Aprofunde o seu conhecimento

ExpertConsult

GOLDMAN-CECIL MEDICINA

LEE GOLDMAN
ANDREW I. SCHAFER

2 VOLUMES

TRADUÇÃO DA 25ª EDIÇÃO

CROW | DOROSHOW | DRAZEN | GRIGGS | LANDRY
LEVINSON | RUSTGI | SCHELD | SPIEGEL

ELSEVIER

Cecil

ADAPTADO À REALIDADE BRASILEIRA

Goldman-Cecil Medicina

25ª EDIÇÃO

EDITADO POR

Lee Goldman, MD

Harold and Margaret Hatch Professor
Executive Vice President and Dean of the Faculties of Health Sciences and Medicine
Chief Executive, Columbia University Medical Center
Columbia University
New York, New York

Andrew I. Schafer, MD

Professor of Medicine
Director, Richard T. Silver Center for Myeloproliferative Neoplasms
Weill Cornell Medical College
New York, New York

ELSEVIER

Sumário

Capa

Folha de rosto

Copyright

Revisão científica

Adaptação à realidade brasileira e tradução

Revisão científica e adaptação à realidade brasileira da 24ª edição

Editores associados

Prefácio à edição brasileira

Prefácio

Colaboradores

Conteúdos dos vídeos

Acesso a vídeo usando QR code

Volume I

Seção I: Aspectos éticos e sociais em medicina

1: Abordagem à medicina, ao paciente e à profissão médica: medicina como uma profissão humana e aprendida

- Abordagem à medicina
- Abordagem ao paciente
- Abordagem à profissão médica

2: Bioética na prática médica

- Relação médico–paciente: consentimento informado
- Suspensão das intervenções médicas
- Suicídio assistido e eutanásia
- Conflitos de interesses financeiros
- Direções futuras

3: Cuidado com pacientes terminais e suas famílias

Domínios de cuidados paliativos

4: Contexto cultural em medicina

Disparidades no acesso e na qualidade em cuidados de saúde

Competência cultural em cuidados de saúde

Resumo

5: Aspectos socioeconômicos da medicina

O estado social influencia a saúde

Aspectos econômicos em cuidados de saúde

6: Saúde global

O que é saúde global?

Carga global da doença

Mudança nos padrões de doença

Seção II: Princípios da avaliação e tratamento

7: Abordagem do paciente: anamnese e exame clínico

Introdução

História médica

Exame físico

Resumo dos achados para o paciente

Direções Futuras

8: Abordagem ao paciente com sinais vitais anormais

A importância dos sinais vitais

Medindo os sinais vitais

O papel dos sinais vitais no manejo do paciente

9: Interpretação estatística dos dados

Papel e limitações da estatística

Amostragem: seleção de sujeitos para estudo

Descrição da amostra

Inferindo valores populacionais a partir de uma amostra

Inferência de causalidade

Outras armadilhas estatísticas comuns

10: Usando os dados para decisões clínicas

É preciso solicitar algum exame?

Qual o melhor teste?

Escolhendo uma estratégia

11: Avaliação da saúde e dos cuidados de saúde

Como se medem a saúde e os cuidados de saúde?

De onde vêm as medidas de saúde e de cuidados de saúde?

Por que medir a saúde e os cuidados de saúde?

Quais são as limitações das medidas de saúde e cuidados de saúde?

Seleção de medidas com base nas evidências

Seleção de medidas: quais medidas estão corretas para que objetivo?

12: Qualidade dos cuidados e segurança do paciente

Qualidade

Segurança do paciente

Valor: Conectando segurança e qualidade ao custo

13: Manejo abrangente da doença crônica

As metas de manejo dos cuidados crônicos

Conciliar as necessidades do paciente com a prestação dos cuidados médicos

Transformação da prática médica

Seção III: Questões preventivas e ambientais

14: Aconselhamento para mudança de comportamento

Entrevista motivacional

Encaixar o aconselhamento de mudança na prática médica

A abordagem perguntar-dizer-perguntar

Aconselhamento de mudança específico do estágio

A equipe de aconselhamento e o encaminhamento

15: O exame de saúde periódico

História e avaliação de risco

Rastreio de doença precoce ou fatores de risco assintomáticos

Intervenções comportamentais

Imunizações

Quimioprevenção e suplementos

Questões futuras

16: Atividade física

17: Medicina da adolescência

Crescimento e desenvolvimento físico normais

Desenvolvimento psicossocial normal

Estatísticas vitais

Abordagem ao paciente adolescente

Saúde reprodutiva

Obesidade e desordens alimentares do adolescente

Abuso de substâncias

Doenças crônicas e transição

18: Vacinação

Características gerais das vacinações

Imunobiológicos individuais

Vacinas destinadas primariamente a viajantes internacionais

Vacinas para possíveis agentes de bioterrorismo

Outras vacinas

19: Princípios de medicina ocupacional e ambiental

Princípios da doença ocupacional e ambiental

Doenças ocupacionais e ambientais comuns na prática médica

Exposições perigosas comuns que ocorrem no ambiente ocupacional e circundante

Resumo

20: Lesões por radiação

Radiação ionizante

Lesões por radiações não ionizantes

21: Bioterrorismo

História

Chaves epidemiológicas

Agentes de preocupação

Antraz

Varíola

Peste

Tularemia

Febres hemorrágicas virais

Resposta a um ataque de bioterrorismo

22: Envenenamento crônico: metais vestigiais e outros

Toxicidade do chumbo

Toxicidade do mercúrio

Toxicidade do arsênio

Toxicidade do cádmio

Síndromes específicas a outros metais tóxicos

Seção IV: Envelhecimento e medicina geriátrica

23: Epidemiologia do envelhecimento: implicações de uma sociedade em envelhecimento

Demografia: envelhecimento das sociedades em todo o mundo

A saúde dos idosos

Prevenção

24: Avaliação geriátrica

Estado funcional

Prognóstico

Metas do paciente

Componentes de avaliação geriátrica

Serviços preventivos

Avaliações não médicas

Abordagem estratégica À avaliação geriátrica para a prática médica

25: Sequelas clínicas comuns do envelhecimento

Efeitos do envelhecimento em órgãos e sistemas específicos

26: Incontinência urinária

27: Aspectos neuropsiquiátricos do envelhecimento

28: Delírio ou alteração aguda do estado mental no paciente idoso

Delírio

Seção V: Farmacologia clínica

29: Fundamentos da terapia com fármacos

Fundamentos de farmacocinética

Aplicação clínica dos princípios de farmacocinética

Monitoração do fármaco como um guia terapêutico

Ajustando a dose de fármaco à doença

Abordagem a overdose de fármacos

Uso de fármacos em idosos

Interações entre fármacos

Reações adversas a fármacos

Dados genômicos como orientadores da decisão da terapêutica cancerígena

30: Dor

31: Biologia da toxicodependência

Fatores de risco para a adicção

Circuito de recompensa: o substrato neural da adicção

Propriedades das drogas de adicção

Plasticidade neural relevante à adicção induzida por drogas

32: Nicotina e tabaco

33: Distúrbios por consumo de álcool

34: Abuso de drogas

Principais drogas de abuso

Conclusão e direções futuras

35: Medicamentos imunossupressores incluindo corticosteroides

Medicamentos imunossupressores

36: Agentes biológicos e inibidores de sinalização

Inibidores do fator de necrose tumoral-α

Inibidores da interleucina-1

Inibidores da interleucina-6

Anticorpo contra interleucina-12 e interleucina-23

Inibidor da janus-quinase

Inibidores da angiogênese

Inibidores dos fatores de crescimento tumorais

Outros inibidores da tirosina quinase

Agentes biológicos direcionados aos linfócitos T

Agentes direcionados aos linfócitos B

Conclusão

37: Prostanoides, ácido acetilsalicílico e compostos correlatos

Biossíntese e ação dos prostanoides

Medições da via da sintase da prostaglandina H

Farmacologia clínica de inibição da sintase da prostaglandina H

38: Terapia antitrombótica

Agentes farmacológicos

39: Medicina complementar e alternativa

Produtos naturais

Práticas da mente e do corpo

Sistemas médicos integrais

Conclusão

Seção VI: Aspectos genéticos

40: Princípios da genética

Contribuição genética para a doença

Conclusão

41: Desordens gênicas, genômicas e cromossômicas

O genoma humano

Gene

Variação genética e genômica em humanos

Cromossomos

Mutação

Padrões de herança genética

Analisando a variação genética

Conclusão

42: Bases hereditárias de doenças comuns

Herdabilidade: variação herdada para o risco de doença

Heterozigosidade: variação herdada na sequência genômica

A busca por genes subjacentes a doenças monogênicas

Investigação genética de doenças comuns

Estudos de associação: dos genes candidatos aos estudos de associação pangenômica

Das variantes comuns aos genomas individuais

Impacto clínico: predição, prevenção e alvos de drogas

Implicações e direções futuras

43: Aplicação de tecnologias moleculares à medicina clínica

Tecnologias moleculares ao longo do continuum da saúde à doença

Genomas, doença e tratamento

O Genoma expresso

Implementação clínica de perfis moleculares

44: Medicina regenerativa, terapias celular e gênica

Terapia celular

Terapia gênica

Seção VII: Princípios de imunologia e inflamação

45: O sistema imunológico inato

O sistema imunológico inato na defesa do hospedeiro e patogênese da doença

46: O sistema imunológico adaptativo

Princípios da ativação do sistema imunológico adaptativo: reconhecimento do antígeno

Elementos celulares do sistema imunológico adaptativo

47: Mecanismos do dano tecidual mediado pelo sistema imunológico

A resposta imune adaptativa

Reações de hipersensibilidade

48: Mecanismos da inflamação e da regeneração tecidual

Início do processo inflamatório

Segunda fase da resposta inflamatória

Mecanismos do dano tecidual na inflamação

Reparo tecidual e resolução da inflamação

49: Imunologia dos transplantes

Antígenos em transplante

Mecanismos de rejeição e doença do enxerto contra hospedeiro

Estratégias para prevenir a doença do enxerto versus hospedeiro

Estratégias para prevenir a rejeição do aloenxerto

50: O sistema complemento na doença

Ativação do complemento

Inibidores do complemento

Seção VIII: Doença cardiovascular

51: Abordagem ao paciente com possível doença cardiovascular

Usando o histórico clínico para a detecção dos sintomas cardiovasculares

Exame físico para detecção dos sinais de doença cardiovascular

Resumo

52: Epidemiologia da doença cardiovascular

Impacto nos estados unidos

Impacto mundial

Fatores de risco para doenças cardiovasculares

53: Função cardíaca e controle circulatório

Estrutura do coração

Anatomia do coração

Fisiologia do coração e controle circulatório

Respostas cardiovasculares aos estressores

54: Eletrocardiografia

Função normal e eletrocardiograma

Abordagem para interpretar o eletrocardiograma

55: Ecocardiografia

Imagens ecocardiográficas

Ecocardiografia com doppler

Abordagem ecocardiográfica

Medidas da função cardíaca

Exame ecocardiográfico

Integração dos achados clínicos e ecocardiográficos

56: Imagens cardíacas por métodos não invasivos

Radiografia do coração

Cardiologia nuclear

Tomografia computadorizada cardíaca

Ressonância magnética cardíaca

57: Cateterismo e angiografia

Indicações e contraindicações para cateterismo cardíaco

Técnica do cateterismo

Complicações do cateterismo cardíaco

Dados hemodinâmicos obtidos durante o cateterismo cardíaco

Angiografia coronariana

Procedimentos adicionais realizados no cateterismo laboratorial

58: Insuficiência cardíaca: fisiopatologia e diagnóstico

Consequências do diagnóstico errado

59: Insuficiência cardíaca: tratamento e prognóstico

Avaliação e tratamento da insuficiência cardíaca

Estágios da insuficiência cardíaca

60: Doenças do miocárdio e do endocárdio

Doenças do miocárdio

Doenças do endocárdio

Tumores cardíacos

61: Princípios de eletrofisiologia

Conceitos básicos

Base iônica da eletrofisiologia cardíaca

Bases moleculares da eletrofisiologia cardíaca

Mecanismos de arritmogênese

Resumo

62: Abordagem ao paciente com suspeita de arritmia

63: Abordagem à parada cardíaca e às arritmias que ameaçam a vida

64: Arritmias cardíacas com origem supraventricular

- Anatomia e eletrofisiologia normal
- Bradiarritmias

65: Arritmias ventriculares

66: Procedimentos intervencionistas eletrofisiológicos e cirurgias

- Marca-passos
- Cardioversão e desfibrilação transtorácicas
- Outros dispositivos implantáveis: cardiodesfibriladores e terapia de ressincronização cardíaca
- Ablação por cateter
- Cirurgia para arritmias

67: Hipertensão arterial

- Hipertensão parenquimatosa renal
- Hipertensão renovascular
- Hipertensão induzida por mineralocorticoide devido a aldosteronismo primário
- Formas mendelianas de hipertensão induzida por mineralocorticoide
- Feocromocitomas e paragangliomas
- Outras causas neurogênicas
- Outras causas de hipertensão secundária

68: Hipertensão pulmonar

69: Doença cardíaca congênita em adultos

- Lesões simples
- Lesões complexas específicas

70: Aterosclerose, trombose e biologia vascular

- Fatores de risco para aterosclerose
- Formação das lesões ateroscleróticas
- Crescimento, morte e progressão da doença
- Ativação da placa, trombose e infarto
- Princípios da terapia antiaterosclerótica
- Direções futuras

71: Angina *pectoris* e doença cardíaca isquêmica estável

- Outras síndromes anginosas

72: Síndrome coronariana aguda: angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST

73: Infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento st e complicações do infarto do miocárdio

74: Tratamento intervencionista e cirúrgico da doença arterial coronariana

Intervenções coronarianas percutâneas
Angioplastia coronariana versus tratamento clínico
Cirurgia da artéria coronária
Indicações para a cirurgia de revascularização
Intervenção coronariana percutânea versus cirurgia de revascularização do miocárdio

75: Doença valvar cardíaca
Estenose aórtica
Estenose mitral
Insuficiência mitral primária (orgânica)
Prolapso da valva mitral
Insuficiência mitral secundária (funcional)
Insuficiência aórtica
Insuficiência tricúspide
Estenose pulmonar

76: Endocardite infecciosa

77: Doenças pericárdicas
Pericardite aguda
Efusão e tamponamento cardíaco
Constrição pericárdica
Formas específicas da doença pericárdica

78: Doenças da aorta
Aneurismas da aorta
Hematoma intramural aórtico e dissecção aórtica
Arterite de takayasu
Arterite de células gigantes

79: Doença arterial periférica aterosclerótica

80: Outras doenças arteriais periféricas
Síndrome do aprisionamento da artéria poplítea
Doença cística da adventícia das artérias das extremidades inferiores
Endofibrose da artéria ilíaca
Displasia fibromuscular
Tromboangeíte obliterante (doença de buerger)
Livedo reticular
Embolização ateromatosa
Distúrbios térmicos

81: Doenças venosas periféricas

Trombose venosa profunda

Trombose venosa dos membros superiores

Tromboflebite superficial

Síndrome pós-trombótica

Úlceras venosas

82: Transplante cardíaco

Critérios de seleção para transplante cardíaco

Direções futuras

Seção IX: Doenças respiratórias

83: Abordagem do paciente com doença respiratória

Abordagem do paciente com tosse

Abordagem ao paciente com sibilo

Abordagem do paciente com dispneia

Abordagem do paciente com hemoptise

84: Imageamento na doença pulmonar

Imageamento dos pulmões, mediastino e parede torácica

Imageamento do mediastino

85: Função respiratória: mecanismos e avaliação

Espirometria

Outros testes de ventilação

Equações de referência

Volumes pulmonares

Capacidade de difusão

Pressões respiratórias máximas

Interpretação dos testes de função pulmonar

Testes de provocação

Testes de exercício cardiorrespiratório

Lavado broncoalveolar

Função pulmonar na obesidade

Direções futuras

86: Transtornos do controle ventilatório

Síndromes de hipoventilação

87: Asma

88: Doença pulmonar obstrutiva crônica

89: Fibrose cística

90: Bronquiectasia, atelectasia, cistos e transtornos localizados do pulmão

- Bronquiectasia
- Atelectasia
- Doenças císticas congênitas do tórax

91: Transtornos de enchimento alveolar

- Proteinose alveolar pulmonar
- Pneumonia intersticial aguda
- Hemorragia alveolar difusa
- Adenocarcinoma mucinoso invasivo e adenocarcinoma não mucinoso predominantemente lepídico (anteriormente conhecido por carcinoma bronquioloalveolar)

92: Doença pulmonar intersticial

- Tipos específicos de doença pulmonar intersticial

93: Doença respiratória ocupacional

- Doenças pulmonares ocupacionais específicas
- Doença pulmonar obstrutiva crônica ocupacional
- Pneumonite por hipersensibilidade
- Beriliose crônica
- Doenças relacionadas ao asbesto
- Silicose e outras pneumoconioses
- Síndromes febris agudas
- Câncer pulmonar ocupacional

94: Lesões físicas e químicas do pulmão

- Incidentes de submersão: afogamento
- Doenças de alta altitude
- Doença de descompressão: enfermidade de descompressão, barotrauma e embolia gasosa arterial
- Lesões por inalação de fumaça
- Intoxicação pelo oxigênio
- Lesão pulmonar

95: Sarcoidose

96: Bronquite e traqueíte agudas

97: Visão geral da pneumonia

- Pneumonia aspirativa
- Pneumonia nosocomial, pneumonia associada ao ventilador e pneumonia associada aos cuidados de saúde

98: Embolia pulmonar

Embolia pulmonar trombótica

Embolia pulmonar não trombótica

99: Doenças do diafragma, parede torácica, pleura e mediastino

Diafragma

Parede torácica

Pleura

Mediastino

100: Apneia obstrutiva do sono

101: Abordagens intervencionistas e cirúrgicas na doença pulmonar

Broncoscopia

Cirurgia para doença pulmonar benigna

Cirurgia para doenças pulmonares avançadas: cirurgia de redução do volume pulmonar

Tratamento endoscópico do enfisema

Transplante pulmonar

Seção X: Medicina de cuidados críticos

102: Abordagem ao paciente na condição de cuidados intensivos

A equipe multidisciplinar liderada pela intensivista

Ressuscitação por fluidos

Sedação, analgesia e tentativas de respiração espontânea

Resultados no longo prazo para sobreviventes

Aplicação da evidência para prevenir complicações da doença crítica

Previsões, preferências e cuidados paliativos

103: Monitoramento respiratório em terapia intensiva

Exame físico

Análise da gasometria arterial sistêmica

Oximetria de pulso

Monitoramento de dióxido de carbono: capnometria e medição de dióxido de carbono transcutâneo

Conteúdo arterial de oxigênio e oferta sistêmica de oxigênio

Medidas de ventilação: ventilação/minuto e ventilação alveolar

Medição da produção de dióxido de carbono

Medição de complacência respiratória

Medição do drive respiratório

Medição da força muscular respiratória

Medição do trabalho respiratório

104: Insuficiência respiratória aguda

Síndromes específicas de insuficiência respiratória aguda

105: Ventilação mecânica

Tipos de respiradores mecânicos

Complicações da ventilação mecânica

Tratamento específico em situações comuns

Descontinuação da ventilação mecânica

106: Abordagem ao paciente em choque

107: Choque cardiogênico

108: Síndromes de choque associadas à sepse

109: Transtornos decorrentes do calor e do frio

Regulação da temperatura

Doenças provocadas pelo calor

Lesão causada pelo frio

Hipotermia e hipertermia terapêuticas

110: Envenenamento agudo

111: Aspectos médicos de traumas e queimaduras

Reabilitação do paciente lesionado

112: Envenenamento

Conceitos gerais de envenenamento

Envenenamento por cobra

Envenenamento marinho

Intoxicações marinhas

113: Rabdomiólise

Seção XI: Doenças renais e geniturinárias

114: Abordagem do paciente com doença renal

Síndromes renais específicas

115: Estrutura e função dos rins

O rim regula o volume de fluido extracelular ao regular seu teor de sódio

O rim regula a osmolaridade do fluido corporal ao regular seu teor de água

O rim regula o PH do plasma ao regular o teor de HCO3−

O rim regula o potássio plasmático pela excreção e controle do PH extracelular

O rim regula o PO4 e CA2+ no plasma pela excreção e síntese de vitamina D3

116: Distúrbios da homeostase do sódio e da água

Homeostase do sódio e da água

Distúrbios referentes ao balanço do sódio

Distúrbios referentes ao balanço hídrico

117: Distúrbios do potássio

118: Distúrbios do equilíbrio acidobásico

Acidose metabólica

Alcalose metabólica

Acidose respiratória

Alcalose respiratória

119: Distúrbios de magnésio e fósforo

Metabolismo do magnésio

Deficiência de magnésio

Hipermagnesemia

Metabolismo do fósforo

Hipofosfatemia

Hiperfosfatemia

120: Lesão renal aguda

121: Doenças glomerulares e síndromes nefróticas

Doenças glomerulares

A síndrome nefrótica

Glomerulonefrite aguda e síndrome nefrítica

Glomerulonefrite rapidamente progressiva

Doenças glomerulares associadas a defeitos genéticos

Outras doenças glomerulares

122: Nefrite tubulointersticial

Nefrite intersticial aguda

Nefrite intersticial crônica

123: Uropatia obstrutiva

124: Diabetes e rim

125: Doenças vasculares do rim

Estenose da artéria renal

Oclusão tromboembólica das artérias renais

Arteríolas e microvasculatura

Veias renais

126: Nefrolitíase

127: Doenças císticas do rim

Doença renal policística autossômica dominante

Doença renal policística autossômica recessiva

Nefronoftise

Doença renal cística medular

Espongiose medular renal

Outras síndromes císticas adquiridas

Doença renal cística adquirida

128: Nefropatias hereditárias e anomalias de desenvolvimento do trato urinário

Nefropatias hereditárias

Desenvolvimento do rim e do trato urinário

Anormalidades do trato urinário

129: Hiperplasia benigna da próstata e prostatite

Hiperplasia benigna da próstata

Prostatite

130: Doença renal crônica

131: Tratamento da insuficiência renal irreversível

Diálise

Questões médicas

Transplante renal

Seção XII: Doenças gastrointestinais

132: Abordagem ao paciente com doença gastrointestinal

Abordagem geral aos pacientes com sinais e sintomas gastrointestinais

Dor abdominal

Gases e inchaço

Perda de peso involuntária

Náusea e vômito

Outras queixas gastrointestinais

133: Procedimentos diagnósticos por imagem em gastroenterologia

Radiografia convencional

Procedimentos fluoroscópicos

Ultrassonografia

Tomografia computadorizada

Imagens por ressonância magnética

Procedimentos de intervenção

Medicina nuclear (cintilografia com radionuclídeo)

134: Endoscopia gastrointestinal

Importância e uso da endoscopia

Instrumentos e procedimentos

Complicações e preparo pré-endoscópico

Indicações específicas

Endoscopia pancreatobiliar (imageamento)

Técnicas em evolução e direções futuras

135: Hemorragia gastrointestinal

Introdução

Sangramento gastrointestinal superior

Sangramento gastrointestinal inferior

Sangramento gastrointestinal oculto e obscuro

136: Distúrbios da motilidade gastrointestinal

Doenças de esvaziamento lento do estômago e intestino delgado

Doenças de esvaziamento rápido do estômago e intestino delgado

Distúrbios da motilidade do cólon

137: Distúrbios gastrointestinais funcionais: síndrome do intestino irritável, dispepsia e dor torácica de origem esofágica presumida e pirose

Síndrome do intestino irritável

Dispepsia funcional

Dor torácica de origem esofágica presumida e pirose funcional

138: Doenças do esôfago

Anatomia e fisiologia normais

Doença do refluxo gastroesofágico

Esofagite

Distúrbios motores esofágicos

Anormalidades estruturais

O esôfago em doenças sistêmicas

Infecções esofágicas

Condições esofágicas variadas

139: Doença ácido-péptica

140: Abordagem ao paciente com diarreia e má absorção

Diarreia aguda

Diarreia crônica

Causas específicas de diarreia crônica

Diarreia aquosa

Diarreias secretórias verdadeiras

Diarreias inflamatórias

Enterite por radiação

Gastroenteropatia resultando em perda de proteína

Outras doenças

141: Doença inflamatória intestinal

142: Doenças inflamatórias e anatômicas do intestino, peritônio, mesentério e omento

Anormalidades estruturais congênitas

Distúrbios estruturais adquiridos

Inflamação do intestino e cólon

Distúrbios peritoneais

Doenças do mesentério e omento

143: Doenças vasculares do trato gastrointestinal

Isquemia intestinal

Vasculite

Distúrbios vasculares hemorrágicos

Doença vascular hepática e esplênica

144: Pancreatite

Pancreatite aguda

Pancreatite crônica

145: Doenças do reto e ânus

Anatomia

Condições anorretais específicas

Seção XIII: Doenças do fígado, vesícula e ductos biliares

146: Abordagem do paciente com doença hepática

Histórico clínico

Fatores de risco para doença hepática

Avaliação da duração da doença hepática

Revisão de outros sistemas de órgãos

Histórico familiar

Exame físico

Estudos de testes diagnósticos (Tabela 146-1)

Abordagem do tumor hepático

Abordagem ao paciente com doença hepática hereditária

147: Abordagem do paciente com icterícia ou provas hepáticas anormais

Icterícia e hiperbilirrubinemia

Abordagem ao paciente com hiperbilirrubinemia

Doença hepática e das vias biliares

Abordagem ao paciente com icterícia ou testes hepáticos anormais

148: Hepatite viral aguda

Introdução

Características gerais da hepatite viral aguda

Hepatite A

Hepatite B aguda

Hepatite C aguda

Hepatite d aguda ou delta

Hepatite e aguda

Outros tipos de hepatite viral aguda

149: Hepatites crônicas virais e hepatite autoimune

Hepatite b crônica

Hepatite c crônica

Hepatite d crônica

Hepatite e crônica

Hepatite autoimune

Doença hepática crônica criptogênica

150: Doença hepática induzida por drogas e toxinas

151: Doenças hepáticas bacterianas, parasitárias, fúngicas e granulomatosas

Infecções do fígado

Doenças granulomatosas do fígado

152: Esteato-hepatite alcoólica e não alcoólica

Doença hepática alcoólica

Doença hepática gordurosa não alcoólica

153: Cirrose e suas sequelas

154: Insuficiência hepática e transplante hepático

Critérios gerais de seleção

Indicações para transplante doença-específica

Fatores de risco para mau resultado após transplante hepático

Transplante hepático de doador vivo em adultos

Resultados dos receptores após transplante

155: Doenças da vesícula e vias biliares

Vesícula biliar

Vias biliares

Seção XIV: Doenças hematológicas

156: HematopoIese e fatores de crescimento hematopoléticos

Células-tronco hematopoiéticas e progenitoras

Expansão das células hematopoiéticas — fatores de crescimento hematopoiéticos

Usos clínicos de células hematopoiéticas e fatores de crescimento

157: Esfregaço de sangue periférico

Motivos para a realização do esfregaço de sangue

O esfregaço de sangue no diagnóstico diferencial de anemia

Avaliação de trombocitopenia, trombocitose e morfologia plaquetária

Leucocitose e leucopenia

Leucemias e linfomas

Detecção incidental de anormalidades clinicamente significativas

Conclusão

158: Abordagem das anemias

Anemia devido à perda de sangue

Anemias devido à produção diminuída de eritrócitos

Anemias hemolíticas

Abordagem para o tratamento da anemia

159: Anemias microcíticas e hipocrômicas

Anemia por deficiência de ferro

Anemia da doença crônica e inflamação

Anemias sideroblásticas

160: Anemias hemolíticas intravasculares e autoimunes

Anemia hemolítica autoimune

Anemia hemolítica imune induzida por fármacos

Hemoglobinúria paroxística noturna

Outras anemias hemolíticas extracorpusculares

161: Anemias hemolíticas: defeitos da membrana e do metabolismo dos eritrócitos

Membrana eritrocitária

Distúrbios da membrana eritrocitária

Metabolismo eritrocitário

Distúrbios do metabolismo eritrocitário

162: Talassemias

Hemoglobinopatias instáveis

163: Doença falciforme e outras hemoglobinopatias

Doença falciforme

Outras hemoglobinopatias

164: Anemias megaloblásticas

Prática clínica em Contexto de recursos limitados

165: Anemia aplástica e condições de insuficiência da medula óssea relacionadas

166: Policitemia vera, trombocitemia essencial e mielofibrose primária

Comentários finais

167: Leucocitose e leucopenia

Dinâmica neutrofílica normal

Neutrofilia

Neutropenia

168: Abordagem ao paciente com linfadenopatia e esplenomegalia

Linfadenopatia

Esplenomegalia

169: Distúrbios da função fagocítica

Neutrófilos

Defeitos na adesão leucocitária

Defeitos na quimiotaxia neutrofílica

Doenças da desgranulação neutrofílica

Distúrbios da eliminação bacteriana dependente de oxigênio

Anomalias relacionadas aos macrófagos

Avaliação da função fagocítica: fazer o diagnóstico

170: Síndromes eosinofílicas

171: Abordagem ao paciente com hemorragia e trombose

Mecanismos de hemostasia e trombose

Avaliação do paciente com um possível distúrbio hemorrágico

Avaliação do paciente assintomático com testes anormais de coagulação

Avaliação do paciente em pré-operatório

Avaliação do paciente com um possível estado de hipercoagulabilidade

172: Trombocitopenia

Transfusões de plaquetas

Causas específicas da trombocitopenia

173: Doença de von willebrand e anormalidades hemorrágicas de função plaquetária e vascular

Doença de von willebrand

Síndrome de von willebrand adquirida

Sangramento em função das doenças plaquetárias qualitativas

Distúrbios vasculares hemorrágicos

174: Distúrbios hemorrágicos: deficiências dos fatores de coagulação

Deficiências de coagulação

175: Doenças hemorrágicas: coagulação intravascular disseminada, insuficiência hepática e deficiência de vitamina K

Coagulação intravascular Disseminada

Insuficiência hepática

Deficiência de vitamina K

176: Distúrbios trombóticos: estados de hipercoagulabilidade

Estados de hipercoagulabilidade primária

Estados de hipercoagulabilidade secundária

177: Medicina transfusional

Desenvolvimento da medicina transfusional

Segurança da transfusão

Questões emergentes e evolução de tecnologias

178: Transplante de células-tronco hematopoiéticas

Introdução

Transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico

Transplante de células-tronco hematopoiéticas singênico

Transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo

Indicações para transplante

Complicações após transplante de células-tronco hematopoiéticas

Conclusão

Seção XV: Oncologia

179: Abordagem ao paciente com câncer

Introdução ao paciente com câncer

Manifestações endócrinas de câncer

Síndromes paraneoplásicas

Sobrevida e seguimento

180: Epidemiologia do câncer

Epidemiologia

181: Biologia e genética do câncer

Câncer como uma doença genética

Características críticas do fenótipo do câncer

Aproveitamento da biologia tumoral para terapias direcionadas

182: Síndromes mielodisplásicas

183: Leucemias agudas

Tratamento das complicações

184: As leucemias crônicas

Leucemia mielógena (mieloide) crônica

Leucemia mielomonocítica crônica e leucemias mieloides crônicas atípicas

Leucemia de células pilosas

Leucemia linfocítica crônica

185: Linfomas não hodgkin

Tipos específicos de linfomas não hodgkin

Situações clínicas especiais

Doenças eventualmente confundidas com linfoma

186: Linfoma de hodgkin

187: Distúrbios das células plasmáticas

Gamopatia monoclonal de significado indeterminado

Gamopatias biclonais

Gmsi de cadeia leve e proteinúria idiopática de bence jones

Mieloma múltiplo

Formas variantes de mieloma múltiplo

Macroglobulinemia de waldenström (macroglobulinemia primária)

Síndrome da hiperviscosidade

Doença de cadeias pesadas

Crioglobulinemia

188: Amiloidose

Outras formas da amiloidose

Amiloidose secundária

189: Tumores do sistema nervoso central

Tumores intracranianos

Tumores da coluna

190: Câncer de cabeça e pescoço

191: Câncer do pulmão e outras neoplasias pulmonares

Câncer de pulmão broncogênico

Outras neoplasias pulmonares

192: Neoplasias do esôfago e do estômago

Neoplasias do esôfago

Neoplasias do estômago

193: Neoplasias dos intestinos delgado e grosso

Neoplasias do intestino delgado

Neoplasias do intestino grosso

194: Câncer pancreático

195: Tumores neuroendócrinos pancreáticos

Síndromes de tumor neuroendócrino pancreático funcional

196: Cânceres do fígado e das vias biliares

197: Tumores do rim, bexiga, ureteres e pelve renal

Carcinoma de células renais

Câncer da bexiga

Cânceres da pelve renal e dos ureteres

198: Câncer de mama e distúrbios mamários benignos

Câncer de mama

Lesões mamárias benignas

199: Cânceres ginecológicos

Considerações gerais

Câncer cervical

Câncer endometrial

Sarcomas uterinos

Cânceres das trompas de falópio e de ovário

Câncer da vulva

Fibroides uterinos

Outros cânceres ginecológicos

200: Câncer do testículo

201: Câncer de próstata

202: Tumores malignos do osso, sarcomas e outras neoplasias dos tecidos moles

- Tumores ósseos primários
- Grandes tumores ósseos primários malignos
- Tumores metastáticos para o osso
- Sarcomas e outras neoplasias do tecido conjuntivo

203: Tumores da pele melanomas e não melanomas

- Melanoma
- Câncer de pele basocelular e escamoso

204: Câncer de origem primária desconhecida

Volume II

Seção XVI: Doenças metabólicas

205: Abordagem aos erros congênitos do metabolismo

- Erros congênitos do metabolismo

206: Distúrbios do metabolismo lipídico

- Componentes do transporte de lipídios
- Metabolismo exógeno dos lipídios
- Metabolismo endógeno dos lipídios
- Transporte reverso de colesterol e o metabolismo da lipoproteína de alta densidade
- Receptores nucleares ativados por lipídios e o metabolismo dos lipídios
- Distúrbios clínicos importantes do metabolismo lipídico
- Avaliação e terapia dos distúrbios lipídicos

207: Doenças do depósito de glicogênio

208: Doenças de depósito lisossômico

- Doença de gaucher
- Doença de fabry
- Outros distúrbios lisossômicos encontrados em adultos

209: Homocistinúria e hiper-homocisteinemia

210: Porfirias

211: Doença de wilson

212: Sobrecarga de ferro (hemocromatose)

Seção XVII: Doenças nutricionais

213: Interface da nutrição com a saúde e a doença

- Antigos e novos paradigmas na ciência da nutrição
- Influência da nutrição na mortalidade e morbidade
- Transformar a evidência em modificações dietéticas

214: Avaliação nutricional

- Objetivos e importância da avaliação nutricional
- Avaliação clínica nutricional
- Terapia nutricional e sua avaliação

215: Desnutrição proteico-calórica

216: Nutrição enteral

- Benefício fisiológico da nutrição enteral
- Consequências de não fornecer nutrição enteral
- Início da nutrição enteral
- Complicações da alimentação enteral
- Conclusão

217: Desnutrição, avaliação nutricional e suporte nutricional em pacientes adultos hospitalizados

- Desnutrição em pacientes hospitalizados
- Avaliação nutricional
- Suporte nutricional

218: Vitaminas, elementos-traço, minerais e outros micronutrientes

- Micronutrientes na ciência da nutrição
- Tipos e funções dos micronutrientes
- Condições que aumentam a necessidade de ingestão dietética
- Fatores fisiopatológicos e farmacológicos
- Avanços na ciência nutricional

219: Distúrbios alimentares

- Anorexia nervosa
- Bulimia nervosa
- Transtorno da compulsão alimentar periódica

220: Obesidade

Seção XVIII: Doenças endócrinas

221: Abordagem ao paciente com doença endócrina

Sintomas comuns da doença endocrinológica

Exame físico

Avaliação laboratorial

Avaliação genética

Avaliação da resposta de uma doença endócrina para tratamento

222: Princípios da endocrinologia

Introdução

O que é um hormônio?

Regulação da síntese e secreção hormonais

Transporte e metabolismo hormonais

Mecanismo da ação hormonal

223: Neuroendocrinologia e sistema neuroendócrino

Regulação neuroendócrina

Doença neuroendócrina

224: Hipófise anterior

Anatomia e embriologia

Radiologia da hipófise

Regulação do eixo hipofisário

Hipopituitarismo

Tumores hipofisários

Hormônio do crescimento

Prolactina

Hormônio adrenocorticotrófico

Gonadotrofinas (hormônio foliculoestimulante e hormônio luteinizante)

Hormônio tireoestimulante

Tumores hipofisários clinicamente não funcionantes

225: Hipófise posterior

Anatomia e síntese hormonal

Síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético

Diabetes insípido

226: Tireoide

Fisiologia

Hipotireoidismo

Tireotoxicose

Tireoidite

Bócios

Nódulos tireoidianos

Câncer de tireoide

227: Córtex suprarrenal

Função

Distúrbios da função suprarrenal

228: Medula adrenal, catecolaminas e feocromocitoma

Medula adrenal e catecolaminas

Feocromocitoma e paraganglioma

Feocromocitoma e paraganglioma malignos

Feocromocitoma na gravidez

229: Diabetes melito

Diabetes tipo 1

Diabetes tipo 2

Complicações metabólicas agudas do diabetes

Complicações vasculares crônicas

230: Hipoglicemia e distúrbios das células das ilhotas pancreáticas

231: Distúrbios poliglandulares

Síndromes neoplásicas

Síndromes autoimunes

232: Tumores neuroendócrinos e síndrome carcinoide

Tumores neuroendócrinos: Descrição, incidência e apresentação

Síndrome carcinoide

233: Distúrbios do desenvolvimento sexual

Defeitos de diferenciação sexual

Condições maternas que atingem o feto

Síndromes de insensibilidade a hormônios e outras deficiências hormonais

Outras condições genéticas

Tratamento de indivíduos com distúrbios de desenvolvimento sexual: identidade e papel sexual (de gênero)

234: Testículos, hipogonadismo, infertilidade e disfunção sexual masculinos

Fisiologia

Hipogonadismo masculino

Infertilidade masculina

Disfunção sexual

235: Ovários e desenvolvimento puberal

Anormalidades no desenvolvimento puberal

236: Endocrinologia reprodutiva e infertilidade

O ciclo menstrual normal

Alterações cíclicas em órgãos-alvo

Anormalidades dos anos reprodutivos

Função e disfunção sexual

Seção XIX: Saúde da mulher

237: Abordagem à saúde das mulheres

Grupos etários

Disparidades da saúde entre mulheres

Causas comuns de mortalidade em mulheres

Causas comuns de morbidade em mulheres

Saúde reprodutiva

238: Contracepção

Uso de contraceptivos

Tipos de contraceptivos

239: Problemas clínicos comuns na gravidez

Introdução

Princípios básicos

Distúrbios hipertensivos da gravidez

Pré-eclâmpsia

Trombose venosa profunda, embolia pulmonar e trombofilia (Caps. 81, 98 e 176)

Asma (cap. 87)

Diabetes (cap. 229)

Doença hepática na gravidez

Resumo

240: Menopausa

Sintomas da menopausa

241: Violência por parceiro íntimo

Seção XX: Doenças do metabolismo ósseo e mineral

242: Abordagem do paciente com doença do metabolismo ósseo

243: Osteoporose

244: Osteomalacia e raquitismo

245: Glândulas paratireoides, hipercalcemia e hipocalcemia

- Metabolismo do cálcio
- Glândulas paratireoides, hormônio paratireoidiano, gene pth e ações do hormônio paratireoidiano
- Hipercalcemia
- Hiperparatireoidismo
- Distúrbios e síndromes associados com hipercalcemia
- Hipocalcemia
- Hipoparatireoidismo

246: Carcinoma medular da tireoide

- Carcinoma medular da tireoide

247: Doença de paget óssea

248: Osteonecrose, osteosclerose/hiperostose e outros distúrbios ósseos

- Osteonecrose
- Osteosclerose/hiperostose
- Osteosclerose com hiperostose
- Osteosclerose focal/hiperostose
- Outros distúrbios do osso

Seção XXI: Doenças alérgicas e imunologia clínica

249: Abordagem ao paciente com doenças alérgicas ou imunológicas

- Doença alérgica
- Doença imunológica

250: Doenças de imunodeficiência primária

- Uma abordagem para a avaliação do sistema imunitário
- Deficiências combinadas de células T e B
- Defeitos dos anticorpos
- Distúrbios do complemento
- Deficiência do inibidor de C1
- Defeitos em fagócitos
- Defeitos bem definidos com características sindrômicas
- Síndromes de desregulação imunológica
- Defeitos imunológicos inatos que conduzem a infecções selecionadas

251: Rinite alérgica e sinusite crônica

- Rinite alérgica

Sinusite crônica

252: Urticária e angioedema

Urticária

Angioedema hereditário e doenças relacionadas

253: Anafilaxia sistêmica, alergia alimentar e alergia a ferroadas de insetos

254: Alergia a fármacos

255: Mastocitose

Seção XXII: Doenças reumáticas

256: Abordagem do paciente com doença reumática

Resumo

257: Análise laboratorial nas doenças reumáticas

Marcadores de inflamação

Avaliação laboratorial da doença musculoesquelética

Avaliação laboratorial da doença inflamatória sistêmica

258: Exames de imagem nas doenças reumáticas

Avaliação radiográfica

Tomografia computadorizada

Ultrassonografia

Ressonância magnética

Cintilografia

259: Estrutura e função do tecido conjuntivo

Células do tecido conjuntivo, matriz extracelular e biomecânica tecido-específica

Principais componentes da matriz extracelular

Interações da matriz celular na regulação do tecido conjuntivo

Redes da matriz extracelular e patologia dos tecidos conjuntivos

Proteases e turnover do tecido conjuntivo

Envelhecimento do tecido conjuntivo

260: Doenças hereditárias do tecido conjuntivo

Mucopolissacaridoses

Síndrome de marfan

Síndromes de Ehlers-Danlos

Síndromes de osteogênese imperfeita

Pseudoxantoma elástico

261: Doenças autoinflamatórias sistêmicas

Síndromes de febre recorrente hereditárias

Doenças autoinflamatórias associadas à interleucina-1

Outras doenças autoinflamatórias sistêmicas hereditárias

262: Osteoartrite

263: Bursite, tendinite e outras síndromes periarticulares, e medicina esportiva

Lesões na medicina esportiva

Lesões da região do ombro

Distúrbios da região do cotovelo

Distúrbios do punho e da mão

Distúrbios da região do quadril

Distúrbios da região do joelho

Distúrbios da região do tornozelo e do pé

264: Artrite reumatoide

265: Espondiloartropatias

Características comuns das espondiloartrites

Suscetibilidade genética

Subdivisões clínicas das espondiloartropatias

266: Lúpus eritematoso sistêmico

267: Esclerose sistêmica (esclerodermia)

Fibrose sistêmica nefrogênica

268: Síndrome de sjögren

269: Miopatias inflamatórias

270: As vasculites sistêmicas

271: Polimialgia reumática e arterite temporal

272: Infecções de bursas, articulações e ossos

Infecções das bursas

Infecção das articulações

Osteomielite

273: Doenças por depósito de cristais

Gota e hiperuricemia

Doença por depósito de cristais de pirofosfato de cálcio di-hidratado

Artropatia associada À apatita (fosfato de cálcio básico)

274: Fibromialgia, síndrome de fadiga crônica e dor miofascial

Fibromialgia

Síndrome de fadiga crônica

Dor miofascial

275: Doenças sistêmicas nas quais a artrite é uma característica

Hepatite autoimune

Cirrose biliar primária

Doença de whipple

Enteropatia sensível ao glúten (doença celíaca)

Síndrome artrítica pancreática

Hemofilia

Hemoglobinopatias

Hipogamaglobulinemia

Diabetes melito

Transtornos tireoidianos

Doenças da paratireoide

Acromegalia

Hiperlipoproteinemia

Doença de paget

Osteoartropatia hipertrófica

Leucemia e linfoma

Poliartrite carcinomatosa

Síndrome de fascite palmar e artrite

Hemocromatose

Retículo-histiocitose multicêntrica

Sarcoidose

Doença relacionada com a imunoglobulina G4

Alcaptonúria (ocronose)

Doença de fabry

Policondrite recidivante

Fibrose cística

Tumor de células gigantes tenossinovial: tipo difuso

276: Tratamento cirúrgico das doenças articulares

Considerações pré-operatórias

Anestesia no paciente ortopédico

Tratamento cirúrgico

Procedimentos ortopédicos

Procedimentos ortopédicos em outras articulações

Questões de tratamento em pacientes com artrite submetidos a cirurgia

Seção XXIII: Doenças infecciosas

277: Introdução às doenças microbianas: interações hospedeiro-patógeno

Infecções emergentes

Genômica e outros “ômica”

Fatores genéticos que alteram a suscetibilidade a infecções e a resposta a doenças infecciosas

Imunidade inata

Resistência antimicrobiana

O papel de agentes infecciosos em doenças crônicas

278: O microbioma humano

Caracterizando o microbioma

Influências na microbiota durante o ciclo de vida

Elos de doença e implicações para a saúde

Causa ou efeito?

Perspectivas

279: Princípios da terapia anti-infecciosa

Seleção da terapia antimicrobiana direcionada ao patógeno

Seleção da terapia antimicrobiana apropriada para a infecção e o paciente

Combinações antimicrobianas

Considerações na administração de antimicrobianos

Monitoração de concentrações antimicrobianas

Aspectos administrativos da terapia antimicrobiana

280: Abordagem à febre ou à infecção suspeita no hospedeiro normal

Biopatologia da infecção e da febre

Abordagem da enfermidade febril nos pacientes ambulatoriais e hospitalizados

Abordagem sindrômica

Abordagem à febre de origem desconhecida

Tratamento inicial de suspeita de infecção em ambulatório

Tratamento inicial de suspeita de infecção nosocomial

Conclusão

281: Abordagem à febre e suspeita de infecção em hospedeiros comprometidos

Abordagem ao paciente

Febre no hospedeiro comprometido

Síndromes cutâneas

Síndromes respiratórias

Síndromes gastrointestinais

Síndromes neurológicas

Conclusão

282: Prevenção e controle de infecções associadas aos cuidados de saúde

A carga de doença das infecções associadas aos cuidados de saúde

Estratégias de prevenção de infecções associadas aos cuidados de saúde

Metas e incentivos para prevenção de infecção associada aos cuidados de saúde (iacs)

283: Abordagem ao paciente com suspeita de infecção entérica

284: Abordagem do paciente com infecção do trato urinário

285: Abordagem do paciente com infecção sexualmente transmissível

Infecções sexualmente transmissíveis

Síndromes

Prevenção

Rumo a uma estratégia de manejo abrangente

286: Abordagem do viajante pré e pós-viagem

Imunização

Quimioprofilaxia da malária

Dengue

Diarreia do viajante

Comportamentos preventivos

Problemas de viagem não infecciosos

Cuidados pós-viagem

287: Quimioterapia antibacteriana

Escolha do antibiótico, dose do antibiótico e programação para otimizar o resultado clínico

Cultura e coloração de gram

Suscetibilidade

Determinação da dose “correta” do medicamento

Surgimento de resistência

Supressão do surgimento da resistência

Mecanismo de ação

Mecanismos de resistência

Efeitos das mudanças farmacocinéticas

Classes de medicamentos e suas propriedades

Toxicidades

Duração do tratamento

Falha da terapia antibacteriana

288: Infecções estafilocócicas

Staphylococcus aureus

Estafilococos coagulase-negativos

289: Infecções por *streptococcus pneumoniae*

290: Infecções estreptocócicas não pneumocócicas e febre reumática

Os patógenos

Streptococcus pyogenes (estreptococos do grupo A)

Streptococcus agalactiae (estreptococos do grupo B)

Streptococcus dysgalactiae subespécie equisimilis (estreptococos humanos dos grupos C E D)

Estreptococos do grupo viridans

Estreptococos zoonóticos

291: Infecções enterocócicas

292: Difteria e outras infecções por corinebactérias

Outras espécies de corinebactérias

293: Listeriose

294: Antraz

295: Infecções por *erysipelothrix*

296: Infecções por clostrídios

Infecção por clostridium difficile

Infecção necrosante de tecidos por clostrídios

Infecções por clostrídios neurotóxicos

Outras infecções por clostrídios

297: Doenças por bactérias anaeróbicas não esporuladas

298: Infecções por *neisseria meningitidis*

299: Infecções por *neisseria gonorrhoeae*

Síndromes clínicas

300: Infecções por *haemophilus* e *moraxella*

Infecções por haemophilus

Infecções por moraxella

301: Cancroide

302: Cólera e outras infecções por *vibrio*

Cólera

Outras infecções por vibrio

303: Infecções por *campylobacter*

Outras espécies de campylobacter

304: Infecções entéricas por *escherichia coli*

305: Infecções devido a outros membros da família *enterobacteriaceae,* incluindo a conduta de cepas resistentes a multifármacos

306: Pseudomonas e infecções bacilares gram-negativas relacionadas

307: Doenças causadas pelas espécies *acinetobacter* e *stenotrophomonas*

Espécies de acinetobacter

Stenotrophomonas maltophilia

308: Infecções por *salmonella* (incluindo febre tifoide)

309: Shigelose

310: Brucelose

311: Tularemia e outras infecções por ***francisella***

312: Peste e outras infecções por ***yersinia***

Yersinia pestis

Yersínias enteropatogênicas

313: Coqueluche e outras infecções por ***bordetella***

314: Infecções por ***legionella***

315: Infecções por ***bartonella***

Infecção das hemácias: febre de oroya e febre das trincheiras

Doença da arranhadura do gato

Endocardite

Doença vasculoproliferativa: verruga peruana, angiomatose bacilar e peliose hepática

316: Granuloma inguinal (donovanose)

317: Infecções por *mycoplasma*

318: Doenças causadas por clamídias

Doenças causadas por clamídias

319: Sífilis

320: Treponematoses não sifilíticas

321: Doença de lyme

322: Febre recorrente e outras infecções por ***borrelia***

323: Leptospirose

324: Tuberculose

325: Micobactérias não tuberculosas

326: Hanseníase (lepra)

327: Infecções por riquétsias

- Riquetsioses (doenças causadas por espécies de rickettsia e orientia tsutsugamushi)
- Erliquiose e anaplasmose
- Febre Q

328: Zoonoses

329: Actinomicose

330: Nocardiose

331: Agentes antifúngicos sistêmicos

- Preparações à base de anfotericina B
- Flucitosina
- Antifúngicos azólicos
- Agentes antifúngicos equinocandinas
- Outros agentes

332: Histoplasmose

333: Coccidioidomicose

334: Blastomicose

335: Paracoccidioidomicose

336: Criptococose

337: Esporotricose

338: Candidíase

339: Aspergilose

340: Mucormicose

341: Pneumonia por *pneumocystis*

342: Micetoma

343: Infecções fúngicas dematiáceas

344: Tratamento antiparasitário

- Tratamento anti-helmíntico
- Tratamento de doenças causadas por protozoários
- Doença de chagas, tripanossomíase africana e leishmaniose

345: Malária

346: Doença do sono africana

347: Doença de chagas

348: Leishmaniose

- Leishmaniose visceral
- Leishmaniose cutânea

349: Toxoplasmose

350: Criptosporidiose

351: Giardíase

352: Amebíase

- Amebas de vida livre

353: Babesiose e outras doenças por protozoários

- Babesiose
- Protozoários entéricos diversos

354: Cestódeos

- Infecções por tênias intestinais
- Infecções por cestódeos teciduais (cistos)

355: Esquistossomíase (Bilharziose)

356: Infecções por trematódeos hepáticos, intestinais e pulmonares

- Trematódeos hepáticos
- Trematódeos intestinais
- Trematódeos pulmonares

Diagnóstico e tratamento das infecções por trematódeos hepáticos, intestinais e pulmonares

357: Infecções intestinais por nematoides

Ascaridíase

Ancilostomíase

Tricuríase

Enterobíase

Estrongiloidíase

Nematodíases intestinais incomuns

358: Infecções teciduais por nematoides

Toxocaríase

Bailisascaríase

Triquinelose

Angiostrongilíase

Gnatostomíase

Filarioses

Dracunculíase

359: Artrópodes e carrapatos

Artrópodes

Infecção por Arachnida

Delírios de parasitose

Sanguessugas e outros anelídeos

360: Terapia antiviral (Não HIV)

Antivirais para infecções do vírus da hepatite B

Antivirais para infecções com o vírus da hepatite C

Antivirais para infecções por herpesvírus

Antivirais para infecções do vírus influenza

Outros antivirais

361: Resfriado comum

362: Vírus sincicial respiratório

363: Doença viral parainfluenza

364: Influenza

365: Doenças por adenovírus

366: Coronavírus

367: Sarampo

368: Rubéola (sarampo alemão)

369: Caxumba

370: Citomegalovírus, vírus epstein-barr e infecções virais lentas do sistema nervoso central

- Infecção por citomegalovírus
- Infecção pelo vírus epstein-barr
- Infecções virais crônicas do sistema nervoso central

371: Parvovírus

372: Varíola, *monkeypox* e outras infecções por poxvírus

373: Papilomavírus

374: Infecções por vírus herpes simples

- Infecções por vírus herpes simples em hospedeiros imunocomprometidos
- Encefalite por herpes simples
- Infecção neonatal pelo vírus herpes simples

375: Vírus varicela-zóster (catapora, herpes-zóster)

376: Citomegalovírus

377: Infecção pelo vírus epstein-barr

378: Outros retrovírus diferentes do vírus da imunodeficiência humana

- Leucemia/linfoma de células t do adulto
- Mielopatia e paraparesia espástica tropical associadas ao HTLV
- Outras doenças associadas ao HTLV

379: Enterovírus

- Síndromes clínicas específicas

380: Rotavírus, norovírus e outros vírus gastrointestinais

381: Febres hemorrágicas virais

382: Arbovírus causando febre e síndromes exantemáticas

- Febre do carrapato do colorado
- Dengue
- Vírus da febre do oeste do nilo
- Febre do flebótomo
- Febre do vale do rift

Febre chikungunya

Febre o'nyong-nyong

Febre mayaro

Vírus da febre do rio ross (poliartrite febril epidêmica)

Sindbis

383: Arbovírus que afetam o sistema nervoso central

Encefalite equina oriental

Encefalite equina ocidental

Encefalite equina venezuelana

Encefalite japonesa

Febre e encefalite do oeste do nilo

Encefalite de St. Louis

Encefalite do vale do rio murray e encefalite do rocio

Encefalite transmitida por carrapato

Encefalite pelo sorogrupo califórnia

Seção XXIV: Vírus da imunodeficiência humana e a síndrome da imunodeficiência adquirida

384: Epidemiologia e diagnóstico da infecção por vírus da imunodeficiência humana e da síndrome da imunodeficiência adquirida

Estatísticas globais

Impacto demográfico, social e econômico

A resposta global

Perspectiva histórica

Epidemias regionais

385: Imunopatogenia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Infecção primária

Imunidade específica para o vírus da imunodeficiência humana

O efeito da replicação do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 no sistema imunológico

Consequências clínicas da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

386: Biologia dos vírus da imunodeficiência humana

Classificação e origem

Estrutura e biologia molecular

Resumo

387: Prevenção da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Modos de transmissão e prevenção

Intervenções de prevenção para indivíduos infectados

Prevenção em desenvolvimento

388: Terapia antirretroviral do vírus da imunodeficiência humana e síndrome da imunodeficiência adquirida

Quando Iniciar a TAR?

O que Iniciar?

Quando mudar a terapia antirretroviral?

Para qual terapia antirretroviral mudar?

Efeitos colaterais e toxicidade

Populações especiais

Terapia antirretroviral para prevenção

Cura

389: Complicações infecciosas e metabólicas do vírus da imunodeficiência humana e síndrome da imunodeficiência adquirida

Complicações infecciosas

Alterações metabólicas

390: Manifestações gastrointestinais de HIV e AIDS

Introdução

Doenças gastrointestinais encontradas com contagens de CD4+ superiores a 200 a 500 células/µl

Doenças gastrointestinais mais comumente vistas com contagens de CD4+ inferiores a 200 células/µl

Abordagem das doenças gastrointestinais

391: Manifestações pulmonares do vírus da imunodeficiência humana e da síndrome da imunodeficiência adquirida

Introdução

Avaliação do paciente infectado por HIV com doença pulmonar

Infecções pulmonares

Doenças pulmonares não infecciosas

392: Manifestações cutâneas em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Manifestações infecciosas

Tumores

Manifestações inflamatórias

Manifestações metabólicas

393: Hematologia e oncologia em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Cânceres em pacientes infectados pelo HIV

Anormalidades hematológicas em pacientes infectados pelo HIV

Direções futuras

394: Complicações neurológicas da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Disfunções neurocognitivas associadas ao HIV

Mielopatia por HIV

Neuropatia periférica do HIV

Miopatia associada ao HIV

Siri do sistema nervoso central associada ao HIV

395: Síndrome inflamatória da reconstituição imune no HIV/AIDS

Seção XXV: Neurologia

396: Abordagem do paciente com doença neurológica

Distúrbios neurológicos agudos que exigem diagnóstico e tratamento imediatos

Exame neurológico

Queixas comuns de possível origem neurológica

Procedimentos diagnósticos neurológicos

397: Os transtornos psiquiátricos na prática clínica

Visão geral

Transtorno depressivo maior

Transtorno bipolar

Outros transtornos do humor

Transtornos de ansiedade

Transtornos psicóticos

Sintomas somáticos e distúrbios relacionados

Transtornos de personalidade

Suicídio e avaliação de risco de suicídio

Quando encaminhar um paciente para avaliação psiquiátrica

398: Cefaleias e outras dores de cabeça

Enxaqueca

Cefaleia tipo tensional

Cefaleia em salvas e outras cefalalgias trigêmino-autonômicas

Cefaleia crônica diária

Causas secundárias de cefaleia

399: Traumatismos cranioencefálico e raquimedular

400: Lesões mecânicas e outras lesões da coluna, raízes nervosas e medula espinhal

Distúrbios da coluna

Distúrbios das raízes nervosas

Doenças da medula espinal

401: Disfunção cerebral focal: funções nervosas superiores

Memória e transtornos amnésicos

As afasias

Distúrbios corticais da função visual e negligência hemiespacial

Disfunção executiva e controle do comportamento

402: Doença de alzheimer e outras demências

- Demência
- Comprometimento cognitivo leve
- Doença de alzheimer
- Demência vascular
- Demência com corpúsculos de Lewy
- Degeneração lobar frontotemporal

403: As epilepsias

404: Coma, estado vegetativo e morte encefálica

- Coma
- Estado vegetativo
- O estado minimamente consciente
- Síndrome do cativeiro (locked-in)
- Morte encefálica

405: Transtornos do sono

- Hipersonia
- Transtornos do sono relacionados com a respiração

406: Abordagem das doenças cerebrovasculares

- Isquemia cerebral
- Hemorragia cerebral
- Edema cerebral

407: Doença cerebrovascular isquêmica

- Causas incomuns de acidente vascular cerebral

408: Doença cerebrovascular hemorrágica

- Hemorragia subaracnóidea
- Hemorragia intracerebral
- Malformações vasculares cerebrais

409: Parkinsonismo

- Doença de parkinson
- Outras causas de parkinsonismo

410: Outros distúrbios do movimento

- Tremor
- Coreia
- Distonia
- Tiques

Mioclonia

Hiperexplexia

Outros distúrbios do movimento

411: Esclerose múltipla e doenças desmielinizantes do sistema nervoso central

Esclerose múltipla

Outras doenças da mielina

412: Meningites: bacteriana, viral e outras

Meningite bacteriana

Meningite viral

Outras meningites

413: Abscesso cerebral e infecções parameníngeas

Abscesso cerebral

Abscesso epidural espinal

Empiema subdural

Trombose de seio venoso secundária à infecção

Complicações neurológicas da endocardite infecciosa

414: Encefalite viral aguda

Vírus específicos selecionados

415: Doença de príons

416: Transtornos neurológicos nutricionais e relacionados com o álcool

Deficiência de vitaminas hidrossolúveis

Deficiência de vitaminas lipossolúveis

Deficiência de elementos e nutrientes variados

Transtornos relacionados com o álcool

417: Distúrbios congênitos, do desenvolvimento e neurocutâneos

Distúrbios congênitos

Distúrbios de desenvolvimento

Distúrbios neurocutâneos

418: Transtornos autonômicos e seu tratamento

Distúrbios cerebrais

Distúrbios da medula espinal

Ganglionopatias e neuropatias periféricas

419: Esclerose lateral amiotrófica e outras doenças do neurônio motor

Esclerose lateral amiotrófica

Atrofias musculares espinais

Atrofia muscular espinobulbar/doença de kennedy

420: Neuropatias periféricas

Abordagem às neuropatias periféricas

Neuropatias hereditárias

Neuropatias inflamatórias e imunológicas

Neuropatias paraneoplásicas

Neuropatias por vasculite

Neuropatia do doente crítico

Neuropatia diabética e outras neuropatias metabólicas

Neuropatias infecciosas

Síndromes tóxicas e de deficiência

421: Doenças musculares

Doenças musculares específicas

Doenças musculares congênitas

Doenças inflamatórias do músculo

422: Distúrbios da transmissão neuromuscular

Doenças autoimunes

Neuromiotonia adquirida

Síndromes miastênicas genéticas

Seção XXVI: Doenças dos olhos, ouvidos, nariz e garganta

423: Doenças do sistema visual

Condições clínicas comuns

Afecções inflamatórias do olho

Afecções oculares infecciosas

Alterações estruturais e relacionadas ao envelhecimento

Doenças sistêmicas com sintomas oculares durante a vida adulta

Anormalidades vasculares do olho

Distúrbios idiopáticos inflamatórios e autoimunes

Doenças geneticamente determinadas que podem se tornar sintomáticas durante a vida adulta

Doenças pediátricas ou adolescentes que podem persistir na idade adulta

Tumores do olho

Efeitos oculares de medicamentos sistêmicos

424: Neuro-oftalmologia

Visão

Controle pupilar

Controle oculomotor

425: Doenças da boca e das glândulas salivares

Doenças da mucosa oral

Tumores dos tecidos moles orais

Doenças das glândulas salivares

Doença periodontal

426: Abordagem ao paciente com distúrbios do nariz, dos seios paranasais e da orelha

Queixas nasais e sinusais

Dor na orelha

427: Olfato e paladar

428: Audição e equilíbrio

Distúrbios do sistema auditivo

429: Distúrbios da garganta

Anatomia do trato aerodigestivo superior

Doenças infecciosas do sistema aerodigestivo superior

Faringite não infecciosa

Seção XXVII: Interconsulta

430: Princípios da interconsulta

Introdução à interconsulta

Tópicos específicos de interconsultas em diversos contextos

Estratégias para uma interconsulta efetiva

Situações consultivas especiais

Responsabilidades do consultor

Impacto das interconsultas no resultado do paciente

431: Avaliação pré-operatória

Avaliação de risco operatório

Avaliação geral do risco

Avaliação do risco cardíaco

Avaliação do risco pulmonar

Condições endócrinas

Doença hepática

Problemas hematológicos

Distúrbios renais

Problemas neurológicos e geriátricos

432: Considerações gerais sobre anestesia

Avaliação pré-operatória

Reações farmacológicas

Manejo intraoperatório

Anestesia geral versus regional

Náuseas e vômitos

433: Cuidados e complicações pós-operatórias

Cuidados pós-operatórios

Complicações

434: A interconsulta em psiquiatria

O estado de saúde do paciente psiquiátrico

Avaliação médica em contexto psiquiátrico

Avaliação da queixa principal

Complicações clínicas dos tratamentos psiquiátricos

Seção XXVIII: Doenças cutâneas

435: Estrutura e função da pele

Epiderme

Junção dermoepidérmica

Derme

Gordura subcutânea

Vascultura cutânea

Nervos e receptores cutâneos

436: Exame da pele e uma abordagem para o diagnóstico de doenças da pele

O Exame da pele

Histórico

Diagnóstico diferencial

Quando encaminhar

437: Princípios de tratamento das doenças cutâneas

Princípios do tratamento tópico

Agentes anti-inflamatórios

Antimicrobianos

Antipruriginosos ou anestésicos

Agentes que melhoram funções de superfície (lubrificação, escama)

Tratamentos imunológicos

Vias-alvo para o tratamento de câncer

438: Eczemas, fotodermatoses, doenças papuloescamosas (incluindo as fúngicas) e eritemas figurados

Eczema

Fotodermatoses

Doenças papuloescamosas (incluindo as fúngicas)

Eritemas figurados

439: Doenças maculosas, papulosas, vesicobolhosas e pustulosas

Exantemas maculosos e papulosos

Doenças vesicobolhosas

Erupções pustulares

Hidradenite supurativa

Síndrome de sweet

440: Urticária, reações de hipersensibilidade a drogas, nódulos e tumores e doenças atróficas

Urticária

Farmacodermias

Pápulas benignas, nódulos e tumores

Lesões atróficas e escleróticas

441: Infecções, hiperpigmentação e hipopigmentação, dermatologia regional e lesões distintas na pele negra

Infecções, incluindo celulite

Distúrbios de hipopigmentação e hiperpigmentação

Lesões distintas na pele negra

Dermatoses regionais

442: Doenças capilares e ungueais

Distúrbios do cabelo

Eflúvio telógeno

Alopecia difusa

Alopecia em flocos

Distúrbios capilares em crianças

Diferenças raciais

Crescimento excessivo de cabelos

Distúrbios ungueais

Distúrbios ungueais

Apêndice: Intervalos e valores de referência laboratoriais

Índice

Copyright

© 2018 Editora Ltda.
Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.
Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora, poderá ser reproduzida ou transmitida sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.
ISBN: 978-85-352-8490-4
ISBN versão eletrônica: 978-85-352-8994-7

GOLDMAN-CECIL MEDICINE 25th EDITION
Copyright © 2016, 2012, 2008, 2004, 2000, 1996, 1991, 1988, 1982, 1979, 1975, 1971, 1963, 1959, 1955 by Elsevier Inc.
Copyright 1951, 1947, 1943, 1940, 1937, 1933, 1930, 1927 by Elsevier Inc.
Copyright renewed 1991 by Paul Beeson.
Copyright renewed 1979 by Russell L. Cecil and Robert F. Loeb.
Copyright renewed 1987, 1975, 1971, 1965, 1961, 1958, 1955 by Elsevier Inc.

This adapted translation of Goldman-Cecil Medicine, 25th Edition, edited by Lee Goldman and Andrew I. Schafer, was undertaken by Elsevier Editora Ltda. and is published by arrangement with Elsevier Inc.

Esta tradução adaptada de Goldman-Cecil Medicine, 25th Edition, de Lee Goldman and Andrew I. Schafer, foi produzida por Elsevier Editora Ltda. e publicada em conjunto com Elsevier Inc.
ISBN: 978-1-4557-5017-7

Capa
Studio Creamcrackers

Editoração Eletrônica
Thomson Digital

Elsevier Editora Ltda.
Conhecimento sem Fronteiras

Rua da Assembleia, n° 100 – 6° andar – Sala 601
20011-904 – Centro – Rio de Janeiro – RJ

Rua Quintana, n° 753 – 8° andar
04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP

Serviço de Atendimento ao Cliente
0800 026 53 40
atendimento1@elsevier.com

Consulte nosso catálogo completo, os últimos lançamentos e os serviços exclusivos no site www.elsevier.com.br

Nota

Esta tradução adaptada foi produzida por Elsevier Brasil Ltda. sob sua exclusiva responsabilidade. Médicos e pesquisadores devem sempre fundamentar-se em sua experiência e no próprio conhecimento para avaliar e empregar quaisquer informações, métodos, substâncias ou experimentos descritos nesta publicação. Devido ao rápido avanço nas ciências médicas, particularmente, os diagnósticos e a posologia de medicamentos precisam ser verificados de maneira independente. Para todos os efeitos legais, a Editora, os autores, os editores ou colaboradores relacionados a esta tradução adaptada não assumem responsabilidade por qualquer dano/ou prejuízo causado a pessoas ou propriedades envolvendo responsabilidade pelo produto, negligência ou outros, ou advindos de qualquer uso ou aplicação de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos no conteúdo aqui publicado.

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ
G572
25. ed.
v. 1

Goldman-Cecil Medicina, volume 1 / editado por Lee Goldman, Andrew I. Schafer ; revisão científica Abouch Valenty Krymchantowski ... [et. al.] - 25. ed. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2018.
3.332 p. : il. ; 27 cm.

Tradução de: Goldman-Cecil Medicine
Apêndice
Inclui bibliografia e índice
Inclui recursos extras on-line
Obra em dois volumes
ISBN 978-85-352-8490-4

1. Medicina interna. I. Goldman, Lee. II. Schafer, Andrew. III. Krymchantowski, Abouch Valenty.
17-46307 CDD: 616
CDU: 616

Revisão científica

Abouch Valenty Krymchantowski
Doutorado em Neurologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF)
Editor Associado do *Journal Headache*
Membership Committee da American Headache Society
Fundador e Responsável Técnico da CLINEDOC

Carlos Augusto Teixeira da Cruz
Professor Adjunto de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília
Doutorado em Medicina (Clínica Cirúrgica) pela Universidade de São Paulo
Graduação em Medicina pela Universidade de Brasília

Denis de Melo Soares
Pós-Doutorado (Departamento de Fisiologia) pela Universidade Justus Liebieg, Giessen, Alemanha
Professor Adjunto II da Faculdade de Farmácia na Universidade Federal da Bahia (UFBA)
Chefe do Departamento do Medicamento da Faculdade de Farmácia da UFBA
Doutorado em Farmacologia (Departamento de Farmacologia) pela USP-RP
Graduação em Farmácia (Faculdade de Ciências Farmacêuticas) pela Universidade de São Paulo (USP)-RP
Mestrado em Farmacologia pela USP-RP

Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá
Professora Titular da Universidade de São Paulo
Diretora do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP
Diretora clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Elvira Deolinda Rodrigues Pereira Velloso
Graduação em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP)
Doutorado e Mestrado em Medicina (Hematologia) pela USP
Professora Associada de Hematologia da FMUSP
Chefe do Ambulatório de Anemia Aplástica do Departamento de Hematologia da HCFMUSP
Coordenadora médica dos Laboratórios de Citogenética do Hospital Israelita Albert Einstein e do Serviço de Hematologia do HCFMUSP

Hugo Hyung Bok Yoo
Professor de Pneumologia no Departamento de Clínica Médica da FMB-UNESP
Doutorado em Fisiopatologia em Clínica Médica pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP)
Graduação pela Faculdade de Medicina de Botucatu da UNESP

Joaquim Procopio de Araujo Filho
Graduado em Medicina pela Universidade de São Paulo
Professor Associado do Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biomédicas na Universidade de São Paulo (USP)
Pos-doutoral fellow na Cornell University Medical College, EUA

Keila Monteiro de Carvalho
Professora Titular de Oftalmologia na FCM/Unicamp
Graduação em Medicina pela Universidade de São Paulo
Doutorado em Cirurgia pela Universidade Estadual de Campinas
Professora Associada MS-5 em RTC na Disciplina de Oftalmologia do Departamento de Oftalmo-otorrinolaringologia da Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP
Chefe do Departamento de Oftalmo-otorrinolaringologia da Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP
Presidente do Centro Brasileiro de Estrabismo
Secretária Geral do Conselho Brasileiro de Oftalmologia (CBO)

Luciana Ansaneli Naves
Professora Associada e Chefe do Serviço de Endocrinologia da Universidade de Brasília
Doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília (2000)
Mestrado e Diplôme d'Études Approffondies en Endocrinologie pela Université Claude Bernard Lyon I
Graduação em Medicina pela Universidade de Brasília

Luiz Carlos Duarte de Miranda
Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da UFRJ e Substituto Eventual do Chefe do Departamento de Cirurgia
Mestrado e Doutorado pelo Curso de Pós-graduação do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Residência Médica em Cirurgia Geral do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho-UFRJ (HUCFF -UFRJ)
Graduado em Medicina pela UFRJ
Chefe e Coordenador de Pesquisa do Serviço de Urologia do HUCFF-UFRJ
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia, Efetivo do Colégio Brasileiro de Cirurgiões e Internacional da American Urologia Association

Miguel Angel Maluf
Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da UNIFESP
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular
Graduação em Medicina pela Universidad Nacional de Córdoba, Argentina
Residência em Cirurgia Geral e Cirurgia Torácica no Hospital Córdoba, Argentina
Especialista em Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas e INCOR – FMUSP e em Cirurgia Cardíaca Adulto e Pediátrica (1977-1985) no Hospital das Clínicas, INCOR, H. Sírio-Libanês e H. Matarazzo
Especialização em Cirurgia Cardiovascular: Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular

Rosa Maria Rodrigues Pereira
Professora Titular da Disciplina de Reumatologia
Chefe do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP
Chefe do Laboratório de Metabolismo Ósseo da Disciplina de Reumatologia (LIM 17)
Coordenadora do Ambulatório de Osteoporose–Doenças Osteometabólicas
Assistente do Ambulatório de Vasculites e do Ambulatório de Doenças Reumatológicas Iniciadas na Infância

Walter Belda Junior
Doutorado em Medicina (Dermatologia) pela Universidade de São Paulo
Livre-docência em Dermatologia pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Professor Associado do Departamento de Dermatologia na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Adaptação à realidade brasileira e tradução

Coordenação Geral

Mílton de Arruda Martins
Professor Titular de Clínica Médica Geral da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
Diretor do Serviço de Clínica Geral do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

Colaboradores

Alberto Cukier
Professor livre-docente da Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Alberto Queiros Farias
Professor Associado do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Bruno Caramelli
Professor Associado do Departamento de Cardiopneumologia (Disciplina de Cardiologia) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Helena Borges Martins da Silva Paro
Professora Adjunta do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia

Luis Yu
Professor Associado do Departamento de Clínica Médica (Disciplina de Nefrologia) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Maria Helena Favarato
Médica Assistente do Serviço de Clínica Geral do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Rafaela Guerra Maciel
Médica Titular do Departamento de Hemoterapia e Terapia Celular do A. C. Camargo Câncer Center, São Paulo

Thiago Bosco Mendes
Especialista em Clínica Médica e Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Médico do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo

Tradução

GEA Consultoría Editorial

Revisão científica e adaptação à realidade brasileira da 24ª edição

Coordenação Geral

Mílton de Arruda Martins
Professor Titular de Clínica Médica Geral da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
Diretor do Serviço de Clínica Geral do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

Coordenadores das Seções

Seção I – Aspectos Sociais e Éticos da Medicina

Isabela Judith Martins Benseñor
Professora Associada do Departamento de Clínica Médica da FMUSP

Seção II – Princípios da Avaliação e de Conduta dos Pacientes

Isabela Judith Martins Benseñor
Professora Associada do Departamento de Clínica Médica da FMUSP

Seção III – Questões de Prevenção e Ambientais

Mário Ferreira Júnior
Coordenador do Centro de Promoção da Saúde do Serviço de Clínica Geral do HCFMUSP e Médico do Trabalho da Superintendência Regional do Ministério do Trabalho em São Paulo

Seção IV – Envelhecimento e Medicina Geriátrica

Milton Luiz Gorzoni
Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica, Coordenador das Disciplinas de Geriatria e Fundamentos de Gerontologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (FCMSCMSP), Coordenador do Setor de Geriatria e Chefe da Área III do Serviço de Clínica Médica da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
Wilson Jacob Filho
Professor Titular de Geriatria da FMUSP e Diretor do Serviço de Geriatria do HCFMUSP

Seção V – Farmacologia Clínica

José Antonio Atta
Médico Assistente do Serviço de Clínica Médica do HCFMUSP e Coordenador da Clínica Geral do Instituto do Câncer de São Paulo (ICESP)

Seção VI – Genética

Carlos Alberto Moreira Filho
Professor Assistente Doutor do Departamento de Pediatria da FMUSP

Seção VII – Princípios de Imunologia e Inflamação

Fábio Fernandes Morato Castro
Professor Associado de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP e Supervisor do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HCFMUSP

Seção VIII – Doença Cardiovascular

Bruno Caramelli
Professor Associado do Departamento de Cardio-Pneumologia da FMUSP e Diretor da Unidade Clínica de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia do Instituto do Coração do HCFMUSP (InCor)

Seção IX – Doenças Respiratórias

Alberto Cukier
Professor Livre-docente de Pneumologia da FMUSP e do Serviço de Pneumologia do HCFMUSP (InCor)
José Roberto Lapa e Silva
Professor Titular de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Seção X – Medicina Intensiva

Francisco Garcia Soriano
Professor Associado de Emergências Clínicas da FMUSP e Chefe da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (USP)
Clara Batista Lorigados
Médica Supervisora da Unidade de Terapia Intensiva do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP

Seção XI – Doenças Renais e Geniturinárias

Luis Yu
Professor Associado de Nefrologia da FMUSP e Médico Supervisor do Serviço de Nefrologia do HCFMUSP
Maristela Carvalho Costa
Doutora em Nefrologia pela FMUSP e Médica Supervisora da Unidade de Terapia Intensiva de Nefrologia do HCFMUSP

Seção XII – Doenças Gastrointestinais

Flair José Carrilho
Professor Titular de Gastroenterologia da FMUSP e Diretor do Serviço de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP
Tomás Navarro Rodriguez
Professor Livre-docente do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP

Seção XIII – Doenças do Fígado, Vesícula e Ductos Biliares

Alberto Queiroz Farias
Médico Assistente Doutor do Serviço de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP e Hepatologista do Serviço de Transplante Hepático do HCFMUSP
Flair José Carrilho
Professor Titular de Gastroenterologia da FMUSP e Diretor do Serviço de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP

Seção XIV – Doenças Hematológicas

Auro del Giglio
Professor Titular de Oncologia e Hematologia da Faculdade de Medicina do ABC, Onco-hematologista do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE)
Nelson Hamerschlak
Doutor pela FMUSP e Coordenador Médico do Instituto Einstein de Oncologia e Hematologia do HIAE
Rafael Kaliks
Oncologista Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein

Seção XV – Oncologia

Jorge Sabbaga
Chefe do Serviço de Oncologia Gastrointestinal do ICESP e Oncologista do Centro Oncológico do Hospital Sírio Libanês
Paulo Hoff
Professor Titular de Oncologia da FMUSP e Diretor do Instituto de Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e do Centro Oncológico do Hospital Sírio Libanês

Seção XVI – Doenças Metabólicas

Gilda Porta
Professora Livre-docente pela FMUSP e Chefe da Unidade de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição do Instituto da Criança do HCFMUSP

Seção XVII – Doenças Nutricionais

Isabela Judith Martins Benseñor
Professora Associada do Departamento de Clínica Médica da FMUSP

Seção XVIII – Doenças Endócrinas

Mário José Abdalla Saad
Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Mauro A. Czepielewski
Doutor em Endocrinologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Diretor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
Ticiana da Costa Rodrigues
Doutora em Endocrinologia pela UFRGS e Professora Adjunta do Departamento de Medicina Interna da UFRGS

Seção XIX – Saúde da Mulher

Mauro Sancovski
Doutor em Medicina pela FMUSP, Professor Regente de Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC, Diretor Técnico do Hospital da Mulher de Santo André e Gerente de Ensino do Hospital Maternidade Interlagos

Seção XX – Doenças Ósseas e Metabolismo Mineral

Rosa Maria Rodrigues Pereira
Professora Associada da Disciplina de Reumatologia da FMUSP, Responsável pelo Ambulatório de Osteoporose e Doenças Osteometabólicas do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP e Chefe do Laboratório de Metabolismo Ósseo da Disciplina de Reumatologia da FMUSP

Seção XXI – Doenças Alérgicas e Imunologia Clínica

Fábio Fernandes Morato Castro
Professor Associado de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP e Supervisor do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HCFMUSP

Seção XXII – Doenças Reumáticas

Ricardo Fuller
Médico Assistente e Chefe do Ambulatório do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP e Doutor pela FMUSP

Seção XXIII – Doenças Infecciosas

Eliana Battaggia Gutierrez
Médica Assistente da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HCFMUSP, Doutora pela FMUSP e Coordenadora do Programa Municipal de DST/AIDS do Município de São Paulo

Seção XXIV – Vírus da Imunodeficiência Humana e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Eliana Battaggia Gutierrez
Médica Assistente da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HCFMUSP, Doutora pela FMUSP e Coordenadora do Programa Municipal de DST/AIDS do Município de São Paulo

Seção XXV – Neurologia

Eduardo Genaro Mutarelli
Professor Assistente Doutor do Departamento de Neurologia da FMUSP, neurologista da Clínica DFVNEURO e do Hospital Sírio-Libanês

Seção XXVI – Doenças dos Olhos, Ouvidos, Nariz e Garganta

Ricardo Ferreira Bento
Professor Titular de Otorrinolaringologia da FMUSP
Suzana Matayoshi
Professora Associada da Disciplina de Oftalmologia da FMUSP

Seção XXVII – Interconsulta

José Antonio Atta
Médico Assistente do Serviço de Clínica Geral do HCFMUSP e Coordenador da Clínica Geral do Instituto do Câncer de São Paulo (ICESP)

Seção XXVIII – Doenças da Pele

Cyro Festa Neto
Professor Titular de Dermatologia da FMUSP e Chefe da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP

Editores associados

Mary K. Crow, MD
Joseph P. Routh Professor of Rheumatic Diseases in Medicine Weill Cornell Medical College
Physician-in-Chief and Benjamin M. Rosen Chair in Immunology and Inflammation Research
Hospital for Special Surgery New York, New York

James H. Doroshow, MD, Bethesda, Maryland

Jeffrey M. Drazen, MD, Distinguished Parker B. Francis Professor of Medicine
Harvard Medical School
Senior Physician
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Robert C. Griggs, MD, Professor of Neurology, Medicine, Pediatrics, and Pathology and Laboratory Medicine
University of Rochester School of Medicine and Dentistry
Rochester, New York

Donald W. Landry, MD, PhD, Samuel Bard Professor of Medicine
Chair, Department of Medicine
Physician-in-Chief
Columbia University Medical Center
New York, New York

Wendy Levinson, MD, Professor of Medicine
Chair Emeritus
Department of Medicine
University of Toronto
Toronto, Ontario, Canada

Anil K. Rustgi, MD, T. Grier Miller Professor of Medicine and Genetics
Chief of Gastroenterology
American Cancer Society Professor
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania

W. Michael Scheld, MD, Bayer-Gerald L. Mandell Professor of Infectious Diseases
Professor of Medicine
Clinical Professor of Neurosurgery
Director, Pfizer Initiative in International Health
University of Virginia Health System Charlottesville, Virginia

Allen M. Spiegel, MD, Dean
Albert Einstein College of Medicine
Bronx, New York

Prefácio à edição brasileira

Goldman-Cecil Medicina é um dos livros de Medicina de maior importância no mundo. Trata-se de fonte de estudo e consulta em Clínica Médica para estudantes de medicina e médicos. Ao longo de várias décadas, editores e autores têm atualizado todos os capítulos do livro e aperfeiçodo a forma de apresentação do texto. O *Goldman-Cecil Medicina* tem sido recomendado por professores de clínica médica na maioria das escolas médicas do Brasil como bibliografia fundamental para estudo e consulta.

A cada nova edição em inglês, faz-se a tradução quase imediata para várias línguas, incluindo o português. Entretanto, por ser um livro estrangeiro, faltavam a ele dados brasileiros. Para completar essas informações, a Editora Elsevier, com a aprovação dos editores da versão original do *Goldman-Cecil Medicina*, decidiu criar um projeto único na história das 23 edições do livro: fazer, além da tradução, uma adaptação à realidade brasileira. Esse projeto foi realizado na 23ª edição e obteve grande sucesso.

Nesta 25ª edição do *Goldman-Cecil Medicina*, continuamos e aperfeiçoamos esse projeto. Apresentamos a tradução do texto original, com todos os capítulos revisados por especialistas de escolas médicas e hospitais brasileiros, acrescida, pela terceira vez, de uma adaptação à realidade brasileira em mais de 200 capítulos. Dados epidemiológicos brasileiros são apresentados, assim como aspectos clínicos de doenças e síndromes quando, no Brasil, apresentam alguma característica especial.

Este formato do *Goldman-Cecil Medicina* em português certamente é ainda mais útil para todos aqueles que desejam se aprofundar na ciência e na arte da Medicina.

MÍLTON DE ARRUDA MARTINS

A bandeira do Brasil ao fim de um capítulo indica o início da adaptação referente à realidade brasileira.

Prefácio

Desde a publicação da primeira edição do *Cecil Textbook of Medicine*, nos anos 1990, quase tudo o que sabemos sobre medicina interna mudou. O progresso na ciência médica vem ocorrendo a um ritmo cada vez mais acelerado, e este progresso se dá no âmbito de mudanças transformacionais na prática clínica e na prestação de cuidados de saúde ao nível individual, social e global. Este livro e seus produtos eletrônicos associados incorporam os mais recentes conhecimentos médicos em vários formatos, que devem ser atraentes para estudantes e profissionais experientes, seja qual for o modo de acesso a tais informações.

Ainda que informações específicas do *Cecil* tenham mudado, nós nos mantemos fiéis à tradição de um livro de medicina abrangente, que explica cuidadosamente o *porquê* (a fisiopatologia subjacente da doença) e o *como* (agora com base na evidência proveniente de ensaios clínicos controlados randomizados e metanálises). As descrições da fisiologia e fisiopatologia incluem a apresentação dos últimos avanços genéticos em um formato prático e útil para os não especialistas. A medicina entrou em uma era em que a acuidade da doença e o tempo limitado disponível para avaliar um paciente diminuíram a possibilidade de os médicos satisfazerem sua curiosidade intelectual. Em decorrência disso, a aquisição de informações, que é facilmente obtida nos dias de hoje, é frequentemente confundida com conhecimento. Tentamos resolver este dilema com um livro que, além de informar, também estimula novos questionamentos e fornece uma breve visão do caminho futuro para novos conhecimentos. As evidências do Grau A são claramente marcadas no texto e mencionadas ao final de cada capítulo. Além da informação fornecida no livro, o *site* do *Goldman–Cecil Medicina* também oferece conteúdo ampliado e funcional. Em muitos casos, os artigos completos apresentados em cada capítulo podem ser acessados no *site* do livro.

As seções para cada sistema orgânico começam com um capítulo que resume uma abordagem aos pacientes com os principais sintomas, sinais ou anormalidades laboratoriais associados com a disfunção daquele sistema orgânico. Como resumido na E-Tabela 1-1, o texto oferece especificamente informações claras e concisas sobre como o médico deve assimilar mais de 100 sintomas, sinais e anormalidades laboratoriais comuns, normalmente com um fluxograma, tabela ou ambos, para uma referência fácil. Dessa forma, o *Goldman-Cecil Medicina* continua sendo uma obra abrangente para guiar o diagnóstico e a terapia, não apenas para os pacientes com doenças suspeitadas ou conhecidas, mas também para aqueles que podem ter anormalidades não diagnosticadas que exigem uma avaliação inicial.

Cada edição traz novos autores, mas também confirma nossa gratidão aos editores e autores anteriores. Os editores anteriores do *Goldman-Cecil* incluem um pequeno mas impressionante grupo de líderes da medicina norte-americana: Russell Cecil, Paul Beeson, Walsh McDermott, James Wyngaarden, Lloyd H. Smith Jr., Fred Plum, J. Claude Bennett e Dennis Ausiello. Ao mesmo tempo que damos boas-vindas aos novos editores associados — Mary K. Crow, James H. Doroshow e Allen M. Spiegel —, gostaríamos de expressar nossa gratidão a William P. Arend, James O. Armitage, David R. Clemmons e outros editores associados de edições passadas, que serviram de base para a continuação do nosso trabalho. Nossos editores associados que estão de volta — Jeffrey M. Drazen, Robert C. Griggs, Donald W. Landry, Wendy Levinson, Anil K. Rustgi e W. Michael Scheld — continuam a fazer contribuições críticas para a seleção de autores e para a revisão e aprovação de todos os manuscritos. Os editores, contudo, são completamente responsáveis pelo livro, assim como pela integração entre os capítulos.

É uma tradição do *Goldman-Cecil* que todos os capítulos sejam escritos por renomados profissionais de cada especialidade. Também somos gratos pelo auxílio editorial de Maribel Lim e Silva Sergenian, de Nova Iorque. Todos mostraram extraordinária dedicação e equilíbrio ao trabalharem com autores e editores, gerenciando um fluxo infindável de manuscritos, figuras e permissões. Também agradecemos a Cassondra Andreychik, Ved Bhushan Arya, Cameron Harrison, Karen Krok, Robert J. Mentz, Gaétane Nocturne, Patrice Savard, Senthil Senniappan, Tejpratap Tiwari e Sangeetha Venkatarajan, que contribuíram em diversos capítulos, e lamentamos o falecimento de Morton N. Swartz, MD, coautor do capítulo "Meningites: Bacteriana, Viral e Outras", e de Donald E. Low, MD, autor do capítulo "Infecções Estreptocócicas Não Pneumocócicas e Febre Reumática". Na Elsevier, agradecemos a Kate Dimock e Maureen Iannuzzi, e também a Maria Holman, Gabriela Benner, Cindy Thoms, Anne Altepeter, Linda McKinley, Paula Catalano e Kristin Koehler, que foram fundamentais para o processo de planejamento e produção, sob a orientação de Maria Gatsch. Diversas fotografias clínicas foram fornecidas por Charles D. Forbes e William F. Jackson, autores do *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3ª edição, publicado em 2003 pela Elsevier Science Ltd. Agradecemos a eles por terem permitido a inclusão dessas fotografias em nosso livro. Durante a nossa vida fomos expostos a médicos extraordinários, e gostaríamos de agradecer a orientação e o apoio de muitos que exemplificam esse paradigma — Eugene Braunwald, Lloyd H. Smith Jr., Frank Gardner e William Castle. Finalmente, gostaríamos de agradecer à família Goldman — Jill, Jeff, Abigail, Mira, Samuel, Daniel, Robyn Tobin e Dashel —, assim como à família Schafer — Pauline, Eric, Melissa, Nathaniel, Pam, John, Evan, Samantha, Kate e Sean —,

por sua compreensão, seu tempo e o foco necessário para editar um livro que tenta manter a tradição de seus predecessores e atender às necessidades dos médicos de hoje.

Lee Goldman, MD

Andrew I. Schafer, MD

Colaboradores

Charles S. Abrams, MD, Professor of Medicine, Pathology, and Laboratory Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine; Director, PENN-Chop Blood Center for Patient Care & Discovery, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Trombocitopenia

Frank J. Accurso, MD, Professor of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine; Attending Physician, Children's Hospital Colorado, Aurora, Colorado
Fibrose Cística

Ronald S. Adler, MD, PhD, Professor of Radiology, New York University School of Medicine; Department of Radiology, NYU Langone Medical Center, New York, New York
Exames de Imagem nas Doenças Reumáticas

Cem Akin, MD, PhD, Associate Professor, Harvard Medical School; Attending Physician, Director, Mastocytosis Center, Brigham and Women's Hospital, Department of Medicine, Division of Rheumatology, Immunology, and Allergy, Boston, Massachusetts
Mastocitose

Allen J. Aksamit, Jr., MD, Professor of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine, Consultant in Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Encefalite Viral Aguda

Qais Al-Awqati, MB ChB, Robert F. Loeb Professor of Medicine, Jay I. Meltzer Professor of Nephrology and Hypertension, Professor of Physiology and Cellular Biophysics, Division of Nephrology, Columbia University, College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Estrutura e Função dos Rins

Ban Mishu Allos, MD, Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Associate Professor, Preventive Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Infecções por Campylobacter

David Altshuler, MD, PhD, Professor of Genetics and of Medicine, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital; Professor of Biology (Adjunct), Massachusetts Institute of Technology, Boston and Cambridge, Massachusetts
Bases Hereditárias de Doenças Comuns

Michael Aminoff, MD, DSc, Professor, Department of Neurology, University of California San Francisco, San Francisco, California
Abordagem do Paciente com Doença Neurológica

Jeffrey L. Anderson, MD, Professor of Internal Medicine, University of Utah School of Medicine; Vice-Chair for Research, Department of Internal Medicine, Associate Chief of Cardiology and Director of Cardiovascular Research, Intermountain Medical Center, Intermountain Healthcare, Salt Lake City, Utah
Infarto Agudo do Miocárdio com Elevação do Segmento ST e Complicações do Infarto do Miocárdio

Larry J. Anderson, MD, Professor, Division of Infectious Disease, Department of Pediatrics, Emory University School of Medicine and Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, Georgia
Coronavírus

Aśok C. Antony, MD, Chancellor's Professor of Medicine, Indiana University School of Medicine; Attending Physician, Indiana University Health Affiliated Hospitals and Richard L. Roudebush Veterans Affairs Medical Center, Indianapolis, Indiana
Anemias Megaloblásticas

Gerald B. Appel, MD, Professor of Medicine, Division of Nephrology, Department of Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Doenças Glomerulares e Síndromes Nefróticas

Frederick R. Appelbaum, MD, Executive Vice President and Deputy Director, Fred Hutchinson Cancer Research Center; President, Seattle Cancer Care Alliance; Professor, Division of Medical Oncology, University of Washington School of Medicine, Seattle Washington

Leucemias Agudas

Suneel S. Apte, MBBS, DPhil, Staff, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine at Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio
Estrutura e Função do Tecido Conjuntivo

James O. Armitage, MD, The Joe Shapiro Professor of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska
Abordagem ao Paciente com Linfadenopatia e Esplenomegalia; Linfomas Não Hodgkin

M. Amin Arnaout, MD, Professor of Medicine, Departments of Medicine and Developmental and Regenerative Biology, Harvard Medical School; Physician and Chief Emeritus, Division of Nephrology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Doenças Císticas do Rim

Robert M. Arnold, MD, Leo H. Criep Professor of Clinical Care, Chief, Section of Palliative Care and Medical Ethics, University of Pittsburgh; Medical Director, UPMC Palliative and Supportive Care Institute, Pittsburgh, Pennsylvania
Cuidado de Pacientes Terminais e de suas Famílias

David Atkins, MD, MPH, Director, Health Services Research and Development, Veterans Health Administration, Washington, D.C.
O Exame de Saúde Periódico

John P. Atkinson, MD, Chief, Division of Rheumatology, Internal Medicine, Washington University School of Medicine in St. Louis, St. Louis, Missouri
O Sistema Complemento na Doença

Bruce R. Bacon, MD, Endowed Chair in Gastroenterology, Professor of Internal Medicine, Co-Director, Saint Louis University Liver Center; Director, Saint Louis University Abdominal Transplant Center, Saint Louis University School of Medicine, St. Louis, Missouri
Sobrecarga de Ferro (Hemocromatose)

Larry M. Baddour, MD, Professor of Medicine, Chair, Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Endocardite Infecciosa

Grover C. Bagby, MD, Professor of Medicine and Molecular and Medical Genetics, Knight Cancer Institute at Oregon Health and Science University and Portland VA Medical Center, Portland, Oregon
Anemia Aplásica e Condições de Insuficiência da Medula Óssea Relacionadas

Barbara J. Bain, MBBS, Professor in Diagnostic Haematology, Imperial College London; Honorary Consultant Haematologist, St. Mary's Hospital, London, United Kingdom
Esfregaço de Sangue Periférico

Dean F. Bajorin, MD, Attending Physician and Member, Medicine, Memorial Hospital, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York
Tumores do Rim, Bexiga, Ureteres e Pelve Renal

Robert W. Baloh, MD, Professor of Neurology, University of California Los Angeles School of Medicine, Los Angeles, California
Neuro-oftalmologia; Olfato E Paladar; Audição e Equilíbrio

Jonathan Barasch, MD, PhD, Professor of Medicine and Pathology and Cell Biology, Department of Medicine, Division of Nephrology, Columbia University College of Physicians & Surgeons, New York, New York
Estrutura e Função dos Rins

Richard L. Barbano, MD, PhD, Professor of Neurology, University of Rochester, Rochester, New York
Lesões Mecânicas e Outras Lesões da Coluna, Raízes Nervosas e Medula Espinal

Elizabeth Barrett-Connor, MD, Professor of Community and Family Medicine, University of California San Diego, San Diego, California
Menopausa

John R. Bartholomew, MD, Section Head, Vascular Medicine, Cardiovascular Medicine, Cleveland Clinic, Professor of Medicine, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine of Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio
Outras Doenças Arteriais Periféricas

Mary Barton, MD, MPP, Vice President, Performance Measurement, National Committee for Quality Assurance, Washington, D.C.
O Exame de Saúde Periódico

Robert C. Basner, MD, Professor of Medicine, Columbia University Medical Center; Director, Columbia University Cardiopulmonary Sleep and Ventilatory Disorders Center, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New

York, New York
Apneia Obstrutiva do Sono

Stephen G. Baum, MD, Chairman of Medicine, Mount Sinai Beth Israel Hospital; Professor of Medicine and of Microbiology and Immunology, Albert Einstein College of Medicine, New York, New York
Infecções por Mycoplasma

Daniel G. Bausch, MD, MPH&TM, Associate Professor, Department of Tropical Medicine, Tulane University Health Sciences Center, New Orleans, Louisiana
Febres Hemorrágicas Virais

Arnold S. Bayer, MD, Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at University of California Los Angeles; LA Biomedical Research Institute; Vice Chair for Academic Affairs, Department of Medicine, Harbor-UCLA Medical Center, Los Angeles, California
Endocardite Infecciosa

Hasan Bazari, MD, Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Department of Medicine, Clinical Director, Nephrology, Program Director, Internal Medicine Residency Program, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Abordagem do Paciente com Doença Renal

John H. Beigel, MD, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Terapia Antiviral (Não HIV)

George A. Beller, MD, Professor of Medicine, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Imagens Cardíacas por Métodos Não Invasivos

Robert M. Bennett, MD, Professor of Medicine, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon
Fibromialgia, Síndrome de Fadiga Crônica e Dor Miofascial

Joseph R. Berger, MD, Professor of Neurology, Chief of the Multiple Sclerosis Division, Department of Neurology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Citomegalovírus, vírus Epstein-barr, e infecções virais lentas do sistema nervoso central; Complicações Neurológicas da Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana; Abscesso Cerebral e Infecções Parameníngeas

Paul D. Berk, MD, Professor of Medicine, Department of Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Abordagem do Paciente com Icterícia ou Provas Hepáticas Anormais

Nancy Berliner, MD, Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Hematology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Leucocitose e Leucopenia

James L. Bernat, MD, Louis and Ruth Frank Professor of Neuroscience, Professor of Neurology and Medicine, Geisel School of Medicine at Dartmouth, Hanover, New Hampshire; Department of Neurology, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire
Coma, Estado Vegetativo e Morte Encefálica

Philip J. Bierman, MD, Professor, Department of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska
Abordagem ao Paciente com Linfadenopatia e Esplenomegalia; Linfomas Não Hodgkin

Michael R. Bishop, MD, Professor of Medicine, Director, Hematopoietic Cellular Therapy Program, Section of Hematology and Oncology, Department of Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois
Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas

Bruce R. Bistrian, MD, PhD, MPH, Professor of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center; Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Avaliação Nutricional

Joseph J. Biundo, MD, Clinical Professor of Medicine, Tulane Medical Center, New Orleans, Louisiana
Bursite, Tendinite e Outras Síndromes Periarticulares, e Medicina Esportiva

Adrian R. Black, PhD, Assistant Professor, Director of Tissue Sciences for the Eppley Institute, The Eppley Institute for Research in Cancer and Allied Diseases, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska
Biologia e Genética do Câncer

Charles D. Blanke, MD, Professor of Medicine, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon
Neoplasias dos Intestinos Delgado e Grosso

Joel N. Blankson, MD, PhD, Associate Professor, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

Imunopatogenia da Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

Martin J. Blaser, MD, Muriel and George Singer Professor of Medicine, Professor of Microbiology, Director, Human Microbiome Program, New York University Langone Medical Center, New York, New York
Doença Ácido-péptica; O Microbioma Humano

William A. Blattner, MD, Professor and Associate Director, Institute of Human Virology, School of Medicine, University of Maryland; Professor of Medicine, School of Medicine, University of Maryland; Professor and Head, Division of Cancer Epidemiology, Department of Epidemiology and Public Health, School of Medicine, University of Maryland, Baltimore, Maryland
Outros Retrovírus Diferentes do Vírus da Imunodeficiência Humana

Thomas P. Bleck, MD, Professor of Neurological Sciences, Neurosurgery, Internal Medicine, and Anesthesiology, Associate Chief Medical Officer (Critical Care), Rush Medical College, Chicago, Illinois
Arbovírus que Afetam o Sistema Nervoso Central

Joel A. Block, MD, The Willard L. Wood MD Professor and Director, Division of Rheumatology, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois
Osteoartrite

Henk Blom, MD, Laboratory of Clinical Biochemistry and Metabolism, Department of General Pediatrics, Adolescent Medicine and Neonatology, University Medical Centre Freiburg, Head of Laboratory/Clinical Biochemical Geneticist, Freiburg, Germany
Homocistinúria e Hiper-homocisteinemia

Olaf A. Bodamer, MD, Medical Genetics, University of Miami Hospital, Miami, Florida
Abordagem aos Erros Congênitos do Metabolismo

William E. Boden, MD, Professor of Medicine, Albany Medical College; Chief of Medicine, Albany Stratton VA Medical Center; Vice-Chairman, Department of Medicine, Albany Medical Center, Albany, New York
Angina Pectoris e Doença Cardíaca Isquêmica Estável

Jean Bolognia, MD, Professor of Dermatology, Yale Medical School; Attending Physician, Yale-New Haven Hospital, New Haven, Connecticut
Infecções, Hiper e Hipopigmentação, Dermatologia Regional e Lesões Distintas na Pele Negra

Robert A. Bonomo, MD, Chief, Medical Service, Louis Stokes Cleveland VA Medical Center; Professor of Medicine, Pharmacology, Biochemistry, Molecular Biology, and Microbiology, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio
Doenças Causadas pelas Espécies Acinetobacter e Stenotrophomonas

Larry Borish, MD, Professor of Medicine, Allergy, and Clinical Immunology, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virgina
Rinite Alérgica e Sinusite Crônica

Patrick J. Bosque, MD, Associate Professor of Neurology, University of Colorado Denver School of Medicine; Neurologist, Denver Health Medical Center, Denver, Colorado
Doença de Príons

David J. Brenner, PhD, DSc, Higgins Professor of Radiation Biophysics, Center for Radiological Research, Columbia University Medical Center, New York, New York
Lesões por Radiação

Itzhak Brook, MD, MSc, Professor of Pediatrics and Medicine, Georgetown University, Georgetown University Medical Center, Washington, D.C.
Doenças por Bactérias Anaeróbicas Não Esporuladas; Actinomicose

Enrico Brunetti, MD, Assistant Professor of Infectious Diseases, University of Pavia; Attending Physician, Division of Infectious and Tropical Diseases, IRCCS San Matteo Hospital Foundation; Co-Director, WHO Collaborating Centre for Clinical Management of Cystic Echinococcosis, Pavia, Italy
Cestódeos

David M. Buchner, MD, MPH, Shahid and Ann Carlson Khan Professor in Applied Health Sciences, Department of Kinesiology and Community Health, University of Illinois at Urbana-Champaign, Champaign, Illinois
Atividade Física

Pierre A. Buffet, MD, PhD, Research Unit Head, Erythrocyte Parasite Pathogenesis Research Team INSERM–University Paris 6, CIMI–Paris Research Center, University Pierre and Marie Curie; Associate Professor of Parasitology, Faculty of Medicine, University Pierre and Marie Curie, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France
Leishmaniose

H. Franklin Bunn, MD, Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Abordagem das Anemias

David A. Bushinsky, MD, John J. Kuiper Distinguished Professor of Medicine, Chief, Nephrology Division, University of Rochester School of Medicine; Associate Chair for Academic Affairs in Medicine, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York
Nefrolitíase

Vivian P. Bykerk, MD, Associate Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College; Associate Attending Physician, Hospital for Special Surgery, New York, New York
Abordagem do Paciente com Doença Reumática

Peter A. Calabresi, MD, Professor of Neurology and Director of the Richard T. Johnson Division of Neuroimmunology and Neuroinfectious Diseases, Johns Hopkins University; Director of the Multiple Sclerosis Center, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland
Esclerose Múltipla e Doenças Dismielinizantes do Sistema Nervoso Central

David P. Calfee, MD, MS, Associate Professor of Medicine and Healthcare Policy and Research, Weill Cornell Medical College; Chief Hospital Epidemiologist, New York-Presbyterian Hospital/Weill Cornell Medical Center, New York, New York
Prevenção e Controle de Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde

Douglas Cameron, MD, MBA, Professor of Ophthalmology and Visual Neurosciences, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota
Doenças do Sistema Visual

Michael Camilleri, MD, Atherton and Winifred W. Bean Professor, Professor of Medicine, Pharmacology, and Physiology, College of Medicine, Mayo Clinic, Consultant, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Distúrbios da Motilidade Gastrointestinal

Grant W. Cannon, MD, Thomas E. and Rebecca D. Jeremy Presidential Endowed Chair for Arthritis Research, Associate Chief of Staff for Academic Affiliations, George E. Wahlen VA Medical Center, Salt Lake City, Utah
Medicamentos Imunossupressores Incluindo Corticosteroides

Maria Domenica Cappellini, MD, Professor of Internal Medicine, University of Milan, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan, Milan, Italy
Talassemias

Blase A. Carabello, MD, Professor of Medicine, Chairman, Department of Cardiology, Mount Sinai Beth Israel Heart Institute, New York, New York
Doença Valvar Cardíaca

Edgar M. Carvalho, MD, Professor of Medicine and Clinical Immunology, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia and Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brazil
Esquistossomíase (Bilharziose)

William H. Catherino, MD, PhD, Professor and Research Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Uniformed Services University of the Health Sciences Division of Reproductive Endocrinology and Infertility; Program in Reproductive and Adult Endocrinology, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Ovários e Desenvolvimento Puberal; Endocrinologia Reprodutiva e Infertilidade

Jane A. Cauley, DrPH, Professor of Epidemiology, University of Pittsburgh Graduate School of Public Health, Vice Chair of the Department of Epidemiology, Pittsburgh, Pennsylvania
Epidemiologia do Envelhecimento: Implicações de uma Sociedade em Envelhecimento

Naga P. Chalasani, MD, David W. Crabb Professor and Director, Division of Gastroenterology and Hepatology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Esteato-hepatite Alcoólica e Não Alcoólica

Henry F. Chambers, MD, Professor of Medicine, University of California San Francisco School of Medicine; Director, Clinical Research Services, Clinical and Translational Sciences Institute, San Francisco, California
Infecções Estafilocócicas

William P. Cheshire, Jr., MD, Professor of Neurology, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida
Transtornos Autonômicos e seu Tratamento

Ilseung Cho, MD, MS, Assistant Professor of Medicine, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, New York University, New York, New York

O Microbioma Humano

Arun Chockalingam, PhD, Professor of Epidemiology and Global Health, Director, Office of Global Health Education and Training; Dalla Lana Faculty of Public Health, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
Saúde Global

David C. Christiani, MD, Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Pulmonary and Critical Care, Massachusetts General Hospital; Elkan Blout Professor of Environmental Genetics, Environmental Health, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts
Lesões Físicas e Químicas do Pulmão

David H. Chu, MD, PhD, Director, Contact Dermatitis, Division of Dermatology and Cutaneous Surgery, Scripps Clinic Medical Group, La Jolla, California
Estrutura e Função da Pele

Theodore J. Cieslak, MD, Pediatric Infectious Diseases, Clinical Professor of Pediatrics, University of Texas Health Science Center at San Antonio; Department of Pediatrics, Fort Sam Houston, Texas
Bioterrorismo

Carolyn Clancy, MD, Interim Under Secretary for Health, Veterans Administration, Washington, D.C.
Avaliação da Saúde e dos Cuidados de Saúde

David R. Clemmons, MD, Kenan Professor of Medicine, University of North Carolina School of Medicine; Attending Physician, Medicine, UNC Hospitals, Chapel Hill, North Carolina
Abordagem ao Paciente com Doença Endócrina

David Cohen, MD, Professor of Medicine, Division of Nephrology; Medical Director, Kidney and Pancreas Transplantation, Columbia University Medical Center, New York, New York
Tratamento da Insuficiência Renal Irreversível

Jeffrey Cohen, MD, Chief, Laboratory of Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Vírus Varicela-zóster (Catapora, Herpes-zóster)

Myron S. Cohen, MD, Associate Vice Chancellor for Global Health, Director, UNC Institute for Global Health and Infectious Diseases, Chief, Division of Infectious Diseases, Yeargan-Bate Eminent Professor of Medicine, Microbiology, and Immunology and Epidemiology, Chapel Hill, North Carolina
Abordagem do Paciente com Infecção Sexualmente Transmissível; Prevenção da Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

Steven P. Cohen, MD, Professor of Anesthesiology and Critical Care Medicine and Physical Medicine and Rehabilitation, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland, and Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland; Director, Pain Research, Walter Reed National Military Medical Center, Bethesda, Maryland
Dor

Steven L. Cohn, MD, Professor of Clinical Medicine, University of Miami Miller School of Medicine; Medical Director, UHealth Preoperative Assessment Center; Director, Medical Consultation Service, University of Miami Hospital, Miami, Florida
Avaliação Pré-operatória

Robert Colebunders, MD, Emeritus Professor, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium
Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune no HIV/AIDS

Joseph M. Connors, MD, Clinical Professor, University of British Columbia; Clinical Director, BC Cancer Agency Centre for Lymphoid Cancer, Vancouver, British Columbia, Canada
Linfoma de Hodgkin

Deborah J. Cook, MD, MSc, Professor of Medicine, Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada
Abordagem ao Paciente na Condição de Cuidados Intensivos

Kenneth H. Cowan, MD, PhD, Director, Fred & Pamela Buffett Cancer Center; Director, The Eppley Institute for Research in Cancer and Allied Diseases; Professor of Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska
Biologia e Genética do Câncer

Joseph Craft, MD, Paul B. Beeson Professor of Medicine and Immunobiology, Section Chief, Rheumatology, Program Director, Investigative Medicine, Department of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut
O Sistema Imunológico Adaptativo

Jill Patricia Crandall, MD, Professor of Clinical Medicine, Division of Endocrinology and Diabetes Research Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York
Diabetes Melito

Simon L. Croft, BSc, PhD, Professor of Parasitology, Faculty of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom
Leishmaniose

Kristina Crothers, MD, Associate Professor, Department of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington
Manifestações Pulmonares do Vírus da Imunodeficiência Humana e da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Mary K. Crow, MD, Joseph P. Routh Professor of Rheumatic Diseases in Medicine, Weill Cornell Medical College; Physician in Chief and Benjamin M. Rosen Chair in Immunology and Inflammation Research, Hospital for Special Surgery, New York, New York
O Sistema Imunológico Inato; Abordagem do Paciente com Doença Reumática; Lúpus Eritematoso Sistêmico

John A. Crump, MB ChB, MD, DTM&H, McKinlay Professor of Global Health, Centre for International Health, University of Otago, Dunedin, New Zealand
Infecções por Salmonella (Incluindo Febre Tifoide)

Mark R. Cullen, MD, Professor of Medicine, Department of Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California
Princípios de Medicina Ocupacional e Ambiental

Charlotte Cunningham-Rundles, MD, PhD, Professor of Medicine and Pediatrics, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York
Doenças de Imunodeficiência Primária

Inger K. Damon, MD, PhD, Director, Division of High Consequence Pathogens and Pathology, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Varíola, Monkeypox e Outras Infecções por Poxvírus

Troy E. Daniels, DDS, MS, Professor Emeritus of Oral Pathology and Pathology, University of California San Francisco, San Francisco, California
Doenças da Boca e das Glândulas Salivares

Nancy E. Davidson, MD, Hillman Professor of Oncology, University of Pittsburgh; Director, University of Pittsburgh Cancer Institute and UPMC CancerCenter, Pittsburgh, Pennsylvania
Câncer de Mama e Distúrbios Mamários Benignos

Lisa M. DeAngelis, MD, Chair, Department of Neurology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; Professor of Neurology, Weill Cornell Medical College, New York, New York
Tumores do Sistema Nervoso Central

Malcolm M. DeCamp, MD, Fowler McCormick Professor of Surgery, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Chief, Division of Thoracic Surgery, Northwestern Memorial Hospital, Chicago, Illinois
Abordagens Intervencionistas e Cirúrgicas na Doença Pulmonar

Carlos del Rio, MD, Hubert Professor and Chair and Professor of Medicine, Hubert Department of Global Health, Rollins School of Public Health and Department of Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia
Prevenção da Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

Patricia A. Deuster, PhD, MPH, Professor and Director, Consortium for Health and Military Performance, Department of Military and Emergency Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland
Rabdomiólise

Robert B. Diasio, MD, William J. and Charles H. Mayo Professor, Molecular Pharmacology and Experimental Therapeutics and Oncology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Fundamentos da Terapia com Fármacos

David J. Diemert, MD, Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology, and Tropical Medicine, School of Medicine and Health Sciences, The George Washington University, Washington, D.C.
Infecções Intestinais por Nematoides; Infecções Teciduais por Nematoides

Kathleen B. Digre, MD, Professor of Neurology, Ophthalmology, Director, Division of Headache and Neuro-Ophthalmology, University of Utah, Salt Lake City, Utah
Cefaleias e Outras Dores de Cabeça

James H. Doroshow, MD, Bethesda, Maryland
Abordagem ao Paciente com Câncer; Tumores Malignos do Osso, Sarcomas e Outras Neoplasias dos Tecidos Moles

John M. Douglas, Jr., MD, Executive Director, Tri-County Health Department, Greenwood Village, Colorado
Papilomavírus

Jeffrey M. Drazen, MD, Distinguished Parker B. Francis Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Asma

Stephen C. Dreskin, MD, PhD, Professor of Medicine and Immunology, Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Medicine, University of Colorado Denver, School of Medicine, Aurora, Colorado
Urticária e Angioedema

W. Lawrence Drew, MD, PhD, Professor Emeritus, Laboratory Medicine and Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, California
Citomegalovírus

George L. Drusano, MD, Professor and Director, Institute for Therapeutic Innovation, College of Medicine, University of Florida, Lake Nona, Florida
Quimioterapia Antibacteriana

Thomas D. DuBose, Jr., MD, Emeritus Professor of Internal Medicine and Nephrology, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina
Doenças Vasculares do Rim

F. Daniel Duffy, MD, Professor of Internal Medicine and Steve Landgarten Chair in Medical Leadership, School of Community Medicine, University of Oklahoma College of Medicine, Tulsa, Oklahoma
Aconselhamento para Mudança do Comportamento

Herbert L. DuPont, MD, MACP, Mary W. Kelsey Chair and Director, Center for Infectious Diseases, University of Texas School of Public Health; H. Irving Schweppe Chair of Internal Medicine and Vice Chairman, Department of Medicine, Baylor College of Medicine; Chief of Internal Medicine, St. Luke's Hospital System, Houston, Texas
Abordagem ao Paciente com Suspeita de Infecção Entérica

Madeleine Duvic, MD, Professor and Deputy Chairman, Department of Dermatology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas
Urticária, Reações de Hipersensibilidade a Fármacos, Nódulos e Tumores e Doenças Atróficas

Kathryn M. Edwards, MD, Sarah H. Sell and Cornelius Vanderbilt Chair in Pediatrics, Vanderbilt University School of Medicine; Director, Vanderbilt Vaccine Research Program, Monroe Carrell Jr. Children's Hospital at Vanderbilt, Nashville, Tennessee
Doença Viral Parainfluenza

N. Lawrence Edwards, MD, Professor of Medicine, Vice Chairman, Department of Medicine, University of Florida; Chief, Section of Rheumatology, Medical Service, Malcom Randall Veterans Affairs Medical Center, Gainesville, Florida
Doenças por Depósito de Cristais

Lawrence H. Einhorn, MD, Distinguished Professor, Department of Medicine, Division of Hematology/Oncology, Livestrong Foundation Professor of Oncology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Câncer do Testículo

Ronald J. Elin, MD, PhD, A.J. Miller Professor and Chairman, Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Louisville School of Medicine, Louisville, Kentucky
Intervalos e Valores de Referência Laboratoriais

George M. Eliopoulos, MD, Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Princípios da Terapia Anti-infecciosa

Perry Elliott, MD, Professor in Inherited Cardiovascular Disease, Institute of Cardiovascular Science, University College London, London, United Kingdom
Doenças do Miocárdio e do Endocárdio

Jerrold J. Ellner, MD, Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Chief, Section of Infectious Diseases, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts
Tuberculose

Dirk M. Elston, MD, Director, Ackerman Academy of Dermatopathology, New York, New York
Artrópodes e Carrapatos

Ezekiel J. Emanuel, MD, PhD, Vice Provost for Global Initiatives, Diane V.S. Levy and Robert M. Levy University Professor, Chair, Department of Medical Ethics and Health Policy, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Bioética na Prática Médica

Joel D. Ernst, MD, Director, Division of Infectious Diseases and Immunology, Jeffrey Bergstein Professor of Medicine, Professor of Medicine, Pathology, and Microbiology, New York University School of Medicine; Attending Physician, New York University Langone Medical Center, New York, New York

Hanseníase (Lepra)

Gregory T. Everson, MD, Professor of Medicine, Director of Hepatology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado
Insuficiência Hepática e Transplante Hepático

Amelia Evoli, MD, Associate Professor of Neurology, Catholic University, Agostino Gemelli University Hospital, Rome, Italy
Distúrbios da Transmissão Neuromuscular

Douglas O. Faigel, MD, Professor of Medicine, Mayo Clinic, Chair, Division of Gastroenterology and Hepatology, Scottsdale, Arizona
Neoplasias dos Intestinos Delgado e Grosso

Matthew E. Falagas, MD, MSc, DSc, Director, Alfa Institute of Biomedical Sciences, Athens, Greece; Adjunct Associate Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts; Chief, Department of Medicine and Infectious Diseases, Iaso General Hospital, Iaso Group, Athens, Greece
Pseudomonas e Infecções Bacilares Gram-negativas Relacionadas

Gary W. Falk, MD, MS, Professor of Medicine, Division of Gastroenterology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Doenças do Esôfago

Gene Feder, MBBS, MD, Professor, Centre for Academic Primary Care, School of Social and Community Medicine, University of Bristol; General Practitioner, Helios Medical Centre, Bristol, United Kingdom
Violência por Parceiro Íntimo

David J. Feller-Kopman, MD, Director, Bronchoscopy and Interventional Pulmonology, Associate Professor of Medicine, The Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland
Abordagens Intervencionistas e Cirúrgicas na Doença Pulmonar

Gary S. Firestein, MD, Dean and Associate Vice Chancellor of Translational Medicine, University of California San Diego School of Medicine, La Jolla, California
Mecanismos da Inflamação e da Regeneração Tecidual

Glenn I. Fishman, MD, Director, Leon H. Charney Division of Cardiology, Vice-Chair for Research, Department of Medicine, William Goldring Professor of Medicine, New York University School of Medicine, New York, New York
Princípios de Eletrofisiologia

Lee A. Fleisher, MD, Robert D. Dripps Professor and Chair, Anesthesiology and Critical Care, Professor of Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Considerações Gerais sobre Anestesia

Paul W. Flint, MD, Professor and Chair, Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon
Distúrbios da Garganta

Evan L. Fogel, MD, MSc, Professor of Clinical Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Doenças da Vesícula e Vias Biliares

Marsha D. Ford, MD, Adjunct Professor of Emergency Medicine, School of Medicine, University of North Carolina-Chapel Hill; Director, Carolinas Poison Center, Carolinas HealthCare System, Charlotte, North Carolina
Envenenamento Agudo

Chris E. Forsmark, MD, Professor of Medicine, Chief, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of Florida, Gainesville, Florida
Pancreatite

Vance G. Fowler, Jr., MD, MHS, Professor of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina
Endocardite Infecciosa

Manuel A. Franco, MD, PhD, Director of Postgraduate Programs, School of Sciences, Pontificia Universidad Javeriana, Bogota, Colombia
Rotavírus, Norovírus e Outros Vírus Gastrointestinais

David O. Freedman, MD, Professor of Medicine and Microbiology, University of Alabama at Birmingham; Director, Gorgas Center for Geographic Medicine, Birmingham, Alabama
Abordagem do Viajante Pré e Pós-viagem

Martyn A. French, MD, Professor in Clinical Immunology, School of Pathology and Laboratory Medicine, University of Western Australia, Perth, Australia
Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune no HIV/AIDS

Karen Freund, MD, MPH, Professor of Medicine, Associate Director, Tufts Clinical and Translational Science Institute, Tufts University School of Medicine, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts
Abordagem à Saúde das Mulheres

Cem Gabay, MD, Professor of Medicine, Head, Division of Rheumatology, University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland
Agentes Biológicos e Inibidores de Sinalização

Kenneth L. Gage, PhD, Chief, Entomology and Ecology Activity, Centers for Disease Control and Prevention, Division of Vector-Borne Diseases, Bacterial Diseases Branch, Fort Collins, Colorado
Peste e Outras Infecções por Yersinia

John N. Galgiani, MD, Professor of Medicine, Valley Fever Center for Excellence, University of Arizona, Tucson, Arizona
Coccidioidomicose

Patrick G. Gallagher, MD, Professor of Pediatrics, Pathology, and Genetics, Yale University School of Medicine; Attending Physician, Yale–New Haven Hospital, New Haven, Connecticut
Anemias Hemolíticas: Defeitos da Membrana e do Metabolismo dos Eritrócitos

Leonard Ganz, MD, Director of Cardiac Electrophysiology, Heritage Valley Health System, Beaver, Pennsylvania
Eletrocardiografia

Hasan Garan, MD, Director, Cardiac Electrophysiology, Dickinson W. Richards, Jr. Professor of Medicine, Columbia University Medical Center, New York, New York
Arritmias Ventriculares

Guadalupe Garcia-Tsao, MD, Professor of Medicine, Yale University School of Medicine; Chief, Digestive Diseases, VA Connecticut Healthcare System, West Haven, Connecticut
Cirrose e suas Sequelas

William M. Geisler, MD, MPH, Professor of Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama
Doenças Causadas por Clamídias

Tony P. George, MD, Division of Brain and Therapeutics, Department of Psychiatry, University of Toronto; Schizophrenia Division, The Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Ontario, Canada
Nicotina e Tabaco

Lior Gepstein, MD, PhD, Edna and Jonathan Sohnis Professor in Medicine and Physiology, Rappaport Faculty of Medicine and Research Institute, Technion–Israel Institute of Technology, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel
Medicina Regenerativa, Terapias Celular e Gênica

Susan I. Gerber, MD, Team Lead, Respiratory Viruses/Picornaviruses, Division of Viral Diseases/Epidemiology Branch, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Coronavírus

Dale N. Gerding, MD, Professor of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine, Research Physician, Edward Hines Jr. VA Hospital, Hines, Illinois
Infecções por Clostrídios

Morie A. Gertz, MD, Consultant, Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; Roland Seidler, Jr. Professor of the Art of Medicine in Honor of Michael D. Brennan, MD, Professor of Medicine, Mayo Clinic, College of Medicine, Rochester, Minnesota
Amiloidose

Gordon D. Ginder, MD, Professor, Internal Medicine, Director, Massey Cancer Center, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia
Anemias Microcíticas e Hipocrômicas

Jeffrey S. Ginsberg, MD, Professor of Medicine, McMaster University, Member of Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, St. Joseph's Healthcare Hamilton, Hamilton, Ontario, Canada
Doenças Venosas Periféricas

Geoffrey S. Ginsburg, MD, PhD, Director, Duke Center for Applied Genomics and Precision Medicine; Professor of Medicine, Pathology and Biomedical Engineering, Duke University, Durham, North Carolina
Aplicação de Tecnologias Moleculares à Medicina Clínica

Michael Glogauer, DDS, PhD, Professor, Faculty of Dentistry, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
Distúrbios da Função Fagocítica

John W. Gnann, Jr., MD, Professor of Medicine, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina
Caxumba

Matthew R. Golden, MD, MPH, Professor of Medicine, University of Washington, Director, HIV/STD Program, Public Health–Seattle & King County, Seattle, Washington
Infecções por Neisseria gonorrhoeae

Lee Goldman, MD, Harold and Margaret Hatch Professor, Executive Vice President and Dean of the Faculties of Health Sciences and Medicine, Chief Executive, Columbia University Medical Center, Columbia University, New York, New York
Abordagem à Medicina, ao Paciente e à Profissão Médica: Medicina como uma Profissão Humana e Aprendida; Abordagem ao Paciente com Possível Doença Cardiovascular

Larry B. Goldstein, MD, Professor of Neurology, Director, Duke Stroke Center, Neurology, Duke University; Staff Neurologist, Durham VA Medical Center, Durham, North Carolina
Abordagem às Doenças Cerebrovasculares; Doença Cerebrovascular Isquêmica

Lawrence T. Goodnough, MD, Professor of Pathology and Medicine, Stanford University; Director, Transfusion Service, Stanford University Medical Center, Stanford, California
Medicina Transfusional

Eduardo H. Gotuzzo, MD, Professor of Medicine, Director, Alexander von Humboldt Tropical Medicine Institute, Universidad Peruana Cayetano Heredia; Chief Physician, Department of Infectious, Tropical, and Dermatologic Diseases, National Hospital Cayetano Heredia, Lima, Peru
Cólera e Outras Infecções por Vibrio; Infecções por Trematódeos Hepáticos, Intestinais e Pulmonares

Deborah Grady, MD, MPH, Professor of Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, California
Menopausa

Leslie C. Grammer, MD, Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine; Attending Physician, Northwestern Memorial Hospital, Chicago, Illinois
Alergia a Fármacos

F. Anthony Greco, MD, Medical Director, Sarah Cannon Cancer Center, Nashville, Tennessee
Câncer de Origem Primária Desconhecida

Harry B. Greenberg, MD, Professor, Departments of Medicine and Microbiology and Immunology, Stanford University School of Medicine, Stanford, California
Rotavírus, Norovírus e Outros Vírus Gastrointestinais

Steven A. Greenberg, MD, Associate Professor of Neurology, Harvard Medical School; Associate Neurologist, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Miopatias Inflamatórias

Robert C. Griggs, MD, Professor of Neurology, Medicine, Pediatrics, and Pathology and Laboratory Medicine, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York
Abordagem do Paciente com Doença Neurológica

Lev M. Grinberg, MD, PhD, Professor, Chief, Department of Pathology, Ural Medical University; Chief Researcher of the Ural Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology, Chief Pathologist of Ekaterinburg, Ekaterinburg, Russia
Antraz

Daniel Grossman, MD, Vice President for Research, Ibis Reproductive Health, Oakland, California; Assistant Clinical Professor, Bixby Center for Global Reproductive Health, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of California San Francisco, San Francisco, California
Contracepção

Lisa M. Guay-Woodford, MD, Hudson Professor of Pediatrics, The George Washington University; Director, Center for Translational Science, Director, Clinical and Translational Institute at Children's National, Children's National Health System, Washington, D.C.
Nefropatias Hereditárias e Anomalias de Desenvolvimento do Trato Urinário

Richard L. Guerrant, MD, Thomas H. Hunter Professor of International Medicine, Founding Director, Center for Global Health, Division of Infectious Diseases and International Health, University of Virginia School of Medicine, University of Virginia Health Sciences Center, Charlottesville, Virginia
Criptosporidiose

Roy M. Gulick, MD, MPH, Gladys and Roland Harrison Professor of Medicine, Medicine/Infectious Diseases, Weill Cornell Medical College; Attending Physician, New York–Presbyterian Hospital, New York, New York
Terapia Antirretroviral do Vírus da Imunodeficiência Humana e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Klaus D. Hagspiel, MD, Professor of Radiology, Medicine, and Pediatrics, Chief, Noninvasive Cardiovascular Imaging, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Imagens Cardíacas por Métodos Não Invasivos

John D. Hainsworth, MD, Chief Scientific Officer, Sarah Cannon Research Institute, Nashville, Tennessee

Câncer de Origem Primária Desconhecida

Anders Hamsten, MD, PhD, Professor of Cardiovascular Diseases, Center for Molecular Medicine and Department of Cardiology, Karolinska University Hospital, Department of Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden
Aterosclerose, Trombose e Biologia Vascular

Kenneth R. Hande, MD, Professor of Medicine and Pharmacology, Vanderbilt/Ingram Cancer Center, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Tumores Neuroendócrinos e Síndrome Carcinoide

H. Hunter Handsfield, MD, Professor Emeritus of Medicine, University of Washington Center for AIDS and STD, Seattle, Washington
Infecções por Neisseria gonorrhoeae

Göran K. Hansson, MD, PhD, Professor of Cardiovascular Research, Center for Molecular Medicine at Karolinska University Hospital, Department of Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden
Aterosclerose, Trombose e Biologia Vascular

Raymond C. Harris, MD, Professor of Medicine, Ann and Roscoe R. Robinson Chair in Nephrology, Chief, Division of Nephrology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Diabetes e Rim

Stephen Crane Hauser, MD, Associate Professor of Medicine, Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota
Doenças Vasculares do Trato Gastrointestinal

Frederick G. Hayden, MD, Stuart S. Richardson Professor of Clinical Virology and Professor of Medicine, University of Virginia School of Medicine; Staff Physician, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Influenza

Douglas C. Heimburger, MD, MS, Professor of Medicine, Associate Director for Education and Training, Vanderbilt University School of Medicine, Vanderbilt Institute for Global Health, Nashville, Tennessee
Interface da Nutrição com a Saúde e a Doença

Erik L. Hewlett, MD, Professor of Medicine and of Microbiology, Immunology, and Cancer Biology, University of Virginia School of Medicine, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Coqueluche e Outras Infecções por Bordetella

Richard J. Hift, PhD, MMed, School of Clinical Medicine, University of KwaZulu-Natal, Durban, South Africa
Porfirias

David R. Hill, MD, DTM&H, Professor of Medical Sciences, Director of Global Public Health, Frank H. Netter MD School of Medicine at Quinnipiac University, Hamden, Connecticut
Giardíase

Nicholas S. Hill, MD, Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine; Chief, Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts
Monitoração Respiratória em Terapia Intensiva

L. David Hillis, MD, Professor and Chair, Department of Medicine, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas
Síndrome Coronariana Aguda: Angina Instável e Infarto do Miocárdio sem Elevação do Segmento ST

Jack Hirsh, CM, MD, DSc, Professor Emeritus, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada
Terapia Antitrombótica

Steven M. Holland, MD, Chief, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Micobactérias Não Tuberculosas

Steven M. Hollenberg, MD, Professor of Medicine, Cooper Medical School of Rowan University; Director, Coronary Care Unit, Cooper University Hospital, Camden, New Jersey
Choque Cardiogênico

Edward W. Hook, III, MD, Professor and Director, Division of Infectious Diseases, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama
Granuloma Inguinal (Donovanose); Sífilis; Treponematoses Não Sifilíticas

David J. Hunter, MBBS, MPH, ScD, Vincent L. Gregory Professor of Cancer Prevention, Harvard School of Public Health; Professor of Medicine, Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Epidemiologia do Câncer

Khalid Hussain, MBChB, MD, MSc, Developmental Endocrinology Research Group, Clinical and Molecular Genetics Unit, Institute of Child Health, University College London, Department of Paediatric Endocrinology, Great Ormond Street Hospital for Children, London, United Kingdom
Hipoglicemia e Distúrbios das Células das Ilhotas Pancreáticas

Steven E. Hyman, MD, Director, Stanley Center for Psychiatric Research, Broad Institute, Distinguished Service Professor of Stem Cell and Regenerative Biology, Harvard University, Cambridge, Massachusetts
Biologia da Toxicodependência

Michael C. Iannuzzi, MD, MBA, Chairman, Department of Internal Medicine, State University of New York Upstate Medical University, Syracuse, New York
Sarcoidose

Robert D. Inman, MD, Professor of Medicine and Immunology, University of Toronto; Staff Rheumatologist, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada
Espondiloartrites

Sharon K. Inouye, MD, MPH, Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Aging Brain Center, Institute for Aging Research, Hebrew SeniorLife, Boston, Massachusetts
Aspectos Neuropsiquiátricos do Envelhecimento; Delírio ou Alteração Aguda do Estado Mental no Paciente Idoso

Geoffrey K. Isbister, MD, BSc, Associate Professor, Clinical Toxicologist, Calvary Mater Newcastle, Callaghan, Senior Research Academic, School of Medicine and Public Health, University of Newcastle, New South Wales, Australia
Envenenamento

Michael G. Ison, MD, MS, Associate Professor in Medicine-Infectious Diseases and Surgery-Organ Transplantation, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois
Doenças por Adenovírus

Elias Jabbour, MD, Associate Professor, Department of Leukemia, Division of Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas
As Leucemias Crônicas

Michael R. Jaff, DO, Professor of Medicine, Harvard Medical School, Chair, Institute for Heart, Vascular, and Stroke Care, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Outras Doenças Arteriais Periféricas

Joanna C. Jen, MD, PhD, Professor of Neurology, University of California Los Angeles School of Medicine, Los Angeles, California
Neuro-oftalmologia; Olfato e Paladar; Audição e Equilíbrio

Dennis M. Jensen, MD, Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at University of California Los Angeles; Staff Physician, Medicine-GI, VA Greater Los Angeles Healthcare System; Key Investigator, Director, Human Studies Core & GI Hemostasis Research Unit, CURE Digestive Diseases Research Center, Los Angeles, California
Hemorragia Gastrointestinal

Michael D. Jensen, MD, Professor of Medicine, Endocrine Research Unit, Director, Obesity Treatment Research Program, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Obesidade

Robert T. Jensen, MD, Chief, Cell Biology Section, Digestive Disease Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Clinical Center, Bethesda, Maryland
Tumores Neuroendócrinos Pancreáticos

Stuart Johnson, MD, Professor of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine; Associate Chief of Staff for Research, Edward Hines, Jr. VA Hospital, Hines, Illinois
Infecções por Clostrídios

Richard C. Jordan, DDS, PhD, Professor of Oral Pathology, Pathology and Radiation Oncology, University of California San Francisco, San Francisco, California
Doenças da Boca e das Glândulas Salivares

Ralph F. Józefowicz, MD, Professor, Neurology and Medicine, University of Rochester, Rochester, New York
Abordagem do Paciente com Doença Neurológica

Stephen G. Kaler, MD, Senior Investigator and Head, Section on Translational Neuroscience, Molecular Medicine Program, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda, Maryland
Doença de Wilson

Moses R. Kamya, MB ChB, MMed, MPH, PhD, Chairman, Department of Medicine, Makerere University College of Health Sciences, Kampala, Uganda
Malária

Louise W. Kao, MD, Associate Professor of Emergency Medicine, Department of Emergency Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Envenenamento Crônico: Metais Vestigiais e Outros

Steven A. Kaplan, MD, E. Darracott Vaughan, Jr. Professor of Urology, Chief, Institute for Bladder and Prostate Health, Weill Cornell Medical College; Director, Iris Cantor Men's Health Center, NewYork–Presbyterian Hospital, New York, New York
Hiperplasia Benigna da Próstata e Prostatite

Daniel L. Kastner, MD, PhD, Scientific Director, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Doenças Autoinflamatórias Sistêmicas

Sekar Kathiresan, MD, Associate Professor in Medicine, Harvard Medical School; Director, Preventive Cardiology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Bases Hereditárias de Doenças Comuns

David A. Katzka, MD, Professor of and Consultant in Medicine, Gastroenterology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Doenças do Esôfago

Debra K. Katzman, MD, Professor of Pediatrics, Senior Associate Scientist, The Research Institute, The Hospital for Sick Children and University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
Medicina da Adolescência

Carol A. Kauffman, MD, Professor of Internal Medicine, University of Michigan Medical School; Chief, Infectious Diseases Section, Veterans Affairs Ann Arbor Healthcare System, Ann Arbor, Michigan
Histoplasmose; Blastomicose; Paracoccidioidomicose; Criptococose; Esporotricose; Candidíase

Kenneth Kaushansky, MD, Senior Vice President for Health Sciences, Dean, School of Medicine, Stony Brook University, Stony Brook, New York
Hematopoiese e Fatores de Crescimento Hematopoiéticos

Keith S. Kaye, MD, MPH, Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan
Doenças Causadas pelas Espécies Acinetobacter e Stenotrophomonas

Armand Keating, MD, Professor of Medicine, Director, Division of Hematology, Epstein Chair in Cell Therapy and Transplantation, Professor, Institute of Biomaterials and Biomedical Engineering, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas

Robin K. Kelley, MD, Assistant Professor of Medicine, University of California San Francisco, Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, San Francisco, California
Cânceres do Fígado e das Vias Biliares

Morton Kern, MD, Chief of Medicine, VA Long Beach Health Care System School of Medicine; Professor of Medicine, Associate Chief, Cardiology, University of California–Irvine, Irvine, California
Cateterismo e Angiografia

Gerald T. Keusch, MD, Professor of Medicine and International Health and Public Health, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts
Shigelose

Fadlo R. Khuri, MD, Professor and Chair, Hematology and Medical Oncology, Deputy Director, Winship Cancer Institute, Emory University, Atlanta, Georgia
Câncer do Pulmão e Outras Neoplasias Pulmonares

David H. Kim, MD, Vice Chair of Education, Professor of Radiology, Section of Abdominal Imaging, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin
Procedimentos Diagnósticos por Imagem em Gastroenterologia

Matthew Kim, MD, Instructor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Tireoide

Louis V. Kirchhoff, MD, MPH, Professor, Departments of Internal Medicine (Infectious Diseases) and Epidemiology, University of Iowa Health Care; Staff Physician, Medical Service, Department of Veterans Affairs Medical Center, Iowa City, Iowa
Doença de Chagas

David S. Knopman, MD, Professor of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota
Disfunção Cerebral Focal: Funções Nervosas Superiores; Doença de Alzheimer e Outras Demências

Tamsin A. Knox, MD, MPH, Associate Professor of Medicine, Nutrition/Infection Unit, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts
Manifestações Gastrointestinais de HIV e AIDS

D.P. Kontoyiannis, MD, ScD, Professor, Department of Infectious Diseases, Infection Control and Employee Health, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas
Mucormicose; Micetoma

Barbara S. Koppel, MD, Professor of Clinical Neurology, New York Medical College, Chief of Neurology, Metropolitan Hospital Center, New York City Health and Hospital Corporation, New York, New York
Desordens Neurológicas Nutricionais e Relacionadas com o Álcool

Kevin M. Korenblat, MD, Associate Professor of Medicine, Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri
Abordagem do Paciente com Icterícia ou Provas Hepáticas Anormais

Bruce R. Korf, MD, PhD, Wayne H. and Sara Crews Finley Chair in Medical Genetics, Professor and Chair, Department of Genetics, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama
Princípios da Genética

Neil J. Korman, MD, PhD, Professor, Dermatology, Case Western Reserve University School of Medicine, University Hospitals Case Medical Center, Cleveland, Ohio
Doenças Maculosas, Papulosas, Vesicobolhosas e Pustulosas

Mark G. Kortepeter, MD, MPH, Associate Dean for Research, Associate Professor of Preventive Medicine and Medicine, Consultant to the Army Surgeon General for Biodefense; Office of the Dean, Edward Hébert School of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland
Bioterrorismo

Joseph A. Kovacs, MD, Senior Investigator and Head, AIDS Section, Critical Care Medicine Department, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Pneumonia por Pneumocystis

Thomas O. Kovacs, MD, Professor of Medicine, Division of Digestive Diseases, David Geffen School of Medicine at University of California Los Angeles, Los Angeles, California
Hemorragia Gastrointestinal

Monica Kraft, MD, Professor of Medicine, Duke University School of Medicine; Chief, Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina
Avaliação do Paciente com Doença Respiratória

Christopher M. Kramer, MD, Ruth C. Heede Professor of Cardiology, Professor of Radiology, Director, Cardiovascular Imaging Center, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Imagens Cardíacas por Métodos Não Invasivos

Donna M. Krasnewich, MD, PhD, Program Director, National Institute of General Medical Sciences, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Doenças de Depósito Lisossômico

Peter J. Krause, MD, Senior Research Scientist in Epidemiology, Medicine, and Pediatrics, Yale School of Public Health and Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut
Babesiose e Outras Doenças por Protozoários

John F. Kuemmerle, MD, Chair, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Professor of Medicine, and Physiology and Biophysics, Center for Digestive Health, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia
Doenças Inflamatórias e Anatômicas do Intestino, Peritônio, Mesentério e Omento

Ernst J. Kuipers, MD, PhD, Professor of Medicine, Department of Gastroenterology and Hepatology, Chief Executive Officer, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands
Doença Ácido-péptica

Paul W. Ladenson, MD, Professor of Medicine, Pathology, Oncology, and Radiology and Radiological Sciences, John Eager Howard Professor of Endocrinology and Metabolism, University Distinguished Service Professor, The Johns Hopkins University School of Medicine; Physician and Division Director, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland
Tireoide

Daniel Laheru, MD, Ian T. MacMillan Professorship in Clinical Pancreatic Research, Medical Oncology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Câncer Pancreático

Donald W. Landry, MD, PhD, Samuel Bard Professor of Medicine, Chair, Department of Medicine, Physician-in-Chief, NewYork-Presbyterian Hospital/Columbia University Medical Center, New York, New York

Abordagem do Paciente com Doença Renal

Anthony E. Lang, MD, Director, Division of Neurology, Jack Clark Chair for Research in Parkinson's Disease, University of Toronto; Director, Morton and Gloria Shulman Movement Disorders Clinic and the Edmond J. Safra Program in Parkinson's Disease and the Lily Safra Chair in Movement Disorders, Toronto Western Hospital, Toronto, Ontario, Canada
Parkinsonismo; Outros Distúrbios do Movimento

Richard A. Lange, MD, MBA, President and Dean, Paul L. Foster School of Medicine, Texas Tech University Health Sciences Center El Paso, El Paso, Texas
Síndrome Coronariana Aguda: Angina Instável e Infarto do Miocárdio sem Elevação do Segmento ST

Frank A. Lederle, MD, Core Investigator, Center for Chronic Disease Outcomes Research, Minneapolis VA Medical Center; Professor of Medicine, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis, Minnesota
Doenças da Aorta

Thomas H. Lee, MD, MSc, Senior Physician, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital; Chief Medical Officer, Press Ganey, Boston, Massachusetts
Usando os Dados para Decisões Clínicas

William M. Lee, MD, Professor of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas
Doença Hepática Induzida por Fármacos e Toxinas

James E. Leggett, MD, Associate Professor, Department of Medicine, Oregon Health and Science University; Infectious Diseases, Department of Medical Education, Providence Portland Medical Center, Portland, Oregon
Abordagem à Febre ou à Infecção Suspeita no Hospedeiro Normal

Stuart Levin, MD, Professor of Medicine, Emeritus Chairman, Department of Medicine, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois
Zoonoses

Stephanie M. Levine, MD, Professor of Medicine, Division of Pulmonary Diseases and Critical Care Medicine, The University of Texas Health Science Center San Antonio, South Texas Veterans Health Care System, San Antonio, Texas
Transtornos de Enchimento Alveolar

Gary R. Lichtenstein, MD, Professor of Medicine, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Director, Center for Inflammatory Bowel Disease, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Doença Inflamatória Intestinal

Henry W. Lim, MD, Chairman and C.S. Livingood Chair, Department of Dermatology, Henry Ford Hospital; Senior Vice President for Academic Affairs, Henry Ford Health System, Detroit, Michigan
Eczemas, Fotodermatoses, Doenças Papuloescamosas (Incluindo as Fúngicas) e Eritemas Figurados

Aldo A.M. Lima, MD, PhD, Professor of Medicine and Pharmacology, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil
Esquistossomíase (Bilharziose); Criptosporidiose; Amebíase

Geoffrey S.F. Ling, MD, PhD, Professor of Neurology, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland
Traumatismos Cranioencefálico e Raquimedular

William C. Little, MD, Patrick Lehan Professor of Cardiovascular Medicine, Chair, Department of Medicine, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi
Doenças Pericárdicas

Donald M. Lloyd-Jones, MD, ScM, Senior Associate Dean, Chair, Department of Preventive Medicine, Eileen M. Foell Professor of Preventive Medicine and Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois
Epidemiologia da Doença Cardiovascular

Bennett Lorber, MD, Thomas M. Durant Professor of Medicine and Professor of Microbiology and Immunology, Temple University School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Listeriose

Donald E. Low, MD †
Infecções Estreptocócicas Não Pneumocócicas, Febre Reumática

Daniel R. Lucey, MD, MPH, Adjunct Professor, Microbiology and Immunology, Georgetown University Medical Center, Washington, D.C.
Antraz

James R. Lupski, MD, PhD, Cullen Professor of Molecular and Human Genetics, Professor of Pediatrics, Baylor College of Medicine and Texas Children's Hospital, Houston, Texas
Desordens Gênicas, Genômicas e Cromossômicas

Jeffrey M. Lyness, MD, Senior Associate Dean for Academic Affairs, Professor of Psychiatry and Neurology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York
Os Transtornos Psiquiátricos na Prática Clínica

Bruce W. Lytle, MD, Chair, Heart and Vascular Institute, Professor of Surgery, Thoracic and Cardiovascular Surgery, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio
Tratamento Intervencionista e Cirúrgico da Doença Arterial Coronariana

C. Ronald MacKenzie, MD, Assistant Attending Physician, Department of Medicine-Rheumatology, C. Ronald MacKenzie Chair in Ethics and Medicine, Hospital for Special Surgery, Associate Professor of Clinical Medicine and Medical Ethics, Weill Cornell Medical College of Cornell University, New York, New York
Tratamento Cirúrgico das Doenças Articulares

Harriet L. MacMillan, MD, MSc, Professor, Departments of Psychiatry and Behavioural Neurosciences, and Pediatrics, Chedoke Health Chair in Child Psychiatry, Offord Centre for Child Studies, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada
Violência por Parceiro Íntimo

Robert D. Madoff, MD, Professor of Surgery, Stanley M. Goldberg, MD, Chair, Colon and Rectal Surgery, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota
Doenças do Reto e Ânus

Frank Maldarelli, MD, PhD, Head, Clinical Retrovirology Section, HIV Drug Resistance Program, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Biologia dos Vírus da Imunodeficiência Humana

Atul Malhotra, MD, Chief of Pulmonary and Critical Care, Kenneth M. Moser Professor of Medicine, Director of Sleep Medicine, University of California San Diego, La Jolla, California
Transtornos do Controle Ventilatório

Mark J. Manary, MD, Helene B. Roberson Professor of Pediatrics, Washington University School of Medicine; Attending Physician, St. Louis Children's Hospital, St. Louis, Missouri; Adjunct Professor, Children's Nutrition Research Center, Baylor College of Medicine, Houston, Texas; Senior Lecturer in Community Health, University of Malawi College of Medicine, Blantyre, Malawi
Desnutrição Proteico-calórica

Donna Mancini, MD, Professor of Medicine, Department of Medicine, Division of Cardiology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, Center for Advanced Cardiac Care, Columbia University Medical Center, New York, New York
Transplante Cardíaco

Lionel A. Mandell, MD, Professor of Medicine, Faculty of Health Sciences, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada
Infecções por Streptococcus pneumoniae

Peter Manu, MD, Professor of Medicine and Psychiatry, Hofstra North Shore–LIJ School of Medicine at Hofstra University, Hempstead, New York; Adjunct Professor of Clinical Medicine, Psychiatry and Behavioral Sciences, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York; Director of Medical Services, Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, New York
A Interconsulta em Psiquiatria

Ariane Marelli, MD, MPH, Professor of Medicine, McGill University, Director, McGill Adult Unit for Congenital Heart Disease, Associate Director, Academic Affairs and Research, Cardiology, McGill University Health Centre, Montreal, Québec, Canada
Doença Cardíaca Congênita em Adultos

Xavier Mariette, MD, PhD, Professor, Rheumatology, Université Paris-Sud, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, France
Síndrome de Sjögren

Andrew R. Marks, MD, Wu Professor and Chair, Department of Physiology and Cellular Biophysics, Founding Director, Helen and Clyde Wu Center for Molecular Cardiology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Função Cardíaca e Controle Circulatório

Kieren A. Marr, MD, Professor of Medicine and Oncology, The Johns Hopkins University, Director, Transplant and Oncology Infectious Diseases, Baltimore, Maryland
Abordagem à Febre e Suspeita de Infecção em Hospedeiros Comprometidos

Thomas J. Marrie, MD, Dean, Faculty of Medicine, Dalhousie University; Professor of Medicine, Capital District Health Authority, Halifax, Nova Scotia, Canada

Infecções por Legionella

Paul Martin, MD, Professor of Medicine and Chief, Division of Hepatology, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, Florida
Abordagem do Paciente com Doença Hepática

Joel B. Mason, MD, Professor of Medicine and Nutrition, Tufts University; Staff Physician, Divisions of Gastroenterology and Clinical Nutrition, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts
Vitaminas, Elementos-traço, Minerais e Outros Micronutrientes

Henry Masur, MD, Chief, Critical Care Medicine Department, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Complicações Infecciosas e Metabólicas do Vírus da Imunodeficiência Humana e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Eric L. Matteson, MD, MPH, Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine, Consultant, Divisions of Rheumatology and Epidemiology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Infecções de Bursas, Articulações e Ossos

Michael A. Matthay, MD, Professor, Departments of Medicine and Anesthesia, University of California San Francisco, San Francisco, California
Insuficiência Respiratória Aguda

Toby A. Maurer, MD, Professor of Dermatology, University of California San Francisco; Chief of Dermatology, San Francisco General Hospital, San Francisco, California
Manifestações na Pele em Pacientes com Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

Emeran A. Mayer, MD, PhD, Professor of Medicine, Physiology, and Psychiatry, Division of Digestive Diseases, Department of Medicine, University of California Los Angeles, Los Angeles, California
Distúrbios Gastrointestinais Funcionais: Síndrome do Intestino Irritável, Dispepsia e Dor Torácica de Origem Esofágica Presumida e Pirose

Stephan A. Mayer, MD, Director, Institute for Critical Care Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York
Doença Cerebrovascular Hemorrágica

Stephen A. McClave, MD, Professor of Medicine, Director of Clinical Nutrition, University of Louisville School of Medicine, Louisville, Kentucky
Nutrição Enteral

F. Dennis McCool, MD, Professor of Medicine, The Warren Alpert Medical School of Brown University; Medical Director of Sleep Center, Memorial Hospital of Rhode Island, Pawtucket, Rhode Island
Doenças do Diafragma, Parede Torácica, Pleura e Mediastino

Charles E. McCulloch, PhD, Professor of Biostatistics, Department of Epidemiology and Biostatistics, University of California San Francisco, San Francisco, California
Interpretação Estatística dos Dados

William J. McKenna, MD, Professor of Cardiology, Institute of Cardiovascular Science, University College London, London, United Kingdom
Doenças do Miocárdio e do Endocárdio

Vallerie McLaughlin, MD, Kim A. Eagle, MD, Endowed Professor of Cardiovascular Medicine, Director, Pulmonary Hypertension Program, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan
Hipertensão Pulmonar

John J.V. McMurray, MB, MD, Professor of Cardiology, Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, Scotland, United Kingdom
Insuficiência Cardíaca: Tratamento e Prognóstico

Kenneth R. McQuaid, MD, Professor of Clinical Medicine, Marvin H. Sleisenger Endowed Chair, Vice Chairman, University of California San Francisco; Chief, Medical Services and Gastroenterology, San Francisco VA Medical Center, San Francisco, California
Abordagem ao Paciente com Doença Gastrointestinal

Marc Michel, MD, Professor of Internal Medicine, Head of the Unit of Internal Medicine at Henri Mondor University Hospital, National Referral Center for Adult's Immune Cytopenias, Creteil, France
Anemias Hemolíticas Intravasculares e Autoimunes

Jonathan W. Mink, MD, PhD, Frederick A. Horner, MD Endowed Professor in Pediatric Neurology, Professor of Neurology, Neurobiology & Anatomy, Brain & Cognitive Sciences, and Pediatrics, Chief, Division of Child Neurology, Vice Chair, Department of Neurology, University of Rochester, Rochester, New York
Distúrbios Congênitos, do Desenvolvimento e Neurocutâneos

William E. Mitch, MD, Gordon A. Cain Chair in Nephrology, Director of Nephrology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas
Doença Renal Crônica

Mark E. Molitch, MD, Martha Leland Sherwin Professor of Endocrinology, Division of Endocrinology, Metabolism, and Molecular Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois
Neuroendocrinologia e Sistema Neuroendócrino; Hipófise Anterior

Bruce A. Molitoris, MD, Professor of Medicine, and Cellular and Integrative Physiology Director, Indiana Center for Biological Microscopy, Indiana University, Indianapolis, Indiana
Lesão Renal Aguda

Jose G. Montoya, MD, Professor of Medicine, Division of Infectious Disease and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California; Director, Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory, National Reference Center for the Study and Diagnosis of Toxoplasmosis, Palo Alto, California
Toxoplasmose

Alison Morris, MD, MS, Associate Professor of Medicine, Clinical Translational Science, and Immunology, Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania
Manifestações Pulmonares do Vírus da Imunodeficiência Humana e da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Ernest Moy, MD, MPH, Medical Officer, Center for Quality Improvement and Patient Safety Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, Maryland
Avaliação da Saúde e dos Cuidados de Saúde

Atis Muehlenbachs, MD, PhD, Infectious Diseases Pathology Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Leptospirose

Andrew H. Murr, MD, Professor and Chairman, Roger Boles, MD Endowed Chair in Otolaryngology Education, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, University of California San Francisco School of Medicine, San Francisco, California
Abordagem ao Paciente com Desordens de Nariz, Seios Paranasais e Ouvido

Daniel M. Musher, MD, Professor of Medicine, Molecular Virology, and Microbiology, Distinguished Service Professor, Baylor College of Medicine, Infectious Disease Section, Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center, Houston, Texas
Visão Geral da Pneumonia

Robert J. Myerburg, MD, Professor of Medicine and Physiology, Division of Cardiology, Department of Medicine, American Heart Association Chair in Cardiovascular Research, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida
Abordagem à Parada Cardíaca e Arritmias que Ameaçam a Vida

Sandesh C.S. Nagamani, MD, Assistant Professor, Department of Molecular and Human Genetics, Director, Clinic for Metabolic and Genetic Disorders of Bone, Baylor College of Medicine and Texas Children's Hospital, Houston, Texas
Desordens Gênicas, Genômicas e Cromossômicas

Stanley J. Naides, MD, Medical Director and Interim Scientific Director, Immunology, Quest Diagnostics Nichols Institute, San Juan Capistrano, California
Arbovírus Causando Febre e Síndromes Exantemáticas

Yoshifumi Naka, MD, PhD, Professor of Surgery, Department of Surgery, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Transplante Cardíaco

Theodore E. Nash, MD, Principal Investigator, Clinical Parasitology Section, Laboratory of Parasitic Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Giardíase

Avindra Nath, MD, Chief, Section of Infections of the Nervous System, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Citomegalovírus, Vírus Epstein-Barr e Infecções Virais Lentas do Sistema Nervoso Central; Complicações Neurológicas da Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana; Meningites: Bacteriana, Viral e Outras; Abscesso Cerebral e Infecções Parameníngeas

Eric G. Neilson, MD, Vice President for Medical Affairs and Lewis Landsberg Dean, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Northwestern Memorial Hospital, Chicago, Illinois
Nefrite Tubulointersticial

Lawrence S. Neinstein, MD, Professor of Pediatrics and Medicine, Keck School of Medicine of USC; Executive Director, Engemann Student Health Center, Division Head of College Health, Assistant Provost, Student Health and Wellness,

University of Southern California, Los Angeles, California
Medicina da Adolescência

Lewis S. Nelson, MD, Professor of Emergency Medicine, Director, Fellowship in Medical Toxicology, New York University School of Medicine; Attending Physician, New York University Langone Medical Center and Bellevue Hospital Center, New York, New York
Envenenamento Agudo

Eric J. Nestler, MD, PhD, Nash Family Professor and Chair, Department of Neuroscience, Director, The Friedman Brain Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York
Biologia da Toxicodependência

Anne B. Newman, MD, MPH, Professor of Epidemiology, The University of Pittsburgh Graduate School of Public Health; Chair, Department of Epidemiology, Director, University of Pittsburgh Center for Aging and Population Health, Pittsburgh, Pennsylvania
Epidemiologia do Envelhecimento: Implicações de uma Sociedade em Envelhecimento

Thomas B. Newman, MD, MPH, Professor, Epidemiology & Biostatistics and Pediatrics, University of California San Francisco, San Francisco, California
Interpretação Estatística dos Dados

William L. Nichols, MD, Associate Professor, Medicine and Laboratory Medicine, Mayo Clinic College of Medicine; Staff Physician, Special Coagulation Laboratory, Comprehensive Hemophilia Center, and Coagulation Clinic, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Doença de von Willebrand e Anormalidades Hemorrágicas de Função Plaquetária e Vascular

Lindsay E. Nicolle, MD, Professor of Internal Medicine and Medical Microbiology, University of Manitoba, Health Sciences Centre, Winnipeg, Manitoba, Canada
Abordagem do Paciente com Infecção do Trato Urinário

Lynnette K. Nieman, MD, Senior Investigator, Program on Reproductive and Adult Endocrinology, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda, Maryland
Abordagem ao Paciente com Doença Endócrina; Córtex Suprarrenal; Distúrbios Poliglandulares

Dennis E. Niewoehner, MD, Professor of Medicine, University of Minnesota; Staff Physician, Minneapolis Veterans Affairs Health Care System, Minneapolis, Minnesota
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

S. Ragnar Norrby, MD, PhD, Director General, Swedish Institute for Infectious Disease Control, Solna, Sweden
Abordagem do Paciente com Infecção do Trato Urinário

Susan O'Brien, MD, Professor, Department of Leukemia, Division of Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas
As Leucemias Crônicas

Christopher M. O'Connor, MD, Professor of Medicine and Chief, Division of Cardiology, Director, Duke Heart Center, Durham, North Carolina
Insuficiência Cardíaca: Fisiopatologia e Diagnóstico

Francis G. O'Connor, MD, MPH, Professor and Chair, Military and Emergency Medicine, Medical Director, Uniformed Services University Consortium for Health and Military Performance, Bethesda, Maryland
Distúrbios Devido ao Calor e Frio; Rabdomiólise

Patrick G. O'Connor, MD, MPH, Professor and Chief, General Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut
Distúrbios por Consumo de Álcool

James R. O'Dell, MD, Bruce Professor and Vice Chair of Internal Medicine, Chief, Division of Rheumatology, University of Nebraska Medical Center and Omaha VA Nebraska–Western Iowa Health Care System, Omaha, Nebraska
Artrite Reumatoide

Anne E. O'Donnell, MD, Professor of Medicine, Chief, Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Georgetown University Medical Center, Washington, D.C.
Bronquiectasia, Atelectasia, Cistos e Transtornos Localizados do Pulmão

Jae K. Oh, MD, Professor of Medicine, Director, Echocardiography Core Laboratory and Pericardial Clinic, Division of Cardiovascular Diseases, Co-Director, Integrated Cardiac Imaging, Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Doenças Pericárdicas

Jeffrey E. Olgin, MD, Gallo-Chatterjee Distinguished Professor of Medicine, Chief, Division of Cardiology, Co-Director, Heart and Vascular Center, University of California San Francisco, San Francisco, California

Abordagem ao Paciente com Suspeita de Arritmia

Walter A. Orenstein, MD, Professor of Medicine, Pediatrics, and Global Health, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia
Vacinação

Douglas R. Osmon, MD, MPH, Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine; Consultant, Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Infecções de Bursas, Articulações e Ossos

Catherine M. Otto, MD, J. Ward Kennedy-Hamilton Endowed Chair in Cardiology, Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine; Director, Heart Valve Clinic, University of Washington Medical Center, Seattle, Washington
Ecocardiografia

Mark Papania, MD, MPH, Medical Epidemiologist, Division of Viral Diseases, Measles, Mumps, Rubella, and Herpes Virus Laboratory Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Sarampo

Peter G. Pappas, MD, Professor of Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama
Infecções Fúngicas por Dematiáceos

Pankaj Jay Pasricha, MD, Director, The Johns Hopkins Center for Neurogastroenterology; Professor of Medicine and Neurosciences, The Johns Hopkins School of Medicine; Professor of Innovation Management, Johns Hopkins Carey Business School, Baltimore, Maryland
Endoscopia Gastrointestinal

David L. Paterson, MD, Professor of Medicine, University of Queensland Centre for Clinical Research, Royal Brisbane and Women's Hospital Campus, Brisbane, Queensland, Australia
Infecções devido a Outros Membros da Família Enterobacteriaceae, Incluindo a Conduta d e Cepas Multirresistentes

Carlo Patrono, MD, Professor and Chair of Pharmacology, Department of Pharmacology, Catholic University School of Medicine, Rome, Italy
Prostanoides, Ácido Acetilsalicílico e Compostos Correlatos

Jean-Michel Pawlotsky, MD, PhD, Professor of Medicine, The University of Paris-Est; Director, National Reference Center for Viral Hepatitis B, C, and Delta and Department of Virology, Henri Mondor University Hospital; Director, Department of Molecular Virology and Immunology, Institut Mondor de Recherche Biomédicale, Créteil, France
Hepatite Viral Aguda; Hepatites Crônicas Virais e Hepatite Autoimune

Richard D. Pearson, MD, Professor of Medicine and Pathology, University of Virginia School of Medicine and University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Terapia Antiparasitária

Trish M. Perl, MD, MSc, Professor of Medicine and Pathology, The Johns Hopkins School of Medicine; Professor of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health; Infectious Diseases Specialist and Senior Epidemiologist, The Johns Hopkins Hospital and Health System, Baltimore, Maryland
Infecções Enterocócicas

Adam Perlman, MD, MPH, Associate Professor, Department of Medicine, Duke University Medical Center; Executive Director, Duke Integrative Medicine, Duke University Health System, Durham, North Carolina
Medicina Complementar e Alternativa

William A. Petri, Jr., MD, PhD, Wade Hampton Frost Professor, Departments of Medicine, Pathology, Microbiology, Immunology, and Cancer Biology, School of Medicine, University of Virginia; Chief, Division of Infectious Diseases and International Health, University of Virginia Hospitals, Charlottesville, Virginia
Febre Recorrente e Outras Infecções por Borrelia; Doença do Sono Africana; Amebíase

Marc A. Pfeffer, MD, PhD, Dzau Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Insuficiência Cardíaca: Tratamento e Prognóstico

Perry J. Pickhardt, MD, Professor of Radiology and Chief, Gastrointestinal Imaging, Section of Abdominal Imaging, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin
Procedimentos Diagnósticos por Imagem em Gastroenterologia

David S. Pisetsky, MD, PhD, Chief of Rheumatology, Medical Research Service, Durham VA Medical Center; Professor of Medicine and Immunology, Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina
Análise Laboratorial nas Doenças Reumáticas

Marshall R. Posner, MD, Professor of Medicine, Director of Head and Neck Medical Oncology, Director of the Office of Cancer Clinical Trials, The Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York

Câncer de Cabeça e Pescoço

Frank Powell, PhD, Professor of Medicine, Chief of Physiology, University of California San Diego, La Jolla, California
Transtornos do Controle Ventilatório

Reed E. Pyeritz, MD, PhD, William Smilow Professor of Medicine and Genetics and Vice Chair for Academic Affairs, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Doenças Hereditárias do Tecido Conjuntivo

Thomas C. Quinn, MD, MSc, Associate Director for International Research, Head, Section of International HIV/AIDS Research, Division of Intramural Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health; Professor of Medicine, Pathology, International Health, Molecular Microbiology and Immunology, and Epidemiology, The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland
Epidemiologia e Diagnóstico da Infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Jai Radhakrishnan, MD, MS, Professor of Medicine, Division of Nephrology, Department of Medicine, Columbia University Medical Center; Associate Division Chief for Clinical Affairs, Division of Nephrology, New York-Presbyterian Hospital, New York, New York
Doenças Glomerulares e Síndromes Nefróticas

Petros I. Rafailidis, MD, PhD, MSc, Senior Researcher, Alfa Institute of Biomedical Sciences, Attending Physician, Department of Medicine and Hematology, Athens Medical Center, Athens Medical Group, Athens, Greece
Pseudomonas e Infecções Bacilares Gram-negativas Relacionadas

Ganesh Raghu, MD, Adjunct Professor of Medicine and Laboratory Medicine, University of Washington, Director, CENTER for Interstitial Lung Diseases at the University of Washington; Co-Director, Scleroderma Clinic, University of Washington Medical Center, Seattle, Washington
Doença Pulmonar Intersticial

Margaret Ragni, MD, MPH, Professor of Medicine and Clinical Translational Science, Department of Hematology/Oncology, University of Pittsburgh Medical Center; Director, Hemophilia Center of Western Pennsylvania, Pittsburgh, Pennsylvania
Distúrbios Hemorrágicos: Deficiências dos Fatores de Coagulação

Srinivasa N. Raja, MD, Professor of Anesthesiology and Neurology, Director, Division of Pain Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Dor

S. Vincent Rajkumar, MD, Professor of Medicine, Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Distúrbios das Células Plasmáticas

Stuart H. Ralston, MB ChB, MD, Professor of Rheumatology, Institute of Genetics and Molecular Medicine, Western General Hospital, The University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom
Doença de Paget Óssea

Didier Raoult, MD, PhD, Professor, Aix Marseille Université, Faculté de Médecine; Chief, Hôpital de la Timone, Fédération de Microbiologie Clinique, Marseille, France
Infecções por Bartonella; Infecções por Riquétsias

Robert W. Rebar, MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Western Michigan University Homer Stryker MD School of Medicine, Kalamazoo, Michigan
Ovários e Desenvolvimento Puberal; Endocrinologia Reprodutiva e Infertilidade

Annette C. Reboli, MD, Founding Vice Dean, Professor of Medicine, Cooper Medical School of Rowan University, Cooper University Healthcare, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Camden, New Jersey
Infecções por Erysipelothrix

K. Rajender Reddy, MD, Professor of Medicine, Professor of Medicine in Surgery, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania; Director of Hepatology, Director, Viral Hepatitis Center, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Doenças Hepáticas Bacterianas, Parasitárias, Fúngicas e Granulomatosas

Donald A. Redelmeier, MD, Professor of Medicine, University of Toronto; Senior Scientist and Staff Physician, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canada
Cuidados e Complicações Pós-operatórias

Susan E. Reef, MD, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Rubéola (Sarampo Alemão)

Neil M. Resnick, MD, Thomas P. Detre Endowed Chair in Gerontology and Geriatric Medicine, Professor of Medicine and Division Chief, Geriatrics, Associate Director, University of Pittsburgh Institute on Aging, University of Pittsburgh; Chief, Division of Geriatric Medicine and Gerontology, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania

Incontinência Urinária

David B. Reuben, MD, Director, Multicampus Program in Geriatric Medicine and Gerontology; Chief, Division of Geriatrics, Archstone Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at University of California Los Angeles, Los Angeles, California
Avaliação Geriátrica

Emanuel P. Rivers, MD, MPH, Professor and Vice Chairman of Emergency Medicine, Wayne State University; Senior Staff Attending, Critical Care and Emergency Medicine, Henry Ford Hospital, Detroit, Michigan
Abordagem ao Paciente em Choque

Joseph G. Rogers, MD, Professor of Medicine, Senior Vice Chief for Clinical Affairs, Division of Cardiology, Durham, North Carolina
Insuficiência Cardíaca: Fisiopatologia e Diagnóstico

Jean-Marc Rolain, PharmD, PhD, Professor, Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée-Infection, Aix-Marseille Université, Marseille, France
Infecções por Bartonella

José R. Romero, MD, Professor of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences, Horace C. Cabe Professor of Infectious Diseases; Director, Section of Pediatric Infectious Diseases, Arkansas Children's Hospital, Little Rock, Arkansas
Enterovírus

Karen Rosene-Montella, MD, Professor and Vice Chair of Medicine, Director of Obstetric Medicine, The Warren Alpert Medical School of Brown University; Senior Vice President, Women's Services and Clinical Integration, Lifespan Health System, Providence, Rhode Island
Problemas Clínicos Comuns na Gravidez

Philip J. Rosenthal, MD, Professor, Department of Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, California
Malária

Marc E. Rothenberg, MD, PhD, Director, Division of Allergy and Immunology, Director, Cincinnati Center for Eosinophilic Disorders; Professor of Pediatrics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio
Síndromes Eosinofílicas

James A. Russell, MD, Professor of Medicine, University of British Columbia; Associate Director, Intensive Care Unit, St. Paul's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada
Síndromes de Choque Associadas à Sepse

Anil K. Rustgi, MD, T. Grier Miller Professor of Medicine and Genetics, Chief of Gastroenterology, American Cancer Society; Professor, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Neoplasias do Esôfago e do Estômago

Daniel E. Rusyniak, MD, Professor of Emergency Medicine, Adjunct Professor of Neurology and Pharmacology and Toxicology, Department of Emergency Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Envenenamento Crônico: Metais Vestigiais e Outros

Robert A. Salata, MD, Professor and Executive Vice Chair, Department of Medicine, Chief, Division of Infectious Diseases and HIV Medicine, Case Western Reserve University, University Hospitals Case Medical Center, Cleveland, Ohio
Brucelose

Jane E. Salmon, MD, Collette Kean Research Chair, Hospital for Special Surgery, Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York
Mecanismos do Dano Tecidual Mediado pelo Sistema Imunológico

Edsel Maurice T. Salvana, MD, DTM&H, Associate Professor of Medicine, Section of Infectious Diseases, Department of Medicine, Philippine General Hospital; Director, Institute of Molecular Biology and Biotechnology, National Institutes of Health, University of the Philippines Manila, Manila, Philippines
Brucelose

Renato M. Santos, MD, Associate Professor, Cardiology, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina
Doenças Vasculares do Rim

Michael N. Sawka, PhD, Professor, School of Applied Physiology, Georgia Institute of Technology, Atlanta, Georgia
Distúrbios Devido ao Calor e Frio

Paul D. Scanlon, MD, Professor of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Função Respiratória: Mecanismos e Avaliação

Carla Scanzello, MD, PhD, Assistant Professor of Medicine, Division of Rheumatology, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania and Translational Musculoskeletal Research Center, Philadelphia Veterans Affairs Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania

Osteoartrite

Andrew I. Schafer, MD, Professor of Medicine, Director, Richard T. Silver Center for Myeloproliferative Neoplasms, Weill Cornell Medical College, New York, New York

Abordagem à Medicina, ao Paciente e à Profissão Médica: Medicina como uma Profissão Humana e Aprendida; Abordagem ao Paciente com Hemorragia e Trombose; Doenças Hemorrágicas: Coagulação Intravascular Disseminada, Insuficiência Hepática e Deficiência de Vitamina K; Distúrbios Trombóticos: Estados de Hipercoagulabilidade

William Schaffner, MD, Professor and Chair, Department of Preventive Medicine, Department of Health Policy; Professor of Medicine (Infectious Diseases), Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

Tularemia e Outras Infecções por Francisella

W. Michael Scheld, MD, Bayer-Gerald L. Mandell Professor of Infectious Diseases, Professor of Medicine, Clinical Professor of Neurosurgery, Director, Pfizer Initiative in International Health, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia

Introdução às Doenças Microbianas: Interações Hospedeiro-Patógeno

Manuel Schiff, MD, Professor, Université Paris 7 Denis Diderot, Sorbonne Paris Cité, Head of Metabolic Unit/Reference Center for Inborn Errors of Metabolism, Robert Debré University Hospital, APHP, Paris, France

Homocistinúria e Hiper-homocisteinemia

Michael L. Schilsky, MD, Associate Professor, Medicine and Surgery, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

Doença de Wilson

Robert T. Schooley, MD, Professor and Head, Division of Infectious Diseases, Executive Vice Chair for Academic Affairs, Department of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, California

Infecção pelo Vírus Epstein-Barr

David L. Schriger, MD, MPH, Professor, Department of Emergency Medicine, University of California Los Angeles, Los Angeles, California

Abordagem ao Paciente com Sinais Vitais Anormais

Steven A. Schroeder, MD, Distinguished Professor of Health and Healthcare and of Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, California

Aspectos Socioeconômicos da Medicina

Lynn M. Schuchter, MD, Professor of Medicine, University of Pennsylvania; Chief, Hematology/Oncology Division, Program Leader, Melanoma and Cutaneous Malignancies Program, Abramson Cancer Center, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

Tumores da Pele Melanomas e Não Melanomas

Sam Schulman, MD, PhD, Professor, Division of Hematology and Thromboembolism, Director of Clinical Thromboembolism Program, Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

Terapia Antitrombótica

Lawrence B. Schwartz, MD, PhD, Charles and Evelyn Thomas Professor of Medicine, Internal Medicine, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia

Anafilaxia Sistêmica, Alergia Alimentar e Alergia a Ferroadas de Insetos

Carlos Seas, MD, Associate Professor of Medicine, Vice Director, Alexander von Humboldt Tropical Medicine Institute, Universidad Peruana Cayetano Heredia; Attending Physician, Department of Infectious, Tropical, and Dermatologic Diseases, National Hospital Cayetano Heredia, Lima, Peru

Cólera e Outras Infecções por Vibrio

Steven A. Seifert, MD, Professor of Emergency Medicine, University of New Mexico School of Medicine, Medical Director, New Mexico Poison and Drug Information Center, University of New Mexico Health Sciences Center, Albuquerque, New Mexico

Envenenamento

Julian L. Seifter, MD, Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Distúrbios do Potássio; Distúrbios do Equilíbrio Acidobásico

Duygu Selcen, MD, Associate Professor of Neurology and Pediatrics, Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Doenças do Músculo

Clay F. Semenkovich, MD, Herbert S. Gasser Professor and Chief, Division of Endocrinology, Metabolism and Lipid Research, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri
Distúrbios do Metabolismo Lipídico

Carol E. Semrad, MD, Professor of Medicine, The University of Chicago Medicine, GI Section, Chicago, Illinois
Abordagem ao Paciente com Diarreia e Má Absorção

Harry Shamoon, MD, Professor of Medicine and Associate Dean for Clinical and Translational Research, Albert Einstein College of Medicine; Director, Harold and Muriel Block Institute for Clinical and Translational Research at Einstein and Montefiore, Bronx, New York
Diabetes Melito

James C. Shaw, MD, Associate Professor, Department of Medicine, University of Toronto; Head, Division of Dermatology, Department of Medicine, Women's College Hospital, Toronto, Ontario, Canada
Exame da Pele e uma Abordagem para o Diagnóstico de Doenças da Pele

Pamela J. Shaw, DBE, MBBS, MD, Professor of Neurology, University of Sheffield, Consultant Neurologist, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, United Kingdom
Esclerose Lateral Amiotrófica e Outras Doenças do Neurônio Motor

Robert L. Sheridan, MD, Associate Professor of Surgery, Burn Service Medical Director, Boston Shriners Hospital for Children, Massachusetts General Hospital, Division of Burns, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Aspectos Médicos de Traumas e Queimaduras

Stuart Sherman, MD, Professor of Medicine and Radiology, Director of ERCP, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Doenças da Vesícula e Vias Biliares

Michael E. Shy, MD, Professor of Neurology, Pediatrics, and Physiology, University of Iowa, Iowa City, Iowa
Neuropatias Periféricas

Ellen Sidransky, MD, Chief, Section on Molecular Neurogenetics, Medical Genetics Branch, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Doenças de Depósito Lisossômico

Richard M. Siegel, MD, PhD, Clinical Director, National Institute of Arthritis, Musculoskeletal, and Skin Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Doenças Autoinflamatórias Sistêmicas

Robert F. Siliciano, MD, PhD, Professor, The Johns Hopkins University School of Medicine, Howard Hughes Medical Institute, Baltimore, Maryland
Imunopatogenia da Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

Michael S. Simberkoff, MD, Chief of Staff, VA New York Harbor Healthcare System; Professor of Medicine, NYU School of Medicine, New York, New York
Infecções por Haemophilus e Moraxella

David L. Simel, MD, MHS, Professor of Medicine, Duke University; Chief, Medical Service, Durham Veterans Affairs Medical Center, Durham, North Carolina
Abordagem do Paciente: Histórico e Exame Clínico

Kamaljit Singh, MD, Associate Professor of Medicine, Attending Physician, Infectious Diseases, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois
Zoonoses

Karl Skorecki, MD, Annie Chutick Professor in Medicine, Rappaport Faculty of Medicine and Research Institute, Technion–Israel Institute of Technology; Director, Medical and Research Development, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel
Medicina Regenerativa, Terapias Celular e Gênica; Distúrbios da Homeostase do Sódio e da Água

Itzchak Slotki, MD, Associate Professor of Medicine, Hebrew University, Hadassah Medical School; Director, Division of Adult Nephrology, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel
Distúrbios da Homeostase do Sódio e da Água

Arthur S. Slutsky, MD, Professor of Medicine, Surgery, and Biomedical Engineering, University of Toronto; Vice President (Research), St. Michael's Hospital, Keenan Research Centre, Li Ka Shing Knowledge Institute, Toronto, Ontario, Canada
Insuficiência Respiratória Aguda; Ventilação Mecânica

Eric J. Small, MD, Professor of Medicine and Urology, Deputy Director and Director of Clinical Sciences, Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center; Chief, Division of Hematology and Oncology, University of California San Francisco School of Medicine, San Francisco, California

Câncer de Próstata

Gerald W. Smetana, MD, Professor of Medicine, Harvard Medical School; Division of General Medicine and Primary Care, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Princípios da Interconsulta

Frederick S. Southwick, MD, Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Florida and VF Health, Gainesville, Florida
Nocardiose

Allen M. Spiegel, MD, Dean, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York
Princípios da Endocrinologia; Distúrbios Poliglandulares

Robert F. Spiera, MD, Professor of Clinical Medicine, Weill Cornell Medical College; Director, Scleroderma, Vasculitis, and Myositis Center, The Hospital for Special Surgery, New York, New York
Polimialgia Reumática e Arterite Temporal

Stanley M. Spinola, MD, Professor and Chair, Department of Microbiology and Immunology, Professor of Medicine, Microbiology and Immunology, and Pathology and Laboratory Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Cancroide

David Spriggs, MD, Head, Division of Solid Tumor Oncology, Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Professor of Medicine, Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York
Cânceres Ginecológicos

Paweł Stankiewicz, MD, PhD, Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas
Desordens Gênicas, Genômicas e Cromossômicas

Paul Stark, MD, Professor Emeritus, University of California San Diego; Chief of Cardiothoracic Radiology, VA San Diego Healthcare System, San Diego, California
Imageamento na Doença Pulmonar

David P. Steensma, MD, Professor of Medicine, Harvard Medical School, Adult Leukemia Program, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts
Síndromes Mielodisplásicas

Martin H. Steinberg, MD, Professor of Medicine, Pediatrics, and Pathology and Laboratory Medicine, Boston University School of Medicine; Director, Center of Excellence in Sickle Cell Disease, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts
Doença Falciforme e Outras Hemoglobinopatias

Theodore S. Steiner, MD, Associate Professor, University of British Columbia; Associate Head, Division of Infectious Diseases, Vancouver General Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada
Infecções Entéricas por Escherichia coli

David S. Stephens, MD, Stephen W. Schwarzmann Distinguished Professor of Medicine, Emory University School of Medicine and Woodruff Health Sciences Center, Atlanta, Georgia
Infecções por Neisseria meningitidis

David A. Stevens, MD, Professor of Medicine, Stanford University Medical School; President, Principal Investigator, Infectious Diseases Research Laboratory, California Institute for Medical Research, San Jose and Stanford, California
Agentes Antifúngicos Sistêmicos

James K. Stoller, MD, MS, Chairman, Education Institute, Jean Wall Bennett Professor of Medicine, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine; Staff, Respiratory Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio
Monitoração Respiratória em Terapia Intensiva

John H. Stone, MD, MPH, Professor of Medicine, Director, Clinical Rheumatology, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
As Vasculites Sistêmicas

Richard M. Stone, MD, Professor of Medicine, Harvard Medical School, Clinical Director, Adult Leukemia Program, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts
Síndromes Mielodisplásicas

Raymond A. Strikas, MD, MPH, Education Team Lead, Immunization Services Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Vacinação

Edwin P. Su, MD, Associate Professor of Clinical Orthopaedics, Orthopaedic Surgery, Weill Cornell University Medical College; Associate Attending Orthopaedic Surgeon, Adult Reconstruction and Joint Replacement, Hospital for Special

Surgery, New York, New York
Tratamento Cirúrgico das Doenças Articulares

Roland W. Sutter, MD, MPH&TM, Coordinator, Research, Policy and Product Development, Polio Operations and Research Department, World Health Organization, Geneva, Switzerland
Difteria e Outras Infecções por Corinebactérias

Ronald S. Swerdloff, MD, Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at University of California Los Angeles; Chief, Division of Endocrinology, Department of Medicine, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California
Testículos, Hipogonadismo, Infertilidade e Disfunção Sexual Masculinos

Heidi Swygard, MD, MPH, Associate Professor of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina
Abordagem do Paciente com Infecção Sexualmente Transmissível

Megan Sykes, MD, Michael J. Friedlander Professor of Medicine, Director, Columbia Center for Translational Immunology, Columbia University Medical Center, New York, New York
Imunologia dos Transplantes

Marian Tanofsky-Kraff, PhD, Associate Professor, Department of Medical and Clinical Psychology, Uniformed Services University of Health Sciences, Bethesda, Maryland
Distúrbios Alimentares

Susan M. Tarlo, MBBS, Professor of Medicine, Department of Medicine and Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto, Respiratory Physician, University Health Network, Toronto Western Hospital and St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada
Doença Respiratória Ocupacional

Victoria M. Taylor, MD, MPH, Professor of Medicine, University of Washington, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington
Contexto Cultural em Medicina

Ayalew Tefferi, MD, Professor of Medicine, Department of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Policitemia vera, Trombocitemia Essencial e Mielofibrose Primária

Paul S. Teirstein, MD, Chief of Cardiology, Department of Medicine, Scripps Clinic, La Jolla, California
Tratamento Intervencionista e Cirúrgico da Doença Arterial Coronariana

Sam R. Telford, III, ScD, Professor, Tufts University Cummings School of Veterinary Medicine, North Grafton, Massachusetts
Babesiose e Outras Doenças por Protozoários

Rajesh V. Thakker, MD, May Professor of Medicine, University of Oxford; Radcliffe Department of Clinical Medicine, OCDEM, Churchill Hospital, Headington, Oxford, United Kingdom
Glândulas Paratireoides, Hipercalcemia e Hipocalcemia

Antonella Tosti, MD, Professor of Clinical Dermatology, Department of Dermatology and Cutaneous Surgery, University of Miami, Miami, Florida
Doenças Capilares e Ungueais

Indi Trehan, MD, MPH, DTM&H, Assistant Professor of Pediatrics, Washington University School of Medicine; Attending Physician, St. Louis Children's Hospital, Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, Missouri; Visiting Honorary Lecturer in Paediatrics and Child Health, University of Malawi College of Medicine; Consultant Paediatrician, Queen Elizabeth Central Hospital, Blantyre, Malawi
Desnutrição Proteico-calórica

Ronald B. Turner, MD, Professor of Pediatrics, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Resfriado Comum

Thomas S. Uldrick, MD, Staff Clinician, HIV and AIDS Malignancy Branch, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland
Hematologia e Oncologia em Pacientes com Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

Anthony M. Valeri, MD, Professor of Medicine, Columbia University Medical Center; Director, Hemodialysis, Medical Director, Kidney and Pancreas Transplantation, New York-Presbyterian Hospital (CUMC); Director, Hemodialysis, Columbia University Dialysis Center, New York, New York
Tratamento da Insuficiência Renal Irreversível

John Varga, MD, John and Nancy Hughes Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois
Esclerose Sistêmica (Esclerodermia)

Bradley V. Vaughn, MD, Professor of Neurology, Department of Neurology, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina
Desordens do Sono

Alan P. Venook, MD, Professor of Medicine, University of California San Francisco, Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, San Francisco, California
Cânceres do Fígado e das Vias Biliares

Joseph G. Verbalis, MD, Professor of Medicine, Georgetown University; Chief, Endocrinology and Metabolism, Georgetown University Hospital, Washington, D.C.
Hipófise Posterior

Ronald G. Victor, MD, Professor of Medicine, Burns and Allen Chair in Cardiology Research, Director, Hypertension Center, Associate Director, The Heart Institute, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California
Hipertensão Arterial

Angela Vincent, MBBS, Professor of Neuroimmunology, University of Oxford; Honorary Consultant in Immunology, Oxford University Hospital Trust, Oxford, United Kingdom
Distúrbios da Transmissão Neuromuscular

Robert M. Wachter, MD, Professor and Associate Chairman, Department of Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, California
Qualidade dos Cuidados e Segurança do Paciente

Edward H. Wagner, MD, MPH, Director Emeritus, MacColl Center for Health Care Innovation, Group Health Research Institute, Seattle, Washington
Manejo Abrangente da Doença Crônica

Edward E. Walsh, MD, Professor of Medicine, University of Rochester School of Medicine and Dentistry; Head, Infectious Diseases, Rochester General Hospital, Rochester, New York
Vírus Sincicial Respiratório

Thomas J. Walsh, MD, Director, Transplantation-Oncology Infectious Diseases Program, Chief, Infectious Diseases Translational Research Laboratory, Professor of Medicine, Pediatrics, and Microbiology and Immunology, Weill Cornell Medical Center; Henry Schueler Foundation Scholar, Sharp Family Foundation Scholar in Pediatric Infectious Diseases, Adjunct Professor of Pathology, The Johns Hopkins University School of Medicine; Adjunct Professor of Medicine, The University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland
Aspergilose

Jeremy D. Walston, MD, Raymond and Anna Lublin Professor of Geriatric Medicine and Gerontology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Sequelas Clínicas Comuns do Envelhecimento

Christina Wang, MD, Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at University of California Los Angeles; Associate Director, UCLA Clinical and Translational Research Institute, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California
Testículos, Hipogonadismo, Infertilidade e Disfunção Sexual Masculinos

Christine Wanke, MD, Professor of Medicine and Public Health, Director, Division of Nutrition and Infection, Associate Chair, Department of Public Health, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts
Manifestações Gastrointestinais de HIV e AIDS

Stephen I. Wasserman, MD, Professor of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, California
Abordagem ao Paciente com Doenças Alérgicas ou Imunológicas

Thomas J. Weber, MD, Associate Professor, Medicine/Endocrinology, Duke University, Durham, North Carolina
Abordagem do Paciente com Doença do Metabolismo Ósseo; Osteoporose

Geoffrey A. Weinberg, MD, Professor of Pediatrics, University of Rochester School of Medicine and Dentistry; Director, Pediatric HIV Program, Golisano Children's Hospital at University of Rochester Medical Center, Rochester, New York
Doença Viral por Parainfluenza

David A. Weinstein, MD, MMSc, Professor of Pediatric Endocrinology, Director, Glycogen Storage Disease Program, Division of Pediatric Endocrinology, University of Florida College of Medicine, Gainesville, Florida
Doenças do Depósito de Glicogênio

Robert S. Weinstein, MD, Professor of Medicine, Department of Medicine, University of Arkansas for Medical Sciences; Staff Endocrinologist, Department of Medicine, Central Arkansas Veterans Health Care System, Little Rock, Arkansas
Osteomalacia e Raquitismo

Roger D. Weiss, MD, Professor of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; Chief, Division of Alcohol and Drug Abuse, McLean Hospital, Belmont, Massachusetts
Abuso de Drogas

Martin Weisse, MD, Chair, Pediatrics, Tripler Army Medical Center, Honolulu, Hawaii; Professor, Pediatrics, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland
Sarampo

Jeffrey I. Weitz, MD, Professor of Medicine and Biochemistry, McMaster University; Executive Director, Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada
Embolia Pulmonar

Samuel A. Wells, Jr., MD, Medical Oncology Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Carcinoma Medular da Tireoide

Richard P. Wenzel, MD, MSc, Professor and Former Chairman, Internal Medicine, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia
Bronquite e Traqueíte Agudas

Victoria P. Werth, MD, Professor of Dermatology and Medicine, Hospital of the University of Pennsylvania and Philadelphia Veterans Administration Medical Center; Chief, Dermatology Division, Philadelphia Veterans Administration Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania
Princípios de Tratamento das Terapias Cutâneas

Sterling G. West, MD, MACP, Professor of Medicine, University of Colorado School of Medicine; Associate Division Head for Clinical and Educational Affairs, University of Colorado Division of Rheumatology, Aurora, Colorado
Doenças Sistêmicas nas quais a Artrite é uma Característica

A. Clinton White, Jr., MD, Paul R. Stalnaker Distinguished Professor and Director, Infectious Disease Division, Department of Internal Medicine, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Cestódeos

Christopher J. White, MD, Professor of Medicine, Ochsner Clinical School, University of Queensland School of Medicine; System Chairman of Cardiovascular Diseases, Ochsner Medical Center, New Orleans, Louisiana
Doença Arterial Aterosclerótica Periférica

Perrin C. White, MD, Professor of Pediatrics, The Audry Newman Rapoport Distinguished Chair in Pediatric Endocrinology, University of Texas Southwestern Medical Center, Chief of Endocrinology, Children's Medical Center Dallas, Dallas, Texas
Distúrbios do Desenvolvimento Sexual

Richard J. Whitley, MD, Distinguished Professor of Pediatrics, Loeb Eminent Scholar Chair in Pediatrics, Professor of Pediatrics, Microbiology, Medicine, and Neurosurgery, The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama
Infecções por Herpes Vírus Simples

Michael P. Whyte, MD, Professor of Medicine, Pediatrics, and Genetics, Division of Bone and Mineral Diseases, Washington University School of Medicine; Medical-Scientific Director, Center for Metabolic Bone Disease and Molecular Research, Shriners Hospital for Children, St. Louis, Missouri
Osteonecrose, Osteoesclerose/Hiperostose e Outros Distúrbios Ósseos

Samuel Wiebe, MD, MSc, Professor of Clinical Neurosciences, University of Calgary; Co-Director, Calgary Epilepsy Program, Alberta Health Services, Foothills Medical Centre, Calgary, Alberta, Canada
As Epilepsias

Jeanine P. Wiener-Kronish, MD, Henry Isaiah Dorr Professor of Research and Teaching in Anaesthesia and Anesthetist-in-Chief, Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Considerações Gerais sobre Anestesia

Eelco F.M. Wijdicks, MD, PhD, Professor of Neurology, Division of Critical Care Neurology, Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Coma, Estado Vegetativo e Morte Encefálica

David J. Wilber, MD, George M. Eisenberg Professor of Medicine, Loyola Stritch School of Medicine; Director, Division of Cardiology, Director, Clinical Electrophysiology, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois
Procedimentos Intervencionistas Eletrofisiológicos e Cirurgias

Beverly Winikoff, MD, MPH, President, Gynuity Health Projects; Professor of Clinical Population and Family Health, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, New York
Contracepção

Gary P. Wormser, MD, Professor of Medicine and Chief, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, New York Medical College, Valhalla, New York
Doença de Lyme

Myron Yanoff, MD, Professor and Chair, Ophthalmology, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Doenças do Sistema Visual

Robert Yarchoan, MD, Branch Chief, HIV and AIDS Malignancy Branch, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland
Hematologia e Oncologia em Pacientes com Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

Neal S. Young, MD, Chief, Hematology Branch, NHLBI and Director, Trans-NIH Center for Human Immunology, Autoimmunity, and Inflammation, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Parvovírus

William F. Young, Jr., MD, MSc, Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine; Chair, Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, and Nutrition, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Medulasuprarrenal, Catecolaminas e Feocromocitoma

Alan S.L. Yu, MB, BChir, Harry Statland and Solon Summerfield Professor of Medicine, Director, Division of Nephrology and Hypertension and the Kidney Institute, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas
Distúrbios de Magnésio e Fósforo

Sherif R. Zaki, MD, PhD, Chief, Infectious Diseases Pathology Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Leptospirose

Mark L. Zeidel, MD, Herman L. Blumgart Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician-in-Chief and Chairman, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Uropatia Obstrutiva

Thomas R. Ziegler, MD, Professor, Department of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism, and Lipids, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia
Desnutrição, Avaliação Nutricional e Suporte Nutricional em Pacientes Adultos Hospitalizados

Peter Zimetbaum, MD, Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director of Clinical Cardiology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Arritmias Cardíacas com Origem Supraventricular

† Fallecido.

Conteúdos dos vídeos

Este ícone aparece ao longo do livro para indicar os capítulos que disponibilizam vídeos, *em inglês*, no ExpertConsult.com. Para uma visualização rápida, você deverá usar seu *smartphone* para digitalizar o *QR code* que está no início do livro.

Envelhecimento e Medicina Geriátrica

Confusion Assessment Method (CAM)
Video 28-1 – MARCOS MIALNEZ, JORGE G. RUIZ, AND ROSANNE M. LEIPZIG

Farmacologia Clínica

Interlaminar Epidural Steroid Injection
Video 30-1 – ALI TURABI

Doença Cardiovascular

Standard Echocardiographic Views: Long Axis Image Plane
Video 55-1A – CATHERINE M. OTTO
Standard Echocardiographic Views: Short Axis Image Plane
Video 55-1B – CATHERINE M. OTTO
Standard Echocardiographic Views: Short Axis Image Plane
Video 55-1C – CATHERINE M. OTTO
Standard Echocardiographic Views: Four-Chamber Image Plane
Video 55-1D – CATHERINE M. OTTO
Dilated Cardiomyopathy: Long Axis View
Video 55-2A – CATHERINE M. OTTO
Dilated Cardiomyopathy: Short Axis View
Video 55-2B – CATHERINE M. OTTO
Dilated Cardiomyopathy: Apical Four-Chamber View
Video 55-2C – CATHERINE M. OTTO
Three-Dimensional Echocardiography
Video 55-3 – CATHERINE M. OTTO
Stress Echocardiography: Normal Reaction
Video 55-4A – CATHERINE M. OTTO
Stress Echocardiography: Normal Reaction
Video 55-4B – CATHERINE M. OTTO
Stress Echocardiography: Proximal Stenosis of the Left Anterior Descending Coronary Artery
Video 55-4C – CATHERINE M. OTTO
Stress Echocardiography: Proximal Stenosis of the Left Anterior Descending Coronary Artery
Video 55-4D – CATHERINE M. OTTO
Pericardial Effusion: Parasternal Long Axis
Video 55-5A – CATHERINE M. OTTO
Pericardial Effusion: Parasternal Short Axis
Video 55-5B – CATHERINE M. OTTO
Pericardial Effusion: Apical Four-Chamber Views
Video 55-5C – CATHERINE M. OTTO
Secundum Atrial Septal Defect

Video 69-1 – ARIANE J. MARELLI
Perimembranous Ventricular Septal Defect
Video 69-2 – ARIANE J. MARELLI
Coronary Stent Placement
Video 74-1 – PAUL S. TEIRSTEIN
Guidewire Passage
Video 74-2 – PAUL S. TEIRSTEIN
Delivering the Stent
Video 74-3 – PAUL S. TEIRSTEIN
Inflating the Stent
Video 74-4 – PAUL S. TEIRSTEIN
Final Result
Video 74-5 – PAUL S. TEIRSTEIN
Superficial Femoral Artery (SFA) Stent Procedure
Video 79-1 – CHRISTOPHER J. WHITE
Orthotopic Bicaval Cardiac Transplantation
Video 82-1 – Y. JOSEPH WOO

Doenças Respiratórias

Wheezing
Video 87-1 – JEFFREY M. DRAZEN
Technique for Use of a Metered-Dose Inhaler
Video 87-2 – LESLIE HENDELES and the *New England Journal of Medicine*
VATS Wedge Resection
Video 101-1 – MALCOLM M. DeCAMP

Medicina de Cuidados Críticos

Ventilation of an Ex Vivo Rat Lung
Video 105-1 – ARTHUR S. SLUTSKY, GEORGE VOLGYESI, AND TOM WHITEHEAD

Doenças Renais e Geniturinárias

Renal Artery Stent
Video 125-1 – RENATO M. SANTOS AND THOMAS D. DUBOSE, JR.
Interpretation of a Computed Tomographic Colonography
Video 133-1 – DAVID H. KIM
Donor Liver Transplantation—Donor and Recipient
Video 154-1 – IGAL KAM, THOMAS BAK, AND MICHAEL WACHS

Oncologia

Snare Polypectomy of a Colon Adenoma
Video 193-1 – DOUGLAS O. FAIGEL
Laparoscopic-Assisted Double Balloon Enteroscopy with Polypectomy of a Jejunal Adenoma Followed by Surgical Oversew of the Polypectomy Site
Video 193-2 – DOUGLAS O. FAIGEL
Endoscopic Mucosal Resection Using Saline Lift Polypectomy of a Colon Adenoma Followed by Closure of the Mucosal Defect with Clips
Video 193-3 – DOUGLAS O. FAIGEL
Endoscopic View of Rectal Cancer
Video 193-4 – DOUGLAS O. FAIGEL
Endoscopic Ultrasound
Video 193-5 – DOUGLAS O. FAIGEL

Doenças Nutricionais

Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass
Video 220-1 – JAMES M. SWAIN

Doenças Endócrinas

Pituitary Surgery
Video 224-1 – IVAN CIRIC

Doenças Alérgicas e Imunologia Clínica

Skin Testing
Video 251-1 – LARRY BORISH
Nasal Endoscopy
Video 251-2 – LARRY BORISH

Doenças Reumáticas

Hip Arthroscopy Osteochondroplasty
Video 276-1 – BRYAN T. KELLY

Neurologia

Cervical Provocation
Video 400-1 – RICHARD L. BARBANO
Spurling Maneuver
Video 400-2 – RICHARD L. BARBANO
Cervical Distraction Test
Video 400-3 – RICHARD L. BARBANO
Straight Leg Raise
Video 400-4 – RICHARD L. BARBANO
Contralateral Straight Leg Raise
Video 400-5 – RICHARD L. BARBANO
Seated Straight Leg Raise
Video 400-6 – RICHARD L. BARBANO
Discectomy
Video 400-7 – JASON H. HUANG
Absence Seizure
Video 403-1 – SAMUEL WIEBE
Left Rolandic Seizure
Video 403-2 – SAMUEL WIEBE
Left Temporal Complex Partial Seizure
Video 403-3 – SAMUEL WIEBE
Left Temporal Complex Partial Seizure Postictal Confusion
Video 403-4 – SAMUEL WIEBE
Left Temporal Complex Partial Seizure
Video 403-5 – SAMUEL WIEBE
Supplementary Sensory-Motor Seizure
Video 403-6 – SAMUEL WIEBE
Right Posterior Temporal Seizure-Dramatic Frontal Semiology
Video 403-7 – SAMUEL WIEBE
Right Mesial Frontal Seizure
Video 403-8 – SAMUEL WIEBE
Nonconvulsive Status Epilepticus
Video 403-9 – SAMUEL WIEBE
GTC Seizure Tonic Phase
Video 403-10 – SAMUEL WIEBE
GTC Seizure Clonic Phase
Video 403-11 – SAMUEL WIEBE
Myoclonic Facial Seizure
Video 403-12 – SAMUEL WIEBE
Tonic Seizure Lennox Gastaut
Video 403-13 – SAMUEL WIEBE
Atonic Seizure Lennox Gastaut
Video 403-14 – SAMUEL WIEBE
Reflex Auditory Seizure

Video 403-15 – SAMUEL WIEBE
Four Score
Video 404-1 – JAMES L. BERNAT AND EELCO F.M. WIJDICKS
Persistent Vegetative State
Video 404-2 – JAMES L. BERNAT AND EELCO F.M. WIJDICKS
Minimally Conscious State
Video 404-3 – JAMES L. BERNAT AND EELCO F.M. WIJDICKS
Akinetic Mutism
Video 404-4 – JAMES L. BERNAT AND EELCO F.M. WIJDICKS
Early Parkinson ′ s Disease
Video 409-1 – ANTHONY E. LANG
Freezing of Gait in Parkinson ′ s Disease
Video 409-2 – ANTHONY E. LANG
Gunslinger Gait in Progressive Supranuclear Palsy
Video 409-3 – ANTHONY E. LANG
Supranuclear Gaze Palsy in Progressive Supranuclear Palsy
Video 409-4 – ANTHONY E. LANG
Applause Sign in Progressive Supranuclear Palsy
Video 409-5 – ANTHONY E. LANG
Apraxia of Eyelid Opening in Progressive Supranuclear Palsy
Video 409-6 – ANTHONY E. LANG
Cranial Dystonia in Multiple System Atrophy
Video 409-7 – ANTHONY E. LANG
Anterocollis in Multiple System Atrophy
Video 409-8 – ANTHONY E. LANG
Stridor in Multiple System Atrophy
Video 409-9 – ANTHONY E. LANG
Alien Limb Phenomenon in Corticobasal Syndrome
Video 409-10 – ANTHONY E. LANG
Myoclonus in Corticobasal Syndrome
Video 409-11 – ANTHONY E. LANG
Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson ′ s Disease
Video 409-12 – ANTHONY E. LANG
Essential Tremor
Video 410-1 – ANTHONY E. LANG
Huntington ′ s Disease
Video 410-2 – ANTHONY E. LANG
Hemiballism
Video 410-3 – ANTHONY E. LANG
Blepharospasm
Video 410-4 – ANTHONY E. LANG
Oromandibular Dystonia
Video 410-5 – ANTHONY E. LANG
Cervical Dystonia
Video 410-6 – ANTHONY E. LANG
Writer ′ s Cramp
Video 410-7 – ANTHONY E. LANG
Embouchure Dystonia
Video 410-8 – ANTHONY E. LANG
Sensory Trick in Cervical Dystonia
Video 410-9 – ANTHONY E. LANG
Generalized Dystonia
Video 410-10 – ANTHONY E. LANG
Tics
Video 410-11 – ANTHONY E. LANG
Tardive Dyskinesia
Video 410-12 – ANTHONY E. LANG
Hemifacial Spasm
Video 410-13 – ANTHONY E. LANG
Wernicke Encephalopathy Eye Movements: Before Thiamine
Video 416-1 – BARBARA S. KOPPEL

Wernicke Encephalopathy Eye Movements: After Thiamine
Video 416-2 – BARBARA S. KOPPEL
Limb Symptoms and Signs
Video 419-1 – PAMELA J. SHAW
Bulbar Symptoms and Signs
Video 419-2 – PAMELA J. SHAW
Normal Swallowing
Video 419-3 – PAMELA J. SHAW
Charcot-Marie-Tooth Disease Exam and Walk
Video 420-1 – MICHAEL E. SHY

Acesso a vídeo usando *QR code*

As imagens a seguir são QR codes. Cada uma delas corresponde a um vídeo, exclusivamente em inglês, do acervo *Goldman-Cecil Medicina*, 25ª edição. Para acesso rápido e fácil ao vídeo, diretamente do seu dispositivo móvel, siga as instruções abaixo. Os vídeos também estão disponíveis em expertconsult.inkling.com.

O que é necessário

- **Um dispositivo móvel, como smartphone ou tablet, equipado com câmera e acesso à Internet.**
- **Um aplicativo para ler o QR code. (Se você ainda não tem um leitor instalado no seu dispositivo móvel, procure por versões gratuitas na sua loja de aplicativo.)**

Como funciona

- **Abra o aplicativo de leitura do QR code em seu dispositivo móvel.**
- **Posicione a câmera do dispositivo de modo que o código seja escaneado.**
- **Cada código abre um player de vídeo individual para visualização instantânea — não é necessária validação.**

Confusion Assessment Method (CAM)
Capítulo 28, Vídeo 28-1 – Marcos Mialnez, Jorge G. Ruiz e Rosanne M. Leipzig

Interlaminar Epidural Steroid Injection
Capítulo 30, Vídeo 30-1 – Ali Turabi

Standard Echocardiographic Views: Long Axis Image Plane
Capítulo 55, Vídeo 55-1A – Catherine M. Otto

Standard Echocardiographic Views: Short Axis Image Plane
Capítulo 55, Vídeo 55-1B – Catherine M. Otto

Standard Echocardiographic Views: Short Axis Image Plane
Capítulo 55, Vídeo 55-1C – Catherine M. Otto

Standard Echocardiographic Views: Four-Chamber Image Plane
Capítulo 55, Vídeo 55-1D – Catherine M. Otto

Dilated Cardiomyopathy: Long Axis View
Capítulo 55, Vídeo 55-2A – Catherine M. Otto

Dilated Cardiomyopathy: Short Axis View
Capítulo 55, Vídeo 55-2B – Catherine M. Otto

Dilated Cardiomyopathy: Apical Four-Chamber View
Capítulo 55, Vídeo 55-2C – Catherine M. Otto

Three-Dimensional Echocardiography
Capítulo 55, Vídeo 55-3 – Catherine M. Otto

Stress Echocardiography: Normal Reaction
Capítulo 55, Vídeo 55-4A – Catherine M. Otto

Stress Echocardiography: Normal Reaction
Capítulo 55, Vídeo 55-4B – Catherine M. Otto

Stress Echocardiography: Proximal Stenosis of the Left Anterior Descending Coronary Artery
Capítulo 55, Vídeo 55-4C – Catherine M. Otto

Stress Echocardiography: Proximal Stenosis of the Left Anterior Descending Coronary Artery
Capítulo 55, Vídeo 55-4D – Catherine M. Otto

Pericardial Effusion: Parasternal Long Axis
Capítulo 55, Vídeo 55-5A – Catherine M. Otto

Pericardial Effusion: Parasternal Short Axis
Capítulo 55, Vídeo 55-5B – Catherine M. Otto

Pericardial Effusion: Apical Four-Chamber Views
Capítulo 55, Vídeo 55-5C – Catherine M. Otto

Secundum Atrial Septal Defect
Capítulo 69, Vídeo 69-1 – Ariane J. Marelli

Perimembranous Ventricular Septal Defect
Capítulo 69, Vídeo 69-2 – Ariane J. Marelli

Coronary Stent Placement
Capítulo 74, Vídeo 74-1 – Paul S. Teirstein

Guidewire Passage
Capítulo 74, Vídeo 74-2 – Paul S. Teirstein

Delivering the Stent
Capítulo 74, Vídeo 74-3 – Paul S. Teirstein

Inflating the Stent
Capítulo 74, Vídeo 74-4 – Paul S. Teirstein

Final Result
Capítulo 74, Vídeo 74-5 – Paul S. Teirstein

Superficial Femoral Artery (SFA) Stent Procedure
Capítulo 79, Vídeo 79-1 – Christopher J. White

Orthotopic Bicaval Cardiac Transplantation
Capítulo 82, Vídeo 82-1 – Y. Joseph Woo

Wheezing
Capítulo 87, Vídeo 87-1 – Jeffrey M. Drazen

VATS Wedge Resection
Capítulo 101, Vídeo 101-1 – Malcolm M. DeCamp

Ventilation of an Ex Vivo Rat Lung
Capítulo 105, Vídeo 105-1 – Arthur S. Slutsky, George Volgyesi e Tom Whitehead

Renal Artery Stent
Capítulo 125, Vídeo 125-1 – Renato M. Santos e Thomas D. DuBose, Jr.

Interpretation of a Computed Tomographic Colonography
Capítulo 133, Vídeo 133-1 – David H. Kim

Donor Liver Transportation–Donor and Recipient
Capítulo 154, Vídeo 154-1 – Igal Kam, Thomas Bak e Michael Wachs

Snare Polypectomy of a Colon Adenoma
Capítulo 193, Vídeo 193-1 – Douglas O. Faigel

Laparascopic-Assisted Double Balloon Enteroscopy with Polypectomy of a Jejunal Adenoma Followed by Surgical Oversew of the Polypectomy Site
Capítulo 193, Vídeo 193-2 – Douglas O. Faigel

Endoscopic Mucosal Resection Using Saline Lift Polypectomy of a Colon Adenoma Followed by Closure of the Mucosal Defect with Clips
Capítulo 193, Vídeo 193-3 – Douglas O. Faigel

Endoscopic View of Rectal Cancer
Capítulo 193, Vídeo 193-4 – Douglas O. Faigel

Endoscopic Ultrasound
Capítulo 193, Vídeo 193-5 – Douglas O. Faigel

Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass
Capítulo 220, Vídeo 220-1 – James M. Swain

Pituitary Surgery
Capítulo 224, Vídeo 224-1 – Ivan Ciric

Skin Testing
Capítulo 251, Vídeo 251-1 – Larry Borish

Nasal Endoscopy
Capítulo 251, Vídeo 251-2 – Larry Borish

Hip Arthroscopy Osteochondroplasty
Capítulo 276, Vídeo 276-1 – Bryan T. Kelly

Cervical Provocation
Capítulo 400, Vídeo 400-1 – Richard L. Barbano

Spurling Maneuver
Capítulo 400, Vídeo 400-2 – Richard L. Barbano

Cervical Distraction Test
Capítulo 400, Vídeo 400-3 – Richard L. Barbano

Straight Leg Raise
Capítulo 400, Vídeo 400-4 – Richard L. Barbano

Contralateral Straight Leg Raise
Capítulo 400, Vídeo 400-5 – Richard L. Barbano

Seated Straight Leg Raise
Capítulo 400, Vídeo 400-6 – Richard L. Barbano

Discectomy
Capítulo 400, Vídeo 400-7 – Jason H. Huang

Absence Seizure
Capítulo 403, Vídeo 403-1 – Samuel Wiebe

Left Rolandic Seizure
Capítulo 403, Vídeo 403-2 – Samuel Wiebe

Left Temporal Complex Partial Seizure
Capítulo 403, Vídeo 403-3 – Samuel Wiebe

Left Temporal Complex Partial Seizure Postictal Confusion
Capítulo 403, Vídeo 403-4 – Samuel Wiebe

Left Temporal Complex Partial Seizure
Capítulo 403, Vídeo 403-5 – Samuel Wiebe

Supplementary Sensory-Motor Seizure
Capítulo 403, Vídeo 403-6 – Samuel Wiebe

Right Posterior Temporal Seizure - Dramatic Frontal Semiology
Capítulo 403, Vídeo 403-7 – Samuel Wiebe

Right Mesial Frontal Seizure
Capítulo 403, Vídeo 403-8 – Samuel Wiebe

Nonconvulsive Status Epilepticus
Capítulo 403, Vídeo 403-9 – Samuel Wiebe

GTC Seizure Tonic Phase
Capítulo 403, Vídeo 403-10 – Samuel Wiebe

GTC Seizure Clonic Phase
Capítulo 403, Vídeo 403-11 – Samuel Wiebe

Myoclonic Facial Seizure
Capítulo 403, Vídeo 403-12 – Samuel Wiebe

Tonic Seizure Lennox Gastaut
Capítulo 403, Vídeo 403-13 – Samuel Wiebe

Atonic Seizure Lennox Gastaut
Capítulo 403, Vídeo 403-14 – Samuel Wiebe

Reflex Auditory Seizure
Capítulo 403, Vídeo 403-15 – Samuel Wiebe

Four Score
Capítulo 404, Vídeo 404-1 – James L. Bernat and Eelco F. M. Wijdicks

Persistent Vegetative State
Capítulo 404, Vídeo 404-2 – James L. Bernat and Eelco F. M. Wijdicks

Minimally Conscious State
Capítulo 404, Vídeo 404-3 – James L. Bernat and Eelco F. M. Wijdicks

Akinetic Mutism
Capítulo 404, Vídeo 404-4 – James L. Bernat and Eelco F. M. Wijdicks

Early Parkinson's Disease
Capítulo 409, Vídeo 409-1 – Anthony E. Lang

Freezing of Gait in Parkinson's Disease
Capítulo 409, Vídeo 409-2 – Anthony E. Lang

Gunslinger Gait in Progressive Supranuclear Palsy
Capítulo 409, Vídeo 409-3 – Anthony E. Lang

Supranuclear Gaze Palsy in Progressive Supranuclear Palsy
Capítulo 409, Vídeo 409-4 – Anthony E. Lang

Applause Sign in Progressive Supranuclear Palsy
Capítulo 409, Vídeo 409-5 – Anthony E. Lang

Apraxia of Eyelid Opening in Progressive Supranuclear Palsy
Capítulo 409, Vídeo 409-6 – Anthony E. Lang

Cranial Dystonia in Multiple System Atrophy
Capítulo 409, Vídeo 409-7 – Anthony E. Lang

Anterocollis in Multiple System Atrophy
Capítulo 409, Vídeo 409-8 – Anthony E. Lang

Stridor in Multiple System Atrophy
Capítulo 409, Vídeo 409-9 – Anthony E. Lang

Alien Limb Phenomenon in Corticobasal Syndrome
Capítulo 409, Vídeo 409-10 – Anthony E. Lang

Myoclonus in Corticobasal Syndrome
Capítulo 409, Vídeo 409-11 – Anthony E. Lang

Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease
Capítulo 409, Vídeo 409-12 – Anthony E. Lang

Essential Tremor
Capítulo 410, Vídeo 410-1 – Anthony E. Lang

Huntington's Disease
Capítulo 410, Vídeo 410-2 – Anthony E. Lang

Hemiballism
Capítulo 410, Vídeo 410-3 – Anthony E. Lang

Blepharospasm
Capítulo 410, Vídeo 410-4 – Anthony E. Lang

Oromandibular Dystonia
Capítulo 410, Vídeo 410-5 – Anthony E. Lang

Cervical Dystonia
Capítulo 410, Vídeo 410-6 – Anthony E. Lang

Writer's Cramp
Capítulo 410, Vídeo 410-7 – Anthony E. Lang

Embouchure Dystonia
Capítulo 410, Vídeo 410-8 – Anthony E. Lang

Sensory Trick in Cervical Dystonia
Capítulo 410, Vídeo 410-9 – Anthony E. Lang

Generalized Dystonia
Capítulo 410, Vídeo 410-10 – Anthony E. Lang

Tics
Capítulo 410, Vídeo 410-11 – Anthony E. Lang

Tardive Dyskinesia
Capítulo 410, Vídeo 410-12 – Anthony E. Lang

Hemifacial Spasm
Capítulo 410, Vídeo 410-13 – Anthony E. Lang

Wernickes Encephalopathy Eye Movements: Before Thiamine
Capítulo 416, Vídeo 416-1 – Barbara S. Koppel

Wernickes Encephalopathy Eye Movements: After Thiamine
Capítulo 416, Vídeo 416-2 – Barbara S. Koppel

Limb Symptoms and Signs
Capítulo 419, Vídeo 419-1 – Pamela J. Shaw

Bulbar Symptoms and Signs
Capítulo 419, Vídeo 419-2 – Pamela J. Shaw

Normal Swallowing
Capítulo 419, Vídeo 419-3 – Pamela J. Shaw

Charcot-Marie-Tooth Disease Exam and Walk
Capítulo 420, Vídeo 420-1 – Michael E. Shy

VOLUME I

Seção I: Aspectos éticos e sociais em medicina
Seção II: Princípios da avaliação e tratamento
Seção III: Questões preventivas e ambientais
Seção IV: Envelhecimento e medicina geriátrica
Seção V: Farmacologia clínica
Seção VI: Aspectos genéticos
Seção VII: Princípios de imunologia e inflamação
Seção VIII: Doença cardiovascular
Seção IX: Doenças respiratórias
Seção X: Medicina de cuidados críticos
Seção XI: Doenças renais e geniturinárias
Seção XII: Doenças gastrointestinais
Seção XIII: Doenças do fígado, vesícula e ductos biliares
Seção XIV: Doenças hematológicas
Seção XV: Oncologia

SEÇÃO I

Aspectos éticos e sociais em medicina

Capítulo 1: Abordagem à medicina, ao paciente e à profissão médica: medicina como uma profissão humana e aprendida

Capítulo 2: Bioética na prática médica

Capítulo 3: Cuidado com pacientes terminais e suas famílias

Capítulo 4: Contexto cultural em medicina

Capítulo 5: Aspectos socioeconômicos da medicina

Capítulo 6: Saúde global

1

Abordagem à medicina, ao paciente e à profissão médica: medicina como uma profissão humana e aprendida

Lee Goldman

Andrew I. Schafer

Abordagem à medicina

A medicina é uma profissão que incorpora a ciência e o método científico à arte de ser médico. A arte de cuidar dos pacientes é tão antiga quanto a própria humanidade. Mesmo na era moderna, a arte de cuidar e confortar, guiada por milênios de aplicação de bom senso e por uma abordagem sistemática mais recente da ética médica (Cap. 2), continua sendo a viga mestra da medicina. Sem essas qualidades humanísticas, a aplicação da ciência moderna à medicina fica aquém do ideal, é inútil e pode até mesmo ser deletéria.

Cuidadores de épocas antigas e de culturas pré-modernas tentaram diversas intervenções para ajudar os aflitos. Algumas de suas poções continham o que hoje percebemos serem ingredientes ativos, que constituem a base comprovada de alguns medicamentos (Cap. 29). Outros (Cap. 39) persistiram até a era atual, apesar da inexistência de evidências convincentes. A medicina moderna não deve descartar a possibilidade de que essas abordagens não comprovadas tenham utilidade, mas deve adotar como princípio orientador que todas as intervenções, sejam tradicionais, sejam recém-desenvolvidas, precisam ser submetidas a testes eficazes, na expectativa de explorar mais a fundo os efeitos benéficos e determinar sua base científica.

Em comparação a essa longa história, de modo geral distinta, de cuidado e conforto, a base científica da medicina é extremamente recente. Além do entendimento da anatomia humana e, posteriormente, da descrição, bastante contestada na época, da fisiologia normal do sistema circulatório, praticamente toda a medicina moderna baseia-se em descobertas realizadas em torno dos últimos 150 anos. Até o final do século XIX, é possível que bons exemplos da pobreza do conhecimento médico fossem os hospitais e os cuidados hospitalares. Embora os hospitais oferecessem cuidados que ninguém – exceto as pessoas mais abastadas – conseguiria obter em outro lugar, praticamente não existem evidências de que poderiam melhorar os desfechos de saúde. O termo *hospitalismo*, originariamente, não diz respeito a cuidados hospitalares, mas ao agregado de males iatrogênicos induzidos pelo próprio hospital.

As qualidades humanísticas essenciais ao cuidado e ao conforto pouco podem fazer se não forem associadas à compreensão de como a ciência médica pode e deve ser aplicada a pacientes com doenças diagnosticadas ou suspeita de doenças. Sem esse conhecimento, confortar pode ser uma atitude inadequada e enganosa, e cuidar pode ser uma abordagem ineficaz ou contraproducente se impedir que a pessoa doente tenha acesso a informações científicas apropriadas. O *Goldman-Cecil Medicina Interna* tem por objeto a disciplina da *medicina interna*, da qual a neurologia e a dermatologia, também de modo substancial neste livro, são os ramos evolutivos relativamente mais recentes. O termo *medicina interna*, frequentemente mal compreendido pelo público leigo, surgiu na Alemanha, no século XIX. A *Inneren Medizin* distinguia-se da medicina clínica por valorizar a fisiologia e a química da doença, e não apenas o padrão e a progressão das manifestações clínicas. O *Goldman-Cecil Medicina Interna* segue sua tradição, ao demonstrar como alterações fisiopatológicas causam sinais e sintomas e ao enfatizar como os tratamentos são capazes de alterar positivamente a fisiopatologia da doença e fazer com que o paciente se sinta melhor.

A medicina moderna evoluiu rapidamente, progredindo da fisiologia orgânica para uma compreensão cada vez mais detalhada dos mecanismos celulares, subcelulares e genéticos. Por exemplo, o conhecimento da patogenia microbiana e de muitas doenças inflamatórias (Cap. 256) baseia-se em uma compreensão detalhada do sistema imunológico humano e de suas respostas a antígenos estranhos (Caps. 45 a 49). Os avanços em nossa compreensão acerca do microbioma humano aumentam a possibilidade de que nossas interações complexas com os micróbios, que superam nossas células por um fator de 10, possam ajudar a explicar condições que vão desde a doença inflamatória intestinal (Cap. 141) até a obesidade (Cap. 220).[1]

A saúde, a doença e a interação do indivíduo com o ambiente também são substancialmente determinadas pela genética. Além das várias afecções que podem ser determinadas por um único gene (Cap. 41), a ciência médica cada vez mais compreende as doenças determinadas por complexos genéticos (Cap. 42). A decodificação do genoma humano encerra a promessa de que o alvo da assistência à saúde pode ser personalizado cada vez mais, de acordo com o perfil genético do indivíduo, em termos de triagem e tratamento específico para a doença pré-sintomática, assim como em termos de medicamentos e os respectivos ajustes nos esquemas de dosagem.[2]

Embora a terapia genética tenha sido aprovada apenas para uma doença – a deficiência de lipoproteína lipase (Cap. 206) –, e unicamente na Europa, tem-se mostrado promissora em outras condições, como, por exemplo, a amaurose congênita de Leber (Cap. 423). Atualmente, a terapia celular está começando a fornecer veículos para a entrega de genes, produtos gênicos e vacinas. Também abriu caminho para a "medicina regenerativa" ao facilitar a regeneração de órgãos e tecidos lesionados ou doentes. Tais avanços e outros, como a nanomedicina, já conduziram a terapias-alvo personalizadas para uma variedade de neoplasias.[3] O conhecimento da estrutura e das formas físicas das proteínas ajuda a explicar anormalidades tão diversas quanto a anemia falciforme (Cap. 163) e as doenças relacionadas a príons (Cap. 415). A proteômica, que é a expressão normal e anormal de proteínas dos genes, também constitui uma promessa extraordinária no desenvolvimento de alvos de fármacos para terapias mais específicas e eficazes.

Concomitantemente a esse progresso na biologia humana básica, houve modificações significativas nos métodos adotados para avaliar a aplicação dos avanços científicos ao paciente individual e às populações. O ensaio clínico controlado randomizado, que às vezes envolve milhares de pacientes em várias instituições, substituiu o relato de caso como método preferencial para mensurar os benefícios e usos de intervenções diagnósticas ou terapêuticas (Cap. 10). Com o progresso das pesquisas, desde os métodos que evidenciavam o efeito biológico até aquelas que elucidam os esquemas posológicos e de toxicidade e, finalmente, até as formas de avaliar o benefício clínico real, a mensuração do desfecho também evoluiu a partir das impressões subjetivas do médico e do paciente para medidas válidas de morbidade, qualidade de vida, situação funcional e outros desfechos observados no paciente (Cap. 11). Esses notáveis avanços na metodologia científica da investigação clínica provocaram modificação extraordinária na prática clínica, como, por exemplo, a terapia de revascularização no infarto agudo do miocárdio (Cap. 73), e mostraram que confiar em desfechos secundários, como a redução de arritmias ventriculares assintomáticas por determinados fármacos, pode, de modo surpreendente, aumentar, em vez de reduzir, a mortalidade. O médico do século XXI precisa entender os avanços dos fundamentos da biologia, mas também precisa compreender os fundamentos do desenho de pesquisas clínicas e de sua aplicação a intervenções diagnósticas e terapêuticas. A compreensão da genética humana também contribuirá para estratificar e refinar a abordagem nos estudos clínicos ao ajudar os pesquisadores a selecionar um número menor de pacientes com padrão mais homogêneo de uma doença para estudar a eficácia de determinada intervenção.

A explosão do conhecimento médico provocou uma onda de especialidades e subespecialidades, inicialmente definidas pelos sistemas orgânicos e, mais recentemente, pelo local de atividade principal (enfermaria *versus* ambulatório), dependência de habilidades manuais (intervencionistas *versus* não intervencionistas) ou participação em pesquisas. Entretanto, vem-se tornando evidente que os mecanismos moleculares e genéticos idênticos aplicam-se amplamente a todos os sistemas orgânicos e que a metodologia científica dos ensaios randomizados e a observação clínica cuidadosa cobrem todos os aspectos da medicina.

O advento de abordagens modernas para se lidar com dados fornece a justificativa para o uso de tecnologia de informação da saúde. Os prontuários médicos computadorizados, muitas vezes compartilhados com os pacientes em um formato portátil, podem evitar a duplicação de testes e garantir que o atendimento seja coordenado entre o paciente e vários prestadores de cuidados em saúde.

Os extraordinários avanços na ciência e na prática médica, que continuaram a se desenrolar de forma acelerada a cada nova edição deste livro didático, transformaram a carga global da doença.[4] A expectativa de vida de homens e mulheres está aumentando – entre as pessoas mais velhas, uma proporção maior de mortes vem ocorrendo naquelas com idade superior a 70 anos, e morrem muito menos crianças antes dos 5 anos. No entanto, ainda se mantêm grandes disparidades regionais, e a incapacidade proveniente de condições como abuso de substâncias, distúrbios de saúde mental, lesões, diabetes, doenças musculoesqueléticas e respiratórias crônicas tem-se tornado uma questão cada vez mais importante para todos os sistemas de saúde.

Abordagem ao paciente

Em geral, os pacientes chegam a nós com queixas (sintomas). Esses sintomas podem ou não estar acompanhados de alterações no exame clínico (sinais) ou em testes laboratoriais. Por outro lado, pacientes assintomáticos podem apresentar sinais ou alterações laboratoriais, e essas alterações laboratoriais podem ocorrer sem que existam sinais ou sintomas.

Os sintomas e sinais comumente definem as *síndromes*, que podem ser a via final comum de uma ampla gama de alterações fisiopatológicas. O fundamento básico na medicina interna é que o diagnóstico deve elucidar a fisiopatologia de sintomas e sinais para que o tratamento possa ter impacto sobre a alteração de base, e não apenas tentar suprimir os sinais e sintomas anormais.

Quando os pacientes chegam ao médico, podem apresentar manifestações ou exacerbações de doenças conhecidas ou ter sinais e sintomas sugestivos de disfunção de um sistema orgânico específico. Algumas vezes, o padrão dos sinais e sintomas é altamente sugestivo (ou até mesmo patognomônico) de um processo patológico específico. Nessas situações, em que o médico concentra-se em uma doença específica, sempre foi fácil utilizar o *Goldman-Cecil Medicina Interna*, que oferece de maneira didática, embora prática, todas as abordagens para as manifestações, a fisiopatologia, o diagnóstico, o tratamento e o prognóstico no infarto agudo do miocárdio (Cap. 73), na doença pulmonar obstrutiva crônica (Cap. 88), na uropatia obstrutiva (Cap. 123), na doença inflamatória intestinal (Cap. 141), no cálculo biliar (Cap. 155), na artrite reumatoide (Cap. 264), no hipotireoidismo (Cap. 226), na tuberculose (Cap. 324) e praticamente em qualquer afecção clínica conhecida em adultos.

Entretanto, são muitos os pacientes que manifestam sintomas, sinais e/ou alterações laboratoriais sem diagnóstico, que não podem ser atribuídos de imediato a uma doença ou causa específica. Independentemente de a manifestação inicial ser dor torácica (Cap. 51), diarreia (Cap. 140), cefaleia, lombalgia (Cap. 400) ou uma variedade de mais de cem sintomas, sinais e alterações laboratoriais comuns, o *Goldman-Cecil Medicina Interna* também apresenta tabelas, figuras e capítulos inteiros dedicados a orientar o diagnóstico ou tratamento (E-Tabela 1-1 ou a tabela no final do livro). Em função dessa abordagem dupla, envolvendo doenças conhecidas e alterações ainda sem diagnóstico, este livro, como a moderna prática da medicina, aplica-se de forma direta aos pacientes, independentemente do tipo de manifestação ou do grau de avaliação prévia.

A interação médico-paciente se dá ao longo de várias etapas do raciocínio clínico e do processo de tomada de decisões. A interação tem início com um levantamento das queixas ou preocupações, seguido de perguntas ou de uma avaliação que aborde essas preocupações com um grau cada vez maior de precisão. O processo em geral exige a realização de uma anamnese ou de um exame clínico cuidadoso, a solicitação de testes diagnósticos, a correlação dos achados clínicos e resultados dos testes, a compreensão dos riscos e benefícios das possíveis atitudes a serem tomadas e uma conversa cuidadosa com o paciente e a família para desenvolver um planejamento para o futuro. Cada vez mais, os médicos recorrem à crescente literatura da medicina com base em evidências para orientar esse processo, na tentativa de maximizar os benefícios e de preservar o respeito a variações individuais entre diferentes pacientes. O *Goldman-Cecil Tratado de Medicina Interna* destaca, em todo o seu conteúdo, a melhor evidência atual, com referências de primeiro grau que podem ser acessadas diretamente na versão eletrônica.

A disponibilidade crescente de evidências a partir de ensaios clínicos aleatórios para orientar o diagnóstico e a terapêutica não deve ser confundida com "um livro de receitas" de medicina. A evidência e as diretrizes derivadas desses estudos enfatizam abordagens comprovadas em pacientes com características específicas. É necessário contar com um grau substancial de julgamento clínico para determinar se as evidências e diretrizes são aplicáveis a pacientes específicos e reconhecer as eventuais exceções. Um grau de discernimento ainda maior é necessário nas várias situações em que inexiste evidência ou em que evidência é inconclusiva. A evidência também deve ser ponderada segundo as preferências do paciente, embora seja responsabilidade do médico enfatizá-la, apresentando-lhe alternativas. A adesão de um paciente a um esquema terapêutico específico provavelmente melhora quando ele também compreende os fundamentos e as evidências subjacentes à opção recomendada.

Para cuidar de um paciente como indivíduo, o médico precisa compreendê-lo como pessoa. Esse preceito fundamental do ser médico inclui compreender a situação social do paciente, as questões familiares, preocupações financeiras e preferências por tipos diferentes de cuidado e desfechos, que variam desde prolongar a vida ao máximo até o alívio da dor e do sofrimento (Caps. 2 e 3). Se o médico não leva em consideração esses aspectos, nem os aborda, a ciência da medicina está sendo aplicada de modo inadequado, e até mesmo o médico mais sábio não conseguirá alcançar bons resultados.

Mesmo que os médicos se mantenham atualizados em relação às novas descobertas, os pacientes são capazes de obter informações de forma independente de uma variedade de fontes, algumas, inclusive, de confiabilidade questionável. O uso crescente de terapias alternativas e complementares (Cap. 39) é um bom exemplo da frequente insatisfação dos pacientes com a terapia médica prescrita. Os médicos devem manter a mente aberta em relação a opções não comprovadas, embora devam orientar com cuidado os pacientes se essas opções puderem comportar qualquer grau de risco em potencial, inclusive de serem utilizadas como substitutos para formas de abordagem comprovadas. É fundamental para o médico manter diálogo aberto com o paciente e a família no que diz respeito à ampla gama de opções que qualquer um deles possa considerar.

O médico não existe no vácuo; ele representa parte de um sistema complicado e amplo de cuidados médicos e de saúde pública. Em épocas pré-modernas, e até mesmo nas atuais em alguns países em desenvolvimento, as formas mais importantes de se promover a saúde e reduzir a doença consistem em higiene básica, água tratada e nutrição adequada. Em países desenvolvidos, a adoção de estilos de vida saudáveis, que incluem dieta saudável (Cap. 213), e prática de exercícios apropriada (Cap. 16), é a viga mestra para a redução da epidemia de obesidade (Cap. 220), da doença coronariana (Cap. 52) e do diabetes (Cap. 229). Intervenções de saúde pública para garantir imunização (Cap. 18) e reduzir lesões e uso de tabaco (Cap. 32), drogas ilícitas (Cap. 34) e ingestão excessiva de álcool (Cap. 33) podem, em conjunto, trazer mais benefícios à saúde do que praticamente qualquer outra intervenção imaginável.

Abordagem à profissão médica

Em uma profissão, o profissional coloca o bem-estar do cliente ou paciente acima de seu próprio bem-estar.[5] Profissionais têm obrigações que podem ser consideradas um contrato com a sociedade. O *American Board of Internal Medicine* e a *European Federation of Internal Medicine*, em conjunto, enfatizaram três princípios fundamentais no profissionalismo médico: primazia do bem-estar do paciente, autonomia do paciente e justiça social.[6] À medida que a medicina moderna vai incorporando um grande número de opções diagnósticas e terapêuticas, as interações do médico com o paciente e a sociedade tornam-se ainda mais complexas e potencialmente repletas de dilemas éticos (Cap. 2). Para ajudar a fornecer um paradigma moral cuja base não repouse apenas na tradição, mas também seja adaptável à época moderna, a primazia do bem- -estar do paciente enfatiza o princípio fundamental de uma profissão. O altruísmo do médico, que gera confiança no paciente, deve mostrar-se impermeável às pressões econômicas, burocráticas e políticas com que o médico e o paciente deparam (Cap. 5).

O princípio da autonomia do paciente consistem em que os médicos podem fazer recomendações, mas que as decisões finais são dele. O médico é um consultor especialista que tem como dever informar e "esclarecer" o paciente, permitindo-lhe decidir com base em dados científicos e saber como esses dados podem e devem ser integrados às suas preferências.

A importância da justiça social simboliza que a interação médica com o paciente não existe no vazio. O médico tem responsabilidades em relação ao paciente individualmente e à sociedade como um todo, no sentido de promover o acesso e garantir a equidade na saúde e no respectivo atendimento.

Para promover esses princípios fundamentais, sugeriu-se uma série de responsabilidades profissionais (Tabela 1-1). Essas responsabilidades específicas representam traços práticos e cotidianos, que beneficiam os pacientes de cada médico e a sociedade como um todo. Os médicos que usam esses e outros atributos para melhorar a satisfação de seus pacientes em relação aos cuidados prestados estão não só promovendo o profissionalismo, como também reduzindo a prática de atos irresponsáveis e a má prática da medicina.

Tabela 1-1

Responsabilidades profissionais

Compromisso com:
Competência profissional
Honestidade com os pacientes
Sigilo médico
Manter relações adequadas com os pacientes
Melhorar a qualidade dos cuidados
Melhorar o acesso aos cuidados
Justa distribuição de recursos finitos
Conhecimento científico
Manter a confiança pelo manejo de conflitos de interesse
Responsabilidades profissionais

De Brennan T, Blank L, Cohen J, et al. Medical professionalism in the new millennium: a physician charter. *Ann Intern Med.* 2002;1136:243-246.

Um aspecto novo e interessante do profissionalismo é a confiança crescente nos cuidados clínicos por meio de uma equipe, como exemplificado por médicos cujos papéis são definidos pelo local em que praticam sua atividade — historicamente, na unidade de terapia intensiva ou no pronto-socorro e, mais recentemente, no ambiente hospitalar geral com pacientes internados. O cuidado com a qualidade exige coordenação e comunicação efetivas entre os médicos que acompanham o paciente na enfermaria e nos ambulatórios em seus horários de trabalho.[7] Essa transição da confiança em um único médico sempre disponível para uma equipe, se possível com um coordenador, representa novos desafios aos médicos, ao sistema de cuidados médicos e à profissão médica.

O envolvimento de mudanças no atendimento médico confere cada vez mais importância a padrões, resultados e responsabilidade. À medida que os seguros de saúde passam a ser cada vez mais considerados um valor, em vez de apenas um custo (Cap. 12), os resultados que vão desde as taxas de realização de mamografias para rastreamento (Cap. 198) até as taxas de mortalidade por enxerto de pontes nas artérias coronárias (Cap. 74) transformam-se na mensuração que norteia escolhas racionais. As diretrizes clínicas e as condutas em consequência de ensaios clínicos controlados, randomizados e da medicina baseada na evidência têm o potencial de gerar atenção mais efetiva em termos de custo e desfechos.

As mudanças significativas pelas quais passam muitos sistemas de saúde ocidentais comportam importantes riscos e preocupações. Se o conceito de restringir as opções de médicos, provedores de serviços e produtos tiver como base medidas objetivas de qualidade e resultado, o direcionamento de pacientes para provedores melhores é o reflexo razoável de uma seleção mais competente e de uma competição saudável. Se a restrição de opções tiver como base principal o custo, em vez de medidas de qualidade, desfechos e satisfação do paciente, é provável que a histórica relação entre o paciente e o verdadeiro profissional médico seja comprometida em seus fundamentos.

Outro risco é o fato de a mesma informação genética que poderia levar a uma medicina mais personalizada e eficiente ser usada contra as próprias pessoas que deveria beneficiar — criando, dessa forma, um estigma, aumentando os custos do seguro saúde ou até mesmo levando alguém a uma situação de "não segurável". A abordagem ética à medicina (Cap. 2), à genética (Cap. 40) e ao aconselhamento genético fornece meios de proteção contra esse efeito adverso do progresso científico.

E-Tabela 1-1

Guia para a abordagem de sintomas, sinais e alterações laboratoriais comuns

	CAPÍTULO	TABELAS OU FIGURAS ESPECÍFICAS
SINTOMAS		
Constitucionais		
Febre	280	Tabelas 280-1 a 280-8
Fadiga	274	E-Tabela 274-1
Falta de apetite	132	Tabela 132-1
Perda de peso	132, 219	Figura 132-4; Tabelas 132-4, 219-1, 219-2
Obesidade	220	Figura 220-1
Ronco, distúrbios do sono	100, 405	Tabela 405-6
Cabeça, Olhos, Ouvido, Nariz, Garganta		
Cefaleia	398	Tabelas 398-1, 398-2
Perda visual transitória	423, 424	Tabelas 423-2, 424-1
Dor de ouvido	426	Tabela 426-3
Perda auditiva	428	Figura 428-1
Zumbido	428	Figura 428-2
Vertigem	428	Figura 428-3
Congestão nasal, rinite ou espirros	251, 426	Figura 251-1, Tabela 251-2
Perda do olfato ou paladar	427	Tabela 427-1
Boca seca	425	Tabela 425-7
Dor de garganta	429	Figura 429-2; Tabela 429-1
Rouquidão	429	
Cardiopulmonares		
Dor torácica	51, 137	Tabelas 51-2, 137-5, 137-6
Bronquite	96	
Falta de ar	51, 83	Figura 83-3
Palpitações	51, 62	Figura 62-1; Tabela 51-4, 62-5
Tontura	51, 62, 428	Figura 62-1, Tabela 428-1
Síncope	62	Figura 62-1; Tabelas 62-1, 62-2, 62-4
Parada cardíaca	63	Figuras 63-2, 63-3
Tosse	83	Figura 83-1; Tabelas 83-2, 83-3
Hemoptise	83	Tabelas 83-6, 83-7
Gastrointestinais		
Náusea e vômito	132	Figura 132-5; Tabela 132-5
Disfagia, odinofagia	132, 138	Tabela 132-1
Hematêmese	135, 153	Figura 135-3; Tabela 135-1
Azia/dispepsia	132, 137, 138, 139	Figuras 132-6, 138-2; Tabelas 137-3, 137-4, 139-1
Dor abdominal:		
Aguda	132, 142	Figuras 132-1, 132-2; Tabelas 132-2, 132-3, 142-1
Crônica	132, 137	Figura 132-3; Tabelas 132-2, 137-1
Diarreia	137, 140	Figuras 137-1, 140-1 a 140-4
Melena, sangue nas fezes	135	Figuras 135-3, 135-4, 135-6; Tabela 135-4
Constipação	136, 137	Figuras 136-3, 136-5, 137-1; Tabela 136-2
Incontinência fecal	145	Figura 145-5
Dor anal	145	
Geniturinários		
Disúria	284, 285	Tabelas 284-3, 284-5, 285-2
Frequência	284	Tabelas 284-3
Incontinência	26	Tabelas 26-1 a 26-3
Obstrução do trato urinário	123	Tabelas 123-1 a 123-3
Cólica renal	126	Figura 126-1
Corrimento vaginal patológico	285	
Irregularidades menstruais	236	Figura 236-3; Tabelas 236-3, 236-4
Infertilidade feminina	236	Tabela 236-5
Fogachos	240	Tabela 240-1
Disfunção erétil	234	Figura 234-10

	CAPÍTULO	TABELAS OU FIGURAS ESPECÍFICAS
Infertilidade masculina	234	Figuras 234-8, 234-9; Tabela 234-7
Massa escrotal	200	Figura 200-1
Úlceras genitais ou verrugas	285	Tabela 285-1
Musculoesqueléticos		
Dor cervical e lombar	400	Figuras 400-4, 400-5, 400-6; Tabelas 400-3 a 400-5
Dor nas articulações	256	Figura 256-1; Tabelas 256-1, 256-3
Extremidades		
Pés, tornozelos ou pernas edemaciados		
Bilateral	51	Figura 51-8
Unilateral	81	Figura 81-2; Tabela 81-2
Claudicação	79	Tabela 79-3
Isquemia aguda do membro	79	Figura 79-5; Tabela 79-1
Neurológicos		
Fraqueza	396, 420, 421, 422	Tabelas 396 -1, 420-2, 421-2, 421-4
Perda sensorial	396, 420	Figura 420-1; Tabelas 420-1, 420-3 a 420-5
Perda de memória	402	Figuras 402-1, 402-2; Tabelas 402-1 a 402-6
Marcha alterada	396	Tabela 396-2
Convulsões	403	Tabelas 403-1 to 403-6
Tegumentares		
Sangramento anormal	171	Tabela 171-1
Erupção	436, 441	Figura 436-1; Tabelas 436-1 a 436-6, 441-5
Urticária	252, 440	Figura 252-2; Tabelas 252-1, 440-1, 440-2
Pigmentação anormal	441	Tabela 441-2
Hirsutismo e alopecia	442	Tabelas 442-1, 442-3
Distúrbios ungueais	442	Tabela 442-4
SINAIS		
Sinais Vitais		
Febre	280, 281	Figura 281-1; Tabelas 280-1 a 280-8, 281-2
Hipotermia	8, 109	Tabela 109-4
Taquicardia/bradicardia	8, 62, 64, 65	Figuras 62-2, 62-3; Tabelas 64-4, 65-2
Hipertensão	67	Tabela 67-5
Hipotensão/choque	8, 106	Figuras 106-3, 108-1; Tabelas 106-1, 107-1, 107-2
Respiração alterada	8, 86, 104	Tabelas 86-1, 86-2, 104-2
Cabeça, Olhos, Ouvido, Nariz, Garganta		
Dor nos olhos	423	Tabela 423-3
Olhos vermelhos	423	Tabelas 423-4, 423-6
Pupilas dilatadas	424	Figura 424-4
Nistagmo	424	Tabela 424-5
Papiledema	424	Tabela 424-2
Estrabismo	424	Figura 424-6
Icterícia	147	Figura 147-2; Tabelas 147-1 a 147-3
Otite	426	Tabela 426-3
Sinusite	251, 426	Tabelas 251-3, 426-1, 426-2
Úlceras e descolorações orais	425	Tabelas 425-1 a 425-4
Aumento da glândula salivar	425	Tabela 425-6
Pescoço		
Massa cervical	190	Figura 190-3
Linfadenopatia	168	Tabelas 168-1 a 168-6
Nódulo tireoidiano	226	Figura 226-4
Aumento da tireoide/bócio	226	Figuras 226-1, 226-3
Mama		
Massa mamária	198	
Pulmões		
Sibilos	83	Tabela 83-4
Coração		
Sopro cardíaco, terceira e quarta bulhas	51	Figura 51-6; Tabelas 51-7, 51-8
Distensão venosa jugular	51	Tabela 51-6

	CAPÍTULO	TABELAS OU FIGURAS ESPECÍFICAS
Anormalidades do pulso carotídeo	51	Figura 51-5
Abdome		
Hepatomegalia	146	Figura 146-5
Esplenomegalia	168	Tabelas 168-7, 168-9
Abdome agudo	142, 143	Figura 143-1; Tabela 142-1
Edema abdominal/ascite	142, 153	Tabela 153-3
Sangramento retal/pesquisa positiva de sangue nas fezes	135, 193	Figuras 135-3, 135-4, 135-6; Tabela 135-4
Hemorroidas	145	Tabela 145-1
Musculoesquelético/Extremidades		
Artrite	256	Tabela 256-1
Edema	51	Figura 51-8
Cianose	51	
Baqueteamento digital	51	Figura 51-8
Neurológico		
Delírio	28	Figura 28-1; Tabelas 28-1, 28-2
Distúrbios psiquiátricos	397	Tabelas 397-1 a 397-4, 397-6 a 397-8, 397-10, 397-11, 397-13, 397-14
Coma	404	Tabelas 404-1 a 404-4
Acidente vascular cerebral	407, 408	Figura 407-1; Tabelas 407-2, 407-3, 407-5, 407-6, 408-5, 408-6
Distúrbios do movimento	409, 410	Tabelas 409-4, 410-1 a 410-9
Neuropatia	420	Figura 420-1; Tabelas 420-1 a 420-5; E-Tabela 420-1
Pele e Unhas		
Nevo suspeito	203	Tabela 203-1
Alterações da unha	442	Tabela 442-4
ALTERAÇÕES LABORATORIAIS COMUNS		
Hematológicas/Urinálise		
Anemia	158	Tabelas 158-2 a 158-6
Policitemia	166	Figura 166-2; Tabela 166-4
Leucocitose	167	Figura 167-4; Tabela 167-1
Linfocitose	167	Tabela 167-3
Monocitose	167	Tabela 167-2
Eosinofilia	170	Figura 170-2; Tabela 170-1
Neutropenia	167	Figura 167-7; Tabelas 167-4 e 167-5
Com febre	281	Figura 281-1
Trombocitose	166	Figura 166-6; Tabela 166-6
Trombocitopenia	172	Figura 172-1; Tabelas 172-1, 172-3
Prolongamento do TP ou do TTPa	171	Figura 171-4
Exame de urina (urinálise)	114, 120	Tabelas 114-2, 120-6
Bioquímica		
Enzima hepática alterada	147	Figura 147-2 a 147-4
Ureia/creatinina elevada		
Aguda	120	Figura 120-1; Tabelas 120-1 a 120-5
Crônica	130	Tabela 130-1
Hiperglicemia	229	Tabelas 229-1, 229-2
Hipoglicemia	230	Tabela 230-1, 230-2
Alterações dos eletrólitos	116, 117	Figura 116-4; Tabelas 116-6, 116-7, 117-2, 117-3
Alterações do equilíbrio acidobásico	118	Figuras 118-1, 118-2; Tabelas 118-1 a 118-6
Hipercalcemia	245	Figura 245-3; Tabelas 245-2 a 245-4
Hipocalcemia	245	Figura 245-4; Tabela 245-6
Hipo e hiperfosfatemia	119	Tabelas 119-2, 119-3
Deficiência de magnésio	119	Tabela 119-1
PCO_2 elevada	86	Figura 86-2
Radiografia de Tórax/ECG		
Nódulo pulmonar solitário	191	Figura 191-2
Derrame pleural	99	Tabelas 99-4 a 99-6
Alterações do ECG	54	Tabelas 54-2 a 54-5

ECG = eletrocardiograma; TP = tempo de protombina; TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativada.

Nesse novo ambiente, o médico muitas vezes tem dupla responsabilidade: em relação ao sistema de saúde, como o especialista que define padrões, resultados, diretrizes clínicas e mecanismos para garantir uma atenção de alta qualidade, e em relação ao custo-benefício para cada paciente que confiar seu bem-estar ao médico, a fim de cuidar de seus interesses quanto ao que é oferecido pelo sistema. Um sistema de seguros de saúde que enfatize a relação custo-benefício, que atribua a médicos e provedores de assistência a responsabilidade pela saúde de uma população — junto com os recursos necessários para atingir esses objetivos —, que precise existir em um ambiente competitivo no qual os pacientes possam optar por alternativas quando não estiverem satisfeitos com seu atendimento e que dê cada vez mais destaque à educação e à prevenção em saúde pode ter efeitos positivos. Entretanto, nesse tipo de ambiente, os médicos devem estar atentos a pressões evidentes ou sutis capazes de induzi-los a atender mal os pacientes e a abrir mão de sua responsabilidade profissional, ao colocar a compensação financeira pessoal acima do bem-estar dos pacientes. A responsabilidade do médico em representar os melhores interesses do paciente e, simultaneamente, evitar conflitos financeiros ao racionalizar o atendimento nos sistemas mais modernos de atenção por captação impõe desafios específicos e bem distintos, mas um dilema moral análogo ao do sistema americano tradicional, em que o médico era financeiramente recompensado pelas intervenções realizadas.

No ambiente atual de sistemas de saúde, médicos e estagiários devem redobrar seu compromisso com o profissionalismo. Ao mesmo tempo, o desafio de cada médico no sentido de reter e expandir sua base de conhecimento científico, bem como de processar o vasto acervo de novas informações disponíveis, é sempre instigante. É nesse espírito, de profissão com base na ciência e no cuidado, que o *Goldman-Cecil Tratado de Medicina Interna* procura oferecer uma abordagem abrangente à moderna medicina interna.

Referências Gerais

1. Martin R, Miquel S, Langella P, et al. The role of metagenomics in understanding the human microbiome in health and disease. *Virulence*. 2014;5:413–423.
2. Ganesh SK, Arnett DK, Assimes TL, et al. Genetics and genomics for the prevention and treatment of cardiovascular disease: update: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:2813–2851.
3. Paoletti C, Hayes DF. Molecular testing in breast cancer. *Annu Rev Med*. 2014;65:95–110.
4. The Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012-2013;380:2053–2260.
5. Walton M, Kerridge I. Do no harm: is it time to rethink the Hippocratic Oath? *Med Educ*. 2014;48:17–27.
6. Snyder L, for the American College of Physicians Ethics, Professionalism, and Human Rights Committee. American College of Physicians ethics manual: sixth edition. *Ann Intern Med*. 2012;156:73–104.
7. O'Malley AS, Reschovsky JD. Referral and consultation communication between primary care and specialist physicians: finding common ground. *Arch Intern Med*. 2011;171:56–65.

No Brasil

Como em outros lugares do mundo, a medicina no Brasil é vista como ciência e arte: o que se exige do médico é uma parceria entre o conhecimento científico aplicado de forma crítica e custo-efetiva associado à capacidade de ouvir, acolher e consolar. A base do diagnóstico clínico é estabelecida pela anamnese e pelo exame clínico que, em ambulatório de clínica médica geral de média complexidade, foi responsável por 70% dos diagnósticos, além de ser fundamental na orientação das hipóteses diagnósticas dos 30% restantes, somente elucidados após investigação diagnóstica utilizando na maior parte dos casos exames bastante simples. O momento da anamnese é extremamente importante, porque cria um elo, entre médico e paciente, que não pode ser alcançado de outra maneira. A valorização do ensino da anamnese e do exame clínico diminui custos e aumenta a resolutividade nos ambulatórios gerais, ao mesmo tempo em que fortalece esse elo.

Há uma busca, nas últimas décadas, pela prática de uma medicina baseada em dados científicos, que usa como princípio para o tratamento os resultados de ensaios clínicos recentes, além das evidências sobre fatores de risco e de proteção vindas dos estudos de coorte e caso-controle, que agora começam a ser produzidas por estudos nacionais na área da epidemiologia. Mas nada substitui o contato humano entre o médico e seu paciente.

Além do diagnóstico das doenças, grande parte do atendimento clínico nos ambulatórios da atenção primária se concentra sobre sintomas como dispepsia, cefaleia, lombalgias, dores articulares, tontura, fadiga e outros sintomas muitas vezes inespecíficos que, em vários serviços, correspondem a mais de 50% da demanda clínica. Muitos desses sintomas vão levar ao diagnóstico de síndromes funcionais somáticas diagnosticadas por critérios sem que haja um sinal do exame clínico ou um exame padrão-ouro que confirme o diagnóstico. Muitas vezes também os sintomas do paciente não permitem que se feche um diagnóstico, principalmente na atenção primária.

Vive-se um momento de inversão de parâmetros: se a perspectiva há 30 anos era de que o tratamento da úlcera péptica implicasse procedimentos cirúrgicos e na presença de uma doença que marcaria toda a vida da pessoa, em contraposição a uma simples "gastrite", hoje os novos conhecimentos sobre as causas da úlcera péptica e a facilidade de prescrição do tratamento para o *Helicobacter pylori* fazem com que a úlcera seja uma doença facilmente tratável, ao contrário da velha "gastrite", atualmente dispepsia funcional não ulcerosa, que acompanhará o paciente pelo restante da sua vida. O conflito entre o diagnóstico das doenças orgânicas *versus* as síndromes funcionais somáticas ainda é grande, com muitos profissionais sentindo-se mais amparados pelo diagnóstico da doença orgânica do que da síndrome funcional somática, ainda olhada com preconceito e insegurança. É importante valorizar as queixas do paciente mesmo que o exame físico seja normal, porque eles podem se encaixar no diagnóstico de uma síndrome funcional somática.

Nos últimos anos surgiu a conscientização da importância do diagnóstico psiquiátrico na prática clínica. Dados de vários estudos no mundo e no Brasil mostram uma alta frequência de diagnósticos psiquiátricos em ambulatórios de clínica médica geral e de atenção primária, o que trouxe um impressionante avanço na prática clínica ao incluir o diagnóstico dos transtornos mentais comuns e dos transtornos depressivos e ansiosos ao dia a dia do médico clínico: não se pode ser clínico sem entender também dos transtornos psiquiátricos mais frequentes. E já se observa um número crescente de profissionais com formação nas duas áreas.

Aumentou muito nos últimos anos a divulgação da importância do rastreamento de doenças e da promoção da saúde. O desafio atualmente é acoplar o tratamento da doença crônica, dos sintomas que são a queixa do paciente, o rastreamento de doenças e a promoção da saúde em um mesmo paciente. Em vez de se pensar em todas essas dimensões como conceitos estanques, misturá-los dentro do espaço de uma mesma consulta clínica.

Houve nos últimos anos, também, várias iniciativas de humanização do cuidado em hospitais e serviços de saúde em geral.

Bibliografia

Benseñor IM, Hatanaka VMA: Diagnóstico clínico. In: Benseñor IM *et al*. Medicina em Ambulatório. São Paulo: Editora Sarvier 1ª edição, 2005, p. 10.

2

Bioética na prática médica

Ezekiel J. Emanuel

É comum argumentar que os modernos avanços da tecnologia médica, os antibióticos, a diálise, o transplante e as unidades de cuidados intensivos criaram dilemas bioéticos com que os médicos do século XXI se defrontam. Entretanto, a preocupação com os aspectos éticos são tão antigas quanto a prática da própria medicina. O juramento de Hipócrates, composto por volta de 400 a. C., atesta a necessidade de os médicos gregos antigos disporem de orientação sobre como abordar os muitos dilemas bioéticos com os quais deparavam. O juramento aborda assuntos como confidencialidade, aborto, eutanásia, relações sexuais entre médico e paciente, conflitos de interesses e, pelo menos implicitamente, atendimento caritativo e execuções. Outros trabalhos de Hipócrates abordam questões como a suspensão do tratamento em pacientes que se encontram em estado terminal e a importância de se falar a verdade. Quer concordemos com a orientação fornecida ou não, o importante é que muitas questões bioéticas não são criadas pela tecnologia, sendo intrínsecas à prática médica. A tecnologia pode tornar esses assuntos mais corriqueiros e alterar o contexto em que ocorrem, mas muitas das questões bioéticas, se não a maioria, com que os médicos se defrontam regularmente são atemporais e inerentes à prática da medicina.

Muitos médicos conhecem os quatro princípios fundamentais a serem invocados ao se abordarem os dilemas bioéticos: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça. A autonomia compreende a ideia de que as pessoas devem ter o direito e a liberdade de escolher, perseguir e rever seus próprios planos de vida. O princípio de não lesar é a ideia de que as pessoas não devem ser lesionadas ou feridas conscientemente; esse princípio está encerrado no dizer, muito repetido, de que o médico tem, em primeiro lugar, a obrigação de "não fazer o mal" — *primum non nocere*. Esse enunciado não está formulado no juramento de Hipócrates nem em outros trabalhos desse autor; a única frase de Hipócrates parecida, porém não idêntica, é "Na pior das hipóteses, não fazer mal". Se levarmos em conta que o princípio de não fazer mal tem relação com evitar danos, o princípio de fazer o bem está relacionado a ações positivas que o médico deve empreender para promover o bem-estar de seus pacientes. Na prática clínica, essa obrigação costuma basear-se nos compromissos implícitos e explícitos das promessas que cercam a relação médico-paciente. Finalmente, existe o princípio da justiça, que é a justa distribuição de benefícios e ônus.

Embora ajudem a esboçar um arcabouço inicial, esses princípios têm valor limitado. São amplos demais e neles se encaixam interpretações diversas e conflitantes. Além disso, como fica claro para o princípio da justiça, frequentemente não são muito desenvolvidos. Em qualquer caso mais difícil, os princípios tendem a entrar em conflito. Princípios éticos conflitantes correspondem, exatamente, aos dilemas bioéticos. Isoladamente, os princípios não oferecem diretrizes sobre como devem ser ponderados ou direcionados no sentido de resolver dilemas. Esses princípios focados no contexto individual médico-paciente não ajudam muito quando as questões bioéticas são institucionais e sistêmicas, como nos casos de alocação de vacinas, transplante de órgãos ou ponderar os riscos e benefícios para a realização de mamografias nas mulheres com menos de 50 anos. Finalmente, esses quatro princípios não são abrangentes. Existem outros princípios éticos e valores fundamentais, como solidariedade comunitária, obrigações em relação a gerações futuras, confiança e integridade pessoal na bioética, mas que não estão contidos nesses quatro princípios.

Não existem fórmulas nem um pequeno conjunto de princípios éticos que, de forma mecânica ou mágica, forneçam respostas aos dilemas bioéticos. Em vez disso, quem pratica a medicina deve recorrer a um processo de análise sistemático. Em primeiro lugar, é preciso colher os fatos relevantes para a situação. Em segundo, é preciso delinear a questão bioética básica. Em terceiro lugar, é importante identificar todos os princípios e valores cruciais relacionados ao caso e à forma como podem ser conflitantes. O quarto passo é que, como muitos dilemas éticos foram previamente analisados e frequentemente submetidos a estudos empíricos, quem pratica a medicina deve examinar a literatura pertinente, composta de comentários ou pesquisas em periódicos médicos, casos legais ou livros. Após essas análises, o dilema específico deve ser reexaminado. Esse processo pode induzir a uma reformulação da questão, com a identificação de novos valores e novas perspectivas sobre os valores vigentes. De posse dessas informações, é importante distinguir, em uma quinta etapa, práticas claramente antiéticas de uma gama de ações eticamente permissíveis. Por fim, é importante não só chegar a uma conclusão para o caso, como também enunciar com clareza os motivos subjacentes à decisão; ou seja, a interpretação dos princípios usados e como os valores foram ponderados. Embora unanimidade e consenso possam ser ideais desejáveis, pessoas razoáveis discordam com frequência sobre como resolver dilemas éticos e, nem por isso, são antiéticas ou malévolas.

A multiplicidade de dilemas bioéticos derivados da medicina inclui questões genéticas, opções reprodutivas e suspensão do tratamento. Na prática clínica de rotina, os aspectos mais comuns abrangem consentimento informado, suspensão de tratamento de suporte à vida, eutanásia e suicídio assistido por médico, além dos conflitos de interesse.

Relação médico–paciente: consentimento informado

Histórico

É muito comum acreditar que a necessidade de consentimento informado seja um fenômeno recente. Entretanto, é possível identificar sugestões sobre a necessidade do consentimento informado do paciente já em Platão. O primeiro caso jurídico registrado que envolveu um consentimento informado data de 1767. Trata-se de um caso inglês, do processo *Slater* versus *Baker e Stapleton*, no qual dois cirurgiões refraturaram a perna de um paciente após uma consolidação viciosa. O paciente alegou que não havia sido consultado. O tribunal assim sentenciou:

> *Depreende-se, da evidência do cirurgião, que foi impróprio desunir a calcificação sem consentimento; portanto, nesse aspecto específico, trata-se de ignorância e imperícia contrariar a regra da profissão, o que nenhum cirurgião está autorizado a fazer.*

Embora tenha havido algum ceticismo sobre a extensão da informação revelada ou a exata natureza do consentimento obtido, o que chama a atenção é que um tribunal do século XVIII tenha declarado que a obtenção de consentimento prévio do paciente não só era a prática usual, como também uma obrigação ética e legal dos cirurgiões. O fato de não obter esse consentimento é considerado incompetência e prática imperdoável. Em épocas contemporâneas, o caso *Salgo* versus *Leland Stanford Junior University Board of Trustees*, de 1957, constitui um marco ao sentenciar que os médicos têm a obrigação legal de revelar informações sobre riscos, benefícios e opções de tratamento alternativo aos pacientes; essa decisão ficou conhecida pelo termo *consentimento informado*.

Definição e Justificativa

O consentimento informado corresponde à autorização espontânea de uma pessoa a um médico para empreender intervenções diagnósticas ou terapêuticas nela própria. Nesse sentido, o paciente compreende que assume a responsabilidade pela decisão e autoriza outra pessoa, o médico, a implementá-la. No entanto, nem todo acordo relativo a uma opção de tratamento médico é necessariamente qualificado como consentimento informado.

Há quatro requisitos fundamentais para o consentimento informado válido: capacidade mental, divulgação, compreensão e voluntariedade. O consentimento informado pressupõe que as pessoas tenham pleno juízo para tomar decisões; doenças, fases do desenvolvimento ou medicamentos podem comprometer a capacidade mental dos pacientes para dar seu consentimento informado. Tecnicamente, pessoas com mais de 18 anos são consideradas legalmente capazes para tomar decisões médicas, e a definição da incapacidade de uma pessoa para tomar decisões médicas é uma decisão legal. Na prática, os médicos em geral decidem se o paciente tem competência ou não com base em sua capacidade de compreender a informação fornecida, apreciar a importância para sua própria situação e empregar raciocínio lógico e consistente para a tomada de decisão. Ser incapaz para tomar uma decisão médica não implica que a pessoa seja incapaz para qualquer tipo de tomada de decisão e vice-versa. A informação crucial relevante para a decisão deve ser fornecida ao paciente, em geral pelo médico. O paciente precisa compreender a informação e a respectiva repercussão sobre seus interesses e objetivos na vida. Finalmente, o paciente precisa tomar uma decisão voluntária (*i. e.*, sem coerção ou manipulação por parte do médico). É um erro encarar o consentimento informado como um evento semelhante à assinatura de um formulário. O consentimento informado deve ser concebido, de forma mais precisa, como um processo que evolui ao longo do diagnóstico e do tratamento.

Em geral, a autonomia do paciente é o valor invocado para justificar o consentimento informado. Outros valores, como a integridade corporal e o princípio de fazer o bem, também são citados, principalmente em jurisprudências mais antigas.

Dados Empíricos

O consentimento informado tem sido objeto de um corpo relativamente extenso de pesquisas. De modo geral, esses estudos revelam que é comum os médicos não comunicarem ao paciente toda a informação pertinente a uma tomada de decisão informada. Em um estudo realizado com fitas de áudio de 1.057 entrevistas ambulatoriais, os médicos só mencionaram estratégias alternativas em 11,3% dos casos, enumeraram prós e contras das intervenções em apenas 7,8% das situações e avaliaram a compreensão do paciente acerca da informação em somente 1,5% das decisões. Quanto mais complexas as decisões médicas, maior a probabilidade de os elementos do consentimento informado serem atendidos. E o mais importante: os dados sugerem que, no ambiente de pesquisa clínica, o acesso à informação é fundamental, tanto em termos dos documentos de consentimento informado quanto das discussões a serem realizadas. Por exemplo, nas interações registradas entre pesquisadores e participantes, os principais elementos da pesquisa, como o fato de o tratamento ser experimental, bem como os riscos e benefícios associados, foram discutidos em mais de 80% dessas interações. Nesse ambiente, a maior divulgação pode ser consequência de se exigir um documento de consentimento informado por escrito que tenha sido revisado por um comitê independente, como, por exemplo, um painel de revisão institucional ou uma comissão de ética para a investigação. Alguns sugeriram que, no caso de intervenções médicas comuns, como a cirurgia eletiva, os documentos referentes ao consentimento informado padronizado devem incluir a quantificação dos riscos e benefícios de acordo com os estudos clínicos aleatórios controlados, os dados relevantes acerca do cirurgião, os resultados clínicos da instituição para o procedimento e uma lista de alternativas aceitáveis.[1]

Com frequência, pacientes costumam não se lembrar de informações cruciais fornecidas pelo médico, embora possam achar que dispuseram de informações suficientes para tomar a decisão. Não está claro se os pacientes não conseguem lembrar-se de informações fundamentais por estarem saturados delas ou por não considerarem que grande parte dessas informações possa influenciar sua decisão. O aspecto central é o grau de entendimento dos pacientes no momento em que tomam a decisão, e não aquilo de que se lembram depois.

No ambiente clínico, estudos voltados ao aperfeiçoamento do consentimento informado apontam que a mídia interativa, como os vídeos e *softwares* de computador interativos, pode melhorar a compreensão por parte dos pacientes.[A1] Por outro lado, a tomada de decisão compartilhada mostra que a mídia interativa não melhora a compreensão dos participantes, enquanto a interação mais pessoal, seja por meio de uma chamada telefônica pela enfermeira responsável pela pesquisa ou de uma reunião pessoal, reforça essa compreensão.[2]

Um dos resultados mais importantes das pesquisas empíricas sobre consentimento informado é a lacuna entre informação e tomada de decisão. Vários estudos evidenciam que a maior parte dos pacientes deseja obter informação, mas que um número muito menor prefere ter autoridade para tomar as decisões. Uma das pesquisas mostrou que a maioria dos pacientes deseja ter informação, mas que apenas cerca de um terço gostaria de ter autoridade para tomar decisões, e que o fato de o paciente querer reunir condições para tomar essas decisões não se correlacionava com suas preferências de busca de informação. Diversos pesquisadores verificaram que a postura de querer ter autoridade para tomar decisões é mais comum entre aqueles de maior nível educacional e diminui com o avançar da idade. O dado mais importante é que, quanto mais grave a doença, maior a probabilidade de os pacientes preferirem que os médicos tomem as decisões. Diversos estudos sugerem que, em geral, os pacientes que não fazem questão de ter de decidir ficam mais satisfeitos com a forma como essas decisões são tomadas.

Considerações Práticas

A aplicação do consentimento informado conduz a questionamentos acerca da extensão da informação a ser transmitida e às exceções a esse pré-requisito geral. Que tipo de informação transmitir e de que forma é um tema impregnado de grande discordância ética e legal? Como uma questão prática, os médicos devem divulgar, pelo menos, seis elementos fundamentais de informação aos pacientes: (1) o diagnóstico e o prognóstico, (2) a natureza da intervenção proposta, (3) as alternativas de intervenção, (4) os riscos associados a cada alternativa, (5) os benefícios de cada alternativa e (6) os prováveis desfechos dessas alternativas (Tabela 2-1). Uma vez que a principal preocupação dos médicos costuma ser o risco, em geral recomenda-se informar ao paciente (1) a natureza dos riscos, (2) sua magnitude, (3) a probabilidade de ocorrência de cada risco e (4) em que momento essa consequência pode ocorrer.[3] Cada vez mais, essas divulgações devem incluir tanto dados de ensaios clínicos quanto dados reais da instituição e do médico que realiza o teste e os tratamentos. Alguns autores argumentam que riscos triviais não precisam ser informados. De modo geral, todos os riscos graves, como morte, paralisia, derrame, infecções ou dor crônica, mesmo quando raros, devem ser informados da mesma forma que os riscos mais comuns.

Tabela 2-1

Elementos fundamentais para as informações divulgadas aos pacientes

Diagnóstico e prognóstico
Natureza da intervenção proposta
Alternativa razoável de intervenções
Riscos associados a cada alternativa de intervenção
Benefícios associados a cada alternativa de intervenção
Resultados prováveis de cada alternativa de intervenção

O problema central é que o médico deve fornecer essa informação detalhada em um período razoável, sem assoberbar o paciente com informações complexas em linguagem técnica. A restrição histórica do tempo de consultório não é mais sustentável. Os meios eletrônicos interativos que os pacientes podem acessar em casa, no seu próprio tempo, podem facilitar a transferência de informações fora do consultório médico. Vários estados adotaram dois padrões legais contraditórios que definem a quantidade de informações que deve ser divulgada. O padrão *médico* ou *costumeiro* adaptado para atender à legislação de má prática (erro médico) nos Estados Unidos recomenda que o médico forneça informações "que alguém que pratique a medicina de forma razoável forneceria em circunstâncias equivalentes ou semelhantes". Por outro lado, padrões orientados a *pessoas razoáveis* ou *leigas* estabelecem que os médicos devem revelar toda e qualquer informação que "uma pessoa razoável, nas circunstâncias do paciente, consideraria fundamental para sua tomada de decisão". O parâmetro dos médicos é factual e pode ser empiricamente determinado, mas o padrão orientado pelo paciente, que visa vincular os médicos aos pacientes, é hipotético. Atualmente, cada um desses padrões é adotado por cerca de metade dos estados norte-americanos.

Existem raras exceções quanto aos pré-requisitos do consentimento informado. Em situações de emergência, deve-se presumir a existência de consentimento, pois os interesses do paciente estão concentrados na sobrevivência e na retenção máxima do funcionamento físico e mental; como resultado, pessoas razoáveis optariam pelo tratamento. Em algumas circunstâncias, os médicos acreditam que o processo de consentimento informado poderia representar uma séria ameaça psicológica. Em casos raros, o "privilégio terapêutico" da promoção do bem-estar do paciente contrapõe-se à autonomia, mas os médicos devem tomar cuidado para não recorrer a essa exceção com muita facilidade.

Quando os pacientes são considerados incapazes, geralmente são escolhidos membros de sua família — iniciando-se com cônjuges, filhos, pais, irmãos e, depois, parentes mais distantes — para agir como representantes ou procuradores. Apesar disso, há muita preocupação com eventuais conflitos de interesse e em relação ao conhecimento e desejo dos pacientes. Na relativamente rara circunstância em que o paciente já tenha designado um procurador, essa pessoa é quem está autorizada a tomar as decisões.

Os padrões de *julgamento substituto* enunciam que esse procurador deve optar da mesma forma que o paciente o faria se sua capacidade de tomada de decisão estivesse preservada. O padrão dos *melhores interesses* afirma que o procurador deve optar pelo que for melhor para o paciente. Com frequência, não está clara qual teria sido a opção do paciente, pois a situação não foi sequer discutida com ele, e ele também não se preocupou em formular recomendações por escrito. Da mesma forma, o que realmente é melhor para o paciente é controverso, pois, em geral, existem perdas e ganhos relacionados à qualidade de vida e à sobrevida envolvidos nessas decisões. Esses problemas são exacerbados porque é muito difícil predizer questões ligadas à qualidade de vida dos pacientes; representantes tendem a subestimar as condições funcionais e a satisfação dos pacientes. Da mesma forma, vontades externadas por representantes também se mostravam incorretas quando as questões eram opções em relação a medidas de manutenção da vida quando o próprio paciente é mentalmente incapacitado para resolver; as famílias tendem a concordar com os pacientes em menos de dois terços das ocasiões em relação à instituição de manobras de reanimação cardiopulmonar se o paciente estiver demenciado. As chances de concordância ao acaso seriam de 50%. Essa confusão sobre como decidir em nome de pacientes incapacitados pode gerar conflitos entre membros da família ou entre a família e os provedores médicos. Nessas circunstâncias, pode valer a pena solicitar um parecer ético.

Suspensão das intervenções médicas

Histórico

Desde os primórdios da medicina, era considerado ético não administrar tratamento médico a pacientes com doenças terminais, deixando-se "que a natureza seguisse seu rumo", assegurando apenas que o paciente seja mantido tão confortável quanto possível.[4] Hipócrates argumentava que os médicos deveriam "recusar-se a tratar aqueles [pacientes] que já estivessem excessivamente subjugados por sua doença". No século XIX, eminentes médicos americanos defendiam a não administração de "tratamento" catártico e emético a pacientes terminais, usando-se, em vez disso, éter para aliviar a dor no final da vida. John Collins Warren, que escreveu *Etherization: with Surgical Remarks* (*A eterização: com notas cirúrgicas*) em 1848, incluiu um capítulo sobre o uso do éter para aliviar a dor durante a morte de um paciente com câncer. Em 1900, os editores do *The Lancet* argumentavam que os médicos deveriam intervir no sentido de minorar a dor da morte, mas não tinham a obrigação de prolongar uma vida claramente terminal. O debate contemporâneo sobre a atenção dispensada a pacientes terminais teve início em 1976, com o caso *Quinlan*, no qual a Suprema Corte de Nova Jersey concluiu que os pacientes tinham o direito de recusar intervenções de suporte à vida, com base no direito à privacidade, e que a família poderia exercer esse direito pelo paciente que estivesse em coma persistente.

Definição e Justificativa

Existe um consenso de que qualquer paciente tem o direito de recusar intervenções médicas. Do ponto de vista ético, esse direito baseia-se na autonomia do paciente e está implícito na doutrina do consentimento informado. Do ponto de vista legal, tribunais estaduais norte-americanos lançam mão de argumentos de direito à privacidade, direito à integridade corporal ou recorrem à legislação comum para justificar o direito à recusa de tratamento médico. No caso *Cruzan*, de 1990, e em casos posteriores de suicídio assistido por médicos, a Suprema Corte dos Estados Unidos afirmou existir "um direito protegido pela Constituição à recusa, à hidratação e à nutrição de suporte à vida". A Corte concluiu que "[O] interesse na liberdade [baseado na 14.ª Emenda] para recusar tratamento médico não desejado pode ser inferido a partir de nossas decisões prévias". Todos os pacientes têm o direito constitucional e ético de recusar intervenções médicas. Esses regulamentos formaram a base das regras coerentes das cortes estadual e federal de permissão ao marido para suspender a nutrição e a hidratação artificiais no caso *Schiavo*.

Dados Empíricos

Os dados mostram que, atualmente, a supressão dos tratamentos médicos é a regra, e a tendência tem sido a de interromper as intervenções médicas com mais frequência, com base nas preferências dos pacientes e de seus tomadores de decisão substitutos.[5] Mais de 85% dos norte-americanos morrem sem receber manobras de reanimação cardiopulmonar (RCP), e mais de 90% das pessoas que morrem nas unidades de cuidados intensivos não vêm recebendo RCP. Entre os que morrem nesses locais, mais de 85% o fazem após a suspensão ou ausência de implementação de tratamento médico, com uma média de 2,6 intervenções suspensas ou não implementadas em cada óbito.

Apesar do amplo apoio público ao uso de diretrizes de cuidados avançados e da aprovação do *Patient Self-Determination Act*, que obriga as instituições de saúde a informarem os pacientes de seu direito de elaborar esse tipo de documento, menos de 30% dos norte-americanos tomam esse tipo de iniciativa.[6] Mesmo entre os indivíduos com doença grave ou terminal, menos de 50% têm uma diretiva antecipada em seus registros médicos. Os dados sugerem que mais de 40% dos pacientes precisaram tomar uma decisão ativa sobre tratamento médico em seus últimos dias, porém mais de 70% não tiveram a capacidade de tomar as decisões, enfatizando-se, assim, a importância das diretrizes antecipadas. Os esforços para aumentar a adesão à elaboração de diretrizes nos cuidados avançados individuais vêm gerando resultados mistos. No Condado de La Crosse, Wisconsin, por exemplo, depois de as organizações de cuidados de saúde no município terem adicionado uma seção intitulada "Diretiva Antecipada" aos seus registros médicos eletrônicos, 90% dos falecidos tinham algum tipo de diretiva antecipada. Infelizmente, mesmo os esforços-piloto bem-sucedidos como os do Condado de La Crosse não foram adotados nem são facilmente seguidos. Um problema comum é que, mesmo quando o paciente consegue elaborar suas diretrizes pessoais para cuidados avançados, o documento com frequência não é encontrado, os médicos não sabem de sua existência ou a documentação tende a ser genérica ou vaga demais para orientar a tomada de decisões. O aumento da utilização de registros de saúde eletrônicos deve possibilitar que as diretivas antecipadas estejam disponíveis quando e onde o paciente recorrer a um prestador de cuidados de saúde. Embora os registros de saúde eletrônicos possam ajudar a disponibilizar as diretivas antecipadas existentes, não vão resolver o problema de haver de fato uma conversa entre médico e paciente acerca do planejamento dos cuidados com antecedência. Ainda parece haver uma barreira persistente a que essa conversa tenha início.

Da mesma forma que os procuradores nem sempre conhecem bem os desejos do paciente, os dados apontam que os médicos provavelmente são piores como julgadores das preferências do paciente em relação aos tratamentos de suporte à vida. Em muitos casos, o tratamento é mantido até mesmo quando os pacientes ou seus procuradores desejam que seja interrompido. Por outro lado, a maior parte dos médicos suspende ou nem mesmo inicia intervenções de modo unilateral, sem o conhecimento ou consentimento dos pacientes ou de seus procuradores em relação a essas decisões. Essas discrepâncias enfatizam a importância de envolver os pacientes precocemente no tratamento quando se trata de decisões sobre preferências terapêuticas.

Considerações Práticas

Existem muitas considerações de ordem prática para o exercício desse direito (Tabela 2-2). Em primeiro lugar, os pacientes têm o direito de recusar toda e qualquer intervenção médica, desde transfusões de sangue e antibióticos até respiradores, hidratação artificial e nutrição. Embora a realização de manobras de RCP tenha sido o núcleo dos primeiros casos discutidos judicialmente, o ideal é encarar esse aspecto como apenas mais uma das muitas intervenções médicas que podem ser interrompidas ou nem mesmo chegar a serem administradas.

Tabela 2-2

Considerações práticas da suspensão de tratamentos médicos

QUESTÃO PRÁTICA	RESPOSTA
Há direitos legais a recusar intervenções médicas?	Sim. A Suprema Corte dos Estados Unidos declarou que as pessoas têm o direito protegido pela Constituição de recusar tratamentos médicos indesejados, com base na 14.ª Emenda.
Quais intervenções podem ser legal e eticamente interrompidas?	Quaisquer e todas as intervenções (incluindo respiradores, antibióticos, marca-passos, dispositivos de assistência ventricular, nutrição intravenosa ou enteral e hidratação) podem ser legal e eticamente interrompidas.
Há diferença entre não administrar intervenções de suporte à vida e retirá-las?	Não. O consenso é que não há diferença ética ou legal entre não administrar e retirar as intervenções médicas. Uma vez iniciado, interromper um tratamento é tão ético quanto seria se ele nunca tivesse iniciado.
Qual ponto de vista sobre o encerramento das intervenções de suporte à vida prevalece se houver um conflito entre paciente e família?	Prevalece o ponto de vista de um paciente adulto capaz. O corpo e a vida são do paciente.
Quem decide sobre o encerramento das intervenções de suporte à vida, se o paciente for incapaz?	Se o paciente designou um procurador ou substituto quando capaz, essa pessoa é legalmente habilitada para tomar decisões sobre o encerramento dos cuidados. Se nenhum procurador foi nomeado, há uma hierarquia legalmente estabelecida, em geral (1) cônjuge, (2) filhos adultos, (3) pais (4), irmãos e (5) parentes disponíveis.
Existem diretrizes de cuidados avançados legalmente exigíveis?	Sim. Como uma clara expressão da vontade do paciente, consistem em um método constitucional de proteger os pacientes para exercer seu direito de recusar tratamento médico. Em quase todos os estados americanos, declarações orais claras e explícitas são legal e eticamente suficientes para se tomarem decisões sobre manter ou retirar intervenções médicas.

A questão acerca de quais intervenções médicas podem ser interrompidas — ou não iniciadas — constitui tema recorrente de debate entre médicos e outros prestadores de cuidados de saúde. O fato é que qualquer tratamento prescrito por um médico e administrado por um profissional de saúde pode ser interrompido. A questão não é se o tratamento é banal, extraordinário ou heroico, ou se envolve alta ou baixa tecnologia. Os tratamentos que podem ser interrompidos incluem não só ventiladores, nutrição artificial e hidratação, mas também diálise, marca-passos, dispositivos de assistência ventricular, antibióticos e outros medicamentos.

Em segundo lugar, não existe diferença ética ou legal entre não administrar uma intervenção e suspendê-la. Se o uso de um respirador ou outro tratamento já tiver sido iniciado e os médicos não tiverem certeza sobre o que o paciente desejaria que fosse feito, sempre é possível interromper a medida mais tarde, quando alguma

informação esclarecer melhor os desejos do paciente. Embora médicos e enfermagem possam ter mais dificuldade psicológica para interromper um tratamento do que para iniciá-lo, nos Estados Unidos a interrupção é ética e legalmente permitida — e exigida — quando estiver de acordo com o desejo do paciente.

Em terceiro lugar, pacientes em pleno juízo e, portanto, legalmente aptos têm o direito exclusivo de tomar a decisão acerca da suspensão de seu próprio tratamento.[7] Se houver conflitos entre esse paciente e o desejo da família, prevalece a vontade do paciente. Recusar tratamento é direito do paciente, não de sua família. No caso de pacientes legalmente inaptos, a situação é mais complexa; caso o paciente tenha deixado indicações claras de seus desejos, sejam declarações verbais, sejam diretrizes escritas sobre cuidados avançados, sua vontade deve ser respeitada. Os médicos não devem ter preocupação excessiva com a forma exata como os pacientes exprimiram sua vontade; uma vez que os pacientes nos Estados Unidos têm o direito constitucional de recusar tratamento, a preocupação real é se os desejos estão claros e são pertinentes naquela situação específica. Se um paciente incapacitado não deixou indicações explícitas sobre seus desejos ou não designou um decisor substituto, o médico deve identificar essa figura e levar em conta os respectivos desejos, enquanto reconhece os potenciais problemas associados a essa situação. Existe um potencial problema na suspensão dos cuidados de suporte de vida em pacientes que estão permanentemente incapacitados, mas ainda conscientes. Alguns tribunais de estado têm restringido os tratamentos que um decisor substituto pode optar por interromper, exigindo, assim, que o paciente incapacitado tenha dado instruções muito específicas sobre os tratamentos que não quer receber e as condições em que os cuidados devem ser mantidos ou descontinuados. Essa exigência limita, de forma significativa, a autoridade e o poder dos decisores substitutos em casos tais.

Em quarto lugar, o direito a recusar tratamento médico não se traduz, em contrapartida, em um direito de exigir qualquer tipo de tratamento, especialmente aqueles sem fundamentação fisiopatológica, que já não funcionaram ou que são notoriamente lesivos. A inutilidade se tornou uma justificativa para permitir que os médicos suspendam ou retirem tratamentos unilateralmente, apesar dos pedidos da família. Alguns estados, como o Texas, têm leis decretadas que prescrevem procedimentos pelos quais os médicos podem recorrer ao critério da inutilidade do tratamento tanto para a transferência de um paciente quanto para interromper intervenções. No entanto, o princípio da inutilidade não é fácil de se implementar na prática médica. De início, alguns autores consideravam inútil uma intervenção se a probabilidade de sucesso fosse igual ou inferior a 1%. Embora esse limite pareça ser em dados empíricos, trata-se de um julgamento de valor velado. Como a declaração de inutilidade do tratamento visa justificar determinações unilaterais por parte dos médicos, de modo geral é encarada como uma linha de argumento de defesa inadequada, que compromete a comunicação médico-paciente e viola o princípio de tomada de decisão compartilhada. A exemplo da distinção entre ordinário e extraordinário, a inutilidade vem sendo crescentemente considerada um conceito que obscurece mais do que esclarece e ao qual se deve recorrer cada vez menos.

Suicídio assistido e eutanásia

Histórico

Desde Hipócrates, a eutanásia e o suicídio assistido por médico são tópicos controversos. Em 1905, foi apresentado um projeto de lei em Ohio no sentido de legalizar a eutanásia, tendo sido derrotado. Em meados da década de 1930, projetos semelhantes foram apresentados e derrotados no Parlamento Britânico e na Câmara Legislativa do Nebrasca. A partir de janeiro de 2014, o suicídio assistido por médico constitui um procedimento legal no Oregon e no estado de Washington, com base em referendos públicos realizados em todo o estado, e em Vermont, com base em legislação aprovada em maio de 2013. Tanto a eutanásia quanto o suicídio assistido por médico são legais na Holanda, na Bélgica e em Luxemburgo, e o suicídio assistido por médico é legal na Suíça. A Suprema Corte dos EUA de Montana não reconheceu o direito constitucional de suicídio assistido por médico, porém determinou que a lei que permite o término do tratamento de sustentação da vida proteja os médicos caso eles ajudem a acelerar a morte de um paciente terminal lúcido e consciente.

Definição e Justificativa

Os termos *eutanásia* e *suicídio assistido por médico*[8] necessitam de uma cuidadosa definição (Tabela 2-3). As chamadas eutanásia passiva e a indireta não são consideradas formas de eutanásia, sendo ambas consideradas éticas e legais.

Tabela 2-3

Definições de suicídio assistido e eutanásia

TERMO	DEFINIÇÃO
Eutanásia ativa voluntária	Administração intencional de medicamentos ou outras intervenções para causar a morte do paciente com seu consentimento informado.
Eutanásia ativa involuntária	Administração intencional de medicamentos ou outras intervenções para causar a morte do paciente quando este for capaz para dar consentimento, mas não o fez (p. ex., o paciente pode não ter sido questionado a esse respeito).
Eutanásia ativa involuntária	Administração intencional de medicamentos ou outras intervenções para causar a morte do paciente quando este se encontrar impossibilitado ou for mentalmente incapaz de dar seu consentimento (p. ex., o paciente pode estar em coma).
Eutanásia passiva	Suspensão ou ausência de implementação de tratamento médico para sustentação da vida de um paciente, deixando-se que ele morra (suspensão de tratamento de suporte à vida) — uma terminologia pobre que não deve ser utilizada.
Eutanásia indireta	Administração de narcóticos ou outros medicamentos para aliviar a dor com incidental consequência de causar depressão respiratória suficiente que resulte na morte do paciente.
Suicídio assistido por médico	O médico fornece medicamentos ou outras intervenções para um paciente com a compreensão de que ele pode usá-los para cometer suicídio.

Existem quatro argumentos contra a permissão da eutanásia e do suicídio assistido por médico. Em primeiro lugar, Kant e Mill consideravam que a autonomia não permitia a abolição voluntária das condições necessárias para sua manutenção e, em consequência, ambos os filósofos eram contrários à servidão e ao suicídio voluntários. Dessa forma, o exercício da autonomia não pode incluir dar fim à vida, pois isso significaria dar fim à possibilidade do exercício da autonomia. Em segundo lugar, muitos pacientes em estado terminal encontram-se em situação de dor e sofrimento por não estarem recebendo tratamento apropriado. Assim, é possível que uma atenção adequada aliviasse boa parte dessa dor e sofrimento (Cap. 3). Embora alguns pacientes ainda possam continuar padecendo de dores e sofrimento incoercíveis, apesar de estarem recebendo a melhor atenção possível, não é sensato recorrer à situação desses raros pacientes como justificativa para permitir a eutanásia ou o suicídio assistido por médico em qualquer paciente que se encontre em estado terminal. Em terceiro lugar, há uma distinção ética clara entre dar intencionalmente fim à vida e dispensar tratamento de suporte à vida nos pacientes terminais. As ações efetivas são diferentes — injetar uma medicação que interrompa a vida, como um relaxante muscular, ou fornecer uma prescrição para esse tipo de substância não são o mesmo que suspender ou não iniciar uma intervenção médica invasiva. Por fim, devem ser contempladas as consequências adversas da permissão da eutanásia e do suicídio assistido por médico. Existem relatos perturbadores de eutanásia involuntária na Holanda e na Bélgica, e uma grande preocupação acerca da eventual pressão exercida sobre pacientes de alto custo ou que demandam muitos cuidados para concordar com a realização de eutanásia ou suicídio assistido por médico. A permissão da eutanásia e do suicídio assistido por médico provavelmente levará a uma intrusão ainda maior de advogados, tribunais e legislação na relação médico-paciente.

Existem quatro argumentos paralelos favoráveis à permissão da eutanásia e do suicídio assistido por médico. Em primeiro lugar, argumenta-se que a autonomia justifica a eutanásia e o suicídio assistido por médico. Respeitar a autonomia pressupõe permitir que os indivíduos decidam o melhor momento de dar fim à sua vida pela eutanásia ou pelo suicídio assistido por médico. O segundo ponto é que o princípio de fazer o bem — a garantia do bem-estar dos indivíduos — sustenta a permissão de eutanásia e suicídio assistido por médico. Em alguns casos, viver pode provocar mais dor e sofrimento que morrer; dar fim a uma vida imersa em dor alivia mais sofrimento e, portanto, gera mais bem. A tranquilidade de ter a opção da eutanásia ou do suicídio assistido por médico, mesmo sem que se recorra a ela, pode oferecer "alento psicológico" e mostrar-se benéfica. O terceiro ponto é que a eutanásia e o suicídio assistido por médico não diferem da suspensão de tratamentos de suporte à vida, que é reconhecida como eticamente justificada. Em ambos os casos, o paciente consente em morrer; também em ambos, o médico tem a intenção de interromper a vida do paciente e adota alguma atitude para fazê-lo; e, nas duas hipóteses, o resultado final é idêntico: a morte do paciente. Se não há diferença no consentimento do paciente, na intenção do médico ou no resultado final, não pode haver diferença na justificativa ética. O quarto argumento é que é improvável que surjam problemas éticos em decorrência da permissão para a eutanásia e do suicídio assistido por médico. A ideia de que a permissão de eutanásia e suicídio assistido por médico poderia comprometer a relação médico-paciente e induzir eutanásias forçadas é pura especulação, não respaldada pelos dados disponíveis.

Em suas decisões de 1997, a Suprema Corte dos Estados Unidos concluiu que não existe direito constitucional à eutanásia e ao suicídio assistido por médico, mas que também não há proibição constitucional contra a legalização pelos estados dessas intervenções. Em consequência, a legalização do suicídio assistido por médico no Oregon, em Vermont e em Washington era constitucional.

Dados Empíricos

As atitudes e as práticas em relação à eutanásia e ao suicídio assistido por médico foram objeto de extensos estudos. Em primeiro lugar, as pesquisas realizadas indicam, de forma consistente, que 50% a 80% dos públicos americano e britânico apoiam a legalização da eutanásia e o suicídio assistido por médico em pacientes terminalmente enfermos que sofrem de dor intratável.[9] No entanto, o apoio público diminui significativamente em relação à eutanásia e ao suicídio assistido por médico, em outras circunstâncias, como por razões psicológicas.[10] Os médicos tendem a ser muito menos favoráveis à eutanásia e ao suicídio assistido por médico — e, entre eles, os oncologistas, os médicos de cuidados paliativos e os geriatras estão entre os que menos apoiam. Entre os médicos americanos e britânicos, a maioria opõe-se à legalização de qualquer das práticas. O segundo ponto é que aproximadamente 25% dos médicos americanos já receberam solicitações de eutanásia ou suicídio assistido por médico; 50% dos oncologistas já receberam esse tipo de solicitação. Em terceiro lugar, múltiplos estudos indicam que menos de 5% dos médicos norte-americanos já realizaram eutanásia ou suicídio assistido por médico. Entre os oncologistas, 4% realizaram eutanásia e 11% praticaram o suicídio assistido por médico ao longo da carreira. Em quarto lugar, em vários casos, as salvaguardas são violadas. Uma das pesquisas constatou que, em 54% dos casos de eutanásia, foi a família que fez a solicitação; em 39% das eutanásias e em 19% dos suicídios assistidos por médico, o paciente estava deprimido; em apenas metade dos casos, a solicitação foi repetida.

Na Holanda e na Bélgica, onde a eutanásia e o suicídio assistido por médico são legais, menos de 2% de todas as mortes decorrem dessas medidas, com 0,4% a 1,8% de todas as mortes resultando de eutanásia sem o consentimento do paciente.[11] Desde que a prática do suicídio assistido foi legalizada no Oregon, em 1997, 0,2% de todas as mortes cumulativas são por suicídio assistido por médico.

De forma contraintuitiva, os dados apontam que a principal motivação para solicitar eutanásia ou suicídio assistido por médico não é a dor, mas a angústia psicológica, em especial depressão e sentimento de desesperança. As entrevistas realizadas com os médicos e os pacientes com esclerose lateral amiotrófica, câncer ou infecção por vírus da imunodeficiência humana mostram que a dor não está associada ao interesse na eutanásia ou suicídio assistido por médico; os fatores preditivos mais significativos desse interesse são depressão e desesperança. Estudos realizados com pacientes na Austrália e na Holanda confirmam a importância da depressão como fator motivador para os pedidos de eutanásia. O desejo de evitar a dependência e a perda de dignidade são as motivações fundamentais.

Finalmente, dados da Holanda e dos Estados Unidos sugerem a existência de problemas significativos na realização de eutanásia e suicídio assistido por médico. Os pesquisadores holandeses constataram que o suicídio assistido por médico causa complicações em 7% dos casos e que, em 15% dos casos, os pacientes acordaram do coma, vomitaram a medicação ou não morreram. Em última instância, em quase 20% dos casos de suicídio assistido por médico, este termina injetando no paciente uma medicação que interrompe a vida, convertendo o suicídio assistido em eutanásia. Esses dados levantam sério questionamento sobre como abordar as complicações do suicídio assistido por médico nas circunstâncias em que a eutanásia é ilegal ou inaceitável.

Considerações Práticas

Há consenso disseminado de que, se a eutanásia e o suicídio assistido por médico forem usados, só devem ser considerados após esgotadas todas as tentativas de tratamento físico e psicológico razoáveis. Uma série de salvaguardas foi desenvolvida e incorporada nos procedimentos realizados no Oregon (Estados Unidos) e na Holanda, como segue: (1) o paciente deve estar em seu pleno juízo e solicitar a eutanásia ou o suicídio assistido por médico de forma repetida e voluntária; (2) o paciente deve estar sendo alvo de dor e sofrimento que não respondem às intervenções paliativas ideais; (3) deve-se prever um período de latência, a fim de garantir que o desejo do paciente de eutanásia ou suicídio assistido por médico seja consistente e sincero; e (4) o médico deve solicitar uma segunda opinião de um médico independente. Os estados de Washington e Oregon dispõem como pré-requisito que os pacientes sejam doentes terminais, enquanto países como Holanda, Bélgica e Suíça não têm essa restrição. Embora tenha havido alguns processos nos Estados Unidos contra médicos e outras pessoas que participaram de procedimentos de eutanásia e suicídio assistido por médico, não há histórico de condenações — salvo a do Dr. Kevorkian.

Conflitos de interesses financeiros

Histórico

A preocupação com a forma como o pagamento e os honorários afetam as decisões médicas não é um assunto novo. Em 1899, um médico declarou que mais de 60% dos cirurgiões de Chicago se dispunham a oferecer uma comissão de 50% a médicos que lhes encaminhassem pacientes. Posteriormente, foi considerado que, em alguns casos, esse compartilhamento dos honorários poderia conduzir a procedimentos cirúrgicos desnecessários. Um estudo feito em 1912 pela American Medical Association confirmou que compartilhar honorários era uma prática comum. A venda da patente de medicamentos e de instrumentos cirúrgicos era outro procedimento que gerava conflito de interesses financeiros que contribuíram para desacreditar os médicos no século passado. Na década de 1990, a ética do pagamento de serviços médicos por comissão e de prescrições farmacêuticas e pagamentos feitos pela indústria farmacêutica e de biotecnologia a pesquisadores clínicos e médicos gerou questionamentos sobre conflitos de interesse financeiro.

Definição e Justificativa

É comum o argumento de que os médicos têm alguns interesses principais: (1) a promoção do bem-estar de seus pacientes, (2) o avanço da pesquisa biomédica, (3) a formação de futuros médicos e, de forma mais controversa, (4) a promoção da saúde pública (Tabela 2-4). Os médicos também têm outros interesses, secundários, como prosperar financeiramente, criar uma família, contribuir para sua profissão e cultivar interesses não vocacionais, como passatempos. Esses interesses secundários não estão incorretos — são legítimos e até mesmo recomendáveis. Ocorre conflito de interesses quando um interesse secundário compromete o alcance do interesse primário, principalmente quando se trata do bem-estar do paciente.

Tabela 2-4

Interesses primários de médicos

Promoção da saúde e do bem-estar de seus pacientes
Avanço do conhecimento biomédico através de pesquisas
Educação de futuros médicos e prestadores de cuidados de saúde
Promoção da saúde pública

Os conflitos de interesses são problemáticos, pois podem, de fato ou aparentemente, comprometer a capacidade de julgamento do médico, afetando o bem-estar do paciente. Um conflito de interesses pode induzir o médico a fazer algo — realizar um procedimento, deixar de solicitar um exame ou distorcer dados — que não atenderia aos interesses mais legítimos do paciente. Esses conflitos podem comprometer a confiança dos pacientes e do público, não só em relação àquele médico específico, mas também em relação a toda a categoria médica. O surgimento de conflitos de interesses pode gerar muitos danos, pois é difícil para os pacientes e para o público "determinar quais motivos influenciaram a decisão profissional". A ênfase nos conflitos de interesses financeiros não se deve ao fato de serem piores do que outros tipos de conflitos, mas de serem mais prevalentes e mais fáceis de identificar e regular em comparação a outros conflitos. Desde os tempos antigos, a norma ética de conflitos tem sido clara: a obrigação primária do médico diz respeito ao bem-estar do paciente, e o bem-estar financeiro pessoal desse profissional não deve comprometer esse dever.

Dados Empíricos

Os conflitos financeiros não são raros, mas, com frequência, são reportados de forma precária.[12] O aumento do uso de serviços médicos e a escalada das despesas de saúde, por vezes sem um benefício claro para os pacientes, têm sido associados, pelo menos em termos estatísticos, à posse de instalações de imaginologia e ao encaminhamento a hospitais especializados, cuja propriedade é de médicos. Na Flórida, estima-se que quase 40% dos médicos tinham interesse, como sócios, em instituições para as quais encaminhavam seus pacientes. Em um dos estudos, médicos que encaminhavam pacientes para si mesmos solicitavam 4 a 4,5 vezes mais exames de imagens do que aqueles que encaminhavam seus pacientes a radiologistas. Da mesma forma, pacientes encaminhados a estabelecimentos de fisioterapia em que os profissionais tinham sociedade realizavam, em média, 16 sessões, contra 11 sessões em estabelecimentos comuns. Um estudo recente de urologistas descobriu que

aqueles que haviam integrado instalações de radiação em sua prática médica aumentaram o uso da radiação em 2,5 vezes em comparação com urologistas que não tinham relação financeira com instalações de radiação.[13] Não existem dados semelhantes que permitam avaliar a influência do pagamento de comissões no julgamento clínico dos médicos.

Diversos estudos mostraram ainda que a interação com representantes da indústria farmacêutica pode induzir a prescrição de novas drogas, de forma irracional, e a redução do uso de genéricos pelos médicos. O financiamento da educação médica continuada pela indústria, com o pagamento de viagens a simpósios e congressos, aumenta a prescrição da droga patrocinadora.

Quanto aos conflitos de interesses dos pesquisadores, os dados disponíveis sugerem que o financiamento corporativo não compromete o desenho e a metodologia da pesquisa clínica; na verdade, uma pesquisa clínica financiada comercialmente pode ser mais rigorosa, em termos metodológicos, que aquela com suporte do governo ou de uma fundação. Por outro lado, há dados a sugerir que os interesses financeiros realmente distorcem a interpretação dos dados por parte dos pesquisadores. O impacto mais importante desses interesses financeiros, porém, parece ser sobre a disseminação dos estudos de pesquisa. Crescem as evidências que sugerem a supressão ou a publicação seletiva de dados desfavoráveis aos patrocinadores corporativos, mas não a publicação repetida de resultados favoráveis.

Considerações Práticas

Em primeiro lugar, é importante reconhecer que conflitos de interesses financeiros são intrínsecos a qualquer profissão em que o profissional aufere sua renda da prestação de um serviço. Em segundo lugar, os conflitos assumem vários formatos, desde o pagamento legítimo por serviços prestados até os investimentos em laboratórios e instituições clínicas, passando por jantares de companhias farmacêuticas e financiamento para comparecimento a congressos ou conferências, pagamentos para a inscrição de pacientes em ensaios de pesquisa clínica e pareceres para as indústrias farmacêuticas.

Em terceiro lugar, ao considerar como se devem abordar os conflitos, é importante observar que as pessoas são maus juízes de seus próprios conflitos em potencial. Com frequência, os indivíduos não conseguem distinguir as diversas influências que norteiam seus julgamentos, não se consideram maus e não imaginam que o pagamento possa influenciar esses julgamentos. Os médicos tendem a ter reação defensiva no que diz respeito a acusações de conflitos de interesses. Além disso, os conflitos costumam ter uma ação insidiosa, modificando subitamente os padrões de prática, que, então, passam a assumir a aparência de condutas justificáveis.

Em quarto lugar, as regras — leis, regulamentos ou padrões profissionais — para regular os conflitos de interesses se baseiam em duas considerações: (1) a probabilidade de o pagamento ou de outros interesses secundários gerarem conflito e (2) a magnitude do dano em potencial se a capacidade de julgamento ficar comprometida. As regras tendem a ser de três tipos: (1) dar transparência aos conflitos, (2) administrar os conflitos e (3) proibição clara. Nos Estados Unidos, a legislação federal proíbe determinados tipos de encaminhamento do médico para si mesmo no programa *Medicare*. A *American Medical Association* e a *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* definiram regras conjuntas que permitem aos médicos aceitarem brindes de valor mínimo, obrigando-os, porém, a "recusar presentes substanciais de companhias farmacêuticas, como pagamento de viagens, acomodação e outras despesas pessoais para o comparecimento a conferências ou congressos". Além disso, o *Physician Payment Sunshine Act*, que foi aprovado em 2010 como parte do *Affordable Care Act* e entrou em vigor em agosto de 2013, exige que os fabricantes de medicamentos e dispositivos relatem todos os pagamentos e as transferências de dinheiro feitas aos médicos, aos centros para os serviços da *Medicare* e da *Medicaid*, para que a informação possa ser publicada em um *website* público de livre acesso.

Em quinto lugar, há muita ênfase na divulgação de conflitos, com a ideia implícita de que a luz do sol é o melhor desinfetante. A divulgação pode ser útil em publicações, mas não é óbvio se representa salvaguarda adequada no contexto clínico. A divulgação pode simplesmente aumentar a preocupação dos pacientes. Os pacientes podem não dispor de um contexto para avaliar a informação ou avaliar a recomendação clínica do médico, restando-lhes poucas opções de médicos ou de serviços de atendimento, principalmente em situações agudas. Além disso, as informações muitas vezes são incompletas, mesmo quando se fazem necessárias.

Finalmente, alguns conflitos podem ser evitados pela própria atuação do médico. Os médicos podem recusar-se a fazer investimento pessoal em estabelecimentos médicos ou aceitar presentes de companhias farmacêuticas a um custo pessoal relativamente pequeno. Em outras circunstâncias, os conflitos podem ser institucionalizados, e só seria possível minimizá-los ao se alterar a forma como as organizações estruturam os incentivos de reembolso. O pagamento de comissões estimula os médicos a restringirem a oferta de serviços médicos, e é provável que os efeitos dessa dinâmica de atendimento sejam administrados por regras institucionais, e não por decisões pessoais.

Direções futuras

Num futuro próximo, quando a genética sair do campo da pesquisa e chegar à clínica, os médicos provavelmente depararão com questões ligadas à realização de testes, orientações e tratamentos de base genética. O uso de testes genéticos sem uma ampla orientação, tão comum nos estudos clínicos, poderia alterar a natureza das questões na bioética. Como esses testes têm sérias implicações para os pacientes e outras pessoas, é preciso dedicar escrupulosa atenção ao consentimento informado. As questões bioéticas levantadas pelos testes genéticos para a pesquisa de alterações em células somáticas, como os testes comumente usados na pesquisa do diagnóstico de câncer e na estratificação de riscos, não diferem das questões levantadas pelo uso de qualquer teste laboratorial ou radiológico.

Em alguns casos, serviços de parecer ético podem ajudar a resolver dilemas bioéticos, embora os dados atuais sugiram que esses serviços são acionados, principalmente, quando surgem problemas em casos individuais, e não para resolver problemas mais institucionais ou associados à formulação de políticas.

Referência de Grau A

A1. Stacey D, Légaré F, Bennett CL, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014:1: CD001431.

Referências Gerais

1. Krumholz HM. Informed consent to promote patient-centered care. *JAMA*. 2010;303:1190–1191.
2. Flory J, Emanuel E. Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review. *JAMA*. 2004;292:1593–1601.
3. Caring Connections. http://www.caringinfo.org/. Accessed February 9, 2015.
4. Education in Palliative and End-of-life Care. http://www.epec.net. Accessed February 9, 2015.
5. Silveira MJ, Kim SY, Langa KM. Advance directives and outcomes of surrogate decision making before death. *N Engl J Med*. 2010;362:1211–1218.
6. Rao JK, Anderson LA, Lin FC, et al. Completion of advance directives among U.S. consumers. *Am J Prev Med*. 2014;46:65–70.
7. Loggers ET, Starks H, Shannon-Dudley M, et al. Implementing a Death with Dignity program at a comprehensive cancer center. *N Engl J Med*. 2013;368:1417–1424.
8. Boudreau JD, Somerville MA, Biller-Andorno N. Clinical decisions. Physician-assisted suicide. *N Engl J Med*. 2013;368:1450–1452.
9. Seale C. Legalisation of euthanasia or physician-assisted suicide: survey of doctors' attitudes. *Palliat Med*. 2009;23:205–212.
10. Emanuel EJ. Euthanasia and physician-assisted suicide: a review of the empirical data from the United States. *Arch Intern Med*. 2002;162:142–152.
11. van der Heide A, Onwuteaka-Philipsen BD, Rurup ML, et al. End-of-life practices in the Netherlands under the Euthanasia Act. *N Engl J Med*. 2007;356:1957–1965.
12. Okike K, Kocher MS, Wei EX, et al. Accuracy of conflict-of-interest disclosures reported by physicians. *N Engl J Med*. 2009;361:1466–1474.
13. Mitchell JM. Urologists' use of intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:1629–1637.

No Brasil

Embora haja relatos antigos sobre questões ligadas à autonomia dos pacientes, somente nas últimas décadas o respeito à autonomia dos pacientes com a implantação do consentimento livre e esclarecido para a realização de procedimentos, internação hospitalar e na pesquisa clínica tornou-se rotina no Brasil, normalizado por

diretrizes do Conselho Nacional de Saúde e do Conselho Federal de Medicina.

O médico tem o dever de informar o paciente acerca dos riscos dos seus atos e dos medicamentos que forem prescritos; o médico tem responsabilidade civil, penal e disciplinar sobre seus atos, devendo essa responsabilidade ser avaliada em cada caso; o chamado "termo de consentimento esclarecido" tem como finalidade "formalizar" ou "documentar" o médico e também o paciente sobre as consequências que poderão advir do ato médico; o termo de consentimento esclarecido cumpre finalidade ético-jurídica e pode ser apreciado como "prova" da lisura do procedimento médico, e o "termo de consentimento esclarecido" jamais será impositivo, devendo ser escrito em linguagem acessível e simples para entendimento do paciente, que assinará em concordância.

O poder de decisão em qualquer momento do relacionamento é do paciente, que escolherá a alternativa que lhe parecer melhor. O médico, no entanto, não precisa aceitar uma decisão que contrarie suas convicções éticas e científicas, por isso poderá encaminhar o paciente a outro médico. Só se exige a assinatura obrigatória do consentimento de voluntários em pesquisa clínica.

Em relação ao conhecimento da informação por parte dos pacientes, no Brasil, muitos familiares tentam influenciar o médico sobre o tipo de informação que deve ser repassada ao paciente. Entretanto, estudo realizado em 363 pacientes avaliados em um ambulatório e enfermaria de um hospital universitário mostrou que 96% dos homens e 93% das mulheres mostraram desejo de serem informados do diagnóstico de câncer; 88% dos homens e 84% das mulheres desejavam que suas famílias também fossem informadas; 94% dos homens e 91% das mulheres afirmaram querer saber o diagnóstico de AIDS; 86% das mulheres e 77% dos homens mostraram desejo de serem informados das opções terapêuticas em caso de tumor abdominal, mas apenas 59% das mulheres e 40% dos homens desejavam optar em relação ao tipo de tratamento. O desejo de participar das decisões terapêuticas foi menor nos homens, nas pessoas com mais de 60 anos e em quem estava internado. O estudo conclui que a maior parte dos pacientes que procuram um serviço universitário deseja que ele próprio e suas famílias sejam informados sobre suas condições de saúde, mesmo que o diagnóstico seja de uma doença grave.

Bibliografia

Faria SL, Souhami L. Communication with the cancer patient: information and truth in Brazil. *Annals of the New York Academy of Scientes*. 1997;809:383–392.

Gulinelli A, et al. Desejo de informação e participação nas decisões terapêuticas em caso de doenças graves em pacientes atendidos em um hospital universitário. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2004;50:41–47.

3

Cuidado com pacientes terminais e suas famílias

Robert Arnold

Estima-se que, até 2030, cerca de 20% da população dos Estados Unidos terá mais de 65 anos, sendo que os indivíduos com idade superior a 85 anos constituem o segmento da população com crescimento mais rápido. Devido à saúde pública e ao sucesso da medicina, muitas dessas pessoas viverão os últimos anos de vida com doenças crônicas, como cirrose, estágio final de doença renal, insuficiência cardíaca e demência. Mesmo o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e muitos cânceres, uma vez considerados terminais, atualmente são considerados doenças crônicas.

A carga associada a essas doenças e seus tratamentos é elevada. Os pacientes crônicos relatam vários sintomas físicos e psicológicos que diminuem sua qualidade de vida. As pressões econômicas associadas aos cuidados médicos afetam, de forma negativa, o nível socioeconômico dos pacientes, causando estresse na família, especialmente em seus cuidadores, que passam vinte horas ou mais por semana ajudando seus entes queridos.

Os cuidados paliativos, que foram desenvolvidos para diminuir os encargos associados à doença crônica, enfatizam o cuidado centrado no paciente e na família que otimiza a qualidade de vida, por meio de antecipação, prevenção e tratamento do sofrimento. Os cuidados paliativos através do *continuum* da doença abordam as necessidades físicas, intelectuais, emocionais, sociais e espirituais, enquanto facilitam a autonomia do paciente, o acesso à informação e à escolha. Os cuidados e serviços paliativos, que são coordenados por uma equipe interdisciplinar, estão disponíveis de forma simultânea com os cuidados curativos ou de prolongamento da vida ou de forma independente. Os prestadores de cuidados de saúde paliativos e não paliativos devem colaborar entre si e falar sobre as necessidades de cuidados enquanto se concentram na paz e dignidade do paciente em todo o curso da doença, durante e após o processo de morte.

Cinco pontos merecem ênfase especial. Em primeiro lugar, os cuidados paliativos podem ser oferecidos em qualquer momento no curso de uma doença e, em geral, são realizados concomitantemente com a terapia de prolongamento da vida focada na doença. Esperar que um paciente esteja morrendo para oferecer um tratamento paliativo é um erro grave. Por exemplo, a maioria dos pacientes idosos com doenças crônicas incuráveis, que podem beneficiar-se dos cuidados paliativos, encontra-se em seus últimos dez anos de vida, mas não considera que está morrendo. Se o cuidado paliativo tem impacto na vida do paciente, deve ser oferecido mais cedo no decorrer da doença e em conjunto com outros tratamentos.[A1] Em segundo lugar, a predição é uma ciência não exata. Embora muitos cânceres tenham uma trajetória previsível nos últimos três a seis meses de vida, na maioria das doenças os médicos raramente conseguem prever com exatidão se um paciente se encontra nos últimos seis meses de vida[1] (E-Fig. 3-1). Em terceiro, o cuidado paliativo se concentra principalmente na carga de doença, em vez de tratar a doença em si. Uma vez que estas incidências podem ser físicas, psicológicas, espirituais ou sociais, a boa assistência médica paliativa requer uma abordagem multidisciplinar. Em quarto, os cuidados paliativos consideram que a unidade familiar é o foco central de cuidados. Os planos de tratamento devem ser elaborados para o paciente e a família. Em quinto, o tratamento paliativo reconhece que o tratamento clínico não é uniformemente bem-sucedido e que os pacientes morrem. Em algum ponto da doença, o tratamento pode causar mais prejuízo do que benefícios. O cuidado paliativo reconhece essa realidade e começa com uma discussão sobre os objetivos do paciente e o desenvolvimento de um plano de tratamento individualizado.

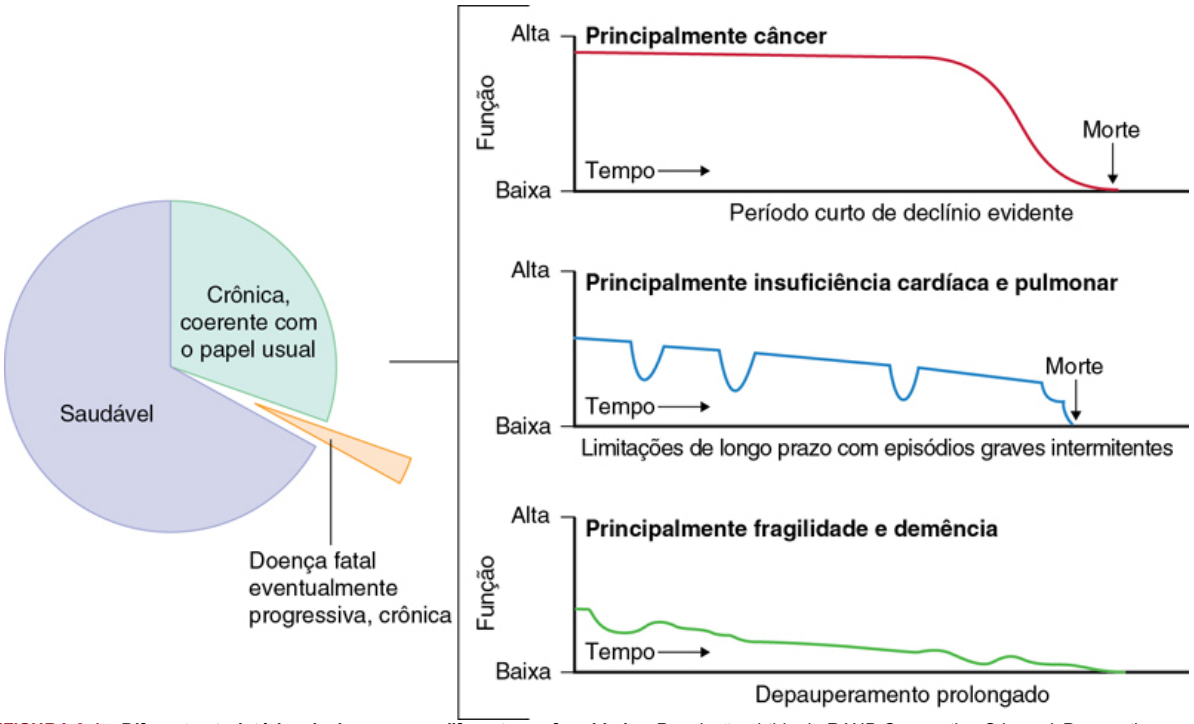

EFIGURA 3-1 Diferentes trajetórias de doença para diferentes enfermidades. Permissão obtida da RAND Corporation © Lynn J. Perspectives on care at the close of life. Serving patients who may die soon and their families: the role of hospice and other services. *JAMA*. 2001;285:925-932.

Muitas pessoas confundem assistência paliativa com casas de repouso — uma confusão compreensível, porque as casas de repouso também utilizam a filosofia de cuidados paliativos. Ambas, no entanto, são diferentes. Nos Estados Unidos, as casas de repouso oferecem cuidados paliativos, principalmente em domicílio, para pacientes com uma expectativa de vida de seis meses ou menos e que estão dispostos a renunciar a tratamentos que prolongam a vida. No entanto, o requisito de que os pacientes tenham uma expectativa de vida igual ou inferior a seis meses limita a disponibilidade das casas de repouso, assim como o requisito de que os pacientes tenham desistido de tratamentos caros e potencialmente prolongadores da vida. Além disso, pacientes com esse perfil constituem a maioria, uma vez que tanto médicos quanto pacientes muitas vezes não estão dispostos a interromper tais tratamentos apenas na fase tardia da doença.

Os cuidados paliativos são tanto uma subespecialidade quanto um domínio da boa medicina interna.[2] Dada a necessidade de cuidados paliativos, cada médico deve ser capaz de prestar cuidados paliativos básicos, e subespecialidades como a oncologia demandam especialização própria.

Domínios de cuidados paliativos

Cuidado paliativo é uma disciplina holística com domínios físicos, psicológicos, espirituais, existenciais, sociais e éticos. Ao cuidar de pacientes com doenças crônicas que limitam a vida, a boa assistência médica paliativa requer que as seguintes perguntas sejam respondidas:

O Paciente Está Fisicamente Confortável?

Em muitas condições crônicas, os pacientes apresentam um grande número de sintomas físicos tratados inadequadamente (Tabela 3-1). As razões são multifatoriais e variam desde educação médica inadequada até crença social sobre a inevitabilidade do sofrimento na doença crônica, preocupação pública a respeito de opioides e falta de tratamentos baseados em evidências nos pacientes não neoplásicos.

Tabela 3-1

Abordagens para o tratamento de sintomas físicos e psicológicos

SINTOMAS	AVALIAÇÃO	TRATAMENTO
Dor	Quão grave é o sintoma (conforme avaliado com o uso de instrumentos validados) e como interfere na vida do paciente? Qual é a etiologia da dor? A dor é supostamente neuropática ou somática? O que o paciente usou no passado (calcular a dose dos dias anteriores de analgésico)?	Prescrever medicações para serem administradas de modo contínuo ou regular se a dor for frequente. Para dor leve: use acetaminofeno ou um agente anti-inflamatório não esteroide (ver Tabela 30-3). Para a dor moderada: use opioides de ação curta (ver Tabela 30-4). Para dor grave: rapidamente titule a dose de opioide de ação curta até que a dor seja aliviada ou os efeitos colaterais sejam intoleráveis; início de opiáceos de ação prolongada, uma vez que a dor esteja controlada. Liberação imediata: prescrever doses de resgate opioides — 10% do total de 24 horas, a cada hora, opiáceos (oral) ou a cada 30 minutos (parenteral), conforme necessário. Analgésicos concomitantes (p. ex., corticosteroides, anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos e bifosfonatos) devem ser usados quando necessário (particularmente no caso de dor neuropática). Considere a medicina alternativa e os tratamentos de intervenção para a dor.
Constipação	O paciente recebeu opioides? O paciente tem impactação fecal?	Prescrever laxantes para todos os pacientes em uso de opiáceos. Se isso se mostrar ineficaz, adicionar drogas de várias classes (p. ex., estimulantes, laxantes osmóticos e enemas). Prescrever a metilnaltrexona se ainda permanecerem obstipados.
Falta de ar	Peça ao paciente para avaliar a gravidade da falta de ar. O sintoma tem causas reversíveis?	Prescrever oxigênio para tratar a hipóxia induzida pela dispneia, exceto se o paciente não estiver em hipóxia. Opioides para aliviar a dispneia sem reduções mensuráveis na saturação de oxigênio ou na frequência respiratória; doses efetivas são, com frequência, mais baixas que aquelas usadas para tratar a dor. Os opiáceos não aerossolizados não funcionam. Ventiladores ou ar frio podem funcionar por meio de um ramo do nervo trigêmeo. Considerar os ansiolíticos (p. ex., doses baixas de benzodiazepínicos) e o uso de reafirmação, relaxamento, distração e massagem terapêutica.
Fadiga	O paciente está muito cansado para as atividades da vida diária? A fadiga é secundária à depressão? É um processo de doença que causa o sintoma ou é secundária a causas reversíveis?	Providencie treinamento cognitivo sobre como conservar o uso de energia. Tratamento apropriado de condições subjacentes.
Náusea	Qual mecanismo está causando o sintoma (p. ex., estimulação da zona de gatilho do quimiorreceptor, estimulação gástrica, esvaziamento gástrico retardado ou síndrome do "estômago achatado", obstrução intestinal, processos intracranianos ou vertigem vestibular)? O paciente está obstipado?	Prescrever um medicamento direcionado à causa subjacente (Cap. 132). Se as náuseas forem persistentes, fornecer antiemético o dia todo. Pode ser necessário o uso de vários medicamentos direcionados a vários receptores ou mecanismos.
Anorexia/caquexia	É um processo de doença que causa o sintoma, ou é secundário a outros sintomas (p. ex., náuseas e obstipação), que podem ser tratados? O paciente se incomoda com o sintoma ou a família está preocupada com o que significa não se alimentar?	Uma nutricionista pode ajudar a encontrar os alimentos mais apetitosos (Cap. 213). Fornecer aconselhamento sobre as implicações prognósticas da anorexia (Cap. 219).
Delírio	A confusão é aguda, ao longo de horas a dias? A consciência aparece e desaparece? Há distúrbios comportamentais, marcados pela redução na nitidez do paciente em relação à consciência de seu meio ambiente, por exemplo, um problema de atenção? O paciente apresenta pensamento desorganizado? O paciente apresenta nível alterado de consciência – ou está agitado ou sonolento? Há uma razão reversível para o delírio? **D**[*]: Medicamentos (opioides, anticolinérgicos, sedativos, benzodiazepínicos, esteroides, quimioterapias e imunoterapias, alguns antibióticos) **E:** Olhos e ouvidos (má visão e audição, isolamento) **L:** Estados de baixo fluxo (hipóxia, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crônica, choque) **I:** Infecções **R:** Retenção (urina/fezes), contenção **I:** Intracraniano (metástases no sistema nervoso central, convulsões, subdural, acidente vascular cerebral, encefalopatia hipertensiva) **U:** Sub-hidratação, subnutrição, sono insuficiente **M:** Distúrbios metabólicos (sódio, glicose, tireoide, hepático, deficiências de vitamina B_{12}, folato, niacina e tiamina) e tóxicos (chumbo, manganês, mercúrio, álcool)	Identificar as causas subjacentes e administrar os sintomas (Cap. 28). Recomendar terapias comportamentais, incluindo ausência de estimulação excessiva, reorientação frequente e tranquilidade. Garantir a presença dos cuidadores familiares e explicar os delírios. Prescrever haloperidol, risperidona ou olanzapina.

SINTOMAS	AVALIAÇÃO	TRATAMENTO
Depressão	Você está se sentindo abatido, deprimido ou sem esperanças a maior parte do tempo ao longo das últimas duas semanas? Você acha que pouca coisa lhe trouxe prazer ou alegria nas últimas duas semanas? (Sintomas somáticos não são indicadores confiáveis de depressão nessa população.)	Recomendar psicoterapia de apoio, abordagens cognitivas, técnicas comportamentais, terapias farmacológicas (ver Tabela 397-5 ou uma combinação dessas intervenções; prescrever psicostimulantes para o rápido tratamento dos sintomas (dentro de dias) ou inibidores seletivos da recaptação da serotonina, o que pode requerer de três a quatro semanas para surtir efeito; antidepressivos tricíclicos são relativamente contraindicados por causa de seus efeitos colaterais.
Ansiedade (aplicável também aos membros da família)	O paciente apresenta inquietação, agitação, insônia, taquicardia, hiperventilação ou preocupação excessiva? O paciente está deprimido? Existe uma preocupação espiritual ou existencial subjacente à ansiedade?	Recomendar aconselhamento de apoio e considerar prescrever benzodiazepínicos.
Angústia espiritual	Você está em paz?	Informe-se sobre apoio espiritual.

Modificada de Morrison RS, Meier DE. Palliative care. *N Engl J Med*. 2004;350:2.582-2.590.

* em inglês, as iniciais dos termos principais de cada item correspondem ao acrônimo DELIRIUM.

O primeiro passo para melhorar o tratamento dos sintomas é uma avaliação completa. Instrumentos padronizados, como o Inventário Breve de Dor (Fig. 3-1), medem os sintomas do paciente e o efeito sobre sua vida. O uso de instrumentos padronizados assegura que os médicos possam identificar eventuais sintomas não percebidos ou subvalorizados e, consequentemente, aumentar a satisfação do paciente e da família.

Número de identificação do estudo _____

Número de identificação do hospital _____

Não escreva acima desta linha

Breve inventário da dor (Formulário curto)

Data: ___/___/___ Horário: ____

Nome: _____ (Último) _____ (Primeiro) _____ (Inicial do nome do meio)

1. Ao longo de nossa vida, a maioria de nós sentiu dor de vez em quando (como leves dores de cabeça, entorses e dores de dente). Você já sentiu alguma dor além dessas hoje?

1. Sim 2. Não

2. No diagrama, pinte as áreas em que sente dor. Coloque um X na área que mais dói.

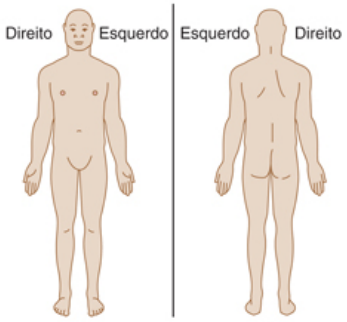

3. Por favor, classifique sua dor circulando o número que melhor a descreve em seu pior momento nas últimas 24 horas.

0 Sem dor 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 A pior dor que você possa imaginar

4. Por favor, classifique sua dor circulando o número que melhor a descreve em seu melhor momento nas últimas 24 horas.

0 Sem dor 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 A pior dor que você possa imaginar

5. Por favor, classifique sua dor circulando o número que a melhor descreve na média.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 A pior dor que você possa imaginar

6. Por favor, classifique sua dor circulando o número que indica a dor que está sentindo agora.

0 Sem dor 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 A pior dor que você possa imaginar

7. Quais tratamentos ou medicamentos você está recebendo para sua dor?

---

8. Nas últimas 24 horas, quanto alívio os tratamentos e medicamentos para dor ofereceram? Por favor, circule a porcentagem que mostre melhor quanto alívio você obteve.

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Sem dor										Alívio completo

9. Circule um número que descreva como, nas últimas 24 horas, a dor interferiu em seu/sua:

A. Atividade geral

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Não interfere										Interfere completamente

B. Humor

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Não interfere										Interfere completamente

C. Capacidade de andar

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Não interfere										Interfere completamente

D. Trabalho normal (inclui trabalho fora de casa e trabalho doméstico)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Não interfere										Interfere completamente

E. Relações com outras pessoas

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Não interfere										Interfere completamente

F. Sono

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Não interfere										Interfere completamente

G. Apreciação da vida

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Não interfere										Interfere completamente

FIGURA 3-1 Breve Inventário da Dor (forma abreviada). (*Copyright* 1991. Charles S. Cleeland, PhD, Pain Research Group. Todos os direitos reservados.)

As evidências científicas para o tratamento da fase terminal continuam a melhorar os sintomas. O uso de agentes anti-inflamatórios não esteroides e opioides[A2] pode resultar em eficácia no tratamento da dor em mais de 75% dos pacientes com câncer. Avanços como bombas intratecais e bloqueios neurais são úteis para os demais 25% (Cap. 30). O uso de oxigênio não é útil na dispneia refratária, exceto quando há registro de hipóxia,[A3] enquanto o uso de medicação para a depressão frequentemente pode ser útil[A4] (Cap. 397).

O Paciente Sofre Psicologicamente?

Os pacientes podem estar fisicamente confortáveis, mas ainda em sofrimento. Os sintomas psicológicos e síndromes como depressão, delírio e ansiedade são comuns em pacientes com doenças crônicas ou limitantes. Pode ser difícil determinar se o aumento da morbidade e a mortalidade são causados pelos efeitos físicos da doença ou pelos efeitos psicológicos de depressão e ansiedade sobre a energia, o apetite ou o sono. Perguntas de triagem com foco no humor (p. ex., "Você se sentiu abatido, deprimido ou desesperançado com frequência nas últimas duas semanas?") e na anedonia (p. ex., "Você tem encontrado pouco prazer ou alegria nas últimas duas semanas?") foram formuladas para ajudar no diagnóstico de depressão nessa população. Dados crescentes apontam que o tratamento da depressão na doença crônica é possível e melhora tanto a morbidade quanto a mortalidade.[A4-A6]

Para os pacientes e as famílias, diante da mortalidade, são comuns as questões espirituais e existenciais. A doença progressiva muitas vezes levanta a questão de amor, legado, perda e significado. O papel do médico não é responder a essas perguntas ou proporcionar tranquilidade, mas o de entender as preocupações do paciente e da família, como lidam com aquela situação e quais recursos podem ser úteis. Com frequência, a espiritualidade é uma fonte de conforto, e os médicos podem avaliar a crença de um paciente usando um instrumento breve, como a ferramenta de avaliação espiritual FICA (Tabela 3-2). Uma única questão do rastreamento, como "Você está em paz?", pode identificar os pacientes que estão em angústia espiritual e encaminhá-los ao capelão do hospital.

Tabela 3-2

Ferramenta de avaliação espiritual FICA

F	Qual é sua **fé**/religião? Você se considera uma pessoa espiritualista ou religiosa? O que você acredita que dá significado/importância à vida?
I	**Importância** e **influência** da fé. Sua fé/religião é importante para você? Como suas crenças influenciam o modo como você cuida de si mesmo? Quais são suas esperanças mais importantes? Qual o papel que suas crenças desempenham na recuperação de sua saúde? O que faz a vida valer mais a pena para você? Como sua doença pode afetar isso?
C	Você faz parte de uma **comunidade** espiritual ou religiosa? Como é esse apoio para você? Há uma pessoa que você realmente amou ou é muito importante para você? Como sua família lida com a doença? Quais são suas reações/expectativas?
A	Como você gostaria que eu **abordasse** essas questões em seus cuidados de saúde? O que poderia ser deixado de lado se você estivesse para morrer hoje? Em face da gravidade ou da cronicidade de sua doença, o que é mais importante para você? Gostaria que eu falasse sobre as questões espirituais/religiosas com alguém?

De Puchalski C, Romer A. Taking a spiritual history. *J Palliat Med*. 2000;3:129-137.

A Família Está Sofrendo?

As famílias, definidas genericamente como aqueles indivíduos que mais cuidam do paciente, são importante fonte de apoio para a maioria dos pacientes. Famílias fornecem prestação de cuidados informais, muitas vezes à custa de sua própria saúde psicológica, física e econômica. Cuidados paliativos exigem a compreensão de como a família está lidando com o caso e a busca de um meio de fornecer aos familiares os recursos sociais ou clínicos de que necessitam para melhorar seu bem-estar. Intervenções abrangentes e individualmente dirigidas podem reduzir os encargos dos cuidadores, embora os benefícios absolutos sejam relativamente pequenos.

Como os pacientes em cuidados paliativos muitas vezes morrem, a equipe de cuidados paliativos deve abordar o luto e o sofrimento da família pós-morte. Uma boa comunicação e folhetos informativos em uma unidade de cuidados intensivos podem reduzir os resultados psicológicos adversos nos membros da família após a morte.[A7] Enviar uma carta de condolências ou dar um telefonema de acompanhamento para o parente mais próximo após a morte de um paciente são atitudes respeitosas que oferecem a oportunidade de esclarecer dúvidas sobre os cuidados do paciente. Alguns membros da família sofrem de um luto complicado — uma síndrome recentemente descrita como associada à separação e ao desconforto traumáticos, com sintomas que persistem por mais de seis meses. Os médicos de cuidados primários que têm relacionamento com os entes queridos e as unidades especiais que fornecem serviços relacionados ao luto por um ano após a morte do paciente podem avaliar se os sintomas persistirem ou se agravarem.

Os Cuidados com o Paciente São Consistentes com Seus Desejos?

O *sine qua non* para o cuidado paliativo consiste em garantir que o plano de tratamento seja consistente com os valores do paciente. Em uma coorte de pacientes idosos europeus, a maioria preferiu a longevidade à qualidade de vida, e metade deles escolheria a realização de ressuscitação, se fosse necessário.[3] No entanto, uma grande proporção dos pacientes idosos, gravemente doentes, não está interessada em viver tanto tempo quanto possível. Em vez disso, eles querem manter a sensação de controle, aliviar os sintomas, melhorar a qualidade de vida, evitar ser um fardo para suas famílias e ter uma relação mais próxima com seus entes queridos.

Garantir que o tratamento seja consistente com os objetivos do paciente requer boa capacidade de comunicação (Tabela 3-3). As abordagens para dar más notícias e discutir objetivos do tratamento, bem como o fato de conversar sobre a negativa em relação ao tratamento de sustentação da vida, têm estruturas semelhantes (Tabela 3-4).Em primeiro lugar, o paciente precisa compreender os aspectos básicos sobre diagnóstico, possível tratamento e prognóstico. A capacidade de comunicação que ajuda os médicos a transmitirem a informação é *Pergunte-Diga-Pergunte* — explorando o que o paciente sabe ou quer saber, explicando em seguida ou respondendo às perguntas e, após, oferecendo a oportunidade de o paciente fazer mais perguntas. No hospital, onde a descontinuidade de atendimento é comum e há frequentes mal- -entendidos, é importante determinar o que o paciente já sabe antes de dar mais informações, de modo a manter todos bem coordenados. Ao dar más notícias, estar ciente do que o paciente já sabe permite ao médico prever sua reação. Por fim, a informação deve ser titulada com base nas preferências do paciente. Embora a maior parte dos pacientes deseje ouvir tudo sobre a própria doença, a minoria prefere não saber. Não há uma maneira infalível de averiguar o que qualquer paciente quer saber a não ser indagando.

Tabela 3-3

Habilidades de comunicação centrais

HABILIDADE RECOMENDADA	EXEMPLO
A. IDENTIFICAR PREOCUPAÇÕES E RECONHECER ESTÍMULOS	
Levantar preocupações:	
Perguntas abertas	"Há algo que você queira falar comigo hoje?"
Audição ativa	Permitir ao paciente falar sem interrupção, permitir as pausas para encorajar o paciente a falar
Reconhecer sugestões	
Preocupações informativas	Paciente: "Eu não tenho certeza sobre as opções de tratamento"
Preocupações emocionais	Paciente: "Estou preocupado com isso"
B. RESPOSTA ÀS PREOCUPAÇÕES INFORMATIVAS	
"Pergunte-diga-pergunte"	Tópico: comunicar informações sobre o estágio do câncer
Pergunte	"Algum dos outros médicos falou sobre qual é o estágio do câncer?"
Diga	"É isso mesmo, esse é um estágio IV de câncer, também chamado de câncer metastático…"
Pergunte	"Você tem perguntas sobre o estadiamento?"
C. RESPOSTA ÀS PREOCUPAÇÕES EMOCIONAIS	
Empatia não verbal: S-O-L-E-R	
S*	Olhe para o paciente **D**iretamente
O	Adote uma postura corporal **R**eceptiva
L	**I**ncline-se para o paciente
E	Use o contato **V**isual
R	Mantenha uma postura corporal **R**elaxada
Empatia verbal: N-U-R-S-E	
N*	**N**omeie a emoção: "Você parece preocupado"
U	**E**ntenda a emoção: "Percebo por que você está preocupado com isso"
R	**R**espeite a emoção: "Você mostrou uma grande força"
S	**A**poie o paciente: "Quero que você saiba que eu ainda serei seu médico se você fizer ou não a quimioterapia"
E	**E**xplore a emoção: "Fale mais sobre o que está preocupando você"

De Back AL, Arnold RM, Tulsky JA. *Discussing Prognosis*. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology; 2008.

* em inglês, as iniciais dos termos principais de cada item correspondem aos acrônimos SOLER e NURSE.

Tabela 3-4

Discussão sobre os cuidados paliativos

ABORDAGEM GERAL

- Planeje o que vai dizer. Crie o contexto certo, permita o tempo adequado e determine quem também deverá estar presente na reunião.
- Ouça com atenção. Esteja preparado para emoções fortes, responda de forma empática, encoraje a descrição dos sentimentos e dê algum tempo para o silêncio e a resposta.

ESTABELECIMENTO DE OBJETIVOS DOS CUIDADOS MÉDICOS

- Determine o que o paciente sabe acerca da situação. Clarifique quaisquer incertezas ou equívocos.
- Compreenda o que o paciente está disposto a cumprir, bem como seus medos ou preocupações.
- Repita os objetivos ao paciente para ter certeza de que foram ouvidos.
- Sugira tratamentos para alcançar esses objetivos e esclareça o que não será feito porque não ajudará no alcance desses objetivos. Enfatize os objetivos que considera possíveis. Planeje o acompanhamento, a avaliação e faça uma revisão do plano quando necessário.

COMUNICAÇÃO DE MÁS NOTÍCIAS

- Determine o que o paciente sabe, deseja saber e o que tem capacidade para compreender.
- Partilhe informação, levando em conta que as pessoas encaram a informação de forma diferente.
- Evite o jargão técnico, faça pausas com frequência, verifique se houve compreensão e faça uso do silêncio.
- Reconheça a reação emocional do paciente e lhe dê apoio.
- Avalie a segurança do paciente.
- Envolva-se em um plano que englobe potenciais fontes de apoio.

SUSPENSÃO DO TRATAMENTO

- Discuta o contexto da atual discussão e o que mudou para precipitá-la.
- Reveja os objetivos de tratamento prévios e reavalie suas vantagens.
- Discuta tratamentos alternativos com base nos objetivos novos.
- Documente um plano para o tratamento em curso e partilhe-o com o paciente, seus familiares e com a equipe de cuidados médicos.

Adaptado de Morrison RS, Meier DE. Clinical practice. Palliative care. *N Engl J Med*. 2004;350:2582-2590.

Ao informar os pacientes, é importante dividir essa informação em etapas, não usar jargão e verificar a compreensão do paciente.[4] O ato de dar informações é como a dosagem de um medicamento: alguém dá a informação, verifica a compreensão e, então, fornece mais informações com base naquilo que o paciente entendeu.

Após assegurar-se de que médico e paciente tenham uma compreensão dos fatos médicos compartilhados, esse profissional deve envolver-se em uma conversa aberta sobre os objetivos a serem alcançados pelo paciente à medida que a doença for progredindo. Essa estratégia exige que o paciente seja questionado sobre os medos e as

esperanças. Alguém pode perguntar: “O que faz a vida valer a pena para você?” “Se seu tempo é limitado, quais são as coisas mais importantes para conseguir?” “Quais são seus maiores medos ou preocupações?” “O que você considera ser um destino pior do que morrer?” O médico pode usar a compreensão desses objetivos para fazer as recomendações a respeito de quais tratamentos oferecer e quais não seriam úteis. Como resultado, o cuidado paliativo inicial pode melhorar a qualidade de vida, o humor e até mesmo a sobrevida.

Os médicos consideram especialmente difícil falar sobre o prognóstico por duas razões: primeiro, é difícil predizer com precisão o futuro; e segundo, eles temem que essa informação venha a “tirar a esperança dos pacientes”. Assim, com frequência, evitam conversar sobre esses assuntos com os pacientes, a menos que sejam solicitados nesse sentido. Embora alguns pacientes não queiram ouvir informações prognósticas, para muitos outros essa informação ajuda a planejar suas vidas. Os pacientes que são informados de que sua doença é genericamente terminal estão mais propensos a passar um longo período em uma casa de repouso e a evitar tecnologia agressiva no final da vida, sem consequências psicológicas adversas. Além disso, suas famílias costumam apresentar menos resultados psicológicos adversos após a morte.

Como não podemos adivinhar a quantidade de informações a prestar, o médico pode iniciar esse tipo de conversa perguntando: “Você é o tipo de pessoa que quer ouvir sobre o que poderia acontecer no futuro com sua doença, ou seria melhor levá-la no dia a dia?”. Se o paciente faz a última opção, o médico pode acompanhar indagando se há alguém com quem possa falar sobre o prognóstico. Em segundo lugar, antes de dar informações prognósticas, é útil questionar sobre as preocupações do paciente para fornecer informações mais úteis. Por fim, é apropriado, quando se discutem informações prognósticas, reconhecer a incerteza: “A evolução desse câncer pode ser bastante imprevisível, e os médicos não têm uma bola de cristal. Acho que o senhor deve ter consciência da possibilidade de uma rápida deterioração de sua saúde e planejar-se de acordo com essa perspectiva. Provavelmente estamos falando de semanas a meses, embora alguns pacientes respondam melhor, enquanto outros apresentam pior evolução. Com o passar do tempo, a evolução pode ficar mais clara e, se o senhor desejar, talvez eu consiga ser um pouco mais preciso em relação à doença que estamos enfrentando”.

O médico deve discutir esses temas de maneira empática. Conversas sobre cuidados paliativos incluem tanto emoções quanto fatos.[5] Conversar sobre progressão da doença ou morte pode provocar emoções negativas, como ansiedade, tristeza ou frustração. Essas emoções diminuem a qualidade de vida do paciente e interferem na capacidade de ouvir informações factuais. Respostas empáticas reforçam a relação médico-paciente, acentuam a satisfação do paciente e o tornam mais suscetível a revelar outras preocupações. O primeiro passo é reconhecer quando o paciente expressa tais emoções. Uma vez que o médico reconheça a emoção sendo expressa, pode responder de forma empática.

Também é importante que os médicos reconheçam suas próprias reações emocionais nessas conversas. As reações emocionais do médico colorem as impressões acerca do prognóstico do paciente, e isso torna mais difícil ouvir o paciente, levando o profissional a ser ambíguo em relação às más notícias. O médico deve tornar-se consciente de suas próprias reações emocionais para assegurar que a conversa se concentre nas necessidades do paciente, e não nas necessidades do cuidador.

Além de boa habilidade de comunicação, o cuidado paliativo exige conhecimento básico da ética médica e da lei. Por exemplo, os pacientes têm o direito moral e legal de recusar qualquer tratamento, ainda que a recusa resulte em sua morte. Não há diferença legal entre não administrar intervenções de suporte à vida e retirá-las. Quando confrontados em áreas ambíguas, o médico deve saber como se informar sobre os cuidados paliativos ou obter um parecer ético.

Nos últimos dez anos, houve esforço da sociedade no sentido de encorajar os pacientes a designarem procuradores que possam decidir por eles ou constituir documentos de planejamento de cuidados avançados, em que expressam seus desejos em relação à manutenção da vida. Esses documentos têm por objetivo resguardar os pacientes de tratamentos indesejados e assegurar que, como eles estão morrendo, sua vontade seja respeitada.[6] Infelizmente, existem poucos dados empíricos mostrando que esses documentos realmente mudam a prática. Ainda assim, as discussões sobre os documentos com os profissionais de saúde e familiares costumam estimular conversas importantes sobre as decisões dos cuidados no fim da vida e podem ajudar as famílias confrontadas com situações difíceis a perceberem que estão respeitando os desejos de seu ente querido.

O Paciente Morrerá no Local Escolhido?

A maioria dos pacientes declara que quer morrer em casa. Infelizmente, a maioria dos pacientes morre em instituições — hospitais ou casas de repouso. Transições onerosas diminuem a qualidade dos cuidados no fim de vida. Bons cuidados paliativos requerem o estabelecimento de um sistema de comunicação regular para minimizar os erros de transição. Um assistente social que sabe sobre os recursos da comunidade é importante no desenvolvimento de um plano de disposição que respeite os desejos do paciente.

Programas de cuidados paliativos são uma forma importante de permitir que os pacientes morram em casa. Esse tipo de cuidado, denominado *hospice* nos Estados Unidos, diz respeito a uma forma específica de cuidado no final da vida, regulamentado pelo governo, oferecido pela *Medicare* desde 1982 e, posteriormente, adotado pelo *Medicaid* e por muitas companhias de seguro. Cuidados paliativos são, em geral, administrados em domicílio, numa unidade de cuidados agudos ou em casas de repouso especializadas. Os cuidados são prestados por uma equipe interdisciplinar, que, em geral, inclui médico, enfermeiro, assistente social, capelão, voluntários, alguém que auxilie e oriente nas questões ligadas ao luto e assistentes domiciliares, todos eles trabalhando com o médico assistente, o paciente e a família. Os serviços relacionados ao luto são oferecidos à família por um ano após o óbito.

Unidades especiais são pagas em diárias e são obrigadas a cobrir todos os custos relacionados à doença que limitam a vida do paciente. Devido a isso e ao fato de seu enfoque ser sobre o conforto, e não sobre o prolongamento da vida, muitas unidades especiais não cobrirão tratamentos caros, como agentes inotrópicos na insuficiência cardíaca ou quimioterapia no câncer, mesmo que tenham um efeito paliativo. Essa pode ser uma das razões pelas quais os médicos hesitam em encaminhar os pacientes até muito tarde no curso da doença, e os pacientes e as famílias podem entender o *hospice* como a morte. Muitos *hospices* estão experimentando diferentes modelos de serviço na tentativa de matricular pacientes no início do curso de sua doença, aumentando o acesso a seus serviços.

Referência de Grau A

A1. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-smallcell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:733–742.

A2. Michna E, Cheng WY, Korves C, et al. Systematic literature review and meta-analysis of the effi cacy and safety of prescription opioids, including abuse-deterrent formulations, in non-cancer pain management. *Pain Med*. 2014;15:79–92.

A3. Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, et al. Eff ect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:784–793.

A4. Laoutidis ZG, Mathiak K. Antidepressants in the treatment of depression/depressive symptoms in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2013;13:140.

A5. Gallo JJ, Morales KH, Bogner HR, et al. Long term eff ect of depression care management on mortality in older adults: follow-up of cluster randomized clinical trial in primary care. *BMJ*. 2013;346:f2570.

A6. Jiang W, Krishnan R, Kuchibhatla M, et al. Characteristics of depression remission and its relation with cardiovascular outcome among patients with chronic heart failure (from the SADHART-CHF Study). *Am J Cardiol*. 2011;107:545–551.

A7. Lautrette A, Darmon M, Megarbane B, et al. A communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU. *N Engl J Med*. 2007;356:469–478.

Referências Gerais

1. Gill TM, Gahbauer EA, Han L, et al. Trajectories of disability in the last year of life. *N Engl J Med*. 2010;362:1173–1180.
2. Quill TE, Abernethy AP. Generalist plus specialist palliative care: creating a more sustainable model. *N Engl J Med*. 2013;368:1173–1175.
3. Brunner-La Rocca HP, Rickenbacher P, Muzzarelli S, et al. End-of-life preferences of elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2012;33:752–759.
4. Center to Advance Palliatrive Care. https://www.capc.org/. Accessed February 9, 2015.
5. National Consensus Project for Quality Palliative Care. Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care, 2013. http://www.nationalconsensusproject.org. Accessed February 9, 2015.
6. Silveira MJ, Kim SY, Langa KM. Advance directives and outcomes of surrogate decision making before death. *N Engl J Med*. 2010;362:1211–1218.

No Brasil

Nas últimas décadas surgiu, no Brasil, uma tendência crescente à criação de serviços específicos ao atendimento de pacientes terminais em grandes centros médicos e nos hospitais de ensino. O Programa de Saúde da Família também possibilitou, nos últimos anos, o atendimento ao paciente terminal na comunidade. O objetivo é oferecer ao paciente e sua família acompanhamento e suporte nessa fase difícil, com enfoque no controle da dor e na melhora da qualidade de vida. O cuidado ao paciente terminal pode ser realizado em ambulatório específico, em que o paciente e sua família devem se locomover até o hospital, ou esse atendimento pode ser prestado no próprio domicílio como parte de programas de atendimento domiciliar. No Brasil, a portaria nº 19, de 3/01/2002, do Ministério da Saúde instituiu no Sistema Único da Saúde o Programa Nacional de Assistência à Dor e Cuidados Paliativos.

O atendimento ao paciente terminal no Brasil é realizado por equipe multiprofissional que inclui médico, enfermeiro, psicólogo, farmacêutico, assistente social, nutricionista, fisioterapeuta e terapeuta ocupacional, além de familiares e voluntários. Outros profissionais podem participar dessa equipe, conforme necessário. Geralmente, um dos fatores que mais assusta as famílias na questão de a morte ocorrer no domicílio é a dificuldade de se conseguir a declaração de óbito, obrigando à realização de autópsia. Nos serviços de atendimento domiciliar e a pacientes terminais a garantia da emissão da declaração de óbito, independentemente de a morte ocorrer nos finais de semana ou à noite, costuma tranquilizar as famílias em relação a essa que é uma das principais angústias.

Uma dificuldade especial nessa área é o controle da dor. A maior parte das pessoas sob cuidados paliativos no Brasil é de pacientes com câncer, e o principal sintoma a ser controlado é a dor. A melhora da qualidade de vida nesses pacientes muitas vezes se associa ao melhor controle da dor. Frequentemente há um preconceito contra a prescrição de analgésicos opioides em nosso meio, baseado no conceito de que eles levam à dependência. Em relação ao profissional que cuida do paciente terminal, um estudo de 2004 mostra a necessidade de suporte psicológico e de melhor treinamento e preparo em relação à comunicação com esses pacientes e suas famílias. Outro ponto importante é que um estudo realizado em hospital de ensino mostra que a maior parte dos pacientes que procuram um serviço universitário deseja que ele próprio e suas famílias sejam informados sobre suas condições de saúde, mesmo que o diagnóstico seja de uma doença grave.

O Conselho Federal de Medicina (CFM) aprovou, em novembro de 2006, resolução que permite a ortotanásia, a qual dá consentimento ao médico de suspender tratamentos e procedimentos que prolonguem a vida de doentes terminais e sem chances de cura, desde que a família ou o paciente concorde com a decisão. Isso deve constar no prontuário médico do paciente. Essa é uma norma aprovada para efeito interno, que não isenta o profissional de ser responsabilizado criminalmente.

Bibliografia

De Araújo MM, et al. Nursing the dying: essential elements in the care of terminally ill patients. *International Nursing Review*. 2004;51(3):149–158.

Gulinelli A *et al*. Desejo de informação e participação nas decisões terapêuticas em caso de doenças graves em pacientes atendidos em um hospital universitário. Revista da Associação Médica Brasileira 2004:41-7.

Fratezi FR, Gutierrez BA. Family caregiver of elderly patients in palliative care: the process of dying at home. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2011;16:3241–3248.

4

Contexto cultural em medicina

Victoria M. Taylor

O Censo dos Estados Unidos de 2010 contabilizou cerca de 39 milhões de negros ou afro-americanos (13% da população), cerca de 15 milhões de americanos asiáticos (5% da população), cerca de 3 milhões de índios americanos e nativos do Alasca, e mais de 500 mil havaianos nativos e de outras ilhas do Pacífico. Também contabilizou mais de 50 milhões de indivíduos de origem hispânica ou latina (16% da população). Cerca de 40 milhões de americanos (13% da população) eram de origem estrangeira. Um em cada dois imigrantes nos Estados Unidos tem proficiência limitada em inglês (ou seja, não fala inglês muito bem ou fluentemente) e um em cada dez imigrantes não fala nada de inglês (Fig. 4-1).

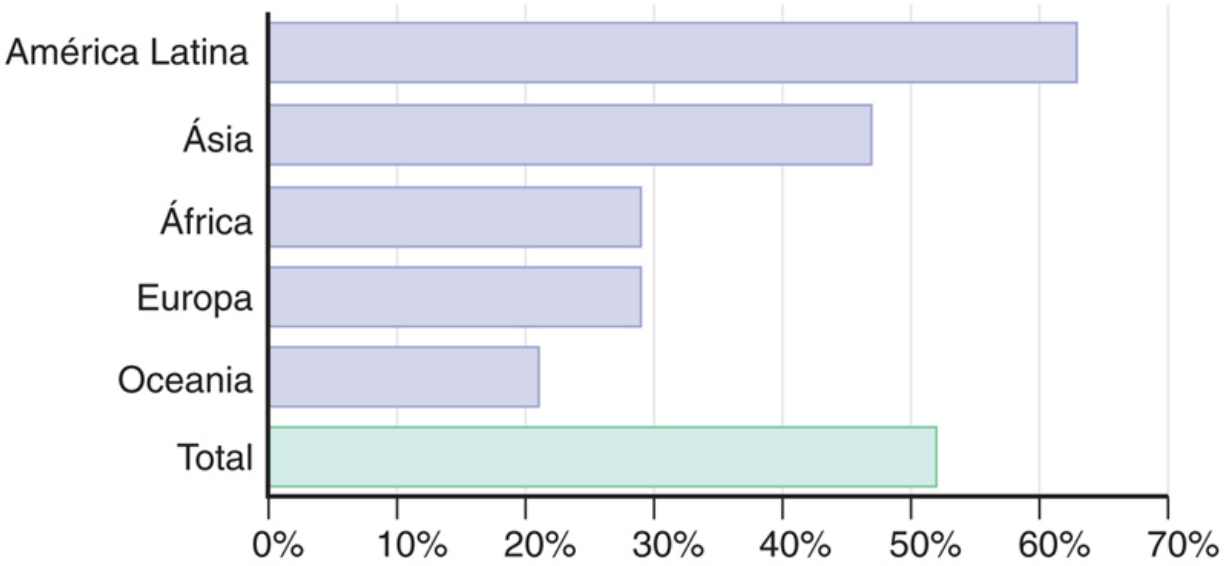

FIGURA 4-1 Proporção de imigrantes com idade igual ou superior a 5 anos, com proficiência limitada em inglês por região de origem. (De Grieco EM, Acosta YD, de la Cruz P, et al. The foreign-born population in the United States: 2010. Washington DC: U.S. Department of Commerce; 2012.)

Nas últimas duas décadas, um grande corpo de literatura tem documentado disparidades significativas no estado de saúde. Embora algumas dessas disparidades se baseiem no estado socioeconômico, muitas baseiam-se em raça, etnia ou outras características. Os homens negros têm uma incidência ajustada por idade substancialmente maior de câncer da próstata que os homens brancos (236 por 100 mil contra 147 por 100 mil). Os índios americanos/nativos do Alasca apresentam mais do dobro da probabilidade em relação aos brancos não latinos da mesma idade de ter diabetes. Mais da metade dos americanos que vivem com a infecção da hepatite B crônica são asiáticos ou das ilhas do Pacífico. Homossexuais, bissexuais e transexuais apresentam taxas mais elevadas de comportamento suicida em comparação com heterossexuais. Um dos principais objetivos do *Healthy People* 2020 é a eliminação das disparidades de saúde para as condições evitáveis e tratáveis, como câncer, diabetes e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.

A cultura pode ser definida como um sistema compartilhado de valores, crenças e padrões de comportamento, e não é simplesmente definida por raça e etnia. A cultura também pode ser moldada por fatores como país e região de origem, aculturação, linguagem, religião e orientação sexual. Por exemplo, a população negra do nordeste dos Estados Unidos inclui os indivíduos que se mudaram de estados do Sul décadas atrás, bem como os imigrantes recém-chegados da Etiópia. À medida que a população dos Estados Unidos vai-se tornando cada vez mais diversificada e que diferenças acentuadas nas condições de saúde continuam sendo documentadas, a consideração sobre o contexto cultural da medicina vem-se tornando prioridade nacional.

Disparidades no acesso e na qualidade em cuidados de saúde

Os componentes de acesso aos cuidados de saúde incluem a capacidade de entrar no sistema de cuidados de saúde, bem como de obter cuidado adequado quando se encontra no sistema. A disponibilidade dos prestadores de cuidados de saúde em atender às necessidades individuais de um paciente é outro componente-chave de acesso aos cuidados. Os cuidados de saúde de qualidade baseiam-se em evidências científicas (*i. e.*, são eficazes), evitam prejuízo para o paciente (*i. e.*, são seguros), minimizam atrasos prejudiciais (*i. e.*, são oportunos), são sensíveis às necessidades individuais do paciente (*i. e.*, são centrados no paciente), promovem a comunicação entre os prestadores (*i. e.*, são coordenados), não variam por causa de características pessoais (*i. e.*, são equitativos) e evitam o desperdício (*i. e.*, são eficientes).

Acesso aos Cuidados de Saúde

Os grupos minoritários étnicos e raciais, especialmente os imigrantes, têm problemas para acessar os serviços de saúde de forma desproporcional. Antes da implementação do *Affordable Care Act*, a proporção de latinos e americanos nativos/nativos do Alasca que não tinham seguro de saúde representava mais que o dobro da proporção entre os brancos não latinos, e menos de dois terços dos americanos com limitada proficiência em inglês possuíam seguro. Cerca de um em cada três adultos americano-coreanos e americano-vietnamitas não tinha uma fonte regular de cuidados médicos em comparação com cerca de um em cada dez adultos caucasianos não latinos.

Os indivíduos de raças negra e latina são muito menos propensos que os caucasianos e asiáticos a ter acesso a médicos de sua própria raça e etnia. Esse desequilíbrio é importante porque a concordância racial entre médicos e pacientes pode melhorar os processos de cuidados médicos. Por exemplo, pacientes com médicos de raça concordante são mais propensos a usar os serviços de saúde necessários, são menos propensos a adiar ou atrasar a procura de cuidados e se mostram mais satisfeitos com seus cuidados que os pacientes com relações raciais discordantes. No entanto, não é tão evidente se essas diferenças se traduzem em diferentes resultados de saúde.[1]

Qualidade dos Cuidados de Saúde

Pesquisas nacionais confirmam as disparidades populacionais na qualidade dos cuidados de prevenção. Os imigrantes recém-chegados apresentam níveis muito mais baixos de intervalos de triagem para o câncer de mama, do colo do útero e colorretal do que os indivíduos que nasceram nos Estados Unidos (Fig. 4-2). A proporção de nativos havaianos e de outras Ilhas do Pacífico cujos níveis de colesterol sérico são medidos pelo menos uma vez em cada cinco anos é significativamente menor que entre os caucasianos. Em 2011, apenas 40% dos asiáticos com idade igual ou superior a 65 anos já haviam recebido a vacina pneumocócica em comparação com 67% dos caucasianos não latinos.

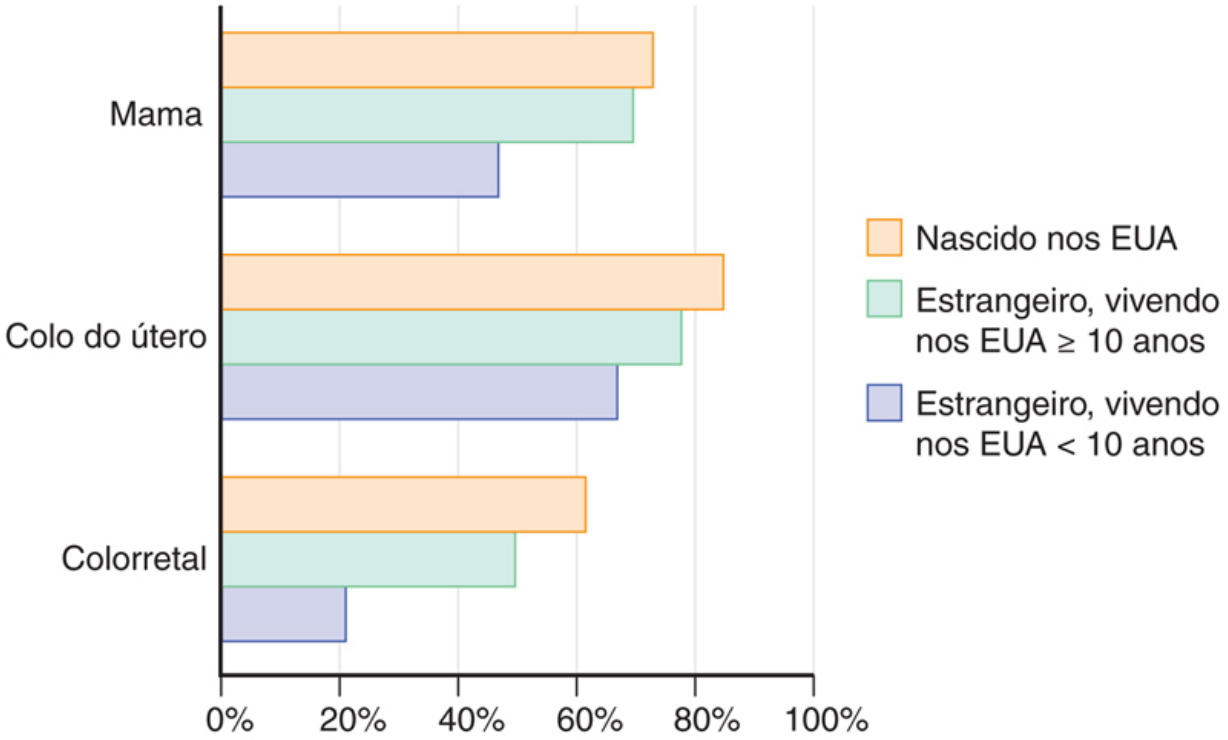

FIGURA 4-2 Adesão às diretrizes de rastreio do câncer por estado de imigração.
Mama, mamografia nos últimos dois anos de mulheres com idades entre 50 e 74 anos. Colo do útero, teste de Papanicolaou nos últimos três anos de mulheres com idades entre 21 e 65 anos. Colorretal, para os indivíduos com idades entre 50 e 75 anos, teste de sangue oculto nas fezes no ano passado; sigmoidoscopia nos últimos cinco anos e exame de sangue oculto nas fezes nos últimos três anos; ou colonoscopia nos últimos dez anos. (De Centers for Disease Control and Prevention. Cancer screening — United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012; 61:41-45.)

Disparidades raciais e étnicas têm sido documentadas em um número específico de situações clínicas. Por exemplo, as mulheres latinas com câncer de mama são menos propensas a receber terapia de radiação um ano após cirurgia conservadora da mama que as mulheres caucasianas; os nativos americanos e nativos do Alasca são menos propensos que os caucasianos a receber os cuidados recomendados, como antibioterapia inicial até seis horas após a chegada ao hospital; e os indivíduos de raça negra com doença renal em estágio final são menos propensos a integrar uma lista de transplante que os caucasianos. Além disso, verificam-se disparidades na qualidade dos cuidados mesmo quando as variações no estado do seguro, rendimento e condições de comorbidade são levadas em conta.

As disparidades na qualidade dos cuidados de saúde estão presentes até mesmo nos sistemas que costumam ser considerados garantidores da igualdade de acesso.[2] Por exemplo, no *Veterans Affairs Health System*, as disparidades entre negros e brancos têm sido documentadas para o controle da pressão arterial em pacientes com hipertensão arterial, controle do colesterol entre os pacientes com doença coronariana e controle da glicose entre os pacientes com diabetes. Além disso, tais disparidades persistem mesmo após o ajuste por localização geográfica e condição socioeconômica. Disparidades similares foram documentadas nos programas de assistência *Medicare* entre idosos negros e brancos com diabetes e doenças cardiovasculares.

Competência cultural em cuidados de saúde

As disparidades de saúde podem ser reduzidas ou até mesmo eliminadas, talvez pela manutenção de sistemas de saúde culturalmente competentes. A competência cultural pode ser definida como um conjunto de atitudes, comportamentos e políticas congruentes que se apresentam associadas, quer entre os profissionais, quer no interior de sistemas, a fim de permitir um trabalho eficaz em situações transculturais (Fig. 4-3). Os esforços em curso para melhorar a competência cultural no sistema de saúde têm como alvo barreiras organizacionais, estruturais e clínicas. Tais iniciativas visam colmatar as lacunas no estado de saúde, diminuir as diferenças na qualidade dos cuidados, melhorar a satisfação dos pacientes e aumentar sua confiança no sistema.

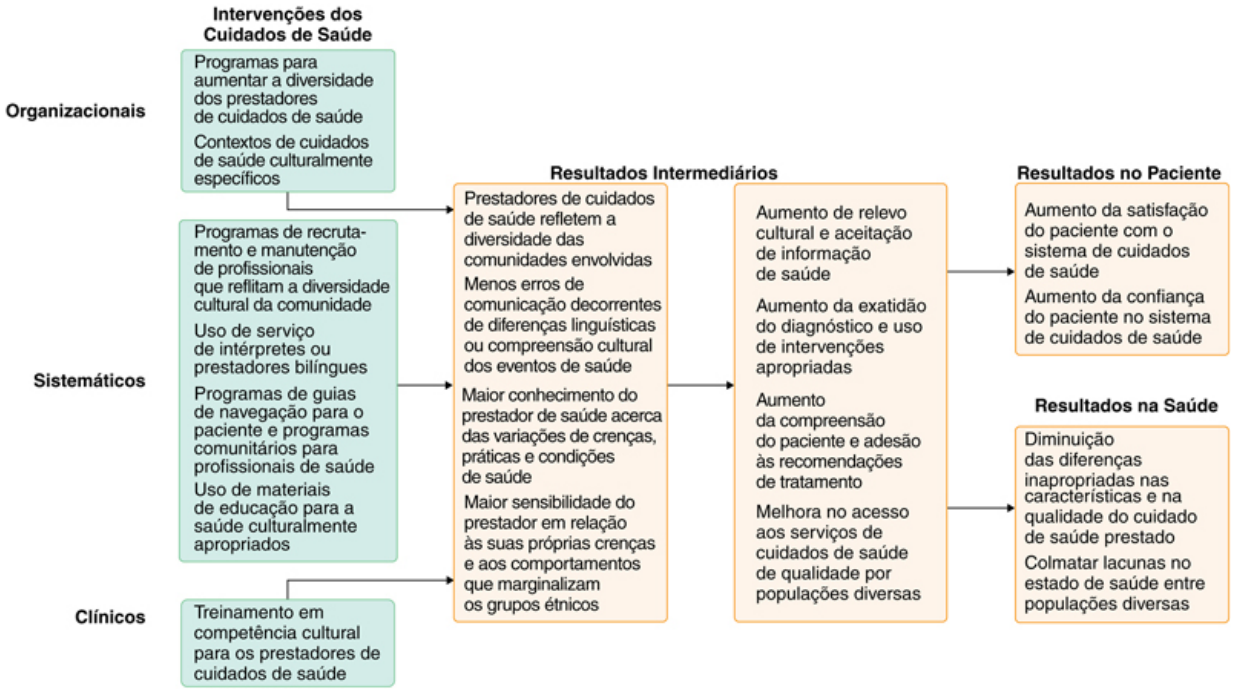

FIGURA 4-3 Quadro analítico para avaliação da eficácia das intervenções dos cuidados de saúde para aumentar a competência cultural. (De Anderson LM, Scrimshaw SC, Fullilove MT, et al., for the Task Force on Community Preventive Services. Culturally competent healthcare systems: a systemic review. ***Am J Prev Med***. 2003; 24[suppl]:68-79.)

Barreiras e Intervenções Organizacionais

A diversidade entre os profissionais de saúde está associada ao melhor acesso aos cuidados nas populações desfavorecidas. Os médicos negros e latinos são mais propensos do que seus colegas caucasianos a trabalhar em comunidades com carência médica e a ter melhor compreensão das barreiras para os cuidados de saúde. Como menos de 10% dos médicos praticantes são negros ou latinos, e apenas cerca de 15% dos estudantes de medicina pertencem a um desses grupos, muitas das escolas médicas dos Estados Unidos têm implementado programas abrangentes para infundir a diversidade entre seus alunos, médicos residentes e professores.

Cerca de dois terços dos pacientes que recebem cuidados nos centros de saúde comunitários financiados pelo governo federal, em áreas com carência médica, são membros de grupos raciais e étnicos minoritários. Nesses centros de saúde, os

pacientes são três vezes mais propensos a ter proficiência em inglês limitada em comparação com a população em geral. O modelo de centro de saúde comunitário revelou-se eficaz não apenas em aumentar o acesso aos cuidados, mas também em melhorar a continuidade dos cuidados e os resultados de saúde. Por exemplo, as comunidades com carência médica e centros de saúde comunitários têm menos hospitalizações evitáveis e menos episódios de urgência sem seguro que as comunidades semelhantes sem centros de saúde. Em comparação com as taxas nacionais, os centros de saúde comunitários revelam disparidades raciais e étnicas mínimas nos resultados clínicos, como controle do diabetes e da hipertensão.[3]

Barreiras e Intervenções Estruturais

A evidência acumulada sugere que intérpretes profissionais treinados podem melhorar o atendimento clínico recebido pelos indivíduos com proficiência limitada em inglês.[A1] No entanto, os serviços de intérprete muitas vezes permanecem *ad hoc*, a cargo dos membros da família e de funcionários não clínicos e não treinados tendo de atuar como intérpretes.[4] O uso de serviços *ad hoc* tem consequências clínicas potencialmente negativas, incluindo violação da confidencialidade do paciente e comunicação imprecisa. Um grande obstáculo para a implementação de programas com intérprete-profissional é a falta de reembolso; a *Medicare* e a maioria das seguradoras privadas não pagam pelos serviços de intérpretes e afins, e a maioria dos estados não paga pelos serviços de intérprete sob o *Medicaid*.

Os guias de ajuda à navegação para o paciente representam um modelo promissor para permitir que os pacientes de minorias raciais e étnicas possam mover-se através do sistema de saúde de forma eficaz e participar ativamente da tomada de decisões sobre seus cuidados médicos.[5] Os guias podem ser enfermeiros, assistentes sociais ou voluntários que estejam familiarizados com o sistema de saúde. Eles ajudam os pacientes e suas famílias a navegarem no processo de tratamento, ajudando-os a contornar eventuais obstáculos que possam limitar seu acesso a cuidados de qualidade, a escolher médicos e a acessar opções de tratamento. Por exemplo, o programa de navegação da *American Cancer Society* se revela eficaz na redução do tempo de resolução do diagnóstico após os testes de rastreio do câncer anormais em pacientes com carência médica.[A2]

Outra opção para preencher a lacuna nos cuidados de saúde entre várias populações minoritárias é recorrer a profissionais de saúde comunitários.[6] Em geral, os profissionais comunitários de saúde vivem localmente e compartilham a linguagem e a cultura dos pacientes dessa comunidade. Os profissionais comunitários de saúde leigos fornecem a mediação cultural entre as comunidades e o sistema de saúde; educação em saúde e informações culturalmente apropriadas e acessíveis; ajudam na obtenção dos serviços médicos necessários, aconselhamento informal e apoio social; e dão apoio jurídico dentro do sistema de saúde. A eficácia dos agentes de saúde comunitários é documentada por um estudo no qual as mulheres americano-mexicanas que foram agrupadas de forma randomizada para receber educação de um profissional de saúde foram significativamente mais propensas a realizar testes Papanicolaou que as mulheres randomizadas para receber o tratamento habitual.[A3] O maior sistema formal de agentes comunitários de saúde é o *Indian Health Service*, que, atualmente, conta com cerca de 1.400 representantes comunitários de saúde.

Barreiras e Intervenções Clínicas

Com frequência, os pacientes que são membros de grupos minoritários étnicos e raciais têm uma percepção de saúde e doença (*i. e.*, modelo explicativo) diferente da população em geral. Por exemplo, muitos indivíduos vietnamitas acreditam que a doença é causada pelo desequilíbrio das forças humorais do *yin* e *yang*. Quando doentes, eles geralmente usam a medicina tradicional chinesa, bem como práticas populares indígenas conhecidas como *Southern Medicine*, em um esforço para restabelecer o equilíbrio das forças humorais. Além disso, os pacientes vietnamitas podem acreditar que a medicina ocidental é muito forte e que vai perturbar o equilíbrio interno. Por conseguinte, um paciente vietnamita hipertenso pode, por exemplo, usar ervas medicinais chinesas em vez da medicação anti-hipertensiva prescrita. Como alternativa, o paciente pode tomar uma dose mais baixa de medicação que a prescrita por seu médico.

A formação em competência cultural para os prestadores de cuidados de saúde geralmente inclui o ensino de habilidades de conhecimento intercultural e de comunicação, evitando, ao mesmo tempo, o uso de estereótipos.[7] Alguns exemplos incluem o efeito do preconceito sobre homossexuais – e de como esse preconceito molda sua interação com o sistema de saúde – e práticas espirituais comuns que possam interferir nas terapias prescritas (como as práticas de jejum do Ramadão, quando observadas por pacientes diabéticos muçulmanos). A capacidade de comunicação que pode ser abordada na formação em competência cultural inclui abordagens para modelos explicativos dos pacientes e o emprego de tratamentos tradicionais, bem como métodos para a negociação de diferentes estilos de comunicação e níveis de participação da família no processo decisório. A formação em competência cultural melhora as atitudes e habilidades dos profissionais de saúde, bem como a satisfação do paciente, porém há menos evidências de que melhore os resultados clínicos.[A4]

Resumo

As práticas clínicas individuais devem avaliar regularmente seu ambiente organizacional atual, as políticas e a formação relacionada com a diversidade. As práticas podem abordar as disparidades de saúde por contratação de pessoal clínico e administrativo que são representativos das comunidades que servem, através do uso rotineiro de intérpretes profissionais nos encontros clínicos com os pacientes que têm proficiência limitada em inglês, oferecendo educação em competência

cultural e formação para os médicos e o restante da equipe, bem como fornecendo material educativo e informativo cultural e linguisticamente apropriado às populações de pacientes.[8]

Os esforços nacionais e estaduais para melhorar a competência cultural na área da saúde, utilizados isoladamente ou em conjunto com iniciativas socioeconômicas, são suscetíveis de desempenhar papel significativo na redução das disparidades de saúde em todos os subgrupos da população. Um objetivo importante do *Affordable Care Act* é reduzir as disparidades na saúde por meio da expansão da cobertura do seguro de saúde, abordando a diversidade no grupo de trabalho em saúde, aumentando a capacidade dos centros comunitários em saúde e promovendo o uso de guias de ajuda à navegação para os pacientes e profissionais da saúde da comunidade.

Referência de Grau A

A1. Bagchi AD, Dale S, Verbitsky-Savitz N, et al. Examining effectiveness of medical interpreters in emergency departments for Spanish-speaking patients with limited English proficiency: results of a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2011;57:248–256.

A2. Paskett ED, Katz ML, Post DM, et al. The Ohio Patient Navigation Research Program: does the American Cancer Society patient navigation model improve time to resolution in patients with abnormal screening tests? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21:1620–1628.

A3. Byrd TL, Wilson KM, Smith JL, et al. AMIGAS: a multicity, multicomponent cervical cancer prevention trial among Mexican American women. *Cancer*. 2013;119:1365–1372.

A4. Sequist TD, Fitzmaurice GM, Marshall R, et al. Cultural competency training and performance reports to improve diabetes care for black patients: a cluster randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2010;152:40–46.

Referências Gerais

1. Meghani SH, Brooks JM, Gipson-Jones T, et al. Patient-provider race-concordance: does it matter in improving minority patients' health outcomes. *Eth Health*. 2009;14:107–130.
2. Trivedi AN, Grebla RC, Wright SM, et al. Despite improved quality of care in the Veterans Affairs Health Care System, racial disparity persists for some clinical outcomes. *Health Aff*. 2011;4:707–715.
3. Lebrun LA, Shi L, Zhu J, et al. Racial/ethnic differences in clinical quality performance among health centers. *J Ambul Care Manage*. 2013;36:24–34.
4. VanderWielen LM, Enurah AS, Rho HY, et al. Medical interpreters: improvements to address access, equity, and quality of care for limited-English-proficient patients. *Acad Med*. 2014;89:1324–1327.
5. Natale-Pereira A, Enard KR, Nevarez L, et al. The role of patient navigators in eliminating health disparities. *Cancer*. 2011;117(suppl):3543–3552.
6. Brownstein JN, Hirsch GR, Rosenthal EL, et al. Community health workers 101 for primary care providers and other stakeholders in health care systems. *J Ambul Care Manage*. 2011;34:210–220.
7. Betancourt JR, Cervantes MC. Cross-cultural medical education in the United States: key principles and experiences. *Kaohsiung J Med Sci*. 2009;25:472–478.
8. Chin MH, Clarke AR, Nocon RS, et al. A roadmap and best practices for organizations to reduce racial and ethnic disparities in health care. *J Gen Intern Med*. 2012;27:992–1000.

No Brasil

O debate sobre a determinação social dos indicadores de saúde é antigo no Brasil, mas somente agora há quantidade suficiente de estudos com rigor epidemiológico e abrangência nacional que permitam avaliar as diferenças de indicadores de saúde de acordo com variáveis socioeconômicas. Os marcadores socioeconômicos mais utilizados são a renda e, principalmente, a escolaridade. Recentemente, a questão racial e étnica ganhou contornos no país com a criação das cotas, mas com dificuldades na aferição da cor da pele pelo elevado grau de miscigenação da população brasileira.

O Censo de 2010 mostrou que 43,1% dos brasileiros se declararam pardos, 7,6% negros, 47,8% brancos, 1,1% de origem oriental (japoneses, chineses, coreanos) e 0,4% de origem indígena. A análise dos dados de mortalidade mostra que para as doenças crônicas existe um gradiente de mortalidade com os valores mais elevados entre os negros, seguidos pelos pardos e brancos. O câncer é uma exceção, com valores mais elevados entre os brancos, talvez como consequência de um viés de sobrevida. As taxas de mortalidade pela doença cerebrovascular são muito mais elevadas entre negros do que entre brancos. Em relação à mortalidade infantil houve uma queda de 47% no período de 2000 a

2010 em todo o país, caindo de 29,7 para 15,6 por 1.000 crianças nascidas vivas. A maior queda aconteceu no Nordeste, onde os números caíram de 44,7 para 18,5 por 1.000 nascidos vivos.

A escolaridade formal é uma variável sociodemográfica frequentemente utilizada. Dados do censo de 2010 mostraram que o nível de instrução na população aumentou entre 2000 e 2010 na faixa etária com 10 anos de idade ou mais. A porcentagem de pessoas nessa faixa etária sem instrução ou somente com fundamental incompleto caiu de 65,1 para 50,2. Em comparação, o número de pessoas com pelo menos curso superior aumentou de 4,4 para 7,9%. O percentual de jovens que não frequentavam escola na faixa de 7 a 14 anos caiu de 5,5 para 3,1%, sendo as quedas mais expressivas na Região Norte, com queda de 11,2% para 5,6%, e na Região Nordeste, com queda de 7,1% para 3,2%.

Bibliografia

www.ibge.gov.br.

5

Aspectos socioeconômicos da medicina

Steven A. Schroeder

Todas as nações — ricas e pobres — empenham-se em melhorar a saúde pública, obter o melhor valor possível dos serviços médicos e restringir o aumento das despesas com os cuidados de saúde. Muitos dos países mais desenvolvidos também lutam contra o paradoxo de que seus cidadãos nunca foram tão saudáveis ou tão infelizes com seus cuidados de saúde. Embora apenas 10% das mortes prematuras resultem de cuidados médicos inadequados, o foco da atenção profissional e política concentra-se em como obter e pagar pelos cuidados médicos de última geração. Em comparação, 40% das mortes prematuras resultam de comportamentos pouco saudáveis — incluindo o tabagismo (cerca de 44%; Cap. 32); consumo excessivo ou imprudente de álcool (cerca de 11%; Cap. 33); obesidade e atividade física insuficiente (cerca de 15%, porém estima-se um aumento substancial nos próximos anos; Caps. 16 e 220); uso de drogas ilícitas (cerca de 2%; Cap. 34); e comportamento sexual imprudente (cerca de 3%; Cap. 285). A genética (Cap. 40) é responsável por mais 30%; os fatores sociais — discutidos a seguir — respondem por outros 15%, e os fatores ambientais (Cap. 19), por mais 5%. Das principais causas comportamentais de mortes prematuras, o uso de tabaco (Cap. 32) é, de longe, o mais importante, embora os recentes aumento na obesidade (Cap. 220) e inatividade física (Cap. 16) também sejam alarmantes. A saúde é influenciada por predisposição genética, padrões de comportamento, exposição ambiental, circunstâncias sociais e assistência médica.

O estado social influencia a saúde

O nível socioeconômico, ou classe social, é composto por muitos fatores distintos, incluindo rendimento, patrimônio líquido, educação, ocupação e vizinhança do indivíduo. Em geral, as pessoas das classes mais baixas são menos saudáveis e morrem mais cedo que as pessoas de nível socioeconômico mais alto, um padrão que se aplica de forma gradual dos mais pobres aos mais ricos. Nos Estados Unidos, a associação entre saúde e classe social é geralmente discutida em termos de disparidades raciais e étnicas; mas, na verdade, a raça e a classe social estão associadas de forma independente com o estado de saúde, e pode-se argumentar que a classe social é o fator mais importante. Por exemplo, as disparidades raciais nos Estados Unidos na prevalência dos indivíduos fumantes adultos são relativamente pequenas entre brancos, negros e hispano-americanos, ao passo que existe acentuada diferença entre as taxas de tabagismo por nível educacional (Fig. 5-1).[1] Os médicos norte-americanos reduziram sua prevalência de tabagismo para um valor mínimo recorde de apenas 1%. Embora as taxas de tabagismo e o número de cigarros fumados por aqueles que continuam a fumar estejam diminuindo gradualmente (Fig. 5-2), mais de 43 milhões de americanos e milhões de outros indivíduos, em outros lugares, continuam fumando.[2] Como as pessoas de nível socioeconômico mais elevado adotam comportamentos de promoção da saúde a um ritmo mais rápido que as pessoas de nível socioeconômico mais baixo, a saúde da população em geral pode aumentar, enquanto as disparidades de saúde também se ampliam (Fig. 5-3).

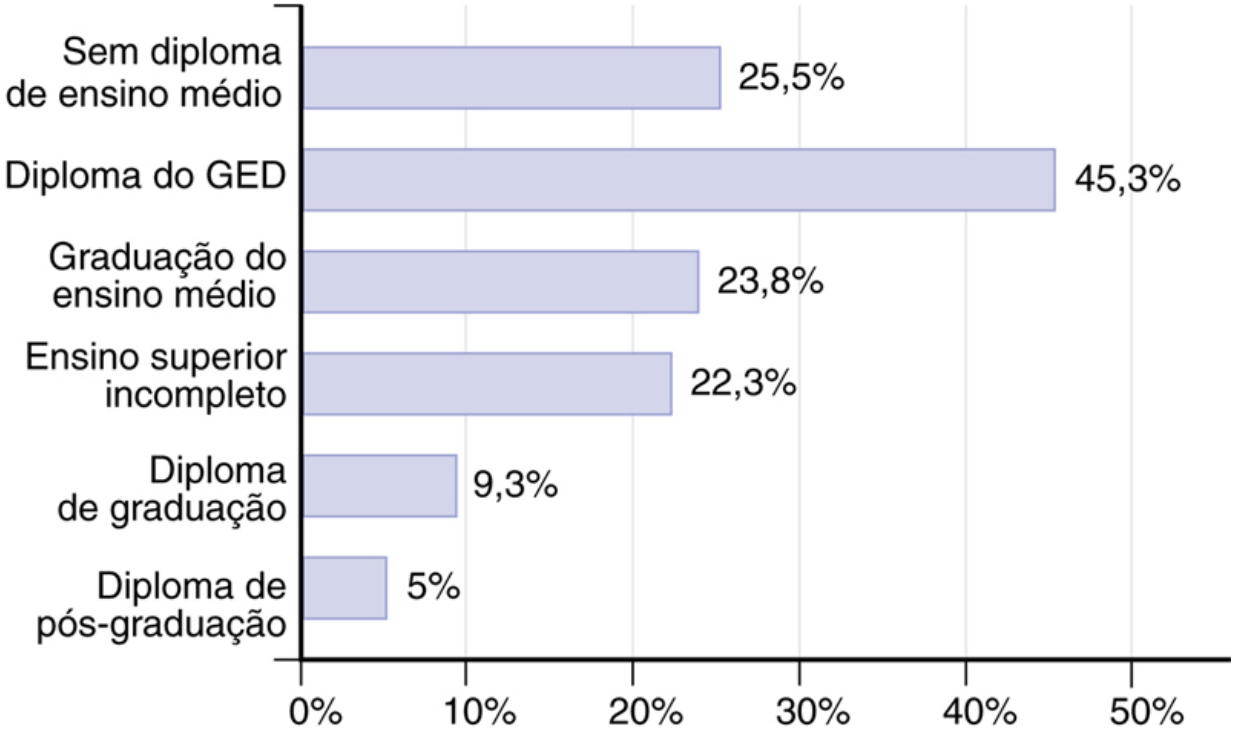

FIGURA 5-1 Prevalência de fumantes adultos de acordo com o grau de educação, Estados Unidos, 2011.
GED = General Educational Development. (De United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:889-894.)

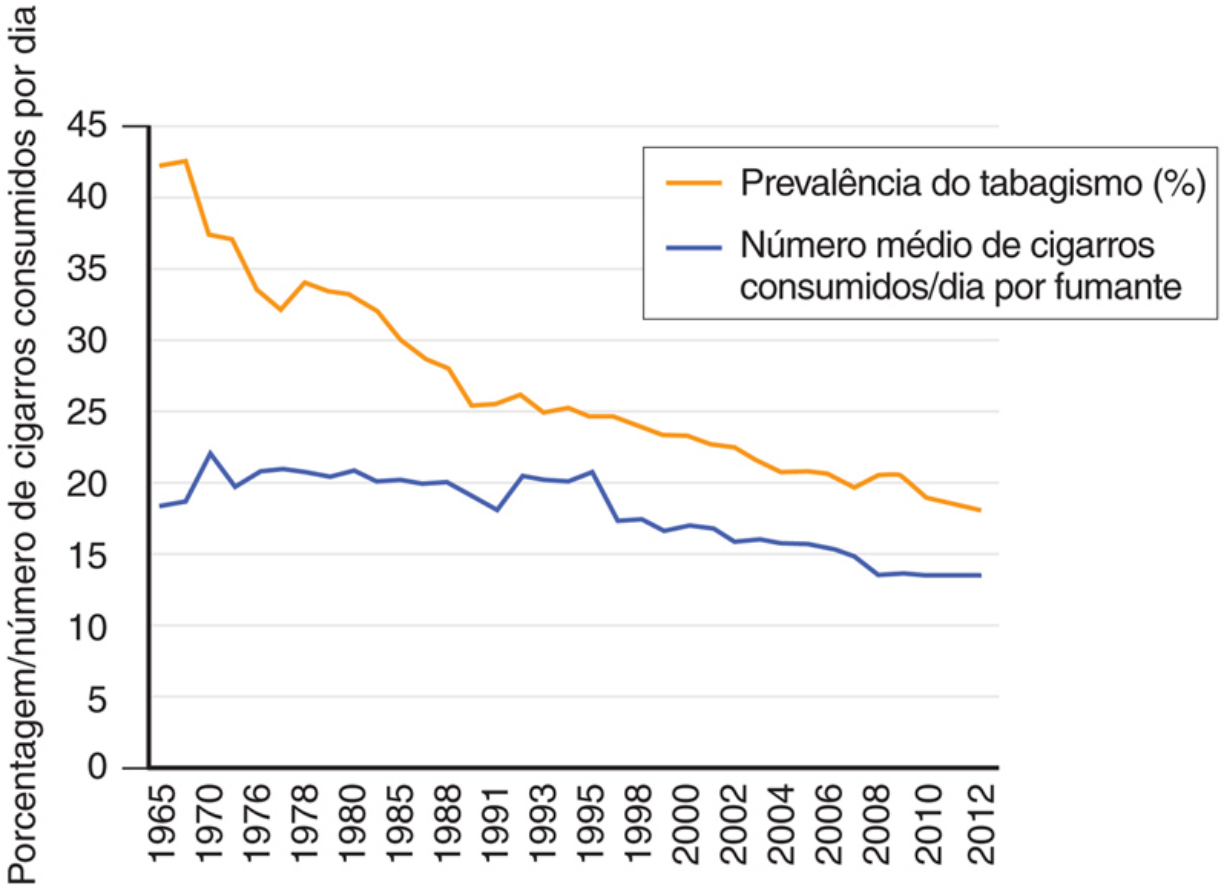

FIGURA 5-2 **Prevalência de tabagismo e número médio de cigarros consumidos por dia, por cada fumante.** (Dados baseados nos Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking prevalence, 1965-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly.* 2011;60:109-113; Current cigarette smoking in the United States: current estimate.
CDC; http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/adult_data/cig_smoking. Acessado 10 de fevereiro, 2015; National Health Interview Survery.
CDC; http://www.cdc.gov/nchs/nhis/quest_data_related_1997_forward.htm. Acesso em 10 de fevereiro, 2015; Jamal A, Agaku IT, O'Connor E, et al. Current cigarette smoking among adults — United States, 2005-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly.* 2014;63:1.108-1.112.)

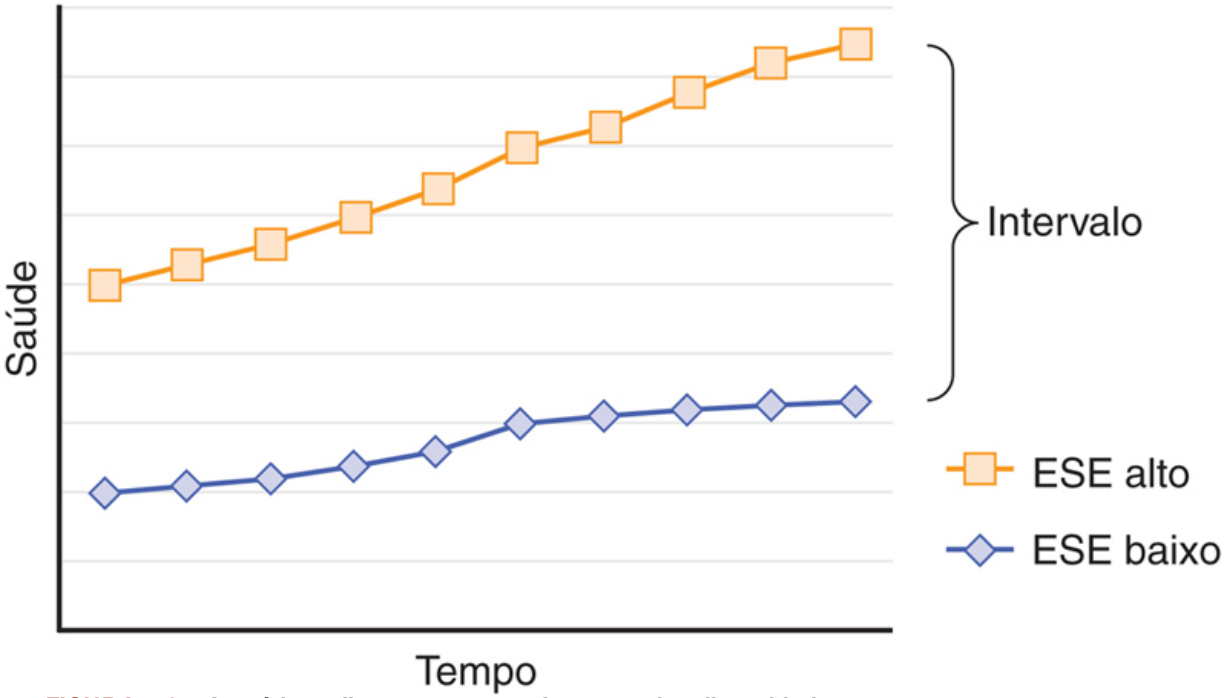

FIGURA 5-3 **A saúde melhora com o estreitamento das disparidades.**
ESE, Estado socioeconômico.

Em parte, a relação entre classe social e saúde é mediada por taxas superiores de comportamentos prejudiciais à saúde entre os pobres, como, por exemplo, a relação inversa entre nível de escolaridade e tabagismo, porém comportamentos pouco saudáveis não explicam totalmente a saúde precária das pessoas nas classes socioeconômicasmais baixas. Mesmo quando tais comportamentos são mantidos constantes, as pessoas que estão nas classes socioeconômicas mais baixas apresentam maior probabilidade de morrer prematuramente que aquelas de classes mais altas. É interessante realçar que os imigrantes de primeira geração nos Estados Unidos parecem estar mais protegidos das consequências adversas para a saúde em condições de baixo nível socioeconômico do que as gerações subsequentes.

Não está claro qual dos componentes da classe social — educação, riqueza (tanto a riqueza absoluta quanto a dimensão do fosso entre ricos e pobres), ocupação ou vizinhança — tem maior impacto sobre a saúde de um indivíduo. O mais provável é que seja uma combinação de todos eles. Por exemplo, o estresse constante de pertencer a uma classe social mais baixa — falta de controle sobre as próprias circunstâncias de vida, isolamento social e ansiedade proveniente da percepção de pertencer a um baixo nível social — encontra-se associado a problemas de saúde. Esse estresse pode desencadear uma variedade de respostas neuroendócrinas que são úteis para a adaptação no curto prazo, mas que, no longo prazo, trazem consequências adversas à saúde.

O que os médicos podem fazer com esse conhecimento? Claramente, é difícil emitir prescrições para auferir um rendimento superior, ter melhor educação, viver em locais melhores ou ter emprego com rendimentos superiores. Os médicos podem, contudo, incentivar o comportamento saudável. Em momentos-chave de transição, como, por exemplo, durante o planejamento da alta hospitalar de pacientes internados, os clínicos devem estar atentos às circunstâncias sociais do paciente. No que diz respeito aos pacientes que são suscetíveis de viver em isolamento social, os médicos devem incentivar ou promover interação com família, vizinhos, organizações religiosas ou agências comunitárias para melhorar a probabilidade de se obterem resultados favoráveis. As fontes de acesso a serviços sociais vitais, como creches, seguro de invalidez e suplementação alimentar, podem ser fornecidas no contexto clínico.[3] Além disso, os médicos devem procurar identificar e eliminar quaisquer aspectos do racismo nas instituições de cuidados de saúde (Cap. 4). Finalmente, em seu papel de defensores das causas sociais, os médicos podem promover objetivos como vizinhança segura, melhores escolas e acesso a cuidados de saúde de qualidade.

Aspectos econômicos em cuidados de saúde

Atualmente, os cuidados médicos estão em rota de colisão. Por um lado, uma base científica em expansão constante gera continuamente novas tecnologias e medicamentos que prometem uma vida mais longa e saudável. Se adicionarmos a isso um público ávido por obter os mais recentes avanços veiculados nos meios de comunicação social e por meio da internet, além de uma indústria médica bem abastecida, pronta a atender a essa procura, é fácil entender a razão pela qual as despesas continuam subindo. Por outro lado, os contribuintes dos cuidados médicos — companhias de seguros de saúde, governo (federal, estadual e local) e empregadores — cada vez mais refreiam os custos de cuidados médicos.

Os Estados Unidos continuam a liderar o mundo em gastos com cuidados de saúde.[4] Em 2011, os gastos foram superiores a US$ 2,7 trilhões, totalizando 17,9% do produto interno bruto. A maioria dos analistas políticos afirma que essa taxa de aumento dos gastos com a assistência médica é insustentável, mas tal reivindicação vem sendo feita há muitos anos. A potente combinação de fatores de oferta e procura explica a razão pela qual os Estados Unidos gastam esses valores.[5] Do lado da oferta, os Estados Unidos excedem em muito outros países quanto à disponibilidade e ao uso de tecnologias de diagnóstico dispendiosas, como ressonância magnética e tomografia computadorizada. Por exemplo, os Estados Unidos têm quatro vezes mais aparelhos de imagem por ressonância magnética *per capita* que o Canadá. Existem padrões semelhantes para a tecnologia terapêutica, tanto para a angioplastia coronária quanto para a quimioterapia por neoplasia e as próteses articulares. As diferenças são particularmente dramáticas em pacientes idosos. Outros fatores de oferta que impulsionam as despesas médicas elevadas nos Estados Unidos incluem um sistema de pagamento de honorários por serviços prestados que compensa muito mais os médicos quando usam tecnologias dispendiosas do que quando não o fazem;[6] uma força de trabalho profissional médico que ganha rendimentos muito mais elevados em relação à população do que em outras nações e que sobrevaloriza o médico especialista em detrimento do médico generalista; o desenvolvimento acelerado de medicamentos novos e dispendiosos que são comercializados diretamente aos consumidores; custos administrativos muito superiores; taxas mais elevadas de fraude e abuso; e uma taxa elevada de medicina defensiva em resposta ao receio generalizado de processos por negligência médica. Os fatores de oferta que não parecem ser exclusivos dos Estados Unidos são o número de médicos ou hospitais. Muitos outros países desenvolvidos contam com uma força de trabalho médica muito superior em relação à sua população, bem como uma proporção muito maior de médicos de cuidados primários em relação a médicos especialistas. O número de hospitais e leitos hospitalares, a frequência e a duração dos internamentos são relativamente baixos nos Estados Unidos, embora não apresentem uma proporção muito superior de leitos de cuidados intensivos. Por fim, análises recentes sugerem que o principal responsável pelas despesas elevadas com cuidados de saúde nos Estados Unidos é o preço superior cobrado por unidade de serviço, em comparação com outros países desenvolvidos.

Os fatores de demanda também condicionam as despesas médicas. A extensão em que os meios de comunicação social e os médicos apresentam "avanços" médicos é vasta e unilateral. Novos tratamentos promissores merecem artigos de primeira página e anúncios publicitários, enquanto os subsequentes resultados decepcionantes são omitidos ou ignorados.

O resultado cumulativo tem por objetivo aguçar o apetite dos pacientes por mais tecnologia e deixar a impressão de que a boa saúde depende apenas de encontrar o tratamento correto. Essa mesma busca explica a popularidade da medicina alternativa, na qual os pacientes estão dispostos a gastar US$ 34 bilhões anualmente de seus próprios bolsos (Cap. 39). O impacto cumulativo dessas ofertas e impulsionadores da procura é que existem incentivos para fazer mais em cada etapa do sistema médico americano.[5]

É possível argumentar que o aumento da despesa com cuidados médicos não é algo negativo. O que poderia ser mais importante que a garantia máxima de saúde? Existem várias contestações a esse argumento. Em primeiro lugar, não está claro se o dinheiro gasto com assistência médica traz valor apropriado nos Estados Unidos, dado que as estatísticas de saúde são virtualmente piores que as de praticamente todos os outros países desenvolvidos. Em segundo lugar, existem diferenças regionais significativas na oferta e no uso de cuidados médicos, como o dobro da oferta de leitos hospitalares de agudos e uma diferença de quatro vezes no risco de ser internado em uma unidade de cuidados intensivos no final da vida. Existem diferenças regionais semelhantes em procedimentos como ressecção transuretral da próstata, histerectomia e cirurgia de revascularização coronária. No entanto, não há nenhuma evidência de que "mais é melhor" em uma base regional.

Em consequência, o aumento das despesas com saúde vem causando tensão em programas públicos como *Medicare*, *Medicaid*, o sistema de saúde *Veterans Administration* eos hospitais municipais, com pedidos de orçamento que ultrapassam a base tributária que lhes é alocada. As despesas médicas são, de longe, a causa mais importante de falência. Finalmente, à medida que os cuidados de saúde vão-se tornando menos acessíveis para as empresas e o governo, o número de pessoas sem seguro de saúde vai continuar a aumentar.

Estratégias para Contenção de Despesa

Desde meados de 1970, uma variedade de estratégias para conter o aumento das despesas médicas tem tido sucesso limitado.[5] Essas medidas têm tentado restringir o fornecimento de tecnologias médicas dispendiosas, bem como a formação de médicos, principalmente especialistas; promover a manutenção das organizações de saúde que contam com incentivos para gastar menos em cuidados médicos; racionar indiretamente, limitando a cobertura do seguro de saúde; instituir pagamento prospectivo para os cuidados hospitalares; usar pagamentos por captação ou tabelas de honorários com desconto para reembolso dos médicos; introduzir mecanismos de *gatekeeper* (triagem) para reduzir o acesso a cuidados dispendiosos; fazer com que os pacientes em maior risco financeiro custeiem seus próprios cuidados médicos; reformar procedimentos de negligência; reduzir despesas administrativas; e encorajar cuidados menos agressivos a pacientes terminais. As mais recentes sugestões — pesquisa comparativa da eficácia para reduzir o uso de tecnologia desnecessária, registros médicos eletrônicos para evitar a duplicação de testes, pagamento por desempenho, organizações de cuidados responsáveis pelas mudanças do pagamento de incentivos — prometem, todas elas, melhorar a qualidade, mas, atualmente, seu potencial de redução substancial de custos é apenas teórico.

No entanto, recentemente, a taxa de aumento das despesas de cuidados de saúde abrandou em relação ao produto interno bruto.[7] Duas hipóteses básicas foram aventadas: a recessão que começou em 2008 e o aumento da consciência em relação aos custos entre hospitais, seguradoras de saúde e alguns grupos médicos.

O pagamento por cuidados médicos varia consoante o país. Nos Estados Unidos, a cobertura por seguros de saúde é uma colcha de retalhos incompleta, consistindo em programas subvencionados pelo governo para os indivíduos idosos (*Medicare*), pobres (*Medicaid*) e veteranos, acrescida da cobertura vinculada às empresas para os trabalhadores e suas famílias. A *Medicare* abrange os serviços de urgência no hospital e consultas médicas no ambulatório, mas tem cobertura limitada para a medicação prescrita e nos cuidados de saúde no longo prazo. Mais da metade do total de segurados pela *Medicare* também adquire um seguro suplementar. O *Medicaid* cobre mais serviços que a *Medicare*, mas, em muitos estados, os pagamentos do *Medicaid* a médicos e unidades hospitalares são tão baixos que os pacientes têm restrição de acesso aos cuidados. Em determinado momento, mais de 44 milhões de americanos não possuíam seguro de saúde, e 70 milhões ficaram sem seguro em algum momento durante o ano. Além disso, milhões de trabalhadores imigrantes também não têm seguro. A falta de seguro de saúde contribui para a saúde precária, como diagnósticos tardios e subtratamento de asma, diabetes, hipertensão e câncer.

O *Patient Protection and Affordable Care Act* (ACA) de 2010 contém inúmeras medidas de reforma do seguro de saúde que entraram em vigor em 2010 e 2011, bem como expansões de cobertura, que começaram em 2014.[8] Esperava-se que, originalmente, o ACA cobrisse 32 milhões de americanos não segurados, com cerca de metade deles registrados em planos de seguros privados subsidiados e a outra metade em programas de extensão de estado *Medicaid*. No entanto, uma decisão do Supremo Tribunal, em 2012, concedeu aos estados a opção de sair da expansão *Medicaid*. Como resultado, apenas 27 estados, juntamente com o Distrito Federal de Colúmbia (Washington, D.C.), aceitaram essa expansão. Os membros que optaram por se manter fora da expansão *Medicaid*, como o Texas, tendem a ser aqueles com a maior proporção de indivíduos, majoritariamente pobres, não segurados. Além disso, vários componentes da cobertura, especialmente sobre contracepção, continuam sendo objeto de litígio. As medidas geradoras de receitas do ACA estão divididas quase igualmente entre reduções de despesa e contenção de custos. Em contraste com o que aconteceu depois da passagem da *Medicare* e do *Medicaid*, o ACA continua sendo altamente controverso no aspecto político e, portanto, sujeito a mudanças potenciais, dependendo dos resultados das eleições. Como o atendimento médico é tão valorizado e tão dispendioso, os médicos em todos os lugares, inevitavelmente, irão envolver-se mais nas questões relativas à economia da medicina. Como

as pressões de contenção de custos forçam os pacientes a assumirem cada vez mais suas despesas médicas, os pacientes se tornarão mais conscientes dos custos e mais exigentes em relação ao preço e ao valor dos cuidados de saúde. Além disso, o conhecimento sobre o dano real e potencial dos serviços médicos desnecessários ou marginalmente úteis continuará se acumulando. Assim, a tomada de uma decisão clínica baseada em informação exigirá que os médicos disponham de informações precisas sobre os riscos, benefícios e custos dos cuidados médicos, bem como sobre as formas mais adequadas de comunicação acerca do que é conhecido e do que não é.

Referências Gerais

1. Centers for Disease Control and Prevention. Current cigarette smoking among adults: United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:889–894.
2. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, et al. 21st Century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368:341–350.
3. Gottlieb L, Sandel M, Adler NE. Collecting and applying data on social determinants of health in health care settings. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1017–1020.
4. Lorenzoni L, Belloni A, Sassi F. Health-care expenditure and health policy in the USA versus other high-spending OECD countries. *Lancet*. 2014;384:83–92.
5. Schroeder SA. Personal reflections on the high cost of American medical care. *Arch Intern Med*. 2011;171:722–727.
6. Schroeder SA, Frist W. Phasing out fee-for-service payment. *N Engl J Med*. 2013;368:2929–2932.
7. Fuchs VR. The gross domestic product and health care spending. *N Engl J Med*. 2013;369:107–109.
8. Shaw FE, Asomugha CN, Conway PH, et al. The Patient Protection and Affordable Care Act: opportunities for prevention and public health. *Lancet*. 2014;384:75–82.

No Brasil

Como em outros países do mundo, no Brasil, os aspectos socioeconômicos têm grande importância na determinação dos fatores de risco, nas doenças e seus desfechos. Usando-se como exemplo a doença cardiovascular, responsável por 40% das mortes no Brasil (excluindo-se os óbitos mal definidos), é possível observar que na cidade de São Paulo, dividida em quatro estratos socioeconômicos, a morbimortalidade por doença cardiovascular foi muito mais elevada nas regiões mais pobres quando comparadas às mais ricas; a mortalidade por doença cardiovascular foi 40% maior no grupo de mais baixa renda, quando comparada com a do grupo de mais alta renda. Estudo em 94 municípios do Brasil mostrou uma correlação inversa entre fatores socioeconômicos e mortalidade cardiovascular precoce.

A elevada morbimortalidade associada ao acidente vascular cerebral no Brasil apresenta uma correlação direta com o índice de exclusão social, ou seja, quanto maior a exclusão, maior será o risco de morte pela doença cerebrovascular. Embora as principais causas de morte no Brasil sejam as doenças cardiovasculares, como nos Estados Unidos, é importante lembrar que nesse país os indivíduos morrem da doença em idades mais avançadas do que no Brasil, que ainda apresenta uma elevada mortalidade precoce (abaixo dos 50 anos).

Em termos de fatores de risco cardiovascular, a hipertensão arterial tem taxas de prevalência maiores entre os mais pobres e menos instruídos. O mesmo padrão ocorre na obesidade entre mulheres. O tabagismo apresenta taxas cada vez menores, porém a prevalência ainda é maior entre os mais pobres.

Nas regiões mais pobres do Brasil predomina a mortalidade por acidente vascular cerebral em relação às regiões mais ricas, onde predomina a doença coronariana.

Além da carga de doença maior entre os mais pobres e menos instruídos — uma situação universal — há também acesso diferenciado aos diversos níveis de atenção, desde o primário até o terciário, de acordo com a situação socioeconômica. O estabelecimento do Sistema Único de Saúde (SUS) pela Constituição Federal de 1988 foi marco importante na redução efetiva das diferenças de acesso, com as políticas de estado de municipalização e com o modelo assistencial expresso no Programa Saúde da Família.

Bibliografia

Aikawa VN, et al. Higher burden of hemorrhagic stroke among women. *Neuroepidemiology*. 2005;24:209–213.

De Godoy MF, et al. Cardiovascular mortality and its relation to socioeconomic levels among inhabitants of São José do Rio Preto, São Paulo state, Brazil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2007;88:200–206.

Drummond M. Barros MBA Social Inequalities in Adult Mortality in São Paulo City. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 1999;2:34–49.

Ishitani LH, et al. Socioeconomic inequalities and premature mortality due to cardiovascular diseases in Brazil. *Revista de Saúde Pública*. 2006;40:684–691.

Lotufo PA, Benseñor IM. Social Exclusion and Stroke Mortality. *Stroke*. 2005;36:506.

Lotufo PA, Benseñor IM. Stroke mortality in São Paulo (1997-2003). *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2004;62:1008–1011.

Lotufo PA. Coffee, Samba, Football and... Social Inequalities: Reflections on Mortality in São Paulo, Brazil. São Paulo Med. J. 2001;119(3):94-6.

6

Saúde global

Arun Chockalingam

A saúde é um direito humano, porém mais de 2 bilhões de pessoas vivem com um rendimento diário inferior a US$ 2 e não têm acesso a bons cuidados de saúde. A saúde é determinada pelo contexto de vida das pessoas. Os indivíduos são incapazes de controlar muitas das determinantes sociais da saúde (Cap. 5), como rendimento e condição social, educação, ambiente físico, rede de apoio social, genética, serviços de saúde e gênero.[1]

No processo de modernização a partir de uma nação menos desenvolvida para uma mais desenvolvida, a transição epidemiológica do saneamento moderno, medicamentos e cuidados de saúde reduziu significativamente as taxas de mortalidade infantil e materna, prolongando a expectativa de vida média. Como resultado disso, o mundo evoluiu a partir da idade da peste e da fome, com uma expectativa de vida entre os 20 e 40 anos, para a idade de regressão das pandemias, com uma expectativa de 30 a 50 anos de vida, e agora para a idade atual das doenças degenerativas e antropogênicas, com uma expectativa de 60 anos ou mais.

Essas tendências, juntamente com o declínio subsequente nas taxas de fertilidade, têm impulsionado uma transição demográfica em que as principais causas de morte vão mudando de doenças infecciosas para doenças crônicas e degenerativas.[2] Como muitos países pelo mundo afora têm sido submetidos à globalização, devido à sua urbanização interna, modernização e desenvolvimento econômico, agora o aumento da proporção de sua carga de morbidade e mortalidade deve-se às doenças crônicas não transmissíveis, incluindo doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e renovasculares, bem como câncer, diabetes, doenças respiratórias crônicas e patologias mentais (Tabela 6-1).

Tabela 6-1

Transição epidemiológica nas doenças cardiovasculares

ESTÁGIOS DE DESENVOLVIMENTO	EXPECTATIVA DE VIDA	CARGA DE MORTALIDADE POR DOENÇA CARDIOVASCULAR, % DA MORTALIDADE TOTAL	DOENÇAS CARDIOVASCULARES PREDOMINANTES E FATORES DE RISCO	EXEMPLOS REGIONAIS MODERNOS
1. Idade da peste e da fome	20-40 anos	5-10	Infecções, doenças cardíacas reumáticas e cardiomiopatias nutricionais	Índia rural, África Subsaariana, América do Sul
2. Idade da regressão das pandemias	30-50 anos	10-35	As doenças descritas acima, juntamente com doença cardíaca hipertensiva e acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos	China
3. Idade de doenças degenerativas e antropogênicas	50-> 60 anos	35-65	Todas as formas de acidentes vasculares cerebrais; doença cardíaca isquêmica em idade jovem; aumento da obesidade e do diabetes	Comunidades aborígenes, Índia urbana, ex-economias socialistas
3A. Idade das doenças degenerativas tardias	> 60 anos	< 50	Acidente vascular cerebral e doença cardíaca isquêmica em idade avançada	Europa Ocidental, América do Norte, Austrália, Nova Zelândia
3B. Idade da regressão da saúde e convulsão social	50-60 anos	35-55	Ressurgimento das mortes por doença cardíaca reumática, infecções, aumento do alcoolismo e da violência; aumento das doenças isquêmicas e hipertensivas nos jovens	Rússia

Modificado a partir de Omran AR. The epidemiological transition: a theory of the epidemiology of population change. *The Milbank Quarterly*. 2005;83:731-757. Reprinted from *The Milbank Memorial Fund Quarterly*. 1971;49:509-538; and Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, et al. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104:2.746-2.753.

Nos estágios de 1 a 3A, a expectativa de vida aumenta, enquanto no estágio 3B, a expectativa de vida diminui em comparação com o estágio 3A e até mesmo com o estágio 3.

O que é saúde global?

O termo *saúde global* é por vezes confundido com saúde pública, saúde internacional, medicina tropical e saúde da população. A saúde global, que é definida como a saúde das populações em contexto global, transcende as preocupações de nações individuais e ultrapassa as fronteiras nacionais. A saúde global depende dos esforços públicos de saúde e instituições de todos os países, incluindo suas estratégias para melhorar a saúde, tanto a da população em geral quanto a dos indivíduos em si. A saúde global depende de múltiplos fatores, incluindo determinantes de saúde sociais, políticas, ambientais e econômicas. Embora a saúde global, muitas vezes, se concentre em melhorar a saúde das pessoas que vivem em países com baixa e média renda, inclui também a saúde de qualquer população marginalizada em qualquer país.

A saúde global requer o recurso a uma ampla gama de instituições que colaboram na abordagem de todas as questões de saúde. A saúde global também depende do uso construtivo de informações baseadas em evidência para proporcionar saúde e igualdade, em parte pelo reforço dos cuidados de saúde primários e do sistema de prestação de cuidados de saúde.

Objetivos de Desenvolvimento do Milênio

Em uma tentativa de abordar a desigualdade global, as Nações Unidas avançaram com oito objetivos de desenvolvimento para o milênio, com a finalidade de alcançar esses objetivos entre 2000 e 2015. Esses oito objetivos incorporam 21 metas (Tabela 6-2), com uma série de indicadores de saúde e econômicos mensuráveis para cada meta.[3]Embora muitas das metas ainda não tenham sido atingidas, tem-se realizado progresso substancial para todas as metas.

Tabela 6-2

Objetivos e metas para o desenvolvimento do milênio (2000-2015)

OBJETIVO 1: ERRADICAR A POBREZA EXTREMA E A FOME

Meta 1A: Reduzir para a metade, entre 1990 e 2015, a proporção de pessoas que vivem com menos de US$ 1,25 por dia.
Meta 1B: Garantir emprego decente para mulheres, homens e jovens.
Meta 1C: Reduzir para a metade, entre 1990 e 2015, a proporção de pessoas que sofrem de fome.

OBJETIVO 2: TORNAR O ENSINO PRIMÁRIO UNIVERSAL

Meta 2A: Em 2015, todas as crianças (meninos e meninas) poderão concluir um curso completo de ensino fundamental.

OBJETIVO 3: PROMOVER IGUALDADE DE GÊNERO E AUTONOMIA DAS MULHERES

Meta 3A: Eliminar a disparidade de gênero nos ensinos fundamental e médio, se possível até 2005, e em todos os níveis até 2015.

OBJETIVO 4: REDUZIR AS TAXAS DE MORTALIDADE INFANTIL

Meta 4A: Reduzir em dois terços, entre 1990 e 2015, a taxa de mortalidade de crianças com idade inferior a 5 anos.

OBJETIVO 5: MELHORAR A SAÚDE MATERNA

Meta 5A: Reduzir em três quartos, entre 1990 e 2015, a taxa de mortalidade materna.
Meta 5B: Alcançar, até 2015, o acesso universal à saúde reprodutiva.

OBJETIVO 6: COMBATER HIV/AIDS, MALÁRIA E OUTRAS DOENÇAS

Meta 6A: Cessar a transmissão até 2015 e começar a inverter a propagação de HIV/AIDS.
Meta 6B: Alcançar, até 2010, o acesso universal ao tratamento de HIV/AIDS para todos aqueles que dele necessitam.
Meta 6C: Cessar a transmissão até 2015 e começar a inverter a incidência da malária e de outras doenças graves.

OBJETIVO 7: GARANTIR SUSTENTABILIDADE AMBIENTAL

Meta 7A: Integrar os princípios do desenvolvimento sustentável nas políticas e nos programas nacionais; reverter a perda de recursos ambientais.
Meta 7B: Reduzir a perda de biodiversidade e alcançar, até 2010, redução significativa da taxa de perda.
Meta 7C: Reduzir para a metade, até 2015, a proporção da população sem acesso sustentável à água potável e ao saneamento básico.
Meta 7D: Até 2020, ter alcançado melhora significativa na vida de pelo menos 100 milhões de moradores de bairros degradados.

OBJETIVO 8: DESENVOLVER PARCERIA GLOBAL PARA O DESENVOLVIMENTO

Meta 8A: Avançar no desenvolvimento de um sistema comercial aberto, baseado em regras, previsível e não discriminatório e do sistema financeiro.
Meta 8B: Atender às necessidades especiais dos países menos desenvolvidos.
Meta 8C: Atender às necessidades especiais dos países em desenvolvimento sem costa marítima e dos Pequenos Estados Insulares em Desenvolvimento (PEID).
Meta 8D: Tratar globalmente os problemas da dívida dos países em desenvolvimento, com a adoção medidas nacionais e internacionais, a fim de tornar sua dívida sustentável no longo prazo.
Meta 8E: Em cooperação com as empresas farmacêuticas, proporcionar acesso a medicamentos essenciais, a preços acessíveis, nos países em desenvolvimento.
Meta 8F: Em cooperação com o setor privado, tornar acessíveis os benefícios das novas tecnologias, especialmente da informação e das comunicações.

De United Nations Millennium Development Goals. http://www.un.org/millenniumgoals/poverty.shtml. 2008. Acesso em 21 de janeiro de 2015.

Os objetivos de desenvolvimento do milênio enfatizam que a saúde e o desenvolvimento estão interligados. A fim de abordar a desigualdade global, questões fundamentais incluem redução da pobreza, melhoria da educação e capacitação das pessoas. Além dos objetivos específicos para a redução da mortalidade infantil, mortalidade materna e mortalidade por doenças infecciosas, como a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS), a malária e a tuberculose, os objetivos de desenvolvimento do milênio incentivam fortemente a sustentabilidade ambiental e a parceria global.

Carga global da doença

A carga global da doença é medida com relação à mortalidade e à morbidade totais e por causa específica, bem como no que diz repeito à carga econômica nacional em cuidados de saúde. O *Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study* de 2010[4] mostra que cerca de 53 milhões de pessoas morreram devido a todas as causas em 2010, com 13,2 milhões (25%) dos óbitos por patologias transmissíveis, maternas, neonatais e nutricionais; 34,5 milhões (65%) por causa de doenças não transmissíveis; e 5,1 milhões (10%), devido a lesões (Tabela 6-3).[5] Embora a taxa de mortalidade global entre 1990 e 2010 tenha aumentado em 13,5%, os avanços médicos e de saúde pública levaram a uma redução das mortes por doenças transmissíveis em 17%, enquanto a mortalidade decorrente de doenças não transmissíveis aumentou em 30% e a mortalidade causada por lesões, incluindo mortes relacionadas a situações de guerra, aumentou em 24%.

Tabela 6-3

Mortalidade global em 1990 e 2010, conjugada para todas as idades e ambos os sexos

	MORTES (EM MILHARES) — TODAS AS IDADES		
CAUSAS DE MORTE	***1990***	***2010***	**% VARIAÇÃO**
Todas as causas	46.511	52.769	+13
Patologias de foro transmissível, materno, neonatal e nutricional	15.859	13.156	−17
HIV/AIDS e tuberculose	1.770	2.661	+50
Diarreia, infecção respiratória inferior e outras DIs comuns	7.772	5.277	−32
Doenças tropicais negligenciadas e malária	1.211	1.322	+9
Patologias maternas	359	255	−29
Patologias neonatais	3.081	2.236	−42
Déficits nutricionais	977	684	−30
Outras patologias de foro transmissível, materno, neonatal e nutricional	690	721	+5
Patologias não transmissíveis	26.560	34.540	+30
Neoplasias	5.779	7.978	+38
Doenças cardiovasculares e da circulação	11.903	15.616	+31
Doenças respiratórias crônicas	3.986	3.776	−5
Cirrose hepática	778	1031	+33
Doenças gastroenterológicas (exceto cirrose)	973	1.112	+14
Patologias neurológicas	595	1.274	+14
Patologias do comportamento e mentais	138	231	+68
Diabetes e doenças urogenitais, hematológicas e endócrinas	1.544	2.726	+77
Patologias musculoesqueléticas	70	154	+121
Outras doenças não transmissíveis	794	642	−19
Lesões	4.092	5.073	+24
Lesões por acidente de viação	958	1.397	+46
Lesões não intencionais, à exceção de lesões por acidente de viação	2.030	2.123	+5
Automutilação e violência interpessoal	1.009	1.340	+33
Forças da natureza, guerras e intervenções legais	95	214	+125

De Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2.095-2.128.

HIV/AIDS = infecção por vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida; DI = doenças infecciosas.

Mudança nos padrões de doença

Apesar das tendências gerais de declínio da morbidade e mortalidade por doenças transmissíveis, algumas regiões da África, Ásia e América Latina ainda enfrentam os desafios de doenças infecciosas, como infecção pelo HIV, malária e tuberculose, mesmo que sua prevalência de doenças crônicas não transmissíveis tenha aumentado: a assim chamada dupla carga. Os esforços globais e concertados de saúde e sensibilização da opinião pública, bem como os investimentos por parte dos países industrializados, agências multilaterais e organizações não governamentais, resultaram em progresso significativo contra HIV/AIDS (Cap. 384). No entanto, apesar de todos esses esforços, a mortalidade em todo o mundo causada por HIV/AIDS e tuberculose aumentou 50% em 2010 em relação a 1990 (Tabela 6-3). Embora as mortes por malária tenham diminuído em todo o mundo na última década, a malária é uma ameaça crescente em partes do sudeste da Ásia, especialmente no Camboja, Myanmar, Tailândia e Vietnã, onde a resistência aos medicamentos antimaláricos constitui um sério problema.

As doenças não transmissíveis são responsáveis por quase dois terços da carga global de doença. Praticamente 80% de todas as doenças não transmissíveis relacionadas com morte e invalidez ocorrem nos países com baixa e média renda, onde respondem por cerca de 14 milhões de mortes em pessoas com menos de 60 anos. A prevenção e o controle das doenças não transmissíveis devem envolver abordagens a montante e a jusante, como, por exemplo, os determinantes sociais; as políticas nacionais e internacionais em matéria de comércio, agricultura, transportes e políticas ambientais e outras; os cuidados de saúde, incluindo acessibilidade, disponibilidade e custo acessível; e os contextos, como escolas e locais de trabalho, onde a promoção da saúde e a prevenção de doenças são veiculadas, bem como através dos meios de comunicação pelos quais a saúde pode ser influenciada.

Entre as doenças não transmissíveis, as doenças cardiovasculares são responsáveis pela maior carga. Um dos principais fatores de risco para a doença cardiovascular em todo o mundo é a hipertensão (Cap. 67), com prevalência estimada de 35% a 45% da população global — mais de 2 bilhões de pessoas com mais de 25 anos. A prevalência de hipertensão é maior na África, onde é de cerca de 45% para ambos os sexos, e menor no continente americano, onde é de cerca de 35% para ambos os sexos (Fig. 6-1). Em todas as regiões, os homens têm prevalência de hipertensão ligeiramente superior às mulheres. Apesar dos esforços significativos por parte de organizações não governamentais e globais da Organização Mundial da Saúde, mais de 50% da população do mundo com hipertensão nem têm consciência de sua patologia, e a porcentagem tratada e controlada varia de menos de 5% na Zâmbia até 66% no Canadá.

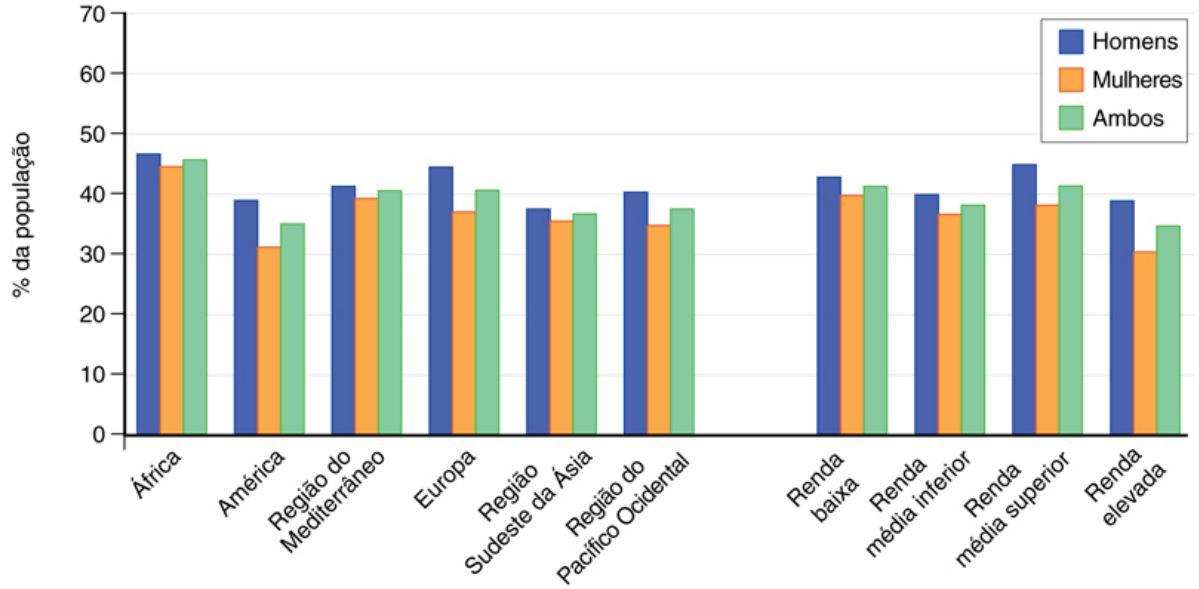

FIGURA 6-1 Prevalência global da hipertensão. Prevalência da hipertensão arterial padronizada por idade, definida como pressão arterial sistólica ≥ 140 mm Hg ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mm Hg ou sob medicamentos para a redução da pressão arterial, em pessoas com idade igual ou superior a 25 anos. (Fonte dos dados: Noncommunicable Disease Global Monitoring Framework. World Health Organization. 2013. http://www.who.int/nmh/global_monitoring_framework/en/. Acesso em 21 de janeiro de 2015.)

Como as doenças não transmissíveis atingiram proporção epidêmica, todos os 192 estados-membros das Nações Unidas concordaram em promover sua prevenção e controle em todo o mundo, especialmente nos países em desenvolvimento. A ênfase assenta em quatro principais doenças não transmissíveis (doenças cardiovasculares, câncer, diabetes e doenças respiratórias crônicas) e em quatro principais fatores de risco comuns a todas essas quatro doenças não transmissíveis (uso de tabaco, alimentação não saudável, sedentarismo e uso nocivo do álcool). A Organização Mundial da Saúde desenvolveu um quadro de monitoramento em nível mundial para permitir o rastreio global dos progressos em prevenção e controle dessas quatro principais doenças não transmissíveis e seus fatores de risco, visando a uma redução de 25% até 2025 — com um *slogan* de *25 por 25*.[6]

As doenças não transmissíveis representam uma crescente ameaça econômica em todo o mundo e estão se tornando um problema grave nos países com baixa e média renda, nos quais se estima o custo de quase 500 bilhões de dólares por ano.[7] Por outro lado, a adoção das melhores práticas em nível mundial poderia reduzir substancialmente essa carga econômica. Por exemplo, estima-se que as intervenções de base populacional para reduzir o uso nocivo do tabaco e álcool, bem como a melhoria de dietas não saudáveis e o aumento da atividade física, custem menos de US$ 0,40 por pessoa ao ano. Essas intervenções de baixa tecnologia em toda a população, juntamente com as intervenções sobre doenças não transmissíveis, economicamente mais vantajosas, baseadas no indivíduo, como aconselhamento individualizado e terapia medicamentosa, implicam um custo total anual de US$ 11,4 bilhões. Assim, em uma base *per capita*, o investimento anual varia de menos de US$ 1 nos países de baixa renda, para US$ 3 nos países de renda média-alta.

A crescente epidemia de doenças não transmissíveis, incluindo patologias do foro da saúde mental, e a agenda inconclusa de controle de doenças infecciosas (HIV/AIDS, malária, tuberculose, doenças de saúde materna e infantil e outras doenças infecciosas e parasitárias) representam uma grande ameaça para a população global, tanto em perdas humanas quanto financeiras. Embora, em tese, cada país seja responsável pela saúde de seus respectivos cidadãos, muitos países de baixa e média renda são incapazes de atender às necessidades básicas de sua população nacional. A soma das despesas dos cuidados de saúde pública e privada dos países com base em seu produto interno bruto varia de 1,6% no Sudão do Sul a 18% nos Estados Unidos, com muitos países de renda elevada gastando mais de 10%. Assim, a solução em nível mundial exige uma resposta de toda a sociedade humana, incluindo investimentos estratégicos nacionais e internacionais, tanto dentro dos países quanto através de agências multilaterais. Essa responsabilidade social deve ser compartilhada pelo setor privado, organizações não governamentais, universidades, associações profissionais e pelo público em si.

A agenda de saúde global moderna deverá ir além de falsas dicotomias — como prevenção *versus* tratamento, doenças infecciosas *versus* doenças não transmissíveis, cuidados primários *versus* cuidados especializados, determinantes sociais *versus* serviços de saúde, ciências da vida *versus* ciências sociais —, com vistas à integração no sentido do propósito comum. A abordagem às doenças não transmissíveis deverá ser integrada com a abordagem às doenças transmissíveis. As metas de saúde devem incluir doenças não transmissíveis, como hipertensão, diabetes e câncer do colo uterino, mesmo nos países com baixa e média renda. Um componente crítico de saúde é um estilo de vida saudável ao longo da vida, da infância à adolescência e desta até a idade adulta, incluindo a redução dos fatores de risco, bem como a instituição de tratamento quando necessário. A saúde global deverá integrar a prevenção e o tratamento de uma forma mais eficiente em relação aos custos.

Referências Gerais

1. Commission on Social Determinants of Health. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. 2008, World Health Organization. http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241563703_eng.pdf. Accessed January 21, 2015.
2. Beaglehole R, Bonita R. What is global health? *Global Health Action*. 2012;3:5142.
3. United Nations Millennium Development Goals. http://www.un.org/millenniumgoals/poverty. shtml. 2008. Accessed January 21, 2015.
4. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224–2260.
5. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095–2128.
6. Noncommunicable Disease Global Monitoring Framework. 2013, World Health Organization. http://www.who.int/nmh/global_monitoring_framework/en/. Accessed January 21, 2015.
7. From burden to "best buys": reducing the economic impact of non-communicable diseases in lowand middle-income countries. 2011, World Health Organization and World Economic Forum. http://www.who.int/nmh/publications/best_buys_summary.pdf. Accessed January 21, 2015.

SEÇÃO II

Princípios da avaliação e tratamento

Capítulo 7: Abordagem do paciente: anamnese e exame clínico

Capítulo 8: Abordagem ao paciente com sinais vitais anormais

Capítulo 9: Interpretação estatística dos dados

Capítulo 10: Usando os dados para decisões clínicas

Capítulo 11: Avaliação da saúde e dos cuidados de saúde

Capítulo 12: Qualidade dos cuidados e segurança do paciente

Capítulo 13: Manejo abrangente da doença crônica

7

Abordagem do paciente: anamnese e exame clínico

David L. Simel

Introdução

Médicos podem ter múltiplos objetivos com diferentes graus de importância em seus encontros com os pacientes. Entre esses objetivos, estão: a tradução de sintomas e sinais em diagnósticos, a avaliação da estabilidade ou da mudança de quadros clínicos, o fornecimento de informações e orientações para prevenção futura e a manutenção ou substituição de intervenções terapêuticas, mas eles não se restringem a isso. Um exame de saúde geral aumentará o número de diagnósticos relativos a um paciente, mas talvez não afete a morbidade e a mortalidade global.[1]

A interação entre paciente e médico não é só um relacionamento científico, mas também um ritual social centrado em uma situação de controle e preenchimento de expectativas recíprocas. Os pacientes esperam que suas necessidades em cuidados de saúde e suas preocupações sejam tratadas com competência. Os médicos têm expectativas: a necessidade de sentir que não deixaram de registrar algo importante ao depararem com desafios diagnósticos, a necessidade de limitar o tempo dedicado a cada interação e a necessidade de manter a objetividade para que sua avaliação e suas recomendações não sofram a interferência de sentimentos e emoções desencadeados pelo paciente. O exame clínico racional executado de forma hábil favorece o ritual social esperado e a probabilidade de se adquirirem dados relevantes. Além disso, otimiza a capacidade de o médico compreender os sintomas e as preocupações do paciente, bem como facilita o processo de cura.[2]

O Exame Clínico Começa na História

É praticamente impossível considerar a história um componente distinto do exame clínico, pois este tem início assim que o médico vê ou ouve o paciente. Do ponto de vista do paciente, pouco importa se o médico determina o diagnóstico a partir da história ou do exame físico. O conceito de prática deliberada, que se tem demonstrado importante nas artes performativas e nos esportes, pode ser aplicado na execução do exame clínico. Essa prática deliberada, que deve ser especificamente concebida para melhorar a capacidade de elicitar sintomas e sinais, exige formação adequada sob observação, concentração e comprometimento para garantir seu desempenho consistente e preciso. A criação de centros de simulação em muitas escolas médicas e hospitais proporciona novas oportunidades para essa formação.

Princípios Quantitativos do Exame Clínico

A precisão do diagnóstico de um sintoma ou sinal é quantificada por sua sensibilidade e especificidade, muitas vezes descrita como sua razão de verossimilhança (RV; *likelihood ratio*, em inglês) ou valor preditivo (Cap. 10). Os dados sobre a precisão do diagnóstico podem ser obtidos por meio de uma pesquisa na literatura para avaliação da condição de uma doença-específica (p. ex., melanoma) ou de um achado clínico (p. ex., esplenomegalia) (E-Tabelas 7-1 e 7-2). Cada componente da anamnese e do exame clínico tem uma sensibilidade associada (percentual de pacientes com uma doença que apresenta o achado alterado), uma especificidade (percentual de pacientes sem uma doença que apresenta o achado normal). Medidas de precisão, como a estatística kappa (κ) (0 = concordância aleatória ou pobre; 1 = concordância perfeita), quantificam a concordância entre os observadores sobre um sintoma ou sinal (Cap. 10). As pesquisas atuais sobre exame clínico utilizam a razão de verossimilhança [RV] (do inglês, *likelihood ratio*, LR), que informa aos clínicos quantas vezes é mais provável observarem um achado específico em um paciente com determinada doença, em comparação a um paciente sem essa doença. Um paciente com alteração do reflexo glabelar tem uma RV de 4,5 para a doença de Parkinson (Cap. 409), o que significa que o risco de parkinsonismo é 4,5 vezes maior em comparação a um paciente sem esse achado. Da mesma forma, um paciente que insiste não apresentar tremores nos membros superiores tem uma RV de 0,25 para doença de Parkinson (a menor possibilidade de ter a doença em comparação ao risco-padrão).

História médica

A história começa ao se pedir ao paciente para descrever, em suas próprias palavras, a razão que o levou à procura de assistência médica (Tabela 7-1). Embora os pacientes possam ter vários motivos para marcar uma consulta médica, devem ser estimulados a optar por uma ou duas de suas preocupações mais importantes. O médico deve tranquilizar o paciente, dizendo-lhe que não vai ignorar outras preocupações, mas quer entender o que é mais importante para ele.

Tabela 7-1

Histórico médico do paciente

Descrição do paciente
Idade, sexo, origem étnica, ocupação
Principal razão para a procura de cuidados médicos
Referir a finalidade da avaliação (geralmente nas palavras do paciente)
Outros médicos envolvidos no cuidado do paciente
Incluir o clínico que o paciente identifica como seu principal prestador de serviço ou o médico que encaminhou o paciente. Registrar as informações de contato para todos os médicos que devam receber informações sobre a visita
História da queixa que motivou a procura por atendimento médico
Determinar a evolução da queixa que motivou a consulta e, em seguida, a queixa principal de forma cronológica. É melhor tentar descobrir a queixa que motivou a procura por atendimento, e não o que o médico finalmente acredita que é mais importante
Tenha cuidado para evitar o "fechamento prematuro do diagnóstico", antes que todas as informações sejam coletadas
História clínica e cirúrgica pregressa
Listar outras doenças e cirurgias anteriores não relacionadas ao problema atual
Listar todos os medicamentos prescritos e disponíveis com a dose
Lembre-se de perguntar sobre suplementos vitamínicos e fitoterápicos
Alergias e reações adversas
Listar as reações alérgicas a medicamentos e alimentos. Registre a reação específica (p. ex., urticária). Distinguir as alergias decorrentes de efeitos colaterais ou intolerância à medicação (p. ex., dispepsia decorrente do uso de anti-inflamatórios não esteroides)
História social, profissional e militar (Tabela 7-2)
Descrever a família atual do paciente e um dia típico em sua vida. A história ocupacional deve concentrar-se no emprego atual e no passado, pois pode estar relacionada ao problema atual. No caso dos veteranos, informações sobre a história militar, incluindo exposição ao combate, anos de serviço e as áreas em que serviu
Fatores de risco
Incluir história de tabagismo, uso de drogas ilegais e fatores de risco para doenças sexualmente transmissíveis (incluindo vírus da imunodeficiência humana e hepatite)
Histórico familiar
História de quaisquer doenças em parentes de primeiro grau e uma lista de membros da família em todas as situações que poderiam ser fatores de risco para o paciente (p. ex., doenças cardiovasculares em idade jovem, neoplasia, distúrbios genéticos conhecidos, longevidade)
Revisão dos sistemas (Tabela 7-3)

Tabela 7-2

História militar básica

- Fale-me acerca de sua experiência militar.
- Quando e onde você trabalha/trabalhou?
- O que você faz/fez durante o serviço?
- Como o serviço militar afetou você?

Se o paciente responder "sim" a qualquer uma das perguntas a seguir, peça-lhe: "Pode contar-me mais a esse respeito?"

- Você presenciou combate, fogo inimigo ou vítimas mortais?
- Você ou algum amigo foi ferido ou hospitalizado?
- Você alguma vez ficou doente enquanto estava trabalhando?
- Você foi prisioneiro de guerra?

Para o rastreio do transtorno de estresse pós-traumático, pergunte: "Em sua vida, você já teve uma experiência tão horrível, assustadora ou perturbadora que, no mês passado, o tenha levado a…

- ter pesadelos sobre isso ou fica pensando a respeito quando você não queria?"
- esforçar-se para não pensar nisso ou sair de seu caminho para evitar situações que o lembravam desse fato?"
- estar constantemente em guarda, vigilante ou facilmente assustado?"
- estar entorpecido ou isolado dos outros, das atividades ou do meio que o rodeia?"

De Department of Veterans Affairs. Military Health History Pocket Card for Clinicians. http://www.va.gov/oaa/pocketcard/military-health-history-card-for-print.pdf. Acesso em 9 de fevereiro de 2015.

História da Doença Atual

Perguntas abertas facilitam a descrição de problemas nas palavras do próprio paciente. Posteriormente, as questões específicas preencherão as lacunas e esclarecerão pontos importantes. As perguntas devem seguir uma ordem ditada pela história contada pelo paciente e selecionadas para se ajustar ao problema específico. Quando o paciente apresentar uma doença aguda, o médico deve limitar o tempo dedicado a perguntas abertas, passando prontamente aos aspectos mais importantes, que permitam uma rápida avaliação e definição da conduta. De modo geral, a história da queixa atual inclui os seguintes passos:

- Descrição do início e da sequência.
- Localização dos sintomas.
- Características (qualidade) dos sintomas.
- Intensidade.
- Fatores desencadeantes, agravantes e de alívio.
- Investigação sobre a ocorrência da queixa ou problemas similares antes e, em caso positivo, sobre qual o diagnóstico definido na ocasião.

Finalmente, muitas vezes vale a pena pedir ao paciente para opinar sobre o que acredita ser a causa do problema ou externar sua maior preocupação. Essa estratégia costuma desvendar outros fatores pertinentes e reforça a percepção do médico em atender às necessidades do paciente.

História Clínica e Cirúrgica Pregressa

Um médico astuto sabe que os pacientes podem não relatar todos os seus problemas anteriores, porque podem esquecer-se, supor que os eventos anteriores não estão relacionados com o problema atual ou simplesmente não querer discutir eventos passados. Frases abertas, do tipo "Fale-me de todas as suas outras doenças que ainda não discutimos" e "Conte-me sobre as operações que você já sofreu" induzem o paciente a considerar os outros itens. O médico deve perguntar ao paciente sobre cicatrizes inexplicáveis cirúrgicas ou traumáticas.

A lista dos medicamentos usados deve incluir não só os obtidos por prescrição médica, mas também os adquiridos sem prescrição, como vitaminas e fitoterápicos. Os pacientes que não recordam os nomes dos medicamentos devem trazer todos os frascos de medicamentos para a próxima visita. Os pacientes podem não considerar medicamentos tópicos (p. ex., preparações cutâneas e gotas oftálmicas) importantes e sua relevância deve ser esclarecida.

Informação sobre alergias (Cap. 254) são particularmente importantes, mas difíceis de obter. Os pacientes podem atribuir reações adversas ou intolerâncias a alergias, mas muitas reações supostamente alérgicas não são de fato alergias a medicamentos. Por exemplo, menos de 20% dos pacientes que informam alergia à penicilina são alérgicos nas provas cutâneas. A descrição da resposta efetiva do paciente aos medicamentos ajuda a determinar se a resposta foi de fato uma reação alérgica.

História Social e Ocupacional e Fatores de Risco

A história social não só visa à coleta de dados importantes, como também ajuda a compreender valores pessoais, sistemas de apoio e situação social do paciente. Pode ser útil pedir ao paciente para descrever o que ele faria em um dia típico. Os pacientes que não têm confiança para preencher formulários médicos por si próprios têm uma RV positiva de 5,0 para os problemas com literacia em cuidados de saúde.[3]

Dados que possam influenciar os fatores de risco para doenças devem ser questionados, incluindo uma avaliação imparcial de dependência a drogas. A história de tabagismo deve incluir uso de rapé, das formas mascáveis de tabaco e de charutos e cigarros (Cap. 32). O uso de álcool deve ser avaliado em termos quantitativos e de seu efeito sobre a vida do paciente (Cap. 33). O uso atual ou pregresso de substâncias ilícitas, analgésicos, sedativos vendidos com prescrição ou drogas intravenosas também deve ser avaliado (Cap. 34). A história sexual deve abordar orientação sexual e identidade de gênero, assim como a atividade sexual atual e passada. O médico pode iniciar essa conversa com a seguinte pergunta: "Você tem alguma dúvida ou preocupação sobre sua sexualidade, orientação sexual ou desejos sexuais?".[4] Os empregos antecedentes devem incluir a história do emprego atual e passado, bem como quaisquer passatempos significativos que o paciente tenha. Todos os pacientes adultos devem ser questionados sobre se fizeram serviço militar. Veteranos de guerra devem ser questionados sobre sua história de combate, anos de serviço e as áreas em que serviu (Tabela 7-2).[5]

Em função do impacto desses fatores sobre oatendimento do paciente, o médico também deve colher informações sobre situação socioeconômica, seguro e capacidade de adquirir ou obter medicamentos, barreiras prévias ou atuais ao atendimento à saúde devido ao seu impacto no cuidado ao paciente (Cap. 5). A situação conjugal e a situação de vida (*i. e.*, com quem o paciente vive e os estressores significativos para esse paciente) são importantes como fatores de risco para doença e para determinar qual a melhor forma de cuidar de um paciente. A cultura e os valores do paciente (Cap. 4) devem ser conhecidos, inclusive as diretrizes avançadas para situações terminais (Cap. 3). O médico deve explorar e registrar explicitamente informações sobre: herdeiros; pessoas responsáveis para tomar decisões em caso de necessidade; contatos de emergência; sistemas de apoio social; e apoios financeiro, emocional e físico disponíveis ao paciente.

E-Tabela 7-1

Estratégia de busca no medline para identificar informações quantitativas sobre o exame clínico usando o sistema de busca ovid* para procurar estudos sobre melanoma

1. exp physical examination/or physical exam$.mp
2. medical history taking.mp
3. professional competence.mp
4. (sensitivity and specificity).mp or (sensitivity and specificity).tw
5. (reproducibility of results or observer variation).mp
6. diagnostic tests, routine/
7. (decision support techniques or Bayes theorem).mp
8. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
9. limit 8 to (Ovid full text available and human and English language)
10. exp melanoma
11. 9 and 10

* OVID Technologies, Inc. São fornecidos como exemplos um achado condicional e um achado físico. As abreviações dos termos de busca são: "exp" indica que o tópico é "explodido" para incluir todos os subtítulos do tópico. O "$" é um coringa, então "exam$" incluiria as palavras *exame*, *examinar e examinador*, "mp" busca pela palavra ou frase no título, sumário, palavra no registro ou registros sem indexação. O passo 9 limita a busca aos estudos que envolvem somente seres humanos e para os quais o manuscrito completo está disponível *online* e escrito em inglês. Se a busca resultar em muito poucos tópicos, a limitação do texto completo disponível pode ser removida e a busca repetida. Se forem obtidos resultados demais, alguns dos itens do passo 8 podem ser eliminados.

E-Tabela 7-2

Estratégia de busca no pubmed para identificar informações quantitativas sobre o exame clínico para buscar estudos sobre esplenomegalia

(splenomegaly[mh] AND (Humans[Mesh] AND English[lang])) AND ((physical examination[mh] OR physical exam*[title/abstract]) OR (medical history taking[mh]) OR (professional competence[mh]) OR ((sensitivity[title/abstract] AND specificity[title/abstract]) OR (sensitivity and specificity[mh])) OR (reproducibility of results[mh]) OR (observer variation[mh]) OR (diagnostic tests, routine[mh]) OR (decision support techniques[mh]) OR (bayes theorem[mh]))

A estratégia de busca do PUBMED pode ser sensível demais, resultando em muitos artigos. As estratégias para eliminar os relatos de caso e restringir a busca a textos completos vai reduzir o grande número de resultados a uma lista mais gerenciável.

História Familiar

A história familiar nunca é diagnóstica, mas permite estratificar riscos, o que afeta a probabilidade pré-teste de um número cada vez maior de doenças (p. ex., cardiopatia, câncer de mama ou doença de Alzheimer). Nas doenças comuns, como doença cardíaca, deve-se aprofundar a investigação, de modo a incluir a idade de início da doença em parentes de primeiro grau e de óbito atribuído à doença (Cap. 52). Quando um paciente relata que um parente de primeiro grau teve um infarto do miocárdio, isso representa uma RV de 19 em relação ao paciente sem história familiar de infarto do miocárdio. Os pacientes podem não dispor de informações adequadas sobre a ausência de doença; no entanto, a falta de uma história familiar de infarto do miocárdio reduz a probabilidade a apenas um terço. De modo geral, a especificidade da história familiar relatada ultrapassa em muito sua sensibilidade; por exemplo, apenas dois terços dos pacientes com tremor essencial (Cap. 410) referem história familiar, mas 95% desses pacientes têm parentes em primeiro grau com tremor. A ampliação de conhecimento sobre as doenças genéticas (Cap. 40) pressupõe não só que os clínicos melhorem sua capacidade de obter a história familiar, como também que desenvolvam métodos que confirmem a informação obtida. Por exemplo, pacientes que relatam que um parente em primeiro grau teve câncer de cólon (RV 25), mama (RV 14), ovários (RV 34) ou próstata (RV 12) geralmente estão oferecendo informações precisas.[6]

Revisão de Sistemas

A revisão de sistemas, que é a avaliação estrutural de cada um dos principais sistemas de órgãos, esclarece sintomas ou sinais que não são cobertos ou que tenham passado despercebidos na história da moléstia atual (Tabela 7-3). Embora seja necessária uma revisão dos sistemas em muitos programas de registros eletrônicos, esta só poderá produzir diagnósticos importantes em menos de 10% dos pacientes, e o custo de detectar resultados falso-positivos não é conhecido. Em contraste com a natureza aberta de se colher uma história clínica, o que permite que o paciente "reivindique" ou "negue" uma variedade de sintomas, a técnica de questionamento direto da revisão dos sistemas leva o paciente a "aceitar" ou "rejeitar" sintomas. A revisão dos sistemas é mais eficiente se pelo menos algumas questões se restringirem a um período de tempo específico (p. ex., "Houve alguma mudança recente em sua visão?" ou "Você recentemente teve falta de ar, pieira ou tosse?") ou se o paciente preencher um questionário antes da consulta.

Tabela 7-3

Revisão dos sistemas*

FOCO em todas as questões em um período específico (p. ex., no "mês" passado ou "agora") e em itens não abordados durante o exame clínico:
Alteração de peso ou apetite
Alterações visuais
Alterações auditivas
Lesões novas ou mudanças nas lesões de pele
Desconforto no peito ou sensação de palpitação
Falta de ar, dispneia de esforço
Desconforto abdominal, obstipação, melena, hematoquezia, diarreia
Dificuldade para urinar
Alterações na menstruação
Desconforto muscular ou nas articulações não mencionado anteriormente
Problemas com o sono
Dificuldades com a função sexual
Exposição a drogas ou medicamentos não mencionados anteriormente
Depressão (sentimento "para baixo, deprimido ou sem esperança", perda de interesse ou prazer em fazer as coisas)
Sensação de instabilidade ao caminhar, quando está de pé ou ao se levantar de uma cadeira

* Os clínicos podem começar com essa lista básica e adaptar os itens a seus pacientes, levando em conta fatores como idade, sexo, medicamentos e problemas identificados durante o exame. O processo é facilitado pelo desenvolvimento de uma abordagem de rotina pessoal para essas perguntas, geralmente passando pelos sistemas da "cabeça aos pés".

Exame físico

Acompanhantes

Quando sondados em questionários, a maioria dos pacientes de ambos os sexos e qualquer idade relata não ter preferência em relação a acompanhantes, mas não está claro se essa resposta expressa um sentimento genuíno ou um desejo de responder "corretamente" à pergunta. Não obstante, muitas mulheres adultas (29%) e moças adolescentes (46%) relatam preferir estar acompanhadas durante o exame mamário, pélvico ou retal realizado por um médico do sexo masculino (especialmente no primeiro exame). Os examinadores devem oferecer aos pacientes a opção de estarem acompanhados, e a presença de um acompanhante deve ser sempre considerada quando o clínico e o paciente forem de sexos diferentes. Muitos examinadores preferem realizar o exame na presença de algum acompanhante, o que reduz sua própria ansiedade em relação à diferença de sexo ou para se sentirem protegidos caso o paciente fique preocupado durante o procedimento.

Sinais Vitais

Os sinais vitais incluem frequência e ritmo de pulso, pressão arterial, frequência respiratória, temperatura corporal e avaliação quantitativa de dor pelo paciente. Alterações importantes exigem uma avaliação rápida e concentrada, que pode ter precedência em relação à abordagem estruturada típica no restante da avaliação (Cap. 8).

No pulso, devem ser registrados não só a frequência, mas também o ritmo. Os médicos preferem iniciar o exame segurando a mão do paciente e, simultaneamente, palpando seu pulso. Esse contato inicial não ameaçador com o paciente permite que o médico determine se o ritmo está regular ou irregular.

Quando a pressão arterial está alterada (Cap. 67), a medida deve ser repetida, assegurando que o tamanho da braçadeira seja apropriado. Muitos adultos necessitam de um manguito adulto grande, uma vez que usar um manguito estreito pode alterar a pressão arterial sistólica/diastólica de −8 para +10/+ 2 para + 8 mm Hg. A ausculta de sons repetidos (sons de Korotkoff, fase 1) indica a pressão sistólica. (Registre o valor arredondado para cima para o próximo 2 mm Hg.) Após a insuflação do manguito 20 a 30 mm Hg acima do desaparecimento do pulso palpado, os sons de Korotkoff ficam abafados e desaparecem conforme a pressão é liberada (fase 5). O nível em que os sons desaparecem representa a pressão diastólica.

A respiração deve ser avaliada sem que o paciente perceba que está sendo observado. O examinador precisa decidir se o paciente tem taquipneia (frequência respiratória alta) ou hipopneia (uma frequência respiratória lenta e superficial). A taquipneia nem sempre está associada à hiperventilação, que é definida pelo aumento da ventilação alveolar com a redução dos níveis do gás carbônico arterial (Cap. 103). A sensação subjetiva de dispneia (Cap. 83) é causada por um aumento do trabalho respiratório.[7]

Em geral, a temperatura corporal de adultos é medida com um termômetro elétrico oral. Termômetros retais registram com precisão temperaturas 0,4° C mais elevadas do que os termômetros orais. O termômetro timpânico pode variar muito em comparação aos termômetros orais (–1,2° a +1,6° C, comparado à temperatura oral) para ser confiável nos pacientes hospitalizados.

Como parte da medida de sinais vitais, os pacientes deveriam relatar dor em uma escala de 0 a 10 (nenhuma dor para pior dor) (Cap. 30). No entanto, a validade, a utilidade e o valor dessa abordagem como ferramenta de triagem para o diagnóstico clínico são incertos.

Cabeça e Pescoço

Face

O examinador deve anotar todas as características faciais assimétricas. Exemplos de assimetria incluem lesões de pele (Cap. 436), paralisias de pares cranianos (Cap. 396), aumento da parótida (Cap. 425) ou ptose palpebral da síndrome de Horner (Cap. 424). Diversos transtornos podem causar fácies alteradas, embora simétricas, como, por exemplo, a acromegalia (Cap. 224), a síndrome de Cushing (Cap. 227) e a doença de Parkinson (Cap. 409).

Ouvidos

Os médicos podem não reconhecer a deficiência auditiva de um paciente (Cap. 428). A incapacidade de ouvir a voz sussurrada aumenta a probabilidade de perda auditiva (RV 6). A avaliação otoscópica das membranas timpânicas deve evidenciar uma membrana translúcida, com um cone de luz evidente refletido no local em que o tímpano encontra o maléolo (Fig. 426-7). Cerume impactado é uma causa facilmente tratada de redução da audição.

Nariz

Os pacientes com sintomas nasais são muitas vezes autodiagnosticados, de forma incorreta, como tendo sinusite bacteriana (Cap. 426). As narinas devem ser examinadas para pesquisar a presença de pólipos, que aparecem como massas mucosas brilhantes e obstrutivas. A transiluminação realizada em um ambiente escuro tem utilidade no diagnóstico de sinusite, principalmente quando combinada à detecção de secreção purulenta, ao relato do paciente de resposta insatisfatória a descongestionantes ou anti-histamínicos, dor de dente na região maxilar e presença de rinorreia amarelada (Cap. 426). Esses pacientes têm uma RV acima de 6 para a rinossinusite.

Boca

A qualidade da dentição do paciente afeta diretamente sua nutrição. Lesões orais pré-malignas (p. ex., leucoplasia [Fig. 190-1], nódulos, ulcerações) detectadas por clínicos gerais habitualmente são confirmadas pelos dentistas (RVP > 6,5) (Cap. 425). Pacientes que usam produtos à base de tabaco sem fumaça evidenciam risco significativamente aumentado de lesões orais pré-malignas e malignas (Cap. 32). A palpação bimanual da região malar e do assoalho da boca facilita a identificação de lesões potencialmente malignas (Cap. 425).

Olhos

O exame ocular começa com uma inspeção visual simples, para pesquisar simetria das pálpebras, movimentos extraoculares, tamanho e reatividade pupilares, e se existe ou não vermelhidão (Caps. 423 e 424). Alterações de movimentos extraoculares devem ser classificadas como não causadas (geralmente crônicas, de início na infância) ou causadas por paralisias (paralisia de terceiro, quarto e sexto pares cranianos). As alterações pupilares podem ser simétricas ou assimétricas (anisocoria). A vermelhidão ocular deve ser classificada segundo padrão de hiperemia ciliar, presença de dor, alterações visuais e pupilares. Quando o exame ocular é realizado de modo sistemático, o clínico geral consegue avaliar a probabilidade de conjuntivite, episclerite ou esclerite, irite e glaucoma agudo.

A avaliação da acuidade visual pelo médico geral pode confirmar o relato de diminuição da acuidade visual por parte do paciente, mas não substitui a avaliação oftalmológica formal nos pacientes com queixas oculares (Cap. 423). Os pacientes idosos frequentemente experimentam *flashes* luminosos e moscas volantes de forma aguda, especialmente na hipótese de um descolamento vítreo posterior. Se os *flashes* luminosos e as moscas volantes agudos se associarem à perda visual, o paciente deve ser encaminhado com urgência a um exame oftalmológico, com vistas a avaliar possível descolamento agudo da retina.[9] Cataratas podem ser detectadas por oftalmoscopia direta, mas a capacidade do clínico geral para realizar esse exame é pouco conhecida.

Após identificar a papila no exame de fundoscopia, o examinador deve observar a borda da papila, pesquisando nitidez, coloração e tamanho da escavação central em relação ao diâmetro total (em geral, menos de metade do diâmetro da papila). Um observador atento pode ver pulsações venosas espontâneas, que indicam pressão intracraniana normal, mas cerca de 10% dos pacientes com pressão intracraniana normal não terão pulsações espontâneas. As alterações da papila incluem atrofia óptica (papila esbranquiçada), papiledema (Fig. 423-27) (borramento das margens com a papila de coloração rósea hiperemiada) e glaucoma (uma escavação grande e pálida com vasos retinianos que mergulham por debaixo dela e podem ficar deslocados no sentido nasal). O exame do clínico geral pode não ser suficiente para detectar alterações precoces do glaucoma, e, portanto, pacientes de alto risco devem ser rotineiramente submetidos a exames oftalmológicos para glaucoma.[10]

Após a inspeção da papila, o examinador deve inspecionar os quadrantes nasais superior e inferior, pesquisando o aspecto dos vasos e a presença de hemorragias (Fig. 423-24) ou lesões retinianas. Manter uma sequência de exame sistemática desde os quadrantes nasais até os quadrantes temporais reduz o risco de constrição pupilar pela luz brilhante focalizada sobre a fóvea. A dilatação das pupilas melhora a qualidade do exame. Pacientes com diabetes (Cap. 229) devem ser submetidos a exame de rotina por especialistas de oftalmologia porque a sensibilidade do exame de um clínico geral não é adequada para excluir retinopatia diabética ou o monitor ao longo do tempo.

Pescoço

Pulsos Carotídeos

Os pulsos carotídeos devem ser palpados, pesquisando-se sua amplitude e sequência temporal em relação aos batimentos cardíacos. Alterações na amplitude do pulso carotídeo refletem alterações cardíacas subjacentes (p. ex., estenose aórtica), mas só costumam ser valorizadas após a detecção de um impulso cardíaco alterado ou presença de sopros (Cap. 51).

Muitos médicos pesquisam sopros sobre as artérias carótidas, em função de os sopros carotídeos assintomáticos estarem associados a uma maior incidência de eventos cerebrovasculares e cardíacos nos pacientes idosos (Caps. 406 e 407). Em pacientes assintomáticos, a presença de um sopro carotídeo aumenta a probabilidade de lesão

estenótica de 70% a 90% (RVP de 4 a 10), mas a ausência de sopro é de difícil interpretação. Infelizmente, os dados clínicos não oferecem informações adequadas para se avaliar a importância de detectar sopros em pacientes assintomáticos.

Veias Jugulares

O exame das veias do pescoço é um indicador interessante, mas muitas vezes não fidedigno, da pressão venosa central ou da responsividade ao volume em pacientes hospitalizados (Cap. 51).[11] A inspeção das formas de onda pode facilitar a interpretação do exame cardíaco, de modo a identificar lesões valvares do coração direito. As ondas são mais bem visualizadas quando se aponta uma caneta-lanterna, de forma oblíqua, para a veia, enquanto o examinador procura mudanças dinâmicas da sombra projetada sobre a roupa de cama.

Tireoide

A melhor forma de se apalpar a glândula tireoide é com o médico de pé por trás do paciente e usando as duas mãos para palpar com cuidado a glândula (Cap. 226). A palpação é facilitada pela ingestão de goles de água pelo paciente, o que permite o deslizamento da tireoide por baixo dos dedos. Quando vista de perfil, a proeminência lateral da tireoide entre a cartilagem cricoide e a fúrcula indica tireomegalia. O clínico geral deve estimar se a glândula tireoide está normal ou aumentada; a impressão de aumento da tireoide por um clínico geral tem uma RVP de quase 4,0, ao passo que uma avaliação da glândula com tamanho normal torna o aumento da glândula menos provável (RV Negativa (RVN) de 0,4). O volume de uma glândula tireoide normal não é maior que o volume da falange distal do polegar do paciente.

Sistema Linfático

Ao palpar a tireoide, o examinador pode identificar ainda o aumento dos gânglios linfáticos cervicais (Cap. 168). Os gânglios linfáticos também podem ser palpados na área supraclavicular, axilar, epitroclear e na região inguinofemoral. Linfadenomegalia simples confinada a uma região é comum e, em geral, não representa nada grave. O aumento grosseiro e inesperado dos gânglios linfáticos em uma única região ou o aumento difuso dos gânglios linfáticos de várias regiões são mais importantes. Pacientes com doenças febris, neoplasias ou doenças inflamatórias devem ser submetidos rotineiramente a exame de cada uma das áreas anteriormente mencionadas, para pesquisa de linfadenomegalia.

Tórax

A inspeção da postura do paciente pode revelar curvaturas laterais das costas (escoliose) ou cifose, as quais podem associar-se à perda da altura vertebral por osteoporose (Cap. 243). Quando os pacientes apresentam dor nas costas, a coluna e os músculos paravertebrais devem ser palpados para facilitar a localização de espasmo e sensibilidade (Cap. 400). O paciente pode ser submetido a manobras que avaliem a perda de mobilidade associada à espondilite anquilosante (Cap. 265), mas a história de perda da mobilidade lateral pode ser tão efetiva quanto o exame clínico nos estágios iniciais da espondilite.

Pulmões

O valor adicional da palpação e da percussão do tórax para suplementar a anamnese, a ausculta e uma eventual radiografia de tórax é pouco conhecido. Os sons vesiculares normais, que se aproximam da relação inspiração:expiração de 3:1, sem pausa entre as fases, são ouvidos na maior parte do tórax posterior normal durante uma respiração tranquila. Sibilos auscultados são sons contínuos. Crepitações (anteriormente chamadas de estertores) são sons de pulmão descontínuos ouvidos em condições que criam endurecimento do pulmão (insuficiência cardíaca, fibrose pulmonar e doença pulmonar obstrutiva crônica). A melhor informação para aumentar a probabilidade de doença pulmonar obstrutiva crônica é uma história de mais de quarenta maços/anos de tabagismo (RVP de 19). A presença de sibilos ou o deslocamento da laringe até 4 cm abaixo do externodo esterno (distância entre o topo da cartilagem tireoide e a incisura jugular) aumenta a probabilidade de doença pulmonar obstrutiva (RVP 4 para ambos).

Coração

O paciente deve ser examinado nas posições sentada e deitada (Cap. 51). A palpação do íctus em decúbito lateral esquerdo ajuda a detectar um impulso apical deslocado e pode mostrar a palpação da B_3 em ritmo de galope. Quando o impulso apical é lateral à linha medioclavicular, é provável encontrar sinais de cardiomegalia na radiografia (RV de 3,5) e fração de ejeção inferior a 50% (RV de 6). A maioria dos examinadores ausculta, de forma sequencial, o segundo espaço intercostal à direita, em seguida o segundo espaço intercostal esquerdo, a borda esternal esquerda e depois o ápice. O examinador deve concentrar-se na duração, intensidade e desdobramento dos sons com a respiração. O diafragma é melhor para auscultar a primeira e a segunda bulhas cardíacas, além de atritos pericárdicos. A campânula é ideal para a ausculta de galopes (B_3 e B_4). Sopros agudos e sopros graves são detectados com a mudança do diafragma para a campânula. A localização, a sequência temporal, a intensidade, os padrões de irradiação e as alterações na respiração dos sopros devem ser registrados. Em geral, não é necessário realizar manobras especiais durante a ausculta (p. ex., Valsalva, mudanças de decúbito súbitas) quando o exame precordial rotineiro está totalmente normal.

A presença de uma B_3 em qualquer exame tem utilidade para a detecção de disfunção ventricular esquerda sistólica (RVP > 4,0 para a identificação de pacientes com fração de ejeção < 30%). A presença de um frêmito sistólico (sopro palpável, RVP de 12) ou de um sopro holossistólico aumenta a probabilidade de estenose aórtica moderada a grave ou regurgitação mitral. Sopros sistólicos de baixa intensidade (RVN de 0,08) têm baixa probabilidade de representar alterações cardíacas importantes. Um sopro diastólico precoce bem audível (RVP de 4) ou associado a uma B_3 sugerem regurgitação aórtica grave.

Mama

Os determinantes mais importantes da acurácia de um exame mamário são a duração do exame, a posição da paciente, a avaliação cuidadosa dos limites da mama, o padrão de exame e a posição, o movimento e a pressão dos dedos do examinador (Cap. 198). Para garantir maior sensibilidade, o exame precisa levar de cinco a dez minutos, mas poucos clínicos gerais realizam exames com essa duração. É preciso reconhecer que esse é um exame que às vezes deixa os médicos (ou a paciente) desconfortáveis — a presença de um acompanhante pode restabelecer a confiança para a realização de um exame mais minucioso.

A paciente deve ser examinada em decúbito dorsal, com as polpas digitais, mantendo-se, inicialmente, a mão da paciente sobre a testa (para achatar a borda lateral da mama) e depois no ombro (para achatar a borda medial). O examinador deve realizar pequenos movimentos circulares com os dedos, movimentando-os para cima e para baixo em fileiras paralelas, de modo a cobrir a totalidade da mama — desde a clavícula até a linha do sutiã. É difícil distinguir entre nódulos mamários cancerosos e nódulos mamários benignos ao exame, mas a presença de uma massa fixa, ou com mais de 2 cm de diâmetro, tem uma RVP em torno de 2 a 2,5 para câncer.

Abdome

Quando os pacientes apresentam potenciais sintomas abdominais e a anamnese sugere um grave problema, o exame deve concentrar-se inicialmente na identificação de pacientes que demandam tratamento cirúrgico. Palpação e percussão do abdome de pacientes com sintomas ou fatores de risco para uma doença abdominal raramente revelam alterações importantes (Cap. 132), exceto para dilatação assintomática da aorta abdominal em pacientes mais velhos (RV, de 16 para detectar aneurismas > 4 cm de diâmetro). No entanto, a palpação perde uma proporção substancial de aneurismas pequenos a médios (Cap. 78).

A existência de ruídos intestinais em pacientes com sintomas agudos pode ser falsamente tranquilizadora porque, eventualmente, os sons intestinais estão presentes a despeito de um íleo, e podem aumentar no início de uma obstrução. Nos pacientes sem sintomas gastrointestinais ou alterações à palpação, é importante pesquisar sopros na ausculta, com o intuito fundamental de detectar sopros renais em pacientes com hipertensão (Caps. 67 e 125). A presença de um sopro abdominal auscultado na sístole e na diástole em um paciente hipertenso sugere, mais acentuadamente, hipertensão renovascular (RVP de ≈40).

Fígado

A detecção de hepatopatia depende principalmente da anamnese e das avaliações laboratoriais (Cap. 146). Quando aparecem os sinais ao exame físico, em geral o paciente já apresenta doença hepática avançada. As primeiras alterações do exame físico associadas a doenças hepáticas são as extra-hepáticas. O clínico deve pesquisar presença de ascite, edema periférico, icterícia ou esplenomegalia. Se houver hepatomegalia, deve-se iniciar a palpação na borda hepática. Entretanto, a presença de uma borda palpável abaixo da margem costal aumenta bem discretamente a probabilidade de hepatomegalia (RVP de 1,7). A borda superior do fígado pode ser detectada por percussão, e um diâmetro inferior a 12 cm reduz a probabilidade de hepatomegalia. Na ausência de um diagnóstico conhecido pertinente (p. ex., um hepatoma, que pode provocar um sopro hepático), a ausculta do fígado dificilmente tem utilidade.

Baço

A pesquisa de esplenomegalia em pacientes sem suspeita de uma doença associada à esplenomegalia quase sempre nada revela (Cap. 168). Cerca de 3% dos adolescentes saudáveis podem ter baços palpáveis. A pesquisa de esplenomegalia tem início com a percussão do quadrante superior esquerdo para detectar macicez. A palpação pode ser realizada por qualquer uma das seguintes três abordagens ($\kappa \approx 0,2$ a 0,4): palpação com a mão direita, aplicando-se contrapressão com a mão esquerda

por trás do baço; palpação com uma das mãos sem contrapressão (com paciente em decúbito lateral direito em ambas as técnicas); ou posicionando-se o paciente em decúbito dorsal, com o punho esquerdo sob o ângulo costovertebral esquerdo e o examinador tentando palpar, com a mão em garra, o baço do paciente.

Sistema Musculoesquelético

O exame musculoesquelético de pacientes adultos quase sempre é direcionado pelos sintomas (Caps. 256 e 263). A maioria dos pacientes tem dor nas costas em algum momento da vida (Cap. 400). A anamnese do paciente ajuda a avaliar a probabilidade de uma doença sistêmica de base (idade, história de neoplasia maligna, perda ponderal inexplicada, duração da dor, resposta à terapia prévia, uso de drogas intravenosas, infecção urinária ou febre). Todos os achados mais importantes do exame físico de hérnias discais lombares em pacientes com ciática têm excelente confiabilidade, inclusive a dor provocada pela elevação ipsilateral da perna esticada, a dor causada por elevação da perna contralateral e a paresia à dorsiflexão do tornozelo ou hálux.

No paciente adulto com desconforto no joelho, o clínico geral deve avaliar eventual presença de laceração de meniscos ou ligamentos. As melhores manobras para se evidenciar uma laceração do ligamento cruzado anterior são o sinal da gaveta anterior e a manobra de Lachman, nas quais o examinador detecta a ausência da anteriorização da tíbia quando ela é empurrada em direção ao examinador com o fêmur do paciente estabilizado. Diversas manobras que avaliam dor, estalidos ou rangidos ao longo da articulação entre o fêmur e a tíbia são usadas na pesquisa de lacerações de menisco. Como nas várias doenças musculoesqueléticas, nenhum achado isolado tem a acurácia do exame do ortopedista, que elabora suas hipóteses a partir da anamnese e de diversos achados clínicos.

O exame do ombro visa avaliar a amplitude dos movimentos, as manobras que geram desconforto e a incapacitação funcional. A osteoartrite de quadril é detectada por evidências de restrição da rotação interna e abdução do quadril afetado. Com frequência, os clínicos gerais solicitam radiografias para determinar a necessidade de encaminhamento a ortopedistas, mas radiografias simples são desnecessárias no início da evolução da doença no ombro ou no quadril. O grau de dor e a incapacidade experimentados pelo paciente podem solicitar a confirmação do diagnóstico e o encaminhamento.

As mãos e os pés podem demonstrar sinais de osteoartrite (local ou como parte de um processo sistêmico) (Cap. 262), artrite reumatoide (Cap. 264), gota (Cap. 273) ou outras doenças do tecido conjuntivo. Além das alterações musculoesqueléticas regionais, como a síndrome do túnel do carpo, diversas afecções clínicas e neurológicas pressupõem a realização rotineira do exame das extremidades distais para prevenir complicações (p. ex., diabetes [neuropatia ou úlceras] ou neuropatia sensitivomotora hereditária [deformidade em garra dos artelhos]).

Pele

A pele deve ser examinada de forma sistemática e sob boa iluminação (Cap. 436). O ideal é pedir ao paciente que indique manchas e pintas na pele que o preocupem. A concordância de examinadores em relação a algumas das características mais importantes do melanoma (assimetria, cor variável, irregularidade das bordas) é de regular a moderada (Cap. 203). É improvável que uma lesão simétrica, com bordas regulares, de uma só cor, medindo 6 mm ou menos ou cujo tamanho não tenha aumentado, represente um melanoma (RVP de 0,07). Entretanto, um número maior de achados aumenta, de forma significativa, a probabilidade de melanoma (RVP de 2,6 para dois ou mais achados e RVP de 98 para a presença de todos os cinco achados) (Cap. 203).

Os carcinomas basocelulares e os carcinomas espinocelulares podem ocorrer numa frequência ainda maior do que os melanomas (Cap. 203). Essas lesões podem ser detectadas nos exames de rotina, com atenção cuidadosa a regiões do nariz, rosto, antebraços e mãos, expostas ao sol.

Exame Neurológico

Detalhes completos do exame neurológico são fornecidos no Capítulo 396.

Avaliação Psiquiátrica

A maior parte da avaliação psiquiátrica (inclusive da cognição) é realizada no exame geral, durante a anamnese e a revisão dos sistemas (Cap. 397). A observação de maneirismos, afeto, expressão facial e comportamentos do paciente pode sugerir transtornos psiquiátricos. Quando for aplicado um questionário de rastreamento e de revisão de sistemas preenchido pelo paciente, o clínico deve rever as respostas com cuidado para determinar se o paciente apresenta sintomas de depressão. Em qualquer paciente adulto, indica-se indagar, especificamente, sobre sintomas de depressão. Veteranos de guerra devem ser avaliados em relação a transtorno do estresse pós-traumático e possíveis lesões cerebrais traumáticas anteriores que possam afetar seu comportamento. *Delirium* (Cap. 28) é comum em pacientes médicos e cirúrgicos e é reconhecido pelo estado mental flutuante. O *delirium* deve ser suspeitado quando o paciente tem dificuldade em manter uma conversa normal durante as visitas médicas à beira do leito; mas o enfermeiro e os visitantes do paciente poderão detectar o estado de *delirium* antes do médico, razão pela qual seus relatos poderão contribuir para o diagnóstico.[12]

Genitais e Reto

Exame Pélvico

Um exame completo inclui descrições da genitália externa, aspecto da vagina e do colo uterino observado por espéculo e palpação bimanual do útero e dos ovários (Caps. 199 e 237). Cerca de 10% a 15% das mulheres assintomáticas têm alguma anormalidade no exame, e 1,5% delas têm ovários anormais. No entanto, o rastreio do câncer de ovário é limitado pela baixa sensibilidade do exame físico para detectar carcinoma de ovário em estágio inicial (Cap. 199). Em contexto de urgência, todas as mulheres em idade reprodutiva com sangramento vaginal e dor pélvica devem efetuar um teste de gravidez e uma ecografia para avaliação de uma possível gravidez ectópica.[13]

Genitália Masculina

O exame da genitália masculina começa com uma descrição da presença de circuncisão e de lesões cutâneas visíveis (p. ex., úlceras ou verrugas). A palpação deve confirmar a presença bilateral de testículos na bolsa escrotal. O epidídimo e os testículos devem ser palpados, pesquisando-se a presença de nódulos. A baixa incidência de carcinoma testicular implica que a maioria dos nódulos é benigna (Cap. 200).

A próstata deve ser examinada em todos os quadrantes, com atenção especial a irregularidades de superfície ou diferenças da consistência ao longo do tecido prostático (Cap. 201). A estimativa das dimensões da próstata pode ser influenciada pelo tamanho dos dedos do examinador. Pode ser melhor estimar o tamanho da próstata em centímetros de largura e altura.

Reto

Os pacientes podem ser examinados deitados de lado, embora essa posição deixe o examinador em uma postura desconfortável (Caps. 132 e 145). O exame retal nas mulheres pode ser feito durante o exame bimanual, com o indicador na vagina e o terceiro dedo no reto, o que permite a palpação da cúpula retovaginal. Os homens podem ficar de pé e inclinar-se sobre a mesa de exame, ou, como alternativa, podem ser examinados em decúbito dorsal, com os quadris e os joelhos fletidos. Essa última manobra não é usada com frequência, embora possa facilitar o exame da próstata, que fica na posição do dedo do examinador.

O exame retal começa com a inspeção da região perianal, com a pesquisa de lesões cutâneas. O examinador introduz um dedo enluvado e bem lubrificado no ânus do paciente e, aplicando uma leve pressão, pede a ele que faça força para baixo, como se estivesse evacuando. Essa manobra facilita a introdução do dedo no reto. Uma resposta normal inclui a contração do esfíncter anal em torno do dedo. O examinador deve realizar a palpação circunferencial por toda a extensão do dedo introduzido, pesquisando massas. Ao retirar o dedo enluvado, o dedo deve passar sobre um cartão para perda aguda de sangue nas fezes. Como teste de rastreamento para carcinoma colorretal (Cap. 193), o toque retal não substitui a pesquisa de sangue oculto nas fezes colhidas pelo paciente (ou a adoção de estratégias de rastreamento alternativas, como sigmoidoscopia flexível ou colonoscopia).

Resumo dos achados para o paciente

O médico deve resumir os achados positivos e negativos pertinentes para o paciente e não se constranger em expressar incertezas, contanto que se façam acompanhar de um plano de ação (p. ex., "Voltarei a examiná-lo na próxima consulta"). O motivo para a solicitação de testes laboratoriais e de imagens, e de exames de outra natureza, deve ser explicado. Além disso, é preciso programar o retorno e o esclarecimento dos resultados para o paciente, principalmente se houver a possibilidade de lhe dar más notícias. Alguns médicos perguntam ao paciente se desejam que "algo mais" seja discutido. Pacientes que expressam preocupações adicionais no final da visita podem ter tido medo de enfrentá-las mais cedo (p. ex., "só para informar, doutor, eu tive muita dor no peito"); quando os problemas não são urgentes, é aceitável, com vistas a tranquilizar o paciente, prometer avaliá-los em um telefonema de acompanhamento ou na próxima visita.

Direções Futuras

A crença muito comum de que a capacidade diagnóstica do clínico está se deteriorando não tem fundamento rigoroso. Existem evidências consideráveis de que uma abordagem científica sobre o que vale ou não a pena realizar no exame clínico identifica um conjunto central de habilidades necessárias ao diagnóstico clínico. Como a garantia de um bom desfecho para o paciente a custo razoável depende basicamente da qualidade da informação obtida na anamnese e no exame físico, a insistência na aplicação de princípios científicos à anamnese e ao exame físico tende a contribuir para melhorar a capacidade diagnóstica.

Referências Gerais

1. Krogsboll LT, Jorgensen KJ, Larsen CG, et al. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e7191.
2. Verghese A, Brady E, Kapur CC, et al. The bedside evaluation: ritual and reason. *Ann Intern Med*. 2011;155:550–553.
3. Powers BJ, Trinh JV, Bosworth HB. Can this patient read and understand written health information? *JAMA*. 2010;304:76–84.
4. Makadon HJ, Ending LGBT. invisibility in health care: the first step in ensuring equitable care. *Cleve Clin J Med*. 2011;78:220–224.
5. Department of Veterans Affairs. Military Health History Pocket Card for Clinicians. http://www.va.gov/oaa/pocketcard/military-health-history-card-for-print.pdf. Accessed February 9, 2015.
6. Murff HJ, Spigel DR, Syngal S. Does this patient have a family history of cancer? An evidence-based analysis of the accuracy of family cancer history. *JAMA*. 2004;292:1480–1489.
7. Brenner S, Guder G. The patient with dyspnea. Rational diagnostic evaluation. *Herz*. 2014;39:8–14.
8. Bagai A, Thavendiranathan P, Detsky AS. Does this patient have hearing impairment? *JAMA*. 2006;295:416–428.
9. Hollands H, Johnson D, Brox AC, et al. Acute-onset floaters and flashes: is this patient at risk for retinal detachment? *JAMA*. 2009;302:2243–2249.
10. Hollands H, Johnson D, Hollands S, et al. Do findings on routine examination identify patients at risk for primary open-angle glaucoma? The rational clinical examination systematic review. *JAMA*. 2013;309:2035–2042.
11. Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med*. 2013;41:1774–1781.
12. Wong CL, Holroyd-Leduc J, Simel DL, Straus SE. Does this patient have delirium? Value of bedside instruments. *JAMA*. 2010;304:779–786.
13. Crochet JR, Bastian LA, Chireau MV. Does this woman have an ectopic pregnancy? The rational clinical examination systematic review. *JAMA*. 2013;309:1722–1729.

No Brasil

A base do diagnóstico clínico é estabelecida pela anamnese e pelo exame clínico. Em estudo realizado em ambulatório de clínica médica geral de hospital universitário brasileiro a anamnese isolada foi responsável pelo diagnóstico completo de 40,4% dos pacientes; a anamnese associada ao exame clínico fez 29,4% dos diagnósticos; e a anamnese associada a exame clínico e exames complementares fez mais 29,5% dos diagnósticos. Em 1,1% dos casos o diagnóstico final foi obtido somente durante o seguimento ambulatorial.

Os dados da anamnese também precisam ser avaliados de forma crítica. Por exemplo, uma pergunta ensinada nos cursos de semiologia é se o paciente nadou ou não em lagoa de coceira. Estudo brasileiro mostrou que os pacientes não sabem identificar quais lagoas são lagoas de coceira e quais não são, ou seja, é uma pergunta inútil. É importante, então, saber se a pergunta que está sendo feita é compreendida pelo paciente.

A anamnese é fundamental no diagnóstico das síndromes funcionais somáticas, que, como os transtornos psiquiátricos, é feita com base em critérios diagnósticos, sem alterações do exame clínico e sem testes diagnósticos padrão ouro. Nesses casos, o diagnóstico é feito somente pela anamnese, e o exame clínico é realizado para confirmação da ausência de sinais. Por exemplo, em uma paciente com história de artralgia a ausência de artrite observada no exame clínico é crucial para o direcionamento do diagnóstico: se houver presença de artrite, o diagnóstico será de alguma doença inflamatória; a ausência de artrite sugere um leque diferente de doenças, incluindo a depressão como possibilidade diagnóstica.

O exame clínico isolado é importante no diagnóstico da hipertensão arterial, nos casos dermatológicos e em alguns diagnósticos como derrame pleural ou pericárdico, por exemplo. Como a medida da pressão arterial é o procedimento mais custo-efetivo em termos de rastreamento de doenças, o diagnóstico da hipertensão só pode ser feito pela medida da pressão arterial. Essa é uma parte do exame clínico que deve ser obrigatoriamente realizada em toda consulta. O peso da hipertensão arterial como fator de risco para doença cardiovascular, e principalmente para o acidente vascular cerebral, que apresenta taxas de morbimortalidade muito elevadas no Brasil, só confirma a importância da medida da pressão arterial a cada dois anos.

Em relação ao exame clínico qualitativo, geralmente ensinado na forma de cruzes que variam de 1+ a 4 +, estudos realizados no Brasil mostraram que à medida que a experiência do médico aumenta ele tende a abandonar o uso das cruzes e passa a pensar de forma dicotômica como sinal presente ou ausente. No caso específico do diagnóstico de anemia, há uma tendência maior ao acerto quando o médico estima um valor específico para a hemoglobina do que quando ele faz sua estimativa na forma de graus de descoramento expressos em cruzes. Em estudo brasileiro, encontrou-se uma razão de verossimilhança positiva associada à estimativa da hemoglobina de 3,9 (IC 95% 2,0-7,5), usando-se como padrão ouro o hemograma. Outro problema importante da avaliação em cruzes é sua subjetividade, com falta de reprodutibilidade interobservadores.

A resolutividade do médico que atua na atenção primária, secundária e terciária depende em muito da sua capacidade de realizar anamnese e exame clínico adequados. A capacidade de fazer um exame neurológico completo evita um encaminhamento desnecessário ao neurologista. Logo, o investimento no ensino da anamnese e do exame clínico, considerando-os como testes diagnósticos com cálculo da sua sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo e razões de verossimilhança positiva e negativa, é fundamental.

Bibliografia

Barreto M. Use of risk factors obtained by questionnaires in the screening for Schistosoma mansoni infection. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1993;48:742–747.

Benseñor IM, et al. Accuracy of anemia diagnosis by physical examination. *São Paulo Medical Journal*. 2007;125:170–173.

Drager LF, et al. Impact of clinical experience on quantification of clinical signs at physical examination. *Journal of Internal Medicine*. 2003;254:257–263.

8

Abordagem ao paciente com sinais vitais anormais

David L. Schriger

Os cuidados ao paciente são orientados pela integração de queixa principal, história, sinais vitais e achados do exame clínico (Cap. 7). Os médicos devem estar muito atentos aos sinais vitais do paciente, mas raramente torná-los a peça central da avaliação.

A importância dos sinais vitais

A importância dos sinais vitais no atendimento médico representa um enigma para os defensores de uma abordagem baseada na evidência aos cuidados do paciente. Nenhum médico experiente cuidaria de seus pacientes sem levar em conta os sinais vitais, muito embora uma avaliação formal da utilidade dos sinais vitais para diagnósticos específicos conclua que eles não são particularmente úteis, já que suas razões de verossimilhança estão muito próximas de 1 para diferenciar pacientes com e sem uma doença (Cap. 7). No caso de afecções incomuns, seu valor preditivo é ainda menor. Por exemplo, o risco de taquicardia em um paciente com uma crise tireotóxica é elevado, embora o risco de crise tireotóxica em um paciente com taquicardia isolada seja baixo. Essa aplicação do teorema de Bayes (Cap. 10) demonstra por que não se justifica pedir testes da função tireoidiana para todos os pacientes taquicárdicos e por que as tentativas de dizer "Quando o sinal vital *x* estiver alto [baixo], faça *y*" são falhas. Cada um dos sinais vitais pode estar normal ou alterado em praticamente todas as afecções agudas (Tabela 8-1), e podem estar temporariamente alterados nos indivíduos sadios. Um fluxograma para diagnóstico e tratamento em resposta a sinais vitais alterados seria de utilidade muito vaga e complexa.

Tabela 8-1

Faixas normal e níveis de alarme dos sinais vitais essenciais em adultos*

	NORMAL	NÍVEIS DE ALARME
Temperatura	36°-38° C (96,8°-100,4° F)	40° C (104° F)
Pulso	60-100 batimentos por minuto	< 45 batimentos por minuto, > 130 batimentos/min.
Respiração	12-20 respirações por minuto	< 10 respirações por minuto, > 26 respirações por minuto
Saturação de oxigênio	95-100%	< 90%
Pressão arterial sistólica	90-130 mm Hg	< 80 mm Hg, > 200 mm Hg
Pressão arterial diastólica	60-90 mm Hg	< 55 mm Hg, > 120 mm Hg

* Os valores normais são para adultos saudáveis. Valores fora desses intervalos são comuns em pacientes que estão doentes ou se mostram ansiosos em relação ao seu estado de saúde. Valores de alarme exigem a atenção do prestador de cuidados de saúde em qualquer paciente adulto. Esses valores são específicos (raramente presentes em pacientes saudáveis), mas não são sensíveis (os sinais vitais da maioria dos pacientes doentes não incluirão valores de alarme). Todos os sinais vitais devem ser interpretados no contexto da apresentação do paciente (ver texto).

Valor Preditivo

Como é possível que os sinais vitais sejam maus preditores de diagnóstico, mas essenciais à prática médica? Em primeiro lugar, embora os sinais vitais se revelem insuficientemente preditivos para ser úteis em fluxogramas rígidos, esses algoritmos são tão somente uma das diversas regras do raciocínio científico adotadas pelos médicos para diagnosticar e tratar os pacientes. O reconhecimento de padrões e o modelo hipotético-dedutivo fazem parte do raciocínio científico que se baseia não nas tendências médias de um único fator (p. ex., a hipotensão está presente em *x*% dos casos de choque séptico) ou em um pequeno número de fatores (hipotensão e taquicardia estão presentes em *y*% dos casos de choque séptico), mas na complexa interação de múltiplos fatores (p. ex., como esse paciente é um homem idoso com aparência doente, com a próstata aumentada e história de infecções do trato urinário, encontrando-se taquicárdico e hipotenso, com os pulmões limpos e uma próstata aumentada, mas não dolorosa, além de uma saturação de oxigênio de 97%, ele deverá receber tratamento para sepse originada das vias urinárias [Cap. 284] enquanto se aguardam os resultados do exame da cultura de urina). Assim, os sinais vitais podem ter uma função importante na tomada de decisões clínicas, muito embora suas razões de verossimilhança não sejam expressivas.

Apesar de seu baixo valor preditivo para qualquer diagnóstico, os sinais vitais anormais ajudam a identificar os pacientes que se encontram mais doentes.[1] Por exemplo, mesmo um sinal vital anormal no setor de urgência aumenta, de forma significativa, a probabilidade de resultados adversos em pacientes idosos em cerca de 50%,[2] e a documentação de sinais vitais anormais após a admissão acarreta risco aumentado em vinte vezes para uma subsequente deterioração importante.[3] Os sinais vitais anormais também são um indicador-chave de quais pacientes estão em risco de morrer imediatamente depois de terem alta hospitalar a partir de um serviço de urgência.[4]

A utilidade dos sinais vitais também é evidenciada pela constatação de que as anomalias mais graves estão associadas a um prognóstico ainda pior. Por exemplo, em pacientes hospitalizados, um sinal vital criticamente anormal implica um risco de cerca de 1% para morte durante a internação, enquanto três sinais vitais anormais simultaneamente implicam um risco de quase 25% para morte durante a internação.[5]

Sinais Vitais como Sintomas

Sinais vitais alterados raramente constituem o problema fisiopatológico fundamental. No choque (Cap. 106), a hipotensão e a taquicardia são manifestações de processos fisiopatológicos que ocorrem nos níveis celulares e moleculares. Dadas as ligações tortuosas da doença clínica com a fisiopatologia fundamental para sinais vitais alterados, não surpreende que as relações entre os estados de doença e os sinais vitais não sejam tão intensas. Até que novas tecnologias permitam a medida direta de processos patológicos primários, os sinais vitais continuam a ser medidas importantes, embora imperfeitas.

Os cinco sinais vitais essenciais são temperatura, pulso, pressão arterial, frequência respiratória e saturação de oxigênio (oximetria de pulso). A oximetria de pulso está incluída porque se encontra amplamente disponível nos locais de atendimento de emergência, é uma medida não invasiva e de custo relativamente baixo, e proporciona informações importantes acerca da frequência respiratória. Outros sugerem que dor, tabagismo e peso devam ser considerados sinais vitais de rotina; embora possa haver uma base legítima para cada um, esses sinais não serão considerados aqui. Os clínicos nunca devem esquecer de que o sinal vital mais importante é como o paciente se apresenta; a aparência geral é um sinal que orienta a intensidade e a urgência da avaliação.

Medindo os sinais vitais

Embora a obtenção dos sinais vitais geralmente seja direta e objetiva, a validade e a confiabilidade da medida dependem da técnica apropriada e, no caso da pressão arterial e da oximetria de pulso, da manutenção adequada do equipamento. As temperaturas orais e retais geralmente são precisas (Cap. 280), embora as primeiras possam estar falsamente subestimadas em pacientes que respiram pela boca. A temperatura axilar não é confiável e não deverá ser usada. Há uma enorme variação na

validade e na confiabilidade de medidas obtidas com termômetros timpânicos. Um termômetro de hipotermia é preferível em pacientes com suspeita de hipotermia, e a temperaturacentral deve ser medida com um termômetro esofágico, de bexiga ou retal em pacientes com hipotermia ou hipertermia grave (Cap. 109).

A pressão arterial precisa ser medida com um manguito de tamanho adequado (Cap. 67). Esfigmomanômetros automáticos às vezes geram falsos resultados, e valores questionáveis devem ser confirmados por ausculta manual ou obtenção em outros membros. O pulso é obtido idealmente por palpação porque essa técnica permite avaliar a regularidade e o nível; devem-se contar as pulsações por tempo suficiente para obter uma frequência acurada (pelo menos 15 segundos). É preciso confirmar eventuais frequências cardíacas elevadas na leitura digital de um monitor cardíaco por palpação, porque esses monitores podem contar ondas P falsamente grandes, ondas T ou picos de marca-passo como ondas R, relatando, assim, uma frequência cardíaca duas vezes maior que a frequência verdadeira. A verificação dos sinais vitais ortostáticos — a comparação entre pressão arterial e pulso nas posições supina, sentada e de pé — é defendida por alguns profissionais, mas provou-se insensível e inespecífica para hipovolemia.

Como a frequência respiratória típica fica entre 12 e 20, e há uma variação considerável entre o número de inspirações, a frequência respiratória deve ser verificada por pelo menos 30 segundos, de preferência por 1 minuto. As novas tecnologias que se propõem a medir a frequência respiratória não se provaram clinicamente úteis. A saturação de oxigênio depende da tecnologia, portanto é essencial conhecer as idiossincrasias do aparelho usado; é improvável que se obtenham medidas válidas a menos que haja uma boa correlação entre a leitura do pulso do aparelho e o pulso do paciente. A sonda deve ser colocada em uma parte do corpo quente e bem perfundida. Oxímetros de pulso comparam a absorção de luz em dois comprimentos de onda, de maneira que as leituras podem ser falsamente elevadas em condições que alterem a cor da hemoglobina oxigenada ou desoxigenada, incluindo intoxicação por monóxido de carbono (Cap. 94), metemoglobinemia (Cap. 161) e algumas das hemoglobinopatias menos comuns.

O papel dos sinais vitais no manejo do paciente

É preciso refazer as medidas na presença de sinais vitais que se mostrem alterados. Algumas alterações demandam avaliação imediata (Tabela 8-2). Outras alterações dos sinais vitais devem ser posteriormente reavaliadas, a menos que tenham sido previamente observadas, caso em que se pode iniciar uma avaliação completa orientada pela história pregressa do paciente e pelos achados do exame clínico. É essencial que o médico sempre "trate o paciente, e não o sinal vital".

Tabela 8-2

Alterações que exigem avaliação rápida em pacientes assintomáticos

Um pulso irregular e rápido (se não for crônico) deve levar a uma avaliação do ritmo do paciente, de modo que a fibrilação atrial possa ser identificada, avaliada e tratada (Cap. 64), diminuindo, assim, o risco de o paciente ter um acidente vascular cerebral.
A frequência cardíaca acima de 130 batimentos por minuto pede um eletrocardiograma para determinar o ritmo do paciente e o diagnóstico diferencial da taquicardia (anemia e doenças da tireoide em particular).
A pressão arterial diastólica marcadamente elevada (p. ex, > 115 mm Hg) deve estimular uma avaliação de urgência hipertensiva (Cap. 67). Note-se que a hipertensão, na ausência de sinais de danos finais agudos ao órgão, não requer tratamento agudo, que pode reduzir a pressão intracraniana de perfusão e levar a um acidente vascular cerebral. A doentes com pressão arterial elevada, deve-se oferecer uma avaliação-padrão e de tratamento para hipertensão arterial crônica (Cap. 67).
Pulso fraco ou pressão arterial baixa em pacientes que recebem medicamentos cardioativos indicam a confirmação de que o paciente é verdadeiramente assintomático, além de avaliação da dosagem desses medicamentos e reavaliação do regime terapêutico.
Pulso marcadamente baixo em pacientes idosos que não estão recebendo medicamento e que precisam de controle dos níveis séricos indicam a necessidade de avaliação do sistema cardíaco do paciente.
Saturação de oxigênio abaixo de 93% na ausência de problemas pulmonares conhecidos indica investigação do sistema respiratório do paciente.

Pacientes sem Queixas Sistêmicas

No caso de pacientes que se apresentam para uma avaliação de rotina ou com uma queixa não sistêmica (p. ex., lesão no joelho), uma alteração em um sinal vital raramente indicará doença aguda. O mais comum é ser uma leitura falsa ou um achado transitório devido à variação aleatória ou à ansiedade que não requer avaliação ou tratamento e pode ser confirmado depois. Em certos casos, será a única manifestação ou a manifestação mais aparente de uma doença crônica ou de um fator de risco. A medida de uma pressão arterial elevada levando a um diagnóstico de hipertensão é um exemplo clássico do valor dos sinais vitais nesses pacientes.

Pacientes que se Queixam de Doença Sistêmica, mas não Parecem Estar Muito Doentes

Os sinais vitais servem a duas outras funções nos pacientes sintomáticos que não parecem particularmente doentes. Em primeiro lugar, alterações nos sinais vitais proporcionam informações que podem sugerir ou confirmar uma doença. A temperatura elevada em um paciente com tosse produtiva, falta de ar, estertores localizados e egofonia corroboram um diagnóstico de pneumonia. Os sinais vitais também podem desempenhar papel relevante na definição da terapia e da triagem. Por exemplo, diretrizes para pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (Cap. 97) incorporam formalmente os sinais vitais.

A segunda função dos sinais vitais no paciente sintomático estável é indicar que o paciente está mais enfermo do que aparenta. Por exemplo, a presença de hipotensão em um paciente que parece estar bem e com suspeita de pielonefrite pode indicar sepse ou hipovolemia. Para que os sinais vitais sejam úteis, o médico precisa estar atento a eles e incorporá-los explicitamente ao processo racional, que considera os diagnósticos mais graves quando há alteração dos sinais vitais. O médico precisa, então, decidir se a probabilidade de cada diagnóstico perigoso é alta o bastante para merecer uma avaliação específica. Infelizmente, não há regras rápidas e fáceis que diferenciem alterações falsas que recomendem exames ou tratamentos adicionais. O que se pode dizer é que um médico bem treinado está atento à presença de sinais vitais alterados e disposto a levar em conta eventual mudança no tratamento em função de tais alterações, apresentando, portanto, menos chances de cometer erros.

Alguns pontos específicos merecem ser mencionados. Primeiro, para a maioria dos sinais vitais, o conceito de "normal" é relativo. É preciso interpretar a pressão arterial no contexto do paciente. Por exemplo, uma pressão arterial de 88/64 mm Hg pode ser razoável em uma mulher jovem pesando 50 kg e sadia, mas causa preocupação em um homem de meia-idade pesando 90 kg. Da mesma maneira, uma pressão arterial de 128/80 mm Hg seria normal em um homem de 60 anos, mas preocupante em uma gestante de 34 anos. Em segundo lugar, na medida em que os sinais vitais são medidas insensíveis de doença, os sinais vitais normais não devem dissuadir o médico de investigar diagnósticos potencialmente críticos. Por exemplo, adultos jovens em boas condições físicas podem manter sinais vitais normais na vigência de um choque.

O Uso dos Sinais Vitais em Pacientes que Aparentam Estar Doentes

Para alguns pacientes, espera-se a presença de sinais vitais alterados com base em sua aparência e seus sintomas. No caso de pacientes de alto risco (*in extremis*), deve-se ter cuidado em proceder de acordo com as diretrizes estabelecidas, como o Suporte Cardíaco Avançado de Vida (Cap. 63) e o Suporte Avançado à Vida no Trauma (Caps. 107 e 108). No caso de outros pacientes que pareçam enfermos, é preciso haver dois processos. No primeiro, o médico, armado com o conhecimento do diagnóstico diferencial de cada sinal vital alterado e com a capacidade de obter uma história completa e fazer um exame clínico apropriado, reduz a lista de diagnósticos em potencial e decide quais deles são suficientemente prováveis para merecer avaliação. Enquanto isso, o médico considera a lista de opções de tratamento para todos os diagnósticos associados à alteração do sinal vital e, antes de estabelecer um diagnóstico, dá início àqueles tratamentos em que o benefício potencial da pronta administração compensa os riscos em potencial. Por exemplo, a administração de antibióticos no caso de pacientes febris em risco de infecção bacteriana, de hidrocortisona para pacientes hipotensos em risco de insuficiência adrenal e de tiamina para pacientes hipotérmicos em risco de encefalopatia de Wernicke pode melhorar o resultado e é improvável que causem danos, ainda que o paciente não tenha, de fato, a afecção suspeita. No entanto, embora o tratamento precoce provável possa salvar a vida de alguns pacientes, não se deve abusar deles; os médicos devem evitar respostas impulsivas que possam causar danos.

Diagnóstico Diferencial e Opções de Tratamento

Sinais Vitais Anormais Únicos

Como os sinais vitais podem estar alterados em quase todos os processos patológicos, nenhum diagnóstico diferencial pode ser abrangente. O médico deve concentrar-se inicialmente nas doenças comuns e naquelas que demandem tratamento específico. O processo racional deve começar com a queixa principal e o histórico do paciente, e então incorporar informações a respeito dos sinais vitais e o restante do exame clínico.

Múltiplos Sinais Vitais Alterados

Pacientes gravemente enfermos são passíveis de apresentar vários sinais vitais alterados. Embora determinados padrões de alteração dos sinais vitais predominem em doenças específicas (p. ex., hipotensão, taquicardia e hipotermia na sepse grave), nenhum padrão pode ser considerado patonômico. O objetivo do médico é trabalhar no sentido de estabelecer um diagnóstico, enquanto, simultaneamente, prescreve tratamentos cujos benefícios compensem os riscos em potencial.

A febre costuma vir acompanhada de taquicardia, com a regra geral estabelecida de que a frequência cardíaca aumentará dez batimentos por minuto para cada aumento de 1° C na temperatura. A ausência de taquicardia com febre é conhecida como dissociação pulso-temperatura e é relatada na febre tifoide (Cap. 308), na legionelose (doença dos legionários) (Cap. 314), na babesiose (Cap. 353), na febre Q (Cap. 327), na infecção por *Rickettsia* sp. (Cap. 327), na malária (Cap. 345), na leptospirose (Cap. 323), na pneumonia causada por *Chlamydia* sp. (Cap. 318) e em infecções virais como dengue (Cap. 382), febre amarela (Cap. 381) e febres hemorrágicas (Cap. 381), embora não se conheça o valor preditivo desse achado.

É possível descobrir muitas coisas ao se comparar a frequência respiratória à oximetria de pulso. Hiperventilação na presença de saturação de oxigênio elevada sugere um processo do sistema nervoso central ou acidose metabólica, em vez de um processo cardiopulmonar. Frequências respiratórias baixas na presença de níveis baixos de saturação de oxigênio sugerem hipoventilação central, que pode responder a antagonistas de narcóticos.

Hipertensão e bradicardia no paciente obnubilado ou comatoso são conhecidas como reflexo de Cushing, um sinal relativamente tardio de pressão intracraniana elevada. Os médicos devem esforçar-se para diagnosticar e tratar essa condição antes que o reflexo de Cushing se desenvolva.

Abordagem de Alterações Específicas dos Sinais Vitais

Temperatura Elevada

Com frequência, a temperatura normal é citada como 37° C (98,6° F), mas há uma variação diurna significativa, além de variação entre indivíduos, de maneira que 38° C é o limiar para febre mais comumente citado. A febre que se considera resultar de infecção deve ser tratada com antipiréticos e antimicrobianos apropriados (Cap. 280). A importância de se administrarem precocemente antibióticos a pacientes potencialmente sépticos não pode ser exagerada (Caps. 280 e 281). A hipertermia (temperatura acima de 40° C) deve ser tratada com medidas de resfriamento, tais como bolsas de gelo, névoa fria em frente a ventiladores, lavagem gástrica fria e, no caso de síndromes medicamentosas, fármacos como dantrolene (Cap. 109). A maioria dos serviços de anestesia dos hospitais conta com um *kit* específico para tratar a hipertermia maligna (Caps. 432 e 434).

Temperatura Baixa

O tratamento da hipotermia é orientado por sua causa (Cap. 109). A temperatura corporal diminui quando a perda de calor excede sua produção. Todos os mecanismos logicamente possíveis para que isso ocorra devem ser avaliados. A queda na produção de calor pode resultar de hipofunção endócrina (p. ex., doença de Addison [Cap. 227], hipopituitarismo [Cap. 224], hipotireoidismo [Cap. 226]) e perda da capacidade de apresentar calafrios (p. ex., paralisia neurológica ou medicamentosa ou distúrbios neuromusculares). O mau funcionamento do sistema regulador hipotalâmico pode dever-se à hipoglicemia (Cap. 229) e a uma variedade de alterações do sistema nervoso central (encefalopatia de Wernicke [Cap. 416], acidente vascular cerebral [Cap. 407], tumores [Cap. 189] e trauma [Cap. 399]). O reajuste do ponto de ajuste da temperatura pode ocorrer com a sepse. A maior perda de calor pode dever-se à exposição, a alterações comportamentais e físicas que impedem o paciente de sentir ou responder ao frio, a alterações cutâneas que diminuem a capacidade da pele de reter calor e a vasodilatadores (incluindo etanol). Uma história e um exame clínico cuidadosos devem esclarecer quais dessas possibilidades são mais prováveis.

Várias considerações merecem ênfase. A coluna vertebral de um paciente hipotérmico obnubilado encontrado "caído" deve ser protegida e avaliada porque a paralisia decorrente de uma queda pode ter impedido o paciente de buscar socorro e ter diminuído sua capacidade de produzir calor. O médico não deve esquecer-se de administrar antibióticos a pacientes que possam estar sépticos (Cap. 108), tiamina àqueles que possam apresentar encefalopatia de Wernicke (Cap. 416), hidrocortisona a pacientes que possam estar com insuficiência adrenal (Cap. 227) e hormônio da tireoide àqueles que possam estar em coma mixedematoso (Cap. 226). Pacientes gravemente hipotérmicos (Cap. 109) devem ser tratados cuidadosamente porque qualquer estímulo pode desencadear arritmia ventricular; mesmo na ausência de pulsos, deve-se iniciar a reanimação cardiopulmonar apenas nos pacientes com fibrilação ventricular ou assistolia.

Frequência Cardíaca Elevada

A frequência, o ritmo e o eletrocardiograma diferenciam taquicardia sinusal de taquiarritmias (Caps. 62 a 65). As taquiarritmias podem ser instigadas por alterações que demandam um tratamento específico (p. ex., sepse [Cap. 108], alterações eletrolíticas [Caps. 116, 117 e 118], alterações endócrinas [Cap. 221] e intoxicações [Caps. 22 e 110]) antes de ser possível resolver a arritmia. No caso da taquicardia sinusal, é sempre fundamental tratar a causa subjacente. Os tratamentos podem incluir antipiréticos (para febre); ansiolíticos; hidratação oral ou intravenosa (para hipovolemia); nitratos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e diuréticos (para insuficiência cardíaca e sobrecarga hídrica [Cap. 59]); oxigênio (para hipóxia); α-bloqueadores (para superdosagem de estimulantes); β-bloqueadores (para síndromes coronarianas agudas [Caps. 72 e 73] ou crise tireotóxica [Cap. 226]); e anticoagulantes (para embolia pulmonar [Cap. 98]). Com frequência, a taquicardia é uma resposta apropriada a uma condição clínica e não deve ser tratada como rotina, a menos que esteja causando problemas secundários ou haja a possibilidade de causá-los.

Pulso Baixo

A bradicardia pode ser fisiológica (atletas e outras pessoas com tônus vagal aumentado), pode dever-se a medicações cardíacas prescritas (p. ex., β-bloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio, digoxina), superdosagens (p. ex., colinérgicos, medicamentos com ação cronotrópica negativa), doença do sistema de condução cardíaca, alterações eletrolíticas (hipercalemia grave) e infarto do miocárdio de parede inferior (Caps. 64 e 73). Pacientes assintomáticos não precisam de tratamento imediato. O objetivo da terapia é produzir uma frequência cardíaca suficiente para perfundir os tecidos e aliviar os sintomas (Cap. 63). As intoxicações devem ser tratadas com antídotos específicos (Cap. 110). Alterações endócrinas devem ser tratadas com terapia de reposição. No caso de pacientes com síndrome coronariana aguda (Cap. 72), o objetivo é restaurar a perfusão e aliviar a isquemia. Pacientes com bradicardia ou hipotensão grave podem precisar de agentes cronotrópicos para melhorar a perfusão, mesmo que possam aumentar a demanda de oxigênio. Em pacientes normotensos com bradicardia mais leve, os agentes cronotrópicos só devem ser usados quando não for possível resolver os sintomas e a isquemia por outros meios. A atropina é a terapia primária para a bradicardia; isoproterenol e estimulação cardíaca estão reservados para os não respondentes (Cap. 63).

Pressão Arterial Elevada

A pressão arterial elevada não requer tratamento agudo na ausência de sintomas ou sinais de dano a órgãos vitais (Cap. 67). Em pacientes cuja pressão arterial é nitidamente superior a seu padrão, o histórico e o exame físico devem avaliar as condições que definem a "emergência hipertensiva". Capítulos: evidência de encefalopatia, hemorragia intracraniana, acidente vascular cerebral isquêmico, insuficiência cardíaca, edema pulmonar, síndrome coronariana aguda, dissecção da aorta, insuficiência renal e pré-eclampsia. Na ausência dessas condições, o tratamento deverá consistir em reiniciar ou ajustar as medicações de pacientes com hipertensão conhecida e instituir um programa de verificação da pressão arterial e avaliação apropriada daqueles que não apresentam história de hipertensão (Cap. 67).

O paciente com uma emergência hipertensiva verdadeira deve receber tratamento com medicamentos apropriados a cada situação específica. Como quedas rápidas na pressão arterial podem ser tão prejudiciais quanto o próprio estado hipertensivo, é preferível usar agentes intravenosos com meia-vida breve, como nitroprussiato de sódio, labetalol, nitroglicerina e esmolol (Cap. 67).

Pressão Arterial Baixa

É preciso avaliar a pressão arterial no contexto dos sintomas, da aparência geral e dos achados do exame clínico do paciente. O tratamento depende do contexto. O mesmo valor de pressão arterial pode demandar agentes inotrópicos intravenosos para um paciente e nenhum tratamento para outro.

Em pacientes taquicárdicos hipotensos, o médico precisa integrar rapidamente todas as evidências disponíveis para determinar volemia, função cardíaca, capacitância vascular e etiologia primária (Cap. 106). Nem todos os pacientes com hipotensão e taquicardia estão em choque, assim como nem todos os pacientes em choque terão hipotensão e taquicardia. Pacientes em choque devem ser tratados com base na respectiva causa (Caps. 106 a 108).

Pacientes hipotensos sintomáticos com suspeita de depleção de volume intravascular devem receber reanimação hídrica intravenosa com cristaloide ou sangue, dependendo de seu nível de hemoglobina (Cap. 106). No caso de pacientes com doença cardíaca conhecida, aqueles que são frágeis ou idosos, pacientes cuja volemia é incerta, pequenos bólus de líquidos (p. ex., 250 mL de solução salina normal), cada um deles seguido de reavaliação, são preferidos de modo que a insuficiência cardíaca iatrogênica possa ser evitada. O suporte inotrópico deve ser reservado a pacientes que não respondem à reanimação hídrica. Deve-se ter em mente a insuficiência cardíaca de alto débito em pacientes com possível crise tireotóxica ou superdosagem de estimulantes.

Frequência Respiratória Aumentada

A taquipneia é uma resposta normal à hipovolemia (mais adiante). O tratamento da taquipneia na ausência de hipóxia é direcionado à causa subjacente, a qual, muitas vezes, é a dor (Cap. 30). Ansiolíticos (p. ex., diazepam, 5 a 10 mg VO ou IV; lorazepam, 1 a 2 mg VO, IM ou IV) ou uma atitude tranquilizadora conseguem acalmar pacientes com causas comportamentais de hiperventilação. Respirar dentro de um saco de papel mostrou ser um tratamento ineficaz. A embolia pulmonar (Cap. 98) necessariamente não reduz a saturação de oxigênio nem causa uma PO_2 baixa, e sempre é uma condição a ser considerada em pacientes de alto risco com taquipneia inexplicada.

Frequência Respiratória Reduzida

Qualquer perturbação do centro respiratório pode diminuir o impulso respiratório (Cap. 86). Narcóticos e outros sedativos, além de doenças neurológicas, são causas comuns de queda na frequência respiratória. O tratamento primário da apneia é a ventilação mecânica (Cap. 105), mas é possível tentar a administração de antagonistas de narcóticos a pacientes com história ou achados de exame clínico (miose, sinais de injeção, adesivos transdérmicos de opiáceos) sugestivos de uso ou abuso de narcóticos (Cap. 34). Em pacientes que ainda respiram espontaneamente, a ventilação mecânica é indicada no caso daqueles que estejam respirando muito lentamente, a fim de manter uma saturação de oxigênio aceitável, e no caso daqueles que estejam retendo dióxido de carbono em quantidade suficiente para deprimir a função mental. Pacientes incapazes de manter a ventilação devem ser intubados. Deve-se administrar oxigênio a todos os pacientes hipopneicos (veja anteriormente). Pacientes com hipoventilação crônica (Cap. 86) podem ter retido HCO_3^- para compensar uma PCO_2 elevada e, portanto, podem depender da hipóxia para manter o estímulo respiratório; nesses pacientes, a administração superagressiva de oxigênio pode diminuir a frequência respiratória, aumentar PCO_2 e piorar o nível de consciência (Cap. 104).

Saturação de Oxigênio Reduzida

Em pacientes hipopneicos, deve-se tentar inicialmente aumentar a frequência respiratória (veja anteriormente) e o volume corrente. Independentemente da etiologia, o oxigênio, em quantidades adequadas para restaurar a saturação de oxigênio (PO_2 > 60 mm Hg, saturação de oxigênio > 90%), é o esteio da terapia. Quando só o oxigênio não surtir efeito, é preciso empregar métodos não invasivos para melhorar a ventilação ou fazer intubação traqueal (Cap. 104). O oxigênio deverá aumentar a PO_2 em todos os pacientes, exceto naqueles que sofrem de *shunt* direita-esquerda grave (Cap. 69). O tratamento de condições que causam hipoxemia inclui antibióticos (pneumonia), broncodilatadores (asma, doença pulmonar obstrutiva crônica), diuréticos e vasodilatadores (edema pulmonar), anticoagulantes (embolia pulmonar), oxigênio hiperbárico (intoxicação por monóxido de carbono), azul de metileno (metemoglobinemia, sulfemoglobinemia) e transfusão (anemia).

Referências Gerais

1. Straede M, Brabrand M. External validation of the simple clinical score and the HOTEL score, two scores for predicting short-term mortality after admission to an acute medical unit. *PLoS ONE*. 2014;9:e105695.
2. Lamantia MA, Stewart PW, Platts-Mills TF, et al. Predictive value of initial triage vital signs for critically ill older adults. *West J Emerg Med*. 2013;14:453–460.
3. Lighthall GK, Markar S, Hsiung R. Abnormal vital signs are associated with an increased risk for critical events in US veteran inpatients. *Resuscitation*. 2009;80:1264–1269.
4. Gabayan GZ, Sun BC, Asch SM, et al. Qualitative factors in patients who die shortly after emergency department discharge. *Acad Emerg Med*. 2013;20:778–785.
5. Bleyer AJ, Vidya S, Russell GB, et al. Longitudinal analysis of one million vital signs in patients in an academic medical center. *Resuscitation*. 2011;82:1387–1392.

9

Interpretação estatística dos dados

Thomas B. Newman

Charles E. McCulloch

Papel e limitações da estatística

Grande parte da medicina é inerentemente probabilística. Nem todos os indivíduos com hipercolesterolemia que são tratados com uma estatina ficam protegidos de ter um infarto do miocárdio, e nem todos os que não tomam medicação sofrem um, mas, efetivamente, as estatinas reduzem a *probabilidade* de um infarto do miocárdio em tais pacientes. Como uma boa parte da medicina se baseia em probabilidades, os estudos devem ser realizados em *grupos* de pessoas para estimar essas probabilidades. As três funções componentes da estatística são: seleção de uma amostra de sujeitos de estudo, descrição dos dados dessa amostra e realização de inferências a partir dessa amostra para uma população de interesse com um tamanho superior.[1]

Amostragem: seleção de sujeitos para estudo

O objetivo da pesquisa é produzir conhecimento generalizável, de modo que as medições realizadas por pesquisadores em amostras de indivíduos acabarão por, eventualmente, ajudar a fazer inferências para um grupo maior de pessoas do que aquele que foi estudado. A capacidade de realização de tais inferências depende de como os sujeitos foram selecionados para o estudo (amostra). Para entender o processo de seleção, é útil começar por identificar o grupo para o qual os resultados serão generalizados e, em seguida, trabalhar em sentido inverso, em direção à amostra dos sujeitos a serem estudados.

População-alvo

A *população-alvo* é aquela para a qual se espera que os resultados do estudo sejam generalizáveis. Por exemplo, a fim de estudar a eficácia de um novo fármaco para tratar a obesidade, a população-alvo pode englobar todas as pessoas com certo nível de obesidade (p. ex., índice de massa corporal [IMC] de ≥ 30 kg/m^2) que poderiam ser candidatas à utilização desse fármaco.

Amostragem

A *amostra pretendida* é o grupo de pessoas elegíveis para participar do estudo com base no cumprimento dos *critérios de inclusão*, os quais especificam as características demográficas, clínicas e temporais dos sujeitos previstos, e que não satisfazem os *critérios de exclusão*, os quais apontam as características dos indivíduos que o investigador não deseja estudar. Por exemplo, para o estudo de um novo fármaco contra obesidade, a amostra pretendida (critérios de inclusão) pode englobar homens e mulheres de idade igual ou superior a 18 anos que vivem em uma das quatro áreas metropolitanas, que apresentam um IMC de 30 kg/m^2 ou superior e que tiveram insucesso em tentativas de perda de peso com uma dieta padronizada. Os critérios de exclusão podem incluir incapacidade de falar inglês ou espanhol, abuso de álcool documentado, existência de planos para deixar a área geográfica do estudo nos seis meses subsequentes e estar grávida ou planejar engravidar nos seis meses subsequentes.

Em alguns casos, particularmente nos grandes inquéritos de saúde à população, como o *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), a amostra pretendida é uma amostra *aleatória* da população-alvo. A *amostra aleatória simples* é uma amostra em que cada membro da população-alvo tem a mesma chance de ser selecionado. As amostras aleatórias simples são as mais fáceis de lidar estatisticamente, porém, muitas vezes, são impraticáveis. Por exemplo, se a população-alvo fosse toda a população dos Estados Unidos (como é o caso do inquérito NHANES), uma amostra aleatória simples incluiria sujeitos provenientes de todo o país. Conseguir sujeitos oriundos de milhares de áreas geográficas distintas aos locais do exame seria algo logisticamente difícil. Uma alternativa utilizada no NHANES é a amostragem de *cluster*, em que os investigadores obtêm uma amostra aleatória de "*clusters*" (p. ex., características específicas do censo ou áreas geográficas) e, em seguida, tentam estudar todos os sujeitos ou uma amostra deles em cada *cluster*. Em seguida, o conhecimento do processo de amostragem por *cluster* deverá ser empregado durante a análise do estudo (ver mais tarde) para fazer inferências, de forma correta, para a população-alvo.

Independentemente do método utilizado para selecionar a amostra pretendida, a *amostra real* quase sempre difere em aspectos importantes, porque nem todos os sujeitos destinados estarão dispostos a se inscrever no estudo e nem todos os que começam um estudo irão concluí-lo. Em um estudo sobre o tratamento da obesidade, por exemplo, aqueles que consintam em participar provavelmente diferem em aspectos importantes mas difíceis de quantificar daqueles que não o fazem (e podem estar mais propensos a ter sucesso no tratamento). Além disso, os indivíduos que respondem mal ao tratamento podem desistir do estudo, tornando, assim, o grupo que completa o estudo ainda menos representativo.

Os métodos estatísticos abordam apenas algumas das questões envolvidas na realização de inferências a partir de uma amostra da população-alvo. Especificamente, *a maior parte dos métodos estatísticos aborda apenas o efeito da variação aleatória na inferência realizada a partir da amostra pretendida para a população-alvo*. A estimativa dos efeitos das diferenças entre a amostra pretendida e a amostra real depende das quantidades a serem estimadas e do conhecimento do conteúdo sobre se fatores associados ao fato de os indivíduos se encontrarem na amostra real estão relacionados a essas quantidades. Uma regra de ouro sobre a generalização é que as *associações entre variáveis* são mais frequentemente generalizáveis do que as medições de variáveis simples. Por exemplo, os sujeitos que consintam em participar de um estudo da obesidade podem estar mais motivados do que a média, mas seria esperado que essa motivação tivesse menor efeito sobre a *diferença* na perda de peso entre ambos os grupos do que na perda de peso média em qualquer um dos grupos.

Descrição da amostra

Tipos de Variáveis

A utilização-chave da estatística baseia-se na descrição dos dados da amostra. Os métodos de descrição dependem do *tipo de variável* (E-Tabela 9-1). As variáveis *numéricas* incluem variáveis *contínuas* (aquelas que têm ampla gama de valores possíveis), variáveis *contáveis* (p. ex., o número de vezes que uma mulher esteve grávida) e variáveis de *tempo até o evento* (p. ex., o tempo desde o tratamento inicial até a recorrência de câncer de mama). Enquanto as variáveis *numéricas* descrevem os dados com números, as variáveis *categóricas* consistem em características nominais. As variáveis categóricas podem ainda ser divididas em variáveis *dicotômicas*, que podem assumir apenas dois valores possíveis (p. ex., vivo/morto); variáveis *nominais*, que podem englobar mais de dois valores, mas não têm ordenação intrínseca (p. ex., raça); e variáveis *ordinais*, que têm mais de dois valores e uma ordenação intrínseca dos valores (p. ex., o estágio do tumor). As variáveis numéricas também são ordinais por natureza e podem transformar-se em binárias, quebrando os valores em duas categorias desarticuladas (p. ex., pressão arterial sistólica > 140 mm Hg ou não), e, assim, às vezes os métodos projetados para dados ordinais ou binários são usados com tipos de variáveis numéricas, com frequência para facilitar a interpretação.

Estatísticas Univariadas para Variáveis Numéricas: Média, Desvio-padrão, Mediana e Percentis

Ao descrever os dados em uma amostra, é uma boa ideia começar com uma estatística *univariada* (uma variável de cada vez). No caso de variáveis numéricas, as estatísticas univariadas normalmente medem a *tendência central* e a *variabilidade*. As medidas mais comuns de tendência central são a *média* (a soma das observações

dividida pelo número de observações) e a *mediana* (percentil 50, ou seja, o valor que tem o mesmo número de observações acima e abaixo dele).

Uma das medidas de variabilidade mais utilizadas é *o desvio-padrão* (DP). O DP é definido como a raiz quadrada da *variância*, que é calculada subtraindo-se da média cada valor na amostra, elevando ao quadrado cada diferença, somando-se todas as diferenças ao quadrado e dividindo-se pelo número de observações menos 1. Embora essa definição esteja longe de ser intuitiva, o DP apresenta algumas propriedades matemáticas úteis, como, por exemplo, se a distribuição da variável é uma distribuição familiar em forma de sino, *normal* ou de *Gauss*, cerca de 68% das observações estarão dentro de 1 DP da média, cerca de 95% dentro de 2 DP e cerca de 99,7% dentro de 3 DP. Mesmo quando a distribuição não é normal, com frequência essas regras são aproximadamente verdadeiras.

E-Tabela 9-1

Tipos de variáveis e métodos estatísticos utilizados frequentemente

MÉTODOS ESTATÍSTICOS ASSOCIADOS			
TIPO DE VARIÁVEL DE RESULTADO	**EXEMPLOS**	**BIVARIADO**	**MULTIVARIADO**
Categórica (dicotômica)	Vivo; nova internação hospitalar em 30 dias	Tabela 2 × 2, análise do qui-quadrado	Regressão logística
Categórica (nominal)	Raça; câncer, tipo de tumor	Análise do qui-quadrado	Regressão logística nominal
Categórica (ordinal)	Escala de Coma de Glasgow	Mann-Whitney-Wilcoxon, Kruskal-Wallis	Regressão logística ordinal
Numérica (contínua)	Colesterol; escalas SF-36 *	Teste *t*, análise de variância	Regressão linear
Numérica (contagem)	Número de gravidezes; número de visitas de saúde mental em 1 ano	Mann-Whitney-Wilcoxon, Kruskal-Wallis	Regressão de Poisson, modelos lineares
Tempo até a regressão do evento	Tempo até o câncer de mama; tempo de subida da carga viral em indivíduos HIV-positivos	Teste de Log-Rank	Modelo de risco proporcional de Cox

* As pontuações numéricas com muitos valores são tratadas frequentemente como se fossem contínuas. HIV = vírus da imunodeficiência humana; SF-36 = Pesquisa de saúde em formulário curto de 36 itens.

Para as variáveis que não têm uma distribuição *normal*, incluindo a maioria das variáveis de contagem e de tempo até o evento, a média e o DP não são tão úteis para resumir os dados. Nesse caso, a mediana pode ser uma medida melhor da tendência central, porque não é influenciada por observações muito abaixo ou muito acima do centro. Da mesma forma, a gama e os pares de percentis, como 25 e 75 ou 15 e 85, irão proporcionar melhor descrição da dispersão dos dados do que o DP. Os percentis 15 e 85 são particularmente atraentes porque correspondem, na distribuição de Gauss, a cerca de –1 e +1 DP da média, tornando, assim, a comunicação dos percentis 50, 15 e 85 aproximadamente equivalentes para descrever a média e o DP.

Estatística Univariada para Variáveis Categóricas: Proporções, Taxas e Razões

Para as variáveis categóricas, a estatística univariada principal é a *proporção* de indivíduos com cada valor da variável. Para as variáveis dicotômicas, é necessário haver apenas uma proporção (p. ex., a proporção do sexo feminino); para variáveis nominais e variáveis ordinais com poucas categorias, a proporção em cada grupo pode ser fornecida. As variáveis ordinais com muitas categorias podem ser descritas por meio de proporções ou de medianas e percentis, como, por exemplo, os dados contínuos que não apresentam distribuição normal.

Vale a pena distinguir entre *proporções*, *taxas* e *razões*, porque esses termos frequentemente são confundidos. *Proporções* não possuem unidade, encontram-se sempre entre 0 e 1 inclusive, e expressam qual a fração dos sujeitos que possui ou desenvolveu uma característica ou um resultado em particular. Estritamente falando, as *taxas* apresentam unidades de tempo inverso; elas expressam a proporção de indivíduos em quem uma característica ou resultado particular se desenvolve ao longo de um período específico. No entanto, com frequência, esse termo é utilizado de forma indevida. Por exemplo, a expressão *taxa de falso-positivos* é amplamente utilizada para a proporção de indivíduos sem doença que apresentam um teste positivo, embora seja uma proporção, e não uma taxa. As *razões* são os quocientes de dois números, podendo variar entre zero e o infinito. Por exemplo, a razão homem-para-mulher de pessoas com uma doença seria de 3:1. Em regra, se uma razão puder ser expressa como uma proporção (p. ex., 75% dos homens), torna-se mais concisa e mais fácil de entender.

Incidência e Prevalência

Dois termos comumente (e mal) usados em medicina e saúde pública são *incidência* e *prevalência*. *Incidência* é o número de indivíduos que *contraem* a doença *ao longo do tempo* dividido pela população em risco. Em geral, a incidência é expressa como uma taxa (p. ex., 7 em 1.000 por ano), mas, algumas vezes, pode ser uma proporção se a variável temporal for, de outra forma, compreendida ou clara, como no caso da incidência do câncer de mama ao longo da vida ou a incidência de diabetes durante a gestação. *Prevalência* é o número de sujeitos que *têm* a doença em um *ponto no tempo* dividido pela população em risco; é sempre uma proporção. Em qualquer ponto no tempo, a prevalência da doença depende de quantas pessoas a contraíram e do tempo de duração da doença: prevalência = incidência × duração.

Estatísticas Bivariadas

As estatísticas bivariadas resumem a relação entre duas variáveis. Na pesquisa clínica, com frequência é desejável distinguir *variáveis preditoras* de *variáveis de desfecho*. As variáveis preditoras englobam os tratamentos recebidos, as variáveis demográficas ou os resultados de testes que supostamente podem prever ou causar a *variável de desfecho*, que é a doença ou evento (em geral, ruim), ou o desfecho que o teste deve predizer ou o tratamento prevenir. Por exemplo, para ver se uma medição da densidade mineral óssea (o preditor) prevê o tempo para a ocorrência de uma fratura vertebral (o resultado), a escolha da estatística bivariada para avaliar a associação do desfecho com o preditor depende dos tipos de variáveis de previsão e de desfecho que estão sendo comparados.

Variáveis Dicotômicas, Preditoras e de Desfecho

Um caso comum e direto é quando ambas as variáveis, preditoras e de desfecho, são dicotômicas e, assim, os resultados podem ser resumidos em uma tabela 2 × 2. As estatísticas bivariadas também são denominadas *medidas de associação* (E-Tabela 9-2).

Risco Relativo

O *risco relativo* ou *razão de risco* (RR) é a razão da proporção de indivíduos em um grupo no qual ocorreu o desfecho esperado dividida pela proporção de indivíduos no outro grupo em que ocorreu o desfecho esperado. É uma convenção geral (mas não universal) considerar que o resultado seja algo mau e considerar o numerador como o risco para aqueles que apresentam um fator de risco em particular ou foram submetidos a uma intervenção. Quando essa convenção é seguida, um RR maior que 1 significa que a exposição ao fator foi (em média) ruim para os sujeitos do estudo (em relação ao desfecho em estudo), enquanto um RR menor que 1 significa que isso foi bom. Ou seja, os fatores de risco que causam doenças terão valores de RR maiores que 1, e os tratamentos eficazes terão um RR inferior a 1. Por exemplo, no estudo randomizado *Women's Health Initiative* (WHI), o uso de estrogênio equino conjugado estava associado a maior risco de acidente vascular cerebral (RR = 1,37) e a menor risco de fratura do quadril (RR = 0,61).

Redução do Risco Relativo

A *redução do risco relativo* (RRR) é calculada como 1 – RR. Em geral, a RRR é utilizada apenas para intervenções eficazes, ou seja, as intervenções em que RR é inferior a 1, de modo que a RRR é geralmente superior a 0. No exemplo do WHI anteriormente mencionado, o estrogênio tinha um RR de 0,61 para fratura do quadril, de modo que a RRR seria 1 − 0,61 = 0,39, ou 39%. A RRR é comumente expressa como uma porcentagem, sendo utilizada apenas quando é positiva.

Redução do Risco Absoluto

A diferença do risco ou *redução do risco absoluto (RRA)* é a diferença de risco entre os grupos, anteriormente definida. No WHI, o risco de fratura do quadril era de 0,11% por ano com estrogênio e de 0,17% ao ano com placebo. Mais uma vez, convencionalmente, o risco está associado a algo negativo, e o risco no grupo de interesse é

subtraído do risco em um grupo de comparação, de modo que a RRA será positiva no caso de intervenções eficazes. Nesse caso, tem-se a RRA = 0,06% por ano, ou 6 em 10.000 ao ano.

Número Necessário para Tratar

O *número necessário para tratar* (NNT) é calculado como 1/RRA. Para entender o porquê, considere o grupo placebo do WHI e imagine que irá tratar 10.000 pacientes durante um ano. Todos, exceto 17 indivíduos, não teriam sofrido fratura do quadril de qualquer forma porque a taxa de fraturas era de 0,17% por ano, e 11 indivíduos sofreriam uma fratura a despeito do tratamento porque a taxa de fraturas no grupo do estrogênio era de 0,11% por ano. Assim, com o tratamento de 10.000 pacientes durante um ano, 17 – 11 = 6 fraturas são prevenidas, ou 1 fratura é prevenida por cada 1.667 pacientes tratados durante um ano. Esse cálculo é equivalente a 1/0,06% por ano.

Diferença de Risco

Quando o tratamento *aumenta* o risco de um resultado negativo, a diferença de risco entre pacientes tratados e não tratados ainda deverá ser calculada, mas, em geral, é apenas chamada de *diferença de risco*, e não de RRA (porque a "redução" seria negativa). Nesse caso, o NNT é às vezes denominado de número necessário para causar dano. Esse termo, contudo, apresenta algum equívoco. O inverso da diferença de risco ainda é um número necessário para tratar; é apenas um número necessário para tratar por pessoa lesada, em vez de um número necessário para tratar por pessoa que se beneficia. No WHI, estimou-se que o tratamento com estrogênio cause cerca de 12 acidentes vasculares cerebrais adicionais em 10.000 mulheres por ano, de modo que o número necessário para tratar, em um ano, para causar 1 acidente vascular cerebral foi de cerca de 10.000/12, ou 833.

Razão de Chances (em inglês, "Odds Ratio")

Outra medida de associação comumente adotada é a razão de chances ou *odds ratio* (RP ou OR). A OR é a razão das probabilidades dos desfechos nos dois grupos, em que a definição de *odds* de um resultado é $p/(1-p)$, onde p é a probabilidade do resultado. A partir dessa definição, fica claro que, quando p é muito pequeno, $1-p$ ficará próximo de 1, de maneira que $p/(1-p)$ ficará perto de p, e a OR se aproximará bastante da RR. No WHI, as OR para acidente vascular cerebral (1,37) e fraturas (0,61) eram praticamente idênticas às RR porque tanto o acidente vascular cerebral quanto a fratura eram raros. No entanto, quando p não é pequeno, os *odds* e a probabilidade serão bastante diferentes, e ORs e RRs não serão intercambiáveis.

Medidas Absolutas *versus* Relativas

As RRRs são, via de regra, mais generalizáveis que as RRAs. Por exemplo, a utilização de estatinas está associada a uma diminuição de 30% nos eventos coronários em uma ampla variedade de populações de pacientes (Cap. 206). A RRA, no entanto, geralmente variará de acordo com o risco de base, ou seja, o risco para um evento coronário na ausência de tratamento. Para os indivíduos do sexo masculino de alto risco que já tiveram um infarto do miocárdio, a linha de base de risco em cinco anos pode ser de 20%, o que pode ser reduzido para 14% com o tratamento, uma RRA de 6% e um NNT de cerca de 17 para aproximadamente cinco anos. Por outro lado, para uma mulher de 45 anos, com elevado nível de colesterol de lipoproteína de baixa densidade, mas sem história de doença cardíaca, na qual o risco em cinco anos pode estar mais próximo de 1%, a mesma RRR resultaria em um risco de 0,7% com o tratamento, uma diferença de risco de 0,3% e um NNT de 333 para cinco anos.

A escolha de medidas absolutas comparativamente a medidas *relativas* da associação depende do uso da medida. Como já observado, o RR é mais útil como medida sumária do efeito, por ser muitas vezes mais generalizável para uma grande variedade de populações. O RR também é mais útil para entendermos a causalidade. No entanto, o risco absoluto é mais importante em questões relativas à decisão clínica, por estar diretamente relacionado a escolhas entre riscos e benefícios — especificamente, o NNT, bem como os custos e efeitos colaterais, que precisam ser ponderados em relação aos benefícios em potencial. A RRR é usada com frequência na publicidade, por ser mais impressionante do que a RRA. Infelizmente, a distinção entre riscos relativos e absolutos pode não ser compreendida pelos médicos, levando, assim, a estimativas mais altas dos potenciais benefícios dos tratamentos quando o RR ou a RRR são usados.

E-Tabela 9-2

Medidas frequentemente utilizadas para a associação entre o indicador dicotômico e as variáveis de resultado*

INDICADOR	*RESULTADO*		
	Sim	***Não***	***Total***
Sim	a	b	**a + b**
Não	c	d	**c + d**
Total	**a + c**	**b + d**	***N***
Razão de risco ou risco relativo (RR)	$\frac{a}{(a+b)} \div \frac{c}{(c+d)}$		
Redução do risco relativo (RRR)	1 – RR		
Diferença de risco ou redução do risco absoluto (ARR)	$\frac{a}{(a+b)} - \frac{c}{(c+d)}$		
Número necessário para tratar (NNT)	$\frac{1}{ARR}$		
Odds ratio (OR)	$\frac{ad}{bc}$		

* O número de indivíduos em cada uma das células é representado por a, b, c e d. Estudos de caso-controle permitem apenas o cálculo das *odds ratio*.

Risco Relativo *versus* Odds Ratio

A escolha entre RR e OR é mais fácil: o RR é preferível porque é mais fácil de entender. Como a OR que não é igual a 1 está sempre mais distante de 1 do que o RR correspondente, ela pode falsamente inflar a importância percebida de um fator. No entanto, a OR é usada normalmente em duas circunstâncias. Em primeiro lugar, em estudos de caso-controle (Cap. 11), em que a amostragem de sujeitos com e sem a doença é feita separadamente, e o RR não pode ser calculado de forma direta. No entanto, essa situação não costuma causar problema porque os estudos de caso-controle são geralmente realizados para avaliar resultados raros, para os quais a OR se aproximará muito do RR. Em segundo lugar, em estudos observacionais que recorrem a um tipo de análise multivariada denominada *regressão logística* (ver adiante), é conveniente usar a OR porque esse parâmetro é que é modelado na análise.

Variável Preditora Dicotômica, Variável de Desfecho Contínua

Muitas variáveis de desfecho são naturalmente contínuas, e não dicotômicas. Por exemplo, em um estudo sobre um novo tratamento para obesidade, o resultado seria a mudança no peso ou no IMC. Para um novo diurético, o resultado pode ser a mudança na pressão sanguínea. No caso de um tratamento paliativo, o resultado pode ser um escore de qualidade de vida calculado a partir de um questionário multi-*item*. Por causa dos muitos possíveis valores do escore, ele pode ser analisado como uma variável contínua. Em casos assim, a dicotomização do resultado leva à perda de informação. Em vez disso, a *diferença média* entre ambos os grupos é uma medida apropriada do tamanho do efeito. Quando o resultado é, em si mesmo, uma diferença (p. ex., alteração na pressão sanguínea ao longo do tempo), o efeito é medido pelo diferencial dos valores *intra*grupo *entre* os dois grupos.

A maioria das medições tem unidades (p. ex., kg, mm Hg), de modo que as diferenças entre os grupos terão as mesmas unidades e não farão sentido sem elas. Se as unidades de medida forem familiares (p. ex., kg ou mm Hg), a diferença entre os grupos será significativa sem outras avaliações. No caso de medidas em unidades não

familiares, como o escore de um novo instrumento de qualidade de vida, o emprego de algum tipo de padrão é útil para ajudar a julgar se a diferença entre os grupos é grande ou pequena. Nesse caso, os autores expressam normalmente a diferença em relação à distribuição de valores no estudo por meio do cálculo da *diferença média padronizada* (DMP), que é a diferença entre as duas médias dividida pelo DP da medição. É, portanto, expressa como o número de DPs através do qual ambos os grupos estão separados. Para ajudar a proporcionar uma ideia grosseira dessa diferença, uma diferença de 1-DP entre médias (DMP = 1) seria uma diferença de 15 pontos nos escores de QI, uma diferença de 600 g no peso ao nascer ou uma diferença de 40 mg/dL nos níveis totais de colesterol.

Variável Preditora Contínua

Quando as variáveis preditoras são contínuas, o investigador tanto pode agrupar os valores em duas ou mais categorias e calcular as diferenças médias ou DMPs entre os grupos, conforme antes mencionado, quanto usar um *modelo* para resumir o grau em que as mudanças na variável preditora estão associadas às mudanças na variável de desfecho. A adoção de um modelo pode descrever, de maneira mais compacta, os efeitos de interesse, mas envolve premissas a respeito de como as variáveis preditoras e de desfecho estão relacionadas. Talvez o modelo mais simples seja assumir uma relação linear entre a variável de desfecho e a variável preditora. Por exemplo, é possível assumir que a relação entre pressão arterial sistólica (mm Hg) e ingestão de sal (g/dia) seja linear ao longo do intervalo estudado:

$$\mathrm{PAS}_i = a + (b \times \mathrm{SAL}_i) + \varepsilon_i$$

onde PAS_i é a pressão arterial sistólica do participante do estudo i, SAL_i é a ingestão de sal daquele participante e ε_i é um termo de erro que o modelo especifica que deve ter média de zero ao longo de todos os sujeitos do estudo. Nesse modelo, a é uma constante, o *intercepto*, e a força da relação entre a variável de desfecho e a variável preditora pode ser resumida pela inclinação b, que apresenta unidades iguais às unidades da PAS divididas pelas unidades de SAL, ou mm Hg por grama de sal ao dia, nesse caso.

Note que, sem as unidades, tal número não tem significado. Por exemplo, se a ingestão de sal for medida em gramas por semana, em vez de gramas por dia, a inclinação só seria um sétimo superior ao valor em questão. Assim, ao ler um artigo em que a associação entre duas variáveis é resumida, é fundamental enunciar as unidades das variáveis. Como já discutido, quando as unidades não são familiares, às vezes são padronizadas por meio da divisão pelos DPs de uma ou ambas as variáveis.

É importante ter em mente que a adoção de um modelo para descrever uma relação entre duas variáveis pode não ser apropriada se o modelo não se mostrar adequado. No exemplo anterior, a premissa era que a ingestão de sal e a pressão arterial tivessem uma relação linear, com a inclinação igual a b mm Hg/g de sal/dia. O valor de b é de cerca de 1 mm Hg/g sal por dia no caso de pacientes hipertensivos. Se a faixa de ingestão de sal de interesse é de 1 a 10 g/dia, o modelo prevê que a pressão arterial aumente 1 mm Hg como resultado de um aumento de 1 g/dia na ingestão de sal, seja tal aumento de 1 para 2 g/dia ou de 9 para 10 g/dia. Se o efeito de uma mudança de 1 g/dia na ingestão de sal fosse diferente em indivíduos que adotam dietas pobres ou ricas em sal, o modelo não seria adequado, podendo levar a conclusões enganadoras.

Quando a variável de desfecho é dicotômica, a relação entre a probabilidade do resultado e a variável preditora contínua é frequentemente modelada por um padrão *logístico*:

$$\Pr\{Y_i = 1\} = \frac{1}{1 + e^{-(a+bxi)}}$$

onde o resultado Y_i é codificado como 0 ou 1 para o sujeito do estudo i, e x_i é o valor da variável preditora daquele sujeito. Mais uma vez, a é uma constante, nesse caso relacionada à probabilidade de ocorrência de doença quando o preditor é igual a zero, e b descreve a força da associação; nesse caso, é o logaritmo natural da OR em vez da inclinação. A OR é a OR *por unidade de mudança* na variável preditora. Por exemplo, em um estudo de câncer de pulmão, uma OR de 1,06 por anos-maço de tabagismo indicaria que as chances de ter câncer de pulmão aumentam em 6% por cada aumento de anos-maço de tabagismo.

Como a variável de desfecho é dicotômica, não possui unidades, e a "padronização" por meio de sua divisão por seu DP é desnecessária e contraproducente. Por outro lado, as variáveis preditoras contínuas possuem unidades, e a OR para o modelo logístico será descrita por unidade de mudança na variável preditora ou, se padronizada, por mudança do DP na variável preditora. A reexpressão dos preditores em unidades padronizadas ou pelo menos mais sensíveis é muitas vezes necessária. Por exemplo, suponhamos que o risco de mortalidade em dez anos diminui em 20% (*i. e.*, RR = 0,8) por cada aumento no rendimento bruto de US$ 10.000. O RR associado ao aumento no rendimento bruto de US$ 1 (que é o que um programa de computador iria apresentar se o preditor fosse enunciado em dólares) seria de 0,99998, aparentemente sem nenhum efeito, porque uma mudança de US$ 1 no rendimento bruto é insignificante e está associada a uma mudança insignificante no risco. Para obter o coeficiente associado a uma mudança de US$ 1, o coeficiente para uma mudança de US$ 10.000 é elevado à potência de $^{1}/_{10.000}$: $0{,}8^{(1/10.000)} = 0{,}99998$.

Estatística Multivariada

Em muitos casos, os investigadores estão interessados nos efeitos de múltiplas variáveis preditoras sobre o resultado. Particularmente em estudos observacionais, nos quais os investigadores não podem atribuir valores a uma variável preditora de forma experimental, será interessante estimar os efeitos de uma variável preditora de interesse *independente* dos efeitos de outras variáveis. Por exemplo, ao estudar se o aleitamento materno reduz o risco de a mãe ter câncer de mama subsequente, os investigadores tentariam levar em conta as diferenças de idade, raça, história familiar e paridade. A tentativa de estratificação por todas essas variáveis implicaria um conjunto de dados considerável. Em vez disso, os modelos são usados porque permitem que as informações sobre os preditores individuais possam ser resumidas por meio do conjunto de dados completo. Nesse sentido, os coeficientes estimados a partir do modelo traduzem uma estatística descritiva poderosa que permite uma visão dos dados em situações nas quais os métodos mais simples falham. Esses modelos são semelhantes aos anteriormente descritos, mas incluem termos para as variáveis adicionais.

Regressão Linear Múltipla

O modelo de regressão linear múltipla para uma variável de resultado Y como função ou variáveis preditoras x_1, x_2, e assim por diante, é o seguinte:

$$\mathrm{Y_i} = \mathrm{a} + (\mathrm{b_1} \times \mathrm{x_{1i}}) + (\mathrm{b_2} \times \mathrm{x_{2}}_{i}) + \ldots + (\mathrm{b_k} \times \mathrm{x_{ki}}) + \varepsilon_{\mathrm{i}},$$

em que os subscritos 1, 2, …, k se referem a primeira, segunda e seguintes variáveis do modelo, enquanto os subscritos i são para cada indivíduo. Tal como anteriormente, as relações entre cada uma dessas variáveis preditoras e a variável de desfecho são descritas por coeficientes, ou inclinações, que têm unidades de Y divididas pelas unidades do preditor associado. Além disso, a combinação linear das variáveis preditoras acrescenta uma grande condicionante de simplificação (e suposição) ao modelo: especifica que os efeitos de cada variável sobre a variável de desfecho são os mesmos, independentemente dos valores de outras variáveis no modelo. Assim, por exemplo, se x_1 é uma variável para ingestão de sal e x_2 é uma variável para sexo (p. ex., 0 para o sexo feminino e 1 para o sexo masculino), esse modelo pressupõe que o efeito médio de um aumento de 1 g na ingestão diária de sal sobre a pressão sanguínea é o mesmo em homens e mulheres. Se não se acreditar ser esse o caso, quer com base na informação anterior, quer a partir da análise de dados, o modelo deve incluir termos de *interação*, ou devem ser usados modelos separados para homens e mulheres.

Regressão Logística Múltipla

O modelo logístico expande-se para incluir múltiplas variáveis da mesma forma, como o seguinte modelo linear:

$$\Pr\{Y_i = 1\} = \frac{1}{1 + e^{-(a + b_{1i} + b_2 x_{2i} + \ldots + b_k x_{ki})}}$$

Mais uma vez, a suposição adicional, quando mais de um preditor está incluído no modelo, é que, na ausência de termos de interação incluídos, o efeito de cada variável nas chances do desfecho é o mesmo, independentemente dos valores de outras variáveis no modelo. No entanto, como o modelo logístico é multiplicativo, os efeitos de diferentes preditores sobre as probabilidades da ocorrência do resultado são multiplicados, e não somados. Assim, por exemplo, se o sexo masculino estiver associado à duplicação das chances de doença cardíaca, essa duplicação ocorrerá tanto em fumantes quanto em não fumantes; se fumar triplica as chances, essa triplicação será verdadeira tanto em homens quanto em mulheres, de modo que os homens fumantes teriam uma probabilidade de ter doença cardíaca 2 × 3 = 6 vezes maior do que mulheres não fumantes.

Particionamento Recursivo

O *particionamento recursivo*, ou "*árvores de classificação e regressão*", é um método de predição usado com frequência, com resultados dicotômicos, que evita as premissas de linearidade. Essa técnica cria regras de predição por meio da divisão repetida da amostra em subgrupos, com cada subdivisão sendo formada pela separação adicional da amostra sobre o valor de uma das variáveis de previsão. A escolha ótima das variáveis e dos pontos de corte pode depender dos custos relativos das previsões falso-positivas e falso-negativas, tal como estabelecidos pelo investigador. O resultado final é um conjunto de questões ramificadas que formam estrutura semelhante a uma árvore, em que cada ramo final fornece uma previsão sim/não do resultado. Os métodos de adaptação da árvore aos dados (p. ex., a validação cruzada) ajudam a reduzir o sobreajustamento (*overfitting*; ou a inclusão de variáveis de previsão desnecessárias), especialmente naqueles casos com muitos preditores potenciais.

Modelo de Riscos Proporcionais (Cox)

Um modelo com multivariáveis muitas vezes adotado em estudos nos quais os sujeitos são monitorados ao longo do tempo para o desenvolvimento do desfecho é o modelo de *riscos proporcionais* ou de *Cox*. Assim como o modelo logístico, o modelo de Cox é usado para variáveis contínuas ou dicotômicas, mas, nesse caso, com um resultado em tempo para o evento (p. ex., o tempo até a ocorrência de um acidente vascular cerebral). Essa abordagem modela a *taxa* à qual o desfecho ocorre ao longo do tempo, levando em conta o número de pessoas ainda em risco, em dado momento. Os coeficientes do modelo de Cox são logaritmos de *taxas de risco*, em vez de ORs, interpretáveis (quando exponenciados) como o efeito de uma mudança unitária nos preditores sobre o *risco* (risco no próximo curto período de tempo) do desenvolvimento do desfecho. Como o modelo logístico, o modelo de Cox é multiplicativo, ou seja, ele assume que as mudanças nos fatores de risco multiplicam o risco em um montante fixo, independentemente dos níveis de outros fatores de risco. Uma característica fundamental do modelo de Cox e de outras técnicas de *análise de sobrevida* é que acomodam os dados censurados (quando se sabe que o tempo para o evento apenas ultrapassa determinado valor). Por exemplo, se o resultado for o tempo até o acidente vascular cerebral, o estudo vai acabar com muitos sujeitos que não tiveram um acidente vascular cerebral, por isso seu tempo para o acidente vascular cerebral é conhecido apenas por exceder o tempo desde a sua última visita de acompanhamento.

Inferindo valores populacionais a partir de uma amostra

A próxima etapa depois de descrever os dados é extrair inferências a partir de uma amostra para a população da qual se obteve a amostra. As estatísticas quantificam sobretudo erros aleatórios, que surgem ao acaso, porque mesmo uma amostra aleatoriamente selecionada a partir de uma população pode não ser exatamente igual à população da qual foi extraída. As amostras de populações que não foram selecionadas de forma aleatória podem não ser representativas devido a *vieses*, e a estatística não é capaz de resolver esse tipo de erro sistemático (não aleatório).

Inferências de Médias Amostrais: Desvio-Padrão *versus* Erro-Padrão

O caso mais simples de inferência de uma amostra para uma população envolve a estimativa média da população a partir de uma média da amostra. Em termos intuitivos, quanto maior a amostra, *N*, maior a probabilidade de que a média da amostra se aproxime da média da população, ou seja, se aproxime da média que seria calculada se todos os membros da população fossem estudados. Quanto mais variabilidade houver dentro da população (e, em consequência, na amostra), menor será a probabilidade de que a estimativa da média da população seja precisa. Desse modo, a precisão com que a média de uma população pode ser estimada está relacionada tanto com o tamanho da amostra quanto com seu DP. Para fazer inferências sobre uma média populacional a partir de uma média da amostra, o *erro-padrão da média* (EPM), que leva ambos os fatores em consideração, é como se segue:

$$\mathrm{SEM} = \frac{\mathrm{SD}}{\sqrt{N}}$$

Para entender o significado do EPM, imagine que, em vez de considerar uma única amostra de indivíduos *N* da população, foram analisadas muitas dessas amostras. A média de cada uma das amostras pode ser calculada, assim como a média das médias das amostras e o DP dessas médias. O EPM é uma estimativa melhor, a partir de uma única amostra, do que seria o DP das médias da amostra.

Intervalos de Confiança

O EPM expressa a variabilidade das médias das amostras da mesma forma que o DP expressa a variabilidade nas observações individuais. Assim como se espera que cerca de 95% das *observações* em uma população estejam dentro de ± 1,96 DP da média, espera-se que 95% das *médias da amostra* estejam dentro de 1,96 EPM da média da população, gerando, assim, o intervalo de confiança (IC) de 95%, que é a faixa de valores para a média da população compatível com o que foi observado a partir da amostra.

Os ICs podem ser calculados, de forma similar, para outras quantidades estimadas a partir de amostras, incluindo proporções, ORs, RRs, coeficientes de regressão e risco relativo. Em cada caso, os ICs proporcionam uma faixa de valores para o parâmetro na população-alvo compatível com o que se observou no estudo da amostra.

Testes de Significância e Valores de P

Muitos trabalhos na literatura médica incluem valores de *P*, mas o significado do valor de *P* é muito mal compreendido e mal ensinado. O cálculo do *P* começa com o cálculo de um *teste estatístico* a partir da amostra que tem uma distribuição conhecida sob determinadas premissas, mais comumente a *hipótese nula*, que afirma não haver associação entre as variáveis. O *P* responde à seguinte pergunta: "Se a hipótese nula fosse verdadeira, qual seria a probabilidade de se obter, somente por acaso, um valor da estatística do teste tão grande ou maior (sugerindo uma associação entre grupos dessa força ou mais fortes)?". Quando o valor de *P* é pequeno, há duas explicações possíveis. Em primeiro lugar, algo com uma pequena possibilidade de ocorrência de fato aconteceu; ou, em segundo lugar, a hipótese nula é falsa, e existe uma associação verdadeira. Valores de *P* inferiores a 0,05 são usualmente descritos como "estatisticamente significativos".

Existe uma série de armadilhas comuns na interpretação de valores de *P*. A primeira é que, como os valores de *P* são menores que 0,05, muitas vezes são descritos como "estatisticamente significativos", e a descrição dos resultados com os valores de *P* inferiores a 0,05 por vezes fica reduzida a "significativo", quando, na verdade, os resultados podem não ser nem um pouco clinicamente significativos (*i. e.*, importantes). A falta de congruência entre significância clínica e estatística surge com mais frequência quando os estudos têm um grande tamanho de amostra e a medição é de um resultado contínuo ou que, muitas vezes, ainda se encontra em curso.

A segunda armadilha é concluir que nenhuma associação existe simplesmente porque o valor *P* é maior que 0,05. No entanto, é possível que exista uma verdadeira associação, mas que simplesmente não tenha sido encontrada no estudo. É especialmente provável que esse problema ocorra se o tamanho da amostra for pequeno, porque pequenos estudos têm baixo *poder*, definido como a probabilidade de obtenção de resultados estatisticamente significativos se realmente existir determinada magnitude de diferença entre os grupos na população. Uma abordagem para a interpretação de um estudo com um valor de *P* não significativo consiste em examinar o poder que o estudo tinha para encontrar uma diferença. Uma melhor abordagem é olhar para o IC 95%. Se o IC de 95% exclui todos os níveis clinicamente significativos da força de uma associação, o estudo provavelmente tinha um tamanho de amostra adequado para encontrar uma associação se tivesse havido uma. Caso contrário, um efeito clinicamente significativo podia não ter sido detectado. Em estudos "negativos", a utilização do IC é mais útil do que a análise do poder porque os ICs incorporam informações a partir dos resultados do estudo.

Finalmente, um equívoco comum relativo aos valores de *P* é que eles indicam a probabilidade de a hipótese nula ser verdadeira (p. ex., não haver uma associação entre as variáveis). Assim, não é raro ouvir ou ler que um valor de *P* inferior a 0,05 implica, pelo menos, uma probabilidade de 95% de que a associação observada não se deve ao acaso. Essa declaração representa uma incompreensão fundamental dos valores de *P*. O cálculo dos valores de *P baseia-se no pressuposto* de que a hipótese nula é verdadeira. A probabilidade de que uma associação seja verdadeira depende não apenas da probabilidade de sua ocorrência sob a hipótese nula, mas também da probabilidade de outra base para a associação (ver mais adiante) — uma avaliação que depende de informações exteriores ao estudo, às vezes chamada de *probabilidade a priori* de uma associação (de certa magnitude) estimada antes de os resultados do estudo serem conhecidos, exigindo uma abordagem diferente da inferência estatística. Da mesma forma, os ICs não levam em conta a informação prévia na gama provável acerca do parâmetro a ser estimado. Os métodos bayesianos, que combinam explicitamente o conhecimento prévio com as novas informações, estão começando a entrar na literatura médica convencional.[2]

As estatísticas de teste e métodos adequados para calcular os valores de *P* dependem do tipo de variável, tal como ocorre com as estatísticas descritivas (E-Tabela 9-1). Por exemplo, para testar a hipótese de que os valores médios de uma variável contínua são iguais em dois grupos, seria possível utilizar um teste *t*; para comparar os valores médios em vários grupos, seria possível utilizar a análise de variância. Uma vez que existem muitas maneiras distintas para a hipótese nula ser falsa (muitas maneiras diferentes em que duas variáveis podem estar associadas) e muitos testes estatísticos que podem ser calculados, há muitas maneiras diferentes de calcular o valor de *P* para a associação das mesmas duas variáveis em um conjunto de dados, e elas podem não levar todas à mesma resposta.

Metanálise

As técnicas estatísticas para inferir valores da população a partir de uma amostra não se restringem a amostras de indivíduos. A *metanálise* é um método estatístico para extrair inferências a partir de uma amostra de *estudos*, a fim de obter uma estimativa sumária e um intervalo de confiança para um parâmetro medido pelos estudos incluídos, tais como um risco relativo para o efeito de um tratamento.[3] A metanálise permite a combinação formal de resultados, enquanto estima e acomoda as variações tanto intraestudo como interestudos. A metanálise é efetuada com mais frequência quando os dados brutos dos estudos não estão disponíveis, como, em geral, ocorre quando se sintetizam informações de vários resultados publicados. Por exemplo, o estudo anteriormente citado, que estimava que uma mudança no consumo de sal de 1g/dia está associada a uma alteração na pressão arterial de 1 mm Hg, foi obtido a partir de uma metanálise de estudos randomizados de dietas de baixo sal em adultos.

Inferência de causalidade

Em muitos casos, um dos objetivos da investigação clínica não é apenas identificar associações, mas também determinar se elas são *causais*, ou seja, se o preditor conduz ao resultado. Assim, se os indivíduos que tomam vitamina E vivem mais do que aqueles que não o fazem, é importante saber se é *porque* ingerem a vitamina ou se por algum outro motivo.

A determinação de causalidade baseia-se na consideração de explicações alternativas para uma associação entre duas variáveis e na tentativa de exclusão ou confirmação dessas explicações alternativas. As alternativas a uma relação causal entre as variáveis de previsão e de resultado são o *acaso*, o *viés*, a relação *causa-efeito* e o *fator de confundimento*. Os valores de *P* e ICs ajudam a avaliar a probabilidade do *acaso* como a base para uma associação. O *viés* ocorre quando erros sistemáticos na amostra ou nas medições podem levar a estimativas distorcidas de uma associação. Por exemplo, se os indivíduos que fazem medições da variável de desfecho não forem cegos para os valores da variável preditora, poderão medir a variável de desfecho de forma diferente em indivíduos com diferentes valores da variável preditora, distorcendo, desse modo, a associação entre desfecho e o preditor.

A *causa-efeito* é um problema particular em estudos transversais, nos quais (em contraste com estudos longitudinais) todas as medições são feitas em um único ponto no tempo, impossibilitando, assim, a demonstração de que a variável preditora precedeu o resultado — uma parte importante da demonstração de causalidade. Por vezes, a biologia fornece uma orientação clara sobre a direção da causalidade. Por exemplo, em um estudo transversal que relaciona os níveis de cotinina urinária (uma medida de exposição ao fumo do tabaco) com a diminuição da função pulmonar, é difícil imaginar que uma função pulmonar baixa tenha levado os indivíduos a serem expostos ao fumo do tabaco. Por outro lado, às vezes a inferência de causalidade é mais difícil: as pessoas apresentam excesso de peso porque fazem menos exercício físico ou fazem menos exercício físico por causa do excesso de peso (ou ambos)?

Confundimento

O *confundimento* pode ocorrer quando uma ou mais variáveis estranhas estão associadas tanto ao preditor de interesse quanto ao resultado. Por exemplo, estudos observacionais sugerem que doses elevadas de vitamina E podem diminuir o risco para doença cardíaca. No entanto, essa associação parece, em grande parte, ter decorrido do confundimento: os indivíduos que ingeriram vitamina E eram diferentes em vários outros aspectos daqueles que não o fizeram, incluindo diferenças de fatores causalmente relacionados à doença cardíaca coronariana. Se tais fatores forem conhecidos e puderem ser medidos com precisão, uma forma de reduzir o confundimento é *estratificar* ou *estabelecer a correspondência* entre essas variáveis. A ideia é organizar grupos de pessoas que tomaram e outros que não tomaram vitamina E, mas que apresentam semelhança em outros aspectos. A análise multivariada pode atingir o mesmo objetivo — as outras variáveis medidas mantêm-se estatisticamente constantes, e o efeito da variável de interesse (nesse caso, a utilização de vitamina E) pode ser analisado. A análise multivariada tem a vantagem de poder, simultaneamente, controlar mais variáveis de confundimento potenciais do que aquelas que podem ser consideradas recorrendo-se à estratificação ou à correspondência, mas tem a desvantagem de necessitar da criação de um modelo (ver acima), e esse modelo não se ajustar bem aos dados.

Uma nova técnica que é menos dependente do ajuste do modelo, mas que ainda requer medições precisas de variáveis de confundimento, é o uso dos *escores de propensão*. Os escores de propensão são utilizados para formar os grupos comparáveis da mesma maneira que a estratificação ou a correspondência, mas, nesse caso, a comparabilidade é obtida com base na *propensão* para alguém ser exposto a uma variável preditora de interesse primário ou a ser tratado com ela. Embora os escores de propensão possam ajustar-se apenas a fatores de confundimento conhecidos e estejam mais sujeitos à manipulação pelos investigadores, as revisões sistemáticas sugerem que, habitualmente, fornecem respostas que, em geral, se assemelham às de ensaios clínicos randomizados ao abordar a mesma questão.[4]

Uma das principais limitações desses métodos de controle do fator de confundimento é que esses fatores têm de ser conhecidos pelos investigadores e medidos com precisão. No caso da vitamina E, os efeitos favoráveis aparentes persistiam após o controle das variáveis de confundimento conhecidas. É por essa razão que os estudos randomizados fornecem a evidência mais forte para causalidade. Se a variável preditora de interesse puder ser atribuída de forma aleatória, as variáveis de confundimento, quer as conhecidas quer as desconhecidas, deverão ser distribuídas aproximadamente, de forma igual, entre os indivíduos que são e não são expostos à variável preditora, e é razoável inferir que qualquer diferença significativa no resultado que permaneça entre esses grupos, agora comparáveis, se deveria a diferenças na variável preditora de interesse. No caso da vitamina E, uma recente metanálise de estudos clínicos randomizados não encontrou nenhum benefício, sugerindo, inclusive, a existência de danos após a exposição a doses elevadas.

Outras armadilhas estatísticas comuns

Os Dados em Falta

A pesquisa em seres humanos é um desafio. As pessoas desistem dos estudos, recusam-se a responder a perguntas, perdem visitas durante o estudo e morrem de doenças que não são o objeto direto do protocolo de estudo. Em consequência, os dados em falta ou incompletos são uma realidade na pesquisa médica. Quando os dados específicos que faltam têm relação com o resultado a ser estudado (o que poderá ser verdade, por exemplo, se os arquivos que armazenam os dados ficarem parcialmente corrompidos), as análises que utilizam apenas os dados acessíveis (às vezes denominada de análise de caso completo) não são suscetíveis de engano. Infelizmente, tal situação é um caso raro. Os indivíduos que se recusam a divulgar o rendimento familiar provavelmente têm valores atípicos, os pacientes que não comparecem às sessões agendadas num estudo sobre a depressão podem ser mais ou menos deprimidos e aqueles que participam de um estudo de osteoporose que morrem de doença cardíaca provavelmente diferem, em muitas formas, dos que não morrem por essa razão.

Sempre que uma fração considerável dos dados está em falta (seguramente, será essa a situação se a fração estiver acima de 10% ou 15%), existe o risco de ocorrer um viés substancial a partir de uma análise que utilize apenas os dados completos. Essa é a separação anteriormente observada entre as amostras pretendidas e as amostras reais. Qualquer estudo realizado com dados substanciais em falta deve ser claro acerca de quantos dados se encontram em falta e o que foi feito para avaliar ou aliviar esse impacto; de outra forma, um receptor esclarecido de tais informações deve ser suspeito. A imputação múltipla é uma técnica de utilização de observações com dados que não estão em falta para fazer a estimativa dos valores em falta; essa técnica pode produzir estimativas com menos vieses do que quando simplesmente exclui as observações com os dados em falta.[5] Em um estudo randomizado, a regra geral é que a análise primária inclua todos os sujeitos que foram randomizados, independentemente de terem seguido o protocolo do estudo, com uma análise da *intenção de tratar*.

Os Dados em *Cluster* ou Hierarquia

Os dados são frequentemente recolhidos sob a forma de *cluster* (também chamada em hierarquia); por exemplo, o NHANES utilizou um inquérito por amostragem em *cluster*, e um estudo dos resultados dos pacientes poderá ser realizado em cinco hospitais, cada um com múltiplas equipes de admissão. A amostra de *cluster* ou o agrupamento de pacientes em equipes dentro dos hospitais conduz aos dados correlacionados. Dito de outra forma, e mantendo todas as outras coisas iguais, os dados recolhidos no mesmo paciente, pela mesma equipe de admissão, ou no mesmo *cluster* são suscetíveis de conter mais semelhanças do que os dados de diferentes pacientes, equipes ou *clusters*. A não utilização de métodos estatísticos que acomodam dados correlacionados pode deturpar seriamente erros-padrão, larguras de ICs e valores de *P*, levando na maioria das vezes a estimativas excessivamente otimistas, isto é, a valores de erro-padrão e valores de *P* que são incorretamente pequenos demais e a ICs que são incorretamente muito estreitos. Os métodos estatísticos que lidam com dados correlacionados incluem as *equações de estimativa generalizada* e a utilização de *desvios-padrão robustos* e *modelos de debilidade* (para dados em tempo para o evento). Os estudos com estrutura hierárquica óbvia que não utilizam tais métodos podem acarretar erros sérios.

Testes de Hipóteses Múltiplas

O conceito de "teste de hipóteses múltiplas" ou "comparações múltiplas" refere-se à ideia de que, se vários testes estatísticos são realizados, cada um com um nível de significância de 0,05, a probabilidade de que pelo menos um deles irá atingir um valor *P* menor do que 0,05 é consideravelmente maior do que 0,05, mesmo quando todas as hipóteses nulas são verdadeiras. Por exemplo, quando se compara o valor médio de uma variável contínua ao longo de muitos grupos diferentes, a análise de variância é um método comprovado para realizar um teste global de igualdade e evitar fazer um grande número de comparações entre pares.

Dado que a maioria dos estudos médicos coleta dados sobre um grande número de variáveis preditoras, a realização de um teste sobre a associação de cada uma delas com o resultado pode gerar resultados falso-positivos. O risco de resultados falso-positivos é especialmente alto em estudos genômicos, nos quais um investigador pode testar um milhão de polimorfismos de nucleotídeo único para a sua associação com uma doença.

Um método típico para lidar com o problema de múltiplos testes é a *correção de Bonferroni*, que especifica que o valor de *P* para o qual a hipótese nula será rejeitada (p. ex., 0,05), deve ser dividido pelo número de testes de hipóteses realizados. Embora simples de utilizar, um dos problemas dessa abordagem é que é excessivamente conservadora. Os estudos com muitos resultados ou preditores (ou ambos), conhecidos ou aparentes, são sujeitos a uma inflação da taxa de erro bem acima do valor nominal 0,05. Os métodos de regressão por passos automáticos para a escolha de preditores em modelos de regressão normalmente *não* diminuem e podem exacerbar esse problema. Se não for utilizado nenhum ajuste ou método para lidar com múltiplas comparações, dever-se-á considerar a alta probabilidade de obtenção de resultados falso-positivos.

Referências Gerais

1. Newman TB, Kohn MA. *Evidence-Based Diagnosis*. New York: Cambridge University Press; 2009: *A practical text for clinicians*.
2. Goodman SN. Bayesian methods for evidence evaluation: are we there yet? *Circulation*. 2013;127:2367–2369.
3. Murad MH, Montori VM, Ioannidis JP, et al. How to read a systematic review and meta-analysis and apply the results to patient care: users' guides to the medical literature. *JAMA*. 2014;312:171–179.
4. Lonjon G, Boutron I, Trinquart L, et al. Comparison of treatment effect estimates from prospective nonrandomized studies with propensity score analysis and randomized controlled trials of surgical procedures. *Ann Surg*. 2014;259:18–25.
5. Cummings P. Missing data and multiple imputation. *JAMA Pediatr*. 2013;167:656–661.

No Brasil

A utilização da estatística em medicina se faz por meio de uma disciplina: a epidemiologia. O instrumental próprio da estatística apresentado no capítulo somente consegue ser aplicado por pesquisadores e lido por médicos com conhecimento dos principais delineamentos de estudo em epidemiologia. No Brasil, os estudos epidemiológicos se encontram em estágio diferenciado quando comparados aos dos Estados Unidos, Canadá, Europa e Japão, mas é superior ao do restante da América Latina. Os delineamentos epidemiológicos com base individual são o estudo transversal ou de prevalência, o caso-controle, a coorte e o ensaio clínico. A seguir estão alguns exemplos de estudos brasileiros que aplicaram esses tipos de delineamento.

O estudo transversal tem como objetivo estabelecer a prevalência de uma doença ou fator de risco na população. Na maioria dos estudos, a população de estudo é escolhida aleatoriamente em uma determinada área ou em todo o país. A Pesquisa Mundial de Saúde foi realizada em 2003 com 5.000 indivíduos com mais de 18 anos de idade, com estratificação por setor censitário em todo o país. Entre várias informações foi possível determinar a prevalência de tabagismo no Brasil: 14,4% nas mulheres e 22,5% nos homens. Além de verificar a prevalência, os estudos transversais podem estabelecer associações entre duas variáveis; por exemplo, nesse estudo foi possível verificar a associação entre situação econômica e autoavaliação da saúde. A rigor, duas leituras são possíveis: pessoas mais pobres ficam mais doentes, e pessoas quando ficam doentes empobrecem. Por isso, os estudos transversais não conseguem estabelecer relação de causa-efeito.

O estudo caso-controle é realizado principalmente em ambientes hospitalares, escolhendo-se primeiro um paciente doente e depois o comparando com um participante-controle sem doença para estudar uma determinada exposição. Na cidade de São Paulo, para estudar a relação entre dieta e câncer da cavidade oral e da faringe foram avaliados 366 pacientes com câncer confirmado e 469 controles. Entre outros resultados mostrou-se que o consumo elevado de feijão reduz em 60% o risco da doença. Também se comparou a resposta sobre ingestão de alimentos em pacientes com câncer e outros sem câncer e, nesse caso, o fato de estar mais gravemente doente pode influenciar a resposta.

Esse fato não se verifica nos estudos de coorte, também chamados de estudos longitudinais. Neles, a exposição é determinada antes do desfecho. Por exemplo, na cidade de Pelotas desde 1982 há seguimento das crianças, depois adolescentes, hoje adultos que nasceram naquele ano. Por exemplo, foi possível identificar que crianças que nascem prematuras têm risco maior de morte no primeiro ano quando comparadas àquelas de termo com o mesmo peso ao nascer. Recentemente foi publicado o desenho do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSABrasil), estudo de coorte prospectivo com o objetivo de avaliar os fatores associados à doença cardiovascular e o diabetes em amostra de 15.105 funcionários públicos de seis centros no Brasil, que completou sua linha de base em 2010 e já está no quarto ano de seguimento.

Outra forma de análise longitudinal são os estudos de sobrevida que partem de indivíduos com a doença e verificam os fatores que reduzem a sobrevida. Na cidade de Goiânia foram acompanhados por oito anos 424 pacientes com miocardiopatia chagásica, com 130 óbitos. Criou-se então um escore com os fatores de risco, entre outros complexos QRS de baixa voltagem no eletrocardiograma para predizer mortalidade nessa coorte.

Uma forma particular de estudo de coorte são os ensaios clínicos, nos quais o pesquisador introduz na população em estudo um fator que estará aleatoriamente presente (grupo intervenção ou grupo tratamento) ou não (grupo-controle ou grupo placebo). Há poucos estudos originados no Brasil, mas muitos realizados em forma cooperativa, coordenados por centros no exterior. Entretanto, começam a despontar estudos brasileiros como o SELECT – TDCS (ensaio clínico da sertralina versus estimulação elétrica no tratamento da depressão), um ensaio clínico randomizado controlado em 120 pacientes com depressão moderada a grave sem uso de medicamento com um desenho fatorial 2 x 2 em que os pacientes eram randomizados para sertralina ou placebo, ou estimulação elétrica ou placebo da estimulação. Os resultados mostraram que a combinação da estimulação elétrica com a sertralina aumentou a eficácia no tratamento da depressão, e que a eficácia e a segurança da sertralina e da estimulação isoladas não foram diferentes.

Bibliografia

Marchioni DM, et al. Fatores dietéticos e câncer oral: estudo caso-controle na Região Metropolitana de São Paulo. *Cadernos de Saúde Pública*. 2007;23:553–564.

Rassi Jr A, et al. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation*. 2007;6:1101–1108.

Theme-Filha MM, et al. Medidas de morbidade referida e inter-relações com dimensões de saúde. *Revista de Saúde Pública*. 2008;42:73–81.

Victora CG, Barros FC. Cohort Profile: The 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *International Journal of Epidemiology*. 2006;35:237–242.

Aquino EM, et al. Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil): objectives and design. *American Journal of Epidemiology*. 2012;175:315–324.

10

Usando os dados para decisões clínicas

Thomas H. Lee

As funções básicas na vida profissional de qualquer médico são a coleta e a análise de dados clínicos. As decisões devem basear-se nesses dados, inclusive no que diz respeito à estratégia terapêutica mais apropriada para o paciente ou se é necessário coletar mais informações antes de escolher a melhor conduta. Esse processo de tomada de decisão é uma mistura de ciência e arte, em que o médico precisa sintetizar várias questões, inclusive qual o desfecho mais provável para o paciente diante de diversas estratégias de conduta, qual o pior desfecho possível para o paciente e quais as preferências do paciente entre as várias estratégias.

Dificilmente, o médico usufrui de uma certeza verdadeira em relação a qualquer um desses aspectos. Assim, é natural que os médicos busquem o máximo de informações antes de tomar decisões. Essa conduta não leva em conta os riscos inerentes à coleta de informações. Alguns desses perigos são imediatos, como o risco de acidente vascular cerebral associado a uma angiografia coronariana. Alguns riscos são protelados, como, por exemplo, o de uma neoplasia maligna decorrente da exposição à radiação a partir de testes de diagnóstico. E alguns outros são sutis, como o risco de angústia desnecessária para os pacientes, devido a eventuais atrasos, incerteza e confusão.

Outro aspecto a ser considerado é o custo da coleta de informações, que inclui os custos diretos dos próprios testes e os custos indiretos advindos das decisões tomadas com base nos resultados dos testes. Dados substanciais apontam para uma variação acentuada no uso de testes entre médicos de diferentes regiões e até mesmo dentro da prática do mesmo grupo. Os padrões do profissionalismo médico endossam a necessidade de o médico orientar-se no sentido de minimizar a ineficiência, mas esse desafio torna-se cada vez mais complexo à medida que o progresso na medicina leva, cada vez mais, a uma proliferação de estratégias alternativas.

Para o médico, há três questões fundamentais nesta sequência: Devo pedir um teste para melhorar minha avaliação em relação ao diagnóstico ou ao prognóstico? Qual é o melhor teste? Qual deve ser a estratégia mais apropriada no caso desse paciente?

É preciso solicitar algum exame?

A decisão de solicitar algum teste ou exame depende da disposição do paciente e do médico para definir uma estratégia de conduta com o grau de incerteza existente naquele momento.[1] A decisão é influenciada por diversos fatores, inclusive pela atitude do paciente em relação às intervenções diagnósticas e terapêuticas propostas (p. ex., um paciente com claustrofobia pode preferir ser submetido a uma angiografia a fazer um exame de ressonância magnética) e a informação fornecida pelo próprio teste. A tolerância pessoal do paciente e do médico à incerteza muitas vezes também influencia suas atitudes quanto à solicitação de testes. A decisão de esperar e observar, em vez de solicitar um teste específico, também deve ser considerada uma forma alternativa de colher informações, pois a informação obtida enquanto o paciente está em observação muitas vezes reduz as incertezas sobre o diagnóstico e o desfecho. Em outras palavras, o "teste do tempo" deveria ser reconhecido como um dos mais úteis quando não parecer muito arriscado.

A maioria dos testes e exames não proporciona uma resposta definitiva a respeito do diagnóstico ou do prognóstico, apenas reduzindo a incerteza. Portanto, o impacto da informação obtida a partir dos testes costuma ser expresso como uma *probabilidade* (Tabela 10-1). Uma probabilidade de 1,0 implica que é certa a ocorrência de um evento, ao passo que uma probabilidade de zero implica que é impossível que o evento ocorra. Quando se atribui uma probabilidade a todos os eventos possíveis em um paciente, a soma das estimativas deve ser 1,0.

Tabela 10-1

Definições-chave*

Probabilidade	Um número entre 0 e 1 que expressa a estimativa da probabilidade de um evento
Chance	A razão de [a probabilidade de um evento] para [a probabilidade de o evento não ocorrer]
CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO DE UM TESTE	
Sensibilidade	Porcentagem de pacientes com doença que têm um resultado do teste alterado
Especificidade	Porcentagem de pacientes sem doença que têm um resultado do teste normal
O valor preditivo positivo	Porcentagem de pacientes com teste alterado que têm a doença
O valor preditivo negativo	Porcentagem de pacientes com teste normal que não têm a doença
ANÁLISE BAYESIANA	
Probabilidade pré-teste (ou antes)	A probabilidade da doença antes de a informação ser adquirida
Pós-teste de probabilidade (ou posterior)	A probabilidade da doença após nova informação ser adquirida
Chance pré-teste (ou antes)	(Probabilidade pré-teste de doença)/(1 − probabilidade pré-teste da doença)
Razão de verossimilhança	(Probabilidade de resultado em pessoas doentes)/(probabilidade de resultado em pessoas não doentes)

* *Doença* pode significar uma condição, como a doença arterial coronariana, ou um resultado, como complicações cardíacas.

Com frequência, vale a pena utilizar a *chance* (*odds*) para quantificar a incerteza, no lugar da probabilidade. As chances de 1:2 sugerem que a probabilidade de um evento acontecer corresponde a apenas metade da probabilidade de que o evento não ocorrerá, ou uma probabilidade de 0,33. A relação entre chance e probabilidade é expressa pela seguinte fórmula:

$$\text{Odds} = P / (1 - P)$$

em que P é a probabilidade de um evento.

Características de Desempenho

Sensibilidade e *especificidade* são termos-chave para descrever o desempenho de um teste. Esses parâmetros descrevem o teste e, em tese, são verdadeiros, independentemente da população à qual o teste é aplicado. As pesquisas que descrevem o desempenho de um teste, contudo, costumam basear-se em populações de pacientes altamente selecionadas; o desempenho do teste pode deteriorar quando os testes são aplicados à prática clínica. O resultado de um teste para doença coronariana, como a tomografia computadorizada com feixes de elétrons, dificilmente estará alterado se for avaliada uma população de baixo risco, como estudantes do ensino médio. Resultados alterados falso-positivos secundários à calcificação coronariana na ausência de doença coronariana obstrutiva são comuns quando o mesmo

teste é realizado em pessoas de meia-idade e idosos. Outro fator, cada vez mais considerado, que pode distorcer o desempenho dos testes de rastreio é o fenômeno de "sobrediagnóstico", em que a "doença" que é detectada não teria levado a um prejuízo clínico se não tivesse sido descoberta.[2]

Embora os pesquisadores tenham interesse no desempenho dos testes, o foco real dos processos de decisão clínica é o paciente. O principal interesse dos médicos são as implicações do resultado de um teste sobre a probabilidade de um paciente apresentar uma doença ou um desfecho específico, ou seja, os valores preditivos de resultados positivos ou negativos dos testes. Esses valores preditivos são extremamente sensíveis à população da qual derivam (Tabela 10-2; veja também Tabela 10-1). Um rastreamento pulmonar alterado em um paciente assintomático tem um valor preditivo positivo muito mais baixo do que o resultado desse mesmo teste em um paciente com dispneia ou redução da saturação de oxigênio. O teorema de Bayes (mais adiante) fornece o arcabouço conceitual para a análise da interação entre os resultados dos testes e a probabilidade pré-teste de um paciente ter uma doença.

Tabela 10-2

Exemplo de formas de razões de probabilidades do teorema de Bayes

Questão: Qual é a probabilidade de doença coronariana em um paciente com uma probabilidade pré-teste de 50% de doença coronária que se submete a um teste de esforço, se o paciente apresenta (a) ausência de alterações do segmento ST, (b) 1 mm de depressão do segmento ST ou (c) 2 mm de depressão do segmento ST?

Etapa 1. Calcule as chances pré-teste da doença:

$$\begin{aligned} P/(1-P) &= 0,5/(1-0,5) \\ &= 0,5/0,5 \\ &= 1 \end{aligned}$$

Etapa 2. Calcule as razões de probabilidade para os diferentes resultados do teste, usando o RV fórmula = sensibilidade / (1 − especificidade). (Os dados da literatura reunidos.)

RESULTADOS DO TESTE	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE	RAZÃO DE VEROSSIMILHANÇA
Não alterações do segmento ST	0,34	0,15	0,4
1 mm depressão do segmento ST	0,66	0,85	4,4
2 mm depressão do segmento ST	0,33	0,97	11

Etapa 3. Calcule as chances pós-teste de doença e converta essa chance em probabilidade pós-teste:

RESULTADOS DO TESTE	CHANCES PRÉ-TESTE	RAZÃO DE VEROSSIMILHANÇA	CHANCES PÓS-TESTE	PROBABILIDADE PÓS-TESTE
Sem alterações do segmento ST	1	0,4	0,4	0,29
1 mm depressão do segmento ST	1	4,4	4,4	0,81
2 mm depressão do segmento ST	1	11	11	0,92

Independentemente da utilidade das características de desempenho, elas podem ser limitadas pelo fato de poucos testes fornecerem resultados verdadeiramente dicotômicos (positivo ou negativo). Testes como a prova de esforço englobam diversos parâmetros (p. ex., desvio de segmento ST, duração de exercício, resposta hemodinâmica) que fornecem percepções sobre as condições do paciente, e a faixa de variação normal de vários testes laboratoriais (p. ex., nível de troponina sérica) flutua bastante, dependendo da idade da população testada e da disposição que se tenha de "deixar de detectar" pacientes com a doença. Testes que exigem interpretação humana (p. ex., exames radiológicos) são particularmente sujeitos à variabilidade nos resultados relatados.

Teorema de Bayes

O impacto do resultado de um teste sobre a probabilidade de o paciente ter uma doença foi inicialmente quantificado por Bayes, clérigo inglês do século XVIII que desenvolveu uma fórmula para a probabilidade de existir uma doença na presença de um teste com resultado positivo. A apresentação clássica do teorema de Bayes é complexa e difícil de usar. Uma forma mais simples desse teorema é conhecida como *razão de chances*, que descreve o impacto da chance (*odds*) (Tabela 10-1) de um diagnóstico ou desfecho para um paciente específico.

Para calcular a chance pós-teste de uma doença, a chance pré-teste é multiplicada pela *razão de verossimilhança* — RV (*likelihood ratio* — LR) — para um resultado específico do teste. A apresentação matemática dessa forma do teorema de Bayes é a seguinte:

$$\text{Pós-teste} = (\text{Pré-teste}) \times \text{RV}$$

A RV é a probabilidade de um resultado de teste específico em paciente com a doença dividida pela probabilidade do mesmo resultado de teste em pacientes sem a doença. Em outras palavras, a RV é a sensibilidade do resultado do teste dividida pela taxa de falso-positivos. Um teste sem valor (p. ex., jogar cara ou coroa e chamar "coroa" de resultado alterado) teria uma RV de 1,0, pois metade dos pacientes com a doença teria resultados positivos no teste, enquanto a outra metade sem a doença também. Esse teste não teria impacto na chance de doença do paciente. Quanto mais afastada for a RV de 1,0, mais aquele resultado de teste elevará a probabilidade de doença no paciente. Para RVs inferiores a 1,0, quanto mais próxima a RV for de zero, mais reduzirá a probabilidade de doença do paciente.

Quando graficamente exibido (Fig. 10-1), um teste sem valor (*linha pontilhada*) não altera a probabilidade pré-teste, ao passo que o resultado alterado ou normal de um teste útil desloca a probabilidade para cima ou para baixo. No caso de pacientes com a probabilidade pré-teste de doença elevada, um resultado de teste alterado muda muito pouco a probabilidade de o paciente ter a doença, mas o resultado do teste negativo gera acentuada redução na probabilidade de doença. Da mesma forma, em um paciente com baixa probabilidade pré-teste de doença, um resultado de teste normal tem pouco impacto, mas um resultado alterado eleva acentuadamente a probabilidade de doença.

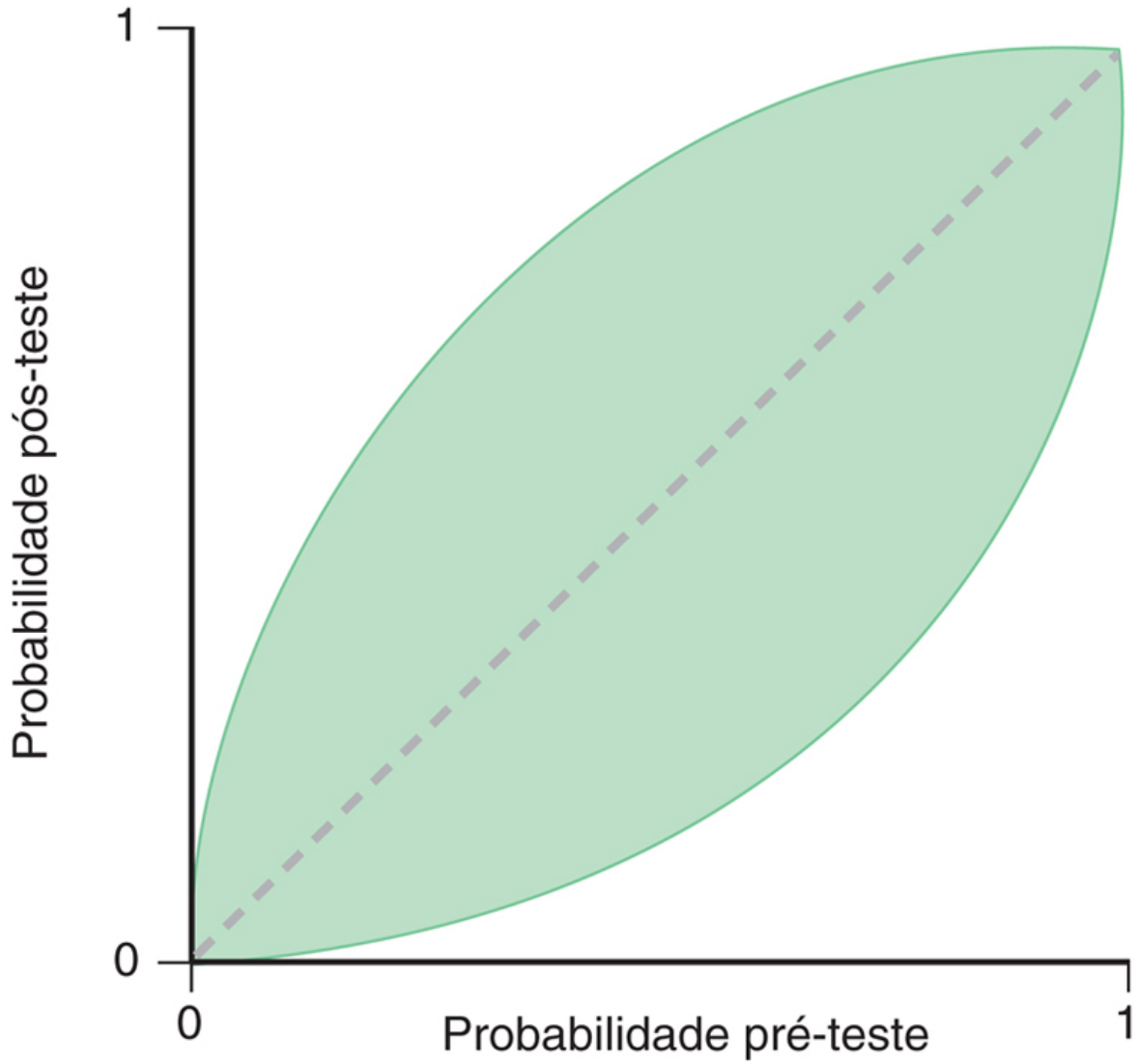

FIGURA 10-1 Impacto dos resultados de vários testes sobre a probabilidade de o paciente apresentar a doença.
O eixo x representa a probabilidade de um paciente ter a doença antes do teste. Se o teste não tem nenhum valor, a probabilidade pós-teste *(linha pontilhada)* não é diferente da probabilidade pré-teste. Um resultado do teste alterado aumenta a probabilidade pós-teste de doença, como representado pelo arco côncavo para baixo, ao passo que o resultado do teste normal diminui a probabilidade.

Considere, agora, como os diversos resultados da prova de esforço influenciam a probabilidade de um paciente ter doença coronariana (Tabela 10-2). Para um paciente cuja história clínica, exame físico e achados eletrocardiográficos sugerem a probabilidade de 50% da doença, as chances pré-teste da doença são de 1,0. As RV para os resultados dos testes são calculadas pelo agrupamento de vários dados da literatura. A sensibilidade de um teste de esforço com quaisquer alterações no segmento ST é a proporção desse resultado de teste em pacientes com doença coronariana, e a especificidade é a porcentagem de pacientes sem doença coronariana que *não* têm esse resultado de teste. A RV é menor que 1 quando não há alteração no segmento ST, enquanto a RV para os pacientes com alteração no segmento ST é maior que 1 (Tabela 10-2). Quando as RVs para diversos resultados de teste são multiplicadas pelas chances pré-teste para calcular as chances pós-teste, as chances diminuem nos pacientes que não apresentam alteração do segmento ST, mas aumentam no caso daqueles que têm alterações de 1 a 2 mm no segmento ST. A chance pós-teste pode ser convertida em probabilidade pós-teste pela fórmula a seguir:

$$\text{Probabilidade} = \text{Odds} / (1 + \text{odds})$$

Os cálculos quantificam como a ausência de alterações no segmento ST reduz a probabilidade de doença, ao passo que a depressão do segmento ST aumenta essa probabilidade.

O formato do teorema de Bayes tem utilidade para mostrar como a probabilidade pós-teste da doença é influenciada pela probabilidade pré-teste de doença do paciente. Se os dados clínicos de um paciente sugerem uma *probabilidade* de doença coronária de apenas 0,1, a probabilidade *pré-teste* de doença seria de apenas 0,11. Para esse paciente de baixo risco, um teste de exercício sem alterações do segmento ST conduziria a uma probabilidade pós-teste de doença coronária de 4%, enquanto alterações de 1 ou 2 mm do segmento ST conduziriam a uma probabilidade pós-teste de doença de 33% ou 55%, respectivamente.

Mesmo que os clínicos dificilmente realizem os cálculos descritos no teorema de Bayes, existem lições importantes a serem aprendidas com esse teorema que se mostram pertinentes para os princípios de solicitação de testes (Tabela 10-3). A mais crucial dessas lições é que a interpretação de resultados de testes deve incorporar informações sobre o paciente. O resultado alterado de um teste em um paciente de baixo risco pode não ser indicador verdadeiro de doença. Da mesma forma, um resultado de teste normal em um paciente de alto risco não seria considerado evidência de ausência de doença.

Tabela 10-3

Princípios para solicitação e interpretação dos testes

A interpretação dos resultados dos testes depende do que já se sabe sobre o paciente.
Nenhum teste é perfeito; os médicos devem estar familiarizados com seu desempenho diagnóstico (Tabela 10-1) e nunca deixar um teste "forçá-los" a prosseguir em uma estratégia de conduta específica.
Os testes devem ser solicitados quando podem fornecer informação *adicional* além daquela que já está disponível.
Os testes devem ser solicitados se houver uma possibilidade razoável de que os dados venham a influenciar o tratamento do paciente.
Dois testes que fornecem informações semelhantes não devem ser solicitados.
Ao escolher entre dois testes que fornecem resultados semelhantes, utilizar o teste que tem custos mais baixos e/ou provoca menos desconforto e inconveniente para o paciente.
Os clínicos devem buscar toda a informação que um teste fornece, e não apenas um resultado alterado ou normal.
O custo-eficácia das estratégias que utilizam testes não invasivos deve ser considerado de modo semelhante ao das estratégias terapêuticas.

A Figura 10-2 fornece um exemplo de probabilidade pós-teste para resultados positivos e negativos em um teste com sensibilidade de 85% e especificidade de 90% (p. ex., uma cintilografia com tálio para diagnóstico de doença coronariana). Em uma população de alto risco com uma prevalência de 90% da doença, o valor preditivo positivo de um teste alterado é de 0,99, comparado a 0,31 para esse mesmo resultado de teste alterado em uma população de baixo risco, com ocorrência de 5% de doença. Da mesma forma, o valor preditivo negativo de um resultado de teste normal é maior em uma população de baixo risco do que em uma população de alto risco.

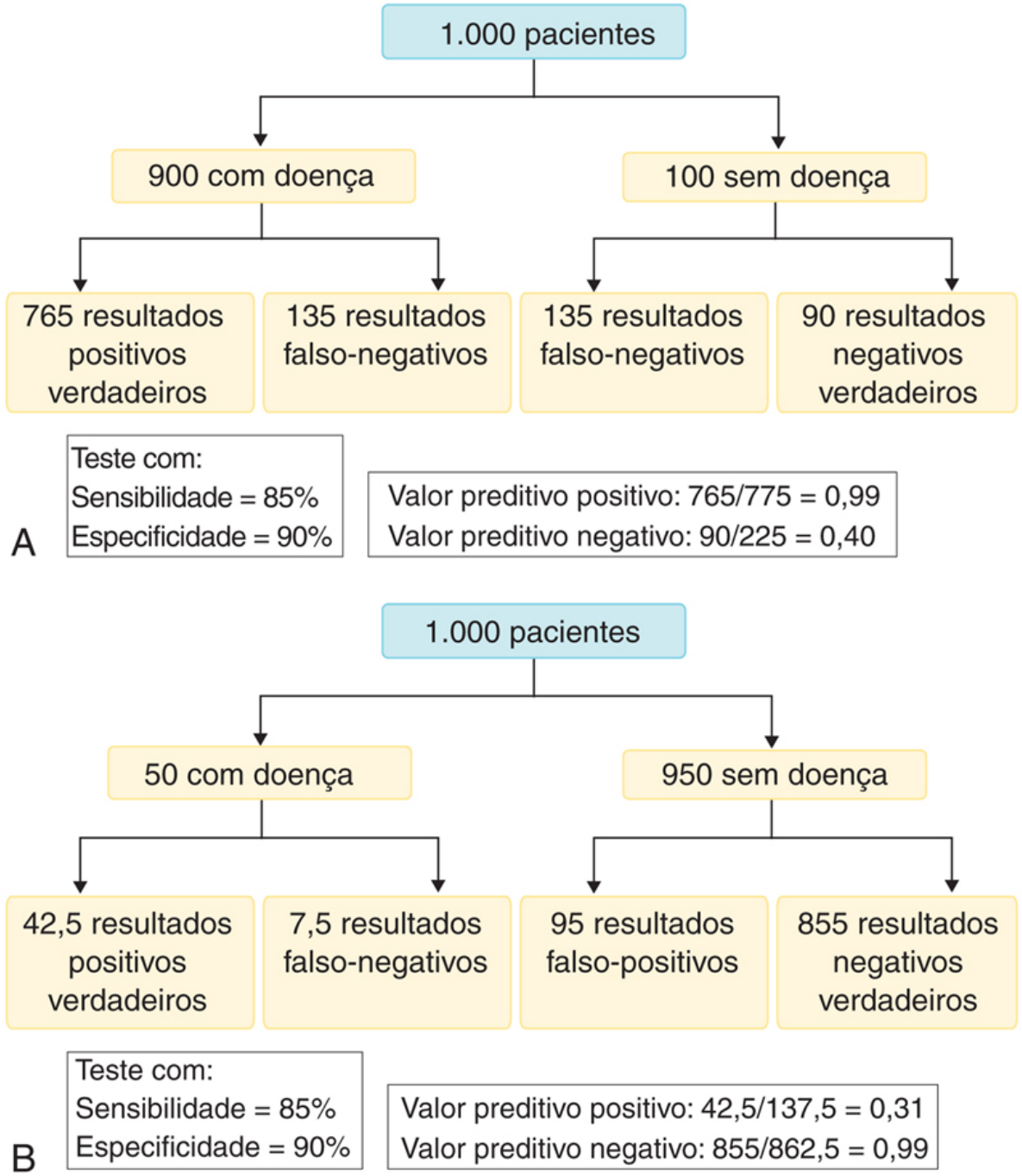

FIGURA 10-2 **Interpretação dos resultados dos testes em pacientes de alto risco e baixo risco.**
A, população de alto risco (prevalência de 90% da doença). **B,** população de baixo risco (prevalência de 5% da doença).

Testes Múltiplos

Com frequência, os clínicos solicitam mais de um teste para verificar um mesmo aspecto e, às vezes, são confrontados com resultados conflitantes. Se esses testes forem, de fato, independentes (*i. e.*, os testes não apresentam a mesma base fisiopatológica), pode valer a pena empregar a probabilidade pós-teste fornecida pela realização de um dos testes como probabilidade pré-teste para a análise do impacto do resultado do segundo teste.

Se os testes não forem independentes, essa estratégia de interpretação sequencial dos resultados pode gerar equívoco. Suponha que um paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica e uma história vagamente sugestiva de embolia pulmonar apresente uma cintilografia ventilação-perfusão pulmonar alterada. A obtenção do mesmo resultado do teste não aumentaria cada vez mais a probabilidade de que o paciente tenha embolia pulmonar. Nesse caso extremo, os testes são idênticos; a repetição sequencial não acrescentaria informações. O mais comum é os clínicos depararem com resultados de testes relacionados, mas sem bases idênticas em termos fisiopatológicos, como é o caso da cintilografia ventilação-perfusão e da angiografia pulmonar.

Mesmo que os testes sejam independentes, a realização de múltiplos testes aumenta a probabilidade de um paciente sem doença apresentar um resultado de teste alterado. Se uma bateria química inclui vinte testes e a faixa de normalidade para cada teste foi desenvolvida para incluir 95% dos indivíduos saudáveis, a chance de um paciente saudável apresentar um resultado normal em qualquer teste específico é de 0,95. No entanto, a probabilidade de que todos os vinte testes sejam normais é de $(0,95)^{20}$ ou 0,36. Pode-se esperar que a maioria das pessoas saudáveis apresente pelo menos um resultado alterado. A menos que os perfis de rastreamento sejam usados com cuidado, resultados falso-positivos podem sujeitar o paciente a testes e procedimentos desnecessários.

A Abordagem Limítrofe na Tomada de Decisão

Mesmo quando um teste fornece informações, essas informações podem não modificar a conduta para determinado paciente. A radiografia da coluna lombar em uma paciente que não se disponha a ser submetida à cirurgia pode revelar a gravidade de uma doença, mas expor essa paciente a uma radiação desnecessária. Da mesma forma, um teste que simplesmente confirme um diagnóstico que já foi feito é um desperdício de recursos (Tabela 10-3).

Antes de solicitar um teste ou exame, os clínicos devem considerar se o resultado obtido iria modificar sua conduta. Essa abordagem é denominada *abordagem limítrofe da tomada de decisão médica* e exige que o médico consiga estimar uma probabilidade limítrofe em que uma boa estratégia seria escolhida em detrimento de outra. O tratamento de um paciente clinicamente estável com elevada probabilidade de doença coronária não pode ser alterado por qualquer das probabilidades pós-teste mostradas na Tabela 10-2. Se esse paciente não apresentou alterações do segmento ST, a probabilidade pós-teste de 0,29 ainda seria alta demais para um médico considerar o paciente livre da doença. Um resultado de teste positivo que fortalecesse o diagnóstico de doença coronariana também poderia não mudar a conduta, a menos que os resultados alterados sugerissem uma maior gravidade da doença que justificasse outra estratégia de conduta.

Testes para Garantir a Paz de Espírito

Os médicos com frequência solicitam testes mesmo quando são pequenas as chances de os resultados fornecerem novas informações qualitativas sobre o diagnóstico ou prognóstico do paciente ou alterarem a conduta. Nesses casos, o objetivo declarado para o teste talvez seja apenas aumentar a paz de espírito do paciente. Embora o menor grau de incerteza possa melhorar a qualidade de vida em muitos pacientes, indivíduos com hipocondria e transtornos de somatização dificilmente se sentem melhor com resultados de testes normais; em vez disso, suas queixas são projetadas em um novo sistema e eles passam a concentrar suas demandas em outros testes. Para esses pacientes, recomenda-se o emprego de estratégias de conduta com consultas frequentes e técnicas cognitivas.

Qual o melhor teste?

Se um clínico decidir que é necessário reunir mais informações para reduzir a incerteza e se for possível que os testes gerem mudança nas estratégias, a pergunta que deve ser feita é: qual é o teste mais apropriado? Observe que só porque a diretriz de desenvolvimento de um comitê concluiu que um teste específico é "apropriado" em dado contexto clínico, isso não significa que esse teste seja a opção *mais* adequada. Vários fatores influenciam a escolha entre as estratégias de diagnóstico, incluindo as preferências do paciente, os custos e riscos associados aos testes, e o desempenho diagnóstico dos testes alternativos.

O desempenho diagnóstico de um teste costuma ser resumido em termos de sensibilidade e especificidade,[3] mas, como mostra o exemplo na Tabela 10-2, esses parâmetros dependem do limiar utilizado (p. ex., alteração de 1 mm do segmento ST *versus* alteração de 2 mm). Um limiar baixo para definir um teste como alterado pode gerar excelente sensibilidade na detecção de doença, mas à custa de maior taxa de falso-positivos. Por outro lado, um limiar que gere poucos resultados falso-positivos pode induzir o clínico a não perceber vários casos reais da doença.

A curva ROC (*receiver operating characteristic* — característica de operação do receptor) é uma forma gráfica de descrever perdas e ganhos que se constitui em um método para comparar o desempenho de um teste (Fig. 10-3). Cada ponto na curva ROC descreve a sensibilidade e a taxa de falso-positivo para um limiar diferente de alteração (ponto de corte) estabelecido para um teste. Um teste sem valor geraria uma curva ROC com um trajeto na linha pontilhada, ao passo que um teste que gerasse confusão seria descrito por uma curva côncava no sentido posterior (não mostrada).

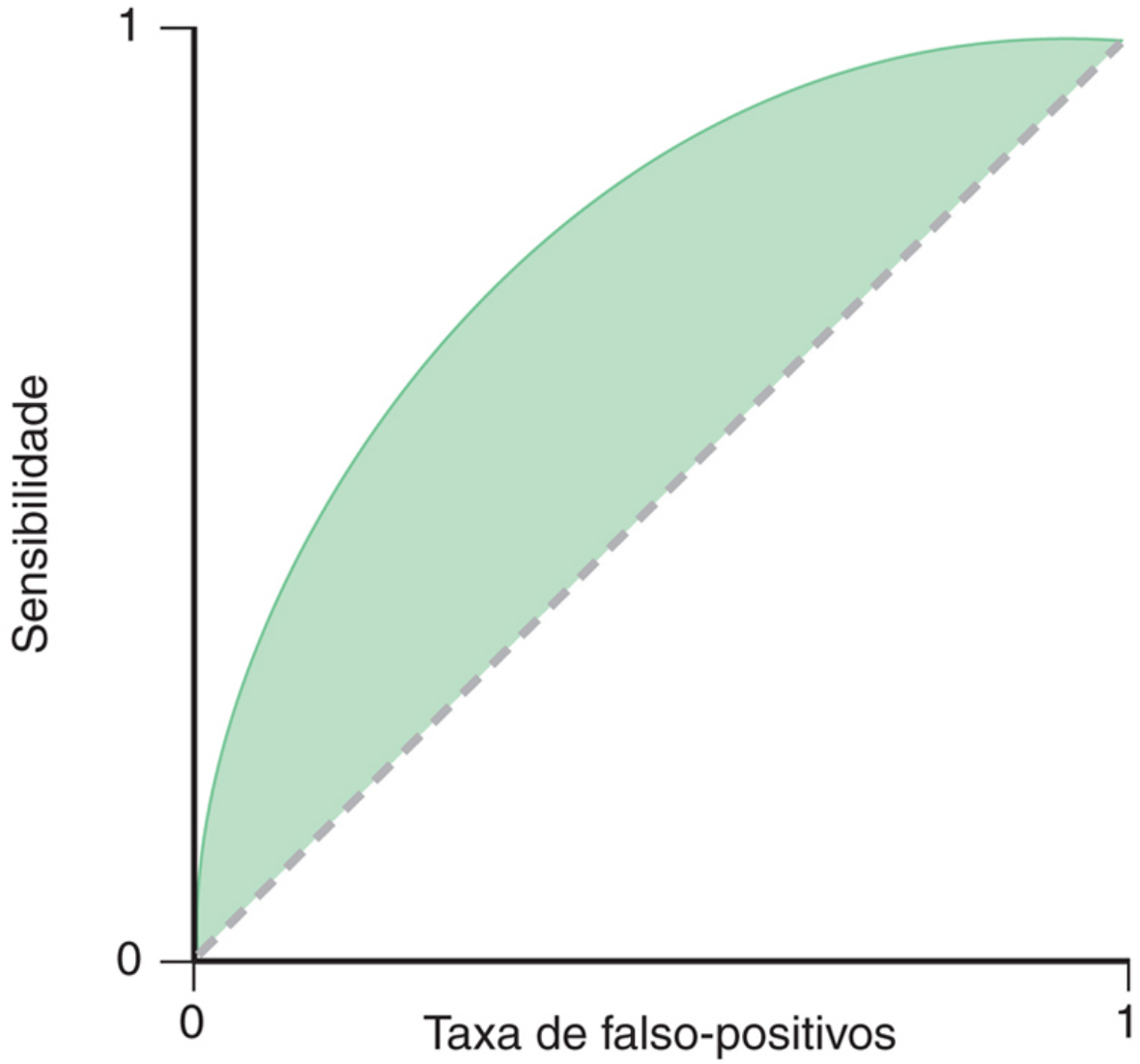

FIGURA 10-3 Curva ROC.
Os pontos da curva refletem a sensibilidade e falso-positivos (1 − especificidade) de um teste em vários limiares. Como o limite é alterado visando produzir maior sensibilidade para detectar o desfecho de interesse, a taxa de falso-positivo sobe. O melhor teste, mais próximo da curva, vem para o canto superior esquerdo. Um teste sem valor (p. ex., lançando uma moeda) conduziria a uma curva com o curso da linha pontilhada. A área sob a curva é usada muitas vezes para comparar estratégias alternativas.

Quanto mais acurado for o teste, mais próxima sua curva ROC ficará do canto superior esquerdo do gráfico, o que indicaria um limiar de teste com excelente sensibilidade e baixa taxa de falso-positivos. Quanto mais próxima a curva ROC ficar do canto superior esquerdo, maior será a área sob a curva. A área sob a curva ROC pode ser usada para comparar a informação fornecida por dois testes.

Mesmo quando um teste é superior a outro, conforme evidenciado por uma área maior sobre sua curva ROC, continua a existir a dúvida sobre qual valor o teste deve ter para ser considerado alterado. A escolha do limiar depende do objetivo do teste e das consequências de um diagnóstico falso-positivo ou falso-negativo. Se o objetivo for rastrear a população para uma doença potencialmente fatal e curável, vale a pena utilizar um limiar com excelente sensibilidade, mesmo que gere frequentes resultados falso-positivos. Ao contrário, se o teste é usado para confirmar um diagnóstico com probabilidade de ser tratado por um procedimento invasivo, é preferível um limiar com alta especificidade. Uma depressão de apenas 1 mm do segmento ST pode ser um limiar apropriado se o teste ergométrico for usado para avaliar a possibilidade de doença coronariana em um paciente com dor torácica. Se a questão for realizar a angiografia coronariana em um paciente com angina estável para pesquisar uma doença coronariana grave que justifique a realização de revascularização, um limiar de 2 mm a mais seria mais apropriado.

Escolhendo uma estratégia

Médicos e pacientes precisam, em última instância, usar a informação clínica para tomar decisões. Em geral, as opções são feitas após serem considerados diversos fatores, inclusive informações derivadas da avaliação clínica, preferência dos pacientes e desfechos inesperados com as várias estratégias de conduta. A percepção do impacto dessas considerações pode melhorar com a realização de uma análise de decisão (Tabela 10-4).

Tabela 10-4

Passos da análise de decisão

Enquadre a questão.
Crie a árvore de decisão.
Identifique as estratégias alternativas.
Relacione os resultados possíveis para cada uma das estratégias alternativas.
Descreva a sequência de eventos como uma série de nós de decisão e nós de acaso.
Escolha um horizonte de tempo para a análise.
Determine a probabilidade de cada resultado.
Atribua um valor para cada resultado.
Calcule a utilidade esperada para cada estratégia.
Faça a análise de sensibilidade.

A primeira etapa de uma análise de decisão é definir com clareza o problema; essa etapa costuma exigir a clara enunciação da questão para que possa ser avaliada quanto a uma eventual ambiguidade. Quando o problema é definido, a etapa seguinte consiste em definir as estratégias alternativas.

Considere a questão de qual teste é mais apropriado para examinar os pacientes de câncer de mama: mamografia com ou sem realização de ressonância magnética da mama — uma tecnologia altamente sensível para detectar câncer de mama, porém mais dispendiosa e menos específica. Os desfechos esperados de tais estratégias dependem da sensibilidade e da especificidade de cada exame para detectar câncer de mama, o que, por sua vez, é influenciado por outros fatores, como a frequência com que o exame é feito. Os desfechos para os pacientes também são influenciados por seu risco subjacente em desenvolver câncer de mama e pela probabilidade de que a detecção mais precoce de tumores reduza o risco de óbito.

Cada uma dessas variáveis precisa ser conhecida ou estimada para podermos calcular a expectativa de vida prevista em cada estratégia e os custos médicos diretos. Os desfechos costumam ser diferentes para pacientes de idades diferentes, histórico médico, histórico familiar e presença ou ausência de marcadores genéticos como mutações do gene *BRCA*. As estratégias ideais tendem a não ser as mesmas em pacientes idosos, com expectativa de vida curta e risco baixo de câncer, e pacientes mais jovens com mutações hereditárias do gene *BRCA1* ou *BRCA2*, o que indica um risco acumulado de desenvolver câncer de mama ao longo da vida de 50% a 85% (Cap. 198).

A credibilidade da análise de decisão depende da credibilidade dessas estimativas. Relatos publicados não costumam fornecer informações sobre os desfechos de interesse para subgrupos específicos de pacientes ou pode não haver força estatística suficiente dentro dos subgrupos de pacientes para que os achados sejam estatisticamente significativos. Dados de ensaios clínicos randomizados são pertinentes às populações incluídas no ensaio; a extensão desses achados ao outro sexo, à raça e a variadas faixas etárias exige a formulação de pressupostos pelos indivíduos que realizam a análise. E, em diversos assuntos, é necessário contar com a opinião de especialistas para se ter uma razoável estimativa do desfecho.

Em várias doenças, os desfechos potenciais são mais complexos do que a saúde perfeita ou o óbito. Nas doenças crônicas, os pacientes podem viver por vários anos em uma situação entre esses dois extremos, e o objetivo das intervenções médicas pode ser melhorar a qualidade de vida, mais do que aumentar a sobrevida. O valor da vida na saúde imperfeita deve estar refletido nas análises de decisão. Esses valores, por convenção, são expressos em uma escala de zero a cem, em que zero indica o pior desfecho, e cem, o melhor desfecho possível.

As estimativas de expectativa de vida e qualidade de vida são combinadas em várias análises de decisão para calcular *os anos de vida ajustados para a qualidade (quality-adjusted life years)*. Uma estimativa que gere expectativa de vida de dez anos com uma incapacitação tão intensa que a qualidade de vida fica muito comprometida e pode corresponder apenas à metade da observada em uma pessoa com saúde perfeita seria o mesmo que uma expectativa de vida ajustada para a qualidade de cinco anos. Com esses ajustes nos dados de expectativa de vida, o impacto das intervenções que melhorem a qualidade de vida, mas não a prolonguem, pode ser comparado a intervenções que prolonguem a vida mas não melhorem sua qualidade.[4]

Após terem sido estimados o valor e a probabilidade dos diversos desfechos, é possível calcular a utilidade esperada de cada estratégia. Ao comparar diferentes estratégias disponíveis em cada módulo decisório, a análise costuma selecionar a opção com a maior utilidade esperada. Nos módulos de acaso, a utilidade esperada é a média ponderada da utilidade das diversas ramificações possíveis.

Após a realização da análise segundo os pressupostos básicos, devem ser feitas *análises de sensibilidade*, nas quais esses pressupostos são submetidos a variações ao longo de uma faixa razoável. Essas análises podem revelar quais são os pressupostos com mais influência sobre as conclusões e identificar probabilidades limítrofes em que as conclusões poderiam mudar. Por exemplo, é provável que o limiar no qual a imagem por ressonância magnética da mama deveria ser acrescentada à mamografia seja influenciado pelo custo da ressonância magnética e pela acurácia dos radiologistas que interpretam as imagens.

Análises de Custo-Benefício e Custo-Efetividade

Para clínicos e formuladores de políticas de saúde, as opções a serem feitas transcendem as escolhas contidas em qualquer análise isolada de decisão. Uma vez que os recursos disponíveis para atendimento à saúde são restritos, os formuladores de políticas podem ter de fazer escolhas entre vários "investimentos" concorrentes em saúde. Embora essas decisões costumem ser tomadas com base em considerações políticas, as análises de custo-benefício e custo-efetividade podem ser informativas para a realização dessas escolhas.

A metodologia adotada nessas técnicas é semelhante à da análise de decisão, exceto pela necessidade de calcular também os custos dos diversos desfechos e estratégias possíveis. *O desconto* é utilizado para ajustar o valor de benefícios e custos futuros, pois recursos poupados ou gastos na atualidade valem mais do que recursos poupados ou gastos no futuro. Nas análises de *custo-benefício*, todos os benefícios são expressos em termos de impacto econômico. Aumentos na expectativa de vida são traduzidos em dólares pela estimativa de valor social ou produtividade econômica.

Levando-se em conta o desconforto ético associado à expressão de benefícios à saúde em termos financeiros, *as análises de custo-efetividade* são usadas mais comumente do que as análises de custo-benefício. Nessas análises, calcula-se a relação entre custos e benefícios à saúde; um método frequentemente utilizado para se avaliar uma estratégia é calcular o custo por ano de vida ajustado à qualidade (*cost-per-quality-adjusted life year*).[5] Essas estimativas podem ser usadas para identificar estratégias que promovam tanto a economia de custos quanto a melhoria da saúde, a fim de comparar estratégias pelas quais o sistema de saúde pode "comprar" anos adicionais de vida com boa qualidade e até mesmo de alertar acerca das estratégias que aumentam os custos enquanto agravam a saúde (Tabela 10-5).[6]

Tabela 10-5

Custo-eficácia estimada de intervenções de saúde selecionadas

INTERVENÇÃO	CUSTO POR ANO DE VIDA AJUSTADO À QUALIDADE (QALY) (EM DÓLARES)
Tratamento da artrite reumatoide com fármacos que diminuem a progressão da doença	Economiza dinheiro e melhora a saúde
Uso de varfarina em indivíduos na casa dos 70 anos com fibrilação atrial	US$ 3.000 por QALY
Diálise diária para homens com 60 anos, gravemente doentes, com lesão renal	US$ 6.000 por QALY
Uso de cardioversor-desfibrilador implantável para prevenir a morte cardíaca súbita em pacientes de alto risco	US$ 38.000 por QALY
Tratamento da estenose espinhal e da dor no membro inferior com cirurgia espinhal	US$ 90.000 por QALY
Rastreio de fumantes compulsivos com 60 anos por meio de TC anual	US$ 140.000 por QALY
Rastreio anual do HIV em indivíduos com risco baixo a moderado	Aumenta os custos e agrava a saúde

Modificado de CEA Registry.[6]

As análises de custo-efetividade fornecem vislumbres importantes sobre o grau relativo de atratividade das diferentes estratégias de conduta e podem auxiliar os formuladores de políticas em suas decisões sobre quais tecnologias devem ser disponibilizadas rotineiramente. Nenhuma intervenção médica pode ter uma relação custo-efetividade atraente se sua efetividade não tiver sido comprovada. A relação custo-efetividade de uma intervenção depende muito da população de pacientes à qual é aplicada. Uma intervenção barata teria uma relação custo-efetividade desfavorável se fosse usada em uma população de baixo risco, com poucas probabilidades de se beneficiar dela. Ao contrário, uma tecnologia cara pode ter uma relação custo-efetividade interessante se for utilizada em pacientes com elevada probabilidade de se beneficiar dela. A Tabela 10-5 mostra estimativas de custo-efetividade da literatura publicadas no caso de algumas intervenções médicas selecionadas. Essas estimativas só devem ser usadas se ficar bem claro a que população se aplicam.

Referências Gerais

1. Laine C. High-testing begins with a few simple questions. *Ann Intern Med*. 2012;156:162–163.
2. Etzioni R, Gulati R, Mallinger L, et al. Influence of study features and methods on overdiagnosis estimates in breast and prostate cancer screening. *Ann Intern Med*. 2013;158:831–838.
3. Otero HJ, Fang CH, Sekar M, et al. Accuracy, risk and the intrinsic value of diagnostic imaging: a review of the cost-utility literature. *Acad Radiol*. 2012;19:599–606.
4. Heijnsdijk EAM, Wever EM, Auvinen A, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med*. 2012;367:595–605.
5. Ryen L, Svensson M. The willingness to pay for a quality adjusted life year: a review of the empirical literature. *Health Econ*. 2014: [Epub ahead of print].

6. Cost-Effectiveness Analysis Registry. https://research.tufts-nemc.org/cear4/. Accessed February 10, 2015.

11

Avaliação da saúde e dos cuidados de saúde

Carolyn M. Clancy

Ernest Moy

Os médicos quantificam, de forma rotineira, uma variedade de medidas de saúde, incluindo sintomas, sinais vitais e achados no exame físico, de modo a melhorar o diagnóstico, o tratamento e o prognóstico. Da mesma forma, a eficácia e a qualidade da saúde também são importantes, podendo e devendo ser medidas por várias razões.

Em primeiro lugar, a qualidade da assistência prestada é muitas vezes subótima.[1] As variações persistentes na prática clínica no caso de pacientes com o mesmo diagnóstico refletem uma combinação de incerteza clínica, estilos de práticas individualizadas, preferências e características do paciente (idade, raça, etnia, educação, rendimento), além de outros fatores. Tanto os cuidados clínicos abaixo do ideal quanto os diferentes cuidados para uma mesma condição minam a suposição histórica de que a combinação de profissionais de saúde altamente treinados e instalações certificadas é suficiente para garantir cuidados consistentes de elevada qualidade.

Uma segunda grande tendência é atribuída aos êxitos da ciência biomédica: atualmente, o grande desafio nos cuidados de saúde é o manejo de doenças crônicas numa população com aumento da expectativa de vida. No caso de patologias crônicas, os benefícios à saúde são cada vez mais avaliados por melhorias no estado funcional ou qualidade de vida, em vez de simplesmente utilizar as taxas de mortalidade ou a esperança de vida.

Uma terceira tendência relaciona-se diretamente a como, hoje, o aumento dos custos com os cuidados de saúde vem ameaçando os orçamentos públicos e investimentos em outros objetivos sociais, como a Educação. Embora os Estados Unidos gastem mais *per capita* na área dos cuidados de saúde do que qualquer outra nação desenvolvida (Cap. 5), os resultados alcançados ficam muito aquém do esperado.

Finalmente, os avanços nas tecnologias de comunicação e informação têm inspirado mais pessoas a desempenhar papel ativo na sua saúde e nos cuidados de saúde. Essas inovações têm acelerado as exigências de transparência e de tomada de decisão compartilhada.

Como os seguros de saúde e a regulação dos cuidados de saúde têm-se expandido, os requisitos para monitorar e justificar os serviços de saúde têm aumentado. A intensificação da urgência em melhorar a qualidade dos cuidados de saúde, reduzir as disparidades, controlar os custos e aumentar a transparência provavelmente vai levar os pacientes e as seguradoras a exigir o acesso a um maior número de dados e a vincular medidas de qualidade ao pagamento do serviço.

Felizmente, a tecnologia moderna pode ajudar a atender à exigência de acesso aos dados. Os pacientes podem gravar e enviar seus parâmetros de saúde usando dispositivos portáteis conectados a registros pessoais de saúde. Os programas de cobrança automática podem acompanhar os serviços de saúde, enquanto os registros de saúde eletrônicos podem avaliar a qualidade do atendimento médico. Em última análise, os sistemas de informação de saúde totalmente integrados permitirão que as informações do paciente sejam acessadas instantaneamente e sem interrupções, onde e quando for necessário. Além de avaliarem a qualidade dos cuidados atualmente, essas ferramentas oferecem uma grande promessa para a aprendizagem como um subproduto da prestação de cuidados.

Como se medem a saúde e os cuidados de saúde?

Existem três tipos de medidas que, em geral, avaliam a saúde e os cuidados de saúde. As medidas de *saúde* quantificam o grau de doença ou de bem-estar de uma pessoa. As medidas de *qualidade dos cuidados de saúde* quantificam o grau em que o paciente recebe os cuidados necessários e não recebe cuidados desnecessários. A qualidade dos cuidados de saúde é avaliada por medidas de *estrutura* (p. ex., educação e acreditação de médicos), *processo* (adesão aos padrões profissionais e recomendações com base em evidências) e *resultados* (ou os resultados finais de cuidados, incluindo a forma como os pacientes vivenciam seus cuidados e a autoavaliação de sua saúde e função). As medidas de *recursos de cuidados de saúde* quantificam os recursos utilizados (p. ex., radiografias, cirurgia, medicação, cuidados intensivos) a fim de melhorar a saúde de um paciente.[2] Todas as medidas podem ser resumidas nas populações dentro de uma clínica ou comunidade (Tabela 11-1).

Tabela 11-1

Medidas de saúde e de cuidados de saúde

MEDIDAS DE SAÚDE

- *Mortalidade:* taxas de mortalidade normalmente ajustadas para idade e sexo
- *Morbidade:* taxas de incidência e prevalência das doenças e suas sequelas
- *Estado funcional:* avaliações da capacidade do paciente em executar várias ações, tais como as atividades da vida diária ou as atividades instrumentais da vida diária perante a observação de um prestador de cuidados ou relatadas pelo paciente
- *Autoavaliação do estado de saúde:* avaliação dos pacientes sobre sua saúde e bem-estar

MEDIDAS DE QUALIDADE DOS CUIDADOS DE SAÚDE

- *Resultados dos cuidados de saúde:* os resultados finais ou benefícios para a saúde derivados dos bons cuidados de saúde ou a perda de saúde atribuíveis à prestação de cuidados de saúde precários
- *Processos dos cuidados de saúde:* avaliações para averiguar se o cuidado de saúde adequado foi prestado na hora certa e da maneira correta
- *Infraestrutura dos cuidados de saúde:* a disponibilidade de recursos necessários para a prestação de bons cuidados de saúde
- *Percepções do paciente sobre os cuidados de saúde:* opinião do paciente sobre os cuidados de saúde prestados, geralmente enfatizando a comunicação médico-paciente e a tomada de decisão compartilhada
- *Acesso aos cuidados de saúde:* a capacidade dos pacientes em acessar os cuidados de saúde e navegar até os recursos necessários

MEDIDAS DE RECURSOS EM CUIDADOS DE SAÚDE

- *Utilização dos cuidados de saúde:* a quantidade dos serviços de saúde que são utilizados
- *Custos diretos:* os custos dos prestadores, suprimentos e equipamentos necessários para a prestação de cuidados de saúde
- *Custos indiretos:* os custos da perda de salários e redução da produtividade devido a uma doença ou lesão que poderia ter sido evitada por meio de cuidados de saúde adequados
- *Custos não médicos*: custos dos cuidados de saúde não relacionados com a prestação de serviços, tais como administração, publicidade, investigação e os lucros auferidos pelas indústrias da saúde

TIPO DE MEDIDA	EXEMPLO
SAÚDE	
Mortalidade	Mortes decorrentes de neoplasia colorretal por 100.000 indivíduos da população
Morbidade	Novos casos de Aids por 100.000 indivíduos da população
Estado funcional	Porcentagem de pessoas com incapacidade para realizar uma ou mais atividades do dia a dia
Autoavaliação do estado de saúde	Porcentagem de pessoas com relatos de que sua saúde geral é excelente
QUALIDADE DOS CUIDADOS DE SAÚDE	
Resultados dos cuidados de saúde	Mortes por 1.000 internamentos com pneumonia
Resultados intermediários	Porcentagem de adultos com diabetes cuja pressão arterial é < 140/80 mm Hg
Processos dos cuidados de saúde	Porcentagem de crianças às quais foram administradas todas as vacinações recomendadas
Infraestrutura dos cuidados de saúde	Porcentagem de médicos baseados em consultórios, com sistemas computadorizados para o registro de anotações clínicas
Percepções dos pacientes sobre os cuidados de saúde	Porcentagem de pacientes que sempre relatam uma boa comunicação com seus prestadores de saúde habituais
Acesso aos cuidados de saúde	Porcentagem de pacientes que não tiveram acesso a cuidados médicos ou receberam cuidados médicos tardios
RECURSOS EM CUIDADOS DE SAÚDE	
Utilização dos cuidados de saúde	Porcentagem de pessoas com um episódio de visita ao serviço de urgência no último ano
Custos diretos	Gastos com o tratamento da depressão
Custos indiretos	Perda de salário e produtividade com a assistência a crianças com asma
Custos não médicos	Lucros auferidos por empresas farmacêuticas

As medidas de saúde e de cuidados de saúde muitas vezes sobrepõem-se (E-Fig. 11-1). As medidas de saúde que podem ser melhoradas por cuidados de saúde, tais como a pressão arterial ou os níveis de glicose no sangue, são muitas vezes utilizadas como medidas de resultados de qualidade de cuidados de saúde. A prestação de cuidados de saúde de qualidade requer o uso de recursos e a geração de custos diretos de cuidados com a saúde, que podem ou não melhorar esses cuidados à margem da despesa. O comprometimento da saúde que reduz a capacidade de trabalhar e auferir um rendimento, mas que poderia ter sido evitado por meio da prestação de cuidados de saúde, contribui para os custos indiretos com esses cuidados. Na interseção entre saúde, qualidade dos cuidados de saúde e os recursos dos cuidados de saúde, estão as medidas de valor dos cuidados de saúde. Essas medidas comparam os benefícios na saúde dos serviços de cuidados de saúde específicos com seus custos.[2]

De onde vêm as medidas de saúde e de cuidados de saúde?

A maioria dos investigadores, grupos de prestadores de cuidados, seguradoras, reguladores e organizações de acreditação que desenvolvem medidas consulta os médicos para se assegurar de que suas métricas sejam consistentes com as normas profissionais. As seguradoras podem criar medidas para alocar os recursos de saúde, planejar necessidades futuras e identificar os médicos eficientes, de modo a incluí-los em painéis ou recompensá-los com prêmios de desempenho. Os reguladores podem desenvolver medidas para estabelecer requisitos de licenciamento e identificar médicos que poderiam beneficiar a educação suplementar. As organizações de acreditação podem construir medidas para demonstrar o desempenho superior dos médicos que atingem seus elevados padrões. Por exemplo, o *National Committee for Quality Assurance* mantém o *Healthcare Effectiveness Data and Information Set*, que é amplamente utilizado na acreditação de planos de saúde, enquanto a *American Board of Internal Medicine* e outros conselhos de especialidade incluem medidas de desempenho da prática médica, bem como medidas de avaliação do conhecimento médico, para a manutenção da certificação.

Por que medir a saúde e os cuidados de saúde?

As medições de saúde e cuidados de saúde podem ser usadas com muitas finalidades, por diferentes intervenientes (Tabela 11-2). Os pacientes podem usar suas próprias informações de saúde para acompanhar seu progresso, ajustar seu estilo de vida e planejar suas futuras necessidades de cuidados com a saúde. As medidas no nível do paciente são importantes para os médicos, hospitais, planos de saúde e decisores políticos, sejam elas usadas na identificação de eventos-sentinela que representam defeitos de qualidade (p. ex., amputação da perna errada ou administração de medicação errada a um paciente), sejam para iniciar uma análise de sua origem, de forma a melhorar a qualidade dos cuidados de saúde.

Tabela 11-2

Adoção de medidas de saúde e cuidados de saúde feitos pelo utilizador e pela unidade de análise

	ADOÇÃO PELOS PRESTADORES	ADOÇÃO PELOS DECISORES POLÍTICOS	ADOÇÃO PELOS PACIENTES
Medidas no nível do paciente	Diagnóstico e prognóstico Monitoração da resposta e aceitação do tratamento	Identificação de eventos-sentinela	Acompanhamento da saúde e das necessidades de saúde Aposentadoria e planejamento dos bens
Medidas da prática médica do prestador de serviços ou medidas alinhadas com o plano de saúde	Melhora da qualidade Melhora da eficiência Redução das disparidades	Relatórios públicos Pagamento por desempenho Credenciação dos prestadores de cuidados	Seleção dos prestadores de cuidados e planos de saúde
Medidas ao nível da comunidade	Seleção da localização para a prática médica	Alocação de recursos Avaliação de políticas	Seleção da moradia

Os hospitais e planos de saúde agregam medidas sobre suas práticas a fim de identificar oportunidades para incrementar a qualidade, melhorar a eficiência e reduzir as disparidades nos cuidados. No que diz respeito às medidas em relação às quais os médicos são os principais responsáveis, esses dados podem ser usados para reconhecer e recompensar os profissionais com elevado desempenho, selecionar médicos para inclusão em comitês e produzir boletins informativos de informação ao público. Os pacientes podem usar esses boletins na seleção de médicos e planos de saúde que melhor correspondam às suas necessidades de cuidados com a saúde. As medidas que são agregadas no nível da comunidade podem ajudar os decisores políticos a alocar os recursos de cuidados de saúde em locais com maior carência e a avaliar o êxito de qualquer intervenção realizada.

E-FIGURA 11-1 Tipos de medida de saúde e de assistência médica.

Quais são as limitações das medidas de saúde e cuidados de saúde?

No passado, os médicos registravam as informações clínicas em papel e apresentavam notável autonomia em relação ao nível de detalhe e precisão. Agora, contudo, os vários intervenientes na área da saúde têm um interesse comum na padronização, para que as medições possam facilitar comparações justas. As revisões detalhadas de gráficos foram substituídas, em grande parte, pela recolha de dados de registros médicos eletrônicos e por registros detalhados de forma adequada, constituídos por pacientes com uma patologia ou uma intervenção comum. Alguns exemplos de registros que foram usados como plataformas de avaliação da qualidade dos cuidados de saúde incluem o registro desenvolvido pela *Society for Thoracic Surgeons* para melhorar a qualidade da cirurgia cardiotorácica e o *National Surgical Improvement*

Program Registry, que, inicialmente, foi desenvolvido no âmbito da *Veterans Health Administration*, com o objetivo de avaliar os processos e resultados dos grandes procedimentos cirúrgicos. Ambos os registros baseiam-se em dados manuais meticulosos, recolhidos por enfermeiros treinados, que facilitam os esforços dos profissionais a fim de melhorar os resultados dos cuidados com a saúde.

Seleção de medidas com base nas evidências

Os dados utilizados para medir a estrutura, o processo e os resultados dos cuidados de saúde podem ser recolhidos como parte de uma investigação rigorosa orientada por uma hipótese ou a partir de fontes secundárias de dados inicialmente recolhidos em razão da cobrança dos cuidados clínicos de rotina. O rigor e a integridade dos dados são essenciais para a confiabilidade das análises realizadas a partir deles.

Além da qualidade dos dados em si mesmos, o método de desenho do estudo também é fundamental para a validade dos resultados relatados. As medidas mais robustas são suportadas pela conformidade das provas derivadas de diferentes metodologias de investigação. Em estudos clínicos controlados e randomizados, a atribuição aleatória da intervenção assegura que os pacientes sujeitos e os pacientes não sujeitos à intervenção sejam tão semelhantes quanto possível. Em estudos duplo-cegos, nem o paciente nem o médico do paciente têm conhecimento do tratamento atribuído. No caso de intervenções mais complexas, como, por exemplo, a utilização de uma equipe para manejar a depressão, um estudo cego é impraticável. Em todas as configurações, os controles normalmente recebem o melhor tratamento-padrão. Em algumas situações, os pacientes podem atuar como seus próprios controles em um estudo randomizado de série temporal.

Embora o estudo randomizado seja um método rigoroso na avaliação dos efeitos do tratamento, a inscrição no estudo costuma ser limitada a indivíduos selecionados que atendem aos critérios mais estritos de entrada. Essa abordagem aumenta a validade interna de um estudo, mas limita sua generalização. Em consequência, os estudos randomizados são ideais para se estabelecer a eficácia numa intervenção, que é seu potencial benefício sob condições ideais, mas não necessariamente sua *eficácia* no mundo real. Os *ensaios randomizados por cluster*, que efetuam a randomização do nível do prestador ou do sistema, representam uma abordagem prática na determinação da eficácia.

Embora os ensaios clínicos randomizados sejam fundamentais para avaliar eficácia e efetividade, os estudos de *observação* e de *caso-controle* também são importantes. Em um *estudo de coorte*, as pessoas ou os pacientes são acompanhados com o objetivo de determinar seus resultados, em função de os indivíduos possuírem ou não um atributo específico ou de terem sido expostos a uma condição ou intervenção específicas. Os estudos de coorte podem fornecer uma estimativa direta do risco absoluto de um resultado em pacientes expostos, mas não podem garantir se essas diferenças estão relacionadas com intervenções que não tenham sido alocadas de forma aleatória.

Em *estudos de caso-controle*, os casos são definidos com base no fato de os sujeitos terem experimentado um desfecho não experimentado pelos controles. A informação que é adquirida a partir dos registros ou entrevistas existentes pode determinar a proporção de pacientes-caso e pacientes-controle que experimentaram uma exposição de interesse. Os estudos de caso-controle podem alcançar um poder estatístico igual ou superior ao dos estudos de coorte, embora englobem menos indivíduos, razão pela qual são especialmente atraentes para investigar resultados incomuns, tais como efeitos adversos graves de fármacos quando os eventos são extremamente raros para ser estudados através de ensaios clínicos e estudos de coorte. Os estudos de caso-controle estão sujeitos ao viés de classificação equivocada e ao viés de memória, fornecendo estimativas de risco relativo, mas não de risco absoluto.

Os *estudos de coorte transversal* coletam dados apenas em um ponto no tempo. Eles podem ser utilizados para estimar a prevalência de uma condição ou resultado, mas não para fazer inferências válidas sobre se determinado resultado está relacionado a qualquer atributo ou evento causal.

Existem questões metodológicas adicionais além da credibilidade e da qualidade da fonte dos dados de medidas de qualidade. Quando apresentadas com relatórios que sugerem um desempenho menos que perfeito, muitos médicos acreditam que seus pacientes se encontram mais doentes ou são menos propensos a aderir às recomendações de tratamento. Para lidar com essas preocupações, o ajuste do risco em função da gravidade da doença, da identificação precisa das características dos pacientes e da avaliação dos resultados ao longo do tempo é fundamental. Os métodos de ajuste para *case-mix* comumente recorrem a abordagens estatísticas sofisticadas, em uma tentativa de ajustar tais diferenças potenciais e estimar se as diferenças observadas resultam de populações de pacientes distintos, em vez de verdadeiras diferenças na qualidade de prestação dos cuidados de saúde.

A precisão relativa das medidas específicas também representa um desafio. Muitos dos intervenientes, especialmente os contribuintes e os decisores políticos, estão cada vez mais impacientes e, em geral, somente se mostram mais entusiasmados com a adoção de medidas "muito boas", ao contrário dos prestadores de cuidados de saúde, cujos cuidados estão sob avaliação.

Seleção de medidas: quais medidas estão corretas para que objetivo?

A criação de medidas é um processo diferente de selecionar quais são as mais importantes e significativas. Numerosas fontes disponíveis ao público fornecem uma profusão de informações sobre saúde e assistência à saúde (E-Tabela 11-1). A mais proeminente organização baseada em consensos que apoia medidas é o *National Quality Forum*, o qual reúne painéis de peritos para avaliar a qualidade de uma medida proposta com base em critérios que incluem importância, aceitabilidade científica, viabilidade e usabilidade. As medidas aprovadas são reavaliadas periodicamente para garantir que se mantenham atuais e aplicáveis.

O *National Institutes of Health Patient Reported Outcomes Measurement Information System* (http://www.nihpromis.org) é um repositório de medidas padronizadas acerca do estado de saúde, relatadas pelo paciente e pelos instrumentos de recolha. Os domínios incluem bem-estar físico, mental e social. A *Agency for Healthcare Research and National Quality Measures Clearinghouse* (http://www.qualitymeasures.ahrq.gov) é um inventário de medidas de qualidade de cuidados de saúde, com base em evidências. Os domínios incluem qualidade clínica, eficiência e saúde da população. Também estão relacionadas a *National Guidelines Clearinghouse* (http://www.guideline.gov) e a *Health Care Innovations Exchange* (http://www.innovations.ahrq.gov), constituindo coleções de diretrizes clínicas e de descrições do uso bem-sucedido de medidas, respectivamente.

Os potenciais utilizadores devem examinar os atributos das medidas específicas, de modo a garantir que são adequados à aplicação pretendida (Tabela 11-3). Uma série de organizações desenvolveu escalas ou sistemas de classificação que resumem seu desempenho em várias dimensões. Algumas vezes referidas como medidas compostas (p. ex., uma classificação atribuída pelo *Leapfrog Group* no que diz respeito à segurança do hospital), essas escalas variam em abrangência com pouco consenso em relação à forma como os componentes de uma escala-resumo devem ser ponderados. Com efeito, não é incomum que um hospital receba uma classificação "F" de um grupo, ao passo que é avaliado como de primeira linha por outro grupo. Assim, embora atraente em sua simplicidade, a utilização ideal dessas abordagens continua à espera de uma solução.

Tabela 11-3

Atributos de medidas de saúde e cuidados de saúde

ATRIBUTOS DA MEDIDA	CRITÉRIOS PARA OS PRESTADORES DE CUIDADOS	CRITÉRIOS PARA OS DECISORES POLÍTICOS	CRITÉRIOS PARA OS PACIENTES
A medição é cientificamente sólida			
Baseada em fortes evidências	Baseada em estudos de alta qualidade?		
Válida	Mede o que se pretende e inclui elementos-chave?		
Confiável	Reprodutível por diferentes medidores e prestadores?		
Claramente especificada	Numerador, denominador, exclusões e ajuste de risco definidos?		
Aprovada por peritos independentes	Bem-aceita pelas comunidades científica e médica?		
A condição é importante Afeta muitas pessoas Provoca mortalidade ou morbidade elevada É dispendiosa É muito desigual entre as populações	Importante para minha prática ou para a população com que trabalho?	Importante para a população que será afetada por minha política?	É importante para mim?
A recolha de dados é viável Já se encontra disponível Poderiam ser recolhidos a um custo baixo em relação ao potencial benefício Auditável	Disponíveis no meu consultório ou para a população com que trabalho?	Disponíveis antes e depois da implementação de medidas para a população afetada?	Disponíveis para mim?
Os achados são acionáveis Podem ser entendidos Podem ser melhorados Foram utilizados com sucesso Têm poucas consequências não intencionais	Eu sei quais ações devo mudar para melhorar a qualidade? Adotadas em clínicas como a minha para melhorar a qualidade com poucas consequências não intencionais?	Eu sei quais medidas devo mudar para melhorar a qualidade? Adotadas em medidas como as minhas para melhorar a qualidade com poucas consequências não intencionais?	Eu sei quais atitudes devo tomar para melhorar minha saúde? Adotadas por pacientes como eu, para melhorar a saúde com poucas consequências não intencionais?
Quando adotadas como parte do conjunto de medidas, essas medidas são: Equilibradas Passíveis de ser desagregadas	Representa várias condições, contexto de cuidados, populações, tipos de dados (pesquisa, dados administrativos, registros médicos), tipos de medida (estrutura, processo, resultados) e perspectivas (paciente, prestador de cuidados, sistema, sociedade), conforme apropriado? Identifica medidas individuais que podem ser melhoradas?		

E-Tabela 11-1

Exemplos de fontes de dados secundários disponíveis para o público

AGÊNCIAS FEDERAIS

Department of Health and Human Services (HHS) Health System Management
Project— dados governamentais sobre indicadores críticos do sistema de saúde americano: https://healthmeasures.aspe.hhs.gov/
Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ): http://www.ahrq.gov
Healthcare Cost and Utilization Project — a maior coleção de dados longitudinais de atendimento hospitalar nos Estados Unidos, com informações sobre os sistemas de rateio *all-payer* e *encounter-level* começando em 1988: http://www.hcup-us.ahrq.gov/
Medical Expenditure Panel Survey (MEPS) — um conjunto de pesquisas de larga escala sobre as famílias e indivíduos, prestadores de serviços de saúde e empregadores dos Estados Unidos: http://meps.ahrq.gov/mepsweb
Banco de Dados de Referência Nacional da CAHPS— O repositório nacional de dados da família de pesquisas CAHPS: https://cahpsdatabase.ahrq.gov
National Healthcare Quality and Disparities Reports — o banco de dados da National Reports, incluindo o State Snapshots e a ferramenta de consulta NHQR/DR: http://nhqrnet.ahrq.gov/inhqrdr/
Centers for Disease Control and Prevention (CDC): http://www.cdc.gov
CDC Wonder: http://wonder.cdc.gov
DATA2020 — a ferramenta de dados interativa Healthy People 2020 que permite aos usuários explorarem os dados e informações técnicas relacionadas aos objetivos da Healthy People 2020: http://www.healthypeople.gov/2020/data/
Health Data Interactive — tabelas com estatísticas nacionais de saúde de bebês, crianças, adolescentes, adultos e idosos que podem ser customizadas por idade, gênero, raça/etnia e localização geográfica: http://www.cdc.gov/nchs/hdi.htm
Health Indicators Warehouse — o concentrador de dados da HHS Community Health
Data Initiative, uma importante iniciativa governamental aberta para liberar dados; incentivar o desenvolvimento de aplicações inovadoras; e catalisar a mudança para melhora a saúde da comunidade: http://healthindicators.gov
Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS): http://www.cms.gov/
Uma família de *websites* voltados para o consumidor, que fornece informações sobre qualidade do atendimento prestado em vários contextos:
Comparação de Instalações de Diálise: http://www.medicare.gov/DialysisFacilityCompare/search.html
Comparação de Atendimento Domiciliar: http://www.medicare.gov/homehealthcompare/search.html
Comparação de Hospitais: http://www.medicare.gov/hospitalcompare/search.html
Comparação de Lares de Idosos: http://www.medicare.gov/nursinghomecompare/search.html
Indian Health Service: http://www.ihs.gov
U.S. Census Bureau American Fact Finder: http://factfinder2.census.gov/faces/nav/jsf/pages/index.xhtml
Cancer Data from the National Cancer Institute SEER program: http://seer.cancer.gov
Department of Veterans Affairs: ASPIRE é um painel disponibilizado na Internet que documenta as metas de qualidade e segurança de todos os hospitais VA. Esses dados mostram os pontos fortes e as oportunidades para melhoria nos níveis nacional, regional e local. Os dados são atualizados regularmente.
ASPIRE: http://www.hospitalcompare.va.gov/HOSPITALCOMPARE/aspire/index.asp

ORGANIZAÇÕES PRIVADAS SEM FINS LUCRATIVOS

Commonwealth Foundation Why Not the Best? — indicadores de qualidade hospitalar que são publicados pelo Center for Medicare and Medicaid Services: http://www.whynotthebest.org
National Quality Forum (NQF) Quality Positioning System — inventário de indicadores e qualidade endorsados pelo NQF: http://www.qualityforum.org/QPS/QPSTool.aspx
The Joint Commission Quality Check — fornece dados de qualidade específicos de cada hospital provenientes de várias fontes, incluindo a Joint Commission core measures (ORYX): http://www.qualitycheck.org/consumer/searchQCR.aspx

Referências Gerais

1. National Healthcare Quality and Disparities Reports. July 2013. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. Accessed February 10, 2015 at: http://www.ahrq.gov/research/findings/nhqrdr/index.html.
2. Hussey PS, Wertheimer S, Mehrotra A. The association between health care quality and cost: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013;158:27–34.

No Brasil

No Brasil, os dados referentes à saúde e à assistência médica podem ser acessados em sites de órgãos federais, estaduais e municipais.

1. O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em http://ibge.gov.br, fornece informações sobre dinâmica populacional e inquéritos alimentares e nutricionais.
2. O Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), em http://datasus.gov.br, é a melhor fonte de informação não somente na área da saúde, mas também em toda a área de serviços públicos. Nesse site publica-se anualmente o Indicador de Dados Básicos (IDB), com destaque para aspectos demográficos, epidemiológicos, produção assistencial e cobertura de serviços. O IDB publica dados consolidados que permitem a aquisição imediata da informação, mas não permitem a comparação entre os estados e municípios. Para análise mais detalhada há, nessa página eletrônica, a possibilidade de se recolherem dados em períodos históricos diversos do país, estados e municípios. O método utilizado é o tabwin, que permite tabulação em forma de colunas e linhas que podem ser objeto de análise em aplicativos tipo planilhas. O site do Datasus é dividido em seis partes: (1) em assistência à saúde é possível verificar internações, produção ambulatorial, cobertura de imunizações, ações do Programa Saúde da Família e vigilância nutricional; (2) na rede assistencial é possível conhecer todos os prestadores de serviços ao Sistema Único de Saúde; (3) em morbidade há informação de diagnósticos de internação, doenças de notificação compulsória (como AIDS e hanseníase) e programas de saúde bucal, hipertensão e diabetes; (4) em estatística vital o destaque é o sistema de informação de mortalidade; (5) em demografia e dados socioeconômicos há informação sobre cobertura de água e esgoto, alfabetização e escolaridade; (6) informações sobre os usuários do sistema de saúde suplementar, com dados originados na agência controladora de convênios e planos de saúde privados.
3. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária, em http://www.anvisa.gov.br, na área de profissionais de saúde, informa sobre bulas de medicamento, relação de medicamentos genéricos, descreve a denominação comum brasileira dos fármacos, apresenta dados de avaliação tecnológica em saúde com enfoque em medicamentos recém-lançados no país, além de alertas de segurança.
4. A Fundação Nacional de Saúde, em http://www.funasa.gov.br, apresenta informação detalhada sobre saneamento e sobre saúde indígena.
5. A Secretaria de Vigilância da Saúde, em http://www.saude.gov.br/svs, disponibiliza todas as notícias sobre doenças de notificação compulsória que foram diagnosticadas no Brasil, apresenta os programas de controle das principais endemias — hanseníase, tuberculose, malária e febre amarela — e todos os dados do programa nacional de imunização, incluindo os calendários de vacinação preconizados para crianças, adolescentes, adultos e idosos.
6. O Instituto Nacional do Câncer, em http://www.inca.gov.br, apresenta informação completa sobre programas de prevenção de neoplasias malignas — o programa antitabagismo é destaque — e dados de incidência do câncer previstos para os próximos anos.
7. A Vigilância de Fatores de Risco para Doenças Crônicas por inquérito telefônico (Vigitel) apresenta dados consolidados sobre obesidade, atividade física e consumo de álcool em brochura que pode ser carregada na própria página do Ministério da Saúde (http://www.saude.gov.br)

Qualidade dos cuidados e segurança do paciente

Robert M. Wachter

Nas duas últimas décadas, dezenas de estudos têm demonstrado que a qualidade e a segurança da assistência médica moderna deixam muito a desejar, embora a maioria dos médicos seja bem treinada e trabalhe muito. No entanto, as evidências são inegáveis, com clara documentação de variações impressionantes nos padrões de cuidados que não são corroboradas pelas evidências, nem justificadas pelos resultados, grandes hiatos entre as melhores práticas baseadas na evidência e a prática corrente, e um número impressionante de erros médicos graves. O reconhecimento desses problemas de qualidade e segurança catalisou uma grande transformação no pensamento e na prática, com novas tecnologias, regulação, modelos de treino, sistemas de incentivo e outros.

Reconhecer o problema e saber como tratá-lo são comportamentos que envolvem a compreensão da medição e da melhoria da qualidade, da segurança dos pacientes e do valor, que se traduzem na confluência entre segurança, qualidade e custo.[1]

Qualidade

Definição

A qualidade dos cuidados foi definida pelo Instituto de Medicina da Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos como "o grau em que os serviços de saúde para indivíduos e populações aumentam a probabilidade de se alcançarem os resultados de saúde desejados, mostrando-se consistentes com o conhecimento profissional atual". Isso inclui seis objetivos para um sistema de assistência médica de qualidade, enfatizando que a qualidade envolve mais que a prestação de cuidados com base na evidência (Tabela 12-1). No entanto, a medicina baseada na evidência (Cap. 10) proporciona boa parte da fundamentação científica na medição e na melhora da qualidade.[2] Antes, a ausência de evidências clínicas e o modelo de aprendizagem do treino médico promoviam um estilo idiossincrático de prática pelo qual um médico sênior ou um grande centro médico determinavam o padrão dos cuidados de saúde — uma tradição que hoje é chamada, às vezes, de *medicina baseada em eminência*. Sem desvalorizar a experiência e o julgamento clínico maduro, o paradigma moderno para determinar a prática ideal mudou, sendo orientado pela explosão na pesquisa clínica durante os últimos trinta anos; por exemplo, a quantidade de ensaios clínicos randomizados cresceu de 350 por ano, em 1970, para um número superior a 27.000 por ano em 2012. Essa pesquisa tem ajudado a definir "as melhores práticas" em muitas áreas da medicina, desde estratégias preventivas para um paciente de ambulatório saudável, de 62 anos (Caps. 14 e 15), até o tratamento de pacientes com infarto agudo do miocárdio e choque cardiogênico (Caps. 73 e 107).

Tabela 12-1

As seis metas do instituto de medicina da academia nacional de ciências dos estados unidos

Segurança do paciente
Concentração no paciente
Efetividade
Eficiência
Oportunidade
Equidade

A partir do Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. Washington, DC: National Academy Press; 2001.

A tríade de Donabedian, que divide as medidas de qualidade em *estrutura* (como o cuidado é organizado), *processo* (o que é feito) e *resultados* (o que acontece ao paciente), representa o modelo mais popular de mensuração da qualidade. Cada elemento da tríade apresenta vantagens e desvantagens importantes como uma mensuração da qualidade (Tabela 12-2). Muitas das medidas de qualidade usadas amplamente são medidas de processo em que a pesquisa clínica estabeleceu o elo entre tais processos e melhores resultados. Um bom exemplo é a frequência com que o ácido acetilsalicílico e os β-bloqueadores são administrados a pacientes com infarto do miocárdio antes da alta hospitalar (Cap. 73). No entanto, quando os processos são menos relevantes e a ciência do ajuste por *case-mix* é apropriadamente avançada (p. ex., cirurgia de revascularização cardíaca por *bypass*; Cap. 74), a medida do resultado (p. ex., taxa de mortalidade ajustada ao risco ou taxa de reinternamento aos 30 dias) é cada vez mais utilizada. Em outras áreas que envolvem processos complexos, são usadas medidas estruturais como representantes da qualidade; nesses casos, os exemplos incluem a presença de intensivistas nas unidades de cuidados críticos, uma unidade especializada em acidente vascular cerebral e sistemas computadorizados de pedido de exames pelo médico.

Tabela 12-2

Comparação das três medidas de qualidade clínica: a tríade de donabedian

MEDIÇÃO	DEFINIÇÃO SIMPLES	VANTAGENS	DESVANTAGENS
Estrutura	Como foi organizado o cuidado?	Pode ser altamente relevante em um sistema de saúde complexo	Poderá não ser capaz de captar a qualidade do atendimento por médicos de forma individual Difícil de determinar o "padrão-ouro"
Processo	O que foi feito?	Passíveis de ser mais facilmente medidos e influenciados do que quando comparados com os resultados Podem não exigir ajuste por *case-mix* Sem atraso — podem ser medidas quando os cuidados são prestados Podem refletir diretamente a qualidade (se cuidadosamente escolhidos)	Um representante dos resultados Nem todos poderão concordar acerca dos processos "padrão-ouro" Pode promover a medicina baseada em um "livro de receitas", especialmente quando os médicos e os sistemas de saúde decidem arriscar seu desempenho
Resultados	O que aconteceu ao paciente?	Com o que realmente nos preocupamos?	Pode levar anos para ocorrer Pode não refletir a qualidade dos cuidados Requer ajuste por *case-mix* e outros tipos de ajustamento para evitar comparações entre elementos não equivalentes (em inglês, "*apples-to-oranges*" *comparisons*)

Modificado de Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? JAMA. 1988;270:1743-1748; and Shojania KG, Showstack J, Wachter R. Assessing hospital quality: A review for clinicians. Eff Clin Pract. 2001;4:82-90.

A Epidemiologia dos Problemas Relacionados à Qualidade

Atualmente, está bem estabelecido que existem variações grandes e clinicamente indefensáveis na prestação de cuidados de saúde entre as cidades. Além disso, a prática nos Estados Unidos adere à melhor evidência em apenas pouco mais que 50% das vezes, mesmo quando se sabe que tal adesão está correlacionada com os resultados clínicos de melhor qualidade.

Alavancas para a Mudança

Para os médicos, decisores políticos, administradores e pacientes, a evidência de grandes problemas de qualidade tem levado ao reconhecimento de problemas estruturais que impedem a prestação de maior qualidade na assistência médica. Esses problemas incluem a falta de informações relativas ao desempenho de um prestador de serviços ou de uma instituição, a ausência de incentivos para a melhoria da qualidade, o desafio dos médicos praticantes de se manterem na linha de frente na medicina moderna baseada na evidência e a ausência de um sistema de apoio à tecnologia de informação voltada à qualidade.

O primeiro passo rumo à melhora da qualidade é se criarem normas de boas práticas para a medição da qualidade. Dezenas de medidas desse tipo foram promulgadas por uma variedade de organizações, incluindo contribuintes (como os centros de serviços *Medicare* e *Medicaid*), organizações de acreditação (tais como a *Joint Commission*) e sociedades médicas. Essas medidas identificaram muitas situações de melhoria entre os médicos de modo individual, as práticas clínicas e os hospitais.

Em face do volume de nova literatura publicada a cada ano, é impossível que cada médico, individualmente, se mantenha atualizado em todos os avanços baseados na evidência, em sua área de trabalho. As *diretrizes práticas*, como aquelas voltadas ao tratamento da pneumonia adquirida na comunidade (Cap. 97) ou a profilaxia de trombose venosa profunda (Cap. 81), destinam-se a sintetizar as melhores práticas com base na evidência em um conjunto de recomendações sumárias.[3] Embora as preocupações acerca de um "livro de receitas sobre medicina" se mantenham, existe um consenso crescente de que as melhores práticas devem estar "interligadas", se possível. Os principais desafios são a atualização de diretrizes à medida que os novos conhecimentos vão se acumulando e o reconhecimento da complexidade das diretrizes quando os pacientes possuem doenças múltiplas e potencialmente sobrepostas. Os percursos ou protocolos clínicos (em inglês, *clinical pathways*) são semelhantes às diretrizes, mas tentam codificar uma série de etapas, geralmente de forma temporal (no dia 1, deverá fazer o seguinte; no dia 2, deverá fazer o seguinte; e assim por diante), o que os torna mais úteis nos processos estereotipados, como, por exemplo, a conduta do pós-operatório dos pacientes submetidos a uma artroplastia do quadril. Como cada vez mais organizações prestadoras de cuidados de saúde vão se informatizando, os protocolos clínicos e as diretrizes são muitas vezes traduzidos em *conjuntos de diretrizes* ou *sistemas de apoio à decisão clínica* para orientar os clínicos em seu local de atendimento ao paciente.

Embora o profissionalismo (Cap. 1) deva ser incentivo suficiente para os médicos prestarem cuidados de alta qualidade, o alcance dessa meta normalmente depende de um sistema organizado que converta os conhecimentos da investigação em prática e que forneça o cuidado adequado sempre. Tal sistema requer investimentos significativos (na educação de médicos, contratação de responsáveis por casos clínicos ou farmacêuticos, desenvolvimento de sistemas de informação e desenvolvimento de diretrizes). O histórico sistema de pagamento, que compensa médicos e hospitais com base no volume em detrimento da qualidade, não oferece incentivos de modo a efetuar os investimentos necessários, mas essa situação está mudando de forma acelerada.

O Ambiente em Transformação para a Qualidade

O recente reconhecimento de um profundo hiato na qualidade e da necessidade de haver mudanças sistêmicas a fim de melhorar a qualidade levou a uma série de iniciativas com o fim de catalisar a melhoria da qualidade. Praticamente todas as iniciativas envolvem vários passos: definição de medidas de qualidade razoável (medidas com base na evidência; captura de estruturas adequadas, processos ou resultados), medição do desempenho dos prestadores ou dos sistemas e uso desses resultados para promover a mudança. Esse imperativo final gera maior grau de incerteza e experimentação.

Embora se esperasse que a simples informação prestada aos médicos sobre seu desempenho anterior conseguisse gerar melhora significativa, essa estratégia só gera, na melhor das hipóteses, uma mudança modesta. Cada vez mais se adota uma estratégia mais agressiva e transparente, como a divulgação dos resultados das medidas de qualidade aos intervenientes principais. Em alguns casos, a simples transparência é a principal estratégia — a lógica é que os prestadores vão considerar a exposição de suas falhas em qualidade preocupantes ou embaraçosas o suficiente para motivar uma melhoria. Embora haja pouca evidência de que os pacientes usem esses dados para escolher médicos ou hospitais, a própria transparência em si tem resultado em um importante progresso no que se refere a algumas medidas da qualidade publicamente divulgadas.

A mais nova estratégia nos Estados Unidos é subordinar o pagamento pelos serviços ao desempenho em termos de qualidade (pagamento por desempenho, ou P4P). Uma série de programas de P4P está em curso, e os primeiros resultados indicam que o pagamento diferencial, de forma surpreendente, dá origem a ganhos modestos, além das melhorias alcançadas pela simples transparência.[4,5] O P4P também desperta uma série de preocupações, incluindo se os dados de qualidade atualmente levantados são exatos, se os pagamentos devem ir para os profissionais com melhor desempenho ou para aqueles que atingirem os progressos mais significativos, se as medidas existentes aferem adequadamente a qualidade em pacientes com doenças complexas e se o P4P criará um foco indevido em determinadas práticas mensuráveis, levando a uma desatenção relativa a outros processos importantes que não estejam sendo compensados. Outra preocupação é que a ênfase exagerada na motivação "extrínseca" (*i. e.*, pagamento de bônus) possa realmente extinguir a motivação "intrínseca" (*i. e.*, o profissionalismo). Uma variação sobre o tema P4P é o programa "não pagar por eventos adversos" do *Medicare*, no qual os pagamentos hospitalares são retidos no caso de certos eventos adversos "evitáveis", como lesões por quedas ou infecções nosocomiais, ou seja, eventos associados aos próprios cuidados de saúde.[A1] Tal como acontece com o P4P, de forma mais genérica, o impacto desses programas na qualidade e na segurança tem sido surpreendentemente modesto.

Estratégias de Melhoria da Qualidade

Seja a motivação existente o profissionalismo, seja o constrangimento ou uma razão econômica, a próxima questão é como melhorar realmente a qualidade da assistência médica. Não existe uma resposta simples; as instituições e os médicos bem-sucedidos têm adotado diversas estratégias. Em termos gerais, a maioria usa uma variação do ciclo "planejar, fazer, estudar, agir" ("*plan, do, study, act*" — PDSA, no acrônimo em inglês), reconhecendo que as atividades destinadas à melhoria da qualidade devem

ser planejadas e implementadas de forma cuidadosa, que é preciso medir seu impacto e que os resultados dessas atividades frequentemente serão imperfeitos e deverão ser reavaliados.

Além do ciclo PDSA, diversos outros tipos de atividades são úteis. Para as práticas de melhoria da qualidade que requerem uma repetição previsível, os esforços em "interligar" a prática ou usar provedores alternativos que enfatizem a atividade muitas vezes são benéficos. Por exemplo, a melhor estratégia para aumentar a taxa de vacinação pneumocócica (Cap. 18) de pacientes hospitalizados com pneumonia é implantá-la em um conjunto de protocolos padronizados, seja em base de papel ou informatizados. Outro exemplo é a remoção dos sapatos do paciente pela equipe de enfermagem antes do exame pelo médico, o que aumentaria a frequência de exames de pés diabéticos nos consultórios e/ou ambulatórios (Cap. 229).

No entanto, em algumas áreas, a melhoria da qualidade envolve atividades muito mais complexas e interdependentes. Nessas circunstâncias, reunir equipes para examinar suas práticas e participar de um ciclo PDSA é o percurso mais provável para o sucesso. Por exemplo, um grupo de cirurgiões do coração no nordeste dos Estados Unidos participou de uma experiência em que observavam as práticas de cada um, concordavam sobre as melhores práticas e efetuavam medições dos resultados uns dos outros; o resultado foi uma redução de 24% na mortalidade por cirurgia cardíaca. Muitas organizações de saúde estão adotando uma das mais sofisticadas metodologias, como o Lean ou Six Sigma, que envolvem o mapeamento de todos os passos de um processo complexo (p. ex., uma admissão hospitalar), na tentativa de erradicar o desperdício. Para um hospital ou clínica, a metodologia específica escolhida provavelmente é menos importante do que a decisão de se adotar uma única forma de se aproximar de processos complexos que demandam melhoria.

Segurança do paciente

Epidemiologia

O conceito de "em primeiro lugar, não causar danos" começou há 2 mil anos, e muitos hospitais realizam fóruns periódicos (p. ex., conferências sobre morbidade e mortalidade) para discutir seus erros. No entanto, até pouco tempo atrás, havia pouco interesse em promover formação acerca da natureza dos erros médicos, investimentos em pesquisas clínicas, regulamentação de padrões de segurança ou ênfase em melhorias da segurança, apesar das estimativas existentes de que, entre 44 mil e 98 mil americanos morrem a cada ano por erro médico — o equivalente à queda de um Boeing 747 por dia. Esses óbitos têm relação com erros de medicação, falhas no processo de alta, problemas de comunicação nas unidades de cuidados intensivos ou esquecimento de compressas cirúrgicas dentro de pacientes — em resumo, envolvem quase todos os aspectos da medicina moderna. Além disso, evidências clínicas e estatísticas detalhadas de segurança inferior à ideal foram reforçadas por vários erros graves e inquietantes, às vezes aparentemente relacionados com a supervisão inadequada e prolongadas horas de serviço por parte do pessoal em treinamento. Esses erros incluem a sujeição de um paciente errado a uma grande intervenção cirúrgica, de uma intervenção cirúrgica no membro errado, *overdoses* de quimioterapia, mastectomias equivocadas e muitas outras situações. Nos últimos anos, surgiram novos tipos de erros por causa dos sistemas de informação de cuidados de saúde mal projetados.[6] Além disso, cada vez mais se dispensa atenção a áreas que anteriormente eram pouco enfatizadas, como erros de diagnóstico.[7]

Como os pacientes podem sofrer danos apesar de receberem assistência médica ideal (*i. e.*, por uma complicação aceitável de uma cirurgia ou pelo efeito colateral de uma medicação), é importante distinguir *eventos adversos* de *erros*. A literatura sobre segurança do paciente define comumente um erro como "um ato ou omissão que leva a um resultado imprevisto e indesejável ou a um potencial significativo para a ocorrência de tal resultado". Os eventos adversos, em contraste, são lesões que decorrem de uma intervenção médica, e não de uma doença subjacente do paciente. Essa distinção é crucial. Por exemplo, quando um paciente ao qual foi devidamente prescrita varfarina para fibrilação atrial crônica desenvolve hemorragia gastrointestinal, apesar de ter um índice internacional normalizado, houve um evento adverso, e não um erro médico. Por outro lado, se o índice internacional normalizado se encontrava em níveis superiores aos terapêuticos, porque o médico prescreveu uma nova medicação sem verificar as possíveis interações medicamentosas, então teria ocorrido um erro médico.

A Moderna Abordagem à Segurança do Paciente

A abordagem histórica a erros médicos frequentemente tem consistido em culpar o prestador que estava mais próximo: quem realizou a cirurgia, quem administrou a medicação intravenosa ou quem misturou a quimioterapia. Hoje, já se reconhece que tal abordagem não leva em conta que a maioria dos erros é cometida por indivíduos esforçados e bem treinados, e que é improvável que tais erros sejam evitados através de uma recomendação para que as pessoas sejam mais cuidadosas ou constrangendo-as e processando-as. Em vez disso, a abordagem moderna, conhecida como *pensamento sistêmico* (*systems thinking*, em inglês), afirma que os seres humanos inevitavelmente erram, e que a segurança depende da criação de sistemas que prevejam os erros e também os previnam ou os identifiquem antes de causarem danos. Uma abordagem desse tipo tem sido a pedra angular de melhorias na qualidade em outras indústrias de alto risco há algum tempo.

O modelo de acidentes do "queijo suíço", retirado das inúmeras investigações de acidentes, como, por exemplo, na aviação comercial e naquela relacionada à indústria de energia nuclear, enfatiza que erros individuais cometidos por uma pessoa que trabalha em um sistema consciente da segurança em termos gerais raramente causam danos. Por outro lado, tais erros precisam penetrar nas múltiplas camadas incompletas de proteção ("camadas de queijo suíço") para causarem danos terríveis. A lição consiste em enfatizar não a meta infrutífera de se tentar tornar perfeito o comportamento humano, mas, sim, em criar múltiplas camadas sobrepostas de proteção que diminuam a probabilidade de que os buracos no queijo suíço se alinhem um dia e deixem um erro atravessar.

Como Melhorar a Segurança do Paciente

A partir desses modelos, o pensamento moderno enfatiza esforços para elaborar e implementar sistemas que previnam ou identifiquem esses erros. Por exemplo, erros em comportamentos rotineiros podem ter melhor prevenção com base em redundâncias e verificações cruzadas na forma de listas de verificação, releituras e reverificações, bem como outros procedimentos de segurança padronizados, tais como a contagem de compressas cirúrgicas na sala de cirurgia, a marcação física do local da cirurgia antes do procedimento ou o questionamento do nome dos pacientes antes de se administrar uma medicação. Em anos recentes, a utilização de listas de verificação para a colocação de acessos venosos centrais e a preparação pré-operatória dos pacientes resultaram em notável redução nos índices de morbidade e mortalidade.[8] Uma maneira de diminuir os erros na interface pessoa-máquina é usar "funções forçadas", soluções de engenharia que diminuem a probabilidade de haver erro humano. O exemplo clássico fora do âmbito da medicina é a modificação dos sistemas de freagem dos automóveis que impede a engrenagem da marcha a ré do carro sempre que o pé do motorista esteja fora do pedal do freio. Nos cuidados de saúde, as funções forçadas incluem mudança das entradas de fluxo de gás anestésico e conectores, para que o anestesiologista, equivocadamente, não ligue o gás errado, como nitrogênio em vez de oxigênio, administrando-o a um paciente. Dada a complexidade cada vez maior da medicina moderna, a inclusão de tais funções forçadas em bombas intravenosas, desfibriladores, ventiladores mecânicos e sistemas de prescrição médica eletrônica será essencial para a segurança.

Além de fornecer melhores sistemas, é preciso aperfeiçoar a comunicação e o trabalho em equipe. Todos os pilotos comerciais precisam fazer cursos de "gerenciamento de recursos da tripulação", nos quais são treinados para lidar com emergências em conjunto com outros membros da tripulação, aprendem a lidar com hierarquias que possam comprometer a comunicação aberta, aprendem a comunicar com clareza em uma linguagem-padrão e a usar listas de verificação e outras abordagens sistemáticas. A evidência de que tais intervenções nos cuidados médicos podem melhorar a segurança dos pacientes é cada vez mais convincente.[9] Por exemplo, melhores práticas de farmácia coordenadas podem reduzir os erros de medicação após a alta hospitalar,[A2] e abordagens baseadas em equipe podem reduzir as quedas entre pacientes internados no hospital.[A3] O objetivo é produzir uma "cultura de segurança" — um ambiente em que o trabalho em equipe, a comunicação clara e a transparência sobre os erros, tanto com outros profissionais de saúde quanto com os pacientes, sejam a norma.

Outro princípio fundamental na segurança dos pacientes é a aprendizagem a partir dos próprios erros. Os sistemas seguros têm uma cultura segundo a qual os erros são discutidos de forma aberta, geralmente em conferências sobre "morbidade e mortalidade". Para serem mais úteis, esses debates deverão ser interdisciplinares (envolvendo médicos e outros profissionais de saúde), permitindo identificar quando os erros ocorrem e destacando os sistemas de resolução de problemas e de soluções; eles não devem ser punitivos. Além da discussão aberta durante as conferências, as organizações seguras elaboram mecanismos para registrar os erros da equipe da linha da frente, muitas vezes por meio de "sistemas de notificação de incidente"; elas também fazem análises detalhadas da "raiz" da maioria dos erros ou dos "eventos-sentinela", em um esforço para definir todas as camadas do "queijo suíço" que demandam melhoria. A importância de uma comunicação aberta também se estende aos pacientes. Agora, a divulgação dos erros é exigida pela *Joint Commission*. Os pacientes e familiares valorizam essa abertura, e a evidência razoavelmente forte indica que a divulgação de erros pode diminuir a probabilidade de um processo por negligência médica.[10]

Por fim, cada vez mais se considera a importância de uma força de trabalho bem treinada, com bons profissionais e horários de descanso adequados para a prestação de uma assistência médica segura. Uma razão menor de "enfermeiro por paciente",[11] longas horas de trabalho dos médicos residentes e a falta de certificação pelos conselhos de medicina são fatores ligados a resultados negativos que se refletem nos pacientes. Não é possível criar sistemas mais seguros se os profissionais se encontrarem sobrecarregados, mal treinados ou mal supervisionados. Nos Estados Unidos, o *Accreditation Council for Graduate Medical Education* tem limitado as horas de

serviço para os médicos residentes, proibindo também os residentes do primeiro ano de fazer turnos de 24 horas. Até agora, a evidência confirma que essas normas melhoraram a qualidade de vida dos residentes, mas não a segurança do paciente, provavelmente devido ao aumento concomitante de "trocas de mão" arriscadas.[12]

Na ausência de evidência comparativa e à luz do alto custo das intervenções, tais como amelhoria das equipes, prescrição médica eletrônica e treino das equipes de trabalho, até mesmo as instituições comprometidas com a segurança às vezes precisam fazer mudanças difíceis. Dada a tendência natural de se concentrar em práticas que sejam mensuráveis, divulgadas publicamente e compensadas, instituições e médicos tenderão a enfatizar primeiro as áreas sujeitas a regulamentação ou iniciativas, como a informatização, com múltiplos benefícios potenciais. Por exemplo, a informatização foi promovida nos Estados Unidos por um programa de incentivo federal, que fornece bilhões de dólares a hospitais e médicos que implementam sistemas computadorizados, que atendam a certos padrões de "uso significativo".

Na medida em que é difícil melhorar e regulamentar a cultura, há dúvidas de que isso não seja tão prioritário quanto deveria ser. Além disso, uma cultura segura depende do equilíbrio do imperativo de melhorar os sistemas com a necessidade de definir e fazer cumprir a responsabilização. O campo da segurança cada vez mais enfatiza uma fiscalização mais ativa de políticas que abordam problemas como o comportamento disruptivo por médicos e a incapacidade de aderir às práticas de segurança com base na evidência.

Valor: Conectando segurança e qualidade ao custo

Fora do âmbito da assistência médica, boa parte das decisões a respeito de aquisições baseia-se no valor percebido: (qualidade + segurança) ÷ custo. Historicamente, as decisões relativas à assistência médica não têm sido feitas dessa forma, em parte por causa da capacidade limitada dos pacientes e contribuintes de fazerem julgamentos racionais acerca da qualidade e da segurança de determinado profissional ou sistema, e, em parte, porque o seguro de assistência médica isola os pacientes do custo total da assistência. Nos Estados Unidos, país que gasta quase 20% de seu Produto Interno Bruto em cuidados de saúde, as pressões políticas são cada vez mais exercidas sobre a equação de valor inteiro, ou seja, a promoção de valor, e não de volume. Por exemplo, o programa *Medicare Value-based Purchasing* modifica o reembolso hospitalar com base na qualidade, na segurança e nos índices de satisfação do paciente. A iniciativa da readmissão da organização ameaça cortes substanciais no reembolso aos hospitais com taxas de readmissão aos 30 dias superiores ao que se espera.[13] Outros programas federais procuram orientar os médicos e hospitais sob a forma de acordos em que eles aceitam um pagamento fixo para manejar uma população de pacientes (*Accountable Care Organizations*) ou um episódio de doença (pagamentos por pacote). Embora tais programas sejam controversos e de valor não comprovado, fazem parte de um crescente foco na qualidade, na segurança, na experiência do paciente e nos custos dos cuidados com a saúde.

Referência de Grau A

A1. Jack BW, Chetty VK, Anthony D, et al. A reengineered hospital discharge program to decrease rehospitalizations: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:178–187.

A2. Kripalani S, Roumie CL, Dalal AK, et al. Effect of a pharmacist intervention on clinically important medication errors after hospital discharge: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157:1–10.

A3. Dykes PC, Carroll DL, Hurley A, et al. Fall prevention in acute care hospitals: a randomized trial. *JAMA*. 2010;304:1912–1918.

Referências Gerais

1. Bohmer RM. The four habits of high-value health care organizations. *N Engl J Med*. 2011;365:2045–2047.
2. Shekelle PG, Pronovost PJ, Wachter RM, et al. Making Health Care Safer: A critical review of modern evidence supporting strategies to improve patient safety. *Ann Intern Med*. 2013;158(Pt2):365–440.
3. Wyatt KD, Stuart LM, Brito JP, et al. Out of context: clinical practice guidelines and patients with multiple chronic conditions: a systematic review. *Med Care*. 2014;52(Suppl 3):S92–S100.
4. Jha AK, Joynt KE, Orav EJ, Epstein AM. The long-term effect of Premier pay for performance on patient outcomes. *N Engl J Med*. 2012;366:1606–1615.
5. Kristensen SR, Meacock R, Turner AJ, et al. Long-term effect of hospital pay for performance on mortality in England. *N Engl J Med*. 2014;371:540–548.
6. Sittig DF, Singh H. Defining health information technology-related errors: new developments since To Err Is Human. *Arch Intern Med*. 2011;171:1281–1284.
7. Singh H, Graber ML, Kissam SM, et al. System-related interventions to reduce diagnostic errors: a narrative review. *BMJ Qual Saf*. 2012;21:160–170.
8. Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, et al. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. *N Engl J Med*. 2009;360:491–499.
9. Neily J, Mills PD, Young-Xu Y, et al. Association between implementation of a medical team training program and surgical mortality. *JAMA*. 2010;304:1693–1700.
10. Kachalia A, Kaufman SR, Boothman R, et al. Liability claims and costs before and after implementation of a medical error disclosure program. *Ann Intern Med*. 2010;153:213–221.
11. Needleman J, Buerhaus P, Pankratz VS, et al. Nurse staffing and inpatient hospital mortality. *N Engl J Med*. 2011;364:1037–1045.
12. Fletcher KE, Reed DA, Arora VM. Patient safety, resident education and resident well-being following implementation of the 2003 ACGME duty hour rules. *J Gen Intern Med*. 2011;26:907–919.
13. Joynt KE, Jha AK. A path forward on Medicare readmissions. *N Engl J Med*. 2013;368:1175–1177.

No Brasil

No Brasil, a epidemiologia da qualidade é uma disciplina nascente. Torna-se ainda necessário diferenciar problemas de qualidade de atendimento na perspectiva de Donabedian (estrutura, processo e resultado) de atos profissionais danosos ao paciente, como imperícia, imprudência ou negligência. A negligência é a falta de cuidado na execução do ato médico. A imprudência é decorrente de atitudes precipitadas, sem ter cautela. A imperícia ocorre quando o médico revela falta de conhecimentos técnicos da profissão. Essas acusações podem ser apresentadas para apuração e julgamento em três instâncias distintas do Estado brasileiro: ético-profissional, cível e criminal.

Em contraposição a essa abordagem mais individualista há necessidade de avaliar a qualidade dos serviços de saúde dentro dos princípios de estrutura, processo e resultados. No Brasil há tentativas recentes de propiciar regras claras do exercício profissional e, principalmente, de regulação de equipamentos diagnósticos e de procedimentos terapêuticos. Ao nível do governo federal há instituições que trabalham dentro do princípio do estabelecimento de qualidade, como a Secretaria de Vigilância Sanitária, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e o Instituto de Controle da Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz. Nos níveis estadual e municipal há os órgãos de vigilância sanitária. Entre as organizações não governamentais está a Organização Nacional de Acreditação (ONA) e o Compromisso com a Qualidade Hospitalar (CQH), ambas com processos de acreditação, e a iniciativa do QualiHosp, da Fundação Getúlio Vargas de São Paulo. Além desses, o Consórcio Brasileiro de Acreditação representa no país a Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Entre os órgãos estatais destaca-se a Anvisa, que organiza o Notivisa, um sistema informatizado que reúne notificações oriundas de médicos e farmacêuticos de eventos adversos e queixas técnicas relacionadas a medicamentos, vacinas e imunoglobulinas; artigos médico-hospitalares; equipamentos médico-hospitalares; uso de sangue ou componentes.

Um avanço importante no Brasil, relacionado à segurança do paciente, foi a Portaria n° 529, de 1° de abril de 2013, do Ministério da Saúde, que instituiu o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP) com o objetivo geral de contribuir para a qualificação do cuidado em saúde em todos os estabelecimentos de saúde e com os seguintes objetivos específicos: "promover e apoiar a implementação de iniciativas voltadas à segurança do paciente em diferentes áreas da atenção, organização e gestão de serviços de saúde, por meio da implantação da gestão de risco e de Núcleos de Segurança do Paciente nos estabelecimentos de saúde; envolver os pacientes e familiares nas ações de segurança do paciente; ampliar o acesso da sociedade às informações relativas à segurança do paciente; produzir, sistematizar e difundir conhecimentos sobre segurança do paciente; e fomentar a inclusão do tema segurança do paciente no ensino técnico e de graduação e pós-graduação na área da saúde".

13

Manejo abrangente da doença crônica

Edward H. Wagner

A Organização Mundial da Saúde define a doença crônica como "problemas de saúde que requerem um manejo contínuo por um período de anos ou décadas". Essa definição engloba uma ampla gama de problemas de saúde físicos, mentais e comportamentais. Independentemente da causa ou da fisiopatologia, as condições crônicas requerem atenção contínua e ajustes de acordo com os pacientes e seus entes queridos, bem como com os profissionais de saúde. A melhoria dos cuidados relacionados às doenças crônicas tem sido facilitada pela percepção de que os indivíduos com uma ampla variedade de problemas de saúde crônicos têm necessidades semelhantes para minimizar a morbidade e otimizar a qualidade de vida (Tabela 13-1). Como essas necessidades são compartilhadas entre as várias condições, o tratamento clínico dessas doenças aparentemente distintas requer capacidades práticas e funções similares. O projeto e a organização dos cuidados que conduzem a melhores resultados são muito semelhantes em doenças clinicamente diferentes, como diabetes, depressão e toxicodependência.

Tabela 13-1

Necessidades comuns de pacientes com patologias crônicas

Apoio e informações que capacitam os pacientes a serem autogerentes competentes de sua saúde e doença
Tratamento clínico e comportamental eficaz que mantém a doença sob controle e otimiza o estado de saúde
Cuidado de prevenção eficaz para reduzir o risco de complicações e outras morbidades
Monitoramento contínuo da condição do paciente para detectar e resolver problemas em seu estágio inicial
Intensificação do manejo e do apoio em períodos de alto risco
Coordenação dos cuidados de saúde para aumentar a eficiência e a eficácia do encaminhamento do paciente e prevenir os contratempos que ocorrem normalmente nas transições entre os tratamentos

Para viver de forma eficaz com suas condições de saúde e manejar seus tratamentos, os pacientes devem ter acesso às informações necessárias, às competências e ao encorajamento. Eles também devem receber uma terapêutica baseada na evidência e cuidados de saúde preventivos para melhorar o controle da doença e reduzir o risco de complicações e exacerbações. Como as condições crônicas raramente têm cura e variam ao longo do tempo, cuidados de saúde eficazes envolvem monitoramento e ajuste contínuo da parte dos pacientes e também dos prestadores de cuidados. Quando os pacientes portadores de doença crônica passam por períodos de aumento da gravidade e do risco, beneficiam-se da intensificação do tratamento e do apoio prestados. Os cuidados de saúde para os pacientes portadores de doença crônica geralmente envolvem vários profissionais de saúde e contextos de cuidados clínicos, devendo ser coordenados de modo eficaz.

As metas de manejo dos cuidados crônicos

As metas de manejo dos cuidados crônicos existem para atender às necessidades, anteriormente mencionadas, dos pacientes com doença crônica de forma rotineira e eficiente. As condições crônicas, sejam médicas ou psiquiátricas, apresentam desafios muito diferentes para os pacientes e seus cuidadores quando comparadas com os das doenças ou lesões agudas. As decisões e os comportamentos assumidos pelos pacientes ao lidar com sua doença, processo geralmente chamado de autotratamento, influenciam o curso e os resultados da maioria das doenças crônicas em suas formas principais. Os pacientes tomam decisões e exercem sua intervenção através do manejo dos sintomas, adaptando-se aos impactos sociais e emocionais da doença, monitorando sua condição, tomando os medicamentos, ajustando seu estilo de vida e interagindo com o sistema de saúde. A maioria precisa de formação e apoio contínuos para se tornar um gerente competente de sua saúde e doença. A competência e a confiança com que os pacientes fazem esse autotratamento têm grande impacto sobre os resultados. Por exemplo, os participantes de programas de formação em autotratamento para diabetes ou hipertensão geralmente vivenciam reduções clinicamente significativas nos níveis de hemoglobina A_{1c} ou da pressão arterial, sem grandes alterações na terapêutica medicamentosa.[A1] O autotratamento pode ser melhorado nos pacientes de todos os grupos socioeconômicos por meio de capacitação, treino e apoio. O suporte de auto tratamento moderno é um processo de colaboração, e não didático, que procura a concordância entre as perspectivas dos prestadores e pacientes em relação aos objetivos do tratamento e às ações necessárias para atingir essas metas.[1]

Enquanto os objetivos principais dos cuidados da doença aguda são a cura e a recuperação, a primeira não é uma opção para a maioria das doenças crônicas, que, com frequência, são caracterizadas por uma deterioração lentamente progressiva, inclusive na presença de cuidados de excelente qualidade. Contudo, agora, o controle das anomalias metabólicas ou fisiológicas ou dos sintomas resultantes dos processos fisiopatológicos subjacentes (controle da doença) é possível para a maioria das condições crônicas. Os fármacos e outras terapêuticas tentam minimizar a morbidade, limitar os danos adicionais em órgãos, reduzir o risco de exacerbações e complicações e manter a qualidade de vida e a função. As anormalidades metabólicas ou fisiológicas ou os sintomas utilizados para avaliar o controle da doença muitas vezes servem como alvos clínicos para nortear a terapêutica e como indicadores de desempenho para monitorar o progresso e a qualidade dos cuidados para as populações de pacientes (p. ex., a porcentagem de pacientes diabéticos com pressão arterial < 130/80 mm Hg). O controle da doença em muitas condições requer rigorosa aplicação de protocolos de tratamento com base nas evidências que, cuidadosamente, aumentam ou intensificam o tratamento até as metas clínicas serem atingidas.[A2]

Os contínuos monitoramento e avaliação dos pacientes crônicos são essenciais para otimizar o tratamento e evitar perdas durante o seguimento. A revisão regular das atividades de autotratamento reforça sua importância para o paciente e para o manejo global da doença. As exacerbações graves e as complicações das doenças crônicas comuns são potencialmente evitáveis se forem identificadas no início de seu curso e tratadas de forma adequada (p. ex., reincidência de depressão, infecções oportunistas em pacientes com HIV, úlceras do pé em pacientes diabéticos). A periodicidade das avaliações deve mudar à medida que a gravidade da doença for se intensificando ou desvanecendo ao longo do tempo.

Uma meta cada vez mais importante de um manejo eficaz dos cuidados crônicos é a prestação de um monitoramento e de um manejo cada vez mais intensivos nos períodos de alto risco, como as transições do hospital para a comunidade ou durante as exacerbações. O cuidado clínico ou o manejo do caso clínico por enfermeiros, farmacêuticos ou outros profissionais de saúde não médicos permitem um acompanhamento mais próximo dos pacientes, auxiliando no ajuste da medicação, fornecendo suporte ao autotratamento e facilitando a coordenação dos cuidados. Os programas de gerenciamento de cuidados eficazes podem reduzir a probabilidade de reinternação de pacientes crônicos após a alta hospitalar, reduzir as visitas ao serviço de emergência e as internações entre idosos que apresentam patologias múltiplas seguidos em ambulatório, melhorando o controle da doença.

Os pacientes crônicos frequentemente recebem serviços médicos e de apoio a partir de vários prestadores em diferentes contextos. Sem uma boa coordenação, as readmissões hospitalares desnecessárias e os deslocamentos aos serviços de emergência, as lacunas e ineficiências na assistência e socorro ao paciente são muito comuns. Sem a ajuda de seus principais prestadores de cuidados de saúde, os pacientes ou seus entes queridos muitas vezes têm de assumir a responsabilidade pela difícil tarefa de coordenar os cuidados.

Conciliar as necessidades do paciente com a prestação dos cuidados médicos

A porcentagem de pacientes crônicos com um bom controle da doença varia muito de prática médica para prática médica, mesmo após o ajuste para as diferenças entre os pacientes. Quando as práticas médicas individuais são auditadas, as falhas em seguir as diretrizes baseadas nas evidências ou as perdas de pacientes no acompanhamento aparecem quase aleatoriamente, por meio de diferentes intervenções e entre os pacientes dentro de uma prática médica, o que sugere que essas falhas

estão relacionadas com as falhas nos sistemas de saúde, e não com lacunas cognitivas. O que distingue, então, as práticas médicas que apresentam altas taxas de controle das principais doenças crônicas da maioria das práticas com taxas de controle muito mais baixas?

Durante séculos, os sistemas de cuidados em ambulatório foram organizados para reagir a problemas agudos, e não para atender às necessidades contínuas dos pacientes crônicos. A ênfase em se estabelecer um diagnóstico e iniciar o tratamento para o problema em questão deixa pouco tempo para atender às necessidades menos urgentes, tais como ajuste da medicação, apoio ao autotratamento e cuidados médicos preventivos. Os sistemas de reembolso que favorecem múltiplas consultas médicas breves agravam o problema.

A não adesão às diretrizes com base na evidência e o insuficiente acompanhamento e atenção ao autotratamento por parte do paciente são, em grande parte, responsáveis pelo mau controle das doenças crônicas. As diretrizes para a maioria das condições crônicas incluem recomendações com o intuito de incrementar ou intensificar a terapêutica quando os objetivos clínicos não são atingidos. A não intensificação do tratamento nos pacientes que não atingiram os alvos terapêuticos, chamada "inércia clínica", foi encontrada em uma grande porcentagem de pacientes com diabetes, hipertensão, depressão e outras doenças crônicas não controladas. Os médicos apresentam certa relutância compreensível em aumentar as doses de medicamentos ou adicionar novos medicamentos, mas as preocupações com a toxicidade ou a não adesão do paciente podem ser atenuadas se as clínicas organizarem abordagens para intensificar o tratamento e monitorar de perto seu impacto.

As deficiências na infraestrutura das clínicas e no ambiente profissional compõem as dificuldades no atendimento às necessidades dos pacientes portadores de doença crônica. Apesar dos sistemas de registro médico eletrônico, muitas clínicas ainda têm dificuldade no manejo de populações de pacientes ou em medir a qualidade de seus cuidados médicos. Os médicos dos cuidados primários de saúde estão cada vez menos envolvidos ou menos informados sobre quando seus pacientes necessitam de internação hospitalar. Os esforços para melhorar a qualidade do tratamento da doença crônica devem concentrar-se na melhoria dos sistemas de infraestrutura e prática clínica que os médicos de serviço necessitam para atender às necessidades de seus pacientes.

Intervenções que Melhoram os Cuidados Médicos e os Desfechos das Doenças Crônicas

Uma vasta gama de alterações sistêmicas pode melhorar o atendimento e os desfechos das principais doenças crônicas. Essas mudanças encaixam-se em quatro categorias genéricas. As *intervenções dirigidas ao paciente* tentam melhorar o conhecimento do paciente, aumentar sua participação nos cuidados de saúde e alterar seu comportamento. As *intervenções dirigidas ao prestador de cuidados* disponibilizam um retorno aos prestadores sobre a qualidade de seu atendimento e tentam mudar o conhecimento e o comportamento dos prestadores de serviços por meio de educação e advertências. As *mudanças organizacionais* geralmente se concentram na composição e no funcionamento da equipe de prestação dos cuidados, na organização das consultas médicas (p. ex., consultas programadas) e na abordagem dos pacientes fora do consultório (p. ex., seguimento do paciente, manejo e coordenação dos cuidados de saúde). As *intervenções de tecnologia da informação (TI)* incluem o uso de registros, avisos computadorizados e outros programas de suporte de decisão para o manejo das populações e dos pacientes. A evidência crescente sugere que o uso de bases de dados (registros) para aferir o desempenho, identificar indivíduos que necessitam de cuidados e planejar um tratamento individual para um paciente pode ser função da tecnologia de informação, que muito contribui para a melhoria do tratamento de pacientes portadores de doenças crônicas.

As intervenções dirigidas aos prestadores, em especial os programas educacionais, geralmente demonstram efeito fraco. Por outro lado, as intervenções que promovam o autotratamento do paciente e alterem a composição ou o funcionamento da equipe clínica apresentam efeitos mais salutares.[A3] [A4] Em determinadas condições, a atribuição de responsabilidades dos cuidados dos pacientes aos profissionais não médicos das equipes clínicas conduz a grandes melhorias nos processos de cuidados baseados na evidência, no controle da doença e em outros resultados. Os pacientes que se encontram mais bem informados têm melhores resultados quando recebem os cuidados de saúde por prestadores de serviços também mais informados, que são apoiados por uma equipe clínica bem organizada e por tecnologia da informação apropriada.

O Modelo de Cuidados Crônicos

Desenvolvido no final dos anos 1990, o modelo de cuidados crônicos resume os elementos básicos para melhorar os cuidados de indivíduos com doenças crônicas (Fig. 13-1).Esse modelo identifica seis características de um sistema de saúde que facilitam os cuidados de saúde de alta qualidade na doença crônica: suporte ao autotratamento, projeção do sistema de prestação de cuidados, apoio na decisão, sistemas de informação clínica, organização de saúde e recursos da comunidade. As mudanças baseadas em evidências nessas seis áreas promovem interações produtivas entre os pacientes informados, que participam ativamente de seus cuidados, e as equipes clínicas organizadas para atender às suas necessidades.

FIGURA 13-1 O modelo de cuidados de saúde crônico. (Modificado a partir de Wagner EH. Chronic disease management: what will it take to improve care for chronic illness? *Eff Clin Pract.* 1998;1:2-4. Chronic Care Model © American College of Physicians, Annals of Internal Medicine.).

O modelo de cuidados crônicos pressupõe que os pacientes com doença crônica tenham um médico de cuidados primários, generalista ou especialista, que assuma a responsabilidade pelo manejo de seus cuidados e por coordenar as atividades com os outros médicos e instituições que prestam apoio e serviços de saúde. Ele postula que os desfechos importantes dos pacientes, tais como prevenção de morbidade, mortalidade, idas ao serviço de emergência e internações hospitalares evitáveis, podem

ser afetados por cuidados médicos produtivos. A acumulação de evidências indica que a implementação dos elementos do modelo de cuidados crônicos está associada a uma melhora nos cuidados e resultados das doenças crônicas.[A5-A7] As interações produtivas são mais prováveis quando os pacientes participam ativamente de seus cuidados de saúde. Para isso, os pacientes se beneficiam em ter a informação e contar com competências relevantes para manejar sua doença, bem como em ter apoio e encorajamento para superar situações de negação e passividade.

O outro parceiro nas interações produtivas é o médico dos cuidados de saúde primários e o restante da equipe clínica. Antes de iniciar as consultas a pacientes portadores de doenças crônicas, as equipes clínicas devem rever as informações acessíveis para determinar quais são os serviços necessários e se têm competências claras ou ordens permanentes para a prestação desses serviços, incluindo profissionais treinados para realizá-las. Apesar de todos os seis elementos do modelo de cuidados crônicos contribuírem para um sistema de prestação de cuidados que pode gerenciar, de modo eficiente, a doença crônica, as mudanças em duas categorias — projeto do sistema de prestação e apoio ao autotratamento — revelam-se essenciais para melhorar o controle da doença e reduzir a morbidade e a mortalidade.

Apoio de Autotratamento

Por si só, a educação didática do paciente tem demonstrado causar pouco ou nenhum impacto sobre o comportamento do paciente ou o controle da doença. Para alterar seu estilo de vida, tomar os medicamentos conforme as instruções médicas, lidar com os sintomas e o estresse, bem como com os outros desafios de viver com uma doença crônica, os pacientes precisam participar ativamente dos cuidados, entender e concordar com a avaliação clínica dos problemas e recomendações e aprender as competências necessárias para pôr as recomendações em prática. Os pacientes mais ativos são mais propensos a adotar comportamentos de autotratamento relevantes e a usar os cuidados de saúde de forma mais eficaz,[2] e por isso devem ter poderes para desempenhar papel ativo em sua saúde.

As intervenções em grupo e individuais podem ajudar os pacientes a entender sua doença e seu tratamento, dando a eles as competências e a confiança necessárias para ser autogerentes competentes. Em geral, esses programas partilham algumas características em comum, que incluem o ensino de competências fundamentais (p. ex., autotratamento, uso de medicamentos), o desenvolvimento colaborativo de metas realistas e planos de ação para cumprir esses objetivos. Apesar de os cursos de autotratamento proporcionados pelos líderes de colegas ou profissionais melhorarem o controle da doença na hipertensão, no diabetes e em outras doenças crônicas, seus efeitos diminuem após o término do programa, pelo que o acompanhamento e o reforço sustentados se revelam essenciais. O suporte de autotratamento no longo prazo é realizado da melhor forma pela equipe de cuidados primários no contexto de cuidados contínuos com a doença crônica. Embora o conselho e o incentivo por parte do médico sejam importantes, a maioria dos médicos de cuidados primários não tem tempo suficiente nem formação adequada para ajudar os pacientes a definir metas comportamentais, para desenvolver planos de ação e, em seguida, fazer o acompanhamento por telefone ou e-mail. O pessoal clínico, que engloba enfermeiros ou assistentes de médicos com boas competências de comunicação e treino adicional em métodos de aconselhamento, pode e deve realizar essas funções.

Projeto de Sistema de Prestação de Serviços

Cuidados com a Equipe

O objetivo do projeto do sistema de prestação de serviços é adequar a organização da prestação dos cuidados médicos às necessidades dos portadores de doença crônica. Sem o auxílio de uma equipe, é improvável que, durante uma consulta de 15 a 20 minutos, os médicos possam manejar, de modo efetivo, os problemas intercorrentes, rever e ajustar o tratamento, efetuar as avaliações e os cuidados preventivos recomendados, discutir as metas e os planos de autotratamento e planejar o seguimento posterior do paciente. A formação de uma equipe de cuidados eficaz começa com a consideração das várias tarefas necessárias para atender às necessidades dos pacientes portadores de doenças crônicas e garantir sua adesão às diretrizes traçadas. As principais tarefas são atribuídas aos membros mais apropriados da equipe clínica. O envolvimento de rotina da equipe em consultas de pacientes é facilitado por meio de protocolos ou ordens permanentes que orientam a ação independente pelos profissionais não clínicos. As reuniões breves, frequentemente denominadas reuniões de ponto da situação (em inglês, huddles), antes das sessões clínicas, permitem que as equipes clínicas façam a revisão dos dados principais (com frequência, a partir de registros) em pacientes agendados, a fim de identificar e planejar a prestação dos serviços necessários. O objetivo é maximizar a produtividade em cada interação com o paciente.

A mudança específica na prática clínica associada a melhorias mais significativas na evolução das doenças crônicas consiste em aumentar a participação dos membros não médicos das equipes clínicas, de modo a dar conta dos cuidados clínicos de que o paciente necessita.[A3 A4] Por exemplo, um estudo recente mostrou que a junção de leigos como "guias de cuidados", submetidos a um treino breve, às equipes de cuidados primários aumentou, de forma significativa, a probabilidade de os pacientes conseguirem atingir os objetivos específicos para sua doença, tais como os exames de retina em diabéticos e um controle eficaz da pressão arterial.[A8]

Interações Planejadas

Boa parte do manejo dos cuidados crônicos envolve cuidado preventivo previsível ou atividades de conduta da doença, que, muitas vezes, são adiadas quando os pacientes portadores de doenças crônicas iniciam o tratamento para um problema agudo. A disponibilidade dos principais dados do paciente fornece às equipes clínicas aoportunidade de atualizar o tratamento das doenças crônicas, mesmo durante as consultas feitas por problemas mais urgentes. Munidos de informações provenientes de um sistema de aviso de registro médico eletrônico, os profissionais não médicos podem disponibilizar vacinas contra a gripe, exames do pé diabético e outras ações baseadas na evidência. As clínicas também podem iniciar consultas planejadas para os pacientes que não estejam cumprindo com as diretrizes, que não estejam conseguindo atingir as metas do tratamento ou que tenham sido perdidos durante o acompanhamento médico. Outro formato para a prestação dos cuidados planejados consiste na consulta de grupo, em que os pacientes recebem os cuidados médicos primários juntos, como um grupo. As sessões de grupo, em geral, incluem as mesmas atividades de *check-in* que ocorrem durante uma consulta individual, seguidas de breves comunicações individuais entre o prestador de cuidados médicos e cada paciente, de oportunidades para consultas particulares e uma sessão educacional com uma ampla oportunidade de interação entre pares. Cerca de 30% a 50% dos pacientes aos quais foram oferecidas consultas de grupo utilizam-nas de fato, e muitos preferem receber grande parte de seus cuidados nesse contexto.

Seguimento e Manejo de Casos

O seguimento adaptado às necessidades do paciente e à gravidade clínica da doença é um componente crítico do manejo do cuidado crônico eficaz. Tradicionalmente, o seguimento consistia em consultas periódicas com presença médica, cuja frequência era limitada pelo custo e a conveniência. A evidência ampla indica que o seguimento efetuado por telefone, e-mail ou telemedicina pode ser custo-efetivo e muito mais flexível do que utilizar apenas consultas de retorno, face a face. Os membros não médicos da equipe, guiados por protocolos com critérios de referência claros, podem gerenciar, de modo eficaz, o acompanhamento eletrônico. O automonitoramento pelos pacientes é um componente importante dos planos de acompanhamento no caso de muitas doenças crônicas, revelando-se especialmente útil quando os pacientes usam os resultados para ajustar sua terapêutica,[A9] bem como para informar sua equipe clínica. A recolha de dados automonitorados com o único objetivo de mostrá-los no consultório médico parece ser muito menos eficaz.

Os pacientes portadores de doença crônica com alto risco de hospitalização, de ingresso em lares para idosos, de complicações importantes ou de morte frequentemente vivenciam períodos em que um monitoramento e um manejo mais intensivos seriam úteis. Os pacientes com menor gravidade também precisam de um acompanhamento mais próximo durante as exacerbações ou doenças intercorrentes, após a alta hospitalar, ou quando se procede à titulação ou à alteração dos medicamentos. Em geral, os pacientes graves apresentam múltiplas condições crônicas, que muitas vezes são adicionalmente complicadas devido à depressão e a outros problemas psicossociais. Em resposta a essas necessidades, os programas de manejo de cuidados de enfermagem que se comunicam regularmente com os pacientes de forma eletrônica ou presencial têm proliferado. Esses programas avaliam o estado do paciente, efetuam a revisão e o apoio ao autotratamento, metas e planos de ação, ajudam a coordenar os cuidados entre os prestadores de cuidados e os contextos de cuidados e podem ajudar a manejar a terapêutica. O manejo de casos tem maior probabilidade de ser eficaz se o responsável pelo caso colaborar, de forma estreita, com o médico de cuidados primários, se possuir metas específicas de manejo (p. ex., melhorar o controle da doença ou melhorar a função), se influenciar o regime de medicação direta ou indiretamente e se fizer, regularmente, a revisão de sua carga de trabalho peritos clínicos.[3,4]

Apoio à Decisão

Os esforços para educar os profissionais de saúde têm impacto muito limitado sobre o desempenho clínico. A inserção de informações e de alertas diretamente no fluxo de tomada de decisão é mais útil, embora a "fadiga dos alertas" tenha se tornado um problema sério. Até mesmo as diretrizes mais cuidadosamente desenvolvidas com base nas evidências não terão impacto na prática se não forem integradas no manejo clínico por meio de gabaritos computacionais, alertas, protocolos, ordens permanentes e outros esforços para padronizar a prática médica.

Muitos dos pacientes com doenças crônicas que são tratados por médicos generalistas se beneficiam do aconselhamento e do envolvimento de médicos especialistas. Os cuidados verdadeiramente compartilhados que envolvem a comunicação interativa entre médicos de cuidados primários e especialistas podem melhorar os

resultados.[A10] Os canais de comunicação interativos entre médicos generalistas e especialistas (Cap. 430) podem ser melhorados com a criação de sistemas em que os consultores respondam a perguntas por mensagens seguras dentro de um sistema de registro médico eletrônico ou de um sistema de referência com base na internet.

Sistemas Clínicos de Informação

Os registros bem preservados que são independentes ou integrados em um prontuário eletrônico permitem que as clínicas identifiquem os pacientes que precisam de serviços adicionais, elaborem resumos rápidos dos dados clínicos-chave e prestem serviços de consulta para pacientes futuros, com a mensuração do desempenho clínico. Os registros permitem que as clínicas monitorem e gerenciem suas populações com doenças crônicas. Por exemplo, os indivíduos que estão atrasados para efetuar intervenções preventivas importantes ou que não comparecem às consultas marcadas podem ser identificados e contatados de forma eficiente.

A comunicação eletrônica de duas vias entre pacientes e profissionais vem desempenhando papel crescente no tratamento da doença crônica. Os sistemas de telessaúde, os portais da internet e as aplicações dos dispositivos móveis permitem que os prestadores de saúde obtenham os dados clínicos dos pacientes, respondam a estes e forneçam aos pacientes mecanismos eficientes para lidar com suas questões e preocupações.

Recursos da Comunidade

Os programas e as organizações de pacientes das comunidades locais podem, efetivamente, cumprir muitas de suas necessidades. Tais necessidades incluem transporte, serviços domésticos, cessação do tabagismo (Cap. 32), exercício (Cap. 16), controle do peso (Cap. 220), apoio a seus pares, apoio e descanso dado aos seus cuidadores de saúde, treino de autotratamento e aconselhamento, bem como assistência financeira. Para os serviços normalmente necessários, as clínicas devem, pelo menos, ser capazes de fornecer informações específicas para aconselhar os pacientes sobre suas melhores opções.

Transformação da prática médica

As medidas de controle de doenças e outros indicadores da qualidade dos cuidados crônicos começam a melhorar apenas quando as clínicas fazem alteração em todo o sistema na maioria dos elementos do modelo de cuidados crônicos, de forma que o atendimento de rotina de todos os pacientes com doença crônica seja afetado.[5] As rotinas de prática médica e cultura devem mudar de várias formas quando, inicialmente, se mostram estranhas e desconfortáveis para muitos profissionais. Os cuidados em equipe significam mais reuniões, novos papéis e formação complementar para os profissionais. A fim de produzir registros úteis e ter uma prestação de cuidados proativa, as clínicas muito ocupadas devem definir sua população de pacientes e aprender a manipular o software e os dados, de modo a obter as informações necessárias. Algumas mudanças podem exigir investimento financeiro adicional. Por estas e outras razões, a melhoria do manejo dos cuidados crônicos requer médicos altamente motivados e práticas médicas que contribuam, de forma ativa, para a melhoria contínua da qualidade. As clínicas devem desenvolver abordagens adequadas à sua população de pacientes, aos seus recursos e ao seu estilo de prática médica, aperfeiçoando-as e adaptando-as através dos métodos de melhoria de ciclo rápido (em inglês, *rapid cycle improvement methods*).

Organização dos Cuidados de Saúde

Muitas clínicas que cuidam de pessoas com doenças crônicas integram grandes organizações de cuidados de saúde, que podem incentivar e promover a melhoria dos cuidados crônicos ou enfraquecê-los e bloqueá-los. As organizações colaborativas promovem a contínua melhoria da qualidade, incorporam um sistema de mensuração de desempenho confiável e oferecem incentivos financeiros ou não financeiros para uma qualidade elevada.

Referência de Grau A

A1. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, et al. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. *Ann Intern Med*. 2005;143:427–438.

A2. McManus RJ, Mant J, Haque MS, et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:799–808.

A3. Shaw RJ, McDuffie JR, Hendrix CC, et al. Effects of nurse-managed protocols in the outpatient management of adults with chronic conditions: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161:113–121.

A4. Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM, et al. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:2252–2261.

A5. Coleman K, Austin BT, Brach C, et al. Evidence on the Chronic Care Model in the new millennium. *Health Aff (Millwood)*. 2009;28:75–85.

A6. Stellefson M, Dipnarine K, Stopka C. The chronic care model and diabetes management in US primary care settings: a systematic review. *Prev Chronic Dis*. 2013;10:E26.

A7. Miller CJ, Grogan-Kaylor A, Perron BE, et al. Collaborative chronic care models for mental health conditions: cumulative meta-analysis and metaregression to guide future research and implementation. *Med Care*. 2013;51:922–930.

A8. Adair R, Wholey DR, Christianson J, et al. Improving chronic disease care by adding laypersons to the primary care team: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159:176–184.

A9. Green BB, Cook AJ, Ralston JD, et al. Effectiveness of home blood pressure monitoring, Web communication, and pharmacist care on hypertension control: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:2857–2867.

A10. Foy R, Hempel S, Rubenstein L, et al. Meta-analysis: effect of interactive communication between collaborating primary care physicians and specialists. *Ann Intern Med*. 2010;152:247–258.

Referências Gerais

1. Battersby M, Von Korff M, Schaefer J, et al. Twelve evidence-based principles for implementing selfmanagement support in primary care. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2010;36:561–570.
2. Hibbard JH, Greene J. What the evidence shows about patient activation: better health outcomes and care experiences; fewer data on costs. *Health Aff (Millwood)*. 2013;32:207–214.
3. Hickam DH, Weiss JW, Guise JM, et al. Outpatient Case Management for Adults With Medical Illness and Complex Care Needs. Comparative Effectiveness Review, No. 99. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013.
4. Martinez-Gonzalez NA, Berchtold P, Ullman K, et al. Integrated care programmes for adults withchronic conditions: a meta-review. *Int J Qual Health Care*. 2014;26:561–570.
5. Improving Chronic Illness Care. http://www.improvingchroniccare.org/index.php?p=Toolkit&s=244. Accessed February 11, 2015.

SEÇÃO III

Questões preventivas e ambientais

Capítulo 14: Aconselhamento para mudança de comportamento

Capítulo 15: O exame de saúde periódico

Capítulo 16: Atividade física

Capítulo 17: Medicina da adolescência

Capítulo 18: Vacinação

Capítulo 19: Princípios de medicina ocupacional e ambiental

Capítulo 20: Lesões por radiação

Capítulo 21: Bioterrorismo

Capítulo 22: Envenenamento crônico: metais vestigiais e outros

14

Aconselhamento para mudança de comportamento

F. Daniel Duffy

A maioria dos cuidados médicos requer que os pacientes modifiquem algum comportamento. Por exemplo, podem precisar comparecer a consultas, interromper um comportamento de adição, consumir alimentos diferentes, tomar medicações diárias, monitorar os níveis de glicose ou aumentar sua atividade física. A probabilidade de efetuarem a alteração depende da habilidade e da linguagem adotada pelo conselheiro, reconhecendo que os clínicos normalmente observam os pacientes durante visitas breves e pouco frequentes para prevenção e cuidados crônicos.

O aconselhamento de mudança do comportamento é uma terapia por meio de conversa que procura envolver os pacientes numa parceria para executar um plano de mudança.[1] O aconselhamento para eventual mudança de comportamento feito por conselheiros treinados se mostra efetivo na sustentação de dietas eficazes, aumento da atividade física, redução no uso de álcool e tabaco, melhoria de resultados dentários, redução do peso corporal e automonitoramento de cuidados. Os médicos treinados que fornecem um breve aconselhamento nos consultórios por meio de métodos motivacionais centrados no paciente podem ajudar os pacientes a perder peso com sucesso[A1] e melhorar os cuidados próprios de conduta do diabetes.[A2] Foi obtido um sucesso modesto com o aconselhamento a partir do consultório para adesão à medicação,[A3] mas não para o consumo pesado de álcool[A4] ou problema de utilização de drogas.[A5]

Entrevista motivacional

A entrevista motivacional é uma terapia baseada na evidência que foi adaptada ao contexto clínico para aconselhar os pacientes acerca de mudanças de comportamento.[2] Ao adotarem essa abordagem, os clínicos evitam dar conselhos e, em vez disso, fazem perguntas em aberto, utilizando a "escuta reflexiva" para descobrir uma ambivalência interna que possa restringir a mudança. Os comportamentos verbais de clínicos treinados incluem escutar cuidadosamente e responder aos desejos, medos e ambivalência acerca da mudança verbalizados pelos pacientes; usar declarações para afirmar a autonomia e a capacidade do paciente; resumir os próprios argumentos do paciente favoráveis e contrários à mudança; e auxiliar os pacientes a intensificar sua motivação para fazer as mudanças necessárias. Com persistência, essas conversas podem converter a ambivalência dos pacientes em crença e confiança em sua vontade e capacidade de mudar. A vantagem global da entrevista motivacional é cerca de 50% superior aos métodos de aconselhamento comparativos.[3]

O aconselhamento de mudança em cuidados médicos baseia-se no modelo transteórico de mudança (Fig. 14-1), que propõe que as pessoas mudam movendo-se por um ciclo de cinco estágios experienciais cognitivos (Tabela 14-1): *pré-contemplação*, *contemplação*, *determinação*, *ação* e *manutenção*,[4] e, com frequência, um sexto estágio (*recaída*). Muitas pessoas repetem o ciclo várias vezes antes de adotar um novo hábito. Ao identificar o estágio do paciente ao longo desse contínuo de mudança, o médico pode selecionar a abordagem de aconselhamento mais eficaz.

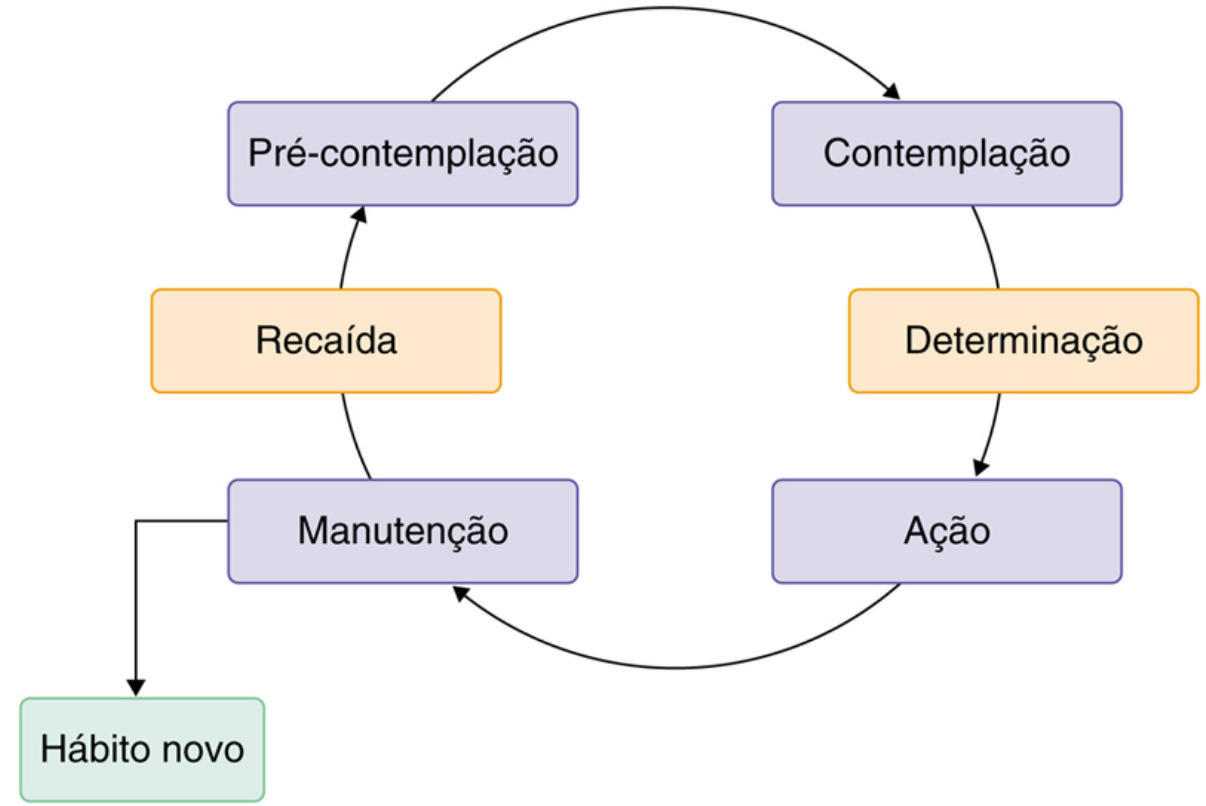

FIGURA 14-1 **Ciclo de mudança de estágios.**

Tabela 14-1

Estágios de mudança característicos

ESTÁGIO DE MUDANÇA	RESPOSTA DO PACIENTE	TAREFAS DE MUDANÇA DO PACIENTE	TAREFAS DE ACONSELHAMENTO DO CLÍNICO	RECURSOS DE ACONSELHAMENTO
Pré-contemplação	Surpresa quanto ao problema Não está pensando em mudança Desmotivado em uma recaída	Aprender acerca da condição e das mudanças necessárias Desenvolver autoconscientização	Escuta reflexiva Aconselhar Informar	Meios de informação Registros ou diários de autoavaliação
Contemplação	Ambivalência Mudar a conversa — preocupação em relação aos riscos de saúde Manter a conversa — prefere o estado corrente	Autoavaliação Aumentar a convicção acerca da importância da mudança Aumentar a confiança na capacidade de mudança	Criar empatia em relação à incerteza do paciente Questões em aberto Afirmar o positivo Escuta reflexiva Resumir a conversa dos próprios pacientes sobre a mudança	Régua *convicção-confiança* Equilíbrio decisional Registros de feedback Papel de modelos Encaminhamento a grupos de treinamento
Determinação	Eu devo mudar Eu posso fazê-lo	Aumentar a importância Aumentar a confiança Desenvolver um plano de ação Escolher a data de começo Contar a outros	Apoiar autoeficácia Facilitar o plano de ação Antecipar problemas Encorajar o apoio social	Lista de opções Encaminhar a aconselhamento formal Lista de modelos
Ação	O que irei fazer? Quem e o que pode ajudar? Quais problemas poderei ter?	Tomar medidas de ação Manejar abstinência de adição	Gerenciar pistas para o comportamento antigo Estar alerta para o efeito positivo do comportamento novo Recompensar o próprio na mudança Manejar a abstinência	Plano escrito Lista de pistas Lista de consequências Lista de recompensas Encaminhar para aconselhamento
Manutenção	Satisfeito com a própria mudança Conversa espontânea acerca do sucesso e das dificuldades	Manejar pistas do retorno ao antigo comportamento Gerenciar os efeitos adversos do comportamento novo Procurar e usar o apoio social para a mudança Tornar-se um modelo para os outros	Discutir sinais e momentos de risco de recaída Discutir o "pensamento de recaída" Confirmar novos hábitos de estilo de vida	Modelo para outros Fontes de apoio social Encaminhamento para manutenção do aconselhamento
Recaída	Expressa convicção de que o comportamento antigo não é mais uma preocupação Perda de controle Desmotivação	Aprender a identificar os antecedentes de recaída Reconhecer o "pensamento de recaída" Manter-se aberto, não se esconder Pedir ajuda	Reformular a recaída como uma lição valiosa Evocar autoeficiência Mover o sujeito rapidamente de volta à ação	Encaminhar para aconselhamento formal de recaídas Encorajar para encontrar modelos que tenham conseguido mudar Acompanhamento frequente

Encaixar o aconselhamento de mudança na prática médica

O objetivo do aconselhamento de mudança é ajudar os pacientes a fazerem o necessário para alcançar seus próprios objetivos de saúde. Os médicos ajudam, mas não podem fazer as pessoas mudarem. Os pacientes fazem o trabalho orientados pelos clínicos, que evocam suas motivações internas para fazerem a mudança.

Para aprender quais comportamentos os pacientes necessitam mudar, o médico começa por colher uma história dos problemas ativos, realizando um exame físico adequado (Cap. 7) e requisitando os testes diagnósticos indicados (Cap. 10). A fim de otimizar a entrevista motivacional, a história deve depender primariamente das questões em aberto, para que os pacientes possam contar suas próprias histórias. As reflexões periódicas do médico, suas expressões de empatia e o resumo daquilo que os pacientes dizem ajudam os pacientes a acreditar que podem e querem mudar.

A abordagem perguntar-dizer-perguntar

O processo de aconselhamento de mudança ajuda os pacientes a se concentrarem em seu papel para alcançar seus próprios objetivos de saúde. Em contraste com uma prática paternalista de fazer um diagnóstico, ordenar o tratamento e transmitir o conhecimento especializado, ele promove a motivação do paciente, a autonomia e a responsabilidade pela realização das mudanças.

Os ciclos interativos de *perguntar-dizer-perguntar* lembram o clínico de primeiro *pedir* aos pacientes para se empenharem; segundo, *transmitir* informação, responder a questões e corrigir eventuais informações erradas; e terceiro, *pedir* aos pacientes para verbalizarem seu entendimento e suas intenções.

Para usar a estratégia de *perguntar-dizer-perguntar* a fim de iniciar uma conversa acerca de diagnóstico e tratamento, os médicos devem primeiro pedir permissão para resumir seus achados. Segundo, se os pacientes concordarem, os clínicos transmitem suas impressões diagnósticas e avaliações de saúde usando uma linguagem simples e clara. Terceiro, os clínicos fazem uma pergunta envolvente de acompanhamento para clarificar a compreensão da parte dos pacientes, por meio de uma questão como: *O que você sabe acerca desta situação?* A terceira pergunta pode assumir a forma de uma declaração de reflexão que convida os pacientes a irem mais fundo, a afirmarem sua coragem, expressarem empatia ou reconhecerem expressões não verbais de emoção. Usualmente, as pessoas sabem mais do que se espera, o que reduz o tempo necessário para a educação do paciente.

Para chamar a atenção do paciente para seu papel na realização de mudanças, os clínicos devem perguntar: *Que ideias tem acerca do que você e eu podemos fazer para melhorar sua saúde?* Produzir uma lista de opções hipotéticas pode requerer várias interações do tipo *perguntar-dizer-perguntar*. Quando se desenvolver uma lista satisfatória de opções, o médico deve resumir os objetivos de saúde verbalizados pelo paciente e a lista partilhada de opções para alcançá-los.

Os clínicos, então, iniciam o planejamento com uma pergunta como: *O que pretende fazer?* As respostas dos pacientes indicam sua prontidão em agir de forma a mudar seu comportamento. Os clínicos devem ficar de guarda para a "armadilha do perito", em que os pacientes se esquivam de sua própria ambivalência para a mudança e desviam a responsabilidade da mudança para o clínico, declarando: *Você é o perito, e eu farei o que me disser para fazer.*

Para evitar essa armadilha, os clínicos podem estimar os estágios motivacionais dos pacientes usando uma *régua de convicção-confiança* (Fig. 14-2). Os clínicos mostram aos pacientes uma régua com marcas de 1 a 10 e perguntam: *Quão convencido está de que é importante para você fazer o que é necessário de 1 (não está nada convencido) a 10*

(totalmente convencido)? Depois perguntam: *Usando a mesma escala, quão convencido está de que o fará?*

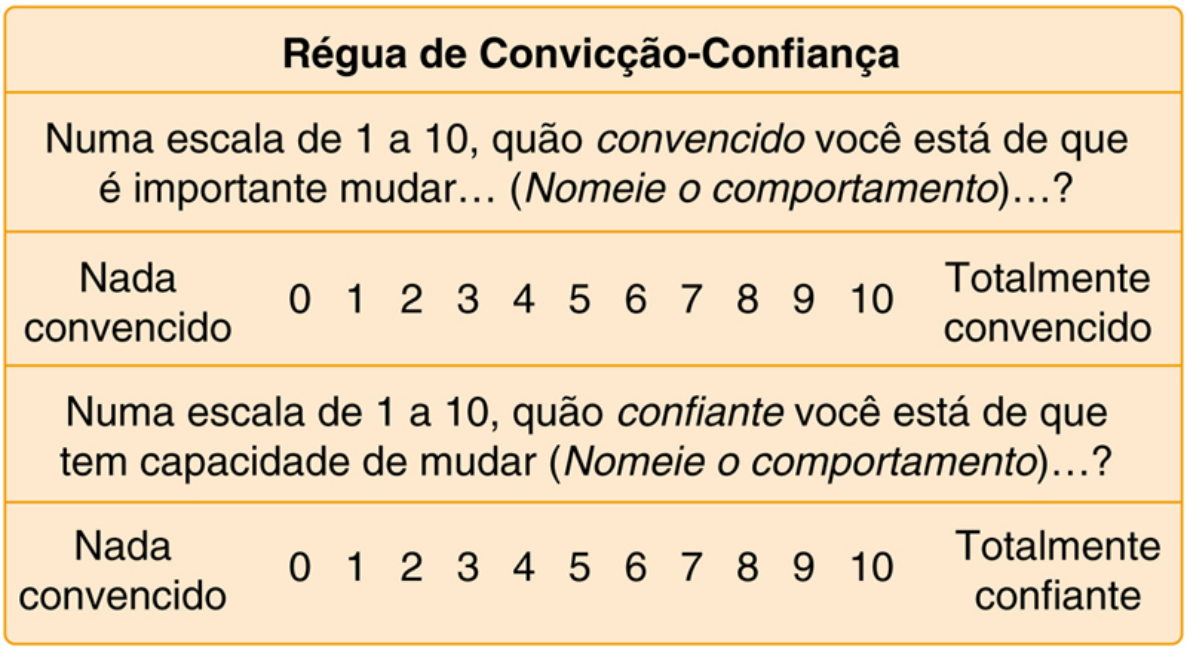

FIGURA 14-2 **Auxiliar de aconselhamento motivacional.**

Os pacientes com pontuações baixas (0 a 2) provavelmente estão no estágio de pré- contemplação. Pontuações na faixa média (3 a 7) sugerem o estágio de contemplação. Uma pontuação elevada de convicção (8 a 10) implica determinação para mudar, e pontuações de moderadas a altas de confiança (5 a 9) implicam o estágio de preparação. Pontuações elevadas para convicção e confiança indicam os estágios de ação ou manutenção. No estágio de recaída, os pacientes têm uma confiança baixa e, se estiverem muito desanimados, também um estágio de convicção baixo. As pontuações de menos de 7 em qualquer pergunta podem indicar motivação insuficiente para o sucesso.

A escala convicção-confiança pode clarificar as convicções dos pacientes acerca da importância da mudança por meio da seguinte pergunta: *Por que 4 na convicção (ou confiança), e não menos?* Ou podemos perguntar: *O que é necessário para aumentar sua pontuação de convicção (ou confiança) para um 9?* As respostas verbalizadas a essas questões ajudam os pacientes a clarificarem seus valores e crenças e a enxergarem os esforços e os meios necessários para fazer tais alterações.

Aconselhamento de mudança específico do estágio

Um plano de mudança centrado no paciente é, de longe, mais abrangente do que um plano de tratamento médico, que constitui apenas uma parte de um plano de saúde da pessoa. Por exemplo, preencher uma prescrição é um passo importante no plano de tratamento, mas lembrar de tomar a medicação várias vezes ao dia, alterar hábitos alimentares, monitorar os efeitos terapêuticos e abandonar um comportamento autodestrutivo são tarefas contínuas em um plano de mudança. O erro mais comum nos cuidados médicos é tratar as mudanças do estilo de vida como uma simples prescrição e decepcionar-se com a falta de adesão às recomendações pelo paciente. Não obstante, os médicos frequentemente se concentram primeiro no plano de mudança, na garantia de que os pacientes tomam suas medicações, antes de abordar mudanças do estilo de vida mais complexas e morosas.

O aconselhamento no *estágio de pré-contemplação* encoraja os pacientes a procurar informação em material de leitura e *sites* da internet, bem como a falar com a família, amigos ou outros que tenham feito mudanças similares bem-sucedidas. Esse processo realça o conflito entre os riscos do estágio vigente e os benefícios de novos comportamentos de estilo de vida. A pré-contemplação não é influenciada por táticas de assustar, por argumentos profissionais ou debates.

O aconselhamento do *estágio de contemplação*, que é mais difícil, requer tempo e treino. Os médicos treinados ou conselheiros ajudam os pacientes a explorar e resolver a ambivalência natural que os impede de fazer o trabalho necessário para a mudança. Uma *tabela de decisão* (Tabela 14-2) pode contrastar as razões do paciente em manter o tratamento corrente com as razões para adotar comportamentos mais saudáveis. Os clínicos ou conselheiros escutam o que os pacientes dizem e refletem verbalmente a ambivalência do paciente, a fim de ajudá-los a se convencer da importância da mudança. Essa abordagem ajuda os pacientes a "pensarem em voz alta" em relação aos seus desejos conflituosos, ou seja, ao mesmo tempo de mudança e de manutenção do estágio corrente.

Tabela 14-2

Equilíbrio decisional

COMPORTAMENTO	RAZÕES PARA NÃO MUDAR	RAZÕES PARA MUDAR
Comportamento não saudável	O que gosta acerca dele?	Quais são suas preocupações em relação a ele?
Comportamento saudável	Quais são suas preocupações em relação a ele?	O que gosta acerca dele?

Quando os pacientes param ou abdicam de fazer sua parte, os médicos frequentemente os culpam por resistirem à mudança ou designam-nos de não conformes. A dificuldade reside mais provavelmente na resolução insuficiente da ambivalência natural acerca da mudança e na discórdia crescente na relação médico-paciente. Os médicos e os pacientes começam a falar em contradição, tornam-se defensivos, culpando, interrompendo e desobrigando-se. Os médicos devem resolver a relação de discórdia com um pedido de desculpas, afirmando as virtudes do paciente ou desviando o foco do aconselhamento para a empatia em relação à incerteza do paciente e o encorajamento, no sentido de acreditar que o paciente pode, sim, mudar.

O aconselhamento no *estágio de determinação e ação* reforça a confiança do paciente. O aconselhamento deve começar com a seguinte questão: *O que está fazendo e quando irá começar?* Escolher uma data de início e comprometer-se com outras pessoas gera responsabilidade e suporte social. Como é difícil mudar sozinho, perguntar *Quem ou o que o poderá ajudar?* encoraja os pacientes a solicitar ajuda a parceiros ou outros que estejam fazendo mudanças similares. Os pacientes podem usar lembretes e recompensas para reforçar o comportamento novo, enquanto evitam situações que suscitam o desejo do comportamento antigo. Para planejar a prevenção e a recuperação de recaídas e para administrar problemas e efeitos adversos, os clínicos devem perguntar: *Que problemas podem surgir e como poderá conduzi-los?* Tal como em todos os aconselhamentos de mudança, os planos de ação funcionam melhor quando os próprios pacientes identificam as pessoas, os meios e as estratégias com os quais lidar. Quando a mudança envolve interromper um comportamento aditivo, o plano deve também incluir tratamentos para manejar a abstinência e o desejo (Caps. 32, 33 e 34).

O aconselhamento no *estágio de manutenção* é frequentemente ignorado na presunção de que, uma vez que o paciente tenha agido no sentido de mudar, o trabalho terá sido feito. Passar da ação para a manutenção implica que o novo comportamento seja assimilado e se torne rotina, requerendo pouco pensamento ou esforço. O aconselhamento reforça o novo comportamento quando o "tédio da mudança" se aloja, a vida pressiona e as prioridades antagônicas enfraquecem o empenho, ou quando comportamentos antigos se tornam atrativos, e suas consequências, esquecidas. A manutenção do aconselhamento mantém-se vigilante com perguntas como: *O que está funcionando?* ou *A maioria das pessoas tem dificuldades; como essa mudança está sendo para você?* Os médicos podem falar sobre recaídas por meio de questões

como: *Muitas pessoas pensam que, após algum tempo, é seguro… [voltar ao hábito antigo] só mais uma vez; se você teve esses pensamentos, como lidou com eles?* Para envolver os pacientes em soluções criativas de problemas, os médicos podem perguntar: *Quem ou o que o ajudou a manter esse seu novo comportamento?* O planejamento para a recuperação após uma recaída pode ser iniciado com a seguinte pergunta: *Se escorregar, o que irá fazer ou quem irá chamar?* Uma sugestão para pedir ajuda imediatamente diz ao paciente que a recaída é comum e que pode ser remediada; não deve ser considerada sinal de fracasso. Ao reenquadrar a recaída como uma oportunidade de aprendizagem, os médicos ajudam também os pacientes a refletir em como fortalecer seu plano de ação.

A equipe de aconselhamento e o encaminhamento

O aconselhamento de mudança de comportamento ajuda os pacientes a passar de hábitos de pré-contemplação para hábitos novos de manutenção. Esse aconselhamento não é uma simples intervenção, mas um processo continuado de acompanhamento no longo prazo, com intervalos regulares. Visitas de aconselhamento mais longas são apropriadas nos primeiros meses para os estágios de pré-contemplação e contemplação. Visitas de acompanhamento face a face ou por telefone semanais ou a cada duas semanas são úteis nos estágios de determinação e ação. Para o estágio de manutenção, um breve aconselhamento mensal de acompanhamento no consultório, combinado com o contato quase diário com pessoas de apoio ou modelos de conduta, funciona bem. Quando a ajuda intensiva se faz necessária, os médicos devem encaminhar o paciente para classes de educação, profissionais de aconselhamento de mudança ou grupos de autoajuda, a fim de ampliar o tratamento médico. Práticas de cuidados médicos primários domiciliares também podem proporcionar aconselhamento na prevenção proativa e nos cuidados de doenças crônicas, usando equipes multidisciplinares de enfermeiros educadores, nutricionistas, fisioterapeutas, psicólogos e farmacêuticos. Em geral, a mudança de comportamentos aditivos requer o encaminhamento a um especialista de mudança comportamental.

Referência de Grau A

A1. Armstrong MJ, Mottershead TA, Ronksley PE, et al. Motivational interviewing to improve weight loss in overweight and/or obese patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2011;12:709–723.

A2. Chen SM, Creedy D, Lin HS, et al. Effects of motivational interviewing intervention on self-management, psychological and glycemic outcomes in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2012;49:637–644.

A3. Easthall C, Song F, Bhattacharya D. A meta-analysis of cognitive-based behaviour change techniques as interventions to improve medication adherence. *BMJ Open*. 2013;3:e002749.

A4. Foxcroft DR, Coombes L, Wood S, et al. Motivational interviewing for alcohol misuse in young adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD007025.

A5. Roy-Byrne P, Bumgardner K, Krupski A, et al. Brief intervention for problem drug use in safety-net primary care settings: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:492–501.

Referências Gerais

1. Noordman J, van der Weijden T, van Dulmen S. Communication-related behavior change techniques used in face-to-face lifestyle interventions in primary care: a systematic review of the literature. *Patient Educ Couns*. 2012;89:227–244.
2. VanBuskirk KA, Wetherell JL. Motivational interviewing with primary care populations: a systematic review and meta-analysis. *J Behav Med*. 2014;37:768–780.
3. Lundahl B, Moleni T, Burke BL, et al. Motivational interviewing in medical care settings: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Patient Educ Couns*. 2013;93:157–168.
4. Romano M, Peters L. Understanding the process of motivational interviewing: a review of the relational and technical hypotheses. *Psychother Res*. 2014;10:1–21.

No Brasil

O aconselhamento médico para a mudança de hábitos ou comportamentos não saudáveis, visando a promover saúde e prevenir doenças, é iniciativa recente em todo o mundo, principalmente no cenário da atenção primária à saúde. No Brasil, práticas dessa natureza começaram a ser implementadas, em maior escala, a partir da criação do PSF – Programa de Saúde da Família –, mas sua incorporação definitiva na rotina das consultas médicas esbarra em diversos fatores, dentre os quais deve ser ressaltada a formação médica insuficiente nesse campo. Desde o início dos anos 2000, diante do relevante papel dos hábitos não saudáveis de estilo de vida como determinantes de doenças de alta morbimortalidade, algumas faculdades de medicina brasileiras vêm incluindo, em seus currículos, aulas teóricas e treinamento prático de aconselhamento para assuntos como: cessação do tabagismo, atividade física, alimentação saudável e controle de peso, uso controlado da bebida alcoólica, abandono das drogas, uso correto de medicamentos, prevenção de DST/Aids, controle do estresse, exposição solar controlada, prevenção de acidentes e violência, dentre outros. As bases teóricas e conceituais do ensino do aconselhamento para hábitos saudáveis, adaptado às características socioculturais da população brasileira, são, fundamentalmente, as mesmas descritas neste capítulo, com algumas pequenas diferenças nos termos usados, por exemplo, o estágio de determinação do modelo transteórico, em nosso meio, tem sido denominado preparação; os 5 As, da língua inglesa, foram traduzidos pelo acrônimo PANPA, que significa, Pergunte-Aconselhe-Negocie-Prepare-Acompanhe. Assim como em outros países, aqui no Brasil a ênfase no uso do modelo transteórico, do PANPA, da entrevista motivacional, do balanço decisório, do conceito de autoeficácia, e, sobretudo, no estímulo à formação de uma sólida rede social de apoio, facilitadora da mudança comportamental, norteia a ampliação do treinamento de médicos para que possam aprimorar o aconselhamento de seus pacientes. Trata-se de uma forma de alinhar o ensino médico voltado à prática clínica da promoção da saúde e prevenção de doenças aos objetivos das politicas públicas e dos programas preventivos de saúde.

15

O exame de saúde periódico

David Atkins

Mary Barton

A prevenção primária e secundária é uma parte essencial dos cuidados primários e de tratamento médico domiciliar centrados no paciente (Cap. 13). Os serviços apropriados e sua frequência variam de acordo com idade, gênero e fatores de risco individuais de cada paciente. Um exame de saúde periódico focado na prevenção aumenta a prestação de rastreio e aconselhamento sobre o estilo de vida apropriados. As recomendações de prevenção mais abrangentes são produzidas pela *U.S Preventive Services Task Force* (USPSTF), um painel contínuo de peritos suportado pela *Agency for Healthcare Research and Quality* federal (http://www.uspreventiveservicestaskforce.org).

As recomendações da USPSTF são usadas pelos principais grupos da subespecialidade de cuidados primários, por muitos planos de saúde e organizações da qualidade, e suas recomendações A e B orientam os serviços preventivos que estão abrangidos pelo *Affordable Care Act*. A USPSTF baseia suas recomendações em dois fatores: a estimativa dos *benefícios líquidos* (benefícios menos prejuízos) de um serviço e a avaliação do *rigor* dessa estimativa, com base no rigor dos estudos de suporte. As recomendações de Grau A requerem certeza elevada de um benefício líquido substancial, mais frequentemente de grandes estudos prospectivos, controlados, que aferem os graus de morbidade e mortalidade. As recomendações de Grau B têm uma certeza elevada de benefício líquido moderado ou uma certeza moderada para um benefício substancial. As recomendações da USPSTF são, assim, mais conservadoras do que as de algumas organizações de subespecialidades, que podem dar mais peso à evidência indireta, como, por exemplo, a detecção precoce da doença, e menos peso a potenciais danos das intervenções. Os clínicos podem tirar várias conclusões gerais de uma abordagem à prevenção baseada na evidência: devemos ser seletivos no uso de testes de rastreio, especialmente no caso de pacientes idosos, e envolver os pacientes nas decisões acerca de serviços específicos para os quais uma chance pequena de benefício deve ser balanceada contra eventual dano.

História e avaliação de risco

A história e a avaliação de risco são ferramentas importantes para identificar os indivíduos que possam necessitar de testes de rastreio adicionais ou imunizações geralmente não recomendadas para seu grupo etário ou que possam beneficiar-se do aconselhamento específico para abordar comportamentos não saudáveis. As avaliações formais de risco de saúde devem estar associadas a um sistema, a fim de proporcionar resposta específica e intervenções direcionadas.[1] A avaliação de risco deve conter o seguinte:

- Uso de tabaco, álcool e outras drogas (especialmente drogas injetáveis) (Caps. 32, 33 e 34)
- Dieta (Caps. 213 e 220)
- Atividade física (Cap. 16)
- Comportamento sexual que possa aumentar o risco de doenças sexualmente transmissíveis ou gravidez indesejada (Caps. 285, 384 e 387)
- História familiar de câncer e de doença cardíaca
- Local de nascimento e residência atual (risco comunitário para doenças infecciosas)
- Presença de doenças crônicas, como diabetes, e outros fatores de risco cardiovascular

Rastreio de doença precoce ou fatores de risco assintomáticos

Todos os anos, novos testes de rastreio são introduzidos e comercializados com base na capacidade de detectar doenças irreconhecíveis ou fatores de risco para doenças. Contudo, outras condições precisam ser preenchidas para um teste de rastreio ser proveitoso no uso rotineiro (Tabela 15-1). Os benefícios de rastreio têm de ser ponderados contra os potenciais prejuízos, incluindo resultados falso-positivos e os riscos e custos de procedimentos de acompanhamento ou tratamentos. Mesmo quando os testes apresentam especificidade elevada, a maioria dos resultados positivos será de resultados falso-positivos se o teste for usado para rastrear populações saudáveis em condições incomuns como o câncer (Cap. 10). Existe uma evidência crescente de que o rastreio do câncer pode levar a um "sobrediagnóstico": detecção de cânceres de crescimento lento que nunca iriam causar sintomas clínicos durante a vida do paciente.[2] O sobrediagnóstico sujeita os pacientes a efeitos adversos do tratamento sem benefícios. Um número relativamente pequeno de testes de rastreio revelou-se benéfico para a população em geral (Tabela 15-2), mas estão indicados testes adicionais no caso de populações específicas em risco (Tabela 15-3). Muitos testes comumente usados não são recomendados pela USPSTF (Tabela 15-4) porque proporcionam pouco benefício ou não há evidência suficiente para provar ou desaprovar seu valor.

Tabela 15-1

Requisitos de um teste de rastreio efetivo

A doença a ser rastreada é uma causa importante de morbidade e mortalidade.
O rastreio pode detectar a doença em uma fase precoce, pré-sintomática.
O rastreio e o tratamento de pacientes com doença inicial ou fatores de risco produzem melhores resultados de saúde do que o tratamento de pacientes quando eles apresentam sintomas.
O teste de rastreio é aceitável para os pacientes e clínicos – seguro, conveniente, taxa de falso-positivos aceitável, custos aceitáveis.
Os benefícios da detecção e tratamento precoces são suficientes para justificar potenciais danos e os custos do rastreio.

Tabela 15-2

Recomendações de prevenção para a população geral: do grupo de trabalho dos serviços preventivos dos estados unidos e de outras fontes

RASTREIO

- Altura, peso e cálculo do índice de massa corporal (IMC): periodicamente
- Pressão arterial: pelo menos de dois em dois anos
- Rastreio de abuso de álcool
- Rastreio breve de depressão*
- Colesterol total e colesterol HDL: de cinco em cinco anos nos homens e mulheres ≥ 20 anos com fatores de risco de DCC e nos homens com ≥ 35 anos sem fatores de risco de DCC
- Rastreio de câncer colorretal: idade ≥ 50 anos (ver texto para opções)
- Mamografia: pelo menos de dois em dois anos para mulheres com ≥ 50 anos; discutir com as mulheres de 40 a 49 anos
- Teste de Papanicolau (Pap): pelo menos de três em três anos nas mulheres sexualmente ativas dos 21 aos 29 anos; de cinco em cinco anos, quando combinado com o teste de HPV, em mulheres dos 30 aos 65 anos; na ausência de teste de HPV, continuar de três em três anos até os 65 anos
- Teste de HIV: pelo menos uma vez em todos os adultos; repetição com base em atividade sexual de risco elevado
- *Chlamydia* e gonorreia: mulheres sexualmente ativas com ≤ 24 anos e mulheres mais velhas em risco
- Teste de densidade mineral óssea: mulheres ≥ 65 anos e mulheres de alto risco < 65 anos

ACONSELHAMENTO

- Uso de substâncias
  - Cessação de tabaco
  - Redução de uso de álcool de risco ou prejudicial
- Dieta e exercício
  - Limitar as gorduras saturadas; manter o equilíbrio calórico; enfatizar os cereais, frutas e vegetais‡
  - Atividade física regular†
- Comportamento sexual
  - Gravidez indesejada: contracepção
  - Prevenção de DST: evitar comportamento de alto risco, usar preservativos ou barreira feminina com espermicida†
- Prevenção de traumas
  - Cintos de segurança
  - Capacetes de moto, bicicleta e veículos *off road*†
  - Detector de fumaça†
- Saúde dentária
  - Visitas regulares ao dentista†
  - Fio dental, escovar com pasta de dentes que contenha fluoreto†

IMUNIZAÇÕES

- Vacina pneumocócica (uma vez, idade ≥ 65 anos)
- Vacina de *influenza* (anual)
- Reforço de tétano-difteria (Td) (a cada dez anos)
- Vacina de sarampo, papeira, rubéola (SPR) (adultos suscetíveis dos 19 aos 49 anos)§
- Varicela (duas doses, adultos suscetíveis dos 30 aos 49 anos)§
- Vacina de papilomavírus humano (HPV) (três doses, mulheres ≤ 26 anos)

QUIMIOPREVENÇÃO

- Multivitamínico com ácido fólico (mulheres que planejam engravidar ou que correm o risco de de engravidar)
- Discutir os benefícios e os prejuízos do ácido acetilsalicílico para prevenir doença cardiovascular nos adultos de meia-idade e outros com risco aumentado para doença cardiovascular

Outras fontes para as Tabelas 15-2 e 15-3 incluem *U.S. Department of Health and Human Services* (dieta, atividade física) e *Centers for Disease Control and Prevention* (prevenção de doenças, imunização, DPP).

DCC = doença cardíaca coronariana; HDL = lipoproteína de alta densidade; DST = doença sexualmente transmissível.

* O rastreio da depressão é mais efetivo quando existem sistemas para melhorar seu manejo.

† A capacidade de o aconselhamento clínico influenciar esse comportamento é incerta.

‡ O aconselhamento de dietas é mais efetivo quando se dirige a grupos de alto risco (excesso de peso ou com fatores de risco de DCC).

§ A imunidade pode ser verificada por testes sorológicos, documentada na história clínica ou vacinação.

Tabela 15-3

Rastreio e intervenções recomendados para a população de risco elevado

INTERVENÇÃO POTENCIAL	POPULAÇÃO
Exame de ultrassom para o aneurisma da aorta abdominal	Fumantes atuais ou anteriores dos 65 aos 75 anos
Tomografia computadorizada de dose baixa para o câncer de pulmão	Fumantes com história de pelo menos trinta maços-ano (fumantes atuais e aqueles que deixaram de fumar nos últimos 15 anos)
Teste de hepatite C	Nascidos entre 1945 e 1965; história de uso de drogas injetáveis ou outros comportamentos de alto risco
Sífilis (RPR/VDRL)	Comportamento sexual de alto risco; considerar epidemiologia local*
Rastreio de gonorreia	Comportamento sexual de alto risco; considerar epidemiologia local*
DPP	Grupos de imigrantes específicos, presidiários, pacientes com HIV
Vacina de hepatite B	Exposição a produtos sanguíneos; uso de drogas IV; comportamento sexual de alto risco; viajantes para áreas de alto risco
Vacina de hepatite A	Pessoas vivendo em ou viajando para áreas de alto risco; pessoas institucionalizadas ou trabalhadores nessas instituições; pessoas que apresentam certas condições médicas crônicas
Vacina meningocócica	Primeiro ano de estudantes de colégios com dormitórios; recrutas militares; aqueles com asplenia; viajantes para áreas de alto risco
Vacina de varicela	Adultos nascidos depois de 1980 sem evidência de imunidade
Quimioprevenção do câncer de mama	Mulheres com risco aumentado para câncer de mama e com risco baixo para complicações tromboembólicas
Rastreio do diabetes	Pessoas com risco aumentado para diabetes

HIV = vírus da imunodeficiência humana; IV = intravenosas; DPP = derivado de proteína purificada; RPR = reagina plasmática rápida; VDRL = *Venereal Disease Research Laboratory*.

* O rastreio de rotina pode estar indicado em comunidades ou locais em que a infecção é prevalente.

Tabela 15-4

Intervenções não recomendadas para uso rotineiro em adultos de risco comum assintomáticos*

Eletrocardiografia de repouso ou de exercício (D) ou tomografia computadorizada helicoidal (TC) para doença coronariana assintomática (I)
Exame de ultrassom para estenose da artéria carótida assintomática (D)
Raios X de tórax para câncer de pulmão
Exame oral para câncer oral (I)
Testes de rotina para anemia
Testes de rotina para urina (para rastrear infecção, câncer ou doença renal crônica) (I)
Testes sanguíneos ou exame de ultrassom para câncer do ovário (D)
TC de todo o corpo
Testes breves do estado mental para detectar demência (I)
Suplementos de vitaminas (I, D)
Nível sanguíneo de proteína C-reativa para prever risco coronariano (I)
Antígeno específico da próstata para câncer de próstata (D)

* Esses serviços têm tanto evidência insuficiente para suportar seu uso de rotina (I) quanto, pelo menos, evidência razoável de que não proporcionam benefício ou cujos danos ultrapassam os benefícios (D).

Depressão

A depressão é comum e, com frequência, não detectada nos cuidados primários (Cap. 397). Instrumentos de rastreio simples, incluindo as duas questões seguintes — *Nas duas últimas semanas, sentiu-se para baixo, deprimido ou desesperado?* e *Nas últimas duas semanas, sentiu pouco interesse ou prazer em fazer coisas?* —, aumentam a detecção de uma depressão importante. No entanto, para melhorar os resultados, o rastreio de depressão deve estar associado a um sistema organizado com pessoal de apoio, a fim de assegurar acompanhamento e tratamento.[3]

Pressão Arterial Elevada, Lipídios Anormais e Outros Fatores de Risco Coronários

O risco cardiovascular global, baseado em idade, gênero, pressão arterial, níveis de lipídios e estado do diabetes, deve ser calculado em intervalos regulares, a fim de nortear decisões terapêuticas que possam reduzir o risco cardiovascular.[4] A pressão arterial deve ser medida pelo menos a cada dois anos (Cap. 67).[A1] A USPSTF recomenda a medição do colesterol total e da lipoproteína do colesterol de alta densidade, que pode ser feita através de amostras em jejum e sem jejum, começando na meia-idade ou antes, na presença de outros fatores de risco cardiovascular. As recomendações da *American Heart Association* e do *American College of Cardiology* favorecem a análise da lipoproteína em jejum, a qual irá identificar os pacientes com elevações graves de LDL-C (> 190 mg/dL) (Cap. 206). Qualquer das estratégias é suficiente para calcular um risco cardiovascular em dez anos e para identificar os pacientes que possam beneficiar-se de terapia com estatinas (Cap. 52), a qual deve ser considerada sempre que o risco em dez anos exceder 7,5%.[A2] Embora fatores como proteína C-reativa, homocisteína e calcificação coronária enquanto avaliadas por tomografia computadorizada (TC) estejam associados a risco aumentado de doença cardíaca, a USPSTF considerou evidência insuficiente para recomendar seu uso na rotina.

Aneurisma da Aorta Abdominal

Cerca de 5% a 9% dos homens com mais de 65 anos têm um aneurisma da aorta abdominal (Cap. 78). O risco de aneurisma é maior em fumantes e substancialmente menor nas mulheres (1%). A USPSTF recomenda fazer o rastreamento uma vez com exame de ultrassom nos homens dos 65 aos 75 anos que sejam atuais ou antigos fumantes,[5] com base nos ensaios que demonstraram redução de 40% na taxa de mortalidade por ruptura de aneurisma da aorta abdominal nos homens rastreados.

Câncer Colorretal

O rastreio pode reduzir a incidência e a mortalidade do câncer colorretal. As opções de rastreio para homens e mulheres com mais de 50 anos incluem um teste anual de pesquisa de sangue oculto nas fezes altamente sensível (FOBT) ou testes imunoquímicos, sigmoidoscopia flexível de cinco em cinco anos mais FOBT de três em três anos ou colonoscopia de dez em dez anos (Cap. 193).[A3] A colonoscopia combina detecção com a oportunidade de biópsia e remoção de lesões, pelo que é preferida em algumas diretrizes. Acarreta, contudo, custos e riscos mais elevados, e nenhuma estratégia, isoladamente, mostrou-se mais efetiva ou custo-efetiva do que as alternativas. Em um ensaio aleatório, um rastreio com sigmoidoscopia flexível apenas entre os 55 e 64 anos reduziu a incidência de câncer colorretal em 33% e a mortalidade por câncer colorretal em 43% após 11 anos de seguimento nas pessoas que foram rastreadas.[6] Em 2008, a USPSTF concluiu que a evidência não era ainda suficiente para

suportar novas tecnologias como colonografia por TC ou testes fecais de marcadores de DNA de neoplasia. Os testes de DNA foram aprovados pela FDA em 2014 e se mostram mais sensíveis e menos específicos do que o FOBT.[7] A USPSTF recomenda cessar os rastreios de rotina aos 75 anos.

Câncer de Mama

Em ensaios grandes, a triagem com mamografia (em intervalos de um a dois anos, com ou sem exame clínico da mama) reduz a mortalidade de câncer de mama em 15% a 30% (Cap. 198). A maioria dos ensaios sugere que os benefícios do rastreio estendem-se a mulheres na casa de 40 anos, mas os benefícios são menores e o risco de falso-positivos são maiores nas mulheres dos 50 aos 70 anos.[8] Se uma mulher entre 40 e 49 anos apresenta risco aumentado em duas vezes de câncer de mama, terá uma relação risco-benefício para a mamografia de rastreio bianual similar ao risco médio de uma mulher comum com 50 a 74 anos.[9] Nenhum estudo proporciona dados sobre os benefícios de rastrear mulheres com 75 anos ou mais. Em um estudo colaborativo, seis modelos independentes previram que uma média de 80% dos benefícios da mamografia poderia ser alcançada com mamografia bianual em vez de anual, enquanto os dados nacionais de vigilância da mamografia indicam que os resultados falso-positivos e outros prejuízos do rastreio podem ser reduzidos em cerca de metade se as mulheres forem rastreadas em anos alternados, e não anualmente. Embora muitos cânceres sejam descobertos pelos pacientes, ensinar as mulheres a realizar o autoexame da mama aumenta a probabilidade de que uma mulher efetue avaliações complementares por um achado não importante e não melhora os resultados. Não se recomenda o rastreio generalizado de *BRCA1* e *BRCA2*, mutações herdadas que aumentam o risco de câncer de mama, mas a USPSTF recomenda que os prestadores de cuidados primários pesquisem as mulheres com membros da família com câncer de mama, ovário, tubário ou peritoneal usando um dos vários instrumentos de rastreio da história familiar para identificar as mulheres em risco de mutações potencialmente prejudiciais. Mulheres com história familiar positiva devem ser encaminhadas a aconselhamento genético.[10]

Câncer do Colo do Útero

O rastreio com Papanicolau (Pap) é altamente efetivo na prevenção do câncer do colo do útero invasivo, mas muitas mulheres de baixo risco nos Estados Unidos são rastreadas com mais frequência do que necessário. A USPSTF e uma colaboração de sociedades de multiespecialidades[11] apoiam retardar o rastreio até os 21 anos e depois rastrear as mulheres dos 21 aos 30 anos, com testes anteriores normais, apenas de três em três anos, e não anualmente (Cap. 199).[A4] Nas mulheres dos 30 aos 65 anos, ambos os grupos recomendam adicionar ao teste de Pap exames para papilomavírus humano (Caps. 18 e 373) e estender o intervalo entre os rastreios para cinco anos. Às mulheres com história de rastreios adequados, deve-se oferecer a opção de descontinuar o rastreio depois dos 65 anos. O rastreio não é indicado no caso de mulheres que sofreram uma histerectomia por doença benigna. Não se sabe ainda se as mulheres que receberam a vacina do papilomavírus (Cap. 18) necessitam de rastreio menos frequente.

Câncer da Próstata

O rastreio com antígeno específico da próstata (PSA) pode aumentar a detecção do câncer da próstata confinado ao órgão, mas dois grandes estudos forneceram resultados contraditórios quanto à possibilidade de o rastreio diminuir ou não a morbidade ou a mortalidade por câncer da próstata (Cap. 201). Um estudo americano não encontrou benefícios no exame do PSA anual, mas foi prejudicado por uma taxa elevada de rastreios no grupo-controle. Um estudo europeu reportou que os homens aleatorizados para rastreio de quatro em quatro anos apresentaram um risco 20% mais baixo de morrer de câncer da próstata após nove anos; para cada morte por câncer de próstata prevenida, 48 homens adicionais foram tratados para câncer da próstata e 1.068 homens haviam sido submetidos a rastreio. Devido ao pequeno benefício e à morbidade significativa associada ao sobrediagnóstico e ao tratamento excessivo, incluindo incontinência e impotência, a USPSTF se posiciona contra o rastreio de PSA de rotina,[12] mas o *American College of Physicians* e alguns grupos de subespecialidade recomendam discutir o rastreio de PSA com os homens que tenham uma expectativa de vida de pelo menos 15 anos.

Câncer do Pulmão

Atualmente, a USPSTF recomenda o rastreio anual com TC de baixa dose em adultos dos 55 aos 80 anos que tenham pelo menos uma história de tabagismo de trinta maços-ano e que fumem no presente momento ou que tenham deixado de fumar nos últimos 15 anos, com base em um grande estudo em que esse rastreio reduziu as mortes por câncer do pulmão em 20% e a mortalidade por todas as causas em 7%.[13] Mais de 10% das pessoas rastreadas têm outro achado clinicamente significativo, como, por exemplo, uma massa no rim ou na glândula adrenal ou um aneurisma aórtico, e pelo menos um teste falso-positivo ocorre em mais de 40% dos adultos rastreados.

Osteoporose

Os exames da densidade mineral óssea podem identificar os homens e as mulheres com risco elevado de fratura decorrente de osteoporose e que podem beneficiar-se de medicações comprovadas em diminuir o risco de fratura (Cap. 243). A USPSTF recomenda o rastreio de osteoporose para mulheres com mais de 65 anos, assim como em mulheres mais jovens que apresentam fatores de risco que as colocam num risco comparável.[14] O preditor de risco mais preciso de fratura do quadril é a densidade mineral óssea do quadril avaliada por absorção dos raios X de energia dupla. Uma ferramenta desenvolvida pela Organização Mundial da Saúde (http://www.shef.ac.uk/FRAX/) incorpora a densidade mineral óssea e outros fatores de risco, como idade e história de fraturas, a fim de orientar as decisões de tratamento.

Doença Tireoidiana

Os testes tireoidianos de rotina identificam ocasionalmente doentes com hipotireoidismo sintomático mas não diagnosticado (Cap. 226). No entanto, detecta-se com mais frequência o hipotireoidismo subclínico, uma desordem marcada por elevação do hormônio estimulante da tireoide com níveis normais de tiroxina livre. Como os benefícios do tratamento do hipotireoidismo subclínico permanecem incertos, a USPSTF não recomenda a realização de testes de rotina à tireoide na ausência de sintomas. Os clínicos devem estar atentos aos sintomas sutis de doença tireoidiana e ter um limiar baixo para testar os pacientes em grupos de risco elevado, incluindo as mulheres pós-parto e pós-menopausa.

Diabetes

Alguns grupos recomendam o rastreio de rotina do diabetes a partir dos 45 anos, mas a USPSTF recomenda o rastreio de glicose sanguínea anormal e diabetes tipo 2 apenas nos pacientes que apresentam risco aumentado, com base em idade, excesso de peso ou história familiar. Embora um controle rigoroso da glicose possa reduzir a incidência de doença microvascular, é provável que o benefício da detecção pré-sintomática precoce na retinopatia clinicamente importante, neuropatia e nefropatia seja pequeno. Os benefícios de detecção precoce do diabetes baseiam-se primariamente nos benefícios das modificações intensivas do estilo de vida.

Infecção por HIV

A USPSTF e os *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomendam o rastreio da infecção por HIV (Caps. 387, 388 e 389) em todos os adolescentes e adultos dos 15 aos 65 anos, incluindo mulheres grávidas.[A5] Quando se continua o rastreio após os 65 anos, deve-se levar em consideração fatores de risco como, por exemplo, novos parceiros sexuais. Não está claro o intervalo ideal de rastreio, mas o rastreio anual é razoável em pessoas de risco muito elevado, como, por exemplo, os indivíduos que estão ativamente empenhados em comportamentos sexuais de risco. Não é necessário repetir o rastreio nos pacientes soronegativos que não tenham apresentado aumento do risco desde o último rastreio.

Infecção da Hepatite C

Os fármacos para a infecção crônica de hepatite B e C (Cap. 149) aumentaram a capacidade de alcançar a supressão viral e prevenir as complicações de doença hepática crônica nos indivíduos infectados. Em consequência, a USPSTF e os CDC recomendam atualmente o rastreio de hepatite B e C em pessoas com risco elevado para infecção, especialmente indivíduos com história de uso corrente ou passado de drogas injetáveis.[15,16] Como as pessoas nascidas entre 1945 e 1965 contribuem para três quartos dos americanos que vivem com hepatite C, um rastreio único nessa coorte também é recomendado.

Doenças Sexualmente Transmissíveis

Recomenda-se o rastreio de *chlamydia* (Cap. 318) em todas as mulheres sexualmente ativas com 24 anos ou menos e nas mulheres mais velhas em risco.[A6] Os testes de amplificação do ácido nucleico podem ser efetuados em amostras do colo uterino ou de urina. A detecção precoce pode reduzir a doença inflamatória pélvica (Cap. 285),

fator de risco para infertilidade e gravidez ectópica. Benefícios similares são prováveis com o rastreio de gonorreia nas mulheres (Cap. 299), mas o risco de gonorreia está mais concentrado nas populações urbanas.

Visão e Audição

Os problemas não detectados, mas corrigíveis, de visão (Cap. 423) e audição (Cap. 428) são comuns nos idosos e podem ser descobertos por meio de perguntas acerca de problemas e da realização de testes simples de acuidade visual e de audição. Infelizmente, a evidência é limitada para mostrar que o rastreio regular conduz a benefícios mensuráveis da função. É recomendado por muitas organizações o exame regular da acuidade visual nos adultos idosos, mas um estudo amplo não encontrou nenhum benefício duradouro com o rastreio, apesar de detectar muitas causas corrigíveis de problemas de visão. A USPSTF concluiu que a evidência era insuficiente para recomendar o rastreio rotineiro de visão e audição.

Intervenções comportamentais

Fatores do estilo de vida contribuem para a larga proporção de mortes preveníveis nos Estados Unidos. Intervenções breves se mostram efetivas para alguns comportamentos, como fumar e beber muito, mas modificar outros comportamentos requer usualmente abordagens mais intensivas. O enquadramento dos *5 As — ask*, *assess*, *advise*, *assist* e *arrange* (pergunte, avalie, aconselhe, ajude e organize) —, que foi desenvolvido na investigação de cessação do tabagismo, proporciona um enquadramento útil para o aconselhamento (Cap. 14).

Uso de Tabaco

Intervenções breves podem produzir aumentos pequenos mas clinicamente importantes das taxas de interrupção do tabagismo entre os fumantes.[A7] Os efeitos aumentam com aconselhamento e suporte mais intensivos, incluindo o uso de medicação (Cap. 33).

Abuso de Álcool

A USPSTF recomenda o rastreio de abuso de álcool a todos os adultos com 18 anos ou mais por meio do uso de uma de três ferramentas: o instrumento de dez questões AUDIT, sua versão de três questões AUDIT-C (http://www.integration.samhsa.gov/images/res/tool_auditc.pdf) ou uma simples questão: *Quantas vezes no ano passado tomou cinco (para os homens) ou quatro (para mulheres e adultos acima dos 65 anos) ou mais doses de bebida em um dia?* [17] Breves intervenções comportamentais multicontato podem reduzir de forma eficaz o consumo de álcool em bebedores em risco (Cap. 33).

Dieta

O aconselhamento da dieta pode reduzir a ingestão de gorduras saturadas e aumentar o consumo de frutas e vegetais. Os efeitos são mais consistentes com aconselhamento mais intensivo (múltiplas sessões com conselheiros treinados) e nos pacientes de alto risco, como, por exemplo, aqueles com níveis elevados de lipídios (Cap. 213).

Atividade Física

A atividade física moderada reduz o risco de obesidade, diabetes e doença cardíaca coronariana, entre outros benefícios. No entanto, os estudos de aconselhamento no contexto de cuidados primários reportaram efeitos inconsistentes nos níveis de atividade física no longo prazo (Cap. 16).

Prevenção de Traumas

Os traumas por veículos motorizados são a principal causa de perda de potenciais anos de vida antes dos 65 anos. Nas pessoas idosas, as quedas são a principal causa de trauma não intencional e podem ser reduzidas com intervenções direcionadas (Cap. 25). A USPSTF recomenda intervenções direcionadas no caso de pessoas em risco, como exercício, terapia física e suplemento de vitamina D (Cap. 25).[18] A USPSTF recomenda que as mulheres em idade fértil sejam rastreadas para violência de parceiro íntimo (Cap. 241),[19] mas encontrou evidências insuficientes para recomendar o rastreio de idosos ou outros adultos vulneráveis a abuso e negligência.

Imunizações

As recomendações quanto a imunizações (Cap. 18) são regularmente atualizadas pelo *Advisory Committee on Immunization Practices of the Centers for Disease Control and Prevention* (http://www.cdc.gov/vaccines).[20] A imunização anual para *influenza* é recomendada para todos os adultos. A vacinação com o polissacarídeo pneumocócico (PPSV23) é recomendada pelo menos uma vez aos 65 anos ou, depois, para todos os adultos e para os adultos jovens com asplenia, doença crônica do coração ou pulmão e outras desordens imunes. Em geral, não se recomenda a revacinação a menos que a imunização inicial tenha sido feita antes dos 65 anos ou que o paciente apresente fatores de risco relacionados à imunidade. Os adultos em condições de imunocomprometimento, incluindo insuficiência renal crônica, também devem receber a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13). Recomendam-se duas doses da vacina da varicela para todos os adultos nascidos nos Estados Unidos após 1980 sem outra evidência de imunidade, e uma dose de vacina contra o herpes-zóster é recomendada para todos os adultos aos 60 anos. Os adultos devem ser revacinados uma vez com a vacina Tdap (tétano, difteria, tosse convulsa acelular) e, de dez em dez anos, com Td; se a sua história de vacinações é incerta, recomenda-se a imunização primária completa com duas doses adicionais de Td. Recomenda-se ainda uma série de três doses de uma vacina contra o papilomavírus humano (HPV) no caso de mulheres jovens até os 26 anos (com HPV4 ou HPV2), a fim de reduzir o risco de câncer do colo do útero, e para os homens até os 21 anos (com HPV4), a fim de reduzir o risco de verrugas genitais e a transmissão do vírus.

Quimioprevenção e suplementos

Ácido acetilsalicílico, terapia de substituição hormonal pós-menopausa, fármacos quimiopreventivos do câncer de mama e suplementos de vitaminas ou minerais podem acarretar benefícios e riscos. As decisões precisam levar em conta os benefícios prováveis (que aumentam com o risco subjacente da doença a ser prevenida), a probabilidade de dano e as preferências individuais de cada paciente.

Ácido Acetilsalicílico

Em homens e mulheres sem doença vascular conhecida, o ácido acetilsalicílico reduz o risco combinado de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e outros eventos cardiovasculares graves em 12% dos casos, mas também aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal grave e de acidente vascular cerebral hemorrágico e não reduz significativamente a mortalidade cardiovascular. Para os homens entre os 45 e 79 anos e as mulheres de 55 a 79 anos, os clínicos devem avaliar se os benefícios, que aumentam com riscos mais altos de doença vascular, compensam os riscos de uma hemorragia, que aumentam com a idade (Cap. 38).[A8]

Quimioprevenção do Câncer de Mama

O tamoxifeno e o raloxifeno podem reduzir a incidência de carcinoma invasivo da mama em cerca de 50% das mulheres com risco aumentado, mas ambos os agentes aumentam o risco de eventos tromboembólicos e agravam os sintomas da menopausa; o tamoxifeno também aumenta o risco de câncer do endométrio (Cap. 198). A USPSTF recomenda que os clínicos discutam o balanço de benefícios e riscos desses medicamentos com as mulheres que têm mais de 35 anos com risco aumentado para câncer de mama. As mulheres que provavelmente mais se beneficiam são aquelas com de 60 anos e cujo risco de ter, dentro de cinco anos, câncer invasivo da mama seja de 3% ou mais.[21] Podem ser usados instrumentos on-line para avaliar esse risco (http://www.cancer.gov/bcrisktool/).

Terapia Hormonal Pós-menopausa

Nos estudos de seguimento no longo prazo, a terapia isolada com estrogênios reduziu o risco de fratura e de câncer invasivo da mama, mas aumentou o risco de acidente vascular cerebral, tromboembolismo, doença da vesícula biliar e incontinência (Cap. 240). A terapia de combinação com estrogênios e progestina apresenta, em geral, benefícios e riscos comparáveis, mas aumenta o risco de câncer invasivo da mama e também o risco de demência.[22] A terapia hormonal é uma opção razoável para as mulheres menopáusicas mais novas com sintomas persistentes problemáticos, mas a USPSTF declara-se contra seu uso de rotina com propósitos de prevenção.

Suplementos de Vitaminas e Minerais

A USPSTF não recomenda o uso de rotina de suplementos de vitaminas e minerais porque não existe evidência convincente de que as multivitaminas ou os suplementos individuais ou emparelhados (p. ex., vitamina A, C, D ou E; ácido fólico; betacaroteno; selênio; ou cálcio) reduzam a doença cardiovascular, o câncer ou todas as causas de mortalidade em adultos de risco comum residentes na comunidade.[23] A USPSTF encontrou evidência insuficiente de suporte ao uso de rotina de suplementos de cálcio e vitamina D para a prevenção primária de fraturas em adultos ambulatórios, mas os estudos de prevenção primária dirigiram-se mais comumente a mulheres saudáveis na pós-menopausa. O suplemento de vitamina D é recomendado a indivíduos com mais de 65 anos que apresentem risco de quedas (ver Prevenção de Traumas), embora o mecanismo de ação seja incerto.

Questões futuras

Existe uma consciência crescente de que muitos pacientes idosos fazem rastreios de câncer bem depois da idade para a qual provavelmente teriam algum benefício. Fazer recomendações claras aos pacientes idosos é complicado pela ausência de boa evidência, pela dificuldade em se avaliar a expectativa de vida e pelas diferenças nas preferências dos pacientes.[24] À medida que vai crescendo a compreensão dos fatores genéticos que modificam o risco de doença, os clínicos podem ser capazes de direcionar o rastreio, os tratamentos preventivos ou as intervenções de estilo de vida para aqueles que apresentam maior risco. O valor de se usarem os testes genômicos atualmente disponíveis para rastrear indivíduos de risco comum é limitado por uma compreensão incompleta do valor preditivo de genótipos específicos na população geral, pelo efeito incerto dessa informação nas decisões clínicas e pelas preocupações acerca dos possíveis efeitos adversos do rastreio (p. ex., ansiedade ou "rótulos", falsa tranquilização, discriminação).

Referência de Grau A

A1. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507–520.

A2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S1–S45.

A3. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, et al. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008;149:638–658.

A4. Moyer VA. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012;156:880–891: W312.

A5. Moyer VA. Screening for HIV: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2013;159:51–60.

A6. LeFevre ML. Screening for chlamydia and gonorrhea: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;161:902–910.

A7. U.S. Preventive Services Task Force Counseling and interventions to prevent tobacco use and tobacco-caused disease in adults and pregnant women: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009;150:551–555.

A8. U.S. Preventive Services Task Force Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009;150:396–404.

Referências Gerais

1. Agency for Healthcare Research and Quality. Health Risk Appraisal: Technology Assessment Report. Rockville, MD: AHRQ; 2011. http://www.cms.gov/Medicare/Coverage/DeterminationProcess/downloads/id79ta.pdf; Accessed February 13, 2015.
2. Esserman LJ, Thompson IM, Reid B. Overdiagnosis and overtreatment in cancer: an opportunity for improvement. *JAMA*. 2013;310:797–798.
3. O'Connor EA, Whitlock EP, Beil TL, et al. Screening for depression in adult patients in primary care settings: a systematic evidence review. *Ann Intern Med*. 2009;151:793–803.
4. American Heart Association/American College of Cardiology. 2013 Prevention Guideline Tools: CV Risk Calculator. http://my.americanheart.org/professional/StatementsGuidelines/PreventionGuidelines/Prevention-Guidelines_UCM_457698_SubHomePage.jsp; Accessed January 29, 2015.
5. Guirguis-Blake JM, Beil TL, Senger CA, et al. Ultrasonography screening for abdominal aortic aneurysms: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2014;160:321–329.
6. Holme Ø, Løberg M, Kalager M, et al. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:606–615.
7. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2014;370:1287–1297.
8. Nelson HD, Tyne K, Naik A, et al. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009;151:727–737.
9. van Ravesteyn NT, Miglioretti DL, Stout NK, et al. Tipping the balance of benefits and harms to favor screening mammography starting at age 40 years: a comparative modeling study of risk. *Ann Intern Med*. 2012;156:609–617.
10. Moyer VA. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2014;160:271–281.
11. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:147–172.
12. Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012;157:120–134.
13. The National Lung Screening Trial Research Team Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Eng J Med*. 2011;365:395–409.
14. Screening for osteoporosis. U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2011;154:356–364.
15. LeFevre ML. Screening for hepatitis B virus infection in nonpregnant adolescents and adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;161:58–66.
16. Moyer VA. Screening for hepatitis C virus infection in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2013;159:349–357.
17. Moyer VA. Screening and behavioral counseling interventions in primary care to reduce alcohol misuse: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2013;159:210–218.
18. Moyer VA. Prevention of falls in community-dwelling older adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2012;157:197–204.
19. Nelson HD, Bougatsos C, Blazina I. Screening women for intimate partner violence: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med*. 2012;156:796–798: W-279, W-280, W-281, W-282.
20. Centers for Disease Control and Prevention, Advisory Committee on Immunization Practices. Adult immunization schedules, United States, 2014. http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/adult.html; Accessed January 29, 2015.
21. Moyer VA. Medications for risk reduction of primary breast cancer in women: U.S. PreventiveServices Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2013;159:698–708.
22. Nelson HD, Walker M, Zither B, et al. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendations. *Ann Intern Med*. 2012;157:104–113.
23. Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, et al. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: An updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013;159:824–834.
24. Leipzig RM, Whitlock EP, Wolff TA, et al. Reconsidering the approach to prevention recommendations for older adults. *Ann Intern Med*. 2010;153:809–814.

No Brasil

O exame periódico de saúde, que inclui aconselhamento para hábitos saudáveis, rastreamento precoce de doenças e quimioprofilaxia por vacinas e medicamentos, usando diretrizes baseadas em evidências científicas de boa qualidade, é ainda incipiente em nosso país. Ao contrário de outros países (p. ex., Estados Unidos e Canadá), nos quais foram criados grupos multidisciplinares de peritos independentes que, com o apoio governamental, elaboram revisões sistemáticas, meta-análises de pesquisas e recomendações sobre procedimentos preventivos, no Brasil nenhuma entidade de nível nacional foi criada ou encarregada de tarefa semelhante.

O Ministério da Saúde lançou, em 2010, dentre outras publicações, o Caderno de Atenção Primária 29 - Rastreamento, com orientações básicas sobre esse assunto (http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos_ab/abcad29.pdf), e mantém diretrizes para vacinação de crianças, adultos e idosos. É importante frisar que as diretrizes vacinais brasileiras são diferentes das de outros países por questões epidemiológicas, e que mesmo internamente elas podem ser adaptadas às especificidades regionais do país.

Quanto ao rastreamento e seu impacto na saúde, internacionalmente há grande preocupação em conter o crescimento atual de *overdiagnosis* e *overtreatment,* que são os termos usados em inglês para designar o excesso de diagnósticos e tratamentos de alterações de saúde incipientes (às vezes apenas resultados laboratoriais anormais) que nunca acarretariam problemas clinicamente relevantes para as pessoas, caso não fossem diagnosticadas. No Brasil, discussões a esse respeito restringem-se ao meio acadêmico, ainda sem grande repercussão na mídia geral, na prática clínica da maioria dos médicos ou nas políticas públicas de assistência preventiva à saúde.

Recentemente, usando o modelo metodológico da medicina baseada em evidências, a Associação Médica Brasileira e o Conselho Federal de Medicina passaram a divulgar "consensos" sobre diversos procedimentos preventivos de saúde dentro do "Projeto Diretrizes". Algumas diretrizes, disponíveis em material impresso e links online (http://www.projetodiretrizes.org.br), podem ajudar o profissional de saúde nas suas condutas práticas. Entretanto, a aplicação das mesmas é condicionada às peculiaridades de seu contexto (p.ex., pessoas da população geral, usuários de uma unidade básica de saúde, pacientes de consultório), o que implica uma visão crítica, pois podem sofrer influência exagerada da experiência de especialistas que trabalham com grupos específicos de pessoas.

16

Atividade física

David M. Buchner

Definição

Atividade física pode ser definida como o movimento do corpo que é produzido pelos músculos esqueléticos e despende energia. *Atividade física melhorando a saúde* é a atividade que, quando adicionada a atividades de pouca intensidade da vida diária, produz benefícios de saúde e envolve os grupos de grandes músculos do corpo e substancial dispêndio de energia. Aqui, *atividade física* refere-se à atividade física que melhora a saúde. *Exercício* refere-se ao subconjunto de atividades físicas que envolve programas estruturados para melhorar a aptidão física.

A atividade física regular melhora a *aptidão física relacionada com a saúde* — os componentes fisiológicos da preparação física que influenciam o risco para doenças, limitações funcionais, incapacidade e mortalidade prematura. Esses componentes incluem resistência cardiorrespiratória (capacidade aeróbica); força do músculo esquelético, potência e resistência; composição do corpo e força óssea; além de equilíbrio, flexibilidade e tempo de reação.

Os atributos primários da atividade física são *tipo* (modo), *frequência*, *duração* e *intensidade*. Os tipos de atividade física (p. ex., andar, nadar, levantar pesos, alongamentos) são agrupados de acordo com seus principais efeitos fisiológicos em categorias bem conhecidas: *aeróbico* (ou "cárdio"), *fortalecimento muscular*, *flexibilidade* e *equilíbrio*. A intensidade é o nível de esforço durante a atividade. Para a atividade aeróbica, a *intensidade absoluta* é medida em equivalentes metabólicos (METs), com 1 MET sendo a taxa metabólica de repouso — um consumo de oxigênio grosseiramente de 3,5 mL/kg/minuto. A *intensidade absoluta* é comumente classificada em: comportamento sedentário (1,0 a 1,5 MET), intensidade leve (1,6 a 2,9 METs), intensidade moderada (3,0 a 5,9 METs) e intensidade vigorosa (6,0 METs e superior). A *intensidade relativa*, que é a porcentagem de reserva de consumo de oxigênio (capacidade aeróbica) requerida para se realizar uma atividade, varia de 0% a 100%. Na prática, usa-se a frequência cardíaca para monitorar a intensidade relativa devido à relação geralmente linear entre frequência cardíaca e porcentagem de consumo de oxigênio.

O *volume* (ou quantidade) de atividade é o produto de frequência, duração e intensidade. O volume pode ser medido por autorrelatos (questionários) como MET-minutos por semana (a soma da intensidade de MET de todas as atividades multiplicada pelos minutos em que cada atividade é realizada). O volume também pode ser avaliado através de medidas objetivas de atividade física como unidades arbitrárias ("contagens por dia" de um acelerômetro) ou como dispêndio de energia relacionado com as atividades (kcal/semana). Uma medida objetiva usada comumente é o acelerômetro (usado, em geral, na coxa ou no punho, por uma semana), que detecta os movimentos do corpo e fornece informações detalhadas de frequência, duração e intensidade do movimento.

Epidemiologia

Níveis de Atividade Física

É altamente provável que o nível total de atividade física dos americanos tenha declinado desde 1950. A atividade ocupacional provavelmente declinou mais, porém a atividade em torno da casa e dos meios de transporte para se chegar a lugares também diminuiu. As tendências de atividade física recreativa se mantêm estáveis ou melhorando ligeiramente.

Com base na atividade autorrelatada, cerca de 60% dos adultos cumprem as orientações de saúde pública para atividade física,[1] mas apenas cerca de 10% de um máximo de 45% de adultos americanos cumprem essas orientações com base nos dados colhidos por acelerômetro na mesma data. Embora uma leitura do acelerômetro não seja uma medida perfeita dos níveis médios de atividade física, a magnitude dessa discrepância sugere que os indivíduos comumente sobrerrelatam seus níveis de atividade, e que a inatividade física é um problema de saúde pública maior do que se percebia no passado.

Os níveis de atividade física declinam com a idade, e os homens relatam mais atividade do que as mulheres. Os níveis mais elevados de rendimento e educação estão associados a mais atividades físicas. Embora os americanos brancos autorrelatem níveis de atividade mais elevados que outros grupos raciais e étnicos, os adultos americanos mexicanos são o grupo mais ativo, como considerado pelos dados do acelerômetro.[1]

Benefícios de Saúde Preventiva nos Adultos

Há fortes evidências de que a atividade física regular moderada ou vigorosa (Tabela 16-1) reduz o risco de mortalidade e doença da artéria coronária prematuras (Cap. 52), acidente vascular cerebral (Cap. 406), pressão arterial elevada (Cap. 67), perfil lipídico adverso (Cap. 206), diabetes tipo 2 (Cap. 229), síndrome metabólica, osteoporose (Cap. 243), câncer do cólon (Cap. 193), câncer de mama (Cap. 198) e obesidade (Cap. 220).[2] Mesmo 15 minutos por dia ou 90 minutos por semana de exercícios moderadamente intensivos estão associados a uma diminuição do índice de mortalidade em 14%.[3] A atividade física também reduz o risco de quedas, o déficit cognitivo nos adultos idosos, a perda muscular relacionada com a idade e a depressão (Caps. 25 e 397). Existe evidência moderada de que a atividade física reduz o risco de fratura do quadril, câncer do pulmão, câncer do endométrio e desordens do sono. A atividade física pode retardar as limitações funcionais relacionadas com a idade e a perda de independência.[A1]Alguma evidência também sugere que a atividade física reduz o risco de doenças da ansiedade, osteoartrite e dores nas costas.

Tabela 16-1

Exemplos de atividades de intensidade moderada e intensidade vigorosa

INTENSIDADE MODERADA
Andar energicamente (cerca de 5 km/h ou mais rápido, mas não em marcha atlética)
Aeróbica aquática
Andar de bicicleta mais devagar do que 16 km/hora
Tênis (em pares)
Danças de salão
Jardinagem em geral
INTENSIDADE VIGOROSA
Marcha atlética, *jogging* ou corrida
Natação
Tênis (em prática singular)
Andar de bicicleta a 16 km/h ou mais rápido
Pular corda
Jardinagem pesada (escavação contínua ou capina, com aumento da frequência cardíaca)
Caminhada em ladeiras ou com uma mochila pesada

De U. S. Department of Health and Human Services. *2008 Physical Activity Guidelines for Americans*. http://www.health.gov/paguidelines.

Os benefícios da atividade física são independentes de outros fatores de risco. Por exemplo, um fumante obeso sedentário alcança benefícios de saúde do exercício mesmo que persistam o tabagismo e a obesidade.

Os estudos epidemiológicos relatam que baixos níveis de atividade estão associados a um risco aumentado para resultados adversos de saúde,[4] incluindo até 67% de aumento da mortalidade global, a duplicação da mortalidade por doença cardiovascular[5] e a mortalidade aumentada por câncer. Quando se consideram, simultaneamente, uma dieta saudável, a prática regular de atividade física e a abstinência de tabagismo, o efeito no estilo de vida é ainda mais significativo.

O principal determinante dos benefícios de saúde da atividade física é o volume. Benefícios de saúde substanciais começam a ocorrer com um volume de 500 a 1.000 MET-min/semana. Um adulto pode acumular 500-MET-minutos caminhando a cerca de 5 km/hora (uma atividade de 3,3 METs) por três dias da semana, durante cinquenta minutos (3,3 METs × 3 × 50 minutos = 500 MET-minutos). Quando medido por dispêndio calórico, esse volume de marcha em um adulto de 75 kg (165-lb) despende um extra de 430 kcal acima das 190 kcal que teriam sido despendidas em condições de repouso.

A relação dose-resposta entre volume e benefícios de saúde é curvilínea, de tal modo que o benefício marginal da atividade em níveis baixos é grande, e o benefício diminui com níveis de atividade mais elevados.[5] Os dados do *Women's Health Initiative Observational Study* (Tabela 16-2) oferecem um bom exemplo do efeito dose-resposta. Em comparação com as mulheres menos ativas, o risco de doença cardiovascular foi 19% menor nas mulheres com uma média de 600 MET-minutos/semana, porém apenas 28% menor nas mulheres com uma média de 1.968 MET-minutos/semana. Os efeitos dose-resposta também são encontrados em estudos intervencionais. Por exemplo, um estudo aleatório de duas doses de exercício (doses equivalentes de *jogging* de cerca de 20 e 32 quilômetros/semana) observou que o volume mais baixo de exercício melhorou significativamente as lipoproteínas plasmáticas, porém o volume mais elevado teve efeitos benéficos maiores.[A2]

Tabela 16-2

Risco relativo de doença cardiovascular no estudo observacional da iniciativa de saúde das mulheres (*N* = 73.743)

MEDIANA MET-MINUTOS POR SEMANA	RISCO RELATIVO AJUSTADO POR MÚLTIPLAS VARIÁVEIS DE DOENÇA CARDIOVASCULAR
0	1,0
252	0,89
600	0,81
1.050	0,78
1.968	0,72

Dados de Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 2002;347:716-725.

Tratamento

Benefícios de Saúde Terapêuticos nos Adultos

As diretrizes de prática clínica atribuem papel terapêutico substancial à atividade física nos pacientes com doença cardíaca coronariana (Cap. 52), pressão arterial elevada (Cap. 67), diabetes tipo 2 (Cap. 229), obesidade (Cap. 220), osteoporose (Cap. 243), osteoartrite (Cap. 262), claudicação (Cap. 79) e doença pulmonar obstrutiva crônica (Cap. 88).

Em indivíduos com tolerância à glicose diminuída e risco cardiovascular elevado, os níveis basais de atividade e as alterações dos níveis de atividade estão associados a uma redução de subsequentes eventos cardiovasculares.[6] A atividade física goza também de papel relevante no manejo da depressão e das desordens da ansiedade, níveis de colesterol elevados, dor, insuficiência cardíaca, síncope, acidente vascular cerebral, dores nas costas, demência e obstipação e na profilaxia do tromboembolismo venoso.

Embora exista mais evidência para os efeitos terapêuticos da atividade aeróbica, os exercícios de fortalecimento muscular também podem proporcionar benefícios. Por exemplo, um estudo aleatório de exercício em adultos com diabetes reportou que a combinação de exercícios aeróbicos e de fortalecimento muscular foi superior à prática isolada de apenas um dos tipos.[A3]

A atividade física opõe-se à perda de preparação física e limitações funcionais relacionadas à idade. Nos adultos idosos, a preparação física baixa (capacidade de exercício < 85% do valor previsto) está associada à duplicação do risco de mortalidade. Os estudos aleatórios controlados demonstram que o exercício praticado por adultos idosos sedentários melhora a preparação física relacionada com a saúde (p. ex., o exercício aeróbico melhora a capacidade aeróbica) e tem efeitos benéficos nas limitações funcionais, como, por exemplo, uma velocidade lenta de marcha.[A4] Uma revisão sistemática de nove estudos observacionais reportou que a velocidade lenta da marcha também está fortemente relacionada à mortalidade, com os adultos de baixo risco tendo velocidades de marcha de 1,0 metro/segundo ou

superior.[7] A atividade física, especialmente o treino de equilíbrio, previne quedas nos adultos idosos com risco aumentado para quedas, como, por exemplo, aqueles que apresentam comprometimento da marcha e do equilíbrio.[A5] Levando-se em conta que tanto a baixa preparação física como o peso corporal elevado causam limitações funcionais, surge a questão sobre se a capacidade funcional melhora mais pela perda de peso, pelo exercício ou por ambos. Com as doses de perda de peso e de exercício que são viáveis nos estudos aleatórios, a prática isolada do exercício parece mais efetiva do que a perda de peso isolada, e a combinação de exercício combinado e perda de peso se mostra mais efetiva.[A6]

Riscos da Atividade Física para a Saúde

A atividade física e os exercícios apresentam riscos. Lesões musculoesqueléticas são, de longe, o tipo mais comum de efeito adverso relacionado com a atividade física. Esportes de contato e colisão têm risco muito maior de lesões do que atividades sem contato, como caminhada, que são associadas a cerca de uma lesão musculoesquelética para cada mil horas de caminhada como exercício.[A8] O volume semanal de atividade está diretamente relacionado ao risco de lesão musculoesquelética, mas, quando se seguem as diretrizes de saúde pública para adultos, que envolvem um dispêndio de cerca de 500 a 1.000 MET-minutos por semana, o risco de lesão é baixo. O risco de lesão está diretamente relacionado com a taxa de aumento na dose de atividade, cujo aumento mais rápido amplia o risco na mesma proporção.[A2] Lesões musculoesqueléticas prévias e baixo condicionamento também aumentam o risco de lesão.

No geral, a atividade física regular diminui o risco de morte cardíaca súbita e infarto do miocárdio; adultos ativos apresentam cerca de 70% menos risco de morte súbita. Entretanto, a prática de atividade física vigorosa e relativamente aguda acentua os riscos desses eventos nos adultos ativos e sedentários. Cerca de 5% a 10% dos infartos do miocárdio estão associados a uma atividade física vigorosa. No entanto, a morte súbita é um evento raro durante o exercício, com taxas publicadas na ordem de uma morte por ano em 18 mil homens ostensivamente saudáveis e uma morte por 2,6 milhões naqueles que fazem treino habitual.

Diretrizes de Atividade Física para Adultos

Em 2008, o *Department of Health and Human Services* publicou as primeiras diretrizes nacionais de atividade física: o *2008 Physical Activity Guidelines for Americans*[2] (Tabela 16-3).

Tabela 16-3

Principais diretrizes de atividade física para adultos

Todos os adultos devem evitar inatividade física. Alguma atividade física é melhor do que nenhuma, e os adultos que participam de alguma atividade física ganham alguns benefícios de saúde.
Para benefícios de saúde substanciais, os adultos devem fazer pelo menos 150 minutos (2,5 h)/semana de atividade aeróbica de intensidade moderada ou 75 minutos (1,25 h)/semana de atividade aeróbica de intensidade vigorosa, ou uma combinação equivalente de atividade aeróbica de intensidade moderada e vigorosa.
A atividade aeróbica deve ser realizada em períodos de pelo menos dez minutos, que devem ser distribuídos ao longo da semana.
Para benefícios de saúde adicionais e mais extensos, os adultos devem aumentar sua atividade física para 300 minutos (5 h)/semana de atividade física de intensidade moderada ou 150 minutos (2,5 h)/semana de intensidade vigorosa, ou uma combinação equivalente de atividade física de intensidade moderada e vigorosa. Benefícios de saúde adicionais são obtidos empenhando-se em atividade física para além dessa quantidade.
Os adultos também devem fazer atividades de fortalecimento muscular que sejam de intensidade moderada ou elevada e envolvam todos os grupos musculares importantes em dois ou mais dias/semana, porque essas atividades proporcionam benefícios de saúde adicionais.

De U.S. U. S. Department of Health and Human Services. *2008 Physical Activity Guidelines for Americans.* http://www.health.gov/paguidelines.

Quantidades Recomendadas de Atividade Aeróbica para Prevenção

A fim de obter benefícios de saúde substanciais pela atividade física, os adultos devem praticar pelo menos 150 min/semana de atividade aeróbica de intensidade moderada ou 75 min/semana de atividade de intensidade vigorosa. Os adultos podem fazer uma combinação de atividade de intensidade moderada e vigorosa, usando a regra geral de que um minuto de atividade de intensidade vigorosa conta o mesmo que dois minutos de intensidade moderada. Períodos de dez ou mais minutos de atividade aeróbica claramente apresentam benefícios para a saúde, e mesmo curtos períodos de menos de dez minutos também podem proporcionar alguns benefícios para a saúde.[9]

Quantidades Recomendadas de Fortalecimento Muscular para Prevenção

Os adultos devem realizar atividades que fortaleçam os principais grupos musculares pelo menos dois dias por semana. Os grupos musculares principais são pernas, quadris, costas, tórax, abdome, ombros e braços.

Atividade de Flexibilidade

As atividades de flexibilidade são uma parte aceitável de um regime de atividade física, mas há evidência insuficiente de que as atividades de flexibilidade apresentem benefícios para a saúde, inclusive para prevenir lesões. O treino de flexibilidade aumenta a flexibilidade e pode facilitar os tipos de atividade física que trazem benefícios para a saúde. Se assim for, o treino de flexibilidade é mais importante para as pessoas com flexibilidade reduzida, como adultos idosos com alterações relacionadas à idade e doenças no âmbito do movimento.

Atividade de Equilíbrio

O treino de equilíbrio é correntemente recomendado apenas para adultos com risco aumentado de quedas (Cap. 24), como, por exemplo, aqueles com mais de 65 anos que apresentam comprometimento da marcha ou do equilíbrio ou quedas frequentes. Exemplos de exercícios de equilíbrio incluem andar de lado, andar para trás, andar sobre os calcanhares e estar de pé usando uma base estreita como suporte. Os programas de tai chi incluem exercícios que melhoram o equilíbrio, e o exercício de tai chi é uma abordagem baseada na evidência para a prevenção de quedas. Preferencialmente, os adultos em risco de quedas devem fazer treino de equilíbrio pelo menos três dias/semana e seguir um programa baseado na evidência que tenha demonstrado reduzir o risco de quedas.

Comportamento Sedentário

O comportamento sedentário pode ser definido como atividades (não incluindo o sono) com dispêndio de energia de 1,0 a 1,5 MET; a maioria desses comportamentos envolve estar sentado ou deitado. Os estudos epidemiológicos reportam que os níveis mais elevados de tempo sedentário (ou níveis inferiores equivalentes de atividade de intensidade leve) têm efeitos de saúde adversos, independentemente do volume de atividade de intensidade moderada a leve de uma pessoa. Mais tempo sedentário, tal como avaliado por acelerômetros, está associado a maior peso corporal, piores marcadores de saúde metabólica e índice mais elevado de mortalidade. Correntemente, as atividades de intensidade leve despendem calorias e podem ser recomendadas como parte de um plano para se alcançar e manter um peso saudável. No entanto, os dados são insuficientes para emitir diretrizes sobre as quantidades e os padrões de tempo sentado que causam efeitos adversos na saúde em adultos.

Diretrizes para o Manejo de Peso

A quantidade de atividade requerida para manter um peso corporal saudável varia amplamente entre os adultos (Cap. 220). Para alguns adultos, os níveis de atividade física recomendados nas diretrizes irão resultar em um peso corporal saudável estável. Muitos adultos, contudo, necessitam de níveis mais elevados de atividade para alcançar um peso saudável. Esses indivíduos devem restringir seu aporte calórico e, gradualmente, aumentar sua atividade física a cada semana, até o ponto que se mostre efetiva para alcançar e manter um peso corporal saudável para eles.

Diretrizes Adicionais para Adultos Idosos

Além do treino de equilíbrio, as diretrizes de 2008 contêm outras recomendações especificamente para adultos idosos. Os adultos idosos que não podem fazer 150 min/semana de atividade de intensidade moderada devem ser tão ativos quanto suas capacidade e condição permitam. O treino de força de resistência progressiva melhora a função física nas pessoas idosas.[A7] Os adultos idosos devem determinar seu nível de atividade física usando intensidade relativa, e não intensidade absoluta. Esta última diretriz procura evitar níveis inadequadamente elevados de esforço em adultos idosos com preparação física baixa.

Recomendando Atividade Física em Contextos Clínicos

A promoção da atividade física em contextos clínicos envolve, essencialmente, os mesmos passos que os "5 As" da cessação do tabagismo: perguntar, aconselhar, avaliar, ajudar, organizar (*ask*, *advise*, *assess*, *assist*, *arrange*). (1) Perguntar acerca da quantidade de atividade física a que os pacientes se dedicam em cada semana por questionário ou entrevista. (2) Aconselhar todos os pacientes a participarem de uma quantidade pelo menos moderada de atividade física a cada semana. Aconselhar os pacientes que não cumprem as recomendações a aumentar sua atividade física gradualmente até um nível mínimo especificado e ajustar as recomendações de acordo com suas condições médicas. (3) Avaliar o próximo passo ou os passos que um paciente precisa dar para se tornar mais ativo. (4) Ajudar o paciente a cumprir esses passos. (5) Organizar um encontro a fim de seguir os esforços voltados ao aumento de atividade.

Os prestadores de cuidados de saúde devem questionar e aconselhar os pacientes regularmente acerca da prática de atividade física. Uma medida de qualidade de cuidados de saúde avalia se o questionar e o aconselhar são feitos pelo menos uma vez por ano no caso de adultos idosos. Alguns recomendam que a atividade física deve ser um "sinal vital" a ser avaliado em todas as visitas. Os estudos reportam, de forma consistente, que os adultos (especialmente os adultos idosos) identificam seus prestadores de cuidados de saúde como uma fonte importante de aconselhamento sobre a atividade física.

Não obstante, a *U.S. Preventive Services Task Force* concluiu que o benefício do aconselhamento de rotina no contexto de cuidados primários é pequeno.[10] O benefício é maior, contudo, quando o aconselhamento é fornecido apenas na hipótese de os pacientes pedirem.

Prescrição de Exercício

Para os pacientes que querem exercício, um clínico pode fornecer uma prescrição nesse sentido. A prescrição inclui (1) tipo, frequência, duração e intensidade de exercício aeróbico; (2) os movimentos de exercício (p. ex., levantamento de pesos), repetições e conjuntos para exercícios de resistência; (3) outros exercícios, como alongamentos, exercícios de equilíbrio, aquecimento e relaxamento; e (4) estratégias de conduta do risco, como níveis crescentes de atividade gradualmente ao longo do tempo.

Prescrição do Estilo de Vida

Uma prescrição do estilo de vida refere-se a abordagens que integram a atividade física na vida diária. Por exemplo, mais do que andar especificamente por exercício, uma pessoa anda para o trabalho ou caminha por prazer como uma atividade recreativa. As maneiras comuns de integrar a atividade física na vida diária consistem em caminhar e andar de bicicleta como meio de transporte e realizar trabalho de quintal e jardinagem.

Ajustar a Recomendação

As recomendações necessitam ser ajustadas às capacidades individuais, às preferências individuais, às condições médicas e às técnicas de comportamento que melhorem a adesão. Estudos aleatórios apontam que os programas baseados em casa se mostram superiores aos programas baseados em centros no que se refere à adesão no longo prazo.[A8] Embora os programas baseados em centros sejam preferidos por alguns, na maioria dos casos atendem a um propósito no curto prazo, tal como ajudar os adultos a iniciar a prática regular de exercícios.

Um nível-alvo de atividade física abaixo daquele previsto pelas recomendações preventivas é apropriado a adultos com preparação física muito baixa, um peso elevado decorrente de doença crônica (p. ex., doença pulmonar obstrutiva crônica) ou limitações funcionais importantes. A avaliação da natureza da limitação de atividade e as capacidades e preferências individuais podem determinar o nível de atividade-alvo e outros detalhes referentes à recomendação de atividade. Com frequência, a promoção de atividade física nesses adultos depende dos cuidados de saúde e dos recursos da comunidade designados para pessoas com limitações preexistentes, como reabilitação cardíaca, reabilitação pulmonar e classes de exercício para adultos com artrite.

Manejo de Risco

As estratégias voltadas a reduzir lesões incluem aumentar gradualmente a atividade física ao longo do tempo, selecionar atividades em que a colisão ou o contato com pessoas ou objetos são incomuns, aumentar a preparação física, usar roupas e equipamentos de esporte apropriados (p. ex., capacetes de bicicleta), empenhar-se na prática de atividades em ambientes seguros e seguir as regras de segurança e políticas básicas. Atividades populares, como caminhar, andar de bicicleta, nadar e fazer jardinagem, apresentam baixo risco de lesões. Quando se aumenta o nível de atividade física, as diretrizes recomendam o uso de intensidade relativa para determinar o nível de esforço, a começar com uma intensidade relativamente moderada, aumentando a duração e a frequência primeiro e a intensidade por último. Em geral, acrescentar cinco a 15 minutos de atividades de intensidade moderada por sessão, duas a três vezes por semana, às atividades usuais de uma pessoa acarreta baixo risco de lesão musculoesquelética, não havendo risco conhecido para morte súbita cardíaca.[8]

Não existe evidência sobre o valor protetor de uma consulta médica ou de um exercício supervisionado em pessoas saudáveis de qualquer idade que procurem aumentar seu nível de atividade. A *U.S. Preventive Services Task Force* posiciona-se contra o rastreio rotineiro de doença coronariana em adultos que apresentam baixo risco e conclui que, no caso de adultos com risco elevado para doença coronariana, há evidência insuficiente para recomendar ou não o rastreio com eletrocardiografia de repouso ou um exame de exercício na esteira.[11]

Coordenação entre os Cuidados Médicos e a Comunidade

É difícil influenciar muitos fatores que afetam os níveis de atividade física no contexto de cuidados médicos, como, por exemplo, as características do ambiente comunitário (*i. e.*, parques e instalações recreativas) e o ambiente social (p. ex., crime e suporte social). As intervenções no nível comunitário que abordam essas características se revelam essenciais para promover a atividade física. As intervenções efetivas baseadas na comunidade incluem educação física escolar, intervenções de suporte social, campanhas em nível comunitário, melhoria de acesso a locais em que a atividade física é possível e intervenções que envolvam o desenho comunitário, como, por exemplo, melhorar a ligação de ruas e a facilidade de caminhar nos arredores.[12] Os cuidados médicos e os esforços comunitários devem ser sinérgicos e de suporte mútuo. Por exemplo, os planos de saúde devem defender as intervenções comunitárias com base na evidência. Os programas comunitários devem servir como recursos para atividades terapêuticas baseadas na evidência no caso de adultos cronicamente doentes selecionados, como, por exemplo, aulas de exercício delineadas para reduzir o risco de quedas.

Referência de Grau A

A1. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, et al. Eff ect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2387–2396.

A2. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al. Eff ects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 2002;347:1483–1492.

A3. Church TS, Blair SN, Cocreham S, et al. Eff ects of aerobic and resistance training on hemoglobin A 1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:2253–2262.

A4. Pahor M, Blair SN, Espeland M, et al. Eff ects of a physical activity intervention on measures of physical performance: results of the Lifestyle Interventions and Independence for Elders Pilot (LIFE-P) study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61:1157–1165.

A5. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9: CD007146.

A6. Villareal DT, Chode S, Parimi N, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med*. 2011;364:1218–1229.

A7. Liu CJ, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3: CD002759.

A8. Ashworth NL, Chad KE, Harrison EL, et al. Home versus center based physical activity programs in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;1: CD004017.

Referências Gerais

1. Tucker JM, Welk GJ, Beyler NK. Physical activity in U.S. adults: compliance with the Physical Activity Guidelines for Americans. *Am J Prev Med*. 2011;40:454–461.

2. U.S. Department of Health and Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. http://www.health.gov/paguidelines/guidelines/default.aspx; Accessed January 29, 2015.
3. Wen CP, Wai JP, Tsai MK, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2011;378:1244–1253.
4. Shin SY, Park JI, Park SK, et al. Utility of graded exercise tolerance tests for prediction of cardiovascular mortality in old age: The Rancho Bernardo Study. *Int J Cardiol*. 2014;181C:323–327.
5. Powell KE, Paluch AE, Blair SN. Physical activity for health: what kind? how much? how intense? On top of what? *Annu Rev Public Health*. 2011;32:349–365.
6. Yates T, Haffner SM, Schulte PJ, et al. Association between change in daily ambulatory activity and cardiovascular events in people with impaired glucose tolerance (NAVIGATOR trial): a cohort analysis. *Lancet*. 2014;383:1059–1066.
7. Studenski S, Perera S, Patel K, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA*. 2011;305:50–58.
8. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Part G. Section 10. Adverse events. In Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report. http://www.health.gov/paguidelines/Report/G10_adverse.aspx; Accessed January 29, 2015.
9. Loprinzi PD, Cardinal BJ. Association between biologic outcomes and objectively measured physical activity accumulated in ≥10-minute bouts and <10-minute bouts. *Am J Health Promot*. 2013;27:143–151.
10. LeFevre ML. U.S. Preventive Services Task Force Behavioral counseling to promote a healthful diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults with cardiovascular risk factors. U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;161:587–593.
11. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for coronary heart disease with electrocardiography. http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspsacad.htm; 2012 Accessed January 29, 2015.
12. Community Preventive Services Task Force. Increasing physical activity. http://www.thecommunityguide.org/pa/index.html; Accessed January 29, 2015.

No Brasil

O Vigitel é um inquérito telefônico, coordenado pelo Ministério da Saúde, de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas. Foi realizado pela última vez em 2014 (http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2014.pdf)

Os dados do Vigitel revelaram que, no conjunto das 27 capitais brasileiras, a frequência da prática de atividade física equivalente a 150 minutos de atividade moderada por semana foi de 35,3%, sendo maior entre homens (41,6%) do que entre mulheres (30,0%). A frequência dessa condição tendeu a diminuir com o aumento da idade de forma mais acentuada entre os homens e, em ambos os sexos, a aumentar com o nível de escolaridade.

Indivíduos com prática insuficiente de atividade física foram definidos no Vigitel como aqueles cuja soma de minutos despendidos em atividades físicas no tempo livre, no deslocamento para o trabalho/escola e na atividade ocupacional, não alcança o equivalente a pelo menos 150 minutos semanais de atividades de intensidade moderada. A frequência de adultos com prática insuficiente de atividade física variou entre 38,4% em Florianópolis e 55,3% em Recife. Entre homens, as maiores frequências foram encontradas em São Paulo (45,2%), Recife (45,1%) e Aracaju (43,9%), e as menores em Florianópolis (32,9%), Porto Velho (33,1%) e Cuiabá (34,0%). Entre mulheres, as maiores frequências foram observadas em Recife (63,5%), Manaus (61,9%) e Teresina (61,5%), e as menores em Florianópolis (43,5%), Belo Horizonte (50,0%) e Porto Velho (51,7%).

No Brasil, há um forte movimento no sentido de aumentar o nível de atividade física das pessoas. Nascido no Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul, o projeto "Agita São Paulo" ganhou popularidade, cresceu em todo o país e ultrapassou as fronteiras nacionais, propagando-se pelo mundo (http://www.portalagita.org.br). Com uma mensagem simples (acumular pelo menos 30 minutos de atividades físicas moderadas todos os dias da semana), uma forte influência das melhores pesquisas científicas sobre o assunto e um competente sistema de comunicação de massa, o projeto "Agita" leva à população os conhecimentos necessários para uma saudável prática espontânea de atividade física.

Em paralelo, outros projetos originaram-se por demanda e iniciativa comunitária. Um deles, o "Academia da Cidade", que consiste, basicamente, na disponibilização e na conservação de espaços públicos de boa infraestrutura e aulas abertas (gratuitas) de educação física com profissionais capacitados, já teve sua efetividade estudada e comprovada.

Os profissionais de saúde brasileiros serão cada vez mais solicitados a incorporar o aconselhamento estruturado para uma prática física mais saudável em suas consultas e basear suas condutas nas recomendações científicas mais modernas, endossadas por entidades renomadas, como a própria Organização Mundial da Saúde.

(http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/en/).

17

Medicina da adolescência

Debra K. Katzman

Lawrence S. Neinstein

A adolescência, período de transição entre a infância e a idade adulta, é marcada por modificações críticas nas áreas biológica, psicológica, social e cognitiva. Nesse período singular do desenvolvimento, são estabelecidos padrões de comportamento e escolhas do estilo de vida que influenciam a saúde atual e futura, podendo surgir problemas clínicos e psicológicos.[1] Os profissionais que dispensam atenção à saúde de adultos desempenham papel fundamental no envolvimento dos jovens em sua própria saúde e na prestação de cuidados de saúde para adolescentes e adultos jovens.

Crescimento e desenvolvimento físico normais

O crescimento e o desenvolvimento biológico em adolescentes são desencadeados pelo início da puberdade (Cap. 235), que varia no tempo entre indivíduos e explica por que adolescentes da mesma idade cronológica podem variar muito na aparência física. Em geral, o primeiro sinal visível de puberdade nas mulheres é a telarca, ou desenvolvimento dos brotos mamários, que ocorre, em média, aos 10,5 anos nas meninas brancas e um ano mais cedo nas meninas afro-americanas (Cap. 235).

A menarca ocorre dois a quatro anos após o surgimento inicial das mamas e dos pelos pubianos. A idade média da menarca é de 12,9 anos para meninas brancas e de 12,2 anos para as afro-americanas. Os ciclos menstruais nem sempre são regulares nos primeiros dois anos após a menarca. Nessa fase, apenas 20% dos ciclos são ovulatórios, podendo levar até outros quatro anos para que 80% dos ciclos se tornem ovulatórios. O tempo médio para a conclusão da puberdade no sexo feminino é de quatro anos (com uma variação de 1,5 a 8,0 anos).

A puberdade começa cerca de dois anos mais tarde nos meninos em relação às meninas. Os primeiros sinais físicos de puberdade nos meninos – o aumento testicular e o afinamento da pele do escroto – ocorrem aos 11,5 anos. A adrenarca ocorre seis meses mais tarde, em uma idade média de 12,0 a 12,5 anos (Cap. 234). Os pelos faciais surgem cerca de três anos após o aparecimento dos pelos pubianos. A conclusão da puberdade em homens pode levar uma média de três anos (variando de dois a cinco anos).

O ganho de peso é responsável por cerca de metade do peso corporal adulto médio de uma pessoa. Ao pico de ganho de peso, segue-se o estirão de crescimento linear, por três a seis meses nas meninas adolescentes e por cerca de três meses nos meninos. A média de ganho de peso durante a puberdade entre adolescentes do sexo feminino é de 7 a 25 kg (média de 17,5 kg). Em geral, os adolescentes do sexo masculino ganham de 7 a 30 kg durante a puberdade (média de 23,7 kg).

Os níveis de gordura corporal nos meninos diminuem durante a adolescência, havendo um decréscimo de 12% desse componente no final da puberdade. Em média, a massa corporal magra das garotas adolescentes cai de 80% a 75% até o final da adolescência, embora os níveis de gordura corporal aumentem de 16% para 27%. Por ocasião da adolescência, meninas com 16 anos e meninos com 18 anos acumulam mais de 90% de sua massa esquelética. A *classificação da maturação sexual* (SMR), também conhecida como estadiamento de Tanner, é utilizada para descrever a progressão das características sexuais secundárias que ocorrem em adolescentes, independentemente da idade cronológica. Essa classificação se baseia no desenvolvimento dos seios e dos pelos pubianos nas meninas (Fig. 17-1) e no desenvolvimento testicular e do pênis e dos pelos pubianos nos meninos (Fig. 17-2). O estágio 1 corresponde ao estágio pré-puberal, quando a puberdade não foi iniciada e não há nenhum desenvolvimento sexual. Os estágios 2 a 5 indicam a progressão da puberdade para a idade adulta. Quando os jovens alcançam o estágio 5, apresentam características sexuais secundárias totalmente desenvolvidas. A maturação sexual se correlaciona com crescimento linear, modificações no peso e na composição corporal e alterações hormonais. A classificação da maturação sexual constitui um importante instrumento para o acompanhamento da progressão da puberdade normal ou para a identificação do desenvolvimento puberal anormal.[2]

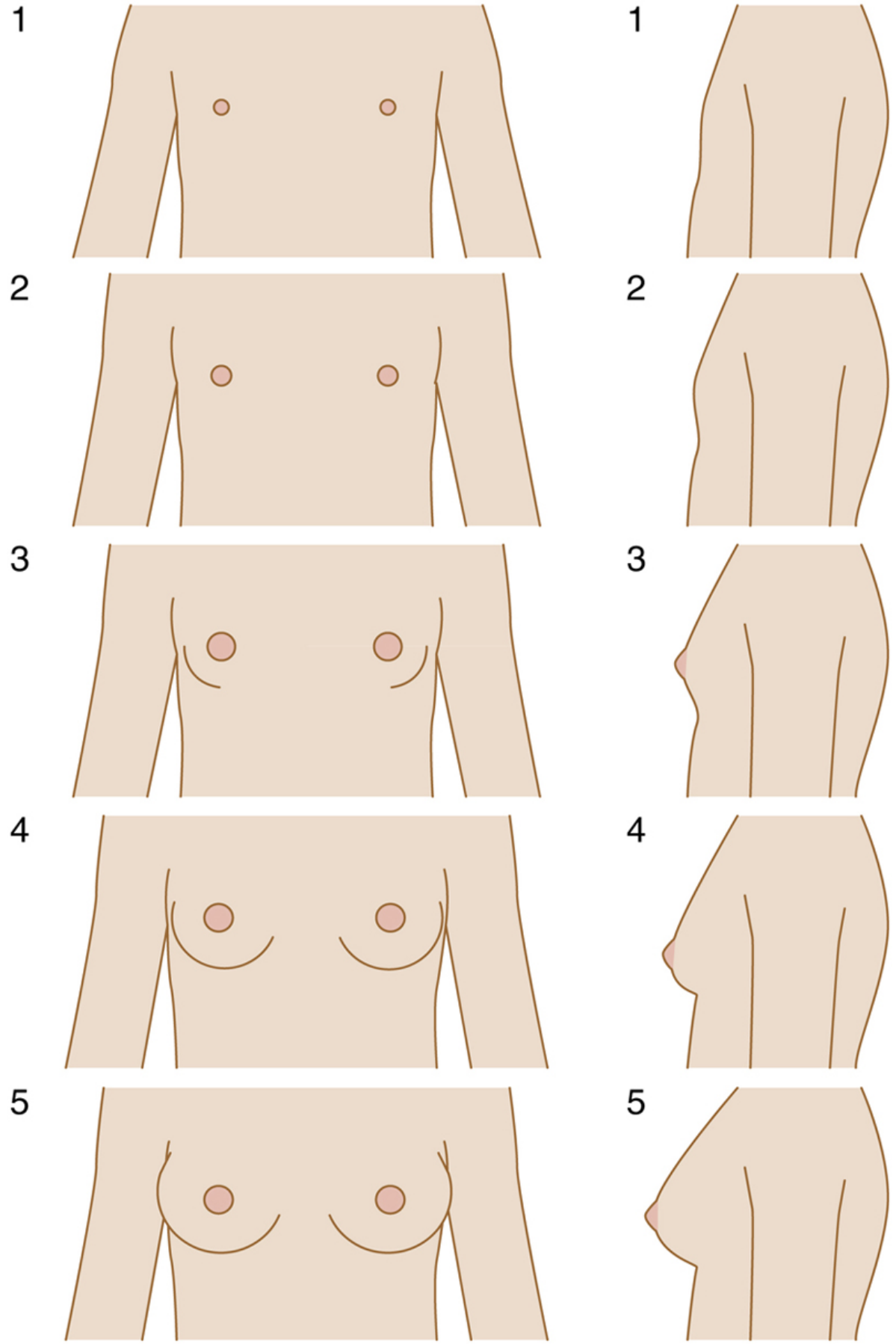

FIGURA 17-1 **Desenvolvimento da mama feminina.**
Classificação da maturação sexual (SMR). Estágio SMR1: mamas pré-adolescentes; nenhum tecido glandular. Aréola e papila: aréola adaptada à linha de tórax. *Estágio SMR2:* aparecimento do broto mamário e aumento do diâmetro da aréola. *Estágio SMR3:* aumento progressivo da mama e da aréola sem separação dos contornos. *Estágio SMR4:* aumento da mama, projeção da aréola e da papila formando uma elevação secundária. *Estágio SMR5:* mama adulta; o mamilo não mais se projeta separadamente do restante da mama. (Retirado de Daniel WA, Paulshock BZ. A physician's guide to sexual maturity rating. *Patient Care*. 1979;30:122. Ilustração original de Paul Singh-Roy.)

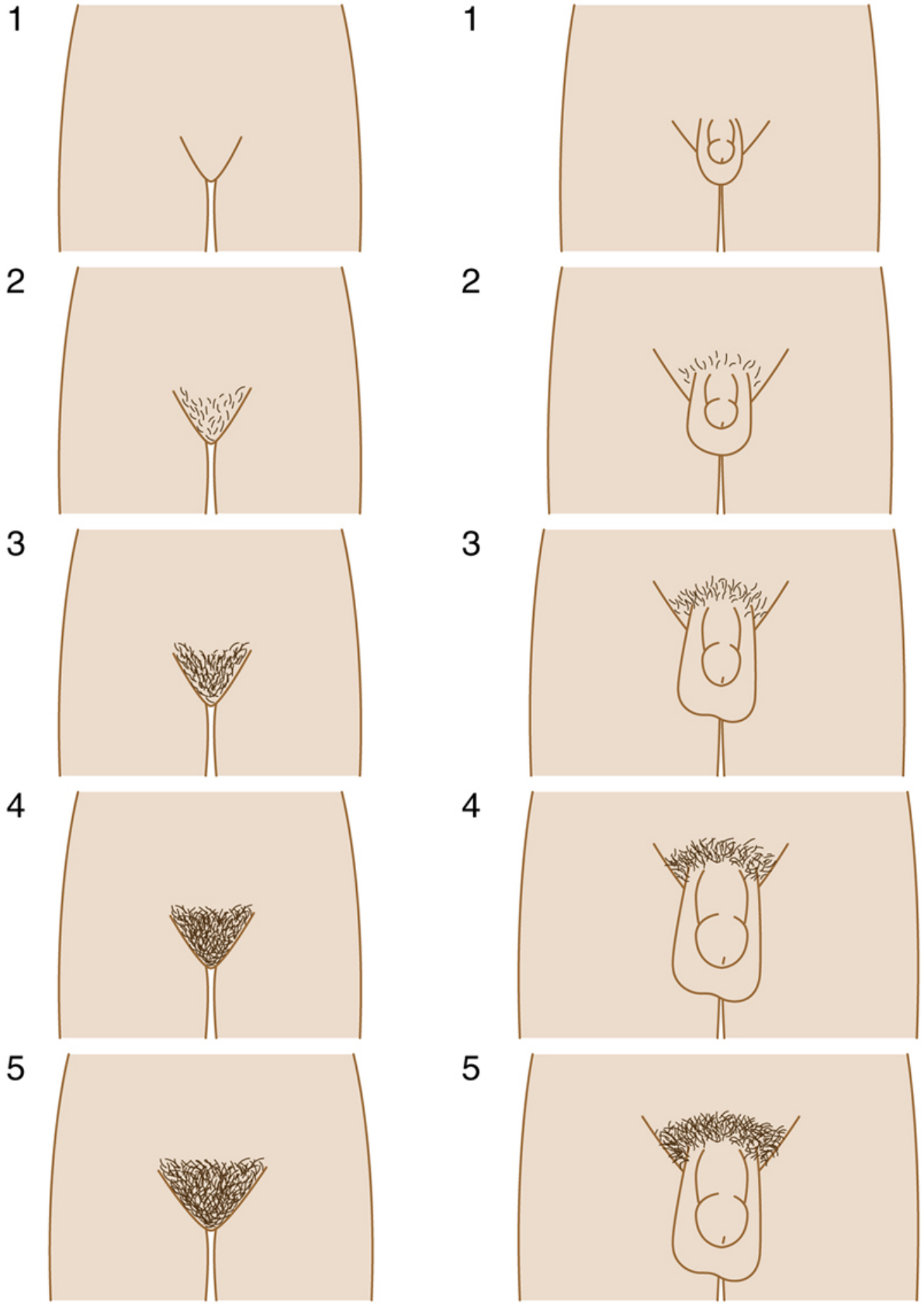

FIGURA 17-2 **Desenvolvimento de pelos pubianos nos sexos feminino e masculino.**
Classificação de maturação sexual Estágio SMR1: Pré-puberal; ausência de pelos pubianos. *Estágio SMR2:* quantidade escassa de pelos longos, levemente pigmentados, ao longo da base do escroto e do pênis no sexo masculino e na borda medial dos grandes lábios, no sexo feminino. *Estágio SMR3:* pelos mais escuros, grosseiros, que começam a se encaracolar, em pequena quantidade, que se estendem lateralmente. *Estágio SMR4:* pelos ásperos, encaracolados, semelhantes aos do adulto, mas que não se estendem até a superfície interna das coxas. *Estágio SMR5:* padrão do tipo adulto, pelos abundantes que se estendem para a região das coxas. ***Direita,* desenvolvimento genital masculino.** *Estágio SMR1:* pênis pré-adolescente. Volume testicular inferior a 4 mL. *Estágio SMR2:* aumento do pênis discreto ou ausente; aumento dos testículos: volume testicular de 4 a 8 mL; pele escrotal mais fina e avermelhada. *Estágio SMR3:* aumento do pênis em comprimento. Volume testicular de 10 a 15 mL. Alargamento adicional do escroto. *Estágio SMR4:* aumento do pênis em largura, desenvolvimento da glande. Testículos e escroto quase adultos; volume testicular de 12-20 mL. *Estágio SMR5*: pênis de tamanho adulto, volume testicular maior que 25 mL. (Retirado de Daniel WA, Palshock BZ. A physician's guide to sexual maturity rating. *Patient Care*. 1979;30:122. Ilustração original de Paul Singh-Roy.)

Desenvolvimento psicossocial normal

Com frequência, a adolescência é dividida em três fases de desenvolvimento psicossocial: adolescência inicial (11 a 13 anos), adolescência média (14 a 16 anos) e adolescência final (17 a 21 anos). Na etapa inicial, os adolescentes começam a se separar dos pais e a estabelecer uma identidade individual. Como se afastam dos pais em busca de sua própria identidade, o grupo passa a assumir um significado importante e especial.

No início da adolescência, as habilidades cognitivas são dominadas pelo pensamento concreto. Os jovens desenvolvem raciocínio abstrato, adquirem habilidades para resolver problemas e se tornam capazes de avaliar como os comportamentos atuais podem afetar o estado de saúde futura.

A adolescência média se caracteriza pelo crescimento emocional, acentuando a separação da família e o desenvolvimento da autonomia. O grupo desempenha papel primordial, e os adolescentes se envolvem cada vez mais em relacionamentos que incluem "o ficar", a experimentação sexual e comportamentos de risco à saúde, como tabagismo, consumo de álcool, uso de drogas e sedentarismo. O raciocínio abstrato propicia o surgimento de habilidades, mas, ao serem confrontados com situações estressantes, os adolescentes acabam regredindo ao pensamento concreto. Esses adolescentes começam a compreender a relação entre os hábitos e as condições futuras de saúde, mas a pressão dos pares torna difícil fazer escolhas de saúde adequadas.

No período final da adolescência, os jovens se tornam cada vez mais econômica e emocionalmente independentes. Os valores do grupo adquirem importância menor e eles despendem mais tempo nas relações com uma pessoa. O último estágio da adolescência se caracteriza pelo desenvolvimento de uma forte identidade individual. O raciocínio abstrato e as habilidades se expandem, e adolescentes mais velhos se tornam aptos à resolução de problemas, capacidades necessárias para ajudá-los a superar os desafios e possibilitar mudanças comportamentais.

Estatísticas vitais

Embora os adolescentes e adultos jovens sejam, em geral, percebidos como saudáveis, a morbidade e a mortalidade nessa faixa etária resultam de comportamentos de risco e problemas sociais (Tabela 17-1).[3] Traumatismo não intencional, homicídio e suicídio são as principais causas de morte em jovens de 15 a 24 anos, e são responsáveis por 70% de todas as mortes de adolescentes e adultos jovens. Cerca de 75% das causas de morte e lesões são evitáveis.

Tabela 17-1

Principais causas de morte em adolescentes americanos

CAUSA	PORCENTAGEM DE MORTES EM JOVENS NA FAIXA ETÁRIA ENTRE 15 e 24 ANOS
Lesão não intencional	40,6
Suicídio	15,8
Homicídio	15,2
Doenças malignas	5,4
Doenças cardíacas	3,2
Anomalias congênitas	1,4
Doença cerebrovascular	0,6
Gravidez, parto e puerpério	0,6
Todas as outras	15,7

De Hoyert DL, Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. National Vital Statistics Reports. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2012.

Lesões Intencionais e não Intencionais

As lesões acidentais são responsáveis por 44% das mortes por lesões em crianças e adolescentes. Para cada morte ocasionada por lesão, correspondem 34 hospitalizações e 1.000 visitas ao setor de emergência. As principais causas de lesões não intencionais em adolescentes são colisões com veículos a motor, cortes e quedas. As lesões esportivas, que também são frequentes, podem ser reduzidas por meio de programas de prevenção direcionados.[A1] Os fatores que contribuem para lesões em adolescentes incluem aspectos socioeconômicos (crianças pobres apresentam maior risco de lesão), fatores ambientais (perigos, como todos os veículos terrestres, piscinas no quintal, armas de fogo, aquecedores a querosene e atividades de gangues), ambiente escolar e fatores relacionados ao desenvolvimento.

Cerca de 20% de todos os adolescentes, especialmente as meninas em relações heterossexuais, relatam haver sofrido violência física ou psicológica de um parceiro. Cerca de 20% a 30% dos escolares estão envolvidos em *bullying*, como vítimas ou agentes agressores. Para adolescentes mais jovens, o *bullying* pode levar a um risco significativamente maior de problemas psicossomáticos.

O homicídio é a segunda principal causa de morte na população de 15 a 24 anos e a principal causa de morte entre homens afro-americanos na faixa etária de 15 a 24 anos. Cerca de 75% dos homicídios em adolescentes mais velhos e adultos jovens envolvem armas de fogo.

O suicídio (Cap. 397) é a segunda principal causa de morte entre os adolescentes e adultos jovens de 15 a 24 anos. Os indígenas americanos e os jovens brancos de 15 a 24 anos apresentam as maiores taxas de suicídio, enquanto o s jovens afro-americanos de 15 a 19 anos e os asiáticos de 20 a 24 anos apresentam a taxa mais baixa. A taxa estimada de tentativas de suicídio e suicídios concretizados entre adolescentes varia entre 50:1 e 100:1. Os métodos mais comuns empregados na tentativa são abuso de drogas ou álcool, enquanto sufocação, enforcamento ou uso de armas de fogo são práticas associadas aos suicídios concluídos. As taxas de morte causadas por armas de fogo são oito vezes maiores em meninos adolescentes do que em meninas.

O homicídio é a terceira principal causa de morte na população dos Estados Unidos de 15 a 24 anos e a causa número 1 entre os afro-americanos do sexo masculino entre 15 e 24 anos. Cerca de 75% dos homicídios nos adolescentes mais velhos e adultos jovens envolvem armas de fogo.

Os médicos devem discutir o impacto do uso de álcool e drogas na direção de veículos e enfatizar a importância da utilização rotineira de cintos de segurança. Os médicos também devem discutir medidas de segurança durante a prática de atividades esportivas, como o uso de capacetes para andar de bicicleta e equipamentos de proteção relacionados ao esporte.

Outras Doenças

Excluindo-se as lesões não intencionais e intencionais, o câncer é a principal causa de morte de adolescentes e a principal causa de morte por doença. Os tipos de câncer com incidência aumentada na adolescência incluem doença de Hodgkin (Cap. 186), tumores de células germinativas (Cap. 200), tumores do sistema nervoso central (Cap. 189), linfoma não Hodgkin (Cap. 185), câncer de tireoide (Cap. 226), melanoma maligno (Cap. 203) e leucemia linfoblástica aguda (Cap. 183). O vírus da imunodeficiência humana (infecção pelo HIV) continua a ser uma das dez principais causas de morte entre pessoas de 15 a 24 anos.

Abordagem ao paciente adolescente

Ao entrevistar pacientes nessa faixa etária, o médico deve considerar o estágio de desenvolvimento físico, cognitivo e psicossocial do adolescente, sua crescente autonomia, a responsabilização pela própria saúde e bem-estar, bem como sua progressão da infância à idade adulta. Com base apenas na idade cronológica, não é possível inferir que todos os adolescentes se encontrem no mesmo estágio de desenvolvimento físico, cognitivo e psicossocial. O médico deve oferecer cuidados à saúde do adolescente de maneira sensível, flexível, com o manejo do desenvolvimento de modo culturalmente apropriado.

O médico pode atender o adolescente sozinho, no primeiro momento, a fim de lhe transmitir a mensagem de que ele é o paciente e que o médico está disponível para ouvir o que tem a dizer. Por outro lado, o médico também pode atender o adolescente e seus pais, ou responsáveis, em conjunto, na parte inicial da entrevista, e depois atender o adolescente isoladamente; essa abordagem permite ao clínico compreender o motivo da consulta na perspectiva do adolescente e de seus pais ou responsáveis, valorizando a participação de todas as partes envolvidas. Essa abordagem também proporciona uma oportunidade para o médico observar a interação entre eles. Ao finalizar a entrevista, o médico cumprimenta o adolescente e sua família, podendo solicitar uma reunião com os pais ou tutores isoladamente. Essa conduta possibilita que os pais ou responsáveis discutam suas preocupações a respeito do filho adolescente quando não se sentem confortáveis para fazê-lo na sua presença do mesmo. O acesso a essa informação pode, inclusive, melhorar o foco da consulta. Quando se opta por esse tipo de abordagem, o encontro com os pais ou responsáveis é, então, seguido pelo encontro do médico com o adolescente em separado. Nesse tipo de estrutura de entrevista, é importante que o adolescente esteja presente do início ao final da visita, de modo que não se caracterize uma quebra de confidencialidade.

Confidencialidade

Questões como confidencialidade e consentimento são aspectos centrais na relação médico-adolescente. Adolescentes apreciam médicos nos quais possam confiar e que lhes assegurem confidencialidade. Quando a confidencialidade é garantida, os adolescentes são mais propensos a procurar assistência médica, a fornecer informações delicadas e a confiar em seu médico. Nessas circunstâncias, a maioria dos adolescentes aceita o envolvimento dos pais em seu atendimento. Os pais valorizam o esclarecimento sobre confidencialidade e reconhecem a importância de permitir ao adolescente a oportunidade de conversar a sós com seu médico. Confidencialidade também é um aspecto importante para os clínicos. Para se traçar um diagnóstico acurado e fornecer tratamento adequado, o médico precisa reunir todas as informações relevantes do adolescente. Se o adolescente tiver medo de que os dados não serão mantidos em sigilo, pode omitir as informações factuais necessárias.

Tanto a confidencialidade como a definição de seus limites devem ser discutidos com os adolescentes e seus pais ou responsáveis no início da entrevista. Eles precisam estar cientes de que o médico intervirá caso verifique que as ações do adolescente, ou de outra pessoa em relação a ele, possam causar dano significativo. Exemplos de situações em que o médico não pode manter a confidencialidade quando lida com pessoas jovens incluem evidências de intenção suicida atual ou de intenção homicida.

Aqueles que trabalham com pessoas jovens devem ter um entendimento claro de consentimento e confidencialidade, certificando-se de que os adolescentes estejam esclarecidos a respeito das políticas e práticas de confidencialidade. O dever de sigilo não exclui encorajar os adolescentes a conversar com seus pais ou tutores e, assim, possibilitar que discutam importantes questões de saúde. A definição legal de confidencialidade varia, dependendo da localização geográfica, e os médicos devem estar familiarizados com as leis locais.

Outro objetivo da entrevista é construir uma boa relação com o adolescente e seus pais ou responsáveis. Os médicos podem estabelecer um bom relacionamento com o adolescente, propiciando um ambiente de suporte sem intimidações nem prejulgamentos. O interesse genuíno do médico é de importância capital, constituindo-se em uma estratégia eficaz para incentivar o adolescente a conversar sobre si mesmo, seus hobbies, amigos e escola. O médico deve ouvir atentamente as declarações do adolescente e seus sentimentos. Sensibilidade e compreensão do estágio de desenvolvimento e características culturais são importantes ao se entrevistar o adolescente, a fim de interpretar as respostas de forma adequada. O médico deve respeitar a necessidade do adolescente de ser independente, assim como seu desejo de ser tratado como uma pessoa com características próprias. Disponibilizar tempo para adquirir confiança é a chave para o médico envolver o adolescente na discussão sobre seus problemas pessoais de saúde. Portanto, é responsabilidade legal do médico familiarizar-se com as questões de sigilo (em relação ao adolescente e aos seus pais ou responsáveis) em sua localidade.

Cuidados Preventivos de Saúde

Os cuidados preventivos de saúde para adolescentes (Caps. 15 e 18) devem estimular a promoção da saúde biopsicossocial e dos aspectos relacionados ao crescimento e ao desenvolvimento.[4] Os comportamentos positivos, como atividade física (Cap. 16) e orientação nutricional (Cap. 213) devem ser incentivados, e os comportamentos de risco, como direção perigosa, uso de tabaco (Cap. 32), práticas sexuais inseguras e abuso de álcool (Cap. 33), devem ser desestimulados. Como os hábitos a serem adotados durante toda a vida são estabelecidos na adolescência, essa fase representa um período valioso para as ações preventivas e a promoção da saúde.

A *U.S. Preventive Services Task Force* recomenda o rastreio e o aconselhamento de todos os adolescentes quanto a depressão e obesidade, assegurando que todos eles estejam atualizados em suas vacinações para tétano, difteria, tosse convulsa, catapora, sarampo, papeira, rubéola, hepatite B, meningococo, polio e papilomavírus humano (HPV; Cap. 18). Além disso, os adolescentes em risco devem ser aconselhados em relação a doenças sexualmente transmissíveis (p. ex., HIV, *chlamydia*, gonorreia e sífilis) e aconselhados acerca de vacinas para *influenza*, pneumococo e hepatite A.[5] A vacinação contra *influenza* está recomendada a todos os adolescentes, a menos que haja escassez de vacinas – nesse caso, os adolescentes em risco devem ser vacinados em primeiro lugar.

Componentes da Consulta Médica do Adolescente

Histórico

Perguntas abertas, sem censura, apropriadas ao desenvolvimento, e questões neutras sobre sexo facilitam a abordagem ao adolescente e produzem respostas esclarecedoras (Cap. 15). Além de uma história médica-padrão, a anamnese deve incluir o histórico psicossocial do adolescente, seja por meio de um questionário de rastreamento, seja durante a entrevista com usada o adolescente de modo isolado. A avaliação denominada HEEADSSS é uma ferramenta valiosa para a obtenção de um histórico psicossocial abrangente, sendo composta pelos seguintes tópicos:

- **H (*house*) casa:** membros da família, condições de moradia, relacionamentos
- **E (*education/employment*) educação/emprego:** escolaridade, trabalho, orientação vocacional, projetos para o futuro
- **E (*eating*) alimentação:** hábitos alimentares, preocupações com o peso ou a imagem corporal, atitudes e comportamentos alimentares inadequados
- **A (*activities*)** atividades: recreativas, lazer, namoros e relacionamentos
- **D (*drugs*)** drogas: tabagismo, etilismo, drogas ilícitas, esteroides anabolizantes e condução de veículos automotores sob o efeito de substâncias
- **S (*sexuality*)** sexualidade: orientação, atividade e abuso sexual
- **S (*suicide*)** suicídio (saúde mental): sentimentos de tristeza, solidão, depressão ou pensamentos suicidas
- **S (*safety*)** segurança: risco de lesão não intencional ou violência, brigas ou porte de armas

Exame Físico

Em geral, o exame físico do adolescente ocorre sem a presença dos pais ou responsáveis. Em algumas situações, indaga-se ao adolescente se prefere ter um dos pais na sala durante o exame físico. Um médico do sexo masculino deve solicitar a presença de uma profissional de saúde durante o exame físico de uma paciente do sexo feminino, especialmente durante o exame genital e de mama. Em tese, uma médica deve providenciar a presença de um profissional de saúde do sexo masculino durante o exame genital de um homem.

Alguns cuidados devem ser tomados para assegurar a privacidade do adolescente. É importante fornecer um avental que cubra o tronco e a área genital durante o exame. Conversar com o adolescente durante o exame também ajuda a aumentar a sensação de conforto; explicar os procedimentos e comentar sobre os resultados são procedimentos que auxiliam. Um exame físico abrangente (Cap. 15) deve incluir a avaliação antropométrica do adolescente, a mensuração de seu peso e altura, o cálculo do índice de massa corporal, a marcação dessas medidas nas tabelas padronizadas de crescimento e a classificação da maturação sexual do adolescente.

As diretrizes americanas mais recentes para o rastreio de câncer do colo do útero não recomendam o rastreio de mulheres jovens com menos de 21 anos.[6] Essas recomendações não se aplicam a mulheres jovens com resultados de testes previamente anormais de rastreio do colo do útero ou a mulheres que estejam imunossuprimidas por infecção por HIV, transplante de órgãos, quimioterapia ou uso crônico de corticosteroides. As indicações para um exame pélvico nas adolescentes incluem sintomas de infecção vaginal ou uterina, irregularidades menstruais (p. ex., amenorreia, sangramento uterino disfuncional, menorragia e dismenorreia grave), dor pélvica ou abdominal não diagnosticada, massa tumoral, trauma, abuso sexual ou agressão. Uma história cuidadosa e amostras de urina ou coleta de material para exame obtidas da paciente podem ser uma alternativa para o exame pélvico.

Conclusão da Consulta

No momento da conclusão da consulta de saúde do adolescente, o clínico deve discutir os achados encontrados no adolescente e falar sobre a conduta a ser seguida. É importante que o adolescente tenha a oportunidade de fazer perguntas, pedir esclarecimentos, fazer comentários e responder a sugestões. O médico deve estabelecer com o adolescente que tipo de informação permanecerá em sigilo. Finalmente, o médico deve reunir-se com o adolescente e seus pais ou responsáveis (caso estejam acompanhando o adolescente na consulta) para explicar os resultados e discutir as questões não confidenciais.

Saúde reprodutiva

Cuidados de saúde reprodutiva na adolescência incluem questões relacionadas a desenvolvimento sexual, comportamentos sexuais, gravidez e contracepção. Nos Estados Unidos, cerca de 50% dos meninos e meninas cursando o ensino médio tiveram intercurso vaginal pelo menos uma vez. Esse número aumenta de 38% nos meninos e 28% nas meninas de 14 anos para 63% até a conclusão do colegial. Além disso, 3,4% das meninas e 9% dos meninos de 14 a 18 anos tiveram relações sexuais antes de completar 13 anos, 15% dos adolescentes tiveram quatro ou mais parceiros sexuais durante suas vidas e 40% dos estudantes do ensino médio sexualmente ativos não usaram preservativos na última relação sexual. Cerca de 60% das meninas adolescentes que tinham 13 anos ou menos quando ocorreu o primeiro intercurso sexual informam ter tido relações não consentidas. Os adolescentes são mais propensos a se envolver em sexo oral do que vaginal, porque identificam o sexo oral como uma prática significativamente menos arriscada (menores consequências de saúde, sociais e emocionais), mas aqueles que praticam sexo oral também são mais propensos a se engajar no sexo vaginal.[7]

A cada ano, cerca de 750 mil gestações ocorrem em mulheres de 15 a 19 anos nos Estados Unidos. Cerca de 50% dessas gestações resultam em nascidos vivos, em torno de 35% terminam em aborto e cerca de 15% constituem uma miscelânea de abortos, abortamentos espontâneos ou natimortos. Nos últimos vinte anos, as taxas de gravidez de adolescentes nos Estados Unidos foram reduzidas em 42%.[8] A taxa de natalidade para as mulheres de 15 a 19 anos diminuiu cerca de 50%, de aproximadamente 62 por 100.000 para 31 por 100.000. As taxas de aborto também diminuíram. A maior parte dessas diminuições se deve ao aumento no uso de contracepção efetiva e diminuição da atividade sexual. A gravidez de adolescentes é mais comum entre as adolescentes negras e hispânicas, assim como entre as adolescentes provenientes de famílias com rendimento baixo.

Resultados positivos de gestações em adolescentes são obtidos por intermédio de um bom pré-natal, com início e consultas sequenciais de acompanhamento adequado, aconselhamento nutricional, apoio aos aspectos psicossociais e orientação sobre abuso de substâncias. Adolescentes com menos de 15 anos constituem um grupo de risco para prematuridade e lactentes de baixo peso ao nascimento, enquanto aquelas com mais de 15 anos que façam um pré-natal adequado não apresentam maior risco para resultados adversos.

Contracepção

Os métodos contraceptivos mais utilizados em adolescentes são as pílulas anticoncepcionais orais e os preservativos, embora novas opções hormonais, como sistemas transdérmicos, anéis vaginais e os contraceptivos reversíveis de longa ação, sejam convenientes e efetivas (Cap. 238). Os métodos contraceptivos reversíveis de longa duração (dispositivos intrauterinos e implantes contraceptivos) têm popularidade crescente entre adolescentes com risco elevado para gravidez não desejada. O aconselhamento de rotina acerca de contracepção de emergência é uma parte importante da estratégia de saúde pública para reduzir a gravidez nessa etapa da vida (Cap. 238).

Doenças Sexualmente Transmissíveis

A cada ano, cerca de quatro milhões de adolescentes nos Estados Unidos adquirem uma doença sexualmente transmissível (Cap. 285), o que representa 25% do total de casos de doenças sexualmente transmissíveis anualmente diagnosticados. A *Chlamydia trachomatis*, que é a doença bacteriana sexualmente transmitida com maior frequência, é reportada anualmente em cerca de 3,4% dos adolescentes do sexo feminino de 15 a 19 anos e em 0,6% dos adolescentes do sexo masculino na mesma idade. A incidência anual de gonorreia está em torno de 0,6% para adolescentes do sexo feminino de 15 a 19 anos e de 0,25% para homens da mesma idade. Nos adolescentes, a infecção pelo HIV (Cap. 384) é contraída principalmente como uma doença sexualmente transmissível, e adolescentes e adultos jovens de 15 a 24 anos representam 14% de todos os novos casos de infecção pelo HIV diagnosticados nos Estados Unidos. O papilomavírus humano (Cap. 373), que é a mais comum de todas as doenças sexualmente transmissíveis entre 15 e 24 anos, tem uma prevalência de cerca de 20% em garotas adolescentes de 14 a 17 anos.

Adolescentes apresentam maior potencial de risco para contrair doenças sexualmente transmissíveis, pois têm mais probabilidade de se envolver em relações sexuais sem proteção com parceiros que tenham outros múltiplos parceiros. Meninas adolescentes podem apresentar um epitélio vaginal do tipo colunar persistente, que é mais suscetível a *Neiseria gonorrhoeae*, *C. trachomatis* e HPV do que o epitélio escamoso, assim como apresentam níveis mais baixos de imunoglobulina A em seu muco cervical. O tratamento pode ser adiado pela dificuldade de acesso a serviços de saúde confiáveis, falta de cobertura de planos de saúde, pobreza, uso e tráfico de drogas.

Infecções por *Chlamydia* (Cap. 318), frequentemente assintomáticas ou minimamente sintomáticas em mulheres, costumam apresentar-se como um corrimento vaginal em adolescentes do sexo feminino. Por outro lado, as apresentações clínicas e os tratamentos de doenças sexualmente transmissíveis (Cap. 285) em adolescentes se assemelham aos dos adultos.

Cerca de 20% dos adolescentes que recebem prescrição para tratamento de uma doença sexualmente transmissível falham no seguimento da prescrição. Portanto, quando disponível, recomenda-se a terapia com dose única.[9] Além disso, o tratamento imediato do parceiro (EPT), que é o tratamento de parceiros sexuais sem a necessidade de uma avaliação clínica pregressa ou aconselhamento, revela-se mais eficaz para diminuir o índice de recorrência do que o tratamento-padrão. Os médicos devem considerar o uso de EPT para parceiros expostos dentro de sessenta dias, no caso de homens heterossexuais e mulheres infectados com *chlamydia* ou gonorreia, quando as avaliações ou os tratamentos individualizados forem improváveis (Cap. 285).

Obesidade e desordens alimentares do adolescente

Mais de um terço das crianças e dos adolescentes apresentam excesso de peso ou são obesos. Os adolescentes obesos são significativamente mais propensos a se tornar gravemente obesos na idade adulta. As intervenções devem concentrar-se nas mudanças de comportamento, no aumento da atividade física e na modificação da dieta. Ensaios aleatórios também mostraram que substituir as bebidas açucaradas por bebidas sem açúcar pode reduzir o ganho de peso no curto prazo,[A2] mas os programas de tratamento comportamental de base familiar proporcionam maior sucesso em curto e longo prazo para o manejo do peso.[A3] Em casos extremos, é possível considerar, no plano terapêutico, a farmacoterapia e até mesmo a cirurgia bariátrica (Cap. 220).

Transtornos alimentares (Cap. 219) costumam ter início durante a adolescência.[10] Nesse período, o reconhecimento precoce e o tratamento agressivo dos distúrbios alimentares revelam-se essenciais para um resultado bem-sucedido. As complicações dos transtornos alimentares em adolescentes incluem retardo do crescimento, atraso puberal, baixa densidade mineral óssea e alterações na estrutura cerebral e na função cognitiva. Essas complicações, que ocorrem no início do processo da doença, podem não ser completamente reversíveis, o que justifica a necessidade de um tratamento precoce e agressivo.

Os objetivos do tratamento consistem em restaurar a saúde física e mental e estabelecer padrões normais de comportamento alimentar, com a redução do impacto do distúrbio alimentar na qualidade de vida. Os adolescentes devem ser tratados em uma instituição em que os profissionais de saúde compreendam as desordens alimentares e tenham experiência em tratar esse grupo etário. Para conseguir resultados, empregam-se algumas estratégias nos adolescentes portadores de distúrbios alimentares que incluem: restauração do estado nutricional e fisiológico normal, envolvimento da família e incorporação de uma equipe interdisciplinar no tratamento. A terapia de base familiar é um tratamento efetivo para os adolescentes com desordem alimentar, ajudando a evitar recaídas.[A4]

Abuso de substâncias

Aproximadamente metade dos adolescentes experimenta uma droga ilícita (Cap. 34) até o final do ensino médio. Cerca de 75% dos adolescentes consomem álcool (Caps. 32 e 33) ao término do ensino médio, e cerca de metade relata ter ficado embriagada pelo menos uma vez durante a vida. Adolescentes que começam a utilizar álcool ou drogas antes dos 15 anos são cinco vezes ou mais propensos a desenvolver adição no futuro, em comparação àqueles em que o primeiro uso de álcool ocorreu aos 21 anos. Cerca de 45% dos adolescentes usam maconha, e 20% dos escolares do ensino médio são fumantes.

Os adolescentes começam a usar drogas ou álcool principalmente em função das pressões sociais, mas relatam continuar utilizando essas substâncias para se sentir bem ou lidar com as dificuldades.[11] Meninos tendem a iniciar o uso de álcool e drogas em idades menores do que as meninas, porém, uma vez que as meninas começam a usar, comportam-se como os meninos em relação ao uso de drogas. Os meninos são mais propensos a consumir maconha, esteroides e cigarros, enquanto as meninas tendem mais ao abuso de anfetaminas e metanfetaminas.

Adolescentes com baixas autoestima, motivação e desempenho escolar têm maior propensão para abuso de álcool e drogas do que aqueles com autoestima positiva. Adolescentes com um membro da família que apresenta história de abuso de álcool ou outras drogas têm maior potencial de risco. Adolescentes são menos propensos a sucumbir à pressão externa para o uso de droga quando têm uma forte ligação com pais que manifestam claramente sua desaprovação.

Sinais e sintomas sugestivos de abuso de substâncias incluem má higiene, alterações na aparência física ou vestuário, usar camisas com mangas longas para esconder cicatrizes nos locais de injeção, tosse persistente ou bronquite, dificuldade para dormir, súbita perda ou ganho de peso, alterações repentinas na personalidade, comportamento agressivo, irritabilidade, nervosismo, vertigem, mudanças no grupo de amigos, aumento do afastamento da família ou isolamento, depressão, perda de interesse em suas atividades favoritas, declínio no desempenho escolar ou no trabalho, esquecimento, aumento de segredos, desparecimento de dinheiro ou objetos de valor e consumo muito rápido de medicamentos prescritos.

Um questionário de triagem validado para abuso de álcool e drogas (Tabela 17-2) pode ser utilizado em adolescentes. Os adolescentes que responderem “sim” a uma das seis questões devem receber aconselhamento a respeito dos efeitos adversos do abuso de substâncias psicoativas. Aqueles que responderem “sim” a duas ou mais perguntas estão em alto risco e necessitam de maior avaliação ou encaminhamento (Caps. 33 e 34). A pesquisa de substâncias na urina tem baixa sensibilidade para detectar o uso de drogas, e não há consenso sobre sua importância para a triagem de abuso em adolescentes.

Tabela 17-2

Triagem mnemônica para uso de drogas e álcool em adolescentes

O adolescente é orientado: "Por favor, responda honestamente às seguintes perguntas. Suas respostas serão mantidas sob sigilo. Durante os últimos 12 meses, você…"
Ingeriu qualquer tipo de bebida alcoólica (mais que alguns goles)?
Fumou maconha ou haxixe?
Utilizou qualquer outra coisa para "ficar chapado"?
Se o adolescente responder "não" às três perguntas iniciais, o profissional precisa apenas questionar o adolescente a respeito da primeira pergunta — a questão CAR. Se o adolescente responder "sim" a uma ou mais das três iniciais, o profissional solicita que ele responda a todas as seis questões CRAFFT.
C – Você alguma vez andou em um carro (CAR) dirigido por alguém (inclusive você) que estivesse "alto" ou que tivesse usado álcool ou drogas?
R – Em algum momento você faz uso de álcool ou drogas para relaxar (RELAX), sentir-se melhor ou se adaptar?
A – Você alguma vez usou álcool ou drogas enquanto estava sozinho (ALONE)?
F – Você alguma vez esqueceu (FORGET) coisas que fez quando usou álcool ou drogas?
F – Sua família ou amigos (FRIENDS) alguma vez lhe disseram que você devia diminuir o consumo de bebida ou o uso de drogas?
T – Você alguma vez se envolveu em problemas (TROUBLE) quando usou álcool ou drogas?
CRAFFT mnemônico é um acrônimo das primeiras letras de palavras-chave em inglês, nas seis perguntas de triagem. As perguntas devem ser feitas exatamente como estão escritas.

O abuso de álcool e drogas contribui para mais de 40% das mortes de adolescentes por colisões de veículos a motor ou tentativas de suicídio, além de implicar risco aumentado para problemas correlacionados a seu uso subsequente na idade adulta.

Historicamente, o tratamento para abuso de drogas se baseava na abstinência. Mais recentemente, contudo, a abordagem para a redução de danos ganhou aceitação. Adolescentes descontinuam o uso de drogas e álcool principalmente em virtude da preocupação com seus efeitos negativos, e as intervenções em grupo podem ser eficazes.[A5] Para reduzir o abuso de álcool ao longo do tempo, as intervenções individuais têm maior impacto que as familiares.[A6]

Doenças crônicas e transição

A prevalência de doenças crônicas em adolescentes aumentou significativamente, porque os avanços na tecnologia médica e nos tratamentos melhoraram a taxa de sobrevida de pessoas jovens com doenças da infância antes consideradas letais. Cerca de 18% dos adolescentes nos Estados Unidos vivem com uma doença crônica. As doenças crônicas podem comprometer o desenvolvimento do adolescente, ou o desenvolvimento do adolescente pode afetar a doença crônica. Por exemplo, a fibrose cística (Cap. 89) pode retardar a puberdade e prejudicar o desenvolvimento normal. A puberdade pode exacerbar o *diabetes mellitus* (Cap. 229). O aumento dos comportamentos de risco em adolescentes com diabetes, asma ou insuficiência renal crônica pode dificultar sua adesão ao esquema terapêutico.

Adolescentes, em geral, especialmente aqueles com necessidades especiais de atendimento à saúde, demandam acompanhamento contínuo, coordenado, específico e adequado, além de uma transição apropriada para o sistema de cuidados de saúde do adulto. As barreiras para uma transição bem-sucedida incluem a falta de médicos de adultos com experiência no controle de condições crônicas da infância (p. ex., cardiopatias congênitas, Cap. 69); pacientes, famílias e especialistas pediátricos despreparados para finalizar relações de longa duração; e pacientes e famílias mal orientados para encontrar seu espaço no sistema de cuidados de saúde do adulto.

À medida que os adolescentes vão-se aproximando da idade de transferência, os profissionais devem fornecer informações adequadas e habilitá-los para que tanto eles como suas famílias sejam capazes de negociar com o sistema de cuidados de saúde do adulto.

É interessante que o adolescente seja beneficiado com uma consulta introdutória com o clínico de adultos antes de deixar o sistema de atendimento à saúde pediátrica. A consulta deve dar ao adolescente uma ideia clara sobre seu papel como um novo paciente adulto, especialmente sobre as expectativas em torno da tomada de decisão, consentimento e o papel da família em seu atendimento. Os pacientes, seus familiares e os sistemas de atendimento à saúde pediátrica e adulta devem compreender a transição como uma parte natural do processo de desenvolvimento da atenção à saúde para todos os adolescentes.

Referência de Grau A

A1. Rossler R, Donath L, Verhagen E, et al. Exercise-based injury prevention in child and adolescent sport: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2014;44:1733–1748.

A2. Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR, et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N Engl J Med*. 2012;367:1407–1416.

A3. Sung-Chan P, Sung YW, Zhao X, et al. Family-based models for childhood-obesity intervention: a systematic review of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2013;14:265–278.

A4. Couturier J, Kimber M, Szatmari P. Efficacy of family-based treatment for adolescents with eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord*. 2013;46:3–11.

A5. Oesterle S, Hawkins JD, Fagan AA, et al. Testing the universality of the effects of the communities that care prevention system for preventing adolescent drug use and delinquency. *Prev Sci*. 2010;11:411–423.

A6. Tripodi SJ, Bender K, Litschge C, et al. Interventions for reducing adolescent alcohol abuse: a metaanalytic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164:85–91.

Referências Gerais

1. Sawyer SM, Afifi RA, Bearinger LH, et al. Adolescence: a foundation for future health. *Lancet*. 2012;379:1630–1640.
2. Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med*. 2012;366:443–453.
3. Hoyert DL, Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. National Vital Statistics Reports. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2012.
4. Catalano RF, Fagan AA, Gavin LE, et al. Worldwide application of prevention science in adolescent health. *Lancet*. 2012;379:1653–1664.
5. U.S. Preventive Services Task Force. Child and adolescent recommendations. http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/tfchildcat.htm; Accessed January 29, 2015.
6. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:147–172.
7. Eaton DK, Kann L, Kinchen S, et al. Youth risk behavior surveillance—United States. *MMWR Surveill Summ*. 2011;61:1–162.
8. McCracken KA, Loveless M. Teen pregnancy: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014;26:355–359.
9. Burstein GR, Eliscu A, Ford K, et al. Expedited partner therapy for adolescents diagnosed with chlamydia or gonorrhea: a position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health*. 2009;45:303–309.
10. Campbell K, Peebles R. Eating disorders in children and adolescents: state of the art review. *Pediatrics*. 2014;134:582–592.
11. Viner RM, Ozer EM, Denny S, et al. Adolescence and the social determinants of health. *Lancet*. 2012;379:1641–1652.

No Brasil

No nosso meio, o primeiro sinal de puberdade nas meninas (telarca = aparecimento do broto mamário) ocorre, em média, aos 9,7 anos, podendo variar de 8 a 13 anos. Quanto à primeira menstruação (menarca), manifestação que surge aproximadamente dois anos e meio após a telarca e geralmente no estágio M4, acontece em média no Brasil aos 12,2 anos, podendo variar de 9 a 16 anos.

No sexo masculino o início da puberdade, evidenciado pelo aumento do volume testicular, ocorre em média aos 10,9 anos, podendo variar de 9 a 14 anos. A mensuração do volume testicular pode ser realizada por intermédio do orquidômetro de Prader, no qual valores iguais ou superiores a 4 mL indicam o início do desenvolvimento puberal. O surgimento dos pelos axilares e faciais costuma ocorrer dois anos após o aparecimento dos pelos pubianos. A ejaculação e a espermatogênese aparecem geralmente no penúltimo estágio de maturação sexual dos meninos, em SMR4.

Bibliografia

Colli AC. *Crescimento e desenvolvimento pubertário de crianças e adolescentes brasileiros*. São Paulo: Editora Brasileira de Ciências; 1988.

Coutinho MFG, Freitas ICF. *Crescimento e puberdade. Tratado de Pediatria, Sociedade Brasileira de Pediatria*. Barueri, SP: Manole; 2007.

Crespin J. Monitorização do crescimento e desenvolvimento físico. In: Crespin J, Reato LFN, eds. *Hebiatria: Medicina da adolescência*. São Paulo: Roca; 2007.

Silva LE, Leal MM. Crescimento e desenvolvimento puberal. In: Saito MI, Silva LE, Leal MM, eds. *Adolescência, prevenção e risco*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2008.

18

Vacinação

Raymond A. Strikas

Walter A. Orenstein

A imunização é um dos meios mais custo-efetivos de prevenção de morbidade e mortalidade de doenças infecciosas. A vacinação de rotina, particularmente de crianças, resultou em diminuição de 90% ou mais dos casos descritos de sarampo, papeira, rubéola, síndrome congênita da rubéola, poliomielite, tétano, *Haemophilus influenza* tipo b invasivo, catapora, hepatite A e difteria. Em muitas circunstâncias, a vacinação em crianças e adultos não só previne a morbidade e a mortalidade, como também reduz os custos com os cuidados de saúde no longo prazo.

Características gerais das vacinações

A vacinação protege contra a doença ou as sequelas da doença por meio da administração de um imunobiológico — uma vacina, um toxoide, preparado de globulina imune ou antitoxina. A proteção induzida pela vacinação pode ser ativa ou passiva.[1]

Imunização Ativa

A administração de uma vacina ou um toxoide leva o corpo a produzir uma resposta imune contra o agente infeccioso ou sua toxina. As vacinas consistem em suspensões de micro-organismos vivos (usualmente atenuados) ou inativados, ou frações disso. Os toxoides são toxinas bacterianas modificadas que retêm propriedades imunogênicas, mas sem toxicidade. Em geral, a imunização ativa resulta em imunidade no longo prazo, embora o início da proteção possa ser retardado porque leva algum tempo para o corpo reagir. Com vacinas vivas atenuadas, pequenas quantidades de organismos vivos multiplicam-se no recipiente até que uma resposta imune interrompa a replicação. Na maioria dos recipientes, uma única dose de vacina viva costuma induzir uma resposta imune no longo prazo que se assemelha à infecção natural. Em contraste, as vacinas inativadas e os toxoides contêm largas quantidades de antígenos. As vacinas mortas (inativadas) requerem frequentemente doses múltiplas.

Imunização Passiva

A imunização passiva com o uso de globulinas imunes ou antitoxinas distribui anticorpos pré-formados para proporcionar imunidade temporária. As globulinas imunes obtidas do sangue humano podem conter anticorpos para uma variedade de agentes, dependendo do agregado de plasma humano a partir do qual são preparadas. As globulinas imunes específicas são feitas a partir de plasma de doadores com níveis elevados de anticorpos para antígenos específicos (tal como a globulina imune para tétano). A maioria das globulinas imunes deve ser injetada intramuscularmente, embora também estejam disponíveis preparações intravenosas e subcutâneas. As antitoxinas são soluções de anticorpos derivadas de animais imunizados com antígenos específicos (p. ex., a antitoxina da difteria). A imunização passiva é indicada, em geral, para proteger os indivíduos imediatamente antes de uma exposição antecipada ou pouco depois de uma exposição conhecida ou suspeitada ao agente infeccioso (Tabela 18-1),quando a imunização ativa ou não é possível ou não foi adequada.

Tabela 18-1

Imunizações passivas para adultos

DOENÇA	NOME DO MATERIAL	COMENTÁRIOS E USO
Tétano	Globulina imune humana do tétano	Manejo de feridas propensas ao tétano em pessoas sem imunização ativa adequada anterior e tratamento do tétano
Citomegalovírus	Globulina imune do citomegalovírus, intravenosa	Profilaxia para recipientes de transplante medular e renal
Difteria	Antitoxina da difteria, equina	Tratamento de doença estabelecida; elevada frequência de reações ao soro de origem não humana; nos Estados Unidos, disponível apenas no CDC
Raiva	Globulina imune da raiva, humana	Profilaxia pós-exposição a mordedura de animais
Sarampo	Globulina imune, humana	Prevenção ou modificação da doença em pessoas expostas, não para o controle de surtos; especialmente indicada para lactentes não vacinados com < 12 meses, grávidas sem evidência de imunidade ao sarampo e pessoas gravemente imunocomprometidas
Hepatite A	Globulina imune, humana	Profilaxia pré-exposição e pós-exposição para os viajantes e outras pessoas que necessitem de proteção antes de a imunidade ser alcançada com a vacina da hepatite A
Hepatite B	Globulina imune da hepatite B, humana	Profilaxia para picadas de agulha ou contato com membranas mucosas de pessoas HbsAg-positivas, para parceiros sexuais com hepatite B aguda ou portadores de hepatite B, para lactentes nascidos de mães portadoras de HBsAg, para lactentes cuja mãe ou cuidadores primários tenham hepatite B aguda
Varicela	Globulina imune de varicela-zóster (VariZIG)	Pessoas com doença subjacente e em risco para complicações da varicela que não tenham tido varicela ou vacina da varicela e que estejam expostas à varicela; pode ser dada até dez dias após a exposição a adultos suscetíveis conhecidos, particularmente se forem anticorpos negativos; VariZIG está disponível em IND
Vaccínia	Globulina imune da vaccínia	Tratamento do *eczema vaccinatum*, vaccínia necrotizante e inoculações inadvertidas graves, como a vaccínia ocular após a vacinação de vaccínia (varicela); disponível apenas no CDC
Eritroblastose fetal	Globulina imune Rh	Mulheres Rh negativo que dão à luz ou que abortam bebês Rh positivos
Hipogamaglobulinemia	Globulina imune intravenosa, subcutânea	Terapia de manutenção
Púrpura trombocitopênica idiopática	Globulina imune, intravenosa	Terapia de episódios agudos
Botulismo	Antitoxina equina heptavalente A, B, C, D, E, F, E, G	Tratamento do botulismo; disponível por meio do CDC
	Globulina imune do botulismo para bebês	Tratamento do botulismo nos bebês
Picada de cobra	Antivenina, equina (Antivenina de cobra-coral norte-americana)	Específica para a cobra-coral norte-americana, *Micrurus fulvius*
Crotalidae, polivalente	Efetiva para picada de víboras e cobra-covinha, incluindo cascavéis, cobra *copperhead* e cobra mocassim	
Picada de aranha	Antivenina, equina	Específico para aranha viúva-negra, *Latrodectus mactans* e outros membros do gênero
Escorpião	Fragmentos de Fab, equina	Específica para escorpiões do gênero *Centruroides*

CDC = *Centers for Disease Control and Prevention*; HBsAg = Antígeno de superfície da hepatite B; IND = Novo Fármaco Investigacional.

Via e Momento de Imunização

Cada imunobiológico tem o local e a via de administração preferidos. Nos adultos, as vacinas contendo adjuvantes devem ser injetadas intramuscularmente, de preferência no músculo deltoide. Para a maioria dos adultos, as injeções intramusculares devem ser administradas com uma agulha com 1 a 1,5 polegada de calibre 22 a 25. O uso das nádegas é desencorajado, exceto quando são necessários grandes volumes devido à possibilidade de lesão do nervo ciático e devido a uma resposta imune diminuída em algumas vacinas (p. ex., a hepatite B), provavelmente porque a vacina é injetada na gordura, e não no músculo. As vacinas subcutâneas são usualmente administradas na área do tríceps. Em geral, as vacinas inativadas e os toxoides podem ser dados ao mesmo tempo em locais diferentes. As vacinas vivas e as inativadas podem usualmente ser administradas ao mesmo tempo. Por exemplo, a vacina de sarampo, papeira e rubéola (SPR) pode ser administrada ao mesmo tempo que a vacina inativada de poliovírus e a vacina atenuada de varicela. Em geral, as vacinas vivas injetadas e administradas por via intranasal que não são fornecidas no mesmo dia devem ser separadas por pelo menos quatro semanas para evitar interferência pela segunda vacina de replicação viral e imunidade induzida pela primeira vacina. As vacinas vivas administradas oralmente (como a vacina oral da tifoide) podem ser administradas em qualquer intervalo antes ou depois de vacinas vivas injetadas ou intranasais. As globulinas imunes podem interferir na replicação de vacinas vivas de viroses injetadas; de modo ideal, a maioria das vacinas vivas deve ser administrada pelo menos duas semanas antes ou três a 11 meses após as globulinas imunes. As globulinas imunes não interferem na resposta da vacina da febre amarela e pensa-se não interferirem nas vacinas vivas virais administradas oral ou intranasalmente.

Reações Adversas

Nenhuma vacina é completamente segura ou eficaz. As reações adversas recaem em três categorias gerais: local, sistêmica e alérgica. As reações locais costumam ser as mais frequentes, embora menos graves. As reações adversas sistêmicas incluem febre, mal- estar, mialgias (dores musculares), cefaleias e perda de apetite. Esses sintomas, que são comuns e inespecíficos, podem ocorrer nas pessoas vacinadas por causa da vacina ou por causa de alguma coisa não relacionada com a vacina. As reações alérgicas, que são as menos frequentes, porém as mais graves, podem ser causadas pelo próprio antígeno da vacina ou por outro componente seu, como, por exemplo, o material de cultura celular, o estabilizador, o conservante ou o antibiótico usado para inibir crescimento bacteriano. As reações alérgicas com risco de vida ocorrem numa taxa de cerca de um por 1 milhão de doses. O risco de uma reação alérgica pode ser minimizado por um bom rastreio antes da vacinação. Todos os prestadores que administram vacinas devem ter um protocolo de emergência e suprimentos para tratar anafilaxia.

Os antipiréticos não devem ser administrados de forma rotineira antes ou no momento da vacina porque tendem a reduzir a resposta imune,[A1] mas podem ser usados para o tratamento de febre e desconforto local que possam ocorrer após a vacinação. A proteína do ovo contida nas vacinas cultivadas em ovos de galinha (vacinas da *influenza* e febre amarela) pode causar reações em pessoas seriamente alérgicas a ovos. Em geral, essas vacinas podem ser aplicadas com segurança a pessoas sem alergia do tipo anafilático a ovo, mas as pessoas com reação anafilática a ovo não devem geralmente receber essas vacinas, exceto quando absolutamente necessário, e apenas no âmbito dos protocolos estabelecidos por médicos que tenham conhecimento sobre tais situações. Embora as vacinas do sarampo e da papeira sejam cultivadas em tecidos de cultura do embrião do pintinho, o risco de anafilaxia, mesmo em pessoas com forte sensibilidade a ovo, é baixo, pelo que podem ser vacinadas sem testes prévios.

A suspeita de eventos adversos temporalmente relacionados à vacinação deve ser reportada ao *Vaccine Adverse Event Reporting System* (em www.vaers.hhs.gov). O *National Vaccine Injury Compensation Program* foi estabelecido nos anos 1980 para compensar os indivíduos que sofrem certos eventos de saúde após a vacinação numa

base “sem culpa”. “Sem culpa” significa que as pessoas que submetem os pedidos não precisam provar negligência, seja do prestador de cuidados de saúde, seja do fabricante, para receber uma compensação. O programa cobre todas as vacinações da infância rotineiramente recomendadas, embora os adultos que recebem uma vacina coberta também possam apresentar um pedido. As compensações podem basear-se na *Vaccine Injury Table* (ver http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/vaccinetable.html), que lista os eventos adversos associados às vacinas e é periodicamente atualizada.

Considerações Gerais

O principal grupo que faz recomendações detalhadas quanto à imunização de adultos é o *Advisory Committee on Immunizations Practices of the Centers for Disease Control and Prevention*, que publica sua informação no *Morbidity and Mortality Weekly Report* (também disponível em http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/adult.html). As imunizações para adultos dependem de fatores como idade, estilo de vida, ocupação e condições médicas. Estão disponíveis dois planos de vacinação para adultos, um com base no grupo etário (Fig. 18-1 e E-Tabela 18-1) e outro no risco subjacente (Fig. 18-2 e Tabela 18-2).[1,2] Todos os adultos que não tenham recebido uma série primária de vacinas contendo difteria-tétano-tosse convulsa na infância devem receber uma dose de vacina combinada de tétano e difteria-tosse convulsa (Tdap), seguida de uma segunda dose de toxoides de tétano e difteria (Td) quatro semanas mais tarde, uma terceira dose de Td 6 a 12 meses depois e uma revacinação de Td a cada dez anos.[3] Todos os adultos (especialmente o pessoal de saúde) que tenham recebido as séries de vacinas difteria-tétano-tosse convulsa (DTaP) na infância devem receber uma dose de uma só vez de Tdap, seguida de Td a cada dez anos. As pessoas nascidas em ou após 1957 devem ter evidência de imunidade para sarampo, papeira e rubéola (p. ex., documentação de vacinação ou presença de anticorpos considerados compatíveis com proteção). Os adultos sem evidências de imunidade para varicela (documentação de vacinação em idade apropriada com duas doses de vacina de varicela; evidência laboratorial de imunidade ou confirmação da doença; nascidos nos Estados Unidos antes de 1980, exceto para o pessoal de saúde, mulheres grávidas ou pessoas imunocomprometidas; ou diagnóstico ou verificação de uma história de doença por varicela ou herpes-zóster por um prestador de cuidados de saúde) devem receber a vacina da varicela.

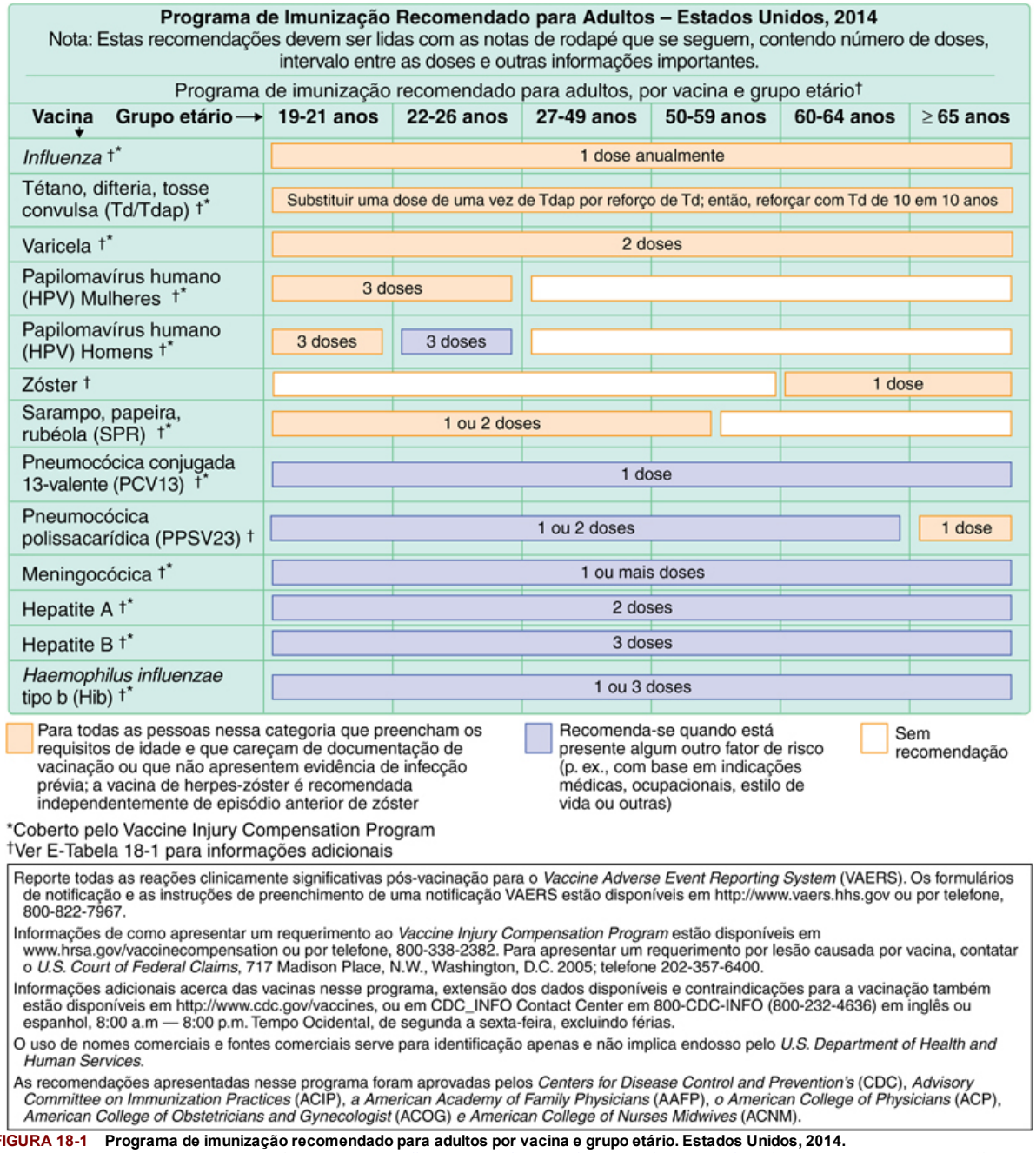

FIGURA 18-1 Programa de imunização recomendado para adultos por vacina e grupo etário. Estados Unidos, 2014.
Ver E-Tabela 18-1 para notas de rodapé. (Adaptado de http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf.)

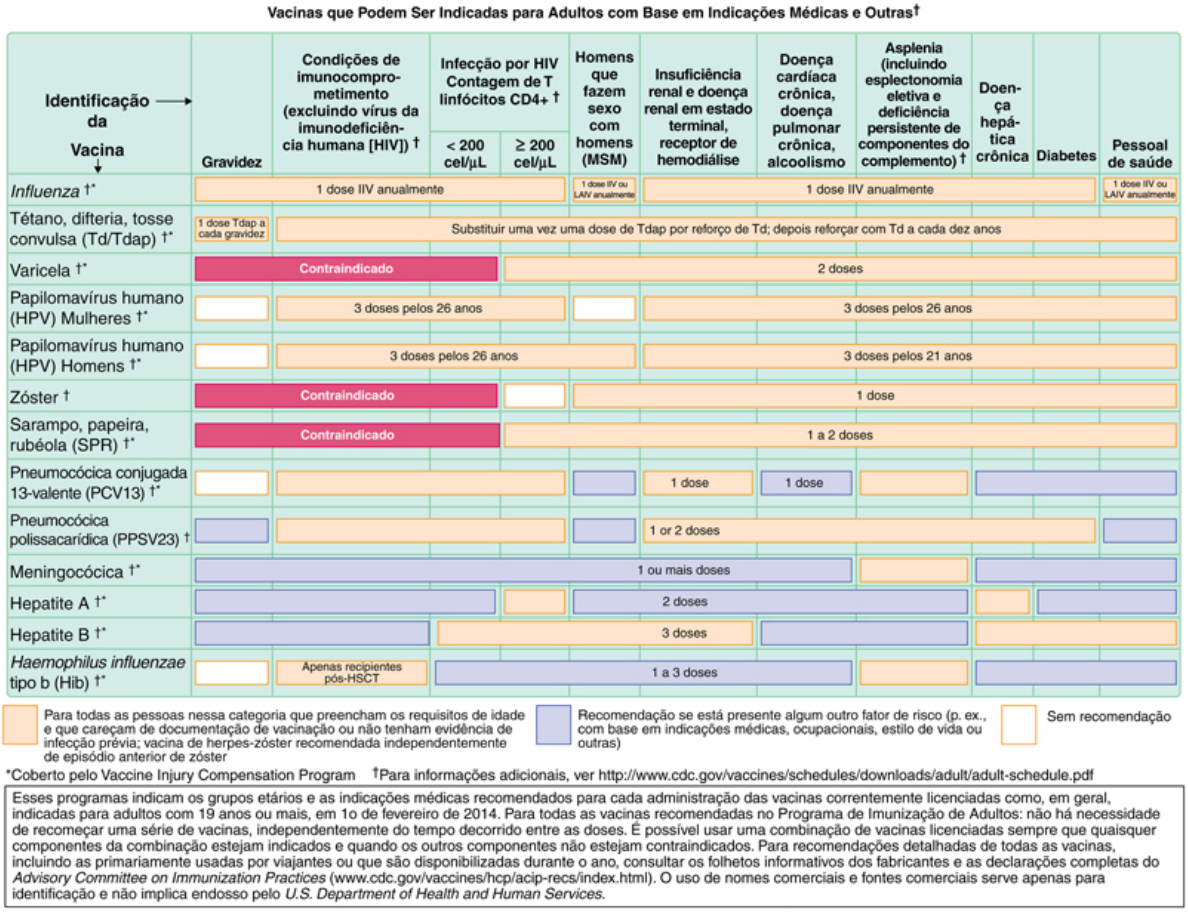

FIGURA 18-2 Programa de imunização recomendado para adultos por vacina e indicações médicas e outras, Estados Unidos, 2014.
Ver E-Tabela 18-1 para notas de rodapé. (Adaptado de http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf.)

Tabela 18-2

Agentes imunizantes selecionados indicados para adultos*

DOENÇA	AGENTE IMUNIZANTE	INDICAÇÕES	PROGRAMA	CONTRAINDICAÇÕES E PRINCIPAIS PRECAUÇÕES	COMENTÁRIOS
Antraz	Vacina do antraz, adsorvida, uma vacina inativada	Profilaxia de pré-exposição de pessoas com alto risco de exposição (p. ex., militares, certos trabalhadores de laboratórios) Considerar com antibióticos na profilaxia de pós-exposição	Dose de 0,5 mL IM nas semanas 0, 4 e 6 e reforço aos 12 e 18 meses; depois reforçar anualmente Se usado após exposição, três doses nas semanas 0, 2 e 4 com 60 dias de terapia antimicrobiana; os antibióticos devem ser continuados por 14 dias após a terceira dose	Reações alérgicas graves a um componente da vacina ou após uma dose anterior Doença aguda moderada a grave deve ser vista com precaução para a vacinação	Efetividade contra a exposição a aerossóis inferida primariamente de dados de animais Dados limitados sobre o benefício de uso na pós-exposição
Difteria	Toxoides da difteria e do tétano combinados	Todos os adultos	Para adultos imunizados de forma incompleta, são necessárias três doses IM para série primária: duas doses IM separadas por quatro semanas, terceira dose 6 a 12 meses depois da segunda dose; uma dessas doses deve ser Tdap Reforçar de 10 em 10 anos Sem necessidade de repetir se o programa for interrompido	História de reação neurológica após uma dose anterior Reação alérgica grave a um componente da vacina ou após uma dose prévia	Toxoides do tétano e difteria combinados com vacina acelular da tosse convulsa (Tdap) preferida como reforço de uma só vez para todas as pessoas Doença aguda moderada a grave deve ser vista com precaução
Hepatite A	Vacina inativada da hepatite A	Viajantes para países ligeira ou moderadamente endêmicos Homens que fazem sexo com homens Uso de drogas ilícitas (injeção ou não injeção) Pessoas que trabalham com primatas infectados com vírus da hepatite A ou que fazem investigação com o vírus Pessoas com doença hepática crônica Recipientes de fatores de coagulação	Duas doses com intervalo de pelo menos seis meses para pessoas com ≥1 ano	Reação alérgica grave a um componente da vacina ou após uma dose anterior Doença aguda moderada a grave deve ser vista com precaução à vacinação	Recomendada para todas as crianças Deve ser considerada para controle de surtos

DOENÇA	AGENTE IMUNIZANTE	INDICAÇÕES	PROGRAMA	CONTRAINDICAÇÕES E PRINCIPAIS PRECAUÇÕES	COMENTÁRIOS
Hepatite B	Subunidade da vacina contendo HBsAg de vírus inativado da hepatite B	Adolescentes Trabalhadores em cuidados com a saúde e de saúde pública potencialmente expostos a sangue Clientes e pessoal de instituições para pessoas com atraso de desenvolvimento Pacientes de hemodiálise Homens que fazem sexo com homens Usuários de drogas ilícitas injetáveis Recipientes de fatores de coagulação Contatos domésticos e sexuais de portadores de HBV Detidos em instituições correcionais de longo prazo Heterossexuais tratados por doenças sexualmente transmissíveis ou que tenham múltiplos parceiros sexuais Viajantes com contato próximo ≥ 6 meses com populações que apresentam alta prevalência de portadores de HBV Adultos de 19 a 59 anos com *diabetes mellitus*	Três doses IM aos 0, 1 e 6 meses	Reação alérgica grave a um componente da vacina ou após uma dose anterior Doença aguda moderada a grave deve ser vista com precaução à vacinação	A gravidez não é contraindicação Trabalhadores da saúde que tenham contato com pacientes ou sangue, contato sexual de pessoas com infecção HBV crônica, pacientes de hemodiálise, outras pessoas imunossuprimidas e recipientes de fatores de coagulação concentrados devem ser testados um a dois meses após a vacinação para determinar a resposta sorológica
Papilomavírus humano	Proteínas da cápside L1 inativadas dos tipos 6, 11, 16 e 18 (quadrivalente) e tipos 16 e 18 (bivalente)	Sexo feminino aos 11/12 anos; vacinação de reforço do sexo feminino pelos 26 anos Masculinos aos 11/12 anos (vacina quadrivalente apenas) e vacinação de reforço aos 21 anos; considerar reforço aos 26 anos para prevenir cânceres anogenital e orofaríngeo, além de verrugas genitais	Três doses de 0,5 mL IM aos 0, 1 a 2 e 6 meses	Reação alérgica grave a um componente da vacina ou após uma dose anterior A vacina não é recomendada para mulheres grávidas	A vacina não protege contra infecções existentes Como os tipos na vacina não são responsáveis por cerca de 30% das infecções associadas ao câncer do colo uterino, o rastreio de câncer deve ocorrer tal como para as mulheres não vacinadas
Influenza	Vacina de vírus inativado	Todas as pessoas com ≥ 6 meses, com maior prioridade para aqueles que apresentam maior risco de complicações da *influenza* (p. ex., ≥ 65 anos, pessoas com condições médicas subjacentes, mulheres grávidas) ou em contato com outras de risco mais elevado (p. ex., trabalhadores da saúde e pessoas que tenham contato próximo com crianças ≤ 5 anos)	Vacinação anual; ver recomendação anual da ACIP	Reação alérgica grave a um componente da vacina da *influenza* (incluindo ovos) ou após uma dose anterior Vacina recombinante (RIV) não contendo proteína do ovo pode ser dada a pessoas dos 18 a 49 anos com alergia grave a ovo Doença aguda moderada a grave deve ser vista com precaução para a vacinação SGB dentro de seis semanas de dose prévia da vacina da *influenza*	A época ideal para a vacinação é outubro. Contudo, a vacinação pode ocorrer ao longo da estação da *influenza*, especialmente em pessoas que apresentam elevado risco de complicação e seus contatos que não foram anteriormente vacinados Recomenda-se uma única dose de vacina da *influenza* por estação para os adultos

DOENÇA	AGENTE IMUNIZANTE	INDICAÇÕES	PROGRAMA	CONTRAINDICAÇÕES E PRINCIPAIS PRECAUÇÕES	COMENTÁRIOS
Influenza (continua)	Vírus da *influenza* vivo atenuado	Pessoas dos 2 aos 49 anos sem condições subjacentes que as coloquem em alto risco para complicações da *influenza*	Vacinação anual; ver recomendação anual da ACIP Administrado intranasalmente	Pessoas < 2 anos ou ≥ 50 anos Pessoas com desordens subjacentes que as coloquem em risco elevado para complicações da *influenza* História de SGB no período de seis semanas da dose anterior da vacina da *influenza* Mulheres grávidas Hipersensibilidade a ovo ou a componentes da vacina	Pode ser usada para os contatos domésticos e trabalhadores da saúde que cuidem de pacientes sem imunocomprometimento grave
Encefalite japonesa	Vacina de vírus inativado da encefalite japonesa	Viajantes para a Ásia que passam pelo menos um mês em áreas endêmicas durante a estação de transmissão	Duas doses de 0,5 mL IM nos dias 0 e 28 para pessoas com 18 anos ou mais	Gravidez	
Sarampo	Vacina de vírus vivo	Todos os adultos nascidos depois de 1956 sem história de vacina viva no primeiro aniversário ou após, ou anticorpos do sarampo detectáveis Pessoas nascidas antes de 1957 geralmente podem ser consideradas imunes	Uma dose suficiente para a maioria dos adultos; duas doses separadas por pelo menos um mês indicadas para pessoas que estejam entrando na faculdade ou que trabalhem em instituição médica, viajantes para o estrangeiro ou pessoas em risco de sarampo durante surtos	Imunidade alterada (p. ex., leucemia, linfoma, doença maligna generalizada, imunodeficiência congênita, terapia imunossupressora) Globulina imune ou outros produtos do sangue no período de 3 a 11 meses antes, dependendo da dose da globulina imune ou do produto de sangue recebido Tuberculose não tratada Hipersensibilidade anafilática a neomicina ou gelatina Gravidez Trombocitopenia	Pessoas com alergia anafilática a ovo podem ser vacinadas (ver texto) A vacina deve ser administrada a pessoas com infecção por HIV assintomática e deve ser considerada para os pacientes, exceto aqueles com imunocomprometimento grave
Doença meningocócica (duas vacinas)	1. Vacina meningocócica conjugada contendo polissacarídeos dos sorogrupos A, C, W e Y (2 meses a 55 anos) 2. Vacina polissacarídica tetravalente A, C, W e Y (56 anos ou mais, se nunca vacinados e apenas uma vacinação esperada como sendo necessária)	Todas as pessoas com 11 a 18 anos e todas aquelas que apresentem deficiência de componentes do complemento persistente ou asplenia anatômica ou funcional Pessoas que vão viajar para áreas com doenças hiperendêmicas ou epidêmicas Certos trabalhadores de laboratórios Pode ser útil durante surtos localizados	Uma dose com revacinação aos 16 anos em crianças que receberam a vacina conjugada aos 11/12 anos e de cinco em cinco anos para as pessoas com elevado risco	Reações alérgicas a um componente da vacina, incluindo toxoide da difteria e látex	A vacina conjugada é preferível à polissacarídica e isolada no caso de pessoas dos 2 meses aos 55 anos e daquelas com 56 anos ou mais previamente vacinadas que continuem em risco

DOENÇA	AGENTE IMUNIZANTE	INDICAÇÕES	PROGRAMA	CONTRAINDICAÇÕES E PRINCIPAIS PRECAUÇÕES	COMENTÁRIOS
Papeira	Vacina de vírus vivo	Todos os adultos nascidos depois de 1956 sem história de vacina viva no ou após o primeiro aniversário ou anticorpos antipapeira detectáveis As pessoas nascidas antes de 1957 podem, em geral, ser consideradas imunes	Uma dose suficiente para a maioria dos adultos Duas doses separadas por pelo menos um mês indicadas para as pessoas que estejam entrando na faculdade ou em emprego em instituição médica, viajantes para o estrangeiro	Imunidade alterada (p. ex., leucemia, linfoma, doença maligna generalizada, imunodeficiência congênita, terapia imunossupressora) Globulina imune ou outros produtos do sangue no período de três a 11 meses antes Hipersensibilidade anafilática a neomicina ou gelatina Gravidez Trombocitopenia se administrada com a vacina do sarampo	Embora as pessoas nascidas depois de 1956 estejam, em geral, imunes, a vacina pode ser dada a adultos de todas as idades e ser particularmente indicada para homens na pós-puberdade que se acredita serem suscetíveis Pessoas com alergia anafilática a ovo podem ser vacinadas
Tosse convulsa	Preparação adulta de antígenos de tosse convulsa combinados com toxoides da difteria e do tétano (Tdap)	Todos aqueles entre 11 a 12 anos Vacinação de reforço para todas as pessoas com ≥13 anos	Uma dose mulheres: uma dose a cada gravidez entre as 27 e 36 semanas de gestação	Reação alérgica grave a um componente da vacina ou após uma dose anterior Doença aguda moderada a grave deve ser vista com precaução para a vacinação	Estão disponíveis duas preparações, uma licenciada para todas as pessoas com ≥10 anos e uma para pessoas dos 10 aos 64 anos
Doença pneumocócica	Vacina polissacarídica 23-valente (PPSV23)	Todos os adultos com doença cardiovascular, doença pulmonar (incluindo asma), *diabetes mellitus*, alcoolismo, cirrose, fístulas de líquido cefalorraquidiano, disfunção esplênica ou asplenia anatômica, doença de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiplo, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, imunossupressão, infecção por HIV, fumantes de cigarros de 19 anos ou mais Populações de alto risco, tais como americanos nativos Adultos com ≥65 anos	Uma dose IM ou SC; uma segunda dose pode ser considerada ≥ 5 anos depois para adultos com alto risco de doença (p. ex., pacientes asplênicos) e para aqueles que perdem anticorpos rapidamente (p. ex., síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica, recipientes de transplante) Revacinar adultos que receberam uma primeira dose quando tinham < 65 anos que tenham atualmente ≥ 65 anos e que tenham recebido sua vacina pelo menos cinco anos mais cedo	Reação alérgica grave a um componente da vacina ou após uma dose anterior Doença aguda moderada a grave deve ser vista com precaução para a vacinação	
	Vacina pneumocócica conjugada (PCV13)	Uma dose recomendada para todos os adultos com 65 anos ou mais, para adultos imunocomprometidos ≥19 anos, e para aqueles com asplenia funcional ou anatômica, implantes cocleares e fístulas de líquido cefalorraquidiano	Uma dose, se não previamente vacinado com PCV13 Dar ≥1 ano após PPSV23; ou se é recente para PPSV23, se com 65 anos ou mais e não imunocomprometidos, dar PPSV23 6 a 12 meses depois de PCV13; se > 19 anos e imunocomprometido, dar PPSV23 ≥ 8 semanas após PCV13	Reação alérgica grave (p. ex., anafilaxia) a qualquer componente de PCV13 ou a qualquer vacina contendo toxoide de difteria Doença aguda moderada a grave deve ser vista com precaução para a vacinação	Embora licenciada para uso em adultos ≥ 50 anos, é apenas recomendada para adultos como ≥ 19 anos com as condições médicas referidas

DOENÇA	AGENTE IMUNIZANTE	INDICAÇÕES	PROGRAMA	CONTRAINDICAÇÕES E PRINCIPAIS PRECAUÇÕES	COMENTÁRIOS
Poliomielite	Vacina inativada de poliovírus (IPV)	Alguns adultos que apresentem risco maior de exposição ao poliovírus selvagem do que a população em geral, incluindo viajantes para países em que a poliomielite é epidêmica ou endêmica ou populações específicas com doença causada por poliovírus selvagem	Para adultos não vacinados, duas doses IM ou SC separadas por quatro semanas e uma terceira dose seis a 12 meses depois da segunda; se < 4 semanas disponíveis antes de a proteção ser necessária, uma dose única de IPV Para adultos imunizados de forma incompleta, séries primárias completas de três doses de IPV ou a vacina de poliovírus antiga oral (OPV); sem necessidade de recomeçar as séries interrompidas Uma dose única de IPV pode ser dada a adultos que tenham recebido previamente uma série primária, mas que, atualmente, apresentem risco elevado, como, por exemplo, aqueles que viajam para uma área endêmica	Numa base teórica, as mulheres grávidas não devem receber IPV, mas, quando é necessária uma proteção imediata, a IPV pode ser usada Reação alérgica grave a um componente da vacina ou após uma dose anterior Doença aguda moderada a grave deve ser vista com precaução para a vacinação	
Raiva	Vacina inativada, HDCV ou PCEC	Pessoas de alto risco, incluindo tratadores de animais, trabalhadores de laboratório e do campo selecionados, e pessoas viajando por ≥ 1 mês para áreas de alto risco de raiva	Profilaxia de pré-exposição: três doses de 1 mL IM nos dias 0, 7 e 21 ou 28	História de reação de hipersensibilidade grave	Doses adicionais necessárias após a exposição
Rubéola	Vacina de vírus vivo	Adultos, especialmente mulheres em idade fértil, que careçam de história de vacina da rubéola e anticorpos específicos da rubéola detectáveis no soro Homens e mulheres em instituições em que possam ocorrer surtos de rubéola, como, por exemplo, hospitais, militares e faculdades Pessoas nascidas antes de 1957, exceto as mulheres que possam engravidar, podem, em geral, ser consideradas imunes	Uma dose SC	Gravidez, imunidade alterada (p. ex., leucemia, linfoma, doença maligna generalizada, imunodeficiência congênita, terapia imunossupressiva) Globulina imune ou outros produtos do sangue no período de três a 11 meses antes da vacinação Hipersensibilidade anafilática à neomicina A administração de produtos de sangue não deve contraindicar a vacinação pós-parto Trombocitopenia, se administrada com a vacina do sarampo	As mulheres devem ser aconselhadas a evitar engravidar durante um mês após à vacinação
Varíola	Vírus vaccínia vivo	Pessoas que trabalham com vírus *orthopox* Membros da saúde pública e de equipes de cuidados de saúde de emergência	Uma dose intracutaneamente com uma agulha bifurcada Reforços de dez em dez anos e talvez a cada três anos para as pessoas que trabalham com vírus *orthopox* virulentos	História ou presença de eczema ou outra condição da pele aguda, crônica ou esfoliativa no paciente ou contato doméstico ou pessoal próximo História de doença cardíaca Amamentação Idade < 1 ano Alergia a um componente da vacina Sem contraindicações se exposto a varíola	Algumas complicações da vacinação são tratáveis com globulina imune de vaccínia A vacina é efetiva três a quatro dias após exposição à varíola e talvez mais para prevenir ou modificar a doença Eventos adversos graves são raros, mas significativos, incluindo *eczema vaccinatum*, vaccínia progressiva, miopericardite, autoinoculação e encefalite A vaccínia é transmissível

DOENÇA	AGENTE IMUNIZANTE	INDICAÇÕES	PROGRAMA	CONTRAINDICAÇÕES E PRINCIPAIS PRECAUÇÕES	COMENTÁRIOS
Tétano	Toxoides do tétano e difteria combinados	Todos os adultos	Necessárias três doses IM para a série primária; duas doses separadas por quatro semanas, terceira dose seis a 12 meses depois da segunda dose Reforço a cada dez anos; não é necessário repetir se a programação for interrompida	História de reações neurológicas ou alérgicas graves depois de uma dose anterior	Recomendações especiais para o tratamento de feridas (ver texto) Pessoas com SGB nas primeiras seis semanas após imunização, em especial adultos que tenham recebido uma série primária anteriormente, provavelmente não devem ser revacinadas na maioria dos casos Toxoides da difteria e tétano combinados com vacina acelular da tosse convulsa (Tdap) preferida para reforço na idade de 11 a 12 anos Reforço de uma vez de Tdap para todos os adultos
Febre tifoide	Vacina polissacarídica capsular Vi Vacina viva atenuada Ty21a oral	Viajantes para áreas em que o risco de exposição prolongada a alimentos e água contaminados é elevado	Vacina polissacarídica Vi: uma dose 0,5 mL IM; reforços a cada dois anos Vacina oral: quatro doses em dias alternados; repetir série de cinco em cinco anos se o risco continuar	Reação local ou sistêmica grave a uma dose anterior A vacina Ty21a não deve ser administrada a pessoas com imunidade alterada ou àqueles que estão recebendo agentes antimicrobianos	Eficácia de apenas 50% a 77% Essencial ter precaução com os alimentos e água
Varicela: estirpe catapora	Estirpe Oka atenuada do vírus da varicela	Todas as pessoas sem evidência de imunidade para a varicela, especialmente pessoal de saúde, mulheres em idade fértil e pessoas com contatos domésticos ou outros com pessoas com risco elevado de complicações da varicela (p. ex., pessoas suscetíveis imunossuprimidas)	Duas doses de 0,5 mL SC separadas por quatro a oito semanas para pessoas ≥ 13 anos Recomenda-se uma segunda dose para todas as pessoas que tenham recebido, previamente, uma dose	Imunocomprometimento Gravidez Alergia a componentes da vacina	Adultos com história anterior de varicela diagnosticada pelo clínico ou constatada podem ser considerados imunes O vírus da vacina raramente é transmitido a contatos por vacinados saudáveis em que se tenha desenvolvido exantema Mulheres que recebem a vacina não devem engravidar no prazo de um mês
Varicela: zóster	Estirpe Oka atenuada do vírus da varicela, aproximadamente 14 vezes mais potente que a vacina da varicela	Pessoas ≥ 60 anos	Uma dose de 0,65 mL SC	Imunocomprometimento Gravidez Alergia a componentes da vacina	Pode ser administrada independentemente de história prévia de herpes-zóster
Febre amarela	Vírus vivo atenuado (estirpe 17D)	Pessoas que vivem em ou viajam para áreas em que existe febre amarela	Uma dose; reforço a cada dez anos	Pessoas imunocomprometidas História de alergia anafilática a ovo Gravidez numa base teórica, embora possa ser dada se o risco for elevado	Febre, icterícia e falência de múltiplos órgãos (doença viscerotrópica) raramente foram descritas em recipientes de primeira vez de vacinações da febre amarela com derivados 17D Vacinar apenas pessoas que viajem para áreas endêmicas de febre amarela

ACIP = *Advisory Committee on Immunization Practices*; SGB = Síndrome de Guillain-Barré; HBsAg = antígeno de superfície da hepatite B; HBV = vírus da hepatite B; HDCV = vacina de células diploides humanas para raiva; HIV = vírus de imunodeficiência humana; IM = intramuscularmente; IPV = vacina de poliovírus inativado; SPR = vacina do sarampo, papeira e rubéola; OPV = vacina viva de poliovírus trivalente oral; PCEC = vacina de cultura de células embrionárias do pintinho purificadas da raiva; SC = subcutaneamente.

* Ver o texto e folhetos informativos para detalhes adicionais, especialmente em relação a indicações, dosagens, efeitos adversos e reações adversas e contraindicações.

E-Tabela 18-1

Programa de imunização recomendado para adultos com 19 anos de idade ou mais: estados unidos, 2014

1. **Outras informações**
   - Orientações complementares sobre o uso das vacinas descritas neste suplemento estão disponíveis em www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html.
   - Informações sobre recomendações de vacinação quando o *status* da vacinação for desconhecido e outras informações gerais sobre imunização podem ser encontradas nas Recomendações Gerais sobre Imunização em www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6002a1.htm.
   - Informações sobre requisitos de vacinação para viagens e respectivas recomendações (p. ex., hepatite A e B, meningocócica e outras vacinas) estão disponíveis em http://wwwnc.cdc.gov/travel/destinations/list.
   - Outras informações e recursos relativos à vacinação de mulheres grávidas podem ser encontrados em http://wwwnc.cdc.gov/travel/destinations/list.
2. **Vacinação contra influenza**
   - A vacinação anual contra influenza (gripe) é recomendada para todas as pessoas com mais de 6 meses de idade.
   - As pessoas com 6 meses de idade ou mais, incluindo as mulheres grávidas e as pessoas com alergia a ovos, podem receber a vacina inativada contra influenza (VII). Deve ser utilizada uma formulação VII apropriada para a idade.
   - Os adultos de 18 a 49 anos de idade podem receber uma vacina recombinante contra influenza (VRI) (Flubok). A VRI não contém proteínas do ovo.
   - As pessoas saudáveis e não grávidas de 2 a 49 anos de idade sem condições médicas de alto risco podem receber vacina contra influenza atenuada viva, administrada por via intranasal (VIAV) (Flumist) ou VII. Os profissionais de saúde que cuidam de pessoas imunocomprometidas (i.e., as que necessitam de cuidados em um ambiente protegido) devem receber VII ou VRI em vez de VIAV.
   - A VII administrada intramuscular ou intradermicamente são opções para adultos de 18 a 64 anos de idade.
   - Os adultos com 65 anos de idade ou mais podem receber a dose padrão de VII ou a dose alta de VII (Fluzone em Alta Dose).
3. **Vacinação contra tétano, difteria e coqueluche acelular (dT/dTpa)**
   - Administrar 1 dose de vacina dTpa em mulheres grávidas durante cada gestação (de preferência durante 27 a 36 semanas de gestação), independentemente do intervalo desde a vacinação de dT ou dTpa anterior.
   - As pessoas com 11 anos de idade ou mais que não receberam vacina dTpa ou para as quais o *status* de vacinação é desconhecido devem receber uma dose de dTpa seguida por doses de reforço de toxoides tetânicos e diftéricos (dT) a cada 10 anos a partir de então. A dTpa pode ser administrada independentemente do intervalo desde a vacina mais recente contendo toxoide tetânico ou diftérico.
   - Adultos com uma história desconhecida ou incompleta de uma série de vacinação primária de três doses com vacinas contendo dT devem começar ou concluir uma série de vacinação primária, incluindo uma dose de dTpa.
   - Em adultos não vacinados, administrar as duas primeiras doses com ao menos 4 semanas de intervalo e a terceira dose em 6 a 12 meses após a segunda.
   - Em adultos vacinados de maneira incompleta (i.e., menos de três doses), administrar as doses restantes.
   - Consultar na ACIP as recomendações para administração de dT/dTpa como profilaxia no manejo de feridas (ver nota de rodapé 1).
4. **Vacinação contra varicela**
   - Todos os adultos sem evidência de imunidade contra varicela (conforme definida a seguir) devem receber duas doses de vacina contra varicela de antígeno único ou uma segunda dose, caso tenham recebido apenas uma dose.
   - A vacinação deve ser enfatizada para aqueles que têm contato íntimo com pessoas em alto risco de doença grave (p. ex., profissionais de saúde e contatos familiares de pessoas com condições de imunocomprometimento) ou em alto risco de exposição ou transmissão (p. ex., professores; cuidadores de crianças; residentes e membros de equipe de ambientes institucionais, incluindo instituições correcionais; estudantes universitários; militares; adolescentes e adultos que vivem em domicílios com crianças; mulheres não grávidas em idade fértil; e viajantes internacionais).
   - As mulheres grávidas devem ser avaliadas quanto a evidências de imunidade à varicela. As mulheres que não têm qualquer evidência de imunidade devem receber a primeira dose de vacina contra varicela ao completar ou encerrar a gravidez e antes da alta hospitalar. A segunda dose deve ser administrada de 4 a 8 semanas após a primeira dose.
   - A evidência de imunidade contra a varicela em adultos inclui qualquer um dos seguintes aspectos:
     – Documentação de duas doses de vacina contra varicela com ao menos 4 semanas de intervalo;
     – Natural dos Estados Unidos antes de 1980, exceto profissionais de saúde e mulheres grávidas;
     – História de varicela baseada em diagnóstico ou verificação de doença por varicela por um profissional de saúde;
     – História de herpes-zóster baseada em diagnóstico ou verificação de doença por herpes-zóster por um profissional de saúde; ou
     – Evidência laboratorial de imunidade ou confirmação laboratorial da doença.
5. **Vacinação contra papilomavírus humano (HPV)**
   - Duas vacinas são licenciadas para uso em mulheres, a vacina HPV bivalente (HPV2) e a vacina HPV quadrivalente (HPV4), e uma vacina para uso em homens (HPV4).
   - Para as mulheres, recomenda-se a HPV4 ou HPV2 em uma série de três doses para vacinação de rotina aos 11 ou 12 anos de idade e para as pessoas de 13 a 26 anos de idade, se não tiverem sido vacinadas previamente.
   - Para os homens, recomenda-se a HPV4 em uma série de três doses para vacinação de rotina aos 11 ou 12 anos de idade e para as pessoas de 13 a 21 anos de idade, se não tiverem sido vacinadas previamente. Os homens de 22 a 26 anos de idade podem ser vacinados.
   - A HPV4 é recomendada para os homens que fazem sexo com homens até os 26 anos de idade e que não receberam alguma ou nenhuma das doses quando eram mais jovens.
   - A vacinação é recomendada para pessoas imunocomprometidas (incluindo as com infecção de HIV) até 26 anos de idade que não receberam alguma ou todas as doses quando eram mais jovens.
   - Uma série completa de HPV4 ou HPV2 consiste em três doses. A segunda dose deve ser administrada 4 a 8 semanas (intervalo mínimo de 4 semanas) após a primeira dose; a terceira dose deve ser administrada 24 semanas após a primeira dose e 16 semanas após a segunda dose (intervalo mínimo de pelo menos 12 semanas).
   - As vacinas de HPV não são recomendadas para uso em mulheres grávidas. No entanto, o teste de gravidez não é necessário antes da vacinação. Se uma mulher engravidar após iniciar a série de vacinação, nenhuma intervenção é necessária; o restante da série de três doses deve ser postergado até o final da gravidez.
6. **Vacinação contra zóster**
   - Uma única dose de vacina contra zóster é recomendada para adultos de 60 anos de idade ou mais, independentemente de relatarem ou não um episódio anterior de herpes-zóster. Embora a vacina seja licenciada pelo U.S. Food and Drug Administration para uso em pessoas de 50 anos de idade ou mais, a ACIP recomenda que a vacinação comece aos 60 anos.
   - As pessoas de 60 anos de idade ou mais com condições médicas crônicas podem ser vacinadas, a menos que sua condição constitua uma contraindicação, como uma gravidez ou imunodeficiência grave.
7. **Vacinação contra sarampo, caxumba, rubéola (SCR)**
   - Os adultos nascidos antes de 1957 são considerados imunes ao sarampo e à caxumba. Todos os adultos nascidos em 1957 ou depois devem ter uma documentação de uma ou mais doses de vacina SCR, a menos que tenham uma contraindicação médica à vacina ou evidência laboratorial de imunidade para cada uma das três doenças. A documentação da doença diagnosticada pelo médico não é considerada evidência aceitável de imunidade ao sarampo, caxumba ou rubéola.

     Componente de sarampo:
   - Uma segunda dose rotineira de vacina SCR, administrada no mínimo 28 dias após a primeira dose, é recomendada para adultos que:
     – são alunos em instituições educacionais pós-secundárias;
     – trabalham em uma instalação de saúde; ou
     – planejam uma viagem internacional.
   - As pessoas que receberam vacina contra sarampo inativada (vírus morto) ou vacina contra sarampo de tipo desconhecido durante 1963-1967 devem ser revacinadas com duas doses de vacina SCR.

     Componente de caxumba:
   - Uma segunda dose rotineira de vacina SCR, administrada no mínimo 28 dias após a primeira dose, é recomendada para adultos que:
     – são alunos em instituições educacionais pós-secundárias;
     – trabalham em uma instalação de saúde; ou

– planejam uma viagem internacional.

- As pessoas vacinadas antes de 1979 com vacina contra caxumba inativada (vírus morto) ou vacina contra caxumba de tipo desconhecido e que correm um alto risco de infecção com caxumba (p. ex., pessoas que trabalham em uma instalação de saúde) devem ser consideradas para revacinação com duas doses de vacina SCR.

Componente de rubéola:

- Para as mulheres em idade fértil, independentemente do ano de nascimento, deve ser determinada a imunidade contra rubéola. Se não houver evidência de imunidade, as mulheres não grávidas devem ser vacinadas. As mulheres grávidas que não tenham evidência de imunidade devem receber vacina SCR ao final da gravidez, ou na interrupção da gravidez, e antes da alta hospitalar.

Profissionais de saúde nascidos antes de 1957:

- Quanto aos profissionais de saúde não vacinados e nascidos antes de 1957 que não possuam evidências laboratoriais de imunidade contra sarampo, caxumba e/ou rubéola ou confirmação laboratorial da doença, as instalações de saúde devem considerar a vacinação dos funcionários com duas doses de vacina SCR no intervalo conveniente para sarampo e caxumba ou uma dose de vacina SCR para rubéola.

8. **Vacina pneumocócica conjugada (PCV13)**
   - Os adultos imunocomprometidos de 19 anos de idade ou mais (incluindo os portadores de insuficiência renal crônica e síndrome nefrótica), com asplenia funcional ou anatômica, vazamentos de fluido cerebroespinal ou implantes cocleares e que não tenham sido previamente vacinados com PCV13 ou PPSV23 devem receber uma única dose de PCV13 seguida por uma dose de PPSV23 pelo menos 8 semanas mais tarde.
   - Os adultos de 19 anos de idade ou mais com as condições supracitadas e que tenham recebido previamente uma ou mais doses de PPSV23 devem receber uma dose de PCV13 em 1 ou mais anos depois de a última dose de PPSV23 ter sido administrada. Em adultos que necessitem de outras doses de PPSV23, a primeira dessas doses deve ser administrada não antes de 8 semanas após a PCV13 e pelo menos 5 anos após a dose mais recente de PPSV23.
   - Quando houver indicação, a PCV13 deve ser administrada aos pacientes em dúvida quanto ao seu histórico de vacinação e que não tenham registro de vacinação anterior.
   - Embora a PCV13 seja licenciada pelo U.S. Food and Drug Administration para uso em pessoas de 50 anos de idade ou mais, a ACIP recomenda a PCV13 para adultos de 19 anos de idade ou mais com as condições médicas específicas observadas anteriormente.
9. **Vacina pneumocócica polissacarídica (PPSV23)**
   - Quando a PCV13 também é indicada, ela deve ser administrada primeiro (nota de rodapé 8).
   - Vacinar todas as pessoas com as seguintes indicações:
     – todos os adultos de 65 anos de idade ou mais;
     – adultos com menos de 65 anos e com doença pulmonar crônica (incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica, enfisema e asma), doenças cardiovasculares crônicas, diabetes melito, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, doença hepática crônica (incluindo cirrose), alcoolismo, implantes cocleares, vazamentos de fluido cerebroespinal, condições de imunocomprometimento e asplenia funcional ou anatômica (p. ex., anemia falciforme e outras hemoglobinopatias, asplenia congênita ou adquirida, disfunção esplênica ou esplenectomia [se for planejada a esplenectomia eletiva, vacinar pelo menos 2 semanas antes da cirurgia]);
     – residentes de lares de idosos ou instalações de cuidados prolongados; e
     – adultos fumantes.
   - As pessoas com condições de imunocomprometimento e outras condições selecionadas devem receber vacinas PCV13 e PPSV23. Ver, na nota de rodapé 8, informações sobre o momento das vacinações de PCV13 e PPSV23.
   - As pessoas com infecção por HIV assintomática ou sintomática devem ser vacinadas logo que for possível após o seu diagnóstico.
   - Quando estiver sendo considerada a quimioterapia ou outra terapia imunossupressora, o intervalo entre a vacinação e a iniciação da terapia imunossupressora deve ser de pelo menos 2 semanas. A vacinação durante a quimioterapia ou radioterapia deve ser evitada.
   - O uso rotineiro da vacina PPSV23 não é recomendado para os índios americanos/nativos do Alasca ou outras pessoas com menos de 65 anos de idade, a menos que tenham condições médicas subjacentes que suscitem indicações para PPSV23. No entanto, as autoridades de saúde pública podem considerar a recomendação da PPSV23 para os índios americanos/nativos do Alasca que vivam em áreas onde o risco de doença pneumocócica invasiva é maior.
   - Quando houver indicação, a PPSV23 deve ser administrada aos pacientes em dúvida quanto ao seu histórico de vacinação e que não tenham registro de vacinação anterior.
10. **Revacinação com PPSV23**
    - A revacinação única 5 anos após a primeira dose de PPSV23 é recomendada para pessoas de 19 a 64 anos de idade com insuficiência renal crônica ou síndrome nefrótica, asplenia funcional ou anatômica (p. ex., anemia falciforme ou esplenectomia) ou condições de imunocomprometimento.
    - As pessoas que receberam uma ou duas doses de PPSV23 antes de 65 anos de idade para qualquer indicação devem receber outra dose da vacina aos 65 anos de idade ou após, caso ao menos 5 anos tenham passado desde a dose anterior.
    - Nenhuma outra dose de PPSV23 é necessária para pessoas vacinadas aos 65 anos de idade ou mais.
11. **Vacina meningocócica**
    - Administrar duas doses de vacina meningocócica conjugada quadrivalente (MenACWY-D [Menactra®]) com ao menos 2 meses de intervalo em adultos de todas as idades com asplenia funcional ou deficiências persistentes de componentes do complemento. A infecção com HIV não é uma indicação para vacinação de rotina com MenACWY-D. Se uma pessoa infectada com HIV, de qualquer idade, estiver vacinada, duas doses de MenACWY-D devem ser administradas com pelo menos 2 meses de intervalo.
    - Administrar uma dose única de vacina meningocócica aos microbiólogos expostos rotineiramente a isolados de *Neisseria meningitidis*, recrutas militares, pessoas em risco durante um surto atribuível a um sorogrupo da vacina e pessoas que viajam ou moram em países em que a doença meningocócica é hiperendêmica ou epidêmica.
    - Os calouros universitários até os 21 anos de idade que morem em alojamentos universitários devem ser vacinados se não tiverem recebido uma dose aos 16 anos de idade ou mais.
    - A MenACWY-D é a preferida para os adultos com qualquer uma das indicações anteriores e com 55 anos de idade ou menos, bem como para os adultos de 56 anos de idade ou mais que a) foram vacinados previamente com MenACWY-D e têm recomendação para vacinação ou b) tenham previsão de múltiplas doses. A vacina meningocócica polissacarídica (MenACWY-D [Menveo®]) é a preferida para os adultos de 56 anos de idade ou mais que não receberam a MenACWY-D previamente e que necessitam de apenas uma dose (p .ex., viajantes).
    - A revacinação com MenACWY-D a cada 5 anos é recomendada para adultos previamente vacinados com MenACWY-D ou MenACWY-CRM que continuem correndo um maior risco de infecção (p. ex., adultos com asplenia anatômica ou funcional, deficiências persistentes de componentes do complemento, ou microbiologistas).
12. **Vacinação contra hepatite A**
    - Vacinar qualquer pessoa em busca de proteção contra o vírus da hepatite A (HAV) e pessoas com qualquer uma das seguintes indicações:
      – homens que se relacionem sexualmente com homens e pessoas que usem drogas ilícitas injetáveis ou não injetáveis;
      – pessoas que trabalhem com primatas infectados com HAV ou com esse vírus em um laboratório de pesquisas;
      – pessoas com doença hepática crônica e pessoas que recebam concentrados de fator de coagulação;
      – pessoas que viagem para ou morem em países que tenham uma endemicidade alta ou intermediária de hepatite A; e
      – pessoas não vacinadas que prevejam o contato pessoal íntimo (p. ex., doméstica ou babá) com uma criança adotada do exterior nos primeiros 60 dias após a chegada nos Estados Unidos, proveniente de um país com endemicidade alta ou intermediária. (Ver na nota de rodapé 1 mais informações sobre recomendações de viagem). A primeira dose da série de duas doses da vacina contra hepatite A deve ser administrada logo que a adoção for planejada, preferencialmente 2 ou mais semanas antes da chegada da criança adotada.
    - As formulações de vacina com um único antígeno devem ser administradas em um programa de duas doses em 0 mês e de 6 a 12 meses (Havrix®) ou 0 e 6 a 18 meses (Vaqta®). Se for utilizada a vacina combinada contra hepatite A e hepatite B (Twinrix®), administrar três doses em 0, 1 e 6 meses; como alternativa, pode ser utilizado um programa de quatro doses, administradas nos dias 0, 7 e 21 a 30, seguidas por uma dose de reforço no 12° mês.
13. **Vacinação contra hepatite B**
    - Vacinar pessoas com qualquer uma das seguintes indicações e qualquer pessoa buscando proteção contra infecção por vírus da hepatite B (HBV):
      – pessoas sexualmente ativas que não estejam em uma relação mutuamente monogâmica de longo prazo (p. ex., pessoas com mais de um parceiro sexual durante os 6 meses anteriores); pessoas buscando avaliação ou tratamento para uma doença sexualmente transmissível (DST); usuários atuais ou recentes de drogas injetáveis; e homens que praticam sexo com homens;
      – profissionais de saúde e funcionários de segurança pública são potencialmente expostos a sangue e outros fluidos corporais infecciosos;
      – as pessoas com diabetes e com menos de 60 anos de idade, o mais cedo possível após o diagnóstico; pessoas com diabetes e com 60 anos de idade ou mais a critério do médico, com base na probabilidade de adquirir infecção por HBV, incluindo o risco apresentado por uma maior necessidade de monitoramento assistido da glicose

sanguínea nas instalações de cuidados prolongados, a probabilidade de sofrer sequelas crônicas se estiver infectada com HBV e a probabilidade de resposta imune à vacinação;
– pessoas com doença renal em estágio final, incluindo pacientes que fazem hemodiálise, pessoas com infecção de HIV e pessoas com doença hepática crônica;
– contatos familiares e parceiros sexuais de pessoas positivas para o antígeno de superfície da hepatite B, clientes e funcionários de instituições para pessoas com incapacidade mental e viajantes internacionais com prevalência alta ou intermediária de infecção crônica com HBV; e
– todos os adultos nos seguintes contextos: instalações de tratamento de DST, instalações de teste e tratamento de HIV, instalações para tratamento de usuários de drogas e prestadoras de serviços de prevenção, ambientes de cuidados de saúde com serviços para usuários de drogas injetáveis ou homens que pratiquem sexo com homens, instalações correcionais, programas de doença renal em estágio final para pacientes de hemodiálise crônica e instituições e instalações de cuidados diários não domiciliares para pessoas com deficiências de desenvolvimento.

- Administrar as doses que faltam para completar uma série de três doses de vacina contra hepatite B nas pessoas não vacinadas ou incompletamente vacinadas. A segunda dose deve ser administrada 1 mês após a primeira dose; a terceira dose deve ser pelo menos 2 meses após a segunda dose (e pelo menos 4 meses após a primeira dose). Se for utilizada a vacina combinada contra hepatite A e hepatite B (Twinrix®), administrar três doses em 0, 1 e 6 meses; como alternativa, pode ser utilizado um programa de quatro doses de Twinrix®, administradas nos dias 0, 7 e 21 a 30, seguida por uma dose de reforço no 12° mês.
- Os pacientes adultos que fazem hemodiálise ou com condições de imunocomprometimento devem receber uma dose de 40 mcg/mL (Recombivax HB®) administrada em um programa de três doses em 0, 1 e 6 meses ou duas doses de 20 mcg/mL (Engerix-B®) administradas simultaneamente em um programa de quatro doses em 0, 1, 2 e 6 meses.

14. **Vacinação contra *Haemophilus influenzae tipo b* (Hib)**
    - Uma dose de vacina contra Hib deve ser administrada em pessoas que tenham asplenia funcional ou anatômica ou anemia falciforme ou que se submetam à esplenectomia eletiva se não tiverem recebido previamente a vacina contra Hib. Sugere-se a vacinação contra Hib 14 dias ou mais antes da esplenectomia.
    - Os receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas devem ser vacinados com um regime de três doses 6 a 12 meses após um transplante bem-sucedido, independentemente da história de vacinação; pelo menos 4 semanas devem separar as doses.
    - A vacina contra Hib não é recomendada para adultos com infecção de HIV, já que seu risco de infecção por Hib é baixo.
15. **Condições de imunocomprometimento**
    - As vacinas inativadas geralmente são aceitáveis (p. ex., pneumocócica, meningocócica e vacina contra influenza com vírus inativado) e geralmente são evitadas as vacinas vivas em pessoas com deficiências imunes ou condições de imunocomprometimento. As informações sobre condições específicas estão disponíveis em http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html.

A vacina pneumocócica de polissacarídeos (PPSV23) está indicada para todos os adultos com 65 anos ou mais e para os adultos mais jovens que apresentem certas condições médicas que os coloquem em risco elevado de complicações (Tabela 18-2). Todos os adultos com 65 anos ou mais e as pessoas com 19 anos ou mais em condições de imunocomprometimento (incluindo insuficiência renal crônica e síndrome nefrótica), asplenia funcional ou anatômica, fístula de líquido cefalorraquidiano ou implantes cocleares devem receber uma dose única de vacina pneumocócica conjugada, idealmente antes de receber a vacina pneumocócica polissacarídica. Os adultos com 65 anos ou mais devem receber a vacina pneumocócica polissacarídica seis a 12 meses mais tarde. Os adultos em situação de imunocomprometimento devem também receber uma dose de PPSV23 pelo menos oito semanas mais tarde. Os adultos imunocomprometidos que já receberam PPSV23 devem receber ainda a vacina pneumocócica conjugada um ano ou mais depois da dose de PPSV23; eles devem ser revacinados com PPSV23 uma vez após a vacina pneumocócica conjugada, depois de terem passado cinco anos desde a sua primeira dose de PPSV23.

A vacinação para *influenza* é recomendada anualmente para todas as pessoas com 6 meses de idade ou mais velhas, incluindo todo o pessoal de saúde. Os trabalhadores da saúde expostos a sangue ou a produtos de sangue devem receber a vacina da hepatite B. Os trabalhadores da saúde também devem estar imunes a sarampo, papeira, rubéola e varicela.

Pessoas Imunocomprometidas

As pessoas com condições que comprometem seu sistema imune — doenças de imunodeficiência, leucemia e doença maligna generalizada, e aqueles que estão imunossuprimidos por terapia com corticosteroides, agentes alquilantes, antimetabólitos e radiação — geralmente não devem receber vacinas vivas atenuadas. Uma exceção é a infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV). Estão recomendadas duas doses de vacina SPR para todas as pessoas com 12 anos ou mais que tenham infecção por HIV e não tenham evidência de imunidade para sarampo, rubéola e papeira e que não estejam gravemente imunossuprimidas (p. ex., porcentagem de CD4 ≥ 15% e contagem de linfócitos $CD4^+$ ≥ 200 células/μL para ≥ 6 meses para as pessoas com idade > 5 anos). A vacinação da varicela (duas doses, separadas por três meses) pode ser considerada nas pessoas infectadas com HIV com contagens de linfócitos T $CD4^+$ superiores a 200 células/μL. Os pacientes com leucemia em remissão que não tenham recebido qualquer quimioterapia durante pelo menos três meses podem receber vacinas vivas de vírus. Terapias de curto prazo (< 2 semanas) com corticosteroides e aplicações tópicas ou injeções no tendão não são ordinariamente contraindicações para a administração de vacinas vivas.

Os pacientes imunocomprometidos podem receber vacinas inativadas e toxoides, embora a eficácia de tais preparações possa estar diminuída. Os pacientes com infecção por HIV conhecida devem receber a vacina pneumocócica e a vacinação anual de *influenza.*

Gravidez

Em geral, as vacinas vivas não devem ser administradas a mulheres grávidas pela preocupação, em tese, com a possibilidade de as vacinas afetarem adversamente o feto. Não foram documentados eventos adversos significativos como atribuíveis à vacinação de mulheres grávidas com vacinas contendo rubéola ou varicela; apesar disso, as mulheres grávidas não devem receber a vacina SPR ou de varicela, e as mulheres que receberam essas vacinas devem esperar um mês antes de engravidar. As vacinas da poliomielite e da febre amarela não devem usualmente ser dadas a mulheres grávidas, a menos que o risco para a doença seja substancial. A vacinação Tdap está indicada para as mulheres grávidas a cada gestação, preferencialmente entre as semanas 27 e 36, a fim de prevenir tosse convulsa em seus filhos e nelas próprias. A segurança da vacinação da hepatite A durante a gravidez não foi estabelecida, pelo que o risco deve ser pesado contra o benefício. Todas as mulheres grávidas devem ser rastreadas para o antígeno de superfície de hepatite B (HBsAg). Se o HBsAg for positivo, seus filhos devem receber a vacina da hepatite B e a globulina imune da hepatite B nas 12 horas após o nascimento. Todas as mulheres que estão ou irão ficar grávidas durante a estação da *influenza* devem receber a vacina inativada da *influenza* para proteger a si mesmas e aos seus bebês.

Imunobiológicos individuais

Hepatite A

Duas vacinas inativadas de hepatite A (Cap. 148) estão disponíveis nos Estados Unidos. As taxas de soroconversão após uma única dose de qualquer das vacinas em pessoas com mais de 1 ano de idade excedem os 95%, e espera-se que a proteção persista por pelo menos 25 anos.

Indicações

Em relação aos adultos, a vacina está indicada primariamente para as pessoas que viajam a países (em geral, aqueles no mundo em desenvolvimento) com endemicidade elevada ou moderada de hepatite A, mas também é recomendada a outros grupos com risco elevado para a infecção ou para o desenvolvimento de hepatite grave. Além disso, a vacina é rotineiramente recomendada para crianças de 12 a 23 meses de idade. A vacinação também é recomendada para as pessoas de 1 a 40 anos em caso de profilaxia pós-exposição após contato próximo com uma pessoa infectada ou alimentos ou fonte de água contaminados. Os trabalhadores da saúde não demonstraram estar em maior risco que a população em geral para hepatite A e não necessitam de imunização de rotina. Embora os manipuladores de alimentos não tenham um risco aumentado para a hepatite A se comparados com a população geral, as consequências da infecção ou da sua suspeita nesse grupo, que podem conduzir a extensas investigações de saúde pública, podem tornar a vacinação custo-efetiva em alguns contextos. As doses variam de acordo com a idade e o produto. Todos os programas pedem uma segunda dose pelo menos seis meses após a primeira.

Efeitos Adversos

A reação adversa mais comum após a vacinação da hepatite A é sensibilidade aumentada e local da injeção dolorido. Embora tenham sido descritos eventos adversos mais graves em associação temporal com a vacinação, não foi estabelecida uma relação causal.

Hepatite B

A vacina da hepatite B (Cap. 148) foi a primeira vacina conhecida para prevenir o câncer. Pode também prevenir complicações agudas e crônicas da hepatite B, incluindo uma estimativa de 1.800 mortes anuais no Estados Unidos por câncer do fígado, cirrose e doença hepática fulminante. Atualmente, as vacinas produzidas derivam da inserção do gene para HBsAg no *Saccharomyces cerevisiae*. Quando é administrada numa série de três doses, a vacina da hepatite B produz respostas adequadas de anticorpos (anti-Hbs ≥ 10 UI/L) em mais de 90% dos adultos saudáveis com menos de 40 anos e em mais de 95% de crianças lactentes, crianças e adolescentes. Aos 60 anos, os níveis protetores do anticorpo desenvolvem-se em apenas 75% das pessoas vacinadas. A duração da imunidade conferida pela vacina não é conhecida, embora o seguimento de vacinados por mais de vinte anos indique persistência de proteção contra infecções clinicamente significativas (p. ex., viremia detectável e doença clínica). Não são habitualmente recomendadas doses de revacinação. A vacina deve ser administrada intramuscularmente no deltoide.

Indicações

A vacina da hepatite B está indicada para os adultos com risco aumentado para infecções (Fig. 18-1 e E-Tabela 18-1), incluindo todas as pessoas dos 19 aos 59 anos com diabetes. A vacinação também pode ser oferecida, segundo o critério do médico, a pessoas com 60 anos ou mais que tenham diabetes. Está indicado o rastreio universal de HBsAg a todas as mulheres grávidas; são recomendadas três doses de vacina e uma dose de globulina imune da hepatite B para os lactentes de mães infectadas aguda ou cronicamente.

Efeitos Adversos

A principal reação adversa é a sensação de dor no local da injeção. Foram descritos casos raros de síndrome de Guillan-Barré, leucoencefalite, neurite óptica, mielite transversa, artrite reumatoide, diabetes tipo 1 e doenças autoimunes, mas não foram confirmadas associações causais com qualquer complicação imune sistêmica.

Papilomavírus Humano

As duas vacinas licenciadas para o papilomavírus humano (HPV) contêm a proteína capsidial L1 dos tipos 16 e 18, os quais contribuem para cerca de 70% dos casos de câncer do colo do útero. A vacina quadrivalente (HPV4), que também contém a proteína capsidial L1 dos tipos 6 e 11, que são as causas mais comuns de verrugas anogenitais, é a única vacina de HPV licenciada para meninos e homens.[4] Recomenda-se a vacinação rotineira de meninas e meninos dos 11 aos 12 anos em um programa de três doses, aos 0, 1 a 2 e 6 meses. Deve-se fazer a vacinação de reforço nas mulheres aos 26 anos, todos os homens aos 21 anos, e os homens imunocomprometidos e que fazem sexo com homens aos 26 anos com homens aos 26 anos. A vacinação de reforço também pode ser considerada para outros homens dos 22 aos 26 anos. Mulheres com um esfregaço Papanicolau prévio anormal e pessoas com verrugas genitais devem ser vacinadas para prevenir infecção persistente com tipos de HPV que ainda não tenham sido adquiridos.

Efeitos Adversos

Os sintomas locais mais comumente descritos são dor no local da injeção, vermelhidão e inchaço. Os sintomas generalizados mais comuns são tonturas, síncope, náuseas, vômitos, fadiga, cefaleia, febre e urticária. A anafilaxia é muito rara.

Influenza

As vacinas da *influenza* para a *influenza* sazonal incluem a vacina de *influenza* inativada intramuscular e intradérmica, que pode conter três ou quatro frações da *influenza* em tipos de vírus subvirion — A(H3N2), A(H1N1) e uma ou duas estirpes B —, e a vacina viva atenuada de *influenza* intranasal. A vacina viva atenuada, que consiste em quatro vírus atenuados adaptados ao frio, sensíveis à temperatura, um para cada uma das estirpes circulantes esperadas, utiliza vírus que foram rearranjados com estirpes circulantes para conter seis genes internos dos vírus progenitores e genes para hemaglutinina e neuraminidase de superfície de um A(H3N2), A(H1N1) e duas estirpes B.

Uma vacina da *influenza* inativada recombinante não contém proteína do ovo e pode ser aplicada a pessoas de 18 a 49 anos que sofram de urticária depois de comerem ovos; a alternativa é dar a vacina inativada padrão, derivada dos ovos, seguida de trinta minutos de observação. Pessoas com sintomas mais graves depois de comerem ovos podem receber a vacina recombinante ou ser encaminhadas a um médico com conhecimento da conduta de condições alérgicas.

Indicações

A vacinação anual para *influenza* (Cap. 364) é indicada para qualquer pessoa com 6 ou mais meses de idade, mas especialmente para pessoas com risco elevado de complicações da doença; todas as crianças dos 6 aos 59 meses; todas as pessoas com 50 ou mais anos; adultos e crianças com desordens crônicas pulmonares, cardiovasculares, renais, hepáticas, neurológicas, hematológicas ou metabólicas; pessoas que estejam imunossuprimidas; mulheres que estão grávidas ou que vão engravidar durante a estação da *influenza*; crianças e adolescentes que estejam fazendo terapia com ácido acetilsalicílico no longo prazo e que possam estar em risco de sofrer de síndrome de Reye após uma infecção pelo vírus da *influenza*; os residentes em instituições de cuidados no longo prazo; os índios americanos/nativos do Alasca; e pessoas com obesidade mórbida. Para reduzir a transmissão da *influenza* a pacientes de alto risco, o pessoal de saúde[5] e os contatos domésticos de pacientes de alto risco, incluindo os contatos de crianças com menos de 5 anos, devem também ser vacinados anualmente.

A eficácia da vacina inativada da *influenza* varia de acordo com a condição do hospedeiro e o grau com que os antígenos na vacina correspondem aos vírus que circulam na estação seguinte. Desde que a correspondência seja boa, a eficácia da vacina é usualmente de 50% a 70% para os adultos saudáveis com menos de 65 anos. A efetividade varia, mas ronda cerca de 60% na prevenção de doença confirmada laboratorialmente de pacientes de ambulatório em pessoas com 50 anos ou mais, mas é apenas cerca de 35% nos idosos institucionalizados.[6] A vacina viva atenuada está apenas licenciada para mulheres não grávidas dos 2 aos 49 anos sem condições subjacentes que as coloquem em risco elevado para complicações pela *influenza*. Pode também ser usada nos contatos com idade apropriada de paciente de alto risco, mas não é recomendada aos contatos de pacientes seriamente imunossuprimidos, como, por exemplo, os pacientes que passaram por transplante da medula óssea. A vacina viva atenuada é mais de 85% efetiva nas crianças mais novas. Nos adultos saudáveis, a vacina viva atenuada e a vacina inativada da *influenza* são similarmente efetivas.

A vacinação da *influenza* também reduz os eventos cardiovasculares.[A2] Os esforços de vacinação devem começar tão logo a vacina esteja disponível, usualmente em outubro, e devem continuar ao longo da estação. O pico da atividade da *influenza* ocorre normalmente no inverno, e a estação da *influenza* continua no início da primavera.

Efeitos Adversos

O efeito adverso mais comum da vacina inativada é local da injeção dolorido. Febre, mal-estar e mialgias podem começar seis a 12 horas depois da vacinação e persistem por um ou dois dias, embora tais reações sejam mais comuns nas crianças expostas à vacina pela primeira vez. Os eventos adversos mais comuns após a vacina viva atenuada de *influenza* nos adultos são nariz congestionado, cefaleia e dor de garganta. As reações alérgicas graves são raras, incluindo a síndrome de Guillan-Barré em cerca de um caso por 1 milhão de doses.

Sarampo

Indicações

A imunização do sarampo (Cap. 367) é recomendada para todas as pessoas nascidas em 1957 ou depois disso sem evidência laboratorial de imunidade, confirmação laboratorial de doença prévia ou vacinação apropriada anterior. As crianças devem receber rotineiramente duas doses de vacina SPR — uma dos 12 aos 15 meses de idade e outra dos 4 aos 6 anos. Considera-se que a maioria dos adultos foi vacinada apropriadamente se tiver recebido uma dose da vacina em seu primeiro aniversário ou após. No entanto, os adultos que apresentam um risco elevado de exposição ao sarampo ou à sua transmissão (p. ex., trabalhadores da saúde, estudantes universitários, viajantes internacionais) devem receber uma segunda dose se não tiverem tido uma segunda dose na infância, a menos que tenham imunidade documentada sorologicamente, tenham confirmação laboratorial de doença ou tenham nascido antes de 1957. As pessoas que estiverem iniciando uma viagem ao estrangeiro deverão ter recebido duas doses de vacina SPR ou ter outra evidência de imunidade ao sarampo, tal como antes definido. Em geral, pessoas nascidas antes de 1957 são imunes em consequência de infecção natural e não necessitam de vacinação, a qual, contudo, não está contraindicada se elas se considerarem suscetíveis.

Durante surtos institucionais de sarampo, todas as pessoas que não tenham recebido duas doses ou que não apresentem outra evidência de imunidade ao sarampo devem ser vacinadas. Embora a vacina do sarampo possa ser administrada apenas com papeira e rubéola, os indivíduos já imunes a um ou mais dos componentes podem receber SPR sem prejuízo.

A vacina do sarampo está contraindicada em mulheres grávidas por razões teóricas, em pessoas com doença febril aguda moderada a grave e em pessoas com imunocompetência alterada, exceto aquelas com infecção por HIV que não estejam gravemente imunocomprometidas. Os pacientes com reações anafiláticas a ovo

podem ser vacinados sem teste cutâneo prévio.

Efeitos Adversos

A vacina SPR pode causar febre (< 15%), exantema (5%), linfoadenopatia transitória (20% dos adultos) ou parotidite (< 1%). As reações febris, que usualmente são de outro modo assintomáticas, costumam ocorrer sete a 12 dias após a vacinação e persistem por um a dois dias. Raramente a vacinação SPR pode causar anafilaxia, convulsão febril nas crianças, púrpura trombocitopênica, artralgia transitória e encefalite do sarampo com corpos de inclusão em pessoas com imunodeficiência demonstrada.

Vacinas Meningocócicas

Estão disponíveis três vacinas meningocócicas quadrivalentes contra a doença causada por sorogrupos A, C, Y e W135: vacina meningocócica de polissacarídeos (MPSV4), que consiste em 50 μg de polissacarídeos de cada um dos quatro sorogrupos e está licenciada para pessoas com 2 anos ou mais, e duas vacinas meningocócicas conjugadas (MenACWY). Uma quarta vacina, HibMenCY-TT, incluindo *H. influenza* tipo b mais os sorotipos meningocócicos C e Y, foi licenciada em 2012 apenas para crianças na faixa etária de 6 semanas a 18 meses.

Uma vacina conjugada consiste em 4 μg de cada polissacarídeo unido por ligação covalente aos 48 μg de toxoide de difteria e está licenciada para pessoas dos 9 meses aos 55 anos. A outra vacina conjugada consiste em polissacarídeo ligado ao CRM_{197} e está licenciada para pessoas dos 2 meses aos 55 anos. Os quatro sorogrupos em cada vacina contribuem para aproximadamente dois terços da doença meningocócica nos Estados Unidos e cerca de 75% da doença em pessoas com 11 ou mais anos de idade (Cap. 298). As vacinas polissacarídicas dos sorogrupos A e C são 85% a 100% eficazes em contexto epidêmico; a vacinação com os polissacarídeos Y e W induz anticorpos bactericidas e presume-se que seja eficaz. Em contraste com as vacinas polissacarídicas, as vacinas conjugadas induzem memória imunológica, resultam em níveis mais elevados e duradouros de anticorpos de alta avidez e induzem imunidade de grupo. Estima-se que a duração da imunidade para MPSV4 e MenACWY seja entre três a cinco anos.

Indicações

A vacinação de rotina com MenACWY é recomendada para todos os adolescentes dos 11 aos 18 anos, com uma primeira dose administrada aos 11 ou 12 anos, com revacinação na faixa etária dos 16 aos 18 anos. Uma única dose de vacinação meningocócica também está recomendada para calouros universitários que não tenham sido previamente vacinados e vão viver em dormitórios, recrutas militares, pessoas em risco durante um surto da comunidade atribuível a um sorogrupo da vacina e pessoas que viajam para – ou vivem em – áreas com doença hiperendêmica ou epidêmica (p. ex., o "cinturão da meningite" na África Subsaariana, estendendo-se da Mauritânia à Etiópia). Para algumas pessoas que apresentam risco muito elevado de doença meningocócica (p. ex., microbiologistas com exposição frequente a *Neisseria meningitidis* em cultura e pessoas com deficiências persistentes do componente de complemento, disfunção esplênica ou asplenia), indica-se a revacinação de cinco em cinco anos.

MenACWY pode ser usado em pessoas dos 2 meses aos 10 anos em condições de alto risco, mas não é recomendado rotineiramente para esse grupo etário. Para as pessoas com mais de 55 anos com uma indicação para a vacina, é preferível uma única dose de MPSV4. Para pessoas atualmente com 56 anos ou mais que foram vacinadas previamente com MenACWY e que receberam, na atualidade, recomendação para revacinação ou para quem, em geral, se antecipam múltiplas doses (p. ex., pessoas com asplenia e microbiologistas), a MenACWY é preferível.

Efeitos Adversos

As reações adversas principais ao MPSV4 são locais e sintomas sistêmicos, como cefaleias e mal-estar, que costumam persistir por um ou dois dias. A incidência das reações locais e de febre de baixo grau é ligeiramente superior após MenACWY do que após MPSV4. Foi inicialmente reportado excesso de risco de síndrome de Guillan-Barré após as vacinas MenACWY, mas isso não foi confirmado nos estudos subsequentes.

Papeira

Indicações

A vacina da papeira (Cap. 369) é indicada para todas as pessoas sem evidência de imunidade. Para a maioria dos adultos, tal evidência consiste em uma história prévia de vacinação no primeiro aniversário ou depois dele, evidência laboratorial de imunidade ou confirmação laboratorial de doença. Para os adultos em alto risco, incluindo trabalhadores da saúde, viajantes internacionais e estudantes em instituições educacionais após o ensino secundário, duas doses da vacina da papeira constituem evidência aceitável de imunidade. A maioria das pessoas nascidas antes de 1957 pode ser considerada imune em consequência de infecção natural, embora a vacinação não esteja contraindicada se tais pessoas pensarem que estão suscetíveis.

Efeitos Adversos

Os eventos adversos depois da estirpe de vacina usada nos Estados Unidos são incomuns, mas incluem febre, parotidite e manifestações alérgicas. Foi descrita raramente púrpura trombocitopênica após a SPR. A vacina da papeira é contraindicada em mulheres grávidas numa base teórica, pessoas com doença febril aguda moderada a grave e pessoas com imunocompetência alterada. Quando é combinada com a vacina do sarampo, pode ser aplicada a pessoas com infecção HIV assintomática e considerada para pessoas com infecção sintomática se não estiverem gravemente imunocomprometidas. Os pacientes com reações anafiláticas a ovo podem ser vacinados sem testes cutâneos.

Tosse Convulsa

Cada uma das duas vacinas licenciadas para fomentar a imunidade para a tosse convulsa em adultos está combinada com os toxoides do tétano e da difteria, e ambas têm baixo conteúdo de antígenos de tosse convulsa em comparação com a contida nas vacinas de tosse convulsa (Tdap) da infância. A Boostrix (GlaxoSmithKline), que é licenciada para adolescentes e adultos com 10 anos ou mais, contém três antígenos de tosse convulsa-toxoide (PT), hemaglutinina filamentosa (FHA) e pertactina (PRN). A Adacel (Sanofi Pasteur), que está licenciada para pessoas dos 10 aos 64 anos, contém cinco antígenos de tosse convulsa: PT, FHA, PRN e duas fímbrias. Ambas as vacinas, quando administradas a adolescentes e adultos previamente vacinados, induzem respostas sorológicas comparáveis àquelas induzidas pela vacinação efetiva na infância.

Indicações

Uma única dose de Tdap está indicada para todos os adolescentes dos 11 aos 12 anos. Os adolescentes mais velhos e adultos que não tenham recebido Tdap devem fazê-lo em vez do próximo reforço de Td programado. A Tdap pode ser administrada em qualquer intervalo após uma Td anterior.[A3] Todas as mulheres grávidas devem receber uma dose de vacina Tdap a cada gravidez, idealmente entre a 27.ª e a 36.ª semanas de gestação, a fim de maximizar a resposta maternal de anticorpos e a transferência passiva de anticorpos para a criança. Se não tiverem sido vacinadas durante a gravidez, as mulheres devem receber a Tdap após o parto se nunca tiverem sido vacinadas previamente. À exceção das mulheres grávidas, não se recomendam doses de reforço de Tdap.

Efeitos Adversos

Os efeitos adversos, usualmente reações locais, são similares aos da preparação dos toxoides (Td) de tétano e difteria dos adultos (ver adiante a seção de tétano e difteria).

Vacinas Pneumocócicas

Estão disponíveis duas vacinas pneumocócicas para adultos. A vacina pneumocócica polissacarídica (PPSV23) consiste em antígenos purificados de polissacarídeos capsulares dos 23 tipos de *Streptococcus pneumoniae* que são responsáveis por 85% a 90% da doença bacteriêmica nos Estados Unidos (Cap. 289). A maioria dos adultos, incluindo os pacientes idosos e aqueles com cirrose alcoólica e *diabetes mellitus*, apresenta aumento de duas vezes ou mais de anticorpos tipo-específicos em duas a três semanas da vacinação. A vacinação é aproximadamente 60% efetiva contra a doença pneumocócica invasiva, mas sua eficácia contra a pneumonia em populações de alto risco, como, por exemplo, pacientes com cirrose alcoólica ou doença de Hodgkin, não é clara.[A4]

A vacina pneumocócica conjugada (PCV13), licenciada em 2011 para adultos com 50 anos ou mais, deve ser administrada uma vez aos adultos elegíveis porque espera-se que adicione proteção àquela oferecida pela PPSV23. Idealmente, a PCV13 deve preceder a PPSV23 em pelo menos oito semanas nas pessoas imunocomprometidas com mais de 19 anos e em pelo menos seis meses nas pessoas com 65 anos ou mais e que não são imunocomprometidas; se a PPSV23 for administrada primeiro, deve decorrer um intervalo de um ano antes de a PCV13 ser administrada.

Indicações

A preponderância da informação suporta o uso da vacina pneumocócica nas populações de alto risco, incluindo todas as pessoas com 65 anos ou mais, pessoas com 19 anos ou mais que fumem cigarros e pacientes com asma. Devem ser dirigidos esforços especiais para os pacientes hospitalizados. Cerca de dois terços dos pacientes que são admitidos posteriormente com doença pneumocócica haviam sido hospitalizados por outras razões nos cinco anos precedentes. A vacina PCV13 mais recente está recomendada para todos os adultos com mais de 65 anos e para os adultos com 19 anos ou mais que apresentem condições imunocomprometidas, asplenia funcional ou anatômica, fístula de líquido cefalorraquidiano ou implantes cocleares.

Como a imunidade pode diminuir em cinco anos ou mais após a vacinação inicial com PPSV23, uma dose única de reforço de PPSV23 deve ser considerada em adultos naquelas épocas em que apresentem maior risco para a doença (como, p. ex., os pacientes asplênicos) e em adultos que percam anticorpos rapidamente (como os pacientes com síndrome nefrótica ou insuficiência renal). Pessoas com 65 anos ou mais que tenham recebido uma dose mais de cinco anos antes, quando tinham menos de 65 anos, também devem ser revacinadas.

Efeitos Adversos

São frequentes as reações locais ao PPSV23, porém menos de 1% dos vacinados experimentam reações locais graves ou sintomas sistêmicos como febre e mal-estar. Eventos graves, como anafilaxia ou reações tipo Arthus no local da injeção, são raros. Devido à raridade de reações graves nos pacientes revacinados, pessoas com indicação para vacinação, mas com história desconhecida de vacinação anterior, devem ser vacinadas. As reações ao PCV13 incluem dor, vermelhidão e inchaço no local da injeção; limitação de movimentos do braço injetado; fadiga; e cefaleias.

Poliomielite

Desde 2000, a vacina inativada do poliovírus (IPV) substituiu a vacina viva atenuada oral de poliovírus (OPV) nos Estados Unidos, uma vez que a vacina OPV causava cerca de oito casos de pólio por ano nos Estados Unidos entre os recipientes ou seus contatos (Cap. 379). A OPV ainda é a vacina usada em muitos países pelo mundo.

Indicações

A vacinação de rotina em pessoas com 18 anos ou mais não é recomendada. Se os adultos que não estão vacinados, estão vacinados incompletamente ou têm um estado de vacinação desconhecido viajarem para áreas em que o poliovírus selvagem é endêmico ou epidêmico, devem receber uma série de três doses: duas doses de IPV administradas a um intervalo de quatro a oito semanas, com uma terceira dose administrada seis a 12 meses depois da segunda. Se as doses de IPV não puderem ser administradas, as alternativas incluem o seguinte: três doses de IPV administradas em um intervalo de quatro semanas; se faltarem menos de oito semanas para a proteção ser necessária, duas doses de IPV administradas em um intervalo de quatro semanas; se faltarem menos de quatro semanas para a proteção ser necessária, uma dose única de IPV. Em caso de administração de menos de três doses, as restantes necessárias para completar uma série de três doses devem ser administradas assim que possível, nos intervalos recomendados, especialmente se a pessoa permanecer com risco elevado de exposição ao poliovírus.

Como precaução, os adultos (≥ 18 anos) que viajem para áreas em que ocorrem casos de poliomielite e que tenham recebido uma série de rotina com IPV ou OPV na infância devem receber outra dose de IPV antes da partida.[7] Em adultos, os dados disponíveis não indicam a necessidade de mais do que uma única dose de reforço com IPV ao longo da vida.

Efeitos Adversos

Ocorrem comumente reações locais mínimas (dor, vermelhidão) após a IPV. Como a IPV contém traços vestigiais de estreptomicina, polimixina B e neomicina, pode haver reações alérgicas em pessoas alérgicas a esses antibióticos.

Raiva

Duas vacinas inativadas de raiva estão licenciadas nos Estados Unidos.[8] A vacina de células diploides humanas (HDCV), que é preparada a partir da estirpe Pitman-Moore do vírus da raiva, contém também pequenas quantidades de sulfato de neomicina, albumina e indicador vermelho de fenol. A vacina purificada de células embrionárias de pintinho (PCECV), que é preparada a partir da estirpe Flury LEP do vírus da raiva, também contém pequenas quantidades de poligelina, albumina sérica humana, glutamato de potássio e EDTA de sódio. Ambas as vacinas são aplicadas intramuscularmente.

Indicações

A vacina da raiva (Cap. 414) está indicada na profilaxia de pré-exposição de pessoas que apresentam alto risco, incluindo tratadores de animais, trabalhadores de laboratório e do campo selecionados, e pessoas que viajem mais de um mês para áreas em que a raiva é uma ameaça constante. Para ambas as vacinas da raiva, o regime de pré-exposição consiste em três injeções intramusculares de 1 mL nos dias 0, 7 e 21 ou 28. O tratamento pós-exposição depende da exposição prévia à vacina (Cap. 414). Às pessoas a serem tratadas pela primeira vez, recomenda-se a aplicação da globulina imune humana da raiva e de quatro doses da vacina nos dias 0, 3, 7 e 14.

Efeitos Adversos

As reações locais (p. ex., dor no local da injeção, vermelhidão, inchaço e endurecimento) são comuns após ambas as preparações da vacina da raiva. Podem ocorrer reações de hipersensibilidade depois das doses de reforço.

Rubéola

Indicações

É indicada uma dose da vacina da rubéola (Cap. 368) para os adultos nascidos em 1957 ou depois sem evidência de imunidade e para as mulheres de qualquer idade a que falte evidência de imunidade e que estejam considerando engravidar. Pessoas sem história anterior de vacinação no primeiro aniversário ou após, sem evidência laboratorial de imunidade ou confirmação laboratorial da doença devem ser consideradas desprovidas de evidências de imunidade. Uma dose única da vacina é 95% efetiva ou mais. Muitas pessoas recebem duas doses da vacina da rubéola no programa de duas doses de MMR.

Efeitos Adversos

O seguimento de mulheres grávidas que não apresentavam evidência de imunidade e que receberam vacinas da rubéola no período de três meses da data estimada para a concepção não mostraram evidências de defeitos compatíveis com a síndrome congênita da rubéola em seus descendentes. Apesar disso, a vacina é contraindicada com bases teóricas nas mulheres grávidas, e a concepção deve ser retardada por um mês após a vacina da rubéola.

Desenvolve-se artralgia entre cerca de 25% de mulheres pós-puberdade não imunes após a vacinação contra rubéola. Em geral, os sintomas começam uma a três semanas depois da vacinação, usualmente são ligeiros, persistem por cerca de dois dias e raramente recorrem. Esses sintomas são menos comuns nos indivíduos do sexo masculino pós-puberdade em comparação com o sexo feminino. Outros eventos adversos raros incluem neurite periférica transitória e dor nos braços e nas pernas. A púrpura trombocitopênica é rara quando a vacina da rubéola é administrada como SPR. A vacina da rubéola é contraindicada em pessoas com doença aguda moderada a grave e naquelas com imunocompetência reduzida. Quando é aplicada em conjunto com a vacina do sarampo, pode ser administrada a pessoas com infecção por HIV assintomática e considerada em pessoas sintomáticas que não estejam seriamente imunocomprometidas. A vacina da rubéola é cultivada em células diploides humanas e pode ser administrada sem problemas a pessoas com alergia a ovo.

Tétano e Difteria

O toxoide do tétano (Cap. 296) é uma das imunizações mais efetivas, com mais de 95% de proteção depois de uma série primária de três doses. Em pessoas com 7 ou mais anos, deve ser sempre usada em combinação com o toxoide (Td) da difteria (Cap. 292), que é mais de 85% efetivo na prevenção da doença. As combinações que também incluem antígenos da tosse convulsa (Tdap) são preferíveis à imunização de Td de rotina de adolescentes e adultos que não tenham recebido ainda Tdap, assim como para mulheres grávidas (para as quais a Tdap é recomendada a cada gravidez).[9] Não há necessidade de as doses serem repetidas se o programa for interrompido. Recomenda-se uma dose de reforço de Td de dez em dez anos.

Indicações

Depois de uma ferida, pessoas com estado de imunização desconhecido ou pessoas que tenham recebido menos do que as três doses do toxoide do tétano devem receber uma dose de Tdap ou Td, independentemente da gravidade da ferida.[A3] A Td também está indicada para pessoas que tenham recebido previamente três ou mais doses se tiverem decorrido mais de dez anos desde a última dose, no caso de feridas limpas e mínimas, e se tiverem decorrido mais de cinco anos para todas as outras feridas.

As pessoas que nunca receberam uma dose de Tdap devem recebê-la, em vez da Td, para o manejo das feridas. A globulina imune do tétano deve ser administrada simultaneamente em um local diferente em pessoas que tenham feridas que não são limpas e mínimas se elas não receberam previamente pelo menos três doses de toxoide.

Efeitos Adversos

A maioria das reações à Td consiste em inflamação local e febre de grau baixo. Reações locais exageradas (tipo Arthus), com extenso inchaço doloroso, frequentemente do cotovelo ao ombro, foram por vezes descritas duas a oito horas após as pessoas receberem uma vacina contendo tétano ou difteria, especialmente nas pessoas que receberam doses frequentes de toxoide de difteria ou tétano. Reações sistêmicas graves, tais como urticária generalizada, síndrome de Guillan-Barré e outras complicações neurológicas, foram descritas raramente depois de toxoide de tétano.

Varicela: Catapora

Uma dose única da vacina viva atenuada da varicela (estirpe Oka), que pode ser combinada com a vacina SPR, protege 70% a 90% dos recipientes contra qualquer doença e mais de 95% dos recipientes contra doença grave, mas recomenda-se um programa de duas doses. Não está claro se a imunidade se desvanece com o passar do tempo após a vacinação. O uso da vacina foi associado a uma diminuição significativa na incidência de varicela.

Indicações

A vacina da varicela está indicada rotineiramente para todas as crianças sem contraindicação. O programa de duas doses inclui vacinação dos 12 aos 15 meses e, novamente, dos 4 aos 6 anos. Para as pessoas que previamente receberam uma única dose, recomenda-se uma segunda vacinação de recuperação, preferencialmente pelo menos três meses depois da primeira dose. As pessoas com 13 anos ou mais sem evidência de imunidade para varicela devem receber duas doses espaçadas pelo menos por quatro semanas. A evidência de imunidade para a varicela inclui a documentação de vacinação na idade apropriada com duas doses de vacina da varicela espaçadas pelo menos em 28 dias, evidência laboratorial de imunidade ou confirmação laboratorial da doença, pessoas nascidas nos Estados Unidos antes de 1980, ou diagnóstico ou verificação de uma história de doença por varicela ou herpes-zóster por um prestador de cuidados de saúde. O rastreio sorológico de adultos em algumas situações pode ser custo-efetivo, desde que os adultos suscetíveis identificados sejam vacinados. O exame sorológico não está indicado após a vacinação. A vacina é contraindicada em pessoas que estejam imunocomprometidas, pessoas com alergia anafilática a componentes da vacina e em mulheres grávidas. A vacinação pós-exposição no período de três dias pode reduzir a probabilidade de infecção sintomática em cerca de dois terços.[A5] A vacina da varicela é sensível à temperatura, pelo que deve ser armazenada a −15° C ou menos para reter a potência e eliminada se não for usada no período de trinta minutos após a reconstituição.

Efeitos Adversos

O efeito colateral mais comum é local da injeção dolorido, que é descrito em 25% a 35% dos recipientes com 13 anos ou mais. Foram reportados exantemas do tipo varicela no local da injeção (média de duas lesões) em 3% dos recipientes nesse grupo etário após a primeira dose e em 1% após a segunda dose. Exantemas não localizados com uma média de cinco lesões foram descritos em 5,5% de recipientes após a primeira dose e em 0,9% depois da segunda dose. Embora o vírus da vacina possa causar herpes-zóster (zona), especialmente em crianças, a incidência é substancialmente menor do que seria esperado após a varicela natural (Cap. 375). Raramente foram descritos eventos mais graves em relação temporal com a vacina, mas não foi estabelecida uma relação causal. A transmissão do vírus da vacina para um contato é extremamente rara e provavelmente ocorre apenas a partir de vacinados em que se desenvolveu um exantema do tipo varicela.

Varicela: Zóster

A vacina do vírus da varicela-zóster, que é aproximadamente 14 vezes mais potente do que a vacina de varicela usada rotineiramente nas crianças, reduz o zóster em cerca de 50% e a nevralgia pós-herpética em cerca de dois terços nas pessoas com 60 anos ou mais.[A6] A eficácia contra o zóster declina depois dos 70 anos, mas a proteção contra a nevralgia pós-herpética continua. Tal como ocorre em relação à vacina da varicela, é necessário um armazenamento especial de congelamento.

Indicações

Recomenda-se uma dose única da vacina de zóster para pessoas com 60 anos ou mais, mesmo que tenham apresentado uma história prévia de zóster. Não é necessário obter uma história de varicela ou testar a imunidade para varicela antes de administrar a vacina. A vacina não está recomendada para pessoas imunocomprometidas ou mulheres grávidas.

Efeitos Adversos

As reações locais (eritema, dor ou sensibilidade aumentada e inchaço no local da injeção) são comuns. As reações graves tiveram incidência similar nos recipientes de vacina e de placebo nos ensaios clínicos.

Vacinas destinadas primariamente a viajantes internacionais

A avaliação de pessoas antes de viajarem inclui revisão e disponibilização das vacinas recomendadas por rotina com base na idade e em outras características individuais. Recomendações para vacinas específicas relacionadas com as viagens dependem do itinerário, da duração da viagem e dos fatores do hospedeiro. Estão disponíveis recomendações detalhadas em www.cdc.gov/travel.[10]

Vacina da Encefalite Japonesa

Indicações

A vacina da encefalite japonesa (Cap. 383) está primariamente indicada a viajantes que vão para a Ásia, que irão passar um mês ou mais em áreas endêmicas durante a estação de transmissão, especialmente se a viagem incluir áreas rurais. Em todos os casos, os viajantes devem ser aconselhados a tomar precauções pessoais para reduzir a exposição às picadas de mosquito. Uma vacina antiga foi descrita como se mostrando 80% a 91% efetiva na prevenção de doença clínica, e a vacina atual de vírus inteiro inativado (Ixiaro, Intercell Biomedical) foi licenciada na base de uma imunogenicidade comparável. A série primária consiste em duas doses de 0,5 mL dadas intramuscularmente nos dias 0 e 28, com a segunda dose sendo administrada pelo menos uma semana antes da viagem (ver Tabela 18-2). Se a série primária tiver sido administrada mais de um ano antes, é possível aplicar uma dose de reforço antes da próxima exposição em potencial ao vírus.

Efeitos Adversos

Ocorrem cefaleias, mialgias e reações locais (dor e sensibilidade aumentada) em mais de 10% dos vacinados. No entanto, as taxas de incidência desses eventos foram similares às daqueles em um grupo de comparação que havia recebido um placebo com hidróxido de alumínio.

Vacina da Tifoide

Indicações

Dois tipos de vacinas, uma vacina viva atenuada Ty21a oral e uma vacina polissacarídica capsular (ViCPS), parecem ter eficácia comparável (50% a 77%). A vacina tifoide (Cap. 308) é indicada primariamente para os viajantes que vão para áreas em que o risco de exposição prolongada a alimentos e água contaminados é elevado. Como a vacina não é sempre efetiva, é essencial tomar as necessárias precauções com os alimentos e a água. A vacina também pode ser considerada para famílias ou outros contatos íntimos de portadores tifoides e trabalhadores de laboratórios que trabalhem com a *Salmonella tiphi*. Em adultos e crianças com 6 anos ou mais, pode ser usada qualquer das vacinas. Para a Ty21a, toma-se uma cápsula de revestimento entérico em dias alternados, em quatro doses. Alternativamente, pode ser dada uma dose única da vacina ViCPS. A duração da proteção com a Ty21a não é conhecida; recomenda-se a repetição de séries primárias de cinco em cinco anos às pessoas em risco. Para a vacina ViCPS, são recomendados reforços de dois em dois anos se as pessoas continuarem em risco. A vacina ViCPS pode ser dada a crianças tão novas quanto aquelas com 2 anos.

Efeitos Adversos

Podem ocorrer febre e cefaleias após a administração das vacinas tifoides. Raramente observam-se dor de estômago, náuseas e exantema.

Vacina da Febre Amarela

Indicações

A febre amarela (Cap. 381) ocorre apenas em áreas da América do Sul e da África. A vacinação com uma dose única da estirpe 17D do vírus vivo atenuado confere proteção a quase todos os recipientes por pelo menos dez anos. Recomenda-se uma dose de reforço de dez em dez anos para as pessoas com risco continuado de exposição à febre amarela.

Efeitos Adversos

Reações adversas (febre, dores e sensação de local dolorido, vermelhidão ou inchaço em que a injeção foi dada) ocorrem em até 25% dos vacinados. Foi descrita anafilaxia em 0,8 a 1,8 das pessoas a cada 100.000 doses de vacina distribuídas. Foi descrita uma síndrome rara (0,25 caso por 100.000 doses distribuídas) de falência de múltiplos órgãos sistêmicos ou doença viscerotrópica com elevadas taxas de mortalidade, primariamente entre adultos idosos e pessoas que tenham sido submetidas a timectomia ou apresentem disfunção tímica grave. Meningoencefalite, síndrome de Guillan-Barré, encefalomielite aguda disseminada e paralisia bulbar foram descritas em uma a duas pessoas por 100.000 doses e são mais comuns nas vacinas antigas. Em pacientes com 60 anos ou mais que vão passar algum tempo em zonas endêmicas de febre amarela, a vacina da febre amarela deve ser administrada com cautela e apenas após cuidadoso aconselhamento. A vacina da febre amarela não deve ser aplicada em pessoas imunocomprometidas ou naquelas que apresentem alergia anafilática a ovo. A vacina está contraindicada em mulheres grávidas numa base teórica, embora aquelas que têm de viajar para áreas de alto risco possam ser vacinadas.

Vacinas para possíveis agentes de bioterrorismo

Vacina do Carbúnculo (Antraz)

A vacina adsorvida (AVA) do antraz (Cap. 294) é preparada a partir de um filtrado livre de células de uma estirpe não capsulada de antraz e contém muitos produtos celulares, incluindo antígenos protetores. O antígeno protetor é responsável pela ligação às células, permitindo o transporte do fator letal e do fator edema para as células hospedeiras. Uma vacina de antígeno protetor recombinante (rPA) está em ensaios clínicos.

Indicações

A profilaxia de pré-exposição consiste em um programa primário intramuscular de três doses nas semanas 0, 4 semanas e 6 meses, administrando-se doses de reforço aos 12 e 18 meses, seguidas de reforço anual. A eficácia protetora de uma forma anterior da vacina contra o antraz cutâneo era de 92,5%. Os modelos animais sugerem eficácia contra a inalação de antraz. A vacinação pré-exposição é recomendada a pessoas envolvidas em trabalhos que abrangem exposição a concentrações elevadas do *Bacillus anthracis* ou em atividades com elevado potencial para a produção de aerossol. A vacina é recomendada em conjunto com antibióticos para a profilaxia pós-exposição depois de exposição a esporos aerossolisados de *B. anthracis*. O regime recomendado é de três doses de AVA administradas nas semanas 0, 2 e 4, combinadas com pelo menos 60 dias de antibióticos, os quais devem ser continuados pelo menos 14 dias após a terceira dose da vacina (Cap. 294).

Efeitos Adversos

Os eventos adversos mais comuns são as reações locais, incluindo nódulos subcutâneos, os quais se acredita serem devidos à deposição do adjuvante contendo alumínio no tecido subcutâneo. Esses eventos adversos são menos comuns com as injeções intramusculares do que com as injeções subcutâneas.

Vacina da Varíola

A vacina da varíola usa o vírus vaccínia, um vírus *orthopox* que é distinto dos vírus da varíola e da varíola bovina e que proporciona proteção cruzada da varíola. A vacina da varíola é quase 100% efetiva quando apropriadamente administrada com uma agulha bifurcada. A vacinação também previne ou modifica a doença quando é administrada no período de três a quatro dias da exposição e talvez mesmo depois de mais tempo. Em geral, a pele não necessita de nenhuma preparação especial. Se for usado álcool para limpeza, é preciso deixar a pele secar antes da vacinação, a fim de evitar a inativação da vacina. Segura-se a agulha perpendicularmente à pele com 15 punções para todos os vacinados, feitas rapidamente com suficiente vigor para assegurar que um rastro de sangue apareça em 15 a 20 segundos. Com a primeira dose, o local de vacinação deve ficar ruborizado e com prurido cerca de três a quatro dias após a vacinação; forma-se uma vesícula grande com uma auréola vermelha, tornando-se pústula em 7 a 11 dias. A lesão fica em crosta pela terceira semana.

Indicações

A vacina é indicada para as pessoas que trabalham com os vírus *orthopox*. A fim de aumentar a preparação diante de um ataque por varíola, a vacinação é frequentemente recomendada a pessoas que atuam na saúde pública ou em equipes de cuidados de saúde de emergência. A duração da imunidade não é clara. Recomenda-se a revacinação de 10 em 10 anos nas pessoas que continuam em risco. As contraindicações incluem história ou presença de eczema, outras condições cutâneas crônicas ou esfoliativas e imunossupressão ou gravidez no paciente ou em contato próximo doméstico ou outro. Pessoas com menos de 1 ano, amamentadas ou que apresentem alergia a componentes da vacina não devem ser vacinadas. Devido aos relatos de eventos cardíacos pós- vacinação, a vacinação deve ser diferida nas pessoas com isquemia ou outra doença cardíaca grave ou em pessoas com risco elevado para eventos de doença cardíaca isquêmica (http://emergency.cdc.gov/agent/smallpox/vaccination/index.asp). No caso de exposição à varíola não há contraindicações. Caso a varíola seja introduzida em uma comunidade, a vacinação deveria ser indicada para todas as pessoas expostas e seus contatos próximos, de modo a prevenir difusão adicional. Recomendações para vacinação mais abrangente teriam de ser avaliadas numa base caso a caso.

Efeitos Adversos

A febre é o efeito adverso mais comum. Outras complicações mais graves incluem *eczema vaccinatum*, que é uma infecção local ou disseminada da vaccínia em pessoas com história de eczema ou outra dermatite esfoliativa; vaccínia necrotizante, que ocorre em pessoas imunocomprometidas; autoinoculação, especialmente do olho, que pode causar ceratite e cicatrizes; vaccínia generalizada; miopericardite; e encefalite. O risco de morte pela vaccínia corresponde a cerca de um caso por 1 milhão de vacinações primárias.

Outros Agentes

Outros organismos ou produtos que têm sido considerados ameaças bioterroristas em potencial incluem a peste (Cap. 312) e a toxina botulínica (Cap. 296). O envenenamento com toxina botulínica pode ser tratado com uma antitoxina trivalente disponível nos *Centers for Disease Control and Prevention* (ver http://www.cdc.gov/laboratory/drugservice/formulary.html). Pode-se obter um toxoide botulínico heptavalente experimental nos *Centers for Disease Control and Prevention* para os trabalhadores laboratoriais com elevado risco de exposição à toxina. A vacinação de pré-exposição não se justifica nem é viável para a população em geral.

Outras vacinas

Uma vacina de proteína conjugada para o *H. Influenzae* tipo b (Hib) deve ser considerada em alguns adultos com risco elevado para doença Hib invasiva (p. ex., asplenia, doença de células falciformes ou recipiente de um transplante hematopoiético de células estaminais), se não tiverem recebido previamente a vacina Hib.

Referência de Grau A

A1. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;374:1339–1350.

A2. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2013;310:1711–1720.

A3. Thierry-Carstensen B, Jordan K, Uhlving HH, et al. A randomised, double-blind, non-inferiority clinical trial on the safety and immunogenicity of a tetanus, diphtheria and monocomponent acellular pertussis (TdaP) vaccine in comparison to a tetanus and diphtheria (Td) vaccine when given as booster vaccinations to healthy

adults. *Vaccine*. 2012;30:5464–5471.

A4. Moberley S, Holden J, Tatham DP, et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1: CD000422.

A5. Macartney K, Heywood A, McIntyre P. Vaccines for post-exposure prophylaxis against varicella (chickenpox) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6: CD001833.

A6. Gagliardi AM, Gomes Silva BN, Torloni MR, et al. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10: CD008858.

Referências Gerais

1. Bridges CB, Coyne-Beasley T. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older: United States, 2014. *Ann Intern Med*. 2014;160:190.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended immunization schedule for adults aged 19 years and older—United States. 2014. http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf; Accessed January 29, 2015.
3. Tomovici A, Barreto L, Zickler P, et al. Humoral immunity 10 years after booster immunization with an adolescent and adult formulation combined tetanus, diphtheria, and 5-component acellular pertussis vaccine. *Vaccine*. 2012;30:2647–2653.
4. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011;364:401–411.
5. Black CL, Yue X, Ball SW, et al. Influenza vaccination coverage among health care personnel—United States, 2013-14 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:805–811.
6. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:36–44.
7. Wallace GS, Seward JF, Pallansch MA. Interim CDC guidance for polio vaccination for travel to and from countries affected by wild poliovirus. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:591–594.
8. Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, et al. Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1–9.
9. Terranella A, Asay GR, Messonnier ML, et al. Pregnancy dose Tdap and postpartum cocooning to prevent infant pertussis: a decision analysis. *Pediatrics*. 2013;131:e1748–e1756.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Traveler's health. www.cdc.gov/travel; Accessed January 29, 2015.

No Brasil

No Brasil, diferentemente dos Estados Unidos, a vacinação é de responsabilidade do Sistema Único de Saúde, feita pela rede pública de saúde. E, também, existem serviços privados de imunização.

Os esquemas recomendados, de acordo com o Ministério da Saúde, para a população infantil, de adolescentes, adultos e idosos são atualizados periodicamente, e estão disponíveis no portal do Ministério da Saúde (portal.saude.gov.br/svs). Existem diferenças em relação ao apresentado neste capítulo, devido principalmente a dados epidemiológicos.

Além desses calendários de vacinação, o Brasil disponibiliza um calendário especial para populações indígenas e uma operação de levar as vacinas a todos os territórios nacionais, incluindo os mais remotos.

Adicionalmente, no Brasil, o Sistema Único de Saúde disponibiliza outros imunobiológicos, chamados "imunobiológicos especiais", apresentados no Manual dos Centros de Imunobiológicos Especiais (CRIES), disponíveis somente para determinadas populações sob maior risco de desenvolver a doença em questão ou sob o risco de complicações mais graves, além de disponibilizar imunoglobulinas para proteção pós-exposição a diversas doenças.

Incentivamos fortemente os leitores a consultarem esses endereços eletrônicos periodicamente, em especial os seguintes: http://www.anvisa.gov.br e http://www.saude.gov.br/svs, uma vez que as alterações são frequentes, de acordo com a disponibilidade de novos imunobiológicos e de novos conhecimentos, e de acordo com decisões de introduzir novas vacinas no calendário de crianças, adolescentes ou adultos. Informes técnicos são liberados e disponibilizados para consulta nesses endereços eletrônicos.

Para monitorar os eventos adversos relacionados a vacinas no Brasil, eles devem ser notificados ao Sistema Nacional de Vigilância dos Eventos Adversos Pós-Vacinação da Vigilância Epidemiológica local ou Municipal.

Algumas vacinas também estão disponíveis somente no sistema de saúde privado no Brasil, por ainda não estarem previstas no calendário básico de imunização do SUS e nem nas recomendações especiais dos CRIEs.

Princípios de medicina ocupacional e ambiental

Mark R. Cullen

Nas primeiras décadas após a Segunda Guerra Mundial, quando muitos trabalhadores norte-americanos passaram a usufruir da cobertura fornecida pelo seguro-saúde — para tudo, exceto para acidentes e doenças relacionadas ao trabalho —, cresceu o mito de que o trabalho realizado naquele período estava praticamente livre dos horrores que ocorriam nas indústrias em épocas passadas. A partir da década de 1970, contudo, o ressurgimento do interesse social e médico pelas consequências do trabalho levou à constatação de que as doenças relacionadas ao trabalho não estavam verdadeiramente extintas; eram apenas mal observadas ou mal estudadas. Os médicos do trabalho, muitas vezes excluídos da prática médica principal, tinham dificuldades para mudar o modo de pensar vigente, e a maioria dos médicos internistas não estava atenta a esses fatos. Hoje em dia, admite-se que um volume substancial de problemas de saúde e de casos de incapacidade se deve a riscos físicos, químicos e biológicos associados ao trabalho. Os aspectos psicossociais também podem ser prejudiciais à saúde.

Embora dezenas de milhares de produtos químicos tóxicos e de outros agentes perigosos possam causar ou exacerbar uma grande variedade de condições agudas e crônicas, certos princípios básicos e abordagens clínicas aplicam-se amplamente à prática médica geral e especializada. Este capítulo descreve tais fundamentos; em seguida, traz um resumo dos distúrbios ocupacionais mais comuns observados pelos médicos internistas de países desenvolvidos e, por último, apresenta uma revisão dos efeitos das exposições ambientais de maior frequência.

Princípios da doença ocupacional e ambiental

Há uma crença amplamente difundida de que os principais efeitos das exposições ocupacionais e ambientais sobre a saúde correspondem a distúrbios exclusivos, mais bem-identificados pelo fato de não se encaixarem facilmente em outras categorias diagnósticas (p. ex., intoxicação por arsênico). Na realidade, *as principais consequências das exposições química e física, sem a investigação de conexões ambientais, consistem em manifestações clínicas indistinguíveis daquelas observadas nos distúrbios responsáveis pela maior parte dos atendimentos médicos dispensados tanto a pacientes internados quanto a pacientes ambulatoriais:* erupções cutâneas frequentes (Cap. 438), alterações da função hepática (Cap. 147), respiração ruidosa e sintomas irritativos das vias aéreas superiores e inferiores (Cap. 87), diversos tipos de câncer (Cap. 180), neuropatias periféricas (Cap. 420), disfonia (Cap. 397) e disfunção cognitiva inespecífica (Cap. 402). Embora ainda ocorram distúrbios patologicamente distintos, como a silicose (Cap. 93) e a intoxicação pelo chumbo (Cap. 22), quando um agente ambiental ou ocupacional causa uma doença evidente, os exames fisiológicos e radiográficos costumam revelar manifestações totalmente consistentes com os diagnósticos mais comuns, como asma (Cap. 87), dermatite de contato (Cap. 438), esteatose hepática (Cap. 152) e câncer de pulmão (Cap. 191).

A causa subjacente pode permanecer obscura, a menos que o clínico adote uma abordagem disciplinada, projetada para investigar e excluir as causas ocupacionais ou ambientais sempre que for apropriado. A melhor abordagem consiste na utilização sistemática do histórico ocupacional e ambiental, obtido por meio de um pequeno questionário que pode ser ampliado com base nas respostas fornecidas (ver adiante). O fato é que, se o médico internista esperar "descartar", em primeiro lugar, outras doenças antes de cogitar a possibilidade de haver fatores ocupacionais ou ambientais, correrá o risco de deixar passar quase todos os efeitos ocupacionais e ambientais apresentados pelo paciente.

Qualquer que seja a via utilizada ou o período de tempo envolvido, a dose de exposição é o principal fator determinante do risco de desenvolvimento de uma doença. Como ocorre na farmacologia (Cap. 29), é impossível fazer qualquer afirmação significativa sobre a causa e o efeito sem avaliar a dose. Imagine, por exemplo, os diferentes efeitos sobre a saúde causados pela ingestão de ácido acetilsalicílico nas doses de 65 mg, 650 mg e 6.500 mg (Cap. 37). Ao longo dessa variação de duas ordens de grandeza, o produto químico deixa de ter um órgão-alvo terapêutico e passa a ter muitos e a ser letal. Não é diferente com o chumbo, os pesticidas organofosforados e os solventes, exceto que raramente há um modo simples de se determinar a dose dessas substâncias, como, em geral, ocorre com os fármacos, cujos frascos de comprimidos são rotulados, cujas prescrições são registradas e cujos níveis no sangue e na urina estão facilmente disponíveis na maior parte dos laboratórios. E essa limitação se torna maior porque, ao contrário dos fármacos, o intervalo das exposições tóxicas pode variar muito mais amplamente. Por exemplo, a água contaminada de um poço ou o ar de baixa qualidade que circula no interior de um escritório podem conter toxinas em um nível duas, três ou mesmo quatro ordens de grandeza (10.000 vezes) inferior ao nível que pode ter sido avaliado em estudos epidemiológicos envolvendo trabalhadores ou ao nível que foi testado em animais. Felizmente, é muito mais fácil "descobrir o intervalo de ação" da toxina do que seria possível pressupor (a seguir, há uma discussão sobre o histórico), e a ânsia pela precisão — geralmente inalcançável — não deve interferir na obtenção de informações que podem ser facilmente colhidas e, com frequência, mostram-se suficientes para permitir uma ação. O ponto-chave é que as tentativas de utilizar as informações clínicas relativas ao trabalho ou ao ambiente podem não ser úteis, a menos que se faça um esforço para determinar a dose da exposição.

Os riscos ambientais podem afetar preferencialmente as populações vulneráveis — aqueles com doença subjacente, nos extremos da vida, com atopia e com outros riscos graves para a saúde, como tabagismo e diabetes. A variabilidade genética pode estar na base de algumas diferenças, mas poucos genes relevantes foram suficientemente bem caracterizados para uso na prática. Estudos clínicos realizados com hospedeiros de doenças ocupacionais comuns identificaram cofatores comportamentais e constitucionais; por exemplo, o tabagismo aumenta, de forma significativa, o risco de câncer de pulmão entre os trabalhadores expostos ao asbesto (Cap. 191). Essa interação exige do médico um questionamento redobrado. Por exemplo, a presença de tabagismo ou atopia em uma mulher jovem com tosse não elimina a possibilidade de haver uma causa ocupacional para sua asma; em vez disso, aumenta a probabilidade de que a exposição seja importante.

História Ocupacional e Ambiental e Avaliação da Exposição

A história ocupacional da exposição pregressa e atual é a chave para determinar se a exposição ocupacional ou outros tipos de exposição ambiental podem estar causando problemas de saúde ou contribuindo para seu aparecimento. O método empregado na obtenção dessas informações e na utilização dos recursos disponíveis para corroborá-las e complementá-las depende do contexto clínico. Na atenção primária e especializada, em que é possível prever que certo paciente permanecerá em observação por um longo período, a etapa mais importante consiste em estabelecer os riscos aos quais o paciente pode estar exposto no atual trabalho, verificar as atividades que, no passado, podem ter levado a exposições danosas potencialmente relevantes para a saúde futura (devido à latência do tabaco) e se existe a possibilidade de que o atual ambiente doméstico (incluindo ar, água e alimentos) esteja contaminado com substâncias nocivas. A abordagem recomendada consiste no uso de um questionário simples, que pode ser autoadministrado ou aplicado sob a supervisão de um auxiliar capacitado (E-Fig. 19-1). Esses questionários podem ser, em seguida, revisados em conjunto pelo paciente e pelo médico, se o tempo permitir, e atualizados periodicamente. Quando a ocupação ou os materiais empregados são mencionados, mas as exposições genéricas efetivas são desconhecidas, é possível solicitar ao paciente e às fontes de referência disponíveis que "traduzam" seu histórico em detalhes, especificando, por exemplo, quais metais são soldados ou o que está de fato contido em um produto de limpeza ou em um plástico. Na maioria dos países desenvolvidos, essas informações são obrigatoriamente guardadas pelos empregadores e fornecidas, mediante solicitação, na forma de fichas técnicas denominadas *Fichas de Dados de Segurança de Produtos*, muitas, inclusive, facilmente encontradas on-line. Dessa forma, as exposições pregressas e atuais que tenham, talvez, algum impacto sobre a saúde podem ser registradas e, quando relevantes, incorporadas aos cuidados preventivos de rotina ou à vigilância clínica de sequelas.

Quanto aos pacientes com queixas clínicas novas ou condições recém-diagnosticadas, a procura por uma causa ambiental mostra-se mais urgente e, por isso, a abordagem precisa ser mais específica. Se há indícios de sinais ou sintomas de doença aguda ou subaguda, a *chave* está no período entre as exposições ambientais recentes ou incomuns e o surgimento dos sintomas — um dado mais importante que os detalhes químicos específicos. Por exemplo, se o paciente desenvolve falta de ar logo após a introdução de um novo produto químico ou processo no ambiente de trabalho ou após um vazamento ou transbordamento, tal fato deve levar a novas perguntas como: "Os outros trabalhadores também ficaram doentes?" Com relação aos sintomas recorrentes, como tosse ou erupção cutânea, as mudanças cíclicas são com frequência a pista mais forte: "Os sintomas pioram em dias úteis e melhoram em dias de folga ou feriados?" Quanto aos sintomas mais insidiosos, como fraqueza ou dormência das extremidades ou disfunção hepática de início recente, a pergunta adequada seria se o aparecimento da anormalidade seguiu alguma mudança

demonstrável no ambiente em que vive ou trabalha. Mais uma vez, a existência concomitante de outros trabalhadores afetados de modo semelhante pode ser mais valiosa que o conhecimento detalhado dos elementos daquele ambiente. Quando é sugerido um tal padrão temporal, justificam-se esforços adicionais, frequentemente em conjunto com uma consulta especializada, para definir a exposição ocorrida e em que dose.

Na elucidação de condições evidentemente mais crônicas, como a fibrose pulmonar, a insuficiência renal crônica ou uma neoplasia maligna, sugere-se o emprego de uma abordagem alternativa, porque a exposição, se for relevante, geralmente terá ocorrido há muito tempo. Nessa situação, é provável que uma indagação detalhada sobre o trabalho atual ou sobre o ambiente circundante não seja útil para o diagnóstico diferencial, embora a informação de uma exposição pregressa a um risco significativo (como sílica, asbesto ou cádmio) possa, com base no conhecimento de seus efeitos, influenciar a sequência da avaliação. Entretanto, costuma ser mais eficaz realizar a pesquisa de exposições anteriores *após* a caracterização da alteração fisiopatológica, a fim de concentrar a investigação nos fatores que, notoriamente, causam, ou são suspeitos de causar, tal distúrbio — como é facilmente constatado nos textos ou pesquisas de literatura científica.

Tanto nos casos agudos como nos crônicos, as informações sobre *qual* tipo de exposição ocorreu (de um modo genérico) precisam ser ampliadas com uma estimativa sobre a dose da exposição. A breve exposição a um fumo que contenha uma pequena porcentagem de chumbo em geral não causará intoxicação aguda por chumbo (embora as pessoas expostas possam manifestar respostas diferentes), tampouco a contaminação de um poço de água com vestígios de benzeno causará discrasias sanguíneas. Dificilmente, o paciente será capaz de fornecer informações detalhadas sobre uma "dose" anterior ou mesmo atual, mas, com frequência, será capaz de dar pistas valiosas: a exposição continuou durante muitos anos? Eram fumos ou fibras grosseiramente visíveis no ar? Eram necessários ou eram oferecidos respiradores ou protetores respiratórios? Os episódios de exposição desprotegida já resultaram em irritação ou desconforto agudo? Uma resposta afirmativa a uma dessas perguntas sugere uma "alta" exposição, cujo ponto de referência corresponde ao nível no qual o risco de desenvolvimento de um efeito sobre a saúde se torna substancial. De modo inverso, se a exposição foi inabitual em um escritório típico ou se ocorreu nas imediações de uma casa em reforma, é mais provável que os níveis de exposição sejam "baixos". Entretanto, tais exposições de nível baixo não excluem um efeito sobre a saúde, principalmente aquele causado por mecanismos idiossincrásicos ou aquele que ocorre em pessoas mais "sensíveis" às exposições a produtos químicos, uma característica encontrada em 2% a 10% da população. Embora não sejam toleradas por causa das possíveis grandes consequências à saúde pública, as exposições por vestígios de contaminantes em alimentos e água destinada ao consumo não são causas comuns de problemas clínicos perceptíveis. Quando a preocupação com as exposições é grande, as informações dos pacientes podem ser facilmente complementadas por dados fornecidos pelos empregadores (com o consentimento do paciente!) e pelas autoridades reguladoras e sanitárias ou, ainda, por meio de consulta a especialistas que devem conhecer os níveis da maioria dos riscos ocupacionais da comunidade. Por fim, mediante a compreensão adequada dos limites dos exames e a consciência da importância da "relação temporal" com a exposição (como na medição dos níveis dos fármacos), é possível quantificar biologicamente no sangue e na urina um número crescente de produtos químicos perigosos. Atualmente, estão disponíveis testes confiáveis para a maioria dos metais e de alguns pesticidas, e exames para uma larga faixa de químicos orgânicos poderão estar disponíveis num futuro próximo. O rastreio aleatório para "desconhecidos" raramente é útil, e a maioria conduz com frequência a inferências erradas porque os vestígios de químicos são ubíquos, ou seja, quase todas as pessoas terão um nível mais alto "de alguma coisa" do que a média das pessoas.

História da Exposição Ocupacional e Ambiental

Emprego atual (se atualmente estiver desempregado, responda às perguntas referentes a empregos anteriores)

1. Nome da ocupação _____
2. Nome e endereço da instituição empregadora _____
3. Natureza do trabalho _____
4. Quantas horas por semana você geralmente trabalha? _____
5. Data de início? _____ Se concluído, informe a data do último dia de trabalho. _____
   Se concluído, por que saiu? _____
6. Você precisa utilizar equipamento de proteção individual (como protetor respiratório, luvas ou protetores auditivos) em seu trabalho? Em caso afirmativo, de que tipo(s)? _____
7. Exposições que ocorrem em seu trabalho. Para cada item, escolha "não", "um pouco" ou "muito".

	Não	Um pouco	Muito
Poeira ou fumos	_____	_____	_____
Solventes orgânicos ou *thinners*	_____	_____	_____
Outros produtos químicos	_____	_____	_____
Ruído	_____	_____	_____
Calor excessivo	_____	_____	_____
Esforço físico	_____	_____	_____
Estresse mental	_____	_____	_____

Conflitos entre o trabalho e a família

No emprego atual, há algum agente de risco que possa estar deixando você doente? _____

Emprego anterior

Por favor, liste todos os empregos que você teve antes do último, começando pela época atual e voltando no tempo até o período em que estava na escola. Para cada item, informe o nome da ocupação, o número de anos de trabalho e se, nesse emprego, você sofreu algum tipo de exposição que o deixou preocupado.

Nome da ocupação	Anos de trabalho	Exposição que causou preocupação?
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Você prestou serviço militar?

Em caso afirmativo, por quantos anos? ____ Você esteve em zona de guerra ativa? _____

Onde? _____

Nesses empregos, você sofreu alguma exposição a agentes de risco que o deixaram doente?

_____. Em caso afirmativo, explique o que ocorreu _____

Exposições ambientais

Há alguma exposição específica em sua casa ou na vizinhança que o deixa preocupado?

Em caso afirmativo, que tipo de exposição? _____

Por favor, informe sobre seu ambiente doméstico:

1. A água que você consome provém de uma rede pública de abastecimento? De poço particular? A água consumida já causou algum problema de saúde? _____
2. O sistema de aquecimento de sua casa funciona a óleo, a gás ou a eletricidade? Já teve algum problema com o aquecimento de sua casa? _____
3. Há alguma(s) fonte(s) de poluição próxima(s) de sua casa? _____ Qual(ais)? _____
4. Alguém fuma dentro de sua casa? _____ Quem? _____
5. Alguém em sua casa tem um passatempo que envolve produtos químicos ou materiais industriais? Em caso afirmativo, descreva.
   _____
6. Alguém da casa traz nas roupas poeira ou outras substâncias do trabalho? Em caso afirmativo, de que tipo? _____

E-FIGURA 19-1 Questionário para uso durante a "entrada" de novos pacientes para cuidados primários ou especializados.
O instrumento pode ser autoadministrado ou aplicado sob a supervisão de um auxiliar treinado; ele deve ser revisto com o paciente e o médico, e

periodicamente atualizado.

Doenças ocupacionais e ambientais comuns na prática médica

Embora quase toda queixa ou condição médica possa ter como causa ou contribuinte um fator ocupacional ou ambiental, em determinadas condições encontradas na prática médica isso é bastante *comum* (Tabela 19-1). Quanto a essas condições, a atenção dispensada ao histórico é mais importante e, com frequência, recompensadora.

Tabela 19-1

Condições de saúde ocupacional e ambiental comuns na prática médica geral

CONDIÇÃO	AJUSTES DE EXPOSIÇÃO	COMENTÁRIO
Asma	Praticamente qualquer local de trabalho ou ambiente intradomiciliar	De início recente, recrudescente, ou asma exacerbada
Desordens pulmonares intersticiais, parenquimatosas e inflamatórias	Poeiras, metais e materiais orgânicos	Todos os distúrbios parenquimatosos têm uma ou mais causas ambientais
Cânceres do aparelho respiratório	Asbestos, radônio, sílica, fumaça de combustão, alcatrões e alguns metais	Fumantes tendem a ser mais afetados
Perda auditiva neurossensorial	Ruído, metais e solventes	Perda de alta frequência, especialmente em trabalhadores mais jovens
Distúrbios musculoesqueléticos de tronco e membros	Atividades ou posturas pesadas ou repetitivas	Frio, vibração e trabalho estressante contribuem
Irritação das vias aéreas superiores	Poeiras e fumos	Mais comum em fumantes e pessoas atópicas
Doença não específica relacionada aos edifícios	Trabalho de escritório	Deve excluir causas *específicas*
Dermatite alérgica ou por irritação	Exposição repetida da pele desprotegida	Exposições ocupacionais ou ambientais devem ser consideradas em todos os casos
Sensibilidade a múltiplas substâncias químicas	Qualquer	Complicação da exposição ambiental adversa

Asma

Homens e mulheres com atopia e que já apresentam alguma doença das vias aéreas toleram menos os agentes irritantes presentes no local de trabalho e podem manifestar episódios de agravamento relacionados temporalmente a uma ou mais exposições. Vale destacar que numerosos antígenos subsistem no ambiente de trabalho, desde proteínas grandes, como o látex e os pelos, penas e células descamadas de animais, a moléculas pequenas, como os isocianatos necessários para a produção do poliuretano. Mais de 250 agentes já foram bem caracterizados, e muitos outros são considerados suspeitos. Praticamente nenhuma profissão ou trabalho está imune, e até 20% de todas as asmas de início no adulto podem ter um componente de trabalho. A manifestação é, com frequência, inespecífica; o momento no qual os sintomas se manifestam, se durante ou ligeiramente defasados da exposição, é a pista para o diagnóstico, tendo presente que pode haver um defasamento de várias horas entre a exposição e a tosse ou outros sintomas. A recompensa para a identificação precoce de tais causas é a provável diminuição da inflamação das vias aéreas assim que a exposição nociva seja eliminada;[1,2]caso tal exposição se perpetue, a asma persistente geralmente será a regra (Cap. 87).

Desordens Pulmonares Intersticiais, Parenquimatosas e Inflamatórias Crônicas

As opacidades arredondadas da silicose (Cap. 93) e a pneumoconiose dos trabalhadores de carvão mineral (Cap. 93) assemelham-se radiograficamente à sarcoidose (Cap. 95); a doença crônica causada pela exposição ao berílio (Cap. 93), um distúrbio granulomatoso resultante da sensibilização a esse metal leve amplamente utilizado, é clinicamente idêntica à sarcoidose em quase todos os aspectos. Contudo, hoje em dia, já é possível realizar exames de sangue ou de lavado broncoalveolar razoavelmente específicos para distinguir essas doenças. A asbestose (Cap. 93) é, em todos os aspectos, idêntica à fibrose pulmonar idiopática (Cap. 92), exceto pelo fato de que é frequentemente acompanhada de alterações pleurais benignas, tende a ser mais indolente e, em geral, cessa de progredir quando a exposição é interrompida ou poucos anos após seu término. Raramente suspeita-se de pneumonite por hipersensibilidade (Cap. 93) fora do ambiente agrícola, porém sua ocorrência é muito mais frequente; é provável que a causa seja a presença de contaminantes microbianos nos equipamentos de trabalho, mas alguns produtos químicos, como os isocianatos, também podem ser responsabilizados. A bronquiolite constritiva ocupacional, que pode causar dispneia indolente ou rapidamente progressiva, é observada após exposição a uma variedade de químicos nocivos.[3] Recentemente, foram associados químicos manufaturados e inorgânicos com surtos de alveolite alérgica, e fibras sintéticas e aromatizantes alimentares precipitaram respostas das vias respiratórias graves e algumas vezes fatais. Essas observações suportam a investigação cuidadosa do meio envolvente em todos os casos de doença pulmonar de início no adulto.

Cânceres do Aparelho Respiratório

Embora a maioria dos carcinomas de pulmão e de vias aéreas superiores acometa os fumantes, a exposição ocupacional ao asbesto, à sílica e aos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos presentes no ar poluído com material particulado, na fumaça de escapamento de veículos movidos a diesel, no piche e no asfalto, também contribui para o aparecimento dessas doenças, assim como o radônio e os metais carcinogênicos, como cromo e níquel, encontrados em ligas (Cap. 191). É provável que algumas substâncias orgânicas, como o formaldeído, também sejam responsáveis. Até que haja uma estratégia estabelecida para a prevenção secundária, os pacientes expostos a esses elementos devem ser acompanhados de modo expectante; no mínimo, deve haver um grande empenho para controlar o tabagismo entre eles. Os trabalhadores expostos ao asbesto — fumantes ou não — correm risco adicional de desenvolver mesotelioma maligno (Caps. 99 e 191); mas, além da prevenção primária, as únicas implicações clínicas são a conscientização quanto ao diagnóstico precoce e o cuidado compassivo dos pacientes acometidos por essa doença industrial, na maioria dos casos ainda incurável.

Gordura no Fígado

Com o uso difundido do exame do abdome por meio de imagens, foi possível perceber que a esteatose hepática é uma condição mais comum do que se imaginava (Cap. 152). Esse distúrbio é frequente entre os indivíduos expostos regularmente a solventes orgânicos, uma possibilidade que deve ser levada em consideração juntamente com as causas infecciosas, metabólicas e farmacológicas. Uma vez levantada a suspeita, independentemente da presença de outros fatores, a exposição a químicos deve ser diminuída. A melhora tende a ser lenta, muitas vezes por um período de vários meses, mas é provável que o risco de progressão seja afastado ou, no mínimo, reduzido.

Perda Auditiva Neurossensorial

Excetuando-se o envelhecimento, o ruído é a causa mais importante de perda auditiva neurossensorial para sons de alta frequência, identificável até na adolescência (Cap. 426). Passatempos como atirar com arma de fogo e ouvir música alta podem combinar-se com os ruídos provenientes dos ambientes industrial e agrícola, acelerando a perda auditiva. Embora a realização de audiogramas rotineiros e o controle da exposição sejam de responsabilidade dos empregadores, os médicos devem examinar periodicamente os pacientes expostos a ruídos e apoiar quaisquer estratégias de controle que possam estar em vigor no local de trabalho. A exposição a metais, como, por exemplo, chumbo, e a solventes orgânicos pode aumentar ainda mais esse risco.

Distúrbios Musculoesqueléticos das Extremidades Superiores e do Tronco

As causas mais comuns de incapacidade para o trabalho, inclusive de invalidez, são as lesões que afetam as costas (Cap. 400) ou a extremidade superior do tronco; a perda anual para a economia dos Estados Unidos por incapacidade e despesas de cuidados de saúde é estimada num espantoso percentual de 1% a 2% do produto interno bruto. Atividades repetitivas, pesadas, com posturas inadequadas e feitas sob pressão de tempo são fatores contribuintes bem conhecidos, assim como frio e

vibração.[4] A maioria dos casos, contudo, ocorre em trabalhadores que não exercem atividades extremamente físicas, tais como os cuidados de saúde ou prestadores de serviços. Apesar de uma lesão anatomicamente localizada poder ser identificada e tratada de modo específico em uma pequena parte dos casos, como na síndrome do túnel do carpo (Cap. 420) e na compressão do desfiladeiro torácico, na maioria dos pacientes as modalidades de atendimento mais importantes são o *reconhecimento* e a *redução precoces de lesão adicional*.[5] A fisioterapia e os medicamentos podem acelerar a recuperação, mas não são capazes de impedir as recorrências, nem a progressão, exceto se as atividades prejudiciais associadas ao trabalho e ao lazer forem modificadas.[A1] Os empregadores, que estão se familiarizando de forma crescente com essas questões ergonômicas, compartilham um incentivo para modificar suas tarefas ou seus postos de trabalho.

Irritação das Vias Aéreas Superiores

Praticamente qualquer fumaça, fumo, poeira ou produto químico tem o potencial de irritar as vias aéreas superiores (Cap. 93), desencadeando sintomas agudos ou crônicos indistinguíveis das manifestações alérgicas comuns (Cap. 249) ou das infecções das vias aéreas superiores (Cap. 96). Embora as mucosas dos olhos, do nariz, dos seios paranasais e da garganta tendam a se recuperar, os episódios recorrentes são extremamente incômodos e causam incapacidade laboral substancial. Os pacientes com atopia e aqueles com infecções frequentes são, muitas vezes, os mais sensíveis a essas agressões ambientais ubíquas, que devem, idealmente, ser abordadas em conjunto com os sintomas propriamente ditos e as infecções secundárias.

Dermatite

As erupções eritematosas são consequências comuns das exposições tópicas a substâncias presentes no ambiente de trabalho, de lazer ou doméstico, que incluem látex, plásticos e muitos alimentos (Cap. 440). Embora as pistas para a identificação sejam o período de tempo entre a exposição e o aparecimento dos sintomas e a relação entre as regiões afetadas e as roupas, os produtos químicos alergênicos e irritantes podem acometer locais considerados improváveis, como virilha e cintura. A consulta a especialistas e os testes cutâneos de contato por adesivos são necessários nos casos intratáveis, mas, na maioria das situações, não devem substituir a observação cuidadosa do trabalho e a obtenção do histórico ocupacional. As lesões acneiformes e a foliculite (Cap. 440) são também frequentemente causadas por irritação química ou fatores físicos no trabalho, como calor, pressão ou fricção.

Síndrome do Edifício Doente e Doença Inespecífica Relacionada a Edifícios

O esforço para diminuir a entrada de ar "fresco" no interior dos edifícios com o objetivo de reduzir as despesas com aquecimento e condicionamento de ar resultou no aparecimento de irritações nas vias aéreas superiores e na pele, bem como de sintomas vagos relacionados ao sistema nervoso central, como dor de cabeça e fadiga, que começam logo após a chegada ao ambiente de trabalho e desaparecem minutos ou horas após a saída do edifício afetado. Normalmente, muitos ocupantes são afetados, sobretudo aqueles que passam a maior parte do tempo em um único local. A causa é desconhecida, mas evidências recentes sugerem que substâncias microbianas sejam as principais responsáveis. Em todo o caso, a pesquisa de um alérgeno ou irritante específico é uma tarefa que vale a pena (Cap. 249); contudo, os principais problemas a serem corrigidos são a ventilação geral deficiente e a umidade, na qual o mofo prolifera. Quando a causa é eliminada, a maioria dos ocupantes desses edifícios costuma experimentar melhora dos sintomas. Do ponto de vista clínico, o principal fato a ser levado em conta é se algum problema mais grave, como, por exemplo, a asma, também pode ter surgido.

Sensibilidade a Múltiplas Substâncias Químicas

Uma doença ambiental transitória, como a resultante de uma única inalação nociva, ou persistente, como o curso prolongado de uma doença inespecífica relacionada a edifícios, pode dar início a um ciclo de sintomas semelhantes após exposições a odores ou substâncias irritantes em níveis muito baixos, que faz com que até mesmo tarefas diárias, como fazer compras ou dirigir, se tornem problemáticas. Em geral, o paciente se queixa de "alergia" a tudo, embora não haja evidências de mecanismos alérgicos (Cap. 249); a causa dessa complicação aflitiva, mais prevalente em mulheres e também observada em veteranos de conflitos no Oriente Médio, é desconhecida e pode envolver fatores psicológicos e fisiológicos. Apesar da gravidade das queixas, que, com frequência, incluem fadiga, dor muscular, estridor, opressão torácica e palpitações, os resultados dos exames laboratoriais são normais; muitos pacientes apresentam critérios clínicos de fibromialgia (Cap. 274). A presença simultânea de ansiedade e depressão geralmente motiva o encaminhamento a um psiquiatra (Cap. 397), mas o distúrbio tem-se mostrado relativamente refratário a todas as abordagens terapêuticas. O apoio solidário, a modificação do ambiente de acordo com a necessidade, a fim de propiciar algum alívio sintomático, e a aceitação da natureza desconhecida do distúrbio são atitudes apropriadas; investigações clínicas extensas muitas vezes servem apenas para reforçar o papel de "doente" do paciente e, por isso, devem ser evitadas. Apesar de todos os esforços realizados, os indivíduos mais gravemente afetados buscarão, com frequência, os cuidados de praticantes de medicina alternativa (Cap. 39) com teorias atraentes, ainda que não comprovadas, e soluções caras e potencialmente prejudiciais.

Exposições perigosas comuns que ocorrem no ambiente ocupacional e circundante

Dezenas de milhares de produtos químicos presentes no ambiente de trabalho, assim como riscos físicos e biológicos importantes, também podem ser encontrados no ambiente geral (Tabela 19-2). Atualmente, vários desses riscos são motivo de grande preocupação nos países industrializados.

Tabela 19-2

Exposições perigosas comuns que ocorrem no ambiente ocupacional e circundante

RISCOS	EFEITOS NA SAÚDE DE MAIOR PREOCUPAÇÃO	COMENTÁRIOS
Metais	Neurotoxicidade, câncer	A maioria pode ser mensurada no sangue ou na urina para avaliar a dose
Solventes orgânicos	Irritação respiratória e dérmica, neurotoxicidade, hepatotoxicidade	Benzeno e alguns outros têm efeitos específicos
Halogenados orgânicos (p. ex., o DDT, os PCBs)	Câncer	Carcinógenos suspeitos, de grande dispersão e altamente preocupantes para a população
Herbicidas e pesticidas	Rara neurotoxicidade aguda, efeitos de longo prazo desconhecidos	Riscos disseminados altamente preocupantes para a população
Radiação eletromagnética	Leucemia, glioblastoma	Exposições disseminadas com efeitos não comprovados
Material particulado	Doença cardiovascular aterosclerótica aguda e crônica	Local de trabalho, poluição do ar
Bolor	Alergia	Grande preocupação na população com relação aos possíveis efeitos crônicos
Poeiras minerais	Câncer	Riscos antigos ainda de grande preocupação (p. ex., sílica, amianto)

DDT = diclorofeniltricloroetano; PCBs = policloreto de bifenilas.

Metais

Atualmente, as exposições ao chumbo e ao arsênico (Cap. 22), que, no passado, eram bastante corriqueiras na indústria, são, em geral, controladas; contudo, no contexto ambiental, a preocupação continua a ser grande, principalmente com relação às crianças. Há, agora, uma preocupação maior com relação ao mercúrio — acumulado nos tecidos dos grandes peixes oceânicos de todo o mundo — e ao manganês, uma potente neurotoxina presente nos fumos de solda e em diversas ligas e que afeta a função extrapiramidal e autônoma. Já existem exames de sangue e urina que quantificam a carga corporal do paciente exposto à maioria dos metais, com a notável exceção do manganês. Entretanto, ao realizar tais exames, é preciso estar atento ao intervalo de tempo entre a exposição e o início dos sintomas, à forma com que o metal se apresenta e à presença de possíveis "fatores geradores de confusão", como a forma de arsênico em grande parte benigna excretada na urina durante vários dias após uma única refeição composta de frutos do mar com cascas ou conchas.

Solventes Orgânicos

Esses derivados do petróleo continuam presentes nos produtos encontrados tanto no ambiente ocupacional quanto no doméstico. São todos irritantes, potencialmente neurotóxicos e, em graus variados, hepatotóxicos (Cap. 110). Alguns, como o tricloroetileno e o *n*-hexano, são mais potentes, porém não são mais amplamente utilizados. O benzeno e os éteres do etilenoglicol são tóxicos para a medula óssea (Cap. 165).

Halogenados Orgânicos

Embora produtos industriais e pesticidas orgânicos complexos à base de compostos halogenados orgânicos não sejam mais fabricados nem vendidos nos países desenvolvidos, sua notável biopersistência fez com que se acumulassem nos tecidos gordurosos. Pior que isso, um temível subproduto, a dioxina, associado, no passado, à produção de herbicidas, é atualmente identificado como um produto esperado da combustão de quaisquer substâncias que contenham cloro. Suspeita-se de que todas essas substâncias sejam cancerígenas, embora se continue a discutir se esse efeito se limita aos sarcomas de tecidos moles (Cap. 202) — uma associação já estabelecida com a dioxina — ou se promove cânceres de um modo mais geral. Alguma evidência toxicológica e epidemiológica relaciona essa classe de agentes com o *diabetes mellitus* tipo 2 e dislipidemias.

Herbicidas e Pesticidas

A neurotoxicidade aguda e as propriedades irritantes da maioria dos herbicidas e pesticidas já foram bem estudadas (Cap. 110). Em geral, esses agentes são bem controlados, apesar de ocorrerem esporadicamente superexposições ocupacionais e domésticas. Nos países em desenvolvimento, essas substâncias permanecem como um veículo generalizado para o suicídio e o homicídio.

Radiação Eletromagnética não Ionizante

Fios e aparelhos elétricos e, sabidamente, telefones celulares emitem radiação eletromagnética de baixa frequência em níveis muito abaixo daqueles que provocam lesões térmicas locais (Cap. 20). Essas radiações são do tipo não ionizante, mas há algumas evidências epidemiológicas de aumento do risco de leucemia infantil por exposição a níveis elevados oriundos da fiação doméstica e, também, de aumento do número de tumores cerebrais em trabalhadores adultos expostos com regularidade a redes elétricas. Tais dados são de difícil interpretação, pois os resultados dos estudos diferem segundo a maneira pela qual a exposição é avaliada; a única conclusão é que há motivos para preocupação e também necessidade de se realizarem estudos adicionais, porém não há razão para alarme ou outro tipo de ação, a não ser cautela quanto à colocação de novas linhas de transmissão de alta tensão próximas a escolas e residências.

Material Particulado

A evidência acumulada na última década aponta para uma boa probabilidade de que a poluição do ar ambiente contribui significativamente para o risco na população de doença cardiovascular. O foco se voltou dos bem estabelecidos irritantes respiratórios — gases dióxido de enxofre e ozônio — para as partículas menores, chamadas $PM_{2.5}$. Essas partículas são repletas de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos pró-inflamatórios provenientes do escapamento de veículos movidos a diesel, da queima do carvão mineral e de fontes industriais. Esse risco também acomete os trabalhadores industriais mais intensamente expostos, embora permaneça pouco claro se o risco está associado a partículas de qualquer origem ou apenas àquelas que resultam de combustão.

Bolor

Os fungos estão em toda parte e, há muito, são conhecidos por seus odores desagradáveis e pelo potencial de induzir respostas alérgicas (Cap. 249), inclusive asma. Recentemente, surgiu uma preocupação com relação aos possíveis efeitos nocivos de diversas micotoxinas, que há muito causam problemas, em medicina veterinária, como consequência do consumo de alimentos contaminados pelos animais domésticos; contudo, um painel de consenso concluiu que não há evidências de riscos para os humanos, além daqueles bem conhecidos de viver ou trabalhar em um ambiente com mofo. A formação de bolores deve ser impedida sempre que possível, principalmente em escolas e escritórios, onde contribuem para a má qualidade do ar interno. A solução está na identificação e na erradicação de vazamentos e de outras fontes de acúmulo de água.

Poeiras Minerais

Embora o uso do asbesto tenha diminuído bastante, a sílica e as fibras minerais fabricadas pelo homem continuam amplamente distribuídas no ambiente. A sílica (Cap. 93), presente em praticamente todos os tipos de "rocha", é um poderoso agente causador de lesão e câncer pulmonares; por essa razão, a exposição do aparelho respiratório deve ser cuidadosamente controlada em todos os ambientes. As evidências de risco grave pela exposição à fibra de vidro, lã mineral e outras fibras minerais produzidas pelo homem são pouco claras; provavelmente apenas as fibras mais finas, como a lã de escória, têm o potencial de causar câncer, porém muitas fibras são potentes agentes irritantes da pele e das vias aéreas superiores, o que, por si só, justifica a necessidade de um bom controle.

Resumo

Os problemas de saúde de origem ocupacional e ambiental continuam prevalentes, embora seu espectro e sua natureza tenham mudado rapidamente, como tudo na medicina, e é provável que se modifiquem ainda mais depressa à medida que a tecnologia, o trabalho e o conhecimento continuem a evoluir. Os médicos não precisam desenvolver uma grande base de "fatos" — com frequência, sujeitos à revisão —, mas, em vez disso, precisam desenvolver uma abordagem que incorpore os elementos-chave e forneça um fundamento para a identificação e a condução clínica eficientes das síndromes atuais e futuras.

Referência de Grau A

A1. Schaafsma FG, Whelan K, van der Beek AJ, et al. Physical conditioning as part of a return to work strategy to reduce sickness absence for workers with back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8: CD001822.

Referências Gerais

1. Fishwick D. Work aggravated asthma; a review of the recent evidence. *Br Med Bull*. 2014;110:77–88.
2. de Groene GJ, Pal TM, Beach J, et al. Workplace interventions for treatment of occupational asthma: a Cochrane systematic review. *Occup Environ Med*. 2012;69:373–374.
3. Kreiss K. Occupational causes of constrictive bronchiolitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13:167–172.
4. Kapellusch JM, Garg A, Boda S, et al. Association between lifting and use of medication for low back pain: results from the backworks prospective cohort study. *J Occup Environ Med*. 2014;56:867–877.
5. Dick FD, Graveling RA, Munro W, et al. Workplace management of upper limb disorders: a systematic review. *Occup Med (Lond)*. 2011;61:19–25.

No Brasil

Assim como em outras áreas da saúde, as doenças relacionadas ao trabalho vêm apresentando uma nítida transição epidemiológica no Brasil nos últimos anos. Apesar das ainda existentes intoxicações e dermatites provocadas por agentes químicos tradicionais (p.ex., chumbo, benzeno) e da perda auditiva induzida por ruído (PAIR), as estatísticas atuais são dominadas, principalmente, pelos distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho — lesões por esforços repetitivos (DORT-LER) — e pelas doenças mentais (p. ex., ansiedade, depressão), ligadas ao trabalho repetitivo, sob forte pressão de tempo, alta responsabilidade e limitada autonomia de decisão.

No nível dos Ministérios do Trabalho e Emprego (MTE), da Saúde (MS) e da Previdência e Assistência Social (MPAS) encontram-se mecanismos normativos e operacionais voltados, respectivamente, à prevenção e à fiscalização, assistência à saúde e de seguridade social. Notadamente por meio das inúmeras normas

regulamentadoras (NR) de saúde e segurança do trabalho do MTE (http://portal.mte.gov.br/legislacao/normas-regulamentadoras-1.htm), a sociedade possui mecanismos em escala nacional para obter as melhores condições de trabalho possíveis nos mais diversos setores, englobando tanto a prevenção de acidentes e doenças quanto a promoção e o controle da saúde dos trabalhadores.

Útil para o médico de formação geral é conhecer o teor da NR 7 — Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional (PCMSO) —, obrigatório para todas as empresas que atuam no Brasil. Nesta NR estão descritos os exames médicos aos quais devem ser submetidos os trabalhadores, e o seu conteúdo, conforme a idade e o tipo de risco ocupacional a que estão submetidos. A avaliação clínica desses exames médicos preventivos (p. ex., admissionais, periódicos, demissionais), conforme a necessidade, deve ser completada com testes feitos em urina ou sangue, exames de imagem ou outros (previstos nos quadros anexos à mesma NR), cuja finalidade é identificar situações de alto risco de adoecimento ou doenças ocupacionais incipientes. Uma vez que uma doença seja diagnosticada nesse contexto o trabalhador deve ser afastado do trabalho, se isso for necessário, encaminhado para tratamento, quando existir, e para avaliar os seus direitos em relação aos benefícios previdenciários.

20

Lesões por radiação

David J. Brenner

Radiação ionizante

Definição

A radiação ionizante inclui raios X, raios gama, partículas beta, partículas alfa e nêutrons. Ao contrário das radiações não ionizantes, incluindo ondas de raio, micro-ondas, infravermelhos, luz visível e radiações ultravioleta (UV), essas radiações têm energia suficiente para derrubar os elétrons das órbitas atômica ou molecular, quebrando, desse modo, ligações químicas em biomoléculas como o DNA.

Uma diferença-chave entre as variadas radiações ionizantes é sua capacidade de penetrar a matéria (Fig. 20-1). Por exemplo, as partículas alfa têm uma amplitude muito limitada, medida em micrômetros. Como as partículas alfa não podem penetrar a pele, seu significado na saúde é visto inteiramente no contexto de exposição interna por inalação ou ingestão de materiais radioativos emitindo alfa. As partículas beta, que têm amplitudes intermédias, podem normalmente ser paradas por uma folha de papel. Em contraste, os raios X, raios gama e nêutrons são altamente penetrantes e difíceis de escudar.

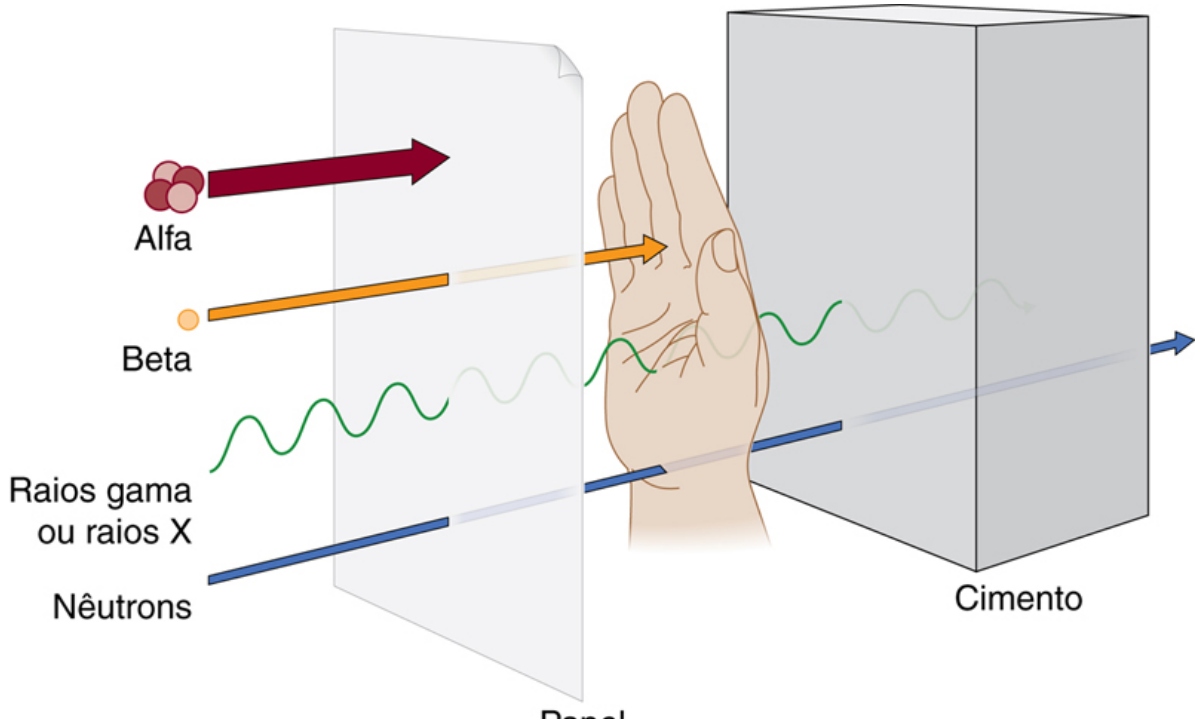

FIGURA 20-1 **Esquema ilustrando as amplitudes relativas das partículas alfa, raios beta, raios X ou raios gama e nêutrons ao penetrarem na matéria.**

As radiações ionizantes são emitidas por materiais radioativos, que podem tanto ocorrer naturalmente como ser feitos pelo homem, usando máquinas como os reatores nucleares. A quantidade de radiação ionizante emitida por um material radioativo é determinada por sua atividade medida em becqueréis (1 Bq = 1 desintegração radioativa/segundo) ou curies (Ci).

A radioatividade deve ser distinguida da dose absorvida, que é uma medida de quanta energia ionizante é realmente absorvida por uma estrutura de interesse, tal como uma pessoa ou um órgão. A unidade de medida básica da dose absorvida, que é a energia depositada por unidade de massa, é o gray (1 Gy = 1 J/kg). A *dose equivalente* leva em consideração o fato de que nem todos os tipos de radiação são igualmente efetivos, enquanto a *dose efetiva* leva em conta o fato de que nem todos os órgãos no corpo são igualmente sensíveis às radiações ionizantes, e a *dose coletiva* é uma medida da dose efetiva fornecida somada para toda uma população exposta (Tabela 20-1).

Tabela 20-1

Quantidades padronizadas e unidades associadas a uma exposição à radiação ionizante

QUANTIDADE	DEFINIÇÃO	UNIDADES
Dose absorvida	Energia por unidade de massa	Gray (Gy)
Dose equivalente	Dose média × fator de ponderação da radiação específico do tipo de radiação	Sievert (Sv)
Dose efetiva	Soma das doses equivalentes para todos os órgãos expostos, cada uma multiplicada por um fator de sensibilidade apropriado relativo ao órgão	Sievert (Sv)
Dose coletiva	Soma das doses efetivas para uma população de indivíduos expostos	Pessoas-sv

Epidemiologia

A exposição à radiação pode vir de fontes naturais, exposições médicas terapêuticas ou diagnósticas, ou exposições acidentais a indivíduos ou a grandes populações. As fontes naturais e os exames radiológicos são os maiores contribuidores para a dose de radiação coletiva global da população dos Estados Unidos (Fig. 20-2).[1]

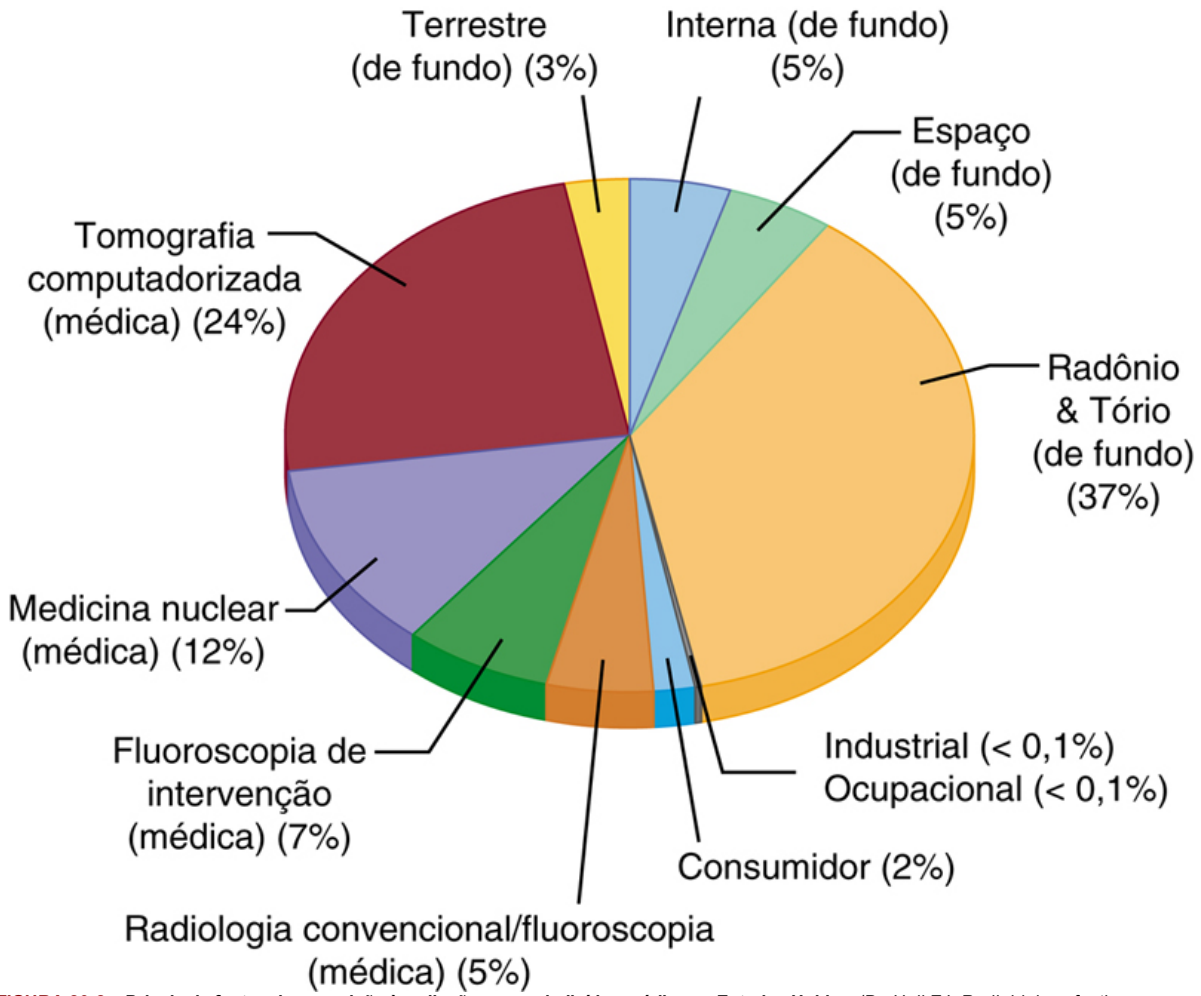

FIGURA 20-2 **Principais fontes de exposição à radiação em um indivíduo médio nos Estados Unidos.** (De Hall EJ. *Radiobiology for the Radiologist*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.)

Fontes Naturais de Radiação Ionizante

A maior fonte de radiação que ocorre naturalmente é a partir do gás radônio, que é um emissor de partículas alfa. O radônio é um componente constituinte de todas asrochas, especialmente de rochas do tipo granito. O radônio é membro de uma cadeia de elementos radioativos que começa com o urânio ocorrendo de forma natural e se degrada radioativamente de um elemento para o próximo; exclusivamente nessa cadeia de elementos, o radônio é um gás que pode emergir do solo e resultar em níveis elevados no subsolo e em andares mais altos de casas. A exposição no longo prazo ao gás radônio pode causar tumores no pulmão porque as partículas alfa emitidas no pulmão podem danificar as células no epitélio brônquico. As três outras principais fontes de exposição à radiação ocorrendo naturalmente são a partir da exposição terrestre (raios gama emitidos por materiais radioativos ocorrendo naturalmente na terra), a partir de radiações do espaço (principalmente raios cósmicos intergaláticos que penetram na atmosfera) e por radiação interna (a partir de elementos radioativos que ocorrem naturalmente no corpo, como, por exemplo, o potássio-40).

Exposições Médicas

A principal fonte isolada de exposição médica é a tomografia computadorizada (TC), que, em média, contribui com cerca de 25% da dose coletiva da população dos Estados Unidos. Essa fonte de radiação é recente porque a TC começou a ser usada apenas nos anos 1980. Atualmente, no entanto, nos Estados Unidos, cerca de 75 milhões de exames de TC são realizados por ano. Adicionalmente à TC, a medicina nuclear, a fluoroscopia de intervenção e a radiografia convencional, em seu conjunto, constituem cerca de 25% da dose coletiva global da população dos Estados Unidos.

Acidentes Radiológicos

Desde a introdução generalizada das fábricas de energia nuclear, os acidentes radiológicos tornaram-se uma fonte intermitente, embora rara, de exposição à radiação. Os acidentes de Chernobyl, em 1986, e de Fukushima, em 2011, liberaram, de longe, mais radioatividade do que quaisquer outros acidentes (Tabela 20-2).

Tabela 20-2

Liberações estimadas de iodina radioativa e de césio radioativo pelos quatro maiores acidentes de fábricas de energia nuclear em nível histórico

	^{131}I (TBq)	$^{137/134}$Cs (TBq)
Windscale, 1957	750	20
Three Mile Island, 1979	1	0,000001
Chernobyl, 1986	1.800.000	110.000
Fukushima, 2011	~500.000	~20.000

Terrorismo Radiológico

Em sua acepção mais lata, existem dois tipos diferentes de tais ameaças: um a partir de um dispositivo nuclear improvisado e outro de um dispositivo de dispersão radiológica, algumas vezes chamado *bomba suja*.[2] Ambos são muito diferentes no que se refere às suas potenciais consequências e também à sua probabilidade de ocorrência.

As consequências da explosão de um dispositivo nuclear improvisado, talvez similares às observadas em Hiroshima ou Nagasaki, embora mais provavelmente explodindo no nível do solo, seriam devastadoras em relação a perdas de vidas e lesões importantes. Por exemplo, a explosão na superfície durante o dia no centro de

Manhattan de um dispositivo nuclear improvisado de 20-kT poderia envolver 2,2 milhões de pessoas expostas a elevadas doses de radiação, das quais talvez apenas 1,6 milhão poderia sobreviver.

Em contraste, as consequências de se explodir um dispositivo de dispersão radiológica ou bomba suja, dispersando o que poderia ser uma quantidade muito pequena ou muito grande de material radioativo, provavelmente envolveriam uma área espacial relativamente pequena, em que os indivíduos são expostos de forma significativa, assim como uma área maior em que os indivíduos são expostos a doses muito baixas de radiação. A importância de uma bomba suja depende da quantidade de radioatividade no dispositivo e da eficiência com que a explosão nebuliza e dispersa o material radioativo. É claro que as consequências de um dispositivo de dispersão radiológica estendem-se para além dos efeitos de saúde e podem envolver disrupções sociais e econômicas em larga escala.[3]

Fisiopatologia

A radiação ionizante pode tanto causar uma mutação de células como matá-las. O local-chave da lesão inicial é uma quebra da cadeia dupla de DNA, embora outros tipos de lesão sejam possíveis. Em geral, essa quebra da cadeia é reparada por uma variedade de mecanismos, sendo o mais importante deles a recombinação final não homóloga. A recombinação final não homóloga imprecisa pode levar a pequenas mutações, enquanto a reparação defeituosa da quebra da cadeia dupla (p. ex., terminais errados das quebras recombinados um com o outro) pode levar a translocações, inversões e fusões telômeras cromossômicas.

Embora as translocações, inversões e mutações pontuais cromossômicas sejam normalmente lesões não letais, tais aberrações cromossômicas induzidas pela radiação podem ser as lesões iniciais associadas à carcinogênese. Por exemplo, o evento inicial em muitos cânceres hematopoiéticos (Caps. 183 e 184) é muitas vezes uma translocação recorrente, a qual, por sua vez, resulta na fusão de genes localizados nos pontos de quebra da translocação. As mutações pontuais e as deleções induzidas pela radiação também estão frequentemente associadas à perda da heterozigocidade dos genes supressores de tumores.

A reparação defeituosa de quebras de cadeias duplas também pode induzir aberrações cromossômicas dicêntricas e anéis cêntricos (Cap. 181), que, em geral, são lesões letais que causam a morte reprodutiva celular, em que uma célula perde sua capacidade de se dividir. Um segundo mecanismo bastante diferente de morte celular induzido pela radiação é a apoptose, ou morte celular programada, que, por exemplo, é importante após a exposição à radiação das células hematopoiéticas e células da crista jejunal.

Manifestações clínicas

As consequências da exposição à radiação dependem da dose e também de a exposição afetar o corpo todo ou apenas uma parte dele. Após doses elevadas de exposição de todo o corpo, as principais consequências são as síndromes de radiação agudas, que podem ser fatais. Após doses elevadas de exposição parcial do corpo, como, por exemplo, na pós-radioterapia, as consequências são altamente específicas do órgão. Esses efeitos de doses elevadas nos tecidos são determinísticos e significam que, após certa dose limiar, a probabilidade do efeito aumenta rapidamente para 100%, com a gravidade do efeito se acentuando com o aumento da dose. Em contraste, a principal preocupação com doses baixas é em função dos efeitos estocásticos, em que não existe um limiar de dose, sendo a probabilidade do efeito que aumenta com o aumento da dose. O principal exemplo aqui está no câncer induzido pela radiação.

Síndromes de Radiação Agudas

A dose de radiação necessária para matar as células mitoticamente ativas em divisão é, de longe, menor que a dose necessária para remover a capacidade de funcionamento de células diferenciadas. Em consequência, as síndromes de radiação aguda relacionam-se, em geral, com a falência das células precursoras em fornecer substituições das células funcionais dentro de um órgão, quando as últimas necessitam ser substituídas. As síndromes de radiação agudas progridem normalmente por quatro fases: prodrômica, latência clínica, doença manifestada e recuperação ou morte.

Fase Prodrômica

Os sintomas prodrômicos (precoces) ocorrem pouco depois da irradiação, com as doses de radiação determinando a gravidade, a duração e o início. Os sintomas prodrômicos típicos incluem náuseas, vômitos, anorexia, fadiga, diarreia, cólicas abdominais e desidratação. Em doses muito elevadas, esses sintomas podem aparecer em poucos minutos após a exposição; mas, em doses um pouco mais baixas, podem não aparecer por muitas horas, se existentes.

Fase Latente

Após a fase prodrômica, um período de latência precede normalmente a doença manifestada. Esse adiamento ocorre porque as síndromes subsequentes (hematopoiética e gastrointestinal) envolvem a falência de tecidos cuja renovação é relevante, e a doença manifesta não ocorre até depois do tempo de substituição celular típico desses tecidos.

Doença Manifestada

A *síndrome hematopoiética* resulta de uma exposição de todo o corpo ou parcial do corpo significativa a 3 a 9 Gy. Nessas doses, a radiação mata algumas ou todas as células hematopoiéticas precursoras mitoticamente ativas. Os sintomas, então, resultam da falta de elementos sanguíneos circulantes cerca de quatro a oito semanas mais tarde, quando as células circulantes morrem e não são substituídas. Nessa fase, a síndrome hematopoiética pode manifestar-se com infecções e possivelmente hemorragias, comprometimento dos mecanismos imunes e potencial falência de múltiplos órgãos.

A *síndrome gastrointestinal* ocorre usualmente após exposição de todo o corpo ou parte do corpo significativa a cerca de 8 Gy ou mais. Essas doses levam à morte de células estaminais intestinais nas criptas regenerativas. Os sintomas podem surgir quando as células diferenciadas das vilosidades são naturalmente descamadas, mas as células estaminais são incapazes de produzir novas células, levando, desse modo, ao despovoamento do revestimento epitelial do trato gastrointestinal. Depois de um período de latência de cerca de sete dias, a ausência ou a diminuição significativa das vilosidades do epitélio intestinal levam a crescimento bacteriano e aumento de risco para sepse. Os sintomas comuns incluem anorexia, náuseas, vômitos, diarreia sanguinolenta prolongada, cólicas abdominais, desidratação e perda de peso. Se ocorrer a morte, será, em geral, sete a dez dias mais tarde.

Com doses de radiação extremamente elevadas, a morte resulta usualmente de *síndrome cerebrovascular* em poucos dias após a exposição. Como as alterações da permeabilidade de pequenos vasos sanguíneos no cérebro conduzem a edema cerebral, acredita-se que essa seja a causa da morte.

Efeitos Tardios após Radioterapia Específicos de Órgãos

Os efeitos tardios iatrogênicos específicos dos órgãos evoluem com bastante previsibilidade após a terapia de radiação dirigida em que o órgão em questão é irradiado, embora a gravidade da resposta seja menos previsível. Esses efeitos tecidulares podem ser divididos em respostas globais dos órgãos e respostas focais, em que uma parte particular do órgão é irradiada de modo diferencial (Tabela 20-3).

Tabela 20-3

Efeitos tardios determinísticos típicos, específicos de órgão, após radioterapia com doses elevadas

ÓRGÃO	INDICADOR LOCALIZADO	INDICADOR GLOBAL
Cérebro, nervos cranianos	Fraqueza focal, perda de visão	Déficit cognitivo
Pulmão	Estenose brônquica	Falta de ar
Coração	Estenose coronária	Pericardite, cardiomiopatia
Bexiga	Hemorragia	Frequência urinária, diarreia
Intestino	Isquemia, hemorragia	Enterite

Adaptado com alterações de Rubin P, Constine LS, Marks LB, eds. ALERT — Adverse Late Effects of Cancer Treatment. Vol. 1: General Concepts and Specific Precepts. Heidelberg: Springer, 2014.

Como exemplo, a exposição significativa de radiação ao coração aumenta o risco de doença cardíaca subsequente importante. Esses riscos foram mais evidentes em mulheres que fizeram radioterapia para o câncer da mama esquerda (Cap. 198),[4] em pacientes tratados com radiação em capa para o linfoma de Hodgkin (Cap. 186) e em alguns pacientes tratados de tumores do pulmão adjacentes ao coração.[5] Os efeitos no coração podem apresentar uma ampla variedade, incluindo as artérias coronárias, o miocárdio, as válvulas cardíacas e o saco pericárdico. O risco aumentado, que é proporcional à dose cardíaca, começa poucos anos após a exposição e

continua ao longo da vida. Esses riscos de radiação parecem ser multiplicativos dos riscos cardíacos naturais de fundo, pelo que os pacientes com fatores de risco cardíacos preexistentes provavelmente têm aumentos maiores de risco absoluto para doença cardíaca induzida por radiação.

Em doses de radiação baixas, a evidência indica que sobreviventes da bomba atômica apresentam um risco aumentado ao longo da vida para doença cardíaca, assim como aumento do risco para acidente vascular cerebral.[6] Entre os sobreviventes de bombas atômicas, estima-se que a doença cardíaca e o acidente vascular cerebral induzidos por radiação contribuam para cerca de um terço das mortes induzidas por radiação em comparação com os cânceres.

Efeitos Estocásticos da Radiação

Em contraste com os efeitos determinísticos baseados nos órgãos da radiação, a radiação ionizante também produz efeitos estocásticos por meio dos quais a gravidade da doença não é dependente da dose. Esses efeitos se devem amplamente a mutações induzidas pela radiação das células-alvo, em oposição à morte das células, sendo a carcinogênese da radiação, de longe, o efeito mais importante. Outros potenciais efeitos estocásticos na saúde induzidos pela radiação incluem defeitos genéticos deletérios induzidos pela radiação nas gerações subsequentes.

Carcinogênese de Radiação

Em geral, a radiação atua como um multiplicador das taxas de fundo naturais de câncer, embora haja exceções, como o câncer de mama induzido pela radiação, em que os riscos da radiação são largamente independentes das taxas de fundo naturais, e o câncer de próstata, que, em geral, não é um tumor radiogênico. A maioria dos cânceres induzidos por radiação pode ocorrer muitos anos após a exposição à radiação, normalmente nos mesmos anos "propensos ao câncer" (na faixa etária de 55 a 75 anos), assim como os cânceres que ocorrem naturalmente. As exceções incluem os cânceres hematopoiéticos induzidos por radiação e os da tireoide induzidos por radiação, ambos ocorrendo, em geral, depois de alguns anos de exposição à radiação. A sensibilidade ao câncer induzido por radiação é dependente da idade e, assim, pessoas expostas em idade mais precoce têm maior risco de câncer ao longo da vida.

A maior parte do que se sabe quantitativamente acerca dos riscos induzidos por radiação para o câncer vem dos estudos dos sobreviventes de bomba atômica, que tiveram subsequentes aumentos de risco de câncer mensuráveis.[6] Em baixas doses de radiação, por exemplo, abaixo de 0,1 Gy, é difícil realizar e interpretar os estudos epidemiológicos porque é difícil quantificar um pequeno risco extra para o câncer acima do risco de câncer natural ao longo da vida humana de cerca de 40%. Mais recentemente, estudos epidemiológicos em larga escala feitos em crianças que receberam exames de TC sugerem aumentos pequenos do risco mas estatisticamente significativos para o câncer induzido por radiação, pelo menos nas doses de radiação relevantes para os exames de TC.[7,8]

Cataratogênese de Radiação

As radiações ionizantes induzem catarata (Cap. 423), com a probabilidade, a gravidade e a latência relacionadas com a dose de radiação.[9] Estudos de sobreviventes da bomba atômica, trabalhadores de limpeza da Chernobyl, astronautas e técnicos de radiologia revelaram que todos eles mostraram aumento da incidência de catarata, mesmo em doses de radiação abaixo de 1 Gy. A cataratogênese de radiação é uma consequência dos danos pela radiação ou morte de células em divisão no cristalino. Como, essencialmente, não há mecanismos no cristalino de remoção das células danificadas, as fibras do cristalino não translúcidas resultantes migram para o polo posterior do cristalino, onde constituem a primeira fase de uma catarata. A catarata subcapsular posterior é menos comum do que a catarata nuclear ou cortical na população em geral, porém é o tipo mais comumente associado à radiação ionizante.

Diagnóstico

O diagnóstico de lesão por radiação pode ser considerado em dois contextos distintos. O primeiro contexto é quando a dose de radiação não é conhecida, e o objetivo é estimar a dose que foi fornecida para se otimizar o tratamento. Exemplos incluem cenários de acidentes e de terrorismo radiológicos. O segundo contexto é quando a dose de radiação é conhecida, em particular após radioterapia. Aqui, as sequelas (Tabela 20-3) são previsíveis, mas o momento e a gravidade da lesão nem tanto.

Biodensitometria de Radiação

Para um indivíduo exposto a uma dose grande de radiação por todo o corpo, a primeira tarefa fundamental é estimar a dose de radiação que o indivíduo recebeu, porque diferentes síndromes (hematopoiética, gastrointestinal, cerebrovascular) estão associadas a amplitudes de radiação diferentes. A técnica para estimar exposições a indivíduos é conhecida como *biodensitometria de radiação*. Nesse processo diagnóstico, analisa-se uma pequena quantidade de tecido do corpo, como sangue ou urina, medindo-se, nas amostras, os indicadores dependentes da dose para fornecer uma dose estimada. O indicador mais comum, que consiste em aberrações cromossômicas nas amostras de sangue, pode agora ser avaliado por tecnologias de alta capacidade.[10] Outros testes práticos dependentes da dose incluem a expressão de genes no sangue ou a indução de metabólitos na urina.

Sequelas Pós-radiação

As síndromes induzidas por radiação determinísticas de órgãos são observadas em intervalos razoavelmente previsíveis após a terapia de radiação. Por exemplo, a pericardite de radiação (Cap. 77) pode desenvolver-se durante o tratamento ou meses a anos depois, inicialmente com derrame e progressão para constrição pericárdica. A enterocolite de radiação (Cap. 140), por sua vez, pode desenvolver-se 6 a 12 meses depois de doses de radiação de 40 a 60 Gy para o câncer da próstata ou malignidades ginecológicas. O dano pulmonar induzido por radiação pode ser detectado em até 50% dos pacientes que receberam terapia de radiação torácica, mas apenas uma minoria irá desenvolver sintomas clínicos (Cap. 94). Além disso, a maioria de todos os pacientes de radioterapia sofre toxicidade aguda da pele ou das mucosas, em particular dermatite de radiação, mucosite oral e xerostomia.

Tratamento

Síndromes de Exposição de Todo o Corpo

No caso de exposições inferiores a 2 Gy, não é necessário um tratamento imediato (Fig. 20-3). Para a síndrome hematopoiética, duas abordagens primárias de tratamento são designadas para reduzir a depressão de glóbulos vermelhos, usando transfusões e terapia com citocinas, e para minimizar infecção, utilizando antibióticos e possivelmente barreiras físicas. Os antibióticos e os cuidados de enfermagem apropriados podem aumentar o LD_{50} (a dose na qual 50% dos indivíduos expostos morrem) de cerca de 4 para 6 Gy, e a adição do fator de crescimento granulocitário humano (p. ex., filgrastim, 5 μg/kg por dia até duas semanas, subcutaneamente ou por infusão IV) pode aumentar o LD_{50} para cerca de 9 Gy.

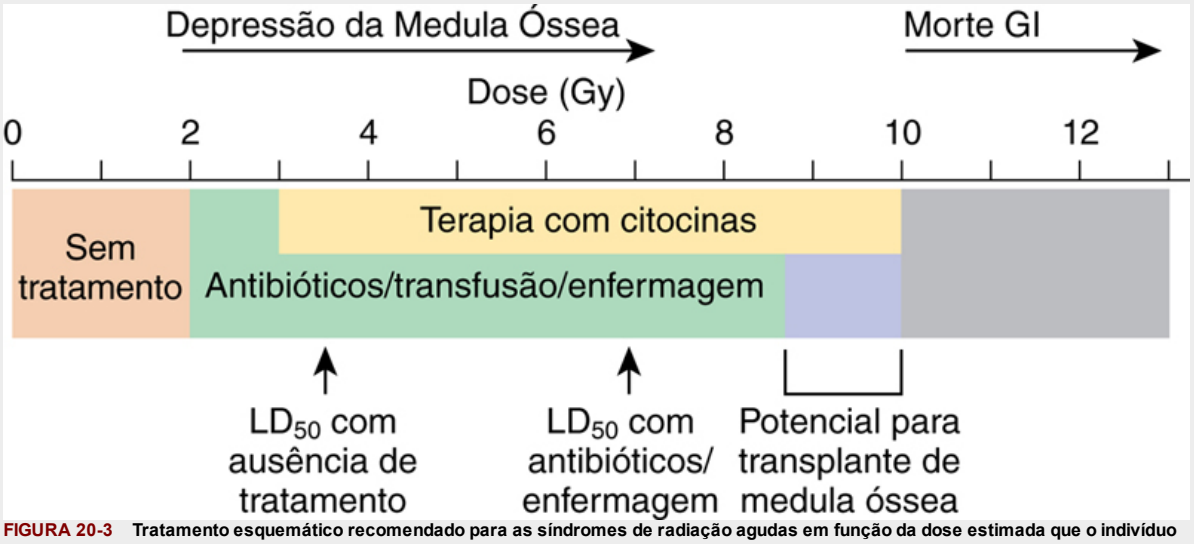

FIGURA 20-3 **Tratamento esquemático recomendado para as síndromes de radiação agudas em função da dose estimada que o indivíduo recebeu.**
Note a janela muito estreita da dose para a qual os transplantes de medula óssea são potencialmente úteis. (Adaptado com alterações de Hall EJ. *Radiobiology for the Radiologist.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.)

O papel do transplante da medula óssea no tratamento de indivíduos com síndrome hematopoiética provavelmente é bastante limitado com doses inferiores a 9 Gy. No rescaldo do acidente de Chernobyl, por exemplo, 13 indivíduos foram submetidos a transplante da medula óssea, e três mortes foram atribuídas diretamente a sequelas do procedimento em pacientes em que o transplante não era indicado com base em sua exposição. Os regimes de tratamento conservador, incluindo antibióticos, terapia de citocinas, transfusões e enfermagem, mostram-se claramente efetivos, mas as opções atuais de tratamento são muito limitadas com doses acima de cerca de 10 Gy, quando a síndrome gastrointestinal se torna a causa dominante de morte.

Sequelas de Radiação

No caso de dermatite, mucosite e xerostomia induzidas por radiação, os tratamentos incluem agentes tópicos para a dermatite (Cap. 438), analgésicos para a mucosite e substitutos de saliva para a xerostomia. Além de dermatite, mucosite e xerostomia, os efeitos teciduais determinísticos induzidos por radiação são tratados do mesmo modo que seus homólogos não induzidos por radiação. Por exemplo, o tratamento da doença da artéria coronária induzida por radiação não é diferente da abordagem adotada nas doenças coronárias em geral (Caps. 71 a 74). No entanto, o manejo dos sintomas gastrointestinais agudos e crônicos após radiação requer uma abordagem mais especializada, por causa do risco de estenoses locais (Cap. 142).[11]

Prevenção

Contramedidas depois de Acidentes ou Terrorismo Radiológico

Três medicamentos aprovados pela FDA podem limitar a dose de radiação causada por exposições a radioisótopos específicos: iodeto de potássio para a iodina radioativa, azul-da-prússia para césio ou tálio radioativos, e penta-acetato de dietilenetriamina (DTPA) para plutônio, amerício ou cúrio. Embora essas contramedidas farmacêuticas possam limitar as doses nos órgãos, as consequências de saúde produzidas por esses radioisótopos específicos não podem ser usadas para tratar nenhum dos efeitos clínicos adversos por eles causados.

A administração de iodeto de potássio (KI), que contém iodina não radioativa, satura a tireoide com iodina não radioativa e, desse modo, evita que a iodina radioativa seja absorvida pela tireoide, onde pode causar câncer (Cap. 226). Os efeitos protetores de KI duram cerca de 24 horas, pelo que deve ser tomado diariamente (130 mg para adultos, 65 mg para crianças > 3 anos, 32 mg para crianças de 1 a 3 anos, 16 mg para lactentes) enquanto houver uma probabilidade de exposição.

O azul-da-prússia (hexacianoferrato férrico [II]) liga-se ao césio no trato gastrointestinal e limita sua reabsorção para a corrente sanguínea, reduzindo, assim, a semivida biológica do césio no corpo de cerca de 110 dias para cerca de 30 dias e limitando a toxicidade nos órgãos produzida por este. A dose recomendada de azul-da-prússia é de 3 g oralmente, três vezes ao dia, para os adultos e de 1 g oralmente, três vezes ao dia, para as crianças de 2 a 12 anos, por um mínimo de 30 dias.

O DTPA é um agente quelante que se liga ao plutônio radioativo, ao amerício e ao cúrio, diminuindo, desse modo, sua persistência no corpo. O DTPA vem em duas formas, Ca-DTPA e Zn-DTPA, sendo que se considera a forma de cálcio mais efetiva nas primeiras 24 horas da exposição, e a forma de zinco preferível posteriormente, embora ambas se mostrem efetivas durante várias semanas. São administradas intravenosamente (ou com um nebulizador), com uma dose de 1 g intravenoso diário para adultos e de 14 mg/kg para crianças com menos de 12 anos.

Exames de Imagem Médica

Como a TC é uma ferramenta de diagnóstico soberba e como os riscos individuais da TC são pequenos, os quase 90 milhões de exames de TC efetuados anualmente nos Estados Unidos fornecem, de longe, mais benefícios que riscos. No entanto, as doses por órgão de TC são, sem dúvida, normalmente superiores às dos exames radiográficos convencionais, pelo que a TC deve ser utilizada com o princípio de se aplicar uma dose tão baixa quanto razoavelmente possível. A primeira possibilidade é reduzir a dose de radiação por exame, a chamada otimização, com a melhoria da tecnologia. A segunda possibilidade é a justificação — ter a certeza de que todos os exames são clinicamente justificáveis. Uma fração substancial dos exames de TC poderia ser substituída por outras modalidades, como, por exemplo, a ressonância magnética para exames da cabeça[12] e o uso seletivo de ultrassom para diagnosticar apendicite.[13] Além disso, alguns exames de TC podiam ser inteiramente evitados quando o exame de imagem não é clinicamente necessário.

Terapia com Radiação

A amifostina (na dose de 200mg/m^2 por dia, aplicada intravenosamente, antes de cada sessão de terapia com radiação) foi aprovada pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para minimizar a xerostomia associada à radioterapia,[A1] mas o uso tem sido limitado em virtude de sua toxicidade significativa. Vários fármacos foram desenhados para mitigar ou tratar o dano causado pela terapia de radiação, em particular para a barreira da mucosa. A palifermina, que é um fator de crescimento recombinante queratinocítico humano, está aprovada pela FDA (60 μg/kg/dia, administrados como uma injeção IV, em três dias consecutivos, antes da terapia para leucemia ou linfoma), de modo a diminuir a incidência ou a duração de mucosite oral grave.[A2]

Lesões por radiações não ionizantes

As radiações ionizantes têm unicamente energia suficiente para provocar quebras nas cadeias de DNA, as quais, por sua vez, podem levar à morte e a mutações das células. Em contraste, as radiações não ionizantes, como ondas de rádio, micro-ondas, radiação infravermelha e luz visível, não têm energia suficiente para quebrar as cadeias de DNA e não foram associadas a riscos para a saúde. Uma exceção é a radiação UV, que é claramente mutagênica e carcinogênica. Uma segunda exceção possível é a radiação de radiofrequência, embora, nesse caso, a evidência epidemiológica e as considerações mecanísticas não proporcionem fortes evidências de risco à saúde.

Radiação Ultravioleta

As radiações UV, que são parte de um espectro eletromagnético não ionizante, cobrem um comprimento de onda de cerca 150 a 400 nm (intermédio entre a luz visível e os raios X). Por sua vez, esses comprimentos de onda UV são subcategorizados como UVA (400 a 320 nm), UVB (315 a 280 nm) e UVC (280 a 150 nm).

A luz solar é claramente a maior fonte de radiação UV para os humanos. Devido ao filtro da atmosfera, cerca de 95% do espectro UV que alcança a superfície terrestre é UVA, sendo quase todo o restante UVB, e praticamente nenhum UVC penetra a camada de ozônio para alcançar a terra. Outras fontes de exposição à UV incluem as camas e cabines de bronzeamento. Exposições industriais incluem arcos de soldadura, tochas de plasma, lâmpadas germicidas e de luz negra, fornos elétricos de arco, operações com metal quente, lâmpadas de vapor de mercúrio e alguns *lasers*.

Fisiopatologia

As radiações UV não penetram profundamente nos tecidos humanos, razão pela qual as lesões que causam são principalmente na pele e nos olhos. Os efeitos biológicos da radiação UV são atribuídos primariamente à sua absorção no DNA, onde os dímeros de primidina e seus produtos são produzidos. Esses produtos, em geral, são removidos de forma muito eficiente, primariamente através da reparação por excisão de nucleotídeos, mas também através de reparação por excisão de bases. No entanto, eventuais erros nesse processo de reparação podem, ao final, resultar em mutações. Embora a maioria da radiação UV do sol seja UVA, a UVB é absorvida de modo muito mais eficiente pelos ácidos nucleicos, e a maior parte dos efeitos biológicos do sol está associada à UVB.

Os efeitos prejudiciais da radiação UV são exacerbados nos pacientes que apresentam defeitos subjacentes na reparação por excisão de nucleotídeos. Por exemplo, estudos de pacientes com xerodermia pigmentosa (Cap. 436) proporcionaram evidência fundamental sobre a relação entre a luz UV e o câncer da pele. Além disso, os efeitos da UV estão muitas vezes aumentados nos pacientes que estão tomando medicação que contém agentes fotodinâmicos, como tetraciclinas, fluoroquinilonas, fármacos anti-inflamatórios não esteroides, diuréticos, estatinas, fenotiazinas, tioxantenos e antifúngicos. Tais reações fototóxicas relacionadas com os fármacos se resolvem normalmente depois de o fármaco em questão ser descontinuado.

Manifestações clínicas

Os principais efeitos agudos da exposição à UVB são queimadura solar e eritema, enquanto a exposição à UVA é raramente a causa direta de queimadura solar. Todas as radiações ultravioleta são carcinogêneos da pele bem conhecidos (Cap. 203). Os carcinomas de células escamosas e os carcinomas basocelulares estão normalmente associados a exposições múltiplas ou crônicas à luz do sol, enquanto o melanoma está associado, primariamente, a episódios de queimadura solar aguda. Os indivíduos de pele mais clara, cujos olhos e pele contêm menos melanina, são mais propensos a todos os efeitos UV porque a melanina atua como um fotoprotetor. As exposições agudas do olho às UVB (Cap. 423) podem causar "clarão do soldador" (fotoceratite) e as exposições crônicas estão associadas a catarata e pterígio.

Prevenção

A exposição excessiva à luz solar ou a outras fontes de radiação UV deve ser evitada, especialmente pelos indivíduos de pele clara. As loções ou os cremes protetores solares, bem como os óculos de sol que bloqueiem as radiações UV, devem ser usados quando apropriado.

Durante a exposição significativa à luz solar, é importante usar protetores solares de largo espectro que forneçam proteção a UVB e UVA. As recomendações-padrão são o uso de protetores solares com um fator de proteção solar (SPF) 30, com reaplicação a cada duas horas. De modo similar, os óculos de sol devem estar classificados como bloqueando 99% ou 100% de radiação UVB e UVA.

Radiação de Radiofrequência

As radiações de radiofrequência também são parte do espectro eletromagnético não ionizante (Fig. 20-4). Exemplos são as radiações emitidas por celulares (800 MHz a 2 GHz) e as radiações das linhas de energia elétrica (50/60Hz). Os estudos biológicos de exposição à radiofrequência de baixo nível mostraram ligeiro aumento de aquecimento, mas não aumento de dano no DNA.[14]

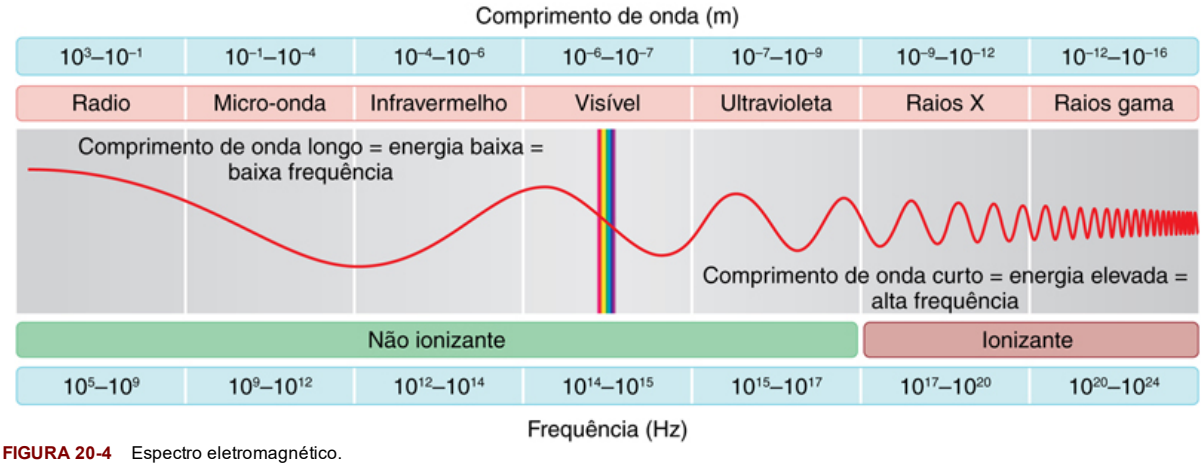

FIGURA 20-4 Espectro eletromagnético.

Numerosos estudos epidemiológicos concentraram-se nos efeitos das linhas de energia elétrica. Embora alguns estudos iniciais mostrassem associação entre a proximidade de uma residência com linhas de energia de alta voltagem e o risco de leucemia infantil, esses estudos iniciais não se revelaram, em geral, reproduzíveis.[15] De modo similar, numerosos estudos de uma possível relação entre o uso de telefones celulares e tumores da cabeça ou do pescoço não mostraram uma associação convincente. Recentemente, um estudo prospectivo europeu lançado irá seguir 290 mil utilizadores de celulares por um período de vinte anos.

Referência de Grau A

A1. Gu J, Zhu S, Li X, et al. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radio-therapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2014;9:e95968.

A2. Le QT, Kim HE, Schneider CJ, et al. Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradio-therapy of locally advanced head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 2011;29:2808–2814.

Referências Gerais

1. Mettler Jr FA, Bhargavan M, Faulkner K, et al. Radiologic and nuclear medicine studies in the United States and worldwide: frequency, radiation dose, and comparison with other radiation sources—1950-2007. *Radiology*. 2009;253:520–531.
2. Anderson PD, Bokor G. Nuclear and radiological terrorism: continuing education article. *J Pharm Pract*. 2013;26:171–182.
3. Rogers MB, Amlot R, Rubin GJ. The impact of communication materials on public responses to a radiological dispersal device (RDD) attack. *Biosecur Bioterror*. 2013;11:49–58.

4. Brenner DJ, Shuryak I, Jozsef G, et al. Risk and risk reduction of major coronary events associated with contemporary breast radiotherapy. *JAMA Intern Med*. 2014;174:158–160.
5. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, et al. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2319–2328.
6. Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat Res*. 2012;177:229–243.
7. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2012;380:499–505.
8. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ*. 2013;346:f2360.
9. Kleiman NJ. Radiation cataract. *Ann ICRP*. 2012;41:80–97.
10. Repin M, Turner HC, Garty G, et al. Next generation platforms for high-throughput biodosimetry. *Radiat Prot Dosimetry*. 2014;159:105–110.
11. Andreyev HJ, Davidson SE, Gillespie C, et al. Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. *Gut*. 2012;61:179–192.
12. Tahvonen P, Oikarinen H, Paakko E, et al. Justification of CT examinations in young adults and children can be improved by education, guideline implementation and increased MRI capacity. *Br J Radiol*. 2013;86:20130337.
13. Aspelund G, Fingeret A, Gross E, et al. Ultrasonography/MRI versus CT for diagnosing appendicitis. *Pediatrics*. 2014;133:586–593.
14. Waldmann P, Bohnenberger S, Greinert R, et al. Influence of GSM signals on human peripheral lymphocytes: study of genotoxicity. *Radiat Res*. 2013;179:243–253.
15. Pedersen C, Raaschou-Nielsen O, Rod NH, et al. Distance from residence to power line and risk of childhood leukemia: a population-based case-control study in Denmark. *Cancer Causes Control*. 2014;25:171–177.

No Brasil

Por suas dimensões continentais e localização geográfica próxima à linha equatorial, o nível de radiação ionizante natural, no Brasil, principalmente proveniente da exposição à luz solar, faz do câncer de pele o tumor maligno de maior incidência no país. Mas a radiação ionizante induzida pelo homem não é menos importante. São inúmeros seus usos e benefícios à sociedade, apesar dos riscos à saúde que lhe são associados. Radiações ionizantes, também em nosso meio, são de uso comum na medicina diagnóstica (raios X, radioisótopos de medicina nuclear — I-131, Tc-99m) e radioterapia (I-131, Co-60, Ce-137); na agricultura (controle de pragas, conservação de alimentos); na indústria, no controle de qualidade de produtos (gamagrafia de peças metálicas e pontos de solda), na detecção de nível de água em tanques, na esterilização de materiais na indústria farmacêutica; e na datação de fósseis (C-14). Em todos os casos devem-se seguir regras rigorosas de segurança para evitar a contaminação. O acidente ocorrido em 1987, com sucateiros de Goiânia que manipularam Césio 137 proveniente de um aparelho de radioterapia abandonado indevidamente em um prédio de uma antiga clínica desativada, resultou na contaminação de 249 pessoas e quatro óbitos. Assim como os grandes desastres atômicos e nucleares, a experiência de Goiânia ainda contribui para o aprendizado do impacto das radiações ionizantes na saúde humana, tanto dos expostos quanto de seus descendentes. A Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) do Ministério de Ciência e Tecnologia, que estabelece normas para uso e aplicações das radiações ionizantes (http://www.cnen.gov.br/seguranca/normas/normas.asp) e também para o controle da exposição de trabalhadores, é o órgão de referência a ser consultado em caso de acidente comprovado ou suspeita de contaminação. O Ministério do Trabalho e Emprego obriga que todo trabalhador exposto ao risco de contaminação por radiação ionizante realize hemograma completo com plaquetas a cada seis meses, como controle preventivo.

21

Bioterrorismo

Mark G. Kortepeter

Theodore J. Cieslak

A probabilidade de que um clínico individual seja chamado para responder a um incidente de bioterror ou biocrime é remota, mas os médicos de cuidados primários desempenham papel crítico como o ponto de entrada no sistema médico e como consultores para os serviços de emergência para quaisquer vítimas em potencial. Portanto, é importante que os médicos de medicina interna estejam familiarizados com potenciais chaves epidemiológicas de que tenha ocorrido um ataque, com aspectos gerais clínicos de agentes que sejam considerados ameaças maiores e sobre como alertar os recursos apropriados de saúde pública se houver suspeita de um evento.

História

Ao longo dos séculos, os patógenos biológicos têm sido usados de forma repetida como armas de guerra, abrangendo desde lançar carcaças de animais mortos ou fezes sobre os fornecimentos de água dos adversários até liberar agentes infecciosos por pulverização de aerossóis.[1] Embora as armas biológicas possam ser usadas pelos governos como agentes de guerra, a maior preocupação atual é seu uso em populações civis.

Chaves epidemiológicas

Tal como ocorre com outros surtos, a resposta a um ato potencial de bioterrorismo depende de princípios básicos de saúde pública. Embora nenhum aspecto isolado possa ser considerado definitivo, vários aspectos devem levantar a suspeita acerca de um evento não natural (Tabela 21-1).

Tabela 21-1

Pistas epidemiológicas de um ataque de armas biológicas

Um surto grande com uma doença ou síndrome similar, especialmente em uma população distinta
Muitos casos de doenças ou mortes inexplicadas
Doença mais grave do que o esperado para um patógeno específico ou resposta insuficiente à terapia-padrão
Via de exposição incomum para um patógeno, tal como a via inalatória para doenças que, em geral, ocorrem através de outras exposições
Uma doença que é incomum em dada área geográfica ou estação de transmissão, em especial na ausência de um vetor competente
Múltiplas epidemias simultâneas ou em série
Um caso isolado de agente incomum (varíola, algumas febres hemorrágicas virais, antraz inalatório, peste pneumônica)
Estirpes incomuns ou variantes de organismos, ou padrões de resistência antimicrobiana diferentes daqueles conhecidos em circulação
Um tipo genético similar ou exato entre agentes isolados de fontes distintas em épocas ou localizações distintas
Taxas de ataque superiores entre os expostos em certas áreas, como, por exemplo, dentro de um edifício após uma liberação no interior, ou taxas mais baixas naqueles que estão dentro de um edifício selado com liberação externa
Surtos da mesma doença ocorrendo simultaneamente em áreas não contíguas
Uma doença zoonótica que ocorre em humanos, mas não em animais
Evidência direta ou informação de uma liberação (equipamento, munições, adulteração) ou outros potenciais veículos de disseminação (dispositivos de pulverização, cartas contaminadas)
Um padrão a favor do vento, em relação à localização das vítimas

Modificado de Dembek ZF, Alves DA, Cieslak TJ, et al. USAMRIID's Medical Management of Biological Casualties Handbook, 7th ed. September 2011. Found at www.usamriid.army.mil under reference materials tab. Acesso em 29 jan. 2015.

As vítimas do lançamento de uma arma química ou convencional provavelmente ficariam doentes pouco depois de um lançamento ou explosão, enquanto o lançamento de uma arma biológica seria inicialmente silencioso devido ao seu período de incubação, com as vítimas provavelmente se apresentando para assistência de forma defasada, a diferentes prestadores de cuidados, dispersos no espaço e no tempo. Uma forma pela qual um ataque de terror biológico pode diferir de uma eclosão natural é na apresentação incomum da doença. Por exemplo, uma doença que ocorre normalmente na pele ou causa doença gastrointestinal poderá, em vez disso, manifestar-se com aspectos respiratórios (p. ex., antraz, peste). Outra chave poderia ser a de doenças que não respondem às terapias-padrão devido ao perfil de sensibilidade incomum do antibiótico. A suspeita também deveria ser levantada ao se encontrar uma doença fora da localização ou da estação em que é usualmente encontrada.

Agentes de preocupação

Entre a miríade de patógenos infecciosos humanos, um número relativamente pequeno apresenta as propriedades requeridas para ser considerado potencial arma causadora de uma doença disseminada, as chamadas armas de destruição maciça (Tabela 21-2). Esses agentes frequentemente permanecem estáveis em aerossol, o que permite sua disseminação de forma bastante eficiente, potencialmente sobre uma população grande.

Tabela 21-2

Centros para controle e prevenção de agentes de bioterror classe A

DOENÇA (E AGENTE)	ASSOCIAÇÕES DIAGNÓSTICAS	FUNDAMENTO PARA ARMAMENTIZAÇÃO	TRATAMENTO (VER TEXTO PARA DETALHES)
Antraz (*Bacillus anthracis*; Cap. 294)	Mediastinite hemorrágica	Doença inalatória altamente mortal; esporos estáveis sobrevivem à dessecação; pode ser formulado como aerossol	Ciprofloxacina (400 mg IV q12h) ou doxiciclina (100 mg IV q12h) + clindamicina (600 mg IV q8h) + penicilina G (4 milhões de unidades IV q4h)
Varíola (Vírus da varíola; Cap. 372)	Exantema síncrono	Viriões estáveis no ambiente; populações imunologicamente inocentes	Cuidados de suporte; cidofovir e ST-246 são fármacos de investigação promissores
Peste (*Yersinia pestis*; Cap. 312)	Hemoptises	Contagiosa através de gotículas respiratórias; a "Peste Negra" invoca medo	Gentamicina (5 mg/kg IV qd) ou ciprofloxacina (400 mg IV q12h) ou doxiciclina (100 mg IV q12h)
Tularemia (*Francisella tularensis*; Cap. 311)	Doença de tipo peste	Bactéria estável no ambiente; dose infecciosa muito baixa	O mesmo que para a peste
Botulismo (toxinas botulínicas; Cap. 296)	Paralisia flácida descendente	Toxina altamente potente; suporta uso de alimentos e água; os casos consomem vastos recursos	Cuidados de suporte; suporte ventilatório; antitoxina botulínica pode cessar (mas não irá reverter) a progressão dos sintomas
Febres hemorrágicas virais (Cap. 381; Tabela 21-3)	Diátese hemorrágica	O fator medo é primordial; existem poucas contramedidas	Cuidados de suporte; a ribavirina pode ser benéfica em casos selecionados (p. ex., febre de Lassa, arenavírus do Novo Mundo, vírus da febre hemorrágica da Crimeia e Congo, síndrome renal da febre hemorrágica) quando é administrada mediante um protocolo experimental: 30 mg/kg IV de dose de ataque, depois 16 mg/kg q6h durante quatro dias, depois 8 mg/kg q8h durante seis dias

Antraz

Epidemiologia

O antraz, causado pela infecção com o bacilo Gram-positivo *Bacillus anthracis* (Cap. 294), é um flagelo dos herbívoros em todo o mundo. A maioria dos casos humanos teve contato direto com animais infectados ou com seus couros, pelo, ossos ou peles, embora um surto recente tenha ocorrido entre usuários de drogas injetáveis no Reino Unido. As áreas endêmicas tendem a incluir partes subdesenvolvidas da África Subsaariana e do Sudeste da Ásia, onde os humanos interagem de forma muito próxima com animais que não foram vacinados. Ocorrem casos esporádicos nos Estados Unidos, normalmente ao longo das trilhas dos históricos transportes de gado nas planícies centrais. Os animais são usualmente infectados enquanto pastam em áreas contaminadas com esporos de antraz, que podem sobreviver no solo por décadas e são estáveis na forma de pó desidratado. Embora a maioria dos casos em todo o mundo seja cutânea, a forma de esporo do organismo pode ser moída para o tamanho ideal de partículas (2 a 6 μm) para infectar o pulmão e causar doença inalatória.

Fisiopatologia e manifestações clínicas

A exposição a esporos pode ocorrer através de uma ruptura na pele, pelo trato gastrointestinal ou por inalação. Os esporos são capturados por macrófagos e replicam-se na pele local, ou podem ser transportados para os nódulos linfáticos regionais no trato gastrointestinal ou nos pulmões. Enquanto se replicam, os bacilos secretam toxina letal, que causa necrose local, e toxina de edema, que provoca edema local significativo. Na doença não tratada ou não reconhecida, o organismo pode causar bacteriemia, toxemia sistêmica e morte.

O antraz cutâneo pode ser facilmente reconhecido pelo clínico astuto com base em duas manifestações clínicas causadas por suas toxinas: uma escara preta, a partir da qual o antraz obteve seu nome (do grego *anthrakis*, carvão), e o edema circundante, que é desproporcional em relação ao tamanho da lesão. A lesão começa com uma pápula que se torna uma vesícula e, eventualmente, desenvolve uma área central, preta, necrótica. Embora essa forma de doença seja facilmente tratável, pode levar a uma taxa de casos fatais de 20% se não for logo reconhecida e tratada de modo apropriado. O antraz gastrointestinal, que ocorre após a ingestão de carne infectada, pouco cozida, é muito mais difícil de reconhecer e pode apresentar uma taxa de casos fatais de 50% ou mais. Os pacientes atingidos desenvolvem febre, dor abdominal, diarreia, hematoquezia, hematêmeses e ascite. A paracentese pode revelar uma ascite hemorrágica.

O antraz inalatório é a preocupação principal após um ataque de armas biológicas aerossolisadas. Após um período de incubação com média de um a seis dias, mas que pode ser tão longo quanto 43 dias, os pacientes apresentam-se com febre, sudorese profunda, náuseas, vômitos, diarreia, falta de ar, tosse e dor torácica. Sem pronto reconhecimento e terapia apropriada, os indivíduos podem deteriorar-se rapidamente, com dispneia crescente, estridor, cianose e insuficiência respiratória. Ingurgitamento e hemorragia de nódulos linfáticos mediastínicos com mediastinite associada levam à marca característica de um mediastino alargado no raios X do tórax em cerca de 60% dos casos. Os pacientes também podem desenvolver grandes derrames pleurais hemorrágicos e infiltrados. A disseminação bacteriêmica pode levar a uma vasta infecção metastática no trato gastrointestinal e nas meninges.

Diagnóstico

O *B. anthracis* pode ser identificado por coloração Gram ou cultura de tecidos ou de fluidos corporais, incluindo biópsia de pele na doença cutânea, sangue periférico, derrame pleural e líquido cefalorraquidiano, mas não de expectoração. Uma radiografia do tórax pode proporcionar as chaves iniciais para doença inalatória com manifestações como preenchimento hilar ou paratraqueal e derrame pleural. Uma tomografia computadorizada do tórax pode confirmar adenopatias mediastínicas. Outras técnicas, como a coloração fluorescente de anticorpos ou a reação em cadeia da polimerase (PCR), podem proporcionar um diagnóstico mais rápido.

Tratamento

Os antibióticos licenciados para o tratamento do antraz inalatório incluem penicilina, ciprofloxacina, doxiciclina e levoflaxina, qualquer deles com duração total de sessenta dias (Tabela 21-2). Após a terapia inicial empírica, a seleção do antibiótico deve ser orientada por testes de sensibilidade. No surto de 2001, os pacientes que receberam mais de um fármaco apresentaram melhores resultados, portanto, um desses fármacos deve ser administrado em combinação com pelo menos outro fármaco para o qual o organismo é sensível. Potenciais fármacos adicionais incluem rifampicina (300 a 600 mg oralmente, uma ou duas vezes por dia), vancomicina (1 g ou 15 mg/kg IV, de 12 em 12 horas), ampicilina (2 g IV, de quatro em quatro horas), cloranfenicol (500 mg IV ou oralmente, de seis em seis horas), imipenem (1 g IV, de seis em seis horas), clindamicina (600 mg IV, de oito em oito horas) e claritromicina (500 mg oralmente, de 12 em 12 horas). As doses terapêuticas e a duração

efetiva da terapia de combinação baseiam-se no juízo clínico ou em consultas a peritos.[2] Um anticorpo monoclonal recente, o raxibacumabe (dose única de 40 mg/kg IV durante 2 horas e 15 minutos após pré-medicação com 25 a 50 mg IV de difenidramina), está aprovado para terapia adicional do antraz inalatório, em conjunto com os antibióticos baseados em dados de eficácia no animal. Neste momento, a globulina imune do antraz permanece como um produto de investigação.

Prevenção

A vacina do antraz, que se mostra efetiva para prevenir todas as formas da doença, tem sido reservada primariamente a fazendeiros e veterinários de alto risco que tenham contato regular com herbívoros, pessoal científico em laboratórios de investigação e pessoal militar. Atualmente, a vacina é aplicada em cinco doses, intramuscularmente, durante 18 meses (dia 0, seguido pelos meses 1, 6, 12 e 18), com reforço anual se houver risco continuado.

Após uma exposição conhecida, recomenda-se quimioprofilaxia com ciprofloxacina (500 mg oralmente, duas vezes ao dia) ou doxiciclina (100 mg oralmente, duas vezes ao dia) durante sessenta dias, embora durações mais curtas provavelmente sejam mais efetivas, em especial se combinadas com a vacinação. Se a vacina estiver disponível, é possível administrar três doses de modo concomitante com os antibióticos, mas ela não está licenciada com esse propósito e deve ser administrada sob um protocolo de investigação. O raxibacumabe (doseado como visto) também está aprovado para profilaxia se os antibióticos não estiverem disponíveis.

Prognóstico

Os fatores associados à sobrevivência ao antraz incluem os antibióticos ou o antissoro de antraz administrados na fase prodrômica, drenagem de líquido pleural e regime com múltiplos fármacos. As taxas de mortalidade entre os pacientes não tratados aproximam-se dos 100%, embora 55% das vítimas de antraz inalatório tenham sobrevivido a um surto em 2001, devido aos antibióticos e aos cuidados intensivos modernos.

Varíola

Epidemiologia

Embora a varíola tenha sido oficialmente erradicada em 1980, existe uma preocupação com o armazenamento não declarado fora dos repositórios aprovados nos Estados Unidos e na Rússia. As descobertas recentes inexplicáveis de frascos de varíola nos Estados Unidos fornecem alguma crença para essa preocupação. Além da suscetibilidade praticamente universal, a estabilidade ambiental das partículas de varíola a transforma em uma formidável arma de guerra em potencial.

A varíola é causada pelo vírus da varíola, um ortopoxvírus (Cap. 372) que está estreitamente relacionado a varíola bovina, vaccínia e varíola dos macacos. Em geral, a varíola se propaga para os contatos domésticos e outros contatos próximos, mas também pode propagar-se mais remotamente, através de núcleos de gotas aerossolisados, assim como por contato direto com secreções de pacientes ou objetos contaminados. Prestadores de cuidados de saúde que possam ser infectados numa situação nosocomial, ou indivíduos desprevenidos que tenham contato com objetos contaminados, também estão em risco.

Fisiopatologia e manifestações clínicas

Inicialmente, ocorre infecção na mucosa respiratória, seguida de replicação nos gânglios linfáticos regionais e, após, por uma viremia primária assintomática que inocula o sistema reticuloendotelial. Cerca de uma semana depois da infecção (com intervalo de uma a duas semanas), uma viremia secundária inocula a pele. Nessa fase, o início súbito da doença inclui febre, cefaleia, dor nas costas e vômito. Passados dois ou três dias desse pródromo, e frequentemente quando a temperatura cai, começa o exantema característico, com pequenas pápulas em padrão centrífugo (mais na face e nas extremidades do que no tronco), que progride de forma síncrona na semana seguinte para vesículas, pústulas umbilicadas e, finalmente, crostas. As lesões estão assentadas de modo profundo e podem ser intensamente dolorosas. Os indivíduos são contagiosos no início do exantema e só são considerados livres de contágio quando as crostas se separam.

Diagnóstico

A varicela (Cap. 375), que pode ser confundida com a varíola, ocorre predominantemente no tronco, e não nas extremidades (um padrão centrípeto), e as lesões ocorrem em safras sucessivas, de forma que as máculas, pápulas, pústulas e crostas podem ser observadas simultaneamente. Além disso, a varicela é transmissível antes do início do exantema, mas o contágio diminui quando todas as lesões estiverem em crosta. Outras doenças no diagnóstico diferencial da varíola incluem varíola do macaco (Cap. 372), outras poxviroses, vaccínia disseminada em um receptor de vaccínia ou contato, herpes-zóster (Cap. 375) ou herpes simples (Cap. 374) disseminados, impetigo (Cap. 441), erupções por fármacos (Cap. 440), dermatite de contato (Cap. 438), eritema multiforme (Cap. 439) e varicela rickettsiana (Cap. 327).

O reconhecimento clínico do exantema característico (Fig. 21-1) deve levantar suspeita de varíola. O diagnóstico virá provavelmente a partir da PCR ou de culturas do vírus da pele ou amostras de sangue ou de sorologias de agudos e convalescentes.

FIGURA 21-1 Varíola.
A, Demonstra a natureza centrífuga do exantema. **B,** Demonstra a coalescência de algumas pústulas. **C,** Demonstra pústulas umbilicadas. (De Fenner F, Henderson DA, Arita A, et al. Smallpox and its eradication. Geneva: World Health Organization; 1988.)

Tratamento

A terapia primária da varíola continua sendo cuidados de suporte. As terapias potenciais incluem cidofovir (5 mg/kg IV; a duração é determinada pela resposta clínica e por potenciais efeitos adversos), um produto licenciado para o tratamento da retinite por citomegalovírus em pacientes infectados por HIV, e o fármaco em investigação ST-246, que foi adicionado ao estoque estratégico nacional para uso em casos de surto de varíola.

Prevenção

A vacinação usa a vaccínia, um ortopoxvírus relacionado com a varíola. No caso de um surto, a vacinação nos quatro dias após a exposição pode prevenir ou melhorar a doença.[3] O governo dos Estados Unidos armazenou doses suficientes para toda a população de um produto mais recente de cultura celular para a hipótese de uma emergência nacional. A vigilância e a contenção ou o método de vacinação em anel combinam a pesquisa ativa de casos com a vacinação de potenciais contatos em determinado raio em torno dos casos. Os prestadores de cuidados de saúde necessitam ser vacinados, e devem ser recomendadas proteções aéreas e de contato (máscaras com filtros HEPA, salas de pressão negativa, jalecos, luvas, proteção ocular) no ambiente hospitalar. Embora tenha havido uma tentativa de encorajar os prestadores de cuidados de saúde a serem vacinados no rescaldo dos ataques com antraz de 2001, esse esforço foi descontinuado devido à preocupação com os eventuais efeitos secundários da vacina, como miocardite, e ao ceticismo em relação ao verdadeiro risco de um surto. Como a vacina é um agente vivo, está contraindicada em indivíduos com eczema ou condições esfoliativas da pele significativas ou comprometimento imune no contexto de pré-exposição. Mesmo em hospedeiros normais, pode estar associada a inoculação de outras localizações no corpo, disseminação a contatos próximos, doença disseminada, encefalite pós-vacina, vaccínia progressiva em indivíduos com defeitos da imunidade de mediação celular, *eczema vaccinatum* em pessoas com eczema prévio e pericardite ou miocardite. No contexto de pós-exposição, o risco-benefício terá de ser pesado em relação a quais indivíduos em risco de complicação podem receber a vacina e se a globulina imune de vaccínia pode ser administrada de forma concomitante. A terapia de primeira linha para as reações significativas à vacina é a globulina imune de vaccínia.

Prognóstico

A taxa de casos fatais da forma típica da varíola, conhecida como varíola principal, é de aproximadamente 30%, mas existem variações significativas entre as raças. Em uma minoria de indivíduos que desenvolvem a varíola hemorrágica ou varíola do tipo plano, a taxa de casos fatais aproxima-se dos 100%. Uma estirpe viral diferente, a varíola menor, apresenta taxas de casos fatais de apenas cerca de 1%. Com frequência, os sobreviventes da varíola ficam com cicatrizes das lesões para toda a vida. Cegueira e deformidades ósseas, especialmente em crianças, também são complicações conhecidas.

Peste

Epidemiologia

A peste foi responsável por milhões de mortes durante três pandemias. Foi usada ainda como arma pelos japoneses antes da Segunda Guerra Mundial, quando estes liberaram pulgas infectadas em cidades chinesas, e foi incluída no arsenal de armas biológicas da antiga União Soviética. A peste é transmitida pela via respiratória, razão pela qual uma liberação por aerossol poderia ter efeito devastador.

A peste é causada pelo cocobacilo Gram-negativo *Yersinia pestis* (Cap. 312). Na microscopia óptica, o organismo pode ter aparência bipolar, o que o faz parecer um pino de segurança. Em geral, os humanos são infectados em estreita proximidade com roedores nas áreas em que a peste é enzoótica ou quando seus animais de estimação servem de veículo para trazer as pulgas infectadas ou a doença para seu ambiente doméstico. A "Peste Negra" dos séculos XIV e XV deveu boa parte de sua persistência à presença ubíqua de ratos nas casas e à falta de reconhecimento de seu papel na transmissão da doença.

Nos Estados Unidos, todo ano são relatados vários casos humanos, em geral no sudoeste. A maioria desses casos é bubônica, embora a peste pneumônica esteja, algumas vezes, ligada a infecções em gatos domésticos.

Fisiopatologia e manifestações clínicas

A peste manifesta-se de três modos. A peste bubônica, que é a forma mais comum, ocorre após a mordida de pulgas infectadas. O organismo espalha-se pelos gânglios linfáticos locais para os gânglios linfáticos regionais. À medida que vai ocorrendo a replicação, o gânglio linfático ou o grupo de gânglios linfáticos ficam inchados e se mostram extremamente sensíveis. Como a maioria das mordidas das pulgas ocorre nos membros inferiores, os gânglios linfáticos inguinais e femorais são os maisfrequentemente afetados. A peste bubônica não tratada pode progredir para peste septicêmica quando os organismos entram na corrente sanguínea. Além disso, os pacientes podem desenvolver necrose de áreas mais frias do corpo, como, por exemplo, a ponta do nariz, orelhas ou dedos, em consequência de uma coagulase dependente da temperatura produzida pelo organismo. A peste septicêmica também pode ocorrer na ausência de bubo. Pode ocorrer meningite pela disseminação através da corrente sanguínea. Na peste pneumônica, os pulmões são inoculados de forma secundária pela peste septicêmica ou, primariamente, quando uma pessoa inala as gotículas infectadas. Embora a peste pneumônica que ocorre naturalmente seja rara, essa forma de doença é a principal preocupação após a liberação intencional de aerossol. Nos pacientes com peste pneumônica, encontram-se organismos viáveis na expectoração, e a doença pode ser disseminada para os outros. Uma das marcas da doença é o potencial de a expectoração purulenta tornar-se hemorrágica.

Diagnóstico

Os bacilos da peste são facilmente identificados com as colorações de Gram, Wright-Giemsa ou Wayson, juntamente com culturas da expectoração ou de outros fluidos infectados do corpo, como sangue, fluido de um bubo ou líquido cefalorraquidiano. Outros métodos de diagnóstico incluem a PCR para o antígeno F1, a coloração fluorescente direta de anticorpos de fluidos do corpo e a sorologia por exame de imunoabsorção enzimática ou hemaglutinação ativa. No entanto, a sorologia é útil primariamente em retrospectiva, porque os pacientes devem ser tratados de modo empírico antes de ocorrer uma resposta sorológica.

Tratamento

O fármaco histórico de escolha tem sido a estreptomicina (1 g IM duas vezes ao dia, durante sete a dez dias, ou três dias após a remissão da febre), mas alternativas adequadas incluem gentamicina (5 mg/kg IM ou IV diariamente ou uma dose de ataque de 2 mg/kg seguida de 1,7 mg IM ou IV três vezes ao dia), doxiciclina (200 mg IV de ataque, depois 100 mg IV de 12 em 12 horas), ciprofloxaxina (400 mg IV de 12 em 12 horas) e levofloxacina (500 a 750 mg IV uma vez ao dia) (Tabela 21-2). O fármaco de escolha para a meningite da peste é o cloranfenicol (dose de 25 a 30 mg/kg IV de ataque, seguida de 50 a 60 mg/kg/dia de seis em seis horas; na resposta clínica favorável, a dose pode ser reduzida para 25 a 30 mg/kg/dia de seis em seis horas).[4]

Prevenção

O uso de precauções-padrão é apropriado para a peste bubônica. As precauções para as gotículas devem ser aplicadas aos pacientes com peste pneumônica; isso, em geral, inclui um cômodo privado no qual os cuidadores usam máscaras, jalecos, luvas e proteções oculares no espaço de 3 a 6 pés dos pacientes, a fim de minimizar a disseminação. Essas precauções devem ser continuadas até que o paciente demonstre melhora e tenha recebido antibióticos efetivos por 72 horas. A ciprofloxacina oral, a levofloxacina ou a doxiciclina estão recomendadas para a profilaxia pós-exposição de contatos domésticos ou de indivíduos suspeitos de exposição, seja no contexto de endemias, seja no de bioterrorismo. A profilaxia deve permanecer por sete dias além do período de exposição.

Hoje não existe uma vacina licenciada para a peste nos Estados Unidos, e uma vacina previamente licenciada de células inteiras mortas não está mais disponível. Está sendo desenvolvida pelo *Department of Defense* uma nova vacina que usa os antígenos F1 e V, os quais demonstraram proteção em animais contra a ameaça de aerossol. Essa vacina atualmente está sendo submetida a testes de fase II.

Prognóstico

As taxas de casos fatais são de 50% ou mais para a peste bubônica não tratada e perto de 100% para a peste septicêmica e pneumônica não tratadas. Essas taxas de mortalidade podem ser reduzidas de modo significativo com o rápido reconhecimento da doença e a instituição da terapia apropriada.

Tularemia

A tularemia (Cap. 311) é causada por infecção com o organismo cocobacilar Gram-negativo, aeróbico não móvel, *Francisella tularensis*.[5] Uma doença zoonótica de coelhos, esquilos terrestres e outros pequenos mamíferos, a tularemia pode ser contraída por humanos em contato de pele ou membranas de mucosas com fluidos do corpo ou tecidos infectados de animais ou através de picadas de moscas do veado, mosquitos ou carrapatos. Raramente a doença ocorre por inalação de poeira contaminada ou ingestão de alimentos ou água contaminados. Embora essa doença seja relativamente incomum nos Estados Unidos, em geral reportam-se menos de 150 casos de tularemia humana por ano de forma natural. No entanto, a estabilidade ambiental da *F. Tularensis*, assim como sua dose infecciosa muito baixa (tão pouco quanto dez organismos), torna-a uma ameaça de armamento em potencial.

Manifestações clínicas e diagnóstico

As manifestações clínicas da tularemia dependem da fonte de exposição. Embora tenham sido descritas seis formas distintas (glandular, oculoglandular, ulceroglandular, faríngea, pneumônica e tifoide), a tularemia talvez possa ser comparada, de forma mais simplista, com a peste, com as formas glandulares análogas à peste bubônica, assim como as formas pneumônica e tifoide, que apresentam um quadro clínico similar àquele que se observa nas pestes pneumônica e septicêmica. Seria esperada uma preponderância dessas últimas formas após a liberação intencional por aerossol. Após um período de incubação de dois a dez dias, os sintomas começam com febre e prosseguem para incluir esgotamento intenso, dor torácica subesternal, tosse não produtiva e perda de peso.

O diagnóstico, que requer isolamento do organismo no sangue, expectoração, pele ou lesões de membranas de mucosas, pode ser difícil devido aos requisitos incomuns de crescimento e ao crescimento exagerado de organismos comensais. Portanto, a sorologia é a via principal de diagnóstico, muitas vezes em retrospecto. Devido ao risco de disseminação para o pessoal do laboratório de microbiologia, é importante notificar o laboratório em caso de suspeita de infecção por esse organismo.

Tratamento e prognóstico

O tratamento da tularemia é similar ao da peste, com aminoglicosídeos durante 10 a 14 dias; a estreptomicina e a gentamicina são consideradas os fármacos de escolha, embora a ciprofloxacina seja uma alternativa em potencial mais recente (Tabela 21-2). A doxiciclina/tetraciclina e o cloranfenicol são escolhas de segunda linha porque seu uso foi associado a recaídas, e a duração da terapia é de 14 a 21 dias.

A propagação de pessoa para pessoa é incomum, e as precauções padronizadas são adequadas para cuidar de indivíduos doentes. Para as exposições conhecidas, a profilaxia com tetraciclina (500 mg oralmente, quatro vezes por dia, durante duas semanas) é efetiva se for iniciada no prazo de 24 horas após a exposição; as recomendações de consenso numa situação de bioterrorismo são doxiciclina 100 mg ou ciprofloxacina 500 mg oralmente, duas vezes por dia, como profilaxia pós-exposição.[6] Uma vacina viva atenuada demonstrou eficácia na prevenção da doença devido a exposições laboratoriais e a ameaças de aerossol em voluntários humanos, mas não está facilmente disponível para o público.

A taxa de casos fatais para tularemia pneumônica e tifoide não tratadas é de 35%, mas pode ser reduzida para menos de 5% com tratamento apropriado.

Botulismo

O botulismo é causado por exposição a uma de oito neurotoxinas relacionadas (A a H) produzidas por certas estirpes do *Clostridium botulinum* (Cap. 296), um bacilo Gram-positivo ubíquo anaeróbico formador de esporos.[7] As toxinas botulínicas, que estão entre as substâncias conhecidas mais tóxicas, podem ser letais em doses tão baixas quanto 0,001 µg/kg. Essas toxinas, que atuam nos terminais nervosos pré-sinápticos, bloqueiam a liberação de acetilcolina, resultando em uma paralisia flácida generalizada com disfunção autonômica. Embora a maioria das toxinas seja instável no ambiente, constituindo, assim, uma ameaça duvidosa de armamento, a natureza potente da toxina botulínica, associada à facilidade com que pode ser usada para contaminar alimentos e água, torna-a um agente que gera preocupação. O botulismo humano que ocorre naturalmente está limitado aos tipos A, B e E, embora outros sorotipos da toxina possam produzir uma síndrome clínica idêntica. Por essa razão, recentemente foi licenciada uma antitoxina heptavalente com atividade contra todos os sete sorotipos.

Manifestações clínicas e diagnóstico

O botulismo desenvolve-se normalmente após um período de latência que varia de algumas horas a vários dias. As manifestações iniciais envolvem paralisia bulbar, ptose, fotofobia, visão turva e outros sinais de disfunção de nervos cranianos. Os sintomas progridem no sentido craniocaudal, levando a disfonia, disfagia e, finalmente, paralisia simétrica descendente. Nos casos fatais, a morte resulta usualmente de falência dos músculos respiratórios.

Embora o botulismo possa imitar outras desordens neurológicas, como a miastenia *gravis* e a síndrome de Guillan-Barré, a ocorrência de um surto envolvendo múltiplos casos de paralisia flácida descendente, simétrica, deve tornar o diagnóstico de botulismo relativamente simples.

Tratamento e prognóstico

Os principais elementos de manejo do botulismo são as medidas de suporte mais a antitoxina. Os pacientes podem requerer tal suporte por vários meses, razão pela qual o manejo de um surto de botulismo de larga escala seria especialmente problemático no que diz respeito aos recursos médicos. O botulismo não é contagioso, portanto, as precauções-padrão são adequadas no manejo de vítimas de botulismo. As primeiras vítimas de um surto poderão apresentar taxas de casos fatais mais elevadas devido ao atraso em seu reconhecimento. Aqueles que se recuperam podem apresentar sequelas no longo prazo, como dispneia de esforço, fadiga e fraqueza.

Febres hemorrágicas virais

Epidemiologia

Febre hemorrágica viral (Cap. 381) é um termo usado para descrever a síndrome clínica causada por quatro famílias de vírus de RNA: filovírus (Ebola e Marburg), arenavírus (febre de Lassa do "Mundo Antigo" e vírus da América do Sul do "Novo Mundo", Machupo, Junin e outros), bunyavírus (hantavírus, febre hemorrágica da Crimeia e do Congo, febre do vale do Rift) e flavivírus (febre amarela e dengue) (Tabela 21-3).[8] Os agentes de maior preocupação numa perspectiva de bioterrorismo incluem os filovírus e os arenavírus, que são infecciosos pela via aerossólica e cuja síndrome clínica de hemorragia e febre é causadora de medo. Em 2014, o grande surto da doença do vírus Ebola na África Ocidental demonstra a devastação que um vírus de febre hemorrágica pode ter em uma população, mesmo na ausência de bioterrorismo, em especial quando a infraestrutura médica é subótima.

Tabela 21-3

Comparação de agentes de febre hemorrágica viral[4]

FAMÍLIA	VÍRUS	ÁREA ENDÊMICA	TAXA DE FATALIDADES	TRANSMISSÃO NOSOCOMIAL	CONTRAMEDIDAS
Filovírus	Ebola	África, Filipinas (Reston)	50% a 90% (Sudão/Zaire)	Sim	Sucesso anedótico com plasma imune; os anticorpos monoclonais demonstram benefício após o início da doença
	Marburg	África	23% a 70%	Sim	
Arenavírus	Lassa	África Ocidental	1% a 2%	Sim	Ribavirina efetiva em um ensaio clínico com controles não randomizados
	Junin	Pampa argentino	30%	Rara	Plasma imune; relatos de benefício com ribavirina; vacina protetora Candid 1; não disponível nos Estados Unidos
	Machupo	Bolívia	25% a 35%	Rara	Plasma imune; relatos de benefício com a ribavirina
Bunyavírus	Febre hemorrágica da Crimeia e Congo	África, Sudeste da Europa, Ásia Central, Índia	30%	Sim	Sucesso anedótico com o tratamento com ribavirina
	Febre do vale do Rift	África	< 0,5%	Não	Vacinas de pecuária na África; o *U.S. Department of Defense* tem duas vacinas experimentais
	Hantavírus	Europa, Ásia, América do Sul (rara)	5% (febre hemorrágica asiática com síndrome renal)	Não*	Vacinas disponíveis na Ásia; ribavirina efetiva em um estudo aleatório, mas não licenciada com esse propósito
Flavivírus	Febre amarela	África, América do Sul	3% a 12% (20% a 50% em caso de se desenvolver a segunda fase)	Não	Vacina viva atenuada 17D
	Floresta de Kyasanur	Índia Austral	3% a 5%	Não	Vacina inativada por formalina na Índia
	Omsk	Sibéria	0,2% a 3%	Não	Vacinas de encefalites do carrapato (não nos Estados Unidos) podem oferecer alguma proteção cruzada

* Exceção nos Andes, que causa síndrome pulmonar de hantavírus (caso não abordado neste capítulo).

Fisiopatologia e manifestações clínicas

Uma vez que o vírus consiga entrar através da pele, das membranas mucosas ou do trato respiratório, ocorre replicação nos macrófagos e nas células dendríticas. Os organismos, então, são transportados para os gânglios linfáticos regionais e, eventualmente, através dos linfáticos e da corrente sanguínea para os órgãos-alvo, tais como fígado e baço, onde ocorre necrose local. O corpo responde com a ativação de citocinas e quimiocinas, e a depleção intensa de linfócitos desativa a resposta imune adaptativa do hospedeiro. Segue-se um quadro do tipo sepse, com declínio da pressão arterial média, aumento da permeabilidade vascular e diátese hemorrágica.

Os aspectos clínicos da febre hemorrágica incluem início agudo de mal-estar, dor de garganta, febre, rubor cutâneo, injeção conjuntival, prostração, mialgias e diarreia não sanguinolenta. Esses vírus apresentam diferença significativa na proeminência dos achados clínicos individuais. Por exemplo, a dengue, os filovírus e a Lassa causam mais comumente um exantema maculopapular na primeira semana. Os filovírus e os vírus da América do Sul causam, em geral, mais obnubilação e encefalite. Embora todos eles produzam elevações modestas dos níveis de aminotransferase, a febre amarela e a febre do vale do Rift são conhecidas por causar disfunção hepática significativa, resultando, desse modo, em icterícia. Dependendo de vários fatores, incluindo virulência, via de exposição, inóculo e outros fatores do hospedeiro, a doença pode progredir na segunda semana para sinais francos de hemorragia, incluindo petéquias, púrpura, equimoses e gotejar de punções venosas. Se houver uma hemorragia maciça, a fonte é usualmente o trato gastrointestinal. Os casos graves demonstram uma combinação de anormalidades neurológicas e hematológicas.

Diagnóstico

Numerosas doenças mais comuns devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de uma febre hemorrágica viral, incluindo infecções por *Rickettsia* (febre maculosa das Montanhas Rochosas, *ehrlichia*, anaplasma e tifo da carrapato africano; Cap. 327), leptospirose (Cap. 323), meningococemia (Cap. 298), tifoide (Cap. 308) e malária *falciparum* (Cap. 345). No entanto, a febre hemorrágica viral deve ser considerada em pacientes que apresentem uma síndrome clínica compatível, especialmente se for observado um grupo de casos. Os aspectos laboratoriais podem incluir trombocitopenia, níveis elevados de aminotransferase, leucopenia, anemia (embora possa ser observado um hematócrito elevado em pacientes com vazamento vascular significativo, como, algumas vezes, se observa nos casos de dengue e hantavírus), hematúria e proteinúria. A PCR, cultura de vírus, exame de imunoabsorção enzimática específica de imunoglobulina M, sorologia de agudos e convalescentes ou imuno-histoquímica em espécimes de autópsia podem estabelecer o diagnóstico. Os espécimes clínicos de rotina e qualquer tentativa de isolamento do vírus requerem um nível 3 ou 4 laboratorial de biossegurança com o aconselhamento de peritos dos *Centers for Disease Control and Prevention* ou do *U.S. Army Medical Research Institute of Infeccious Diseases*.

Tratamento

Não existem terapias licenciadas para as febres hemorrágicas virais, razão pela qual os cuidados de suporte são os principais meios para seu manejo, com especial atenção para o estado de fluidos, evitando-se procedimentos que causem hemorragia e medicações que comprometam a função plaquetária, uso de produtos de sangue conforme necessário, uso de vasopressores para hipotensão e diálise para insuficiência renal. A atenção rigorosa quanto ao estado dos fluidos reduziu, de forma significativa, a mortalidade pela dengue, e a reposição agressiva de fluidos tem sido necessária para abordar a perda significativa do volume de fluidos devido a diarreia, anormalidades eletrolíticas e depleção de proteínas/nutritivos nas infecções de Ebola.[10] A ribavirina oral ou intravenosa (Tabela 21-2) no contexto de um protocolo experimental aprovado pode reduzir a mortalidade na febre hemorrágica de Lassa, e também parece apresentar benefício contra a febre hemorrágica da Argentina (vírus Junin) e o hantavírus, que causam febre hemorrágica com síndrome renal. Aparentemente, não tem eficácia contra filovírus (Ebola ou Marburg) ou flavivírus (dengue, febre amarela). Os anticorpos monoclonais são uma opção potencialmente promissora para o vírus Ebola.[11]

Prevenção

A vacina da febre amarela é a única licenciada contra uma febre hemorrágica viral nos Estados Unidos. Existem vacinas experimentais contra o vírus Junin e o vírus da febre do vale do Rift, mas essas vacinas têm sido usadas primariamente para proteger os trabalhadores de laboratório.

Certas febres hemorrágicas virais (primariamente, Ebola, Marburg, Lassa e febre hemorrágica da Crimeia e do Congo) produzem altos níveis de viremia no período de maior risco hemorrágico, o que as torna notórias em causar surtos nosocomiais. Em geral, esses surtos ocorrem em ambientes como a África Subsaariana, em que as práticas básicas de controle de infecção são inadequadas devido aos recursos limitados (p. ex., ausência de jalecos, luvas e proteções oculares, assim como reutilização de agulhas e seringas não esterilizadas). A disseminação desses vírus no ambiente nosocomial pode ser reduzida de forma significativa por meio de precauções padronizadas que limitem o contato com sangue e fluidos corporais. No cuidado de pacientes com risco mais elevado de disseminação (aqueles que estão tossindo,

vomitando ou que apresentam hemorragia), recomenda-se o aumento da precaução, através do isolamento de pressão negativa e máscaras N-100, juntamente com jalecos, luvas e proteção dos olhos. Mesmo com essas precauções, em 2014, a infecção de duas enfermeiras em Dallas por um paciente gravemente doente aponta para o desafio de fazer isso da forma correta, pois há pouca margem para erro.

Prognóstico

Os vírus hemorrágicos exibem uma grande variedade de taxas de mortalidade, variando de menos de 1% com a febre do vale do Rift a 80% a 90% com o Ebola do Zaire (Tabela 21-3). Apesar da notoriedade desses vírus, por causarem hemorragia, a maioria dos indivíduos não morre por perda de sangue. Em vez disso, a morte resulta de um quadro do tipo sepse, incluindo perda de hemostasia vascular, coagulação intravascular disseminada, hipotensão, insuficiência renal, choque e morte.

Resposta a um ataque de bioterrorismo

Mesmo um evento relativamente pequeno de terror biológico pode apresentar consequências profundas. Depois das cartas enviadas pelos correios com antraz em 2001, milhares de pessoas foram prescritas com antibióticos de profilaxia, e edifícios governamentais foram lacrados para descontaminação. Desde esse evento, melhorias significativas em respostas futuras a um evento de bioterrorismo incluem aprovação, fabricação e armazenamento de vacinas da varíola em doses suficientes para todas as pessoas nos Estados Unidos, produção de antitoxinas do antraz e do botulismo para reserva estratégica nacional, bem como o desenvolvimento de protocolos e entidades de resposta. No entanto, até agora nenhuma dessas providências alcançou a capacidade de detectar, em tempo real, uma liberação de patógenos.[12] O surto do Ebola de 2014 também identificou deficiência de preparo nos Estados Unidos.

Em qualquer futuro ataque de terror biológico, os sinais de aviso precoces podem incluir grupos de pacientes com adenopatias mediastínicas ou um mediastino aumentado na radiografia de tórax, um exantema pustular centrífugo (varíola), pneumonia e hemoptises (peste), paralisia flácida descendente (botulismo) ou manifestações hemorrágicas e comprometimento da coagulação (febre hemorrágica viral). Caso se identifique ou se suspeite de tal grupo, os clínicos devem entrar em contato com a prefeitura local ou o departamento de saúde da cidade, o departamento de estado da saúde e as autoridades competentes. Ao contrário de um surto natural, um surto potencial de terror biológico também requer diálogo rápido entre as autoridades de saúde pública e as defensoras da lei, em parte porque as amostras do paciente e do ambiente constituem evidência contra um agressor e devem ser manejadas conforme a cadeia de responsabilidade. Os clínicos também devem estar preparados não apenas para proteger a si próprios e seus pacientes, como também para atuar com os recursos da comunidade, independentemente de o surto ser natural ou de origem terrorista.

Referências Gerais

1. Christian M. Biowarfare and bioterrorism. *Crit Care Clin*. 2013;29:717–756.
2. Stern EJ, Uhde KB, Shadomy SV, et al. Conference report on public health and clinical guidelines for anthrax [conference summary]. Emerg Infect Dis. 2008;14:e1. http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/14/4/07-0969.htm; Accessed January 29, 2015.
3. Sato H. Countermeasures and vaccination against terrorism using smallpox: pre-event and postevent smallpox vaccination and its contraindications. *Environ Health Prev Med*. 2011;16:281–289.
4. Raoult D, Mouffok N, Bitam I, et al. Plague: history and contemporary analysis. *J Infect*. 2013;66:18–26.
5. Egan JR, Hall IM, Leach S. Modeling inhalational tularemia: deliberate release and public health response. *Biosecur Bioterror*. 2011;9:331–343.
6. Kman NE, Nelson RN. Infectious agents of bioterrorism: a review for emergency physicians. *Emerg Med Clin North Am*. 2008;26:517–547: x-xi.
7. Leclair D, Fung J, Isaac-Renton JL, et al. Foodborne botulism in Canada, 1985-2005. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:961–968.
8. Ftika L, Maltezou HC. Viral haemorrhagic fevers in healthcare settings. *J Hosp Infect*. 2013;83:185–192.
9. Schieffelin JS, Shaffer JG, Goba A, et al. Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Leone. *N Engl J Med*. 2014;371:2092–2100.
10. Lyon GM, Mehta AK, Varkey JB, et al. Clinical care of two patients with Ebola virus disease in the United States. *N Engl J Med*. 2014;371:2402–2409.
11. Qiu X, Wong G, Audet J, et al. Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp. *Nature*. 2014;514:47–53.
12. Russell PK, Gronvall GK. U.S. medical countermeasure development since 2001: a long way yet to go. *Biosecur Bioterror*. 2012;10:66–76.

No Brasil

Programas com armas biológicas são motivo de preocupação histórica, tendo sido aventados no século passado durante as duas grandes guerras e impulsionados durante a Guerra Fria. Apesar de vários deles terem sido desativados, alguns devem ter persistido e novos outros criados clandestinamente, a ponto de no passado recente termos assistido a exemplos concretos do seu uso como forma de terrorismo no mundo.

Assim como outros países, o Brasil está vulnerável a consequências que podem ser drásticas, em caso de eventual ataque de bioterrorismo. Usando o exemplo da varíola, a vacinação foi suspensa no nosso país em 1973, o que equivale a dizer que a parcela mais jovem da nossa população está imunologicamente suscetível à doença. Além disso, é difícil prever a capacidade de se vacinar equipes de saúde, civis e militares, que sejam convocados a atender a população na tentativa de deter um surto epidêmico de varíola.

Até hoje não há registro indiscutível de que o Brasil tenha sido alvo ou origem de qualquer atentado de bioterrorismo que tenha causado dano à saúde humana. Mesmo assim, por sua inserção na comunidade internacional e pelo crescimento da pesquisa e da utilização de organismos geneticamente modificados (OGM) existem normas brasileiras, principalmente dentro do escopo do Ministério de Ciência e Tecnologia, a fim de garantir a segurança na manipulação, no acondicionamento e no transporte de material biológico, entre inúmeras outras obrigações.

Seguindo esta linha, os laboratórios brasileiros de pesquisa obedecem às regras internacionais de biossegurança e são classificados, conforme o risco do material biológico que manipulam, em níveis de biossegurança (NB) que variam de 1 (menos complexo) a 4 (mais complexo).

---

[1] As opiniões e a afirmativa aqui traduzem os pontos de vista dos autores e não devem ser consideradas oficiais, não refletindo, necessariamente, o ponto de vista do Departamento de Defesa, do exército americano ou do governo dos Estados Unidos.

Envenenamento crônico: metais vestigiais e outros

Louise W. Kao

Daniel E. Rusyniak

Cerca de 80% dos elementos da tabela periódica são metais ou metaloides, e vários metais estão em contato com os humanos em casa, no local de trabalho ou no ambiente. Os metais são parte de uma série de processos fisiológicos normais, como, por exemplo, o ferro na hemoglobina, mas também podem causar uma série de efeitos adversos tóxicos.[1]

Toxicidade do chumbo

Epidemiologia

O chumbo (Pb) é um metal cinza prata, maleável e resistente à corrosão. Não tem uso fisiológico conhecido, razão pela qual qualquer sinal de chumbo no corpo humano deve ser considerado contaminação.

As fontes mais comuns de envenenamento por chumbo são tintas à base de chumbo, poeira contaminada de chumbo em edifícios antigos e terrenos contaminados por chumbo. Outras fontes incluem canalizações, solda, baterias, balas para armas, brinquedos, pesos de cortina, recipientes de comida e cosméticos, incluindo delineadores nigerianos. Os adultos que têm ocupações como fábricas de baterias, soldadura, construção, mineração, soprar vidro e construção naval apresentam as maiores exposições ao chumbo. Outras vias de exposição menos comuns porém importantes incluem os remédios de contrabando e os remédios populares étnicos contaminados com chumbo (p. ex., *greta* ou *azarcon* no México).

As crianças em áreas socioeconômicas mais pobres têm as maiores exposições ao chumbo, e a maior parte da literatura científica está direcionada para os estudos pediátricos. Boa parte do que aprendemos, contudo, é aplicável aos adultos.

Fisiopatologia

Os efeitos mais devastadores do chumbo se dão no sistema nervoso central (SNC) das crianças. Ao interromper a junção intracelular do endotélio capilar, o chumbo compromete a barreira hematoencefálica, o que aumenta ainda mais a absorção do SNC. O chumbo também aumenta o vazamento capilar, o que, em casos graves, pode resultar em edema cerebral.

O chumbo inibe várias enzimas envolvidas na síntese do heme: sintetase do ácido aminolevulínico, desidratase do ácido δ-aminolevulínico, descarboxilase de coproporfirinogênio e ferroquelatase. O chumbo também inibe a enzima primidina-5- nucleotidase eritrocitária, que afeta a degradação de RNA e contribui para a hemólise de glóbulos vermelhos. Em conjunto, a inibição dessas enzimas resulta em concentrações reduzidas de hemoglobina e tempo de vida mais curto dos glóbulos vermelhos.

Ao depositar complexos chumbo-proteínas nas células tubulares renais proximais, o chumbo interfere na função mitocondrial normal, resultando em reabsorção diminuída de glicose, aminoácidos e fosfatos. As pessoas expostas cronicamente podem desenvolver insuficiência renal por atrofia tubular, fibrose intersticial e necrose glomerular.

Embora o chumbo não tenha sido associado a desordens relacionados com o osso, o sistema esquelético atua como seu principal reservatório; com a exposição crônica, o chumbo armazenado no osso pode ter uma semivida de 5 a 19 anos. Em consequência, os tecidos moles podem estar sujeitos ao aumento da exposição ao chumbo nas fases de aumento do metabolismo ósseo, como, por exemplo, durante o crescimento infantil, após uma fratura de ossos longos ou durante a gravidez.

Manifestações clínicas

O envenenamento por chumbo pode ser sutil e difícil de diagnosticar porque muitas de suas associações clínicas históricas (p. ex., neuropatia, gota, cólica abdominal) raramente são observadas hoje. Em crianças, as complicações no longo prazo mais preocupantes da exposição ao chumbo ambiental são os déficits de desenvolvimento cognitivo, especialmente quando a concentração de chumbo em crianças pequenas excede 100 μg/dL. Os problemas neurológicos subagudos incluem ataxia, letargia, convulsões e coma. Os adultos também podem apresentar sintomas neurológicos graves (p. ex., convulsões e edema cerebral) com saturnismo, mas, em geral, apenas quando os níveis globais de chumbo no sangue são superiores a 150 μg/dL. Mais comumente, os problemas neurológicos causados pelo chumbo em adultos manifestam-se como problemas de memória, insônia, depressão e alterações da personalidade.

Outros efeitos clínicos do envenenamento por chumbo, tanto em crianças como em adultos, incluem anemia normocítica ou microcítica, dores abdominais, hepatotoxicidade e pancreatite. O achado clássico de neuropatia periférica com pé pendente e queda do punho está bem descrito nos adultos, mas é observado apenas ocasionalmente em crianças. A nefrotoxicidade manifesta-se mais comumente como síndrome de Fanconi (Cap. 128), com aminoacidúria, glicosúria e fosfatúria. A consequência dessa toxicidade é a diminuição da depuração do ácido úrico e a gota.[2] Níveis de chumbo elevados provavelmente também aumentam o risco de hipertensão.

Diagnóstico

O diagnóstico de intoxicação por chumbo envolve um nível elevado de suspeição. O melhor teste inicial é o nível de chumbo no sangue total colhido em um tubo certificado sem chumbo (Tabela 22-1). O nível de chumbo no sangue pode estar falsamente elevado nos indivíduos que tenham feito terapia de quelação, que mobiliza depósitos de chumbo dos tecidos, nos sete dias anteriores.

Tabela 22-1

Testes diagnósticos para metais: intervalos de referência

METAL	NÍVEL SÉRICO	NÍVEL NO SANGUE TOTAL	URINA PONTUAL	URINA DE 24 HORAS
Chumbo		< 10 µg/dL		
Mercúrio		< 10 µg/L	< 20 µg/L	< 5 µg/g creatinina
Arsênio		< 5 µg/L		< 50 µg/L ou < 100 µg/g creatinina
Cádmio		< 5 µg/L		< 3 µg/g creatinina
Alumínio	< 2 µg/L	< 12 µg/L		4 a 12 µg/g creatinina
Bismuto	< 1 µg/dL	< 5 µg/dL	< 20 µg/L	
Cobalto	0,1 a 1,2 µg/L		0,1 a 2,2 µg/L	
Manganês	0,9 a 2,9 µg/L	4 a 15 µg/L		< 10 µg/L
Prata	< 1 µg/L			< 2 µg/L
Tálio		< 2 µg/L		< 5 µg/L
Zinco	109 a 130 µg/dL	600 a 1.000 µg/dL		< 500 µg/dia

Modificado de Nelson L, Goldfrank LR. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2011.

Os exames de imagem radiográfica podem suportar o diagnóstico de envenenamento de chumbo e, algumas vezes, detectar um objeto contendo chumbo ou uma bala retida. A tecnologia de fluorescência de raios X dos ossos pode estimar os níveis de chumbo ósseo, refletindo, eventualmente, exposição crônica ao chumbo, mas esse teste é sobretudo uma ferramenta de investigação e não está comumente disponível na prática clínica.

Tratamento

O primeiro passo no manejo de pacientes com níveis de chumbo elevados é a pronta remoção da fonte, embora a eficácia na limpeza ambiental e nas iniciativas educacionais seja decepcionante.[A1] Se o chumbo vem de uma fonte relacionada com o trabalho, a organização competente deve ser contatada. A quelação aumenta a excreção do chumbo numa amostra de urina de 24 horas, diminuindo, desse modo, a concentração sanguínea, mas, até o momento, os estudos com o agente quelante succímero (o ácido 2,3-dimercaptosuccínico, DMSA) em crianças não mostraram melhora da função neuropsicológica,[3,4 A2] apesar do sucesso em reduzir os níveis sanguíneos do chumbo. A recomendação atual é que os adultos assintomáticos com níveis sanguíneos de chumbo inferiores a 70 µg/dL não requerem quelação, pacientes com sintomas leves ou níveis sanguíneos de chumbo entre 70 e 100 µg/dL devem receber apenas quelação oral e pacientes com encefalopatia induzida pelo chumbo ou que apresentem níveis sanguíneos de chumbo acima de 100 µg/dL devem ser considerados para quelação parentérica. Embora o DMSA esteja aprovado pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) apenas para crianças, também é usado em adultos (Tabela 22-2).

Tabela 22-2

Quelantes para envenenamento por metais pesados em adultos

SINTOMAS	QUELANTE	DOSE RECOMENDADA†	EFEITOS ADVERSOS
CHUMBO			
Assintomático, BLL* < 70	Nenhum		
Leve a moderado, BLL 70-00	DMSA	10 mg/kg, 3 vezes ao dia PO × 5 dias, então 2 vezes ao dia por 14 dias	Náuseas, vômitos, diarreia; elevações ligeiras do nível de aminotransferase
Encefalopatia, BLL > 100	BAL+	4 mg/kg IM profunda q4h × 5 dias	No local da injeção (dor, vermelhidão, abcesso estéril); náuseas, vômitos, diarreia; ansiedade, hipertensão, taquicardia, febre; contraindicada na alergia a amendoim
	CaNa2EDTA‡	1.500 mg/m^2/dia (aproximadamente 50 a 75 mg/kg/dia), por infusão contínua ou em doses IV divididas de 2 a 4 durante 5 dias	Toxicidade renal (pelo quelato de metal), sintomas constitucionais, hipotensão transitória
MERCÚRIO			
Aguda (elementar ou inorgânico) com sintomas moderados/graves	BAL	5 mg/kg IM profunda, depois 2,5 mg/kg a cada 12 a 24 horas durante 10 dias ou até que os sintomas melhorem e o paciente seja capaz de tomar PO	Local da injeção (dor, vermelhidão, abcesso estéril); náuseas, vômitos, diarreia; ansiedade, hipertensão, taquicardia, febre; contraindicada na alergia a amendoim
Crônica (elementar ou inorgânico) ou orgânico com sintomas	DMSA	10 mg/kg, 3 vezes ao dia PO × 5 dias, depois 2 vezes ao dia, durante 14 dias	Náuseas, vômitos, diarreia, elevações ligeiras dos níveis de aminotransferase
ARSÊNIO			
Exposição aguda com sintomas moderados a graves	BAL	3 mg/kg, IM profundo, q4h × 2 dias, depois durante 7 a 10 dias	Local da injeção (dor, vermelhidão, abcesso estéril); náuseas, vômitos, diarreia; ansiedade, hipertensão, taquicardia, febre; contraindicada na alergia aos amendoins
Exposição crônica com sintomas moderados§	DMSA	10 mg/kg, 3 vezes ao dia, PO × 5 dias, depois 2 vezes ao dia, durante 14 dias	Náuseas, vômitos, diarreia, elevações ligeiras dos níveis de aminotransferase
ALUMÍNIO			
Exposição aguda ou crônica em pacientes dialisados com encefalopatia	Deferoxamina	Ver *http://www2.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/Guide12.htm*	Hipotensão, aumento do risco de sepse, lesão pulmonar aguda
TÁLIO			
Envenenamento agudo por tálio, com sintomas moderados a graves	Azul da prússia	3 g tid PO até que a excreção do tálio urinário seja menor que 0,5 mg/dia	Constipação, fezes azuis

BAL = British anti-Lewisite, dimercaprol; BLL = nível de chumbo no sangue; DMSA = ácido 2,3-dimercaptosuccínico; succímero; EDTA = ácido etilendiaminotetra-acético.

* Recomendações para adultos.

† As doses de quelação em geral não estão bem estudadas ou validadas, à exceção do chumbo na criança. A dosagem ideal não está bem estabelecida, particularmente para o BAL. As doses apresentadas são sugestões do autor.

‡ Iniciar quatro horas depois da administração da primeira dose de BAL.

§ O benefício nessa situação não está estabelecido.

Pode ser considerada a irrigação de todo o intestino com uma solução eletrolítica de polietileno glicol se um paciente tiver retido um objeto de chumbo gastrointestinal. Os pacientes que têm fragmentos de bala contendo chumbo alojados nos tecidos moles ou nos espaços articulares podem necessitar de cirurgia para removê-los.

Prognóstico

Apesar da controvérsia acerca da recuperação no longo prazo dos déficits cognitivos associados ao chumbo nas crianças, os adultos com sintomas neurológicos melhoram com a remoção da exposição. Os efeitos hematológicos e nefrotóxicos também são reversíveis.

Toxicidade do mercúrio

Epidemiologia

O mercúrio (Hg) é um metal que ocorre naturalmente em três formas distintas. Embora todas as formas sejam neurotóxicas, o mercúrio elementar (Hg^0) causa toxicidade pulmonar, o mercúrio inorgânico (Hg^+ ou Hg^{++}) causa toxicidade gastrointestinal e renal, e o mercúrio orgânico (etil, metil, alquil ou fenil) é um teratógeno.

O mercúrio elementar é encontrado em amálgama dentária, termômetros, lâmpadas fluorescentes, baterias e algumas tintas. Exposições ocupacionais podem ocorrer nos dentistas e higienistas dentários, pintores, extratores de ouro, bronzeadores, galvanizadores, metalúrgicos, fabricantes de pasta de papel, mineiros, trabalhadores de cerâmica e outros trabalhadores que usam mercúrio no processamento. Os termômetros de mercúrio estão se tornando cada vez mais raros e, em muitos países, foram banidos por causa de sua potencial toxicidade. A toxicidade do mercúrio elementar é causada primariamente pela inalação de seus vapores volatilizados.

Historicamente, o mercúrio inorgânico foi usado como medicamento, cosmético e antisséptico tópico nas formas de HgCl (calomel) e $HgCl_2$ (cloreto de mercúrio). Também é usado na indústria de curtume, na taxidermia, na fabricação de fogos de artifício e de corantes. O mercúrio inorgânico também pode ser encontrado em produtos medicinais patenteados, remédios tradicionais (como, por exemplo, o *empacho* entre os americanos mexicanos), cremes de clareamento da pele e remédios herbáceos asiáticos. A toxicidade pode ocorrer por ingestão, inalação ou absorção dérmica.

Os compostos de mercúrio orgânico podem ser classificados como alquilos de cadeia curta (como o metilmercúrio), alquilos de cadeia longa e compostos arílicos. Os compostos arílicos, como o timerosal, comportam-se como compostos mercuriais inorgânicos. O metilmercúrio causou várias epidemias de larga escala de envenenamento humano.

Organismos do solo e marinhos metilam o mercúrio inorgânico de resíduos do ar e industriais. Por meio de um processo conhecido como bioamplificação, o metilmercúrio concentra-se em tecidos da vida marinha, alcançando as concentrações mais altas em grandes peixes predadores, como atum e espadarte. Atualmente, o consumo de peixe é a maior via de exposição ao mercúrio orgânico na população em geral. O mercúrio orgânico também é usado como fungicida, pesticida, conservante de madeira e antisséptico ou conservante medicinal (mercurocromo e timerosal). Em geral, a toxicidade é por ingestão.

Fisiopatologia

A fisiopatologia do envenenamento por mercúrio está relacionada com sua perturbação de células pela ligação a grupos sulfidrílicos, fosforilo, carboxílicos e amida, causando, desse modo, disfunção generalizada dos mecanismos celulares normais. Cada tipo de mercúrio causa efeitos distintivos, dependendo de sua via de exposição, solubilidade e lipofilicidade.

O mercúrio elementar é fracamente absorvido por ingestão. No entanto, se a motilidade ou a integridade da mucosa gastrointestinal estiverem comprometidas, pode ionizar para formas mais facilmente absorvidas. A toxicidade do mercúrio elementar ocorre primariamente pela inalação do vapor nos alvéolos, onde é bem absorvido na circulação pulmonar e atravessa facilmente a barreira sangue-cérebro. No cérebro, interfere em múltiplos processos celulares, incluindo a síntese proteica e de ácido nucleico. O mercúrio também inibe a catecol-*O*-metiltransferase, elevando, desse modo, os níveis de catecolaminas circulantes.

O mercúrio inorgânico é absorvido após ingestão – inicialmente, ligando-se à mucosa gastrointestinal – e acumula-se nos rins, onde exerce dano oxidativo direto. Embora não atravesse facilmente a barreira sangue-cérebro, pode-se observar toxicidade do SNC em exposições crônicas, devido ao prolongamento da taxa de eliminação. Parece que os íons de mercúrio não atravessam a barreira placentária.

Os compostos de mercúrio orgânico são facilmente absorvidos após ingestão e inalação e são absorvidos de forma moderada depois de exposição dérmica, em especial quando a pele não está intacta. Devido à sua elevada solubilidade lipídica, o mercúrio orgânico atravessa a barreira sangue-cérebro e concentra-se no cérebro. Também pode atravessar a barreira placentária e concentrar-se no feto. O mercúrio orgânico concentra-se nos glóbulos vermelhos, distribui-se completamente pelo corpo e é eliminado primariamente pelas fezes. Algumas formas de mercúrio orgânico são metabolizadas no corpo em compostos de mercúrio inorgânico. A toxicidade resulta de sua inibição dos sistemas enzimáticos e da interferência na maturidade celular, no funcionamento de microtúbulos e nas síntese e captação dos neurotransmissores.

Manifestações clínicas

As manifestações da toxicidade do mercúrio elementar variam de acordo com a dose e a cronicidade da exposição.[5] A inalação de elevadas concentrações de vapor de mercúrio, como, por exemplo, no contexto industrial, pode resultar em tosse, calafrios, febre e falta de ar. Pode resultar também em náuseas, vômitos e fraqueza. Eventualmente, essa síndrome progride para uma lesão pulmonar e respiratória aguda grave, assim como para insuficiência renal. A exposição crônica a concentrações mais baixas de vapor de mercúrio produz uma tríade clássica de tremor, gengivostomatite e distúrbios neuropsiquiátricos. O tremor mercurial pode ser tanto estático quanto intencional. Foram descritos surtos repentinos episódicos de tremor, também chamados de *tetanus mercurialis*. As manifestações neuropsiquiátricas do envenenamento por mercúrio, também conhecidas como eretismo, incluem fadiga, insônia, disfunção da memória, abandono social, timidez e depressão.

O envenenamento por mercúrio inorgânico pode ocorrer depois de absorção dérmica ou pela mucosa de cosméticos e pós-dentários contendo mercúrio, assim como após a ingestão acidental ou intencional de antissépticos de cloreto de mercúrio. Após a ingestão aguda, uma gastroenterite hemorrágica é normalmente seguida por insuficiência renal por necrose tubular aguda. A exposição crônica está associada a eretismo, disfunção renal e manifestações neurológicas como neuropatia sensitivomotora, constrição dos campos visuais, tremor e delírio. Foi descrita acrodinia (ou doença rosada) após exposição a mercúrio elementar ou inorgânico, sobretudo em crianças depois de exposição a pós-dentários mercuriais e pomadas de fraldas. Essa síndrome manifesta-se como um exantema eritematoso, hiperceratótico, frequentemente descamado nas palmas das mãos, plantas dos pés e face, em conjunção com um exantema papular. A acrodinia também está associada a uma hipersensibilidade idiossincrática a íons de mercúrio e ao envenenamento por mercúrio, o que, em si, pode aumentar as catecolaminas circulantes e imitar um feocromocitoma (Cap. 228). Os achados comuns incluem tremor, diaforese, taquicardia e hipertensão.

A toxicidade humana do mercúrio orgânico foi inicialmente reconhecida quando o despejo de lixo contendo mercúrio na baía de Minamata, no Japão, conduziu a um envenenamento em larga escala da população, cujo alimento primário dietético essencial era o peixe da baía. Naquela que atualmente é conhecida como doença de Minamata, os pacientes se apresentaram com parestesia, ataxia, disartria, tremor e constrição dos campos visuais ou "visão em túnel". Esses sintomas podem ser progressivos e, algumas vezes, fatais. As crianças nascidas de mães expostas (doença de Minamata congênita) sofrem de atraso mental, deformidade dos membros, coreia, convulsões e microcefalia.

Com a toxicidade do mercúrio orgânico, os sintomas, em geral, são retardados em semanas a meses. Outros sintomas que acompanham o envenenamento por mercúrioorgânico incluem irritação de membranas mucosas após ingestão e dermatite após exposição cutânea. No entanto, não foi descrita toxicidade cardiovascular elevada ou moderada dos níveis de mercúrio sanguíneo.[6]

Diagnóstico

O diagnóstico de envenenamento por mercúrio deve ser considerado no reconhecimento de sinais e sintomas característicos associados a uma exposição conhecida ou suspeita. Os níveis de mercúrio no sangue total e na urina podem confirmar a exposição, mas a correlação entre os níveis e os sintomas é inconsistente. Na hipótese de de ingestão ou injeção de mercúrio elementar, as radiografias podem ser úteis. Em um paciente exposto de forma não ocupacional, a concentração de mercúrio no sangue total não deve exceder 10 μg/L, e a concentração de mercúrio na urina de 24 horas não deve exceder os 20 μg/L (Tabela 22-1); a urina deve ser colhida em um recipiente lavado com solução ácida. Em geral, as concentrações urinárias são mais usadas para o monitoramento da exposição e da resposta terapêutica, sendo a concentração no sangue total o teste de monitoramento preferido para os casos de envenenamento por metil mercúrio. A relação do mercúrio dos glóbulos vermelhos com o mercúrio do plasma pode distinguir entre a toxicidade do mercúrio orgânico e a toxicidade do mercúrio inorgânico porque o primeiro concentra-se significativamente nos glóbulos vermelhos. A análise do cabelo não é acreditável, devido a seu potencial para contaminação externa. A prática de se obterem níveis de mercúrio na urina após uma quelação problemática não é recomendável porque é difícil interpretar os níveis obtidos dessa forma.

Tratamento

O tratamento é primariamente sintomático e de suporte, com remoção da fonte de exposição. Nos casos de exposição aguda, a descontaminação pode ser necessária. Nos casos de exposição ocupacional ou ambiental, a descontaminação ambiental e a vigilância do local por agências locais ou federais podem ser necessárias. Após a inalação de vapores de mercúrio elementar, é essencial oferecer suporte da função respiratória. Após a ingestão de sais de mercúrio inorgânico, é necessária a ressuscitação de fluidos, usualmente com solução salina normal, a fim de corrigir a depleção intravascular, podendo ser necessária a terapia de substituição renal nos casos de insuficiência renal oligúrica. Os compostos de mercúrio são fracamente depurados por medidas de eliminação extracorporal, como hemodiálise ou diálise peritoneal.

Se o peixe na dieta é a causa provável dos níveis elevados de mercúrio, os indivíduos afetados devem evitar comer quaisquer peixes ou frutos do mar durante um mês; após esse período, os níveis de mercúrio no sangue e urina devem ser reanalisados. Se os níveis de mercúrio tiverem diminuído para uma faixa normal, como

costuma acontecer, os peixes com pouco mercúrio (camarão, atum claro em lata, salmão, escamudo, peixe-gato) podem ser reintroduzidos na dieta com uma frequência não superior a duas refeições por semana.

A terapia de quelação irá aumentar a eliminação urinária de mercúrio (Tabela 22-2), e os dados clínicos limitados suportam claramente seu uso após envenenamento agudo. O DMSA oral, que é o quelante de escolha, costuma ser bem tolerado. Se a administração oral não for possível, pode ser usado o dimercaprol (*British and anti-Lewisite*, BAL), exceto após exposição ao metil mercúrio, em que está contraindicado porque pode desviar o mercúrio para o cérebro.

Prognóstico

A neurotoxicidade que acompanha o envenenamento significativo por todos os tipos de mercúrio pode ser irreversível, em especial no contexto de envenenamento por mercúrio orgânico, em que o diagnóstico é muitas vezes retardado. Apesar disso, 33 de 40 crianças sintomáticas, afetadas no surto de 1971, por causa de cereais contaminados no Iraque, melhoraram no período de observação de dois anos. Algumas vezes, a insuficiência renal aguda após envenenamento por mercúrio elementar ou inorgânico pode resolver-se. Os pacientes com acrodinia foram descritos como tendo se recuperado por completo após terapia de quelação e remoção da exposição.

Toxicidade do arsênio

Epidemiologia

O arsênio (As), que é encontrado no solo, em minerais, rochas e minérios metálicos, está presente em todos os organismos vivos. Existe de várias formas: elementar, inorgânico (arsenito trivalente As^{3+} e arsenato pentavalente As^{5+}), gasoso (arsina, AsH^3) e orgânico. O arsênio elementar e o orgânico têm baixa toxicidade, enquanto a arsina e o arsênio inorgânico são altamente tóxicos. As propriedades medicinais do arsênio foram reconhecidas já em 400 a. C., e ele tem sido usado ao longo da história como um remédio, assim como um componente de pigmentos, cosméticos e, da forma mais conhecida, como veneno.

A exposição humana ao arsênio pode ocorrer pelo ar contaminado, pela água no solo, pela terra e pelos alimentos, especialmente frutos do mar, arroz e produtos agrícolas. Os organismos marinhos, especialmente os moluscos, contêm os arsenicais orgânicos arsenobetaína e arsenocolina, que são comumente descritos em exames laboratoriais como níveis elevados de arsênio, não exercendo, contudo, efeitos tóxicos conhecidos.

Em Bangladesh, um envenenamento epidêmico de arsênio em curso por água do solo contaminada afetou milhões de pessoas. Taiwan, Chile, a província de Córdoba, na Argentina, Bengala Ocidental e outras regiões da planície do Ganges também apresentam elevados níveis de arsênio ocorrendo naturalmente e casos de envenenamento por arsênio.

A exposição ocupacional ao arsênio ocorre na indústria de microeletrônica, onde são usados cristais de arsenido para gravar circuitos em *microchips*. O gás arsina é liberado quando o arsênio inorgânico entra em contato com ácidos, tal como pode ocorrer em ocupações como fundição de metais, galvanização e fabricação de semicondutores. Os compostos de arsênio são também usados na produção de tintas, fungicidas, inseticidas, pesticidas, herbicidas conservantes da madeira, cerâmicas e vidro, pelo que os empregados nessas indústrias também podem estar potencialmente expostos.

Os compostos de arsênio podem ainda ser encontrados em remédios populares e medicamentos patenteados. O uso medicinal moderno de arsênio inclui o trióxido de arsênio (Trisenox) para o tratamento da leucemia promielocítica aguda (Cap. 183) e o melarsoprol, um arsênio orgânico para o tratamento da tripanossomíase africana (Cap. 346).

Fisiopatologia

Os compostos de arsênio toxicologicamente significativos são os inorgânicos (trivalente e pentavalente). O gás arsina, que também é tóxico, causa hemólise aguda. Depois da absorção, o arsênio inorgânico liga-se à hemoglobina e é distribuído para o fígado, rim, coração e pulmões. No fígado, o arsênio é metilado para formar os ácidos monometilarsônico e dimetilarsínico – ambos menos tóxicos. O arsênio concentra-se nos tecidos ricos em queratina, como cabelo, pele e unhas. Boa parte de uma dose ingerida de arsênio é eliminada na urina. O mecanismo da toxicidade é por ligação a grupos sulfidril de enzimas essenciais, incluindo as do ciclo de Krebs, de onde resulta comprometimento da gliconeogênese, comprometimento da fosforilação oxidativa e, finalmente, depleção dos armazenamentos celulares de energia. O arsenato pentavalente pode substituir o fosfato em reações bioquímicas e perturbar a normal fosforilação oxidativa. O arsênio também afeta a condução cardíaca, bloqueando os canais de potássio cardíacos. O arsênio pode alterar a expressão de genes por meio de indução, infrarregulação e suprarregulação de vários genes envolvidos na apoptose, sinalização celular e resposta do fator de crescimento.

A arsina é um gás sem cor, não irritante. Após a inalação, é absorvida rapidamente e liga-se aos eritrócitos, onde exerce estresse oxidativo e causa hemólise intravascular grave Coombs-negativa. A insuficiência renal se deve à deposição de pigmento de hemoglobina, assim como aos efeitos tóxicos diretos da arsina nas células tubulares renais.

Manifestações clínicas

Os aspectos clínicos iniciais após a ingestão de arsênio inorgânico são náuseas, vômitos, diarreia sanguinolenta e dores abdominais. Em alguns dias, é possível observar achados hematológicos como a pancitopenia. O prolongamento do QT, que pode desenvolver-se de forma aguda ou crônica, pode levar a disritmias como a *torsades de pointes*. Depois de os sintomas gastrointestinais melhorarem, desenvolve-se neuropatia periférica, em geral acompanhada por fraqueza ou encefalopatia.

As exposições crônicas afetam medula óssea, pele e sistema nervoso periférico.[7] Os efeitos dermatológicos incluem alopecia fragmentada ou difusa, hiperpigmentação e melanose, assim como hiperceratose nas palmas das mãos e solas dos pés. A pigmentação do envenenamento crônico aparece num padrão fino em sardas, em "pingo de chuva", de pigmentação ou despigmentação simétrica que é particularmente pronunciada no tronco e nas extremidades. As unhas podem exibir faixas brancas transversais, conhecidas como linhas de Mees (Cap. 442), que refletem interrupção do crescimento durante o envenenamento. É possível observar anemia, pancitopenia, neutropenia e eosinofilia. A neuropatia, que é a marca-chave do envenenamento por arsênio, é descrita como uma neuropatia sensitivomotora, difusa, simétrica, ascendente e dolorosa, mais proeminente em uma distribuição do tipo "botas e luvas". No envenenamento grave, a fraqueza e a paralisia ascendentes podem resultar em insuficiência respiratória que imita a síndrome de Guillan-Barré (Cap. 420). A exposição ao arsênio também causa declínio dependente da dose da função pulmonar. Nos pacientes cronicamente expostos, pode desenvolver-se doença vascular periférica, incluindo gangrena vascular periférica (doença do pé negro). Até mesmo exposições crônicas baixas a moderadas a arsênio aumentam, em cerca de 30%, o risco, no longo prazo, de doença cardiovascular.[8] O arsênio é um carcinógeno humano, e as populações expostas apresentam aumento do risco de desenvolver neoplasias malignas no pulmão, na pele e na bexiga.

O gás arsina produz uma tríade clínica de dores abdominais, hemólise e hematúria, o que, em geral, ocorre algumas horas após a exposição. No início, os pacientes podem apresentar cefaleia, fraqueza, náuseas e vômitos. Várias semanas depois de uma exposição aguda, pode desenvolver-se neuropatia periférica.

Diagnóstico

Como o arsênio desaparece rapidamente do sangue, um nível de arsênio superior a 100 μg/24 horas de urina colhida em um recipiente lavado com ácido requer escrutínio posterior (Tabela 22-1). Níveis de arsênio acima de 50 μg/L em um teste local de urina justificam um teste de 24 horas. Pacientes que, recentemente, tenham ingerido frutos do mar podem apresentar níveis de arsênio na urina excedendo 1.500 μg/L, exclusivamente por arsênio orgânico, razão pela qual é fundamental diferenciar o arsênio inorgânico do orgânico não tóxico. Os níveis totais de arsênio no cabelo ou nas unhas, onde o arsênio se acumula, são indicadores úteis de exposições no passado. O arsênio no sangue, o arsênio na urina e os metabólitos de arsênio na urina podem ser usados para confirmar uma exposição recente ou em curso. No indivíduo não exposto, o arsênio no sangue deve estar abaixo de 1 μg/L; os níveis no cabelo e nas unhas devem ser inferiores a 1 ppm.

Nos pacientes com exposição crônica ao arsênio, um hemograma completo pode mostrar anemia (normocítica, normocrômica ou megaloblástica), leucopenia e trombocitopenia. Um esfregaço periférico pode mostrar pontilhado basofílico (Fig. 157-14) ou cariorrexia. Também podem ser observadas disfunção renal, elevação das enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia. O eletrocardiograma pode mostrar prolongamento do QT e alterações inespecíficas das ondas ST-T. Em geral, os estudos de condução nervosa mostram evidência de uma axonopatia sensitivomotora distal simétrica. Pode-se observar atraso da condução no envenenamento grave.

Tratamento

O tratamento inicial da toxicidade do arsênio inclui cuidados de suporte, reposição de fluidos, descontaminação se necessário e remoção da fonte de exposição. Pode ser necessário proceder à hemodiálise em pacientes que apresentem disfunção renal significativa.

Nos casos de envenenamento agudo grave por arsênio inorgânico, a quelação é benéfica se instituída de modo precoce. O dimercaprol (BAL; Tabela 22-2), que é o agente quelante tradicional do arsênio, mostra-se efetivo na diminuição da morbidade e da mortalidade se administrado alguns minutos a algumas horas após a exposição aguda. Em um pequeno estudo aleatório, o 2,3-dimercapto-1-propanosulfato, que não está comercialmente disponível nos Estados Unidos, melhorou de forma significativa os sintomas clínicos, em especial fraqueza, pigmentação da pele e doença pulmonar, quando administrado oralmente, em dose de 100 mg, quatro vezes ao dia, em semanas alternadas, durante quatro ciclos.[A3] O análogo oral do BAL, o ácido dimercaptosuccínico (DMSA, succímero), também é usado no envenenamento por arsênio subagudo ou crônico. Na intoxicação crônica por arsênio inorgânico, contudo, não foi demonstrado benefício claro da terapia de quelação.

A hemólise causada por envenenamento pelo gás arsina deve ser tratada com exsanguineotransfusão imediata. A exsanguineotransfusão pode restaurar os eritrócitos funcionais, remover os pigmentos de hemoglobina, o próprio arsênio e os produtos tóxicos formados na reação arsina-hemoglobina.

Prognóstico

As consequências do envenenamento por arsênio são influenciadas pela dose, pelo tipo de composto de arsênio e pela via e cronicidade da exposição. A inalação aguda de altas doses de gás arsina com toxicidade sistêmica grave e rápida pode ser fatal. No entanto, com o tratamento apropriado, foi descrita recuperação. Após a ingestão aguda de arsênio inorgânico, o diagnóstico e o tratamento rápidos, incluindo quelação, podem reduzir a mortalidade de cerca de 75% para cerca de 45%. Após o envenenamento agudo ou crônico com arsênio, as anormalidades eletrocardiográficas e a supressão da medula óssea são, em geral, reversíveis depois de a exposição cessar, mas a encefalopatia e a neuropatia podem ser permanentes. As alterações da pele, como hiperpigmentação e hiperceratoses, podem progredir para câncer, mas também podem melhorar se a exposição for reduzida.

Toxicidade do cádmio

Epidemiologia

O cádmio (Cd) é primariamente encontrado, nos minérios de zinco, como sulfeto de cádmio. As exposições graves de humanos decorrem, com frequência, do uso industrial, incluindo produção de baterias de níquel-cádmio, galvanização, solda e soldagem. As exposições nos locais de trabalho ocorrem pela inalação de poeiras contendo óxido de cádmio ou fumaça da soldagem ou fundição de metais contendo cádmio. Dependendo do tamanho das partículas, mais de 50% do cádmio pode ser absorvido através dos pulmões, mas pouco cádmio é absorvido pelo trato gastrointestinal. Muitas plantas absorvem o cádmio a partir do ambiente, mas a fraca biodisponibilidade oral e as concentrações relativamente baixas nos alimentos tornam a ingestão de alimentos uma fonte improvável de cádmio significativo, exceto quando lixo industrial contendo cádmio é despejado em regiões agrícolas, tal como aconteceu quando o lixo de mineração contendo cádmio nas vias de água que irrigavam campos de arroz causou um grande surto de doença renal. Com frequência, os pacientes com doença renal desenvolvem osteomalacia (Cap. 244), a qual pode levar a fraturas dolorosas. Atualmente, a fonte mais comum de exposição ao cádmio ambiental é o hábito de fumar, porque o tabaco concentra cádmio do solo, e fumar expõe os pulmões a esses níveis elevados de cádmio. Se comparado com os não fumantes, um fumante médio apresenta cerca do dobro de concentração de cádmio total no corpo.

Fisiopatologia

O cádmio existe comumente como um íon divalente (Cd^{2+}) em sais como o sulfeto de cádmio e o óxido de cádmio. Tal como outros metais divalentes, liga-se e inibe as proteínas e enzimas contendo sulfridílicos, resultando, desse modo, em estresse oxidativo, apoptose celular ou necrose. Para sobreviverem em um ambiente em que os metais são ubíquos, os mamíferos desenvolveram numerosos sistemas antioxidantes para sua proteção. O mais bem-estudado no cádmio é a proteína metalotioneína, que é uma proteína intracelular, rica em cisteína, encontrada especialmente no fígado e nos rins, onde é um protetor antioxidante potente que se liga ao cádmio ionizado.

Manifestações clínicas

A manifestação da toxicidade do cádmio mais ameaçadora é a pneumonite química aguda (Caps. 93 e 94). Em pessoas expostas a elevadas concentrações de fumaça de cádmio (p. ex., fundidores e soldadores), a pneumonite do cádmio manifesta-se como febre do fumo metálico com febre, mal-estar, mialgia e contagem elevada de glóbulos brancos, que se desenvolvem em 12 horas após a exposição. Ao contrário da febre do fumo metálico, que se resolve normalmente em alguns dias, a pneumonite do cádmio pode progredir com sintomas de dispneia, hemoptise, edema pulmonar e dificuldades respiratórias, assim como infiltrados alveolares difusos bilaterais na radiografia de tórax.

A manifestação mais problemática de exposição crônica ao cádmio é a insuficiência renal. Tal como o chumbo, o cádmio pode comprometer os túbulos proximais do rim e resultar em uma síndrome de Fanconi (Cap. 128). O cádmio, ligado à metalotioneína, acumula-se no rim, onde sua semivida é de décadas. Uma vez que a ligação da metalotioneína esteja saturada, pode desenvolver-se toxicidade. Ao contrário das manifestações pulmonares agudas, os sintomas renais da toxicidade do cádmio podem ter uma latência de dez anos ou mais. Clinicamente, os sinais de doença renal pelo cádmio não são diferentes dos de outras causas de doença tubular proximal. Com frequência, os pacientes irão manifestar sintomas de disfunção renal, como osteoporose ou pedras ureterais, pelo comprometimento do metabolismo do cálcio. A hipertensão e a anemia pela exposição ao cádmio também são provavelmente secundárias à toxicidade renal.

Diagnóstico

Nenhum teste laboratorial pode auxiliar no diagnóstico da pneumonite do cádmio e, assim, os médicos devem confiar em sua suspeita clínica ou nos infiltrados alveolares numa radiografia de tórax de um trabalhador que apresente sintomas do tipo *influenza*.

O diagnóstico de toxicidade renal por exposição crônica ao cádmio se assenta, predominantemente, no nível de cádmio numa urina de 24 horas padronizado em gramas de creatinina em um laboratório certificado e experiente em exames de metais pesados (Tabela 22-1). Em não fumantes não expostos, os valores de cádmio devem ter uma média de cerca de 0,08 μg por grama de creatinina. Níveis de 7 μg de cádmio por grama de creatinina e superiores requerem remoção do local de trabalho. No caso de pacientes com níveis acima de 3 μg de cádmio por grama de creatinina, indicam-se avaliação médica e realização de exames renais. A disfunção renal foi descrita em pacientes com níveis mais baixos, e o melhor teste para avaliar a função renal é o dos níveis urinários de β_2-microglobulina, que servem como um marcador precoce útil de toxicidade; níveis acima de 300 μg de cádmio por grama de creatinina devem suscitar preocupação para doença renal precoce.

Tratamento

Devido às similaridades entre a pneumonite do cádmio e a febre do fumo metálico, qualquer paciente que se apresente com sintomas tipo *influenza* depois de trabalhar com cádmio aquecido deve ser admitido para observação. Se o metal que o paciente estava soldando ou cortando não for conhecido, quaisquer sinais clínicos ou radiográficos de edema pulmonar não cardiogênico deverão promover sua admissão no hospital para oxigênio suplementar e suporte pulmonar.

Não existe tratamento efetivo para toxicidade renal causada pelo cádmio. Não se recomenda a terapia de quelação.

Prognóstico

Os pacientes com pneumonite do cádmio podem sobreviver com tratamento agressivo, porém os casos graves podem resultar em morte, e os sobreviventes podem ter doença pulmonar restritiva persistente. Devido à sua longa semivida no rim, o comprometimento renal induzido pelo cádmio é largamente irreversível, a menos que seja detectado de modo precoce, quando a carga corporal ainda é baixa (cádmio urinário < 10 μg por grama de creatinina).

Síndromes específicas a outros metais tóxicos

Alumínio (Demência da Diálise)

Nos anos 1970, pacientes com insuficiência renal expostos a aglutinantes ou fluidos de diálise contaminados de alumínio desenvolveram comprometimento neurológico progressivo e convulsões multifocais. Também conhecida como demência da diálise, essa síndrome desenvolveu-se por semanas a anos e, com frequência, era fatal quando não detectada. Os aglutinantes e fluidos de diálise contendo fosfato de alumínio não são mais usados em pacientes com insuficiência renal, e os pacientes dialisados são rastreados de forma rotineira para toxicose de alumínio. No entanto, continuam a ser descritos surtos ocasionais, normalmente devido à contaminação do fluido de diálise com alumínio de bombas ou cilindros elétricos.

O alumínio é encontrado no ar, no solo e na água, e é um componente de ligas metálicas usadas em casa, tais como as panelas. O alumínio também é encontrado em alguns antiácidos (sucralfato) e como sulfato de potássio e alumínio (Alume), que é usado para tratar cistite hemorrágica.

Fontes iatrogênicas adicionais de alumínio incluem soluções nutritivas parentéricas totais e vacinas. O alumínio ingerido não é metabolizado pelo corpo e é excretado sem modificação pelo rim. Em pacientes com comprometimento da função renal, o alumínio é ligado à transferrina e concentra-se primariamente no osso. No entanto, pequenas quantidades são distribuídas para coração, fígado, rim e cérebro. Acredita-se que o alumínio ingerido afete várias funções bioquímicas, incluindo fabricação, captação e liberação de neurotransmissores. O alumínio também afeta a eritropoiese e a função normal do osso, provavelmente de forma parcial, por interferência na função da paratireoide.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os efeitos clínicos em pacientes com exposição crônica incluem anemia, osteomalacia e efeitos neurológicos que abrangem perda de memória, tremor, dispraxia, encefalopatia e convulsões. A relação entre alumínio e doença de Alzheimer tem sido debatida, mas as características complexas da biodisponibilidade do alumínio tornam difícil produzir uma evidência conclusiva.

Os níveis de alumínio sérico e urinário podem ser obtidos para se estimar a exposição. Uma concentração sérica de alumínio não deve exceder 2 μg/L, e espera-se que uma concentração na urina de 24 horas esteja entre 4 a 12 μg por grama de creatinina em um paciente com antecedentes típicos de exposição a alumínio (Tabela 22-1).

Tratamento

O manejo da toxicidade do alumínio concentra-se na remoção da fonte de exposição. O único quelante com benefício provado é a deferoxamina (Tabela 22-2), que tem elevada afinidade com o alumínio e forma um complexo dialisável de alumínio-deferoxamina.[9,10] Quando precocemente detectado, foi descrito tratamento bem-sucedido com deferoxamina, com a completa recuperação da função neurológica.

Bismuto (Encefalopatia do Bismuto)

Os sais de bismuto usados para tratar as desordens gastrointestinais incluem subgalato de bismuto, citrato de bismuto, subnitrato de bismuto e subsalicilato de bismuto (o ingrediente ativo no Pepto-Bismol). O bismuto (Bi) é absorvido fracamente a partir do trato gastrointestinal e, hoje, ainda é usado para tratar doença de úlcera péptica e diarreia. Também é usado como desodorizante oral em pacientes com colostomia. A toxicidade do bismuto idiopática está quase sempre associada à ingestão crônica de preparos de venda livre.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A toxicidade do bismuto manifesta-se, primariamente, como encefalopatia subaguda com ataxia e falta de coordenação, seguidas de perda progressiva da memória, alterações do comportamento, insônias e cãibras musculares. À medida que os sintomas vão progredindo, um aspecto prevalente é a mioclonia dos membros quando os pacientes levam sustos ou quando adormecem. À medida que os sintomas vão-se agravando, as mioclonias podem progredir para envolver o corpo todo, incluindo a língua, podendo ocorrer sem nenhum estímulo aparente. Também pode haver convulsões.

O diagnóstico de encefalopatia do bismuto pode ser difícil. Os níveis no sangue e na urina podem indicar exposição ao bismuto (Tabela 22-1), mas não se correlacionam com os sintomas. Além disso, os achados eletroencefalográficos, testes laboratoriais e exames de imagem não são específicos. Devido à sua familiaridade no início e aos seus sintomas, a encefalopatia do bismuto é frequentemente mal diagnosticada como doença de Creutzfeldt-Jacob (Cap. 415) ou como outras encefalopatias progressivas. Portanto, qualquer paciente em que esses diagnósticos estejam sendo considerados deve ser rastreado sobre o uso de produtos com bismuto. Como o bismuto causa fezes pretas, o achado de sangue negativo em fezes pretas em um paciente com encefalopatia rapidamente progressiva deve promover uma investigação de toxicidade por bismuto.

Tratamento e prognóstico

O tratamento da encefalopatia do bismuto envolve interromper o uso dos agentes agressores. Embora tenha havido relatos de casos visando aos benefícios de quelantes de metais (p. ex., DMSA, BAL e ácido 2,3-dimercapto-1- propanosulfônico; Tabela 22-2), a raridade dessa desordem torna impossível um ensaio clínico. O ácido etileno-diaminotetra-acético (EDTA) pode aumentar as concentrações de bismuto cerebral, e não deve ser utilizado. Embora tenham ocorrido algumas mortes por encefalopatia do bismuto, é possível a recuperação completa quando se interrompe o uso da droga agressora e o paciente recebe cuidados de suporte modernos.

Cobalto (Toxicidade Tireoideia e Cardíaca)

O cobalto (Co) é um oligoelemento que atua como o centro catalítico da vitamina B_{12}. A toxicidade está mais comumente associada à ingestão crônica de sais de cobalto e, mais recentemente, de próteses de metal contendo cobalto. Um dos efeitos adversos da ingestão crônica é a policitemia. Ao estabilizar os fatores de transcrição induzidos por hipóxia que normalmente respondem a baixas concentrações de oxigênio, o cobalto imita a hipóxia e estimula a produção de eritropoietina. Nos anos 1950, o cloreto de cobalto era usado para tratar a anemia por deficiência de ferro. Alguns desses pacientes desenvolveram hipotireoidismo e bócio devido à capacidade de o cobalto inibir a tirosina iodinase. Além disso, o cobalto causou cardiomiopatia dilatada, com derrames pericárdicos em adultos que consumiam grande quantidade de cerveja com a adição de sais de cobalto como um estabilizador da espuma. O cobalto também pode causar neurotoxicidade, com sintomas de perda da audição, comprometimento visual e polineuropatia.

Como o cobalto não é mais utilizado como uma terapia ou como um aditivo da cerveja, agora a preocupação com sua toxicidade está isolada aos pacientes com próteses articulares de cobalto-crômio.[11] O cobalto liberado de uma prótese tem sido ligado a hipotireoidismo, cardiomiopatia dilatada e neurotoxicidade com artroplastias "metal em cerâmica" e próteses "metal em metal". Quando observada no contexto de milhões de próteses articulares colocadas todos os anos e os poucos casos reportados, essa complicação parece rara. O diagnóstico em um paciente com uma articulação contendo cobalto de substituição requer sintomas de policitemia, hipotireoidismo, cardiomiopatia e neurotoxicidade. Nesses pacientes, um nível sanguíneo de crômio acima de 7 μg/L deve incentivar seu encaminhamento para uma possível revisão articular. Há pouca evidência de que a quelação melhore os resultados nos casos de pacientes envenenados com cobalto.

Prata (Argíria)

A prata (Ag) é um metal precioso usado há muito em cunhagem e conhecido por suas propriedades antibacterianas. A prata é um antimicrobiano de largo espectro comumente usado como um antimicrobiano tópico em ligaduras, cateteres e dispositivos médicos. A ingestão de preparações de prata coloidal como um suplemento "natural" contribui para a maioria dos casos recentes de toxicidade significativa.

Quando continuamente ingerida, a prata é depositada na pele e no fígado.[12] A toxicidade crônica primária da prata é a argíria, uma descoloração permanente azul-acinzentada da pele devido à deposição da prata ao longo do tempo (Fig. 22-1). A argíria pode resultar de inalação, ingestão, absorção pelas mucosas ou de aplicação ou exposição dérmica. A argíria pode ser observada no local de exposição, tal como a argíria corneana, que, no passado, era vista nas gotas oculares contendo prata coloidal ou nas partes em que se usam brincos e anéis de prata. Raramente, a argíria foi descrita após o implante de dispositivos médicos contendo prata.

FIGURA 22-1 A visualização frontal e lateral de uma mulher de 36 anos com argíria mostra descoloração cinza de sua face e do pescoço. (De Jacobs R. "Argyria: my life story", *Clin Dermatol.* Elsevier, 2006;24:66-69.)

O diagnóstico de argíria baseia-se, primariamente, na história e no exame físico. A biópsia localizada da pele, normalmente para distinguir a argíria de lesões malignas, mostra glóbulos pretos-amarronzados característicos, que se aderem a fibras elásticas dérmicas, vasos sanguíneos, membranas basais, folículos pilosos e glândulassudoríparas no microscópio óptico; partículas refrativas na microscopia de campo escuro; e a presença de prata na microscopia eletrônica de varredura com radiografia de energia dispersiva.

A terapia de quelação não se mostra efetiva para a argíria, mas foram descritos casos bem-sucedidos de tratamento com *laser*.[13]

Tálio (Neuropatia e Alopecia)

O tálio (Tl) não desempenha nenhum papel benéfico no corpo humano. Seus sais não têm cheiro ou sabor, são bem absorvidos no trato gastrointestinal e muito tóxicos. Essas características tornam-no um potencial agente homicida, e os pacientes com envenenamento por tálio devem ser sempre considerados vítimas de um crime. Ao interferir nas enzimas que contêm potássio e sulfidrílicos, o tálio interrompe a produção de energia normal. Embora seja tóxico para todos os órgãos, o sistema nervoso periférico e o sistema tegumentar são os mais sensíveis.

O sinal clínico mais precoce de envenenamento por tálio é uma polineuropatia sensitiva dolorosa, rapidamente progressiva. Em dois a três dias após a exposição, os pacientes descrevem parestesia em queimadura nos pés. Essas parestesias podem progredir para as pernas e, ao longo do tempo, envolver as mãos. Os nervos também podem ser afetados, e uma fraqueza profunda, inclusive dos músculos respiratórios, pode ser mal diagnosticada como síndrome de Guillan-Barré (Cap. 420). Também foram descritas neuropatias cranianas. A complicação do tálio mais conhecida é a perda de cabelo dolorosa, que, em geral, tem início cinco a 14 dias depois da exposição e progride, eventualmente, para alopecia total. A pele e as unhas também podem ser afetadas, com escamação das palmas das mãos, lesões do tipo acne na face e linhas de Mees nas unhas. Outros sintomas neurológicos do envenenamento por tálio incluem alucinações, alteração do estado mental, insônia, psicose, ataxia e coma. Também pode haver constipação, mialgia, dor torácica pleurítica, arritmia e hipotensão.

Como as toxicidades sistêmicas desenvolvem-se muitas vezes antes da perda de cabelo e como nem todos os pacientes perdem o cabelo, os clínicos devem considerar o tálio como a possível causa de qualquer neuropatia dolorosa rapidamente progressiva. Nos pacientes com envenenamento por tálio, um cabelo puxado frequentemente apresentará escurecimento da raiz quando visualizado em um microscópio óptico de baixa potência. O diagnóstico definitivo de envenenamento por tálio requer a identificação de concentrações elevadas de tálio numa amostra de urina de 24 horas (normal, < 20 μg/espécime). Como o tálio sofre a circulação enteropática e é eliminado nas fezes, o tratamento requer a ligação do tálio no intestino. O antídoto mais efetivo é o azul da prússia (um complexo de hexacianoferrato de potássio), com doses recomendadas que variam de 3 g oralmente, três vezes ao dia, até 250 mg/kg, três vezes ao dia.[14]

Zinco (Mielopatia)

O zinco (Zn) é um metal necessário para o funcionamento celular normal. Está envolvido na atividade catalítica de mais de cem enzimas e desempenha papel relevante no olfato, na função imune, na síntese de proteínas e na síntese de DNA. É encontrado naturalmente em uma ampla variedade de alimentos, sendo absorvido no jejuno, onde se liga a metalotioneínas. A deficiência de zinco manifesta-se como uma tríade de dermatite, diarreia e alopecia, a qual é reversível após a reposição do zinco.

No contexto de sobrecarga de zinco, as metalotioneínas estão suprarreguladas; como o cobre tem maior afinidade com as metalotioneínas, o resultado é o aumento das ligações do cobre se houver subsequente eliminação de cobre. A deficiência de cobre induzida pelo zinco foi descrita após o abuso de suplementos contendo zinco, através do uso inadequado de colas dentárias contendo zinco, e pela presença de moedas contendo zinco, como, por exemplo, os *pennies*.

As manifestações hematológicas da deficiência de cobre induzida pelo zinco incluem anemia sideroblástica, leucopenia, neutropenia e síndrome mielodisplásica,[15] todas reversíveis com a cessação de zinco apenas. Além disso, uma síndrome de mieloneuropatia caracterizada por marcha espástica e ataxia sensorial também está associada com sobrecarga de zinco/deficiência de cobre e pode melhorar com a suplementação de cobre e a cessação de zinco.

Os exames de diagnóstico em pacientes com suspeita de sobrecarga de zinco devem incluir as concentrações séricas ou urinárias de zinco (Tabela 22-1), os níveis de cobre sérico e os níveis de ceruloplasmina. Nos pacientes com mieloneuropatia, os estudos da condução nervosa podem mostrar neuropatia sensorial, e a ressonância magnética pode revelar aumento do sinal T2 na medula cervical. O tratamento da sobrecarga de zinco – a deficiência de cobre é induzida primariamente pela cessação de exposição ao zinco e a reposição de cobre, como, por exemplo, 6 mg de cobre elementar pela via oral, por dia, na primeira semana; 4 mg/dia na semana seguinte; e, finalmente, 2 mg/dia, até que os níveis séricos retornem ao normal. Foram descritos vários regimes de quelação, mas os dados são insuficientes para suportar seu uso rotineiro no contexto de toxicidade crônica.

Manganês (Parkinsonismo)

O manganês (Mn) é um elemento necessário à função de várias enzimas, incluindo a superóxido dismutase e a glutamina sintetase. Embora não haja uma síndrome clara associada à deficiência de manganês, uma constelação bem descrita de sintomas e achados é associada à sua toxicidade. Associada primariamente à exposição ocupacional crônica, a toxicidade do manganês resulta da inalação de elevadas concentrações de poeira de manganês (p. ex., em mineiros) ou de fumaça de manganês (p. ex., fundição, moagem e, raramente, soldagem).[16] Mais recentemente, sua toxicidade foi descrita em abusadores de metcatinona, quando essa droga era ilegalmente sintetizada com permanganato de potássio. Embora o mecanismo não esteja claro, o manganês provoca toxicidade seletiva no *globus pallidus*, estriado e na substância *nigra pars reticulata*. Em contraste com a doença de Parkinson idiopática (Cap. 409), o manganês não afeta a substância *nigra pars compacta*.

Os sintomas de manganismo desenvolvem-se insidiosamente após anos de exposição. Os pacientes desenvolvem primeiro alterações do apetite, fraqueza muscular e apatia. Algumas vezes, os pacientes desenvolvem sinais de excitação central e podem ter aquilo que é designado como psicose do manganês. Com frequência, os sintomas progridem para dificuldade com a marcha, o discurso e a expressão facial. As anormalidades da marcha envolvem uma marcha lenta e desajeitada, com incapacidade de andar para trás. Os pacientes muitas vezes "congelam" quando estão se virando e, com frequência, caem. Os sintomas podem progredir para hipertonia muscular em extensão e uma marcha peculiar em que os pacientes caminham sobre a parte dianteira dos pés com os tornozelos estendidos. Os pacientes também podem desenvolver discurso titubeante, fácies em máscara, distúrbios do sono e mialgia. Ao contrário da doença de Parkinson idiopática, os pacientes expostos ao manganês normalmente não desenvolvem tremor de repouso, e esses sintomas são quase sempre simétricos desde o início.

Embora não haja um teste definitivo de toxicidade do manganês, uma história de exposição, testes laboratoriais confirmativos (Tabela 22-1), estudos radiográficos e sintomas clínicos suportam o diagnóstico. O melhor teste laboratorial é o nível de manganês no sangue total (normal, < 15 μg/L), com níveis elevados indicativos de

exposição ao manganês, mas não necessariamente correlacionando-se diretamente com os sintomas. Como o manganês pode concentrar-se no *globus pallidus*, a RM com frequência mostrará bilateralmente, no *globus pallidus*, um sinal intenso na ponderação T1. Tal como ocorre com o sangue, contudo, a RM é indicativa de exposição ao manganês, mas não se correlaciona com os sintomas clínicos. Devido à diferença, nas regiões cerebrais afetadas, entre a toxicidade do manganês e a doença de Parkinson, a tomografia de emissão de pósitrons (PET) de fluorodopa pode ajudar a distinguir estas desordens: os pacientes com toxicidade de manganês normalmente terão uma PET normal, enquanto aqueles com doença de Parkinson apresentarão imagens anormais.

O manganismo usualmente não é responsivo ao tratamento. Embora a quelação com $CaNa_2EDTA$ tenha sido associada ao aumento da eliminação urinária de manganês, não existem dados convincentes quanto a uma eventual melhora nos resultados dos pacientes.

Referência de Grau A

A1. Yeoh B, Woolfenden S, Lanphear B, et al. Household interventions for preventing domestic lead exposure in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4: CD006047.

A2. Rogan WJ, Dietrich KN, Ware JH, et al. Th e effect of chelation therapy with succimer on neuropsy-chological development in children exposed to lead. *N Engl J Med*. 2001;344:1421–1426.

A3. Guha Mazumder DN, De BK, Santra A, et al. Randomized placebo-controlled trial of 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate (DMPS) in therapy of chronic arsenicosis due to drinking arsenic-contaminated water. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2001;39:665–674.

Referências Gerais

1. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profiles. http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp; Toxic Substances Portal. http://www.atsdr.cdc.gov/substances/index.asp; Accessed January 29, 2015.
2. Krishnan E, Lingala B, Bhalla V. Low-level lead exposure and the prevalence of gout: an observationalstudy. *Ann Intern Med*. 2012;157:233–241.
3. Kosnett MJ. The role of chelation in the treatment of arsenic and mercury poisoning. *J Med Toxicol*. 2013;9:347–354.
4. Jang DH, Hoffman RS. Heavy metal chelation in neurotoxic exposures. *Neurol Clin*. 2011;29:607–622.
5. Rice KM, Walker Jr EM, Wu M, et al. Environmental mercury and its toxic effects. *J Prev Med Public Health*. 2014;47:74–83.
6. Mozaffarian D, Shi P, Morris JS, et al. Mercury exposure and risk of cardiovascular disease in two U.S. cohorts. *N Engl J Med*. 2011;364:1116–1125.
7. Tyler CR, Allan AM. The effects of arsenic exposure on neurological and cognitive dysfunction in human and rodent studies: a review. *Curr Environ Health Rep*. 2014;1:132–147.
8. Moon KA, Guallar E, Umans JG, et al. Association between exposure to low to moderate arsenic levels and incident cardiovascular disease. A prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;159:649–659.
9. Smith SW. The role of chelation in the treatment of other metal poisonings. *J Med Toxicol*. 2013;9:355–369.
10. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. http://www.kidney.org/sites/default/files/docs/boneguidelines.pdf. Accessed January 29, 2015.
11. Brent J, Devlin JJ. Dilemmas about the toxicological consequences of metal-on-metal hip prostheses—what we do and do not know, and what we should do? *Clin Toxicol (Phila)*. 2013;51:195–198.
12. Hadrup N, Lam HR. Oral toxicity of silver ions, silver nanoparticles and colloidal silver—a review. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2014;68:1–7.
13. Saager RB, Hassan KM, Kondru C, et al. Quantitative near infrared spectroscopic analysis of Q-Switched Nd:YAG treatment of generalized argyria. *Lasers Surg Med*. 2013;45:15–21.
14. Zhang HT, Qiao BP, Liu BP, et al. Study on the treatment of acute thallium poisoning. *Am J Med Sci*. 2014;347:377–381.
15. Gabreyes AA, Abbasi HN, Forbes KP, et al. Hypocupremia associated cytopenia and myelopathy: a national retrospective review. *Euro J Haematol*. 2013;90:1–9.
16. Furbee B. Welding and parkinsonism. *Neurol Clin*. 2011;29:623–640.

No Brasil

A ausência de um sistema estruturado de notificação compulsória das intoxicações crônicas por metais dificulta a estimativa da grandeza do problema no Brasil. Somando-se a isso o fato de que muitas das manifestações clínicas são sindrômicas e aparecem em outras condições nosológicas, é possível que uma fração significativa de casos de intoxicações passe despercebida de médicos e serviços de saúde, e nunca seja registrada (p. ex., semelhança clínica entre beriliose e sarcoidose, entre manganismo e doença de Parkinson, ou do câncer de pulmão provocado pelo tabaco e pela exposição ao cromo hexavalente).

Mesmo na área da saúde ocupacional é difícil o acesso e a interpretação de dados epidemiológicos bem consolidados em nível nacional, apesar da existência de toda uma legislação que visa a rastrear a exposição a metais ou seus efeitos precoces na saúde do trabalhador (Norma Regulamentadora 7 — Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional — http://www81.dataprev.gov.br/sislex/paginas/05/mtb/7.htm) e a obrigar a notificação de casos suspeitos ou confirmados de intoxicação. Além disso, é possível que muitas dessas intoxicações diagnosticadas na fase inicial sejam tratadas internamente nas empresas e acabem não sendo notificadas ao órgão público competente (Instituto Nacional do Seguro Social — INSS).

Mesmo na ausência de dados bem estruturados, intoxicações crônicas por chumbo (p. ex., na fabricação de baterias automotivas), mercúrio (p. ex., no garimpo de ouro e na fabricação de lâmpadas), cromo (p. ex., na fabricação e na manipulação de cimento) e níquel (p. ex., no revestimento de joias e bijuterias) são vistas com frequência na prática clínica e já foram descritas e analisadas em inúmeros estudos científicos em nosso meio. Por outro lado, pouco se conhece sobre o acúmulo desses metais no meio ambiente brasileiro, incluindo água e alimentos naturais, e como isso impacta a saúde das pessoas.

Por se tratar de assunto ainda abordado de forma não sistematizada no Brasil, em nível da vigilância epidemiológica, é de boa prática médica incluir na anamnese perguntas sobre possíveis exposições ocupacionais ou ambientais a metais que possam explicar sintomas de difícil interpretação diagnóstica. A adoção em larga escala dessa prática relativamente simples (embora ainda incipiente) pode reverter em grande benefício para os pacientes que são vítimas de intoxicação crônica por metais, uma vez que poderão receber tratamento específico mais adequado.

SEÇÃO IV

Envelhecimento e medicina geriátrica

Capítulo 23: Epidemiologia do envelhecimento: implicações de uma sociedade em envelhecimento

Capítulo 24: Avaliação geriátrica

Capítulo 25: Sequelas clínicas comuns do envelhecimento

Capítulo 26: Incontinência urinária

Capítulo 27: Aspectos neuropsiquiátricos do envelhecimento

Capítulo 28: Delírio ou alteração aguda do estado mental no paciente idoso

Epidemiologia do envelhecimento: implicações de uma sociedade em envelhecimento

Anne B. Newman

Jane A. Cauley

Demografia: envelhecimento das sociedades em todo o mundo

Mais de 40 milhões de adultos acima dos 65 anos de idade vivem atualmente nos Estados Unidos e constituem 13% da população. De forma ainda mais notória, 5,5 milhões de pessoas (1,8% da população) têm mais de 85 anos, e acima de 50.000 pessoas (0,02% da população) têm mais de 100 anos. Embora apenas 13% da população tenha mais do que 65 anos, eles são responsáveis por 36% de todos os gastos médicos.[1]

A tendência de uma sociedade em envelhecimento expandiu-se para se tornar uma questão de saúde global. A população global com 65 anos de idade ou mais é superior a 500 milhões de pessoas, cerca de 7% de toda a população mundial. Até 2040, prevê-se que o mundo tenha cerca de 1,3 bilhão de pessoas idosas, contribuindo para 14% do total da população. Em 2040, 28% da população da Europa Ocidental terá mais de 65 anos, incluindo cerca de 9,3% de pessoas mais velhas do que 80 anos. O Japão é atualmente o país mais envelhecido do mundo, com 22% da população com idade igual ou superior a 65 anos, comparado com 18% na Europa Ocidental e 21% na América do Norte (Tabela 23-1). Entre 2005 e 2040, prevê-se que a população total do mundo aumente em 35%, enquanto a porcentagem daqueles com 85 anos ou mais aumentará em 300%, e a porcentagem daqueles com 100 anos ou mais aumentará em 750%. O número estimado de centenários era de cerca de 270.000 em 2005, mas antecipa-se que esse número alcance 2,3 milhões em 2040.[2]

Tabela 23-1

Porcentagem de população idosa por região, 2014-2050

REGIÃO	≥65 ANOS	≥75 ANOS	≥80 ANOS
ÁFRICA SETENTRIONAL			
2014	4,9	1,7	0,8
2050	13,6	5,5	3,1
ÁFRICA ORIENTAL			
2014	2,8	0,9	0,4
2050	5,3	1,8	0,9
ÁFRICA CENTRAL			
2014	2,8	0,8	0,3
2050	5,4	1,7	0,8
ÁFRICA AUSTRAL			
2014	6	2,1	1
2050	11	4,9	3,1
ÁFRICA OCIDENTAL			
2014	3,1	0,9	0,4
2050	5,3	1,8	0,8
ÁSIA (EXCLUI ORIENTE PRÓXIMO)			
2014	7,6	2,8	1,4
2050	18,8	9	5,2
ÁSIA OCIDENTAL (ORIENTE PRÓXIMO)			
2014	5,2	2	1
2050	14,2	6	3,4
EUROPA ORIENTAL			
2014	14,5	6,7	3,5
2050	27,9	13,7	8,5
EUROPA OCIDENTAL			
2014	19,5	9,5	5,5
2050	27,5	16,6	11,6

Fonte: U.S. Census Bureau, International Data Base. http://www.census.gov/population/international/data/idb/informationGateway.php. Acessado em 29 de janeiro de 2015.

O envelhecimento da população, que tem se acelerado nos Estados Unidos e na Europa Ocidental há mais de 100 anos, está agora afetando países como a Índia e a China, onde se faz a projeção de que a população com mais de 65 anos irá aumentar mais de três vezes em 2040. A população com 65 anos ou mais já era de 166 milhões na Índia e na China em 2008, perto de um terço do total mundial, e o número absoluto irá aumentar para os 550 milhões em 2040. Nos Estados Unidos, os aumentos da população idosa são mais proeminentes nas minorias, especialmente hispânicos.

Também a expectativa de vida está mudando drasticamente. Esta é mais elevada no Japão, sendo de 82 anos, e está na faixa dos 78 a 80 anos em outros países desenvolvidos. A expectativa de vida tem continuado a aumentar em todas as idades, em especial para pessoas com mais de 85 anos, com exceção de algumas partes do mundo em desenvolvimento, tais como a África subsaariana, onde o HIV/AIDS tem tido um impacto negativo importante. Nos Estados Unidos, uma mulher comum com 65 anos de idade pode esperar 19,6 anos adicionais, e o homem de 65 anos de idade, dentro da média, pode esperar viver 16,8 anos adicionais. Essas alterações têm muitos impactos importantes na sociedade, porque as taxas de doença e incapacidade aumentam com a idade, e a proporção relativa de adultos jovens que possam ajudar a cuidar dessa população idosa não está acompanhando esse aumento.

A saúde dos idosos

Mortalidade

A geração atual de adultos mais velhos é mais saudável do que gerações anteriores por causa da sucessiva eliminação de muitas doenças infecciosas e da prevenção de lesões, mas a população em risco para doenças crônicas está aumentando. Em 1900, nos Estados Unidos, as doenças infecciosas contribuíam para a maior parte das mortes depois dos 65 anos de idade, enquanto, no presente, a doença cardíaca, o câncer, o acidente vascular cerebral e a doença pulmonar contribuem para mais de metade de todas as mortes.

À medida que as pessoas envelhecem, aumenta sua taxa de mortalidade. As taxas de mortalidade são de 1,8% ao ano para os homens e de 1,2% ao ano para as mulheres entre os 65 e 70 anos de idade, aumentando para 13% ao ano para as mulheres e 15% ao ano para os homens com mais de 85 anos.[3] Com o aumento da idade, as causas de morte nos adultos mais velhos mudam de câncer e doença cardiovascular para acidente vascular cerebral e demência. Apesar disso, a doença cardiovascular e o câncer continuam sendo as duas principais causas de morte nos idosos com idade mais avançada (Tabela 23-2).

Tabela 23-2

Causas principais de morte: população dos eua, 2011

CAUSA	TAXA POR 100.000
Doenças do coração	173,7
Neoplasias malignas	168,6
Doenças respiratórias inferiores crônicas	42,7
Doenças vasculares cerebrais	37,9
Acidentes (lesões não intencionais)	38,0
Doença de Alzheimer	24,6
Diabetes melito	21,5
Influenza e pneumonia	15,7
Nefrite, síndrome nefrótica e nefrose	13,4
Dano próprio intencional (suicídio)	12,0
Septicemia	10,5
Doença hepática crônica e cirrose	9,7
Hipertensão essencial e doença hipertensiva renal	8,0
Doença de Parkinson	7,0
Pneumonite devido a sólidos e líquidos	5,3

De Hoyert DL, Xu JQ. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep*. 2012;61:6.

Contudo, muitos fatores contribuem para a mortalidade na velhice, e a morte é geralmente multifatorial, com contribuições de outras condições crônicas subjacentes. A mortalidade nos adultos mais velhos está relacionada com o estado sociodemográfico e hábitos de saúde; fatores de risco cardiovasculares; além de função pulmonar, vascular, renal, física e cognitiva. O marcador inflamatório interleucina-6 está consistentemente associado a morte por muitas diferentes causas primárias, sugerindo desse modo que a inflamação é uma via comum para a morte.[4]

Morbidade

As condições crônicas mais comuns nos adultos idosos são hipertensão, níveis elevados de colesterol e doença cardíaca isquêmica (Fig. 23-1). A prevalência varia conforme o sexo, com os homens apresentando mais doença cardíaca do que as mulheres, e as mulheres, mais artrites do que os homens. Como as mulheres vivem mais do que os homens, a prevalência de demência é maior nelas, mas as taxas de incidência são similares. Os idosos afro-americanos e hispânicos têm taxas mais elevadas de hipertensão, diabetes e síndrome metabólica, se comparados com os idosos brancos.[5]

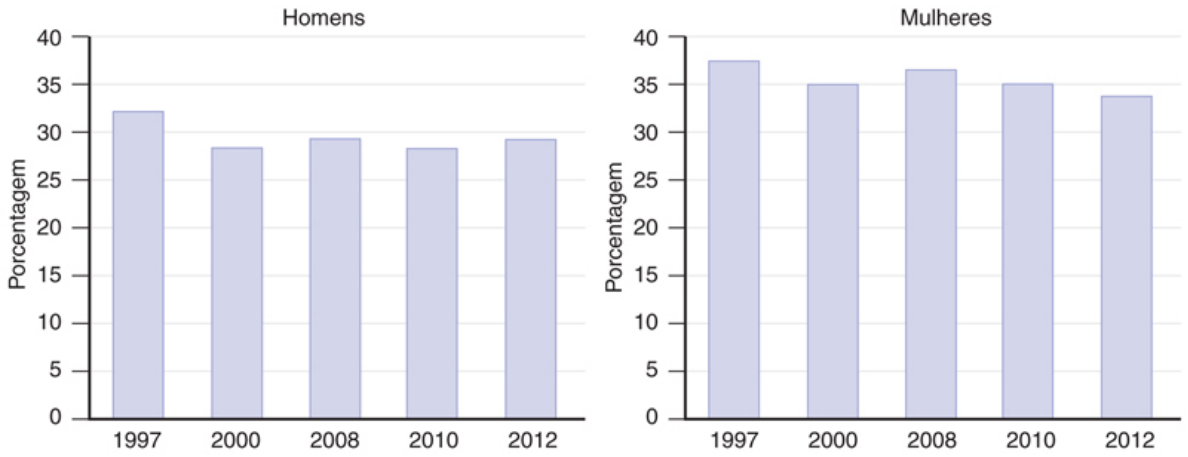

FIGURA 23-1 Prevalência de limitação de atividade complexa entre aqueles com 65 anos ou mais nos Estados Unidos.
Uma limitação da atividade complexa é definida como tendo uma ou mais das seguintes limitações: cuidados próprios (atividades da vida diária ou atividades instrumentais da vida diária), sociais ou trabalho. (Fonte: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics: Health, United States, 2012, and Health, United States, 2010. Data from the National Health Interview Survey. http://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus12.pdf. Acesso em 25 de janeiro de, 2015.)

A maioria dos adultos idosos têm uma ou mais condições de saúde crônicas, e 50% têm duas ou mais. Por causa dessa prevalência elevada de múltiplas condições, os cuidados para os adultos mais velhos necessitam de uma abordagem equilibrada que considere o impacto do tratamento de uma condição nas outras condições e a possibilidade de que algumas possam estar mascaradas por múltiplos sintomas sobrepostos. A presença de múltiplas condições é comumente referida como comorbidade, embora multimorbidade seja um termo mais preciso.

A multimorbidade está fortemente associada a incapacidade, com um aumento gradual na proporção de indivíduos que têm dificuldades autorreferidas nas atividades da vida diária de acordo com seu número de condições médicas. Prospectivamente, o número de condições comórbidas prediz a incapacidade futura. A multimorbidade está também associada a uma velocidade da marcha mais lenta, menor força nas extremidades inferiores e menos equilíbrio. Mais ainda, incapacidade e comorbidade proporcionam informação distinta e não devem ser consideradas como concepções equivalentes. A influência combinada de múltiplas doenças crônicas no funcionamento físico pode ser maior do que a soma simples dos seus efeitos.

Doença Subclínica

As doenças subclínicas são também comuns e crescentemente reconhecidas como contribuidoras importantes para o risco de incapacidade e mortalidade. Com o advento de exames funcionais não invasivos e de imagem, é claro que muitas condições podem ser adiantadas nos idosos, mesmo que estes não estejam sintomáticos. Os sintomas podem também ser inespecíficos e atribuídos à idade mais do que a uma doença subjacente. Por exemplo, estudos populacionais da doença cardiovascular revelam que estão presentes acidentes vasculares cerebrais nos exames de imagem por ressonância magnética em cerca de um terço dos idosos sem história de acidente vascular cerebral, e também está presente aterosclerose avançada em um terço de idosos sem história prévia de infarto do miocárdio. O rastreio do índice tornozelo-braço documenta que a doença arterial periférica é cinco a 10 vezes mais comum do que a clássica claudicação intermitente. Outras condições, tais como doença pulmonar obstrutiva crônica e osteoartrite, são também mais comuns quando são realizados exames não invasivos em comparação com a doença diagnosticada clinicamente. De modo importante, o peso da doença subclínica está fortemente relacionado com mortalidade.

Obesidade

A obesidade (Cap. 220) está aumentando nos idosos com uma frequência maior do que em qualquer outro grupo etário. A obesidade e a incapacidade afetam desproporcionalmente as mulheres, em especial as de raça negra. Cerca de um terço dos brancos com mais de 60 anos é obeso, em comparação com cerca de 50% de negros e 40% de hispânicos. A obesidade tem um impacto importante na incapacidade, incluindo dificuldade na marcha ou em subir escadas. A epidemia de obesidade vem também contribuindo para o grande aumento da incidência de diabetes nos idosos. As taxas crescentes de obesidade podem parar ou inverter os aumentos de expectativa de vida, reduzir a qualidade de vida e aumentar a incapacidade.

Síndromes Geriátricas

Muitas condições multifatoriais nos idosos não se enquadram em uma única categoria de doença, sendo chamadas de síndromes geriátricas. Por exemplo, a incontinência urinária (Cap. 26) é uma perda funcional do controle da bexiga que pode ser influenciada por mobilidade debilitada, visão fraca, perda da capacidade de concentrar urina e certas medicações, assim como por uma deficiência da estrutura ou função da bexiga. Outras síndromes geriátricas importantes incluem dificuldade em dormir (Cap. 405), delírio (Cap. 28), quedas (Cap. 25) e perda de peso. Mais do que realçar a identificação de uma causa primária, todos os fatores contribuidores necessitam ser considerados na avaliação e no tratamento dessas síndromes.

Incapacidade

Nos idosos, a incapacidade está usualmente relacionada com múltiplas condições crônicas. A incapacidade pode ser lentamente progressiva e crônica, ou pode ser súbita e catastrófica, como no caso de um acidente vascular cerebral ou em uma fratura do quadril. Os níveis de incapacidade incluem perda da capacidade de cuidados próprios básicos, tais como o de tomar banho e necessidades fisiológicas; perda de capacidade de viver na comunidade para competências tais como fazer compras e pagar contas; perda de mobilidade; além de perda da capacidade de funcionar com tarefas de alto nível. Os esquemas de classificação da incapacidade na geriatria são revistos no Capítulo 24.

A maioria dos idosos não está incapacitada. Dados do *National Health Interview Survey* mostram que os níveis de incapacidade diminuíram nas décadas de 1980 e 1990, mas têm se estabilizado bastante nos anos recentes (Fig. 23-2). Em 2012, cerca de 28% dos homens e 34% das mulheres com mais de 65 anos reportaram dificuldades com atividades complexas. A dificuldade nas atividades da vida diária parece estar diminuindo em todo o mundo, embora a evidência sugira que níveis de incapacidade menos graves estejam se tornando mais comuns. É possível, no entanto, que a epidemia de obesidade venha a resultar em mais anos com incapacidade.

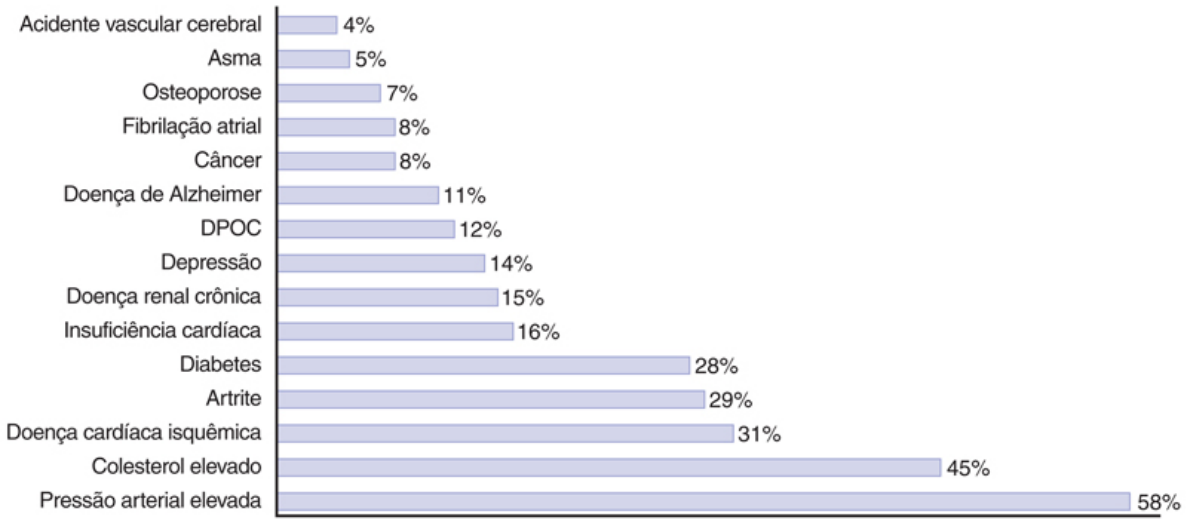

FIGURA 23-2 Porcentagem dos beneficiários de tarifas por serviços da *Medicare* com 15 condições crônicas selecionadas, *Chartbook*: Edição de 2012.
DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica. (Fonte: Centers for Medicare and Medicaid Services: Chronic Conditions among Medicare Beneficiaries, Chartbook: 2012 Edition. Baseado em: 2010 Centers for Medicare and Medicaid Services administrative claims data for 100% of Medicare beneficiaries enrolled in the fee-for-service program.)

Debilidade *versus* Vigor

A debilidade tem sido descrita como um estado de diminuição da reserva funcional e aumento da vulnerabilidade ao estresse. A debilidade é uma síndrome de desgaste caracterizada por fraqueza, fadiga, pouca atividade, lentidão de movimentos e perda de peso. Tem sido também caracterizada por apenas função física precária ou por uma carga elevada de doença crônica. Pela definição de síndrome de desgaste, a debilidade está presente em 7% dos adultos residentes na comunidade com 65 anos ou mais e 25% dos adultos com idade de 85 anos ou mais. Essas estimativas claramente subestimam a prevalência da debilidade, porque os indivíduos frágeis têm mais probabilidade de estar temporariamente em uma unidade de cuidados médicos e incapazes de participar em um dado período.

A perda da massa muscular, ou sarcopenia, é um componente subjacente da debilidade,[6] mas o excesso de gordura, especialmente da gordura visceral e muscular, tem uma maior influência na função física, inflamação e no metabolismo do que a fraca massa muscular. No idoso, a força muscular, incluindo a força contrátil, função mitocondrial e velocidade de contração ou potência, é mais importante para a função física do que a massa muscular. A fraqueza importante pode ser avaliada em um consultório pela medição da força de preensão (<30 kg nos homens e <20 kg nas mulheres).

Longevidade e Envelhecimento Saudável

Cerca de 20% a 30% da longevidade é herdada, similarmente a muitas doenças crônicas complexas.[7] Os modelos animais de envelhecimento mostram que o tempo de vida pode ser prolongado várias vezes pela alteração dos genes, em especial da via metabólica. Nos organismos inferiores e em ratos, a restrição calórica, alcançada com uma restrição diária em longo prazo das calorias disponíveis, prolonga a vida, porém essa abordagem tem resultados mistos nos primatas. Muitos fatores hormonais estão reduzidos com o envelhecimento, mas a substituição hormonal com estrogênios, hormônio do crescimento, testosterona e androgênios adrenais não é benéfica para a longevidade e pode ser prejudicial. Entre os fatores genéticos, a ausência do alelo *ApoE4* permanece como o preditor mais robusto de longevidade, e estudos recentes de associação pangenômica apontam também para genes tais como o *FOX03A* na via do controle metabólico.

Muitas condições de saúde tardias na vida podem ter origem em exposições precoces na vida, incluindo a saúde da mãe durante a gravidez. Por exemplo, o baixo peso à nascença ou fome durante a gravidez prediz doença cardiovascular e diabetes precoces quando os bebês são mais tarde expostos a um consumo elevado de calorias. Na Suécia, uma exposição mais baixa ao longo da vida a doenças infecciosas foi associada a um aumento da expectativa de vida. É necessária mais investigação para determinar os períodos críticos para o desenvolvimento e exposições ambientais ideais que possam promover, posteriormente na vida, um envelhecimento saudável.

Prevenção

O tratamento da osteoporose é efetivo na redução do risco de fraturas na idade avançada,[8] e o tratamento da hipertensão é efetivo na diminuição da mortalidade após os 80 anos de idade.[A1] As estatinas são efetivas na redução da doença cardíaca coronária nos idosos.[A2] A atividade física diminui significativamente o risco de incapacidade[A3] e pode reduzir o risco de demência, embora o último achado seja primariamente de estudos observacionais que podem ser confundidos pelo fato de as pessoas saudáveis estarem mais aptas para fazer exercício. Está em curso uma pesquisa para avaliar o potencial do ácido acetilsalicílico de prolongar a vida ativa em idosos e se a substituição com testosterona em homens com hipogonadismo irá melhorar a função física, cognitiva ou sexual nos homens idosos.

Referência de Grau A

A1. Briasoulis A, Agarwal V, Tousoulis D, et al. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Heart*. 2014;100:317–323.

A2. Savarese G, Gotto Jr AM, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2090–2099.

A3. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2387–2396.

Referências Gerais

1. Agency for Healthcare Research and Quality. The High Concentration of U.S. Health Care Expenditures. Research in Action, Issue 19. June 2006. http://www.ahrq.gov/research/findings/factsheets/costs/expriach/index.html; Accessed January 29, 2015.
2. Kinsella K, Wan H. International population reports, P95/09-1, An aging world: 2008. Washington, DC: U.S. Government Printing Office; 2009. http://www.aicpa.org/research/cpahorizons2025/globalforces/socialandhumanresource/downloadabledocuments/agingpopulation.pdf; Accessed January 29, 2015.
3. Murphy SL, Xu J, Kochanek KD. Deaths: final data for 2010. *Natl Vital Stat Rep*. 2013;61:1–117.
4. Beavers KM, Hsu FC, Houston DK, et al. The role of metabolic syndrome, adiposity, and inflammation in physical performance in the Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68:617–623.

5. Klijs B, Nusselder WJ, Looman CW, et al. Contribution of chronic disease to the burden of disability. *PLoS ONE*. 2011;6:e25325.
6. Kim TN, Choi KM. Sarcopenia: definition, epidemiology, and pathophysiology. *J Bone Metab*. 2013;20:1–10.
7. Newman AB, Murabito JM. The epidemiology of longevity and exceptional survival. *Epidemiol Rev*. 2013;35:181–197.
8. Cauley JA. Public health impact of osteoporosis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68:1243–1251.

No Brasil

O processo de envelhecimento populacional encontra-se rápida e irreversivelmente em crescimento global, incluindo o Brasil. Os últimos censos brasileiros apontam para o decréscimo das faixas etárias até 20 anos, tanto em números absolutos como percentualmente. Crianças de zero a quatro anos de idade, por exemplo, representavam 5,7% (sexo masculino) e 5,5% (sexo feminino) da população total em 1991 e 3,7% e 3,6%, respectivamente, em 2010. O crescimento populacional brasileiro nos últimos dez anos deveu-se basicamente ao aumento do número de adultos e de idosos. Enquanto o censo de 1991 relatava 4,8% de habitantes com 65 ou mais anos de idade, o de 2010 referiu 7,4%. Acrescente-se a esses fatos a observação conjunta da redução na média de moradores por domicílio, de 3,8 em 2000 para 3,3 em 2010, tanto em meio urbano como rural. Esse outro dado demográfico já gera repercussões sobre quem cuida ou cuidará dos idosos no Brasil.

Há, portanto, necessidade de séria análise sobre políticas públicas quanto à locação de recursos–humanos e financeiros–em contraponto à velocidade de envelhecimento da população brasileira.

O texto original enfatiza o desafio de desenvolver estratégias em como lidar com números crescentes de portadores de uma ou mais doenças crônicas e ações preventivas buscando a redução de incapacidades, dependências e fragilidades.

Igual situação ocorre no Brasil, onde a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD - 2003) analisou o grau de incapacidade funcional dos idosos. Definida como a dificuldade, devido a uma deficiência, para realizar as atividades típicas e pessoalmente desejadas na sociedade, normalmente é avaliada pela declaração ou avaliação da capacidade de mobilidade e de execução das atividades instrumentais ou básicas da vida diária. Observou a PNAD - 2003 que, como em outros países, aumenta progressivamente a proporção de mulheres em populações mais idosas, com maior expectativa de vida - 22,4 anos em oposição a 19,3 anos para os homens - aos 60 anos de idade, mas não necessariamente vinculada a melhores condições de saúde. Viver mais é também expor-se a maior risco de incapacidade funcional, o que pode justificar percentuais entre 10% e 20% das mulheres entre 60 a 80 anos que declararam seu estado de saúde como ruim ou muito ruim à PNAD - 2003, principalmente as pertencentes a baixos segmentos socioeconômicos. Essa percepção provoca maior demanda em serviços de saúde, os quais não necessariamente estão habilitados a tratar as peculiaridades dessa faixa etária.

Merece atenção o relato da PNAD - 2003 de que 75,5% da população idosa brasileira relataram sofrer de uma ou mais doenças crônicas. Isso provoca maior demanda de consultas ambulatoriais e hospitalizações agregadas ao aumento no consumo de medicamentos e de solicitação de exames complementares. A mesma pesquisa informa que 71,2% dos homens idosos e 83,4% das mulheres idosas consultaram médicos nos 12 meses anteriores à entrevista. A diferença percentual entre os gêneros pode ser explicada pelo comentado anteriormente quanto ao número de doenças crônicas, sobrevida e também sobre aspectos culturais, em que as mulheres são normalmente mais ativas na procura de tratamentos e cuidados de saúde. Outro dado a ser mencionado refere-se às causas de hospitalização de idosos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Autorizações de Internações Hospitalares (AIH - 2006) informam que insuficiência cardíaca (12,1% em mulheres e 14,7% em homens) é a principal causa de internação hospitalar, sendo também significativos os percentuais quanto a quadros de pneumonias, doença pulmonar obstrutiva crônica, acidente vascular cerebral, diabetes melito e hipertensão arterial. A prática clínica indica, e dados do SUS confirmam, que idosos são internados mais vezes, por períodos prolongados e com maior custo médio.

Bibliografia

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - Censo 2010.

[www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default_sinopse.shtm].

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - Sobre a condição de saúde dos idosos: indicadores selecionados.

[www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/indic.../com_sobre.pdf].

Lima-Costa MF, et al. Tendências nas condições de saúde e uso de serviços de saúde entre idosos brasileiros: um estudo baseado na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (1998, 2003). *Cadernos de Saúde Pública*. 2007;23:2467–2478.

http://www.projetodiretrizes.org.br/.

Avaliação geriátrica

David B. Reuben

Avaliação geriátrica é um termo amplo utilizado para descrever a avaliação de pacientes mais velhos, um processo que reconhece as diversas condições médicas e psicossociais que influenciam o estado de saúde dos idosos. Além das doenças comuns na população idosa, essas influências incluem fatores sociais, psicológicos e ambientais. Avaliação geriátrica pode variar de breves análises por clínicos individualmente a um intenso processo interdisciplinar que inclui tanto a avaliação como o manejo do caso em si.

Três conceitos fundamentais guiam a avaliação geriátrica e o manejo médico resultante. No cerne da avaliação geriátrica está o estado funcional, tanto como uma dimensão a ser avaliada, quanto como um resultado a ser melhorado ou mantido. Um segundo conceito abrangente que norteia a avaliação geriátrica é o prognóstico, particularmente a expectativa de vida. Finalmente, a avaliação geriátrica deve ser guiada pelos objetivos do paciente.

Estado funcional

O estado funcional pode ser visto como um resumo de medidas do impacto global das condições de saúde no contexto do ambiente de uma pessoa idosa e rede de apoio social. A estrutura subjacente do estado funcional é uma hierarquia de complexidade crescente, começando com movimentos físicos específicos (p. ex., mudança de posição, caminhada), que estão integrados em atividades de maior grau de complexidade (p. ex., desempenhando papéis profissionais e sociais). O comprometimento do estado funcional pode ser desencadeado pelo aparecimento de doenças, descondicionamento físico, mudanças no apoio social ou meio ambiente e idade avançada.

Avalia-se o estado funcional dos idosos normalmente em dois níveis: atividades da vida diária (AVDs) e atividades instrumentais da vida diária (AIVDs). AVDs se referem a tarefas de autocuidado, como tomar banho, vestir-se, ir ao banheiro, manter a continência, higiene, alimentação e transferência. A dependência nessas tarefas, que estão presentes em até 10% dos idosos, geralmente requer tempo integral de ajuda em casa ou a internação em uma instituição de longa permanência para idosos (ILPI).

AIVDs referem-se às tarefas essenciais para manter uma casa de modo independente, como usar o telefone, lavar roupas, fazer compras de mantimentos, dirigir ou utilizar transporte público, preparar refeições, tomar medicamentos, realizar tarefas domésticas e lidar com as finanças. Dependência em AIVDs é mais frequente em idosos, e quase 20% das pessoas com 75 anos ou mais apresentam a execução de pelo menos uma dessas tarefas prejudicada. Com a perda progressiva de várias funções de AIVDs, as pessoas mais velhas apresentam maiores dificuldades para gerenciar suas casas. Assim, muitas ações sociais (p. ex., refeições sobre rodas [Meals On Wheels], trabalhos domésticos, transporte) estão disponíveis para compensar essas deficiências. A mudança para uma instalação de vida assistida ou residência protegida pode fornecer mais funções de AIVDs, mas muitas delas não costumam prestar assistência com AVD, exceto por um custo adicional. Nos Estados Unidos, os custos dos meios de vida assistida não são cobertos pela Medicare.

Em um nível mais alto de função, as atividades avançadas de vida diária (AAVDs) referem-se à capacidade de realizações sociais, da comunidade e de papéis familiares, bem como participar nas tarefas de lazer ou profissionais. Essas atividades avançadas variam consideravelmente de indivíduo para indivíduo, mas podem ser valiosas no acompanhamento do estado funcional antes do desenvolvimento de deficiências.

A escolha da ferramenta de avaliação funcional depende das características da população a ser avaliada. Por exemplo, os residentes em ILPIs quase sempre são completamente dependentes em AIVDs, de modo que o foco deve ser sobre a avaliação das AVDs e de outras dimensões básicas de saúde. Idosos hospitalizados devem ser avaliados tendo em conta seu estado funcional pré-hospitalar para o estabelecimento do que pode ser obtido em reabilitação, bem como seu estado funcional no momento da alta para identificar alguma lacuna ainda existente e facilitar os planos para o fechamento do tratamento, seguimento e prognóstico.

Estado funcional é geralmente avaliado pelo autorrelato ou questionário preenchido pelo cuidador e/ou familiar. Fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais muitas vezes adicionam informações objetivas utilizando exames clínicos e avaliações estruturadas para isto. Além disso, as dimensões como a mobilidade e o equilíbrio, que contribuem para determinadas funções, podem ser analisadas por meio de medidas objetivas (ver adiante).

O estado funcional deve ser avaliado periodicamente: na consulta inicial, depois de doença grave, e em momentos de marcos sociais, como doenças no cônjuge ou mudança na vida ou situação de trabalho. Alterações no estado funcional devem sempre indicar avaliação mais aprofundada do diagnóstico e intervenção, a menos que a mudança seja esperada e reflita uma trajetória consistente com os desejos do paciente. A mensuração do estado funcional pode ser valiosa no monitoramento da resposta ao tratamento (especialmente de doenças crônicas) e proporciona informações prognósticas úteis no planejamento de cuidados de curto e longo prazos.

Prognóstico

A expectativa de vida afeta tanto o processo de avaliação quanto as decisões de manejo baseadas nessa avaliação. Para alguns pacientes mais velhos, as comorbidades podem piorar o prognóstico, de tal modo que os testes de rastreio (p. ex., mamografia) e tratamentos (p. ex., para a hipertensão arterial) com eficácia demonstrada não seriam benéficos dentro do período de sobrevida esperada.

A probabilidade de que um paciente sobreviva por um período específico (p. ex., 5 anos desde a época da avaliação) ou até uma idade determinada (p. ex., 100 anos de idade) pode ser estimada com base na idade, gênero e raça com tabelas de vida geradas pelo governo. A expectativa de vida pode também ser estimada com calculadores *online* (p. ex., *eprognosis.org*) ou pela incorporação de características clínicas. Por exemplo, um estado cognitivo melhor e uma menor comorbidade são os melhores preditores de sobrevida a 5 anos em nonagenários.[1] Uma abordagem simples é incorporar o estado funcional adicionalmente à idade e ao gênero (Tabela 24-1).[2,3]

Tabela 24-1

Expectativa de vida em vários estados de saúde funcional de acordo com a idade, gênero e estado funcional inicial*

		EXPECTATIVA DE VIDA EM ANOS PARA CADA ESTADO FUNCIONAL							
		MULHERES				HOMENS			
IDADE	CATEGORIA FUNCIONAL INICIAL	*Anos de Independência*	*Anos de Incapacidade de Mobilidade*	*Anos de Incapacidade das AVDs*	*Total de Anos*	*Anos de Independência*	*Anos de Incapacidade de Mobilidade*	*Anos de Incapacidade das AVDs*	*Total de Anos*
70 anos	Independente	10,0	4,0	2,7	16,7	8,5	2,6	1,0	12,1
	Incapacitado para mobilidade	7,3	5,6	2,8	15,7	5,6	4,1	1,1	10,7
	Incapacitado para AVD	3,0	2,9	5,6	11,5	1,6	1,5	3,4	6,5
75 anos	Independente	7,0	3,6	2,6	13,2	6,0	2,4	1,0	9,4
	Incapacitado para mobilidade	4,0	5,2	2,8	12,0	2,9	3,8	1,1	7,9
	Incapacitado para AVD	1,1	1,8	5,3	8,2	0,5	0,8	3,1	4,4
80 anos	Independente	4,7	3,2	2,4	10,3	4,1	2,2	0,9	7,2
	Incapacitado para mobilidade	2,0	4,4	2,7	9,0	1,4	3,3	1,0	5,7
	Incapacitado para AVD	0,4	1,0	4,7	6,0	0,2	0,4	2,6	3,1
85 anos	Independente	3,3	2,9	1,8	8,0	2,9	2,1	0,7	5,8
	Incapacitado para mobilidade	1,0	3,6	2,3	6,9	0,7	2,8	0,9	4,4
	Incapacitado para AVD	0,1	0,5	4,0	4,6	0,0	0,2	2,1	2,3

Incapacitado para AVDs (atividades da vida diária) = autorrelatado como sendo incapaz ou necessitar de auxílio humano para efetuar qualquer dos seguintes: tomar banho, transferir-se da cama para uma cadeira, vestir-se, alimentar-se e usar o sanitário. Incapacitado para mobilidade = autorrelatado como sendo incapaz de caminhar 800 metros ou subir e descer escadas para um segundo andar sem ajuda.

* De acordo com os *Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly Data de* 1988-1990.

Metas do paciente

Quando as pessoas envelhecem, sua saúde atual e futura pode se tornar um fator importante na determinação de alcançar seus objetivos de vida. Em pacientes muito idosos, os objetivos muitas vezes se limitam a alcançar um estado funcional ou de saúde (p. ex., ser capaz de caminhar de forma independente) e controlar os sintomas (p. ex., dispneia, dor), mantendo a sua situação de vida (p. ex., mantendo-se em casa), ou de curto prazo de sobrevida (p. ex., viver o tempo suficiente para alcançar um marco pessoal, como um próximo feriado). Às vezes, as metas de pacientes e médicos são diferentes. Por exemplo, um paciente pode desejar uma cura, enquanto o médico considera que é possível apenas o tratamento do sintoma. Por outro lado, o médico pode acreditar que é possível um resultado melhor, mas o paciente se recusa a seguir o caminho recomendado (p. ex., substituição do quadril para restaurar a mobilidade).[4] Os médicos e os pacientes devem, de igual modo, reconhecer que o idoso pode receber menos benefício de algumas intervenções do que os pacientes mais jovens por causa de outros fatores de prognóstico adversos. Para as pessoas idosas debilitadas, com múltiplas condições crônicas ou uma expectativa curta de vida, os clínicos e os pacientes devem trabalhar em conjunto para identificar os objetivos pessoais do paciente dentro e numa variedade de dimensões (p. ex., sintomas, estado funcional físico, papel e funcionamento social).[5] O plano de cuidados de saúde pode então ser desenvolvido e moldado de acordo com esses objetivos.

Componentes de avaliação geriátrica

A avaliação geriátrica começa com uma avaliação médica. Alguns aspectos (descritos mais adiante) anormais, raros em adultos jovens (p. ex., cognição, mobilidade), podem causar substancial morbidade em pessoas idosas. Além disso, alguns desses aspectos, como perda de massa muscular, falta de higiene, contusões, úlceras de pressão e contraturas, levantam a suspeita de maus-tratos, negligência ou abuso nos idosos. Nesses casos, os pacientes devem ser questionados e examinados sem familiares ou cuidadores presentes. Os pacientes devem então ser consultados se alguém os tem ameaçado ou prejudicado, se eles têm recebido cuidado suficiente, e se tomaram seus pertences. As respostas a essas perguntas podem fornecer informações de confirmação e solicitar um relatório para o serviço de proteção para adultos.

Avaliações não médicas também são importantes, porque podem identificar os problemas que devem ser abordados e ser a chave para alcançar os objetivos do paciente. Além de uma avaliação do estado funcional, também devem ser analisados o apoio de pessoas mais velhas, o ambiente financeiro e não financeiro. Em algumas situações, especialmente quando pessoas mais velhas tornam-se gravemente doentes ou estressadas com a experiência do cuidador ou a perda de um ente querido, a avaliação das necessidades espirituais, com o encaminhamento adequado, pode ser valiosa.

Diretivas Antecipadas

Os médicos devem discutir as preferências dos pacientes mais velhos para tratamentos específicos enquanto eles ainda têm a capacidade cognitiva para tomar essas decisões. Os pacientes devem ser solicitados a indicar um representante para tomar decisões médicas por eles, se não puderem falar por si. Essa informação deve ser transmitida por um representante legal para cuidados de saúde, que também permite aos pacientes especificar os tratamentos que não desejam. Muitos estados norte-americanos têm permitido o uso de ordens do médico para o tratamento de suporte à vida, uma diretriz antecipada específica que documenta as preferências de tratamento do paciente em fim de vida, e serve como uma folha de encomenda. O formulário padronizado é assinado pelo médico e pelo paciente e deve ser honrado em todos os ambientes de atenção à saúde, inclusive pelos técnicos de emergência médica que respondem às chamadas do 911 (nos Estados Unidos).

Avaliação Médica

A avaliação médica inclui visão; audição; cognição; humor e afeto; quedas, mobilidade e equilíbrio; análise dos medicamentos; nutrição e incontinência urinária. Diversos instrumentos de triagem foram desenvolvidos para avaliar várias dessas dimensões. Outro importante componente médico da avaliação geriátrica inclui[5] a determinação de se os serviços preventivos são atualizados.

Visão

As quatro principais doenças oculares: catarata, degeneração macular relacionada à idade, retinopatia diabética e glaucoma (Cap. 423) aumentam em prevalência com a idade. A presbiopia é praticamente universal, e a maioria das pessoas idosas necessita de óculos. A deficiência visual tem sido associada a aumento do risco de quedas, declínio funcional e cognitivo, imobilidade e depressão.[6] Lentes corretivas ou outros tratamentos podem restaurar a visão ou evitar um novo declínio da função visual.

Uma única pergunta pode ser usada para triagem de deficiência visual: Você tem dificuldade para dirigir, assistir à televisão ou ler, ou para fazer quaisquer de suas atividades diárias por causa da sua visão, mesmo usando óculos?

O quadro de Snellen é o método-padrão de triagem de acuidade visual. O paciente é orientado a ficar a 20 metros do gráfico e ler as letras. Incapacidade de ler as letras na linha ou abaixo da linha de 20/40 com a sua visão mais bem corrigida (usando óculos) indica a necessidade de avaliação mais aprofundada.

Audição

Perda auditiva (Cap. 428), que afeta mais de 60% dos adultos com mais de 70 anos de idade residentes na comunidade e 75% dos moradores que vivem em instituições de longa permanência para idosos, está associada a funcionamento social, emocional, físico e cognitivo reduzido. Quando perda auditiva for detectada, a amplificação por aparelhos auditivos ou dispositivos auxiliares de audição pode melhorar a qualidade de vida e o estado funcional.[7]

Para identificar a perda de audição, podem ser feitas perguntas simples (p. ex., Você tem alguma dificuldade em ouvir? Sente que tem uma perda da audição?) ou utilizar o instrumento de 10 pontos autorrelatados do inventário de deficiência de audição para o idoso (*Hearing Handicap Inventory for the Elderly*). Se algum desses rastreios for positivo ou se o clínico suspeita de perda de audição, um teste objetivo é o teste do sussurro, que envolve sussurrar três palavras aleatórias diferentes em cada ouvido às distâncias de 15, 30 e 60 centímetros do ouvido e depois pedir ao paciente para repetir as palavras. Os pacientes que falham no teste — isto é, que são incapazes de repetir corretamente metade das palavras sussurradas — devem ser encaminhados a um audiologista para posterior observação.

Uma ferramenta de triagem mais precisa para a deficiência auditiva é a Welch Allyn AudioScope. Esse otoscópio portátil tem um audiômetro embutido que pode ser definido em diferentes níveis de intensidade. Um pretone a menos de 60 dB é entregue ao paciente, e, em seguida, são apresentados quatro tons de 500, 1.000, 2.000 e 4.000 Hz a 40 dB. A incapacidade de ouvir as frequências de 1.000 ou 2.000 Hz em ambos os ouvidos, ou em ambas as frequências (1.000 e 2.000 Hz) em um ouvido, indica triagem positiva e identifica a necessidade de exames audiométricos formais.

Avaliação Cognitiva

A incidência de demência (Caps. 27 e 402) aumenta com a idade, especialmente entre idosos com mais de 85 anos. A detecção precoce de problemas de memória pode levar à identificação de condições tratáveis que contribuem para a disfunção cognitiva e o desenvolvimento de um plano de manejo ativo com a participação total do paciente.[8]Como o diagnóstico de demência não foi documentado em 80% dos pacientes que cumpriam critérios de diagnóstico para tal, os clínicos devem por rotina avaliar os pacientes idosos usando qualquer instrumento entre a variedade de instrumentos breves de rastreio (Cap. 27).[9]

Outro componente de avaliação cognitiva é a capacidade de tomada de decisão. Em idosos cognitivamente intactos, a capacidade é assumida. No entanto, entre aqueles com comprometimento cognitivo, a tomada de decisão deve ser determinada antes de muitos tratamentos serem iniciados. Como regra, a capacidade é específica para a decisão que o paciente está sendo solicitado a fazer. Faça as seguintes perguntas para determinar a capacidade de tomada de decisão de um paciente:

- O paciente pode fazer e expressar preferências pessoais em tudo?
- O paciente pode compreender riscos e benefícios?
- O paciente compreende as implicações?
- O paciente pode dar razões para a alternativa selecionada?
- Estão apoiando motivos racionais?

Se a resposta a todas essas perguntas for sim, o paciente é competente para ter a decisão em suas mãos. Se não, então um substituto (a procuração permanente para cuidados de saúde, se o paciente tiver definido) deve tomar a decisão. Se a procuração permanente para cuidados de saúde não tiver sido identificada, a decisão pode ser tomada por um membro da família, amigo ou cuidador que conheça bem o paciente. A ordem dos substitutos é determinada por lei estadual. Se ninguém estiver disponível, o médico deve tomar a decisão com base no conhecimento que tem do sistema de valores do paciente ou no que o médico acredita ser do melhor interesse do paciente.

Humor e Afeto

Embora não se detecte mais casos de forte depressão (Cap. 397) entre os idosos do que nos mais jovens, a depressão menor e outros transtornos afetivos são comuns e causam considerável morbidade na terceira idade. A depressão pode também se apresentar atipicamente e ser mascarada em pacientes com disfunção cognitiva ou outros distúrbios neurológicos, como doença de Parkinson (Cap. 409).

A versão com dois itens do Questionário de Saúde do Paciente pode efetivamente rastrear os sintomas de depressão.[10] O avaliador pergunta ao paciente: Nas últimas 2 semanas, quantas vezes você foi incomodado por quaisquer dos seguintes problemas?

- Pouco interesse ou prazer em fazer as coisas.
- Sentir-se abatido, deprimido ou sem esperança.

As respostas são marcadas como se segue: 0 = nunca, 1 = vários dias, 2 = mais da metade dos dias, 3 = quase todos os dias. Pessoas que marcarem um total de 3 pontos ou mais nesse teste têm a probabilidade de 75% de ter um transtorno depressivo e devem ser avaliadas de forma mais detalhada (Tabela 27-3 e Cap. 397).

Quedas, Mobilidade e Equilíbrio

Aproximadamente um terço dos residentes na comunidade com mais de 65 anos e metade daqueles com idade superior a 80 caem a cada ano. Dez por cento dessas quedas resultam em lesões graves. Pacientes que caíram ou têm marcha ou equilíbrio problemáticos apresentam maior risco de nova queda. Realizar uma avaliação de quedas (medir a pressão arterial ortostática em duas posições; avaliar visão; rever medicamentos; e fazer testes de equilíbrio, marcha e força de membros inferiores) e tratar os fatores de risco para queda pode reduzi-las em 30% a 40%.

Todos os pacientes mais velhos devem ser questionados, pelo menos anualmente,[11] se caíram, e idosos mais debilitados devem ser questionados sobre quedas a cada consulta. Perguntas sobre medo de cair podem identificar pacientes com risco de quedas futuras.

Pacientes que caíram ou referem medo de cair devem ter o seu equilíbrio e marcha avaliados pela observação direta de sua capacidade de executar tarefas específicas. Testes de equilíbrio incluem a capacidade de manter uma posição lado a lado, semitandem e completa-tandem durante 10 segundos; resistência a um deslocamento; além de estabilidade durante uma curva de 360 graus. A força do quadríceps pode ser avaliada observando-se o paciente levantar de uma cadeira difícil sem braços e sem usar as próprias mãos.

A observação qualitativa e quantitativa direta de marcha para determinar a estabilidade é um componente rápido e importante de avaliação.[12] Aspectos qualitativos incluem a avaliação de hesitação; balanço; comprimento do passo, altura, simetria e continuidade; além de desvio de caminho. Velocidade da marcha é também um marcador útil para quedas recorrentes. Os pacientes que levam mais de 13 segundos para andar 10 metros (0,8 m/s) são mais propensos a ter quedas recorrentes e ter uma expectativa de vida menor.[13]

O teste do tempo "levanta-e-anda" (*get up and go*) combina algumas características de força e marcha. É um teste cronometrado da capacidade do paciente para se levantar de uma poltrona padrão, andar 3 metros (10 pés), virar, andar para trás e sentar-se novamente. Os pacientes que levam mais de 20 segundos para completar o teste devem receber uma avaliação mais detalhada.

Rever a Medicação

Idosos muitas vezes consultam vários profissionais da saúde, que prescrevem múltiplos medicamentos, aumentando, assim, o risco de interações medicamentosas e eventos adversos a medicamentos. No mínimo, o clínico deve rever a lista atualizada e precisa da medicação do paciente em cada visita. Um bom método de detecção de possíveis problemas é solicitar aos pacientes para trazerem todos os seus medicamentos (com e sem prescrição) em suas embalagens. Inserir a lista de medicamentos do paciente em programas de computador sobre interações medicamentosas disponíveis no mercado pode ajudar a prevenir eventos adversos. Muitos registros clínicos eletrônicos também alertam os clínicos para potenciais interações medicamentosas.

Nutrição

A desnutrição em idosos inclui obesidade (Cap. 220), subnutrição (Cap. 214) e deficiências de vitaminas específicas (Cap. 218). Obesidade em idosos é definida como um índice de massa corporal (IMC) de 30 kg/m^2 ou maior. O IMC elevado está associado a pior função e mais comorbidades, como diabetes melito tipo 2 (Cap. 229), osteoartrite (Cap. 262), dislipidemia (Cap. 206), doença arterial coronariana (Cap. 52) e apneia do sono (Cap. 100).

Na avaliação inicial, os pacientes devem ser analisados e questionados sobre perda de peso nos últimos 12 meses. Eles devem ser pesados em todas as visitas de acompanhamento. O IMC deve ser calculado durante a visita inicial e periodicamente (p. ex., anualmente ou quando uma mudança no peso sugere a necessidade de

recalcular). Marcadores séricos, incluindo albumina, níveis pré-albumina e colesterol, são indicadores inespecíficos do estado nutricional e podem ser afetados por estados inflamatórios, estresse fisiológico e traumas.

A perda de peso de 4% ou mais em 12 meses prevê aumento da mortalidade e deve levar a uma avaliação médica para identificar as causas (p. ex., neoplasia maligna, distúrbios gastrointestinais, hipertireoidismo, diabetes), psiquiátricas (p. ex., depressão, demência), odontológicas e social ou funcional (p. ex., pobreza, incapacidade para fazer compras ou preparar as refeições). Em adultos idosos com vida social, um nível de 25-hidroxivitamina D sérica abaixo de 50 nmol/L (20 ng/mL) está associado a um aumento de risco para eventos clínicos de doença relevantes.[14]

Incontinência Urinária

Aproximadamente um terço das mulheres idosas residentes nas comunidades tem algum grau de incontinência urinária (Cap. 26), e 75% de homens mais velhos têm sintomas anormais do trato urinário. As complicações da incontinência incluem irritação da pele, úlceras de pressão, infecções do trato urinário, distúrbios do sono e quedas. A identificação da incontinência urinária é importante, porque estão disponíveis tratamentos comportamentais e farmacológicos eficazes.

Uma triagem simples para incontinência urinária pede a seguinte pergunta: Você já teve incontinência urinária (você "perde" sua urina) de forma incômoda e gostaria de saber como ela pode ser tratada? Isso pode ser útil para determinar quais pacientes desejam uma avaliação adicional e terapia. Os pacientes que respondem sim devem ser questionados sobre o quanto de urina é perdido, o quanto isso interfere na vida diária e quando ocorre a perda da urina. A avaliação e o tratamento dependem de se a incontinência é por transbordamento, por urgência ou de esforço (Tabela 26-3).

Serviços preventivos

Os serviços de prevenção incluem conselhos de estilo de vida, testes de triagem para detectar doenças assintomáticas e vacinas. Esquemas de imunização recomendados para idosos incluem vacinação anual contra a gripe, dose única de vacinação contra pneumonia, dose única de vacinação contra o pneumococo, dose única de vacinação contra herpes-zóster (mesmo que o paciente relate episódio passado de herpes-zóster) e a vacina antitetânica a cada 10 anos depois de receber uma dose de vacina de tétano, difteria e coqueluche (DTP) (Cap. 18).

Para auxiliar o clínico a decidir o que é apropriado para um paciente específico, o Preventive Services Task Force americano criou portal interativo (http://epss.ahrq.gov/ePSS/search.jsp) com recomendações baseadas em idade, gênero, uso do tabaco e atividade sexual atual do paciente (Cap. 14). Para os idosos mais jovens, as recomendações incluem triagem para a pressão arterial, diabetes (se a pressão arterial for >135/80 mmHg), hiperlipidemia, obesidade, abuso de álcool, câncer colorretal (à idade de 75 anos), suplementação de vitamina D e osteoporose, bem como câncer de mama em mulheres (à idade de 75 anos), com aconselhamento e tratamento adequados caso esses transtornos sejam detectados. Recomenda-se exercício ou fisioterapia para prevenir quedas nos pacientes que tenham um risco aumentado. O ácido acetilsalicílico pode ser recomendado para prevenir doenças cardiovasculares nessa população. Outras recomendações dependem de fatores de risco específicos para cada paciente.

Com o aumento da idade, menos serviços preventivos são recomendados devido à expectativa de vida limitada e a comorbidades maiores. Assim, algumas medidas preventivas (p. ex., ácido acetilsalicílico para prevenir doenças cardiovasculares) e exames de câncer não são recomendados a pessoas muito idosas. Quando a base de evidências para serviços de prevenção é escassa, as decisões devem ser individualizadas, baseadas em valores pessoais do paciente, objetivos e preferências.

Avaliações não médicas

Avaliação Ambiental

Avaliar o ambiente de um paciente inclui a análise de três componentes: a capacidade da pessoa para acessar os serviços da comunidade (p. ex., chegar ao banco e às lojas, se o paciente não pode dirigir), a segurança do ambiente físico e a adequação da situação de vida para a capacidade funcional e o estado cognitivo da pessoa. Um teste rápido para a segurança do ambiente físico pode ser realizado usando a lista que está no domínio público (http://www.cdc.gov/ncipc/pub-res/toolkit/Falls_ToolKit/DesktopPDF/English/booklet_Eng_desktop.pdf). Para pacientes mais velhos internados em instituições de longa permanência, a avaliação de segurança em casa por uma agência de saúde é mais apropriada.

Avaliação de Suporte Social

Quando as pessoas mais velhas tornam-se frágeis, a adequação de sua rede de apoio social pode ser o fator determinante para saber se podem ficar em casa ou precisam de institucionalização. Breve triagem de apoio social utiliza um histórico que inclua perguntas sobre recursos que estariam disponíveis para ajudar o idoso se este ficar doente. Para os pacientes com comprometimento funcional, o clínico deve averiguar quem pode auxiliá-lo a realizar AVDs ou AIVDs. A identificação precoce de problemas com o suporte social pode ajudar a evitar situações de crise se o paciente tiver quadros agudos, médicos ou funcionais. Os cuidadores devem ser rastreados periodicamente para sintomas de depressão ou esgotamento e encaminhados para aconselhamento ou grupos de apoio, se necessário.

Avaliação Financeira

Embora médicos não tenham formação ou experiência para explorar os recursos financeiros em detalhe, saber o estado do seguro de saúde do paciente pode ser útil. Por exemplo, pacientes com cobertura do *Medicaid* podem qualificar-se para outros benefícios de assistência médica ou social. Alguns podem ser elegíveis para outros benefícios estaduais ou locais, dependendo da sua renda. Outros podem ter seguro de assistência ou benefícios dos veteranos de guerra em longo prazo que podem ajudar a pagar os cuidadores, evitando a necessidade de institucionalização.

Abordagem estratégica À avaliação geriátrica para a prática médica

Embora montar uma equipe de avaliação interdisciplinar esteja além da capacidade da maioria dos profissionais da saúde, até mesmo práticas em pequenos grupos podem usar o trabalho em equipe e o esboço de práticas simples para a realização de avaliações geriátricas eficientes e abrangentes. Essas avaliações podem levar à implementação local ou ao encaminhamento para os modelos de assistência abrangentes que podem melhorar os resultados de indivíduos idosos com uma variedade de condições crônicas.[A1,A2] Por causa do pouco tempo, a triagem é cada vez mais delegada à equipe e aos pacientes e suas famílias, que usam ordens permanentes, formulários e questionários (Tabela 24-2). Por exemplo, questionários previsit podem ser usados para coletar informações sobre o histórico médico e cirúrgico passado; medicamentos e alergias; histórico social, incluindo a disponibilidade de recursos de apoio social, serviços de prevenção, capacidade de executar tarefas funcionais e necessidade de assistência; segurança em casa e diretivas antecipadas. Além disso, o questionário previsit pode incluir perguntas específicas que avaliam visão, audição, quedas, incontinência urinária e sintomas depressivos. Uma abordagem razoável é avaliar essas questões anualmente, iniciando na idade de 75 anos. Pessoas com menos de 75 anos, mas com múltiplas comorbidades, também devem ser avaliadas e reavaliadas anualmente. Além disso, alguns elementos de avaliação geriátrica (avaliação de AVD e comprometimento nas AIVD; de marcha, equilíbrio e quedas; de humor e afeto; e de cognição) devem ser realizados após doenças graves, especialmente naqueles com necessidade de hospitalização.

Tabela 24-2

Abordagens para avaliação da função em indivíduos idosos

ASPECTO A SER AVALIADO	*QUESTIONÁRIO PREVISIT*		*FUNCIONÁRIOS DO ESCRITÓRIO ADMINISTRATIVO*	
	DURAÇÃO DO TESTE*	INSTRUMENTOS	DURAÇÃO DO TESTE*	INSTRUMENTOS
Estado funcional	D	Atividades da vida diária		
		Atividades instrumentais da vida diária		
Diretivas antecipadas	B	Pergunta específica sobre diretivas antecipadas		
AVALIAÇÃO MÉDICA				
Deficiência visual	B	Questão de item único	B	Quadro de olho de Snellen (Tabela 423-1)
Deficiência auditiva	B	Inventário de Deficiência Auditiva para Idosos	B (se necessário)	Teste do sussurro Audioscope
Problemas cognitivos	B		D	Mini-Cog (Cap. 27)
Mente, problemas afetivos	D	QSP	B	
Quedas, mobilidade, equilíbrio	B	Perguntas simples	B	Teste cronometrado levanta-e-anda
Rever a medicação	D			Inspeção de frascos de medicação
Desnutrição	D	Única pergunta	B	Peso
Incontinência urinária	B	Única pergunta	B	International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire, curto se a única pergunta for positiva (Cap. 26)
Serviços de prevenção	D	Questões específicas		
OUTRAS DIMENSÕES				
Ambiente	D	Lista de verificação de segurança doméstica		
Apoio social	B	Única pergunta		
Situação financeira			B	Status de seguros

* B = breve triagem (p. ex., <2 min); D = avaliação detalhada (geralmente ≥5 min); QSP = Questionario de saúde do paciente (ver texto).

Referência de Grau A

A1. Boult C, Green AF, Boult LB, et al. Successful models of comprehensive care for older adults with chronic conditions: evidence for the Institute of Medicine's "Retooling for an Aging America" report. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:2328–2337.

A2. Deschodt M, Flamaing J, Haentjens P, et al. Impact of geriatric consultation teams on clinical outcome in acute hospitals: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2013;11:48.

Referências Gerais

1. Formiga F, Ferrer A, Chivite D, et al. Predictors of long-term survival in nonagenarians: the Nona-Santfeliu study. *Age Ageing*. 2011;40:111–116.
2. Yourman LC, Lee SJ, Schonberg MA, et al. Prognostic indices for older adults: a systematic review. *JAMA*. 2012;307:182–192.
3. Keeler E, Guralnik JM, Tian H, et al. The impact of functional status on life expectancy in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65:727–733.
4. Reuben DB, Tinetti ME. Goal-oriented patient care—an alternative health outcomes paradigm. *N Engl J Med*. 2012;366:777–779.
5. Smith AK, Williams BA, Lo B. Discussing overall prognosis with the very elderly. *N Engl J Med*. 2011;365:2149–2151.
6. Christ SL, Zheng DD, Swenor BK, et al. Longitudinal relationships among visual acuity, daily functional status, and mortality: the Salisbury Eye Evaluation study. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:1400–1406.
7. Pacala JT, Yueh B. Hearing deficits in the older patient: "I didn't notice anything". *JAMA*. 2012;307:1185–1194.
8. Moyer VA. Screening for cognitive impairment in older adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;160:791–797.
9. Cordell CB, Borson S, Boustani M, Medicare Detection of Cognitive Impairment Workgroup et al. Alzheimer's Association recommendations for operationalizing the detection of cognitive impairment during the Medicare Annual Wellness Visit in a primary care setting. *Alzheimers Dement*. 2013;9:141–150.
10. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The Patient Health Questionnaire–2: validity of a two-item depression screener. *Med Care*. 2003;41:1284–1292.
11. Panel on Prevention of Falls in Older Persons, American Geriatrics Society and British Geriatrics Society Summary of the Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:148–157.
12. Donoghue OA, Savva GM, Cronin H, et al. Using timed up and go and usual gait speed to predict incident disability in daily activities among community-dwelling adults aged 65 and older. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95:1954–1961.
13. Studenski S, Perera S, Patel K, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA*. 2011;305:50–58.
14. de Boer IH, Levin G, Robinson-Cohen C, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and risk for major clinical disease events in a community-based population of older adults: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156:627–634.

No Brasil

A avaliação geriátrica ampla (denominação adotada pela Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia com a abreviação de AGA), também chamada em português de global ou multidimensional, é definida como um processo diagnóstico multidimensional, frequentemente interdisciplinar, com o objetivo de determinar as deficiências e habilidades pela ótica médica, psicossocial e funcional, e a finalidade de estabelecer plano terapêutico e de acompanhamento, coordenado e integrado, em longo prazo, visando a recuperação e/ou a manutenção da capacidade funcional.

Avança além do exame clínico tradicional, visto que o complementa com avaliações das capacidades cognitivas e funcionais e das características psicossociais da vida do idoso. Baseia-se em escalas e testes que auxiliam na quantificação e no seguimento do grau de incapacidades. Apresenta como características positivas: (1) eficiência, (2) define diagnóstico funcional, (3) abrangência, (4) estruturação, (5) não é muito extensa e (6) apresenta custo razoável. Considera-se a AGA como instrumento adequado à avaliação visando à manutenção e/ou à recuperação da capacidade funcional.

Recomenda-se o portal da Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (http://www.sbgg.org.br) para mais informações sobre a AGA, como também para a avaliação funcional do idoso.

Outro fato a comentar é que as diretivas antecipadas de vontade (DAV) citadas no texto original deste capítulo correspondem, no Brasil, à Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) n° 1.995/2012, que as define como "o conjunto de desejos, prévia e expressamente manifestados pelo paciente, sobre cuidados e tratamentos que quer, ou não, receber no momento em que estiver incapacitado de expressar, livre e autonomamente, sua vontade". A mesma resolução observa que o médico deve levar as DAV em consideração, exceto se estiverem em desacordo com preceitos ditados pelo Código de Ética Médica, registrando-as no prontuário do paciente e que prevalecerão sobre desejos de familiares ou de representantes legais. Não sendo conhecidas as DAV e na ausência de responsáveis pelo pacientes e/ou falta de consenso entre eles, pode a equipe médica recorrer à Comissão de Ética Médica do hospital ou ao Conselho Regional/CFM para fundamentar sua decisão sobre o caso.

Merece menção também o fato de que queixas de disfunção cognitiva são comuns e muitas vezes consideradas impropriamente como "da idade". Mesmo despendendo alguns minutos a mais na consulta, breves testes como o da fluência verbal servem como indicadores de possível síndrome demencial ou não.

Cabe ainda a observação de quais valores do índice de massa corporal (IMC) são específicos para cada faixa etária. Deve-se isso a alterações de altura, progressivas durante o envelhecimento. Discute-se ainda se o IMC que definiria obesidade em idosos seria o de valores acima de 27 ou de 30 kg/m^2; há, porém, a tendência de se considerar o primeiro valor em razão de sua maior sensibilidade como valor de corte.

Fica por último, mas não menos importante, o comentário de que abusos e maus-tratos em idosos são diagnosticados quando considerados como diagnóstico diferencial em quadros de quedas, por exemplo. Apoios sociais e jurídicos, bem como o Estatuto do Idoso, permitem, mesmo em algumas situações de forma precária, auxiliar ao idoso vítima de agressões e alertar a sociedade brasileira sobre esse problema.

Bibliografia

Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM 1.995/2012.

Jacinto AF, et al. Detection of cognitive impairment in the elderly by general internists in Brazil. *Clinics*. 2011;66:1379–1384.

Brucki SMD, et al. Dados normativos para o teste da fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 1997;55:56–61.

Silveira EA, et al. Prevalência e fatores associados à obesidade em idosos residentes em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil: classificação da obesidade segundo dois pontos de corte do índice de massa corporal. *Cadernos de Saúde Pública*. 2009;25:1569–1577.

Cavalcanti MLT, Souza ER. Percepções de gestores e profissionais de saúde sobre a atenção aos idosos vítimas de violências no município do Rio de Janeiro (RJ, Brasil). *Ciência & Saúde Coletiva*. 2010;15:2699–2708.

25

Sequelas clínicas comuns do envelhecimento

Jeremy D. Walston

Epidemiologia

Os idosos constituem a maioria de pacientes tratados ativamente no sistema de saúde, em grande parte devido à sua carga aumentada de doenças crônicas, mas também, por causa da sua vulnerabilidade acentuada a desfechos adversos de saúde, tais como declínio cognitivo, quedas, delírio (Cap. 28) e debilidade. Acredita-se que essa vulnerabilidade relacionada com a idade tenha sua base na biologia alterada que resulta em alterações de tecidos e sistemas fisiológicos que, por sua vez, podem contribuir para muitas dessas condições e para os estados de doença crônicos comumente observados nos idosos. De forma importante, essas alterações biológicas provavelmente são heterogêneas e ocorrem em diferentes idades cronológicas e em diferentes órgãos a taxas diferentes (Fig. 25-1). Essas alterações biológicas complexas relacionadas com a idade representam uma fonte de vulnerabilidade que determina o cenário para o aumento marcado de sequelas clínicas observado nos adultos idosos.

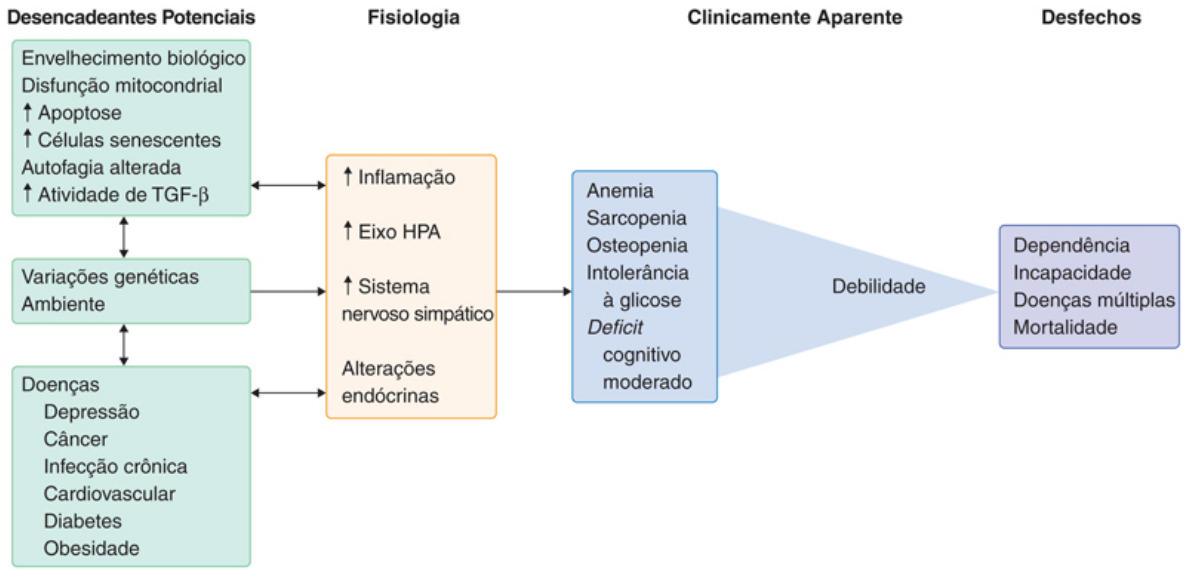

FIGURA 25-1 Modelo abrangente de fluxograma para vulnerabilidade biológica a desfechos adversos no envelhecimento.
HPA = hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal; TGF-β = fator transformador do crescimento-β.

Biopatologia

Alterações Celulares e Moleculares Relacionadas com a Idade

As múltiplas alterações biológicas do envelhecimento afetam funções homeostáticas importantes e podem levar a alteração da função celular, declínio da resiliência dos tecidos e perda de células. Várias vias ficam desreguladas com o aumento da idade. Primeiramente, a autofagia, um processo intracelular responsável pela reciclagem de organelas ou proteínas lesadas ou redundantes, torna-se menos efetiva com a idade.[1] O resultado é uma acumulação intracelular de mitocôndrias e proteínas disfuncionais que, por sua vez, podem desencadear desregulação celular com níveis aumentados de radicais livres, menor produção de energia mitocondrial e morte celular ou apoptose programadas. Em segundo lugar, surgem populações de células senescentes com o aumento da idade que podem levar a alterações da função de tecidos e sistema imune. Por exemplo, os fibroblastos e as células de gordura evoluem para um fenótipo por meio do qual a reprodução e a morte celular são menos prováveis de ocorrer, persistindo num estado alterado, menos funcional.[2] Essas células senescentes não funcionam mais normalmente e com frequência secretam citocinas inflamatórias e outras moléculas bioativas que alteram os tecidos circundantes. As populações de células T senescentes também evoluem com o aumento da idade, talvez relacionadas com infecções virais anteriormente na vida. Embora elas sejam frequentemente de aparência e número normais, essas células T são menos capazes de responder de modo apropriado a sinais imunogênicos, o que aumenta a vulnerabilidade a infecções. Em terceiro lugar, alguns tecidos tornam-se mais sensíveis a apoptose ou morte celular programada. Embora a apoptose seja um programa celular normal que mata e desmonta células lesadas ou redundantes, ela acelera com a idade e provavelmente contribui para a vulnerabilidade a estados crônicos de doença, tais como a doença de Parkinson, insuficiência cardíaca e perda generalizada do número de células em muitos tecidos. Em quarto lugar, a evidência sugere que atividade aumentada na sinalização do fator transformador do crescimento-β pode gozar de um papel importante nas alterações fibróticas que são observadas no coração, músculo esquelético e tecido pulmonar e que resulta em decréscimos funcionais com o aumento da idade. Ainda muito importante, essas alterações moleculares e celulares relacionadas com a idade são heterogêneas e podem afetar os indivíduos em idades diferentes e em tecidos diferentes. No entanto, o resultado final é a suscetibilidade aumentada para estados crônicos de doença, debilidade, declínio no funcionamento e na cognição e, finalmente, mortalidade.

Desregulação de Sistemas Fisiológicos e suas Consequências

A disfunção em múltiplos sistemas fisiológicos de resposta ao estresse também goza de um papel na vulnerabilidade tardiamente na vida. As doenças crônicas como diabetes, doença vascular, doença pulmonar obstrutiva crônica, depressão e insuficiência cardíaca ativam o sistema imune inato, o sistema nervoso simpático e o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal que, por sua vez, aumenta o cortisol e a citocina inflamatória interleucina-6 (IL-6).[3] Essas respostas exacerbam ainda mais condições clínicas relacionadas com a idade, como osteoporose e hipertensão, e aumentam a vulnerabilidade para debilidade, declínio funcional, lesão acidental e agravamento de estados crônicos de doença[4] (E-Fig. 25-1).

Manifestações clínicas

Algumas manifestações clínicas estão relacionadas não com o envelhecimento fisiológico, mas, antes, com exposições cumulativas, tais como câncer de pele relacionado com o sol (Cap. 203), ou como expressão diferida de anormalidades genéticas, tais como a doença de Huntington (Cap. 410) ou doença renal policística (Cap. 127). No entanto, muitos órgãos e sistemas tornam-se menos funcionais com a idade. Por exemplo, um adulto de 70 anos de idade terá apenas cerca de 50% da função pulmonar

(Cap. 83) e da função renal (Cap. 115) de um adulto jovem. A falta resultante da capacidade de reserva fisiológica não afeta o funcionamento do dia a dia, mas pode afetar grandemente a capacidade de recuperação de uma doença grave que exaure a capacidade de reserva do corpo.

Apesar de temperaturas basais normais, os idosos são mais suscetíveis a hipotermia ou hipertermia (Cap. 109) após exposição ambiental, embora sejam menos propensos a desenvolver febre com as infecções. Por exemplo, os pacientes com pneumonia (Cap. 97) podem se apresentar com confusão e desidratação, em vez de febre e tosse.

Efeitos do envelhecimento em órgãos e sistemas específicos

Sistema Cardiovascular

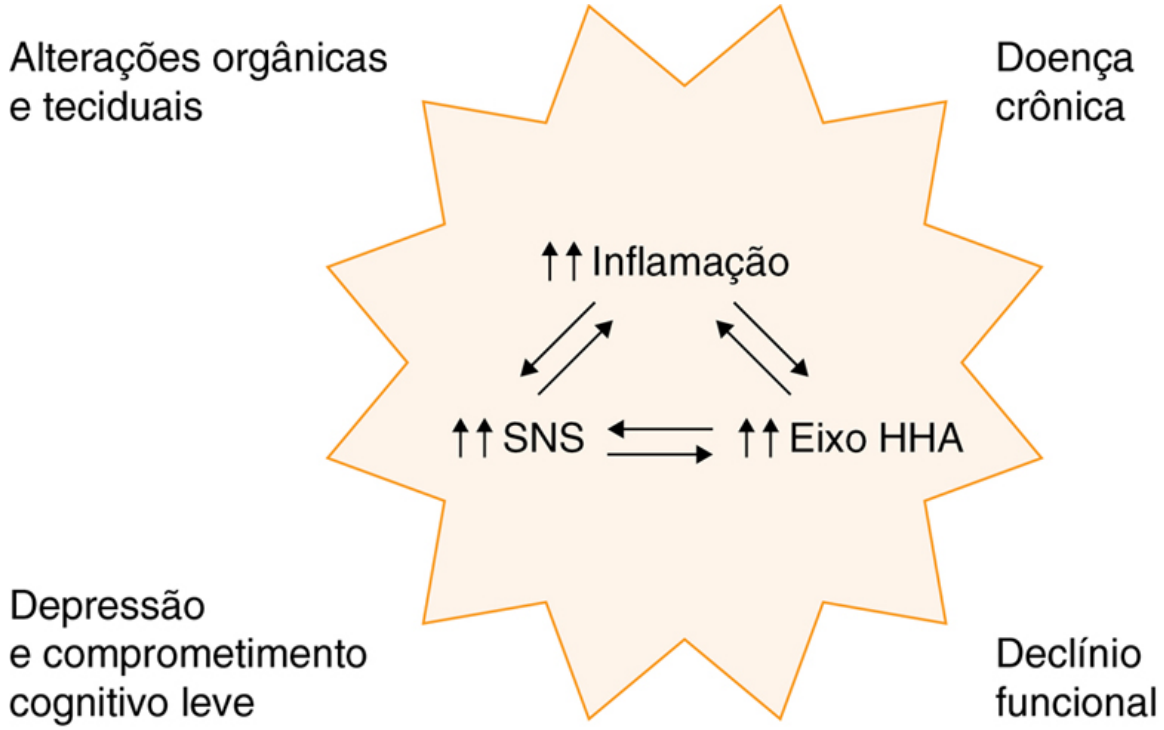

E-FIGURA 25-1 Desregulação dos sistemas de resposta ao estresse e suas influências na vulnerabilidade para resultados adversos. HHA = hipotalâmico-hipofisário-adrenal; SNS = sistema nervoso simpático.

Entre os 20 e 80 anos de idade, a função ventricular esquerda sistólica não muda, mas o ventrículo esquerdo fica gradualmente mais espesso. O resultado é que o enchimento ventricular esquerdo durante o início da diástole declina 50%, e o enchimento ventricular torna-se mais dependente da contração atrial (Cap. 53). Embora a aterosclerose seja a causa mais importante de doença cardíaca sintomática na população idosa, a rigidez vascular associada com a idade resulta em um aumento da insuficiência cardíaca relacionado com a idade apesar da função sistólica normal (Cap. 58). Com a perda gradual de até 90% das células marca-passo (*pacemaker*) do nó sinusal pelos 80 anos de idade, tanto a frequência cardíaca em repouso quanto a frequência cardíaca máxima com o exercício diminuem. A disfunção do sistema de condução contribui para um aumento na prevalência de fibrilação atrial, a qual é observada em cerca de 4% de indivíduos idosos vivendo na comunidade (Cap. 64) e pode se desenvolver em até um terço dos idosos após cirurgia (Cap. 433). As valvas cardíacas espessam e enrijecem, aumentando a prevalência de estenose aórtica e calcificações do anel mitral (Cap. 75), frequentemente causando sopros cardíacos. O enrijecimento da aorta causa um aumento da pressão arterial sistólica, enquanto a pressão arterial diastólica muitas vezes permanece estável ou até diminui (Cap. 67).

A combinação de enchimento ventricular reduzido e a incapacidade em aumentar a frequência cardíaca com o estresse contribui para a hipotensão postural que é observada em 20% dos indivíduos idosos (Cap. 62), assim como para sua predisposição para síncope com níveis de estresse que indivíduos mais novos tolerariam. A capacidade reduzida do idoso em tolerar o estresse cardiovascular deve ser reconhecida e antecipada sempre que eles sofram uma doença importante. Adicionalmente, a doença da artéria coronária pode limitar a reserva cardíaca e aumentar o risco de que a hipotensão cause um infarto do miocárdio secundário.

Sistema Respiratório

A parede torácica enrijece com o avanço da idade, e os pulmões perdem o recolhimento elástico (Cap. 85). A capacidade vital máxima diminui em cerca de 40%, mas a troca de oxigênio declina 50% devido ao efeito aditivo da progressiva inadequação ventilação-perfusão (Cap. 85). Consequentemente, a PO_2 arterial de muitos indivíduos com 80 anos é de cerca de 70 a 75 mmHg. As manifestações clínicas muitas vezes são a falta de ar progressiva com o exercício (Cap. 83), uma suscetibilidade aumentada para pneumonia adquirida na comunidade (Cap. 97) e até para pneumonia de aspiração.

Sistema Gastrointestinal

O paladar e o olfato (Cap. 427) declinam com a idade avançada. Os alimentos tendem a ter sabor menos doce e mais amargo.

O esfíncter esofágico pode se tornar relaxado (Cap. 138), aumentando desse modo o refluxo e mesmo a aspiração. A gastrite atrófica reduz o risco de ferida duodenal, mas também a absorção de ferro (Cap. 159) e de vitamina B_{12} (Cap. 164). O esvaziamento gástrico retardado pode levar a uma sensação de saciedade precoce e diminuição do apetite.

Um declínio gradual no número de hepatócitos diminui o peso do fígado em cerca de um terço pelos 90 anos de idade e diminui a capacidade do fígado em metabolizar fármacos (Cap. 29). A motilidade do cólon distal da área do retossigmoide ao canal anal diminui, e mais de 60% dos indivíduos idosos desenvolvem obstipação (Cap. 136). Os divertículos (Cap. 142) tornam-se mais comuns com a idade e são observados em até 50% das pessoas com mais de 80 anos de idade.

Sistema Urinário

A filtração glomerular diminui cerca de 1% ao ano, e o tamanho dos rins diminui em cerca de um terço nos adultos idosos (Cap. 115). A capacidade de concentração máxima declina, e torna-se mais difícil excretar carga salina ou conservar água no caso de desidratação.

A bexiga torna-se mais irritável com o avanço da idade e pode gerar menos potência, que é especialmente um problema nos homens com hipertrofia prostática (Cap. 129). Em comparação, a incontinência urinária (Cap. 26) é mais prevalente nas mulheres. O volume urinário residual da bexiga aumenta, sendo a noctúria comum. A atrofia vaginal e uretral predispõe as mulheres a infecções do trato urinário (Cap. 284).[5]

O rim é mais suscetível aos efeitos das medicações, particularmente fármacos anti-inflamatórios não esteroides, o que pode resultar em uma retenção de sódio e fluidos e subsequente hipertensão. Nos indivíduos idosos, uma ligeira acidemia resulta da excreção de ácidos comprometida e pode contribuir para o desenvolvimento de osteoporose.

Sistema Endócrino

Os níveis do hormônio do crescimento caem com o avanço da idade (Cap. 224), resultando em uma diminuição da força muscular, afinamento dos ossos e pele, e aumento da gordura central. No entanto, reposição do hormônio do crescimento não parece resultar em uma melhoria da força muscular.[A1] Os níveis dos hormônios tireoidianos não declinam com a idade (Cap. 226). No entanto, os níveis do hormônio da paratireoide em geral aumentam, em especial nas mulheres, provavelmente em resposta ao declínio da capacidade do rim em manter níveis séricos normais de fósforo e cálcio (Caps. 199 e 245).

A capacidade do pâncreas em liberar insulina está prejudicada com o avanço da idade (Cap. 229), mas a remoção da insulina pelo rim também diminui. O resultado líquido é a manutenção dos níveis de insulina plasmática no estado de jejum, mas um aumento de probabilidade de hiperglicemia pós-prandial ou induzida por estresse. O drástico declínio na produção de estrógenos e progesterona precipita a menopausa, em média, aos 51 anos de idade (Cap. 240). Os níveis de testosterona começam a diminuir no homem perto dos 50 anos de idade, muitas vezes com o resultante declínio na função sexual, mas não na potência do sêmen (Cap. 234). Os suplementos de testosterona revertem a perda muscular e as implicações sexuais do declínio dos níveis de testosterona, mas aumentam em cinco vezes o risco de complicações cardiovasculares.[A2]

Sistema Imune

O declínio da resposta do sistema imune explica as razões pelas quais a incidência de condições autoimunes, tais como o lúpus eritematoso (Cap. 266) e a esclerose múltipla (Cap. 411), diminui no idoso. No entanto, esse mesmo declínio explica o aumento da morbidade e da mortalidade por doenças infecciosas e o aumento de risco de reativação de infecções como a tuberculose (Cap. 324) e o herpes-zóster (Cap. 375). Esses riscos salientam a importância da vacinação no idoso contra o herpes-zóster, influenza, pneumonia pneumocócica e tétano (Cap. 18).

Sistema Hematopoiético

A hematopoiese (Cap. 156) geralmente se mantém com o envelhecimento, exceto na resposta ao estresse acentuado. A única exceção é que o hematócrito declina um pouco no homem idoso, presumivelmente devido aos seus níveis baixos de testosterona.

Sistema Tegumentar

Com o envelhecimento, a epiderme e a derme aderem menos firmemente, e o tecido subcutâneo afina, tornando, desse modo, a pele mais frouxa e mais propensa a enrugar e ulcerar. As sequelas clínicas incluem púrpura senil (Fig. 25-2) devido a lacerações em pequenas vênulas após pancadas ou abrasões (Cap. 440). A exposição à luz ultravioleta também predispõe ao câncer de pele (Cap. 203), rosácea (Cap. 439), xerose e perda de cabelo (Cap. 442).

FIGURA 25-2 Púrpura senil é uma condição comum e benigna que resulta de uma deficiente produção de colágeno e fragilidade capilar em alguns idosos.
Na ausência de outros sinais de doença, não são necessárias investigações. (De Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

A cicatrização de feridas também está comprometida, e a cicatrização completa da pele pode demorar 5,5 semanas nos indivíduos com mais de 65 anos, em vez de 3,5 semanas. Em consequência disso, os adultos idosos estão mais propensos a úlceras de pressão quando estão confinados à cama. As úlceras de pressão, que são áreas necróticas de músculo, gordura subcutânea e pele, ocorrem usualmente entre o osso subjacente e uma superfície dura (ou uma superfície mole durante um período prolongado) como resultado de compressão e isquemia subsequente (Fig. 25-3). É necessário um limiar de apenas 30 a 35 mmHg de pressão contínua para causar úlceras de pressão, e um colchão padronizado pode gerar pressões cinco vezes superiores. Adicionalmente à lesão de pressão, outros fatores contributivos incluem a lesão de cisalhamento por esfregar-se constantemente contra as superfícies subjacentes; lesão de queimadura por fricção de camadas superficiais da pele; e a umidade que amacia a pele, faz com que ela adira às superfícies subjacentes, proporcionando um acesso fácil a infecção.

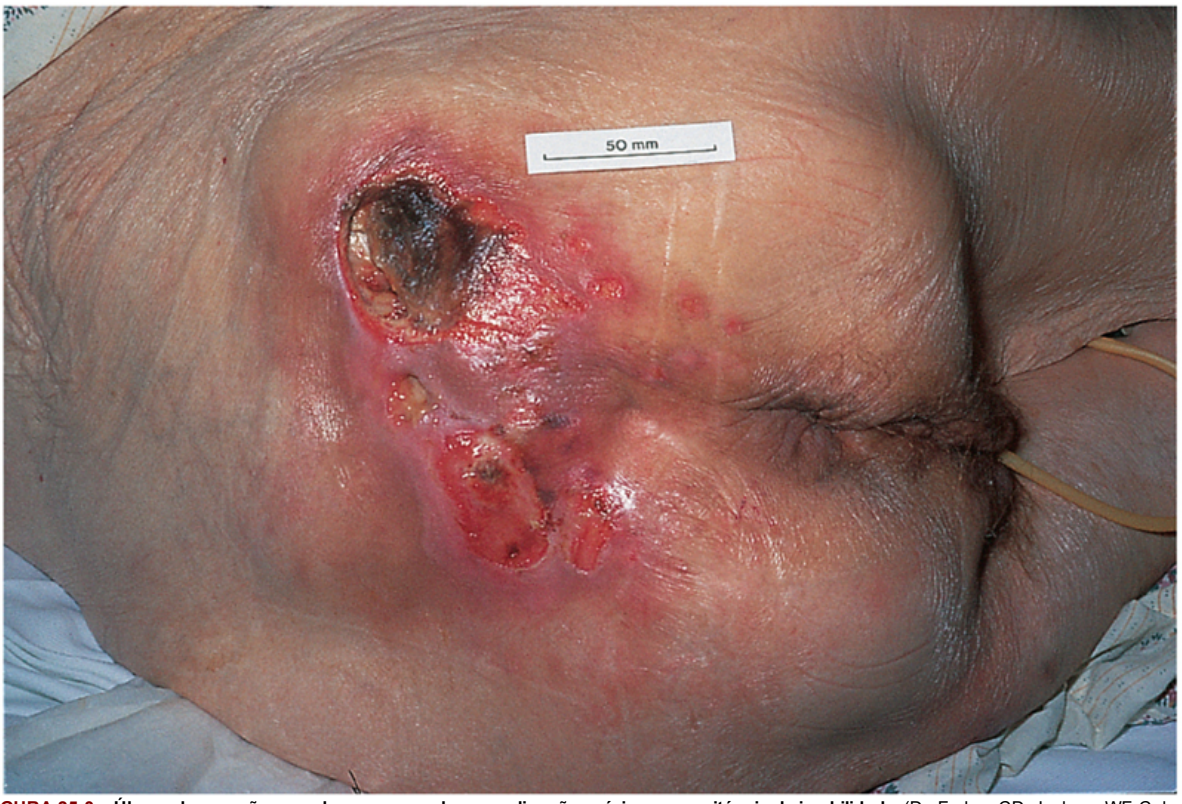

FIGURA 25-3 Úlcera de pressão sacral, grave, uma das complicações sérias mas evitáveis da imobilidade. (De Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Posicionamento seguro, mudanças de posição regulares, evitação da pressão direta, camas redutoras de pressão, colchões de espuma e as camas de suspensão por ar podem reduzir a incidência das úlceras de pressão. As úlceras de pressão devem ser fotografadas para se estabelecer uma referência de base. A ferida dever ser liberta de qualquer pressão para prevenir feridas de pressão adicionais. Os curativos de úmido a seco são um pilar fundamental, e os curativos semioclusivos e oclusivos podem também ser úteis. É frequentemente necessário o desbridamento cirúrgico ou químico. Podem ser necessários antibióticos tópicos ou sistêmicos (Cap. 282). As úlceras de pressão curam-se habitualmente em 6 meses, mas a reparação cirúrgica é algumas vezes necessária.

Sistema Musculoesquelético

A massa e densidade musculares diminuem cerca de 1% por ano, mas até 2% a 3% por ano nos primeiros 5 a 10 anos após a menopausa nas mulheres (Caps. 243 e 240). Os tendões e ligamentos tornam-se menos elásticos, desse modo contribuindo para uma maior incidência de rupturas, especialmente do tendão de Aquiles. A massa muscular declina cerca de 25% em torno dos 70 anos de idade e de 30% a 40% pelos 80 anos, a menos que seja compensada por exercício.

Farmacologia Clínica

Os adultos idosos recebem uma parte desproporcional de todas as prescrições (Cap. 29) e medicações sem prescrição (Cap. 39), e estão em risco aumentado para interações entre fármacos. Como os idosos têm menos massa muscular e mais gordura em proporção ao peso total do corpo, eles são mais sensíveis aos efeitos dos fármacos solúveis na água e têm efeitos mais prolongados com os fármacos lipofílicos. O declínio nas funções renal e hepática reduz o *clearance* da maioria dos fármacos, embora os fármacos que são conjugados e glicuronidados sejam eliminados de forma relativamente normal. As pessoas idosas têm também maior probabilidade de não adesão aos regimes prescritos devido ao número de medicações e ao respectivo custo, ao comprometimento mental e aos efeitos secundários da medicação.

Câncer e Rastreio de Câncer

A incidência da maioria dos cânceres aumenta com a idade, embora muitos possam ser menos agressivos nos idosos do que nas pessoas mais jovens. Algumas opções de triagem, tais como a colonoscopia, estão associadas aos seus próprios riscos intrínsecos (Cap. 134), e todos os exames de triagem acarretam os potenciais efeitos secundários de resultados falso-positivos. Todos esses riscos são maiores nas pessoas idosas, que têm também menos anos de vida a ganhar com detecção e tratamento precoces de câncer. Consequentemente, as recomendações de triagem devem ser ajustadas nas pessoas idosas. Exemplos incluem a descontinuação da triagem de câncer de cólon depois dos 75 anos de idade (Cap. 15), limitação da mamografia de rastreio em mulheres com pelo menos 10 anos de expectativa de vida,[6] aconselhamento de qualquer triagem de câncer da próstata apenas a homens com mais de 15 anos de expectativa de vida (Cap. 15), e frequentemente a descontinuação dos exames de esfregaço de Pap nas mulheres com mais de 65 anos se os resultados de triagem ativos anteriores tiverem sido negativos.

Sensorial e Sono

Adicionalmente ao declínio cognitivo associado à idade (Caps. 27 e 28), desenvolve-se perda da audição em cerca de 25% dos indivíduos com mais de 65 anos (Cap. 428), com transmissão neural diminuída, levando a dificuldades em discriminar sons importantes do ruído de fundo. A presbiacusia diminui a capacidade de ouvir sons de alta frequência.

O espessamento e enrijecimento do cristalino diminuem a capacidade de focar objetos próximos e aumentam o ofuscamento (Cap. 423). A transmissão da luz através do cristalino pode declinar 50% ou mais, de modo que os indivíduos idosos necessitam de mais luz ambiente. O descolamento do vítreo causa moscas volantes, que podem também interferir na visão. A diminuição da produção de lágrimas causa secura dos olhos. Todas essas condições contribuem para um declínio na atividade visual numa extensão tal que 40% dos homens e 60% das mulheres com mais de 65 anos têm uma acuidade visual de 20/70 ou pior.

Os idosos tendem a ter dificuldade em dormir (Cap. 405), ainda que passem muito mais tempo na cama. A apneia do sono torna-se também mais comum com a idade avançada (Cap. 100).

Debilidade como um Marcador Clínico de Vulnerabilidade nos Idosos

A debilidade, que é uma síndrome tardia na vida que compreende fraqueza, lentidão e perda de peso, está associada a um risco elevado de resultados de saúde adversos e mortalidade. Por exemplo, a diminuição da variabilidade da frequência cardíaca, que é um marcador de desregulação da atividade do sistema nervoso simpático, está associada a envelhecimento, debilidade e arritmias cardíacas. Os idosos debilitados têm níveis significativamente mais elevados de cortisol salivar durante o seu ponto mais baixo (nadir) no período da tarde, sugerindo desse modo atividade aumentada cronicamente do eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal. Níveis elevados de citocinas inflamatórias, especialmente IL-6, receptor 1 do fator de necrose tumoral-α (TNFR1), e proteína C-reativa, estão fortemente relacionados com declínio funcional, debilidade, doença crônica e mortalidade em idosos,[7] provavelmente devido ao aumento de gordura, de células senescentes e à produção de radicais livres por mitocôndrias alteradas. IL-6 provavelmente tem um impacto negativo nas células-tronco e células satélites que, por sua vez, podem contribuir para a anemia crônica e declínios relacionados com a idade no músculo esquelético (sarcopenia) e massa óssea (osteopenia) comumente observados nos idosos debilitados. O TNFR1 estimula apoptose e necroptose, que são programas celulares que levam à morte celular e possivelmente a depleção tecidual e vulnerabilidade mais tarde na vida.

Além dos sistemas de resposta ao estresse, os fatores endócrinos que normalmente mantêm a massa muscular também exercem um papel na debilidade. Por exemplo, o andrógeno suprarrenal sulfato de desidroepiandrosterona e o fator 1 de crescimento semelhante à insulina estão significativamente reduzidos nos adultos debilitados.

A debilidade serve como um indicador clínico de quais os idosos que estão sob risco elevado para resultados adversos, incluindo delírio (Cap. 28), quedas e mortalidade. A debilidade é caracterizada por sinais e sintomas de aumento da fraqueza, fadiga e declínio de atividade. Os instrumentos validados de rastreio da debilidade (Tabela 25-1)capacitam os clínicos a identificar os pacientes com risco mais alto de resultados adversos e mortalidade e a desenvolver intervenções preventivas que diminuam o risco e melhorem a qualidade de vida.

Tabela 25-1

Quatro instrumentos usados comumente para medir a debilidade em idosos, com domínios de medição relevantes e critérios de pontuação

INSTRUMENTO	DOMÍNIOS	PONTUAÇÃO
Fenótipo da debilidade de Fried (modelo biológico da síndrome)*	Função física (lentidão, atividade baixa, fraqueza), nutritiva (perda de peso) e exaustão	Faixa de pontuação: 0 a 5
		Debilidade = ≥3 critérios presentes
		Intermédio/pré-debilidade = 1 a 2 critérios presentes
		Robusto = 0 critérios presentes
Índice de debilidade/acumulação de *deficits* (modelo de carga)†	Doenças, capacidade em AVDs, atitudes de saúde/valores e sintomas/sinais dos exames clínico e neurológico	Número de *deficits* presentes e divididos pelo número de *deficits* tidos em consideração
		Proporção mais alta equivale a nível mais elevado de debilidade
Vulnerable Elders Survey (VES-13)‡	Função física e incapacidade AVDs/AIVDs	Faixa da pontuação: 0 a 10
		Debilidade = pontuação ≥3
1994 Medida de debilidade (modelo de domínios funcionais)§	Função física, função nutritiva, função cognitiva, problemas sensoriais	Sujeito pontuando 3 ou mais em pelo menos um item em qualquer domínio é considerado como tendo um problema ou dificuldade nesse domínio
		Debilidade = problemas/dificuldades em ≥2 domínios

Os detalhes para o uso e a implementação destes instrumentos podem ser encontrados nos artigos referenciados. AVDs = atividades da vida diária; AIVDs = atividades instrumentais da vida diária.

* Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:M146-M156.

† Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62:738-743.

‡ Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49:1691-1699.

§ Strawbridge WJ, Shema SJ, Balfour JL, et al. Antecedents of frailty over three decades in an older cohort. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 1998;53:S9-S16.

Uma abordagem é medir parâmetros fisiológicos, tais como força de preensão, velocidade da marcha e perda de peso, assim como adquirir informação sobre níveis de atividade e de fadiga. Com o uso dessa abordagem, a prevalência da debilidade aumenta com o avanço da idade; aproximadamente 10% de adultos idosos residentes na comunidade com mais de 65 anos cumprem esses critérios de debilidade e subsequentemente têm um risco aumentado de declínio funcional, quedas, hospitalização e morte, mesmo depois do ajustamento para idade, estado socioeconômico e tabágico, e múltiplos estados de doenças comuns.[8] A abordagem do *Fried or Cardiovascular Health Study* tem sido bastante usada para identificar os idosos para os quais as intervenções podem ser úteis.

A debilidade aumenta a probabilidade de desenvolvimento de doença por influenza ou tipo influenza nos 6 meses seguintes à vacinação; a probabilidade de necessitar de cuidados em uma casa de repouso ou cuidados em longo prazo depois de hospitalização por uma cirurgia geral; má função do enxerto renal transplantado e readmissão hospitalar precoce após transplante; quedas, hospitalização e mortalidade em pacientes em hemodiálise por insuficiência renal crônica; e o risco de morte nos idosos que usam fármacos intravenosos. As diferenças biológicas entre idosos debilitados e não debilitados (Fig. 25-1) direcionam a acentuada vulnerabilidade a resultados adversos observada nos pacientes debilitados.[9] As intervenções devem ser direcionadas às características específicas da debilidade do paciente.[A3] O aumento do exercício físico é o pilar fundamental da maioria dos programas.[A4]

O Cuidado de Pacientes Idosos Debilitados no Ambiente Clínico

A prevenção centralizada em lesões iatrogênicas ou hospitalizações recorrentes e a correção de sintomas são frequentemente justificadas para os adultos mais velhos debilitados e vulneráveis[10] (Fig. 25-4). Atividade física, intervenções de exercício e suplementos nutricionais podem reduzir a incapacidade e os sintomas e melhorar a qualidade de vida em todo o espectro de robustez para idosos debilitados.[A5] Adicionalmente, o exercício e a perda de peso em conjunto melhoram a função de idosos obesos e debilitados. Outras opções incluem uma estratégia com base numa equipe que integra o paciente, membros da família, cuidadores, operadores de saúde e assistentes sociais. Os cuidados paliativos clássicos, com manejo apropriado da dor, planos de tratamento menos invasivos, visitas ao hospital limitadas e planos organizados de cuidados domiciliários, podem melhorar grandemente a qualidade de vida. Se o paciente tiver sido admitido frequentemente a internamentos, um programa de cuidados global ou um ambiente de cuidados de dia podem ajudar a prevenir admissões recorrentes e melhorar a qualidade de vida. Uma vez admitidos no hospital, os idosos debilitados podem beneficiar-se de serem congregados a uma unidade que especializa os seus cuidados e pode proporcionar atenção à sua funcionalidade, continência, distúrbios do sono, delírio e questões de cuidados paliativos.

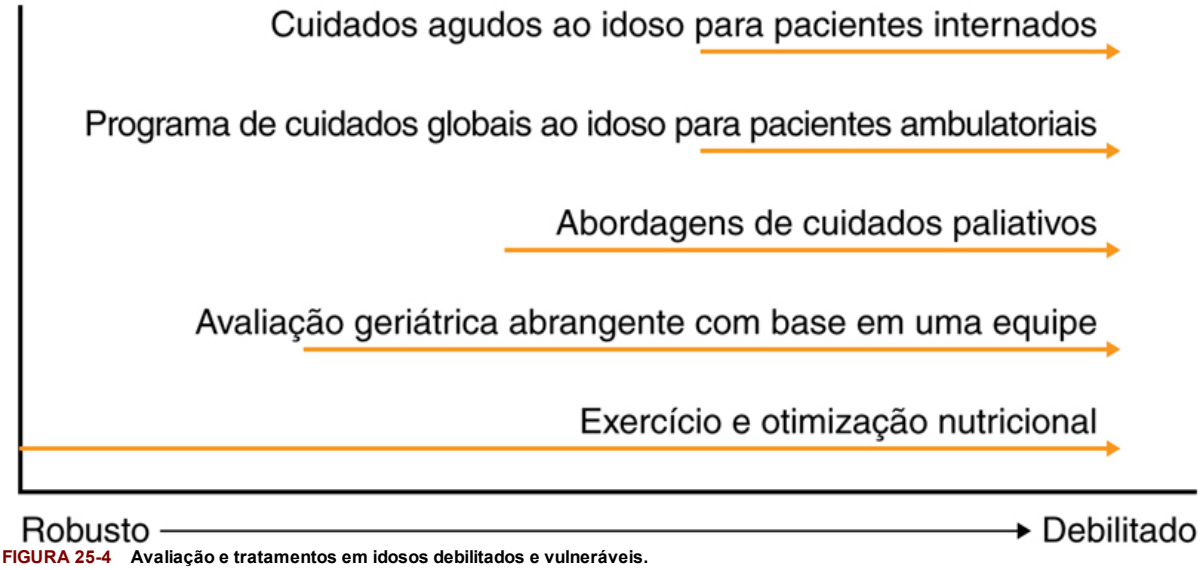

FIGURA 25-4 **Avaliação e tratamentos em idosos debilitados e vulneráveis.**

Quedas

As quedas são uma manifestação comum da debilidade. Os fatores contributivos incluem doença cardiopulmonar, perda de visão, perda de audição, distúrbios do equilíbrio, fraqueza, desordens do movimento, neuropatias, pouco discernimento, depressão, osteoporose, artrite e desordens dos pés. O risco de queda aumenta também em pacientes que tomam mais medicações de prescrição, especialmente hipnóticos, relaxantes musculares, agentes anti-hipertensivos, diuréticos e medicações antidepressivas. Os riscos do ambiente incluem escadas, objetos soltos, tapetes, iluminação fraca, sapatos mal ajustados, pavimentos irregulares e superfícies escorregadias.

A abordagem a um paciente que tenha caído deve incluir uma história cuidadosa das circunstâncias que envolveram a queda e de todas as condições que possam ter contribuído para ela. O exame físico deve examinar a visão, marcha, equilíbrio, força muscular, função neurológica e função pulmonar. Recomendam-se testes suplementares sempre que o histórico e o exame físico não revelem a causa da queda ou se eles revelam condições que necessitem de avaliação suplementar (Tabela 25-2).Em geral, essa avaliação é similar à avaliação para síncope (Cap. 62).

Tabela 25-2

Avaliação de um paciente que tenha sofrido uma queda

Testes de sangue para excluir anemia, infecção e problemas metabólicos tais como diabetes e doença tireoidiana
Eletrocardiografia para avaliar doença cardíaca
Registro eletrocardiográfico de 24 horas ou monitoração de circuito para avaliação de arritmias (Cap. 62)
Ecocardiografia para pacientes com sopros cardíacos significativos (Cap. 55)
Níveis de fármacos para determinar se um paciente está sendo submedicado ou sobremedicado com um fármaco em particular
Se estiverem presentes sinais ou sintomas focais, realizar uma tomografia computadorizada cerebral
Se estiverem presentes sintomas sugestivos, realizar radiografia do pescoço ou coluna para pesquisa de estenose medular

Dada a forte relação entre deficiência de vitamina D e debilidade,[11] estão em curso ensaios clínicos com alguma evidência de que suplementos de vitamina D_3 podem reduzir a mortalidade nos indivíduos idosos.[A6] Os programas de exercício, incluindo Tai Chi, melhoram a força e o equilíbrio, assim como ajudam a prevenir quedas que estão frequentemente associadas à debilidade.[A7,A8] Protetores de quadril para reduzir as fraturas em pacientes que vivem em casas de repouso e nos indivíduos idosos deambulatórios demonstraram resultados mistos, a adesão a esses dispositivos complicados apenas 25% a 70%. Estudos adicionais sobre os tipos e as doses de exercício podem ajudar a elucidar regimes ideais para prevenir a debilidade e otimizar a saúde e o bem-estar de idosos debilitados.

Referência de Grau A

A1. Giannoulis MG, Martin FC, Nair KS, et al. Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormones? *Endocr Rev*. 2012;33:314–377.

A2. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010;363:109–122.

A3. Cameron ID, Fairhall N, Langron C, et al. A multifactorial interdisciplinary intervention reduces frailty in older people: randomized trial. *BMC Med*. 2013;11:65.

A4. Gine-Garriga M, Roque-Figuls M, Coll-Planas L, et al. Physical exercise interventions for improving performance-based measures of physical function in community-dwelling, frail older adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95:753–769.

A5. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2387–2396.

A6. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1: CD007470.

A7. Moyer VA. Prevention of falls in community-dwelling older adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012;157:197–204.

A8. El-Khoury F, Cassou B, Charles MA, et al. The effect of fall prevention exercise programmes on fall induced injuries in community dwelling older adults: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013;347:f6234.

Referências Gerais

1. Tan CC, Yu JT, Tan MS, et al. Autophagy in aging and neurodegenerative diseases: implications for pathogenesis and therapy. *Neurobiol Aging*. 2014;35:941–957.
2. Tchkonia T, Zhu Y, Van DJ, et al. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J Clin Invest*. 2013;123:966–972.
3. Silverman MN, Sternberg EM. Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1261:55–63.
4. Barnes JN, Hart EC, Curry TB, et al. Aging enhances autonomic support of blood pressure in women. *Hypertension*. 2014;63:303–308.
5. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. *JAMA*. 2014;311:844–854.
6. Walter LC, Schonberg MA. Screening mammography in older women: a review. *JAMA*. 2014;311:1336–1347.

7. Varadhan R, Yao W, Matteini A, et al. Simple biologically informed inflammatory index of two serum cytokines predicts 10 year all-cause mortality in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69:165–173.
8. Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, et al. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61:262–266.
9. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:747–762.
10. Ko FC. The clinical care of frail, older adults. *Clin Geriatr Med*. 2011;27:89–100.
11. Wong YY, McCaul KA, Yeap BB, et al. Low vitamin D status is an independent predictor of increased frailty and all-cause mortality in older men: the Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3821–3828.

No Brasil

Envelhecer significa, amplo senso, perda progressiva de reserva funcional. Esse processo não é homogêneo, populacional e individualmente. Não há quem não tenha avaliado clinicamente pacientes muito idosos (mais de 80 anos de idade) em pleno estado de saúde e, em oposição, atendeu sexagenários em condições gerais críticas. O corpo humano também segue essa heterogeneidade, com perdas—visuais (presbiopia) e reprodutivas (climatério)—mais precoces que outras, como cognição e osteoporose em homens.

Envelhecimento não é sinônimo de doença, mas se deve ficar atento a peculiaridades, manifestações atípicas e doenças próprias dessa faixa etária. Leituras complementares sugeridas ao fim do texto original deste capítulo abrangem situações comuns na prática clínica, como o caidor crônico (três ou mais quedas por ano, segundo a Dra. Mary Tinetti), e também assuntos polêmicos, como reposições hormonais sem doenças que as justifiquem (conclusão do artigo de Nair, de 2006).

Acrescentem-se também cuidados à prescrição, utilizando listas de medicamentos potencialmente inadequados para idosos (em decorrência das alterações próprias da idade), e índices de complexidade do regime terapêutico (devido ao número de fármacos em uso simultâneo por esses pacientes). Alguns desses índices e listas já foram traduzidos para o português e são de utilidade na prática clínica.

Cabe ao clínico analisar cautelosamente a capacidade de cada organismo idoso em enfrentar estresses agudos, cirúrgicos e medicamentosos. Adaptar os efeitos do envelhecimento ao privilégio de tratar o paciente como ser humano globalmente torna o médico mais hábil como profissional e como pessoa.

Bibliografia

Gorzoni ML, et al. Medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2012;58:442–446.

Gorzoni ML, et al. Medicamentos e sondas de nutrição. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2010;56:17–21.

26

Incontinência urinária

Neil M. Resnick

Definição

A incontinência urinária é a perda involuntária de urina suficiente para ser um problema de saúde ou social.

Epidemiologia

Acima de duas vezes mais comum em mulheres que em homens, a prevalência de incontinência aumenta com a idade. A incontinência atinge 15% a 30% de idosos que vivem em casa, um terço das pessoas em ambientes de cuidados agudos e metade das pessoas em instituições de longa permanência para idosos (ILPIs). Ela predispõe a erupções perineais, úlceras de pressão, infecções do trato urinário, sepse urinária, quedas e fraturas, e está associada a vergonha, estigmatização, isolamento, depressão, ansiedade, disfunção sexual e risco de institucionalização. Seu custo nos Estados Unidos excede US$ 26 bilhões anualmente.

Apesar dessas considerações, a incontinência geriátrica permanece em grande parte negligenciada por pacientes e médicos. Fato a ser lamentado, porque, embora sua prevalência aumente com a idade, isso se relaciona mais a doenças associadas e capacidade funcional do que à própria idade. Mais importante ainda, a incontinência é geralmente tratável e muitas vezes curável em todas as idades, mesmo em pessoas idosas frágeis, embora a abordagem em pacientes mais velhos deva ser mais ampla do que a utilizada em pacientes mais jovens.

Biopatologia

Em qualquer idade, a continência depende não só da integridade da função do trato urinário inferior, mas também da presença de cognição adequada, mobilidade, motivação e destreza manual. Embora a incontinência em pacientes mais jovens raramente esteja associada a *deficits* nesses domínios, tais *deficits* ocorrem no geral em pacientes idosos, em quem eles podem causar ou exacerbar a incontinência ou influenciar abordagens terapêuticas.

Com a idade, a capacidade da bexiga não muda, mas sim a sensação de plenitude da bexiga e a diminuição da sua contratilidade. No nível celular, o músculo liso detrusor desenvolve "padrão de banda densa", caracterizado por densas faixas do sarcolema com cavéolas empobrecidas. Essa redução pode mediar o declínio relacionado à idade na contratilidade da bexiga. Além disso, um padrão de disjunção incompleta caracterizada por junções de protrusão dispersas se desenvolve e pode ser a base da elevada prevalência de contrações vesicais involuntárias (a hiperatividade do detrusor) em idosos de ambos os sexos. Isquemia e/ou inflamação da bexiga podem também contribuir.[1,2] Observam-se alterações no comprimento da uretra e diminuição do esfíncter interno em mulheres, enquanto a próstata aumenta na maioria dos homens e provoca obstrução mensurável em cerca de metade deles. O volume residual após a micção na bexiga também aumenta em ambos os sexos, normalmente para menos de 100 mL. Além disso, as pessoas idosas muitas vezes excretam a maior parte do seu consumo de líquidos durante a noite, até mesmo na ausência de insuficiência venosa, doença renal, insuficiência cardíaca ou prostatismo. Como esse desvio na excreção do fluido noturno está ligado a um aumento, relacionado com a idade, de desordens do sono, a maioria dos idosos tem um ou dois episódios de noctúria por noite.

Nenhuma dessas alterações causa incontinência, mas todas predispõem a ela. Essa predisposição, aliada à maior probabilidade de que uma pessoa mais velha encontrará uma lesão patológica, fisiológica ou farmacológica adicional, explica o aumento da prevalência de incontinência urinária com a idade. Assim, é provável que o aparecimento ou a exacerbação de incontinência em uma pessoa mais velha decorra de precipitantes fora do trato urinário inferior e que são passíveis de intervenção médica. Além disso, o tratamento somente dos precipitantes pode ser suficiente para restabelecer a continência, mesmo se coexistir uma disfunção do trato urinário. Por exemplo, um alargamento da artrite do quadril em uma mulher com relação à hiperatividade do detrusor provocada pela idade pode diminuir a mobilidade suficientemente para converter a urgência urinária em incontinência. O tratamento da artrite, em vez de lidar com as contrações involuntárias do detrusor, não só restaura a continência, mas também diminui a dor e melhora a mobilidade. Devido a sua frequência, reversibilidade e associação à morbidade além da incontinência, as causas precipitantes transitórias devem ser tratadas em primeiro lugar.

Causas de Incontinência Transitória

A incontinência é transitória em até um terço das pessoas idosas vivendo em domicílio e em até metade dos pacientes dessa faixa etária agudamente hospitalizados. Embora a maioria das causas transitórias esteja fora do trato urinário inferior (Tabela 26-1), três pontos merecem ênfase. Em primeiro lugar, o risco de incontinência transitória é aumentado se, além de alterações fisiológicas do trato urinário inferior, houver também alterações patológicas. Agentes anticolinérgicos são mais propensos a causar incontinência por transbordamento em indivíduos com problemas urinários ou obstrução de bexiga, enquanto a produção de urina em excesso é mais suscetível de causar incontinência de urgência em pessoas com hiperatividade do detrusor ou mobilidade reduzida. Em segundo lugar, essas causas transitórias podem persistir se não tratadas e não devem ser desconsideradas apenas porque a incontinência é antiga. Em terceiro, a identificação da causa mais comum é de pouco valor porque as causas variam entre os indivíduos, e incontinência geriátrica raramente é decorrente de apenas uma causa.

Tabela 26-1

Causas de incontinência transitória

Delírio	Resultado da doença subjacente ou medicação; incontinência é secundária e diminui, uma vez que a causa de delírio é corrigida	
Infecção — ITU *sintomática*	Infecção urinária sintomática aguda provoca incontinência, mas não a bacteriúria assintomática	
Auretrite atrófica/vaginite	Caracterizada por erosões vaginais, petéquias, telangiectasias e friabilidade; pode causar ou contribuir para a incontinência. Embora o estrogênio oral possa agravar a incontinência, 3 a 12 meses de curso de estrogênio tópico podem ser úteis	
Produtos farmacêuticos	*Tipo de medicamento:*	*Efeitos potenciais sobre a continência:*
	Sedativo-hipnótico (p. ex., benzodiazepínicos de ação prolongada, álcool)	Sedação, delírio, Diminuição da mobilidade
	Anticolinérgicos (diciclomina, disopiramida, sedativos anti-histamínicos, antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, anti-parkinsonianos, antidepressivos *não* SSRIs)	Retenção urinária, incontinência, delírio, impactação fecal, antipsicóticos também diminuem a mobilidade
	Opiáceos	Retenção urinária, impactação de fezes, sedação, delírio
	α-Adrenérgicos antagonistas	Esfíncter relaxado; podem induzir incontinência urinária de esforço em mulheres
	α-Adrenérgicos agonistas	Retenção urinária em homens (contraem esfíncter, próstata)
	Bloqueadores dos canais de cálcio, especialmente as di-hidropiridinas	Retenção urinária, diurese noturna devido à retenção de líquidos
	Diuréticos de alça tiazídicos (agentes como tiazidas só raramente causam)	Poliúria, frequência, urgência miccional
	AINEs	Diurese noturna devido à retenção de líquidos
	Tiazolidinedionas	Diurese noturna devido à retenção de líquidos
	Alguns nociceptivos (gabapentina, pregabalina)	Diurese noturna devido à retenção de líquidos, sedação, delírio
	Agonistas do receptor de dopamina (p. ex., ropinirol, pramipexol)	Diurese noturna devido à retenção de líquidos
	Inibidores da enzima conversora de angiotensina	Tosse induzida por medicamentos leva à incontinência em mulheres
	Vincristina	Retenção urinária devido à neuropatia
Produção excessiva de urina	De grande ingestão, diuréticos (teofilina, bebidas com cafeína, álcool) e doenças metabólicas (hiperglicemia, hipercalcemia); incontinência noturna pode resultar da mobilização de edema periférico (insuficiência cardíaca, insuficiência venosa)	
Mobilidade restrita	Frequentemente resultado de negligências, condições corrigíveis como artrite, dor, problemas em pés, hipotensão pós-prandial ou medo de quedas	
Impactação de fezes	Pode causar tanto incontinência fecal como urinária que remete à desimpactação	

Adaptada de Resnick NM, Tadic SD, Yalla SV. Geriatric incontinence and voiding dysfunction. In: Wein AJ, Novick AC, Partin AW, et al, eds. *Campbell-Walsh Urology*, 10th ed. St. Louis: Elsevier; 2010.

AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; ITU = infecção do trato urinário; SSRI = inibidor seletivo da recaptação da serotonina;

Causas da Incontinência Estabelecida Relacionada ao Trato Urinário Inferior

Hiperatividade detrusora, também chamada de contração involuntária da bexiga ou *bexiga hiperativa*, geralmente causa *incontinência de urgência* e é o tipo mais comum de menor disfunção do trato urinário em idosos incontinentes, respondendo por cerca de dois terços dos casos. Histologicamente, a hiperatividade do detrusor está associada ao padrão de disjunção completa, com ampliação do espaço intercelular, redução das junções normais (intermediária) das células musculares e aparecimento de novas junções de protrusão e pilares *ultraclose* que ligam as células em conjunto em cadeias. Essas ligações podem mediar uma mudança no acoplamento de células de um modo de funcionamento mecânico para um elétrico, que resulta em contração involuntária da bexiga. Outras causas potenciais incluem isquemia, anormalidades nos miofibroblastos suburoteliais, mudanças no sistema nervoso estrutural central e mecanismos de controles funcionais.

Em qualquer idade, a hiperatividade do detrusor é geralmente idiopática, mas pode ser associada a uma variedade de outras causas que podem afetar o prognóstico e o manejo. Essas condições incluem lesão do neurônio motor superior (Caps. 400 e 419), obstrução uretral, incontinência urinária de esforço, cálculo da bexiga e carcinoma da bexiga (Cap. 197).

Hiperatividade do detrusor existe como dois subgrupos em pessoas idosas: um em que a função contrátil é preservada, e um na qual ela é prejudicada. A última condição, chamada de *hiperatividade detrusora com comprometimento da contratilidade*, tem várias implicações. Em primeiro lugar, por ser a bexiga fraca, esses pacientes comumente desenvolvem retenção urinária, que também é observada em pacientes com obstrução e hipoatividade do detrusor. Em segundo lugar, mesmo na ausência de retenção, a hiperatividade do detrusor com contratilidade diminuída imita outras causas de incontinência do trato urinário inferior. Por exemplo, se a contração involuntária do detrusor ocorre concomitantemente a uma manobra de esforço, e se a contração fraca não for detectada, a hiperatividade do detrusor com contratilidade prejudicada será diagnosticada erroneamente como incontinência urinária de esforço. Alternativamente, como a hiperatividade do detrusor com comprometimento da contratilidade pode estar associada a urgência urinária, frequência, taxa de fluxo fraco, urina residual elevada e trabeculação da bexiga, em homens pode simular a obstrução prostática. Em terceiro lugar, a terapia anticolinérgica da hiperatividade detrusora com comprometimento da contratilidade pode resultar em retenção urinária devido a problemas urinários, o que exige práticas terapêuticas alternativas.

A *incontinência de esforço*, que é a segunda causa mais comum de incontinência nas mulheres idosas e a causa dominante em mulheres de meia-idade, geralmente reflete hipermobilidade uretral mais algum grau de fraqueza do esfíncter. A incontinência de esforço é rara em homens, mas pode resultar de danos no esfíncter após uma prostatectomia radical, mas não transuretral.

A *obstrução uretral* é a segunda causa mais comum de incontinência estabelecida em homens idosos, embora a maioria dos homens não seja incontinente de padrão obstrutivo. Quando a obstrução é associada à incontinência, ela geralmente se apresenta como incontinência de urgência devido à hiperatividade do detrusor associada; incontinência por transbordamento é incomum. A obstrução da saída é rara em mulheres, mas pode resultar de uma suspensão do colo da bexiga ou de acotovelamento uretral associado a uma grande cistocele.

A *hipoatividade do detrusor* é geralmente idiopática. Quando ela causa incontinência, está associada à de transbordamento (<10% de incontinência).

Danos à inervação do trato urinário inferior causam vários tipos de disfunção. Lesão cerebral pode gerar hiperatividade do detrusor. Lesão da medula espinal (Caps. 189 e 400) acima do nível sacral pode causar tanto hiperatividade do detrusor como dissinergia detrusor-esfíncter, condição na qual o esfíncter relaxa durante a contração do detrusor, podendo resultar em obstrução grave e hidronefrose. Lesão da medula espinal abaixo do nível do sacro pode causar hipoatividade do detrusor, fraqueza do esfíncter, ou ambas. Lesão do nervo periférico e autonômico pode causar ainda problemas adicionais. Devido ao termo *bexiga neurogênica* não ser específico, é preferível para referir-se à disfunção específica que causa.

Causas da Incontinência não Relacionada ao Trato Urinário Inferior (Incontinência Funcional)

Incontinência "funcional", frequentemente citada como um tipo distinto de incontinência geriátrica e atribuída a *deficits* de cognição e mobilidade, implica que a função do trato urinário esteja normal. No entanto, essa normalidade é exceção, mesmo em pessoas idosas continentes, e raramente é observada em idosos incontinentes. Além

disso, a incontinência não é inevitável, mesmo com demência ou imobilidade. Entre institucionalizados gravemente dementes, quase 20% são continentes, e entre os que podem se transferir de uma cama para uma cadeira, quase a metade é continente. Indivíduos funcionalmente comprometidos também são os mais propensos a sofrer de fatores que causam incontinência transitória, e um diagnóstico da incontinência funcional pode resultar em falha para detectar essas causas reversíveis. Finalmente, se pacientes funcionalmente deficientes também apresentam obstrução uretral ou incontinência de esforço, podem se beneficiar da terapia-alvo. No entanto, comprometimento funcional muitas vezes contribui para a incontinência, e tratar as suas causas e as da incontinência transitória pode melhorar a incontinência o suficiente para evitar a necessidade de mais investigação.

Manifestações clínicas

As manifestações de incontinência transitória dependem da condição subjacente. Para incontinência estabelecida, a hiperatividade do detrusor geralmente se manifesta como *incontinência de urgência*, caracterizada pela fuga que segue o início abrupto ou intensificação de um desejo de urinar, vazamento de moderada a grande quantidade, frequência urinária (>8 micções/dia), noctúria e incontinência noturna. No entanto, alguns pacientes com hiperatividade do detrusor podem se apresentar sem o componente de urgência. *Incontinência de esforço* provoca vazamento que coincide *instantaneamente* tanto com o início quanto com a cessação de uma tosse ou outra causa de aumento da pressão abdominal; perda noturna é rara. Alguns pacientes relatam ambos os tipos de incontinência, ou *incontinência mista*, mas clinicamente é útil determinar qual o componente mais incômodo. Em homens nos quais existe comprometimento do esfíncter subsequente a prostatectomia radical, as perdas assemelham-se ao gotejamento intermitente de uma torneira pingando. Ocasionalmente, pacientes apresentam incontinência mais difícil de caracterizar clinicamente sem exames adicionais.

Diagnóstico

Além de uma avaliação clínica específica (Tabela 26-2), um diário miccional pode fornecer indício diagnóstico e guia terapêutico (Fig. 26-1). Por exemplo, incontinência ocorrendo apenas entre 8 horas da manhã e meio-dia pode ser causada por um diurético de alça tomado nesse período. Incontinência durante a noite em paciente demente com insuficiência cardíaca, mas não durante cochilo de 4 horas na cadeira de rodas, é provavelmente decorrente da diurese noturna associada à sua insuficiência cardíaca e não à demência, mobilidade reduzida ou obstrução prostática. Uma mulher com volume dependente da incontinência de esforço pode perder urina apenas no caminho para urinar após uma noite inteira de sono, quando a bexiga contém mais de 400 mL, mas é continente durante suas horas de vigília.

Tabela 26-2

Avaliação clínica do paciente incontinente

HISTÓRICO CLÍNICO

- Tipo (urgência, esforço, transbordamento ou mista)
- Frequência de incontinência, gravidade, duração
- Padrão (diurno, noturno ou ambos; também, p. ex., depois de tomar medicamentos)
- Sintomas associados (esforço para urinar, esvaziamento incompleto, disúria, hematúria, desconforto suprapúbico/perineal)
- Alteração do hábito intestinal/função sexual (por causa da proximidade com a bexiga e a inervação compartilhada)
- Outros fatores relevantes (câncer, doença aguda, doença neurológica, pélvica ou cirurgia do trato urinário inferior/radioterapia)
- Medicamentos, incluindo agentes sem prescrição (Tabela 26-1)
- Breve avaliação da função cognitiva e física

EXAME FÍSICO

- Identificar outras condições médicas relevantes (p. ex., insuficiência cardíaca congestiva, edema periférico)
- Se há suspeita de incontinência de esforço, determinar se o vazamento *coincide* com o início *e* a cessação de um único exame pélvico, tosse forçada
- Palpação para a distensão da bexiga após a micção
- Exame pélvico para detectar vaginite atrófica, frouxidão muscular pélvica, tumoração pélvica
- Exame retal (irritação da pele, tônus de repouso e controle voluntário do esfíncter anal, nódulo na próstata; impactação fecal (*nota:* o tamanho da próstata se correlaciona pouco com presença de obstrução uretral)
- Exame neurológico (estado mental e exame elementar, incluindo reflexos sacrais e sensibilidade perineal)

INVESTIGAÇÃO INICIAL

- Diário miccional (Fig. 26-1)
- Pesquisa metabólica (eletrólitos, cálcio, glicose e nitrogênio ureia se apropriado)
- Medida residual pós-miccional, volume, por ultrassom portátil se disponível
- Exame de urina para detectar hematúria estéril ou infecção; cultura, se de início recente ou agravamento da incontinência
- Ultrassonografia renal para detectar hidronefrose em homens cujo volume de urina residual após a micção exceda cerca de 200 mL
- Citologia da urina para pacientes com hematúria, dor ou incontinência inexplicada de início recente ou agravada
- Urofluxometria para homens nos quais se suspeita de obstrução uretral
- Cistoscopia para pacientes com hematúria, suspeita de doença do trato urinário inferior patológica (p. ex., fístula de bexiga, cálculo ou tumor; divertículo uretral) ou necessidade de cirurgia do trato urinário inferior

Adaptada de Resnick NM, Yalla SV. Management of urinary incontinence in the elderly.. *N Engl J Med*. 1985;313:800-805.

Data	Hora	Volume anulado (mL)	Você está seco ou molhado?	Volume aproximado de incontinência	Comentários
4/5	3h40	240	Molhado	Leve	
	18h05	210	Seco		
	20h15	150	Seco		Água corrente
	22h20	150	Molhado	15 mL	Evacuação
	22h30	30	Seco		
4/6	3h15	270	Molhado	Leve	
	6h05	300	Molhado	Leve	
	7h40	200	Seco		
	9h50	?	Seco		
	11h20	200	Seco		
	12h50	180	Seco		
	13h40	240	Seco		
	15h35	160	Seco		
	18h	170	Seco		
	20h20	215	Molhado	Leve	Água corrente
	22h25	130	Seco		

FIGURA 26-1 Amostra do diário da bexiga.
Diário miccional de um homem incontinente de 75 anos de idade. Avaliação urodinâmica excluindo a obstrução uretral e confirmação de diagnóstico de hiperatividade detrusora com contratilidade prejudicada (hiperatividade detrusora com comprometimento da contratilidade). Observe a diurese de 24 horas de cerca de 3 litros, devido à crença de que beber 10 copos de líquido por dia era "bom para a minha saúde." (Ele não mencionou isto até ser consultado sobre o registro miccional). Dado o volume típico esvaziado de 150 a 250 mL e resíduo pós-miccional de 150 mL, a ingestão de fluido em excesso sobrecarregou a capacidade usual da bexiga de 400 mL (150 + 250 mL). Embora as contrações involuntárias da bexiga estivessem presentes, o componente de volume facilmente reversível do problema, combinado com o risco de precipitação de retenção urinária por um agente anticolinérgico, solicita o tratamento com a restrição de volume apenas. Após a micção diária cair para 1.500 mL, a frequência diminuiu e a incontinência foi resolvida. (Adaptada de Dubeau CE, Resnick NM. Evaluation of the causes and severity of geriatric incontinence: a critical appraisal. *Urol Clin North Am*. 1991;18:243-256.)

Uma vez que a retenção urinária é difícil de detectar por exame e pode afetar o diagnóstico e a terapia, o volume residual após a micção deve ser determinado rotineiramente, exceto em mulheres de meia-idade, com apresentação clássica de incontinência urinária de esforço. Por exemplo, em um ensaio aleatório de mulheres com incontinência urinária de estresse demonstrável, não complicada, e um volume residual pós-esvaziamento menor que 150 mL, a avaliação pré-operatória no consultório apenas proporcionou resultados em 1 ano similares às avaliações com exames urodinâmicos.[A1] A urodinâmica é geralmente recomendada somente quando é necessária a certeza do diagnóstico, como previamente à maioria das reparações cirúrgicas em pacientes idosos, ou se há evidência de uma causa subjacente grave da incontinência, como lesões cerebrais ou em medula espinal, carcinoma de bexiga ou de próstata, hidronefrose ou cálculo de bexiga. A avaliação urodinâmica compreende uma bateria de testes destinados a avaliar o trato urinário inferior durante as fases de enchimento e esvaziamento da micção. A seleção entre os testes depende da situação clínica e da pergunta a ser respondida; por exemplo, medir a pressão do detrusor e do fluxo de urina durante a micção pode determinar se a obstrução uretral está presente, enquanto monitorar a bexiga e as pressões uretrais durante a fase de enchimento e com a tosse pode ser útil para pacientes com apresentação atípica de incontinência mista.

Tratamento

A melhor terapia requer abordagem multifatorial (Tabela 26-3), incluindo o tratamento de causas transitórias, condições médicas subjacentes, deficiências funcionais e a anomalia do trato urinário em si. Apesar de absorventes e fraldas terem seu papel, eles permanecem como complemento para um tratamento mais específico.

Tabela 26-3

Abordagem em etapas para tratamento de incontinência urinária[*]

CONDIÇÃO	TIPO CLÍNICO DE INCONTINÊNCIA[†]	TRATAMENTO
Hiperatividade do detrusor com contratilidade normal	Urgência	1. Reeducação da bexiga ou regimes de esvaziamento solicitados 2. ± Medicação relaxante de bexiga se necessário e não contraindicada (ver lista de medicamentos a seguir). Se o tratamento falhar, considerar neuroestimulação tibial posterior, neuromodulação sacral ou injeção no detrusor de toxina onabotulínica A 3. Cateterismo de demora por si só com frequência é inútil, pois os espasmos do detrusor muitas vezes aumentam, levando a vazamentos ao redor do cateter 4. Em casos selecionados, induzir a retenção urinária farmacologicamente e adicionar cateterismo intermitente ou de demora[‡]
Hiperatividade detrusora com comprometimento da contratilidade	Urgência[§]	1. Se a bexiga esvazia adequadamente, os métodos comportamentais (como anteriormente) ± medicação relaxante de bexiga (doses baixas; especialmente viável se coexiste incompetência do esfíncter) 2. Se a urina residual >150 mL, técnicas aumentadas de micção[¶] ou cateterismo intermitente (± medicação relaxante bexiga). Se nem o cateter é viável, cateter intravenoso ou residente[‡] 3. Em casos selecionados, induzir a retenção urinária farmacologicamente e adicionar cateterismo intermitente ou de demora[‡]
Incontinência de esforço	Esforço	1. Métodos conservadores (perda de peso, se obesos, tratamento da tosse ou vaginite atrófica; manobras físicas para evitar fuga [p. ex., apertar os músculos pélvicos antes da tosse, cruzar as pernas]; ocasionalmente, é útil o uso de tampões ou pessário) 2. Se o limite de fuga identificado for ≥150 mL, ajustar a excreção de fluido e intervalos de micção apropriadamente 3. Exercícios para os músculos pélvicos ± *biofeedback*/cones intravaginais ponderados; devem continuar por tempo indeterminado 4. Cirurgia (estilingue, esfíncter artificial, injeções periuretrais de volume)
Obstrução uretral	Urgência/transbordamento[‖]	1. Métodos conservadores (incluindo o ajuste da excreção de líquidos, a reeducação da bexiga/miccional solicitado) se foram excluídos hidronefrose, ITU sintomática recorrente e hematúria 2. Antagonista α-adrenérgico 3. Considere também a adição de um relaxante de bexiga se coexiste a hiperatividade do detrusor, o resíduo pós-miccional é pequeno e a cirurgia não desejada/viável; *monitorar volume residual após a micção!* 4. Finasterida, se não for contraindicada e o paciente prefere ou não é um candidato à cirurgia 5. Cirurgia (prostatectomia, incisão) é uma alternativa eficaz antes ou após esses passos
Hipoatividade do detrusor	Transbordamento	1. Descomprimir durante pelo menos vários dias (quanto maior for o resíduo pós-miccional, mais longa deve ser a descompressão [até 1 mês]) e, em seguida, realizar um ensaio de micção 2. Excluir obstrução uretral se isso não tiver sido feito 3. Se não pode urinar ou o resíduo pós-miccional continua grande, tente técnicas aumentadas de esvaziamento[¶] ± antagonista α-adrenérgico, mas somente se há alguma possível micção; betanecol *raramente é útil* 4. Se falhar, ou não for possível a micção, cateterismo intermitente ou de demora[‡]

AGENTES RELAXANTES DA BEXIGA PARA A INCONTINÊNCIA DE URGÊNCIA

- Anticolinérgicos
  - A oxibutinina IR, 7,5 a 20 mg ao dia (2,5 a 5 mg três a quatro vezes ao dia); oxibutinina XL, 5 a 30 mg uma vez ao dia; adesivo de oxibutinina (3,9 mg ao dia) duas vezes por semana; oxibutinina gel a 10% (1 g por dia por via tópica)
  - Tolterodina, 1 a 2 mg duas vezes ao dia; tolterodina LA, 4 mg uma vez ao dia
  - Darifenacina, 7,5 a 15 mg uma vez ao dia
  - Solifenacina 5 a 10 mg, uma vez ao dia
  - Tróspio, 20 mg duas vezes ao dia; 60 mg (liberação prolongada) uma vez ao dia
  - Fesoterodina, 4 a 8 mg uma vez ao dia
- Agonistas β_3-adrenérgicos
  - Mirabegron, 25 a 50 mg uma vez ao dia

Adaptada e atualizada em 2014 de Resnick NM. Voiding dysfunction and urinary incontinence. In: Beck JC, ed. *Geriatric Review Syllabus*. New York: American Geriatrics Society, 1991:141-154.

ITU = infecção do trato urinário.

[*] Esses tratamentos devem ser iniciados somente após ter sido assegurado o acesso adequado ao banheiro, as condições que contribuem terem sido tratadas (p. ex., vaginite atrófica, ITU, impactação fecal, insuficiência cardíaca), o gerenciamento de fluido ter sido otimizado e os medicamentos desnecessários ou exacerbados terem sido abordados. Para detalhes adicionais, ver o texto.

[†] *Urgência:* vazamento na ausência de manobras de estresse e retenção urinária, geralmente precedida pelo início *abrupto* ou a necessidade de intensificação para urinar; *esforço:* vazamento que coincide *instantaneamente* com manobras de estresse, na ausência de retenção urinária ou contração do detrusor; *transbordamento:* vazamento frequente de pequenas quantidades associado à retenção urinária.

[‡] Profilaxia da ITU pode ser usada para ITUs recorrentes sintomáticas, mas apenas se o cateter não é residente.

[§] Também pode imitar a incontinência por esforço ou transbordamento.

[‖] Também pode causar gotejamento pós-miccional por si só, que é tratado de forma conservadora (p. ex., sentar para urinar e permitir mais tempo sozinho, "micção dupla", e em homens "ordenhar" com cuidado a uretra após a micção).

[¶] Técnicas aumentadas urinárias incluem Credé (aplicação de pressão suprapúbica) e manobras de Valsalva (esforço) de dupla micção. Estas devem ser realizadas somente *após* a micção ter se iniciado.

Terapia Comportamental

A terapia comportamental inclui educação, automonitoramento com um diário miccional, ajuste de ingestão de líquidos e cafeína,[3,4] perda de peso para mulheres com sobrepeso e incontinência de esforço,[A2] uso de equipamentos auxiliares (p. ex., urinol), e vários tipos de reciclagem da bexiga, micção e do esfíncter uretral (p. ex., intervalos de exercícios crescendo progressivamente, estratégias para lidar com a urgência e exercícios para a musculatura pélvica).[4,5,A3] A eficácia da terapia comportamental é equivalente à farmacoterapia para incontinência de urgência. Para a incontinência de estresse, a eficácia da terapêutica comportamental é superior

aos fármacos mas inferior à cirurgia.[5,A3,A4] Além disso, a combinação de comportamento e terapia farmacológica pode ser mais benéfica do que qualquer dos dois tratamentos em isolado, especialmente para incontinência de urgência,[A3,A5] porque a terapia em geral abole contrações vesicais involuntárias.[6] Em pacientes institucionalizados cognitivamente deficientes, mas que podem verbalizar seu nome e são parcialmente móveis, lembretes regulares diurnos para anular ("solicitado anular") revelaram-se eficazes para incontinência diurna; absorventes e fraldas são apropriados para os outros.[7]

Farmacoterapia

Os fármacos atualmente aprovados não demonstraram ser efetivos para a incontinência de estresse e incontinência de extravasamento. Para a incontinência de urgência, contudo, vários relaxantes da bexiga demonstraram ser modesta e igualmente efetivos (Tabela 26-3), mesmo nos ensaios dirigidos a pacientes idosos.[5,A3,A6,A7] Todos os anticolinérgicos têm propriedades antimuscarínicas, como xerostomia, constipação, visão turva e confusão ocasional. Mas cada um é bem tolerado mesmo em idosos com prejuízo cognitivo quando prescritos de forma adequada, embora o estado cognitivo deva ser monitorado.[A8] Esses medicamentos também podem ser bem tolerados em pacientes tomando inibidores da colinesterase. A escolha entre os medicamentos muitas vezes vincula-se a outras considerações. Por exemplo, a liberação imediata de oxibutinina tem o mais rápido início de ação, tornando-a uma escolha barata e eficaz para pacientes que precisam de um excelente controle em momentos previsíveis. Os outros medicamentos, embora mais caros, podem ser usados em menor frequência e são mais bem tolerados para uso diário. O Mirabregon, um agonista β_3-adrenérgico, é um fármaco mais recente com uma eficácia similar à dos agentes anticolinérgicos.[8]

Independentemente do fármaco selecionado, a chave é começar com uma dose baixa e aumentá-la lentamente, percebendo que o benefício integral em geral não é aparente em menos de 2 meses e que os efeitos secundários podem compensar ou não o benefício. Com essa titulação, a incontinência urinária de urgência pode ser controlada em cerca de um terço dos pacientes e substancialmente melhorada em outro um terço.

Procedimentos Cirúrgicos

A cirurgia para incontinência urinária de esforço revelou-se eficaz para as mulheres de todas as idades, incluindo idosas, e é relativamente durável.[A4] Injeções periuretrais de volume podem ajudar as mulheres frágeis ou com incontinência urinária de esforço leve, mas geralmente não restauram a continência. No entanto, o estilingue uretral e procedimentos de suspensão de fita média uretral podem curar a maioria das mulheres por pelo menos 5 anos. Para as mulheres com incontinência urinária de esforço mais complexa e para homens com incontinência urinária de esforço por mais de 1 ano após a prostatectomia radical, o esfíncter artificial revelou-se eficaz e relativamente durável. A experiência com o "estilingue masculino" ainda é limitada.

As intervenções cirúrgicas para a incontinência por urgência, incluindo neuromodulação,[A9] estimulação do nervo tibial[A10] e injeções de toxina onabotulínica,[A11,A12] são agentes de terceira linha. No entanto, eses procedimentos não foram ainda estudados de modo adequado nas pessoas idosas. Adicionalmente, os dados disponíveis limitados sugerem que a sua eficácia pode ser apenas modestamente melhor do que a farmacoterapia, e que os pacientes idosos podem não se sair tão bem quanto os mais novos.

Prevenção

Existem poucos dados sobre a prevenção de incontinência, mas um estudo clínico aleatório de um programa educacional e a modificação comportamental para mulheres com mais de 55 anos observaram redução no risco de incontinência por um ano.[A13] A análise secundária do Diabetes Prevention *Program* observou que, ao final de 3 anos, uma intervenção intensiva no estilo de vida foi associada a menor porcentual de autorrelato de incontinência, com a maior parte do benefício explicada pela perda de peso e redução do risco de incontinência de esforço.[A14]

Prognóstico

Os dados limitados sugerem que a incontinência avança em cerca de um terço dos pacientes e remitiu em cerca de 10% a 15%, embora não esteja claro o quanto a remissão reflete a intervenção ou melhora do estado funcional ou médico.

Referência de Grau A

A1. Nager CW, Brubaker L, Litman HJ, et al. A randomized trial of urodynamic testing before stress-incontinence surgery. *N Engl J Med*. 2012;366:1987–1997.

A2. Subak LL, Wing R, West DS, et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med*. 2009;360:481–490.

A3. Shamliyan T, Wyman J, Kane RL. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Nonsurgical treatments for urinary incontinence in adult women: diagnosis and comparative effectiveness. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012; 11(12):EHC074-EF.

A4. Labrie J, Berghmans BL, Fischer K, et al. Surgery versus physiotherapy for stress urinary incontinence. *N Engl J Med*. 2013;369:1124–1133.

A5. Rai BP, Cody JD, Alhasso A, et al. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database System Review publications*. 2012;12:CD003193.

A6. Myers DL. Female mixed urinary incontinence: a clinical review. *JAMA*. 2014;311:2007–2014.

A7. DuBeau CE, Kraus SR, Griebling TL, et al. Effect of fesoterodine in vulnerable elderly subjects with urgency incontinence: a double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*. 2014;191:395–404.

A8. Wagg A, Dale M, Tretter R, et al. Randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind crossover study investigating the effect of solifenacin and oxybutynin in elderly people with mild cognitive impairment: the SENIOR study. *Eur Urol*. 2013;64:74–81.

A9. Herbison GP, Arnold EP. Sacral neuromodulation with implanted devices for urinary storage and voiding dysfunction in adults. *Cochrane Database System Review publications*. 2009;2:CD004202.

A10. Peters KM, Carrico DJ, Wooldridge LS, et al. Percutaneous tibial nerve stimulation for the long-term treatment of overactive bladder: 3-year results of the STEP study. *J Urol*. 2013;189:2194–2201.

A11. Visco AG, Brubaker L, Richter HE, et al. Anticholinergic therapy vs. onabotulinumtoxinA for urgency urinary incontinence. *N Engl J Med*. 2012;367:1803–1813.

A12. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol*. 2013;189:2186–2193.

A13. Diokno AC, Sampselle CM, Herzog AR, et al. Prevention of urinary incontinence by behavioral modification program: a randomized, controlled trial among older women in the community. *J Urol*. 2004;171:1165–1171.

A14. Brown JS, Wing R, Barrett-Connor E, et al. Lifestyle intervention is associated with lower prevalence of urinary incontinence: the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2006;29:385–390.

Referências Gerais

1. Kupelian V, Rosen RC, Roehrborn CG, et al. Association of overactive bladder and C-reactive protein levels. Results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *BJU Int*. 2012;110:401–407.
2. Yamaguchi O, Nomiya M, Andersson KE. Functional consequences of chronic bladder ischemia. *Neurourol Urodyn*. 2014;33:54–58.
3. Huang AJ. Nonsurgical treatments for urinary incontinence in women: summary of primary findings and conclusions. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1463–1464.
4. Smith A, Bevan D, Douglas HR, et al. Management of urinary incontinence in women: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2013;347:f5170.

5. Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (nonneurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *J Urol*. 2012;188:2455–2463.
6. Resnick NM, Perera S, Tadic S, et al. What predicts and what mediates the response of urge urinary incontinence to biofeedback? *Neurourol Urodyn*. 2013;32:408–415.
7. Wagg A, Gibson W, Johnson 3rd T, et al. Urinary incontinence in frail elderly persons: report from the 5th International Consultation on Incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2014: [Epub ahead of print].
8. Wagg A, Cardozo L, Nitti VW, et al. The efficacy and tolerability of the beta3-adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of symptoms of overactive bladder in older patients. *Age Ageing*. 2014;43:666–675.

No Brasil

Avalia-se a magnitude da relação entre envelhecimento e incontinência urinária pela sua citação no que os britânicos chamaram de "gigantes da geriatria" — demência, depressão, delirium, imobilidade, instabilidade, iatrogenia e incontinência — e que foi transformado no Brasil na regra dos cinco "Is" (intelecto, imobilidade, instabilidade, iatrogenia e incontinência). Estima-se sua prevalência em idosos brasileiros atendidos ambulatorialmente em cerca de 35%.

Mais que conhecer, é preciso reconhecer a incontinência no paciente idoso que não necessariamente se queixará dela. A principal regra, para ambos os lados — examinador e paciente/familiar/cuidador — é não considerar incontinência urinária como parte da velhice e/ou irreversível pela faixa de idade. O incontinente torna-se recluso, com baixa autoestima e caminha rapidamente para o asilamento.

O projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e do Conselho Federal de Medicina sobre "Incontinência Urinária: Propedêutica" cita dois questionários específicos para avaliar a qualidade de vida nesses pacientes — King's Heath Questionnaire e International Consultation On Incontinence Questionnaire- Short Form — como traduzidos e validados em português. O mesmo projeto recomenda avaliação urodinâmica em idosos na falha do tratamento inicial, quando a história clínica é confusa, antes de condutas cirúrgicas e quando há risco em tratamento clínico.

Cabe por último a observação da associação entre dois dos cinco "Is" — incontinência e iatrogenia — tanto no quesito das causas reversíveis (fármacos, Tabela 25-1) como na alta taxa de efeitos colaterais dos tratamentos medicamentosos, muitas vezes sintomáticos e protelatórios de pesquisas efetivas sobre as reais origens da incontinência urinária.

Bibliografia

Silva VA, D'elboux MJ. Fatores associados à incontinência urinária em idosos com critérios de fragilidade. *Texto contexto*. 2012;21:338–347.

Duarte MB. Rego MAV.: Comorbidade entre depressão e doenças clínicas em um ambulatório de geriatria. *Cadernos de Saúde Pública*. 2007;23:691–700.

Sociedade Brasileira de Urologia. Incontinência urinária: propedêutica. Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina.

27

Aspectos neuropsiquiátricos do envelhecimento

Sharon K. Inouye

Definição

O processo de envelhecimento produz alterações fisiológicas importantes no sistema nervoso central (Tabela 27-1), incluindo alterações neuroanatômicas, neurotransmissoras e neurofisiológicas. Esses processos resultam em sintomas e manifestações relacionados à idade (Tabela 27-2) para muitos idosos. Essas alterações fisiológicas desenvolvem taxas drasticamente variáveis entre os idosos, no entanto, e o declínio pode ser modificado por fatores como dieta, exercício físico, meio ambiente, estilo de vida, predisposição genética, deficiência, doença e efeitos colaterais dos medicamentos. Essas alterações podem resultar em sintomas relacionados à idade comuns à senescência benigna, como diminuição do tempo de reação, hipotensão postural, tontura ou vertigem, presbiopia, presbiacusia, marcha rígida e dificuldades do sono. Na ausência de doença, essas alterações fisiológicas normalmente resultam em sintomas relativamente leves e poucas restrições nas atividades de vida diária. Essas alterações, todavia, diminuem a reserva fisiológica e aumentam a suscetibilidade a sobrecargas impostas por estímulos estressantes tanto relacionados a doenças, como farmacológicos e ambientais. Como resultado, o *deficit* cognitivo suave (risco relativo, 1,2) e moderado (risco relativo, 1,4) estão associados a aumento da mortalidade.[1]

Tabela 27-1

Alterações fisiológicas no sistema nervoso central relacionadas à idade

- Alterações neuroanatômicas
  - Atrofia cerebral
  - Decréscimos na contagem de neurônios
  - Aumento de placas neuríticas
  - Aumento de lipofuscina e melanina
- Alterações de neurotransmissores
  - Declínio da transmissão colinérgica
  - Diminuição da síntese de dopaminérgico
  - Diminuição da síntese de catecolamina
- Alterações neurofisiológicas
  - Diminuição do fluxo sanguíneo cerebral
  - Alterações eletrofisiológicas (diminuição do ritmo alfa, aumento da latência em respostas evocadas)

Tabela 27-2

Manifestações de alterações neuropsiquiátricas fisiológicas relacionadas à idade

SISTEMA	MANIFESTAÇÃO
Cognição	Esquecimento
	Velocidade de processamento declina ao longo da vida adulta
	Declínios neuropsicológicos: atenção seletiva, fluência verbal, recuperação, percepção visual complexa, análise lógica
Reflexos	Reflexos de estiramento perdem a sensibilidade
	Diminuição ou ausência de reflexos do tornozelo
	Diminuição dos reflexos autonômicos e endireitamento, instabilidade postural
Sensorial	Presbiacusia (perda auditiva de alta frequência), tinido
	Deterioração do sistema vestibular, vertigem
	Presbiopia (menor elasticidade do cristalino)
	Diminuição da reatividade da pupila, diminuição do olhar para cima
	Deterioração do sistema olfativo
	Diminuição da sensibilidade vibratória
Marcha e equilíbrio	Marcha mais endurecida, lenta, fletida para a frente
	Aumento da oscilação do corpo e instabilidade leve
Sono	Diminuição da eficiência do sono, fadiga
	Despertares aumentados, insônia
	Redução dos estágios 3 e 4 do sono
	Duração do sono mais variável, mais cochilos

Epidemiologia

Os distúrbios neuropsiquiátricos, que são a principal causa de incapacidade nos idosos, contabilizam aproximadamente 50% da incapacidade funcional. Estima-se que as condições neuropsiquiátricas graves ocorram, mundialmente, em 15% a 25% dos idosos. Essas condições são decorrentes das doenças que aumentam de prevalência com a idade, não sendo, porém, parte do processo de envelhecimento normal. A doença de Alzheimer e demências relacionadas ocorrem em aproximadamente 10% dos adultos de 65 anos ou mais e em 40% dos adultos com mais de 85 anos (Cap. 402). O delírio ocorre em 5% a 10% de todas as pessoas com 65 anos ou mais e em mais de 80% dos muito idosos, geralmente em um contexto de hospitalização e doenças agudas (Cap. 28). A depressão grave (Cap. 397) ocorre em aproximadamente 5% dos idosos, dos quais 15% apresentam sintomas depressivos significativos. Os distúrbios de ansiedade ocorrem em 10% dos idosos. Os indivíduos mais velhos também estão sujeitos a uma substancial morbidade e incapacidade funcional por doença cerebrovascular (Caps. 406 a 408), doença de Parkinson (Cap. 409), neuropatias periféricas

(Cap. 420), mielopatias degenerativas (Caps. 400 e 422), estenose espinal e doenças de disco (Cap. 400), distúrbios convulsivos (Cap. 403), apneia do sono (Cap. 100), distúrbios visuais (Cap. 423), quedas (Cap. 25), incontinência (Cap. 26) e impotência (Cap. 234).

Diagnóstico

Para diagnosticar essas condições neuropsiquiátricas, os médicos devem não somente compreender e realizar exame do estado mental e avaliar a capacidade funcional, como também conhecer os empregos e efeitos colaterais dos medicamentos psicoativos em pacientes geriátricos.

Exame do Estado Mental

Além de exames neurológicos detalhados, a avaliação de distúrbios neuropsiquiátricos em idosos requer cuidadoso exame do estado mental, incluindo avaliação de humor, afetividade e cognição. Existem breves testes de triagem para avaliar essas questões e auxiliar na detecção de potenciais problemas que necessitem de avaliação e tratamento adicionais (Cap. 24). Pontuações de seis ou mais dos 15 itens da Escala de Depressão Geriátrica (Tabela 27-3) indicam sintomas depressivos substanciais que pedem avaliação mais detalhada. Para os pacientes com deficiência cognitiva, as escalas de depressão aplicadas pelo observador (*proxy*), como a Escala de Depressão de Hamilton ou Escala de Cornell, são recomendadas.

Tabela 27-3

Escala de depressão geriátrica – forma abreviada

1. Você está essencialmente satisfeito com sua vida?	sim/**NÃO**
2. Você já diminuiu muitas das suas atividades e interesses?	**SIM**/não
3. Você sente que sua vida está vazia?	**SIM**/não
4. Você costuma ficar entediado?	**SIM**/não
5. Você está de bom humor na maioria das vezes?	sim/**NÃO**
6. Você tem medo de que algo ruim aconteça com você?	**SIM**/não
7. Você se sente feliz na maior parte do tempo?	sim/**NÃO**
8. Você se sente desamparado?	**SIM**/não
9. Você prefere ficar em casa em vez de sair e fazer coisas novas?	**SIM**/não
10. Você sente que tem mais problemas de memória do que a maioria?	**SIM**/não
11. Você acha que é maravilhoso estar vivo agora?	sim/**NÃO**
12. Você se sente muito inútil do jeito que está agora?	**SIM**/não
13. Você se sente cheio de energia?	sim/**NÃO**
14. Você sente que sua situação é desesperançosa?	**SIM**/não
15. Você acha que a maioria das pessoas está em melhor situação do que você?	**SIM**/não

Modificada com permissão de Yesavage J, Brink T, Rowe T, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1983;17:37-49.

Respostas indicando depressão estão destacadas, seis ou mais respostas destacadas indicam os sintomas depressivos.

A fase inicial do *deficit* cognitivo pode facilmente não ser observada durante a conversação, pois o comprometimento intelectual pode ser mascarado por habilidades sociais intactas. Devido à alta frequência de comprometimento cognitivo, a triagem cognitiva formal é razoável, mas não é obrigatória para todas as pessoas idosas.[2] Idealmente, o teste cognitivo deveria avaliar pelo menos os domínios gerais de atenção, orientação, linguagem, memória, capacidade visuoespacial e conceituação. Para excluir delírio, deve-se primeiro avaliar a atenção pedindo ao paciente para realizar uma tarefa, tal como repetir números (intervalo normal: mais do que cinco para a frente ou mais do que três para trás) ou dizer os meses em ordem inversa (permitindo no máximo um erro); o resto do exame cognitivo não seria útil em um paciente desatento ou delirante. Para testes cognitivos adicionais, existem vários instrumentos práticos e breves de triagem. Historicamente, o instrumento mais utilizado foi o Miniexame do Estado Mental, com 19 itens, escala de 30 pontos que pode ser concluído em 10 minutos. Esse instrumento protegido por direitos autorais agora exige uma taxa por uso, se for usada a versão oficial. Instrumentos alternativos úteis, breves, incluem o Short Portable Mental Status Questionnaire (Tabela 27-4) e o teste Mini-Cog (Tabela 27-5), ambos os quais podem ser completados em menos de 5 minutos. Um teste mais detalhado pode ser realizado com o Montreal Cognitive Assessment (Fig. 27-1), que requer de 15 a 20 minutos; pontuações inferiores a 26 indicam comprometimento cognitivo. Perguntas para avaliar o julgamento e a capacidade de solucionar problemas em situações hipotéticas, como em um incêndio ou quando dirigindo, podem fornecer critérios decisivos sobre a capacidade do paciente em atuar de forma segura e independente.

Tabela 27-4

Questionário curto portátil do estado mental

QUESTÃO	RESPOSTA			ERRO?
Em que dia, mês e ano estamos?*	Data	Mês	Ano	
Em que dia da semana?				
Qual é o nome deste local?				
Qual é seu número de telefone?				
Que idade você tem?				
Onde você nasceu?				
Quem é o atual presidente?				
Quem era o presidente antes dele?				
Qual era o nome de solteira da sua mãe?				
Consegue contar de 20 para trás, de 3 em 3?				

De Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1975;23:433-441. Copyright © E. Pfeiffer 1994. Reproduzido com permissão do autor.

Total possível de erros:10 ; mais de três erros indica *deficit* cognitivo.

* Um engano em *qualquer* parte dessa questão deve ser considerado como um erro.

Tabela 27-5

Teste mini-cog

1. Instrua o paciente para ouvir atentamente e lembrar-se de três palavras desconexas e, em seguida, repetir as palavras: BANANA, NASCER DO SOL, CADEIRA
2. Instrua o paciente para desenhar o mostrador de um relógio, ou em uma folha de papel em branco ou em uma folha com um grande círculo já desenhado na página. Depois de o paciente colocar os números na face do relógio, peça-lhe para desenhar os ponteiros do relógio para ler um tempo específico, como 11:10. Essas instruções podem ser repetidas, mas não devem ser dadas instruções adicionais. Permitir até 3 minutos para completar o desenho do relógio.
3. Peça ao paciente para repetir as três palavras apresentadas anteriormente.
4. Dê 1 ponto para cada palavra correta e 2 pontos para um relógio desenhado corretamente. Pontuação <3 sugere comprometimento cognitivo.

Modificada de Borson S, Scanlan J, Watanabe J, et al. Improving identification of cognitive impairment in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21:349-355. Reproduzido com a permissão do detentor dos direitos autorais (S. Borson).

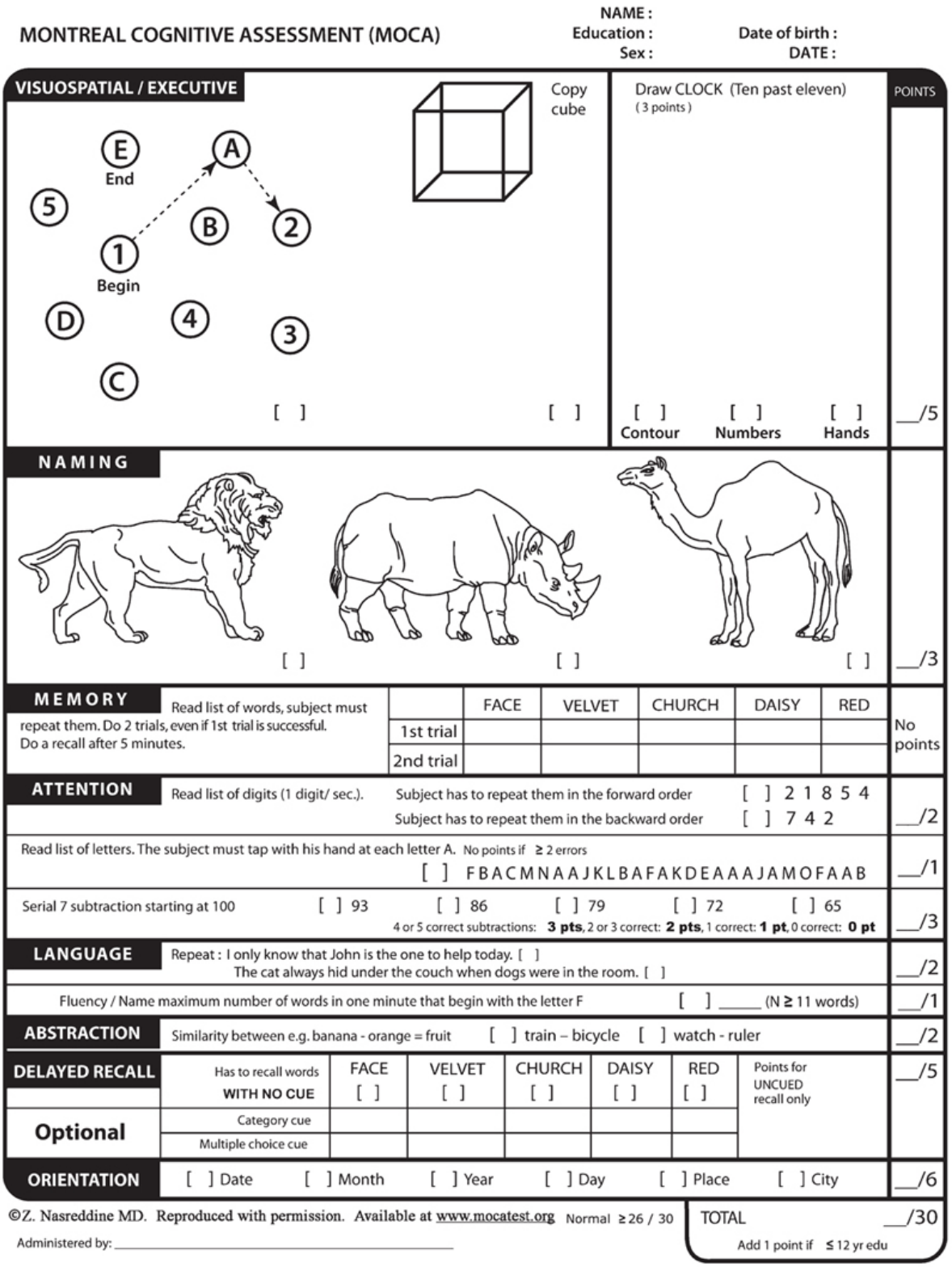

FIGURA 27-1 Avaliação Cognitiva Montreal (MOCA). (Reproduzida com permissão de Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr* Soc. 2005;53:695-699.)

O comprometimento funcional, definido como dificuldade para a realização das atividades diárias, é comum nos idosos. Apesar de não ser incluída de forma rotineira na avaliação clínica padrão, a determinação do grau de incapacidade funcional do paciente com base nas suas condições clínicas e neuropsiquiátricas é decisiva para o diagnóstico de *deficit* cognitivo suave e demência, assim como para a compreensão do ônus da doença e seu impacto na vida diária do indivíduo. A importante relação entre estado funcional e saúde nas pessoas mais idosas é refletida no achado de que medidas funcionais são preditores mais significativos de mortalidade após hospitalização do que o diagnóstico de admissão. As medidas funcionais predizem fortemente outros desfechos em longo prazo importantes no idoso, como as necessidades de cuidados futuros, o ônus aos cuidadores, o risco de institucionalização e o prognóstico de longo prazo.[3] A independência funcional é crucial para que o paciente permaneça vivendo de forma independente na comunidade, e o declínio funcional representa um fator de risco principal para a colocação em instituições de longa permanência para idosos (ILPI).

A avaliação funcional deve considerar a capacidade do paciente em desempenhar atividades básicas de cuidados pessoais e atividades instrumentais da vida diária, atividades de grau mais elevado necessárias para uma vida independente. Atividades da vida diária incluem habilidades básicas de autocuidado, como alimentar-se, realizar a higiene pessoal, tomar banho, vestir-se, ir ao banheiro, transferir-se e andar. Atividades instrumentais da vida diária são tarefas mais complexas, incluindo fazer compras, preparar refeições, administrar as finanças, fazer a limpeza doméstica, usar o telefone, tomar medicamentos, dirigir ou utilizar transporte público. A avaliação funcional é realizada com o paciente, com a colaboração de um membro da família ou cuidador. Outros domínios correlatos que devem ser avaliados incluem visão, audição, continência, estado nutricional, segurança, quedas, situação de vida, disponibilidade de apoio social e situação socioeconômica.

O início do declínio agudo funcional ou cognitivo é frequentemente o primeiro a acontecer e algumas vezes é o único sinal de doença aguda grave em idosos, determinando atenção médica imediata. Analogamente, o início ou a piora de condições correlatas como delírio, quedas, incontinências, depressão ou incapacidade de administrar a própria vida, introduz a necessidade de avaliação médica imediata.

Tratamento

Efeitos Psicoativos de Medicamentos em Pacientes Idosos

Eventos Adversos Medicamentosos em Idosos

As complicações iatrogênicas ocorrem em 29% a 38% dos pacientes idosos hospitalizados, com aumento de três a cinco vezes do risco nos pacientes idosos em comparação aos mais jovens. Os eventos adversos medicamentosos, que são o tipo de iatrogenia comum, contabilizam 20% a 40% de todas as complicações, e pelo menos 27% deles são evitáveis.[4] Os idosos são especialmente vulneráveis às reações adversas medicamentosas devido a: administração de vários medicamentos em simultâneo, doenças crônicas múltiplas, insuficiências renal e hepática subclínicas, diminuição da reserva fisiológica, metabolismo medicamentoso alterado e sensibilidade de receptores pelo envelhecimento.[5] O uso inadequado de medicamentos foi relatado em cerca de 40% dos pacientes idosos hospitalizados, sendo que mais de um quarto desses pacientes apresentava contraindicações absolutas ao medicamento e os demais recebiam pelo menos uma medicação que não era necessária. Entre as 100.000 hospitalizações de emergência anuais estimadas, relacionadas com fármacos em pacientes com mais de 65 anos, os fármacos mais comumente implicados são a varfarina (33%), insulina (14%), agentes antiplaquetários orais (13%) e agentes hipoglicemiantes orais (11%).[6] Como até 50% dos eventos adversos ocorrem com uso de medicações inadequadas, o potencial para a redução desses eventos adversos é substancial.

Medicamentos com Efeitos Psicoativos

Quase todas as classes de medicamentos têm o potencial de causar alterações do estado mental em um paciente vulnerável, mas medicamentos específicos são comumente implicados (Tabela 27-6) e devem ser usados com precaução em pacientes mais velhos.[6] Muitos casos de delírio ou declínio cognitivo nos pacientes idosos podem ser prevenidos evitando-se, substituindo-se ou reduzindo-se a dose de medicações psicoativas. Os benzodiazepínicos de longa duração (p. ex., diazepam, clonazepam, clordiazepóxido) são medicações especialmente problemáticas para os idosos e não devem ser usadas para tratar a insônia. Se as abordagens não farmacológicas para o controle da insônia não tiverem êxito, é recomendado o uso por pouco tempo de benzodiazepínicos de ação intermediária sem metabólitos ativos (p. ex., lorazepam, 0,5 mg, meia-vida de 10 a 15 horas). Os medicamentos que têm efeitos anticolinérgicos (p. ex., anti-histamínicos, antidepressivos, neurolépticos, antiespasmóticos) produzem uma série de efeitos colaterais pouco toleráveis em idosos, incluindo delírio, hipotensão postural, retenção urinária, constipação e boca seca. Dos narcóticos, a meperidina causa delírio mais frequentemente do que outros agentes devido a um metabólito ativo, a normeperidina. Os medicamentos cardíacos, como os digitálicos e agentes antiarrítmicos, têm meia-vida prolongada, janelas terapêuticas estreitas e diminuição de ligação a proteínas nos pacientes idosos. O clínico deve estar ciente de que a toxicidade com esses agentes (p. ex., digoxina) pode ocorrer mesmo em níveis terapêuticos do medicamento. Os antagonistas do receptor H_2(p. ex., cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina) estão entre as causas mais comuns de delírio induzido por medicamentos no idoso devido ao seu uso frequente; os médicos devem considerar seriamente o uso de alternativas menos tóxicas (p. ex., sucralfato ou antiácidos) ou redução de dose para pacientes idosos, especialmente quando a medicação está sendo utilizada mais para profilaxia do que para tratamento de doença ativa. Os inibidores da bomba de prótons foram associados ao delírio em alguns relatos, mas têm menos toxicidade neuropsiquiátrica do que os antagonistas dos receptores H_2.

Tabela 27-6

Medicamentos com efeitos psicoativos

- Sedativo-hipnóticos
  - Benzodiazepinas (especialmente flurazepam, diazepam)
  - Barbitúricos
  - Medicamentos para dormir (hidrato de cloral)
- Narcóticos (especialmente meperidina)
- Anticolinérgicos
  - Anti-histamínicos (difenidramina, hidroxizina)
  - Antiespasmódicos (beladona, lomotil)
  - Antidepressivos heterocíclicos (amitriptilina, imipramina, doxepina)
  - Neurolépticos (clorpromazina, haloperidol, tioridazina)
  - Medicamentos antiparkinsonianos (benzotropina, triexifenidila)
  - Atropina, escopolamina
- Medicamentos cardíacos
  - Glicosídeos digitálicos
  - Antiarrítmicos (quinidina, procainamida, lidocaína)
  - Anti-hipertensivos (β-bloqueadores, metildopa)
- Medicamentos gastrointestinais
  - Antagonistas do receptor H_2 (cimetidina, ranitidina, famotidina nizatidina)
  - Inibidores da bomba de prótons (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprozol)
  - Metoclopramida (Reglan®)
- Diversos medicamentos
  - Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides
  - Corticosteroides
  - Anticonvulsivantes
  - Levodopa
  - Lítio
- Medicamentos de venda livre sem receita médica
  - Preparações para resfriados e sinusite (anti-histamínicos, pseudoefedrina)
  - Soníferos (difenidramina, elixires que contêm álcool)
  - Permanecer desperto (cafeína)
  - Náuseas, alívio gastrointestinal (Donnagel®, meclizina, antagonistas do receptor H_2, loperamida)

Os medicamentos psicoativos contabilizam aproximadamente 50% dos eventos adversos medicamentosos que podem ser prevenidos, o que ocorre com frequência em pacientes para os quais estão prescritos três ou mais medicamentos psicoativos, em geral, em doses inadequadamente elevadas para idosos. Delírio e comprometimento cognitivo são os resultados adversos mais comuns de medicamentos psicoativos. A utilização de qualquer medicamento psicoativo está associada a um risco quatro vezes maior de delírio ou declínio cognitivo, mas os resultados dessas condições dependem do tipo de classe ou de medicamento administrado e do número total de medicamentos recebidos. Os medicamentos sedativo-hipnóticos estão associados a um aumento de três a 12 vezes no risco de delírio ou declínio cognitivo; os narcóticos estão associados a um aumento de risco de duas a três vezes; e os medicamentos anticolinérgicos estão associados a um aumento de cinco a 12 vezes desse risco. Cada medicamento possui seu próprio risco individual de resultados adversos e, quando vários medicamentos são usados simultaneamente, o risco global é agravado pelo elevado potencial para interações medicamento-medicamento e medicamento-doença. Se três ou mais medicamentos são consumidos ou adicionados em um período de 24 horas, o risco de delírio aumenta em quatro vezes. Analogamente, o risco de declínio cognitivo aumenta diretamente com o número de medicamentos prescritos, a partir de um aumento no risco de três vezes com duas ou três medicações até 14 vezes com seis ou mais medicações.

Princípios da Terapia Medicamentosa nos Idosos

Os médicos devem sempre considerar se as abordagens não farmacológicas (Cap. 39) podem ser alternativas adequadas à medicação nos idosos. Técnicas de relaxamento, massagem e música são altamente eficazes para o tratamento de insônia e ansiedade; a dor localizada pode ser controlada de maneira efetiva com medidas locais, como injeções, calor, ultrassom e estimulação elétrica transcutânea.

Quando é necessário o tratamento medicamentoso nos idosos, os médicos devem escolher a medicação com o menor potencial tóxico e enfatizar medicamentos já bem testados em populações idosas (Tabela 27-7). Muitas vezes é aconselhável começar com 25% a 50% da dosagem de adulto normal para qualquer medicamento psicoativo e aumentar a dose lentamente. Os esquemas medicamentosos devem ser mantidos da forma mais simples, com o menor número de medicamentos e comprimidos possível. Mais importante ainda, a lista de medicações deve ser reavaliada frequentemente. Envolver um farmacêutico clínico na equipe de saúde pode melhorar significativamente os desfechos dos cuidados de saúde.[A1] Intervenções sistemáticas envolvendo geriatras, farmacêuticos clínicos e sistemas de monitoramento baseados em computador também podem reduzir significativamente a frequência de reações adversas a medicamentos em idosos.[A2]

Tabela 27-7

Diretrizes para terapia medicamentosa em idosos

PRINCÍPIOS GERAIS

Lembre-se de que os idosos são altamente sensíveis aos efeitos psicoativos de todos os medicamentos.
Conheça a farmacologia dos medicamentos que você prescreve. Conheça alguns medicamentos também.

ABORDAGEM RECOMENDADA

Use abordagens não farmacológicas, sempre que possível.
Evite o uso *rotineiro* "quando necessário" de medicamentos para dormir, ansiedade, dor.
Escolha o medicamento com o potencial menos tóxico.
Substitua alternativas menos tóxicas, sempre que possível (antiácido ou sucralfato por um H_2-bloqueador ou inibidores da bomba de prótons, metamucil ou Kaopectate por Imodium, ou Lomotil, regime de acetaminofeno previsto para o manejo da dor).
Reduza a dosagem.
"Iniciar em baixas doses e aumentar lentamente."
Comece com 25% a 50% da dose padrão de medicamentos psicoativos em idosos.
Titule o medicamento lentamente.
Defina objetivos realistas: titule para melhora, não para eliminação dos sintomas.
Mantenha esquemas simples.
Reavalie regularmente a lista de medicamentos. O paciente deve trazer todos os frascos e rever o que está sendo tomado.
Reavalie o uso de medicamentos de longo prazo, porque o paciente está mudando.
Reveja medicação vendida sem receita médica.

Para as pessoas com demência ou *deficit* cognitivo, devem ser evitadas ou descontinuadas, se possível, as seguintes classes de fármacos: benzodiazepinas, antagonistas do receptor H_2, meperidina, sedativo-hipnóticos e tioridazina.[4] Mesmo medicamentos de longa data devem ser reavaliados, porque o paciente está mudando com a idade e a doença. O uso de longo prazo não justifica uso contínuo. O médico deve rever regularmente, junto com o paciente, todas as medicações prescritas e as de venda livre, de preferência com o paciente levando para a consulta todos os frascos das mesmas e indicando a quantidade que é tomada. Os pacientes frequentemente subestimam o potencial tóxico dos medicamentos de venda livre e dos fitoterápicos, usando uma variedade desses agentes que podem potencializar os efeitos colaterais ou neutralizar os efeitos desejados das medicações de prescrição (Cap. 29). Por exemplo, medicamentos sem prescrição médica de alto risco para idosos incluem agentes anti-inflamatórios não esteroides, H_2-bloqueadores e anti-histamínicos. Adicionalmente, os remédios das lojas de produtos naturais podem interagir com a varfarina, aumentando ou diminuindo o seu efeito (a erva-de-São-João diminui o efeito, tornando a anticoagulação mais difícil; a *ginkgo biloba* aumenta o efeito e pode causar sangramentos);[7] outros (tais como a *kava kava, echinacea* e preparações chinesas de lojas de produtos naturais) foram associados ao risco de hepatotoxicidade.

Referência de Grau A

A1. Lee JK, Slack MK, Martin J, et al. Geriatric patient care by U.S. pharmacists in healthcare teams: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:1119–1127.
A2. Dalleur O, Boland B, Losseau C, et al. Reduction of potentially inappropriate medications using the STOPP criteria in frail older inpatients: a randomised controlled study. *Drugs Aging*. 2014;31:291–298.

Referências Gerais

1. Sachs GA, Carter R, Holtz LR, et al. Cognitive impairment: an independent predictor of excess mortality: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;155:300–308.
2. Moyer VA. Screening for cognitive impairment in older adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;160:791–797.
3. Kåreholt I, Lennartsson C, Gatz M, et al. Baseline leisure time activity and cognition more than two decades later. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26:65–74.
4. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:616–631.
5. Permpongkosol S. Iatrogenic disease in the elderly: risk factors, consequences, and prevention. *Clin Interv Aging*. 2011;6:77–82.
6. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, et al. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011;365:2002–2012.
7. Shi S, Klotz U. Drug interactions with herbal medicines. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51:77–104.

No Brasil

Devido à sua alta prevalência, diagnosticar distúrbios neuropsiquiátricos em idosos de maneira precoce e correta deveria estar integrado à rotina clínica. A realidade contraria essa intenção, visto que o clínico normalmente não encontra tempo hábil para a aplicação de escalas de triagem propostas para essas doenças. Soma-se a isso o "mito da velhice", no qual o paciente e/ou seus familiares atribuem suas queixas "à idade" e não as consideram relevantes como informação espontânea para o médico. Acrescente-se também o fato de que há casos com sintomas iniciais inespecíficos, como alterações de sono e de apetite, perda de peso de causa indefinida, zelo excessivo com evacuações e micções e uso abusivo de álcool e tabaco. Oposto a isso, transtornos obsessivo-compulsivos e bipolares podem ficar quiescentes por décadas de vida, reagudizando-se e sendo confundidos com demência senil na terceira idade. Investigar antecedentes de doença psiquiátrica prévia reduz, em muitos casos, a necessidade de pesquisa etiológica de disfunções cognitivas. A presença simultânea de várias doenças associadas ao uso abusivo de medicamentos colabora para agravar ou desencadear distúrbios neuropsiquiátricos nessa faixa de idade. Retorna-se, assim, à necessidade de critérios clínicos para diferenciar o envelhecimento normal desse tipo de distúrbio.

Estima-se que percentuais de até 50 a 60% dos idosos se queixam de problemas relativos à memória. Esse sintoma tem valor preditivo mediano para o diagnóstico de demência senil e deve, quando possível, ser confirmado por familiares do paciente. Considerando-se que esse diagnóstico é sindrômico e clínico, o primeiro passo é rever os dados de anamnese e exame físico para se certificar da não existência de doenças e fármacos potencialmente desencadeadores da queixa original. Perguntar sobre a relação temporal entre a disfunção cognitiva e o início da tomada de algum medicamento ou do diagnóstico de determinada afecção diminui a amplitude da investigação clínica. O passo seguinte é definir se o grau de comprometimento cognitivo está afetando atividades rotineiras no trabalho e em casa. Índices como o de Katz permitem avaliar atividades da vida diária questionando sobre a independência de execução de seis delas: (1) banhar-se, (2) vestir-se, (3) locomover-se até ao sanitário e utilizá-lo adequadamente, (4) ser continente, (5) deslocar-se entre cômodos e posições e (6) alimentar-se. O grau de dependência – leve, média, moderada – dependerá do número de atividades não passíveis de realização. Verificado que há algum grau de dependência, a regra mais simples para o diagnóstico clínico de demência senil é a regra dos quatro "As" (Amnésia, Afasia, Agnosia, Apraxia) associada à disfunção executiva determinada pelas atividades da vida diária. Presente o primeiro "A" (Amnésia) e um ou mais dos outros três, deve-se realizar o MiniExame do Estado Mental (MEEM) como teste de triagem, e

não de diagnóstico. Na ausência de material impresso específico para o MEEM, o teste alternativo mais prático e simples é o da fluência verbal. Nesse teste pede-se ao paciente que fale os nomes do maior número de animais no menor tempo possível. A nota final é definida como o número total (excluindo-se repetições) em um minuto, sendo a nota de corte de normalidade o valor de nove para escolaridade menor de oito anos e de 13 para escolaridade acima de oito anos.

Depressão e demência frequentemente coexistem, dificultando o diagnóstico definitivo e muitas vezes o tratamento adequado. Estima-se que a prevalência de quadros depressivos em dementados ocorra entre 6 e 20% dos casos. Sintomas como distúrbios do sono, anorexia, comportamento irritadiço, cansaço e isolamento social são encontrados em ambas as circunstâncias. Quando o quadro clínico sugere depressão, pode-se realizar prova terapêutica com antidepressivos em período de dois a três meses.

O diagnóstico precoce e correto de distúrbios neuropsiquiátricos em idosos, seguido de tratamento correto e apoio aos familiares, pode e deve ser realizado em todos os locais de assistência à saúde. Profissionais da área, independentemente do campo de ação, precisam de atenção e treino para avaliação básica desses distúrbios em pacientes da terceira idade.

Bibliografia

Almeida OP. Queixa de problemas com a memória e o diagnóstico de demência. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 1998;56:412–418.

Gorzoni ML, et al. Mnemônica em Geriatria. *Geriatria & Gerontologia*. 2010;4:85–89.

Passarelli MC, et al. Adverse drug reactions in an elderly hospitalized population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging*. 2005;22:767–777.

28

Delírio ou alteração aguda do estado mental no paciente idoso

Sharon K. Inouye

Estima-se que a alteração do estado mental, um dos sintomas de apresentação mais comuns nos idosos com doença aguda, contribui em cerca de 30% das avaliações de emergência entre os pacientes idosos. O estado mental serve frequentemente como um barômetro da saúde subjacente de um paciente idoso e é comumente o único sintoma de uma doença séria subjacente. Uma larga variedade de condições médicas, neurológicas e psiquiátricas pode levar a alterações do estado mental (Caps. 397 e 402). Uma abordagem sistematizada ajuda na avaliação de suspeita de alteração do estado mental no paciente idoso (Fig. 28-1).

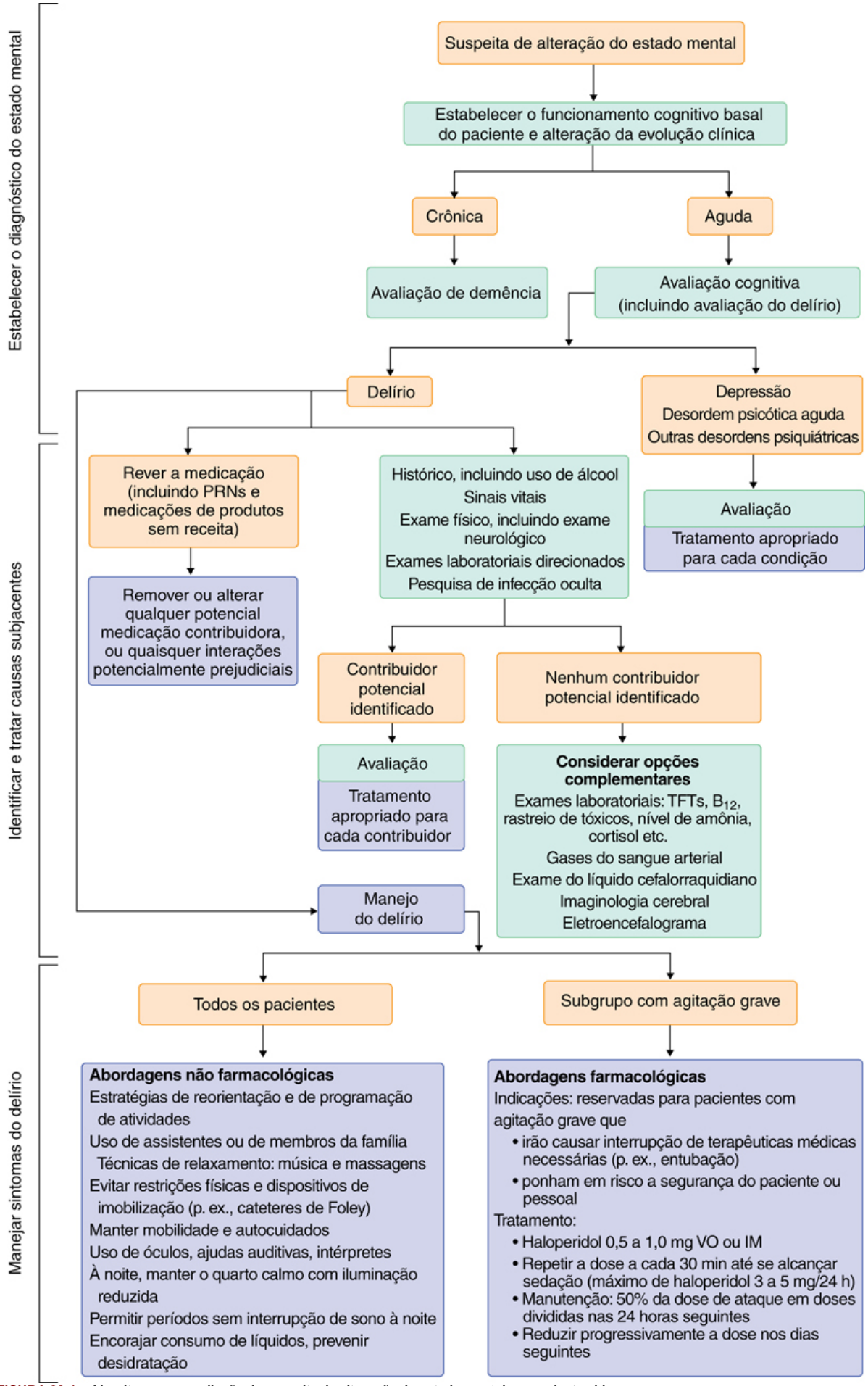

FIGURA 28-1 **Algoritmo para avaliação de suspeita de alteração do estado mental em pacientes idosos.**
PRN = conforme necessário; TFTs = testes da função tireoidiana.

O primeiro passo na avaliação de suspeita de alteração do estado mental no idoso é obter uma história detalhada de um informador credível para estabelecer o nível basal da função cognitiva do paciente e a evolução clínica de quaisquer alterações cognitivas. As alterações crônicas (aquelas ocorrendo durante meses a anos) representam mais provavelmente uma doença demencial subjacente e devem ser avaliadas de acordo com tal (Cap. 402). As alterações agudas (aquelas ocorrendo durante dias a semanas) — mesmo se sobrepostas a uma demência subjacente — devem ser definidas por uma avaliação cognitiva formal para determinar se está

presente delírio. Se os achados de delírio (p. ex., desatenção, pensamento desorganizado, níveis de consciência alterados, sintomas flutuantes) não estiverem presentes, está indicada avaliação complementar para depressão, desordens psicóticas não orgânicas agudas ou outras condições psiquiátricas.

Delírio

O delírio, uma síndrome clínica caracterizada por uma desordem aguda da atenção e da função cognitiva, é a complicação mais frequente da hospitalização para idosos e é um problema potencialmente devastador. Muitas vezes, o delírio não é reconhecido apesar dos métodos sensíveis para sua detecção, e suas complicações podem ser prevenidas.

Definição

Os critérios de diagnóstico para o delírio estão em evolução (Tabela 28-1). O *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* baseia-se no consenso de peritos, mas a sensibilidade e especificidade diagnóstica desses critérios não foram testadas. O Método de Avaliação da Confusão (*The Confusion Assessment Method*) proporciona um algoritmo de diagnóstico operacionalizado simples.[1] Em estudos de mais de 1.000 sujeitos, teve uma sensibilidade de 94%, uma especificidade de 89% e uma elevada confiabilidade entre examinadores.

Tabela 28-1

Critérios diagnósticos do delírio

CRITÉRIOS DSM-5*

- Distúrbio da atenção (i.e., capacidade reduzida em direcionar, focar, manter e desviar a atenção) e da consciência (redução da orientação no meio circundante) que se desenvolveu em um curto período de tempo (usualmente em horas a poucos dias), representa uma alteração da atenção e consciência basais, e tende a flutuar de gravidade durante o curso de 1 dia
- Um distúrbio adicional da cognição (p. ex., *deficit* de memória, desorientação, linguagem, capacidade visuoespacial ou percepção)
- Evidência por história, exame físico ou achados laboratoriais de que o distúrbio é uma consequência fisiológica direta de outra condição médica, intoxicação ou abstinência de substâncias, exposição a uma toxina ou múltiplas causas
- Sem evidência de outra desordem neurocognitiva preexistente, estabelecida ou em evolução, que explique a desatenção e distúrbio cognitivo
- Sem evidência de um nível reduzido de vigília, tal como coma

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO CAM†

Aspecto 1. Início agudo e evolução flutuante. Essa informação é usualmente obtida de um membro da família ou enfermeira e é mostrada por respostas positivas às seguintes questões: Há evidência de alteração aguda do estado mental basal do paciente? O comportamento (anormal) flutua durante o dia — isto é, tende a vir e ir ou a aumentar e diminuir em gravidade?

Aspecto 2. Desatenção. Esse aspecto é mostrado por uma resposta positiva às seguintes questões: O paciente tem dificuldade em focar a atenção — por exemplo, ele distrai-se com facilidade ou tem dificuldade em manter o rumo daquilo que estava sendo dito?

Aspecto 3. Pensamento desorganizado. Esse aspecto é mostrado por uma resposta positiva às seguintes questões: O pensamento do paciente estava desorganizado ou era incoerente, tal como conversas incoerentes ou irrelevantes, fluxo pouco claro ou ilógico de ideias, ou mudança imprevisível de assunto para assunto?

Aspecto 4. Nível alterado de consciência. Esse aspecto é mostrado por qualquer resposta diferente de "alerta" para as seguintes questões: Globalmente, como é que pontuaria o nível de consciência do paciente: alerta (normal), vigilante (hiperalerta), letárgico (sonolento, fácil de acordar), estupor (difícil de acordar) ou coma (incapaz de ser acordado)?

* Modificada com permissão de American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

† O diagnóstico de delírio requer a presença dos aspectos 1 e 2 e seja 3 ou 4. CAM = *Confusion Assessment Method*. De Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, et al. Clarifying confusion: The Confusion Assessment Method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med.* 1990;113:941-948. Copyright 2003, Hospital Elder Life Program, LLC. Não pode ser reproduzido sem permissão.

Epidemiologia

Em pessoas com mais de 65 anos de idade admitidas em serviços médicos gerais, a prevalência de delírio na admissão hospitalar é de 18% a 35%. O delírio desenvolve-se de novo num adicional de 11% a 14% desses pacientes durante a hospitalização. Encontram-se taxas mais elevadas quando é efetuada vigilância frequente em populações idosas cirúrgicas e de cuidados intensivos. O delírio ocorre em 10% a 70% dos pacientes pós-operados, em até 80% dos pacientes nas unidades de cuidados intensivos, em até 35% dos pacientes em casas de repouso e em pelo menos até 45% dos pacientes no fim da sua vida.[1]

As taxas de mortalidade hospitalares por delírio são de 25% a 33%, tão elevadas como as relacionadas com a sepse. O problema do delírio em pacientes idosos hospitalizados assumiu proeminência particular porque os pacientes com 65 anos ou mais contribuem correntemente para mais de 50% de todos os dias de internamento de cuidados hospitalares. Com base nas estatísticas vitais de saúde nos Estados Unidos, o delírio complica o internamento hospitalar em pelo menos 20% dos 12,5 milhões de pessoas idosas hospitalizadas a cada ano e aumenta os custos hospitalares em mais de US$3.000 por paciente, o equivalente a mais de US$9 milhões de despesas anuais da *Medicare*. São incorridos custos adicionais substanciais após a alta hospitalar devido à necessidade crescente de serviços de reabilitação, colocação em casas de repouso, cuidados domiciliários e re-hospitalização. Os custos dos cuidados de saúde associados com o delírio variam entre US$50 bilhões e US$200 bilhões por ano. Essa extrapolação realça as extensas implicações econômicas e de política de saúde do delírio.

Biopatologia

Similar a outras síndromes geriátricas comuns (Cap. 25), o delírio tem usualmente múltiplas causas. A procura de inúmeros potenciais contribuidores requer astúcia clínica e uma avaliação médica minuciosa, especialmente porque muitos desses fatores são tratáveis, mas podem resultar em morbidade e mortalidade substanciais se deixados sem tratamento. O processo torna-se mais desafiante pelos achados frequentemente inespecíficos, atípicos ou silenciosos da doença subjacente nas pessoas idosas. O delírio é comumente o único sinal inicial de uma doença subjacente com risco de morte, tal como pneumonia (Cap. 97), sepse urinária (Cap. 284) ou infarto do miocárdio (Cap. 73) na população idosa.

A patogênese básica do delírio permanece pouco clara. Evidência recente sugere que a interação de fatores biológicos resulta em perturbação de redes neuronais do cérebro em larga escala, levando, desse modo, a perturbação cognitiva aguda e delírio. Alguns dos principais mecanismos propostos incluem perturbação dos sistemas neurotransmissores, inflamação, agressões fisiológicas, desarranjos metabólicos, desordens de eletrólitos e acidobásicos e fatores genéticos. Muitos sistemas neurotransmissores estão envolvidos potencialmente, mas deficiência relativa colinérgica e excesso de dopamina são os mais frequentemente relacionados. A inflamação pode operar através de ambas as cascatas inflamatórias, periférica e central (cérebro). Os estudos de neuroimagem associados aos testes cognitivos demonstram uma perturbação generalizada das funções corticais superiores, com disfunção do córtex pré-frontal, córtex frontal e frontoparietal, córtex fusiforme, circunvolução lingual, estruturas subcorticais, tálamo e núcleos da base.

O desenvolvimento de delírio envolve usualmente uma inter-relação complexa entre um paciente vulnerável com fatores predisponentes pertinentes e a exposição a agressões nocivas ou fatores precipitantes. O delírio pode desenvolver-se em pacientes vulneráveis, tais como pacientes comprometidos cognitivamente ou muito doentes, após uma agressão relativamente benigna, tal como uma única dose de medicação para dormir. Por outro lado, em pacientes que não estão vulneráveis, o delírio pode desenvolver-se apenas após exposição a múltiplas agressões nocivas. Estudos prévios demonstraram que os efeitos desses fatores de risco podem ser cumulativos. O reconhecimento dessa causalidade é importante para o clínico porque a remoção ou o tratamento de apenas um único fator isoladamente não é usualmente suficiente para resolver o delírio. Deve-se encarar o espectro completo da vulnerabilidade e de fatores precipitantes.

Os fatores que predispõem os pacientes ao delírio incluem comprometimento cognitivo ou demência preexistentes, história de delírio, comprometimento funcional, função visual ou de audição reduzida, condições comórbidas múltiplas, doença grave subjacente, depressão, história de um acidente vascular cerebral ou acidente

isquêmico transitório, abuso de álcool e idade avançada. A demência é um fator de risco para delírio importante e consistente; as pessoas com demência têm um risco aumentado de delírio de duas a cinco vezes, e 30% a 50% dos pacientes com delírio têm demência subjacente.

As medicações, as causas mais comuns remediáveis de delírio, contribuem para o delírio em 40% dos casos (Cap. 27). A insuficiência ou falência de qualquer órgão sistêmico importante, em particular a insuficiência renal ou hepática, pode precipitar o delírio. Os procedimentos cirúrgicos são os fatores de risco mais importantes para o delírio. Os clínicos devem estar atentos a insuficiência respiratória aguda, a qual no idoso frequentemente carece dos sinais e sintomas usuais de dispneia e taquipneia e pode não ser identificada pela medição isolada da saturação de oxigênio. O infarto agudo do miocárdio ou a insuficiência cardíaca podem-se manifestar por delírio em um paciente idoso, sem os sintomas usuais de dor torácica ou dispneia. A infecção oculta é uma causa particularmente notável de delírio. Os pacientes idosos muitas vezes não aumentam a resposta febril ou leucocitária à infecção, de modo que os clínicos devem avaliá-los cuidadosamente para sinais de pneumonia, infecção do trato urinário, endocardite, abscesso abdominal ou articulações infectadas. Uma variedade de desordens metabólicas pode contribuir para o delírio, incluindo hipernatremia e hiponatremia, hipercalcemia, desordens acidobásicas, hipoglicemia e hiperglicemia, além de desordens tireoidianas ou suprarrenais. A imobilização e os dispositivos imobilizantes (p. ex., cateteres vesicais permanentes, restrições físicas, alarmes na cama) são fatores importantes de precipitação do delírio. A desidratação e a diminuição de volume e declínio nutritivo durante a hospitalização (p. ex., perda de peso, queda na concentração de albumina sérica) são fatores bem documentados que contribuem para o delírio. A interrupção do uso de fármacos e álcool é uma causa importante e frequentemente não suspeitada de delírio no idoso. Fatores do meio envolvente, tais como ambiente não familiar, privação do sono, programa desequilibrado, alterações frequentes de quarto, sobrecarga sensorial e privação sensorial, podem agravar o delírio no hospital. Fatores psicossociais, como depressão, estresse psicológico, dor e ausência de suportes sociais, podem também precipitar o delírio.

Manifestações clínicas

Os aspectos cardinais do delírio incluem início agudo e desatenção. O estabelecimento da agudeza do início requer conhecimento preciso da função cognitiva basal do paciente. Os pacientes com delírio estão desatentos, isto é, têm dificuldade em focar, manter e desviar a atenção. Parecem distrair-se facilmente e têm dificuldade em manter uma conversa e executar instruções. Objetivamente, os pacientes podem ter dificuldade com tarefas simples repetitivas, sequências numéricas e citação dos meses de forma retrógrada. Outros aspectos-chave incluem processos de pensamento desorganizados, que são usualmente uma manifestação de distúrbios cognitivos ou perceptuais subjacentes; nível de consciência alterado, que em geral consiste em letargia com compreensão reduzida do meio circundante; e flutuação dos sintomas cognitivos. Embora não sejam elementos cardinais, outros aspectos que ocorrem com frequência durante o delírio incluem desorientação, *deficits* cognitivos, agitação ou lentidão psicomotora, distúrbios de percepção como alucinações e ilusões, desilusões paranoides e inversão do ciclo sono-vigília.

Diagnóstico

A pedra angular na avaliação do delírio é um histórico abrangente e o exame físico (Tabela 28-2). O primeiro passo é estabelecer o diagnóstico de delírio por meio da avaliação cognitiva e determinar, por exemplo, a partir de um membro da família, se a condição presente representa uma alteração aguda da função cognitiva basal do paciente. Como o comprometimento cognitivo pode não ser aparente durante a conversação, devem ser usados testes breves de rastreio cognitivo, tais como o Questionário Curto Portátil do Estado Mental (*Short Portable Mental Status Questionnaire*) (Tabela 27-4) e o Método de Avaliação da Confusão (*Confusion Assessment Method*) (CAM) (Vídeo 28-1). A atenção deve ser avaliada complementarmente a outros testes simples, como a sequência crescente de dígitos (a desatenção é indicada pela incapacidade de repetir cinco dígitos crescentes) ou citar os meses de trás para a frente (permitindo um erro no máximo). Foi desenvolvida uma avaliação do delírio especificamente para pacientes não verbais (p. ex., entubados) chamada CAM-ICU. A história, que deve ser obtida de um informador credível, é dirigida para estabelecer a função cognitiva basal do paciente e a evolução de qualquer alteração do estado mental e para obter indícios acerca de potenciais fatores precipitantes, tais como alterações recentes da medicação, infecção intercorrente ou doença médica. O exame físico deve incluir um exame neurológico detalhado para *deficits* focais e uma pesquisa cuidadosa de sinais de infecção oculta ou de um processo abdominal agudo.

Tabela 28-2

Avaliação de delírio em pacientes idosos

Efetuar um exame cognitivo e determinar a função cognitiva basal: estabelecer o diagnóstico de delírio.
Obter uma história abrangente e realizar um exame físico, incluindo exame neurológico cuidadoso para *deficits* focais e pesquisa de infecção oculta.
Rever a lista de medicação do paciente; descontinuar ou minimizar todas as medicações psicoativas; verificar os efeitos secundários de todas as medicações.
Efetuar uma avaliação laboratorial (adaptada ao indivíduo): hemograma completo, eletrólitos, ureia no sangue, creatinina, glicose, cálcio, fosfatos, enzimas hepáticas, saturação de oxigênio.
Pesquisar infecção oculta: exame físico, análise de urina, radiografia do tórax, culturas selecionadas (conforme indicado).
Quando uma causa óbvia não é revelada após esses passos, considerar uma avaliação complementar dirigida em pacientes selecionados, como se segue: Exames laboratoriais: magnésio, função tireoidiana, nível de vitamina B_{12}, níveis de fármacos, rastreio toxicológico, nível de amônia Análise de gases do sangue arterial: indicada em pacientes com dispneia, taquipneia, qualquer processo pulmonar agudo ou história de doença respiratória significativa Eletrocardiograma: indicado em pacientes com desconforto torácico ou abdominal, falta de ar ou história cardíaca Exame do líquido cefalorraquidiano: indicado quando se suspeita de meningite ou encefalite Imaginologia ao cérebro: indicada em pacientes com sinais neurológicos focais novos ou com uma história ou sinais de traumatismo craniano Eletroencefalograma: útil no diagnóstico de desordem convulsiva oculta e na diferenciação entre delírio e desordens psiquiátricas não orgânicas

É fundamental uma revisão da lista das medicações do paciente, incluindo produtos sem receita e remédios naturais, e o uso de medicamentos com efeitos psicoativos deve ser descontinuado ou minimizado sempre que possível.[2] No idoso, esses medicamentos podem causar efeitos psicoativos mesmo com doses e medição dos níveis dos fármacos dentro do "intervalo terapêutico". Deve também ser considerada a possibilidade de que a interrupção do uso do álcool ou de outras medicações seja um contribuidor para o delírio.

Achados Laboratoriais

A avaliação laboratorial deve ser adaptada para a situação individual (Tabela 28-2). Em pacientes com doença cardíaca ou respiratória preexistentes ou sintomas relacionados, podem estar indicadas a eletrocardiografia ou a determinação dos gases no sangue. A necessidade de exame do líquido cefalorraquidiano é controversa, exceto para a indicação clara do paciente com delírio febril, em que é suspeitada meningite ou encefalite. Os exames de imagem cerebral devem ser reservados para os pacientes com sinais neurológicos focais recorrentes, naqueles com uma história ou sinais de traumatismo craniano (p. ex., hematomas na parte superior do corpo) e naqueles sem outra causa identificável do delírio. O eletroencefalograma, com uma taxa de falso-negativos de 17% e taxa de falso-positivos de 22% para distinguir pacientes com delírio de pacientes sem delírio, tem um papel limitado e é mais útil para detectar uma desordem convulsiva oculta e diferenciar o delírio de outras desordens psiquiátricas.

Diagnóstico Diferencial

Uma dificuldade crítica é distinguir um estado confusional de longa duração (demência) de um delírio isolado ou delírio sobreposto a uma demência (Fig. 28-1). Essas duas condições são diferenciadas pelo início agudo dos sintomas no delírio (a demência é muito mais insidiosa) e pela redução da atenção e nível alterado de consciência associados ao delírio. O diagnóstico diferencial inclui também a depressão e desordens psicóticas não orgânicas. Embora paranoia, alucinações e alterações afetivas possam ocorrer com o delírio, os aspectos-chave de início agudo, desatenção, nível alterado de consciência e comprometimento cognitivo global ajudam no reconhecimento do delírio. Por vezes, o diagnóstico diferencial pode ser difícil, em particular com um paciente não cooperante ou quando uma história precisa não está disponível. Devido à natureza potencialmente fatal do delírio, é prudente manejar o paciente como se ele tivesse delírio e pesquisar e tratar os precipitantes subjacentes (p. ex., doenças intercorrentes, desarranjos metabólicos, toxicidade de fármacos), até que se obtenha informação complementar.

Tratamento

Prevenção

A estratégia mais efetiva para reduzir o delírio e suas complicações associadas é a prevenção primária antes de o delírio ocorrer. As estratégias preventivas devem abordar fatores de risco importantes e direcionar-se para pacientes com risco basal moderado a elevado (Tabela 28-3). Os ensaios clínicos documentam que intervenções não farmacológicas com múltiplos componentes direcionadas aos fatores de risco do delírio podem reduzir a incidência do mesmo em 30% a 40%.[A1-A3] Esses componentes incluem normalmente estratégias desenhadas para melhorar a orientação, proporcionar atividades terapêuticas, aumentar a mobilização e exercício, melhorar o sono com intervenções não farmacológicas, otimizar a visão e audição, e manejar a desidratação. Consulta geriátrica pré-operatória e uma anestesia mais leve podem também reduzir o delírio pós-operatório. Em comparação, nenhum tratamento farmacológico, incluindo antipsicóticos ou inibidores da colinesterase, foi consistentemente efetivo na prevenção do delírio. Os esforços preventivos requerem amplas alterações do sistema para educar os médicos e enfermeiros, melhorar o reconhecimento do delírio e salientar o conhecimento das suas implicações clínicas, proporcionar incentivos para alterar padrões de prática que conduzem ao delírio (p. ex., imobilização, medicamentos para dormir, sondas vesicais, restrições físicas), e criar sistemas que promovam cuidados geriátricos de qualidade elevada (p. ex., peritos geriátricos, manejo de caso, protocolos clínicos, monitoração da qualidade).

Tabela 28-3

Diretrizes da *nice* para a prevenção do delírio

FATORES CLÍNICOS	INTERVENÇÕES PREVENTIVAS RECOMENDADAS*
Deficit cognitivo ou desorientação	Proporcionar pistas de orientação: calendários, relógios, fotos.
	Reorientar o paciente no tempo, espaço, pessoas, horário.
	Proporcionar atividades cognitivamente estimulantes, como reminiscência.
	Encorajar visitas regulares da família e amigos.
Desidratação ou obstipação	Encorajar os pacientes a beber líquidos. Aconselhar a equipe acerca do uso de fluidos parentéricos se necessário.
	Monitorar cuidadosamente o balanço hídrico nos pacientes com insuficiência cardíaca ou doença renal.
Hipoxia	Avaliar se há sintomas de hipoxia e monitorar os níveis de saturação de oxigênio.
Imobilidade ou mobilidade limitada	Encorajar a mobilização precoce e deambulação regular. Manter auxiliares da marcha (bengalas, andadores) facilmente disponíveis a qualquer momento.
	Encorajar todos os pacientes a realizar exercícios ativos de amplitude de movimentos.
Infecção	Pesquisar e tratar infecção.
	Evitar cateterização desnecessária.
	Implementar procedimentos de controle de infecção.
Medicações múltiplas	Rever tanto o tipo quanto o número de medicamentos. Monitorar potenciais interações.
Dor	Avaliar a dor, especialmente naqueles que têm dificuldades de comunicação.
	Iniciar e monitorar o manejo da dor naqueles com dor conhecida ou suspeitada.
Má nutrição	Seguir as orientações gerais de nutrição e procurar contribuição de um dietista logo no início, se necessário.
	Assegurar a disponibilidade e o ajustamento adequado de dentaduras.
Deficit sensorial	Resolver causas reversíveis ou contribuidoras para o *deficit*.
	Assegurar que auxiliares de audição e visuais em bom estado estejam disponíveis e sejam usados por aqueles que precisam deles. Educar o pessoal.
Distúrbio do sono	Evitar procedimentos médicos/de enfermagem durante o sono se possível.
	Programar as medicações e os procedimentos de forma a evitar perturbar o sono.
	Reduzir o nível de ruído à noite em toda a unidade. Educar o pessoal.

Modificada com permissão de National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Clinical Guideline 103. www.nice.org.uk/cg103.[A1]

* Os protocolos operacionalizados para todas as intervenções preventivas recomendadas estão disponíveis em www.hospitalelderlifeprogram.org.

Terapêutica Médica

Em geral, as abordagens não farmacológicas devem ser usadas em todos os pacientes delirantes, e estas são geralmente bem-sucedidas no manejo dos sintomas. As abordagens farmacológicas devem ser reservadas a pacientes cujos sintomas possam resultar na interrupção de terapêuticas médicas necessárias (p. ex., entubação, linhas intravenosas) ou possam pôr em perigo a segurança do paciente ou de outras pessoas. Nenhum fármaco é ideal para o tratamento do delírio, entretanto; qualquer fármaco pode obnubilar ainda mais o estado mental do paciente e obscurecer os esforços para monitorar a evolução do estado mental. O fármaco deve ser dado na dose mais baixa e pelo período de tempo mais curto possível. Os neurolépticos são os agentes preferidos. O haloperidol, o agente mais utilizado, causa menos hipotensão ortostática e menos efeitos adversos anticolinérgicos do que a tioridazina e está disponível na forma parentérica; no entanto, tem uma taxa elevada de efeitos adversos extrapiramidais e distonias agudas. Os antipsicóticos da segunda geração não demonstraram ser superiores ao haloperidol. Se é necessária administração parentérica, deve ser administrado haloperidol intravenoso em um ambiente monitorado, pois o seu uso resulta em um início de ação rápido, curta duração do efeito e risco de hipotensão e *torsades de pointes*; administração oral e intramuscular têm uma duração de ação mais adequada, sendo as vias preferíveis. A dose de início recomendada é de 0,25 a 0,5 mg de haloperidol por via oral ou intramuscular, repetida a cada 30 minutos após reavaliação dos sinais vitais, até que se tenha obtido a sedação. O resultado final deve ser um paciente acordado, mas controlável. O paciente idoso comum que não tenha sido tratado previamente com neurolépticos não deve receber mais do que 3 a 5 mg de haloperidol em um período de 24 horas. Subsequentemente, deve ser administrada uma dose de manutenção consistindo em metade da dose de ataque em doses divididas nas 24 horas seguintes, com diminuição gradual da dose nos dias seguintes à medida que a agitação se resolva.

As benzodiazepinas não estão recomendadas como tratamento de primeira linha do delírio devido à sua tendência em causar sedação excessiva e exacerbação do estado confusional. Permanecem, no entanto, como os fármacos de escolha para o tratamento das síndromes de abstinência do álcool e de fármacos sedativos. (Caps. 33 e 34).

Manejo não Farmacológico

As intervenções geriátricas multicomponentes podem ser efetivas na melhoria da qualidade de vida com o potencial de poupança significativa de custos.[1] As técnicas de manejo não farmacológico recomendadas para todos os pacientes delirantes incluem encorajar a presença de membros da família, usar "assistentes"

como influências orientadoras e transferir um paciente perturbado para um quarto privado ou mais perto da sala de enfermagem para uma melhor supervisão. São vitais o contato e a comunicação interpessoais, incluindo estratégias de reorientação verbais, instruções simples e explicações, além de contato visual frequente. Os pacientes devem ser envolvidos nos seus próprios cuidados e ter permissão para participar na tomada de decisão tanto quanto possível. Óculos e ajudas auditivas podem reduzir os *deficits* sensoriais. Mobilidade, autocuidado e independência devem ser encorajados, e restrições físicas e alarmes na cama devem ser evitados se possível, devido a uma tendência em aumentar a agitação, à falta de eficácia e ao potencial em causar lesões. Deve-se concentrar a atenção em minimizar as influências perturbadoras do ambiente hospitalar. Devem ser proporcionados relógios e calendários para auxiliar na orientação. A mudança de quarto e de pessoal deve-se manter no mínimo possível. Um ambiente calmo com iluminação fraca é ideal para os pacientes com delírio, e o uso de tampões auditivos pode ser útil para manejar o delírio.[A4] Talvez a intervenção mais importante seja agendar a avaliação dos sinais vitais, a administração de medicamentos e a realização de procedimentos de forma a permitir que o paciente durma sem interrupções durante a noite.[3] As abordagens não farmacológicas para relaxamento, incluindo música, CDs de relaxamento e massagem, podem ser altamente efetivas no manejo da agitação.

Cuidados no Fim da Vida

O delírio ocorre em pelo menos 80% dos pacientes no fim da vida e é considerado parte do processo da morte por muitos prestadores de cuidados paliativos (Cap. 3). O estabelecimento prévio de objetivos para os cuidados com o paciente e a família é essencial de modo a orientar um manejo apropriado. Por exemplo, alguns pacientes podem priorizar a preservação do estado de alerta e a capacidade de comunicar-se com seus entes queridos tanto quanto possível; outros podem preferir o conforto acima de tudo. Os médicos devem estar conscientes de que mesmo em pacientes terminais muitas causas de delírio são potencialmente reversíveis com intervenções simples, como ajustar medicações, fornecer oxigênio ou tratar a desidratação; no entanto, a avaliação diagnóstica agressiva é usualmente inapropriada nessa população. As medidas não farmacológicas para tratar a agitação e o delírio devem ser instituídas em todos os pacientes (incluindo massagens, música e terapias de relaxamento). O haloperidol continua sendo a terapêutica de primeira linha para o delírio nos pacientes com doença terminal. Se estiver indicada mais sedação, está recomendada nessa situação uma benzodiazepina de ação curta, tal como o lorazepam (dose inicial de 0,5 a 1 mg VO, IM ou SC), que é facilmente titulado. Como a sedação pode resultar no decréscimo da interação e comunicação, aumentar a confusão e depressão respiratória, essa escolha deve ser tomada em conjunto com a família, honrando as preferências do paciente.

Vídeo 28-1

Método de Avaliação da Confusão (*Confusion Assessment Method)*

Prognóstico

O delírio aumenta o risco de morte em duas vezes, de institucionalização cerca de 2,5 vezes e de demência mais do que 12 vezes,[4] mesmo após controle para idade, sexo, gravidade da doença, condições comórbidas e demência basal. O delírio também prolonga os internamentos hospitalares e aumenta os custos com os cuidados de saúde.

O delírio era anteriormente considerado uma condição reversível transitória, mas os sintomas duram normalmente 30 dias ou mais, sendo que apenas 20% dos pacientes têm uma resolução completa aos 6 meses, e seus efeitos prejudiciais podem persistir por até 1 ano.[5] O delírio tem efeitos ainda mais pronunciados nos pacientes com demência subjacente. A taxa do declínio cognitivo nos pacientes com demência duplica ou mais após um episódio de delírio,[6] e cerca de um em oito pacientes hospitalizados com demência que desenvolvem delírio irá ter pelo menos um desfecho adverso grave, incluindo um aumento de cinco vezes no risco de morte e um aumento de nove vezes no risco de institucionalização.[7] Esses estudos sugerem que as estratégias para prevenir o delírio em pessoas com demência devem ser uma prioridade para prevenir deterioração cognitiva e desfechos adversos futuros. Os efeitos prejudiciais em longo prazo estão mais provavelmente relacionados com duração, gravidade, causa subjacente do delírio e vulnerabilidade dos pacientes.

Direções futuras

Como o delírio é comum, muitas vezes iatrogênico e associado ao processo de cuidados, é um indicador da qualidade dos cuidados e da segurança do paciente no quadro hospitalar. É necessária investigação para elucidar os mecanismos fisiopatológicos do delírio pelo uso de modalidades de neuroimagem, testes neuropsicológicos e marcadores genéticos e laboratoriais; clarificar a contribuição do delírio no comprometimento cognitivo irreversível e demência; e melhorar o manejo do delírio com base na evidência.

Referência de Grau A

A1. O'Mahony R, Murthy L, Akunne A, et al. Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence guideline for prevention of delirium. *Ann Intern Med*. 2011;154:746–751.

A2. Deschodt M, Braes T, Flamaing J, et al. Preventing delirium in older adults with recent hip fracture through multidisciplinary geriatric consultation. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:733–739.

A3. Moyce Z, Rodseth RN, Biccard BM. The efficacy of peri-operative interventions to decrease postoperative delirium in non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2014;69:259–269.

A4. Van Rompaey B, Elseviers MM, Van Drom W, et al. The effect of earplugs during the night on the onset of delirium and sleep perception: a randomized controlled trial in intensive care patients. *Crit Care*. 2012;16:R73.

Referências Gerais

1. Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. 2014;383:911–922.
2. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:616–631.
3. Yoder JC, Yuen TC, Churpek MM, et al. A prospective study of nighttime vital sign monitoring frequency and risk of clinical deterioration. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1554–1555.
4. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, et al. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;304:443–451.
5. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, et al. Cognitive trajectories after post-operative delirium. *N Engl J Med*. 2012;367:30–39.
6. Gross AL, Jones RN, Habtemariam D, et al. Delirium and long-term cognitive trajectory among persons with dementia. *Arch Intern Med*. 2012;172:1324–1331.
7. Fong TG, Jones RN, Marcantonio ER, et al. Adverse outcomes after hospitalization and delirium in persons with Alzheimer Disease. *Ann Intern Med*. 2012;156:848–856.

No Brasil

A literatura brasileira relata também o encontro de delirium em 20 a 30% dos idosos atendidos em serviços de emergência. Deve-se, então, considerá-lo como importante sinal de alerta em pacientes idosos, sendo seu diagnóstico eminentemente clínico.

Por ter características multifatoriais, pode-se classificar o delirium como diagnóstico sindrômico. Isso permite a busca de suas causas e define mais cuidadosamente o padrão de tratamento—medicamentoso ou não. Visando auxiliar a avaliação e a prevenção do delirium, alguns serviços brasileiros utilizam duas regras mnemônicas. A dos cinco "Ds" — Doenças infecciosas, Distúrbios hidroeletrolíticos, Distúrbios metabólicos, Defecação (fecaloma) e Drogas — nas avaliações iniciais em unidades de emergência, e a dos "MICOS" — Movimentação, Iluminação, Comunicação, Orientação e Sono — como regra para prevenção ambiental.

O principal diagnóstico diferencial a ser sempre lembrado é o de demência senil, sendo o oposto também importante, ou seja, não considerar como dementes aqueles pacientes com delirium avaliando-os apenas pela faixa de idade. Igual consideração se relaciona ao uso de psicofármacos que não devem ser considerados como tratamento final, mas sim como prescrição sintomática enquanto se definem os fatores desencadeantes do delirium no paciente.

Bibliografia

Fabbri RMA, et al. Validity and reliability of the Portuguese version of the Confusion Assessment Method (CAM) for the detection of delirium in the elderly. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2001;59:175–179.

Furlaneto M, Garcez-Leme LE. Impact of delirium on mortality and cognitive and functional performance among elderly people with femoral fractures. *Clinics*. 2007;62:545–552.

Gorzoni ML, et al. Mnemônica em Geriatria. *Geriatria & Gerontologia*. 2010;4:85–89.

SEÇÃO V

Farmacologia clínica

Capítulo 29: Fundamentos da terapia com fármacos

Capítulo 30: Dor

Capítulo 31: Biologia da toxicodependência

Capítulo 32: Nicotina e tabaco

Capítulo 33: Distúrbios por consumo de álcool

Capítulo 34: Abuso de drogas

Capítulo 35: Medicamentos imunossupressores incluindo corticosteroides

Capítulo 36: Agentes biológicos e inibidores de sinalização

Capítulo 37: Prostanoides, ácido acetilsalicílico e compostos correlatos

Capítulo 38: Terapia antitrombótica

Capítulo 39: Medicina complementar e alternativa

29

Fundamentos da terapia com fármacos

Robert B. Diasio

Sob diferentes condições, um mesmo fármaco pode produzir diversos efeitos, desde nenhum efeito até um efeito desejável, e em outros casos, um efeito tóxico indesejável. Médicos devem aprender como escolher a dose correta do medicamento sob diferentes condições para garantir uma terapia eficaz e segura. Isso requer conhecimento de farmacocinética — o movimento de um fármaco ao longo do tempo pelo corpo — e farmacodinâmica — a relação entre a concentração do fármaco e seu efeito (Fig. 29-1).Este capítulo apresenta uma revisão dos conceitos básicos de farmacocinética e de farmacodinâmica, seguida de recomendações de como usar essa informação para otimizar aplicações terapêuticas. Interações medicamentosas e reações adversas a fármacos são discutidas com a indicação de como ambas podem ser identificadas e reduzidas na prática clínica. Por fim, é discutido o papel crescente da farmacogenômica na terapêutica individualizada além da prevenção ou da antecipação de respostas adversas a medicamentos.

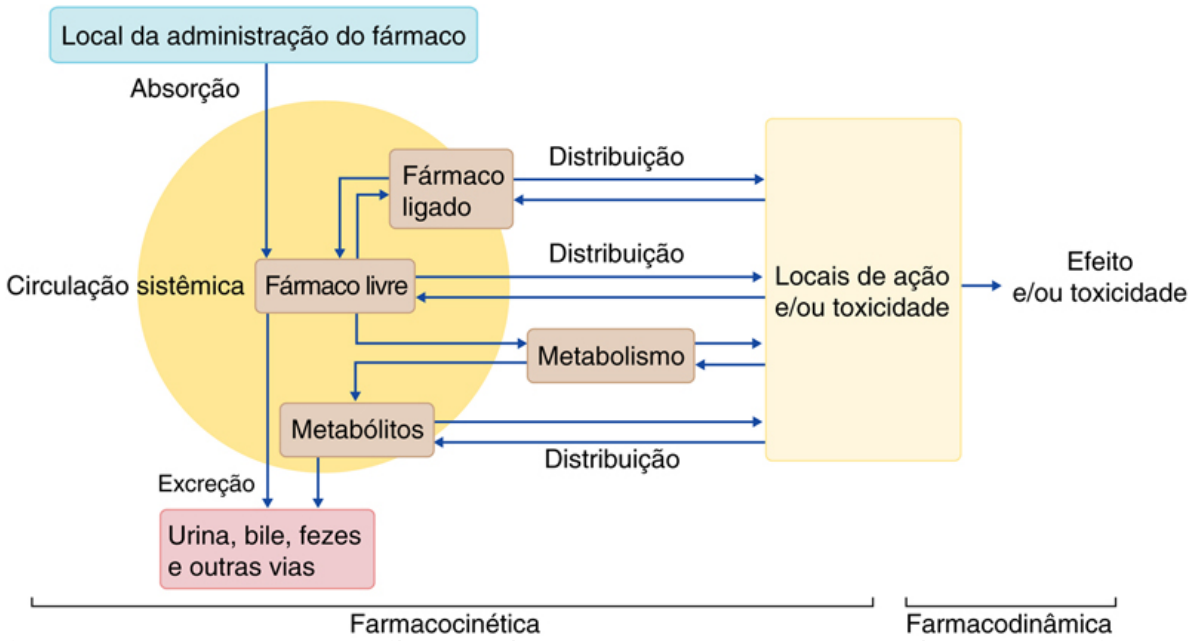

FIGURA 29-1 Diagrama do movimento de um fármaco através do corpo, a partir do local de administração até a produção de um efeito do medicamento.
A relação entre farmacocinética e farmacodinâmica é mostrada.

Fundamentos de farmacocinética

Administração

O meio mais direto e eficiente de administrar um fármaco no sistema circulatório é por via intravenosa, em *bolus*. Por essa via, toda a dose do medicamento estará liberada para o sistema circulatório quase imediatamente. A mesma dose pode também ser administrada como uma infusão intravenosa por um período maior, resultando num decréscimo na concentração plasmática "de pico" e em um acréscimo no tempo em que estará presente na circulação. Muitas outras vias de administração podem ser usadas, incluindo a sublingual, oral, transdérmica, retal, inalatória, subcutânea e intramuscular. Todas essas vias implicam um atraso potencial no tempo que o agente leva para alcançar a circulação, assim como a possibilidade de uma grande fração do medicamento nunca atingir a circulação.

Absorção

A absorção refere-se à transferência de um fármaco do meio em que foi administrado para o sistema circulatório. A maior parte dos fármacos usa difusão passiva para cruzar uma barreira de membrana e entrar na circulação sistêmica. Como a difusão passiva nesse ambiente depende da concentração do soluto na superfície da membrana, a taxa de absorção do medicamento é afetada pela concentração de fármaco livre na superfície de absorção. Fatores que interferem na disponibilidade do fármaco livre têm influência sobre a absorção do medicamento no local de absorção, e esse efeito pode ser explorado no planejamento de medicamentos que produzam uma liberação lenta do fármaco na circulação pelo prolongamento da absorção do mesmo. Com certas preparações orais de liberação prolongada, a taxa de dissolução do fármaco no trato gastrointestinal determina a taxa na qual ele será absorvido (p. ex., anti-histamínicos de liberação programada). Da mesma forma, o efeito prolongado de um fármaco pode ser obtido com o uso de medicamentos transdérmicos (p. ex., nitroglicerina) ou preparações de depósito intramuscular (p. ex., penicilina G benzatina).

Efeito de Primeira Passagem

Alguns medicamentos de administração oral são relativamente bem absorvidos na circulação portal, mas são metabolizados pelo fígado antes de alcançar a circulação sistêmica. Devido a esse efeito de "primeira passagem" ou "pré-sistêmico", para alguns fármaco a via oral pode ser menos adequada do que outras vias de administração. Um bom exemplo é a nitroglicerina, que é bem absorvida, mas é eficientemente metabolizada durante a primeira passagem pelo fígado. No entanto, o mesmo medicamento pode alcançar níveis sistêmicos adequados quando administrado via sublingual ou transdérmica.

Biodisponibilidade

A extensão da absorção de um fármaco pela circulação sistêmica pode ser incompleta. A biodisponibilidade de um fármaco em particular é a fração (F) da dose total do fármaco que de fato alcança a circulação sistêmica partindo do local de administração. Essa fração é calculada pela divisão da quantidade da dose do fármaco que alcança a circulação a partir do local de administração pela quantidade da dose do fármaco que entra em circulação após injeção intravenosa direta na circulação (essencialmente a dose total). Biodisponibilidade, ou F, pode variar de 0, em que nenhum medicamento alcança a circulação sistêmica, a 1,0, em que praticamente todo o

agente é absorvido. A biodisponibilidade de um medicamento pode variar em diferentes formulações, porque a absorção total é diferente. Essa variabilidade se tornou uma preocupação crescente com o uso de preparações genéricas.

Distribuição

Após a chegada do fármaco na circulação sistêmica tanto diretamente, por injeção intravenosa, como após absorção, este é transportado para todo o corpo, inicialmente para os tecidos mais irrigados e depois para as áreas que são menos irrigadas. A fase de distribuição pode ser mais bem avaliada pela representação gráfica da concentração plasmática do fármaco em uma escala logarítmica *versus* o tempo em escala linear (Fig. 29-2). Para um medicamento administrado por via intravenosa (quando a absorção não é um fator) a fase inicial, desde imediatamente após a administração até a queda rápida na concentração, representa a fase de distribuição, durante a qual um fármaco desaparece rapidamente da circulação e entra nos tecidos. Segue-se a fase de eliminação (ver adiante), quando o medicamento no plasma está em equilíbrio com o medicamento nos tecidos. Durante essa última fase considera-se que a concentração de medicamento no plasma está relacionada ao seu efeito.

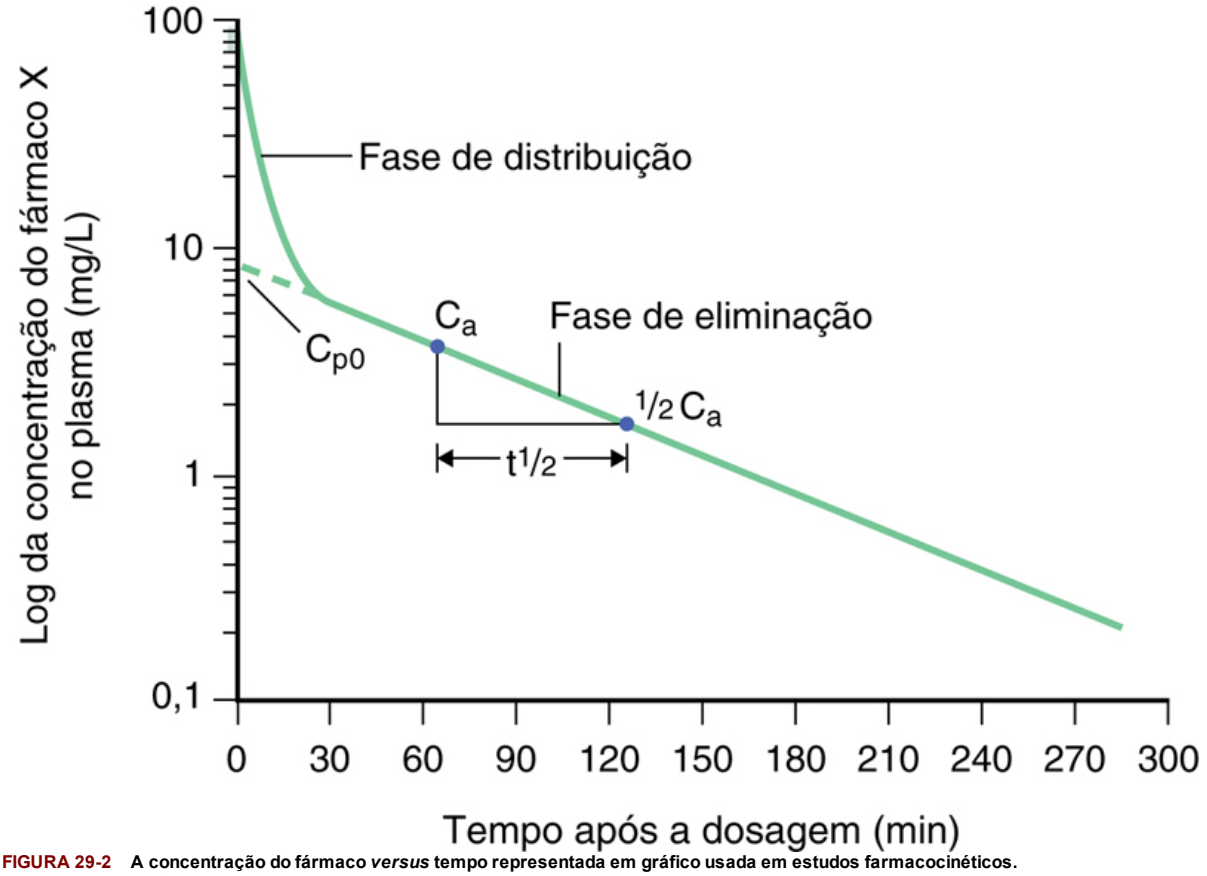

FIGURA 29-2 A concentração do fármaco *versus* tempo representada em gráfico usada em estudos farmacocinéticos.
A concentração de fármaco é assinalada em uma escala logarítmica na ordenada, e o tempo é assinalado em uma escala linear na abscissa. A curva resultante tem duas fases: a fase de distribuição, que é a parte inicial da linha assinalada quando a concentração do fármaco diminui rapidamente; e a fase de eliminação tardia, durante a qual há um desaparecimento exponencial do fármaco do plasma através do tempo. A *linha tracejada* extrapolada a partir da fase de eliminação para o tempo zero é utilizada para calcular a concentração plasmática no tempo zero (C_{p0}). Durante a fase de eliminação, a meia-vida ($t_{1/2}$) pode ser calculada como o tempo que leva para diminuição da concentração pela metade (mostrado aqui como o tempo necessário para a diminuição da concentração de C_a para ½ C_a).

Volume de Distribuição

O volume de distribuição (VD) relaciona a quantidade de fármaco no corpo à concentração do fármaco no plasma. É calculado pela divisão da dose que efetivamente entrou na circulação sistêmica com a concentração plasmática no tempo zero (C_{p0}):

$$VD = dose / C_{p0} \quad (1)$$

A C_{p0} pode ser calculada extrapolando-se a fase de eliminação para o tempo zero (Fig. 29-2). VD é mais bem considerado como "VD aparente", porque ele representa o volume aparente necessário para conter toda a quantidade de fármaco, considerando que este está distribuído por todo o corpo na mesma concentração que no plasma. A Tabela 29-1 registra dados farmacocinéticos de fármacos de várias classes frequentemente usadas, mostrando a grande variação em VD. A digoxina, por exemplo, tem um grande VD (>5 L), enquanto a glimepirida tem um VD relativamente pequeno (0,18 L). Como será discutido, VD é um termo farmacocinético útil para calcular a dose de ataque e estimar como várias mudanças podem afetar a meia-vida do medicamento.

Tabela 29-1

Parâmetros farmacocinéticos para alguns fármacos comumente usados

FÁRMACO	VD (L/kg)	LIGAÇÃO PROTEICA (%)	*CLEARANCE* TOTAL (mL/min)	% DO *CLEARANCE* TOTAL COMO *CLEARANCE* RENAL	MEIA-VIDA (h)	FAIXA TERAPÊUTICA (mg/L)
Amoxicilina	0,47	17-18		86	1,2	2-8
Ácido acetilsalicílico	0,14-0,18	80-90	575-725	<2	0,2-0,3	20-250
Carbamazepina	1,2	75-90	50-125	1-3	12-17	4-12
Digoxina	5-7,3	20-30	75	50-70	34-44	0,5-2
Glimepirida	0,18	>99,5	0,62 ± 0,26	<0,5	3,4 ± 2,0	
Lidocaína	3	60-80	700	<10	1,5-2	1-5
Carbonato de lítio	0,7-1	0	20-40	95-99	20-270	0,4-1,4*
Penicilina G	0,5-0,7	45-68	—	20	0,4-0,9	Variável
Fenobarbital	0,6 a 0,7	20-45	4	25	2-6 dias	<10–40*
Fenitoína	0,4-0,8	88-93	—	<5	7-26	10-20
Procainamida	2,2	14-23	470-600	40-70	2,5-4,7	4-8
Teofilina	0,3-0,7	60	36-50	<10	4-16	5-20
Tobramicina	0,25-0,30	<10	70	>95	2-4	0,5-2 (VM)
						4-8 (PK)
Vancomicina	0,4-1	52-60	65	85	4-6	5-10 (VM)
						25-35 (PK)

PK = valor de pico; VD = volume de distribuição; VM = valor mínimo.

* A faixa terapêutica varia de acordo com a indicação do fármaco. Por exemplo, carbonato de lítio na faixa de 0,4 a 1,3 mg/L é apropriado para transtorno afetivo esquizofrênico; variação de 1,0 a 1,4 mg/L é apropriada para mania. A concentração de fenobarbital abaixo de 10 mg/mL é apropriada para terapia anticonvulsivante; a dose de 40 mg/L é apropriada como hipnótico.

Eliminação

Fármacos são removidos do corpo por dois mecanismos principais: eliminação hepática, em que os medicamentos são metabolizados no fígado e excretados pelo trato biliar, e eliminação renal, na qual os medicamentos são retirados da circulação tanto pela filtração glomerular quanto pela secreção tubular. Para a maioria dos fármacos, as taxas de eliminação hepática e renal são proporcionais à concentração plasmática do medicamento. Essa relação frequentemente é descrita como um processo de "primeira ordem". Duas medidas são usadas para avaliar a eliminação: *clearance* (depuração) e meia-vida.

Clearance

A eficiência da eliminação pode ser determinada avaliando-se quão rapidamente o fármaco sai da circulação. É similar à medição realizada clinicamente para avaliar a função renal – o *clearance* de creatinina, que é o volume de plasma do qual a creatinina é removida por minuto. O *clearance* total do fármaco (Cl_{tot}) é o índice da eliminação por todos os processos (El_{tot}) dividido pela concentração do medicamento no plasma (C_p):

$$Cl_{tot} = El_{tot} / C_p \quad (2)$$

Fármacos podem ser eliminados por vários órgãos, mas conforme observado anteriormente, os *clearances* renal e hepático os dois principais mecanismos. O *clearance* total do fármaco (Cl_{tot}) pode ser mais bem descrito como a soma dos *clearances* por cada órgão. Para a maioria dos agentes, isso é essencialmente a soma dos *clearances* renal e hepático:

$$Cl_{tot} = Cl_{ren} + Cl_{hep} \quad (3)$$

A Tabela 29-1 mostra a ampla variação nos valores de *clearance* entre medicamentos comumente usados. Alguns fármacos (p. ex., fenobarbital) têm valores de *clearance* relativamente baixos (<5 mL/min) e outros (p. ex., ácido acetilsalicílico) têm valores de *clearance* relativamente altos (>500 mL/min). Amicacina, gentamicina e tobramicina são eliminadas quase que completamente pelos rins, enquanto ácido acetilsalicílico, carbamazepina e fenitoína têm eliminação de menos de 5% pelos rins.

O *clearance* do fármaco é afetado por vários fatores, incluindo o fluxo sanguíneo pelo órgão de eliminação, ligação proteica com o medicamento e atividade do processo de *clearance* nos órgãos da eliminação (p. ex., taxa de filtração glomerular [TGF] e secreção tubular no rim, atividade enzimática no fígado), mas não é afetado pela distribuição do fármaco pelo corpo (VD), porque o mecanismo de eliminação atua somente no agente em circulação.

Meia-vida

A quantidade de tempo necessária para a eliminação do fármaco do corpo depende do *clearance* e do VD. A constante de eliminação de primeira ordem (K_e) representa a proporção do VD aparente da qual o medicamento é removido por unidade de tempo durante o desaparecimento exponencial do agente do plasma através do tempo (fase de eliminação):

$$K_e = Cl / VD \quad (4)$$

O valor dessa constante para um fármaco em particular pode ser determinado representando-se em um gráfico log-linear a concentração do medicamento *versus* o tempo (Fig. 29-2) e medindo-se o grau de inclinação da linha reta obtida durante a fase exponencial (eliminação).

O tempo necessário para a eliminação do fármaco é mais bem descrito pela sua meia-vida ($t_{1/2}$), que é o tempo necessário durante a fase de eliminação (Fig. 29-2) para a queda na concentração plasmática do agente ao meio. Matematicamente, a meia-vida é igual ao logaritmo natural de 2 (representando a redução da concentração do agente ao meio) dividido pelo K_e. Substituindo o K_e pela equação 4 e calculando o logaritmo natural de 2, a meia-vida pode ser representada pela seguinte equação:

$$t_{1/2} = 0.693\,VD / Cl \quad (5)$$

A partir dessa equação, pode-se predizer que a um dado *clearance*, à medida que o VD aumenta, a meia-vida aumenta. Similarmente, a um dado VD, à medida que o *clearance* aumenta, a meia-vida diminui. Clinicamente muitos estados patológicos (ver adiante) podem afetar VD e o *clearance*. Como doenças afetam de forma diferente o VD e o *clearance*, a meia-vida pode aumentar, diminuir ou não mudar muito. Assim, a meia-vida, por si só, não é um bom indicativo da extensão da anormalidade na eliminação.

A meia-vida é útil para prever quanto tempo um fármaco leva para ser eliminado do corpo. Para qualquer medicamento que tem eliminação de primeira ordem, esperar-se-ia que, ao final da primeira meia-vida, sua concentração estivesse reduzida para 50%, ao final da segunda meia-vida, para 25%, ao final da terceira meia-vida, para 12,5%, ao final da quarta meia-vida, para 6,25%, e ao final da quinta meia-vida, para 3,125%. A Tabela 29-1 mostra a ampla variação na meia-vida de muitos medicamentos comumente usados.

Aplicação clínica dos princípios de farmacocinética

Usando uma Dose de Ataque

Para determinar a quantidade de fármaco a ser administrada, o médico deve considerar o "volume" dentro do corpo no qual o agente poderá se distribuir. Esse volume é mais bem definido pelo VD aparente. A dose de ataque pode ser calculada pela multiplicação da concentração desejada pela VD:

$$\text{Dose de ataque} = \text{concentração desejada} \times \text{VD} \quad (6)$$

A administração de toda a dose de ataque de forma rápida pode produzir uma concentração de pico inicial alta, resultando em efeito tóxico. Esse problema pode ser evitado tanto pela administração da dose de ataque em doses divididas, quanto variando a taxa de acesso à circulação (p. ex., administrando o medicamento como infusão [com um fármaco intravenoso] ou aproveitando o acesso lento na circulação de várias outras vias [dose oral]). Essa estratégia é ilustrada pela fenitoína (Tabela 29-1), que pode precisar ser administrada em uma dose de ataque para alcançar o nível terapêutico rapidamente (10 a 20 mg/L). Como o VD para fenitoína é de aproximadamente 0,6 L/kg, a dose de ataque calculada pela equação 6 é 420 mg/L para atingir um nível terapêutico mínimo de 10 mg/L em um adulto de 70 kg. Administrando-se 420 mg de fenitoína por *bolus* intravenoso, existe o risco de parada cardíaca e morte. Aproveitando-se a bioequivalência reduzida (F = 0,8) e a absorção lenta via oral da fenitoína, a dose de ataque pode ser seguramente administrada como uma dose oral de 500 mg.

A equação para dose de ataque pode também ser usada para calcular a dose necessária para elevar um nível sanguíneo inadequado de um medicamento para uma taxa terapêutica desejada. Se o nível de fenitoína na monitoração terapêutica (ver adiante Monitoração do Fármaco como um Guia Terapêutico) é de 5 mg/L e o nível desejável é de 15 mg/L, é necessário multiplicar a diferença necessária para alcançar a concentração desejada (10 mg/L) pelo VD (0,6 L/kg) para determinar a dose (em mm/kg) necessária para alcançar esse nível de fármaco depois da distribuição. Em um indivíduo de 70 kg, 0,6 mg/kg pode ser multiplicado por 70 kg para obter-se a dose de ataque calculada (420 mg) que pode ser administrada de maneira segura. Uma dose oral de 500 mg com uma bioequivalência menor que um (p. ex., F = 0,8) liberaria para a circulação sistêmica a quantidade aproximada necessária e evitaria o risco associado à administração intravenosa rápida.

Determinando a Acumulação de Fármaco

A continuação da administração do fármaco, seja por uma infusão prolongada, seja por doses repetidas, resulta no acúmulo até que ocorra o estado de equilíbrio. Estado de equilíbrio é o ponto em que a quantidade de medicamento que está sendo administrada iguala-se à quantidade que está sendo eliminada, de tal modo que os níveis do plasma e dos tecidos permanecem constantes. A meia-vida de eliminação determina não somente o curso de tempo da eliminação do medicamento, mas também o da acumulação do fármaco. Esse padrão de "imagem especular" de acumulação e eliminação é demonstrado graficamente na Figura 29-3. Como na eliminação de fármaco, três ou cinco meias-vidas determinam o tempo que leva para atingir a estabilidade durante a acumulação de medicamento. Embora fármacos com meia-vida curta se acumulem rapidamente, agentes com meia-vida longa requerem um longo tempo para acumular, com uma demora potencial para alcançar níveis terapêuticos. Para medicamentos com meia-vida longa, uma dose de ataque pode ser necessária para alcançar rapidamente a acumulação de fármaco e um efeito terapêutico mais rápido.

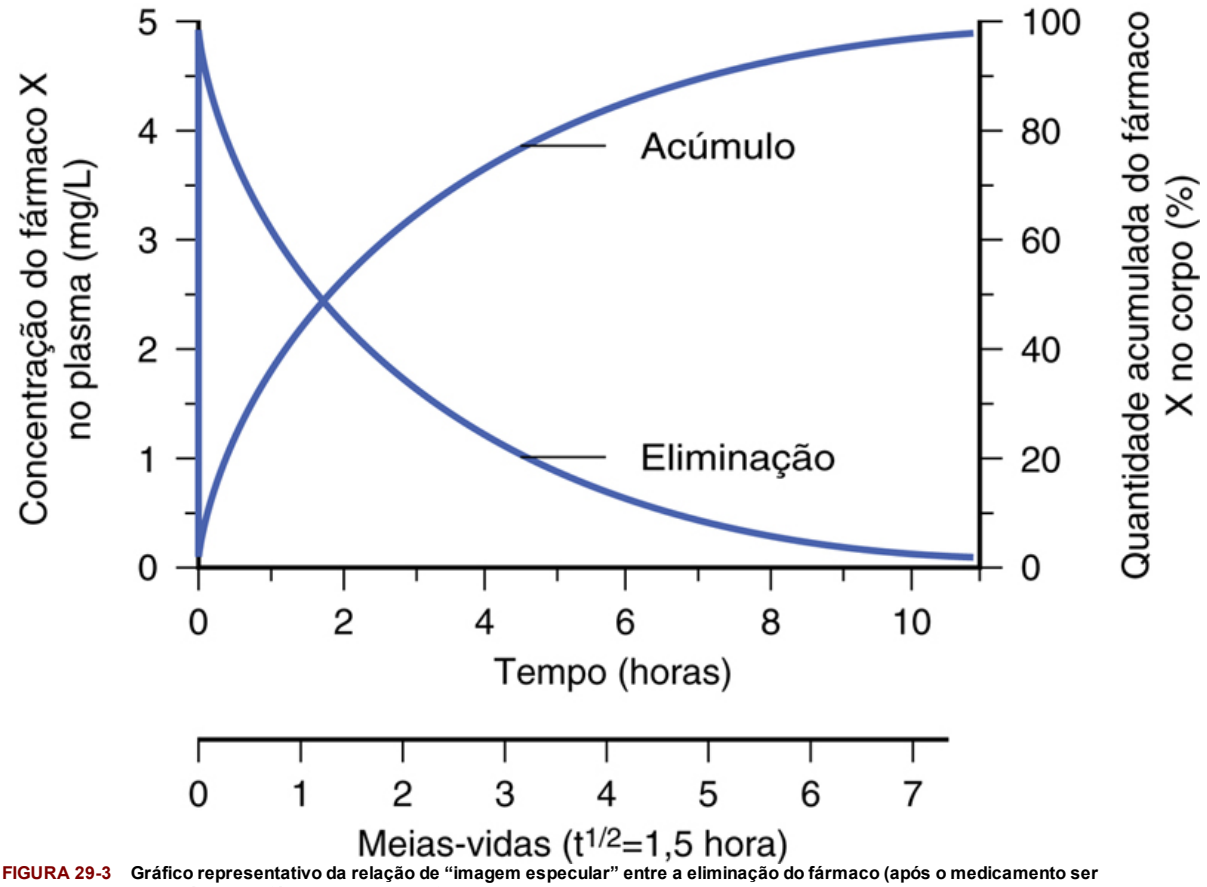

FIGURA 29-3 Gráfico representativo da relação de "imagem especular" entre a eliminação do fármaco (após o medicamento ser descontinuado) e o acúmulo de fármaco (durante infusão).
O gráfico mostra a concentração no eixo *y* à esquerda e o tempo no *eixo x* superior. *O eixo x* inferior mostra o tempo em meias-vidas, e o eixo *y* à direita mostra a porcentagem de fármaco no corpo. Depois de três a cinco meias-vidas, a eliminação está essencialmente completa e o acúmulo está essencialmente em estado de equilíbrio.

A cada mudança na dose do fármaco ou na taxa de infusão, ocorre uma mudança no estado de equilíbrio, e apesar de os efeitos de ajuste de doses não serem evidentes para agentes com meia-vida curta, para medicamentos com meia-vida longa eles são demorados, com o tempo variando proporcionalmente à meia-vida dofármaco.

Usando uma Dose de Manutenção

Após o estado de equilíbrio ser atingido em três a cinco meias-vidas tanto por uma infusão contínua quanto por doses repetidas, a quantidade de fármaco administrada iguala-se à quantidade de fármaco eliminada. Para um medicamento intravenoso, a taxa de administração é a taxa de infusão (I), enquanto para fármacos administrados por outras vias (p. ex., dose oral) a taxa de administração é a dose por unidade de tempo (D/t). A equação 7 mostra que a taxa de eliminação (total) é igual a $Cl_{tot} \times C_p$. Com um fármaco administrado intravenosamente, porque a taxa de infusão iguala-se à taxa de eliminação no estado de equilíbrio, segue-se que:

$$I = Cl_{tot} \times C_p \quad \textbf{(7)}$$

De maneira semelhante, com um fármaco administrado oralmente, a dose administrada por unidade de tempo iguala-se à taxa de eliminação no estado de equilíbrio, resultando em:

$$D/t = Cl_{tot} \times C_p \quad \textbf{(8)}$$

Essas equações demonstram a correlação direta entre a dose e a concentração plasmática resultante no estado de equilíbrio. Essa relação é independente da distribuição do fármaco. Pelo uso dessas equações, é possível determinar a taxa de infusão ou o intervalo e a dose necessários para alcançar e manter uma concentração de medicamento suficiente no plasma.

Quando administrado de forma intermitente, um fármaco aproxima-se da concentração de estado de equilíbrio através do tempo com um padrão similar àqueleobservado com infusão contínua (Fig. 29-4). Com administração intermitente do medicamento, como com uma dose oral, a concentração do agente oscila; a extensão da oscilação entre a concentração de pico e a concentração de vale depende do intervalo de administração, da meia-vida, das características da absorção e do local de administração do agente. O efeito de mudanças no intervalo de administração para um medicamento oral é mostrado na Figura 29-4. Conforme os intervalos diminuem e ficam menores que a meia-vida, a oscilação diminui e aproxima a curva daquela produzida por uma infusão intravenosa. Fármacos administrados por via oral podem alcançar a circulação sanguínea mais rapidamente, atingindo um pico de alta concentração com uma determinada formulação, enquanto o mesmo medicamento administrado como uma formulação de tempo programado é absorvido mais lentamente, com um pico de concentração menor, mas conservando-se mais tempo no plasma. Finalmente, o mesmo medicamento administrado por diferentes vias pode ter diversos perfis plasmáticos não somente devido a diferentes características de absorção, mas também devido a outros efeitos, como o metabolismo de primeira passagem.

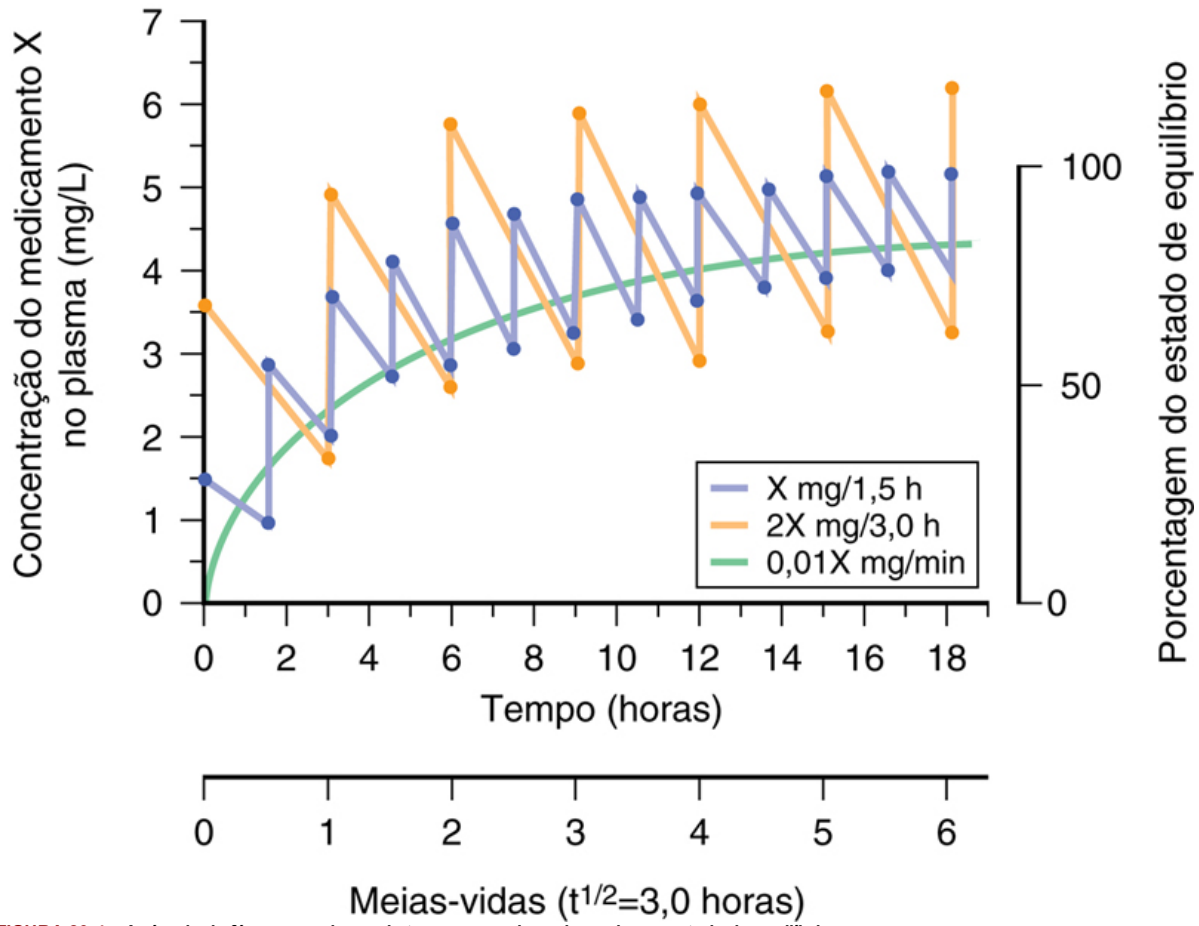

FIGURA 29-4 **Acúmulo do fármaco ao longo do tempo, aproximando-se de um estado de equilíbrio.**
Tempo é mostrado em horas (*eixo x* superior) e meias-vidas (*eixo x* inferior, mostrando que o estado de equilíbrio é atingido em três a cinco meias-vidas). A *linha verde* representa o padrão produzido pela infusão de um fármaco hipotético com uma dose de 0,01X. A *linha laranja* mostra o padrão resultante da administração oral de um dos 2X a cada 3 horas, e a *linha azul* representa o padrão produzido pela administração oral de dose X a cada 1,5 hora.

Diminuindo o Nível do Fármaco

Por vezes, pode ser necessário diminuir o nível plasmático do fármaco mantendo o tratamento (p. ex., quando sinais de toxicidade tornam-se aparentes ou uma concentração do medicamento potencialmente perigoso é observada na monitoração dos seus níveis; ver adiante). A resposta mais eficiente e rápida é interromper o fármaco, calculando a duração de tempo sem o medicamento pela meia-vida estimada para esse paciente específico. Após interromper-se o fármaco por um tempo baseado na meia-vida, o *clearance* total (Cl_{tot}) do medicamento pode ser usado para determinar qual a taxa de infusão (I) (equação 7) ou dose e intervalo de tempo (D/t) (equação 8) deve ser usada para alcançar a nova concentração desejada (C_p).

Efeito dos Aumentos da Dose na Eliminação Cinética

Embora os fundamentos de farmacocinética discutidos previamente possam ser um guia para a administração de muitos fármacos, temos de ter em mente que nem todos os medicamentos agem da mesma forma quando a dose é aumentada. A maioria dos fármacos é eliminada seguindo a cinética de primeira ordem ou linear, com a quantidade eliminada diretamente proporcional à sua concentração no plasma (Fig. 29-5A). Porém, alguns têm um padrão diferente de eliminação. Três medicamentos frequentemente usados que possuem esses padrões farmacocinéticos diferentes são etanol, fenitoína e salicilato, que têm cinética de saturação dose-dependente e não linear. À medida que a dose aumenta e a concentração plasmática sobe, a quantidade relativa de fármaco sendo eliminada cai (o *clearance* diminui) até a taxa do metabolismo do medicamento estar em seu máximo. Neste ponto, diz-se que a eliminação do fármaco é de ordem zero, e a concentração do agente no plasma começa a crescer muito mais (não tão longa quanto uma relação linear) com cada aumento subsequente na dose (Fig. 29-5B).

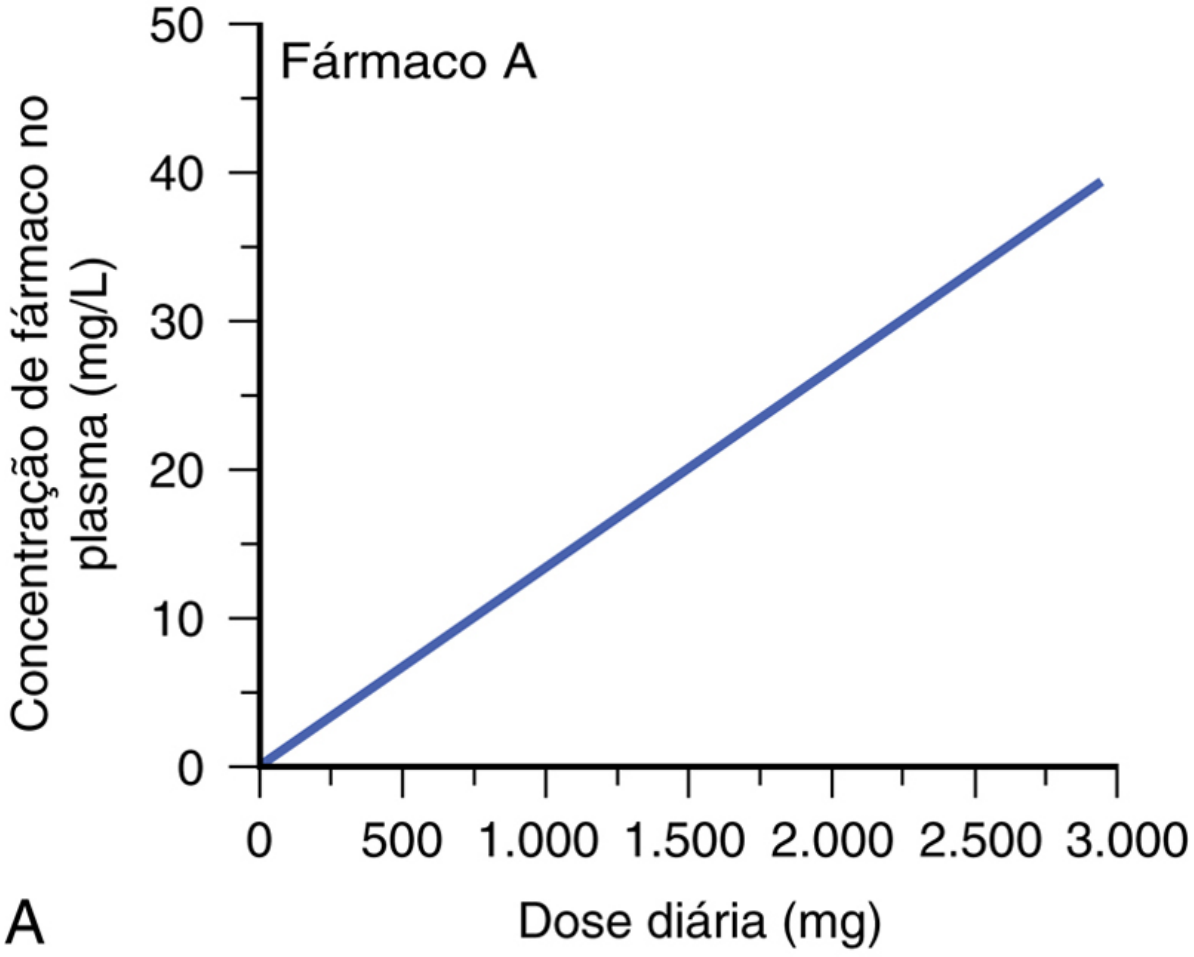

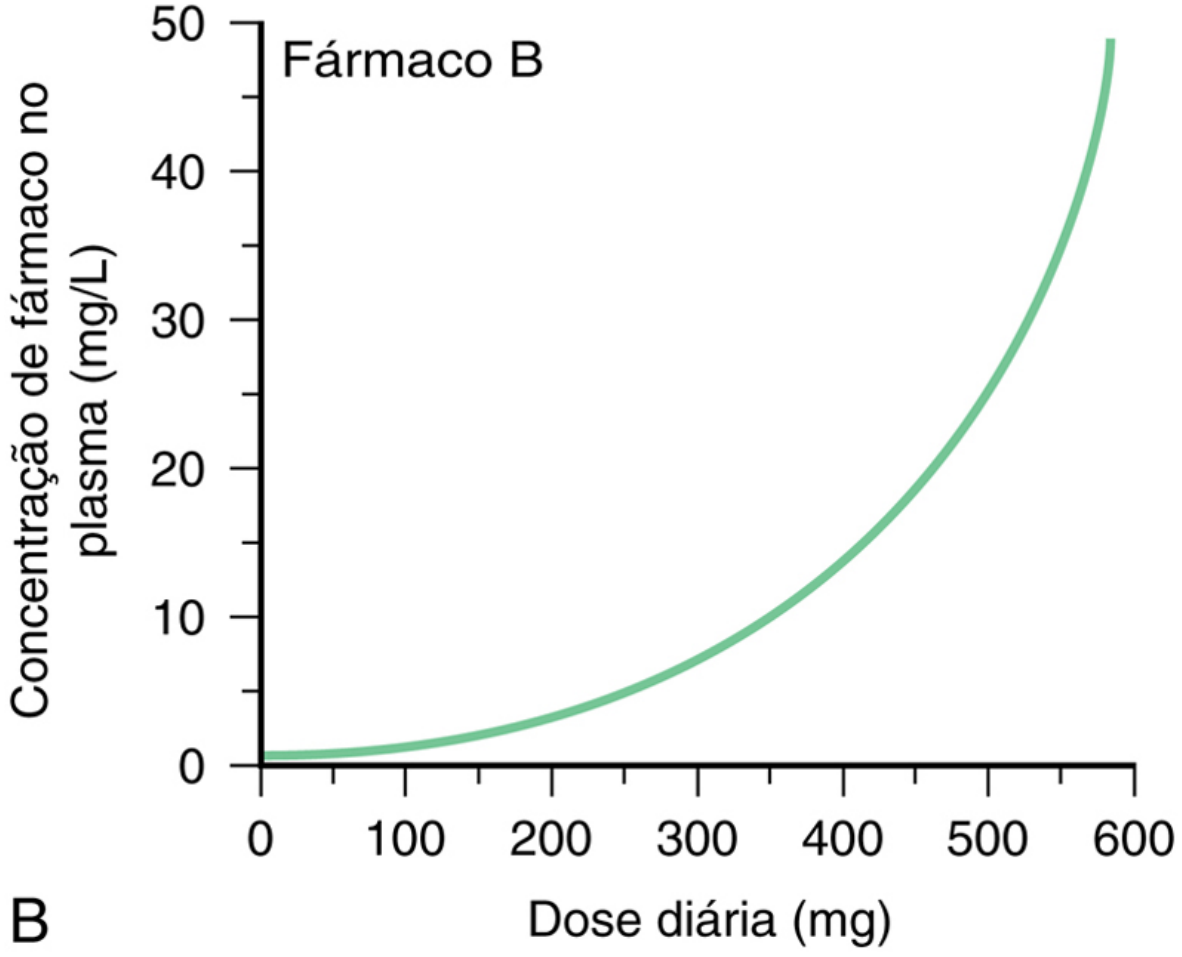

FIGURA 29-5 **Efeito do aumento da dose de um medicamento em sua concentração sérica.**
A, O fármaco A segue a cinética de primeira ordem ou linear. **B,** O fármaco B segue a cinética de ordem zero ou não linear (ou saturável).

Monitoração do fármaco como um guia terapêutico

Apesar de os dados farmacocinéticos publicados (comumente médias de populações), como os listados na Tabela 29-1, serem úteis para determinar a dosagem inicial do fármaco, modificações da dose podem ainda ser necessárias para pacientes individuais. Para algumns medicamentos (p. ex., certos anti-hipertensivos ou anticoagulantes), os efeitos terapêuticos (pressão arterial ou coagulação) podem ser quantificados facilmente em uma variação de concentrações, permitindo o ajuste adequado do agente. Para muitos outros fármacos (alguns medicamentos antiarrítmicos ou anticonvulsivantes), efeitos terapêuticos por meio de uma variação de concentração não são prontamente detectados. Com esses fármacos, a concentração plasmática pode ser usada para promover orientação adicional na otimização da terapia, se a concentração plasmática for um reflexo da concentração no local de ação e os efeitos do medicamento forem reversíveis. Um terceiro, e muito menor grupo de fármacos, produz efeitos irreversíveis (p. ex., ácido acetilsalicílico inibindo a agregação plaquetária). Com esses medicamentos a concentração plasmática não se correlaciona com o efeito, e o monitoramento não é proveitoso.

Para usar concentrações de fármacos como guia para terapia, é necessário estabelecer uma escala de concentrações variando de mínima a maximamente eficazes, com toxicidade tolerável. Essa variação de concentrações, ou *janela terapêutica*, normalmente é determinada por uma curva dose-resposta gerada a partir de uma população de pacientes que tenham sido monitorados rigorosamente para efeitos terapêuticos e tóxicos (Fig. 29-6). Esse gráfico também pode ser usado para determinar o *índice terapêutico*, medida útil da toxicidade do fármaco, calculada pela divisão do valor de 50% da curva de toxicidade pelo valor de 50% da curva de eficácia. Como essas curvas são produzidas a partir de dados populacionais, os valores podem não ser aplicáveis a todos os indivíduos.

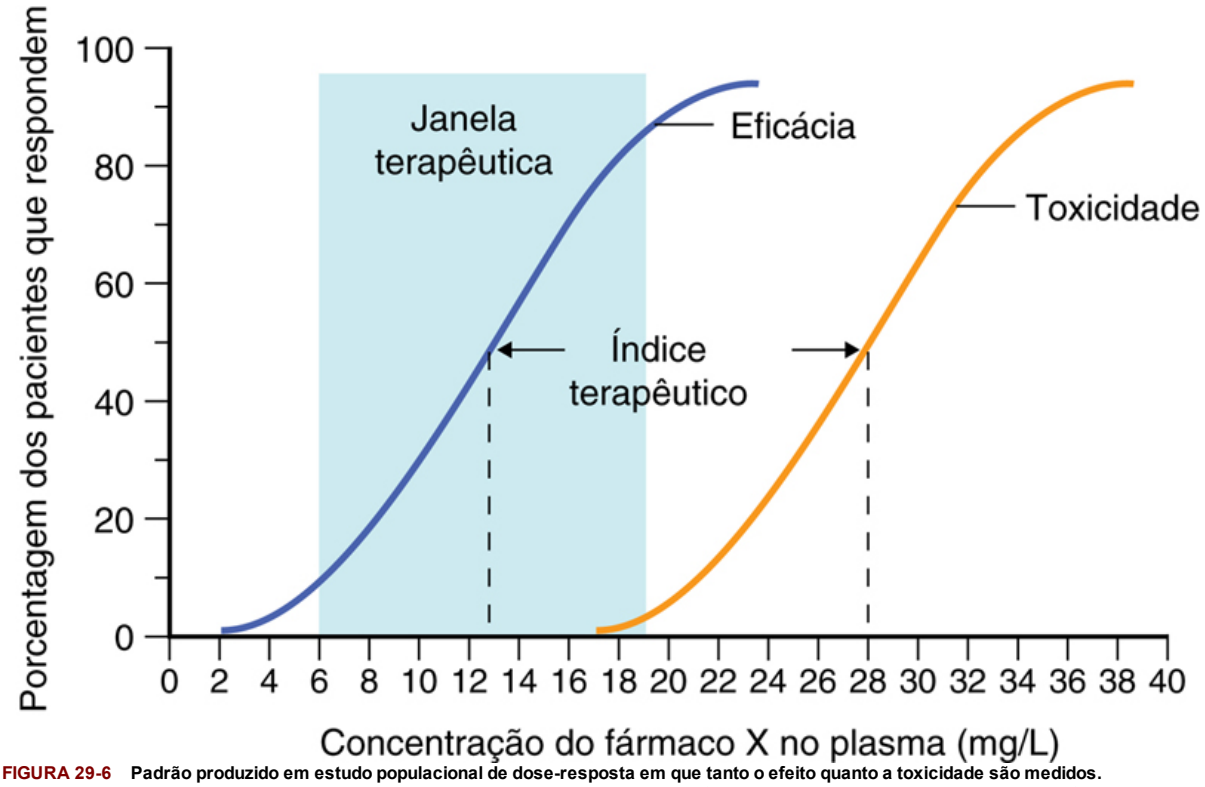

FIGURA 29-6 Padrão produzido em estudo populacional de dose-resposta em que tanto o efeito quanto a toxicidade são medidos. A janela terapêutica é mostrada como a variação de concentrações terapeuticamente eficazes, que inclui a maior parte da curva de eficácia e menos de 10% da curva de toxicidade. O índice terapêutico é calculado pela divisão do valor de 50% da curva de toxicidade pelo valor de 50% da curva de eficácia.

A Tabela 29-1, além do fornecimento de dados farmacocinéticos úteis, registra as doses terapêuticas para vários medicamentos frequentemente usados para os quais a medida da concentração do agente e o conhecimento da variação terapêutica podem ser úteis na conduta clínica. Muitos desses fármacos são usados para tratar doenças graves ou com risco de morte. Nesses casos, é essencial evitar doses inadequadas porque o efeito terapêutico é necessário. Doses excessivas também devem ser evitadas devido ao risco de toxicidade de medicamentos que têm um índice terapêutico pequeno. Por outro lado, não é necessário medir os níveis de medicamentos usados para tratar doenças não críticas (quando o tratamento inadequado não é um problema sério) ou naquelas em que o índice terapêutico é amplo (quando o excesso de tratamento relativo provavelmente não irá produzir toxicidade).

Problemas na Interpretação de Concentração de Fármacos

O momento da coleta da amostra sanguínea, talvez mais do que qualquer outro fator, contribui para a interpretação errônea dos níveis de fármaco. Como pode ser visto na Figura 29-2, se a coleta é realizada muito cedo, enquanto o medicamento está ainda na fase de distribuição, o nível pode ser alto e não refletir a concentração no local de ação. Portanto, é importante a amostra após a fase de distribuição.

Para muitos medicamentos administrados de forma intermitente, um nível de concentração de vale, obtido imediatamente antes da administração da próxima dose, é o mais útil para tomar decisões em relação aos ajustes de dose (Tabela 29-1). Para fármacos administrados por infusão ou de forma intermitente em pequenos intervalos (Fig. 29-4), o melhor momento para o exame do sangue é durante o estado de equilíbrio.

Ligação proteica é outro fator importante que contribui para a interpretação errônea dos níveis de fármaco. Medicamento livre (não ligado à proteína e capaz de se equilibrar com os tecidos e interagir com o local de ação) é a concentração de fármaco criticamente importante quando decisões terapêuticas estão sendo tomadas. Entretanto, muitos medicamentos estão firmemente ligados a proteínas do sangue. A Tabela 29-1 mostra que muitos agentes frequentemente usados, como ácido acetilsalicílico, carbamazepina, fenitoína e ácido valproico, têm ligações proteicas de mais de 75%. Uma vez que muitos dos ensaios de fármacos usados frequentemente medem a concentração total de medicamento (incluindo o fármaco ligado à proteína e o fármaco livre), a determinação da concentração "verdadeira" de fármaco livre pode ser incorreta, particularmente se a fração de fármaco ligada à proteína variar. Doenças renais e hepáticas podem mudar a ligação de certos medicamentos (p. ex., fenitoína) a proteínas devido a uma diminuição destas (p. ex., diminuição de albumina na síndrome nefrótica e em doenças do fígado) ou como resultado da competição por ligações proteicas pelas substâncias endógenas produzidas (p. ex., uremia em doenças renais ou hiperbilirrubinemia em doenças do fígado). De forma semelhante, outros fármacos administrados podem competir por afinidade com proteínas. Um problema importante, que ocorre secundariamente às mudanças há pouco discutidas na ligação de proteínas, é que o fármaco livre não é medido em muitos dos ensaios usados pela maioria dos laboratórios clínicos. Por fim, as mudanças na ligação do medicamento à proteína também podem afetar a farmacocinética do agente, sendo o principal efeito no VD, que aumenta com o decréscimo da ligação proteica.

A utilidade de um ensaio de fármaco também é limitada pelas mudanças fisiológicas que podem alterar a resposta de uma concentração em particular. Um exemplo dessa mudança farmacodinâmica é a resposta produzida em determinado nível de digoxina na presença de concentrações alteradas de eletrólitos (p. ex., potássio, cálcio ou magnésio). Tolerância, uma resposta reduzida para uma dada concentração de medicamento de uso contínuo, é outra mudança farmacodinâmica que pode alterar a interpretação da concentração de fármaco. A tolerância é geralmente observada no uso contínuo de narcóticos (p. ex., em pacientes com câncer terminal); inicialmente, o controle adequado da dor é aparente em uma determinada concentração de medicamento, mas após administração em longo prazo, o mesmo agente não é mais associado ao alívio da dor.

Ajustando a dose de fármaco à doença

Doença Renal

As principais questões a serem respondidas ao se determinar se a dosagem do fármaco precisa ser ajustada no cenário de doenças renais são as seguintes: o medicamento é excretado primariamente pelos rins? Níveis elevados do agente estão provavelmente associados a toxicidade? Se a resposta para ambas for sim, é possível que com o decréscimo do *clearance* renal, o fármaco se acumule e se torne tóxico. Com insuficiência renal, é necessário ajustar o regime de dosagem para tais medicamentos, particularmente fármacos com meia-vida longa e índice terapêutico pequeno (p. ex., digoxina).

Para obter a concentração desejada através do tempo na presença de *clearance* diminuído, ajustes podem ser feitos por diminuição da dose mantendo-se o intervalo de dose (DD), mantendo a dose, mas aumentando o intervalo (II) entre doses, ou uma combinação de ambos (DD e II). A Tabela 29-2 mostra como esses três diferentes métodos são usados para ajustar as dosagens de vários fármacos prescritos com frequência para disfunção renal (previamente caracterizados na Tabela 29-1, com suas propriedades farmacocinéticas com função renal normal). Com esses ajustes, pode ser possível alcançar uma concentração média semelhante àquela obtida com a função renal normal; no entanto, pode haver mudanças marcadas concomitantes na extensão dos valores de pico e de vale. Ao escolher o tipo de ajuste do medicamento, o médico deve considerar não somente o índice terapêutico do agente, mas também (1) se uma concentração efetiva necessita ser alcançada rapidamente e mantida dentro de limites estreitos (i.e., se há a necessidade de manter uma concentração média de fármaco e evitar níveis baixos de vale, quando o agente é ineficaz) e (2) se a toxicidade está associada a elevadas concentrações do medicamento (i.e., pico).

Tabela 29-2

Ajuste da dose posológica em insuficiência renal

		MEIA-VIDA (H)			*AJUSTE PARA INSUFICIÊNCIA RENAL*			
FÁRMACO	*Tipo De Eliminação*	**Normal**	*Doença Renal em Estágio Terminal*	**MÉTODO***	*TFG >50 mL/min*	*TFG 10-50 mL/min*	*TFG <10 mL/min*	*Remoção por Diálise†*
Amicacina	Renal	2-3	30	DD	60%-90%	30%-70%	20%-30%	Sim
				II	12h	12-18 h	24h	
Ácido acetilsalicílico	Hepática (renal)	2-19	Inalterada	II	4h	4-6 h	Evitar	Sim
Carbamazepina	Hepática (renal)	35	?	DD	Inalterada	Inalterada	75%	Não
Digoxina	Renal (não renal 15%-40%)	36-44	80-120	DD	Inalterada	25%-75%	10%-25%	Não
				II	24h	36 h	48 h	
Lidocaína	Hepática (renal <20%)	1,2-2,2	1,3-3	DD	Inalterada	Inalterada	Inalterada	Não
Carbonato de lítio	Renal	14-28	Prolongada	DD	Inalterada	50%-75%	25%-50%	Sim
Penicilina G	Renal (hepática)	0,5	6-20	DD	Inalterada	75%	25%-50%	Sim
				II	6-8 h	8-12 h	12-16 h	
Fenobarbital	Hepática, (renal 30%)	60-150	117-160	II	Inalterada	Inalterada	12-16 h	Sim
Fenitoína	Hepática (renal)	24	8	DD	Inalterada	Inalterada	Inalterada	Não
Procainamida	Renal (hepática 7-24%)	2,5-4,9	5,3-5,9	II	4 h	6-12 h	8-24 h	Sim
Teofilina	Hepática	3-12	?	DD	Inalterada	Inalterada	Inalterada	Sim
Tobramicina	Renal	2,5	56	DD	60%-90%	30%-70%	20%-30%	Sim
				II	8-12 h	12h	24 h	
Vancomicina	Renal	6-8	200 – 250	II	24-72 h	72-240 h	240 h	Não

TFG = taxa de filtração glomerular.

* DD (isolada) = diminuir a dose (manter mesmo intervalo); II (isolado) = aumento intervalo entre doses (manter dose); DD e II (juntos) = combinação de ambas as abordagens.

† A diálise refere-se à hemodiálise.

Clearance renal do fármaco está relacionado ao *clearance* de creatinina (quer o medicamento use filtração glomerular ou secreção tubular);portanto, qualquer ajuste da dose do medicamento em doenças renais pode usar o *clearance* de creatinina para calcular a dose necessária, já que o *clearance* renal do fármaco é proporcional ao *clearance* de creatinina. O *clearance* de creatinina (Cl_{Cr}), que é usado como uma estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG), pode ser calculado diretamente da creatinina sérica usando-se a seguinte equação:

$$CL_{cr} = [140 - \text{idade}) \times \text{peso}(\text{kg})] / [72 \times \text{creatinina sérica}\,(\text{mg}/dL)] \quad \textbf{(9)}$$

O valor calculado para o *clearance* de creatinina deve ser multiplicado por 0,85 para mulheres. (*Nota*: Este cálculo aplica-se somente quando a creatinina sérica é inferior a 5 mg/dL e a função renal não está variando rapidamente).

Uso do *Clearance* para Ajuste da Dose

A dose de um fármaco usado em insuficiência renal (dose $_{D\text{-}IR}$) é proporcional à dose usada em função renal normal (dose $_D$) na mesma razão entre o *clearance* do fármaco na insuficiência renal ($Cl_{D\text{-}IR}$) e o *clearance* da função renal normal (Cl_D). Simplificando, a dose $_{D\text{-}IR}$ é definida como:

$$\text{Dose}_{D\text{-}IR} = \text{dose}_D \times [Cl_{D\text{-}IR} / Cl_D] \quad \textbf{(10)}$$

Pode-se estimar o $Cl_{D\text{-}IR}$ multiplicando-se o Cl_D pela taxa de *clearance* de creatinina na insuficiência renal ($Cl_{Cr\text{-}IR}$) sobre o Cl_{Cr} com função renal normal:

$$Cl_{D\text{-}IR} = Cl_D \times [Cl_{Cr\text{-}IR} / Cl_{Cr}] \quad \textbf{(11)}$$

Como mostrado na Equação 3, *clearance* total é a somatória do *clearance* por mecanismo renal e não renal (usualmente hepático). Qualquer *clearance* não renal é admitido como normal, e somente o *clearance* renal é ajustado, com o *clearance* total sendo reduzido somente para a amplitude que o *clearance* renal é reduzido. A dose pode ser calculada do *clearance* total (ajustado) e da concentração plasmática desejada usando-se tanto a equação 7 quanto a equação 8. A dose calculada, entretanto, é apenas um guia inicial para a dose necessária. Pela monitoração da resposta do fármaco ou concentração plasmática do agente em diferentes momentos depois da dose inicial, ajustes de dose adicionais podem ser feitos, se necessários. Para uma perspectiva prática, a maior parte dos ajustes de doses de fármacos na presença de disfunção

renal pode ser guiada por tabelas publicadas que recomendam reduções baseadas em mudanças na TFG (Tabela 29-2) e na eficiência da diálise na remoçãodo medicamento. Sistemas computadorizados de suporte à decisão são particularmente eficazes na indicação da dose da medicação para pacientes com insuficiência renal.

Dose de Ataque em Insuficiência Renal

Para fármacos normalmente administrados com uma dose de ataque com função renal normal, a mesma abordagem pode ser usada com insuficiência renal para garantir que a concentração desejada seja alcançada rapidamente. Para medicamentos usualmente administrados sem uma dose de ataque com função renal normal, a presença de uma meia-vida prolongada resultante de insuficiência renal pode retardar o acúmulo do agente para o estado de equilíbrio. Nesse contexto, uma dose de ataque (igual àquantidade necessária para atingir o estado de equilíbrio com função renal normal) é necessária.

Considerações Adicionais em Insuficiência Renal

Devido a diferenças individuais entre pacientes, os ajustes delineados anteriormente devem ser considerados somente aproximações iniciais para prevenir doses ineficazes (muito baixas) ou tóxicas (muito altas). No planejamento de terapia de manutenção, é desejável monitorar os níveis plasmáticos para guiar novas dosagens.

Se um dos metabólitos do fármaco é responsável por efeito ou toxicidade e acumula-se na insuficiência renal, somente o nível do medicamento poderá não proporcionar orientação suficiente para terapia planejada. Por exemplo, o metabólito principal da procainamida, a *N*-acetilprocainamida, tem toxicidade similar à do fármaco de origem, mas atividade antiarrítmica modesta. No cenário da insuficiência renal, *N*-acetilprocainamida pode acumular-se drasticamente devido à sua dependência da eliminação renal. A medida isolada dos níveis de procainamida não determina corretamente os níveis necessários para efeito antiarrítmico ou o risco de toxicidade.

Doenças Hepáticas

Apesar de muitos fármacos sofrerem biotransformação no fígado, não é possível fazer quaisquer recomendações gerais para ajustes de dose do medicamento em doenças hepáticas. Em contraste com as doenças renais, nenhum teste de laboratório é válido para estabelecer ajustes de dose. Sugere-se que se a capacidade do fígado em produzir proteínas (refletida na concentração de albumina e no tempo de protrombina) está bastante reduzida, o *clearance* de fármacos metabolizados pelas enzimas do citocromo P-450 provavelmente está reduzido também.

Uma situação especial que pode desenvolver-se em doença hepática crônica e requer ajuste de dose é a presença de *shunt* portocava, que produz não somente uma potencial alteração hemodinâmica, conduzindo a um decréscimo do fluxo de sangue no fígado acompanhado da diminuição do *clearance*, mas também estabelece possível escape de um efeito de primeira passagem, resultando em concentrações mais altas do fármaco alcançando a circulação sistêmica. Medicamentos com uma grande extração hepática que normalmente são administrados por via oral (p. ex., propranolol) podem aparecer na circulação sistêmica com concentrações maiores, potencialmente tóxicas.

Doenças Hemodinâmicas

A redução do débito cardíaco e condições hipotensivas conduzem à diminuição na perfusão dos órgãos, incluindo aqueles responsáveis pela eliminação de fármacos. Como dito anteriormente para doenças renais primárias, a dose pode ser ajustada para uma perfusão renal reduzida pelo uso do *clearance* de creatinina. O efeito da diminuição do fluxo sanguíneo hepático na farmacocinética é mais difícil de ser avaliado. Para medicamentos que têm uma alta extração hepática (p. ex., lidocaína), a redução do fluxo sanguíneo hepático sugere a necessidade de redução de doses.

A hemodinâmica alterada também pode afetar a distribuição de determinados fármacos. Medicamentos que têm um VD relativamente grande (p. ex., lidocaína, procainamida e quinidina) podem ser afetados por condições que levam à hipotensão, como, por exemplo, choque resultando numa diminuição do VD aparente. Com um VD reduzido, a dose de ataque de um fármaco poderia ser reduzida para evitar níveis potencialmente tóxicos.

Em geral, em um quadro hemodinâmico gravemente comprometido é aconselhável ser conservador, evitando doses de ataque e de manutenção potencialmente tóxicas. Níveis de fármaco e a condição clínica devem ser monitorados cautelosamente, e doses devem ser ajustadas de acordo com a necessidade.

Abordagem a *overdose* de fármacos

Os princípios de farmacocinética discutidos anteriormente podem ser usados para determinar a melhor maneira de eliminar o fármaco no caso de uma *overdose*, particularmente se hemodiálise ou hemoperfusão são consideradas. O objetivo maior é aumentar o *clearance* do medicamento, removendo uma fração substancial da sua carga total. Avaliação do VD e dos valores de *clearance* pode proporcionar alguma orientação. Para agentes com um VD amplo (p. ex., digoxina; Tabela 29-1), somente uma pequena porção pode ser removida porque o *clearance* afeta somente a quantidade de medicamento presente no plasma, e uma grande parte do fármaco no corpo está fora do compartimento do plasma. De forma semelhante, para medicamentos com altos valores de *clearance*, a hemoperfusão pode aumentar muito pouco o *clearance* total, e não é indicada. A Tabela 29-2 fornece dados para determinar se a hemodiálise é apropriada para remover muitas dos medicamentos frequentemente usados.

Uso de fármacos em idosos

Administrar fármacos a idosos é provavelmente a área mais desafiadora na terapêutica de adultos, devido a vários fatores: a grande probabilidade de doenças múltiplas, frequentemente com muitos sistemas envolvidos, assim como a necessidade de esses pacientes ingerirem muitos medicamentos (prescritos com frequência por diferentes médicos), além da grande probabilidade de alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Esses fatores em conjunto contribuem para uma frequência significativamente aumentada de interações medicamentosas e respostas adversas aos fármacos neste grupo de pacientes.

Alterações Farmacocinéticas com a Idade

Essas alterações podem ser secundárias a efeitos das mudanças gerais da fisiologia do envelhecimento, como as mudanças na composição corpórea, ou as mudanças específicas em órgãos farmacocineticamente importantes (p. ex., rins e fígado). A distribuição de fármacos tende a mudar drasticamente com a idade, principalmente devido às mudanças na composição corpórea. O mais característico é o aumento na gordura total do corpo, acompanhado da diminuição da massa corporal magra e da água total do corpo. Mudanças podem ocorrer, também, na concentração de proteínas plasmáticas, particularmente albumina, que diminui com o envelhecimento hepático. As modificações na distribuição se manifestam como mudanças no VD aparente. Para medicamentos hidrossolúveis que não estão ligados a proteínas plasmáticas, o VD aparente está reduzido. Por outro lado, para agentes lipossolúveis, o VD está aumentado. Mudanças mínimas no metabolismo acompanham a idade, mas elas sozinhas não podem responder pelas alterações farmacocinéticas.

A excreção pode estar alterada em idosos, e o *clearance* de muitos fármacos diminui. O débito cardíaco e o fluxo sanguíneo para os rins e fígado também podem diminuir. TFG pode ser reduzida em 50%. A eliminação hepática de medicamentos é menos afetada, exceto para aqueles com um alto *clearance* hepático (p. ex., lidocaína). A meia-vida de eliminação para muitos fármacos está aumentada com a idade como consequência do maior VD aparente e de um decréscimo do *clearance* hepático ou renal (Equação 5).

Alterações Farmacodinâmicas com a Idade

Essas alterações são resultado da modificação na responsividade do órgão-alvo. Elas requerem o uso de doses menores de fármaco em idosos, mesmo se a farmacocinética está inalterada. Isso afeta muitos medicamentos habitualmente usados em idosos, por exemplo, ansiolíticos e agentes sedativo-hipnóticos podem produzir maior depressão do sistema nervoso central em idosos em concentrações que são bem toleradas em adultos jovens. De forma similar, anticoagulantes (p. ex., varfarina) podem produzir hemorragia em idosos nas concentrações que são bem toleradas em adultos jovens.

Recomendações Gerais para Uso de Medicamentos em Idosos

- O *clearance* de fármacos eliminados pelos rins pode ser reduzido em 50%.
- Medicamentos que são eliminados primariamente pelo fígado não necessitam de ajuste pela idade, com exceção daqueles com alto *clearance* hepático, que podem ser afetados pelo decréscimo do fluxo de sangue para o fígado relacionado à idade.
- Devido ao aumento da sensibilidade do órgão-alvo em idosos, somente a menor dose efetiva deverá ser usada.
- Revisões frequentes do histórico medicamentoso do paciente deverão ser realizadas, incluindo não somente as medicações prescritas, mas também medicações vendidas sem receita médica, tendo em mente o aumento do risco potencial de interações medicamentosas e reações adversas.

Interações entre fármacos

Como pacientes são geralmente tratados com múltiplos agentes mesmo para uma só doença, as possibilidades de interações medicamentosas são grandes. Muitas das interações medicamentosas clinicamente importantes envolvem um fármaco com um baixo índice terapêutico (p. ex., varfarina) e um efeito farmacológico facilmente detectável (p. ex., hemorragia), de modo que um pequeno aumento na quantidade do medicamento produz um efeito significativo (toxicidade).

É difícil avaliar de forma exata a prevalência de interações medicamentosas tanto em pacientes internados quanto ambulatoriais, principalmente porque não existem mecanismos de vigilância formais e abrangentes disponíveis. O risco de interações medicamentosas parece estar aumentando, particularmente em pacientes críticos hospitalizados, que frequentemente tomam mais de 10 medicamentos.[1]

Existem basicamente dois tipos de interações medicamentosas: 1) as interações medicamentosas farmacocinéticas, causadas por mudanças na quantidade de fármaco ou metabólito ativo no local de ação, e 2) interações medicamentosas farmacodinâmicas (sem mudanças na farmacocinética), causadas por mudanças no efeito do agente.

Interações Medicamentosas Farmacocinéticas

Redução da Quantidade de Fármaco no Local de Ação

Absorção Diminuída

O lúmen gastrointestinal talvez seja o melhor exemplo de uma área em que a interação medicamentosa pode resultar em redução da absorção do fármaco. Alguns medicamentos frequentemente usados podem ilustrar esse tipo de interação. Para muitos fármacos, uma interação fisicoquímica pode impedir sua absorção. Agentes como colestipol e colestiramina (resinas usadas para reduzir o colesterol e se ligar a ácidos biliares) podem também se ligar a outros fármacos presentes no lúmen gastrointestinal, incluindo digoxina e varfarina. Devido ao potencial de muitos outros fármacos também serem ligados, recomenda-se que não sejam administrados até 2 horas após colestipol e colestiramina. Outro tipo de interação ocorre quando íons metálicos (p. ex., alumínio, cálcio e magnésio presentes em antiácidos e ferro em suplementos para tratamento de deficiência de ferro) formam complexos insolúveis com tetraciclinas, agindo como agentes quelantes. Outro medicamento comumente usado que reduz a absorção é a suspensão de caolina-pectina para tratamento de diarreias. Esses medicamentos podem inibir de forma significativa a absorção de fármacos coadministrados (p. ex., digoxina).

Medicamentos que são particularmente suscetíveis a mudanças de pH podem ter absorção reduzida quando coadministrados com agentes que afetam a acidez gástrica ou alteram o grau de exposição a pH baixo. Inibidores da bomba de prótons e os antagonistas do receptor H_2 de histamina podem elevar o pH gástrico, o que pode inibir a dissolução e a subsequente absorção de fármacos que são bases fracas (p. ex., cetoconazol). Medicamentos que retardam o esvaziamento gástrico (p. ex., alcaloides da beladona) podem aumentar a degradação de um fármaco coadministrado que seja sensível a ácido (p. ex., levodopa), resultando num decréscimo de absorção.

Distribuição Alterada

Fármacos que usam o mesmo processo de transporte ativo para alcançar seus locais de ação podem competir no nível do transporte, resultando em baixos níveis de medicamento atingindo esse local. O exemplo clássico desse tipo de interação é a coadministração de anti-hipertensivos tipo guanidina com antidepressivos tricíclicos, fenotiazinas e certas aminas simpaticomiméticas (p. ex., efedrina), que bloqueiam os efeitos anti-hipertensivos do medicamento.

Metabolismo Aumentado

Muitos fármacos (p. ex., barbitúricos como fenobarbital, fenitoína, etanol, glutetimida, griseofulvina, rifampicina) e substâncias tóxicas (como fumaça de cigarro e certos hidrocarbonetos clorados) podem acelerar o metabolismo hepático de outros agentes (p. ex., corticosteroides, ciclofosfamida, ciclosporina, certos bloqueadores β-adrenérgicos, teofilina e varfarina) por indução da atividade da superfamília de enzimas mono-oxigenase do citocromo P-450.

Mais Fármaco no Local de Ação

Absorção Aumentada

Qualquer fármaco que aumente a velocidade de esvaziamento gástrico (p. ex., metoclopramida) pode aumentar potencialmente a absorção de medicamentos instáveis em meio ácido. Além disso, agentes que diminuem a motilidade intestinal (p. ex., anticolinérgicos) podem aumentar a absorção de medicamentos que são relativamente pouco absorvidos (p. ex., comprimidos de digoxina) por aumentar o tempo de contato do fármaco com a superfície de absorção.

Distribuição Alterada

Fármacos ligados a proteínas são limitados na sua distribuição (particularmente para o local de ação) e não estão acessíveis para metabolismo ou excreção. Medicamentos podem competir com outros por ligação a proteínas plasmáticas, resultando em interações medicamentosas. Sulfonamidas podem deslocar barbitúricos ligados à albumina sérica, levando a níveis aumentados de barbitúricos livres com possibilidade de efeitos tóxicos.

Metabolismo Reduzido

Uma das mais impressionantes interações medicamentosas é produzida quando um fármaco inibe o metabolismo de outro agente, levando ao acúmulo do segundo fármaco e a risco significativo de toxicidade. Esse tipo de interação origina-se do uso de 6-mercaptopurina, um medicamento antileucêmico com um baixo índice terapêutico, com alopurinol, frequentemente usado para controlar hiperuricemia. A interação pode resultar numa toxicidade potencialmente mortal.

Alguns medicamentos podem inibir o metabolismo de muitos outros. A cimetidina pode inibir o metabolismo de diazepam, imipramina, lidocaína, propranolol, quinidina, teofilina e varfarina. A amiodarona inibe o metabolismo dos bloqueadores de canais de cálcio, fenitoína, quinidina e varfarina. De particular importância é sua meia-vida de 1 a 2 meses, que faz com que continue a inibir o metabolismo de fármacos por vários meses após sua interrupção.

Outros fármacos destacam-se por ter o metabolismo inibido por uma variedade de diferentes agentes. O metabolismo do anticoagulante varfarina comumente usado é inibido não somente pela cimetidina e amiodarona, mas também por muitos outros medicamentos, inclusive álcool, alopurinol, dissulfiram, metronidazol, fenilbutazona, sulfinpirazona e trimetoprim-sulfametoxazol. De forma semelhante, o metabolismo da fenitoína é também inibido por outros fármacos, incluindo cloranfenicol, clofibrato, dicumarol, dissulfiram, isoniazida (acetiladores lentos), fenilbutazona e ácido valproico.

Embora a maioria dos exemplos mencionados envolva enzimas que metabolizam os fármacos no fígado, as enzimas metabolizadoras de medicamentos localizadas fora do fígado também podem ser afetadas por certos fármacos. O exemplo mais conhecido é a monoamina oxidase, que pode ser afetada por inibidores inespecíficos de monoamina oxidase, resultando no acúmulo de catecolaminas em múltiplos locais após sua liberação em resposta à ingestão de alimentos contendo tiramina, como queijos envelhecidos, carnes curadas ou maturadas, além de carnes, peixes ou frangos estragados.

Excreção Reduzida

Fármacos podem competir por sistemas de transporte ativo presentes nos rins. A maioria dessas interações envolve transportadores ácidos. A interação mais conhecida é a inibição no transporte de penicilina pela probenecida, levando ao declínio do *clearance* da penicilina e resultando no aumento dos níveis plasmáticos — uma interação usada no passado para maximizar a terapia com penicilina. Um efeito inibitório similar na excreção renal de metotrexato pode ser produzido por salicilatos, fenilbutazona e probenicida. O transporte ativo de medicamentos básicos (p. ex., procainamida) também pode ser inibido por outros fármacos (p. ex., cimetidina e amiodarona).

Interações Medicamentosas Farmacodinâmicas

Por meio de interações farmacodinâmicas, os fármacos interagem no nível do receptor (alvo) ou podem produzir efeitos aditivos em locais separados nas células. Um exemplo do primeiro é a interação entre epinefrina e propranolol, que bloqueia receptores β-adrenérgicos, tendo como resultado que os efeitos α-adrenérgicos de epinefrina não sofrem oposição. Essa interação indesejável pode resultar numa hipertensão grave.

Existem muitos exemplos do efeito aditivo entre fármacos. O ácido acetilsalicílico, que pode produzir aumento do tempo de sangramento pela ação nas plaquetas, pode interagir com a varfarina, que afeta a coagulação. O resultado é um aumento do risco de hemorragia. De forma semelhante, medicamentos cardíacos, como bloqueadores β-adrenérgicos e bloqueadores de canais de cálcio, quando coadministrados, têm efeitos inotrópicos negativos cumulativos, resultando em um risco aumentado de insuficiência cardíaca.

Diagnóstico e prevenção de interações medicamentosas

Para reconhecer uma interação entre fármacos, o índice de suspeita deve ser alto sempre que múltiplos agentes são usados juntos. Devido à lista sempre crescente de interações conhecidas e suspeitadas, é impossível para um clínico lembrar todas ou até mesmo muitas das interações possíveis.

Várias situações clínicas levantam suspeitas sobre a possibilidade de interações entre fármacos:

- O uso de algum fármaco de baixo índice terapêutico (Tabela 29-3) deve despertar suspeita.
- À medida que o número de medicamentos usados simultaneamente aumenta, há um risco relativamente grande de interações medicamentosas, particularmente com mais de 10 agentes.
- Pacientes críticos, que têm doenças em vários sistemas com comprometimento da função renal, hepática, cardíaca ou pulmonar, têm maior risco de interações entre fármacos. Esse risco pode ser maior em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida, que têm um sistema imunológico comprometido e também utilizam um grande número de medicamentos.
- Pacientes com várias doenças psiquiátricas ou de comportamento (p. ex., dependentes químicos que fazem uso não somente de um grande número de fármacos prescritos, mas também de drogas ilícitas e álcool) estão sob risco de desenvolver interações entre medicamentos.

Tabela 29-3

Medicamentos com baixos índices terapêuticos de alto risco para respostas adversas a fármacos e interações medicamentosas

Anticoagulantes
Antiarrítmicos
Anticonvulsivantes
Digoxina
Carbonato de lítio
Hipoglicemiantes orais
Teofilina

Outro tipo de interação medicamentosa que está se tornando cada vez mais importante é aquela entre componentes alimentares (p. ex., suco de pomelo – toranja) ou produtos naturais (p. ex., ervas) e fármacos. O uso concomitante de suco de pomelo, devido à sua inibição do sistema enzimático citocromo P-450 3A4 intestinal, pode elevar os níveis de fármacos metabolizados por essa via (p. ex., saquinavir, ciclosporina e verapamil) e resultar em efeitos tóxicos ou adversos.

Muitas medidas podem ser tomadas para prevenir interações entre fármacos:

- Ao preencher o prontuário médico, é importante documentar todos os fármacos que o paciente está tomando (e que tomou recentemente), incluindo os prescritos, os que não necessitam de prescrição e outros com potencial de adição.
- É desejável reduzir o número de fármacos que o paciente está tomando com uma revisão frequente da lista de medicamentos para assegurar que cada um continua sendo necessário.
- Deve haver uma grande suspeita quando são usadas medicações com baixo índice terapêutico e alto risco de interação entre fármacos (Tabela 29-3).
- Situações clínicas de alto risco, como ocorre em pacientes em estado crítico, devem levantar suspeita de interação adversa entre fármacos.
- Interações adversas devem ser consideradas no diagnóstico diferencial sempre que houver alguma mudança na evolução do paciente.

Reações adversas a fármacos

Uma reação adversa a fármaco (RAF) é um efeito indesejável produzido por um medicamento em doses habituais, que normalmente precisa de redução ou interrupção do agente suspeito e pode necessitar de tratamento para os efeitos nocivos produzidos. Prejuízo adicional pode ocorrer com a continuidade ou em terapia futura com o agente.

Epidemiologia

O impacto financeiro de RAFs é estimado em mais de US$100 bilhões por ano. A incidência real de reações adversas a fármacos é difícil de ser quantificada porque muitos casos não são reconhecidos ou notificados. Vários grandes estudos têm mostrado que a incidência pode aproximar-se de 20% para pacientes ambulatoriais (maior ainda para pacientes que tomam 15 ou mais medicamentos) e 2% a 7% para pacientes internados. A incidência de RAFs aumenta exponencialmente com mais de quatro fármacos. Uma metanálise de vários estudos prospectivos sugere que RAFs são agora a terceira principal causa de morte em pacientes hospitalizados. Isso fica claro por meio de estudos mais recentes, demonstrando que um grupo de fármacos relativamente pequeno (Tabela 29-3) continua a estar envolvido na maioria das RAFs relacionadas. Tendências atuais sugerem que a incidência de respostas adversas deve aumentar como resultado do aumento no uso de medicamentos prescritos e de medicamentos vendidos sem receita médica. Embora ainda numa fase evolutiva, as abordagens de sistemas têm o potencial de ampliar muito a compreensão dos eventos adversos e a capacidade de prevê-los.[2]

Biopatologia

A maioria das respostas adversas a fármacos é causada por efeito farmacológico excessivo (mas previsível) do medicamento ou efeito tóxico ou imunológico do agente ou um metabólito (normalmente não esperado). Entre cerca de 100.000 hospitalizações anuais de emergência relacionadas com fármacos, em pacientes com mais de 65 anos, os medicamentos mais comumente implicados são a varfarina (33%), insulina (14%), agentes antiplaquetários orais (13%) e agentes hipoglicemiantes orais (11%).

Respostas Tóxicas Previsíveis a Fármacos

Respostas excessivas a fármacos que causam efeitos adversos podem ser em decorrência de qualquer condição que cause alterações tanto farmacocinéticas quanto farmacodinâmicas (discutidas anteriormente). Tem havido grande interesse na disciplina da farmacogenômica, que explora o papel dos fatores genéticos em alterações tanto farmacocinéticas quanto farmacodinâmicas e o consequente aumento da suscetibilidade às RAFs. Além disso, o desenvolvimento de uma disciplina de farmacometabolômica deve complementar a farmacogenômica na terapia farmacológica personalizada tendo em conta influências de níveis microbiológico e ambiental em resposta aos fármacos.[3] Existem atualmente amplas evidências de que mudanças moleculares nos genes que codificam enzimas que metabolizam fármacos podem responder pela variabilidade na farmacocinética e efeitos de medicamentos observados em estudos populacionais. Atualmente existem muitos exemplos do papel da farmacogenômica na resposta e no efeito alterados de fármacos. Três dos mais bem estudados exemplos de polimorfismo são associados a debrisoquina/esparteína, acetilação e mefenitoína. Cada um está associado a herança autossômica recessiva e juntos são responsáveis pelo metabolismo de aproximadamente 40 medicamentos (Tabela 29-4). Indivíduos com genes autossômicos recessivos são "metabolizadores fracos", com farmacocinética potencialmente alterada que resulta em concentrações plasmáticas elevadas do fármaco e pode levar a efeitos tóxicos. Estudos recentes têm se concentrado em alterações genômicas associadas a variabilidade na resposta a alguns medicamentos comumente usados. Assim, a variabilidade da resposta à varfarina (Cap. 38) é agora reconhecida como sendo devida a polimorfismos de um único nucleotídeo nos genes do citocromo P-450 2C9 (*CYP2C9*) e da vitamina K epóxido redutase (*VKOR*). Esses polimorfismos de um único nucleotídeo têm um efeito significativo sobre as necessidades de dose de varfarina. Da mesma forma, os polimorfismos nos genes do transportador podem ter profundos efeitos sobre a farmacocinética de estatinas (Cap. 206). Uma variante genética comum do polipeptídeo orgânico 1B1 pode reduzir a captação hepática de muitas estatinas, aumentando o risco de miopatia induzida por estatina. Além disso, é agora reconhecido que o prejuízo genético da atividade de efluxo do transportador G2 ligante a trifosfato de adenosina (ATP) pode resultar em um aumento na exposição sistêmica a várias estatinas. De particular importância para a terapêutica é que os efeitos desses polimorfismos genéticos diferem, dependendo da estatina especificamente utilizada. Isso fornece uma base racional para uma abordagem individualizada no uso de agentes terapêuticos de redução de lipídios.

Tabela 29-4

Polimorfismos genéticos de enzimas metabolizadoras de fármacos

TIPO	EXEMPLOS PRIMÁRIOS DE FÁRMACOS	OUTRAS MEDICAÇÕES QUE SÃO SUBSTRATOS	INCIDÊNCIA DE "METABOLIZADORES RUINS" EM BRANCOS (%)	ENZIMA ENVOLVIDA
Polimorfismo de debrisoquina/esparteína	Amitriptilina codeína, tamoxifeno	Antidepressivos, antiarrítmicos, agentes bloqueadoras dos receptores β-adrenérgicos, codeína, dextrometorfano, neurolépticos	5-10	Citocromo P-450 IID6 (CYP2D6)
Polimorfismo de mefenitoína	Mefenitoína	Mefobarbital, hexobarbital, diazepam, omeprazol	4 (japoneses, chineses, 15-20)	Citocromo P-450 IIC (CYP2C)
Polimorfismo de *N*-acetilação	Isoniazida, sulfadiazina	Hidralazina, fenelzina, procainamida, dapsona, sulfametazina, sulfapiridina, aminoglutetimida, ácido aminossalicílico, sulfassalazina	40-70 (japoneses 10-20)	*N*-acetiltransferase (NAT2)
Polimorfismo de conjugação metil	Catecolaminas	L-dopa, metildopa	25-30	Catecol-*O* metiltransferase (COMT)

Um exemplo particularmente impressionante ocorre com certos agentes quimioterápicos que têm uma janela terapêutica relativamente estreita e o potencial de produzir efeito citotóxico grave (p. ex., deficiência na atividade da di-hidropirimidina desidrogenase pode resultar em efeito tóxico mortal depois da administração de 5-fluorouracil). Essas deficiências normalmente não são reconhecidas até o paciente tomar o medicamento. Elas geralmente são descritas como síndromes "farmacogenéticas".

Outras alterações genéticas não afetam especificamente o metabolismo e não produzem uma variação de alterações quantitativas, mas podem resultar em defeitos "qualitativos" e frequentemente estão associadas a defeitos estruturais. O exemplo clássico é glicose-6-fosfato desidrogenase. Indivíduos com deficiência nessa enzima não toleram o estresse oxidativo produzido por alguns fármacos, levando a hemólise (Cap. 161). Medicamentos que podem produzir esse quadro clínico incluem ácido acetilsalicílico, nitrofurantoína, primaquina, probenicida, quinidina, quinino, sulfonamidas, sulfonas e vitamina K. Outro defeito similar é a deficiência de metemoglobina redutase, que resulta numa inabilidade em manter o ferro da hemoglobina no estado ferroso, causando metemoglobinemia (Cap. 158) depois de exposição a fármacos oxidantes, como nitritos, sulfonamidas e sulfonas.

Respostas Tóxicas Imprevisíveis a Fármacos

Outras respostas adversas tóxicas ou imunológicas não são previsíveis e não são obviamente devidas a um aumento da concentração do fármaco (farmacocinética) ou efeito do fármaco (farmacodinâmica). Respostas tóxicas imprevisíveis incluem reações diretas entre medicamento e um órgão específico (p. ex., agentes contendo platina, como a cisplatina, podem produzir toxicidade direta no rim e no oitavo nervo craniano). Com outros fármacos, o metabolismo do medicamento para um intermediário ativo deve ocorrer primeiro. Com uma dose padrão de acetaminofeno nenhum efeito adverso ocorre, porque a quantidade relativamente pequena do metabólito reativo formado pelo metabolismo de oxidação é rapidamente desintoxicada pela glutationa reduzida. Em superdosagem, a glutationa é depletada, e o metabólito ativo restante pode danificar o fígado. A compreensão do mecanismo dessa ação tóxica fornece uma base lógica para o tratamento de *overdose* de acetominofeno. Substâncias contendo radical sulfidrila (p. ex., *N*-acetilcisteína), que é capaz de formar complexos com o metabólito reativo, podem ser administradas para reduzir a quantidade de metabólitos tóxicos livres presentes, protegendo o fígado.

Reações imunológicas a fármacos em geral não são produzidas somente pelo agente. Assim como outras substâncias de pequeno peso molecular (<1.000 D), elas caracteristicamente não são antigênicas por si mesmas. Quando um fármaco ou metabólito reativo combina-se com uma proteína para formar um complexo fármaco-proteína, ele pode tornar-se antigênico e ser capaz de provocar uma resposta imune.

Talvez a forma mais impressionante de alergia a medicamento seja a anafilaxia, que é causada por uma hipersensibilidade mediada por IgE. Muitos fármacos de diferentes classes podem produzir esse tipo de alergia ao medicamento. O exemplo mais conhecido é a resposta anafilática gerada por penicilina, que pode ocorrer depois de esta ser administrada por qualquer via. O teste de pele com penicilina G, ácido peniciloico ou peniciloil polilisina pode identificar pacientes de risco e deveria ser realizado em pacientes com suspeita de alergia à penicilina que necessitam de tratamento com essa substância. Se o teste de pele for positivo, o paciente deve ser submetido à dessensibilização antes de receber penicilina. Se o teste de pele for negativo, a penicilina pode ser administrada com cautela.

Diagnóstico das respostas adversas a fármacos

Embora muitos dos bem conhecidos efeitos adversos a fármacos se devam a um grupo de medicamentos relativamente pequeno, todo fármaco potencialmente pode causar uma resposta adversa. O médico sempre deve considerar a possibilidade de uma RAF no diagnóstico diferencial, mesmo que nada tenha sido relatado anteriormente para o medicamento em particular. Em edições anteriores deste livro fornecemos uma tabela, listando várias apresentações clínicas associadas com RAFs. O leitor agora é encaminhado a inúmeros *websites* que fornecem informações mais completas e atualizadas sobre RAFs do que poderiam ser detalhadas aqui. Por exemplo, *www.fdable.com* permite que se monitore a segurança de fármacos com acesso ilimitado a informações atualizadas do Adverse Event Reporting System (AERS) do U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Em muitos casos, é evidente que um fármaco específico produziu uma RAF, tal como o aparecimento de uma erupção de pele em um paciente saudável para quem recentemente foi prescrita um agente único (p. ex., penicilina). Em outros casos, o efeito produzido pelo fármaco pode ser difícil de distinguir de outros estados patológicos. Em outros casos, ainda, o efeito adverso pode imitar a doença que está sendo tratada (p. ex., uma arritmia desenvolvida em um paciente sendo tratado com um medicamento antiarrítmico).

De uma perspectiva de saúde pública, é altamente desejável ter um mecanismo disponível para detectar, catalogar e rastrear a incidência e a gravidade das respostas adversas a fármacos não somente para medicamentos em diversos estágios de desenvolvimento, mas também para os que foram aprovados anteriormente. O FDA rastreia eventos adversos a fármacos por meio de um programa de notificação voluntária, *MedWatch*. Profissionais de atenção à saúde são encorajados a notificar qualquer evento adverso ou problemas de produto em um formulário que pode ser enviado por correio, *fax* ou eletronicamente para o FDA. Recursos não tradicionais, que são criados pelos pacientes através da Internet, podem complementar as abordagens de farmacovigilância existentes.[4] Apesar de vários métodos para pesquisar as respostas adversas a fármacos terem sido propostos, imprescindivelmente a cooperação entre clínicos e profissionais da saúde deve ser encorajada.[4]

Dados genômicos como orientadores da decisão da terapêutica cancerígena

Além de os dados genéticos serem úteis na compreensão e, de um modo crescente, predizerem efeitos adversos dos fármacos (ver anteriormente), é cada vez mais claro que os dados genéticos (p. ex., presença de uma variante genética específica) também podem ajudar a informar o médico sobre o fármaco apropriado ou a dose de medicamento que deve ser usada para um paciente específico.[5,6] Não existe nenhuma área terapêutica na qual isso seja mais evidente do que com fármacos oncológicos e, particularmente, com muitos dos novos agentes de terapia-alvo, para os quais o perfil genômico do tumor (*versus* o tecido do hospedeiro) é crítico.[7] Um exemplo representativo é o vemurafenibe, um agente-alvo que recentemente demonstrou ter valor terapêutico em pacientes com melanoma, bem como potencialmente em outras neoplasias. O vemurafenibe é eficaz em tumores que têm uma mutação específica no gene *BRAF*, uma mutação valina-a-ácido glutâmico no resíduo 600 (V600E), que resulta em um produto proteico do oncogene, a quinase BRAF (V600E), a qual exibe uma atividade muito elevada que superativa a via de sinalização MAPK. O vemurafenibe é uma pequena molécula, inibidora da quinase BRAF (V600E), biodisponível oralmente, ATP-competitiva, com atividade antineoplásica. Liga-se seletivamente ao local de ligação do ATP da quinase BRAF (V600E) e inibe sua atividade, resultando na inibição da via de sinalização MAPK superativada a jusante nas células tumorais que expressam quinase BRAF (V600E), reduzindo assim a proliferação de células tumorais. Existem vários outros exemplos em oncologia demonstrando que os dados genômicos de um tumor em um paciente individual podem ser úteis na tomada de decisão terapêutica.

Referências Gerais

1. Hennessy S, Flockhart DA. The need for translational research on drug-drug interactions. *Clin Pharm Ther*. 2012;91:771–773.
2. Lesko LJ, Zheng S, Schmidt S. Systems approaches in risk assessment. *Clin Pharm Ther*. 2013;93:413–424.
3. Kaddurah-Daouk R, Weinshilboum RM. Pharmacometabolomics: implications for clinical pharmacology and systems pharmacology. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95:154–167.
4. White RW, Harpaz R, Shah NH, et al. Toward enhanced pharmacovigilance using patient-generated data on the internet. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96:239–246.
5. Johnson JA, Cavallari LH. Pharmacogenetics and cardiovascular disease: implications for personalized medicine. *Pharmacol Rev*. 2013;65:987–1009.
6. Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. *N Engl J Med*. 2011;364:1144–1153.
7. Wheeler HE, Maitland ML, Dolan ME, et al. Cancer pharmacogenomics: strategies and challenges. *Nat Rev Genet*. 2013;14:23–34.

Dor

Steven P. Cohen

Srinivasa N. Raja

A dor é onipresente na vida, geralmente servindo como um sinal de alerta de lesão iminente ou real para o organismo. Como tal, a dor é mais velha do que os seres humanos, remontando aos nossos ancestrais mais primitivos. A dor é também um indício diagnóstico vital para os médicos. Os médicos devem estar intimamente familiarizados com a dor, pois é o sintoma mais comum pelo qual os pacientes procuram atendimento médico.

É difícil superestimar o impacto que a dor tem na sociedade. De acordo com um relatório do Institute of Medicine publicado em 2011, um em cada três americanos sofre de dor crônica, que é mais do que o total combinado causado por doenças cardíacas, câncer e diabetes. Entre os vários tipos de dor, a dor nas costas é a mais comum, seguida por dores de cabeça severas, artralgias e dor no pescoço. O custo econômico estimado de dor crônica, incluindo despesas médicas e perda de produtividade, varia entre US$ 560 e US$ 635 bilhões (em 2010).[1] As dores na coluna vertebral são a principal causa de incapacidade em indivíduos com menos de 45 anos nos países industrializados, com gastos econômicos anuais superiores a US$ 100 bilhões nos Estados Unidos, segundo algumas estimativas. Populações especiais em risco de dor crônica incluem os idosos e os indivíduos com morbidades físicas e psicológicas. Várias condições caracterizadas por dor crônica, tais como dores de cabeça, síndrome do intestino irritável, fibromialgia e síndrome de dor regional complexa, são mais prevalentes em mulheres do que em homens.

Definição

A International Association for the Study of Pain (IASP) define a dor como "uma experiência sensorial e emocionalmente desagradável associada a um dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal dano". Essa definição reconhece que a dor pode ser experimentada, em algumas circunstâncias, na ausência de dano tecidual em curso (p. ex., a dor fantasma após uma amputação cicatrizada). Uma implicação dessa afirmação é a suposição de que a dor é sempre subjetiva; como tal, um relato de dor de um paciente deve sempre ser aceito pelo seu valor nominal, na ausência de prova em contrário.

Biopatologia

Classificação dos Estados de Dor

Várias classificações têm sido usadas para descrever estados de dor com base na duração, origem anatômica e etiologia. A *dor aguda* geralmente resulta de uma lesão ou inflamação, tem um valor de sobrevivência e pode desempenhar um papel na cicatrização promovendo comportamentos que minimizem uma nova lesão. Por outro lado, a *dor crônica* é talvez mais bem interpretada como uma "doença" que não serve nenhum propósito útil. Embora não exista nenhum limite claro no qual ocorre a transição de dor aguda a um estado crônico, é geralmente aceito que a dor que persiste além do período esperado de cicatrização é patológica. Na maioria dos casos, esse período é de 3 a 6 meses. A intensidade da dor pode ser classificada como leve (1 a 3), moderada (4 ou 5) ou severa (≥6 numa escala numérica de 0 a 10).

Dores Somática e Visceral

A dor pode ter origem em estruturas somáticas ou viscerais. A *dor somática* é normalmente bem localizada e em geral resulta de uma lesão ou doença da pele, de estruturas musculoesqueléticas e articulações. Diferentes tipos de estimulação podem evocar dor por ligação a receptores distintos (também conhecidos como nociceptores), os quais podem ser genericamente classificados como quimiossensíveis, termossensíveis, mecanossensíveis ou polimodais. A *dor visceral* resulta da disfunção de um órgão interno e pode resultar de inflamação, isquemia, oclusão do fluxo resultando em distensão capsular ou do órgão (p. ex., cálculos renais, obstrução intestinal, colecistite) ou doença funcional (p. ex., síndrome do intestino irritável). Ao contrário da dor somática, a dor visceral é geralmente difusa e mal localizada, é muitas vezes referida em regiões somáticas (p. ex., isquemia do miocárdio irradiando para o braço), e tende a ser associada a reflexos autonômicos exagerados e maiores características emocionais. Algumas das razões para essas diferenças entre as dores somática e visceral incluem uma menor densidade e tipos diferentes (p. ex., sensação de distensão) de nociceptores em estruturas viscerais e convergência com as vias aferentes predominantemente povoadas por dor somática na medula espinal.

Dor Neuropática, Nociceptiva e Mista

A dor pode ser etiologicamente classificada como neuropática, nociceptiva ou mista (Tabela 30-1). A *dor neuropática* é definida como dor que surge como consequência direta de uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial. Estados comuns de dor neuropática periférica incluem neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética e dor radicular. Um subtipo de dor neuropática é uma dor central, que se manifesta como uma constelação de sintomas que requerem uma lesão primária no sistema nervoso central como evento inicial necessário (mas não suficiente). Devido à sua alta prevalência, a causa geral mais comum de dor central é a dor pós-acidente vascular cerebral central (que ocorre após cerca de 8% dos acidentes vasculares cerebrais), embora as lesões da medula espinal (p. ex., siringomielia ou lesão da medula espinal) estejam associadas a uma maior incidência de dor central (>50%). Estudos epidemiológicos indicam que a dor neuropática é prevalente em 7% a 8% da população, e que 20% a 25% de toda a dor crônica é de natureza neuropática. A *dor nociceptiva* geralmente resulta de uma lesão ou doença que afeta estruturas somáticas, tais como pele, músculo, tendões e ligamentos, ossos e articulações. A dor associada ao câncer pode resultar tanto do tumor em si como em consequência da terapia (p. ex., cirurgia, quimioterapia e radioterapia). Devido às múltiplas causas diferentes, muitas vezes a dor do câncer avançado é o exemplo típico de um estado de dor mista.

Tabela 30-1

Classificação e prevalência de condições dolorosas comuns

NEUROPÁTICA		*NOCICEPTIVA*		
Periférica[*]	*Central*	*Somática*	*Visceral*	*MISTA*
Neuropatia periférica (1% a 3%)	Dor central pós-AVC (8%)	Artrite (25% a 40% em pessoas >40 anos)	Endometriose (10% em mulheres em idade reprodutiva)	Dor de cabeça (15% para a enxaqueca, 20% a 30% para cefaleia de tensão)
Neuralgia pós-herpética (incidência anual 0,1% a 0,2%)	Lesão medular (30% a 50%)	Dor miofascial (5% a 10%)	Síndrome do intestino irritável (5% a 15%)	Câncer[§] (prevalência durante a vida 30% a 40%)
Dor pós-cirúrgica crônica (5% a 20% após cirurgia)	Esclerose múltipla (25%)	Fibromialgia[†] (2% a 4%)	Cistite intersticial (0,2% a 1% das mulheres)	Dor lombar[‖] (prevalência pontual 10% a 30%)
Dor do membro fantasma (30% a 60%)	Doença de Parkinson (10%)	Desordens do tecido conjuntivo (0,2% a 0,5%)	Úlceras, gastrite, esofagite (3% a 9%)	Dor no pescoço[‖] (incidência pontual 20% a 30%)
Neuralgia trigeminal (0,01%)	Convulsões (1% a 3%)	Dor em queimadura[‡] (incidência anual de queimaduras que exigem internamento 0,01%)	Colecistite, apendicite	Dor isquêmica[¶]
Radiculopatia, estenose espinal (3% a 10%)				
Síndrome da dor regional complexa (0,03%, 3% a 20% após cirurgia ortopédica)				
Síndrome de aprisionamento nervoso (p. ex., túnel cárpico, desfiladeiro torácico, meralgia parestésica; 2% a 4%)				

[*] As taxas de prevalência representam a proporção de pacientes com a condição que desenvolvem dor.

[†] Alguns casos podem representar uma variante de dor central.

[‡] Queimaduras de terceiro grau são muitas vezes associadas a dor neuropática.

[§] A dor neuropática ocorre em 20% a 50% dos casos e pode ser secundária a invasão tumoral, cirurgia, quimioterapia e radioterapia.

[‖] A dor neuropática pode acompanhar a dor nociceptiva em 10% a 35% dos casos.

[¶] Normalmente nociceptiva, mas a dor de longa duração pode resultar em neuropatia isquêmica.

Dor Disfuncional

Existe um grupo de síndromes de dor que foi caracterizado por amplificação da sinalização da dor na ausência de qualquer inflamação ou lesão (tal como na dor nociceptiva) ou lesão do sistema nervoso (como na dor neuropática). Essas condições incluem estados de dor como a fibromialgia, síndrome do intestino irritável e cistite intersticial. Os mecanismos fisiopatológicos precisos da dor nesses transtornos ainda estão sendo esclarecidos, embora compartilhem de algumas características da dor neuropática, como percepção sensorial aumentada e neurotransmissão central alterada.

Mecanismos da Dor

A dor resulta da ativação de receptores periféricos especializados (*nociceptores*) por um evento nocivo (estímulo). Esses receptores respondem a vários estímulos externos: *mecânicos* (p. ex., pressão, crescimento tumoral, incisão), *térmicos* (p. ex., quente ou frio) ou *químicos* (p. ex., isquemia ou infecção). Além de nociceptores distintos, que correspondem a cada tipo de estímulo, existem também nociceptores *polimodais*, que respondem a várias modalidades de estímulos. Uma vez detectado, um estímulo é convertido em um sinal elétrico nervoso (*transdução*), que é transmitido ao longo dos axônios mielinizados de fibras nervosas fracamente mielinizadas (A delta) ou fibras nervosas amielinizadas (C) através de vias específicas (*transmissão*). A *modulação* refere-se genericamente à atenuação dos sinais dolorosos através da atividade inibidora intrínseca no sistema nervoso periférico e central, antes de ser percebida como uma sensação desagradável (*percepção*), embora em alguns casos os sinais dolorosos possam ser amplificados durante esse processo. A *dor patológica* é o resultado de alterações induzidas por lesão ou doença no sistema nervoso periférico ou central, levando a modificações na sinalização da dor. Um exemplo importante de dor patológica causada por lesões no sistema nervoso é a *sensibilização periférica*. Essa forma de dor é caracterizada pelo desenvolvimento de atividade ectópica espontânea em nervos danificados e células do gânglio da raiz dorsal, bem como pelo aumento da sensibilidade a estímulos mecânicos, térmicos ou químicos.

A ativação prolongada e repetida de fibras aferentes nociceptivas produz *sensibilização central*, um estado de maior sensibilidade à sinalização dolorosa de neurônios centrais. A ativação dos receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) por glutamato é considerada um importante mecanismo para a sensibilização central. Os estudos indicam que, além de alterações funcionais nas células neuronais, a micróglia e os astrócitos podem também desempenhar um papel importante no processo de sensibilização central. Outras alterações neuroplásicas centrais que podem contribuir para estados de dor neuropática incluem a hiperatividade por desaferentação, que pode ocorrer após lesões da medula espinal ou de avulsão, perda de inibição de fibras grossas, reorganização das conexões centrais de fibras aferentes primárias e mecanismos de modulação descendentes excitatórios. A sensibilização central e a periférica são consideradas as principais responsáveis pela dor induzida por estímulos inócuos (*alodinia*) e pelo aumento da dor normalmente a estímulos nocivos (*hiperalgesia*) que são muitas vezes observados em estados de dor neuropática. Estudos têm demonstrado um papel importante das neurotrofinas, prostaglandinas, citocinas, tais como fator de necrose tumoral-α e interleucinas e células gliais, no processo de sensibilização.[2]

Genética

A dor crônica é um exemplo prototípico da interação entre genes e ambiente. Embora seja necessária uma lesão do tecido ou do nervo para o desenvolvimento da maioria das síndromes de dor, por si só isso não é suficiente, uma vez que apenas uma pequena porcentagem de lesões resulta em dor crônica. Existem muitas maneiras nas quais a própria composição genética pode influenciar a dor de forma a incluir diferenças de sensibilidade à dor, suscetibilidade a doenças, resposta imunomoduladora à lesão, predisposição psicológica na persistência da dor, interações entre diferenças genotípicas e o ambiente, além de resposta à terapia analgésica. Não só a genética, mas também a epigenética pode afetar a forma como estímulos dolorosos são percebidos.

Estima-se que a hereditariedade represente entre 30% e 60% da variância da resposta à dor e demonstrou desempenhar um papel na percepção da dor aguda e na transição de uma lesão aguda para dor crônica.[3] Mesmo quando a variabilidade associada às diferenças de gênero é levada em consideração (i.e., mulheres e afro-americanos são mais propensos a relatar dor do que homens e brancos, respectivamente), a genética continua desempenhando um papel importante na explicação das diferenças da dor. Condições de dor hereditárias podem ocorrer por uma transmissão de gene dominante ou recessiva, e envolvem uma variedade de fenótipos diferentes.

Apesar de raros, os exemplos de condições de dor monogênica (mutação de gene único) incluem neuropatias sensoriais e autonômicas hereditárias, enxaqueca hemiplégica familiar e canalopatias neurológicas, tais como eritromelalgia primária, que envolve uma mutação no gene que codifica o canal de sódio dependente de voltagem Nav 1.7. Essa última mutação causa aumento da excitabilidade e atividade contínua em neurônios sensoriais aferentes.

Mais comuns são aquelas condições associadas a anormalidades genéticas múltiplas e penetrância incompleta, com cerca de uma dúzia de genes responsáveis por mais de metade dos genes candidatos identificados. Na maioria dos casos, os genes podem promover uma predisposição para a dor, o que requer um subsequente evento desencadeante do ambiente (p. ex., uma lesão no contexto da depressão) para a manifestação.

Em comparação com outras especialidades, o estudo da base genética da variabilidade da dor ainda está na sua infância, com a maioria das pesquisas girando em torno de condições que tenham a dor como principal sintoma (p. ex., endometriose, osteoartrite), em vez da própria dor como uma medida independente. No futuro, a aplicação translacional de estudos genéticos pode incluir a supressão de alelos facilitadores da dor, o aumento da expressão de alelos protetores de dor e terapias analgésicas direcionadas.

Diagnóstico

Histórico

Semelhante ao plano de trabalho de qualquer sintoma, a avaliação da dor começa com um histórico completo. Um dos princípios primários de avaliação da dor é que as queixas subjetivas devem ser sempre levadas a sério. Não existe um teste diagnóstico que possa medir a dor ou até mesmo verificar a sua existência. As técnicas mais promissoras envolvem a imagem funcional do cérebro, que reflete o metabolismo cerebral. Essas ferramentas de pesquisa têm-nos ajudado a entender que os cérebros de pacientes com dor crônica são diferentes dos de indivíduos normais e passam por alterações morfológicas, como uma diminuição na massa cinzenta nas áreas envolvidas na percepção da dor. Os estudos confirmaram que essas alterações deletérias são uma consequência, e não uma causa, da dor crônica, e podem ser revertidas por tratamento eficaz.[4]

Um histórico completo deve incluir a localização da dor e sua qualidade, fatores exacerbantes e atenuantes, aspectos temporais, sintomas associados e sinais (p. ex., dormência ou fraqueza), interferência nas atividades da vida diária e resposta a tratamentos anteriores. Os aspectos temporais da dor podem fornecer pistas valiosas para a etiologia. A maior parte dos casos de dor aguda desenvolve-se posteriormente a um evento incitante específico (p. ex., cirurgia, trauma), enquanto condições de dor crônica têm geralmente início mais insidioso. Uma vez que a dor aguda tende a ser autolimitada e sua relação com um evento precipitante é mais tangível, é em geral mais bem tolerada e associada a menos sequelas psicológicas.

A severidade da dor pode ser medida por uma variedade de diferentes escalas de classificação. Alguns dos instrumentos mais comuns incluem escalas categóricas, escalas de avaliação verbal e numérica (0 a 10) e a escala visual analógica, na qual uma linha de 10 cm é sinalizada em cada lado por dois pontos designados como "sem dor" e "pior dor possível". Como há diferenças sutis entre as diferentes escalas, avaliações repetidas da resposta à terapêutica são idealmente avaliadas pelo mesmo instrumento. No caso de crianças pequenas e pacientes mentalmente incapacitados, o uso de escalas de substituição adequadas à idade ou às expressões faciais foi validado.

Diretrizes recentes de profissionais em várias especialidades concluíram que os escores de dor representam apenas um componente do manejo da dor. Outros aspectos importantes do tratamento incluem avaliações da capacidade funcional (p. ex., índice de incapacidade Oswestry para dor nas costas), funcionamento psicológico e emocional, índices de satisfação, efeitos adversos do tratamento e disposição (i.e., situação de trabalho). É, portanto, imperativo que metas realistas sejam estabelecidas e que se desenvolvam regimes de tratamento adaptados individualmente para atingir esses fins.

Distinguir entre dor neuropática e nociceptiva pode ter implicações importantes no tratamento (Tabela 30-2). A dor neuropática é caracterizada por sintomas positivos e negativos. Os sintomas negativos, tais como uma perda de sensação, são normalmente resultado de perda de axônios ou neurônios, enquanto os sintomas positivos refletem excitabilidade anormal do sistema nervoso. Dormência, formigamento e outros sintomas sugestivos de disfunção sensorial são fortemente indicativos de dor neuropática, em especial quando ocorrem numa distribuição dermátomo ou neural. Descrições como "queimando", "pulsando" e "descarga elétrica" têm mais propensão a serem associadas a dor neuropática, enquanto adjetivos como "palpitante" e "dolorido" tendem a ser identificados com estados de dor nociceptiva, como artralgias. Outros sintomas positivos observados nos estados de dor neuropática incluem dor provocada por estímulos normalmente inócuos (alodinia) e uma resposta de dor exagerada ou prolongada a estímulos nocivos (hiperalgesia, hiperpatia). Embora a dor neuropática tenda a ser mais intermitente do que a dor nociceptiva, a dor espinal mecânica é classicamente exacerbada pelo movimento. Como mencionado anteriormente, algumas condições, como o câncer, podem ser caracterizadas por aspectos quer de dor nociceptiva, quer neuropática. Existem vários instrumentos de relatórios de pacientes disponíveis que podem ajudar a distinguir dor neuropática de dor nociceptiva (p. ex., painDETECT, s-LANSS e DN4),[5] embora a determinação pelo médico por meio de histórico, exame e testes de diagnóstico continue sendo a referência padrão.[6]

Tabela 30-2

Categorização da dor neuropática e nociceptiva

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	DOR NEUROPÁTICA	DOR NOCICEPTIVA
Etiologia	Lesão nervosa ou sensibilização periférica ou central	Lesão tecidual real ou potencial
Descrição	Lancinante, em tiro, tipo elétrico, em facada	Latejante, ardor, tipo pressão
Deficits sensoriais	Frequente (p. ex., dormência, formigueiro, picadas)	Raras e, se presentes, na distribuição não dermatomal ou não nervosa
Deficits motores	A fraqueza neurológica pode estar presente se o nervo motor for afetado	Pode haver fraqueza induzida pela dor
Hipersensibilidade	Dor frequentemente provocada por estímulos não dolorosos (alodinia) ou dolorosos (resposta exagerada)	Raras, exceto para hipersensibilidade na área imediata de uma lesão aguda
Caráter	Radiação distal comum	Radiação distal menos comum; radiação proximal frequente
Paroxismos	Exacerbações comuns e imprevisíveis	Exacerbações menos comuns e associadas à atividade
Sinais autonômicos	Alterações da cor, alterações da temperatura, edema, ou atividade sudomotora (sudorese) ocorrem em um terço a metade dos pacientes	Sinais autonômicos incomuns na dor nociceptiva crônica

Um histórico completo deve avaliar os padrões de sono. Em estudos epidemiológicos, mais de 50% dos pacientes com dor crônica apresentam alguma forma de perturbação do sono, e alterações do sono são quase onipresentes em algumas condições, como a fibromialgia. É bem conhecido que a dor pode interferir no sono, mas o que não é geralmente apreciado é que a privação de sono pode ampliar a sensibilidade à dor por baixar os limiares nociceptivos e reduzir a resposta à terapia analgésica. Também existem evidências de uma relação entre perturbações do sono e o desenvolvimento de dor crônica após um evento agudo. Embora haja alguma evidência de que a melhoria da qualidade do sono possa diminuir a dor crônica, esses estudos são, na sua maioria, correlacionais.

A avaliação adequada do paciente com dor deve incluir um histórico psicossocial. Entre metade e dois terços dos pacientes com dor crônica apresentam diferentes graus de psicopatologia, com a depressão sendo a comorbidade mais comum, seguida de transtornos de ansiedade, transtornos somatoformes e abuso de substâncias. Muitas dessas condições psicológicas coexistentes têm sido associadas ao mau prognóstico de tratamento. As pessoas que procuram cuidados de dor crônica também podem ser mais propensas a ter um diagnóstico de eixo II concomitante (i.e., transtorno de personalidade), que pode atuar como uma barreira adicional ao tratamento eficaz. Potenciais fatores sociais que podem ter um impacto negativo sobre o tratamento devem ser identificados, incluindo baixa satisfação laboral e ganho secundário. Um histórico psicossocial atento, que inclui diagnósticos psiquiátricos anteriores, ideação suicida, histórico de trabalho, história legal e abuso de substâncias, é, portanto, essencial na formulação de um plano de tratamento.

Exame Físico

O exame do paciente com dor deve abranger todos os sistemas corporais porque a dor é uma manifestação frequente de doença sistêmica. Um achado no exame físico por si só quase nunca é patognomônico, mas geralmente funciona para confirmar as suspeitas obtidas a partir do histórico e selecionar pacientes para estudos de imagem ou testes diagnósticos invasivos. Ao contrário de dor aguda, a dor crônica não é geralmente associada a ativação autonômica resultando em sinais vitais alterados ou caretas faciais.[7]Sintomas sensoriais podem preceder outros achados neurológicos por meses ou semanas. As formas mais comuns de neuropatia estão associadas a *deficits* sensoriais numa distribuição de luva-e-bota, mas outros padrões também ocorrem (Cap. 420). Dormência na distribuição de um nervo ou raiz nervosa única sugere fortemente dor neuropática, mas alterações sensoriais não dermatomais podem também acompanhar a dor nociceptiva (p. ex., fibromialgia).

Alodinia e hiperalgesia são características da dor neuropática. Alterações da postura e da marcha podem ser ou fatores causadores de doenças reumatológicas (p. ex., bursite) ou consequências de doença subjacente.

Uma avaliação cuidadosa da gama de movimentos ativos e passivos é útil porque as queixas de dores generalizadas e regionais são frequentemente acompanhadas por diminuição da amplitude de movimentos. Devem ser feitas distinções entre a fraqueza induzida por dor e neurológica, com a última ocorrendo muitas vezes em conjunto com atrofia muscular ou assimetria dos reflexos. Por vezes, a avaliação dos reflexos é a única forma de distinguir entre uma condição neurológica verdadeira e causas não orgânicas.

Testes de Diagnóstico

A imaginologia tem suplantado largamente a história e exame físico como o "padrão de referência" para o diagnóstico da doença, mas não é sem inconvenientes. Existe uma correlação pobre entre os achados de ressonância magnética (RM) e a intensidade da dor na coluna, com mais de 50% dos indivíduos assintomáticos a apresentar anormalidades na RM lombar, torácica e cervical. As revisões sistemáticas descobriram que exames de imagem precoces para a dor nas costas não melhoram os resultados nem afetam a tomada de decisão e devem ser reservados aos pacientes com indicações de uma condição grave subjacente.[A1] As indicações absolutas para RM em pacientes com dor nas costas são *deficits* neurológicos graves ou progressivos, disfunção intestinal e da bexiga *de novo*, suspeita de doença metastática ou infecção e encaminhamento de pacientes para intervenções cirúrgicas. No entanto, alguns têm mesmo questionado a utilidade de exames de imagem como uma ferramenta de prognóstico antes dos procedimentos. Em um estudo randomizado que avaliou se a RM melhorou os resultados do tratamento em pacientes com dor ciática que foram encaminhados para injeções epidurais de esteroides, a RM de pré-procedimento não mostrou melhoria dos resultados e só raramente alterou a tomada de decisão.[A2] Para a dor nas costas, a presença de "bandeiras vermelhas" sugestivas de doença mais grave (p. ex., história de trauma, infecção, histórico de abuso de drogas por via intravenosa) também deve alertar o médico para a importância de fazer uma avaliação mais aprofundada. Em condições de dor não espinal, a RM é ideal para distinguir entre inflamação e doença do tecido mole, enquanto a tomografia computadorizada pode ser melhor para a detecção de hemorragia e doença óssea. A principal vantagem do ultrassom é que é barato e não está relacionado à radiação. Para distúrbios de dor crônica, tais como dores de cabeça primárias e dor abdominal ou pélvica crônica, os exames de imagem devem ser reservados para a avaliação de processos agudos ou uma alteração significativa nos sintomas.

Eletromiografia e estudos de condução nervosa (Cap. 420) podem ser usados no diagnóstico de lesões em fibras nervosas grandes. No entanto, uma vez que esses estudos estão associados a taxas significativas de falso-negativos e falso-positivos e não são sensíveis a detectar comprometimento da função de pequenas fibras, resultados normais em um estudo neurofisiológico não descartam a dor neuropática. Para neuropatias de pequenas fibras, uma biópsia da pele demonstrando diminuição da densidade de fibras nervosas da epiderme é um teste sensível.

Tratamento

Os objetivos do tratamento devem incluir o elucidar da causa de dor e aliviar o sofrimento. O modelo biopsicossocial postula que fatores biológicos, psicológicos e sociais desempenham um papel na dor crônica e devem ser melhorados. Por conseguinte, o objetivo do tratamento da dor não deve se limitar a reduzir a dor, mas também a abranger a melhoria da função, comorbidades psicológicas, sono e interação social. Tem sido argumentado que o tratamento deve se basear no mecanismo, em vez de na etiologia, mas atualmente faltam ferramentas clínicas simples para correlacionar os sintomas e sinais com os mecanismos. O futuro desenvolvimento de métodos de diagnóstico a fim de identificar os mecanismos (p. ex., testes de perfusão intravenosa) pode ajudar a desenvolver novos agentes farmacológicos específicos para o alvo (Fig. 30-1).

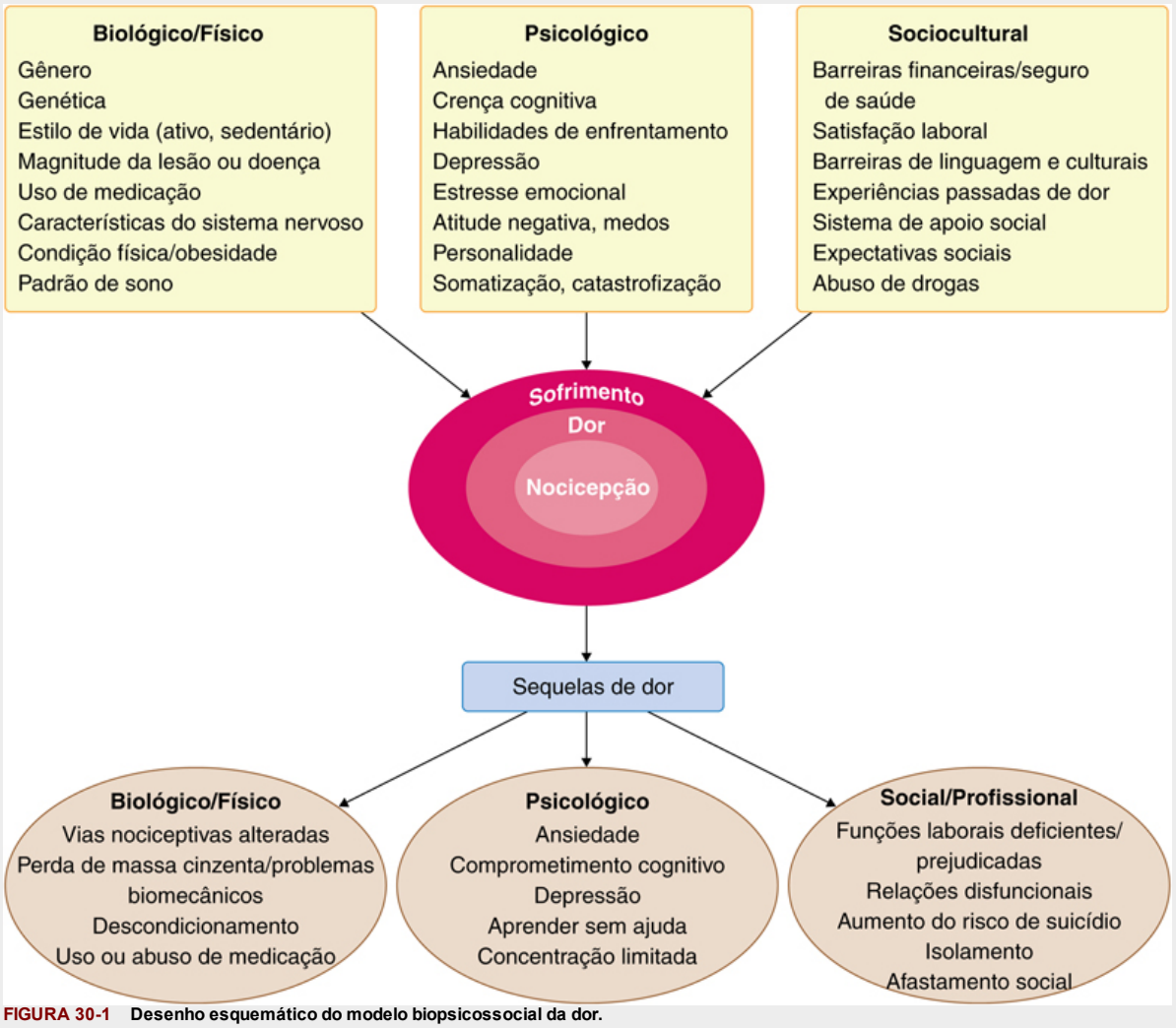

FIGURA 30-1 **Desenho esquemático do modelo biopsicossocial da dor.**

A dor é uma experiência perceptual complexa, afetada por uma multiplicidade de fatores que incluem não só a ativação de nociceptores, mas também emoções, memória e cognição, contexto social e cultural, e expectativas. Portanto, apesar de escassez de estudos que avaliem uma abordagem multidisciplinar para a abordagem da dor, existe forte consenso de que essa abordagem é benéfica.

Terapias farmacológicas

Analgésicos Antipiréticos

O ácido acetilsalicílico (Cap. 37) é o analgésico mais amplamente utilizado no mundo. Juntamente com seus "primos" farmacológicos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e os fármacos antipiréticos paracetamol e fenacetina, o grupo forma a espinha dorsal do tratamento farmacológico da dor. Os analgésicos antipiréticos exercem seus efeitos antinociceptivos pela inibição da ciclo-oxigenase, a enzima limitante da velocidade na produção de prostaglandinas, que sensibiliza os nociceptores e regula a inflamação. Existem várias diferenças farmacológicas entre os AINEs e seus homólogos, fenazona e paracetamol. Enquanto os AINEs atuam tanto ao nível central como periférico, tornando-os agentes tópicos eficazes para condições inflamatórias nociceptivas, o principal local de inibição da enzima para o paracetamol é no sistema nervoso central. O paracetamol é também um analgésico mais fraco do que os AINEs e é basicamente desprovido de efeitos anti-inflamatórios.

A principal desvantagem de analgésicos antipiréticos não opioides é o seu efeito teto, o que pode torná-los ineficazes como agentes isolados para a dor severa. Para a dor oncológica, o paradigma de tratamento da Organização Mundial da Saúde defende a adição de opioides a um regime analgésico de AINEs na dor não controlada, e não a sua substituição. Os AINEs podem agir sinergicamente com opioides e têm efeito comprovado na diminuição da utilização de opioides. É sabido que o ácido acetilsalicílico, AINEs e paracetamol são mais eficazes no tratamento da dor nociceptiva do que da neuropática, embora muitos pacientes que sofrem de dor neuropática tomem regularmente AINEs.

Uma grande preocupação sobre agentes antipiréticos não opioides são os efeitos colaterais. No caso dos AINEs, estes incluem hemorragia, ulceração gastrointestinal, toxicidade renal e aumento do risco de eventos cardiovasculares (Cap. 37). Embora o uso de inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2, como o celecoxibe, ou a adição de inibidores da bomba de proteína para AINEs convencionais possam atenuar o risco de hemorragia e úlceras, eles não afetam a incidência de eventos adversos cardiovasculares ou renais. Esses riscos estão significativamente aumentados em idosos, em pacientes com múltiplas comorbidades e polimedicados. Tendo em vista seus riscos consideráveis, os AINEs devem ser prescritos na menor dose possível, pelo menor período de tempo e com vigilância periódica. Uma vez que possui um perfil de segurança mais favorável, o paracetamol é muitas vezes considerado como um tratamento de primeira linha, antes dos AINEs, mesmo para as condições de dor associadas à inflamação. AINEs tópicos (p. ex., diclofenaco) também têm demonstrado, em estudos controlados randomizados, ser benéficos para o tratamento de doenças reumatológicas e têm sido apresentados como tendo uma eficácia comparável nas condições de dor regional, mas com menos efeitos secundários do que os AINEs sistêmicos.[A3]

Analgésicos Adjuvantes

Várias diretrizes baseadas em evidência para o tratamento de estados de dor crônica, particularmente dor neuropática, foram publicadas (Tabela 30-3). Em geral, estas sugerem que os antidepressivos e anticonvulsivantes devem ser as duas classes de primeira linha de medicamentos para a dor.[8,9] Dependendo do fármaco e da condição particular, esses medicamentos têm demonstrado proporcionar alívio significativo da dor, em pacientes cuidadosamente selecionados, além do observado com o placebo em 10% a 40% dos candidatos farmacológicos ideais. Enquanto os opioides demonstraram eficácia similar na dor neuropática, os anticonvulsivantes e antidepressivos apresentam menor risco de eventos adversos graves e tolerância em longo prazo, tornando-os preferíveis na dor não oncológica de longa duração (Tabela 30-4). No que diz respeito à eficácia, antidepressivos tricíclicos (ATCs) são superiores aos inibidores da recaptação da norepinefrina-serotonina, que por sua vez são mais eficazes do que os inibidores seletivos da recaptação específicos da serotonina. No entanto, por causa do seu perfil de efeitos colaterais mais favorável, os inibidores da recaptação da norepinefrina-serotonina podem ser mais eficazes do que os ATCs em alguns pacientes. Entre os vários ATCs, a amitriptilina é a mais estudada, mas é provavelmente comparável em eficácia ao seu metabólito nortriptilina e à sua prima imipramina. No entanto, o perfil mais favorável de efeitos colaterais dos dois últimos fármacos (p. ex., menos sedação e atividade anticolinérgica) elege-os como escolhas preferidas para dor neuropática. Em pacientes que não podem tolerar os ATCs, os inibidores da recaptação da norepinefrina-serotonina, tais como duloxetina, podem ser benéficos.[A4] Além da dor neuropática, os antidepressivos também têm demonstrado eficácia na profilaxia da dor de cabeça, dor abdominal e pélvica, fibromialgia e dor musculoesquelética.[A5]

Tabela 30-3

Diretrizes para o tratamento farmacológico da dor neuropática crônica

NeuPSIG (IASP, 2010)[*,10]	CANADIAN PAIN SOCIETY (2007)[*,11]	EFNS (2010)[8]
Primeira Linha[†] ATC (nortriptilina, desipramina) Gabapentina Pregabalina Duloxetina Venlafaxina Lidocaína 5% tópica	**Primeira Linha** ATC: amitriptilina, nortriptilina, imipramina, desipramina Anticonvulsivantes: gabapentina, pregabalina Carbamazepina para *tic douloureux* (neuralgia trigeminal idiopática)	**DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA** **Primeira Linha** Duloxetina Gabapentina Pregabalina ATC Venlafaxina LP **Segunda ou Terceira Linha** Opioides Tramadol
Segunda Linha Opioides Tramadol	**Segunda Linha** SNRI: Duloxetina, Venlafaxina Lidocaína a 5% tópica	**NEURALGIA PÓS-HERPÉTICA** **Primeira Linha** Gabapentina Pregabalina ATC Emplastros de lidocaína **Segunda ou Terceira Linha** Capsaicina Opioides
Terceira Linha Antiepiléticos Mexiletina Memantina Antidepressivos Dextrometorfano Capsaicina tópica	**Terceira Linha** Tramadol Analgésicos opioides	**NEURALGIA TRIGEMINAL** **Primeira Linha** Carbamazepina Oxcarbazepina **Segunda ou Terceira Linha** Cirurgia
	Quarta Linha Canabinoides Metadona SSRI: citalopram, paroxetina Outros anticonvulsivantes: lamotrigina, topiramato, ácido valproico Diversos agentes: mexiletina, clonidina	**DOR CENTRAL** **Primeira Linha** Gabapentina Pregabalina ATC **Segunda ou Terceira Linha** Canabinoides (esclerose múltipla) Lamotrigina Opioides Tramadol (lesão da coluna espinhal)

ATC = antidepressivos tricíclicos; EFNS = European Federation of Neurological Societies; LP = liberação prolongada; NeuPSIG (IASP) = Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain; SNRI = inibidores da recaptação da norepinefrina-serotonina; SSRI = inibidores seletivos da recaptação da serotonina.

[*] Diretrizes não para doença específica, mas para dor neuropática em geral.

[†] Considere doses iniciais baixas e titulação lenta em pacientes idosos.

Tabela 30-4

Fármacos analgésicos adjuvantes para a dor crônica

FÁRMACO	DOSE	INDICAÇÕES	EFEITOS ADVERSOS	COMENTÁRIOS
ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS				
Amitriptilina, imipramina, desipramina, nortriptilina	10-150 mg/dia	Neuropatia periférica, neuralgia pós-herpética, outros tipos de dor neuropática periférica, dor central, dor facial, fibromialgia, profilaxia da enxaqueca, síndrome do intestino irritável e dor lombar crônica com ou sem radiculopatia	Sedação, boca seca, confusão, aumento de peso, obstipação, retenção urinária, ataxia, atraso da condução cardíaca (prolongamento do intervalo QTc)	Agentes de primeira linha para a dor neuropática e profilaxia da enxaqueca Fármacos de aminas secundárias (p. ex., nortriptilina) têm menos efeitos secundários do que as aminas terciárias (p. ex., amitriptilina) Contraindicados no glaucoma
INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DA NOREPINEFRINA-SEROTONINA				
Venlafaxina	75-225 mg/dia	Neuropatia periférica, profilaxia da enxaqueca	Sedação, boca seca, obstipação, ataxia, hipertensão, hiperidrose	Ajuste de dose em pacientes com disfunção renal
Duloxetina	60-120 mg/dia	Neuropatia periférica, fibromialgia	Sedação, boca seca, obstipação, hiperidrose	Aprovada pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) para a fibromialgia e neuropatia diabética Contraindicada no glaucoma
ANTICONVULSIVANTES				
Gabapentina	600-3.600 mg/dia	Neuropatia periférica, neuralgia pós-herpética, outros tipos de dor neuropática periférica, dor central, dor pélvica, profilaxia da enxaqueca, radiculopatia, dor pós-cirúrgica crônica	Sedação, aumento de peso, boca seca, ataxia, edema	Agente de primeira linha para a dor neuropática Aprovado pelo FDA para neuralgia pós-herpética Eficaz preventivamente para a dor pós-cirúrgica
Pregabalina	150-600 mg/dia	Neuropatia periférica, neuralgia pós-herpética, dor central, fibromialgia	Sedação, aumento de peso, boca seca, ataxia, edema	Agente de primeira linha para dor neuropática Aprovado pelo FDA para a neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética e fibromialgia Eficaz preventivamente para a dor pós-cirúrgica. Mesmo mecanismo de ação da gabapentina
Carbamazepina	200-1.600 mg/dia	Neuralgias faciais, neuropatia diabética	Sedação, ataxia, diplopia, hiponatremia, agranulocitose, diarreia, anemia aplásica, hepatotoxicidade, síndrome de Stevens-Johnson	Agente de primeira linha e aprovado pelo FDA para neuralgia trigeminal & glossofaríngea Contraindicado em pacientes com porfiria e bloqueio da condução atrioventricular
Topiramato	50-400 mg/dia	Profilaxia da enxaqueca, dor lombar crônica com ou sem radiculopatia	Sedação, ataxia, diplopia, perda de peso, diarreia, acidose metabólica, cálculos renais	Agente de primeira linha e aprovado pelo FDA para a profilaxia da enxaqueca Muitas vezes utilizado como supressor do apetite
CORTICOSTEROIDES (SISTÊMICOS)				
	5-60 mg/dia (prednisona)	Artrite inflamatória, outras condições dolorosas inflamatórias (p. ex., doença inflamatória intestinal), lesão nervosa traumática, síndrome da dor regional complexa	Inúmeros efeitos adversos psiquiátricos, gastrointestinais, neurológicos e cardíacos; imunossupressão, fraqueza, edema, aumento de peso, glicose elevada, má cicatrização de feridas, outros	Forte evidência suporta a administração local (i.e., injeção) Mais eficaz para a dor aguda Fortes efeitos anti-inflamatórios
DIVERSOS				
Relaxantes musculares	Variável, dependendo do fármaco	Espasmo muscular esquelético, dor espinal aguda, distúrbio temporomandibular Baclofen é eficaz para a espasticidade, distonia e neuralgia trigeminal	Sedação, ataxia, visão turva, confusão, astenia, xerostomia e outros efeitos gastrointestinais, palpitações	Agentes de primeira linha para a dor lombar aguda e espasmo muscular esquelético
Adesivo *(patch)* de lidocaína	1-3 adesivos a cada 12 horas	Neuropatia pós-herpética, neuropatia periférica, outros tipos de dor neuropática e possivelmente miofascial associada a alodinia	Efeitos secundários sistêmicos mínimos quando aplicado apropriadamente	Agente de segunda linha e aprovado pelo FDA para neuralgia pós-herpética

FÁRMACO	DOSE	INDICAÇÕES	EFEITOS ADVERSOS	COMENTÁRIOS
Creme de capsaicina	0,025% aplicado 3 a 4 vezes por dia	Neuralgia pós-herpética, neuropatia periférica e outros tipos de dor neuropática, dor pós-cirúrgica crônica, artrite e outras condições musculoesqueléticas	Queimadura na aplicação Efeitos secundários sistêmicos mínimos quando aplicado apropriadamente	Aprovado pelo FDA para artrite Agente de segunda linha para neuralgia pós-herpética e agente de terceira linha para neuropatia periférica
Canabinoides	Variável, dependendo do fármaco e via de administração	A evidência mais forte é para a esclerose múltipla Pode ser eficaz na neuropatia periférica e outros tipos de dor neuropática e espasticidade	Inúmeros efeitos psiquiátricos, neurológicos e cardíacos; xerostomia, dor abdominal e outros efeitos gastrointestinais	Agente de quarta linha com índice terapêutico estreito Efeito analgésico modesto comparável à codeína

Os anticonvulsivantes são eficazes para a dor neuropática em virtude das suas propriedades de estabilização de membrana. Embora os fármacos anticonvulsivantes possam ser melhores do que os antidepressivos para a dor neuropática prototípica "de tipo lancinante", os antidepressivos são mais versáteis, já que comprovaram benefício em inúmeras outras condições de dor. Devido à sua elevada eficácia e ao perfil favorável de efeitos colaterais, a gabapentina e a pregabalina são agentes de primeira linha para a maioria das formas de dor neuropática.[A6] Além de propriedades analgésicas independentes, estudos randomizados controlados sugerem que esses fármacos podem agir sinergicamente com opioides e antidepressivos,[A7] fornecer ansiólise e apresentar efeitos analgésicos antecipados quando administrados antes da cirurgia.[A8]

Quando os fármacos gabapentinoides são ineficazes ou intoleráveis, anticonvulsivantes alternativos que atuam por mecanismos celulares diferentes, tais como a lamotrigina e oxcarbazepina, podem ser utilizados. Para a neuralgia trigeminal, a carbamazepina continua sendo o tratamento de escolha, embora efeitos adversos, como o risco de agranulocitose, limitem sua utilização para outras condições. Outras classes de adjuvantes que podem ser eficazes em certos contextos incluem cremes tópicos (p. ex., capsaicina), os antagonistas do *N*-metil-D-aspartato (p. ex., dextrometorfano), relaxantes musculares (p. ex., baclofeno), canabinoides e antiarrítmicos (mexiletina). Adesivos de lidocaína tópica demonstraram reduzir a dor e a alodinia em pacientes com nevralgia pós-herpética, e a evidência sugere que podem ser úteis no tratamento de certos tipos de dores lombares. Um adesivo tópico de alta concentração (8%) de capsaicina (o produto químico pungente da malagueta) demonstrou em ensaios clínicos proporcionar alívio significativo da dor, quando comparado com placebo para a neuralgia pós-herpética e neuropatia por HIV.[A9] Uma única aplicação de 1 hora pode resultar na atenuação da dor por mais de 12 semanas.

Analgésicos Opioides

Os analgésicos opioides são a pedra angular do tratamento da dor oncológica (Tabela 30-5). Embora estudos randomizados tenham descoberto que os opioides são eficazes em condições de dor não oncológica, várias revisões[12,13] e diretrizes[A10] concluíram que eles proporcionam melhoria em longo prazo em apenas uma minoria de indivíduos, e que a sua superioridade a outros analgésicos e sua capacidade de melhorar a função são limitadas ou inconclusivas. A maximização dos efeitos terapêuticos de analgésicos opioides exige uma atenção especial de forma a equilibrar os efeitos benéficos com os efeitos adversos indesejáveis, incluindo a dependência. Compreender a farmacologia clínica dos opioides, incluindo sua potência relativa, duração da ação, biodisponibilidade e farmacocinética, é essencial para o uso racional. Sua utilização no tratamento da dor crônica é limitada principalmente por uma miríade de efeitos colaterais que incluem náuseas, obstipação, sedação, prurido, depressão respiratória e deficiência endócrina, levando à disfunção sexual e à osteoporose acelerada. O tratamento agressivo com emolientes e agentes que melhoram a motilidade intestinal, como o docusato e o sene, pode minimizar a obstipação. Enquanto a maioria dos opioides é desprovida de toxicidade de órgãos-alvo, uma exceção é a meperidina. Um metabólito, normeperidina, pode acumular-se depois de vários dias de tratamento, causando mioclonia e ansiedade; concentrações mais elevadas podem levar a confusão, delírio e convulsões. Os opioides que são predominantemente eliminados por via renal, como a morfina, devem ser usados com precaução em pacientes com disfunção renal. Dois metabólitos da morfina, a morfina-6-glicuronídeo, que contém propriedades analgésicas, e a morfina-3-glicuronídeo, que pode aumentar a dor em determinados contextos, podem acumular-se em pacientes com disfunção renal e contribuir para os efeitos adversos da morfina. Fármacos alternativos incluem o fentanil e a metadona.

Tabela 30-5

Formulações, doses e informação farmacológica de opioides comumente prescritos

FÁRMACOS	DOSE EQUIANALGÉSICA (ORAL A MENOS QUE ESPECIFICADO)	VIAS DE ADMINISTRAÇÃO PRONTAMENTE DISPONÍVEIS	DURAÇÃO DA AÇÃO	COMENTÁRIOS
AGONISTAS OPIOIDES PUROS				
Morfina	30 mg	IV, IM, VO, VR Formulação LP	3-6 h para curta ação 8-12 h para LP	Padrão de referência para todos os opioides Metabólitos ativos renalmente excretados
Oxicodona	20 mg	VO, VR Formulação LP	3-6 h para curta ação 8-12 h para LP	Amplamente disponível em forma de combinação com analgésicos não opioides Efeitos eufóricos superiores aos da morfina Tanto as formas LI quanto LP são populares para utilizações recreacionais
Hidromorfona	3-6 mg	VO, VR, IV, IM Formulação LP	3-6 h 18-24 h para LP	Razão da conversão VO:IV mais elevada do que outros opioides Formulação LP reservada para pacientes tolerantes aos opioides, e contraindicada em pacientes com uso recente de inibidores da monoamina oxidase
Hidrocodona	30-60 mg	VO Formulação LP em desenvolvimento	3-6 h 8-12 h para LP	Grande variação na dose equivalente de morfina Opioide mais comumente prescrito nos Estados Unidos; normalmente usado em fórmulas de combinação com o analgésico não opioide paracetamol Formulações contendo <15 mg de hidrocodona estão no cronograma III nos Estados Unidos Formulações LP estão sendo testadas com e sem paracetamol
Oximorfona	10 mg	VO, IV, IM, VR; formulação LP	4-8 h, 12 h para LP	Coingestão de álcool com formulações LP podem levar a "dose-*dumping*", ou níveis plasmáticos muito elevados e *overdose*. Biodisponibilidade oral muito baixa (10%). Duração de ação mais longa do que a morfina ou oxicodona
Metadona	2-20 mg	VO, VR, IV	6-12 h para dor	Conversão de morfina:metadona varia de acordo com a dose e duração do uso de opioides, variando de 2:1 a >20:1 em pacientes recebendo doses muito altas Qualquer médico com uma licença DEA de cronograma II pode prescrever para a dor Podem ser necessários 5 a 7 dias para atingir o estado de equilíbrio devido à meia-vida plasmática (i. e., acumulação) Monitoração eletrocardiográfica recomendada com doses altas Outras propriedades, como o antagonismo do receptor NMDA e inibição da recaptação da norepinefrina e serotonina, podem permitir o desenvolvimento de tolerância e eficácia aumentada para dor neuropática

FÁRMACOS	DOSE EQUIANALGÉSICA (ORAL A MENOS QUE ESPECIFICADO)	VIAS DE ADMINISTRAÇÃO PRONTAMENTE DISPONÍVEIS	DURAÇÃO DA AÇÃO	COMENTÁRIOS
Fentanil	12,5 μg/h (TD) 800-1.000 μg (TM) 200-400 μg (B)	TD, TM, B	72 h para TD 1,5-3 h para TM e B	Formulações TD, TM e B podem ser úteis em pacientes com função intestinal pobre TD: Ampla variação na razão de conversão; o sistema de liberação pode estar associado a menos efeitos adversos gastrointestinais TM e B: sistemas de liberação associados a início mais rápido (10 min) do que os opioides orais de LI Aprovado pelo FDA nos Estados Unidos para a dor descontrolada oncológica em pacientes tolerantes aos opioides
Codeína	200 mg	VO, VR, IM Formulações LP de codeína combinada disponíveis para supressão da tosse	3-6 h 12 h para LP	Muitas vezes utilizada em combinação com analgésicos não opioides Eficácia e efeitos adversos podem ser afetados pela taxa de metabolismo para o metabólito ativo morfina, que varia significativamente Popular como supressor da tosse
Propoxifeno	200 mg	VO, VR	3-6 h	Ampla variação na dose equivalente da morfina Frequentemente usado em formulações de combinação com analgésicos não opioides Metabólitos tóxicos podem acumular-se com o uso excessivo, especialmente nos idosos Antagonista fraco do receptor NMDA
Meperidina	300 mg	VO, VR, IM, IV	2-4 h	Metabólitos tóxicos podem acumular-se com o uso excessivo, especialmente em pacientes com insuficiência renal Associado a taquicardia e hipertensão O uso concomitante de inibidores da monoamina oxidase pode resultar em reações fatais Pode causar mais "euforia" do que os outros opioides Absorção IM errática e injeções dolorosas
AGONISTAS-ANTAGONISTAS, AGONISTAS PARCIAIS				
Buprenorfina Buprenorfina/Naloxona (Suboxona) (4:1 razão de buprenorfina para naloxona)	0,3-24 mg LP 5-70 μg/h (TD) 2-24 mg/dia	LP, VR, IV, TD	6-8 h 7 dias para LP	μ-Agonista parcial e κ- antagonista podem precipitar síndrome de abstinência em pacientes dependentes de opioides que recebem altas doses Menor potencial de abuso e menos efeitos psicomiméticos do que os agonistas puros Não é prontamente revertido pela naloxona Fármaco no cronograma III nos Estados Unidos Uso primário de preparações SL para o tratamento do vício Usado em combinação com a naloxona (Suboxona, Subutex) para dependência de opioide Pode prolongar o intervalo QT
Butorfanol	1 mg/*spray*, repetir após 60-90 minutos (SN) 1-2 mg (IV ou IM)	SN, IM, IV, VO	3-4 h	Agonista parcial e antagonista do receptor-μ e antagonista do receptor-κ Frequentemente usado como *spray* nasal para tratar a enxaqueca e menos frequentemente para dor do trabalho de parto Abuso potencial significativo
Nalbufina	1:1 razão parenteral	SC, IM, IV	3-6 h	Agonista-antagonista misto, frequentemente utilizado para o trabalho de parto Algumas vezes utilizado para tratar o prurido refratário induzido por opioides
Levorfanol	4 mg	VO, IM, IV	4-8 h	Razão de conversão 2:1 oral para IV Múltiplos mecanismos de ação, incluindo inibição da recaptação da norepinefrina- serotonina, antagonismo do receptor NDMA e agonismo do receptor-σ
Pentazocina Pentazocina/naloxona (Talwin) (100:1 razão de pentazocina para naloxona)	90 mg	VO, SC, IM, IV	3-4 h parenteral 8 h VO	Agonista-antagonista misto Naloxona adicionada em 1970 para evitar abuso Também prescrito em preparações com paracetamol
AGONISTAS OPIOIDES FRACOS DE DUPLA AÇÃO				

FÁRMACOS	DOSE EQUIANALGÉSICA (ORAL A MENOS QUE ESPECIFICADO)	VIAS DE ADMINISTRAÇÃO PRONTAMENTE DISPONÍVEIS	DURAÇÃO DA AÇÃO	COMENTÁRIOS
Tramadol	150-300 mg	VO	4-6 h 24 h p ar a L P	Ação dupla envolve a inibição da recaptação da norepinefrina e serotonina Afinidade para o receptor-μ opioide 6.000× menor que a morfina Efeitos adversos reduzidos quando comparado com a morfina Análogo da codeína com metabólito ativo em que as diferenças no metabolismo podem afetar a analgesia e efeitos colaterais Disponível em formulações de combinação com o paracetamol Evitar o uso concomitante de fármacos serotoninérgicos Dose máxima recomendada de 400 mg/dia Não é uma substância controlada pelo governo federal dos Estados Unidos, embora alguns estados classifiquem-no com cronograma IV
Tapentadol	75-110 mg	VO	4-6 h 12 h p ar a L P	Ação dupla envolve a inibição da recaptação da norepinefrina Pode ter menos efeitos secundários do que a morfina, como gastrointestinais e depressão respiratória Dose máxima de 600 mg/dia Evitar o uso concomitante de inibidores da monoamina oxidase

B = bucal; IM = intramuscular; IV = intravenosa; LI = liberação imediata; LP = liberação prolongada; NMDA = *N*-metil-D-aspartato; SC = subcutâneo; SL = sublingual; SN =*spray* nasal; VO = oral; VR = retal; TD = transdérmico; TM = transmucosa.

Para o tratamento da dor aguda ou de uma exacerbação da dor crônica em pacientes internados (p. ex., crise de células falciformes), a analgesia controlada pelo paciente (ACP) proporciona um meio conveniente de administração de opioides. Morfina, fentanil ou hidromorfona intravenosos são geralmente administrados com um dispositivo de infusão no qual uma infusão basal, dose de *bolus*, o intervalo de bloqueio e dose máxima por hora podem ser programados. Os dispositivos de ACP são seguros e permitem que os pacientes controlem o manejo da sua dor com menos dependência dos prestadores de cuidados de saúde. Estudos comparando a ACP com a administração convencional de opioides têm geralmente mostrado que as ACPs estão associadas a melhor alívio da dor e maiores índices de satisfação, embora com maiores quantidades de medicamentos consumidos.

As etapas críticas na conduta de pacientes com dor crônica em uso de opioides incluem avaliação adequada, documentação clara e detalhada, um plano de tratamento baseado na função, com os objetivos bem definidos do paciente, que incluem uma estratégia de saída, um acordo por escrito médico-paciente que inclua o consentimento informado e a educação do paciente, revisão periódica que incida sobre o progresso em relação aos objetivos funcionais e referências especializadas no tratamento de pacientes complicados. Ao considerar um ensaio com opioides, os prestadores de cuidados de saúde precisam considerar o processo da doença, avaliar características como concordância e responsabilidade, realizar a estratificação de risco e monitorar metas de tratamento predefinidas e comportamentos aberrantes relacionados com o fármaco (Fig. 30-2).

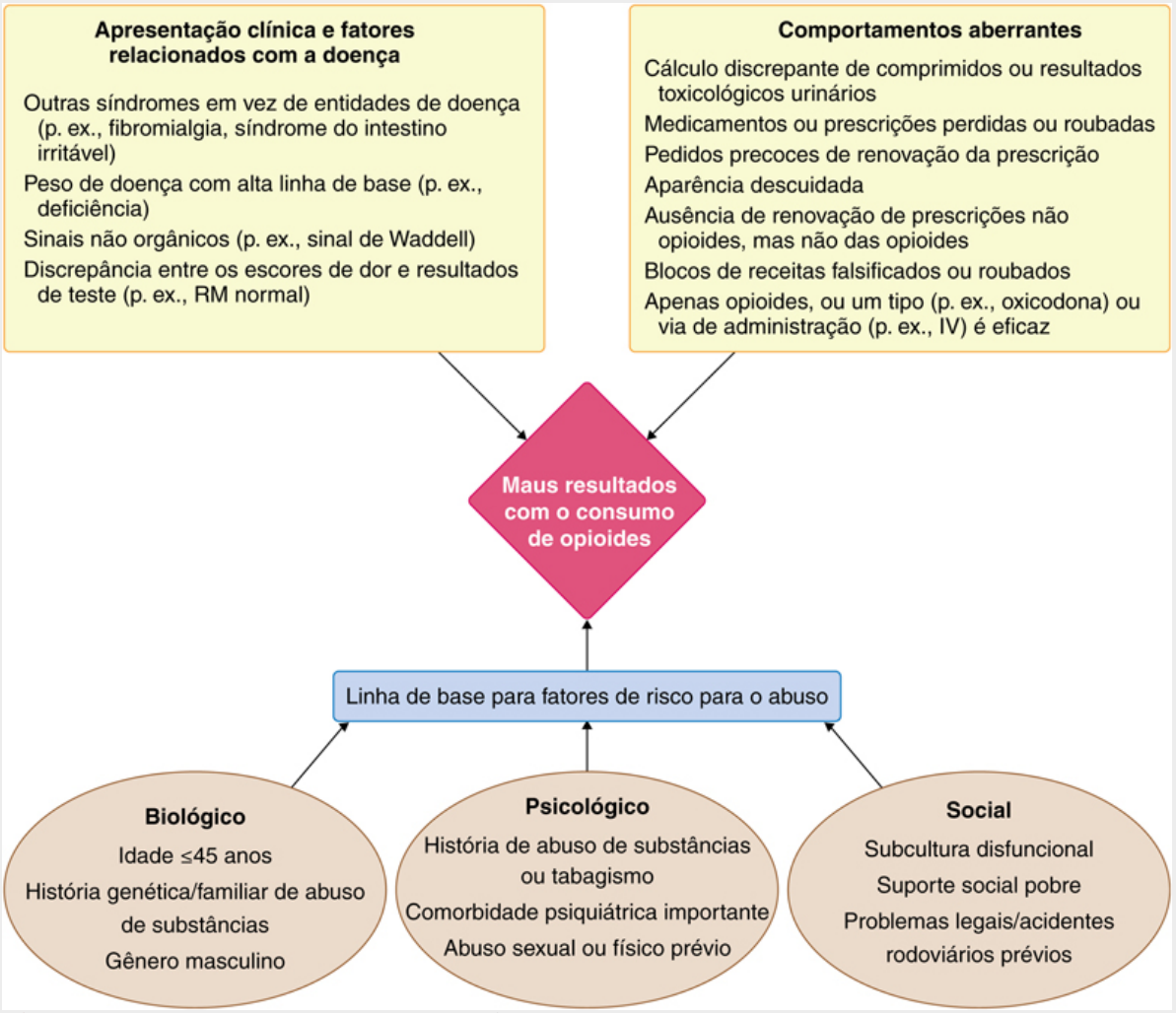

FIGURA 30-2 **Fatores associados ao abuso de opioides e falha do tratamento.**
IV = intravenoso; RM = ressonância magnética.

O uso em longo prazo de opioides pode ser associado a tolerância e dependência física. Tolerância cruzada entre opioides não é completa, e uma estratégia muitas vezes utilizada quando se suspeita de tolerância é a rotação para um opioide alternativo, que pode resultar numa redução de 30% a 50% da dose equianalgésica. Taxas de dependência (Caps. 31 e 34) em estudos descritos variam amplamente, de menos de 5% a 50%, o que reflete as diferenças nas populações estudadas, definições e métodos de vigilância. Uma síntese da evidência sugere que entre os pacientes com dor crônica que recebem terapêutica opioide, até 40% irão apresentar comportamentos aberrantes relacionados com o fármaco, 20% farão utilização abusiva dos fármacos e cerca de 10% podem-se tornar viciados.

O tramadol e o tapentadol representam uma nova classe de fármacos analgésicos que têm um duplo mecanismo de ação. O tramadol é um agonista fraco que inibe a recaptação de norepinefrina e serotonina. Juntamente com os efeitos colaterais usuais associados aos opioides, têm sido relatadas convulsões com o tramadol, e interações medicamentosas adversas podem ocorrer em pacientes que estão tomando varfarina sódica e inibidores seletivos da recaptação da serotonina. O tapentadol também tem um modo de ação dupla como agonista μ-opioide e inibidor da recaptação da norepinefrina e é ligeiramente mais forte do que o tramadol. O tramadol está atualmente aprovado para a dor moderada a moderadamente grave. O tapentadol está aprovado para a dor aguda moderada a grave, enquanto a sua formulação de liberação prolongada está aprovada para a dor crônica moderada a grave e neuropatia diabética.

Butorfanol, nalbufina e pentazocina são fármacos opioides agonistas-antagonistas que podem antagonizar as ações dos agonistas μ-opioides e originar efeitos psicotomiméticos devido às suas ações sobre o receptor κ-opioide. Esses fármacos devem ser usados com precaução, especialmente em pacientes tratados com outros agonistas μ-opioides, pois podem precipitar uma síndrome de abstinência ou reduzir a eficácia de agonistas opioides puros. A buprenorfina, um agonista parcial do receptor μ-opioide e um antagonista em outros receptores opioides, está disponível em várias formulações, incluindo um sistema transdérmico de aplicação semanal para a dor, e em combinação com a naloxona para o tratamento da dependência de opioides.

Terapias de Combinação

A maioria dos ensaios clínicos tem estudado fármacos de modo individual em estados específicos de dor crônica. Uma vez que nenhum fármaco é universalmente eficaz e a maioria proporciona apenas alívio parcial da dor, na prática clínica, dois ou mais fármacos são muitas vezes utilizados em combinação. O uso racional da polimedicação deve incluir fármacos que atuem em diferentes locais no processo de sinalização da dor ou modulem diferentes sistemas de neurotransmissores e, de forma ideal, tenham efeitos adversos antagonistas (p. ex., sedação e estimulação) (Fig. 30-3). Para os gabapentinoides, ensaios controlados sugerem que a terapia de combinação com opioides ou quaisquer ATCs pode ser mais eficaz do que qualquer um dos fármacos em monoterapia.[A11,A12] Para os antidepressivos, estudos controlados não demonstraram um benefício da terapia de combinação com opioides. Em um estudo cruzado controlado por placebo, realizado em uma população com dor lombar crônica, o tratamento com pregabalina e celecoxibe foi superior à monoterapia.[A13]

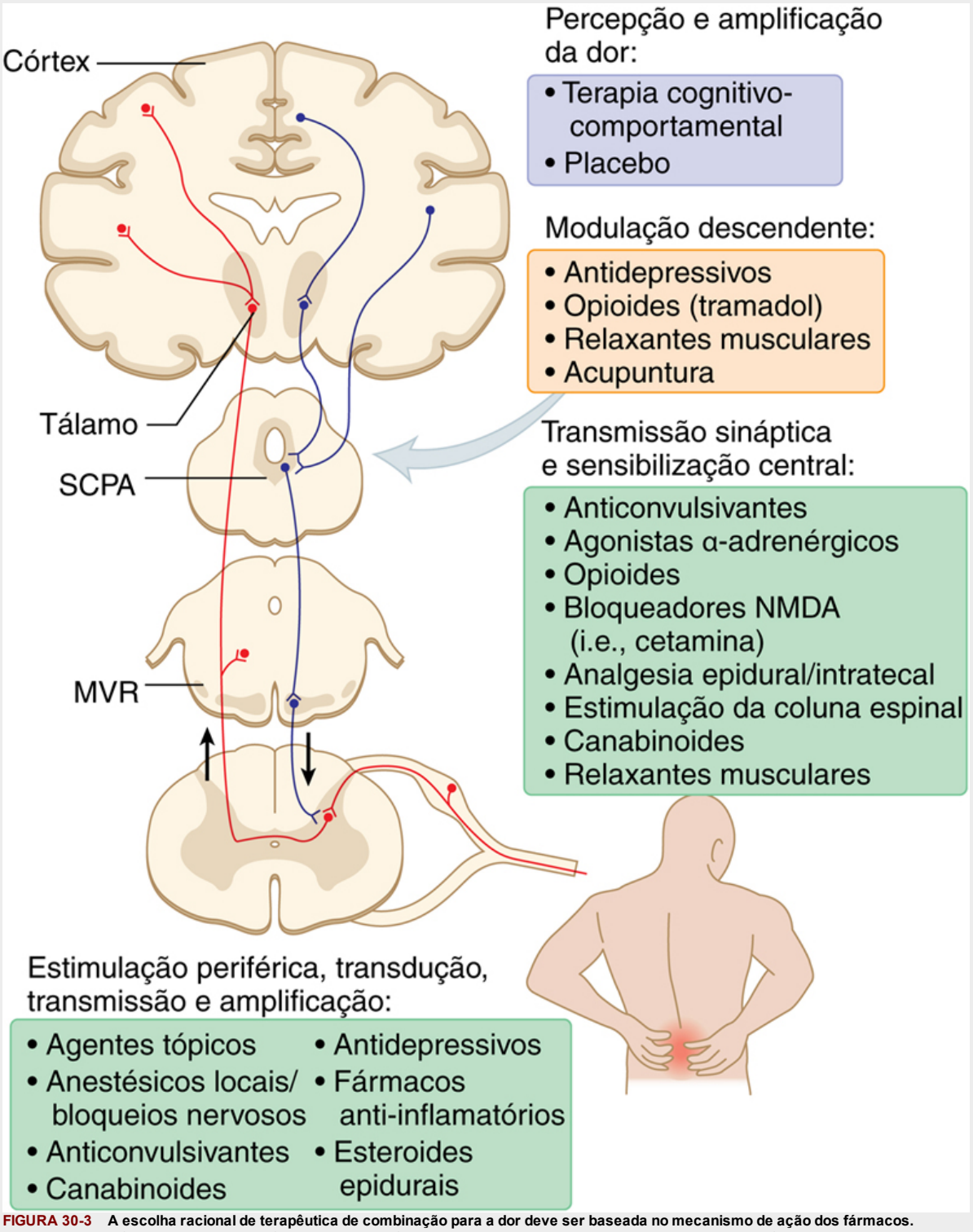

FIGURA 30-3 **A escolha racional de terapêutica de combinação para a dor deve ser baseada no mecanismo de ação dos fármacos.** A combinação de fármacos com ações diferentes pode ter efeitos analgésicos aditivos ou sinérgicos e minimizar os efeitos adversos. MVR = medula ventromedial rostral; NMDA = *N*-metil-D-aspartato; SCPA = substância cinzenta periaquedutal.

Tratamento psicológico

A relação entre dor e psicopatologia é complexa. A prevalência de doenças psiquiátricas coexistentes em pacientes com dor crônica varia de 50% a mais de 80%. Entre 30% e 60% dos que sofrem de dor crônica apresentam sintomas de depressão, tornando-a a comorbidade mais comum. Para transtornos de ansiedade e abuso de substâncias, as taxas de coprevalência são de cerca de 30% e de 10% a 15%, respectivamente.

Visto de uma perspectiva diferente, a relação é ainda mais impressionante. Mais de 60% dos pacientes com depressão importante e mais da metade de todos os pacientes com transtornos de ansiedade e de abuso de substâncias têm dor crônica. Embora seja amplamente reconhecido que a dor crônica pode predispor os pacientes para depressão, ansiedade e comportamentos autodestrutivos, como abuso de drogas e suicídio, o que é menos comumente apreciado é o efeito que condições psiquiátricas preexistentes têm na percepção da dor. Existe uma infinidade de literatura demonstrando que a psicopatologia coexistente é um forte preditor para o desenvolvimento de dor crônica após um evento agudo traumático (p. ex., episódio de dor lombar, cirurgia) e está associada a resultados do tratamento inferiores.

Cabe aos profissionais analisar todos os pacientes com dor quanto a condições psicológicas que possam afetar adversamente o tratamento (Tabela 30-6). Não só as condições psiquiátricas maiores, como a depressão e a ansiedade generalizada, mas também comportamentos desajustados e diagnósticos secundários, como transtorno de somatização e habilidades de enfrentamento pobres, que podem influenciar negativamente o tratamento.

Tabela 30-6

Fatores psicossociais associados a dor crônica

Diversas queixas dolorosas
Pouca satisfação laboral, salário baixo
Habilidades de enfrentamento inadequadas
Comportamento de evitação do medo
Trabalho manual, trabalho fisicamente desgastante
Obesidade
Somatização
Tabagismo
Níveis baixos de atividade basal
Processos legais em curso
Idade avançada
Nível de escolaridade baixo
Maior intensidade da dor à apresentação, deficiência
Sintomas neurológicos
Ansiedade
Humor deprimido
Estresse emocional

Técnicas de relaxamento, tais como *biofeedback*, auto-hipnose e imaginação guiada, provaram ser eficazes numa ampla gama de condições agudas e crônicas da dor, mas podem ser especialmente úteis em pacientes com altos níveis de ansiedade. A terapia cognitivo-comportamental é uma forma altamente estruturada de psicoterapia baseada na substituição de padrões de pensamento e comportamentos negativos por outros mais construtivos. Essas terapias melhoram a modulação de sinais de dor e também podem ser eficazes nos sintomas vulgarmente associados, como anomalias do sono e fadiga. Candidatos ideais incluem pacientes educados e motivados nos quais o pensamento distorcido (p. ex., catastrofização) e comportamentos contraproducentes servem para amplificar o comportamento da dor. Em pacientes com transtornos de personalidade e comportamentos desajustados enraizados, a psicoterapia de longo prazo pode ser necessária.

Terapias de intervenção: bloqueios nervosos, neuromodulação e cirurgia

Bloqueios Nervosos

Os bloqueios nervosos podem ser realizados para fins terapêuticos, de diagnóstico e, por vezes, de prognóstico. Mecanicamente, as injeções realizadas com anestesia local podem funcionar por liberação dos nervos aprisionados, aumentando o fluxo sanguíneo e interrompendo os processos envolvidos na sensibilização central (i.e., "quebram o ciclo de dor"). Os benefícios adicionais da adição de corticosteroide à anestesia local incluem bloqueio da cascata inflamatória, supressão das descargas ectópicas dos nervos lesionados e inibição da síntese de prostaglandinas, algumas das quais servem para sensibilizar nociceptores.

Os bloqueios nervosos quase nunca são uma panaceia para a dor não oncológica mas, em candidatos adequados, podem proporcionar um alívio da dor de médio prazo, facilitar a terapia de reabilitação e melhorar a qualidade de vida de várias semanas a meses. A tradução desse alívio em melhoria em longo prazo necessita abordar as causas subjacentes e os fatores predisponentes, o que muitas vezes implica psicoterapia e reabilitação. As injeções que podem ser benéficas em indivíduos bem selecionados incluem injeções do ponto de gatilho com anestésico local para a dor miofascial, injeção intra-articular de esteroides ou viscossuplementação para a osteoartrite crônica, além de bloqueios nervosos com corticosteroide para síndromes de aprisionamento (p. ex., síndrome do túnel cárpico). Entre as injeções espinais, a evidência mais forte é para injeções de esteroides epidurais em pacientes com dor radicular com menos de 6 meses de duração, e a desnervação de radiofrequência para dor nas articulações. Os procedimentos neuroablativos como a neurólise do plexo celíaco demonstraram fornecer alívio significativo da dor com duração de vários meses em pacientes com dor associada a câncer abdominal superior.

Estimulação Elétrica

A estimulação elétrica em várias formas tem sido usada desde há milênios para tratar a dor. O tipo mais comumente utilizado é a estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS, do inglês, *transcutaneous electrical nerve stimulations*), na qual uma corrente elétrica é usada para estimular os nervos com fins terapêuticos. As evidências que apoiam a TENS no tratamento da dor crônica são mistas, com uma das principais críticas sendo que qualquer benefício é de curta duração. A estimulação da medula espinal é uma técnica minimamente invasiva neuromoduladora para o tratamento de estados de dor neuropática refratários a medidas conservadoras na qual um ou mais eletrodos são inseridos no espaço epidural para estimular a coluna dorsal. Foi desenvolvida com base na teoria de "controle de portão", a qual postula que a ativação de fibras A sensoriais periféricas pode atenuar a sinalização da dor pela condução mais lenta da dor pelas fibras C. Indicações comuns incluem a síndrome da cirurgia lombar falhada, síndrome de dor regional complexa e, fora dos Estados Unidos, a dor isquêmica associada a doença vascular periférica ou angina. Em pacientes com dor crônica intratável sem resposta às medidas conservadoras, as técnicas de estimulação cerebral também têm sido promissoras. Tem-se demonstrado em estudos não controlados que a estimulação cerebral profunda proporciona benefício nas condições de dor neuropática e nociceptivas crônicas, incluindo a dor do membro fantasma e cefaleia em salvas, enquanto a estimulação do córtex motor tem sido empregada com sucesso para a neuralgia trigeminal e dor central.

Cirurgia

As intervenções cirúrgicas são frequentemente defendidas em pacientes com dor crônica que não conseguiram responder a medidas mais conservadoras. Um neuroma traumático é uma consequência inexorável de um corte ou cauterização de um nervo, formado como resultado de uma regeneração não regulada e desorganizada do nervo. Demonstrou-se que os neuromas dispararam sinais de dor ectópicos e são com frequência bastante dolorosos. Assim, os procedimentos neurolíticos são raramente bem-sucedidos no tratamento de longo prazo da dor neuropática. Parte do desafio em decidir quando a terapia cirúrgica é indicada gira em torno da dificuldade em estabelecer uma relação causal entre o processo patológico-alvo e a dor. Cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva têm endometriose (Cap. 236), mas muitas têm sintomas mínimos, e a dor pélvica é uma ocorrência frequente em mulheres jovens sem doença detectável. No que diz respeito à reparação da hérnia inguinal e descompressão da coluna vertebral, a incidência de dor pós-cirúrgica crônica está inversamente correlacionada com o tamanho do intestino e a herniação do disco, respectivamente. Isso ilustra que, em muitos indivíduos, a doença-alvo pode não ser a causa primária de sintomas. De modo similar, o tecido de cicatrização é uma sequela previsível do tratamento cirúrgico, mas a lise das aderências só raramente está associada à paliação dos sintomas em longo prazo por causa da alta taxa de recorrência e ausência de quaisquer meios para correlacionar a presença de aderências com a dor. Não surpreendentemente, cirurgia realizada apenas para remover uma parte do corpo com dor (p. ex., histerectomia, orquiectomia) raras vezes resulta em benefícios em longo prazo.

Dor nas costas

A dor nas costas (Cap. 400) é a principal causa de incapacidade em pessoas com menos de 45 anos de idade no mundo. Em pacientes que apresentam doença grave da coluna vertebral (tumor, trauma), a descompressão, estabilização e fusão podem ser benéficas, mas os resultados estão fortemente dependentes da seleção dos pacientes. Estudos randomizados têm determinado que os procedimentos de descompressão feitos para radiculopatia e estenose espinal são eficazes para o alívio da dor em curto prazo, mas a maioria não demonstrou melhoria em longo prazo (>2 anos) em comparação com o tratamento conservador.[A14,A15] Em relação a fusão ou substituição do disco realizado para a dor mecânica associada a alterações degenerativas comuns, estudos randomizados sugerem que menos de um terço dos pacientes pode esperar alívio da dor significativa ou um resultado altamente funcional, com os resultados diminuindo ao longo do tempo[A16] (Tabela 30-7).

Tabela 30-7

Evidência para o tratamento de causas diversas de dor lombar crônica

CONDIÇÃO	PREVALÊNCIA	TRATAMENTO
Radiculopatia lombossacral de hérnia de disco	Prevalência anual 5% a 15%	Evidência moderada de que os esteroides epidurais podem fornecer alívio de curto prazo, fraca evidência para benefício em longo prazo Evidência fraca para procedimentos intradiscais percutâneos, exceto a quimopapaína (fortes evidências para efeito modesto) Forte evidência de que a cirurgia pode trazer benefícios em até 2 anos, mas evidências são conflitantes para benefício em longo prazo Evidência negativa ou fraca para tratamento farmacológico
Estenose espinal	5% a 10% dos adultos ≥65 anos Rara em pacientes <50 anos	Evidência moderada de que os esteroides epidurais podem fornecer alívio em curto prazo, evidência fraca para benefício em longo prazo Evidência fraca para terapia percutânea Forte evidência de que a cirurgia pode fornecer benefício durante pelo menos 2 anos Evidência negativa ou fraca para tratamento farmacológico
Dor discogênica da doença degenerativa do disco	20% a 40% dos pacientes com dor lombar axial	Evidências conflitantes, fracas para benefício de curto prazo moderado com tratamento intradiscal Evidência conflitante, fraca, de que a cirurgia pode fornecer benefício modesto até 2 anos, em comparação com ausência de tratamento ou tratamento não estruturado e de que a cirurgia não é mais eficaz do que o cuidado estruturado para incluir exercícios e tratamento cognitivo-comportamental Evidência negativa para esteroides epidurais
Artropatia de faceta	10% a 15% dos pacientes com dor lombar axial, aumentando com a idade	Evidência moderada para benefício com desnervação de radiofrequência Evidência negativa para injeções de esteroides e cirurgia
Dor na articulação sacroilíaca	15% a 30% dos pacientes com dor lombar axial abaixo da vértebra L5, aumentando com a idade e artrite inflamatória	Evidência moderada para alívio de curto prazo com injeções de esteroides Evidência moderada para benefício com desnervação de radiofrequência Evidência negativa para cirurgia
Dor miofascial	20%, mas pode ser sobreposta a uma causa primária em mais de 75% dos pacientes	Fortes evidências para o exercício, relaxantes musculares e AINEs Evidências conflitantes, fracas, para antidepressivos Tratamento farmacológico mais eficaz na dor aguda do que na dor lombar crônica
Fratura vertebral	6% a 18%, aumentando com a idade e em certos grupos étnicos (p. ex., mulheres asiáticas)	Evidências conflitantes para o aumento vertebral Evidência extrapolada moderada para AINEs, embora existam preocupações para efeitos sobre a cicatrização óssea Evidência forte para artroses e bifosfonatos Evidência anedótica para a cirurgia, que pode ser necessária para a estabilização A dor das facetas pode desempenhar um papel na dor pós-fratura vertebral

AINEs = fármacos anti-inflamatórios não esteroides.

Tratamentos físicos

A utilização de terapias "físicas" a fim de proporcionar o alívio da dor e melhorar a função é a pedra angular na abordagem multimodal para o paciente com dor. Os fisioterapeutas avaliam, educam e fornecem intervenções de procedimentos minimamente invasivos para ajudar a prevenir e aliviar a dor e a disfunção. Estes incluem tanto a abordagem dos mecanismos causadores da dor (p. ex., corrigir anormalidades da marcha) como o fornecimento de tratamentos (p. ex., compressas quentes e frias, manipulação articular).

O exercício tem sido usado por décadas como um tratamento da dor crônica e um meio para evitar lesões. O exercício funciona por meio de uma variedade de mecanismos, incluindo o melhoramento do fluxo sanguíneo, liberação de endorfinas, efeitos anti-inflamatórios, ativação de vias inibitórias e melhoria do sono e humor. Embora o maior volume de pesquisa tenha sido realizado em dores lombares, benefícios também foram demonstrados na fibromialgia, dores de cabeça, artrite, dor neuropática e câncer.

Terapias complementares e alternativas

Os pacientes vêm procurando tratamentos médicos complementares e alternativos (MCA) (Cap. 39) com uma frequência cada vez maior, com taxas de utilização de cerca de 40%. A dor é a indicação mais comum para as terapias MCA. Algumas das modalidades de MCA mais populares são a acupuntura, a quiropraxia e a ioga, todas as quais têm mostrado ser benéficas em certos contextos. No entanto, o tamanho do efeito tende a ser modesto com esses tratamentos,[A17] e há pouca evidência para apoiar uma modalidade em detrimento de outra ou contra os tratamentos médicos convencionais.

Tratamento da dor em idosos

Os adultos mais velhos são mais propensos a relatar dor do que as gerações mais jovens e com frequência apresentam múltiplas comorbidades. O risco aumentado de efeitos adversos relacionados com fármacos nessa população é a base para a recomendação popular de "começar de baixo e ir devagar" na titulação de fármacos analgésicos. Fatores fisiológicos relacionados com a idade que podem diminuir a dose terapêutica de analgésicos opioides e não opioides incluem mudanças no volume de distribuição e ligação às proteínas, diminuição do metabolismo, diminuição da excreção e aumento da sensibilidade farmacológica. Por essas razões, as intervenções não farmacológicas, tais como modificações ergonômicas, programas de terapia e exercícios físicos adequados, consultas de nutrição, abordagens psicocomportamentais e injeções, devem ser consideradas em pacientes apropriados.[14]

Medicamentos futuros e prevenção da dor

Muita pesquisa está sendo dedicada ao desenvolvimento de novas vias de administração de fármacos (p. ex., transdérmica, transmucosa), dissuasão de abuso de opioides e novos tratamentos com fármacos não opioides, que podem otimizar resultados e reduzir os riscos e efeitos colaterais. Duas das outras áreas que recebem significativa atenção na investigação envolvem a genotipagem e fenotipagem de pacientes com dor crônica. O apelo conceitual desses esforços é o de que o tratamento da dor adaptado a pessoas de forma individual pode resultar em maiores benefícios e menos danos do que a abordagem indiscriminada.

Terapias regenerativas, que visam facilitar a capacidade do corpo em reparar, substituir, restaurar ou regenerar tecidos doentes ou danificados, são outra fronteira no tratamento da dor. Considerando que muitos desses tratamentos estão atualmente em fases preliminares de desenvolvimento, eles podem um dia ser usados para o tratamento de dor central, articular e da coluna vertebral. Exemplos ainda não comprovados incluem terapia com células estaminais e a infusão de plasma rico em plaquetas, que envolve a estimulação de processos de cura naturais do corpo.

Outra área que tem sido pouco investigada é a identificação de pacientes de alto risco para o desenvolvimento de dor e a adoção de estratégias tanto para evitar a dor quanto para minimizar o peso da doença. Em pacientes com alto risco para a dor pós-cirúrgica crônica (p. ex., pacientes jovens com dor preexistente e comorbidades psicológicas), essas medidas podem incluir o uso de analgésicos profiláticos, como AINEs, anticonvulsivantes e inibidores de citocinas e a utilização de técnicas cirúrgicas associadas a menor trauma. Para pacientes com queixas musculoesqueléticas, isso pode implicar iniciativas educacionais e extensa reabilitação.

Finalmente, a especialidade de medicina da dor deve ter em consideração a realidade da espiral de custos de cuidados de saúde pelo desenvolvimento de modelos de custo-efetividade para a avaliação do benefício. Os ensaios clínicos que avaliam novos tratamentos devem avaliar não só resultados subjetivos, como os escores de dor,

mas também os objetivos que podem resultar na redução de custos sociais, como o retorno ao trabalho ou a prevenção da cirurgia. A prova de que os novos tratamentos são mais eficazes do que os tratamentos existentes ou placebo e resultam na contenção de custos deve ser o alicerce da futura investigação clínica.

Referência de Grau A

A1. Chou R, Fu R, Carrino JA, Deyo RA. Imaging strategies for low-back pain: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:463–472.

A2. Cohen SP, Gupta A, Strassels SA, et al. Does MRI affect outcomes in patients with lumbosacral radiculopathy referred for epidural steroid injections? A randomized, double-blind, controlled study. *Arch Intern Med*. 2012;172:134–142.

A3. Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9: CD007400.

A4. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1: CD007115.

A5. Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12: CD008242.

A6. Moore A, Wiffen P, Kalso E. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia. *JAMA*. 2014;312:182–183.

A7. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7: CD008943.

A8. Clarke H, Bonin RP, Orser BA, et al. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012;115:428–442.

A9. Derry S, Sven-Rice A, Cole P, et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2: CD007393.

A10. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1: CD006605.

A11. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005;352:1324–1334.

A12. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet*. 2009;374:1252–1261.

A13. Romano CL, Romano D, Bonora C, et al. Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain. *J Orthop Traumatol*. 2009;10:185–191.

A14. Jacobs WC, van Tulder M, Arts M, et al. Surgery versus conservative management of sciatica due to a lumbar herniated disc: a systematic review. *Eur Spine J*. 2011;20:513–522.

A15. Kovacs FM, Urrútia G, Alarcón JD. Surgery versus conservative treatment for symptomatic lumbar spinal stenosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36:E1335–E1351.

A16. Jacobs W, Van der Gaag NA, Tuschel A, et al. Total disc replacement for chronic back pain in the presence of disc degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9: CD008326.

A17. Vickers AJ, Linde K. Acupuncture for chronic pain. *JAMA*. 2014;311:955–956.

Referências Gerais

1. Institute of Medicine Report from the Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education. Relieving Pain in America, A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education and Research. The National Academies Press; 2011. Available at: http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=13172. Accessed January 29, 2015.
2. Tiwari V, Guan Y, Raja SN. Modulating the delicate glial-neuronal interactions in neuropathic pain: Promises and potential caveats. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;45C:19–27.
3. Denk F, McMahon SB, Tracey I. Pain vulnerability: a neurobiological perspective. *Nat Neurosci*. 2014;17:192–200.
4. Seminowicz DA, Wideman TH, Naso L, et al. Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *J Neurosci*. 2011;31:7540–7550.
5. Tampin B, Briffa NK, Goucke R, Slater H. Identification of neuropathic pain in patients with neck/upper limb pain: Application of a grading system and screening tools. *Pain*. 2013;154:2813–2822.
6. Haanpää M, Attal N, Backonja M, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011;152:14–27.
7. Kang JH, Chen HS, Chen SC, et al. Disability in patients with chronic neck pain: heart rate variability analysis and cluster analysis. *Clin J Pain*. 2012;28:797–803.
8. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17: 1113-e88.
9. Kalso E, Aldington DJ, Moore RA. Drugs for neuropathic pain. *BMJ*. 2013;347:f7339.
10. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(suppl):S3–S14.
11. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain— consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2007;12:13–21.
12. Stein C, Reinecke H, Sorgatz H. Opioid use in chronic non-cancer pain: guidelines revisited. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23:598–601.
13. Nuckols TK, Anderson L, Popescu I, et al. Opioid prescribing: a systematic review and critical appraisal of guidelines for chronic pain. *Ann Intern Med*. 2014;160:38–47.
14. Rastogi R, Meek BD. Management of chronic pain in elderly, frail patients: finding a suitable, personalized method of control. *Clin Interv Aging*. 2013;8:37–46.

31

Biologia da toxicodependência

Eric J. Nestler

Steven E. Hyman

Definição

A dependência de drogas é o uso compulsivo de substâncias apesar de graves consequências negativas. Uso nocivo de drogas e a dependência contribuem significativamente para a morbidade médica e mortalidade, tanto diretamente, como resultado dos efeitos tóxicos das drogas de abuso, como indiretamente, por meio de acidentes, violência, uso de agulhas não estéreis, tabagismo e outros riscos para a saúde. De longe, os maiores contribuintes para doença e morte são as drogas legais amplamente utilizadas, tabaco (Cap. 32) e álcool (Cap. 33), embora as drogas aditivas ilegais e o abuso de fármacos prescritos também contribuam de modo significativo. Além disso, a dependência cria enormes encargos para a sociedade ao alterar a função do toxicodependente em vários papéis da vida, prejudicando famílias e bairros, e motivando o crime. Globalmente, o uso de drogas não é distribuído de modo uniforme e não está simplesmente relacionado com o rigor do policiamento antidrogas.[1]

O uso compulsivo, a característica central da adicção, significa que a pessoa afetada não consegue controlar o consumo de substâncias durante um período significativo apesar de fortes razões para o fazer, tais como problemas de saúde relacionados com a droga, detenções associadas a drogas ou a ameaça de perder o emprego ou o cônjuge. Na clínica, a adicção pode ser extremamente frustrante de tratar: a busca e a administração de drogas são aparentemente comportamentos voluntários que uma pessoa, de maneira consciente, não parece disposta a controlar. Mesmo após esforços significativos terem sido efetuados para que um toxicodependente entre em tratamento, a reincidência é comum, mesmo muito tempo depois de o último sintoma de abstinência ter desaparecido. As recaídas são muitas vezes precipitadas por estresse ou por lembranças do consumo de drogas (sinais), que podem variar desde contextos familiares de consumo de drogas (como fumar um cigarro após uma refeição), a interações com amigos que usam drogas, o cheiro de maconha ou da fumaça do cigarro, além de sensações corporais previamente associadas com a procura de drogas (os chamados estímulos interoceptivos). Estudos moleculares, celulares e de comportamento da ação das drogas em modelos animais e estudos de neuroimagem humanos não invasivos estão fornecendo visões significativas sobre a neurobiologia subjacente ao consumo de drogas compulsivo e à sua persistência. Outras fronteiras importantes de pesquisa incluem a genética humana do risco de dependência e, mais recentemente, a neurobiologia do que tem sido chamado de "adicções comportamentais", como o jogo compulsivo.

Os consumidores de drogas podem usá-las repetidamente para obter prazer ou escapar a sentimentos negativos, incluindo os sentimentos aversivos que podem ocorrer quando a ação das drogas diminui. Como resultado da administração repetida da droga ao longo do tempo, os alvos proteicos iniciais para as drogas e suas vias de sinalização a jusante (Tabela 31-1) são excessivamente estimulados e podem, assim, passar por adaptações homeostáticas. Essas adaptações podem produzir tolerância (a necessidade de aumentar as doses de droga para atingir o efeito desejado) ou dependência (revelada por sintomas de abstinência entre as doses de droga ou com a cessação desta). Tanto a tolerância quanto a dependência podem contribuir para o uso continuado de drogas e para o aumento das doses; no entanto, nem tolerância nem dependência sozinhas explicam o uso compulsivo. Em primeiro lugar, a tolerância e a dependência ocorrem não só com o uso repetido de muitas drogas que causam dependência (p. ex., heroína), mas também com muitos fármacos não aditivos (p. ex., antagonistas β-adrenérgicos [propranolol], agentes anti-hipertensivos agonistas α_2-adrenérgicos [clonidina], nitratos, antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina). Em segundo lugar, algumas drogas altamente viciantes, como a cocaína, podem produzir pouca dependência física e abstinência em alguns indivíduos que, apesar disso, apresentam uso compulsivo. Finalmente, se a dependência e abstinência fossem fatores necessários para a adicção, o fenômeno de recaída tardia, pós-desintoxicação, não seria o grande problema clínico que é.[2] Embora essas formas de adaptação homeostática desempenhem um papel na dependência, como será descrito, outros tipos de plasticidade no sistema nervoso são mais significativos.

Tabela 31-1

Propriedades das drogas adictivas

DROGA	NEUROTRANSMISSOR	ALVO DA DROGA	EFEITO APÓS LIGAÇÃO
Opiáceos (morfina, heroína, oxicodona)	Endorfinas; encefalinas	Receptores μ e δ opioides (agonista)	Ativa G_i/G_o; ativa os canais de K^+
Psicoestimulantes (cocaína, anfetaminas)	Dopamina (DA)	Transportador de dopamina (TDA)* (antagonista)	Aumenta a DA sináptica; estimula os receptores pré-sinápticos e pós-sinápticos da DA
Nicotina	Acetilcolina	Receptores nicotínicos da acetilcolina (nAChR) (agonista)	Estimula os canais catiônicos (pode dessensibilizar)
Álcool	Ácido γ-aminobutírico (GABA)	Receptor $GABA_A$ (agonista)	Ativa os canais de Cl^-
	Glutamato	Receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) (antagonista)	Inibe a entrada de Ca^{2+}
Maconha (Δ^9-tetra-hidrocanabinol)	Anandamida; 2-araquidonoilglicerol	Canabinoide CB_1 (agonista)	Ativa G_i/G_o; ativa os canais de K^+
Fenciclidina, cetamina		Receptor NMDA (antagonista)	Inibe a entrada de Ca^{2+}

Modificada de Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. Annu Rev Neurosci. 2006;29:565-598.

* Os psicoestimulantes também interagem com os transportadores de norepinefrina e serotonina, mas, em condições normais, é o TDA que é crítico para as propriedades de recompensa e de adicção. Ao contrário da cocaína, as anfetaminas entram nos terminais nervosos dopaminérgicos através do TDA e interagem com um segundo alvo, o transportador de monoamina vesicular (TMAV), para liberar DA no citoplasma e daí, através do TDA, para liberá-la para a sinapse.

Fatores de risco para a adicção

Apenas uma minoria dos indivíduos que usam drogas vai se tornar adicta. Os fatores de risco mais bem estabelecidos para o vício são o sexo masculino e a história familiar. Em todos os países e culturas, os homens têm um maior risco para o uso de drogas pesadas e dependência, com razões de risco na faixa de 1,4:1 a 2:1. Nos últimos anos, no entanto, as razões de risco sexuais têm se estreitado em muitos países, especialmente para uso de tabaco e álcool. Além disso, as mulheres que

sucumbem à adicção tendem a fazê-lo mais rapidamente após as exposições iniciais a drogas, e o consumo de drogas durante a gravidez pode ter enormes efeitos deletérios sobre o feto.

Os genes desempenham o papel preponderante no risco familiar, como evidenciado por estudos com gêmeos e adoções.[3,4] Estudos com gêmeos mostram consistentemente taxas maiores de concordância para uso de drogas pesadas e vício entre pares de gêmeos monozigóticos do que entre pares de gêmeos dizigóticos. Estudos de adoção que foram realizados em vários países escandinavos e nos Estados Unidos têm-se centrado principalmente no alcoolismo. Esses estudos demonstram que os indivíduos adotados no início da vida tendem a se assemelhar aos seus pais biológicos em vez de seus pais adotivos com relação a padrões de consumo de álcool. Estudos genéticos em grandes populações sugerem que o risco hereditário de adicção para qualquer uma de várias substâncias, incluindo opiáceos, estimulantes, nicotina, álcool e maconha, é aproximadamente o mesmo e varia entre 20% e 60%, dependendo do estudo.

Embora os genes desempenhem claramente um papel significativo na vulnerabilidade à adicção, algumas das variantes genéticas específicas que conferem risco foram identificadas de forma inequívoca. Como todos os transtornos neuropsiquiátricos comuns, o risco de dependência é altamente complexo em termos genéticos; existem evidências de estudos de ligação e associação para contribuições de um grande número de variantes genéticas de efeito relativamente pequeno. Grandes estudos de associação do genoma e outras aplicações de métodos modernos genômicos continuam em desenvolvimento. No entanto, a tarefa de identificação de genes também é complicada pelos desafios da definição do fenótipo. Não há testes médicos objetivos com os quais fazer o diagnóstico, e pode haver fatores independentes de riscos genéticos e não genéticos para diferentes estágios de distúrbios por consumo de substâncias, como a experimentação de drogas, dependência e capacidade de resposta do tratamento. Além disso, estudos com gêmeos e familiares sugerem que pode haver ambos os fatores de risco genéticos, partilhados e não partilhados, subjacentes à adicção por drogas diferentes. Tal como em outras doenças geneticamente complexas, espera-se que, com a identificação de múltiplas variantes que conferem risco, seja possível identificar vias bioquímicas envolvidas na patogênese da adicção, o que sugerirá então potenciais alvos para novos e mais eficazes tratamentos.

Circuito de recompensa: o substrato neural da adicção

A sobrevivência e perpetuação das espécies exigem que os animais, incluindo os humanos, aprendam a prever ameaças e também a compreender as circunstâncias nas quais podem obter "recompensas", como comida, água, abrigo e oportunidades de acasalamento. A definição operacional simples de recompensa é um estímulo que provoca comportamentos de abordagem e consumação. Vários circuitos neuronais interconectados, altamente conservados na evolução, controlam as respostas de um indivíduo aos estímulos de recompensa e aversivos (Fig. 31-1). Neurônios liberadores de dopamina na área tegmental ventral (ATV) do mesencéfalo e seus principais neurônios-alvo no núcleo *accumbens* (NAc) no estriado ventral servem como um reostato que detecta e aciona as respostas para recompensas e ameaças, a amígdala e o hipocampo são cruciais para a formação das memórias de recompensa e relacionadas com o medo, o estriado dorsal (caudado e putâmen) medeia comportamentos bem aprendidos e hábitos, e várias regiões do córtex pré-frontal exercem controle executivo ao longo desses sistemas subcorticais. A adicção envolve o funcionamento anormal de todo este circuito.[5]

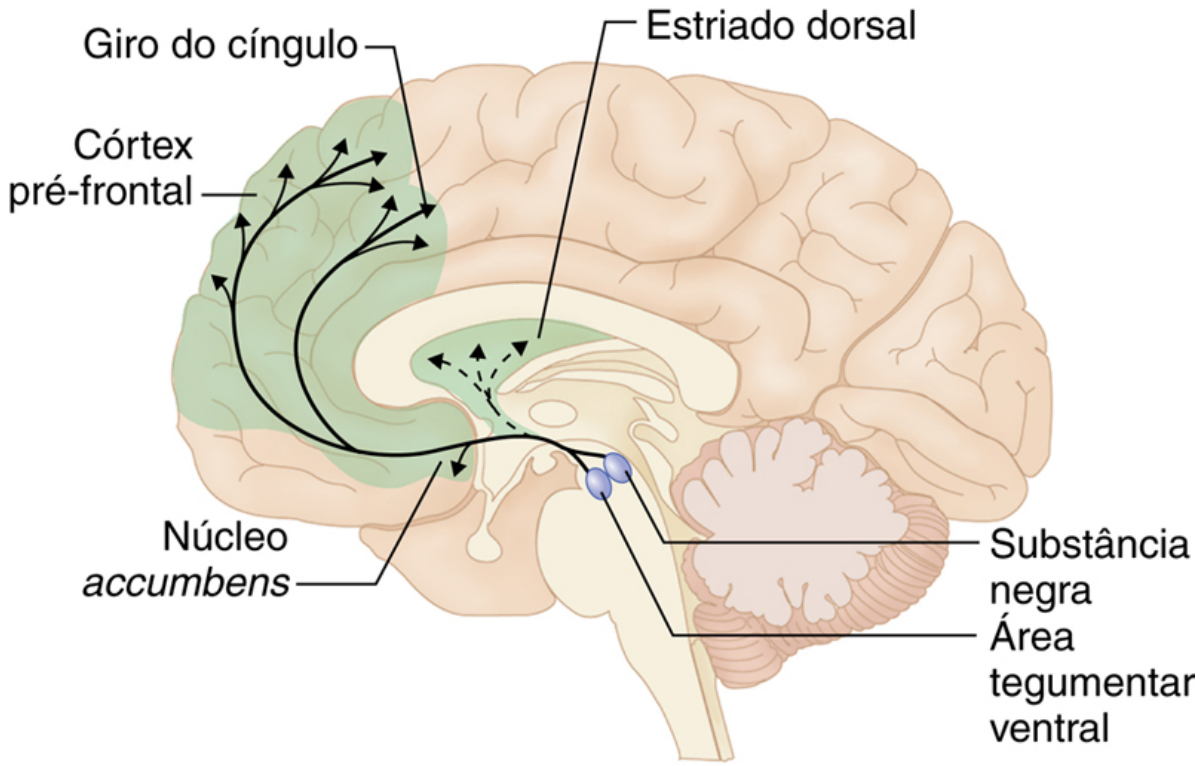

FIGURA 31-1 Circuitos de recompensa do cérebro.
As principais projeções dopaminérgicas para o prosencéfalo que são a base da recompensa do cérebro são demonstradas sobrepostas em um diagrama do cérebro humano: projeções a partir da área tegmental ventral para o núcleo *accumbens*, amígdala (não mostrado), o hipocampo (não mostrado) e o córtex cerebral pré-frontal. Também são demonstradas as projeções da substância negra para o estriado dorsal (caudado e putâmen e estruturas relacionadas) que desempenham um papel na formação de hábito e de outros comportamentos motores profundamente enraizados, incluindo os relacionados com o consumo de drogas. (De Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:565-598.)

O neurotransmissor dopamina, liberado dos terminais nervosos da ATV no NAc, tem um papel-chave (embora não o único) na associação de recompensas e sinais à recompensa às respostas adaptadas à busca de recompensa. Em animais, eletrodos implantados podem gravar o disparo dos neurônios de dopamina; cateteres de microdiálise e métodos eletroquímicos podem ser usados para detectar a dopamina que foi liberada a partir de terminais pré-sinápticos. Nos seres humanos, a tomografia por emissão de pósitrons permite medidas indiretas da liberação de dopamina por observação do deslocamento de um receptor ligante de dopamina D_2 emissor de pósitrons previamente ligado a receptores após um estímulo ou provocação farmacológica. Pelo uso de tais métodos em múltiplos paradigmas, foi bem estabelecido que as recompensas naturais causam disparo dos neurônios da ATV e a liberação de dopamina no NAc e em outras regiões do prosencéfalo. Quando a ação da dopamina está bloqueada, quer pela lesão dos neurônios de dopamina, pelo bloqueio dos receptores pós-sinápticos da dopamina, ou pela inibição da síntese de dopamina, as recompensas deixam de motivar os comportamentos necessários para obtê-las.

Novos conhecimentos sobre o papel da dopamina surgiram a partir de estudos de pacientes com a doença de Parkinson (Cap. 409). A doença de Parkinson resulta da morte de neurônios de dopamina do mesencéfalo; no entanto, os neurônios dentro da substância negra, que se projetam para o estriado dorsal, são mais afetados do que os neurônios dentro da ATV. Os pacientes são geralmente tratados com L-dopa, um precursor da dopamina, mas à medida que a doença progride, outros fármacos podem ser necessários, incluindo agonistas seletivos do receptor de dopamina D_2. Relevante para essa discussão é que uma minoria de pacientes tratados com agonistas dos receptores da dopamina D_2 desenvolve comportamento de risco *de novo* dirigido por objetivos, tais como jogo ou compras compulsivas. Esses comportamentos

geralmente cessam quando o fármaco é retirado. Pensa-se que, enquanto os agonistas do receptor de dopamina produzem efeitos terapêuticos sobre o comportamento motor no estriado dorsal completamente desnervado, eles podem combinar-se com a dopamina endógena a partir de neurônios da ATV preservados para superestimular o NAc e outros componentes do circuito de recompensa. Essas observações não só sublinham o papel da dopamina na motivação e procura de recompensa, mas também sugerem que aquilo que temos apelidado de "adicções comportamentais" compartilha substratos neuronais com a adicção de drogas.[6]

Muitas evidências sugerem que o padrão preciso de disparo neuronal de dopamina e a liberação de dopamina sináptica nos circuitos do prosencéfalo atuam de forma a moldar o comportamento para maximizar a recompensa futura. Em um estado basal, neurônios de dopamina têm um padrão tônico lento de disparo. Quando uma nova recompensa é encontrada, sendo vista como inesperada ou maior do que a esperada, há uma explosão fásica de disparo de neurônios de dopamina causando um aumento transitório de dopamina sináptica. Quando uma recompensa é prevista a partir de indícios conhecidos e é exatamente como o esperado, há pouca alteração do padrão tônico de disparo, ou seja, apenas uma quantidade pequena de dopamina adicional é liberada. Quando uma recompensa prevista é omitida ou é menos do que a esperada, os neurônios de dopamina pausam o seu disparo para níveis abaixo de sua taxa tônica. Aumentos fásicos na dopamina sináptica significam que o mundo é melhor do que o esperado, facilitando o aprendizado de novas informações preditivas, e unem essas pistas preditivas recém-adquiridas para a ação.

A dopamina não é o único neurotransmissor que sinaliza recompensa. Outros, incluindo a acetilcolina, peptídeos opioides endógenos (p. ex., encefalina e endorfina) e substâncias lipídicas endógenas chamadas endocanabinoides (porque drogas canabinoides como a maconha são agonistas nos seus receptores), também são liberados no circuito de recompensa em resposta a recompensas naturais.

Propriedades das drogas de adicção

As drogas de adicção são quimicamente diferentes e interagem com alvos moleculares distintos no sistema nervoso (Tabela 31-1). Também exibem diferenças significativas entre si em muitos dos seus efeitos fisiológicos e comportamentais. Por exemplo, a cocaína e as anfetaminas são estimulantes; aumentam a excitação, podem causar ansiedade e, em doses mais baixas, melhoram o desempenho cognitivo. O álcool é um depressor, é ansiolítico em doses baixas e degrada o desempenho cognitivo. A heroína e outros opiáceos são analgésicos e provocam sonolência, obstipação e constrição pupilar. O efeito comportamental compartilhado de todas as drogas que causam dependência é a tendência, em indivíduos vulneráveis, de causar uso compulsivo. A propriedade farmacológica compartilhada que é necessária para causar dependência é a capacidade de aumentar os níveis de dopamina sináptica no NAc e em outras regiões do prosencéfalo. Por exemplo, a cocaína bloqueia o transportador da recaptação da dopamina que normalmente retira a dopamina das sinapses. As anfetaminas causam o transporte reverso da dopamina para as sinapses através do transportador da recaptação da dopamina. Os opiáceos, nicotina, álcool e canabinoides originam a liberação da dopamina, atuando por diferentes mecanismos iniciais para estimular neurônios de dopamina na ATV ou para liberá-los do controle inibitório em repouso. Cada uma dessas outras drogas também induz a recompensa por meio de mecanismos não dopaminérgicos, isto é, através da ativação colinérgica, opioide ou de receptores de canabinoides no circuito de recompensa (Tabela 31-1).

Recompensas naturais, como alimentos ou oportunidades sexuais, regulam o disparo de neurônios de dopamina através de informações sensoriais altamente processadas, quer externas, quer interoceptivas. Drogas que causam dependência fazem curto-circuito desse tipo de processamento de informação, agindo diretamente sobre as proteínas que controlam a dopamina e outros sinais no circuito de recompensa. Atuando por tais mecanismos farmacológicos diretos, as drogas de adicção produzem normalmente maiores quantidades de dopamina sináptica e outros neurotransmissores relacionados com recompensa muito além do que as recompensas naturais o fazem. Além disso, as drogas de adicção fornecem um sinal de aprendizagem grosseiramente patológico por oclusão de pausas no disparo de neurônios dopaminérgicos e outros, mesmo quando o uso de drogas se mostra menos agradável do que o esperado ou até mesmo aversivo. Por exemplo, quando a inalação de fumaça provoca tosse dolorosa, poderia parecer que o cérebro sinalizaria como uma experiência que é pior do que o esperado com um decréscimo resultante da taxa de disparo dos neurônios na ATV. No entanto, porque a nicotina provoca a liberação de dopamina farmacologicamente, independentemente da experiência real do fumante, os circuitos de recompensa, indisponíveis à introspecção consciente, ainda recebem uma mensagem positiva que reforça a procura e o uso de nicotina. Em suma, as drogas que causam dependência, em virtude dos seus efeitos sobre a dopamina e neurotransmissores relacionados, sinalizam sempre "melhor que o esperado."

Plasticidade neural relevante à adicção induzida por drogas

A investigação neurobiológica sobre a dependência tem-se concentrado intensamente nos aspectos compulsivos do consumo de drogas, na capacidade de sugestões específicas para ativar a procura e o desejo por drogas, e na longa persistência do estresse e risco de recaída dependente de sinais. Como descrito anteriormente, o uso compulsivo de drogas e o poder de sinais associados à droga refletem a usurpação de circuitos de recompensa do cérebro pelas drogas de abuso.[7] A persistência da dependência reflete mudanças de longo prazo em neurônios e sinapses e em seus circuitos de interação. Pesquisas durante mais de uma década identificaram alterações de longo prazo na expressão de genes resultante do uso de drogas de adicção; recentemente, algumas alterações de longa duração na expressão de genes têm sido atribuídas aos mecanismos epigenéticos induzidos por drogas, tais como modificações da cromatina.[8]

Alterações de longo prazo na expressão genética podem tornar a pessoa adicta suscetível ao estresse e também podem criar alterações persistentes no estado hedônico e na regulação do humor, o que pode motivar o consumo de drogas. Todavia, por si sós as alterações na expressão gênica não explicam a capacidade de sinais requintadamente específicos para ativar a busca de drogas ou, se a procura é impedida, o desejo intenso subjetivo de drogas. A capacidade de sinais específicos para ativar a procura e o desejo de consumo da droga baseia-se em memórias associativas de longo prazo consolidadas sob a influência da dopamina e outros sinais de recompensa. A formação de memória de longo prazo representa, talvez, uma das alterações mais persistentes na função cerebral que podem ocorrer na vida adulta. Os substratos neuronais da memória são suscetíveis de incluir alterações nos pesos sinápticos, tais como potenciação ou depressão em longo prazo, e remodelação física das espinhas dendríticas. Os processos de sensibilização de drogas (ou tolerância reversa), demonstrados em modelos animais e em seres humanos, podem contribuir para esses fenômenos relacionados com a memória.[9]

A centralidade de mecanismos de aprendizagem associativa para a dependência foi reconhecida pela primeira vez a partir da observação clínica: alto consumo de drogas e, principalmente, as recidivas tardias seguem a exposição a estímulos previamente associados com o uso de drogas. Sinais que podem reiniciar o consumo de drogas incluem estímulos ambientais (p. ex., pessoas com as quais as drogas foram utilizadas, parafernália de drogas) e sensações corporais. Uma vez que as drogas que causam dependência aumentam de forma confiável a dopamina sináptica e outros neurotransmissores relacionados com a recompensa, como resultado das suas ações farmacológicas diretas — de fato, produzem sinais de recompensa excessivos e grosseiramente distorcidos — o cérebro recebe um impulso poderoso em conectar as circunstâncias em que as drogas têm sido usadas com a motivação para consumir drogas novamente. Mesmo que a droga já não seja agradável, os sinais continuam reforçando a procura e o desejo por ela. Além disso, a certeza e a magnitude desses sinais fornecem às drogas uma vantagem acentuada sobre as recompensas naturais e outras metas aprendidas, incluindo atividades pró-sociais.

No laboratório, tem sido possível estudar os efeitos das drogas e sinais de drogas em circuitos neuronais, fisiologia e respostas subjetivas em sujeitos humanos dependentes. Por exemplo, sinais associados às drogas têm demonstrado provocar impulsos de drogas e respostas fisiológicas (tais como a ativação simpática), bem como a ativação de circuitos de recompensa em seres humanos dependentes. Por tomografia de emissão de pósitrons, sinais relacionados com a cocaína têm demonstrado provocar a liberação de dopamina no estriado dorsal em indivíduos dependentes.

Pesquisas em níveis celular e molecular começaram a identificar as alterações fisiológicas e moleculares que fundamentam os efeitos das drogas de adicção sobre os processos relacionados à memória de recompensa. Entre as drogas psicotrópicas que foram examinadas, apenas as que podem causar dependência produziram potencialização em longo prazo em circuitos de recompensa do cérebro, incluindo na ATV. As drogas adictivas também ativam fatores de transcrição, tais como a proteína de ligação ao elemento de resposta do monofosfato cíclico de adenosina (CREB), e alteram a composição dos complexos ativadores da proteína 1 (AP-1) (compostos pelas famílias de fatores de transcrição Fos e Jun) em circuitos de recompensa do cérebro. Cocaína, opiáceos e outras drogas de adicção têm demonstrado regular muitos genes a jusante da CREB, AP-1 e outros fatores de transcrição. Assim, tem sido cada vez mais possível, utilizando camundongos geneticamente modificados e a transferência de genes mediada por vírus, demonstrar diretamente o envolvimento desses mecanismos de transcrição na gama de anomalias comportamentais induzidas por exposição repetida de drogas em modelos animais. No entanto, é muito mais difícil determinar que proteínas reguladas pela droga são causalmente envolvidas na adicção humana. Parte do desafio é que, enquanto os modelos de roedores têm proporcionado muito conhecimento sobre a ação e o comportamento das drogas, é difícil criar um modelo da compulsão humana nos animais, ou seja, criar um modelo de uma pessoa livre e independente, que perde o controle sobre o uso de drogas, enquanto experimenta consequências negativas dessa utilização. Dito isso, um crescente conjunto de conhecimento sobre os processos neuronais e moleculares que produzem dependência está emergindo, com a esperança de traduzir esses avanços em testes diagnósticos médicos e tratamentos mais eficazes dos distúrbios da adicção.

Referências Gerais

1. Degenhardt L, Whiteford HA, Ferrari AJ, et al. Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;382:1564–1574.
2. Steketee JD, Kalivas PW. Drug wanting: behavioral sensitization and relapse to drug-seeking behavior. *Pharmacol Rev*. 2011;63:348–365.
3. Haberstick BC, Zeiger JS, Corley RP, et al. Common and drug-specific genetic influences on subjective effects to alcohol, tobacco and marijuana use. *Addiction*. 2011;106:215–224.
4. Agrawal A, Verweij KJ, Gillespie NA, et al. The genetics of addiction—a translational perspective. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e140.
5. Marinelli M, McCutcheon JE. Heterogeneity of dopamine neuron activity across traits and states. *Neuroscience*. 2014;282C:176–197.
6. Leeman RF, Potenza MN. A targeted review of the neurobiology and genetics of behavioural addictions: an emerging area of research. *Can J Psychiatry*. 2013;58:260–273.
7. Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci*. 2006;29:565–598.
8. Robison AJ, Nestler EJ. Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:623–637.
9. Kandel ER, Kandel DB. Shattuck Lecture. A molecular basis for nicotine as a gateway drug. *N Engl J Med*. 2014;371:932–943.

Nicotina e tabaco

Tony P. George

Definições

O cigarro é o método mais comum de uso do tabaco (>90%), embora outras formas, incluindo tabaco para cachimbo, charutos e fumo de mascar, sejam comuns também. A nicotina é o ingrediente ativo no tabaco que atua como um reforço para o uso repetido de todas as formas de tabaco.

Epidemiologia

O tabagismo é a maior causa evitável de morbidade e mortalidade no mundo ocidental. Nos Estados Unidos, aproximadamente 20% da população utiliza o tabaco, em comparação a 47% em 1965. Desde o lançamento do relatório norte-americano *Surgeon General's* em 1965, a prevalência de tabagismo foi substancialmente reduzida, mas essa redução parece ter diminuído nos últimos anos, provavelmente porque os 20% restantes dos fumantes são refratários ao tratamento do tabagismo. Cerca de 450.000 pessoas morrem a cada ano nos Estados Unidos como resultado de enfermidades clínicas atribuíveis ao tabagismo, como câncer de pulmão, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença cardiovascular e acidente vascular cerebral. Os custos econômicos e de cuidados de saúde para o uso de tabaco ultrapassam US$ 400 bilhões anualmente. O uso de tabaco sem fumaça (p. ex., fumo de mascar) aumentou, contribuindo para altos índices de doenças bucais, tais como lesões orais pré-cancerosas e cânceres de boca e orofaringe. Além disso, os riscos para a saúde do tabagismo ambiental tornam-se cada vez mais claros, o que levou a proibição generalizada do tabaco em locais públicos.

Em todo o mundo, estima-se que cerca de 1,1 bilhão de pessoas usam tabaco em uma base regular, incluindo cerca de 65 milhões nos Estados Unidos. O tabagismo está crescendo rapidamente em todo o mundo em desenvolvimento, e estima-se que o cigarro irá causar cerca de 450 milhões de mortes em todo o mundo nos próximos 50 anos.[1] Em particular, o tabagismo começa em uma idade mais jovem, as taxas de tabagismo nas mulheres estão aumentando, e mais fumantes têm menor *status* socioeconômico. Reduzir a prevalência do tabagismo em 50% evitaria 20 milhões a 30 milhões de mortes prematuras no primeiro quarto deste século e 150 milhões no segundo quarto.

Para a maioria dos fumantes, parar de fumar é a atitude solitária mais importante que eles podem fazer para melhorar a sua saúde.[2] Um estudo recente de coorte prospectivo na Noruega sugere que, mesmo com reduções mantidas (>25% a 75%) no consumo diário de tabaco, há pouca ou nenhuma redução de risco de doença cardiovascular ou de câncer de pulmão ou de outros cânceres relacionados ao fumo, substanciando mais ainda os méritos de parar de fumar, contra apenas a redução do tabagismo.

Biopatologia

A nicotina é o principal reforço no fumo do tabaco, porém mais de 4.000 componentes contribuem para os aspectos sensoriais (não nicotínicos) do tabagismo. O local de ação primário da nicotina é o receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) $\alpha_4\beta_2$, e o neurotransmissor endógeno agindo sobre esse receptor é a acetilcolina. Os receptores nicotínicos de acetilcolina no sistema nervoso central (SNC) são complexos de canais iônicos pentaméricos que compreendem duas subunidades α e três subunidades β; as oitos subunidades α são denominadas de α_2 até α_9, e as três subunidades β são denominadas de β_2 até β_4. Isso produz uma diversidade considerável em combinações de subunidades, o que pode explicar em parte a seletividade específica regional e funcional dos efeitos da nicotina no SNC.[3] A ativação dos nAChRs leva aos fluxos do canal iônico Na^+/Ca^{2+} e à despolarização da membrana neuronal. Os nAChRs estão localizados pré-sinapticamente em vários tipos de neurônios secretores de neurotransmissores no SNC, incluindo neurônios dopaminérgicos (DA) mesolímbicos que se projetam da área tegmentar ventral (ATV) ao núcleo *accumbens* (NAc). A ativação dos nAChRs nos neurônios mesolímbicos DA leva à secreção de dopamina no núcleo *accumbens*.

Em baixas concentrações de nicotina, predomina a estimulação do nAChR $\alpha_4\beta_2$ de projeções GABAérgicas aferentes em neurônios DA mesoacumbente, provocando a diminuição do disparo de neurônios DA do sistema mesolímbico e da liberação de dopamina. Em concentrações mais altas de nicotina, os nAChRs $\alpha_4\beta_2$ dessensibilizam-se e a ativação dos nAChRs α_7 nas projeções glutamatérgicas predomina, levando a aumento do disparo dos neurônios DA mesolímbicos e da liberação de dopamina. Em milésimos de segundos após a ativação pela nicotina, os nAChRs dessensibilizam-se, e após a abstinência durante a noite, eles se ressensibilizam. Isso pode explicar por que a maioria dos fumantes relata que o primeiro cigarro da manhã é o mais gratificante. Curiosamente, estudos recentes de neuroimagem por tomografia de emissão de pósitron (PET) mostram que de duas a três baforadas de um cigarro saturam os nAChRs no sistema de recompensa do cérebro, sugerindo que, embora a ligação a esses receptores centrais seja um primeiro passo importante para os efeitos da nicotina, eles não explicam completamente o comportamento do fumo contínuo.

Manifestações clínicas

Embora haja um subconjunto de fumantes de cigarros que não fuma todos os dias (p. ex., "fumantes sociais"), a maioria dos fumantes é considerada como usuário diário e tem algum grau de dependência fisiológica da nicotina. Os fumantes geralmente descrevem uma "corrida" e sensações de alerta, relaxamento e "satisfação" ao fumar, e é bem sabido que a nicotina tem tanto efeitos estimulantes quanto ansiolíticos, dependendo do nível basal de excitação. A estimulação das vias aéreas é um aspecto importante do comportamento de fumar, e aditivos como mentol melhoram a experiência, aumentando o sabor e reduzindo a aspereza do tabaco fumado.

Curiosamente, os efeitos positivos do fumo do cigarro (p. ex., sabor, satisfação) parecem ser mediados por componentes não nicotínicos do tabaco, como o alcatrão. Além de reforço positivo, abstinência e fissura, existem vários efeitos secundários da nicotina e do uso de tabaco que podem contribuir tanto para a manutenção do hábito de fumar quanto para recaída, incluindo a modulação do humor (p. ex., redução do efeito negativo), redução do estresse e controle de peso. Além disso, indícios condicionados podem provocar o desejo de fumar mesmo após longos períodos de abstinência. Os efeitos específicos podem ser particularmente relevantes para os fumantes que desejam perder peso e aqueles com apresentações psiquiátricas (modulação do humor, aprimoramento cognitivo, redução do estresse). Esses efeitos secundários podem apresentar alvos adicionais para a intervenção farmacológica em certos subgrupos de fumantes (p. ex., aqueles com esquizofrenia ou depressão, ou aqueles preocupados com o peso).

Diagnóstico

A quinta edição do *Diagnostic and Statistical Manual* (DSM-5),[4] que foi lançada em 2013 pela American Psychiatric Association, mudou a terminologia de diagnóstico para a nicotina e tabaco, eliminando o termo *dependência*, e substituindo-o pelo termo *distúrbio por consumo de tabaco*. O distúrbio por consumo de tabaco é estabelecido clinicamente mediante documentação histórica de dois dos 11 critérios seguintes:

1. Tabaco normalmente consumido em quantidades maiores ou ao longo de um período mais longo do que o pretendido.
2. Desejo persistente ou esforços fracassados para reduzir ou controlar o uso do tabaco.
3. Uma grande quantidade de tempo gasta em atividades necessárias para obter ou usar tabaco.
4. Presença de desejo persistente, ou um forte desejo ou necessidade de uso de tabaco.
5. Uso recorrente de tabaco, resultando na incapacidade de cumprir as principais obrigações no trabalho, na escola ou em casa.
6. Utilização contínua do tabaco, apesar de problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos efeitos do tabaco.
7. Atividades sociais, ocupacionais ou recreativas importantes abandonadas ou reduzidas por causa do uso do tabaco.
8. Uso recorrente do tabaco em situações nas quais é fisicamente perigoso (p. ex., fumar na cama).

9. Uso contínuo do tabaco, apesar de problemas físicos ou psicológicos persistentes ou recorrentes que são causados ou agravados pelo uso do tabaco.
10. Tolerância, definida quer pela necessidade de quantidades progressivamente maiores de tabaco para conseguir os efeitos desejados, ou pelos efeitos marcadamente reduzidos com o uso continuado da mesma quantidade de tabaco.
11. Síndrome de abstinência, manifestada pela presença das características da síndrome de abstinência tabágica (p. ex., quatro dos seguintes: irritabilidade, ansiedade, dificuldade de concentração, aumento do apetite, inquietação, humor disfórico, insônia) ou pelo consumo de tabaco (ou nicotina) para aliviar ou evitar os sintomas de abstinência do tabaco.

Para fumantes em abstinência, a remissão é classificada como precoce (entre 3 e 12 meses de abstinência) ou sustentada (>12 meses de abstinência). Além disso, a gravidade da doença do distúrbio por consumo de tabaco está classificada como leve (dois ou três sintomas), moderada (quatro ou cinco sintomas) ou grave (seis ou mais sintomas).

Adicionalmente, a maioria dos fumantes com dependência tabágica fisiológica afirma que fuma o primeiro cigarro do dia durante os primeiros 5 minutos após despertar (p. ex., tempo para o primeiro cigarro <5 minutos após acordar). Os procedimentos de acompanhamento cronogramados e diários de fumo foram usados com sucesso para monitorar o consumo de cigarro ao longo do tempo. Escalas como o *Fagerstrom Test for Nicotine Dependence* permitem uma avaliação do nível de dependência da nicotina, com uma pontuação de 4 ou superior, em uma escala de 0 a 10, consistente com a dependência fisiológica da nicotina. A fissura por nicotina e a abstinência podem ser confiavelmente monitoradas com escalas validadas, como o *Tiff Questionnaire for Smoking Urges and the Minnesota Nicotine Withdrawal Scale*. Essas escalas têm excelente confiabilidade de teste-reteste e consistência interna em fumantes com diagnóstico de esquizofrenia quando comparados a fumantes não psiquiátricos de controle, sugerindo que elas podem ser usadas em populações psiquiátricas.

Tratamento

Tratamentos psicossociais

As terapias comportamentais (Tabela 32-1) são baseadas na teoria de que os processos de aprendizagem operam em desenvolvimento, manutenção e cessação do ato de fumar. Os tratamentos comportamentais para o tabagismo podem facilitar a motivação para parar de fumar, enfatizam os aspectos sociais e contextuais do tabagismo e aumentam o sucesso geral de abandono do tabagismo.[5] Na maioria das revisões, as taxas de cessação de tabagismo em 6 meses com as terapias comportamentais são de 20% a 25%, e a terapia comportamental normalmente aumenta as taxas de cessação em até duas vezes mais que o aconselhamento médico padrão. Os principais objetivos das terapias comportamentais no tratamento da dependência do tabaco são fornecer aos fumantes habilidades necessárias para ajudá-los a parar de fumar e ensinar-lhes habilidades para evitar o tabagismo em situações de alto risco.

Tabela 32-1

Tratamentos comportamentais para dependência de tabaco

TRATAMENTOS COMPORTAMENTAIS	MECANISMO DE AÇÃO	
Intervenções breves	Aumentam a motivação para parar e transmitem as habilidades de cessação (p. ex., apoio da comunidade, aconselhamento por telefone)	2
Terapias cognitivo-comportamentais e para prevenção de recaídas	Usam estratégias comportamentais para gerenciar os gatilhos; usam estratégias cognitivas de enfrentamento para questionar os pensamentos mal adaptativos e evitar a recaída	1
Entrevista motivacional	A terapeuta promove declarações de automotivação do paciente, e por sua vez, o paciente ganha uma maior consciência dos problemas com o tabagismo; aumenta a intenção para a cessação tabágica	2

Índices de eficácia: 1 = evidência alta para apoiar a eficácia; 2 = evidência moderada para apoiar a eficácia; 3 = evidência mínima para apoiar a eficácia.

Intervenções Breves

Tem sido demonstrado que as intervenções breves aumentam as taxas de cessação do tabagismo e são fortemente apoiadas nas últimas *Department of Health and Human Services Guidelines on Tobacco Dependence Treatment* norte-americanas. Recomenda-se que os médicos utilizem os "cinco As" com todos os pacientes: perguntar aos pacientes se eles fumam (*Ask*), aconselhar os pacientes a parar (*Advise*), avaliar o nível de motivação dos pacientes para parar (*Assess*), auxiliar nas tentativas de parar (*Assist*), e providenciar contatos de acompanhamento (*Arrange*). Fornecimento do material de autoajuda é uma forma de intervenção breve utilizada para aumentar a motivação para parar de fumar e transmitir habilidades de cessação do tabagismo. Vários estudos recentes documentaram que intervenções comportamentais mínimas, como grupos comunitários de apoio, aconselhamento por telefone e materiais de autoajuda adaptados e gerados por computador, podem aumentar as taxas de cessação do tabagismo em ambientes controlados.

Intervenções Motivacionais

O objetivo das intervenções motivacionais por entrevista é provocar mudanças ao abordar ambivalências, aumentando a motivação intrínseca do paciente para a mudança e criando uma atmosfera de aceitação em que os pacientes assumem a responsabilidade para fazer a mudança acontecer. Intervenções motivacionais breves têm sido desenvolvidas para a cessação de tabagismo, e há alguma evidência de aumento da taxa de cessação de tabagismo utilizando essas técnicas.

Terapias Cognitivo-comportamentais

Na terapia cognitivo-comportamental (TCC), os pacientes aprendem a identificar situações em que estão propensos a fumar e a planejar como lidar com essas situações usando técnicas comportamentais (p. ex., substituição de comportamento) e cognitivas (p. ex., pensamentos desafiadores). Algum grau de eficácia da TCC tem sido observado em fumantes utilizando tanto os formatos de aconselhamento individual como em grupo.

Terapias de Prevenção de Recaída (Habilidades de Enfrentamento)

Um grande número de fumantes tem recaídas em 6 meses após pararem de fumar. Concentrar nas habilidades de prevenção de recaídas, incluindo o reconhecimento de situações de alto risco e como lidar com os lapsos, pode ser incluído no tratamento inicial da cessação do fumo ou após uma tentativa de parar de fumar.

Tratamentos farmacológicos

Três classes de farmacoterapias para cessação do tabagismo foram aprovadas pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) — terapias de substituição da nicotina (TSNs), bupropiona de liberação prolongada e vareniclina[6] (Tabela 32-2).

Tabela 32-2

Tratamentos farmacológicos da dependência do tabaco

TERAPIAS DE SUBSTITUIÇÃO DA NICOTINA*		
Goma de mascar (OTC)	A lenta absorção da nicotina gradualmente reduz o desejo por nicotina e abstinência	1
Adesivo de nicotina transdérmico (OTC)	A lenta absorção da nicotina gradualmente reduz o desejo por nicotina e abstinência	1
Pastilhas (OTC)	A lenta absorção da nicotina gradualmente reduz o desejo por nicotina e abstinência	1
Inalador de vapor (prescrição) e cigarros eletrônicos (sem prescrição)	A absorção rápida de nicotina leva à estimulação do nAChR, o que reduz rapidamente o desejo por nicotina e a abstinência. Os cigarros eletrônicos (e-cigarros) não são aprovados pela FDA e estão em estudo para comparação com outras terapias de reposição de nicotina	1
Spray nasal (prescrição)	A absorção rápida da nicotina leva à estimulação do nAChR, o que reduz rapidamente o desejo por nicotina e a abstinência	1
FARMACOTERAPIAS NÃO NICOTÍNICAS		
Bupropiona LP*	Bloqueia a recaptação de DA e NE; antagonismo não competitivo e de alta afinidade do nAChR reduz o reforço da nicotina, abstinência e a fissura	1
Vareniclina*	Age como um agonista parcial dos nAChRs $\alpha_4\beta_2$	1
Nortriptilina	Bloqueia a recaptação de NE e 5-HT; provavelmente reduz os sintomas de abstinência e sintomas depressivos comórbidos; os efeitos colaterais limitam a utilidade	1-2
Clonidina	O agonista α_2-adrenorreceptor reduz os sintomas de abstinência de nicotina	2
Mecamilamina	Antagonista não competitivo de alta afinidade do nAChR combinado com ATN reduz reforço de nicotina, fissura e abstinência e pode aumentar as taxas de cessação tabágica em comparação com a ATN isoladamente.	2-3
Naltrexona	Evidência mínima de que esse antagonista do receptor de peptídeo μ-opioide melhora os resultados da cessação tabágica isoladamente, ou em combinação com o ATN. Pode reduzir o consumo de álcool e evitar o aumento de peso induzido pela cessação	3
Citisina	Agonista parcial nicotínico parece ser seguro e eficaz para a cessação tabágica[A8]	2
Vacina de nicotina	Evidência limitada da eficácia para a cessação de fumo nos primeiros ensaios com humanos, e ensaios recentes de fase III foram negativos	3

Índices de eficácia: 1 = forte evidência para apoiar a eficácia; 2 = evidência moderada para apoiar a eficácia; 3 = evidência mínima para apoiar a eficácia.

5-HT = serotonina; ATN = adesivo transdérmico de nicotina; DA = dopamina; nAChR = receptor nicotínico de acetilcolina; NE = norepinefrina; OTC = sem prescrição médica (sigla em inglês de *over-the-counter*).

* Aprovado pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Terapias de Substituição de Nicotina

O objetivo da TSN é aliviar a abstinência de tabaco, o que permite que os fumantes se concentrem em fatores de hábito e de condicionamento ao tentar a cessação. As TSNs dependem da absorção venosa sistêmica e, portanto, não atingem os níveis rápidos e elevados de nicotina arterial obtidos quando a fumaça do cigarro é inalada. Assim, os indivíduos não são suscetíveis a se tornarem viciados em TSNs. As preocupações de segurança em relação ao tabagismo, no que diz respeito ao adesivo de TSN, parecem ser menos graves do que se pensava anteriormente. As evidências mais recentes sugerem que o tratamento com um adesivo de nicotina, concomitantemente com tabagismo, não é perigoso, e que o uso de TSN *antes* da data de parar de fumar pode realmente facilitar a cessação do tabagismo em comparação com a administração no momento de parar de fumar. Todas as formas comercialmente disponíveis de TSN são eficazes e aumentam as taxas de cessação em aproximadamente 1,5 a 2,5 vezes em comparação ao placebo.[A1] O sistema transdérmico, goma de mascar ou pastilha estão disponíveis como medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM ou OTC, *"over-the-counter"*), enquanto o *spray* nasal está disponível por prescrição.

Goma de Nicotina

A nicotina ingerida por via oral é extensivamente metabolizada na primeira passagem através do fígado. A goma de polacrilex de nicotina evita este problema através da absorção bucal. A goma de nicotina, que foi aprovada como um medicamento OTC nos Estados Unidos em 1996, contém 2 ou 4 mg de nicotina que é liberada a partir de uma resina pela mastigação. Ela deve ser administrada por dose programada (p. ex., um pedaço de 2 mg de goma/hora). A duração recomendada de tratamento original era de 3 meses, mas muitos especialistas acreditam que um tratamento mais longo seja mais eficaz. A absorção de nicotina da goma chega ao pico 30 minutos depois de começar a mascar a goma. Os níveis venosos de nicotina obtidos com goma de 2 e 4 mg são de um terço a dois terços, respectivamente, dos níveis de nicotina no estado de equilíbrio (i.e., entre os cigarros) obtidos com o fumo do cigarro. A nicotina distribuída pelos cigarros é absorvida diretamente na circulação arterial pulmonar. Assim, os níveis arteriais do fumo são de cinco a 10 vezes maiores do que os das gomas de 2 e 4 mg. A absorção de nicotina na mucosa bucal é diminuída por um meio ácido, de modo que os pacientes não devem ingerir bebidas (p. ex., café, refrigerante, suco) imediatamente antes, durante ou após o uso da goma de nicotina.

Diversos ensaios controlados por placebo estabeleceram a segurança e a eficácia da goma de nicotina para a cessação do tabagismo.[6] Parece haver algumas evidências para apoiar o uso de doses mais altas da goma de nicotina (pedaços de 4 mg) em fumantes mais altamente dependentes (≥25 cigarros/dia [cpd]), o que apoia a ideia de combinar a dose da goma de nicotina ao nível de dependência do fumante. Os efeitos colaterais da goma de nicotina são raros e incluem os de origem mecânica (p. ex., dificuldade na mastigação, mandíbula dolorida) ou de origem farmacológica local (p. ex., queimação na boca, irritação na garganta). A tolerância à maioria dos efeitos secundários se desenvolve ao longo da primeira semana, e a orientação sobre o uso correto da goma (p. ex., não mastigar muito vigorosamente) diminui os efeitos colaterais.

Pastilhas de Nicotina

As pastilhas que distribuem nicotina (preparações de 2 e 4 mg) por absorção bucal foram aprovadas para o uso OTC nos Estados Unidos em 2002. As pastilhas oferecem opções de substituição de nicotina mais flexíveis para fumantes e permitem maior absorção da nicotina em comparação à goma de nicotina. Irritação leve na garganta e na boca foi relatada em ensaios preliminares. As pastilhas de nicotina demonstraram sua superioridade sobre as pastilhas de placebo, com uma redução significativa na fissura pela nicotina e abstinência. Além disso, doses mais elevadas de pastilhas podem ser mais eficazes em fumantes mais altamente dependentes, sugerindo que, como a goma de nicotina, a dose de pastilha pode ser pareada com o grau de dependência. Curiosamente, a combinação da pastilha de nicotina com o adesivo de nicotina pode levar às taxas mais elevadas de cessação do tabagismo em longo prazo em comparação a monoterapias de substituição da nicotina e bupropiona.

Adesivo de Nicotina Transdérmico

As quatro fórmulas de adesivo transdérmico de nicotina (ATN) têm a vantagem da absorção imediata da nicotina pela pele. Três das fórmulas são para uso de 24 horas e uma é para uso de 16 horas. As doses iniciais são de 21 ou 22 mg/adesivo de 24 horas e de 15 mg/adesivo de 16 horas. Os adesivos são aplicados diariamente pela manhã. A nicotina administrada pelos adesivos é absorvida lentamente, de modo que, no primeiro dia, os níveis venosos de nicotina chegam ao pico de 6 a 10 horas após a administração do adesivo. Depois disso, os níveis de nicotina permanecem relativamente estáveis, com uma queda do pico de 25% a 40% com adesivos de 24 horas. Os níveis de nicotina obtidos com o uso de adesivos são tipicamente metade daqueles obtidos pelo fumo. Após 4 a 6 semanas com

um adesivo de alta dose (21 ou 22 mg/24 horas e 15 mg/16 horas), a dosagem é gradualmente diminuída para uma dose média (14 mg/24 horas ou 10 mg/16 horas) e, em seguida, para a dose mais baixa (7 mg/24 horas ou 5 mg/16 horas) após outras 2 a 4 semanas. A maioria dos estudos sugere que a interrupção abrupta do uso de adesivos não causa abstinência significativa; assim, o desmame não parece ser necessário. A duração total do tratamento recomendada é geralmente de 6 a 12 semanas.

A eficácia geral do ATN para parar de fumar foi bem documentada.[6] Os efeitos são independentes do tipo de adesivo, da duração do tratamento, dos procedimentos de redução gradual e do formato ou intensidade da terapia comportamental, embora seja importante observar que o tratamento comportamental com ATN melhora os resultados em comparação ao ATN sozinho. Eventos adversos graves não têm sido associados aos adesivos de nicotina. Os efeitos colaterais secundários mais comuns são reações de pele (50%), insônia e sonhos intensos ou vívidos (15% com adesivos de 24 horas) e náuseas (5% a 10%). A tolerância a esses efeitos colaterais geralmente se desenvolve em 1 semana. A rotação dos locais do adesivo diminui a irritação da pele. A insônia relatada na primeira semana após a cessação de fumo parece ser mais em resultado da abstinência da nicotina do que do adesivo de nicotina em si. Os adesivos de 24 horas podem ser removidos antes de se deitar para determinar se a insônia ocorre por conta do adesivo de nicotina. Sem tratamento, a insônia geralmente diminui após 4 a 7 dias. Existe um risco de dependência mínima associado ao uso do adesivo: somente 2% dos usuários de adesivo continuam a usá-lo por um longo período após uma tentativa de cessação.

Spray Nasal de Nicotina

O *spray* nasal de nicotina é uma solução de nicotina em um frasco de *spray* nasal semelhante aos utilizados para *sprays* salinos. Essa TRN foi aprovada para o tratamento da dependência da nicotina nos Estados Unidos em 1996. O *spray* nasal proporciona cerca de 1 mg de nicotina por administração, e o paciente administra o *spray* (10 mg/mL) em cada narina a cada 4 a 6 horas. Essa formulação produz um aumento mais rápido nos níveis de nicotina do que a goma de nicotina, e o aumento dos níveis de nicotina produzidos pelo *spray* de nicotina são semelhantes aos níveis produzidos por gomas de nicotina e cigarros. O pico dos níveis de nicotina ocorre dentro de 10 minutos, e níveis venosos de nicotina são cerca de dois terços dos níveis entre cigarros. Os fumantes podem usar o *spray* nasal conforme necessário até 30 vezes/dia por 12 semanas.

Ensaios randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo do *spray* nasal contra *spray* de placebo[6] mostraram a segurança e a eficácia do *spray* nasal para a cessação do tabagismo. Esses ensaios empregaram o tratamento de 3 a 6 meses, e o *spray* nasal ativo levou a uma duplicação das taxas de cessação durante o uso ativo. As diferenças foram reduzidas ou estiveram ausentes com o acompanhamento prolongado, sugerindo a necessidade de continuar o uso desse agente. No entanto, até a data presente, esses ensaios em longo prazo não foram publicados. Os principais efeitos colaterais do *spray* nasal de nicotina são irritação nasal e na garganta, rinite, espirros, tosse e lacrimejamento. O *spray* nasal de nicotina pode ter um risco de dependência modesto; o uso prolongado ocorre em cerca de 10% dos fumantes que usam o *spray* nasal, logo o acompanhamento desse grupo de fumantes é recomendado.

Inalador de Nicotina

Os inaladores de nicotina são cartuchos (tampões) de nicotina (contendo cerca de 1 mg de nicotina cada) colocados no interior de hastes de plástico no formato de cigarro. Os cartuchos produzem um vapor de nicotina quando o ar quente passa por eles. A absorção a partir de um inalador de nicotina é principalmente bucal, e não respiratória. Versões mais recentes dos inaladores produzem um aumento mais rápido nos níveis venosos de nicotina em comparação à goma de nicotina, mas uma elevação menos rápida em comparação ao *spray* nasal de nicotina, com os níveis sanguíneos de nicotina de cerca de um terço dos níveis entre cigarros. Os fumantes são instruídos a inalar continuamente o inalador (0,013 mg/inalação) durante o dia, e a dosagem recomendada é de seis a 16 cartuchos por dia. O inalador é utilizado conforme a necessidade por cerca de 12 semanas. Nenhum efeito colateral clínico importante foi relatado com inaladores de nicotina. Cinquenta por cento dos indivíduos relatam irritação na garganta ou tosse. Ensaios randomizados e duplo-cegos demonstraram a superioridade do inalador de nicotina sobre inaladores de placebo para cessação do tabagismo. Os resultados revelaram taxas de cessação de duas a três vezes maiores (17% a 26%) ao final dos ensaios em comparação aos inaladores de placebo, e diferenças menores nos períodos de acompanhamento de 1 ano ou mais. Esses dados suportam a eficácia em curto prazo de inaladores em fumantes de cigarro, e existe alguma preocupação com o risco de abuso com base na utilização em longo prazo do produto em mais de 10% dos fumantes.

Desde a sua introdução em 2004, os cigarros eletrônicos (e-cigarros) para administrar a nicotina foram comprados por milhões (e números em rápido aumento) de pessoas. Seu papel no controle do tabaco tem sido controverso, e existe uma escassez de dados fortes para apoiar ou refutar sua eficácia na redução da síndrome de abstinência e como auxílio nas tentativas de abstenção tabágica dos fumantes. Um estudo recente, randomizado e controlado, descobriu que 13 semanas de uso do e-cigarro de nicotina resultou em um aumento da abstinência tabágica em 6 meses, em comparação com o uso de adesivos ou e-cigarros placebos, embora essas diferenças não tenham sido estatisticamente significativas.[A2] Pesquisas adicionais serão necessárias para determinar seus benefícios e malefícios, tanto em nível individual como populacional.[7]

Bupropiona de Liberação Prolongada

Bupropiona, um agente antidepressivo atípico de fenilaminocetona, na formulação (Zyban®) de liberação prolongada (LP), é um tratamento farmacológico não nicotínico de primeira linha aprovado pela FDA para fumantes dependentes de nicotina que querem parar de fumar.[A3] O mecanismo de ação desse antidepressivo no tratamento de dependência de nicotina possivelmente envolve o bloqueio de recaptação de dopamina e norepinefrina, assim como o antagonismo do nAChR de alta afinidade. O mecanismo exato pelo qual a bupropiona exerce efeitos antifumo não é claro. Os objetivos da terapia com bupropiona são cessação do tabagismo, redução da fissura por nicotina e dos sintomas de abstinência, além da prevenção do ganho de peso induzido pela cessação.

A dose-alvo deste agente nos pacientes dependentes de nicotina é de 300 mg ao dia (150 mg duas vezes ao dia). Normalmente é iniciada 7 dias antes da data-alvo para parar (DAP) na dose de 150 mg por dia e aumentada para 150 mg duas vezes por dia após 3 a 4 dias. Ao contrário das TRNs, não há necessidade absoluta de que os fumantes parem de fumar completamente na DAP, embora muitos deles relatem uma redução significativa no desejo de fumar, o que facilita a cessação na DAP quando os níveis plasmáticos da droga atingem estabilidade. Alguns fumantes reduzem gradualmente o seu cigarro durante várias semanas antes de parar.

Um estudo multicêntrico estabeleceu a eficácia e a segurança de bupropiona SR para o tratamento da dependência de nicotina, o que levou a sua aprovação pelo FDA nos Estados Unidos em 1998. Em um ensaio multicêntrico duplo-cego de 7 semanas, controlado por placebo, quatro doses de bupropiona LP (0, 100, 150 e 300 mg/dia em uma dosagem de duas vezes ao dia), em combinação com o aconselhamento individual semanal, foram prescritas para 615 fumantes de cigarro que consumiam pelo menos 15 cigarros/dia. Em 1 ano de acompanhamento, as taxas de cessação foram de 12,4%, 19,6%, 22,9% e 23,1%, respectivamente. O tratamento com bupropiona LP reduziu, de forma dependente da dose, o ganho de peso associado à cessação do tabagismo e diminuiu significativamente os sintomas de abstinência de nicotina em doses de 150 e 300 mg/dia.

Posteriormente, a eficácia da combinação de bupropiona SR e ATN foi estudada em um ensaio multicêntrico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Um total de 893 fumantes de cigarro, que consumiam pelo menos 15 cigarros/dia, foram selecionados aleatoriamente para um dos quatro grupos experimentais: (1) placebo bupropiona + placebo adesivo; (2) placebo bupropiona + ATN; (3) bupropiona (300 mg/dia) + placebo adesivo; ou (4) bupropiona + ATN. As taxas de cessação na avaliação de acompanhamento de 1 ano foram de 15,6%, 16,4%, 30,3% e 35,5%, respectivamente. Os grupos de bupropiona foram significativamente melhores do que os grupos de placebo e ATN sozinho, mas a combinação de bupropiona e ATN não foi significativamente melhor do que bupropiona sozinha. A supressão de peso após a cessação foi mais consistente no grupo de terapia combinada.

Finalmente, um ensaio randomizado e controlado demonstrou a eficácia da bupropiona LP na prevenção de recaídas após a cessação do tabagismo. Em indivíduos que deixaram de fumar com 7 semanas do tratamento com bupropiona (300 mg/dia), a bupropiona LP *versus* placebo durante 12 meses retardou a recaída e resultou em ganho de peso.

Os efeitos colaterais comuns relatados com a administração de bupropiona em fumantes de cigarro são dor de cabeça, náusea e vômitos, boca seca, insônia e ativação, a maioria dos quais ocorre durante a primeira semana de tratamento. A principal contraindicação para o uso da bupropiona é um histórico prévio de convulsões de qualquer causa. As taxas de reaparecimento de convulsões de novo são baixas com esse agente (<0,5%) em doses de 300 mg/dia ou menos, mas elas têm sido observadas quando a dosagem diária excede 450 mg/dia.

Vareniclina

O tartarato de vareniclina (Chantix® nos Estados Unidos; Champix® no Brasil, Europa e Canadá), um agonista parcial do nAChR $\alpha_4\beta_2$, foi aprovado como um agente de cessação de tabagismo de primeira linha nos Estados Unidos, em 2006, e no Canadá e na Europa, em 2007. A vareniclina (2 mg/dia) é pelo menos tão boa, se não melhor, do que a bupropiona LP (300 mg/dia) para promover a abstinência tabágica em longo prazo.[A4] A abstinência contínua durante o período de acompanhamento (semanas 9 a 52) foi menor, e os participantes que estavam tomando vareniclina continuaram a mostrar uma maior taxa de abstinência do que os participantes que tomavam bupropiona e placebo. A vareniclina também demonstrou ser eficaz na prevenção de recaída em comparação com o placebo.

A vareniclina reduz a fissura por tabaco e a satisfação pelo fumo e geralmente é bem tolerada. Os eventos adversos mais comuns relatados nos estudos iniciais foram náuseas e insônia. Desde a aprovaçãodo medicamento, contudo, surgiram preocupações em torno dos eventos neuropsiquiátricos decorrentes do tratamento, incluindo agitação, ideação suicida e homicida, mania e psicose. Assim, o monitoramento de perto dos fumantes, sobretudo aqueles com histórico de doença psiquiátrica, é altamente recomendável quando se prescreve este agente. De fato, há evidências recentes de que a vareniclina parece ser segura e eficaz em fumantes com comorbidades de distúrbios psiquiátricos[8] e distúrbios específicos como esquizofrenia e distúrbio bipolar.

Farmacoterapia de Combinação

Há evidências substanciais que sugerem que a combinação de várias formulações de TSNs, combinando TSNs com a bupropiona LP ou a vareniclina,[A5] ou combinando a bupropiona com a vareniclina,[A6] pode levar a melhores resultados de cessação tabágica em comparação com monoterapias. Embora pouco se saiba sobre a melhor forma de mudar os medicamentos no caso de não resposta inicial, um estudo recente usando um ensaio de desenho adaptável demonstrou que a resposta inicial para o sistema transdérmico de nicotina (p. ex., uma redução de 50% no tabagismo nas primeiras 2 semanas após a aplicação do adesivo) é preditora de cessação tabágica subsequente.[A7] Além disso, aqueles que não conseguiram responder inicialmente ao sistema transdérmico de nicotina responderam ao aumento de bupropiona LP ou a uma substituição por vareniclina. Dessa forma, são necessários mais estudos de terapias farmacológicas de combinação e estratégias para a troca entre os medicamentos aprovados.

Medicamentos "*Off-Label*"

Outros medicamentos (Tabela 32-2) demonstraram evidência de alguma eficácia para o tratamento de tabaco, mas de outra forma não são aprovados para uso para essa indicação e devem ser considerados tratamentos de segunda linha (*off-label*).

Prevenção

A dependência do tabaco continua a ser uma das principais causas evitáveis de morbidade e mortalidade no mundo ocidental. Embora as terapias de cessação do tabagismo estejam entre as terapias com melhor relação custo-benefício e mais comprovadas na medicina, a maioria dos profissionais de saúde não identifica o uso do tabaco em seus pacientes. Recomendações recentes sugerem que todos os fumantes devem ser abordados sobre a cessação tabágica. Além disso, políticas de tabaco eficazes, como impostos estaduais e os esforços de prevenção destinados a reduzir a iniciação do uso do tabaco pelos jovens e adultos, são elementos críticos na estratégia geral para reduzir o fardo de doenças relacionadas ao tabaco e os custos de cuidados sociais e de saúde.

Prognóstico

O prognóstico para os fumantes de tabaco que param é excelente em termos de anos de vida e qualidade de vida adquirida, e a cessação precoce parece estar associada ao aumento da expectativa de vida e da qualidade de vida.[9] Além disso, embora os tratamentos medicamentosos e comportamentais tenham documentado eficácia no tratamento da dependência do tabaco, é importante que essas terapias sejam usadas em combinação para conseguir os melhores resultados globais e assegurar a aquisição de ferramentas e adesão ao tratamento. A promessa de novos tratamentos e intervenções de prevenção e o emprego da medicina personalizada, combinando a medicação certa para fumantes com respostas preferenciais recorrendo à farmacogenética (p. ex., polimorfismos em genes para catecolamina-*O*-metiltransferase e subunidades CHRNA3 e CHRNA4 do receptor nicotínico) e aos biomarcadores de neuroimagem (p. ex., tomografia de emissão de pósitrons e ressonância magnética funcional), são expectativas animadoras no campo do tratamento do consumo de tabaco[10] e podem ser realidade na próxima década. Além disso, devido às altas taxas de consumo de tabaco e dependência em populações psiquiátricas e baixas taxas de cessação nesse subgrupo de fumantes em comparação com a população em geral, a adaptação específica de tratamentos a fumantes mentalmente doentes será de suma importância para melhorar o prognóstico e os resultados nesse grupo de fumantes difíceis de tratar.[11]Desafios futuros adicionais incluem desenvolver terapias de cessação tabágica mais seguras e eficazes e fazer com que essas terapias estejam disponíveis para todos os fumantes que desejem parar de fumar.

Referência de Grau A

A1. Nicotine Replacement Therapy for Smoking Cessation or Reduction *A Review of the Clinical Evidence*. Ottawa ON: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014.

A2. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1629–1637.

A3. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, et al. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1: CD000031.

A4. Hartmann-Boyce J, Stead LF, Cahill K, et al. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2013 reviews. *Addiction*. 2014;109:1414–1425.

A5. Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:155–161.

A6. Rose JE, Behm FM. Combination treatment with varenicline and bupropion in an adaptive smoking cessation paradigm. *Am J Psychiatry*. 2014;171:1199–1205.

A7. Rose JE, Behm FM. Adaptive smoking cessation according to initial response to precessation nicotine patch. *Am J Psychiatry*. 2013;170:860–867.

A8. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4: CD006103.

Referências Gerais

1. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al. 50-Year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368:351–364.
2. Jha P, Peto R. Global effects of smoking, of quitting, and of taxing tobacco. *N Engl J Med*. 2014;370:60–68.
3. Leslie FM, Mojica CY, Reynaga DD. Nicotinic receptors in addiction pathways. *Mol Pharmacol*. 2013;83:753–758.
4. Kupfer DJ, Regier DA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
5. Zwar NA, Mendelsohn CP, Richmond RL. Supporting smoking cessation. *BMJ*. 2014;348:f7535.
6. Carson KV, Brinn MP, Robertson TA, et al. Current and emerging pharmacotherapies for smoking cessation. *Subst Abus*. 2013;7:85–105.
7. Hajek P, Etter JF, Benowitz N, et al. Electronic cigarettes: review of use, content, safety, effects on smokers and potential for harm and benefit. *Addiction*. 2014;109:1801–1810.
8. David SP, Lancaster T, Stead LF, et al. Opioid antagonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6: CD003068.
9. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, et al. 21st-Century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368:341–350.
10. Bough KJ, Lerman C, Rose JE, et al. Biomarkers for smoking cessation. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;93:526–538.
11. Mackowick KM, Lynch MJ, Weinberger AH, George TP. Treatment of tobacco dependence in people with mental health and addictive disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14:478–485.

No Brasil

O Vigitel é um inquérito telefônico, coordenado pelo Ministério da Saúde, de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crónicas. Foi realizado pela última vez em 2014 (http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2014.pdf).

No conjunto das 27 capitais brasileiras a frequência de adultos fumantes foi de 10,8%, sendo maior no sexo masculino (12,8%) do que no feminino (9,0%). Para os homens, a frequência de fumantes tendeu a ser menor antes dos 25 anos de idade e, para ambos os sexos, essa frequência tendeu a ser menor após os 65 anos. A frequência do hábito de fumar foi particularmente alta entre homens e mulheres com até oito anos de escolaridade (16,4% e 12,1%, respectivamente), aproximadamente duas vezes a frequência observada entre indivíduos com 12 ou mais anos de estudo.

No conjunto das 27 cidades, a frequência de adultos que declararam fumar 20 ou mais cigarros por dia foi de 3,0%, sendo maior no sexo masculino (4,1%) do que no sexo feminino (2,1%). A frequência do consumo intenso de cigarros foi maior entre homens e mulheres com até oito anos de escolaridade (5,6% e 2,7%, respectivamente)

Também no conjunto da população adulta das 27 capitais brasileiras a frequência de fumantes passivos no domicílio foi de 9,4% e tendeu a ser maior no sexo feminino (10,0%) do que no masculino (8,7%). A frequência de fumantes passivos no domicílio foi maior entre os mais jovens (18 a 34 anos), sem distinção segundo a escolaridade.

Distúrbios por consumo de álcool

Patrick G. O'connor

Definição

Diversos termos são utilizados para descrever o espectro de problemas médicos, psicológicos, comportamentais e sociais associados ao consumo excessivo de álcool (*problemas com álcool*). *Alcoolismo* talvez seja o termo mais amplamente utilizado para descrever pacientes que têm problemas com o álcool. Na tentativa de definir *alcoolismo* com mais precisão, um painel de especialistas do National Council on Alcoholism and Drug Dependence e da American Society of Addiction Medicine desenvolveu uma definição de alcoolismo que incluía: "uma doença primária crônica com fatores genéticos, psicossociais e ambientais… frequentemente progressiva e fatal… caracterizada por dificuldade em controlar o consumo de bebida, preocupação com a droga álcool, uso do álcool apesar das consequências futuras e distorções do pensamento, especialmente negação". Em virtude de o termo *alcoolismo* ser muito amplo, este também não é suficientemente preciso para definir todo o espectro dos problemas relacionados ao álcool.

Abstêmios são indivíduos que não consomem álcool. *Beber com moderação* é definido pelo National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism como o número médio de doses consumidas diariamente que caracteriza um adulto em uma faixa de baixo risco para problemas com álcool. Existem algumas evidências epidemiológicas sugerindo que beber com moderação pode trazer benefícios à saúde ao reduzir o risco de doença cardiovascular (Cap. 52). A faixa de consumo de álcool que gera tais benefícios, entretanto, pode ser baixa (p. ex., inferior a uma dose por dia).

Beber em níveis de risco significa um consumo de álcool que impõe riscos à saúde (Tabela 33-1). Essa categoria de comportamento de consumo de bebidas foi identificada com base em evidências epidemiológicas de que determinados níveis de consumo de álcool associam-se a um aumento do risco para problemas de saúde específicos. Beber em níveis de risco é definido de forma diferente para homens com menos de 65 anos do que para mulheres de todas as idades, em função dos pesos corporais, em geral mais baixos, e das menores taxas de metabolismo do álcool nas mulheres. A definição para homens acima de 65 anos é igual à das mulheres, em função do aumento de risco de problemas com álcool relacionado à idade, devido, em parte, a mudanças no metabolismo do álcool em indivíduos mais velhos. *Beber compulsivamente* ou *beber pesado* (*binge drinking*) corresponde ao consumo episódico de grandes quantidades de álcool, em geral de cinco ou mais doses por ocasião para homens e de quatro ou mais para mulheres. Uma dose padrão contém 12 gramas de álcool puro, quantidade que equivale ao contido em 150 mL de vinho, 350 mL de cerveja ou 45 mL de destilado de 46 graus.

Tabela 33-1

Termos e critérios de padrões de consumo de álcool

BEBIDA DE RISCO

Homens: >14 bebidas/semana ou >4 bebidas/dia
Mulheres: >7 bebidas/semana ou >3 bebidas/dia

CRITÉRIOS DE DISTÚRBIOS POR CONSUMO DE ÁLCOOL*

Tolerância
Abstinência
Mais do que o uso pretendido
Desejo persistente
Tentativas fracassadas de reduzir consumo
Grande quantidade de tempo gasto para obter álcool
Atividades abandonadas devido ao consumo
Uso apesar dos efeitos nocivos
Não cumprimento de obrigações importantes
Uso recorrente em situações perigosas
Uso continuado apesar de problemas sociais ou intrapessoais

De American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.

* Brando = 2 a 3 critérios, moderado = 4 a 5 critérios, grave = 6 ou mais critérios.

O *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, quinta edição (DSM-5) recentemente publicado, substituiu a terminologia anterior de *abuso de álcool* e *dependência de álcool* por *distúrbios por consumo de álcool* (Tabela 33-1), a fim de descrever de forma mais clara o espectro de sintomas apresentados pelos pacientes. Os pacientes que preencham dois ou três critérios são considerados como tendo distúrbio por consumo de álcool *ligeiro*, quatro ou cinco critérios, *moderado*, e de seis a 11 critérios, *grave*.[1]

Epidemiologia

Em pesquisas norte-americanas, 52% dos adultos relataram consumo de bebidas alcoólicas (destilados, vinho ou cerveja), enquanto 23% relataram consumo excessivo pontual de álcool e 6,5% relataram consumo pesado de álcool nos últimos 30 dias.[2] Entre os indivíduos que usam álcool, muitos vivenciam problemas em função da bebida. Estima-se que mais de US$ 100 bilhões sejam gastos pela sociedade norte-americana anualmente no tratamento de transtornos do uso do álcool e para recuperar custos de perdas econômicas relacionadas ao álcool. O consumo excessivo de álcool figura como a terceira causa evitável de óbitos nos Estados Unidos, perdendo apenas para o tabagismo e a obesidade. Mais de 100.000 óbitos anuais são atribuídos, nos Estados Unidos, a transtornos do uso de álcool.

Estudos epidemiológicos de base populacional demonstraram que os transtornos do uso do álcool figuram entre os transtornos médicos comportamentais ou psiquiátricos de maior prevalência na população geral. Uma pesquisa epidemiológica da população geral dos Estados Unidos estimou uma prevalência de abuso e dependência de álcool (usando os critérios mais antigos do DSM-IV) entre 7,4% e 9,7%. Estima-se que a prevalência de abuso e dependência ao longo da vida seja ainda maior. Apesar dos maiores limiares de tolerância, os homens têm pelo menos duas vezes mais probabilidade do que as mulheres de preencher critérios para abuso e dependência de álcool quando são usadas técnicas de pesquisa diagnóstica padronizadas. Embora características sociodemográficas, como pouca idade, baixa renda e baixo nível educacional, tenham sido associadas a um maior risco de problemas com bebida, os transtornos por uso de álcool ocorrem em todos os grupos sociodemográficos, e todos os indivíduos devem ser cuidadosamente avaliados. O estereótipo de marginalidade do paciente dependente de álcool é muito mais a exceção do que a regra.

A prevalência de transtornos do uso de álcool é maior na maioria dos locais de assistência à saúde do que na população geral, porque os problemas com o álcool muitas vezes resultam em busca de tratamento. A prevalência de problema de bebida nos ambulatórios e unidades de internação em geral foi estimada entre 15% e 40%. Esses dados apoiam fortemente a necessidade de os médicos triarem todos os pacientes quanto a transtornos do uso de álcool.

Biopatologia

Bebidas alcoólicas contêm etanol, que atua como um fármaco sedativo-hipnótico. O álcool é rapidamente absorvido para a corrente sanguínea a partir do estômago e do trato intestinal. Como as mulheres têm níveis menores de álcool desidrogenase no estômago (a enzima responsável pelo metabolismo inicial do álcool), elas apresentam maior concentração sanguínea de álcool do que homens que consomem quantidades semelhantes de álcool por quilograma de peso corporal. A absorção de álcool pode ser afetada por outros fatores, como pela presença de alimentos no estômago e pela velocidade de consumo do álcool. Por meio do metabolismo hepático, o álcool é convertido em acetaldeído e acetato (Fig. 33-1). O metabolismo é proporcional ao peso corporal do indivíduo, mas diversos outros fatores podem afetá-lo. Uma variação genética em uma proporção significativa da população asiática altera a estrutura da isoenzima aldeído hidrogenase, resultando no desenvolvimento de uma reação de enrubescimento pelo álcool, que inclui rubor facial, sensações de calor, taquicardia e hipotensão.

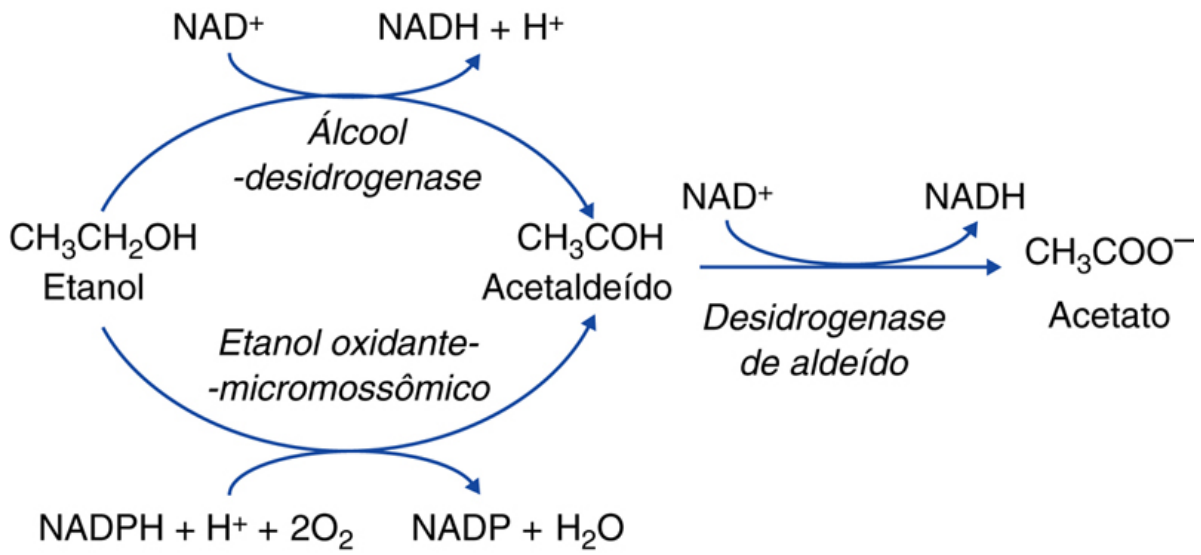

FIGURA 33-1 Metabolismo do etanol.
A álcool desidrogenase predomina em doses baixas a moderadas de etanol. O sistema de etanol oxidante-microssômico é induzido em níveis elevados de exposição crônica ao etanol e por certos fármacos. A inibição da desidrogenase de aldeído (genética ou induzida por fármacos) leva ao acúmulo de acetaldeído, em particular no último grupo.

No cérebro, o álcool parece afetar diversos receptores, incluindo receptores de ácido γ-aminobutírico (GABA), *N*-metil-D-aspartato e dos opioides. Receptores glicinúricos e serotoninérgicos também parecem estar envolvidos na interação entre álcool e cérebro. Os fenômenos de recompensa e de adaptação celular são considerados no mínimo parcialmente responsáveis por influenciar comportamentos de dependência de álcool. Sabe-se que o álcool tem propriedades de reforço, uma vez que a abstinência do etanol, assim como sua própria ingestão, comprovadamente promove consumo subsequente de álcool. Após a exposição crônica ao álcool, alguns neurônios cerebrais aparentemente se adaptam a essa exposição, ajustando sua resposta aos estímulos normais. Acredita-se que essa adaptação seja responsável pelo fenômeno de tolerância, em que quantidades cada vez maiores de álcool são necessárias para atingir os efeitos desejados. Embora muito já se saiba sobre os diversos efeitos do álcool nos vários receptores cerebrais, não foi identificado um local de ação exclusivo. Diversos transtornos neuropsicológicos são observados em associação ao uso crônico de etanol, como comprometimento da memória de curto prazo, disfunção cognitiva e alteração da percepção.

Embora o cérebro seja o alvo primário do álcool, vários outros tecidos desempenham um papel importante em como o álcool afeta o corpo humano. A toxicidade hepática direta pode estar entre as consequências mais importantes do consumo de álcool agudo e crônico (Cap. 152). Diversas anormalidades histológicas foram descritas, desde inflamação até fibrose e cirrose. Os mecanismos fisiopatológicos desses efeitos provavelmente incluem liberação direta de toxinas e a formação de radicais livres, capazes de interagir de modo negativo com proteínas, lipídios e DNA hepáticos. O álcool também tem efeitos negativos substanciais no coração e sistema cardiovascular. A toxicidade direta às células do miocárdico frequentemente leva a insuficiência cardíaca (Cap. 58), e o consumo crônico pesado de álcool é considerado como um fator importante para hipertensão arterial sistêmica (Cap. 67). Outros sistemas orgânicos que evidenciam toxicidade direta significativa pelo álcool incluem o trato gastrointestinal (esôfago, estômago), sistema imunológico (medula óssea, função das células imunes) e o sistema endócrino (pâncreas e gônadas).

Manifestações clínicas

O álcool tem diversos efeitos agudos e crônicos específicos. Os efeitos agudos mais observados são a intoxicação alcoólica e a abstinência. Os efeitos clínicos crônicos do álcool afetam praticamente todos os sistemas orgânicos.

Efeitos Agudos

Intoxicação Alcoólica

Após entrar na corrente sanguínea, o álcool atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica. As manifestações clínicas da intoxicação pelo álcool têm relação direta com o nível sanguíneo de álcool. Em função do fenômeno de tolerância, os indivíduos cronicamente expostos ao álcool costumam apresentar efeitos menos intensos para os mesmos níveis de álcool sanguíneo do que indivíduos que não são expostos cronicamente à substância.

Os sintomas de intoxicação leve pelo álcool em indivíduos sem tolerância costumam ocorrer com níveis sanguíneos de álcool entre 20 e 100 mg/dL e incluem euforia, discreta falta de coordenação muscular e leve disfunção cognitiva. Quando os níveis de álcool no sangue ficam mais altos (100 a 200 mg/dL) ocorrem disfunções neurológicas mais substanciais, como comprometimento mental mais grave, ataxia e prolongamento do tempo de reação. Indivíduos com níveis de álcool sanguíneo nessas faixas podem ficar obviamente alcoolizados, com fala arrastada e perda da coordenação. Esses efeitos progridem à medida que o nível sanguíneo de álcool ascende para níveis maiores, até o ponto em que podem ocorrer torpor, coma e óbito (quando os níveis são superiores a 300 a 400 mg/dL), especialmente em indivíduos sem tolerância aos efeitos do álcool. Depressão respiratória e hipotensão são as causas mais comuns de óbito em indivíduos com níveis sanguíneos de álcool muito elevados.

Síndrome de Abstinência Alcoólica

A abstinência alcoólica pode ocorrer quando os indivíduos reduzem a quantidade de álcool ou interrompem totalmente o consumo. A gravidade dos sintomas pode variar muito. Muitas pessoas apresentam abstinência de álcool sem precisar procurar atendimento médico, enquanto outras exigem internação por sintomas graves. Como o álcool é um depressor do sistema nervoso central, a resposta natural do corpo à abstinência da substância é um estado neurológico de hiperexcitabilidade. Acredita-se que esse estado resulte de mecanismos neurológicos adaptativos não mais inibidos pelo álcool, com uma liberação subsequente de diversas substâncias neuro-humorais (inclusive norepinefrina). Além disso, a exposição crônica ao álcool resulta em uma diminuição do número de receptores GABA e prejudica sua função.

As manifestações clínicas da abstinência do álcool incluem hiperatividade, que provoca taquicardia e diaforese. Os pacientes também apresentam tremores, ansiedade e insônia. A abstinência alcoólica mais grave pode resultar em náuseas e vômitos, que podem exacerbar os distúrbios metabólicos. Anormalidades da percepção, incluindo alucinações visuais e auditivas e agitação psicomotora, são manifestações comuns da abstinência moderada a grave do álcool. Crises convulsivas do tipo "grande mal" são comuns na síndrome de abstinência alcoólica, embora não costumem exigir tratamento depois da fase aguda da abstinência.

A evolução temporal da síndrome de abstinência do álcool pode variar individualmente e em relação ao conjunto de sintomas, e a duração total dos sintomas pode ser de poucos a vários dias (Fig. 33-2). Os tremores estão normalmente entre os primeiros sintomas, e podem iniciar-se até 8 horas após a última bebida. Os sintomas de tremores e hiperatividade motora usualmente atingem um pico em 24 a 48 horas. Embora os tremores leves tipicamente envolvam as mãos, tremores mais graves podem acometer todo o corpo e prejudicar muito diversas funções motoras básicas. As alterações da percepção costumam iniciar-se entre 24 e 36 horas após a última bebida e

regridem em alguns dias. Quando ocorrem convulsões associadas à abstinência, normalmente são tônico-clônicas generalizadas e costumam ocorrer 12 a 24 horas após a redução do consumo de álcool. Entretanto, também podem ocorrer convulsões em períodos posteriores.

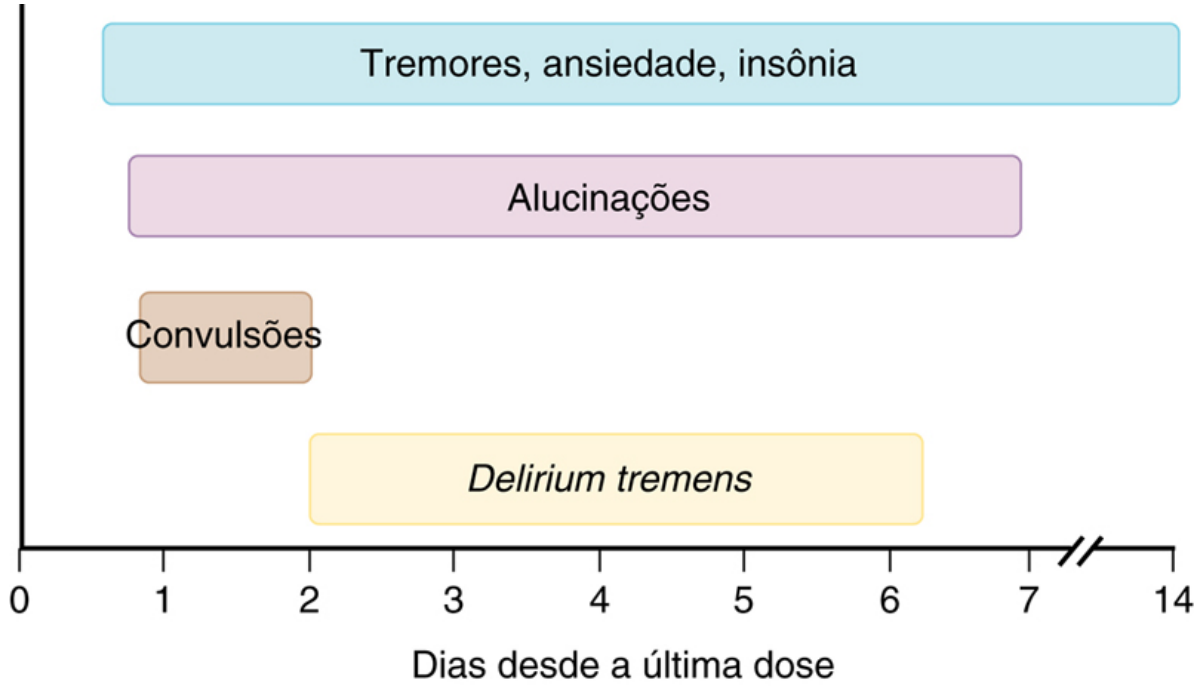

FIGURA 33-2 **Período de tempo de abstinência do álcool.**

A manifestação mais grave da síndrome de abstinência do álcool é o *delirium tremens*. Esse complexo sintomático inclui desorientação, confusão, alucinação, diaforese, febre e taquicardia. O *delirium tremens* inicia-se tipicamente após 2 a 4 dias de abstinência, e suas formas mais graves podem provocar óbito.[3]

Efeitos Crônicos

As manifestações agudas, intoxicação e abstinência, são geralmente estereotipadas em sua apresentação e evolução, mas as manifestações crônicas tendem a ser mais variadas. Muitos pacientes com dependência alcoólica podem não apresentar evidência alguma de manifestações clínicas crônicas durante muitos anos. Entretanto, com o decorrer do tempo aumenta consideravelmente a probabilidade de ocorrerem uma ou mais dessas manifestações. Todos os sistemas orgânicos podem ser afetados, mas os principais sistemas envolvidos são sistema nervoso, sistema cardiovascular, fígado, sistema gastrointestinal, pâncreas, sistema hematopoiético e sistema endócrino (Tabela 33-2). Os pacientes que bebem têm maior risco para diversas neoplasias malignas, como cânceres de cabeça e pescoço, esôfago, colorretal, de mama e fígado (ver os capítulos individuais desses cânceres). O uso de álcool em excesso costuma provocar morbidade psiquiátrica e social significativa, que pode ser mais comum e mais grave do que os efeitos clínicos diretos, principalmente no início do problema com bebida.

Tabela 33-2

Complicações relacionadas ao álcool

SISTEMA/ÂMBITO DO PROBLEMA	COMPLICAÇÕES
Sistema nervoso	Intoxicação Abstinência Comprometimento cognitivo Degeneração cerebelar Neuropatia periférica
Sistema cardiovascular	Arritmias cardíacas Cardiomiopatia crônica Hipertensão
Fígado	Esteatose hepática Hepatite alcoólica Cirrose
Trato gastrointestinal, esôfago	Inflamação crônica Neoplasias malignas Laceração de Mallory-Weiss Varizes esofágicas
Estômago	Gastrite Doença ulcerosa péptica
Pâncreas	Pancreatite aguda Pancreatite crônica
Outros problemas médicos	Câncer: boca, orofaringe, esôfago, colorretal, de mama, carcinoma hepatocelular Hepatoma Pneumonia Tuberculose
Psiquiátrico	Depressão Ansiedade Suicídio
Comportamentais e psicossociais	Lesões externas Violência Crime Abuso de crianças ou do parceiro Tabaco, abuso de outras drogas Desemprego Problemas legais

Sistema Nervoso

Além das manifestações neurológicas agudas de intoxicação e abstinência, o álcool tem importantes efeitos neurológicos crônicos. Aproximadamente 10 milhões de norte-americanos têm disfunções identificáveis do sistema nervoso provocadas pelo uso crônico de álcool. A predisposição individual a esses transtornos é muito variável e está relacionada a genética, ambiente, características sociodemográficas e sexo; a contribuição relativa de cada um desses fatores ainda é obscura.

No sistema nervoso central, o principal efeito é a disfunção cognitiva. Os pacientes podem exibir problemas leves a moderados na memória de curto ou de longo prazo ou apresentar um quadro de demência grave, semelhante à doença de Alzheimer (Cap. 402). O grau em que o efeito tóxico direto do álcool é responsável por esses problemas ou o impacto das deficiências nutricionais relacionadas ao álcool não foi estabelecido (Cap. 416). A deficiência de vitaminas como a tiamina pode desempenhar um papel importante na patogênese da demência alcoólica e disfunção cognitiva grave, como é visto na encefalopatia de Wernicke e na síndrome de Korsakoff (Cap. 416). O álcool também provoca uma polineuropatia, que se expressa por parestesias, dormência, fraqueza e dor crônica (Caps. 416 e 420). Assim como no sistema nervoso central, os efeitos sobre o sistema nervoso periférico são creditados a uma combinação de toxicidade direta do álcool e deficiências nutricionais. Uma parcela pequena (<1%) dos pacientes dependentes de álcool pode desenvolver degeneração da linha média cerebelar, que se manifesta por instabilidade da marcha.

Sistema Cardiovascular

As complicações cardiovasculares mais comuns do consumo crônico de álcool são cardiomiopatia, hipertensão e arritmias supraventriculares. A cardiomiopatia alcoólica pode apresentar-se clinicamente de forma semelhante a outras causas da insuficiência cardíaca (Cap. 58). É a causa mais comum de cardiomiopatia não isquêmica em países ocidentais, sendo responsável por 45% dos casos. A exemplo de outras causas, a cardiomiopatia alcoólica também responde a tratamentos convencionais para insuficiência cardíaca (Cap. 59). A abstinência de álcool pode provocar uma melhora significativa da cardiomiopatia em alguns pacientes. O aumento dos níveis de consumo de álcool também está associado a um aumento dos níveis de hipertensão sistólica e diastólica (Cap. 67).

As arritmias mais comuns associadas ao uso crônico do álcool incluem fibrilação atrial e taquicardia supraventricular; esses quadros são comumente observados na intoxicação aguda e na abstinência (Cap. 64). A prevalência de arritmias induzidas por álcool é incerta. A cardiomiopatia alcoólica também está associada a arritmias, em especial as arritmias ventriculares (Cap. 65). Curiosamente, a associação entre níveis elevados de ingestão de álcool e aumento da mortalidade cardiovascular pode ser reduzida na presença de atividade física elevada.[4]

Fígado

O consumo excessivo de álcool é a mais importante causa de morbidade e mortalidade por hepatopatias nos Estados Unidos. Estima-se que exista mais de 2 milhões de pessoas com hepatopatia alcoólica nos Estados Unidos. Os fatores predisponentes à hepatopatia precoce incluem a quantidade e a duração da exposição ao álcool, sexo feminino e desnutrição. A amplitude das manifestações clínicas inclui esteatose hepática aguda, hepatite alcoólica e cirrose (Cap. 153). A esteatose hepática associada à ingestão de álcool pode ser assintomática ou causar apenas desconforto abdominal inespecífico; costuma melhorar com a abstinência de álcool. A hepatite alcoólica pode manifestar-se como um quadro assintomático identificado por anormalidades das enzimas hepáticas ou como um episódio agudo de dor abdominal, náuseas, vômitos e febre. Pacientes com hepatite alcoólica apresentam níveis notavelmente elevados de aspartato aminotransferase no sangue e níveis elevados de γ-glutamiltransferase. A hepatite alcoólica normalmente melhora com a abstinência de álcool em conjunto com cuidados de suporte.

A cirrose relacionada ao álcool é uma importante causa de óbito nos Estados Unidos (Cap. 154). Embora os pacientes muitas vezes sejam assintomáticos, aqueles com cirrose mais avançada podem apresentar diversos sinais e sintomas, como icterícia, ascite e coagulopatia. A cirrose também está associada a sangramento gastrointestinal por varizes do esôfago (Cap. 138). Embora haja algumas controvérsias sobre o tratamento dos pacientes com cirrose alcoólica por via do transplante hepático, muitos acreditam que pacientes com recuperação estabelecida do quadro de alcoolismo sejam bons candidatos ao procedimento (Cap. 154). Um estudo randomizado demonstrou que a terapia motivacional limitou a quantidade e frequência do consumo de álcool pré-transplante em pacientes com dependência alcoólica.

Doença Gastrointestinal

O uso crônico de álcool está associado a diversos problemas de esôfago, como varizes esofagianas, lacerações de Mallory-Weiss e carcinoma de células escamosas do esôfago. O risco de carcinoma de células escamosas aumenta ainda mais em pacientes que fumam tabaco e bebem álcool (Cap. 192). Pacientes com esses problemas

podem apresentar dificuldade de deglutição, dor torácica, perda sanguínea gastrointestinal e perda de peso. Usualmente, a gastrite alcoólica aguda manifesta-se por desconforto abdominal, náuseas e vômitos (Cap. 135).

Pâncreas

O risco de pancreatite em indivíduos dependentes de álcool é aproximadamente quatro vezes maior do que o da população geral. A quantidade e a duração da exposição ao álcool, assim como história de pancreatite, são preditivas de episódios futuros. A pancreatite alcoólica aguda, que pode se manifestar por dor abdominal intensa, náuseas, vômitos, febre e hipotensão, pode ser fatal (Cap. 144). Indivíduos que apresentam pancreatite aguda recorrente podem desenvolver pancreatite crônica, que tipicamente se expressa como dor abdominal crônica, má absorção, perda de peso e desnutrição.

Sistema Hematopoiético

A anemia comumente observada em pacientes com problemas crônicos por álcool pode ser multifatorial (p. ex., perda sanguínea, deficiência de nutrientes, secundária à hepatopatia e ao hiperesplenismo). Estudos com pacientes selecionados com dependência de álcool e internados evidenciaram que a prevalência de anemia variava de cerca de 10% a 60%. A perda sanguínea gastrointestinal por lacerações de Mallory-Weiss (Cap. 135), gastrite alcoólica (Cap. 132) ou varizes de esôfago (Caps. 135 e 153) pode ser um fator fundamental, e muitos pacientes desenvolvem deficiência de ferro posteriormente. A deficiência de folato na dieta pode associar-se à anemia megaloblástica (Cap. 164). O álcool também apresenta um efeito tóxico direto sobre a medula óssea, provocando uma anemia sideroblástica, que regride com a abstinência. O álcool pode suprimir a produção de megacariócitos e provocar trombocitopenia, que pode manifestar-se com petéquias ou sangramento (Cap. 172); a trombocitopenia é muito sensível à abstinência, e a contagem de plaquetas apresenta, em geral, um rebote e um retorno ao normal 5 a 7 dias após a suspensão do consumo de álcool. O álcool também parece interferir diretamente na função plaquetária. A disfunção imunológica relacionada ao álcool, evidenciada por redução da produção e da função de leucócitos, assim como alterações da imunidade humoral e celular, explica em parte por que pessoas dependentes de álcool têm maior risco de doenças infecciosas, como pneumonia e tuberculose.

Neoplasias Malignas

O consumo de álcool está associado a inúmeros tipos de câncer, incluindo as neoplasias malignas das vias digestórias superiores, respiratórias e hepáticas. A quantidade de exposição ao álcool que aumenta o risco de câncer pode variar bastante e não se correlacionar com o que poderia ser considerado como níveis "seguros" de consumo de álcool.[5] Quanto a cânceres específicos, o uso de álcool está associado a carcinomas de células escamosas do esôfago (Cap. 192) e da cabeça e do pescoço (Cap. 190). A concomitância do uso nocivo de álcool e tabaco parece ser sinérgica. Tanto o consumo pesado do álcool como o tabagismo aumentam individualmente a taxa de câncer orofaríngeo para cerca de seis a sete vezes a taxa da população geral, enquanto o risco em pessoas com os dois fatores de risco é cerca de 40 vezes o da população geral. Pacientes com hepatopatia induzida pelo álcool que também têm história de hepatite B ou C apresentam um aumento ainda maior do risco de carcinoma hepatocelular (Cap. 196).

O uso crônico de álcool também foi associado a neoplasias malignas de mama (Cap. 198), próstata (Cap. 201), pâncreas (Cap. 194), colo do útero (Cap. 199), pulmão (Cap.191) e cólon (Cap. 193). Mulheres que consomem mais de uma a duas doses alcoólicas por dia podem aumentar seu risco de câncer de mama em 1,5 vez ou mais. Como causas dessa associação, são postulados mecanismos hormonais e efeitos carcinogênicos diretos do álcool. A associação do câncer cervical com a dependência de álcool parece estar mais relacionada aos comportamentos sexuais de alto risco associados ao álcool, do que com o efeito direto do álcool.

Outros Aspectos Médicos

A gota foi associada ao uso nocivo de álcool, e podem ocorrer exacerbações da doença com níveis séricos de urato menores do que em pacientes não alcoólatras (Cap. 273). A cetoacidose alcoólica (Cap. 118), que costuma acontecer pelo consumo excessivo episódico, manifesta-se como náusea, vômitos, dor abdominal e depleção de volume. Usualmente, a cetoacidose é observada com níveis glicêmicos normais ou baixos. Anormalidades leves ou inespecíficas da função tireoidiana, principalmente em pacientes com hepatopatias de base, podem refletir anormalidades no *clearance* do hormônio estimulante da tireoide (TSH) ou no impacto de estrogênios circulantes elevados. Infertilidade e irregularidades menstruais foram associadas ao consumo crônico de álcool, presumivelmente em função de alteração induzida pelo álcool da função hipotalâmico-hipofisária, toxicidade gonadal e disfunção do metabolismo hepático de hormônios circulantes. O hipogonadismo é altamente prevalente em homens alcoolistas com cirrose. A dependência de álcool também está associada a um aumento das taxas de doenças odontológicas e periodontais (Cap. 425) e a diversos problemas dermatológicos, inclusive angiomas aracniformes (*spiders*) e, em pacientes com hábitos higiênicos precários, infestações cutâneas. Tanto o consumo excessivo de álcool quanto a dependência de álcool estão associados a um aumento do risco de infecções hospitalares adquiridas, sepse e mortalidade, especialmente em pacientes de cuidados intensivos.

Aspectos Psiquiátricos

Sintomas e doenças psiquiátricos são extremamente comuns entre indivíduos com problemas com álcool. A prevalência de transtornos de ansiedade fica em torno de 40%, e a prevalência de transtornos afetivos é cerca de 30%. O transtorno de personalidade antissocial também é mais comum em indivíduos com problemas com álcool do que na população geral. Esses problemas psiquiátricos são mais prevalentes durante períodos de consumo pesado de álcool e durante a abstinência. Todos os pacientes com transtornos do uso do álcool necessitam de um cuidadoso rastreamento para doenças psiquiátricas. Embora a dependência alcoólica possa ser associada a piores resultados em pacientes com problemas psiquiátricos comuns, tais como depressão e ansiedade,[6] o tratamento eficaz dos transtornos psiquiátricos subjacentes pode resultar em melhora nos comportamentos de beber.

Outros Aspectos Comportamentais e Psicossociais

É comum o álcool ser a causa subjacente de violência doméstica, lesões, traumas, acidentes de trânsito e queimaduras. Por exemplo, de todas as substâncias de abuso, o álcool e a *cannabis* parecem ter a mais forte associação com a violência doméstica.[7] Pacientes com lesões provocadas por causas externas devem ser cuidadosamente indagados sobre uso de álcool. O tabagismo (Cap. 32) e o consumo nocivo de outras drogas (Cap. 34) têm uma prevalência maior em pessoas com problemas com álcool do que na população em geral.

Diagnóstico

Dados de histórico, exame clínico e laboratório costumam ser necessários para fornecer um quadro completo da extensão dos problemas com álcool nos pacientes afetados (Tabela 33-3).

Tabela 33-3

Diagnóstico de problemas com álcool

HISTÓRICO

Passo 1: Questionar qualquer paciente sobre o uso atual ou pregresso de álcool
- Você consome álcool (em algum momento ou atualmente)?
- Você tem um histórico familiar de problemas com o álcool?

Passo 2: Colher história detalhada sobre a quantidade e a frequência do consumo de álcool.
- Quais tipos de álcool você consome?
- Qual é frequência com que você bebe?
- Quanto você costuma beber?
- Você sempre bebe a mais, e em caso afirmativo, quanto?

Passo 3: Questionário padronizado
- Perguntas CAGE:
  - Alguma vez o(a) senhor(a) já sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida alcoólica ou parar de beber? (*Cut down*)
  - As pessoas o(a) aborrecem porque criticam o seu modo de tomar bebida alcoólica? (*Annoyed*)
  - O(a) senhor(a) se sente chateado(a) consigo mesmo(a) pela maneira como costuma tomar bebidas alcoólicas? (*Guilty*)
  - O(a) senhor(a) costuma tomar bebidas alcoólicas pela manhã para diminuir o nervosismo ou ressaca? (*Eye-opener*).

Passo 4: Avaliar áreas específicas nas pessoas com suspeita ou problema comprovado com álcool.
- Critérios para abuso e dependência de álcool
- A constatação de problemas médicos e psiquiátricos
- A constatação de problemas comportamentais ou sociais
- A utilização de outras substâncias
  - Tabaco
  - Medicamentos moduladores do humor
  - Drogas ilícitas (p. ex., heroína, cocaína)
  - Tratamento prévio para abuso de álcool ou outras substâncias

EXAME FÍSICO

- Avaliação profunda e completa é importante em todos os pacientes
- Concentrar a atenção no sistema com problemas identificados
- Em todos os pacientes, examinar cuidadosamente
  - Sistemas nervosos central e periférico
  - Sistema cardiovascular
  - Fígado
  - Trato gastrointestinal

ESTUDOS LABORATORIAIS (EM PACIENTES SELECIONADOS)

- Enzimas hepáticas
- Estudos de coagulação
- Hemograma completo
- Transferrina deficiente de carboidrato

Discutindo o Diagnóstico com o Paciente

Ao discutir problemas com álcool, é fundamental que os médicos sejam sensíveis aos estigmas e à vergonha que o paciente que consome álcool e sua família podem sentir. Diagnósticos ou problemas relacionados ao álcool devem ser discutidos sem recriminações, formando uma parceria e indicando um comprometimento de ajudar, independentemente do tipo de problema que o paciente possa ter. Criar as condições para essa discussão inclui orientar os pacientes sobre as diversas categorias relacionadas a problemas com álcool (p. ex., consumo de risco da bebida, distúrbios por consumo de álcool) para que compreendam o espectro dos problemas com álcool. Muitos pacientes podem ter uma visão restrita do que pode ser classificado como um problema com bebida e achar que apenas indivíduos com problemas graves com álcool têm de fato problemas nesse sentido. O histórico, o exame clínico e exames laboratoriais devem servir de "prova" de que pode haver ou de fato existe um problema.

Histórico

Uma abordagem em quatro passos do histórico do consumo de álcool inclui perguntas abrangentes sobre o consumo de álcool e uma avaliação minuciosa de problemas relacionados ao álcool.

Passo 1: Questionar Todo Paciente sobre Uso Atual ou Pregresso de Álcool

Uma única pergunta – "Você consome ou alguma vez já consumiu álcool?" – pode identificar com rapidez pessoas que não foram abstinentes por toda a vida e que exigem maior rastreamento. Pessoas que respondem "sim" a essa pergunta devem passar pelas três etapas subsequentes. Pacientes que respondem "não" podem ser classificados como abstêmios de álcool durante a vida toda, e neles não se justificam novas indagações, a menos que sua resposta mude com o tempo. É fundamental perguntar sobre o consumo atual e pregresso de álcool, pois muitos pacientes que preenchem critérios para distúrbios por consumo de álcool ao longo da vida, mas se encontram atualmente em recuperação, respondem "não" a perguntas sobre uso atual. A menos que se pergunte efetivamente sobre o assunto, importantes informações sobre o uso pregresso do álcool podem ser perdidas.

Passo 2: Colher Histórico Detalhado sobre a Quantidade e a Frequência do Consumo de Álcool

Uma pergunta a ser feita rotineiramente é: "Qual tipo ou tipos de bebidas alcoólicas (cerveja, vinho, destilados) você consome?" Muitos pacientes não consideram cerveja ou vinho como "bebida". A quantidade deve ser determinada tanto para o consumo normal — "Qual quantidade você normalmente bebe em um dia normal?" — quanto para faixa de consumo — "Você alguma vez bebe mais do que a quantidade habitual e, em caso positivo, quanto?". Essa segunda pergunta pode ter muita importância para identificar episódios de beber compulsivo. Perguntas sobre quantidade fornecem fácil identificação de consumo de risco da bebida. Perguntar sobre a frequência do consumo de álcool – "Com que frequência você bebe?" — ajuda a diferenciar pessoas que fazem uso diário de álcool das que não o fazem. Indivíduos que bebem intensamente nos finais de semana tendem a apresentar problemas com bebidas significativos, mesmo que não sejam consumidores diários de álcool. Um dos principais objetivos do passo 2 é obter uma caracterização completa dos comportamentos atuais do uso de álcool e o padrão de quantidade e frequência de uso de álcool ao longo da vida do paciente.

Passo 3: Usar Instrumentos Padronizados para Rastreamento

Muitos questionários padronizados foram desenvolvidos para detectar o abuso de álcool e dependência. Os dois questionários mais extensamente avaliados em situações clínicas são o questionário CAGE (*Cut down* – cortar; *Annoyed* – aborrecido; *Guilty* – culpado; *Eye-opener* – beber ao acordar [Tabela 33-3]) e o AUDIT-Alcohol Use Disorder Identification Test (Teste para Identificação de Transtorno do Uso de Álcool). O questionário CAGE inclui quatro perguntas e é pontuado atribuindo-se um ponto a cada resposta positiva. Tendo em vista que a expressão *"em algum momento"* é usada em todas as perguntas do CAGE, esse instrumento foi, por definição, elaborado para detectar problemas com álcool ao longo da vida, e não diferencia problemas ao longo da vida de problemas atuais. Para rastrear critérios do DSM-IV de abuso e dependência de álcool, o CAGE tem uma sensibilidade de 43% a 94% e uma especificidade de 70% a 97%, quando o escore de corte de 2 é usado para indicar um

resultado "positivo". A forma como este e outros instrumentos se relacionam com os novos critérios DSM-5 para os distúrbios por consumo de álcool é objeto de inquérito em curso.

As 10 perguntas do AUDIT cobrem quantidade e frequência de uso de álcool, comportamentos de consumo de bebida, sintomas psicológicos adversos e problemas relacionados ao álcool. O AUDIT foi desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde para identificar consumo perigoso (p. ex., de risco) e nocivo (p. ex., uso de álcool que gera danos físicos e psicológicos). Ao contrário do questionário CAGE, o AUDIT enfoca comportamento recente com relação à bebida (atual e até o ano anterior). Cada pergunta recebe pontuações de 0 a 4 (a pontuação total varia de 0 a 40), e uma pontuação de 8 ou mais é considerada resultado positivo.

Passo 4: Avaliar Áreas Específicas em Pacientes com Suspeita de ou Problema Comprovado com Bebidas

As perguntas feitas no passo 4 baseiam-se nos resultados das perguntas formuladas nos passos 2 e 3, e visam obter informações mais detalhadas em pacientes com potenciais problemas com álcool. Mesmo pacientes sem um rastreamento positivo no CAGE podem ter indicação de um questionário detalhado sobre abuso e dependência de álcool (Tabela 33-1), principalmente se estiverem bebendo em níveis indicativos de problemas com álcool (ou superiores) e se houver outras evidências de possíveis problemas com álcool. Deve ser feita uma pesquisa detalhada de problemas clínicos e psiquiátricos relacionados ao álcool, e a necessidade de aprofundar a avaliação clínica e psiquiátrica deve ser determinada. O médico deve pesquisar evidências de problemas de comportamento e sociais comumente associados ao uso de álcool e rastrear disfunções familiares e profissionais, assim como outros problemas, como violência doméstica. Deve-se perguntar aos pacientes sobre o uso de tabaco, medicações moduladoras do humor e drogas ilícitas, como heroína e cocaína.

Finalmente, muitos pacientes que têm problemas com álcool já se submeteram previamente a tratamento, que deve ser detalhado. A investigação deve incluir perguntas não só sobre o tratamento formal para problemas com álcool (como quantidade de tentativas de tratamento, duração dos tratamentos e discriminação de regime ambulatorial ou de internação), como também sobre tratamentos informais, como participação de grupos de autoajuda como Alcoólatras Anônimos (AA). Em pacientes que precisam ser encaminhados para tratamento, saber sobre tratamentos prévios é um determinante crucial para futuros encaminhamentos.

O National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism publicou *Helping Patients Who Drink Too Much: A Clinician's Guide* (Ajudando Pacientes que Bebem Demais: um Guia para o Clínico), que oferece uma abordagem semelhante de rastreamento e avaliação de pacientes quanto a problemas relacionados ao álcool e inclui um apêndice de materiais de apoio úteis.

Exame Físico

Pacientes com possíveis transtornos de consumo de álcool necessitam de um exame clínico detalhado para complementar o histórico. Além disso, deve-se atentar para a detecção de problemas comumente relacionados ao álcool, incluindo os de sistema nervoso, sistema cardiovascular, fígado e sistema gastrointestinal (Tabela 33-2).

Achados Laboratoriais

Diversos testes laboratoriais foram propostos para ajudar a rastrear abuso e dependência de álcool. Níveis de aminotransferase, hemácias, volume corpuscular médio e transferrina deficiente em carboidrato, realizados isoladamente ou em conjunto, não são tão efetivos quanto questionários de rastreamento do tipo CAGE e AUDIT.

Entretanto, os testes laboratoriais têm um papel pertinente no diagnóstico e na avaliação de pacientes com possíveis problemas com álcool. Para todos os pacientes com problemas com álcool devem ser solicitados exames laboratoriais de rotina, incluindo enzimas hepáticas (Cap. 147), bilirrubina, hemograma completo e tempo de protrombina. Essa solicitação deve ser feita regularmente, para obter um quadro completo dos efeitos do álcool sobre o indivíduo.

Prevenção e tratamento

A relação entre mudanças no padrão de consumo de álcool e a prevenção de problemas subsequentes já foi bem definida. O tratamento dos transtornos do uso do álcool deve basear-se na gravidade dos problemas potenciais ou reais com álcool e ser ajustado individualmente para atender às necessidades do paciente. Para pacientes que consomem excessivamente álcool mas ainda não são dependentes, são sugeridas estratégias de orientação e conduta distintas daquelas usadas em indivíduos dependentes de álcool (critérios do DSM-IV) (Tabela 33-4). Tal como acontece com as ferramentas de rastreio anteriormente descritas, a forma como os novos critérios do DSM-5 se relacionam com as recomendações de tratamento específicas ficará mais clara num futuro próximo.

Tabela 33-4

Conselhos para pacientes com problemas com álcool

Declare a sua preocupação médica:

Seja específico sobre os padrões de consumo do seu paciente e riscos de saúde relacionados.
Pergunte: Como você se sente sobre o seu modo de beber?

Chegue a um acordo sobre um plano de ação:

Pergunte: Você está pronto para tentar reduzir ou abster-se?
Fale com pacientes que estão prontos para fazer uma mudança em seu consumo sobre um plano de ação específico.

Para pacientes que não são dependentes de álcool:

Alerte o paciente a reduzir se a bebida for ou estiver acima das quantidades de risco (Tabela 33-1) e se não houver nenhuma evidência de dependência do álcool.
Oriente o paciente a estabelecer um objetivo específico: Você está pronto para definir um objetivo? Alguns pacientes optam por se abster por um período de tempo ou para sempre, outros preferem limitar a quantidade que bebem. O que você acha que vai funcionar melhor para você?
Forneça materiais de orientação e diga ao paciente: Isso ajuda a pensar sobre suas razões para querer reduzir e examinar quais situações desencadeiam os padrões de consumo não saudáveis. Estes materiais irão lhe dar algumas dicas úteis sobre como manter sua meta de bebida.

Para os pacientes com evidência de dependência de álcool:

Aconselhe a abster-se se:
- Evidência de dependência de álcool
- História das repetidas tentativas fracassadas de reduzir
- Grávidas ou tentando engravidar
- Condição médica ou medicação que contraindicam o uso

Encaminhe para avaliação diagnóstica adicional ou tratamento.
Procedimentos para paciente na tomada de decisões de referência:
- Envolva o seu paciente na tomada de decisões de referência
- Discuta os serviços disponíveis do tratamento de álcool
- Agende uma consulta de encaminhamento, enquanto o paciente estiver no consultório

Tratamento de pessoas com consumo de risco

As evidências confirmam que médicos generalistas conseguem, com boa relação custo-efetividade, ajudar pacientes a reduzir o consumo de álcool e prevenir problemas subsequentes ligados ao álcool. Para isso, bastam técnicas de orientação breves (5 a 20 minutos) e focadas (intervenções breves), que são bem apropriadas a ambientes de atenção básica e outras situações clínicas.[8] Uma pesquisa recente analisou a utilização de intervenções breves em configurações mais especializadas, apoiando sua utilização em regime de internamento em medicina geral e serviços de emergência.[A1] Novas abordagens para a diminuição do uso de álcool em alcoólicos pesados incluem o fornecimento de aconselhamento personalizado por computador[A2] e utilização de mensagens de texto e de redes sociais.

A breve estratégia de aconselhamento inclui quatro componentes principais: técnicas motivacionais, *feedback* sobre problemas com o uso de álcool, discussão dos efeitos adversos do álcool e definição de limites recomendados para a bebida. As técnicas motivacionais visam motivar os pacientes a modificarem seu comportamento de uso de álcool, pela identificação de problemas potenciais ou reais associados a seu uso. O *feedback* sobre esses problemas pode deixar claro para o paciente que os mesmos existem de fato. Em pessoas com padrões de consumo de risco e problemas com álcool que não preenchem critérios de dependência, definir limites de consumo de bebidas abaixo dos níveis de risco (p. ex., menos de uma dose por dia para mulheres e menos de duas para homens) é uma meta realista e adequada. As evidências epidemiológicas sugerem que beber abaixo desses níveis resulta em menor probabilidade de associar-se a problemas. Diversos ensaios clínicos randomizados confirmam que pacientes que receberam intervenções breves diminuem significativamente o consumo de álcool (muitas vezes para níveis "seguros"), e podem também reduzir o uso de serviços de saúde.

Tratamento de distúrbios por consumo de álcool

Os pacientes que satisfazem os critérios para um distúrbio por consumo de álcool, em especial os que são dependentes, normalmente necessitam mais intensivamente dos serviços de saúde do que aqueles que preenchem critérios para consumo de risco. A maioria dos pacientes pode ser tratada em ambulatórios, mas pacientes com um distúrbio por consumo de álcool mais severo ou comorbidades podem, de início, necessitar de tratamento em regime de internação, programas de aconselhamento específicos e tratamento farmacológico. Antes de ingressar em um programa formal para manter a remissão, muitos pacientes precisam alcançar controle clínico da abstinência do álcool. Algumas associações profissionais publicaram diretrizes de práticas que oferecem recomendações úteis sobre como selecionar opções terapêuticas em pacientes com dependência de álcool.

Manejo da abstinência de álcool

Muitos pacientes podem não procurar atendimento médico para a abstinência de álcool e tentar lidar com ela por meios próprios. Um subgrupo substancial, no entanto, busca tratamento para abstinência de álcool. Pacientes com abstinências leves a moderadas em geral podem ser tratados com segurança no ambulatório com um acompanhamento de perto. Pacientes com abstinência moderada a grave, expressa por hipertensão, tremores e quaisquer alterações das funções mentais, principalmente pacientes com doenças médicas e psiquiátricas concomitantes, em geral são mais bem tratados em regime de internação. Pacientes com histórico de abstinência grave no passado (p. ex., *delirium tremens*) ou de convulsões por abstinência de álcool também devem ser internados. Os três principais objetivos da condução clínica na abstinência são: minimizar a intensidade dos sintomas relacionados à abstinência, prevenir complicações específicas relacionadas à abstinência (como convulsões e *delirium tremens*) e garantir encaminhamento a tratamentos de prevenção da recaída.

Foi avaliada a efetividade de um amplo acervo de medicamentos para controle da síndrome de abstinência do álcool (Tabela 33-5). Benzodiazepínicos de duração mais longa são os preferidos, pois tornam a abstinência mais suave. Benzodiazepínicos de ação mais curta, como oxazepam, podem ser indicados em indivíduos com hepatopatia grave. A estratégia mais comum é administrar uma dose padrão de benzodiazepínicos com doses adicionais "conforme a necessidade", com base nos sintomas de abstinência. A escolha do benzodiazepínico e da dose costuma depender da experiência do médico e das características do paciente, incluindo gravidade da abstinência (doses maiores são usadas nos casos mais graves), presença de hepatopatia (pacientes hepatopatas graves devem receber doses mais baixas e medicamentos de ação mais curta) e a resposta a doses prévias da medicação (doses maiores, se o controle dos sintomas for inadequado; doses menores, se ocorrerem efeitos adversos, como sedação excessiva). Em geral, a quantidade de medicação usada por vez diminui gradualmente à medida que a síndrome de abstinência cede. Uma abordagem posológica individualizada e "guiada pelos sintomas", na qual os benzodiazepínicos são administrados dose a dose de acordo com os sintomas de abstinência, é segura e efetiva em alguns pacientes e pode reduzir as doses totais de benzodiazepínicos necessárias para tratar a abstinência. β-bloqueadores (atenolol e propranolol), α-agonistas (clonidina) e anticonvulsivantes (carbamazepina) aliviam os sinais e sintomas de abstinência do álcool, mas o ideal é considerá-los medicamentos adjuvantes, a serem eventualmente acrescentados aos benzodiazepínicos.

Tabela 33-5

Medicamentos para tratamento de dependência do álcool*

MEDICAÇÃO	DOSAGEM E VIA	FREQUÊNCIA	EFEITOS	PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS COMUNS
ABSTINÊNCIA DE ÁLCOOL				
Benzodiazepínicos‡				
Clordiazepóxido*	25-100 mg, VO/IV/IM‡	A cada 4-6h	Reduzem a gravidade de abstinência; estabilização dos sinais vitais, prevenção de convulsões e *delirium tremens*	Confusão, sedação excessiva, depressão respiratória
Diazepam†	5-10 mg, VO/IV/IM‡	A cada 6-8h		
Oxazepam†	15-30 mg, VO‡	A cada 6-8h		
Lorazepam†	1-4 mg, VO/IV/IM‡	A cada 4-8h		
β-bloqueadores				
Atenolol	25-50 mg, VO	Uma vez ao dia	Melhora dos sinais vitais Redução na fissura	Hipotensão, bradicardia
Propranolol	10-40 mg, VO	A cada 6-8h	Melhora dos sinais vitais Redução na fissura	Hipotensão, bradicardia
α-Agonistas				
Clonidina	0,1-0,2 mg, VO	A cada 6h	Diminuição dos sintomas de abstinência	Fadiga, hipotensão
Antiepilépticos				
Carbamazepina	200 mg, VO	A cada 6-8h	Diminuição da gravidade da abstinência; prevenção de convulsões	Tonturas, fadiga, anormalidades das hemácias
PREVENÇÃO DE RECAÍDA				
Disulfiram†	125-500 mg, VO	Diário	Diminuição do uso de álcool entre aqueles que tiveram uma recaída	Reação dissulfiram-álcool, erupções cutâneas, sonolência, neuropatia periférica
Naltrexona†	50 mg, VO	Diário	Aumento da abstinência, diminuição dias de consumo	Náuseas, dor abdominal, mialgia, artralgia
	380 mg, IM	A cada 4 semanas		
Acamprosato†	666 mg, VO	Três vezes ao dia	Abstinência elevada	Diarreia

* Os medicamentos mais usados listados.

† Atualmente aprovado pela U.S. Food and Drug Administration para a indicação observada.

‡ Dose e vias determinadas para regimes padrão de dose fixa, que incluem redução da dose ao longo do tempo.

Prevenção da recaída

Estratégias de Orientação Utilizadas em Programas de Tratamento de Álcool

Três técnicas de psicoterapia comumente usadas incluem: terapia para aumentar a motivação, facilitação em 12 passos e habilidade cognitivo-comportamental para lidar com situações. Duas dessas técnicas foram projetadas para proporcionar ferramentas específicas de modo a ajudar os pacientes a evitar a recaída no uso do álcool. Na terapia motivacional, os pacientes identificam motivos para se manterem afastados do álcool. A terapia de facilitação de 12 passos usa os princípios do AA para ajudar os pacientes a concentrarem a atenção na abstinência. Na terapia para desenvolvimento de habilidades cognitivas e comportamentais para lidar com a situação, o paciente identifica situações que desencadeiam o uso de álcool e desenvolve estratégias para ajudá-lo a lidar com esses fatores desencadeantes, quando se apresentam.

O projeto MATCH (Matching Alcohol Treatments to Client Heterogenicity) mostrou equivalência entre as três abordagens de orientação (terapia cognitivo-comportamental para desenvolver habilidades para lidar com a situação, terapia motivacional, terapia de facilitação em 12 passos) no tratamento da dependência. Com 1 ano de acompanhamento, a maioria dos pacientes inscritos permaneceu abstinente ou reduziu de modo significativo o uso de álcool.

Grupos de Autoajuda

Grupos de autoajuda, como AA e Rational Recovery nos Estados Unidos, são uma importante fonte de apoio e tratamento para muitas pessoas com dependência de álcool. O AA tem a vantagem de ser bastante disseminado nos Estados Unidos, além de ser gratuito. A estratégia global do tratamento baseia-se em 12 passos para alcançar a abstinência e em lidar com os diversos efeitos do álcool. As reuniões do AA podem ser "abertas" a qualquer pessoa da comunidade, ou "fechadas", para membros ativos. As reuniões variam em formato, tamanho, localização e composição demográfica. Ao orientar pacientes a frequentar o AA, é importante deixá-los cientes dessas variações da natureza das reuniões, principalmente sobre a localização e características demográficas dos participantes, sugerindo a eles que frequentem mais de um local de reuniões para experimentar e definir onde se sentem mais confortáveis.

As pesquisas sobre a efetividade do AA são restritas, e não existem estudos controlados amplos. Entretanto, evidências indiretas sugerem uma melhora significativa nos comportamentos de uso de álcool.

Farmacoterapia para Prevenção da Recaída do Uso de Álcool

O acréscimo de medicação para aumentar a efetividade de terapias de aconselhamento já vem sendo pesquisado há quase 40 anos. À medida que foi aumentando a compreensão sobre a neurobiologia dos transtornos do uso de álcool, cresceu o potencial de desenvolvimento de medicamentos capazes de promover abstinência ou redução do uso de álcool.[9,10] Três medicamentos — dissulfiram, naltrexona e acamprosato — estão aprovados para o tratamento da dependência de álcool nos Estados Unidos[1] (Tabela 33-5).

Dissulfiram

O dissulfiram previne o uso de álcool por causar uma grave reação adversa quando os pacientes bebem. A reação do dissulfiram, que inclui rubor, náuseas, vômitos e diarreia, é mediada pela inibição da álcool desidrogenase, que resulta em um aumento dos níveis séricos de acetaldeído e acetato após o consumo de álcool (Fig. 33-1). O dissulfiram também afeta o metabolismo das monoaminas, e a reação álcool-dissulfiram pode ter relação com modificações na função central das

monoaminas. Embora o dissulfiram ofereça poucas vantagens à maioria dos pacientes, é efetivo como forma de reduzir o consumo de álcool em pacientes altamente motivados e supervisionados por um programa de tratamento do alcoolismo.

Naltrexona

Acredita-se que a naltrexona reduza o uso de álcool por diminuir os efeitos euforigênicos da substância e o desejo por consumi-la em pacientes dependentes de álcool. Estudos randomizados controlados por placebo em geral têm mostrado que pacientes dependentes de álcool que recebem naltrexona (50 mg/dia) são mais propensos a diminuir o uso de álcool ou permanecer abstêmios em comparação aos pacientes que recebem placebo, e os efeitos persistem após a descontinuação do tratamento, embora um teste clínico randomizado tenha demonstrado benefício em veteranos do sexo masculino com dependência alcoólica grave. Embora a maioria dos estudos de naltrexona tenha sido realizada em um ambiente especializado em tratamento de álcool e os indivíduos tenham sido observados por apenas 10 a 12 semanas, a naltrexona também é eficaz no ambulatório e em cenários de cuidados primários em pacientes que são seguidos até 34 semanas.[A3] Os efeitos colaterais da naltrexona são pouco frequentes, mais notoriamente náuseas autolimitadas, que ocorrem em cerca de 10% dos pacientes. Nos pacientes tratados com altas doses de naltrexona (300 mg/dia) para obesidade, foi descrita hepatoxicidade relacionada à dose. Discretas anormalidades das enzimas hepáticas não contraindicam o uso do naltrexona, mas os pacientes devem ser acompanhados com repetidas dosagens das enzimas hepáticas. Pacientes com hepatite aguda ou insuficiência hepática não devem usar naltrexona. Além da naltrexona oral, uma nova forma de ação prolongada de naltrexona injetável foi aprovada pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) em 2006. A naltrexona injetável é administrada a uma dose de 380 mg por via intramuscular a cada 4 semanas. Antes de iniciar a naltrexona, é importante ter a certeza de que o paciente não é dependente de opiáceos, a fim de evitar uma reação de abstinência de opioides potencialmente grave. A abstinência completa de opioides por pelo menos 7 a 10 dias é recomendada. As reações adversas observadas mais comumente em pacientes que recebem a naltrexona injetável incluem reações no local da injeção (p. ex., enrijecimento, prurido) e sintomas como náusea e dor de cabeça, que são geralmente autolimitados. Essa formulação de naltrexona pode ser particularmente eficaz em pessoas com distúrbios por consumo de álcool mais severos.[11]

Acamprosato

Aprovado pela FDA em 2004, o acamprosato (acetil-homotaurinato de cálcio) foi identificado como um agente eficaz para o tratamento da dependência do álcool. O mecanismo preciso de ação do acamprosato é incerto, mas pode ter relação com seus efeitos em aminoácidos neuroexcitatórios e no sistema GABA inibitório. Em um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo, os indivíduos que receberam acamprosato apresentavam uma tendência maior a permanecer abstêmios, comparados àqueles que recebiam placebo.[A3] Os efeitos colaterais são mínimos e, normalmente, incluem diarreia. A exemplo da naltrexona, o acamprosato é administrado como terapia complementar a tratamentos psicológicos para dependência de álcool. O acamprosato parece ser eficaz em homens e mulheres.

Outras Condutas Farmacológicas para Prevenção de Recaída

Tem havido muito interesse na avaliação da eficácia de terapias medicamentosas combinadas para tratar dependência de álcool. Um estudo de 160 pacientes sugeriu que a combinação de naltrexona e acamprosato foi mais eficaz que qualquer das medicações isoladamente. Um estudo maior usando fundos federais que inscreveu 1.383 indivíduos, o projeto COMBINE, examinou a naltrexona e o acamprosato isoladamente e em combinação com duas terapias psicológicas diferentes para ver qual combinação de terapias farmacológicas e comportamentais é mais eficaz. As terapias comportamentais foram tratamento clínico, que foi planejado para ser semelhante ao aconselhamento que pode ser fornecido em locais de cuidados primários e outros locais semelhantes de atendimento médico, e intervenção comportamental combinada, que incorporou técnicas de aconselhamento aplicadas em locais especializados de tratamento de alcoolismo. Os resultados desse estudo demonstraram que os pacientes que receberam tratamento clínico com naltrexona, intervenção comportamental combinada ou ambos, evoluíram melhor, trazendo apoio adicional à ideia de que pacientes dependentes de álcool podem ser tratados eficazmente em locais de atendimento médico primário e outros. Curiosamente, o acamprosato não demonstrou ser eficaz nesse estudo. A gabapentina é eficaz em monoterapia para o tratamento da dependência alcoólica e sintomas relacionados com recaídas, tais como a insônia,[A4] e a adição de gabapentina à naltrexona melhora os resultados dos consumos em pacientes dependentes de álcool.[A5]

O topiramato, um derivado da frutopiranose, é um tratamento eficaz da dependência do álcool numa dose de até 300 mg/dia, e é especialmente eficaz em pacientes com um polimorfismo em *GRIK1*.[12] Outros medicamentos que mostraram ser promissores são ondansetron, bromocriptina e valproato de sódio. Outros fármacos demonstraram possíveis benefícios em pacientes com distúrbios por consumo de álcool, talvez mais especificamente naqueles com depressão concomitante (p. ex., fluoxetina) ou ansiedade (p. ex., buspirona).

Prognóstico

O abuso e a dependência de álcool são transtornos crônicos caracterizados por exacerbações e remissões. O prognóstico é melhor em pacientes que procuram tratamento e o recebem de uma forma sistemática (Tabela 33-6), mas pode ser ruim em pacientes com hepatopatia avançada que continuam a usar álcool. Além disso, o uso de associações de medicamentos (p. ex., naltrexona e acamprosato) ainda está sendo pesquisado.

Tabela 33-6

Visão geral da abordagem do tratamento para pacientes com problemas com álcool

Avaliar todos os pacientes
Para os padrões do problema de consumo de álcool (Tabela 33-1)
Para complicações relacionadas ao álcool, se indicadas (Tabela 33-2)
Com o uso de dados coletados a partir de histórico, exame físico e testes laboratoriais (Tabela 33-3)
Para pessoas em risco e não dependentes
Aconselhar diminuir o consumo de álcool abaixo dos níveis de risco (Tabela 33-4)
Aconselhar os pacientes que não conseguem diminuir o consumo abaixo de níveis de risco a abster-se
Para os pacientes que são dependentes de álcool
Avaliar a necessidade de medicamentos para o tratamento de abstinência (Tabela 33-5)
Encaminhar para um programa de tratamento de álcool
Considerar medicamentos para prevenir a recaída (Tabela 33-5)

Direções futuras

Até o momento, a maioria dos estudos concentrou-se nos resultados de curto prazo (de alguns meses a 1 ano). É importante entender mais claramente o que acontece com esses pacientes ao longo do tempo, especialmente sobre a necessidade de "sessões de reforço" para sustentar as melhoras propiciadas por intervenções breves. Terapias farmacológicas mais recentes podem ajudar muitos pacientes. Ultimamente tem havido um interesse crescente na expansão das abordagens de tratamento de cuidados crônicos, como os utilizados no tratamento de pacientes com diabetes ou insuficiência cardíaca, para pacientes com distúrbios por consumo de substâncias.[13] Embora um grande estudo recente não tenha conseguido demonstrar benefício, essa abordagem pode ser vantajosa em populações selecionadas de pacientes com distúrbios por consumo de substâncias. Novas terapias de base tecnológica, como aplicativos para *smartphone* para apoiar a recuperação em indivíduos com distúrbios por consumo de álcool, mantêm a promessa de melhorar os resultados do tratamento no futuro.[14]

Referência de Grau A

A1. D'Onofrio G, Fiellin DA, Pantalon MV, et al. A brief intervention reduces hazardous and harmful drinking in emergency department patients. *Ann Emerg Med*. 2012;60:181–192.

A2. Boon B, Risselada A, Huiberts A, et al. Curbing alcohol use in male adults through computer generated personalized advice: randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. 2011;13:e43.

A3. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014;311:1889–1900.

A4. Mason BJ, Quello S, Goodell V, et al. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174:70–77.

A5. Anton RF, Myrick H, Wright TM, et al. Gabapentin combined with naltrexone for the treatment of alcohol dependence. *Am J Psychiatry*. 2011;168:709–717.

Referências Gerais

1. American Psychiatric, Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*. 5th ed Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Substance Abuse, Mental Health Services, Administration. *Results from the 2012 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings*. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2013.
3. Carlson RW, Kumar NN, Wong-McKinstry E, et al. Alcohol withdrawal syndrome. *Crit Care Clin*. 2012;28:549–585.
4. Soedamah-Muthu SS, De Neve M, Shelton NJ, et al. Joint associations of alcohol consumption and physical activity with all-cause and cardiovascular mortality. *Am J Cardiol*. 2013;112:380–386.
5. Latino-Martel P, Arwidson P, Ancellin R, et al. Alcohol consumption and cancer risk: revisiting guidelines for sensible drinking. *Can Med Assoc J*. 2011;183:1861–1865.
6. Boschloo L, Vogelzangs N, van den Brink W, et al. Alcohol use disorders and the course of depressive and anxiety disorders. *Br J Psychiatry*. 2012;200:476–484.
7. Afifi TO, Henriksen CA, Asmundson GJG, et al. Victimization and perpetration of intimate partner violence and substance use disorders in a nationally representative sample. *J Nerv Mental Dis*. 2012;200:684–691.
8. Johnson NA, Kypri K, Latter J, et al. Prevalence of unhealthy alcohol use in hospital outpatients. *Drug Alcohol Depend*. 2014;144:270–273.
9. Spanagel R, Vengelien V. New pharmacological treatment strategies for relapse prevention. *Curr Top Behav Neurosci*. 2013;13:583–609.
10. Miller PM, Book SW, Stewart SH. Medical treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Int J Psychiatry Med*. 2011;42(3):227–266.
11. Fiedmann PD. Clinical practice: alcohol use in adults. *N Engl J Med*. 2013;368:365–373.
12. Kranzler HR, Covault J, Feinn R, et al. Topiramate treatment for heavy drinkers: moderation by a GRIK1 polymorphism. *Am J Psychiatry*. 2014;171:445–452.
13. O'Connor PG. Managing substance dependence as a chronic disease: is the glass half full or half empty? *JAMA*. 2013;310:1132–1134.
14. Gustafson DH, McTavish FM, Chih MY, et al. A smartphone application to support recovery from alcoholism: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2014;71:566–572.

No Brasil

Em um levantamento realizado em 2005 (II Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil: 2005) pela Secretaria Nacional Antidrogas (SENAD), 12,3% das pessoas pesquisadas (entre 12 e 65 anos) preenchiam critérios para dependência de álcool, e cerca de 75% já beberam ao menos uma vez na vida. Comparando com os dados do I Levantamento (de 2001) houve um agravamento no consumo. A prevalência de dependência foi de 11,2% para 12,3% (19,5% dos homens e 6,9% das mulheres), havendo também uma redução na procura por tratamento de 4% para 2,9%. Em 2007, a Secretaria Nacional Antidrogas e a Universidade Federal de São Paulo publicaram o I Levantamento Nacional sobre os Padrões do Consumo de Álcool na População Brasileira. Nesse levantamento, de amostragem populacional, viu-se que 48% da população brasileira são abstinentes (35% da população masculina e 59% da população feminina) e que, dentre a parcela da população que consome álcool, 11% da população masculina fazem isso de maneira frequente (2% da população feminina). Além do levantamento da frequência de consumo, os pesquisadores também perguntaram sobre a quantidade. Observou-se que 9% da população total (14% da masculina e 3% da feminina) podem ser classificados como de "bebedores pesados frequentes", que bebem uma ou mais vezes por semana, cinco ou mais doses por ocasião. Entre os adolescentes de 14 a 17 anos, 66% são abstinentes (64% dos homens e 68% das mulheres), mas 24% deles ingerem bebidas alcoólicas pelo menos uma vez ao mês. Outro dado que chama a atenção é que é frequente entre adolescentes o consumo em "binge" (beber com maior risco em um curto espaço de tempo) – 21% dos meninos e 12% das meninas beberam em "binge" pelo menos uma vez nos últimos 12 meses. Esse comportamento de uso está associado à exposição a uma série de problemas, desde acidentes de trânsito até brigas e prática de sexo sem proteção. Na comparação entre o I e o II Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil (2001 e 2005), os dependentes na faixa de 12 a 17 anos passaram de 5,2% (2001) a 7% (2005).

A VIGITEL (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico, coordenada pelo Ministério da Saúde) de 2014 mostrou, nas capitais brasileiras, que a frequência de consumo abusivo de bebidas alcoólicas (definida como a ingestão de quatro ou mais doses, para mulheres, ou cinco ou mais doses, para homens, em uma mesma ocasião dentro dos últimos 30 dias) variou entre 12,3%, em Curitiba, e 22,3% em Florianópolis. As maiores frequências, entre homens, foram observadas nas cidades de Florianópolis (34,4%), Salvador (32,0%) e Distrito Federal (31,9%) e, entre mulheres, em Belo Horizonte (16,0%), Rio de Janeiro (12,2%) e Distrito Federal (11,5%). As menores frequências do consumo abusivo de bebidas alcoólicas no sexo masculino ocorreram em Curitiba (20,8%), Manaus (20,9%) e Boa Vista (21,1%) e, no sexo feminino, em Manaus (4,5%), Curitiba (4,9%) e João Pessoa.

Abuso de drogas

Roger D. Weiss

Definição

O termo *distúrbio por consumo de substâncias* substituiu *abuso de substâncias* e *dependência* no léxico de diagnóstico; pesquisas recentes mostraram que a distinção hierárquica prévia entre abuso e dependência, com a dependência representando uma forma mais grave da doença, era problemática e não segura. Um distúrbio por consumo de substâncias é uma síndrome clínica caracterizada, a partir da quinta edição do *Diagostic and Statistical Manual of Mental Disorders* da *American Psychiatric Association*, pela seguinte declaração: "A característica essencial de um distúrbio por consumo de substâncias é que inclui um conjunto de sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos, indicando que o indivíduo mantém a utilização da substância apesar de problemas significativos relacionados com o consumo".[1] Não há nenhum sintoma patognomônico único que seja diagnóstico de um distúrbio por consumo de substâncias. Em vez disso, a síndrome é uma série de 11 sintomas, havendo necessidade de preencher dois ou mais no mesmo período de 12 meses para se afirmar um diagnóstico de distúrbio por consumo de substâncias (Tabela 34-1). Esses 11 sintomas podem ser agrupados em quatro categorias gerais:

Controle comprometido: consumir uma substância em quantidades maiores ou por um período mais prolongado do que o pretendido; desejo persistente ou tentativas fracassadas de parar ou de reduzir o uso; uma grande quantidade de tempo gasto na utilização da substância ou na recuperação dos efeitos de sua utilização; desejo persistente;

Comprometimento social: descumprimento das obrigações em casa, no trabalho ou na escola como resultado do uso repetido da substância; uso contínuo da substância apesar de enfrentar problemas interpessoais; ou reduzir ou desistir de atividades sociais, recreativas ou profissionais importantes;

Utilização de risco: uso recorrente em situações perigosas (p. ex., na condução de automóveis) ou apesar do conhecimento de que o uso da substância causa ou agrava um problema físico ou psicológico;

Critérios farmacológicos: tolerância e dependência física, quando relevantes; nem todas as drogas causam estes sintomas.

Tabela 34-1

Critérios de dsm-5 para distúrbios por consumo de substâncias

CONTROLE COMPROMETIDO

1. Consumo de grandes quantidades/tempo mais prolongado que o pretendido
2. Desejo persistente ou tentativas fracassadas de parar ou de reduzir o uso
3. Grande quantidade de tempo gasto na utilização da substância ou na recuperação dos efeitos de sua utilização
4. Desejo persistente

COMPROMETIMENTO SOCIAL

5. Descumprimento das obrigações em casa, no trabalho ou na escola como resultado do uso repetido da substância
6. Uso contínuo da substância apesar de enfrentar problemas interpessoais
7. Redução ou desistência de atividades sociais, recreativas ou profissionais importantes

UTILIZAÇÃO DE RISCO

8. Uso recorrente em situações perigosas
9. Problemas físicos/psicológicos relacionados com o consumo

CRITÉRIOS FARMACOLÓGICOS

10. Tolerância, quando relevante*
11. Dependência física, quando relevante*

De Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, et al. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry.* 2013;170:834-851.

O distúrbio por consumo de substâncias é diagnóstico se dois ou mais destes 11 critérios forem preenchidos por um período de 12 meses.

* "Quando relevante" indica que estes critérios não são tidos em conta, mesmo se sintomas estão presentes, quando um indivíduo faz uso de medicação legitimamente prescrita conforme indicado e essa medicação promove melhoria funcional da pessoa.

Para as pessoas às quais são prescritos medicamentos que podem causar tolerância e dependência física, o termo diagnóstico *distúrbio por consumo de substâncias* deve ser aplicado somente a pessoas cuja utilização de medicamentos é problemática; a tolerância e a dependência física não são consideradas critérios para o diagnóstico de distúrbio por consumo de substâncias em pacientes que estão tomando medicamentos como opioides ou sedativo-hipnóticos exclusivamente como parte de cuidados médicos apropriados. Se alguém usa medicamentos prescritos legalmente como o pretendido (p. ex., opioides para dor crônica ou benzodiazepinas para o distúrbio do pânico) e os medicamentos auxiliam o indivíduo a funcionar melhor, então essa pessoa não cumpre os critérios para um distúrbio por consumo de substâncias, mesmo que seja tolerante ao medicamento e fisicamente dependente.

Epidemiologia

O uso de drogas ilícitas e o uso de substâncias prescritas sem fim medicinal são bastante comuns. Em 2011, aproximadamente 22,5 milhões de norte-americanos relataram o uso de alguma droga ilícita no último mês, representando cerca de 9% da população: quando perguntados sobre o uso da substância no mês anterior, 18 milhões de pessoas relataram o uso de maconha, 6 milhões relataram o uso de substâncias potencialmente psicoativas sem fim medicinal, 1,4 milhão de pessoas consumiram cocaína e 1 milhão de pessoas usaram alucinógenos; de fato, 10% dos jovens de 12 a 17 anos relataram o uso de uma droga ilícita no mês anterior. O consumo de drogas ilícitas é um importante contribuinte para a carga global da doença, sendo responsável por 20 milhões de casos de incapacidade ajustada aos anos de vida em 2010. Em todo o mundo, mais pessoas são dependentes de opioides e anfetaminas do que de outras drogas.[2] O abuso de drogas produz morbidade médica e mortalidade substanciais, bem como enormes custos econômicos e sociais.

Biopatologia

O distúrbio por consumo de drogas envolve uma interação complexa entre a farmacologia de uma substância específica, a composição genética de um indivíduo, seus pontos psicológicos fortes e fracos, as circunstâncias ambientais e as influências sociais, como a disponibilidade física e percebida da droga, o *status* legal e o custo da droga, os costumes religiosos e culturais, e a existência de atividades alternativas gratificantes. Dessa forma, pode-se conceituar a etiologia do abuso de drogas

utilizando o modelo de saúde pública frequentemente citado quando se estudam as doenças infecciosas, isto é, como uma interação entre o hospedeiro (i.e., o usuário potencial de droga), o agente (neste caso, um fármaco específico, em vez de um microrganismo infeccioso) e o ambiente (a vida familiar da pessoa; o grupo de amigos; e as atitudes sociais, culturais e religiosas em relação ao uso dessa substância).

O Hospedeiro

Um fator do hospedeiro que é bem conhecido por aumentar a vulnerabilidade frente aos problemas de abuso de drogas é um histórico familiar positivo para distúrbio por uso de substâncias, que tem mostrado aumentar a probabilidade de desenvolvimento da dependência tanto do álcool quanto de drogas. Estudos com gêmeos e estudos sobre adotados mostraram que tanto os fatores genéticos quanto ambientais contribuem para essa vulnerabilidade, embora a natureza exata pela qual isso ocorre permaneça desconhecida e seja assunto de pesquisa atual. Uma área de grande interesse de pesquisa relaciona se as pessoas podem ser vulneráveis à dependência de drogas em geral (p. ex., como resultado de um temperamento de assumir riscos ou tomadas de decisão ruins) ou se elas estão em alto risco de abuso de substâncias específicas (talvez por causa de uma resposta intensa de recompensa para uma droga específica).

As doenças psiquiátricas mostraram influenciar a probabilidade de desenvolver problemas de abuso de drogas. Por exemplo, um transtorno de conduta na infância ou na adolescência e um transtorno de personalidade antissocial na vida adulta têm mostrado predispor a problemas subsequentes de abuso de drogas. Os transtornos psiquiátricos, como os transtornos de humor, são frequentemente encontrados em pessoas com problemas de abuso de drogas. No entanto, a presença desses dois distúrbios na mesma pessoa não implica necessariamente causalidade, mesmo se um dos distúrbios manifesta-se em primeiro lugar.

Além dos fatores de risco mencionados anteriormente, certos fatores de proteção individual podem reduzir a probabilidade de um distúrbio por consumo de substâncias. Os indivíduos que têm relações familiares positivas, sucesso em atividades acadêmicas e filiação religiosa significativa têm menor probabilidade de desenvolver problemas com drogas. O fato de muitas pessoas terem uma mistura de fatores de risco e de proteção dá razão à natureza etiológica complexa dos distúrbios por consumo de drogas.

O Agente

A maioria das drogas de abuso é reforçada de maneira inerente; os animais geralmente autoadministram a maioria das drogas comumente abusadas. Em geral, nem todas as drogas são igualmente de recompensa, no entanto, há uma grande quantidade de variação individual na preferência das drogas. Algumas pessoas gostam dos efeitos estimulantes de drogas como cocaína e anfetamina, enquanto outras acham esse nível de estimulação extremamente desconfortável. Algumas pessoas gostam do relaxamento induzido por drogas como maconha e sedativo-hipnóticos, enquanto outras sentem-se amortecidas e excessivamente lentas por essas drogas. Embora algumas pessoas sejam influenciadas por determinadas drogas de abuso por causa de suas propriedades farmacológicas específicas, outras irão usar uma variedade de drogas de forma indiscriminada com base na sua disponibilidade; algumas dessas pessoas estão buscando principalmente alterar o seu estado emocional atual independentemente da direção em que é alterado. As propriedades de recompensa de muitas drogas de abuso parecem ser mediadas por vias dopaminérgicas, embora outros neurotransmissores, incluindo ácido γ-aminobutírico, serotonina e norepinefrina, também estejam envolvidos na mediação da recompensa induzida por drogas.

O Ambiente

O terceiro fator fundamental no desenvolvimento, manutenção e, talvez, cessação do abuso de drogas é o ambiente em que o consumo ocorre. O uso de drogas não ocorre sem influências externas. Pelo contrário, muitos fatores sociais, entre os quais o estado legal, a disponibilidade, o preço, a percepção de periculosidade, a desejabilidade social, o grupo de amigos e as crenças religiosas, influenciam o comportamento relacionado ao uso de substâncias. Sabe-se que a disponibilidade da droga é uma influência significativa sobre a probabilidade de uso de substâncias. Por exemplo, o consumo de álcool mostra um aumento quando as horas em que o álcool pode ser vendido são estendidas. A restrição da disponibilidade do álcool diminuindo o número de horas de venda ou aumentando o seu custo por meio de impostos, por sua vez, reduz o consumo. As drogas ilícitas são, naturalmente, por definição, menos disponíveis do que o álcool ou o tabaco. Um fator importante que influencia o uso desses agentes é a percepção do usuário em potencial sobre a segurança sobre a droga, o prestígio social (ou a falta dele), a probabilidade de incorrer em consequências jurídicas e o comportamento do grupo de amigos. A pesquisa direcionada aos tratamentos mostrou que as influências ambientais podem ter um poderoso efeito sobre o abuso de drogas: os estudos mostraram, por exemplo, que a oferta de uma recompensa positiva alternativa (p. ex., um *voucher* que pode ser trocado por bens e serviços desejados, como ingressos de cinema ou roupas) em resposta à abstenção de drogas pode ajudar os dependentes a superar seu desejo intenso e reduzir o uso da substância. Na verdade, esse tipo de abordagem de tratamento com base na utilização de incentivos motivacionais para a abstinência tem demonstrado ser uma das intervenções mais poderosas disponíveis para o tratamento de distúrbios por consumo de drogas. O impacto das contingências ambientais demonstra a importância em apreciar a complexidade da interação entre o indivíduo, a droga e o ambiente na determinação do uso de drogas.

Manifestações clínicas

Complicações Médicas Relacionadas ao Distúrbio por Consumo de Drogas

Os distúrbios por consumo de drogas estão associados a significativa morbidade médica e, por vezes, à mortalidade. As complicações médicas são, muitas vezes, diretamente relacionadas à farmacologia do agente abusado, como, por exemplo, as propriedades vasoconstritoras da cocaína; as complicações específicas das drogas são descritas mais tarde nas seções dedicadas a determinadas drogas de abuso.

Além dessas sequelas específicas das drogas, no entanto, muitas complicações médicas incorridas nos pacientes com distúrbios por consumo de drogas não ocorrem como um resultado do abuso de uma droga em particular. Em vez disso, complicações sérias podem ocorrer como resultado de três fatores relacionados a muitas das drogas de abuso: parafernália, sobretudo agulhas não esterilizadas, adulterantes e questões do estilo de vida.

Parafernália

Alguns dos problemas médicos mais graves que ocorrem em indivíduos com distúrbios por consumo de drogas ocorrem como resultado da via de administração em vez de a partir do uso da droga em si. O uso de agulhas não esterilizadas, sobretudo se partilhadas com outros usuários de drogas, pode levar a uma variedade de infecções localizadas e sistêmicas, algumas das quais podem ser fatais. Infecções cutâneas e celulite são relativamente comuns entre usuários de drogas injetáveis. As infecções sistêmicas relacionadas à utilização de agulhas são muitas vezes graves; os indivíduos que injetam drogas podem desenvolver endocardite infecciosa (Cap. 76). Outras infecções relativamente comuns entre os usuários de drogas injetáveis são a hepatite B, a hepatite C e a infecção pelo HIV.

Adulterantes

As drogas que são compradas e vendidas ilicitamente são muitas vezes adulteradas ou "diluídas" com outros produtos parecidos com a intenção de aumentar a margem de lucro do vendedor. Por exemplo, outras substâncias brancas em pó são tipicamente adicionadas à cocaína e à heroína durante o processo de refino para diluir a sua pureza. Alguns desses adulterantes podem, por sua vez, provocar problemas médicos.[3] Às vezes, essas complicações ocorrem em decorrência da toxicidade combinada do adulterante e da via de administração. Assim, por exemplo, um paciente pode ter granulomas no pulmão ou no fígado como resultado do uso de talco; o talco geralmente é adicionado à heroína de rua, e também pode causar dificuldades em usuários que esmagam comprimidos farmacêuticos contendo talco (p. ex., os opioides) e então os injeta. Outros adulterantes comuns em drogas de rua são a quinina (usada frequentemente com a heroína) e a lidocaína ou levamisol (muitas vezes adicionados à cocaína); mas materiais tóxicos como estricnina e vidro moído foram encontrados em amostras de drogas de rua, levando a sequelas clínicas sérias.

Questões de Estilo de Vida

Muitos pacientes com distúrbios por consumo de drogas se expõem a múltiplos riscos em função de intoxicação, participação em atividades ilegais perigosas e associação com pessoas potencialmente violentas. Como resultado, esses indivíduos apresentam uma alta taxa de lesões traumáticas e estão em maior risco de serem vítimas de assalto, homicídio ou suicídio. O suicídio é muito mais comum entre pessoas com distúrbios por consumo de drogas do que na população geral, o que pode estar relacionado a uma combinação entre os efeitos da intoxicação aguda, alta prevalência de depressão entre esses pacientes e maior taxa de transtorno de personalidade antissocial nessa população, que está associada a uma propensão para a impulsividade, comportamento de risco e violência. Embora seja de conhecimento que a intoxicação pode levar a acidentes de trânsito, ela também pode servir como um fator de risco para se tornar vítima de atropelamento; um estudo relatou que um terço dos pedestres que são mortos por veículos motorizados apresenta álcool no sangue, talvez um reflexo da combinação de tomada de riscos, juízo fraco e distúrbio de coordenação motora que pode ocorrer durante os períodos de intoxicação.

Tratamento

Princípios gerais do tratamento

Os distúrbios por consumo de drogas representam um grupo heterogêneo de distúrbios com base em: tipo de droga ou medicamento utilizado; frequência e quantidade do uso; gravidade das consequências médicas, comportamentais e sociais; presença e gravidade de comorbidades médicas e de doenças psiquiátricas; e motivação para mudar. O tratamento, portanto, requer uma avaliação médica e psiquiátrica cuidadosa, incluindo um histórico detalhado de uso de substâncias e testes laboratoriais. É frequentemente útil recorrer à ajuda de um familiar ou outra pessoa próxima (com a permissão do paciente) na obtenção de informações sobre o histórico. As síndromes de intoxicação e abstinência devem ser tratadas de forma intensiva; o tratamento em longo prazo envolve ajudar o paciente a reduzir ou, de maneira ideal, abster-se das substâncias de abuso e, assim, melhorar seu funcionamento geral.

Entre as drogas comuns de abuso, os medicamentos com a aprovação pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) só estão disponíveis para os opioides e a nicotina (a nicotina é discutida no Cap. 32). No entanto, os pesquisadores estão estudando ativamente inúmeros compostos para o tratamento de outras drogas de abuso, especialmente estimulantes e maconha. Os tratamentos comportamentais são extremamente importantes no tratamento dos distúrbios de uso de substâncias. Uma série de tratamentos comportamentais mostra evidência substancial de sua eficácia, entre eles a terapia cognitivo-comportamental, a terapia motivacional de melhoria, a terapia do manejo de contingência (também referida como incentivo motivacional), a terapia de facilitação de 12 passos, e a terapia comportamental de casais. Além do tratamento profissional, grupos de apoio como os Alcoólicos ou Narcóticos Anônimos, que seguem os 12 passos, e grupos como o SMART Recovery, que não seguem os 12 passos, podem ser extremamente úteis para facilitar a recuperação de problemas de abuso de drogas.

Principais drogas de abuso

Opioides

Durante séculos, os opioides têm sido uma parte essencial da farmacologia médica, principalmente por causa da sua capacidade para tratar a dor, mas também em decorrência de suas propriedades antitussígenas e antidiarreicas. Infelizmente, os opioides também são poderosos euforizantes e, assim, têm tendência para o abuso substancial. Embora o ópio em si tenha sido utilizado há séculos, o isolamento da morfina e da codeína dessa substância no século XIX, juntamente com a introdução da agulha hipodérmica, levou à maior prevalência de uso intravenoso de opioides. Ironicamente, a heroína foi introduzida quase no fim do século XIX como tratamento para a dependência da morfina.

Os opioides podem ser divididos em quatro categorias: alcaloides naturais do ópio, incluindo o ópio, a morfina e a codeína; derivados semissintéticos da morfina, incluindo a heroína e a oxicodona; opiáceos sintéticos que não são derivados da morfina, incluindo a metadona e a meperidina; e os preparos contendo opioides, como o elixir de hidrato de terpina.

Epidemiologia

A dependência de opioides representa um importante problema de saúde pública e contabiliza mais internações para o tratamento do transtorno por uso de substâncias do que qualquer outra substância que não seja o álcool. Nas últimas duas décadas, tem havido uma mudança na epidemiologia de distúrbios por consumo de opioides, ou seja, tem acontecido uma redução no consumo de heroína e um aumento no abuso de drogas analgésicas opioides; este último ocorreu como resultado do uso indevido da prescrição de opioides ou do uso ilícito desses agentes. Cerca de 620 mil pessoas nos Estados Unidos relataram o uso de heroína em 2011, sendo que 178 mil experimentaram a droga pela primeira vez. Durante o mesmo ano, mais de 11 milhões de pessoas fizeram uso indevido da prescrição de opioides ou os usaram ilegalmente, com 1,9 milhão fazendo uso pela primeira vez; os opioides são atualmente os medicamentos mais utilizados de maneira indevida. A maioria das pessoas que usam analgésicos à base de opioides de forma inadequada relatou que no início conseguiu a substância de um amigo ou parente. Assim, é provável que uma parcela dessas pessoas possa, por exemplo, ter usado o opioide de um parente para o tratamento de uma condição dolorosa temporária, como a enxaqueca. No entanto, o número de pessoas que procuram tratamento como resultado de um distúrbio por consumo de analgésicos opioides tem aumentado drasticamente na última década.

Biopatologia

Os opioides são prontamente absorvidos quando tomados por via oral, intranasal, ou pelo fumo ou injeção. A heroína, que é quase imediatamente convertida em morfina no fígado, é mais comumente injetada, mas pode ser fumada ou utilizada por via intranasal.

Os opioides funcionam ao se ligarem a receptores de opioides específicos e, em seguida, exercem sua atividade. Três subtipos principais de receptores de opioides foram identificados e vêm sendo bem descritos por muitos anos. A maioria dos opioides comumente abusados liga-se como agonista ao μ-receptor e normalmente produz os efeitos mais comumente associados aos opioides: miose, depressão respiratória, analgesia, euforia e sonolência. Os opioides que se ligam ao κ-receptor, ao contrário dos receptores μ-agonistas, produzem frequentemente disforia em vez de euforia. Os outros dois receptores, os receptores δ e N/OFQ, não parecem desempenhar um papel conhecido significativo nos distúrbios por consumo de opioides.

Os analgésicos opioides são comumente tomados por via oral, mas podem ser alterados para serem utilizados por uma via diferente de administração. Isso é particularmente comum com os preparos de liberação prolongada, que podem ser alterados por mastigação da pílula (facilitando uma rápida liberação do medicamento opioide) ou por esmagamento da mesma, dissolvendo-a em água, e, em seguida, injetando-a ou utilizando-a por via intranasal.

Manifestações clínicas

A resposta inicial à administração de heroína, especialmente quando usada por via intravenosa, é um "barato", muitas vezes descrito como orgasmo, com duração de 30 a 60 segundos. Essa sensação é geralmente seguida por uma profunda sensação de relaxamento que é muitas vezes referida como ser "enrolado em algodão quente". Durante esse período, o usuário geralmente se sente sonolento e pode ser visto "acenando com a cabeça", com confusão mental e uma sensação de tranquilidade. Ocorre uma redução na frequência respiratória juntamente com a miose, contratilidade reduzida do músculo liso, e secreções reduzidas no estômago, pâncreas e do trato biliar. Em seguida, podem ocorrer constipação e retenção urinária. O prurido é comumente visto durante a intoxicação por opioides. Muitas pessoas apresentam náuseas e vômitos no seu uso inicial de opioides, embora a tolerância tenda a minimizar esse efeito ao longo do tempo. A tolerância também ocorre bastante depressa para alguns outros efeitos, particularmente as propriedades analgésicas, depressivas respiratórias e eufóricas dos opioides. Por outro lado, ocorre relativamente pouca tolerância para a constipação ou constrição pupilar. É importante estar ciente de que a miose é uma manifestação do uso de opioides, mas não é o diagnóstico do uso excessivo de opioides ou intoxicação.[4]

Dependência Física

A dependência física de opioides leva a uma síndrome de abstinência característica, cujos principais sinais incluem elevação da frequência cardíaca e da pressão arterial, midríase, cólicas abdominais, sudorese, pele arrepiada, rinorreia, lacrimejamento e desconforto gastrointestinal, especialmente diarreia, náuseas e vômitos. A insônia é comum, sobretudo a dificuldade em adormecer, o que muitas vezes é a queixa mais duradoura entre as pessoas que sofrem de abstinência de opioides. Bocejo, contrações musculares e dificuldade em regular a temperatura corporal também são vistos com frequência. A gravidade da abstinência pode ser altamente variável, dependendo da dose de opioides usada, do tempo que tenham sido tomados pela última vez e dos fatores individuais. Para opioides de curta ação, como heroína e hidrocodona, as primeiras fases da abstinência normalmente ocorrem cerca de 6 a 12 horas após a última utilização. O pico dos sintomas tende a ocorrer de 48 a 72 horas após a última dose, e a maioria dos sintomas clínicos geralmente cessa dentro de 7 a 10 dias. Para opioides de longa ação, como a metadona, cada um desses períodos de tempo associado à abstinência dos opioides de curta ação deve ser aproximadamente dobrado ou triplicado.

Outras Complicações Médicas

As complicações médicas graves mais comuns que ocorrem a partir do uso de opioides estão usualmente relacionadas a outros fatores além dos próprios opioides, sobretudo ao uso de agulhas e adulterantes; estes foram discutidos anteriormente. Os problemas médicos comuns entre os consumidores de heroína são hepatite B, hepatite C, endocardite infecciosa, granulomatose por talco, infecção pelo HIV, celulite e abscessos, todos normalmente relacionados à utilização de agulhas.

Uma importante complicação não infecciosa que tem sido relacionada aos distúrbios por consumo de opioides é a alteração do sistema de condução cardíaca, com um prolongamento do intervalo QT, o que pode levar a arritmias potencialmente graves, como o *torsades de pointes*. Essa complicação tem sido particularmente notável com a metadona.

A dor crônica é frequentemente observada entre indivíduos com distúrbios por consumo de opioides e não apenas naqueles que receberam opioides para o tratamento da dor. A dor pode ocorrer nesses indivíduos por vários motivos. Além da possibilidade de que uma condição crônica dolorosa leve à utilização de opioides em primeiro lugar, os dependentes de opioides estão mais propensos a sofrer acidentes, violência e outras formas de trauma físico que poderiam produzir dor crônica. Há também algumas evidências de que o uso crônico de opioides possa levar à hiperalgesia, embora haja alguma controvérsia quanto a essa questão. Assim como acontece com todos os transtornos por uso de substâncias, as doenças psiquiátricas (em particular os transtornos do humor) são mais comuns naqueles com distúrbios por consumo de opioides do que na população geral. Além disso, a utilização de várias drogas é comum em pacientes com distúrbios por consumo de opioides, particularmente entre aqueles que utilizam a heroína. Na verdade, a utilização de mais de uma droga é usualmente a regra, em vez de ser a exceção, na maioria dos distúrbios do uso de substâncias.

Tratamento

Abstinência de opioides

A desintoxicação opioide pode ser realizada ao trocar a droga de abuso atual do paciente (p. ex., heroína, hidrocodona) por metadona ou buprenorfina e, em seguida, ir reduzindo a dose dessa medicação. Embora os detalhes da realização disso variem, um método comumente usado em ambientes hospitalares é administrar 10 mg de metadona por via oral sempre que um paciente experimentar sinais objetivos de abstinência de opioides (p. ex., midríase, taquicardia, hipertensão e sudorese). Esse processo pode ser repetido a cada 2 a 4 horas por 24 horas após a dose inicial; a quantidade total de metadona dada nesse período de 24 horas é a "dose de estabilização", que não deve normalmente exceder 40 mg. A dose de estabilização é, então, reduzida em 5 mg por dia até que a desintoxicação esteja concluída.

A buprenorfina também pode ser utilizada com êxito para a desintoxicação de opiáceos;[A1] os pacientes que demonstram sinais objetivos de abstinência de opioides (muitas vezes medidos com uma escala padronizada de gravidade de abstinência) podem ser estabilizados com buprenorfina ao longo de um período de 1 a 2 dias; a redução subsequente de buprenorfina pode ocorrer tanto imediatamente quanto após um período de estabilização. A dose de buprenorfina irá depender de se o medicamento vai ser utilizado para uma breve desintoxicação, para uma de vários dias, ou para a estabilização em longo prazo ou tratamento de manutenção.

Tratamento em longo prazo da dependência de opioides

Há três medicamentos eficazes aprovados pelo FDA para o tratamento da dependência de opioides: metadona (um agonista opioide total), buprenorfina (um agonista parcial) e naltrexona (um antagonista opioide). A metadona tem sido usada com sucesso para desintoxicação de opioides e tratamento de manutenção durante muitos anos.[A2] Ao contrário da buprenorfina e da naltrexona, que podem ser prescritas por médicos em seus consultórios (embora os médicos que pretendem prescrever a buprenorfina para o tratamento da dependência de opioides devam receber formação especializada e certificação para fazê-lo), a metadona está disponível para o tratamento da dependência de opioides apenas em programas de tratamento especializado licenciados. A metadona é um agonista de longa duração do μ-receptor com um início lento dos efeitos máximos (normalmente cerca de 2 a 6 horas) e uma redução lenta do efeito, permitindo sua administração uma vez por dia. A metadona reduz o desejo por opioides e induz à tolerância cruzada bloqueando ou atenuando, assim, os efeitos do uso de outros opioides. Embora a dose terapêutica de metadona para um indivíduo particular possa variar, as doses de 60 mg ou mais têm mostrado ser mais eficazes do que as doses mais baixas, e há alguma evidência de que doses ainda mais elevadas (p. ex., 80 mg por dia ou mais) podem ser mais eficazes do que 60 mg. O tratamento com metadona mostrou reduzir o uso de opioides, aumentar a taxa de emprego, diminuir o comportamento criminoso e reduzir a taxa do desenvolvimento da infecção por HIV.

Quando um paciente inscrito em um programa de tratamento com metadona experimenta dor (p. ex., no pós-operatório) e precisa de analgesia opioide, ele deve continuar a receber a dose de base do tratamento de manutenção com metadona para a adicção e deve receber um opioide diferente para o tratamento da dor (Cap. 30); antes da administração de metadona, é uma boa ideia confirmar a dose com o programa de tratamento do paciente. O fato de o paciente estar recebendo a metadona todos os dias, contudo, não previne a necessidade da analgesia opioide. De fato, muitos pacientes que recebem tratamento com metadona para a dependência de opioides irão precisar de uma dose de opioides que é relativamente elevada como resultado de tolerância cruzada a outras drogas opioides.

O Drug Addiction Act de 2000 nos Estados Unidos revolucionou o tratamento da dependência de opioides, permitindo a aprovação do agonista opioide parcial buprenorfina para o tratamento da dependência de opioides e permitindo o tratamento com buprenorfina a ser administrada em consultórios médicos e não apenas em programas especializados de tratamento opioide. Para prescrever buprenorfina, os médicos devem recorrer ao Substance Abuse and Mental Health Services Administration, que lhes permite prescrever buprenorfina depois de fazer um curso de 8 horas de formação na substância. No momento da redação deste material, os médicos podem tratar até 100 pacientes com buprenorfina em seu consultório. A buprenorfina, um μ-agonista parcial e κ-antagonista, tem um perfil de segurança mais favorável do que a metadona devido às suas propriedades agonistas parciais. A depressão respiratória, que pode ser induzida por agonistas totais, e é responsável por algumas mortes por *overdose*, é muito menos provável de ocorrer com buprenorfina, porque as suas propriedades agonistas parciais causam um platô de efeitos opioides à medida que a dose aumenta. A buprenorfina é administrada por via sublingual, tanto na forma de comprimido como película, para o tratamento da dependência de opioides, quer como buprenorfina sozinha (por vezes referida como produto "mono") ou (mais comumente nos Estados Unidos) como um produto de combinação de buprenorfina e naloxona; a naloxona é adicionada para desencorajar os usuários a diluírem o comprimido e injetar o medicamento, porque a naloxona do produto da combinação irá precipitar abstinência quando injetada. A buprenorfina demonstrou ser eficaz tanto para desintoxicação quanto para o tratamento de manutenção. Ensaios clínicos randomizados demonstraram que o tratamento prolongado com buprenorfina-naloxona tem produzido resultados muito melhores em comparação com a desintoxicação de curto prazo em jovens toxicodependentes com idades entre os 15 e 21 anos.[A3] As doses típicas de 12 a 16 mg de buprenorfina sublingual por dia parecem ser tão eficazes como a metadona em doses de até cerca de 60 mg por dia. A buprenorfina é também eficaz na terapia de manutenção da dependência de heroína,[A4] mas os indivíduos que necessitem de doses muito mais elevadas de metadona podem responder melhor a esse agente do que à buprenorfina.[A5] Para resolver problemas como adesão, diversão e utilização não médica, desenvolveu-se uma formulação implantável de buprenorfina que fornece um nível baixo e constante de fármaco, durante 6 meses.[A6]

A naltrexona, um antagonista de opioide puro, bloqueia os efeitos (incluindo euforia) dos opioides. Como resultado, os indivíduos que tomam a naltrexona devem ter um desejo reduzido de usar opioides porque estes não terão qualquer efeito desejado. Quando utilizada por via oral (50 mg/dia) ou na sua forma de ação prolongada (380 mg por via intramuscular a cada 4 semanas), a naltrexona é altamente eficaz em reduzir o uso ilícito de opioide. Um ensaio clínico randomizado em pacientes ambulatoriais dependentes de opioides por prescrição também demonstrou eficácia da manutenção da naltrexona após o desmame da buprenorfina.[A7] No entanto, tradicionalmente, a naltrexona tem baixa aceitabilidade; poucos pacientes mostraram-se interessados em ser tratados com naltrexona oral. Além disso, entre aqueles que inicialmente aceitaram este tratamento, a taxa de abandono foi extremamente alta. Uma vantagem do injetável de liberação prolongada de naltrexona é que ele pode mitigar a tradicionalmente fraca adesão associada à formulação oral;[A8] naltrexona pode ser uma medicação útil para os pacientes que estão (tanto como resultado de pressão externa ou motivação interna) dispostos a usá-la.

Metadona, buprenorfina e naltrexona não são concebidas para serem administradas sozinhas, mas, sim, com aconselhamento, para serem eficazes. A administração de metadona na ausência de aconselhamento demonstrou ser uma abordagem de tratamento inadequada; pouco se sabe sobre a combinação ideal de buprenorfina e aconselhamento. Dois estudos demonstraram que o aconselhamento feito em um ambiente de consultório médico pode ser eficaz em conjunto com o tratamento com buprenorfina, sugerindo que os clínicos gerais que são treinados para usar buprenorfina possam tratar de maneira eficaz pelo menos uma parcela de pacientes com dependência de opioides em seus consultórios com uma combinação de buprenorfina e aconselhamento.

Estimulantes do Sistema Nervoso Central: Cocaína e Anfetaminas

Os dois estimulantes do sistema nervoso central mais importantes, cocaína e anfetamina (incluindo metanfetamina[5]), são derivados de fontes diferentes, sendo a cocaína extraída das folhas de coca e a anfetamina consistindo em um composto sintético. No entanto, ambos induzem atividade psicoativa semelhante quando tomados de forma ilícita e podem produzir consequências adversas semelhantes. A anfetamina tem sido usada ao longo dos anos para tratar a obesidade e combater a fadiga e a depressão. A cocaína ainda é usada como um anestésico tópico para a cirurgia de otorrinolaringologia. Ironicamente, a sua ação vasoconstritora, responsável por muitas das complicaçõesmédicas relacionadas à cocaína descritas mais tarde, pode ser valiosa para os cirurgiões devido à redução resultante do fluxo de sangue no campo cirúrgico. Embora a cocaína não tenha sido extraída da folha de coca até o século XIX, as folhas de coca têm sido mastigadas por mais de 1.500 anos para fins medicinais e religiosos, bem como para combater o cansaço. Sigmund Freud foi um dos grandes impulsionadores da cocaína, tanto exaltando suas propriedades psicoativas como descobrindo a sua capacidade de aliviar a dor, o que levou, eventualmente, à sua descoberta como o primeiro anestésico local. A cocaína foi vista no final do século XIX como um "cura-tudo" e foi incluída em diversas medicações patentes, bem como na Coca-Cola. O Harrison Narcotic Act de 1914 restringiu o uso de cocaína, e a droga não foi amplamente utilizada até os anos 1970, quando houve um ressurgimento do consumo de cocaína nos Estados Unidos.

Como a cocaína,[6] as anfetaminas foram sintetizadas pela primeira vez no final do século XIX. Foram utilizadas para fins clínicos pela primeira vez na década de 1920. Os relatos de abuso de anfetaminas ocorreram pela primeira vez na década de 1930, com epidemias intermitentes desde aquela época. Nos últimos anos, o abuso de metanfetamina[5] tem sido particularmente prevalente e preocupante nos Estados Unidos, com a concentração do seu uso mais elevado nos estados do centro-oeste e do oeste, incluindo o Havaí.

A cocaína pode ser utilizada por via intranasal, por injeção intravenosa ou ser fumada. O cloridrato de cocaína, que é a forma da droga utilizada na terapia medicinal, é um composto solúvel em água que pode ser utilizado por via intranasal ("aspirado") ou injetado. Adicionando-se um composto alcalino como o bicarbonato de sódio a uma solução aquosa de cloridrato de cocaína produz-se um composto semelhante a uma pedra conhecido como *crack*, que pode ser fumado. Fumar cocaína produz o início de intoxicação mais rápido (6 a 10 segundos) e o período mais curto de efeito da droga (10 a 15 minutos). A metanfetamina também pode ser utilizada de várias formas — seja por via oral, pelo fumo ou por via intravenosa. Os efeitos da metanfetamina duram muito mais do que os produzidos pela cocaína; os sintomas psiquiátricos, como a paranoia que normalmente dura apenas algumas horas em usuários de cocaína, podem persistir por dias ou semanas após o consumo de metanfetaminas e, ocasionalmente, podem resultar em um estado psicótico crônico.

Epidemiologia

Cerca de 37 milhões de norte-americanos usaram cocaína durante sua vida. Em 2011, pouco menos de 4 milhões de pessoas consumiram cocaína; 1,4 milhão de pessoas, ou 0,5% da população, relatou o uso de cocaína no último mês. Desses usuários de cocaína do último mês, 17% (228 mil) usaram *crack*, uma redução comparada a 2010. A cocaína teve a terceira maior taxa de abuso de drogas ou dependência em 2011 e foi a terceira droga (atrás dos opioides e *cannabis*) mais associada a um episódio de tratamento recente; a cocaína é também a droga de abuso mais comumente envolvida em serviços de emergência.

O uso de outros estimulantes é menos comum; cerca de 20 milhões de norte-americanos usaram estimulantes não prescritos por médico durante a sua vida, com 12 milhões sendo usuários de metanfetamina. A utilização de metanfetamina no mês passado foi relatada por mais de 400.000 pessoas nos Estados Unidos.

Biopatologia

Tanto a cocaína quanto as anfetaminas aumentam a acumulação e a atividade de neurotransmissores específicos na fenda sináptica, o que inclui dopamina, norepinefrina e serotonina. Acredita-se que a cocaína exerça esse efeito por meio de sua ligação com o transportador de dopamina. Supõe-se que o aumento da atividade dopaminérgica, em particular no núcleo *accumbens*, seja responsável pelos efeitos de recompensa da cocaína. As anfetaminas parecem aumentar o nível de dopamina na fenda sináptica principalmente por estimular a liberação de dopamina pré-sináptica em oposição ao bloqueio de recaptação.

Manifestações clínicas

Tanto a cocaína quanto as anfetaminas produzem euforia, insônia, um sentimento de iniciativa, aumento da autoconfiança (às vezes ao ponto de grandiosidade) e, em alguns casos, estímulo sexual. Com doses mais altas, os usuários podem sentir-se "ligados", uma síndrome caracterizada por ansiedade, irritabilidade e, talvez, paranoia. A abstinência desses agentes leva aos efeitos contrários aos da intoxicação: apetite aumentado, hipersônia e depressão, que, ocasionalmente, pode ser grave. As complicações clínicas relacionadas ao uso de cocaína[6] estão relacionadas a uma combinação da sua atividade estimulante (aumento da frequência cardíaca e pressão sanguínea) com as suas propriedades vasoconstritoras. As complicações locais que resultam da atividade vasoconstritora da droga incluem ulcerações da mucosa nasal, perfuração do septo nasal e diminuição da capacidade de difusão pulmonar. As complicações sistêmicas incluem infarto do miocárdio, hemorragia intracraniana, convulsões (como resultado de intoxicação, não da abstinência) e taquiarritmias ventriculares, que podem ser responsáveis pela morte súbita. Os médicos que atendem um paciente na sala de emergência com uma crise convulsiva inexplicável devem considerar o abuso de drogas como uma possível causa. (Não só de cocaína, mas a intoxicação por fenciclidina e por meperidina pode levar a convulsões; assim como a abstinência dos sedativo-hipnóticos ou do álcool.) Uma triagem de toxicologia sérica ou urinária pode ser uma ferramenta diagnóstica importante em tal situação.

Tratamento

O tratamento de distúrbios por consumo de estimulantes consiste principalmente em terapias comportamentais, incluindo terapia individual e em grupo, além de grupos de autoajuda. Descobriu-se que formas específicas de tratamento, como a terapia cognitivo-comportamental, aconselhamento individual sobre drogas usando o modelo dos 12 passos da doença, e um tratamento comportamental em que os pacientes são reforçados por resultados positivos (p. ex., exames de urina livres da droga), são bem-sucedidas. Uma grande parte da pesquisa foi realizada em busca de um tratamento farmacoterapêutico eficaz para a dependência de estimulantes, mas ainda não há nenhum medicamento que seja eficaz o suficiente para justificar a aprovação da FDA para essa finalidade.

Fármacos Sedativo-Hipnóticos e Ansiolíticos

As benzodiazepinas e outros medicamentos sedativo-hipnóticos e ansiolíticos, como barbitúricos e zolpidem, são frequentemente prescritos para o tratamento da ansiedade e dificuldades de sono. Embora diferentes classificações desses fármacos tenham estruturas químicas muito distintas, eles são agrupados de acordo com suas aplicações terapêuticas. A maioria desses fármacos atua no receptor do ácido γ-aminobutírico tipo A e pode provocar dependência física e tolerância tanto ambiental quanto farmacodinâmica.

Como as benzodiazepinas são, de longe, os sedativo-hipnóticos mais comumente prescritos, elas também são as mais consumidas de forma abusiva. Existem dois padrões principais de abuso das benzodiazepinas. Muitas pessoas que têm abusado desses medicamentos já receberam uma prescrição legítima de benzodiazepina para o tratamento da ansiedade ou insônia. No entanto, uma combinação de tolerância e diminuição da eficácia do agente ao longo do tempo pode levar algumas pessoas a aumentar a dose por si próprias. Em tais circunstâncias, as tentativas pelo médico em reduzir o medicamento podem ser muito difíceis.

Um segundo padrão de abuso de benzodiazepinas ocorre entre os indivíduos que estão usando outras drogas de abuso, mais comumente opioides ou estimulantes. Por exemplo, muitos indivíduos que são dependentes de heroína ou de outros opioides podem utilizar benzodiazepinas como um meio de aumentar o efeito do opioide ou minimizar os sintomas da abstinência de opioides. Essas pessoas geralmente usam doses relativamente grandes de benzodiazepinas de forma intermitente e, portanto, muitos desses pacientes não desenvolvem dependência física de benzodiazepinas, ao contrário da primeira categoria de pacientes, na qual a dependência física é comum.

Tratamento

O tratamento das pessoas que estão abusando de benzodiazepinas depende, de certo modo, do padrão de abuso. Para os indivíduos que têm um transtorno de ansiedade e têm usado um medicamento prescrito legitimamente de maneira indevida, uma abordagem comum seria reduzir a benzodiazepina e instituir um tipo diferente de tratamento, como um antidepressivo junto com a terapia cognitivo-comportamental. Reduzir a benzodiazepina que uma pessoa esteja tomando por um

longo período de tempo (às vezes por muitos anos) geralmente requer um processo lento com monitoramento cuidadoso dos sintomas de abstinência (ansiedade, agitação, insônia, taquicardia, palpitações). Pelo fato de a abstinência de benzodiazepinas, como a abstinência do álcool, poder precipitar uma crise convulsiva, a abstinência gradual é preferida. A maioria dos pacientes tolera uma redução inicial da dose de benzodiazepina com relativamente pouca dificuldade. Entretanto, como acontece com a maioria dos regimes de abstinência de drogas, as pessoas experimentam a sua maior dificuldade conforme chegam ao final da redução. Uma razão para isso é que a redução percentual da dose no final de um regime de retirada continua a aumentar ao longo do tempo; uma redução de 2 mg para 1,5 mg de clonazepam, por exemplo, é uma redução de 25%, enquanto a mesma redução da dose em meio miligrama, ou seja, de 1 mg para 0,5 mg, representa uma queda de 50%.

Para os pacientes que estão abusando de benzodiazepinas como parte de um padrão de uso de múltiplas substâncias, a desintoxicação do benzodiazepínico em si muitas vezes não vai ser necessária; para essa população, as abordagens psicossociais que defendem a abstinência de todas as substâncias de abuso em conjunto com a farmacoterapia apropriada quando necessária (p. ex., no caso da dependência de opioides) é a abordagem preferida. Contudo, algumas mortes foram relatadas na França e em outros países como resultado de combinações de buprenorfina e benzodiazepinas, geralmente utilizadas por via parenteral. Assim, os médicos que tratam os pacientes que estão abusando de opioides e benzodiazepinas precisam estar atentos a essa questão quando se considera o uso de buprenorfina.

Maconha

A maconha, que se refere às folhas e flores secas da planta *Cannabis sativa*, tem sido utilizada por suas propriedades psicoativas e medicinais há séculos. A principal substância psicoativa da maconha é Δ^9-tetra-hidrocanabinol (THC); a concentração de THC aumentou de 1% a 3% em 1970 para quase 10% nos últimos anos.

Epidemiologia

A maconha é a droga ilícita mais utilizada nos Estados Unidos; mais de 120 milhões de norte-americanos usaram maconha e cerca de 22 milhões reportaram que usaram maconha no mês passado. Com a recente tendência de legalização da maconha medicinal e legalização total da maconha em alguns estados, esses números provavelmente continuarão a aumentar.

Biopatologia

A maconha e outros canabinoides, como o haxixe (resina de *cannabis* seca), exercem seus efeitos através da ligação aos receptores de canabinoides, dos quais dois são conhecidos atualmente. A ligação ao receptor CB_1, que está localizado principalmente no cérebro, parece ser responsável pelos efeitos psicoativos do THC, enquanto o receptor CB_2 pode estar associado às respostas do sistema imunológico.

Manifestações clínicas

Quando a maconha é fumada, seus efeitos psicoativos ocorrem quase que imediatamente, com pico de intensidade cerca de 30 minutos depois; os efeitos tendem a desaparecer dentro de 3 horas. A administração oral da maconha leva a um atraso em sua ação, mas os efeitos da droga persistem durante um período mais longo. Em função de o THC ser altamente solúvel em lipídios, ele pode ser armazenado nos depósitos de gordura dos usuários regulares durante várias semanas, às vezes mais, resultando em exames de urina positivos para THC. Os efeitos fisiológicos da intoxicação da maconha incluem aumento da frequência cardíaca e hiperemia da conjuntiva. Os efeitos psicológicos incluem uma sensação de euforia e bem-estar, amabilidade, aumento do apetite, senso distorcido de tempo, memória de curto prazo prejudicada e, às vezes, uma sensação de ter alcançado uma visão especial. A *cannabis* tem a capacidade de causar tolerância em usuários regulares, e alguns usuários pesados experimentam os sintomas de abstinência na cessação do uso, que incluem irritabilidade, dificuldade para dormir e ansiedade.[7]

Tratamento

O efeito colateral agudo mais comum que ocorre em fumantes de maconha é um sentimento de pânico agudo, mais comum em fumantes inexperientes, quando o nível de intoxicação é maior do que o esperado e o indivíduo se sente fora de controle. Isso pode ser mais bem controlado com a garantia de que os efeitos vão desaparecer com a excreção da droga. As evidências recentes mostram que o uso de *cannabis*, particularmente durante a adolescência, pode aumentar a probabilidade de desenvolvimento de um transtorno psicótico, tal como a esquizofrenia, mais tarde na vida.

Em comparação com o álcool, opioides e estimulantes, tem sido relativamente incomum que pessoas com distúrbios por consumo de *cannabis* procurem tratamento da doença por si mesmos. No entanto, essa situação vem mudando gradualmente nos últimos anos, e um número crescente de pessoas já procura tratamento por causa da dificuldade em interromper o uso da maconha. Não existem medicamentos aprovados pela FDA para o tratamento dos distúrbios por consumo de *cannabis*. Abordagens psicossociais semelhantes ao tratamento de desordens de uso de outras substâncias são atualmente o tratamento de escolha.

Alucinógenos

Os alucinógenos são um grupo de drogas sintéticas e à base de plantas que levam a alterações perceptivas (principalmente visuais) como ilusões e alucinações, juntamente com uma alteração na experiência de estímulos externos; os eventos comuns podem parecer profundos para as pessoas enquanto elas estão sob influência desses agentes. Os alucinógenos mais comuns são o ácido lisérgico dietilamida (LSD), a mescalina e a psilocibina. A metileno dioximetanfetamina (MDMA), também conhecida como *ecstasy*, tem propriedades estimulantes leves e potencialmente alucinógenas, sendo classificada, às vezes, como alucinógeno e, às vezes, como estimulante.

Epidemiologia

Aproximadamente 1 milhão de pessoas nos Estados Unidos relatam ter utilizado um alucinógeno no mês anterior; aproximadamente 36 milhões de pessoas usaram essas drogas durante sua vida. O LSD é o alucinógeno mais utilizado, com 23 milhões de usuários ao longo da vida nos Estados Unidos; aproximadamente 60% desse número usaram MDMA.

Biopatologia

O LSD parece exercer sua ação através da atividade agonista da serotonina, especialmente no receptor $5\text{-}HT_{2A}$. Outros neurotransmissores também podem estar envolvidos na atividade alucinógena. Os alucinógenos podem produzir tolerância em questão de dias, mas eles não produzem dependência física.

Manifestações clínicas

Além de seus efeitos sobre a percepção e o comportamento, os alucinógenos podem produzir efeitos simpaticomiméticos, como taquicardia, aumento da pressão arterial e da temperatura corporal, além de dilatação pupilar. A hiper-reflexia e a fraqueza muscular também podem ser observadas. A consequência médica mais comumente do uso de alucinógeno é a hipertermia, que pode ocorrer mais comumente em usuários de MDMA.

O efeito colateral agudo psicológico mais comum, semelhante ao da maconha, é um sentimento de pânico ao longo da sensação de perda de controle que uma pessoa pode sentir como um resultado da intoxicação; é mais provável que isso ocorra em usuários inexperientes, como é o caso da maconha. Alguns usuários de alucinógenos irão desenvolver sintomas psicóticos que não desaparecem após a cessação do efeito da droga. Alguns usos de alucinógenos também podem levar a alterações de percepção em longo prazo. Quando estas ocorrem, um retorno espontâneo de sintomas muito breves induzidos pelo alucinógeno muito tempo após o uso da droga é conhecido como *flashback*. As pessoas que têm dificuldades de percepção muito mais penetrantes podem ter *distúrbios da percepção persistente do alucinógeno* que, às vezes, pode ser bastante incapacitante.

Tratamento

O tratamento sintomático enfatiza as sequelas adversas médicas e psiquiátricas específicas descritas anteriormente. Se um episódio psicótico que ocorre após a utilização de um alucinógeno persistir ao longo do tempo, deve ser tratado como qualquer outro distúrbio psicótico. Não há tratamento específico para distúrbios por consumo de alucinógenos, e é muito incomum que as pessoas procurem tratamento especificamente porque querem parar de usar alucinógenos.

Fenciclidina

A fenciclidina (PCP) foi originalmente desenvolvida como uma anestesia geral humana, mas sua utilização para esse fim foi interrompida na década de 1960 porque muitas vezes levou à psicose e a alucinações no período pós-operatório. Cerca de 120 mil pessoas relatam que usaram PCP em 2011. Baixas doses de PCP podem levar a sintomas que se assemelham à intoxicação alcoólica, com fala arrastada, ataxia e uma sensação subjetiva por vezes descrita como "sentir-se morto." A intoxicação por PCP normalmente é acompanhada por aumento do tônus muscular, hiper-reflexia, nistagmo e ataxia.

Quando ingerida em doses elevadas, a PCP pode ter graves consequências médicas e psiquiátricas. Os usuários de altas doses podem ter psicose, catatonia e comportamento extremamente violento. As sequelas clínicas da intoxicação por PCP podem incluir rigidez muscular, convulsões, hipertermia, coma e, ocasionalmente, morte.

Esteroides Anabólico-Androgênicos

Os esteroides anabólico-androgênicos (EAA) são diferentes das outras drogas descritas neste capítulo porque a motivação para seu uso geralmente está relacionada aos efeitos físicos da droga em vez dos efeitos comportamentais. Os EAAs, como a testosterona e seus análogos sintéticos, têm sido tradicionalmente usados principalmente para aumentar a força e, assim, o desempenho atlético, embora atualmente um número crescente de pessoas tenha usado esses fármacos principalmente em uma tentativa de melhorar a sua aparência física. Os EAAs podem ter um efeito médico legítimo; eles têm sido mais utilizados para tratar a deficiência de testosterona nos homens e, mais recentemente, para tratar a síndrome de caquexia em pacientes com AIDS.

O abuso de esteroides anabólico-androgênicos pode causar uma série de problemas médicos e psiquiátricos, incluindo hipertensão, colesterol de lipoproteína de baixa densidade elevado, cardiomiopatia, hepatotoxicidade, acne, feminização (ginecomastia e tamanho testicular reduzido) em homens e masculinização (hirsutismo, redução do tecido mamário, voz mais grave) em mulheres. Os efeitos comportamentais incluem agressividade (às vezes levando à violência) e um aumento da prevalência de transtornos de humor. Não há tratamento específico que ajude as pessoas que abusam de esteroides anabolizantes a parar. Em vez disso, as abordagens de tratamento comportamentais que são comumente usados para tratar transtornos de uso de outras substâncias devem ser empregadas com essa população.

Conclusão e direções futuras

A epidemiologia em constante mudança do abuso de drogas significa que a próxima década, provavelmente, apresentará novos desafios à medida que novas drogas de abuso se tornarem cada vez mais populares. As pesquisas recentes têm se concentrado no desenvolvimento de tratamentos farmacológicos e comportamentais para distúrbios por consumo de substâncias e em testar sua eficácia. A triagem para esses transtornos na prática médica geral e a combinação nas intervenções feitas no consultório com encaminhamentos para tratamento especializado dos distúrbios por consumo de substâncias, quando indicado, podem levar a resultados positivos para muitos desses pacientes.

Referência de Grau A

A1. Gowing L, Ali R, White JM. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3: CD002025.

A2. Mattick RP, Breen C, Kimber J, et al. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3: CD002209.

A3. Minozzi S, Amato L, Bellisario C, et al. Maintenance treatments for opiate-dependent adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6: CD007210.

A4. Mattick RP, Breen C, Kimber J, et al. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2: CD002207.

A5. Weiss RD, Potter JS, Fiellin DA, et al. Adjunctive counseling during brief and extended buprenorphine-naloxone treatment for prescription opioid dependence a 2-phase randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:1238–1246.

A6. Ling W, Casadonte P, Bigelow G, et al. Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:1576–1583.

A7. Sigmon SC, Dunn KE, Saulsgiver K, et al. A randomized, double-blind evaluation of buprenorphine taper duration in primary prescription opioid abusers. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:1347–1354.

A8. Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, et al. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial. *Lancet*. 2011;377:1506–1513.

Referências Gerais

1. Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, et al. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry*. 2013;170:834–851.
2. Degenhardt L, Whiteford HA, Ferrari AJ, et al. Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;382:1564–1574.
3. Cole C, Jones L, McVeigh J, et al. Adulterants in illicit drugs: a review of empirical evidence. *Drug Test Anal*. 2011;3:89–96.
4. Boyer EW. Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med*. 2012;367:146–155.
5. Panenka WJ, Procyshyn RM, Lecomte T, et al. Methamphetamine use: a comprehensive review of molecular, preclinical and clinical findings. *Drug Alcohol Depend*. 2013;129:167–179.
6. Karila L, Petit A, Lowenstein W, et al. Diagnosis and consequences of cocaine addiction. *Curr Med Chem*. 2012;19:5612–5618.
7. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, et al. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med*. 2014;370:2219–2227.

35

Medicamentos imunossupressores incluindo corticosteroides

Grant W. Cannon

Medicamentos imunossupressores

A resposta imune é um mecanismo essencial de defesa do hospedeiro para controlar e combater as infecções. A capacidade de suprimir reações imunes é um componente fundamental no tratamento de doenças autoimunes e em manejo de transplantes. Nas doenças autoimunes, a fisiologia imune básica está alterada, e um ou mais componentes desse processo não funcionam adequadamente. Os desafios atuais relacionados a seleção, administração, monitoramento e desenvolvimento de fármacos imunossupressores consistem na identificação do componente do sistema imunológico a ser alterado pela terapia imunossupressora mantendo uma resposta imune competente para combater a infecção e realizar outras importantes funções imunomoduladoras. Após o transplante de órgãos, a maioria dos pacientes tem uma resposta imune para rejeitar o órgão implantado. A imunossupressão durante o acompanhamento de transplante, ao contrário da doença autoimune, envolve a supressão de reações imunes normais, em vez de um processo patológico, como no tratamento da doença autoimune. Nesse último caso, a terapia imunossupressora é dirigida de forma a atuar no sistema imune alterado. A supressão das respostas imunes naturais do hospedeiro afeta a capacidade desses mecanismos protetores de combater infecções. Os princípios gerais para a seleção da terapia imunossupressora nos pacientes de transplante envolvem o controle específico para a rejeição de órgãos e a seleção da terapia imunossupressora proporcional ao grau de rejeição ou para manter a tolerância ao órgão implantado. A seleção da terapia mais eficaz exige um programa individualizado de tratamento. Essas decisões exigem uma compreensão do processo fisiopatológico subjacente, do prognóstico e dos eventos adversos potenciais dos agentes selecionados.

Este capítulo descreve o mecanismo de ação — incluindo os componentes da resposta imune afetados pela terapia —, as indicações e os eventos adversos associados aos agentes imunossupressores comumente usados nas doenças autoimunes e no transplante. Embora cada um dos agentes seja discutido individualmente, esses medicamentos são frequentemente utilizados em combinação para tirar vantagem dos seus efeitos complementares. A compreensão dos princípios e dos eventos adversos associados à terapia imunossupressora é importante para todos os médicos à medida que o uso desses medicamentos torna-se mais generalizado; no entanto, sua utilização e início específico devem ser limitados a especialistas com formação específica em terapia imunossupressora, particularmente em pacientes transplantados e doenças autoimunes graves.

Corticosteroides

Os corticosteroides são agentes imunossupressores altamente eficazes e tiveram um grande impacto no tratamento de doenças autoimunes e na prevenção da rejeição de transplantes. Historicamente,[1] o entusiasmo inicial relacionado ao benefício clínico acentuado dos corticosteroides no tratamento da artrite reumatoide foi amortecido pelos acontecimentos adversos significativos que se desenvolvem após o uso prolongado. Ao contrário de muitos eventos adversos que podem se desenvolver, como reações alérgicas e idiossincráticas a medicamentos, a maioria dos acontecimentos adversos relacionados ao tratamento com corticosteroides é consequência direta dos efeitos fisiológicos do medicamento. Essa observação desencadeou um esforço determinado para compreender os mecanismos de ação dos corticosteroides em níveis fisiológicos e doses terapêuticas. Os objetivos dessas pesquisas foram desenvolver modificações dos hormônios produzidos naturalmente para explorar os benefícios clínicos fornecidos pelos corticosteroides enquanto se evitam os efeitos adversos associados.

Mecanismo de Ação

Os corticosteroides afetam várias funções fisiológicas em níveis molecular, celular e de órgãos. O resultado final do tratamento com corticosteroide representa os efeitos compostos do agente sobre essas múltiplas funções, que variam conforme o agente particular, a dose, a via e a duração do tratamento[2] (Tabela 35-1).

Tabela 35-1

Mecanismo de ação dos agentes imunossupressores

CORTICOSTEROIDES

A ligação ao receptor do glicocorticoide citosólico resulta na supressão das citocinas pró-inflamatórias (efeitos genômicos)
Inibição da liberação de ácido araquidônico e ligação ao receptor da superfície (efeitos não genômicos)
Resultados das ações dos corticosteroides:
- Números de leucócitos
  - Aumento nos neutrófilos circulantes
  - Redução nos linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos circulantes
- Função leucocitária
  - Redução no tráfego de neutrófilos
  - Redução nas funções imunocelulares dos leucócitos e na produção de imunoglobulina
- Citocinas
  - Redução nas citocinas pró-inflamatórias: IL-1, IL-2, IL-6 e fator de necrose tumoral-α
  - Aumento nas citocinas anti-inflamatórias: IL-4, IL-10 e IL-13
- Redução na produção de prostaglandinas e leucotrienos.

INIBIDORES DA VIA DE PURINA

Azatioprina: inibição da síntese de DNA e da síntese de purina
Micofenolato mofetil: inibição da síntese de purina

INIBIDORES DA VIA DE PIRIMIDINA

Leflunomida: inibição da síntese de pirimidina ao inibir a di-hidro-orotato desidrogenase

AGENTES DE LIGAÇÃO À IMUNOFILINA

Inibição de calcineurina
- Ciclosporina: liga-se à ciclofilina para inibir a calcineurina, resultando na redução da ativação das células T
- Tacrolimo: liga-se à FKBP12 para inibir a calcineurina, resultando na redução da ativação das células T

Inibição do alvo mamífero da rapamicina (mTOR)
- Sirolimo: liga-se à FKBP12 para inibir o mTOR, resultando na redução da ativação da célula T

AGENTES ALQUILANTES

Ciclofosfamida: alquilação de ácidos nucleicos com ação citotóxica

FKBP12 = proteína de 12-kD de ligação FK; IL = interleucina.

Ação Molecular

Efeitos Genômicos

Os corticosteroides são lipofílicos e atravessam rapidamente as membranas celulares para dentro do citosol, onde se ligam ao receptor de glicocorticoide. O complexo deglicocorticoide e seu receptor então entram no núcleo e afetam a transcrição gênica ligando-se a elementos de resposta aos glicocorticoides. O complexo pode estimular ou suprimir a transcrição genética e a produção da proteína subsequente. Esse mecanismo pode ter um impacto sobre a função de 1% de todos os genes e suprime a produção de citosinas e outras proteínas inflamatórias importantes. Além da ligação aos elementos de resposta a glicocorticoide, o complexo glicocorticoide-receptor de glicocorticoide suprime as vias de transdução de sinal, como a proteína-1 ativadora (AP-1) do fator de transcrição, o fator nuclear-κB (NF-κB) e o fator nuclear do ativador das células T (NF-AT). Os corticosteroides também podem afetar as etapas de pós-transcrição e pós-tradução da síntese proteica. As ações anti-inflamatórias dos corticosteroides podem estar relacionadas à sua ação nas vias do NF-κB e da AP-1; os eventos adversos produzidos estão mais relacionados à ativação ou à supressão da transcrição genética. Mais recentemente, tem sido reconhecido que os corticosteroides também podem regular o genoma mitocondrial. Os receptores glicocorticoides estão igualmente presentes na mitocôndria, e o genoma mitocondrial contém elementos de resposta aos glicocorticoides.[3]

Efeitos não Genômicos

Os efeitos genômicos dos corticosteroides exigem a difusão do medicamento para dentro da célula, a ligação ao receptor, a entrada no núcleo e a alteração da transcrição. O efeito último sobre a síntese de proteína não é imediato, e geralmente leva pelo menos 30 minutos antes que qualquer resposta seja vista. A observação de que algumas ações dos corticosteroides são vistas imediatamente direcionou a procura de efeitos não genômicos dos corticosteroides. O complexo glicocorticoide-receptor de glicocorticoide consegue inibir a liberação de ácido araquidônico. Além do receptor citosólico de glicocorticoide, podem estar presentes receptores ligados à membrana que interagem com moléculas de sinalização quinase citoplasmáticas e proteínas G e podem mediar os efeitos esteroides rápidos, não clássicos e funções não genômicas.[2]

Efeitos Sistêmicos

Impacto sobre os Leucócitos

Os corticosteroides afetam a ativação, a produção, a circulação, a função e a sobrevida de leucócitos. Embora estes impactos pareçam ser modulados principalmente pelos efeitos genômicos dos corticosteroides sobre as citocinas, os corticosteroides também atuam sobre as moléculas de adesão, bem como outros mecanismos. Os efeitos são vistos nos neutrófilos, monócitos, macrófagos, linfócitos, eosinófilos e basófilos. Com a terapia corticosteroide, os neutrófilos aumentam na circulação periférica (Cap. 167), principalmente em virtude de desmarginação; por outro lado, há uma diminuição nos monócitos, linfócitos, eosinófilos e basófilos. Embora o número de neutrófilos circulantes possa aumentar, o seu trânsito parece estar prejudicado. O impacto sobre as células T é mais pronunciado que os efeitos sobre as células B, com indução de apoptose particularmente em células T imaturas e ativadas. Embora a função das células B e dos neutrófilos não seja afetada tão fortemente quanto a das células T, o uso prolongado de altas doses de corticosteroides pode levar à supressão da produção de anticorpos.

Alterações nos Mediadores Inflamatórios

Os corticosteroides resultam em uma redução de diversas citocinas e interleucinas (ILs)[4] pró-inflamatórias, incluindo IL-1, IL-2, IL-6 e o fator de necrose tumoral-α, ao mesmo tempo em que há um aumento nas citocinas anti-inflamatórias como IL-4, IL-10 e IL-13. Os corticosteroides estão associados a uma redução na produção de prostaglandinas, leucotrienos e outros metabólitos do ácido araquidônico, que é provavelmente vinculada à produção reduzida de compostos pró-inflamatórios relacionados à ciclo-oxigenase-2 e à fosfolipase A_2 (Cap. 37).

Questões específicas da terapia com corticosteroide

Vários compostos e preparações de corticosteroides estão disponíveis. Muitos dos compostos geralmente utilizados estão listados na Tabela 35-2. Esses compostos têm diferenças na potência, meia-vida e propriedades de retenção de sódio. Mais recentemente, a prednisona de liberação prolongada foi aprovada para uso clínico e pode ter um papel especial no tratamento de condições inflamatórias com características circadianas.[5] Em muitas condições, a administração local de corticosteroides fornecerá benefício clínico sem a toxicidade sistêmica associada à terapia oral. As terapias locais incluem a tópica, a oftálmica, a inalada e a injeção local, como injeções em tecidos moles e intra-articulares. Embora o potencial de eventos adversos seja geralmente reduzido com a terapia local, toxicidades locais podem se desenvolver do mesmo modo que os efeitos sistêmicos se forem usadas grandes doses de corticosteroides tópicos.

Tabela 35-2

Fórmulas de glicocorticoides

	POTÊNCIA ANTI-INFLAMATÓRIA	DOSE EQUIVALENTE (mg)	POTÊNCIA RETENTORA DE SÓDIO	MEIA-VIDA PLASMÁTICA (min)	MEIA-VIDA BIOLÓGICA (h)
Hidrocortisona	1	20	2+	90	8-12
Cortisona	0,8	25	2+	30	8-12
Prednisona	4	5	1+	60	12-36
Prednisolona	4	5	1+	200	12-36
Metilprednisolona	5	4	0	180	12-36
Triancinolona	5	4	0	300	12-36
Betametasona	20-30	0,6	0	100-300	36-54
Dexametasona	20-30	0,75	0	100-300	36-54

De Garber EK, Targoff C, Paulus HE. Glucocorticoid preparations. In: Paulus HE, Furst DE, Droomgoole SH, eds. *Drugs for Rheumatic Diseases*. New York: Churchill Livingstone; 1987:446.

Embora a maioria das condições possa ser tratada com corticosteroides locais ou orais, a administração intravenosa pode prover doses em pulsos, se desejado. A terapia intravenosa também pode ser utilizada quando o paciente não pode tomar medicamentos por via oral ou a absorção de agentes orais está prejudicada. A pulsoterapia geralmente consiste em tratamento intravenoso com doses elevadas, que são muitas vezes administradas divididamente a longo de 3 a 5 dias. A pulsoterapia com altas doses é particularmente defendida na rejeição aguda de órgão transplantado, lúpus eritematoso sistêmico (LES) grave, vasculite agressiva e outras doenças autoimunes agudas e graves. O uso de pulsoterapia corticosteroide com altas doses foi associado a desenvolvimento de arritmias cardíacas súbitas e morte súbita. Muitos dos pacientes descritos tiveram doenças concomitantes graves que poderiam em parte ser responsáveis por alterações eletrolíticas e outras comorbidades associadas que poderiam contribuir para essas observações. Apesar da confusão sobre essa associação, o controle rigoroso dos pacientes que estão recebendo corticoterapia em pulsos em altas doses é justificado.

Indicações

Os corticosteroides são empregados em uma grande variedade de doenças autoimunes e procedimentos de transplante. Uma listagem de cada indicação para a qual corticosteroides foram empregados e se comprovaram eficazes está além dos objetivos deste capítulo, mas as indicações variam desde múltiplas doenças reumatológicas e muitas outras condições inflamatórias até transplantes. Por exemplo, a demonstração de que a inflamação desempenha um papel importante na hiper-reatividade das vias aéreas aumentou drasticamente o uso de corticosteroides sistêmicos e inalados na asma e em doenças pulmonares obstrutivas crônicas. O desafio é determinar a dose apropriada, a via e a duração da terapia para essas doenças. Para os transtornos autoimunes graves, empregam-se altas doses de corticosteroides. Em muitos casos, podem ser administrados oralmente 60 a 80 mg/dia de prednisona em dose única ou dividida. Se os pacientes não puderem tomar medicação oral ou forem indicadas doses maiores de corticosteroides, pode ser usada a via intravenosa. Geralmente, não estão disponíveis dados comparativos sobre as doses e as vias de administração mais apropriadas. O julgamento clínico e a literatura empírica formaram a base desses esquemas de tratamento.

Efeitos Adversos

Conforme referido anteriormente, a maior parte dos eventos adversos associados à utilização de corticosteroides é causada pela ação fisiológicadesses fármacos. Estão em curso pesquisas para determinar se os mecanismos separados podem ser mais associados aos benefícios terapêuticos, enquanto outras vias estão mais envolvidas nos eventos adversos dos corticosteroides. As formas atualmente disponíveis de corticosteroides não permitem a separação, de forma seletiva, dos eventos adversos dos efeitos terapêuticos. Por exemplo, o aumento da infecção associada a corticosteroides é resultado do impacto do medicamento sobre a função dos leucócitos e a produção de anticorpos, e não é uma reação alérgica. A prevalência e a gravidade desses efeitos adversos aumentam proporcionalmente em relação à dose e à duração da terapia. A chave para a redução de eventos adversos com corticosteroides é usar a menor dose necessária pelo tempo mais curto possível para a indicação requerida. Os dados também sugerem que administração intermitente ou em dias alternados pode estar associada a menor toxicidade do que doses diárias ou divididas ao longo do dia.

Apesar dessas limitações, os corticosteroides são a única opção viável de tratamento em muitas condições, e esforços têm de ser feitos para prevenir, detectar o desenvolvimento e monitorar esses efeitos adversos. Na maioria das situações, a educação do paciente paralela a uma supervisão vigilante são capazes de detectar esses eventos adversos e, frequentemente, reduzir o seu impacto sério.

A descrição de acontecimentos adversos a seguir não é uma lista exaustiva de todos os eventos adversos relatados associados a corticosteroides. Infecção, osteoporose, anormalidades metabólicas e efeitos cardiovasculares são salientados, porque intervenções específicas podem ter um impacto sobre esses problemas com educação adequada do paciente, monitoramento ou terapia profilática.

Infecções

As infecções são aumentadas nos pacientes que tomam corticosteroides, particularmente as infecções bacterianas, fúngicas e por micobactérias. A incidência e a gravidade geral aumentadas dessas infecções são complicadas pelas ações anti-inflamatórias dos corticosteroides, que podem mascarar muitos dos sinais cardeais de infecção, como febre, inflamação e desconforto local. Os pacientes que tomam corticosteroides devem ser alertados para a possibilidade dessas "infecções subclínicas", e o profissional de saúde deve ser vigilante em investigar sinais e sintomas que podem ser menos preocupantes nos pacientes que não estão tomando corticosteroides. O tratamento das infecções em pacientes que estão recebendo corticosteroides exige monitoramento cuidadoso. Procedimentos diagnósticos apropriados, terapia antimicrobiana e medidas de suporte são a chave para um tratamento bem-sucedido de infecções nos hospedeiros imunocomprometidos. Os pacientes com supressão suprarrenal podem necessitar de "doses de estresse" de corticosteroides durante o tratamento inicial da infecção. No entanto, quando uma redução da dose de corticosteroides é possível, isso pode ajudar a restaurar a resposta imunológica do hospedeiro à infecção subjacente, em particular às infecções crônicas.

As medidas preventivas para reduzir as infecções incluem vacinas adequadas. Se possível, por exemplo, em um paciente a ser avaliado para um transplante futuro, as imunizações devem ser administradas antes da terapia imunossupressora. Em muitos casos, retardar a terapia imunossupressora não é possível para permitir que as imunizações sejam atualizadas. No entanto, nos pacientes que estão recebendo terapia imunossupressora crônica, imunizações de rotina devem ser oferecidas quando a doença está estável. Os antibióticos profiláticos geralmente não são recomendados para prevenir infecções em pacientes que estão tomando corticosteroides. Entretanto, duas exceções notáveis são o uso de terapia antituberculosa em pacientes positivos ao derivado proteico purificado e a terapia com trimetoprim-sulfametoxazol para a profilaxia de *Pneumocystis jirovecii* (antes denominado *Pneumocystis carinii*) em pacientes sob terapia corticosteroide em altas doses.

Osteoporose

A perda óssea (Cap. 243) causada por corticosteroides afeta vários locais e tem um maior impacto sobre o osso trabecular que sobre o osso cortical. Os locais mais comuns de envolvimento são a coluna vertebral e o fêmur. As taxas de fraturas associadas podem chegar a 20%, dependendo da dose e da duração da terapia. Ao iniciar

terapia de longo prazo com corticosteroides, todos os pacientes devem ser avaliados quanto a terapia profilática de osteoporose (Cap. 243). A não ser que seja contraindicado, os pacientes devem receber cálcio e vitamina D por meio de dieta ou suplementos. Em muitos pacientes, os bifosfonatos fornecem proteção importante. As mulheres na pós-menopausa podem ser avaliadas para possível terapia de reposição de estrógeno, que pode ser útil se os benefícios da terapia com corticosteroides compensarem os riscos para doença cardiovascular e malignidade. Se a osteoporose se desenvolver em um paciente que está recebendo corticosteroides, devem-se fazer esforços para descontinuar a terapia ou reduzir a dose. Os agentes utilizados para o tratamento da osteoporose também devem ser administrados. As terapias eficazes incluem bisfosfonatos, terapia de reposição hormonal e agentes anabólicos como o hormônio da paratireoide. Esses agentes são geralmente utilizados em associação com cálcio e vitamina D. Um algoritmo para a prevenção e o tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoides é fornecido na Figura 35-1.[6]

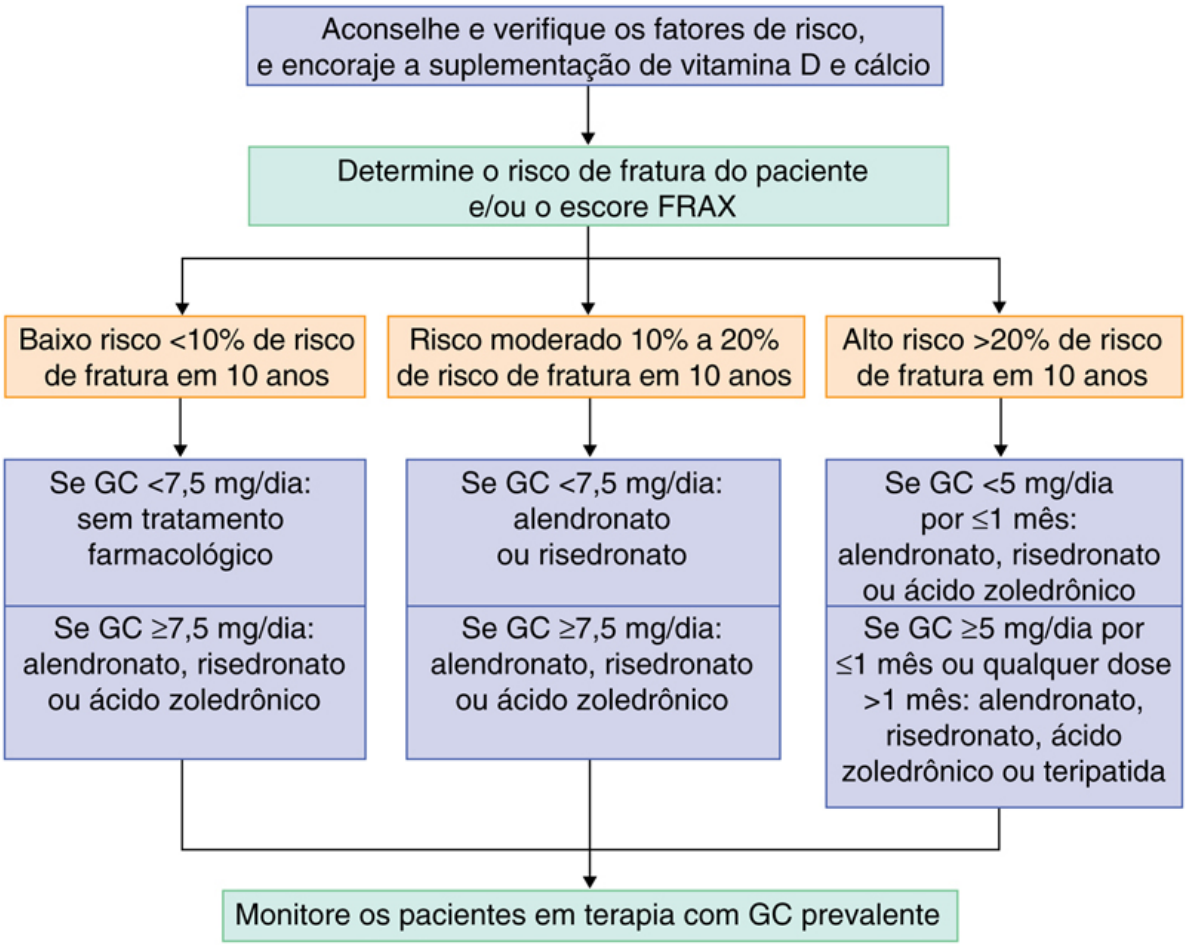

FIGURA 35-1 Algoritmo para a prevenção da osteoporose induzida por esteroides no início da terapia com glicocorticoide (GC).
FRAX = Ferramenta de Avaliação do Risco de Fraturas da Organização Mundial da Saúde. (Modificada das recomendações de 2010 do *American College of Rheumatology* para a prevenção e tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoide. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1515-1526.)

Efeitos Metabólicos

Os efeitos metabólicos dos corticosteroides podem afetar o metabolismo da glicose com resultados que variam desde intolerância à glicose leve até o diabetes franco. Os pacientes que começam terapia com corticosteroides devem ser monitorados quanto à intolerância à glicose e tratados se houver desenvolvimento de hiperglicemia importante. O tratamento de pacientes com diabetes prévio é particularmente desafiador durante a terapia com corticosteroide e requer um acompanhamento rigoroso e ajustes do programa de conduta do diabetes. Outras complicações metabólicas do tratamento com corticosteroide incluem o aumento de peso com obesidade abdominal e distúrbios eletrolíticos, incluindo hipocalcemia e retenção de líquidos.

Redução de Esteroides

Os corticosteroides exógenos suprimem o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHS). A probabilidade de supressão adrenal aumenta com a dose e a duração da terapia. A supressão do eixo HHS deve ser considerada nos pacientes que estão recebendo doses de 20 mg/dia ou maiores durante 3 semanas ou mais, embora supressão possa ocorrer com doses mais baixas. Avaliações formais podem ser realizadas para testar a integridade do eixo HHS; mas, na maioria dos casos, uma diminuição gradativa da dose de corticosteroide durante várias semanas permitirá o retorno da função do eixo HHS sem sinais de insuficiência adrenal. A taxa ideal para a redução de corticosteroides não foi avaliada por ensaios clínicos. A taxa de redução da dose de corticosteroides é muitas vezes limitada mais por preocupações sobre o potencial de recidivas da atividade da doença do que pelo desenvolvimento de insuficiência suprarrenal. Em geral, se a recidiva da doença não for uma preocupação significativa, uma redução rápida na dose de cerca de 10 mg de prednisona-equivalente por dia é bem tolerada. Essa dose substitui a produção fisiológica normal de cortisol. Após esse ponto, as reduções na dose de 1 a 2,5 mg/dia a cada 1 a 2 semanas são, em geral, bem toleradas e podem ser realizadas por diminuição da dose de tratamento em dias alternados, ao longo de 6 a 8 semanas. No entanto, com doença clínica aguda, os pacientes que tomaram doses de corticosteroides no passado, suficientes para causar a supressão do HHS, devem receber doses de estresse de esteroides por um período de até 1 ano após o tratamento com esteroides.

Efeitos Cardiovasculares

Os corticosteroides podem induzir ou exacerbar fatores de risco cardiovascular, incluindo hipertensão, hiperlipidemia e diabetes. Vários mecanismos foram propostos para esses efeitos, mas o resultado final é que os pacientes que estão tomando corticosteroides têm uma prevalência aumentada de doenças ateroscleróticas e suas complicações associadas. Esse problema é ainda mais complicado pelo aumento do risco de doença cardiovascular em pacientes com doenças inflamatórias, incluindo artrite reumatoide e LES, acima do risco previsto pela avaliação tradicional de fatores de risco. Essas observações têm enfatizado a necessidade de monitoração rigorosa de pacientes tratados com corticosteroides para fatores de risco cardiovascular, com tratamento agressivo das anomalias detectadas.

Outros Efeitos Adversos

Muitos outros eventos adversos foram relatados na terapia com corticosteroides e estão listados na Tabela 35-3. A osteonecrose (necrose avascular) é comum durante a terapia com corticosteroide e envolve, em particular, a cabeça do fêmur. A doença ulcerosa péptica é aumentada independentemente de terapia concomitante com anti-inflamatórios não esteroides. Cataratas e uma variedade de anormalidades dermatológicas são mais comuns. Fraqueza muscular ou miopatia de esteroide, alteração do humor e do comportamento, assim como psicoses, podem ocorrer. Esse largo espectro de complicações clínicas exige que aquele que prescreve corticosteroides seja conhecedor e esteja alerta para o desenvolvimento desses eventos adversos.

Tabela 35-3

Principais eventos adversos associados às terapias imunossupressoras*

CORTICOSTEROIDES

Infecções graves e oportunistas
Osteoporose
Distúrbios metabólicos: hiperglicemia, supressão suprarrenal, hiperlipidemia, anormalidades dos eletrólitos, retenção de líquidos, hipertensão, obesidade de tronco
Cardiovascular
Diversos: osteonecrose, doença ulcerosa péptica, catarata, anormalidades dermatológicas, miopatia por esteroide, psicose, retardo do crescimento, humor e comportamento alterados

AZATIOPRINA

Infecções graves e oportunistas
Anormalidades hematológicas: leucopenia, trombocitopenia, anemia
Gastrointestinais: náusea, vômito, hepatite rara
Reprodutivo: gravidez classe D
Diversos: pancreatite, pneumonite intersticial, erupções cutâneas

MICOFENATO MOFETIL

Infecções graves e oportunistas
Leucopenia
Gastrointestinais: diarreia, náusea, dispepsia, transaminases elevadas
Reprodutivo: gravidez classe C

CICLOSPORINA

Infecções graves e oportunistas
Doença renal e hipertensão
Potencial para o aumento das neoplasias malignas
Reprodutivo: gravidez classe C
Diversos: hirsutismo, hiperplasia gengival, hiperuricemia, anormalidades dos eletrólitos

TACROLIMO

Infecções graves e oportunistas
Doença renal e hiperplasia, talvez menor do que com ciclosporina
Potencial para o aumento das neoplasias malignas
Diabetes melito pós-transplante
Neurotoxicidade: tremores, dores de cabeça, anormalidades da função motora, alteração do estado mental, mudanças sensoriais
Reprodutivo: gravidez classe C
Diversos: hirsutismo, hiperplasia gengival, hipertrofia do miocárdio

SIROLIMO

Infecções graves e oportunistas
Doença renal e hipertensão
Potencial para o aumento das neoplasias malignas
Reprodutivo: gravidez classe C
Diversos: hiperlipidemia, pneumonite, doença pulmonar intersticial

CICLOFOSFAMIDA

Infecções graves e oportunistas
Incidência elevada de neoplasias malignas
Toxicidades hematológicas: leucopenia, trombocitopenoa, anemia
Reprodutivos: gravidez classe D, insuficiência ovariana prematura, oligospermia, anormalidades fetais
Urológicos: cistite hemorrágica, câncer de bexiga
Diversos: náusea, vômito, diarreia, fibrose pulmonar

* Esta lista destaca os eventos adversos mais graves e mais comuns, mas não inclui todos os eventos adversos relatados com estes agentes.

Inibição das Purinas

As purinas são componentes fundamentais dos ácidos nucleicos e são particularmente importantes nas células proliferativas como parte do crescimento e divisão celulares. A inibição das purinas por inibidores competitivos (azatioprina e 6-mercaptopurina) ou o bloqueio de enzimas importantes (micofenolato mofetil) na via da purina são métodos eficazes de imunossupressão.

Azatioprina e 6-Mercaptopurina

Mecanismo de Ação

A azatioprina é um composto inativo que é metabolizado para o composto ativo 6-mercaptopurina (6-MP). Os mecanismos exatos de ação da 6-MP e seus metabólitos não foram completamente estabelecidos. Em altas doses, a 6-MP pode ser incorporada no RNA e no DNA, resultando em um efeito citotóxico; entretanto, esse efeito provavelmente não é a ação principal do fármaco nas doses geralmente empregadas para a imunossupressão. Mais provavelmente pela inibição por *feedback* da síntese *de novo* de purinas, a 6-MP e seus metabólitos podem reduzir a proliferação celular e, assim, produzir imunossupressão. Foram identificadas diferenças geneticamente controladas na atividade das enzimas envolvidas no metabolismo da 6-MP. A enzima tiopurina *S*-metiltransferase é responsável pelo metabolismo da 6-MP para o metabólito metil-6-MP. Um raro defeito homozigoto (0,3%) e heterozigoto (10%) na tiopurina *S*-metiltransferase está associado a toxicidade aumentada, com grave toxicidade hematológica nos pacientes homozigotos.

O agente é eventualmente metabolizado pela xantina oxidase. Como a xantina oxidase é inibida pelo alopurinol, o uso concomitante de alopurinol e azatioprina ou 6-MP pode resultar em uma redução importante no metabolismo dos compostos ativos e em um aumento importante na toxicidade do medicamento. Por essa razão, a combinação de alopurinol e azatioprina deve ser evitada.

Indicações

A azatioprina é aprovada pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para a prevenção da rejeição do transplante renal e para o tratamento da artrite reumatoide. Ensaios clínicos e relatos sugerem que a azatioprina também tem eficácia em outros tipos de transplante de órgãos e doenças autoimunes. A azatioprina tem sido particularmente eficaz como adjuvante à terapia com corticosteroide, possibilitando uma redução na dose de corticosteroide e evitando os eventos adversos associados.

Efeitos Adversos

Infecções graves foram relatadas durante o tratamento com azatioprina, similarmente ao observado com outros agentes imunossupressores. As infecções oportunistas são uma preocupação particular. As anormalidades hematológicas incluem leucopenia, trombocitopenia e anemia. A realização de um hemograma completo é recomendada de forma regular, e com maior frequência no início da terapia. As diretrizes atuais recomendam um hemograma semanal durante o primeiro mês de terapia com azatioprina, duas vezes por semana durante o segundo e terceiro meses, e mensalmente daí em diante. A genotipagem da enzima tiopurina *S*-metiltransferase pode identificar os pacientes sob maior risco de toxicidade hematológica, mas não substitui o monitoramento por hemograma. Geralmente, a toxicidade gastrointestinal é menor, mas os pacientes podem apresentar importantes queixas sintomáticas de náuseas, vômitos, diarreia e dor epigástrica, que muitas vezes são autolimitantes e reversíveis. Toxicidadehepática grave foi raramente descrita, levando a uma recomendação de monitoramento regular das transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina séricas, particularmente durante os primeiros 6 meses de terapia. As complicações raras do tratamento com azatioprina são febre, artralgia, erupção cutânea, pancreatite e pneumonite intersticial.

O uso de azatioprina na gravidez é classificado como categoria D, e foi associado a anormalidades fetais em animais. O uso de azatioprina deve ser evitado, se possível, em gestantes e lactantes, embora as pacientes com transplante de órgão e doença autoimune tenham tido gravidezes bem-sucedidas enquanto recebiam azatioprina.

A associação entre o tratamento com azatioprina e o desenvolvimento de neoplasias malignas é controversa. Na maioria das situações clínicas, a azatioprina é usada sob condições e em combinação ou em sequência temporal com outros fármacos que estão associados ao desenvolvimento de doenças malignas. Por exemplo, os pacientes com vasculite sistêmica ou LES podem inicialmente ser tratados com ciclofosfamida e, muitas vezes, ser subsequentemente tratados com azatioprina. Um aumento nas neoplasias malignas nessa população poderia estar relacionado ao tratamento concomitante com azatioprina, mas a terapia precedente com ciclofosfamida pode ser um fator de risco mais importante. Além disso, os pacientes com transplante de órgão sólido, outra circunstância na qual a azatioprina é frequentemente empregada, parecem ter uma taxa mais alta de neoplasias malignas independentemente do uso de fármacos imunossupressores. Os grandes esforços para identificar um aumento de risco independente de neoplasias malignas com azatioprina não produziram resultados consistentes. Esses resultados sugerem que o risco de transformação maligna com azatioprina é muito baixo, se é que existe.

A azatioprina é uma terapia importante e eficaz em transplante de órgãos e doença autoimune. É frequentemente utilizada em combinação com outros agentes e como um agente poupador de corticosteroides. Vigilância para infecção e monitoramento de toxicidade hematológica são importantes. O tratamento concomitante com alopurinol deve ser evitado a fim de prevenir toxicidade grave resultante de uma interação dos dois medicamentos.

Micofenolato Mofetil

Mecanismo de Ação

O micofenolato mofetil é um pró-fármaco que é convertido *in vivo* no composto ativo ácido micofenólico. O ácido micofenólico atua pela inibição da enzima inosina monofosfato desidrogenase, resultando em um aumento no ácido 6-tionosínico, que normalmente é metabolizado por esta enzima. O acúmulo de ácido 6-tionosínico atua por meio de uma alça de *feedback* negativo para suprimir a síntese *de novo* de purinas e a produção associada de DNA. Embora não seja um agente citotóxico, as ações do ácido micofenólico são mais pronunciadas sobre as células em proliferação, como os linfócitos, para reduzir a divisão celular e as funções associadas dessas células fundamentais na resposta imune.

Indicações

O micofenolato mofetil é aprovado pela FDA para a prevenção de rejeição de aloenxerto em transplantes renais, hepáticos e cardíacos. Além dessas indicações aprovadas, o micofenolato mofetil foi avaliado no LES, no qual o seu uso principal tem sido em pacientes com nefrite lúpica,[A1] embora o fármaco tenha sido usado para outras manifestações. No tratamento de LES, pode ser utilizado com sucesso em pacientes que já não respondem à azatioprina[7] e ainda como terapia inicial ou de manutenção para a nefrite lúpica. Seu uso limitado foi descrito em outras doenças autoimunes como artrite reumatoide, vasculite e polimiosite.

Efeitos Adversos e Monitoramento

Os eventos adversos comuns com o micofenolato mofetil são as complicações hematológicas e gastrointestinais. A leucopenia é descrita em 20% a 35% dos pacientes que estão recebendo esse fármaco para transplante de órgãos. Entretanto, neutropenia grave é vista em apenas 2% a 3% dos indivíduos. Os pacientes que estão recebendo o micofenolato mofetil têm uma maior suscetibilidade a infecções, incluindo as infecções oportunistas semelhantes às observadas com outros agentes imunossupressores. Náuseas, diarreia e dispepsia são frequentes. São comumente observadas anormalidades de enzimas hepáticas e elas parecem ser dependentes da dose. Complicações raras são a fibrose pulmonar e as neoplasias malignas. O micofenolato mofetil é classificado como categoria C pela FDA para uso em gestantes. Embora o agente deva ser evitado em pacientes gestantes ou que não fazem contracepção adequada, esse medicamento parece ter menos impacto sobre o sistema reprodutor do que a ciclofosfamida. Os pacientes com LES que estão preocupados com possível impacto importante da ciclofosfamida nos órgãos reprodutores podem optar por usar o micofenolato mofetil em seu lugar.

O monitoramento dos pacientes que estão recebendo micofenolato mofetil deve incluir um hemograma completo e observação das atividades de enzimas hepáticas mensalmente. Um monitoramento clínico para complicações gastrointestinais e infecciosas deve ser realizado durante o acompanhamento clínico regular.

O micofenolato mofetil é um agente importante e eficaz no tratamento de pacientes transplantados. Estudos em andamento estão avaliando o papel do medicamento em outras doenças autoimunes. Espera-se que o micofenolato mofetil possa fornecer terapia eficaz para as doenças reumáticas e autoimunes com menor toxicidade do que a terapia associada aos agentes atualmente disponíveis. Ele tem particular potencial para utilização na nefrite lúpica.

Agentes que se Ligam às Imunofilinas

O desenvolvimento de inibidores de imunofilinas fez avançar significativamente o transplante de órgãos.[8] Cada um desses medicamentos — ciclosporina, tacrolimo (também conhecido como FK506) e sirolimo (também conhecido como rapamicina) — possui atividade imunossupressora significativa sobre as funções mediadas pela célula T. Embora o mecanismo de ação de cada medicamento seja diferente, todos eles têm a ação comum de se ligarem a uma proteína citosólica. Isso resulta em uma diminuição na produção de citosinas na célula T e na proliferação das células T. Esses locais de ação distintos permitem que os agentes sejam usados em combinação no tratamento do transplante. Além disso, devido a essas diferenças na ação e na ligação, cada medicamento tem um perfil único de eventos adversos.

Ciclosporina

Mecanismo de Ação

A ciclosporina atua por meio da ligação à proteína citosólica ciclofilina para formar um complexo ciclosporina-ciclofilina. O complexo ciclosporina-ciclofilina inibe a enzima calcineurina. A calcineurina é uma enzima que está envolvida em várias funções das células T e é de particular importância no aumento da transcrição genética para citocinas pró-inflamatórias. O uso de ciclosporina inibe a produção de IL-2, resultando em uma diminuição da ativação das células T. A ciclosporina também inibe a produção de outras citocinas, entre as quais IL-3, IL-4, fator estimulante de colônia de granulócitos-macrófagos, fator de necrose tumoral-α, e interferon-γ. O impacto geral dessas ações é reduzir a função imune e a inflamação.

Indicações

O uso da ciclosporina e de outros inibidores da calcineurina revolucionou o transplante de órgãos sólidos. As indicações específicas aprovadas pela FDA são os transplantes de rim, fígado e coração. Mais frequentemente, o fármaco é usado em conjunção com outros agentes imunossupressores, incluindo corticosteroides e azatioprina. O grande desafio clínico é equilibrar os efeitos potentes imunossupressores do medicamento contra seus eventos adversos, com especial atenção para evitar complicações infecciosas e no acompanhamento de hipertensão e toxicidade renal. Devido a esses problemas críticos, a prescrição desse medicamento é limitada a médicos com experiência na utilização de agentes imunossupressores.

A ciclosporina oral também está aprovada para o tratamento de artrite reumatoide como um medicamento antirreumático modificador da doença (MARMD) a ser usado isoladamente ou em combinação com o metotrexato. Embora seja eficaz no tratamento da artrite reumatoide e outras doenças reumáticas, a ciclosporina não fornece uma eficácia substancialmente maior que os outros MARMDs. A ciclosporina também está aprovada para o tratamento da psoríase. Por causa do perfil significativo de eventos adversos, a ciclosporina é geralmente reservada para pacientes com doenças autoimunes cuja terapia com agentes mais tradicionais e menos tóxicos falhou.

A ciclosporina tópica é eficaz e é aprovada para aumentar a produção de lágrima, que se presume ser suprimida secundariamente à inflamação em pacientes com síndrome da ceratoconjuntivite seca (Cap. 423). O tratamento tópico se associa a uma frequência muito mais baixa de eventos adversos do fármaco do que a terapia

sistêmica com ciclosporina.

Efeitos Adversos

Um monitoramento cuidadoso é necessário durante a terapia com ciclosporina. As concentrações sanguíneas podem ser medidas, o que é útil para assegurar que o agente permaneça dentro de uma faixa terapêutica e abaixo de níveis associados à toxicidade aumentada. Como muitas interações medicamentosas e como alimentos potenciais podem aumentar ou diminuir os níveis de ciclosporina, como aumento dos níveis observados com a ingestão de toranja (*grapefruit*) e suco de toranja, os pacientes devem ser constantemente monitorados, e os níveis sanguíneos devem ser obtidos quando indicado. Essas avaliações devem assegurar que, quando a terapia médica for adicionada, alterada ou excluída, esses ajustes não tenham nenhum impacto sobre os efeitos da ciclosporina, com suas questões de terapêuticas e toxicidade associadas.

Infecção

Todas as infecções têm um potencial maior para se desenvolver em pacientes sob administração de ciclosporina e outros inibidores da calcineurina, assim como com outros agentes imunossupressores. As infecções oportunistas associadas à imunidade celular deficiente estão particularmente exacerbadas.

Doença Renal e Hipertensão

A doença renal e a hipertensão são eventos adversos comuns durante a terapia com ciclosporina, e sua prevalência é aumentada com doses maiores e com maior duração da terapia. Monitoramento estreito da pressão arterial e da concentração de creatinina sérica é fundamental durante o tratamento com ciclosporina. Em muitos casos, essas condições são reversíveis se forem detectadas precocemente e se ajustes posológicos apropriados forem implementados. Em muitos pacientes, um aumento brando na concentração de creatinina sérica pode ser tolerado se o nível permanecer estável. Embora as anormalidades renais e a hipertensão sejam identificadas comumente durante o tratamento com ciclosporina, a maioria dos pacientes pode continuar a tomar o medicamento se os ajustes na dose ou outras intervenções forem implantados a fim de evitar essas complicações.

Neoplasia Maligna

As neoplasias malignas, sobretudo os linfomas, são mais comuns em pacientes que receberam transplantes de órgãos sólidos com terapia imunossupressora associada. Entretanto, a causa exata dessas neoplasias malignas não foi determinada. Os ensaios de mutagênese *in vitro* com ciclosporina foram negativos. Estudos animais *in vivo* produziram resultados duvidosos, com alguns dados sugerindo um possível aumento de frequência de neoplasias malignas em ratos e camundongos.

Problemas com a Reprodução

A ciclosporina é um medicamento classe C em relação à gravidez. Dados de animais demonstraram toxicidade para o embrião e para o feto. As pacientes devem lançar mão de uma contracepção eficaz enquanto receberem esse fármaco. Os dados dos transplantes em gestantes são difíceis de interpretar porque a ciclosporina geralmente não é a única terapia clínica a ser dada a essas mulheres, e o impacto da doença associada ao transplante de órgãos pode ser difícil de separar do impacto da terapia. Apesar dessas limitações, gravidezes e desenvolvimento infantil inicial normais foram descritos em muitas mulheres que recebiam ciclosporina. Parto prematuro e baixo peso ao nascimento são mais comuns em mulheres que receberam ciclosporina. Portanto, embora o uso de ciclosporina durante a gravidez e o aleitamento devam ser evitados o máximo possível, nas pacientes já grávidas uma avaliação pode determinar se a terapia imunossupressora deve ser continuada. Em alguns casos, o risco da rejeição do órgão com a descontinuação da terapia com ciclosporina pode exceder o risco da exposição do feto durante a gravidez.

Outros Efeitos Adversos

A ciclosporina também foi associada a desenvolvimento de hirsutismo, hiperplasia gengival, hiperuricemia e anormalidades eletrolíticas.

Tacrolimo

Mecanismo de Ação

Enquanto a ciclosporina se liga à ciclofilina, o tacrolimo se liga a uma proteína diferente, a proteína ligadora de FK de 12 kD (FKBP12). A ligação da FKBP12 com o tacrolimo forma um complexo que inibe a calcineurina de uma maneira semelhante à ciclosporina. Por esse mecanismo, o tacrolimo gera um efeito inibidor semelhante sobre a função das células T e a produção de citocinas.

Indicações

O tacrolimo está aprovado para o tratamento profilático da rejeição de órgão após transplante de rim e fígado. Sua eficácia e segurança na artrite reumatoide são limitadas, porém encorajadoras. A experiência com esse agente é menos extensa do que com a ciclosporina.

Efeitos Adversos

Os principais efeitos adversos com tacrolimo são semelhantes àqueles da ciclosporina e incluem suscetibilidade aumentada a infecção, doença renal e hipertensão. Um aumento em neoplasia maligna também é relatado, com um padrão semelhante ao detectado em pacientes que estão recebendo ciclosporina.

Embora muitos eventos adversos com tracolimo sejam semelhantes aos relatados com outros inibidores da calcineurina, algumas complicações específicas têm sido relatadas, incluindo o desenvolvimento de diabetes melito pós-transplante. Isso foi visto em 20% dos indivíduos em ensaios clínicos de fase III do tacrolimo, com o início ocorrendo geralmente nos primeiros 3 meses de terapia. Em muitos pacientes, o diabetes melito pós-transplante se resolve depois que o medicamento é descontinuado. A neurotoxicidade tem sido relatada, o que inclui tremor, dor de cabeça, alterações da função motora, alterações do estado mental e alterações sensoriais. A hipertrofia miocárdica também foi descrita. O tacrolimo, como a ciclosporina, é classe C com relação à gravidez. As pacientes que recebem esse fármaco devem adotar uma contracepção eficaz.

Sirolimo

Mecanismo de Ação

O sirolimo (ou rapamicina) não é um inibidor da calcineurina, mas tem muitas ações e mecanismos semelhantes a esta classe de medicamentos. O mecanismo de ação do sirolimo envolve a ligação à FKBP12, a proteína de ligação do tacrolimo, mas o efeito dessa ligação é diferente. Em vez de atuar sobre a calcineurina, o complexo sirolimo-FKBP12 se liga a outra proteína, o alvo mamífero da rapamicina (mTOR), que é uma quinase reguladora-chave. A inibição do mTOR resulta em importante imunossupressão ao diminuir a proliferação das células T e a progressão da fase G_1 para a fase S do ciclo celular. Como o sirolimo funciona por um mecanismo de ação diferente da ciclosporina, os dois medicamentos têm sido estudados em combinação. Em pacientes com transplante renal, esses dois agentes em combinação geram um maior efeito imunossupressor do que a ciclosporina sozinha.

Indicações

Em combinação com ciclosporina e corticosteroides, o sirolimo é aprovado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes transplantados renais com mais de 12 anos. Os dados sobre a utilização do sirolimo em outras populações, incluindo indivíduos com doenças autoimunes, são limitados e geralmente derivam de modelos animais.

Efeitos Adversos

O perfil de efeitos adversos do sirolimo em infecções e neoplasias malignas é semelhante ao dos inibidores da calcineurina. A doença renal em pacientes que tomam ciclosporina e sirolimo em combinação tem sido relatada com mais frequência do que naqueles que recebem apenas ciclosporina. As reações adversas específicas do sirolimo são a hiperlipidemia, a pneumopatia intersticial, a síndrome hemolítico-urêmica induzida pela calcineurina, a púrpura trombocitopênica trombótica e a microangiopatia trombótica.

Agentes Alquilantes

Os agentes alquilantes são um componente importante da terapia imunossupressora nas doenças autoimunes. Seu uso é limitado pela toxicidade, particularmente o potencial de desenvolvimento de neoplasia maligna, toxicidade reprodutiva e incidência aumentada de infecção. Os pacientes considerados candidatos à terapia alquilante devem ser bem informados dos riscos e benefícios potenciais desses medicamentos, e devem concordar com a decisão pelo seu uso. O monitoramento regular por meio de hemograma e exame de urina é importante na observação dos pacientes que estão recebendo esses medicamentos.

Ciclofosfamida

A ciclofosfamida tem sido usada principalmente como agente citotóxico para o tratamento de neoplasias malignas. Ela atualmente está aprovada para essa indicação, bem como para a síndrome nefrótica de lesões mínimas comprovada por biópsia em crianças. Diversas doenças autoimunes graves são também responsivas à ciclofosfamida, que é frequentemente administrada em conjunto com a terapia de alta dose inicial de corticosteroides. Em virtude das importantes toxicidades associadas a esses agentes, uma avaliação e uma discussão de risco-benefício devem ser realizadas com cada paciente quando o uso de ciclofosfamida está sendo considerado. Na maioria dos casos, doenças que justifiquem a terapia com ciclofosfamida serão condições com risco de morte, com mau prognóstico, para justificar a potencial toxicidade grave desse agente.

Mecanismo de Ação

A ciclofosfamida é um composto inativo que pode ser administrado oralmente ou por via intravenosa. É metabolizado para o agente ativo pelo sistema de oxidase de função mista do citocromo P-450. Esse processo produz os compostos ativos fosforamida mostarda e o metabólito tóxico acroleína. O efeito citotóxico desse fármaco resulta da alquilação de vários constituintes celulares, especialmente ácidos nucleicos. As alterações da função imunológica com ciclofosfamida incluem a depleção de tecidos linfoides, com decréscimos tanto nas células B quanto T; a supressão da função imunocelular; e a diminuição da produção de anticorpos.

Indicações

O tratamento da nefrite lúpica e vasculite sistêmica grave é o uso mais bem estudado e mais comum da ciclofosfamida nas doenças reumáticas. Ensaios clínicos controlados têm demonstrado melhores resultados nessas doenças, em particular com a progressão para doença renal terminal em pacientes com LES e melhor sobrevida com as vasculites sistêmicas, tais como granulomatose com poliangeíte (GPA, anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener) e outras formas de vasculites associadas ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). No entanto, tem havido um aumento do uso do rituximabe (Cap. 36) no tratamento dos ANCAs em substituição da ciclofosfamida com benefício clínico semelhante e menos eventos adversos.[A2] A avaliação da ciclofosfamida em pacientes com LES demonstrou benefício da terapia intravenosa em pulsos, intermitente e geralmente mensal, como método para evitar alguns dos eventos adversos tóxicos mais graves, mantendo a eficácia terapêutica. No entanto, pulsos de ciclofosfamida não foram tão eficazes como a ciclofosfamida oral contínua em todas as condições, particularmente GPA. Outras condições, como a poliarterite nodosa, arterite de Takayasu e a síndrome de Churg-Strauss, têm sido relatadas como beneficiando-se da ciclofosfamida; no entanto, a baixa prevalência dessas doenças não permite a realização de ensaios clínicos controlados para comprovar a sua eficácia. A ciclofosfamida também demonstrou ser eficaz no tratamento de pacientes com artrite reumatoide, mas não é geralmente utilizada nessa condição devido à toxicidade associada e à disponibilidade de outros agentes eficazes. Embora o uso de ciclofosfamida tenha sido um tremendo avanço no tratamento dessas doenças com risco de morte, a utilização de medicamentos menos tóxicos, tais como o rituximabe e o micofenolato de mofetil, está sendo pesquisada para determinar sua eficácia clínica relativa.

Efeitos Adversos

Antes de iniciar a terapia com ciclofosfamida, uma discussão franca com o paciente acerca dos potenciais eventos adversos sérios, e mesmo ameaçadores à vida, deve ser realizada e documentada.

Neoplasias Malignas

Neoplasias malignas podem se desenvolver em pacientes que recebem ciclofosfamida para tratamento tanto de doenças malignas quanto não malignas. O risco de transformação maligna parece aumentar com a duração e a dose de ciclofosfamida. As neoplasias malignas mais comuns são as doenças mieloproliferativas, as linfoproliferativas e as da bexiga. O emprego de ciclofosfamida em pulsoterapia intravenosa pode reduzir, mas não eliminar, o risco de neoplasias malignas da bexiga. Essas neoplasias malignas podem se desenvolver anos após a descontinuação do medicamento.

Problemas Reprodutivos

A ciclofosfamida pode ser teratogênica, pode afetar a reprodução feminina, assim como reduzir a fertilidade masculina. A ciclofosfamida é categoria D com relação à gravidez e não deve ser usada em gestantes, a menos que haja doença ameaçadora à vida que justifique esse tratamento. Apesar de gestações bem-sucedidas terem sido relatadas em pacientes que receberam ciclofosfamida durante a gravidez, foram bem documentadas anormalidades fetais secundárias aos danos cromossômicos. O uso de ciclofosfamida em mulheres na pré-menopausa pode induzir insuficiência ovariana precoce. O uso de análogos de hormônio liberador de gonadotrofinas durante a terapia com ciclofosfamida intravenosa de pulso pode reduzir, mas não eliminar, o risco de falência ovariana prematura em pacientes com LES. Em homens, uma redução temporária ou permanente na contagem de espermatozoides pode ocorrer com a ciclofosfamida. Como a recuperação da fertilidade após terapia com ciclofosfamida é variável, deve ser considerada a conservação de esperma em banco antes que a terapia seja começada.

Outros Efeitos Adversos

Como acontece com outros agentes imunossupressores, as infecções são mais frequentes e potencialmente mais graves em pacientes que estão recebendo ciclofosfamida. As infecções oportunistas são mais prováveis de serem vistas nesses pacientes. Anormalidades hematológicas podem envolver todas as linhas celulares. O hemograma deve ser monitorado regularmente, e a ciclofosfamida deve ser descontinuada ou ter sua dosagem reduzida quando se desenvolverem citopenias. O tratamento com ciclofosfamida pode ser complicado por cistite hemorrágica e câncer da bexiga, que provavelmente estão relacionados ao metabólito tóxico acroleína. Os cuidados para reduzir o potencial de cistite hemorrágica e neoplasias malignas da bexiga incluem o uso de pulsoterapia intravenosa, hidratação, micção frequente e tratamento com agentes que contêm grupos sulfidrila para remover a acroleína. Exames de urina regulares para pesquisar sangue são indicados para monitorar a toxicidade vesical. Os pacientes podem desenvolver náusea, vômito e diarreia graves na terapia com ciclofosfamida.

Clorambucil

O clorambucil não foi avaliado tão extensivamente quanto a ciclofosfamida, mas esse agente parece ter propriedades e um perfil de eventos adversos semelhantes. Como a ciclofosfamida, o clorambucil se associa ao desenvolvimento de neoplasias malignas, e deve ser evitado durante a gravidez.

Agentes Diversos

Embora prescritos principalmente para outras indicações, o metotrexato e a leflunomida têm sido avaliados e usados por seus potenciais efeitos imunossupressores. A leflunomida bloqueia a enzima di-hidro-orotato desidrogenase, resultando na inibição da síntese de pirimidina e em uma redução na ativação das células T. O metotrexato tem vários mecanismos de ação, mas o seu efeito principal em doenças autoimunes é mediado pela inibição da enzima ribonucleotídeo aminoimidazol-4-carboxamida transformilase. Essa inibição afeta a síntese de purinas, aumentando a concentração intracelular do ribonucleotídeo aminoimidazol-4-carboxamida, o que estimula a liberação de adenosina, um potente composto anti-inflamatório. O metotrexato é defendido principalmente pelos seus efeitos de poupar corticosteroide. Tanto o metotrexato quanto a leflunomida são MARMDs eficazes no tratamento da artrite reumatoide e são discutidos em outros capítulos.

Referência de Grau A

A1. Maneiro JR, Lopez-Canoa N, Salgado E, et al. Maintenance therapy of lupus nephritis with mycophenolate or azathioprine: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:834–838.

A2. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:417–427.

Referências Gerais

1. Rousseau GG. Fifty years ago: the quest for steroid hormone receptors. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;375:10–13.
2. Mani SK, Mermelstein PG, Tetel MJ, Anesetti G. Convergence of multiple mechanisms of steroid hormone action. *Horm Metab Res*. 2012;44:569–576.
3. Lee SR, Kim HK, Song IS, et al. Glucocorticoids and their receptors: insights into specific roles in mitochondria. *Prog Biophys Mol Biol*. 2013;112:44–54.

4. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;15:2–13.
5. Buttgereit F, Gibofsky A. Delayed-release prednisone: a new approach to an old therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:1097–1106.
6. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res*. 2010;62:1515–1526.
7. Al Maimouni H, Gladman DD, Ibanez D, et al. Switching treatment between mycophenolate mofetil and azathioprine in lupus patients: indications and outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:1905–1909.
8. Halleck F, Friedersdorff F, Fuller TF, et al. New perspectives of immunosuppression. *Transplant Proc*. 2013;45:1224–1231.

Agentes biológicos e inibidores de sinalização

Cem Gabay

Os agentes biológicos são uma nova classe de agentes terapêuticos que têm como alvo diferentes mediadores envolvidos na patogênese de doenças humanas. O desenvolvimento dessas terapias melhorou significativamente o tratamento de muitas doenças. Além disso, sua utilização tem aumentado bastante a nossa compreensão sobre a fisiopatologia dessas doenças. Um dos exemplos mais convincentes é a eficácia dos inibidores do fator de necrose tumoral (TNF)-α na artrite reumatoide e em doenças inflamatórias intestinais. Além disso, desenvolveram-se novos fármacos que visam especificamente vias de sinalização enzimáticas intracelulares (quinases). A maioria desses inibidores de sinalização tem sido desenvolvida para o tratamento do câncer. Recentemente, um inibidor da quinase foi aprovado para o tratamento da artrite reumatoide.

O United States Adopted Names Council estabeleceu uma classificação comum dessas diferentes terapias (Tabela 36-1). A empresa farmacêutica geralmente dá o prefixo do nome, e o sufixo define se este é um anticorpo monoclonal (mabe), um receptor solúvel (cepte), ou um inibidor de quinase (inibe). Os anticorpos monoclonais, atualmente de longe o maior grupo de agentes biológicos, incluem também no seu nome o tipo de alvo (sistema imune, câncer, sistema cardiovascular e osso), bem como a sua origem (quimérico, humanizado e humano).

Tabela 36-1

Nomenclatura dos anticorpos monoclonais

ALVO	ABREVIATURA	EXEMPLO
Imunologia	li/l	ada**li**mumabe
Cardiovascular	ci/c	beva**ci**zumabe
Osso	os/s	den**os**umabe
Interleucina	ki/k	cana**ki**numabe
Vários tumores	tu/t	ofa**tu**mumabe
FONTE		
Quimérico	xi	ritu**xi**mabe
Humanizado	zu	trastu**zu**mabe
Humano	u	golim**u**mabe

Retirada do *website* do United States Adopted Names Council (www.ama-assn.org).

De forma a tornar os anticorpos monoclonais derivados de camundongo ou outro animal menos imunogênicos, métodos de engenharia química ou genética podem substituir dois terços do anticorpo de camundongo por anticorpo humano, criando anticorpos monoclonais "quiméricos", ou podem substituir 90% a 95% por anticorpo humano para criar anticorpos monoclonais "humanizados". Os anticorpos monoclonais quiméricos e humanizados, sendo menos imunogênicos, induzem a produção de menos anticorpos anticamundongo humanos neutralizantes no presente receptor.

Todos os agentes biológicos são grandes moléculas que são administradas por via intravenosa ou subcutânea, enquanto os inibidores de quinase são moléculas químicas pequenas que são prescritas como medicamentos orais. Por razões de segurança, a combinação de agentes biológicos ou inibidores de quinase não é recomendada. Em vez de fornecer uma revisão exaustiva de todas as abordagens testadas, este capítulo tem por objetivo fazer uma revisão dos tratamentos atualmente aprovados.

Inibidores do fator de necrose tumoral-α

A citocina TNF-α liga-se a dois receptores diferentes, TNF-R55 e TNF-R75, e exerce funções importantes no controle da resposta do hospedeiro contra infecções. No entanto, a produção de TNF-α não controlada pode conduzir a inflamação crônica e subsequente dano tecidual.

Tipos de Inibidores do Fator de Necrose Tumoral-α

Diferentes agentes têm sido desenvolvidos para inibir a atividade biológica do TNF-α, incluindo anticorpos monoclonais e receptores solúveis. Os anticorpos monoclonais incluem infliximabe (Remicade), adalimumabe (Humira) e golimumabe (Simponi). O infliximabe é um anticorpo quimérico, enquanto os outros dois são os anticorpos totalmente humanos. O certolizumabe-pegol (Cimzia) é um fragmento Fab do anticorpo anti-TNF-α peguilado humanizado. O etanercepte (Enbrel) é uma proteína de fusão que contém a porção extracelular do TNF-R75 acoplado ao domínio de Fc da imunoglobulina humana G1 (IgG1). Todos esses agentes ligam-se ao TNF-α e bloqueiam a sua atividade biológica. O etanercepte liga-se igualmente à linfotoxina-α (anteriormente denominada de TNF-β). O infliximabe tem demonstrado exercer efeitos citotóxicos em macrófagos e linfócitos T que expressam TNF-α na sua superfície.

Indicações

Os antagonistas do TNF-α estão aprovados para o tratamento da artrite reumatoide (Cap. 264). Eles exercem efeitos anti-inflamatórios acentuados e evitam a progressão da lesão articular estrutural. Os inibidores do TNF-α são eficazes na artrite reumatoide precoce e na doença de longa data refratária a medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (MARMDs) convencionais, como o metotrexato. Os inibidores do TNF-α são mais eficazes quando administrados em combinação com o metotrexato do que isoladamente. Os inibidores do TNF-α também estão aprovados para o tratamento da espondilite anquilosante refratária aos fármacos anti-inflamatórios não esteroides e artrite psoriática refratária a MARMDs (Cap. 265). Os anticorpos anti-TNF-α, mas não o etanercepte, têm eficácia comprovada na doença de Crohn grave (Cap. 141) por redução do índice de atividade da doença, induzindo o encerramento de fístulas de drenagem e permitindo a diminuição da dose da medicação crônica de glicocorticoides. Infliximabe, adalimumabe e golimumabe estão aprovados para o tratamento da colite ulcerosa refratária à terapêutica convencional. Infliximabe, adalimumabe e etanercepte também estão aprovados para o tratamento da psoríase crônica em placas (Cap. 438) refratária à fototerapia ou terapia sistêmica.

Efeitos Adversos

Os inibidores do TNF-α podem estar associados a reações alérgicas. Dados pós- -comercialização mostraram que os inibidores de TNF-α estão associados a um risco aumentado de infecções, incluindo todos os tipos de infecções bacterianas e oportunistas. Em particular, a utilização de inibidores de TNF-α tem sido associada a um risco aumentado de reativação da tuberculose latente. Os resultados dos estudos de coorte não apoiam um risco global aumentado para o câncer. Foram reportados raros casos de doenças desmielinizantes, manifestações semelhantes ao lúpus e citopenia.

Inibidores da interleucina-1

A IL-1 (tanto a IL-1α e IL-1β) liga-se aos receptores de IL-1 (tipo I de proteína acessória IL-1R e IL-1R) para induzir uma vasta gama de sinais inflamatórios. O antagonista do receptor da IL-1 (IL-1Ra) inibe competitivamente a interação da IL-1 com seus receptores.[1]

Tipos de Inibidores da Interleucina-1

O anakinra (Kineret), um recombinante humano IL-1Ra, foi o primeiro inibidor da IL-1 utilizado em ensaios clínicos. Rilonacepte (Arcalyst) é uma proteína de fusão que inclui os motivos de ligação IL-1 dos receptores IL-1 acoplados ao domínio Fc de IgG1 humana. O canacinumabe (Ilaris) é um anticorpo monoclonal totalmente humano contra IL-1β.

Indicações

O anakinra está aprovado para o tratamento da artrite reumatoide refratária aos MARMDs convencionais, mas exibe uma eficácia relativamente modesta. Anakinra, canacinumabe e rilonacepte estão aprovados para o tratamento de síndromes periódicas associadas à criopirina, um conjunto de doenças sistêmicas autoinflamatórias hereditárias associadas a mutações no gene *NLRP3* (codificação para criopirina) (Cap. 261) e caracterizadas por uma liberação aumentada de IL-1β. O canacinumabe está aprovado para o tratamento da artrite idiopática juvenil de início sistêmico em crianças de 2 anos de idade e mais velhas. O anakinra é também eficaz na doença de Still com início na vida adulta e outras condições autoinflamatórias. Os ensaios clínicos têm relatado resultados encorajadores com os antagonistas da IL-1 na artrite induzida por cristais, como gota e condrocalcinose. Resultados promissores também foram relatados com a utilização de gevokizumabe, outro anticorpo monoclonal anti-IL-1β totalmente humano, na uveíte de Behçet.

Efeitos Adversos

Anakinra, canacinumabe e rilonacepte têm sido frequentemente associados a reações no local da injeção e infecções das vias aéreas superiores. Um aumento modesto nas infecções graves foi relatado com os três antagonistas da IL-1. A combinação de anakinra e etanercepte (e provavelmente também outros antagonistas de TNF-α) aumenta o risco de infecções e, portanto, não é recomendada.

Inibidores da interleucina-6

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que se liga a um receptor heterodimérico, incluindo IL-6Rα e gp130. O tocilizumabe (Actemra) é um anticorpo monoclonal humanizado contra IL-6Rα que inibe a sua interação com a IL-6.

Indicações

O tocilizumabe está aprovado para o tratamento da artrite reumatoide refratária aos MARMDs convencionais e antagonistas do TNF-α.[2] Em ensaios clínicos, o tocilizumabe impediu a progressão das lesões radiográficas. O tocilizumabe em monoterapia parece ser tão eficaz como em combinação com o metotrexato e é superior ao adalimumabe (inibidor de TNF-α) em monoterapia. O tocilizumabe está também aprovado para o tratamento da artrite idiopática juvenil de início sistêmico e artrite idiopática juvenil poliarticular em pacientes com idade de 2 anos e mais velhos. No Japão, o tocilizumabe está aprovado para o tratamento da doença de Castleman. O tocilizumabe também é eficaz para a doença de Still com início na vida adulta. Ensaios clínicos estão em progresso para outras doenças reumáticas inflamatórias. Além disso, estão em andamento ensaios clínicos a fim de examinar a eficácia e segurança de outros anticorpos monoclonais contra a IL-6R (sarilumabe) ou IL-6 (sirukumabe, clazakizumabe) na artrite reumatoide.[3]

Efeitos Adversos

O tocilizumabe tem sido associado a um risco aumentado de infecções graves. Foi reportado um aumento transitório dos níveis de transaminases. Hipercolesterolemia e citopenia podem aparecer em alguns pacientes.

Anticorpo contra interleucina-12 e interleucina-23

A IL-12 e IL-23 são citocinas heterodiméricas, incluindo uma subunidade p40 comum e uma subunidade específica — p35 para a IL-12 e p19 da IL-23. A IL-23 participa na diferenciação de células T_H17 que produzem IL-17. Resultados experimentais indicam que a IL-23 e IL-17 são críticas para o desenvolvimento de patologias autoimunes. O ustekinumabe (Stelara) é um anticorpo monoclonal humano contra o p40 que tem como alvo tanto a IL-12 como a IL-23 e bloqueia suas atividades biológicas.

Indicações

O ustekinumabe está aprovado para o tratamento de pacientes com psoríase que foram previamente expostos a fototerapia ou fizeram utilização de outras terapias sistêmicas. Em ensaios clínicos, o ustekinumabe foi associado a tratamento bem-sucedido da doença de Crohn. Além disso, o ustekinumabe em monoterapia ou em combinação com o metotrexato está também aprovado para o tratamento da artrite psoriática ativa. Os anticorpos anti-IL-17 e anti-IL-17R estão em ensaios clínicos para o tratamento de psoríase, artrite psoriática, espondilite anquilosante e artrite reumatoide.[4]

Efeitos Adversos

O ustekinumabe tem sido associado a reação no local de injeção e reações adversas alérgicas. Foram notificadas infecções das vias aéreas respiratórias superiores.

Inibidor da janus-quinase

O transdutor de sinal da janus-quinase (JAK) e a via de sinalização do ativador de transcrição (STAT) transmitem informação a partir de vários receptores na superfície celular, incluindo aquelas de citocinas, interferons e fatores de crescimento, aos promotores de DNA no núcleo, estimulando, assim, a ativação celular e expressão gênica. A família JAK compreende uma pluralidade de membros tais como JAK1, JAK2, JAK3 e Tyk2, que estão associados como homodímeros ou heterodímeros aos diferentes receptores. O tofacitinibe (Xeljanz) é um inibidor competitivo da autofosforilação da JAK, levando à ausência da fosforilação da STAT pela JAK e à translocação nuclear da STAT. O tofacitinibe preferencialmente inibe a sinalização associada à ativação da JAK3 e JAK1, incluindo os receptores envolvidos nas respostas imunológicas e inflamatórias.

Indicações

O tofacitinibe está aprovado para o tratamento oral da artrite reumatoide moderada a grave refratária aos MARMDs e antagonistas TNF convencionais.[5] O tofacitinibe pode ser usado em monoterapia ou em combinação com os MARMDs convencionais. Os ensaios clínicos para psoríase, artrite psoriática, doença de Crohn e colite ulcerativa estão em andamento. O inibidor da JAK 1/2, ruxolitinibe, foi recentemente aprovado para o tratamento de mielofibrose.[6]

Efeitos Adversos

O tofacitinibe está associado a um aumento na taxa de eventos infecciosos, incluindo diferentes tipos de infecções bacterianas, herpes-zóster e infecções oportunistas. Também foi observado aumento dos níveis de transaminases, hipercolesterolemia e citopenia. Alguns desses eventos adversos estão potencialmente relacionados com a inibição dos sinais induzidos pela IL-6 e fatores de crescimento hematopoiéticos.

Inibidores da angiogênese

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês, *vascular endothelial growth factor*)é uma família de fatores de crescimento envolvidos na vasculogênese e angiogênese. O VEGF-A liga-se aos receptores da tirosina quinase, VEGFR1 e VEGFR2. Os VEGFs têm sido implicados no crescimento de tumores e metástases, na retinopatia diabética e na retinopatia macular relacionada com a idade.

Tipos de Inibidores da Angiogênese

O bevacizumabe (Avastin) é um anticorpo monoclonal humanizado contra os VEGFs, que atua como inibidor da angiogênese. O aflibercepte (Zaltrap) é uma proteína de fusão contendo motivos de imunoglobulina extracelulares de VEGFR1 e VEGFR2 acoplados à IgG1 humana. Vários inibidores da tirosina quinase associados aos receptores de VEGFs foram aprovados para o tratamento do câncer, incluindo Sorafenibe (Nexavar), Sunitinibe (Sutent), Axitinibe (Inlyta), Pazopanibe (Votrient), Vandetanibe (Caprelsa) e Sorafenibe (Nexavar). Alguns desses inibidores da tirosina quinase não só bloqueiam os receptores de VEGFs, mas também o β-receptor do fator de crescimento derivado das plaquetas, c-Kit, e receptor Flt3.

Indicações

O bevacizumabe está aprovado para o tratamento do glioblastoma (Cap. 189) e também para alguns pacientes com câncer do pulmão de células não pequenas (Cap. 191) e câncer colorretal metastático (Cap. 193). Na Europa, o bevacizumabe está também aprovado para o tratamento do cânceres de mama e ovário metastáticos. Injeções intraoculares de ranibizumabe (Lucentis), um fragmento de anticorpo derivado de bevacizumabe, são eficazes na manutenção da visão na maioria dos pacientes com degeneração macular úmida (Cap. 423) e estão aprovadas para essa indicação. O aflibercepte está aprovado para o tratamento do câncer colorretal metastático. O sunitinibe está aprovado para o tratamento do carcinoma de células renais metastático (Cap. 197), tumor estromal gastrointestinal refratário ao imatinibe (Cap. 202) e tumores neuroendócrinos pancreáticos não passíveis de ressecção. O axitinibe e o pazopanibe estão aprovados para o tratamento do carcinoma de células renais. O pazopanibe está também aprovado para o sarcoma avançado dos tecidos moles. O vandetanibe está aprovado para o câncer medular da tireoide em estágio final. O sorafenibe está aprovado para o carcinoma de células renais avançado, alguns casos de hepatocarcinoma (Cap. 196) e câncer da tireoide em estágio final.

Efeitos Adversos

O bevacizumabe tem sido associado a um risco aumentado de hemorragia e perfuração do trato gastrointestinal. Cicatrização retardada e hipertensão também foram relatadas. Os eventos adversos relatados para os inibidores da quinase incluem hipertensão, fadiga, astenia, diarreia e alguns testes laboratoriais anormais, incluindo transaminases, lipase, amilase e leucócitos e plaquetas. O vandetanibe está associado a prolongamento do QT, e mais raramente, a casos de *torsades de pointes* e morte súbita.

Inibidores dos fatores de crescimento tumorais

O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, do inglês, *epidermal growth factor receptor*), um membro da família de receptores ErbB-1 (receptor do fator de crescimento epitelial humano-1 [HER-1]), é um receptor da superfície celular para o fator de crescimento epidérmico (EGF, do inglês, *epidermal growth factor*) e fator transformador de crescimento -α. A ligação do EGFR leva à ativação de tirosina quinase. Nas células tumorais, a sobre-expressão do EGFR ou desregulação devido a mutações no gene *EGFR* (deleção do éxon 19 ou substituição do éxon 21 [L858R]) pode levar a uma proliferação celular, bloqueio da apoptose, neovascularização e metástases tumorais. O HER-2 (também conhecido como ErbB2) é um receptor com atividade tirosina quinase que é expresso em níveis elevados em 20% a 30% dos cânceres de mama e outros tipos de cânceres, e pode originar proliferação descontrolada de células tumorais.

Tipos de Inibidores

Dois tipos de estratégias têm como alvo a via EGFR: anticorpos monoclonais para o domínio extracelular do EGFR e inibidores da tirosina quinase oralmente disponíveis. O cetuximabe (Erbitux) é um anticorpo anti-EGFR monoclonal quimérico IgG1 que inibe a sinalização do EGFR e pode também induzir a morte de células tumorais por citotoxicidade celular dependente de anticorpo. O panitumumabe (Vectibix) é um anticorpo monoclonal IgG2 totalmente humano dirigido contra o EGFR. O erlotinibe (Tarceva), gefitinibe (Iressa) e afatinibe (Gilotrif) são os três inibidores de tirosinaquinase do EGFR mais comumente estudados. O trastuzumabe (Herceptin) é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado que se liga ao domínio extracelular do HER-2. O lapatinibe (Tykerb) é uma molécula pequena com atividade inibitória sobre as tirosina quinases EGFR e HER-2.

Indicações

O cetuximabe está aprovado como tratamento de segunda e terceira linha no carcinoma colorretal e carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço. O panitumumabe está aprovado para o tratamento do câncer colorretal metastático. O erlotinibe e o afatinibe estão aprovados para o tratamento do carcinoma do pulmão de células não pequenas metastático com mutações de EGFR, enquanto o gefitinibe está aprovado para a mesma indicação, mas com algumas limitações adicionais. O erlotinibe está também aprovado para o tratamento do câncer do pâncreas. O trastuzumabe e o lapatinibe estão aprovados para o tratamento do câncer de mama metastático que expressa HER-2, e o trastuzumabe, para câncer gástrico e junção gastroesofágica metastáticos com expressão de HER-2.

Efeitos Adversos

O cetuximabe é por vezes associado a reações alérgicas severas durante a infusão. Erupções cutâneas semelhantes a acne têm sido relatadas com frequência. O erlotinibe, o gefitinibe e o afatinibe estão associados a erupções semelhantes a acne e sintomas gastrointestinais leves. A cardiotoxicidade é um problema grave em pacientes tratados com trastuzumabe. Aproximadamente 10% dos pacientes são incapazes de tolerar esse medicamento devido a problemas cardíacos preexistentes. O risco de cardiomiopatia é aumentado quando em combinação com a antraciclina (que está ela própria associada a cardiotoxicidade). O lapatinibe é em geral bem tolerado, mas alguns casos de hepatotoxicidade têm sido relatados. Está em curso investigação ativa para o desenvolvimento de inibidores da angiogênese mais seletivos a fim de superar a resistência adquirida a inibidores específicos do VEGF e VEGFR e reduzir seus efeitos negativos por interação extra-alvo.[7]

Outros inibidores da tirosina quinase

O mesilato de imatinibe (Gleevec ou Glivec) funciona por meio de ligação ao local de ligação do trifosfato de adenosina (ATP) do BCR-ABL, resultando na inibição competitiva da sua atividade enzimática. O imatinibe inibe também a atividade da tirosina quinase de c-Kit e receptor do fator de crescimento derivado das plaquetas.

Indicações

O imatinibe representa um grande avanço em relação aos tratamentos convencionais para a leucemia mieloide crônica (Cap. 184), com mais de 90% dos pacientes obtendo resposta hematológica completa e 70% a 80% dos pacientes atingindo uma resposta citogenética completa. A resistência ao imatinibe[8] representa um desafio clínico e é frequentemente resultado de mutações pontuais que causam uma mudança na conformação do BCR-ABL, o que prejudica a ligação do imatinibe. O dasatinibe (Sprycel) e o nilotinibe (Tasigna), dois outros inibidores da tirosina quinase, foram aprovados para o tratamento da leucemia mieloide crônica como terapêutica de primeira linha ou em pacientes que não respondem ou são intolerantes ao imatinibe. O bosutinibe (Bosulif) e o ponatinibe (Iclusig) são inibidores da tirosina quinase de segunda geração que estão aprovados como tratamento de segunda linha para a leucemia mieloide crônica.

O imatinibe está também aprovado para o tratamento de pacientes com tumor gastrointestinal estromal avançado c-Kit positivo (Cap. 202). Ensaios clínicos iniciais também demonstraram efeito benéfico potencial do imatinibe na mastocitose sistêmica, síndrome hipereosinofílica e dermatofibrossarcoma protuberante.

Efeitos Adversos

O imatinibe tem sido associado a ocorrência de citopenia, edema, náuseas e erupção cutânea, bem como a raros casos de insuficiência cardíaca congestiva. Citopenia e insuficiência cardíaca congestiva também são descritas com todos os inibidores de tirosina quinase. O nilotinibe também acarreta um risco potencial para arritmias cardíacas graves. O ponatinibe está associado a eventos adversos graves, incluindo coágulos arteriais e venosos, levando à sua aprovação só em pacientes refratários a todos os outros inibidores da tirosina quinase ou em pacientes que possuem uma mutação genética específica (*T315I*).

Agentes biológicos direcionados aos linfócitos T

As células T desempenham um papel central nas respostas imunitárias e, portanto, são alvos importantes para a terapia contra a rejeição de enxertos e doenças autoimunes.

Tipos de Agentes Moduladores da Atividade das Células T

Os agentes direcionados às células T incluem anticorpos contra células T, receptores solúveis que inibem sinais de coestimulação e anticorpos que bloqueiam a migração de células T. Terapias que têm como alvo o CD3 foram desenvolvidas há mais de 30 anos, com um anticorpo IgG2 monoclonal de camundongo chamado OKT3. Esses

anticorpos foram utilizados no tratamento da rejeição do transplante renal, mas estavam associados a eventos colaterais limitantes, devido à ocorrência de uma "síndrome de liberação de citocinas". Em seguida, uma série de anticorpos monoclonais anti-CD3 humanizados não Fc ligantes foi desenvolvida para superar esse problema, bem como o desenvolvimento de anticorpos imunoglobulina antimurinos.

O abatacepte (Orencia) e o belatacepte (Nulojix) são proteínas de fusão contendo a porção extracelular do antígeno-4 do linfócito T citotóxico acoplado à porção Fc de IgG1 humana, e inibem os sinais coestimuladores entre CD28 e CD80/86. O alefacepte (Amevive) é uma proteína de fusão recombinante totalmente humana, na qual o domínio extracelular do CD2 foi ligado à porção Fc da IgG1, e inibe sinais coestimuladores entre o CD2 e o LFA-3.

O natalizumabe (Tysabri), um anticorpo monoclonal humanizado contra a α_4-integrina, inibe a migração das células T por meio do bloqueio da interação entre a α_4-integrina e moléculas de adesão expressas nas células endoteliais.

Indicações

Diferentes anticorpos anti-CD3 monoclonais são utilizados em ensaios clínicos para a prevenção da rejeição de transplantes (Cap. 49), bem como para o tratamento de doença do enxerto *versus* hospedeiro aguda e diabetes melito tipo 1.

O abatacepte está aprovado para o tratamento de pacientes com artrite reumatoide e artrite idiopática juvenil poliarticular com idade de 6 anos e mais velhos, refratários aos MARMDs convencionais e aos inibidores do TNF-α. O belatacepte está aprovado para a prevenção da rejeição aguda do transplante renal. O alefacepte está aprovado para o tratamento da psoríase crônica em placas. O natalizumabe está aprovado para o tratamento de pacientes com esclerose remitente-recidivante altamente ativa em monoterapia (Cap. 411) e para a doença de Crohn grave.

Efeitos Adversos

O abatacepte é geralmente bem tolerado, mas podem ocorrer eventos adversos infecciosos graves. O belatacepte tem sido associado a anemia, infecções do trato urinário e doenças linfoproliferativas pós-transplante em pacientes não expostos ao vírus Epstein-Barr. A linfopenia pode ocorrer com o alefacepte, e infecções, doenças malignas e hepatotoxicidade têm sido relatadas em ensaios clínicos. O natalizumabe pode ser associado a reações alérgicas e hepatotoxicidade. Alguns casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (Cap. 370), uma complicação neurológica fatal da reativação do vírus JC em indivíduos imunodeprimidos, têm sido relatados, limitando, assim, a utilização do natalizumabe.

Agentes direcionados aos linfócitos B

A linhagem de células B desempenha um papel crítico na resposta imune por meio da produção de imunoglobulinas, apresentação do antígeno às células T e produção de citocinas. As terapias que visam atingir as células B são utilizadas em linfoma de células B e em doenças autoimunes.

Modo de Ação

As células B podem ser atingidas tanto pelo uso de anticorpos monoclonais que depletam as células B ou pela inibição de citocinas essenciais para a sua maturação e sobrevivência, tais como o fator de ativação das células B da família TNF (BAFF). O rituximabe (Rituxan ou MabThera), ofatumumabe (Arzerra) e ocrelizumabe são anticorpos monoclonais que depletam as células B pela ligação ao CD20. O belimumabe (Benlysta) é um anticorpo monoclonal totalmente humano contra BAFF.

Indicações

O rituximabe está aprovado para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B (Cap. 185), para pacientes com artrite reumatoide com resposta inadequada aos inibidores do TNF-α, e vasculite associada ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos, incluindo granulomatose com poliangeíte (anteriormente granulomatose de Wegener) e poliangeíte microscópica. Resultados decepcionantes foram obtidos em ensaios clínicos com rituximabe no lúpus eritematoso sistêmico. O ofatumumabe está aprovado para o tratamento de leucemia linfocítica crônica (Cap. 184). O ocrelizumabe está atualmente em ensaios clínicos para esclerose múltipla. O epratuzumabe, um anticorpo anti-CD22 monoclonal humanizado esgotador de células B, está em ensaios clínicos para o linfoma não Hodgkin de células B. Os resultados positivos foram relatados no lúpus eritematoso sistêmico, sugerindo que o epratuzumabe pode finalmente vir a ser aprovado para essa indicação. O belimumabe é o primeiro agente biológico aprovado para o tratamento de lúpus eritematoso sistêmico refratário à terapêutica convencional. No entanto, estudos de fase III que conduziram ao registro do belimumabe nessa indicação não incluem casos mais graves de envolvimento do sistema nervoso central e renal. O belimumabe não demonstrou eficácia na artrite reumatoide, mas resultados encorajadores foram demonstrados na síndrome de Sjögren. A eficácia do tabalumabe, um anticorpo monoclonal direcionado à ligação da membrana e BAFF solúvel, está sendo testado em um ensaio clínico em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

Efeitos Adversos

O rituximabe está associado a reações alérgicas durante as infusões, reação sistêmica devido à lise de células B tumorais e a um risco aumentado para eventos infecciosos. Raros casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva têm sido relatados. A hipogamaglobulinemia pode ocorrer, particularmente após várias séries de infusões. O belimumabe está associado a reações alérgicas durante a infusão e a um risco aumentado de infecções.

Conclusão

A utilização de agentes biológicos tem levado a grandes avanços no tratamento de muitas doenças graves refratárias às terapias convencionais. Esses agentes também forneceram uma forma única para confirmar o papel dos mecanismos básicos nas doenças humanas. Novos desenvolvimentos nessa área vão seguir diferentes direções, incluindo o aperfeiçoamento de estratégias existentes (uso de inibidores mais seletivos ou anticorpos humanos em vez de quiméricos), a extensão para outras indicações em detrimento daquelas para as quais os agentes foram concebidos originalmente, a seleção de novos alvos e a identificação de marcadores de resposta biológica.

Referências Gerais

1. Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;4:232–241.
2. Smolen JS, Schoels MM, Nishimoto N, et al. Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:482–492.
3. Scheller J, Garbers C, Rose-John S. Interleukin-6: from basic biology to selective blockade of proinflammatory activities. *Semin Immunol*. 2014;26:2–12.
4. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and Th17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:762–776.
5. O'Shea JJ, Laurence A, McInnes IB. Back to the future: oral targeted therapy for RA and other autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:173–182.
6. Meyer SC, Levine RL. Molecular pathways: molecular basis for sensitivity and resistance to JAK kinase inhibitors. *Clin Cancer Res*. 2014;20:2051–2059.
7. Limaverde-Sousa G, Stemberg C, Ferreria CG. Antiangiogenesis beyond VEGF inhibition: a journey from antiangiogenic single-target to broad-spectrum agents. *Cancer Treat Rev*. 2014;40:548–557.
8. Marfe G, Di Stefano C. Bypass mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibition in chronic myelogenous leukaemia. *Curr Drug Discov Technol*. 2014;11:145–153.

Prostanoides, ácido acetilsalicílico e compostos correlatos

Carlo Patrono

O ácido araquidônico, ou ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico, é um ácido graxo poli-insaturado com 20 carbonos esterificado no domínio fosfolipídico das membranas celulares. Em resposta a estímulos químicos, físicos e hormonais, o ácido araquidônico é liberado a partir da posição sn2 do esqueleto de glicerol por ação de várias fosfolipases A_2, e pode ser submetido a conversão enzimática rápida para uma série de derivados oxigenados coletivamente denominados eicosanoides. As enzimas que catalisam várias modificações estruturais de ácido araquidônico livre incluem sintases da prostaglandina H (vulgarmente conhecido como ciclo-oxigenases [COX]), lipo-oxigenases e isoenzimas do citocromo P-450. Os eicosanoides resultantes incluem prostanoides (prostaglandinas e tromboxano A_2), leucotrienos, lipoxinas e epoxilinas. O ácido araquidônico esterificado pode também ser submetido à peroxidação *in situ*, catalisada por radicais de oxigênio, para formar uma série de isômeros correspondentes chamados isoeicosanoides.

Os eicosanoides não são armazenados, mas são produzidos em resposta a estímulos diversos, com um padrão que reflete a distribuição celular específica de enzimas metabolizantes do ácido araquidônico e isomerases e sintases a jusante. Os eicosanoides não são hormônios circulantes, mas, sim, autacoides onipresentes que modulam a intensidade e a duração de muitas respostas celulares importantes de uma forma autócrina (atuando nas mesmas células que as produzem) ou parácrina (que age sobre as células vizinhas).

Biossíntese e ação dos prostanoides

Os prostanoides incluem prostaglandinas D_2, E_2, $F_{2\alpha}$ e I_2 (prostaciclina) e tromboxano A_2. Eles são formados por meio de ações sequenciais da fosfolipase A_2 para liberar o ácido araquidônico dos fosfolipídios da membrana, da sintase da prostaglandina H para catalisar a ciclo-oxigenação do ácido araquidônico para formar a prostaglandina intermediária instável G_2 e sua redução de prostaglandina H_2, e isomerases e sintases específicas de modo a catalisar a conversão de prostaglandina H_2 para prostanoides diferentes (Fig. 37-1). Uma vez formados, os prostanoides interagem com receptores específicos acoplados à proteína G para evocar uma variedade de respostas celulares, dependendo do local da sua biossíntese (Fig. 37-1).

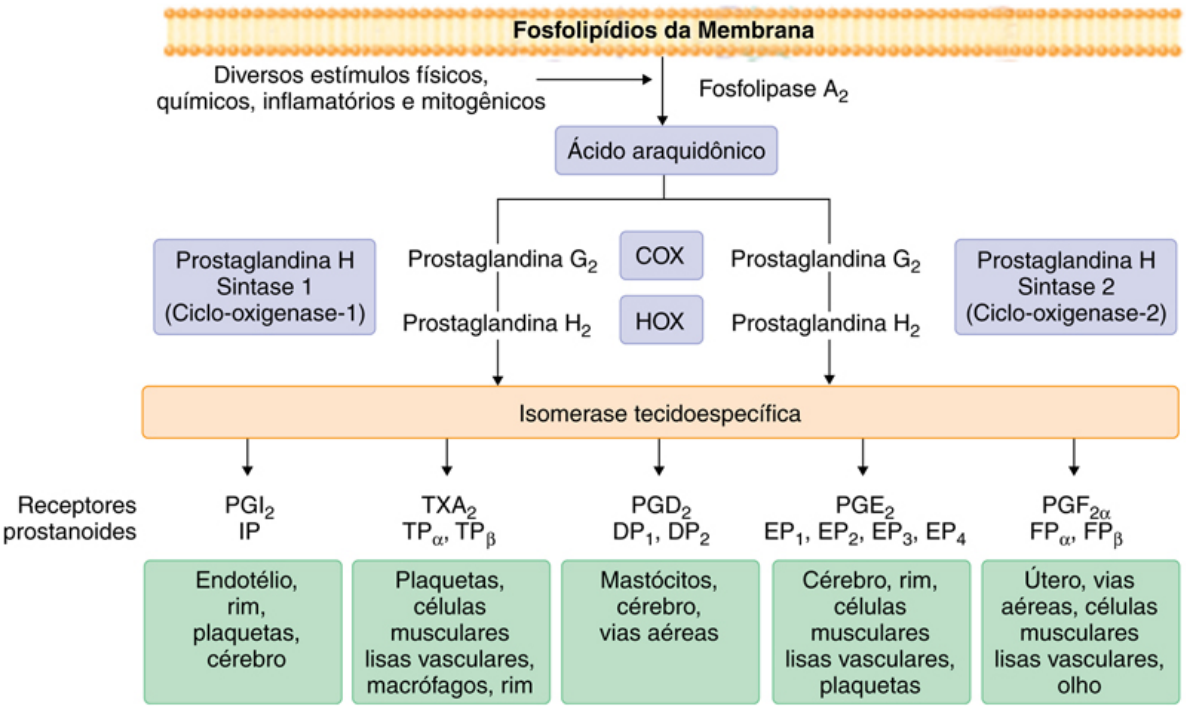

FIGURA 37-1 Produção e ações das prostaglandinas e do tromboxano.
O ácido araquidônico, um ácido graxo de 20 carbonos que contém quatro ligações duplas, é liberado da posição do sn2 nos fosfolipídios da membrana por meio da fosfolipase A_2, que é ativada por diversos estímulos. O ácido araquidônico é convertido por sintases da prostaglandina H, que têm atividade tanto de ciclo-oxigenase (COX) quanto de hidroperoxidase (HOX), para a prostaglandina H_2 intermediária instável. As sintases são coloquialmente denominadas ciclo-oxigenases e existem em duas formas: ciclo-oxigenase-1 e ciclo-oxigenase-2. A prostaglandina H_2 é convertida por uma isomerase específica do tecido para prostanoides múltiplos. Esses lipídios bioativos ativam os receptores celulares específicos da membrana da superfamília de receptores G acoplados à proteína. Alguns dos tecidos nos quais os prostanoides individuais exercem efeitos proeminentes são indicados. DP = receptor de prostaglandina D_2; EP = receptor de prostaglandina E_2; FP = receptor de prostaglandina $F_{2\alpha}$; IP = receptor de prostaciclina; TP = receptor de tromboxano.

Duas sintases da prostaglandina H foram identificadas: a sintase-1 da prostaglandina H é expressa constitutivamente em todas as células, e a sintase-2 da prostaglandina H é expressa constitutivamente em algumas células (p. ex., neurônios e células renais) e é induzida em outros tipos de células em resposta a citocinas (p. ex., em monócitos), promotores tumorais (p. ex., em células epiteliais intestinais), fatores de crescimento (p. ex., nas células-tronco derivadas da medula óssea) e estresse de cisalhamento laminar (p. ex., em células endoteliais). Como os medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) têm como alvo a atividade COX dessas enzimas, eles ficaram conhecidos coloquialmente como COX-1 e COX-2.[1] Ambas as enzimas são homodímeros que convertem o ácido araquidônico, duas moléculas de O_2 e dois elétrons de um ou mais redutores desconhecidos para a prostaglandina H_2. COX-1 e COX-2 são encontrados predominantemente nas mesmas organelas celulares, na superfície luminal do retículo endoplasmático e no envelope nuclear das células. Apenas um monômero de um dímero catalisa a oxigenação do ácido

araquidônico a qualquer momento. A conversa cruzada entre os monômeros serve como uma maneira de a COX-2 exibir seletividade para o ácido araquidônico, mesmo quando é um componente menor do *pool* de ácidos graxos disponíveis, e para manter uma "fase tardia" de produção prostanoide. Por outro lado, a COX-1 pode oxigenar o ácido araquidônico de maneira eficiente na fase inicial da produção prostanoide, quando esse substrato representa uma grande fração dos ácidos graxos livres, mas pode ser inibida por outros ácidos graxos concorrentes na fase tardia.

As análises fenotípicas de camundongos deficientes de COX-1 e de COX-2, bem como os estudos com inibidores seletivos das isoformas, sugerem que existem processos em que cada isoenzima é singularmente envolvida (p. ex., agregação plaquetária para a COX-1, ovulação e desenvolvimento neonatal para a COX-2) e outros em que ambas as isozimas funcionam de maneira coordenada (p. ex., inflamação e sua resolução, ulceração gastrointestinal e cura, além de carcinogênese). Uma maneira na qual as duas vias biossintéticas podem ser dissociadas metabolicamente é por meio de um acoplamento preferencial das isozimas COX para várias fosfolipases a montante e sintases a jusante, condicionando a formação preferencial de um determinado prostanoide por um tipo celular específico (p. ex., a prostaciclina dependente de COX-2 por células endoteliais vasculares).

Além disso, a oxigenação da COX-2 pode desempenhar um papel único em uma nova via de sinalização dependente de liberação de endocanabinoides induzida por agonistas.[2] Entre os produtos da oxigenação de COX-2 dos endocanabinoides estão as prostaglandinas de gliceril, algumas das quais (p. ex., prostaglandina de gliceril E_2 e prostaglandina de gliceril I_2) exibem atividades biológicas interessantes nos sistemas inflamatórios, neurológicos e vasculares.

Medições da via da sintase da prostaglandina H

Os prostanoides são formados *in vivo* a uma taxa relativamente baixa (p. ex., 0,1 ng/kg por minuto para prostaciclina e tromboxano A_2) e são metabolizados extensivamente por enzimas do pulmão e do fígado para formar os derivados quimicamente estáveis, mas biologicamente inativos, que são excretados principalmente pelos rins. Dada a instabilidade química e as concentrações extremamente baixas (1 a 2 pg/mL) de prostanoides na circulação sistêmica, a avaliação da sua produção em seres humanos é altamente fundamentada em medidas de metabólitos urinários estáveis (p. ex., 11-desidro-tromboxano B_2, um derivado enzimático importante do tromboxano A_2 e 2,3-dinor-6-ceto-$PGF_{1\alpha}$, um derivado enzimático importante de prostaciclina). Essas medidas analíticas mostraram que a excreção de metabólitos do tromboxano é principalmente derivada da biossíntese plaquetária do tromboxano e, em grande parte, reflete a taxa de ativação plaquetária *in vivo*. Do mesmo modo, a excreção do metabólito de prostaciclina reflete a taxa de biossíntese de prostaciclina vascular *in vivo*. A biossíntese do tromboxano é persistentemente aumentada em associação aos principais fatores de risco cardiovasculares (p. ex., diabetes melito). Tanto a biossíntese do tromboxano quanto a da prostaciclina são episodicamente aumentadas em pacientes com síndromes coronarianas agudas, refletindo talvez uma resposta homeostática às interações vasculares plaquetárias aceleradas.

Os estudos da farmacologia humana de inibidores da COX têm se baseado principalmente no desenvolvimento de exames de sangue total de COX-1 plaquetária (com base nas medições tromboxano B_2 sérico) e COX-2 monocitária (com base na produção da prostaglandina E_2 induzida por lipopolissacarídeos). Esses exames têm sido úteis na caracterização da potência variável de AINEs na inibição da COX-1 e COX-2 *in vitro* (uma medida da seletividade da isozima) e na determinação *ex vivo* da dependência de dose e tempo dos seus efeitos inibitórios na saúde e na doença.

Farmacologia clínica de inibição da sintase da prostaglandina H

A maioria dos AINEs tradicionais inibe COX-1 e COX-2 com potência semelhante (Fig. 37-2). Alguns AINEs tradicionais (p. ex., nimesulida e diclofenaco) e uma classe de inibidores COX-2 chamados coxibes (p. ex., celecoxibe e etoricoxibe) são mais potentes na inibição da COX-2 do que COX-1 (Fig. 37-2). Esses medicamentos são classificados em três categorias gerais com base em seu mecanismo de ação. Uma categoria de inibidores inclui inibidores competitivos livremente reversíveis, como o ibuprofeno e o ácido mefenâmico. A ligação desses inibidores para os locais de COX de ambos os monômeros que compreendem um dímero é necessária para inibição da oxigenação de COX-2 do substrato. Um segundo grupo de inibidores, incluindo flurbiprofeno, meclofenamato, diclofenaco e indometacina, compreende inibidores não covalentes dependentes do tempo. Esses AINEs são inibidores alostéricos que se ligam a um monômero de COX para inibir a sua atividade. O ácido acetilsalicílico é exclusivo de um terceiro grupo de inibidores que causam uma inibição não covalente tempo-dependente. Esses AINEs são inibidores alostéricos que se ligam a um dos monômeros da COX para inibir sua atividade. Ácido acetilsalicílico é único em um terceiro grupo de inibidores que causa uma inibição covalente tempo-dependente. A ligação de ácido acetilsalicílico para COX-1 ou COX-2 leva à acetilação irreversível de um resíduo de serina altamente conservado (Ser-529 e Ser-516 nas COX-1 e COX-2 humanas, respectivamente). O ácido acetilsalicílico acetila apenas um monômero de um dímero de COX-1 para causar a perda completa de atividade COX. O ácido acetilsalicílico também acetila com máxima potência um monômero de COX-2 humano. O monômero acetilado de COX-2 tratado por ácido acetilsalicílico forma o ácido 15-hidroperoxieicosatetraenoico a partir do ácido araquidônico, enquanto o monômero parceiro não acetilado forma, principalmente, a prostaglandina H_2, mas apenas com 15% a 20% da taxa de COX-2 nativa. Assim, o efeito do ácido acetilsalicílico sobre a COX-2 é uma inibição alostérica incompleta em comparação ao observado com COX-1.

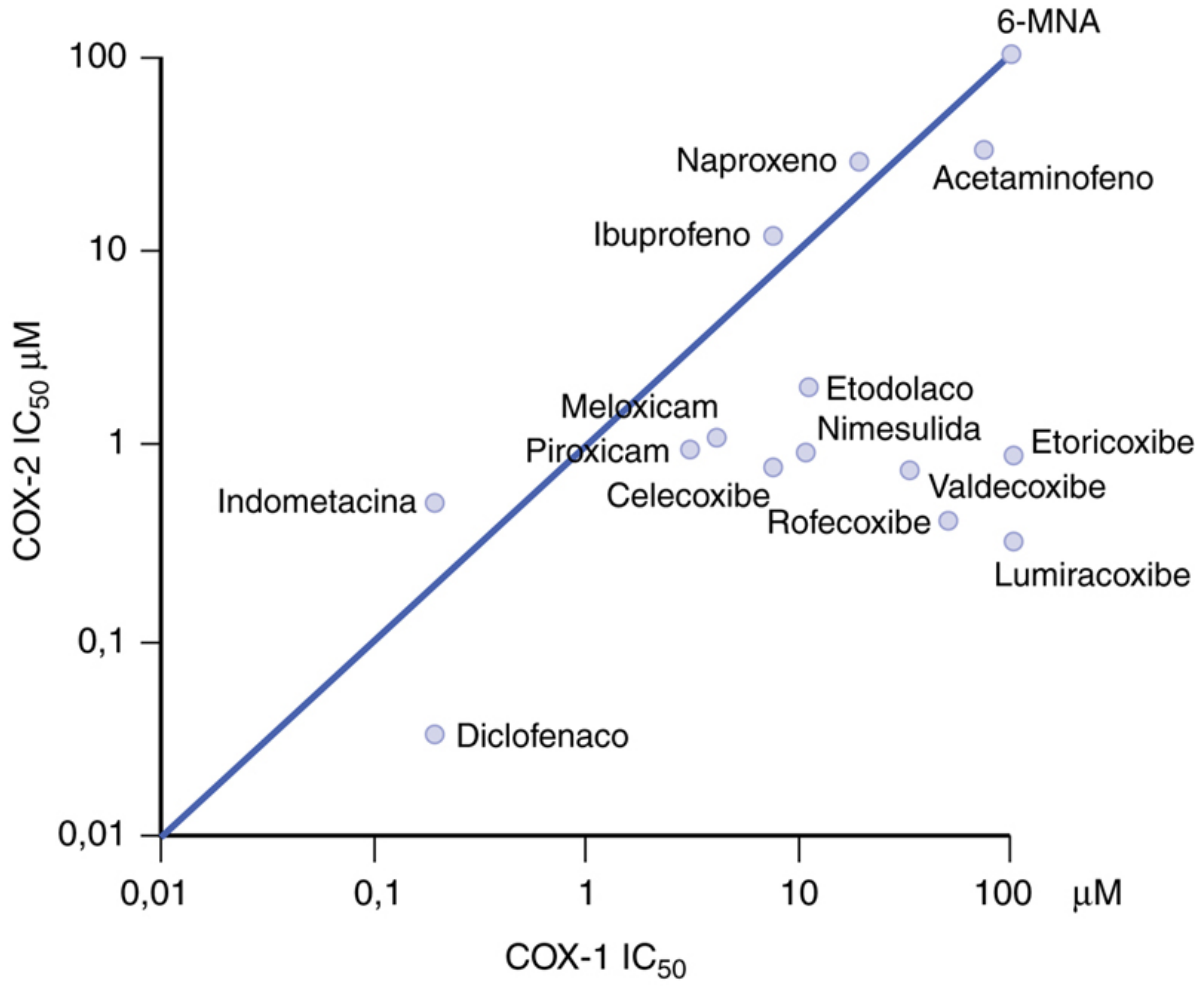

FIGURA 37-2 **Seletividade COX-2 como uma variável contínua.**
As concentrações de vários inibidores COX-2 para inibir a atividade de COX-1 plaquetária e monócitos de COX-2 em 50% (IC_{50}) são representadas graficamente na abscissa e nas escalas de ordenadas, respectivamente. A *linha sólida* descreve a inibição equipotente de COX-1 e COX-2. Os símbolos à esquerda dessa linha denotam a inibição maior de COX-1 do que de COX-2. Os símbolos à direita dessa linha indicam inibição progressivamente maior de COX-2 do que de COX-1, ou seja, graus elevados da seletividades de COX-2. O ácido acetilsalicílico não é mostrado na figura porque a incubação em longo prazo necessária para a expressão de COX-2 nos monócitos no sangue total humano afeta a estabilidade química do fármaco e subestima a sua potência inibitória. 6-MNA = ácido 6-metoxi-2-naftilacético, o metabólito ativo de nabumetona.

Os AINEs tradicionais normalmente inibem a COX-1 plaquetária e a COX-2 monocitária em 50% a 90%, dependendo da dose, sendo que esse efeito é normalmente transitório, dependendo da dose e da meia-vida (Fig. 37-3). Os coxibes inibem a COX-2 monocitária na mesma extensão que outros AINEs, enquanto substancialmente poupam a COX-1 plaquetária (e presumivelmente de outras células) na maioria dos pacientes expostos a doses terapêuticas. Por outro lado, o ácido acetilsalicílico alcança a inativação da COX-1 plaquetária praticamente completa (i.e., >97%) e persistente (i.e., ≥24 horas) em virtude de o seu mecanismo de ação e incapacidade irreversível das plaquetas anucleadas sintetizarem novamente a enzima. O ácido acetilsalicílico é igualmente potente na acetilação da COX-1 e COX-2 *in vitro*. No entanto, seu mecanismo de ação único e suas características farmacocinéticas incomuns (20 minutos de meia-vida; encontro pré-sistêmico com as plaquetas-alvo no sangue portal antes de metabolismo hepático de primeira passagem) permitem a inibição seletiva e cumulativa de COX-1 plaquetária em doses baixas, enquanto poupam substancialmente a COX-2 vascular. O efeito do ácido acetilsalicílico sobre a produção de tromboxano A_2 dependente de COX-1 é saturável em doses diárias tão baixas quanto 30 a 50 mg; por outro lado, seu efeito inibitório sobre a biossíntese da prostaglandina I_2 dependente de COX-2 é dose-dependente, com doses diárias de até 650 a 1.300 mg.

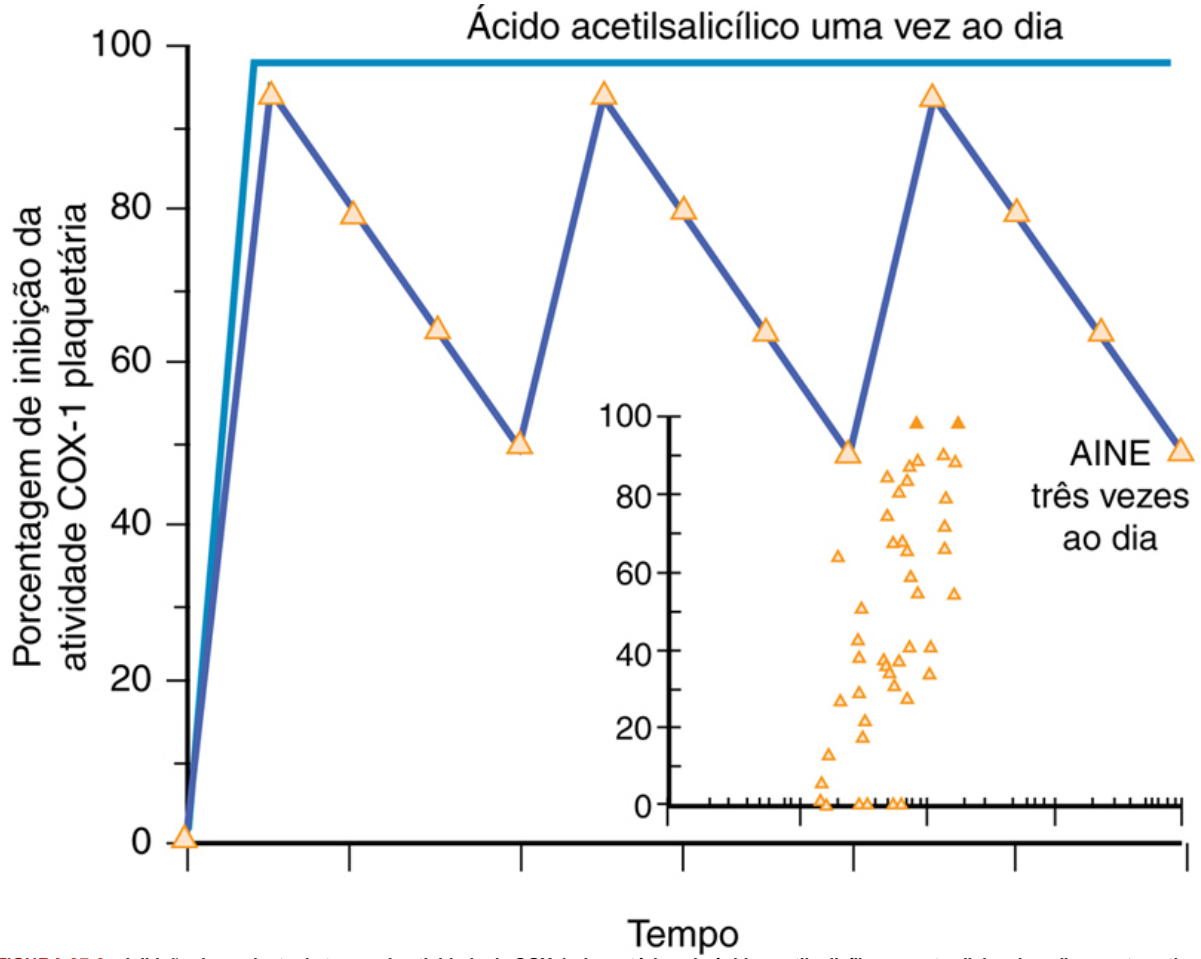

FIGURA 37-3 Inibição dependente do tempo da atividade de COX-1 plaquetária pelo ácido acetilsalicílico e um tradicional medicamento anti-inflamatório não esteroide (AINE).
O curso do tempo médio de inibição de tromboxano B_2 sérico, um índice da atividade COX-1 plaquetária *ex vivo*, é representado com mais de 24 horas após a administração da dose baixa de ácido acetilsalicílico uma vez por dia e um AINE tradicional com meia-vida curta administrado a cada 8 horas. A *inserção* mostra a variabilidade interindividual na relação entre os níveis plasmáticos de AINE plotado na escala log abscissa e o nível correspondente de inibição da COX-1 plaquetária plotada na ordenada.

As relações entre a atividade de inibição da isozima COX, a redução na formação de prostanoide e as mudanças na função celular *in vivo* dependente de prostanoides não são necessariamente lineares. A relação marcadamente não linear entre a inativação de COX-1 plaquetária e inibição da ativação plaquetária dependente do tromboxano *in vivo* tem importantes implicações clínicas para os efeitos cardiovasculares do ácido acetilsalicílico em baixas doses *versus* os AINEs tradicionais (ver adiante). Além disso, a variabilidade interindividual nos níveis plasmáticos da substância, bem como no correspondente nível de inibição de isoenzimas da COX, contribui para a substancial imprevisibilidade da resposta clínica individual para os inibidores de COX (E-Fig. 37-1).

Baixas Doses de Ácido Acetilsalicílico como um Agente Antitrombótico e Anticâncer

Efeitos Antitrombóticos

A eficácia e a segurança do ácido acetilsalicílico como um agente antitrombótico foram avaliadas em diversas populações, que vão desde pessoas aparentemente saudáveis, com baixo risco de complicações vasculares (a chamada prevenção primária), até pacientes de alto risco que apresentam ou sobrevivem a um infarto agudo do miocárdio ou um AVC isquêmico agudo (chamado prevenção secundária). A eficácia clínica do ácido acetilsalicílico foi demonstrada em doses que variam de 50 a 162 mg, administradas uma vez por dia (Tabela 37-1), consistente com a natureza irreversível de seu mecanismo de ação. Além disso, ainda não se sabe se doses mais elevadas (p. ex., 300 a 325 mg) conferem benefícios adicionais, consistentes com saturabilidade da acetilação de COX-1 plaquetária em doses baixas.[3,4]

Tabela 37-1

Distúrbios vasculares para os quais a menor dose de ácido acetilsalicílico mostra-se eficaz

DOENÇA	MENOR DOSE DIÁRIA EFICAZ (mg)
AIT e AVC isquêmico*	50
Homens com alto risco cardiovascular	75
Hipertensão essencial	75
Angina crônica estável	75
Angina instável ou NSTEMI*	75
Estenose grave da artéria carótida*	75
Policitemia vera	100
AVC isquêmico agudo*	160
STEMI agudo	162

AIT = ataque isquêmico transitório; NSTEMI = infarto do miocárdio de elevação não ST; STEMI = infarto do miocárdio de elevação ST.

* As doses mais altas foram testadas e não conferem nenhuma maior redução do risco.

Nos seis ensaios de prevenção primária entre 95.000 indivíduos de baixo risco, a alocação de ácido acetilsalicílico resultou em uma redução do risco de 12% em relação a eventos vasculares sérios (infarto do miocárdio, AVC ou morte vascular).[A1] Esse efeito protetor ocorreu, principalmente, por uma redução no infarto do

miocárdio não fatal. O efeito líquido sobre o curso não foi significativo, refletindo uma pequena redução no AVC isquêmico e os efeitos de reequilíbrio sobre acidente vascular cerebral hemorrágico. Não houve redução significativa na mortalidade vascular. O ácido acetilsalicílico aumentou os sangramentos gastrointestinais (ou outros extracranianos) em cerca de 50%.[A1] O equilíbrio entre benefícios cardiovasculares e risco de hemorragia associado a ácido acetilsalicílico de baixa dose na prevenção primária específica é desconhecido.[5]

Em 16 ensaios de prevenção secundários em 17.000 pacientes com alto risco de infarto do miocárdio anterior, ou acidente vascular cerebral anterior ou isquemia cerebral transitória, a alocação de ácido acetilsalicílico rendeu 19% menos eventos vasculares graves, com as mesmas reduções proporcionais em eventos coronarianos (redução do risco relativo em 20%) e acidente vascular cerebral isquêmico (redução do risco relativo em 22%), mas um aumento não significativo no acidente vascular cerebral hemorrágico.[A1] O benefício absoluto do ácido acetilsalicílico foi cerca de 25 vezes maior na prevenção secundária do que na primária (15 *versus* 0,6 menos eventos vasculares por 1.000 por ano). Em ensaios clínicos de prevenção primária e secundária, as reduções proporcionais em eventos vasculares sérios pareceram semelhantes para homens e mulheres e para as pessoas mais velhas e mais jovens. Os riscos de eventos vasculares sérios e de grandes hemorragias extracranianas foram previstos pelos mesmos fatores de risco independentes (idade, sexo masculino, diabetes melito, tabagismo, pressão arterial e índice de massa corporal), de modo que aqueles com alto risco de complicações vasculares também tiveram um alto risco de hemorragia.

Para a prevenção secundária da doença cardiovascular, os benefícios líquidos da adição de ácido acetilsalicílico a outras medidas preventivas (p. ex., estatinas) excedem substancialmente os riscos de sangramento, independentemente da idade e sexo.

Efeitos Anticancerosos

O ácido acetilsalicílico, 75 mg por dia ou mais, durante pelo menos vários anos, reduz a incidência e a mortalidade do câncer colorretal.[A2] O seguimento em longo prazo de ensaios de prevenção vascular randomizados de ácido acetilsalicílico diariamente *versus* controle mostrou que o ácido acetilsalicílico reduziu não só a incidência e a mortalidade por câncer colorretal, mas também a morte devido a vários outros cânceres comuns. Além disso, a metanálise demonstrou redução em curto prazo pela utilização de ácido acetilsalicílico diariamente na incidência e mortalidade por câncer tanto em mulheres como em homens, e tanto em não fumantes como em fumantes.[A3]Em um estudo randomizado de portadores de genes de câncer colorretal hereditário, o ácido acetilsalicílico (600 mg por dia) durante uma média de 25 meses reduziu substancialmente a incidência de câncer após cerca de 5 anos.[A4] A utilização de baixas doses de ácido acetilsalicílico também reduziu o risco de metástases,[A5] especialmente para adenocarcinomas. O mecanismo subjacente ao efeito quimiopreventivo da dose baixa de ácido acetilsalicílico pode envolver a inibição da ativação plaquetária.[6]Evidências mais recentes demonstram que o risco de hemorragia maior com ácido acetilsalicílico diminui com o uso prolongado, sugerindo que o equilíbrio entre risco e benefício favorece o uso do ácido acetilsalicílico diariamente na prevenção primária do câncer colorretal e outros cânceres.[7] A revisão regulamentar das evidências existentes, bem como diretrizes de tratamento, é necessária para essa potencial estratégia quimiopreventiva.

Medicamentos Anti-inflamatórios Não Esteroides Tradicionais e Coxibes

Os AINEs constituem um grupo quimicamente heterogêneo de compostos que proporcionam alívio sintomático da dor e inflamação associada a uma variedade de doenças humanas, incluindo as doenças reumáticas. Suas ações terapêuticas comuns (i.e., analgésica, anti-inflamatória e antipirética) são geralmente acompanhadas de efeitos adversos com base em mecanismos sobre as funções gastrointestinal, cardiovascular e renal. Os prostanoides reproduzem os principais sinais e sintomas da resposta inflamatória e causam hiperalgesia e febre. Por causa da redundância dos mediadores dessas respostas, não é surpreendente que os AINEs exerçam apenas um efeito anti-inflamatório moderado, sejam somente eficazes contra a dor de intensidade baixa a moderada, e reduzam a febre, mas não interfiram no controle fisiológico da temperatura do corpo. As ações analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas dos AINEs tradicionais são altamente reproduzidas por coxibes, uma classe de inibidores seletivos de COX-2.

A seletividade de COX-2 é uma variável contínua (Fig. 37-2). Assim, pode-se caracterizar de maneira pragmática três níveis de seletividade de COX-2 em termos da probabilidade de COX-1 poupada em níveis plasmáticos terapêuticos: baixo (p. ex., acetaminofeno), intermediário (p. ex., celecoxibe, nimesulida e diclofenaco) e alto (p. ex., rofecoxibe, etoricoxibe e lumiracoxibe).

Interações Medicamentosas

Os AINEs podem modificar a farmacocinética ou a farmacodinâmica de outros medicamentos administrados concomitantemente, resultando em interações medicamentosas clinicamente importantes. A interação farmacodinâmica pode ocorrer entre a maioria dos AINEs e várias classes de medicamentos anti-hipertensivos. A produção reduzida de prostaciclina vasodilatadora e prostaglandina natriurética E_2, como consequência da inibição renal de COX-2, resulta em vasoconstrição e retenção de sódio e água que, por sua vez, tendem a elevar a pressão arterial, independentemente do mecanismo de ação dos medicamentos anti-hipertensivos. Essa interação farmacodinâmica tem sido descrita com a maioria dos AINEs tradicionais (incluindo acetaminofeno) e coxibes, mas não com baixa dose de ácido acetilsalicílico.

Alguns AINEs favorecendo a COX-1 sobre a inibição de COX-2, como ibuprofeno e naproxeno, podem interferir no efeito antiplaquetário de baixa dose do ácido acetilsalicílico ao competir com o ácido acetilsalicílico para um local de ancoragem comum (arginina-120) no interior do canal da COX-1. Os medicamentos que favorecem a inibição da COX-2 em relação à inibição da COX-1, como acetaminofeno e diclofenaco, não interferem no efeito farmacodinâmico de baixa dose do ácido acetilsalicílico, de forma semelhante ao celecoxibe e o rofecoxibe.

Complicações Gastrointestinais e Hemorrágicas

As complicações gastrointestinais superiores (sangramentos, perfurações e obstruções)[8,9] ocorrem em 1% a 2% de pacientes tratados com AINE (Cap. 139). A taxa de mortalidade associada à hospitalização devido a grandes eventos gastrointestinais é de 5% a 6% em estudos recentes. As taxas de mortalidade associadas a complicações gastrointestinais superiores ou inferiores devido aos AINEs são semelhantes. Os principais fatores de risco para hemorragia digestiva alta são representados por idade e histórico anterior de distúrbios gastrointestinais (E-Fig. 37-1). Sexo masculino, tabagismo e ingestão de álcool aumentam esse risco em menos de duas vezes, assim como os glicocorticoides orais. Os anticoagulantes orais, tienopiridinas e baixa dose de ácido acetilsalicílico aumentam o risco de complicações hemorrágicas induzidas por AINE em duas a três vezes. O excesso dessas complicações devido aos AINEs tradicionais tem sido estimado entre três e 30 eventos por 1.000 pacientes tratados por ano, dependendo da ausência ou presença de fatores de risco (E-Fig. 37-1).

Os inibidores altamente seletivos da COX-2 estão associados a uma redução de risco relativo estatisticamente significativa de 50% a 66% em complicações da úlcera em comparação ao naproxeno ou ibuprofeno. No entanto, nenhum desses agentes foi disponibilizado no mercado dos Estados Unidos.

Complicações Cardiovasculares

Uma metanálise de participantes individuais de ensaios clínicos aleatórios de cinco coxibes diferentes, revelou que, em comparação ao placebo, a atribuição a um coxibe foi associada a um risco 37% maior de eventos vasculares sem heterogeneidade estatisticamente significativa entre os diferentes coxibes.[A6] Esse excesso de risco de eventos vasculares foi obtido principalmente a partir de um risco duas vezes maior de infarto do miocárdio. No geral, não houve diferença significativa na incidência de eventos vasculares entre um coxibe e qualquer AINE tradicional, mas houve evidência de heterogeneidade significativa entre o naproxeno e outros AINEs tradicionais (em grande parte representada por ibuprofeno e diclofenaco). Os efeitos proporcionais sobre os principais eventos vasculares foram independentes das características basais, incluindo o risco vascular. Portanto, o excesso absoluto de eventos vasculares importantes causados por coxibes e alguns AINEs tradicionais variou entre dois e nove para cada 1.000 pacientes atribuídos a 1 ano de tratamento, dependendo do nível da linha de base de risco cardiovascular.

As evidências recentes sugerem que o risco de infarto do miocárdio depende da extensão da inibição de COX-2 e não da seletividade variável do inibidor de COX-2.[10]Esse risco parece ser modulado pela inibição da atividade de alto grau concomitante e persistente de COX-1 plaquetária, tal como sugerido pelo fenótipo cardiovascular neutro associado a um regime de alta dose de naproxeno.[A6] No entanto, em pacientes de alto risco cardiovascular, cujas plaquetas COX-1 são completa e persistentemente inativadas por dose baixa de ácido acetilsalicílico, a administração de qualquer inibidor de COX-2 (incluindo naproxeno) é suscetível de produzir consequências cardiovasculares prejudiciais.

Dada a relação não linear entre a inibição da atividade COX-1 de plaquetas e a inibição da ativação de plaquetas *in vivo*, não é surpreendente que os perfis de segurança cardiovasculares dos coxibes e alguns AINEs tradicionais (p. ex., diclofenaco) pareçam semelhantes porque ambos não conseguem inibir a ativação de plaquetas de maneira adequada independentemente da sua seletividade COX-2. O aparecimento precoce, a dependência da dose e a dissipação lenta do risco são características importantes da cardiotoxicidade relacionada a COX-2.

Referência de Grau A

A1. Baigent C, Blackwell L, Collins R, for the Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849–1860.

A2. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1741–1750.

A3. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet*. 2012;379:1602–1612.

A4. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:2081–2087.

A5. Rothwell PM, Wilson M, Price JF, et al. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet*. 2012;379:1591–1601.

A6. CNT Collaboration Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382:769–779.

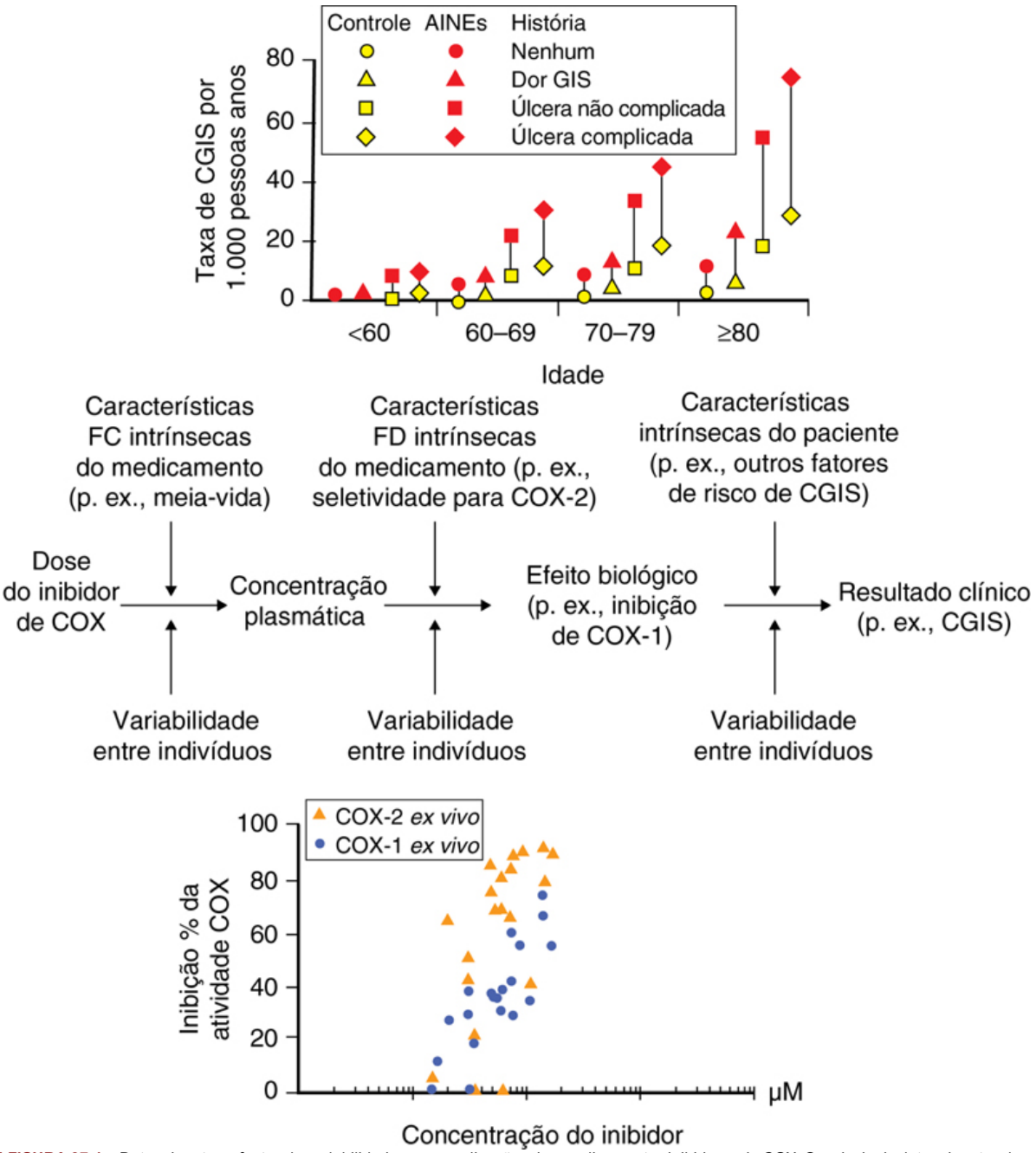

E-FIGURA 37-1 Determinantes e fontes de variabilidade nas complicações dos medicamentos inibidores de COX. Os principais determinantes da probabilidade de uma complicação gastrintestinal superior (CGIS) resultante da administração de um inibidor de ciclo-oxigenase (COX) incluem variáveis farmacocinéticas (FC) e farmacodinâmicas (FD), bem como a interação do medicamento com os fatores de risco preexistentes para CGIS. As características FC, como a meia-vida do medicamento, e as características FD, como a sua seletividade pela isoforma COX-2, são intrínsecas ao inibidor de COX. A presença ou ausência de fatores de risco para CGIS certamente vai variar entre os pacientes. A grande variabilidade entre os indivíduos surge de várias fontes e é sobreposta em cada um desses efeitos. Além dos níveis plasmáticos variáveis alcançados após a dosagem oral de um inibidor de COX, a inibição da isoenzima plaquetária COX-1 (*círculos*) e da isoenzima monocitária COX-2 (*triângulos*) em resposta a qualquer determinado nível plasmático do inibidor é altamente variável em cada indivíduo, como mostra o painel inferior. As taxas estimadas de CGIS nas mulheres, de acordo com a idade e a presença ou ausência de uma história dessas complicações e uso regular de AINEs, estão representadas no painel superior. As linhas sólidas ligando cada par de símbolos amarelos e vermelhos retratam o excesso absoluto de complicações relacionadas ao tratamento com AINE.

Referências Gerais

1. Rouzer CA, Marnett LJ. Cyclooxygenases: structural and functional insights. *J Lipid Res*. 2009;50:S29–S34.
2. Blankman JL, Cravatt BF. Chemical probes of endocannabinoid metabolism. *Pharmacol Rev*. 2013;65:849–871.
3. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010;363:930–942.
4. Patrignani P, Tacconelli S, Piazuelo E, et al. Reappraisal of the clinical pharmacology of low-dose aspirin by comparing novel direct and traditional indirect biomarkers of drug action. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1320–1330.
5. Patrono C. Low-dose aspirin in primary prevention: cardioprotection, chemoprevention, both or neither? *Eur Heart J*. 2013;34:3403–3411.
6. Thun MJ, Jacobs EJ, Patrono C. The role of aspirin in cancer prevention. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9:259–267.
7. Rothwell PM. Aspirin in prevention of sporadic colorectal cancer: current clinical evidence and overall balance of risks and benefits. *Recent Results Cancer Res*. 2013;191:121–142.
8. Thiagarajan P, Jankowski JA. Aspirin and NSAIDs; benefits and harms for the gut. *Best Pract Clin Gastroenterol*. 2012;26:197–206.
9. García Rodríguez LA, Lin KJ, Hernández-Díaz S, Johannsson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation*. 2011;123:1108–1115.
10. Patrono C, Baigent C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the heart. *Circulation*. 2014;129:907–916.

38

Terapia antitrombótica

Sam Schulman

Jack Hirsh

A terapia antitrombótica suprime os mecanismos hemostáticos naturais (Cap. 171) e é eficaz na prevenção e no tratamento do tromboembolismo venoso, cardíaco e arterial. Encontra-se agora disponível uma variedade de medicamentos que interferem em diferentes passos da coagulação e ativação plaquetária, por vezes, com efeitos sinérgicos. Ensaios clínicos randomizados têm produzido um conjunto substancial de literatura baseada na evidência de modo a orientar o uso da terapia antitrombótica para uma ampla gama de condições clínicas. Recomendações atualizadas foram publicadas nas novas diretrizes de prática clínica baseadas em evidência do American College of Chest Physicians (ACCP), nona edição, de 2012 (também acessíveis em http://journal.publications.chestnet.org/ss/guidelines.aspx). (Ver Recomendações de Grau A para Terapia Antitrombótica no final do texto neste capítulo.)

Agentes farmacológicos

Antagonistas da Vitamina K

Durante mais de 60 anos, os antagonistas da vitamina K foram os únicos anticoagulantes orais disponíveis para uso clínico. Agora, com o desenvolvimento de novos agentes orais que têm como alvo enzimas individuais da coagulação (ver adiante), a situação está mudando. As cumarinas são antagonistas da vitamina K, das quais a varfarina é a mais amplamente utilizada. As cumarinas inibem a redutase da vitamina K que catalisa a redução do 2,3-epóxido (vitamina K epóxido), conduzindo, assim, à depleção de vitamina KH_2, que é necessária para a produção de proteínas de coagulação funcionalmente ativas (γ-carboxiladas) (fatores II [protrombina], VII, IX e X) e proteínas anticoagulantes (proteína C e proteína S) (Cap. 175). A vitamina K_1 em fontes alimentares pode reverter esses efeitos das cumarinas porque é reduzida a vitamina KH_2 por uma vitamina K redutase insensível à varfarina (Fig. 38-1).

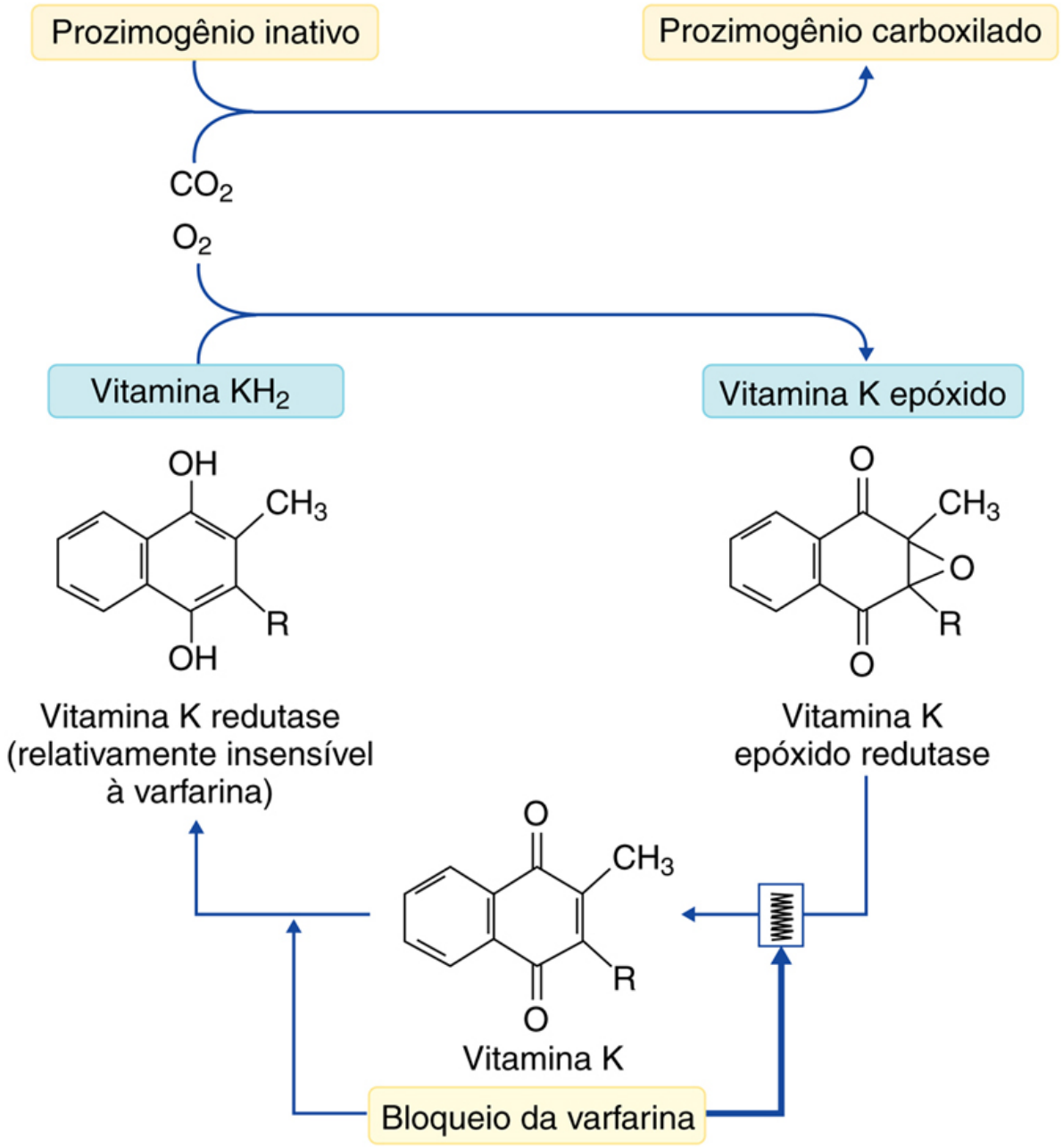

FIGURA 38-1 A varfarina inibe a vitamina K epóxido redutase e conduz à depleção intracelular (no hepatócito) de vitamina KH_2. A vitamina KH_2 é necessária para a conversão (por γ-carboxilação) das proteínas de coagulação funcionalmente inativas para ativas. O efeito anticoagulante da varfarina pode ser revertido pela vitamina K_1 em alimentos, porque esta é reduzida à vitamina KH_2 por uma vitamina K-redutase insensível à varfarina.

A varfarina é rápida e quase completamente absorvida a partir do trato gastrointestinal. Tem uma meia-vida de cerca de 40 horas, um início retardado de ação (2 a 7 dias, dependendo da dose) e um efeito anticoagulante residual de até 5 dias após a descontinuação do tratamento. A relação dose-resposta da varfarina é muito variável entre indivíduos e é influenciada por muitos fatores, incluindo idade, peso corporal, doença hepática, quantidade de vitamina K_1 na dieta, fatores genéticos, uso de fármacos concomitantes, a adesão do paciente e ajustes de dose inadequados. Desses fatores, os ajustes de dose inadequados e o melhoramento da adesão pela educação do paciente são os mais facilmente corrigíveis.

O efeito da varfarina deve ser cuidadosamente monitorado para evitar sobredosagem ou subdosagem. O controle laboratorial é realizado pela medição do tempo de protrombina e é reportado como uma relação normalizada internacional (INR). Durante a iniciação da terapia com varfarina, a INR reflete principalmente a depressão do fator VII, o qual tem uma meia-vida de apenas 6 horas. A confiabilidade do monitoramento da varfarina parece ser melhorada usando-se nomogramas de papel ou algoritmos apoiados por computador. A conveniência do controle é aumentada com um instrumento portátil de picada digital (*point-of-care*). A dosagem guiada por farmacogenética da varfarina foi avaliada em quatro estudos randomizados sem produzir prova de que a taxa de complicações graves de hemorragia ou tromboembólicas seja reduzida, e o custo atual é de 100 a 200 dólares por paciente. As diretrizes práticas do ACCP (http://journal.publications.chestnet.org/ss/guidelines.aspx) resumem a literatura publicada, relacionada com as características laboratoriais e clínicas dos antagonistas da vitamina K.

Indicações para a Varfarina

A varfarina é eficaz na prevenção primária e secundária da embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial (Cap. 64),[A1] com estenose complicada da valva mitral reumática ou por trombo atrial esquerdo;[A2] com próteses valvares cardíacas biológicas ou mecânicas (Cap. 75); na prevenção primária e secundária de tromboembolismo venoso (TEV) (Caps. 81 e 98); na prevenção de infarto agudo do miocárdio em pacientes de alto risco (Caps. 72 e 73); e na prevenção de AVC (Cap. 407), infarto recorrente e morte em pacientes com infarto agudo do miocárdio (Cap. 73). Uma INR-alvo de 2,5 (intervalo de 2,0 a 3,0) é recomendada para quase todas as indicações. As exceções são as próteses valvares cardíacas mecânicas na posição mitral ou valvas tipo bola ou disco na posição aórtica ou qualquer valva mecânica aórtica em combinação com fibrilação atrial, infarto do miocárdio anterior, alargamento do átrio esquerdo ou baixa fração de ejeção, quando uma INR de 3,0 (intervalo de 2,5 a 3,5) é recomendada.

Posologia e Monitoramento

Se é necessário um efeito anticoagulante rápido, a heparina e a varfarina devem ser iniciadas ao mesmo tempo e sobrepostas por, pelo menos, 5 dias. A varfarina é iniciada com a dose de manutenção estimada de cerca de 5 mg/dia, com a primeira medição da INR após 2 a 3 dias, e os pacientes geralmente atingem a INR de 2,0 em 4

ou 5 dias. Se não houver um aumento da INR após duas ou três doses, a dose diária deve ser progressivamente aumentada até que seja observada uma resposta da INR. Em pacientes com baixo risco para hemorragia, a varfarina pode ser iniciada com uma dose de 10 mg e, em seguida, ajustada de acordo com os resultados da INR diários. O tratamento com heparina é descontinuado quando a INR atinge o intervalo terapêutico por 2 dias. A INR é então realizada duas ou três vezes por semana durante 1 a 2 semanas, e depois semanalmente até um intervalo máximo de 4 semanas, dependendo da estabilidade dos resultados e, mais frequentemente, quando um novo medicamento é adicionado ao tratamento. Uma vez que a dose esteja estável, a avaliação da varfarina a cada 12 semanas parece tão segura e eficaz quanto a cada 4 semanas.[A3,A4]

Ajustes da dose quando há desvios da INR para fora do intervalo terapêutico devem ser graduais e com base na dose semanal (p. ex., uma mudança de 10% a 20% na dose semanal). Os pacientes devem ser encorajados a manter um registro da sua dose e sua resposta à INR.

Efeitos Adversos

A hemorragia relacionada com a varfarina é aumentada pelo nível da INR. O risco de hemorragia também é aumentado com o uso concomitante de ácido acetilsalicílico, em pessoas com mais de 65 anos, em pessoas com um histórico de AVC ou hemorragia gastrointestinal, e naquelas com comorbidades graves. Os pacientes idosos são mais sensíveis à varfarina, requerendo doses mais baixas para atingir o intervalo terapêutico, e têm uma maior tendência a sangramentos, incluindo intracranianos, mesmo quando sua INR está no intervalo terapêutico (Cap. 24).

A *necrose cutânea induzida pela varfarina* (Fig. 176-1) ocorre em 1 em cada 5.000 pacientes, mais frequentemente em mulheres, e afeta principalmente as mamas, nádegas e coxas. Um desequilíbrio entre fatores pró-coagulantes moderadamente reduzidos e inibidores naturais severamente deprimidos pode causar esse estado de hipercoagulabilidade em pacientes com deficiência congênita de proteína C ou proteína S (Cap. 176), a deficiência dietética de vitamina K, câncer ou trombocitopenia induzida pela heparina com o início prematuro dos antagonistas da vitamina K (Cap. 172).

Reversão do Efeito da Varfarina

O efeito anticoagulante da varfarina pode ser revertido em uma de três maneiras: pela descontinuação da terapia, com a expectativa de que a INR retornará à linha de base em cerca de 5 dias; pela administração de vitamina K_1, com a expectativa de que o efeito anticoagulante será reduzido em 6 horas e revertido em 24 horas; e pela infusão de plasma fresco congelado (PFC), concentrado de complexo protrombínico (CCP) ou fator de coagulação VIIa recombinante (rFVIIa), que produzem reversão imediata (Tabela 38-1).

Tabela 38-1

Recomendações de tratamento de inr elevada com ou sem hemorragia em pacientes tratados com varfarina

INR	HEMORRAGIA	VARFARINA	VITAMINA K_1	PFC/CCP/rFVIIa
<5,0	Negligenciável	Omitir uma dose ou reduzir a dose	Não	Não
5,0-9,9	Negligenciável	Omitir uma a duas doses	Geralmente não*	Não
≥10	Negligenciável	Suspender	2,5-5 mg VO	Não
Qualquer	Grave ou potencialmente fatal	Suspender	10 mg IV† e repetir CN	Sim

CCP = concentrado de complexo protrombínico; CN = conforme necessário; INR = relação normalizada internacional; PFC = plasma fresco congelado; VO = via oral; rFVIIa = fator VIIa recombinante.

* 1-2,5 mg VO para pacientes com risco aumentado de hemorragia.

† Infusão intravenosa (IV) deve ser administrada lentamente.

Heparina e Heparinas de Baixo Peso Molecular

Heparina

A heparina liga-se à antitrombina (AT), aumentando, assim, a velocidade a que a AT inativa a trombina, ao fator X ativado (fator Xa) e a outras enzimas de coagulação. A heparina acelera a inativação da trombina pela AT ao proporcionar um modelo no qual tanto a enzima quanto o inibidor se ligam para formar um complexo terciário (Fig. 38-2). Por outro lado, a inativação do fator Xa pelo complexo heparina-AT não requer a formação do complexo terciário e é atingida pela ligação da heparina-AT ao fator Xa. A heparina liga-se a várias proteínas derivadas do plasma, das plaquetas e das células endoteliais que competem com a AT para ligação à heparina. A ligação da heparina às proteínas plasmáticas contribui para a variabilidade da sua resposta anticoagulante, ao passo que a ligação aos macrófagos hepáticos é responsável pelo seu *clearance* dependente de dose. Ambas as propriedades contribuem para o efeito anticoagulante imprevisível da heparina e a necessidade de controle laboratorial. A meia-vida plasmática é de cerca de 60 minutos em concentrações terapêuticas.

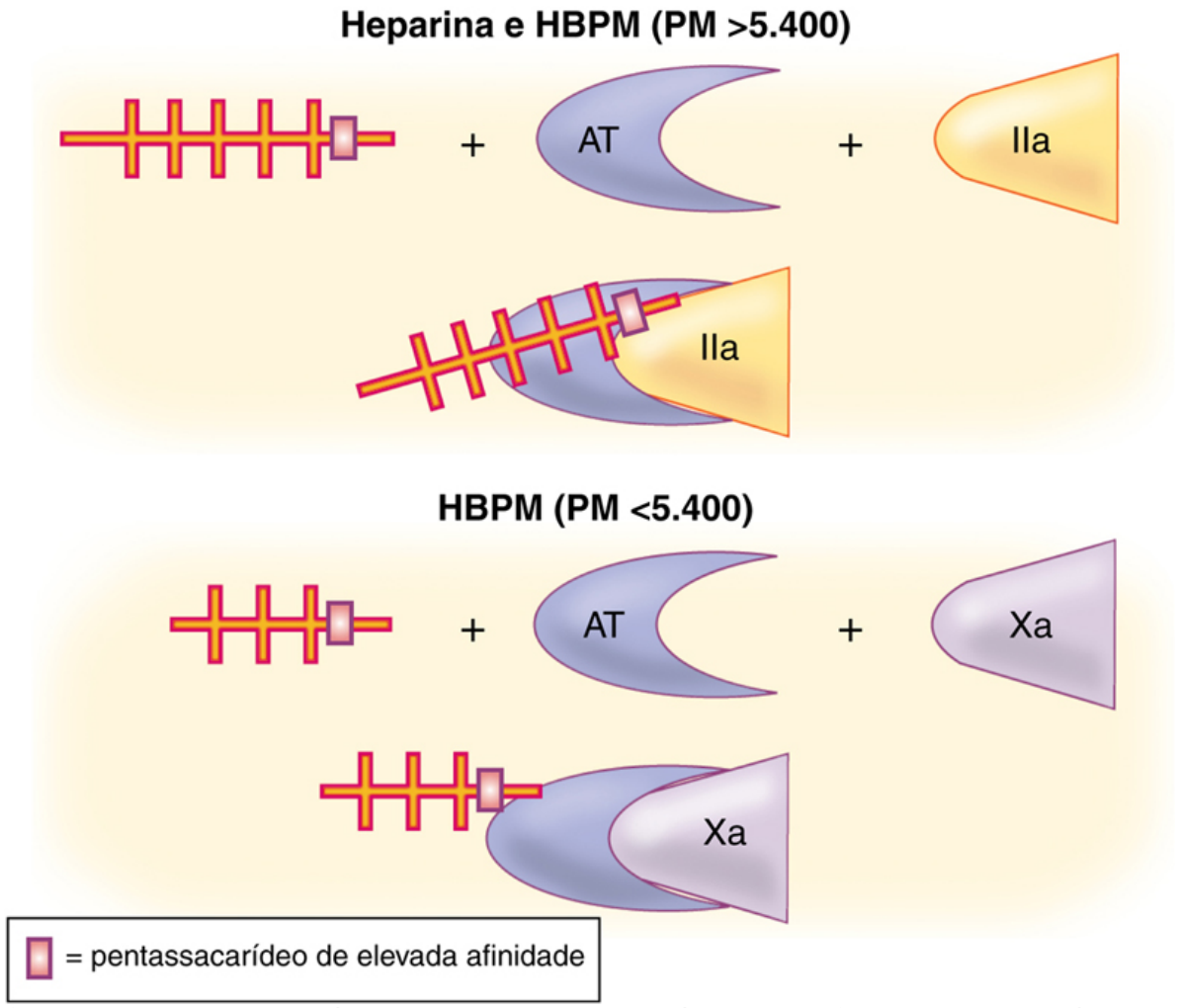

FIGURA 38-2 Apenas um terço das moléculas de heparina contendo pentassacarídeos de elevada afinidade e um quinto das moléculas de heparina de baixo peso molecular (HBPM) contendo pentassacarídeos ativam a antitrombina (AT).
Virtualmente todas as moléculas de heparina de elevada afinidade são suficientemente grandes para ligarem a AT ao fator IIa (trombina). Por outro lado, apenas 25% a 50% das moléculas de HBPM possuem um peso molecular (PM) de 5.400 ou mais, e embora essas moléculas menores inativem o fator Xa, elas não inativam o fator IIa. Embora a heparina tenha atividade anti-Xa e anti-IIa semelhante, a HBPM tem atividade reduzida antifator IIa.

A heparina é efetiva na prevenção e no tratamento do TEV,[A5] no tratamento precoce de pacientes com angina instável e infarto agudo do miocárdio,[A6] em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, em pacientes submetidos a cirurgia vascular, e durante e após angioplastia coronariana e colocação de *stent* coronariano.

Os efeitos anticoagulantes da heparina estão geralmente monitorados pelo tempo de tromboplastina parcial ativada (aTTPa). Um efeito terapêutico é conseguido quando a razão de TTPa é equivalente a um nível de heparina de 0,3 a 0,7 unidade de antifator Xa, o que para muitos reagentes é uma razão de TTPa de 1,5 a 2,5. O risco de complicações hemorrágicas se eleva com o aumento da dose de heparina, que por sua vez está relacionado com a resposta anticoagulante. No entanto, outros fatores clínicos, tais como cirurgia recente, trauma e procedimentos invasivos, são também importantes como preditores de hemorragia durante o tratamento com heparina.

Para o tratamento do TEV, a heparina é administrada em doses de 80 U/kg, seguida por 18 U/kg por hora por infusão contínua; a dose é ajustada de acordo com o resultado do TTPa em 6 horas por utilização de um nomograma validado. Doses mais baixas (70 U/kg ou 5.000 U seguidas por 15 U/kg/h ou 1.000 U/hora) de heparina são utilizadas em pacientes com isquemia aguda do miocárdio, que também recebem ácido acetilsalicílico e antagonistas do complexo de glicoproteína plaquetária IIb/IIIa (GPIIb-IIIa) ou terapêutica trombolítica.

As principais complicações da heparina são a hemorragia e a trombocitopenia induzida pela heparina. Complicações menos comuns são a osteoporose induzida pela heparina e hipercalcemia. A hemorragia relacionada com a heparina é dependente da dose, e o risco está aumentado em pacientes que se submetem a um procedimento invasivo e se a heparina é utilizada em combinação com um antagonista plaquetário GPIIb-IIIa ou um agente trombolítico.

Se houver suspeita de trombocitopenia induzida pela heparina (Ca. 172) por motivos clínicos e o tratamento anticoagulante for indicado, a heparina deve ser interrompida e substituída por um inibidor da trombina: hirudina (lepirudina), argatroban ou danaparoide. A varfarina não deve ser utilizada isoladamente para tratar a trombocitopenia aguda induzida pela heparina porque pode agravar o processo trombótico, mas é segura em combinação com um inibidor da trombina depois de a contagem de plaquetas ter subido acima de 100×10^9/L.

Heparinas de Baixo Peso Molecular

As heparinas de baixo peso molecular (HBPMs) são fragmentos produzidos por despolimerização tanto química quanto enzimática da heparina. As HBPMs têm aproximadamente um terço do tamanho da heparina (Tabela 38-2). A despolimerização da heparina muda o perfil anticoagulante. Como resultado, as HBPMs têm menos ligação proteica e celular e, em consequência, têm uma resposta mais previsível da dose, uma melhor biodisponibilidade e uma meia-vida plasmática mais longa do que a heparina normal. As HBPMs podem, portanto, ser administradas por via subcutânea uma vez por dia sem acompanhamento laboratorial.

Tabela 38-2

Perfis anticoagulantes, pesos moleculares, meias-vidas plasmáticas e doses recomendadas das heparinas de baixo peso molecular e heparinoides comerciais

AGENTE	RELAÇÃO ANTI-X_a/ANTI-II_a	PESO MOLECULAR	MEIA-VIDA PLASMÁTICA (min)	*DOSE RECOMENDADA (UNIDADES INTERNACIONAIS DE ANTI-XA)*		TRATAMENTO AGUDO
				Profilaxia Cirúrgica Geral	*Profilaxia Cirúrgica Ortopédica*	
Enoxaparina	2,7 : 1	4.500	129-180	4.000 U SC uma vez por dia	4.000 U SC uma vez por dia ou 3.000 U SC duas vezes por dia	7.000 U SC duas vezes por dia*† ou 10.500 U SC uma vez por dia*
Dalteparina	2 : 1	5.000	119-139	2.500 U SC uma vez por dia	2.500 U SC duas vezes por dia ou 5.000 U SC uma vez por dia	8.400 U SC duas vezes por dia*† ou 14.000 U SC uma vez por dia*
Nadroparina	3,2 : 1	4.500	132-162	2.850 U SC uma vez por dia	2.700 U SC uma vez por dia,* 4.000 U SC uma vez por dia* a partir do quarto dia	13.300 U SC uma vez por dia*
Tinzaparina	1,9 : 1	4.500	111	3.500 U SC uma vez por dia	3.500 U SC uma vez por dia* ou 4.500 U SC uma vez por dia*	12.250 U uma vez por dia*
Ardeparina	2 : 1	6.000	200		50 U/kg SC duas vezes por dia	
Danaparoide‡	20 : 1	6.500	1.100	750 U SC uma vez por dia	750 U SC duas vezes por dia	2.500 U IV, em seguida 4 h de cada de 400 U/h e 300 U/h, depois 200 U/h; ou 2.000 U SC duas vezes por dia

IV = intravenoso; SC = subcutâneo.

* Dose ajustada ao peso; dose indicada para paciente de 70 kg.

† A dose diária mais alta é para síndromes coronarianas agudas; a dose mais baixa é para trombose venosa profunda.

‡ O danaparoide sódico é um heparinoide.

Em comparação com a heparina, a qual tem uma razão de atividade de antifator Xa para antifator IIa de aproximadamente 1:1, as várias HBPMs comerciais têm proporções de antifator Xa para antifator IIa variando entre 4:1 e 2:1, dependendo da sua distribuição de tamanho molecular. As HBPMs são depuradas principalmente por via renal. Estão associadas a uma menor incidência de trombocitopenia induzida por heparina e osteoporose induzida por heparina do que a heparina.

As HBPMs são eficazes na prevenção e no tratamento do TEV (Cap. 81),[A5] no tratamento de pacientes com angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST (Caps. 72 e 73),[A6] e como adjuvante da terapia fibrinolítica em pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (Cap. 73).

Pentassacarídeos

Com base no conhecimento da sequência de ligação AT à heparina, foi sintetizado um pentassacarídeo, o fondaparinux, com elevada afinidade pela AT. A estrutura do fondaparinux foi modificada para aumentar sua afinidade pela AT. O fondaparinux inativa o fator Xa com um mecanismo AT-mediado. Uma vez que é muito curto para ligar a AT à trombina, o fondaparinux não tem atividade contra a trombina.

Após injeção subcutânea, o fondaparinux é rápido, de absorção completa e apresenta uma biodisponibilidade de 100%. O volume de distribuição é semelhante ao volume sanguíneo. O fármaco é principalmente excretado inalterado na urina, com uma meia-vida final de 17 horas em voluntários jovens e de 21 horas em voluntários idosos.

O fondaparinux circula extensivamente ligado à AT com ligação mínima a outras proteínas plasmáticas. Estudos experimentais e clínicos limitados sugerem que o fondaparinux tem um menor risco de trombocitopenia induzida pela heparina do que a heparina ou HBPM, bem como um menor risco de perda de massa óssea e de reações cutâneas locais.

O fondaparinux é eficaz na prevenção e no tratamento do TEV[A5] e também é efetivo e seguro no tratamento de síndromes coronarianas agudas.

Novos Anticoagulantes

As limitações dos anticoagulantes estabelecidos têm estimulado o desenvolvimento de uma variedade de novos agentes anticoagulantes que apresenta como alvo vários passos específicos do mecanismo da coagulação.[1,2]

Inibidores Diretos da Trombina

Os inibidores diretos da trombina atuam independentemente da AT para inativar tanto a trombina livre como a trombina ligada à fibrina. Os inibidores diretos da trombina incluem a hirudina, fragmentos de hirudina sintéticos (hirugen, lepirudina e bivalirudina [Hirulog]) e inibidores de baixo peso molecular que reagem com o local ativo da trombina (dabigatrana e argatrobana).[3]

A bivalirudina está aprovada para uso em angioplastia coronariana (Cap. 73) e reduz o risco de hemorragia maior em comparação com a heparina.[A7] Argatrobans e lepirudina estão aprovados em pacientes com trombocitopenia induzida pela heparina (Cap. 172). Dados comparando a argatrobana com a hirudina na trombocitopenia induzida pela heparina são muito limitados para tirar conclusões sobre sua eficácia relativa e segurança. A argatrobana é metabolizada no fígado e pode ser usada em pacientes com insuficiência renal, ao passo que os outros inibidores diretos da trombina dependem da eliminação pela excreção renal e podem ser utilizados em pacientes com doença hepática.

O etexilato de dabigatrana é administrado por via oral e metabolizado por esterases onipresentes para dabigatrana, um inibidor reversível do local ativo da trombina. As características farmacocinéticas da dabigatrana e os inibidores orais do fator Xa encontram-se resumidos na Tabela 38-3. O etexilato de dabigatrana foi aprovado na Europa e em vários outros países para a profilaxia contra o TEV após artroplastia do quadril ou joelho (primeira dose, 110 mg; em seguida, 220 mg uma vez por dia; para pacientes com mais de 70 anos ou com *clearance* da creatinina de 30 a 50 mL/minuto, primeira dose de 75 mg e, em seguida, 150 mg por dia). O efeito é semelhante ao da enoxaparina (40 mg por via subcutânea uma vez por dia). A dabigatrana (150 mg duas vezes ao dia) é mais eficaz do que a varfarina para profilaxia do AVC na fibrilação atrial,[A1] enquanto uma dose mais baixa (110 mg duas vezes ao dia) é igualmente eficaz com menor risco de hemorragia grave. Ambas as doses apresentaram menos hemorragias intracranianas do que a varfarina.[A8] A posologia de 110 mg não foi aprovada nos Estados Unidos, mas está disponível para pacientes com *clearance* de creatinina calculado de 15 a 30 mL/minuto, na dose de 75 mg duas vezes por dia. No tratamento do TEV, a dabigatrana (150 mg duas vezes ao dia) tem um efeito comparável à varfarina e é pelo menos tão segura quanto, em relação à hemorragia. No que diz respeito à hemorragia periprocedimento, a dabigatrana e a varfarina são equivalentemente seguras, e a dabigatrana facilita uma interrupção mais curta da anticoagulação oral.

Tabela 38-3

Características farmacocinéticas e interações farmacológicas de inibidores orais da trombina e do fator Xa

AGENTE	BIODISPONIBILIDADE (%)	TEMPO PARA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA MÁXIMA (h)	VIAS DE ELIMINAÇÃO	MEIA-VIDA PLASMÁTICA (h)	LIGAÇÃO A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS (%)	MECANISMOS DE INTERAÇÃO FARMACOLÓGICA
Dabigatrana	6	2	80% excreção renal ativa	14-17	35	Indução ou inibição da P-gp
Rivaroxabana	80	2-3	1/3 excreção renal ativa 1/3 metabolizado, excreção renal inativa 1/3 metabolismo hepático, excreção fecal	7-11	92-95	Indução ou inibição da P-gp Indução ou inibição da CYP3A4
Apixabana	50	3	Excreção renal e fecal, metabolismo oxidativo	8-14	87	Indução ou inibição da P-gp Indução ou inibição da CYP3A4
Edoxabana	50	1-2	1/3 excreção renal ativa, 2/3 excreção fecal	8-10	40-59	Indução ou inibição da P-gp

P-gp = P-glicoproteína.

Inibidores Diretos do Fator X

Um certo número de inibidores oralmente disponíveis, de baixo peso molecular e dirigidos ao local ativo do fator Xa, foram desenhados e estão em vários estágios de desenvolvimento clínico (rivaroxabana, apixabana, betrixabana, edoxabana). Ao contrário de heparinas e pentassacarídeos, os inibidores diretos inativam o fator Xa sem a necessidade da AT como cofator.

A rivaroxabana, um derivado da oxazolidinona (10 mg por dia durante 30 a 39 dias), é mais eficaz do que a enoxaparina em pacientes submetidos a artroplastia dos quadris ou do joelho, mas com uma tendência para mais hemorragias. Para a profilaxia do AVC na fibrilação atrial, a rivaroxabana, quando comparada com a varfarina, mostrou eficácia e segurança semelhantes.[A9] Em pacientes com síndromes coronarianas agudas, a rivaroxabana, quando adicionada à terapia antiplaquetária padrão, reduziu o risco de eventos tromboembólicos, à custa de um aumento de hemorragias. No tratamento do TEV, a rivaroxabana teve eficácia semelhante à dos antagonistas da vitamina K, e no ensaio com pacientes com embolia pulmonar, a rivaroxabana reduziu o risco de hemorragia maior.[A10]

A apixabana (2,5 mg duas vezes por dia) para a profilaxia contra o TEV após artroplastia do joelho ou do quadril tem eficácia semelhante ou melhor do que à das HBPMs e risco similar ou menor para a hemorragia. Na fibrilação atrial, a apixabana (5 mg duas vezes por dia) reduz o risco de AVC e de hemorragia maior em comparação com a varfarina,[A11] e reduz o risco de AVC, sem nenhum aumento de hemorragia maior em comparação com o ácido acetilsalicílico.[A12] Para pacientes com TEV, a apixabana (5 mg duas vezes ao dia) tem efeito semelhante ao da varfarina, mas com um risco reduzido de hemorragia maior.[A13]

Edoxabana (60 mg uma vez por dia após terapia inicial com HBPMs) para pacientes com TEV tem efeito e risco de hemorragia maior similares aos da varfarina.[A14] Parapacientes com embolia pulmonar extensa, a edoxabana parece ser mais eficaz do que a varfarina. Para os pacientes com fibrilação atrial, a edoxabana (60 mg por dia) tem risco similar de AVC e menor risco de hemorragia maior em comparação com a varfarina.[A15]

Todos os quatro novos anticoagulantes têm em comum que estavam associados a uma redução do risco relativo de morte em 10% e a hemorragia intracraniana em cerca de 50% em comparação com a varfarina (Tabela 38-4). Nas diretrizes de prática do ACCP de 2012, apenas a dabigatrana recebeu um grau A de recomendação, uma vez que não havia dados suficientes disponíveis para os outros anticoagulantes. É, no entanto, difícil afirmar que um fármaco é melhor do que o outro com base unicamente em comparações indiretas. Uma revisão recente dos resultados combinados de ensaios de fase 3 comparando anticoagulantes orais diretos (dabigatrana, rivaroxabana, apixabana ou edoxabana) com antagonistas da vitamina K no tratamento de pacientes com TEV agudo sintomático concluiu que os anticoagulantes orais diretos têm eficácia semelhante, mas reduzem significativamente o risco de hemorragia grave em comparação com antagonistas da vitamina K.[A16] Nenhum dos novos anticoagulantes orais, no entanto, demonstrou eficácia e segurança equivalentes ou superiores em comparação com anticoagulantes tradicionais na tromboprofilaxia em pacientes com valvas cardíacas mecânicas, e assim, sua utilização nesse ambiente não é recomendada neste momento.

Tabela 38-4

Redução de risco anual absoluto* dos resultados clínicos principais com inibidores orais da trombina e fator Xa comparados com varfarina em pacientes com fibrilação atrial

AGENTE	AVC ISQUÊMICO (%)	TODAS AS CAUSAS DE MORTALIDADE (%)	HEMORRAGIA MAIOR (%)	HEMORRAGIA INTRACRANIANA (%)	HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL (%)
Varfarina	Referência	Referência	Referência	Referência	Referência
Dabigatrana 110 mg	+0,14	−0,38	**−0,65**	**−0,26**	+0,10
Dabigatrana 150 mg	**−0,28**	−0,47	−0,25	**−0,28**	**+0,49**
Rivaroxabana	−0,08	−0,4	+0,2	**−0,18**	**+0,61**
Apixabana	−0,08	**−0,42**	**−0,96**	**−0,47**	−0,10
Edoxabana 30 mg	**+0,52**	**−0,55**	**−1,82**	**−0,31**	**−0,41**
Edoxabana 60 mg	0,0	−0,36	**−0,68**	**−0,21**	**+0,28**

* Os números positivos correspondem a um aumento do risco absoluto. Diferenças estatisticamente significativas estão em negrito.

Fármacos com Atividade Plaquetária

Os fármacos com atividade plaquetária inibem diferentes etapas tanto da ativação plaquetária (ácido acetilsalicílico, ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cilostazol e dipiridamol) quanto do recrutamento de plaquetas (antagonistas GPIIb-IIIa abciximabe, tirofibana e eptifibatide) (Fig. 38-3).

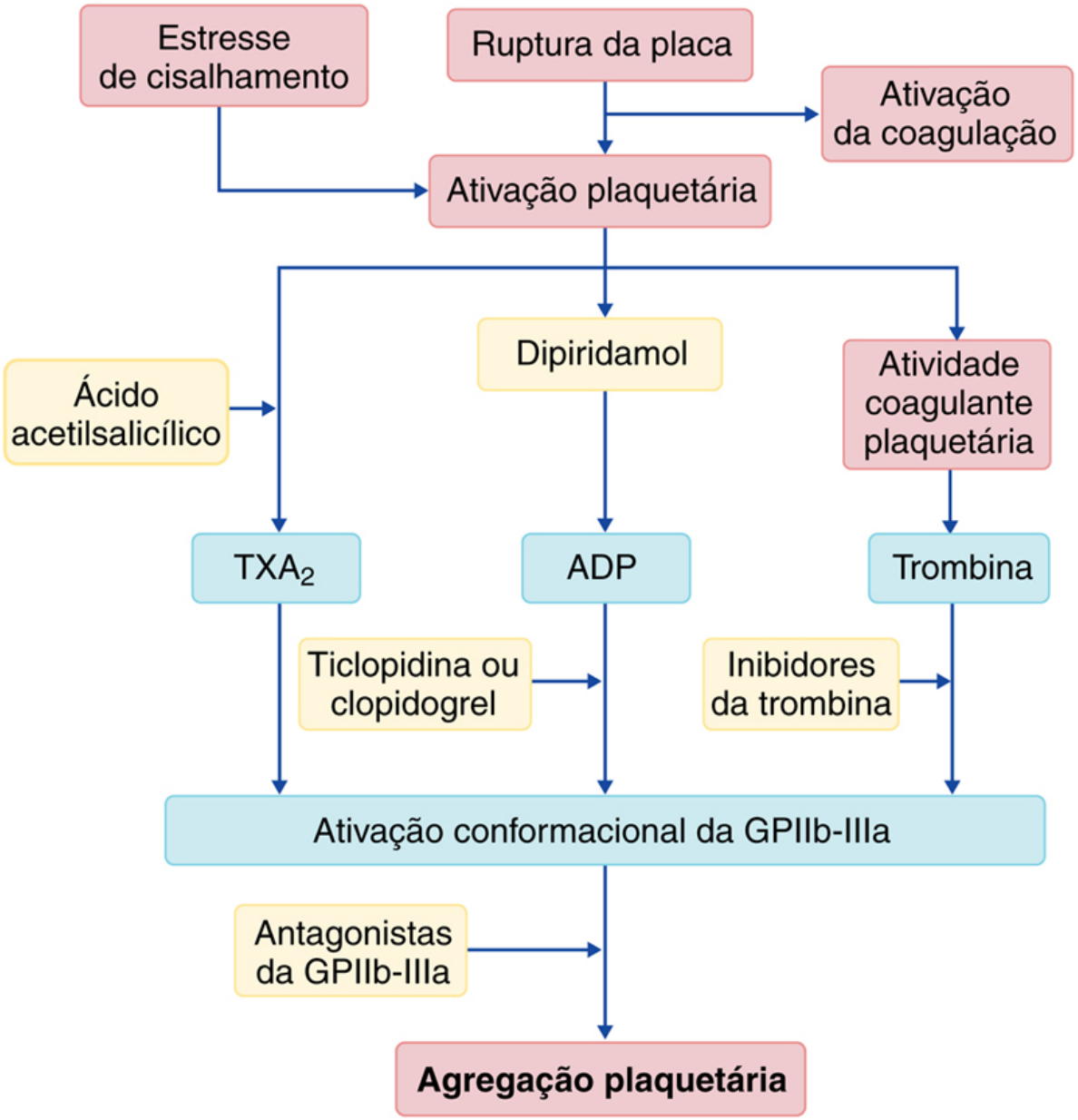

FIGURA 38-3 Locais de ação dos inibidores plaquetários. ADP = difosfato de adenosina; GPIIb-IIIa = complexo de glicoproteína IIb/IIIa; TXA_2 = tromboxano A_2.

Ácido Acetilsalicílico e Outros Inibidores da Ciclo-oxigenase

Mecanismo de Ação e Farmacologia

O ácido acetilsalicílico inativa de forma permanente isoenzimas da ciclo-oxigenase (COX-1 e COX-2) que catalisam a conversão do ácido araquidônico em prostaglandina H_2, um precursor de uma variedade de eicosanoides, incluindo o tromboxano A_2 em plaquetas e a prostaciclina (prostaglandina I_2) em células endoteliais vasculares (Cap. 37).

O ácido acetilsalicílico é rapidamente absorvido no estômago e no intestino delgado, atingindo concentrações máximas plasmáticas cerca de 30 minutos após a ingestão; tem uma meia-vida de aproximadamente 15 minutos. A inibição da função plaquetária é evidente por 1 hora com o ácido acetilsalicílico não revestido, mas pode ser retardada após a administração de ácido acetilsalicílico com revestimento entérico. Portanto, se apenas comprimidos com revestimento entérico estiverem disponíveis quando um efeito rápido é necessário, os comprimidos devem ser mastigados.

O ácido acetilsalicílico potencializa os efeitos antitrombóticos da varfarina (em indivíduos de alto risco), dipiridamol (naqueles com AVC isquêmico), clopidogrel (naqueles com *stents* coronarianos ou isquemia aguda do miocárdio) e heparina (na prevenção de abortos recorrentes em mulheres grávidas com síndrome do anticorpo antifosfolipídio e em pacientes com isquemia coronariana aguda). O ácido acetilsalicílico produz um pequeno aumento no risco de hemorragia grave e um muito pequeno aumento no risco de hemorragia cerebral. Também potencia a hemorragia quando é adicionado a um outro agente antitrombótico.

O ácido acetilsalicílico provoca efeitos secundários gastrointestinais que são dependentes da dose. É contraindicado em pacientes com úlcera péptica ativa ou asma induzida por ácido acetilsalicílico ou se os efeitos secundários gastrointestinais são graves.

Usos Clínicos

Com base nos resultados de uma metanálise, existem evidências de que o ácido acetilsalicílico reduz morte vascular em cerca de 15% e eventos vasculares não fatais em cerca de 30% dos pacientes com doença cardiovascular.[A6] Esses efeitos são alcançados em pacientes com isquemia silenciosa do miocárdio ou angina estável,[A6] angina instável,[A6] infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST,[A6] infarto do miocárdio com elevação do segmento ST,[A6] doença cerebrovascular isquêmica não cardioembólica[A17] e doença arterial periférica.[A18] O ácido acetilsalicílico também é efetivo em pacientes após angioplastia coronariana,[A6] *stent* da artéria coronária[A6] ou periférica,[A18] angioplastia[A18] ou revascularização coronária,[A6] estenose da artéria carotídea sintomática,[A17] ou por 1 ano após a cirurgia de revascularização do miocárdio[A6] e na prevenção de eventos coronarianos sintomáticos em homens e mulheres com mais de 50 anos, assintomáticos.[A6] O ácido acetilsalicílico tem uma relação favorável de risco-benefício na prevenção secundária em pacientes com doença vascular evidente, mas a relação risco-benefício é marginal quando o ácido acetilsalicílico é usado como prevenção primária em indivíduos assintomáticos, mesmo em indivíduos com diabetes tipo 2. O ácido acetilsalicílico é menos eficaz do que os anticoagulantes orais na prevenção de AVC recorrente na fibrilação atrial.

Inibidores da Fosfodiesterase

O dipiridamol e o cilostazol são inibidores da fosfodiesterase, que elevam os níveis da adenosina cíclica plaquetária e do monofosfato de guanina (AMPc e GMPc). Eles bloqueiam a reatividade plaquetária e também inibem a vasoconstrição. O evento colateral mais comum é a dor de cabeça.

O dipiridamol é um derivado pirimidopirimidina com uma meia-vida final de 10 horas e eliminação principalmente por excreção biliar. Resultados favoráveis foram obtidos com uma preparação de liberação modificada em combinação com ácido acetilsalicílico em pacientes com estenose carotídea[A18] e em pacientes com AVC não cardioembólico prévio ou ataque isquêmico transitório,[A17] nos quais o risco de AVC foi reduzido em 16% com dipiridamol isoladamente e em 37 % com ácido acetilsalicílico e dipiridamol em combinação, em comparação com placebo.

Em uma metanálise, o cilostazol (100 mg duas vezes por dia) demonstrou reduzir os eventos vasculares, devido a menos eventos cerebrovasculares,[A17] e em outra metanálise melhorou a distância máxima de caminhada livre de dor em pacientes com claudicação intermitente.[A19] O cilostazol está contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, devido a relatos de eventos fatais com medicamentos similares.

Tienopiridinas

A ticlopidina, o clopidogrel e o prasugrel são tienopiridinas que inibem a agregação plaquetária induzida pelo difosfato de adenosina pela ação dos seus metabólitos ativos no nível do receptor $P2Y_{12}$. Os fármacos são administrados por via oral, mas seu início de ação é retardado até que seus metabólitos ativos sejam formados. Da mesma forma, a recuperação da função plaquetária é adiada até que as plaquetas circulantes afetadas sejam substituídas por plaquetas recém-formadas, não afetadas.

Com base em um melhor perfil de segurança e eficácia semelhante, o clopidogrel tem substituído a ticlopidina. O clopidogrel é rapidamente absorvido e metabolizado, produzindo inibição da agregação plaquetária após 90 minutos à administração de uma dose de ataque oral de 300 mg. Com a administração diária repetida de doses baixas (75 mg), há inibição cumulativa da função plaquetária com um retorno aos valores normais 7 dias após a última dose de clopidogrel.

O clopidogrel é ligeiramente mais eficaz que o ácido acetilsalicílico em pacientes que sofreram um AVC recente[A17] ou infarto do miocárdio recente[A6] e em pacientes com doença arterial periférica sintomática.[A18] O benefício adicional sobre o ácido acetilsalicílico é modesto e semelhante ao observado com a ticlopidina (cerca de 10% de redução do risco relativo). O clopidogrel também é recomendado para pacientes com estenose da artéria carotídea sintomática[A18] ou angioplastia arterial periférica.[A18] A combinação de clopidogrel e ácido acetilsalicílico também é mais eficaz que o ácido acetilsalicílico isoladamente em pacientes com angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST (20% de redução do risco) e em pacientes com fibrilação atrial, mas à custa de um modesto aumento da hemorragia. A combinação de clopidogrel e ácido acetilsalicílico também é mais eficaz que o ácido acetilsalicílico isolado em pacientes submetidos a procedimentos de intervenção coronária percutânea e é recomendado por 1 mês após a inserção de um *stent* metálico puro (*bare-metal*), e de 3 a 6 meses após um *stent* farmacológico (*drug eluting*).[A5,A6] O clopidogrel parece ser tão bem tolerado quanto o ácido acetilsalicílico.

O prasugrel é mais potente e tem um início mais rápido de ação do que o clopidogrel. Administrado em *bolus* de 60 mg, seguido de 10 mg por dia, quando comparado com o clopidogrel, o prasugrel reduz o risco absoluto de morte cardiovascular ou infarto do miocárdio não fatal ou AVC em 2,2%, o que é parcialmente compensado por um aumento absoluto de hemorragia importante de 0,5%.

Ticagrelor, um inibidor direto e reversível bucal do receptor $P2Y_{12}$, fornece uma resposta mais rápida do que as tienopiridinas.[A20] Em um estudo randomizado em pacientes com síndromes coronarianas agudas, o ticagrelor foi mais eficaz do que o clopidogrel, proporcionando uma redução do risco absoluto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou AVC de 1,9%, sem nenhum aumento significativo de hemorragia maior.

Antagonistas do Receptor da Integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$ (GPIIb-IIIa)

A via final comum da agregação plaquetária é mediada pela ligação do fibrinogênio à integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$ (GPIIb-IIIa) funcionalmente ativa na superfície da plaqueta. Os inibidores desse processo incluem anticorpos monoclonais, peptídeos sintéticos que contêm Arg-Gli-Asp (RGD) ou Lis-Gli-Asp (KGD), e peptidomiméticos e miméticos RGD não peptídicos. Esses compostos são administrados por via intravenosa e inibem a função plaquetária por meio da competição com o fibrinogênio (e fator de von Willebrand) para ocupação do receptor de integrina das plaquetas.[A20] O abciximabe (ReoPro), um anticorpo Fab 7E3 quimérico camundongo-humano, inibe a agregação plaquetária de um modo dependente da concentração. A função plaquetária é rapidamente prejudicada após um *bolus* intravenoso de abciximabe e recupera-se de forma gradual ao longo de 24 a 48 horas. A tirofibana (MK-383, Aggrastat) é um derivado não peptídico da tirosina. Tem uma meia-vida plasmática de 1,6 hora, e seu efeito na hemostasia é revertido em 4 horas após a interrupção do tratamento. O eptifibatide (Integrilin) é um heptapeptídeo cíclico sintético com ligações dissulfureto. Tem um rápido início e término de ação, e seu efeito sobre a função das plaquetas é reduzido em mais de 50% após 4 horas.

Todos os três antagonistas do receptor GPIIb-IIIa são agentes intravenosos eficazes em pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea (Cap. 74), e a tirofibana e o eptifibatide são efetivos em pacientes com angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST. Os antagonistas dos receptores de GPIIb-IIIa são administrados em associação com heparina e ácido acetilsalicílico. Inibidores não peptídicos da GPIIb-IIIa oralmente ativos têm sido desenvolvidos para uso em longo prazo, mas os resultados dos ensaios clínicos têm sido decepcionantes.

Agentes Fibrinolíticos

Os agentes fibrinolíticos convertem o plasminogênio em plasmina, a enzima que degrada a fibrina a fragmentos solúveis, desse modo, lisando o trombo. Dos agentes fibrinolíticos disponíveis, a estreptoquinase e a uroquinase não são específicas para a fibrina; por outro lado, o ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA, alteplase) e a variante de rt-PA tenecteplase são relativamente específicos para a fibrina (Cap. 73).

A estreptoquinase é um agente fibrinolítico indireto. Liga-se ao plasminogênio, convertendo-o numa molécula semelhante à plasmina, que por sua vez converte o plasminogênio em plasmina. A estreptoquinase tem uma série de desvantagens. É antigênica, tornando seu uso repetido problemático, e alergênica, produzindo calafrios, febre e tremores em alguns pacientes e, em casos raros, anafilaxia. A anistreplase (APSAC) é um complexo acilado da estreptoquinase e Lis-plasminogênio. Comparada com a estreptoquinase, é mais específica para a fibrina, tem uma meia-vida plasmática mais longa e está inativa até ser ativada por desacilação seletiva na superfície da fibrina. Seu perfil de eventos colaterais, antigenicidade e eficácia são semelhantes aos da estreptocinase.

A uroquinase é um ativador do plasminogênio de ocorrência natural, que difere da estreptoquinase na medida em que ativa diretamente o plasminogênio e não é antigênica. A uroquinase foi amplamente utilizada para tratar oclusões vasculares periféricas, mas problemas de produção reduziram sua disponibilidade.

Em seu estado natural, o ativador do plasminogênio tecidual é produzido pelo endotélio vascular; a rt-PA (alteplase) é produzida por tecnologia de ADN recombinante. A alteplase não é antigênica ou alergênica, e tem uma maior especificidade para a fibrina do que a estreptoquinase. Tem uma meia-vida curta de cerca de 3,5 minutos e, por conseguinte, é administrada como infusão intravenosa contínua.

Foram desenvolvidas formas truncadas de rt-PA; a primeira foi a reteplase (r-PA), um mutante de cadeia simples por deleção que não possui determinados domínios. Como resultado, sua meia-vida é cerca de duas vezes aquela da rt-PA, o que permite a terapia de *bolus* duplo com intervalos de 30 minutos. A r-PA tem menor afinidade pela fibrina do que a rt-PA, mas depleção de fibrinogênio com r-PA é menor do que com a estreptoquinase. Nenhuma antigenicidade foi relatada com esse composto.

A tenecteplase (TNK-tPA) é um ativador do plasminogênio tecidual mutante com substituição de aminoácidos em três locais. Comparado com a rt-PA, tem uma meia-vida mais longa, permitindo a administração de um *bolus* único, maior especificidade para a fibrina, e aumento da resistência à inibição pelo inibidor do ativador do plasminogênio 1.

Usos Clínicos

A terapia trombolítica reduz a mortalidade em pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST e para os quais a intervenção coronária percutânea primária não esteja disponível, bem como em pacientes com embolia pulmonar extensa e hipotensão. O tratamento intravenoso com rt-PA dentro de 3 horas do aparecimento dos sintomas de AVC isquêmico aumenta a probabilidade de um bom resultado funcional, apesar de um pequeno aumento no risco de hemorragia intracerebral.[A4] A trombólise pode ser justificada para a embolia pulmonar grave sem contraindicações, mas a trombólise em pacientes com embolia pulmonar com risco moderado não melhora os resultados apesar da melhor hemodinâmica, devido ao aumento de hemorragias importantes e AVC.[A21]

Grau 1A indica que os especialistas estão certos de que os benefícios compensam ou não compensam os riscos, encargos e custos. A redução no número de recomendações de grau A em comparação com edições anteriores se deve a várias alterações no desenvolvimento das orientações do American College of Chest Physicians (ACCP). Em particular, (a) a metodologia GRAU foi rigorosamente respeitada, (b) muito menos importância foi dada a resultados secundários e (c) os conflitos intelectuais foram tidos em conta. As recomendações para a Prevenção e Tratamento da Doença Tromboembólica Venosa que não foram considerados de grau 1A são citadas na bibliografia geral.[4-9]

FIBRILAÇÃO ATRIAL, INCLUINDO PAROXÍSTICA (CAP. 64)

Pacientes com AVC Isquêmico Anterior, Ataque Isquêmico Transitório (AIT) ou pelo menos dois outros fatores de risco para AVC[A1]

- Abordagem padrão: anticoagulação oral com dabigatrana, 150 mg duas vezes por dia, ou varfarina (intervalo de INR, 2,0-3,0) (grau 1A)

DOENÇA CARDÍACA VALVAR E ESTRUTURAL (CAP. 75)

Doença da Valva Mitral[A2]

- Doença valvar mitral reumática com fibrilação atrial, embolismo sistêmico prévio, ou trombo atrial esquerdo: anticoagulação com varfarina (intervalo de INR, 2,0-3,0) (grau 1A)
- Estenose mitral com trombo atrial esquerdo antes de valvotomia mitral percutânea por balão: anticoagulação com varfarina (intervalo de INR, 2,0-3,0) até a resolução documentada do trombo (grau 1A)

TERAPIA ANTITROMBÓTICA E TROMBOLÍTICA PARA AVC ISQUÊMICO (CAP. 407)[A17]

- Tratamento do AVC isquêmico agudo dentro de 3 horas após o aparecimento dos sintomas, em pacientes elegíveis: terapia trombolítica com rt-PA IV, numa dose de 0,9 mg/kg (máximo de 90 mg), com 10% da dose total administrada em *bolus* inicial e o restante infundido durante 60 minutos (grau 1A)
- AVC isquêmico agudo ou AIT dentro de 48 horas: ácido acetilsalicílico na dose de 160 a 325 mg uma vez por dia (grau 1A)
- AVC isquêmico não cardioembólico ou AIT: tratamento em longo prazo com ácido acetilsalicílico, 75 a 100 mg uma vez por dia, ou clopidogrel, 75 mg uma vez por dia; ou uma combinação de ácido acetilsalicílico e dipiridamol de liberação prolongada, 25 mg/200 mg duas vezes por dia, ou cilostazol, 100 mg duas vezes por dia (grau 1A)
- AVC criptogênico e forame oval patente ou aneurisma do septo atrial: tratamento em longo prazo com ácido acetilsalicílico 50 a 100 mg uma vez por dia (grau 1A)
- AVC isquêmico ou AIT e fibrilação atrial, incluindo paroxística: anticoagulação oral em longo prazo com dabigatrana, 150 mg duas vezes por dia, ou varfarina (intervalo de INR, 2,0-3,0) (grau 1A)

DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA (CAPS. 72, 73 e 74)[A6]

- Doença arterial coronariana estabelecida, incluindo estenose da artéria coronária >50% por angiografia coronária, isquemia coronária em teste de diagnóstico, 1 ano após síndrome coronariana aguda ou após cirurgia de revascularização coronária: tratamento em longo prazo com ácido acetilsalicílico, 75 a 100 mg uma vez por dia, ou clopidogrel, 75 mg uma vez por dia (grau 1A)
- Intervenção coronária percutânea eletiva com colocação de *stent* de metal puro: terapia antiplaquetária dupla por 1 mês com ácido acetilsalicílico, 75 a 325 mg uma vez por dia, e clopidogrel, 75 mg uma vez por dia (grau 1A)
- Intervenção coronária percutânea eletiva com colocação de *stent* farmacológico: terapia antiplaquetária dupla por 3 a 6 meses com ácido acetilsalicílico, 75 a 325 mg uma vez por dia, e clopidogrel, 75 mg uma vez por dia (grau 1A)

DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA (CAP. 79)[A18]

- Doença arterial periférica sintomática: tratamento em longo prazo com ácido acetilsalicílico, 75 a 100 mg uma vez por dia, ou clopidogrel, 75 mg uma vez por dia (grau 1A)
- Angioplastia percutânea arterial periférica transluminal com ou sem a colocação de *stent*: tratamento em longo prazo com ácido acetilsalicílico, 75 a 100 mg uma vez por dia, ou clopidogrel 75 mg uma vez por dia (grau 1A)
- Cirurgia de revascularização arterial periférica: tratamento em longo prazo com ácido acetilsalicílico, 75 a 100 mg uma vez por dia ou clopidogrel, 75 mg uma vez por dia (grau 1A)
- Estenose da artéria carótida sintomática, incluindo endartectomia recente da carótida: tratamento em longo prazo com ácido acetilsalicílico, 75 a 100 mg uma vez por dia, ou clopidogrel, 75 mg uma vez por dia, ou ácido acetilsalicílico com dipiridamol de liberação prolongada, 25 mg/200 mg duas vezes por dia (grau 1A)

De: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012.

Referência de Grau A

A1. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141: e531S-e575S.

A2. Whitlock EP, Sun JC, Fremes SE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141: e576S-eS80.

A3. Schulman S, Parpia S, Stewart C, et al. Warfarin dose assessment every 4 weeks versus every 12 weeks in patients with stable international normalized ratios: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;155:653–659.

A4. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e89S–119S.

A5. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141: e419S-94S.

A6. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e637S–e668S.

A7. Steg PG, van't Hof A, Hamm CW, et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med*. 2013;369:2207–2217.

A8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–1151.

A9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–891.

A10. Buller HR, Prins MH, Lensing AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287–1297.

A11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–992.

A12. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806–817.

A13. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799–808.

A14. The Hokusai-VTE Investigators Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406–1415.

A15. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–2104.

A16. van Es N, Coppens M, Schulman S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124:1968–1975.

A17. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e601S–636S.

A18. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e669S–e690S.

A19. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. Cilostazol for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;1: CD003748.

A20. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, et al. Antiplatelet drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e89S–119S.

A21. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370:1402–1411.

Referências Gerais

1. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *J Intern Med*. 2014;275:1–11.
2. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM. New antithrombotic drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141: e120S-51S.
3. Cowell RP. Direct oral anticoagulants: integration into clinical practice. *Postgrad Med J*. 2014;90:529–539.
4. Guyatt GH, Eikelboom JW, Gould ML, et al. Approach to outcomes measurement in the prevention of thrombosis in surgical and medical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e185S–e194S.
5. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e195S–e226S.
6. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e227S–e277S.
7. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e278S–e325S.
8. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, et al. Diagnosis of DVT: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e351S–e418S.
9. Linkins L-A, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e495S–e530S.

39

Medicina complementar e alternativa

Adam Perlman

O National Institutes of Health's Nacional Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) definiu a medicina complementar e alternativa (CAM, do inglês, *complementary and alternative medicine*) como "um grupo diverso de sistemas de cuidados médicos e de saúde, práticas e produtos que não são, geralmente, considerados como parte da medicina convencional". O uso de CAM pelo público em geral continua crescendo. Nos Estados Unidos, aproximadamente 12% das crianças e 38% dos adultos utilizam alguma forma de CAM, e quando se adiciona o uso de megavitaminas, bem como o uso de oração especificamente por razões de saúde, o número aumenta para 62%. A utilização de CAM é maior em mulheres e pessoas com mais educação, mas o uso de CAM é transversal a todos os níveis socioeconômicos, raças e etnias. Em certas populações, tais como pacientes com câncer ou doenças reumatológicas, a utilização de CAM pode ser significativamente maior. Em um estudo, 75% dos pacientes pesquisados com câncer tinham utilizado pelo menos uma modalidade de CAM, e 58% daqueles que recorreram à CAM fizeram-no após diagnóstico.[1]

Talvez motivados pelo crescente interesse dos pacientes, numa era de consumismo aumentado nos cuidados de saúde, ou por frustração pela atual evolução dos cuidados de saúde, muitos profissionais convencionais desenvolveram interesse e experiência na integração da CAM no tratamento de seus pacientes. No entanto, é importante diferenciar entre integração de CAM e outro campo crescente no âmbito dos cuidados de saúde, a medicina integrativa. A medicina integrativa tem sido definida como "uma abordagem aos cuidados que coloca o paciente no centro e aborda toda a gama de influências físicas, emocionais, mentais, sociais, espirituais e ambientais que afetam a saúde de uma pessoa. Empregando uma estratégia personalizada que considera as condições únicas do paciente, necessidades e circunstâncias, usa as intervenções mais adequadas a partir de uma variedade de disciplinas científicas para curar a doença e ajudar as pessoas a recuperar e manter uma saúde ótima".[2] A medicina integrativa e seus programas são cada vez mais prevalentes na comunidade médica acadêmica. Formado em 1999, o Consortium of Academic Health Centers of Integrative Medicine agora inclui mais de um terço de todos os Academic Health Centers na América do Norte.

Muitos dos princípios como definidos na Tabela 39-1 não são exclusivos da medicina integrativa, e o interesse por eles tem aumentado como parte da envolvente transformação do sistema de saúde dos Estados Unidos. Isso levou a um interesse crescente na medicina integrativa, bem como na CAM e na necessidade de que médicos e todos os prestadores de cuidados de saúde tenham, no mínimo, uma compreensão básica da CAM. Os prestadores de cuidados de saúde devem estar confortáveis em manter um diálogo com os pacientes sobre o uso potencial da CAM e a evidência ou falta dela para as modalidades de CAM mais populares, bem como quaisquer potenciais preocupações de segurança.

Tabela 39-1

Princípios definidores de medicina integrativa

Os princípios que definem a medicina integrativa são os seguintes:
Paciente e técnico são parceiros no processo de cicatrização.
Todos os fatores que influenciam saúde, bem-estar e doença são levados em consideração.
O cuidado aborda a pessoa como um todo, incluindo corpo, mente e espírito no contexto da comunidade.
Os técnicos utilizam todas as ciências de cura adequadas para facilitar a resposta de cura inata do corpo.
Intervenções eficazes que são naturais e menos invasivas são usadas sempre que possível.
Porque a boa medicina baseia-se em boa ciência, a medicina integrativa é investigativa e aberta a novos modelos de cuidados.
Juntamente com o conceito de tratamento, os conceitos mais amplos de promoção da saúde e prevenção da doença são fundamentais.
O cuidado é individualizado para ir ao encontro das condições, necessidades e circunstâncias únicas da pessoa da melhor forma possível.
Os praticantes da medicina integrativa exemplificam seus princípios e comprometem-se com a autoexploração e autodesenvolvimento.

Dados de Horrigan, B, Lewis, S, Abrams D, et al. Integrative Medicine in America: How Integrative Medicine Is Being Practiced in Clinical Centers across the United States. Encinitas, CA: The Bravewell Collaborative; 2012.

Mais recentemente, o NCCAM usou o termo *abordagens complementares de saúde* para descrever as práticas e os produtos que são estudados como parte do portfólio de pesquisa do NCCAM. Em geral, esse portfólio pode ser separado em dois subgrupos principais: produtos naturais e práticas da mente e do corpo.

Produtos naturais

Os produtos naturais, muitas vezes referidos como suplementos dietéticos, incluem vitaminas e minerais, ervas ou plantas, e uma categoria conhecida como produtos naturais não vitamínicos, não minerais. Depois da oração, o uso de produtos naturais foi a abordagem complementar de saúde mais comum entre os adultos entrevistados em 2007, com 17,7% dos adultos referindo o uso de produtos naturais nos últimos 12 meses. O *National Health Interview Survey* (NHIS) de 2007 também revelou que 83 milhões de adultos norte-americanos gastaram quase US$ 44 bilhões do próprio bolso em visitas a profissionais de CAM e em compras de produtos, classes ou materiais de CAM. Desses, US$ 14,8 bilhões, ou 43,7%, foram para produtos naturais não vitamínicos, não minerais (Tabela 39-2).

Tabela 39-2

Uso de medicina complementar ou alternativa por adultos americanos em 2007

MODALIDADE	PORCENTAGEM DE ADULTOS QUE A UTILIZARAM
TERAPIAS DE BASE BIOLÓGICA	
Produtos à base de ervas ou naturais	17,7
Suplementos dietéticos	N/A
Terapia com base na dieta	3,5
PRÁTICAS COM BASE CORPORAL	
Manipulação quiroprática ou osteopática	8,6
Massagem	8,3
Terapias do movimento*	1,5
TERAPIAS MENTE-CORPO	
Biofeedback	0,2
Hipnose	0,2
Meditação	9,4
Visualização guiada	2,2
Relaxamento progressivo	2,9
Respiração profunda	12,7
Yoga	6,1
Tai chi	1,0
Qi gong	0,3
MEDICINA ENERGÉTICA†	
Reiki, biocampo e outras terapias	0,5
SISTEMAS MÉDICOS INTEGRAIS	
Naturopatia	0,3
Homeopatia	1,8
Ayurveda	0,1
Medicina tradicional chinesa (acupuntura)	1,4
Curandeiros tradicionais	0,4

* Pilates, Trager, Feldenkrais e Alexander.

† A medicina energética é baseada na teoria de que há campos energéticos em torno do corpo humano ou penetrando neste. As terapias energéticas têm a intenção de manipular esses campos de energia.

Produtos naturais usados comumente em adultos incluem substâncias como óleo de peixe, glucosamina e probióticos, e em crianças, óleo de peixe, os probióticos e equinácia. Há um crescente volume de literatura de pesquisas sobre inúmeros produtos naturais com conclusões variáveis em relação à eficácia. Tal como acontece com qualquer substância que tem um efeito fisiológico no corpo, muitos produtos naturais, embora normalmente seguros, têm o potencial para efeitos secundários, bem como o potencial de interagir com medicamentos. Muitos suplementos dietéticos comumente utilizados, tais como vitamina E, *Ginkgo* e óleo de peixe, podem afetar a função plaquetária e, portanto, levar a um risco aumentado de hemorragia. Os pacientes muitas vezes desconhecem esses potenciais eventos colaterais ou interações com medicamentos.

Atualmente, os produtos naturais são regulamentados pela Dietary Supplement Health and Educational Act (DSHEA). Aprovado pelo Congresso em 1994, este dá à U.S. Food and Drug Administration (FDA) o poder de regular tanto os produtos de suplementos dietéticos acabados quantos os ingredientes alimentares. Os suplementos dietéticos são definidos como produtos (com exceção do tabaco) que se destinam a suplementar a dieta e incluem um ou mais dos seguintes ingredientes: vitamina, mineral, erva ou outra planta, aminoácido, substância para utilização por seres humanos para complementar a dieta de forma a aumentar a ingestão dietética total; ou concentrado, metabólito, constituinte, extrato ou a combinação de qualquer dos ingredientes anteriormente mencionados.

Os fabricantes são responsáveis por garantir que os produtos são seguros antes de colocá-los no mercado, e a FDA é responsável por tomar medidas contra qualquer produto inseguro depois de este ter atingido o mercado. Embora a FDA tenha um sistema em vigor para a recolha e avaliação de eventos adversos associados aos suplementos alimentares, esse sistema é voluntário, e preocupações têm sido levantadas de que a agência não dispõe de recursos suficientes para garantir a segurança dos produtos atualmente no mercado a tempo e de forma eficaz.

O DSHEA também permitiu a aprovação de regulamentos para garantir que os fabricantes sigam as boas práticas de fabricação. Além disso, o documento esclareceu quais os argumentos que são admissíveis nos rótulos de suplementos alimentares. Estes não permitem afirmações de que um suplemento dietético vai "diagnosticar, prevenir, mitigar, tratar ou curar uma doença específica", mas permitem asserções de que um ingrediente alimentar vai afetar a estrutura ou função do corpo. A Federal Trade Commission tem a responsabilidade e a autoridade para regulamentar a propaganda de suplementos alimentares.

O DSHEA também estabeleceu o Office of Dietary Supplements (ODS) no National Institutes of Health. A missão do ODS é "reforçar o conhecimento e a compreensão de suplementos dietéticos ao avaliar a informação científica, estimulando e apoiando a pesquisa, divulgação de resultados de investigação, e educar o público para promover uma melhor qualidade de vida e saúde para a população dos Estados Unidos."

Práticas da mente e do corpo

Conforme definidas pelo NCCAM, as práticas da mente e do corpo "incluem um grupo diverso de procedimentos ou técnicas administrados ou ministrados por um médico ou professor treinado". As práticas da mente e do corpo incluem terapias como meditação, acupuntura, massagem terapêutica, terapia de movimento, técnicas de relaxamento, manipulação da coluna vertebral, *tai chi*, *yoga* e várias terapias energéticas, como o toque de cura, *Reiki* ou *qi gong*. As práticas da mente e do corpo como definidas pelo NCCAM não devem ser confundidas com o termo *medicina mente-corpo* comumente usado. A medicina mente-corpo é normalmente usada para descrever as técnicas que são especificamente projetadas para melhorar a capacidade da mente a fim de causar efeitos fisiológicos que levarão a um resultado terapêutico positivo, tais como diminuição da dor ou ansiedade.

Meditação

A meditação, que envolve várias técnicas para autorregular a atenção, tem sido usada durante milhares de anos por várias religiões e culturas, principalmente na Ásia, para aumentar a conscientização e, finalmente, melhorar a autocompreensão, a paz interior e a iluminação. Na cultura ocidental, a meditação ganhou popularidade desde a década de 1960 e é frequentemente utilizada sem um contexto religioso para ajudar a administrar o estresse e melhorar a saúde geral.

O efeito fisiológico de meditação tem sido extensivamente estudado. A meditação tem demonstrado aumentar a atividade do sistema nervoso autônomo e realçar o que Benson chamou de "a resposta de relaxamento".[3] Essa resposta pode levar não só à sensação subjetiva de diminuição do estresse, mas também a efeitos mensuráveis, como redução da pressão sanguínea e da frequência cardíaca. Outros pesquisadores encontraram evidências de aumento do fluxo sanguíneo no cérebro e química cerebral alterada (ver Técnicas de Relaxamento, mais à frente). A meditação regular está associada ao aumento da atividade de ondas-α, bem como à diminuição dos níveis de hormônios associados ao estresse, como o cortisol e a epinefrina, e ao aumento dos níveis de melatonina.

Existem muitas técnicas de meditação, e a meditação pode ser ensinada em sessões individuais ou em grupo. A meditação demonstrou ter benefícios potenciais no tratamento de condições tais como estresse, ansiedade, função cognitiva em pessoas idosas, distúrbios gastrointestinais, dor crônica, vícios e até mesmo psoríase.[A1] Embora algumas técnicas como a meditação transcendental tenham sido mais extensivamente estudadas, evidências comparando a eficácia potencial de várias técnicas são muito insuficientes.

Embora seguras para a maioria dos pacientes, evidências limitadas sugerem que a meditação deve ser abordada com cautela por qualquer pessoa com risco de convulsões, hipotensão arterial sintomática ou doença psicótica. Em um pequeno estudo de meditadores envolvidos em um retiro de meditação intensiva, mais da metade dos participantes experimentaram pelo menos um evento adverso.

Acupuntura

Praticada na China há mais de 5.000 anos, a acupuntura envolve a inserção de agulhas muito finas em pontos específicos no corpo. Existem cerca de 360 pontos de acupuntura que se encontram ao longo de 14 canais no corpo chamados de *meridianos*. Na teoria médica chinesa, a inserção das agulhas destina-se a estimular ou melhorar o equilíbrio do fluxo de "energia vital" ou *qi* (pronuncia-se chi). Acredita-se que os sintomas ou a doença estejam relacionados com um bloqueio do fluxo ou desequilíbrio do *qi*. Embora muito diferente do ponto de vista da fisiopatologia da medicina ocidental, a acupuntura tem demonstrado possuir vários efeitos fisiológicos sobre o corpo, incluindo estimulação de endorfinas e de vários centros cerebrais.

Há um crescente corpo de pesquisa que investiga os potenciais benefícios da acupuntura para uma série de condições. Até esta data, não existe evidência que sugira que a acupuntura possa ser benéfica para condições tais como dor de dentes, fibromialgia e dor de cabeça,[4] bem como ter benefícios no acidente vascular cerebral, analgesia durante o parto e tratamento da infertilidade. Uma metanálise sugere que a estimulação do ponto de acupuntura P6 no pulso é uma intervenção potencialmente eficaz para reduzir a náusea do pós-operatório e vômitos.[5] Ensaios clínicos randomizados avaliando a acupuntura para osteoartrite de joelho apresentaram resultados conflitantes, em parte devido ao desenho do estudo,[A2] mas um ensaio recente, cuidadosamente controlado, não mostrou nenhum benefício.[A3]

É importante explicar aos pacientes interessados em experimentar acupuntura que as agulhas são normalmente ultrafinas e geralmente não dolorosas. Uma avaliação do do paciente pelo acupunturista vai determinar a localização exata para a colocação das agulhas. A repetição do tratamento ocorre com mais frequência uma vez por semana, e são geralmente necessários oito a 10 tratamentos para avaliar se a acupuntura irá ter um efeito terapêutico.

A acupuntura moderna, que usa agulhas descartáveis principalmente estéreis, é em geral segura. O risco de infecção, embora raro, existe, e a eletroacupuntura, que envolve a estimulação do ponto de acupuntura através da passagem de uma corrente elétrica muito fraca ao longo da agulha, deve ser evitada em pacientes com dispositivos implantáveis eletrônicos, como marca-passos.

Massagem Terapêutica

A massagem terapêutica é talvez uma das mais antigas modalidades de cura. Hipócrates é citado como dizendo "o médico deve ser experimentado em muitas coisas, mas com toda a certeza em fricção". A massagem é mais comumente usada para aliviar as dores musculoesqueléticas e outras condições, bem como para melhorar a função ou aliviar o estresse e ajudar no relaxamento. No entanto, existem mais de 80 tipos diferentes de massagem, e certas técnicas podem ser mais vantajosas do que outras para condições específicas ou queixas. As massagens têm utilização e aceitação elevadas nos Estados Unidos, onde aproximadamente 18 milhões de adultos norte-americanos receberam uma massagem em 2007.

O mecanismo exato pelo qual a massagem pode exercer um efeito terapêutico não é claro. A massagem é referida como responsável por melhorar a circulação local, o tônus da musculatura de suporte e a flexibilidade das articulações. Uma crença comum era que o aumento do ácido lático levava à dor muscular tardia e que a massagem removia o ácido lático a partir do músculo. O ácido lático está presente apenas substancialmente durante e imediatamente após o exercício anaeróbico de alta intensidade. É metabolizado no prazo de 60 minutos após a cessação de tal exercício e convertido novamente em piruvato para o processamento no ciclo de Krebs de modo a produzir ainda mais energia. Algumas pesquisas sugerem que a massagem pode prejudicar a remoção do ácido lático a partir do músculo após o exercício extenuante, impedindo mecanicamente o fluxo sanguíneo. Um estudo descobriu que a massagem parecia exercer um benefício clínico por reduzir a inflamação e promover a biogênese mitocondrial.[6] Em um estudo com 11 jovens atletas do sexo masculino, detectou-se que a massagem ativa a via de sinalização da mecanotransdução, a quinase de adesão focal (FAK, do inglês, *focal adhesion kinase*) e a sinalização extracelular regulada por quinases 1/2 (ERK1/2, do inglês, *extracellular signal–regulated kinase 1*/2), potencializa a sinalização da biogênese mitocondrial (proliferador de peroxissomo nuclear–coativador 1α do receptor γ ativado [PGC-1 α]) e atenua um aumento da acumulação nuclear do fator nuclear-kB (NFkB) (p65) causado pelo trauma muscular induzido pelo exercício. A massagem também diminui a produção de citocinas inflamatórias, fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e interleucina-6 (IL-6) e reduz a fosforilação da proteína de choque térmico 27 (HSP27), diminuindo, em última análise, o estresse celular resultante de uma lesão das fibras musculares. Também se acredita que a massagem diminua o estresse emocional ativando o sistema nervoso autônomo, que conduz a uma variedade de efeitos neuroendócrinos.

Clinicamente, a massagem tem demonstrado ter efeito potencialmente benéfico para uma série de condições, incluindo dor de pescoço, dor lombar, obstipação, pressão arterial elevada, linfedema, estresse e depressão. Um estudo controlado randomizado de massagem para osteoartrite do joelho constatou que um ciclo de 8 semanas de massagem diminuía a dor e melhorava a função, com muitos dos efeitos persistindo por semanas após a interrupção do tratamento.[A4] A massagem parece ser uma opção viável como um adjuvante nas modalidades de tratamento mais convencionais.

A massagem é segura na maioria dos ambientes. Embora não seja totalmente livre de riscos, eventos adversos graves são provavelmente bastante raros. A massagem deve ser evitada ao longo de erupções cutâneas, feridas abertas, fraturas, coágulos de sangue ou um tumor e é controversa em pacientes com neoplasias linfáticas. A massagem pode resultar em aumento da dor ou hematomas e deve ser feita com precaução em qualquer pessoa com um distúrbio da coagulação, como trombocitopenia.

Terapia do Movimento

A *terapia do movimento* é um termo usado para descrever uma ampla categoria de abordagens que tratam da saúde e da doença, concentrando-se em restaurar o equilíbrio do corpo usando o movimento físico. Inclui terapias como *yoga*, *tai chi*, Técnica de Alexander, Método Feldenkrais e outros. Embora algumas terapias envolvam movimentos complexos e exijam um instrutor treinado, outras podem ser autodirigidas utilizando-se materiais didáticos como vídeos ou livros. O *yoga* e o *tai chi*, em particular, ganharam popularidade no Ocidente e têm um crescente corpo de pesquisa que sugere benefícios positivos à saúde.

Originário da Índia, o *yoga* tem sido praticado por mais de 5.000 anos. Há centenas de diferentes tipos de *yoga*, que normalmente envolvem princípios de exercício apropriado, relaxamento, respiração, dieta e meditação e foram tradicionalmente praticados para desenvolver a pessoa física, emocional e espiritualmente. No Ocidente, práticas de *yoga* têm incidido sobre o exercício ou posturas físicas (*asanas*, pronuncia-se ásanas), exercícios respiratórios (*pránáyáma*) e meditação ou relaxamento (*dháraná*). Formas populares de *yoga* no Ocidente incluem *Ashtanga*, um estilo vigoroso frequentemente ensinado nos Estados Unidos como *yoga* potente; *Bikram*, praticado em sala aquecida a cerca de 100 °F (ou 37,78 °C); *Iyengar*, uma forma lenta de *yoga* com estrita atenção à postura e ao alinhamento; *Kundalini*, uma forma mais espiritual usando posturas combinadas com posições de mãos, respiração e meditação; e *Hatha*, que tem foco em posturas e exercícios de respiração para promover um equilíbrio da saúde física e calma mental.

Numerosos estudos têm explorado os benefícios potenciais do *yoga* para a saúde. Um estudo no Reino Unido envolvendo 313 adultos com dor lombar crônica descobriu que o *yoga* levou a mais melhoria da função do que os tratamentos habituais quando praticado uma vez por semana durante 3 meses.[A5] Em uma metanálise, o *yoga* reduziu a dor lombar e a incapacidade específica da dor lombar, mas não melhorou a qualidade de vida geral relacionada à saúde em comparação com os cuidados habituais, programas educacionais e programas de exercícios.[A6]

Quando guiado por um instrutor bem treinado, o *yoga* é geralmente seguro para a maioria dos indivíduos saudáveis. Pessoas com certas condições crônicas, tais como glaucoma, hipertensão, dor de garganta ou dor ciática, devem modificar ou evitar certas posições, bem como as grávidas. Certas formas de *yoga* podem ser mais seguras ou mais apropriadas para pessoas com condições especiais. Por exemplo, o *Bikram*, o *yoga* quente, deve ser evitado em indivíduos com doença conhecida cardíaca,

doença pulmonar ou história de insolação. Uma revisão de estudos de comparação entre *yoga* e exercício concluiu que o *yoga* pode ser tão eficaz ou superior ao exercício na melhoria de uma série de resultados relacionados com a saúde, tanto em populações saudáveis como doentes.[7]

Tai chi, também conhecido como *tai chi chuan*, é uma antiga prática chinesa que envolve uma série de movimentos coordenados com a respiração e praticados para fortalecer o corpo físico, melhorar a acuidade mental e melhorar o fluxo de energia ou *qi*. O fluxo saudável de *qi* ou essa energia vital é visto como sendo um aspecto crítico da manutenção da saúde na medicina tradicional chinesa. Devido à sua forma suave de movimento, que enfatiza a flexão e extensão lentas, muitas vezes simétricas e contínuas dos corpos superior e inferior, o *tai chi* pode muitas vezes ser praticado até mesmo por indivíduos com condições como doenças cardíacas ou artrite, bem como por idosos em risco de quedas.

O *tai chi* tem sido estudado como um adjuvante aos tratamentos convencionais para uma série de patologias. Uma revisão sistemática sobre a eficácia do *tai chi* para idosos na maior parte saudáveis, descobriu evidências limitadas de que o *tai chi* é eficaz na redução de quedas ou pressão arterial. Uma revisão sistemática do *tai chi* para a osteoartrite chegou a uma conclusão similar. Houve alguma evidência encorajante para apoiar a eficácia, mas são necessários estudos futuros com um maior número de pacientes e períodos de tratamento mais longos. No entanto, um estudo randomizado em pacientes com fibromialgia descobriu que um curso de 12 semanas de *tai chi* em comparação com a educação de bem-estar e exercícios de alongamento levou a uma melhoria significativa na dor, bem como da qualidade de vida.[A7] Outro estudo randomizado controlado em pacientes com doença de Parkinson leve a moderada descobriu que o *tai chi*, em comparação com o treino de resistência ou alongamento, reduziu as deficiências de equilíbrio, com benefícios adicionais de melhora da capacidade funcional e quedas reduzidas.[A8]

Tal como acontece com outras terapias de movimento, o *tai chi* é mais bem praticado sob a orientação de um instrutor treinado, embora possa ser aprendido a partir de vídeos ou livros. Seguro para a maioria das populações, as orientações para a prática adequada de *tai chi* são as mesmas que para outros programas de exercícios no solo.

Técnicas de Relaxamento

As técnicas de relaxamento envolvem uma ampla gama de terapias e técnicas, incluindo meditação, *yoga* e *tai chi*, que têm sido praticadas durante milhares de anos pelos seus supostos benefícios mentais, físicos e espirituais. Em tempos mais modernos, uma série de técnicas tem sido desenvolvida com o intuito de induzir a "resposta de relaxamento." A resposta de relaxamento leva à diminuição da ativação do sistema nervoso simpático, e tem sido demonstrado o aumento das ondas-α no eletroencefalograma. Com um efeito sobre o sistema límbico e sua influência sobre o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, há uma desaceleração subsequente da frequência cardíaca e respiratória, bem como numerosos outros efeitos neuroendócrinos, incluindo diminuição do cortisol plasmático. Técnicas comuns incluem o relaxamento progressivo, exercícios de respiração, visualização guiada, *biofeedback* e treinamento autógeno.

Embora comumente usadas para controlar ou administrar o estresse, as técnicas de relaxamento foram estudadas para uma série de patologias médicas, incluindo ansiedade, dor, síndrome do intestino irritável, diabetes, síndrome pré-menstrual, dores de cabeça tensionais e cessação do tabagismo. As técnicas de relaxamento e programas de meditação podem fornecer pequena a moderada redução do estresse de uma ampla gama de condições. As técnicas de relaxamento podem levar a uma melhora tanto na dor aguda quanto na dor crônica, mas existe pouca evidência de que essa melhoria seja sustentada ao longo do tempo.[8]

As técnicas de relaxamento são opções seguras, normalmente de baixo custo para pacientes com necessidade de lidar com o estresse de forma mais eficaz ou como parte de um plano global para manejar qualquer uma da miríade de condições relacionadas ao estresse. Dada a ampla diversidade de opções, é importante que os pacientes encontrem uma técnica na qual se sintam mais confortáveis, com base em metas, personalidade, crenças e estilo de vida.

Manipulação da Coluna Vertebral

A manipulação da coluna é um método baseado na crença de que o desalinhamento da coluna vertebral pode ter efeitos deletérios sobre a saúde. A técnica envolve usualmente correção de uma subluxação da coluna vertebral pela aplicação de uma força súbita sobre as vértebras ou outra articulação enquanto o paciente está deitado em várias posições numa mesa de exame. A manipulação quiroprática é semelhante à terapia manual osteopática praticada por médicos osteopatas. No entanto, os osteopatas são médicos que podem ou não usar a manipulação como uma parte das suas opções de tratamento. Enquanto os quiropráticos podem usar uma gama de modalidades, seu foco principal é sobre manipulação e restauração do alinhamento adequado da coluna vertebral. De acordo com o estudo NHIS de 2007, mais de 18 milhões de adultos e mais de dois milhões de crianças tinham sido submetidos a manipulação quiroprática ou osteopática durante os últimos 12 meses.

A eficácia da manipulação foi estudada para um número de diferentes patologias, com a maioria dos estudos focados em doenças musculoesqueléticas. Uma revisão das evidências concluiu que a manipulação foi eficaz para dor lombar aguda, subaguda e crônica; enxaqueca e cefaleia cervicogênica; tonturas cervicogênicas; várias patologias das articulações da extremidade; e dor de pescoço aguda ou subaguda.[9] A evidência existente foi considerada inconclusiva para a dor cervical do pescoço de qualquer duração, e para a dor das costas leve, ciática, cefaleia do tipo tensional, coccidinia, distúrbios da articulação temporomandibular, fibromialgia, síndrome pré-menstrual e pneumonia em adultos mais velhos.

Embora eventos colaterais menores como dor ou sensação de cabeça leve não sejam incomuns, em geral o risco de um evento adverso grave é muito baixo. Existe preocupação de que a manipulação da coluna cervical possa colocar os pacientes em risco aumentado para o acidente vascular da artéria vertebrobasilar. No entanto, qualquer pequeno aumento do risco de tal acidente vascular associado tanto ao tratamento quiroprático quanto a visitas a médicos de cuidados primários pode ser devido a esses pacientes já terem dores de cabeça ou dor de pescoço por causa da iminente ou real dissecção da artéria vertebral.

Terapias Energéticas

As terapias energéticas incluem uma série de abordagens na qual o praticante tem o intuito de canalizar a energia de cura (normalmente pelas mãos) para a pessoa que procura ajuda, a fim de restaurar o equilíbrio da energia no corpo e da saúde. O conceito básico é de que todos os humanos têm uma energia vital sutil ou biocampo que flui através delas, que pode ser manipulado ou utilizado para influenciar a saúde. Exemplos de terapias que utilizam esse conceito são o toque terapêutico, toque de cura, *Reiki*, *qi gong* e a oração de intercessão (oração feita a um indivíduo que é especificamente dirigida à saúde dessa pessoa).

O NCCAM distingue duas categorias de terapias energéticas ou medicina energética: a verdadeira e a presumida. As terapias energéticas verdadeiras envolvem energia que pode ser medida, como a terapia de luz ou radiação eletromagnética (radioterapia), e não são consideradas CAM. As terapias energéticas presumidas não são mensuráveis de forma fiável e envolvem a manipulação teórica ou modulação da força vital ou biocampo, como descrito anteriormente.

As terapias energéticas presumidas foram contestadas como sendo biologicamente implausíveis e, como tais, são talvez uma das terapias mais controversas categorizadas como CAM. Apesar disso, a oração para a saúde foi a intervenção mais comumente utilizada no relatório NHIS de 2007, com cerca de 30% dos entrevistados afirmando terem tido outras pessoas a rezar pela sua saúde. Aproximadamente 1% tinha usado *Reiki* e 0,5%, o *qi gong*.

Uma revisão da literatura sobre a energia de cura e dor, concentrada no *Reiki*, toque terapêutico e toque de cura, concluiu que apesar do interesse nessas modalidades, particularmente na literatura da prática de enfermagem, existiam poucos estudos bem conduzidos. Um estudo de 2008 financiado pelo NCCAM avaliou a eficácia do *qi gong* no tratamento da osteoartrite do joelho. Esse estudo randomizado controlado comparando dois mestres de *qi gong* e um mestre "sham" descobriu que, embora o *qi gong* possa ter benefício para os pacientes com osteoartrite do joelho, os dois curadores não foram equivalentes.[10] Esse estudo aponta o desafio de determinar a qualificação e competência dos prestadores de terapias energéticas para aqueles interessados em seguir terapias energéticas como uma possível modalidade terapêutica. Apesar da falta de pesquisa definitiva, as terapias energéticas continuam sendo populares entre os pacientes, e as terapias energéticas presumidas são geralmente consideradas como não tendo nenhum risco mensurável.

Sistemas médicos integrais

É importante reconhecer que muitas das terapias e abordagens descritas anteriormente provêm de sistemas completos de cura, ou *sistemas médicos integrais*. Esses sistemas, com seus próprios paradigmas ou modo de visualização da doença e saúde particular, incluem sistemas tais como a medicina tradicional chinesa, medicina ayurvédica, homeopatia, a cura dos indígenas americanos e a naturopatia.

Conclusão

Embora ainda controverso, o uso de CAM tanto por pacientes quanto por prestadores convencionais treinados tem continuado a aumentar. Como evidenciado pelo crescimento do Consortium of Academic Health Centers for Integrative Medicine, bem como por eventos como o Institute of Medicine's 2009 Summit on Integrative Medicine e o Health of the Public, a integração e aceitação dos conceitos e princípios da medicina integrativa na corrente principal e em ambientes médicos acadêmicos também têm aumentado. Esse talvez seja o resultado de uma percepção de que muitos dos princípios da medicina integrativa, como a parceria entre paciente e técnico, cuidados dirigidos à pessoa por inteiro e uma ênfase não só no tratamento, mas também nos conceitos mais amplos de promoção da saúde e prevenção da doença, oferecem pelo menos parte da solução para os desafios do nosso sistema de saúde em evolução. Todos os prestadores de cuidados de saúde, presentes e futuros, devem

estar familiarizados com esses conceitos, incluindo o uso seguro e apropriado de uma ampla gama de ciências de cura e prestadores para facilitar a resposta inata de cura do corpo, aliviar o sofrimento e otimizar a vitalidade.

Referência de Grau A

A1. Goyal M, Singh S, Sibinga EM, et al. Meditation programs for psychological stress and well-being: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014;174:357–368.

A2. Corbett MS, Rice SJ, Madurasinghe V, et al. Acupuncture and other physical treatments for the relief of pain due to osteoarthritis of the knee: network meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21:1290–1298.

A3. Hinman RS, McCrory P, Pirotta M, et al. Acupuncture for chronic knee pain: a randomized clinical trial. *J AMA*. 2014;312:1313–1322.

A4. Perlman AI, Sabina A, Williams A, et al. Massage therapy for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *A rch Intern Med*. 2006;166:2533–2538.

A5. Tilbrook HE, Cox H, Hewitt CE, et al. Yoga for chronic low back pain: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;155:569–578.

A6. Cramer H, Lauche R, Haller H, et al. A systematic review and meta-analysis of yoga for low back pain. *Clin J Pain*. 2013;29:450–460.

A7. Wang C, Schmid CH, Rones R, et al. A randomized trial of tai chi for fi bromyalgia. *N Engl J Med*. 2010;363:743–754.

A8. Li F, Hammer P, Fitzgerald K, et al. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson ' s disease. *N Engl J Med*. 2012;366:511–519.

Referências Gerais

1. Perlman A, Lontok O, Huhmann M, et al. Prevalence and correlates of postdiagnosis initiation of complementary and alternative medicine among patients at a comprehensive cancer center. *J Oncol*. 2012;9:34–41.
2. Horrigan B, Lewis S, Abrams D, et al. *Integrative Medicine in America: How Integrative Medicine Is Being Practiced in Clinical Centers across the United States*. Encinitas, CA: The Bravewell Collaborative; 2012.
3. Bhasin MK, Dusek JA, Chang BH, et al. Relaxation response induces temporal transcriptome changes in energy metabolism, insulin secretion and inflammatory pathways. *PLoS ONE*. 2013;8:e62817.
4. Vickers AJ, Linde K. Acupuncture for chronic pain. *JAMA*. 2014;311:955–956.
5. Cheong KB, Zhang JP, Huang Y, et al. The effectiveness of acupuncture in prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting—a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8:e82474.
6. Crane JD, Ogborn DI, Cupido C, et al. Massage therapy attenuates inflammatory signaling after exercise-induced muscle damage. *Sci Transl Med*. 2012;4:119.
7. Ross A, Thomas S. The health benefits of yoga and exercise: a review of comparison studies. *J Altern Complement Med*. 2010;16:3–12.
8. Dunford E, Thompson M. Relaxation and mindfulness in pain: a review. *Br J Pain*. 2010;4:18–22.
9. Bronfort G, Haas M, Evans R, et al. Effectiveness of manual therapies: the UK evidence report. *Chiropr Osteopat*. 2010;18:1–33.
10. Fazzino DL, Griffin MT, McNulty RS, et al. Energy healing and pain: a review of the literature. *Holist Nurs Pract*. 2010;24:79–88.

No Brasil

No Brasil a homeopatia e a acupuntura assumem posição de destaque perante as demais abordagens complementares e alternativas, sendo as únicas reconhecidas como especialidades médicas pelo convênio entre o Conselho Federal de Medicina (CFM) e a Associação Médica Brasileira (AMB) desde 1980 e 1995, respectivamente, com a consulta e os procedimentos reembolsados pelas empresas de grupo (seguro-saúde) e disponibilizadas em ambulatórios da rede pública de saúde desde 1985. A formação clássica do médico nessas especialidades ocorre por meio de cursos de especialização (pós-graduação lato sensu; 1.200 horas-aula) ministrados pelas entidades formadoras e supervisionados pelas associações nacionais de cada categoria (Associação Médica Homeopática Brasileira; Colégio Médico de Acupuntura). O título de especialista é conferido pelo convênio dessas associações com a AMB, após exame de qualificação teórico-prático anual.

Na educação médica *stricto sensu*, seguindo as tendências mundiais, há alguns anos a homeopatia e a acupuntura passaram a ser oferecidas como disciplinas optativas em diversas faculdades de medicina brasileiras, com alguns projetos de programas de residência médica sendo discutidos e implantados. A incorporação sistemática de disciplinas sobre medicina complementar e alternativa no currículo das escolas médicas, além de ampliar a concepção do complexo processo de adoecimento humano, disponibiliza aos futuros profissionais as ferramentas necessárias para esclarecer e orientar seus pacientes quanto aos mecanismos de ação, às indicações terapêuticas e aos prováveis efeitos adversos das diversas abordagens, diminuindo o preconceito que pesa sobre essas práticas em decorrência da falta de informação.

Inseridas gradativamente no ambiente científico-acadêmico brasileiro, a homeopatia e a acupuntura estão tendo a possibilidade de desenvolver projetos nas áreas da pesquisa básica e clínica, fundamentando seus pressupostos ortodoxos perante a racionalidade científica moderna e desenvolvendo desenhos particulares de estudos clínicos que permitam avaliar as peculiaridades epistemológicas que envolvem a aplicação dessas terapias nas mais variadas enfermidades humanas.

Bibliografia

Teixeira MZ, et al. O ensino de práticas não convencionais em saúde nas faculdades de medicina: panorama mundial e perspectivas brasileiras. *Revista Brasileira de Educação Médica*. 2004;8:51–60.

Teixeira MZ, et al. Homeopathy and acupuncture teaching at Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: the undergraduates' attitudes. *São Paulo Medical Journal*. 2005;123:77–82.

Amadera JE, et al. The teaching of acupuncture in the University of São Paulo School of Medicine. *Brazil. Revista da Associação Médica Brasileira*. 2010;56:458–461.

SEÇÃO VI

Aspectos genéticos

Capítulo 40: Princípios da genética
Capítulo 41: Desordens gênicas, genômicas e cromossômicas
Capítulo 42: Bases hereditárias de doenças comuns
Capítulo 43: Aplicação de tecnologias moleculares à medicina clínica
Capítulo 44: Medicina regenerativa, terapias celular e gênica

40

Princípios da genética

Bruce R. Korf

A elucidação da estrutura e da função do genoma é um dos grandes triunfos científicos do século XX. A relevância da herança para a saúde e para a doença provavelmente tem sido reconhecida ao longo da história, mas foi somente durante o século XX que as regras que governam a herança — e os mecanismos pelos quais a informação genética é armazenada e utilizada — foram elucidadas. A aplicação desse conhecimento na prática médica até o momento se voltou às doenças monogênicas e cromossômicas relativamente raras. Contribuições importantes foram feitas nessas áreas, em forma de abordagens para aconselhamento genético, testes genéticos, diagnóstico pré-natal, triagem de recém-nascidos, triagem de portadores e, numa extensão restrita, tratamento. Entretanto, por mais que essas contribuições sejam importantes, seu impacto foi limitado devido à raridade dessas doenças. Poderosas ferramentas resultantes do sequenciamento do genoma humano estão mudando essa situação (Cap. 43).[1] Os fatores genéticos que contribuem para doenças comuns e raras estão sendo identificados, levando a novas abordagens de diagnóstico, prevenção e tratamento. A genética e a genômica estão se tornando, cada vez mais, o centro das atenções na prática médica, norteando as decisões de tratamento e as estratégias preventivas. Este capítulo revê o paradigma pelo qual a genética está sendo integrada à prática rotineira da medicina.

Contribuição genética para a doença

Pode-se afirmar que não há doença que seja totalmente determinada pela genética ou totalmente determinada por fatores não genéticos. Até mesmo as condições monogênicas, como a fenilcetonúria, são modificadas pelo ambiente; nesse caso, pela ingestão de fenilalanina na dieta. Sabe-se que características geneticamente determinadas do hospedeiro modificam a suscetibilidade a infecções ou a outros agentes ambientais. Mesmo indivíduos que sejam vítimas de trauma podem encontrar-se em uma situação de risco, devido, em parte, a características genéticas que afetam o comportamento ou a habilidade de perceber ou escapar do perigo.

Herança Multifatorial

Características complexas que são importantes tanto na saúde como na doença resultam da interação de vários genes entre si e com o ambiente (Fig. 40-1). Em alguns casos, um gene específico ou um fator ambiental contribuem preponderantemente para a causa de uma doença – por exemplo, em condições genéticas como a neurofibromatose ou a síndrome de Marfan, ou ainda em uma doença adquirida, como uma infecção bacteriana ou um trauma. Outras vezes é necessário haver uma interação entre muitos fatores, o que torna difícil identificar os genes específicos ou as exposições ambientais envolvidas.

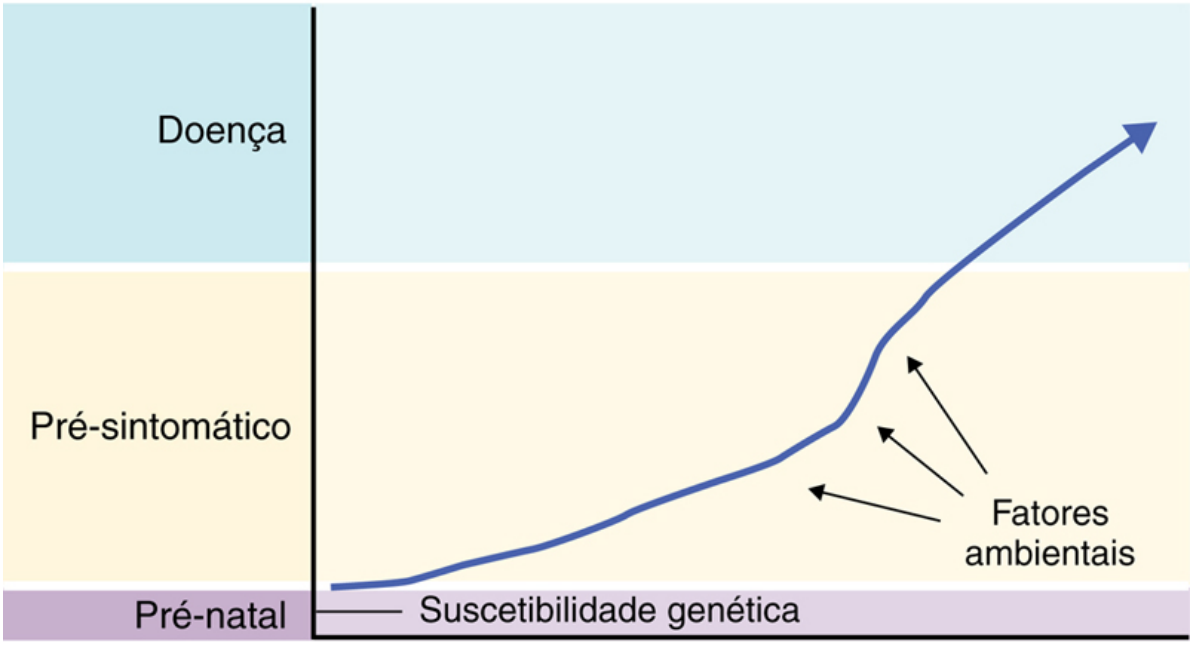

FIGURA 40-1 Etiologia multifatorial da doença.
Um indivíduo nasce com uma suscetibilidade genética, mas permanece em um estado pré-sintomático por algum tempo até ocorrerem eventos adicionais, incluindo exposição a fatores ambientais, o que resulta em cruzar um limiar que é identificado como *doença*. Em casos de doenças monogênicas de alta penetrância, a suscetibilidade genética pode ser esmagadora. Em outros casos, os fatores genéticos podem contribuir muito pouco para o risco da doença.

Sob a perspectiva médica, é útil dividir a contribuição genética para a doença em três categorias: 1) distúrbios monogênicos ou cromossômicos de alta penetrância; 2) versões monogênicas de doenças comuns; 3) doenças multifatoriais complexas. Cada uma delas tem impacto distinto na prática médica.

Doenças Monogênicas ou Cromossômicas de Alta Penetrância

Doenças monogênicas ou cromossômicas de alta penetrância são aquelas que a maioria dos médicos considera "condições genéticas" (Cap. 41). Incluem doenças raras, mas com recorrência familiar, causadas por alterações em um único gene, como neurofibromatose, síndrome de Marfan e fibrose cística, e as anomalias cromossômicas, como a trissomia do 21 (síndrome de Down). Vários milhares de doenças genéticas humanas diferentes foram descritos e catalogados na obra *Mendelian Inheritance in Man* (disponível em www.omim.org). Aí estão incluídas as doenças mendelianas dominantes ou recessivas, as doenças ligadas aos cromossomos sexuais e as condições descobertas mais recentemente, que se devem a mutações dentro dos 16,6 kb do genoma mitocondrial. Também se incluem as principais síndromes de aneuploidia cromossômica e síndromes associadas às duplicações ou deleções de pequenas regiões do genoma que resultam tanto em síndromes com recorrentes, como a síndrome de Williams (deleções de locos contíguos em uma região do cromossomo 7), como em deficiência intelectual não específica ou distúrbio do espectro do autismo.

Papel do Generalista

Devido à raridade de muitas dessas condições, a maioria dos clínicos tem experiência limitada com dada doença e, provavelmente, necessita encaminhar o paciente a um especialista adequado para assistência no diagnóstico e no manejo. Apesar disso, o não especialista desempenha diversos papéis no cuidado desses pacientes. Esses papéis começam com o reconhecimento do fato de que o paciente pode ter uma doença genética e com as providências necessárias para uma avaliação diagnóstica adequada.[2]Muitas doenças genéticas produzem sinais ou sintomas óbvios, os quais, se não forem imediatamente sugestivos de um diagnóstico, pelo menos permitem encaminhar o paciente a um especialista. Outras podem ser mais sutis, mas com consequências importantes caso o diagnóstico não seja feito. Um exemplo é a síndrome de Marfan (Cap. 260). O médico precisa estar atento às características físicas dos pacientes com a síndrome de Marfan, uma vez que a dissecção aórtica que traz risco de vida pode ser evitada por meio de monitoramento e tratamento adequados. A Tabela 40-1 relaciona alguns exemplos de doenças monogênicas de início na vida adulta com que o clínico deve estar familiarizado.

Tabela 40-1

Doenças monogênicas de alta penetrância que podem manifestar-SE na idade adulta, com algumas implicações médicas importantes*

DOENÇA	HERANÇA	PRINCIPAIS IMPLICAÇÕES MÉDICAS
CARDIOVASCULARES		
Síndrome de Marfan	AD	Risco de dissecção aórtica; deslocamento da lente
Síndrome do QT Longo	AD, AR	Arritmia, morte súbita
RENAL		
Doença renal policística do adulto	AD	Insuficiência Renal
PULMONAR		
Deficiência de α_1-Antitripsina	AR	Cirrose, enfisema
NEUROLÓGICA		
NF1	AD	Tumores e gliomas benignos e malignos na bainha neural
NF2	AD	Schwannomas (principalmente vestibular), meningiomas
Von Hippel-Lindau	AD	Hemangioblastoma do cerebelo, tronco cerebral, olho; feocromocitoma; carcinoma de células renais
A doença de Huntington	AD	Doenças motoras, transtorno psiquiátrico, demência
HEMATOLÓGICA		
Distúrbios da globina	AR	Derrame, sobrecarga de ferro
ENDÓCRINA		
Síndromes de MEN	AD	Os tumores da tireoide e da paratireoide, feocromocitoma

AD = autossômico dominante; AR = autossômico recessivo; MEN = neoplasia endócrina múltipla; NF = neurofibromatose.

* Consulte a Tabela 40-2 para exemplos de transtornos de menor penetrância.

Tratamento de Pacientes com Doenças Genéticas

O tratamento de pacientes com doenças genéticas pode necessitar da assistência de um especialista, mas o não especialista provavelmente é o primeiro contato quando um indivíduo afetado adoece. O clínico precisa estar familiarizado com a doença e com as principais complicações possíveis. Por exemplo, o paciente com neurofibromatose que experimenta dor crônica nas costas pode estar apresentando um tumor maligno de bainha de nervo periférico, necessitando de avaliação mais agressiva do que seria usual para um indivíduo não afetado com dor nas costas. Estabelecer um bom relacionamento de trabalho entre o especialista e o não especialista é crucial para assegurar um cuidado efetivo.

O não especialista também desempenha papel relevante no apoio ao paciente, ajudando a explicar as alternativas, por vezes difíceis, que podem ser oferecidas para controlar a doença. Isso inclui providenciar apoio aos pacientes que apresentam distúrbios que não podem ser tratados, bem como para o impacto emocional que acompanha a informação de que uma doença pode ser transmitida à sua prole ou compartilhada com outros parentes desse indivíduo. A maioria dos pacientes dispõe de pouco entendimento acerca dos mecanismos da genética e das doenças genéticas. Embora a responsabilidade pela explicação desses assuntos possa ser atribuída a especialistas e a aconselhadores genéticos, o clínico desempenha importante papel de apoio.

Avanços em Genética

Muitas das doenças desse grupo são conhecidas há muito tempo, porém os avanços mais recentes em genética promoveram impacto substancial nos métodos de diagnóstico e controle. Os testes genéticos foram refinados com o advento dos métodos de diagnóstico molecular que detectam mutações em genes isolados. Até mesmo doenças raras são passíveis de teste de diagnóstico; um banco de dados dos laboratórios que realizam esses testes pode ser encontrado na Internet (disponível em www.genetests.org ou em www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/). A varredura do genoma total usando microarranjos citogenômicos está revelando pequenas deleções ou duplicações em pacientes com distúrbios como o do espectro do autismo, para os quais a análise cromossômica convencional anteriormente não havia sido reveladora. O sequenciamento de toda a região codificante do genoma ("*sequenciamento completo do exoma*") ou de todo o genoma propriamente ("*sequenciamento completo do genoma*") está agora sendo aplicado na clínica.[3](Na verdade, esses testes não detectam cada gene possível ou base de DNA, razão pela qual o uso da palavra "completo" é discutível, mas as técnicas verificam de fato todo o genoma, daí que a palavra "completo" estabeleça a distinção entre essas abordagens e aquelas que têm como alvo genes específicos.) A triagem populacional para a condição de portador de distúrbios autossômicos recessivos tem sido proporcionada durante muitos anos, testando-se grupos étnicos específicos para condições de alta prevalência nesses grupos. Atualmente, graças às abordagens genômicas, é possível expandir, de forma ampla, o objetivo dos testes, aumentar o número de condições testadas e possibilitar a oferta de uma triagem abrangente semelhante para dezenas ou mesmo centenas de genes, independentemente da etnia. A triagem pré-natal para trissomia pode ser efetuada de forma não invasiva por sequenciamento do DNA fetal isolado do sangue materno. A triagem neonatal está sendo expandida para além dos erros inatos do metabolismo, como a fenilcetonúria e a galactosemia, com o advento da combinação da espectrometria de massa em *tandem* com a disponibilidade de um painel padronizado de testes.

Finalmente, o tratamento de algumas doenças monogênicas está se tornando exequível. A expectativa de vida para pacientes com fibrose cística vem aumentando gradualmente, com tratamentos melhores para a doença pulmonar crônica; a terapia dietética está disponível no caso de muitos erros inatos do metabolismo; novas terapias que utilizam tanto drogas como estratégias de substituição enzimática ou gênica estão sendo utilizadas ou testadas em muitas condições. Os princípios de controle das doenças genéticas estão evoluindo rapidamente, levando o cuidado com os pacientes a exigir cada vez mais uma parceria ativa dos especialistas adequados com os clínicos envolvidos nos cuidados primários. Além disso, indivíduos com doenças congênitas, como, por exemplo, a síndrome de Down, estão sobrevivendo normalmente até a idade adulta e necessitam de clínicos familiarizados com suas necessidades especiais.

Versões Monogênicas de Doenças Comuns

Nem todas as doenças monogênicas produzem fenótipos pouco conhecidos, da mesma forma que nem todas as doenças comuns se devem a causas multifatoriais complexas. Algumas doenças comuns ocorrem em algumas famílias como se fossem características monogênicas (Tabela 40-2). Isso, em geral, é verdadeiro para apenas uma parcela dos indivíduos afetados, mas, em alguns casos, trata-se de uma porção significativa e representa um grupo importante de pacientes a ser reconhecido.

Tabela 40-2

Desordens monogênicas com penetrância incompleta que podem explicar formas herdadas de algumas doenças comuns

DOENÇA	HERANÇA: GENES	PRINCIPAIS IMPLICAÇÕES MÉDICAS
Hemocromatose	AR: *HFE*	Cirrose, cardiomiopatia, *diabetes mellitus*
Trombofilia	AD, AR: genes múltiplos	Trombose venosa profunda
Cânceres de mama e de ovário	AD: *BRCA1, BRCA2*	Cânceres de mama e de ovário
Polipose adenomatosa familiar	AD: *APC*	Múltiplos pólipos do cólon, câncer de cólon
Síndrome de Lynch	AD: Genes de reparo incompatíveis com o DNA	Câncer colorretal, câncer de endométrio
Diabetes no início do amadurecimento do jovem	AD: genes múltiplos	*Diabetes mellitus*
Cardiomiopatia	AD: genes envolvidos no aparelho contrátil cardíaco	Arritmia, insuficiência cardíaca

AD = autossômico dominante; AR = autossômico recessivo.

Câncer de Mama

Um bom exemplo é o câncer de mama (Cap. 198). A predisposição familiar para câncer de mama e câncer de ovários, em muitos casos, é atribuível a mutações do *BRCA1* ou *BRCA2*. As mulheres que herdam uma mutação em um desses genes enfrentam risco elevado de vir a desenvolver câncer de mama ou de ovário – mais de 80% desenvolvem câncer de mama até os 70 anos. Mulheres em risco devido à mutação não parecem diferentes das mulheres com câncer de mama esporádico, mas podem ser distinguidas por muitas características, incluindo histórico de câncer de mama ou ovário em vários membros da família, idade precoce de início do câncer e multifocalidade do câncer (p. ex., câncer de mama bilateral ou câncer de mama e ovário).

Câncer de Cólon e Outros Transtornos Comuns

Outro exemplo da genética do câncer é o câncer de cólon (Cap. 193). Duas síndromes, a polipose adenomatosa familiar e a síndrome de Lynch, são herdadas de modo autossômico dominante e conferem elevado risco de câncer de cólon. Um exemplo não relacionado ao câncer é a hemocromatose (Cap. 212), em que cirrose, cardiomiopatia, diabetes, doenças articulares e outros problemas resultam da absorção excessiva de ferro; 10% da população branca porta um alelo que predispõe a essa doença recessiva. As mutações no gene do fator V ou no gene da protrombina ocorrem comumente e predispõem à trombose venosa profunda (Cap. 176). Exemplos mais raros incluem formas herdadas de cardiomiopatia, hipertensão e hipercolesterolemia familiar.

Conduta

O médico pode ser chamado para atuar nessas doenças de várias maneiras. Existe uma razão determinante para se estabelecer um diagnóstico precoce da hemocromatose, pois as complicações podem ser evitadas, mas não revertidas, por flebotomia e subsequente monitoramento dos depósitos de ferro. Aos indivíduos em risco para câncer de cólon, é possível oferecer um acompanhamento cuidadoso com colonoscopia ou ressecção cirúrgica do cólon, a fim de reduzir esse risco. Da mesma forma, é possível oferecer monitoramento, tratamento quimiopreventivo ou cirurgia aos indivíduos com risco de câncer de mama e ovário. Os benefícios do conhecimento dos riscos genéticos são menos claros em alguns casos. Portadores da mutação do fator V Leiden não seriam tratados com anticoagulantes até um evento de trombose, e o tratamento pode não ser diferente para um portador e um não portador. Em alguns casos, porém, o conhecimento da situação do portador pode ajudar a garantir um diagnóstico imediato ou evitar situações de alto risco.

Testes Genéticos

Como ocorre com outros testes diagnósticos, o médico deve considerar cuidadosamente os riscos, os benefícios e a utilidade clínica envolvidos ao decidir utilizar um teste genético. Alguns riscos éticos e legais específicos abrangem determinados testes genéticos. Entre esses riscos, incluem-se ansiedade, estigmatização, culpa e, possivelmente, discriminação para seguro ou emprego. Alguns desses riscos podem ser tratados pela legislação para manter a privacidade das informações genéticas (como o Ato de Não Discriminação da Informação Genética de 2008 nos Estados Unidos), mas os riscos de ansiedade, culpa e estigmatização não podem ser legislados a distância. Em certa medida, novas pesquisas poderão aperfeiçoar as bases para manejo ou mesmo cura das doenças genéticas. No presente, muitas dessas doenças representam uma faca de dois gumes de conhecimento potencialmente útil e informação potencialmente nociva.

O Papel do Médico

O papel do médico ao lidar com doenças monogênicas inclui a identificação dos indivíduos sob risco e a participação na elaboração de um plano de assistência a esses indivíduos.[4] Os indivíduos sob risco não podem ser identificados pela aparência física e, em geral, não são evidenciados a partir da anamnese ou do exame físico. A ferramenta de triagem mais valiosa é o histórico familiar. O questionamento dirigido sobre um histórico familiar das principais doenças monogênicas, especialmente câncer de mama, ovário e cólon, bem como hipercolesterolemia, hipertensão, trombose venosa profunda, cirrose e diabetes, pode identificar o paciente ocasional com segregação mendeliana dessas doenças comuns. Mesmo que a informação não seja totalmente confiável, coletar um histórico familiar pode servir de ponto de partida para uma avaliação mais extensa, documentação do histórico familiar e consideração de um teste genético. O trabalho do médico não é simplesmente identificar indivíduos sob risco; algumas pessoas acreditam que estão em alto risco, mesmo na ausência de fatores de risco bem documentados. Esclarecer esses conceitos equivocados pode trazer paz de espírito e, em geral, não requer a realização de testes genéticos.

Doenças Multifatoriais Complexas

O conhecimento da genética das doenças comuns é um dos grandes desafios da medicina moderna, com a promessa de retornos importantes em termos de prevenção, diagnóstico e tratamento. A etiologia dessas doenças é complexa, uma vez que resultam de uma interação de vários genes entre si e com fatores ambientais. Os genes específicos que são relevantes podem ser diferentes de uma pessoa para outra. A identificação desses genes é difícil, em função de sua heterogeneidade e do impacto relativamente pequeno que um gene em particular possa ter em determinada pessoa.

Estudos Populacionais

A compreensão da contribuição genética para as doenças comuns não pode ser alcançada por meio de uma abordagem genética convencional, que envolve estudos de variantes raras ou estudos de ligação baseados em famílias. Os esforços mais recentes têm-se concentrado no estudo de grandes grupos de pacientes, comparando a prevalência de determinados marcadores genéticos em casos e controles. A disponibilidade de marcadores foi consideravelmente impulsionada pela identificação de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) (Cap. 43). Estes correspondem a diferenças em uma única base de DNA entre indivíduos, que ocorrem em intervalos de algumas centenas de bases. Alguns desses polimorfismos respondem pelas diferenças genéticas comuns entre as pessoas, incluindo aquelas que podem contribuir para doenças. O catálogo atual dos SNPs inclui muitos milhões de variantes; foi descoberto que o genoma evoluiu como blocos de grupos de genes, tornando possível utilizar apenas um número limitado de SNPs dentro de uma região para determinar se existe um gene nessa região que esteja associado a uma doença. Desde o término do Projeto HapMap, ocorreu aumento significativo do número de SNPs associados a doenças comuns. Para a maioria das doenças, no entanto, a contribuição total para a hereditariedade da doença não foi explicada por estudos de associação de SNP.

Avaliação do Risco Genético

O objetivo da avaliação do risco genético é a identificação de indivíduos sob risco de doença antes do início dos sinais ou sintomas. A princípio, os fatores genéticos poderiam ser identificados ao nascimento, ou em qualquer momento na vida, testando-se uma amostra de DNA. Aos indivíduos considerados em risco, deveria ser oferecido tratamento antes do início da doença para evitar complicações, ou eles poderiam ser alertados no sentido de modificar seu estilo de vida, a fim de evitar a exposição a fatores ambientais que pudessem aumentar o risco de doença. O teste genético foi oferecido numa base direta ao consumidor por algumas empresas, embora a validade e a utilidade clínica de tais testes sejam motivo de debate.

Embora o conceito de avaliação de risco genômico pareça ser um paradigma atraente, muitas questões podem ser levantadas sobre sua praticidade e implementação. Primeiro, o teste preditivo é útil apenas na medida em que conduz a posterior manejo do caso. Isso pode ser comparado a um alvo móvel, uma vez que a habilidade para testar um risco pode ser desenvolvida mais rapidamente que a habilidade para modificar esse risco. A utilidade das intervenções pode ser estimada de forma distinta por diferentes pessoas. Isso já ocorreu nos testes de doenças como o câncer de mama. Algumas mulheres em risco escolhem não saber sua condição de *BRCA* porque as opções, incluindo o monitoramento ou a cirurgia profilática, são inaceitáveis para elas. Se houvesse um tratamento de baixo custo, seguro e eficaz que neutralizasse qualquer risco, a decisão de testar seria simples; mas, longe disso, há argumentos razoáveis de ambos os lados sobre a questão de testar ou não testar. Para muitas doenças, será preciso um tempo maior para se mostrar a eficácia de qualquer intervenção, pois pode haver um intervalo de muitos anos entre a realização do teste e o início da doença. Até que marcadores de mensuração dos efeitos de determinados tratamentos (*surrogated markers*) possam ser identificados e seguidos, em alguns casos a tarefa de provar o benefício de um teste preditivo pode requerer anos ou até mesmo décadas.

Valor Preditivo do Teste Genético

Um segundo ponto em debate refere-se ao grau de predição do teste genético. Em pacientes com suspeita de doenças genéticas, um sequenciamento completo do exoma normalmente pode estabelecer um diagnóstico em cerca de 25% dos casos.[5,6] No entanto, a maioria dos testes genéticos usualmente envolve a detecção de alelos polimórficos relativamente comuns que respondem por pequenos aumentos da probabilidade de contrair uma doença. O valor preditivo desses testes seria modesto, talvez até muito baixo, para induzir um indivíduo a modificar seu comportamento ou tomar medicamentos. Aqui, novamente, tudo depende da eficácia de qualquer intervenção que possa ser oferecida. Assim, em algumas doenças, o teste genético teria um valor preditivo substancial e utilidade clínica, enquanto, em outras, o teste não seria justificado.

Questões Sociais e Éticas

Um terceiro ponto de interesse relaciona-se a questões sociais e éticas. As pessoas usarão os resultados dos testes como desculpa para ter comportamentos autodestrutivos, tendo recebido o que pode ser uma falsa confirmação de "imunidade"? As pessoas interpretarão mal os resultados dos testes quanto a uma noção simplista de determinismo genético, acreditando, erroneamente, que seu futuro já está escrito, não lhes deixando nenhum recurso a não ser enfrentar seu destino? O rápido ritmo das mudanças tecnológicas desafiará a capacidade dos sistemas social e legal de acompanhá-lo.

Modelos de Serviços

Finalmente, há questões sobre o contexto ideal para oferecer tais testes. As empresas particulares de genômica prestam, na maioria dos casos, seus serviços diretamente ao consumidor. Isso cria o risco óbvio de interpretação incorreta dos resultados por parte do paciente, embora não esteja claro se a força de trabalho do sistema de saúde está, por outro lado, preparada ou não para lidar com os desafios da interpretação dos estudos genômicos. Os desafios vêm aumentando, enquanto o custo do sequenciamento do genoma continua caindo. O sequenciamento do genoma também suscita a questão complexa de como lidar com achados incidentais (*i. e.*, a descoberta de um risco de doença inesperada que pode ou não estar sujeita a uma intervenção médica).

Estratificação da Doença

Uma segunda aplicação da genômica na prática médica vincula-se à estratificação da doença. Mesmo que o teste genético não seja usado para predizer indivíduos em risco, poderá ser usado para determinar o tratamento mais apropriado para uma doença diagnosticada clinicamente. As doenças mais comuns, como hipertensão ou diabetes, consistem em complexos sintomas que, provavelmente, resultam de uma variedade de causas. A combinação particular de causas pode diferir de um indivíduo para outro e responder a diferentes tipos de tratamento. A escolha da droga anti-hipertensiva pode vir a depender de um teste genético para determinar a causa específica da hipertensão em um paciente. O conceito de estratificação da doença é particularmente bem desenvolvido no tratamento do câncer, no qual os testes multigênicos específicos e até mesmo o sequenciamento do genoma estão sendo cada vez mais utilizados para orientar a terapia. É provável que os testes genéticos acabem acompanhando muitas, se não a maioria, das decisões de tratamento.

Efeitos e Identificação de Drogas

Além de auxiliar na escolha da droga mais eficaz, o teste genético pode contribuir para que se evitem os efeitos colaterais e se determine a dose adequada. Muitas drogas estão sabidamente associadas a raros efeitos colaterais, alguns deles suficientemente graves a ponto de levar a droga a ser retirada de circulação. Alguns desses efeitos colaterais podem ocorrer apenas em indivíduos que se mostram suscetíveis, com base no fato de possuírem um alelo particular em um loco polimórfico. Um bom exemplo é a associação de polimorfismos em genes dos canais de sódio ou potássio com o risco da ocorrência de arritmia quando da exposição a certas drogas.

A absorção e o metabolismo das drogas estão em larga medida sob controle genético. Sabe-se que vários polimorfismos levam a um metabolismo particularmente rápido ou lento, respondendo pelos casos de indivíduos que experimentam efeitos colaterais relacionados à dose utilizada ou falta de eficácia nas dosagens padrão (Tabela 40-3). A detecção desses polimorfismos permitiria a individualização da dosagem da droga para o padrão de metabolismo do indivíduo, aumentando a probabilidade de eficácia sem um período prolongado de ajuste da dosagem pelo método de tentativa e erro.

Tabela 40-3

Genes nos quais OS polimorfismos comuns afetam as taxas do metabolismo ou A ação de drogas

GENE	MEDICAMENTOS (EXEMPLOS)
CYP2C9	Fenitoína, varfarina
CYP2D6	Debrisoquina, β-bloqueadores, antidepressivos
VKORC1	Varfarina
UGT1A1	Irinotecano
Tiopurina metiltransferase	Mercaptopurina, azatioprina
N-acetiltransferase	Isoniazida, hidralazina
CYP2C19	Clopidogrel

A maior dádiva da genética e da genômica para a medicina pode ser a habilidade de identificar novos alvos de drogas e desenvolver novos métodos de tratamento. A identificação dos genes que contribuem para as doenças comuns está revelando os mecanismos celulares que levam à doença. Esse conhecimento proporciona a oportunidade de se desenvolverem novos agentes farmacológicos que atingiriam os mecanismos fisiológicos de forma mais precisa, levando a drogas que funcionem melhor e causem menos efeitos colaterais. Novos métodos de substituição gênica ou a inserção de genes em células como sistemas localizados de liberação de drogas também podem ser desenvolvidos. O tratamento de doenças comuns envolverá provavelmente o uso de abordagens desenvolvidas como resultado da genômica, mesmo nos casos em que o teste genético não é usado para identificar indivíduos que estejam em risco.

Conclusão

Atualmente, a maioria dos médicos praticantes teve seu treinamento antes da elucidação da sequência do genoma humano. Apesar disso, os médicos usarão os resultados do Projeto Genoma cada vez mais em sua prática diária nos próximos anos. Quer eles estejam cuidando de um paciente com uma doença genética rara, quer estejam tratando de um paciente com uma condição comum normalmente não considerada doença genética, a escolha da conduta será cada vez mais norteada por testes e tratamentos que, de alguma maneira, se baseiam em informações derivadas do sequenciamento do genoma.

A essência do encontro entre um médico e um paciente pode ser resumida em duas questões: Por que esta pessoa? Por que agora? Uma pessoa que procura atendimento médico o faz como produto da evolução humana, com uma ancestralidade associada a certas vulnerabilidades genéticas, devido à herança de certos fatores de risco familiares, devido à exposição a fatores de riscos ambientais, devido a determinado processo fisiológico em desequilíbrio, devido a características comportamentais que levaram à pessoa a buscar atendimento médico, devido à sugestão de familiares ou amigos para procurar um médico, porque a sociedade

disponibiliza serviços médicos e porque a pessoa pode arcar com os custos envolvidos na busca de atendimento médico. A genética não pode responder a todas essas perguntas, mas está trazendo a solução para muitas das questões biológicas subjacentes aos mistérios médicos que têm intrigado a humanidade há muitas gerações.

Referências Gerais

1. Feero WG. Genomics in medicine: maturation, but not maturity. *JAMA*. 2013;309:1522–1524.
2. Stoppa-Lyonnet D. A guide to cancer genetics in clinical practice. *Eur J Hum Genet*. 2013;21:120.
3. Korf BR, Rehm HL. New approaches to molecular diagnosis. *JAMA*. 2013;309:1511–1521.
4. Manolio TA, Chisholm RL, Ozenberger B, et al. Implementing genomic medicine in the clinic: the future is here. *Genet Med*. 2013;15:258–267.
5. Lee H, Deignan JL, Dorrani N, et al. Clinical exome sequencing for genetic identification of rare Mendelian disorders. *JAMA*. 2014;312:1880–1887.
6. Yang Y, Muzny DM, Xia F, et al. Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *JAMA*. 2014;312:1870–1879.
7. Dunnenberger HM, Crews KR, Hoffman JM, et al. Preemptive clinical pharmacogenetics implementation: current programs in five United States medical centers. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014;55:89–106.

Desordens gênicas, genômicas e cromossômicas

Sandesh C.S. Nagamani

Paweł Stankiewicz

James R. Lupski

O genoma humano

Nas duas últimas décadas, avanços tecnológicos sem precedentes na biologia molecular possibilitaram que se determinasse o conteúdo sequencial de todo o DNA (ácido desoxirribonucleico) do genoma humano (Projeto Genoma Humano, HGP; http://web.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/index.shtml) e que se estabelecesse um genoma haploide de referência.[1,2] O sequenciamento de outros genomas diploides individuais humanos e os esforços de colaboração internacional (http://www.1000genomes.org/) geraram dados de sequências de DNA que revolucionaram nosso ponto de vista sobre a história humana, sua evolução e as bases genéticas e genômicas das doenças.[3]

O DNA genômico humano é armazenado no interior do núcleo em 23 pares de cromossomos, 22 autossomos e dois cromossomos sexuais, XX no sexo feminino e XY no sexo masculino. O genoma diploide (2n) em cada célula é constituído por duas cópias haploides idênticas de cerca de 3×10^9 pares de bases (pb), totalizando, assim, seis bilhões de nucleotídeos. A maior parte do genoma humano é constituída por elementos repetitivos: repetições combinadas (p. ex., sequências de satélites nos centrômeros), repetições teloméricas, microssatélites, minissatélites e elementos retrotransponíveis intercalados curtos e longos (p. ex., elementos *Alu* e elementos LINE, respectivamente) (Tabela 41-1). Esses elementos formam a heterocromatina constitutiva, e seus papéis funcionais ainda não estão bem esclarecidos. As sequências únicas de "codificação" de DNA compreendem a minoria de nosso genoma e incluem cerca de 23.000 genes codificadores de proteínas, sequências conservadas que codificam RNAs não codificantes (*i. e.*, não traduzidos para proteínas), incluindo microRNAs (miRNAs), pequenos RNAs nucleolares (snoRNAs) e RNAs longos não codificantes (lncRNAs), bem como elementos reguladores conservados. Embora as sequências de codificação de proteínas ocupem apenas cerca de 1% a 2% do genoma humano, recentemente demonstrou-se que a maior parte de nosso DNA pode ser transcrita em RNA.

Tabela 41-1

Estrutura do genoma humano

CARACTERÍSTICA DA CROMATINA	TIPO DA SEQUÊNCIA	GENOMA HUMANO (HAPLOIDE)	TAMANHO (% DE 3 MILHÕES DE PARES DE BASES)*	
Eucromatina	Codificação de proteínas	20.000-25.000 genes	~2	
	Não codificante	Genes do RNA	~38	
		Elementos reguladores		
		Pseudogenes		
		Fragmentos gênicos		
		Sequências conservadas		
Heterocromatina	Repetitiva		~60	
		Tandem: DNA satélite, minissatélites, microssatélites	~14	
		Intercaladas (transposons):	~45	
		Retrotranspons		~8
		LTR		
		Não LTR		
		SINE *(Alu)*		~13
		LINE		~21
		Transposons de DNA		~3

LINE = elementos nucleares intercalados longos; LTR = repetição de terminal longo; SINE = elementos nucleares intercalados curtos.

* Estimado.

Cerca de 4% a 5% do genoma humano, incluindo tanto sequências repetitivas como únicas, está presente em duas ou mais cópias no genoma haploide. Os fragmentos de DNA maiores que 1 kb e com identidade da sequência do DNA maior que 90% foram denominados de *repetições de baixa cópia* (*low-copy repeats*, LCRs) ou *duplicações segmentares* (SDs). A maioria das LCRs surgiu durante a especiação dos primatas. Um subconjunto de LCRs com a identidade da sequência de DNA maior que 95% e mais longa que 10 kb pode levar a uma instabilidade local do genoma durante as divisões celulares meióticas (constitucional) e mitóticas (somática), resultando em rearranjo genômico e transmissão de distúrbios genômicos.

Gene

O conceito de gene pode remontar a 1865, quando Gregor Mendel observou a herança de características fenotípicas da ervilha, *Pisum sativum*. Mendel observou que dois *fatores*, que agora sabemos ser *loci* de DNAs correspondentes (alelos), localizados em cromossomos homólogos, se separam um do outro durante a meiose e se segregam em dois gametas distintos. Atualmente, esse fenômeno de segregação independente é conhecido como *Primeira Lei de Mendel*. A *Segunda Lei de Mendel* descreveu a segregação independente de dois *loci* diferentes (não alélicos) durante a formação dos gametas. Os *fatores hereditários* ou *unidades de*

hereditariedade que codificam as informações genéticas foram posteriormente definidos como *genes*. Vamos agora definir *gene* como um fragmento de DNA que transporta a informação usada para transcrevê-lo em um RNA funcional (ácido ribonucleico).

A hélice dupla do DNA é composta por quatro nucleotídeos: duas bases púricas, adenina (A) e guanina (G), e duas bases pirimídicas, timina (T) e citosina (C), todas ligadas ao açúcar desoxirribose através de ligações fosfodiéster nos carbonos 5′ e 3′ do açúcar. (No RNA, a timina é substituída pela uracila, U.) Três nucleotídeos consecutivos (triplet ou códon) do DNA codificante codificam um aminoácido. Existem 64 possíveis códons diferentes (4^3 combinações), mas apenas 20 aminoácidos; portanto, o código genético foi denominado de *degenerado*. A maior parte dos genes codificadores de proteínas em nosso genoma compreende várias regiões de codificação ou éxons, que são separadas por íntrons não codificantes. O gene inteiro (éxons e íntrons) é transcrito no RNA mensageiro (mRNA) pela RNA polimerase II a partir de sua extremidade 5′ continuando além do sinal de reconhecimento poli-A na extremidade 3′. Em geral, o mRNA começa com um nucleotídeo de guanina alterado (7-metilguanilato), denominado *cap*, e termina com uma cauda poliadenilada (poli-A) na extremidade 3′. No processo de clivagem subsequente, os íntrons não codificantes intervenientes são excluídos, e o mRNA, clivado e maduro, é traduzido em um polipeptídeo. Os polipeptídeos começam na extremidade 5′ (NH_2 terminal) com uma metionina codificada pelo triplet AUG. Na extremidade 3′ (COOH terminal), os polipeptídeos são terminados por um dos três códons de terminação, UAA, UAG ou UGA (Fig. 41-1).

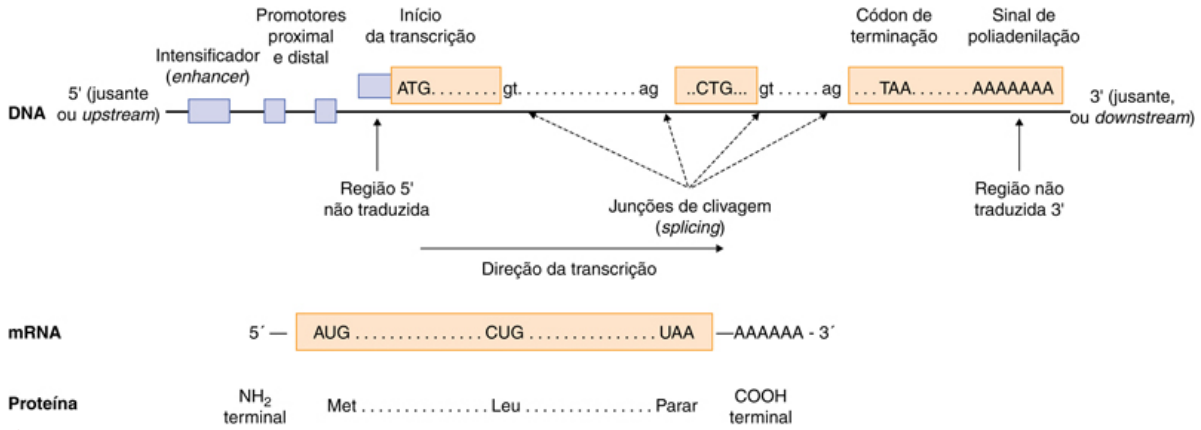

FIGURA 41-1 Estrutura do gene.
Representação esquemática da estrutura geral de um gene humano típico. Três éxons são mostrados como retângulos abertos. Observe que a transcrição geralmente começa com um triplet ATG codificando a metionina. A parte 5' (montante) de um gene corresponde ao terminal do NH_2, enquanto o segmento 3' (jusante) codifica o terminal COOH do polipeptídeo. Os intensificadores e os promotores são mostrados como *retângulos azuis*.

Micro-RNA (miRNA) (cerca de 22 pb de cadeia simples de RNA), *pequenos RNAs nucleolares* (snoRNA) (60 a 300 pb de cadeia simples de RNA) e *RNAs longos não codificantes* (lncRNA) (> 200 pb RNA) são transcritos, mas não são traduzidos. Esses RNAs não codificantes estão envolvidos em muitos processos biológicos importantes. Há evidências de que a desregulação de RNA não codificante pode ter papel relevante no câncer, nas doenças cardiovasculares e neurológicas, bem como nas desordens do desenvolvimento.

Variação genética e genômica em humanos

Além do *Human Genome Project*, o *Internacional HapMap* (http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov), a *Human Genome Diversity* (http://www.stanford.edu/group/morrinst/hgdp.html), a ENCODE (http://www.genome.gov/10005107), o 1000 Genomes project (http://www.1000genomes.org/) e outros esforços de colaboração, incluindo projetos de sequenciamento de genoma individuais, revelaram uma grande e subvalorizada extensão da variabilidade no genoma humano.[3] A variabilidade genética consiste em dois tipos principais: (1) alterações na sequência dos nucleotídeos, ou variantes de nucleotídeo único (SNVs); e (2) alterações estruturais do genoma, ou variantes do número de cópias (CNVs) (Fig. 41-2).

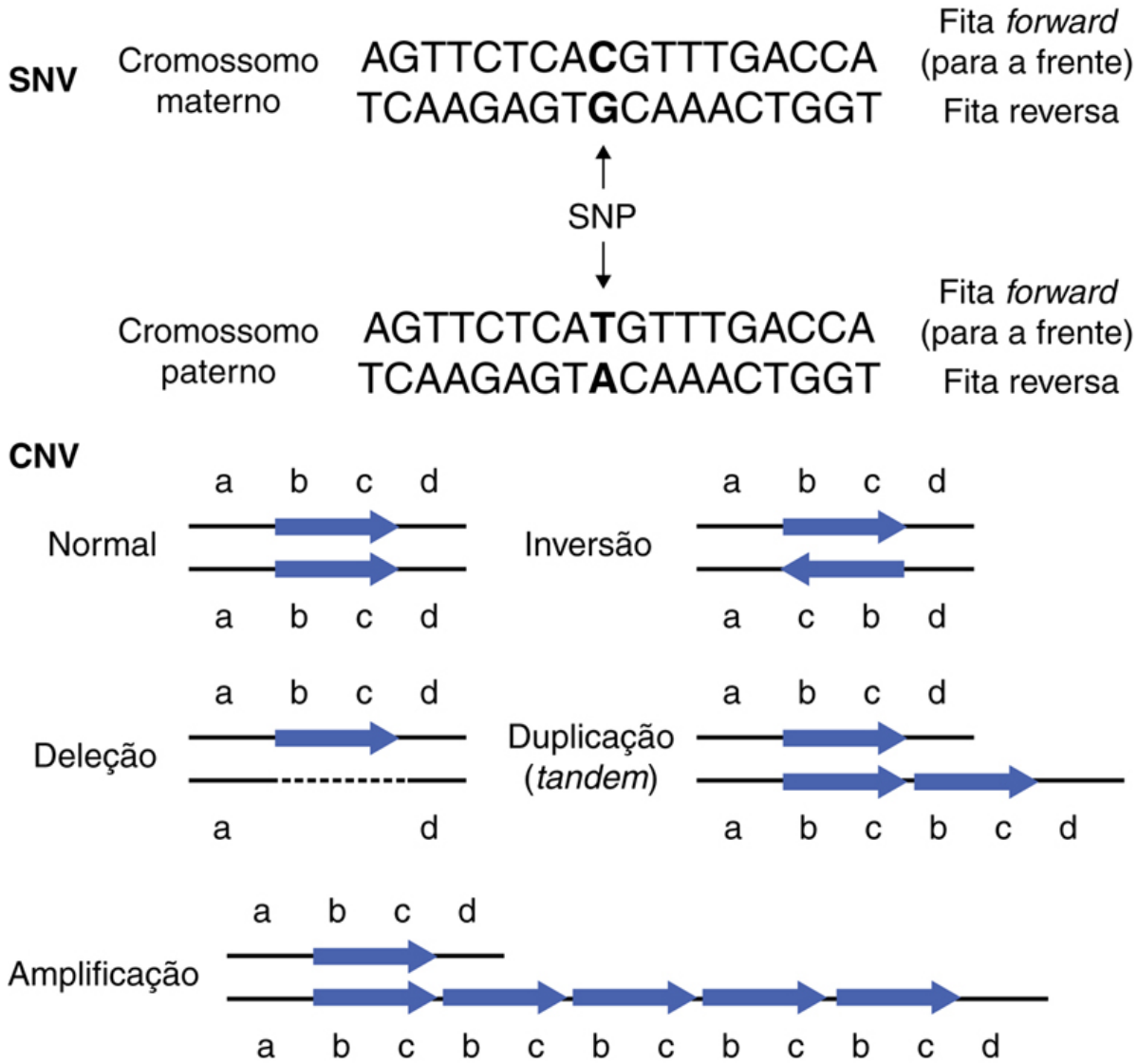

FIGURA 41-2 Variação genética.
Parte superior, O polimorfismo heterozigoto de nucleotídeo único (SNP, ou variação do nucleotídeo único, SNV), que representa a transição mais comum C→T, é mostrado. *Parte inferior*, Alterações genômicas estruturais: uma inversão balanceada e as variações do número de cópias desbalanceadas (CNVs), deleção, duplicação e amplificação são mostradas com *setas pretas* em cromossomos homólogos (*linhas pretas*). A *linha tracejada* representa um fragmento deletado de um cromossomo.

Variantes de Nucleotídeo Único

Um *polimorfismo* genético é definido como uma variação heterozigótica do DNA presente em mais de 1% da população (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/, http://www.1000genomes.org/, http://evs.gs.washington.edu/EVS/). A variabilidade nucleotídea em todo o genoma, descoberta na fase precoce de análise de sequenciamento de DNA, mostrou que os genomas humanos diferem do genoma haploide de referência principalmente por causa das alterações de nucleotídeos únicas. Essas diferenças foram denominadas como *polimorfismos de nucleotídeo único* (SNPs) e definidas como uma alteração de nucleotídeo em determinada posição, geralmente por substituição. Quaisquer dois seres humanos diferem, em média, cerca de 3,5 milhões de SNPs (0,1% dos 3,0 × 10^9 do genoma haploide de referência). Enquanto a maioria desses SNPs se encontra fora dos éxons, em média cerca de 20.000 SNPs ocorrem em regiões de codificação e, entre estes, cerca de 7.000 a 10.000 são não sinônimos (*i. e.*, alteram o aminoácido codificado).[3] É importante notar que os SNPs localizados fora das regiões de codificação de proteínas ainda podem exercer efeito fenotípico, como, por exemplo, modificar os elementos reguladores de genes e os locais de ligação dos fatores de transcrição, gerar mutações em locais de clivagem ou afetar RNAs não codificantes.

Um conjunto de SNPs consecutivos (ou outros marcadores) é definido como um *haplótipo*. Uma associação não aleatória de marcadores em uma população, não interrompida por recombinação meiótica (*crossing-over*), é descrita como *desequilíbrio de ligação*. (Observe que "desequilíbrio de ligação" exemplifica uma exceção à Segunda Lei de Mendel.)

Variantes em Número de Cópias

Um grupo mais recentemente caracterizado pela grande variação genética polimórfica no genoma humano é representado por alterações estruturais. A análise pangenômica de alta resolução das sequências do genoma humano revelou características arquitetônicas de ordem superior, com potencial para provocar instabilidade genômica e extensa variação estrutural submicroscópica.[4] Essas variações estruturais são constituídas por CNVs desbalanceadas, incluindo deleções, duplicações, triplicações, inserções e translocações, que diferem do estado diploide normal, bem como rearranjos balanceados, tais como inversões genômicas. Análises recentes revelaram que cerca de 11.700 CNVs (tamanho > 443 pb) cobrem mais de 112 milhões de pares de bases (Mb) (3,7%) do genoma humano de referência. Um subconjunto validado dessas CNVs sobrepõe 13% dos genes da *Reference Sequence* (RefSeq) (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/RefSeq/RSG) e 12% dos genes da *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim), e foi previsto alterar a estrutura de 12,5% de transcrições genéticas e 5,5% de mRNAs. Em média, cada indivíduo abriga cerca de 1.000 CNVs que variam em tamanho entre 500 pb e 1,2 Mb; a frequência de CNVs menores (< 1 kb) e de *indels* (inserção ou deleção de bases < 100 pb) é muito maior que os rearranjos maiores. Importa ressaltar que quaisquer dois genomas humanos contêm mais diferenças de pares de base devido a CNVs que a SNVs.

Apesar de todas essas conquistas recentes, o número total, a posição, o tamanho, o conteúdo genético e a distribuição da população de CNVs permanecem obscuros porque ainda não dispomos de métodos moleculares precisos e confiáveis para estudar CNVs menores em escala pangenômica em diferentes populações, especialmente quando as alterações no número de cópias são maiores que $n = 4$ ou 5.

Tem-se demonstrado que CNVs são as responsáveis pelas doenças mendelianas, pelas características não mendelianas, como as doenças complexas, e pelas características comuns (incluindo características neurocomportamentais), ou por representar a variação polimórfica benigna (Cap. 40).[5] As CNVs podem levar a fenótipos anormais por interromper a estrutura do gene ou alterar o número de genes sensíveis à dosagem. No entanto, efeitos de longo alcance das CNVs que

envolvem sequências não gênicas, e deixam um gene intacto, também foram demonstrados. Além disso, as evidências sugerem que uma combinação de duas ou mais CNVs nos mesmos ou diferentes *loci* pode ser responsável pela variação fenotípica. A escala pangenômica dos efeitos fenotípicos exercidos por CNVs (carga genômica) é desconhecida e aguarda estudos mais profundos.

Um resumo de CNVs pode ser encontrado na Base de Dados de Variantes Genômicas de Toronto (http://projects.tcag.ca/variation). Muitas CNVs clinicamente relevantes podem ser encontradas na Base de Dados de Desequilíbrio Cromossômico e Fenótipos em Seres Humanos utilizando Recursos Ensembl (DECIPHER) (https://decipher.sanger.ac.uk/information).

Repetições Combinadas

O número variável de repetições combinadas (VNTRs), ou *minissatélites*, e as repetições combinadas curtas (STRs), tais como dinucleotídeos, trinucleotídeos e tetranucleotídeos instáveis, $(GT)_n$, $(CAA)_n$, ou $(GATA)_n$, referidos como *microssatélites*, são altamente variáveis. Tanto os minissatélites quanto os microssatélites foram utilizados com sucesso em estudos de ligação e em estudos de associação que permitem o mapeamento de características e a identificação de genes e *loci* responsáveis tanto por desordens mendelianas como por características complexas. Essas repetições de sequências altamente polimórficas são extremamente variáveis no número de cópias de suas subunidades de repetição; essa propriedade permite o uso desses marcadores para derivar um padrão único de genótipos marcadores para cada indivíduo. Assim, esses marcadores têm sido úteis na impressão digital de DNA para testes de identificação e DNA forense.

Elementos Repetitivos

O outro grupo de elementos polimórficos no genoma humano é representado por retrotransposons, elementos nucleares intercalados longos e curtos (LINEs e SINEs, respectivamente) (Tabela 41-1). Os elementos *Alu* e L1 mais comuns introduzem instabilidade genômica recombinogênica e atividade mutagênica de inserção; suas posições dentro de um genoma diploide humano individual podem variar de forma significativa.[6] Recentemente, estimou-se que os elementos repetitivos podem representar mais de dois terços do genoma humano.[7]

Cromossomos

O genoma humano haploide (1n) recombinado formado durante a meiose é armazenado como cromossomos nos gametas feminino e masculino. Eles se fundem na concepção, e esse genoma diploide instrui o desenvolvimento de um zigoto; o genoma humano diploide é, subsequentemente, transmitido para as células filhas divididas mitoticamente. Os cromossomos humanos podem ser distinguidos uns dos outros em um microscópio óptico pelas diferenças de tamanho e pelos padrões de bandas caracterizadas após coloração química específica (p. ex., banda G com Giemsa) quando esses cromossomos estão na fase condensada (metáfase) da divisão mitótica.

Cada cromossomo da metáfase humana é composto de duas cromátides que formam braços curtos (p) e longos (q) ligados por um centrômero construído com o DNA α-satélite. Com base na posição relativa do centrômero ao longo do cromossomo, os cromossomos têm sido descritos como metacêntricos (braços p e q semelhantes em tamanho), submetacêntricos (o braço q bem mais longo que o braço p) e acrocêntricos (os cromossomos 13, 14, 15, 21 e 22, com seus centrômeros localizados perto da extremidade do cromossomo) (Fig. 41-3).

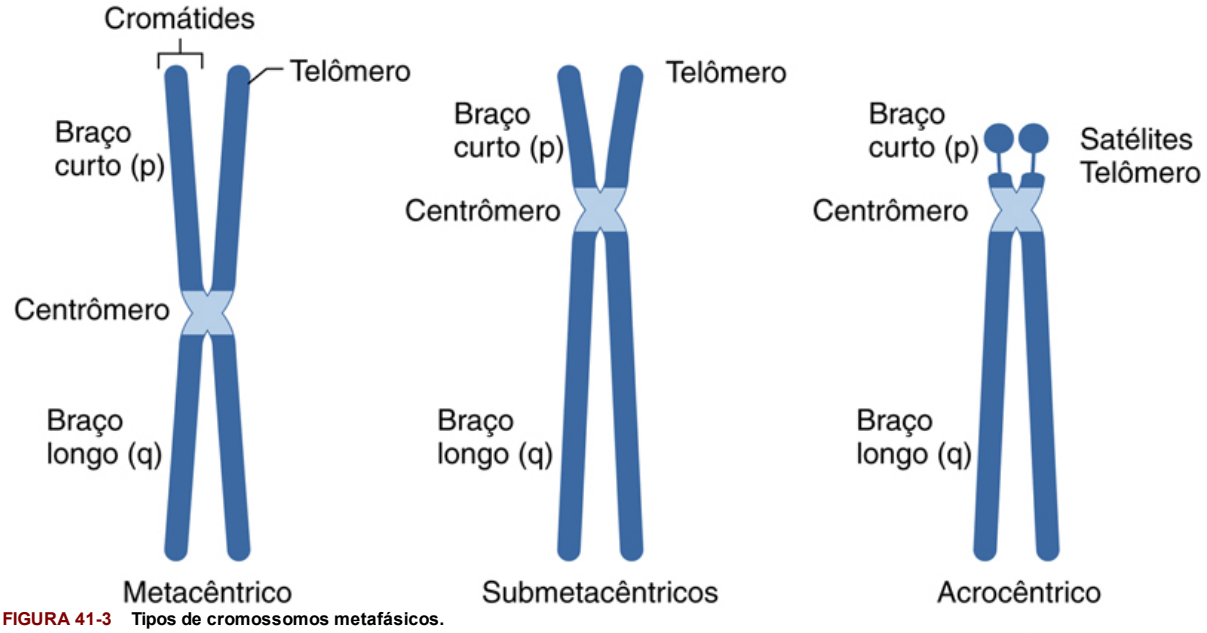

FIGURA 41-3 Tipos de cromossomos metafásicos.
Os cromossomos metacêntricos, submetacêntricos e acrocêntricos são compostos por dois braços ligados por um centrômero. Cada braço do cromossomo consiste em duas cromátides.

Os *telômeros* consistem em sequências repetitivas de DNA (milhares de cópias das repetições TTAGGG) localizadas nas extremidades em ambos os braços dos cromossomos que são estabilizados por uma enzima transcriptase reversa, a telomerase, a qual adiciona uma sequência TTAGGG à extremidade 3′ das cadeias de DNA. Em contraste com a linha germinativa e as células cancerígenas, as células somáticas humanas que têm falta de telomerase perdem gradualmente as sequências teloméricas. Em consequência, as células atingem o limite de sua capacidade replicativa e entram em senescência.[8]

Aberrações Cromossômicas

As aberrações cromossômicas microscopicamente visíveis foram divididas em aberrações numéricas e estruturais, e são encontradas em 1 a cada 160 nascidos vivos.

Aberrações Numéricas

As aberrações numéricas normalmente resultam em letalidade. As aberrações numéricas são classificadas como poliploidia (o número de cromossomos é em múltiplos do conjunto haploide de 23 cromossomos) ou aneuploidia (com cromossomos extras ou ausentes). As poliploidias, como as triploides (3n), 69,XXX, 69,XXY e 69,XYY, e tetraploides (4n), 92,XXYY ou 92,XXXX, são causadas por fertilização anormal do óvulo por dois espermatozoides, ou por falta na divisão do zigoto, respectivamente. As aneuploidias viáveis mais comumente detectadas, trissomias e monossomias, envolvem os cromossomos X, Y, 21, 18 e 13 e surgem como resultado das não disjunções meióticas.

As aneuploidias dos cromossomos sexuais são mais comuns, sendo encontradas em um a cada 440 recém-nascidos. A monossomia X (linhagem celular 45,X) em pacientes do sexo feminino com síndrome de Turner é identificada em cada 4.000 recém-nascidos do sexo feminino. No entanto, essa taxa de nascimento representa apenas 1% de todos os fetos com 45,X, porque mais de 99% são espontaneamente abortados (*i. e.*, de forma semelhante à aneuploidia fetal mais frequente, a trissomia 16, que resulta em 100% de abortos). Na maioria dos casos, a linhagem celular 45,X é encontrada como um mosaico, juntamente com outra linhagem celular que tem tanto um cariótipo normal como um rearranjo estrutural do cromossomo X (p. ex., a deleção do braço curto, cromossomo em anel ou isocromossomo de braço longo ou curto). Um em cada 1.000 homens tem um complemento cromossômico 47,XXY ou 47,XYY; o primeiro resulta na síndrome de Klinefelter, enquanto o segundo, em geral, apresenta manifestações leves ou mesmo nenhuma manifestação.

Em contraste com os gonossomos, as monossomias de todos os autossomos são letais. As únicas trissomias autossômicas compatíveis com a vida são encontradas em pacientes com síndrome de Down (trissomia 21, 1 em cada 670 recém-nascidos) (Fig. 41-4A), síndrome de Edwards (trissomia 18, 1 em cada 7.500 recém-nascidos) e síndrome de Patau (trissomia 13, 1 em cada 22.700 recém-nascidos).

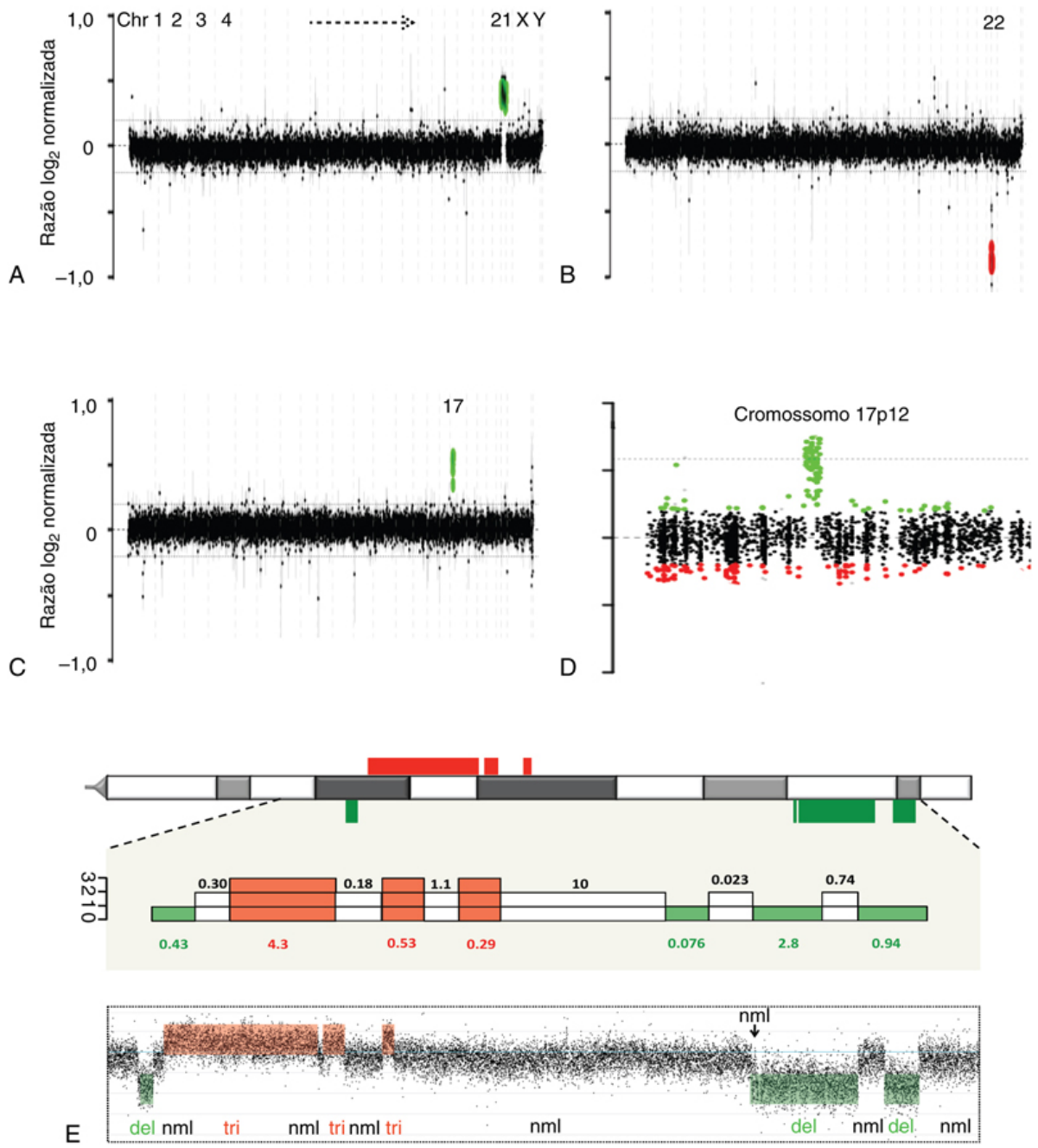

FIGURA 41-4 Análise de variantes do número de cópias (CNVs).
Gráficos de hibridização genômica comparativa com base em microarranjos de pacientes com rearranjos genômicos. Cada "ponto" no gráfico representa um oligonucleotídeo que interroga regiões específicas do genoma humano, desde o cromossomo 1 (representado à esquerda) até os cromossomos sexuais (representados à direita). O ganho do número de cópias é representado em verde, e a perda de número de cópias representada em vermelho. **A**, Paciente com síndrome de Down mostrando ganho (três cópias) do cromossomo 21. **B**, Paciente com doença cardíaca congênita e síndrome velocardiofacial com uma deleção 3 Mb do cromossomo 22q11.2. **C**, Paciente com neuropatia sensoriomotora autossômica dominante (CMT1A) com ganho de número de cópias (duplicação) no cromossomo 17p12. **D**, Visão expandida da duplicação 17p12 mostrada em C. **E**, Rearranjo genômico complexo em um paciente pediátrico com epilepsia e hipotonia mostrando vários pontos de quebra em um único cromossomo. As caixas retangulares em baixo do ideograma do cromossomo mostram o número de cópias dos segmentos genômicos, e os números representam o tamanho das CNVs em Mb. del = deleção; nml = normal; tri = triplicação.

Os cromossomos supranumerários incompletos são denominados *cromossomos marcadores*. Em geral, eles têm origem em autossomos acrocêntricos (~50% derivam do cromossomo 15) e são encontrados em um de cada 4.000 recém-nascidos. A gravidade do fenótipo anormal em portadores de cromossomos marcadores varia conforme os cromossomos envolvidos.

Aberrações Estruturais

As deleções e duplicações cromossômicas têm sido classificadas como microscopicamente visíveis ou submicroscópicas, terminais ou intersticiais, recorrentes ou não recorrentes. As mais frequentes são rearranjos de tamanho comum recorrentes e ladeados por LCRs ou SDs diretamente orientados que medeiam a recombinação homóloga não alélica (NAHR). Por exemplo, uma microdeleção 3 Mb no cromossomo 22q11.2 que resulta na síndrome de DiGeorge (velocardiofacial) é encontrada em 1 a cada 4.000 recém-nascidos (Fig. 41-4B); uma duplicação 1,4 Mb do cromossomo 17p12 provoca mais de metade de todas as formas herdadas de início no adulto de neuropatia de Charcot-Marie-Tooth (CMT) (Fig. 41-4C e D). A evidência sugere que os *crossovers* ectópicos que levam à NAHR são precedidos por sinapse ectópica. Rearranjos não recorrentes têm tamanhos variáveis, com diferentes junções de pontos de quebra em cada paciente, refletindo mecanismos distintos de formação que incluem união terminal não homóloga (NHEJ) e mecanismos replicativos como o FoSTeS (*fork stalling and template switching*) e MMBIR (replicação induzida por quebra mediada por micro-homologia). Enquanto a maioria dos rearranjos recorrentes é normalmente "simples", uma fração significativa dos rearranjos genômicos não recorrentes com duas ou mais junções de pontos de quebra, referidos como *rearranjos genômicos complexos* (CGRs), tem sido implicada como causa de fenótipos de doenças humanas (Fig. 41-4E). Com frequência, esses CGRs ocorrem como eventos *de novo*, variam em tamanho, desde os que envolvem um único éxon a megabases da sequência genômica, e normalmente envolvem a perda (*i. e.*, deleção) e/ou ganho (*i. e.*, duplicação, triplicação etc.) em um *locus* de gene único ou múltiplo.[9] Um exemplo

extremo de CGRs é um cromossomo catástrofe no qual várias alterações no número de cópias e vários pontos de quebra estão concentrados em um único cromossomo. Esse fenômeno, denominado *cromotripsis*, tem sido observado em cerca de 3% de todos os cânceres e até 25% dos cânceres ósseos, podendo prognosticar uma doença mais grave.[10]

As *translocações recíprocas equilibradas* resultam de um intercâmbio de material de DNA entre dois cromossomos e são encontradas em 1 a cada 600 indivíduos. Durante a meiose, os cromossomos de translocação formam uma estrutura de tétrade no paquíteno e, dependendo do tipo de segregação (alternativa ou adjacente, simétrica ou assimétrica), tanto os produtos balanceados como os desbalanceados são transmitidos para a descendência. Os produtos desbalanceados muitas vezes levam ou a um aborto espontâneo ou ao nascimento de uma criança com consequências clínicas significativas. Recentemente, demonstrou-se, através da análise de genomas com alta resolução, que até 40% das translocações aparentemente balanceadas encontradas em indivíduos com fenótipos anormais estão associadas aos desbalanços adicionais no ponto de quebra – ou próximo dele – da translocação ou em outro lugar do genoma.

As translocações envolvendo braços curtos (ou centrômeros) de cromossomos acrocêntricos são descritas como *translocações robertsonianas*. As translocações robertsonianas balanceadas (complemento cromossômico com 45 cromossomos) estão presentes em 1 a cada 900 recém-nascidos; assim, esses são os rearranjos cromossômicos mais comuns nos seres humanos. A translocação robertsoniana mais frequente, t(13; 14), é encontrada em 1 a cada 1.300 indivíduos. Os portadores de translocações robertsonianas balanceadas apresentam risco significativamente aumentado para um cariótipo desequilibrado na progênie (p. ex., trissomia 21 ou trissomia 13) ou dissomia uniparental para os cromossomos 14 e 15, que são conhecidos por conter genes imprintados.

As translocações cromossômicas não robertsonianas constitucionais não são recorrentes, à exceção das três translocações recorrentes: t(11;22)(q11.2;q23.3), que utilizam cruciformes ricos em AT, t(4;8)(p16;p23) e t(4;11)(p16;p15.2), que são mediadas pelos agrupamentos gênicos LCR.

Quando o fragmento de um cromossomo é translocado para o braço de outro cromossomo, a aberração é denominada *inserção* ou *translocação insercional*. Recentemente, as translocações insercionais foram mostradas por meio de análises de alta resolução do genoma humano, sendo cem vezes mais frequentes do que se reconhecia anteriormente. O transportador de uma inserção balanceada tem até 50% de chances de ter uma prole desbalanceada.

Define-se uma *inversão* quando um fragmento do cromossomo é invertido de uma extremidade a outra. As inversões que abrigam o centrômero são denominadas *pericêntricas*, e aquelas com pontos de quebra localizados no mesmo braço do cromossomo são denominadas *paracêntricas*. Normalmente, apenas os produtos das inversões pericêntricas (supressão do terminal desbalanceado de um braço do cromossomo, acompanhada por uma duplicação do terminal do segundo braço) são encontrados em uma progênie. Os produtos acêntricos ou dicêntricos das inversões paracêntricas são instáveis e, portanto, não são transmitidos.

Outras anomalias cromossômicas estruturais menos comuns incluem os cromossomos em anel, os isocromossomos, os rearranjos cromossômicos complexos e as variantes da heterocromatina. Os anéis surgem quando as duas extremidades quebradas do mesmo cromossomo se fundem. Geralmente, o material cromossômico telomérico até os pontos de quebra é perdido, o que leva a um fenótipo anormal. Os cromossomos em anel mitoticamente instáveis muitas vezes formam estruturas de anéis duplos. Os isocromossomos surgem quando uma parte do cromossomo é duplicada e separada da outra. Os isocromossomos podem ser monocêntricos (ponto de quebra no centrômero) ou dicêntricos e, portanto, instáveis, a menos que um dos centrômeros se torne inativado (pseudoisodicêntrico).

Mosaicismo e Quimeras

A presença de duas ou mais linhagens celulares com diferentes complementos cromossômicos em um indivíduo é denominada *mosaicismo*, quando elas têm origem no mesmo zigoto, ou *quimeras*, quando as células se originam de zigotos diferentes. O mosaicismo cromossômico é um fenômeno comum, observado em cerca de 50% dos embriões na fase de oito células e em até 75% dos blastocistos. O mosaicismo cromossômico somático é encontrado, por exemplo, em pacientes com hipomelanose de Ito e síndrome de Pallister-Killian (tetrassomia 12p). O mosaicismo de genoma em um organismo pode ser mais prevalente do que o calculado e responsável por doença.[11]

Mutação

A mutação é definida como uma alteração na sequência de nucleotídeos devido a erros de replicação do DNA, à recombinação, ao reparo do DNA ou a efeitos das radiações, a mutagênicos químicos, a vírus ou a transposons. As mutações genéticas podem ser herdadas de um dos pais (mutação hereditária, constitucional ou *germinativa*) e, assim, estar presentes em cada célula do indivíduo. De forma alternativa, as mutações podem ser adquiridas em alguns tecidos em algum momento durante o desenvolvimento de um indivíduo ou a qualquer momento ao longo da vida de uma pessoa (*mutação somática*) (Fig. 41-5). O sequenciamento completo dos genomas do tecido cancerígeno do pulmão sugere um novo ponto de mutação para cada pacote de cigarros fumado. As mutações pontuais, envolvendo, em geral, apenas um ou alguns poucos nucleotídeos, foram divididas em substituições, inserções e deleções. As mutações que se situam nas sequências codificadoras de proteínas alterando a estrutura da proteína foram denominadas *não sinônimas*, enquanto aquelas que não levam à alteração das proteínas são conhecidas como *sinônimas* ou mutações silenciosas. Essas últimas mutações ainda podem ter consequências funcionais (p. ex., através da geração de um local de clivagem críptico do mRNA, um intensificador [*enhancer*] de clivagem num éxon, ou afetando os elementos reguladores).

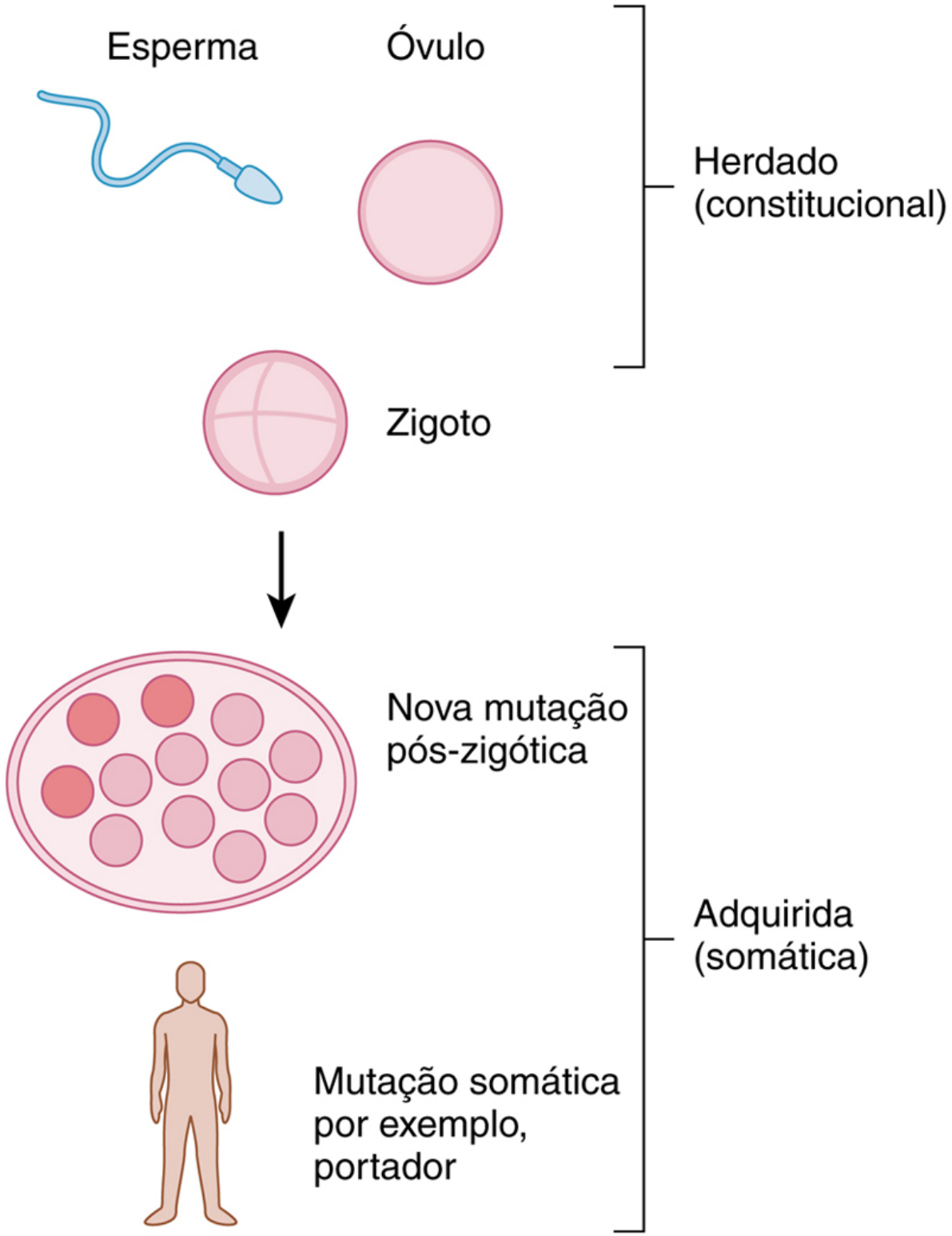

FIGURA 41-5 Mutação.
As mutações constitucionais são herdadas de um dos pais. Elas podem estar presentes nas células somáticas de um dos pais (portador) ou surgir durante a gametogênese (***de novo***). As mutações que ocorrem pós-zigoticamente (adquiridas, somáticas) são normalmente encontradas em mosaicismo.

Com base nas consequências funcionais, as mutações foram divididas em mutações com perda de função ou ganho de função. As primeiras, também conhecidas como *hipomórficas* (perda parcial) ou *amórficas* ou *nulas* (perda *completa*), afetam os genes sensíveis à dosagem ou haploinsuficientes, em que a quantidade diminuída das proteínas não é suficiente para a função normal. As mutações com ganho de função aumentam ou adicionam uma nova função para a proteína (*neomórficas*), enquanto as mutações negativas dominantes codificam uma proteína que interage de forma antagônica com o produto normal a partir de outro alelo (*antimórficas*).

A situação em que um alelo é modificado e o segundo é normal (tipo selvagem) é conhecida como *heterozigota*. Uma combinação das mesmas duas mutações em cada um dos alelos do mesmo *locus* (p. ex., em famílias consanguíneas) é definida como mutação *homozigótica*, ou *heterozigotos compostos* quando os dois alelos mutantes são distintos. Dois alelos mutantes em *loci* diferentes são descritos como *heterozigotos duplos*. Quando um dos alelos está ausente (p. ex., devido a uma deleção do tipo CNV ou, então, para a maioria dos genes dos cromossomos X no sexo masculino), o *locus* é conhecido como *hemizigótico*.

As diferentes mutações em um gene podem manifestar-se com os mesmos fenótipos ou com diferentes fenótipos, um fenômeno chamado de *heterogeneidade alélica* ou *afinidade alélica*, respectivamente. Por contraste, o mesmo fenótipo clínico anormal pode ser provocado por mutações em genes diferentes (*heterogeneidade genética*).

Variantes de Nucleotídeo Único

Mutações *não sinônimas* podem levar a alteração de um único aminoácido (*missense*), alteração do quadro de leitura conduzindo a alterações na estrutura da proteína a jusante (*frameshift*), introdução de um códon *stop* (*códon de terminação prematura* [PTC]), que trunca a proteína prematuramente (*nonsense*) ou suprime o local específico no qual a clivagem de um íntron ocorre durante o processamento do mRNA precursor em mRNA maduro (local de clivagem). Os mRNAs PTC mutados são inativados e

removidos das células por um mecanismo de vigilância chamado *decaimento mediado por nonsense* (NMD), que é iniciado por um códon de terminação prematuro em qualquer éxon, exceto no último, e na porção de 50- a 55-pb antes do último (*i. e.*, penúltimo) éxon, que normalmente escapa ao NMD.

Mutações de transição referem-se a alterações de bases de pirimidina para pirimidina (p. ex., C para T) ou de purina para purina (p. ex., A para G), e são mais frequentes do que as transversões, que são trocas de bases de purina para pirimidina (p. ex., A para C) ou pirimidina para purina (p. ex., T para G). A transição mais comum, de C para T, é cerca de dez vezes mais comum do que outras alterações de base e ocorre no dinucleotídeo CpG metilado porque o C metilado pode ser desaminado e convertido em T (Fig. 41-2).

Expansões de Repetição Instáveis

As mutações instáveis são denominadas *dinâmicas*. A expansão patogênica dinâmica das sequências de repetições trinucleotídeas, tetranucleotídeas e pentanucleotídeas pode ser encontrada nas regiões codificantes (p. ex., triplet CAG na doença de Huntington) em regiões não codificantes como os íntrons (p. ex., GAA na ataxia de Friedreich), ou nas regiões não traduzidas, seja 5′ (p. ex., CGG na síndrome do X frágil) ou 3′ (p. ex., CTG na distrofia miotônica). Essas mutações determinam os fenótipos que podem ser herdados como características autossômicas dominantes (p. ex., distrofia miotônica), autossômicas recessivas (p. ex., a ataxia de Friedreich), ou ligadas ao X (p. ex., a síndrome do X frágil), devido a ganho ou perda de funções das proteínas codificadas. Para cada uma das doenças de mutação dinâmica, existe um limite para o número de repetições específicas acima do qual a doença se manifesta. O número de repetições abaixo desse limiar, porém maior do que aquele nos indivíduos normais, é conhecido como *pré-mutação*. Contudo, em alguns "genes de doenças", as pré-mutações estão também associadas a um fenótipo leve, de início tardio e por vezes distinto (p. ex., a insuficiência ovariana em indivíduos do sexo feminino e os distúrbios neurológicos de início tardio em indivíduos do sexo masculino com pré-mutações no gene *FMR1* na síndrome do X frágil). O número de repetições tende a se expandir nas gerações seguintes, um fenômeno chamado *antecipação*; isso ocorre de forma específica em cada sexo.

Variantes em Número de Cópias

As alterações dos pares de bases do DNA Watson-Crick não são o único mecanismo mutacional responsável pelas doenças monogênicas mendelianas e por traços complexos. Características da arquitetura genômica de ordem superior podem levar a uma instabilidade intrínseca regional do genoma humano e à suscetibilidade a rearranjos de DNA, ou seja, CNVs que podem ser a causa frequente de doenças em seres humanos. Tais condições que resultam de alterações genômicas estruturais ou CNVs foram referidas como *distúrbios genômicos*.

Um dos principais mecanismos pelos quais os rearranjos gênicos determinam os fenótipos é a alteração da dosagem gênica devido a uma variação no número de cópias do gene. CNVs podem levar a supressão, duplicação ou ruptura do gene sensível à dosagem, gerar fusões de genes, exercer efeitos de posição ou revelar mutações na região codificante ou em outros SNPs funcionais no segundo alelo, como, por exemplo, quando uma deleção de CNV resulta em um estado hemizigótico.

Cálculos diferentes demonstraram que as taxas de mutação *de novo* para rearranjos genômicos variam entre 10^{-4} e 10^{-5}, pelo menos de 1.000 a 10.000 vezes mais frequentes do que as mutações novas pontuais. Assim, a mutação nova do tipo CNV pode contribuir, de forma significativa, para doenças esporádicas,[12] incluindo várias condições comuns de neurodesenvolvimento humano, como esquizofrenia, autismo e deficiência intelectual, bem como casos esporádicos de distúrbios mendelianos raros.[13]

Muitos distúrbios genômicos ocorrem esporadicamente e, com frequência, são causados por rearranjos *de novo*. Rearranjos recorrentes (deleções, duplicações ou inversões) são causados por NAHR entre repetições de baixa cópia que estão localizadas a menos de 5 a 10 Mb umas das outras e têm mais de 97% da identidade da sequência do DNA. A posição fixa dessas repetições de baixa cópia ou duplicações segmentares no genoma humano resulta em rearranjos recorrentes com um tamanho comum para determinada região. As NAHR entre repetições de baixa cópia orientadas de forma direta levam a deleções ou duplicações recíprocas da região genômica localizada entre elas, enquanto NAHR entre repetições de baixa cópia orientadas de forma oposta resultam na inversão do segmento genômico interveniente. Curiosamente, as trocas de cadeia para locais de NAHR não estão espalhadas por todo o comprimento da homologia dentro das repetições de baixa cópia; em vez disso, agrupam-se em pontos críticos de recombinação.

A maioria das CNVs não recorrentes parece ocorrer por mecanismos de recombinação não homólogos, e muitas vezes observa-se micro-homologia nos pontos de quebra. Os demais rearranjos de diferentes tamanhos não recorrentes provavelmente resultam de um mecanismo de recombinação NHEJ. Um mecanismo pertinente, especialmente no caso de rearranjos complexos (p. ex., deleção/normal/duplicação), é o mecanismo de replicação induzida por quebra mediante micro-homologia (MMBIR).

Síndromes de Microduplicação e Microdeleção

Algumas das síndromes de microduplicação e microdeleção são causadas por uma alteração do número de cópias do gene sensível à dosagem ou haploinsuficiente. Entre as desordens genômicas caracterizadas, estão as neuropatias periféricas autossômicas dominantes comuns, o CMT1A e a neuropatia hereditária responsável pelas paralisias de pressão (HNPP), que são causadas por CNVs de duplicação e deleção, respectivamente, de um intervalo genômico de cerca de 1,4 Mb dentro do 17p12, abrigando um gene *PMP22* de mielina sensível à dosagem. Esse segmento genômico é ladeado por duas LCRs 98,7% idênticas e de cerca de 24 kb, denominadas *CMT1A-REP proximal* e *CMT1A-REP distal*, que atuam como substratos para o NAHR. Outro exemplo de microdeleção e microduplicação recíprocas predominantemente monogênicas inclui a síndrome de Potocki-Lupski, que pode apresentar-se clinicamente como autismo e se faz presente devido à dup(17)(p11.2p11.2), recombinação recíproca da del(17)(p11.2p11.2) encontrada em pacientes com a síndrome de Smith-Magenis. Quando dois ou mais genes sensíveis à dosagem, que, em geral, não são funcionalmente relacionados, estão envolvidos, são conhecidos como *deleção gênica contígua* ou *síndromes de duplicação*, como, por exemplo, a síndrome de Potocki-Shaffer resultante da deleção (11)(p11.2p11.2). A microdeleção recorrente mediada pela LCR e as síndromes de microduplicação geralmente têm prevalência semelhante em diferentes populações; no entanto, para algumas poucas desordens genômicas, diferenças significativas nas incidências em populações diferentes foram observadas, provavelmente demonstrando que a variação da arquitetura genômica é um fator significativo para a suscetibilidade às doenças (p. ex., síndrome de microdeleção do 17q21.31, síndrome de Sotos, 5q35). Exemplos de síndromes de microdeleção bem conhecidas e caracterizadas incluem síndrome de Williams-Beuren (7q11.23), síndrome de Prader-Willi e de Angelman (15q11.2q12), síndrome de DiGeorge (22q11.2), síndrome de microdeleção do 17q21.31, síndrome de microdeleção do 1q21.1 e síndrome de Sotos. Para todas essas microdeleções, as microduplicações recíprocas previstas pelo modelo NAHR têm sido relatadas com fenótipos tipicamente mais suaves. Enquanto o papel das CNVs como causa de doenças como as síndromes acima mencionadas tem sido reconhecido já faz algum tempo, estudos recentes têm mostrado que a proporção de pacientes com manifestações neuropsiquiátricas, incluindo autismo e esquizofrenia, possui CNVs envolvendo *loci* específicos (p. ex., 1q21.1, 15q13 0,3 e 16p11.2).[13] Atualmente, vem-se tornando aparente que as CNVs podem ser importantes para alguns dos traços humanos complexos.

Padrões de herança genética

Herança Mendeliana

A maioria das mutações caracterizadas associadas às doenças nos seres humanos pode ser atribuída a um único gene (monogênicas) ou *locus* e segrega como um traço mendeliano de modo autossômico dominante, autossômico recessivo ou ligado ao X.

A mutação dominante autossômica está presente em apenas um alelo e, portanto, é transmitida na meiose a 50% dos gametas; espera-se que ela se manifeste em metade da descendência, a menos que o traço seja incompletamente penetrante (p. ex., no câncer de mama relacionado com BRCA e no câncer de ovário), represente uma expressividade variável (p. ex., na síndrome de Marfan), seja dependente da idade (p. ex., na doença de Huntington) ou letal (p. ex., na displasia alveolocapilar). Na análise da genealogia, a herança autossômica dominante é revelada como a transmissão vertical da característica.

Em uma característica autossômica recessiva, os indivíduos afetados carregam dois alelos mutantes em um *locus* específico que ou são iguais (homozigotos) ou diferentes (heterozigotos compostos). Em geral, ambas as mutações são herdadas de pais portadores não afetados (mas observe que os portadores ocasionalmente heterozigotos do alelo modificado podem manifestar um fenótipo leve ou apresentar suscetibilidade aumentada para características complexas ou multifatoriais). Em tese, probandos afetados representam 25% da progênie; dois terços dos irmãos não afetados transportam um alelo mutante; e a quarta parte restante de toda a progênie (um terço dos não afetados) tem dois alelos do tipo selvagem (normal). Na análise da genealogia, a herança autossômica recessiva é observada como a transmissão horizontal da característica.

Nas doenças ligadas ao X (dominantes e recessivas), não se verifica nenhuma transmissão de homem para homem, e todas as filhas de pais afetados são portadoras obrigatórias do alelo modificado. As doenças dominantes ligadas ao X são mais raras que as doenças recessivas ligadas ao X e se apresentam tanto em indivíduos do sexo masculino como do sexo feminino. Normalmente, há duas vezes mais mulheres afetadas que homens; no entanto, se a doença for letal nos homens, apenas as mulheres são afetadas (p. ex., a síndrome de Rett). Devido à inativação do X, o fenótipo nas mulheres é menos grave que nos homens nas doenças dominantes ligadas ao

X. Em uma característica recessiva ligada ao X, apenas os homens são afetados; nas mulheres portadoras, o cromossomo X que abriga um alelo recessivo mutante é preferencialmente inativado pela inativação não aleatória do X. No entanto, mulheres com inativação incompleta ou distorcida do X, mulheres com apenas um cromossomo X (síndrome de Turner) ou portadoras de uma translocação equilibrada entre o cromossomo X e um autossomo (o material do cromossomo X nos cromossomos derivados não é inativado) podem manifestar uma doença recessiva ligada ao X.

Herança não Mendeliana

A ocorrência de casos esporádicos da doença pode ser explicada por uma herança mendeliana clássica, como mutações *de novo* autossômicas dominantes, autossômicas recessivas ou ligadas ao X; no entanto, é preciso considerar outras possibilidades, incluindo a herança não mendeliana – impressão genômica, dissomia uniparental, mosaicismo, mutações de DNA mitocondrial e herança digênica ou trialélica.

Alguns genes adquirem *status* de atividade diferente (em geral, por metilação) após a passagem pela espermatogênese em comparação com a ovogênese. Como resultado, um gene pode ser silenciado (*imprintado*), dependendo da origem parental. Esse efeito de "origem parental" é observado para o gene *UBE3A* no cromossomo 15q12, que é imprintado durante a espermatogênese, e apenas a cópia materna é ativa. Quando a cópia materna ativa do *UBE3A* é modificada, excluída ou inativada de uma forma diferente, a descendência é afetada pela síndrome de Angelman.

Esporadicamente, um par de cromossomos não é herdado de ambos os pais. Essa distorção de herança biparental, denominada *dissomia uniparental* (UPD), pode ter consequências clínicas quando os cromossomos uniparentais contêm uma mutação autossômica recessiva ou um gene impresso. Quando ambos os homólogos são herdados de um dos pais, dá-se o nome de *heterodissomia*. Na isodissomia, ambos os homólogos em uma descendência têm origem em apenas um dos homólogos parentais. O mecanismo mais comum para a UPD é o resgate da trissomia, em que um embrião pós-zigótico em fase inicial de desenvolvimento é trissômico, como resultado da não disjunção cromossômica na meiose I, e o cromossomo extra, então, é perdido durante o desenvolvimento posterior para restaurar a dissomia. Como se trata de um evento aleatório, em um terço dos casos, os cromossomos dissômicos remanescentes do resgate trissomia-dissomia representarão UPD. Por conseguinte, a UPD está associada à idade materna avançada.

Em algumas doenças, as mutações patogênicas têm sido encontradas em um único alelo de dois genes diferentes, com os outros alelos em cada *locus* sendo normais. Esse fenômeno heterozigótico de dois genes que interagem foi reportado, por exemplo, para o *ROM1* e o *RDS* na retinite pigmentosa e para o *GJB6* e o *GJB2* na surdez.

Em alguns pacientes, três alelos anormais em dois genes diferentes foram identificados. O fenômeno da herança trialélica (ou oligogênica) tem sido observado, por exemplo, na síndrome de Bardet-Biedl, na hipercolesterolemia familiar e na deficiência de redutase da cortisona. As síndromes de microduplicação cromossômica monogênica (p. ex., Charcot-Marie-Tooth tipo 1A) também podem ser categorizadas como trialélicas, em face da presença de três alelos em determinado *locus* devido à CNV de duplicação.

Outra distorção de herança mendeliana pode ser causada por mosaicismo. Duas ou mais linhagens celulares podem estar presentes somente nas gônadas (mosaicismo da linhagem germinativa) ou nas células somáticas. Deve suspeitar-se de mosaicismo quando pais saudáveis têm dois ou mais filhos com uma doença dominante. O mosaicismo pode ser particularmente relevante quando os processos mutacionais envolvem erros de replicação de DNA e ocorrem mitoticamente (p. ex., mutação de ponto e replicação induzida por quebra mediada por micro-homologia).

Muito raramente, uma característica de doença é transmitida apenas pela mãe para os filhos e filhas. Em casos tais, deve-se considerar uma doença mitocondrial devido a mutações no DNA mitocondrial (mtDNA). O mtDNA está presente em múltiplas cópias no citoplasma da célula e é transmitido à progênie apenas através dos oócitos. Os sinais clínicos e sintomas iniciais têm origem tipicamente nos tecidos mais dependentes de energia (p. ex., olhos, cérebro, músculo esquelético e coração), e a expressão fenotípica entre os membros da família varia e depende, principalmente, da proporção de mtDNA no citoplasma que é portador da mutação, ou seja, da heteroplasmia.

Analisando a variação genética

As aberrações cromossômicas com mais de 5 Mb, em média, podem ser detectadas por microscopia ótica após coloração específica que revela padrões de bandas características (p. ex., análise do cariótipo da banda G). Rearranjos submicroscópicos, como as microdeleções ou microduplicações (30 kb a 5 Mb), foram analisados por meio de técnicas de citogenética molecular, tais como hibridização fluorescente *in situ*. Nessas técnicas rotineiras de citogenética clínica, costuma-se analisar uma subpopulação de linfócitos T do sangue periférico estimulada pela fito-hemaglutinina. Rearranjos de tamanhos semelhantes (30 kb a 5 Mb) podem ser analisados utilizando também eletroforese em gel de campo pulsado. No entanto, ambas as tecnologias são limitadas à análise de regiões genômicas específicas, ou seja, os testes são específicos para o *locus*.

O desenvolvimento da hibridização genômica comparativa baseada em microarranjos de DNA (*array* CGH) permitiu o rastreamento de todo o genoma humano para desbalanceamentos, com o nível de resolução do genoma dependendo apenas do número, do tamanho e da distância entre as sondas investigativas no microarranjo. Essas técnicas de imagem pangenômicas são análogas à fotografia digital, em que a resolução observada depende dos pixels utilizados. Os primeiros microarranjos para CGH utilizavam clones genômicos grandes, BACS e PACs (cromossomos bacterianos ou artificiais P1), como sondas investigativas. Eles têm sido substituídos rapidamente por oligonucleotídeos, dos quais milhões podem ser sintetizados em uma lâmina de vidro. Sondas oligonucleotídeas também são empregadas em microarranjos para SNP, que, em contraste a microarranjos de CGH, permitem estudos de associação ou a detecção de dissomias uniparentais. O uso disseminado de microarranjos CGH para fins de diagnóstico não só aumentou a sensibilidade na detecção de CNV associada à doença, como também conduziu à descoberta de diversos novos distúrbios genômicos.

Para a detecção dos desbalanceamentos genômicos, desenvolveu-se uma técnica baseada na reação em cadeia da polimerase quantitativa, a amplificação da sonda dependente de ligação multiplexadora (MLPA). A MLPA é uma ferramenta de baixo custo, simples, rápida e sensível para detectar as alterações de dosagem nas regiões genômicas selecionadas.

Mais recentemente, várias tecnologias de sequenciamento de nova geração (NGS) desenvolvidas já permitem o sequenciamento paralelo de DNA de forma simultânea e massiva. Essas tecnologias inauguraram a era do "teste do painel" (ensaio simultâneo de vários genes implicados em um fenótipo particular), o sequenciamento completo do exoma (sequenciamento de todas as regiões codificantes do genoma) e o sequenciamento completo do genoma (sequenciamento do genoma completo de um indivíduo). No NGS, o sequenciamento de DNA utiliza processos químicos diferentes dos empregados no método tradicional de terminação da cadeia didesoxi de Sanger. Os métodos de NGS geram maior quantidade de dados com menor custo; contudo, as sequências de leitura individuais em bruto que são geradas a partir de sequências-molde de DNA amplificadas individuais têm comprimentos de leitura mais curtos e de menor qualidade. No entanto, o sequenciamento massivo redundante de um genoma humano diploide pessoal (p. ex., cobertura de trinta vezes em relação à sequência do genoma haploide humano de referência) fornece um sequenciamento robusto e preciso do genoma pessoal. As tecnologias NGS provocaram uma explosão na descoberta de genes e a compreensão das bases mecanicistas de distúrbios genéticos.[14] O uso de sequenciamento completo do exoma isoladamente para diagnóstico clínico no momento resultou em um rendimento diagnóstico de cerca de 25%, uma melhora significativa sobre as atuais modalidades de testes disponíveis.[15] As tecnologias NGS também tornaram possível a amplificação de DNA extracelular a partir de soro materno para facilitar a triagem pré-natal no caso de trissomias envolvendo os cromossomos 13, 18 ou 21.

Os avanços recentes e a utilização relativamente generalizada de microarranjos de CGH e as tecnologias NGS têm transformado nossa compreensão e o diagnóstico da doença humana. Com a diminuição dos custos de sequenciamento e a utilização mais ampla dessas metodologias, nossa compreensão acerca da história da humanidade, evolução, doença e tratamento inevitavelmente avançará para novos níveis de sofisticação.

Conclusão

As mutações nos seres humanos são causadas por SNVs e CNVs. Mutações novas podem contribuir para doenças esporádicas. A carga genômica total pode ser importante para um fenótipo clínico. A variação genética individual é extensa. Um pensamento preocupante é que, para 80% a 90% dos genes anotados no genoma humano de referência, reste uma função a ser elucidada quanto às potenciais consequências clínicas das mutações. Além disso, 98% do genoma humano é não codificante, e as consequências funcionais da variação dentro dessas regiões não podem ser avaliadas utilizando-se o código genético.

Referências Gerais

1. Lander ES. Initial impact of the sequencing of the human genome. *Nature*. 2011;470:187–197.
2. Venter JC. Genome sequencing anniversary. The human genome at 10: successes and challenges. *Science*. 2011;331:546–547.
3. Gonzaga-Jauregui C, Lupski JR, Gibbs RA. Human genome sequencing in health and disease. *Ann Rev Med*. 2012;63:35–61.

4. Mikhail FM. Copy number variations and human genetic disease. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26:646–652.
5. Riggs ER, Ledbetter DH, Martin CL. Genomic variation: lessons learned from whole-genome CNV analysis. *Curr Genet Med Rep.* 2014;2:146–150.
6. Lupski JR. Retrotransposition and structural variation in the human genome. *Cell.* 2010;141:1110.
7. de Koning AP, Gu W, Castoe TA, et al. Repetitive elements may comprise over two-thirds of the human genome. *PLoS Genet.* 2011;7:e1002384.
8. Kong CM, Lee XW, Wang X. Telomere shortening in human diseases. *FEBS J.* 2013;280:3180–3193.
9. Liu P, Erez A, Nagamani SC, et al. Chromosome catastrophes involve replication mechanisms generating complex genomic rearrangements. *Cell.* 2011;146:889–903.
10. Kloosterman W, Koster J, Molenaar JJ. Prevalence and clinical implications of chromothripsis in cancer genomes. *Curr Opin Oncol.* 2014;26:64–72.
11. Lupski JR. Genome mosaicism: one human, multiple genomes. *Science.* 2013;341:358–359.
12. Watson CT, Marques-Bonet T, Sharp AJ, et al. The genetics of microdeletion and microduplication syndromes: an update. *Annu Rev Genomics Hum Genet.*2014;15:215–244.
13. Ku CS, Tan EK, Cooper DN. From the periphery to centre stage: de novo single nucleotide variants play a key role in human genetic disease. *J Med Genet.*2013;50:203–211.
14. Lupski JR, Reid JG, Gonzaga-Jauregui C, et al. Complete genome sequencing reveals SH3TC2 mutations causing CMT1 neuropathy. *N Engl J Med.*2010;362:1181–1191.
15. Yang Y, Muzny DM, Reid JG, et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. *N Engl J Med.* 2013;369:1502–1511.

Bases hereditárias de doenças comuns

Sekar Kathiresan

David Altshuler

Uma questão central em medicina é entender por que algumas pessoas ficam doentes e outras não. Procuramos essas respostas por vários motivos: para fornecer explicações a nossos pacientes, para prever risco de doença cedo o suficiente de modo a impedi-la e, mais importante, para entender a fisiopatologia, de modo a conceber abordagens racionais voltadas à prevenção e à terapia. Em alguns casos, uma única exposição ambiental desempenha papel relevante na doença (p. ex., câncer do pulmão e tabagismo, ou infecção por HIV e Aids). Em outros, tais como a doença de Huntington ou a fibrose cística, a mutação de um único gene é necessária e suficiente para causar a doença. Claro, respostas singulares são a exceção, e não a regra; na maioria dos casos, a doença surge a partir da ação combinada de alterações inatas e somaticamente adquiridas na sequência genômica, exposições ambientais e comportamentais, além de má sorte. Esses distúrbios, que explicam a maior parte da morbidade e da mortalidade em populações humanas, são denominados *traços complexos.*[1]

Como uma ferramenta para gerar novas hipóteses sobre as causas fundamentais da doença, a genética humana tem uma série de características únicas. Em primeiro lugar, atualmente é possível questionar, de modo sistemático, toda a sequência genômica de um indivíduo de forma ilimitada por qualquer suposição prévia sobre genes subjacentes e processos fisiopatológicos responsáveis. Em segundo lugar, como a sequência genômica constitucional é estabelecida no momento da concepção e permanece inalterada ao longo da vida, associações entre a sequência do genoma humano e o fenótipo podem ser interpretadas como causais, em vez de reativas, em sua relação com a doença. No entanto, apesar de termos entrado numa era em que os genes e as variantes específicos que contribuem para o risco de doenças humanas comuns podem ser identificados, muito trabalho é necessário para compreender suas funções e saber se e como esse conhecimento pode melhorar a prática da medicina.[2]

Herdabilidade: variação herdada para o risco de doença

A suscetibilidade à doença varia dentro e entre as populações humanas. Estudos de *agregação familiar* podem determinar a extensão em que a diferença herdada na sequência genômica contribui para a variação no risco de doença. Tais estudos são simples no conceito e questionam se os membros de uma mesma família são mais semelhantes no risco de doença em comparação com indivíduos escolhidos ao acaso na população. Evidentemente, o agrupamento familiar pode refletir não só genótipo partilhado, mas também o ambiente compartilhado. A contribuição do genótipo partilhado pode ser ainda examinada por análise de concordância de doença em proporção com o grau de parentesco genético. O aspecto mais simples desse projeto envolve comparar as taxas de concordância de doença entre gêmeos dizigóticos e monozigóticos. Recentemente, foram desenvolvidos métodos mais sofisticados, segundo os quais o grau de semelhança entre indivíduos é estimado diretamente a partir dos dados de genótipos (e não com base na genealogia) e a concordância comparada com essas estimativas derivadas empiricamente do grau de parentesco. Em cada uma dessas abordagens, doenças comuns, como *diabetes mellitus* tipos 1 e 2, obesidade, hipertensão, doença arterial coronariana, doenças autoimunes, cânceres comuns, esquizofrenia e doença bipolar, mostram taxas de concordância de doença que se elevam com a semelhança genética. No entanto, muitas outras características de interesse clínico (p. ex., a maioria das respostas a fármacos) não têm sido estudadas por meio desses métodos e, assim, o papel da hereditariedade nessas características não pode ser presumido. Ou seja, não se pode pressupor que a variabilidade de um fenótipo clínico (como resposta a fármacos) seja herdada na natureza — estudos familiares de genética molecular são necessários para se chegar a tal conclusão.

Os dados sobre a agregação familiar permitem o cálculo da *herdabilidade*, definida como a fração da variabilidade interindividual para o risco de doença atribuível às influências genéticas aditivas. Nesse quadro, a variabilidade restante entre os indivíduos se deve à soma de todas as outras contribuições para o risco da doença: influências ambientais sobre a doença, efeitos genéticos não aditivos (*epistáticos*) (p. ex., interações gene-gene ou interações gene-ambiente), erros na determinação de parentesco ou doença e risco aleatório. Para a maior parte dos traços clinicamente importantes (doenças e fatores de risco), as estimativas empíricas da herdabilidade variam de 20% a 80% (ver *Online Mendelian Inheritance in Man*, disponível em *www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?db=OMIM*, para informações detalhadas).

Ao interpretar as estimativas de herdabilidade,[3] é importante considerar dois fatores cruciais: o efeito de erros de medição e o contexto ambiental. Os *erros de medição* diminuem a estimativa da herdabilidade observada de um traço. Por exemplo, uma única medição da pressão arterial é muito menos herdável do que um escore composto baseado em medidas seriadas da pressão arterial ao longo do tempo. Ou seja, as estimativas de herdabilidade são limitadas porque, no dia a dia, variabilidade e imprecisão nas avaliações clínicas podem obscurecer a suscetibilidade biológica subjacente modulada por herança genética. Para o paciente e o médico, isso significa que, embora a pressão sanguínea em determinado dia possa não ser particularmente herdável, a pressão arterial ao longo do tempo (que é o fator de risco importante para a doença vascular) é, em grande escala, hereditária.

Em segundo lugar, as estimativas de herdabilidade aplicam-se apenas ao contexto do ambiente em que foi realizado o estudo. No caso em que as causas ambientais que deflagram uma doença são relativamente constantes numa população em estudo, os fatores herdados podem explicar boa parte da variação nas taxas de doença. Em contraste, nos casos em que a exposição a causas ambientais da doença varia amplamente entre a população em estudo, os fatores não genéticos podem ultrapassar a contribuição desse mesmo grau de variabilidade da suscetibilidade inata. Por exemplo, a taxa e a diversidade de comportamento tabágico têm impacto significativo sobre qual parcela da variabilidade nas taxas de câncer do pulmão (em qualquer estudo ou coorte de pacientes) é explicada pela herança genética. Se o tabagismo estivesse ausente de determinada população (ou onipresente), pouco da variação do risco de câncer de pulmão seria devido ao tabagismo; se, ao contrário, metade da população fumasse vários maços por dia e a outra metade não fumasse nada, o comportamento de tabagismo dominaria sobre a suscetibilidade inata.

Por essas razões, a herdabilidade não é uma característica fixa de uma doença, mas a avaliação de determinada população, de uma série de medições e da extensão em que a variabilidade da exposição genética e ambiental explica o risco da doença. Assim, não há contradição entre a doença ser altamente hereditária (em determinada população) e ainda apresentar taxas que variam significativamente entre as populações separadas pelo tempo, geografia ou situação socioeconômica. Em amplas comparações entre grupos, a exposição ambiental e os métodos de avaliação clínica muitas vezes variam substancialmente e contribuem para mudanças seculares nos padrões de doença. Por outro lado, dentro de um grupo exposto a um ambiente relativamente uniforme e estudado de forma padronizada, a suscetibilidade genética pode desempenhar papel relevante na determinação de risco individual.

Heterozigosidade: variação herdada na sequência genômica

A *herdabilidade* expressa os padrões herdados de variação na incidência de doenças; a *heterozigosidade* expressa a taxa de variação herdada nas sequências genômicas (Tabela 42-1). A heterozigosidade é definida como a proporção dos locais no cromossomo nos quais duas cópias aleatoriamente escolhidas diferem na sequência de DNA. Como as células são *diploides* (levam duas cópias da sequência genômica) e como essas duas cópias foram selecionadas de modo semialeatório na população, a heterozigosidade é equivalente à fração dos pares de bases que variam entre as duas cópias que cada um de nós herdou da mãe e do pai. Em outras palavras, a heterozigosidade é a taxa de variação genética no indivíduo.

Tabela 42-1

Características da variação da sequência genômica humana

Comprimento da sequência do genoma humano (pares de bases)	3.000.000.000
Número de genes humanos (estimado)	20.000
Fração de pares de bases que diferem entre a sequência do genoma humano e a do chimpanzé	1,3% (1 em 80)
Fração de pares de bases que variam entre as sequências do genoma de dois humanos quaisquer	0,1% (1 em 1.000)
Fração dos pares de bases de regiões codificantes que variam de modo a alterar significativamente a sequência da proteína codificada	0,2% (1 em 5.000)
Número de variantes sequenciais presentes em cada indivíduo como locais heterozigóticos	3.000.000
Número de variantes que alteram os aminoácidos presentes em cada indivíduo como locais heterozigóticos	12.000
Número de variantes sequenciais em qualquer população humana com frequência > 1%	10.000.000
Número de polimorfismos de aminoácidos presentes no genoma humano com uma frequência de população > 1%	75.000
Fração de toda a heterozigosidade humana atribuível às variantes com uma frequência > 1%	98%

Os *polimorfismos de nucleotídeo único* (SNPs) são os locais em que uma única letra no código de DNA foi trocada por uma única letra alternativa. Tais variantes são observadas em cerca de 1 em 1.000 posições na sequência do genoma humano. Nas regiões codificantes de proteínas dos genes, as taxas de variação genética são mais baixas — menos de 1 em cada 2.000 bases; a taxa de variação que altera substancialmente a sequência da proteína codificada é ainda mais baixa (Tabela 42-1). A menor taxa de variação nas regiões codificantes se deve à seleção natural contra alterações na sequência de aminoácidos das proteínas codificadas.

Nossos genomas também contêm outros tipos de variações de sequência: inserções e deleções de nucleotídeos; alteração do número de cópias de genes e sequências específicas; e alterações de grande escala, como inversões e translocações. Todos os tipos de alterações na sequência de DNA podem influenciar a função do gene e contribuir para a doença.

A variação genética em cada indivíduo é amplamente atribuível às variantes que são comuns. Empiricamente, mais de 98% dos sítios heterozigóticos em cada indivíduo mostram uma frequência superior a 1% na população humana mundial. Nos últimos 15 anos, tem sido construída uma base de dados pública que contém essencialmente todas as variantes de sequência comuns na população humana (com frequência > 1%). Até o momento em que este capítulo foi escrito, essa base de dados pública já continha mais de 44 milhões de variantes genéticas humanas (*www.ncbi.nlm.nih.gov:80/SNP/index.html*). Nem todas essas informações representam variantes comuns (algumas são raras), e uma pequena fração pode representar resultados falso-positivos técnicos.

A maior contribuição da variante comum na diversidade da sequência humana é explicada pela história demográfica única da população humana. Apesar da distribuição global da população humana atual, agora está claro que todos os seres humanos descendem de uma única população que viveu na África, há apenas 10.000 a 40.000 anos. A população ancestral era pequena (com um tamanho efetivo de cerca de 10.000 indivíduos), vivendo na condição de caçadores-coletores em baixas densidades populacionais (em relação a outros seres humanos e, mais tarde, a animais domesticados), e evoluiu na África por milhões de anos. A maior parte da variação genética humana surgiu nessa fase da história humana, antes das mais recentes migrações e expansões, bem como da invenção de tecnologias (p. ex., agricultura), que resultaram na dispersão global da população. As variações genéticas humanas mais comuns são anteriores à diáspora e são partilhadas por todas as populações do mundo.

Um segundo fator é o baixo ritmo de mudança no DNA humano. A mutação e a recombinação ocorrem a taxas muito baixas, na ordem de 10^{-8} por par de bases por geração; ainda assim, qualquer par de genes humanos traça uma linhagem de volta a um ancestral comum que viveu na ordem de 10^3 a 10^4 gerações atrás (se uma geração é de 20 anos, então 10^4 gerações são 200.000 anos). Em outras palavras, considerando-se um nucleotídeo típico em dois seres humanos não relacionados, é mais provável que ambos remontem a um ancestral comum sem que nenhuma mutação tenha ocorrido do que uma mutação ter surgido nesse intervalo de tempo. Isso explica por que 99,9% de pares de bases são idênticos quando quaisquer duas cópias do genoma humano são comparadas.

Outro aspecto da variação humana é explicado por estas simples relações matemáticas e genéticas populacionais: a extensão da diversidade da sequência do DNA humano atribuível a variantes raras e comuns. Cada um de nós herda dos pais cerca de 3 milhões de polimorfismos comuns (classicamente definidos como aqueles com frequência > 1%). Nós herdamos variantes genéticas que são compartilhadas por indivíduos aparentemente não relacionados, mas com frequências inferiores a 1%, e herdamos milhares de variantes que são limitadas apenas ao indivíduo e a seus parentes mais próximos.

A ancestralidade compartilhada das populações humanas explica outro aspecto da variação genética humana: as correlações entre variantes próximas conhecidas como *desequilíbrio de ligação*. Empiricamente, os indivíduos que têm uma variante comum particular em um sítio no genoma apresentam maior probabilidade de ter determinado conjunto de variantes em posições próximas ao longo do cromossomo. Ou seja, nem todas as combinações de variantes próximas são observadas na população, mas apenas um pequeno subconjunto das combinações possíveis. Essas correlações refletem o fato de que a maioria das variantes em nossos genomas surgiu uma vez na história humana (normalmente, há muito tempo), fazendo-o numa cópia arbitrária, embora única, transportada pelo indivíduo no qual a mutação surgiu pela primeira vez. Essa cópia única ancestral pode ser reconhecida na população atual pelo trecho de alelos particulares (conhecido como *haplótipo*). Esses haplótipos ancestrais, herdados de ancestrais pré-históricos comuns na África, oferecem uma ferramenta prática para os estudos de associação de doença humana, porque não é necessário medir diretamente cada nucleotídeo para captar boa parte da informação.

A busca por genes subjacentes a doenças monogênicas

A *arquitetura genética* de uma doença refere-se ao número e à magnitude dos fatores de risco genético que existem em cada paciente e às suas frequências e interações na população. As doenças podem dever-se a um único gene em cada família (*monogênica*) ou a genes múltiplos (*poligênica*). É mais fácil identificar os fatores de risco genético quando apenas um gene está envolvido e causa grande impacto sobre a doença naquela família. Nos casos em que um único gene é necessário e suficiente para causar doença, a condição é denominada distúrbio *mendeliano*, porque a doença segue perfeitamente com uma mutação (na família) que obedece às leis simples de hereditariedade de Mendel.

Alguns dos distúrbios de gene único são causados pelo mesmo gene em todas as famílias afetadas; por exemplo, a fibrose cística sempre é causada por mutações no gene *CFTR*. Embora muitos indivíduos com fibrose cística transportem a mesma mutação fundadora (ð-508), outros possuem algum par de uma grande variedade de diferentes mutações em *CFTR*. A existência de muitas mutações distintas em determinado gene da doença é conhecida como *heterogeneidade alélica*.

Um distúrbio mendeliano pode dever-se a uma única lesão genética em qualquer dada família, mas, em diferentes famílias, pode dever-se a mutações em uma variedade de genes. Esse fenômeno, chamado *heterogeneidade de* locus, é ilustrado pela retinite pigmentosa. Embora uma mutação de um único gene seja usualmente necessária e suficiente para causar retinite pigmentosa, há dezenas de genes distintos em que as mutações da retinite pigmentosa foram encontradas (*Online Mendelian Inheritance in Man* #268000). No entanto, em cada família, apenas um desses genes está mutado para causar a doença.

A maioria dos distúrbios de único gene é rara (presentes em < 1% da população) e manifesta-se precocemente na vida. Muitos são severos e causam a morte antes da reprodução, na ausência de cuidados médicos modernos. O fato de a maioria dos distúrbios monogênicos ser severa na infância e rara na população não é uma coincidência, refletindo, sim, o impacto da *seleção natural*. O efeito deletério dessas mutações resulta em diminuição da aptidão reprodutiva (nos indivíduos que, infelizmente, as herdam), sendo, portanto, pouco provável que as mutações e a doença alcancem alta frequência na população.

Existem exceções a essa ideia geral: casos em que a mutação causa uma doença monogênica grave (tal como a hemoglobina S, a causa da anemia falciforme) são comuns nas populações. Tais casos parecem resultar de um tipo de seleção diferente, conhecido como *seleção equilibrada* — situações em que uma mutação gênica é benéfica numa circunstância (um genótipo ou ambiente), mas deletéria em outra. Os portadores heterozigotos de hemoglobina S estão relativamente protegidos contra a malária, e esse benefício equilibra o efeito deletério da doença falciforme nos homozigotos.

Começando na década de 1980, o advento da análise de ligação pangenômica levou ao sucesso rápido na identificação de mutações genéticas específicas que causam distúrbios mendelianos e, agora, milhares de genes foram identificados para condições clinicamente importantes (a fim de obter informações detalhadas, consulte *www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?db=OMIM*). O progresso foi deflagrado pelo desenvolvimento de um conjunto de técnicas de pesquisa poderosas — *análise da ligação baseada na família*, seguida pela *clonagem posicional* —, em que uma pesquisa pangenômica é feita para o gene causal, que, inicialmente, é localizado

em uma região cromossômica. (A ideia inicial de mapeamento das ligações genéticas remonta a Sturtevant nas moscas da fruta, em 1913, mas não se tornou prática nos seres humanos até os anos 1980.)

Quando a pesquisa descobriu a ligação entre a região cromossômica e uma doença, essa vizinhança cromossômica foi rastreada para se identificar o responsável genético, que foi reconhecido pela observação de mutações que alteram a sequência de codificação da proteína, as quais estão enriquecidas nos casos de doença em comparação com os familiares não afetados e os controles de base populacional. O poder dessa abordagem alavancou e foi impulsionado pelo *Human Genome Project*, que forneceu a base da informação sobre a estrutura do DNA, sequência e variação genética necessária para realizar tais pesquisas.

Mais recentemente, tornou-se possível procurar as mutações subjacentes às doenças mendelianas ao saltar o passo da ligação de base familiar e, em vez disso, sequenciar o genoma do indivíduo e procurar mutações que possam explicar a doença. Se o gene já é conhecido e a mutação facilmente interpretada (p. ex., truncando a proteína), essa abordagem é altamente eficiente e bem-sucedida. Se o gene é raramente mutado e ainda não conhecido como causador da doença, ou se as mutações estão em regiões não codificantes, o sequenciamento direto ainda depara com o desafio analítico e clínico da interpretação do genoma.

Investigação genética de doenças comuns

De forma semelhante às desordens mendelianas, as doenças mais comuns são influenciadas pela herança genética. Ao contrário dos distúrbios mendelianos, a contribuição genética para as doenças comuns, em geral, deve-se à ação de vários genes, e não a um único gene em cada família. A evidência empírica a favor desse modelo provém de estudos familiares clássicos, que não conseguiram observar as taxas mendelianas clássicas no caso de doenças comuns. Na década de 1990, as ferramentas de análise de ligação de base familiar foram aplicadas a quase todos os distúrbios comuns. A maior parte desse trabalho foi feita em populações fundadoras isoladas (como Finlândia e Islândia), com o objetivo de simplificar a arquitetura genética e ter acesso a genealogias alargadas. À exceção de alguns sucessos notáveis, esses estudos revelaram poucos sinais fortes que localizavam os genes responsáveis pela doença, o que indica que poucos casos de doenças comuns derivam de genes individuais de grande efeito. Se um único gene contém as mutações raras de grande efeito que explicam 20% ou mais do risco herdado para diabetes tipo 2, hipertensão ou esquizofrenia, já tinham há muito sido encontradas por análise de ligação.

O passo seguinte para entender os determinantes genéticos das doenças comuns foi identificar e estudar famílias raras com formas de início precoce de doenças comuns que demonstram claramente padrões mendelianos de herança genética. Exemplos importantes incluem o papel de *BRCA1* e *BRCA2* no câncer de mama precoce, diabetes do tipo tardio em jovens como uma forma de diabetes tipo 2, muitos distúrbios monogênicos de pressão arterial e regulação de eletrólitos, doença de Alzheimer de início precoce e muitos outros.

Esses sucessos fornecem informações diagnósticas para famílias que sofrem com o peso de forma grave, de início precoce, e oferecem pistas para as vias metabólicas responsáveis pela doença. Por exemplo, foram identificados mais de 20 genes que, quando mutados, causam distúrbios mendelianos raros de pressão arterial e regulação eletrolítica. Até agora, cada um desses genes é ativo no rim, e a maior parte está envolvida na via renina-angiotensina-aldosterona. Esse resultado é uma demonstração convincente da importância central do rim na regulação da pressão arterial humana, sugerindo novos alvos terapêuticos substancialmente promissores.

Esperava-se que os genes encontrados como responsáveis pelas formas monogênicas de início precoce das doenças comuns contribuíssem para as formas mais comuns de doenças na população. Nesse cenário, as mutações graves podem causar formas de início precoce, e alterações mais prevalentes porém sutis nos mesmos genes podem contribuir para formas mais comuns de doença. Um teste global dessa hipótese aguardava ferramentas do *Human Genome Project* e métodos melhorados da análise epidemiológica genética.

Estudos de associação: dos genes candidatos aos estudos de associação pangenômica

O *Genome-wide Association Studies* (GWAS) tornou-se possível em meados dos anos 2000, com base no sequenciamento do genoma humano, na catalogação de variantes genéticas comuns e em ferramentas de alto rendimento para medir a variação genética. No entanto, estudos de associação genética precederam, de longe, as tecnologias genômicas e têm um conceito simples: a frequência de uma variante comum é medida em indivíduos com a doença de interesse e comparada com controles bem pareados (recrutados da população em geral ou entre os membros não afetados da família). Agora, esse processo é realizado rotineiramente, com centenas de milhares ou milhões de variantes genéticas da coleção pangenômica.

Estudos de associação genética foram pioneiros no contexto do *locus* do antígeno dos leucócitos humanos (HLA) no cromossomo 6. O complexo HLA foi descoberto com base em seu papel na tolerância ao transplante, caracterizando-se por uma variante alélica diversa que pode ser medida pelas interações de anticorpos e antígenos. Pela medição dessas leituras à base de proteínas (imunológicas) da variação genética subjacente, descobriu-se que os alelos do HLA estavam entre os principais determinantes da suscetibilidade a doenças infecciosas e autoimunes. Com início na década de 1960, os dados empíricos sobre a genética de populações humanas e estudos de associação genética foram desenvolvidos no contexto do complexo HLA.

Na década de 1980, as ferramentas da biologia molecular tornaram possível medir diretamente a variação do DNA (em vez de utilizar medições de proteínas ou de fenótipo como substitutos para a variante genética subjacente), dando início à era moderna de pesquisa genética humana. Nessa era pré-genômica, era apenas prático medir um ou um pequeno número de variações genéticas em cada estudo, limitando os estudos de associação a avaliações incompletas de genes "candidatos" individuais selecionados com base em critérios biológicos.

O estudo de genes candidatos levou a um número modesto de associações robustas e reprodutíveis, como a contribuição da apolipoproteína E4 para a doença de Alzheimer; fator V de Leiden para a trombose venosa profunda; uma deleção de 32 bases no receptor de quimiocina CCR5 para a infecção por HIV; variantes comuns no gene da insulina para o diabetes tipo 1; os SNPs no receptor ativado por proliferador de peroxissomos γ PPAR e o canal de potássio Kir6.2 da célula β para o risco de diabetes tipo 2.

No início os anos 2000, pesquisas abrangentes de estudos de associação genética publicados mostraram que as associações válidas eram poucas e distantes entre si, com muitas afirmações iniciais de associações comprovadamente irreproduzíveis, provavelmente representando descobertas falso-positivas. Essa análise estimou que, na era pré-GWAS, apenas dez a vinte associações idôneas de variantes genéticas comuns com doenças comuns foram documentadas.

Uma das principais razões para tal estado da literatura foi a intrinsecamente baixa probabilidade de encontrar um gene e uma variante que contribuíssem para determinada doença. Cada genoma contém milhões de variantes genéticas e, presumivelmente, apenas uma pequena fração dessas variantes influencia a doença. Com frequência, isso é descrito como um problema de "teste de hipóteses múltiplas", com a procura da comunidade científica por associações entre genes múltiplos, múltiplas variantes em cada gene e múltiplas doenças. Uma estrutura estatística alternativa (bayesiana) aborda essa questão com base nas baixas probabilidades anteriores de associação. Além disso, está conceitualmente claro que limiares estatísticos muito mais rigorosos que o tradicional $P < 0,05$ são necessários para se estabelecer uma associação entre variantes genéticas e doenças.

Como na análise de ligação para características mendelianas, uma chave para o sucesso nos estudos de associação foi o advento da pesquisa pangenômica e não enviesada por hipóteses anteriores sobre os mecanismos biológicos. Com o sequenciamento do genoma humano, o desenvolvimento de bases de dados de SNP em larga escala e as ferramentas para a genotipagem até um milhão de SNPs por indivíduo, em 2005 tornou-se prático executar GWAS para identificar *loci* genômicos que alberguem variação alélica. Com o reconhecimento de que determinada variante apresentava uma probabilidade muito baixa de realmente ser associada à doença, limiares estatísticos muito mais rigorosos foram implantados (em geral, exigindo um valor P de 10^{-7} ou inferior a declarar "significância de pangenômica").

A degeneração macular relacionada com a idade (DMRI) proporcionou um sucesso inicial do GWAS.[4] DMRI é uma típica doença poligênica comum (Cap. 423); os irmãos de pacientes afetados talvez se mostrem três a seis vezes mais suscetíveis que os indivíduos não aparentados de serem afetados e, ainda assim, a análise de ligação de base familiar revelou resultados de ligação apenas modestamente significativos (e modestamente reprodutíveis). Os defeitos patofisiológicos que fundamentam a DMRI eram, em grande parte, desconhecidos até se descobrir que um polimorfismo de codificação comum no gene para o fator H do complemento é um fator de risco importante para DMRI. A variante (*Y402H*) tem uma frequência populacional elevada (aproximadamente 35% nas populações europeias), e o risco aumenta de 2,5 a 3 vezes em heterozigotos e de 5 a 7 vezes nos homozigotos. Entretanto, foram encontrados vários outros fatores do complemento que albergam a variante genética comum que influencia o risco de DMRI numa forma altamente reprodutível, fornecendo informações inequívocas sobre o papel primário do complemento nessa doença comum.

Desde 2005, o GWAS tem sido usado para, literalmente, identificar centenas de variantes genéticas novas que mostram associações reprodutíveis para uma grande variedade de doenças humanas comuns. Nesse campo, desenvolveu-se um conjunto de critérios e padrões que, em grande parte, eliminou as dificuldades anteriores com reivindicações de associação irreproduzíveis, o que torna os estudos de associação um método confiável para identificar *loci* genômicos relacionados a doenças humanas. O *National Human Genome Research Institute of the National Institute of Health* mantém um catálogo de descobertas de GWAS (*www.genome.gov/26525384*) que, no momento desta publicação, incluía 12.987 dessas associações em 1.871 publicações. Isso representa um progresso significativo em comparação com as cerca de duas dúzias de tais achados conhecidos no início da década.

Os resultados do GWAS apoiam uma série de conclusões sobre o papel das variações genéticas comuns na doença comum. Em primeiro lugar, praticamente todas as doenças investigadas pelo GWAS tiveram novos resultados, produzindo, em muitos casos, de dezenas a mais de cem variantes comuns independentes associadas ao risco de doença. Em segundo, apenas uma pequena fração desses achados era previamente conhecida, o que confirma que uma abordagem imparcial de mapeamento genético pode fornecer novas pistas sobre a etiologia das doenças comuns. Em terceiro, a maioria das associações demonstrou um *odds ratio* modesto (na ordem de 1,1 a 1,5 vez), o que indica que a natureza genética da doença comum é altamente poligênica e que a seleção natural provavelmente expurgou os alelos de grande efeito a partir do conjunto de variantes comuns. Em quarto lugar, apenas em alguns casos (talvez 10%) o haplótipo associado suporta uma variante que altera a estrutura da proteína; isso sugere que a maior parte do risco de doença comum age através de efeitos na regulação de genes, e não das sequências de proteínas. Por último, as variantes até agora identificadas explicam apenas uma fração modesta (variando entre 1% e 20%) da herdabilidade estimada de cada doença, o que revela que o risco hereditário remanescente se deve a uma combinação de variantes comuns de efeito mais modesto, variantes raras ainda não descobertas, interações não aditivas entre genótipos e entre genótipo e ambiente, ou outros fatores (ainda) não previstos.

Abordagens pangenômicas (não limitadas a genes candidatos) podem ser pensadas como testes para a plenitude dos conjuntos de genes descobertos anteriormente para cada doença por meio de outras abordagens. Por exemplo, no caso de doenças autoimunes, muitos (talvez a metade) dos resultados do GWAS encontram-se perto de um gene anteriormente conhecido por desempenhar papel relevante no sistema de imunidade. Da mesma forma, uma fração substancial das variantes genéticas encontradas que influenciam os níveis de lipídios encontra-se perto dos genes que foram previamente conhecidos por desempenhar papel relevante na biologia de lipídios (ou porque eram portadores de mutações raras que contribuem para formas mendelianas de hiperlipidemia ou porque foram descobertos com base em estudos laboratoriais).[5] Alguns exemplos de doenças autoimunes e lipídios proporcionam um alinhamento reconfortante entre a genética mendeliana, a investigação biológica e os genes mapeados pelo GWAS.

No entanto, para a maioria das doenças e das variantes genéticas associadas a doenças, as regiões genômicas que mostram associação à doença são novas e não contêm quaisquer genes previamente estudados. Um desses casos é o diabetes tipo 2, para o qual mais de 80 *loci* genômicos independentes foram descobertos por influenciar o risco para a doença e, ainda assim, apenas um pequeno número foi previamente implicado por outros métodos. Um segundo caso é o infarto do miocárdio, para o qual talvez um terço dos SNPs encontra-se perto dos genes envolvidos na lipoproteína de baixa densidade do colesterol, mas os outros dois terços não contêm nenhum gene estudado anteriormente. Esses exemplos apontam para a existência de lacunas importantes em nosso conhecimento prévio da fisiopatologia e dos mecanismos biológicos, e para o fato de que as abordagens de pangenômica podem apontar para candidatos de alta prioridade no estudo.

Embora fascinantes, os resultados do GWAS têm suscitado muito mais perguntas do que respostas. Cada descoberta implica uma região genômica particular, mas provou-se que é difícil determinar qual é o gene responsável pela associação. Trata-se de um desafio porque, em grande parte, muitas dessas variantes comuns são não codificantes, e métodos para relacionar variações não codificantes aos genes que eles regulam permanecem em início de desenvolvimento. Mesmo quando novos genes são identificados, é necessário realizar muito trabalho para descobrir sua função biológica e fisiológica. Finalmente, as conclusões do GWAS explicam apenas uma fração da herdabilidade estimada da maioria das doenças, deixando em aberto a questão sobre quais genes, tipos de variantes e efeitos genéticos explicam o restante.

Das variantes comuns aos genomas individuais

Embora grande parte da variação genética humana resulte de variantes de DNA comuns (como aquelas testadas através do GWAS), cada um de nós também herda muitos milhares de variantes que surgiram mais recentemente, e que tendem a apresentar frequências mais baixas e maior especificidade populacional. Como tais variantes exercem grande influência sobre o fenótipo, podem ter sido previamente identificadas a partir de estudos de ligação com base familiar de distúrbios mendelianos. No entanto, certamente há um amplo universo de variações com frequências mais baixas que têm efeitos muito modestos para serem reconhecidos e identificados em análises de ligação de base familiar, sendo muito raros para que tenham sido capturados pela primeira geração de GWAS.

Atualmente, o estudo de variantes raras e de baixa frequência é prático, devido ao avanço na tecnologia de sequenciamento de DNA. Com a queda abrupta dos preços e o aumento na taxa de produtividade, é cada vez mais rotineiro o sequenciamento dos genomas individuais no contexto da pesquisa médica (e, no futuro, também da prática clínica).[6] Tal abordagem fornecerá uma avaliação muito mais completa da variação genética do que a anteriormente obtida, incorporando tanto variantes comuns quanto raras, e apontará para o grande desafio de interpretação do genoma.[7]

Para as doenças mendelianas, o sequenciamento de genomas individuais tornou possível contornar a análise de ligação de base familiar e clonagem posicional e, no lugar disso, sequenciar diretamente todos os genes codificantes de proteínas no genoma (o chamado sequenciamento do exoma) entre os indivíduos afetados e não afetados. Desde 2009, a utilização do sequenciamento do exoma conduziu à identificação de numerosos genes para distúrbios mendelianos que se mostraram inacessíveis pelos métodos anteriores. Por exemplo, estudamos uma família em que quatro irmãos exibiam níveis séricos extremamente baixos de colesterol com lipoproteína de baixa densidade, de colesterol com lipoproteína de alta densidade e de triglicerídeos — um distúrbio aparentemente recessivo denominado "hipolipidemia combinada familiar". Estudos de ligação anteriores haviam identificado uma região cromossômica na qual o gene causal se encontrava, mas, por causa do proibitivamente elevado número de genes naquela região, as mutações causais não haviam sido encontradas. O sequenciamento do exoma de amostras de DNA de dois dos irmãos revelou apenas um gene, a angiopoietina-*like* 3 (*ANGPTL3*), que albergava variantes raras de DNA em ambos os alelos nos dois irmãos.[8] Estudos subsequentes confirmaram a presença de mutações *ANGPTL3* adicionais em indivíduos não aparentados com a mesma doença.

No caso das doenças comuns, a elucidação do papel das variantes raras e de baixa frequência está apenas começando. No momento em que se redigia este capítulo, os estudos de sequenciamento do genoma inicial de centenas ou milhares de casos de doenças comuns (em comparação com os controles apropriados) haviam produzido poucos resultados. Isso, provavelmente, se deve a uma combinação de (1) as variantes raras causais terem frequência mais baixa e mais modesta na dimensão do efeito (ou seja, não determinística), exigindo, assim, grandes amostras para alcançar significância estatística; (2) as limitações atuais em nossa capacidade de reconhecer as mutações funcionais da imensidão de variantes benignas de DNA, o que se faz necessário para aumentar o sinal em comparação com o ruído; (3) a necessidade de existirem métodos estatísticos melhorados para relacionar as variantes raras às doenças; e (4) a seleção natural durante a evolução humana, que delineou o equilíbrio global das variantes comuns e raras que contribuem para cada doença.

Impacto clínico: predição, prevenção e alvos de drogas

Muito se tem escrito sobre o uso futuro da predição genética na medicina clínica, mas uma avaliação sóbria requer que se considerem a história natural de cada doença, as abordagens disponíveis para a prevenção pré-sintomática e a natureza preditiva de cada teste. Onde a previsão genética é forte, os desfechos das doenças são sérios, a prevenção existe e a combinação pode ser de grande valor clínico. Por exemplo, na hemocromatose, o conhecimento do risco genético e a avaliação das reservas de ferro permitem que se proceda à flebotomia pré-sintomática, uma abordagem segura e eficaz que reduz o desenvolvimento de dano ao órgão final e que, de outro modo, não seria utilizada. Da mesma forma, a avaliação de mutações *BRCA* nos indivíduos em risco fornece informações valiosas sobre o risco de câncer, permitindo às mulheres escolher entre o monitoramento intensivo e a cirurgia preventiva (mastectomia e ooforectomia) para reduzir esse risco. O que esses exemplos partilham é que a doença é relativamente rara, que a avaliação robusta de um fator de risco genético aumenta significativamente o risco e que existe uma prevenção estabelecida que, de outra forma (por causa do custo, da comodidade ou do risco), não seria utilizada.

Para as doenças mais comuns, o papel da previsão genética permanece obscuro. Isso ocorre porque a doença é comum, e o risco genético (como hoje o entendemos) na natureza é probabilístico, em vez de determinístico. Assim, a discriminação pelo risco que se deve à genética é muito mais limitada. Além disso, em muitos casos, é a característica das intervenções disponíveis (e não o teste genético *per se*) que limita a utilidade. Por exemplo, algumas estratégias de prevenção, por exemplo, dieta e modificação do estilo de vida para o diabetes tipo 2, são úteis para todos. Nessas situações, a identificação de uma população de alto risco ou é de uso limitado ou poderia mesmo ser contraproducente (se um foco nos indivíduos de alto risco acabar por negar ao restante da população uma estratégia de prevenção benéfica e segura). Em outros casos, simplesmente não temos uma intervenção preventiva comprovada e, assim, a estimativa de risco, isoladamente, não é o que limita o progresso. Por exemplo, a genética da DMRI identificou variantes comuns com repercussão importante no risco e um escore cumulativo dessas variantes que pode estratificar o risco na população por dezenas de vezes. No entanto, atualmente a prevenção para a DMRI envolve cessação tabágica, dieta e exercício, práticas que são mais bem implantadas na população de forma ampla que de forma orientada.

Para perceber o valor do conhecimento genético para a doença, é necessário desenvolver abordagens novas e mais eficazes para a prevenção que têm como alvo os mecanismos causais. Um exemplo encorajador envolve o gene que codifica a pró-proteína convertase subtilisina/Kexina tipo 9 (*PCSK9*) e risco de infarto do miocárdio. Mutações na *PCSK9* foram inicialmente identificadas por meio de estudos de mapeamento genético de famílias raras com níveis muito elevados de lipoproteína de baixa densidade do colesterol. Logo depois, os estudos de associação de genes candidatos da *PCSK9* revelaram a existência de variantes comuns que reduziam ou eliminavam a função da proteína *PCSK9*; em um estudo, 2,6% dos afro-americanos transportavam mutações *nonsense* em *PCSK9*. Essas variantes com "perda de função" em *PCSK9*, por serem comuns, puderam ser estudadas em grandes populações em relação a seu impacto sobre fenótipos clínicos e logo foi possível demonstrar que reduzem o

colesterol com lipoproteína de baixa densidade plasmática e protegem contra doenças coronárias. Isso indicou que, na hipótese de redução da função *PSCK9*, esperava-se a redução do risco de infarto do miocárdio através de seus efeitos sobre o colesterol de lipoproteína de baixa densidade. Além disso, encontrou-se um pequeno número de pessoas homozigóticas para essas mutações *PCSK9* com perda de função e, apesar da falta de proteína imunorreativa *PCSK9*, essas pessoas eram saudáveis e estavam bem. Isso indica que até mesmo a redução completa do risco de *PSCK9* provavelmente seria segura.

Com base nesses resultados, várias empresas têm desenvolvido medicamentos à base de anticorpos monoclonais dirigidos contra a proteína *PCSK9*.[9] Dados preliminares de ensaios clínicos desses agentes demonstraram grande redução nos níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade plasmática, superando, em alguns casos, até mesmo o fármaco mais potente do grupo das estatinas. Uma redução no risco de infarto do miocárdio é prevista com base nos dados genéticos para a mutação *PCSK9* com perda de função, bem como a experiência com outros fármacos que diminuem o colesterol de lipoproteína de baixa densidade. No entanto, os resultados definitivos continuam sendo importantes e, no momento da publicação deste artigo, ainda não haviam sido concluídos.

Implicações e direções futuras

Fatores hereditários contribuem, de forma significativa, para doenças comuns e também para doenças raras. Distúrbios mendelianos são normalmente causados por mutações raras nas regiões codificantes de proteínas dos genes. Com base nos resultados do GWAS, é evidente que as variantes comuns desempenham papel relevante na doença comum, usualmente com efeitos modestos que, com frequência, atuam através de efeitos sobre a regulação de genes, e não na estrutura da proteína. Cada pessoa transporta um vasto reservatório de variações genéticas raras e menos comuns que serão testadas nos próximos anos para um papel na doença. Parece razoável esperar que, na próxima década, análises sistemáticas e integradoras de milhões de sequências genômicas venham a definir listas de genes e variantes (comuns e raras) que contribuem para cada doença humana. Se esse esforço internacional incorporar amostras grandes e epidemiologicamente válidas e levar em conta os fatores que possam distorcer os resultados, por exemplo, verificação de casos, deverá fornecer informações de referência suficientes para associar cada sequência genômica individual ao risco da doença.

No entanto, o êxito na identificação de genes e mutações irá provar seu valor somente se levar a melhores previsão, diagnóstico, compreensão e tratamento. A compreensão biológica requer pesquisa leito-laboratório, na qual os genes mutados encontrados em pacientes são estudados no laboratório. Será necessário colocar novos genes nas vias biológicas conhecidas (e ainda não reconhecidas) e entender como a disfunção e a desregulação originam a doença. Em alguns casos, assim como o papel do complemento na DMRI (ver anteriormente), as respostas iniciais podem vir rapidamente; em outros nos quais a via biológica relevante ainda é desconhecida, a informação a ser adquirida a partir dessas pistas é imprevisível. Ao longo do tempo, os conhecimentos genéticos obtidos de pacientes devem levar a uma nova geração de terapêuticas que visem mais diretamente às causas subjacentes que dão origem ao risco na população.

As novas abordagens da medicina de "precisão" exigirão não só o desenvolvimento de modelos preditivos e de novas terapias, mas também uma base de ensaios clínicos com base na evidência que demonstre benefícios. Ou seja, não basta simplesmente a hipótese de que um teste genético ou uma terapia-alvo são benéficos para os pacientes, sendo necessário testar essa hipótese em ensaios controlados. Tais ensaios clínicos implicarão medir a variação de DNA nos participantes do estudo e testar abordagens de intervenção (prevenção ou tratamento) com base nessas informações. Os testes genéticos podem revelar-se preditivos sem ser úteis, e apenas uma pesquisa cuidadosa pode demonstrar valor e justificar o investimento da sociedade em sua utilização.

Embora muita coisa ainda seja incerta, é evidente que as informações genéticas e genômicas estão sendo acumuladas em um ritmo vertiginoso e têm muito potencial, representando um desafio para o futuro da medicina. Em vez de avançar rapidamente para a utilização da genômica na medicina antes de seu valor ter sido demonstrado, cabe a nós desenvolver com cuidado e avaliar criticamente o uso dessa nova tecnologia para informar e melhorar a compreensão, a prevenção e o tratamento das doenças.

Referências Gerais

1. Civelek M, Lusis AJ. Systems genetics approaches to understand complex traits. *Nat Rev Genet.* 2014;15:34–48.
2. Altshuler D, Daly MJ, Lander ES. Genetic mapping in human disease. *Science.* 2008;322:881–888.
3. Tenesa A, Haley CS. The heritability of human disease: estimation, uses and abuses. *Nat Rev Genet.* 2013;14:139–149.
4. Gorin MB. Genetic insights into age-related macular degeneration: controversies addressing risk, causality, and therapeutics. *Mol Aspects Med.* 2012;33:467–486.
5. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical, and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature.* 2010;466:707–713.
6. Lifton RP. Individual genomes on the horizon. *N Engl J Med.* 2010;362:1235–1236.
7. Dewey FE, Grove ME, Pan C, et al. Clinical interpretation and implications of whole-genomesequencing. *JAMA.* 2014;311:1035–1045.
8. Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med.* 2010;363:2220–2227.
9. Seidah NG, Awan Z, Chrétien M, Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res.* 2014;114:1022–1036.

Aplicação de tecnologias moleculares à medicina clínica

Geoffrey S. Ginsburg

A conclusão do *Human Genome Project*, há mais de uma década, tornou-se um facilitador da exploração sistemática das bases moleculares da doença e da expectativa de que esses conhecimentos levariam a uma transformação da prática médica. Até sermos capazes de investigar a arquitetura molecular da doença usando tecnologias genômicas, a maioria das doenças era definida pela localização anatômica e pelos sintomas clínicos, sendo tratada com terapias uniformes que não levavam em conta o perfil biológico único do indivíduo. O *Human Genome Project* lançou as bases para a medicina molecular, em conjunto com os avanços em tecnologias de genotipagem e sequenciamento, bioinformática, biologia de sistemas e biologia computacional. Atualmente, pretende-se construir a medicina molecular sobre esse alicerce, traduzindo essas descobertas para a prática clínica, com o objetivo final de se chegar a uma medicina personalizada e precisa.

Tecnologias moleculares ao longo do *continuum* da saúde à doença

Ao longo do *continuum* da saúde à doença (como mostrado na Fig. 43-1), há vários pontos importantes que, hoje, influenciam diretamente a tomada de decisão clínica, a qual é favorecida pelas tecnologias moleculares (Tabela 43-1).[1,2] As estimativas de risco para o desenvolvimento de algumas doenças podem ser definidas durante a saúde e possivelmente até mesmo ao nascimento recorrendo-se a uma variedade de análises de DNA. As assinaturas moleculares de plataformas tecnológicas que medem o genoma expresso (RNA, proteínas, metabólitos) podem ser utilizadas para definir estados fisiológicos em resposta ao nosso ambiente e prever os desfechos clínicos futuros. Essas abordagens também formam a base para uma nova classificação molecular e taxonômica da doença e do diagnóstico. Também podem fornecer alternativas mais precisas para rastrear e detectar a doença em suas manifestações moleculares precoces, muitas vezes pré-clínicas. Além disso, agora a seleção de certos fármacos pode ser guiada pela constituição genética subjacente do paciente, bem como pela composição molecular da doença. Como a evolução de uma doença a partir do risco basal frequentemente ocorre durante vários anos (Fig. 43-1), o perfil molecular periódico define uma nova forma de monitoramento dos cuidados de saúde que se concentra na prevenção de doenças e no manejo proativo, ao contrário do atual paradigma de intervenção aguda e resposta à crise.

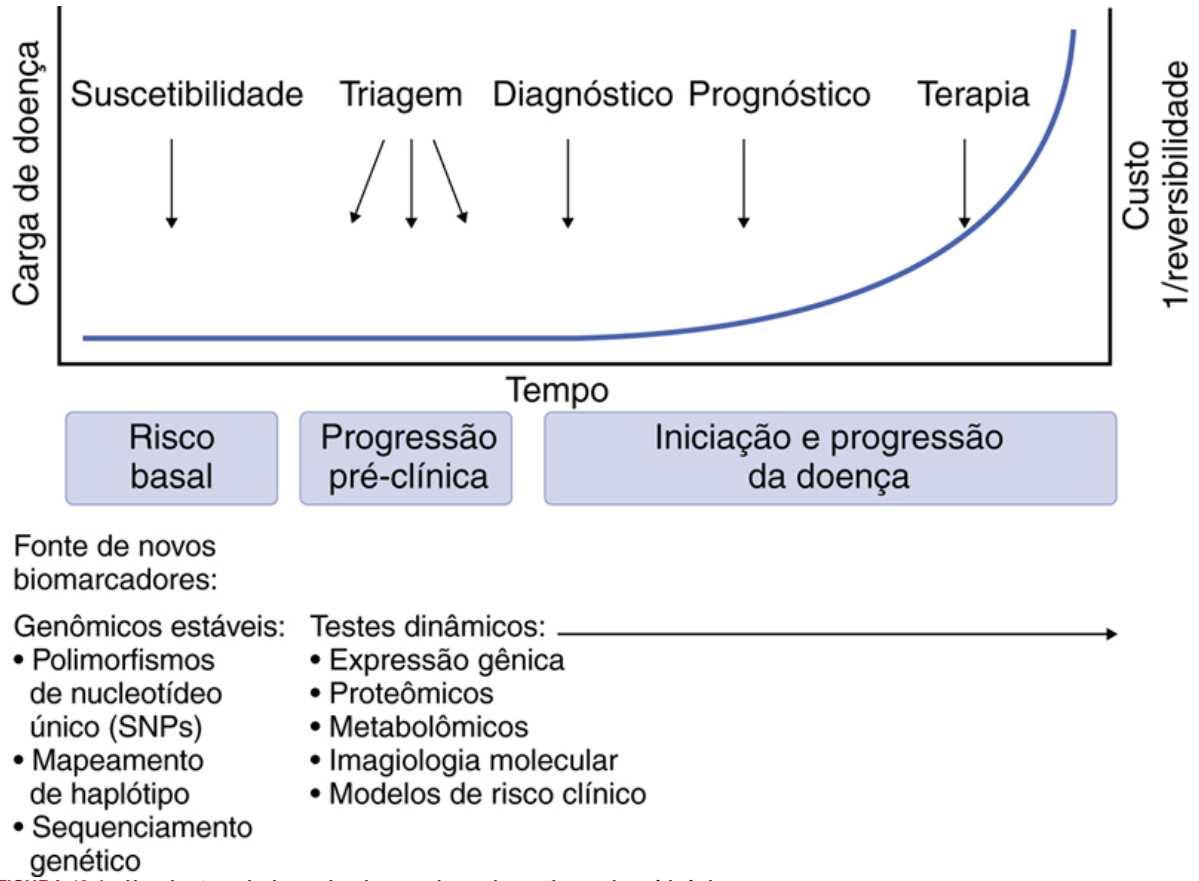

FIGURA 43-1 Uso das tecnologias moleculares ao longo do *continuum* da saúde à doença.
Várias tecnologias moleculares podem ser usadas para complementar a abordagem tradicional de avaliação nos tempos indicados. (Adaptado de Ginsburg GS, Willard HF. *Genomic and Personalized Medicine*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2013.)

Tabela 43-1

Aplicação do diagnóstico molecular ao longo do *continuum* da saúde até a doença: exemplos

INSTANTE NA TOMADA DE DECISÃO CLÍNICA	*CÂNCER*		*DOENÇA CARDIOVASCULAR*	
	Teste	***Indicação***	***Teste***	***Indicação***
Risco/suscetibilidade	*BRCA1, BRCA2*	Mama	*KIF6, 9p21*	DAC
	HNPCC	Cólon	Perfil familiar de 5 genes	SQTL
	TP53, PTEN	Sarcomas		
Screening	Genótipos HPV	Cervical	Corus DAC	DAC
Diagnóstico	Tipo de Câncer ID	Câncer de origem primária desconhecida	Corus DAC	DAC
	OVA1	Malignidade de massa ovariana		
Prognóstico	Oncotipo DX (ensaio de 21 genes)	Mama	TnI, BNP, PCR	SCAs
	MammaPrint (ensaio de 70 genes)			
	HER-2/neu, RE, RP			
Farmacogenômica	HER-2/neu	Herceptina	*KIF6, SLCO1B1* AmpliChip; DMET *CYP2D6/CYP2C19 VKORC1*	Estatinas
	UGT1A1	Irinotecan		Vários (E-Tabela 43-1)
	KRAS	Cetuximabe		
	EGFR	Erlotinibe, gefitinibe		Varfarina
	ALK	Crozotinibe		
	BRAF	Vermurafenibe		
	NGS de variação somática para terapia direcionada	Vários		
	AmpliChip; DMET *CYP2D6/CYP2C19*	(E-Tabela 43-1)		
Monitoramento	CTCs	Recorrência de tumor ou progressão	Perfil genético AlloMap	Rejeição de transplante

Dados de Ginsburg GS, Willard H, eds. *Genomic and Personalized Medicine*. 2nd ed. New York, NY: Academic Press; 2012.

SCAs = Síndromes Coronarianas Agudas; BNP = Peptídeo Natriurético Cerebral; DAC = Doença Arterial Coronariana; PCR = Proteína C-reativa; CTCs = Células Tumorais Circulantes; RE = Receptor de Estrogênio; HPV = Papilomavírus Humano; SQTL = Síndrome do QT Longo; NGS = Sequenciamento de Nova Geração; RP = Receptor de Progesterona; TnI = Troponina I.

Genomas, doença e tratamento

Uma questão-chave na medicina é até que ponto a variação genética influencia a probabilidade de início da doença, afeta a história natural da doença em combinação com o meio ambiente ou fornece pistas relevantes para seu manejo. Além disso, não é apenas o genoma *humano* que é relevante para o estado de saúde de um indivíduo. Os genomas de milhares de micro-organismos que constituem *nossa microbiota* também são relevantes para os fenótipos humanos, e o conhecimento de *seus* genomas vem fornecendo novas abordagens para diagnóstico, estudo e tratamento da doença (ver adiante).

Sequenciamento: um Motor da Medicina Molecular

O *Genome-wide association study* (GWAS) teve início em 2005, com a identificação de variantes no gene fator H do complemento como causa de degeneração macular relacionada à idade (http://www.genome.gov/gwastudies). O GWAS tem sido uma abordagem transformadora na identificação da variante genética comum em todo o genoma humano de forma imparcial, oferecendo uma oportunidade, sem precedentes, para descobrir novos caminhos biológicos da doença. O GWAS envolveu grandescoortes de pacientes e controles para numerosos traços e doenças, revelando centenas de variantes genéticas comuns associadas a esses traços.

Desde 2001, o custo de sequenciar um genoma humano desceu de 3 bilhões de dólares para menos de 10.000 dólares. Atualmente, a tecnologia de sequenciamento de nova geração (NGS) pode ler cerca de 250 bilhões de bases em uma semana, permitindo a medição direta não apenas de variantes comuns, mas também, em tese, de *todas* as variações em um genoma. Estima-se que a frequência populacional das variantes da linha germinativa seja de aproximadamente 1 em cada 1.000 dos 3,2 bilhões de posições de nucleotídeos, dando origem a cerca de 3 milhões de variantes em dado genoma humano. O desafio reside em descobrir o significado das variantes, muitas das quais ocorrem em regiões não codificantes (íntrons) do genoma, cuja função, em grande parte, é desconhecida. Até o significado das variantes não codificantes ser entendido, o foco clínico tem sido o sequenciamento do exoma (que examina a variação na sequência de codificação de éxons que são traduzidos em proteínas), no qual as mutações têm efeitos previsíveis na estrutura da proteína a jusante. O sequenciamento do exoma, que representa apenas cerca de 1,5% dos 3 bilhões de nucleotídeos que compõem o genoma humano, ainda é menos dispendioso do que o *sequenciamento completo do genoma*. Os indivíduos normalmente carregam várias centenas de variantes de regiões codificantes raras e potencialmente prejudiciais. Em 2009, as primeiras aplicações clínicas bem-sucedidas do sequenciamento do exoma revelaram o diagnóstico de pacientes com síndrome de Freeman-Sheldon, e este está sendo cada vez mais explorado para aplicações clínicas, incluindo o diagnóstico clínico de doenças genéticas raras,[3] a seleção de tratamentos para o câncer com base na caracterização molecular do tumor[4] e o rastreamento de surtos de doenças infecciosas em tempo real (ver adiante).[5]

Genética de Doenças Complexas Comuns

Apesar das fortes associações estatísticas que ligam as variantes genéticas às doenças complexas, o baixo risco relativo dos alelos da doença (geralmente < 2) limita seu uso para testes de predisposição da doença e avaliação dos riscos. Há exceções notáveis, incluindo variantes genéticas subjacentes a câncer de mama, síndrome de Lynch e doença celíaca, em que algumas variantes têm permitido o tratamento preventivo ou a triagem de familiares. Apesar desses avanços tecnológicos no campo da genômica, uma história familiar simples continua entre as melhores ferramentas para se identificarem os riscos para doenças comuns. Na verdade, em condições de alta hereditariedade, como doença cardiovascular, a história familiar é um preditor muito mais forte de doença do que qualquer marcador genético/genômico simples ou em combinação.[6] Um modelo sugere que nem a história familiar nem os testes genéticos devem ser utilizados de forma independente, mas que o verdadeiro poder de predição da doença, de avaliação do risco e de diagnóstico diferencial provém de sua utilização combinada.

Sequenciamento Clínico para Dilemas Diagnósticos

Mais de 3.500 distúrbios mendelianos têm uma base molecular conhecida (http://omim.org/). Contudo, existem quase tantos traços mendelianos suspeitos quanto bases moleculares a serem identificadas. O potencial de sequenciamento clínico para encontrar as causas subjacentes da doença e identificar as respectivas opções de tratamento, por vezes debilitantes, levou à formação de várias grandes associações nacionais e internacionais de doenças raras. Em alguns centros clínicos especializados e através de programas como o *National Human Genome Research Institute Undiagnosed Diseases Program* (http://www.genome.gov/27544402), o sequenciamento clínico está sendo oferecido aos pacientes com suspeita de doenças genéticas, o chamado dilema diagnóstico. Os primeiros resultados desses programas

de sequenciamento clínico sugerem que a taxa de sucesso de identificação de gene da doença é de cerca de 50%, oferecendo esperança para um diagnóstico a milhares de indivíduos com distúrbios raros previamente não diagnosticados ou não tratados.[7]

Triagem Neonatal, Diagnóstico Pré-natal e Teste de Portador Pré-concepção

Um resultado natural da identificação de genes para doenças mendelianas raras é a aplicação desses achados à detecção precoce, ao nascimento (*screening* do recém-nascido), *in utero* (diagnóstico pré-natal) ou antes da concepção (teste de portador). O teste do recém-nascido — programa de saúde pública apoiado pelo Estado, obrigatório, destinado a proteger as crianças recém-nascidas pelo rastreio para doenças raras, tratáveis (e, portanto, evitáveis) ao nascimento — aumentou de uma média de cinco patologias em 1995 para um painel de 31 distúrbios principais e 26 distúrbios secundários atualmente recomendados pelo *Department of Health and Human Services* americano.[8] Recentemente, o sequenciamento completo e rápido do genoma (cerca de cinquenta horas desde o teste até os resultados) foi anunciado e, como, sem dúvida, o número de condições consideradas para triagem neonatal vai crescer, o sequenciamento completo e rápido do genoma pode ampliar e reduzir os diagnósticos diferenciais, resultando em menos tratamentos empíricos e na progressão mais rápida para aconselhamento genético e prognóstico.

O DNA fetal livre de células, circulante no sangue materno, foi isolado, amplificado e sequenciado de forma não invasiva por meio de uma amostra de plasma materno em 1997. Em 2008, as tecnologias NGS foram usadas com sucesso para identificar aneuploidias fetais a partir de DNA fetal extracelular no plasma materno. Seguiram-se rapidamente ensaios clínicos do novo método e, no final de 2011, os testes pré-natais não invasivos da trissomia 21 por sequenciamento de DNA do plasma materno estavam disponíveis clínica e comercialmente nos Estados Unidos e na China. O teste pré-natal não invasivo elimina a necessidade de se realizarem procedimentos invasivos e, ao mesmo tempo, expande, de forma significativa, o número de variantes genéticas que tradicionalmente têm sido detectadas *in utero*.[9]

Antes da concepção, a triagem de portadores permite aos casais avaliar o risco de ter uma criança com uma doença mendeliana recessiva e usar essas informações para orientar sua decisão reprodutiva. Existem mais de 1.000 distúrbios mendelianos *recessivos* raros para os quais a mutação genética subjacente é conhecida. Embora individualmente raras, essas doenças podem ter impacto considerável na saúde pública, levando-se em conta que cada pessoa pode ter, em média, 2,8 mutações para doenças recessivas graves conhecidas,[10] e o impacto do rastreamento pode ser substancial em termos de redução de morbidade e mortalidade da doença na população.

E-Tabela 43-1

Tratamentos selecionados guiados molecularmente e suas indicações

TRATAMENTO	TESTE MOLECULAR	INDICAÇÃO
Regimes de tratamento do câncer	Oncotype DX 21 (ensaio do gene 21)	**Câncer de mama**: expressão do gene 21 ligado à probabilidade de recorrência do câncer de mama nas mulheres e magnitude do benefício advindo de certos tipos de quimioterapia e terapia hormonal
Irinotecano	*UGT1A1*	**Câncer de cólon**: variações no gene *UGT1A1* podem influenciar a capacidade de um paciente para quebrar o irinotecano, podendo levar a níveis sanguíneos maiores do medicamento e a um risco mais elevado de efeitos colaterais.
Carbamazepina	*HLA-B*1502*	**Epilepsia e transtorno bipolar**: reações dermatológicas sérias e alelo *HLA-B*1502*. Antes de iniciar a terapia, o teste do *HLA-B*1502* deve ser realizado nos pacientes com ancestralidade em populações em que o *HLA-B*1502* pode estar presente.
Abacavir	*HLA-B*5701*	**HIV**: o teste determina os pacientes mais propensos a sofrer uma reação adversa de hipersensibilidade.
Omeprazol Pantoprazol Esomeprazol Diazepam Nelfinavir Rabeprazol Voriconazol Clopidogrel *CYP2D6* Atomoxetina Fluoxetina HCl Olanzapina Hidrocloreto de cevimelina Tolterodina Terbinafina Tramadol Acetaminofeno Clozapina Aripiprazol Metoprolol Propranolol Carvedilol Propafenona Tioridazina Protriptilina HCl Venlafaxina Risperidona Brometo de tiotrópio Tamoxifeno Maleato de timolol	AmpliChip DMET *CYP2D6/CYP2C19*	**Várias doenças**: esses testes são utilizados para ajudar a determinar o tratamento e individualizar a dose dos medicamentos que são metabolizados primariamente pela enzima específica sobre a qual o sistema fornece informações genotípicas.
Varfarina	*CYP2C9*	**Trombose venosa/acidente vascular cerebral:** maior risco de sangramento para pacientes portadores dos alelos *CYP2C9*2* ou *CYP2C9*3*
Varfarina	*VKORC1* (vitamina K epóxido redutase)	**Trombose venosa/acidente vascular cerebral:** polimorfismos de nucleotídeo único no gene *VKORC1* (alelo *-1639G/A*) associados a requisitos de dose mais baixos
Clopidogrel	*CYP2C19*	**Doença arterial coronariana:** maior risco de trombose no *stent* e eventos secundários após intervenções percutâneas em pacientes com a variante *CYP2C19*2*
Medicamentos imunossupressores	AlloMap® perfil genético	**Transplante cardíaco:** escore de expressão gênica no sangue para monitorar a resposta imune do paciente após transplante cardíaco e orientar a terapia imunossupressora
Opções de prevenção farmacêutica, prevenção cirúrgica e vigilância	*BRCA1, BRAC2*	**Câncer de mama:** orienta a vigilância e o tratamento preventivo com base no risco de suscetibilidade para cânceres de mama e ovariano
Opções farmacêuticas e de estilo de vida para prevenção da doença	Perfil da família do gene 5	**Doença cardíaca**: orienta a prevenção e seleção de medicamentos para pacientes com "canalopatias" cardíacas herdadas, como a síndrome do QT longo, que pode levar a anomalias do ritmo cardíaco
Mercaptopurina Tioguanina Azatioprina	*TPMT* (tiopurina *S*-metiltransferase)	**Leucemia linfoblástica aguda:** pacientes com pouca ou nenhuma atividade TPMT herdada correm um risco maior de toxicidade grave a partir de doses convencionais.
Maraviroc	Promotor CCR5 e polimorfismos nos genes codificadores	**HIV:** determina se o paciente é propenso ou não a responder

Farmacogenômica: Variantes Genéticas Germinativas e Resposta a Fármacos

Diversos marcadores genômicos de eficácia, eventos adversos e dose terapêutica foram descobertos (E-Tabela 43-1), mas sua aceitação na prática clínica tem sido variável, apesar de seu claro valor prático. Em alguns casos, por exemplo, com o genótipo *HLA-B*5701* para o fármaco anti-HIV abacavir e *HLA-B*1502* para o fármaco anticonvulsivante carbamazepina, os portadores desses genótipos devem evitar os fármacos por completo, de modo a eliminar um evento adverso grave específico. Em outros casos, como a tiopurina S-metiltransferase (*TPMT*) para a mercaptopurina ou *CYP2C9/VKORC1* para a varfarina, o ajuste da dose de fármaco com base no genótipo pode ajudar a evitar a toxicidade e melhorar a eficácia. A acionabilidade não é suficiente para assegurar a difusão dos testes de farmacogenômica na prática clínica, como exemplificado pelo fármaco antiplaquetário clopidogrel, para o qual, apesar de ter uma tarja preta de alerta da *U.S. Food and Drug Administration* para a eficácia em indivíduos com a variante genética *CYP2C19*, não há um consenso claro entre os médicos sobre sua utilização. No tratamento da hepatite C, por outro lado, o teste do genótipo *IL28B* não só se revelou altamente preditivo de resposta ao interferon peguilado/ribavirina usado para o tratamento da infecção crônica pelo vírus da hepatite C, como também teve adoção rápida e foi amplamente distribuído na clínica.[11] Os marcadores genéticos que preveem a reduzida eficácia terapêutica podem enfrentar um grande obstáculo em relação aos fármacos estabelecidos, a menos que as provas de validade e utilidade clínica dos testes sejam indiscutíveis.

Farmacogenômica do Câncer: Sequenciamento Somático do DNA Tumoral para Direcionamento de Terapias Farmacológicas

O câncer surge como resultado de mutações de DNA somáticas que conferem vantagem de crescimento sobre as células nas quais ocorreram, dando origem a tumores. A comparação entre os perfis genéticos dos tumores e o tecido normal circundante (*perfis de expressão gênica*) pode revelar a variação de DNA adquirido que impulsiona o crescimento e também alvos para o tratamento.

Terapias Direcionadas ao Câncer

A ideia de emparelhamento de medicamentos com marcadores tumorais específicos numa forma direcionada ao alvo tornou-se realidade em meados dos anos 1980, quando estudos moleculares detalhados de tumores da mama levaram à descoberta do receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2 (HER-2), um biomarcador sobre-expresso em aproximadamente 30% dos tumores da mama e associado a desfechos adversos. Subsequentemente, trastuzumabe (Herceptin), um anticorpo monoclonal humanizado direcionado ao HER-2, foi desenvolvido em 1998 e mostrou ter maior eficácia em pacientes cujos tumores testados eram positivos. Atualmente, o teste do HER-2 integra o protocolo de trabalho e tratamento do câncer de mama. Na última década, surgiram outros exemplos de terapias do câncer com diagnóstico por associação (Tabela 43-2). Por exemplo, o teste da mutação do *EGFR* melhorou significativamente a eficácia do gefitinibe e do erlotinibe, fármacos de moléculas pequenas para o tratamento do câncer de pulmão de células que não são pequenas direcionados para o *EGFR*. No câncer colorretal metastático, tumores com mutação *KRAS* são geralmente resistentes ao tratamento com cetuximabe e panitumumabe, o que levou a *American Society of Clinical Oncology* e a *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) a recomendarem a suspensão dos fármacos nesses pacientes. Agora, o NGS permite uma avaliação abrangente dos marcadores tumorais acionáveis que indicam o potencial de uma terapêutica específica ter eficácia em determinado tumor (Tabela 43-1). Em 2011, dois fármacos anticancerosos receberam aprovação acelerada pela FDA para utilização com um teste de diagnóstico associado: (1) crizotinibe, para o tratamento de pacientes com câncer do pulmão de células que não são pequenas, localmente avançado ou metastático, com o exame de diagnóstico associado concebido para detectar o gene de fusão *EMLA4-ALK*, e (2) vemurafenibe, para o tratamento de pacientes com melanoma metastático ou não operável positivo para mutações *BRAFV600E*. O *International Cancer Genome Consortium* (https://www.icgc.org/icgc) e o *Cancer Genome Atlas* (http://cancergenome.nih.gov/) representam esforços de colaboração internacional para definir o espectro de mutações encontradas em tumores, mapeando a paisagem genômica do câncer. Esses esforços fornecem uma base a partir da qual se desenvolverão estratégias terapêuticas adicionais contra novos alvos. No entanto, mesmo quando bem-sucedidos, os resultados podem ser de curta duração à medida que a resistência terapêutica for evoluindo. Assim, embora o NGS seja uma nova ferramenta promissora para a avaliação dos genomas tumorais, pode não ser uma panaceia para a medicina genômica do câncer.

Tabela 43-2

Marcadores moleculares indicativos de terapêuticas anticancerosas (terapêuticas direcionadas)

BIOMARCADORES	FÁRMACO	TIPO DE CÂNCER	ROTULAGEM FARMACOLÓGICA RECOMENDADA OU REQUERIDA PELA FDA
Receptor de estrogênio	Tamoxifeno	Mama	Sim
HER-2/neu	Trastuzumabe	Mama	Sim
EGFR	Cetuximabe	Colorretal	Sim
Kras	Cetuximabe	Colorretal	Sim
EGFR	Panitumumabe	Colorretal	Sim
Kras	Panitumumabe	Colorretal	Sim
DPYD	5-FU	Mama/colorretal	Não
EGFR	Erlotinibe	Pulmão	Não
EGFR	Gefitinibe	Pulmão	Não
BCR-ABL	Imatinibe	LMC	Sim
C-KIT	Imatinibe	LMC/LLA	Sim
ALK	Crozotinibe	Pulmão	Sim
BRAF	Vemurafenibe	Melanoma	Sim

5-FU = 5-fluorouracilo; LLA = Leucemia Linfoblástica Aguda; LMC = Leucemia Mieloide Crônica; FDA, *U.S. Food and Drug Administration*.

Genomas Microbianos: Amigos ou Inimigos?

Podemos agora sequenciar rapidamente os genomas de micro-organismos — tanto as bactérias comensais que habitam regularmente nosso corpo (o *microbioma humano*)[12]quanto os agentes infecciosos patogênicos que causam doenças agudas e, por vezes, fatais.[13] Recentemente, o *Human Microbiome Project* publicou um estudo das populações microbianas que habitam vários locais do corpo humano,[14] fornecendo as sequências de referência para muitos dos grupos taxonômicos em indivíduos saudáveis, bem como sua correlação com as características do hospedeiro, incluindo etnia, idade e índice de massa corporal. Agora, estão emergindo associações da microbiota humana e doenças como diabetes, asma, psoríase, aterosclerose e obesidade.[15,16] Além disso, as estratégias para modificar a microbiota intestinal estão sendo exploradas como tratamentos para a doença inflamatória intestinal, incluindo utilização de transplantes fecais ou enxerto de microbiota de um doador saudável para um receptor.[17] O microbioma humano desempenha papel relevante na medicina molecular porque a composição microbiana pode ser alterada de forma não invasiva por meio da dieta ou do uso de probióticos e antibióticos.

Em doenças infecciosas, o diagnóstico por NGS pode suplantar a necessidade das culturas de micro-organismos, anteriormente um dos principais obstáculos para a identificação do patógeno. Por exemplo, em 2003 o sequenciamento de amostras provenientes de pacientes infectados com a síndrome respiratória aguda grave identificou como agente causador um coronavírus. A comparação de sequências de vários isolados de um organismo de uma única epidemia oferece uma imagem da evolução do organismo, permitindo que se infira onde o surto começou e como ocorreu a propagação da infecção. O sequenciamento foi usado para determinar a origem de surtos históricos de cólera, tuberculose e *influenza* H1N1 de 2009. A aplicação clínica do NGS à doença infecciosa foi colocada em evidência recentemente, quando a fonte de *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenemos num surto hospitalar foi identificada por sequenciamento de isolados de bactérias — em tempo real — a partir de indivíduos infectados, examinadas as diferenças genéticas.[18]

O Genoma expresso

Testes Genômicos Multimarcadores Complexos para Diagnóstico e Prevenção da Doença

Além da sequência de DNA, a medição da expressão gênica, proteínas, metabólitos e alterações epigenéticas vem sendo usada para gerar perfis completos de sistemas biológicos na saúde e na doença. Muitos dos desafios computacionais de análise desses grandes conjuntos de dados complexos estão sendo tratados para produzir biomarcadores de nova geração que são multianalíticos, diagnósticos, prognósticos e preditivos. Atualmente, um número crescente de testes comercializados mede, em geral, os níveis de proteína ou RNA, muitas vezes recorrendo a algoritmos complexos, permitindo o diagnóstico e o prognóstico (Tabela 43-1). Um bom exemplo é o Oncotype DX (Genomic Health Inc., Redwood City, CA), um teste que examina a expressão de 21 genes no tecido tumoral para determinar a probabilidade de recorrência da doença em mulheres com câncer de mama com receptor hormônio estrogênio-positivo em estágio inicial. O teste, que atualmente é coberto por muitas das principais companhias de seguros, analisa os níveis de expressão, convertendo-os em um escore de risco de recorrência que tem ajudado a orientar o tratamento em pacientes, reduzir os custos globais de saúde e melhorar os resultados.[19] Outros exemplos incluem o MammaPrint (Agendia Inc., Irvine, CA), que analisa a expressão de setenta genes para determinar se os pacientes estão em risco alto ou baixo de recorrência do câncer de mama; OVA1 (Vermillion, Inc., Austin, TX), um teste de cinco

proteínas que calcula se a massa do ovário de uma mulher é maligna e requer cirurgia; AlloMap (XDx Expression Diagnostics, Inc., Brisbane, CA), uma assinatura de 11 genes sanguíneos de RNA para monitorar a rejeição após o transplante cardíaco; e Corus CAD (CardioDx, Inc., Palo Alto, CA), uma assinatura de 23 genes sanguíneos de RNA para triagem da doença arterial coronariana obstrutiva.

Apesar de sua complexidade, os ensaios indexados multianalíticos de diagnóstico *in vitro* (IVDMIAs) como estes estão encontrando seu caminho para a aplicação clínica. O projeto de orientação de 2007 da FDA sugeriu que os IVDMIAs são usados na tomada de decisões críticas de cuidados com a saúde e, portanto, devem ser regulados pela FDA. Alguns dos IVDMIAs comercializados demonstraram validade analítica e clínica, mas a evidência da utilidade clínica é normalmente protelada. Além disso, a própria natureza dos IVDMIAs apresenta desafio para as seguradoras, que lidam não só com dados limitados sobre a utilidade clínica, mas também com a forma de reembolsar esses testes, que compreendem tanto uma componente laboratorial como um algoritmo associado usado para determinar o risco, este último sendo essencial para se perceber o valor do teste.

O sucesso de alguns IVDMIAs é prova do poder da biologia computacional, mas também da importância dos recursos jurídicos e financeiros que os responsáveis pelo desenvolvimento comercial desses testes devem levar em conta. As empresas que desenvolvem IVDMIAs são capazes de financiar estudos-chave destinados a demonstrar a validade clínica, navegar por obstáculos regulatórios, advogar a cobertura pelas companhias de seguros e divulgar seus testes através de marketing para os prestadores de cuidados de saúde. Seus esforços oferecem lições valiosas sobre a transferência eficaz de testes moleculares complexos para a medicina.

Proteômica

O estudo em ampla escala de proteínas, a *proteômica*, permite tanto a identificação de proteínas como a expressão diferencial entre dois estados fisiológicos (como a saúde e uma doença específica). A proteômica quantitativa, na qual as diferenças globais em abundância de proteína são medidas, continua a ser uma área prioritária para a descoberta de biomarcadores e medicina molecular. Essa área tem sido dominada por abordagens com isótopos estáveis, mas recentemente foram desenvolvidos métodos quantitativos livres de marcadores que se baseiam na medição da intensidade de um íon de peptídeo e comparam isso à sua intensidade em outras amostras. Métodos livres de marcadores têm a vantagem de maior rendimento e menor número de passos de manipulação da amostra. O monitoramento de reação múltipla ou selecionada de peptídeos específicos dentro de fluidos biológicos permite a quantificação absoluta de abundância de proteína em amostras clínicas. Embora essa tecnologia seja relativamente imatura em suas aplicações à saúde humana e à doença, em comparação com perfis de RNA e metabólicos, prevê-se que esses métodos, combinados com o desenvolvimento da tecnologia de espectroscopia de massa, irão conduzir a proteômica a uma utilização mais rotineira na classificação da doença e dos respectivos diagnóstico, prognóstico e farmacogenômica nos próximos anos.

Perfil Metabólico

Um perfil metabólico é muito semelhante a alguns dos perfis-alvo tradicionais, por exemplo, um perfil lipídico, embora seja mais abrangente. A *metabolômica* mede as alterações no meio metabólico ou químico que estão a jusante de alterações genômicas e proteômicas. Estima-se que os seres humanos contenham aproximadamente 5.000 metabólitos discretos de moléculas pequenas, e a identificação de impressões digitais metabólicas para doenças específicas pode ter particular utilidade para o desenvolvimento de terapias, uma vez que as alterações metabólicas sugerem, de imediato, os alvos enzimáticos dos fármacos. Semelhante à genômica e à proteômica, a metabolômica pode ser útil no diagnóstico da doença, no prognóstico e no desenvolvimento de medicamentos. Em particular, a metabolômica provavelmente será uma ferramenta valiosa na avaliação da toxicidade de fármacos. O perfil metabólico direcionado com base em espectroscopia de massa também tem sido cada vez mais aplicado a estudos de doenças humanas e condições clínicas. Essas ferramentas estão sendo aplicadas a diversas áreas, como diabetes, obesidade, doenças cardiovasculares, câncer e distúrbios mentais.

Implementação clínica de perfis moleculares

Para que a medicina molecular possa ser praticada, deve entrelaçar-se nos atuais sistemas de prestação de cuidados com a saúde, com a devida consideração não só em relação aos prestadores de cuidados de saúde, mas também no que diz respeito às organizações nas quais eles praticam. Cientistas de implementação têm descrito vários aspectos que precisam ser considerados para que a medicina molecular possa ocupar seu lugar no contexto clínico. Além da solidez científica do teste molecular ou genômico, avaliada por uma forte base de evidências e consideração pelos potenciais benefícios e malefícios, há ponderação de como o novo teste irá integrar o fluxo do trabalho clínico. Deve-se dar atenção a aspectos como o acesso a um laboratório certificado pela *Clinical Laboratory Improvement Amendments* de 1988, os métodos para a preparação de amostras e transporte, a encomenda de testes e o recebimento e a entrega de resultados. A implementação de testes genômicos é complicada por questões de privacidade, interpretação complexa dos resultados, bem como pela necessidade de envolver terceiros para aconselhamento em alguns casos; pode exigir ainda o desenvolvimento de novos sistemas para sua adaptação.

Será necessário um meio robusto de integração de dados genômicos e moleculares nos registros eletrônicos de saúde, levando em consideração não só os formatos de armazenamento de dados e as questões de privacidade, como também as ferramentas de apoio à decisão adequadas para sua utilização rápida no ponto de cuidado e transmissão de resultados num formato facilmente interpretável. Atualmente, existem vários exemplos de ferramentas de apoio à decisão, como a *Warfarin Dosing* (www.warfarindosing.org), mas, em geral, são ferramentas autônomas e não integram o trabalho clínico de rotina. A fim de maximizar sua eficácia, essas ferramentas devem ser integradas nos registros de saúde eletrônicos. Aproveitar o conhecimento e a experiência de várias instituições que trabalham nessa área facilitaria muito esse esforço. Em última análise, será necessária uma arquitetura técnica nacional, normalizada para a integração de apoio à decisão clínica nos registros de saúde eletrônicos. Esforços significativos nessa área incluem os do *Health Level 7* (http://www.hl7.org), uma organização que oferece padrões de interoperabilidade para intercâmbio, integração, compartilhamento e recuperação de informações de saúde eletrônicos. Por intermédio do *Clinical Genomics Workgroup*, essa organização tem desenvolvido um guia de normas para testes genéticos que inclui gabaritos de documentos para apoiar a integração dos testes genéticos nos registros de saúde eletrônicos.[1] Um apoio adequado à decisão clínica, fornecido no contexto do registro eletrônico de saúde, vai facilitar muito a difusão e a aceitação da medicina genômica.

Referências Gerais

1. Ginsburg GS, Willard H, eds. *Genomic and Personalized Medicine*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2013.
2. Biesecker LG, Green RC. Diagnostic clinical genome and exome sequencing. *N Engl J Med.* 2014;370:2418–2425.
3. Rabbani B, Mahdieh N, Hosomichi K, et al. Next-generation sequencing: impact of exome sequencing in characterizing Mendelian disorders. *J Hum Genet.*2012;57:621–632.
4. Ong FS, Das K, Wang J, et al. Personalized medicine and pharmacogenetic biomarkers: progress in molecular oncology testing. *Expert Rev Mol Diagn.*2012;12:593–602.
5. Harris SR, Cartwright EJ, Torok ME, et al. Whole-genome sequencing for analysis of an outbreak of meticillin-resistant Staphylococcus aureus: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:130–136.
6. Do CB, Hinds DA, Francke U, Eriksson N. Comparison of family history and SNPs for predicting risk of complex disease. *PLoS Genet.* 2012;8:e1002973.
7. Duncan E, Brown M, Shore EM. The revolution in human monogenic disease mapping. *Genes (Basel).* 2014;5:792–803.
8. Health Resources and Services Administration, Government Advisory Committees. Newborn screening: towards a uniform screening panel and system. 2013. Available at: http://www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/uniformscreening.pdf; Accessed September 30, 2014.
9. Porreco RP, Garite TJ, Maurel K, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211:365.e1–365.e12.
10. Bell CJ, Dinwiddie DL, Miller NA, et al. Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing. *Sci Transl Med.* 2011;3:65ra4.
11. Booth DR, Ahlenstiel G, George J. Pharmacogenomics of hepatitis C infections: personalizing therapy. *Genome Med.* 2012;4:99.
12. Guarner F. Decade in review-gut microbiota: The gut microbiota era marches on. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:647–649.
13. Relman DA. Microbial genomics and infectious diseases. *N Engl J Med.* 2011;365:347–357.
14. Consortium HMP. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486:207–214.
15. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012;490:55–60.
16. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet.* 2012;13:260–270.
17. Merenstein D, El-Nachef N, Lynch SV. Fecal microbial therapy: promises and pitfalls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59:157–161.
18. Snitkin ES, Zelazny AM, Thomas PJ, et al. Tracking a hospital outbreak of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae with whole-genome sequencing. *Sci Transl Med.* 2012;4:148ra116.

19. Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:55–65.

Fontes adicionais

WEBSITE	URL	DESCRIÇÃO
CPIC	http://www.pharmgkb.org/page/cpic	Fornece gratuitamente diretrizes para a prática clínica relativas a genes/medicamentos, detalhadas, atualizadas e analisadas pelos pares; seis atualmente publicadas, oito em andamento
EGAPP	http://www.egappreviews.org/	Sintetiza a evidência científica e faz recomendações sobre o uso apropriado dos testes genéticos na prática clínica; oito relatórios de evidências e seis recomendações disponíveis atualmente
Biomarcadores do FDA	http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm	Lista dos biomarcadores farmacogenômicos nos rótulos de medicamentos (fornecidos os *links* para os rótulos); inclui atualmente > 100 pares de biomarcadores/fármacos
Genetic Testing Registry	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/	Local central do envio voluntário de informações sobre testes genéticos pelos prestadores de serviços de saúde; inclui informações sobre a metodologia dos testes, validada, evidência da utilidade do teste e contatos e credenciais dos laboratórios; inclui atualmente > 1.200 testes plenamente registrados para >500 condições
PharmGKB	http://www.pharmgkb.org	Informações sobre associações gene-medicamento e relações genótipo-fenótipo clinicamente relevantes; atualmente traz uma lista de 186 associações farmacogenômicas bem conhecidas e fornece 46 resumos de genes muito importantes

44

Medicina regenerativa, terapias celular e gênica

Lior Gepstein

Karl Skorecki

Terapia celular

Introdução e Definições

Existe necessidade clínica notável para o desenvolvimento e a avaliação clínica de vários métodos que visam facilitar a regeneração de tecidos e órgãos afetados ou doentes. Essa necessidade deriva da prevalência implacável do trauma, dos distúrbios congênitos, da isquemia e dos processos degenerativos, tornando-se cada vez mais urgente à medida que a população mundial vai-se expandindo e envelhecendo. O câncer está ligado a esse campo, tanto diretamente (p. ex., substituição da perda de função de órgão vital como resultado da invasão por câncer ou modalidades de tratamento, células como veículos de transferência de terapias imune e gênica anticancerosas) como indiretamente (p. ex., o papel das células-tronco na patogênese do câncer, risco para tumorigênese nas terapias baseadas nas células-tronco). Os recentes desenvolvimentos na biologia das células-tronco, intervenções moleculares, biopolímeros e outras disciplinas biológicas e de engenharia relacionadas pavimentaram o caminho para a pesquisa emergente e a disciplina clínica da medicina regenerativa.[1]

Medicina Regenerativa

A medicina regenerativa procura aproveitar alguns métodos para a substituição ou a reparação de células disfuncionais, tecidos ou órgãos, numa tentativa de restaurar a função normal. Baseia-se, portanto, em terapias dos três pilares convencionais de terapêutica médica (dispositivos farmacêuticos, biológicos e médicos), bem como a partir da mais recente tecnologia de plataforma, ou seja, a terapia celular. O objetivo no longo prazo da medicina regenerativa é curar a doença, substituindo as funções perdidas de tecidos e órgãos, representando, assim, realmente uma mudança de paradigma das terapias convencionais, que têm como objetivo alterar o curso natural da doença ou fornecer controle sintomático. Em consequência, a medicina regenerativa visa desenvolver estratégias curativas para as necessidades clínicas não satisfeitas, como diabetes, insuficiência cardíaca e distúrbios neurodegenerativos, entre outras.

Terapia Celular

A terapia celular envolve a aplicação de células para alcançar um benefício terapêutico, independentemente do tipo de célula ou da indicação clínica. Embora atingir a regeneração de tecidos e órgãos pela substituição de células represente uma meta importante na tecnologia de terapia celular, suas aplicações podem chegar muito além do campo da medicina regenerativa. Assim, o espectro das abordagens de terapia celular pode variar de estratégias de substituição celular permanentes (na tentativa de substituir as células perdidas ou disfuncionais) a terapias celulares mais transitórias. Estas têm como objetivo modular a progressão da doença ou proteger os tecidos em risco, a fim de conseguir efeitos imunomoduladores (p. ex., para a prevenção da doença do enxerto *versus* hospedeiro), atuar como veículos na entrega de genes ou produtos de genes (estratégias de terapia gênica baseada em células) e até mesmo servir como vacinas contra o câncer, baseadas em células. Este capítulo enfoca o uso da terapia celular na medicina regenerativa, concentrando-se, especificamente, no potencial papel dos diferentes tipos de células-tronco para enfrentar esse desafio.

Células-tronco

As células-tronco têm duas propriedades definidoras: (1) a capacidade de autorrenovação e (2) a capacidade de se diferenciar em tipos de células com funções celulares especializadas (Fig. 44-1). Isso pode ocorrer no nível das células-tronco individuais, por meio do processo de divisão celular assimétrica, ou no nível da população celular, no qual um subconjunto de células se diferencia e as células-tronco remanescentes permanecem adormecidas ou se replicam como células-tronco. Após a divisão celular assimétrica, os derivados não células-tronco podem gerar um conjunto de células

restritas a um órgão-sistema, com amplificação de trânsito e capacidade proliferativa aumentada, ou continuar se diferenciando por alteração no perfil de expressão gênica e epigenética até atingir o estado diferenciado terminal. Esse quadro conceitual foi desenvolvido após a descoberta de células de medula óssea que eram capazes de reconstituir o sistema hematopoiético adulto. Essas células-tronco hematopoiéticas constituem a base para o transplante de células-tronco hematopoiéticas, a única forma de terapia com células-tronco atualmente bem estabelecida na prática clínica de forma rotineira (Cap. 178).

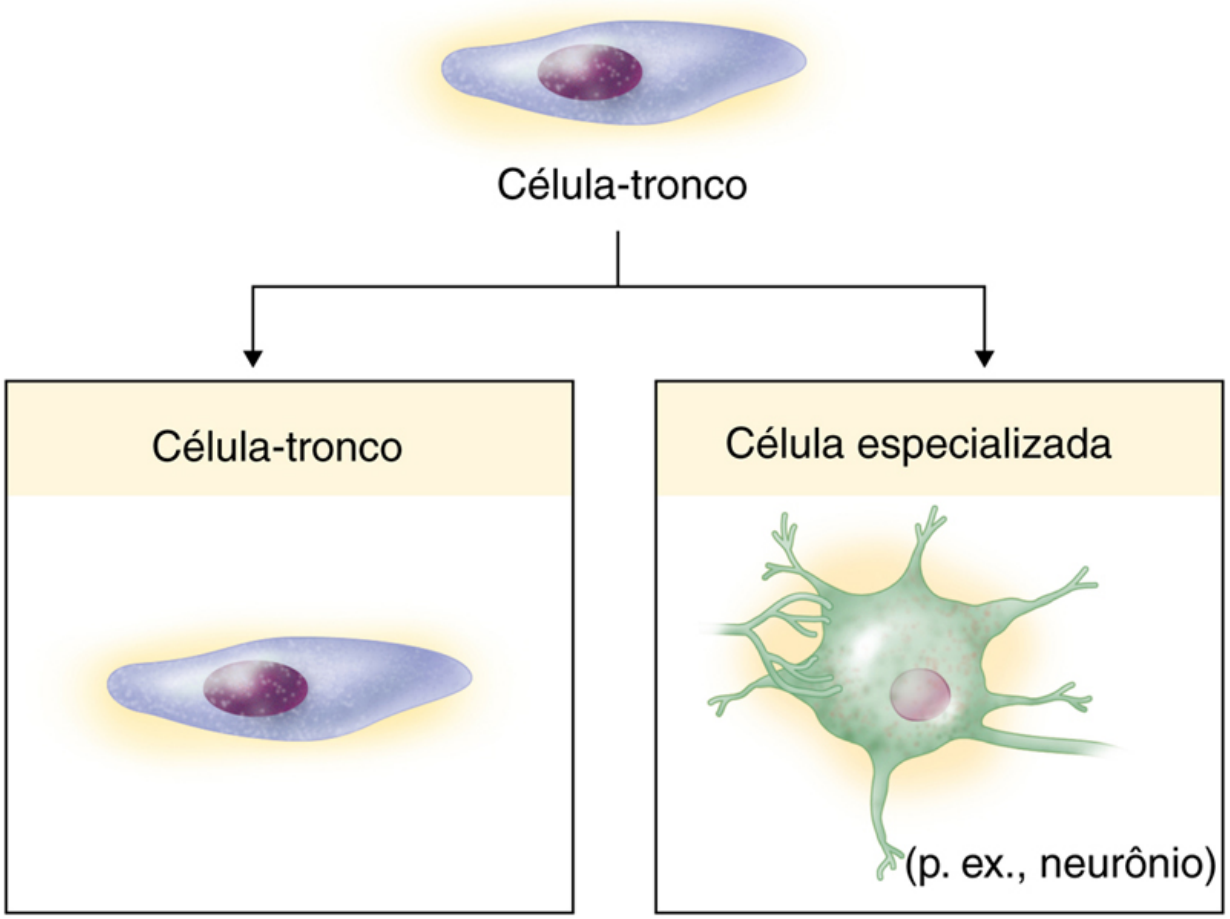

FIGURA 44-1 Divisão celular assimétrica.
Embora essa primeira característica tenha sido considerada necessária para as células-tronco com base em sua descrição original no sistema hematopoiético adulto, nem todos os tipos de células atualmente denominados como células-tronco exibem necessariamente essa propriedade. Por exemplo, as células-tronco embrionárias humanas cumprem uma divisão celular simétrica.

Os diferentes tipos de células-tronco são rotineiramente classificados com base nos fatores de transcrição ou proteínas que expressam, mas também de acordo com três atributos adicionais básicos. Estes incluem a capacidade de replicação (limitada *versus* ilimitada), o âmbito ou a potência de diferenciação (p. ex., pluripotentes, multipotentes, oligopotentes, unipotentes) e seu lugar na história de vida do organismo (desenvolvimento ou pós-desenvolvimento). Assim, uma terminologia mais recente ampliou o uso do termo *células-tronco* para incluir um conjunto mais amplo de tipos de células que contribuem para o desenvolvimento de órgãos ou que têm a capacidade de repovoar tecidos e sistemas orgânicos. O termo *células-tronco*, em conjunto com as formulações observadas anteriormente, também foi recentemente extrapolado para descrever determinadas subpopulações celulares que podem ser os principais responsáveis pelo crescimento de tumores malignos. No entanto, como as células-tronco cancerosas não desempenham nenhum papel na regeneração dos tecidos, serão discutidas no Capítulo 181.

Células-tronco Adultas (Pós-natais)

Após o nascimento, acredita-se que muitos tecidos contenham uma subpopulação de células com a capacidade de autorrenovação alargada, combinada com a capacidade de se diferenciar em tipos de células mais maduras com funções especializadas (Fig. 44-2). As células-tronco adultas, que se acredita representarem menos de 0,01% do número total de células, situam-se em compartimentos especializados de nichos de suporte em vários locais dentro do sistema hematopoiético e em outros locais, e respondem a estímulos informativos em seu microambiente local. Como resultado do sucesso do transplante de células-tronco hematopoiéticas no tratamento da insuficiência medular ou em conjunto com a terapia mieloablativa na neoplasia, os cientistas estão motivados a encontrar células-tronco adultas em outros órgãos. Os tecidos adultos e os sistemas de órgãos descritos como contendo supostas células-tronco incluem medula óssea

(compartimento hematopoiético e mesenquimal) e sangue periférico, endotélio do vaso sanguíneo, polpa dentária, epitélio da pele, tecido adiposo, sistema digestivo, córnea, retina, testículos e fígado. Relatou-se a existência de células-tronco/progenitoras semelhantes em órgãos que, historicamente, não conteriam tais células, como sistema nervoso central, coração e rim. Permanece incerto se células-tronco adultas representam restos de células-tronco em desenvolvimento que persistem na vida adulta, para fins de manutenção e reparação de órgãos, ou se representam um tipo de célula distinto dedicado a esse último propósito. É importante assinalar que, em muitos órgãos, apesar da presença de tais células-tronco específicas de tecido, sua capacidade de regeneração, ainda assim, é inadequada para lidar com a perda maciça de células, tal como ocorre, por exemplo, depois de um grande infarto do miocárdio ou após uma lesão cerebral isquêmica.

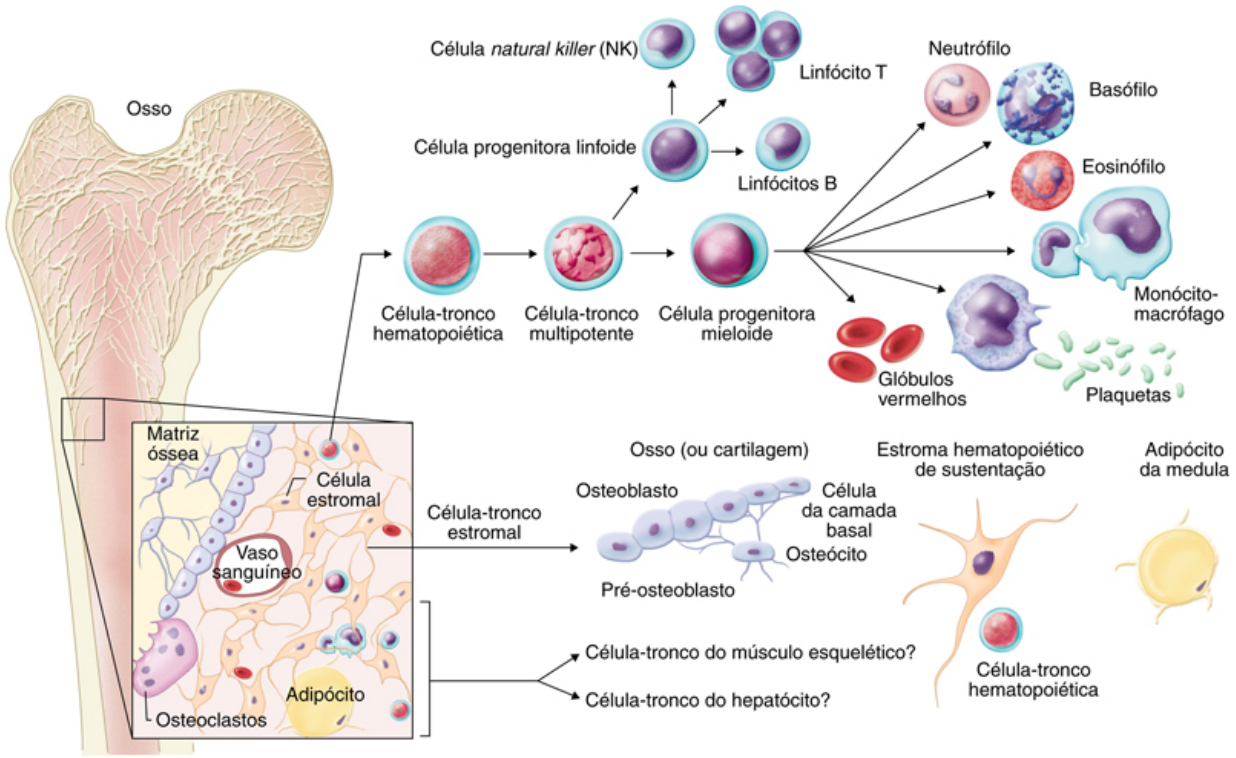

FIGURA 44-2 Células-tronco adultas.
As células-tronco adultas podem ser multipotentes e têm a capacidade de se diferenciar em um número limitado de diferentes tipos celulares, frequentemente limitadas a determinado sistema de tecido ou órgão, como no caso das células-tronco hematopoiéticas ou epidérmicas adultas. Dois tipos de células-tronco têm sido isolados da medula óssea de adultos — as células-tronco hematopoiéticas e as células-tronco mesenquimais. As células-tronco mesenquimais adultas com origem na medula óssea não atingem a pluripotência, embora se tenha demonstrado que sua gama de diferenciação é mais ampla que a de qualquer outro tipo de células-tronco adultas. Pensa-se que, em alguns sistemas de órgãos, como o epitélio gastrointestinal, um certo número de progenitores unipotentes existe para repovoar um *turnover* rápido de um só tipo de população de células — embora seja difícil dizer, com certeza, se tais células progenitoras podem ser distinguidas da população global de células totalmente diferenciadas em tecidos com elevada renovação celular.

Células-tronco Embrionárias e Pluripotentes Induzidas

Ao contrário das células-tronco adultas, que têm potência de diferenciação relativamente limitada, as células no embrião pré-implantação em desenvolvimento ainda mantêm a capacidade de se diferenciar em derivados de todas as três camadas germinativas (ectoderme, mesoderme e endoderme), possivelmente contribuindo para todos os tecidos do corpo (Fig. 44-3). Porém, no desenvolvimento normal, essas células não persistem além do estágio de blastocisto. Quando isoladas a partir de blastocistos pré-implantação não utilizados, gerados para a fertilização *in vitro*, as células isoladas da massa celular interna podem ser utilizadas para gerar uma linhagem de células-tronco humanas embrionárias (hESC) (Fig. 44-3). As hESCs geradas exibem capacidade ilimitada de autorrenovação de células em cultura no estado indiferenciado, embora mantendo a capacidade de se diferenciar em todos os derivados celulares das três camadas germinativas, dando origem, essencialmente, a qualquer tipo de célula no corpo. Aproveitando as lições aprendidas a partir da embriologia, alguns cientistas foram capazes de utilizar a aplicação sequencial de diferentes combinações de fatores de crescimento para alcançar sistemas de diferenciação eficientes de hESCs, dando origem a populações purificadas de diferentes tipos de neurônios, células gliais, cardiomiócitos, células endoteliais vasculares e musculares lisas, células β-pancreáticas, hepatócitos, múltiplas células sanguíneas (plaquetas, glóbulos vermelhos) e várias outras linhagens celulares.

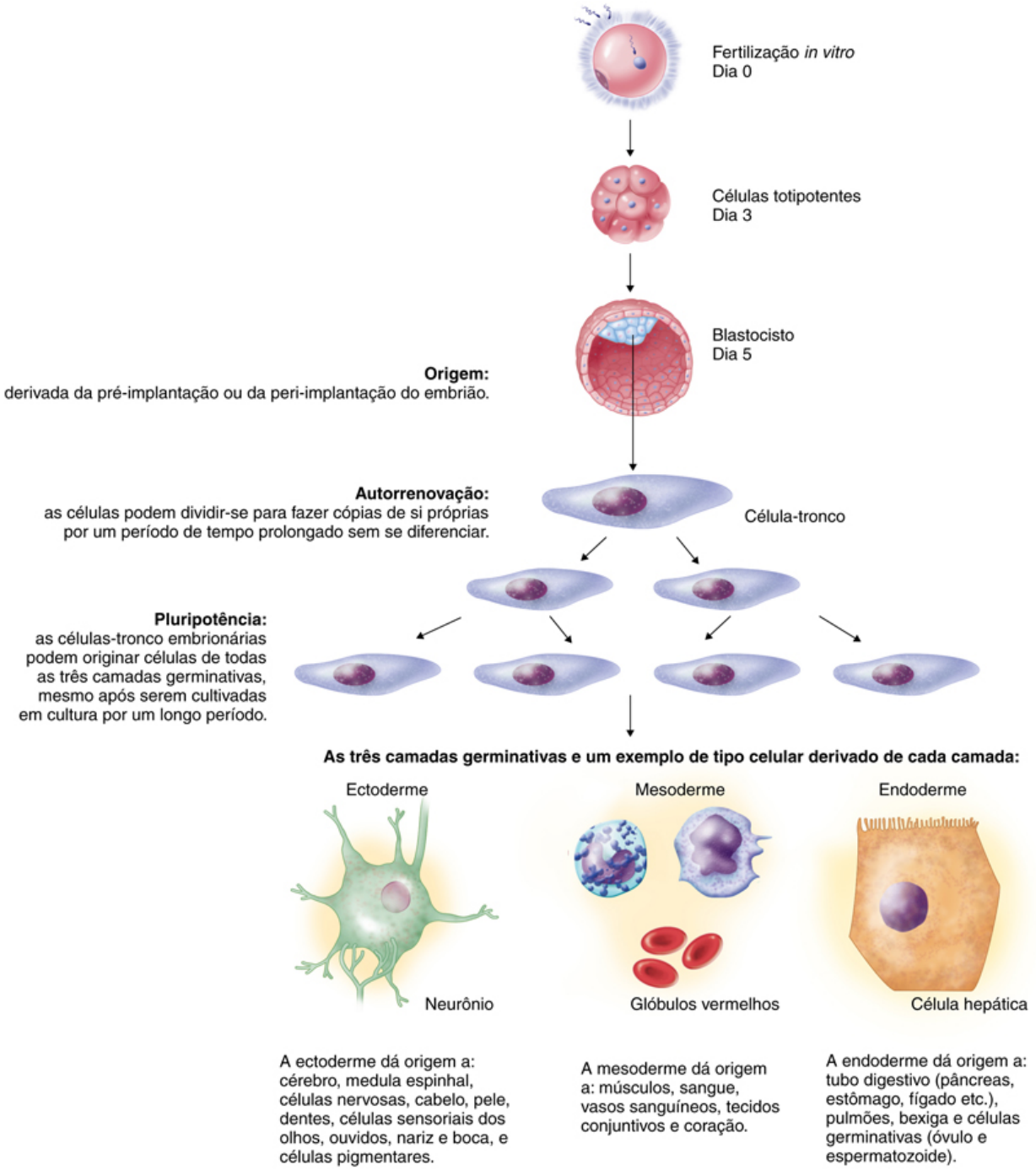

FIGURA 44-3 Células-tronco embrionárias.
Totipotência refere-se à capacidade de se diferenciar em todos os tipos de células em um organismo, incluindo tecidos extraembrionários, placenta e cordão umbilical, uma propriedade confinada ao próprio ovo fertilizado, incluindo as células derivadas das primeiras divisões celulares após a fertilização. *Pluripotência* refere-se à capacidade de se diferenciar em todos os tipos de células especializadas, derivadas das três camadas germinativas (ectoderme, mesoderme, endoderme) do embrião em desenvolvimento, sendo uma marca característica das células-tronco embrionárias e germinativas.

Uma das limitações da tecnologia de hESC é a incapacidade de obter tais células a partir de um indivíduo adulto, o que impede sua utilização de uma forma específica para cada paciente. Essas limitações podem ser vencidas com a introdução da tecnologia de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSC).[2] Tal abordagem permite que células somáticas adultas (p. ex., fibroblastos) sejam reprogramadas em células-tronco pluripotentes pela introdução de um conjunto de fatores de transcrição ligados à pluripotência (a combinação de fatores originalmente descritos inclui OCT3/4, SOX2, c-MYC e KLF4). As iPSCs humanas (hiPSCs) geradas dessa maneira podem, então, ser treinadas para se diferenciar em uma variedade de tipos celulares, utilizando protocolos de diferenciação semelhantes àqueles já usados para hESC (Fig. 44-4). De forma relevante, como as hiPSCs podem ser geradas especificamente para cada paciente, essa tecnologia pode ser utilizada para desenvolver estratégias de substituição de células autólogas, as quais, por sua vez, podem iludir o sistema de imunidade, gerando modelos específicos do paciente e da doença para diferentes distúrbios genéticos e estabelecendo protótipos para testes e descoberta de fármacos.

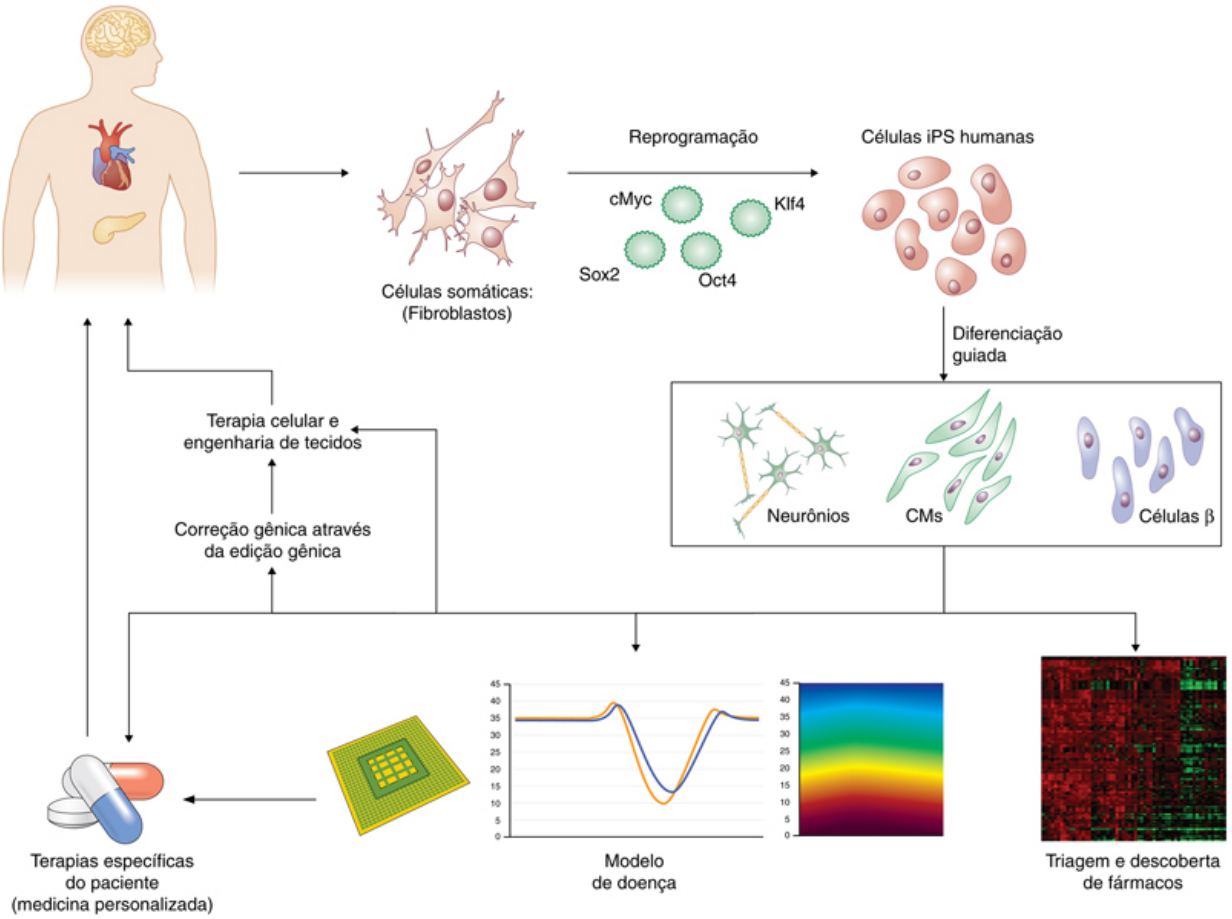

FIGURA 44-4 Aplicação da tecnologia das células-tronco pluripotentes induzidas (iPSC). As iPSC humanas específicas do paciente podem ser geradas por reprogramação das células somáticas adultas (fibroblastos) com um conjunto de fatores de transcrição e, em seguida, treinadas a se diferenciar em uma grande variedade de linhagens celulares. As iPSCs humanas específicas do paciente podem, então, ser transplantadas de volta para o paciente de forma autóloga para aplicação na medicina regenerativa. De modo semelhante, modelos de iPSC humanas específicas de paciente ou doença para distúrbios hereditários podem ser gerados ("modelos de doença em placa") e utilizados para a melhor compreensão das doenças genéticas, para o desenvolvimento de fármacos e a otimização de terapias específicas de paciente. Técnicas de edição gênica podem ser utilizadas para uma correção de mutação e transplante de células saudáveis. CM = cardiomiócitos; iPS = células-tronco pluripotentes induzidas.

Abordagens de Terapia Celular para Medicina Regenerativa

Historicamente, o campo da terapia celular pode ser rastreado até a transfusão de sangue e seus derivados (Cap. 177), transplante de órgãos sólidos (Cap. 49), fertilização *in vitro* e transplante de medula óssea (Cap. 178). No entanto, além das terapias mencionadas, que se tornaram os tratamentos padrão em vários campos da medicina, abordagens de terapia celular adicionais são consideradas altamente experimentais e ainda estão em estágios diferentes de desenvolvimento pré-clínico e clínico. Esses esforços em curso podem ser conceitualmente agrupados em seis abordagens distintas (Fig. 44-5).

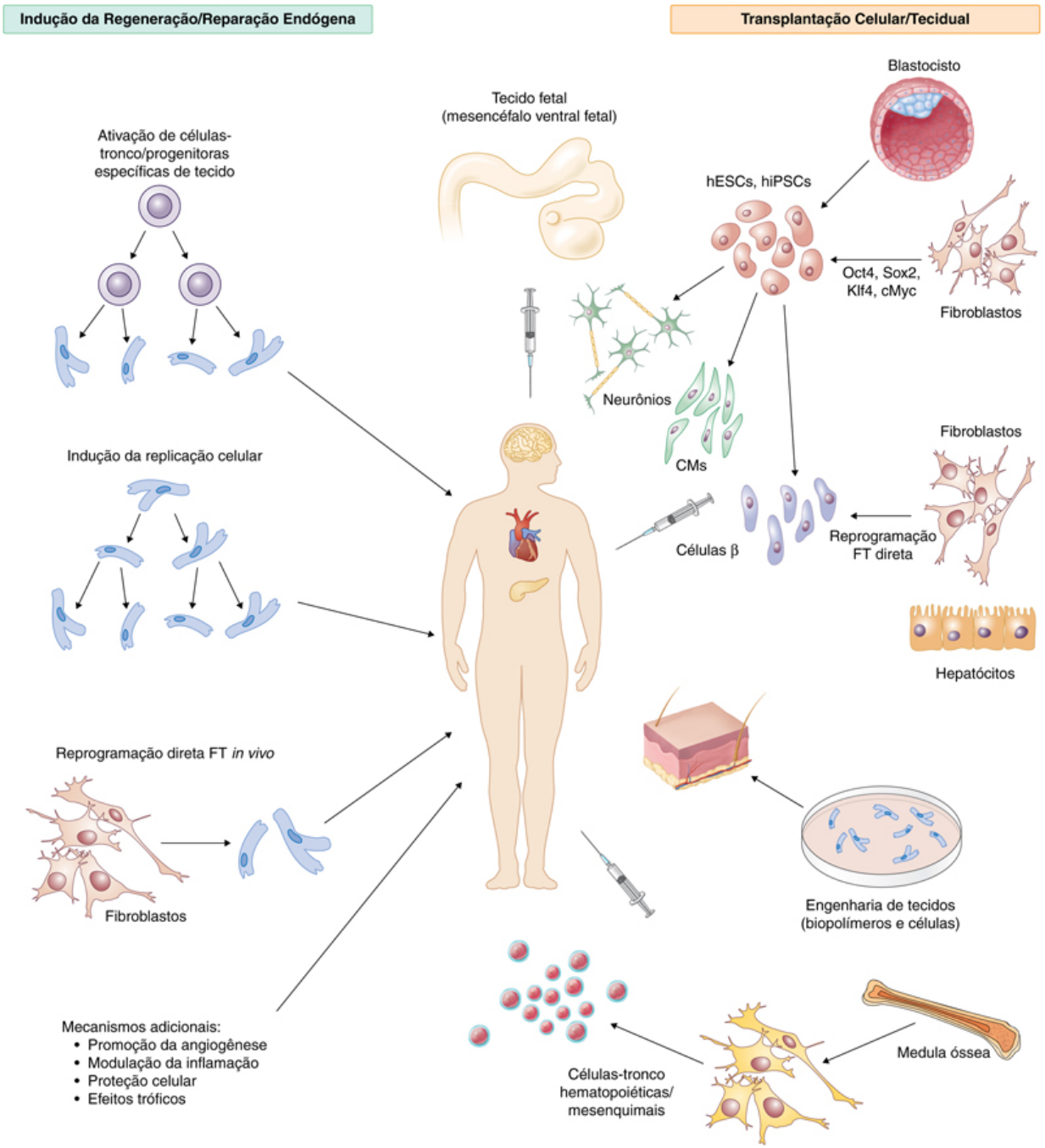

FIGURA 44-5 Estrutura conceitual para abordagens de medicina regenerativa.
Essas estratégias podem ser divididas naquelas que tentam aumentar a regeneração endógena (*lado esquerdo*) e naquelas que se destinam à transplantação de células (*lado direito*). A primeira pode ser conseguida por meio da ativação das supostas células-tronco/progenitoras específicas de tecido, pela indução da replicação celular, por reprogramação direta baseada no fator de transcrição (FT) *in vivo* (converter diretamente uma célula somática [fibroblasto] em outra) e por vários outros meios indiretos (p. ex., modulação da inflamação, indução de angiogênese, efeito trófico, proteção de tecido em risco). As fontes celulares que podem ser utilizadas para o transplante de células incluem tecidos fetais (p. ex., mesencéfalo ventral fetal rico em dopamina para a doença de Parkinson), células-tronco pluripotentes (células-tronco embrionárias humanas [hESCs] e células-tronco pluripotentes humanas induzidas [hiPSCs]), derivadas de linhagens celulares, e células somáticas que podem ser geradas *ex vivo* por reprogramação com base no fator de transcrição direta de fibroblastos. CMs = cardiomiócitos.

Transferência de Medula Óssea e Células-tronco/Progenitoras Derivadas do Sangue

Um turbilhão de estudos na década passada avaliou a capacidade de as células-tronco hematopoiéticas derivadas da medula óssea ou mesenquimais alcançarem a reparação tecidual após a transferência em uma variedade de órgãos. Inicialmente, esses estudos se basearam na suposição de que esses tipos de células-tronco adultas podem exibir algum grau de plasticidade, o que lhes permite a transdiferenciação em tipos de células relevantes (p. ex., células cardíacas, células nervosas e células hepáticas), após transplante para o ambiente tecidual adequado. Embora um acúmulo de evidências sugira que tal transdiferenciação provavelmente não ocorre numa extensão significativa, parece que muitos desses estudos resultam em algum grau de melhoria funcional após a transferência de células-tronco para diferentes órgãos. Esse benefício clínico pode derivar da secreção de diferentes fatores de crescimento pelas células enxertadas ("hipótese parácrina");

acredita-se que esses fatores, por sua vez, aumentam os mecanismos de reparação dos tecidos endógenos, melhoram a vascularização do tecido, modulam a inflamação e protegem os tecidos em risco.

Transferência ou Ativação de Células-tronco/Progenitoras Específicas do Tecido ou Indução de Proliferação Celular

Em contraste com o dogma convencional, evidências recentes sugerem que certo número de órgãos que, no passado, se acreditava carecer de qualquer capacidade regenerativa (p. ex., cérebro, pâncreas, rim e coração) apresenta essa capacidade, ainda que limitada. Se essa capacidade se deve à presença de células-tronco/progenitoras específicas do tecido ou a alguma habilidade de replicação das células terminalmente diferenciadas, isso ainda é motivo de debate para cada órgão.

Esforços significativos foram feitos nos últimos anos para isolar essas supostas células-tronco/progenitoras específicas do tecido, com base na expressão de marcadores gerais ou específicos de células-tronco ou com base em suas propriedades únicas de cultura. Esses estudos também realçaram o potencial de tais células serem cultivadas de uma forma clonal e dar origem a um ou mais tipos de células relevantes para os órgãos a partir dos quais foram isoladas. Esforços atuais para utilizar os resultados antes referidos na medicina regenerativa estão concentrados no isolamento, na expansão *ex vivo* e na transplantação de tais células-tronco/progenitoras de volta a seus respectivos órgãos nativos, como no aumento de seu potencial reparador endógeno *in vivo*. A estratégia anterior pode ser exemplificada no sistema nervoso central, no qual as células progenitoras são colhidas e cultivadas em cultura (como neuroesferas), dando origem a diferentes tipos de neurônios e células gliais de suporte. Esforços similares têm sido realizados em outros órgãos. No coração, por exemplo, tais esforços já atingiram os primeiros ensaios clínicos, nos quais células-tronco cardíacas autólogas foram colhidas a partir do coração, expandidas *ex vivo* e depois enxertadas de volta no órgão. Essa última abordagem, em contraste, tem por objetivo influenciar os nichos de supostas células-tronco dentro de órgãos danificados para melhorar as propriedades de reparação endógena dessas células-tronco/progenitoras. Tal efeito pode ser a base do benefício terapêutico potencial das células-tronco derivadas da medula óssea após sua transferência para diferentes órgãos.

A estratégia final tem por objetivo intensificar a reparação endógena de órgãos através da replicação de células específicas do tecido terminalmente diferenciadas. Tais estratégias podem tanto aumentar a capacidade fisiológica inerente de determinado órgão (p. ex., secretagogos de insulina para as células β pancreáticas) quanto tentar induzir a replicação em células que já foram retiradas do ciclo celular. Recomenda-se precaução no que diz respeito a essa última abordagem, pois a indução da proliferação não controlada (p. ex., por manipulação genética) pode aumentar o risco de tumorigênese.

Enxerto de Tecido Fetal

A abordagem mais direta de reparação de órgãos seria a substituição das células em falta por suas homólogas idênticas. Não obstante, eventualmente, a colheita e a expansão de células humanas adultas para transplante não são possíveis no caso de vários órgãos com capacidade regenerativa limitada. Durante o desenvolvimento pré-natal humano, as células de origem fetal frequentemente mostram maior capacidade proliferativa, bem como a habilidade de se diferenciar em mais de um tipo de célula madura ou especializada. Além disso, estudos feitos em animais demonstraram que o transplante de tecidos colhidos a partir de órgãos em desenvolvimento (colhidos dentro de uma janela de tempo específica durante o desenvolvimento embrionário) pode dar origem a órgãos inteiros funcionais, como rins, pulmões e pâncreas. No entanto, até hoje as únicas células derivadas de material fetal que têm sido utilizadas em aplicações clínicas humanas são as células dopaminérgicas derivadas do sistema nervoso fetal em desenvolvimento, para o tratamento da doença de Parkinson (Cap. 409). O uso mais amplo de tecidos fetais na medicina regenerativa pode ser dificultado pelo acesso limitado a tais células, tanto por razões técnicas e éticas, pela natureza alogênica desses procedimentos (que requerem imunossupressão), como pelo potencial para a formação de tumores, como já descrito em alguns estudos de caso.

Transplante de Células-tronco Pluripotentes com Diferenciação *ex vivo*

Ao contrário dos tecidos fetais, as hESCs são verdadeiramente pluripotentes (podem dar origem a derivados celulares avançados de todas as três camadas germinativas). É importante observar que as hESCs podem ser propagadas no estado indiferenciado e, então, ser treinadas para se diferenciar em uma variedade de tipos de células, dando origem a um número potencialmente ilimitado de células especializadas para transplante. Em consequência, numerosos estudos pré-clínicos demonstraram a capacidade dos derivados de hESCs para fazer enxertos, sobreviver e melhorar o desempenho do órgão num largo espectro de modelos de doença animal relevantes (p. ex., insuficiência cardíaca, diabetes, doença de Parkinson e outros distúrbios neurodegenerativos). Estudos clínicos iniciais utilizando derivados hESCs estão apenas no início e, até agora, têm-se concentrado na retina (transplante de células do epitélio pigmentar da retina [EPR]) e na lesão da medula espinhal (usando progenitores oligodendrócitos).

Apesar dos progressos significativos realizados com hESCs, a incapacidade de criar hESCs específicas do paciente a partir de indivíduos adultos, as questões éticas decorrentes do uso destrutivo de embriões humanos e a rejeição imunológica prevista associada a tal transplante celular alogênico impõem obstáculos importantes a seu emprego clínico. A tecnologia hiPSC fornece uma potencial solução para esses desafios. Como observado, as células somáticas do próprio paciente (fibroblastos, folículos pilosos, células epiteliais do sistema urinário ou células do sangue) poderiam ser reprogramadas por um conjunto de fatores de transcrição e químicos para se obterem células-tronco pluripotentes. As hiPSCs específicas do paciente poderiam, então, ser treinadas a se diferenciar em uma variedade de linhagens celulares, usando protocolos semelhantes aos já existentes para hESCs. Por sua vez, esses derivados diferenciados poderiam, então, ser transplantados, de forma autóloga ou alogênica. Espera-se que ensaios clínicos que usam linhagens celulares de derivados de hiPSC sejam

iniciados nos próximos anos, com seu objetivo inicial visando a degeneração macular (células EPR), doença de Parkinson (neurônios dopaminérgicos), transfusão de produtos do sangue (hiPSC derivadas de plaquetas e glóbulos vermelhos) e insuficiência cardíaca (cardiomiócitos).

Uma das preocupações em transpor as hESCs e hiPSCs para a plataforma terapêutica é o risco oncogênico. Essa preocupação deriva do potencial para as demais células indiferenciadas dentro dos enxertos celulares formarem teratomas, da utilização de fatores de reprogramação oncogênicos, da integração aleatória dos vetores virais usados na reprogramação celular ("oncogênese de inserção") e da instabilidade genética, levando, potencialmente, a aberrações cromossômicas e mutações. O progresso nos ensaios clínicos requer esclarecimento definitivo acerca dessa preocupação-chave.

Reprogramação Direta

Ao contrário da abordagem iPSC, que visa inicialmente reprogramar as células somáticas para um estado pluripotente seguido de diferenciação das iPSCs geradas para linhagens celulares específicas, as estratégias de reprogramação direta recém-descritas visam converter diretamente o fenótipo de um tipo de célula madura (fibroblastos) em outro. O protótipo dessa estratégia foi a demonstração de que *MyoD*, um regulador-mestre de formação de músculo esquelético, pode converter diretamente os fibroblastos em músculo esquelético. O progresso para se obterem outros tipos de células após essa descoberta foi retardado durante muitos anos porque, ao contrário do músculo esquelético, não existe um único gene-mestre regulador do desenvolvimento para a maioria das linhagens celulares.

Com base na abordagem experimental empregada para identificar a combinação dos fatores de transcrição que podem reprogramar as células somáticas em iPSCs, os pesquisadores avaliaram a capacidade de atingir estratégias análogas de reprogramação de fatores de transcrição a fim de converter diretamente o destino das células somáticas. Em consequência, usando uma combinação dos fatores de transcrição do desenvolvimento linhagem-específicos, os pesquisadores foram capazes de converter os fibroblastos terminalmente diferenciados, ou outras células somáticas, diretamente em neurônios, células β, diferentes linhagens de células hematopoiéticas e células semelhantes a cardiomiócitos. Estudos recentes levaram esse conceito um passo adiante ao demonstrar que a transdiferenciação baseada no fator de transcrição também pode ser alcançada *in vivo*, sugerindo um método pelo qual as células residentes (fibroblastos, células hepáticas ou outras células) poderão ser convertidas nos tipos de células adequadas à reparação de órgãos. O desenvolvimento da última abordagem para a aplicação clínica pode ser considerado mais análogo à terapia gênica, com as vantagens associadas, as limitações e os desafios dessa disciplina (ver adiante).

Engenharia de Tecidos

A engenharia de tecidos é uma tecnologia interdisciplinar que combina princípios das ciências da vida e engenharia com o objetivo de desenvolver substitutos funcionais de tecidos danificados e orgãos.[3,4] Em vez de simplesmente introduzir células em uma área doente, na engenharia de tecidos as células estão posicionadas ou são semeadas em estruturas porosas tridimensionais (derivadas de diferentes biomateriais) antes do transplante. Independentemente da aplicação clínica específica, em geral as estratégias de engenharia de tecidos envolvem a utilização de combinações de biomateriais, células e fatores biologicamente ativos. O arcabouço estrutural atende a diversos fins, incluindo o controle da forma e o tamanho do tecido enxertado, o fornecimento de sinais biológicos e o suporte biomecânico adequado para as células, a indução da vascularização do enxerto e a proteção das células contra danos físicos. Os arcabouços estruturais empregados em abordagens de engenharia de tecido são, em geral, divididos em duas categorias genéricas: (1) arcabouços celulares que são semeados com células *ex vivo* antes de seu transplante *in vivo*; e (2) arcabouços acelulares que dependem de as células do receptor repovoarem o arcabouço, com a subsequente reconstituição após o transplante. Tais esforços da engenharia de tecidos já atingiram ensaios clínicos de prova de conceito. Esses esforços têm-se concentrado principalmente no sistema musculoesquelético (reparação de osso e cartilagem), mas também têm como alvo outros órgãos, como o coração e até mesmo estruturas orgânicas complexas, como esôfago, traqueia e bexiga urinária.

Aplicações para Doenças Específicas em Terapia Celular

Embora um número crescente de terapias celulares experimentais tenha atingido várias fases de ensaios clínicos, até agora nenhuma delas se tornou um tratamento estabelecido ou aprovado, à exceção daquela já mencionada, das células-tronco hematopoiéticas e do transplante de órgãos sólidos. No entanto, com a expectativa de haver avanços significativos no horizonte, são apresentados exemplos de alguns dos esforços correntes em terapia celular realizados nas áreas de distúrbios neurodegenerativos, insuficiência cardíaca e diabetes.

Distúrbios Neurodegenerativos

O sistema nervoso central tem capacidade limitada para regenerar o tecido perdido tanto em condições neurológicas degenerativas lentamente progressivas, por exemplo, doença de Parkinson, doença de Alzheimer e esclerose lateral amiotrófica (ELA), como em lesões agudas que levam à perda rápida de células (acidente vascular cerebral isquêmico ou lesão traumática da medula espinhal). As terapias baseadas em células-tronco estão sendo exploradas como novos potenciais paradigmas terapêuticos para distúrbios neurodegenerativos agudos e crônicos.[5] Coerentemente com o espectro de ações mecanicistas acima descritas, relacionadas com a terapia celular, esses procedimentos têm o potencial de atuar por meio dos seguintes mecanismos: (1) substituição celular, na qual as células (pré-comprometidas com uma linhagem neuronal ou glial específica) são transplantadas para substituir os subtipos específicos de células que foram perdidos (*i. e.*,

neurônios dopaminérgicos na doença de Parkinson, neurônios motores na ELA ou uma mistura de subtipos neuronais e gliais em outros distúrbios); (2) suporte trófico, no qual as células enxertadas são utilizadas para promover a sobrevivência de neurônios ou glia afetados ou estimular a reparação endógena do sistema nervoso central doente por meio da secreção de fatores neurotróficos; e (3) modulação do processo inflamatório, que se pensa contribuir para a patogênese de muitos processos neurodegenerativos. Atingir o primeiro objetivo mecanicista, embora seja mais atraente, provavelmente também é mais desafiador, pois seria necessário não só obter um número clinicamente relevante dos subtipos glial ou neuronal específicos ou uma combinação dessas células, mas também colocá-las no local apropriado (seja de forma focal ou difusa pelo cérebro), assim como assegurar a sobrevivência do enxerto celular, sua função contínua e apropriada e, mais importante, sua integração com a rede neuronal do hospedeiro.

A doença de Parkinson (Cap. 409) envolve a perda de neurônios dopaminérgicos contendo melanina dentro da substância negra da *pars compacta* do mesencéfalo, associada à depleção de dopamina do corpo estriado. Essa perda celular é responsável pelas principais características motoras da doença. Na busca de uma terapia mais definitiva que a farmacologia, relatórios iniciais da terapia de reposição celular sugeriram melhora significativa da função motora após implante intraestriatal de tecido mesencefálico rico em dopamina, obtido a partir de fetos humanos abortados com idade entre 6 a 9 semanas. O tratamento imunossupressor no longo prazo é essencial para permitir aos neurônios dopaminérgicos transplantados desenvolver todo o seu potencial funcional, apesar da existência de um santuário imunológico dentro do cérebro. Os padrões de avaliação clínica forneceram provas de sobrevivência de enxerto de longa duração, integração morfológica e funcional, além de benefício clínico após terapia com células de origem fetal que têm, até agora, permanecido dez ou mais anos em alguns pacientes. O futuro progresso, contudo, tem sido limitado pela ausência de fonte de tecido suficiente para tratar um grande número de pacientes afetados, variabilidade proibitiva no desfecho funcional, relatórios de discinesias graves em um subconjunto de pacientes tratados e considerações éticas.

Dadas as limitações de enxerto de tecido fetal referidas, os derivados de células-tronco poderiam oferecer uma alternativa viável para o tratamento da doença de Parkinson, quer substituindo os neurônios dopaminérgicos, quer retardando o processo de degeneração e restaurando a integridade da via nigroestriada por meio da liberação de fatores tróficos. É importante ressaltar que as células semelhantes a neuroblastos dopaminérgicos foram geradas *ex vivo* a partir de diferentes fontes de células-tronco, incluindo células-tronco pluripotentes (hESCs e hiPSCs) por reprogramação direta de fibroblastos, células-tronco neurais e progenitores do mesencéfalo ventral embrionário e células-tronco neurais adultas da zona subventricular. Estudos pré-clínicos de enxertos demonstraram que essas células poderiam sobreviver em modelos animais da doença de Parkinson e exercer efeitos benéficos após a maturação de células funcionais. No entanto, algumas propriedades que se revelam fundamentais para se traduzir numa clínica bem-sucedida não foram totalmente cumpridas em ensaios de transplantação animal utilizando células-tronco humanas derivadas de neurônios dopaminérgicos. Desafios adicionais que devem ser abordados incluem o desenvolvimento de métodos para evitar que o progresso da doença também venha a destruir os neurônios enxertados (p. ex., engenharia das células para segregar fatores neurotróficos) e para limitar a discinesia induzida por enxerto (p. ex., pela minimização do número de neuroblastos serotonérgicos no tecido enxertado).

Pesquisas de abordagens baseadas em células-tronco para o tratamento de outras doenças neurodegenerativas, incluindo esclerose lateral amiotrófica, doença de Alzheimer, doença de Batten, acidente vascular cerebral e lesão cerebral e medular, estão agora passando dos estudos experimentais em modelo animal para o planejamento de ensaios clínicos. Relatórios recentes demonstraram grande benefício clínico em modelos animais de diferenciação direta e transplante de hESCs e hiPSCs no epitélio pigmentar da retina. Estudos feitos em humanos com essas células tiveram início recentemente, em pacientes que sofrem de degeneração macular.

Doença Cardíaca

Embora estudos recentes tenham desafiado o dogma de o coração ser um órgão em completa diferenciação terminal, os mecanismos de reparação endógena do coração adulto são, em geral, inadequados para se lidar com um infarto do miocárdio extenso. O decréscimo resultante na massa contrátil, que está associado à perda de aproximadamente 1 bilhão de cardiomiócitos, pode levar ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca clínica (Caps. 58 e 59). Sendo a insuficiência cardíaca a principal causa de hospitalização e diante da escassez de doadores de órgãos limitando o número de transplantes cardíacos em todo o mundo, não se estranha que o coração se tenha tornado o foco de vários esforços por parte da medicina regenerativa.[6]

As primeiras células que atingiram ensaios clínicos para a insuficiência cardíaca foram os mioblastos esqueléticos. Tais células podem ser colhidas (células satélites) de forma autóloga, expandidas *ex vivo* e transplantadas para o coração. No entanto, os mioblastos esqueléticos exibem diferentes propriedades fisiológicas dos cardiomiócitos e não podem formar conexões eletromecânicas com o tecido cardíaco do hospedeiro. Em consequência, tais esforços clínicos têm sido amplamente abandonados devido à falta de eficácia, bem como a evidências que sugerem arritmogenicidade aumentada em alguns pacientes.

A maior experiência clínica em terapia celular do miocárdio vem da utilização de células-tronco derivadas da medula óssea (inicialmente, células-tronco hematopoiéticas e, mais recentemente, também as células-tronco mesenquimais). Os efeitos da transferência de tais células (em especial através da circulação coronária) foram estudados em milhares de pacientes, principalmente no contexto de infarto do miocárdio agudo ou recente. Esses estudos revelaram ou um efeito neutro sobre o desempenho do miocárdio ou melhora funcional leve. Embora uma metanálise recente de 33 ensaios clínicos

randomizados que estudaram o transplante de células derivadas da medula óssea adulta tenha revelado melhora estatisticamente significativa na fração de ejeção ventricular esquerda, essa condição não foi associada a uma mudança na mortalidade.[A1]

Supõe-se que as células-tronco derivadas da medula óssea exerçam seu efeito benéfico através da secreção de fatores de crescimento diferentes, e não por sua transformação para formar novas células cardíacas. Assim, uma fonte celular que possa verdadeiramente remuscularizar o coração é extremamente necessária. Um candidato potencial para tal tarefa poderia ser as recentemente descritas células progenitoras cardíacas. Vários estudos têm descrito as células progenitoras cardíacas como células clonogênicas multipotentes que podem ser isoladas com base em marcadores diferentes ou propriedades de cultura e diferenciar-se em cardiomiócitos e células vasculares. Tais células podem ser colhidas do coração (durante a cirurgia ou uma abordagem de biópsia percutânea na cateterização cardíaca), expandidas *ex vivo* e, após, transplantadas de volta ao ventrículo esquerdo de forma autóloga.

Ao contrário dos tipos de células acima mencionados, as linhagens de células-tronco pluripotentes humanas (hESCs e hiPSCs) podem, sem dúvida, tornar-se cardiomiócitos durante a diferenciação *ex vivo*. Nos últimos anos, os esforços de pesquisa estabeleceram sistemas eficientes de diferenciação dirigidos que poderiam dar origem a números clinicamente relevantes de cardiomiócitos e demonstraram a capacidade de as células geradas se enxertarem, se integrarem funcionalmente com as células cardíacas hospedeiras e melhorarem o desempenho do miocárdio em modelos animais de infarto do miocárdio. No entanto, as questões relacionadas com a ética e a natureza alogênica do enxerto (hESCs), o processo de reprogramação ineficiente e incompleto (iPSCs), as propriedades heterogêneas e relativamente imaturas dos cardiomiócitos gerados, o risco tumorigênico e as questões regulatórias e financeiras complexas têm dificultado o desenvolvimento clínico dessas células até a presente data.

A maioria dos esforços recentes nesse campo tem-se centrado na tentativa de induzir os cardiomiócitos maduros a reentrar no ciclo celular (diretamente ou após uma fase inicial de desdiferenciação) ou a converter o fenótipo de não miócitos (fibroblastos) em cardiomiócitos. Na última abordagem, estudos recentes demonstraram a capacidade de converter o fenótipo de fibroblastos de murinos tanto *in vitro* como *in vivo* em células tipo cardiomiócitos pela expressão de uma combinação de fatores de transcrição específicos de cardiomiócitos (GATA-4, MEF-2C e TBX-5 em um estudo). Embora estes e outros esforços tenham o potencial de aumentar o número de cardiomiócitos e, em consequência, melhorar a contração do coração em falência, estes estão ainda em fase inicial de investigação.

Diabetes Mellitus

O transplante bem-sucedido de pâncreas e os melhores protocolos sem glicocorticoides para o transplante de ilhotas de Langerhans demonstraram não só restaurar o controle da glicose em pacientes com *diabetes mellitus*, como também impedir ou até mesmo reverter algumas das complicações da doença (Cap. 229). No entanto, abordagens de transplante de órgão inteiro ou com base em ilhotas são limitadas tanto pela rejeição imunológica como pela limitação de uma fonte disponível de tecidos transplantáveis. Isso tem motivado a busca por alguns tipos de células que possam substituir (*diabetes mellitus* tipo 1) ou aumentar (*diabetes mellitus* tipo 2) a função deficiente das células β.[7]

O desenvolvimento de hESCs e hiPSCs, juntamente com a melhor compreensão do desenvolvimento de células β, tem proporcionado uma fonte de células potencialmente única para obter células β na terapia de transplante. As células β são um caso especialmente atrativo para as estratégias de substituição celular; visto que apenas um único tipo de células está ausente, a substituição de células não necessita ser realizada no ambiente nativo (pâncreas) e, em tese, tais células podem ser enxertadas por via subcutânea. Aproveitando as lições de embriologia, protocolos eficientes foram desenvolvidos para promover a diferenciação de células pluripotentes *in vitro* num precursor ou fenótipo de célula β em estágio inicial. Descobertas mais recentes têm colocado o atual estado de arte ainda mais próximo da aplicação clínica, abordando o desafio de criar células β mais maduras e funcionais.

Um dos problemas do uso de células β para a terapia de substituição celular é que a destruição autoimune das células β endógenas, que está na base da patogênese do diabetes do tipo 1, provavelmente também resultará na destruição das células β derivadas de células pluripotentes, mesmo quando derivadas de uma fonte autóloga (hiPSCs). Dessa forma, estão sendo feitos esforços significativos para se desenvolverem meios biotecnológicos (tecnologias de encapsulamento), de modo a transferir as células para um ambiente imunoprotetor que deverá prevenir a rejeição celular, mas manter a capacidade das células β enxertadas para detectar glicose e secretar insulina.

Além da derivação de novas células β a partir de células-tronco pluripotentes, também houve progresso na reprogramação de tipos de células estreitamente relacionadas para células β pela superexpressão de fatores de transcrição reguladores-mestre. Os estudos iniciais se concentraram na conversão de hepatócitos a células tipo β através da superexpressão de PDX1, do fator de transcrição MAFA e de NeuroD. A transdiferenciação *in vivo* de células de camundongo acinares a células β foi obtida por sobre-expressão viral transitória de três fatores de transcrição (PDX1, NGN3 e MAFA), enquanto a superexpressão de um único fator de transcrição, PAX4, converteu com êxito células α de murinos em células β.

A estratégia regenerativa se concentra no aumento da massa de células β pancreáticas por indução da replicação das células β existentes. Essa abordagem terapêutica provavelmente tem como alvo principal os pacientes diabéticos tipo 2 pela diminuição da carga sobre as células β existentes, sobrecarregadas de trabalho, mas também pode ser benéfica no caso de alguns pacientes com diabetes tipo 1 que ainda retenham alguma massa de células β. Enquanto vários tecidos são regenerados por diferenciação de células-tronco específicas de tecidos, as novas células β pancreáticas derivam da

replicação de células β existentes. Recentemente, candidatos promissores para aumentar a replicação de células β foram identificados e incluem a utilização de ativadores de glicocinase ou betatrofina, uma proteína segregada pelo fígado.

Plataformas Derivadas de Células-tronco no Modelo da Doença, Medicina Personalizada e Descoberta de Fármacos

Além da geração de células para aplicação regenerativa, a capacidade de fazer crescer uma ampla variedade de diferentes tipos de células especializadas de origem humana em cultura proporciona oportunidades ímpares na descoberta de testes de genes e fármacos. Por exemplo, a capacidade de desenvolver cardiomiócitos humanos em cultura proporciona uma plataforma experimental pré-clínica baseada nas células humanas para o rastreio de fármacos recém-desenvolvidos no que diz respeito ao seu potencial de causar prolongamento do intervalo QT e, portanto, risco de arritmia no contexto clínico. Outros exemplos incluem a criação de um microambiente tecidual experimental de origem humana para estudar a resposta do estroma ao crescimento tumoral e testar fármacos anticancerosos que têm como alvo respostas tumorigênicas como a angiogênese.[8]

A tecnologia hiPSC revolucionou ainda mais esse campo, pois, pela primeira vez, permite a geração de modelos específicos de doença/genótipo e paciente/hiPSC de uma grande variedade de doenças hereditárias. Os estudos iniciais enfatizaram doenças com hereditariedade monogênica, porém estudos mais recentes têm incluído doenças com padrões mais complexos de hereditariedade.[9] Em consequência, diferentes tipos de neurônios derivados de hiPSC específicos do paciente, cardiomiócitos, músculo esquelético, células sanguíneas, hepatócitos e outros tipos celulares demonstraram recapitular numa placa de cultura o fenótipo anormal de uma série de doenças genéticas, incluindo distúrbios neurodegenerativos (p. ex., atrofia muscular espinhal, disautonomia familiar, ELA, esquizofrenia e mesmo doenças de início tardio, como as doenças de Parkinson e Alzheimer), diversas miocardiopatias e síndromes arritmogênicas, uma grande variedade de distúrbios hematológicos e várias outras doenças genéticas. Esses modelos já produziram importante conhecimento acerca dos mecanismos subjacentes a esses estados de doença e estabeleceram plataformas únicas experimentais que permitirão o teste de terapias existentes de uma forma específica para cada paciente (medicina personalizada), com vistas a avaliar a evolução das terapias (“estudos clínicos em placa de cultura”) e desenvolver novas estratégias terapêuticas.

Terapia gênica

A terapia gênica pode ser amplamente definida como a transferência de material genético para células, a fim de restaurar ou corrigir uma disfunção celular ou ainda fornecer uma nova função celular, na tentativa de curar uma doença ou pelo menos melhorar a condição clínica do paciente. O uso de genes como plataformas terapêuticas surgiu na metade do século XX e, já na década de 1990, foram realizados os primeiros estudos registrados e regulamentados nos Estados Unidos. No primeiro estudo clínico, uma menina de 4 anos com deficiência de adenosina-desaminase (ADA) foi tratada por transfecção do gene ADA em seus glóbulos brancos, resultando em melhora de seu sistema de imunidade. Desde então, mais de 10.000 pacientes foram envolvidos em mais de 1.700 estudos clínicos de terapia genética realizados em todo o mundo. As populações-alvo de pacientes mais comuns nesses estudos têm sido os pacientes com câncer (mais de 1.000 estudos); outra categoria importante é a dos distúrbios hereditários monogênicos (mais de 100 estudos). Embora a terapia gênica tenha sido, inicialmente, concebida como uma forma de tratar doenças que ameaçam a vida (erros inatos, cânceres) e se mostram refratárias ao tratamento convencional, agora está sendo explorada para condições não fatais que afetam negativamente a qualidade de vida do paciente.

Embora falhas clínicas iniciais, um número de mortes reportadas (apenas duas delas foram realmente atribuídas diretamente à terapia gênica) e casos de transformação leucêmica relacionados tenham levado muitas pessoas a rejeitar a terapia gênica como perigosa e prematura, os sucessos clínicos recentes têm trazido novo otimismo na promessa dessa disciplina. Estes incluem iniciativas inteiramente novas no tratamento de síndromes de imunodeficiência primária, melhora da visão em pacientes com doença da retina (p. ex., amaurose congênita de Leber), tratamento bem-sucedido da adrenoleucodistrofia ligada ao X[10] e o encorajamento de resultados experimentais no tratamento de diferentes formas de câncer.

Apesar dessas histórias de sucesso, atualmente apenas poucos agentes de terapia gênica estão aprovados e disponíveis. O Fomivirsen (Vitravene) é utilizado no tratamento da retinite por citomegalovírus em pacientes com Aids. Em 2012, Glybera tornou-se o primeiro tratamento de terapia gênica a ser aprovado para uso clínico na Europa e nos Estados Unidos. O Glybera utiliza um vírus injetado em um paciente para transferir uma cópia funcionante de um gene, que, por sua vez, produz lipoproteína lipase (LPL) para tratar o distúrbio hereditário raro de deficiência de LPL. Finalmente, a sequência codificadora do gene supressor tumoral *p53* em um vetor de adenovírus é empregada no tratamento de câncer da cabeça e do pescoço, mas este é autorizado apenas na China.

Classificações e Mecanismos de Ação

Em geral, as aplicações de terapia gênica somática podem ser divididas naquelas que visam ao tratamento ou à correção de vários distúrbios genéticos e naquelas que visam a doenças não genéticas, em uma tentativa de alterar as células, os tecidos e a função do órgão de modo favorável. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, existem mais de 10.000 distúrbios com hereditariedade monogênica descrita em seres humanos

(http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html), mas apenas uma pequena fração é passível de terapia gênica. Esforços de terapia gênica tradicional para doenças hereditárias têm-se centrado principalmente na expressão exógena de genes que codificam as proteínas anormais e ausentes e, em menor extensão, também na alteração dos padrões de expressão de genes anormais. São esperados esforços futuros para alterar o foco da superexpressão descontrolada da proteína em falta para a correção direta da mutação ao nível do DNA (estratégias de edição de gene) nas células afetadas, utilizando as tecnologias emergentes conhecidas como abordagens TALEN e CRISPR[11] descritas em detalhes mais adiante, em Edição Gênica. Com o êxito da utilização generalizada em estudos de pesquisa e aplicações comprovadas na edição da sequência gênica em células-tronco, seguramente a transição para a aplicação clínica se seguirá.

Nos distúrbios não genéticos, os esforços de terapia gênica têm por objetivo a superexpressão de uma proteína específica, na tentativa de alterar favoravelmente a função celular (p. ex., aumentar a contratilidade na insuficiência cardíaca por superexpressão da ATPase de cálcio do retículo sarcoplasmático SERCA2a), proteger o tecido em risco (p. ex., na lesão renal aguda), exercer efeito parácrino através da secreção local de proteínas específicas pelas células manipuladas por engenharia genética (p. ex., promover a angiogênese em tecidos isquêmicos ou induzir efeitos neurotróficos em doenças neurodegenerativas) e ainda secretar sistemicamente proteínas (p. ex., em ensaios de terapia gênica que tentam corrigir distúrbios de sangramento por secreção de fatores de coagulação ou por administração sistêmica de hormônios, como eritropoetina para o tratamento de anemia). Até a presente data, houve muitos esforços na área da terapia gênica para a concepção de vários métodos que tratem o câncer (ver mais adiante).

Os progressos no domínio da terapia gênica desenvolveram-se em duas estratégias distintas: terapia gênica *ex vivo* e *in vivo*. A abordagem *ex vivo* da terapia gênica (estratégia de terapia gênica e celular combinada) envolve primeiro a colheita de células de um dado paciente, seguida pela modificação genética dessas células no laboratório. As células geneticamente modificadas podem, então, ser selecionadas, amplificadas em número e restituídas ao mesmo paciente, numa tentativa de conseguir o efeito terapêutico desejado. Essa estratégia é especialmente atraente na modificação genética de células-tronco que podem reconstituir tecidos, órgãos e sistemas de órgãos relevantes após um transplante. O exemplo mais proeminente é o uso de enxertos de células-tronco hematopoiéticas em ensaios de terapia gênica para distúrbios hematopoiéticos.

Por outro lado, a abordagem de terapia gênica *in vivo* envolve a entrega do transgene relevante (pela utilização de vários vetores) diretamente ao tecido-alvo, seguindo-se a expressão estável ou transitória do transgene nas células relevantes. A expressão do transgene apenas nas células/tecidos relevantes pode ser atingida por uma combinação de administração localizada (injeção), um tropismo particular do vetor utilizado para o tecido de interesse e a expressão do transgene sob o controle de um promotor célula/tecido específico.

Métodos de Transferência na Terapia Gênica

Os agentes da terapia gênica são frequentemente compostos por dois elementos: o próprio material genético (*i. e.*, *cassete* de expressão de DNA [a forma terapêutica mais comum usada], RNA interferente curto ou uma molécula *antisense*) e o sistema de transferência de vetor. Em geral, esse último é o componente mais complexo e limitativo, além de importante na seleção do método de distribuição mais eficaz em qualquer terapia gênica, o que nos torna cientes dos potenciais efeitos adversos de cada tipo de vetor, adaptando, assim, a terapia a considerações clínicas específicas. Há grandes barreiras à transferência bem-sucedida de genes, por exemplo, atravessar a membrana celular, fugir ao endossomo, mover-se pela membrana nuclear e integrar-se no genoma do hospedeiro. Os vetores que foram desenvolvidos para tentar superar esses obstáculos dividem-se em duas grandes categorias: os vetores não virais e os virais.

A terapia gênica mediada por vetores não virais é referida como *transfecção* e consiste na transferência direta de DNA nu por injeção, bem como na utilização de lipossomos (lipídios catiônicos misturados com ácidos nucleicos), nanopartículas e outros meios. Apesar de os vetores não virais poderem ser produzidos em quantidades relativamente grandes e, provavelmente, apresentar problemas tóxicos ou imunológicos mínimos, sua grande falha é a transferência ineficiente de genes. Além disso, a expressão do gene estranho tende a ser transitória, o que impede a aplicação de vetores não virais para muitos estados de doença em que uma expressão sustentada e de alto nível do transgene se faz necessária. A eficiência da transferência do vetor não viral pode ser melhorada pela utilização de diferentes métodos físicos que foram evoluindo, como eletroporação (para compartimentos corporais bem circunscritos ou massas, como o músculo, pele e tumores), pistola gênica (por vacinação com DNA) e transferência ultrassônica (no caso de aplicações cardiovasculares e relacionadas com o tumor).

A terapia gênica mediada por vetores virais é referida como *transdução*, e essa abordagem tem sido a principal via de transferência de genes para células humanas na maioria dos ensaios de terapia gênica. O conceito básico dos vetores virais consiste em aproveitar a capacidade inata dos vírus em transferir material genético para a célula infectada. Os vírus utilizados na terapia genética têm sido modificados para melhorar a segurança, aumentar a captação específica e aperfeiçoar a eficiência. No entanto, para cada vetor de terapia gênica baseado em vírus específico, tem havido muitas desvantagens, as quais devem ser ponderadas contra os potenciais benefícios terapêuticos. Por exemplo, na terapia gênica do câncer, a resposta de imunidade ao veículo de transferência que transporta o material genético anticanceroso pode ser usada como vantagem, atuando como adjuvante. Por outro lado, o sistema de transferência de um gene a ser expresso por um período prolongado para substituir ou suplementar um produto de gene deficitário em estados de doença monogênica deve ser, preferencialmente, ignorado pelo sistema imunológico.

Os vetores virais derivam de vírus com genomas RNA (retrovírus e lentivírus) ou DNA (adenovírus, vírus adenoassociado [AAV], vírus herpes simples [HSV], poxvírus [vírus vaccinia]). Os vetores virais também entram em uma

das duas categorias principais: vetores integrantes, que se inserem no genoma do destinatário, e vetores não integrantes, que muitas vezes (embora nem sempre) formam um elemento genético extracromossômico. Os vetores integrantes, como vetores γ-retrovirais e vetores lentivirais, são, em geral, usados para transfectar células em divisão ativa porque são herdados de forma estável. Os vetores integrantes, contudo, podem acarretar o risco de inserção mutagênese (com transformações oncogênicas clínicas observadas na utilização de retrovírus). Os vetores não integrantes, tais como vetores adenovirais e vetores de AAV, podem ser usados para transfectar células em divisão lenta ou quiescentes, mas logo se perdem (no caso dos vetores adenovirais) das células, que se dividem rapidamente. Por fim, a transdução gênica eficiente também pode ser atingida por meio de vetores que são mantidos como episssomos, especialmente nas células que não estão em divisão.

Os vetores adenovirais e os vetores retrovirais baseados no vírus da leucemia murina de Moloney tiveram destaque em estudos de terapia gênica iniciais. Contudo, tem havido um movimento de afastamento de ambos após a ocorrência de uma morte, que foi associada à toxicidade do vetor adenoviral (usado para introduzir o gene da ornitina transcarbamilase nesse estudo específico), e os casos de leucemia em pacientes com SCID-X1 (os quais foram associados à ativação de *LMO2*, um oncogene no cromossomo 11, devido à inserção mutagênese associada ao vetor viral da leucemia murina). Em consequência, esses vetores têm sido, em grande parte, substituídos por vetores AAV e lentivirais, respectivamente, que se tornaram os vetores mais comuns usados na atualidade, em ensaios clínicos. Outros vetores virais poderão ter aplicação em cenários específicos. Por exemplo, em aplicações de terapia gênica a serem desenvolvidas para o controle da dor, um vetor HSV com replicação defeituosa está sendo utilizado devido ao seu tropismo para os tecidos nervosos. Além disso, diferentes vírus oncolíticos com um tropismo preferencial para as células cancerosas estão sendo usados para aplicação de terapia gênica no câncer.

Doenças Tratadas por Terapia Gênica

Imunodeficiência Hereditária

Até agora, foram reportados mais de trinta casos de pacientes, em todo o mundo, submetidos a tratamento com diferentes vetores retrovirais para imunodeficiência hereditária (Cap. 250). Os pacientes com uma das três doenças a seguir estão incluídos nesse grupo: dois tipos de imunodeficiência combinada grave (SCID), ambas caracterizadas por desregulação no desenvolvimento dos linfócitos, e doença granulomatosa crônica ligada ao X (X-CGD), uma deficiência imunológica herdada com ausência da atividade de redução fagocítica da oxidase difosfato adenina nicotinamida causada por mutações no gene *gp91* (*phox*). Indivíduos com adenosina-desaminase (ADA) SCID sofrem morte prematura de células T, B e *natural killer* (NK), como resultado da acumulação de metabólitos de purina; pacientes com essa condição têm sido tratados com vetores que expressam o gene *ADA*. Nos primeiros pacientes com ADA SCID, foi demonstrado que as células T transduzidas que expressam *ADA* transgênico persistiram por mais de dez anos; no entanto, o efeito terapêutico da terapia gênica resultou na correção incompleta do defeito metabólico. Mais recentemente, um protocolo de transferência gênica melhorado de células de medula óssea CD34-positivas, combinadas com busulfam de baixa dose, resultou em linhagens múltiplas, enxerto estável de progenitores transduzidos em níveis substanciais, restauração da função imune, correção do defeito metabólico *ADA* e comprovado beneficio clínico.[12] Em geral, não foram observados efeitos adversos ou toxicidade em pacientes tratados com a transferência do gene *ADA* em linfócitos maduros ou progenitores hematopoiéticos.

Demonstrou-se que o tipo ligado ao X (grupo X-SCID), no qual existe uma sinalização defeituosa de sobrevivência dependente de citocina nas células T e NK, foi corrigido pela introdução da sequência de tipo selvagem da cadeia comum γ-C, que é um componente essencial de cinco receptores de citocinas. Em um estudo clínico, houve desenvolvimento de malignidades hematológicas em quatro pacientes. Um dos quatro morreu no curso dessa complicação. Dez pacientes foram tratados com sucesso através de um protocolo de transdução viral diferente, com relato de uma malignidade em até oito anos de acompanhamento. Dois pacientes adultos X-CGD que sofreram infecções bacterianas recorrentes foram tratados com células CD34-positivas transduzidas com um vetor γ-retroviral que expressa *gp91 phox*, com melhora clínica significativa no curto prazo. No entanto, em ambos os pacientes, havia expansão de células gene-transduzidas causada pela ativação transcricional de genes de promoção do crescimento que levaram a mielodisplasia e perda gradual de eficácia. Em resumo, dos cerca de trinta pacientes em todo o mundo tratados com terapia gênica para distúrbios de imunodeficiência, observou-se melhora clínica significativa em muitos deles. No entanto, para certos vetores virais e protocolos, houve consequências adversasgraves e envolvendo risco de vida. Informações clínicas adicionais de observação no longo prazo e novos estudos clínicos serão importantes para uma avaliação mais clara do benefício clínico.[13]

Perda Visual

Ambas as abordagens de terapia celular e gênica são áreas que encabeçam as promissoras investigações nas doenças da retina. Embora os primeiros ensaios de terapia celular com células-tronco da retina ainda não tenham atingido prova de eficácia, no nível da terapia gênica os cientistas clínicos usaram a terapia de reposição genética com injeção sub-retiniana direta de um AAV recombinante, expressando DNA complementar *RPE65* em adultos e crianças com amaurose congênita de Leber. Essa doença ocular hereditária rara destrói os fotorreceptores (Cap. 424), e os resultados da terapia gênica revelaram evidências médicas de preservação visual, apesar da continuação da degeneração retiniana.[14]

Condições Clínicas Cardiovasculares e Pulmonares

Esforços de terapia gênica na área cardiovascular têm-se concentrado na obtenção da angiogênese terapêutica em pacientes que sofrem de doença cardíaca isquêmica crônica,[A2,A3] ou de isquemia crítica de membros (ICM), e em melhorar a função cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca. A utilização de genes para revascularização do miocárdio isquêmico devido a uma doença arterial coronariana e para ICM decorrente de doença arterial periférica tem sido o alvo de duas décadas de investigação pré-clínica, com uma variedade de mediadores angiogênicos, incluindo fator de crescimento endotelial vascular, fator de crescimento de fibroblastos, fatores de crescimento hepáticos e outros, codificados pelos plasmídeos de DNA ou vetores de adenovírus. De modo geral, esses estudos de terapia gênica em modelos experimentais de isquemia feitos em animais foram muito encorajadores, levando, eventualmente, a várias tentativas clínicas. Apesar da prova de conceito estabelecida e da razoável segurança, contudo, os últimos ensaios clínicos de terapêutica angiogênica para isquemia miocárdica e ICM forneceram resultados inconsistentes, e os meios definitivos para induzir a angiogênese terapêutica clinicamente útil permanecem elusivos. Esses resultados abaixo do ideal têm uma série de razões, incluindo a aplicação de um fator de crescimento único que pode não ser suficiente para encarar o desafio multifacetado no desenvolvimento da indução eficiente de vasos colaterais, a necessidade de uma administração de fator de crescimento sustentado a fim de estabelecer vasos mais estáveis e a necessidade de ter como alvo a arteriogênese, em vez da angiogênese, para alcançar um aumento mais significativo da perfusão. Como tal, os esforços nessa área estão se movimentando em direção ao uso de terapias celulares diferentes para essas condições isquêmicas, bem como o uso de estratégias de administração celular e gênica combinadas para alcançar melhores resultados. Por exemplo, um estudo recente utilizou a administração combinada de células endoteliais e de músculo liso (cada tipo celular modificado para secretar um fator de crescimento angiogênico diferente) em pacientes com ICM.

No caso de insuficiência cardíaca, ensaios de terapia gênica centraram-se na restauração das características anormais do controle do cálcio de cardiomiócitos humanos insuficientes.[15] Por causa da redução nos níveis da ATPase de cálcio do retículo sarcoplasmático (SERCA2a), descobriu-se que a bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático é fator-chave na alteração do ciclo do cálcio na insuficiência cardíaca; e, assim, essa proteína tornou-se um alvo atrativo para fins clínicos de transferência gênica. A superexpressão de níveis SERCA2a pela transferência de genes de cardiomiócitos levou à restauração dos fluxos anteriormente anormais do cálcio e à melhora da contratilidade cardíaca, à redução da frequência das arritmias e à melhora da utilização do oxigênio em modelos de insuficiência cardíaca em animais. Mais recentemente, os benefícios clínicos da superexpressão da SERCA2a foram demonstrados em ensaios de fase I e II do *Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease* (CUPID).[A4] Esses estudos revelaram que a transfererência de AAV do transgene SERCA2a por administração intracoronária é viável e segura, provoca a expressão persistente do transgene e está associada a uma melhora significativa das alterações bioquímicas e dos sintomas clínicos associados de insuficiência cardíaca nos pacientes tratados.

Fibrose Cística

Protocolos experimentais para a terapia gênica da fibrose cística (FC) (Cap. 89) foram implementados desde 1990. A proteína do regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) está mutada em pacientes com FC. A transdução do epitélio nasal e da árvore bronquial é possível por meio de abordagens não sistêmicas. Têm sido desenvolvidos alguns métodos de terapia gênica não virais que transferem uma cópia do gene *CFTR* para as vias respiratórias de pacientes com FC. Vários ensaios clínicos controlados por placebo, de transferência de gene *CFTR* mediada por lipossomos ao epitélio nasal, confirmaram sua segurança e demonstraram graus variáveis de correção funcional. Além disso, vários estudos clínicos têm avaliado o potencial dos retrovetores, adenovetores e vetores de AAV para a terapia gênica da FC. Com ambos os sistemas de transferência, viral e não viral, constatavam-se apenas ligeiros efeitos secundários. No entanto, o benefício clínico de longo prazo tem sido marginal. Vetores melhorados estão sendo avaliados em estudos pré-clínicos.

Câncer

Uma das oportunidades mais interessantes em relação à terapia gênica encontra-se na área do câncer. As estratégias de terapia gênica visando ao câncer podem ser agrupadas de acordo com os mecanismos de ação propostos e incluem terapias gênicas com o objetivo de induzir diretamente efeitos citotóxicos em células cancerosas (através do uso de vírus oncolíticos ou pela transferência de indutores apoptóticos e genes suicidas), terapias gênicas visando aumentar a resposta imunitária a antígenos tumorais e terapias gênicas dirigidas ao microambiente tumoral.

Efeitos Citotóxicos Diretos

Uma abordagem interessante na terapia gênica do câncer consiste em aproveitar a ação de vírus oncolíticos.[16] Os vírus oncolíticos são vírus anticancerosos terapeuticamente úteis que irão infectar de forma seletiva, amplificar e, em seguida, danificar os tecidos cancerosos sem causar dano aos tecidos normais. A seletividade do câncer dos diferentes vírus oncolíticos aproveita os defeitos geralmente encontrados em muitos tipos de tumor, como falta de resposta antiviral, ativação da via Ras, perda de supressores tumorais e apoptose defeituosa. Os vírus oncolíticos podem matar as células cancerosas infectadas de muitas formas distintas, que vão desde a citotoxicidade direta mediada por vírus a uma variedade de mecanismos efetores imunitários citotóxicos.

Vários vírus, por exemplo, o vírus da doença de Newcastle (que ativa a resposta imune inata ou adaptativa), os reovírus (que ativam as proteínas cinases do hospedeiro para interromper a produção de proteína) e o vírus da caxumba, têm a capacidade inerente de atingir especificamente as células cancerosas e, após a replicação do vírus, provocar morte celular significativa e regressão do tumor. Outros vírus (HSV, adenovírus, vírus vaccinia, vírus da estomatite vesicular e poliovírus) precisam ser modificados por engenharia genética para gerar atividade oncolítica. Os vírus modificados por engenharia genética e os vírus inerentemente seletivos contra tumores estão sendo testados em condições clínicas precoces e tardias para determinar sua eficácia nos tipos específicos de câncer (p. ex., melanoma metastático e diferentes tumores cerebrais).

Além do efeito citopático viral direto, os vetores virais podem ser utilizados para transferir genes às células cancerosas, o que resultará em morte da célula tumoral. Os transgenes relevantes codificam as proteínas celulares que estão envolvidas na apoptose ou impedem sua proliferação. A seletividade para a ativação de tais genes apenas nas células tumorais é obtida utilizando-se os vírus oncolíticos acima mencionados ou pela expressão de transgenes sob o controle de promotores que são ativados apenas nas células cancerosas, como uma propriedade geral de câncer (p. ex., telomerase humana ou survivina), ou em tipos específicos de tumores (probasina no câncer de próstata, ceruloplasmina no câncer de ovário, HER2 no câncer de mama e antígeno carcinoembrionário no câncer de cólon). O fármaco de terapia gênica mais clinicamente avançado contra o câncer é o adenovetor com replicação deficiente que expressa o gene *p53* humano. Essa terapia (Gendicina), voltada ao tratamento de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço por administração direta no leito tumoral, está aprovada na China.

Outra abordagem atraente é a utilização de genes suicidas. A terapia de gene suicida envolve a administração de um pró-fármaco ativador enzimático (gene suicida) que converte o pró-fármaco não tóxico em metabólitos citotóxicos. O protótipo de tal combinação de gene suicida/pró-fármaco é a timidina cinase (TK) do HSV/ganciclovir (GCV). O gene da TK é seletivamente expresso apenas nas células cancerosas (por um dos métodos previamente descritos), e após a aplicação de GCV, converte-o no agente citotóxico GCV fosforilado. Curiosamente, o GCV fosforilado só é tóxico nas células em divisão, aumentando ainda mais a seletividade para as células cancerosas. Outras estratégias citotóxicas passam pela expressão de proteínas pró-apoptóticas secretadas, como o fator de necrose tumoral relacionado com o ligante indutor da apoptose (TRAIL), ou as citotoxinas, como a exotoxina da *Pseudomonas*.

Terapia Celular Imunomoduladora e Gênica para Câncer e Doença Autoimune

Nos últimos anos, a atenção da terapia gênica e celular para o câncer afastou-se da manipulação direta ou dirigida das células cancerosas para a modulação do próprio sistema de imunidade. O antígeno-4 linfócito T citotóxico (CTLA-4) e a morte celular programada-1 (PD-1) são duas proteínas de linfócitos T que há muito são conhecidas por atenuarem a destruição imunológica das células cancerosas. Bloquear os anticorpos monoclonais a fim de contornar essa atenuação demonstrou induzir remissões limitadas de várias formas de tumores metastáticos previamente não tratáveis, incluindo o melanoma maligno. Atualmente, esses sucessos parciais têm reavivado abordagens terapêuticas ainda mais sofisticadas, baseadas na engenharia genética *ex vivo* personalizada de linfócitos T citotóxicos em pacientes com câncer, com o intuito de ativar o sistema de imunidade contra as células tumorais. A terapia do receptor de antígeno quimérico (CAR) ultrapassa a dificuldade de restrição do complexo principal de histocompatibilidade no reconhecimento do antígeno canceroso através da combinação do local de ligação ao antígeno de um anticorpo monoclonal com a maquinaria de ativação de sinal dos linfócitos T citotóxicos. Isso permite combinar um nível elevado de especificidade de alvo típico de anticorpos monoclonais com a expansão *in vivo* e o potencial para uma resposta duradoura, como já demonstrado nos protocolos de tratamento clínico na leucemia e em outras malignâncias.[17] É possível prever que, eventualmente, os linfócitos T CAR-modificados também se revelam úteis como uma abordagem de engenharia genética/terapia celular combinada para o tratamento da doença autoimune.

Perturbação do Microambiente Tumoral

O alvo do microambiente do tumor é outra abordagem atraente para a terapia gênica do câncer, uma vez que é constituído por células normais que não deverão desenvolver resistência à terapia. O alvo mais óbvio é o processo de neovascularização do tumor. O emprego de fármacos antiangiogênicos, como o bevacizumabe (Avastin), um anticorpo monoclonal antifator de crescimento endotelial, demonstrou eficácia em ensaios clínicos realizados em alguns tipos de células cancerosas, mas o efeito pode ser transitório ou negligenciável em outros. Isso ocorre porque o processo de angiogênese é complexo, e a inibição de apenas um aspecto pode não ser suficiente. O desenvolvimento de estratégias alternativas, como as terapias de combinação, incluindo ter como alvo múltiplas vias angiogênicas, pode ser uma estratégia melhor, especialmente porque a inibição da angiogênese é citostática e não citotóxica. Um número de fatores antiangiogênicos (p. ex., angiostatina) foi expresso em vetores virais e tem sido utilizado em estudos pré-clínicos, embora ainda não tenha alcançado a clínica.

Outras Formas de Terapias Moleculares: Interferência de RNA e Edição Gênica

Interferência de RNA

A interferência de RNA (RNAi) regula a expressão gênica por um mecanismo altamente preciso de silenciamento gênico dirigido à sequência na fase de tradução, por meio da degradação de RNA mensageiros específicos ou por bloquear sua tradução em proteínas. Pesquisas sobre o uso de RNAi com aplicação terapêutica ganharam impulso considerável. Tem-se sugerido que muitos dos novos alvos associados a doenças que foram identificadas são passíveis de bloqueio convencional

por moléculas pequenas de fármacos e podem, eventualmente, ser alvo de RNAi. Nos próximos anos, o conceito de RNAi será ativamente traduzido numa opção terapêutica, com numerosos ensaios em fase inicial já em curso.

Edição Gênica

O centro de gravidade da terapia genética pode estar se movendo da restauração gênica (em que um gene completamente novo é colado no genoma) para a edição genômica, na qual a mutação patogênica é corrigida em sua localização gênica natural com nucleases de dedo de zinco, nucleases efetoras tipo ativadoras da transcrição (TALENs) ou repetições palindrômicas curtas, interespaçadas e regularmente agrupadas (CRISPRs).[18,19] Essas moléculas híbridas atuam como "tesouras moleculares" altamente específicas que são projetadas para atingir um local específico no genoma e introduzir uma ruptura de cadeia dupla no DNA proximal à mutação-alvo. A clivagem no DNA, então, é resolvida por meio de recombinação homóloga entre os genes endógenos e um fragmento doador introduzido exogenamente, que contém a sequência normal. Dessa forma, a mutação patogênica é permanentemente alterada de volta para a sequência normal. Isso também preserva a arquitetura do genoma e mantém o controle gênico sob efeito dos elementos reguladores celulares normais.

Em consequência, a edição gênica representa uma mudança de paradigma na forma como a terapia gênica pode ser realizada. Até agora, as técnicas de edição gênica foram adotadas para corrigir as mutações causadoras de doenças associadas a SCID ligada ao X, hemofilia B, doença das células falciformes[20] e deficiência de α_1-antitripsina, bem como para reparar as mutações associadas à doença de Parkinson (gene *SNCA*) em hiPSCs derivadas de pacientes ou em modelos pré-clínicos de camundongo. *Knockout* direcionado de gene por meio de tecnologias semelhantes promete ser uma estratégia potencialmente poderosa no combate do HIV/Aids. As nucleases de dedos de zinco foram usadas para conferir resistência ao HIV-1, por desabilitarem o correceptor de quimiocina C-C do receptor de tipo 5 do HIV (CCR5) nas células T primárias e nas células-tronco/progenitoras hematopoiéticas. Atualmente, essa abordagem é empregada em ensaios clínicos. Além disso, as nucleases de dedos de zinco têm sido utilizadas para melhorar o desempenho das imunoterapias baseadas em células T por inativação da expressão de genes do receptor de célula-T endógenos, permitindo, assim, a geração de células T específicas tumorais com melhores perfis de eficácia.

Finalmente, nucleases sítio-específicas também podem trazer um valor especial para a abordagem de adição gênica convencional, permitindo a inserção de transgenes terapêuticos em locais tipo "porto seguro", específicos no genoma humano, assegurando a expressão, no longo prazo, do transgene, bem como a redução do potencial para inserção mutagênese aleatória.

É importante mencionar que, atualmente, a utilização de tecnologia de nuclease sítio-específica requer a presença de células em proliferação e, portanto, seu emprego ainda é relativamente limitado para células somáticas não proliferativas e aplicações *in vivo* diretas. O progresso contínuo na pesquisa das células-tronco, incluindo produção e manipulação de células hiPSCs, acabará por abrir incontáveis novas direções para a terapia gênica, incluindo tratamentos baseados no transplante de células-tronco autólogas.

Referência de Grau A

A1. Clifford DM, Fisher SA, Brunskill SJ, et al. Stem cell treatment for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2: CD006536.

A2. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, et al. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4: CD007888.

A3. Wang ZX, Li D, Cao JX, et al. Efficacy of autologous bone marrow mononuclear cell therapy in patients with peripheral arterial disease. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21:1183–1196.

A4. Zsebo K, Yaroshinsky A, Rudy JJ, et al. Long-term effects of AAV1/SERCA2a gene transfer in patients with severe heart failure: analysis of recurrent cardiovascular events and mortality. *Circ Res*. 2014;114:101–108.

Referências Gerais

1. Daley GQ. The promise and perils of stem cell therapeutics. *Cell Stem Cell.* 2012;10:740–749.
2. Takahashi K, Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells in medicine and biology. *Development.* 2013;140:2457–2461.
3. Atala A, Kasper FK, Mikos AG. Engineering complex tissues. *Sci Transl Med.* 2012;4: 160rv112.
4. Doulatov S, Daley GQ. Development. A stem cell perspective on cellular engineering. *Science.* 2013;342:700–702.
5. Lindvall O, Barker RA, Brustle O, et al. Clinical translation of stem cells in neurodegenerative disorders. *Cell Stem Cell.* 2012;10:151–155.

6. Xin M, Olson EN, Bassel-Duby R. Mending broken hearts: cardiac development as a basis for adult heart regeneration and repair. *Nat Rev Mol Cell Biol.*2013;14:529–541.
7. Pagliuca FW, Melton DA. How to make a functional beta-cell. *Development.* 2013;140:2472–2483.
8. Abelson S, Shamai Y, Berger L, et al. Intratumoral heterogeneity in the self-renewal and tumorigenic differentiation of ovarian cancer. *Stem Cells.* 2012;30:415–424.
9. Imaizumi Y, Okano H. Modeling human neurological disorders with induced pluripotent stem cells. *J Neurochem.* 2014;129:388–399.
10. Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, et al. Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. *Science.*2009;326:818–823.
11. Sheridan C, Gene therapy finds its niche. *Nat Biotechnol.* 2011;29:121–128.
12. Candotti F, Shaw KL, Muul L, et al. Gene therapy for adenosine deaminase-deficient severe combined immune deficiency: clinical comparison of retroviral vectors and treatment plans. *Blood.* 2012;120:3635–3646.
13. Zhang L, Thrasher AJ, Gaspar HB. Current progress on gene therapy for primary immunodeficiencies. *Gene Ther.* 2013;20:963–969.
14. Cideciyan AV, Jacobson SG, Beltran WA, et al. Human retinal gene therapy for Leber congenital amaurosis shows advancing retinal degeneration despite enduring visual improvement. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110:E517–E525.
15. Tilemann L, Ishikawa K, Weber T, et al. Gene therapy for heart failure. *Circ Res.* 2012;110:777–793.
16. Russell SJ, Peng KW, Bell JC. Oncolytic virotherapy. *Nat Biotechnol.* 2012;30:658–670.
17. Porter DL, Levine BL, Kalos M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2011;365:725–733.
18. Gaj T, Gersbach CA, Barbas 3rd CF. ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends Biotechnol.* 2013;31:397–405.
19. Tebas P, Stein D, Tang WW, et al. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *N Engl J Med.* 2014;370:901–910.
20. Romero Z, Urbinati F, Geiger S, et al. beta-globin gene transfer to human bone marrow for sickle cell disease. *J Clin Invest.* 2013;123:3317–3330.

SEÇÃO VII

Princípios de imunologia e inflamação

Capítulo 45: O sistema imunológico inato

Capítulo 46: O sistema imunológico adaptativo

Capítulo 47: Mecanismos do dano tecidual mediado pelo sistema imunológico

Capítulo 48: Mecanismos da inflamação e da regeneração tecidual

Capítulo 49: Imunologia dos transplantes

Capítulo 50: O sistema complemento na doença

O sistema imunológico inato

Mary K. Crow

O sistema imunológico inato na defesa do hospedeiro e patogênese da doença

O sistema imunológico, as células que o compõem, as moléculas que produzem e os órgãos que organizam esses componentes evoluíram ao longo de milhões de anos em resposta a infecções por microrganismos patógenos.[1] Seu papel, essencial na manutenção da saúde, baseia-se no reconhecimento e na eliminação ou controle desses microrganismos. Uma característica fundamental para o sucesso da função protetora do sistema imune é sua capacidade de distinguir invasores estranhos e perigosos de componentes próprios.[2,3] Além de suas contribuições para a defesa do hospedeiro, o sistema imunológico está envolvido na prevenção da malignidade, por reconhecimento de células que expressam antígenos novos,[4] e também desempenha papel importante na resolução e reparação dos danos teciduais.

Em geral, o sistema imunológico é descrito como incluindo um *sistema imune inato* e um *sistema imune adaptativo*. O primeiro fornece a primeira linha de defesa e resposta celular a um estímulo externo. O último, por ativação dependente da resposta imune inata, desenvolve uma resposta mais específica dirigida ao organismo ofensor e gera memória para o estímulo, para que uma nova resposta possa ser induzida rapidamente, caso o organismo responsável seja novamente encontrado, em ocasião posterior.

As células do sistema imunológico derivam de células-tronco hematopoiéticas e preenchem órgãos linfoides, incluindo nódulos linfáticos, baço e timo, bem como pele e intestino. As células do sistema imune inato servem como sentinelas em localizações que são suscetíveis de encontrar microrganismos estranhos e, após a ativação, migram para um órgão linfoide local. A indução da resposta imunitária adaptativa ocorre no contexto de agregados estruturais de células da imunidade inata e adaptativa em órgãos linfoides. Uma vez ativadas e diferenciadas para produzir moléculas efetoras, as células do sistema imune podem ser identificadas no sangue enquanto migram para locais de infecção ou de dano tecidual. Ao chegarem ao local afetado, podem interagir diretamente com as células-alvo para mediar a morte celular ou, de forma alternativa, proporcionar sinais de ativação para expandir ou regular uma resposta, segregando elevados níveis locais de substâncias imunomoduladoras, chamadas citocinas. As citocinas são pequenas proteínas solúveis que fazem a comunicação entre as células dentro do sistema imune ou entre as células do sistema imune e as células de outros tecidos.[5] As células e os produtos do sistema imunológico funcionam como um sistema complexo e primorosamente regulado.[6] Variações hereditárias em centenas de genes evoluíram, sob a pressão seletiva de agentes microbianos, para garantir uma adequada defesa da população contra organismos patógenos.[1] No entanto, em qualquer indivíduo, o perfil genético pode gerar predisposição à infecção ou, alternativamente, doença autoimune ou inflamatória.

A resposta imune inata foi tradicionalmente vista como mediadora da proteção não específica através da produção de moléculas efetoras pré-formadas. No entanto, avanços importantes na caracterização de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) da superfície celular e intracelular, em particular a família de receptores *toll-like* (TLRs), e as vias de sinalização utilizadas por células imunitárias inatas para implementar uma resposta defensiva são agora entendidos como tendo especificidade relativa para padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) que são característicos de determinadas categorias de micróbios.[7,8] Em contraste com esses sistemas receptores que iniciam a resposta imune inata, os produtos proteicos que implementam a resposta, quer expandindo a reação para células adicionais, quer promovendo a migração para um local mais relevante, ou modulando a diferenciação de células do sistema imune adaptativo, não mostram especificidade com base no estímulo inicial desencadeante. Os produtos da resposta imune inata podem ser altamente eficazes na ablação ou em limitar a extensão da infecção, gerando uma resposta de reparação de tecido que estabelece uma solução satisfatória para o episódio de infecção. No entanto, quando sustentada ou mal regulada, a imunidade inata pode representar um importante mecanismo fisiopatológico para muitas doenças autoimunes e inflamatórias.

As Células do Sistema Imunológico Inato

Monócitos e Macrófagos

Os monócitos circulam no sangue periférico com uma meia-vida de um a três dias. Os macrófagos derivam de monócitos que migraram para fora da circulação, proliferando-se e diferenciando-se nos tecidos. Os macrófagos teciduais incluem os macrófagos alveolares no pulmão, as células de Kupffer do fígado, os osteoclastos no osso, a micróglia no sistema nervoso central e as células sinoviais do tipo A nas membranas sinoviais. Os macrófagos secretam uma grande variedade de produtos, incluindo enzimas hidrolíticas, espécies reativas de oxigênio, citocinas e quimiocinas. Os macrófagos fagocitam partículas estranhas e microrganismos diretamente ou são ativados por complexos de proteínas contendo anticorpos que se ligam a receptores da superfície celular para a porção Fc das moléculas de imunoglobulina (receptores Fc, ou FcRs). Esses encontros ativam as vias de sinalização intracelular que induzem a transcrição de genes-alvo, principalmente aqueles que codificam os mediadores que promovem a inflamação ou a morte do microrganismo mediada por enzimas. Citocinas de outras células do sistema imune, incluindo interferon-γ (IFN-γ) ou interleucina-4 (IL-4), podem dirigir a diferenciação de macrófagos para a produção de mediadores que são principalmente pró-inflamatórios ou para um perfil funcional a fim de promover a cicatrização de feridas. Os investigadores têm caracterizado esses fenótipos funcionais como M1 ou M2, embora se reconheça que o contexto de uma resposta imune inata irá determinar a resposta funcional, com perfis compostos comuns.[9]

Além de responder aos ataques de organismos microbianos, os macrófagos contribuem para a eliminação de células senescentes ou apoptóticas sem induzir uma resposta inflamatória. Os macrófagos também interagem com outros tipos de células por meio de adesões complementares na superfície celular ou de receptores coestimuladores. Após a captura de antígeno, podem funcionar como células apresentadoras de antígeno para os linfócitos T, bem como interagir com células do sistema não imune, como as células endoteliais ou os fibroblastos.

Células Dendríticas

As células dendríticas (DCs) compreendem uma família complexa de células que executam funções essenciais na resposta imune inata e servem como ponte para a ativação de uma resposta imunológica adaptativa. Células dendríticas mieloides podem incorporar antígenos derivados de micróbios invasores, migrar para os nódulos linfáticos próximos e apresentar peptídeos antigênicos processados aos linfócitos T (células T) sob a forma de complexo peptídeo-MHC (complexo principal de histocompatibilidade). Elas são as mais eficazes células apresentadoras de antígenos com base na expressão de moléculas coestimuladoras na superfície celular, e que produzem citocinas, incluindo IL-12 e IL-23, após a interação com PAMPs. Desse modo, as células dendríticas contribuem para a diferenciação de células-T para gerar as funções de células efetoras. Células dendríticas plasmocitoides (pDCs) foram identificadas como produtoras, altamente eficazes de interferon de tipo I, um mediador-chave da defesa do hospedeiro contra infecções virais.

Células *Natural Killer*

As células T *natural killer* (NK) fornecem defesa precoce contra infecções virais e outros patógenos intracelulares enquanto as respostas adaptativas são geradas.[10] As células NK são ativadas por citocinas, incluindo os interferons do tipo I, liberados a partir das pDCs e dos macrófagos, e secretam IFN-γ em abundância, o qual, por sua vez, ativa os macrófagos e outras células. Elas também estão preparadas para destruir as células infectadas com vírus, pela injeção de enzimas formadoras de poros e granzimas. A ativação de células NK é inibida pela interação com as moléculas de MHC de classe I, do próprio indivíduo, em células-alvo. Quando esses autoantígenos de histocompatibilidade não estão presentes, a morte celular mediada por célula NK é implementada. As células NK são importantes no controle de tumores porque são capazes de destruir as células tumorais deficientes em moléculas de MHC classe I, e que já não são mais suscetíveis a respostas imunes adaptativas. Em adição às células NK, um tipo de linfócitos, as chamadas células linfoides inatas, as quais participam das respostas imunes inatas precoces mas não expressam receptores rearranjados, são um foco de estudo corrente.[11]

Neutrófilos

Os neutrófilos são os leucócitos circulantes mais abundantes. Eles são rapidamente recrutados para os locais de inflamação e podem fagocitar e digerir os microrganismos (Caps. 167 e 169). A ativação dos neutrófilos e da fagocitose é facilitada pela estimulação dos FcRs ou dos receptores do complemento. Os fagossomos contendo microrganismos se fundem com os lisossomos, os quais contêm enzimas, proteínas e peptídeos que inativam e digerem os micróbios. Além de sua capacidade fagocitária, os neutrófilos produzem uma variedade de produtos tóxicos. A liberação desses produtos tóxicos é conhecida como *explosão respiratória*, porque é acompanhada por aumento no consumo de oxigênio. Durante a explosão respiratória, são gerados radicais de oxigênio pela nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase. Os neutrófilos também contribuem para a defesa do hospedeiro através da extrusão de DNA e proteínas associadas em forma de armadilhas extracelulares de neutrófilos, ou NETs (do inglês — *neutrophil extracelular traps*), às quais as bactérias podem aderir, facilitando sua eliminação. Apesar de suas contribuições efetivas para a resposta imune inata e para a defesa do hospedeiro contra agentes microbianos, os neutrófilos podem causar considerável dano colateral. As NETs têm a capacidade de induzir a produção de citocinas por pDCs e podem danificar as células endoteliais vasculares. A secreção dos conteúdos granulares dos neutrófilos, especialmente suas enzimas (mieloperoxidase, elastase, colagenase e lisozima), causa lesão celular direta e danos de macromoléculas nos locais de inflamação.

Eosinófilos

Em contraste com os macrófagos e os neutrófilos, os eosinófilos são debilmente fagocíticos, mas são potentes células efetoras citotóxicas contra parasitas. Seu principal mecanismo efetor é a secreção de proteínas catiônicas (proteína básica principal, proteína catiônica eosinofílica e neurotoxina derivada de eosinófilos). Essas proteínas são liberadas para o espaço extracelular, onde destroem, de forma direta, o microrganismo invasor, mas também podem danificar o tecido do hospedeiro (Cap. 170).

Basófilos e Mastócitos

Os basófilos e os mastócitos teciduais secretam mediadores inflamatórios, como histamina, prostaglandinas, leucotrienos e algumas citocinas.[12] A liberação dessas substâncias é acionada quando receptores de imunoglobulina E (IgE), na superfície da célula, encontram moléculas monoméricas de IgE. Eles desempenham papel relevante nas alergias atópicas, em que os alérgenos se ligam à imunoglobulina E (IgE) e aos FcεRs por ligação cruzada. Os mastócitos foram observados no tecido sinovial, na artrite reumatoide, e têm sido implicados em respostas inflamatórias locais (Cap. 255). Tal como as pDCs e os macrófagos, os mastócitos expressam TLRs e FcRs e produzem citocinas após encontrarem complexos imunes compostos de ligantes TLRs.

Receptores de Reconhecimento e *Triggers* de uma Resposta Imune Inata

Receptores *Toll-like*

O sistema imune inato utiliza tanto PRRs intracelulares quanto da superfície celular para reconhecer as estruturas conservadas em micróbios (PAMPs). Exemplos de PAMPs são: lipopolissacarídeos bacterianos, peptidoglicanos, manoses, DNA bacteriano, RNA de cadeia dupla e glicanos. A descoberta e a caracterização da família de receptores TLR, bem como de seus ligantes relevantes, chamaram a atenção para os mecanismos que permitem à resposta imune inata moldar a natureza das respostas inflamatórias ou de reparação resultantes, bem como as funções celulares efetoras das células T que se seguem ao reconhecimento de antígenos relevantes do organismo patógeno. O TLRs têm em comum domínios ricos em leucina e ligam-se a PAMPs comuns para classes de microrganismos patógenos.[7,8] Por exemplo, TLR--4, um PRR expresso na superfície celular, liga-se a lipopolissacárideos de bactérias Gram-negativas, enquanto TLR-2 reconhece peptidoglicanos e lipoproteínas bacterianas, muitas vezes com base na dimerização com outros membros da família TLR. Avanços importantes na compreensão de doenças autoimunes sistêmicas têm seguido a caracterização dos TLRs endossomais com especificidade relativa para RNA de cadeia simples (TLR-7 e TLR-8), DNA desmetilado enriquecido com CpG (TLR--9) e RNA de cadeia dupla (TLR-3, que possui formas endossomais e da superfície da célula). A distribuição de determinados TLRs varia entre as células do sistema imune inato, e membros adicionais da família dos TLR podem ainda ser descobertos e caracterizados. Os TLRs desempenham papel central em alertar o sistema imune para a hipótese de um micróbio, normalmente uma bactéria, no caso de TLR-2 e TLR-4, ou um vírus, no caso de TLR-3, TLR-7, TLR-8 e TLR-9, estar ameaçando o hospedeiro. Mas, em alguns casos, quando um complexo imunológico com autoácido nucleico ganha acesso a um TLR endossomal, uma resposta imune inata autodirigida pode ser iniciada ou amplificada.

Sensores de Ácido Nucleico Citoplasmático

Seguindo a descrição da família dos TLRs e a capacidade dos TLRs endossomais para reconhecer ácidos nucleicos microbianos e autoácidos nucleicos, foi definida uma segunda categoria de receptores intracelulares do sistema imune inato que reconhecem RNA ou DNA de microrganismos, principalmente vírus, que ganham acesso ao citoplasma da célula. A família DExD/H-box de helicases incluem o gene I induzível por ácido retinoico (RIG-I) e a proteína 5 associada à diferenciação de melanoma (MDA5), descritos como membros da família dos receptores tipo RIG-I (RLR), os quais reconhecem RNAs virais com características estruturais particulares e distinguem a maioria dos RNAs virais do RNA do hospedeiro (Fig. 45-1).[13,14] Receptores de DNA citoplasmáticos também foram definidos, com a sintetase de guanosina e adenosina monofosfato cíclicas (cGAS) recentemente identificada, como um importante sensor de DNA citoplasmático que desencadeia uma resposta imune inata depois de interagir com o estimulador de genes do interferon (STING).[15] Seja o RNA ou o DNA a desencadear esses sensores citoplasmáticos, o resultado é a transcrição e a produção de interferon-β e outras citocinas pró-inflamatórias que orquestram a fase precoce de uma resposta imune antiviral.

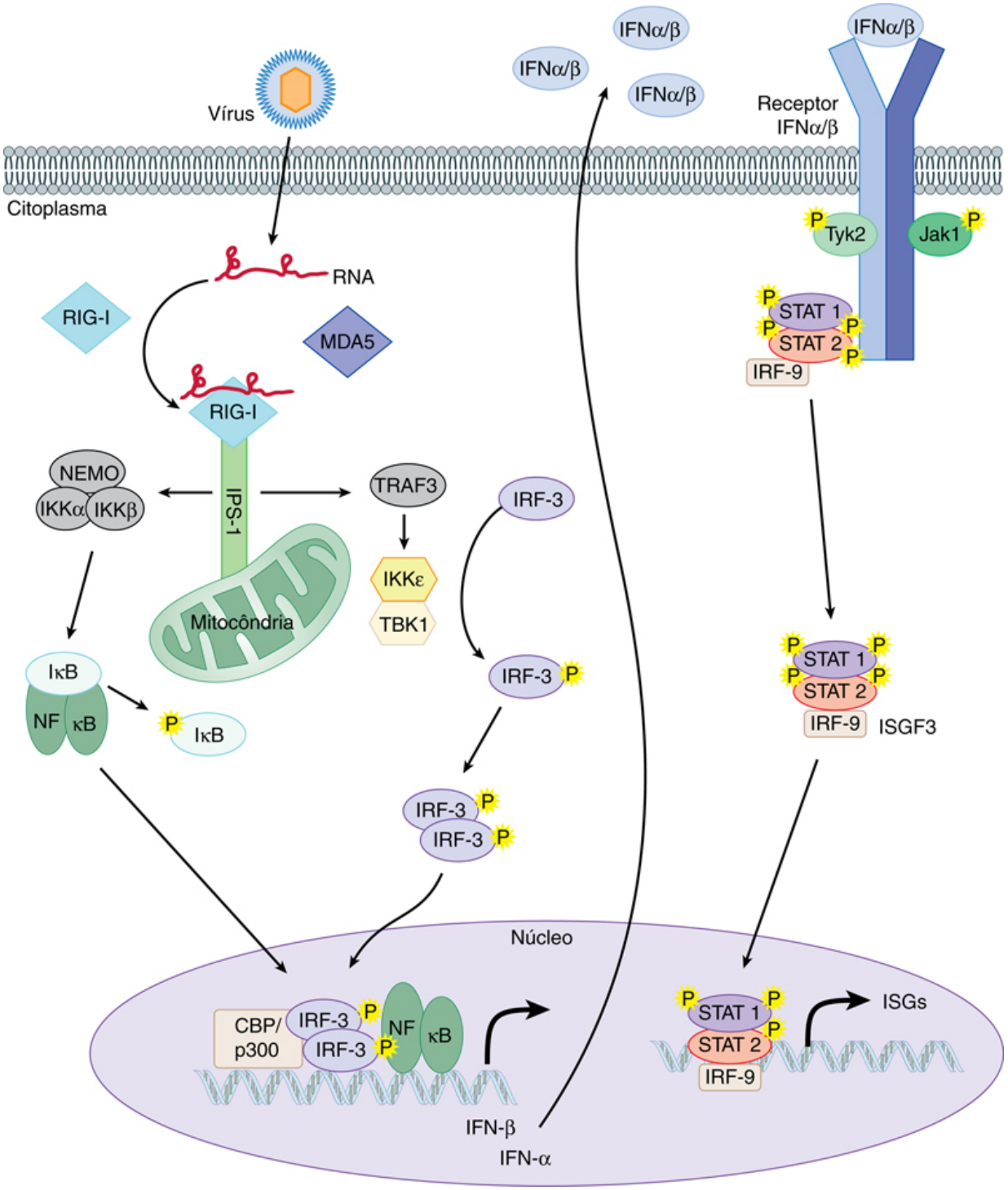

FIGURA 45-1 Indução de resposta antiviral por interferon do tipo I.
Sensores citoplasmáticos de RNA, incluindo RIG-I e MDA5, ativam uma cascata de sinalização que resulta na translocação de IRF-3 para o núcleo e na transcrição de interferons. Essas citocinas promovem uma resposta imune antiviral após a ligação a seu receptor e a ativação da via JAK--STAT. CBP/p300 = proteína de ligação do CREB; NEMO = modulador essencial NF-kB; IFN = interferon; IKK = inibidor da subunidade cinase do fator nuclear kB; IPS-1 = estimulador-1 do promotor interferon-β; IRF = fator de resposta interferon; ISG = gene estimulado por interferon; ISGF3 = fator gênico 3 estimulado por interferon; JAK = Janus cinase; MDA5 = proteína 5 associada a diferenciação de melanoma; RIG-1 = gene I induzível por ácido retinoico; STAT = transdutor e ativador de transcrição de sinal; TRAF3 = fator associado ao receptor TNF (fator de necrose tumoral); Tyk = tirosina-cinase. (De Wilkins C, Gale M Jr. Recognition of viruses by cytoplasmic sensors. *Curr Opin Immunol*. 2010;22:41-47.)

Receptores NOD

Outra categoria de receptores intracelulares está provando ser importante na defesa antimicrobiana, bem como na ativação de estados inflamatórios. A família de receptores de domínio de oligomerização de ligação de nucleotídeos *(NOD)--like* (NLRs) compreende os componentes de uma estrutura intracelular chamada inflamassomo, uma plataforma de sinalização que organiza a ativação do sistema imune inato em resposta a alguns estímulos.[16] O inflamassomo pode ativar a caspase 1, uma enzima importante para a maturação das citocinas pró-inflamatórias IL-1β e IL-18. O inflamassomo contendo NLRP3 foi estudado em mais detalhes e implicado na resposta inflamatória a cristais de urato monossódico, os

desencadeadores de ataques de gota (Cap. 273). As mutações no gene *NLRP3* são a base das síndromes autoinflamatórias crônicas que estão associadas à produção exagerada de IL-1 (revisto no Cap. 261).

Receptores da Lectina do Tipo C

Os membros da família de receptores de lectina do tipo C têm um domínio de reconhecimento de hidratos de carbono e um domínio de ligação ao cálcio, que promove a sinalização após a interação com os micróbios que expressam hidratos de carbono, bem como as moléculas do próprio indivíduo. DC-SIGN (molécula não integrina, captadora da molécula de adesão intercelular 3 e específica das DC) é um exemplo de membro da família que reconhece estruturas ricas em manose em antígenos estranhos e suporta a ativação de DC. Receptores de manose em macrófagos, células dendríticas e em outros tipos de células, como as células mesangiais renais, participam da depuração de micróbios, assim como do aprisionamento de antígenos para apresentação às células do sistema imune adaptativo. A família das proteínas selectinas têm um domínio de lectina, conectam-se a ligantes de hidratos de carbono e medeiam as primeiras etapas da migração de leucócitos. A L-selectina está presente em praticamente todos os leucócitos; a P-selectina e a E-selectina são expressas nas células endoteliais ativadas, e a P-selectina também é armazenada em plaquetas. As selectinas capturam leucócitos circulantes e iniciam sua ligação e rolamento sobre as células endoteliais ativadas.

Receptores *Scavenger*

Os receptores *scavenger* (eliminador) compreendem uma família diversa de receptores com o papel funcional comum de se ligar a vários ligantes e transportar ou remover alvos estranhos ou alterados do próprio indivíduo.[17] Eles podem participar da eliminação de microrganismos e do transporte de colesterol, mas também podem contribuir para a patologia da doença. Por exemplo, entre os receptores *scavenger*, o receptor para as lipoproteínas oxidadas de baixa densidade é o que pode promover a geração de macrófagos carregados de lipídios e aterosclerose quando acumulado em excesso, e são os receptores para as substâncias relativamente inertes, como o silício, que podem conduzir a uma resposta inflamatória, uma vez capturados pelas células fagocíticas. Os receptores *scavenger* também podem participar da ativação do inflamassomo, como pode ocorrer após a ligação da proteína amiloide A sérica.

Receptores Inibidores de Células *Natural Killer*

A família de receptores similar à imunoglobulina de células *killer* (KIR) participa da distinção de células do *self*, de células de origem *non self* ou de células tumorais expressando moléculas do *self* modificadas. As células NK estão preparadas para produzir seus mediadores tóxicos, mas eles são mantidos sob controle pelos receptores inibitórios que reconhecem MHC de classe I ou moléculas semelhantes ao MHC de classe I.[10] O reconhecimento de moléculas MHC classe I fornece um sinal negativo que suprime a atividade das células. A observação de que as células NK destroem as células em que não são reconhecidas moléculas MHC classe I autólogas levou à hipótese da "perda de expressão do próprio" (*missing self*). Ao rastrear a superfície das células para a expressão de moléculas MHC classe I, o sistema imune inato coleta informações sobre a integridade de tecidos, enfatizando o papel crucial das moléculas MHC classe I como marcadores de integridade do tecido.

Fc e Receptores do Complemento

A maioria das células do sistema imune inato possui receptores (FcRs) que interagem especificamente com a região constante (porção Fc) das imunoglobulinas e podem ligar anticorpos ligados a antígenos. O isótipo do anticorpo determina qual será o tipo de célula ativada em determinada resposta. A ativação da maioria dos FcRs transmite a ativação de sinais; no entanto, FcR inibitórios nos linfócitos B (células B) e macrófagos podem limitar as respostas. A ligação de um FcγR em macrófagos ou neutrófilos provoca a fagocitose do antígeno, a ativação da explosão respiratória e a indução de citotoxicidade. Em células NK, FcγRs iniciam a citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos. FcRs nas pDCs são importantes para a mobilização de complexos imunes para compartimentos intracelulares contendo TLRs endossomais. FcR em mastócitos, basófilos e eosinófilos ativados ligam a IgE monomérica com afinidade extremamente elevada. A ligação cruzada da IgE ligada constitutivamente à superfície das células induz a ativação das células e a liberação de grânulos citoplasmáticos. Alguns isótipos de imunoglobulinas fixam o complemento, e os receptores do complemento nos monócitos amplificam a ativação celular induzida por complexos imunes antígeno-anticorpo-complemento[18] (Cap. 50). O receptor 1 do complemento (CR1) liga o C3b e C4b, produtos de degradação inicial da ativação do complemento, e, quando ativado, promove a fagocitose de complexos imunológicos contendo o complemento. CR3 e CR4 são β_2-integrinas e ligam-se ao produto de degradação iC3b.

Receptores de Citocinas e Quimiocinas

As células do sistema imune inato expressam receptores para muitas citocinas, glicoproteínas solúveis de baixo peso molecular, que derivam de diversas fontes celulares.[5] A ligação do IFN-γ, produzido pelas células NK ou T *helper* 1 (células T_H1), ao seu receptor em monócitos ativa um programa de diferenciação que expande uma resposta inflamatória. Os receptores para a IL-4 em monócitos induzem a transcrição de genes que é mais favorável à cicatrização de feridas e à reparação. O fator de necrose tumoral-α (TNF-α) é um produto dos macrófagos ativados, mas também se liga a essas células por meio de seu receptor específico, expandindo uma resposta inflamatória. Células imunes inatas também

expressam receptores para a IL-6, o que induz reagentes de fase aguda e interferon do tipo I, os quais orquestram um amplo programa de defesa do hospedeiro em resposta à infecção por vírus (ver Fig. 45-1). Os receptores das quimiocinas incluem muitos membros da família, diferencialmente distribuídos entre as células do sistema imunológico e sensíveis ao gradiente gerado por quimiocinas solúveis, resultando na atração de células para os locais em que são necessárias, a fim de implementar funções inflamatórias ou imunológicas.

Vias de Sinalização e Mediadores Efetores do Sistema Imunológico Inato

Cada família de receptores do sistema imune inato utiliza uma rede complexa de moléculas para transmitir informação a partir da superfície da célula ou de seu citoplasma para o núcleo, o que resulta na indução de transcrição de um amplo número de genes e na síntese de proteínas que implementam a próxima fase da resposta. As contribuições de cada uma das vias de transdução de sinal para a resposta imune inata global dependerá das proteínas produzidas e determinará se os produtos celulares resultantes concentram a função imune global na ablação dos efeitos prejudiciais da infecção por vírus no hospedeiro, na limitação da inflamação e dos danos do tecido que seguem uma infecção bacteriana ou fúngica, ou na resolução de uma ferida através da produção de tecido cicatricial.

Vias de Sinalização Mediadas por Receptores

Certos sistemas de sinalização celular comuns são utilizados por muitas células e sistemas receptores.[6,7] Provavelmente o mais importante é a via do fator nuclear de cadeia leve-κ facilitador de células B ativadas (NF-κB). NF-κB é um fator de transcrição de ação rápida, pois se encontra pré-formado nas células do sistema imune inato e não requer a síntese de novas proteínas para atuar. Sua atividade é induzida por ligação dos TLRs e muitos receptores de citocinas. Os componentes dos fatores de transcrição são translocados para o núcleo da célula após a degradação do componente inibidor, o inibidor de κB (IκB), e se ligam a regiões promotoras de genes que codificam os mediadores da inflamação e da proliferação celular. Outra via importante é mediada pela família de fatores reguladores do interferon (IRF), incluindo os fatores de transcrição que são ativados por TLRs endossomais, em resposta à ligação de DNA ou RNA, ou por sensores citoplasmáticos de ácido nucleico, normalmente derivados de fontes virais. O IRF-3 é particularmente importante para promover a transcrição de interferon-β, normalmente produzida no início de uma resposta imune inata antiviral. O IRF-7 é particularmente favorável à produção de interferon-α induzida por TLRs endossomais e está constitutivamente presente em pDCs, as mais ativas células produtoras de IFN-α.

A via de transdução de sinal e de ativação da transcrição da janus cinase (JAK) (STAT) é empregada por muitos receptores de citocinas e envolve reações enzimáticas sequenciais por cinases que se materializam na translocação de proteínas STAT para o núcleo, onde se ligam a promotores de genes e induzem a transcrição e a produção de produtos importantes na implementação da imunorregulação e da inflamação.

Membros da família de receptores do TNF ativam uma complexa via de sinalização que envolve as chamadas proteínas com domínio de morte associadas ao receptor TNF (TRADD) e os fatores associados ao receptor de TNF (TRAFs), culminando na ativação do NF-kB e das vias da proteína cinase ativada pelo mitógeno (MAP).

O receptor TGF-β é um receptor cinase de serina/treonina que fosforila as proteínas citoplasmáticas da família SMAD, as quais atuam como fatores de transcrição após a ligação do receptor por TGF-β. A sinalização via TGF-β pode desempenhar papel importante na conclusão de uma resposta imune inata e no início da cicatrização de feridas ou reparação de tecidos.

É evidente que estratégias comuns de sinalização intracelular são adotadas por muitos dos sistemas receptores que ativam e regulam o sistema imune inato, com o acoplamento ligante-receptor desencadeando a ativação de cinases que fosforilam proteínas a jusante na via e resultam na translocação de importantes fatores de transcrição do citoplasma para o núcleo, onde ocorre nova transcrição de genes.

Produtos Solúveis da Resposta Imune Inata

As células do sistema imune inato são as principais produtoras de muitas citocinas pró-inflamatórias e reguladoras já mencionadas, e são também seus alvos. Além das citocinas descritas, as células do sistema imune inato produzem quimiocinas que atraem as células do sistema imunológico para os locais de dano do tecido ou infecção e que permitem a sobrevivência das células e a produção de fatores que ajudam a desenvolver uma resposta imune adaptativa. Os macrófagos e as células dendríticas produzem IL-12 e IL-23 para suportar o desenvolvimento de células T efetoras e também produzem o fator ativador de células B (BAFF), um mediador solúvel da família do TNF. BAFF permite a sobrevivência de células B e pode proporcionar sinais coestimuladores para as células B que tenham recebido os sinais de ativação específicos de antígeno por meio de seus receptores de antígenos de superfície de células B, promovendo a diferenciação em plasmócitos produtores de anticorpos.

Um conjunto particularmente importante de produtos inclui os componentes do sistema do complemento, um grupo de enzimas plasmáticas e proteínas reguladoras que são convertidas a partir de proenzimas inativas em enzimas ativas, numa cascata controlada e sistemática, o que é fundamental para a ligação entre o reconhecimento do microrganismo e a função efetora celular (Cap. 50). A lectina de ligação à manose circula no plasma, funcionando como uma opsonina, e está envolvida na ativação da via do complemento. A proteína C-reativa, uma proteína de fase aguda, participa da opsonização por ligação aos fosfolipídios bacterianos. Os macrófagos e neutrófilos são importantes na fase de iniciação de uma resposta imune inata através de sua produção de defensinas antimicrobianas, proteínas catiônicos ricas em cisteína e peptídeos de catelicidina, como o LL37.[19] Ambas as categorias de mediadores podem auxiliar na morte de micróbios nos fagossomos. Os

neutrófilos expulsam DNA estimulador na forma de NETs ou liberam DNA mitocondrial juntamente com proteínas associadas a DNA, como as proteínas do grupo 1 de elevada mobilidade (HMGB1), que amplificam as respostas dos TLRs em pDCs ou macrófagos.

Papel do Sistema Imunológico Inato na Localização, Extensão e Resolução de uma Reação de Defesa do Hospedeiro

Localização das Células do Sistema Imunológico Inato

A maioria das células da resposta imune inata são agentes livres, movendo-se através do sangue ou da linfa, em trânsito constante de um local para outro. A mobilidade dos componentes celulares do sistema imune inato é necessária para a iniciação de uma resposta eficaz contra os microrganismos invasores. As células usam um processo de vários passos de ativação e adesão. Inicialmente, os leucócitos rolam sobre as células endoteliais ativadas, ativam os receptores de quimiocinas, aumentam a adesão e, eventualmente, migram através da camada endotelial seguindo um gradiente de quimiocinas. A família de proteínas das selectinas medeia as primeiras etapas da migração de leucócitos. A P-selectina e E-selectina são expressas nas células endoteliais ativadas, e a P-selectina também é armazenada em plaquetas. As selectinas capturam os leucócitos circulantes e iniciam sua ligação e rolamento sobre as células endoteliais ativadas. Para transformar a ligação e o rolamento em uma adesão firme, é necessário haver a ação conjunta de quimiocinas, receptores de quimiocinas e integrinas. As integrinas são heterodímeros formados de cadeias α e β muito diferentes; diferentes combinações α/β são expressas em diferentes subconjuntos de células. Só depois da ativação, as integrinas podem interagir com os ligantes nas células endoteliais. A ativação envolve a modificação do domínio citoplasmático da cadeia β, o que leva a uma mudança nos domínios extracelulares. Esse processo é denominado *sinalização inside-out* (de dentro para fora). A última etapa do *homing* é a migração transendotelial. Nesta, os leucócitos firmemente aderidos migram pela camada unicelular do endotélio e da membrana basal da parede do vaso sanguíneo.

Transição para uma Resposta Imune Adaptativa

O movimento de células do sistema imune inato também é necessário para a transição de uma resposta do hospedeiro, a qual depende principalmente das células do sistema imune inato para uma resposta que envolva linfócitos T e B. As células dendríticas residentes na pele e no intestino atuam como sentinelas e como uma primeira linha de defesa contra os organismos invasores. Quando essas células são ativadas após a detecção de PAMPs por PRRs, e após a captação de componentes microbianos por essas células, as DCs migram para os gânglios linfáticos locais, onde seu conteúdo, até agora expresso em sua superfície em associação a moléculas de MHC de classe I ou II, pode ser apresentado às células T. Como referido, os macrófagos ativados, as DCs e pDCs produzem citocinas que modulam a diferenciação das células T. Além disso, moléculas coestimulatórias da superfície celular induzidas após ativação mediada pelos TLRs, tais como CD80 e CD86, fornecem sinais acessórios essenciais para a ativação às células T, de modo a assegurar sua ativação eficaz. Os macrófagos e as DCs também suportam o desenvolvimento de uma resposta imune adaptativa através da produção de fatores de diferenciação e de sobrevida. O Capítulo 46 fornece uma descrição completa do sistema imunológico adaptativo, bem como de sua implementação.

Papel das Células do Sistema Imunológico Inato na Resolução de uma Resposta Imune e Cicatrização

Os macrófagos são particularmente importantes para a resolução de uma resposta imune e a organização da reparação do tecido danificado. Um paradigma clássico que descreve macrófagos pró-inflamatórios/classicamente ativados (M1) e anti-inflamatórios/alternativamente ativados (M2) (ver anteriormente em Monócitos e Macrófagos) poderá ser excessivamente simplista. No entanto, é claro que, no decurso de uma infecção crônica, os macrófagos podem alterar seu perfil funcional entre M1 e M2, em alguns casos promovidos pelas citocinas de células T, IL-4 e IL-13, a fim de desenvolver uma expressão gênica que inclui a produção de TGF-β, que suporta uma resposta fibrótica, e de IL-10, uma citocina que inibe a função apresentadora de antígeno da célula.[9] Embora um perfil semelhante ao M1 conduzido pelo IFN-γ seja altamente produtivo na obtenção do controle inicial sobre um microrganismo patógeno invasor, e os mediadores derivados de M2 promovam a cicatrização de feridas, deve-se reconhecer que qualquer um dos fenótipos de macrófagos, e as apresentações entre os dois perfis, podem ser associados a estados patológicos (Fig. 45-2). A pesquisa atual está revelando os mecanismos imunes inatos que são responsáveis por doenças tão distintas como a aterosclerose (Cap. 70), vista como associada a macrófagos M1, e a fibrose pulmonar idiopática (Cap. 92), possivelmente envolvendo macrófagos do tipo M2.

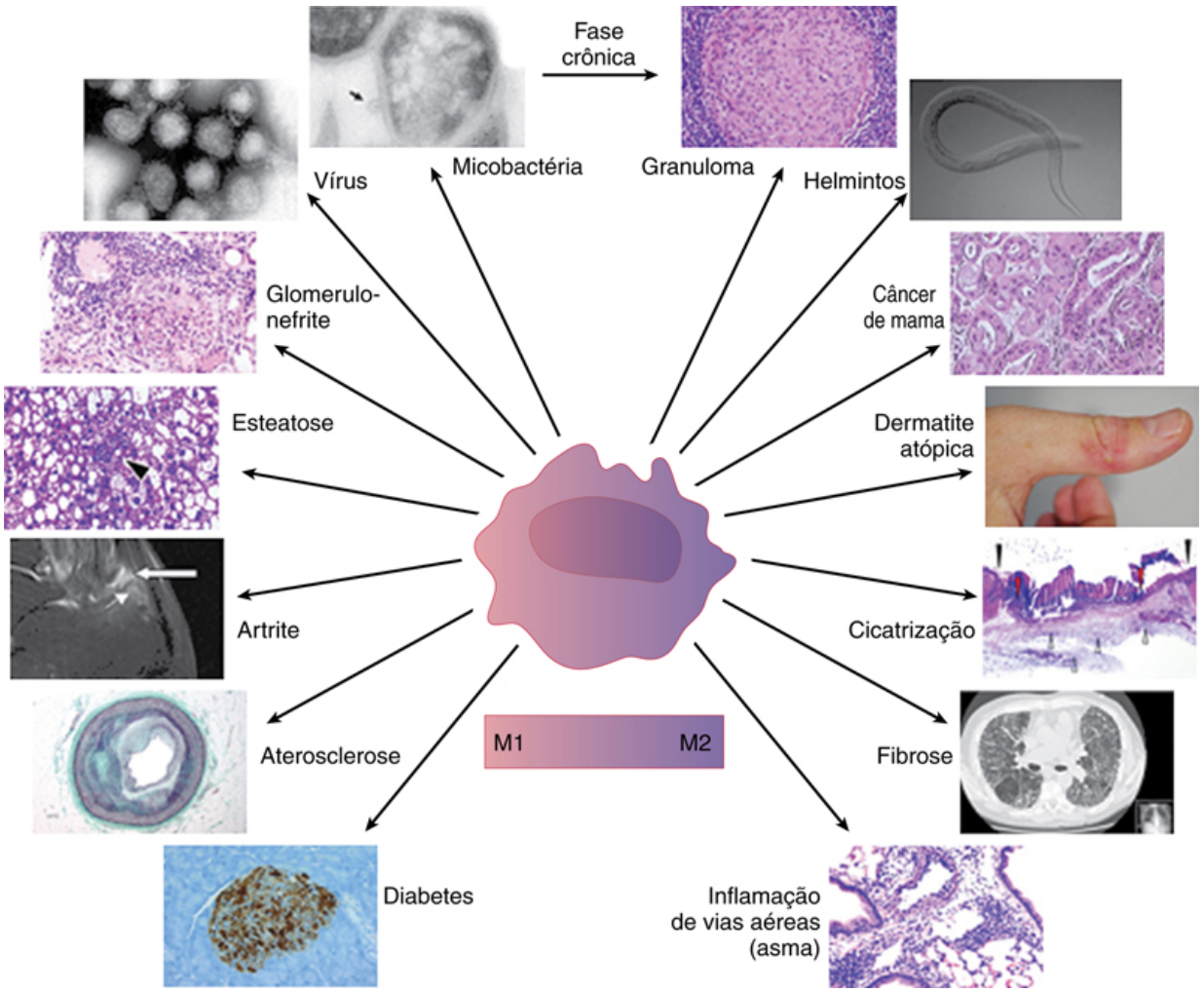

FIGURA 45-2 Representação esquemática da plasticidade e da polarização dos macrófagos na patologia.
Mudanças dinâmicas ocorrem ao longo do tempo com a evolução da patologia: por exemplo, uma alteração da polarização de macrófagos de M1 para M2 caracteriza a transição de fases precoces para fases crônicas da infecção. Além disso, fenótipos ou populações mistas com diferentes fenótipos podem coexistir.(De Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest.* 2012;122:787-795.)

Contribuição da Resposta Imunológica Inata na Patogênese da Doença Autoimune

Entre as descobertas mais significativas da última década, está a contribuição essencial do sistema imune inato para a patogênese das doenças autoimunes e inflamatórias. Tal como descrito, as células do sistema imune inato são cruciais para o reconhecimento precoce de micróbios patógenos invasores; e quando as funções desse sistema complexo são cuidadosamente orquestradas e equilibradas, o resultado é a ablação eficiente ou, pelo menos, o isolamento do microrganismo. No entanto, se o micróbio não é efetivamente eliminado do sistema e persiste, o resultado é um estado crônico de infecção associado a ativação imune e danos teciduais. De forma interessante, muitas semelhanças podem ser observadas entre as alterações imunológicas encontradas no contexto da infecção viral crônica e a peculiar imunorregulação prejudicada do lúpus eritematoso sistêmico, o protótipo de doença autoimune. A produção excessiva de interferon-α é uma característica da maior parte dos pacientes com essa doença, e agora compreende-se que a ativação dos TLRs endossomais por complexos imunes contendo ácido nucleico amplifica a atividade da resposta imune inata e dirige a produção de interferon-α e outras citocinas pró-inflamatórias. Os neutrófilos são agora reconhecidos como contribuintes para a indução dessa resposta através de sua produção de HMGB1, catelicidinas e extrusão de agregados de DNA estimuladores. A ativação de TLRs é proposta como fator contribuinte para muitas doenças autoimunes e inflamatórias adicionais, uma vez que os ligantes de TLR endógenos podem agir como estímulos TLR eficazes na instalação de um ambiente pró-inflamatório associado ao dano celular oxidativo. O inflamassomo e suas proteínas componentes, incluindo os receptores similares a NOD, são reconhecidos como mediadores das respostas inflamatórias induzidas por cristais de urato, que resultam em ataques de gota (Cap. 273) e são alvo de mutações que definem síndromes autoinflamatórias dramáticas (Cap. 261), especialmente observadas em crianças.

Conclusão

As células e os produtos da resposta imune inata, vistos por muitos anos como menos sofisticados e importantes do que os linfócitos T e B da resposta imune adaptativa, altamente específicos, tomaram seu lugar como essenciais na defesa contra os microrganismos patógenos. Pelo reconhecimento dos padrões moleculares comuns característicos de micróbios por

membros de famílias de receptores, alguns ainda por descobrir, as células da resposta imune inata orquestram respostas efetoras que são aperfeiçoadas para atingir as vulnerabilidades de cada patógeno e matar determinado microrganismo, ou pelo menos limitar sua expansão. Avanços na compreensão dos mecanismos utilizados pela resposta imune inata e das síndromes clínicas que surgem quando os componentes desse sistema são geneticamente alterados têm elucidado o papel central que os receptores e os produtos do sistema imune inato desempenham na patogênese das doenças autoimunes e inflamatórias. Essas descobertas estão motivando esforços para desenvolver terapias específicas que irão promover o novo conhecimento para controlar ou mesmo prevenir doenças humanas, em que o sistema imune inato desempenha papel patógeno importante.

Referências Gerais

1. Quintana-Murci L, Clark AG. Population genetic tools for dissecting innate immunity in humans. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:280–293.
2. Iwasaki A, Pillai PS. Innate immunity to influenza virus infection. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:315–328.
3. Busca A, Kumar A. Innate immune responses in hepatitis B virus (HBV) infection. *Virol J*. 2014;11:22.
4. Marcus A, Gowen BG, Thompson TW, et al. Recognition of tumors by the innate immune system and natural killer cells. *Adv Immunol*. 2014;122:91–128.
5. Torrado E, Cooper AM. Cytokines in the balance of protection and pathology during mycobacterial infections. *Adv Exp Med Biol*. 2013;783:121–140.
6. Zak DE, Tam VC, Aderem A. Systems-level analysis of innate immunity. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:547–577.
7. Broz P, Monack DM. Newly described pattern recognition receptors team up against intracellular pathogens. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:551–565.
8. O'Neill LA, Golenbock D, Bowie AG. The history of toll-like receptors: redefining innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:453–460.
9. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest*. 2012;122:787–795.
10. Terabe M, Berzofsky JA. The immunoregulatory role of type I and type II NKT cells in cancer and other diseases. *Cancer Immunol Immunother*. 2014;63:199–213.
11. Hazenberg MD, Spits H. Human innate lymphoid cells. *Blood*. 2014;124:700–709.
12. Cromheecke JL, Nguyen KT, Huston DP. Emerging role of human basophil biology in health and disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14:408.
13. Schlee M. Master sensors of pathogenic RNA - RIG-I like receptors. *Immunobiology*. 2013;218:1322–1335.
14. Wu J, Chen ZJ. Innate immune sensing and signaling of cytosolic nucleic acids. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:461–488.
15. Cai X, Chiu YH, Chen ZJ. The cGAS-cGAMP-STING pathway of cytosolic DNA sensing and signaling. *Mol Cell*. 2014;54:289–296.
16. Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:397–411.
17. Canton J, Neculai D, Grinstein S. Scavenger receptors in homeostasis and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:621–634.
18. Holers VM. Complement and its receptors: new insights into human disease. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:433–459.
19. Silva PM, Gonçalves S, Santos NC. Defensins: antifungal lessons from eukaryotes. *Front Microbiol*. 2014;5:97.

46

O sistema imunológico adaptativo

Joseph Craft

Princípios da ativação do sistema imunológico adaptativo: reconhecimento do antígeno

Estrutura dos Receptores Específicos para Antígeno

O sistema imune inato reconhece padrões estruturais que são comuns no mundo microbiano, enquanto o sistema imunitário adaptativo foi concebido para responder a todo um *continuum* de antígenos. Esse objetivo é alcançado por meio de dois tipos principais de receptores de reconhecimento de antígeno: os anticorpos e os receptores das células T (TCRs). Os anticorpos ou imunoglobulinas são expressos como receptores de superfície celular em células B ou são secretados, sendo que ambos apresentam a mesma especificidade para o antígeno. Eles reconhecem estruturas conformacionais formadas pela configuração terciária das proteínas. Em contraste, os TCRs α/β, a classe mais abundante de TCRs, ajustam-se especificamente a epítopos formados por um pequeno peptídeo linear incorporado em moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), na superfície das células apresentadoras de antígeno.

Anticorpos

Os anticorpos consistem em duas cadeias pesadas idênticas e duas cadeias leves idênticas, que estão covalentemente ligadas por ligações dissulfeto. O domínio amino (N)-terminal de cada cadeia é variável e representa a estrutura de reconhecimento que interage com o antígeno. Cada anticorpo possui dois locais de ligação com especificidade idêntica. As extremidades carboxi (C)-terminais das cadeias pesadas e leves formam a região constante, que define a subclasse do anticorpo (κ ou λ, para cadeias leves; imunoglobulina M (IgM), IgA, IgD, IgE ou IgG para as cadeias pesadas). Subclasses adicionais podem ser distinguidas para a IgG e a IgA. A região constante de anticorpos inclui a região Fc. As regiões Fc podem polimerizar (IgA) ou formar pentâmeros na presença de uma cadeia J (junção) (IgM). As regiões Fc também são o local de ligação dos receptores Fc (FcR) das células do sistema imune inato.

Receptores de Linfócitos T

Os TCRs são dímeros de cadeias α e β ou de cadeias γ e δ, cada qual contendo três locais de ligação complementares determinantes no domínio N-terminal. Esses locais complementares determinantes definem a especificidade. Os TCRs α/β reconhecem fragmentos peptídicos no contexto de moléculas MHC, apesar de alguns ligarem antígenos glicolipídicos, como, por exemplo, de micobactérias, apresentados por moléculas com semelhança estrutural com o MHC. Os TCRs γ/δ são mais variáveis e podem reconhecer peptídeos ou certos antígenos de glicolipídios no contexto de moléculas similares ao MHC ou mesmo antígenos não transformados que funcionam como anticorpos; este último é um reflexo de sua semelhança estrutural.

Especificidades de Anticorpos e Receptores de Linfócitos T

Os repertórios, ou o número total de especificidades, de anticorpos e TCRs são extremamente variados, estimando-se que, no ser humano, sejam responsáveis por um total de 10^{11} (ou mais) e 10^{18} combinações, respectivamente. Essa enorme diversidade reflete a natureza preventiva dos receptores imunológicos adaptativos e é obrigatoriamente adquirida; ela não pode ser geneticamente codificada, em contraste com a dos receptores inatos. A base dessa diversidade é constituída por menos de quatrocentos genes que são recombinados e modificados. As cadeias pesadas de imunoglobulina são formadas a partir de quatro segmentos de genes — os segmentos das regiões variável, diversidade, junção e constante. Também as cadeias β e δ dos TCRs são montadas pela recombinação de segmentos de região variável, diversidade, junção e constantes de genes de TCR. As cadeias leves de imunoglobulina e as cadeias α e γ dos TCRs carecem de segmento com diversidade e são constituídas por apenas três segmentos de genes. Durante o rearranjo do anticorpo ou do TCR, segmentos de genes são cortados por nucleases e recombinados ao nível do DNA, de modo a formar unidades de codificação linear para o gene de cada receptor. Por meio da combinação de vários mecanismos diferentes, é gerada uma enorme diversidade de receptores. Em primeiro lugar, o genoma contém múltiplos tipos de segmentos de genes; cada receptor ou anticorpo utiliza uma combinação diferente desses segmentos do gene. Em segundo lugar, o processo de *splicing* é impreciso, introduzindo variações de nucleotídeos nas junções variável-diversidade, diversidade-junção e variabilidade-junção. Essas imprecisões causam mudanças na arquitetura molecular do DNA e resultam em sequências de aminoácidos completamente diferentes. Finalmente, nucleotídeos aleatórios podem ser inseridos na região de junção por uma enzima, a desoxirribonucleotidil transferase.

Uma vez geradas, as sequências de TCR permanecem inalteradas. Essa regra não se aplica a imunoglobulinas, que são submetidas a modificações. A modificação de imunoglobulina inclui (1) a substituição de toda uma região variável, ou edição do receptor, que ocorre normalmente na medula óssea durante o desenvolvimento de células B, a fim de modificar os referidos receptores de imunoglobulina, os quais se ligam, inadvertidamente, a autoantígenos na recombinação inicial de segmentos de genes; (2) a permuta de classe, em que a unidade variável-diversidade-junção é combinada com diferentes genes da região constante (permuta de isótipo) ou (3) a hipermutação somática, em que áreas de contato do antígeno do anticorpo sofrem mutações durante uma resposta imune para melhorar a afinidade (maturação de afinidade). Os dois últimos eventos ocorrem em tecidos linfoides secundários, como baço, nódulos linfáticos e tecido linfoide da mucosa, onde as respostas imunitárias a antígenos têm início.

Processamento Antigênico

As células T que ostentam TCR α/β reconhecem fragmentos peptídicos que são apresentados no contexto de moléculas MHC de classe I e de classe II por meio de um processo denominado *apresentação de antígenos*. As duas classes de moléculas de MHC são usadas como elementos de restrição por dois diferentes subconjuntos de células T. As células T $CD4^+$ reconhecem peptídeos antigênicos incorporados em moléculas de MHC de classe II, enquanto as células T $CD8^+$ se ligam a peptídeos complexados com moléculas MHC classe I. Em geral, as moléculas de MHC de classe II são expressas apenas em células especializadas, as chamadas células apresentadoras de antígeno, tais como células dendríticas, monócitos, macrófagos e células B, enquanto as proteínas de classe I são apresentadas por praticamente todas as células nucleadas, o que facilita o reconhecimento pelas células T $CD8^+$ de peptídeos a partir de vírus, que, muitas vezes, têm uma ampla gama de tecidos-alvo. Os peptídeos ligados a moléculas de MHC de classe II normalmente derivam de antígenos extracelulares, os quais, capturados e internalizados em endossomos, são digeridos por proteases, denominadas catepsina. Por vezes, no entanto, as proteínas intracelulares ou proteínas de membrana são também canalizadas para essa via. Moléculas MHC de classe II são construídas no retículo endoplasmático em associação com uma proteína denominada *cadeia não variável* (Fig. 46-1). As moléculas são transportadas para o endossomo, onde a cadeia não variável é removida da fenda de ligação peptídica, o que torna a fenda acessível a peptídeos derivados de proteínas extracelulares. As moléculas MHC de classe II, estabilizadas por meio de peptídeos de dez a trinta aminoácidos de comprimento, são expostas na superfície da célula, onde são reconhecidas por células T $CD4^+$.

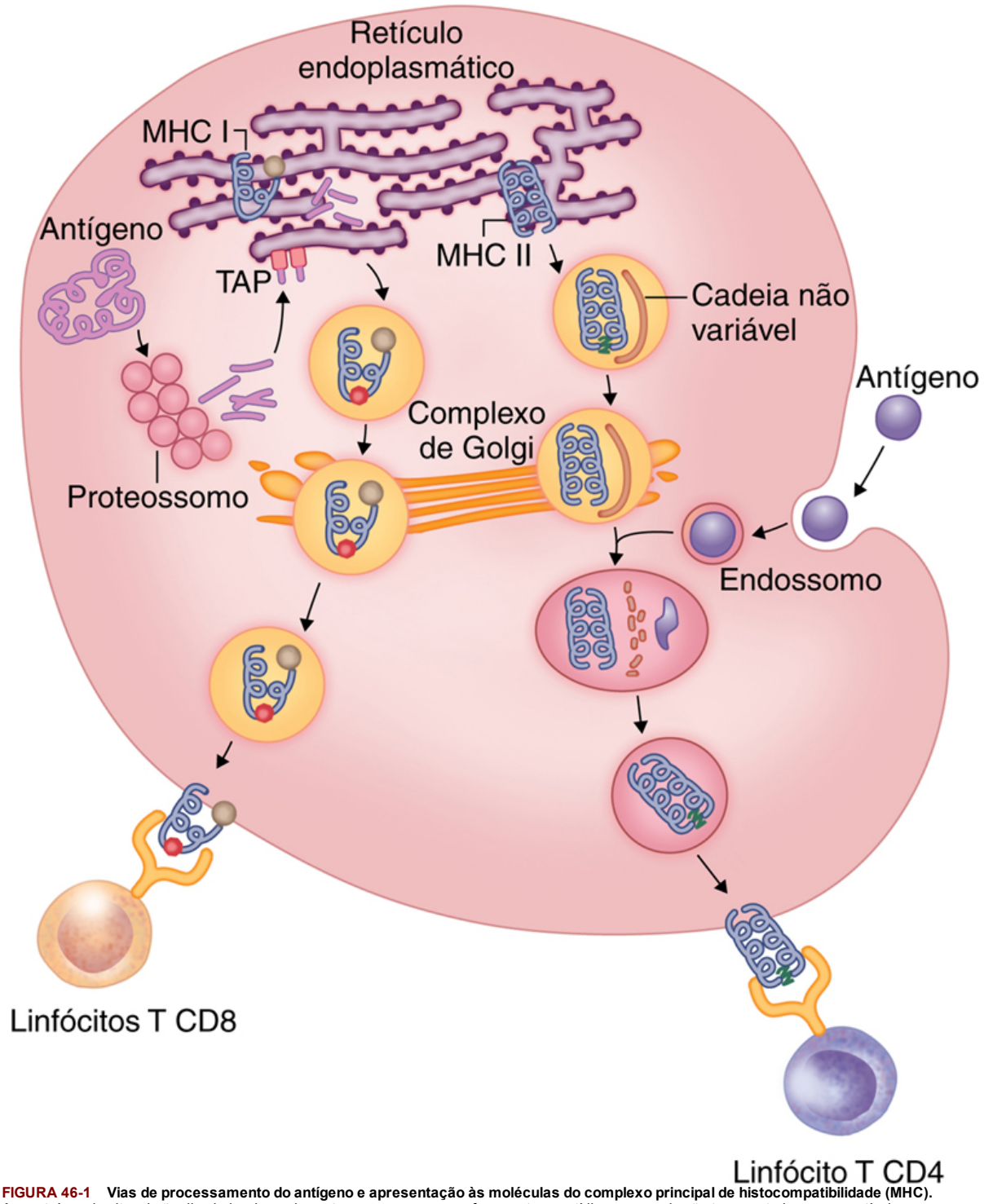

FIGURA 46-1 Vias de processamento do antígeno e apresentação às moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). As proteínas do citosol são discriminadas pelo proteossomo para gerar fragmentos peptídicos, os quais são transportados para o retículo endoplasmático por transportadores de peptídeos especializados (TAP). Depois de os peptídeos serem ligados a moléculas de MHC de classe I, os complexos MHC-peptídeo são liberados do retículo endoplasmático e viajam para a superfície celular, onde se tornam ligantes para os receptores de células T $CD8^+$ (TCRs). Os antígenos estranhos extracelulares são capturados em vesículas intracelulares, denominadas *endossomos*. À medida que o pH nos endossomos vai diminuindo gradualmente, as proteases são ativadas e digerem os antígenos em fragmentos peptídicos. Depois de uma fusão com vesículas que contêm moléculas MHC da classe II, os peptídeos antigênicos são colocados no sulco de ligação ao antígeno. Os complexos de MHC de classe II carregados com peptídeo são transportados para a superfície celular, onde são reconhecidos pelos TCRs das células T $CD4^+$.

Os peptídeos associados ao MHC de classe I são produzidos no citosol pelo proteossomo, um grande complexo enzimático multiproteico no citoplasma (Fig. 46-1). Proteínas de transporte especializadas, chamadas *transportadoras de processamento do antígeno* (TAP), facilitam a translocação de peptídeos do proteossomo do citosol para o retículo endoplasmático. Nesse local, os peptídeos ligam-se a moléculas de MHC de classe I recém-formadas e são transportados para a superfície celular, onde são reconhecidos por células T $CD8^+$ específicas para o antígeno. Peptídeos associados ao MHC de classe I também podem ter origem no ambiente extracelular e ser apresentados a células T através da chamada *via de apresentação cruzada*. Isso permite às células T $CD8^+$ reconhecer peptídeos estranhos, como, por exemplo, a partir de vírus, derivados de células infectadas e mortas que são digeridas pelas células mieloides e, em seguida, apresentadas por moléculas de MHC de classe I.

A natureza da via de processamento de antígenos determina a sequência de eventos da resposta imune. Antígenos extracelulares, em geral, entram na via endossomal e se associam às moléculas de MHC de classe II para estimular as células T $CD4^+$. Antígenos citosólicos, incluindo antígenos de agentes infecciosos intracelulares, são degradados e apresentados no contexto de moléculas MHC classe I para dar início a respostas das células T $CD8^+$.

Elementos celulares do sistema imunológico adaptativo

Linfócitos T

Desenvolvimento dos Linfócitos T

As células T precursoras derivam das células-tronco hematopoiéticas que migram para o timo, um tecido linfoide primário onde ocorrem todas as fases subsequentes da maturação das células T (Fig. 46-2). As células pré-T expressam duas enzimas, a recombinase e a desoxinucleotidil transferase terminal, o que lhes permite recombinar genes do TCR. A cadeia β do TCR é rearranjada em primeiro lugar e é expressa em conjunto com uma cadeia α pré-TCR. Os sinais do complexo TCR imaturo inibem o rearranjo do segundo alelo da cadeia β e induzem a proliferação de timócitos e a expressão de moléculas CD4 e CD8, chamados timócitos duplamente positivos. Subsequentemente, a cadeia α TCR é recombinada, com a formação de um TCR maduro. A partir desse ponto, o timócito é submetido a várias etapas de diferenciação e seleção, modulado pelo microambiente do timo, sendo o resultado final a formação de um linfócito T pronto para migrar para os tecidos linfoides secundários e preparado para reconhecer peptídeos antigênicos. Os timócitos no estágio inicial residem no córtex do timo, onde interagem principalmente com as células epiteliais. Em seguida, migram para a medula, encontrando células dendríticas e macrófagos na junção corticomedular. As células estromais do timo regulam a proliferação de células T através da secreção de fatores de crescimento linfopoiéticos, como a interleucina-7 (IL-7). As interações do TCR com moléculas de MHC expressas nas células epiteliais e nas células dendríticas ou macrófagos determinam o destino do timócito.[1] Uma baixa avidez de reconhecimento de complexos peptídeo-MHC nas células epiteliais do timo pelos TCRs resulta em uma seleção positiva.[2] Esse evento de reconhecimento evita a morte das células por apoptose e assegura que apenas as células T com receptores funcionais que podem reconhecer as moléculas MHC, fundamentais para a ativação das células T no baço e nos linfonodos, sobrevivam. Os timócitos que expressam um receptor que não se encaixa em algum complexo MHC-antígeno morrem por abandono. Uma interação de alta afinidade entre o complexo de TCR e o complexo peptídeo-MHC induz a morte por apoptose de células T. Esse processo de seleção negativa elimina as células T com especificidade para o autoantígenos e é responsável pela tolerância central para muitos autoantígenos. Estima-se que aproximadamente 1% dos timócitos sobreviva a esse rigoroso processo de seleção. Durante o processo de seleção, as células T continuam a se diferenciar, apresentando uma expressão ordenada de moléculas na superfície celular. Os timócitos duplo-positivos, que expressam tanto moléculas CD4 como CD8, regulam-se mutuamente de forma negativa, tornando-se células T $CD4^+$ auxiliares monopositivas que foram selecionadas com complexos de classe II do MHC ou células T citotóxicas $CD8^+$, restritas aos complexos MHC de classe I. Essas células monopositivas são agora as células T maduras, que estão prontas para saída e migração pela circulação, para os órgãos linfoides secundários, incluindo baço, linfonodos e tecidos linfoides das mucosas, seguindo rastros de quimiocinas e utilizando moléculas de adesão para entrar. Elas existem nesses tecidos como unidades celulares inativas, ou *naïve*, até receberem o sinal antigênico apropriado para ativação, desencadeando sua função efetora subsequente.

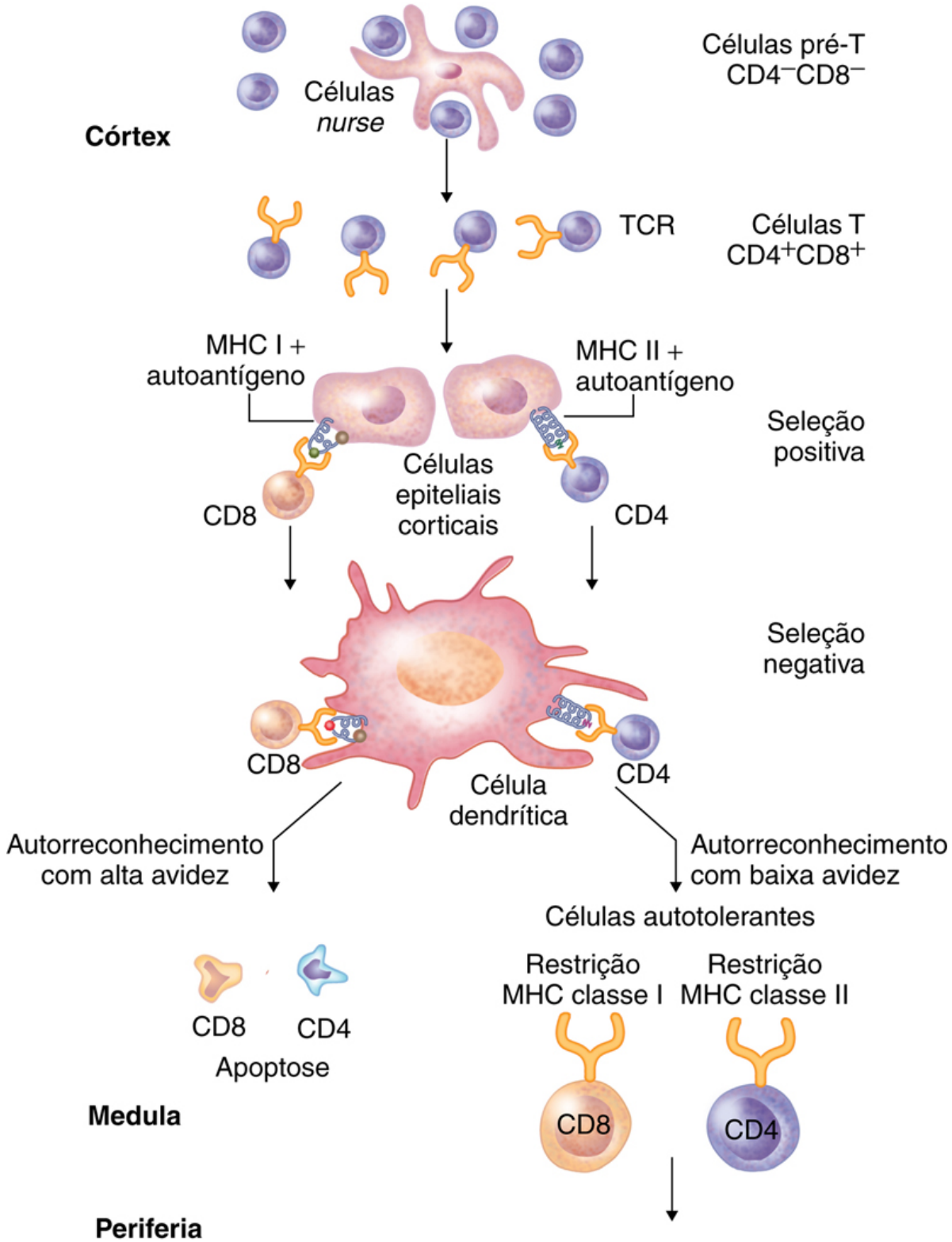

FIGURA 46-2 **Maturação de células T no timo.**
Precursores comprometidos com a linhagem de células T chegam ao timo e começam a rearranjar os genes de seu receptor de células T (TCR). As células T imaturas com receptores que se ligam ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC) do próprio em células epiteliais corticais recebem sinais de sobrevivência (seleção positiva). Na junção corticomedular, as células T sobreviventes detectam antígenos próprios, apresentados por células dendríticas e macrófagos. As células T que reagem fortemente a antígenos próprios são eliminadas por apoptose (seleção negativa). As células T liberadas na periferia são tolerantes ao próprio e reconhecem os antígenos estranhos no contexto de MHC próprio.

Estimulação de Células T e Moléculas Acessórias

A ativação das células T é iniciada quando os complexos de TCR reconhecem peptídeos antigênicos ligados à molécula de MHC apropriada na superfície de uma célula apresentadora de antígeno, em órgãos linfoides secundários. As principais células apresentadoras de antígeno para a ativação de células T *naïve* são as células dendríticas. O reconhecimento do complexo peptídeo-MHC pelo TCR, que é o primeiro sinal para a ativação de células T, induz ao agrupamento de receptores e à fosforilação da porção intracelular do complexo de proteínas CD3, o componente de sinalização do TCR, por receptores associados a tirosina-cinases. Esses eventos transmitem sinais ao núcleo da célula T e dão início à sua ativação. Os correceptores CD4 e CD8 são também críticos para os eventos iniciais de ativação das células T, através de sua interação com moléculas MHC da classe II e I, respectivamente, que corroboram com os sinais mediados por CD3. No entanto, esse primeiro sinal de ativação emitido pelo TCR e correceptores não é, por si só, suficiente para a sobrevivência e a diferenciação das células T. Esse sinal precisa ser complementado pela interação de moléculas acessórias na célula T e seus ligantes com a célula apresentadora de antígeno. É conhecido um espectro de moléculas acessórias – em qual a mais estudada é a CD28 – que são acopladas com CD80 e CD86 (também conhecidas como B7-1 e B7-2, respectivamente) nas células apresentadoras de antígeno (E-Tabela 46-1). O acoplamento de CD28 fornece um segundo sinal, ou coestímulo, às células T.[3] Esse segundo sinal, emitido pela célula dendrítica apresentadora de antígeno, assegura a sobrevivência de células T e sua proliferação. Sinais mediados por CD28 são obrigatórios para a expressão de muitos marcadores de ativação nas células T

responsivas e, em particular, para a secreção de IL-2. Na ausência desse segundo sinal, as células T sofrem apoptose ou passam a não responder, tornando-se anérgicas. Finalmente, as moléculas de adesão (integrinas) estabilizam as interações entre as células T e as células apresentadoras de antígeno.

Os sinais originados do TCR resultam na ativação de muitos genes e na entrada da célula T no ciclo celular. Os sinais são transmitidos por uma cascata de eventos citoplasmáticos. A ligação cruzada do TCR e de moléculas associadas ao CD3 resulta no recrutamento e ativação de fosfotirosina cinases e na fosforilação de componentes moleculares do TCR e de várias moléculas adaptadoras. Os sinais mediados através do TCR ativam várias vias bioquímicas que, em conjunto, conduzem à ativação de fatores de transcrição que regulam a expressão gênica.

Três variáveis principais determinam o desfecho da estimulação do TCR: a duração e a afinidade da interação TCR-antígeno, o estágio de maturação da célula T responsiva e a natureza da célula apresentadora de antígeno. As células apresentadoras de antígeno são os vigilantes da iniciação de respostas de células T. Elas podem regular positivamente a expressão de moléculas acessórias que proporcionam sinais coestimuladores. Os complexos peptídeo-MHC são particularmente densos nas células dendríticas, o que lhes permite ativar células T virgens (*naïve*). Em contraste, as células efetoras e de memória apresentam um limiar de ativação mais baixo e podem reagir a antígenos apresentados nas células dos tecidos periféricos.

Diferenciação de Linfócitos T e Funções Efetoras

A ativação das células T induz à sua proliferação para que haja uma seleção e uma expansão clonal das células T específicas de determinado antígeno. A extensão da proliferação clonal é impressionante. As células T antígeno-específicas $CD8^+$ expandem-se vários milhares de vezes; as células T $CD4^+$ expandem-se um pouco menos. Na fase de crescimento rápido, as células T diferenciam-se a partir de células T *naïve*, que são essencialmente desprovidas de funções efetoras, em células T efetoras necessárias àeliminação de organismos infecciosos, ou agentes patógenos. A transição para células efetoras está associada a uma mudança fundamental nos perfis funcionais. Primeiro, as células efetoras T têm um limiar de ativação mais baixo; elas não requerem coestimulação e podem vigiar os tecidos que não têm células apresentadoras de antígenos especializadas. Em segundo lugar, mudam a expressão de receptores de quimiocinas e de moléculas de adesão para permitir acesso aos tecidos periféricos. Finalmente, ganham funções efetoras.

E-Tabela 46-1

Citocinas e suas funções

CITOCINAS	CÉLULAS PRODUTORAS PRINCIPAIS	AÇÃO PRINCIPAL
FAMÍLIA HEMATOPOIETINA		
IL-2	Linfócitos T	Proliferação de células T, células B e células NK
IL-3	Linfócitos T	Hematopoiese precoce
IL-4	Células T, mastócitos	Ativação de células B, comutação de IgE, inibição de células T_H1
IL-5	Células T, mastócitos	Crescimento e diferenciação de eosinófilos
IL-6	Macrófagos, células endoteliais	Crescimento e diferenciação de células T e B, indução de proteínas de fase aguda
IL-7	Medula óssea, epitélio tímico	Crescimento de pré-células-B e pré-células T
IL-9	Linfócitos T	Estimulação de mastócitos e células T_H2
IL-11	Fibroblastos do estroma	Hematopoiese
IL-13	Linfócitos T	Crescimento e diferenciação de células B, inibição de células T_H2 e macrófagos
G-CSF	Fibroblastos e monócitos	Desenvolvimento e diferenciação de neutrófilos
IL-15	Células não T	Crescimento de células T e células NK
GM-CSF	Macrófagos, células T	Crescimento e diferenciação de células da linhagem mielomonocítica
FAMÍLIA INTERFERON		
IFN-α	Leucócitos	Antiviral; aumenta a expressão do MHC classe I
IFN-β	Fibroblastos	Antiviral; aumenta a expressão do MHC classe I
IFN-γ	Células T, células NK	Ativação de macrófagos; aumenta a expressão das moléculas de MHC, a comutação de classe Ig, a inibição das células T_H2
FAMÍLIA TNF		
TNF-α	Macrófagos, células NK, células	Indução de citocinas pró-inflamatórias, ativação de células endoteliais, apoptose
TNF-β (LT-α)	Células T, células B	Morte celular, ativação endotelial, desenvolvimento dos órgãos linfoides
LT-β	Células T, células B	Morte celular, desenvolvimento de órgãos linfoides
OUTROS		
TGF-β	Monócitos, células T	Anti-inflamatório; inibe o crescimento celular, induz a secreção de IgA
IL-1α, IL-1β	Macrófagos, células endoteliais	Resposta de fase aguda, febre, ativação de macrófagos, coestimulação
IL-10	Células T, macrófagos	Supressão de funções dos macrófagos
IL-12	Macrófagos, células dendríticas	Ativação das células NK, diferenciação de células T_H1
IL-16	Células T, mastócitos, eosinófilos	Quimioatraentes para as células T CD4 +, monócitos e eosinófilos
IL-17	Células CD4 da memória	Produção de citocinas por epitélios, endotélios e fibroblastos
IL-18	Macrófagos	Produção de IFN-γ por células T e células NK
IL-23	Macrófagos, células dendríticas	Diferenciação de células T_H17

CD = *cluster* de diferenciação; G-CSF = fator estimulante de colônias de granulócitos; GM-CSF = fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos; IFN = interferon; Ig = imunoglobulina; IL = interleucina; LT = linfotoxina; MHC = complexo principal de histocompatibilidade; NK = células *natural killer* ; TGF = fator transformador de crescimento; T_H = linfócito T auxiliar; TNF = fator de necrose tumoral.

A principal função efetora das células T $CD8^+$ é a lise de células-alvo infectadas. Esse compromisso com a possível função citotóxica é feito durante o desenvolvimento no timo. Após emergirem do timo no estado *naïve*, ou inativado, as células T $CD8^+$ circulam pelos tecidos linfoides secundários, examinando as células dendríticas apresentadoras de antígeno para o complexo peptídeo-MHC de classe I apropriado, que pode envolver o TCR e fornecer sinais coestimuladores. Na ativação, as células T $CD8^+$ adquirem funções citotóxicas e, usando uma variedade de receptores e moléculas de adesão, podem migrar de órgãos linfoides secundários

para locais no tecido periférico, à procura de células infectadas por vírus ou bactérias intracelulares que apresentam peptídeos derivados de organismos patógenos em moléculas MHC de classe I. Ao reconhecerem o complexo MHC classe I com peptídeo apropriado, as células T $CD8^+$ induzem a apoptose das células-alvo. A célula T sofre polarização na região de contato com o antígeno, e grânulos líticos especializados são agrupados na área de contato. Uma proteína de formação de poros, a perforina, é liberada a partir dos grânulos líticos e inserida na membrana da célula-alvo. Proteases (granzimas) são injetadas nas células-alvo para dar início ao processo de apoptose por ativação de cascatas de enzimas. Os mecanismos desencadeados por células T $CD8^+$ são essencialmente idênticos aos das células *natural killer* (NK). As células T $CD4^+$ também podem induzir apoptose, mas por um mecanismo diferente das células T $CD8^+$. Após a ativação, as células T $CD4^+$ expressam moléculas na superfície celular, tais como o ligante Fas (CD178) e TRAIL, que iniciam, seletivamente, a cascata apoptótica nas células que expressam os respectivos ligantes Fas (CD95) ou os receptores de morte celular DR4 e DR5.

Em comparação com as células T $CD8^+$, o espectro de opções para as células T $CD4^+$ é maior. Em geral, elas se caracterizam como células T auxiliares, ou células T_H, porque produzem citocinas e expressam moléculas da superfície celular que promovem a função efetora de outros linfócitos e fagócitos. Tal como as células T $CD8^+$, elas são inicialmente ativadas nos tecidos linfoides secundários, no contato com as células dendríticas, exibindo o complexo MHC-peptídeo (MHC de classe II, em comparação com o MHC de classe I para a ativação de células T $CD8^+$) ligado por um TCR específico, juntamente com os corretos sinais coestimuladores. Após a ativação, diferentes subconjuntos de células T $CD4^+$ efetoras podem ser distinguidos com base na produção preferencial de determinadas citocinas (ver E-Tabela 46-1). As células T_H1 produzem predominantemente interferon-γ (IFN-γ) e fator de necrose tumoral-α (TNF-α), que estão envolvidos na imunidade mediada por célula, como as reações de hipersensibilidade tardia. Essas citocinas, entre outras ações, promovem a ativação dos macrófagos, que são fundamentais para as respostas de proteção contra patógenos intracelulares, como micobactérias e *Listeria*. As células T_H2 produzem, preferencialmente, IL-4, IL-5 e IL-13, citocinas que promovem a manutenção, expansão e acumulação tecidual de eosinófilos, bem como a função macrofágica; todas essas funções são importantes para a proteção do hospedeiro após a infecção por helmintos, como *schistosoma* e outros vermes. As células T_H17 produzem IL-17, fundamental para a expansão e a função dos neutrófilos, com a morte de bactérias extracelulares, tais como estreptococos e fungos patógenos.[4] Essas células também podem produzir IL-22, que promove a função protetora do hospedeiro pelas superfícies de barreira, como pele e intestino. As células T auxiliares foliculares (T_{FH}) retornam aos folículos linfoides, onde se agregam a células B e expressam o ligante CD40 (CD154) e outras proteínas de superfície juntamente com citocinas, incluindo IL-21, IL-4 e IFN-γ, que se mostram críticas para a maturação de células B em plasmócitos e células B de memória. A definição quanto à via de diferenciação a ser seguida é feita na fase inicial da ativação de células T *naïve* por células apresentadoras de antígenos em órgãos linfoides secundários. A via de diferenciação depende de vários fatores, incluindo: (1) as citocinas produzidas pelas células que apresentam antígenos e outras células inatas no microambiente, (2) a natureza dos sinais coestimuladores e (3) a avidez da interação do TCR-MHC-antígeno. O desenvolvimento do subconjunto, ou linhagem, de células T $CD4^+$ está geralmente correlacionado com a expressão dos fatores de transcrição específicos (T-bet para T_H1, GATA3 para T_H2, RORγt para T_H17 e Bcl6 para células T_{FH}). No entanto, o direcionamento da ação efetora de linhagens de células T $CD4^+$ diferenciadas não é absoluto e não é terminal, sendo possível a transição entre diferentes tipos efetores.

Linfócitos T Reguladores

Dependendo de seu perfil de citocinas, as células T $CD4^+$ têm a capacidade de se regular mutuamente, influenciar a diferenciação de células T e suprimir a atividade das células T efetoras. Exemplos clássicos de células T com atividade reguladora gerados durante a resposta imune normal são as células produtoras de IL-10 e o fator de transformação de crescimento beta (TGF-β). Além disso, subgrupos especializados de células T reguladoras (Treg) se caracterizam pela expressão do fator de transcrição *forkhead box* P3 (Foxp3). As células Treg $Foxp3^+$ que ocorrem naturalmente são geradas durante o desenvolvimento de células T no timo e reconhecem autoantígenos. As células Treg $Foxp3^+$ também podem surgir de células T $CD4^+$ periféricas convencionais. As células Treg naturais e induzíveis são, em muitos aspectos, indistinguíveis, especialmente porque seu desenvolvimento e função dependem do Foxp3; elas são capazes de suprimir a expansão de células T e, constitutivamente, expressar vários marcadores de superfície das células, embora os marcadores não sejam necessariamente específicos para as Treg, uma vez que as células T ativadas também podem expressá-los. Células Treg são importantes na tolerância periférica, já que controlam a expansão das células T autorreativas. Além disso, também desempenham papel relevante na resposta imune a patógenos, em virtude de sua capacidade de suprimir a função efetora de células T e, consequentemente, limitar a resposta inflamatória induzida por elas, uma consequência natural da eliminação do patógeno. A principal diferença entre as células Treg naturais e induzidas é que as últimas se encontram em grande parte na mucosa e outras superfícies expostas ao meio ambiente. Apesar de extensos estudos em vários modelos, o mecanismo pelo qual as células Treg funcionam *in vivo* permanece pouco compreendido, embora, certamente, resulte da secreção de citocinas reguladoras, tais como IL-10 e TGF-β, que podem atenuar as respostas inflamatórias. As células Treg também podem expressar o antígeno de células T citotóxicas (CTLA)-4 (CD152), o qual, a exemplo do CD28, se liga ao CD80 e ao CD86 nas células apresentadoras de antígeno. Em contraste com o CD28, que recebe um sinal positivo a partir do CD80 e CD86, conduzindo à ativação de células T, o acoplamento dessas moléculas sobre as células apresentadoras de antígeno pelo CTLA-4 em Tregs suprime a capacidade das células apresentadoras de antígeno ativarem as células T *naïve*.

Homeostasia dos Linfócitos T

Uma imunidade efetiva depende da capacidade de o sistema imunológico gerar rapidamente grande quantidade de células T antígeno-específicas, ainda que o espaço no compartimento de células T seja limitado. Para evitar a competição por espaço e recursos, bem como para evitar perturbação da diversidade de células T durante toda uma vida de exposição a antígenos, o sistema imunológico adaptativo emprega diversos mecanismos de equilíbrio. Nas fases tardias do processo de ativação, um forte sinal negativo deriva da interação de CTLA-4 com o CD80/CD86 nas células apresentadoras de antígeno. Além disso, as células T sofrem morte celular induzida por ativação. As células T $CD4^+$ ativadas começam a secretar o ligante Fas e adquirem sensibilidade à morte mediada por Fas, o que leva à morte por apoptose e à destruição das células T nas imediações. Esses mecanismos impõem restrições nas fases precoces da resposta de células T ao antígeno. Outros mecanismos controlam o rápido declínio de células T antígeno-específicas após a eliminação do antígeno ter sido alcançada. A remoção do antígeno condutor provoca privação de citocinas e moléculas coestimuladoras, e as células T privadas de fator de crescimento morrem por apoptose. Estima-se que apenas 5% da população que responde a determinado antígeno sobreviva após a sua eliminação, tornando-se células de memória que estão preparadas para responder caso o hospedeiro seja novamente afetado pelo mesmo patógeno agressor.

Linfócitos B

Desenvolvimento de Células B

As células B são geradas na medula óssea, como o timo, um órgão linfoide primário. Células-tronco linfoides diferenciam-se em células de linhagem B peculiares na medula, amparadas por um microambiente especializado de células estromais não linfoides que fornece as quimiocinas necessárias, incluindo fator derivado de células do estroma 1 e citocinas (IL-7). As células B precursoras entram num processo de rearranjos sequenciais rigorosamente controlados de cadeia pesada e genes de imunoglobulina de cadeia leve. Nas células pré-B, a cadeia μ da membrana está associada a uma cadeia leve substituta para formar o receptor de célula pré-B (BCR). Os sinais fornecidos através desse receptor induzem a proliferação de uma célula progenitora que, posteriormente, irá reorganizar diferentes segmentos de genes de cadeia leve.

Estima-se que apenas 10% das células B geradas na medula óssea cheguem ao *pool* (reservatório) circulante. As perdas se devem, principalmente, à seleção negativa e à deleção clonal de células imaturas B que expressam receptores dirigidos contra autoantígenos. A ligação cruzada de IgM de superfície por autoantígenos multivalentes causa a morte de células B imaturas. Tais células B autorreativas podem ser resgatadas da morte, substituindo-se a cadeia leve autorreativa por uma cadeia leve com um novo rearranjo que a torna não autorreativa, um processo denominado edição do receptor.[5] Na maturação, as células B começam a expressar IgD à superfície. As células B positivas para IgD e IgM são exportadas a partir da medula óssea e migram para tecidos linfoides periféricos na sequência de um gradiente de quimiocinas, em um processo análogo à migração de células T *naïve* a partir do timo para os mesmos tecidos (Fig. 46-3). Nesse local, a colocalização dos dois tipos de linfócitos facilita sua interação após a exposição a um antígeno. Isso permite que as células B recebam ajuda de células T para a ativação e a função subsequentes, incluindo o desenvolvimento da memória e a secreção de anticorpos, necessários para as respostas aos antígenos proteicos.

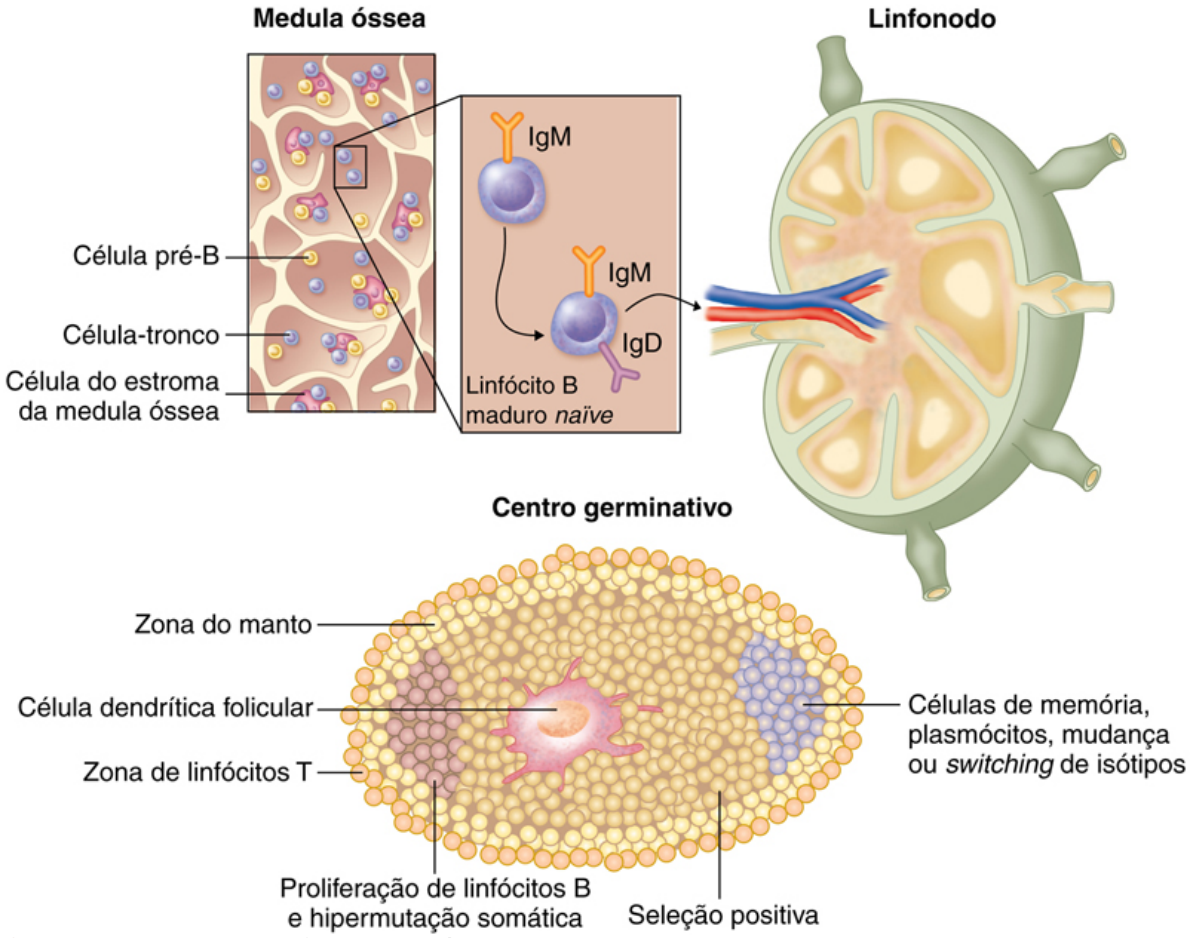

FIGURA 46-3 **Desenvolvimento e diferenciação de células B.**
As fases iniciais de desenvolvimento de células B ocorrem na medula óssea, com células que evoluem através de um programa de desenvolvimento determinado pelo rearranjo e expressão de genes de imunoglobulina (Ig). As células B imaturas com receptores para antígenos próprios multivalentes morrem na medula óssea. As células B sobreviventes coexpressam receptores de superfície IgD e IgM. Elas são semeadas nos órgãos linfoides periféricos, de onde migram para locais selecionados e recebem sinais para sobreviver e tornar-se células B *naïve* de vida mais longa. As células B de ligação ao antígeno e as células B apresentadoras de antígeno que recebem a ajuda de células T específicas de antígeno são ativadas através de moléculas secretadas e ligadas à membrana. As células B ativadas migram para os folículos, o que resulta na formação dos centros germinativos. As células B nos centros germinativos sofrem hipermutação somática dos genes de imunoglobulina; as células com alta afinidade para antígenos apresentados na superfície de células dendríticas foliculares são selecionadas para se diferenciar em células B de memória ou células plasmáticas.

Estimulação do Linfócito B

As células B maduras, mas *naïve*, nos órgãos linfoides secundários são ativadas por antígenos solúveis e ligados às células, transformando-se em células efetoras que secretam anticorpos. As células B respondem a uma grande variedade de antígenos, incluindo proteínas, polissacarídeos e lipídios. A ligação do antígeno de superfície celular às moléculas de IgM induz a agregação do BCR, o passo inicial na ativação de células B. Além da imunoglobulina de ligação ao antígeno, a BCR compreende duas proteínas, Ig-α e Ig-β. O heterodímero Ig-α/Ig-β funciona na transdução de sinal e dá início à cascata de sinalização intracelular de modo análogo à molécula CD3 do TCR. Assim, a composição do BCR, com unidades de transdução de sinal e unidades de ligação de ligantes, desenvolve eventos de sinalização que conduzem à indução de genes, algo semelhante ao que ocorre no TCR. A ativação do BCR é potenciada por correceptores, como acontece com o TCR. O complexo BCR-correceptor é constituído por CD81, CD19 e CD21, análogos aos correceptores do TCR, CD4 e CD8. O CD21 liga-se a fragmentos do complemento nos antígenos opsonizados que estão ligados pelo BCR, o que resulta na fosforilação da cauda intracelular do CD19 por uma tirosina-cinase e no aumento do sinal BCR-mediado.

Tal como as células T *naïve*, as células B *naïve* requerem sinais acessórios além do desencadeado pela ligação de seu receptor ao antígeno. Elas recebem segundos sinais tanto de células T auxiliares foliculares quanto de componentes microbianos. Componentes microbianos como os polissacarídeos bacterianos podem induzir a produção de anticorpos na ausência de células T auxiliares, que compreendem antígenos T-independentes ou timo-independentes.[6] No caso de antígenos de proteínas, que são timo- ou T-dependentes, a estimulação BCR inicial prepara a célula para uma interação subsequente com as células T auxiliares foliculares. Essas células B ativadas começam a entrar no ciclo celular; aumentam o número de moléculas na superfície celular, como CD80 e CD86, as quais fornecem sinais coestimuladores para as células T e estimulam positivamente certos receptores de citocinas. Como tal, essas células B são preparadas para ativar as células T auxiliares e para responder às citocinas secretadas pelas referidas células T, embora não possam diferenciar-se em células produtoras de anticorpos na ausência de células T auxiliares. Fatores de sobrevivência e diferenciação produzidos pelas células mieloides, como o fator de ativação de células B (BAFF), também estimulam as células B e ajudam a manter o *pool* de células B.[7]

Diferenciação de Linfócitos B

A diferenciação das células B ativadas por antígenos proteicos depende da interação com células T auxiliares. As células B usam seu receptor de antígeno não apenas para reconhecer antígenos, mas também para internalizá-los. Após o processamento de antígenos por endocitose, complexos peptídicos de MHC de classe II aparecem na superfície da célula, onde as células T $CD4^+$ específicas para o antígeno irão detectá-los. Além disso, as células B expressam moléculas coestimuladoras e proporcionam condições ótimas para a ativação das células T. Após a ativação, as células T $CD4^+$ expressam CD154, também conhecida como ligante de CD40, em sua superfície e são capazes de estimular a molécula CD40 em sua célula B parceira. A interação CD40-CD154 é essencial para a proliferação de células B e a subsequente diferenciação. Citocinas secretadas pelas células T auxiliares atuam em conjunto com CD154 para amplificar a diferenciação de células B e para determinar o tipo de anticorpo, controlando a mudança de isótipo. Os isótipos influenciam, de modo considerável, a versatilidade dos anticorpos como moléculas efetoras, e as citocinas induzem a mudança de isótipo ao estimular a ativação da transcrição de genes das regiões constantes da cadeia pesada e permitindo a passagem de transcrição do gene da cadeia pesada de IgM para IgG, IgA ou IgE.

A diferenciação e a maturação de células B dependente de célula T ocorrem nos centros germinativos, áreas especializadas nos tecidos linfoides secundários em que as células B se proliferam rapidamente, com a mutação da variável ou de uma porção de ligação ao antígeno de seus receptores de imunoglobulina à superfície (BCR) (Fig. 46-3). As células B que possuem receptores de afinidade mais elevada para o antígeno são selecionadas para sobrevivência com a ajuda de sinais específicos fornecidos por células T auxiliares foliculares, enquanto aquelas com menor afinidade morrem por apoptose. Esse processo permite a maturação por afinidade de células B, selecionando as que se ligam de forma mais eficaz ao antígeno e facilitando, assim, sua remoção. Uma vez que a hipermutação somática e a maturação por afinidade ocorrem no centro germinativo, também se passa a troca da classe de isótipo dos receptores de imunoglobulina.[8]

Linfócitos e Tecido Linfoide

O início de respostas imunes adaptativas depende de que raras células T e B específicas para o antígeno se encontrem com as células apresentadoras de antígeno e com o antígeno em questão. A probabilidade de reconhecimento de um antígeno específico no tecido por células T incomuns é baixa, e é pouco provável que um número suficiente de células apresentadoras de antígenos e de linfócitos possa ser reunido para proporcionar o impulso crucial. O sistema imune usa microestruturas linfoides especializadas para trazer antígenos para o local de tráfego e acúmulo de linfócitos. Órgãos linfoides secundários incluem: o baço, para antígenos transmitidos pelo sangue; os nódulos linfáticos, para antígenos encontrados em tecidos periféricos; e os tecidos associados à mucosa, aos brônquios e ao intestino, onde os antígenos são recolhidos nas superfícies epiteliais. Os linfócitos circulam através de órgãos linfoides secundários, constantemente à procura de seu antígeno. Seu direcionamento (*homing*) para os gânglios linfáticos é facilitado por microvasos especializados, chamados *vênulas endoteliais altas*, que fornecem a estrutura apropriada para que os linfócitos possam deixar a circulação e entrar no tecido. Os tecidos linfoides secundários desenvolveram várias estratégias para sequestrar o antígeno relevante. Antígenos em tecidos periféricos são encontrados inicialmente por células dendríticas, as quais, após a ativação, são mobilizadas para transportar o antígeno para os linfonodos locais pela drenagem linfática. Essas células dendríticas contendo antígenos entram nos linfonodos através do vaso linfático aferente e dirigem-se para as zonas ricas em células T, a fim de apresentar os antígenos processados a essas células. O resultado final desse processo é a acumulação e a concentração do antígeno em um ambiente que pode ser facilmente examinado pelas raras células T específicas de antígenos.

As células B são separadas das células T nos linfonodos, e estão localizadas nos folículos. Se, por envolvimento do antígeno, as células B encontrarem suas células T cognatas nos limites entre as áreas ricas em células T e o folículo, elas recebem estímulo para entrar nos centros germinativos juntamente com as células T auxiliares foliculares cognatas. Os centros germinativos contêm uma rede de células dendríticas foliculares que capturam as partículas antigênicas ou complexos imunes nas superfícies celulares. Esse antígeno não processado é capturado pelas células B específicas do antígeno, processado, apresentado e reconhecido pelas células T_{FH} específicas para o antígeno. Essas células T fornecem sinais através de citocinas e do contato célula-célula para suportar a reação do centro germinativo, um processo que inclui hipermutação somática, seleção por afinidade e comutação de isótipo (Fig. 46-3). Os centros germinativos são essenciais para a geração de plasmócitos secretores de anticorpos de longa duração e células B de memória.

O desenvolvimento do órgão linfoide é altamente dependente de estímulos ambientais. A relação simbiótica entre o sistema imune do hospedeiro e microrganismos é mais bem exemplificada no trato gastrointestinal. O desenvolvimento de tecido linfoide associado aos intestinos é absolutamente dependente da colonização bacteriana. Evidências crescentes sugerem que as interações simbióticas com o hospedeiro regulam as funções imunes adaptativas ao longo da vida. Distúrbios na microbiota bacteriana e falhas para manter a homeostase intestinal são importantes em diversas doenças, incluindo doença inflamatória intestinal (Cap. 141) e defeitos imunes associados ao HIV.

Memória

Uma consequência importante da imunidade adaptativa é a geração de memória imunológica, a base para a proteção de longa duração após uma infecção primária. A indução de memória através da vacinação é um dos grandes sucessos da medicina. A memória imunológica é definida como a capacidade de responder mais rápida e eficazmente a patógenos com contato prévio. As bases da memória imunológica são alterações qualitativas e quantitativas em células T e B específicas para um antígeno. Como resultado direto da expansão e da seleção clonal em respostas conduzidas por antígenos, a frequência de células B e T de memória, específicas para um antígeno, aumenta de 10 a 1.000 vezes, em comparação com os repertórios de células *naïve*. Os mecanismos por meio dos quais as células T e B de memória escapam à redução clonal nas fases terminais da resposta imune primária resultam da regulação positiva de um grupo selecionado de fatores de transcrição que asseguram a sobrevivência. O enriquecimento de células B e T específicas do antígeno aumenta a sensibilidade do sistema a novas exposições e fornece a vantagem de quatro a dez divisões celulares. Além do aumento em seu número, as células T e B de memória são funcionalmente diferentes de suas congêneres *naïve*. As células de memória são de longa duração e sobrevivem na presença de certas citocinas sem a necessidade de haver estimulação antigênica contínua, o que garante a memória imunológica durante toda a vida da célula. As células B de memória produzem, predominantemente, anticorpos IgG e IgA, com evidência de hipermutação somática e elevada afinidade para o antígeno. A expressão na superfície celular de anticorpos de elevada afinidade permite a captação mais eficiente do antígeno, o que melhora, de forma crucial, a interação com as células T. Ao encontrar o antígeno, as células B de memória transformam-se em células plasmáticas secretoras de anticorpos ou voltam a entrar no centro germinativo, onde a elevada afinidade de seu receptor de imunoglobulina lhes dá uma vantagem competitiva sobre as células B *naïve* na ligação ao antígeno, levando à maturação progressiva da afinidade de moléculas de anticorpo somaticamente mutantes.

Uma vez que o TCR não sofre mudança de isótipo ou maturação de afinidade, é mais difícil distinguir as células T de memória de células T *naïve* ou efetoras. Em contraste com as células efetoras, as células T apresentam falta de marcadores de ativação e necessitam de estimulação de antígeno para retomar as funções efetoras. No que diz respeito à comparação com as células T *naïve*, as células T de memória têm um limiar de ativação mais baixo e são menos dependentes de sinais coestimuladores. Em essência, suas necessidades de estimulação antigênica são menores e seu tamanho clonal é maior, o que permite respostas rápidas e eficientes aos encontros secundários com antígenos. Além disso, as células T de memória retomam as funções efetoras sem necessidade de sofrer divisão celular.

Tolerância Imunológica e Autoimunidade

A ausência de resposta a antígenos próprios é uma propriedade fundamental do sistema imunitário e uma condição *sine qua non* para manter a integridade do tecido do hospedeiro. A distinção próprio/não próprio é relativamente simples para o sistema imunológico inato, em que os receptores de moléculas *nonself* são geneticamente codificados e evolutivamente selecionados. A distinção próprio/não próprio é muito mais complexa para o sistema imunitário adaptativo, em que os receptores específicos para o antígeno são gerados aleatoriamente e todo o espectro de antígenos pode ser reconhecido. Assim, o sistema imunológico adaptativo deve adquirir a capacidade de distinguir entre o *próprio* e o *não próprio*. Diversos mecanismos distintos são usados, chamados, coletivamente, de *tolerância*. A tolerância é antígeno-específica; sua indução exige o reconhecimento de antígeno pelos linfócitos em uma configuração definida. A falha da autotolerância resulta em respostas imunes contra os autoantígenos. Tais reações são chamadas *autoimunidade* e podem dar origem a doenças inflamatórias crônicas autoimunes.

Mecanismos de tolerância central e periférica podem ser diferenciados. Na tolerância central, linfócitos autorreativos são eliminados durante o desenvolvimento. Esse processo de seleção negativa é especialmente importante para as células T. Durante o desenvolvimento no timo, as células T que reconhecem o antígeno com elevada afinidade, em particular os antígenos que são constitutivamente expressos em células apresentadoras de antígeno, são eliminadas. A tolerância central para as células B obedece aos mesmos princípios. O reconhecimento de antígeno pelas células B em desenvolvimento na medula óssea induz a apoptose, ou edição do receptor que substitui o receptor autorreativo por um contendo o produto de um gene de cadeia leve rearranjado. A seleção negativa é especialmente importante para as células B que reconhecem antígenos multivalentes, uma vez que não dependem do auxílio de células T e não podem ser perifericamente controladas.

Nem todas as células T autorreativas sofrem eliminação central do repertório; certos antígenos não são encontrados em densidade suficiente no timo. Além disso, todas as células T apresentam certo grau de autorreatividade, necessário para a seleção positiva no timo e para a sobrevivência periférica. Os mecanismos de tolerância das células T periféricas incluem (1) anergia, (2) eliminação periférica, (3) ignorância clonal e (4) supressão de respostas imunes por células T reguladoras. A anergia das células T é transitória e ativamente mantida. É induzida quando as células T $CD4^+$ reconhecem os antígenos apresentados por moléculas MHC de classe II sem receber outros sinais coestimuladores. Em geral, as moléculas coestimuladoras, como CD80 e CD86, estão restritas às células apresentadoras de antígeno, e sua expressão depende de reconhecimento microbiano, conduzindo à ativação das células apresentadoras de antígeno. A apresentação de complexo peptídeo-MHC às células T por células de apresentação de antígeno imaturas, inativas ou em repouso, ou por qualquer outra célula periférica de apresentação de antígeno, resulta em anergia, pois essas células, normalmente, não possuem a expressão de moléculas coestimuladoras. Células dendríticas imaturas nos tecidos precisam ser ativadas por citocinas ou pelo reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) para estimular e não "anergizar" as células T. Um segundo mecanismo de tolerância, a eliminação periférica, é induzido como consequência de uma hiperestimulação. A hiperestimulação de células T (p. ex., por doses elevadas de antígeno e de concentrações elevadas de IL-2) ativa, preferencialmente, as vias pró-apoptóticas e conduz à eliminação da resposta por células T específicas. Esse mecanismo pode ser responsável pela eliminação de células T específicas para antígenos próprios periféricos e para antígenos estranhos presentes em grande quantidade durante a infecção. Considerando que a indução da anergia e a morte celular induzida por ativação resultam diretamente do reconhecimento do antígeno, o terceiro mecanismo de tolerância, a ignorância clonal, é menos bem compreendido. A ignorância clonal é definida como a presença de linfócitos autorreativos que não reconhecem ou não respondem a antígenos periféricos. Essas células permanecem sensíveis aos ataques antigênicos nas condições apropriadas. Um exemplo de ignorância clonal é a incapacidade de resposta a antígenos sequestrados que não estão acessíveis ao sistema imunológico. Devem existir, no entanto, outros mecanismos, uma vez que a ignorância clonal também tem sido demonstrada para antígenos acessíveis. Em quarto lugar, as células Treg desempenham papel crucial na manutenção da tolerância periférica. Durante uma resposta imune, as células T podem adquirir a capacidade de produzir citocinas reguladoras, tais como TGF-β, IL-10 ou IL-4, que atenuam ou suprimem as respostas imunes. Um subgrupo específico de células T reguladoras, as células T $CD4^+$ Foxp3, foi identificado e caracterizado. Aproveitar as frequências e a função dessas células pode oferecer uma abordagem promissora para restaurar a tolerância periférica no tratamento de doenças autoimunes ou facilitar a tolerância do transplante; sua eliminação ou supressão funcional tem a capacidade de potencializar a imunoterapia do câncer.

Um mecanismo de importância crítica na tolerância periférica de células B é mantido através da ausência de células T auxiliares. As células B requerem sinais de células T para se diferenciar em células efetoras. Os linfócitos B que reconhecem autoantígenos na periferia, na ausência de células T auxiliares, são anérgicos ou incapazes de entrar nos folículos linfoides, onde possam receber a ajuda das células T, excluindo, de modo eficaz, as respostas imunes.

A geração e a manutenção de autotolerância podem falhar, caso em que as respostas autoimunes são geradas. Em geral, as doenças inflamatórias crônicas induzidas pela insuficiência de tolerância acometem cerca de 5% da população geral. Dada a complexidade da regulação, é surpreendente que doenças autoimunes não sejam mais frequentes. Acredita-se que a maioria das doenças autoimunes resulte da disfunção do sistema imunológico adaptativo, embora a ativação do sistema imune inato possa definir o início de uma resposta imune adaptativa autorreativa. Muitos modelos de autoimunidade contam com a hipótese de que a anergia periférica seja quebrada. A expressão aberrante de moléculas coestimuladoras em células apresentadoras de antígenos não especializadas ou a inapropriada ativação das células dendríticas nos tecidos definem o palco para a indução de respostas de células T "proibidas". Além disso, as células B autorreativas que reconhecem antígenos próprios complexados com antígenos estranhos podem capturar esse complexo e receber a ajuda de células T específicas para o antígeno estranho. A autoimunidade também pode surgir se a ignorância antigênica for quebrada. Isso poderá acontecer no caso de quebras de barreiras teciduais, tornando acessíveis os antígenos que, em geral, estão isolados do sistema imunológico, tais como antígenos do sistema nervoso central ou do olho. Os mecanismos de tolerância de anergia ou ignorância clonal também podem falhar, no caso de um antígeno estranho ser suficientemente diferente de um autoantígeno em dar início a uma resposta imune mas suficientemente semelhante para que as células T ativadas estimulem as funções efetoras de células B e T (mimetismo molecular).

Referências Gerais

1. Klein L, Kyewski B, Allen PM, et al. Positive and negative selection of the T cell repertoire: what thymocytes see (and don't see). *Nat Rev Immunol*. 2014;14:377–391.
2. Fu G, Rybakin V, Brzostek J, et al. Fine-tuning T cell receptor signaling to control T cell development. *Trends Immunol*. 2014;35:311–318.
3. Hubo M, Trinschek B, Kryczanowsky F, et al. Costimulatory molecules on immunogenic versus tolerogenic human dendritic cells. *Front Immunol*. *2013*;4:82.
4. Peters A, Yosef N. Understanding Th17 cells through systematic genomic analyses. *Curr Opin Immunol*. 2014;28:42–48.
5. Luning Prak ET, Monestier M, Eisenberg RA. B cell receptor editing in tolerance and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1217:96–121.
6. Bortnick A, Allman D. What is and what should always have been: long-lived plasma cells induced by T cell-independent antigens. *J Immunol*. 2013;190:5913–5918.
7. Rickert RC, Jellusova J, Miletic AV. Signaling by the tumor necrosis factor receptor superfamily in B-cell biology and disease. *Immunol Rev*. 2011;244:115–133.
8. Matthews AJ, Zheng S, DiMenna LJ, et al. Regulation of immunoglobulin class-switch recombination: choreography of noncoding transcription, targeted DNA deamination, and long-range DNA repair. *Adv Immunol*. 2014;122:1–57.

Mecanismos do dano tecidual mediado pelo sistema imunológico

Jane E. Salmon

A resposta imune adaptativa

Definição

A resposta imune adaptativa é um componente crucial na defesa do hospedeiro contra infecções. Sua característica única e distinta é a habilidade em reconhecer especificamente os patógenos, com base na seleção clonal dos linfócitos que apresentem receptores específicos para os antígenos. Antígenos que não tenham relação com agentes infecciosos também podem iniciar respostas imunológicas adquiridas. Muitas doenças clinicamente importantes são caracterizadas por respostas imunes normais direcionadas contra um antígeno inadequado, em geral na ausência de infecção. Respostas imunológicas direcionadas contra antígenos não infecciosos ocorrem na alergia, em que o antígeno é uma substância estranha inócua, e nos processos autoimunes, em que a resposta é contra um antígeno próprio.

Os mecanismos efetores que eliminam os patógenos nas respostas imunes adaptativas são essencialmente idênticos aos da imunidade natural. A característica do reconhecimento de um antígeno específico da resposta imune adaptativa parece ter sido anexada a um sistema de defesa natural preexistente. Como resultado, as células inflamatórias e moléculas do sistema imunológico inato são essenciais para as funções efetoras de linfócitos B e T, bem como para iniciar respostas protetoras, que medeiam a lesão tecidual na alergia, autoimunidade e hipersensibilidade.

Mecanismos Efetores

As ações efetoras dos anticorpos dependem quase inteiramente do recrutamento das células e das moléculas do sistema imunológico adquirido. Os anticorpos são adaptadores que ligam os antígenos às células inflamatórias não específicas e direcionam suas respostas efetoras destrutivas. Também ativam o sistema complemento – o que potencializa a opsonização dos antígenos –, recrutam células fagocitárias e amplificam (ou "complementam") o dano iniciado pelos anticorpos. O isótipo ou classe dos anticorpos produzidos determina quais mecanismos efetores serão utilizados.

Os receptores de imunoglobulinas (Ig) ligados às células constituem a ligação entre os aspectos humoral e celular da cascata imunológica e são parte integrante do processo pelo qual materiais estranhos e endógenos opsonizados são identificados e destruídos. Esses locais de ligação situados nas células para anticorpos, denominados *receptores Fc*, interagem com a região constante (porção Fc) da cadeia pesada de imunoglobulina de uma classe de anticorpos específicos, independentemente de sua especificidade antigênica. As células acessórias sem especificidade intrínseca, como os neutrófilos, os macrófagos e os mastócitos, são recrutadas para participar das respostas inflamatórias por intermédio da interação de seu receptor Fc com anticorpos específicos para o antígeno em questão. Receptores distintos para cada isótipo de imunoglobulina são expressos em diferentes células efetoras.

Os receptores da IgG (FcγRs) são um grupo diverso de receptores expressos como moléculas de superfície de células hematopoiéticas nos fagócitos (macrófagos, monócitos, neutrófilos), plaquetas, mastócitos, eosinófilos e células *natural killer* (NK). Os FcγRs manifestam-se muitas vezes como pares estimuladores e inibidores.[1] A ativação dos FcγRs estimuladores dá início a uma série de eventos, inclusive fagocitose, citotoxicidade celular mediada e dependente de anticorpos, secreção de grânulos e liberação de mediadores inflamatórios, tais como citocinas, oxidantes reativos e proteases. Uma ampla diversidade estrutural entre os membros da família do FcγR leva a diferenças na capacidade de ligação, nas vias de transdução de sinais e nos padrões de expressão específicos do tipo de célula. Essa diversidade permite que o complexo IgG ative um amplo programa de funções celulares relevantes para a inflamação, a defesa do hospedeiro e a autoimunidade. A ativação de fagócitos é desencadeada por FcγRs estimuladores, o que facilita o reconhecimento, a absorção e a destruição de alvos revestidos com anticorpos, enquanto a IgG multivalente que se liga aos FcγRs em plaquetas leva à trombose e à agregação de plaquetas, e a que se liga aos FcγRs em células NK atua como mediadora da citotoxidade de alvos revestidos com anticorpos.

A IgE liga-se a FcεRs de alta afinidade em mastócitos, basófilos e eosinófilos ativados.[2] Em contraste com os FcγRs, que são de baixa afinidade e se ligam à IgG multivalente em vez de a moléculas de IgG individuais circulantes, os FcεRs podem ligar-se à IgE monomérica. um único mastócito pode ser armado com moléculas de IgE específicos para diferentes antígenos, todos ligados a FcεRs de superfície. Os mastócitos, situados sob a mucosa do trato gastrointestinal e do trato respiratório e sob a camada da derme, esperam pela exposição a antígenos multivalentes, que produzem uma ligação cruzada na IgE da superfície, ligada aos FcεRs, conduzindo à liberação de grânulos que contêm histamina e à geração de citocinas e outros mediadores inflamatórios. A ativação dos eosinófilos mediada por IgE, células normalmente presentes no tecido conjuntivo dos epitélios respiratório, urogenital e gastrointestinal, leva à liberação de proteínas granulares altamente tóxicas, radicais livres e mediadores químicos, como as prostaglandinas, as citocinas e as quimiocinas. Elas amplificam a resposta inflamatória local por meio da ativação de células endoteliais, do recrutamento e da ativação de mais eosinófilos e leucócitos. Grânulos pré-embalados e FcεRs de alta afinidade que se ligam à IgE livre monomérica permitem uma resposta imediata a patógenos ou alérgenos no primeiro local de entrada, no qual residem as células portadoras de FcεR.

Os FcγRs inibidores, que modulam o limiar de ativação e desligam os sinais de ativação, são elementos essenciais na regulação da função efetora. Já que tanto os receptores Fc inibidores quanto os de estimulação geralmente são expressos na mesma célula, a resposta efetora em uma célula em particular representa o balanço entre os sinais de estimulação e de inibição. Os FcγRs inibidores podem diminuir as respostas desencadeadas pelos FcεRs em mastócitos e a inflamação mediada por FcγR nos locais de deposição de complexos imunes.

As atividades efetoras iniciadas pela IgG e pela IgM também podem ser mediadas pelo sistema complemento (Cap. 50). As imunoglobulinas multiméricas ligadas a antígenos podem iniciar a ativação da via clássica do complemento, levando ao aumento da fagocitose de complexos antígeno-anticorpo, da permeabilidade vascular local e do recrutamento e da ativação das células inflamatórias. O alvo do dano é determinado pelo anticorpo, e sua extensão é definida pela sinergia entre as atividades das imunoglobulinas e do complemento.

As células T efetoras antígeno-específicas também podem iniciar o dano tecidual. Ao serem expostas a um antígeno apropriado, as células T de memória são estimuladas a liberar citocinas e quimiocinas que ativam as células endoteliais locais, recrutam e ativam os macrófagos e outras células inflamatórias. As células efetoras direcionadas pelas citocinas derivadas das células T, ou as próprias células T citotóxicas, são responsáveis pelo dano tecidual. As células T auxiliares tipo 1 (T_H1) produzem interferon-γ (IFN-γ) e ativam macrófagos para que causem lesões, enquanto as células T_H2 produzem interleucina-4 (IL-4), IL-5 e eotaxina (uma quimiocina específica de eosinófilos), desencadeando as respostas inflamatórias em que predominam os eosinófilos. As células T_H17 secretam várias moléculas efetoras, incluindo IL-17, que atuam em células imunes e não imunes para desencadear diferenciação; liberar moléculas antimicrobianas, citocinas e quimiocinas; e efetuar o recrutamento para os locais de inflamação.[3]Recentemente, foram identificados novos subconjuntos de células T_H efetoras, incluindo células T auxiliares foliculares (T_{FH}), que proporcionam ajuda às células B nos centros germinativos e, portanto, são reguladoras-chave de respostas humorais e produção de anticorpos.

Reações de hipersensibilidade

Em indivíduos predispostos, os antígenos ambientais inócuos podem estimular uma resposta imune adaptativa, memória imunológica e, em uma exposição posterior ao antígeno, inflamação. Essas "reações exageradas" do sistema imunológico a antígenos ambientais inofensivos (alérgenos), chamadas de *hipersensibilidade* ou *alergias*, produzem lesão nos tecidos e podem causar doenças graves. As reações de hipersensibilidade são divididas em quatro tipos, de acordo com os mecanismos efetores

pelos quais são produzidas (Tabela 47-1). As moléculas de anticorpos são os efetores para as reações de hipersensibilidade tipos I, II e III, enquanto, no caso das reações do tipo IV, são as células T específicas para o antígeno.[4]

Tabela 47-1

Quatro principais tipos de reação de hipersensibilidade imunologicamente mediada*

Especificidade imunológica	Tipo I (anticorpo IgE)	Tipo II (anticorpo IgG)	TIPO III (anticorpo IgG)	*TIPO IV (CÉLULAS T)*			
				Células T_H1	*Células T_H2*	*Células T_H17*	*Linfócitos T*
Antígeno	Alérgeno antígeno solúvel	Antígeno associado à célula ou matriz	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno associado à célula
Mecanismo efetor	Ativação de mastócitos dependentes de FcεRI ou FcgRIII, com liberação de mediadores/citocinas	Células $FcgR^+$ (fagócitos, células NK), complemento	Células $FcgR^+$, complemento	Ativação de macrófagos	Ativação de eosinófilos	Ativação de macrófagos Ativação de neutrófilos	Citotoxicidade direta
Exemplos	Anafilaxia sistêmica, asma, rinite alérgica, urticária, angioedema	Certas reações a medicamentos e as reações a transfusões de sangue incompatíveis	Reação de Arthus e outras reações mediadas por complexos imunes (p. ex., doença do soro, endocardite bacteriana subaguda)	Dermatite de contato, reação à tuberculina	Inflamação alérgica crônica (p. ex., asma crônica, rinite alérgica crônica)	Dermatite de contato, dermatite atópica, asma, artrite reumatoide	Dermatite de contato (p. ex., hera venenosa), reações a determinadas células infectadas por vírus, alguns casos de rejeição do enxerto

De Coombs RRA, Gell PGH: Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PGH, Coombs RA, eds. *Clinical Aspects of Immunology.* Oxford, UK: Blackwell; 1963; e Janeway C, Travers P, Walport M, Shlomchick M: *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th ed. New York: Garland Publishing; 2001.

FcγR = Fc receptor para imunoglobulina G; FcεR = Fc receptor para imunoglobulina E; NK = *natural killer*.

* Reações de hipersensibilidade foram classificadas em quatro tipos por Coombs e Gell (1963) e modificadas por Janeway *et al*. (2001).

As doenças autoimunes se caracterizam pela presença de anticorpos e células T específicas para os aloantígenos nos tecidos-alvo. Os mecanismos de reconhecimento e as funções efetoras que causam dano aos tecidos nas doenças autoimunes se assemelham aos mecanismos iniciados em resposta a patógenos e antígenos ambientais. Esses mecanismos lembram determinadas reações de hipersensibilidade e podem ser classificados de acordo com tais reações (Tabela 47-2). As doenças autoimunes causadas por anticorpos contra antígenos na superfície celular ou na matriz extracelular correspondem às reações de hipersensibilidade tipo II; as doenças causadas pela formação de imunecomplexos solúveis que, posteriormente, são depositados nos tecidos correspondem às reações de hipersensibilidade do tipo III; as doenças causadas pelas células T correspondem à hipersensibilidade do tipo IV. Em geral, vários desses mecanismos patogênicos estão envolvidos na doença autoimune. Entretanto, as respostas pela IgE não estão associadas aos danos das doenças autoimunes.

Tabela 47-2

Classificação de doenças autoimunes de acordo com o mecanismo de lesão tecidual

REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE	DOENÇA AUTOIMUNE	AUTOANTÍGENO
TIPO II		
Anticorpo contra antígenos da superfície celular	Anemia hemolítica autoimune	Antígenos do grupo sanguíneo Rh, antígeno I
	Púrpura trombocitopênica autoimune	Glicoproteína integrina de plaquetas IIb/IIIa
Anticorpo contra receptores	Doença de Graves	Receptor hormonal estimulador da tireoide (anticorpos agonistas)
	Miastenia *gravis*	Receptor de acetilcolina (anticorpos antagonistas)
Anticorpos contra antígenos da matriz	Síndrome de Goodpasture	Colágeno na membrana basal (cadeia-α_3 de colágeno do tipo IV)
	Pênfigo vulgar	Caderina epidérmica (desmogleína)
TIPO III		
Doenças do complexo imune	Crioglobulinemia essencial mista	Complexos IgG de fator reumatoide (com ou sem antígenos da hepatite C)
	Lúpus eritematoso sistêmico	DNA, histonas, ribossomos, proteínas binucleares
TIPO IV		
Doenças mediadas pelas células T	Diabetes melito dependente de insulina	Antígeno de células B pancreáticas
	Artrite reumatoide	Antígeno de conjunto sinovial desconhecido
	Esclerose múltipla	Proteína básica de mielina, proteína de proteolipídio

Reações de Hipersensibilidade do Tipo I

As reações de hipersensibilidade do tipo I (Fig. 47-1) são desencadeadas pela interação entre o antígeno e a IgE específica para o antígeno ligada aos FcεRs em mastócitos, levando à ativação destes últimos. Enzimas proteolíticas e mediadores tóxicos, como a histamina, são imediatamente liberados de grânulos pré-formados, enquanto quimiocinas, citocinas e leucotrienos são sintetizados após a ativação. Juntos, esses mediadores aumentam a permeabilidade vascular, destroem as proteínas da matriz dos tecidos, promovem a produção e a ativação de eosinófilos [IL-3, IL-5 e fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF)], e causam o influxo de leucócitos efetores [fator de necrose tumoral α (TNF-α), fator de ativação de plaquetas e proteína inflamatória de macrófagos (MIP-1)], constrição da musculatura lisa, estimulação da secreção de muco e amplificação da resposta das células T_H2 (IL-4 e IL-13). Os eosinófilos e os basófilos, ativados pelos FcεRs na superfície celular, liberam rapidamente proteínas granulares altamente tóxicas (proteína básica principal, peroxidase eosinofílica e colagenase) e, por um período maior, produzem citocinas (IL-3, IL-5 e GM-CSF), quimiocinas (IL-8), prostaglandinas e leucotrienos, os quais, por sua vez, ativam células epiteliais, leucócitos e eosinófilos, a fim de aumentar a inflamação local e o dano tecidual.

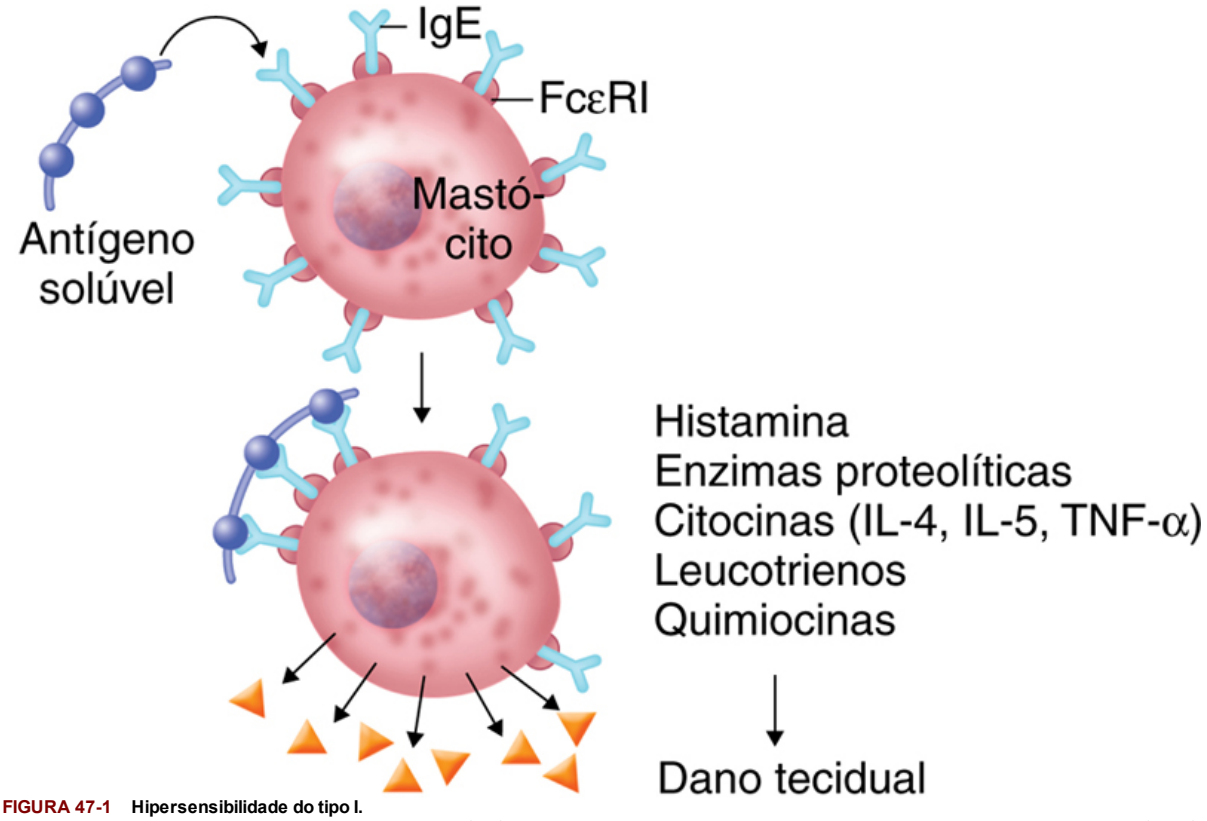

FIGURA 47-1 Hipersensibilidade do tipo I.
Respostas do tipo I são mediadas pela imunoglobulina E (IgE), a qual induz a ativação de mastócitos. A ligação cruzada do receptor para IgE (FcεR) em mastócitos, desencadeada pela interação do antígeno multivalente com a IgE específica para o antígeno ligada ao FcεR, conduz à liberação de grânulos pré-formados contendo histamina e proteases. As citocinas, quimiocinas e os mediadores lipídicos são sintetizados após a ativação das células. IL = interleucina; TNF = fator de necrose tumoral.

As células efetoras portadoras de FcεR agem de forma coordenada. A reação alérgica inflamatória imediata iniciada pelos produtos liberados pelos mastócitos é seguida de uma fase tardia que envolve o recrutamento e a ativação de eosinófilos, basófilos e linfócitos T_H2.[5] As manifestações das reações mediadas pela IgE dependem do local em que o mastócito é ativado. Os mastócitos residem nos tecidos vasculares e epiteliais espalhados pelo corpo. Em um hospedeiro sensibilizado (um indivíduo que responde com IgE aos antígenos), a reexposição ao antígeno provoca as respostas de hipersensibilidade do tipo I somente nos mastócitos expostos a ele. A inalação de antígenos causa broncoconstrição e aumento na secreção de muco (asma e rinite alérgica), e sua ingestão conduz ao aumento de peristalse e hipersecreção (diarreia e vômitos), enquanto a presença de antígeno no tecido subcutâneo leva a aumento da permeabilidade vascular e edema (urticária e angioedema). Antígenos no sangue causam ativação sistêmica dos mastócitos, aumento na permeabilidade capilar, hipotensão, edema e contratura da musculatura lisa — características da anafilaxia.

Reações de Hipersensibilidade do Tipo II

As reações de hipersensibilidade do tipo II (Fig. 47-2) são causadas pela alteração química dos antígenos associados à matriz ou à superfície celular, o que gera epítopos "estranhos" para os quais o sistema imunológico não exibe tolerância. As células B respondem a esse desafio antigênico produzindo IgG, que se liga a essas células modificadas, tornando-as suscetíveis à destruição por meio de ativação do complemento, fagocitose e citotoxicidade dependente de anticorpos.

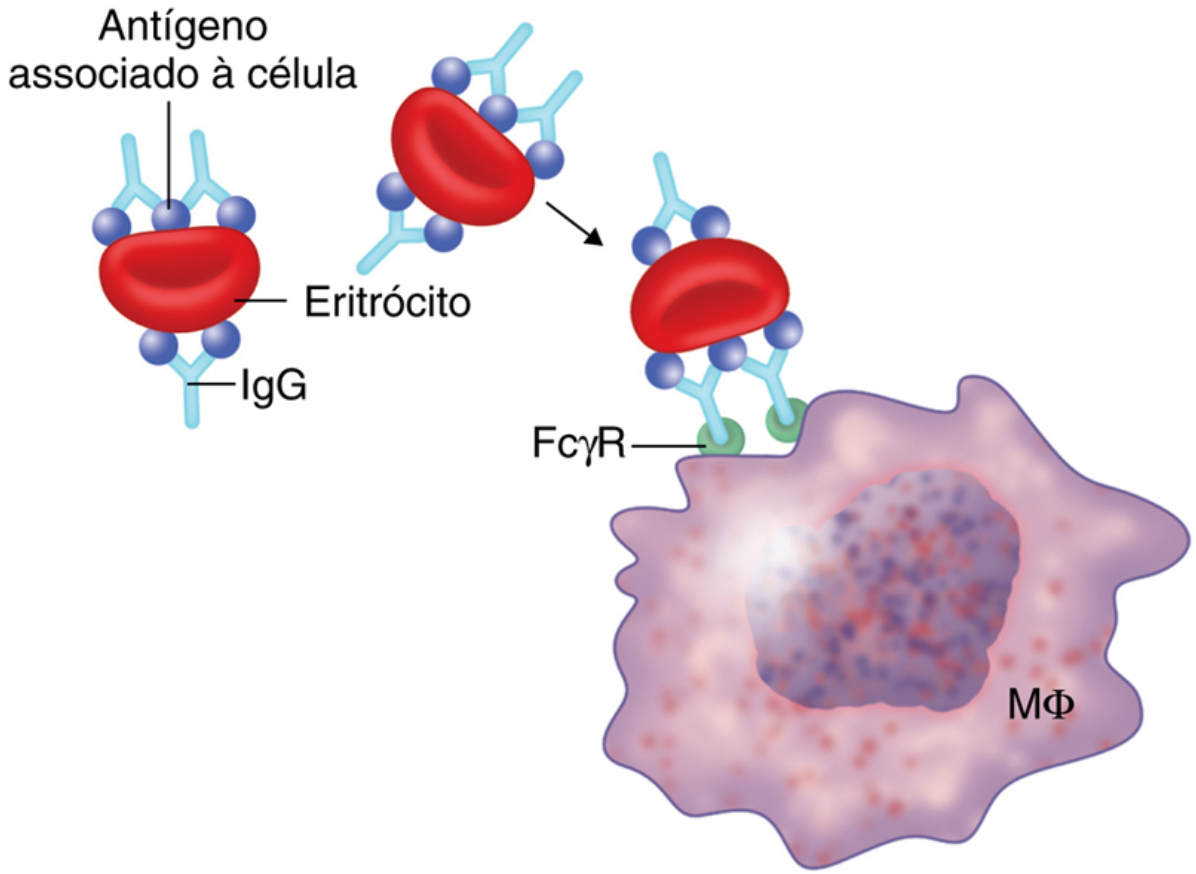

FIGURA 47-2 Hipersensibilidade do tipo II.
As respostas do tipo II são mediadas pela imunoglobulina G (IgG), dirigida contra a superfície celular ou os antígenos da matriz, o que dá início a respostas efetoras através do receptor Fc para IgG (FcgR) e do complemento. As contribuições relativas dessas vias variam de acordo com a subclasse de IgG e a natureza do antígeno. Apenas a fagocitose mediada por FcgR por macrófagos (MΦ) está representada nessa figura. A ativação de componentes do complemento poderia resultar na ligação de C3b à membrana de glóbulos vermelhos, tornando os glóbulos vermelhos sensíveis à fagocitose e levando à formação do complexo de ataque à membrana e lise celular.

Esse fenômeno é visto clinicamente quando medicamentos interagem com constituintes do sangue e alteram seus antígenos celulares. A anemia hemolítica, causada pela destruição imunológica de eritrócitos (Cap. 160), e a trombocitopenia, provocada pela destruição de plaquetas (Cap. 172), ambas reações de hipersensibilidade do tipo II, são efeitos colaterais de determinados medicamentos. As moléculas do fármaco, quimicamente reativas, ligam-se de modo covalente à superfície dos glóbulos vermelhos ou plaquetas, criando novos epítopos que, em um pequeno subconjunto de indivíduos, são reconhecidos como antígenos estranhos pelo sistema imunológico e estimulam a produção de anticorpos IgM e IgG, os quais reagem com o conjugado de fármaco e proteína da superfície celular. A IgG específica da penicilina liga-se às proteínas modificadoras de penicilina nos glóbulos vermelhos do sangue e desencadeiam a ativação da cascata do complemento. A ativação dos componentes do complemento de C1 a C3 resulta na ligação covalente de C3b à membrana dos eritrócitos, tornando-os suscetíveis à fagocitose, no baço ou no fígado, pelos macrófagos portadores do receptor de complemento e FcγR. A ativação dos componentes do complemento de C1 a C9 e a formação do complexo de ataque à membrana causam a lise intravascular dos eritrócitos. Os fatores que predispõem somente algumas pessoas a reações de hipersensibilidade do tipo II induzidas por medicamentos são desconhecidos. A penicilina, a quinidina e a metildopa têm sido associadas à anemia hemolítica e à trombocitopenia por esse mecanismo. Outro exemplo é a trombocitopenia ou a trombose induzida pela heparina, uma complicação grave, potencialmente fatal, que ocorre entre 1% e 3% dos pacientes expostos à heparina (Cap. 172). As interações entre heparina, fator humano plaquetário 4, anticorpos contra o complexo heparina-fator humano de plaquetas 4, plaquetas FcγRIIA e FcγRs esplênicos (que removem as plaquetas opsonizadas) estão envolvidas na patogênese da doença.

Autoanticorpos direcionados ao antígeno na superfície celular ou na matriz extracelular provocam dano tecidual por meio de mecanismos semelhantes às reações de hipersensibilidade do tipo II. Anticorpos IgG ou IgM contra os eritrócitos levam à destruição celular na anemia hemolítica autoimune, pois as células opsonizadas (cobertas por IgG ou IgM e complemento) são removidas da circulação pelos fagócitos do baço e do fígado ou são destruídas pela formação do complexo de ataque à membrana. A destruição das plaquetas na púrpura trombocitopênica autoimune ocorre por meio de um processo semelhante. Como as células nucleadas expressam proteínas reguladoras do complemento ligadas às suas membranas, mostram-se menos sensíveis à destruição pelo complexo de ataque à membrana, mas, quando cobertas por anticorpos, tornam-se alvos para a fagocitose ou para a citotoxicidade dependente de anticorpos. Esse mecanismo é responsável por neutropenia autoimune e aloimune (Cap. 167).

Anticorpos IgM e IgG que reconhecem antígenos nos tecidos ou que se ligam a antígenos extracelulares podem causar dano inflamatório local por meio de mecanismos do FcγR e do complemento. O pênfigo vulgar (Cap. 439) é uma doença grave em que há formação de bolhas, resultado da perda de adesão entre ceratinócitos, e que é causada por autoanticorpos contra a porção extracelular da desmogleína 3, uma estrutura intracelular de adesão dos ceratinócitos da epiderme. Outro exemplo de reação de hipersensibilidade do tipo II é a doença de Goodpasture (Cap. 121), em que os anticorpos contra a cadeia α_3 de colágeno do tipo IV (o colágeno da membrana basal) são depositados nas membranas basais dos glomérulos e dos pulmões. Os autoanticorpos ligados aos tecidos ativam os monócitos, os neutrófilos e os basófilos através dos FcγRs, dando início à liberação de proteases, oxidantes reativos, citocinas e prostaglandinas. A ativação local do complemento, especialmente de C5a, recruta e ativa as células inflamatórias, o que amplifica o dano tecidual. As células adjacentes sofrem lise pela montagem do complexo de ataque à membrana ou pela citotoxicidade dependente de anticorpos, iniciada pelo FcγR.

Autoanticorpos contra receptores na superfície celular causam doenças, pela estimulação ou inibição da função do receptor. Na miastenia *gravis* (Cap. 422), os autoanticorpos contra os receptores de acetilcolina nas células dos músculos esqueléticos se ligam ao receptor e induzem a internalização e a degradação nos lisossomos, o que reduz a eficácia da transmissão neuromuscular e causa fraqueza muscular progressiva. Em contrapartida, a doença de Graves (Cap. 226) se caracteriza por autoanticorpos que agem como agonistas. Autoanticorpos contra os receptores de hormônio estimulador da tireoide se ligam a eles, mimetizando o ligante natural, induzindo aumento na produção do hormônio tireoidiano, abalando o mecanismo de feedback e causando hipertireoidismo.

Reações de Hipersensibilidade do Tipo III

As reações de hipersensibilidade do tipo III (Fig. 47-3) são causadas pela deposição, nos tecidos, de pequenos complexos imunes solúveis que contêm antígenos e anticorpos IgG de alto grau de afinidade dirigidos contra esses antígenos. A deposição localizada de imunecomplexos ativa mastócitos e fagócitos que contêm FcγR, dando início a uma a cascata do complemento, sendo todos esses mecanismos causadores de dano tecidual.[6]

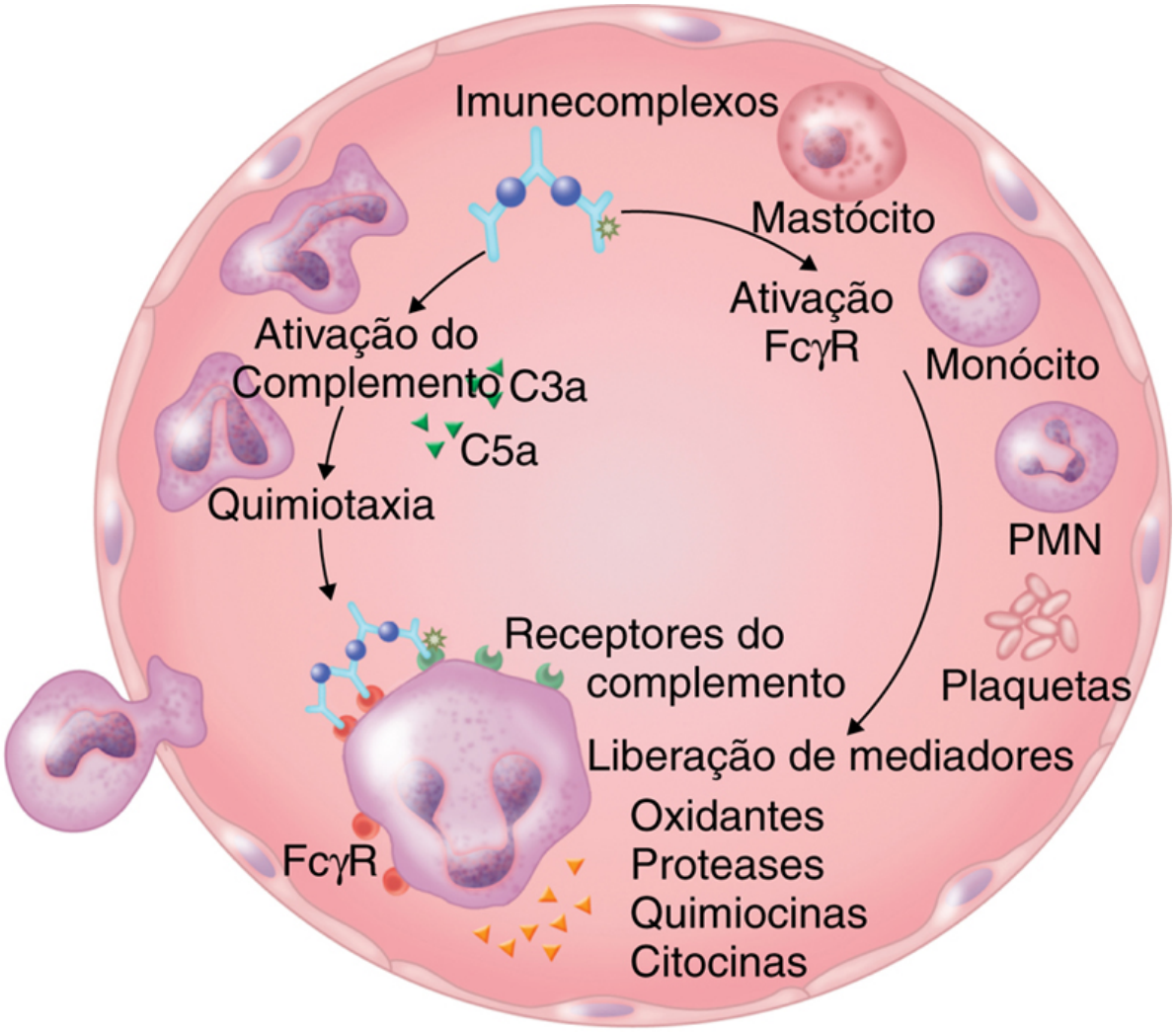

FIGURA 47-3 Hipersensibilidade tipo III.
Respostas do tipo III são mediadas por imunoglobulina G (IgG) dirigida contra antígenos solúveis. A deposição localizada de complexos imunes ativa mastócitos, monócitos, neutrófilos e plaquetas com o receptor Fc para IgG (FcgR), dando início a uma cascata do complemento – todos mecanismos causadores de danos nos tecidos. A geração de componentes do complemento C3a e C5a recruta e estimula as células inflamatórias, amplificando as funções efetoras. PMN = leucócitos polimorfonucleares (também chamados de *neutrófilos*).

Imunecomplexos são gerados em todas as respostas que envolvem os anticorpos. Entretanto, sua formação e seu destino dependem das propriedades biofísicas e imunológicas do antígeno e do anticorpo. Essas propriedades incluem tamanho, carga elétrica e valência do antígeno; classe e subclasse do anticorpo; grau de afinidade da interação antígeno-anticorpo, carga elétrica e concentração do anticorpo; razão molar da quantidade disponível de antígeno e de anticorpo e habilidade do imunecomplexo em interagir com as proteínas do sistema complemento. O tamanho da grade formada pelo imunecomplexo é fortemente influenciado pelo tamanho físico e a valência do antígeno, pela constante de associação de anticorpo para o antígeno, pela razão molar entre antígeno e anticorpo, bem como pela concentração absoluta dos reagentes. Os agregados maiores fixam o complemento de forma mais eficaz, apresentam maior variedade de multivalentes de ligantes para o complemento e FcγRs para se ligar e são aprisionados mais rapidamente pelas células mononucleares fagocitárias no fígado e no baço, sendo, assim, removidos da circulação. Os imunecomplexos menores, que se formam quando existe antígeno em excesso — como ocorre na fase inicial da resposta imune —, circulam pelo sangue e são depositados nos vasos sanguíneos, onde iniciam reações inflamatórias a dano tecidual por intermédio das interações com os FcγRs e receptores do complemento.

A doença do soro é uma reação de hipersensibilidade do tipo III sistêmica, inicialmente descrita em pacientes que receberam soro imune de cavalo para o tratamento de infecções bacterianas. Em geral, ocorre após a administração de grande quantidade de antígeno solúvel. As características clínicas incluem calafrios, febre, eritema, urticária, artrite e glomerulonefrite. Manifestações da doença tornam-se evidentes entre sete e dez dias após a exposição ao antígeno, quando os anticorpos são gerados contra a proteína estranha e formam complexos imunes com esses antígenos circulantes. Os complexos imunológicos são depositados nos vasos sanguíneos, onde ativam fagócitos e complemento, produzindo lesão tecidual generalizada e sintomas clínicos. Entretanto, os efeitos são transitórios e desaparecem quando o antígeno é eliminado.

Uma síndrome semelhante à doença do soro ocorre nas infecções crônicas, em que o patógeno permanece apesar da resposta imunológica continuada. Na endocardite bacteriana subaguda (Cap. 76), a produção de anticorpos persiste, mas não consegue eliminar os microrganismos infecciosos. À medida que eles se multiplicam, gerando novos antígenos, imunecomplexos se formam na circulação e são depositados nos vasos sanguíneos de menor calibre, nos quais causam dano inflamatório à pele, aos rins e aos nervos. A infecção pelo vírus da hepatite B (Caps. 148 e 149) pode ser associada à deposição de imunecomplexos nos estágios iniciais da doença, pelo período de excesso de antígenos, pois a produção de anticorpos como resposta ao antígeno de superfície da hepatite B ainda é insuficiente; alguns pacientes anictéricos podem apresentar artrite aguda. A crioglobulinemia essencial mista, que pode estar associada à infecção pelo vírus da hepatite C, é uma vasculite mediada por imunecomplexos na qual a deposição de complexos contendo IgG, IgM e antígenos da hepatite C causa inflamação dos nervos periféricos, rins e pele. A doença do soro também pode desenvolver-se em pacientes transplantados tratados com anticorpos monoclonais de camundongo específicos para as células T humanas, usados para prevenir rejeição, e em pacientes com infarto agudo do miocárdio tratados com estreptocinase bacteriana, um agente trombolítico.

O lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266), o protótipo da doença autoimune causada por complexos imunes, caracteriza-se pela IgG circulante direcionada contra constituintes celulares comuns, geralmente DNA e proteínas de ligação ao DNA. Pequenos complexos imunes são depositados na pele, nas articulações e nos glomérulos, dando início ao dano do tecido local.

Reações de Hipersensibilidade do Tipo IV

As reações de hipersensibilidade do tipo IV (Fig. 47-4), também conhecidas como *reações de hipersensibilidades tardias*, são mediadas por células T efetoras específicas para o antígeno. Distinguem-se de outras reações de hipersensibilidade pelo tempo que leva para a resposta tornar-se evidente (de um a três dias) após a exposição ao antígeno. O antígeno é capturado, processado e apresentado pelos macrófagos às células dendríticas. As T_H1 efetoras que reconhecem o antígeno específico (estes são escassos e demoram a chegar ao local) são estimuladas para liberar quimiocinas, que recrutam macrófagos para o local e liberam citocinas, mediadoras da lesão tecidual. O IFN-γ ativa os macrófagos e aumenta a liberação de mediadores inflamatórios por tais células, enquanto o TNF-α e o TNF-β ativam as células endoteliais, aumentam a permeabilidade vascular e danificam o tecido local. O PPD é o protótipo da reação de hipersensibilidade do tipo IV, mas reações semelhantes ocorrem com antígenos

que causam sensibilização de contato (p. ex., hera venenosa ou determinados metais) e levam a reações epidérmicas caracterizadas por eritema, infiltração celular e vesículas. As células T $CD8^+$ também podem intermediar o dano por meio de citotoxicidade direta.

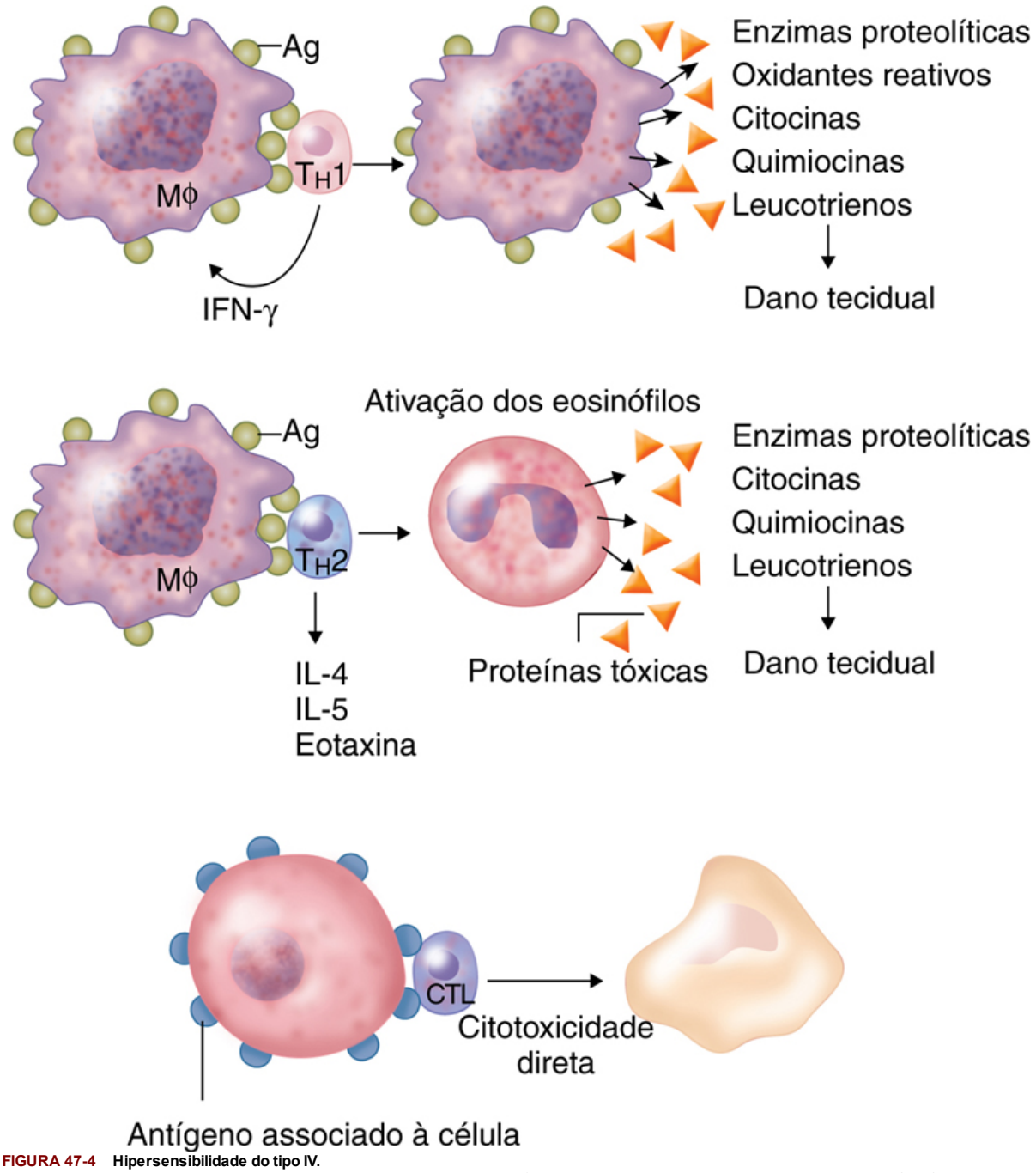

FIGURA 47-4 Hipersensibilidade do tipo IV.
As respostas do tipo IV são mediadas pelas células T através de três vias diferentes. Na primeira, as células T auxiliares do tipo 1 (T_H1) reconhecem antígenos solúveis (Ag) e liberam interferon-γ (IFN-γ) para ativar as células efetoras, nesse caso os macrófagos (MΦ), causando lesão tecidual. Em respostas mediadas por T_H2, predominam os eosinófilos. As células T_H2 produzem citocinas para recrutar e ativar os eosinófilos, o que conduz à sua desgranulação e ao dano tecidual. Na terceira via, o dano é causado diretamente por células T citolíticas (CTL). IL = interleucina.

Em contraste com as reações de hipersensibilidade mediadas pelo T_H1, em que os macrófagos são as células efetoras, nas respostas mediadas pelo T_H2 os eosinófilos predominam. As células T efetoras T_H2 estão associadas ao dano tecidual na asma crônica (Cap. 87). Essas células T_H2 produzem citocinas que recrutam e ativam os eosinófilos (IL-5 e eotaxina), levando à sua desgranulação, a uma maior lesão tecidual e ao dano crônico e irreversível das vias respiratórias.

Células T_H efetoras adicionais, tais como as células de T_H17, medeiam o dano tecidual. As células T_H17 produzem citocinas da família da IL-17, bem como IL-21, IL-22 e GM-CSF, que regulam os efetores inatos e orquestram a inflamação local por indução de liberação de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, proliferação e ativação de células efetoras e outras células-alvo, recrutamento de neutrófilos e inflamação aumentada mediada por T_H2, todas responsáveis por amplificar as respostas alérgicas e autoimunes.[3,7] As células T_H17 têm sido implicadas em distúrbios alérgicos (dermatite atópica, asma) e doenças autoimunes e inflamatórias (psoríase, doença inflamatória intestinal, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla).

Em algumas doenças autoimunes, as células T efetoras reconhecem especificamente autoantígenos e provocam dano tecidual por citotoxicidade direta ou por meio de respostas inflamatórias mediadas por macrófagos ativados. No diabetes melito tipo 1 dependente de insulina, as células T são as intermediárias na destruição das células B das ilhotas pancreáticas. As células T produtoras de IFN-γ, específicas para as proteínas básicas da mielina, foram implicadas na esclerose múltipla. A artrite reumatoide é outra doença autoimune causada, pelo menos em parte, pelas células T_H1 ativadas.

Referências Gerais

1. Hogarth PM, Anania JC, Wines BD. The FcγR of humans and non-human primates and their interaction with IgG: implications for induction of inflammation, resistance to infection and the use of therapeutic monoclonal antibodies. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014;382:321–352.
2. Salazar F, Ghaemmaghami AM. Allergen recognition by innate immune cells: critical role of dendritic and epithelial cells. *Front Immunol*. 2013;4:356.

3. Singh RP, Hasan S, Sharma S, et al. Th17 cells in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2014;13:1174–1181.
4. Shah A. The pathologic and clinical intersection of atopic and autoimmune disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12:520–529.
5. Voehringer D. Protective and pathological roles of mast cells and basophils. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:362–375.
6. Karsten CM, Kohl J. The immunoglobulin, IgG Fc receptor and complement triangle in autoimmune diseases. *Immunobiology*. 2012;217:1067–1079.
7. Maddur MS, Miossec P, Kaveri SV, et al. Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies. *Am J Pathol*. 2012;181:8–18.

Mecanismos da inflamação e da regeneração tecidual

Gary S. Firestein

Os mecanismos de defesa têm evoluído para o rápido reconhecimento de patógenos com o objetivo de torná-los inofensivos e de reparar o tecido danificado. Essa sequência de eventos complexa e altamente regulada também pode ser desencadeada por alguns estímulos ambientais, como agentes mecânicos e químicos nocivos. Em circunstâncias normais, as repostas rigidamente controladas protegem contra lesões posteriores e reparam o dano tecidual. Na vigência de doença, entretanto, a inflamação patológica pode levar a acentuada destruição da matriz extracelular (MEC) e disfunção dos órgãos.

Início do processo inflamatório

Quando o tecido normal encontra um patógeno, as células residentes são estimuladas pelo envolvimento de receptores de reconhecimento de padrões, os quais ativam uma antiga arma de defesa do hospedeiro conhecida como *imunidade inata*. Ao contrário da *imunidade adaptativa*, que fornece extraordinária especificidade ao antígeno, as respostas imunes inatas reconhecem motivos comuns em patógenos (Cap. 45). Receptores adicionais citoplasmáticos podem captar sinais de "perigo" a partir de um ambiente tóxico ou de estresse celular, como o urato ou o trifosfato de adenosina (ATP). Mecanismos inatos são projetados para dar respostas rápidas (de minutos a horas), se comparados ao sistema adaptativo mais lento, que pode levar dias ou semanas para se desenvolver. Além disso, para orquestrar eventos precoces que são cruciais para a defesa do hospedeiro, as células do sistema inato, como, por exemplo, as células dendríticas, orquestram a cascata adaptativa subsequente por meio da geração de quimiocinas que organizam o tecido linfoide e a apresentação de antígenos para os linfócitos. A imunidade inata proporciona a continuidade entre as gerações em que os receptores são codificados na linha germinativa e são passados inalterados à descendência para proteger as espécies. Em contrapartida, cada indivíduo deve gerar o próprio sistema adaptativo imune, por meio de mutações somáticas complexas e rearranjos de genes. Isso proporciona uma defesa sob medida para cada membro da espécie, e sua complexidade e beleza permitem não apenas a especificidade, mas também as oportunidades de errar, tais como as respostas contra antígenos próprios em autoimunidade.

Reconhecimento de Padrões Moleculares Associados ao Patógeno

A família dos receptores *toll-like* (TLRs) de proteínas liga padrões comuns de estruturas moleculares em patógenos microbianos que, em geral, não são encontrados nas células de mamíferos. Os TLRs são membros críticos do sistema imune inato e servem como sentinelas que iniciam uma resposta rápida.[1] Alguns são expressos na superfície da célula, como o TLR2, que é primariamente ativado por peptidoglicanos e lipoproteínas bacterianas, e o TLR4, que é ativado por lipopolissacarídeos (LPS, ou endotoxina). Outros são expressos principalmente no folheto interno das vesículas citoplasmáticas, como o TLR9, o qual é ativado por sequências bacterianas não metiladas que são enriquecidas em motivos CpG (regiões de DNA em que os nucleotídeos citocina e guanina na sequência linear de bases, ao longo de seu comprimento, são separados por um fosfato), ou TLR3 e TLR7, que são importantes para a defesa antiviral porque ligam RNA viral de filamento duplo e de filamento simples, respectivamente. Além das moléculas exógenas, algumas estruturas endógenas também podem ligar-se aos TLRs, incluindo as proteínas de choque térmico e as lipoproteínas oxidadas de baixa densidade (oxLDLs). Este último pode ser especialmente importante na patogênese da aterosclerose, onde o LDL ativa o TLR4 no interior das placas vasculares. Os fatores quimiotáticos derivados dos macrófagos e das células endoteliais locais podem recrutar os linfócitos T ativados até o ateroma.

A sinalização por TLR2 e TLR4 progride através de proteínas adaptadoras e, muitas vezes, converge em uma cinase conhecida como MyD88, que organiza várias cascatas a jusante. Ao conduzir a fosforilação da cinase β IκB (IKKβ), a MyD88 ativa o fator nuclear κB (NF-κB), um interruptor principal para os genes inflamatórios.[2] A translocação de NF-κB para o núcleo da célula estimula a produção de citocinas (p. ex., interleucina-6 [IL-6], IL-8 e fator de necrose tumoral [TNF]), a maquinaria para a liberação de prostaglandinas (p. ex., a ciclo-oxigenase 2 [COX2]) e os genes que regulam a MEC (p. ex., as metaloproteinases). Em geral, essa resposta rápida é transitória, embora possa persistir nos estados patogênicos. Existem também as vias independentes de MyD88 que estimulam a resposta imune inata. Por exemplo, a estimulação do TLR3 por RNA viral usa uma via em separado que envolve IKKε e o fator regulador 3 do interferon (IRF-3). O IRF-3, em combinação com diversos outros fatores de transcrição, induz a expressão de genes como o interferon β (IFN-β) para estabelecer um estado antiviral.

Os genes primariamente expressos oferecem proteção contra os patógenos ao dar início aos principais mecanismos de defesa. Entretanto, as mesmas vias podem criar um microambiente perigoso que é tóxico para as células normais, por intermédio da produção de radicais de oxigênio, óxido nítrico e outras espécies reativas intermediárias. Essas moléculas podem danificar o DNA e prejudicar as células vizinhas ou, ainda, desencadear neoplasias (E-Tabela 48-1). Por exemplo, uma inflamação crônica no cólon, como a colite ulcerativa, pode estar associada ao adenocarcinoma. O aumento da expressão de COX2 como resultado da translocação do NF-κB para o núcleo é outro mecanismo que também contribui para o desenvolvimento de tumores em locais inflamatórios. Um fato imprevisto é que o próprio NF-κB também pode aumentar diretamente a carcinogênese, uma vez que constitui um sinal de sobrevivência para as células danificadas que normalmente seriam eliminadas por apoptose.

Os mecanismos de transdução de sinal dos TLRs integram os estímulos do meio ambiente, gerando uma ampla resposta antipatogênica. A fim de promover uma imunidade de longa duração, a regulação fina das defesas do hospedeiro contra uma única estrutura patogênica requer uma resposta mais lenta, embora mais precisa, do sistema imune adaptativo. Embora seja menos eficiente e mais primitiva, a imunidade inata promove os sinais que ativam a resposta adaptativa. Por exemplo, os TLRs podem estimular as células dendríticas (Cap. 45), que internalizam e processam o antígeno para migrar dos tecidos periféricos para os órgãos linfoides centrais. As células dendríticas também podem produzir citocinas e, após a maturação, apresentar antígenos para os linfócitos T no contexto das moléculas classe II do complexo principal de histocompatibilidade e de proteínas coestimulatórias de superfície. Os linfócitos T ativados podem, então, migrar para os tecidos e amplificar a resposta do hospedeiro. Os linfócitos T também promovem auxílio para a ativação dos linfócitos B, estimulando a produção de anticorpos e de outros componentes da imunidade inata (p. ex., o sistema complemento, Cap. 50).

Outros sensores citoplasmáticos não TLR também atendem a um propósito semelhante no ambiente. Por exemplo, o gene 1 induzível por ácido retinoico (RIG-1) e o gene 5 associado à diferenciação de melanoma (MDA5) podem detectar vírus de RNA e dar início a uma resposta inflamatória. Em alguns casos, estes são parcialmente redundantes com TLR3 e TLR7 e podem ativar mecanismos de sinalização similares, como o NF-κB, através da IKKß, e IRFs, através de uma via distinta envolvendo IKKε e TBK1.

Padrões Moleculares Associados a Estresse Ambiental e Perigo

Moléculas de padrão molecular associadas ao perigo atuam como um mecanismo para detectar e responder ao dano no microambiente. A lesão tecidual em consequência de trauma direto ou de um estímulo nocivo dá início a uma resposta inflamatória e está associada a dano microvascular, extravasamento de leucócitos pelas paredes vasculares e extravasamento de proteínas e plasma para dentro do tecido. Proteínas endógenas, incluindo receptores de ATP, S100, proteínas de choque térmico e proteínas do grupo 1 de alta mobilidade (HMGB1 — *high mobility-group box 1*), medeiam a liberação de moléculas que refletem toxicidade celular e induzem uma resposta celular. Canais de íons sensíveis a ácidos (ASICs — *acid-sensitive ion channels*) na superfície das células também podem detectar o estresse ambiental causado pela diminuição do pH do tecido. Os ASICs podem mediar uma variedade de funções celulares – incluindo morte celular por apoptose ou respostas à dor que podem levar a comportamentos adaptativos da dor – que limitam a exposição a estímulos nocivos.

Proteases, Coagulação e Inflamação

Embora a função principal do sistema de coagulação seja manter a integridade vascular (Cap. 171), as proteases que regulam suas funções também desempenham papel importante nas respostas precoces a danos teciduais e inflamação. Por exemplo, o plasminogênio é uma proenzima circulante que pode ser clivada à plasmina por enzimas da via de coagulação, incluindo fatores XIa e XIIa. O fator de ativação tecidual do plasminogênio e a calicreína também têm essa capacidade. Quando ativada, a

plasmina, que é uma protease de serina, pode digerir fibrina, fibronectina, trombospondina e laminina, bem como ativar metaloproteinases da matriz, como a colagenase (MMP1). Ao remodelar a matriz extracelular, esse sistema, em última análise, pode regular o recrutamento celular e os danos nos tecidos.

A formação de trombo no local da lesão vascular pode iniciar a cascata inflamatória através da liberação de aminas vasoativas (p. ex., serotonina), liberar proteases lisossomais e a formação de produtos eicosanoides. As plaquetas também podem regular, posteriormente, a cicatrização, com a liberação de fatores de crescimento tais como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e o fator de crescimento de transformação β (TGF- β).

Inflamassomo

O inflamassomo[3] está entre os melhores mecanismos caracterizados para detecção de "perigo", incluindo o receptor da família *Nod-like* (NLR) humano de 22 membros, de proteínas citoplasmáticas. As proteínas NLR ativadas recrutam outras proteínas para formar um complexo com a caspase-1 e a proteína adaptadora *speck-like* associada à apoptose (ASC). A ativação de caspase-1 é uma das funções cruciais dos inflamassomos, com resultante clivagem e ativação de IL-1, IL-18 e IL-33. Essa última molécula também é conhecida como uma "alarmina", graças à sua rápida liberação na presença de danos no tecido ou de um agente patógeno. Com frequência, as alarminas são pré-formadas em células, como os mastócitos, e tanto podem ser liberadas diretamente para o microambiente quanto rapidamente processadas e secretadas. Outras alarminas incluem produtos de destruição celular, como o ATP ou o ácido úrico.

E-Tabela 48-1

Exemplos de vias de inflamação na doença

DOENÇA	VIAS ATIVADAS
Aterosclerose	Ativação do receptor *Toll-like* (p. ex., oxLDL)
	Recrutamento de leucócitos mediado por quimiocina (p. ex., MCP-1)
Câncer	Mutações intermediadas/induzidas por espécies reativas de oxigênio e nitrogênio
	Neoplasia mediada por ciclo-oxigenase 2 (p .ex., cólon, mama)
	Sobrevida prolongada por NF-κB das células danificadas
Asma	Ativação de mastócito mediada por IgE
	Ativação de leucócito mediada por citocinas do subgrupo T_H2
	Broncospasmo induzido por leucotrienos
	Remodelação da via aérea induzida por protease
Artrite reumatoide	Ativação do receptor *Toll-like* (p. ex., peptidoglicano)
	Produção de citocina por macrófago/fibroblasto, incluindo IL-1, TNF e IL-6
	Indução de ciclo-oxigenase 2
	Destruição cartilaginosa mediada por protease
	Ativação do complemento sinovial
Lúpus eritematoso sistêmico	Ativação do complemento em múltiplos órgãos
	Produção de interferon-α e assinatura de interferon
Doenças autoinflamatórias, incluindo psoríase	Ativação de inflamassomo, incluindo produção e IL-1, IL-18 e IL-33
	Ativação de células T_H17
	Inflamação mediada por IL-17A, IL-12 e IL-23

IgE = imunoglobulina E; MCP-1 = proteína quimioatraente de monócito 1; NF-κB = fator-κB nuclear; oxLDL = lipoproteína de baixa densidade oxidada; T_H17 = linfócito T auxiliar tipo 17; T_H2 = linfócito T auxiliar tipo 2; TNF = fator de necrose tumoral.

Distúrbios do inflamassomo estão associados a um grupo de condições conhecidas como doenças autoinflamatórias (Cap. 261). As síndromes prototípicas conhecidas como doença familiar autoinflamatória associada ao frio, doença de Muckle-Wells e doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID) são decorrentes de mutações não conservadas no gene *NLR*, que codifica a criopirina (também conhecido como *NALP3*). Essas doenças raras são caracterizadas pela ativação anormal do inflamassomo com a liberação anômala de IL-1β processada. As manifestações clínicas, incluindo febre, exantema, deficiência auditiva e artrite, dependem de substituições específicas de aminoácidos, bem como de outras influências genéticas não tão bem definidas. O papel crucial da IL-1 tem sido provado por estudos que empregaram o tratamento com inibidores da IL-1, os quais previnem erupções e podem reverter o dano final do órgão. O inflamassomo também tem participação em algumas doenças comuns, como a gota (Cap. 273), em que os cristais de urato podem ativá-lo.

Imunocomplexos e Complemento

O sistema do complemento (Cap. 50) é outro antigo mecanismo de defesa que estabelece uma ligação com a imunidade inata e o braço humoral da imunidade adaptativa. Tanto a via clássica do complemento, ativada por imunocomplexos que contêm a imunoglobulina G (IgG) e a IgM, quanto a via alternativa, ativada por produtos bacterianos, convergem para o terceiro componente do complemento, o C3, com a liberação proteolítica de fragmentos que ampliam a resposta inflamatória e atuam como mediadores na lesão tecidual. C3a e C5a aumentam diretamente a permeabilidade vascular e a contração dos músculos lisos. A fração C5a induz a liberação de histamina pelos mastócitos, intermediando indiretamente o aumento na permeabilidade vascular. A C5a também ativa os leucócitos e aumenta sua quimiotaxia, aderência e desgranulação, com a liberação de proteases e metabólitos tóxicos. A C5b liga-se à superfície de células e microrganismos, e é o primeiro componente na formação do complexo de ataque à membrana C5b-9.

Os indivíduos com anormalidades nos componentes iniciais do complemento, em especial C1q, C2 e C4, normalmente apresentam um aumento mínimo de infecções, mas demonstram risco elevado para desenvolver doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES — Cap. 266). O mecanismo de aumento da suscetibilidade à doença provavelmente está relacionado com a depuração ineficiente dos complexos imunes. O aumento da ativação e do consumo de proteínas do complemento também podem ocorrer no LES, acompanhado por baixos níveis de C3 e C4 no plasma, especialmente em associação com exacerbações da doença. A deficiência de C3 ou C5 causa maior suscetibilidade a infecções bacterianas, enquanto defeitos nos componentes finais do complemento, que formam o complexo de ataque à membrana, resultam no aumento da incidência de bacteriemia por *Neisseria* spp. (Cap. 298).

Segunda fase da resposta inflamatória

A ativação da imunidade inata provoca um influxo rápido e intenso de células inflamatórias para o local danificado. As células locais, como células endoteliais (CEs) vasculares, mastócitos, células dendríticas e fibroblastos intersticiais, respondem pela liberação dos mediadores solúveis, incluindo os eicosanoides e as citocinas pró-inflamatórias (E-Tabela 48-2). Esses mediadores amplificam a resposta inflamatória e recrutam mais leucócitos. As células estimuladas no próprio local, juntamente com as células inflamatórias recém-chegadas, liberam diversas substâncias como intermediários reativos tóxicos do nitrogênio e do oxigênio, assim como uma grande variedade de proteases, principalmente as metaloproteinases da matriz extracelular (MMPs) e as proteases da serina e da cisteína. Essas moléculas ajudam a destruir os agentes infecciosos e a remover as células danificadas, liberando o local para a cicatrização tecidual. Na maioria das situações, a resposta fisiológica normal constitui um programa extremamente coordenado que usa as enzimas proteolíticas para remodelar a MEC e promover um ambiente adequado à cicatrização da lesão, em vez de danificar o tecido.

Resposta Celular

A infiltração de células inflamatórias no local da destruição tecidual inicial começa com a liberação de quimiocinas e mediadores solúveis pelas células locais, incluindo os fibroblastos intersticiais, os mastócitos e as células endoteliais vasculares. A sinalização desencadeada por tais eventos altera o perfil das moléculas de adesão locais e cria um gradiente quimiotático que recruta células da corrente sanguínea. Os mastócitos, em particular, atuam como sentinelas que se desgranulam em segundos depois da ligação de imunorreceptores e da ativação da molécula de sinalização tirosina-cinase do baço (Syk) para liberar aminas vasoativas. Na maioria das respostas agudas, os leucócitos polimorfonucleares (PMNs) são as primeiras células inflamatórias a chegar ao local danificado, seguidas, mais tarde, pelas células mononucleares.

Em geral, a maioria das células endoteliais vasculares e dos fibroblastos teciduais está quiescente (inativa) antes da migração de PMNs para o tecido. Entretanto, sua proliferação e migração para o local de destruição tecidual podem ser estimuladas, assim como a síntese de grandes quantidades de citocinas, proteases e componentes da MEC. Fatores de crescimento, como o fator de crescimento de fibroblastos básico (bFGF) e o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), que estimulam a angiogênese, ou seja, a formação de novos vasos, são liberados. Junto com o fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), os fatores de crescimento liberados *in situ* contribuem para proliferação e amplificação da resposta inflamatória, além de induzirem a maturação de células dendríticas responsáveis pelo processamento de antígenos. Além disso, os fibroblastos e as células endoteliais secretam novas proteínas da MEC, MMPs e outras enzimas que digerem a MEC. Inicialmente, a resposta favorece a atividade proteolítica para limpeza da infraestrutura danificada. Em seguida, ocorre um desvio para o aumento da produção de uma nova MEC, de modo a permitir o reparo tecidual e a cicatrização da lesão.

O aumento na permeabilidade vascular devido a alterações nas junções das CEs permite que proteínas originárias do sangue, como o fibrinogênio, a fibronectina e a vitronectina, entrem na MEC perivascular. A interação com a MEC preexistente permite a montagem de novos ligantes para um subgrupo de moléculas de adesão (p. ex., as integrinas $\alpha 5\beta 1$ e $\alpha v\beta 3$). Esse aumento na permeabilidade vascular e a mudança no perfil das moléculas de adesão e seus ligantes, junto com a liberação de moléculas quimiotáticas, levam ao recrutamento de leucócitos para os locais de inflamação. Algumas das quimiocinas envolvidas são IL-8 (para os neutrófilos), proteína quimiotática de macrófagos 1 (MCP-1) para monócitos, RANTES (regulada sob ativação, expressa e secretada por células T normais) para monócitos e eosinófilos e IL-16 (para células T $CD4^+$).

As quimiocinas são capazes de recrutar subgrupos específicos de células através da ligação a receptores de quimiocinas acoplados à proteína G. A terapia-alvo dirigida às quimiocinas, seja com produtos biológicos, seja com pequenas moléculas, revelou-se de sucesso limitado em ensaios clínicos, talvez porque o sistema fosse bastante complexo e altamente redundante. Uma abordagem alternativa poderia ter como alvo os mecanismos intracelulares, distais à ligação ao receptor. Os receptores das quimiocinas geralmente transmitem sinais através do sistema de fosfoinositídeo 3-cinase (PI3K), especialmente a isoforma gama. O PI3Kγ é expresso principalmente nas células derivadas da medula óssea e é o ponto de convergência para vários fatores quimiotáticos. Estudos pré-clínicos sugerem que o bloqueio dessa via diminui o recrutamento de células inflamatórias em modelos de lúpus e artrite reumatoide.

A combinação precisa de quimiocinas e moléculas de adesão vascular presentes em uma lesão inflamatória determina o tempo para o recrutamento de tipos individuais de células inflamatórias. A ligação das integrinas aos leucócitos protege-os da apoptose prolongando a sobrevida da célula após a sua passagem para o tecido. O papel central de determinados pares específicos formados por moléculas de adesão e seus ligantes foi confirmado em doenças humanas. Por exemplo, a integrina $\alpha 4\beta 1$ desempenha papel importante no recrutamento de linfócitos para o sistema nervoso central na esclerose múltipla e o bloqueio dessa interação suprime a atividade da doença (Cap. 411). Os eosinófilos utilizam os mesmos receptores de adesão para migrar até os pulmões na asma alérgica (Cap. 87).

O aumento da expressão da molécula de adesão intracelular 1 (ICAM-1) e da molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1), assim como o aumento da expressão de quimiocina, é evidente em outros tipos de células, tais como o epitélio das vias respiratórias após o desafio do alérgeno na asma. Ocorre um influxo rápido e transitório de neutrófilos para as vias respiratórias, ao lado da ativação das células T e dos mastócitos locais. Esses neutrófilos produzem mediadores lipídicos, intermediários reativos do oxigênio (ROI) e proteases, como a elastase, que também podem contribuir para obstrução do fluxo aéreo, lesão epitelial e remodelação. Além disso, a elastase dos neutrófilos, junto com as quimiocinas liberadas pelas células T recrutadas e ativadas por alérgenos e pelos mastócitos, tem a capacidade de recrutar eosinófilos.

Mediadores Solúveis

Citocinas pró-inflamatórias

As citocinas pró-inflamatórias, muitas vezes derivadas de macrófagos e fibroblastos, são mediadores que ativam o sistema imunológico. Os membros pró-inflamatórios da família IL-1 (p. ex., IL-α, IL-1β, IL-18 e IL-33) e TNF têm atividades pleiotrópicas e podem aumentar a expressão da molécula de adesão nas células endoteliais, induzir a proliferação de células endógenas e estimular a apresentação de antígenos. A IL-1 e o TNF também podem aumentar a expressão de enzimas que degradam a matriz extracelular, como as colagenases e estromelisinas. Além disso, estimulam a síntese de mediadores da inflamação, como as prostaglandinas pelos fibroblastos. Os inibidores do TNF (Cap. 36) são eficazes no tratamento de doenças inflamatórias, como psoríase, artrite reumatoide e doenças inflamatórias intestinais, enquanto inibidores da IL-1 (Cap. 36) são benéficos nas doenças genéticas como a síndrome de Muckle-Wells e a síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio.

A IL-1 e o TNF representam apenas uma pequena parcela da resposta aguda das citocinas. Muitos outros fatores também participam do processo, incluindo a IL-6 e respectivas citocinas (IL-11, osteopontina e fator inibidor da leucemia), que tanto podem induzir os reagentes da fase aguda quanto desviar uma resposta imune para o fenótipo T auxiliar do tipo 1 (T_H1) ou T_H2 (Cap. 47). GM-CSF pode regular a maturação de células dendríticas, aumentar a expressão do antígeno de leucócitos humanos (HLA--DR) sobre essas células e melhorar a apresentação de antígenos. A linfocina T_H1 IFN-γ, embora muitas vezes considerada parte da onda secundária que se segue após a ativação das células T, também pode induzir a expressão de HLA-DR, aumentar a expressão de moléculas de adesão de células endoteliais e inibir a produção de colágeno. A IL-1, IL-6 e IL-23 podem coordenar a diferenciação na direção das células T_H17, um fenótipo que desempenha papel relevante na inflamação e autoimunidade devido à produção de membros da família IL-17 (IL-17A através de F). Destes, a IL-17A e talvez a IL-17F são especialmente importantes porque podem entrar em sinergia com IL-1 e TNF. O fator de crescimento TGF-β desvia as células para o fenótipo da célula T reguladora (Treg), que pode suprimir respostas específicas ao antígeno de outras células T (ver adiante). O benefício dos inibidores individuais de citocinas varia, dependendo da doença. Por exemplo, o bloqueio da IL-6 é eficaz na artrite reumatoide, enquanto a inibição da IL-12/23 e IL-17A suprime a inflamação da pele na psoríase. Os ensaios clínicos agora mostram claramente que os anticorpos de IL-17A são eficazes no tratamento da psoríase.[A1]

E-Tabela 48-2

Sinais para indução e regeneração da inflamação

INFLAMAÇÃO	RESOLUÇÃO E REPARAÇÃO TECIDUAL
CITOCINAS E FATORES DO CRESCIMENTO	
TNF	TGF-β
Família IL-1 (IL-1, IL-18, IL-33)	IL-10
Família IL-6 (IL-6, IL-11, LIF, osteopontina)	FGF
IL-4, IL-13	Osteoprotegerina
IL-15	IL-1RII
Família IL-17 (IL-17A-F)	IL-1Ra
Família IL-12 (IL-12, IL-23, IL-27)	TNF-R solúvel
VEGF	Proteína de ligação à IL-18
Quimiocinas HMBG1	
PROTEASES	
Metaloproteinases da matriz	TIMPs
Colagenases	
Gelatinases	
Estromelisinas	
Matrilisinas	
Serina proteases	SERPINs, α_2-macroglobulina
Tripsina	
Quimiotripsina	
Calicreína	
Plasmina	
Cisteína proteases	
Família ADAMTS	
Agrecanases	
MEDIADORES DE MOLÉCULAS PEQUENAS	
Prostaglandinas (especialmente PGE_2)	Lipoxinas
Leucotrienos (especialmente LTB4)	Ciclopentenona
C3a e C5a	Antioxidantes
Histamina	
Bradicinina	
Oxigênio reativo	
Nitrogênio reativo	
REGULADORES DA APOPTOSE	
Ligante Fas Solúvel	Fas
	TRAIL
	Oxigênio reativo
	Nitrogênio reativo

ADAMTS = uma família de desintegrinas e metaloproteinases; FGF = fator de crescimento fibroblástico; IL = interleucina; LIF = fator inibidor de leucemia; R = receptor; Ra = antagonista de receptor; SERPINs = inibidores de serina proteases; TGF = fator transformador do crescimento; TIMPs = inibidores teciduais de metaloproteinases; TNF = fator de necrose tumoral; TRAIL, ligante indutor de apoptose relacionado a TNF; VEGF = fator de crescimento endotelial vascular; HMBG1= grupo de alta mobilidade box 1.

Muitas citocinas ativam as células por ligação a seus receptores e através da ativação da família de moléculas de sinalização da Janus cinase (JAK), incluindo JAK1, JAK2, JAK3 e Tyk2. Essas cinases, por sua vez, fosforilam o transdutor de sinal e o ativador de transcrição (STAT) de proteínas. Os STATs atuam como fatores de transcrição que iniciam a expressão de muitas outras citocinas e mediadores da inflamação, amplificando a resposta. A inibição da JAK representa uma abordagem alternativa para controlar a resposta inflamatória.

As citocinas desempenham papel-chave no estabelecimento e na perpetuação de doenças imunomediadas. Como já referido, as redes de citocinas autócrinas e parácrinas desempenham papel crítico na perpetuação da inflamação na artrite reumatoide[4] (Cap. 264). A MCP-1 recruta e ativa os macrófagos em ateromas contendo oxLDLs e células espumosas. A IL-13 vem emergindo como uma citocina inflamatória com papel central na asma alérgica (Cap. 87). A IL-13 funciona através da ligação aos receptores de IL-4 na superfície celular, e camundongos deficientes em IL-4R são relativamente resistentes ao desenvolvimento de asma.

Eicosanoides

Além das citocinas e dos imunecomplexos, as respostas inflamatórias locais levam à liberação de eicosanoides, que são moléculas derivadas de lipídios presentes na membrana celular. Como existem lipídios nas membranas celulares, eles são substratos disponíveis para a síntese de mediadores. Essas moléculas são produzidas nas adjacências aos locais de lesão, e sua meia-vida é curta, variando de segundos a minutos. Os ecosanoides não são armazenados, mas produzidos "de novo", a partir dos lipídios da membrana, quando a ativação da célula por trauma mecânico, as citocinas, os fatores de crescimento ou outros estímulos resultam na liberação de ácido araquidônico (AA). A fosfolipase citosólica A_2 ($cPLA_2$) é a enzima essencial na produção de eicosanoides. Eventos celulares específicos e eventos dependentes de um agonista coordenam a translocação de $cPLA_2$ para o envelope nuclear, retículo endoplasmático e o complexo de Golgi, onde pode ocorrer a interação com a COX (no caso da síntese de prostaglandinas) ou com a 5-lipoxigenase (no caso da síntese de leucotrienos).

Prostaglandinas

Os prostanoides[5] são produzidos quando o ácido araquidônico é liberado a partir da membrana plasmática das células lesionadas por fosfolipases e metabolizado pelas ciclo-oxigenases e isomerases específicas (Cap. 37). Essas moléculas atuam tanto nos neurônios sensitivos periféricos quanto nas regiões centrais da medula e do cérebro, evocando dor e hiperalgesia. Sua produção está aumentada na maioria dos processos inflamatórios agudos, incluindo as artrites e as doenças inflamatórias intestinais. Em resposta aos pirogênios exógenos e endógenos, a prostaglandina E_2 (PGE_2), derivada da COX2, atua como mediadora de uma resposta febril central. Além disso, as prostaglandinas agem em sinergia com a bradicinina e a histamina, aumentando o edema e a permeabilidade vasculares. Em geral, os níveis de PG são muito baixos nos tecidos normais e aumentam rapidamente na inflamação aguda, muito antes do recrutamento dos leucócitos. A indução da COX2 pelos estímulos inflamatórios é, provavelmente, responsável pelos altos níveis de prostanoides nas lesões inflamatórias crônicas.

A COX2 também desempenha papel fundamental nas interações entre plaquetas e células endoteliais ao aumentar a produção de prostaciclinas (PGI_2) nas células do endotélio (Cap. 37). O aumento do risco de infarto do miocárdio associado ao uso de inibidores seletivos da COX2 pode estar relacionado com a produção unânime de tromboxano A_2 pela COX1 em plaquetas. Curiosamente, a prostaciclina também protege contra a aterosclerose em camundongos, mas o bloqueio da COX2 anula esse efeito benéfico. Assim, os inibidores da COX podem, potencialmente, aumentar eventos trombóticos.

Leucotrienos

Um conjunto distinto de enzimas direciona os metabólitos do ácido araquidônico para a síntese de leucotrienos (Cap. 87). Sua importância depende do órgão-alvo específico para uma resposta inflamatória. Por exemplo, antagonistas dos receptores de leucotrienos são eficazes na asma, enquanto uma abordagem semelhante não demonstrou eficácia na artrite reumatoide. Diferentemente das prostaglandinas, os leucotrienos são, principalmente, produzidos por células inflamatórias, como neutrófilos, macrófagos e mastócitos. A 5-lipoxigenase é a principal enzima nessa cascata, transformando o ácido araquidônico liberado no leucotrieno epóxido A_4 (LTA_4), em conjunto com a proteína ativadora da 5-lipoxigenase (FLAP). O LTA_4 pode ser hidrolisado pela hidrolase LTA_4 citosólica em LTB_4, um potente fator quimiotático para neutrófilos e estimulador da adesão dos leucócitos às células endoteliais. O LTA_4 também pode conjugar-se à glutationa para formar LTC_4 pela LTC_4 sintase no envelope nuclear. O LTC_4pode ser metabolizado no ambiente extracelular para LTD_4 e LTE_4. Esses três leucotrienos cisteínicos facilitam a transudação de plasma através das vênulas pós-capilares, o aumento da expressão de moléculas de adesão nas superfícies celulares e a broncoconstrição.

Histamina

A histamina é uma amina vasoativa produzida por basófilos e mastócitos que aumenta, significativamente, a exsudação capilar. Nos basófilos, ela é liberada em resposta às sequências Nformil-metionil-leucil-fenilalanina (f-MLP) bacterianas, fragmentos C3a e C5a do complemento e IgE. Clinicamente, o edema resultante pode ser observado com facilidade na urticária (Caps. 252 e 440) e na rinite alérgica (Cap. 251). O estímulo para a liberação de histamina dos grânulos no interior dos mastócitos é o mesmo dos basófilos, exceto pela ausência de receptores f-MLP nessas células. A histamina também pode agir de forma sinérgica com o LTB_4 e o LTC_4 produzidos localmente. Além disso, ela acentua o rolamento e a forte adesão leucocitária, induzindo também o aumento do espaço entre as células endoteliais da camada de revestimento vascular e acentuando o extravasamento de leucócitos.

Apesar da produção de histamina na asma e na sinovite aguda, os bloqueadores da histamina atualmente disponíveis têm efeito terapêutico mínimo nessas condições. Apontando para o receptor tipo 4 da histamina (HR4), descrito mais recentemente, que tem uma variedade de efeitos imunomoduladores sobre as células derivadas da medula óssea, este sugere que a inibição mais precisa dessa nova via de histamina pode ter grande sucesso.[6]

Cininas

As cininas induzem a vasodilatação, o edema e a contração da musculatura lisa, assim como dor e hiperalgesia, através da estimulação das fibras C. Elas são formadas a partir de cininogênios com alto e baixo peso molecular pela ação de calicreínas das serino-proteases no plasma e nos tecidos periféricos. Os produtos primários da digestão do cininogênio são a bradicinina e a lisilbradicinina. Esses produtos têm grande afinidade pelo receptor B2, que é expresso universalmente e responsável pelos efeitos mais comuns das cininas. Os peptídeos desArg-BK e Lis-desArg-BK são gerados pela carboxipeptidase e se ligam ao subtipo do receptor de cininas B1, que não é expresso em tecidos normais, mas que é rápida e positivamente regulado por citocinas e ligantes de TLR. O receptor B2 para cinina é rapidamente interiorizado e dessensibilizado, enquanto o receptor B1 permanece altamente sensível. As ações das cininas estão associadas à produção secundária de outros mediadores de inflamação, inclusive o óxido nítrico, os produtos derivados de mastócitos e as citocinas pró-inflamatórias IL-6 e IL-8. Além disso, as cininas podem aumentar a produção de IL-1 por meio da estimulação inicial de TNF, bem como a produção de prostanoides com a ativação da fosfolipase A_2, liberando ácido araquidônico.

Redes neurais

A saída neural também pode ativar rapidamente os mecanismos inflamatórios e alterar a permeabilidade vascular nos locais de dano tecidual. Os receptores da dor podem ativar fibras do tipo δ e levar informações para a medula espinal sobre estímulos nocivos, onde são produzidas citocinas como a IL-1 ou o TNF. As citocinas desse local conduzem à fosforilação de moléculas sinalizadoras no sistema nervoso central, como as proteínas cinase mitógeno-ativadas (MAPKs). Alças reflexas neurais, incluindo nervos simpáticos e parassimpáticos, liberam mediadores como substância P, acetilcolina, adrenalina ou noradrenalina no local imediato e no tecido circunjacente. A permeabilidade vascular e a ativação de células residentes, como os macrófagos, podem ajudar a recrutar células adicionais para a região afetada.

Mecanismos do dano tecidual na inflamação

Intermediários Reativos do Oxigênio e do Nitrogênio

Os macrófagos, neutrófilos e outras células fagocitárias podem gerar grande quantidade de intermediários reativos do oxigênio (ROIs) altamente tóxicos e intermediários reativos do nitrogênio (RNIs), os quais podem matar os patógenos diretamente. Os ROIs e os RNIS também atuam como moléculas de transdução de sinal crítico que regulam a expressão dos genes inflamatórios.

Essas moléculas também podem ter efeito deletério sobre o tecido normal ao danificar o DNA, oxidando lipídios da membrana e fazendo a nitrosilação de proteínas. A liberação de intermediários reativos pode ser iniciada por produtos bacterianos, como os LPS e as lipoproteínas, por citocinas, como o IFN-γ e a IL-8, e pelo engajamento dos receptores Fc por IgG. Esses eventos causam a translocação de várias proteínas citosólicas, incluindo a Rac2 e a família GTPase Rho, para o complexo ligado à membrana que contém o citocromo *c*, com a subsequente ativação da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida (NADPH) oxidase. A reação catalisada pela NADPH oxidase leva à produção de superóxido, o qual, por sua vez, aumenta o peróxido de hidrogênio, ânions e radicais hidroxilas, ácido hipocloroso e cloraminas.

Em alguns casos, os ROIs podem contribuir diretamente para o início das doenças crônicas. A oxidação de lipídios produz aldeídos que substituem os resíduos de lisina na apolipoproteína B-100. Esse grupamento alterado tanto pode ligar-se ao TLR2, para induzir a produção de citocinas, quanto pode ser internalizado por macrófagos, o que leva à produção de células espumosas (*foam cells*) e estrias de gordura, que constituem as lesões primárias da aterosclerose (Cap. 70). Subsequentemente, epítopos alterados nas proteínas danificadas do hospedeiro podem ser apresentados às células T para iniciar uma resposta imune adquirida que venha a amplificar a lesão vascular inflamatória.

As sintases de óxido nítrico (NOS) convertem a L-arginina e o oxigênio molecular em L-citrulina e óxido nítrico (NO). Existem três isoformas conhecidas de NOS: o NOS neuronal (ncNOS ou NOS1) e o NOS de células endoteliais (ecNOS ou NOS3) são expressos constitutivamente, enquanto o NOS macrófago (macNOS, iNOS ou NOS2) é induzido pelas citocinas inflamatórias, tais como o TNF e o IFN-γ, como também por produtos de vírus, bactérias, protozoários e fungos e, além disso, por baixa tensão de oxigênio e pH ambiental reduzido.

Juntamente com as prostaglandinas, a produção de NO por NOS2 e de ROIs por NADPH oxidase é um mecanismo fundamental pelo qual, de modo paradoxal, os macrófagos prejudicam a proliferação de linfócitos T. Isso pode controlar processos inflamatórios ou excluir células T autorreativas e ser parcialmente responsável pela imunossupressão observada em certas infecções e doenças malignas.

Proteases e Lesão da Matriz

A produção de enzimas que degradam a MEC regula a destruição tecidual na inflamação. A reconfiguração da matriz remodela o tecido danificado, libera citocinas e fatores de crescimento ligados à matriz, prepara o tecido para o ingresso de novos vasos sanguíneos e altera o meio local para permitir a aderência e a retenção de células recém-recrutadas.

As metaloproteinases da matriz (MMPs) são uma família que contém mais de vinte endopeptidases extracelulares que participam da degradação e da remodelação da MEC (Tabela 48-1). Elas são produzidas como proenzimas e precisam apenas de uma proteólise limitada ou desnaturação parcial para expor o sítio catalítico. Seu nome é derivado de sua dependência de íons de metais (superfamília do zinco/metzincina) para exercer sua atividade e por sua grande capacidade de degradação das proteínas estruturais da MEC. As MMPs também podem clivar moléculas da superfície celular e outras proteínas pericelulares não matriciais, regulando, assim, o comportamento celular. Por exemplo, as MMPs podem alterar o crescimento celular por meio da digestão das proteínas da matriz associadas aos fatores de crescimento. O FGF e o TGF-β têm alta afinidade com as moléculas da matriz que servem de depósito para sua armazenagem. A proteólise da matriz libera alguns fatores de crescimento, tornando-os disponíveis para os receptores na superfície celular. Além disso, as MMPs podem, diretamente, clivar e ativar os fatores de crescimento. As MMPs afetam a migração celular, alterando os locais receptores de célula-matriz ou célula-célula. A molécula de adesão β4 integrina sofre clivagem pela MMP-7. A MMP-3 e a MMP-7 digerem a caderina-E, causando não somente a destruição das junções das células endoteliais, como também a estimulação da migração celular.

Tabela 48-1

Metaloproteinases da matriz (MMPs) comum e seus substratos

FAMÍLIA MMP	SUBSTRATOS DA MATRIZ	OUTROS SUBSTRATOS
Colagenases	Colágeno I, II, III, VII e X Agrecan	Pró-MMP-1, 2, 8, 9 e 13 Pró-TNF
Entactin	Inibidores de α_1-proteinase Gelatina Tenascina	
Gelatinases	Agrecan Colágeno desnaturado Elastina Fibronectina Laminina Vitronectina	Pró-MMP-1, 2 e 13 Pró-TNF Pró-IL-1β TGF-β latente
Matrilisinas	Proteoglicanos Colágenos desnaturados Entactina Fibrina, fibrinogênio Fibronectina Gelatina Laminina Tenascina Vitronectina	Pró-MMP-2 e -7 Pró-TNF Ligante Fas (FasL) ligado à membrana Plasminogênio Integrinas β_4
Estromelisinas	Proteoglicanos Agrecan Colágeno III, IV, V, IX, X e XI Pró-IL-1β Entactina Fibrina, fibrinogênio Fibronectina Gelatina Laminina Tenascina Vitronectina	Pró-MMP-1, 3, 7, 8, 9, 10 e 13 Pró-TNF Plasminogênio Inibidores de α_1-proteinase

IL = interleucina; MMP = metaloproteinases da matriz; TGF = fator de transformação de crescimento; TNF = fator de necrose tumoral.

Em geral, a degradação da MEC é iniciada pelas colagenases, que clivam o colágeno nativo. O colágeno desnaturado é, então, reconhecido e degradado pelas gelatinases e estromelisinas. Ao contrário das colagenases, as estromelisinas têm uma especificidade muito ampla e agem em várias proteínas da MEC, como o proteoglicano, a fibronectina, a laminina e várias proteínas das cartilagens. As estromelisinas também podem amplificar o processo de remodelamento pela ativação da colagenase por intermédio de proteólise limitada.

A expressão genética da MMP pode ser induzida por várias citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF, IL-1, IL-17A e IL-18. Um elemento comum nos promotores de MMP que regula a transcrição é a proteína 1 ativadora (AP-1). A AP-1 é um dímero que inclui membros das famílias Jun e Fos. As citocinas podem regular o gene de MMP, ativando MAPKs, especialmente a cinase N-terminal c-Jun (JNK), que, por sua vez, fosforila a proteína c-Jun e aumenta, de forma significativa, a produção de MMP. NF-κB e os sítios de ligação tipo NF-κB também podem contribuir para a transcrição de protease.

Várias outras classes de proteases remodelam a matriz, incluindo proteases de serina e proteases de cisteína. Altos níveis de serina-proteases, como tripsina, quimiotripsina e elastase, são liberados pela infiltração de PMNs nos locais de inflamação e podem digerir diretamente a MEC ou ativar as formas proenzimáticas dos MMPs secretados. A família ADAM (uma disintegrina e metaloproteinase) pode clivar o domínio extracelular de receptores de citocinas. As proteases MEC incluem dois membros da família agrecanase. Uma das agrecanases (agrecanase 2 ou ADAMTS5) tem sido implicada na osteoartrite, visto que camundongos com deficiência dessa enzima apresentam destruição da cartilagem reduzida em modelos de osteoartrite (Cap. 262).

Reparo tecidual e resolução da inflamação

A inflamação constitui uma resposta fisiológica normal contra os fatores nocivos, embora sua continuidade possa resultar em graves danos ao hospedeiro. Quando essa resposta é iniciada, os mecanismos adicionais são necessários para restabelecer a homeostase. A supressão da inflamação aguda por meio de remoção ou desativação de mediadores e de células efetoras permite que os tecidos lesionados do hospedeiro sejam reparados a partir da elaboração de fatores de crescimento e citocinas apropriados (Fig. 48-1). Assim como ocorre nos estágios iniciais da resposta inflamatória, os componentes da finalização do processo incluem uma resposta celular (apoptose e necrose), a formação de mediadores solúveis (como as citocinas anti-inflamatórias e os antioxidantes) e a produção de efetores diretos (como os inibidores da protease).

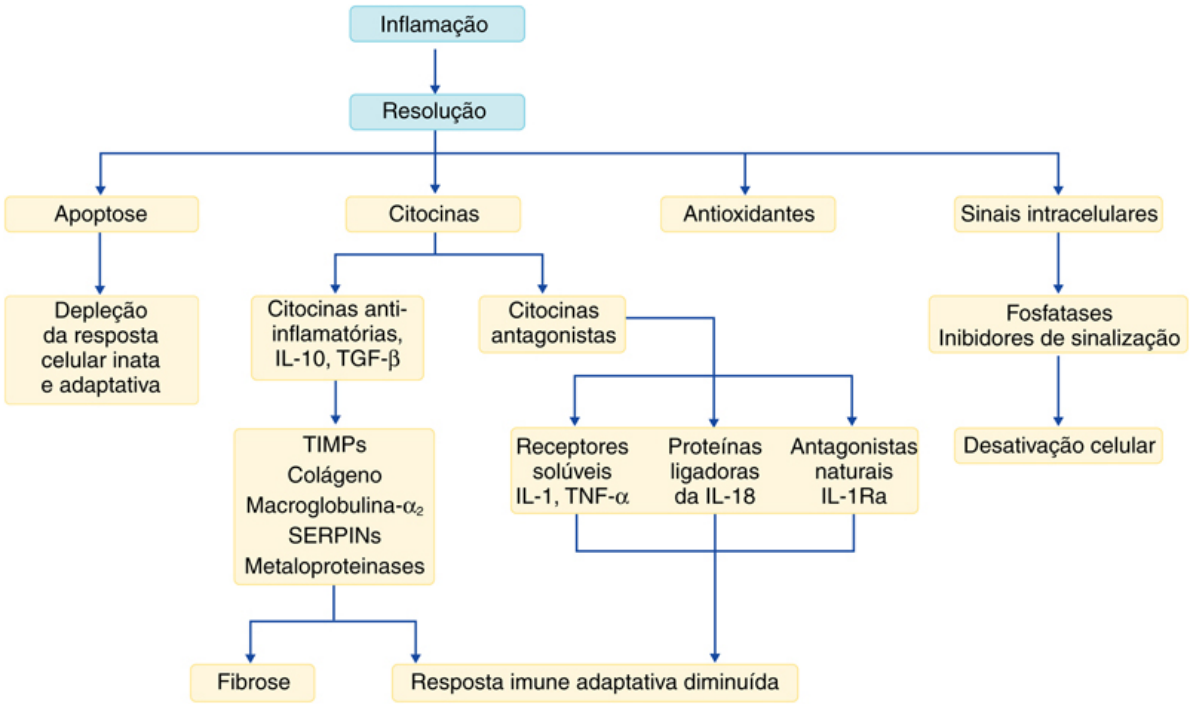

FIGURA 48-1 Mecanismos anti-inflamatórios que cessam a inflamação e levam à reparação da matriz extracelular.
IL = interleucina; SERPINs = inibidores de serino-protease; TGF = fator de transformação de crescimento; TIMPs = inibidor tecidual de metaloproteinases; TNF = fator de necrose tumoral.

Supressão de Células Inflamatórias

As células podem ser removidas a partir de um local inflamatório através de vários mecanismos. Em primeiro lugar, o influxo de células pode ser reduzido pela supressão da produção do fator quimiotático e pela expressão de moléculas de adesão vascular. Em segundo lugar, as células, especialmente os linfócitos, podem ser liberadas a partir do tecido e voltar para a circulação pelos vasos linfáticos. Em terceiro lugar, as células sob estresse podem sofrer necrose com a liberação de seu conteúdo para o meio. Um quarto mecanismo, conhecido como autofagia,[7] pode levar à digestão de organelas internas e, em última instância, à morte da célula. Talvez o método mais fundamental e eficaz para a remoção das células de um local inflamatório seja a morte celular programada ou a apoptose.

A apoptose é um processo altamente regulado que foi "conservado" nas células eucarióticas e que leva à morte celular, marcando sua superfície para que ocorra rápida remoção pelos fagócitos. Esse processo de depuração não induz uma resposta inflamatória, em contraste com a morte celular por necrose. Os fagócitos polimorfonucleares têm meia-vida muito curta nos tecidos, e a permanência ou a liberação de seu conteúdo após sua morte podem ser deletérias. Em algumas condições patológicas, como na vasculite leucocitoclástica (Cap. 270), a abundância de neutrófilos em apoptose aparece rapidamente no exame histológico. Outras células, incluindo os linfócitos T, sofrem apoptose pós-ativação para evitar uma resposta do hospedeiro exacerbada e persistente. A apoptose defeituosa ou mesmo a persistência de células apoptóticas que escapam da depuração podem contribuir para as doenças inflamatórias crônicas ou autoimunes. Por exemplo, a perda da tolerância para antígenos próprios pode participar da resposta autoimune no lúpus eritematoso sistêmico.

O início da apoptose celular pode ser desencadeado por vários fatores, incluindo a presença de RO no microambiente celular, assim como a sinalização por diversas vias de receptores ligados à morte celular [p. ex., FasL/Fas e o ligante indutor de apoptose relacionado ao TNF (TRAIL)]. Os primeiros podem danificar o DNA, que é um subproduto comum do ambiente genotóxico desenvolvido pela inflamação. Se o dano ao DNA for excessivo, o reparo por meio de um mecanismo extremamente regulado cessa e a morte celular programada pode ser iniciada por genes, como o gene supressor de tumores p53. As mutações induzidas pelas ROIs ou RNIs na inflamação crônica podem ser acumuladas ao longo do tempo e, eventualmente, levar à substituição de aminoácidos importantes em proteínas reguladoras-chave. Em última análise, como se tem observado na colite ulcerativa, pode-se seguir uma doença neoplásica.

A remoção de corpos apoptóticos ou de restos de envelopes de células apoptóticas é rápida e pode ser feita por macrófagos, fibroblastos, células epiteliais e endoteliais, células musculares e células dendríticas. Os receptores de superfície usados no reconhecimento e no aprisionamento de células em apoptose incluem integrinas (p. ex., $\alpha v\beta 3$), lectinas, receptores necrófagos, transportador-1 que liga o ATP 1, receptor LPS, CD14 e receptores do complemento CR3 e CR4. Entretanto, algumas dessas moléculas da membrana podem ser usadas tanto na inflamação quanto na apoptose, estando essa divergência provavelmente relacionada a diferenças nos ligantes e nas moléculas acessórias.

As células em apoptose carregam uma série de padrões moleculares associados à membrana que são distintos dos padrões moleculares vinculados a patógenos e que interagem com os receptores das células fagocitárias. Uma característica geral das células em apoptose é a perda da assimetria fosfolipídica com apresentação externa da fosfatidilserina. A fosfatidilserina exteriorizada pode ser suficiente para provocar fagocitose, mas existem outras estruturas de superfície de células apoptóticas.

Embora algumas células inflamatórias e imunes sejam eliminadas, outras linhagens de células se expandem na fase de resolução. Células mesenquimais, especialmente fibroblastos, proliferam e produzem uma nova matriz, que pode contrair-se para formar uma cicatriz fibrótica. Fatores de crescimento produzidos localmente, como o PDGF, induzem a síntese de DNA dessas células do estroma através da ativação de PI3Ks. O TGF-β[8] também estimula a proliferação de fibroblastos e converte o fenótipo celular para a formação da matriz, e não para a destruição da matriz, aumentando a produção de colágeno e suprimindo a expressão de MMP. Além disso, células-tronco mesenquimais residentes no tecido ou que migram da circulação periférica podem diferenciar-se em linhagens órgão-específicas apropriadas. As células pluripotenciais, na presença de um meio adequado, podem transformar-se em adipócitos, condrócitos, células ósseas ou outras células estromais terminais diferenciadas.

Mediadores Solúveis

Citocinas anti-inflamatórias

Uma variedade de citocinas anti-inflamatórias é liberada por células residentes e infiltrantes. O TGF-β e a IL-10 são bons exemplos de citocinas produzidas por macrófagos, fibroblastos intersticiais ou células T. Algumas citocinas de células T, incluindo IL-4, IL-10 e IL-13, suprimem a expressão de MMP por células estimuladas por IL-1 ou TNF. Além disso, para aumentar a proliferação de fibroblastos, o TGF-β suprime a produção de colagenase, aumenta a deposição de colágeno e diminui a atividade da MMP ao induzir a produção dos inibidores de tecidos de metaloproteinases (TIMPs). A fase de reparo é anormal em doenças nas quais a fibrose tecidual representa uma grande manifestação patológica. Por exemplo, a esclerose sistêmica, ou esclerodermia (Cap. 267), é caracterizada por fibrose difusa e é acompanhada por altos níveis de TGF-β e produção elevada de MEC.

Outra estratégia para regular a ação das citocinas inflamatórias é o uso de receptores chamarizes ou iscas (*decoy*). Receptores também podem ser eliminados da superfície da célula, após a clivagem proteolítica, e absorver citocinas, impedindo-as, assim, de se ligar a receptores funcionais nas membranas celulares. Esses inibidores de citocinas podem ser liberados como uma tentativa coordenada de prevenir contra a inflamação não controlada como no choque séptico (Cap. 108), em que a endotoxina induz a produção de receptores solúveis após a produção maciça inicial de TNF e IL-1. Outros tipos de proteínas de ligação de citocinas também são produzidos como mecanismos contrarreguladores, incluindo a proteína de ligação da IL-18 (IL-18BP), que é um receptor relacionado com a superfamília de Ig que captura IL-18. Na remodelação óssea (Cap. 243), as interações do ativador do receptor de NF-κB (RANK) com ligante RANK são necessárias para a reabsorção mediada

pelos osteoclastos. A osteoprotegerina, um antagonista competitivo pertencente à família do receptor do TNF, vincula-se ao ligante RANK (RANK-L), inibindo a ativação dos osteoclastos.

Pelo menos dois mecanismos distintos contribuem para a inibição natural de IL-1. O receptor chamariz da IL-1 (IL-1R tipo II) existe tanto na forma ligada à membrana quanto na forma solúvel e neutraliza a atividade da IL-1. Contudo, há um antagonista natural, o IL-1- Ra, que se liga aos receptores funcionais da IL-1 e compete com o IL-1α ou o IL-1β. Além disso, um antagonista de IL-1 natural, o IL-1Ra, pode ligar-se aos receptores de IL-1 funcional e competir com IL-1α ou IL-1β. No entanto, a IL-1Ra não executa a transdução de sinal para a célula e bloqueia as funções biológicas da IL-1 ambiente. O equilíbrio entre a produção de IL-1 e IL-1Ra depende de muitos fatores. Por exemplo, os monócitos produzem mais IL-1, enquanto os macrófagos maduros produzem IL-1ra.

Desativação das vias de sinalização

As vias de sinalização anteriormente descritas, que iniciam uma resposta inflamatória, têm mecanismos intracelulares para garantir que o processo seja autolimitado. Muitas cinases, como as MAPKs, requerem modificação pós-tradução através de fosforilação para aumentar a atividade da enzima. Um sistema de fosfatases que removem esses fosfatos pode devolver a cinase à sua forma de repouso. Por exemplo, a fosfatase 1 de especificidade dupla (DUSP1) é uma enzima que desfosforila a MAPK p38, bem como outras MAPKs. A expressão de DUSP1 é aumentada por p38 MAPK; assim, o próprio processo de ativação da célula através do p38 é responsável por seu próprio mecanismo contrarregulador. A ativação de NF-κB é normalmente iniciada pela fosforilação do inibidor do κB (IκB), que o marca para proteólise. A expressão de IκB aumenta posteriormente de forma significativa, impedindo a sinalização por essa via. A sinalização JAK-STAT é inibida por proteínas supressoras de estimulação de citocinas (SOCS). Assim, os mecanismos de defesa celular evoluíram de modo a prevenir a ativação celular persistente.

Prostanoides anti-inflamatórios e ciclo-oxigenase

A COX2 induzida por mediadores inflamatórios aparece no início do processo inflamatório e pode contribuir para ele. Entretanto, a expressão tardia da COX2 tem suscitado a especulação de que também poderia agir na resolução da inflamação. Essa regulação pode ocorrer por meio da formação das prostaglandinas ciclopentenonas (CyPG). Os prostanoides podem atuar como ligantes para os receptores ativados por proliferadores de peroxissomo (PPARs) (Cap. 206). Há três classes principais de receptores de PPAR: PPARα, PPARβ/δ e PPARγ. Todos eles se ligam ao DNA como heterodímeros, em associação ao receptor de retinoide X. A ativação do PPARγ pelo CyPG está associada à supressão da AP-1 e das vias transcricionais do transdutor de sinal e STAT em macrófagos. Diversos agonistas PPAR naturais e sintéticos têm demonstrado eficácia nos modelos de lesão por isquemia-reperfusão, artrite e doença inflamatória das vias respiratórias.

Inibidores de Efetores Diretos

Antioxidantes

As enzimas antioxidantes que podem inativar os intermediários tóxicos e proteger os tecidos normais incluem catalase e superóxido dismutase. A catalase é uma enzima do peroxissomo que catalisa a conversão de peróxido de hidrogênio em água e oxigênio. As superóxido-dismutases catalisam a transformação de superóxido em peróxido de hidrogênio, que, em seguida, é removido pela catalase ou pela glutationa peroxidase. A glutationa peroxidase e a glutationa redutase são mecanismos adicionais para manter o equilíbrio redox e a remoção de metabólitos tóxicos. A produção insuficiente de antioxidantes intracelulares, como a glutationa, pode suprimir as respostas dos linfócitos, levando a uma sinalização defeituosa do receptor de células T e a uma redução da imunidade das células T derivadas da sinóvia na artrite reumatoide (Cap. 264).

As interações dos radicais livres com as moléculas adjacentes podem gerar radicais secundários, em uma reação em cadeia que se autoperpetua. Os antioxidantes que quebram essa cadeia são moléculas pequenas que podem receber ou doar elétrons, e, assim, formar um subproduto estável com um radical. Essas moléculas antioxidantes são classificadas como de fase aquosa (vitamina C, albumina, glutationa reduzida) ou de fase lipídica (vitamina E, ubiquinol 10, carotenoides e flavonoides). Além disso, as proteínas que ligam os metais de transição (ceruloplasmina, ferritina, transferrina e lactoferrina) podem atuar como antioxidantes ao sequestrarem o ferro e o cobre catiônicos, inibindo, desse modo, a propagação de radicais de hidroxila.

Inibidores das proteases

Esses inibidores regulam a função das proteases endógenas e reduzem a probabilidade de haver dano colateral nos tecidos. Essas proteínas formam duas classes funcionais: inibidores ativos do local e α_2-macroglobulina (α_2M). Essa última classe de inibidores de protease atua ao ligar, de forma covalente, a protease à cadeia α_2M, bloqueando, dessa forma, o acesso a substratos. A α_2M liga-se a todas as classes de proteases e, após a formação de uma ligação covalente, transmite-os para as células através de endocitose mediada pelo receptor com posterior inativação enzimática. A família de inibidores das serino-proteases (SERPINs) constitui o membro mais abundante da classe anterior de inibidores de protease e desempenha papel importante na regulação da resolução do coágulo sanguíneo e da inflamação, como muitos de seus nomes indicam: antitrombina III, inibidores do ativador do plasminogênio 1 e 2, α_2-antiplasmina, α_1-antitripsina e calistatina.

A família do TIMP bloqueia a função da maioria das MMPs. As TIMPs ligam-se às MMPs ativadas, provocando o bloqueio irreversível de seus sítios catalíticos. Exemplos de doenças com desequilíbrio entre os níveis de TIMPs e MMPs incluem a perda da cartilagem na artrite e a regulação da invasão metastática de células tumorais. O desequilíbrio TIMP-MMP nas formas destrutivas de artrite parece ser causado pela limitada capacidade de produção dos inibidores da protease, que é sobrepujada pela grande expressão de MMPs. Enquanto a IL-1 e o TNF induzem MMPs, a IL-6 e o TGF-β suprimem a produção de MMPs e aumentam os níveis de TIMP. Portanto, o perfil de citocinas tem uma profunda influência sobre o estado de remodelação. Quando há predomínio de citocinas pró-inflamatórias, o equilíbrio favorece a destruição da matriz. Na presença de inibidores das citocinas pró-inflamatórias e dos fatores de crescimento, a produção de proteínas da matriz aumenta e as MMPs são inibidas pelas TIMPs.

Referência de Grau A

A1. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371:326–338.

Referências Gerais

1. Bryant CE, Symmons M, Gay NJ. Toll-like receptor signalling through macromolecular protein complexes. *Mol Immunol*. 2015;63:162–165.
2. Pal S, Bhattacharjee A, Ali A, et al. Chronic inflammation and cancer: potential chemoprevention through nuclear factor kappa B and p53 mutual antagonism. *J Inflamm (Lond)*. 2014;11:23.
3. Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *Nature*. 2012;481:278–286.
4. Arend W, Firestein GS. Pre-rheumatoid arthritis: predisposition and transition to chronic synovitis. *Nature Rev Rheumatol*. 2012;8:573–586.
5. Aoki T, Narumiya S. Prostaglandins and chronic inflammation. *Trends Pharmacol Sci*. 2012;33:304–311.
6. Yamaura K, Shigemori A, Suwa E, et al. Expression of the histamine H4 receptor in dermal and articular tissues. *Life Sci*. 2013;92:108–113.
7. Choi AM, Ryter SW, Levine B. Autophagy in human health and disease. *N Engl J Med*. 2013;368:651–662.
8. Samarakoon R, Overstreet JM, Higgins PJ. TGF-β signaling in tissue fibrosis: redox controls, target genes and therapeutic opportunities. *Cell Signal*. 2013;25:264–268.

Imunologia dos transplantes

Megan Sykes

Definição

O transplante clínico abrange o transplante de órgãos e de ilhotas de Langerhans, contendo células β produtoras de insulina. Nele, é necessário superar a resposta imune do hospedeiro contra o enxerto (HVG, do termo em inglês *host-versus-graft*) para evitar a rejeição, bem como o transplante de células hematopoiéticas (HCT) (Cap. 178), em que é necessário lidar não só com a resposta do HVG, mas também com a resposta imunológica do enxerto contra o hospedeiro (GVH, do termo inglês *graft-versus-host*). Como as preparações de medula óssea ou células-tronco mobilizadas de sangue periférico (mPBSCs) contêm linfócitos T maduros, sua administração em receptores condicionados e, consequentemente, imunocompetentes está associada ao risco de desenvolvimento de doença GVH. Os órgãos transplantados incluem córneas, rins, fígado, coração, pulmões, intestino delgado, pâncreas e enxertos de tecido composto, como mãos e face. A lista de células alogênicas transplantadas é suscetível de se expandir no futuro para incluir outros tipos, tais como: hepatócitos, mioblastos e células de substituição derivadas de células-tronco. Os transplantes realizados entre membros da mesma espécie são referidos como *alotransplantes*. No entanto, o transplante de outras espécies, denominados *xenoenxertos*, são considerados por muitos uma solução promissora para o fornecimento inadequado de órgãos e tecidos alogênicos, e esses enxertos podem ser utilizados no futuro. Transplantes de tecidos ou células provenientes do receptor, quer por processamento de células do próprio órgão do receptor (p. ex., ilhotas de Langerhans após pancreatectomia por pancreatite crônica), quer de populações de células (p. ex., progenitoras hematopoiéticas $CD34^+$ e células-tronco coletadas de produtos de leucoferese após mobilização a partir da medula óssea, antes de elevadas doses de radiação ou quimioterapia para o tratamento do câncer), são referidos como transplantes *autólogos*. No futuro, esses transplantes podem incluir células derivadas de células-tronco autólogas empregadas com fins terapêuticos.

Antígenos em transplante

Os principais antígenos reconhecidos durante a rejeição de enxertos e os tipos de células que os reconhecem encontram-se resumidos na Tabela 49-1.

Tabela 49-1

Linfócitos envolvidos na rejeição do enxerto

TIPO DE CÉLULA	ANTÍGENOS RECONHECIDOS	FUNÇÃO	RELEVÂNCIA
Células T $CD4^+$	MHC classe II alogênico (+ peptídeo) MHC classe II do próprio + peptídeos do doador	Ativação de célula apresentadora de antígeno auxiliar (citocinas e coestimulação) Produção de citocinas pró-inflamatórias Citotoxicidade Função reguladora	Aloenxertos de órgãos Aloenxertos celulares Xenoenxertos GVH
Células T $CD8^+$	MHC classe I alogênico (+ peptídeo) MHC classe I do próprio + peptídeos do doador	Citotoxicidade Produção de citocinas Função reguladora	Aloenxertos de órgãos Aloenxertos celulares Xenoenxertos GVH
Células NK	MHC classe I (ativa ou inibe a função de células NK) Outros ligantes ativadores	Citotoxicidade Produção de citocinas	? Aloenxertos de órgãos Aloenxertos celulares Xenoenxertos
Células B	MHC classe I e classe II antígenos do grupo sanguíneo Carboidratos xenogênicos	Rejeição mediada por anticorpos (rejeição hiperaguda, aguda humoral e crônica)	Aloenxertos de órgãos Aloenxertos celulares Xenoenxertos

CTL = linfócitos T citotóxicos; GVH = doença do enxerto contra o hospedeiro; MHC = complexo principal de histocompatibilidade; NK = células *natural killer*.

Principais Antígenos de Histocompatibilidade

O complexo principal de histocompatibilidade (MHC; antígenos leucocitários humanos [HLAs] no ser humano) controla a resposta imunológica adaptativa, e alguma resposta inata é de importância central em muitas doenças imunomediadas. O MHC também apresenta o mais forte obstáculo imunológico para todos os tipos de enxertos. As moléculas de HLA incluem duas isoformas principais, denominadas classe I e classe II, as quais são todas codificadas no complexo MHC do cromossomo 6. Embora todas as moléculas de HLA possuam estrutura geral semelhante, as moléculas de classe I e II mostram diferentes padrões de expressão, com a classe I de MHC sendo expressa na maior parte das células do corpo, ao passo que os antígenos de classe II são expressos principalmente nas populações de células apresentadoras de antígeno (APC), como células dendríticas, macrófagos e células B, assim como em células epiteliais tímicas envolvidas na seleção de células T. A classe II do MHC pode também ser expressa em células endoteliais vasculares e células T ativadas de algumas espécies, incluindo os seres humanos.

A função especializada de ambas as classes de moléculas MHC é a apresentação de antígenos peptídicos aos receptores das células T (TCRs), permitindo a ocorrência de respostas imunes adaptativas. Em termos gerais, os peptídeos apresentados por moléculas de classe I apresentam de oito a nove aminoácidos de comprimento, derivados de proteínas citosólicas (p. ex., as proteínas virais), que são transportados para o retículo endoplasmático, onde são processados e carregados em moléculas de classe I durante a sua síntese. As moléculas CD8 interagem com o domínio $\alpha 3$ da cadeia pesada da classe I, reforçando, assim, a interação das células T $CD8^+$ que reconhecem os complexos peptídicos de classe I. Os peptídeos apresentados pelas moléculas MHC classe II, por outro lado, apresentam de dez a vinte aminoácidos derivados de proteínas exógenas (p. ex., bactérias fagocitadas), os quais que são processados pela via de processamento endossomal, e estes são reconhecidos pelos TCRs de células T, cujas moléculas CD4 reforçam a interação global célula T-APC. A via de apresentação de classe I é de particular importância para permitir a destruição das células infectadas por vírus, o que é consistente com a expressão de MHC de classe I de quase todos os tipos de células no organismo. No entanto, existem exceções a esse paradigma que representam os fenômenos de apresentação cruzada ou "*cross-priming*", em que peptídeos de proteínas exógenas são apresentados por moléculas de classe I, um fenômeno que pode ser significativo no transplante. A apresentação dos antígenos exógenos em MHC da classe II ocorre principalmente nas APCs "profissionais" e em linfócitos B, consistente com o papel dos linfócitos T $CD4^+$ na iniciação de respostas imunes por meio da ativação das APCs, proporcionando "ajuda" direta e indireta (através de APCs ativadas que também apresentam peptídeos em moléculas de classe I) para os linfócitos T $CD8^+$ citotóxicos (CTLs), e auxiliando os linfócitos B produtores de anticorpos. Os linfócitos B são capazes de focar os antígenos reconhecidos por seus receptores de

imunoglobulinas específicos da superfície através da ligação e da internalização desses antígenos, que predominam na via endossomal de processamento do antígeno e, assim, são apresentados por uma proporção elevada de moléculas de classe II no respectivo linfócito B. Essa capacidade de os linfócitos B apresentarem preferencialmente peptídeos derivados de seus antígenos cognatos para as células T CD4, que reconhecem esses aloantígenos, é muito importante na produção de aloanticorpos.

Um número de moléculas de MHC foi cristalizado, quer individualmente, quer com os TCRs que as reconhecem. Em geral, a estrutura de ligação ao TCR das moléculas de MHC classes I e II é semelhante e inclui tanto a fenda de ligação peptídica, formada por uma folha β-pregueada, quanto duas hélices-α que formam os lados da fenda (E-Fig. 49-1). Contudo, as moléculas MHC de classes I e II também apresentam diferenças estruturais significativas, como resumido na E-Tabela 49-1. Apesar de as moléculas de classe I serem formadas pela combinação de uma cadeia pesada altamente variável (45 kD) (cadeia α) não covalentemente ligada a uma menor (12 kD) cadeia leve (β_2-microglobulina) não polimórfica, as moléculas de classe II são heterodímeros de duas cadeias polimórficas, uma cadeia α de 32 kD não covalentemente ligada a uma cadeia β de 28 kD. Os TCRs interagem fisicamente com ambas as hélices α das moléculas de MHC e com as cadeias laterais do peptídeo que estão ligadas na fenda, representando uma interação trimolecular de MHC-peptídeo-TCR (E-Fig. 49-1). A porção mais variável ("hipervariável") do TCR, produzida por rearranjos somáticos V-D-J e N inserções nas cadeias α e β do TCR, é conhecida como região determinante de complementaridade 3 (CDR3), que reconhece os complexos MHC--peptídeo específicos.

As moléculas HLA são codificadas em uma região de 3,6 milhões de pares de bases que codificam mais de duzentos genes, incluindo aqueles do complemento e do fator de necrose tumoral (TNF) e muitos outros genes que têm funções imunológicas além do MHC. A organização da região HLA é ilustrada na E-Figura 49-2, que demonstra que as cadeias pesadas para a classe I "clássica" HLA-A, B e C e as moléculas da classe I "não clássica" são codificadas em uma região telomérica relativamente à região "central do MHC", que inclui genes do complemento e do TNF, entre outros, e que se encontra entre as regiões de HLA das classes II e I. A região de classe II contém dois genes de cadeia α e β, dos quais apenas um é funcional para cada um dos HLA-DQ e DP. No entanto, o *locus* DR contém diferentes números de cadeias β para diferentes alelos HLA. Algumas dessas cadeias DR β são pseudogenes, mas diferentes alelos HLA-DR contêm um ou dois genes de cadeia β funcionais.

Uma das características marcantes das moléculas de HLA (e de MHC, na maioria das espécies de mamíferos) é seu extenso polimorfismo. Existem milhares de alelos HLA definidos nas regiões da classe I e da classe II. Como a principal função da apresentação de antígenos a linfócitos T é permitir a resposta e a eliminação de microrganismos patogênicos, esse polimorfismo pode ter evoluído para manter a diversidade da resposta imunológica a vários patógenos dentro de uma população, evitando, assim, a aniquilação da população por um único microrganismo que não pudesse ser adequadamente apresentado por determinado MHC. Os alelos de HLA foram originalmente distinguidos pelos painéis de soros humanos, altamente sensibilizados, contendo múltiplos aloanticorpos. Embora capaz de identificar, de forma eficaz, os alelos HLA estruturalmente relacionados, esse método é falho na distinção de muitas diferenças alélicas com importância funcional para a ligação do antígeno e o reconhecimento por linfócitos T. Apenas com o desenvolvimento de métodos moleculares para distinguir os alelos em nível genômico, possivelmente por meio de sequências genômicas específicas, foi possível revelar a extensão total do polimorfismo nessa região. Em associação a esse conhecimento, tem sido necessário rever e aperfeiçoar, de forma contínua, o sistema de nomenclatura que define esses alelos. De acordo com a nomenclatura mais recentemente aceita,[1] os alelos HLA são identificados pelo *locus* (p. ex., HLA-A), seguido por um asterisco e, depois, por um número único com até quatro conjuntos de dígitos separados por dois-pontos. O primeiro conjunto descreve o grupo do alelo (p. ex., HLA-A*02), que, em geral, corresponde a um antígeno sorologicamente definido, enquanto o segundo conjunto indica o alelo específico (p. ex., HLA-A*02:101). O terceiro e o quarto conjuntos de dígitos são de importância menos prática, uma vez que identificam substituições silenciosas de nucleotídeos em diferentes alelos e variações nas regiões não traduzidas do gene, respectivamente.

Em certas populações, contudo, o nível de diversidade dentro de grupos de alelos pode ser bastante limitado devido à origem genética comum do alelo. Por exemplo, para o grupo do alelo HLA-DR3, originalmente definido de modo sorológico, há pouca diversidade entre os europeus do Norte, de tal modo que a maioria transporta o alelo DRB1*0301. Assim, para essa população, é razoável afirmar que o tipo sorológico HLA-DR3 define esse alelo. Há determinados alelos que predominam em grupos raciais. Por exemplo, apenas cinco alelos DRB1 predominam entre os europeus do Norte, com cada alelo representando entre 10% a 30% dessa população. A E-Tabela 49-2 resume os principais grupos alélicos DRB1 definidos inicialmente em nível sorológico e, mais tarde, em nível de sequenciamento genômico.

A maior parte dos transplantes de órgãos é realizada através de disparidades de HLA, e os regimes intensos de imunossupressores utilizados nos receptores de transplante são projetados para evitar a rejeição por essa resposta imune excepcionalmente forte. Em contraste com as respostas das células T a antígenos peptídicos derivados de proteínas estranhas, que são reconhecidos por uma fração muito pequena de linfócitos T *naïve* (na ordem de 1 em 10^5), uma proporção muito alta, estimada em 1% a 10% do repertório de linfócitos T, reconhece os aloantígenos MHC. A forte imunogenicidade de moléculas alogênicas do MHC relaciona-se com a maneira pela qual os linfócitos T são selecionados no timo; os timócitos em desenvolvimento não sobrevivem, a menos que possam fracamente reconhecer um complexo MHC/peptídeo próprio expresso em uma célula do estroma do timo. Esse processo é denominado *seleção positiva*. Timócitos cujos receptores apresentam alta afinidade para os complexos MHC do próprio são eliminados, e as células T altamente autorreativas raramente chegam ao *pool* de células T periféricas. Antígenos alogênicos não fazem parte desse processo de *seleção negativa*. O resultado final dessas duas fases de seleção é um "repertório" de linfócitos T humanos com forte tendência para apresentar reatividade cruzada com as moléculas MHC alogênicas, proporcionando uma barreira para o transplante de órgãos e de células hematopoiéticas. No caso de transplante de órgãos, em que a farmacoterapia prolongada com potentes fármacos imunossupressores é usada com o objetivo de evitar a rejeição do enxerto, em algumas situações os resultados podem ser melhores na presença de compatibilidade. Porém, no transplante de doador cadáver não relacionado ao receptor, os benefícios da correspondência de HLA podem ser contrabalanceados pelas desvantagens associadas à isquemia prolongada do enxerto durante a tentativa de transporte de órgãos para o receptor compatível mais próximo.[2]

No caso de transplante de células hematopoiéticas (Cap. 178), os riscos para doença GVH e falha do enxerto de medula estão tão amplificados na presença de extensas incompatibilidades do HLA que tais transplantes devem ser evitados sempre que possível; se não for encontrada compatibilidade suficiente de um doador relacionado,efetua-se uma pesquisa nos bancos de dados, que contêm milhões de doadores voluntários não aparentados. Devido ao elevado polimorfismo, é difícil encontrar MHC verdadeiramente idênticos de doadores não aparentados na população humana em geral. No caso de indivíduos com genótipos HLA comuns, a probabilidade de se encontrar um doador não aparentado compatível é significativamente maior que para os indivíduos com genótipos raros. Essa situação está relacionada, em parte, ao fenômeno de *linkage disequilibrium* (desequilíbrio de ligação), em que alelos em *loci* próximos são encontrados juntos no mesmo segmento cromossômico, ou *haplótipos*, com mais frequência do que seria previsto pelo acaso. O padrão de *linkage disequilibrium* é diferente em grupos raciais distintos, então a chance de se encontrar um verdadeiro haplótipo genotipicamente idêntico é maior dentro da mesma população. Por exemplo, entre os brancos, o alelo DRB1*0301 está em desequilíbrio de ligação com o DQB1*0201, que está localizado a centenas de milhares de pares de bases de distância no cromossomo 6; esse complexo, em adição aos alelos DR4 que estão em desequilíbrio de ligação com o DQB1*0302, confere um componente genético de maior risco para o desenvolvimento de diabetes do tipo 1. Muitas doenças autoimunes demonstram igualmente forte associação de HLA. Apesar de existirem dados indicativos de que a apresentação de autoantígeno HLA específico desempenha papel importante na determinação da suscetibilidade à doença, genes não HLA em desequilíbrio de ligação provavelmente representam um componente significativo desses fatores de risco genéticos.

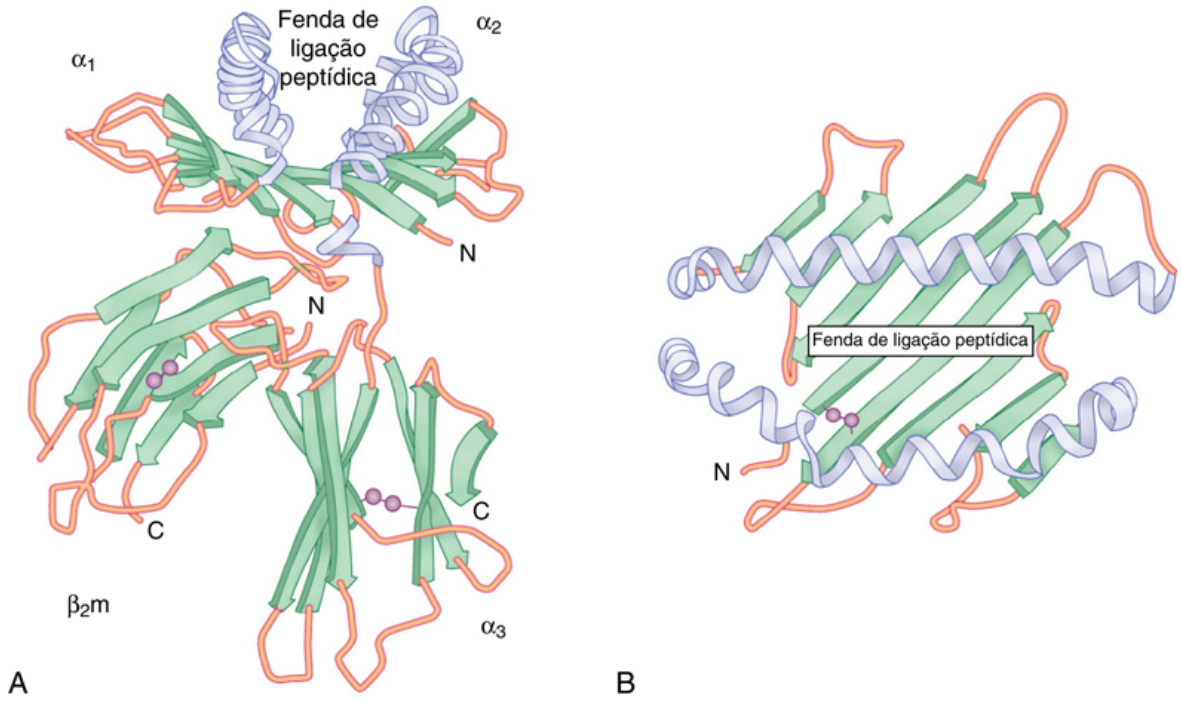

E-FIGURA 49-1 Duas visões de uma molécula de HLA classe I.
A, Um diagrama de fita que mostra a estrutura cristalográfica de raios X de uma molécula de HLA classe I (vista lateral). As estruturas β-*strand* estão indicadas por *setas verdes espessas* (orientadas em uma direção de amino para carboxi), enquanto os ciclos de ligação estão indicados por *linhas finas*. As hélices α são mostradas flanqueando uma fenda de ligação de peptídeo, na parte superior (porção distal da membrana) da molécula. A base (porção proximal da membrana) da molécula é formada pela associação não covalente entre o domínio α_3 da cadeia de classe I α e β_2-microglobulina (β_2m). **B,** Vista do topo da molécula que salienta que a base da fenda de ligação do peptídeo consiste em folhas β-pregueadas flanqueadas por estruturas α-helicoidais. C = C-terminal; N = N-terminal. (Adaptada de Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoi B, *et al*. Structure of the class I histocompatibility antigen HLA-A2. *Nature*.1987;329:506-512.)

E-Tabela 49-1

Comparação de características estruturais e funcionais de isótipos de hla classes I e II

CARACTERÍSTICA	HLA CLASSE I	HLA CLASSE II
Estrutura da cadeia de heterodímero	Cadeia α de 45 kD 12-kD β2-microglobulina	Cadeia α de 34 kD Cadeia β de 28 kD
Distribuição do tecido	Todas as células nucleadas	Células apresentadoras de antígenos (monócitos, células B, células dendríticas, células de Langerhans), epitélio do timo e algumas células T; podem ser induzidas em outros tipos de células por interferon-γ
Tamanho de peptídeos ligados	8-9 aminoácidos	10-20 aminoácidos
Peptídeos fonte	Citosólica	Endossomal
Funções	Apresentação de peptídeos antigênicos para células T $CD8^+$; os receptores das células *natural killer*	Apresentação de peptídeos antigênicos para células T $CD4^+$

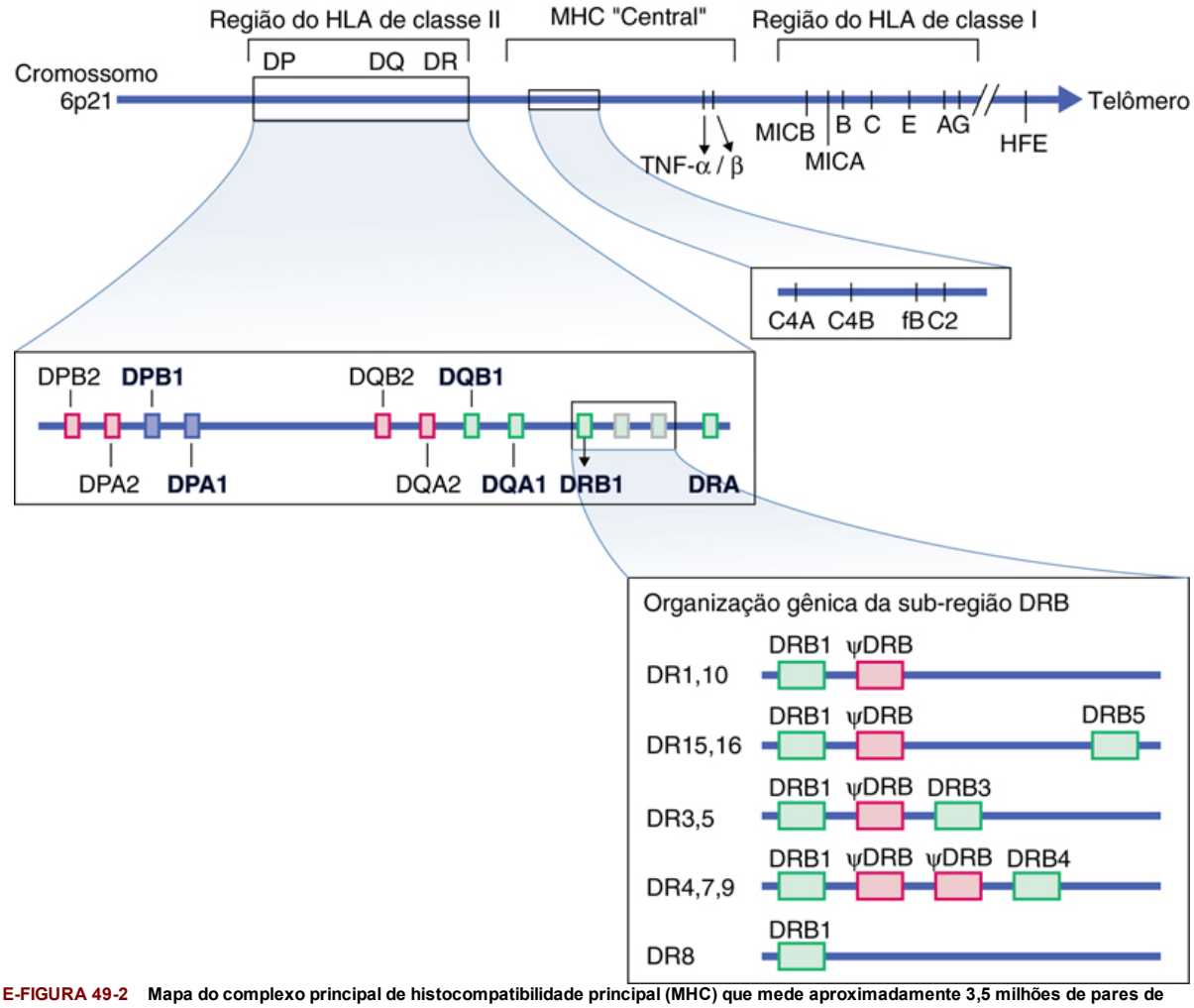

E-FIGURA 49-2 **Mapa do complexo principal de histocompatibilidade principal (MHC) que mede aproximadamente 3,5 milhões de pares de bases no braço curto do cromossoma 6.**
As moléculas de HLA classe I e classe II são codificadas em regiões distintas do MHC. A região do HLA classe II contém três sub-regiões: DR, DQ e DP. Cada uma dessas sub- -regiões contém um número variável de genes de cadeia α e β. Os *loci* de HLA classe II com produtos de proteínas funcionais conhecidos são identificados em negrito. No caso de DR, diversos números de genes DRB estão presentes em diferentes haplótipos, alguns dos quais são pseudogenes não funcionais (ψ). Uma síntese do mais comum deles é mostrada na *caixa*. Cada uma das sub-regiões DQ e DP contém um par de genes de cadeia α e β. A região de HLA classe I contém os três genes "clássicos" HLA-A, HLA-B e HLA-C, como também outras moléculas relacionadas "não clássicas" classe I, tais como MICA, MICB, HLA-E e HLA-G. O gene para a hemocromatose familiar (HFE) é encontrado apenas telomérico à região do HLA classe I, cerca de 3 milhões de pares de bases afastado de HLA-A. O MHC "central" também contém um número de genes relacionado com a função imunológica, inclusive os componentes do complemento (C4A, C4B, C2 e fator B), como também o fator de necrose tumoral (TNF) - α e β. Não estão demonstrados na figura mais de 100 genes adicionais, muitos dos quais estão localizados no MHC central. Uma listagem completa de genes codificados do MHC pode ser encontrada em Horton R, Wilming L, Rand V, et al. Gene map of the extended human MHC. *Nat Rev Genet*. 2004;5:889-899.

E-Tabela 49-2

Resumo dos principais grupos de alelos no lÓcus drb1 e sua relaçâo com alelos comuns drb1 definidos no nìvel sequencial

GRUPOS DE ALELOS (TIPAGEM)		EXEMPLOS DE ALELOS COMUNS (INDIVÍDUOS CAUCASIANOS DO NORTE DA EUROPA) DEFINIDOS SEQUENCIALMENTE*
GRUPOS PRINCIPAIS	"DIVISÕES" SOROLÓGICAS	
DR1		DRB1*__0101__, 0102, 0103
DR2	DR15 DR16	DRB1*__1501__, 1502 DRB1*1601
DR3		DRB1*__0301__
DR4		DRB1*__0401__, 0402, 0403, 0404, 0405, 0406, 0407, 0408
DR5	DR11 DR12	DRB1*1101, 1102, 1103, 1104 DRB1*1201
DR6	DR13 DR14	DRB1*1301, 1302, 1303 DRB1*1401
DR7		DRB1*__0701__
DR8		DRB1*0801, 0802, 0803, 0804, 0806
DR9		DRB1*0901
DR10		DRB1*1001

De Williams F, Meenagh A, Single R, et al. High resolution HLA-DRB1 identification of a Caucasian population. *Hum Immunol*. 2004;65:66-77.

* Os alelos em negrito são encontrados em, pelo menos, 10% da população.

A utilização de doadores alternativos também aumentou a disponibilidade de transplante de células hematopoiéticas (HCT) em indivíduos para os quais um doador, relacionado ou não, com HLA idêntico não pode ser identificado (Cap. 178). O uso do transplante de sangue do cordão umbilical, que reduziu a indução de doença

GVH em comparação com produtos de células-tronco adultas, bem como promoveu avanços em evitar a doença GVH em doador HCT aparentado haploidêntico, aumentou recentemente a segurança e o uso de HCT HLA-incompatíveis.[3]

Antígenos Secundários de Histocompatibilidade

Antígenos secundários de histocompatibilidade são peptídeos derivados de peptídeos polimórficos apresentados por uma molécula MHC. Até mesmo irmãos genotipicamente HLA-idênticos têm diferentes antígenos de histocompatibilidade secundários. Esses são suficientes para induzir a rejeição do enxerto se a farmacoterapia imunossupressora não for utilizada. No caso de HCT, doença GVH significativa complica com frequência (cerca de 30% a 50% das vezes) o transplante entre irmãos idênticos-HLA, mesmo com o uso de imunoprofilaxia farmacológica.

Outros Antígenos

Os antígenos do grupo sanguíneo principal (ABO) podem ser alvo de um processo de rejeição significativa "hiperguda" que ocorre quando enxertos vascularizados incompatíveis são transplantados. O reconhecimento de antígenos dos grupos sanguíneos na superfície endotelial dos vasos de enxerto por anticorpos "naturais" (anticorpos que estão presentes sem conhecida sensibilização para os antígenos) dos receptores ativa o complemento e a cascata da coagulação, resultando em rápida trombose do enxerto e isquemia. Resultado semelhante pode ocorrer após o transplante em um indivíduo com anticorpos pré-formados anti-HLA do doador, como resultado da pré-sensibilização por transplantes anteriores, transfusões ou gravidez. Os anticorpos contra outros antígenos polimórficos, tais como cadeia A relacionada ao MHC de classe I (MICA), têm sido associados a uma rejeição de enxerto. No passado, o transplante não podia ser executado com êxito, na presença de uma positiva reação cruzada antidoador. No entanto, obteve-se êxito considerável no transplante de fígado, rins e coração ABO--incompatíveis (o último apenas no período neonatal), bem como no transplante de rins para pacientes altamente pré-sensibilizados.[4,5] No caso do transplante de rim e fígado, a remoção inicial do anticorpo e, por vezes, a depleção de linfócitos B, assim como a infusão de imunoglobulina intravenosa (IVIG), conduziram a esses sucessos. O transplante cardíaco neonatal ABO-incompatível teve sucesso porque os transplantes são realizados antes de o indivíduo desenvolver níveis elevados de anticorpos antiantígeno do grupo sanguíneo, e os linfócitos B parecem ter-se tornado tolerantes ao antígeno do grupo de sangue dos doadores pelo processo de enxerto. O reconhecimento de antígenos dos grupos sanguíneos também pode ser significativo no HCT, no qual as barreiras ABO são rotineiramente cruzadas em ambas as direções. Isso pode causar a hemólise dos eritrócitos do receptor se o defasamento for na direção GVH, mas essa complicação pode ser evitada por lavagem dos produtos celulares antes da infusão. A incompatibilidade na direção HVG pode causar problemas mais persistentes graças à contínua destruição das células eritropoiéticas do doador, resultando em aplasia pura de glóbulos vermelhos. No entanto, com mais frequência, a eritropoiese do doador é estabelecida com sucesso, e as iso-hemaglutininas antidoador desaparecem da circulação.

Antígenos do grupo sanguíneo A e B são consequência da presença ou ausência de enzimas de glicosilação específicas em indivíduos diferentes. Da mesma forma, uma especificidade antigênica da maior importância em xenotransplantação é um epítopo de hidratos de carbono, Galα1-3Galβ1-4GlcNAc (αGal), que é produzido por uma galactosil transferase específica. Os seres humanos e os macacos do Velho Mundo carecem de uma αGal transferase funcional e produzem níveis elevados de anticorpos naturais contra o epítopo αGal ubiquitário. Uma vez que os animais de interesse como fontes de xenotransplante (p. ex., porcos) expressam elevados níveis de αGal em seu endotélio vascular, os transplantes de órgãos vascularizados de suínos resultam em rejeição hiperaguda, a menos que algo seja feito para absorver os anticorpos ou inativar o complemento. O desenvolvimento de porcos *knockout* para αGal foi, portanto, um marco importante, e resultados encorajadores foram obtidos em estudos iniciais de transplantes de porcos para primatas.

Em outro tipo de reação de transplante, o reconhecimento como estranho resulta não da presença de um antígeno, mas, de forma paradoxal, da ausência de uma molécula de MHC própria. As células *natural killer* (NK) expressam uma série de receptores de inibição e de ativação na superfície que, coletivamente, determinam se a célula NK deverá ou não matar uma potencial célula-alvo. Os ligantes para os receptores inibitórios são moléculas MHC classe I, e os receptores reconhecem grupos específicos de alelos. Uma célula NK pode matar um alvo alogênico que não possua um ligante inibitório MHC próprio. Foi demonstrado em modelos animais que esse fenômeno resulta na rápida rejeição da medula óssea quando as células da medula doadora não são dadas em número excessivo ou quando uma fração delas é destruída por uma resposta de linfócitos T não completamente suprimida. Um fenômeno similar não foi claramente demonstrado no HCT clínico. Há muito tempo a possibilidade de as células NK desempenharem algum papel na rejeição do aloenxerto de órgãos tem sido uma área controversa. As células NK podem ser de particular importância para o xenotransplante, onde aparecem precocemente nos infiltrados de órgãos xenotransplantados que sofrem rejeição vascular aguda. As células NK desempenham papel claro na forte rejeição da medula óssea xenogênica, uma observação que é relevante numa abordagem para induzir tolerância (ver discussão adiante).

Mecanismos de rejeição e doença do enxerto contra hospedeiro

Mediadores Celulares

Vários tipos celulares participam das respostas de rejeição, e há considerável redundância. Os linfócitos T são fundamentais na maioria das formas de rejeição, à exceção daquela que é induzida por anticorpos na ausência de auxílio dos linfócitos T. Estes incluem processos de rejeição hiperaguda e vasculares agudas que podem ser induzidos por anticorpos naturais, como descrito anteriormente, ou por meio de anticorpos que estão presentes em consequência da pré-sensibilização. O possível papel das células NK já foi discutido.

Alorreconhecimento Direto e Indireto

As respostas de linfócitos T são induzidas por APCs que apresentam aloantígenos. Existem duas formas de reconhecimento do aloantígeno: *direta* e *indireta* (Fig. 49-1). O alorreconhecimento direto refere-se ao reconhecimento de antígenos do doador em células APCs, do doador, fornecidas pelo enxerto. A alta frequência extraordinária de linfócitos T com alorreatividade é causada pelo reconhecimento direto do MHC alogênico. O reconhecimento indireto corresponde ao reconhecimento de antígenos do doador que são capturados e apresentados por moléculas MHC nas APCs do receptor. A resposta indireta é mais semelhante a respostas de linfócitos T "normais", em que APCs especializadas apresentam antígenos peptídicos aos linfócitos T que estão presentes em uma frequência relativamente baixa no repertório *naïve*.

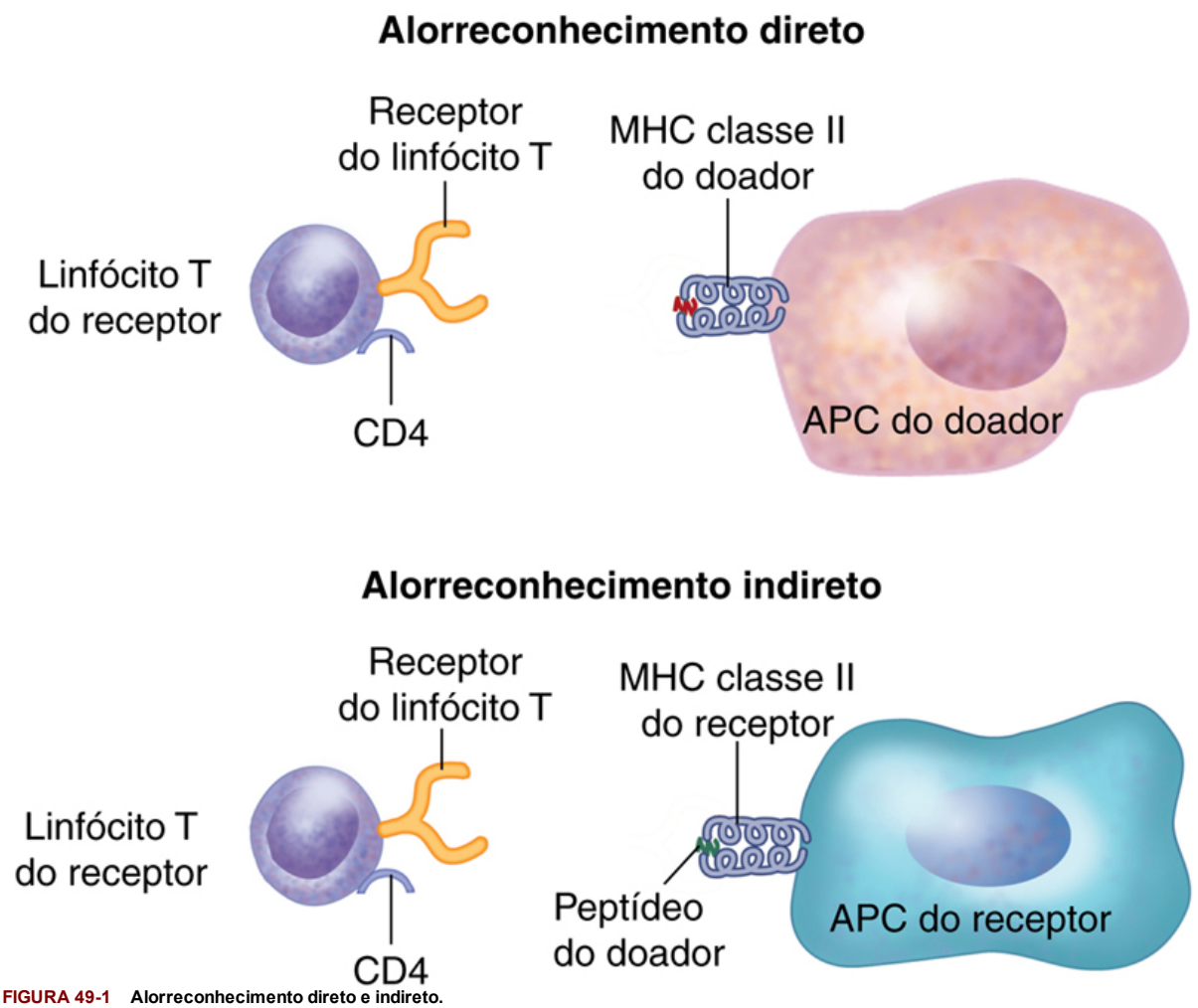

FIGURA 49-1 Alorreconhecimento direto e indireto.
O alorreconhecimento direto envolve o reconhecimento, por um receptor das células T, de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) (com ou sem um peptídeo) sobre uma célula apresentadora de antígeno (APC) do doador. O alorreconhecimento indireto envolve o reconhecimento, por um receptor das células T, de um peptídeo do doador apresentado por uma APC do receptor que captou e processou antígenos do doador.

No transplante de órgãos, a alorreatividade direta é de especial importância no período inicial pós-transplante, quando as APCs dentro do órgão transplantado ainda estão presentes; muitas dessas células migram para os tecidos linfoides, onde iniciam a alorresposta. No entanto, as células APC que vêm com o enxerto doador não são renováveis; por isso, se a resposta direta não for mantida pelo reconhecimento de antígenos do doador nas células endoteliais ou outras células do enxerto, sua importância diminui. A resposta indireta, por outro lado, pode ser mantida pelo *pool* constantemente renovado de APCs do receptor. A resposta indireta é particularmente importante na indução de respostas de anticorpos.

Mecanismos Efetores de Rejeição

As células T podem promover a rejeição do enxerto através de vários mecanismos efetores. Um deles é o processo dependente de anticorpo já discutido, que pode ser induzido pelas células T $CD4^+$ auxiliares, as quais promovem a diferenciação e a troca de classe de imunoglobulina (Ig) dos linfócitos B que reconhecem outras especificidades nos mesmos aloantígenos. Os linfócitos T fornecem auxílio cognato aos linfócitos B quando os TCRs reconhecem complexos MHC do próprio com antígenos peptídicos derivados do MHC doador (produzidos pelos linfócitos B, cujos receptores Ig de superfície reconhecem e captam o antígeno MHC do doador). Se anticorpos contra antígenos do doador não estiverem presentes antes do transplante, mas forem induzidos posteriormente, a resposta pode levar a um quadro patológico de rejeição humoral aguda. Os anticorpos também podem participar de um processo mais lento e ainda pouco esclarecido de rejeição crônica, que, no caso do rim e coração, se caracteriza por lesões vasculares únicas com espessamento da íntima e perda do lúmen do vaso e, no caso de transplante pulmonar, pela bronquiolite obliterante. Os mecanismos subjacentes a essas lesões de rejeição crônica não são bem compreendidos e, de fato, vários processos imunológicos diferentes podem conduzir a lesões similares.

Outra importante via efetora que leva à rejeição do enxerto envolve os CTLs, que são predominantemente membros da população de linfócitos T $CD8^+$, mas também incluem as células T $CD4^+$. Vários mecanismos efetores conduzem à morte de células-alvo por CTLs, e estes incluem a via mediada por granzima/perforina e as vias que envolvem a molécula e seu ligante (Fas/FasL), e outros membros da família de receptores do TNF e seus ligantes (Cap. 47). Como as células $CD8^+$ reconhecem as moléculas de MHC de classe I, que são amplamente expressas, não é difícil visualizar a destruição do enxerto por CTLs $CD8^+$. Os CTLs $CD8^+$ podem ser ativados através de uma APC que é estimulada inicialmente pelo contato com um linfócito $CD4^+$ alorreativo. Essa é uma forma de "auxílio" dos linfócitos CD4 aos linfócitos $CD8^+$. Além disso, os linfócitos $CD8^+$ podem ser dependentes de citocinas, como a interleucina-2 (IL-2), sintetizada pelas células T $CD4^+$, para sua expansão e diferenciação em células citotóxicas. No entanto, também existem muitos exemplos de rejeição mediada por linfócitos T $CD8^+$, que independem do "auxílio" dos linfócitos T $CD4^+$. O MHC de classe II, que é reconhecido por seus linfócitos T $CD4^+$, é menos expresso em tecidos de enxerto que o MHC de classe I, embora possa ser induzido nas células endoteliais e nas células parenquimatosas do enxerto na presença de citocinas inflamatórias como o interferon-γ (IFN-γ).

Além dos mecanismos citotóxicos resultantes do alorreconhecimento direto, os linfócitos T $CD4^+$ e T $CD8^+$ com especificidade indireta também parecem ser capazes de provocar destruição do enxerto em algumas circunstâncias. Citocinas como o IFN-γ têm sido implicadas em alguns casos, mas, em geral, as vias de destruição indireta do enxerto não são bem conhecidas. Foi descrita em um modelo animal uma forma de rejeição de enxertos de pele mediada por linfócitos T $CD8^+$, a qual depende da reação cruzada de antígenos do doador apresentados nas moléculas de MHC do receptor destinatário (uma forma de alorreconhecimento indireto para linfócitos $CD8^+$). Essa forma de rejeição de enxertos pode ser dirigida aos antígenos apresentados nas células endoteliais vasculares do receptor que revascularizam o enxerto. Esse mecanismo não se aplicaria aos aloenxertos de órgãos primariamente vascularizados.

Papel do Tráfego de Linfócitos T

Todos os processos de rejeição descritos requerem o tráfego de células T para o enxerto. Esse processo torna-se possível após a ativação inicial de linfócitos T *naïve* em tecidos linfoides. Os linfócitos T *naïve* podem migrar para os gânglios linfáticos devido à sua expressão do receptor de quimiocina CCR7 e da molécula de adesão L-

selectina. Esses linfócitos T são ativados por APCs migratórias provenientes do enxerto que também entram nos linfonodos. A ativação dos linfócitos T está associada à perda de expressão de CCR7 e L-selectina, bem como à aquisição de um novo conjunto de receptores de quimiocinas e de moléculas de adesão que permitem o rolamento e a aderência sobre o endotélio do enxerto e a entrada em seu parênquima (Cap. 47). A inflamação no enxerto, como a induzida por lesões de isquemia-reperfusão e pelo procedimento de transplante, bem como a induzida pelos linfócitos T que respondem inicialmente, está associada à regulação positiva de quimiocinas e de ligantes de adesão que promovem a entrada de linfócitos para o enxerto. Ainda assim, enxertos bem cicatrizados podem ser lentamente rejeitados por linfócitos T de memória transferidos, o que comprova que a lesão aguda do enxerto e a inflamação não são essenciais para a rejeição na presença de uma resposta de células T de memória estabelecida. A rejeição de enxertos de células hematopoiéticas pode envolver muitos dos mesmos mecanismos discutidos para órgãos sólidos, embora um trabalho menos detalhado tenha sido efetuado nessa área.

Mecanismos de Doença do Enxerto *versus* Hospedeiro

O início da doença GVH (Cap. 178) exige que os linfócitos T do doador reconheçam aloantígenos do hospedeiro. A doença envolve o ataque contra uma variedade de tecidos epiteliais do destinatário, sendo eles pele, intestino e fígado. Modelos animais demonstraram claramente as funções tanto para os linfócitos $CD4^+$ quanto para os $CD8^+$ no início da doença GVH, e cada subconjunto é capaz de fazê-lo independentemente do outro. Os mecanismos de doença GVH incluem a ativação de linfócitos T alorreativos do doador por APCs do receptor, levando à diferenciação de células efetoras com atividade citotóxica direta e à produção de citocinas em resposta a antígenos do hospedeiro. Um papel importante é desempenhado pelo TNF-α, cuja produção é, em parte, induzida pela translocação de bactérias através da parede intestinal, promovendo a ativação do sistema imune inato por meio de receptores *toll-like* (Cap. 45). Um ambiente intensamente pró-inflamatório é produzido pela combinação de lesões induzidas por condicionamento dos tecidos e ruptura das barreiras mucosas, ativação bacteriana do sistema imune inato e pela alorresposta do GVH. Atualmente, considera-se que o microambiente inflamado em tecidos-alvo desempenha importante papel na promoção do tráfego de linfócitos T GVH-reativos para esses tecidos.[6]

Estratégias para prevenir a doença do enxerto *versus* hospedeiro

Tendo em vista o papel crítico dos linfócitos T do doador na indução da doença GVH, uma estratégia óbvia para prevenir essa complicação é a remoção dos linfócitos T maduros do enxerto de medula. Essa abordagem tem, de fato, mostrado prevenir, de modo eficaz, a doença GVH tanto em modelos animais quanto em estudos clínicos. No entanto, existem várias desvantagens relacionadas a essa abordagem. Uma delas é que os seres humanos adultos, particularmente aqueles que tenham sido submetidos a quimioterapia e radioterapia, têm pouco tecido tímico remanescente e, portanto, apresentam uma recuperação lenta de linfócitos T, o que leva a infecções oportunistas graves.

A segunda desvantagem aplica-se à indicação mais comum para HCT alogênico, ou seja, o tratamento de doenças hematológicas malignas (Cap. 178). Nesse cenário, a depleção de linfócitos T é muitas vezes associada ao aumento da taxa de recidiva devido à perda de um efeito enxerto *versus* tumor (GVT), que, em grande parte, é mediado pela alorreatividade GVH. A separação da doença GVH dos efeitos da GVT é um dos principais objetivos da pesquisa em HCT, e algumas estratégias promissoras estão sendo exploradas (E-Tabela 49-3). Estas incluem o controle do tráfego de linfócitos T, de modo que a alorresposta GVH seja confinada aos tecidos linfo-hematopoiéticos onde o tumor reside, entre outras abordagens.[6,7]

A terceira desvantagem da depleção de linfócitos T do doador no HCT é que aumenta a taxa de falha do enxerto. A alorreatividade da GVH e um efeito de "veto" de linfócitos T do doador ajudam a superar a resistência do hospedeiro ao enxerto doador. Uma célula-veto, que pode ser uma célula T ou uma célula NK, destrói um CTL que a reconheça. Embora esse fenômeno tenha sido bem estabelecido em modelos animais, seus mecanismos não estão claramente estabelecidos, e seu papel potencial em humanos é incerto. O reconhecimento de células NK na direção GVH, resultando da ausência de um ligante de MHC de classe I no receptor (E-Fig. 49-3) que possa ativar um receptor inibitório nas células NK (KIR) do doador, eventualmente facilita o enxerto de medula e tem efeito antitumoral contra leucemias mieloide agudas, em um cenário de depleção de linfócitos T, HCT com HLA-incompatíveis.

Clinicamente, a profilaxia farmacológica imunossupressora é usada, pelo menos, nos primeiros seis meses após o HCT, a fim de minimizar a ocorrência da doença GVH. Além disso, HLAs compatíveis ou doadores estreitamente compatíveis são escolhidos sempre que possível, uma vez que a doença GVH aumenta em frequência e gravidade à medida que as barreiras HLA vão sendo transpostas. Contudo, essas medidas são insuficientes, e a doença GVH continua a ser uma das principais complicações do HCT. Portanto, várias das novas estratégias a serem exploradas no transplante de órgãos e outros campos também estão sendo testadas na prevenção de doença do GVH em modelos experimentais. Deve-se ter em mente, no entanto, que a tolerância dos linfócitos T dos doadores para aloantígenos do receptor (ver discussão mais adiante) pode não ser inteiramente benéfica no HCT para o tratamento da doença maligna, pois a perda da alorreatividade GVH costuma ser acompanhada da perda de efeitos antitumorais.

Estratégias para prevenir a rejeição do aloenxerto

Imunossupressão Inespecífica

Os fármacos imunossupressores são a base do transplante clínico de órgãos, e a melhora desses fármacos após a descoberta da ciclosporina estendeu o transplante de órgãos, nos últimos trinta anos, para coração, pulmões, pâncreas, fígado e outros órgãos e tecidos. Os mecanismos de ação desses agentes são discutidos no Capítulo 35. No entanto, salienta-se que, apesar dessas melhorias e de seu enorme impacto na sobrevida precoce do enxerto, esses agentes têm sido menos eficientes em atenuar a perda tardia do enxerto. Como os processos imunológicos de rejeição crônica e os efeitos colaterais dos próprios medicamentos imunossupressores são responsáveis por grande parte dessa perda tardia do enxerto, melhores agentes imunossupressores e a indução de tolerância imunológica (ver discussão adiante) são os principais objetivos da pesquisa em transplantes.

E-Tabela 49-3

Estratégias experimentais para prevenção contra a doença do enxerto-versus-hospedeiro

ESTRATÉGIA	VANTAGENS	LIMITAÇÕES
Polarização T_H2 dos linfócitos T dos doadores (p. ex., condicionamento com ATG e TLI, estimulação *in vitro* com exposição à citocina)	Pode preservar GVL	Pode limitar GVL; T_H2 pode contribuir para as GVHDs aguda e crônica
Indução de tolerância de células T do doador (p. ex., bloqueio coestimulatório, células reguladoras)	Algumas estratégias podem seletivamente tornar tolerantes as células T GVH-reativas (p. ex., exposição *in vitro* a antígenos com bloqueio coestimulatório)	A imunossupressão global pode limitar a imunidade anti-infecciosa e a GVL; a tolerância (i.e., a proteção contra a GVHD) pode ser incompleta
Depleção de células T do doador mais a perfusão de células NK com transplante incompatível de células classe I	As células NK não causam a GVHD, mas podem intermediar os efeitos antitumorais; as NK do doador podem eliminar as APCs do hospedeiro que desencadeiam a GVHD	Pode ser necessário um grande número de células NK do doador; o efeito antitumoral pode não se aplicar a todos os tumores; requer disparidade adequada do MHC e expressão dos receptores das células NK polimórficas; imunidade de células T insuficiente para a infecção
Depleção de células T do doador seguida de retardo em DLI	Preserva alto nível de GVL devido à reatividade de GVH; a GVHD não ocorre se a inflamação do hospedeiro a partir do condicionamento tiver diminuído e a HCT inicial tiver sido desprovida de células T do doador	Efeito antitumoral adiado até a hora de DLI; mais aplicável para tumores indolentes linfo-hematopoiéticos; GVHD mais difícil de controlar no ser humano do que em modelos animais
A depleção de células T do doador reconhece aloantígenos do hospedeiro com a ativação *in vitro*/depleção (i.e., "alodepleção")	Preserva a imunidade anti-infecciosa e respostas tumorais específicas do antígeno	A perda de reatividade de GVH limita o GVL; métodos altamente eficientes de alodepleção ainda não disponíveis; as células T residuais podem causar GVHD
Depleção de células T do doador com infusão de células T expandidas específicas da infecção (p. ex., específicas para CMV ou EBV)	Potencial reduzido da GVHD enquanto protege contra organismos infecciosos significativos	Falta de efeito de GVL; falta de ampla imunidade anti-infecciosa; gasto e ineficiência da expansão *in vitro* de células T; perda da sobrevida/*homing* potencial de células T cultivadas
Depleção de células T do doador com a infusão de células T tumorais específicas do antígeno	GVL sem GVHD	Falta de imunidade anti-infecciosa; despesa e ineficiência da expansão *in vitro* de células T específicas do tumor; perda da sobrevida/*homing* potencial de células T cultivadas
Inserção de gene suicida (p. ex., timidina quinase) em células T do doador	Os medicamentos que visam o gene inserido (p. ex., ganciclovir) matam as células T do doador para tratar a GVHD depois de iniciado o GVL	Despesa e ineficiência na transdução de células T *in vitro*; perda da função/sobrevida/*homing* potencial de células T cultivadas; risco de GVHD, se transdução incompleta; redução de GVL quando as células T do doador mataram *in vivo*
Bloco de células T trafegando para tecidos-alvo epiteliais de GVHD (p. ex., bloqueio de moléculas de adesão ou quimiocinas, agonistas de esfingosina-1-fosfato)	Permite a ocorrência de reações de GVH linfo-hematopoiético, com efeitos associados ao GVL	A redundância de vias de transporte no ambiente inflamatório pode limitar a eficácia; tumores fora do sistema linfo-hematopoiético não alvo
Bloqueia a lesão/promove a reparação de tecidos-alvo epiteliais (p. ex., fator de crescimento de ceratinócitos)	Permite a ocorrência de reações de GVH linfo-hematopoiético, com efeitos associados ao GVL	A eficácia pode ser limitada

APC = célula apresentadora de antígenos; ATG = globulina antitimócito; CMV = citomegalovírus; DLI = infusão de linfócitos do doador; EBV = vírus Epstein- -Barr; GVH = enxerto-*versus*-hospedeiro; GVHD ou DECH = doença do enxerto- *versus*-hospedeiro; GVL = efeitos do enxerto contra a leucemia; HCT = transplante de células hematopoiéticas; MHC = complexo principal de histocompatibilidade; NK = células *natural killer*; TH2 = linfócitos T auxiliares tipo 2; TLI = irradiação linfoide total.

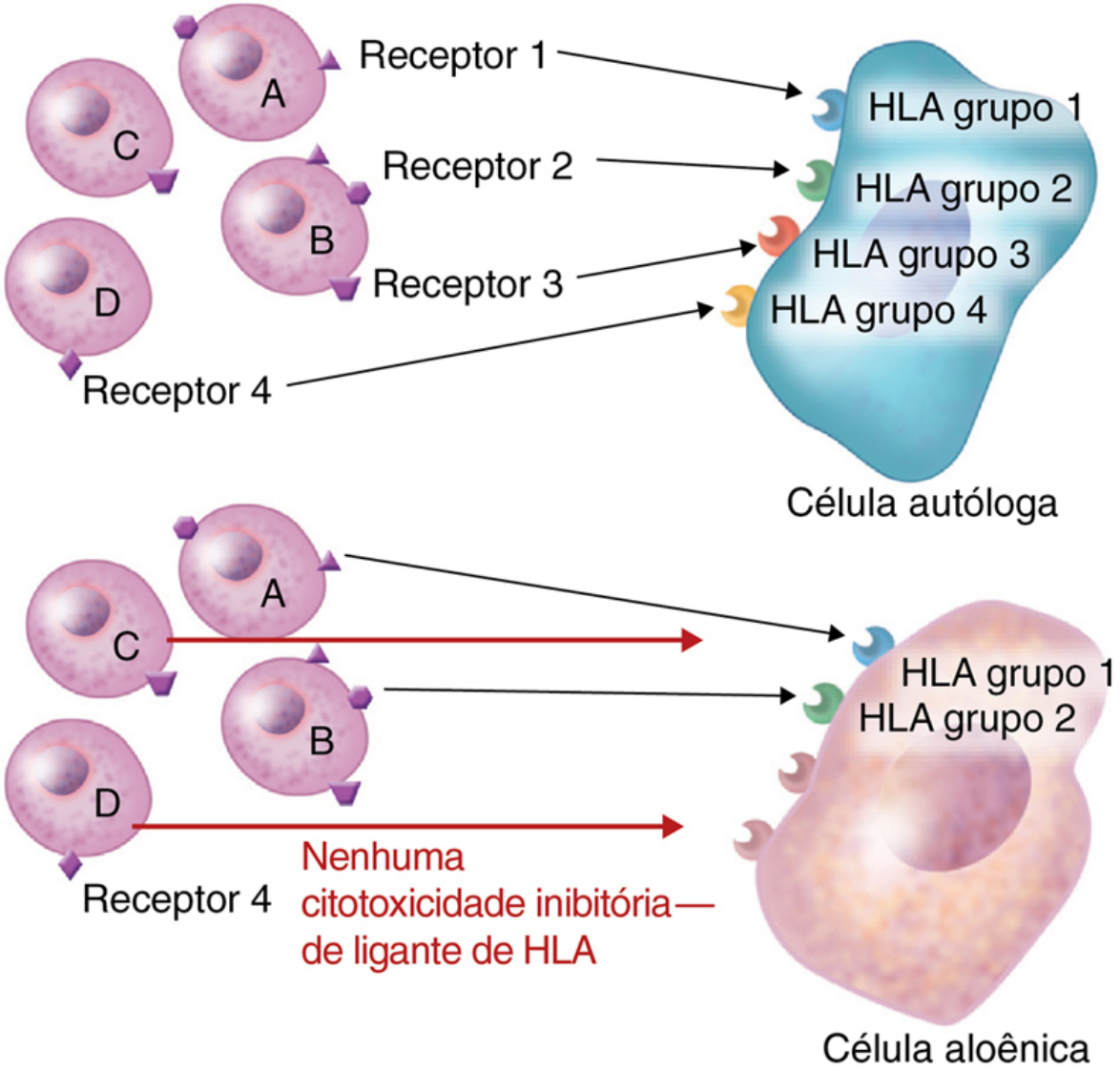

E-FIGURA 49-3 Extermínio dos alvos alogênicos pelas células *natural killer* (NK) devido ao "*missing self*". As células NK expressam receptores inibitórios distribuídos clonalmente (KIRs) com especificidade para diferentes grupos de alelos do complexo principal de hiscompatibilidade (MHC) classe I, designados na figura como antígenos leucocitários humanos (HLA) dos grupos 1, 2, 3 e 4. Quatro células NK diferentes (A, B, C e D) são exibidas na figura, cada uma com um conjunto diferente de KIRs (designados como receptores 1, 2, 3 e 4). Exemplos de grupos alélicos de HLA no homem incluem os grupos HLA-Cw4, HLA-Cw3 e HLA-Bw4; exemplos de KIRs incluem os ligantes desses grupos alélicos — qual sejam, KIR2DL1, KIR2DL2/3 e KIR3DL1, respectivamente. Cada célula NK funcional tem um ou mais receptores inibitórios que reconhecem uma "auto" (autólogo) molécula de HLA. Embora algumas das células NK (p. ex., células E e B na figura) também irão encontrar um ligante HLA ao qual seus receptores se ligarão nas células alogênicas, outras (p. ex., células C e D) não irão. Portanto, essas últimas células não receberão sinais inibitórios das células alogênicas e vão exterminá-las devido ao reconhecimento por outros receptores (ativadores).

Bloqueio Coestimulador

Com o aumento da compreensão das respostas imunes, os últimos anos viram a exploração de vários agentes biológicos, incluindo anticorpos e pequenas moléculas dirigidas a receptores do sistema imunológico, bem como terapias com base celular, como esforços para melhorar a sobrevivência dos aloenxertos. Graças ao papel central desempenhado pelos linfócitos T na resposta imune, tem-se dedicado atenção considerável aos bloqueadores de coestimulação de linfócitos T. Quando uma célula T *naïve* reconhece o antígeno através de seu TCR único, são necessários sinais "coestimuladores" adicionais para permitir que ocorram ativação completa, expansão e diferenciação. Esses sinais são muitas vezes fornecidos por APCs, sob a forma de ligantes (p. ex., B7-1, B7-2), para os receptores coestimuladores (p. ex., CD28) no linfócito T. A comunicação cruzada entre o linfócito T e a célula APC (p. ex., devido à ativação de CD40 por regulação positiva de CD154 no linfócito T ativado) amplifica ainda mais a atividade coestimuladora da APC, permitindo que ative outras células T de forma efetiva. A interação CD154 (linfócito T)-CD40 (linfócito B) também promove a mudança de classe de Ig e o funcionamento dos linfócitos B como APCs. O bloqueio desses processos (p. ex., por anticorpos monoclonais [mAbs] CTLA4Ig e anti-CD154) deu origem ao acentuado prolongamento da sobrevida do aloenxerto em modelos restritos de roedores e animais grandes. A robusta tolerância sistêmica para antígenos do doador foi alcançada em roedores que receberam transplante de medula óssea com o bloqueio de coestimuladores e pouco ou nenhum condicionamento adicional. Alguns desses agentes foram incluídos no arsenal de agentes imunossupressores em ensaios clínicos de transplantes e doenças autoimunes.[8] Embora os anticorpos anti-CD154 tenham sido associados a complicações tromboembólicas, impossibilitando uma avaliação mais aprofundada nos ensaios de transplante, anticorpos anti-CD40 recém-desenvolvidos mostraram-se promissores em estudos realizados com animais. Numerosas vias coestimuladoras e inibidoras adicionais que afetam as respostas dos linfócitos T têm sido descritas, e todos esses são potenciais alvos para posterior manipulação da alorresposta.

Tolerância Imunológica

A *tolerância imunológica* indica um estado no qual o sistema imune é especificamente não reativo ao enxerto doador (ou receptor, no caso de reatividade GVH), enquanto se mantém normalmente responsivo a outros antígenos.[9-11] A tolerância é distinta do estado produzido por agentes imunossupressores não específicos, o que acentua os riscos de infecção e malignidade. Numerosas abordagens para a indução de tolerância têm sido descritas em modelos murinos, em grande parte devido à forte tolerância de enxertos de coração, fígado e rim particularmente vascularizados neswes animais. Uma vez que tais enxertos são menos tolerogênicos em humanos, nenhuma dessas estratégias foi clinicamente aplicada de modo eficaz até esta data. Portanto, as estratégias de tolerância apropriadas à avaliação clínica devem ser testadas primeiro em modelos rigorosamente estabelecidos, incluindo enxertos relativamente não tolerogênicos, tais como pele, em modelos de roedores de MHC incompatível, e órgãos vascularizados em animais de grande porte. Na maioria dos modelos, apenas uma compreensão superficial dos mecanismos que conduzem à tolerância foi alcançada.

Os três principais mecanismos de tolerância dos linfócitos T são: deleção, anergia e supressão (muitas vezes, referida como "regulação"). A *deleção* denota a destruição das células T através de receptores que reconhecem os antígenos do doador; pode ser alcançada durante o desenvolvimento dos linfócitos T no timo, por exemplo, por indução de quimerismo misto nos hospedeiros esgotados de linfócitos T. A deleção também pode ser aplicada a células T maduras na periferia, como, por exemplo,

através do transplante de um órgão tolerogênico ou enxerto de medula em combinação com o bloqueio de moléculas coestimuladoras. A *anergia* denota a incapacidade de as células T responderem, de modo eficaz, aos antígenos que reconhecem, e pode ser induzida por apresentação de antígenos sem coestimulação. A *supressão* tem atraído considerável interesse desde a descoberta de que linfócitos T constitutivos $CD25^+$, do subconjunto $CD4^+$, têm uma atividade supressora que é dependente da expressão do fator de transcrição *Forkhead Box Protein 3* (Foxp3). Esses e outros tipos de linfócitos T supressores (p. ex., células NKT, células reguladoras $CD8^+$ e linfócitos B, células supressoras derivadas de linhagem mieloide) têm sido implicados em modelos de roedores com tolerância ao transplante e na prevenção da autoimunidade. Recentemente, a utilização de células reguladoras expandidas entrou nos ensaios clínicos, e tanto a viabilidade final da abordagem quanto as vantagens relativas da terapia de células reguladoras específicas *versus* não específicas de antígeno continuam indeterminadas. Também existe interesse em estratégias para ativar ou expandir os linfócitos T reguladores *in vivo*, favorecendo, assim, a resposta imune supressiva sobre a aloimunidade destrutiva.[12]

Os desenvolvimentos em modelos animais e a compreensão dos mecanismos imunológicos aqui descritos forneceram um impulso nos esforços para se alcançar tolerância imunológica no transplante clínico. Cada centro de transplantes tem casos anedóticos de pacientes que interromperam a imunossupressão crônica sem sofrer rejeição do enxerto. No entanto, para cada um desses pacientes, existem dezenas de outros que sofreram rejeição por redução da dose ou pela remoção dos fármacos imunossupressores. Embora os ensaios de minimização e remoção lenta da terapia imunossupressora inespecífica estejam em curso nos receptores de transplante de órgãos, uma grande limitação atual é a ausência de bons indicadores de sucesso. Continua sem definição se as "assinaturas de tolerância" molecular recém-identificadas possibilitarão marcadores com valor preditivo suficiente para permitir que essa remoção seja realizada de forma segura.

Uma abordagem desenvolvida em modelos animais tem sido aplicada com sucesso para a indução de tolerância imunológica em um pequeno grupo de pacientes que receberam aloenxertos renais. Essa abordagem, envolvendo o transplante de medula óssea após condicionamento não mieloablativo, que é muito menos tóxico do que o condicionamento HCT-padrão, mostrou-se eficaz em modelos específicos de roedores e grandes animais, antes de ser clinicamente avaliada. O sucesso inicial do transplante combinado de rim e medula óssea em pacientes com insuficiência renal devido a mieloma múltiplo levou a estudos-piloto em pacientes com insuficiência renal, sem doença maligna, com resultados preliminares animadores. Essa abordagem e outras que surgiram a partir de investigações em curso forneceram esperança de que, no futuro, o transplante possa ser realizado de forma rotineira, sem a necessidade de uma terapia imunossupressora crônica, com suas complicações concomitantes e a limitada capacidade de controlar a rejeição crônica.[11] Uma vez que as doenças autoimunes são as principais contribuintes para a doença renal em fase terminal, o diabetes e outros tipos de falência de órgão, o potencial das estratégias de tolerância para reverter a autoimunidade enquanto induz a tolerância do enxerto é também uma fonte de esperança. Todas essas abordagens devem, contudo, ser efetuadas com a ressalva de que os regimes de sucesso também podem levar à tolerância imune a microrganismos infecciosos ativos.

Referências Gerais

1. Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. *Tissue Antigens*. 2010;75:291–455.
2. Susal C, Opelz G. Current role of human leukocyte antigen matching in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013;18:438–444.
3. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, et al. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood*. 2011;118:282–288.
4. Montgomery JR, Berger JC, Warren DS, et al. Outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation in the United States. *Transplantation*. 2012;93:603–609.
5. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med*. 2011;365:318–326.
6. Li HW, Sykes M. Emerging concepts in haematopoietic cell transplantation. *Nat Rev Immunol*. 2012;12:403–416.
7. Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat Rev Immunol*. 2012;12:443–458.
8. Pilat N, Schwarz C, Wekerle T. Modulating T-cell costimulation as new immunosuppressive concept in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012;17:368–375.
9. Ferrer IR, Hester J, Bushell Wood KJ. Induction of transplantation tolerance through regulatory cells: from mice to men. *Immunol Rev*. 2014;258:102–116.
10. Fuchs EJ. Transplantation tolerance: from theory to clinic. *Immunol Rev*. 2014;258:64–79.
11. Zachary AA, Leffell MS. Desensitization for solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Immunol Rev*. 2014;258:183–207.
12. Issa F, Robb RJ, Wood KJ. The where and when of T cell regulation in transplantation. *Trends Immunol*. 2013;34:107–113.

50

O sistema complemento na doença

John P. Atkinson

O sistema do complemento é composto por proteínas de membrana e do plasma que participam da defesa do hospedeiro contra infecções e da depuração dos detritos celulares e extracelulares, bem como de uma ampla variedade de estados autoimunes e inflamatórios (Fig. 50-1).[1,2] O complemento é essencial na imunidade inata e um potente braço efetor da imunidade adaptativa (humoral). É o primeiro a responder, especialmente no sangue, à invasão bacteriana e viral (Tabela 50-1). Ele ajuda a manter a esterilidade ("guardião do espaço intravascular"), depositando em segundos seus fragmentos de opsonização e perfuradores da membrana na superfície de um patógeno. Uma segunda atividade do complemento é importante para promover a resposta inflamatória por meio da liberação de fragmentos solúveis (*anafilatoxinas*). Os fragmentos ligam-se a seus receptores, levando à ativação celular, incluindo quimiocinese e quimiotaxia por células fagocíticas, aumentando, assim, a proteção contra infecções. Além disso, a deposição de fragmentos do complemento em complexos imunes os impede de precipitar e promove sua adesão aos eritrócitos para transportá-los até os monócitos e as células dendríticas do baço e do fígado.

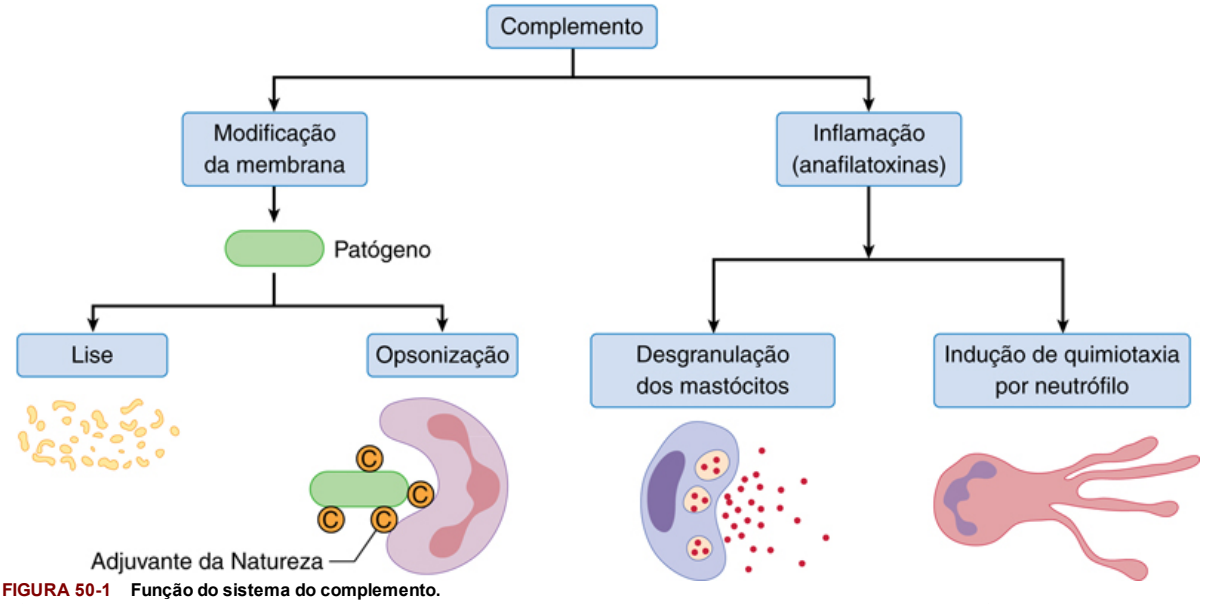

FIGURA 50-1 Função do sistema do complemento.
A função mais importante do sistema do complemento consiste em alterar a membrana do patógeno, revestindo sua superfície com grupos de fragmentos de ativação. Em alguns casos, facilitam o processo-chave de opsonização em que o C4b e o C3b interagem com os receptores do complemento. Em outros, como acontece com certas bactérias Gram-negativas e vírus, o complexo de ataque à membrana lisa o organismo. A segunda função crítica do complemento é ativar as células e, assim, promover respostas inflamatórias e imunes. Os fragmentos C3a e C5a do complemento (conhecidos como anafilatoxinas) estimulam diversos tipos de células, como mastócitos, para liberar seus conteúdos, e também as células fagocíticas, para migrar rumo aos locais de inflamação (quimiotaxia). Por meio desses fenômenos da opsonização e ativação celular, o complemento atua como adjuvante da natureza para preparar, facilitar e instruir a resposta imune adaptativa do hospedeiro. Uma vez que a ativação do complemento ocorre em poucos segundos, esse sistema imune inato ataca inicialmente a maioria dos patógenos, em especial aqueles que tentam entrar no espaço vascular. Como será ilustrado, essas funções básicas são também necessárias para lidar com os complexos imunes e prevenir a autoimunidade. (Modificado de Arthritis Foundation. Primer on the Rheumatic Diseases. 12th ed. Arthritis Foundation; Atlanta, Ga 2001.)

Tabela 50-1

Sistema complemento na defesa do hospedeiro contra bactérias e vírus

ATIVIDADE	INTERVENIENTES
Opsonização	(C3b > C4b, C1q, MBL)*
Perturbação da membrana incluindo lise (o complexo de ataque à membrana)	(C5b-C9)
Via da ativação celular pró-inflamatória (as anafilatoxinas e seus receptores)	(C3a, C5a)

* C3b é a principal opsonina do sistema complemento. C1q e MBL (lectina de ligação de manose ou manano) participam da ativação da via clássica e da lectina, respectivamente, mas também se ligam a seus receptores específicos após a ligação a um alvo.

Através dessas interações, o complemento também molda a resposta imune adaptativa. Antígenos associados às proteínas do complemento são capturados por monócitos, células dendríticas foliculares, linfócitos B e outras células apresentadoras de antígeno, resultando em uma resposta imune adaptativa. (O sistema do complemento é muitas vezes chamado "adjuvante da natureza".) Assim, a ativação do complemento é necessária para uma ótima resposta mediada por anticorpo no caso da maioria dos antígenos estranhos. Os indivíduos que necessitam de um sistema do complemento funcional estão predispostos a infecções bacterianas, predominantemente por organismos encapsulados, incluindo *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Haemophilus* spp. e *Neisseria* spp.[3] De forma surpreendente, a deficiência completa de um componente inicial da via clássica do complemento predispõe a doenças autoimunes, em particular lúpus eritematoso sistêmico (LES).[4] Essa associação sugere que o complemento é necessário não só para a defesa do hospedeiro contra agentes estranhos, mas também para identificar com segurança e eliminar materiais do próprio indivíduo (remoção de detritos), particularmente espécies de RNA e DNA.

Uma característica notável do sistema do complemento é que ele reage em segundos (Tabela 50-2). Em menos de dois minutos, pode revestir uma bactéria Gram-positiva encapsulada com vários milhões de fragmentos de opsonização C3b e lisar bactérias Gram-negativas pela inserção de seus componentes terminais (complexo de ataque à membrana [MAC]). Ele funciona de forma mais eficiente quando impulsionado pela ligação de IgM ou IgG a um antígeno em uma membrana microbiana para ativar a cascata. Os anticorpos e as lectinas dirigem o processo de ativação à superfície do agente patógeno. Em geral, a cascata do complemento é concebida para ser

ativada na superfície de um agente patógeno, especialmente de bactérias. *Reguladores de ativação do complemento* do plasma e da membrana inibem a formação nas células normais do "próprio" indivíduo.

Tabela 50-2

Características distintas do sistema complemento

Antigo sistema da imunidade inata, predominantemente encontrado no sangue (o "guardião do espaço intravascular")
Capaz de rapidamente opsonizar e lisar bactérias e vírus (milhões de fragmentos ativos podem ser depositados sobre um alvo)
Funciona em segundos!
A maioria das proteínas é sintetizada pelo fígado
Constantemente renovado (a proteína C3 da AP é convertida a uma taxa de 1% a 2% por hora)
A AP também apresenta um feedback ou alça de amplificação, o que requer controle restrito
Ramo efetor do sistema imune humoral (IgM e IgG)
Crítico para a depuração de detritos do "próprio" (remoção de restos)
Depois das imunoglobulinas e da albumina, as proteínas do complemento estão entre as mais abundantes no sangue
Adjuvante da natureza (quase todos os antígenos estranhos são revestidos com fragmentos de complemento); instrui a resposta imune adaptativa
A deficiência de um ativador leva a infecções bacterianas ou autoimunidade (LES)
A deficiência de um regulador leva a uma lesão celular e tecidual indesejada nos locais de lesão ou degeneração (ativação excessiva)

AP = via alternativa; LES = lúpus eritematoso sistêmico.

A maior parte das patologias mediadas pelo complemento gira em torno do circuito de amplificação da via alternativa (AP — *alternative pathway*). Esse circuito de feedback de amplificação é crucial para o desencadeamento da ativação precoce de uma resposta imune; contudo, deve ser rigorosamente regulado para impedir a ativação no indivíduo normal e a ativação excessiva sobre a lesão do "próprio".[5] Cerca de metade das proteínas associadas ao sistema do complemento é dedicada ao controle de suas funções efetoras e de ativação, especialmente para manter a homeostase do circuito de amplificação da AP.

Em medicina clínica (Tabela 50-3), o sistema do complemento participa de três processos patológicos (Tabela 50-4): (1) diminuição da atividade funcional hereditária,levando ao aumento da suscetibilidade a infecções bacterianas e à autoimunidade, (2) mediação de danos indesejáveis nos tecidos após ativação por autoanticorpos e de imunocomplexos, e (3) ativação excessiva nos locais de lesão tecidual em indivíduos portadores de variantes genéticas nos reguladores.

Tabela 50-3

Participação do sistema do complemento na doença humana

Ativação por autoanticorpos (formação de complexos imunes)
Envolvimento com "o próprio" modificado (depuração de detritos ou restos) • Processos degenerativos (doenças do envelhecimento, como a degeneração macular relacionada à idade) • Dano celular e tecidual (lesão de isquemia-reperfusão; síndrome hemolítico-urêmica atípica)

Tabela 50-4

Condições patológicas associadas com a ativação do complemento

Exemplos de doenças em que a ativação do complemento contribui para a imunopatologia:
Síndrome hemolítico-urêmica atípica*†
Hemoglobinúria paroxística noturna†
Degeneração macular relacionada com a idade*†
Glomerulonefrite membranoproliferativa (tipos 1, 2 e 3)†‡
Miastenia *gravis*‡
Penfigoide bolhoso‡
Lúpus eritematoso sistêmico/Síndrome antifosfolípide‡
Artrite reumatoide‡
Anemias hemolíticas imunes‡
Vasculite imune (as síndromes ANCA-positivas)‡
Lesão de isquemia-reperfusão*†
Alotransplante‡
Doença do soro‡
Exposição a materiais estranhos (p. ex., membranas, nanopartículas)*

* O desencadeador é lesão, isquemia, trauma, degeneração ou corpo estranho (ativação imune inata).

† Falta de regulação adequada contribui para a patogênese da doença.

‡ Ativação do sistema do complemento dependente de anticorpo (ativação imunitária adaptativa humoral).

O conhecimento de como o complemento é ativado e de como pode ser controlado oferece novas oportunidades para o desenvolvimento de agentes terapêuticos, como terapia com anticorpo monoclonal (mAb) anti-C5, a qual, recentemente, foi aprovada para o tratamento de várias desordens hemolíticas dependentes do complemento.

Tabela 50-5

Ativação do complemento e lesão ou degeneração tecidual*

Degeneração macular relacionada à idade
Osteoartrite (doença degenerativa das articulações)
AVC isquêmico
Infarto do miocárdio
Lesão cerebral traumática (p. ex., fígado, rim, intestino)
Lesão de isquemia-reperfusão
Queimaduras
Síndrome do desconforto respiratório agudo
Choque séptico
Síndromes de falência multiorgânica
Doença de Alzheimer

* Nessas condições, a ativação do complemento conduz à deposição de fragmentos no local da lesão; no entanto, desconhece-se quanto a lesão do tecido é atribuível ao sistema complemento. Em muitos casos, os modelos animais apoiam um papel patológico para o sistema do complemento. Em humanos, apenas para a degeneração macular relacionada à idade existem fortes evidências genéticas que indicam o papel-chave do sistema complemento.

Ativação do complemento

Via Clássica

A ligação de IgM ou de IgG a um antígeno-alvo ativa essa via de atuação rápida e excepcionalmente potente para destruir micróbios (Figs. 50-2 e 50-3). A cascata de reações da via clássica (CP — *classic pathway*) é concebida para opsonizar e perfurar a membrana da superfície dos microrganismos. É claro que os autoanticorpos também podem desencadear essa via altamente eficiente (CP). A ativação do complemento mediada por complexos imunes pode, então, levar a danos celulares e teciduais. Exemplos típicos de doenças por autoanticorpos mediadas pelo complemento são anemias hemolíticas imunes, miastenia *gravis* e penfigoide bolhoso. O problema básico ou defeito patológico nesse tipo de doença humana é a formação de autoanticorpos, um erro de identificação do "próprio", ocorrido por causa de uma quebra de tolerância. Nessa situação patológica, o sistema do complemento está trabalhando controlado por autoanticorpos.

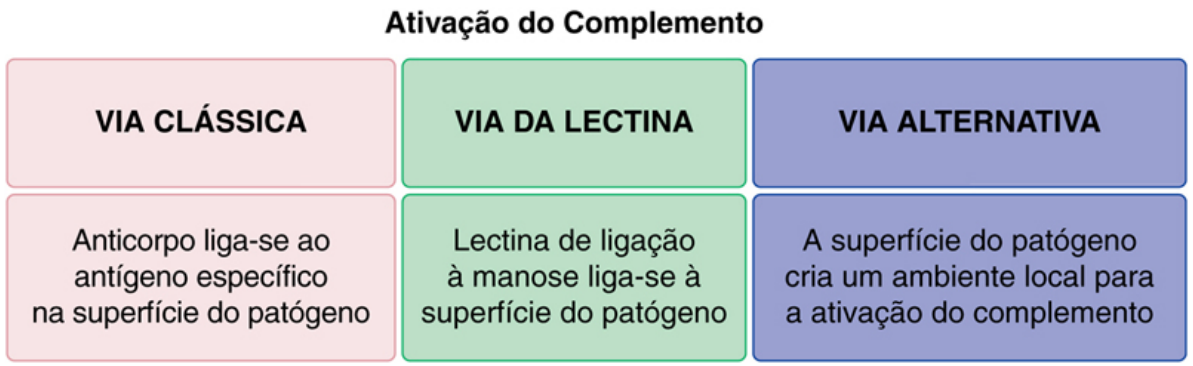

FIGURA 50-2 As três vias de ativação do complemento.

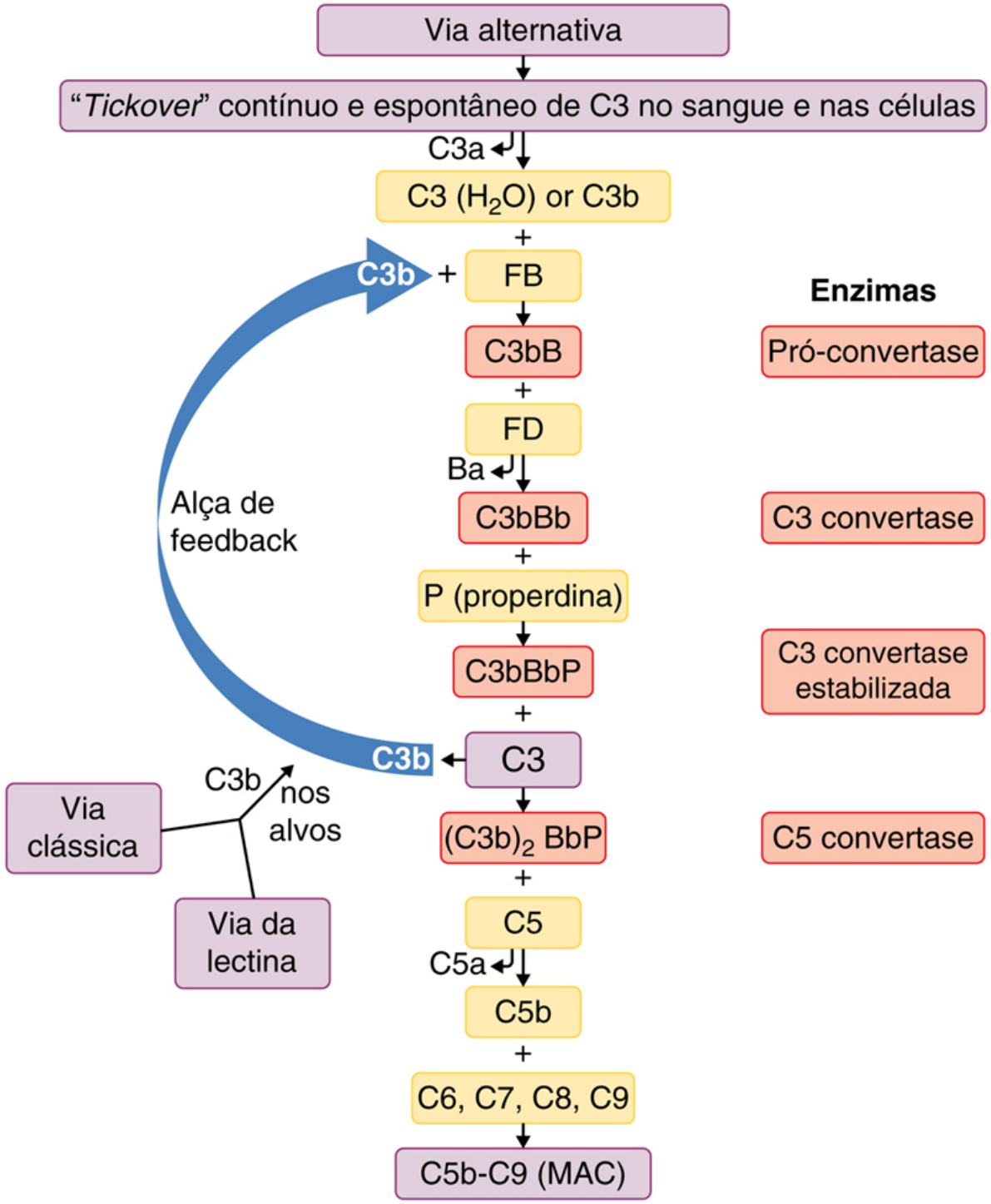

FIGURA 50-3 Vias de ativação do complemento.
Na cascata de reações ilustrada, o C3b ou o C3(H_2O) liga-se à proenzima do fator B (FB), e o complexo C36B é então clivado pela protease do fator D (FD). A adição de properdina (P) ao complexo enzimático aumenta a meia-vida do complexo em cerca de dez vezes. Embora a fonte do C3b possa ser por ativação espontânea ou pela ativação da via da lectina (LP) e via clássica (CP), a alça de feedback da via alternativa (AP) sobrepõe-se, gerando a maior parte do C3b, que, então, se liga a um alvo. A via alternativa é continuamente ativada. Se C3b ativado ou C3 (H_2O) permanecerem na fase líquida, são rapidamente inibidos pelo regulador no plasma, fator H. Se o C3 ativado se liga ao "próprio" normal ou saudável, a formação da convertase é impedida pela proteína cofator ubiquamente expressa na membrana (MCP [CD46]) e pelo fator de aceleração do decaimento (DAF [CD55]). O DAF "expulsa" o domínio catalítico Bb (uma interrupção temporária), mas a MCP provoca uma interrupção permanente porque, após sua ligação, o C3b é clivado proteoliticamente a C3b inativo (iC3b) por uma serina protease, conhecida como fator I. O ciclo de feedback é um poderoso sistema de amplificação. Um único organismo de *Escherichia coli* no sangue pode ser revestido por vários milhões de C3bs em poucos minutos!

A CP também é ativada por outros meios que não a formação de complexos imunes de IgM e IgG. A β-amiloide nas placas neuríticas de pacientes com doença de Alzheimer envolve diretamente a via CP através de uma interação com a C1q. Da mesma forma, a proteína C-reativa (PCR) e a proteína amiloide sérica (SAP) se ligam à cromatina e a outros complexos de ribonucleoproteínas liberados a partir de células apoptóticas, e esses tipos de complexos ativam a CP. Como referido, a CP desempenha papel-chave na opsonização e na remoção dos detritos nucleares. Cerca de 80% dos pacientes com falta hereditária de C1q ou C4 desenvolvem LES. Depósitos de PCR e C1 ativado têm sido demonstrados no tecido isquêmico, como o miocárdio humano infartado. Essas observações indicam que a ativação da CP por meios independentes de anticorpo é crítica na proteção contra as respostas autoimunes, facilitando a eliminação de detritos celulares.

A regulação da ativação da CP ocorre em dois níveis. Em primeiro lugar, o inibidor de serina-protease (serpina – *ser*ine *p*rotease *in*hibitor) conhecido como inibidor do C1 (C1-INH) bloqueia a atividade de muitas proteases, incluindo o fator XIIa, a calicreína e o fator XIa do sistema de coagulação, bem como C1r, C1s e MASP2 do sistema de complemento. A importância do C1-INH é observada por seu papel no angioedema hereditário (Tabela 50-6). Nessa doença hereditária dominante, uma deficiência de C1-INH permite a proteólise descontrolada de C4 e C2, além da geração de bradicinina, levando a episódios recorrentes de edemas. Essa serpina impede a ativação crônica da cascata da CP e, depois de alguns minutos, ajuda a desligar o sistema. A ativação da CP também é regulada por vários inibidores na etapa fundamental de ativação do C3. Essas proteínas plasmáticas e membranares inibem a formação de C3 convertase no indivíduo saudável. Os reguladores de membrana são altamente expressos na maioria dos tipos de células, onde impedem a ativação do "próprio" normal e a ativação exuberante do alterado ou "não próprio".

Tabela 50-6

Fatores solúveis e membranares de regulação do complemento

FATORES SOLÚVEIS DE REGULAÇÃO DO COMPLEMENTO			
NOME	**LIGANTE OU FATOR DE LIGAÇÃO**	**ATIVIDADE FUNCIONAL**	**PATOLOGIA, SE DEFICITÁRIO**
C1-INH	C1r, C1s, MASP-2	Liga-se e desloca C1r e C1s do C1q e MASP-2 do MBL	AEH
C4bp* (proteína de ligação de C4)	C4b, GAGs	Desloca C2a (DAA); cofator para clivagem de C4b pelo fator I (CA)	Nenhuma síndrome clínica claramente definida
CPN-1 (carboxipeptidase-N)	C3a, C5a	Inativa C3a e C5a	Urticaria e angioedema
Fator H*†	C3b, C3d, GAGs	Desloca Bb das convertases de C3 e C5 da AP (DAA) e é cofator para o fator I clivar C3b (CA)	DMRI, SHUa, glomerulopatias C3; infecções bacterianas secundárias a baixo C3
Fator I†	C3b, C4b	Serina protease; cliva C3b e C4b, requer uma proteína cofator (CA)	DMRI, SHUa; infecções bacterianas secundárias a baixo C3
Proteína S (vitronectina)	C5b67	Inibe a ligação de C5b67 à membrana	Não definida
FATORES MEMBRANARES DE REGULAÇÃO DO COMPLEMENTO			
NOME	**LIGANTE OU FATOR DE LIGAÇÃO**	**ATIVIDADE FUNCIONAL**	**DOENÇA, SE DEFICITÁRIO**
DAF (CD55)	C3 e C5 convertases	Desloca Bb da convertase da AP e C2a das convertases de CP ou LP, respectivamente	HPN
Proteína cofator de membrana (MCP, CD46)	C3b, C4b	Cofator para o fator I (CA)	SHUa
Protectina (CD59)	C8, C9	Inibe a formação de MAC ou a sua inserção	HPN
CR1 (CD35) (aderência imune ou receptor C4b/C3b)	C3b, C4b, C3, e C5 convertases	Cofator do fator I para clivar C4b e C3b (CA); desloca Bb de C3b e C2a de C4b para inibir as convertases (DAA)	Sem deficiência completa descrita; níveis diminuídos em doenças imunes mediadas por complexos, como o lúpus
CRIg	C3b, iC3b, C3c	Inibe a ativação da AP	Não definida

SHUa = síndrome hemolítico-urêmica atípica; DMRI = degeneração macular relacionada com a idade; AP = via alternativa; $(C3b)_2Bb$ = C5 convertase da via alternativa; C3bC4bC2a = C5 convertase da via clássica e lectina; C4bC2a = C3 convertase da via clássica e lectina; CA = atividade de cofator; CR1 = receptor de complemento do tipo 1; CRIg = receptor do complemento da superfamília de Ig; DAA = atividade de aceleração do decaimento; GAG = glicosaminoglicano; AEH = angioedema hereditário; MAC = complexo de ataque à membrana; MASP = serina protease associada à lectina de ligação a manana; MBL = manano ou manose de ligação à lectina; HPN = hemoglobinúria paroxística noturna.

* Fator H e C4bp também se ligam às superfícies, particularmente em locais de lesão celular e tecidual, onde também apresentam atividade reguladora.

† Se deficientes os heterozigotos, o indivíduo está predisposto a DMRI e SHUa. Se deficientes os homozigotos, a AP ativa-se em excesso, resultando em doença renal (glomerulopatias C3) e infecções bacterianas (secundárias a um C3 muito baixo).

Via da Lectina

A proteína lectina ligante de manose (MBL) é um membro da família das colectinas, que também inclui os surfactantes pulmonares A e D.[6] A MBL tem uma estrutura semelhante ao C1q, na medida em que é constituída por várias subunidades; ou seja, um domínio de reconhecimento globular na cabeça para carboidratos e uma cauda semelhante ao colágeno que interage com serina-proteases. No caso de MBL, o domínio globular é uma lectina (proteína) que se liga a repetições de manoses e resíduos de *N*-acetilglicosamina, na superfície dos patógenos (Figs. 50-2 e 50-3). Muitos microrganismos são reconhecidos pela MBL, incluindo bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, micobactérias, fungos, parasitas e vírus (incluindo vírus da imunodeficiência humana 1 [HIV-1]). Em geral, como seria de esperar, glicoproteínas e glicolipídios de mamíferos não são prontamente reconhecidos pela MBL e pelas lectinas relacionadas (ficolinas e colectinas) que ativam a via da lectina.

Três serina-proteases, MASP-1, MASP-2 e MASP-3, associam-se à MBL (e com as ficolinas e colectinas) através de seu domínio semelhante ao colágeno. Isso é análogo à associação de C1r e C1s com C1q. A ativação de MASP-2, com alguma ajuda da MASP-1, resulta em clivagem do C2 e C4, levando à formação da C3 convertase (C4b2a) da via clássica/lectina.

Variações genéticas nas partes estruturais e regulatórias do gene MBL levam a grandes diferenças nos níveis séricos. Um nível baixo de MBL está associado a infecções recorrentes em crianças e adultos, representando um fator de risco para o desenvolvimento de LES. Mais surpreendente é a associação de baixos níveis de MBL com infecções nos esquemas de tratamento do LES. Por exemplo, a deficiência heterozigótica de MBL tem sido associada a um aumento de quatro vezes no risco de pneumonia bacteriana e a deficiência homozigótica com um aumento de mais de cem vezes.

Via Alternativa

A via alternativa (AP — *alternative pathway*) tira vantagem do fato de o C3 sofrer ativação espontânea, crônica e de baixo grau (Figs. 50-2 a 50-4). Esse C3b pode ligar-se covalentemente a qualquer célula; no entanto, para o "próprio" normal, a amplificação da cascata é bloqueada por inibidores. Em contraste, a deposição de membranas bacterianas em polissacarídeos e em outros alvos, tais como endotoxina e células infectadas por vírus, leva a uma rápida ativação dessa via. Esses locais, semelhantes aos imunocomplexos e a quase qualquer tipo de biomaterial (*bypass* cardiopulmonar, membranas de hemodiálise, nanopartículas e assim por diante), não têm reguladores, podendo, então, ocorrer a ativação rápida e maciça.

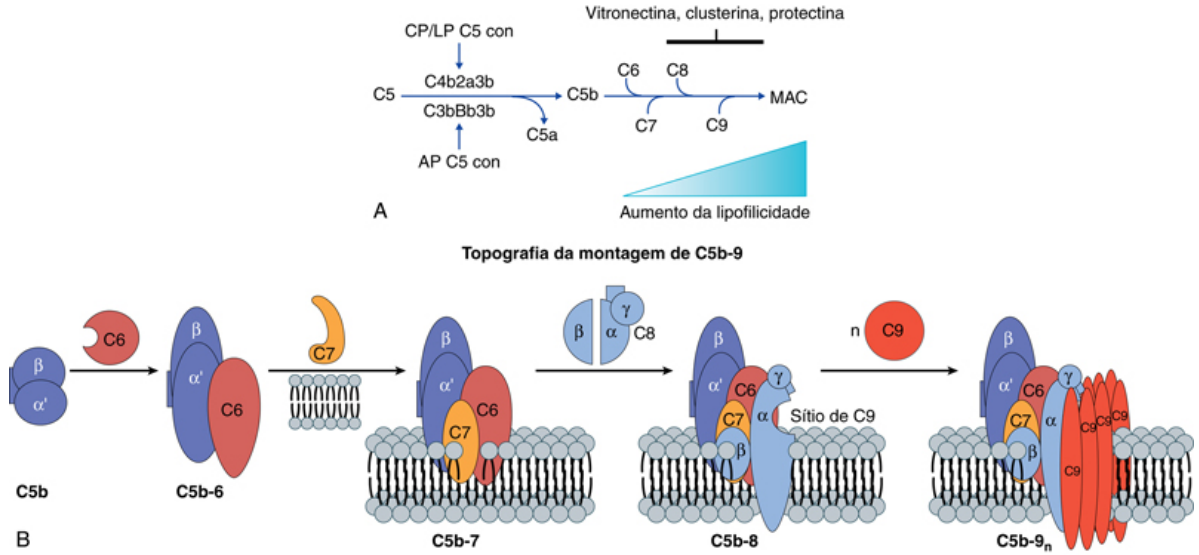

FIGURA 50-4 Ativação de C5 e do complexo de ataque à membrana (MAC).
A, As convertases de C5 ("con") são as mesmas que as convertases de C3, exceto por um C3b que foi ligado a C4bC2a ou a um segundo C3b, no caso C5 convertase da AP. **B,** Representação esquemática da montagem do MAC em uma membrana celular. C5b (composto por duas cadeias) liga C6 e, em seguida, C7. O complexo C5b-7 pode inserir-se numa membrana e, em seguida, ligar C8 (composto por três cadeias) e múltiplos C9s, para formar um poro ou canal na membrana. (Modificado de Liszewski M K, et al. The Human Complement System in Health and Disease. Marcel Dekker; New York, NY 1998.)

Durante a ativação espontânea, chamada *tickover*, são continuamente geradas pequenas quantidades de C3 ativado (C3 converte-se no sangue em 1% a 2%/hora). Ele pode iniciar um ciclo de feedback e clivar mais C3 em C3b. Além disso, o C3b inicial pode derivar da via clássica ou da lectina. Assim, a ativação do complemento por qualquer uma das três vias tem potencial para ser rapidamente ampliada.[7] A C3 convertase da AP é controlada negativamente (para manter a homeostase) tanto na fase líquida como nas células hospedeiras por duas proteínas abundantes do plasma e duas proteínas de membrana amplamente expressas.[8]

O papel central da via alternativa como um amplificador de ativação do complemento é evidenciado por sua associação com uma série de quadros clinicopatológicos no caso de regulação deficiente (Tabelas 50-6 e 50-7). Por exemplo, várias formas de glomerulonefrite membranoproliferativas estão associadas à deposição excessiva de fragmento de C3 no rim devido à presença de autoanticorpos (fatores nefríticos C3 ou C4) que estabilizam as convertases de C3 ou por uma deficiência genética em uma proteína reguladora do complemento (fator H ou fator I).[9] Da mesma forma, a síndrome hemolítico-urêmica atípica (não associada a uma infecção anterior enteropática com uma toxina *Shiga*-like) ocorre em indivíduos que possuem mutações heterozigóticas *missense* no fator H ou I ou têm mutações de ganho de função no fator B ou C3.[10] Fortes associações genéticas e estudos de alvo aprofundados de sequenciamento também ligaram a degeneração macular relacionada com a idade (DMRI) a mutações de codificação funcional no fator H e no fator I e, mais raramente, ao fator B e C3.[11] Por fim, modelos de roedores de artrite reumatoide, LES e síndromes vasculíticas ANCA-positivas relatam melhora quando a AP é interrompida.

Tabela 50-7

O sistema do complemento atua como mediador no processo de doença e sua inibição trata a patologia

DOENÇA	FISIOPATOLOGIA	ETIOLOGIA	TRATAMENTO	APROVADO PELA FDA
HPN	Lise de eritrócitos	Mutação adquirida nas células-tronco hematopoiéticas somáticas no gene necessário para a síntese de âncora GPI	mAb para C5	Sim
SHUa	Dano de células endoteliais	Perda hereditária da função nas variantes reguladores da AP ou ganho de função em variantes ativadoras da AP	mAb para C5	Sim
AEH	Geração de bradicinina	Variantes autossômicas dominantes no gene do inibidor de C1	Substituição do inibidor de C1 Bloqueio do receptor de bradicinina Inibidor da calicreína	Sim Sim Sim
DMRI	Degeneração da retina	Variantes hereditárias em um regulador (FH ou FI) ou ganho de função em um componente da via alternativa (C3 ou FB)	Ensaios clínicos em curso	Não

SHUa = síndrome hemolítico-urêmica atípica; DMRI = degeneração macular relacionada com a idade; FDA = U.S. Food and Drug Administration; AEH = angioedema hereditário; GPI = glicosilfosfatidilinositol; mAb = anticorpo monoclonal; HPN = hemoglobinúria paroxística noturna.

C3 e C5 Convertases

As três vias de ativação convergem em C3. Uma característica notável de C3 é a presença de uma ligação de tioéster. Enterrado na estrutura tridimensional da proteína C3, encontra-se um grupo γ-carboxilo de um resíduo de ácido glutâmico reativo ligado a um resíduo de cisteína em um "tioéster interno". Após sua clivagem, por alguns microssegundos, uma ligação covalente pode ocorrer através de um éster ou amida a qualquer grupo hidroxila ou amina nas proximidades. A maior parte das ligações tioéster clivadas é hidrolisada pela água para produzir uma forma de C3 (conhecida como C3[H_2O]); no entanto, uma porcentagem substancial forma uma ligação amida ou éster com grupos amina ou hidratos de carbono, ligando, assim, de forma covalente, o C3b à superfície de um alvo. Além disso, a adição de um C3b a C4b2a (C3 convertase da via clássica/lectina) ou a C3bBb (C3 convertase da AP) forma, em seguida, uma convertase para C5 (C3bBbC3b para a AP e C4bC2aC3b para a CP/LP).

Reguladores de Ativação do Complemento nos Passos C3 e C5

Os reguladores de ativação do complemento (RCA) (ver Tabela 50-2) limitam a produção de C3b, principalmente pelas convertases C3 da AP. Visto que a adição de C3b à C3 convertase torna-o uma C5 convertase, a regulação dos dois complexos enzimáticos encontra-se interligada. A modulação de sua atividade em células do hospedeiro limita a destruição dos tecidos e a produção de mediadores inflamatórios.

As proteínas RCA controlam a ativação do complemento por dois processos. A *atividade de aceleração de decaimento* (DAA) refere-se ao processo de ligação transitória do inibidor ao C3b ou C4b na convertase e dissocia, assim, os outros membros do complexo, tornando-o enzimaticamente inativo (uma vez que o componente liberado é o domínio catalítico da protease). O segundo é a atividade de cofator, que requer o reconhecimento de C3b ou C4b por uma proteína cofator do plasma. Após essa interação, a protease fator I cliva o C3b ou C4b. A clivagem de C3b pelo fator I torna a convertase irreversivelmente inativa (gera iC3b, que não pode participar da formação convertase).

Complexo de Ataque à Membrana

A clivagem de C5 gera C5a, a mais potente das anafilatoxinas do complemento, e C5b. C5b associa-se com C6 e C7 para criar um trímero lipofílico como a parte inicial do MAC (Fig. 50-4). O trímero C5b67 insere-se na bicamada lipídica e atua como um local de ligação para C8 e C9. O C9 autopolimeriza-se, levando a 12 a 18 moléculas C9, que formam uma estrutura em anel (completando o MAC). O MAC se assemelha a um *donut* com um poro de 10 nm que atravessa o centro. Esse poro permite que a água e os íons entrem nas células, levando à lise osmótica. Muitos organismos patógenos, como bactérias Gram-positivas, têm uma cápsula que os torna resistentes à lise.[12] Portanto, opsonização conduzindo a fagocitose é o principal meio de eliminar esses organismos.

O MAC parece ser essencial apenas para a eliminação de espécies de *Neisseria*. Indivíduos completamente deficientes em C5, C6, C7, C8 ou C9 apresentam risco aumentado somente para infecções meningocócicas e gonocócicas. A deficiência em C9 é uma imunodeficiência comum no Japão, com uma frequência de heterozigotos de 3% a 5%. Assim, a deficiência heterozigótica parece não ser prejudicial para a população em geral, mas pode apresentar vantagem seletiva.

A extensa ativação do complemento durante uma resposta inflamatória pode resultar na deposição de MAC suficiente para produzir lise das células do hospedeiro. As células do hospedeiro possuem, no entanto, mecanismos para resistir às alterações osmóticas causadas pelo MAC e para bloquear a montagem de MAC à medida que este é formado (a proteína é conhecida como protectina ou CD59). Por outro lado, os efeitos não letais de deposição de MAC sublítico têm maior probabilidade de contribuir para a patologia. Na maioria das células, isso ocorre através de uma ativação geral de múltiplas vias de sinalização celular.

A resposta à deposição de MAC nos locais de ativação do complemento depende do tipo de célula (Tabela 50-8). Em células fagocíticas, como macrófagos ou neutrófilos, a inserção sublítica de MAC leva à produção de espécies reativas de oxigênio (p. ex., superóxido, peróxido de hidrogênio), assim como à liberação de prostaglandinas eleucotrienos. As plaquetas submetidas a um "ataque MAC" incorporam fosfatidilserina em sua membrana externa, facilitando a formação de complexos enzimáticos de coagulação do sangue com um efeito potencialmente pró-coagulante. Em células endoteliais, a deposição de MAC induz a síntese de interleucina-1α (IL-1α), o que leva a uma maior ativação autócrina e parácrina das células endoteliais. Estimula um estado pró-coagulante por (1) alterar a composição de fosfolipídios da membrana endotelial; (2) induzir a síntese do fator tecidual e regulação positiva da síntese de inibidor do ativador de plasminogênio; (3) regular positivamente a expressão de moléculas de adesão, incluindo a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e E--selectina; e (4) estimular a proliferação de células endoteliais através da produção de fator de crescimento. Em resumo, embora a morte das células normalmente não ocorra, os níveis de deposição sublítica de MAC conduzem a uma situação potencialmente perigosa, com o aumento da inflamação, o estado pró-coagulante e a proliferação celular. Naturalmente, parte dessa resposta é necessária nos locais de lesão para eliminar agentes patógenos e detritos, bem como para facilitar a reparação de feridas. A curta duração da ativação do complemento e a presença de inibidores ajudam a manter a homeostasia.

Tabela 50-8

Distribuição dos receptores de anafilatoxinas e sua resposta celular

TIPO DE CÉLULA	RESPOSTAS
C5AR (CD88)	
Neutrófilos	Quimiotaxia
Eosinófilos	Liberação de enzimas
Basófilos	Geração de espécies reativas de oxigênio
Mastócitos	Regulação positiva de moléculas de adesão
Monócitos	Aumento da síntese de IL-1, IL-6 e IL-8 Síntese das prostaglandinas e leucotrienos
Hepatócitos	Aumento da síntese de reagentes de fase aguda
Epitélio pulmonar	Aumento de IL-8
Células neuronais	Ativação celular
Células endoteliais	Aumento da expressão da P-selectina
Células epiteliais e mesangiais renais	Proliferação Síntese de fatores de crescimento
C3AR	
Eosinófilos	Quimiotaxia
Mastócitos	Liberação de enzimas
Plaquetas	Geração de espécies reativas de oxigênio Regulação positiva de moléculas de adesão
Epitelial, endotelial etc.	Ativação celular

IL = interleucina.

A regulação da formação de MAC é clinicamente importante (Fig. 50-5). Duas proteínas do plasma, a clusterina e a proteína S (vitronectina), ligam-se ao complexo C5b-7 e impedem sua associação à membrana lipídica. C8 e múltiplas moléculas C9 aderem a esse complexo solúvel, denominado *C5b-9 solúvel*, que é liticamente inerte. O CD59 (protectina) é um inibidor da formação de MAC, ligado à membrana. Essa pequena glicoproteína está ligada à membrana celular através de uma cauda glicosilfosfatidilinositol (âncora GPI). Ela se liga ao complexo C5b-8, inserido na membrana da célula, para prevenir a ligação e a polimerização de C9. A expressão de CD59 é deficitária em pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), em função da incapacidade de sintetizar a âncora GPI utilizada por esta e muitas outras proteínas de membrana (incluindo o fator de aceleração do decaimento [DAF]) para se inserirem na célula. As características clínicas da HPN são principalmente hemólise crônica e trombose intermitente. A hemólise é causada pela ativação do complemento nos eritrócitos devido a uma falta de DAF e particularmente de CD59. A trombose é provavelmente secundária à ativação intravascular do complemento, levando à ativação de células endoteliais. O defeito primário é uma mutação adquirida nas células-tronco hematopoiéticas de um gene no cromossomo X responsável pela codificação da primeira enzima na via de síntese da âncora GPI.

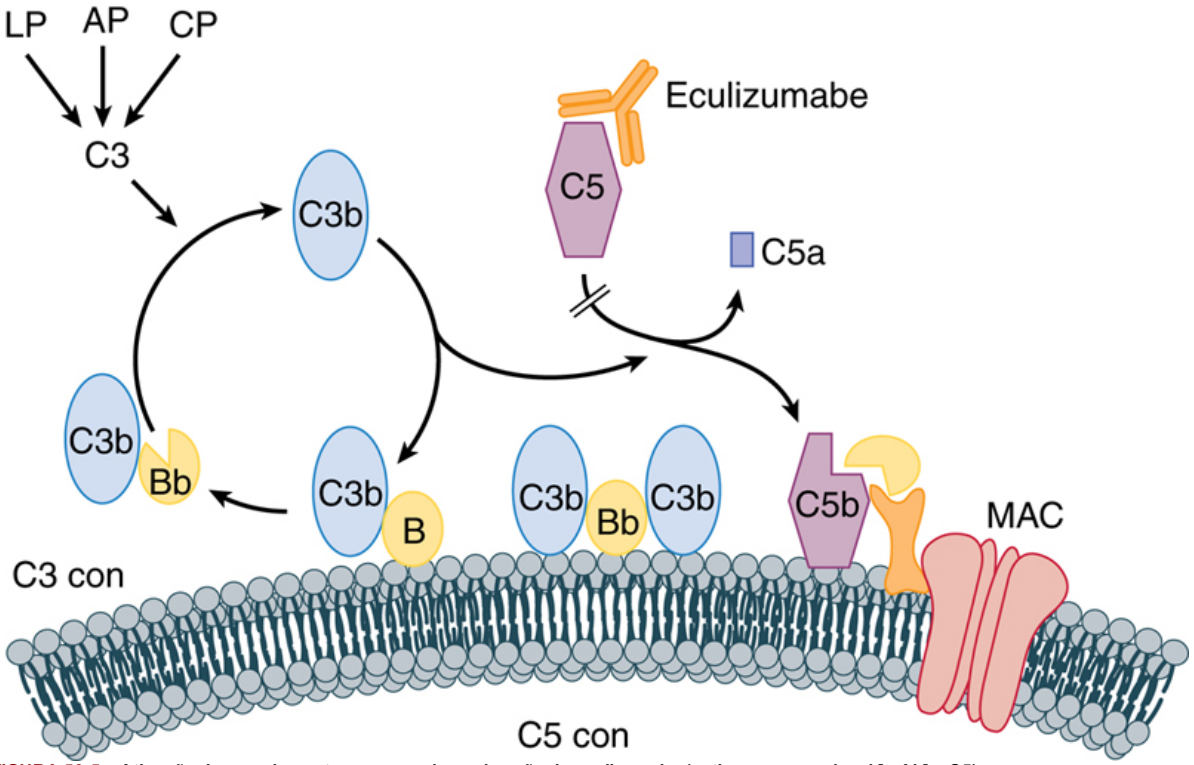

FIGURA 50-5 **Ativação do complemento e o mecanismo de ação do eculizumabe (anticorpo monoclonal [mAb] a C5).**
A via alternativa (AP) sofre constantemente "*tickover*", mas também pode ser iniciada pela via clássica (CP) e pela via da lectina (LP). O C3b que é formado interage com o fator B (B), que, então, é clivado pelo fator D para formar uma C3 convertase (C3Bb). À medida que mais C3b é gerado, uma parte se liga à C3 convertase para formar uma C5 convertase. O mAb para o C5 (eculizumab) impede a clivagem de C5 pela C5 convertase. Não é mostrada a properdina que se liga a ambas as convertases, de C3 e C5, para aumentar sua meia-vida em aproximadamente cinco a dez vezes (de ≈30 segundos a vários minutos).[7] (Modificado de Wong EK, Goodship TH, Kavanagh D. Complement therapy in atypical haemolytic uraemic syndrome (SHUa). *Mol Immunol*. 2013;56(3):199-212.)

Anafilatoxinas

As anafilatoxinas desempenham papel-chave no início precoce de uma resposta inflamatória local, pois desencadeiam vias a fim de preparar uma célula para enfrentar um agente patógeno ou uma lesão (Tabela 50-9). De modo similar ao MAC, as anafilatoxinas são outra grande fonte de potencial dano patológico ao "próprio" resultante da ativação do complemento. Esses peptídeos, C3a e C5a, são clivados a partir de suas respectivas proteínas durante a ativação do complemento. Eles foram nomeados em 1910 para descrever seus efeitos tóxicos, incluindo o choque após a transferência de soro com o complemento ativado para animais de laboratório. Eles possuem 77 (C3a) ou 74 (C5a) aminoácidos de comprimento e contêm uma arginina-chave no terminal carboxílico, além de interagirem com os receptores da anafilatoxina. No plasma, a arginina C-terminal é removida pela carboxipeptidase-N das anafilatoxinas que não estão ligadas a seus receptores. Dependendo da resposta estudada, essa remoção inativa totalmente a anafilatoxina ou reduz sua potência em cerca de 1.000 vezes.

Tabela 50-9

Resposta à ativação sublítica do complexo de ataque à membrana

TIPO DE CÉLULA	EFEITOS
Maioria das células	Aumento do fluxo intracelular de cálcio Ativação de proteínas G Ativação de proteínas cinases Ativação de fatores de transcrição Proliferação
Neutrófilos e macrófagos	Liberação de espécies reativas de oxigênio Ativação da fosfolipase A_2 Liberação de prostaglandinas, tromboxano e leucotrienos
Plaquetas	Liberação de ATP Aumento da expressão de P-selectina Alterações pró-coagulantes da membrana
Células endoteliais	Aumento da síntese de IL-1α Aumento da liberação de fator tecidual Aumento da liberação de fator de von Willebrand Aumento da síntese de fibroblastos básicos e fatores de crescimento derivados de plaquetas
Sinoviócitos	Aumento da síntese de prostaglandinas Aumento da síntese de IL-6 Aumento da produção de metaloproteinases da matriz
Epitélio glomerular	Ativação da fosfolipase A_2 Síntese de prostaglandinas Aumento da síntese de colágeno e fibronectina
Oligodendrócitos	Aumento da síntese de proteína básica da mielina e proteolipídios Aumento da proliferação

ATP = adenosina trifosfato; IL = interleucina.

O receptor C5a (C5aR [CD88]) é uma proteína com sete segmentos/domínios transmembranares que acopla a ligação de ligantes a vias de sinalização da proteína G. Expresso em células mieloides, particularmente neutrófilos e eosinófilos, atua como mediador da potente propriedade quimioatraente de C5a para ambos os tipos de células. A sinalização através de CD88 leva à rápida secreção de todos os conteúdos granulares. Estes incluem lipases e proteases, bem como a lactoferrina a partir de

neutrófilos, e peroxidase, proteína básica principal e proteína catiônica a partir dos eosinófilos. O C5a também induz a liberação de citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF), IL-1, IL-6, IL-8 e moléculas de adesão, promovendo a resposta inflamatória. O C5aR é expresso por numerosos outros tecidos, incluindo hepatócitos, epitélio brônquico e alveolar, endotélio vascular, células mesangiais renais e as células epiteliais tubulares e células neuronais do cérebro. Essas células são ativadas por ligação do receptor, levando à produção e à liberação de citocinas, quimiocinas e prostaglandinas, bem como à proliferação celular.

O receptor C3a também é uma proteína de sete segmentos/domínios transmembranares. Ele é expresso em quase todas as células mieloides, incluindo os mastócitos, onde serve de mediador para a liberação de mediadores alérgicos. O C3aR também tem sido detectado em muitos tecidos, no cérebro e no pulmão.

Os anafilatoxinas apresentam múltiplos efeitos biológicos. Em geral, provocam a contração do músculo liso e o recrutamento de granulócitos, monócitos e mastócitos. Em tese, eles podem contribuir para a fisiopatologia de qualquer condição inflamatória. Em modelos de doenças, foi demonstrado que C3a e C5a desempenham relevante papel em doenças como síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), insuficiência múltipla de órgãos, choque séptico, lesão de isquemia-reperfusão do miocárdio, asma, artrite reumatoide, lúpus e doença inflamatória intestinal. Os peptídeos das anafilatoxinas também são responsáveis pela síndrome inflamatória observada em pacientes submetidos a circulação extracorpórea cardiopulmonar ou hemodiálise. A exposição do sangue às membranas de diálise ou de perfusão leva à ativação do complemento. Poucos minutos após o início de *bypass*, há aumento acentuado nos níveis de C3a e C5a no circuito extracorpóreo que volta ao paciente. Esse aumento pode ser associado a dificuldade respiratória, hipertensão pulmonar e edema pulmonar. Demonstrou-se que o período que os pacientes permanecem no ventilador após a cirurgia com *bypass* está correlacionado com o nível de C3a gerado durante a reperfusão.

O C3a e C5a têm sido implicados na iniciação e no prolongamento da SDRA e da falência de múltiplos órgãos. Após um trauma grave, os níveis de C3a medidos sugerem que toda a reserva C3 circulante terá sido ativada. Essa ativação leva a broncoconstrição, aumento da permeabilidade vascular, hipotensão e obstrução vascular por leucócitos. A ativação dos leucócitos do sangue continua o ciclo de danos nos tecidos com mais ativação ainda do complemento. A persistência de níveis elevados de C3a no choque ou na SDRA é um sinal de mau prognóstico. C3a e C5a também parecem desempenhar papel importante na patogênese da asma.

Receptores do Complemento

A opsonização do alvo por C4b e C3b é eficaz na prevenção de infecções, pois esses dois fragmentos do complemento (e os outros produtos de clivagem, no caso do C3b) são ligantes para receptores do complemento (Fig. 50-6). Após a ligação covalente de C4b e C3b, a aderência imune ocorre entre o micróbio opsonizado e células imunes, predominantemente neutrófilos, monócitos e macrófagos. As opsoninas do complemento são mediadoras de adesão imunológica altamente eficazes. Em células fagocíticas, esse é o prelúdio para a ingestão e a destruição do antígeno-alvo. Nos eritrócitos, a aderência imune é seguida pela transferência da carga do C4b/C3b revestido para monócitos e macrófagos no fígado e no baço. CR1 é particularmente eficiente na adesão imune. A modificação proteolítica de C3b leva a iC3b, que é um ligante para os altamente fagocitários CR3 e CR4. Outra degradação do iC3b a C3d leva a uma interação com CR2 para diminuir o limiar de ativação de células B. No geral, o processo tem dois objetivos em mente: primeiro, a destruição do micróbio por fagocitose e, segundo, o revestimento dos antígenos microbianos para uma resposta imune adaptativa. Por exemplo, as células dendríticas foliculares e linfócitos B expressam CR1, CR2, CR3 e CR4, que facilitam a ligação de antígenos revestidos por complemento, sua internalização e apresentação para outras células do sistema imunológico. CR3 e CR4 facilitam a fagocitose, e o CR2 nas células dendríticas foliculares facilita a geração de memória imunológica.

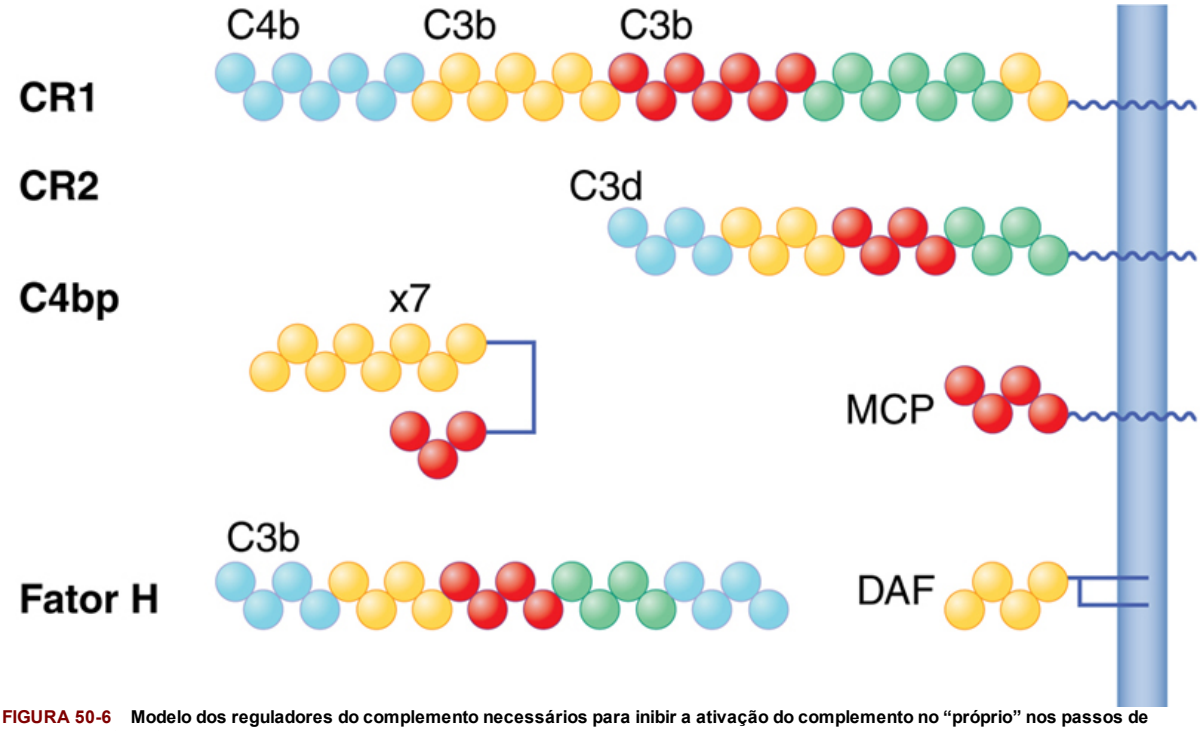

FIGURA 50-6 Modelo dos reguladores do complemento necessários para inibir a ativação do complemento no "próprio" nos passos de clivagem de C3 e C5.
Círculos representam repetições de controle individuais do complemento (~60 aminoácidos cada), enquanto o *sombreamento* indica unidades organizacionais mais elevadas compostas por várias repetições. São indicados os locais aproximados para a ligação de fragmentos de C3b e C4b. O fator H e C4bp são proteínas plasmáticas. C4bp = proteína ligante C4; CR = receptor do complemento; DAF = fator de aceleração do decaimento; MCP = proteína de cofator de membrana.

Inibidores do complemento

Levando em conta as muitas condições patológicas em que o complemento é um dos mediadores centrais da patologia, não é de surpreender que estejam em desenvolvimento, pré-clínico ou clínico, inibidores do complemento para o tratamento de doenças humanas (Tabela 50-2 e Fig. 50-6). Esses inibidores apresentam-se de várias formas. Enquanto alguns são inibidores de variações fisiológicas, outros são produto de biologia molecular para pesquisa de compostos novos.

É importante avaliar para qual parte da via do complemento um inibidor será desenvolvido. A inibição das vias de ativação limita a produção de peptídeos biologicamente ativos. A inibição da ativação de C3 não só evita a geração da anafilatoxina C3a, como também pode deixar o paciente suscetível a infecções, por limitar a deposição de C3b como uma opsonina nos alvos. A inibição da deposição de C3b pode diminuir a capacidade de o paciente eliminar os complexos imunes, resultando potencialmente em danos renais, pulmonares e vasculares. Também pode promover o desenvolvimento de anticorpos contra autoantígenos.

A inibição da convertase de C5 é um objetivo atraente porque impede a geração da anafilatoxina C5a e o MAC (Fig. 50-5). Essa estratégia inibiria a ativação do complemento sem limitar a deposição de C3b. Os inibidores com base nesse conceito têm sido bem-sucedidos; o mAb para C5 está aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para tratar a HPN e a síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa).

Outras preocupações com a inibição do complemento incluem se deverá ser efetuada no curto ou no longo prazo e se é sistêmica ou local. É provável que a inibição de longa duração do complemento, especialmente em um dos passos iniciais, predisponha à infecção e, possivelmente, à autoimunidade. A inibição no curto prazo (horas ou dias) em qualquer etapa não deverá causar problemas. Dado que, em geral, a inflamação é um fenômeno localizado, vários mecanismos estão sendo testados para

atingir os inibidores do complemento nesses locais. Desse modo, níveis mais elevados de inibição podem ser alcançados quando necessário, e com doses mais baixas de inibidor.

Inibidores Naturais do Complemento

Compostos de ocorrência natural que controlam a ativação do complemento incluem: produtos ou extratos de plantas; fungos; insetos; bactérias; vírus e venenos.[12] O mecanismo de inibição do complemento por alguns desses produtos naturais é conhecido e tem importância clínica e experimental. Em particular, para se protegerem do sistema complemento do hospedeiro, os poxvírus, herpesvírus e flavivírus produzem tanto produtos que mimetizam os reguladores humanos que eles sequestraram de seus hospedeiros quanto proteínas que se ligam a reguladores dos hospedeiros, como as proteínas plasmáticas fator H. As bactérias também expressam uma ampla variedade de inibidores do sistema do complemento humano. *Staphylococcus aureus*, por exemplo, sintetiza até dez proteínas distintas que inibem quase todos os passos-chave da cascata do complemento. O fator de veneno de cobra (CVF) é uma forma modificada de C3b segregado por glândulas de veneno na cavidade oral da cobra. É uma glicoproteína de 144.000 dáltons que forma uma convertase da AP em associação com o fator B do hospedeiro. Após a injeção, o CVF conduz à ativação massiva da AP, levando a choque e dano microvascular pulmonar em animais experimentais. É resistente aos inibidores do hospedeiro porque o local de interação com os inibidores está alterado no CVF. Talvez o inibidor natural de ativação do complemento mais amplamente utilizado seja a heparina. Ela diminui a ativação de CP e AP. Na prática clínica, o efeito anticomplemento da heparina tem sido utilizado para prevenir a ativação do complemento durante a circulação extracorpórea. A dosagem de produtos de ativação do complemento, como C3a ou C5b-9 solúvel, após o *bypass* mostrou decréscimos de 35% a 70% em pacientes adultos e pediátricos quando foram utilizados circuitos extracorpóreos revestidos de heparina. Embora inúmeros estudos tenham analisado a diminuição da ativação do complemento em circuitos de *bypass* revestidos com heparina, houve poucas tentativas de correlacionar esses achados com o resultado clínico.

Anti-C5

O inibidor do complemento, que tem alcançado maior atenção como um agente terapêutico para inibir a ativação do complemento, é um anticorpo monoclonal (mAb) para C5 que impede sua clivagem a C5a (anafilatoxina potente) e C5b (iniciador do CAM) (Fig. 50-5). A geração do C3b e C4b continua a ocorrer, permitindo a opsonização de organismos patógenos e formação de complexos imunes. Uma vez que a ativação de componentes inicias do complemento também é importante para a manutenção da tolerância a autoantígenos, a inibição da ativação de C5 é menos preocupante do que a inibição da ativação de C3. A única consequência da deficiência de C5 em seres humanos é o risco aumentado de infecções por *Neisseria*, que pode ser amplamente atenuado pela vacinação. O mAb anti-C5, eculizumabe, foi aprovado para utilização em pacientes com HPN e SHUa.

O sistema complemento está passando por um renascimento. Há várias razões, mas provavelmente a mais importante é a descoberta de mutações nos reguladores do complemento que levam a SHUa e DMRI. Em segundo, está o sucesso terapêutico de um mAb anti-C5 no tratamento de HPN e SHUa. Em terceiro lugar, a introdução do inibidor de C1 purificado, inibidores de calicreína e um antagonista do receptor de bradicinina para prevenir e tratar episódios de edema no angioedema hereditário. Por último, recentes dados intrigantes implicam o sistema do complemento na fisiopatologia de várias doenças, incluindo DMRI, lesão de isquemia/reperfusão, regeneração de órgãos, desenvolvimento do cérebro (potenciação de sinapses indesejáveis), obesidade, asma e fenômenos de ativação de linfócitos T associados a doenças alérgica e reumática,[13] e mais.

Referências Gerais

1. Ricklin D, Hajishengallis G, Yank K, et al. Complement: a key system for immune survelliance and homeostasis. *Nat Immunol*. 2010;11:785–797.
2. Frank MM. Complement disorders and hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:5262–5271.
3. Clarke EV, Tenner AJ. Complement modulation of T cell immune responses during homeostasis and disease. *J Leukoc Biol*. 2014;96:745–756.
4. Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, et al. Serology of lupus erythematosus: Correlation between immunopathological features and clinical aspects. *Autoimmune Dis*. 2014;2014:321359.
5. Sethi S, Fervenza FC. Pathology of renal diseases associated with dysfunction of the alternative pathway of complement: C3 glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). *Semin Thromb Hemost*. 2014;40:416–421.
6. Genster N, Takahashi M, Sekine H, et al. Lessons learned from mice deficient in lectin complement pathway molecules. *Mol Immunol*. 2014;61:59–68.
7. Kemper C, Atkinson JP, Hourcade DE. Properdin: emerging roles of a pattern-recognition molecule. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:131–155.
8. Nesargikar PN, Spiller B, Chavez R. The complement system: history, pathways, cascade and inhibitors. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*. 2012;2:103–111.
9. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis—a new look at an old entity. *N Engl J Med*. 2012;366:1119–1131.
10. Joseph C, Gattineni J. Complement disorders and hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25:209–215.
11. Seddon JM, Yu Y, Miller EC, et al. Rare variants in CFI, C3 and C9 are associated with high risk of advanced age-related macular degeneration. *Nat Genet*. 2013;45:1366–1370.
12. Okumura CY, Nizet V. Subterfuge and sabotage: evasion of host innate defenses by invasive grampositive bacterial pathogens. *Annu Rev Microbiol*. 2014;68:439–458.
13. Liszewski MK, Kolev M, Le Friec G, et al. Intracellular complement activation sustains T cell homeostasis and mediates effector differentiation. *Immunity*. 2013;39:1143–1157.

SEÇÃO VIII

Doença cardiovascular

Capítulo 51: Abordagem ao paciente com possível doença cardiovascular

Capítulo 52: Epidemiologia da doença cardiovascular

Capítulo 53: Função cardíaca e controle circulatório

Capítulo 54: Eletrocardiografia

Capítulo 55: Ecocardiografia

Capítulo 56: Imagens cardíacas por métodos não invasivos

Capítulo 57: Cateterismo e angiografia

Capítulo 58: Insuficiência cardíaca: fisiopatologia e diagnóstico

Capítulo 59: Insuficiência cardíaca: tratamento e prognóstico

Capítulo 60: Doenças do miocárdio e do endocárdio

Capítulo 61: Princípios de eletrofisiologia

Capítulo 62: Abordagem ao paciente com suspeita de arritmia

Capítulo 63: Abordagem à parada cardíaca e às arritmias que ameaçam a vida

Capítulo 64: Arritmias cardíacas com origem supraventricular

Capítulo 65: Arritmias ventriculares

Capítulo 66: Procedimentos intervencionistas eletrofisiológicos e cirurgias

Capítulo 67: Hipertensão arterial

Capítulo 68: Hipertensão pulmonar

Capítulo 69: Doença cardíaca congênita em adultos

Capítulo 70: Aterosclerose, trombose e biologia vascular

Capítulo 71: Angina *pectoris* e doença cardíaca isquêmica estável

Capítulo 72: Síndrome coronariana aguda: angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST

Capítulo 73: Infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento st e complicações do infarto do miocárdio

Capítulo 74: Tratamento intervencionista e cirúrgico da doença arterial coronariana

Capítulo 75: Doença valvar cardíaca

Capítulo 76: Endocardite infecciosa

Capítulo 77: Doenças pericárdicas

Capítulo 78: Doenças da aorta

Capítulo 79: Doença arterial periférica aterosclerótica

Capítulo 80: Outras doenças arteriais periféricas

Capítulo 81: Doenças venosas periféricas

Capítulo 82: Transplante cardíaco

Abordagem ao paciente com possível doença cardiovascular

Lee Goldman

Os pacientes com doença cardiovascular podem apresentar-se com um amplo espectro de sintomas e sinais, cada qual podendo ser causado por condições não cardiovasculares. Por outro lado, pacientes com doença cardiovascular significativa podem ser assintomáticos. Pelo fato de a doença cardiovascular representar a principal causa de morte nos Estados Unidos e em outros países desenvolvidos, é imprescindível que os pacientes sejam cuidadosamente avaliados para detecção precoce, que os sinais ou sintomas da doença cardiovascular sejam avaliados em detalhes e que uma terapia apropriada seja instituída. Melhoras no diagnóstico, na terapia e na prevenção contribuíram para um declínio de 70% ou mais nas taxas de mortalidade cardiovasculares ajustadas para a idade nos Estados Unidos desde o final da década de 1960. Além disso, entre as pessoas com 65 anos ou mais, visitas regulares ao médico de cuidados primários estão associadas a uma redução de 25% a 30% na mortalidade global. No entanto, o número absoluto de mortes por doença cardiovascular nos Estados Unidos não declinou proporcionalmente devido ao aumento da população acima dos 40 anos, assim como pelo envelhecimento da população em geral.

Na avaliação de um paciente com doença cardíaca suspeita ou comprovada, o médico precisa determinar rapidamente se existe uma condição potencialmente ameaçadora à vida. Em situações assim, a avaliação deve enfocar a questão específica que se apresenta concomitantemente à realização rápida de testes adicionais direcionados. Exemplos de condições potencialmente ameaçadoras à vida incluem infarto agudo do miocárdio (IAM) (Cap. 73), angina instável (Cap. 72), suspeita de dissecção aórtica (Cap. 78), edema pulmonar (Cap. 59) e embolia pulmonar (Cap. 98).

Usando o histórico clínico para a detecção dos sintomas cardiovasculares

Os pacientes podem reclamar espontaneamente de diversos sintomas cardiovasculares (Tabela 51-1), mas, às vezes, esses sintomas são descobertos apenas ao se obter um histórico médico cuidadoso e completo. Em pacientes com doença cardiovascular conhecida ou suspeitada, questões relativas aos sintomas cardiovasculares são componentes-chave do histórico da doença atual; em outros, essas questões correspondem a uma parte fundamental da revisão dos sistemas.

Tabela 51-1

Sintomas cardinais da doença cardiovascular

Dor torácica ou desconforto
Dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna, sibilância
Palpitações, tontura, síncope
Tosse, hemoptise
Fadiga, fraqueza
Dor em extremidades com esforço (claudicação)

Dor Torácica

Desconforto ou dor torácica representam a manifestação fundamental da isquemia miocárdica resultante da doença arterial coronariana (DAC) ou de qualquer condição que cause isquemia miocárdica por meio de desequilíbrio entre a demanda miocárdica de oxigênio e o suprimento miocárdico de oxigênio (Cap. 71). Uma dor nova, aguda, frequentemente contínua, pode indicar IAM, angina instável ou dissecção aórtica; uma causa pulmonar, como uma embolia pulmonar aguda ou uma irritação pleural; uma condição musculoesquelética da parede torácica, do tórax ou do ombro; ou uma anormalidade gastrointestinal, como o refluxo ou o espasmo esofágico, a doença ulcerosa péptica ou a colecistite (Tabela 51-2). O desconforto torácico do infarto do miocárdio comumente ocorre sem causa clínica precipitante imediata ou óbvia e cresce em intensidade por vários minutos; a sensação pode variar desde um desconforto incômodo até uma dor intensa (Cap. 73). Ainda que vários adjetivos possam ser usados pelos pacientes para descrever essa sensação, os médicos precisam suspeitar de qualquer desconforto, especialmente se irradiar para pescoço, ombros ou braços. A probabilidade de um infarto agudo do miocárdio pode ser estimada pela integração de informações da história clinica, exame físico e eletrocardiograma (Fig. 51-1).

Tabela 51-2

Causas de dor torácica

CONDIÇÃO	LOCALIZAÇÃO	QUALIDADE	DURAÇÃO	FATORES AGRAVANTES OU ALIVIANTES	SINAIS E SINTOMAS ASSOCIADOS
CAUSAS CARDIOVASCULARES					
Angina	Região retroesternal; irradia-se ou é ocasionalmente isolada para pescoço, mandíbula, epigástrio, ombros ou braços (esquerda mais comum)	Pressão, queimação, aperto, peso, indigestão	< 2 a 10 min	Precipitada por exercício, clima frio ou estresse emocional; aliviada pelo repouso ou uso da nitroglicerina; a angina atípica (de Prinzmetal) pode não estar relacionada com a atividade, frequente no início da manhã	B_3 ou sopro de disfunção muscular papilar durante a dor
Angina de repouso ou angina instável	Mesmo que a angina	Mesmo que a angina, porém pode ser mais grave	Geralmente < 20 min	Mesmo que angina, com a diminuição da tolerância para esforço ou em repouso	Semelhante à angina estável, mas pode ser acentuada; pode ocorrer insuficiência cardíaca transitória
Infarto do miocárdio	Subesternal, pode irradiar como angina	Peso, pressão, queimação, constrição	≥ 30 min, mas variável	Não aliviada com repouso ou por nitroglicerina	Falta de ar, sudorese, fraqueza, náusea, vômito
Pericardite	Em geral, começa ao longo do esterno ou em direção ao ápice cardíaco, podendo-se irradiar-se para pescoço ou ombro esquerdo; muitas vezes mais localizada do que a dor da isquemia miocárdica	Aguda, lancinante, em facada	Dura várias horas a dias; pode aparecer e desaparecer	Agravada pela respiração profunda, rotação do tórax ou decúbito dorsal; aliviada na posição sentada e inclinada para a frente	Atrito pericárdico
Dissecção aórtica	Tórax anterior; pode irradiar para as costas	Excruciante, lacrimejamento, como uma facada	Início súbito, que não diminui	Em geral, ocorre no contexto de hipertensão ou predisposição, como a síndrome de Marfan	Sopro da insuficiência aórtica, assimetria de pulso ou pressão arterial; déficit neurológico
Embolia pulmonar (dor torácica nem sempre presente)	Subesternal ou na região de infarto pulmonar	Pleurítica (com infarto pulmonar) ou semelhante à angina	Início súbito; minutos para < 1 hora	Pode ser agravada por respiração	Dispneia, taquipneia, taquicardia, hipotensão, sinais de insuficiência ventricular direita aguda e hipertensão pulmonar com grandes êmbolos; estertores, atrito pleural, hemoptise com infarto pulmonar
Hipertensão pulmonar	Subesternal	Pressão; opressiva	Semelhante à angina	Agravada pelo esforço	A dor geralmente está associada à dispneia; sinais de hipertensão pulmonar
CAUSAS NÃO CARDÍACAS					
Pneumonia com pleurisia	Localizada sobre a área envolvida	Pleurítica, localizada	Breve ou prolongada	Respiração dolorosa	Dispneia, tosse, febre, percussão dolorosa, ruídos brônquicos, estertores, atrito pleural ocasional
Pneumotórax espontâneo	Unilateral	Aguda, bem localizada	Início súbito, dura muitas horas	Respiração dolorosa	Dispneia; hipertimpanismo à percussão e diminuição dos ruídos respiratórios; ausculta da voz sobre o pulmão acometido
Distúrbios musculoesqueléticos	Variável	Dor	Curta ou longa duração	Agravada pelo movimento; histórico de esforço muscular ou lesão	Sensível à pressão ou movimento
Herpes-zóster	Distribuição por dermátomos	Queimação, prurido	Prolongada	Nenhuma	Exantema vesicular na área de desconforto
Refluxo gastroesofágico	Epigástrico subesternal	Queimação, desconforto visceral	10 a 60 min	Agravada por uma grande refeição, decúbito pós-prandial; alívio com antiácido	Azia
Úlcera péptica	Epigástrica, subesternal	Queimação visceral, contínua	Prolongada	Alívio com alimentos, antiácido	
Doença da vesícula biliar	Epigástrico, quadrante superior direito	Visceral	Prolongada	Podem ser não provocados ou seguir as refeições	Sensibilidade no quadrante superior direito pode estar presente
Estados de ansiedade	Com frequência, localizada ao longo do precórdio	Variável; localização frequentemente se move de um lugar para outro	Varia; muitas vezes é passageira	Em determinadas situações	Muitas vezes, a sensibilidade da parede torácica, respiração suspirosa

Modificado de Andreoli TE, Carpenter CCJ, Griggs RC, et al. Evaluation of the patient with cardiovascular disease. In: *Cecil Essentials of Medicine*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004:34-35.

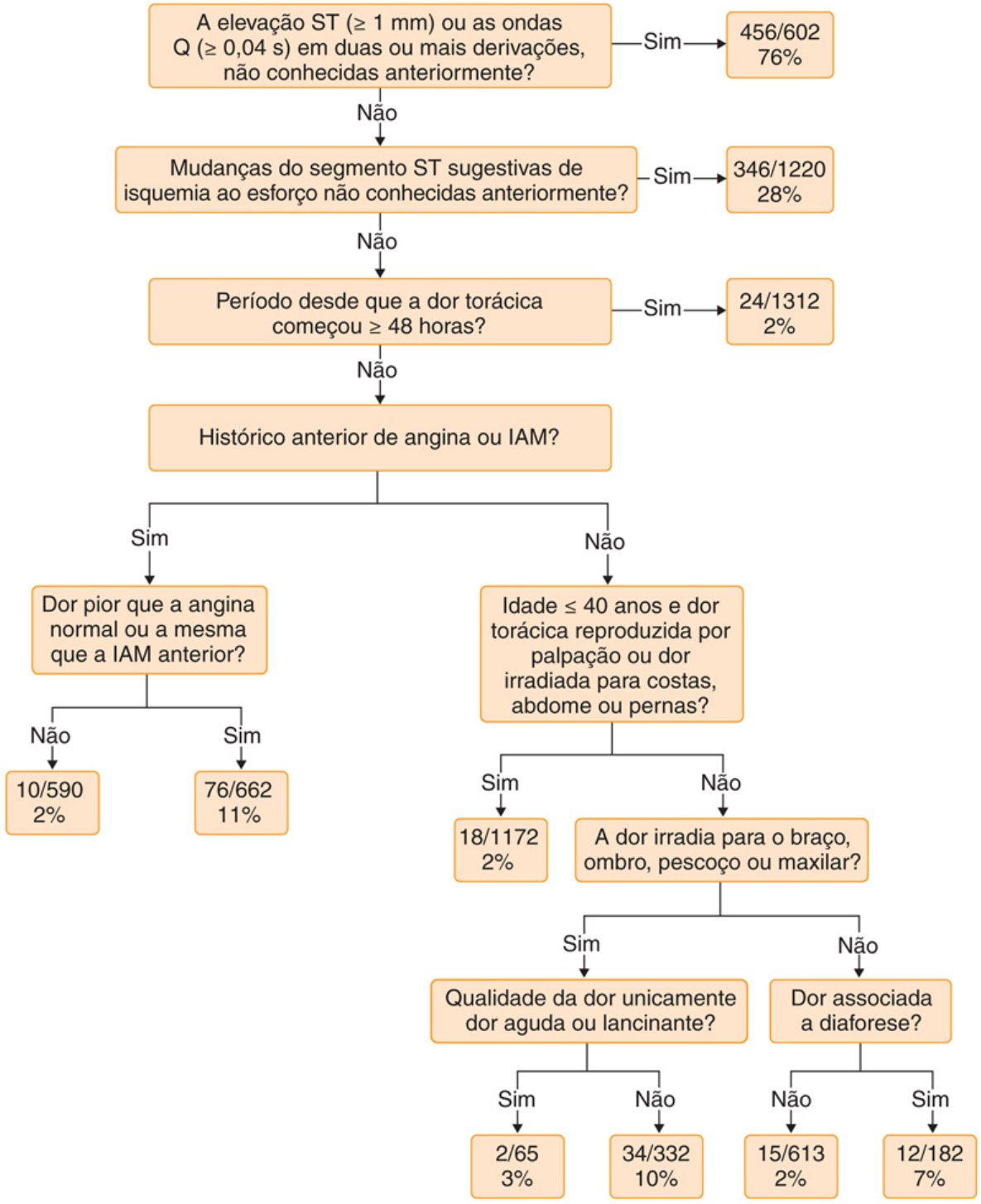

FIGURA 51-1 Diagrama de fluxo para estimar o risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) em departamentos de emergência em pacientes com dor torácica aguda.
Para cada grupo clínico, o numerador é o número de pacientes com o conjunto de características de apresentação que tiveram um IAM; o denominador é o número total de pacientes que se apresentam com uma característica ou um conjunto de características. ICC = insuficiência cardíaca congestiva; TVP = trombose venosa profunda. (Modificado de Pearson SD, Goldman L, Garcia TB, et al. Physician response to a prediction rule for the triage of emergency department patients with chest pain. *J Gen Intern Med.* 1994;9:241-247.)

O desconforto torácico da angina instável é indistinguível daquele do IM, exceto pelo fato de que o primeiro pode ser precipitado com maior precisão pela atividade física e é mais rapidamente responsivo à terapia antianginosa (Cap. 72). A dissecção aórtica (Cap. 78) classicamente apresenta-se com o início súbito de uma dor intensa no tórax, que se irradia para as costas; com frequência, a localização da dor proporciona pistas para a localização da dissecção. As dissecções na aorta ascendente comumente apresentam-se com um desconforto torácico que se irradia para as costas, enquanto as dissecções para a aorta descendente normalmente manifestam-se com dores nas costas irradiando-se para o abdome. A presença de dor nas costas ou um histórico de hipertensão ou outros fatores predisponentes, como a síndrome de Marfan, devem incentivar uma cuidadosa avaliação dos pulsos periféricos, a fim de determinar se os grandes vasos estão sendo afetados pela dissecção, e da radiografia de tórax, para avaliar o tamanho da aorta. Se a avaliação inicial for sugestiva, alguns exames adicionais estão indicados, como o ecocardiograma transesofágico, a tomografia computadorizada ou a ressonância nuclear magnética. A dor da pericardite (Cap. 77) pode simular a de um infarto agudo do miocárdio, ser primariamente pleurítica ou contínua; o achado clínico de relevância é o um atrito pericárdico. A dor da embolia pulmonar (Cap. 98) comumente é de natureza pleurítica e está associada à dispneia; a hemoptise também pode estar presente. A hipertensão pulmonar (Cap. 68) devido a qualquer causa pode estar associada ao desconforto torácico ao esforço, comumente relacionado com a dispneia intensa e frequentemente à cianose.

A dor torácica episódica recorrente pode estar relacionada com a angina *pectoris* e com muitas causas cardíacas e não cardíacas (Cap. 71). Podem ser realizados vários testes de estresse (Tabela 51-3) para provocar isquemia miocárdica reversível em indivíduos suscetíveis e para determinar se a isquemia constitui a explicação fisiopatológica para o desconforto torácico (Cap. 71).

Tabela 51-3

Protocolos comuns de teste de esforço*

PROTOCOLO	ESTÁGIO	DURAÇÃO (min)	INCLINAÇÃO (%)	VELOCIDADE (km/h)	EQUIVALENTES METABÓLICOS NO TÉRMINO	CLASSE FUNCIONAL
Protocolo modificado de Bruce†	1	3	0	1,7	2,5	III
	2	3	10	1,7	5	II
	3	3	12	2,5	7	I
	4	3	14	3,4	10	I
	5	3	16	4,2	13	I
Protocolo de Naughton‡	0	2	0	2	2	III
	1	2	3,5	2	3	III
	2	2	7	2	4	III
	3	2	10,5	2	5	II
	4	2	14	2	6	II
	5	2	17,5	2	7	I

Modificado de Braunwald E, Goldman L (eds.). *Primary Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003.

* Protocolos de rampa em que a carga de trabalho é aumentada gradualmente com base na capacidade funcional estimada do paciente para a obtenção de esforço máximo em aproximadamente dez minutos também são úteis.

† Comumente usada em pacientes ambulatoriais.

‡ Comumente usada em pacientes com infarto do miocárdio recente, angina instável ou outras condições que podem limitar o exercício.

Dispneia

A dispneia, ou seja, uma percepção desconfortável da respiração, normalmente deve-se a doenças cardiovasculares ou pulmonares. Uma abordagem sistemática (Fig. 83-3) com testes selecionados frequentemente revela a causa. A dispneia aguda pode ser produzida por isquemia miocárdica, insuficiência cardíaca, hipertensão grave, tamponamento pericárdico, embolia pulmonar, pneumotórax, obstrução das vias aéreas superiores, bronquite aguda ou pneumonia, ou alguns tipos de overdoses por drogas (p. ex., salicilatos). A dispneia subaguda ou crônica também constitui um sintoma de apresentação ou um sintoma associado comum em pacientes com doença pulmonar (Cap. 83). A dispneia também pode ser causada por uma anemia grave (Cap. 158) e confundida com fadiga, frequentemente observada em pacientes com doenças neurológicas e sistêmicas (Caps. 256 e 396).

Na insuficiência cardíaca, a dispneia normalmente é notada como uma fome de ar e uma necessidade ou ânsia para respirar. A sensação que a respiração precisa de maior trabalho ou esforço é mais típica da obstrução das vias aéreas ou na doença neuromuscular. Uma sensação de aperto no peito ou constrição durante a respiração é típica de broncoconstrição, que, em geral, é causada por doença obstrutiva das vias aéreas (Caps. 87 e 88), mas também é encontrada no edema pulmonar. Uma sensação de respiração difícil ou de respiração rápida, ou a necessidade de respirar mais rapidamente, em geral, são sintomas associados à falta de condicionamento físico.

Nas doenças cardiovasculares, a dispneia crônica geralmente é causada por aumento na pressão venosa pulmonar, em consequência de insuficiência ventricular esquerda (Caps. 58 e 59) ou doença valvar cardíaca (Cap. 75). A ortopneia, uma exacerbação da dispneia quando o paciente está em decúbito, deve-se ao maior trabalho respiratório por maior retorno venoso para a vasculatura pulmonar ou por perda da assistência gravitacional no esforço diafragmático. A dispneia paroxística noturna é uma dispneia intensa que desperta o paciente à noite, forçando-o a assumir uma posição sentada ou em pé para obter uma redistribuição gravitacional do líquido.

Palpitações

As palpitações (Cap. 62) descrevem a sensação subjetiva de um batimento cardíaco irregular ou anormal, podendo ser causadas por qualquer arritmia (Caps. 64 e 65), com ou sem uma doença cardíaca estrutural subjacente importante. As palpitações devem ser definidas em termos de duração e frequência dos episódios; fatores precipitantes e correlatos; e quaisquer sintomas associados a dor torácica, dispneia, tonturas ou síncope. É crucial usar a história clínica para determinar se as palpitações são causadas por um batimento cardíaco regular ou irregular. A sensação associada a uma extrassístole atrial ou ventricular, frequentemente descrita como um "batimento saltado" ou um "salto do coração", precisa ser distinguida do ritmo irregular da fibrilação atrial e do ritmo rápido, porém regular, da taquicardia supraventricular. Sintomas associados de dor torácica, dispneia, tontura, mal-estar e sudorese sugerem alteração importante do débito cardíaco e denotam a necessidade de maior investigação. Em geral, a avaliação tem início com uma eletrocardiografia (ECG) ambulatorial (Tabela 51-4), que está indicada no caso de pacientes com palpitações na presença de doença cardíaca estrutural ou sintomas associados significativos. Dependendo das séries, 9% a 43% dos pacientes têm uma doença cardíaca subjacente importante. Nesses pacientes, uma avaliação mais detalhada é necessária (Fig. 62-1).

Tabela 51-4

Diretrizes da American Heart Association/do American College of Cardiology para uso dos testes diagnósticos em pacientes com palpitações*

ELETROCARDIOGRAFIA AMBULATORIAL	
Classe I	Palpitações, síncope, tontura
Classe II	Falta de ar, dor no peito, fadiga (sem outra causa aparente, episódica e fortemente sugestiva de arritmia como causa em função de uma relação do sintoma com a palpitação)
Classe III	Sintomas que, a princípio, não são esperados em função da arritmia
ESTUDOS ELETROFISIOLÓGICOS	
Classe I	Pacientes com palpitações que têm uma frequência de pulso documentada pela equipe médica como inapropriadamente rápida e nos quais os registros eletrocardiográficos falham em documentar a causa das palpitações Pacientes com palpitações precedendo um episódio sincopal
Classe II	Pacientes com palpitações clinicamente significativas, suspeitas de ter origem cardíaca, nos quais os sintomas são esporádicos e não podem ser documentados; estudos são realizados para determinar os mecanismos de arritmias, para direcionar ou fornecer a terapia adequada ou para avaliar o prognóstico
Classe III	Pacientes com palpitações de causas extracardíacas documentadas (p. ex., hipertireoidismo)
ECOCARDIOGRAFIA	
Classe I	Arritmias com evidência de doença cardíaca Histórico familiar de doença genética associada a arritmias
Classe II	Arritmias comumente associadas a uma doença cardíaca, mas sem evidências que apontem para ela Fibrilação ou *flutter* atrial
Classe III	Palpitações sem evidência de arritmias Arritmias menores, sem evidências de doença cardíaca

De Braunwald E, Goldman L (eds.). *Primary Cardiology.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003:132.

* Classe I, consenso geral, o teste é útil e indicado; classe II, frequentemente utilizada, mas há uma divergência de opinião com relação à sua utilidade; classe III, consenso geral de que o teste não é útil.

A *tontura*, ou *síncope* (Cap. 62), pode ser causada por qualquer alteração que diminua o débito cardíaco (p. ex., bradiarritmias, taquiarritmias, obstrução das vias de entrada ou de saída dos ventrículos esquerdo ou direito, tamponamento cardíaco, dissecção aórtica ou grave falência de bomba), pela instabilidade vasomotora mediada pelo reflexo (p. ex., síncope vasovagal, situacional, do seio carotídeo) ou pela hipotensão ortostática (Tabela 62-1). As doenças neurológicas (p. ex., enxaqueca, episódios isquêmicos transitórios ou convulsões) também podem causar perda transitória da consciência. O histórico clínico, o exame físico e o ECG normalmente identificam a causa da síncope (ver Tabela 62-1). Em geral, a síncope causada por arritmia cardíaca ocorre com pouco aviso prévio. A síncope desencadeada com o exercício ou logo após a conclusão do exercício é típica de estenose aórtica ou cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica. Em muitos pacientes, os testes adicionais são necessários para documentar a doença do sistema nervoso central, a causa de uma redução no débito cardíaco ou a síncope do seio carotídeo. Quando o histórico, o exame físico e o ECG não são diagnósticos para apontar uma causa específica para a síncope, é imperativo que os pacientes com doença cardíaca ou com um ECG anormal sejam testados com monitoração ambulatorial contínua do ECG, a fim de detectar uma possível arritmia (Fig. 62-1); em pacientes selecionados, um teste eletrofisiológico formal pode estar indicado (Cap. 62). Em pacientes sem doença cardíaca evidente, o *tilt-test* (Cap. 62) pode ajudar a detectar a instabilidade vasomotora mediada pelo reflexo.

Outros Sintomas

A *tosse* não produtiva (Cap. 83), especialmente a persistente (Fig. 83-1), pode representar manifestação precoce da pressão venosa pulmonar elevada ou de uma insuficiência cardíaca não suspeitada. A *fadiga* e a *fraqueza* são acompanhamentos comuns da doença cardíaca avançada e refletem a inabilidade do paciente em desempenhar atividades normais. Uma variedade de abordagens foi usada para classificar a gravidade das limitações cardíacas, variando da classe I (pouca ou nenhuma limitação) à classe IV (limitação grave) (Tabela 51-5). *Hemoptise* (Cap. 83) é um achado de apresentação clássico em pacientes com embolia pulmonar, embora também seja comum em pacientes com estenose mitral, edema pulmonar, infecções pulmonares e neoplasias malignas (Tabela 83-5). A *claudicação*, dor nas extremidades na presença de esforço, deve alertar para uma possível doença arterial periférica (Caps. 79 e 80).

Tabela 51-5

Uma comparação entre três métodos de avaliação da disfunção cardiovascular

CLASSE	CLASSIFICAÇÃO FUNCIONAL DA NEW YORK HEART ASSOCIATION	CLASSIFICAÇÃO FUNCIONAL DA CANADIAN CARDIOVASCULAR SOCIETY	ESCALA DE ATIVIDADE ESPECÍFICA
I	Pacientes com doença cardíaca, mas sem eventual limitação da atividade física Atividade física comum não causa fadiga indevida, palpitação, dispneia ou dor anginosa	Atividades físicas comuns, como andar e subir escadas, não causam angina Angina com esforço prolongado, rápido ou vigoroso no trabalho ou na recreação	Pacientes podem realizar a conclusão de qualquer atividade que necessite de ≥ 7 equivalentes metabólicos, por exemplo, podem carregar 11 kg em até oito passos; transportar objetos que pesam 36 kg; praticar atividades ao ar livre (tirar a neve, cuidar da terra); fazer atividades recreativas (esqui, basquete, squash, handebol, cooper ou caminhada de 8 km/h)
II	Pacientes com doença cardíaca resultando em ligeira limitação de atividade física Eles estão confortáveis em repouso A atividade física comum resulta em fadiga, palpitações, dispneia ou dor anginosa	Ligeira limitação na atividade ordinária Caminhar ou subir escadas rapidamente, andar ladeira acima, caminhar ou subir escadas após as refeições, no frio, no vento, ou quando estiver sob estresse emocional, ou apenas algumas horas depois de acordar Caminhar > 2 quadras no plano e subir > 1 andar de escadas comuns em um ritmo normal e em condições normais	Paciente pode concluir qualquer atividade que necessite de ≥ 5 equivalentes metabólicos, mas não pode e não realiza a conclusão de atividades que exigem ≥ 7 de equivalentes metabólicos, por exemplo, ter relações sexuais sem interrupção, fazer jardinagem, varrer o chão, cuidar de plantas, andar de skate, dançar foxtrot, andar 6,5 km/h sobre terreno plano
III	Pacientes com doença cardíaca resultando em limitação acentuada da atividade física Eles estão confortáveis em repouso Atividades físicas menos comuns provocam fadiga, palpitações, dispneia ou dor anginosa	Limitação acentuada de atividade física comum Caminhar uma ou duas quadras no plano e subir > 1 andar em condições normais	Paciente pode realizar qualquer atividade que necessite de ≥ 2 equivalentes metabólicos, mas não pode e não realiza atividades que necessitem ≥ 5 de equivalentes metabólicos, como, por exemplo, tomar banho sem interrupção, arrumar a cama, limpar as janelas, andar 4 km/h, jogar boliche, jogar golfe, vestir-se sem interrupção
IV	Pacientes com doença cardíaca que resultam em incapacidade de realizar qualquer atividade física sem desconforto Sintomas de insuficiência cardíaca ou de síndrome anginosa podem estar presentes mesmo em repouso Se qualquer atividade física for realizada, o desconforto é aumentado	Incapacidade de realizar qualquer atividade física sem desconforto – a síndrome anginosa pode estar presente em repouso	Paciente não pode ou não realiza atividades que necessitem de ≥ 2 de equivalentes metabólicos; não podem realizar as atividades listadas acima (Escala de Atividades Específicas, classe III)

De Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, et al. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation*. 1981;64:1227-1234. Reproduced by permission of the American Heart Association.

Histórico Clínico Completo

O histórico clínico completo deve incluir uma revisão meticulosa dos sistemas e dos históricos familiar, social e clínico anteriores (Cap. 15). A revisão dos sistemas pode revelar outros sintomas sugestivos de doença sistêmica como causa de quaisquer problemas cardiovasculares. O histórico familiar deve enfocar a aterosclerose precoce ou anormalidades familiares, como aquelas que podem ser encontradas em diversas causas de síndrome do QT longo (Cap. 65) ou de cardiomiopatia hipertrófica (Cap. 60).

O histórico social deve abranger questionamentos específicos sobre tabagismo, consumo de álcool e uso de drogas ilícitas. O histórico clínico anterior pode revelar doenças prévias ou uso de medicamentos relacionados com doenças sistêmicas, variando da doença pulmonar obstrutiva crônica, que pode explicar uma queixa de dispneia, à hemocromatose, que pode ser uma causa de cardiomiopatia restritiva. Um histórico cuidadoso que compreende dados sobre um tratamento odontológico recente ou quaisquer outros procedimentos é fundamental no caso de a endocardite bacteriana fazer parte do diagnóstico diferencial.

Exame físico para detecção dos sinais de doença cardiovascular

O exame físico cardiovascular, que faz parte do exame físico completo, fornece pistas importantes sobre o diagnóstico da doença cardíaca assintomática e sintomática, podendo revelar manifestações cardiovasculares de doenças não cardiovasculares. O exame físico cardiovascular começa com a cuidadosa medida do pulso e da pressão arterial (Cap. 8). Se a suspeita recair sobre dissecção aórtica (Cap. 78), deve-se medir a pressão arterial em ambos os braços e, preferivelmente, em pelo menos uma das pernas. Quando a coarctação da aorta constitui a suspeita (Cap. 69), faz-se necessário medir a pressão arterial em pelo menos uma das pernas e nos braços. Discrepâncias na pressão arterial entre os dois braços também podem ser causadas por doença aterosclerótica dos grandes vasos. O pulso paradoxal, uma redução na pressão arterial sistólica além dos habituais 10 mm Hg de queda durante a inspiração, é típico do tamponamento pericárdico (Cap. 77).

Aparência Geral

A frequência respiratória pode estar aumentada em pacientes com insuficiência cardíaca. Em geral, os pacientes com edema pulmonar estão acentuadamente taquipneicos e podem apresentar respiração laboriosa. Pacientes com insuficiência cardíaca avançada podem ter respirações do tipo Cheyne-Stokes.

Doenças sistêmicas como hipertireoidismo (Cap. 226), hipotireoidismo (Cap. 226), artrite reumatoide (Cap. 264), esclerodermia (Cap. 267) e hemocromatose (Cap. 212) podem ser sugeridas a partir da aparência geral do paciente. Síndrome de Marfan (Cap. 260), síndrome de Turner (Cap. 235), síndrome de Down (Cap. 41) e uma variedade de anomalias congênitas também podem ser prontamente aparentes.

Exame Oftalmológico

O exame do fundo de olho pode revelar uma retinopatia diabética (Fig. 423-24) ou hipertensiva (Fig. 67-8), ou as manchas de Roth (Fig. 423-28), típicas da endocardite infecciosa. O afilamento das artérias retinianas é característico de hipercolesterolemia grave. A osteogênese imperfeita, associada a escleras azuladas, também está relacionada com dilatação aórtica e prolapso da válvula mitral. A oclusão da artéria retiniana (Fig. 423-29) pode ser causada por um êmbolo proveniente de um coágulo no átrio esquerdo ou no ventrículo esquerdo, de um mixoma atrial esquerdo ou de debris ateroscleróticos provenientes dos grandes vasos. O hipertireoidismo pode apresentar-se com exoftalmia e um olhar típico (Fig. 423-6), enquanto a distrofia miotônica, associada a bloqueios atrioventriculares e arritmias, frequentemente relaciona-se com ptose e uma face inexpressiva (ver Fig. 421-2).

Veias Jugulares

As veias jugulares externas ajudam na avaliação da pressão atrial direita média, que, em geral, varia entre 5 e 10 cm H_2O; a altura (em centímetros) da pressão venosa central é medida acrescentando-se 5 cm à altura da distensão venosa jugular observada acima do ângulo esternal de Louis (Fig. 51-2). O pulso venoso jugular normal, observado com mais precisão na veia jugular interna (e não observado na veia jugular externa, exceto se houver insuficiência das válvulas venosas jugulares), inclui uma onda *a*, causada pela contração atrial direita; uma onda *c*, refletindo uma pulsação da artéria carotídea; um descenso *x*; uma onda *v*, correspondendo à contração isovolumétrica do ventrículo direito e sendo mais acentuada na presença de insuficiência tricúspide; e um descenso *y*, que ocorre conforme a válvula tricúspide se abre, quando começa o enchimento ventricular (Fig. 51-3). As anormalidades no pulso venoso jugular (Fig. 51-4) são úteis para a detecção da insuficiência cardíaca e correlacionam-se bem com os níveis de peptídeos natriuréticos encefálicos (Cap. 58) e evidências ecocardiográficas de pressão arterial pulmonar elevada (Cap. 55).[1] A pressão venosa jugular também ajuda no diagnóstico de doença pericárdica, doença valvar tricúspide e hipertensão pulmonar (Tabela 51-6).

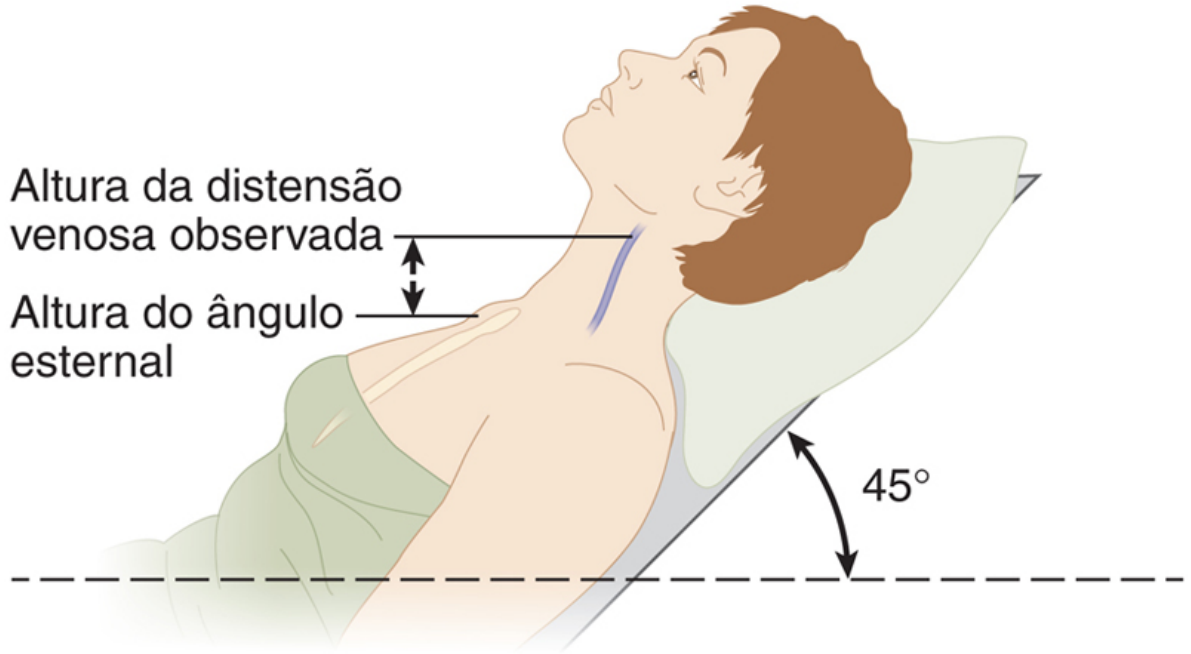

FIGURA 51-2 A distensão venosa jugular é definida por ingurgitamento da veia jugular interna mais que 5 cm acima do ângulo esternal em 45 graus.
A pressão venosa central é a distensão venosa observada acima do ângulo esternal mais 5 cm. (De American Academy of Family Physicians,http://www.aafp.org/afp/20000301/1319.html. Acessado em 09 de junho de 2010.)

FIGURA 51-3 **Distensão típica da veia jugular interna.** (De http://courses.cvcc.vccs.edu/WisemanD/jugular_vein_distention.htm.)

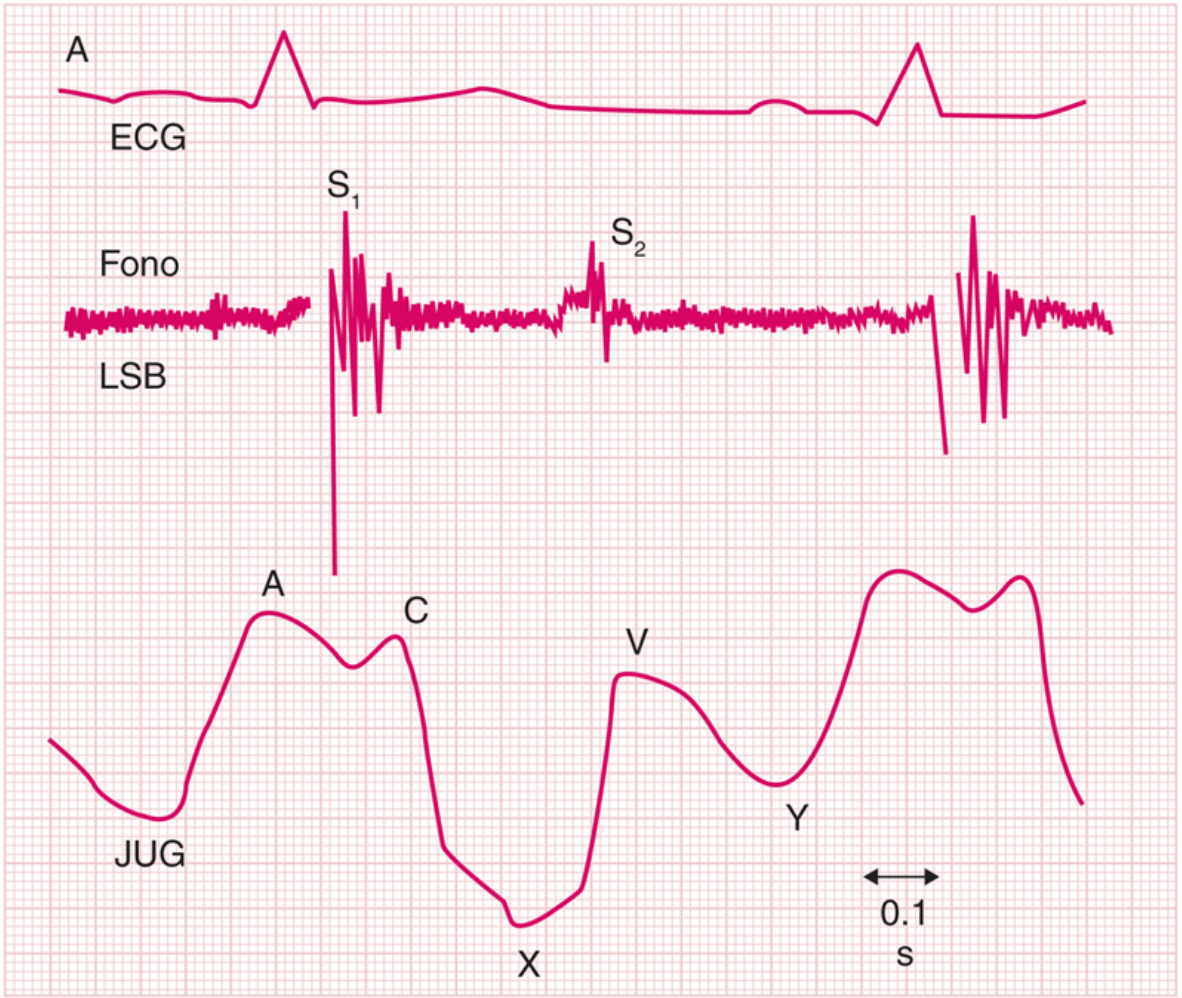

FIGURA 51-4 **Pulso venoso jugular normal.**
ECG = eletrocardiograma; JUG = veia jugular; LSB = borda esternal esquerda; fono = fonocardiograma; B1 = primeira bulha cardíaca; B2 = segunda bulha cardíaca.

Tabela 51-6

Anormalidades da pressão e pulso venosos e sua significância clínica

Refluxo hepatojugular positivo	Suspeita de insuficiência cardíaca, particularmente disfunção sistólica ventricular esquerda (ecocardiografia recomendada)
Elevação da pressão venosa sistêmica sem descenso *x* ou *y* óbvios, precórdio quieto e pulso paradoxal	Suspeita de tamponamento cardíaco (ecocardiografia recomendada)
Elevação da pressão venosa sistêmica com descenso *y* agudo, sinal de Kussmaul e precórdio quieto	Suspeita de pericardite constritiva (cateterismo cardíaco e RM ou TC recomendados)
Elevação da pressão venosa sistêmica com descenso *y* breve agudo, sinal de Kussmaul e evidências de hipertensão pulmonar e regurgitação tricúspide	Suspeita de cardiomiopatia restritiva (cateterismo cardíaco e a RM ou TC recomendados)
Onda *a* proeminente com ou sem elevação da pressão venosa sistêmica média	Excluir estenose tricúspide, hipertrofia ventricular direita em função de estenose pulmonar e hipertensão pulmonar (Ecodoppler recomendado)
Onda *v* proeminente com um descenso *y* agudo	Suspeita de regurgitação tricúspide (Ecodoppler ou cateterismo cardíaco para determinar a etiologia)

De Braunwald E, ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997.

TC = tomografia computadorizada; RM = ressonância nuclear magnética.

Pulso Carotídeo

O pulso carotídeo deve ser examinado em função de seu volume e contorno. O pulso carotídeo (Fig. 51-5) pode estar aumentado em frequência e ser mais intenso do que o normal em pacientes com um volume de ejeção maior secundário a insuficiência aórtica, fístula arteriovenosa, hipertireoidismo, febre ou anemia. A elevação do pulso na carótida é retardada em pacientes com estenose aórtica valvular (Cap. 75) e apresenta contorno normal, porém com amplitudes diminuídas, quando existe qualquer causa de volume de ejeção reduzido.

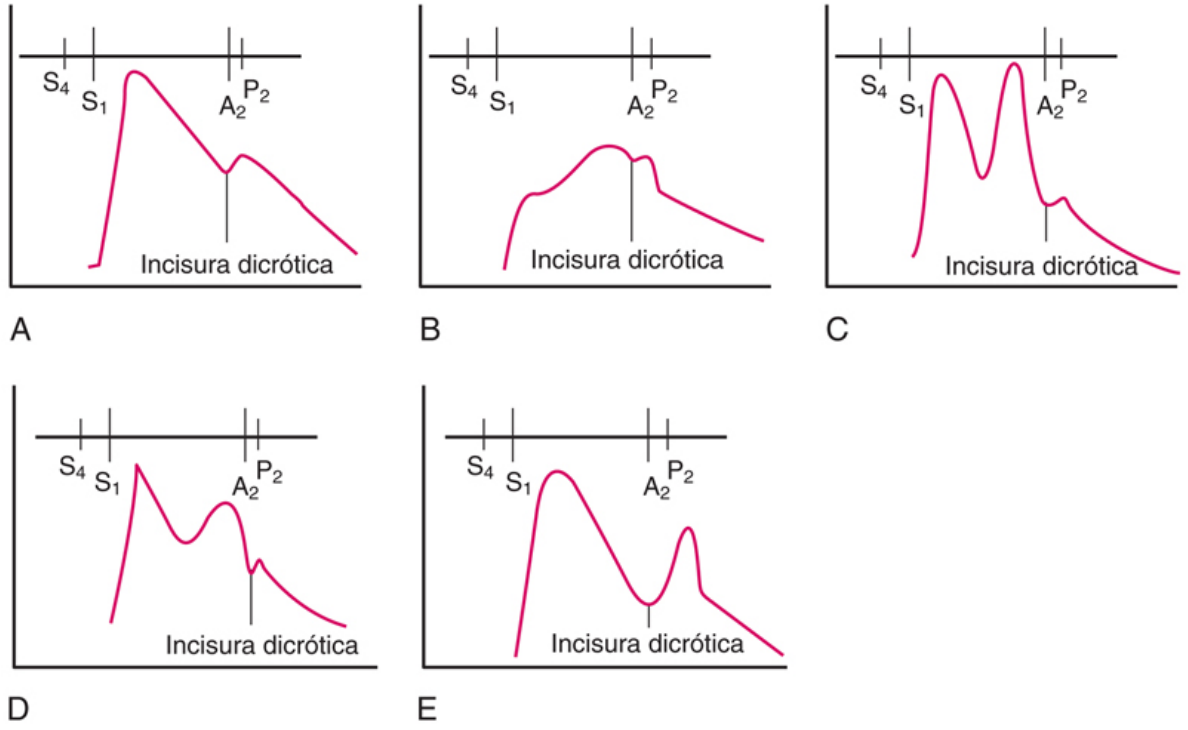

FIGURA 51-5 Diagramas esquemáticos de alterações na configuração do pulso carotídeo e seu diagnóstico diferencial.
Os sons do coração também são ilustrados. **A**, Normal. **B**, Pulso anacrótico em ascensão lento. O pico é próximo da segunda bulha cardíaca. Essas características sugerem obstrução fixa à ejeção ventricular esquerda, como, por exemplo, estenose aórtica valvular. **C**, Pulso bisferiens, com percussão e ondas de pulso que ocorrem durante a sístole. Esse tipo de contorno do pulso carotídeo é observado com maior frequência em pacientes com regurgitação aórtica hemodinamicamente significativa ou estenose e insuficiência aórtica combinadas com insuficiência dominante. Raramente se observa em pacientes com prolapso da válvula mitral ou em indivíduos normais. **D**, Pulso bisferiens na cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva. Esse achado raramente é observado no leito por palpação. **E**, Pulso dicrótico resulta de acentuada onda dicrótica e tende a ocorrer em sepse, insuficiência cardíaca grave, choque hipovolêmico e tamponamento cardíaco e após a troca valvar aórtica. A_2 = componente aórtico da segunda bulha cardíaca; P_2 = componente pulmonar da segunda bulha cardíaca; B_1 = primeira bulha cardíaca; B_4 = sons atriais. (De Chatterjee K. Bedside evaluation of the heart: the physical examination. In: Chatterjee K, Chetlin MD, Karliner J, et al. (eds.). *Cardiology: An Illustrated Text/Reference*. Philadelphia: JB Lippincott; 1991:3.11-3.51.)

Inspeção e Palpação Cardíacas

A inspeção do precórdio pode revelar a hiperinsuflação da doença pulmonar obstrutiva ou a assimetria unilateral do lado esquerdo do tórax devido a uma hipertrofia ventricular direita antes da puberdade. A palpação pode ser realizada com o paciente na posição supina ou na posição de decúbito lateral esquerdo; esta última posição movimenta o ápice do ventrículo esquerdo mais próximo à parede torácica e aumenta a capacidade de palpação do ponto de máximo impulso e outros fenômenos. Os fenômenos de baixa frequência, como propulsões ou levantamentos sistólicos provenientes do ventrículo esquerdo (no ápice cardíaco), ou ventrículo direito (paraesternal no terceiro ou quarto espaço intercostal), têm melhor palpação com a parte convexa da palma da mão. Com o paciente em decúbito lateral esquerdo, essa técnica também permite a palpação de um galope de B_3 nos casos de insuficiência cardíaca avançada e um galope de B_4 nos casos com distensibilidade reduzida do ventrículo esquerdo durante a diástole. O ápice do ventrículo esquerdo é mais difuso e, algumas vezes, pode ser francamente discinético em pacientes com doença cardíaca avançada. A parte distal da palma da mão é melhor para se sentirem os frêmitos, que são os equivalentes táteis dos sopros cardíacos. Por definição, um frêmito denota um sopro de grau 4/6 ou mais alto. Eventos de maior frequência podem ser palpados com maior sensibilidade usando-se a ponta dos dedos; alguns exemplos incluem o estalo de abertura da estenose mitral ou a segunda bulha pulmonar hiperfonética da hipertensão pulmonar.

Auscultação

A primeira bulha cardíaca (Fig. 51-6), que, em grande parte, é produzida pelo fechamento da válvula mitral e — em menor extensão — da válvula tricúspide, pode ser mais hiperfonética nos pacientes com estenose da válvula mitral e movimentos dos folhetos da válvula mitral intactos, e menos audível em pacientes com um fechamento inadequado devido à insuficiência mitral (Cap. 75). A segunda bulha cardíaca é causada primariamente pelo fechamento da válvula aórtica, mas o fechamento da válvula pulmonar comumente também é audível. Nos indivíduos normais, o som mais alto do fechamento da valva aórtica ocorre primeiro, seguido pelo fechamento da valva pulmonar. Com a expiração, esses dois componentes estão virtualmente superpostos, enquanto, com a inspiração, o volume de ejeção aumentado do ventrículo direito comumente leva a um desdobramento discernível da segunda bulha. Esse desdobramento pode ser fixo nos pacientes com comunicação interatrial (Cap. 69) ou com um bloqueio de ramo direito. O desdobramento pode ser paradoxal em pacientes com bloqueio de ramo esquerdo ou outras causas de atraso no esvaziamento do ventrículo esquerdo. O componente aórtico da segunda bulha tem sua intensidade aumentada na presença de hipertensão sistêmica e intensidade diminuída em pacientes com estenose aórtica. O componente pulmonar da segunda bulha está aumentado na presença de hipertensão pulmonar.

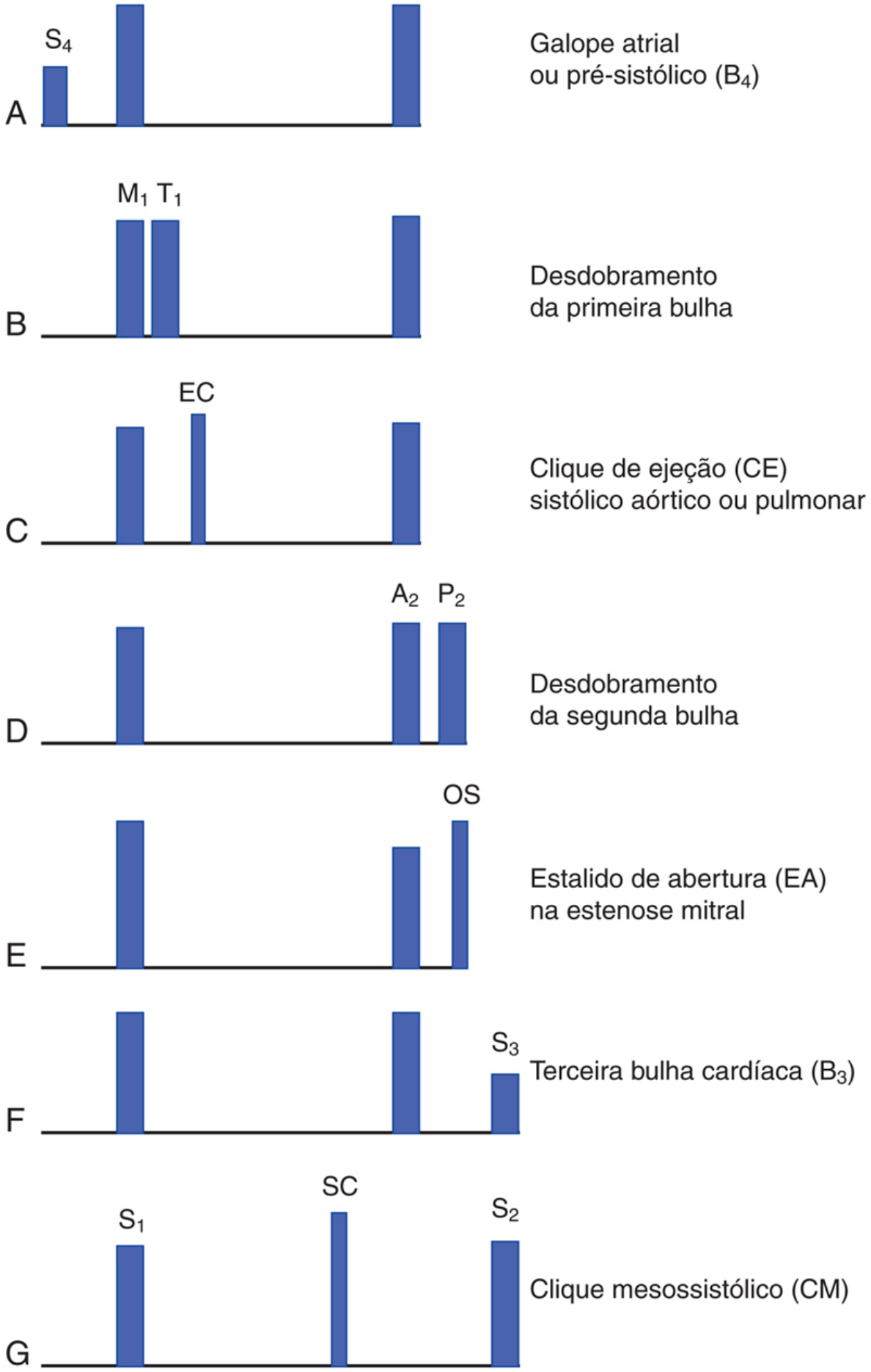

FIGURA 51-6 Tempo dos diferentes sons cardíacos e sons adicionais. (Modificado de Wood P. *Diseases of the Heart and Circulation*. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1968.)

Os sons de ejeção sistólicos precoces estão relacionados com a abertura forçada da válvula aórtica ou pulmonar. Esses sons são comuns na estenose aórtica congênita, com uma válvula móvel; na hipertensão, com uma abertura forçada da válvula aórtica, e em indivíduos jovens e saudáveis, especialmente quando o débito cardíaco está aumentado. Os cliques mesossistólicos ou telessistólicos são mais comumente causados pelo prolapso da válvula mitral (Cap. 75). Os cliques são sons de frequência relativamente altos, mas bem audíveis com o diafragma do estetoscópio.

A ausculta da B3 corresponde a um rápido enchimento ventricular durante a diástole. Pode ocorrer normalmente em crianças normais e adultos jovens, especialmente se o volume de ejeção estiver aumentado. Após os 40 anos, contudo, a B_3 deve ser considerada anormal; ela é causada por condições que aumentam o volume do enchimento ventricular durante o início da diástole (p. ex., insuficiência mitral) ou que aumentam a pressão no início da diástole (p. ex., insuficiência cardíaca avançada). Um galope de B_3 ventricular esquerdo é mais audível no ápice, enquanto o galope de B_3 ventricular direito o é no quarto espaço intercostal, na borda paraesternal esquerda; ambos são mais audíveis com a campânula do estetoscópio. Uma B_4 raramente é audível em indivíduos jovens, porém é comum em adultos com mais de 40 ou 50 anos, devido à complacência ventricular diminuída durante a contração atrial; trata-se de um achado quase universal em pacientes com hipertensão, insuficiência cardíaca ou doença cardíaca isquêmica.

O estalo de abertura da estenose mitral e, menos comumente, da estenose tricúspide (Cap. 75), ocorre no início da diástole mecânica, antes do início da fase rápida do enchimento ventricular. Um estalo de abertura tem timbre alto, sendo mais audível com o diafragma; essa frequência diferencial deve ajudar a distinguir um estalo de abertura de uma B_3 no exame clínico. Um estalo de abertura comumente pode ser distinguido de um componente pulmonar hiperfonético da segunda bulha cardíaca pela localização diferencial (estalo de abertura mitral no ápice, estalo de abertura tricúspide no terceiro e no quarto espaços intercostais esquerdos, componente pulmonar da segunda bulha no segundo espaço intercostal) e pelo intervalo mais longo entre a B_2 e o estalo de abertura.

Os sopros cardíacos podem ser classificados como sistólicos, diastólicos ou contínuos (Tabela 51-7). Os sopros são graduados pela intensidade em uma escala de 1 a 6. O grau 1 é fraco e detectado apenas pela auscultação cuidadosa; o grau 2, prontamente audível; o grau 3, moderadamente alto; o grau 4, alto e associado ao frêmito palpável; o grau 5, alto e audível com o estetoscópio apenas parcialmente colocado sobre o tórax; e o grau 6, suficientemente alto para ser audível sem o estetoscópio sobre o tórax. Em geral, os sopros de ejeção sistólicos fazem um pico na proto ou hemissístole, quando a ejeção ventricular esquerda é máxima; alguns exemplos incluem as estenoses valvulares, supravalvares ou infravalvulares aórticas ou estenoses pulmonares. O sopro da cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica tem uma qualidade ejetora similar, apesar de seu pico ser mais tardio na sístole, quando a obstrução dinâmica é máxima (Cap. 60). Os sopros pansistólicos são característicos da insuficiência mitral ou tricúspide ou com um *shunt* esquerda-direita por doenças como a comunicação interventricular (ventrículo esquerdo para ventrículo direito). Um sopro telessistólico é característico do prolapso da válvula mitral (Cap. 75) ou da disfunção isquêmica do músculo papilar. Os sopros de qualidade ejetora também podem ser audíveis nos pacientes com válvulas normais, mas com fluxos aumentados, como os que ocorrem com anemia acentuada, febre ou bradicardia secundária a um bloqueio atrioventricular completo congênito; também podem ser audíveis através de uma válvula que está a jusante do aumento de fluxo devido a um *shunt* intracardíaco. As manobras como inspiração, expiração, ficar de pé, ficar de cócoras e o aperto forte de mão podem ser especialmente úteis no diagnóstico diferencial de um sopro; no entanto, comumente é necessária a realização de uma ecocardiografia para se estabelecer o diagnóstico definitivo das respectivas causa e gravidade (Tabela 51-8).

Tabela 51-7

Algumas causas comuns de sopros cardíacos*

	LOCALIZAÇÃO COMUM	ACHADOS ASSOCIADOS COMUNS
SISTÓLICO		
Holossistólico		
Regurgitação mitral	Ápice → axila	↑ com aperto de mão; B_3 se houver regurgitação mitral importante; dilatação ventricular esquerda comum
Regurgitação tricúspide	BEEB	↑ com inspiração; dilatação ventricular direita comum
Defeito do septo ventricular	BEEB → BEDB	Frequentemente com um frêmito
Protomesossistólico		
Estenose valvular aórtica	BEDA	
Supravalvar fixa ou subvalvar	BEDA	Clique de ejeção caso a válvula seja móvel; A_2 suave ou ausente caso a válvula seja imóvel; pico tardio associado a estenose mais grave
Infravalvar dinâmica	BEEB → ápice + axila	Cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica; sopro e mais intenso, caso o volume ventricular esquerdo seja inferior ou tenha contratilidade aumentada, mais suave, caso o volume ventricular esquerdo esteja aumentado;† pode ser mais tardio na sístole caso a obstrução seja tardia
Estenose valvar pulmonar	BEEA	↑ com inspiração
Infravalvar (infundibular)	BEEA	↑ com inspiração
Supra valvar	BEEA	↑ com inspiração
"Sopros por hiperfluxo"	BEEA	Anemia, febre, aumento do fluxo de qualquer causa‡
Mesotelessistólico		
Prolapso da válvula mitral	BEEB ou ápice → axila	Precedida por clique, o sopro aumenta com as manobras que diminuem o volume ventricular esquerdo†
Disfunção musculopapilar	Ápice → axila	Doença cardíaca isquêmica
DIASTÓLICO		
Protodiastólico		
Regurgitação aórtica	BEDA, BEEA	Sopro alto; endocardite, doenças da aorta, estenose valvar aórtica associada, sinais de baixa resistência vascular periférica
Regurgitação da válvula pulmonar	BEEA	Hipertensão pulmonar como fator causador
Mesotelediastólico		
Estenose mitral e tricúspide	Ápice, BEEB	Som baixo; na doença cardíaca reumática, o estalido de abertura comumente precede o sopro; pode ser causado pelo fluxo aumentado através da válvula normal‡
Mixoma atrial	Ápice (E), BEEB (D)	"*Plop* tumoral"
Contínuo		
Zumbido venoso	Sobre a veia jugular ou hepática ou sobre a mama	
Ducto arterial patente	BEEA	
Fístula arteriovenosa		
Coronária	BEEA	
Pulmonar, bronquial, parede torácica	Sobre a fístula	
Ruptura do aneurisma do seio de Valsalva	BEDA	Início súbito

BEEB = borda esternal esquerda baixa (quarto espaço intercostal); BEEA = borda esternal esquerda alta (segundo ou terceiro espaços intercostais); BEDB = borda esternal direita baixa (quarto espaço intercostal); BEDA = borda esternal direita alta (segundo ou terceiro espaços intercostais).

* Consulte também Caps. 69 e 75.

† O volume ventricular esquerdo é diminuído pela posição em pé ou durante expiração forçada e prolongada contra a glote fechada (manobra de Valsalva); é aumentado na posição de cócoras ou na elevação dos membros inferiores; a contratilidade aumenta com a estimulação adrenérgica ou no batimento que se segue a uma extrassístole.

‡ Inclui *shunt* esquerda-direita através de um defeito do septo atrial em sopros das valvas tricúspide e pulmonar, e um defeito de septo ventricular em sopros das valvas mitral e pulmonar.

Tabela 51-8

Sensibilidade e especificidade de manobras à beira do leito na identificação de sopros sistólicos

MANOBRA	RESPOSTA	SOPRO	SENSIBILIDADE (%)	ESPECIFICIDADE (%)
Inspiração	↑	LD	100	88
Expiração	↓	LD	100	88
Manobra de Valsalva	↑	CMH	65	96
De cócoras, ficando em pé	↑	CMH	95	84
Em pé, ficando de cócoras	↓	CMH	95	85
Elevação da perna	↓	CMH	85	91
Aperto de mão	↓	CMH	85	75
Aperto de mão	↑	RM e DSV	68	92
Oclusão arterial transitória	↑	RM e DSV	78	100

Modificado com a permissão de Lembo NJ, Dell'Italia LJ, Crawford MH, et al. Bedside diagnosis of systolic murmurs. *N Engl J Med*. 1988;318:1572-1578. Copyright 1988 Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.

CMH = cardiomiopatia hipertrófica; RM = regurgitação mitral; LD = lado direito, DSV = defeito do septo ventricular.

Os sopros protodiastólicos de alta frequência são típicos da insuficiência aórtica e da insuficiência pulmonar por várias causas. Os sopros da estenose mitral e da estenose tricúspide começam na proto-hemidiástole e tendem a diminuir em intensidade mais tarde na diástole, na ausência de uma contração atrial eficaz, mas tendem a aumentar em intensidade na telediástole se uma contração atrial eficaz estiver presente.

Os sopros contínuos podem ser causados por qualquer anormalidade que esteja associada a um gradiente pressórico na sístole e na diástole. Alguns exemplos incluem ducto arterioso patente, ruptura do aneurisma do seio de Valsalva e fístula arteriovenosa (da artéria coronária, artéria pulmonar ou artéria torácica). Em algumas situações, os sopros de duas doenças coexistentes (p. ex., estenose e insuficiência aórtica; comunicação interatrial com um grande *shunt* e sopros de fluxo resultantes das estenoses mitral e pulmonar relativos) podem simular um sopro contínuo.

Infelizmente, o exame físico é limitado para a detecção de doença cardíaca valvar significativa.[2] Em consequência, a ecocardiografia (Cap. 55) é fundamental na avaliação dos pacientes com suspeita de cardiopatia estrutural.

Abdome

A causa mais comum de hepatomegalia em pacientes com doença cardíaca é o ingurgitamento hepático pelas pressões elevadas no lado direito do coração associadas à insuficiência ventricular direita de qualquer causa. O refluxo hepatojugular é desencadeado pressionando-se o fígado e demonstrando-se aumento na pressão venosa jugular; ele indica uma insuficiência ventricular direita avançada ou uma obstrução ao enchimento ventricular direito. A avaliação do abdome também pode revelar um fígado aumentado, causado por uma doença sistêmica, como hemocromatose (Cap. 212) ou sarcoidose (Cap. 95), que também podem afetar o coração. Em casos mais severos, a esplenomegalia e a ascite também podem estar presentes. Os rins policísticos grandes e palpáveis (Cap. 127) estão comumente associados à hipertensão. Um sopro sistólico sugestivo de estenose da artéria renal (Cap. 125) ou uma aorta abdominal aumentada (Cap. 78) constituem pistas para a aterosclerose.

Extremidades

As extremidades devem ser avaliadas quanto à presença de pulsos periféricos, edema, cianose e baqueteamento digital. Os pulsos periféricos diminuídos sugerem uma doença arterial periférica (Caps. 79 e 80). Os pulsos retardados nas pernas são consistentes com uma coarctação da aorta e são observados nos casos de dissecção aórtica.

Edema (Fig. 51-7) é uma manifestação fundamental de insuficiência cardíaca do lado direito do coração.[3] Quando causado pela insuficiência cardíaca, doença pericárdica ou hipertensão pulmonar, o edema geralmente é simétrico e progride para cima a partir dos tornozelos; cada uma das causas de edema cardíaco comumente está associada à distensão venosa jugular e, frequentemente, à congestão hepática. O edema unilateral sugere tromboflebite ou obstrução venosa ou linfática proximal (Fig. 51-8). O edema, na ausência de evidências de falência cardíaca dos lados direito ou esquerdo, sugere doença renal, hipoalbuminemia, mixedema ou outras causas não cardíacas. Entre os pacientes com edema bilateral, aproximadamente 40% têm doença cardíaca subjacente, cerca de 40% têm pressão arterial pulmonar elevada, em torno de 20% têm doença venosa bilateral, cerca de 20% têm doença renal e aproximadamente 25% têm edema idiopático.

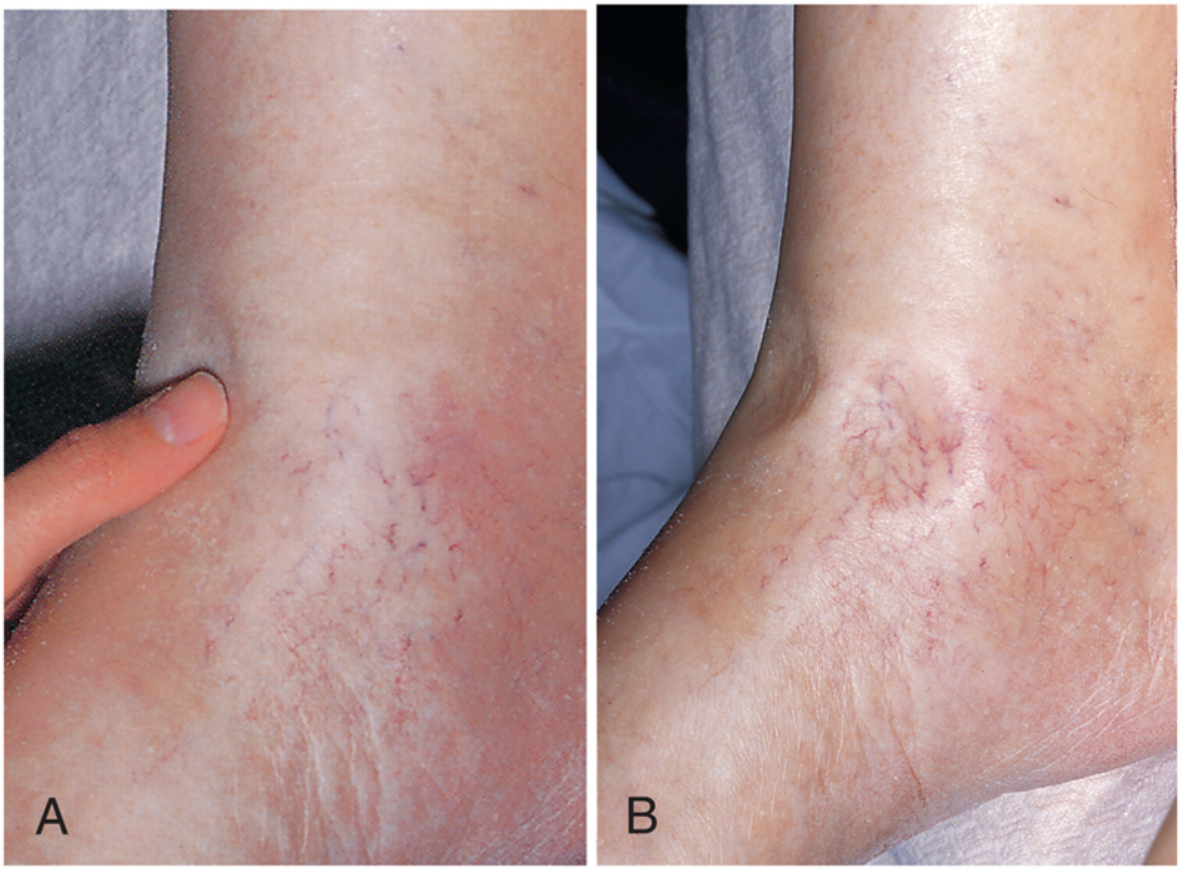

FIGURA 51-7 Edema depressível em um paciente com insuficiência cardíaca.
Uma depressão ("fossa") permanece no edema por alguns minutos após a pressão da ponta dos dedos firme ser aplicada. (De Forbes CD, Jackson WD. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

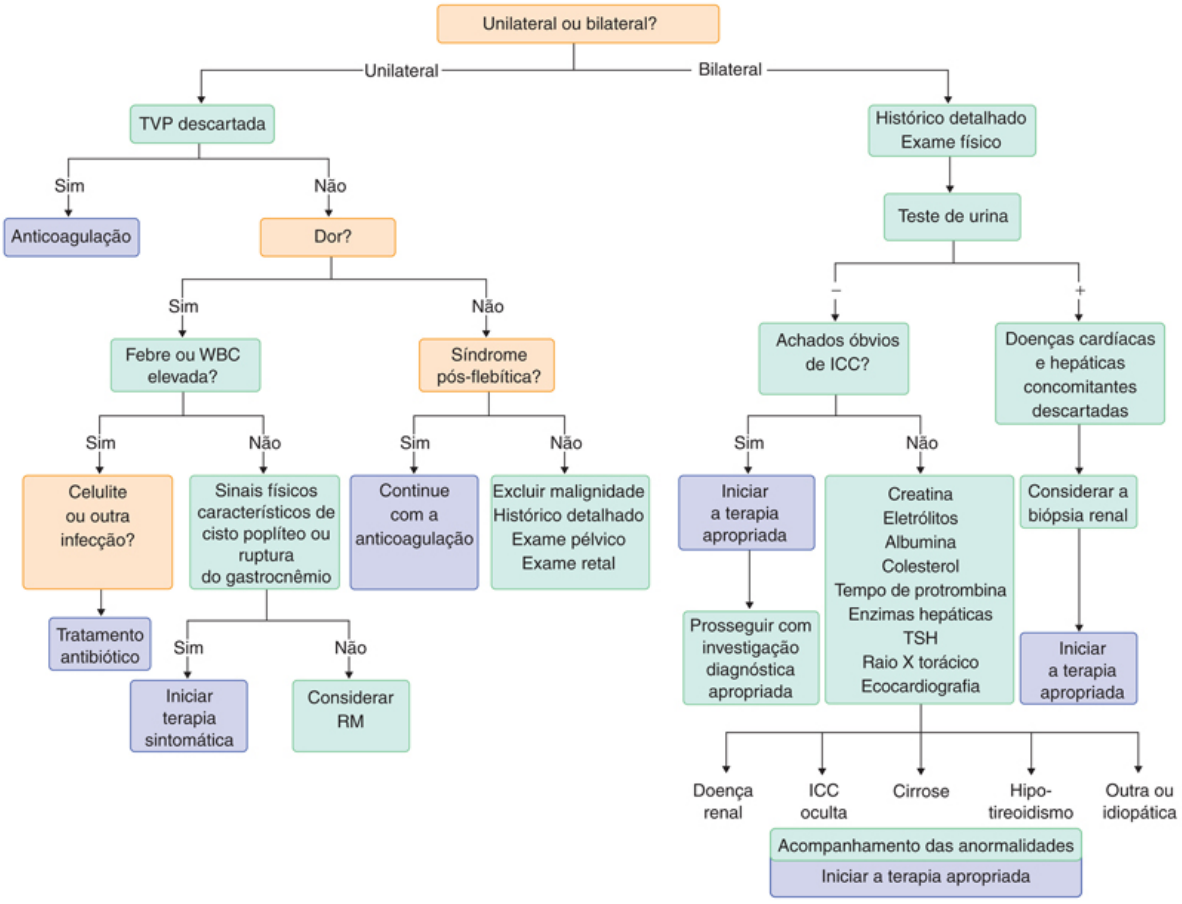

FIGURA 51-8 Abordagem de diagnóstico para paciente com edema.
ICC = insuficiência cardíaca congestiva; TVP = trombose venosa profunda; RM = ressonância nuclear magnética; R/O = exclui; TSH = hormônio estimulante da tireoide; WBC = contagem de leucócitos. (De Chertow G. Approach to the patient with edema. In: Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003.)

Cianose (Fig. 51-9) é uma descoloração azulada causada pela hemoglobina reduzida excedendo aproximadamente 5 g/dL no leito capilar. A cianose central é observada em pacientes com baixa saturação de oxigênio resultante de uma concentração reduzida de oxigênio inspirado ou com incapacidade de oxigenar o sangue proveniente

dos pulmões (p. ex., como resultado de uma doença pulmonar avançada, edema pulmonar, fístula arteriovenosa pulmonar ou *shunt* direita-esquerda); também pode ser observada em pacientes com eritrocitose acentuada. A meta-hemoglobinemia (Cap. 158) também pode apresentar-se com cianose. A cianose periférica pode ser causada por um fluxo sanguíneo diminuído para as extremidades secundariamente a vasoconstrição, insuficiência cardíaca ou choque. Observa-se *baqueteamento digital* (Fig. 51-10), que é uma perda da configuração côncava normal da unha conforme ela emerge da falange distal, em pacientes com problemas pulmonares, como câncer de pulmão (Cap. 191), e em pacientes com doença cardíaca congênita cianótica (Cap. 69).[4]

FIGURA 51-9 Embolia arterial, causando isquemia aguda e cianose da perna. A palidez inicial da perna e do pé foi seguida por cianose. (De Forbes CD, Jackson WD. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

FIGURA 51-10 Baqueteamento digital grave em um paciente com doença cardíaca congênita cianótica. (De Forbes CD, Jackson WD. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Exame da Pele

O exame da pele pode revelar pigmentação bronzeada típica da hemocromatose (Cap. 212); icterícia (Fig. 146-1) característica da insuficiência cardíaca direita grave, ou hemocromatose; ou os hemangiomas capilares típicos da doença de Osler-Weber-Rendu (Fig. 173-1), que também está associada a fístulas arteriovenosas pulmonares e cianose. Endocardite infecciosa pode estar associada aos nódulos de Osler (Fig. 76-2), manchas de Janeway ou hemorragias subungueais (Fig. 51-11) (Cap. 76). Os xantomas (Fig. 51-12) são depósitos subcutâneos de colesterol observados na superfície extensora das extremidades ou na palma das mãos e nas dobras digitais; estão presentes em pacientes com hipercolesterolemia grave.

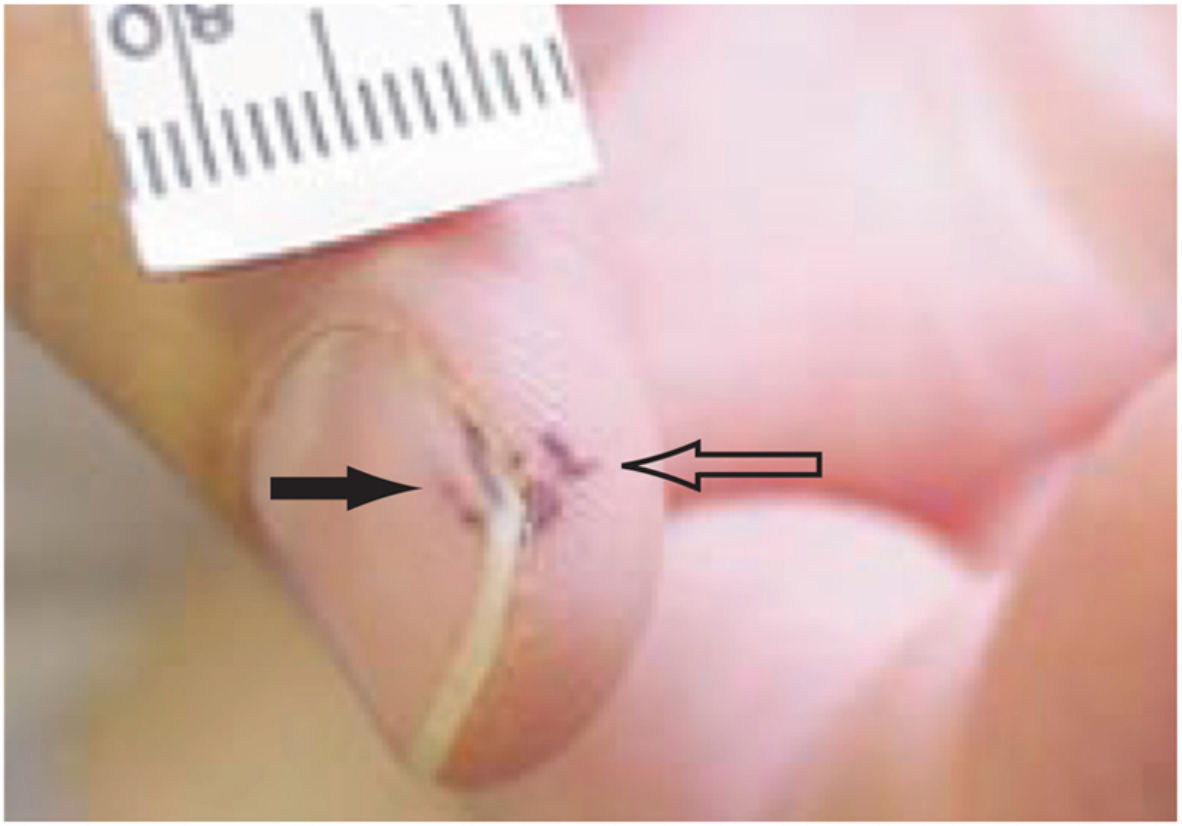

FIGURA 51-11 Hemorragias subungueais (seta sólida) e lesões de Janeway (*seta aberta*).
Esses achados devem estimular estudo para endocardite. (Cortesia de Daniel L. Stulberg, MD.)

FIGURA 51-12 Xantomas eruptivos das superfícies extensoras das extremidades inferiores.
Esse paciente teve hipertrigliceridemia acentuada. (De Massengale WT, Nesbitt LT Jr. Xanthomas. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds.). *Dermatology*. Philadelphia: Mosby; 2003:1449.)

Estudos Laboratoriais

Todos os pacientes com doença cardíaca diagnosticada ou suspeita devem realizar um ECG e uma radiografia de tórax. O ECG (Cap. 54) ajuda a identificar a frequência, o ritmo, as anormalidades de condução e uma possível isquemia miocárdica. A radiografia de tórax (Cap. 56) fornece informações importantes sobre o aumento das câmaras cardíacas, sobre a vasculatura pulmonar e os grandes vasos.

Os exames de sangue em pacientes com doença cardíaca diagnosticada ou suspeita devem concentrar-se nas condições em questão. Em geral, um hemograma completo, índices tireoidianos e níveis dos lipídios integram a avaliação-padrão. Medições de marcadores portáteis no departamento de emergência podem diminuir a quantidade de internações desnecessárias e a duração média da permanência no hospital. Por exemplo, entre os pacientes que estão sendo avaliados para IM agudo, a não detecção de níveis de troponina de elevada sensibilidade na apresentação reduz a probabilidade de IM agudo para menos de 1%.[5] Um protocolo no qual o ECG e o

nível de troponinasão repetidos em duas horas é tão bom quanto períodos observacionais longos na avaliação de pacientes com dor torácica aguda e suspeita de IM.[A1] No entanto, o advento de ensaios de troponina de elevada sensibilidade também aumentou de forma considerável o risco para diagnósticos falso-positivos de IM,[5] em especial devido à elevação crônica de troponina em muitas condições cardíacas e nos pacientes idosos (Cap. 72).[6]

A ecocardiografia (Cap. 55) é o teste mais útil para a análise da função valvar e ventricular. Usando-se os métodos de fluxo Doppler, as lesões estenóticas e regurgitantespodem ser identificadas. Com a realização por ultrassonografia portátil, os clínicos gerais podem melhorar a avaliação da função ventricular esquerda, cardiomegalia e efusão pericárdica. A ecocardiografia transesofágica é o método preferido para a avaliação de uma possível dissecção aórtica e identificação de coágulos nas câmaras cardíacas. Os estudos com radionuclídeos (Cap. 56) podem medir a função do ventrículo esquerdo, avaliar a isquemia miocárdica e determinar se o miocárdio isquêmico é viável. A TC pode detectar o cálcio coronariano, que é um fator de risco para doença coronariana sintomática (Cap. 56). No contexto de dor torácica aguda, a TC cardíaca "*multislice*" é eficaz para o diagnóstico de doença coronariana, mas pode não ser adequada para determinar a significância fisiológica.[A2] Em um ensaio clínico randomizado feito em pacientes do departamento de emergência com risco baixo a intermediário para possível síndrome coronariana aguda, a angiografia coronária por TC resultou em maior taxa de alta do departamento de emergência (50% *versus* 23%), permanência mais curta (mediana, 18 *versus* 24,8 horas) e taxa mais elevada de detecção de doença coronariana (9% *versus* 3,5%) sem nenhuma alteração na taxa de eventos adversos graves.[A3] No entanto, em um ensaio clínico randomizado posterior feito em pacientes do departamento de emergência com sintomas sugestivos de síndrome coronariana aguda, mas sem alterações isquêmicas no ECG ou teste inicial positivo para troponina, a inclusão de angiografia coronária por TC na estratégia de triagem não diminuiu os custos globais dos cuidados.[A4]

Os testes de estresse com exercício ou farmacológico são úteis para precipitar uma isquemia miocárdica que possa ser detectada pelas anormalidades do ECG, anormalidades perfusionais nos estudos com radionuclídeos ou anormalidades transitórias na motilidade das paredes cardíacas na ecocardiografia.[7,8] Esses testes são frequentemente cruciais no diagnóstico de uma possível isquemia miocárdica (Cap. 71) e no estabelecimento do prognóstico em pacientes com doença cardíaca isquêmica já diagnosticada. No entanto, não são recomendados para o rastreio de indivíduos assintomáticos[9] ou antes da participação em atividades esportivas.[10]

O cateterismo cardíaco (Cap. 57) pode medir com precisão os gradientes através de válvulas cardíacas estenóticas, determinar a gravidade dos *shunts* intracardíacos e determinar as pressões intracardíacas. A angiografia coronariana fornece diagnóstico definitivo de doença coronariana, constituindo um prelúdio necessário para a revascularização coronariana com angioplastia coronariana transluminal percutânea ou cirurgia de revascularização miocárdica (Cap. 74).

A monitoração contínua ambulatorial do ECG pode ajudar a diagnosticar as arritmias. Uma variedade de técnicas mais recentes permite a monitoração em um prazo mais longo nos pacientes com sintomas importantes, porém de ocorrência infrequente (Cap. 62). O teste eletrofisiológico invasivo formal pode ser útil no diagnóstico das taquicardias ventriculares ou supraventriculares com complexo QRS alargado e é fundamental para orientar uma variedade de novas terapias eletrofisiológicas invasivas (Cap. 66).

Resumo

O histórico clínico, o exame físico e a avaliação laboratorial devem ajudar o médico a estabelecer a causa de qualquer problema cardiovascular; identificar e quantificar qualquer anormalidade anatômica; determinar a condição fisiológica das válvulas, do miocárdio e do sistema de condução; determinar a capacidade funcional; estimar o prognóstico; e proporcionar prevenção primária ou secundária. As estratégias-chave preventivas, incluindo modificação dietética, reconhecimento e tratamento da hiperlipidemia, abandono do tabagismo e exercício físico adequado, devem integrar a abordagem em todos os pacientes, com ou sem doença cardíaca.

Referência de Grau A

A1. Than M, Aldous S, Lord SJ, et al. A 2-hour diagnostic protocol for possible cardiac chest pain in the emergency department: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174:51–58.

A2. Goodacre SW, Bradburn M, Cross E, et al. The randomised Assessment of Treatment using Panel Assay of Cardiac Markers (RATPAC) trial: a randomised controlled trial of point-of-care cardiac markers in the emergency department. *Heart*. 2011;97:190–196.

A3. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366:1393–1403.

A4. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367:299–308.

Referências Gerais

1. Pellicori P, Kallvikbacka-Bennett A, Zhang J, et al. Revisiting a classical clinical sign: jugular venous ultrasound. *Int J Cardiol*. 2014;170:364–370.
2. Roberts KV, Brown AD, Maguire GP, et al. Utility of auscultatory screening for detecting rheumatic heart disease in high-risk children in Australia's Northern Territory. *Med J Aust*. 2013;199:196–199.
3. Clark AL, Cleland JG. Causes and treatment of oedema in patients with heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:156–170.
4. Rutherford JD. Digital clubbing. *Circulation*. 2013;127:1997–1999.
5. Storrow AB, Christenson RH, Nowak RM, et al. Diagnostic performance of cardiac troponin I for early rule-in and rule-out of acute myocardial infarction: Results of a prospective multicenter trial. *Clin Biochem*. 2014: [Epub ahead of print].
6. Korley FK, Jaffe AS. Preparing the United States for high-sensitivity cardiac troponin assays. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1753–1758.
7. Mancini GB, Gosselin G, Chow B, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and management of stable ischemic heart disease. *Can J Cardiol*. 2014;30:837–849.
8. Mieres JH, Gulati M, Bairey Merz N, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected ischemic heart disease: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;130:350–379.
9. Chou R, Arora B, Dana T, et al. Screening asymptomatic adults with resting or exercise electrocardiography: a review of the evidence for the U.S. Preventive services task force. *Ann Intern Med*. 2011;155:375–385.
10. Sharma S, Estes 3rd NA, Vetter VL, et al. Clinical decisions: cardiac screening before participation in sports. *N Engl J Med*. 2013;369:2049–2053.

Epidemiologia da doença cardiovascular

Donald M. Lloyd-Jones

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte, invalidez e custos médicos no mundo, e se espera que continuem assim no futuro próximo. As doenças cardíacas manifestam-se em uma série de maneiras distintas, incluindo cardiopatias congênitas e vasculares (Cap. 69); doença cardíaca coronariana (Caps. 70, 71, 72, 73 e 74); insuficiência cardíaca (Cap. 59); cardiomiopatias (Cap. 60); doença cardíaca valvar (Cap. 75); arritmias (Caps. 62, 63, 64 e 65); doenças pericárdicas (Cap. 77); doenças da aorta (Cap. 78), periféricas (Cap. 79) e cerebrovasculares (Cap. 406); hipertensão sistêmica (Cap. 67); vasculites (Cap. 270); doença venosa tromboembólica (Cap. 81); e hipertensão pulmonar vascular (Cap. 68). Destas, a doença cardíaca coronariana, o acidente vascular cerebral (AVC) e a insuficiência cardíaca, que partilham muitos fatores de risco subjacentes comuns, têm, de longe, o maior impacto na população no que se refere a incidência, prevalência, qualidade de vida e custos médicos.

Impacto nos estados unidos

As doenças cardiovasculares foram a principal causa de morte nos Estados Unidos em todos os anos dos séculos XX e XXI, exceto em 1918, quando a epidemia de gripe as superou. Anualmente, as doenças cardiovasculares são responsáveis por uma em cada três mortes na América, aproximadamente 790.000 mortes, incluindo cerca de 400.000 em mulheres e cerca de 390.000 nos homens.[1] A taxa de mortalidade global decorrente de doença cardiovascular nos Estados Unidos é de cerca de 230 a cada 100.000 pessoas, com taxas mais elevadas nos homens que em mulheres e mais em negros que em brancos. Devido a tendências seculares nos últimos quarenta a cinquenta anos, a doença cardíaca coronariana isolada pode cair brevemente abaixo de todos os cânceres combinados, mas espera-se que todas as doenças cardiovasculares combinadas permaneçam como a principal causa de morte nos Estados Unidos e em nível global no futuro próximo.

As doenças cardiovasculares também são a principal causa de hospitalizações e custos médicos nos Estados Unidos. A cada ano, cerca de 5,8 milhões de americanos são hospitalizados por doença cardiovascular, dos quais mais de 1,3 milhão por doença cardíaca coronariana e outro 1 milhão ou mais por insuficiência cardíaca. Atualmente, os Estados Unidos gastam mais de US$300 bilhões por ano em custos diretos e indiretos com as doenças cardiovasculares, e projeta-se que esses custos totais tripliquem para aproximadamente mais de US$1 trilhão por ano em 2030.

Nos Estados Unidos, cerca de 15,4 milhões de adultos apresentam doença cardíaca coronariana, dos quais cerca de metade teve infarto do miocárdio. A cada ano, os americanos sofrem mais de 900.000 infartos do miocárdio novos e recorrentes, com cerca de 380.000 mortes devido a doença cardíaca coronariana, dos quais uma grande porcentagem é por morte cardíaca súbita. Existem cerca de 6,8 milhões de sobreviventes de AVC nos Estados Unidos, com 800.000 casos de AVC novos ou recorrentes ocorrendo todos os anos. Os AVCs são especialmente predominantes no chamado "cinturão do AVC" no sudeste dos Estados Unidos, onde muitos afro-americanos vivem. Com o envelhecimento, os riscos de AVC e insuficiência cardíaca tendem a aumentar mais cedo nas mulheres e nos afro-americanos do que nos homens brancos, cujo risco coronário aumenta mais cedo. No presente, mais de 5 milhões de americanos sofrem de insuficiência cardíaca crônica, com aproximadamente um número igual de homens e mulheres afetados. No entanto, a prevalência de insuficiência cardíaca é cerca de duas vezes superior nos negros em relação aos brancos.

Impacto mundial

As doenças cardiovasculares, incluindo a doença cardíaca coronariana e o AVC, tornaram-se a principal causa de morte e invalidez no mundo no início do século XXI.[2]Cerca de 80% das mortes e eventos cardiovasculares ocorrem agora nos países em desenvolvimento, e o início da doença cardiovascular tende a ocorrer em idades mais precoces nesses países. Por exemplo, cerca de 50% das mortes coronárias ocorrem antes dos 70 anos na Índia, enquanto apenas 25% ocorrem por essa idade nos países desenvolvidos. Tendências globais desfavoráveis nos padrões de alimentação, elevadas taxas de fumantes e o crescente fardo da obesidade, diabetes e hipertensão estão conduzindo a uma carga de doenças cardiovasculares.[3] Considerando que o AVC foi a causa dominante de morte e invalidez durante muitas décadas nos países do Leste asiático, devido à elevada ingestão de sódio e à hipertensão resultante, as recentes alterações na dieta, nos níveis de atividade e no tabagismo tornaram a doença cardíaca coronariana um problema de saúde equivalente ou maior nessa área do mundo.

Fatores de risco para doenças cardiovasculares

Fatores de Risco Estabelecidos

Numerosos fatores foram estabelecidos para a doença cardiovascular, com base em sua força e consistência de associação, especificidade, temporalidade e plausibilidade biológica.[4,5] Além disso, esses fatores de risco estabelecidos explicam a maioria dos riscos para ocorrência do infarto do miocárdio. Estudos de coorte longitudinais demonstram que 90% dos indivíduos que sofrem de infarto do miocárdio apresentam pelo menos um fator de risco estabelecido antes de seu primeiro evento, e níveis adversos de nove fatores de risco e comportamentos são responsáveis coletivamente por 90% ou mais do risco para infarto do miocárdio em homens e mulheres, em indivíduos mais velhos e mais jovens, e em todas as regiões do mundo. Esses nove fatores de risco e comportamentos incluem tabagismo (Cap. 32), elevada proporção entre apolipoproteína B e apolipoproteína A1 (Cap. 206), hipertensão (Cap. 67), diabetes (Cap. 229), obesidade abdominal (Cap. 220), fatores psicossociais, baixo consumo de frutas e vegetais (Cap. 213), consumo de álcool (Cap. 33) e inatividade física (Cap. 16). Muitos desses fatores de risco estabelecidos tendem a se aglomerar numa *síndrome metabólica*, que se caracteriza por obesidade abdominal, resistência à insulina, hiperglicemia, pressão sanguínea elevada, níveis elevados de triglicerídeos e baixos níveis de colesterol lipoproteína de alta densidade (HDL).

A *idade* é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento da maioria das doenças cardiovasculares, especialmente AVC (Cap. 407), insuficiência cardíaca (Caps. 58 e 59) e fibrilação atrial (Cap. 64). A idade cronológica representa a exposição agregada de uma pessoa a múltiplos efeitos fisiológicos e ambientais no sistema cardiovascular. A incidência de doença cardiovascular pelo menos duplica a cada década adicional de idade na vida adulta, até as idades mais avançadas, em que o impacto de causas concorrentes de mortalidade (Cap. 23) limita a progressão adicional.

O impacto do *sexo* de uma pessoa na doença cardiovascular é importante. Mais mulheres do que homens morrem anualmente por doenças cardiovasculares. No entanto, as mulheres tendem a desenvolver fatores de risco mais tarde na vida do que os homens, e as taxas de incidência das mulheres apresentam um defasamento aproximado de dez anos em comparação aos homens. As contribuições precisas dos hormônios sexuais para essas idades podem ser incertas, porém muitas mulheres desenvolvem agravamento dos níveis de fatores de risco, especialmente em relação a lipídios, pressão sanguínea, peso e resistência à insulina, durante e após a transição da menopausa (Cap. 240).

A raça por si só não é vista como um fator de risco independente para a doença cardíaca, e os fatores de risco causais estabelecidos apresentam efeitos muito semelhantes em todas as raças e grupos étnicos. No entanto, a hipertensão tende a ser mais prevalente em indivíduos de ascendência africana, especialmente em ambientes com maior ingestão de sódio, e a ter associação um pouco mais forte a eventos cardiovasculares, em particular insuficiência cardíaca e AVC. Em comparação com os brancos, os indivíduos descendentes do Leste e do Sul asiático apresentam maior risco de desenvolver síndrome metabólica, resistência à insulina e diabetes em índices de massa corporais globalmente mais baixos. No entanto, algumas das diferenças observadas no risco cardiovascular em todas as raças e grupos étnicos podem ser atribuídas a diferenças no estado socioeconômico, e não à raça ou à etnia.

Os níveis de lipídios sanguíneos (Cap. 206), incluindo o nível de colesterol sérico total e suas subfrações, particularmente o colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), apresentam associação significativa, contínua e gradual com o risco de doença cardíaca coronariana e doença aterotrombótica arterial periférica. Em comparação, associações independentes dos lipídios sanguíneos com AVC e os eventos de insuficiência cardíaca são muito fracas, indicando um papel potencialmente

menor na patogênese dessas doenças quando ocorrem de forma independente à sua relação com a doença coronariana coexistente. As partículas contendo apolipoproteína B formam a subpopulação de partículas circulantes contendo colesterol que representam as frações de lipoproteínas aterogênicas. Essas partículas são consideradas os atores centrais na iniciação e promoção da aterogênese com base em um conjunto substancial de evidência epidemiológica, clínica e de ciência básica. Entre os adultos nos EUA com 20 anos ou mais, 43% (ou quase 100 milhões) apresentam níveis de colesterol total acima do intervalo desejado de menos de 200 mg/dL, e 14% (31 milhões) apresentam níveis elevados de 240 mg/dL ou superior. Os níveis de colesterol total médios têm diminuído significativamente nas últimas décadas, principalmente devido às alterações na composição da dieta, mas também devido ao uso generalizado de medicamentos hipolipemiantes. Nos anos 1970, as concentrações de colesterol total médias eram de cerca de 220 mg/dL, enquanto atualmente são de apenas 200 mg/dL. Essas melhorias têm sido um dos principais contribuintes para o declínio das taxas de morte coronária no mesmo período de tempo. Ensaios clínicos randomizados estabeleceram, inequivocamente, o colesterol LDL como agente causal para doença cardíaca coronariana, e as estatinas são eficazes na redução das taxas, quer de doença cardíaca coronariana, quer do AVC, de forma significativa e substancial.[A1] Em comparação, a niacina não apresenta valor acrescentado,[A2] e outros medicamentos estão sendo ativamente investigados (Cap. 206).

A pressão sanguínea (Cap. 67) tem associação contínua e gradual com a incidência de eventos de doença cardíaca coronariana, AVC e insuficiência cardíaca. Em estudos feitos em todo o mundo com quase 1 milhão de indivíduos, o risco em todas as idades para todos os tipos de morte por doença cardiovascular duplicou com o aumento de 20 mm Hg na pressão arterial sistólica e com 10 mm Hg na pressão arterial diastólica, começando em uma pressão arterial de 115/75 mm Hg.[6] Embora a relação com o resultado seja linear, em geral, a hipertensão é definida pela pressão arterial de 140 mm Hg ou superior de sistólica, ou 90 mm Hg de diastólica (Cap. 67). Utilizando essa definição, a hipertensão é o fator de risco modificável mais prevalente em todo o mundo. Entre as pessoas que são normotensas aos 55 anos, o risco nos anos seguintes para desenvolvimento de hipertensão é de 90%. Aproximadamente um terço de todos os adultos americanos hoje apresenta hipertensão, e sua prevalência tem aumentado graças à epidemia de obesidade. A hipertensão tem associações relativas mais fortes com o AVC e a insuficiência cardíaca do que com a doença cardíaca coronariana, em parte devido aos seus efeitos na remodelação cerebrovascular e do miocárdio. Nos Estados Unidos, as taxas de tratamento e controle da hipertensão têm aumentado de forma gradual. O tratamento eficaz da hipertensão reduz o risco de eventos de AVC, insuficiência cardíaca e doença cardíaca coronariana.[A3]

O *tabagismo* (Cap. 32) é um dos fatores de risco mais forte para os eventos de doença cardiovascular. Após ajuste a outros fatores de risco, o tabagismo confere risco duas a três vezes maior para todas as manifestações de doença cardiovascular, especialmente a doença cardíaca coronariana e a doença arterial periférica. Felizmente, os esforços consistentes de saúde pública diminuíram a prevalência do tabagismo nos Estados Unidos de cerca de 45% nos anos 1960 para apenas 20% na atualidade. A prevalência do tabagismo permanece elevada em muitos países europeus e asiáticos, e o contínuo aumento em algumas partes do mundo conduz a tendências desfavoráveis na morbidade e na mortalidade cardiovascular. Um grande corpo de evidência indica que a exposição ambiental ao fumo do tabaco em não fumantes (fumante "passivo" ou "segunda mão") também aumenta o risco de eventos cardiovasculares de modo substancial (Cap. 32), contribuindo para o impacto da doença na população. Dados substanciais também suportam os benefícios da cessação tabágica em reduzir os riscos de eventos coronários subsequentes e morte.[7]

Sobrepeso e obesidade têm aumentado nos Estados Unidos e em todo o mundo. Antes de 1985, menos de 10% dos americanos eram obesos, o que se define como um índice de massa corporal de 30kg/m^2 ou superior. Agora, cerca de 35% dos americanos são obesos, e outros 35% apresentam excesso de peso (Cap. 220). Grandes mudanças sociais na disponibilidade de alimentos e no conteúdo da dieta, juntamente com a reduções na atividade física, produziram essa epidemia sem precedentes. Embora o excesso de peso e a obesidade em si mesmos sejam preditores independentes fracos de eventos cardiovasculares no curto prazo, são fatores importantes para pressão sanguínea elevada, níveis elevados de glicose sanguínea e perfis lipídicos adversos, que são eles próprios contribuintes importantes para a incidência de doença cardiovascular.[8]

A *glicose sanguínea* e seu marcador substituto, a hemoglobina A1c, têm uma associação contínua e gradual com os eventos cardiovasculares. Pessoas com diabetes (Cap. 229), diagnosticadas ou não, têm um risco ajustado duas a três vezes maior de eventos cardiovasculares em comparação às pessoas sem diabetes, e apresentam ainda risco substancialmente elevado para desenvolver doença renal crônica (Cap. 130). Tendo em conta que o diabetes era relativamente pouco frequente antes dos anos 1980, a epidemia de obesidade levou a um aumento significativo na prevalência do diabetes tipo 2 e a anomalias da glicose em jejum, designados como *pré-diabetes*. Atualmente nos Estados Unidos, quase 20 milhões de pessoas, representando mais de 8% de todos os adultos, apresentam diabetes diagnosticado, e outros 8 milhões (cerca de 3,5% dos adultos) apresentam diabetes não diagnosticado. No total, mais de 87 milhões de adultos, ou cerca de 38% da população adulta nos EUA, apresentam atualmente pré-diabetes. Se as tendências atuais se mantiverem, estima-se que 77% dos homens e 53% das mulheres nos EUA possam ter pré-diabetes em 2020. O diabetes afeta grupos étnicos e raciais não brancos, como os índios americanos, os afro-americanos, os sul-asiáticos, asiáticos do Leste e os latinos, que parecem ter maior sensibilidade à resistência à insulina com menor índice de massa corporal, em proporções muito maiores do que os brancos. Infelizmente, o controle dos níveis de glicose em pessoas com diabetes não foi associado a uma redução significativa no risco de doença macrovascular cardíaca.[A4] [A5]

A *dieta adversa* (Cap. 213) é um importante contribuinte para obesidade, diabetes, hipertensão e hiperlipidemia. Padrões de alimentação saudáveis enfatizam baixa ingestão calórica, concentrando-se em frutas e vegetais, gorduras saudáveis de nozes e azeite, fontes magras de proteína, como peixe e grãos integrais, e ingestão reduzida de sódio, limitando também a ingestão de alimentos processados, gorduras não saudáveis e açúcares simples. Esse padrão de alimentação é típico da "dieta mediterrânea", que se tem demonstrado estar associada a uma baixa incidência de doenças cardiovasculares.[A6] Em comparação, nenhuma suplementação de vitaminas ou minerais demonstrou conclusivamente reduzir o risco cardiovascular.[9]

O *álcool* (Cap. 33) apresenta associação complexa com eventos cardiovasculares. A ingestão moderada de uma porção de álcool por dia está associada a um risco modestamente inferior de doença cardiovascular. No entanto, com a ingestão de níveis mais elevados, o risco total de mortalidade, hipertensão, AVC e insuficiência cardíaca tende a aumentar.

Inatividade física (Cap. 16) e *estilo de vida sedentário* também são fatores de risco significativos para doenças cardiovasculares. Indivíduos que não participem de nenhuma atividade física correm maior risco para esses eventos. O risco é significativamente inferior nas pessoas que participam de atividades físicas, ainda que mínimas, e os riscos diminuem ainda mais com atividades físicas de maior nível, em particular porque contribuem para a melhora na aptidão física objetiva. A biologia e os riscos do sedentarismo podem ser mais do que apenas a ausência de atividade física, porque o estilo de vida sedentário, bem medido pelo número de horas do tempo gasto em frente à tela de televisão ou do computador, parece ter efeito adverso, independentemente do tempo passado na prática de atividade física.

A *história familiar* é claramente importante fator de risco cardiovascular, independentemente de outros fatores de risco mensuráveis. No entanto, parece que os níveis ideais de saúde cardiovascular não estão geneticamente programados nem inexoravelmente comprometidos em consequência do envelhecimento. Os dados indicam que a herdabilidade da saúde cardiovascular ideal é inferior a 20%, sugerindo, assim, forte influência ambiental e comportamental sobre essa característica.

Novos Marcadores de Risco

Marcadores sanguíneos de inflamação, *trombose* e *lesão de órgão-alvo* também parecem caracterizar o processo de aterosclerose (Cap. 70). Biomarcadores séricos, como a proteína C-reativa, o fibrinogênio, o inibidor do ativador de plasminogênio 1, a interleucina-6 e a fosfolipase A_2 associada à lipoproteína, apresentam associações significativas com eventos cardiovasculares incidentes que independem dos fatores de risco estabelecidos.[10] No entanto, devido à falta de especificidade e às associações independentes, relativamente fracas, com as doenças incidentes, até agora nenhum desses marcadores revelou utilidade no rastreio de rotina ou para incorporar os algoritmos de avaliação de risco na prevenção primária e secundária. Até esta data, nenhum desses biomarcadores séricos mostrou reclassificação de risco significativa em indivíduos após avaliação quantitativa usando os fatores de risco estabelecidos tradicionais. Novos biomarcadores que indicam a presença de lesão em órgão-alvo, como troponina de elevada sensibilidade ou níveis de peptídeo natriurético, são promissores para a avaliação e o direcionamento dos esforços de prevenção nos indivíduos idosos assintomáticos (Cap. 23).

Testes cardíacos não invasivos e *exames por imagem* apresentam potencial para detecção de doença pré-clínica e também para orientar intervenção precoce. Por exemplo, evidência eletrocardiográfica de hipertrofia ventricular esquerda confere risco significativo excessivo para doença cardíaca coronariana, além da presença de hipertensão arterial e outros fatores de risco. Níveis elevados de calcificação coronariana em imagem de tomografia computadorizada (TC) do coração (Cap. 56) ou espessamento superior da íntima média carotídea medido por ultrassonografia em modo B das artérias carótidas prenunciam risco elevado para eventos cardiovasculares futuros. Uma vez que esses marcadores imagiológicos detectam evidência da doença atual subjacente de interesse (*i. e.*, hipertrofia ventricular esquerda ou aterosclerose), em vez de fatores de risco não específicos, são mais eficazes na identificação de indivíduos de alto risco para eventos clínicos, como, por exemplo, insuficiência cardíaca, AVC e infarto do miocárdio. Das modalidades disponíveis, a triagem por TC para calcificação arterial coronária parece ser o melhor meio amplamente disponível para detectar indivíduos em risco no curto prazo. Por exemplo, no *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA), os indivíduos assintomáticos com escores de cálcio arterial coronário de mais de cem unidades Agatston apresentavam riscos relativos para um evento coronariano que eram sete a dez vezes superiores aos dos indivíduos sem nenhuma calcificação coronariana, mesmo após ajuste para fatores de risco estabelecidos.[11] O escore de cálcio coronário também tem

demonstrado ser o meio mais eficaz e confiável para reclassificar o risco após uma avaliação quantitativa, utilizando fatores de risco estabelecidos, com a capacidade de identificar indivíduos que, de outra forma, apresentariam baixo risco e que, no entanto, terão um evento cardiovascular. Embora a triagem não invasiva para doenças cardiovasculares seja muito promissora no futuro, seu papel preciso permanece incerto no presente (Cap. 56).

Avaliação do Risco para Doença Cardiovascular

Estimativa de Risco no Curto Prazo

Níveis adversos de qualquer fator de risco isolado ou marcador de risco estão associados a risco elevado para eventos cardiovasculares. No entanto, combinações de fatores de risco adversos são aditivas e, algumas vezes, sinérgicas para aumento do risco. A fim de melhorar a previsão de eventos cardiovasculares e fornecer avaliação quantitativa do risco, uma série de equações multivariáveis ou escores, como os da equação de Framingham (E-Tabelas 52-1 e 52-2), têm sido desenvolvidos. A maioria dos escores de risco disponíveis concentrou-se em predizer o risco absoluto em dez anos, e todos incluem idade, sexo, tabagismo, colesterol e pressão arterial, com alguns abrangendo também diabetes, história familiar, índice de massa corporal, situação socioeconômica e novos biomarcadores. Os objetivos finais de interesse para as diversas equações de risco têm variado amplamente, desde a previsão de morte cardiovascular isolada até a predição de eventos coronários fatais e não fatais importantes, eventos ateroscleróticos importantes (doença coronariana e AVC) e uma gama mais ampla de eventos cardiovasculares (incluindo insuficiência cardíaca, revascularização coronariana, angina ou claudicação). Por exemplo, o risco em dez anos de incidentes de doença cardiovascular aterosclerótica pode ser previsto em um homem ou mulher de 50 anos, de acordo com sexo, raça e diferentes níveis de fatores de risco (Fig. 52-1), e os riscos são significativamente mais elevados com um fardo maior de fator de risco.

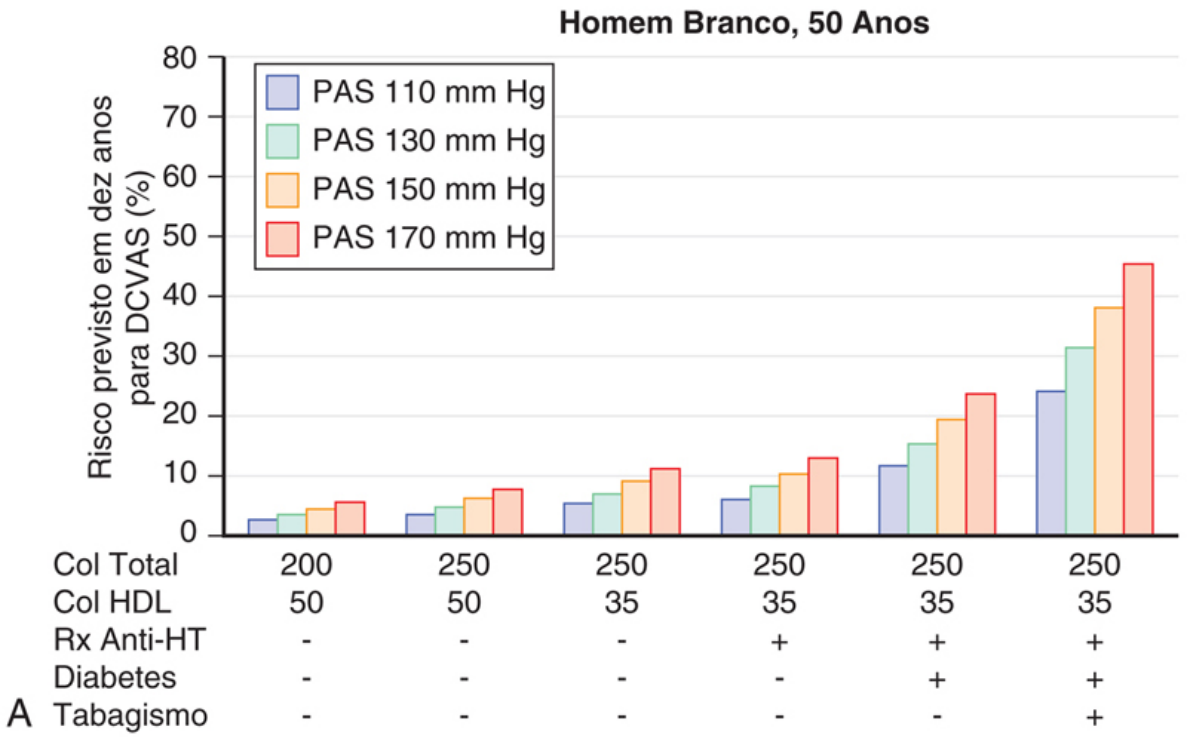
Homem Branco, 50 Anos
Risco previsto em dez anos para DCVAS (%)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
PAS 110 mm Hg
PAS 130 mm Hg
PAS 150 mm Hg
PAS 170 mm Hg
Col Total 200 250 250 250 250 250
Col HDL 50 50 35 35 35 35
Rx Anti-HT - - - + + +
Diabetes - - - - + +
Tabagismo - - - - - +

A

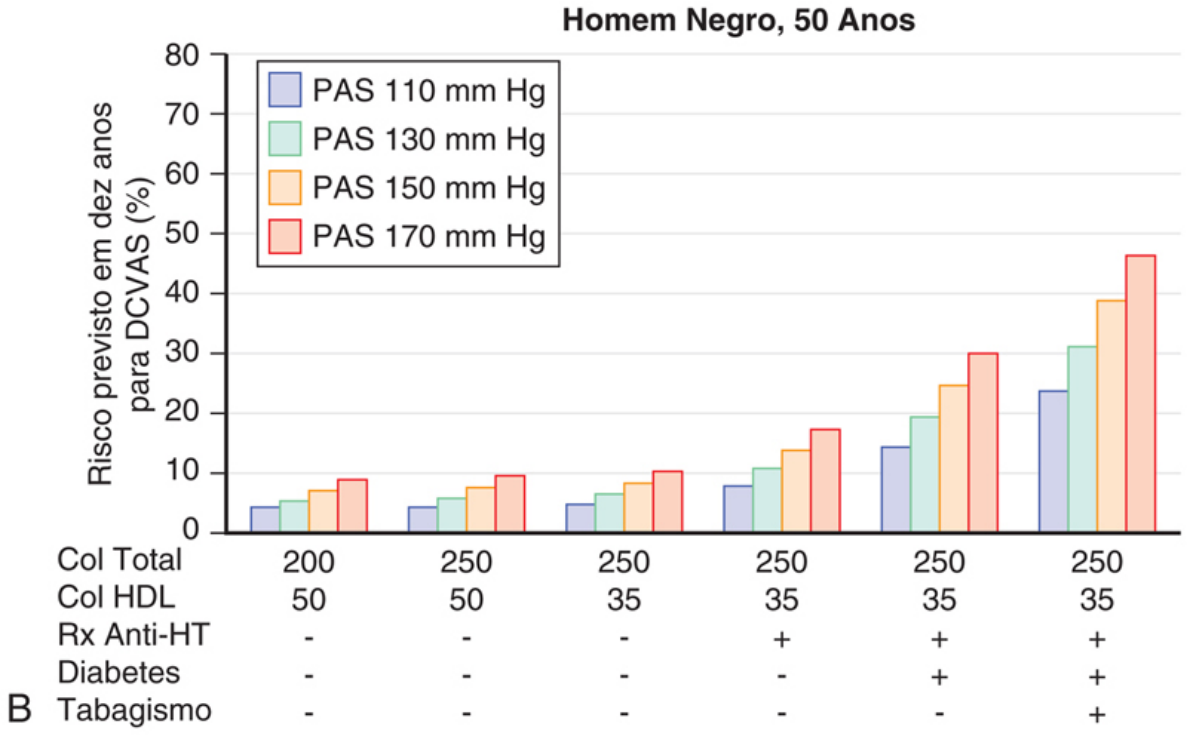
Homem Negro, 50 Anos
Risco previsto em dez anos para DCVAS (%)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
PAS 110 mm Hg
PAS 130 mm Hg
PAS 150 mm Hg
PAS 170 mm Hg
Col Total 200 250 250 250 250 250
Col HDL 50 50 35 35 35 35
Rx Anti-HT - - - + + +
Diabetes - - - - + +
Tabagismo - - - - - +

B

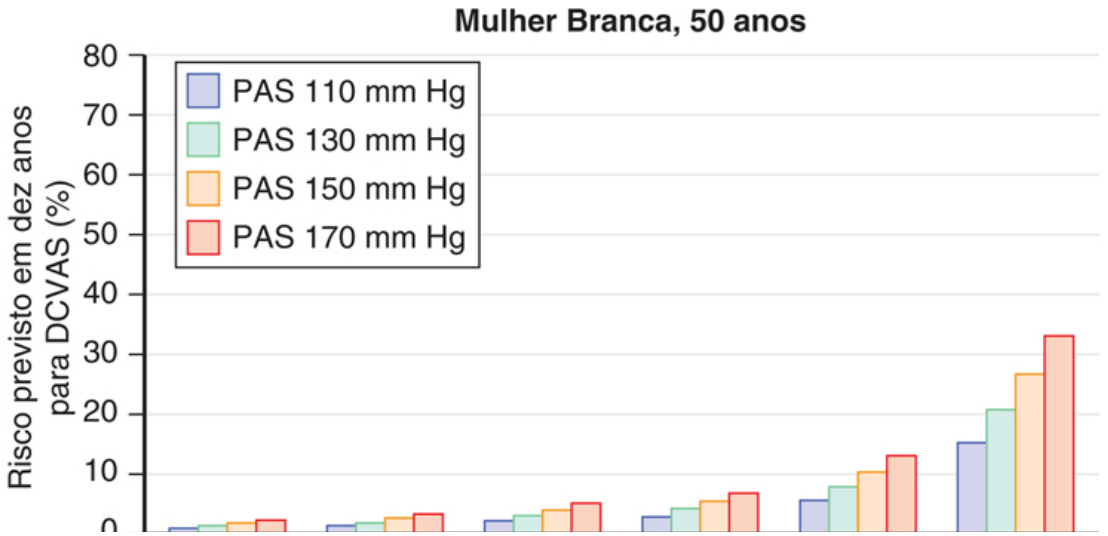
Mulher Branca, 50 anos
Risco previsto em dez anos para DCVAS (%)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
PAS 110 mm Hg
PAS 130 mm Hg
PAS 150 mm Hg
PAS 170 mm Hg

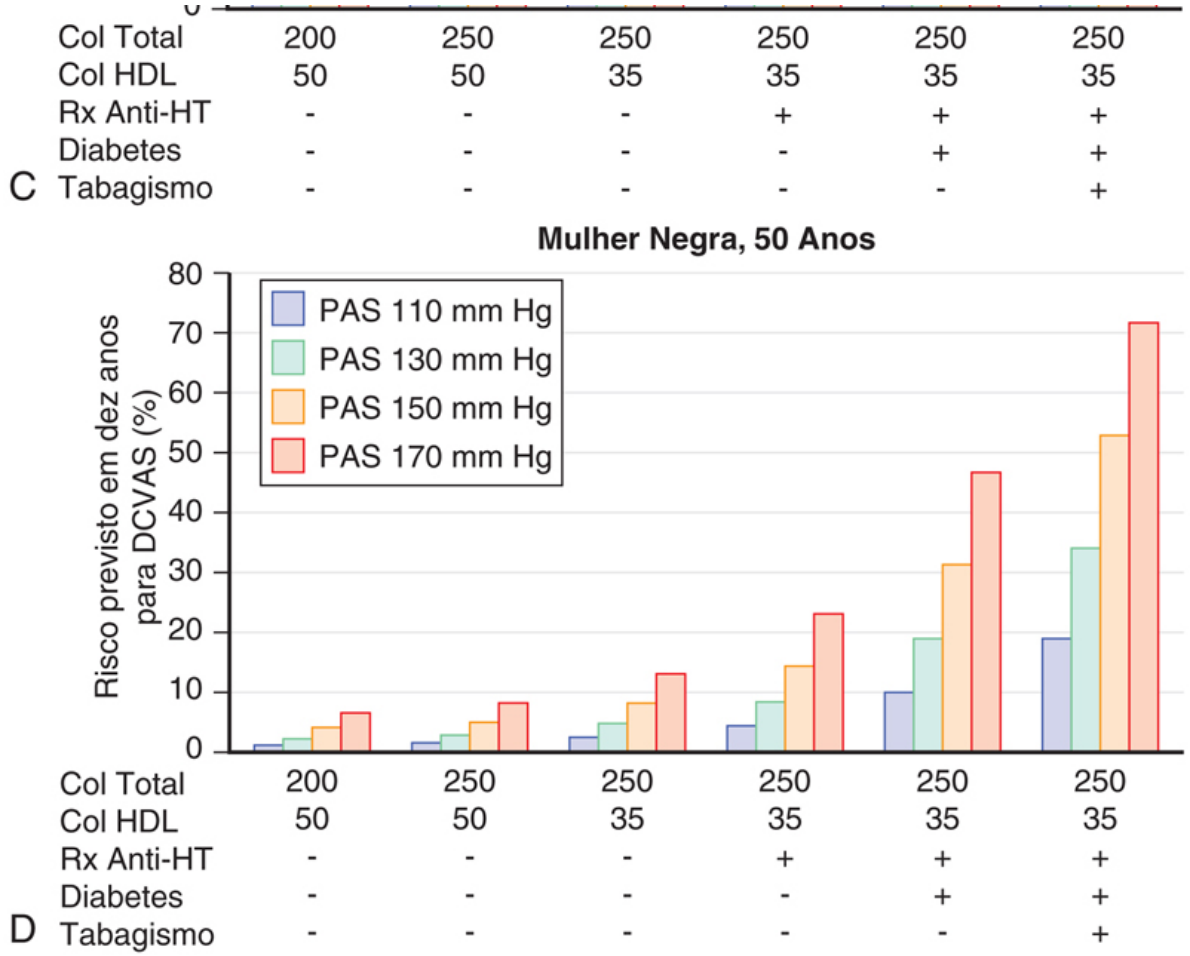

FIGURA 52-1 Risco previsto em dez anos para doença cardiovascular aterosclerótica (DCVAS), incluindo doença cardíaca coronariana, infarto do miocárdio não fatal e AVC fatal ou não fatal, em função dos níveis de fatores de risco selecionados em um homem negro de 50 anos (**A**), homem branco (**B**), mulher branca (**C**) ou mulher negra (**D**). Col = colesterol; HDL = lipoproteína de alta densidade; HT = hipertensão; Rx = medicação. (Os riscos previstos derivam das equações de coorte em *pool* da 2013 American College of Cardiology/American Heart Association Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2935-2959.)

Estimativa de Risco ao Longo da Vida

Apesar do uso difundido das estimativas de riscoem dez anos para guiar as estratégias de prevenção, essa abordagem apresenta limitações importantes. Por exemplo, uma consequência da ponderação substancial da idade nas equações do risco em dez anos é que homens e mulheres jovens, mesmo aqueles com peso substancial do fator de risco, não têm propensão para risco elevado no curto prazo. Quando os limiares de tratamento são aplicados às estimativas quantitativas de risco para diretrizes clínicas, homens com menos de 50 anos e mulheres com menos de 60 anos raramente vão exceder esses limites. Assim, as diretrizes recentes têm considerado horizontes mais longos de risco, tais como trinta anos ou a vida útil remanescente.[12] Os fatores de risco estabelecidos são todos associados a riscos ao longo da vida para doença cardiovascular, mas a natureza das relações por vezes difere das associações no curto prazo devido aos riscos concorrentes. Por exemplo, o tabagismo é um forte fator de risco para eventos cardiovasculares no curto prazo, mas é um preditor fraco do risco de eventos cardiovasculares ao longo da vida graças aos riscos simultâneos e substanciais de morte por câncer, o que limita o risco ao longo da vida para doença cardiovascular entre os fumantes. Como resultado, as estimativas de risco ao longo da vida podem melhorar a comunicação com os pacientes de modo individual, porém é menos certo saber como devem ser usadas na tomada de decisão sobre a escolha da terapia medicamentosa preventiva.

E-Tabela 52-1

Pontos do escore de risco de framingham para predição de doença cardiovascular de acordo com os fatores de risco tradicionais

PONTOS	IDADE (ANOS)	HDL-C (mg/dL)	COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	PAS NÃO TRATADA	PAS TRATADA	FUMANTE	DIABETES
MULHERES							
-3				<120			
-2		60+					
-1		50-59			<120		
0	30-34	45-49	<160	120-129		Não	Não
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	<35		140-149	120-129		
3			200-239		130-139	Sim	
4	40-44		240-279	150-159			Sim
5	45-49		280+	160+	140-149		
6					150-159		
7	50-54				160+		
8	55-59						
9	60-64						
10	65-69						
11	70-74						
12	75+						
HOMENS							
-2		60+		<120			
-1		50-59					
0	30-34	45-49	<160	120-129	<120	Não	Não
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	<35	200-239	140-159	120-129		
3			240-279	160+	130-139		Sim
4			280+		140-159	Sim	
5	40-44				160+		
6	45-49						
7							
8	50-54						
9							
10	55-59						
11	60-64						
12	65-69						
13							
14	70-74						
15	75+						

De Klag MJ. Epidemiology of cardiovascular disease. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:256-260.

HDL-C = lipoproteína de alta densidade; PAS = pressão arterial sistólica.

E-Tabela 52-2

Risco cardiovascular de acordo com o total de pontos do escore de risco de framingham

MULHERES		HOMENS	
PONTOS	*RISCO DE 10 ANOS, %*	*PONTOS*	*RISCO DE 10 ANOS, %*
		≤-3	<1
≤-2	<1	-2	1,1
-1	1,0	-1	1,4
0	1,2	0	1,6
1	1,5	1	1,9
2	1,7	2	2,3
3	2	3	2,8
4	2,4	4	3,3
5	2,8	5	3,9
6	3,3	6	4,7
7	3,9	7	5,6
8	4,5	8	6,7
9	5,3	9	7,9
10	6,3	10	9,4
11	7,3	11	11,2
12	8,6	12	13,2
13	10,0	13	15,6
14	11,7	14	18,4
15	13,7	15	21,6
16	15,9	16	25,3
17	18,5	17	29,4
18	21,5	18+	>30
19	24,8	—	—
20	28,5	—	—
21	>30	—	—

De Klag MJ. Epidemiology of cardiovascular disease. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:256-260.

Prevenção da Doença Cardiovascular

Uma vez que os pacientes com doença cardiovascular sintomática prevalente estão em maior risco, as intervenções preventivas, como modificações no estilo de vida e terapia medicamentosa para reduzir o risco, são mais eficazes e custo-efetivas quando utilizadas como terapia de prevenção secundária de eventos recorrentes. Exemplos de modificações do estilo de vida intensivas e de terapias comprovadas incluem ácido acetilsalicílico,[A7] estatinas[13,A1 A2] e medicamentos anti-hipertensivos,[14] bem como outros medicamentos e dispositivos implantáveis que podem prevenir complicações como a insuficiência cardíaca ou as arritmias ventriculares fatais.

Para a prevenção primária, indivíduos assintomáticos podem estar em risco por causa de história familiar hereditária ou doença cardiovascular prematura, um ou mais fatores de risco consideravelmente elevados ou múltiplos fatores de risco moderadamente elevados. O paradigma da prevenção primária atual consiste em fazer coincidir a intensidade dos esforços de prevenção com o risco absoluto do paciente. Intervenções de estilo de vida adequado (p. ex., cessação tabágica, perda de peso, modificação da dieta) são recomendadas para todos os indivíduos, ao passo que a terapia medicamentosa é recomendada apenas para aqueles indivíduos em que se espera que os benefícios absolutos possam sobrepujar quaisquer efeitos adversos medicamentosos e ser custo-efetivos. O tratamento que restaura os níveis ideais de fatores de risco nem sempre implicará que o indivíduo tratado passe a ter as mesmas taxas de incidência muito baixas observadas em pessoas que mantiveram níveis ótimos de fatores de risco ao longo da vida adulta jovem e na meia-idade. Como resultado, outro conceito é a *prevenção primordial*, que se trata da prevenção do desenvolvimento de fatores de risco em primeiro lugar. A prevenção primordial requer foco nos comportamentos de saúde que possam prevenir o desenvolvimento de dislipidemia, diabetes e hipertensão, bem como estratégias de nível populacional que tentam criar um ambiente propício a comportamentos de saúde favoráveis.

Saúde Cardiovascular: um Novo Paradigma

Após décadas de diminuição das taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares e AVC nos Estados Unidos, a nova meta é promover a saúde cardiovascular nos indivíduos e na população, monitorá-la ao longo do tempo e melhorá-la por meio de uma ação previamente estudada. O conceito central de saúde cardiovascular é a observação de que níveis ideais de sete comportamentos de saúde e fatores de saúde (Tabela 52-1) estão associados a uma saúde cardiovascular ideal. Embora cerca de 40% dos adultos americanos acreditem ter saúde cardiovascular ideal, menos de 1% reúne todas as sete métricas em níveis ideais, principalmente por causa de uma dieta de qualidade pobre.[15] Pessoas que mantêm níveis elevados de saúde cardiovascular desde jovens até a meia-idade apresentam resultados extremamente favoráveis desde a meia-idade até idades mais avançadas, incluindo aumento acentuado na longevidade; melhor qualidade de vida; incidência substancialmente inferior de eventos de doença cardiovascular fatal e não fatal; incidência inferior de outras doenças crônicas do envelhecimento, incluindo câncer e tromboembolismo venoso; menor carga de aterosclerose subclínica (p. ex., espessamento da íntima média carotídea, calcificações da artérias coronárias); níveis mais elevados de função cognitiva na meia-idade e em idades mais avançadas; e custos reduzidos nos cuidados médicos. Esses resultados são observados em todos os segmentos da população, bem como ao longo de todas as idades e em ambos os sexos.

Tabela 52-1

Definições de saúde cardiovascular pobre, intermédia e ideal para cada uma das sete métricas e prevalência não ajustada nos Estados Unidos

	SAÚDE POBRE		SAÚDE INTERMEDIÁRIA		SAÚDE IDEAL	
Objetivo/Métrica	*Definição*	*Prevalência %*	*Definição*	*Prevalência %*	*Definição*	*Prevalência %*
TABAGISMO ATUAL						
Adultos > 20 anos	Sim	24	Passado ≤ 12 meses	3	Nunca fumou ou abandono > 12 meses	73 (51 nunca; 22 passado > 12 meses)
Jovens de 12 a 19 anos	Experimentaram durante 30 dias	17			Nunca experimentou; nunca fumou um cigarro inteiro	83
ÍNDICE DE MASSA CORPORAL						
Adultos > 20 anos	≥ 30 kg/m^2	34	25 a 29,9 km/m^2	33	< 25 kg/m^2	33
Jovens com 2 a 19 anos	> percentil 95.°	17	percentil 85.° a 95.°	15	< percentil 85.°	69
ATIVIDADE FÍSICA						
Adultos > 20 anos	Nenhum	32	1 a 149 minutos/semana intensidade moderada ou 1 a 74 minutos/semana intensidade vigorosa ou 1 a 149 minutos/semana moderada + vigorosa	24	≥ 150 minutos/semana intensidade moderada ou ≥ 150 minutos/semana intensidade vigorosa ou ≥ 150 minutos/semana moderada + vigorosa	44
Jovens com 2 a 19 anos	Nenhum	10	> 0 e < 60 minutos de atividade moderada ou vigorosa todos os dias	46	≥ 60 minutos de atividade moderada ou vigorosa todos os dias	44
ESCORE DE DIETA SAUDÁVEL						
Adultos > 20 anos	0 a 1 componentes	76	2 a 3 componentes	24	4 a 5 componentes	< 0,5
Crianças com 5 a 19 anos	0 a 1 componentes	91	2 a 3 componentes	9	4 a 5 componentes	< 0,5
COLESTEROL TOTAL						
Adultos > 20 anos	≥ 240 mg/dL	16	200 a 239 mg/dL ou tratados ao objetivo	38 (27; 12 tratados ao objetivo)	< 200 mg/dL	45
Jovens com 6 a 19 anos	≥ 200 mg/dL	9	170 a 199 mg/dL	25	< 170 mg/dL	67
PRESSÃO ARTERIAL						
Adultos > 20 anos	PAS ≥140 ou PAD ≥90 mm Hg	17	PAS 120 a 139 ou PAD 80 a 89 mm Hg ou tratados à meta	41 (28; 13 tratados ao objetivo)	< 120/< 80 mm Hg	42
Jovens com 8 a 19 anos	> percentil 95.°	5	Percentil 90.° a 95.° ou PAS ≥120 ou PAD ≥80 mm Hg	13	< percentil 90.°	82
GLICEMIA PLASMÁTICA EM JEJUM						
Adultos > 20 anos	≥ 126 mg/dL	8	100 a 125 mg/dL ou tratados ao objetivo	34 (32; 3 tratados ao objetivo)	< 100 mg/dL	58
Jovens com 12 a 19 anos	≥ 126 mg/dL	0,5	100 a 125 mg/dL	18	< 100 mg/dL	81

Dados da National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) e da American Heart Association. Reproduzido de Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121:586-613.

PAD = pressão arterial diastólica; PAS = pressão arterial sistólica.

Pessoas com estilos de vida saudáveis desde a fase adulta jovem até a meia-idade são muito mais propensas a preservar a saúde ideal cardiovascular do que aquelas que não praticam nenhuma atividade: 60% do primeiro grupo em comparação com apenas 3% do último grupo mantiveram fatores ideais de saúde cardiovascular na meia-idade. A promoção da saúde cardiovascular representa, assim, uma grande mudança do paradigma e uma oportunidade nos esforços de saúde pública.

Perspectivas da Epidemiologia Cardiovascular

Décadas de sucesso na investigação epidemiológica observacional continuam a fornecer novas percepções sobre as tendências e os marcadores de risco para doença cardiovascular, bem como a influência da exposição no útero e nos primeiros anos de vida no curso de vida das doenças cardiovasculares. Novas técnicas para caracterizar exposição ambiental e comportamental, fisiologia, estado de saúde e precursores de doença incluem genômica funcional, proteômica, metabolômica e imagens de alta resolução. Com essas ferramentas, a investigação epidemiológica tem avançado para melhorar a caracterização do curso de vida das doenças cardiovasculares na vida de indivíduos e populações. Por exemplo, estudos dos genótipos de indivíduos nos extremos da distribuição dos níveis de colesterol LDL levaram à descoberta de polimorfismos em um novo gene designado pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (*PCSK9*). Embora tais polimorfismos sejam incomuns, mutações "missense" e sem sentido, específicas em homens e mulheres brancos e afro-americanos, estão associadas a níveis de colesterol LDL

substancialmente inferiores ao longo da vida. Por sua vez, indivíduos com esses polimorfismos têm de 47% a 88% menos incidência de doença cardíaca coronária durante 15 anos de seguimento ao longo da meia-idade em comparação com os indivíduos que não os têm. A *PCSK9* tornou-se um novo potencial de alvo terapêutico.

Um segundo foco emergente na investigação epidemiológica cardiovascular tem sido o estudo dos efeitos das intervenções nas populações através da saúde pública e de políticas sociais. Por exemplo, alguns estudos têm demonstrado redução acentuada nas hospitalizações para infarto agudo do miocárdio que ocorre logo após o início da proibição de consumo de tabaco em ambientes fechados nos diversos espaços. Estudos de modelagem têm sintetizado dados de numerosas fontes epidemiológicas para demonstrar que cerca de 50% a 75% das reduções nas taxas de morte coronária em países ocidentais podem ser atribuídas a mudanças populacionais nos níveis de fatores de risco, embora essas reduções sejam compensadas pelo agravamento recente na prevalência de obesidade e diabetes, com o restante sendo provavelmente atribuído ao avanço nas terapias médicas e cirúrgicas.

Referência de Grau A

A1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–1681.

A2. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371:203–212.

A3. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2285–2295.

A4. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, et al. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2: CD009122.

A5. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11: CD008143.

A6. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279–1290.

A7. Sutcliffe P, Connock M, Gurung T, et al. Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews. *Health Technol Assess*. 2013;17:1–253.

Referências Gerais

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:e28–e292.
2. Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med*. 2013;369:448–457.
3. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med*. 2014;371:818–827.
4. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370:1829–1839.
5. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S76–S99.
6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903–1913.
7. Shields M, Wilkins K. Smoking, smoking cessation and heart disease risk: a 16-year follow-up study. *Health Rep*. 2013;24:12–22.
8. Jahangir E, De Schutter A, Lavie CJ. The relationship between obesity and coronary artery disease. *Transl Res*. 2014;164:336–344.
9. Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, et al. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: an updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013;159:824–834.
10. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012;367:1310–1320.
11. Criqui MH, Denenberg JO, Ix JH, et al. Calcium density of coronary artery plaque and risk of incident cardiovascular events. *JAMA*. 2014;311:271–278.
12. Goff Jr DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2935–2959.
13. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889–2934.
14. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507–520.
15. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121:586–613.

No Brasil

As doenças cardiovasculares também representam a principal causa de morte no Brasil, sendo responsáveis por 31% de todas as mortes no território nacional; ressalte-se que a doença isquêmica do coração, com 31%, e as doenças cerebrovasculares, com 30%, têm as maiores taxas de mortalidade.

Segundo o Ministério da Saúde, no ano de 2009, ocorreram 95.449 mortes em indivíduos acima dos 30 anos por doença isquêmica do coração e 97.860 mortes por doença cerebrovascular, devendo-se ressaltar que o sub-registro dos óbitos e a fidedignidade dos dados dos atestados de óbito no nosso país ainda constituem um problema importante.

Apesar de as doenças cardiovasculares constituírem a maior causa de morte no Brasil, tem-se observado uma redução significativa dos óbitos relacionados a elas nas últimas décadas, o que se observa mais claramente nas regiões Sul e Sudeste do país e na faixa etária acima dos 60 anos.

No Brasil, as doenças cerebrovasculares predominam sobre as doenças isquêmicas do coração, assim como ocorre em países do leste europeu, Ásia e América Latina. Por outro lado, em países da Europa Ocidental e nos Estados Unidos a morte por doenças isquêmicas do coração é três vezes mais frequente do que a morte pelas doenças cerebrovasculares, padrão esse semelhante ao encontrado na região metropolitana de São Paulo, onde as mortes por doença isquêmica do coração superam as causadas por doença cerebrovascular.

Contudo, as doenças cerebrovasculares no Brasil tiveram uma tendência maior de redução nas últimas décadas, em comparação com as doenças isquêmicas do coração.

De 1990 a 2009 houve, no Brasil, uma redução da mortalidade por doença isquêmica do coração de 23,3% para as mulheres e de 29,5% para os homens, e da mortalidade por doença cerebrovascular de 34,9% para as mulheres e 44,5% para os homens, tendo essa redução sido observada em todas as faixas etárias. Observa-se que as mulheres têm uma maior mortalidade por doença cerebrovascular do que por doença isquêmica cardíaca, enquanto os homens têm uma mortalidade semelhante entre os mais idosos. Uma análise mais recente, comparando dados de mortalidade em dois períodos, 1980-2006 e 2007-2012, revelou redução na mortalidade por doenças cardiovasculares em ambos os períodos, tanto para homens como para mulheres. Por outro lado, no que diz respeito especificamente à doença isquêmica do coração foram observados dados preocupantes indicando que a mortalidade por esta doença parou de cair no período de 2007 a 2012 tanto em homens quanto em mulheres.

Apesar da redução expressiva da mortalidade por doenças cardiovasculares observada no Brasil nas últimas décadas, quando comparada com países que integram o estudo MONICA da WHO, a mortalidade por doença cardiovascular no Brasil ainda está entre as mais altas do mundo, se comparada com os níveis observados em países do leste Europeu e na China, e superior à maioria dos países latino-americanos.

Provavelmente as altas taxas de mortalidade pelas doenças cardiovasculares no país estão relacionadas à alta prevalência e ao baixo controle dos fatores de risco. A hipertensão arterial sistêmica, um dos fatores de risco mais importantes em nosso país, tem sua prevalência estimada entre 20 e 44%, com somente 30% desses hipertensos com adequado controle pressórico. Apesar de fatores de risco, como o tabagismo, terem apresentado uma tendência de queda nos últimos anos, principalmente entre os homens, outros fatores de risco importantes, como diabetes, dislipidemia, obesidade e sedentarismo apresentaram uma tendência de aumento na nossa população.

Bibliografia

Ribeiro AL, et al. Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives. *Circulation*. 2016;133:422–433.

Mansur AP, et al. Tendência da mortalidade por doenças circulatórias no Brasil de 1979 a 1996. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2001;76:497–510.

Marinho de Sousa MF, et al. Tendências do risco de morte por doenças circulatórias nas cinco regiões do Brasil no período de 1979 a 1996. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2001;77:562–575.

Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:e18–e209.

Mansur AP, et al. Trends in ischemic heart disease and stroke death ratios in Brazilian women and men. *Clinics*. 2010;65:1143–1147.

Mansur AP, Favarato D. Tendências da taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil, 1980-2012. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016;doi: 10.5935/abc.20160102: [Epub ahead of print].

Pontes-Neto OM, et al. Stroke awareness in Brazil: alarming results in a community-based study. *Stroke*. 2008;39:292–296.

Passos VMA, et al. Hipertensão arterial no Brasil: estimativa de prevalência a partir de estudo de base populacional. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2006;15:35–45.

Cipullo JP, et al. Hypertension prevalence and risk factors in a Brazilian urban population. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2010;94:519–526.

Função cardíaca e controle circulatório

Andrew R. Marks

O coração tem a assustadora tarefa de bombear quantidades suficientes de sangue para atender às próprias demandas metabólicas, assim como as dos outros órgãos. De maneira exclusiva entre todos os outros órgãos, a incapacidade de o coração realizar sua tarefa mesmo por alguns minutos provoca morte. O coração desempenha esse papel fisiológico de maneira contínua, com uma variedade de funções elétricas, contráteis e estruturais que controlam o fluxo de sangue para os órgãos.

Estrutura do coração

Desenvolvimento Cardíaco

Em humanos, a formação de um tubo cardíaco linear do crescente cardíaco primário ocorre entre 21 e 23 dias de gestação. A torção do tubo cardíaco e a formação trabecular do ventrículo ocorrem aos 26 dias de gestação (E-Fig. 53-1). Na sexta semana, a comunicação interventricular embrionária se fecha, seguida pelo espessamento e a remodelagem das paredes ventriculares no primeiro trimestre. No final da sétima semana, o desenvolvimento do coração é essencialmente finalizado, embora continue a aumentar durante toda a gestação.[1,2]

Células Elétricas

O coração é uma bomba muscular controlada por descargas elétricas regulares de células musculares especializadas no sistema de condução (Cap. 61). A base molecular para a atividade elétrica do coração é a ativação de canais condutores de íons específicos (Fig. 53-1). A ativação e a inativação coordenada dos canais iônicos cardíacos regulam o potencial de membrana das células cardíacas, resultando em rápida sequência de despolarização seguida pela repolarização. Essa atividade elétrica, que é manifestada na superfície do corpo como o eletrocardiograma (ECG), é conhecida como o potencial de ação, sendo responsável pela ativação de contração do músculo cardíaco. Em uma frequência cardíaca típica de 70 batimentos por minuto, o coração bate cerca de 100.000 vezes por dia, ou 37 milhões de batimentos por ano, correspondendo a 3 bilhões de batimentos por um tempo de vida de 80 anos. A falha em propagar o sinal pelo coração (p. ex., o bloqueio cardíaco) ou o ritmo anormal (arritmia) muito lento (bradicardia) ou muito rápido (taquicardia) podem resultar em morte (Cap. 62). Estudos indicam que as arritmias cardíacas podem ser desencadeadas pelo vazamento de cálcio no interior dos cardiomiócitos, sugerindo, assim, um possível novo alvo terapêutico para uma nova geração de agentes antiarrítmicos.

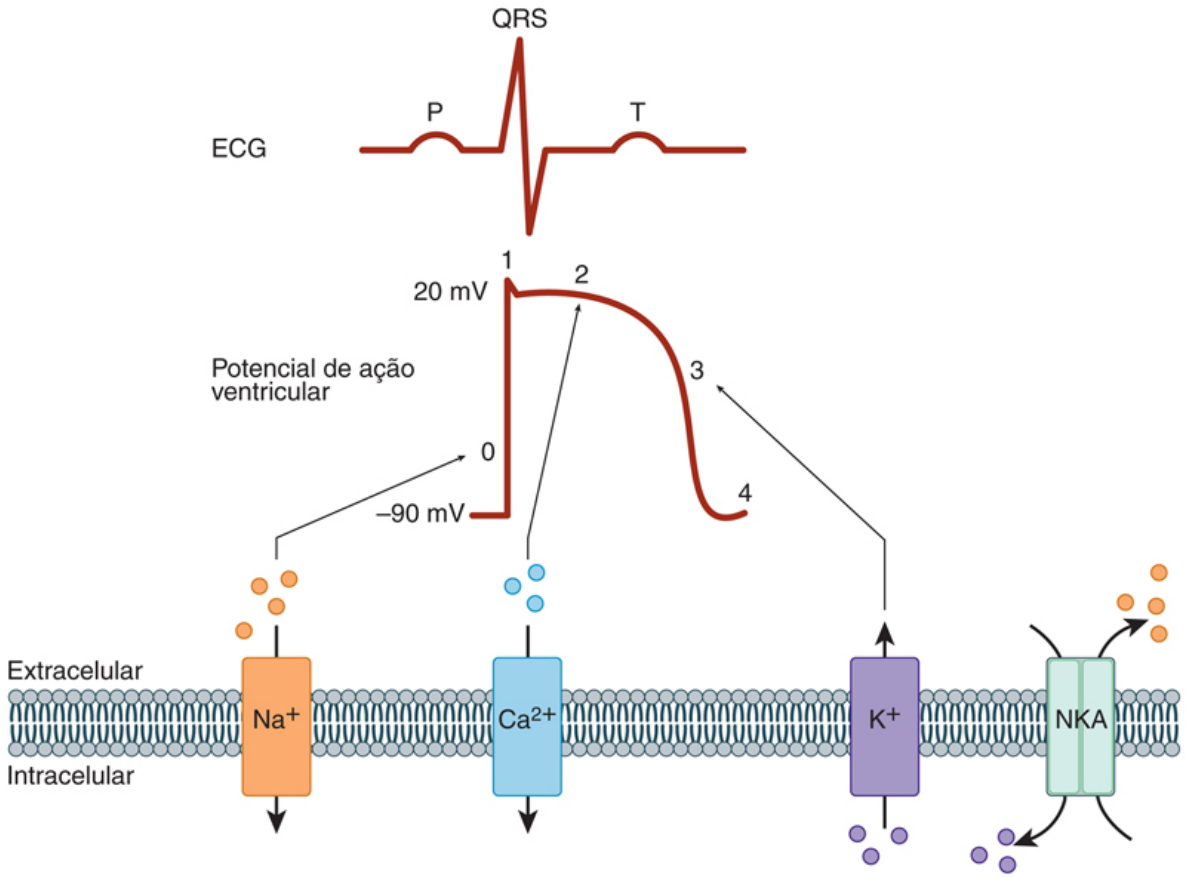

FIGURA 53-1 Potencial de ação cardíaca e canais iônicos.
A contração do miocárdio começa quando os canais de sódio abrem-se e os íons de sódio com carga positiva fluem para a célula, provocando a despolarização da membrana (fase 0). Nas fases 1, 2 e 3, os íons de cálcio fluem para a célula através de canais de cálcio tipo L, enquanto o potássio flui para fora da célula através de canais de potássio sincronizados por voltagem. Essas três fases correspondem à contração do miocárdio, a qual, por sua vez, obedece ao complexo QRS no eletrocardiograma de superfície (ECG). A trifosfatase de adenosina do sódio-potássio (NKA) ajuda o sistema a retornar a seu estado de repouso.

Canais de Íon

Sódio, potássio e canais de cálcio determinam a atividade elétrica do coração por abertura e fechamento, em um padrão altamente coreografado que determina o potencial de ação do coração. O regulamento elétrico do coração, que é refletido nas concentrações relativas de íons tanto dentro quanto fora das células musculares

cardíacas, determina as cinco fases do potencial de ação. O potencial de ação tem início quando a abertura de canais de sódio resulta em rápido influxo de sódio (fase 0) a favor de seu gradiente de concentração (~145 mmol fora da célula muscular cardíaca, ~10 mmol dentro). Após uma breve repolarização precoce devido à ativação de canais de potássio (fase 1), o rápido influxo de sódio despolariza a célula, ativando, desse modo, os canais de cálcio. A concentração extracelular de Ca^{2+} é de aproximadamente 5 mmol; sua concentração intracelular de Ca^{2+} oscila entre 0,1 e 10 mmol. No entanto, apesar desse gradiente eletroquímico transmembranar favorável, o Ca^{2+} tem sua entrada na célula restringida, pois é mediada por canais e transportadores específicos existentes na membrana plasmática (fase 2). As oscilações na concentração de Ca^{2+} devem-se não só à sua entrada ou à sua saída da célula através da membrana celular, mas também à sua mobilização das reservas intracelulares. Esse influxo de cálcio desencadeia o acoplamento excitação-contração, que resulta em ação de bombeamento do coração. Os canais de potássio, então, se abrem e provocam a repolarização (fase 3) com o fluxo de potássio para fora da célula a favor do gradiente de concentração (~4 mmol fora, aproximadamente, ~135 mmol dentro). O potencial da membrana, então, volta para o nível de repouso de cerca de –90 mV (fase 4).

Sistema de Condução

As células marca-passo especializadas que se situam no nó sinoatrial (Fig. 53-2) apresentam potenciais de repouso um pouco mais elevados (menos negativos) e despolarizam gradualmente na fase 5, devido à atividade dos canais de potássio e cálcio e aos canais fechados de nucleotídeos cíclicos ativados por hiperpolarização (HCN), que são responsáveis por uma pequena corrente interna (despolarização). No coração normal, as células do marca-passo são as primeiras células a despolarizar, e disparam a despolarização subsequente das células em fibras de condução especializadas que propagam o sinal elétrico por todo o músculo cardíaco de maneira altamente regular e integrada. A ativação elétrica (despolarização) dissemina-se pelos átrios para o nó atrioventricular (AV), sendo refletida como a onda P no ECG (Cap. 54). A baixa velocidade de condução no nó AV contribui para o intervalo PR no ECG. Depois de passar pelo nó AV, o sinal de despolarização chega ao feixe de His, onde ocorre uma rápida condução. O feixe de His se divide nas ramificações direita e esquerda, que, então, conduzem os sinais de despolarização para os ventrículos e representam o complexo QRS no ECG. A repolarização é representada pelo segmento ST e as ondas T e U do ECG.

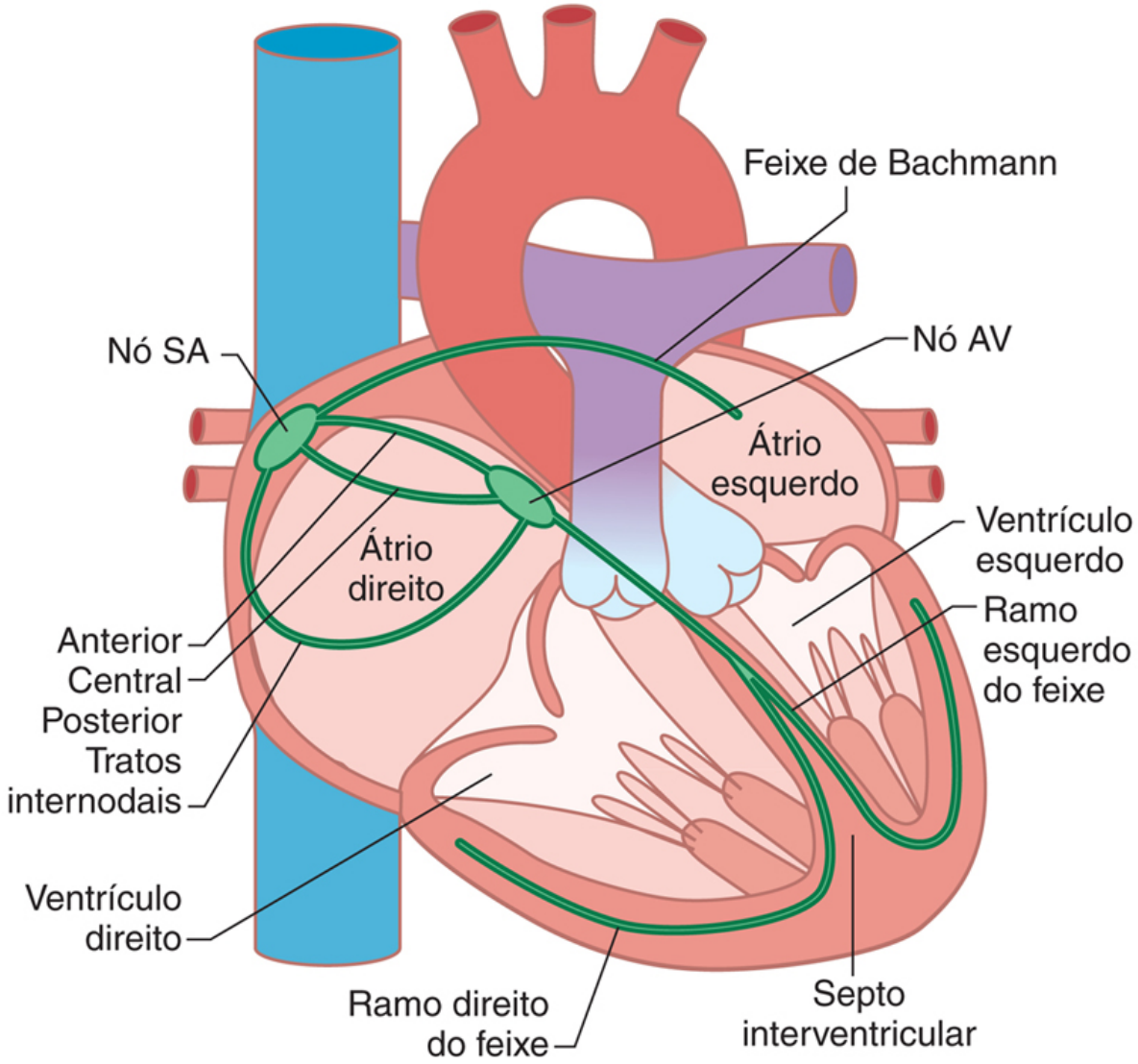

FIGURA 53-2 Anatomia cardíaca.
A anatomia cardíaca compreende os componentes elétricos e estruturais. O impulso elétrico que direciona a contração cardíaca se origina do nó sinoatrial (SA) e é rapidamente conduzido ao longo dos átrios pelos tratos de condução especializada. Os impulsos se unem no nó atrioventricular (AV), onde, após uma breve pausa, são rapidamente conduzidos para os ventrículos através do feixe de His, o qual é composto de células de Purkinje especializadas. O sangue sai do átrio para os ventrículos através das válvulas mitral e tricúspide durante a diástole. Durante a sístole, o sangue do ventrículo é bombeado para a artéria pulmonar e a aorta através das válvulas aórtica e pulmonar, respectivamente.

Células Contráteis

O músculo cardíaco é composto por milhões de células individuais, que são conhecidas como *cardiomiócitos* e contêm um mecanismo elaborado que se faz necessário para a contração coordenada que bombeia o sangue. Cada cardiomiócito é conectado a seus vizinhos por junções especializadas que lhes permitem trabalhar como uma única unidade contrátil.

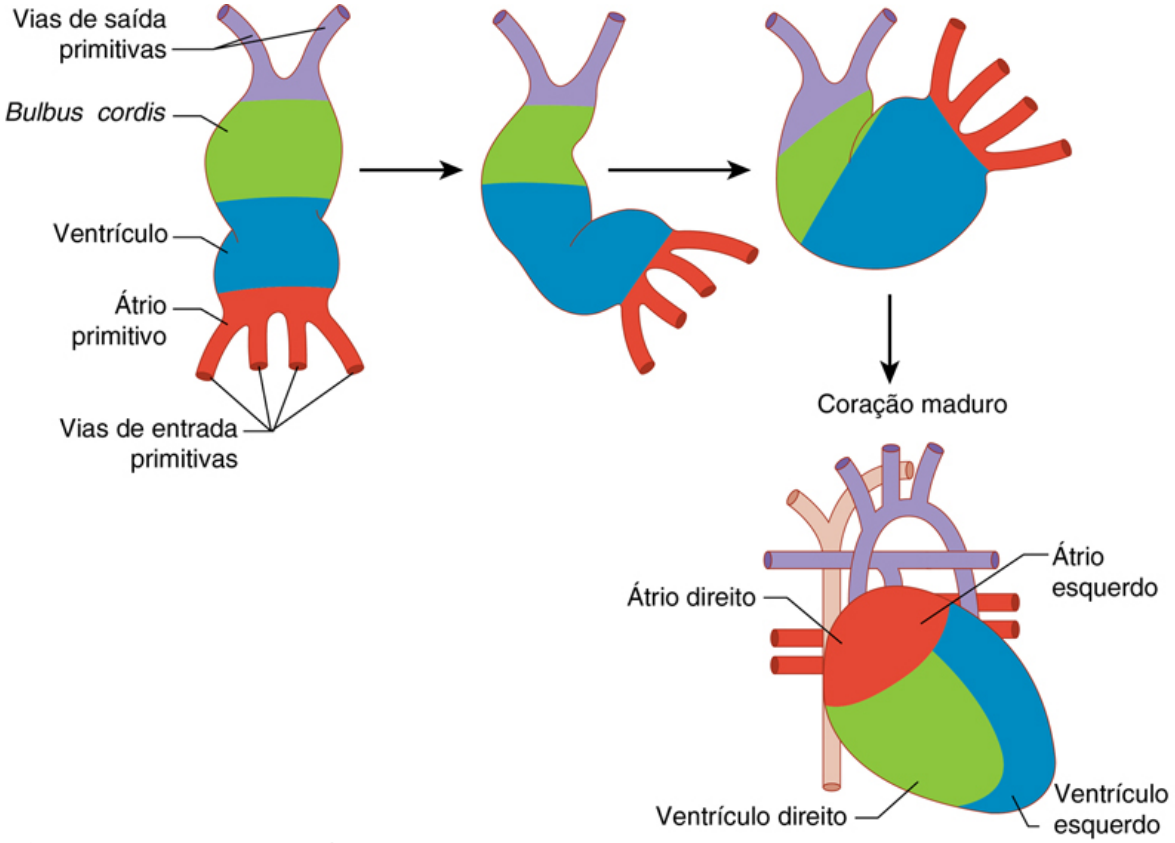

E-FIGURA 53-1 Rotações do tubo cardíaco durante o desenvolvimento.
As vias de saída primitivas se desenvolvem na artéria pulmonar e na aorta. Os átrios esquerdo e direito, juntamente com as veias pulmonares e as veias cavas superior e inferior, surgem das vias de entrada primitivas. A área coberta pelo *bulbus cordis* e pelo ventrículo contribui para o desenvolvimento dos ventrículos esquerdo e direito.

Os cardiomiócitos são preenchidos com proteínas contráteis especializadas, dispostas em unidades altamente reguladas, denominadas sarcômeros, que dão aos músculos padrões conhecidos como estrias (E-Fig. 53-2). Assim, tal como ocorre com os músculos esqueléticos, o músculo cardíaco é designado de estriado, em oposição ao músculo liso, que forma a vasculatura e outros órgãos, como bexiga, útero e estômago. Os cardiomiócitos também estão repletos de mitocôndrias que fornecem a energia (trifosfato de adenosina [ATP]) necessária para alimentar as contrações (sístole) e o relaxamento (diástole) do coração ao longo da vida.

Ultraestrutura

O sarcômero é a unidade básica do sistema contrátil, anatomicamente definida como a distância entre duas linhas Z que prendem os filamentos delgados compostos de actina, tropomiosina e troponina. Os filamentos delgados deslizam sobre os filamentos espessos (compostos de miosina e a actina) de maneira dependente de cálcio, a fim de encurtar o comprimento do sarcômero. As proteínas contráteis são envoltas por uma membrana preenchida chamada de *retículo sarcoplasmático*. O retículo sarcoplasmático forma associações especializadas com os túbulos transversos, que são invaginações da membrana plasmática e contêm os canais de cálcio dependentes de voltagem. Quando o músculo é ativado por despolarização de sua membrana, esse sinal elétrico viaja para o músculo através dos túbulos transversos. Dentro do músculo, o sinal de despolarização elétrica ativa os canais dependentes da voltagem, que, então, se abrem para permitir que uma pequena quantidade de cálcio entre nas células musculares. Esse influxo de cálcio, por sua vez, ativa o receptor da rianodina tipo 2 (RyR2) — os canais de liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático. Os canais RyR abrem e liberam cálcio suficiente a partir do retículo sarcoplasmático para aumentar a concentração de cálcio no mioplasma cerca de dez vezes. Como resultado, o cálcio se liga à troponina C em filamentos finos, provocando uma alteração de conformação que permite a ponte transversal entre actina e miosina, o que leva a deslizamento dos filamentos, encurtamento do sarcômero e contração muscular. A hidrólise do ATP fornece a energia necessária para a geração de força pela interação actina-miosina. A conversão de energia elétrica (a despolarização da membrana celular) para energia mecânica é conhecida como acoplamento de excitação e contração. O relaxamento da musculatura cardíaca ocorre quando o cálcio é bombeado de volta para o retículo sarcoplasmático, através da ATPase do retículo sarcoendoplásmico.

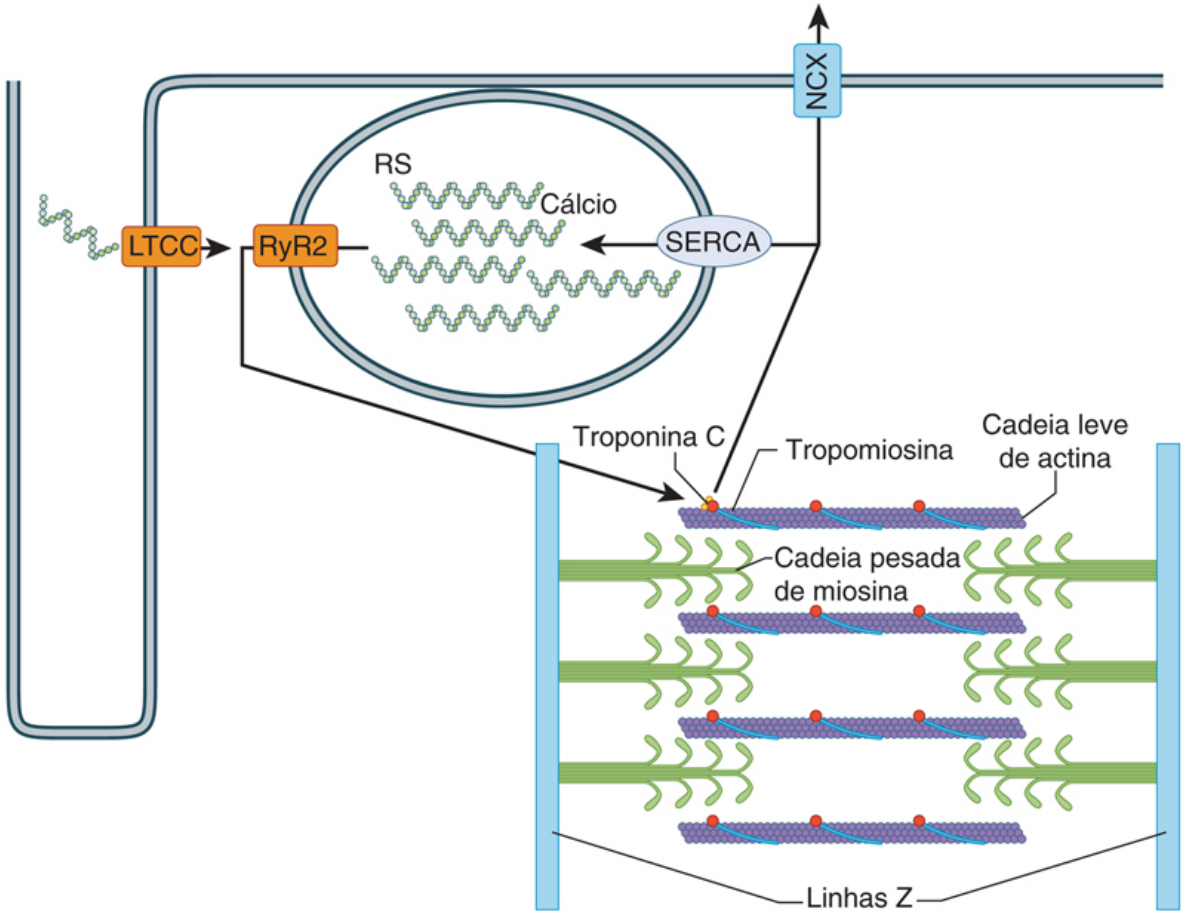

E-FIGURA 53-2 Sarcômero e conexão entre excitação e contração.
A despolarização da membrana celular leva à entrada de cálcio através dos canais de cálcio tipo L (LTCC), que ativam receptores de rianodina (RyR2) para liberar os grandes depósitos de cálcio do retículo sarcoplasmático (RS). O cálcio se liga à troponina C e induz uma mudança conformacional na tropomiosina, que permite que as cabeças de miosina interajam com os filamentos de actina e causem contração. Durante o relaxamento, o cálcio é bombeado de volta para o retículo sarcoplasmático através da enzima cálcio ATPase do retículo sarcoendoplasmático (SERCA) e para fora da célula através do trocador sódio-cálcio (NCX).

Sinais que Regulam a Contração

A força contrátil pode ser aumentada durante o estresse pela ativação da via β-adrenérgica, que aumenta a quantidade de cálcio liberada e a velocidade de captação do cálcio no retículo sarcoplasmático (E-Fig. 53-3). Os β-agonistas (p. ex., epinefrina ou norepinefrina) ligam-se aos receptores β-adrenérgicos para ativar a adenilciclase, a qual, por sua vez, produz monofosfato de adenosina cíclico e ativa a proteína cinase A. A proteína cinase A fosforila o fosfolamban, o canal de cálcio dependente de voltagem, o receptor rianodina e as proteínas sarcoméricas reguladoras, resultando, assim, em aumento da liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático e em maior contratilidade do coração.

Células não Musculares

Embora o coração seja uma bomba muscular, cerca de 60% a 70% de suas células são fibroblastos cardíacos, e não células musculares. Esses fibroblastos fornecem importantes componentes da matriz extracelular que determinam a estrutura do coração. O colágeno, que é produzido pelos fibroblastos cardíacos, é um componente importante da matriz extracelular, onde forma uma rede que envolve os cardiomiócitos e cria tecido capaz de suportar o estresse do bombeamento constante. Em certas condições patológicas, incluindo hipertensão, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca, os fibroblastos cardíacos respondem ao estresse produzindo matriz extracelular em excesso, o que resulta em uma fibrose que pode prejudicar a função cardíaca.[3] Com efeito, uma série de terapias comumente utilizadas na doença cardíaca, incluindo redução de lipídios com estatinas ou fibratos e tratamentos anti-hipertensivos com os inibidores da enzima conversora da angiotensina, β-bloqueadores e bloqueadores dos receptores de angiotensina, exerce parte de seu efeito benéfico nos fibroblastos cardíacos ao reduzirem a fibrose, resultando, assim, em remodelamento "reverso" favorável do coração. Linhagens de fibroblastos residentes medeiam a fibrose cardíaca induzida por sobrecarga de pressão.[4]

Anatomia do coração

A principal câmara de bombeamento do coração é o ventrículo esquerdo, de parede espessa, que é composto por bilhões de cardiomiócitos conectados de ponta a ponta por meio de junções comunicantes. O ventrículo direito é uma câmara de parede espessa, separada do ventrículo esquerdo pelo *septo interventricular*. Acima dos ventrículos, estão os átrios direito e esquerdo, câmaras de paredes finas que recebem sangue venoso de baixa pressão; elas são separadas dos ventrículos pela *válvula tricúspide* do lado direito e a *válvula mitral* do lado esquerdo. Essas válvulas são ligadas pelos *músculos papilares*, que emergem das paredes ventriculares por meio das cordas tendíneas. O gradiente de pressão entre os ventrículos e os átrios abre as válvulas AV. Os músculos papilares ajudam a estabelecer as posições de válvulas e prevenir o fluxo regurgitante durante a contração. A *válvula aórtica* e a *válvula pulmonar* separam os ventrículos esquerdo e direito de sua conexão arterial, permitindo o fluxo de sangue para fora dos ventrículos.[5]

Fluxo Sanguíneo Coronariano

As artérias coronárias recebem sangue a partir da aorta, diretamente sobre a válvula aórtica, e se propagam pelo epicárdio, que envolve o coração, para fornecer sangue para o músculo cardíaco (Fig. 57-4). A pressão arterial diastólica na aorta ascendente, logo acima da válvula aórtica, determina a maior parte do fluxo de sangue para dentro das artérias coronárias normais (não estenosadas) enquanto o coração fica relaxado. Durante a sístole, o fluxo coronariano é determinado pela pressão intracavitária do ventrículo esquerdo, que é igual à pressão dentro da parede interna do miocárdio, onde as artérias coronárias são comprimidas durante a sístole. O sangue coronariano flui para o epicárdio tanto durante a sístole quanto durante a diástole, mas flui para o endocárdio predominantemente durante a diástole.

Regulação Metabólica do Sistema Cardiovascular

O músculo cardíaco exige constante perfusão coronariana para fornecer oxigênio e outros metabólitos. O aumento do consumo de energia devido à pressão aumentada ou à contratilidade aumentada necessárias para as frequências cardíacas mais altas (p. ex., durante o exercício) pode ser atingido somente pelo aumento do fluxo sanguíneo coronariano. Sinais que aumentam o fluxo sanguíneo coronariano (por até seis vezes) incluem óxido nítrico, adenosina, bradicininas, prostaglandinas e dióxido de carbono. A quebra do ATP é a fonte de adenosina, enquanto o óxido nítrico é produzido pela ação das sintases de óxido nítrico que metabolizam o

aminoácido L-arginina. Os mecanismos autorregulatórios, incluindo a constrição em resposta ao aumento da pressão luminal e a dilatação em resposta à pressão reduzida, também desempenham papel relevante na determinação de fluxo sanguíneo arterial coronariano. Outros fatores metabólicos que causam vasoconstrição incluem peptídeos da endotelina, serotonina, tromboxane, 5-hidroxitriptamina, angiotensina II e estimulação β_1-adrenérgica.

As vias simpáticas e parassimpáticas do sistema nervoso autônomo e o sistema renina-angiotensina exercem efeito regulatório potente sobre a função cardiovascular. O sistema nervoso simpático desempenha seu papel na resposta ao estresse (p. ex., a resposta de fugir ou lutar) por aumento da frequência cardíaca, contratilidade do miocárdio e diminuição do tônus vascular. A regulação da função cardiovascular pelo sistema nervoso simpático é mediada pela norepinefrina, que é liberada nas terminações nervosas, e pela epinefrina, a partir da glândula adrenal. A sinalização β-adrenérgica é mediada pela epinefrina, o que aumenta a frequência cardíaca e vasodilata o leito arterial central, resultando, assim, em redução da pós-carga, que, por sua vez, ajuda a aumentar o débito cardíaco.

Os nós sinoatrial e AV são regulados pela inervação parassimpática, que retarda a frequência de disparo do marca-passo e a condução através do nó AV, pela liberação de acetilcolina. A vasoconstrição do sistema venoso é mediada pelo sistema nervoso simpático, que limita a perda de fluído e sangue após um trauma.

O sistema renina-angiotensina também regula a pressão sanguínea, a vasoconstrição periférica e a contratilidade em coordenação com o sistema nervoso simpático. Tanto o sistema nervoso simpático como o sistema renina-angiotensina são cronicamente ativados na insuficiência cardíaca (Cap. 58), na qual a remodelação mal-adaptativa resultante do sistema cardíaco promove sua progressão. A diminuição da perfusão renal, a diminuição da entrega de sódio à mácula densa ou o aumento da atividade simpática resultam na liberação do hormônio renina das células da mácula densa dentro do aparelho justaglomerular do rim. A renina resulta em produção de angiotensina II, um potente constritor das artérias periféricas e coronárias. Por sua vez, a angiotensina II provoca liberação de hormônio aldosterona retentor de sódio pela glândula adrenal (Cap. 227). Juntos, esses sinais resultam em retenção de sódio e aumento da pressão arterial.

Fisiologia do coração e controle circulatório

Metabolismo Energético Cardíaco

A principal fonte imediata de energia no coração é a oxidação dos ácidos graxos e da glicose. Quando o suprimento de oxigênio é limitado, o metabolismo da glicose é favorecido porque gera mais ATP por oxigênio consumido. O coração não tem praticamente nenhuma capacidade de conduzir o metabolismo anaeróbico (*i. e*, glicólise) e, portanto, é dependente de oxigênio para sua função. Por exemplo, a função cardíaca deteriora-se imediatamente em condições de hipóxia, isquemia ou envenenamento por monóxido de carbono.

O metabolismo basal, o trabalho mecânico total realizado pelo coração, a contratilidade e a frequência cardíaca determinam o consumo de oxigênio e o gasto energético do coração. Durante o acoplamento excitação-contração, duas etapas essenciais exigem o consumo de energia (ATP hidrólise): a liberação da interação entre a cabeça da miosina-actina e a recaptação de cálcio dentro do retículo sarcoplasmático.

O trabalho mecânico do coração é determinado pelo total da *área da relação pressão-volume*, que está relacionada com o número de ligações cruzadas actina-miosina formadas durante a contração. Representa a soma do trabalho externo realizado pelo coração bombeando sangue a partir do ventrículo para a aorta (representados pela área dentro da curva pressão-volume) e a energia armazenada no miocárdio ao final da contração. A contratilidade aumentada requer aumento do consumo de oxigênio, porque uma quantidade maior de cálcio liberado do retículo sarcoplasmático requer aumento do ATP e do consumo de oxigênio para bombear o cálcio liberado de volta para o retículo sarcoplasmático através da ATPase sarcoplasmática reticular. Se a frequência cardíaca aumentar de 70 para 140 batimentos por minuto durante exercício ou estresse, o consumo de oxigênio aumenta aproximadamente três vezes seu valor basal.

Contratilidade e Relaxamento

Ciclo Cardíaco

Nos seres humanos em repouso, o coração bate cerca de uma vez por segundo. A cada batimento, o coração repete, ciclicamente, uma série de eventos hemodinâmicos representados por alterações em pressão e volume (Fig. 53-3), bem como atividade elétrica conforme representada pelo ECG. Quando o músculo está relaxado no final da diástole, a pressão ventricular encontra-se no nível de repouso (*pressão diastólica final*), e o volume ventricular está em seu valor máximo (*volume diastólico final*). A pressão aórtica declina gradualmente nesse período, conforme o sangue ejetado para a aorta na contração ventricular anterior descarrega na circulação periférica. Pouco antes do início da sístole ventricular, a contração atrial fornece estímulo final ao volume ventricular. A contração ventricular aumenta a pressão no ventrículo; quando essa pressão excede a pressão no átrio, a válvula mitral se fecha. No entanto, uma vez que a pressão ventricular permanece menor do que a pressão aórtica, a válvula aórtica permanece fechada, e nenhum sangue entra ou sai do ventrículo na primeira fase do ciclo cardíaco, a fase de *contração isovolumétrica*. Durante a sístole, a pressão ventricular eventualmente excede a pressão aórtica; no momento em que a válvula aórtica se abre, o sangue é ejetado para dentro da aorta e o volume ventricular diminui na fase de *ejeção* do ciclo. No final da sístole, quando a contração é máxima, a ejeção termina, e os volumes ventriculares estão em seus menores valores (*volume sistólico final*). O volume de sangue ejetado, denominado *volume de ejeção* (VS), é definido como a diferença entre os volumes diastólico e sistólico finais. A fração de ejeção (FE), definida como a porcentagem de volume diastólico final (VDF) ejetado durante uma contração (FE = 100 × VS/VDF), é um índice da função cardíaca. A fase seguinte no ciclo ocorre quando o músculo do coração relaxa, as pressões ventriculares são menores que a pressão na aorta e a válvula aórtica se fecha. O volume ventricular é constante nessa *fase de relaxamento isovolumétrico*, pois tanto a válvula mitral quanto a aórtica estão fechadas. Quando as pressões ventriculares caem abaixo da pressão atrial, as válvulas mitral e tricúspide se abrem e o sangue flui dos átrios para os ventrículos na fase de *enchimento*.

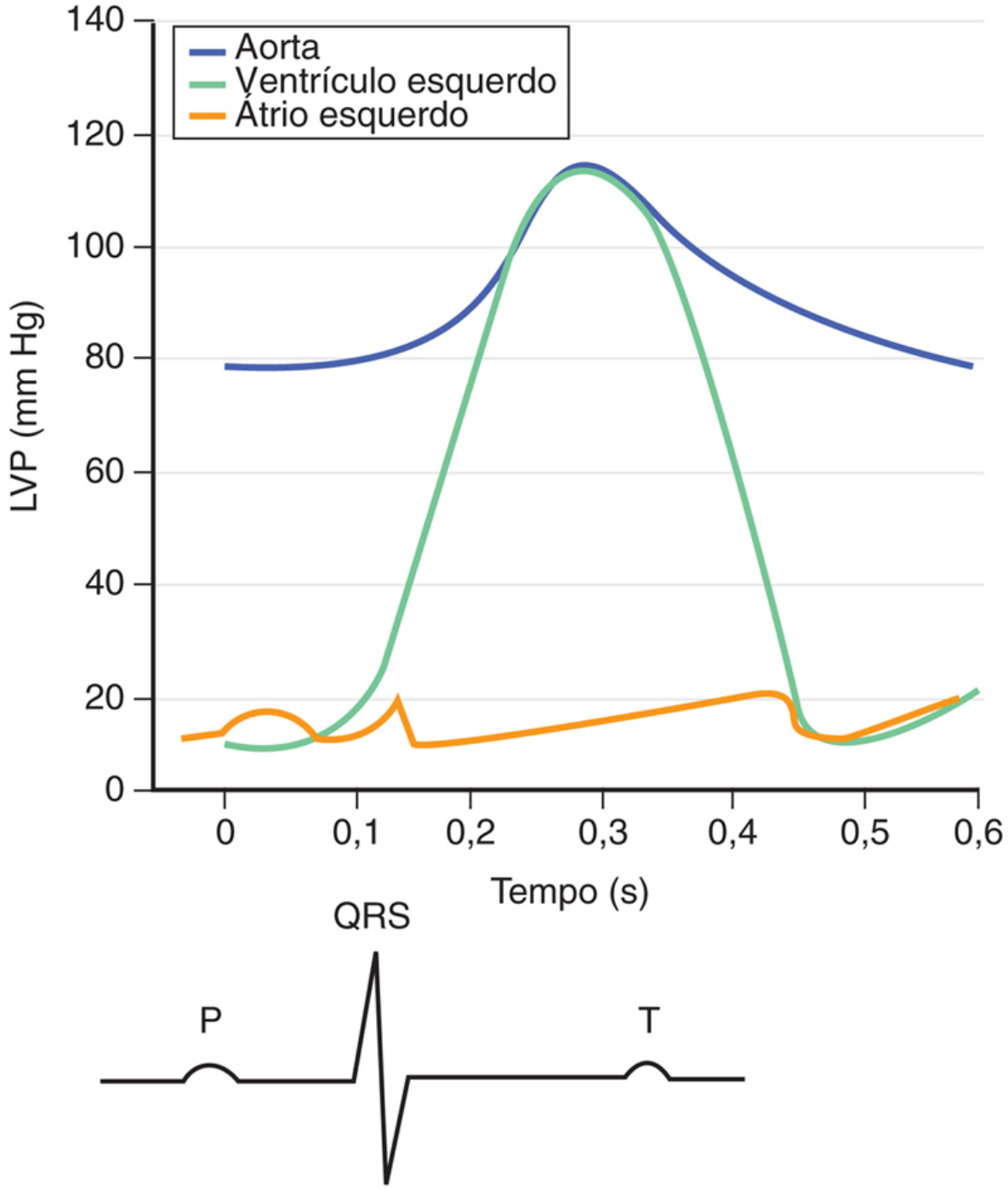

FIGURA 53-3 **Diagrama de Wiggers.**
Alterações nas pressões aórtica, ventricular esquerda e atrial esquerda, representadas graficamente como uma função do tempo, com o sinal do eletrocardiograma correspondente ao sinal para cada uma. LVP = pressão ventricular esquerda.

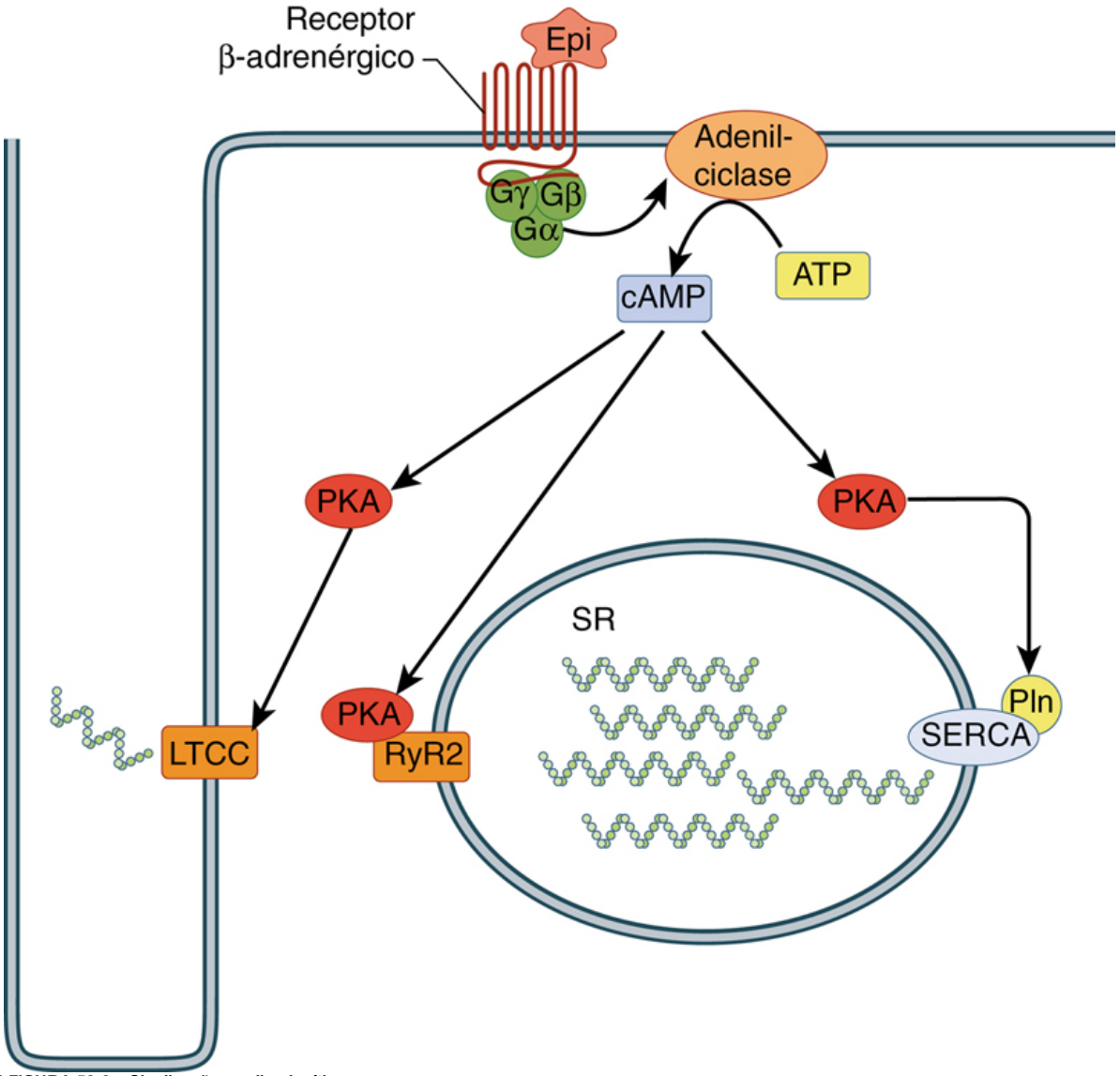

E-FIGURA 53-3 Sinalização cardiomiocítica.
A ligação das catecolaminas (epinefrina, norepinefrina) ao receptor β-adrenérgico, um receptor acoplado à proteína G, leva à ativação da adenilciclase, que converte o trifosfato de adenosina (ATP) para monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). O AMPc ativa a proteína quinase A (PKA) que fosforila várias proteínas de manipulação de cálcio, incluindo os canais de cálcio tipo L (LT CC), receptores de rianodina (RyR2) e fosfolambam (Pln), levando a um aumento geral em sua atividade e maior contratilidade. Epi = epinefrina; RS = retículo sarcoplasmático; SERCA = cálcio ATPase do retículo sarcoendoplasmático.

Essas quatro fases do ciclo cardíaco podem ser representadas por um *diagrama pressão-volume* (Fig. 53-4), cuja queda da pressão ventricular instantânea *versus* o volume calcula a alça *pressão-volume*. Efeitos similares ocorrem nos lados direito e esquerdo do coração, mas com pressões mais elevadas do lado esquerdo (Tabela 53-1).

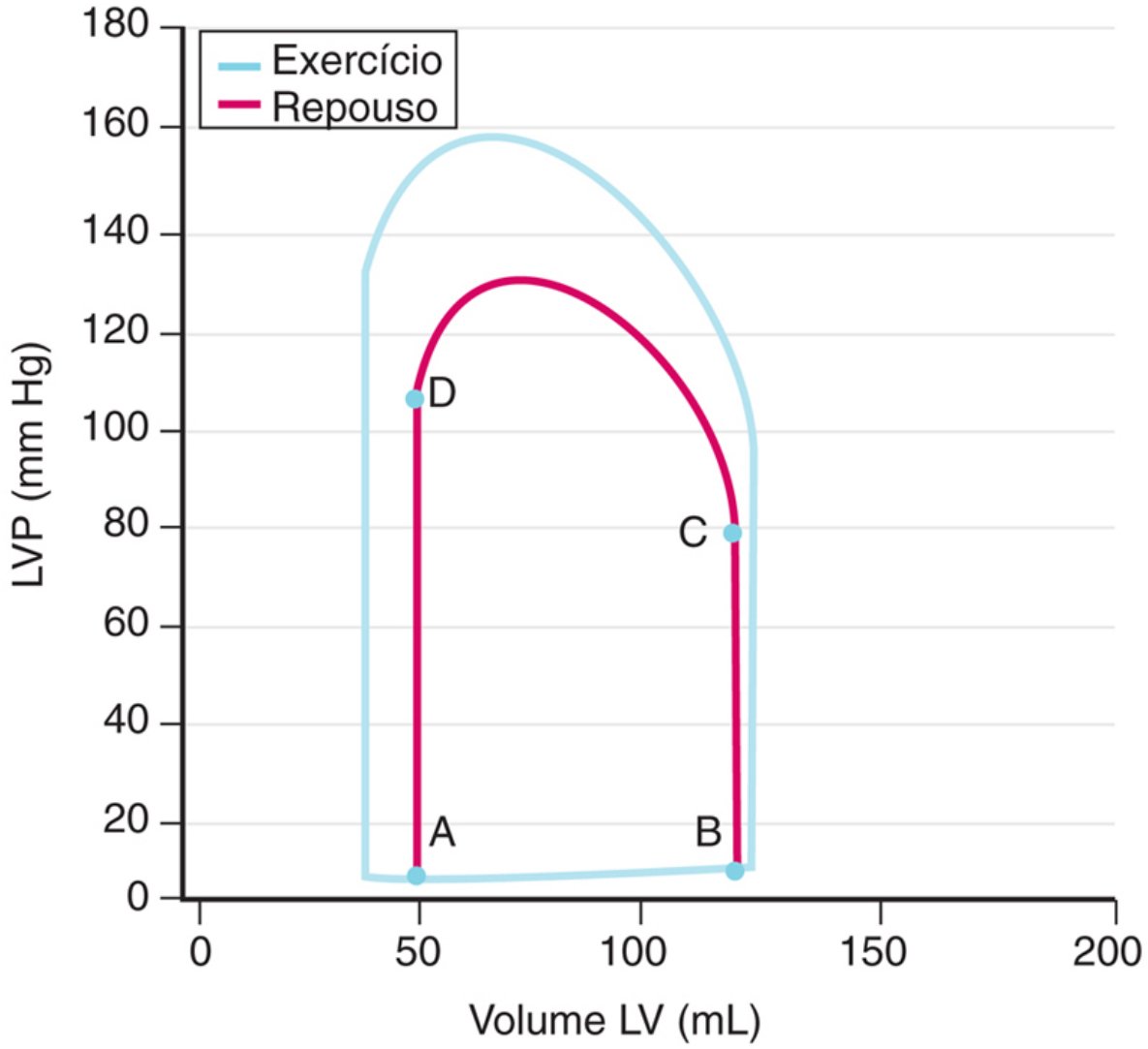

FIGURA 53-4 **Alça pressão-volume.**
O ventrículo esquerdo (LV) começa a preencher quando a pressão na câmara cai abaixo do átrio esquerdo, e a válvula mitral se abre (ponto A). A pressão no ventrículo sobe lentamente à medida que as fibras musculares vão sendo estiradas pelo aumento de volume. Quando o miocárdio se contrai (ponto B), a pressão no ventrículo esquerdo aumenta, o que provoca o fechamento da válvula mitral e o acúmulo de sangue no interior da câmara (contração isovolumétrica). Quando a pressão no ventrículo esquerdo é mais alta que na aorta, a válvula aórtica se abre (ponto C), e o sangue é ejetado para fora do ventrículo esquerdo. Quando o ventrículo esquerdo para de se contrair, a pressão na aorta torna-se mais alta que no ventrículo esquerdo, e a válvula aórtica se fecha (ponto D). Nesse período de relaxamento isovolumétrico, o ventrículo rapidamente relaxa até começar a encher novamente. Durante o exercício, a liberação da norepinefrina a partir dos terminais nervosos simpáticos leva ao aumento da contratilidade miocárdica. Como resultado, o ventrículo esquerdo gera pressões mais altas e ejeta maior volume de sangue durante cada batimento. LVP = pressão ventricular esquerda.

Tabela 53-1

Variação dos valores hemodinâmicos normais de repouso

PRESSÃO

Venosa central (média): de 0 a 5 mm Hg
Atrial direita (média): de 0 a 5 mm Hg
Ventricular direita (sistólica/diastólica): 20 a 30/0 a 5 mm Hg
Arterial pulmonar (sistólica/diastólica): 20 a 30/8 a 12 mm Hg
Atrial esquerda (média): 8 a 12 mm Hg
Ventricular esquerda (sistólica/diastólica): 100 a 150/8 a 12 mm Hg
Aórtica (sistólica/diastólica): 100 a 150/70 a 90 mm Hg

MEDIDAS RELACIONADAS AO VOLUME

Volume diastólico final ventricular direito: 70 a 100 mL
Volume diastólico final ventricular esquerdo: 70 a 100 mL
Volume de ejeção: 40 a 70 mL
Índice cardíaco: 2,5 a 4 L/min/m^2
Fração de ejeção: 55% a 70%

RESISTÊNCIA ARTERIAL

Resistência vascular sistêmica: 10 a 20 mm Hg · min/L
Resistência vascular pulmonar: 0,5 a 1,5 mm Hg · min/L

Relações de Pressão-Volume

O volume de uma câmara ventricular correlaciona-se com o comprimento de seus músculos e sarcômeros. No ventrículo esquerdo, com sua seção transversal circular, a lei de Laplace define a relação entre a pressão na câmara (P), T, a tensão muscular (área de corte transversal força/unidade), (h), a espessura da parede do músculo da

câmara (e o raio interno da câmara (R): P ≈ 2 T · h/R). Tanto o cálcio como o comprimento do músculo cardíaco determinam a força (Fig. 53-5). Cada músculo é composto de um arranjo linear de feixes de sarcômeros. Obtém-se força máxima quando o comprimento do sarcômero é de aproximadamente 2,2 a 2,3 mm, o que resulta em superposição ideal entre os filamentos espessos e finos. Quando o comprimento do sarcômero é inferior a 2 mm, as extremidades dos filamentos delgados entram em contato entre si, resultando, desse modo, em redução na força. Por outro lado, quando os sarcômeros são estirados além de 2,3 mm, a força diminui, devido à redução da sobreposição entre as cabeças da miosina e da actina.

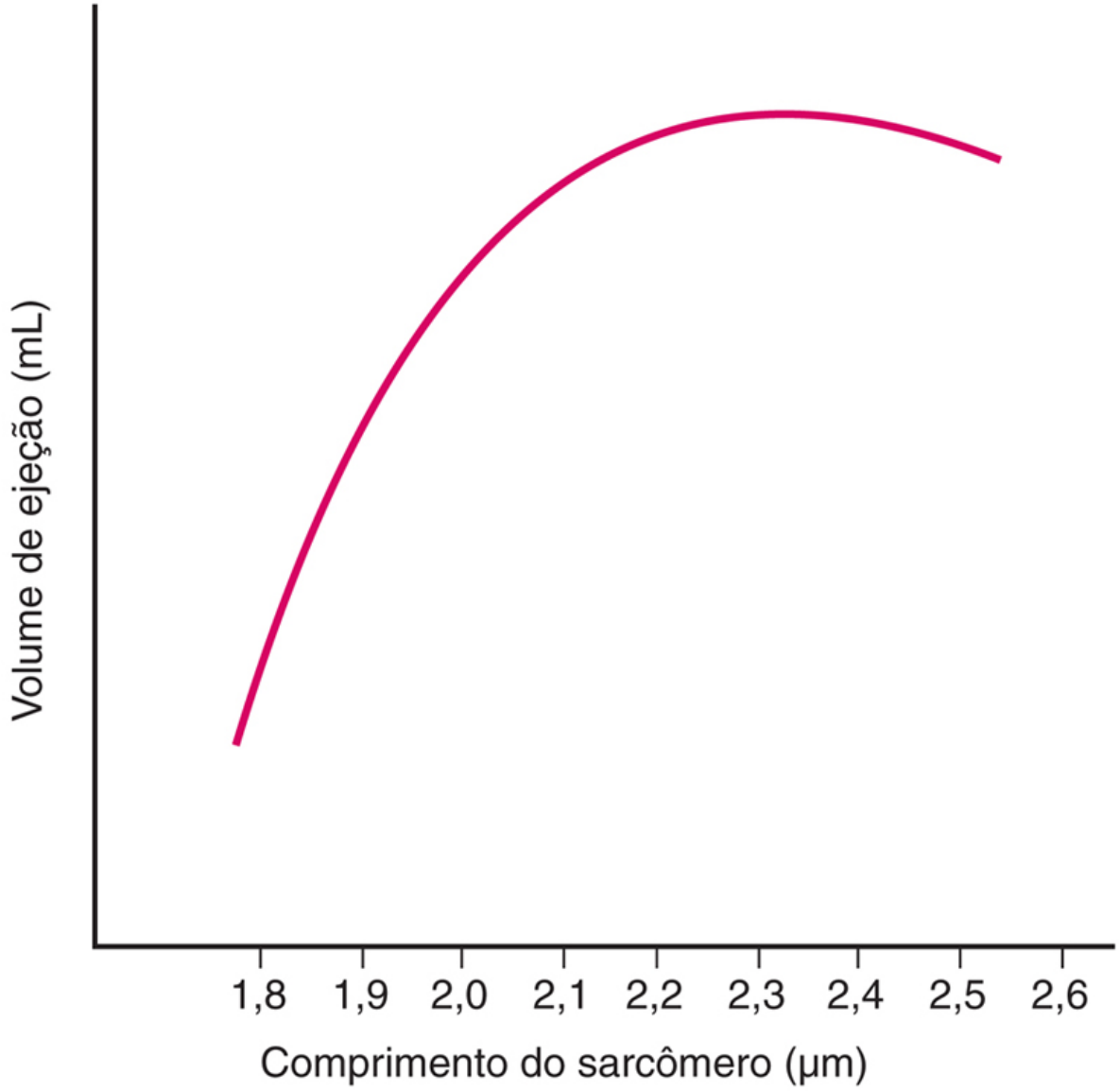

FIGURA 53-5 Lei de Starling.
Débito cardíaco, representado como o volume de ejeção (volume sistólico final menos volume diastólico final), em função de estiramento do sarcômero inicial. Quanto maior for o estiramento inicial durante a diástole, referida como fibras ***pré-carga***, maior será a força gerada durante a sístole.

As relações força-comprimento, que são determinadas medindo-se a força desenvolvida em diferentes comprimentos musculares, enquanto se impede que o músculo se encurte (contrações isométricas), caracterizam as propriedades contráteis sistólicas e diastólicas do músculo cardíaco. A força sistólica final aumenta com a elevação da força muscular em um grau muito maior que o aumento da força diastólica final. A diferença da força no final da diástole *versus* final da sístole aumenta conforme a contração do músculo aumenta, como resultado da maior força desenvolvida do músculo estirado. Essa relação de força e duração é denominada lei de Frank-Starling do coração.

Trabalho do Coração

O desempenho cardiovascular é refletido na pressão arterial e no débito cardíaco (fluxo sanguíneo arterial médio), que, por sua vez, depende de quatro fatores: pré-carga, pós-carga, contratilidade ventricular e frequência cardíaca.

A *pré-carga*, que se refere ao grau de estiramento dos sarcômeros pouco antes da sístole, é definida como a pressão diastólica final ou o volume. A lei de Frank-Starling do coração determina que a pressão ventricular e a de saída variem de acordo com a pré-carga, de modo que, com uma redução na pré-carga e na pressão, o pico de pressão diminui o volume diastólico final e o volume sistólico. Por outro lado, o aumento da pré-carga aumenta a pressão ventricular e o débito, até os limites que a pressão de pré-carga pode alcançar. A pressão diastólica final ventricular esquerda de 20 a 25 mm Hg ou superior provoca exsudação do líquido para dentro dos alvéolos e edema pulmonar (Cap. 58).

A *pós-carga* refere-se ao estresse que o ventrículo precisa superar para ejetar sangue. O pico de pressão arterial reflete o pico de estresse imposto sobre os cardiomiócitos de acordo com a lei de Laplace (descrito anteriormente como P ≈ 2 T · h/R). Desde que não haja obstrução à ejeção ventricular esquerda, a pressão arterial reflete a pós--carga dos miócitos, assim como a *resistência periférica total* (RPT), que corresponde ao tônus dos vasos de resistência. A RPT é a proporção entre a redução na pressão média através do sistema arterial (pressão arterial média [PAM] menos pressão venosa central [PVC]) e o débito cardíaco (DC): RPT = (PAM – PVC)/ DC. Quando a RPT é aumentada, a relação pressão-volume muda de tal maneira que o pico de pressão é aumentado, enquanto o volume de ejeção e a fração de ejeção são diminuídos.

A *contratilidade* do músculo cardíaco (*contratilidade miocárdica*) ou de um ventrículo (*contratilidade ventricular*) é a capacidade de gerar força intrínseca, independentemente da pré-carga ou da pós-carga. Quando a contratilidade aumenta, a relação pressão-volume muda de modo que a pressão, o volume de ejeção e a fração de ejeção são aumentados na presença de volume de pré-carga e resistência arterial constantes.

O débito cardíaco é medido em litros por minuto e é igual à quantidade de sangue ejetado a cada batimento cardíaco (volume de ejeção por batimento, em litros) multiplicada pelo número de batimentos por minuto. Em consequência, a *frequência cardíaca* é um potente fator determinante do desempenho cardíaco. O débito cardíaco

e a pressão arterial média podem estar relacionados a pré-carga, pós-carga, contratilidade e frequência cardíaca através das curvas de Frank-Starling, que plotam a pressão diastólica final *versus* o débito cardíaco ou a pressão arterial média, para produzir uma visão geral da função ventricular esquerda.

Respostas cardiovasculares aos estressores

Exercício

O exercício requer o aumento significativo da função cardíaca, combinado com o remodelamento da circulação periférica para atender à demanda metabólica aumentada de órgãos críticos e redirecionar o fluxo sanguíneo para os órgãos. De fato, o consumo de oxigênio durante o exercício pode aumentar até 18 vezes. Cerca de um terço das necessidades de aumento do consumo de oxigênio é atingido pela melhora da extração de oxigênio do sangue nos músculos (redução da saturação venosa de cerca de 75% para cerca de 25%) e o restante ocorre pelo aumento no débito cardíaco em até seis vezes. O aumento da função cardíaca é obtido principalmente por meio da estimulação simpática e da redução no tônus vagal, que se combinam para aumentar frequência cardíaca, contratilidade, fração de ejeção, taxas de enchimento e pressão arterial sistólica, bem como para diminuir a impedância aórtica. Em indivíduos jovens e saudáveis, a frequência cardíaca pode aumentar de uma linha de base de 60 a 70 batimentos por minuto, em repouso, para até 170 a 200 batimentos por minuto com a prática de exercícios. Ao aumentar, e não diminuir, o débito cardíaco com essas elevadas taxas de frequência cardíaca, que podem limitar o enchimento ventricular e o volume sistólico, a contratilidade também deve aumentar, através de um fenômeno conhecido como relação positiva força-frequência ou fenômeno Bowditch. Juntamente com a contratilidade cardíaca aumentada, a vasodilatação arterial da aorta e de outras artérias principais reduz a resistência ao fluxo cardíaco. Tanto a contratilidade cardíaca aumentada quanto a vasodilatação arterial são desencadeadas pelos mesmos sinais do sistema nervoso simpático. Com o aumento do fluxo cardíaco, o retorno venoso também deve aumentar para que a pré-carga possa ser mantida da melhor maneira possível, a fim de melhorar a função cardíaca pelo mecanismo de Frank-Starling. Em resposta ao estresse do exercício repetido (p. ex., em atletas treinados), o coração pode sofrer hipertrofia fisiológica, que deve ser distinguida da hipertrofia patológica desencadeada por hipertensão, infarto do miocárdio e ativação crônica das vias neuro-hormonais (p. ex., o sistema renina-angiotensina) (E-Fig 53-4).

Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca pode ser definida como a incapacidade do coração em fornecer fluxo sanguíneo suficiente para atender às demandas metabólicas dos órgãos (Cap. 58). A insuficiência cardíaca pode ocorrer devido a uma disfunção sistólica com sobrecarga de volume, mais frequentemente em consequência de doença cardíaca isquêmica (infarto do miocárdio) ou como a fase terminal consequente à hipertensão.[6] A insuficiência cardíaca sistólica se caracteriza pelo aumento do tamanho das várias câmaras cardíacas (desvio para a direita da relação pressão-volume diastólico final). Em outra forma de insuficiência cardíaca, conhecida como *insuficiência cardíaca diastólica*, o coração não é necessariamente aumentado de tamanho, e a função sistólica é preservada. Dados emergentes implicam a regulação alterada do cálcio dentro dos cardiomiócitos na patogênese tanto da fraqueza do músculo cardíaco quanto do músculo esquelético, vista na insuficiência cardíaca.

Idade

O prolongamento dos tempos de contração e relaxamento, que são anormalidades comuns em indivíduos mais velhos, pode estar relacionado com a hipertrofia cardíaca, como consequência da alta prevalência de hipertensão com o avançar da idade (Cap. 67). Um "enrijecimento progressivo" das grandes artérias com o avançar da idade aumenta a resistência, embora o mecanismo básico dessa mudança não seja compreendido. As respostas da frequência cardíaca e da frequência contrátil aos sinais simpáticos são reduzidas e levam a uma diminuição da capacidade de responder a situações de sobrecarga aguda, como o aumento da pressão arterial ou um infarto agudo do miocárdio.

Regeneração Cardíaca

Alguns animais, como os peixes-zebra, podemregenerar porções significativas de seus corações após uma lesão, algumas vezes por meio do recrutamento de miócitos atriais para substituir os miócitos ventriculares danificados.[7] Em mamíferos, contudo, os cardiomiócitos deixam de proliferar logo após o nascimento. Qualquer alargamento subsequente do coração em resposta a estresse (p. ex., hipertensão) ou perda de miocárdio (p. ex., infarto do miocárdio) é limitado à hipertrofia dos cardiomiócitos existentes. No entanto, alguns estudos demonstraram que micro-RNAs (miRNAs) podem ativar a proliferação e a reparação dos cardiomiócitos por permissão da reentrada dos cardiomiócitos terminais diferenciados no ciclo celular e em sua proliferação.[8] Esses miRNAs são RNAs curtos não codificantes que diminuem a expressão (*downregulate*) de mRNAs-alvo através da ligação a sequências parcialmente complementares, reduzindo a expressão de proteínas codificadas.[9] Em camundongos, os miRNAs podem induzir a regeneração cardíaca e prevenir a perda da função cardíaca após infarto do miocárdio, sugerindo, assim, a possibilidade de melhor compreensão e potencial tratamento das doenças cardíacas.

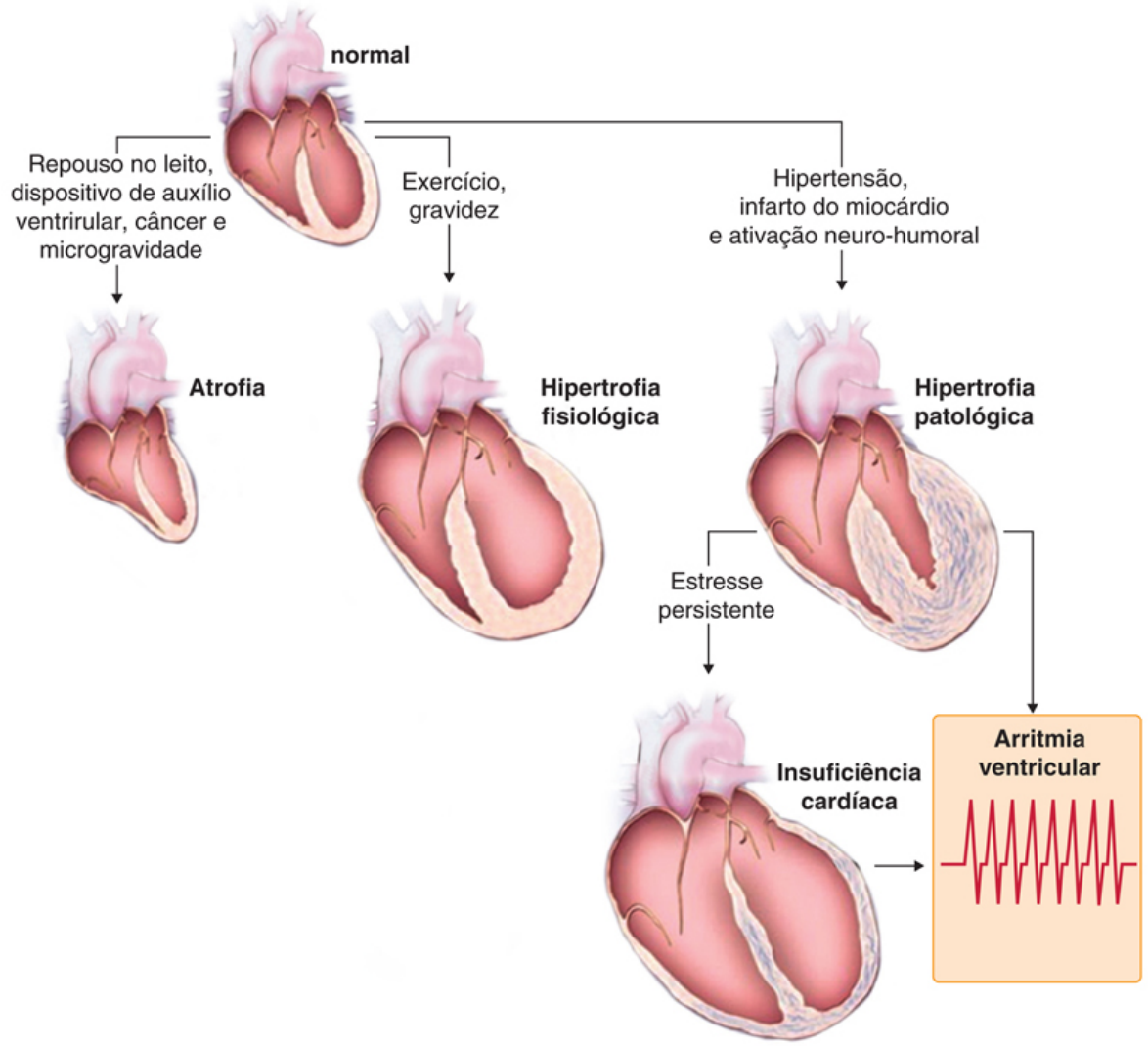

E-FIGURA 53-4 **Remodelação do coração em resposta ao estresse.**
O coração pode ser submetido à remodelação fisiológica em resposta ao estresse normal (exercício repetido) ou pode sofrer remodelação patológica após um infarto do miocárdio ou em resposta à hipertensão crônica. A atrofia, ou encolhimento do coração, pode ocorrer em microgravidade (viagem espacial), perda de peso, caquexia neoplásica e outras condições em que o trabalho de bombeamento do coração é diminuído. (De Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. *N Engl J Med*.2008;358:1370-1380.)

Referências Gerais

1. Burkhoff D, Dickstein ML, Ferber P. *The Heart Simulator*. http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/heartsim/; Accessed March 14, 2015.
2. David R, Franz WM. From pluripotency to distinct cardiomyocyte subtypes. *Physiology (Bethesda)*. 2012;27:119–129.
3. von Gise A, Pu WT. Endocardial and epicardial epithelial to mesenchymal transitions in heart development and disease. *Circ Res*. 2012;110:1628–1645.
4. Moore-Morris T, Guimaraes-Camboa N, Banerjee I, et al. Resident fibroblast lineages mediate pressure overload-induced cardiac fibrosis. *J Clin Invest*. 2014;124:2921–2934.
5. Hinton RB, Yutzey KE. Heart valve structure and function in development and disease. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:29–46.
6. Heusch G, Libby P, Gersh B, et al. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure. *Lancet*. 2014;383:1933–1943.
7. Zhang R, Han P, Yang H, et al. In vivo cardiac reprogramming contributes to zebrafish heart regeneration. *Nature*. 2013;498:497–501.
8. Eulalio A, Mano M, Dal Ferro M, et al. Functional screening identifies miRNAs inducing cardiac regeneration. *Nature*. 2012;492:376–381.
9. Pasquinelli AE. MicroRNAs and their targets: recognition, regulation and an emerging reciprocal relationship. *Nat Rev Genet*. 2012;13:271–282.

Eletrocardiografia

Leonard Ganz

A eletrocardiografia, que, surpreendentemente, sofreu poucas modificações desde a sua introdução por Einthoven, no início de 1900, possibilita o registro simultâneo da ativação miocárdica de diferentes pontos de observação da superfície corpórea, permitindo, assim, a análise da ativação elétrica em diferentes regiões do miocárdio. A eletrocardiografia de superfície pode ser suplementada com registros intracardíacos, que se mostram particularmente úteis no diagnóstico e na conduta das arritmias cardíacas (Cap. 62).

Função normal e eletrocardiograma

Ativação Cardíaca Normal

A ativação elétrica do coração depende da propagação de uma frente de onda das células do marca-passo através do músculo cardíaco, assim como dos tecidos de condução especializados (Fig. 54-1). Em circunstâncias normais, as células do nó sinoatrial localizadas na porção lateral superior do epicárdio atrial direito têm a maior taxa de despolarização espontânea e, assim, constituem as células dominantes do marca-passo cardíaco (Cap. 61). Essa frente de onda elétrica se espalha pelos átrios direito e esquerdo; tratos especializados na condução, denominados feixe de Bachmann, aceleram a frente de onda de despolarização para o átrio esquerdo. A ativação elétrica atrial desencadeia a contração muscular atrial, que impulsiona o sangue através das valvas tricúspide e mitral para os ventrículos direito e esquerdo. Em geral, o nó atrioventricular (AV), onde o atraso da condução é fisiológico, atua como único conector elétrico entre os átrios e os ventrículos; os anéis das valvas AV são isolantes. A frente de onda de despolarização deixa o nó AV em direção ao feixe de His, um tecido condutor especializado capaz de condução rápida. O feixe de His bifurca em seus ramos direito e esquerdo; o feixe do ramo esquerdo se divide nos fascículos anterior e posterior esquerdos. Os ramos do feixe e suas ramificações mais distais do tecido especializado em condução são chamados sistema de Purkinje. Através desses tecidos especializados em condução, uma frente de onda despolarizante entra e se propaga pelo músculo ventricular. Assim como ocorre nos átrios, a ativação elétrica ventricular desencadeia contração muscular, a qual ejeta sangue através das valvas semilunares nas circulações pulmonar e sistêmica. Após a ativação elétrica, ou despolarização, um período de recuperação elétrica, ou repolarização, é necessário antes de a ativação ser repetida.

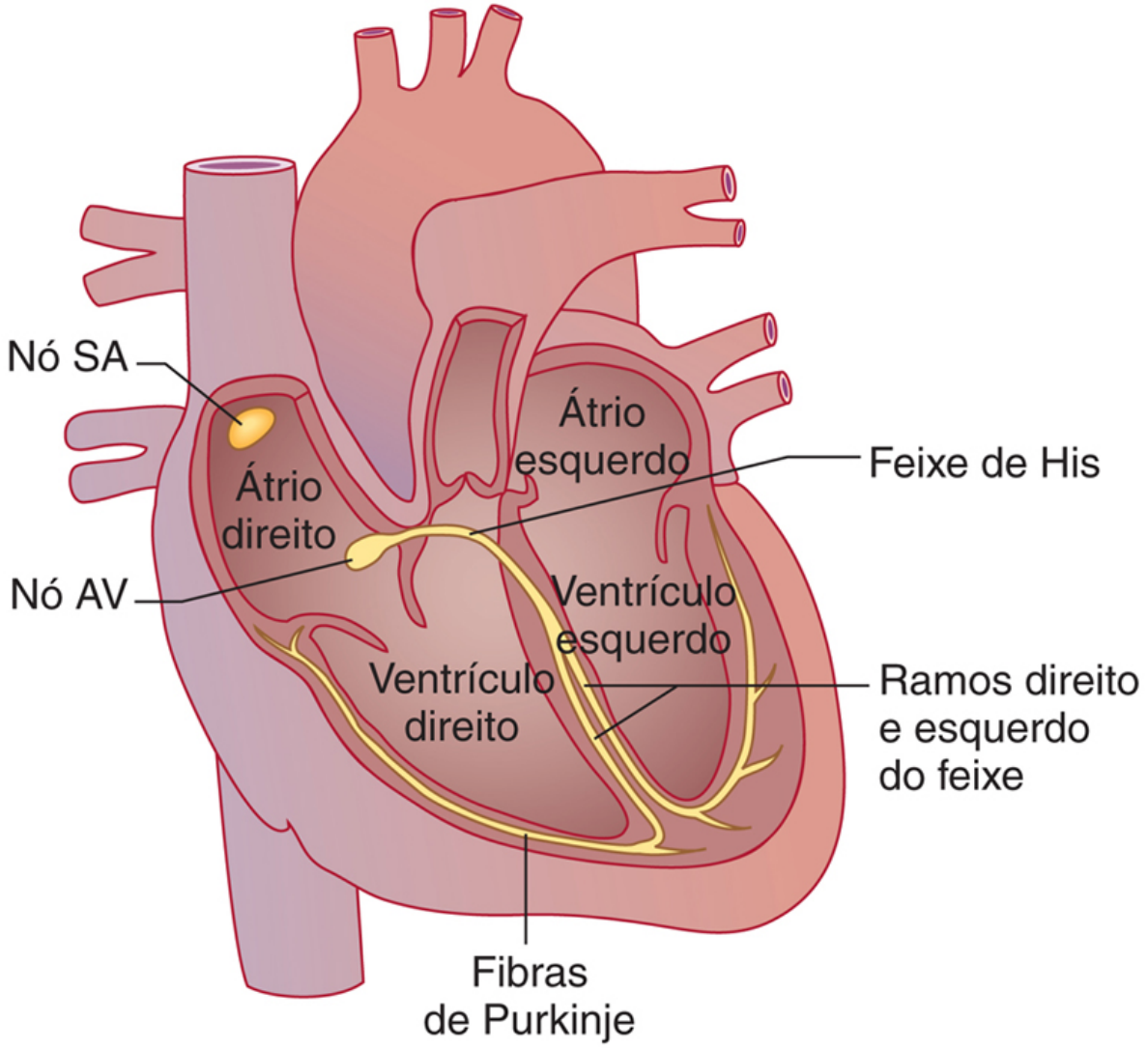

FIGURA 54-1 Sistema de condução cardíaco.
O sistema de condução normal consiste nas células do marca-passo no complexo do nó sinoatrial (SA), nos tratos de condução especializados intra-atriais (incluindo o feixe de Bachmann), no nó atrioventricular (AV), no sistema de His-Purkinje e no miocárdio atrial e ventricular em funcionamento.

No nível celular, uma organização complexa da abertura e fechamento dos canais iônicos determina o potencial de membrana durante esse processo. O fluxo de íons para dentro e para fora das células miocárdicas cria um potencial de ação que reflete a despolarização e a repolarização, assim como a despolarização espontânea das células marca-passo (Cap. 61).

Ondas Eletrocardiográficas

As ondas básicas do eletrocardiograma (ECG), denominadas em ordem alfabética, tendo início com a onda P, correspondem a esses eventos elétricos (Fig. 54-2). A onda P representa a despolarização muscular atrial; em casos de hipercalemia grave, a ativação elétrica atrial pode não ser acompanhada de ativação muscular atrial, não se visualizando a onda P. O complexo QRS representa a despolarização muscular ventricular; a disparidade entre a massa muscular ventricular e atrial normalmente rende um complexo QRS muito maior em amplitude de voltagem que a onda P. Registrado de vários pontos de observação, o complexo QRS fornece uma boa quantidade de informações acerca das estruturas e funções dos tecidos ventriculares. Em condições normais, o intervalo PR, que é o segmento desde o início da onda P até o início do complexo QRS, representa o atraso entre a despolarização atrial e ventricular. O segmento ST e a onda T (e ocasionalmente a onda U) refletem a repolarização ventricular, um processo de recuperação elétrico que deve ocorrer antes da despolarização ventricular seguinte. O ponto J (junção) indica o fim do complexo QRS e o início do segmento ST. O músculo atrial também requer repolarização antes da próxima frente de onda de despolarização. Uma vez que a massa ventricular excede em muito a massa atrial, a baixa amplitude da onda de repolarização atrial está inserida no complexo QRS e raramente se manifesta no ECG.

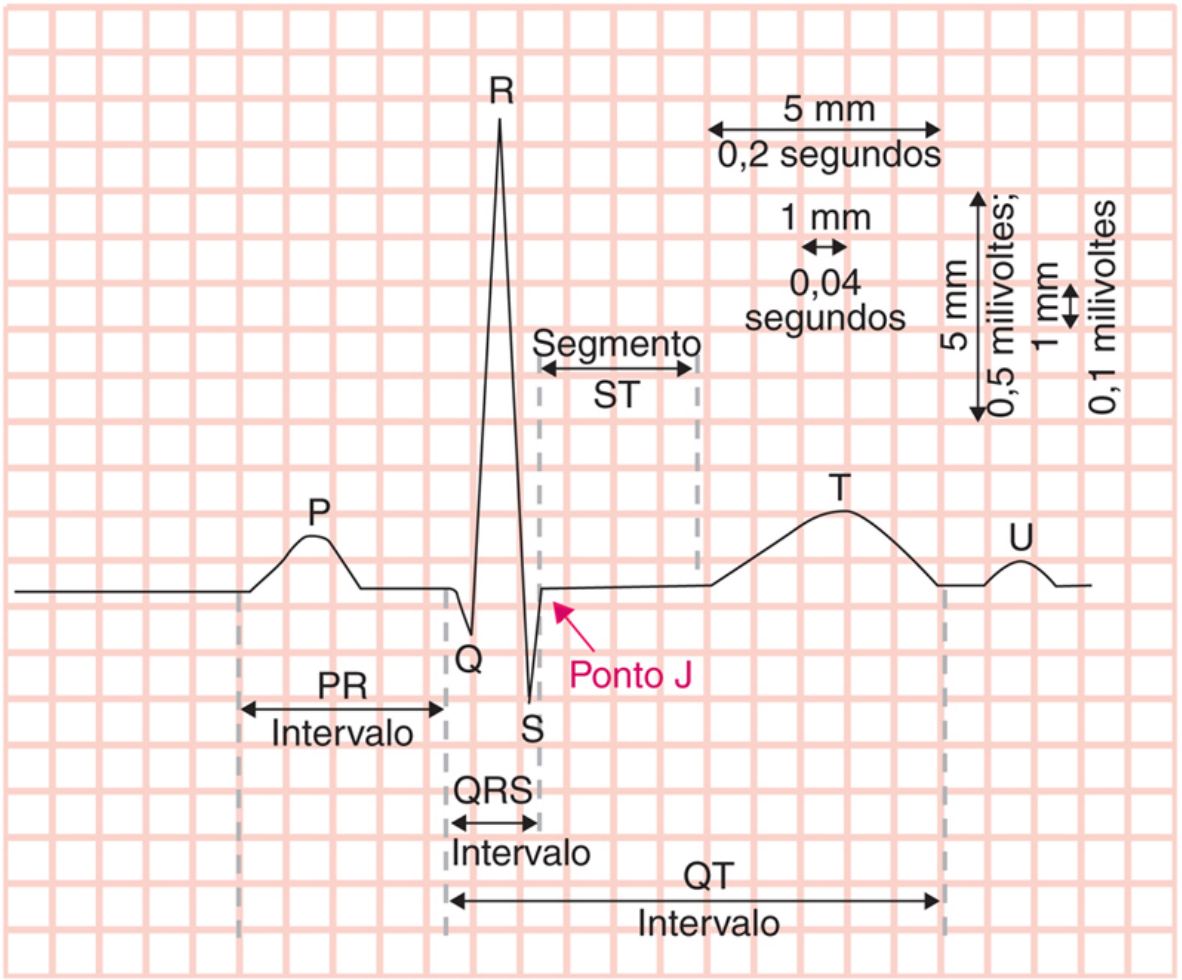

FIGURA 54-2 Inscrição de um eletrocardiograma normal (ECG).
A despolarização do nó sinoatrial não é visível na superfície do ECG; a onda P corresponde à contração mecânica atrial. O intervalo PR denota a condução por meio do músculo atrial, do nó atrioventricular e do sistema de His-Purkinje. O complexo QRS reflete a despolarização muscular ventricular. O segmento ST, a onda T e a onda U (se presente) correspondem à repolarização ventricular. O ponto J fica na junção do fim do complexo QRS e do início do segmento ST. O intervalo QT é medido desde o início do QRS ao fim da onda T. Observe as linhas quadriculadas. No eixo horizontal, cada linha de 1 mm (quadrado "pequeno") corresponde a 0,04 segundos (40 ms); um quadrado "grande" denota 0,2 segundos (200 ms). No eixo vertical, 1 mm (quadrado pequeno) corresponde a 0,1 mV; 10 mm (dois quadrados grandes), portanto, denotam 1 mV.

Um achado no ECG raramente visualizado, a onda J (de Osborn), rompe com a convenção alfabética das demais ondas eletrocardiográficas. Definida como uma deflexão positiva no curso descendente do QRS ou no ponto J, a onda J é visualizada principalmente na hipotermia (Fig. 54-3). Também foi descrita na hipercalemia e na lesão cerebral, podendo aumentar o risco de fibrilação ventricular idiopática (ver adiante).

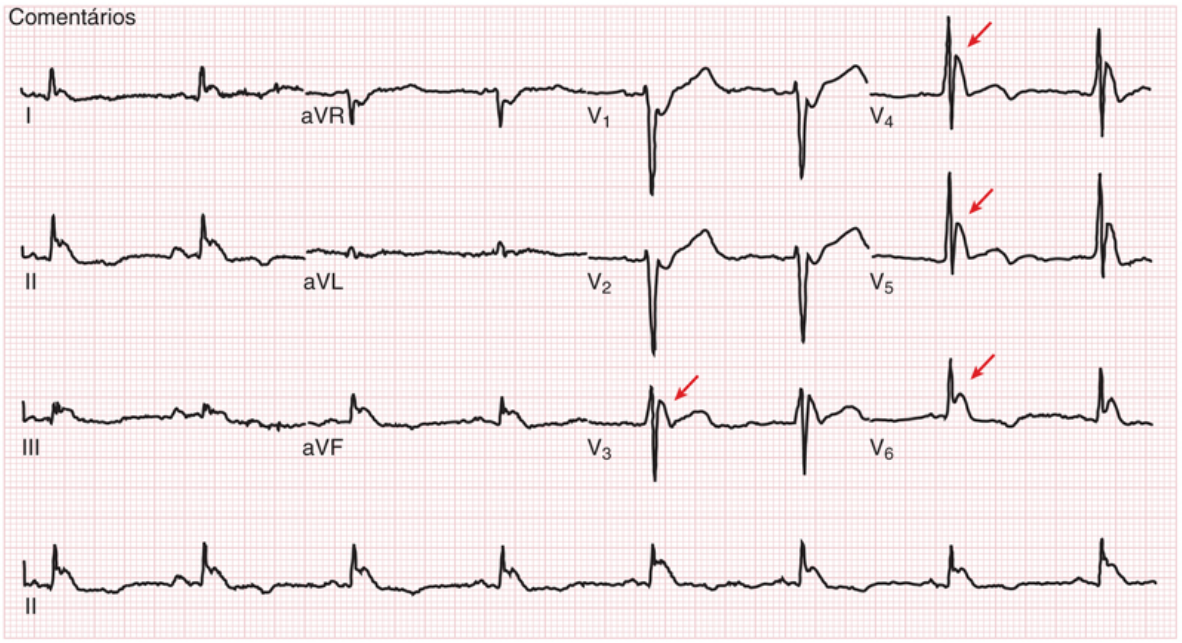

FIGURA 54-3 Onda J (de Osborn).
Esse ECG foi registrado em uma mulher de 40 anos, diabética, com hipotermia profunda (26,6° C), cetoacidose diabética e hipocalemia. Observe as enormes ondas J nas derivações V_3 a V_6 (*setas*) e ondas J pequenas nas derivações DI, DII, DIII e aVF. Outros achados notáveis incluem bradicardia sinusal e prolongamento do QT.

Eletrocardiograma-Padrão

O ECG-padrão é registrado em papel milimétrico com linhas quadriculadas de 1 mm (quadrados "pequenos") assim como 5 mm (quadrados "grandes") (consulte a Fig. 54-2). A amplitude de voltagem é medida no eixo vertical (normalmente 10 mm equivalem a 1 mV), e o tempo, no eixo horizontal. Devido à velocidade de registro do ECG de 25 mm/s, cada 1 mm (quadrado "pequeno") representa 0,04 segundos (40 milissegundos), e cada 5 mm (quadrado "grande") equivalem a 0,2 segundos (200 milissegundos). Esses parâmetros de padronização podem ser modificados em circunstâncias incomuns, mas tais modificações são usualmente impressas no ECG.

O ECG-padrão é registrado por um período de dez segundos, embora uma tira de ritmo ou do monitor possa ser gravada por mais tempo, se necessário. Várias derivações são normalmente registradas simultaneamente por toda a página. As derivações usuais agrupadas incluem I, II e III; aVR, aVL e aVF; V_1, V_2 e V_3; e V_4, V_5 e V_6 (ver adiante). Cada grupo de derivações é registrado durante 2,5 segundos. Uma tira ritmo de única derivada (ou multiderivada) é registrada na base da página por dez segundos. Assim, à medida que o ECG vai sendo registrado da esquerda para a direita, veem-se dez segundos de atividade cardíaca, e cada complexo é registrado simultaneamente em múltiplas derivações.

Intervalos Normais

Cada uma das várias ondas e dos intervalos do ECG apresenta faixas normais, definidas a partir de um grande número de registros eletrocardiográficos em (presumivelmente) indivíduos saudáveis (Tabela 54-1; consulte a Fig. 54-2).

Tabela 54-1

Intervalos eletrocardiográficos normais

Frequência cardíaca	50 a 100 batimentos por minuto
Duração da onda P	< 0,12 s (120 ms)
Intervalo PR	0,09 a 0,20 s (90 a 200 ms)
Duração do QRS	0,075 a 0,11 s (75 a 110 ms)
QTc	homens: 0,39 a 0,45 s (390 a 450 ms); mulheres: 0,39 a 0,46 s (390 a 460 ms)
Eixo QRS	−30 a +90 graus

O intervalo RR (ou intervalo PP), que é medido da onda R à onda R (ou da onda P à onda P), permite que se calcule a frequência cardíaca. Como um minuto tem 60.000 milissegundos, a frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto pode ser facilmente calculada a partir de cada intervalo RR ou PP em milissegundos:

$$FC = \frac{60.000}{RR}$$

Embora a frequência cardíaca normal em repouso tenha sido tradicionalmente definida entre 60 a 100 batimentos por minuto, a faixa de 50 a 90 em repouso pode refletir melhor a fisiologia normal. Quando a frequência cardíaca é grosseiramente irregular, como na fibrilação atrial (Cap. 64), o intervalo RR pode ser medido pelo número de ciclos cardíacos para se estimar a frequência cardíaca. Como o registro-padrão do ECG é de dez segundos no tempo, a frequência cardíaca (batimentos por minuto) equivale ao número de complexos QRS registrados em um ECG-padrão multiplicado por 6. Como alternativa, num ritmo regular, a frequência cardíaca pode ser rapidamente estimada contando-se o número de quadrados grandes entre os complexos QRS consecutivos ou ondas P (*i. e.*, 2 quadrados grandes = 150 batimentos por minuto, 3 quadrados grandes = 100 batimentos por minuto, 4 quadrados grandes = 75 batimentos por minuto, 5 quadrados grandes = 60 batimentos por minuto, e assim por diante).

Duração da Onda P

A duração da onda P, do início ao fim, é usualmente menor que 0,12 segundos (120 milissegundos, três quadrados pequenos) em comprimento. Uma onda P mais larga reflete atraso na condução intra ou interatrial, ou em ambas. Anormalidades na amplitude da onda P, em sua morfologia e em seu eixo podem refletir um alargamento atrial.

Intervalo PR

O intervalo PR, medido desde o início da onda P até o início do complexo QRS, normalmente dura entre 0,09 a 0,2 segundos (90 a 200 milissegundos). Uma condução AV com um intervalo PR superior a 0,2 segundos é, tradicionalmente, denominada *bloqueio AV de primeiro grau*, mas *atraso na condução AV* pode ser um termo mais adequado.

A condução através do tecido atrial, do nó AV e do sistema de His-Purkinje contribui para o intervalo PR. Quando o intervalo PR é prolongado, o atraso está geralmente presente no nó AV, embora outros locais de atraso sejam possíveis. No *Framingham Heart Study*, o prolongamento do intervalo PR foi associado ao aumento no risco de fibrilação atrial, à probabilidade mais elevada de mais tarde um marca-passo ser necessário e a um índice de mortalidade global superior. Um intervalo PR curto pode refletir pré-excitação ventricular (síndrome de Wolff-Parkinson-White), ritmo juncional ou condução nodal AV reforçada.

Complexos QRS

O complexo QRS, que reflete a ativação elétrica do músculo ventricular, fornece informações importantes nos pacientes com doença arterial coronariana, cardiomiopatias, anormalidades metabólicas e outras condições. As letras maiúsculas (Q, R, S) denotam deflexões de alta amplitude (≥ 5 mm ou 0,5 mV), enquanto as letras minúsculas (q, r, s) significam deflexões de baixa amplitude (< 5 mm ou 0,5 mV). As ondas Q, q, S e s são excursões negativas a partir da linha de base isoelétrica, enquanto as ondas R e r são deflexões positivas. As ondas Q e q são deflexões inicialmente negativas, e as ondas S e s são deflexões negativas que seguem uma deflexão positiva (onda R ou r); um complexo QS é uma deflexão inteiramente negativa. Ondas Q podem refletir infarto do miocárdio prévio (Cap. 73). As ondas R' ou r' se referem a uma segunda deflexão positiva que se segue após uma onda S (ou s). A duração do complexo QRS reflete o tempo necessário para ocorrer despolarização ventricular. Em geral, a ativação ventricular requer pelo menos 0,075 segundos (75 milissegundos, aproximadamente dois quadrados pequenos). Tem havido algum debate a respeito do limite superior da variação normal para a duração do QRS; um documento de consenso especificou 0,11 segundos (110 milissegundos, quase três quadrados pequenos). Se a duração do QRS for prolongada, um atraso da condução intraventricular e interventricular (ou ambos) estará presente. Os padrões particulares de atraso da condução interventricular são designados como bloqueios de ramo (ver adiante).

Intervalo QT

O intervalo QT, que reflete a repolarização ventricular, é medido a partir do início do complexo QRS até o final da onda T. Em geral, o intervalo QT é medido nas derivações DII, V_5 e V_6 (ver adiante) e reportado como o intervalo mais longo das três derivações, em média de três a cinco ciclos. Se o intervalo QT não puder ser medido de forma precisa nessas derivações, outras derivações podem ser utilizadas. O intervalo QT deve ser corrigido para permitir a comparação desse intervalo em diferentes frequências cardíacas. A fórmula de Bazett define o intervalo QT corrigido (QTc) como:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

A fórmula de Bazett funciona razoavelmente bem em frequências cardíacas na faixa normal, porém superestima o intervalo QT em frequências altas e o subestima em frequências baixas. Embora fórmulas mais complexas para a correção do intervalo QT em diferentes frequências cardíacas tenham sido desenvolvidas, nenhuma delas alcançou amplo uso clínico. Ritmos irregulares (principalmente fibrilação atrial) complicam o cálculo do QTc. Alguns investigadores recomendam medir pelo menos três intervalos QT para se obter uma média e, em seguida, usar o intervalo RR médio durante dez ciclos na fórmula de Bazett. A fórmula de Fridericia:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

pode realmente ser mais precisa do que a fórmula de Bazett na fibrilação atrial.[1]

A presença de uma onda U complica a medição do intervalo QT (e, assim, o QTc), pois nem sempre fica claro onde a onda T termina e se a onda U deve ser incluída em um intervalo QTU. Se for obtida uma linha de base isoelétrica entre as ondas T e U, em geral a onda U não é incluída no intervalo QT. Se a onda T se "funde" à onda U sem atingir a linha de base isoelétrica, a onda U é incluída no intervalo QT (ou QTU). O QTc em um dado paciente pode variar um pouco durante o curso do dia e tende a ser ligeiramente mais longo em mulheres jovens e de meia-idade que em homens. O limite superior de um QTc normal é algo discutível, porém costuma usar-se um ponto de corte de 0,45 segundos (450 milissegundos) em homens e de 0,46 segundos (460 milissegundos) em mulheres. O intervalo QT é sensível ao efeito de drogas, assim como às alterações eletrolíticas e metabólicas. Pacientes com complexos QRS alargados apresentam, com frequência, intervalos QT e QTc prolongados. Nesses pacientes, o intervalo JT (desde o ponto J até o final da onda T) pode ser um índice de repolarização mais preciso, mas não foram estabelecidos os padrões normais.

Pacientes com QTc prolongado, quer congênito, quer adquirido, podem estar em risco para taquicardia ventricular tipo *torsades de pointes* (Cap. 65). Um intervalo QTc curto (< 390 milissegundos) é incomum, e o paciente raro com síndrome do QT curto está em risco para arritmias ventriculares malignas. Tanto intervalos QTc curtos quanto longos estão associados a um risco superior de desenvolver fibrilação atrial, mesmo na ausência de doença cardíaca estrutural subjacente.[2]

Derivações Eletrocardiográficas

O registro de um ECG simples permite o cálculo da frequência cardíaca e, muitas vezes, o diagnóstico preciso do ritmo cardíaco. Quando o ECG é registrado em múltiplas derivações de modo simultâneo, é possível inferir a direção (ou o vetor) da ativação, assim como a frente da onda elétrica movimentando-se através do coração. Embora seja possível a utilização de diferentes sistemas de derivações (e alguns sejam empregados em pesquisas clínicas), o ECG-padrão utiliza 12 derivações a partir de 12 diferentes pontos de observação, registrados com dez eletrodos, seis no tórax e quatro nos membros. Na realidade, apenas três derivações dos membros são utilizadas para gerar os registros; a derivação da perna direita serve como derivação terra. As derivações dos membros, denominadas derivações do plano frontal, geram os registros das derivações bipolares e unipolares aumentadas. Os eletrodos do tórax ou precordiais realizam registros unipolares. As derivações bipolares registram a diferença do potencial entre dois eletrodos na pele. Nos registros unipolares, a derivação de interesse, o eletrodo explorador, é comparada com um eletrodo de referência. Por convenção, uma deflexão positiva é registrada se a frente de onda elétrica se movimentar em direção ao eletrodo positivo num par bipolar, ou em direção ao eletrodo explorador em uma derivação unipolar.

As derivações bipolares dos membros medem a diferença de potencial entre os eletrodos em pares e os eletrodos dos membros, e muito se assemelham aos registros originais obtidos pelo galvanômetro de corda de Einthoven. A derivação DI compara o braço direito (negativo) e o braço esquerdo (positivo); a derivação DII, o braço direito (negativo) e a perna esquerda (positiva); e a derivação DIII, o braço esquerdo (negativo) e a perna esquerda (positiva) (E-Fig. 54-1). Como a direção da despolarização atrial e ventricular se afasta do braço direito rumo ao braço esquerdo, uma onda P e um complexo QRS positivos são, em geral, registrados na derivação DI. De modo semelhante, a onda P e o complexo QRS são positivos nas derivações DII e DIII na condução sinusal normal, pois a ativação atrial e ventricular se processa em uma direção craniocaudal.

As derivações aVR, aVL e aVF são derivações unipolares aumentadas em que o potencial de cada membro é comparado com o eletrodo de referência. Para uma derivação aVR, o potencial do braço direito é comparado com uma referência composta dos eletrodos do braço esquerdo e da perna esquerda. A derivação aVL compara o potencial do braço esquerdo com uma referência composta pela combinação dos eletrodos do braço direito e da perna esquerda; a aVF compara a perna esquerda com uma referência dos braços direito e esquerdo. Como a ativação atrial e ventricular normalmente se movimenta da direita para a esquerda e em direção craniocaudal, a onda P e o complexo QRS são negativos na derivação aVR, porém positivos na derivação aVF. Na derivação aVL, a onda P e o complexo QRS são geralmente positivos, embora um complexo rS possa ser registrado, especialmente em pacientes jovens.

Os eletrodos precordiais se posicionam em pontos específicos da parede torácica (E- -Fig. 54-2A). Essas derivações unipolares comparam o potencial elétrico entre os eletrodos torácicos e um eletrodo de referência, denominado terminal central de Wilson. O terminal central de Wilson combina os potenciais dos braços direito e esquerdo, e também da perna esquerda, por meio dos resistores de 5.000 Ω. As seis derivações precordiais definem a ativação atrial e ventricular com relação ao plano transversal através do coração (E-Fig. 54-2B). Nesse plano, a ativação atrial se movimenta da direita para a esquerda. A ativação ventricular inicial envolve o septo e se direciona da esquerda para a direita; a despolarização do ventrículo esquerdo, que é dominante em relação ao ventrículo direito devido à maior massa miocárdica, dirige-se apical e lateralmente. Na derivação V_1, à direita do esterno, a onda P é bifásica (refletindo a ativação atrial direita e, a seguir, esquerda). A ativação inicial do septo ventricular leva à inscrição da onda r, enquanto a ativação subsequente, distanciando-se de V_1, registra uma onda S dominante. Na derivação V_6, a onda P é positiva e a despolarização inicial do septo leva à inscrição de uma pequena onda q "septal" (em geral, ≤ 0,02 segundos). A despolarização ventricular subsequente registra uma onda R dominante.

As derivações direitas devem ser registradas em casos de suspeita de anormalidade do ventrículo direito. V_3R é a imagem em espelho da derivação V_3 e, em geral, é registrada em pacientes pediátricos devido à possibilidade de doenças cardíacas congênitas. Nos adultos, a elevação do segmento ST em V_3R é razoavelmente específica para a presença de infarto de ventrículo direito em pacientes avaliados durante episódios de infarto agudo miocárdico da parede inferior.

Eixo

O eixo de ativação elétrica pode ser definido no eixo plano frontal pela combinação das derivações bipolares e unipolares aumentadas dos membros (E-Fig. 54-3A). Por convenção, o eixo paralelo à derivação DI, em direção ao braço esquerdo, é chamado de 0 grau. Um eixo de plano frontal entre −30 e +90 graus é normal; outros eixos são anormais (Fig. 54-4). O desvio do eixo direito além de +90 graus é uma variante normal em crianças e adolescentes. O eixo do plano frontal pode ser estimado pela identificação da derivação periférica em que o complexo QRS é praticamente isoelétrico (deflexões positivas e negativas similares); o eixo é perpendicular a essa derivação (Fig. 54-3B). Como duas linhas apontando separadamente em 180 graus podem ser traçadas perpendicularmente a qualquer linha, o exame de outras derivações dos membros define a direção para a qual o eixo aponta. Se o complexo QRS for positivo em qualquer derivação dos membros, o eixo será orientado rumo a essa derivação, e não se distancia dela. De forma alternativa, o eixo tem orientação normal se os complexos QRS forem primariamente positivos nas derivações DI e DII.

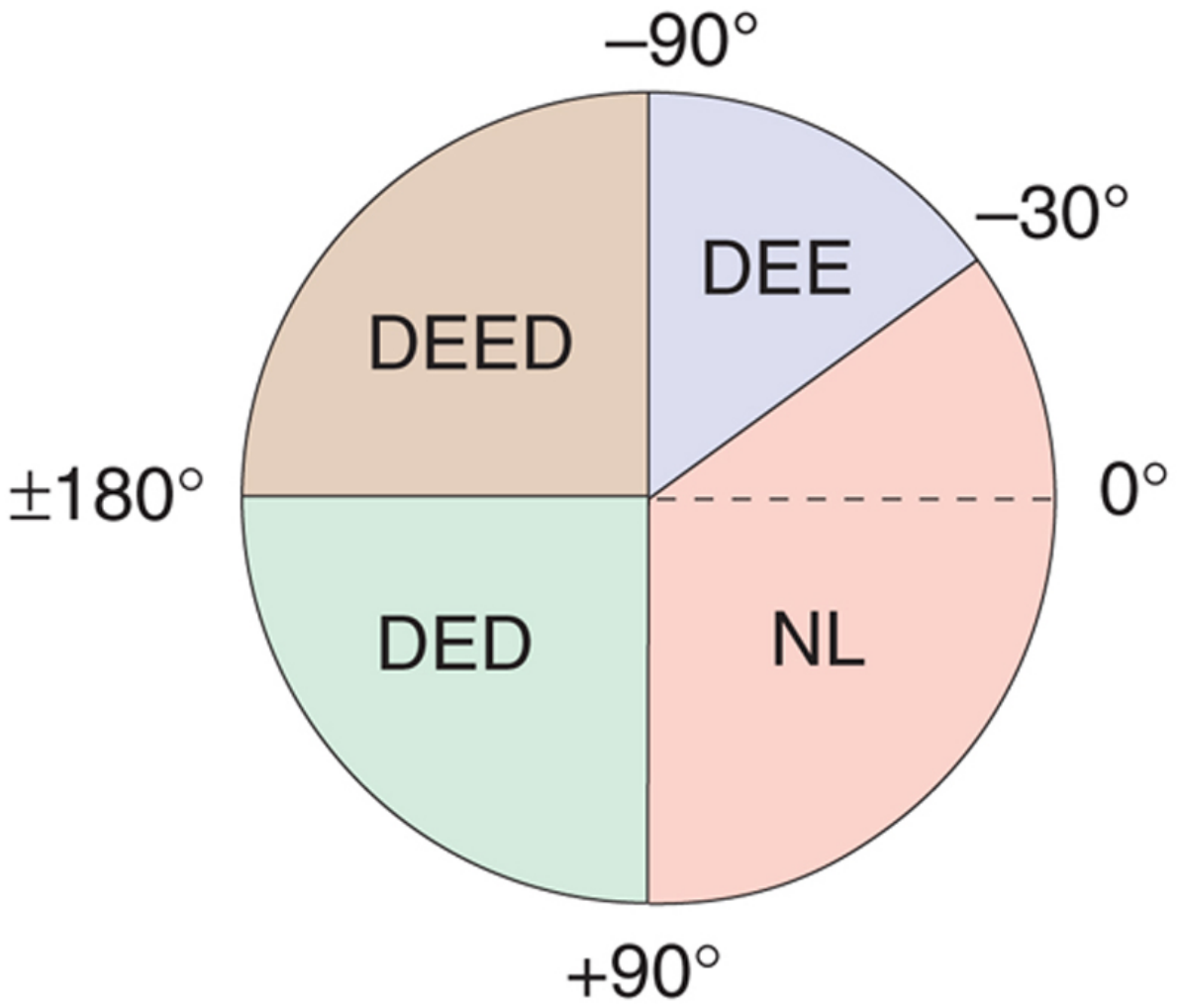

FIGURA 54-4 Gráfico dos eixos do plano frontal.
Normal (NL) = −30 a +90 graus; desvio do eixo para a esquerda (DEE) = − 30 a −90 graus (moderado, −30 a −45 graus; acentuado, −45 a −90 graus); desvio do eixo para a direita (DED) = +90 a +180 graus (moderado, +90 a +120 graus; acentuado, +120 a +180 graus); desvio extremo do eixo para a direita (DEED) = −90 a ±180 graus. O DED brando é considerado normal em crianças, adolescentes e jovens adultos.

O eixo não é definido por meio das derivações precordiais. Ao contrário, como sua progressão típica nas derivações V_1 a V_6 é de um complexo QRS predominantemente negativo para positivo, o ponto de transição costuma ser definido como aquele em que a amplitude da onda R começa a exceder a amplitude da onda S. A rotação no sentido horário (zona de transição em V_4 ou posterior) pode predizer maior risco de eventos coronários, e a rotação no sentido anti-horário (zona de transição em V_3 ou mais cedo), menor risco de eventos.[3]

Abordagem para interpretar o eletrocardiograma

Uma interpretação do ECG em etapas garante que nenhum aspecto deixa de ser analisado (Tabela 54-2).

Tabela 54-2

Abordagem em etapas para interpretar o eletrocardiograma

Estimar a frequência cardíaca
Definir o ritmo cardíaco (regular *versus* irregular; relação das ondas P com os complexos QRS)
Mensurar os intervalos (PR, duração do QRS, QT)
Calcular/estimar o QTc
Estimar o eixo QRS
Examinar a morfologia, a duração e o eixo da onda P
Examinar a progressão e a transição dos complexos QRS nas derivações precordiais
Examinar os complexos QRS nos agrupamentos regionais (derivações septais [V_1, V_2], derivações anteriores [V_2, V_3, V_4], derivações laterais [DI, aVL, V_5, V_6], derivações inferiores e posteriores [DII, DIII, aVF, V_1, V_2])
Examinar os segmentos ST nos agrupamentos regionais
Examinar as ondas T nos agrupamentos regionais

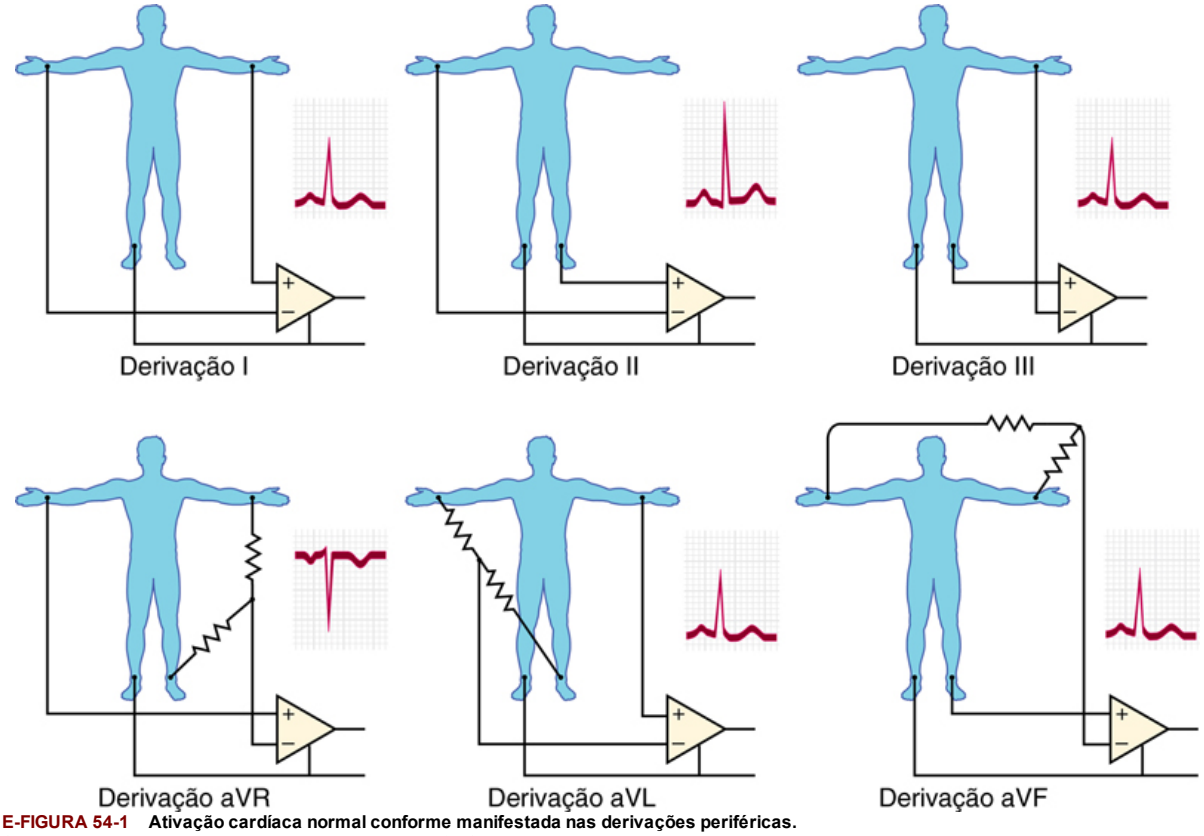

E-FIGURA 54-1 Ativação cardíaca normal conforme manifestada nas derivações periféricas.
Sob circunstâncias normais, as ondas P e o complexo QRS são normalmente positivos nas derivações DI, DII, DIII e aVF e invertidos na aVR. Na derivação aVL, as ondas P são geralmente positivas, embora os complexos QRS possam ser positivos ou negativos. O eletrodo da perna direita serve para aterrar o sistema.

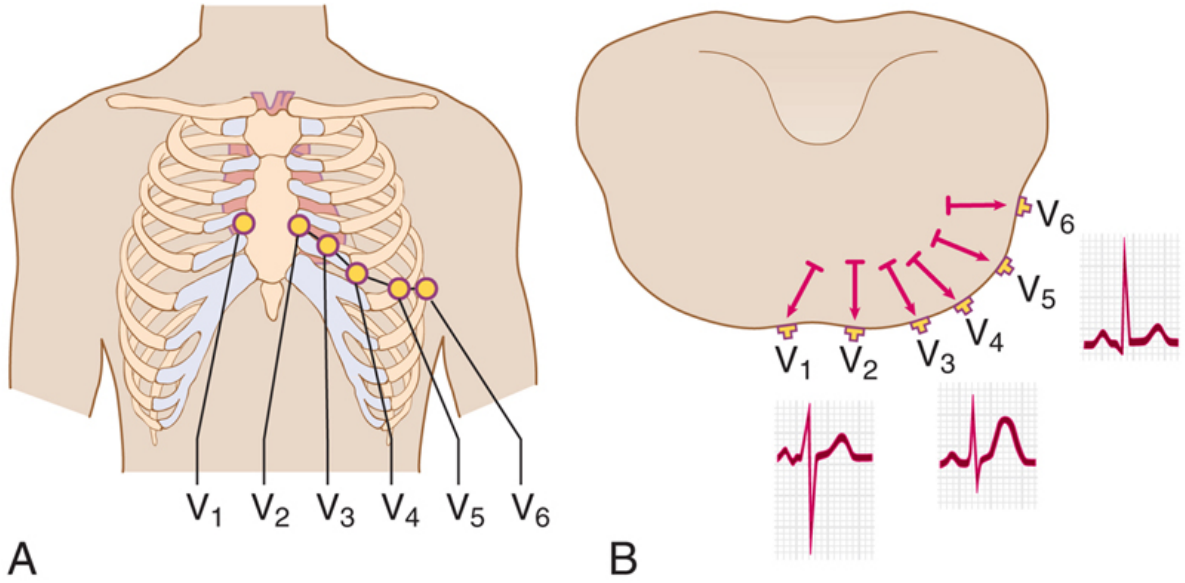

E-FIGURA 54-2 Derivações precordiais.
A, Posicionamento das derivações precordiais na parede torácica. **B**, Ativação cardíaca normal conforme manifestada nas derivações precordiais. Observe a onda r pequena e a onda S profunda na derivação V_1, a transição ao redor de V_3 ou V_4, e a onda q "septal" e a onda R grande na derivação V_6.

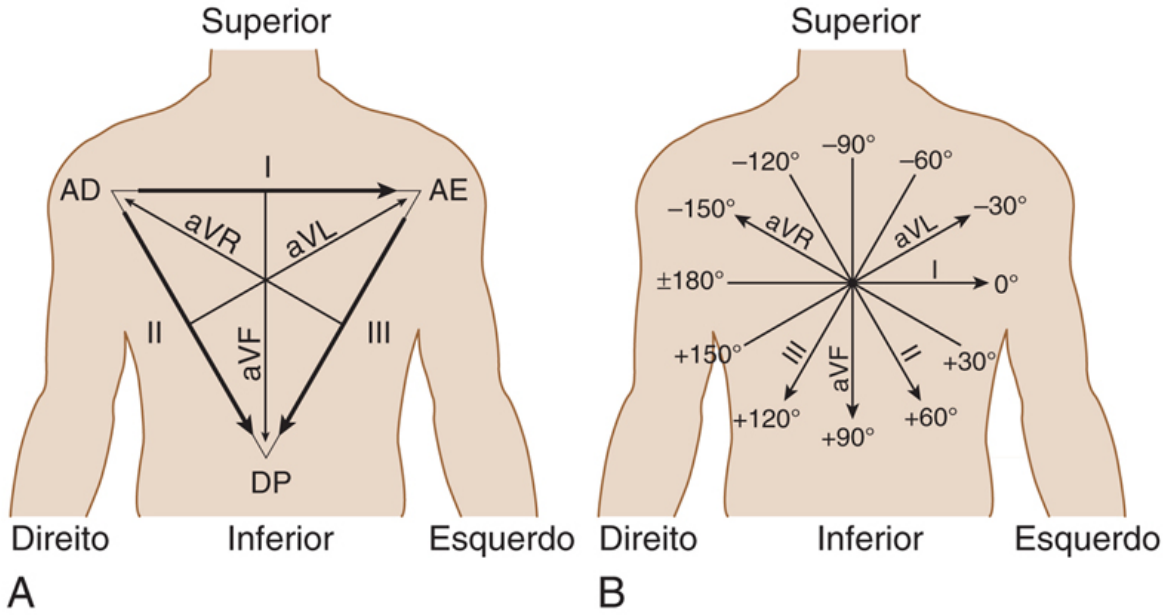

E-FIGURA 54-3 Eixo da ativação elétrica.
A, Vetores para as derivações dos membros no plano frontal. **B**, Referência hexaxial para determinação do eixo do plano frontal. Observe que os vetores para as derivações DI, DII e DIII estão na mesma direção como em **A**, mas agora, como nas derivações do membro aumentado, esses vetores-padrão foram movidos de modo que se originassem do centro da figura. AD = átrio direito; AE = átrio esquerdo; DP= derivações periféricas.

Eletrocardiograma Normal

A Figura 54-5 é um exemplo de ECG normal. Observa-se um ritmo sinusal na frequência de 78 batimentos por minuto, com variações mínimas nos intervalos RR (arritmia sinusal). O intervalo PR, a duração do complexo QRS e o QTc são normais. O complexo QRS é praticamente isoelétrico em aVL e, assim, o eixo QRS será perpendicular à derivação aVL. Como o eixo de aVL aponta para −30 graus, o eixo do QRS deve estar aproximadamente entre −120 ou +60 graus. Como o QRS é positivo nas derivações DI e DII (ondas R amplas), o eixo QRS está aproximadamente em +60 graus. A transição nas derivações precordiais ocorre entre V_3 e V_4. A onda P é bifásica na derivação V_1 e positiva nas outras derivações precordiais. As ondas q "septais" refletem não um infarto septal, mas a despolarização precoce septal normal, e estão presentes em V_5 e V_6. Pequenas ondas q, uma variante do normal, são vistas nas derivações inferiores.

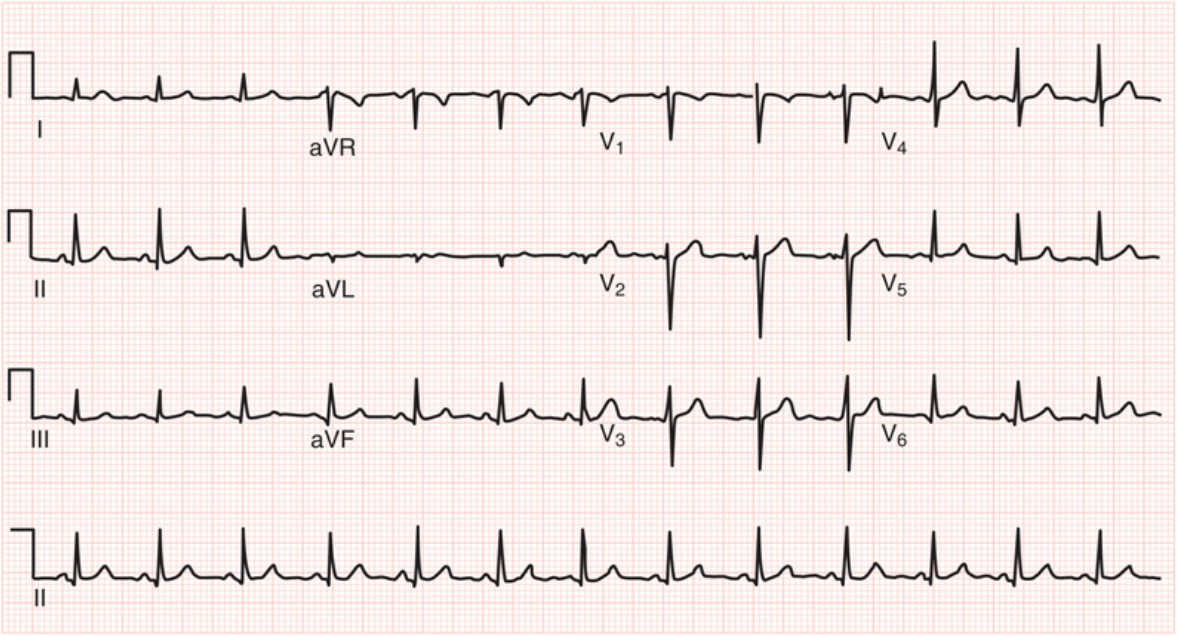

FIGURA 54-5 Eletrocardiograma normal.
A frequência cardíaca é de aproximadamente 78 batimentos por minuto, com uma pequena irregularidade. Arritmia sinusal está presente. O eixo é de cerca de +60 graus. Os intervalos PR, QRS e QT são de cerca de 140, 90 e 360 ms, respectivamente. A morfologia, a duração e o eixo da onda P são normais. A transição é pelo menos na derivação V_4. Não há presença de nenhuma onda Q anormal. Os segmentos ST são isoelétricos e as ondas T concordam com os complexos QRS.

Eletrocardiograma Anormal

A eletrocardiografia de pacientes com doença arterial coronariana é revisada nos Capítulos 71 a 73,[4] e as arritmias, nos Capítulos 61 a 66.

Anormalidades na Condução e Desvios de Eixo

Anormalidades no sistema especializado em condução (*i. e.*, o sistema de His-Purkinje) refletem ausência ou lentidão da condução numa estrutura em particular (Tabela 54-3e Fig. 54-6). Bloqueios fasciculares esquerdos anteriores ou posteriores não prolongam a duração normal do complexo QRS além de 120 milissegundos. Bloqueios incompletos de ramo se referem aos padrões QRS que são morfologicamente similares a bloqueios de ramo esquerdo ou direito, mas com uma duração inferior a 0,12 segundos (120 milissegundos). Um atraso na condução interventricular é geralmente definido como uma duração QRS superior a 0,11 segundos (110 milissegundos). Quando o QRS tem duração de pelo menos 0,12 segundos (120 ms), geralmente apresenta a configuração de um bloqueio específico de ramo. Um bloqueio de ramo esquerdo isolado em um indivíduo saudável está associado a um risco duas vezes superior para desenvolver um evento cardiovascular ou morte de causa cardiovascular. Como resultado, esse achado deve acionar uma avaliação para possível doença cardíaca. Em comparação, um bloqueio completo de ramo direito geralmente não foi associado a risco aumentado, embora um estudo tenha sugerido risco 30% maior na mortalidade cardiovascular.[5]

Tabela 54-3

Bloqueios fasciculares (divisionais) e de ramos

	DURAÇÃO DO QRS	EIXO	MORFOLOGIA QRS	SEGMENTOS ST E ONDAS T
BDAS	< 0,12 s (120 ms)	–45 A –90 graus	Transição tardia através do precórdio	Normal
			qR em aVL	
BDPI	< 0,12 s (120 ms)	+90 a +180 graus	Transição tardia através do precórdio	Normal
			rS em I, aVL	
			qR em III, aVF	
BRD	≥ 0,12 s (120 ms)	Normal	rsŕ, rsŔ, rSŔ em V_1 (e usualmente V_2); S ampla em V_6 e I	Discordante em V_1 e V_2
BRD com BDAS	≥ 0,12 s (120 ms)	–45 a 90 graus	rsŕ, rsŔ, rSŔ em V_1 (e usualmente V_2); S ampla em V_6 e I	Discordante em V_1 e V_2
BRD com BDPI	≥ 0,12 s (120 ms)	+ 90 a +180 graus	rsŕ, rsŔ, rSŔ em V1 (e usualmente V2 (S ampla em V_6 e I)	Discordante em V_1 e V_2
BRE	≥ 0,12 s (120 ms)	Variável	rS ou QS em V_1 (S ampla e entalhada); R ampla e entalhada sem q em V_5, V_6 e I	Discordante em V_1 a V_6
			R ampla e entalhada com ou sem q pequeno em aVL	

DEE = desvio do eixo para a esquerda; BDAS = bloqueio divisional anterossuperior esquerdo; BRE = bloqueio de ramo esquerdo; BDPI = bloqueio divisional posteroinferior do ramo esquerdo; BRD = bloqueio do ramo direito.

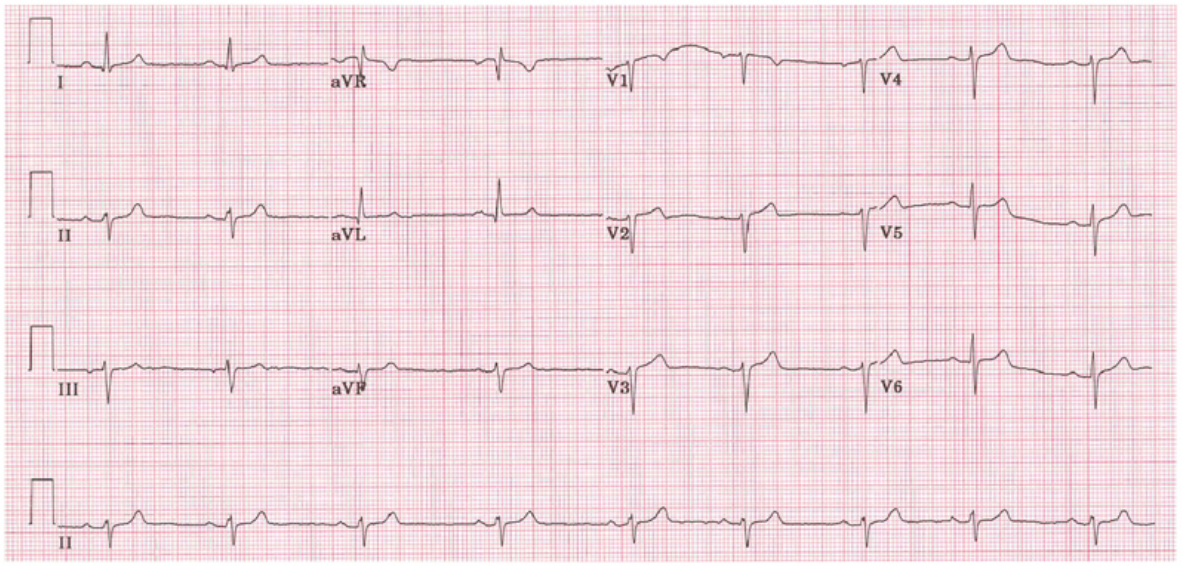
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

A

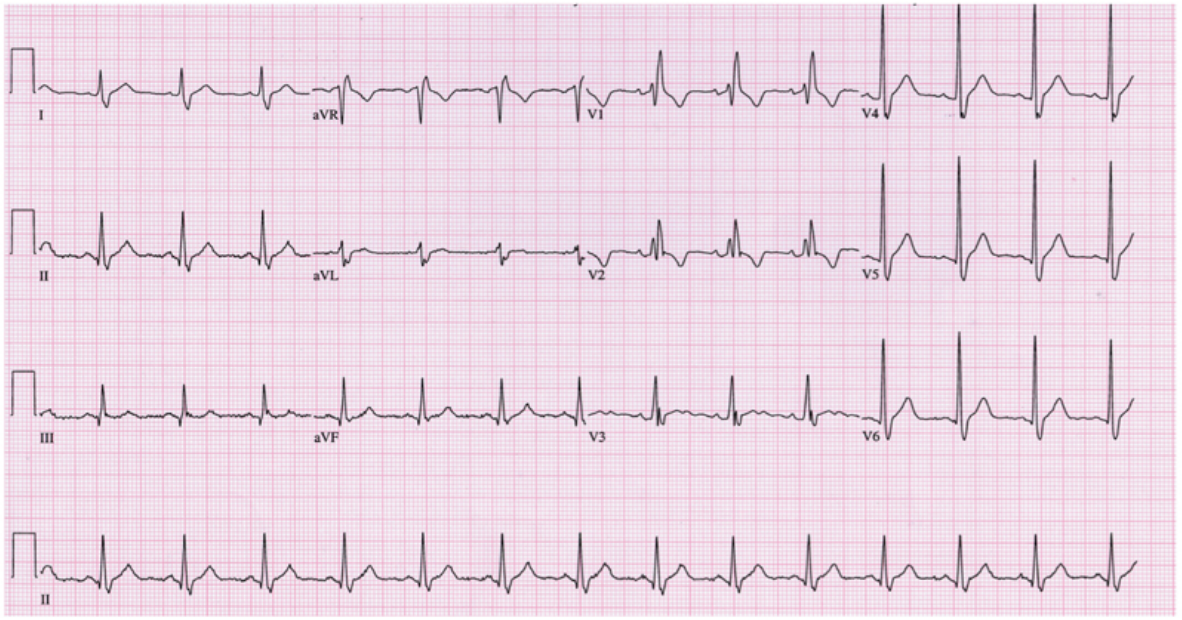
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

B

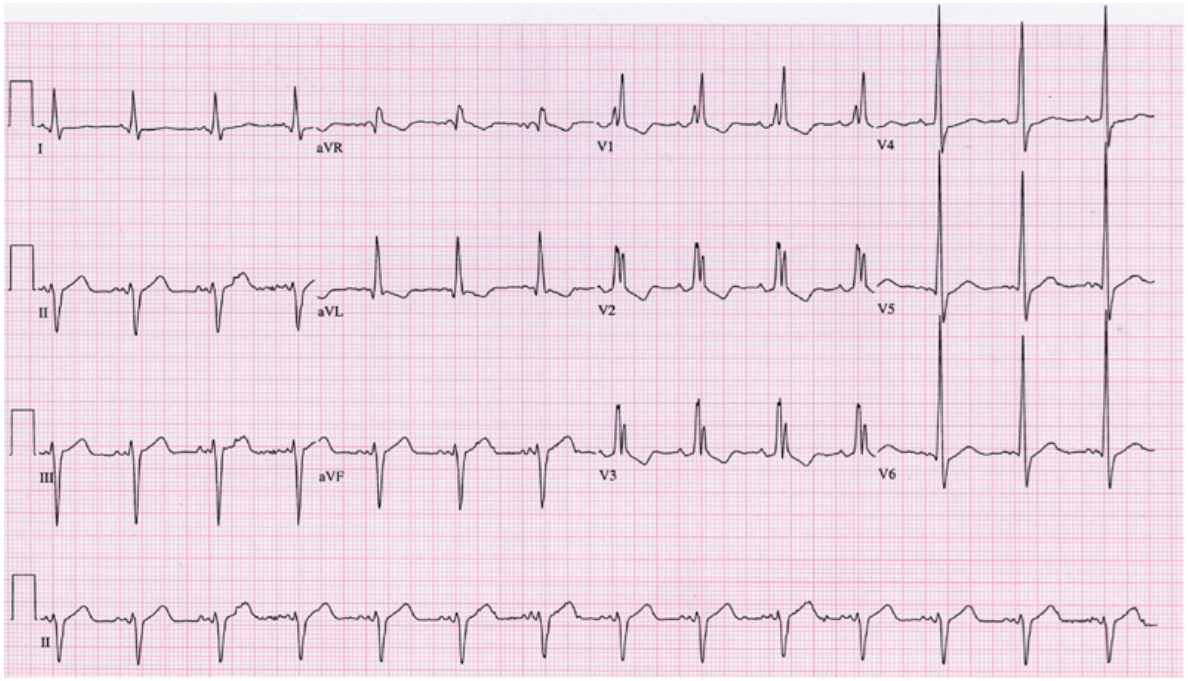
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

C

I
aVR
V1
V4

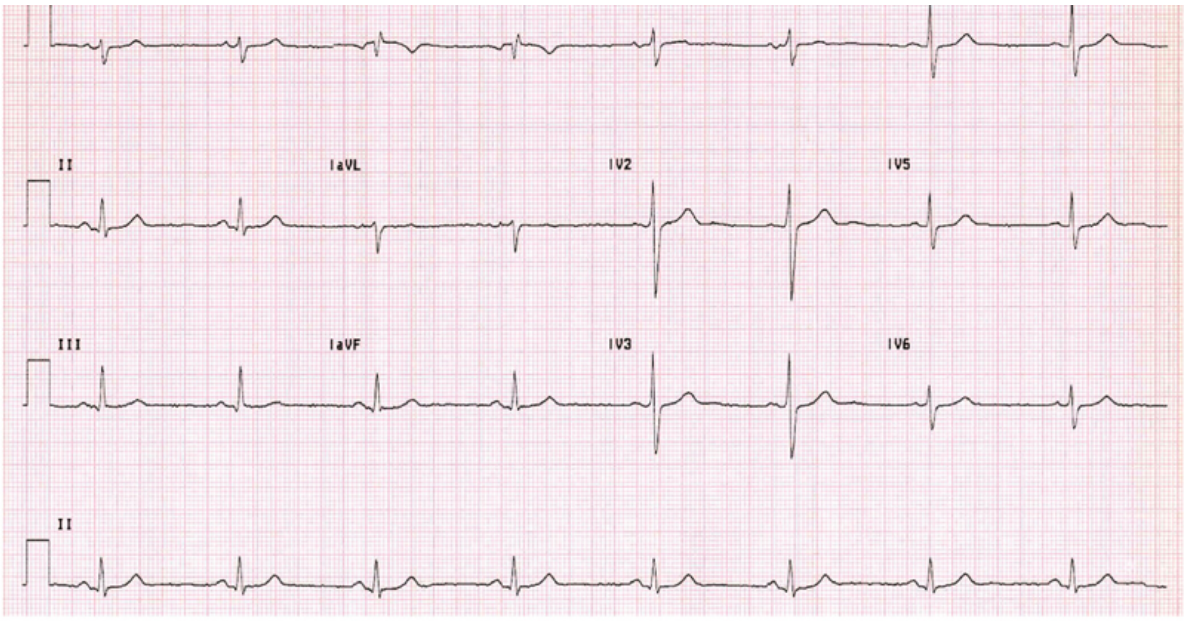

D

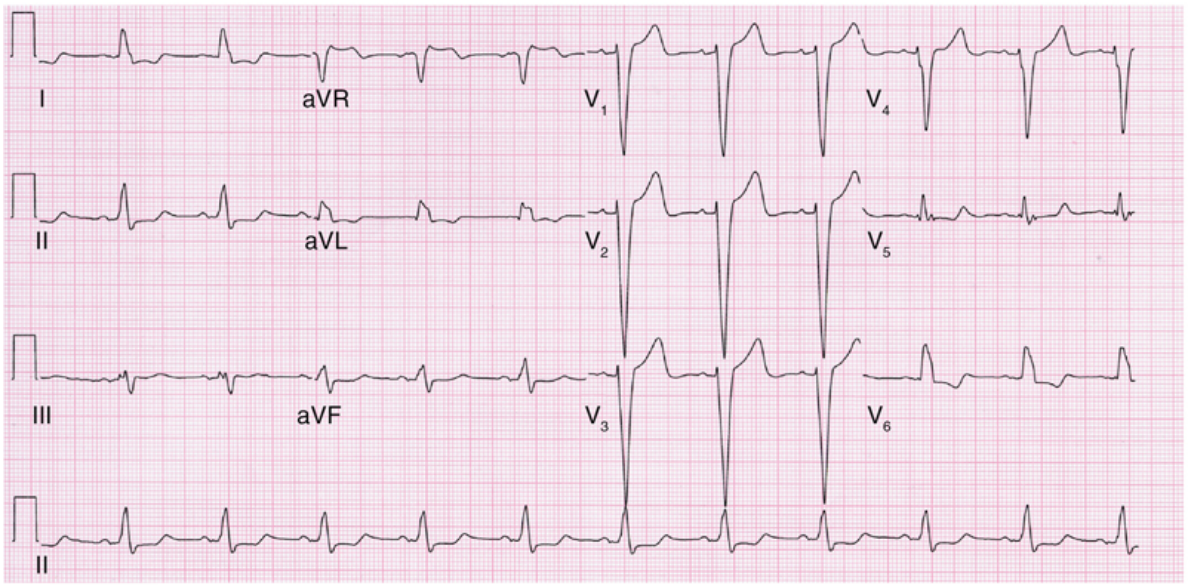

E

FIGURA 54-6 **Bloqueios fasciculares (divisionais) e de ramo.**
A, Bloqueio divisional anterossuperior esquerdo (BDAS). O desvio do eixo esquerdo está presente; o eixo é de aproximadamente −60 graus. A duração do QRS é normal e há atraso na progressão da onda R pelas derivações precordiais (transição tardia). As ondas q pequenas estão presentes nas derivações DI e aVL, e as ondas r pequenas, nas derivações DII, DIII e aVF. **B**, Bloqueio do ramo direito (BRD). O QRS é ampliado, com um padrão rsR' na derivação V_1 e uma onda S terminal ampla na derivação V_6. Os segmentos ST desviam-se para baixo e as ondas T discordam do complexo QRS nas derivações precordiais direitas. O eixo é normal e os sinais da ativação septal normal (ondas q na derivação V_6) estão presentes. **C**, BRD e BDAS. Além de exibir o diagnóstico de BRD, um eixo de −60 graus está presente. **D**, Bloqueio divisional posteroinferior do ramo esquerdo (BDPI). O eixo é normal ou desviado para a direita (+120 graus). A duração do QRS é normal e a progressão da onda R através das derivações precordiais está atrasada. As derivações DI e aVL apresentam complexos rS, e as derivações inferiores apresentam ondas q insignificantes. **E**, Bloqueio do ramo esquerdo (BRE). O QRS é ampliado com um complexo largo e entalhado nas derivações DI, aVL e nas derivações precordiais esquerdas. As ondas r pequenas e largas e as ondas S profundas estão presentes nas derivações precordiais direitas. Com BRE, o eixo é normal ou desviado para a esquerda. Os segmentos ST e as ondas T discordam do complexo QRS nas derivações precordiais.

Hipertrofia das Câmaras Cardíacas

Propôs-se uma série de critérios para definir a hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE; Fig. 54-7) e do ventrículo direito (HVD). Todos os critérios de HVE têm baixa sensibilidade (que varia de 30% a 50%), embora apresentem boa especificidade (85% a 95%). O critério de voltagem de Cornell, desenvolvido pela comparação com um padrão ecocardiográfico de HVE, simplesmente soma a amplitude da onda S em V_3 à amplitude da onda R em aVL; um total maior que 2,0 mV em mulheres e de 2,8 mV em homens implica HVE. Em muitas situações clínicas, o critério de Cornell é substituído pelos critérios mais complicados de Romhilt-Estes, que atribuem pontuação para a amplitude do QRS, anormalidades da repolarização (padrão de "*strain*"), desvio do eixo para a esquerda e para outros padrões eletrocardiográficos. A HVD é menos comum que a HVE. Os critérios eletrocardiográficos para o diagnóstico de HVD têm sensibilidade ainda mais baixa (de 10% a 20%), embora a especificidade seja similar à dos critérios para HVE. Os critérios de Sokolow-Lyon para HVD adicionam a amplitude da onda R em V_1 à amplitude da onda S em V_5 ou V_6; um total de 1,05 mV ou maior implica HVD.

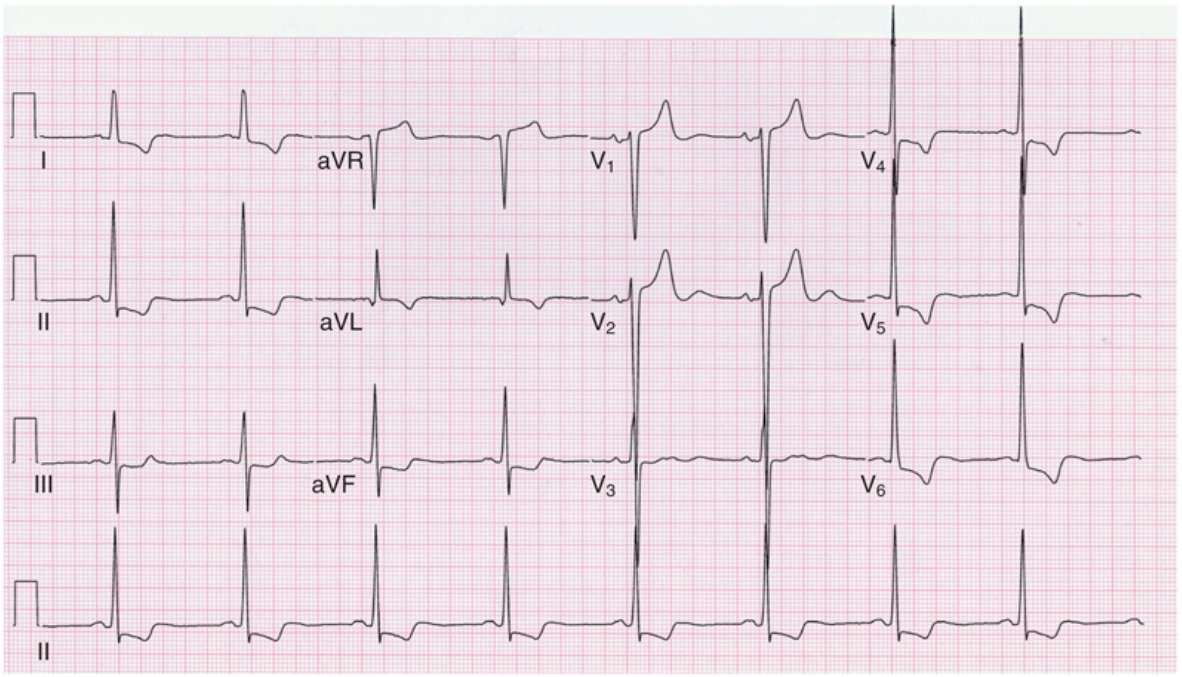

FIGURA 54-7 Hipertrofia ventricular esquerda.
Observe a amplitude notável da onda S nas derivações precordiais direitas e a amplitude da onda R nas derivações precordiais esquerdas. As anormalidades de repolarização estão presentes nas derivações precordiais esquerdas, bem como nas derivações dos membros. A amplitude da onda S em V_3 (2,4 mV) mais a amplitude da onda R na aVL (1,0 mV) totalizam 3,4 mV, o que atende facilmente aos critérios de voltagem de Cornell nesse homem hipertenso de 76 anos. Bradicardia sinusal (50 batimentos por minuto) também está presente.

QRS de Baixa Voltagem

A baixa voltagem do QRS é definida como voltagem nas derivações dos membros de menos de 5 mm (0,5 mV) em todas as derivações, ou voltagem precordial menor que 10 mm (1 mV) em todas as derivações. O diagnóstico diferencial é amplo (Tabela 54-4), e nenhuma causa pode ser definida em vários casos.

Tabela 54-4

Causas da baixa voltagem do QRS

Variante normal
Derrame pericárdico
Infarto do miocárdio
Cardiomiopatia
Hipotireoidismo
Obesidade
Sarcoidose
Amiloidose
Doença pulmonar obstrutiva crônica
Anasarca

Anormalidades da Repolarização

Anormalidades do segmento ST ou da onda T, ou de ambos, são extremamente comuns (Tabela 54-5). As ondas T podem ser na mesma direção que (concordantes com) o complexo QRS ou discordantes. Anormalidades metabólicas e eletrolíticas, efeito de drogas (particularmente a digoxina e drogas antiarrítmicas) e efeitos secundários causados pela HVE, bloqueio de ramo esquerdo ou *pacing* são todos comumente responsáveis. Além disso, com frequência os padrões de despolarização anormal geram repolarização anormal.

Tabela 54-5

Causas das anormalidades de repolarização

Coração de atleta
Repolarização precoce (variante normal)
Isquemia/lesão miocárdica
Pericardite
Anormalidades eletrolíticas
Hipertrofia ventricular esquerda
Atraso de condução intraventricular/bloqueios de ramo
Efeitos medicamentosos (digitálicos, medicamentos antiarrítmicos etc.)
Síndrome do QT longo
AVC/catástrofe neurológica

A repolarização precoce, um padrão relativamente comum da elevação do segmento ST, ocorre mais comumente em pacientes com fibrilação ventricular idiopática que nos controles, e também tem sido associada a risco elevado de mortalidade cardíaca.[6] O risco é cerca de 30% maior com a elevação de 0,1 mV do segmento ST, mas

três vezes superior com mais de 0,2 mV de elevação do segmento ST. As ondas J, na ausência de hipotermia, também aumentam o risco de fibrilação ventricular idiopática em quatro vezes.[7]

Armadilhas dos Registros Eletrocardiográficos Computadorizados Automatizados

As interpretações automatizadas dos registros eletrocardiográficos são geralmente bastante acuradas para o cálculo da frequência cardíaca, eixos e intervalos, mas apresentam sensibilidade de apenas cerca de 70% e valor preditivo positivo de apenas cerca de 75% para o diagnóstico do infarto do miocárdico agudo no primeiro eletrocardiograma.[8] As leituras computadorizadas não são confiáveis para o diagnóstico de distúrbios do ritmo, uma fraqueza marcante desses programas. A conferência pelo médico, incluindo a comparação com traçados prévios, quando disponíveis, permanece mandatória. A conferência formal feita por um cardiologista também é recomendada, mesmo que não altere muitas vezes o cuidado clínico, em comparação com a conferência realizada por um médico de emergência ou internista.[9]

Eletrocardiogramas em Atletas

O treinamento físico extenso leva a adaptações estruturais, eletrofisiológicas e autonômicas que podem parecer anormais numa leitura de ECG não informada.[10] Entre os achados mais importantes no ECG, estão os ritmos sugestivos de hipervagotonia, de repolarização precoce e de aumento do tamanho da câmara (Tabela 54-6 e Fig. 54-8).[11] A diferenciação entre adaptações fisiológicas ao exercício e anormalidades potencialmente fatais podem ser difíceis e requerem avaliação por um especialista.

Tabela 54-6

Achados geralmente benignos no eletrocardiograma do atleta

Arritmia sinusal, bradicardia sinusal, ritmo atrial migratório (errante), ritmo juncional
Bloqueio atrioventricular de primeiro grau
Bloqueio atrioventricular de segundo grau Mobitz I (Wenckebach)
Bloqueio incompleto de ramo direito
Critérios de voltagem isolados para hipertrofia ventricular esquerda (p. ex., sem anormalidades de repolarização, desvio esquerdo do eixo, anormalidade atrial esquerda, ondas Q patológicas)
Padrão de repolarização precoce

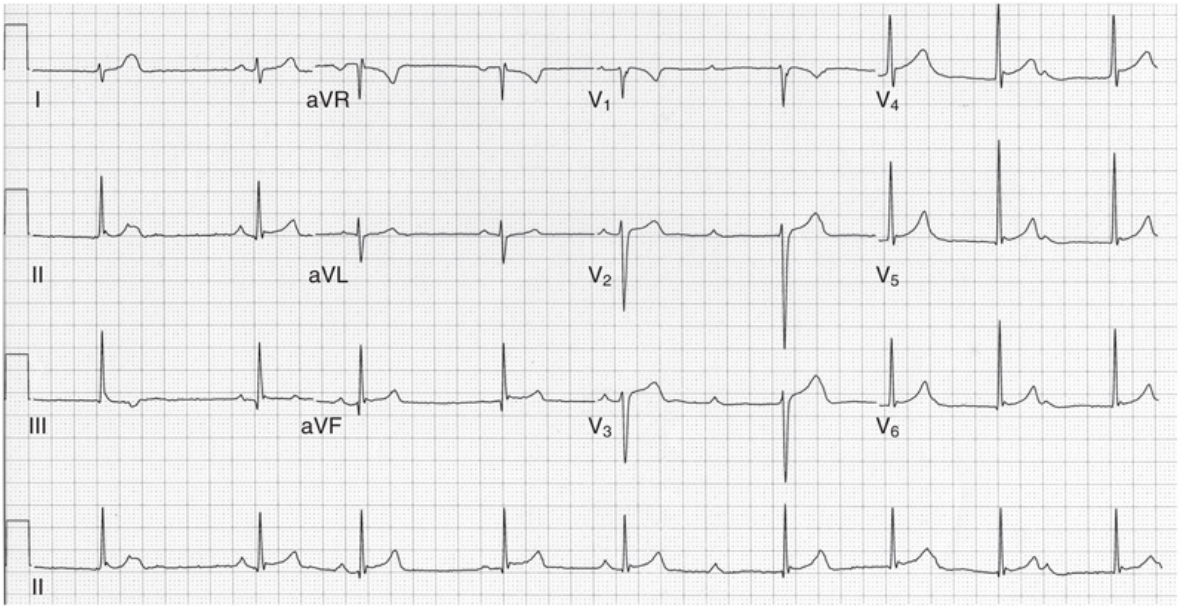

FIGURA 54-8 Coração de atleta.
Bradicardia, morfologia de onda P variável, bloqueio atrioventricular de segundo grau Mobitz I (Wenckebach) e ritmos de escape juncionais, refletem todos hipervagotonia nesse atleta magro de 18 anos. Está presente um moderado desvio de eixo para a direita, não incomum em adolescentes e jovens adultos. Ondas S proeminentes estão presentes nas derivações V_2 e V_3, embora os critérios formais de voltagem para hipertrofia ventricular esquerda estejam ausentes. Observe o bloqueio das ondas P sinusais após os ritmos juncionais; isso não é fisiologicamente anormal.

Eletrocardiogramas de Rastreio

Embora frequentemente recomendados por cardiologistas e clínicos gerais, os ECGs de rastreio e os ECGs em exercício (*i. e.*, teste ergométrico) não demonstraram melhorar o resultado em adultos assintomáticos. A *U.S. Preventive Services Task Force* não recomenda o ECG de rastreio, em repouso ou sob exercício, nos indivíduos assintomáticos adultos que apresentam baixo risco de eventos de doença cardíaca coronariana (Cap. 52).[12,13] No caso de adultos assintomáticos em risco intermédio ou elevado, a evidência é insuficiente para efetuar uma recomendação.

Referências Gerais

1. Musat DL, Adhaduk M, Preminger MW, et al. Correlation of QT interval correction methods during atrial fibrillation and sinus rhythm. *Am J Cardiol*. 2013;112:1379–1383.
2. Nielsen JB, Graff C, Pietersen A, et al. J-shaped association between QTc interval duration and the risk of atrial fibrillation: results from the Copenhagen ECG study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2557–2564.
3. Nakamura Y, Okamura T, Higashiyama A, et al. Prognostic values of clockwise and counterclockwise rotation for cardiovascular mortality in Japanese subjects: a 24-year follow-up of the National Integrated Project for Prospective Observation of Noncommunicable Disease and Its Trends in the Aged, 1980-2004 (NIPPON DATA80). *Circulation*. 2012;125:1226–1233.
4. Wagner GS, Macfarlane P, Wellens H, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part VI: acute ischemia/infarction: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation*. 2009;119:e262–e270.

5. Bussink BE, Holst AG, Jespersen L, et al. Right bundle branch block: prevalence, risk factors, and outcome in the general population: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J*. 2013;34:138–146.
6. Obeyesekere MN, Klein GJ, Nattel S, et al. A clinical approach to early repolarization. *Circulation*. 2013;127:1620–1629.
7. Rosso R, Glikson E, Belhassen B, et al. Distinguishing "benign" from "malignant early repolarization": the value of the ST-segment morphology. *Heart Rhythm*. 2012;9:225–229.
8. de Champlain F, Boothroyd LJ, Vadeboncoeur A, et al. Computerized interpretation of the prehospital electrocardiogram: predictive value for ST segment elevation myocardial infarction and impact on on-scene time. *CJEM*. 2014;16:94–105.
9. Proano L, Sucov A, Woolard R. Cardiology electrocardiogram overreads rarely influence patient care outcome. *Am J Emerg Med*. 2014;32:1311–1314.
10. Drezner JA, Fischbach P, Froehlicher V, et al. Normal electrocardiographic findings: recognising physiologic adaptations in athletes. *Br J Sports Med*. 2013;47:124–136.
11. Drezner JA, Ackerman MJ, Anderson J, et al. Electrocardiographic interpretation in athletes: the 'Seattle criteria'. *Br J Sports Med*. 2013;47:122–124.
12. Moyer VA. Screening for coronary heart disease with electrocardiography: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012;157:512–518.
13. Maron BJ, Friedman RA, Kligfield P, et al. Assessment of the 12-lead ECG as a screening test for detection of cardiovascular disease in healthy general populations of young people (12-25 years of age): a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 2014;130:1303–1334.

Ecocardiografia

Catherine M. Otto

A ecocardiografia é o padrão clínico para avaliação da função cardíaca em pacientes com doença cardíaca conhecida ou suspeitada. Este capítulo revisa os princípios básicos da ecocardiografia, a abordagem ecocardiográfica, as medidas quantitativas e as indicações clínicas. O uso específico da ecocardiografia e de imagens ecocardiográficas adicionais é mostrado em outros capítulos sobre doenças cardiovasculares específicas.

Imagens ecocardiográficas

Princípios

A ecocardiografia se baseia no uso de um cristal piezoelétrico que converte energia elétrica em mecânica e vice-versa, permitindo a transmissão e a recepção do sinal de ultrassom. A frequência das ondas de ultrassom usadas para a formação de imagens diagnósticas varia de 2 a 10 MHz, com maior penetração nas frequências menores e maior resolução nas frequências maiores. Cada transdutor consiste em um complexo feixe de cristais piezoelétricos, organizado de modo a fornecer imagens setoriais bi ou tridimensionais com a parte mais estreita desse setor localizada na parte superior da tela, indicando a origem do sinal de ultrassom. Os transdutores também incluem lentes acústicas que determinam a profundidade focal, a altura e a largura do feixe de ultrassom.

As imagens são geradas a partir da reflexão do ultrassom nas interfaces acústicas, por exemplo, o limite entre o sangue e o miocárdio no ventrículo esquerdo. O tempo de atraso entre a transmissão e a recepção é utilizado para determinar a profundidade de origem da reflexão ultrassônica. As profundezas dos sinais refletidos a partir de múltiplos feixes de ultrassom são combinadas para gerar uma imagem bidimensional. A velocidade da análise do sinal permite a aquisição de imagens de ultrassom bidimensionais em uma taxa de quadros de trinta a sessenta por segundo e de imagens tridimensionais em uma taxa de quadros mais lenta. O ultrassom é extremamente atenuado pela interposição de ar e osso, pelo que a ecocardiografia depende de uma "janela" acústica através da qual, por exemplo, o ultrassom possa penetrar no coração e evitar as costelas e os pulmões. No exame transtorácico, o paciente é posicionado de forma a trazer as estruturas cardíacas para perto da parede torácica, geralmente em decúbito lateral esquerdo, e o transdutor é posicionado no tórax, com a utilização de gel para fornecer melhor acoplamento entre o transdutor e a pele. As janelas acústicas-padrão são paraesternal, apical, subcostal e supraesternal.[1]

Planos de Imagem-Padrão

Da janela paraesternal, o plano de imagem é ajustado manualmente pelo médico ou técnico em ultrassom a fim de fornecer os eixos longo e curto. Os planos de imagem cardíaca padronizados são alinhados com relação ao eixo cardíaco, com o eixo longo definido como o plano que intercepta o ápice cardíaco e o plano da valva aórtica. O eixo curto é perpendicular ao eixo longo, com planos de imagem-padrão no nível da base cardíaca (nível da valva aórtica), valva mitral e medioventricular. A partir da janela apical, o transdutor é rodado para fornecer três planos de imagem orientados em 60 graus a partir do outro, produzindo imagens de duas e quatro câmaras e em eixo longo (Fig. 55-1; Vídeo 55-1). Esses planos de imagens também podem ser adquiridos com transdutores de ultrassons tridimensionais com planos bidimensionais padronizados, reconstruídos a partir de um conjunto de dados tridimensionais.

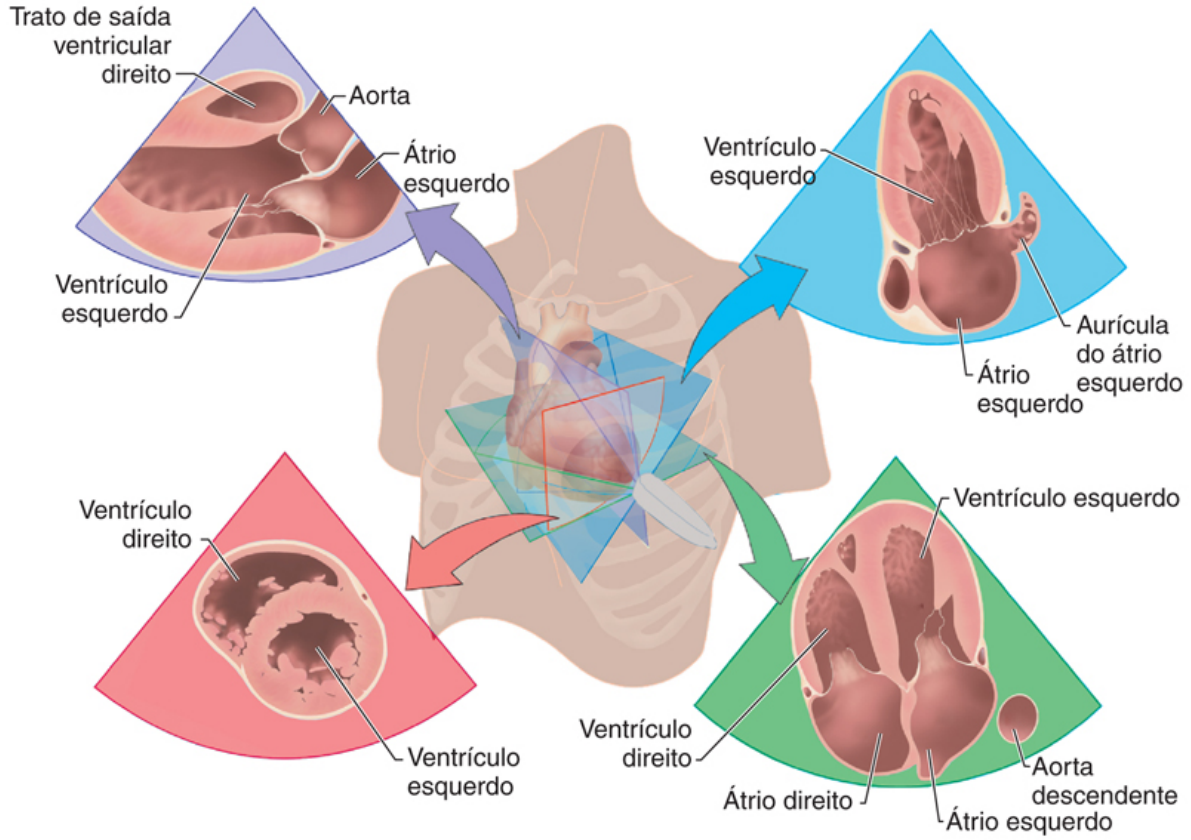

FIGURA 55-1 Os quatro planos de imagens básicos usados na ecocardiografia transtorácica.
O posicionamento paraesternal do transdutor, ou "janela paraesternal", é usado para obter visualizações dos eixos longo e curto. A visualização do eixo longo (*contorno roxo*) estende-se do ápice ventricular esquerdo através do plano da valva aórtica. A visualização do eixo curto é perpendicular à visualização do eixo longo, resultando em visualização circular do ventrículo esquerdo (*contorno vermelho*). O transdutor é posicionado no ápice ventricular para obter as visualizações de duas câmaras (*contorno azul*) e de quatro câmaras (*contorno verde*), cada qual com uma rotação de cerca de 60 graus a partir da visualização do eixo longo e perpendicular à visualização do eixo curto. A visualização de quatro câmaras inclui ambos os ventrículos e ambos os átrios. A visualização de duas câmaras inclui o ventrículo esquerdo e o átrio esquerdo; algumas vezes, o apêndice atrial é visualizado. Ver Vídeo 55-1. (De Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography.* 5th ed. P hiladelphia: Elsevier Saunders; 2013:32.)

Medidas

A ecocardiografia permite a realização de medidas acuradas das dimensões cardíacas a partir de registros tridimensionais, bidimensionais ou modo M, guiada a partir da imagem bidimensional. Em geral, as medidas fornecidas incluem os diâmetros internos diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo, a espessura da parede do ventrículo esquerdo, o diâmetro anteroposterior do átrio esquerdo e do seio aórtico. A fração de ejeção (FE) do VE é determinada pela detecção automática das bordas a partir de imagens tridimensionais, ou pela planimetria ecográfica bidimensional das bordas endocárdicas na diástole final e na sístole final em dois planos ortogonais. (Figs. 55-2 e 55-3; Vídeo 55-2).[2] Os volumes diastólico e sistólico finais do ventrículo (VDF e VSF, respectivamente) são calculados por meio de fórmulas validadas, e a FE é determinada da seguinte forma:

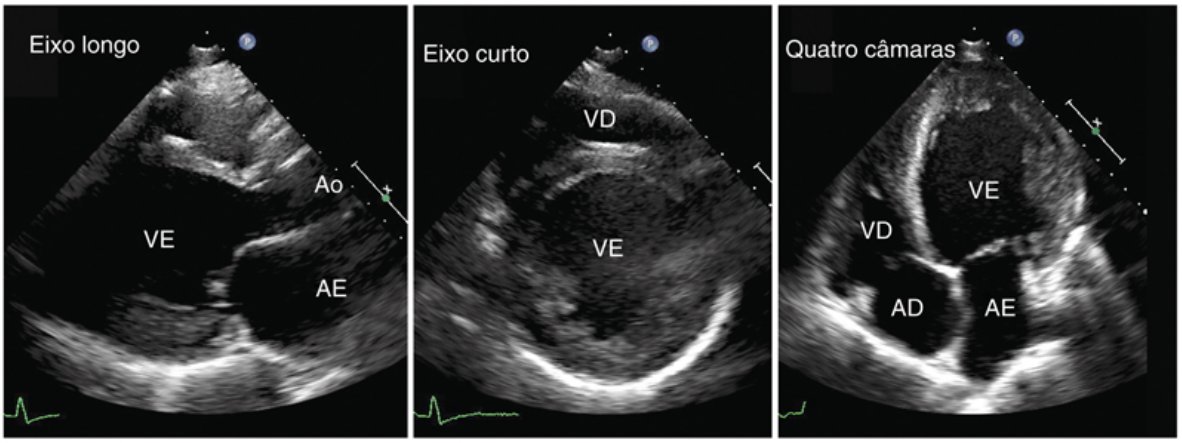

FIGURA 55-2 Cardiomiopatia dilatada na ecocardiografia.
Este exemplo mostra dilatação ventricular esquerda grave e disfunção sistólica em planos de imagem padronizados do eixo paraesternal longo (*à esquerda*), eixo paraesternal curto (*centro*) e corte apical de quatro câmaras (*à direita*). Ao = aorta; AE = átrio esquerdo; VE = ventrículo esquerdo; AD = átrio direito; VD = ventrículo direito. Ver Vídeo 55-2.

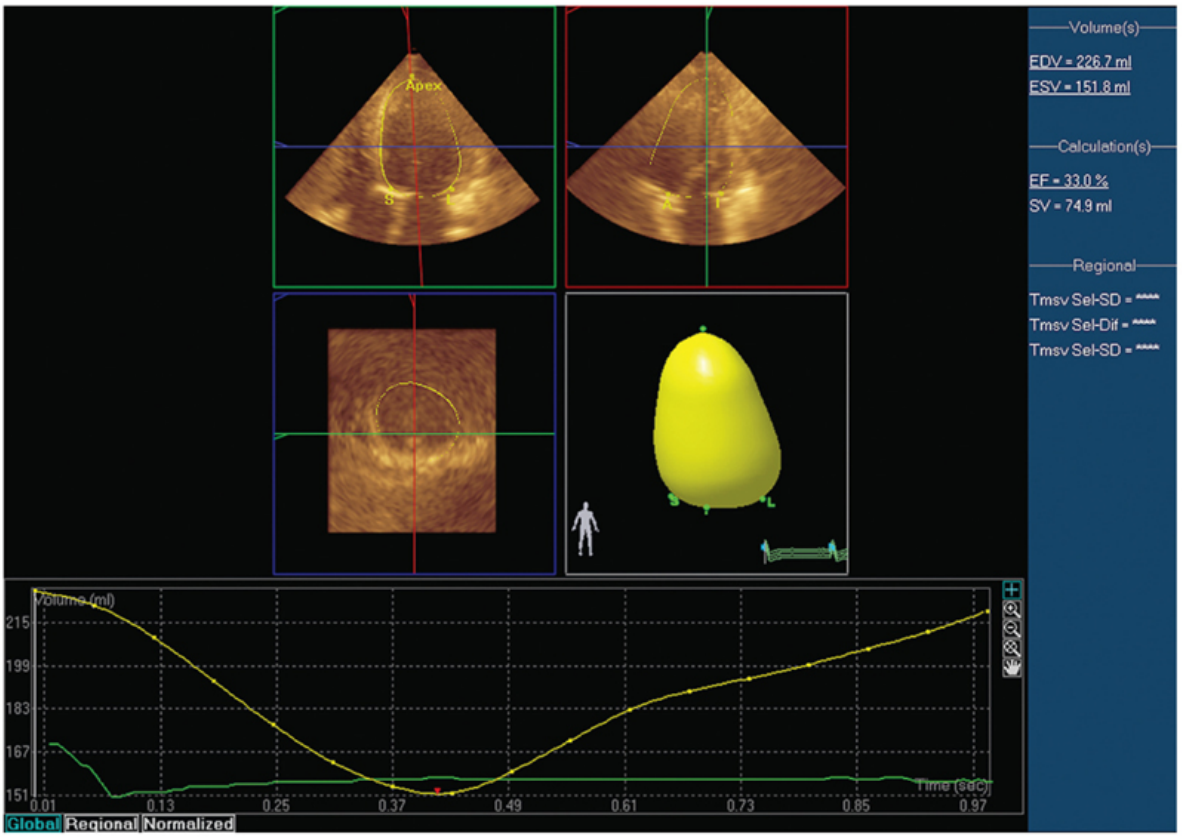

FIGURA 55-3 **Medida ecocardiográfica tridimensional dos volumes do ventrículo esquerdo e fração de ejeção.**
No mesmo paciente que na Figura 55-2, imagens tridimensionais mostram o ventrículo em observação de quatro câmaras (*topo esquerdo*), duas câmaras (*topo direito*) e eixo curto (*inferior esquerdo*), derivado s da aquisição de imagens tridimensionais. A câmara ventricular esquerda é reconstruída na imagem inferior à direita. A fração de ejeção é de 33%.

$$FE = (VDE = -VSF) / VDF$$

Limitações

A ecocardiografia é um método de imagem altamente acurado, disponível e empregado na prática clínica. Entretanto, a qualidade das imagens pode ser subótima devido à pobre penetração nos tecidos (p. ex., tecido adiposo em excesso, posição dos pulmões com relação ao coração), embora, com a tecnologia atual, as imagens não permitam o diagnóstico em apenas menos de 5% dos pacientes. A reflexão das ondas é mais forte quando a interface é perpendicular ao feixe de ultrassom e, por essa razão, estruturas paralelas ao feixe podem não ser visualizadas, um artefato denominado *eco dropout*. Essa potencial limitação pode ser evitada com o uso de planos de imagens apropriados e a integração de múltiplas posições do transdutor. Artefatos de ultrassom, como largura do feixe, sombra acústica e reverberações, podem ser erroneamente interpretados por observadores inexperientes.

Ecocardiografia com doppler

Princípios

A energia ultrassônica que interage com as hemácias em movimento sofre aumento em sua frequência quando o sangue se movimenta em direção ao transdutor, e diminuição quando as hemácias se afastam do transdutor. A magnitude da variação da frequência (Doppler *shift*) corresponde à velocidade do fluxo sanguíneo.

Modalidades

O *Doppler pulsado* permite que se meça a velocidade do fluxo em determinado sítio intracardíaco, com a vantagem de sua alta resolução temporal e espacial. Entretanto, a localização espacial se baseia numa amostragem intermitente em um intervalo de tempo e profundidade de interesse. A frequência da amostragem, que depende da profundidade, limita a velocidade máxima detectável graças a um fenômeno denominado *sinal de amostragem*. As velocidades normais intracardíacas são de cerca de 1 m/segundo, o que, em geral, pode ser registrado com o Doppler pulsado.

O *Doppler de onda contínua* possibilita a medição de altas velocidades ao longo do feixe de ultrassom, mas a origem do sinal de alta velocidade deve ser inferida a partir das imagens bidimensionais. Em valvas regurgitantes ou estenóticas, a velocidade do fluxo de sangue pode estar ao redor de 5 a 6 m/segundo, sendo necessário o uso do modo de onda contínua do Doppler. Ambas as velocidades do Doppler pulsado e de ondas contínuas são dispostas em um gráfico de velocidade *versus* tempo, com a densidade do espectro correspondendo à força do sinal.

O *modo Doppler colorido* é uma modificação do Doppler pulsado em que a velocidade de fluxo é apresentada numa imagem bidimensional ou tridimensional, utilizando-se uma escala de cores para indicar a velocidade e a direção do fluxo. A vantagem é a visualização apelativa dos padrões de fluxo intracardíacos. As desvantagens são a baixa resolução temporal (taxa de quadros de 10 a 30 por segundo) e a baixa resolução da velocidade devido ao sinal de amostragem (*signal aliasing*).

O *Doppler tecidual* emprega o princípio Doppler para registrar a velocidade de movimentação das paredes miocárdicas. Os registros do Doppler tecidual do miocárdio adjacente ao ânulo valvar mitral são utilizados para avaliar a função diastólica ventricular. As imagens de *speckle tracking strain* permitem a avaliação direta da mecânica miocárdica (E-Fig. 55-1).[3]

Vídeo 55-1

Vistas ecocardiográficas padrão.Os planos de imagem básicos utilizados na ecocardiografia são o eixo longitudinal (**A**), eixo transversal (**B** e **C**) e planos de imagem de quatro câmaras (**D**). Na vista do eixo longitudinal (**A**), a abertura diastólica normal da valva mitral é bem visualizada com o movimento inicial rápido e uma abertura menor após a contração atrial. O átrio esquerdo (LA, do inglês, *left atrium*) e os segmentos basais do ventrículo esquerdo (LV, do inglês, *left ventricle*) são bem visualizados. Os seios aórticos e a valva aórtica são visualizados com folhetos aórticos delgados que se abrem bastante na sístole. Somente uma pequena parte da via de saída do ventrículo direito (RV, do inglês, *right ventricle*) é visualizada. Em uma vista do eixo transversal no nível do LV (**B**) é possível avaliar a espessura da parede do LV, o tamanho da câmara e a função sistólica regional e global. Em uma vista do eixo transversal na base aórtica (**C**), são visualizados os três folhetos da valva aórtica se abrindo na sístole. Essa vista também demonstra a relação estreita entre a raiz aórtica e os átrios esquerdo (LA) e direito (RA, do inglês, *right atrium*), bem como a

valva tricúspide (entre RA e RV) e a valva pulmonar (entre o RV e a artéria pulmonar [PA, do inglês, *pulmonar artery*]). A vista de quatro câmaras é registrada com o transdutor na posição apical, exibido na parte de cima da imagem. Essa vista permite a avaliação do tamanho do LV e do RV e da função sistólica, além da avaliação anatômica das valvas mitral e tricúspide e do tamanho do LA e do RA.

Vídeo 55-2

Cardiomiopatia dilatada.Em um paciente com cardiomiopatia dilatada, a dilatação ventricular esquerda (LV) grave e a disfunção sistólica são observadas na vista paraesternal do eixo longitudinal (**A**), vista do eixo transversal (**B**) e vista apical de quatro câmaras (**C**). Também há um acentuado aumento atrial esquerdo (LA). O ventrículo direito (RV) e o átrio direito (RA) estão dilatados, com função sistólica severamente reduzida no RV.

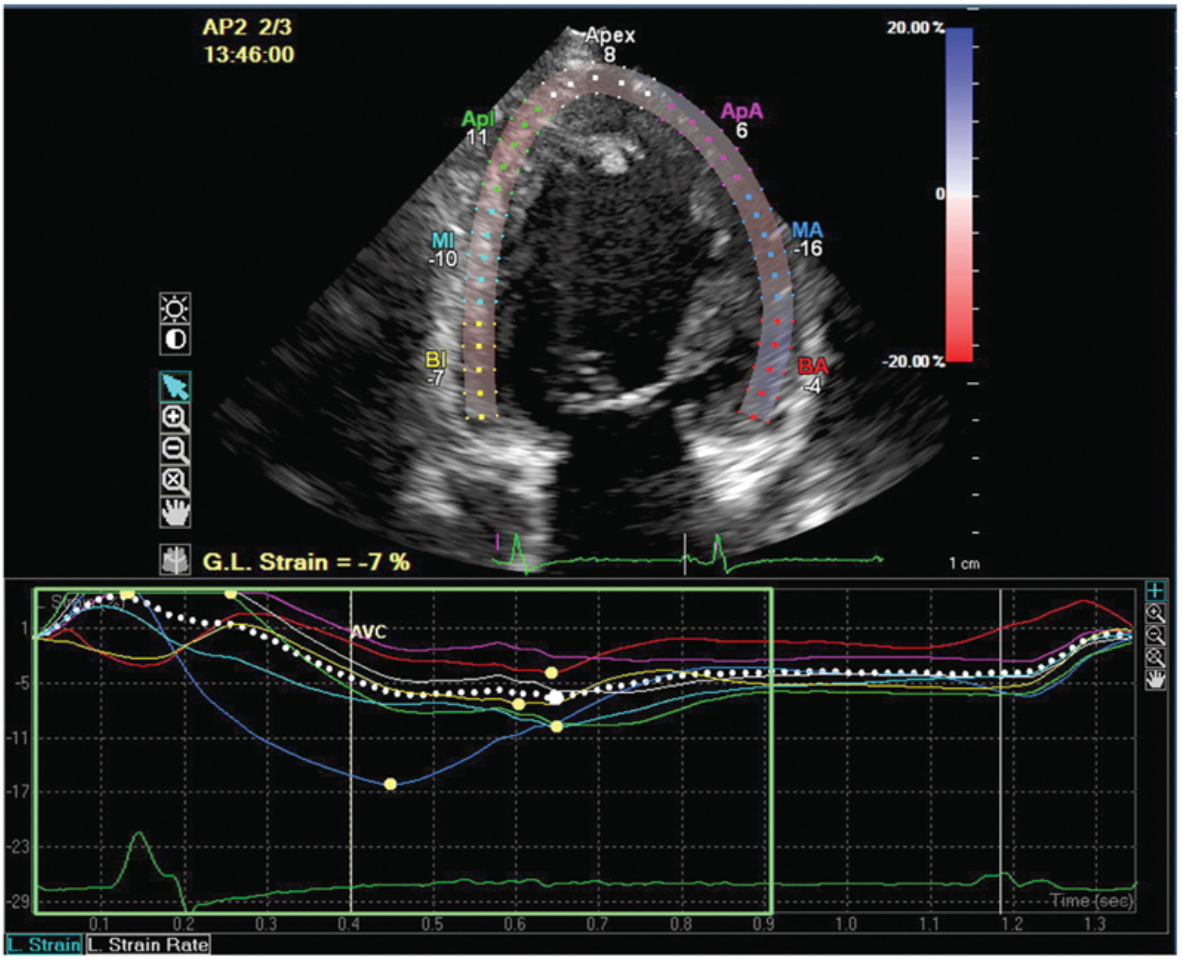

E-FIGURA 55-1 **Análise espectral.**
Em uma vista apical de quatro câmaras, a deformação miocárdica é calculada pela alteração na distância (dividida pela distância original) entre os pontilhados miocárdicos ecogênicos em cada segmento, conforme demonstrado pelos pontos coloridos. A relação do tempo (eixo *x*) com a deformação (eixo *y*) é exibida em cores correspondentes às cores na imagem bidimensional, com a deformação longitudinal global exibida em branco. Essa imagem é do mesmo paciente das Figuras 55-2 e 55-3 e mostra deformação longitudinal global reduzida (apenas 7%, quando o normal é –16% a –22%).

Medidas

Um estudo ecocardiográfico padronizado inclui a medição das velocidades de fluxo anterógrado (transmitral e transaórtico) pelo Doppler pulsado e a avaliação de lesões regurgitantes com as modalidades de Doppler de onda contínua e colorida. Outras medidas utilizando o princípio Doppler dependem de indicações clínicas específicas.

As medidas quantitativas através do modo Doppler derivam de dois conceitos básicos: a taxa de fluxo e a relação pressão-velocidade. O volume sistólico (VS, em centímetros cúbicos) pode ser calculado como o volume de um cilindro no qual a base é a área seccional transversa (AST, em centímetros quadrados) do fluxo, determinada como a área de um círculo a partir de uma medida bidimensional do diâmetro. A altura do cilindro é a distância média que uma célula sanguínea percorre em um ciclo cardíaco, que é a integral velocidade-tempo (IVT, em centímetros) do fluxo. Assim:

$$VS(cm^3) = AST(cm^2) \times IVT(cm)$$

Essa abordagem foi validada para medidas do fluxo transaórtico, transmitral e transpulmonar. As medidas da taxa de fluxo em dois sítios intracardíacos diferentes permitem a quantificação de *shunts* intracardíacos e lesões regurgitantes.

A relação entre o gradiente de pressão (ΔP) através de estreitamento e a velocidade (v) do fluxo sanguíneo é descrita pela equação simplificada de Bernoulli:

$$\Delta P = 4v^2$$

Essa equação permite o cálculo dos gradientes médio e máximo através de valvas estenóticas, estimativa da pressão sistólica pulmonar e avaliação detalhada da hemodinâmica intracardíaca em lesões regurgitantes.

Abordagem ecocardiográfica

Diferentes modalidades ecocardiográficas são empregadas na prática clínica. Um ecocardiografista deve ser consultado em caso de dúvida quanto à modalidade ideal a ser utilizada em determinadas situações clínicas.

O *ecocardiograma transtorácico* é a abordagem-padrão na maioria dos pacientes com doença cardíaca suspeitada ou conhecida (Tabela 55-1). As vantagens incluem o fato de ser um exame não invasivo, não apresentar efeitos adversos conhecidos e fornecer informações detalhadas acerca da anatomia e da fisiologia cardíacas. As limitações incluem qualidade ruim da imagem em alguns pacientes, visualização limitada de estruturas distantes do transdutor (p. ex., septo atrial e apêndice atrial) e incapacidade para visualizar estruturas imediatamente distais às próteses valvares cardíacas (sombra acústica).[4]

Tabela 55-1

Indicações para ecocardiografia transtorácica em contexto agudo e em pacientes com sintomas ou sinais cardíacos

SINAIS E SINTOMAS CARDÍACOS

- Sintomas cardíacos, incluindo dor torácica, falta de ar, palpitações, síncope/pré-síncope, ATI, AVC ou evento embólico periférico
- Sopro cardíaco anormal (qualquer sopro diastólico ou sopro sistólico de grau 3 ou superior)
- Resultados de testes prévios sugerindo doença cardíaca estrutural
- Fibrilação atrial, TSV, TV, CVP frequentes ou induzidas pelo exercício
- Avaliação da hipertensão pulmonar
- Suspeita de endocardite infecciosa (valva nativa ou protésica) com hemoculturas positivas ou um novo sopro

CONTEXTO AGUDO

- Hipotensão ou instabilidade hemodinâmica de etiologia cardíaca suspeita
- Dor torácica aguda com suspeita de IM, mas sem ECG diagnóstico
- Biomarcadores cardíacos elevados sem outras características de SCA
- Complicações suspeitas de IM agudo
- Avaliação da função ventricular após SCA
- Insuficiência respiratória de etiologia incerta
- Orientação da terapia com embolia pulmonar aguda
- Trauma torácico ou lesão de desaceleração grave com possíveis consequências cardíacas

Resumido de Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1126-1166. Reproduzido de Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013:119.

SCA = síndrome coronariana aguda; ECG = eletrocardiograma; IM = infarto do miocárdio; TSV = taquicardia supraventricular; ATI = acidente transitório isquêmico; CVP = contrações ventriculares prematuras; TV = taquicardia ventricular.

A *ecocardiografia transesofágica* oferece qualidade superior de imagem devido à menor distância entre o transdutor e o coração, à ausência da interposição de ossos ou pulmão e ao uso de transdutor de alta frequência (Tabela 55-2). A ecocardiografia transesofágica normalmente é bem tolerada, mas a intubação do esôfago tem certos riscos, e a maioria dos médicos realiza sedação moderada para a realização desse procedimento. A ecocardiografia transesofágica é muito mais sensível que a ecocardiografia transtorácica para a detecção de trombos no átrio esquerdo (95% *versus* 50%), vegetações valvares (99% *versus* 60%) e lesões regurgitantes de próteses mitrais (Fig. 55-4).

Tabela 55-2

Indicações para a utilização de ecocardiografia transesofágica como teste inicial ou suplementar

- Pacientes com grande probabilidade de ETT não diagnóstica devido às características do paciente ou à capacidade de visualizar as estruturas de interesse
- Suspeita de doença aórtica aguda, incluindo dissecção e transecção
- Suspeita de endocardite com uma probabilidade pré-teste moderada ou alta (p. ex., bacteriemia estafilocócica, fungemia, válvula cardíaca protésica ou dispositivo intracardíaco)
- Avaliação de estrutura e função da valva para avaliar a adequação de intervenções valvares cirúrgica ou percutânea
- Orientação das intervenções cardíacas não coronárias percutâneas, incluindo – mas não limitadas a – ablação septal, valvuloplastia mitral, encerramento de FOP/DSA, ablação por radiofrequência
- Avaliação de pacientes com fibrilação atrial ou *flutter* para facilitar a decisão clínica no que diz respeito a anticoagulação, cardioversão ou ablação por radiofrequência
- Avaliação para fontes cardíacas de êmbolos sem fonte identificada na ETT
- Reavaliação para alterações de intervalo, em comparação com ETE prévia, quando é antecipada uma mudança na terapia.
- Complicações suspeitas de endocardite (p. ex., abscesso, fístula)*
- Suspeita de disfunção valvar mitral protésica*
- Avaliação da estrutura posterior (p. ex., defletores atriais) em pacientes com doença cardíaca congênita*

Resumo de Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1126-1166 with modification. Reproduzido de Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013:121.

FOP/DSA = *foramen* ovale patente/defeito septal atrial; ETE = ecocardiografia transesofásica; ETT = ecocardiografia transtorácica.

* Não consideradas no documento das diretrizes de adequação, mas geralmente aceitas como indicações adequadas para ecocardiografia transesofágica como a abordagem inicial.

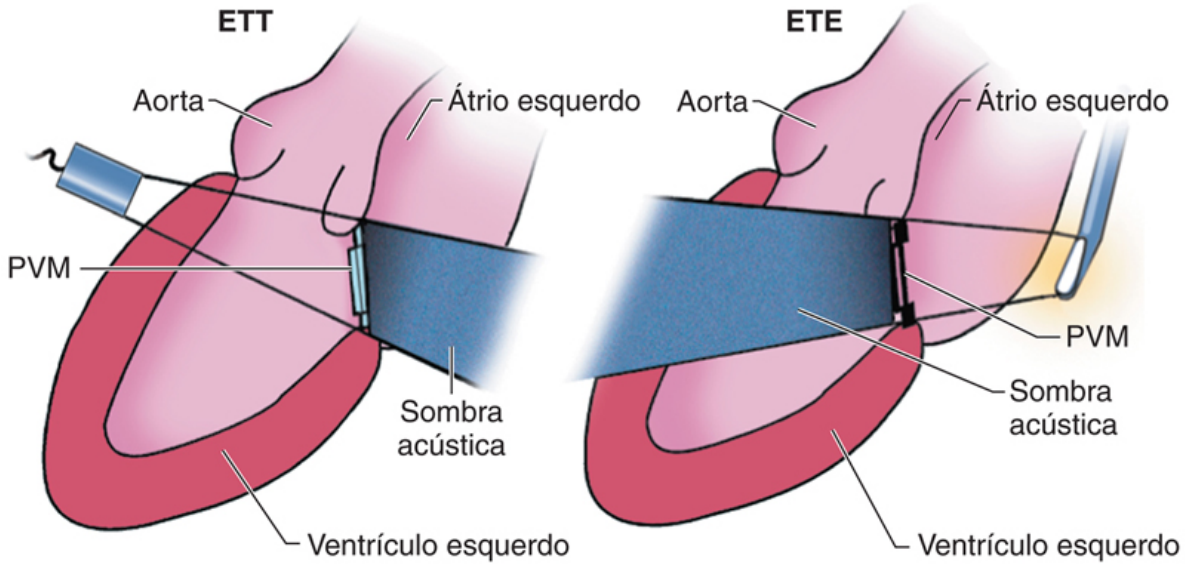

FIGURA 55-4 O problema do sombreamento acústico por uma prótese valvar mitral (PVM).
À esquerda, com ecocardiografia transtorácica (ETT), a sombra acústica distal à prótese valvar obscurece o átrio esquerdo, limitando a avaliação das técnicas Doppler de regurgitação da valva. *À direita*, com ecocardiografia transesofágica (ETE), agora o átrio esquerdo pode ser avaliado para regurgitação valvar. Entretanto, a sombra acústica obscurece o ventrículo esquerdo. (De Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013:121.)

A *ecocardiografia portátil* refere-se ao uso de sistemas de ultrassom menores e mais baratos que podem ser transportados pelo médico, para a realização de exames rápidos e limitados, no departamento de emergência, à beira do leito ou no ambulatório (Tabela 55-3). As unidades de ecocardiografia portátil variam do tamanho de um computador ao tamanho de bolso. Algumas são muito simples, apenas com imagens bidimensionais e controles limitados, outras contam com sistemas que permitem alta qualidade de imagens e todas as modalidades de Doppler. A ecocardiografia portátil não substitui um estudo por imagem completo, mas pode servir como um complemento ao exame físico, especialmente no contexto de cuidados agudos, como a distinção entre dilatação ventricular e derrame pericárdico, a fim de estimar o desempenho sistólico ventricular (Tabela 55-4) ou procurar estenose aórtica crítica.[5,6]

Tabela 55-3

Indicações para a ecocardiografia portátil

Para complementar o exame físico, especialmente em uma unidade de cuidados intensivos
Triagem inicial rápida em um cenário de emergência ou ambulância
Programas de rastreio em escolas, indústrias e atividades da comunidade
Triagem de candidatos para um exame ecocardiográfico completo
Ferramenta de ensino, especialmente para correlacionar com o exame cardíaco

Modificado de Sicari R, Galderisi M, Voigt JU, et al. The use of pocket-size imaging devices: a position statement of the European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12:85-87.

Tabela 55-4

Objetivos da ecocardiografia portátil no paciente sintomático no Departamento de Emergência

Avaliar possível derrame pericárdico e guiar a pericardiocentese
Avaliar a função sistólica cardíaca global
Identificar alargamento ventricular
Avaliar volume intravascular
Confirmar o posicionamento potencial de um marca-passo transvenoso

Modificado de Labovitz AJ, Noble VE, Bierig M, et al. Focused cardiac ultrasound in the emergent setting: a consensus statement of the American Society of Echocardiography and American College of Emergency Physicians. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:1225-1230.

A *ecocardiografia com contraste* pode ser realizada através da utilização intravenosa de salina agitada para opacificar as câmaras cardíacas direitas. Essas microbolhas são relativamente grandes e não ultrapassam os capilares pulmonares. Assim, o aparecimento de contraste nas câmaras cardíacas esquerdas após um ou dois batimentos depois da opacificação das câmaras direitas é consistente com a presença de um *shunt* intracardíaco. Embora a maioria dos *shunts* no nível atrial seja predominantemente esquerda-direita, uma pequena quantidade de *shunts* direita-esquerda pode ocorrer, sendo a base para essa abordagem.

A ecocardiografia com contraste também pode ser realizada com microbolhas comercialmente disponíveis na faixa de 1 a 5 μm. Uma vez que essas microbolhas são menores que os capilares pulmonares, a opacificação das câmaras esquerdas ocorre logo após o preenchimento das câmaras direitas, permitindo a avaliação da função sistólica quando a qualidade da imagem é subótima, especialmente durante a ecocardiografia de estresse (Fig. 55-5).

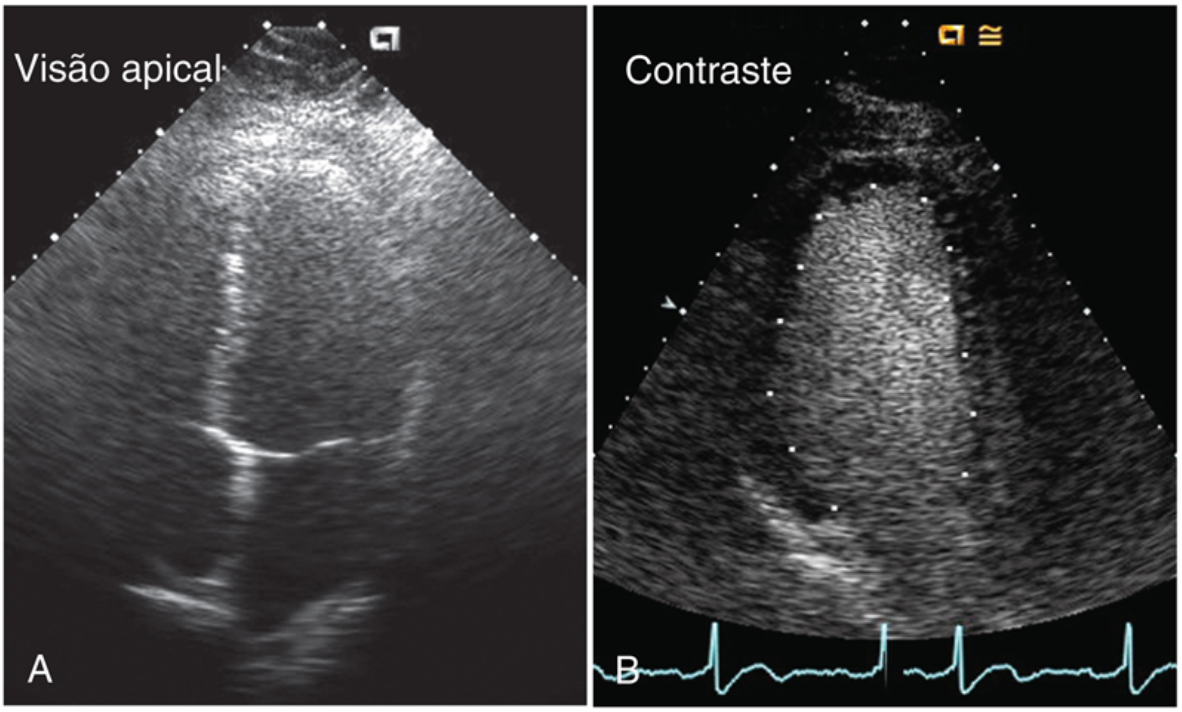

FIGURA 55-5 Visualização apical de má qualidade (A) com melhora acentuada na definição da cavidade ventricular esquerda após a opacificação pelo uso da ecocardiografia com contraste (B).
Os *pontos* indicam a marcação do endocárdio ventricular esquerdo para o cálculo da fração de ejeção.

A *ecocardiografia tridimensional* está cada vez mais disponível, sendo recomendada para quantificação da função ventricular esquerda, avaliação da doença cardíaca estrutural complexa e para guiar as intervenções transcateteres (Fig. 55-6; Vídeo 55-3).

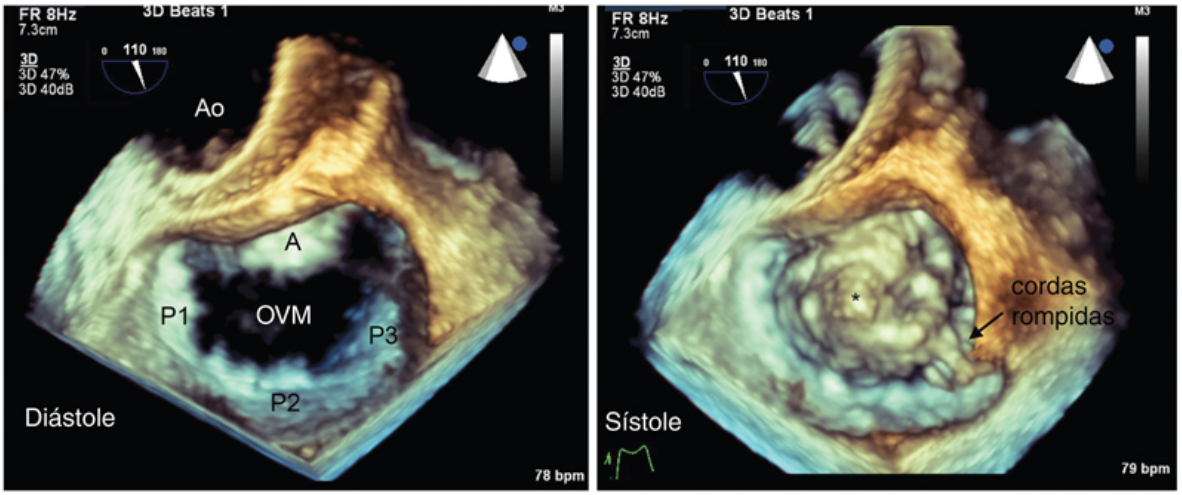

FIGURA 55-6 Visão tridimensional pelo cirurgião da valva mitral do lado atrial esquerdo da valva, com a valva aórtica no topo da imagem.
Em diástole, o folheto anterior (A) e o folheto posterior (com os cortes P1, P2 e P3) são observados na posição aberta, com o orifício valvar mitral normal (OVM). Na sístole, observa-se prolapso grave do folheto anterior, particularmente uma seção abaulada (*asterisco*), sendo bem visível um segmento *flail* com duas cordas pequenas rompidas (*seta*). Essas anormalidades causam lesão regurgitante grave, posteriormente dirigida. Ao = aorta. Ver Vídeo 55-3. (De Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013:327.)

A *ecocardiografia de estresse* é uma abordagem-padrão para a avaliação de pacientes com doença coronária suspeitada ou conhecida; tem sensibilidade (85% a 95%) e especificidade (80% a 90%) semelhantes às encontradas em exames de imagem em medicina nuclear (Caps. 56 e 71). O infarto miocárdico resulta em afinamento e cinesia da parede acometida. Entretanto, na ausência de infarto, a função miocárdica em repouso pode ser normal, mesmo na presença de doença coronária epicárdica importante. O aumento da demanda miocárdica, associado ao estresse físico ou farmacológico, resulta em isquemia miocárdica, o que conduz ao aparecimento de alterações da mobilidade regional da parede, muitas vezes antes do aparecimento de dor torácica ou alterações eletrocardiográficas (Fig. 55-7; Vídeo 55-4).

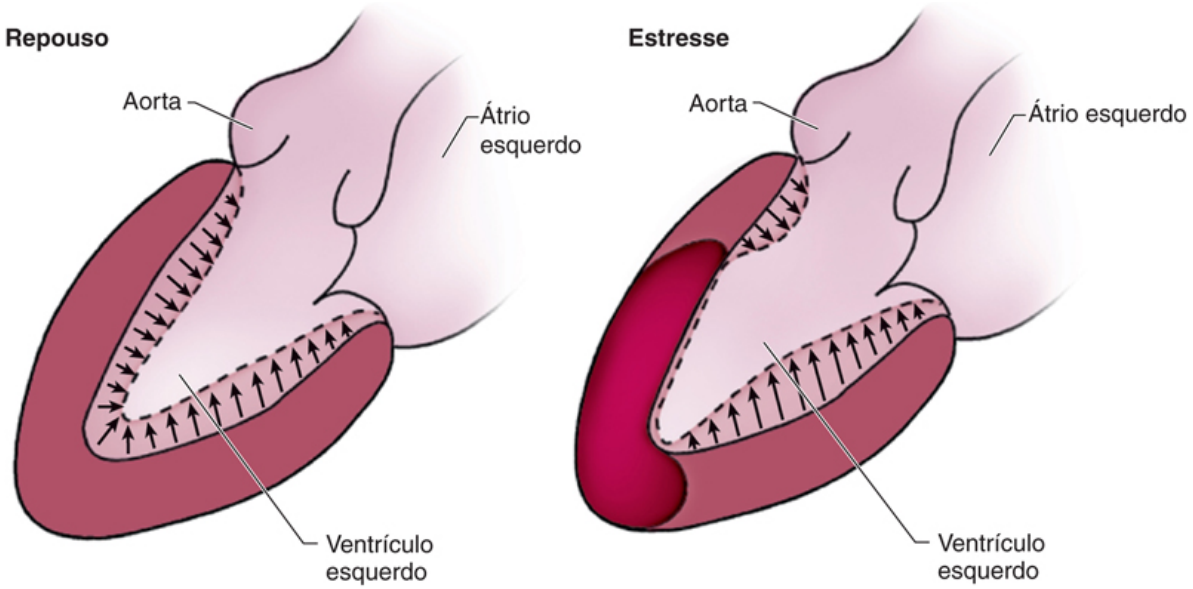

FIGURA 55-7 O conceito da ecocardiografia de estresse em um paciente com 70% de estenose no terço proximal da artéria coronária descendente anterior esquerda (ADAE).
Em repouso (*esquerda*), o movimento endocárdico e o espessamento da parede são normais. Após o estresse (*direita*), em função dos exercícios ou por causa do estresse farmacológico, os segmentos centrais e apicais da parede anterior se tornam isquêmicos, mostrando movimento reduzido da parede endocárdica e espessamento da parede. Se a ADAE se estender em torno do ápice, o segmento apical da parede posterior também será afetado, como aqui mostrado. O segmento normal da parede posterior mostra hipercinese compensatória. Ver Vídeo 55-4. (De Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013:199.)

Vídeo 55-3

Ecocardiografia tridimensional.A visão do cirurgião da valva mitral pelo lado atrial esquerdo (LA) da valva com a valva aórtica na parte de cima da imagem. Na diástole, o folheto anterior e o folheto posterior (com *scallops* P1, P2 e P3) são visualizados na posição aberta com o orifício da valva mitral (MVO, do inglês, *mitral valve orifice*) normal. Na sístole, o prolapso grave do folheto anterior é visualizado, particularmente uma seção abaulada (*asterisco*); é bem visualizado um segmento com colabamento e duas pequenas cordoalhas rompidas (*seta*), resultando em regurgitação mitral grave direcionada posteriormente.

Vídeo 55-4

Ecocardiografia sob estresse.Com exercício ou estresse farmacológico, o ventrículo esquerdo (LV) tem a sua imagem gerada nas vistas-padrão para avaliar as funções global e regional com as imagens cine comparadas lado a lado na mesma velocidade cine. A resposta normal ao estresse é um aumento no movimento endocárdico e espessamento da parede, com uma diminuição no tamanho da câmara (**A** e **B**). Quando a doença coronariana está presente, o movimento da parede se torna anormal com o estresse na região do miocárdio abastecida pelo vaso afetado. Nesse paciente com uma estenose proximal na artéria coronária descendente anterior esquerda, uma imagem com contraste do LV em repouso mostra movimento normal (**C**), mas os dois terços apicais do septo estão acinéticos com o estresse (*setas*, **D**).

Em pacientes que conseguem realizar estresse físico, os planos-padrão de avaliação do ventrículo esquerdo são registrados em repouso e imediatamente após exercício máximo em esteira ou bicicleta ergométrica. Se a definição endocárdica for subótima, utiliza-se contraste para as câmaras esquerdas. As imagens em repouso e em esforço são comparadas lado a lado no formato *cine loop*. A isquemia miocárdica está presente se a motilidade da parede for normal em repouso, mas hipocinética ou acinética após esforço. O padrão de motilidade da parede identifica de forma acurada a área de miocárdio em risco e tem confiabilidade razoável na identificação da artéria coronária acometida. Na presença de doença coronária triarterial, em vez de alterações regionais da motilidade da parede, o único sinal pode ser a ausência de diminuição no tamanho das câmaras cardíacas no pico de esforço, causada pela isquemia difusa. A interpretação de um ecocardiograma de estresse inclui duração do exercício, resposta hemodinâmica, sintomas e alterações eletrocardiográficas, além das imagens ecocardiográficas.

Em pacientes incapazes de realizar exercício físico, o exame é realizado com a infusão venosa gradativa de dobutamina, iniciando com 5 a 10 μg/kg/minuto, com aumento progressivo a cada três minutos até a dose máxima de 40 μg/kg/minuto. Se necessário, é possível utilizar atropina para que se atinja 85% da frequência cardíaca máxima prevista. Além da avaliação de isquemia miocárdica, a ecocardiografia sob estresse com dobutamina permite a avaliação da viabilidade em áreas de miocárdio hibernado ou atordoado, com base na melhora da motilidade endocárdica com baixas doses de dobutamina quando comparadas às imagens de repouso, com piora subsequente da função em doses mais altas — a resposta "bifásica".

A *ecocardiografia intracardíaca* é feita usando-se uma sonda ecocardiográfica em um cateter que é inserido no lado direito do coração através da veia femoral. A ecocardiografia intracardíaca é utilizada no laboratório de cateterismo como guia no fechamento percutâneo do forame oval patente (FOP) e em outros procedimentos. No laboratório de eletrofisiologia, a ecocardiografia intracardíaca guia o posicionamento do cateter e identifica possíveis complicações.

Medidas da função cardíaca

Além das descrições qualitativas da anatomia e da fisiologia cardíacas, a ecocardiografia permite a quantificação precisa e acurada da função cardíaca (incluindo função ventricular sistólica e diastólica), a estimativa da gravidade de lesões valvares estenóticas e regurgitantes e a estimativa não invasiva da pressão pulmonar.

Função Sistólica Ventricular

A função sistólica total do ventrículo esquerdo é classificada pela avaliação visual, com uma correspondência aproximada à FE, conforme a seguir: normal (FE > 55%), levemente reduzida (FE, de 40% a 55%), moderadamente reduzida (FE, de 20% a 40%), gravemente reduzida (FE < 20%). Uma quantificação mais precisa pode ser realizada quando clinicamente indicada, pelo cálculo da fração de ejeção pelo método tridimensional ou bidimensional. O cálculo do débito cardíaco não é realizado de forma rotineira, mas pode ser útil no monitoramento não invasivo do tratamento em pacientes com insuficiência cardíaca. Como as medidas da FE são afetadas pelas condições de pré-carga e pós-carga, as medidas menos dependentes das condições de enchimento, como diâmetro ou volume diastólico final, são, em geral, preferidas no processo de decisão clínico em situações como o momento ideal da cirurgia para lesões valvares regurgitantes crônicas.

A avaliação da função ventricular direita por ecocardiografia é mais difícil por causa da forma complexa da câmara. Medidas úteis incluem diâmetro basal, excursão sistólica do plano anular tricúspide e velocidade sistólica no ânulo por Doppler tecidual. As imagens de ressonância magnética cardíaca fornecem uma quantificação mais rigorosa de volumes e função do ventrículo direito quando clinicamente se faz necessário.

Função Diastólica Ventricular

A avaliação da função ventricular diastólica é desafiadora, pois os padrões de enchimento ventricular são afetados pela pré-carga, pela frequência cardíaca e pela coexistência de lesões valvares regurgitantes, além das propriedades diastólicas do ventrículo. Entretanto, a ecocardiografia pode classificar a função diastólica com base no fluxo de enchimento do ventrículo esquerdo, fluxo de veias pulmonares, velocidades do Doppler tecidual e tempo de relaxamento isovolumétrico. Uma estimativa das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo (p. ex., a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo) também pode ser inferida utilizando-se essas abordagens.

Estenoses Valvares

A ecocardiografia é o método clínico-padrão para a avaliação de lesões aórticas valvares cardíacas (Fig. 75-2). O cateterismo cardíaco é reservado aos casos em que a ecocardiografia não é diagnóstica, os dados clínicos são discordantes com a avaliação ecocardiográfica ou quando há necessidade de se avaliar a anatomia coronariana (Cap. 75).

Em pacientes com estenose aórtica, a medida mais direta da gravidade da estenose é a velocidade anterógrada através da valva, indicando obstrução discreta (< 3 m/segundo), moderada (de 3 a 4 m/segundo) ou grave (> 4 m/segundo). Os gradientes de pressão transaórtica médio e máximo também podem ser calculados por meio da equação de Bernoulli. Uma correta avaliação depende de um exame cuidadoso realizado por um ecocardiografista experiente.

A área da valva aórtica (AVA) é calculada através da equação de continuidade, que se baseia no conceito de que o fluxo volumétrico proximal e ao longo de um orifício estreitado é igual a:

$$AVA \times IVT_{EA} = AST_{VSVE} \times IVT_{VSVE}$$

ou

$$AVA = (AST_{VSVE} \times IVT_{VSVE}) / IVT_{EA}$$

onde VSVE = trato da via de saída do ventrículo esquerdo, IVT = integral velocidade-tempo, AST= área seccional transversa e EA = estenose aórtica (Fig. 55-8). É especialmente importante o cálculo da AVA quando a disfunção sistólica ventricular esquerda acompanha a doença valvar aórtica. Em alguns pacientes, a ecocardiografia sob estresse com dobutamina é útil na distinção entre pacientes com disfunção ventricular causada por estenose aórtica grave e pacientes com doença miocárdica primária associada à estenose aórtica moderada.

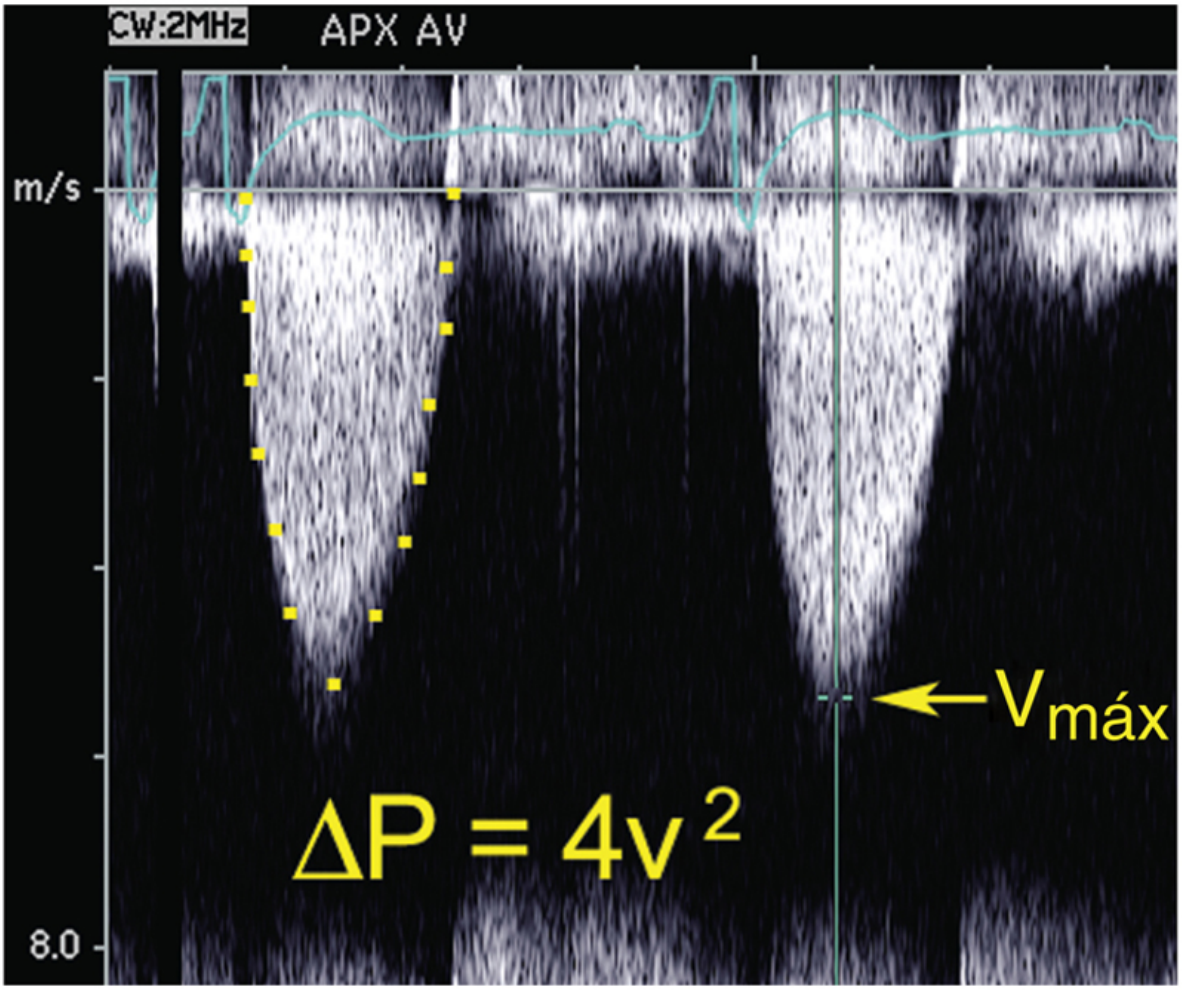

FIGURA 55-8 Em um paciente com estenose aórtica, a velocidade do jato aórtico é registrada pelo Doppler contínuo através da janela que produz o maior sinal de velocidade.
A velocidade máxima ($V_{máx}$) é usada para calcular o gradiente sistólico máximo. A curva Doppler é rastreada, como mostrado, para calcular o gradiente sistólico médio usando a equação de Bernoulli, pela qual o gradiente de pressão (ΔP) é igual a quatro vezes o quadrado da velocidade.

A avaliação de estenose mitral (Fig. 75-4) inclui a medida do gradiente transmitral médio da curva de velocidade e o cálculo da área valvar, ambos a partir da planimetria da imagem bidimensional do eixo curto do orifício valvar e da inclinação da desaceleração da curva do Doppler (*pressure half-time method*).

Regurgitação Valvar

A abordagem atual para se avaliar a regurgitação valvar (ver Fig. 75-8) se baseia na geometria proximal do jato regurgitante, com medição de sua largura mais estreita (*vena contracta*). Quando uma quantificação adicional é necessária, calculam-se o volume regurgitante, a fração de regurgitação e a área do orifício regurgitante. Embora a visualização do fluxo colorido dos distúrbios dos jatos possa ser útil para a detecção de uma lesão regurgitante e para o entendimento do mecanismo de disfunção valvar, essa abordagem não deve mais ser utilizada para se avaliar a gravidade da lesão.

Para a regurgitação aórtica, uma *vena contracta* estreita (< 3 mm) indica uma lesão leve, enquanto uma *vena contracta* larga (> 6 mm) aponta para uma lesão grave. A avaliação adicional da gravidade da lesão se baseia na presença de fluxo holodiastólico reverso na aorta abdominal e nas densidade e inclinação da curva de velocidade

do Doppler de onda contínua. A abordagem para avaliação de regurgitação mitral (Fig. 75-6) é similar, iniciando-se com a medida da *vena contracta*. Além dos cálculos baseados nos fluxos transmitral e transaórtico, a aceleração do fluxo proximal no orifício regurgitante permite a avaliação em casos de jatos regurgitantes centrais. O fluxo colorido mostra a área da superfície de isovelocidade proximal.

Pressões Pulmonares

A estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar (PAP) é o componente-padrão de um exame completo.[7] A diferença de pressão sistólica entre o ventrículo direito e o átrio direito é calculada a partir do pico de velocidade do jato regurgitante tricúspide (V_{TR}), utilizando-se a equação de Bernoulli. Posteriormente, a pressão do átrio direito (PAD) é estimada a partir do tamanho e do aspecto da veia cava inferior. Uma vez que as pressões sistólicas do ventrículo direito e da artéria pulmonar são iguais (na ausência de estenose pulmonar),

$$PAP = 4(V_{TR})^2 + PAD$$

um pequeno jato de regurgitação tricúspide está presente na maioria dos pacientes e, assim, as pressões pulmonares podem ser estimadas por meio dessa abordagem em mais de 90% deles. Como essa abordagem mede apenas a pressão sistólica pulmonar, e não a resistência vascular pulmonar, a avaliação invasiva ainda pode ser necessária em algumas situações clínicas (Cap. 68).

Exame ecocardiográfico

Indicações Clínicas

A ecocardiografia não é útil para a triagem da população em geral,[A1] mas é uma abordagem eficiente na avaliação inicial de muitos sinais e sintomas cardíacos (Tabela 55-5).[8] Mesmo quando o exame transesofágico é necessário, muitos médicos iniciam com a avaliação transtorácica; exceções são o paciente com possível dissecção aórtica aguda (Cap. 78), no qual a ecocardiografia transesofágica deve ser realizada o mais rápido possível, e na avaliação de possíveis trombos no átrio esquerdo antes da cardioversão em pacientes que não estão anticoagulados (Cap. 64). É importante lembrar que a ecocardiografia de repouso não é útil para o diagnóstico de doença coronária; imagens sob estresse são necessárias na suspeita dessa doença (Cap. 71). Em pacientes com doença cardíaca conhecida, a ecocardiografia é utilizada para avaliação da gravidade, avaliação dos resultados de intervenções clínicas ou cirúrgicas e para guiar procedimentos. A ecocardiografia portátil é útil no rastreio rápido para a avaliação global da função ventricular esquerda e para detectar derrame pericárdico (Fig. 55-9; Vídeo 55-5).

Tabela 55-5

Indicações para ecocardiografia transtorácica (ETT) por diagnóstico conhecido

DIAGNÓSTICO CLÍNICO	ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS-CHAVE	LIMITAÇÕES DA ECOCARDIOGRAFIA	ABORDAGENS ALTERNATIVAS
DOENÇA VALVAR CARDÍACA (Cap. 75)			
Estenose valvar	Causas de estenose, anatomia da valva ΔP Transvalvar, área da valva Aumento de câmaras e hipertrofia Função sistólica do VE e VD Regurgitação valvar associada	Subestimação possível da gravidade da estenose Possível doença arterial coronariana coexistente	Cateterismo cardíaco; RMC
Regurgitação da valva	Mecanismos e causas de regurgitação Gravidade da regurgitação Aumento das câmaras Função sistólica do VE e VD Estimativa da pressão da AP	Pode ser necessária ETE para avaliar a gravidade da regurgitação mitral e a anatomia da valva (especialmente antes da reparação da VM)	Cateterismo cardíaco; RMC
Função da prótese valvar	Evidência de estenose Detecção de regurgitação Aumento das câmaras Função ventricular Estimativa da pressão da AP	A ETT é limitada pelo sombreamento e pelas reverberações ETE necessária em caso de suspeita de RM protética devido ao "mascaramento" do AE na ETT	Cateterismo cardíaco; fluoroscopia
Endocardite (Cap. 76)	Detecção de vegetações (sensibilidade da ETT de 70% a 85%) Presença e grau de disfunção valvar Aumento e função da câmara Detecção de abscesso Possíveis implicações prognósticas	ETE mais sensível para detecção de vegetações (> 90%) O diagnóstico definitivo de endocardite também depende de critérios bacteriológicos ETE mais sensível para detecção de abscesso	As culturas sanguíneas e os achados clínicos também são critérios diagnósticos para endocardite
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA			
Infarto agudo do miocárdio (Caps. 72 e 73)	A anormalidade da movimentação segmentar da parede reflete o "miocárdio em risco" Função global do VE (FE) Complicações RM aguda *versus* DSV Pericardite Trombo no VE, aneurisma ou ruptura Infarto do VD	A própria anatomia da artéria coronária não é visualizada diretamente	Angiografia coronariana (cateterização ou TC) Radionuclídeo ou imagem de PET para perfusão miocárdica
Angina (Cap. 71)	Função sistólica do VE global e segmentar Exclui outros casos de angina (p. ex., EA, MCH)	O movimento da parede em repouso pode ser normal, apesar de DAC significativa A ecocardiografia de estresse é necessária para induzir isquemia e alteração na movimentação da parede	Angiografia coronariana Radionuclídeo ou imagem de PET TTE
Pré-revascularização/pós-revascularização	Avaliação do espessamento da parede e da movimentação endocárdica basal Melhora na função segmentar após o procedimento	A ecocardiografia de estresse e/ou ecocardiografia com dobutamina são necessárias para detectar miocárdio hibernante	RMC Angiografia coronariana Radionuclídeo ou imagem de PET Ecocardiografia com contraste
Doença isquêmica terminal	Função sistólica global do VE (FE) Pressões da AP RM associada Trombo no VE Função sistólica do VD	—	Angiografia coronariana (cateterismo ou TC) Radionuclídeo ou imagem de PET RMC para viabilidade miocárdica
CARDIOMIOPATIA (CAPS. 58-60)			
Dilatada	Dilatação de câmaras (as quatro) Função sistólica do VE e VD (qualitativa e FE) Regurgitação de valva atrioventricular coexistente Pressão sistólica na AP Trombo no VE	Mensurações indiretas de PDFVE A FE exata pode ser difícil caso a qualidade da imagem seja ruim	FE por radionucleotídios Ventriculografia do VE e VD
Restritiva	Espessura da parede do VE Função sistólica do VE Função diastólica do VE Pressão sistólica na AP	Deve ser diferenciada da pericardite constritiva	Cateterização cardíaca com medida direta e simultânea da pressão do VD e do VE após prova de volume RMC
Hipertrófica	Padrão e extensão da hipertrofia do VE Obstrução dinâmica do VSVE (imagem e Doppler) RM coexistente Disfunção diastólica de VE	Eco em exercício para detectar obstrução do trato de saída do VE	RMC Imagem *strain* e *strain rate*
HIPERTENSÃO (Cap. 67)			
	Espessura da parede e dimensões do VE Massa VE Função sistólica do VE Dilatação da raiz aórtica	A disfunção diastólica precede a disfunção sistólica, mas a detecção é um desafio por causa da idade e de outros fatores	*Speckle tracking*; imagem *strain* e *strain rate* Torção e *twist* VE
DOENÇA PERICÁRDICA (Cap. 77)			

DIAGNÓSTICO CLÍNICO	ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS-CHAVE	LIMITAÇÕES DA ECOCARDIOGRAFIA	ABORDAGENS ALTERNATIVAS
	Espessamento pericárdico Detecção, tamanho e localização de DP Sinais bidimensionais da fisiologia do tamponamento Sinais ao Doppler da fisiologia do tamponamento	O diagnóstico de tamponamento é um diagnóstico hemodinâmico e clínico A pericardite constritiva é um diagnóstico difícil Nem todos os pacientes com pericardite têm derrame pericárdico	Mensurações das pressões intracardíacas em caso de tamponamento e constrição RMC ou TC para detectar o espessamento pericárdico
DOENÇAS DA AORTA (Cap. 78)			
Dilatação da raiz aórtica	Etiologia da dilatação aórtica Mensurações precisas do diâmetro da raiz aórtica Anatomia do seio de Valsalva (sobretudo na síndrome de Marfan) Regurgitação aórtica associada	A aorta ascendente é visualizada apenas parcialmente na ETT na maioria dos pacientes	TC RMC ETE
Dissecção aórtica	Imagens bidimensionais da aorta ascendente, do arco aórtico, da aorta torácica descendente e da aorta abdominal proximal Imagem do "*flap*" de dissecção Regurgitação aórtica associada Função ventricular	ETE mais sensível (97%) e mais específica (100%) Não pode avaliar os leitos vasculares distais	Aortografia TC RMC ETE
MASSAS CARDÍACAS (Cap. 60)			
Trombo no VE	Alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico do trombo do VE Suspeito em caso de anormalidade na movimentação da parede apical ou de disfunção sistólica difusa do VE	Artefatos técnicos podem levar a interpretações enganosas O transdutor de 5 MHz ou frequência mais alta e as visualizações apicais anguladas são necessários	O trombo do VE pode não ser reconhecido através de exames de radionucleotídios ou pela angiografia
Trombo do AE	Sensibilidade baixa para detecção do trombo AE, embora a especificidade seja alta Suspeita de aumento do AE, doença da VM	ETE é necessária para detectar trombo no AE de maneira confiável	ETE
Tumores cardíacos	Tamanho, localização e consequências fisiológicas da massa tumoral	O envolvimento extracardíaco não é bem visualizado Não pode distinguir o tumor benigno do maligno a partir do trombo	ETE TC RMC (com sincronização cardíaca) Ecocardiografia intracardíaca
HIPERTENSÃO PULMONAR (Cap. 68)			
	Estimativa da pressão da AP Evidência de doença cardíaca do lado esquerdo na consideração das pressões elevadas da AP Tamanho do VD e função sistólica (*cor pulmonale*) RT associada	Medição indireta da pressão da AP Não pode determinar a resistência vascular pulmonar de forma precisa	Cateterismo cardíaco
DOENÇA CARDÍACA CONGÊNITA (Cap. 69)			
	Detecção e avaliação das anormalidades anatômicas Quantificação das anormalidades fisiológicas Aumento das câmaras Função ventricular	Sem mensurações diretas da pressão intracardíaca A anatomia complicada pode ser difícil de avaliar caso a qualidade da imagem seja ruim (ETE é útil)	RMC com reconstrução tridimensional Cateterismo cardíaco ETE Ecocardiografia tridimensional

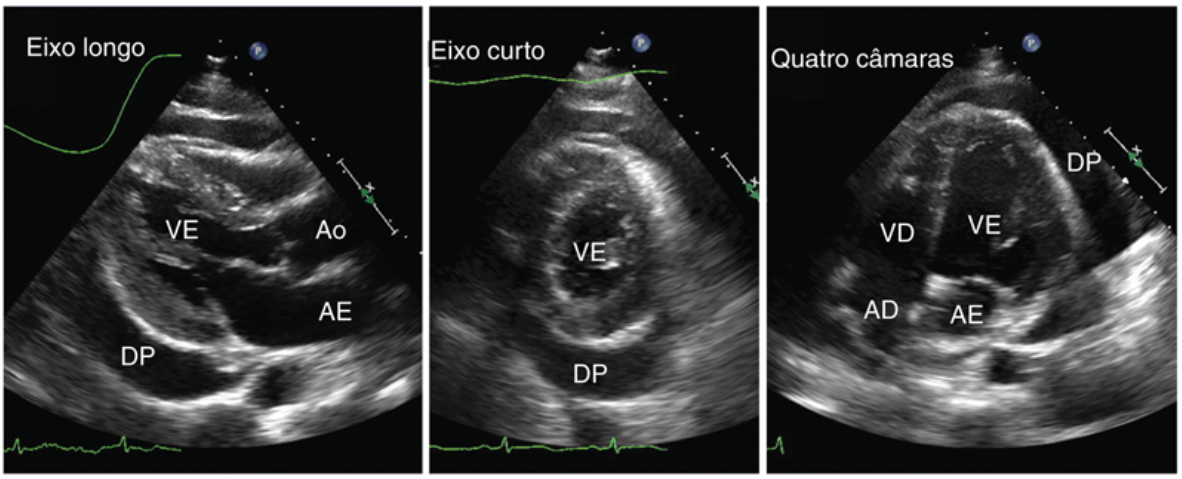

FIGURA 55-9 Efusão pericárdica.
Um grande espaço sem eco é observado anterior e posteriormente à estrutura cardíaca no eixo paraesternal longo (*à esquerda*), eixo curto (*centro*) e na vista apical de quatro câmaras (*à direita*), consistente com um derrame pericárdico (DP). Ao = aorta; AE = átrio esquerdo; VE = ventrículo esquerdo; AD = átrio direito; VD = ventrículo direito. Ver Vídeo 55-5.

Achados Normais

Escape, ou regurgitação discreta, pode ser considerado "fisiológico", ocorrendo em 70% a 80% das valvas mitrais, 80% a 90% das valvas tricúspides e 70% a 80% das valvas pulmonares em indivíduos normais. A prevalência de regurgitação aórtica aumenta com a idade, mas é encontrada em 5% dos adultos jovens normais; a presença de regurgitação aórtica levanta a possibilidade de alterações sutis da valva aórtica ou da raiz da aorta.

Um FOP (Cap. 69) está presente em 25% a 35% dos indivíduos normais e pode ser identificado pelo Doppler colorido ou pela ecocardiografia com contraste. A utilização da manobra de Valsalva aumenta a identificação do FOP devido ao discreto aumento na pressão do átrio direito, que pode levar a um breve *shunt* direita-esquerda. O significado de um FOP em pacientes sem eventos clínicos é incerto. Outras variantes anatômicas comuns vistas na ecocardiografia incluem cordas aberrantes no ventrículo esquerdo; ecos lineares pequenos e móveis associados às valvas (excrescências de *Lambl*); e bandas normais nos átrios esquerdo e direito.

Achados anormais inesperados também podem ser encontrados nos exames realizados com outras indicações. A valva aórtica bicúspide pode ser encontrada em 1% a 2% da população; a maioria dos pacientes é assintomática, e muitos são diagnosticados "incidentalmente" por ecocardiografia. A esclerose da valva aórtica, um achado ecocardiográfico muitas vezes inesperado, é um marcador de doença cardiovascular e de risco aumentado de infarto miocárdico, mesmo quando a função da valva é normal.

Integração dos achados clínicos e ecocardiográficos

O pedido de ecocardiografia deve indicar o motivo específico do estudo e os sinais e sintomas relevantes. A avaliação ecocardiográfica pode, então, ser direcionada a fim de responder à questão clínica. O resultado ecocardiográfico deve ser interpretado em conjunto com outras informações clínicas.[8] Se a informação ecocardiográfica parecer discrepante dos dados clínicos, o médico solicitante deve revisar as imagens com o ecocardiografista para identificar áreas de incerteza e determinar o melhor passo na etapa diagnóstica.

Vídeo 55-5

Derrame pericárdico.Um derrame pericárdico moderado (PE) é visualizado no eixo longitudinal paraesternal (**A**), eixo transversal (**B**) e apical de quatro câmaras (**C**).

Referência de Grau A

A1. Lindekleiv H, Lochen ML, Mathiesen EB, et al. Echocardiographic screening of the general population and long-term survival: a randomized clinical study. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1592–1598.

Referências Gerais

1. Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
2. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, et al. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1799–1808.
3. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12:167–205.
4. Rosca M, Lancellotti P, Popescu BA, et al. Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications. *Heart*. 2011;97:1982–1989.
5. Via G, Hussain A, Wells M, et al. International evidence-based recommendations for focused cardiac ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:683e1–683e33.
6. Abe Y, Ito M, Tanaka C, et al. A novel and simple method using pocket-sized echocardiography to screen for aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:589–596.
7. Milan A, Magnino C, Veglio F. Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:225–239.
8. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1126–1166.

56

Imagens cardíacas por métodos não invasivos

Christopher M. Kramer

George A. Beller

Klaus D. Hagspiel

Radiografia do coração

A radiografia do coração é uma modalidade de imagem amplamente disponível, relativamente barata e rápida, com uma dose média de radiação eficaz de 0,03 a 0,1 mSv. Visualiza-se melhor o coração nas radiografias em posição posteroanterior (PA) e em perfil, com o coração próximo ao detector de imagem.

Na radiografia torácica, o coração aparece como uma sombra homogênea e rodeada pelo pulmão. Assim, a avaliação diagnóstica do coração e dos grandes vasos se baseia no tamanho e na forma da silhueta cardíaca, e não na visualização direta de sua anatomia interna. No entanto, o tamanho e a forma do coração, bem como suas alterações ao longo do tempo, juntamente com a aparência da vasculatura pulmonar, ajudam no diagnóstico de doenças cardíacas. A aparência radiográfica do coração também é influenciada pela técnica radiográfica, por projeção, hábito corporal, grau de inspiração e pelo fato de o paciente estar em decúbito dorsal ou ereto durante o exame.

Na projeção PA, o coração normal situa-se no mediastino médio, projetando-se aproximadamente dois terços para a esquerda da metade do esterno (Fig. 56-1). O segmento superior da borda cardíaca superior é uma linha mais ou menos reta, formada pela veia cava superior e pela veia inominada direita. O segmento inferior é convexo e formado pelo átrio direito. A borda cardíaca esquerda consiste em três segmentos: o arco aórtico superiormente, a artéria pulmonar principal no meio e o ventrículo esquerdo (VE) no segmento mais longo inferiormente. O apêndice atrial esquerdo situa-se na junção entre os segmentos inferior e médio; se aumentado, pode aparecer como um segmento proeminente separado. Por vezes, a borda inferior do coração não é bem diferenciada a partir do diafragma (Fig. 56-1).

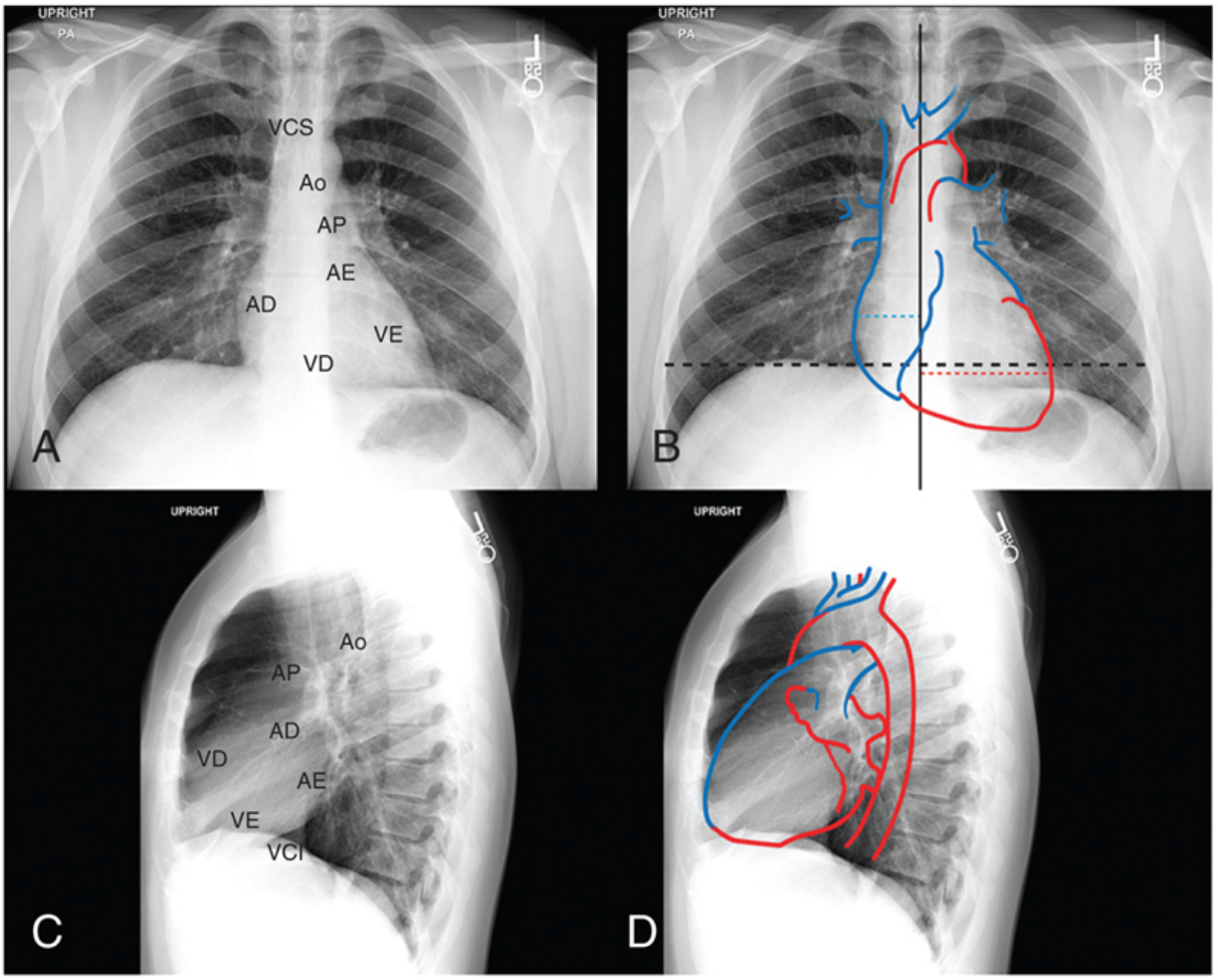

FIGURA 56-1 Anatomia normal.
Projeções radiográficas do tórax posteroanterior (**A**) e em perfil (**B**) em um homem de 28 anos, saudável. As câmaras cardíacas e os grandes vasos são marcados nos desenhos correspondentes (**C**, **D**). O índice cardiotorácico (C) é calculado dividindo-se o diâmetro máximo transversal da silhueta cardíaca (*linha azul*: maior distância entre a borda cardíaca direita e o ponto médio da coluna vertebral; *linha laranja*: maior distância entre a borda cardíaca esquerda ao ponto médio da coluna vertebral) pela distância entre a margem interna das costelas na parte superior do diafragma direito (*linha preta*). Ao = aorta; VCI = veia cava inferior; AE = átrio esquerdo; VE = ventrículo esquerdo; AD = átrio direito; VD = ventrículo direito; AP = artéria pulmonar; VCS = veia cava superior.

Nas imagens torácicas em perfil, o ventrículo direito (VD) e o trato de saída do VD formam a borda anterior do coração, com o VD em contato com o terço inferior do esterno. O pulmão entre o esterno e o VD, junto com o trato de saída do VD curvando posteriormente, formam o espaço claro retroesternal. A borda cardíaca posterior, que é visualizada entre a carina e o diafragma nas imagens em perfil, consiste no átrio esquerdo superiormente e no VE inferiormente. A veia cava inferior cursa obliquamente para cima antes de se unir ao átrio direito. Em geral, a aorta ascendente, o arco aórtico e a aorta torácica proximal descendente são bem visualizados nas imagens em perfil (Fig. 56-1).

Alterações no contorno do coração são, em geral, causadas pela dilatação dos átrios, ventrículos ou vasos sanguíneos. As imagens torácicas não são sensíveis à detecção de hipertrofia cardíaca, a menos que seja grave.

A análise cardiovascular abrangente das radiografias torácicas requer avaliação do tamanho e da morfologia do coração e dos grandes vasos, da vasculatura pulmonar e da presença e do posicionamento de quaisquer calcificações ou dispositivos implantados, como valvas, marca-passos e desfibriladores.

Avaliação Radiográfica do Tamanho do Coração

O índice cardiotorácico (Fig. 56-1) estima o tamanho do coração. Um valor inferior a 0,5 é considerado normal em uma radiografia feita durante a inspiração profunda. Deformidades como o *pectus excavatum* (Cap. 99) e bolsas de gordura epicárdicas podem resultar em um índice cardiotorácico anormalmente grande, apesar de o coração apresentar tamanho normal. A dilatação do VE, que aumenta o índice cardiotorácico, surge como uma borda cardíaca central côncava e alongamento de toda a fronteira do coração esquerdo, com um ápice apontando inferiormente e projetando-se para baixo do diafragma na vista PA (Fig. 56-2). Na imagem em perfil, a extensão da margem posterior do ventrículo esquerdo em mais de 2 cm posterior à veia cava inferior é considerada sinal de dilatação ventricular esquerda. Em geral, o alargamento global do VE, em vez de localizado, indica a presença de aneurismas ventriculares (Cap. 73). A hipertrofia VE sem dilatação normalmente não é detectável nas radiografias de tórax.

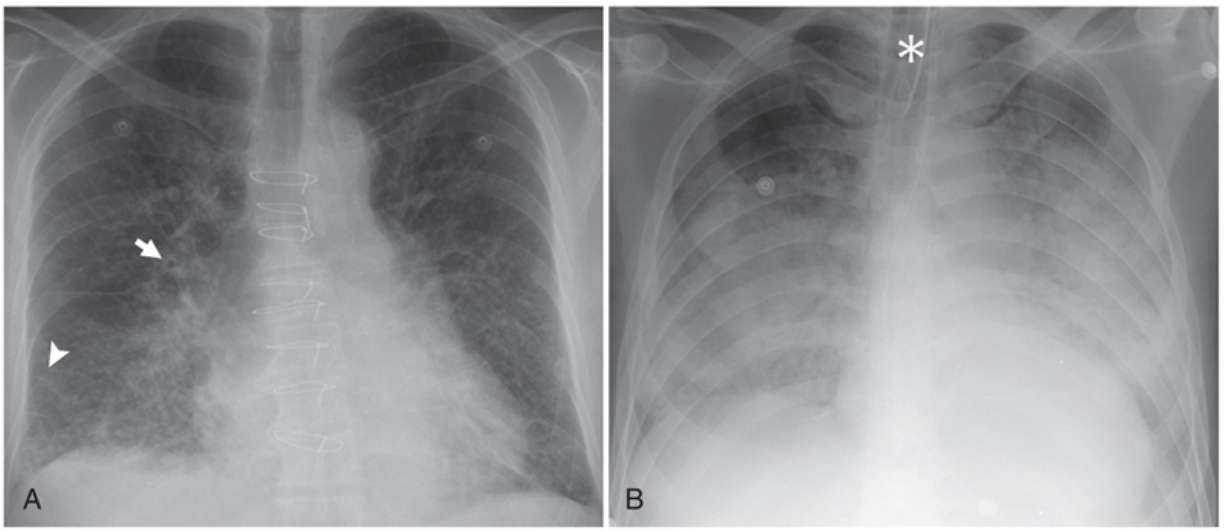

FIGURA 56-2 Alargamento ventricular esquerdo e edema pulmonar em dois pacientes distintos. A imagem à esquerda (**A**) foi obtida em uma paciente que teve infarto agudo do miocárdio e que havia sido previamente submetida a enxerto de *bypass* aórtico (observam-se fios de esternotomia e clipes do *bypass*). O edema intersticial é evidenciado pela presença de redistribuição vascular, linhas B de Kerley (*ponta da seta*) e espessamento peribrônquico (*seta*). A imagem à direita (**B**) foi obtida de um paciente com edema alveolar cardiogênico. O ventrículo esquerdo está significativamente dilatado, e existe consolidação extensiva bilateral do espaço de ar com broncograma aéreo. Observe a posição normal de um tubo endotraqueal (*asterisco*) e uma sonda nasogástrica.

A causa mais comum do alargamento do átrio esquerdo é secundária à disfunção VE, especialmente dilatação do VE. O alargamento isolado do átrio esquerdo é, em geral, uma sequela de anormalidades da valva mitral ou fibrilação atrial. O alargamento do átrio esquerdo também pode ocorrer com a hipertrofia VE, sem dilatação em pacientes com estenose aórtica (Cap. 75) ou cardiomiopatia hipertrófica (Cap. 60). O endireitamento da borda cardíaca esquerda entre a artéria pulmonar principal e o VE logo abaixo do brônquio principal esquerdo, devido ao alargamento do apêndice atrial esquerdo, é um dos primeiros sinais de dilatação atrial esquerda; com o aumento do tamanho, esse segmento se torna convexo. Um contorno duplo dentro da borda cardíaca direita (sinal de dupla densidade), o alargamento do ângulo da carina e a elevação do brônquio principal direito são sinais menos frequentes (Fig. 56-3).

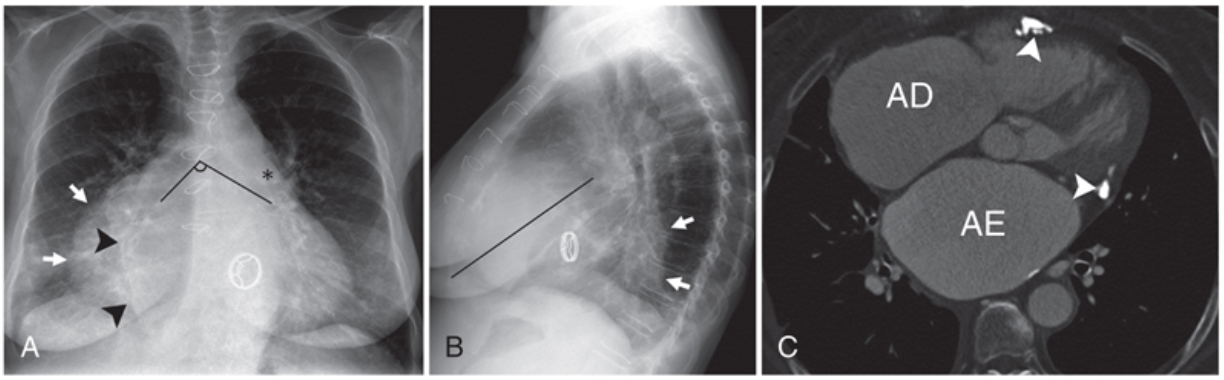

FIGURA 56-3 Alargamento biatrial em um paciente que sofreu reparação da válvula mitral. A radiografia de tórax posteroanterior (**A**) mostra um apêndice atrial proeminente (*asterisco*), o sinal de dupla densidade (*cabeças das setas*) e alargamento do ângulo da carina. Existe também alargamento do átrio direito, como evidenciado pela proeminência e a forma redonda da borda do lado direito, na vista posteroanterior (*setas*). Observa-se abaulamento posterior do coração (*setas*) devido à dilatação biatrial em perfil (**B**). Está presente edema pulmonar intersticial. A localização das valvas cardíacas é mais bem avaliada em vista de perfil (**B**) pelo desenho de uma linha desde a carina até o recesso costofrênico anterior (*linha preta*). As valvas aórtica e pulmonar são, em geral, localizadas superiormente a essas linhas, enquanto as valvas tricúspide e mitral são inferiores a ela. Uma imagem de tomografia computadorizada (**C**) também demonstra dilatação biatrial, bem como calcificações pericárdicas. AE = átrio esquerdo; AD = átrio direito.

Em geral, o VD não faz parte da borda do coração nas radiografias PA, mas o alargamento VD significativo pode levar a uma convexidade anormal da beira do coração esquerdo, com elevação e deslocamento para a esquerda da ponta cardíaca. A melhor indicação radiográfica do alargamento VD é a obliteração do espaço claro retroesternal na vista em perfil, devido à dilatação do trato de saída do VD (Fig. 56-4).

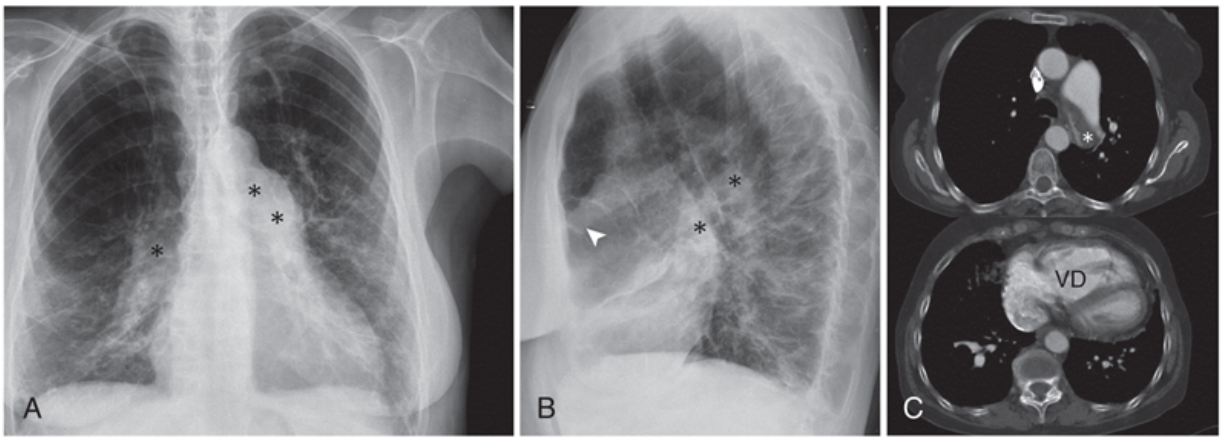

FIGURA 56-4 Hipertensão arterial pulmonar em um paciente com enfisema pulmonar grave e embolia pulmonar crônica.
Artérias pulmonares centrais dilatadas (*asteriscos*) e o sinal de árvore podada podem ser observados nas projeções posteroanterior (**A**) e em perfil (**B**). Está presente hiperlucência em ambos os lobos superiores, devido ao enfisema pulmonar extensivo. O alargamento ventricular direito reduziu o espaço claro retroesternal na vista em perfil (*ponta da seta*) (**B**). Um escaneamento por tomografia computadorizada demonstra artérias pulmonares centrais dilatadas com parede de embolia pulmonar crônica aderente (*asterisco*) (**C**), bem como dilatação e hipertrofia ventricular direita (VD).

A dilatação do átrio direito torna o segmento inferior da borda cardíaca direita mais proeminente e cada vez mais redondo. Nos casos mais graves, toda a borda cardíaca direita é alargada e, nos casos extremos, o átrio direito pode formar esta borda na visão em perfil (Fig. 56-3).

Derrame Pericárdico

Grandes derrames pericárdicos provocam alargamento significativo da silhueta cardíaca, a despeito de um mediastino superior normal — o chamado sinal da garrafa de água. O líquido no saco pericárdico irá obscurecer os vasos hilares na imagem torácica PA (Fig. 56-5), ao contrário da cardiomegalia sem derrame, em que as estruturas hilares com frequência são relativamente conspícuas. O deslocamento posterior da linha de gordura pericárdica, nas imagens em perfil, é também um achado importante para a detecção de derrames pericárdicos.

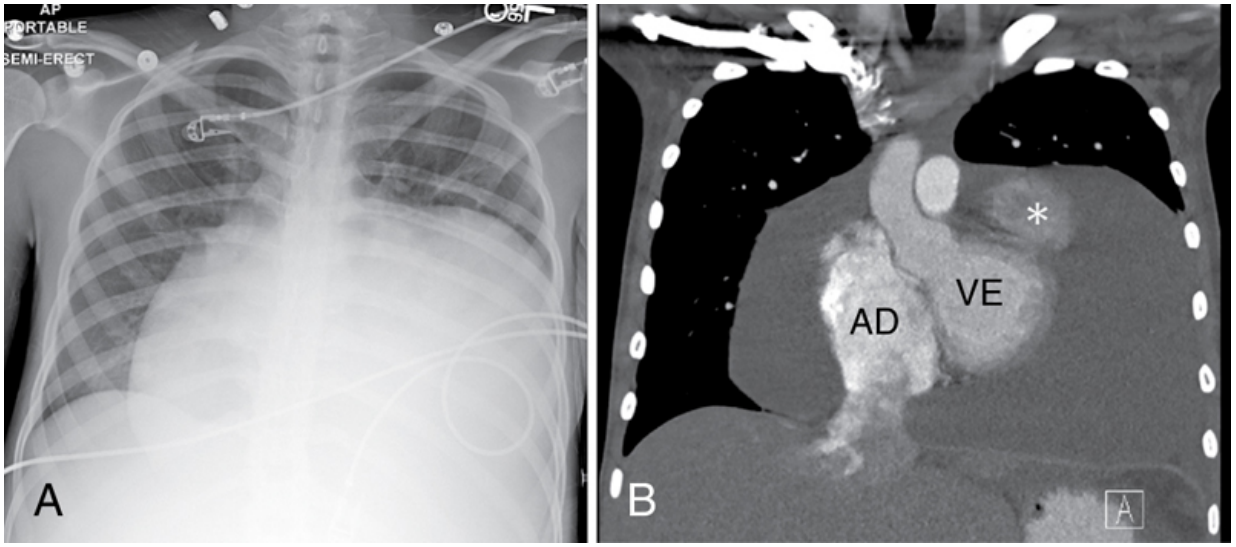

FIGURA 56-5 Paciente do sexo feminino, com 17 anos, apresentando enorme derrame pericárdico.
A radiografia posteroanterior (**A**) mostra o sinal de garrafa de água; os vasos hilares são obscurecidos. Um escaneamento coronal formatado por tomografia computadorizada (**B**) mostra o líquido no saco pericárdico, bem como a dilatação do átrio direito e o apêndice atrial esquerdo (*asterisco*). VE = ventrículo esquerdo; AD = átrio direito.

Vasculatura Pulmonar

As artérias e veias pulmonares de grande e médio tamanho podem ser visualizadas na radiografia como sombras lineares, e seu tamanho e aparência correlacionam-se com o fluxo sanguíneo pulmonar e com as pressões venosas pulmonares. Os vasos nas regiões pulmonares inferiores são normalmente maiores que os das regiões superiores, em consequência da distribuição normal do fluxo sanguíneo pulmonar (Fig. 56-1). Nos pacientes com derivações (*shunts*) da direita para a

esquerda (Cap. 69), a vasculaturapulmonar está diminuída em seu calibre. Nas derivações (*shunts*) da esquerda para a direita, a vasculatura é aumentada, e os vasos são bem delineados se os pacientes não apresentarem insuficiência cardíaca (Fig. 56-6). Com o aumento da pressão venosa pulmonar, tal como observado na insuficiência cardíaca (Caps. 58 e 59), os vasos na região superior se alargam na radiografia de tórax. Com aumentos posteriores nas pressões venosas pulmonares, os líquidos extravasam para o interstício pulmonar, e os vasos pulmonares perdem sua demarcação nítida. Linhas horizontais na periferia dos pulmões (Kerley B) e linhas verticais nos lobos superiores (Kerley A) representam septos interlobulares espessados. A presença de líquido no interstício da parede brônquica provoca espessamento ou manguito peribrônquico (Fig. 56-2). Nos casos mais avançados, os pulmões mostram uma aparência de vidro esmerilhado difuso que mascara as estruturas vasculares e, em última análise, desenvolve-se edema pulmonar (Fig. 56-2). A hipertensão arterial pulmonar de longa duração leva à dilatação das artérias pulmonares centrais, com bruscas alterações no calibre, em vez do afilamento normal. O tamanho e o número de ramos arteriais periféricos diminuem, resultando numa aparência de árvore podada (Fig. 56-4).

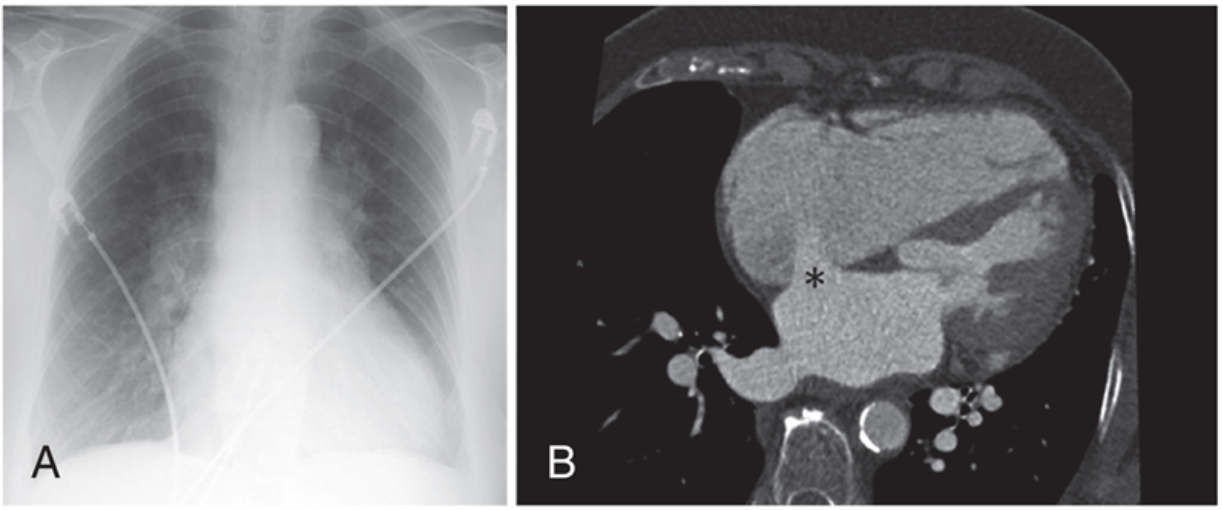

FIGURA 56-6 Paciente do sexo feminino com defeito conhecido do septo atrial do tipo *secundum*. A radiografia posteroanterior (**A**) demonstra alargamento das artérias pulmonares, *shunt* vascular e alargamento da borda cardíaca direita. Um escaneamento por tomografia computadorizada (**B**) demonstra um defeito septal (*asterisco*) com *shunt* da esquerda para a direita. Também se observa alargamento do coração direito.

Calcificações

Muitas vezes, é possível observar calcificação nas radiografias de tórax. No coração, as calcificações envolvem com maior frequência as valvas e o ânulo mitral (Cap. 75). A maioria das calcificações valvares aórticas tem natureza degenerativa e ocorre em válvulas normais, mas sua incidência é maior nas válvulas bicúspides ou em pacientes que tiveram febre reumática. A calcificação do ânulo mitral é um achado comum e, em geral, assintomático. As calcificações arteriais coronarianas são frequentes, mas raramente observadas nas radiografias de tórax. Calcificações dos ventrículos são mais frequentemente observadas em pacientes com infarto miocárdico prévio ou aneurismas ventriculares (Fig. 56-7). As calcificações pericárdicas tendem a ser mais espessas que as calcificações no miocárdio e, nos casos graves, podem envolver totalmente o coração (Fig. 56-3).

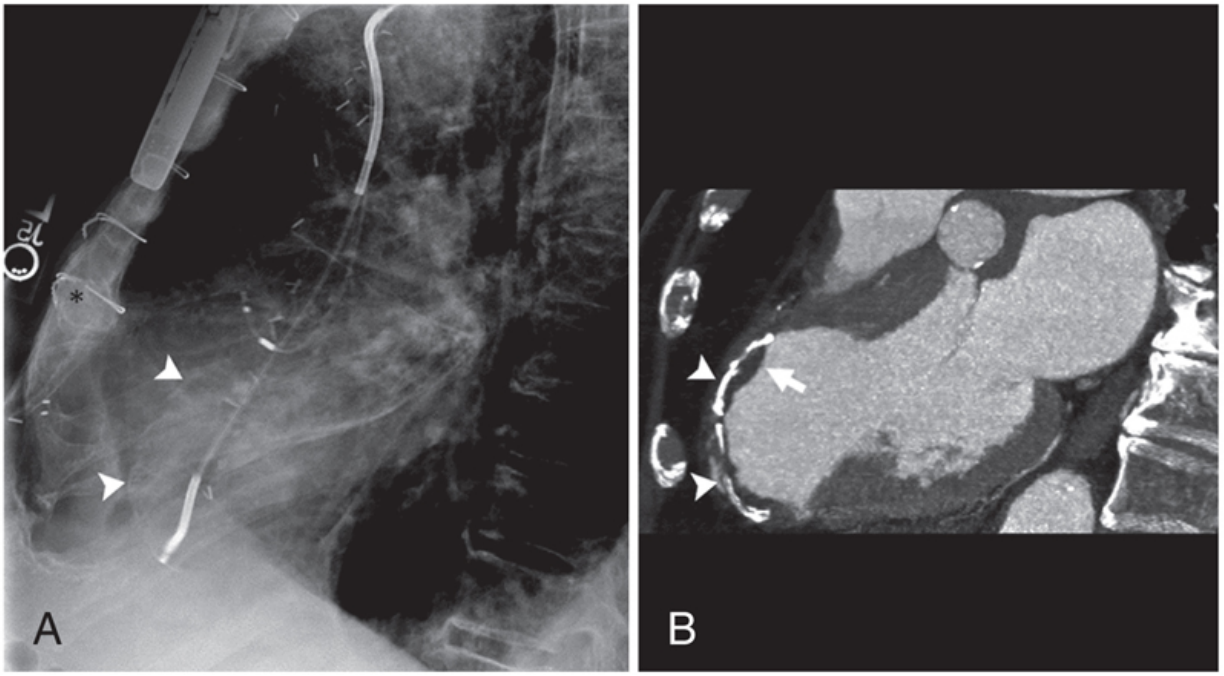

FIGURA 56-7 Infarto miocárdico crônico calcificado.
A radiografia em perfil (**A**) demonstra calcificações curvilíneas finas (*cabeças das setas*) na região do ápice ventricular esquerdo. Um escaneamento cardíaco formatado por tomografia computadorizada (**B**) demonstra dilatação aneurismática e afinamento do ápice, calcificações curvilíneas e trombo (*seta*). Observam-se eletrodos de marca-passo bicameral, clipes do *bypass* aortocoronário e fraturas do fio de esternotomia mais inferior (*asterisco*) na radiografia em perfil (**A**).

Dispositivos Implantados

Um grande número de dispositivos pode ser observado na radiografia de tórax e é importante estar familiarizado com a própria aparência para avaliar sua posição correta e integridade. No entanto, uma avaliação precisa da posição do dispositivo pode exigir ocasionalmente imagem transversal porque a projeção radiográfica, o hábito do corpo, o grau de inspiração e o posicionamento do paciente (supino *versus* ereto) apresentam grande impacto na aparência de um dispositivo na imagem (Figs. 56-2, 56-3 e 56-7).

Aparência Característica da Silhueta Cardíaca

Determinadas constelações de achados na radiografia de tórax podem ser características de transtornos específicos. Por exemplo, na estenose mitral, são achados típicos o alargamento atrial esquerdo, a hipertensão venosa pulmonar, um pequeno botão aórtico e o alargamento da artéria pulmonar principal. Na estenose aórtica, o alargamento do VE, as calcificações da valva aórtica e a dilatação da aorta descendente estão frequentemente presentes. Na estenose da válvula pulmonar, o alargamento do tronco pulmonar é o sinal radiográfico mais comum, com ou sem sinais de alargamento do VD. Nos defeitos do septo atrial, o coração é, em geral, de tamanho normal, com proeminente vasculatura pulmonar (*shunt* vascular). Nos defeitos do septo ventricular, o átrio esquerdo e o VE são proeminentes, e o *shunt* vascular está presente. Uma série de sinais clássicos da radiografia de tórax tem sido descrita em pacientes com doença cardíaca congênita mais complexa (Cap. 69). Esses achados incluem o sinal de "ovo em uma corda" na transposição dos grandes vasos, o sinal de "pescoço de cisne" nos defeitos do coxim endocárdico, o coração em forma de bota na tetralogia de Fallot (Fig. 56-8), os sinais do "3" ou "3" invertido na coarctação da aorta, o coração em forma de caixa na anomalia de Ebstein, o sinal de "boneco de neve" no retorno total venoso pulmonar anômalo e o sinal de cimitarra no retorno venoso pulmonar anômalo (Fig. 56-8). Embora esses sinais clássicos sejam úteis quando presentes, são encontrados com menos frequência que no passado, porque as anomalias congênitas são diagnosticadas e tratadas no início da vida. Em consequência, atualmente, a radiografia de tórax desempenha papel limitado no diagnóstico de cardiopatia congênita e adquirida, mas continua a ser uma técnica útil para monitorar a progressão da doença e sua resposta ao tratamento.

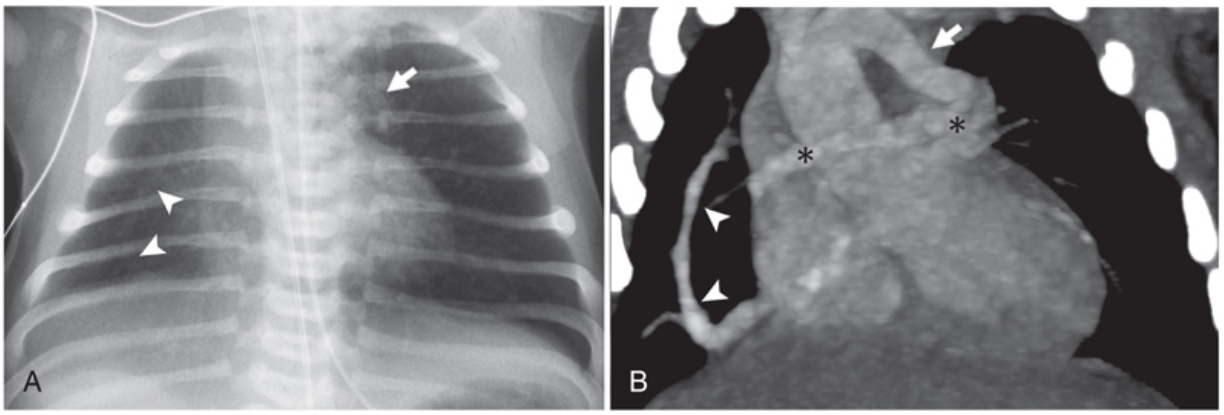

FIGURA 56-8 Criança com tetralogia de Fallot, atresia pulmonar e retorno venoso pulmonar parcial anômalo.
A radiografia anteroposterior (**A**) mostra o coração em forma clássica de bota observado na tetralogia de Fallot; o sinal de cimitarra, devido a uma drenagem anormal da veia pulmonar direita para a veia cava inferior (*cabeças das setas*); e densidade paraesternal esquerda superior anormal causada pela drenagem da veia pulmonar esquerda superior na veia inominada esquerda (*seta*). A tomografia computadorizada coronal formatada (**B**) confirma esses achados. As artérias pulmonares são diminutas (*asteriscos*).

Cardiologia nuclear

As técnicas da cardiologia nuclear permitem a obtenção, de maneira não invasiva, de imagem de perfusão miocárdica em condições de estresse e em repouso, e da função regional e global em repouso, usando-se agentes de imagem radionuclídeos e gama-câmaras ou câmaras de pósitrons, com processamento por computador. Todas essas técnicas se baseiam na aquisição de imagens radioativas que emanam dos radioisótopos localizados no músculo cardíaco ou do *pool* de sangue proveniente do VE e VD. A imagem de perfusão miocárdica é a técnica de cardiologia nuclear mais comumente empregada, muitas vezes em conjunto com estresse de exercício ou com agente farmacológico, de modo a produzir heterogeneidade de fluxo entre as regiões do miocárdio relativamente hipoperfundidas e as normalmente perfundidas. A tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) é uma técnica utilizada na aquisição de imagem dos radioisótopos no miocárdio. A angiografia por radionuclídeos, em que os eritrócitos marcados com tecnécio-99m (^{99m}Tc) ou outros agentes marcados com ^{99m}Tc são injetados intravenosamente, é empregada para medir a fração de ejeção do VE e para avaliar o movimento da parede regional, sobretudo no monitoramento das mudanças na função global do VE em pacientes sob quimioterapia com medicamentos tóxicos para o coração. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) é usada predominantemente para avaliar o metabolismo miocárdico regional na estimativa da viabilidade miocárdica, utilizando, com mais frequência, a 2-desoxiglicose marcada com flúor 18 (FDG), bem como a perfusão miocárdica com nitrogênio-13 (^{13}N) de amônia ou rubídio-82 (^{82}Rb).

Imagem de Perfusão Miocárdica

Agentes para A Obtenção de Imagem

Para a avaliação da perfusão miocárdica através da tecnologia SPECT, agentes de perfusão marcados com ^{99m}Tc, que possibilitam a obtenção de imagens com alta qualidade e maior rapidez, agora são mais comumente utilizados que o tálio-201 (^{201}Tl) para o teste de estresse com exercício, de modo a avaliar pacientes com doença cardíaca coronariana (DCC) suspeitada ou já conhecida. Dos diversos agentes marcados com ^{99m}Tc, o ^{99m}Tc-sestamibi e o ^{99m}Tc-tetrofosmin são os mais comuns. Esses agentes ^{99m}Tc proporcionam avaliação simultânea da função e volumes VE regional e global por meio da tecnologia SPECT sincronizada. As vantagens da perfusão miocárdica porPET em comparação com o SPECT incluem maior sensibilidade e especificidade para a detecção de doença arterial coronariana, com baixa dose de radiação. Comparando o fluxo sanguíneo em estresse ao fluxo em repouso, a PET também permite a quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico regional absoluto em mL/min/g e da reserva de fluxo coronariano.

Detecção de Doença Cardíaca Coronariana

As principais indicações para a obtenção de imagem de perfusão miocárdica em estresse e repouso são diagnóstico da DCC, avaliação do prognóstico e detecção da viabilidade miocárdica.[1] A imagem de perfusão miocárdica sob estresse com exercício ou farmacológico em pacientes com dor torácica produz sensibilidade para se detectar a DCC de 88% para o SPECT e de 93% para a PET.[2] A especificidade para exclusão de DCC é de 76% para a SPECT e de 81% para a PET. Imagens de perfusão por SPECT sob teste ergométrico ou estresse farmacológico apresentam sensibilidades e especificidades superiores ao teste ergométrico com eletrocardiograma (ECG) isolado. A especificidade da imagem de perfusão miocárdica

por SPECT é intensificada pela inspeção da função regional nas imagens de ECG sincronizadas e com algoritmos cardíacos, que corrigem para a atenuação. Tanto a sensibilidade como a especificidade para a detecção de DCC são aumentadas pela quantificação da imagem.

A imagem de perfusão miocárdica apresenta valor particular se comparada ao teste de ECG ergométrico isolado em (1) pacientes com anormalidades basais no ECG em repouso, como aqueles com hipertrofia do VE, efeito digitálico, síndrome de Wolff-Parkinson-White e anormalidades na condução intraventricular, e (2) em pacientes que não conseguem atingir mais de 85% da frequência cardíaca máxima prevista. A aquisição de imagem de perfusão com estresse pode ajudar a diferenciar a depressão do segmento ST verdadeiramente positiva do falso-positivo. A detecção de estenoses proximais na artéria descendente anterior esquerda (ADAE) e de DCC multivascular proximal é intensificada pela identificação de anormalidades no espessamento regional sistólico ou de anormalidades na motilidade parietal nas imagens SPECT sincronizadas, em comparação com a avaliação baseada apenas na perfusão. Quando for possível, fármacos como nitratos de longa ação, os β-bloqueadores e os bloqueadores dos canais de cálcio que reduzem a frequência cardíaca devem ser interrompidos por 24 horas antes da realização do teste de estresse de exercício, que é feito para se diagnosticar ou excluir a DCC como causa da dor torácica. Avanços na tecnologia de gama-câmara produziram uma nova geração de gama-câmaras SPECT de alta velocidade que usam detectores semicondutores de telureto de cádmio e zinco. Essa tecnologia apresenta melhor resolução espacial, permite a utilização de uma dose efetiva de radioisótopos mais baixa e requer menos tempo em comparação com a gama-câmara convencional (E-Fig. 56-1).

A utilização de um protocolo "somente estresse" para a aquisição de imagens de perfusão miocárdica por SPECT, em pacientes com probabilidade pré-teste baixa ou intermédia-baixa de DCC, com base em variáveis clínicas, reduziu a exposição à radiação e o tempo de imagem. O protocolo convencional de SPECT de um dia implica realizar primeiro um estudo SPECT em repouso, seguido de um estudo sob estresse, algumas horas mais tarde, usando doses mais elevadas do radioisótopo. Com a abordagem "somente estresse", o estudo sob estresse é realizado em primeiro lugar. Se o estudo sob estresse estiver normal, o estudo em repouso não será realizado; mas, se o estudo sob estresse estiver anormal, então o paciente será trazido de volta no dia seguinte para o estudo em repouso, a fim de verificar se o defeito da perfusão em questão é reversível e indicativo de isquemia provocável. As duas abordagens são igualmente boas para se preverem futuras taxas de evento de DCC (E-Fig. 56-2).

Algumas gama-câmaras são combinadas com um *scanner* de tomografia computadorizada (TC), permitindo a aquisição de imagens híbridas multimodais da anatomia e fisiologia. A imagem de perfusão miocárdica pode ser adicionada ao estudo angiográfico coronariano por TC se este último mostrar uma estenose coronariana intermédia de 50% a 70% no diâmetro. Por outro lado, o angiograma TC pode ser realizado após um estudo SPECT equívoco para distinguir entre defeitos de perfusão verdadeiro-positivos e falso-positivos.

Imagem com Estresse Farmacológico

Em pacientes incapazes de se exercitar a 85% de sua frequência cardíaca máxima adequada à idade, em protocolos de teste ergométrico sob estresse, o teste farmacológico sob estresse com uso dos vasodilatadores ou dobutamina é uma alternativa ao exercício para se detectar estenose arterial coronariana fisiologicamente significativa. A aquisição de imagem de perfusão miocárdica por SPECT sob estresse de vasodilatador pode utilizar dipiridamol, adenosina ou regadenoson. Atualmente, o agente de estresse vasodilatador mais utilizado é o regadenoson, um agonista dos receptores da adenosina A2A, administrado em bólus intravenoso. O acréscimo de um pouco de exercício ao exame com adenosina ou regadenoson pode atenuar a hipotensão induzida pelo vasodilatador e melhorar a qualidade de imagem pelo aumento da relação da captação do radioisótopo entre coração e fígado. O estresse sob dobutamina é preferido em pacientes com broncoespasmo ou histórico de asma ou ainda naqueles que consumiram cafeína, um antagonista do receptor da adenosina, nas últimas 12 horas antes do teste. Pacientes que experimentam efeitos colaterais, como hipotensão e dor torácica durante a infusão do vasodilatador, devem ser tratados com aminofilina intravenosa, um antagonista da adenosina que reverte imediatamente esses efeitos. A administração de regadenoson, normalmente, aumenta a frequência cardíaca, e sua incapacidade de fazê-lo é sinal de mau prognóstico.

Avaliação do Prognóstico

A extensão da hipoperfusão nas imagens de perfusão por SPECT pós-estresse fornece informações prognósticas importantes quando acrescentadas às variáveis clínicas, à fração de ejeção do VE, às variáveis do ECG do teste ergométrico por estresse e, até mesmo, à anatomia arterial coronariana. Os pacientes não diabéticos com dor torácica e cintilografia miocárdica de perfusão normal no pico do exercício ou sob estresse com vasodilatador apresentam uma taxa subsequente de morte cardíaca ou de infarto do miocárdio de menos de 1% por ano e, em geral, são candidatos à terapia clínica (Cap. 71) ou demandam avaliação diagnóstica adicional da causa não cardíaca de dor torácica (Caps. 51 e 137). Por outro lado, pacientes com resultados cintilográficos de alto risco podem beneficiar-se de uma referência precoce para estratégias invasivas, incluindo a revascularização coronariana (Cap. 74), ainda que os sintomas sejam discretos. Os pacientes que apresentam isquemia provocável (Fig. 56-9) envolvendo mais de 10% do miocárdio VE parecem ter melhor desenvolvimento com a revascularização coronariana, em comparação com a terapia medicamentosa.

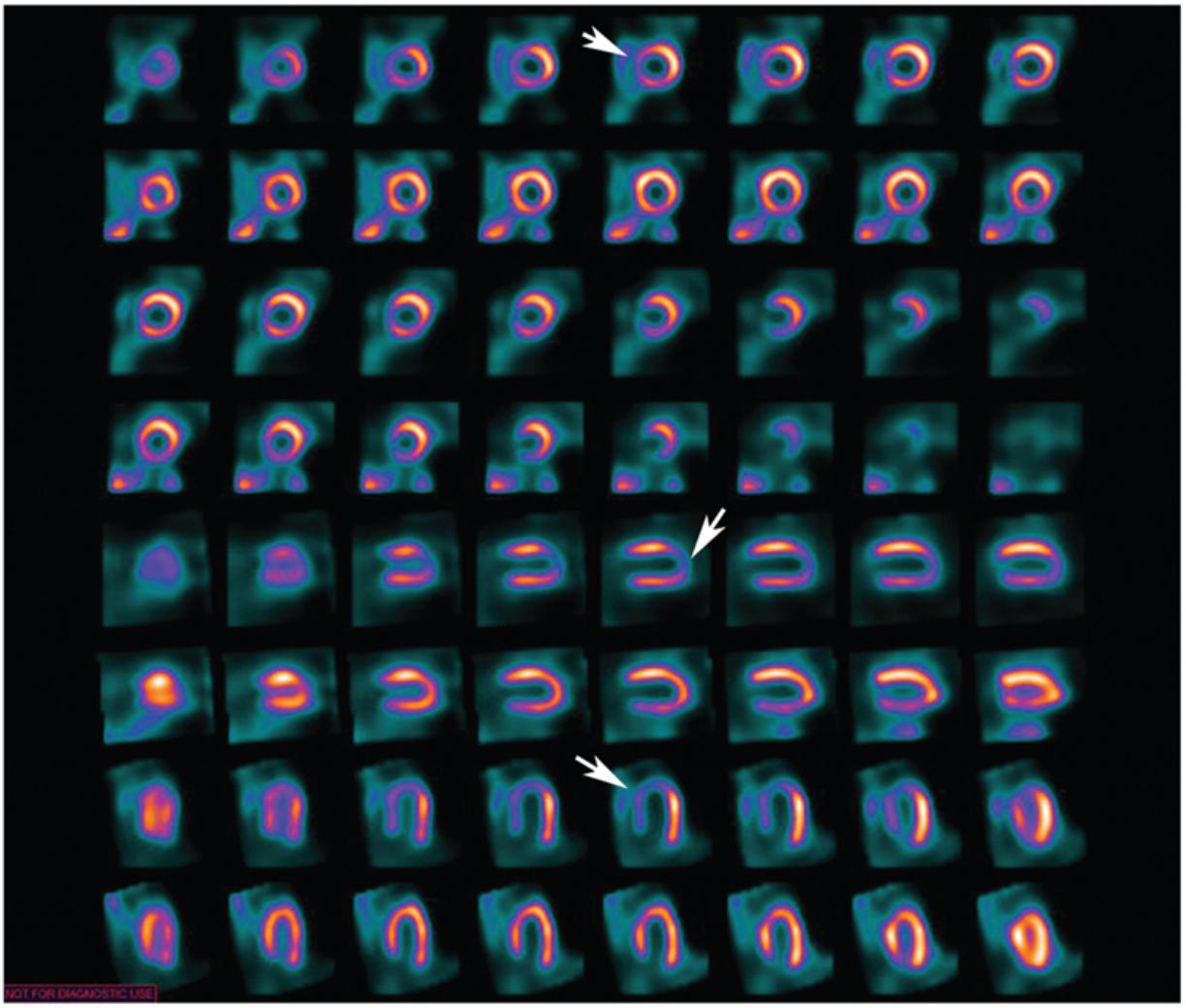

FIGURA 56-9 Imagens de tomografia computadorizada por emissão de fóton único de eixo curto sob estresse de exercício (linhas 1 e 3, de cima para baixo) e em repouso (linhas 2 e 4), eixo longo vertical em estresse (linha 5) e em repouso (linha 6) e eixo longo horizontal em estresse (linha 7) e em repouso (linha 8), demonstrando defeitos de perfusão reversíveis no septo interventricular (*setas brancas*) e na região anteroapical (*setas verdes*). (Reproduzido de Beller GA, Bateman TM. Provisional use of myocardial perfusion imaging in patients undergoing exercise stress testing. *J Nucl Cardiol.* 2013;20:711-714.)

A dilatação transitória isquêmica da cavidade do VE, quando essa cavidade parece mais dilatada nas imagens pós-estresse em comparação com as imagens em repouso, ocorre quando a isquemia subendocárdica pós-estresse causa redução na captação do radioisótopo no subendocárdio. Esse achado é particularmente preditor de resultados pobres em pacientes diabéticos submetidos a imagens de perfusão miocárdica por SPECT, mas apresenta valor limitado nos pacientes de baixo risco, cujos exames são normais sem qualquer defeito observado.

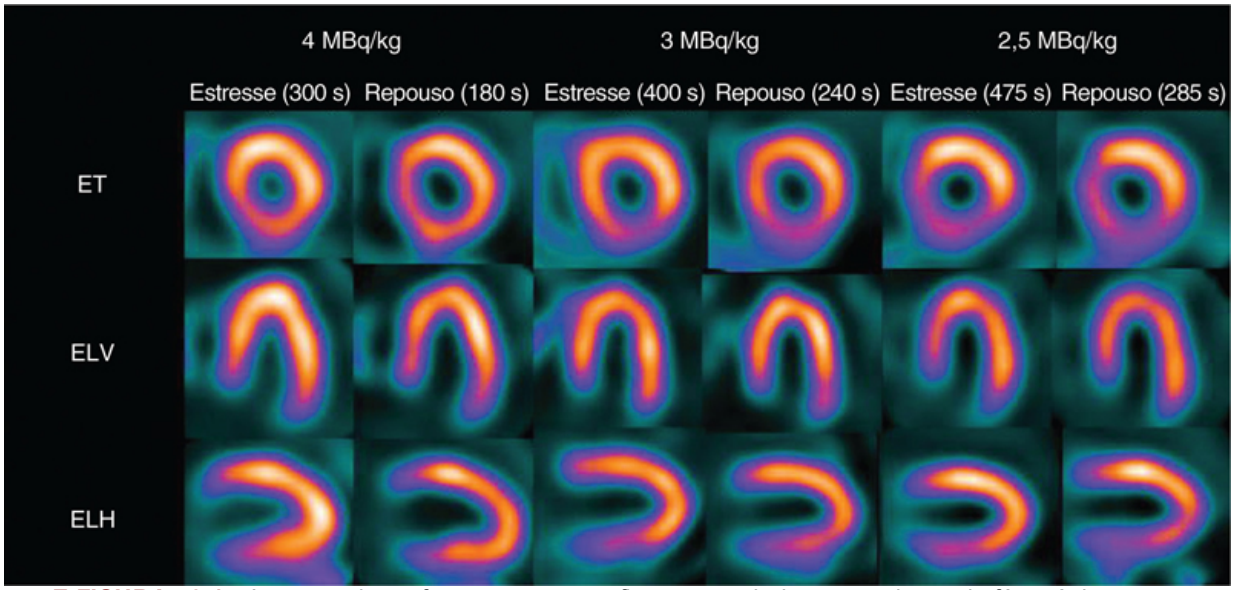

E-FIGURA 56-1 Imagens de perfusão por tomografia computadoriza por emissão de fóton único com ^{99m}Tc em estresse e repouso do eixo transversal (ET), eixo longitudinal vertical (ELV) e eixo longitudinal horizontal (ELH). Essas imagens retratam o miocárdio com perfusão normal em pacientes que recebem doses de estresse baixas (2,5 MBq/kg) ou maiores (3 M Bq/kg e 4 M Bq/kg) de tetrofosmina ^{99m}Tc com manutenção de boa qualidade da imagem. A dose de radiação efetiva total (estresse + repouso) diminui em 9,3 mSv, comparando a menor com a maior dose de traçador administrada. O tempo de aquisição da imagem em segundos (s) foi proporcionalmente maior à diminuição na atividade administrada. (Reproduzida de Oddstig J, Hedeer F, Jögi J, et al. Reduced administered activity, reduced acquisition time, and preserved image quality for the new CZT camera. *J Nucl Cardiol.* 2013;20:38-44.)

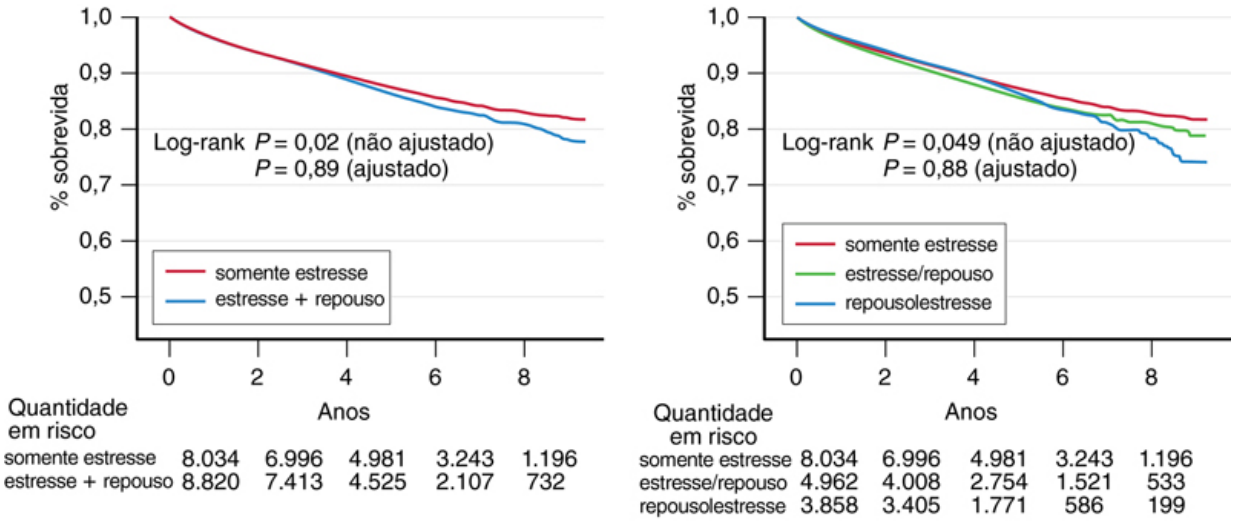

E-FIGURA 56-2 Curvas de sobrevida em pacientes com imagem por tomografia computadorizada por emissão de fóton único, somente em estresse, comparadas com as de pacientes submetidos ao estresse e ao repouso. As curvas de sobrevida são não ajustadas ou são ajustadas para características clínicas basais (idade, sexo, índice de massa corporal, história de doença arterial coronariana, tabagismo, hiperlipidemia, hipertensão, diabetes, sintomas de dor torácica e resultados de eletrocardiograma em estresse). Após o ajuste para as características clínicas basais, os dois protocolos de imagem foram igualmente preditivos.(Reproduzida de Oddstig J, Hedeer F, Jögi J, et al. Reduced administered activity, reduced acquisition time, and preserved image quality for the new CZT camera.*J Nucl Cardiol.* 2013;20:38-44.)

A avaliação da função regional do VE nas imagens pós-estresse por SPECT sincronizado intensifica a detecção de DCC multivascular. A fração de ejeção do VE e os volumes telessistólicos e telediastólicos podem ser medidos pela aquisição de imagem por SPECT sincronizado. A imagem de perfusão miocárdica sob estresse não parece adicionar nenhuma informação prognóstica útil ao teste ECG ergométrico isolado em pacientes que atingem dez ou mais equivalentes metabólicos da carga de trabalho sem depressão isquêmica do segmento ST no teste ergométrico. De forma semelhante, em mulheres de baixo risco com boa capacidade física, uma estratégia diagnóstica utilizando apenas o teste ECG ergométrico é tão boa quanto a aquisição de imagem de perfusão miocárdica sob exercício por SPECT, para predizer os resultados em dois

anos, a um custo inferior.[3] Uma limitação significativa das imagens de perfusão miocárdica por SPECT é a incapacidade de identificar doença arterial coronariana multivascular e esquerda principal em alguns pacientes que apresentam isquemia equilibrada, nos quais a captação de agente radioisótopo nos picos de estresse está homogeneamente diminuída em todo o miocárdio do VE, devido ao fluxo difusamente reduzido nas regiões abastecidas pelas três principais artérias coronarianas. Imagens de perfusão miocárdica por PET quantitativa irão identificar esses pacientes pela demonstração da redução global no fluxo coronariano absoluto.

Determinação da Viabilidade Miocárdica com Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único ou Tomografia por Emissão de Pósitrons

A imagem de perfusão por SPECT é realizada apenas no estado em repouso para análise da viabilidade miocárdica residual, em zonas de anormalidades graves da motilidade parietal regional, em pacientes com DCC e com a função VE deprimida. Quando a disfunção grave do VE é causada por "hibernação" (estado de contratilidade cronicamente reduzida em consequência de uma isquemia substancial), e não por uma necrose miocárdica irreversível, as áreas de hipoperfusão em repouso que são viáveis e contribuem para a hibernação mostram defeitos iniciais nas imagens anteriores, porém nenhum efeito menos grave nas imagens com três horas de atraso. Se a captação final exceder de 50% a 60% da captação de pico dessa região, há elevada probabilidade (65% a 75%) de a função miocárdica regional melhorar após uma revascularização bem--sucedida, em comparação com apenas uma probabilidade de 10% a 20% para as zonas miocárdicas, mostrando menos de 50% do pico de captação nas imagens em repouso.

O metabolismo miocárdico regional pode ser avaliado, por método não invasivo, através de PET com a FDG e um radioisótopo de fluxo, como amônia [^{13}N] ou ^{82}Rb. A FDG é um análogo da glicose captado inicialmente pelas células miocárdicas e aprisionado pela conversão para FDG-6-fosfato. A FDG é impermeável à membrana celular e permanece no interior das células viáveis em concentrações elevadas por mais de quarenta a sessenta minutos. Uma atividade FDG aumentada nas imagens clínicas de PET em áreas de fluxo sanguíneo regional diminuído, conforme determinado pela obtenção de imagem usando-se amônia [^{13}N], é característica de viabilidade miocárdica. Essas áreas de não pareamento do fluxo sanguíneo-FDG geralmente mostram melhora na função regional após revascularização coronariana. Quando o grau de viabilidade (hibernação) por PET-FDG excede 10% do VE, a revascularização está associada a uma melhor sobrevivência no longo prazo em comparação com a terapia médica.[4] Regiões do coração que mostram diminuição da perfusão e captação de FDG (um padrão de "pareamento") representam um miocárdio predominantemente não viável, com uma probabilidade de apenas 10% a 15% de demonstrar melhora na função sistólica após revascularização. Em pacientes que apresentam cardiomiopatia isquêmica com péssima viabilidade na SPECT em repouso ou na PET, o prognóstico pós-revascularização é mais sombrio que o de pacientes com miocárdio predominantemente viável.

Imagem da Função Ventricular

As funções ventriculares esquerda e direita globais e segmentares podem ser avaliadas com precisão ao se obter a imagem do *pool* sanguíneo cardíaco sincronizado para fornecer um angiograma com radionuclídeo ou ventriculograma. Realiza-se a abordagem da angiografia com radionuclídeos de equilíbrio após se misturarem por completo as hemácias marcadas com ^{99m}Tc dentro do compartimento intravascular. Como o ^{99m}Tc permanece dentro do *pool* sanguíneo, os estudos seriados de imagem podem ser realizados ao longo de várias horas. A aquisição das imagens é sincronizada com o complexo QRS no ECG, por meio de uma abordagem multissincronizada, através da qual cada ciclo cardíaco é dividido em múltiplos quadros. Uma distribuição uniforme da função sistólica VE, sem anormalidades segmentares da motilidade parietal, sugere cardiomiopatia dilatada não isquêmica (Cap. 60), enquanto uma função VE globalmente deprimida, associada a anormalidades segmentares da motilidade parietal, sugere doença cardíaca isquêmica. A função VE também pode ser avaliada por imagem de perfusão miocárdica por SPECT sincronizada, e a fração de ejeção do VE e a extensão das anormalidades da motilidade parietal medidas por essa abordagem adicionam informações de prognóstico para estratificação de risco, em comparação com perfusão isolada.

Tomografia computadorizada cardíaca

Para a TC, as imagens com alta resolução temporal e espacial, bem como a sincronização do ECG durante uma pausa inspiratória, produzem fotos do coração reconstruído na mesma fase do ciclo cardíaco. A angiografia coronariana por TC pode capturar uma imagem tridimensional do coração em um ou dois batimentos cardíacos nos *scanners* de última geração, bem como fornecer o escore de cálcio da artéria coronária sem a utilização de contraste e com pouca radiação.[5] A angiografia coronariana por TC necessita de 60 a 100 mL de contraste iodado e doses médias de radiação inferiores a 5 mSv. Com os *scanners* de última geração, é possível administrar doses de radiação inferiores a 1 mSv. No entanto, sem um planejamento cuidadoso da abordagem de imagem, as doses de radiação na ordem de 5 a 20 mSv têm sido relatadas em *scanners* detectores 64 mais velhos. Muitas vezes, o uso de β-bloqueadores serve para se obter uma frequência cardíaca inferior a 60 batimentos por minuto, a fim de otimizar as imagens, e os ritmos irregulares como a fibrilação atrial podem diminuir a qualidade da imagem.

Escore de Cálcio da Artéria Coronária

O cálcio coronariano é um indicador da carga da placa aterosclerótica, embora não exista correlação entre a quantidade de cálcio coronário local e o significado fisiológico ou anatômico de uma estenose coronariana subjacente. Em geral, os escores de cálcio são calculados como um escore de Agatston, o qual corresponde à área de cálcio de cada lesão coronariana multiplicada pelo valor máximo de atenuação dessa lesão na TC, sendo, então, somada para a árvore coronariana inteira. Escores muito elevados conferem aumento no risco de eventos cardíacos futuros[6] (Fig. 56-10). Os escores de cálcio dependem da idade, do sexo e da raça, e devem ser normalizados por esses fatores. O escore de cálcio coronariano prediz os eventos DCC independentemente dos fatores de risco-padrão, níveis de proteína C-reativa ou do escore de risco de Framinghan. Os escores de cálcio acima de 300 são especialmente associados a risco aumentado de infarto do miocárdio e morte cardíaca. A utilidade do escore de cálcio é maior em pacientes com risco intermediário para DCC, com base nos dados de risco de Framinghan (Cap. 52), e aumentos dos escores ao longo do tempo pressagiam risco mais elevado para um evento DCC.[7] Em comparação, um escore de cálcio em pacientes de baixo risco ou de alto risco raramente altera o tratamento, embora escores de cálcio muito elevados possam, algumas vezes, incentivar a realização de testes cardíacos sob estresse.

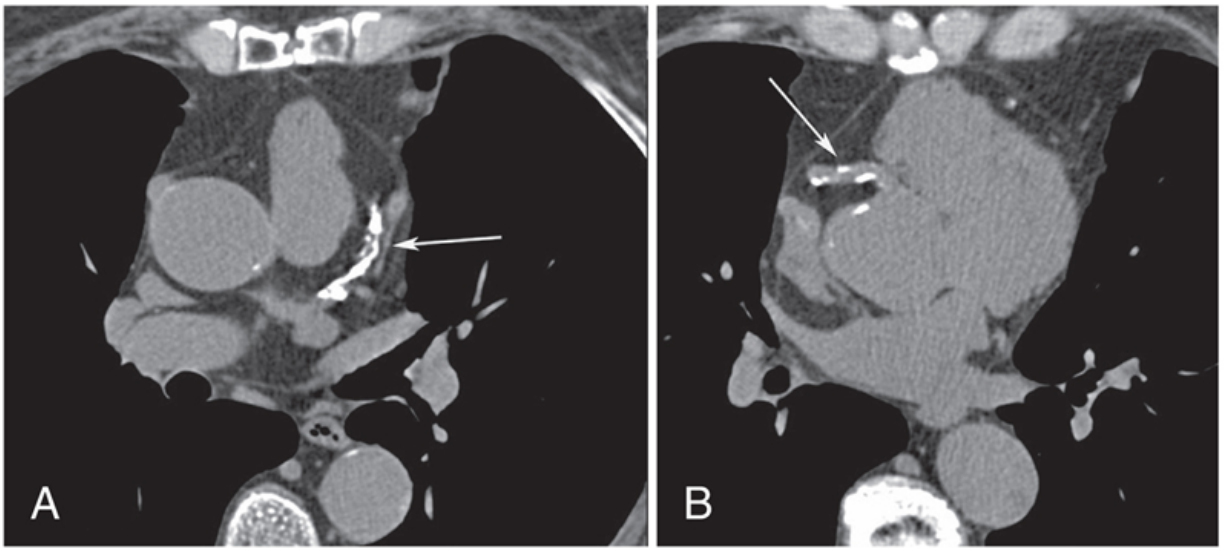

FIGURA 56-10 Cortes axiais da tomografia computadorizada sem reforço por contraste através do coração em duas localizações para o escore de cálcio coronário como avaliação de risco em um paciente sintomático.
A, O corte inclui a artéria descendente anterior esquerda com calcificação extensiva em sua porção proximal (*seta*). B, O corte inclui a artéria coronária direita com calcificação salpicada proximal (*seta*). O escore de cálcio do paciente foi de 457, o que o situa em um grupo de maior risco, independentemente de seu valor pelo escore de risco de Framingham.

Angiografia Coronária por Tomografia Computadorizada

A angiografia coronária por TC é uma técnica excelente para o diagnóstico da anatomia anômala da artéria coronária em adultos (Fig. 56-11). Para a detecção de doença arterial coronariana, os valores preditivos positivos estão na faixa de 64% a 91%, enquanto os valores preditivos negativos aproximam-se dos 99%. Assim, a técnica parece ser uma excelente forma de se excluir a doença arterial coronariana significativa (Fig. 56-12) nos três principais vasos coronarianos (Fig. 56-13). Uma limitação da técnica, contudo, é sua especificidade inferior em vasos muito calcificados, que são mais comuns nos pacientes idosos. A angiografia coronariana por TC tende a superestimar a porcentagem de estenose, em comparação com a ultrassonografia intravascular. A precisão na detecção das estenoses nos enxertos de *bypass* é bastante elevada, embora a avaliação da doença arterial coronariana do vaso nativo seja limitada nesses pacientes devido à extensa calcificação e à presença de vasos menores. As imagens dentro da maioria dos *stents* coronarianos revelam-se difíceis.

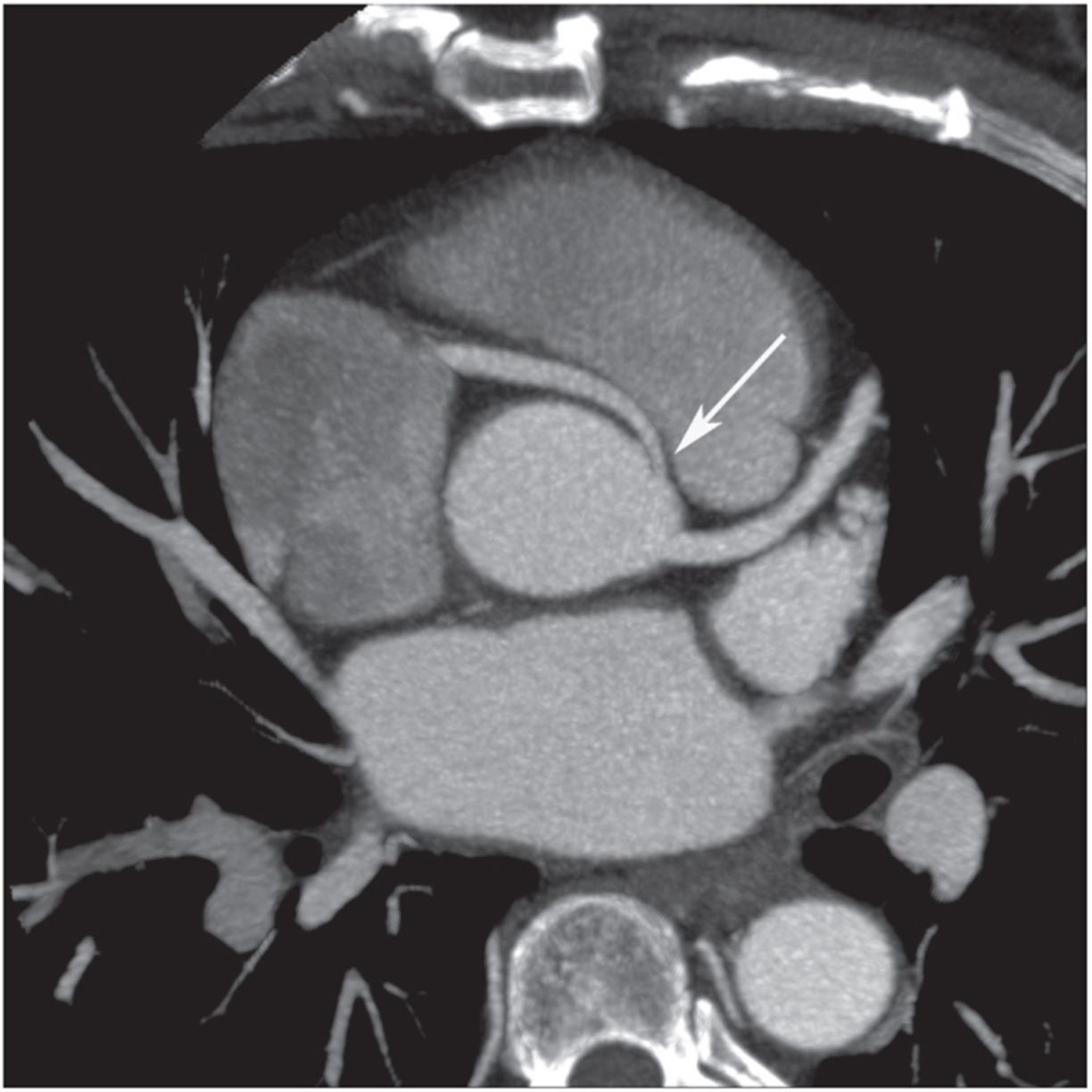

FIGURA 56-11 Angiograma por tomografia computadorizada reforçado por contraste em um paciente jovem com dor torácica e uma artéria coronária direita anômala (ARD).
A ARD tem origem em uma fenda da cúspide coronária esquerda (*seta*) e passa anteriormente entre a aorta e o trato de saída do ventrículo esquerdo. A artéria coronária principal esquerda origina-se na cúspide esquerda.

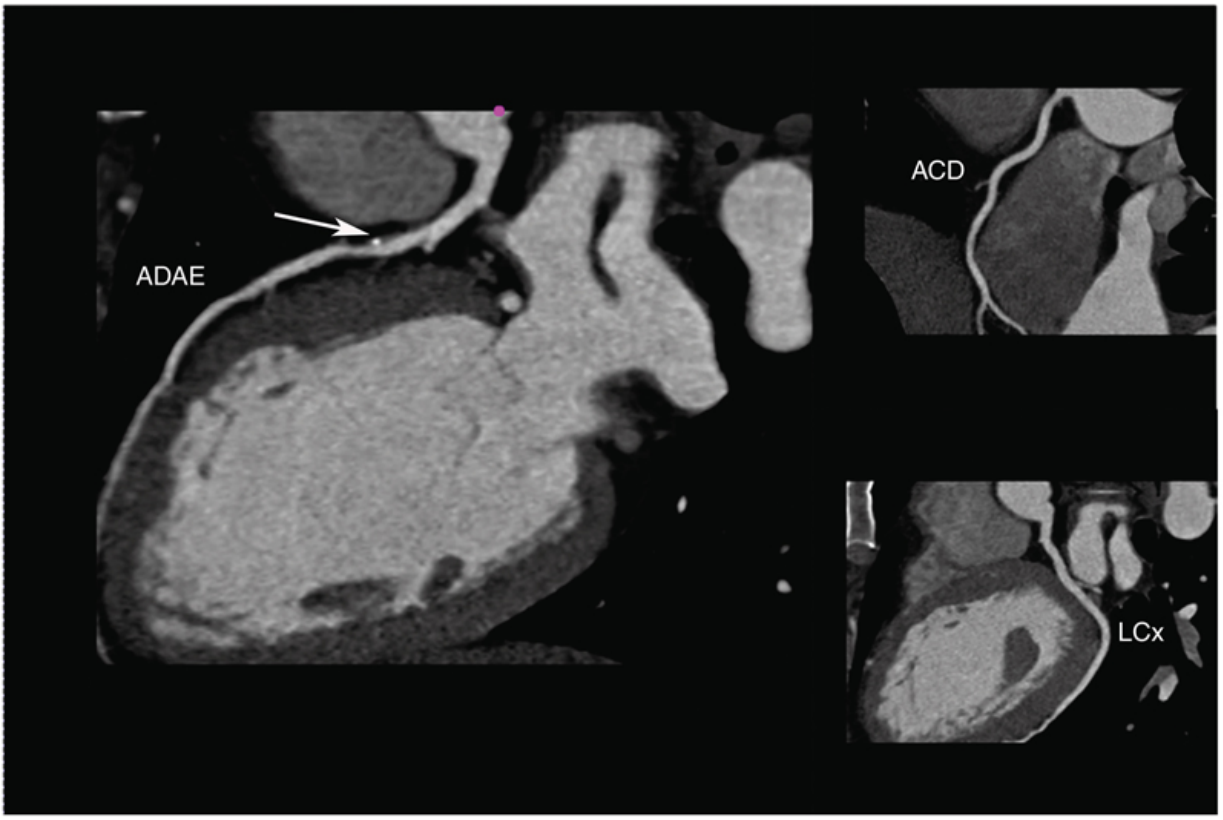

FIGURA 56-12 Angiograma coronário por tomografia computadorizada reforçado por contraste obtido em um *scanner* detector 64 de fonte dupla, em um paciente com dor torácica atípica.
A artéria descendente anterior esquerda (ADAE) apresenta uma lesão não obstrutiva (*seta*), contendo uma placa não calcificada (mole), que parece escura, e uma área focal de calcificação. A artéria coronária direita (ACD) e a artéria coronária circunflexa esquerda (LCx) são normais.

FIGURA 56-13 Angiografia coronariana por tomografia computadorizada realçada por contraste da artéria descendente anterior esquerda (ADAE) em um homem de 54 anos, que se apresentou no pronto-socorro com fatores de risco, mas dor torácica atípica. A ADAE média demonstra placa obstrutiva mista com componentes calcificados e não calcificados.

A angiografia coronariana por TC não é recomendada como um teste de triagem de rotina, mas pode ser útil em situações selecionadas, como, por exemplo, pacientes com risco baixo ou intermédio-baixo que se apresentam em pronto-socorro com dor torácica, mas sem as alterações do ECG ou as elevações dos biomarcadores cardíacos (Caps. 51 e 72). O alto valor preditivo negativo da angiografia por TC frequentemente pode excluir a DCC importante e evitar a necessidade de se realizarem outros testes nesse grupo de pacientes. Estudos randomizados demonstraram que a angiografia por TC nesses pacientes permite alta precoce do pronto-socorro sem nenhum risco acrescido.[A1A2]

A angiografia por TC também pode ser útil no caso de pacientes com teste ergométrico equívoco ou não diagnosticado, ou novo início de insuficiência cardíaca. A extensão e a gravidade da doença coronariana encontradas na angiografia coronária por TC se correlacionam com a mortalidade por todas as causas subsequentes, de modo semelhante à angiografia coronária com base no cateter. Em pacientes assintomáticos, no entanto, a angiografia por TC não melhora a estratificação do risco sobre o escore de cálcio.

Outras Aplicações Cardíacas

Os mesmos dados adquiridos por angiografia coronariana por TC podem ser novamente formatados e usados para imageamento cardíaco funcional, incluindo medição de volumes do VE, fração de ejeção, espessura da parede e movimento global e segmentar da parede. No infarto miocárdico agudo e crônico, a TC acentuada pelo contraste pode demonstrar melhora tardia de maneira semelhante à imagem de ressonância magnética cardíaca (RMC), embora com um sinal e uma proporção contraste-ruído significativamente inferiores. A angiografia por TC também pode complementar a ecocardiografia para avaliar a anatomia cardíaca em pacientes com doença cardíaca congênita, especialmente aqueles com contraindicação para RMC. A TC pode avaliar a espessura e a calcificação pericárdica em pacientes com suspeita de pericardite constritiva (Fig. 77-10), bem como as estruturas nativas e protéticas valvares (Fig. 56-14) e as massas cardíacas quando as imagens com outras modalidades se mostrarem inadequadas.

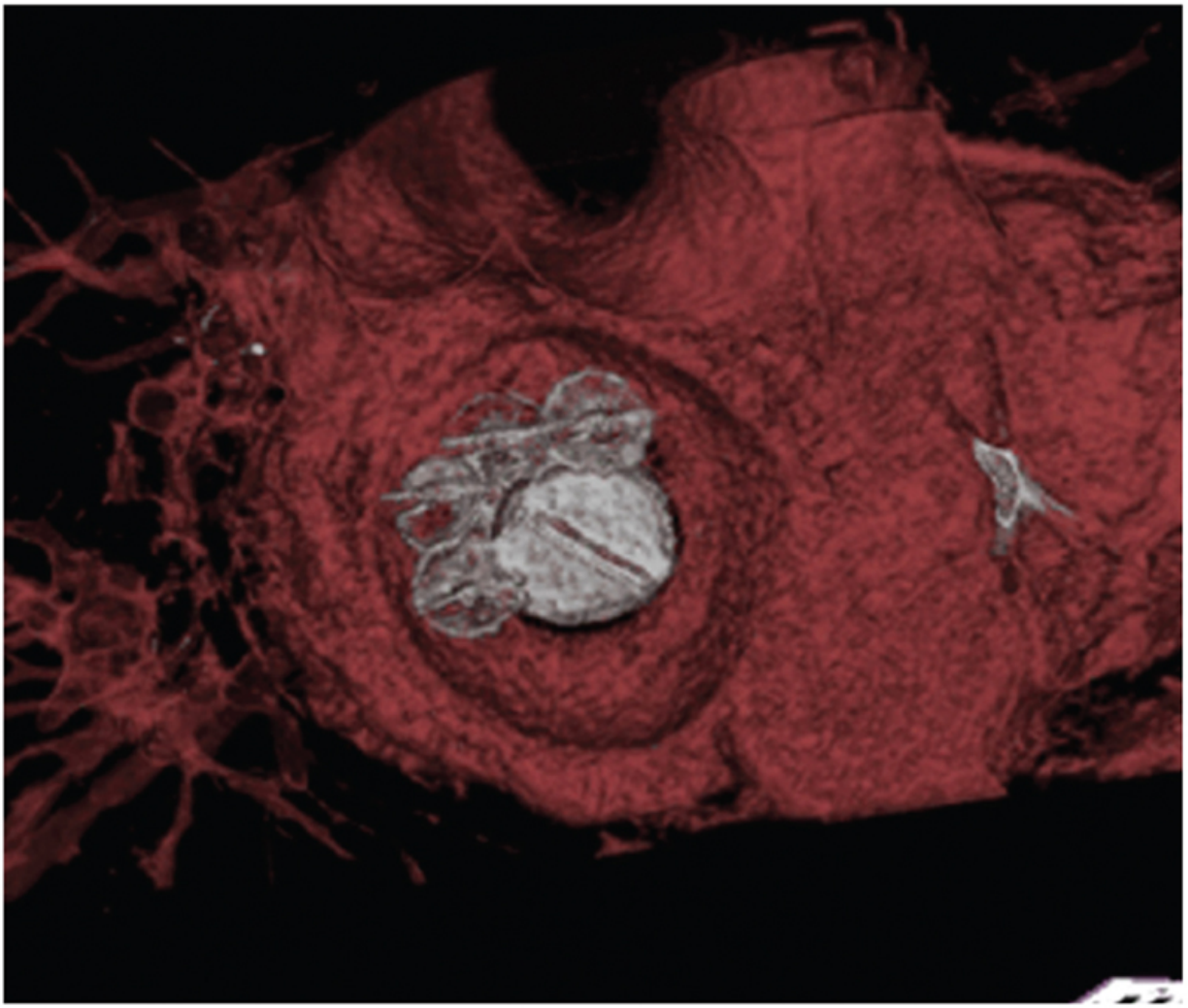

FIGURA 56-14 Reconstrução tridimensional de uma angiografia por tomografia computadorizada em um paciente com uma valva mitral mecânica St. Jude, com vazamento paravalvar que foi fechado com quatro dispositivos de Amplatzer.

A angiografia por TC é cada vez mais usada na obtenção de imagens da anatomia do átrio esquerdo e das veias pulmonares no planejamento do pré-procedimento para as ablações da veia pulmonar na fibrilação atrial (Cap. 66) ou na avaliação pós--procedimento da possível complicação da estenose da veia pulmonar (Fig. 56-15). As imagens da anatomia

venosa cardíaca podem auxiliar na implantação de marca--passos no VE, através do sistema venoso cardíaco, para estimulação biventricular, na hipótese de insuficiência cardíaca (Caps. 59 e 66).

FIGURA 56-15 Angiografia coronariana por tomografia computadorizada realçada por contraste em um paciente pós-ablação da veia pulmonar por fibrilação atrial, demonstrando estenose da veia pulmonar superior esquerda em direção à sua origem (*seta*), relativamente ao vaso mais distal.

Ressonância magnética cardíaca

Indicações, Contraindicações e Sequências do Pulso

A RMC é uma modalidade de obtenção de imagens bastante versátil e flexível, que pode ser aplicada em várias condições cardíacas,[8] especialmente usando os novos *scanners* 1,5- ou 3-Tesla (T). As vantagens da RMC incluem falta de radiação ionizante, variedade de tecidos que podem ser caracterizados e habilidade para a imagem do coração em um plano arbitrário. Em geral, as imagens são obtidas pelo uso da sincronização do ECG e das técnicas de se prender a respiração.

Além das restrições gerais a respeito da ressonância magnética (p. ex., certas presilhas do aneurisma intracranial, unidades de simulação nervosa elétrica transcutânea, implantes intra-auriculares), os pacientes com marca-passo cardíaco e cardioversores-desfibriladores implantáveis *não* devem, em geral, submeter-se a RMC, por questões de segurança. Novos sistemas de marca-passos em desenvolvimento podem ser compatíveis com o imageamento por ressonância magnética. Além disso, alguns pacientes não dependentes de marca-passo com novos modelos de desfibrilador e marca-passo foram escaneados com segurança em condições controladas, com monitoramento restrito e, posteriormente, teste e reprogramação do dispositivo após o procedimento. A RMC é segura em todas as próteses valvares cardíacas, embora a distorção da imagem nas proximidades do entorno da prótese possa obscurecer a patologia nas proximidades. A RMC é segura em pacientes com *stents* intracoronarianos. Os agentes de contraste com base no gadolínio são contraindicados em pacientes com taxa de filtração glomerular inferior a 30 mL/min/1,83 m^2, devido à associação com a fibrose sistêmica nefrogênica (Cap. 267).

Um estudo abrangente da RMC inclui avaliação da estrutura, da função cardíaca, características do tecido, perfusão e cicatrização ou fibrose. A RMC é altamente acurada para a avaliação quantitativa não invasiva dos volumes do VE e VD e fração de ejeção. Os componentes do exame são adaptados para a questão diagnóstica específica em mãos.

Aplicações Clínicas Específicas

Doença Arterial Coronariana

Para a detecção de isquemia miocárdica, a imagem de perfusão por gadolínio durante o estresse do vasodilatador com adenosina ou regadenoson apresenta defeitos, em geral no subendocárdio, que persistem por pelo menos cinco batimentos cardíacos durante a primeira passagem do contraste (Fig. 56-16). Com frequência, a imagem érepetida em repouso após cerca de dez minutos, para se estar certo de que qualquer alteração observada com estresse não foi nem artificial nem decorreu de um infarto (o último é excluído em combinação com o reforço de gadolínio tardio). Os estudos comparativos entre a RMC de perfusão com estresse por vasodilatador e a RMC de estresse com dobutamina sugerem maior sensibilidade para a imagem de perfusão com contraste e maior especificidade para a imagem de movimento parietal com dobutamina. O teste de RMC sob estresse é mais rigoroso que a SPECT,[9] sendo um forte preditor de eventos cardíacos e sobrevivência. A angiografia coronariana por TC apresenta resolução espacial e precisão superior em comparação com a RMC para as imagens das artérias coronárias. No entanto, a imagem coronariana por RMC é ideal para o diagnóstico das artérias coronárias anômalas.

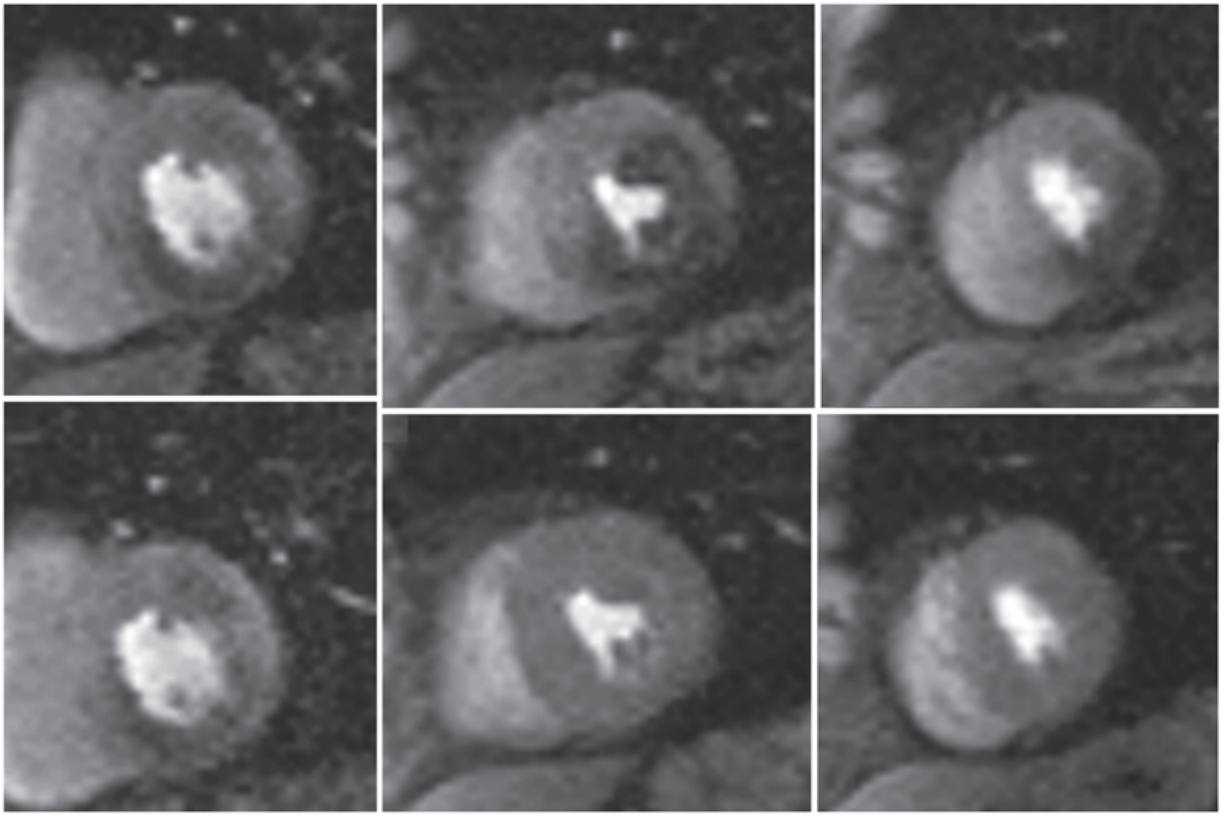

FIGURA 56-16 Conjunto de imagens de RMC de perfusão de primeira passagem realçado por gadolínio durante estresse com adenosina (*linha superior*) e em repouso (*linha inferior*) na base (*esquerda*), ventrículo médio (*centro*) e ápice (*direita*). As imagens em estresse demonstram um grande defeito na perfusão nas paredes anterolaterais e inferolaterais (da 1:00 hora às 7:00 horas), especialmente no ventrículo médio e no ápice, enquanto as mesmas regiões aparentam normalidade em repouso.

A RMC com reforço de gadolínio tardio é a principal técnica para se avaliar a cicatriz miocárdica decorrente de infarto do miocárdio, com melhor precisão do que as abordagens de imagem nuclear, especialmente no caso de infartos menores de onda não Q (Fig. 56-17). No infarto agudo do miocárdio, as técnicas de RMC ponderadas em T2 podem avaliar o miocárdio em risco e estimam a quantidade de miocárdio salva decorrente de reperfusão. As áreas de baixo sinal no núcleo subendocárdico do infarto representam regiões da obstrução microvascular com destruição capilar grave e são um marcador de remodelamento VE adverso subsequente e de prognóstico ruim. A fim de avaliar a viabilidade miocárdica em pacientes com DCC crônica, a RMC com realce tardio por gadolínio apresenta melhor sensibilidade para a recuperação de funções com a revascularização, mas a reserva contrátil com baixas doses de dobutamina tem melhor especificidade.

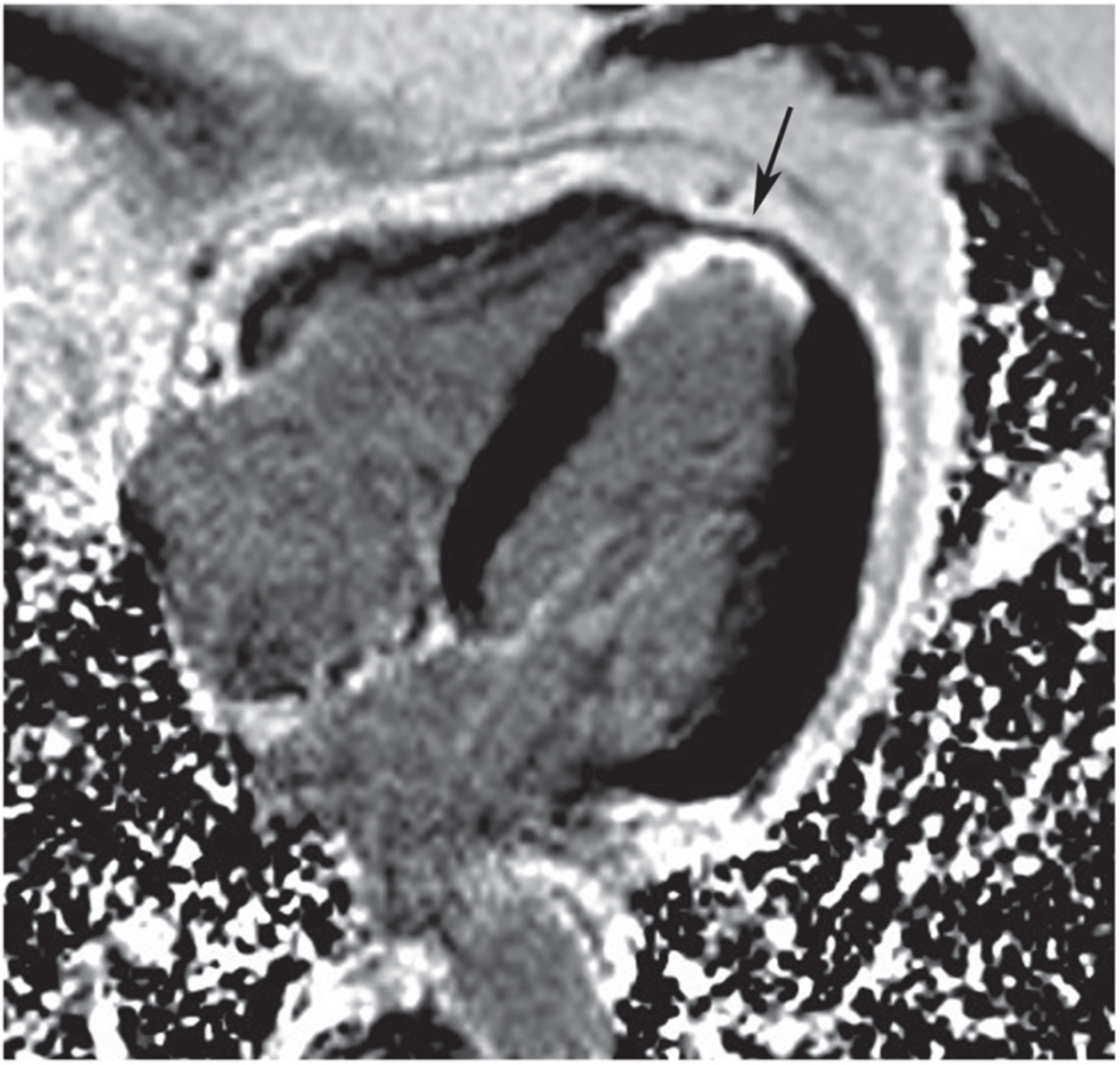

FIGURA 56-17 Imagem de eixo longo de quatro câmaras, com realce tardio por gadolínio, em um paciente com uma cicatriz (*seta*) de um infarto do miocárdio prévio anterior.

Cardiomiopatias

A RMC é cada vez mais usada para se identificar a etiologia subjacente das cardiomiopatias (Cap. 60). Em pacientes que apresentam insuficiência cardíaca aguda ou dor torácica, troponinas elevadas, mas uma arteriografia coronária negativa, a RMC é bastante adequada para a identificação de miocardite (Cap. 60) (Fig. 56-18). Em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (Cap. 60), a RMC é mais sensível do que a ecocardiografia para identificar aumentos regionais na espessura vascular e pode demonstrar realce tardio pelo gadolínio (Fig. 56-19). A amiloidose cardíaca (Caps. 60 e 188) pode ser vista como reforço subendocárdico difuso, reforço irregular ou simplesmente dificuldade na anulação do miocárdio normal. Um novo método não contratado, intitulado mapeamento T1, pode identificar amiloidose e outras cardiomiopatias pela medição de valores T1 elevados no miocárdio. A fibrose localizada é facilmente identificada na sarcoidose cardíaca (Caps. 60 e 95) (Fig. 56-20) e pode mostrar-se mais sensível que a biópsia endomiocárdica. O achado de fibrose pelo realce tardio com gadolínio, em quase qualquer forma de doença cardíaca, está associado a prognóstico adverso em comparação com aqueles sem fibrose.[10]

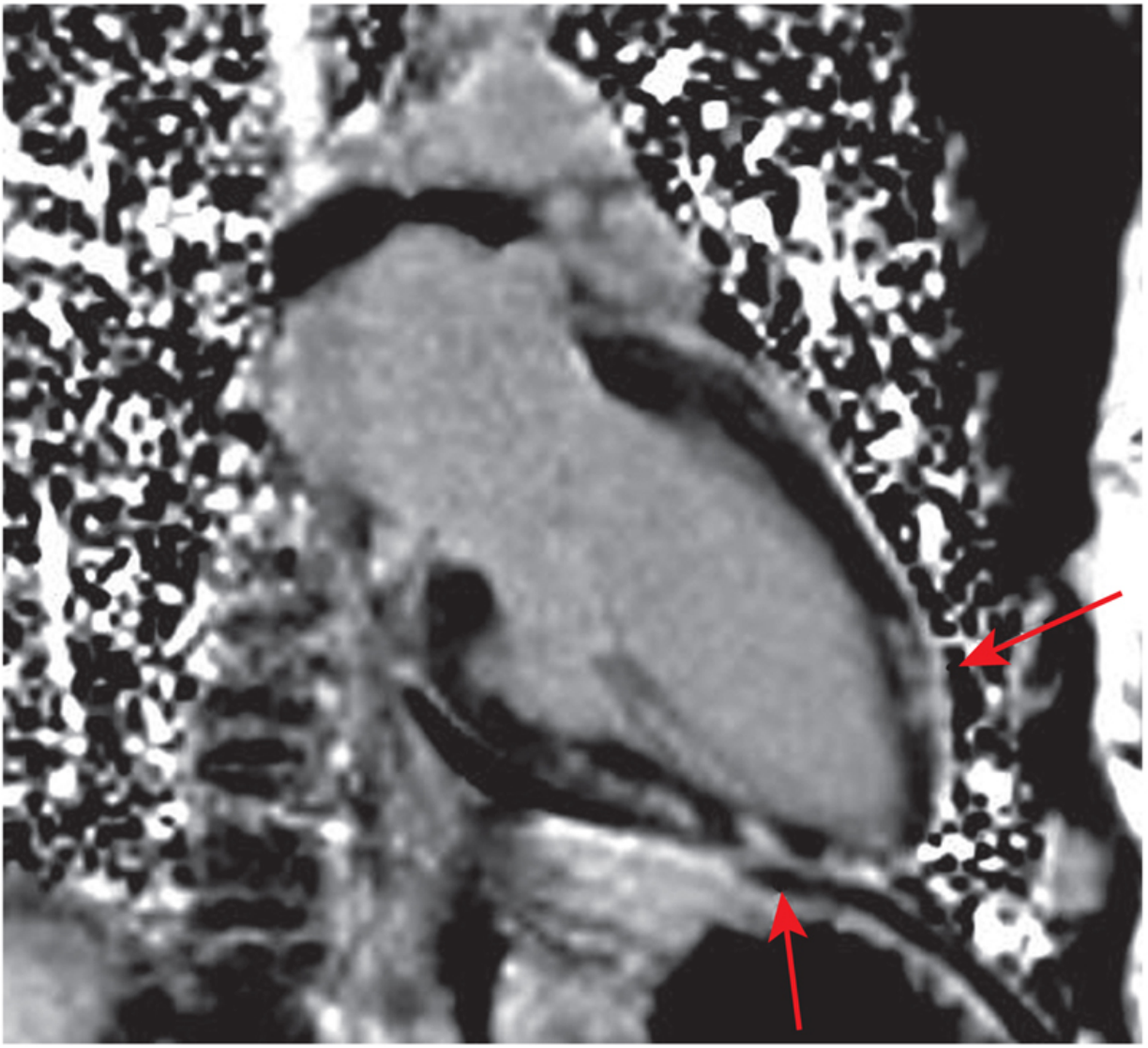

FIGURA 56-18 Imagem realçada com gadolínio, em um homem de 22 anos, demonstra realce subepicárdico desigual (*setas*), característico de miocardite aguda.

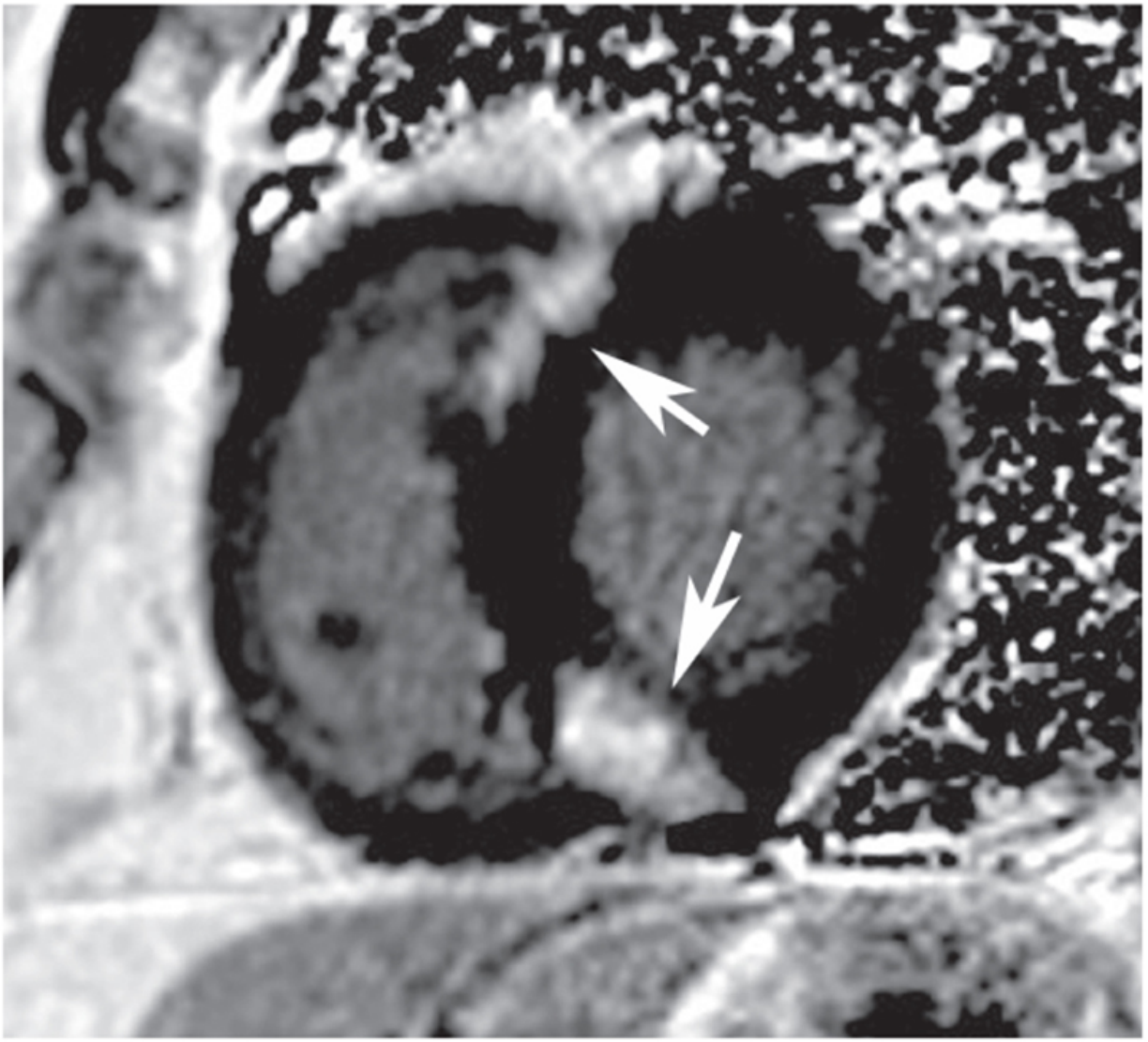

FIGURA 56-19 Imagem em eixo curto de ressonância magnética com realce tardio por gadolínio, de um homem de 35 anos, com cardiomiopatia hipertrófica, demonstrando um padrão clássico de realce, que identifica fibrose (*setas*) nos sítios de inserção ventricular direita.

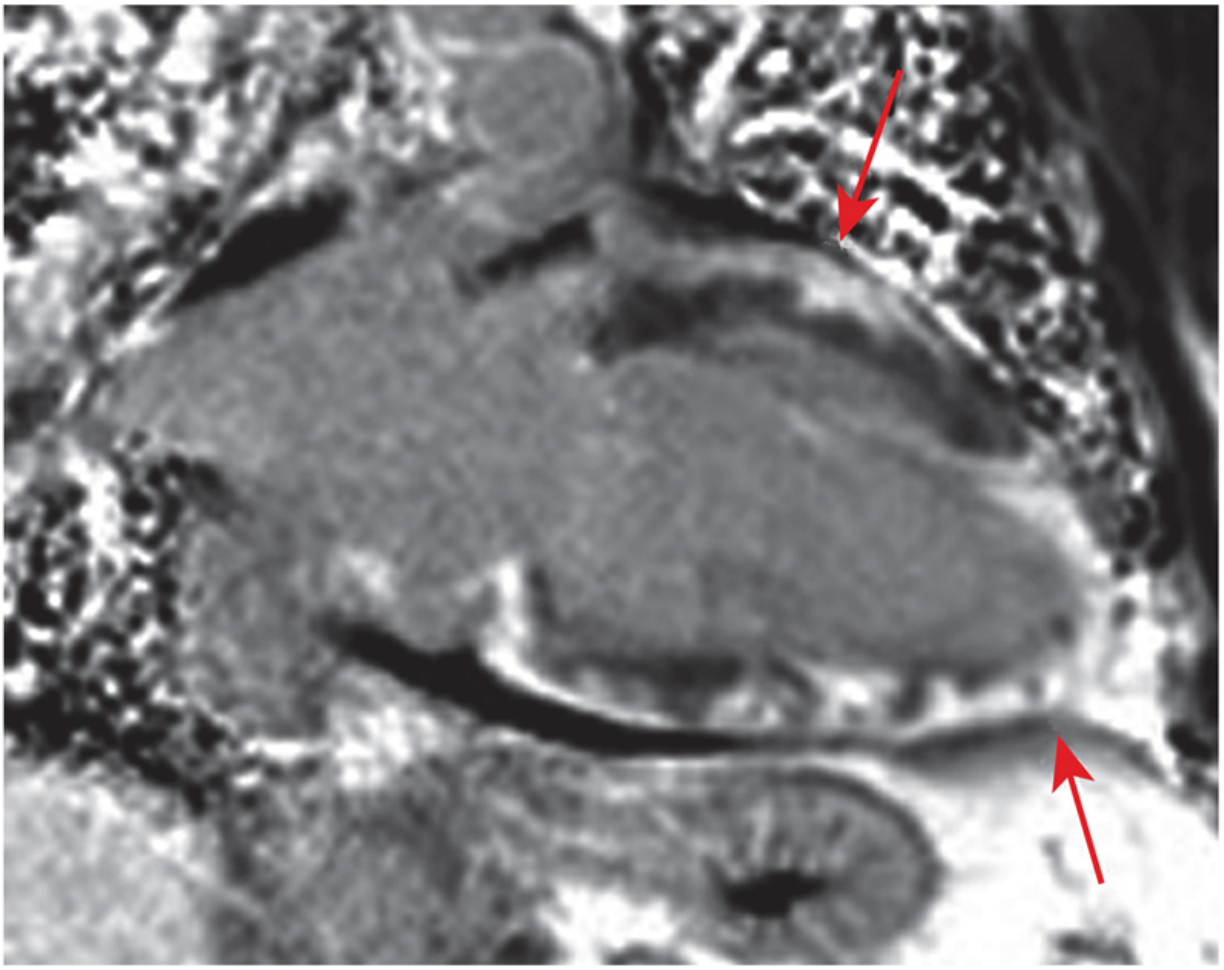

FIGURA 56-20 Ressonância magnética com realce tardio por gadolínio, em um homem de 47 anos com insuficiência cardíaca, bloqueio cardíaco e linfadenopatia hilar, demonstrando realce tardio por gadolínio numa distribuição não coronariana, incluindo realce parietal anterior subpericárdico (*seta superior*) e próximo do realce apical transmural (*seta inferior*), consistente com sarcoidose miocárdica.

A RMC é muitas vezes utilizada no diagnóstico de cardiomiopatia arritmogênica do VD (Fig. 56-21; Caps. 60 e 65), que se caracteriza por dilatação global do VD e acinesia ou discinesia VD. Algumas vezes, o realce tardio com gadolínio pode ser observado, mas é difícil identificá-lo nas paredes finas do ventrículo direito. A gordura é um achado inespecífico. Em condições de sobrecarga de ferro, como na talassemia (Cap. 162), as imagens ponderadas por ecos múltiplos T1 de T2* podem identificar o grau de sobrecarga de ferro e podem ser utilizadas para seguir os efeitos da terapia de quelação. As causas raras de cardiomiopatia, como, por exemplo, não compactação ventricular, doença de Chagas (Caps. 60 e 347) e cardiomiopatia de Takotsubo (Cap. 60), também têm achados característicos de RMC.

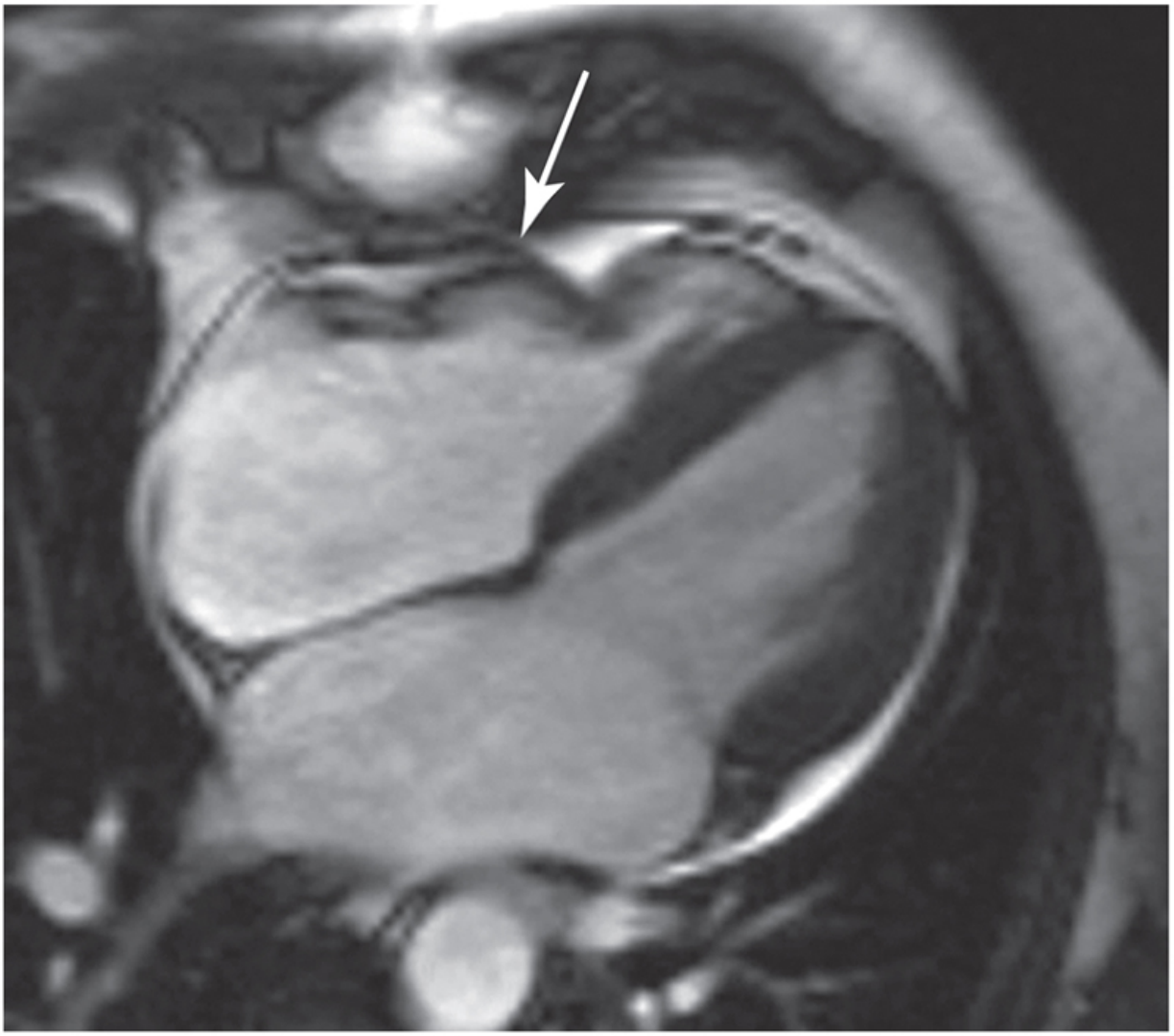

FIGURA 56-21 A ressonância magnética de uma mulher de 27 anos, com cardiomiopatia arritmogênica ventricular direita, demonstra disfunção sistólica ventricular direita (VD) regional, que é a característica mais importante da doença. A *seta* aponta para a região do VD discinética no final da sístole, e o VD parece uma sanfona no final da sístole.

Dissecção Aórtica, Doença Pericárdica e Massas

A RMC é um excelente procedimento para a identificação de dissecção aórtica (Fig. 78-6) ou hematoma aórtico intraluminal (Fig. 78-7) em pacientes estáveis. A RMC também é um excelente exame para a avaliação de doença pericárdica crônica (Fig. 56-22), pois identifica, com precisão, a espessura pericárdica, bem como a adesão do pericárdio e o epicárdio na pericardite constritiva. A imagem em tempo real pode apontar interdependência ventricular, uma característica importante dessa doença. A RMC também é a ferramenta ideal para o diagnóstico intracardíaco (Fig. 56-23) e das massas extracardíacas, como mixomas, trombos e tumores (Cap. 60), em função de sua elevada resolução espacial e da capacidade de caracterizar o tecido.

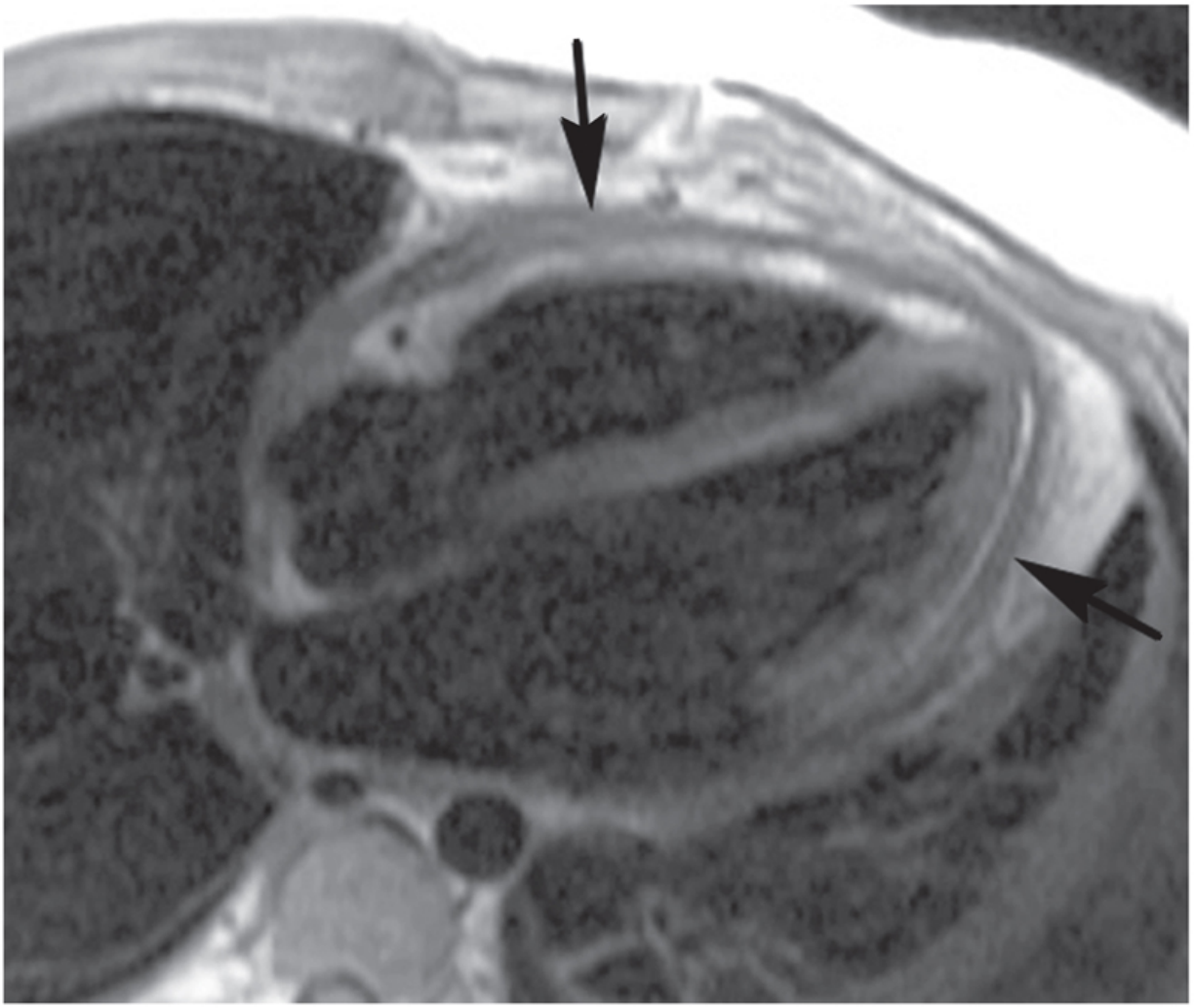

FIGURA 56-22 A ressonância magnética de um homem de 35 anos com dispneia muitos anos após a radiação do manto por um linfoma de Hodgkin mostra um pericárdio espessado (*setas*), de forma circunferente em torno dos ventrículos direito e esquerdo.

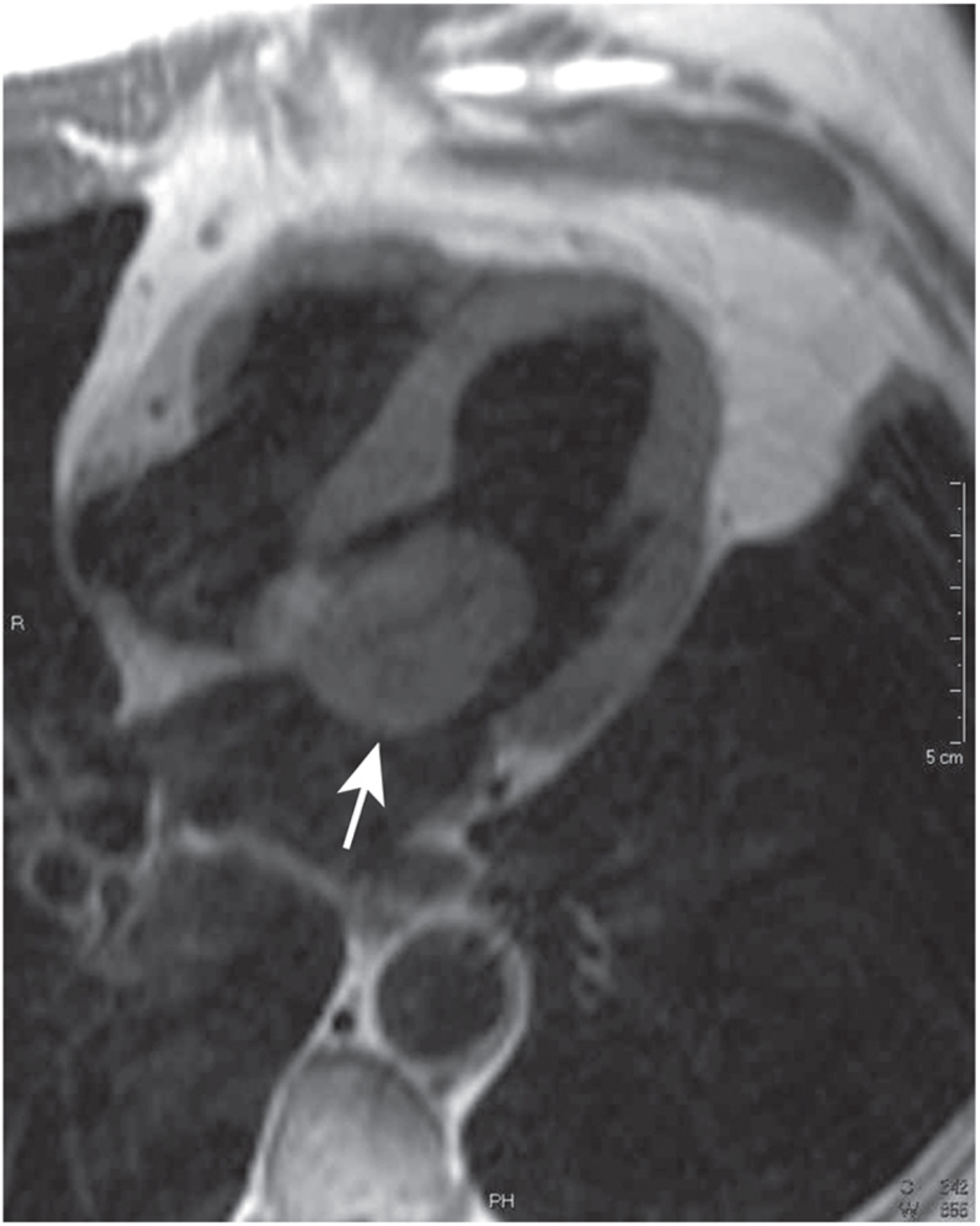

FIGURA 56-23 Ressonância magnética diastólica de um mixoma do átrio esquerdo (*seta*) mostrando que está ligado ao septo atrial e é um prolapso através da válvula mitral.

Doença Cardíaca Congênita

A RMC é útil na avaliação não só das lesões cardíacas congênitas simples, mas também das complexas, e muitas vezes é usada como complemento à ecocardiografia (Cap. 69). Por exemplo, a velocidade de fase da RMC quantifica prontamente o fluxo de sangue através dos vasos sanguíneos, facilitando a precisa avaliação da razão de fluxo de sangue sistêmico para pulmonar nos defeitos do septo atrial ou ventriculares. A RMC é particularmente valiosa para avaliar as anormalidades dos grandes vasos, como na coarctação da aorta (Fig. 56-24), a anatomia extracardíaca ou a drenagem venosa pulmonar anômala, e no caso de pacientes com doença cardíaca congênita complexa que foram submetidos a uma cirurgia corretiva prévia ou de derivação (*shunt*) paliativa, como na tetralogia de Fallot ou na síndrome de hipoplasia do coração esquerdo. A RMC é excepcionalmente capaz de medir com precisão os volumes do ventrículo direito, uma determinação muitas vezes importante nesse cenário.

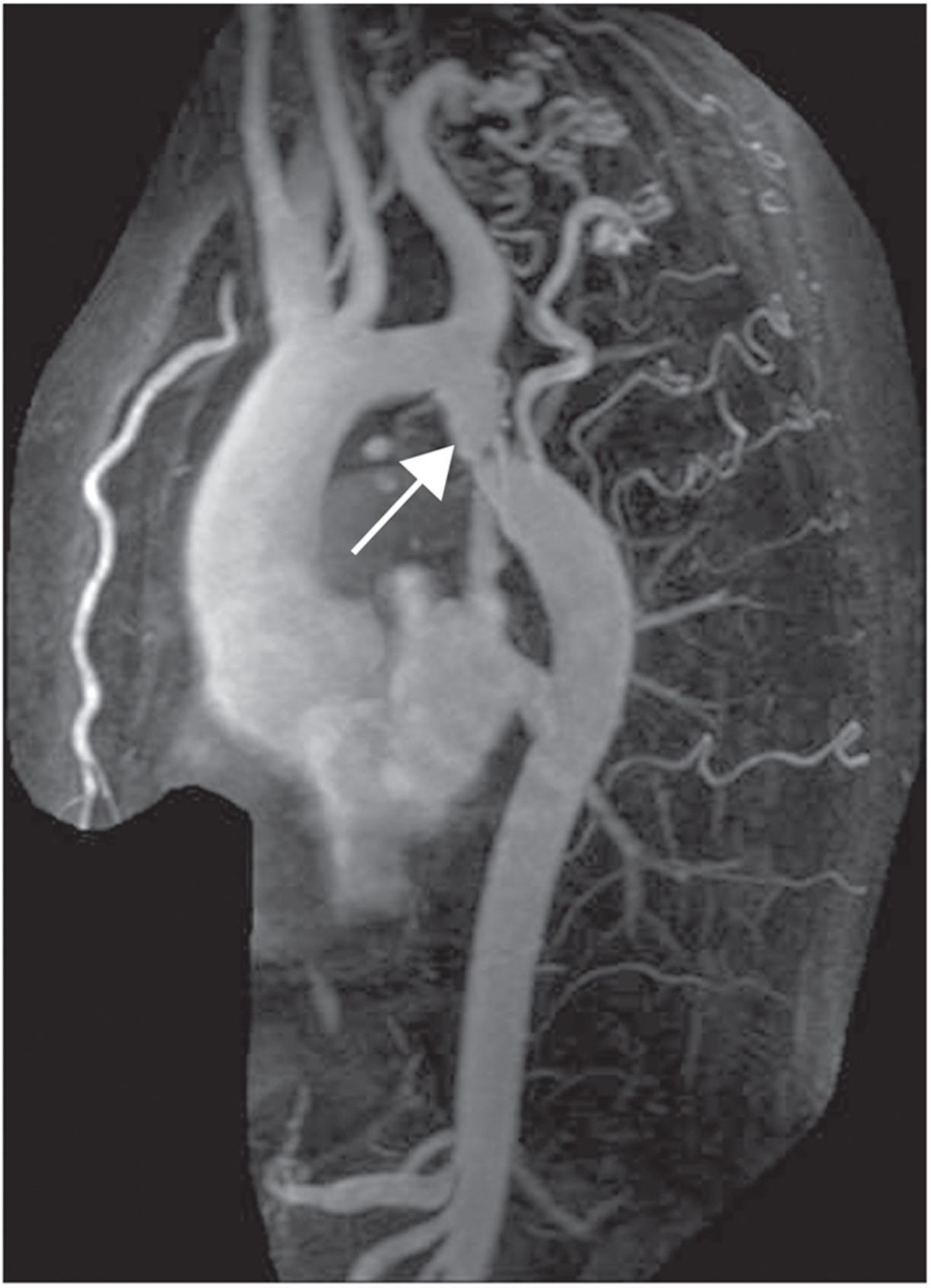

FIGURA 56-24 Angiograma tridimensional por ressonância magnética reforçada com contraste em um paciente com coarctação aórtica (*seta*).

Grau A

Referência de Grau A

A1. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366:1393–1403.

A2. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367:299–308.

Referências Gerais

1. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *Circulation*. 2009;119:e561–e587.
2. Parker MW, Iskandar A, Limone B, et al. Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography versus single photon emission computed tomography for coronary artery disease: a bivariate meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:700–707.
3. Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, et al. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. *Circulation*. 2011;124:1239–1249.
4. Ling LF, Marwick TH, Flores DR, et al. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction: inducible ischemia versus hibernating myocardium. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:363–372.
5. De Cecco CN, Meinel FG, Chiaramida SA, et al. Coronary artery computed tomography scanning. *Circulation*. 2014;129:1341–1345.
6. Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, et al. Coronary artery calcification: pathogenesis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1703–1714.
7. Budoff MJ, Young R, Lopez VA, et al. Progression of coronary calcium and incident coronary heart disease events: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1231–1239.
8. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2614–2662.
9. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet*. 2012;379:453–460.
10. Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, et al. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:250–258.

Cateterismo e angiografia

Morton Kern

O cateterismo cardíaco é a inserção e a passagem de pequenos tubos de plástico (cateteres) em artérias e veias para o coração, a fim de obter imagens radiográficas das artérias coronárias e das câmaras cardíacas (angiografia e ventriculografia) e de medir as pressões no coração (hemodinâmica). A angiografia coronariana define o local, a gravidade e a morfologia das lesões ateroscleróticas, o que identifica suprimento sanguíneo colateral além dos segmentos do vaso ocluído. O cateterismo cardíaco não é usado apenas para diagnosticar a doença arterial coronariana, a valvulopatia (Cap. 75) e as doenças do miocárdio (Cap. 60), mas também para realizar procedimentos terapêuticos (intervencionistas) no sentido de aliviar a estenose arterial (lesões obstrutivas) (Cap. 74), abrir as válvulas estreitas ou fechar os defeitos intracardíacos (Cap. 69), através das técnicas percutâneas minimamente invasivas. Essas mesmas técnicas diagnósticas e terapêuticas também são usadas na circulação arterial periférica de forma modificada para abordar a doença das artérias carótidas, renal e vascular periférica (Caps. 79 e 80), os aneurismas da aorta (Cap. 78) e os *shunts* vasculares (Tabela 57-1).

Tabela 57-1

Procedimentos que podem acompanhar a angiografia coronária

PROCEDIMENTO	COMENTÁRIOS
Acesso venoso central: femoral, jugular interno, subclávia	Utiliza o acesso IV para medicamentos ou fluidos de emergência, marca-passo temporário; o marca-passo não é obrigatório para a maior parte da angiografia coronária
Avaliação hemodinâmica, pressões na parte esquerda do coração, aorta e ventrículo esquerdo	Rotina para todos os estudos
Pressões combinadas das partes direita e esquerda do coração	Sem rotina para a doença arterial coronariana, porém é obrigatória para a doença cardíaca valvar e para a rotina de insuficiência cardíaca, disfunção do ventrículo direito, doença pericárdica, cardiomiopatia, *shunts* intracardíacos, anormalidades congênitas
Ventriculografia esquerda	Rotina para todos os estudos; pode ser excluída no caso de pacientes com alto risco e daqueles com estenose do tronco da coronária esquerda ou estenose aórtica, insuficiência cardíaca congestiva grave ou insuficiência renal
Angiografia para enxerto da artéria mamária interna e veia safena	Rotina para o estudo de revascularização miocárdica *bypass* – a fim de visualizar a artéria mamária
Estudos farmacológicos: Complicação do espasmo coronário (uso de ergonovina ou acetilcolina conduzidas em centros especializados somente para pesquisa) Uso de vasodilatadores	Conduzida de maneira rotineira para a angiografia coronária com nitroglicerina (para espasmo coronário) Óxido nítrico usado para hipertensão pulmonar
Aortografia	Rotina para insuficiência aórtica, dissecção aórtica e aneurisma, podendo ser realizada em pacientes com estenose aórtica; rotina para localizar as pontes de enxerto por revascularização miocárdica — *bypass* não visualizado pela angiografia seletiva
Estudos eletrofisiológicos de estimulação cardíaca	Avaliação da arritmia
Técnicas intervencionistas e especiais	Intervenção coronariana percutânea: inclui angioplastia por *stent* de balão, *bare metal* ou eluído em drogas e aterectomia coronária rotacional Avaliação da fração de reserva de fluxo para avaliar a gravidade funcional da estenose coronária Valvuloplastia com cateter-balão; substituição transcateter da valva aórtica; biópsia miocárdica; encerramento de defeitos septais atriais ou forame oval patente; punção transeptal para avaliar doença cardíaca valvar; ablação eletrofisiológica por cateter
Dispositivo de fechamento vascular	Disponível de maneira rotineira para os pacientes propensos a sangramento do acesso arterial femoral

Modificado de Kern MJ, ed. The Interventional Cardiac Catheterization Handbook. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.

Indicações e contraindicações para cateterismo cardíaco

As indicações para realizar o cateterismo cardíaco incluem a necessidade de diagnosticar a doença arterial coronária aterosclerótica, as anormalidades da função do músculo cardíaco, as anormalidades valvulares e a doença cardíaca congênita (Tabela 57-2).[1] As contraindicações para o cateterismo cardíaco são poucas. As contraindicações absolutas envolvem apenas instalações ou equipamento inadequados para o cateterismo. As contraindicações relativas dependem da urgência do procedimento e das condições do paciente.

Tabela 57-2

Indicações e contraindicações ao cateterismo cardíaco

INDICAÇÕES

Identificação da extensão e da gravidade da doença arterial coronariana e da avaliação da função ventricular esquerda
Avaliação da gravidade dos distúrbios valvulares ou miocárdicos, como estenose aórtica e/ou insuficiência, estenose mitral e/ou insuficiência e diversas cardiomiopatias para se determinar a necessidade de correção cirúrgica
Coleta de dados para confirmar e complementar os estudos não invasivos
Determinação da presença de doença arterial coronariana em pacientes com apresentações clínicas confusas ou dor torácica de determinada origem

CONTRAINDICAÇÕES ABSOLUTAS

Consultórios inadequados
Recusa do paciente

CONTRAINDICAÇÕES RELATIVAS

Hipertensão descontrolada grave
Arritmias ventriculares
AVC agudo recente
Anemia grave
Sangramento gastrointestinal ativo
Alergia ao contraste radiográfico
Insuficiência renal aguda
Insuficiência cardíaca congestiva descompensada (o paciente não consegue deitar)
Enfermidade febril inexplicada e/ou infecção ativa não tratada
Anormalidades dos eletrólitos (p. ex., hipocalemia)
Coagulopatia grave
Gravidez
Arritmias descontroladas, hipertensão
Paciente não cooperativo ou recusa do paciente

Técnica do cateterismo

Após a indicação do procedimento, os riscos e benefícios são explicados ao paciente. Em seguida, ele é colocado sobre a mesa de cateterismo cardíaco e centrado sob o braço em formato da letra C do aparelho de radioscopia (E-Fig. 57-1). Após a preparação do campo cirúrgico, o anestésico local é administrado no local de acesso vascular — mais comumente a artéria femoral, porém, cada vez mais, a artéria radial, que está associada a melhores resultados em pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST.[A1 A2] A artéria é perfurada, e um introdutor (bainha) vascular é inserido, através do qual o cateter angiográfico é avançado sobre um guia de 0,889 mm com a ponta em curva, mole, macia, que permite a passagem segura e não traumática do cateter para o coração. Os cateteres especialmente moldados estão assentados e conectados a um equipamento (polígrafo) para medir a pressão e, através de uma bomba injetora, administrar os meios de contraste radiográficos.

A arteriografia coronariana registra as imagens de múltiplos ângulos pela rotação do braço C do aparelho de radioscopia. As imagens são exibidas e preservadas em sistemas de imagem digital.

Depois da angiografia coronariana, o cateter é trocado por outro de ventriculografia, que é inserido no ventrículo esquerdo. Após a pressão ventricular esquerda (VE) ser medida, os meios de contraste radiográficos (aproximadamente 25 a 45 mL) são injetados sob alta pressão (1.000 psi) para avaliar o movimento da parede do VE, o tamanho das câmaras, a presença de insuficiência da válvula mitral e a forma da raiz aórtica. A fração de ejeção do VE (o normal é de 50% a 70%), uma medida da função cardíaca, é calculada como a porcentagem do volume diastólico ejetado.

Após os angiogramas diagnósticos serem completados, a necessidade de revascularização coronária (Cap. 74) é avaliada. Se as obstruções arteriais coronárias sintomáticas estiverem presentes, uma intervenção coronariana percutânea (ICP) pode ser realizada ao mesmo tempo, desde que discutida e consentida com antecedência. Em contraposição, o paciente pode ser encaminhado para ICP ou cirurgia com enxerto do *bypass* arterial coronário (EBAC).

Ao final do procedimento de cateterismo, os cateteres são removidos. Para a artéria femoral, a hemostasia é alcançada por compressão manual, que requer que o paciente permaneça estável na cama por quatro horas, ou pelo uso de um dispositivo de oclusão vascular e, então, o paciente permanece na cama de uma a duas horas. Para a abordagem radial, o introdutor arterial é removido com a simples aplicação de compressão especializada e a colocação de uma bandagem no punho; nesse caso, o paciente pode deambular logo depois.

E-FIGURA 57-1 **Moderno laboratório de cateterismo cardíaco.**
(1) Pórtico para imagens anteroposteriores. O intensificador de imagens está acima do paciente e o tubo de raios X, embaixo. (2) Pórtico de imagens laterais com sistema de raios X à direita do paciente e (3) intensificador de imagens do plano lateral no lado esquerdo do paciente. (4) Posição da almofada para a cabeça do paciente na mesa do laboratório de cateterismo. (5) Injetor de energia para material de contraste radiográfico. (6) Banco de monitoramento angiográfico e hemodinâmico. (7) Carrinho de parada e emergências. (8) Suportes do transdutor de pressão. (9) Monitor exibindo imagem por ultrassom intravascular durante a intervenção coronariana percutânea. (10) Painel de controle para imagens de raios X. (11) Controles da mesa para o movimento do sistema de raios X. (12) Protetor de chumbo sob a mesa. (13) Pedais de controle para imagens por fluoroscopia e cineangiografia.

Complicações do cateterismo cardíaco

No cateterismo cardíaco diagnóstico, os riscos de morte são inferiores a 0,2%; de infarto do miocárdio, menores que 0,5%; de acidente vascular cerebral, menores que 0,07%; de arritmia grave, menores que 0,5%; e para as principais complicações vasculares, como trombose e hemorragia, são de menos de 1%, com a formação de pseudoaneurisma ou exigindo transfusão sanguínea (Tabela 57-3). As complicações vasculares ocorrem mais frequentemente com a abordagem da artéria femoral do que com a abordagem da artéria radial; a abordagem da artéria braquial, que é usada apenas quando o acesso radial e o acesso femoral não são possíveis, tem a maior taxa de complicações vasculares, que é ainda menor com a artéria radial.

Tabela 57-3

Complicações do cateterismo cardíaco

PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES
Morte
Acidente vascular cerebral
Infarto agudo do miocárdio, choque
Taquicardia ventricular/fibrilação
COMPLICAÇÕES RARAS MAS SÉRIAS
Dissecção aórtica
Perfuração cardíaca
Tamponamento
Insuficiência cardíaca
Reação aos meios de contraste/anafilaxia
Nefrotoxicidade
Arritmias, incluindo bloqueio cardíaco, assistolia, taquiarritmias supraventriculares
Hemorragia, incluindo local ou retroperitoneal
Infecção
Reação de protamina
Complicação vascular, incluindo trombose, embolia de ar, lesões vasculares, pseudoaneurisma

Os pacientes não são rotineiramente anticoagulados no cateterismo diagnóstico, e preparações especiais devem ser feitas para pacientes que estão recebendo anticoagulantes, pacientes que têm diabetes ou insuficiência renal e aqueles que podem ter uma alergia potencial ao meio de contraste radiográfico. No caso do paciente anticoagulado, as provisões para suspender varfarina ou heparina devem ser feitas para reduzir o potencial das complicações do sangramento do local da punção femoral (p. ex., hematoma retroperitoneal ou pseudoaneurisma). Por exemplo, um paciente em uso de varfarina após cirurgia de substituição da valva aórtica teria de suspender a varfarina por cerca de três dias antes do cateterismo, devendo a razão normalizada internacional (INR) ser monitorada, e o paciente pode ser tratado com heparina em ponte para o tempo do procedimento; a varfarina deve ser reiniciada após o procedimento.

No caso de cateterização eletiva em pacientes com diabetes dependentes de insulina, a metade da dose matinal normal de insulina geralmente é administrada na manhã do procedimento, a fim de fornecer cobertura diabética razoável e evitar hipoglicemia. A metformina deve ser evitada antes de estudo. As medicações para hipertensão e outras condições clínicas são continuadas até (e incluindo) a manhã do procedimento.

A nefropatia induzida por contraste, que, em geral, se manifesta clinicamente de dois a três dias após a cateterização, é incomum. Os pacientes com diabetes ou insuficiência renal e aqueles que estão desidratados por qualquer causa apresentam risco de três a cinco vezes maior para insuficiência renal induzida por contraste. Nos pacientes com insuficiência renal e naqueles em alto risco para falência renal induzida por contraste devido ao diabetes e à desidratação, a hidratação com cloreto de sódio é recomendada para aumentar o débito urinário.[A3] O tratamento com *N*-acetilcisteína não é mais recomendado para prevenir nefropatia de contraste.[A4] Dados recentes sugerem o benefício da rosuvastatina oral, 40 mg na admissão seguidos de 20 mg por dia para pacientes com síndrome coronariana aguda[A5] ou 10 mg por dois dias antes e três dias depois no caso de pacientes com diabetes e doença renal crônica.[A6]

As reações dos meios de contraste são raras, com uma incidência global de 5% ou menos, embora potencialmente graves. As reações adversas ocorrem em 10% a 12% dos pacientes com histórico de alergia e em 15% dos pacientes com reação relatada em um exame radiográfico com contraste anterior. Existem três tipos de alergias de meios de contraste: manifestações cutâneas e de mucosa, respostas do músculo liso e do anafilactoide menor, e respostas cardiovasculares e anafilactoides maiores envolvendo edema laríngeo ou pulmonar. O pré-tratamento com corticosteroides é útil na redução de todos os tipos de reações, exceto no caso de urticária. Os pacientes que relatam reações alérgicas anteriores aos meios de contraste devem ser pré-medicados com prednisona (60 mg por via oral na noite anterior e na manhã do procedimento) e difenidramina (de 25 a 50 mg, via oral, na manhã do procedimento). Os pacientes com reações anafilactoides anteriores devem ser pré-tratados com esteroides na mesma dose. O tratamento com um bloqueador do receptor da histamina-2 (p. ex., cimetidina) não parece ter nenhum benefício.

A hipotensão durante e após o cateterismo cardíaco pode decorrer de resposta vasovagal, sangramento retroperitoneal oculto, isquemia ou infarto do miocárdio, ou ainda tamponamento cardíaco. A hipotensão vasovagal é tratada com volume e atropina (0,5 a 1,0 mg por via intravenosa). A hipotensão com dorsalgia sugere hematoma retroperitoneal. A hipotensão devido ao tamponamento cardíaco, que pode ocorrer durante ou após a ICP, requer diagnóstico rápido, reversão da anticoagulação e pericardiocentese urgente (Cap. 77).

A congestão pulmonar pode desenvolver-se em pacientes com função do VE marginal ou crítica da doença valvular cardíaca. A congestão comprometedora respiratória e a função hemodinâmica são uma emergência tratada com oxigênio, diuréticos, nitroglicerina, agentes inotrópicos, intubação e bomba por balão e intra-aórtica, conforme indicado (Cap. 107).

A dor torácica durante a angiografia coronariana é incomum, mas pode ocorrer isquemia miocárdica, acompanhada de dor e de alterações do segmento ST, durante ICP (Cap. 74). O tratamento com nitroglicerina, heparina e medicações antiplaquetárias geralmente controla a isquemia miocárdica antes de revascularização (Cap. 72). Arritmias menores (p. ex., batimentos prematuros atriais ou ventriculares, breves episódios de taquicardia supraventricular) são comuns e, em geral, resolvem-se sem tratamento. Taquicardia ventricular ou fibrilação são ocorrências raras, mas requerem desfibrilação imediata (Cap. 63).

Dados hemodinâmicos obtidos durante o cateterismo cardíaco

Os dados hemodinâmicos são os registros dos sinais de pressão e fluxo gerados pelo coração durante o procedimento de cateterismo.[2] Uma onda de pressão é criada pela contração muscular cardíaca, sendo transmitida através do circuito arterial (Fig. 57-1). As ondas de pressão são medidas com o uso de cateteres cheios de fluido conectados a um transdutor de pressão, que converte a pressão mecânica para um sinal elétrico exibido em um monitor de vídeo.

FIGURA 57-1 **Pressão normal do ventrículo esquerdo (VE) e pressão aórtica (AO) mensuradas com um transdutor de alta fidelidade.**

A medida da pressão simultânea através de válvulas do coração é usada para diagnosticar a função da válvula. Adicionalmente às medições de pressão, os dados hemodinâmicos também incluem análise de múltiplas saturações de oxigênio no sangue, mediante coletas de amostras durante o procedimento, dos lados direito e esquerdo do coração, a fim de identificar possíveis desvios (*shunting*) intracardíacos. O débito cardíaco é comumente medido por técnica de termodiluição, mas também pode ser calculado conhecendo-se o consumo de oxigênio e comparando-se o teor de oxigenação arterial sistêmico ao teor de oxigênio arterial pulmonar pela equação de Fick. Os dados hemodinâmicos permitem o cálculo das resistências vasculares e pulmonares e das áreas das válvulas cardíacas (Tabela 53-1). Os dados hemodinâmicos completos que necessitam de cateterismo das câmaras e dos vasos dos lados direito e esquerdo do coração são indicados para avaliar a dispneia por qualquer causa; para

confirmar os achados ecocardiográficos quando os dados não são concordantes com resultados de testes clínicos ou de outros; e para determinar o estado de doença cardíaca valvar, a cardiomiopatia e a fisiologia cardíaca restritiva ou constritiva.

As complicações do cateterismo cardíaco direito são raras. O problema mais comum é a arritmia transitória resultando de estimulação mecânica pelo cateter, tendo em vista que ele passa através do trato de saída do ventrículo direito. Em pacientes com bloqueio do ramo esquerdo do feixe, um marca-passo temporário pode ser necessário se o bloqueio do ramo direito do feixe ocorrer durante um cateterismo do lado direito do coração.

Exemplos de Hemodinâmica para Doença Cardíaca Valvar

A gravidade da estenose valvular se baseia no gradiente de pressão e no fluxo através da válvula. Em pacientes com suspeita de estenose aórtica, um gradiente de pressão transvalvular deve ser obtido sempre que houver dados conflitantes clínicos ou ecocardiográficos. Embora os registros de pressão necessários para avaliar o gradiente da válvula aórtica possam ser obtidos com um cateter no ventrículo esquerdo e no braço lateral da bainha na artéria femoral, gravações mais precisas podem ser obtidas com um cateter *pigtail* de duplo lúmen (Fig. 57-2). A área valvular aórtica normal é de 2,5 a 3,5 cm^2 em adultos. A estenose valvular aórtica grave está associada a áreas de válvulas menores que 1,0 cm^2.

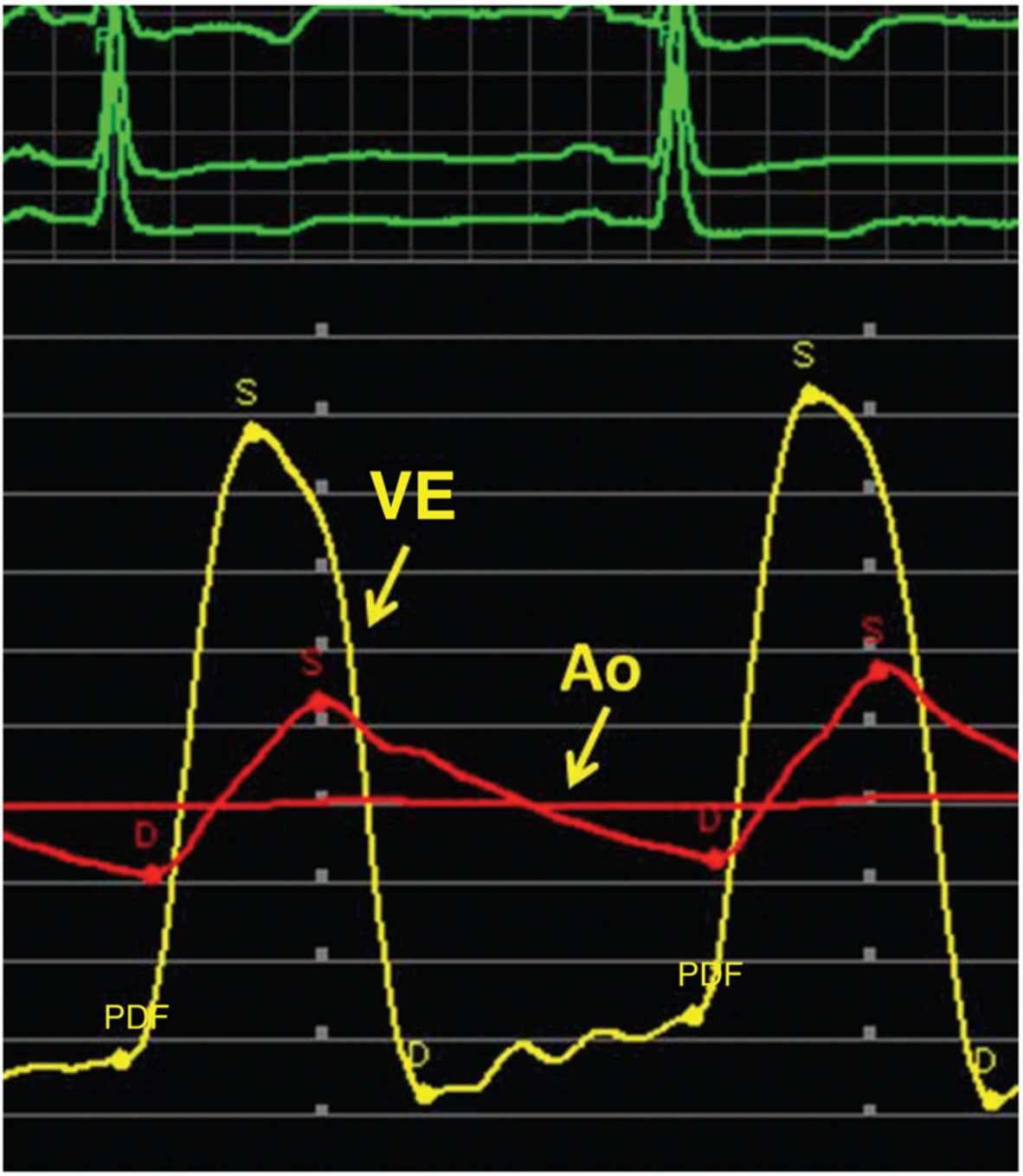

FIGURA 57-2 Hemodinâmica da estenose aórtica.
Pressão aórtica (AO) e ventricular esquerda (VE) em pacientes com estenose aórtica, medidas com um cateter de duplo lúmen. Repare no atraso na pressão aórtica relativamente à pressão ventricular esquerda. D = primeiro ponto da pressão diastólica do VE; PDF = pressão diastólica final; S = pico da pressão VE (sístole).

Em pacientes com estenose mitral, o gradiente valvular geralmente é mensurado com o uso da pressão capilar pulmonar e da pressão do VE. O método mais preciso para computar o gradiente de estenose mitral é medir a pressão no átrio esquerdo (obtido por punção transeptal) e a pressão do VE (Fig. 57-3). A área da válvula mitral normal é de 4 a 6 cm^2. As áreas de válvulas menores que 1,0 a 1,2 cm^2 são classificadas como estenose mitral grave.

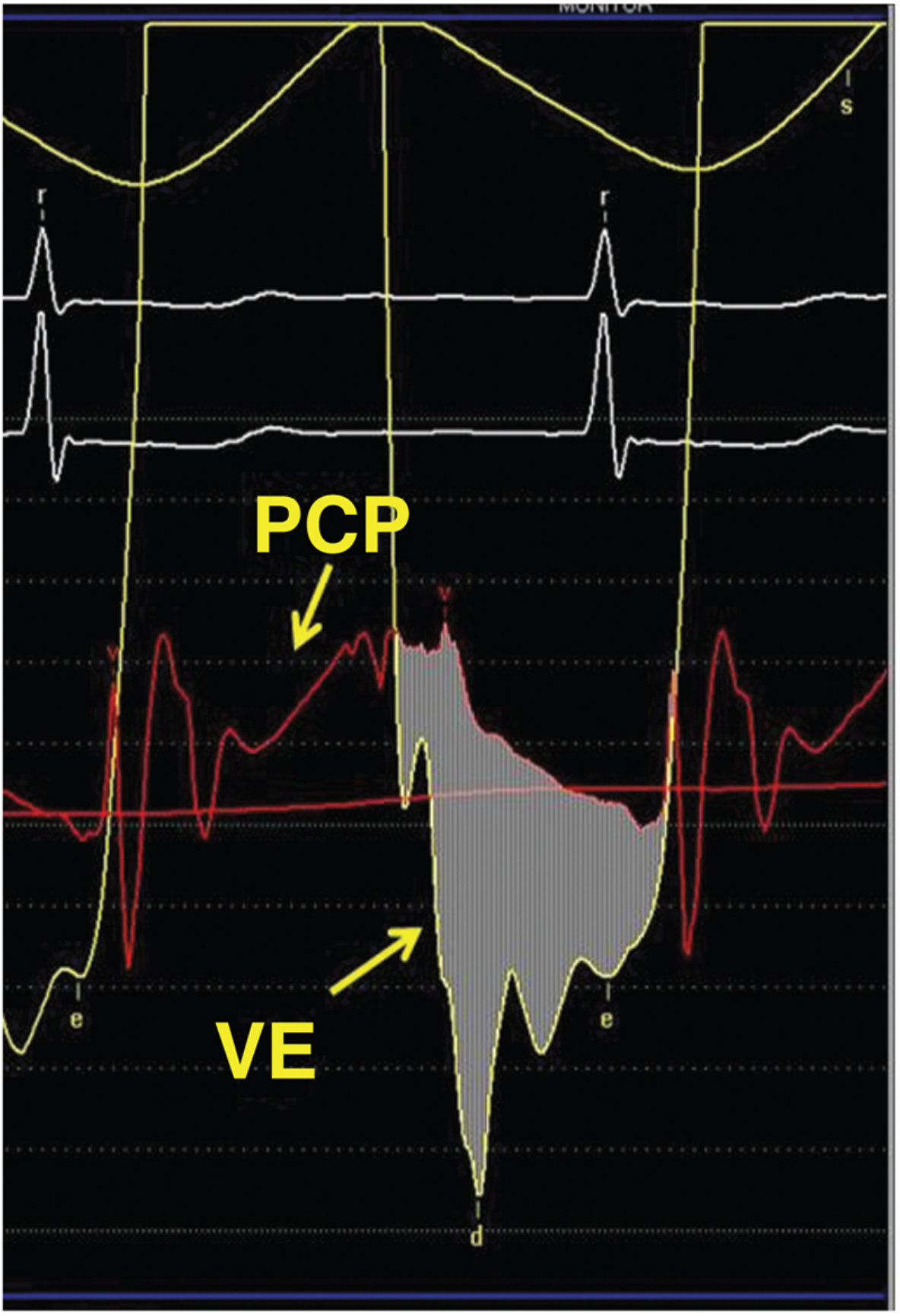

FIGURA 57-3 **Estenose mitral.**
A diferença entre a pressão capilar pulmonar (PCP) e a pressão ventricular esquerda (VE) durante a diástole define o gradiente na estenose valvar mitral.

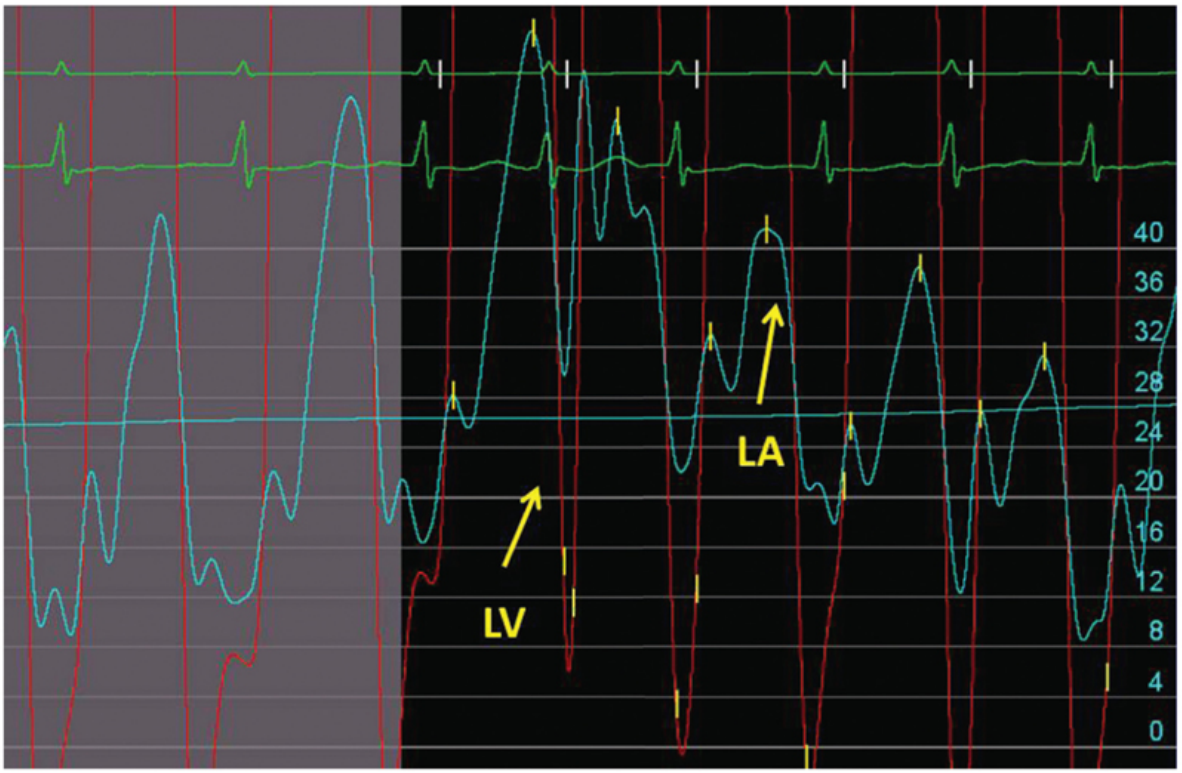

E-FIGURA 57-2 Rastreamentos hemodinâmicos em um paciente com regurgitação mitral caracterizada por onda *v* gigante na pressão atrial esquerda.
A onda *v* gigante da regurgitação mitral grave vista no rastreamento (*em azul)* atrial esquerdo (LA) comparada com o rastreamento (*em vermelho*) da pressão ventricular esquerda (LV) em uma escala de 0 a 40 mmHg.

Em pacientes com regurgitação mitral, a hemodinâmica muitas vezes mostra uma grande onda v característica no traçado da pressão capilar pulmonar (PCP) (E-Fig. 57-2). Durante a ventriculografia esquerda, o grau de insuficiência mitral é uma escala de gravidade semiquantitativa de 1 a 4, com base na quantidade de contraste, visto que reflui do ventrículo esquerdo através da válvula mitral incompetente para dentro do átrio esquerdo. O grau 1 da regurgitação mitral angiográfica demonstra uma pequena sombra de contraste enchendo o átrio esquerdo e esvaziamento imediato; o grau 2 mostra o enchimento de contraste quase completo do átrio esquerdo persistindo em três batimentos com densidade moderada; o grau 3 mostra enchimento de contraste imediato e completo do átrio esquerdo e densidade moderada persistente por dois a três batimentos; o grau 4 mostra enchimento de contraste de todo o átrio esquerdo, muitas vezes incluindo o apêndice, com uma densidade igual à do ventrículo esquerdo para diversos batimentos após a injeção.

Angiografia coronariana

A angiografia coronariana visualiza as artérias epicárdicas, os ramos, as colaterais e as anomalias para diagnosticar e tratar pacientes com doença de artéria coronária (Fig. 57-4). Em antecipação de ICP, o angiograma documenta não somente a presença e a localização das estenoses, mas também a proximidade ao lado luminal de ramos maiores e menores, anormalidades (p. ex., os trombos), áreas de calcificação e suprimento colateral, que vão influenciar a decisão e as técnicas adotadas para a revascularização. Para as imagens radiográficas bidimensionais demonstrarem a árvore coronariana tridimensional, várias angulações das imagens radiográficas são necessárias.

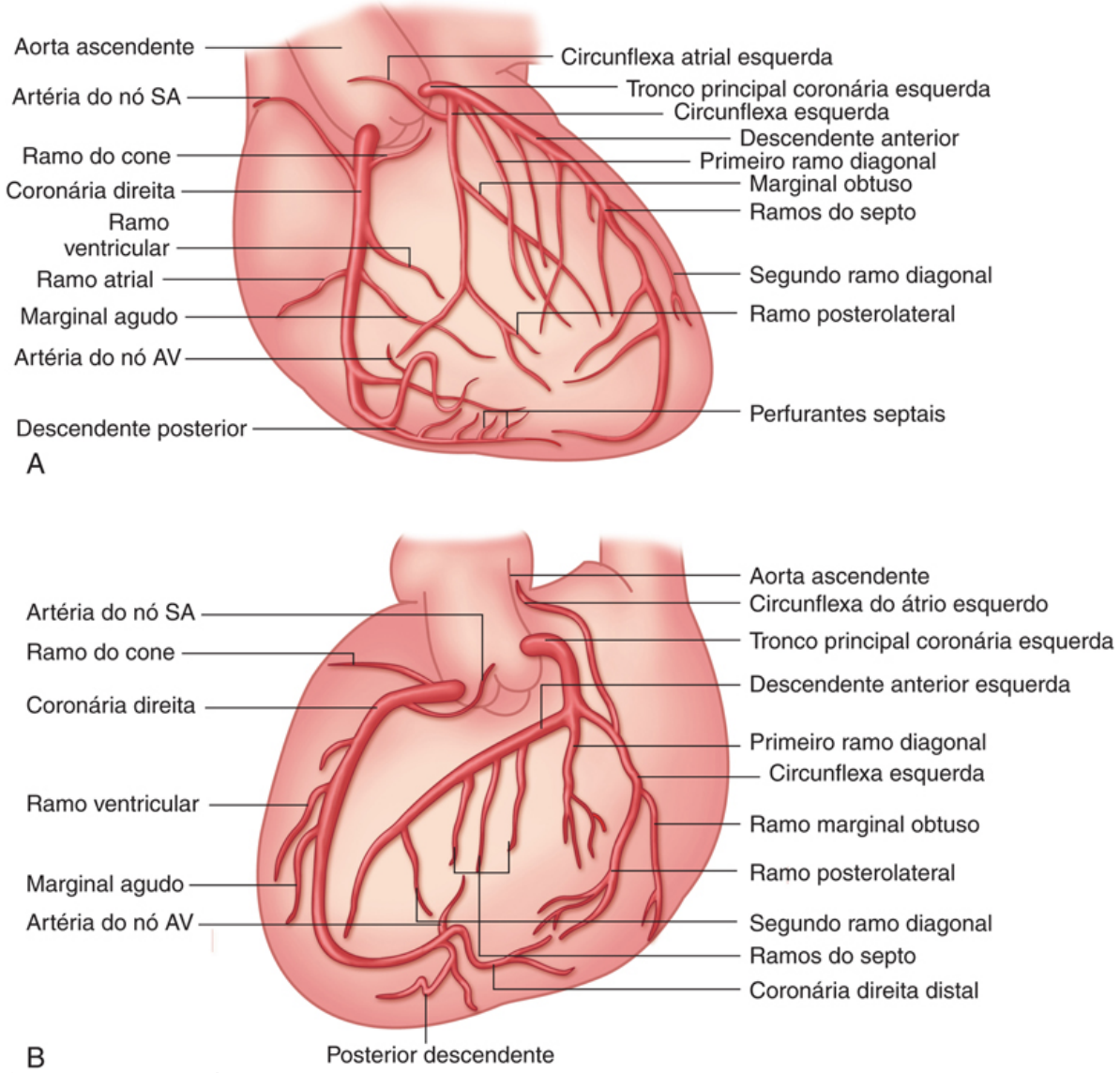

FIGURA 57-4 **Vasos coronários.**
As visualizações oblíqua anterior direita **(A)** e oblíqua anterior esquerda **(B)** são mostradas. As maiores artérias são o tronco da coronária esquerda, a descendente anterior esquerda, a circunflexa e a coronária direita. AV = atrioventricular; SA = sinoatrial. (Modificado de Yang SS, Bentivoglio LG, Maranhao V, et al. (eds.). De*Cardiac Catheterization Data to Hemodynamic Parameters*. Philadelphia: Oxford University Press; 1988.)

Avaliação das Estenoses Coronarianas

O grau de uma estenose é mais frequentemente relatado como a porcentagem estimada da redução luminal do diâmetro do segmento mais gravemente estreitado em comparação com o segmento do vaso angiograficamente "normal" ou não obstruído, vista na pior projeção radiográfica (Fig. 57-5). Como o operador usa estimativas visuais, uma avaliação exata é impossível com menos de 20% de variação entre as leituras de dois ou mais hemodinamicistas experientes. A gravidade de uma estenose isolada não deve ser sempre associada a fisiologia anormal (fluxo) e isquemia. Além disso, a doença arterial coronariana é um processo difuso, de modo que o mínimo de irregularidade luminal na angiografia pode representar uma doença arterial coronariana significativa, embora não obstrutiva, no momento da angiografia. O impacto fisiológico preciso ou o detalhe morfológico da estenose podem ser feitos com cateteres especializados e guias com sensores nas pontas. Por exemplo, as lesões intermediariamente graves (de 40% a 70% estreitadas) sem prévia evidência de isquemia podem ser avaliadas pelo uso de um guia com sensor de pressão para medir a pressão translesional durante o fluxo sanguíneo máximo (p. ex., hiperemia induzida pela adenosina). A razão entre a pressão aórtica e coronária medida no fluxo máximo, designada fração de reserva de fluxo (FRF), representa a porcentagem de fluxo normal através da estenose. Lesões com valores de FRF superiores a 0,80 são consideradas não isquêmicas e não demandam revascularização. Por outro lado, a ICP pode ser justificada no caso de uma lesão com FRF inferior a 0,80. Após a realização de ICP, a extensão da lesão, o diâmetro verdadeiro, a excentricidade e o grau de envolvimento de cálcio podem ser determinados por uma imagem de ultrassonografia intravascular com base no cateter ou pela luz refletida pela tomografia de coerência óptica, a fim de descrever a anatomia intravascular e orientar para ICP subsequente (Fig. 57-6). No entanto, nem a ultrassonografia intravascular nem a tomografia de coerência óptica podem substituir a determinação funcional da isquemia pelo cálculo da FRF. O grau de colateralização detectado na angiografia também é importante. Por exemplo, pacientes com doença arterial coronariana estável que apresentam alto grau de vasos colaterais têm um índice de mortalidade 36% inferior em relação àqueles com baixa colateralização.[3]

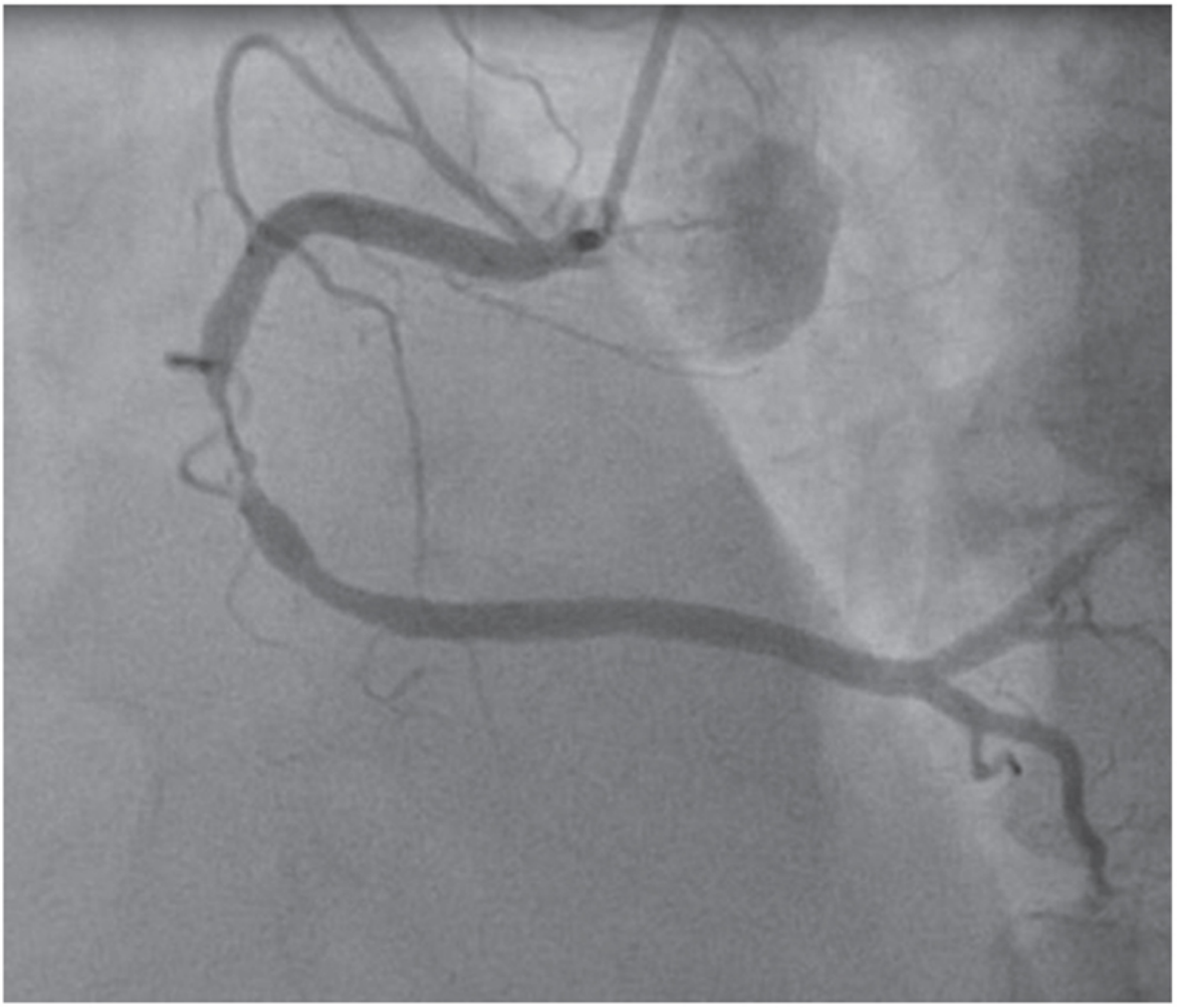

FIGURA 57-5 **Exemplo de uma estenose significativa na artéria coronária direita.**

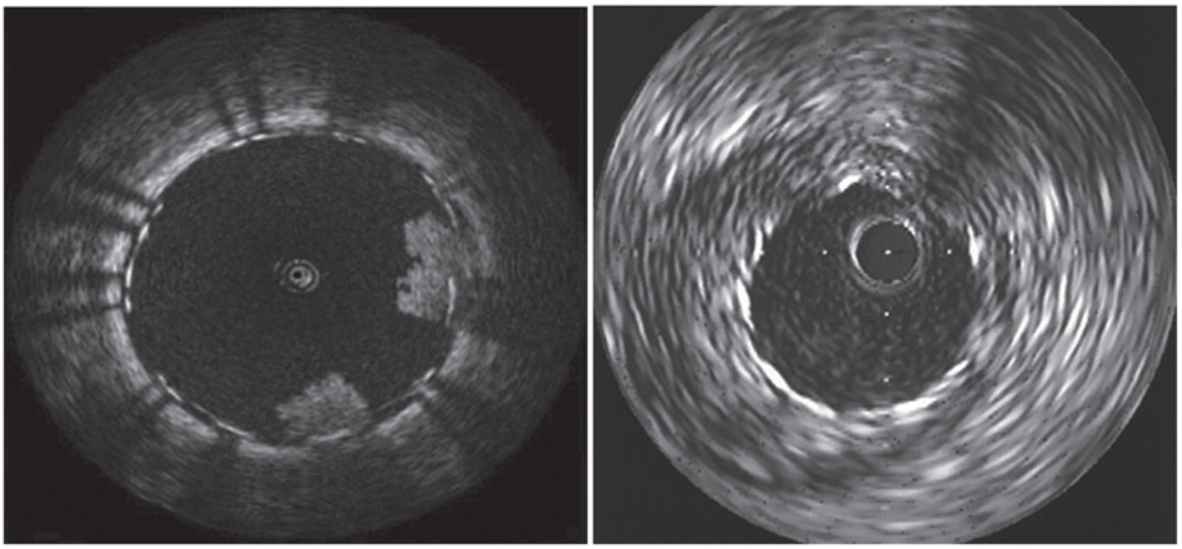

FIGURA 57-6 **Imagem em corte transversal dentro de uma artéria coronária por ultrassonografia intravascular (*direita*) e tomografia de coerência óptica (*esquerda*).**

Anomalias da Artéria Coronariana

As anomalias da artéria coronariana podem estar presentes em pacientes com síndromes de dor torácica ou em indivíduos jovens que tenham sobrevivido à morte súbita. A aparência angiográfica das anomalias coronárias nem sempre é simples, e a angiografia por tomografia computadorizada (Cap. 56) tornou-se a modalidade diagnóstica mais adequada para delinear a origem e a evolução da anomalia (Fig. 57-7).

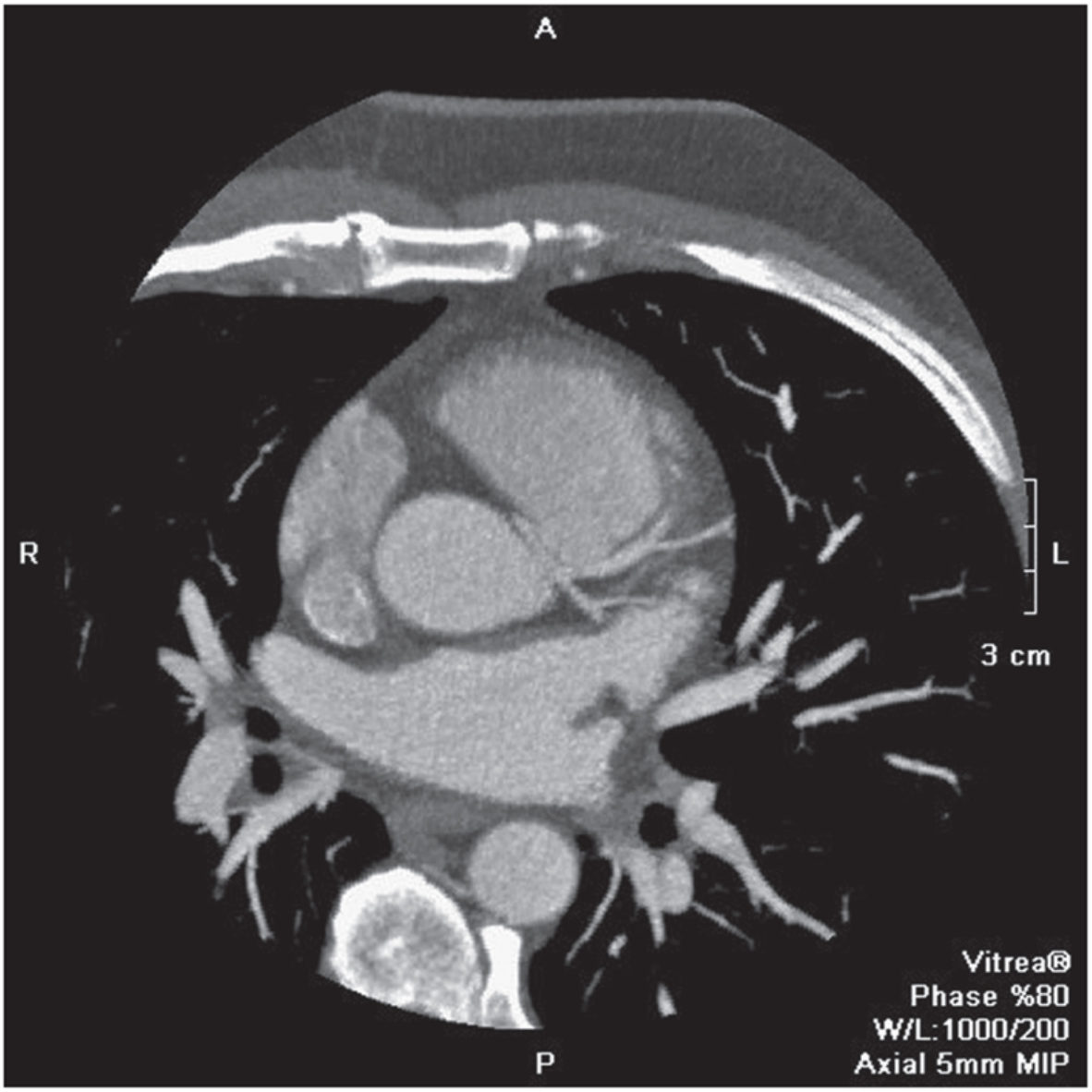

FIGURA 57-7 **Quadro de um estudo angiográfico por tomografia computadorizada mostrando a origem do tronco da artéria coronária esquerda surgindo do seio direito de Valsalva e passando anteriormente entre a aorta e a artéria pulmonar.**

No momento da angiografia coronariana, o diagnóstico errôneo de uma origem anômala não suspeita de uma artéria coronária é um problema em potencial. Como o histórico natural de um paciente com origem anômala de uma artéria coronária pode depender da via anatômica do vaso anômalo, é importante definir, com precisão, a origem e o curso do vaso. Mesmo os hemodinamicistas experientes têm dificuldade para delinear o verdadeiro trajeto do vaso anômalo.

A anomalia coronariana mais crítica ocorre quando o tronco da artéria coronária esquerda origina-se da cúspide direita (seio coronariano direito) e segue entre a artéria aorta e a artéria pulmonar. O curso inicial da artéria próximo da parede da artéria aorta cria uma abertura oval e estreita; com estiramento aórtico (aumento do fluxo da aorta) durante o exercício, o fluxo sanguíneo coronariano é limitado.

Ventriculografia

O ventriculograma esquerdo, parte integrante de praticamente todos os estudos angiográficos, oferece informações sobre o movimento das paredes do coração (Fig. 57-8), os volumes do VE durante a sístole e a diástole, a fração de ejeção do VE, a frequência da ejeção, a qualidade da contratilidade, a presença de miopatia hipertrófica e a regurgitação valvular mitral. O padrão normal de contração do VE é um movimento para dentro coordenado, uniforme, quase concêntrico de todos os pontos ao longo da superfície interna ventricular durante a sístole. As contrações descoordenadas são nomeadas de acordo com sua gravidade (p. ex., hipocinesia moderada ou grave, acinesia e aneurisma-discinesia). O movimento da parede anormal focal indica a presença de isquemia, infarto ou aneurisma.

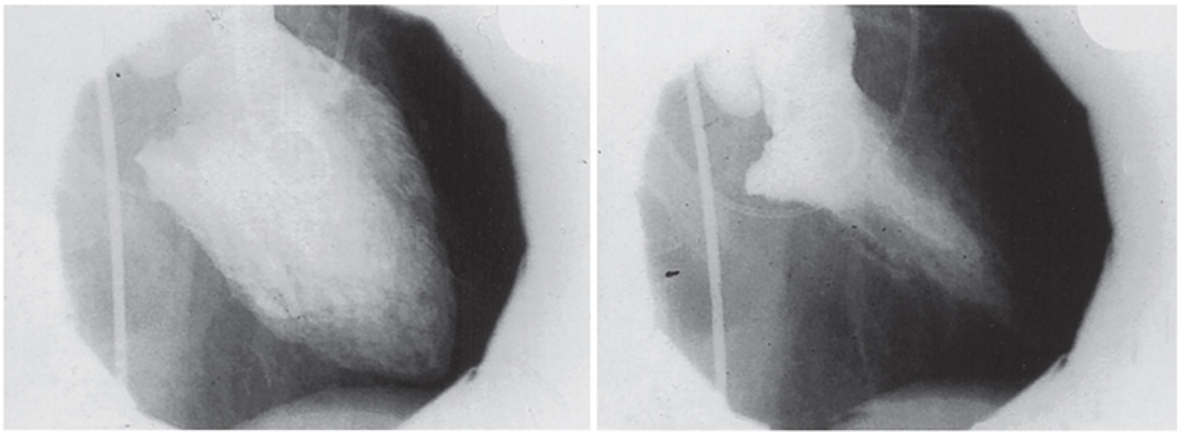

FIGURA 57-8 Exemplo da ventriculografia esquerda.
O contorno ventricular é visto na diástole (*esquerda*) e na sístole (*direita*).

Procedimentos adicionais realizados no cateterismo laboratorial

Angiografia não Cardíaca

Outros estudos angiográficos cardiovasculares que podem acompanhar a angiografia coronariana e a ventriculografia esquerda incluem aortografia (Cap. 78), angiografia pulmonar (Cap. 98) e angiografia vascular periférica das artérias ilíacas e da extremidade inferior (Caps. 79 e 80) ou das artérias renais (Cap. 125).

Estudos Eletrofisiológicos e Técnicas de Ablação

Um estudo eletrofisiológico (EPS) é um procedimento invasivo que envolve a colocação de cateteres de eletrodos multipolares em vários locais intracardíacos (Cap. 62). Os objetivos gerais de um EPS consistem em caracterizar as propriedades eletrofisiológicas do sistema de condução, induzir e analisar o mecanismo de arritmias e avaliar os efeitos das intervenções terapêuticas. Os cateteres de eletrodos são rotineiramente colocados no átrio direito, através do anel da valva tricúspide, na área do nó atrioventricular e no feixe de His, no ventrículo direito, no seio coronário e, às vezes, no ventrículo esquerdo. O EPS é rotineiramente usado no tratamento de pacientes com arritmias supraventriculares e ventriculares (Caps. 64 e 65).

Cateterismo Cardíaco Transeptal

O acesso transeptal usando um cateter longo com uma agulha para puncionar a fina membrana do septo atrial na fossa oval permite a colocação de um cateter no átrio esquerdo e, em seguida, no ventrículo esquerdo. Essa é uma técnica empregada para adquirir dados hemodinâmicos precisos e de alta qualidade no caso de pacientes com estenose aórtica, doença da válvula mitral (estenose e regurgitação) e cardiomiopatia hipertrófica (gradiente obstrutivo do trato de saída), e também para fornecer acesso às técnicas de valvuloplastia (Cap. 75). Os riscos do cateterismo transeptal, que incluem perfurações da raiz aórtica, do seio coronário ou da parede livre posterior do átrio, são problemas potencialmente letais.

Biópsia Endomiocárdica

Os procedimentos de biópsia endomiocárdica usam o acesso venoso da veia jugular interna ou da veia femoral para inserir um biótomo de metal flexível, a fim de obter de quatro a seis pedaços de 1 mm^3 do miocárdio ventricular direito. Há duas indicações definitivas para biópsia endomiocárdica: o monitoramento de rejeição de transplante cardíaco (Cap. 82) e a detecção de cardiotoxicidade de antraciclina (Cap. 60). Outras indicações em determinados pacientes incluem o diagnóstico de cardiomiopatia e miocardite e a diferenciação entre cardiomiopatias restritiva e constritiva.

Outros Procedimentos

A pericardiocentese (Cap. 77) e a angioplastia coronariana (Cap. 74) são realizadas no laboratório de hemodinâmica para as indicações específicas. Outros procedimentos incluem a valvuloplastia com balão e a substituição da válvula aórtica transcateter para as válvulas cardíacas estenóticas (Cap. 75)[4] e o fechamento de uma comunicação interatrial ou do forame oval patente (Cap. 69), que é confirmado pelas saturações típicas de oxigênio detectadas no cateterismo.

Referência de Grau A

A1. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2481–2489.

A2. Mehta SR, Jolly SS, Cairns J, et al. Effects of radial versus femoral artery access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2490–2499.

A3. Koc F, Ozdemir K, Altunkas F, et al. Sodium bicarbonate versus isotonic saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with diabetes mellitus undergoing coronary angiography and/or intervention: a multicenter prospective randomized study. *J Investig Med*. 2013;61:872–877.

A4. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). Circulation. 2011;124:1250-1259.

A5. Leoncini M, Toso A, Maioli M, et al. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:71–79.

A6. Han Y, Zhu G, Han L, et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:62–70.

Referências Gerais

1. Patel MR, Bailey SR, Bonow RO, et al. ACCF/SCAI/AATS/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCCM/SCCT/SCMR/STS 2012 appropriate use criteria for diagnostic catheterization: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1995–2027.
2. Nishimura RA, Carabello BA. Hemodynamics in the cardiac catheterization laboratory of the 21st century. *Circulation*. 2012;125:2138–2150.
3. Meier P, Hemingway H, Lansky AJ, et al. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012;33:614–621.

4. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:e1–e132.

58

Insuficiência cardíaca: fisiopatologia e diagnóstico

Christopher M. O'Connor

Joseph G. Rogers

Definição

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica que ocorre quando anomalias na estrutura e na função do miocárdio prejudicam o débito cardíaco ou diminuem o enchimento dos ventrículos. Características da síndrome de insuficiência cardíaca incluem dispneia (falta de ar), fadiga, retenção de líquidos, desempenho de exercício prejudicado e edema. A congestão pulmonar é uma característica comum, mas não universal e, assim, o termo *insuficiência cardíaca congestiva* já não é mais utilizado.

Epidemiologia

O risco de um paciente desenvolver insuficiência cardíaca é de pelo menos 20% para os americanos e 25% para os europeus.[1] Embora essas incidências cumulativas tenham permanecido estáveis nos últimos trinta anos, a prevalência de insuficiência cardíaca aumentou devido à melhora da sobrevida no longo prazo dos pacientes com isquemia e outras formas de doença cardíaca, bem como em consequência da forte associação entre insuficiência cardíaca e idade avançada.[2] Por exemplo, mais de 10% da população com mais de 80 anos apresenta insuficiência cardíaca, e os pacientes vivem progressivamente mais tempo com insuficiência cardíaca clínica. Atualmente, nos Estados Unidos, mais de 5 milhões de pacientes têm insuficiência cardíaca clínica, gerando, por ano, mais de um milhão de hospitalizações. A insuficiência cardíaca é a principal causa de hospitalização de pacientes com mais de 65 anos. Assim que um paciente é hospitalizado por insuficiência cardíaca, o risco de voltar a se hospitalização em trinta dias é de 25%, com 10% de risco de mortalidade em trinta dias após a alta. Embora a sobrevida tenha melhorado, as taxas de mortalidade absolutas por insuficiência cardíaca permanecem em cerca de 50%, no prazo de cinco anos após o diagnóstico.

Cerca de 40% a 50% dos pacientes com insuficiência cardíaca apresentam fração de ejeção preservada. Se comparados com os pacientes que apresentam insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, os pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada tendem a ser mais velhos, com prevalência de mulheres que têm história prévia de hipertensão e diabetes. A taxa de mortalidade de pacientes com fração de ejeção preservada é um pouco inferior à taxa de pacientes com fração de ejeção reduzida, porém é ainda maior que para a correspondente população ajustada à idade.[3] As taxas de hospitalização e de outra hospitalização são semelhantes nos pacientes com insuficiência cardíaca, independentemente de suas frações de ejeção.

Disparidades

Os afro-americanos apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca em comparação com os americanos brancos e também são hospitalizados com mais frequência.[4] Apresentam ainda uma taxa de mortalidade similarmente elevada em comparação com as populações brancas. As razões para tais disparidades são multifatoriais e incluem diferenças na etiologia da insuficiência cardíaca, prevalências de comorbidades, situação socioeconômica e resposta às terapias.

Os hispânicos representam um número crescente de pacientes com insuficiência cardíaca nos Estados Unidos. Embora, atualmente, estudos realizados em ampla escala sejam limitados, dados preliminares sugerem que essa população é particularmente vulnerável à insuficiência cardíaca.

Classificação

A classificação de insuficiência cardíaca considera o estado e a progressão da doença, grau de intolerância ao exercício (Cap. 51), medição da função cardíaca pela fração de ejeção e sua etiologia.[5] Nessa primeira abordagem, a insuficiência cardíaca é classificada por sua progressão através de quatro estágios, de pré-doença a sintomas avançados (Fig. 58-1). A segunda abordagem avalia o estado funcional por sistemas de classificação, tais como a classificação da *New York Heart Association*, o sistema da *Canadian Cardiovascular Society* ou outros validados para a medição da tolerância ao exercício (Tabela 51-5). O estado funcional é a forma mais adequada para se compreenderem a limitação do paciente e o impacto da insuficiência cardíaca na qualidade de vida. Correlaciona-se, ainda, com o prognóstico e, muitas vezes, é usado como objetivo secundário nos ensaios clínicos. A terceira abordagem é a medição da fração de ejeção. Esse método, geralmente obtido por ecocardiografia (Cap. 55), dicotomiza os pacientes com insuficiência cardíaca como tendo uma fração de ejeção reduzida (< 50%) ou preservada. Essa simples classificação dicotômica ajuda na compreensão do processo fisiopatológico subjacente do paciente e na identificação das estratégias terapêuticas apropriadas. A classificação baseada na etiologia, em geral isquêmica *versus* não isquêmica (Cap. 60), é útil para orientar a avaliação diagnóstica na seleção de estratégias terapêuticas. A caracterização fenotípica aprofundada é foco de investigação em curso.[6]

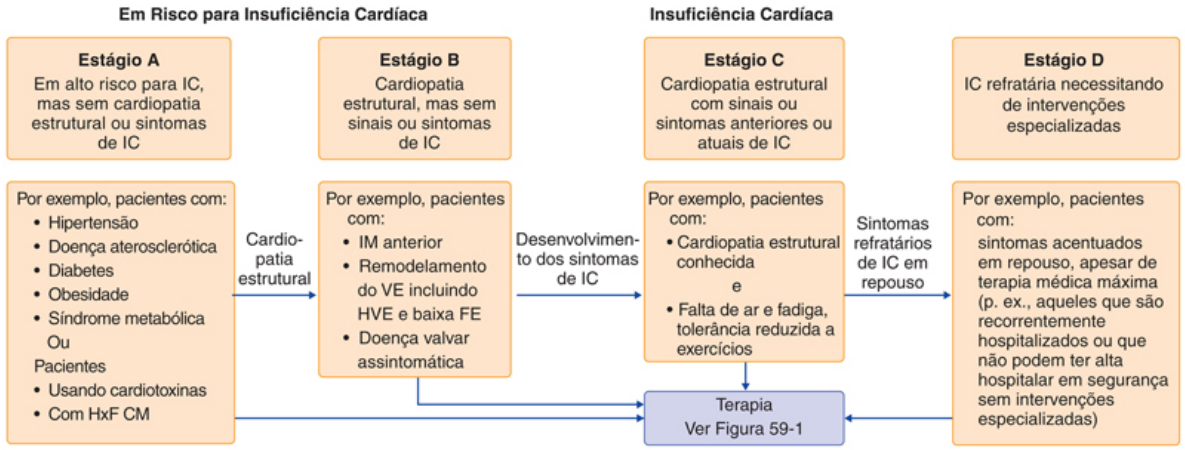

FIGURA 58-1 Estágios de insuficiência cardíaca.
FE = fração de ejeção; HxF CM = história familiar de cardiomiopatia; IC = insuficiência cardíaca; VE = ventrículo esquerdo; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; IM = infarto do miocárdio. (Modificado de Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure]. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:e1-e82.)

Causas de Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca apresenta numerosas causas (Tabela 58-1). Nos Estados Unidos e em outros países desenvolvidos, a doença arterial coronariana causa cerca de 70% dos casos de insuficiência cardíaca, geralmente relacionados com infarto do miocárdio (Cap. 73). Embora a hipertensão seja a segunda principal causa de insuficiência cardíaca nos países ocidentais desenvolvidos, representa a principal causa de insuficiência cardíaca em muitos países em desenvolvimento. Doenças do miocárdio (Cap. 60), das válvulas (Cap. 75) e do pericárdio (Cap. 77), bem como endocrinopatias, anomalias metabólicas e condições genéticas, podem causar insuficiência cardíaca. A quimioterapia (p. ex., antraciclinas e trastuzumabe; Cap. 179) e a radioterapia torácica (Cap. 20) podem danificar o músculo cardíaco. Disfunção miocárdica reversível resultante de exposição a toxinas (p. ex. cocaína [Cap. 34] e ingestão excessiva de álcool [Cap. 33]), taquicardia persistente (Caps. 64 e 65) e estresse mental/emocional grave (p. ex., cardiomiopatia de Takotsubo [Cap. 60]), podem causar uma disfunção ventricular que se resolve após a remoção da etiologia incitante.

Tabela 58-1

Causas de Insuficiência cardíaca

Doença arterial coronariana, infarto do miocárdio prévio ou lesão isquêmica
Hipertensão
Distúrbios familiares e genéticos, incluindo cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia hipertrófica, doenças de armazenamento e distrofias musculares
Doença valvar: estenose ou regurgitação valvar
Lesão tóxica/induzida por drogas, incluindo quimioterapia prévia
Processos infiltrativos, como sarcoidose, amiloide e hemocromatose (*i. e.*, cardiomiopatias restritivas)
Disfunção relacionada com a arritmia, incluindo cardiomiopatia induzida por contrações ventriculares prematuras e disfunção relacionada com taquiarritmias atriais
Cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica
Doença cardíaca pulmonar, incluindo *cor pulmonale*
Agentes infecciosos, incluindo infecções virais e doença de Chagas
Processos miocárdicos imunologicamente mediados
Derivação (*shunting*): intracardíaca ou extracardíaca, incluindo fístula arteriovenosa
Pericardite constritiva (*i. e.*, processos não miocárdicos)
Alterações relacionadas com a idade
Distúrbios nutricionais, tais como o beribéri
Estados de alto débito, como anemia crônica e tirotoxicose

Os mecanismos fisiopatológicos relativos que contribuem para a carga de insuficiência cardíaca variam em função da região do mundo. Por exemplo, as causas infecciosas, como cardiomiopatia chagásica (Cap. 60), são prevalentes nas Américas Central e do Sul. A doença valvar reumática é uma causa comum de insuficiência cardíaca nos países em desenvolvimento, embora seja pouco frequente nos países desenvolvidos.

Devido ao grande número de possíveis causas de insuficiência cardíaca, a identificação dos fatores contribuintes primários pode apresentar desafios diagnósticos para o clínico. Além disso, uma descompensação aguda da insuficiência cardíaca pode estar relacionada ao agravamento da causa primária, a um novo problema cardíaco ou pulmonar, à influência de condições cardíacas que exigem maior débito cardíaco ou à pobre adesão a terapias que, de outro modo, apresentam sucesso (Tabela 58-2). Como resultado, uma abordagem sistemática à avaliação clínica é fundamental. Alguns pacientes apresentarão insuficiência cardíaca descompensada, o que requer hospitalização, enquanto outros terão insuficiência cardíaca como comorbidade importante durante a hospitalização por outro problema.

Tabela 58-2

Fatores que podem precipitar descompensação aguda de insuficiência cardíaca

Isquemia ou infarto do miocárdio
Arritmias
Agravamento da hipertensão
Agravamento da regurgitação mitral ou tricúspide
Iniciação de medicamentos que agravam a insuficiência cardíaca (antagonistas do cálcio, β-bloqueadores, anti-inflamatórios não esteroides, agentes anti-arrítmicos)
Interrupção da terapia (não cumprida pelo paciente ou iniciada pelo médico)
Indiscrição dietética
Sobrecarga de volume iatrogênica (transfusão, administração de líquidos)
Consumo de álcool
Atividade aumentada
Febre e infecção
Anemia
Anormalidades tireoidianas
Exposição a elevadas altitudes
Gravidez

Fisiopatologia

Uma série de fatores contribuem para o desenvolvimento e a progressão fisiopatológica da insuficiência cardíaca (Tabela 58-3). A contribuição relativa desses mecanismos distintos para as manifestações fisiopatológicas globais da insuficiência cardíaca (Fig. 58-2) varia em cada paciente.

Tabela 58-3

Mecanismos fisiopatológicos de insuficiência cardíaca

Hemodinâmicos
Neuro-hormônios
Interações cardiorrenais
Anormalidades do trânsito de cálcio
Morte celular
Genética do miocárdio

FIGURA 58-2 Fisiopatologia da insuficiência cardíaca.
Os fatores contribuintes e exacerbantes para o processo fisiopatológico da insuficiência cardíaca.

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

O dogma central da contribuição da hemodinâmica para insuficiência cardíaca é que uma anormalidade da função do miocárdio é responsável pela falência do coração em bombear sangue a uma taxa proporcional às exigências dos tecidos metabolizantes, ou que possa fazê-lo apenas no contexto de elevadas pressões de preenchimento cardíaco.[7] Em corações insuficientes, um aumento na carga hemodinâmica causa regulação mal-adaptativa das vias neuro-hormonais que reduzem a contratilidade muscular intrínseca (Cap. 53), em parte devido à remodelação ventricular. A estrutura da matriz extracelular do coração desempenha papel crucial no suporte ventricular e na função global da bomba. A fibrose de substituição após lesão miocárdica (p. ex., infarto do miocárdio, exposição a toxinas ou ativação crônica do sistema renina-angiotensina-aldosterona) aumenta o conteúdo em tecido conjuntivo e prejudica ainda mais a função de bomba (Cap. 53). Várias vias neuro-hormonais foram identificadas como reguladoras da fibrose miocárdica, incluindo aldosterona, metaloproteinases de matriz, inibidores de tecido de metaloproteinases (TIMPS), TNF-alfa e ST2.

Os mecanismos neuro-humorais enfatizam a importância do sistema nervoso adrenérgico no desenvolvimento e na progressão da disfunção ventricular esquerda. A ativação inicial do sistema nervoso simpático resulta, provavelmente, de uma pressão de pulso reduzida, que ativa os barorreceptores arteriais. A evidência para sua ativação vem de elevados níveis de norepinefrina circulante, registros diretos no nervo simpático demonstrando atividade aumentada e liberação aumentada de norepinefrina por vários órgãos, incluindo o coração. Elementos do sistema renina-angiotensina-aldosterona são ativados relativamente cedo na insuficiência cardíaca. O mecanismo presuntivo de indução inclui hipoperfusão renal, estimulação do sistema β-adrenérgico e hiponatremia. A ativação dos sistemas adrenérgico e renina-angiotensina-aldosterona estimula o coração insuficiente, causando, ainda, vasoconstrição periférica e retenção de sódio e fluídos. O resultado inicial é a melhora na circulação e na perfusão dos órgãos vitais. No entanto, com o tempo, a ativação prolongada desses sistemas provoca uma remodelação mal-adaptativa do ventrículo esquerdo e mais disfunção. Além disso, o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona são corregulados de tal modo que a atividade aumentada em cada via estimula aumento simultâneo no outro. À medida que a função cardíaca vai-se deteriorando, a capacidade de resposta à norepinefrina diminui, como evidenciado pela dessensibilização do barorreceptor e pela *downregulation* dos receptores adrenérgicos cardíacos. Essa dessensibilização pode estimular ainda mais as respostas simpáticas. Quando a vasoconstrição excessiva deprime a função ventricular esquerda, a retenção de sódio aumenta as já elevadas pressões de enchimento ventriculares. Como resultado, a insuficiência cardíaca se caracteriza por hipoperfusão associada a hipervolemia. Os efeitos deletérios da vasoconstrição e da retenção de volume são características importantes das síndromes clínicas de insuficiência cardíaca.

Os peptídeos natriuréticos podem contrabalancear as ações de vasoconstrição e de retenção de sódio do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, causando tanto vasodilatação arterial e venosa quanto natriurese e diurese. Semelhante a outras vias neuro-hormonais ativadas na insuficiência cardíaca, o grau de ativação da via natriurética está associado a resultados adversos nos pacientes, incluindo risco de hospitalização e morte. Os efeitos de reequilíbrio favoráveis das vias natriuréticas sugerem que mais estimulação ou administração de hormônios natriuréticos exógenos podem melhorar os sinais, sintomas e resultados da insuficiência cardíaca. No entanto, a infusão intravenosa do peptídeo natriurético recombinante nesiritida não fornece benefício clínico significativo.[A1]

Muitos pacientes com insuficiência cardíaca apresentam níveis elevados de endotelina e arginina vasopressina. A arginina vasopressina induz a vasoconstrição através do receptor vascular (V_1) e reduz a depuração de água livre através do receptor tubular renal (V_2). A endotelina provoca vasoconstrição prolongada, reduções na

filtração glomerular e constrição arteriolar pulmonar. Embora tanto a endotelina quanto a vasopressina sejam alvos atraentes para terapia, ensaios clínicos com antagonistas desses sistemas foram negativos, indicando, assim, que a interdição na ativação neuro-hormonal não é uniformemente benéfica.

Mecanismos cardiorrenais enfatizam o papel da disfunção renal no agravamento da insuficiência cardíaca, com ambos os órgãos contribuindo para a retenção de sódio e água. Na maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica, os rins são anatômica e estruturalmente normais, mas a congestão venosa passiva e a perfusão renal reduzida levam ao agravamento da função renal e a um ciclo vicioso de disfunção progressiva de ambos os sistemas de órgãos. A insuficiência renal compromete a capacidade de utilizar inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona para tratar insuficiência cardíaca.

O trânsito anormal de cálcio reduz o teor de cálcio no retículo sarcoplasmático cardíaco em consequência do vazamento diastólico através dos receptores de rianodina alterados. O teor de cálcio reduzido do retículo sarcoplasmático altera as interações de contração entre a miosina e os miofilamentos de actina cardíacos. Além disso, a perda de função das bombas SERCA2a cardíacas (*sarcoendoplasmic reticulum calcium transport* ATPase 2a), que são responsáveis pela remoção de cálcio citoplasmático, afeta o relaxamento ventricular e causa disfunção diastólica.

Em todas as formas de insuficiência cardíaca, uma variedade de fatores de estresse (p. ex., níveis neuro-hormonais elevados, ativação adrenérgica, mecanismos inflamatórios e exposição a toxinas) aumenta a morte celular. Níveis séricos elevados de muitas citocinas pró-inflamatórias (incluindo o fator de necrose tumoral-α, interleucina-1β e interleucina-6) podem induzir disfunção contrátil, fibrose miocárdica e necrose dos miócitos, talvez por mediar algumas das respostas deletérias das catecolaminas e angiotensina II. A morte celular também é uma causa de insuficiência cardíaca após infarto do miocárdio.

Taquicardia persistente (p. ex., fibrilação atrial com resposta ventricular rápida) também pode resultar de insuficiência cardíaca, presumivelmente relacionada à estimulação hiperadrenérgica crônica. Em alguns pacientes, a resposta taquicárdica à insuficiência cardíaca pode, por si só, contribuir para o agravamento da insuficiência cardíaca. Essas formas de insuficiência cardíaca podem ser reversíveis, dependendo da contribuição relativa da taquicardia para a disfunção miocárdica subjacente.

Mutações genéticas são cada vez mais identificadas como importantes mediadores de anormalidades estruturais e funcionais cardíacas ligadas à insuficiência cardíaca (Tabela 60-2). A maior parte das cardiomiopatias familiares, e as que são herdadas de forma autossômica dominante, estão relacionadas a defeitos no citoesqueleto ou proteínas nucleares. A cardiomiopatia hereditária também está associada a distrofias musculares e doenças infiltrativas como hemocromatose e distúrbios mitocondriais.

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

O mecanismo fisiopatológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada é complexo e inclui alterações na estrutura e na função cardíaca, anormalidades vasculares, disfunção terminal de órgão e comorbidades inter-relacionadas (Tabela 58-4). Em tese, a disfunção diastólica na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada pode resultar do aumento na rigidez ventricular esquerda devido a hipertrofia e fibrose intersticial, bem como do relaxamento ventricular esquerdo anormal devido à disfunção no trânsito de cálcio. Embora existam muitas causas potenciais de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, a maioria dos pacientes apresenta hipertensão prévia ou atual; a hipertrofia e a fibrose ventricular esquerda resultante são responsáveis pelo aumento na rigidez da câmara. A doença cardíaca isquêmica também pode contribuir para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, em virtude da fibrose subendotelial ou como resultado de disfunção isquêmica intermitente. Com frequência, o *diabetes melito* está presente, em especial nas mulheres. A idade, por si só, é um fator predisponente crucial porque provoca a perda de miócitos (apoptopse), fibrose aumentada com deslocamento para formas mais rígidas de colágeno e perda de complacência vascular.

Tabela 58-4

Contribuições para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Hipertrofia ventricular esquerda
Hipertensão
Fibrose miocárdica
Fibrose subendotelial (de isquemia intermitente, especialmente com diabetes)
Rigidez arterial
Disfunção endotelial

O relaxamento miocárdico é um processo dependente de trifosfato de adenosina. Processos que interferem no metabolismo energético miocárdico (p. ex., isquemia) comprometem o relaxamento miocárdico. Essas alterações resultam em complacência ventricular reduzida e pressões de enchimento elevadas. Pressões de enchimento elevadas aumentam a pressão capilar pulmonar e contribuem para a sensação de dispneia. A função diastólica pode permanecer assintomática durante anos, mas aumento da idade, disfunção renal, hipertensão e disfunção ventricular esquerda progressiva estão associados ao desenvolvimento dos sintomas de insuficiência cardíaca. O perfil hemodinâmico em repouso na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada é frequentemente normal, mas perturbações fisiológicas como taquicardia ou exercício resultam no aumento exagerado das pressões de enchimento. Esse fenômeno é responsável pela degradação acentuada de esforço visualizada nessa síndrome. Além disso, uma vez que a contração atrial é responsável por uma porcentagem desproporcionalmente elevada do enchimento diastólico de um ventrículo não complacente, a fibrilação atrial (*i. e.*, a perda de contração atrial) pode agravar, de forma severa, os sintomas dos pacientes. Anormalidades no relaxamento ventricular e rigidez do miocárdio limitam o enchimento ventricular, para que os pacientes possam ter uma janela estreita de volume ótimo de líquido. A sobrecarga de volume modesto pode exacerbar substancialmente os sintomas de dispneia, e a diurese terapêutica pode precipitar os sintomas de hipotensão devido ao subenchimento ventricular. Embora a disfunção diastólica possa ocorrer isoladamente como insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, a maioria dos pacientes com disfunção diastólica significativa também apresenta disfunção sistólica.[8] Em consequência, é preferível caracterizar os pacientes como tendo insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, e não com insuficiência cardíaca sistólica ou diastólica.

Manifestações clínicas

O diagnóstico de insuficiência cardíaca pode ser aparente quando os pacientes se apresentam com sintomas clássicos de falta de ar em combinação com exame clínico consistente com sobrecarga de volume. Uma história prévia de infarto do miocárdio ou hipertensão pobremente controlada deve aumentar a suspeita do clínico para esse diagnóstico. Em contraste, o diagnóstico pode ser falho ou estar atrasado em pacientes que experimentam um curso mais insidioso, com sintomas vagos, como fadiga e intolerância ao exercício. A utilização de biomarcadores como os peptídeos natriuréticos aumentou, de forma significativa, o rendimento do diagnóstico nos últimos anos.

A avaliação de um paciente com suspeita de insuficiência cardíaca deve ser realizada de forma organizada (Fig. 58-3 e Tabela 58-5).

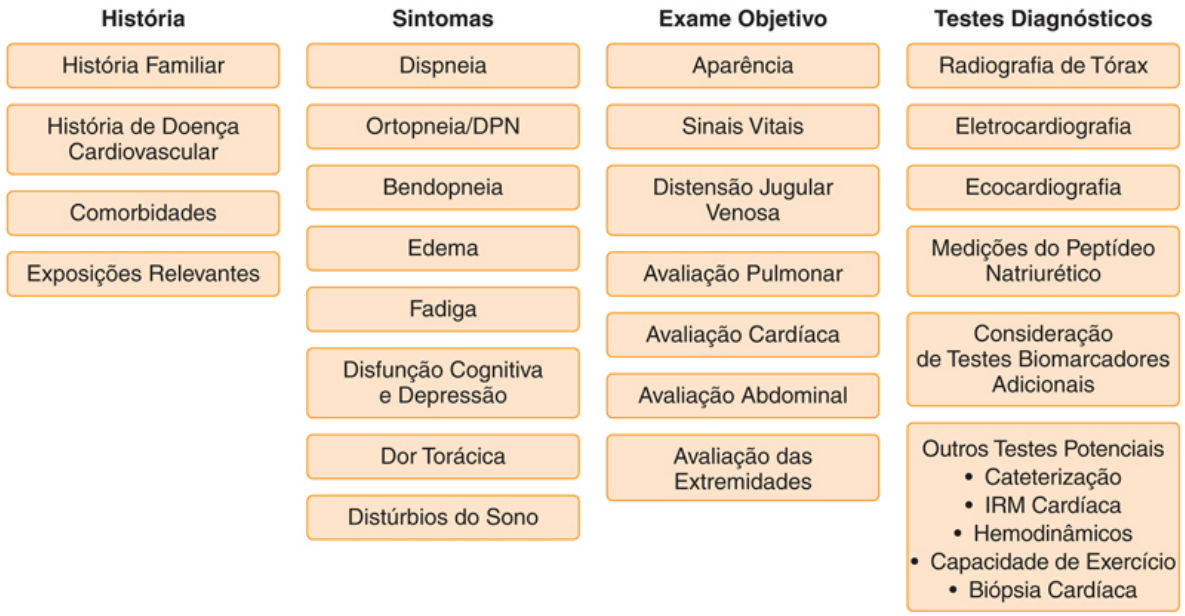

FIGURA 58-3 Avaliação diagnóstica da insuficiência cardíaca.
Os vários componentes da avaliação diagnóstica dos pacientes com insuficiência cardíaca são apresentados, desde a história, os sintomas e o exame físico até os testes diagnósticos. IRM = imagem de ressonância magnética; DPN = dispneia paroxística noturna.

Tabela 58-5

Abordagem ao diagnóstico da insuficiência cardíaca

Obter história e exame físico para identificar distúrbios ou comportamentos que possam causar ou agravar a insuficiência cardíaca.
Obter história familiar para ajudar no diagnóstico de causas familiares de insuficiência cardíaca.
Avaliar o estado de volume e sinais vitais em cada encontro.
Pacientes com suspeita de início ou insuficiência cardíaca aguda devem ser submetidos a uma radiografia de tórax para avaliar o tamanho do coração e a congestão pulmonar, bem como para detectar outras doenças que possam causar ou contribuir para os sintomas do paciente.
Um eletrocardiograma com 12 derivações deve ser obtido em todos os pacientes com insuficiência cardíaca.
Deve-se realizar ecocardiografia durante a avaliação inicial dos pacientes com insuficiência cardíaca para avaliar a função ventricular e a função valvar.
A medição dos peptídeos natriuréticos é recomendada nos seguintes casos: Para auxiliar no diagnóstico de insuficiência cardíaca de pacientes em ambulatório com dispneia, bem como naqueles com uma possível insuficiência cardíaca aguda, especialmente no contexto de diagnóstico incerto. Para estabelecer o prognóstico ou a gravidade da doença na insuficiência cardíaca.
A avaliação inicial de pacientes com insuficiência cardíaca deve incluir hemograma completo, exame de urina e função renal, eletrólitos do soro, glicose e perfil lipídico, testes de função hepática e hormônio estimulante da tireoide.
O monitoramento hemodinâmico é recomendado para orientar a terapia em pacientes que têm dificuldade respiratória ou evidência clínica de perfusão prejudicada, nos quais a adequação ou o excesso de pressões intracardíaca de enchimento não podem ser determinados a partir de uma avaliação clínica.

Modificado de Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-e239.

Sintomas

Dispneia

A dispneia (Cap. 83) é o sintoma mais comum, porém inespecífico, de insuficiência cardíaca, porque os pacientes com doença pulmonar predominante ou anemia podem apresentar sintomas semelhantes. Na maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca, a dispneia está presente apenas com a atividade. É o motivo mais comum para os pacientes procurarem cuidados para insuficiência cardíaca, tanto durante o estado crônico como na insuficiência cardíaca aguda descompensada. A causa mais importante de dispneia é a congestão pulmonar que aumenta a acumulação de líquido intersticial ou intra-alveolar, reduz a complacência pulmonar e aumenta o trabalho da respiração (Fig. 58-4). O alívio da dispneia é o objetivo terapêutico primário do tratamento da insuficiência cardíaca. A dispneia pode ser quantificada e monitorada por uma escala de dispneia de Likert validada, que, em geral, consiste em uma demarcação de cinco ou sete pontos que incita os pacientes a avaliarem seu grau de melhoria da linha basal, variando de acentuadamente melhor a acentuadamente pior, ou uma escala analógica visual, que leva os pacientes a avaliarem seu nível de dificuldade respiratória num espectro vertical de 0 na parte inferior a 100 na parte superior, sendo 100 a melhor capacidade de respirar e 0 a pior dispneia. A melhora da dispneia representa um resultado importante relatado pelo paciente, estando a dispneia mais grave associada a piores resultados intra-hospitalares e pós-alta.

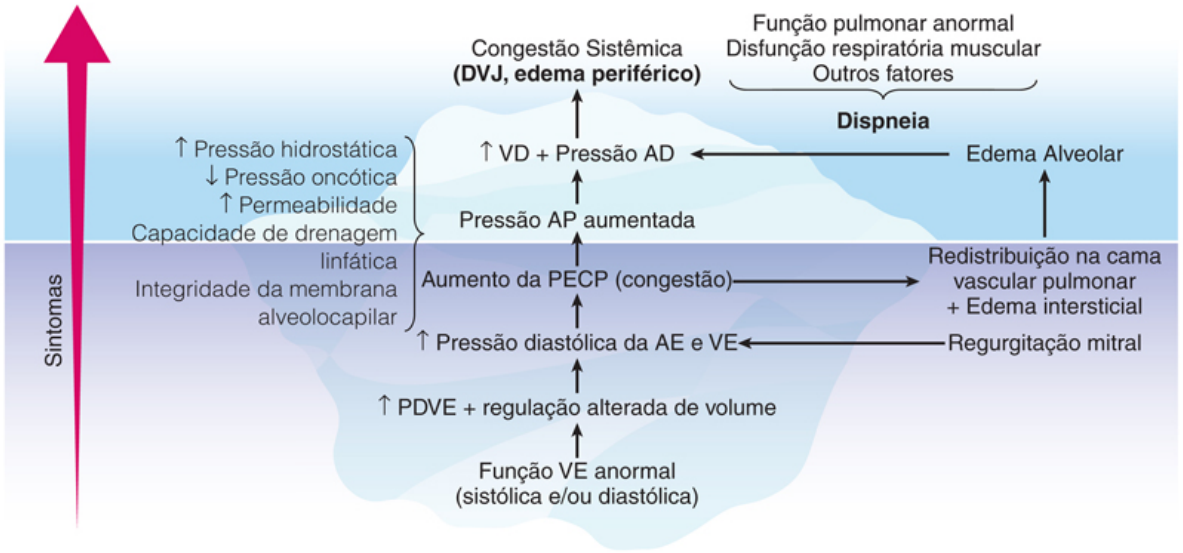

FIGURA 58-4 Papel da congestão na insuficiência cardíaca.
DVJ = distensão venosa jugular; AE = atrial esquerda; VE = ventricular esquerda; PDVE = pressão diastólica ventricular esquerda; AP = arterial pulmonar; PECP = pressão capilar pulmonar; AR = atrial direita; RV = ventricular direita. (De Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:423-433.)

Quando a dispneia ocorre em posição reclinada, é chamada de *ortopneia*. Esse sintoma é mais comumente eliciado ao se perguntar aos pacientes sobre sua respiração enquanto tentam permanecer deitados durante a noite. A ortopneia surge como resultado do aumento do retorno venoso das extremidades e da circulação esplâncnica para a circulação central com alterações na postura. O aumento da pré--carga ventricular aumenta as pressões hidrostática capilar pulmonar e venosa. A ortopneia é normalmente classificada por uma escala ordinal com base no número de travesseiros que um paciente necessita para dormir confortavelmente sem falta de ar. Pacientes com ortopneia proeminente podem relatar incapacidade de dormir na cama, acomodando-se melhor em uma cadeira. A ortopneia é um sintoma específico de insuficiência cardíaca e correlaciona-se bem com a severidade da congestão pulmonar.

A bendopneia é definida como uma dispneia grave que ocorre enquanto o indivíduo se curva (“*bending over*”). O mecanismo da bendopneia está mal definido, mas aparenta ser relacionado com aumentos na pressão de enchimento ventricular esquerdo durante o ato de se curvar, em pacientes com elevações de base na pressão capilar pulmonar.[9] Parece haver uma associação entre bendopneia e incompatibilidade de base das pressões de enchimento dos lados esquerdo e direito (*i. e.*, pressão de encravamento elevada desproporcionalmente à pressão atrial direita). O espectro clínico desse sintoma e sua relação com os resultados não são bem compreendidos, porém alguns dados recentes sugerem que esse sintoma pode ser mais comum do que anteriormente reconhecido.

A *dispneia paroxística noturna* é uma falta de ar aguda e severa que acorda o paciente do sono. Esses sintomas devem ser distinguidos dos períodos de apneia relacionados a distúrbios respiratórios do sono (Cap. 100). A dispneia paroxística noturna manifesta-se habitualmente cerca de uma hora após o paciente ir dormir e começa a diminuir logo após o despertar. Resulta de um aumento do retorno venoso e da mobilização do líquido intersticial da circulação esplâncnica e das extremidades inferiores, com acumulação de edema alveolar. É relativamente incomum, porém quase sempre representa insuficiência cardíaca grave, e parece estar associada ao aumento da mortalidade.

Fadiga

A fadiga, que é um dos sintomas mais comuns da insuficiência cardíaca, ocorre em mais de 90% dos pacientes. Embora seja difícil quantificar a fadiga, não sendo um sintoma específico de insuficiência cardíaca, sua gravidade está associada ao prognóstico. Como resultado, os clínicos devem prestar cuidadosa atenção a esse sintoma, como uma manifestação oculta de insuficiência cardíaca.

Dor Torácica

A dor torácica (Cap. 51) pode ser mediada por isquemia do miocárdio de doença arterial coronariana subjacente, mas também pode ocorrer em pacientes sem doença coronária obstrutiva, devido ao aumento do estresse da parede, que é proporcional ao grau de dilatação ventricular esquerda. Pacientes que apresentam insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e hipertrofia ventricular esquerda podem desenvolver dor torácica por incompatibilidade na entrega de oxigênio diante das necessidades. A dor torácica na cardiopatia amiloide ocorre quando a deposição de proteína amiloide na camada medial das arteríolas do miocárdio causa isquemia transitória.

Caquexia Cardíaca

Pacientes com insuficiência cardíaca podem desenvolver sintomas constitucionais, incluindo náuseas, vômitos, anorexia e dor abdominal difusa. A perda muscular é uma comorbidade frequente entre pacientes com insuficiência cardíaca crônica avançada.[10] Em alguns pacientes, esses sintomas podem causar perda de massa muscular e de peso significativa, denominada caquexia cardíaca, que está associada a um prognóstico muito pobre. Em muitos pacientes, esses sintomas surgem de insuficiência cardíaca direita proeminente e congestão venosa passiva resultante na vasculatura abdominal ou no fígado. Em alguns pacientes, a regurgitação tricúspide severa é um fator contribuinte. Em pacientes com congestão hepática significativa, a dor abdominal pode estar localizada no quadrante superior direito, podendo haver ainda icterícia. O grupo de pacientes com maior probabilidade de experienciar esses sintomas inclui aqueles com insuficiência cardíaca direita proeminente. Quando os pacientes apresentam esse sintoma complexo, incluindo sensibilidade aumentada no quadrante superior direito devido à congestão hepática, esses sintomas de insuficiência cardíaca podem, de início, ser falsamente atribuídos à doença da vesícula biliar (Cap. 155) ou a outras doenças abdominais. Em pacientes com choque cardiogênico avançado (Cap. 107), a dor abdominal severa pode ser um sinal particularmente sinistro de isquemia abdominal (Cap. 143).

Disfunção Cognitiva e Distúrbios do Humor

A disfunção cognitiva (Cap. 402) é comum, especialmente nos pacientes idosos com insuficiência cardíaca. A confusão pode ser uma manifestação de agravamento da insuficiência cardíaca, relacionada à hipotensão relativa precipitada pelos medicamentos utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca ou de uma complicação específica de um fármaco individual, como um β-bloqueador. Embora a função intrínseca do cérebro em si não seja afetada na maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca, a hipoperfusão cerebral na insuficiência cardíaca avançada pode provocar alterações de memória, limitar a capacidade de atenção e alterar a atividade mental.

Sintomas depressivos (Cap. 397) podem ocorrer em até 25% dos pacientes com insuficiência cardíaca. Esses sintomas podem ser detectados por questões simples, como as do módulo de depressão do *Patient Health Questionnaire* (Cap. 24), que apresenta 80% de valor preditivo para depressão e está associado a piores resultados nos pacientes com insuficiência cardíaca.

Distúrbios do Sono

Distúrbios respiratórios do sono são observados em mais de 70% dos pacientes com insuficiência cardíaca e estão associados ao aumento de morbidade e mortalidade. Os padrões de distúrbios respiratórios do sono incluem apneia obstrutiva do sono (Cap. 100) e apneia central do sono/respiração de Cheyne-Stokes (Cap. 86). Os pacientes podem apresentar os dois tipos, e a proporção relativa de cada tipo varia de acordo com a severidade da insuficiência cardíaca e seu tratamento. O movimento de líquido rostral noturno desde as extremidades inferiores dos pacientes com insuficiência cardíaca pode agravar a apneia obstrutiva do sono. A apneia central do sono deve-se, em parte, à instabilidade dos sistemas de controle ventilatório na insuficiência cardíaca.

Os distúrbios respiratórios crônicos do sono também causam uma série de transtornos que podem precipitar ou exacerbar a insuficiência cardíaca. Os distúrbios respiratórios do sono aumentam a pressão sanguínea e o risco de arritmias.

Sintomas dos distúrbios respiratórios do sono incluem hipersonolência, asfixia ou ofegar durante o sono, despertares recorrentes, sono não reparador, fadiga diurna e concentração ou memória prejudicadas. Pode ser difícil distinguir esses sintomas de outros sintomas da insuficiência cardíaca, incluindo o sono não reparador devido à ortopneia e à dispneia paroxística noturna. Dados preliminares sugerem que atenção ao diagnóstico e tratamento dos distúrbios relacionados ao sono com ventilação de pressão positiva melhoram a qualidade de vida em alguns pacientes com insuficiência cardíaca.

Exame Físico

Um exame físico cuidadosamente realizado é fundamental para se chegar a um diagnóstico preciso, para avaliar as condições comórbidas adicionais e para começar a estimar o prognóstico.

Aparência e Sinais Vitais

A aparência geral do paciente pode fornecer detalhes relacionados à acuidade e à gravidade da insuficiência cardíaca. Pacientes com sintomas severos podem estar pálidos ou diaforéticos e incapazes de dizer frases completas. Em circunstâncias extremas, podem ser incapazes de se reclinarem na cama, devido a dispneia severa ou edema pulmonar. A frequência cardíaca pode estar elevada (> 100 batimentos por minuto), e contrações ventriculares prematuras ou arritmias atriais são comuns. Cerca de 30% dos pacientes com insuficiência cardíaca têm fibrilação atrial (Cap. 64). *Pulsus alternans* (amplitude alternante de batimentos sucessivos) é um sinal incomum, mas virtualmente diagnóstico, de insuficiência cardíaca avançada. A pressão sanguínea geralmente é normal ou elevada, mas pode ser baixa (pressão arterial sistólica < 90 mm Hg) na insuficiência cardíaca avançada de baixo débito. A pressão arterial, historicamente, tem sido identificada como um importante marcador de prognóstico (*i. e.*, pressão arterial superior está associada a melhores resultados no longo prazo), mas esses dados associados podem não ser aplicáveis a todos os subgrupos de pacientes, especialmente os idosos. Uma pressão de pulso estreita (p. ex., < 30 a 35 mm Hg) também indica insuficiência cardíaca mais grave. O peso deve ser avaliado e comparado com o peso seco conhecido do paciente ou com a trajetória recente de peso. A avaliação do peso não só ajuda o clínico a avaliar a gravidade da sobrecarga de volume, como também pode ajudar na quantificação do grau de caquexia cardíaca. A frequência respiratória deve ser medida. Tanto frequências baixas como altas podem ser visualizadas na insuficiência cardíaca. De igual modo, tanto hipotermia como hipertermia podem ser informativas de choque iminente ou de causas secundárias de insuficiência cardíaca.

Veias Jugulares

O exame das veias jugulares é uma parte essencial do exame físico na insuficiência cardíaca (Cap. 51), tanto inicialmente como de forma seriada.[11] O paciente deve ser colocado em posição parcialmente reclinada, com o pescoço virado para a esquerda. A cabeça do paciente deve repousar no travesseiro para limitar a tensão nos músculos cervicais, que poderiam obscurecer a visualização das pulsações venosas (Fig. 51-2). O método ideal para a medição consiste em quantificar em centímetros de água (normal = 8 cm H_2O) e estimar o nível das pulsações acima do ângulo esternal (e somando-se 5 cm H_2O; Fig. 51-3). A fim de distinguir as pulsações venosas das pulsações carotídeas, os clínicos devem procurar por uma pulsação dupla na forma da onda venosa e comparar o sincronismo com a pulsação arterial no pulso. Se o topo da pulsação venosa jugular não pode ser apreciado na posição inicial, talvez seja necessário reposicionar o paciente para visualizar o pico da pulsação. Por alguns instantes, em determinadas circunstâncias, pode ser necessário colocar o paciente em posição vertical para visualizar o pico da pulsação próximo do trago. A presença de refluxo abdominojugular deve ser avaliada, colocando-se pressão sustentada no abdome durante trinta segundos; um achado positivo é de aumento de pelo menos 1 cm na pressão jugular, que, então, declina lentamente quando a pressão é removida. Esses achados são um sinal de pressões de enchimento ventricular direito anormalmente elevadas. Tanto uma pressão venosa jugular elevada como um refluxo abdominojugular anormal foram relatados em 80% dos pacientes com insuficiência cardíaca avançada. Nenhum outro sinal simples é tão sensível.

Um achado adicional importante no pescoço é a evidência de regurgitação tricúspide, que pode ser visualizada como uma grande onda *cv* (Fig. 51-4). Esses achados são confirmados por pulsações hepáticas, que podem ser detectadas durante a determinação do refluxo abdominojugular. O pulso carotídeo deve ser avaliado quanto à evidência de estenose aórtica (Fig. 51-5), assim como é preciso pesquisar anormalidades tireoidianas.

Exame Pulmonar

Apesar de terem elevada pressão de enchimento ventricular esquerdo, que é transmitida de volta para o átrio esquerdo e a vasculatura pulmonar, a maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca compensada não apresenta evidência de congestão pulmonar ao exame físico. Os pulmões dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica sofrem alterações adaptativas e apresentam uma drenagem linfática robusta para compensar as elevadas pressões de enchimento. No entanto, um subconjunto de paciente pode desenvolver acumulação de líquidos alveolares, que pode ser apreciada como estertores ou "crepitações" ao exame clínico (Cap. 83). Esses achados são mais comuns em pacientes com edema pulmonar agudo devido à descompensação súbita de um evento incitante, como isquemia ou agravamento da hipertensão.

Pode ainda haver acumulação de líquido no espaço pleural relacionado com o aumento de líquido transudado e drenagem linfática debilitada no contexto de elevação das pressões venosas sistêmicas (Cap. 99). Efusões pericárdicas (Cap. 77) também podem ocorrer no contexto de insuficiência cardíaca, especialmente na cardiomiopatia inflamatória, mas, em geral, esse padrão de acumulação de líquido é relativamente incomum. O clínico deve auscultar e percutir para eventual presença de efusão pleural (Cap. 99), que tende a lateralizar para a direita, graças à maior área de superfície dos pulmões e à posição do diafragma. O diagnóstico de uma efusão pleural moderada ou grande é fundamental porque a drenagem da efusão pode representar uma intervenção importante para aliviar a dispneia.

Exame Cardíaco

O exame cardíaco é a pedra angular da avaliação do paciente com insuficiência cardíaca. A inspeção visual pode revelar uma elevação ventricular direita, que fornece informação sobre disfunção ventricular direita e hipertensão pulmonar subjacente. A palpação do local, o tamanho e a duração do ponto máximo de impulso contra a parede torácica pode fornecer detalhes relacionados com o grau de dilatação ventricular esquerda; o impulso, em geral, é deslocado lateralmente no contexto de alargamento ventricular e pode ser sustentado no contexto de hipertrofia ventricular esquerda.

A ausculta das bulhas cardíacas fornece informações importantes relacionadas com o ritmo subjacente e a frequência de batimentos ectópicos. Distúrbios como hipertensão pulmonar podem ser apreciados com base no aumento da intensidade da segunda bulha cardíaca. A presença (ou agravamento) de distúrbios valvares (Cap. 75) pode ser caracterizada por seu potencial de contribuição para a disfunção cardíaca. Um galope S_3 apical (Fig. 51-6, no Cap. 51) é comum na disfunção VE grave, e sua presença está correlacionada com uma pressão diastólica final de enchimento ventricular elevada e um prognóstico pobre. À medida que os pacientes vão sendo tratados para sobrecarga de volume, a intensidade e a capacidade de detectar um galope S_3 podem diminuir. O galope S_4 é comum em pacientes que apresentam doença cardíaca isquêmica e hipertensão, e provavelmente é mais indicativo de disfunção diastólica.

Abdome

O exame físico deve estimar o tamanho do fígado e do baço, afastando a presença de ascite (Cap. 146). A hipertensão intra-abdominal e a congestão venosa abdominal podem causar hipertensão venosa renal e subsequente disfunção renal. Um fígado aumentado e pulsátil é visualizado em indivíduos com pressões cardíacas direitas marcadamente elevadas e naqueles com insuficiência tricúspide significativa. O alargamento e a disfunção hepática representam um importante passo para determinar o momento mais adequado da intervenção em uma valva tricúspide regurgitante. No contexto de doença hepática irreversível (*i. e.*, cirrose cardíaca), os pacientes com insuficiência cardíaca estão em risco substancialmente aumentado durante as intervenções cirúrgicas. Assim, um exame abdominal minucioso representa componente fundamental da avaliação dos pacientes com insuficiência cardíaca.

Extremidades

O edema (Cap. 51) é consequência da retenção de sódio devido ao baixo débito cardíaco e a pressões de perfusão renal reduzidas, o que, em última análise, culmina em pressões elevadas de enchimento do lado direito, pressão hidrostática aumentada na circulação venosa e transudados dos líquidos para os espaços intersticiais, especialmente nos tornozelos ou nas extremidades inferiores. O edema é geralmente medido numa escala de 0 a 3 +, mas esse sistema apresenta acentuada variação interobservador. O edema periférico é um achado não específico, e o edema decorrente de insuficiência cardíaca deve ser diferenciado do edema relacionado com a utilização de medicamentos (p. ex., bloqueadores dos canais de cálcio, tiazolidinedionas ou anti-inflamatórios não esteroides), insuficiência venosa ou hipoproteinemia.

A temperatura das extremidades deve ser igualmente avaliada. Extremidades frias sugerem baixo débito cardíaco ou doença arterial periférica concomitante (Cap. 79).

Diagnóstico

Padrões de Apresentação

A apresentação inicial varia de achados ambulatoriais sutis a descompensação aguda, que requer hospitalização. Uma apresentação inicial pode representar a progressão gradual da insuficiência cardíaca conhecida mas previamente assintomática (estágio A ou B), ou pode ser o primeiro indício de função cardíaca alterada. Em pacientes que não apresentam antecedentes históricos de insuficiência cardíaca, fatores precipitantes, como infarto do miocárdio (Cap. 73), taquiarritmias (Caps. 64 e 65), anormalidades valvares previamente não reconhecidas ou novas (Cap. 75), lesão tóxica (incluindo excesso de álcool) ou miocardite aguda (Cap. 60), devem ser considerados.

Quando os pacientes no estágio C ou D de insuficiência cardíaca se apresentam com agravamento dos sintomas, fatores precipitantes podem incluir isquemia do miocárdio, arritmias ou agravamento da função valvar (Tabela 58-2). Outras condições podem incluir anemia, infecções, hipertireoidismo e quaisquer condições que estimulem aumento no débito cardíaco. Em muitos pacientes, contudo, o agravamento pode ser gradual, augurado, por vezes, pelo aumento sutil nos sinais e sintomas em ambulatório (Fig. 58-5).

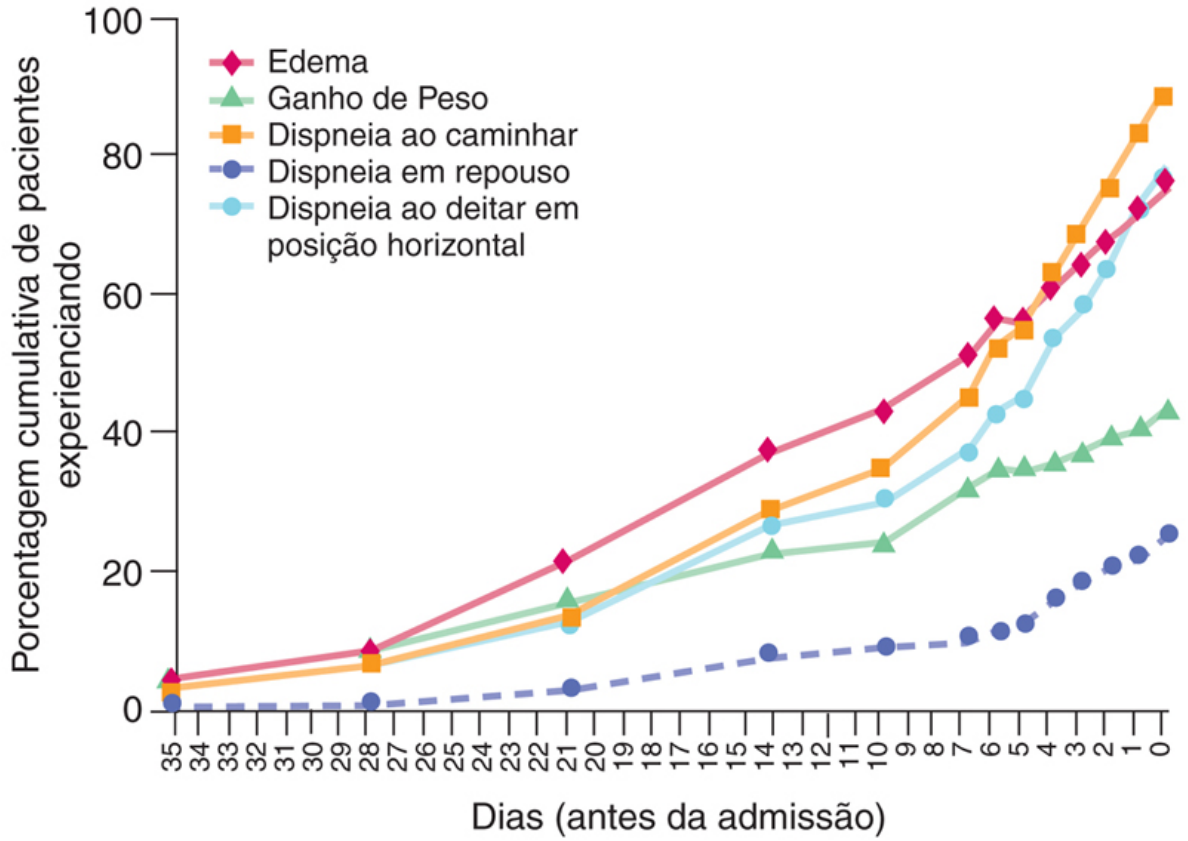

FIGURA 58-5 Número de dias desde o início do agravamento dos sintomas selecionados, da insuficiência cardíaca à admissão ao hospital: porcentagem cumulativa de pacientes. (De Schiff GD, Fung S, Speroff T, et al. Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. *Am J Med*. 2003;114:625-630.)

Eletrocardiografia

Um eletrocardiograma de 12 derivações (Cap. 54) deve ser obtido em todos os pacientes que apresentam possível insuficiência cardíaca. A principal importância do eletrocardiograma é avaliar o ritmo cardíaco, a fim de identificar isquemia atual ou infarto do miocárdio prévio, e detectar evidência de hipertrofia ventricular esquerda. Anormalidades do ritmo podem ser responsáveis por desenvolvimento ou exacerbação da disfunção cardíaca subjacente. Por exemplo, uma taquiarritmia subjacente pode levar ao desenvolvimento de uma disfunção sistólica esquerda, que é reversível com intervenção apropriada. As ondas Q sugerem doença arterial coronariana como um contribuinte provável de disfunção ventricular. A presença de critérios de voltagem para hipertrofia ventricular esquerda suporta o diagnóstico de doença cardíaca hipertensiva, incluindo insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Anormalidades de condução subjacentes, como condução ventricular atrasada (*i. e.*, morfologia do ramo do feixe), determinam os critérios de elegibilidade para terapia de ressincronização (Caps. 59 e 66) e apresentam importantes implicações prognósticas. O monitoramento por Holter, por vezes, pode ser útil para determinar a carga de arritmias ventriculares ou de batimentos ectópicos, uma vez que cardiomiopatias mediadas por taquicardia podem ser reversíveis com terapia médica ou terapia de ablação.

Radiografia de Tórax

Pacientes com suspeita de início ou agravamento de insuficiência cardíaca devem ser submetidos a uma radiografia de tórax para avaliar o tamanho do coração e a congestão pulmonar, bem como para detectar outras doenças que possam causar ou contribuir para os sintomas do paciente. Vários pacientes com insuficiência cardíaca aguda, mas apenas uma minoria com insuficiência cardíaca crônica, têm claras evidências de hipertensão pulmonar venosa (redistribuição do lobo superior, veias pulmonares dilatadas) ou edema pulmonar (infiltrados periféricos peri-hilares ou em mosaico, ver Fig. 56-2). Os derrames pleurais, em geral à direita, se forem unilaterais, mas frequentemente bilaterais, também são identificados na radiografia de tórax (Fig. 99-3). A radiografia de tórax também pode desempenhar papel relevante na identificação do local da colocação de eletrodos de dispositivos intracardíacos, como os de marca-passos biventriculares. A colocação inadequada de um eletrodo pode ser observada em pacientes com agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca.

Testes Laboratoriais

A avaliação inicial dos pacientes com insuficiência cardíaca deve incluir um hemograma completo para detectar anemia e doenças sistêmicas com manifestações hematológicas; exame de urina e testes da função renal para avaliar o estado renal; valores de eletrólitos séricos para identificar anomalias que necessitam de tratamento e fornecer uma base para a terapia subsequente; nível de glicose e perfil lipídico para diagnosticar diabetes e dislipidemia, que deve ser cuidadosamente tratada nos pacientes com insuficiência cardíaca; nível de hormônio estimulante da tireoide. Marcadores de congestão hepática, como níveis séricos elevados de aminotransferase e bilirrubina (Cap. 147), também devem ser medidos porque são importantes sinais de prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca. Em pacientes selecionados com insuficiência cardíaca, é razoável o rastreio para hemocromatose (Cap. 212) ou infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Testes diagnósticos para doenças reumatológicas (Cap. 256), amiloidose (Cap. 188) ou feocromocitoma (Cap. 228) não estão indicados de forma rotineira, mas devem ser direcionados aos pacientes com outros achados complementares sugestivos dessas condições. Títulos de anticorpos virais rendem relativamente pouca informação adicional e raramente são indicados na avaliação de insuficiência cardíaca.

Peptídeos Natriuréticos

O peptídeo natriurético encefálico (BNP) e seu fragmento amino-terminal (NT-pró--BNP) fornecem informações de diagnósticos e prognósticos incrementais acima e além da história e do exame físico em pacientes com insuficiência cardíaca. Um nível de BNP deve ser medido para apoiar o diagnóstico de insuficiência cardíaca nos

pacientes ambulatoriais com dispneia, bem como naqueles com possível insuficiência cardíaca aguda, especialmente no contexto de um diagnóstico incerto. Também é útil para estimar a gravidade da insuficiência cardíaca e seu prognóstico.

Embora os níveis de BNP sejam marcadores relativamente sensíveis e específicos para insuficiência cardíaca clinicamente confirmada, os níveis circulantes são influenciados por processos comórbidos. Por exemplo, a obesidade reduz os níveis de BNP, ao passo que a idade avançada e a disfunção renal estão associadas a níveis mais elevados. A maior parte das terapias para insuficiência cardíaca reduz os níveis de BNP, mas a utilidade desses níveis para guiar o tratamento ainda não está estabelecida.

Troponina

Devido ao aumento da sensibilidade dos ensaios de troponina atualmente disponíveis, a maioria dos pacientes admitidos com insuficiência cardíaca aguda apresenta elevações na troponina circulante, mesmo sem qualquer isquemia do miocárdio óbvia. Essas elevações, que sugerem lesão ou necrose de miócito em curso, estão associadas a piores desfechos clínicos e mortalidade.[12]

Outros Biomarcadores: Galectina-3 e ST2

Em pacientes com insuficiência cardíaca, uma série de biomarcadores adicionais caracteriza a inflamação, a lesão de miócitos, a *upregulation* neuro-hormonal e o *turnover* da matriz extracelular (E-Tabela 58-1 e E-Fig. 58-1). Por exemplo, biomarcadores de fibrose miocárdica, incluindo ST2 solúvel e galectina-3, estão associados a hospitalização e morte em pacientes com insuficiência cardíaca. No futuro, estratégias que combinam vários biomarcadores em um modelo de estratificação de risco podem ser aditivas ao julgamento clínico.[13]

Ecocardiografia

Um ecocardiograma deve ser realizado durante a avaliação inicial dos pacientes com insuficiência cardíaca, a fim de avaliar a função ventricular e valvar. Ecocardiogramas repetidos também estão indicados quando os pacientes têm uma mudança considerável do quadro clínico ou quando recebem tratamento que pode ter tido efeito significativo sobre a função cardíaca. Em contraste, não devem ser realizadas medições repetidas de rotina da função ventricular esquerda, na ausência de uma alteração no estado clínico ou no tratamento.

A ecocardiografia (Cap. 55) permite a avaliação da função ventricular esquerda sistólica e diastólica (Figs. 55-2 e 55-3). Espessamento da parede, dilatação ventricular e anormalidades da motilidade regional fornecem evidências da etiologia subjacente e da cronicidade da insuficiência cardíaca. A insuficiência cardíaca direita, que está associada a pior prognóstico, também pode ser avaliada para se verificar a contribuição relativa da disfunção do lado direito. A ecocardiografia também avalia a disfunção valvar (Cap. 75), que pode ser o resultado ou a causa de agravamento da função ventricular. Medições quantitativas da pressão arterial pulmonar e das pressões venosas centrais ajudam a caracterizar o grau de hipertensão pulmonar, e podem guiar as terapias diuréticas nas situações em que seja difícil visualizar as veias jugulares. A presença de trombo atrial ou ventricular requer anticoagulação. Novos métodos usando análise de *strain* ventricular e ecocardiografia tridimensional podem fornecer informações mais detalhadas sobre dissincronia e complacência ventricular, e podem, no futuro, provar sua utilidade em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

Cardiologia Nuclear e Angiografia Coronária

A arteriografia coronária (Cap. 57) é um método razoável para se avaliar a elegibilidade de revascularização quando a isquemia miocárdica pode ser atribuída à insuficiência cardíaca. Os preditores mais poderosos de prognóstico em pacientes com cardiomiopatia isquêmica são a história de um infarto do miocárdio prévio ou revascularização, estenose de 75% ou mais da artéria principal esquerda ou segmento proximal da descendente anterior esquerda, estenose de 75% ou mais de dois ou mais vasos epicárdicos e a gravidade da disfunção ventricular. A angiografia coronária por tomografia computadorizada (Cap. 56) pode representar uma modalidade não invasiva para avaliar a doença coronariana em pacientes adequadamente selecionados.

E-Tabela 58-1

Biomarcadores emergentes na insuficiência cardíaca crônica

BIOMARCADOR	FISIOPATOLOGIA PROPOSTA	PAPEL POTENCIAL EM PACIENTES COM IC CRÔNICA
Copeptina	Substituto plasmático estável para vasopressina, liberada no hipotálamo em resposta a alterações na osmolaridade do plasma e débito cardíaco reduzido Níveis elevados de vasopressina contribuem para o desenvolvimento de hiponatremia, vasoconstrição e remodelamento cardíaco adverso	Papel independente como marcador de prognóstico em pacientes com IC (insuficiência cardíaca) crônica. Papel potencial de marcador molecular para terapia adaptada com antagonista de vasopressina
Cistatina C	Inibidor da protease de cisteína que é mais sensível e específico a alterações na TFG que a creatinina. Produzido a taxas constantes por todas as células nucleadas do corpo	Preditor independente de mortalidade em pacientes com IC crônica. Identifica prognóstico reservado mesmo em pacientes com nível normal de creatinina, indicando uma função como marcador de SCR
Endotelina 1	Produzida pelo endotélio em resposta ao ATII, inflamação e tensão de cisalhamento vascular Causa vasoconstrição e remodelamento cardíaco adverso	Preditor independente de mortalidade em pacientes com IC crônica. Aplicação clínica requer medição do precursor mais estável (CT-proET-1) Não está claro se pacientes com níveis elevados de CT-proET1 se beneficiariam do antagonista da endotelina 1
Galectina 3	Lecitina de ligação ao β– galactosídeo produzido por diversos tecidos Promove a proliferação de fibroblastos cardíacos e a síntese de colágeno (remodelação mal adaptativa)	Prediz mortalidade independentemente dos peptídeos natriuréticos em pacientes com IC crônica Não se modifica pelo tratamento Papel potencial como um alvo para a terapia
GDF-15	Membro da família das citocinas TGF-β Expresso na maioria dos tecidos Expressão em miócitos é disparada por isquemia, estiramento, inflamação e ativação neuro-hormonal Pode proteger miócitos contra apoptose e hipertrofia	Preditivo de mortalidade em pacientes com IC crônica independentemente do biomarcador estabelecido Mudanças de série estão associadas ao prognóstico Pode levar ao desenvolvimento de tratamentos únicos para pacientes com IC crônica
Hs-cTn	Proteína envolvida na regulação da contração do músculo cardíaco e esquelético. Liberada após a perda de miócitos da necrose, apoptose, ou lesão reversível com aumento da permeabilidade da membrana	Preditivo de mortalidade em pacientes com IC crônica e sem DAC conhecido Preditor independente da mortalidade de pacientes com IC crônica O efeito das mudanças de série hs-cTn em prognóstico e de como a terapia poderia ser modificada com base nos níveis aumentados de hs-cTn é desconhecido
MR-proADM	Produzido por vários tecidos dentro do sistema cardiovascular em resposta ao estresse hemodinâmico Efeitos favoráveis no inotropismo positivo da vasculatura e vasodilatação	Pode acrescentar valor prognóstico a modelos preditivos para pacientes com IC crônica além daquela fornecida pelos peptídeos natriuréticos e tradicionais fatores clínicos de risco
Neuregulina 1	Pertence à família dos fatores de crescimento, com um importante papel no desenvolvimento cardíaco e na patogênese de IC crônica Tem um importante papel em promover o crescimento de cardiomiócitos, na função e regulação da resposta ao estresse	Estudos preliminares demonstram associações independentes com a gravidade da doença e o risco de resultados adversos em pacientes com IC crônica Um alvo promissor na terapia comfármacos Testes com neuregulina recombinante já estão em progresso, com a fase II dos testes demonstrando melhorias na estrutura e função cardíaca
NGAL	Pequena glicoproteína liberada por múltiplos tipos de células nas lesões e inflamações Envolvida na sobrevivência celular, inflamações e degradação de matrizes. Marcador precoce do dano renal tubular. Níveis aumentados encontrados em pacientes com IC crônica	Detecção precoce de lesões renais em pacientes com IC crônica Um marcador mais efetivo de SCR do que a creatinina Preditor independente de mortalidade em pacientes com IC crônica
sST2	Membro da família do receptor IL-1 que é secretado dos miócitos durante estresse bioquímico Possível mediador da hipertrofia do miocárdio e fibrose pelo comprometimento dos efeitos favoráveis da sinalização de IL-33/ST2	Preditor independente de morbidade e mortalidade em pacientes com IC crônica Possível papel como novo alvo terapêutico

De Ahmad T, Fiuzat M, Felker GM, et al. Novos Biomarcadores na insuficiência cardíaca crônica. *Nat Rev Cardiol*, 2012; 9;347-359

ATII = angiotensina II; CT-proET-1 = C-terminal pró-endotelina 1; DAC = doença arterial coronariana; GDF = fator de diferenciação do crescimento; hs-cTn = troponinas cardíacas medidas por ensaio altamente sensível; IC = insuficiência cardíaca; IL = interleucina; MR-proADM = meio-regional pró-adrenomedulina; NGAL = lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos; SCR = síndrome cardiorrenal; TFG = taxa de filtração glomerular;

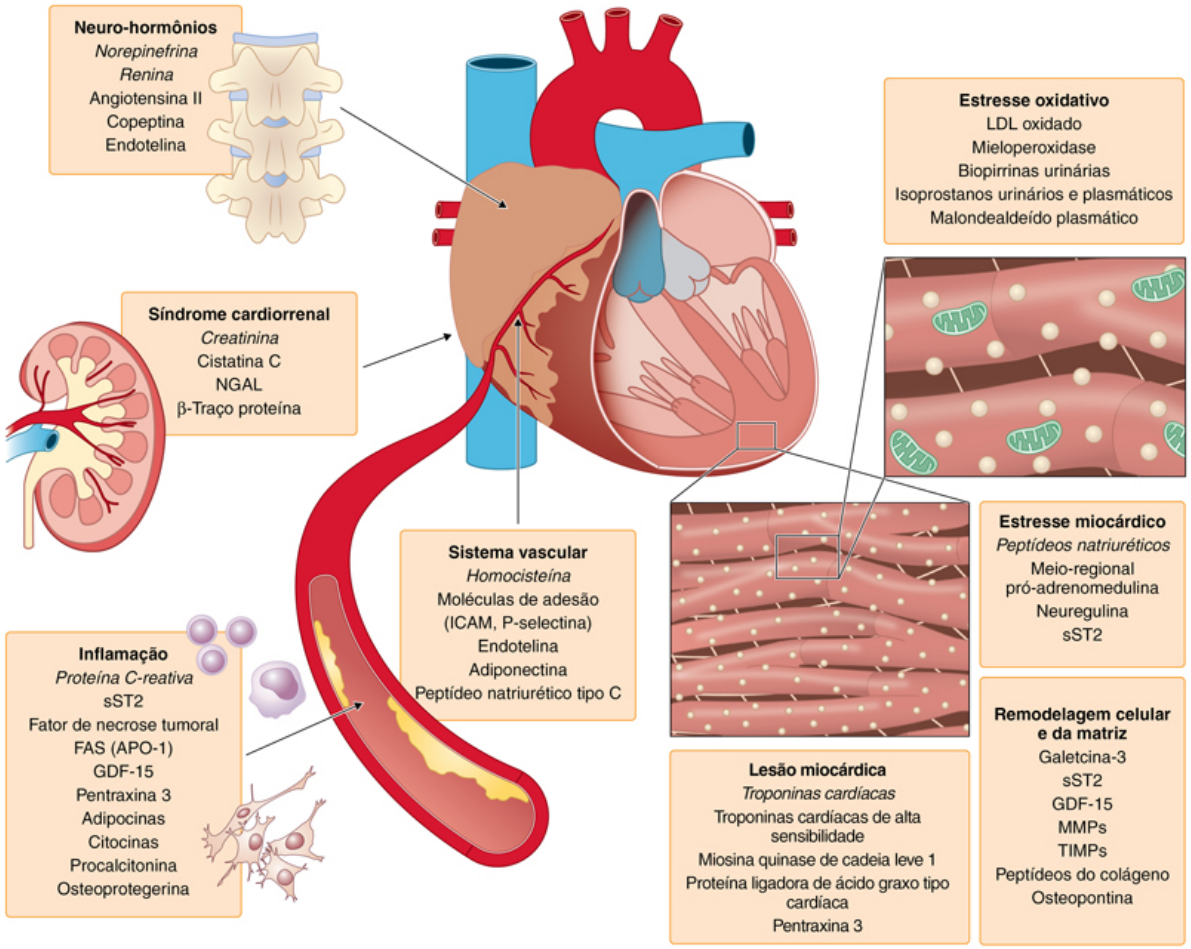

E-FIGURA 58-1 Biomarcadores em insuficiência cardíaca.
Insuficiência cardíaca envolve ação recíproca entre fatores miocárdicos, inflamação sistêmica, disfunção renal e ativação neuro-hormonal. Biomarcadores podem ser classificados de acordo com ampla categoria de processos que estão envolvidos no desenvolvimento e progressão de insuficiência cardíaca crônica. Diversos biomarcadores tem sido caracterizados para cada um destes processos; estes variam muito, na facilidade de medição, custo, tempo de resposta e avaliação no contexto clínico. Biomarcadores tradicionais que têm sido estudados com bastante rigor aparecem em *itálico*. APO = antígeno apoptose; GDF = fatores de diferenciação do crescimento; ICAM = molécula de adesão intercelular; LDL = lipoproteína de baixa densidade; MMPs = metaloproteinases da matriz; NGAL = lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos; TIMPs = tecido inibidor da matriz metaloproteinase. (De Ahmad T, Fiuzat M, Felker GM, et al. Novel biomarkers in chronic heart failure. Nat Rev Cardiol, 2012; 9;347-359).

É razoável empregar imagens não invasivas (Cap. 56) para detectar isquemia miocárdica e sua viabilidade em pacientes que se apresentam com insuficiência cardíaca *de novo* e naqueles que têm doença arterial coronariana conhecida e sem angina, a menos que esses pacientes não sejam elegíveis para revascularização do miocárdio. A avaliação da viabilidade é razoável em situações selecionadas no planejamento da revascularização para pacientes que têm insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana. No entanto, até agora, os testes de estresse para avaliar a viabilidade do miocárdio não têm sido capazes de identificar os pacientes que se beneficiariam com a revascularização, em comparação com a terapia médica isolada.[A2]

O rastreador *m*-iodobenzilguanidina (mIBG), na tomografia computadorizada por emissão de fóton único, tem sido amplamente utilizado para o estudo de causas e efeitos da hiperatividade simpática cardíaca. A imagem cardíaca simpática com mIBG é uma ferramenta não invasiva que pode auxiliar na estratificação do risco de pacientes com insuficiência cardíaca. Com a imagem mIBG, a absorção e a distribuição miocárdica podem ser visualmente avaliadas e quantificadas por meio do cálculo da relação coração-mediastino. Essa abordagem fornece um índice altamente reprodutível da atividade simpática cardíaca. Mais estudos são necessários para se determinar o papel dessa modalidade de imagem na estratificação do risco na insuficiência cardíaca e nos cuidados clínicos.

Imagem de Ressonância Magnética Cardíaca

A imagem de ressonância magnética cardíaca (Cap. 56), que fornece dados precisos sobre o volume ventricular esquerdo e a fração de ejeção, pode ser útil quando a ecocardiografia se mostra inadequada. Também é útil para avaliar potenciais cardiomiopatias infiltrativas quando a causa de insuficiência cardíaca, especialmente de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, não está clara. O realce tardio com gadolínio adiciona importantes informações de um prognóstico relacionado com arritmia ventricular e risco de mortalidade (Fig. 56-21>).

Biópsia Miocárdica

As diretrizes indicam que a biópsia endomiocárdica não deve ser realizada na avaliação de rotina de pacientes com insuficiência cardíaca. No entanto, a biópsia endomiocárdica pode ser útil em pacientes que se apresentam com insuficiência cardíaca, quando a suspeita de um diagnóstico específico influenciaria a terapia. Por exemplo, em pacientes com miocardite[14] ou miocardite de células gigantes e nos pacientes com cardiomiopatia sarcoide ou amiloide (Cap. 60), o diagnóstico patológico apropriado pode fornecer recomendações de tratamento e prognóstico. Em determinadas circunstâncias, a biópsia pode ser realizada em conjunto com testes genéticos (p. ex., mutação do gene transtirretina) para uma tomada de decisão consciente sobre o tratamento e o aconselhamento dos membros da família.

Avaliação da Capacidade de Exercício

A capacidade de exercício do paciente com insuficiência cardíaca pode ser quantificada por várias modalidades de testes, incluindo o teste de caminhada de seis minutos e o teste de exercício cardiopulmonar (Cap. 85). Embora esses testes não sejam recomendados rotineiramente, são úteis para determinar a contribuição relativa das causas cardíacas, em comparação com as pulmonares, na limitação funcional. Os resultados dos testes cardiopulmonares são críticos para determinar a gravidade da doença em pacientes que estão sendo considerados para terapias como transplante cardíaco ou colocação de dispositivo de assistência ventricular (Cap. 82). O consumo máximo de oxigênio inferior a 14 mL/kg está associado a um prognóstico suficientemente pobre, uma sobrevida provavelmente melhor com o transplante ou uma colocação de dispositivo de assistência ventricular, em comparação com a terapia médica. Os testes de exercício cardiopulmonar em série ou o teste de caminhada de seis minutos também podem ser úteis para seguir objetivamente o curso da doença em pacientes específicos.

Diagnósticos Invasivos e Monitoramento Hemodinâmico

O monitoramento invasivo pode ser útil em pacientes selecionados que apresentam insuficiência cardíaca aguda, que têm sintomas persistentes apesar de ajustes nas terapias-padrão e cujo estado líquido ou perfusão sejam incertos. No entanto, o uso rotineiro de cateteres de artéria pulmonar deve ser desencorajado.[A3]

Até 30% dos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida têm um dispositivo implantável que detecta arritmias e pode fornecer avaliação hemodinâmica. Medidas indiretas, como mudanças de impedância ou variabilidade da frequência cardíaca, são precursores de agravamento de sintomas de insuficiência cardíaca. Monitores hemodinâmicos crônicos (*i. e.*, medições diretas das pressões pulmonares e pressões ventriculares direitas) foram aprovados pela *U.S. Food and Drug Administration* e, atualmente, estão disponíveis para a medição sequencial das pressões de enchimento ventricular esquerdo. As questões apresentadas por esses dispositivos podem tornar-se parte da rotina de seguimento diagnóstico para orientar a terapia em pacientes com dificuldade respiratória ou evidência clínica de perfusão inadequada, nos quais a adequação ou o excesso de pressões de enchimento intracardíaco não podem ser determinados a partir de uma avaliação clínica.

Consequências do diagnóstico errado

O diagnóstico de insuficiência cardíaca pode ser direto em um paciente com dispneia, sinais de congestão e níveis elevados de BNP. Por outro lado, muitos pacientes têm múltiplas comorbidades que fazem da avaliação da falta de ar mais um dilema diagnóstico. Condições pulmonares como a doença pulmonar obstrutiva crônica (Cap. 88) representam a razão mais comum para um diagnóstico errado. Os resultados dos níveis de BNP e do ecocardiograma são úteis nessa situação. Outras causas potenciais de edema ou sobrecarga de volume incluem insuficiência renal (Cap. 131), trombose venosa (Caps. 81 e 98) e insuficiência venosa. Se a função sistólica ventricular esquerda for normal, pode ser difícil chegar a uma conclusão acerca do papel relativo da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada em comparação com outras condições concomitantes, como obesidade grave, descondicionamento, anemia crônica ou outras doenças sistêmicas. Os níveis de BNP podem ser úteis em algumas circunstâncias. Em outras situações, os testes do tipo ergométrico ou hemodinâmico invasivo podem ser necessários para se estabelecer o diagnóstico apropriado. O erro no diagnóstico pode resultar na realização de testes de diagnóstico excessivos e desnecessários, custos mais elevados e aumento da morbidade e da mortalidade devido à utilização inapropriada ou à não utilização de terapias para insuficiência cardíaca.

Referência de Grau A

A1. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;365:32–43.

A2. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364:1617–1625.

A3. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA*. 2005;294:1625–1633.

Referências Gerais

1. Huffman MD, Berry JD, Ning H, et al. Lifetime risk for heart failure among white and black Americans: cardiovascular lifetime risk pooling project. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1510–1517.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:399–410.
3. Basuray A, French B, Ky B, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes. *Circulation*. 2014;129:2380–2387.
4. Mentz RJ, Bittner V, Schulte PJ, et al. Race, exercise training, and outcomes in chronic heart failure: findings from Heart Failure—A Controlled Trial Investigating Outcomes in Exercise TraiNing (HF-ACTION). *Am Heart J*. 2013;166:488–495.
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147–e239.
6. Ahmad T, Pencina MJ, Schulte PJ, et al. Clinical implications of chronic heart failure phenotypes defined by cluster analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1765–1774.
7. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1:1–20.
8. Gupta DK, Shah AM, Castagno D, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in African-Americans—the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *JACC Heart Fail*. 2013;1:156–163.
9. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail*. 2014;2:24–31.
10. Fülster S, Tacke M, Sandek A, et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J*. 2013;34:512–519.
11. Drazner MH, Hellkamp AS, Leier CV, et al. Value of clinician assessment of hemodynamics in advanced heart failure: the ESCAPE trial. *Circ Heart Fail*. 2008;1:170–177.
12. Gravning J, Askevold ET, Nymo SH, et al. Prognostic effect of high-sensitive troponin T assessment in elderly patients with chronic heart failure: results from the CORONA trial. *Circ Heart Fail*. 2014;7:96–103.
13. Ahmad T, Fiuzat M, Neely B, et al. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail*. 2014;2:260–268.
14. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34:2636–2648.

No Brasil

No Brasil, é grande o impacto da insuficiência cardíaca (IC) sobre o sistema de saúde. Em 2007 as doenças cardiovasculares representaram a terceira causa de internação pelo SUS, sendo a insuficiência cardíaca a principal delas, responsável por 2,6% de todas as internações. Em um registro publicado recentemente, envolvendo 1.263 pacientes em 51 centros de diferentes regiões do Brasil, a mortalidade intra-hospitalar observada foi de cerca de 12,6%. As comorbidades mais comuns encontradas neste registro foram hipertensão arterial (70,8%), dislipidemia (36,7%) e diabetes (34%), sendo que cerca de 40% apresentavam função sistólica do ventrículo esquerdo normal.

A média de permanência hospitalar associada ao diagnóstico de IC é de seis a sete dias e representa mais de 3% do total de gastos com internações no Brasil. Embora o orçamento para a saúde esteja aumentando nos últimos anos, está ocorrendo no Brasil uma redução relativa no percentual do orçamento que é dedicado ao tratamento da IC. Este fato é preocupante, considerando-se que a IC é a via final comum de todas as doenças cardiovasculares e que sua incidência aumenta com a idade. O panorama brasileiro para as próximas décadas é de um país progressivamente mais "velho", onde doenças como a IC aumentarão em incidência e poderão assumir características epidêmicas. Lamentavelmente, a IC representa um quadro clínico onde os mecanismos etiológicos responsáveis já ocorreram e uma recuperação integral da função cardíaca é geralmente impossível. O tratamento preventivo, por meio do controle dos fatores de risco, deve ser buscado. Neste sentido, a etiologia isquêmica (mais de 60% dos casos de IC internados no Brasil) e a secundária à hipertensão arterial representam os focos principais no combate às consequências da IC no país.

Bibliografia

Albuquerque DC, et al. I Brazilian registry of heart failure – Clinical aspects, care quality and hospitalization outcomes. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2015;104:433–442.

DATASUS. Morbidade hospitalar do SUS. Ministério da Saúde – Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). http://www.datasus.gov.br.

Bocchi EA, et al. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2009;93(supl. 1):1–71.

Tavares LR, et al. Epidemiologia da insuficiência cardíaca descompensada em Niterói – Projeto EPICA – Niterói. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2004;82:121–124.

59

Insuficiência cardíaca: tratamento e prognóstico

John J.V. Mcmurray

Marc A. Pfeffer

Avaliação e tratamento da insuficiência cardíaca

Insuficiência cardíaca é um termo abrangente para a definição de uma síndrome (*i. e.*, uma série de sinais e sintomas) que engloba um vasto espectro de distúrbios cardiovasculares e está associada a um risco de morte muito alto e a eventos cardiovasculares adversos não fatais (Cap. 58). O tratamento é inicialmente direcionado para a prevenção de lesão cardíaca (p. ex., devido a hipertensão ou infarto do miocárdio) ou para limitar a progressão estrutural caso o dano cardíaco já tenha ocorrido (p. ex., remodelamento ventricular esquerdo com fração de ejeção ventricular esquerda declinante) e para o retardo do desenvolvimento da insuficiência cardíaca sintomática. Uma vez que os sintomas se desenvolvem, o tratamento é, também, direcionado para melhorar a condição funcional, bem como o prognóstico.

Aproximadamente um em cinco adultos desenvolverá insuficiência cardíaca. Nos Estados Unidos, 5,8 milhões de pessoas sofrem de insuficiência cardíaca, e 1 milhão de pacientes dão entrada todos os anos em hospitais dos Estados Unidos com um diagnóstico primário de insuficiência cardíaca. O custo estimado do tratamento da insuficiência cardíaca nos Estados Unidos é de aproximadamente US$ 24 bilhões por ano. Os ensaios clínicos controlados e randomizados (ECRs) fornecem a estrutura para quantificar quais diferentes abordagens terapêuticas podem ser aceitas. Mesmo quando são definitivos, os ECRs geram apenas dados sobre as estimativas de riscos e benefícios da opção terapêutica testada em uma coorte selecionada. Já que as respostas de um paciente individual podem ser apenas inferidas a partir de todas as respostas estimadas do grupo, os ECRs não podem direcionar de forma definitiva a abordagem de todos os pacientes ou responder às miríades de questões que confrontam o médico diante das circunstâncias específicas do paciente. Outra principal limitação dos ECRs é o tempo relativamente estreito de observação, que geralmente perdura apenas por meses a vários anos, em comparação com as experiências epidemiológicas que duram décadas. A despeito dessas limitações, os ECRs representam o primeiro instrumento de medicina baseada em evidência, e o campo da insuficiência cardíaca felizmente foi o foco de ECRs de alta qualidade que forneceu evidência robusta para melhorar o cuidado clínico e o prognóstico (Tabela 59-1 e E-Tabela 59-1). Na verdade, a implementação da evidência dos ECRs na prática clínica resultou em melhoras temporárias impressionantes na sobrevida após alta hospitalar de uma primeira internação por insuficiência cardíaca. Além disso, a idade na qual a insuficiência cardíaca sintomática se torna primeiramente evidente aumentou. Apesar desses avanços tangíveis, a insuficiência cardíaca continua sendo uma causa importante de morbidade e mortalidade nas pessoas idosas.

Tabela 59-1

Terapias de benefício comprovado na insuficiência cardíaca*

Inibidores da enzima conversora de angiotensina
Bloqueadores dos receptores da angiotensina
β-bloqueador
Antagonistas do receptor mineralocorticoide
Sacubitril-valsartan
Hidralazina-dinitrato de isossorbida
Ivabradina
Digitálico
Terapia de ressincronização cardíaca
Cardioversor-desfibrilador
Dispositivo de assistência ventricular
Exercício de treinamento

* Ver E-Tabela 59-1 para mais detalhes.

Estágios da insuficiência cardíaca

As diretrizes para Avaliação e Tratamento da Insuficiência Cardíaca Crônica no Adulto da *American Heart Association* e *American College of Cardiology* usam uma classificação de estadiamento para salientar a evolução e a progressão da gravidade da insuficiência cardíaca (Fig. 59-1).[1] Esta classificação enfatiza o uso de diferentes estratégias e opções terapêuticas através do espectro completo da síndrome, da prevenção da insuficiência cardíaca até o alívio provisório dos pacientes no estágio final da doença.

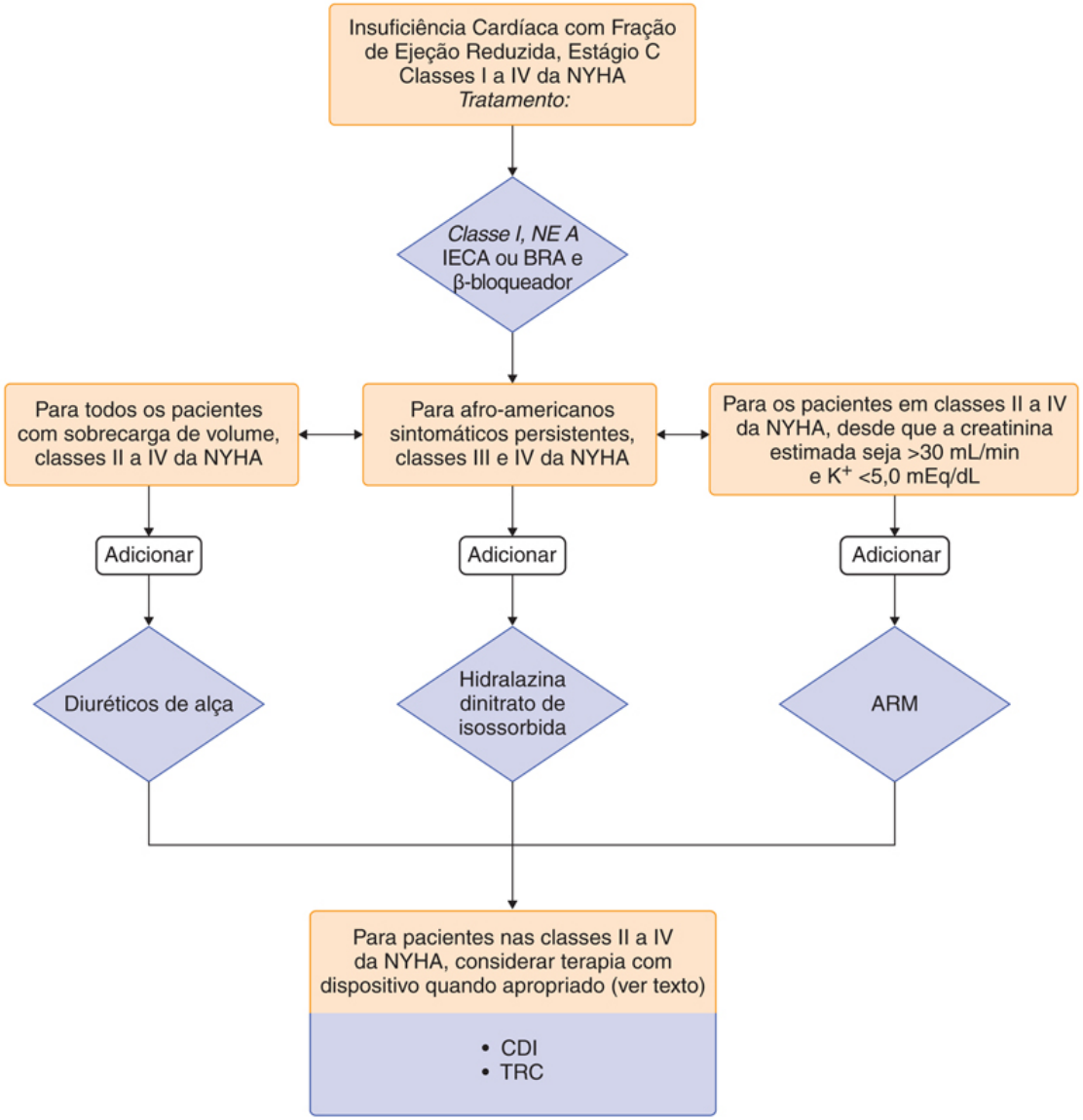

FIGURA 59-1 Abordagem geral da insuficiência cardíaca.
Insuficiência cardíaca em estágio C com fração de ejeção reduzida. Terapia médica orientada por diretriz, com base na evidência. ARM = antagonista do receptor mineralocorticoide; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; CDI = cardiodesfibrilador implantável; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; NYHA = New York Heart Association; TRC = terapia de ressincronização cardíaca; (Adaptada de Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:e240-327.)

Estágio A: Indivíduos com Risco de Desenvolver Insuficiência Cardíaca

O estágio A diz respeito aos pacientes com risco de desenvolver insuficiência cardíaca com base nas doenças cardiovasculares concomitantes, como hipertensão, doença arterial coronariana e diabetes melito. No estágio A estão incluídos também os indivíduos com exposição prévia aos agentes cardiotóxicos, como doxorrubicina (Cap. 179), e aqueles com um histórico familiar de uma cardiomiopatia (Cap. 60). Embora esses fatores predisponentes não constituam tecnicamente a síndrome da insuficiência cardíaca por si sós, as diretrizes enfatizam a importância de identificar indivíduos com fatores modificáveis, pois isso representa uma oportunidade importante para reduzir a incidência da doença em pacientes com risco.

Abordagens preventivas populacionais podem reduzir a incidência da insuficiência cardíaca. Por exemplo, os programas de saúde pública almejando a erradicação do inseto vetor do *Trypanosoma cruzi* (Cap. 347) reduziram a incidência da cardiomiopatia chagásica (Cap. 60) nas regiões endêmicas da América do Sul e Central.

Outras abordagens populacionais para reduzir a incidência da insuficiência cardíaca requerem esforços por meio de triagem específica para identificar indivíduos com fatores de riscos modificáveis. O fator mais importante, embora infelizmente não seja um fator de risco modificável para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca, é a idade avançada; a incidência da insuficiência cardíaca aumenta progressivamente por década após os 45 anos (Cap. 58). Para cada década de idade após 45 anos, a incidência da insuficiência cardíaca duplica e é o principal diagnóstico hospitalar para pacientes com idade acima de 65 anos nos Estados Unidos.

Hipertensão

Dos fatores modificáveis, a hipertensão (Cap. 67) contribui indubitavelmente para o maior risco atribuível populacional de desenvolvimento da insuficiência cardíaca. Em outras palavras, embora o risco aumentado da insuficiência cardíaca em um indivíduo com hipertensão seja moderado, a alta prevalência de hipertensão na população geral significa que, do ponto de vista populacional, a hipertensão é a principal causa da insuficiência cardíaca.

A contribuição da hipertensão para o risco da insuficiência cardíaca foi um achado consistente de todos os estudos cardiovasculares epidemiológicos, e os primeiros ECRs da terapia anti-hipertensiva mostraram reduções claras no risco da insuficiência cardíaca. Dos componentes da pressão arterial, a pressão sistólica elevada tem uma influência maior na incidência da insuficiência cardíaca que a pressão diastólica. De fato, o envelhecimento está associado a uma elevação progressiva na pressão arterial sistólica e a uma queda na pressão diastólica quando a complacência da árvore arterial diminui (Cap. 67). Em estudos comunitários, a hipertensão sistólica isolada e a pressão de pulso elevada foram as medidas mais previsíveis para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca. No *Systolic Hypertension in the Elderly Program*, o tratamento anti-hipertensivo com clortalidona seguido por atenolol reduziu a incidência de novos diagnósticos de insuficiência cardíaca em quase 50%, efeito este que recentemente foi excedido (redução do risco relativo, 64%) com indapamida seguida de perindopril no *Hypertension in Very Elderly Trial*, provavelmente o último com anti-hipertensivos placebo-controlado. Em geral, o grau atual de redução da pressão arterial alcançada, e não o agente usado, é o fator mais importante para a prevenir insuficiência cardíaca e para diminuir a taxa dos principais eventos cardiovasculares.[A1] Contudo, a maior redução no risco de desenvolver a insuficiência cardíaca parece acontecer quando a terapia inicial está baseada em um diurético e um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA). Em comparação, o tratamento com α-bloqueadores aumenta o risco de insuficiência cardíaca quando comparado com outros fármacos anti-hipertensivos. Mais importante, estima-se que o tratamento eficaz da hipertensão (Cap. 67) reduzirá, de maneira substancial, a incidência da insuficiência cardíaca ajustada por idade, em aproximadamente 60% em mulheres e 50% em homens.

Outros Fatores de Risco

O tratamento de fatores de risco para aterosclerose, como a hipercolesterolemia (Cap. 206), e a promoção de medidas que encorajam estilos de vida mais saudáveis, como a cessação do tabagismo (Cap. 32), controle do peso (Cap. 220), adoção de uma dieta mediterrânea (Cap. 213) e exercício aeróbico (Cap. 16) devem, também, reduzir o número de indivíduos que progridem do estágio A para o estágio B (cardiopatia estrutural, porém sem sintomas da insuficiência cardíaca). Os inibidores da ECA protegem contra o desenvolvimento da insuficiência cardíaca em pacientes portadores de diabetes melito ou com evidência de aterosclerose. Embora a obesidade seja correlacionada com a hipertensão, anormalidades lipídicas e intolerância à glicose, um índice de massa corporal elevado representa também fator de risco independente para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca.

Estágio B: Cardiopatia Estrutural Assintomática ou Funcional

O estágio B identifica os pacientes assintomáticos (classe I da New York Heart Association ou Canadian Cardiovascular Society; Cap. 58) que têm um distúrbio cardíaco estrutural ou funcional (p. ex., hipertrofia, dilatação ou disfunção ventricular esquerda e anormalidades valvares), mas não têm os sinais e sintomas, como dispneia e fadiga, da síndrome da insuficiência cardíaca. Além do histórico clínico, exame físico e eletrocardiografia (Cap. 54), uma avaliação mais extensa por meio da ecocardiografia (Cap. 55) ou outros métodos de imagem (Cap. 56) é, muitas vezes, necessária para detectar pacientes com anormalidades cardíacas estruturais assintomáticas.

E Tabela 59-1

Ensaios controlados[*] na insuficiência cardíaca sintomática com função sistólica reduzida

ENSAIO CLÍNICO, TRATAMENTO E ANO PUBLICADO	*N*	GRAVIDADE DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	MORTALIDADE ESTIMADA DO GRUPO-PLACEBO/ CONTROLE PRIMEIRO ANO	TRATAMENTO DE BASE[†]	TRATAMENTO UTILIZADO	DURAÇÃO DO ESTUDO (ANOS)	DESFECHO PRIMÁRIO	REDUÇÃO DO RISCO RELATIVO (%)[‡]	*EVENTOS EVITADOS POR 1.000 PACIENTES TRATADOS*[§‖]		
									MORTE	HOSP. POR IC	MORTE OU HOSP. POR IC
INIBIDORES DA ECA											
CONSENSUS, 19875	253	Fase final	52	Espironolactona	Enalapril, 20 mg duas vezes ao dia	0,54[‡]	Morte	40	146	—	—
SOLVD-T, 19916	2.569	Leve-grave	15,7	—	Enalapril, 20 mg duas vezes ao dia	3,5	Morte	16	45	96	108
β-BLOQUEADORES											
CIBIS-2, 1999[a]	2.647	Moderada-grave	13,2	IECA	Bisoprolol, 10 mg uma vez ao dia	1,3[‡]	Morte	34	55	56	—
MERIT-HF, 1999[b]	3.991	Leve-grave	11,0	IECA	Metoprolol CR/XL, 200 mg uma vez ao dia	1,0[‡]	Morte	34	36	46	63
COPERNICUS, 2001	2.289	Grave	19,7	IECA	Carvedilol, 25 mg duas vezes ao dia	0,87[‡]	Morte	35	55	65	81
SENIORS, 2005[c]	2.128	Leve-grave	10,4	IECA+ es-pironolactona	Nebivolol, 10 mg uma vez ao dia	1,75	Morte ou hosp. CV	14	23	0	—
BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA											
Val-HeFT, 20018	5.010	Leve-grave	~8,0	IECA	Valsartan, 160 mg duas vezes ao dia	1,9	Morte CV ou morbidade	13	0	35	33[¶]
CHARM-Alternativa, 2003	2.028	Leve-grave	12,6	BB	Candesartan, 32 mg uma vez ao dia	2,8	Morte CV ou hosp. por IC	23	30	31	60
CHARM-Adicionado, 2003	2.548	Moderada-grave	10,6	IECA+ BB	Candesartan, 32 mg uma vez ao dia	3,4	Morte CV ou hosp. por IC	15	28	47	39
Niprilisina vs enalapril	8.442	Leve-grave	—	IECA variável	LCZ696 duas vezes ao dia	2,3	—	16	32	28	47
BLOQUEIO DA ALDOSTERONA											
RALES, 1999	1.663	Grave	~25	IECA	Espirolactona, 25-50 mg uma vez ao dia	2,0[‡]	Morte	30	113	95	—
EMPHASIS-HF, 2011	2.737	Leve	~7,0	IECA+ BB	Eplerenona, 25-50 mg uma vez ao dia	1,75	Morte CV ou hosp. por IC	27	30	64	76
HIDRALAZINA-DNIS											
V-HeFT-1, 1986[d]	459	Leve-grave	26,4	—	Hidralazina, 75 mg três a quatro vezes ao dia DNIS, 40 mg quatro vezes ao dia	2,3	Morte	34	52	0	—
A-HeFT, 2004	1.050	Moderada-grave	~9,0	I-ECA+ BB + es-pironolactona	Hidralazina, 75 mg três vezes ao dia ISDN, 40 mg três vezes ao dia	0,83[‡]	Composto	—	40	80	—
GLICOSÍDEOS DIGITÁLICOS											
DIG, 1997	6.800	Leve-grave	~11,0	IECA	Digoxina	3,1	Morte	0	0	79	73
BLOQUEADOR DO CANAL DE I_F											
SHIFT, 2010	6.558	Leve-grave	~7,0	IECA+ BB + espironolactona	Ivabradina 5-7,5 mg duas vezes ao dia	1,9	Morte CV ou hosp. por IC	18	14	47	—
N-3 PUFA											
GISSI-HF, 2008	6.975	Leve-grave	~7,0%	IECA+ BB + espironolactona	n-3 PUFA 1g uma vez ao dia	3,9	Morte Morte ou hospitalização CV	9 8	18 —	0 —	— —

ENSAIO CLÍNICO, TRATAMENTO E ANO PUBLICADO	*N*	GRAVIDADE DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	MORTALIDADE ESTIMADA DO GRUPO-PLACEBO/ CONTROLE PRIMEIRO ANO	TRATAMENTO DE BASE†	TRATAMENTO UTILIZADO	DURAÇÃO DO ESTUDO (ANOS)	DESFECHO PRIMÁRIO	REDUÇÃO DO RISCO RELATIVO (%)‡	*EVENTOS EVITADOS POR 1.000 PACIENTES TRATADOS*§‖		
									MORTE	HOSP. POR IC	MORTE OU HOSP. POR IC
COMPANION, 2004	925	Moderada-grave	19,0	IECA+ BB + espironolactona	TRC	1,35‡	Morte ou qual- quer internação hosp.	19	38	—	87
CARE-HF, 2005	813	Moderada-grave	12,6	IECA+ BB + espironolactona	TRC	2,45	Morte ou internação hosp. CV	37	97	151	184
CRT-D											
COMPANION, 2004	903	Moderada-grave	19,0	IECA+ BB + espironolactona	TRC-CDI	1,35‡	Morte ou qual- quer internação hosp.	20	74	—	114
MADIT-CRT, 2009	1.820	Leve	~3,0%	IECA+ BB + espironolactona + CDI	TRC-CDI	2,4‡	Morte ou evento IC**	34	5	—	—
RAFT, 2010	1.798	Leve-grave	~4,0%	IECA+ BB + espironolactona + CDI	TRC-CDI	3,3	Morte ou hosp. por IC	25	53	66	70
CARDIODESFIBRILADOR IMPLANTÁVEL											
SCD-HeFT, 2005	1.676	Leve-grave	~7,0	IECA+ BB	CDI	3,8	Morte	23	—	—	—
DISPOSITIVO DE ASSISTÊNCIA VENTRICULAR											
REMATCH, 2001[e]	129	Estágio final	75	IECA+ Es-pironolactona	DAVE	1,8	Morte	48	282	—	—
TREINAMENTO FÍSICO											
HF-ACTION, 2009	2.231	Leve-grave	~6,0	IECA+ BB + es-pironolactona	Treinamento físico	2,5	Morte ou qualquer hosp.	7	6	—	—

IECA = inibidor ECA; BB = ß-bloqueador; CDI = cardiodesfibrilador implantável; CV = cardiovascular; DAVE = dispositivo de assistência ventricular esquerda; DNIS = dinitrato de isossorbida ; Hosp. por IC = pacientes com pelo menos uma internação por agravamento da insuficiência cardíaca — alguns pacientes têm múltiplas internações; TRC = terapia de ressincronização cardíaca (estimulação biventricular); TRC-D = TRC + desfibrilador.

* Excluindo os ensaios clínicos com controle ativo.

† Em mais que um terço dos pacientes, IECA + BB significa que os inibidores da ECA foram usados em quase todos os pacientes e BB na maioria; a maioria dos pacientes estava, também, tomando diurético e, muitos, digoxina (exceto no DIG). A espironolactona era o tratamento de base em 5% dos pacientes no Val-HeFT, 8% MERIT-HF, 17% CHARM-Added, 19% SCD-HeFT, 20% COPERNICUS e 24% CHARM-Alternative.

‡ Redução do risco relativo no desfecho primário.

§ Interrompido precocemente por evidência de benefício.

‖ Ensaios individuais podem não ter sido desenhados ou não possuem poder para avaliar o efeito do tratamento sobre esses desfechos.

¶ Desfecho primário que também incluiu tratamento da insuficiência cardíaca com fármacos intravenosos por 4 horas ou mais sem internação e parada cardíaca ressuscitada (ambas adicionaram pequenos números).

[a] The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:9-13.

[b] Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353:2001-2007.

[c] Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986;314:1547-1552.

[d] Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1435-1443.

[e] Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26:215-225.

Um paciente que tem um infarto agudo do miocárdio não agravado pela insuficiência cardíaca precoce é um exemplo óbvio de alguém que transita do estágio A para o estágio B. A reperfusão coronária farmacológica ou mecânica rápida é uma das metas imediatas da terapia, com o objetivo de limitar a extensão da lesão miocárdica e reduzir o risco de morte e desenvolvimento futuro de insuficiência cardíaca (Caps. 72 e 73). Os sobreviventes da fase aguda do infarto do miocárdio, uma coorte bem estudada dos pacientes em estágio B, têm particularmente alto risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, com uma incidência anual total de 2% — mais alta, porém, em pacientes mais idosos, com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) mais baixa, incapazes de realizar atividade física moderada ou com hipertensão ou diabetes melito concomitante. Por exemplo, um paciente assintomático, clinicamente estável, que se recuperou de um infarto do miocárdio, mas que tem mais de 60 anos de idade, com uma FEVE menor que 50% e uma história de diabetes e hipertensão, possui uma probabilidade estimada de 30% de morrer ou de apresentar insuficiência cardíaca em 5 anos; sem diabetes ou hipertensão, a taxa estimada em 5 anos aumenta 12%. Em comparação, um infarto do miocárdio em um paciente jovem que tem uma FEVE acima de 50% sem hipertensão ou diabetes teria uma probabilidade estimada de matar ou de desenvolver insuficiência cardíaca de apenas 3% em 5 anos. As evidências sugerem ainda que a avaliação da função ventricular direita fornece uma estimativa adicional independente para o risco do desenvolvimento da insuficiência cardíaca. Com as melhoras constantes no cuidado de pacientes com infarto agudo do miocárdio (Caps. 72 e 73) e o uso de cardiodesfibriladores implantáveis após infarto do miocárdio em pacientes com FEVE reduzida, esse *pool* de pacientes no estágio B, que representa um reservatório para a insuficiência cardíaca de início recente, foi expandido. O cardiodesfibrilador implantável é recomendado em pacientes com bloqueio de ramo esquerdo, fração de ejeção ventricular esquerda de 35% ou inferior, e que sobrevivam pelo menos 40 dias após infarto agudo do miocárdio (Cap. 73).

O ventrículo esquerdo alterado, frequentemente devido a um infarto do miocárdio prévio, pode sofrer dilatação progressiva da câmara. Esse processo, também denominado remodelamento ventricular esquerdo, descreve as alterações estruturais dependentes do tempo e, muitas vezes, insidiosas do ventrículo esquerdo comprometido, de acordo com as quais a relação do volume da cavidade ventricular esquerda aumenta de forma desproporcional ao aumento de sua massa; assim, a geometria ventricular se torna distorcida, geralmente mais esférica. Muitas vezes, essa distorção da geometria ventricular esquerda leva à insuficiência mitral. Essas alterações estruturais produzem elevação do estresse nas paredes regionais e globais do miocárdio, o que pode promover ainda mais o remodelamento e contribuir para a deterioração progressiva da função cardíaca e estrutural, frequentemente associada aos últimos estágios da insuficiência cardíaca sintomática.

Tratamento

O tratamento da insuficiência cardíaca é orientado pelo estágio de sinais e sintomas (Fig. 59-1) bem como por robusta literatura de terapias cujo benefício foi demonstrado por ensaios clínicos randomizados (Fig. 59-2 e E-Tabela 59-1).

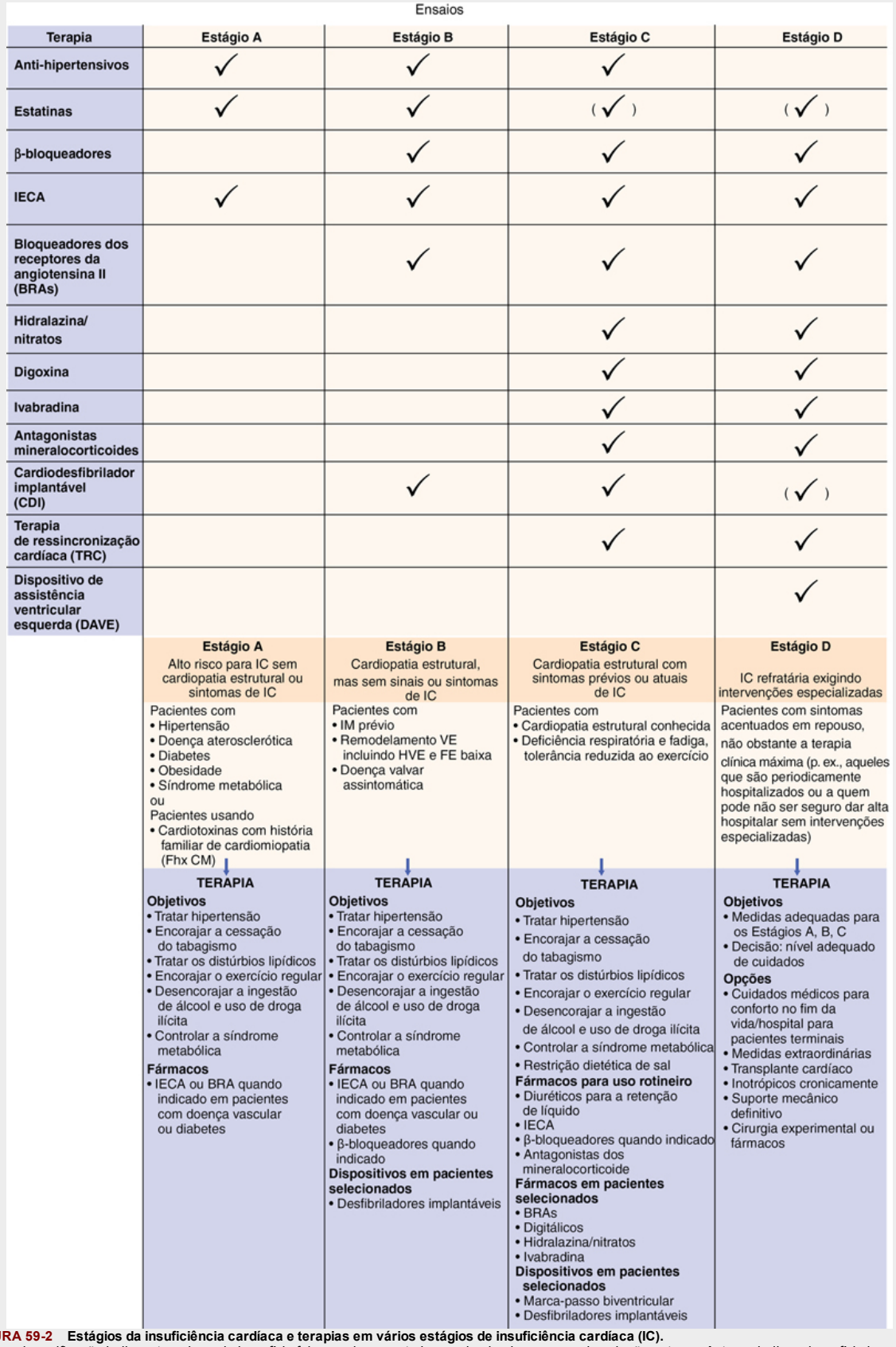

FIGURA 59-2 **Estágios da insuficiência cardíaca e terapias em vários estágios de insuficiência cardíaca (IC).**
Marcas de verificação indicam terapias cujo benefício foi provado por estudos randomizados; marcas de seleção entre parênteses indicam benefício incerto. BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; FE = fração de ejeção; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina; IM = infarto do miocárdio; VE = ventrículo esquerdo.

Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina e Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina

Estudos mecanísticos confirmam que os inibidores da ECA inibem a dilatação ventricular esquerda progressiva por reduzirem o estresse na parede ventricular durante todo o ciclo cardíaco, bem como por inibição mais direta das vias de sinalização celular envolvidas na hipertrofia miocárdica e fibrose intersticial. Essa atenuação do remodelamento ventricular por inibidores da ECA reduz o desenvolvimento da insuficiência cardíaca sintomática e morte em pacientes assintomáticos no estágio B com disfunção ventricular esquerda em cerca de 20%. Além disso, mortes, geralmente morte súbita de origem cardiovascular, estão reduzidas em pacientes no estágio B pela terapia com inibidores da ECA.

Vários inibidores da ECA são eficazes como terapia profilática para os pacientes no estágio B de alto risco, e a dose-alvo de cada agente é estabelecida (Tabela 59-2).Assim, os pacientes com disfunção ventricular sistólica esquerda, insuficiência cardíaca, ou ambas, complicando o infarto agudo do miocárdio, devem receber inibidor da ECA para reduzir o risco de insuficiência cardíaca crônica, reinfarto, acidente vascular cerebral e morte.[1,2] O bloqueador dos receptores da angiotensina (BRA) valsartan (Tabela 59-3) é tão eficaz quanto o captopril em reduzir o risco de morte cardiovascular e outros desfechos cardiovasculares não fatais, fornecendo, desse modo, uma classe alternativa de agentes farmacológicos para os pacientes que não conseguem tolerar um inibidor da ECA, por causa da tosse ou angioedema.[A2] Interessantemente, em pacientes com

disfunção ventricular esquerda ou insuficiência cardíaca aguda, no contexto de um infarto do miocárdio, a combinação de um inibidor da ECA e um BRA não é melhor do que qualquer um deles isolados, portanto a terapia combinada não é recomendada nesse quadro.

Tabela 59-2

Orientação prática sobre a utilização de inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina em pacientes com insuficiência cardíaca devido a disfunção sistólica ventricular esquerda

POR QUÊ?

Dois grandes ensaios clínicos randomizados (CONSENSUS I e SOLVDT-T) e uma metanálise de pequenos estudos mostraram que os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) aumentam a sobrevida, reduzem as internações hospitalares e melhoram a classe funcional da New York Heart Association (NYHA) e a qualidade de vida de pacientes em *todos* os níveis da insuficiência cardíaca sintomática. Outros grandes ensaios randomizados em pacientes com disfunção sistólica após infarto agudo do miocárdio (SAVE, AIRE, TRACE) mostraram que os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) aumentam a sobrevida. Em pacientes com insuficiência cardíaca (ATLAS), o desfecho final composto por morte ou internação hospitalar foi reduzido com o uso de altas doses de inibidor da ECA, quando comparadas com baixas doses. Os inibidores da ECA também mostraram retardar ou prevenir o desenvolvimento da insuficiência cardíaca em pacientes com disfunção sistólica *assintomática* do ventrículo esquerdo.

Em pacientes previamente intolerantes a inibidor da ECA, o candesartan demonstrou reduzir o risco do resultado composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca, reduzir o risco de admissão hospitalar por insuficiência cardíaca e melhorar a classe da NYHA. Estes achados na insuficiência cardíaca são suportados por outro estudo clínico randomizado em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda, insuficiência cardíaca, ou ambas, complicando infarto agudo do miocárdio (VALIANT), no qual o valsartan foi tão efetivo quanto o inibidor da ECA captopril na redução da mortalidade e morbidade cardiovascular.

Adicionados à terapia-padrão, incluindo um inibidor da ECA, em pacientes com todos os graus de insuficiência cardíaca sintomática, os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs) valsartan e candesartan demonstraram, em dois importantes ensaios clínicos randomizados (Val-HeFT e CHARM), reduzir as admissões hospitalares por insuficiência cardíaca, melhorar a classe da NYHA e manter a qualidade de vida. Os dois ensaios clínicos de fração de ejeção esquerda diminuída CHARM (CHARM-Alternative e CHARM-Added) também demonstraram que o candesartan reduziu a mortalidade por todas as causas.

PARA QUEM E QUANDO?

Inibidores da ECA

Indicações

Potencialmente, todos os pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção baixa

Tratamento de primeira linha (juntamente com β-bloqueadores) em pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional II-IV segundo os critérios da NYHA; iniciar assim que possível no decorrer da doença. Os inibidores da ECA também são benéficos em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda assintomática (classe I da NYHA)

Contraindicações

Histórico de angioedema

Diagnóstico de estenose da artéria renal bilateral

Cuidados/procurar aconselhamento de um especialista

Hipercalemia significativa (K^+ >5,0 mmol/L)

Disfunção renal significativa (creatinina >221 µmol/L ou >2,5 mg/dL)

Hipotensão sintomática ou assintomática grave (pressão arterial sistólica <90 mmHg)

Tentar encontrar interações farmacológicas

Suplementos de K^+/diuréticos poupadores de K^+, p. ex., amilorida e triantereno (tomar cuidado com as preparações de combinação com furosemida)

Antagonistas da aldosterona (espironolactona, eplerenona), bloqueadores do receptor da angiotensina, AINEs*

Agentes substitutos de "baixo teor de sal" com um conteúdo alto de K^+

Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina

Indicações

Tratamento de primeira linha (juntamente com β-bloqueadores) em pacientes com insuficiência cardíaca, classes NYHA II a IV, intolerantes a inibidor da ECA devido a tosse ou angioedema

Tratamento de segunda linha (após otimização do inibidor da ECA e β-bloqueador*) em pacientes com insuficiência cardíaca, classes II a IV da NYHA, intolerantes a antagonistas de receptor mineralocorticoide

Contraindicações

Estenose arterial renal bilateral conhecida

Precauções/procure conselho de especialista

Como para os inibidores da ECA

Interações medicamentosas a procurar

Como para os inibidores da ECA

ONDE?

Uso ambulatorial para a maioria dos pacientes

Exceções — veja Cuidados/procurar aconselhamento de um especialista

QUAL INIBIDOR DA ECA E EM QUAL DOSE?

	DOSE INICIAL	DOSE-ALVO
Captopril	6,25 mg três vezes ao dia	50 mg três vezes ao dia
Enalapril	2,5 mg duas vezes ao dia	10 a 20 mg duas vezes ao dia
Lisinopril	2,5 a 5,0 mg uma vez ao dia	20 a 35 mg uma vez ao dia
Ramipril	2,5 mg uma vez ao dia	5 mg duas vezes ou 10 mg uma vez ao dia
Trandolapril	0,5 mg uma vez ao dia	4 mg uma vez ao dia

QUAL BRA E EM QUAL DOSE?

	DOSE INICIAL	DOSE-ALVO
Candesartan	4 ou 8 mg uma vez ao dia	32 mg uma vez ao dia
Valsartan	40 mg duas vezes ao dia	160 mg duas vezes ao dia
Losartan	50 mg uma vez ao dia	150 mg diariamente

COMO USAR?

Iniciar com uma dose baixa (ver anteriormente).

Dobrar a dose em intervalos não menores do que 2 semanas.

Alcançar a dose-alvo (ver anteriormente) ou, se isso não for possível, a mais alta dose tolerada.

Lembrar que: *algum* inibidor da ECA/BRA é melhor do que *nenhum* inibidor da ECA/BRA.

Monitorar a pressão arterial e a bioquímica do sangue (ureia/nitrogênio ureico no sangue, creatinina, K^+).

Verificar a bioquímica do sangue 1-2 semanas após a iniciação e 1-2 semanas após o fim da titulação da dose.

Quando parar a posologia crescente, reduzir a dose ou parar o tratamento — veja Solução de Problemas.

Uma enfermeira especialista em insuficiência cardíaca pode auxiliar com a orientação do paciente, acompanhamento (pessoalmente ou por telefone), monitoração bioquímica e posologia crescente.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE

Explicar os benefícios esperados (veja em Por quê?).

O tratamento tem por objetivo melhorar os sintomas, prevenir a piora da insuficiência cardíaca que leva à internação hospitalar e aumentar a sobrevida.

Os sintomas melhoram dentro de algumas semanas a alguns meses a partir do início do tratamento.

Aconselhar os pacientes a relatar os principais efeitos adversos (i.e., tontura/hipotensão sintomática, tosse) — veja Solução de Problemas.

Aconselhar os pacientes a evitar os AINEs[*] não prescritos por um médico (medicamentos adquiridos sem receita médica) e os agentes substitutos de sal com alto teor de K^+ — veja Solução de Problemas.

SOLUÇÃO DE PROBLEMAS

Pressão arterial baixa assintomática

Geralmente não requer nenhuma mudança na terapia.

Hipotensão sintomática

Na presença de tontura, zonzeira ou confusão e baixa pressão arterial, reconsiderar a necessidade de nitratos, bloqueadores de canais de cálcio,[†] e outros vasodilatadores.

Na ausência de sinal ou sintoma de congestão, considerar a redução da dose do diurético.

Se essas medidas não resolverem o problema, procurar aconselhamento de um especialista.

Tosse

A tosse é comum em pacientes com insuficiência cardíaca, muitos dos quais têm doença pulmonar relacionada com o tabagismo.

A tosse também é um sintoma de edema pulmonar, que deve ser excluído quando é um novo sintoma ou a tosse vai piorando progressivamente.

A tosse induzida por inibidor da ECA raramente necessita de interrupção do tratamento.

Quando uma tosse irritante se desenvolve (p. ex., uma que impede o paciente de dormir) e está demonstrado que é relacionada com a da inibição da ECA (i.e., recorre após a retirada e reintrodução do inibidor da ECA), a substituição de um BRA pode ser considerada.

Piora da função renal

Algum aumento na ureia (nitrogênio ureico no sangue), creatinina e potássio é esperado depois da introdução de um inibidor da ECA/BRA; se um aumento for pequeno e assintomático, nenhuma ação é necessária.

Um aumento na creatinina de até 50% acima da linha de base, ou 266 μmol/L (3 mg/dL), qualquer que seja o menor valor, é aceitável.

Um aumento no potássio até o valor ≤5,5 mmol/L é aceitável.

Se ureia, creatinina ou potássio se elevarem excessivamente, considerar parar os fármacos nefrotóxicos concomitantes (p. ex., AINEs[*]) outros suplementos potássicos ou agentes retentores de potássio (triantereno, amilorida, espironolactona-eplerenona[‡]) e, na ausência de sinais de congestão, reduzir a dose do diurético.

Se aumentos na creatinina ou potássio maiores do que aqueles descritos anteriormente persistirem apesar do ajuste das medicações concomitantes, a dose do inibidor da ECA deve ser reduzida pela metade e a bioquímica sanguínea, reavaliada dentro de 1 a 2 semanas; se houver ainda uma resposta insatisfatória, deve-se procurar aconselhamento de um médico especialista.

Se o potássio aumentar para um valor >5,5 mmol/L ou a creatinina aumentar >100% ou estiver acima de 310 μmol/L (3,5 mg/dL), deve-se parar o inibidor da ECA/BRA e procurar aconselhamento de um médico especialista.

A bioquímica sanguínea deve ser monitorada frequente e sucessivamente até que o potássio e a creatinina alcancem o platô.

Modificada de McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, β-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:710-721.

Observação: Muito raramente é necessário interromper um inibidor da ECA/BRA, e a piora clínica é provável se o tratamento for retirado. Em condições ideais, deve-se procurar o aconselhamento do médico especialista antes de descontinuar o tratamento.

[*] Evitar anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), a menos que essencial.

[†] Deve-se descontinuar os bloqueadores dos canais de cálcio, a menos que absolutamente essencial (p. ex., para angina ou hipertensão).

[‡] A segurança e a eficácia de um inibidor da ECA usado com um bloqueador do receptor da angiotensina e espironolactona (bem como β-bloqueadores) são incertas e não se recomenda o uso concomitante de todos os três inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Tabela 59-3

Guia prático para o uso dos β-bloqueadores em pacientes com insuficiência cardíaca devido à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo

POR QUÊ?

Vários ensaios randomizados e controlados (*i. e.,* USCP, CIBIS II, MERIT-HF, COPERNICUS) mostraram, decisivamente, que determinados β-bloqueadores aumentam a sobrevida, reduzem as internações hospitalares e melhoram a classe da New York Heart Association (NYHA), mantêm a qualidade de vida quando adicionados à terapia-padrão (diuréticos, digoxina e inibidores da enzima conversora de angiotensina [ECA]) em pacientes com insuficiência cardíaca leve e moderada estável e em alguns pacientes com insuficiência cardíaca grave. No ensaio SENIORS, que diferiu consideravelmente no seu desenho dos estudos supracitados (pacientes geriátricos, alguns pacientes com função sistólica ventricular esquerda preservada, acompanhamento mais longo), o nebivolol pareceu ter um pequeno efeito no tratamento, embora a comparação direta seja difícil. Outro ensaio (BEST) não mostrou uma redução na mortalidade de qualquer causa, mas relatou uma redução na mortalidade cardiovascular e é sobremaneira amplamente consistente com os estudos supracitados. O ensaio COMET mostrou que o carvedilol foi consideravelmente mais efetivo que uma dose baixa de tartarato de metoprolol* de ação curta (o sucinato de metoprolol de ação longa foi usado no estudo MERIT-HF).

EM QUEM E QUANDO?

Indicações

Potencialmente, *todos* os pacientes com insuficiência cardíaca leve e moderada *estável*; devem-se encaminhar pacientes com insuficiência cardíaca grave para o aconselhamento de um médico especialista.

Tratamento de primeira linha (junto com inibidores da ECA) em pacientes portadores da insuficiência cardíaca *estável* das classes II e III da NYHA; iniciar assim que possível no decorrer da doença.

Contraindicações

Asma

Bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau

Cuidados/procurar aconselhamento de um especialista

Insuficiência cardíaca grave (classe IV da NYHA)

Exacerbação atual ou recente (<4 semanas) da insuficiência cardíaca (p. ex., internação hospitalar com piora da insuficiência cardíaca, bloqueio cardíaco ou frequência cardíaca <60 batimentos/minuto)

Sinais persistentes de congestão, hipotensão/pressão arterial baixa (sistólica <90 mmHg), pressão venosa jugular aumentada, ascite, edema periférico acentuado

Tentar encontrar interações farmacológicas

Verapamil, diltiazem (devem ser descontinuados)†

Digoxina, amiodarona

ONDE?

Uso ambulatorial nos pacientes estáveis (devem-se encaminhar os pacientes com insuficiência cardíaca classe I da NYHA/grave para aconselhamento de um médico especialista)

Não em pacientes instáveis hospitalizados com piora na insuficiência cardíaca

Outras exceções — veja Cuidados/procurar aconselhamento de um médico especialista

QUAL β-BLOQUEADOR E EM QUAL DOSE?

	DOSE INICIAL	DOSE-ALVO
Bisoprolol	1,25 mg uma vez ao dia	10 mg uma vez ao dia
Carvedilol	3,125 mg duas vezes ao dia	25 a 50 mg duas vezes ao dia
Metoprolol CR/XL	12,5 a 25 mg uma vez ao dia	200 mg uma vez ao dia*
Nebivolol	1,25 mg uma vez ao dia	10 mg uma vez ao dia

COMO USAR?

Iniciar com uma dose baixa (ver anteriormente).

Dobrar a dose em intervalos *não menores* do que 2 semanas.

Alcançar a dose-alvo (ver anteriormente) ou, se isso não for possível, a mais alta dose tolerada.

Lembrar que: *algum* β-bloqueador é melhor do que *nenhum* β-bloqueador.

Monitorar a frequência cardíaca, a pressão arterial e o estado clínico (sintomas, sinais — especialmente sinais de congestão, peso corporal).

Verificar a bioquímica do sangue 1 a 2 semanas após a iniciação e 1 a 2 semanas após o fim da titulação da dose.

Quando parar a posologia crescente, reduzir a dose, parar o tratamento — veja Solução de Problemas.

Uma enfermeira especialista em insuficiência cardíaca pode auxiliar com a orientação do paciente, acompanhamento (pessoalmente ou por telefone) e posologia crescente.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE

Explicar os benefícios esperados (veja Por quê?).

O tratamento tem por objetivo melhorar os sintomas, prevenir a piora da insuficiência cardíaca que leva à internação hospitalar e aumentar a sobrevida.

A melhora sintomática pode desenvolver-se lentamente após o início do tratamento (3 a 6 meses ou mais).

A piora sintomática *temporária pode* ocorrer durante a iniciação ou a fase da posologia crescente; em longo prazo, os β-bloqueadores melhoram o bem-estar.

Aconselhar o paciente a relatar a piora (ver Solução de Problemas), e esta piora (cansaço, fadiga, falta de ar) pode geralmente ser de fácil tratamento pelo ajuste de outra medicação; devem-se aconselhar os pacientes a não parar a terapia com β-bloqueador sem consultar o médico.

Para detectar e tratar a piora precoce, devem-se encorajar os pacientes a se pesarem diariamente (após acordar, antes de se vestir, após urinar, antes de comer) e a aumentar a sua dose de diurético caso ocorra aumento persistente (>2 dias) de seu peso (>1,5 a 2,0 kg)‡.

SOLUÇÃO DE PROBLEMAS

Piora dos sintomas ou sinais (p. ex., aumento da dispneia, fadiga, edema, ganho de peso).

Na presença de congestão aumentada, aumentar a dose de diurético ou reduzir a dose de β-bloqueador pela metade (se o aumento do diurético não funcionar).

Na presença de fadiga acentuada (ou bradicardia — ver adiante), reduzir a dose de β-bloqueador pela metade (raramente necessário); examinar o paciente em 1 a 2 semanas; caso não melhore, procurar o aconselhamento de um médico especialista.

Na presença de piora séria, reduzir a dose de β-bloqueador ou parar esse tratamento (raramente necessário); procurar aconselhamento de um médico especialista.

Baixa frequência cardíaca.

Se <50 batimentos/min e agravamento dos sintomas, reduzir para metade a dose do β-bloqueador ou, se deterioração grave, parar o β-bloqueador (raramente necessário).

Rever a necessidade de outros medicamentos que diminuam a frequência cardíaca (p. ex., digoxina, amiodarona, diltiazem ou verapamil†).

Requisitar eletrocardiograma para excluir bloqueio cardíaco.

Procurar o conselho de especialista.

Hipotensão assintomática.

Geralmente não requer nenhuma mudança na terapia.

Hipotensão sintomática.

Se tonturas, vertigens ou confusão e pressão arterial baixa, reconsiderar a necessidade para nitratos, bloqueadores de canais de cálcio† e outros vasodilatadores.

Se não existirem sinais de congestão, considerar reduzir a dose de diuréticos ou inibidores da ECA.

Se estas medidas não resolverem o problema, procurar o conselho do especialista.

Modificada de McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, β-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:710-721.

Observação: Não se deve parar repentinamente os β-bloqueadores, a menos que absolutamente necessário (há um risco de um efeito de aumento "rebote" na isquemia ou infarto do miocárdio e arritmias). Em condições ideais, deve-se procurar o aconselhamento do médico especialista antes de descontinuar o tratamento.

* O tartarato de metoprolol não deve ser usado na insuficiência cardíaca, em detrimento de um β-bloqueador com base na evidência.

† Bloqueadores dos canais de cálcio devem ser descontinuados, a não ser que sejam absolutamente necessários, e o diltiazem e verapamil são, em geral, contraindicados na insuficiência cardíaca.

‡ Isso é, em geral, um bom conselho para todos os pacientes com insuficiência cardíaca.

β-Bloqueadores

Sabe-se há muito tempo que os bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos (β-bloqueadores) são capazes de reduzir a morte e o infarto do miocárdio recorrente quando administrados durante a fase aguda do infarto do miocárdio em pacientes sem congestão pulmonar (Cap. 73). No entanto, o carvedilol (Tabela 59-4) também melhora a sobrevida, reduz posteriores infartos não fatais do miocárdio e tem uma tendência favorável em diminuir as hospitalizações por insuficiência cardíaca em pacientes com um infarto do miocárdio recente e FEVE reduzida (≤40%) quando adicionado a um inibidor da ECA, e deve ser considerado nesses pacientes.[A3] Para pacientes em estágio B, cuja disfunção ventricular esquerda não tem uma etiologia isquêmica, a evidência para os β-bloqueadores é menos firme.

Tabela 59-4

Guia prático para o uso de antagonistas do receptor mineralocorticoide em pacientes com insuficiência cardíaca devido à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo

POR QUÊ?

O estudo RALES mostrou que a espironolactona em baixa dose aumentou a sobrevida, reduziu as internações hospitalares e melhorou a classe funcional da New York Heart Association (NYHA) quando adicionada à terapia-padrão (diurético, digoxina, inibidor da enzima conversora de angiotensina [IECA], e, em uma minoria de casos, β-bloqueador) em pacientes com insuficiência cardíaca grave (classe III ou IV da NYHA). As conclusões do RALES são apoiadas por outro ensaio clínico randomizado em pacientes com insuficiência cardíaca, fração de ejeção reduzida e sintomas leves (classe II da NYHA) no qual outro antagonista de receptor mineralocorticoide (ARM), eplerenona, aumentou a sobrevida e reduziu as admissões hospitalares por insuficiência cardíaca quando adicionado a um inibidor da ECA (ou bloqueador dos receptores da angiotensina [BRA]) e β-bloqueador (EMPHASIS-HF). Estes achados na insuficiência cardíaca são suportados por outro ensaio clínico randomizado em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda e insuficiência cardíaca (ou diabetes) complicando infarto *agudo* do miocárdio (EPHESUS), no qual a eplerenona aumentou a sobrevivência e reduziu a admissão hospitalar por causas cardíacas.

EM QUEM E QUANDO?

Indicações

Potencialmente, todos os pacientes com insuficiência cardíaca sintomática (classes III e IV da NYHA)

Terapia de segunda linha (depois dos inibidores da ECA e β-bloqueadores[*]) em pacientes com insuficiência cardíaca de classe II a IV da NYHA; terapia de segunda linha (após inibidores da ECA e β-bloqueadores) em pacientes com FEVE ≤40%

Cuidados/procurar aconselhamento de um especialista

Hipercalemia significativa (K^+ >5,0 mmol/L)[†]

Disfunção renal significativa (creatinina >221 μmol/L ou 2,5 mg/dL)[†]

Tentar achar interações farmacológicas

Suplementos K^+/diuréticos poupadores K^+ (p. ex., amilorida e triantereno; tomar cuidado com as preparações de combinação com furosemida)

Os inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina, AINEs[‡]

Agentes substitutos de "baixo teor de sal" com um conteúdo alto em K^+

ONDE?

Ambulatorial ou no hospital

Exceções — veja Cuidados/procurar aconselhamento de um especialista

QUAL DOSE?[†]

	DOSE INICIAL	DOSE-ALVO
Espironolactona	25 mg uma vez ao dia ou em dias alternados	25 a 50 mg uma vez ao dia
Eplerenona	25 mg uma vez ao dia	50 mg uma vez ao dia

COMO USAR?

Iniciar com uma dose baixa (ver anteriormente).

Verificar a bioquímica sanguínea em 1, 4, 8 e 12 semanas; 6, 9 e 12 meses; a partir daí, a cada 6 meses.

Caso o K^+aumente acima de 5,5 mmol/L ou a creatinina aumente até 221 μmol/L (2,5 mg/dL), reduzir a dose até 25 mg em dias alternados e monitorar a bioquímica sanguínea atentamente.

Caso o K^+ aumente para ≥6,0 mmol/L ou a creatinina para 310 μmol/L (3,5 mg/dL), parar espironolactona imediatamente e procurar aconselhamento de um especialista.

Uma enfermeira especialista em insuficiência cardíaca pode auxiliar com a orientação do paciente, acompanhamento (pessoalmente ou por telefone), monitoração bioquímica e posologia crescente.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE

Explicar os benefícios esperados (veja Por quê?).

O tratamento tem por objetivo melhorar os sintomas, prevenir a piora da insuficiência cardíaca que leva à internação hospitalar e aumentar a sobrevida.

A melhora dos sintomas ocorre dentro de algumas semanas a alguns meses a partir do início do tratamento.

Aconselhar os pacientes a evitar os AINEs[‡] não prescritos por um médico (medicamentos adquiridos sem receita médica) e os agentes substitutos de sal com alto teor de K^+.

Na presença de diarreia ou vômito, os pacientes devem parar a espironolactona e contatar o médico.

SOLUÇÃO DE PROBLEMAS

Piora da função renal/hipercalemia (ver "Como Usar?").

A preocupação principal é a hipercalemia (>6,0 mmol/L); embora isso tenha sido raro no estudo RALES, foi visto mais comumente na prática clínica.

Contrariamente, um nível de potássio normal-alto pode ser desejável em pacientes com insuficiência cardíaca, especialmente se eles estão tomando digoxina.

É importante evitar outros fármacos retentores de K^+ (p. ex., diuréticos poupadores de K^+ tais como amilorida e triantereno) e agentes nefrotóxicos (p. ex., AINEs[‡]).

O risco de hipercalemia e de disfunção renal quando um antagonista da aldosterona é dado a pacientes que já estão tomando um inibidor da ECA e um bloqueador dos receptores da angiotensina é maior do que quando um antagonista da aldosterona é adicionado a apenas um inibidor da ECA ou bloqueador dos receptores da angiotensina dado sozinho; monitoração estreita e cuidadosa é obrigatória.[*]

Determinados agentes substitutos de "baixo teor de sal" têm um conteúdo alto de K^+.

Os pacientes homens tratados com espironolactona podem desenvolver desconforto no peito ou ginecomastia (esses problemas são significativamente menos comuns com a eplerenona).

Modificada de McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, β-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:710-721.

[*] A segurança e eficácia da espironolactona, usada com um inibidor da ECA e um BRA (bem como um β-bloqueador) são incertas, e a associação de todos os três inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona não é recomendada.

[†] É extremamente importante aderir a essas precauções e doses, à luz das recentes evidências de hipercalemia grave com a espironolactona, na prática clínica habitual em Ontário.

[‡] Evitar anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) a menos que seja essencial.

Tratamento das Arritmias

Os problemas funcionais, assim como os estruturais, podem levar ao desenvolvimento da insuficiência cardíaca. Por exemplo, uma frequência ventricular persistentemente rápida em pacientes com fibrilação atrial pode causar uma cardiomiopatia relacionada com a frequência cardíaca (induzida por taquicardia) (Cap. 64). O controle farmacológico adequado da frequência ventricular ou intervenções para restaurar o ritmo sinusal ou para a ablação das vias de reentrada (Cap. 66) podem reduzir os riscos da insuficiência cardíaca.

Outras Terapias

Qualquer tratamento que controle a hipertensão ou reduza o risco do infarto do miocárdio beneficiará os pacientes no estágio B. Os exemplos incluem estatinas, agentes antiplaquetários e cessação do tabagismo.

Estágios C e D: Insuficiência Cardíaca Sintomática

O desenvolvimento dos sintomas e dos sinais da síndrome da insuficiência cardíaca define a transição dos pacientes nos estágios assintomáticos "de risco" (A e B) para aqueles que satisfazem o diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca sintomática (Cap. 58). Essa transição até a fase sintomática enfatiza a natureza progressiva da insuficiência cardíaca e anuncia um declínio acentuado no prognóstico. Em um estudo, por exemplo, a taxa de mortalidade em 2 anos foi de 27% nos pacientes sintomáticos, comparada com 10% em pacientes assintomáticos, apesar de condições similares de comorbidades e FEVE reduzida.

Tratamento

Os objetivos do tratamento para pacientes com insuficiência cardíaca nos estágios C e D são aliviar os sintomas, evitar internação hospitalar e prevenir a morte prematura. Em geral, as medidas preventivas valiosas durante os estágios A e B devem ser sustentadas em pacientes com insuficiência cardíaca nos estágios C e D.

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Ventricular Esquerda Reduzida

Tratamento Farmacológico

Os fármacos são a base do tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca sintomática de acordo com a experiência adquirida com os ECRs (E-Tabela 59-1), particularmente para os pacientes com FEVE reduzida. Todavia, os dispositivos de assistência ventricular e a cirurgia têm um papel importante e crescente em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática (estágios C e D; Fig. 59-1). O exercício melhora claramente o bem-estar e os resultados clínicos (ver E-Tabela 59-1), mas a base de evidências para outras intervenções no estilo de vida é menos robusta. A forma de organização e da prestação dos cuidados também pode ter um impacto significativo nos resultados.

Diuréticos

Mecanismo de Ação

Os diuréticos agem bloqueando a reabsorção do sódio nos sítios específicos no túbulo renal, deste modo aumentando a excreção urinária de sódio e água.

Benefícios Clínicos

Embora, em grandes ensaios, não tenha sido comprovada a melhora da mortalidade e da morbidade, os diuréticos são requeridos em aproximadamente todos os pacientes com insuficiência cardíaca (estágios C e D) para aliviar a dispneia e os sinais da retenção de sódio e água ("congestão"), isto é, o edema periférico e pulmonar. Nenhum outro tratamento alivia os sintomas e os sinais da sobrecarga de sódio e água tão rápida e eficazmente. Uma vez que o paciente necessita de um diurético, o tratamento é geralmente necessário pelo resto da sua vida, embora a dose e o tipo de diurético possam variar.

Uso Prático

O princípio-chave é prescrever a dose mínima necessária de diurético para manter um estado livre de edema ("peso seco"). O uso excessivo pode levar a desequilíbrios eletrolíticos, como hiponatremia, hipocalemia (risco de toxicidade com digitálicos), hiperuricemia (risco de gota) e uremia. O risco de disfunção renal está aumentado pelo uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). A hipovolemia induzida por diuréticos pode também causar hipotensão sintomática e insuficiência renal aguda pré-renal. A restrição de ingestão de sódio dietético pode ajudar a reduzir, mas não a eliminar, a necessidade dos diuréticos. A dosagem dos diuréticos deve ser flexível, com aumentos temporários quando há evidência de retenção de líquido (p. ex., sintomas crescentes, ganho de peso, edema) e reduções quando há evidência de hipovolemia (p. ex., como uma consequência de perda de eletrólitos aumentada devido à gastroenterite, ingestão diminuída de líquido, ou ambas).

Em alguns pacientes com sintomas mais leves de insuficiência cardíaca e função renal preservada (estágio C), um diurético tiazídico tal como clortalidona pode ser suficiente. Na insuficiência cardíaca mais avançada (estágio D) ou em pacientes com disfunção renal concomitante, um diurético de alça tal como furosemida é frequentemente necessário. Os diuréticos de alça provocam uma diurese de início rápido e intensa, porém de relativa curta duração, quando comparados com o efeito mais brando e duradouro de um diurético tiazídico. O horário de administração de um diurético de alça, que não necessita ser tomado logo cedo todas as manhãs, pode ser ajustado de acordo com as atividades sociais do paciente. A dose pode ser adiada ou mesmo omitida temporariamente se o paciente precisar viajar ou tiver outra atividade que possa ser comprometida pela ação rápida do diurético. Na insuficiência cardíaca grave (estágio D), os efeitos de administração em longo prazo de um diurético de alça podem ser diminuídos pela reabsorção aumentada de sódio no túbulo distal. Esse problema pode ser compensado pelo uso da combinação de um diurético de alça e um diurético tiazídico ou similar ao tiazídico (p. ex., hidroclorotiazida ou metolazona), o qual age em sinergia com o diurético de alça bloqueando a reabsorção de sódio em diferentes segmentos do néfron. Essa combinação requer monitoração mais frequente de eletrólitos e da função renal devido à hiponatremia induzida por diuréticos, anormalidades do nível sérico de potássio e insuficiência renal aguda pré-renal.

A administração de diurético de alça intravenoso, através de infusões em *bolus* ou por infusão contínua, pode ser necessária em pacientes que se tornam resistentes à ação de diuréticos orais. Ainda não se sabe o porquê do desenvolvimento dessa resistência, mas os fatores que se acredita serem importantes incluem a absorção alterada de diuréticos orais devido ao edema intestinal, hipotensão, fluxo sanguíneo renal reduzido, congestão venosa renal e mudanças adaptativas no néfron.

Pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca (estágios C e D) devem ser também considerados para o tratamento com antagonistas dos receptores mineralocorticoides (aldosterona), tais como espironolactona, que aumentam a excreção de sódio, mas não de potássio (ver adiante). Os pacientes que recebem uma combinação de diuréticos requerem monitoramento cuidadoso da bioquímica sanguínea e da sua condição clínica. O uso de um receptor de mineralocorticoides (ou, raramente, um diurético poupador de potássio) junto com um inibidor da ECA ou BRA (não se recomenda o tratamento com todos os três) exige cuidado particular e supervisão para a hipercalemia.

Ainda que eles sejam altamente eficazes em aliviar os sintomas e os sinais, os diuréticos sozinhos não são suficientes para o tratamento da insuficiência cardíaca. Em casos de grave sobrecarga de volume resistente à medicação, a remoção mecânica de líquido por ultrafiltração pode ser considerada. A adição de outros tratamentos modificadores da doença levará a uma maior estabilidade clínica, retardará a progressão estrutural e reduzirá o risco de internação hospitalar e morte prematura.

Inibidores da ECA

Mecanismo de Ação

Esses fármacos atuam inibindo a enzima que converte o decapeptídeo angiotensina I inativo para o octapeptídeo angiotensina II ativo (e que também quebra a bradicinina). Em pacientes com insuficiência cardíaca, acredita-se que a angiotensina II excessiva exerça uma miríade de ações nocivas mediadas através da estimulação do receptor tipo 1 da angiotensina II (AT1R), incluindo vasoconstrição (o que aumenta a pós-carga ventricular), crescimento excessivo dos miócitos e da matriz extracelular (contribuindo para o remodelamento ventricular esquerdo), ativação do sistema nervoso simpático, ações protrombóticas e aumento da liberação da vasopressina arginina e da retenção de sódio (tanto diretamente como através da estimulação da secreção de aldosterona, que ativa o receptor de mineralocorticoides).

Os inibidores da ECA também reduzem a degradação da bradicinina (já que a ECA é idêntica à cininase II), e o acúmulo resultante de bradicinina é direta ou indiretamente responsável por dois dos efeitos adversos específicos dos inibidores da ECA, tosse e angioedema. No entanto, a bradicinina também pode ter efeitos benéficos (vasodilatação, inibição do remodelamento cardiovascular adverso e ações antitrombóticas), embora seja incerta a importância dessas ações mediadas pela bradicinina dentre os efeitos clínicos da inibição da ECA.

Benefícios Clínicos

Os ensaios clínicos mostraram que o tratamento com um inibidor da ECA, quando usado sozinho ou em conjunto com diuréticos e digoxina, diminui o tamanho ventricular esquerdo, melhora a fração de ejeção, reduz os sintomas e as internações hospitalares e prolonga a sobrevida (ver E-Tabela 59-1). Esses agentes também reduzem o risco de desenvolvimento de infarto do miocárdio e, possivelmente, diabetes e fibrilação atrial. Por conseguinte, o tratamento com um inibidor da ECA é recomendado para todos os pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, independentemente dos sintomas ou da etiologia. Os inibidores da ECA não são substitutos dos diuréticos, mas mitigam a hipocalemia induzida por diuréticos.

Uso Prático

Os inibidores da ECA devem ser introduzidos assim que possível no tratamento de um paciente. As contraindicações são a hipotensão sintomática atual e a estenose bilateral da artéria renal (Cap. 125); a última está muitas vezes associada ao aumento rápido e acentuado nos níveis séricos de ureia e creatinina quando a perfusão renal é reduzida pela inibição da produção e das ações da angiotensina II. O tratamento deve ser iniciado numa baixa dose (Tabela 59-2), com aumento gradativo para uma dose-alvo que foi comprovadamente benéfica em ensaios clínicos. O paciente deve ser avaliado para a verificação de hipotensão sintomática, uremia e hipercalemia após cada incremento de dose; esses efeitos adversos são incomuns e podem, geralmente, ser resolvidos por redução na dose do diurético (se o paciente for livre de edema) ou medicações hipotensivas ou nefrotóxicas concomitantes (p. ex., nitratos, bloqueadores de canais de cálcio ou AINEs). Uma tosse seca e não produtiva ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes tratados com um inibidor da ECA e, se ela for incômoda, a substituição por um BRA é recomendada. Nos casos raros de angioedema (Cap. 252), o inibidor da ECA deve ser cessado e não deve ser usado novamente; um BRA pode ser usado como substituto com cautela (ver adiante).

β-Bloqueadores

Mecanismo de Ação

A insuficiência cardíaca é caracterizada pela ativação excessiva do sistema nervoso simpático, que causa vasoconstrição e retenção de sódio, aumentando, desse modo, a pré-carga e pós-carga cardíacas e frequentemente induzindo isquemia miocárdica ou arritmias. Além disso, a norepinefrina pode causar hipertrofia dos miócitos e aumentar sua apoptose. Os β-bloqueadores neutralizam muitos desses efeitos nocivos da hiperatividade do sistema nervoso simpático. Uma frequência cardíaca rápida é um fator prognóstico importante na insuficiência cardíaca entre pacientes com ritmo sinusal, e os β-bloqueadores reduzem a frequência cardíaca.

Benefícios Clínicos

A adição no longo prazo de um β-bloqueador a um inibidor da ECA (diurético, digoxina e um antagonista do receptor de mineralocorticoides) melhora também a função ventricular esquerda e os sintomas, reduz as internações hospitalares e, de maneira impressionante, melhora a sobrevida. Portanto, um β-bloqueador é recomendado para todos os pacientes que possuem uma disfunção sistólica sintomática, independentemente da etiologia e da gravidade, e a combinação de um β-bloqueador com um inibidor da ECA representa atualmente o alicerce do tratamento da insuficiência cardíaca sintomática (Fig. 59-1). O tratamento com um β-bloqueador, adicionado a um inibidor da ECA, é recomendado para todos os pacientes com sintomas (classes II a IV da NYHA) e disfunção ventricular sistólica esquerda, independentemente da etiologia.

Uso Prático

As principais contraindicações para o uso de um β-bloqueador na insuficiência cardíaca são a asma (ainda que seja importante observar que a dispneia causada pela congestão pulmonar pode ser confundida com doença reativa das vias áreas) e o bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau. A iniciação do tratamento durante um episódio de insuficiência cardíaca aguda descompensada geralmente deve ser também evitada até que o paciente seja estabilizado. Além disso, deve-se tomar cuidado com os pacientes que têm uma frequência cardíaca abaixo de 60 batimentos por minuto ou uma pressão arterial sistólica abaixo de 90 mmHg. Recomenda-se que seja usado um β-bloqueador, que mostrou produzir benefícios em um ensaio randomizado (E-Tabela 59-1).

Como os inibidores da ECA, os β-bloqueadores devem ser introduzidos assim que possível no tratamento de um paciente, iniciados em uma baixa dose (Tabela 59-3) e aumentados gradativamente para uma dose-alvo usada em ensaios clínicos (a abordagem "*start low-go slow*", ou comece devagar/siga devagar, em português). O paciente deve ser avaliado para a hipotensão sintomática e bradicardia excessiva após cada incremento da dose, mas ambos os efeitos colaterais são raros, e a hipotensão pode, muitas vezes, ser resolvida pela redução na dose de outras medicações anti-hipertensivas não essenciais (p. ex., os nitratos e os bloqueadores dos canais de cálcio). A bradicardia é mais provável em pacientes que estão, também, tomando digoxina ou amiodarona, e o uso simultâneo desses agentes deve ser revisto se a bradicardia excessiva ocorrer. Ocasionalmente, a piora dos sintomas e a retenção de líquido (p. ex., ganho de peso ou edema) podem ocorrer após o início de um β-bloqueador ou durante o aumento da dose; esses efeitos colaterais geralmente podem ser resolvidos por um aumento temporário na dose do diurético sem necessidade da descontinuação do β-bloqueador.

O tratamento com um β-bloqueador deve ser dado por toda a vida, embora por vezes a diminuição da dose seja necessária (ou, raramente, descontinuada) temporalmente durante episódios de descompensação aguda se o paciente mostrar sinais de baixa perfusão tecidual ou congestão refratária.

Antagonistas do Receptor Mineralocorticoide (Aldosterona)

Mecanismo de Ação

A aldosterona, o segundo hormônio efetor na cascata renina-angiotensina-aldosterona, possui ações vasculares, renais, autônomas e cardíacas deletérias quando produzida excessivamente em pacientes com insuficiência cardíaca. A aldosterona excessiva promove retenção de sódio e hipocalemia, e acredita-se que contribua para a fibrose miocárdica, condições que predispõem às arritmias. A aldosterona medeia seus efeitos ativando o receptor mineralocorticoide, que também é estimulado por corticosteroides endógenos. Os antagonistas do receptor mineralocorticoide bloqueiam estes efeitos indesejáveis e, em doses elevadas, também atuam como diuréticos poupadores de potássio.

Benefícios Clínicos

O antagonista do receptor mineralocorticoide (E-Tabela 59-1) melhora os sintomas, reduz as internações hospitalares e aumenta a sobrevida quando é adicionado a um inibidor da ECA (diuréticos e digoxina) em pacientes com FEVE reduzida e uma insuficiência cardíaca gravemente sintomática. A espironolactona, outro antagonista do receptor mineralocorticoide, reduz a mortalidade e a morbidade quando adicionada tanto a um inibidor da ECA como a um β-bloqueador em pacientes com uma FEVE reduzida e insuficiência cardíaca com sintomas leves (classe II da NYHA) (E-Tabela 59-1). Por conseguinte, um antagonista do receptor de mineralocorticoides deve ser considerado em todos os pacientes que permaneçam sintomáticos (classes II a IV), apesar do tratamento com um diurético, inibidores da ECA (ou BRA) e β-bloqueador.[2,A4] A adição de um antagonista do receptor de mineralocorticoides de um inibidor da ECA (e diurético, digoxina e β-bloqueador) é preferível à adição de um BRA devido ao maior benefício de um antagonista do receptor mineralocorticoide, particularmente na redução da mortalidade global. Quando iniciado, um antagonista do receptor mineralocorticoide deve ser dado para sempre. A combinação de um inibidor da ECA, um BRA e um antagonista do receptor mineralocorticoide não foi adequadamente avaliada, e como tal não é recomendada.

Uso Prático

O tratamento com um antagonista do receptor mineralocorticoide deve ser iniciado em dose baixa (Tabela 59-4), com monitoração cuidadosa de eletrólitos séricos e da função renal. A hipercalemia e a uremia são os efeitos adversos de maior preocupação (tais quais com os inibidores da ECA e os BRAs), e um antagonista do receptor mineralocorticoide não deve ser dado a pacientes com uma concentração sérica de potássio superior a 5,0 mmol/L, concentração sérica de creatinina acima de 2,5 mg/dL (>221 μmol/L), ou outra evidência da função renal acentuadamente prejudicada. A importância de selecionar os pacientes e a dose é ressaltada por relatos de uma incidência preocupante de hipercalemia importante em nível de atenção primária. A espironolactona pode ter efeitos antiandrogênicos, especialmente ginecomastia dolorosa em homens; uma vez que tem menos ação no receptor do androgênio, a esplerenona é um substituto razoável em pacientes que experimentam esse efeito adverso.

Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina

Mecanismo de Ação

Em vez de inibir a produção de angiotensina II através da ECA, os BRAs bloqueiam a ligação da angiotensina II ao AT1R. Esse mecanismo de ação farmacológica distinto pode ser importante, porque também se acredita que a angiotensina II seja produzida por outras enzimas, tais como a quimase. Os BRAs não inibem a cininase II ou o metabolismo da bradicinina, e logo não causam tosse, provocando menos angioedema que os inibidores da ECA.

Benefícios Clínicos

Quando os BRAs são utilizados como agentes isolados na insuficiência cardíaca, eles produzem benefícios semelhantes aos dos inibidores da ECA. Um BRA pode ser usado como substituto em pacientes que apresentem tosse ou angioedema com a utilização de um inibidor da ECA. Quando eles são utilizados em doses clinicamente eficazes, outros efeitos adversos, tais como a hipotensão, a disfunção renal e a hipercalemia são encontrados com a mesma frequência que com os inibidores da ECA. Tal como com um inibidor da ECA, são recomendados os agentes específicos, regimes de dosagem e doses-alvo que apresentaram benefício em ensaios clínicos (E-Tabela 59-1).

Na população mais abrangente de pacientes com sintomas persistentes de insuficiência cardíaca (estágio C ou estágio D, classes funcionais II a IV) que podem ser tratados com um inibidor da ECA, a combinação de BRA com um inibidor da ECA (e β-bloqueador) melhora posteriormente a fração de ejeção ventricular esquerda, alivia os sintomas, reduz o risco de admissão hospitalar por agravamento da insuficiência cardíaca e pode, também, reduzir o risco de morte cardiovascular (Tabela 59-2), mas os benefícios adicionais não são tão grandes quanto à adição de um antagonista do receptor de mineralocorticoides (ver posteriormente). Embora seja preferível um antagonista do receptor mineralocorticoide como terapia incremental, por causa dos seus benefícios superiores (ver anteriormente), um BRA é uma alternativa como terceiro fármaco modificador de doença (em adição a um inibidor da ECA e β-bloqueador) em pacientes com sintomas persistentes (estágios C e D) e que não tolerem um antagonista do receptor mineralocorticoide. A eficácia e segurança da combinação de quatro fármacos — inibidor da ECA, β-bloqueador, BRA e antagonista do receptor mineralocorticoide — são incertas. Consequentemente, em tais pacientes, quer o antagonista do receptor mineralocorticoide quer um BRA, mas não os dois, deve ser adicionado a um inibidor da ECA e a um β-bloqueador.

A abordagem de iniciação, titulação e monitoramento de um BRA é semelhante à de um inibidor da ECA (Tabela 59-2). Os efeitos adversos, com exceção da tosse e do angioedema, são semelhantes. A utilização de vários inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona requer monitoramento ainda mais diligente, especialmente em pacientes com alto risco para uremia, hipotensão ou hipercalemia (*i. e.*, pacientes com 75 anos ou mais, ou com pressão arterial sistólica inferior a 100 m Hg, diabetes ou disfunção renal), porque a combinação do tratamento com um inibidor da ECA e um BRA aumenta significativamente o risco de agravamento da função renal, hipercalemia e sintomas de hipotensão. Tal como para os inibidores da ECA, β-bloqueadores e antagonistas do receptor mineralocorticoide, o tratamento com BRA deve ser utilizado por tempo indefinido, a menos que haja intolerância.

A neprilisina é uma enzima que quebra peptídeos natriuréticos e outras substâncias vasoativas, incluindo adrenomedulina e bradicinina. A inibição da neprilisina aumenta as concentrações dessas substâncias, que apresentam ações vasodilatadoras e natriuréticas. Uma vez que a neprilisina também degrada a angiotensina II, a inibição da neprilisina deve ser combinada com um agente que bloqueia o sistema renina-angiotensina. Como a ECA e a neprilisina quebram a bradicinina, a inibição das duas enzimas leva a um aumento significativo no risco de angioedema. Por esse motivo, foi desenvolvido o inibidor da neprilisina e do receptor da angiotensina (INRA) sacubitril-valsartan (LCZ696). Quando se comparou sacubitril-valsartan, 200 mg duas vezes ao dia, com o enalapril, 10 mg duas vezes ao dia, o INRA reduziu a mortalidade cardiovascular e a hospitalização por insuficiência cardíaca, bem como outros parâmetros de agravamento progressivo de insuficiência cardíaca, incluindo deterioração de sintomas.[A5] O sacubitril-valsartan provoca mais hipotensão e ligeiramente mais angioedema que o enalapril. Atualmente, o sacubitril-valsartan encontra-se em fase de revisão regulamentar nos EUA e na Europa.

Ivabradina

Mecanismo de Ação

A ivabradina é a primeira de uma nova classe de fármacos desenvolvidos para inibir o canal ou corrente mista de sódio-potássio (também conhecidos como canais *funny*, abreviado como I_f ou I_{kf}) no nó sinoatrial, e, ao fazê-lo, reduz a frequência cardíaca. A redução na frequência cardíaca é a única ação cardíaca conhecida da ivabradina, que tem

este efeito apenas em pacientes em ritmo sinusal.

Benefícios Clínicos

Apenas um grande ensaio clínico randomizado examinou o efeito da ivabradina na mortalidade e morbidade em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática (classes II a IV da NYHA), uma fração de ejeção reduzida (≤35%) e ritmo sinusal com uma frequência de 70 ou mais batimentos por minuto. O ensaio demonstrou que a ivabradina melhorou os sintomas e fração de ejeção, e reduziu o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca (mas não a mortalidade) quando adicionada a um inibidor da ECA (ou BRA), um β-bloqueador e um antagonista do receptor mineralocorticoide.[A6]

Uso Prático

Embora não aprovada para utilização nos Estados Unidos, a ivabradina deve ser considerada, onde estiver disponível, em pacientes que apresentam sintomas persistentes (classes II a IV da NYHA), apesar do tratamento com outras terapias modificadoras da doença, isto é, um inibidor da ECA (ou BRA), β-bloqueador, um antagonista do receptor mineralocorticoide, e naqueles que estão em ritmo sinusal com frequência cardíaca de 70 ou mais batimentos por minuto. O tratamento deve ser iniciado com 5 mg duas vezes ao dia, aumentado para 7,5 mg duas vezes ao dia após 14 dias, a menos que a frequência cardíaca seja de 60 ou menos batimentos por minutos, e reduzido para 2,5 mg duas vezes ao dia se a frequência cardíaca for inferior a 50 batimentos por minuto. Bradicardia sintomática e distúrbios visuais (fosfenos) são incomuns, mas requerem que a dose de ivabradina seja reduzida ou descontinuada. A ivabradina também pode aumentar o risco para fibrilação atrial, pelo que se deve solicitar a descontinuação do medicamento. Não deve ser utilizada em combinação com outros agentes que prolongam o intervalo QT (p. ex., amiodarona) e deve ser usada com cautela com os inibidores (incluindo suco de toranja) ou indutores da CYP3A4.

Digoxina

Mecanismo de Ação

Os glicosídeos digitálicos inibem a bomba de Na^+, K^+-ATPase da membrana celular, aumentando, desse modo, o cálcio intracelular e a contratilidade miocárdica. Além disso, acredita-se que a digoxina aumente a atividade nervosa parassimpática e reduza a atividade nervosa simpática, bem como iniba a liberação de renina.

Benefícios Clínicos

Somente um ECR envolvendo um grande número de indivíduos examinou os efeitos do início do uso da digoxina (quando comparados à sua retirada) sobre a mortalidade e a morbidade em pacientes com insuficiência cardíaca em ritmo sinusal. Nesse ensaio, a digoxina não reduziu a mortalidade, mas diminuiu o risco de internação hospitalar pelo agravamento da insuficiência cardíaca quando foi adicionada a um diurético e a um inibidor da ECA. Em pacientes com ritmo sinusal, a adição de digoxina é recomendada apenas para aqueles cuja insuficiência cardíaca permaneça sintomática apesar do tratamento-padrão com um diurético e três fármacos modificadores de doença, isto é, um inibidor da ECA (ou BRA), um β-bloqueador e um antagonista do receptor mineralocorticoide (ou BRA). Em pacientes com fibrilação atrial, a digoxina pode ser usada em um estágio primário se um β-bloqueador falhar em controlar a frequência ventricular durante o exercício (Cap. 64). A digoxina pode, também, ser usada no controle da frequência ventricular quando o tratamento com β-bloqueador está sendo iniciado ou quando a posologia está sendo aumentada.

Caso haja necessidade, urgente, do efeito da digoxina, pode-se usar uma dose de ataque de 10 a 15 μg/kg do peso corporal ideal, dada em três doses divididas em intervalos de 6 horas. A dose de manutenção deve ser um terço da dose de ataque. Menores doses de manutenção (p. ex., um quarto da dose de ataque e não mais que 62,5 μg/dia) devem ser usadas nos pacientes mais velhos e naqueles com função renal reduzida, assim como em pacientes com massa corporal reduzida. Recomenda-se a monitoração da concentração da digoxina sérica por causa da sua estreita janela terapêutica. Um estado de equilíbrio é atingido em 7 a 10 dias após o início do tratamento; o sangue deve ser coletado pelo menos 6 horas (e, em condições ideais, 8 a 24 horas) após a última dose. A faixa terapêutica recomendada atualmente é de 0,5 a 1,0 ng/mL.

A digoxina pode causar anorexia, náusea, arritmias, confusão e transtornos visuais, especialmente se a concentração sérica for acima de 2,0 ng/mL. A hipocalemia aumenta a suscetibilidade aos efeitos adversos. A dose da digoxina deve ser reduzida nos pacientes geriátricos e naqueles com disfunção renal. Certos fármacos aumentam a concentração da digoxina sérica, incluindo amiodarona.

Hidralazina e Dinitrato de Isossorbida

Mecanismo de Ação

A hidralazina é um potente vasodilatador de ação direta. Seu mecanismo de ação não é compreendido, embora ela possa inibir a produção enzimática do superóxido, o qual neutraliza o óxido nítrico e pode induzir tolerância a nitrato. Os nitratos dilatam tanto as veias como as artérias, reduzindo, assim, a pré-carga e a pós-carga por estimular a via do óxido nítrico e por aumentar o monofosfato cíclico de guanosina no músculo liso vascular. Nem o fármaco sozinho nem qualquer outro vasodilatador de ação direta demonstraram ser benéficos na insuficiência cardíaca.

Benefícios Clínicos

Embora essa combinação fosse conhecida durante algum tempo por melhorar a função sistólica e por reduzir a morte na insuficiência cardíaca de classes II a IV, quando comparada com placebo, os estudos mostraram que um inibidor da ECA é superior na melhora da sobrevida. Todavia, com base nas análises de subgrupo sugerindo que os afro-americanos respondem melhor à hidralazina e ao dinitrato de isossorbida, um subsequente ECR mostrou que a adição de hidralazina e dinitrato de isossorbida entre afro-americanos, a maior parte deles já recebendo um inibidor da ECA e um β-bloqueador e muitos deles tomando espironolactona, reduziu, também, a mortalidade e as internações hospitalares por insuficiência cardíaca e melhorou a qualidade de vida.[A7] A combinação de hidralazina e dinitrato de isossorbida é recomendada em pacientes afro-americanos com sintomas das classes III ou IV da NYHA e fração de ejeção de 45% ou menos, apesar de tratamento com fármacos-padrão modificades de doença, isto é, um inibidor da ECA, β-bloqueador e antagonista do receptor mineralocorticoide.

Uma combinação fixa de 37,5 mg de hidralazina e 20 mg de dinitrato de isossorbida foi usada neste ensaio; um comprimido foi administrado e, se tolerado, um segundo foi administrado 12 horas depois. Um comprimido foi então prescrito três vezes por dia durante 3 a 5 dias, até o ponto em que a dose foi aumentada para a manutenção desejada de dois comprimidos três vezes por dia, isto é, uma dose diária de 225 mg de hidralazina e 120 mg de dinitrato de isossorbida. Por causa dos critérios de inclusão limitados desse ECR, no entanto, é incerto saber se essa combinação de vasodilatadores é uma adição eficaz em outras populações de pacientes.

Uso Prático

Fora os afro-americanos, a principal indicação para hidralazina e dinitrato de isossorbida é um substituto em pacientes com intolerância a um inibidor da ECA e um BRA. A hidralazina e o dinitrato de isossorbida devem ser usados como tratamento adicional nos afro-americanos e considerados para outros pacientes que permanecem sintomáticos com outras terapias comprovadas. Os principais efeitos adversos de doses de hidralazina e dinitrato de isossorbida são dor de cabeça e tontura. Um efeito adverso raro de doses altas de hidralazina, especialmente em acetiladores lentos, é uma síndrome parecida com o lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266).

Ácidos Graxos Poli-insaturados Ômega-3

Um estudo que usou de 1 g de n-3 AGP (850 a 852 mg de ácido eicosapantenoico e ácido docosa-hexanoico como ésteres etílicos em proporção média de 1:1,2) por dia levou a uma pequena redução na morbidade e mortalidade cardiovasculares em pacientes com insuficiência cardíaca. Embora este agente possa ter benefícios anti-inflamatórios e efeitos antiarrítmicos, seu papel atual no tratamento da insuficiência cardíaca é incerto, especialmente porque os ensaios em sobreviventes de infarto agudo do miocárdio não demonstraram benefício (Cap. 73).[A8]

Os tratamentos citados previamente são as únicas terapias farmacológicas que mostraram ser benéficas em pacientes com insuficiência cardíaca e uma FEVE reduzida. Outros tratamentos foram testados em ensaios randomizados e mostraram ter um efeito neutro (p. ex., anlodipina) ou incerto (p. ex., bosentana e etanercept) sobre a mortalidade e morbidade ou aumentaram a mortalidade (p. ex., milrinona, flosequina, vesnarinona e moxonidina).

Outras Questões Farmacológicas

Algumas terapias, que são de valor comprovado em condições cardiovasculares subjacentes ou associadas com insuficiência cardíaca, são de benefício incerto (tratamento antiplaquetário, Cap. 38) ou não melhoram os resultados (estatinas, Cap. 206) em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática persistente. Os antagonistas da vitamina K, como a varfarina e outros anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K, que inibem o fator Xa ou a trombina, estão indicados em pacientes com fibrilação atrial para reduzir o risco de tromboembolismo, desde que os pacientes não tenham contraindicações para o seu uso (Cap. 64). Os anticoagulantes também podem ser utilizados em pacientes com evidência de trombo intracardíaco (p. ex., detectado durante exame ecocardiográfico) ou tromboembolismo sistêmico. As muitas interações da varfarina com outros fármacos, incluindo algumas estatinas e amiodarona (Cap. 38), devem sempre ser consideradas. Os anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K são contraindicados em pacientes com insuficiência renal grave e devem ser administrados em dose reduzida em pacientes com insuficiência menos severa (Cap. 38), tendo em mente que não existe terapia disponível para reverter as ações destes agentes.[A9] [A10] A profilaxia com heparina (Cap. 38) contra a trombose venosa profunda está indicada quando os pacientes com insuficiência cardíaca estão limitados à cama, tal como durante a internação. É aconselhada a vacinação contra a gripe e infecção pneumocócica (Cap. 18) em todos os pacientes com insuficiência cardíaca, porque estas infecções podem levar a uma deterioração clínica grave.

Fármacos de Uso Cauteloso na Insuficiência Cardíaca

Os pacientes com insuficiência cardíaca, especialmente se ela for grave, muitas vezes apresentam disfunção renal e hepática; assim, quaisquer fármacos excretados predominantemente pelos rins ou metabolizados pelo fígado podem acumular-se (Cap. 29). De maneira parecida, por causa da sua extensiva comorbidade, os pacientes com insuficiência cardíaca são inevitavelmente tratados com múltiplos fármacos, aumentando deste modo o risco de interações farmacológicas.

Os fármacos que devem ser evitados na insuficiência cardíaca, se possível, incluem tiazolidinedionas (por causa do risco da retenção de líquido), a maioria dos fármacos antiarrítmicos (incluindo dronedarona, embora a amiodarona e dofetilida possam ser utilizadas), a maior parte dos bloqueadores dos canais de cálcio (com a possível exceção de anlodipina, embora esse agente possa aumentar o risco para edema pulmonar), corticosteroides, AINEs, inibidores de ciclo-oxigenase-2, muitos antipsicóticos (p. ex.,

clozapina) e anti-histamínicos. A U.S. Food and Drug Administration (FDA) abordou recentemente a preocupação de que o agonista da dopamina, pramipexol, utilizado no tratamento da doença de Parkinson (Cap. 409), também pode aumentar o risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. A metformina (por causa do risco de acidose lática) deve ser usada com cautela. Em um recente ensaio clínico, a saxagliptina demonstrou aumentar o risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca em pacientes com diabetes.[A11] Alguns substitutos do sal contêm quantidades substanciais de potássio e devem ser usados cautelosamente. Outros substitutos dietéticos (p. ex., toranja *(grapefruit)*, e suco de *cranberry*) e suplementos, como a erva-de-São-João, podem interagir com fármacos ministrados a pacientes com insuficiência cardíaca, especialmente varfarina e digoxina.

Organização da Assistência Médica

Vários estudos mostraram que uma assistência médica organizada, multidisciplinar e com acompanhamento de uma enfermeira pode melhorar os desfechos em pacientes com insuficiência cardíaca, reduzindo particularmente as internações hospitalares. Assim, é recomendável que todos os pacientes com insuficiência cardíaca sejam envolvidos em um programa de conduta da doença.[A12] A abordagem da doença mais bem-sucedida parece envolver a educação dos pacientes, suas famílias e os acompanhantes sobre a insuficiência cardíaca e seu tratamento (incluindo a dosagem flexível do diurético e reforçando a importância de adesão ao tratamento), reconhecimento (e manejo) precoce dos sintomas de piora (dispneia, ganho de peso repentino, edema) e otimização dos tratamentos farmacológicos comprovados. Uma abordagem feita em casa pode ser melhor do que uma abordagem feita no consultório médico, embora estudos sejam necessários para comparar diretamente esses tipos de intervenções. Até o acompanhamento por telefone é valioso.[A13] A nova tecnologia que permite telemonitoramento não invasivo de medidas fisiológicas em casa (p. ex., frequência e ritmo cardíacos, pressão arterial, temperatura, frequência respiratória, peso e conteúdo estimado da água do corpo) e dispositivos implantáveis, os quais coletam dados similares e podem ser controlados a distância, estão também sendo testados como auxílio à monitoração e ao tratamento, mas os estudos até esta data não produziram resultados consistentes. No entanto, em um ensaio clínico de dimensão moderada, o uso de um sensor implantado para a medição não invasiva da pressão arterial pulmonar resultou em uma redução de 30% no número de hospitalizações por insuficiência cardíaca.[A14] Apesar da utilidade do peptídeo natriurético tipo B (BNP) no diagnóstico de insuficiência cardíaca e como uma medida de prognóstico, o tratamento guiado por níveis de BNP não mostrou ser superior ao tratamento clínico-padrão em estudos randomizados.

Educação

A educação do paciente, da família e dos acompanhantes é de grande importância (Tabela 59-5). A detecção de sinais e sintomas precoces de piora leva a uma intervenção antecipada. O aconselhamento do uso correto das terapias, com uma ênfase na adesão, é crítico.

Tabela 59-5

Tópicos que devem ser discutidos com um paciente portador de insuficiência cardíaca e com sua família e acompanhantes

ACONSELHAMENTO GERAL
Explicar o que é a insuficiência cardíaca e porque os sintomas ocorrem
Causas da insuficiência cardíaca
Como reconhecer os sintomas
Que fazer se os sintomas ocorrerem
Autopesagem (para identificar a retenção de líquido)
RAZÕES PARA OS TRATAMENTOS
Importância de aderir aos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos (p. ex., dietético)
Aconselhamento sobre o tabagismo
Prognóstico
ACONSELHAMENTO FARMACOLÓGICO
Razões (*i. e.*, benefícios de fármacos individuais)
Dose e tempo de administração
Potenciais efeitos adversos (e qual, caso tenha, providência a tomar)
O que fazer em caso de doses perdidas ou puladas
Autotratamento (p. ex., dosagem flexível de diurético)
REPOUSO E EXERCÍCIO
Repouso
Exercício e atividades relacionadas com o trabalho
Atividade física diária
Atividade sexual
Reabilitação
ASPECTOS PSICOSSOCIAIS
Depressão
Função cognitiva
Suporte social
VACINAÇÕES E IMUNIZAÇÕES
Viagem
Dirigir automóveis
Hábitos dietéticos e sociais
Controlar a ingestão de sódio quando necessário (p. ex., alguns pacientes com insuficiência cardíaca grave)
Evitar líquidos excessivos na insuficiência cardíaca
Evitar ingestão excessiva de álcool e drogas ilícitas

Modificada de McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-1847.

Um material útil para orientar o paciente está disponível em diversas fontes confiáveis tais como Heart Failure Society of America (http://www.hfsa.org/hfsa-wp/wp/patient/education-modules/), American Heart Association (http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=1486), National Heart, Lung, and Blood Institute (http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Hf/HF_WhatIs.html), Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (http://www.heartfailurematters.org/EN/Pages/index.aspx) e outras organizações.

Aconselhamento Sobre o Uso da Medicação

Quando apropriado, o paciente deve ser ensinado sobre como ajustar a dose de diurético dentro dos limites individuais. A dose deve ser aumentada (ou um diurético suplementar adicionado) se houver evidência de retenção de líquido (sintomas de congestão) e diminuída se houver evidência de hipovolemia (p. ex., sede aumentada associada à perda de peso ou tontura postural, especialmente durante um tempo quente ou uma doença que provoque diminuição de ingestão de líquido ou perda de sódio e água). Se a hipovolemia for mais acentuada, as doses de outras medicações também deverão ser reduzidas.

Os efeitos esperados, benéficos e adversos de outros fármacos, devem ser explicados também em detalhe (p. ex., possível associação de tosse com inibidor da ECA). É útil informar aos pacientes que a melhora com muitos fármacos é gradativa e pode se tornar totalmente aparente apenas depois de várias semanas ou mesmo após meses de tratamento. É também importante explicar a necessidade de aumento gradativo de dose com os inibidores da ECA, os BRAs e os agentes β-bloqueadores até um nível desejado, o que ainda pode levar semanas ou mesmo meses para ser alcançado. Os pacientes devem ser aconselhados a não usar AINEs sem consulta e a serem cautelosos quanto ao uso de ervas ou outras preparações inapropriadas (Cap. 39).

Adesão

A educação e o aconselhamento do paciente, acompanhante e da família promovem adesão, a qual está associada com melhores resultados. A adesão à terapia também pode ser auxiliada por visitas ao domicílio, programas especializados de seguimento[3] e certas ajudas da farmácia, como caixas de alocação de dose (organizadoras de comprimidos).

Modificação do Estilo de Vida

Exercício

Exercícios aeróbicos, sob medida, bem estruturados e supervisionados são seguros e aumentam a capacidade funcional e a qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca (E-Tabela 59-1). Uma prescrição de exercício apropriado também ajuda a reduzir as internações e a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca. Atividade física regular ou exercício de treinamento, se disponíveis, são recomendados para todos os pacientes com insuficiência cardíaca que são capazes de participar.[4]

Dieta, Nutrição, Álcool

A maioria das diretrizes defende a abstenção de comidas que contenham teor relativamente alto de sal, na convicção de que, agindo assim, pode-se reduzir a necessidade da terapia com diurético. Essa recomendação é fundamentada na prática clínica, que sugere que a ingestão excessiva de sódio pode ser um fator precipitante da descompensação clínica. Alguns substitutos do sal têm um alto teor de potássio, o que pode levar a hipercalemia.

A restrição da ingestão de líquido é indicada apenas durante episódios de descompensação associada a edema periférico ou hiponatremia. Nessas situações, a ingestão diária deve ser restrita a 1,5 a 2,0 L para ajudar a facilitar a redução no volume de líquido extracelular e evitar a hiponatremia.

Reduzir o peso excessivo diminuirá o trabalho do coração e poderá baixar a pressão arterial (Cap. 67). Por outro lado, a desnutrição é comum na insuficiência cardíaca grave, e o desenvolvimento de caquexia cardíaca é um sinal ameaçador. A ingestão reduzida de comida é às vezes causada por náusea (p. ex., relacionada com o uso da digoxina ou congestão hepatoesplênica) ou inchaço abdominal (p. ex., devido à ascite). Nesses casos, pequenas refeições frequentes e líquidos ricos em proteínas e em calorias podem ser úteis. Na insuficiência cardíaca descompensada, comer e inclinar-se pode ser difícil por causa da dispneia.

Não se acredita que a ingestão moderada do álcool seja perigosa na insuficiência cardíaca, embora a ingestão excessiva possa causar cardiomiopatia e arritmias atriais nos indivíduos suscetíveis. Em pacientes com suspeita de cardiomiopatia alcoólica, a abstinência de álcool pode melhorar a função cardíaca.

Tabagismo

O tabagismo causa vasoconstrição periférica, a qual é deletéria na insuficiência cardíaca. Acredita-se que a terapia com reposição de nicotina (Cap. 32) seja segura na insuficiência cardíaca. A segurança da bupropiona na insuficiência cardíaca é incerta, especialmente porque se sabe que ela aumenta a pressão arterial, e a vareniclina pode aumentar o risco cardiovascular.

Atividade Sexual

A atividade sexual não necessita ser restrita em pacientes com insuficiência cardíaca compensada, embora a dispneia possa ser limitante. Em homens com disfunção erétil (Cap. 234), o tratamento com um inibidor da fosfodiesterase tipo 5, enzima que degrada o monofosfato cíclico de guanosina, pode ser útil, porém esses fármacos não devem ser tomados dentro de 24 horas antes do uso dos nitratos, e os nitratos não devem ser reiniciados por pelo menos 24 horas depois.

Dirigir Automóveis

Os pacientes com insuficiência cardíaca podem continuar a dirigir, desde que sua condição não induza dispneia excessiva, fadiga ou outros sintomas incapacitantes. Os pacientes com síncope recente, cirurgia cardíaca, intervenção coronariana percutânea ou colocação de dispositivos implantáveis podem ter restrição de dirigir, pelo menos temporariamente, de acordo com as normas locais. Os pacientes que detêm uma licença ocupacional ou comercial podem, também, ser sujeitos às restrições adicionais.

Viajar

Os voos de curta duração raramente causam problemas para um paciente com insuficiência cardíaca compensada. A pressão da cabine é geralmente mantida para fornecer um nível de oxigênio não inferior ao equivalente a 6.000 pés (cerca de 1.830 metros) acima do nível do mar, o que deve ser bem tolerado nos pacientes sem doença pulmonar grave ou hipertensão pulmonar. Viagens de longa duração podem causar edema dos membros e desidratação, predispondo, desse modo, à trombose venosa. O ajuste da dose dos diuréticos e de outros tratamentos deve ser discutido com o paciente que deseja viajar para um clima quente ou um país onde o risco de gastroenterite é alto. É também aconselhável para os pacientes portadores de insuficiência cardíaca levar consigo uma lista de medicações e informação de contato do seu plano de saúde.

Comorbidades

As comorbidades comuns e importantes em pacientes com insuficiência cardíaca podem ser causadas por doença cardiovascular subjacente que originou ou contribuiu para a insuficiência cardíaca (p. ex., hipertensão, doença arterial coronariana, diabetes melito), podem originar-se como uma complicação da insuficiência cardíaca (p. ex., arritmias) ou podem resultar de um efeito adverso do tratamento dado para a insuficiência cardíaca (p. ex., gota). As causas exatas de outras comorbidades na insuficiência cardíaca, tais como diabetes (Cap. 229), depressão (Cap. 397), apneia do sono (Cap. 100), disfunção renal (Cap. 130) e anemia (Cap. 158), são complexas e incertas. Essas e outras comorbidades, como doença pulmonar obstrutiva crônica e asma, são importantes porque representam um principal fator determinante de prognóstico e podem limitar o uso de determinados tratamentos para a insuficiência cardíaca (p. ex., a disfunção renal que limita o uso de inibidores da ECA ou a asma que limita os β-bloqueadores) e porque o tratamento de comorbidades pode afetar a estabilidade da insuficiência cardíaca (p. ex., os AINEs necessários para as condições reumáticas podem causar retenção de sal e de água e disfunção renal). Tanto a prevenção (p. ex., diabetes melito) como o tratamento (p. ex., anemia) de comorbidades estão sendo avaliados como novos alvos terapêuticos potenciais na insuficiência cardíaca.

Angina

Os β-bloqueadores são benéficos tanto na angina (Cap. 71) como na insuficiência cardíaca. De forma semelhante, a ivabradina, que reduz a frequência cardíaca através da inibição da corrente I_f no nó sinusal, também é benéfica quer na angina quer na insuficiência cardíaca. Os nitratos aliviam a angina, mas sozinhos não têm valor comprovado na insuficiência cardíaca crônica. Os bloqueadores de canais de cálcio devem ser geralmente evitados na insuficiência cardíaca, porque possuem ação inotrópica negativa e causam edema periférico; somente a anlodipina mostrou não ter efeito adverso na sobrevida, mas aumenta o risco de edema pulmonar. Trimetazidina, ranolazina e nicorandila são agentes antianginosos que estão disponíveis em determinados países; sua segurança em pacientes com insuficiência cardíaca é incerta. A revascularização percutânea cirúrgica (Cap. 74) também tem valor em aliviar a angina em pacientes selecionados com insuficiência cardíaca (ver adiante). O enxerto de *bypass* na artéria coronária pode reduzir o risco para morte por causas cardiovasculares e hospitalização cardiovascular (incluindo hospitalização por insuficiência cardíaca) em pacientes selecionados com insuficiência cardíaca com angina e fração de ejeção reduzida (ver posteriormente).

Fibrilação Atrial

A fibrilação atrial (Cap. 64) pode ser a causa de ou uma consequência da insuficiência cardíaca em um paciente que apresenta fibrilação atrial e uma frequência ventricular elevada, e a distinção pode ser difícil, porque a fibrilação atrial prolongada pode, especialmente, levar a uma cardiomiopatia relacionada com a frequência. A tireotoxicose (Cap. 226) e a doença valvar mitral (Cap. 75), especialmente estenose, devem ser excluídas. O abuso de álcool também deve ser considerado. Os β-bloqueadores e a digoxina são administrados para controlar a frequência ventricular. O paciente deve ser supervisionado com atenção após o início dessas medicações, pois a disfunção subjacente do nó sinusal pode agravar o risco de bradicardia. A menos que o paciente se apresente de maneira emergencial com sintomas ou sinais da insuficiência cardíaca, isquemia miocárdica ou hipertensão, há pouca ou nenhuma evidência para apoiar a estratégia para a restauração do ritmo sinusal em vez de controlar a frequência ventricular na maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca (Cap. 64).[5] A ablação e estimulação do nó atrioventricular podem ser necessárias para controlar a frequência ventricular (Cap. 66). A ablação por cateter pode curar a fibrilação atrial em alguns pacientes com insuficiência cardíaca, mas a taxa de sucesso e o seu benefício a longo prazo permanecem incertos (Cap. 66). Há uma forte indicação para a profilaxia de tromboembolismo com varfarina nos pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial (Cap. 64).

Asma e Obstrução Reversível das Vias Aéreas

A asma é uma contraindicação para o uso de um β-bloqueador, mas a maioria dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (Cap. 88) pode tolerar um β-bloqueador. A congestão pulmonar pode imitar a doença pulmonar obstrutiva. A administração sistêmica de um corticosteroide para tratar a obstrução reversível das vias aéreas pode causar retenção de sódio e de água e exacerbar a insuficiência cardíaca, enquanto a terapia por inalação é mais bem tolerada.

Diabetes Melito

O diabetes melito é discutido em detalhe em outros capítulos (Cap. 229). A prevalência e a incidência de diabetes melito são altas na insuficiência cardíaca, e o risco de desenvolver diabetes tipo 2 pode ser reduzido pelos inibidores da ECA e os BRAs. Tratamento com β-bloqueadores não é contraindicado e traz benefícios para pacientes com diabetes e insuficiência cardíaca. As tiazolidinedionas causam retenção de sódio e água, podem levar a uma descompensação e não são recomendadas em pacientes com ou em risco de insuficiência cardíaca. A metformina pode causar acidose lática e não é recomendada em pacientes com insuficiência cardíaca grave. A saxagliptina aumenta o risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca em pacientes com diabetes.

Função Anormal da Tireoide

Tanto a tireotoxicose como o hipotireoidismo podem causar insuficiência cardíaca (e a tireotoxicose pode causar a fibrilação atrial, a qual pode precipitar a insuficiência cardíaca). A amiodarona pode, também, induzir tanto o hipotireoidismo como o hipertireoidismo, e o diagnóstico deste último é particularmente difícil. O risco de disfunção da tireoide pode ser menor do que com o antiarrítmico, porém o uso dessa medicação aumenta a mortalidade na insuficiência cardíaca grave e deve ser evitado em pacientes no estágio C ou D, ou com insuficiência cardíaca recentemente descompensada.

Gota

A hiperuricemia e a gota (Cap. 273) são comuns na insuficiência cardíaca e podem ser causadas ou agravadas pelo tratamento com diuréticos. A alopurinol pode prevenir a gota, as crises são mais bem tratadas com colchicina, esteroides orais ou esteroides intra-articulares em vez do uso de AINEs.

Disfunção Renal

A maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca tem uma taxa de filtração glomerular reduzida. Os inibidores da ECA, os BRAs e os antagonistas do receptor de mineralocorticoides frequentemente causam uma redução pequena na taxa de filtração glomerular e um aumento nos níveis séricos de ureia e creatinina, os quais, se de pequena magnitude, não devem levar à descontinuação do tratamento. Aumentos acentuados na ureia e na creatinina, no entanto, devem despertar a suspeita de estenose da artéria renal subjacente (Cap. 125). A disfunção renal pode, também, ser causada pela depleção de sódio e água, levando à hipovolemia (p. ex., devido a diurese excessiva, diarreia e vômito) ou hipotensão. Os agentes nefrotóxicos, tais como os AINEs, são, também, uma causa comum de disfunção renal na insuficiência cardíaca.

Obstrução Prostática

Na doença prostática (Cap. 129), um inibidor da 5α-redutase pode ser preferível a um antagonista α-adrenoceptor, que pode causar hipotensão e retenção de sal e água. Um inibidor de monofosfato cíclico de guanina fosfodiesterase tipo 5 é uma alternativa, mas não pode ser usado em pacientes que tomam nitratos. A obstrução prostática também deve ser considerada em pacientes do sexo masculino com piora da função renal.

Anemia

Uma anemia normocítica e normocrômica (Cap. 158) é também comum na insuficiência cardíaca, em parte por causa da alta prevalência da disfunção renal. A desnutrição e a perda de sangue podem também contribuir. O tratamento com ferro intravenoso com 200 mg de carboximaltose férrica aumenta a qualidade de vida e reduz os sintomas em pacientes com insuficiência cardíaca classes II ou III da NYHA, fração de ejeção reduzida e deficiência de ferro, sem efeitos adversos.[A15] Por comparação, a darbepoetina, um agente estimulador da eritropoiese, não é benéfica.[A16]

Depressão

A depressão (Cap. 397) é comum em pacientes com insuficiência cardíaca, talvez devido, em parte, ao transtorno do eixo hipotalâmico-hipofisário e a outras vias neuroquímicas, ou como consequência de isolamento social e adaptação à doença crônica. A depressão está associada a pior condição funcional, adesão reduzida ao tratamento e mau prognóstico. Tanto as intervenções psicossociais como o tratamento farmacológico são úteis. Acredita-se que os inibidores seletivos da recaptação de serotonina sejam os agentes farmacológicos mais bem tolerados, enquanto os antidepressivos tricíclicos devam ser evitados por causa de suas ações anticolinérgicas e potenciais para produzir arritmias.

Câncer

Muitos fármacos anticancerígenos, particularmente as antraciclinas, ciclofosfamida e trastuzumabe, podem causar dano miocárdico e insuficiência cardíaca, como também a radioterapia mediastinal. A constrição pericárdica pode ser um resultado da radioterapia prévia, e o envolvimento pericárdico maligno pode causar efusão e tamponamento (Cap. 77).

Dispositivos Cardíacos e Cirurgia

Cardiodesfibriladores Implantáveis

Quase a metade dos pacientes com insuficiência cardíaca morre subitamente, principalmente como consequência de uma arritmia ventricular. O risco relativo de morte súbita, em oposição à morte decorrente da insuficiência cardíaca progressiva, é maior em pacientes com sintomas leves. Em pacientes com insuficiência cardíaca mais avançada, as mortes por insuficiência progressiva do coração são relativamente mais comuns. Os fármacos antiarrítmicos não mostraram melhora de sobrevida na insuficiência cardíaca, mas os cardiodesfibriladores (ou cardioversores desfibriladores) implantáveis (CDIs) (Cap. 66) reduzem o risco de morte em pacientes selecionados após infarto do miocárdio (Cap. 73) e melhoram a sobrevida nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes II-III e disfunção sistólica que foram tratados com a mais adequada terapia clínica. Todos os pacientes portadores da insuficiência cardíaca classe II e classe III, independentemente da etiologia, com FEVE de 35% ou menos, a despeito de 3 meses de tratamento com terapia modificadora de doença (p. ex., inibidor da ECA [ou BRA], β-bloqueador e antagonista do receptor mineralocorticoide [ou BRA]) devem ser considerados para um CDI, desde que não apresentem outras condições que condicionem muito a expectativa de vida (*i. e.*, ter uma sobrevida antecipada de pelo menos 1ano) ou a qualidade de vida.

Terapia de Ressincronização Cardíaca

Aproximadamente 30% dos pacientes portadores de insuficiência cardíaca têm prolongamento substancial da duração do QRS no eletrocardiograma de superfície, que é um marcador da ativação elétrica anormal da contratilidade do ventrículo esquerdo, levando a uma contração dissincrônica, ao esvaziamento ventricular menos eficiente e, frequentemente, à regurgitação mitral. O acoplamento atrioventricular pode ser também anormal, refletido por um intervalo PR prolongado, assim como a sincronia interventricular. A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) com marca-passo atriobiventricular ou multissítio otimiza o acoplamento atrioventricular e melhora a sincronização da contração cardíaca. Em pacientes sintomáticos (classes II a IV da NYHA) que estejam em ritmo sinusal, apresentem disfunção sistólica acentuada (fração de ejeção ventricular esquerda ≤35%), e que tenham um QRS largo, a adição de TRC à terapia médica ótima e um CDI melhora a função de bomba, reduz a regurgitação mitral, alivia os sintomas e prolonga significativamente a capacidade de exercício. Nesses pacientes, a TRC também reduz de modo substancial o risco de morte e de admissão hospitalar por agravamento da insuficiência cardíaca (E-Tabela 59-1).[A17] [A18] Muitas outras medidas de resultados, incluindo a qualidade de vida, são também melhoradas. O maior benefício parece ser em pacientes com morfologia de bloqueio do ramo esquerdo (BRE) e em pacientes com sintomas moderados (classe II da NYHA).[A19] É incerto se a TRC apresenta benefício em pacientes com fibrilação atrial ou com alargamento do QRS não BRE. Todos os pacientes em ritmo sinusal com sintomas persistentes (classes II a IV da NYHA) e uma fração de ejeção de 35% ou menos, apesar de terapia médica modificadora de doença ótima (inibidor da ECA, β-bloqueador e antagonista do receptor mineralocorticoide), devem ser considerados para TRC, se apresentarem uma duração de QRS de 130 ms ou superior, especialmente se tiverem BRE.[6]

Cirurgia

Com a exceção do transplante cardíaco e de dispositivos de assistência ventricular, não há critérios geralmente aceitos para intervenção cirúrgica. O uso de procedimentos operatórios é variável entre os centros médicos e muito dependente da experiência local e do treinamento de cada cirurgião. O imageamento especializado e as avaliações hemodinâmicas detalhadas e funcionais são geralmente requeridos quando se considera qualquer paciente com insuficiência cardíaca para a cirurgia, e uma colaboração estreita entre os especialistas de referência nesses campos é essencial. A perícia coletiva nos centros cirúrgicos é muitas vezes utilizada para tomar decisões muito individualizadas sobre operar ou não e quais procedimentos serão experimentados. Os tratamentos operatórios "estabelecidos" para pacientes com insuficiência cardíaca incluem cirurgia de revascularização coronariana, cirurgia para correção de insuficiência mitral, cirurgia ou intervenções percutâneas para estenose valvar aórtica (Cap. 75), implante dos dispositivos de assistência ventricular e transplante cardíaco.

Um estudo clínico recente não mostrou benefício (sintomas ou taxas de mortalidade ou hospitalização por causas cardíacas) na reconstrução ventricular cirúrgica. A cardiomioplastia e a ventriculectomia esquerda parcial são outras operações para a insuficiência cardíaca e que atualmente acredita-se que não tenham nenhum benefício.

Intervenção Coronariana Percutânea ou Cirurgia de Revascularização Coronariana

A intervenção coronariana percutânea ou a cirurgia de revascularização coronariana (Cap. 74), quando apropriadas, são indicadas para alívio da dor anginosa. A extensão da isquemia e da viabilidade miocárdica residual pode ser determinada por avaliações não invasivas, tais como ecocardiografia com dobutamina (Cap. 55), ressonância magnética (Cap. 56) e tomografia por emissão de pósitrons (Cap. 56) nos pacientes com FEVE alterada. O enxerto de *bypass* de artéria coronária pode reduzir o risco de morte e hospitalização cardiovascular (incluindo hospitalização por insuficiência cardíaca) em pacientes insuficientes cardíacos selecionados com angina, uma fração de ejeção reduzida e doença coronariana de dois ou três vasos.[A20] Assim, o enxerto de *bypass* de artéria coronária é recomendado em pacientes que têm insuficiência cardíaca sintomática (classes II a III da NYHA), angina *pectoris* e anatomia coronariana adequada e naqueles que estão aptos para a cirurgia.

É incerto se o enxerto de *bypass* de artéria coronária é benéfico em pacientes que têm doença arterial coronariana, mas sem angina. Muitos médicos e cirurgiões consideram a revascularização em tais pacientes assintomáticos apenas se a isquemia afeta uma área substancial do miocárdio, conforme documentado por imagem não invasiva. No entanto, permanece por ser comprovada a hipótese de que a melhoria do fluxo sanguíneo coronariano para o miocárdio viável, mas não contrátil ("hibernação"), pode melhorar a função ventricular e os resultados clínicos.

Transplante Cardíaco

O transplante cardíaco (Cap. 82) permanece como a intervenção cirúrgica mais aceita na insuficiência cardíaca. Os critérios de seleção dos pacientes geralmente focam na presença de insuficiência cardíaca refratária, ou seja, naqueles que apresentam sintomas e limitações funcionais (consumo máximo de oxigênio de menos que 12 mL/kg/min), bem como em um curso clínico e um prognóstico particularmente preocupantes atribuídos a sua condição cardíaca. Esses pacientes são frequentemente dependentes de agentes inotrópicos intravenosos e suportes mecânicos.

Suporte Circulatório Mecânico

Dada a escassez de doadores de órgãos, o suporte circulatório mecânico utilizando dispositivo de assistência ventricular esquerda (ou biventricular) pode ser usado como "ponte para transplante" ou mesmo como procedimento permanente e definitivo ("terapia de destino") para alguns pacientes com insuficiência cardíaca em estágio avançado ou terminal. Um dispositivo de assistência ventricular pulsátil pode fornecer um limitado, porém significativo, prolongamento da sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca em fase terminal que são inelegíveis para transplante (ver E-Tabela 59-1). Entretanto, as taxas de sangramento, complicações trombóticas e infecciosas, e disfunção mecânica com necessidade de repetição de cirurgia foram altas com esse dispositivo, considerado hoje obsoleto. Em pacientes com insuficiência cardíaca em fase terminal inelegíveis para transplante, um novo dispositivo de fluxo contínuo é significativamente melhor em termos de sobrevida em 2 anos, sem a necessidade de cirurgia para a troca do aparelho ou acidente vascular cerebral incapacitante (46% *versus* 11%).[A21] Uma vez que nem todos os hospitais podem, ou é esperado que possam, oferecer todos estes níveis de suporte para os pacientes com insuficiência cardíaca avançada, existe um reconhecimento geral de que tais serviços devam ser concentrados em um número limitado de centros terciários.[7] Centros que implantam esses dispositivos utilizam critérios como sintomas persistentes (>2 meses) e graves, apesar de terapia farmacológica e por

dispositivo ótima e de outras características, que colocanm os pacientes em alto risco para morte (p. ex., fração de ejeção ventricular esquerda <25%, três ou mais hospitalizações por insuficiência cardíaca nos 12 meses anteriores, pico de consumo de oxigênio <12 mL/kg por minuto, dependência de terapia inotrópica intravenosa, disfunção de órgão progressiva e deterioração da função ventricular direita) para decidir quem deve ser considerado para suporte circulatório mecânico.

Um estudo clínico recente não mostrou benefício (nos sintomas, mortalidade ou hospitalização por causas cardíacas) na reconstrução ventricular cirúrgica. A cardiomioplastia e a ventriculectomia esquerda parcial são outras operações recém-desenvolvidas para a insuficiência cardíaca e que atualmente acredita-se que não tenham nenhum benefício.

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Ventricular Esquerda Preservada (Disfunção Diastólica)

Embora todos os pacientes com insuficiência cardíaca compartilhem um conjunto de sinais e sintomas, capacidade física comprometida e qualidade de vida reduzida, alguns têm uma FEVE preservada (geralmente acima de 40% ou 50%), e considera-se que muitos tenham disfunção diastólica (Cap. 58).[8] A insuficiência cardíaca diastólica muitas vezes tem uma causa diferente daquela da insuficiência cardíaca sistólica e melhor sobrevida (Caps. 53, 58 e 60), mas, às vezes, é simplesmente a manifestação precoce do que evoluirá na insuficiência cardíaca com uma FEVE reduzida. A distinção é importante, contudo, porque a maioria dos ECRs que geraram a evidência para o tratamento da insuficiência cardíaca incluiu apenas os pacientes com FEVEs reduzidas (E-Tabela 59-1). O tratamento dos distúrbios cardiovasculares subjacentes e de outras comorbidades que contribuem para os estágios C e D sintomáticos da insuficiência cardíaca com FEVE preservada, como hipertensão, isquemia miocárdica e diabetes, é crítico assim como nos estágios A e B (ver anteriormente). Em pacientes com fibrilação atrial, controlar a frequência ventricular com um β-bloqueador ou um bloqueador de canais de cálcio limitador de frequência (ou restauração do ritmo sinusal) é particularmente importante (Cap. 64). Os diuréticos são usados empiricamente para tratar a retenção de sódio e água, de acordo com os mesmos princípios para a insuficiência cardíaca com FEVE reduzida. Em um estudo clínico com pacientes com uma FEVE acima de 40% (média de 54%), o tratamento com o BRA candesartan diminuiu o risco de internação por insuficiência cardíaca, mas não melhorou a sobrevida ou o resultado composto de morte cardiovascular ou internação por agravamento da insuficiência cardíaca. Em um estudo subsequente com pacientes com uma FEVE de 45% ou mais (média de 60%), o BRA irbesartan não teve efeito benéfico, aumentando a suspeita de que o benefício do candesartan visto no estudo anterior foi maior em pacientes com disfunção sistólica limítrofe (*i. e.*, FEVE de 40% a 50%). Em um estudo mais recente de pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda de 45% ou superior (média 56%), o tratamento com o antagonista do receptor mineralocorticoide espironolactona diminuiu o risco para admissão hospitalar por insuficiência cardíaca, mas não melhorou a sobrevida ou o resultado composto de morte cardiovascular ou admissão hospitalar por agravamento da função cardíaca.[A22] Estudos menores em pacientes com ritmo sinusal têm mostrado que o bloqueador do canal de cálcio verapamil pode melhorar os sintomas e a capacidade do exercício em pacientes com insuficiência cardíaca e FEVE preservada, possivelmente por reduzir a frequência cardíaca e, desse modo, aumentar a duração do enchimento diastólico ventricular esquerdo, bem como por aumentar diretamente o relaxamento miocárdico. Não há, no entanto, nenhum ECR atual no qual esses fármacos resolutivamente tenham reduzido a mortalidade e morbidade em pacientes portadores de insuficiência cardíaca e FEVE preservada. Assim, o tratamento atualmente objetiva aliviar os sintomas.

Insuficiência Cardíaca Devido à Cardiopatia Valvar

A insuficiência cardíaca também pode originar-se de uma doença valvar regurgitante e estenótica (Cap. 75). Às vezes, pode ser difícil determinar se a regurgitação mitral é primária ou secundária em um paciente portador de insuficiência cardíaca e dilatação ventricular esquerda, embora uma história prévia de doença valvar conhecida ou febre reumática possa sugerir um problema valvar primário. O objetivo do tratamento da doença valvar primária é a prevenção da insuficiência cardíaca por reparo cirúrgico ou substituição da valva ou das valvas enfermas (Cap. 75). O desenvolvimento da insuficiência cardíaca manifesta é um sinal ameaçador, exigindo às vezes substituição emergencial da valva (p. ex., estenose aórtica), mas, às vezes, indicando que a substituição da valva pode não ser possível (p. ex., por causa da hipertensão pulmonar grave).

Estenose Aórtica

A avaliação da valva aórtica (Cap. 75) pode ser difícil em pacientes com função sistólica ventricular esquerda diminuída. Tais pacientes podem apresentar débito cardíaco insuficiente para gerar um grande gradiente através de uma valva estenótica grave. Por outro lado, uma valva aórtica calcificada e degenerada, mas não estenótica, pode apresentar-se simplesmente estenosada por não se abrir normalmente em pacientes com débito cardíaco muito baixo. Uma área valvar calculada fornece melhor avaliação da gravidade da estenose aórtica nesses pacientes. A ecocardiografia de estresse (Cap. 55) pode ajudar a avaliar o potencial para recuperação ventricular após o alívio da estenose aórtica. Deve-se considerar o fato de a isquemia miocárdica concomitante da doença arterial coronariana também poder estar contribuindo para uma depressão reversível da função sistólica. A substituição da válvula transcateter é uma técnica valiosa para pacientes com estenose aórtica e que apresentam alto risco de complicações cirúrgicas.

Regurgitação Mitral

A regurgitação mitral pode ser uma causa primária ou uma manifestação secundária em um paciente com insuficiência cardíaca e dilatação ventricular esquerda (Cap. 75). A cirurgia às vezes resultará na melhora clínica, mas alguns pacientes com disfunção ventricular esquerda avançada não obterão benefício substancial (p. ex., cirurgia da válvula mitral em paciente com regurgitação mitral grave de longa data). O reparo valvar ou anuloplastia pode, no entanto, ser benéfico em alguns pacientes cuidadosamente selecionados com regurgitação mitral secundária ou exacerbada pela dilatação ventricular esquerda. Não se sabe se a reparação valvar é preferível à substituição valvar.[A23] O papel da reparação percutânea da válvula mitral é ainda incerto e está sob investigação.

Insuficiência Cardíaca Devido à Cardiomiopatia Dilatada Não Isquêmica

Os pacientes com insuficiência cardíaca e artérias coronárias normais devem ser avaliados para possíveis causas reversíveis. A hipertensão não tratada atualmente é uma causa rara de cardiomiopatia dilatada nos Estados Unidos. Entretanto, ela já foi uma causa importante naquele país e ainda permanece importante em muitas outras partes do mundo. As cardiomiopatias infiltrativas (p. ex., hemocromatose, amiloide, sarcoide) e arterite às vezes possuem terapias específicas (Caps. 60, 95, 188 e 212). A doença de Chagas (Cap. 347) deve ser considerada em pacientes de áreas endêmicas. Álcool e outras toxinas (p. ex., agentes quimioterápicos) são outras causas reconhecidas da cardiomiopatia dilatada. A cardiomiopatia dilatada pode também se desenvolver no período periparto. Muitos casos de cardiomiopatia dilatada não isquêmica são comumente classificados como idiopáticos (*i. e.*, nenhuma etiologia específica pode ser determinada), embora muitos possam ter uma origem genética, especialmente se há um histórico familiar positivo. Independentemente da etiologia, a cardiomiopatia dilatada não isquêmica deve ser tratada da mesma forma que a cardiomiopatia dilatada isquêmica.

Insuficiência Cardíaca Devido à Cardiomiopatia Hipertrófica

A insuficiência cardíaca pode originar-se em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica por causa da disfunção diastólica predominante, insuficiência mitral associada ou do desenvolvimento da disfunção sistólica. O manejo da cardiomiopatia hipertrófica e suas complicações é frequentemente muito diferente do manejo da cardiomiopatia dilatada (Cap. 60), enfatizando, desse modo, o valor da ecocardiografia na avaliação do paciente com insuficiência cardíaca.

Insuficiência Cardíaca Descompensada e Edema Pulmonar

O grupo de pacientes que têm insuficiência cardíaca inclui aqueles que desenvolvem insuficiência cardíaca como uma consequência de outro evento cardíaco, geralmente um infarto do miocárdio, e aqueles que apresentam uma primeira descompensação, secundária a uma disfunção cardíaca assintomática e que não foi reconhecida previamente (pacientes anteriormente no estágio B, uma transição com implicações prognósticas profundas).[9] No entanto, por causa das frequentes recorrências, a maioria dos episódios de descompensação ocorre em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, a qual piorou devido à progressão natural inevitável da síndrome, secundária a um evento cardíaco concomitante (p. ex., arritmia), ou não cardíaco (p. ex., pneumonia), ou como consequência de uma razão evitável, como a não aderência ao tratamento ou o uso de um agente que pode alterar a função renal. Embora não seja sempre identificado, a procura de um fator precipitante reversível é um aspecto importante do plano de terapia inicial (Tabela 59-6).

Tabela 59-6

Algumas causas comuns precipitantes de insuficiência cardíaca

Isquemia ou infarto do miocárdio
Fibrilação atrial ou outras taquicardias supraventriculares
Hipertensão não controlada
Doença valvar
Taquicardia ventricular
Embolia pulmonar
Doença pericárdica
Sepse
Anemia
Descumprimento das recomendações nutricionais e médicas
Efeitos farmacológicos adversos
Hipertireoidismo ou hipotireoidismo

De Kimmelstiel CD, DeNofrio D, Konstam MA. Heart failure. In: Wachter RM, Goldman L, Hollander H, eds. *Hospital Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:360.

A maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca aguda requer internação hospitalar, especialmente se o edema pulmonar estiver presente. Ao contrário da insuficiência cardíaca crônica, dados de ECR geralmente não são disponíveis para guiar uma terapia eficaz em pacientes portadores de insuficiência cardíaca descompensada. Os principais objetivos do manejo desse grupo heterogêneo de pacientes são aliviar os sintomas, o mais importante dos quais é a dispneia extrema, e manter ou restaurar a perfusão vital do órgão. Uma injeção intravenosa de um diurético de alça e o uso de oxigênio em pacientes hipoxêmicos são os tratamentos fundamentais de primeira linha. Um pequeno ensaio clínico randomizado sugeriu que a utilização de diuréticos em doses elevadas (mais que 2,5 vezes a dose oral anterior) resultou em maior alívio da dispneia e congestão, em comparação com diuréticos em baixa dose (mesma dose intravenosa que a dose oral anterior), mas à custa de mais insuficiência renal, embora transitória.[A24] Um opiáceo intravenoso também pode ser administrado para aliviar a ansiedade e o desconforto. A ventilação não invasiva usando uma máscara bem ajustada para fornecer uma ventilação com pressão positiva reduz o desconforto respiratório e os distúrbios metabólicos mais rapidamente do que a terapia-padrão com oxigênio, mas não tem reduzido a mortalidade em curto prazo. Uma infusão intravenosa de nitrato (p. ex., infusão intravenosa contínua de 20 a 200 μg/mm de nitroglicerina, titulada de acordo com a resposta sintomática e medições hemodinâmicas, particularmente pressão arterial) é também valiosa em pacientes com hipertensão ou isquemia miocárdica (Fig. 59-3). A nesiritida intravenosa (BNP humano na dose de 2,0 μg/kg em *bolus* seguido por infusão contínua de 0,01 a 0,03 μg/kg/min, titulada de acordo com a resposta sintomática e medidas hemodinâmicas, particularmente pressão arterial) pode reduzir a pressão capilar pulmonar (pressão de encunhamento) mais prontamente que a nitroglicerina intravenosa, mas tem efeito mínimo na dispneia e não melhora outros resultados clínicos.[A25] Em pacientes com sobrecarga de volume com insuficiência cardíaca grave não responsiva aos diuréticos, a ultrafiltração é uma opção em centros especializados, embora não tenha sido superior à terapia farmacológica intensiva em um estudo clínico recente.

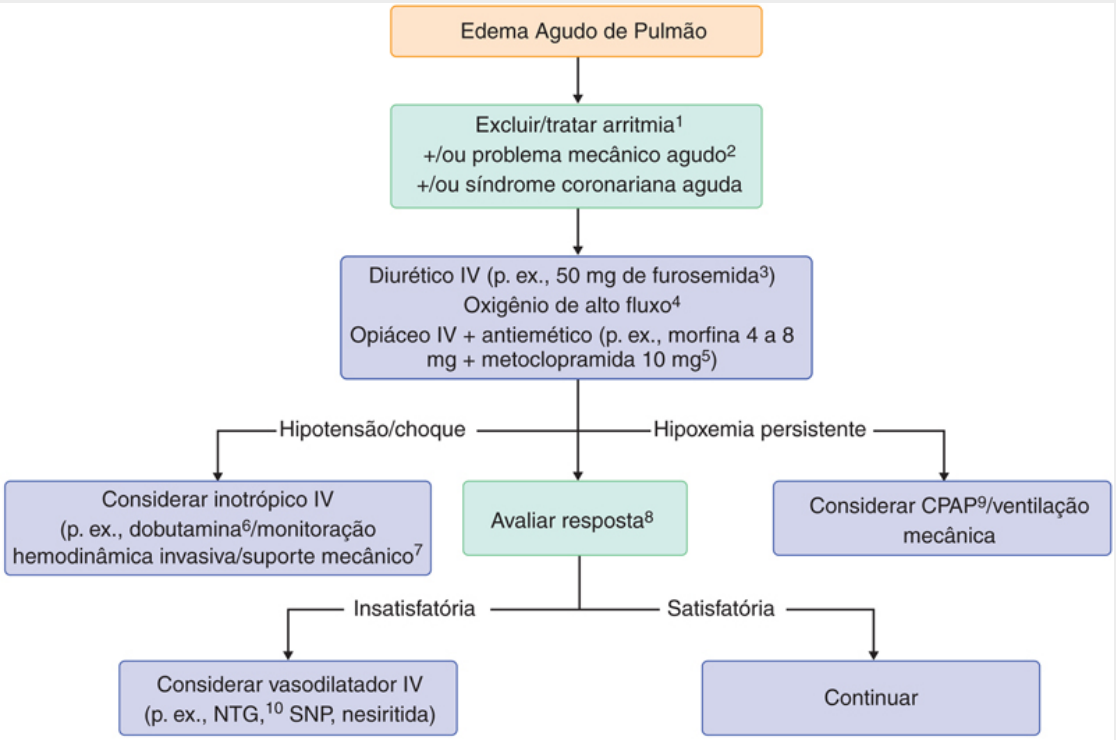

1 Arritmia causal (p. ex., taquicardia ventricular). Pode ser difícil determinar se a fibrilação atrial é a causa primária do edema agudo de pulmão ou secundária a ele. O ECG é essencial para a investigação.

2 Distúrbios mecânicos agudos incluem ruptura de septo interventricular e ruptura de músculo papilar. Suporte mecânico (p. ex., balão intra-aórtico) e cirurgia de urgência devem ser considerados. Um ecocardiograma deve ser realizado o mais rápido possível, principalmente naqueles pacientes sem diagnóstico prévio de insuficiência cardíaca ou outra condição cardíaca relevante (p. ex., infarto agudo do miocárdio ou doença valvar prévia).

3 A dose do diurético depende do uso prévio desta medicação e da função renal do paciente — uma dose menor pode ser suficiente caso a função renal seja normal e não haja uso prévio de diurético.

4 O oxigênio leva a um aumento na resistência vascular sistêmica e redução da frequência e do débito cardíaco e deve ser administrado somente em pacientes com hipoxemia.

5 Considerar caso o paciente esteja agitado, estressado ou com dor; pode causar depressão respiratória, e a dose deve ser reduzida em pacientes muito idosos.

6 Infusão intravenosa de dobutamina pode ser iniciada na dose de 2,5 µg/kg/min, dobrando a dose a cada 15 minutos de acordo com a resposta e tolerância (aumento da dose geralmente limitado por taquicardia excessiva, arritmias ou isquemia). Uma dose acima de 20 µg/kg/min raramente é necessária.

7 Por exemplo, balão intra-aórtico.

8 Melhora nos sintomas e na perfusão periférica e débito urinário adequado — o paciente deve ser monitorado cuidadosamente, e em geral ocorre uma resposta dentro de 30 minutos. Sondagem vesical de demora pode ajudar na monitoração do débito urinário.

9 Pressão positiva aérea contínua (CPAP) é importante nos casos de edema agudo de pulmão grave, especialmente se associado a hipoxemia. Entubação endotraqueal e ventilação mecânica devem ser consideradas em pacientes com hipoxemia persistente e fadiga respiratória.

10 Se pressão arterial sistólica for adequada (>100 mmHg), pode ser considerada uma infusão intravenosa de nitroglicerina (NTG). Começar na dose de 10 µg/min e dobrar a cada 10 minutos de acordo com a resposta e tolerabilidade (em geral, a dose acima da titulação é limitada pela hipotensão). Uma dose superior a 100 µg/min raramente é necessária.

FIGURA 59-3 **Abordagem ao paciente com edema agudo de pulmão.**
SNP = nitroprussiato de sódio.

Em pacientes com hipotensão acentuada ou outra evidência de hipoperfusão de órgão, um agente inotrópico tal qual a dobutamina (infusão intravenosa contínua de 2,5 a 25 µg/kg/min, titulada de acordo com a resposta hemodinâmica e frequência cardíaca e indução de arritmias e isquemia miocárdica) ou um inibidor da fosfodiesterase (p. ex., milrinona) deve ser considerado, todavia, nenhum tratamento demonstrou reduzir a mortalidade em pacientes internados. Em alguns países, o sensibilizador de cálcio levosimendana está também disponível para uso nesses pacientes. Em geral, os agentes inotrópicos potentes devem ser usados num quadro cardíaco monitorado na dose mais baixa, clinicamente efetiva, e com duração mais curta possível (Cap. 107). Embora dopamina em baixa dose (infusão intravenosa de 2,5 µg/kg/mm) seja frequentemente administrada numa tentativa de melhorar a diurese e função renal, tais benefícios não foram confirmados em um estudo clínico randomizado recente.[A26] Em um estudo clínico de pacientes admitidos no hospital por insuficiência cardíaca aguda e pressão sanguínea sistólica de 125 mmHg ou superior, a serelaxina (relaxina-2 humana recombinada, a 30 µg/kg por dia, por via intravenosa durante 48 horas) melhorou a dispneia e reduziu a morte em 6 meses para um terço, mas esta terapia não foi aprovada para uso nos Estados Unidos ou na União Europeia. Os pacientes com hiponatremia grave podem se beneficiar com antagonista tolvaptan da arginina vasopressina (15 a 60 mg via oral, uma vez ao dia).

Em muitos pacientes gravemente doentes, o suporte mecânico circulatório (p. ex., balão intra-aórtico) pode ser também considerado (Cap. 107). O objetivo do tratamento é manter a circulação do paciente e a função vital do órgão até que o próprio coração do paciente se recupere ou um procedimento operatório definitivo possa ser realizado (p. ex., o transplante ou o implante de um dispositivo de assistência ventricular em longo prazo).

Em pacientes internados, o planejamento para a alta e o manejo subsequente para reduzir o risco de reinternação são importantes.[10,11] Deve-se, em condições ideais, identificar um regime diurético oral eficaz e atingir a estabilidade volêmica e bioquímica. Acredita-se que essa otimização da volemia e do estabelecimento de um regime de medicação oral estável, antes da alta, reduza o risco de reinternação precoce. O tratamento com um inibidor da ECA (ou BRA), β-bloqueador e antagonista do receptor mineralocorticoide (ou BRA), quando apropriado, deve ser também iniciado, e a posologia crescente deve ser executada no paciente estabilizado antes da sua alta. O acompanhamento ambulatorial desses pacientes deve ser agendado para assegurar que tratamentos que não foram iniciados o sejam após a alta hospitalar, e que a dose de cada fármaco seja aumentada, quando tolerado, até a meta adequada.

Acompanhamento do Paciente Ambulatorial

A chave do acompanhamento bem-sucedido é a monitoração cuidadosa dos sintomas clínicos e do peso do paciente, o que, muitas vezes, implica entrevistar não somente o paciente, mas também os membros da família que podem estar mais cientes das mudanças do estado do paciente do que ele próprio (consulte Organização de Assistência Médica, anteriormente). A continuidade dos cuidados médicos e as mudanças aparentes do paciente internado em relação ao quadro do paciente ambulatorial são aspectos cruciais para um manejo mais adequado. Os pacientes com insuficiência cardíaca avançada e aqueles que necessitam de hospitalização frequente requerem manuseio especial. Os programas que fornecem suporte por telefone sobre o peso e sintomas diários podem detectar um agravamento a tempo de se intervir antes da necessidade de hospitalização. Embora esses programas possam ser caros, várias avaliações concluíram que eles são custo-efetivos. Uma vez que o manejo desses pacientes exige experiência e

competência muito grandes, as clínicas e os programas especializados no tratamento da doença foram desenvolvidos e podem fornecer benefício adicional quando comparados com os cuidados médicos tradicionais.

Prognóstico

O prognóstico dos pacientes com insuficiência cardíaca é ruim, a despeito dos avanços no tratamento. Dos pacientes que sobrevivem à fase aguda da insuficiência cardíaca, somente 35% dos homens e 50% das mulheres estarão vivos depois de 5 anos. Embora seja difícil predizer o prognóstico nos pacientes individuais, os pacientes com sintomas em repouso (classe IV) têm uma taxa de mortalidade anual de 30% a 50%, os pacientes que são sintomáticos com atividade leve (classe III) têm taxas de mortalidade de 10% a 20% anualmente, e os pacientes com sintomas somente com atividade moderada (classe II) têm uma taxa de mortalidade anual de 5% a 10%. As taxas de mortalidade são mais altas em pacientes idosos, homens e em pacientes com uma FEVE reduzida ou doença arterial coronariana subclínica.

Considerações do Fim da Vida

Embora predizer a trajetória da doença em pacientes com insuficiência cardíaca avançada seja sabidamente difícil, isso às vezes é aparente quando um paciente progride para a insuficiência cardíaca terminal, comumente associada à insuficiência renal. Nessas circunstâncias, o conhecimento da equipe médica sobre os cuidados médicospaliativos pode ser especialmente útil (Cap. 3).[12] *Sites* úteis fornecendo informações para cuidados paliativos relevantes na insuficiência cardíaca estão disponíveis (http://www.goldstandardsframework.nhs.uk/ e http://www.palliativecarescotland.org.uk/content/publications/HF-final-document.pdf). As medicações tais como opiáceos parenterais (com um antiemético) e benzodiazepínicos podem ser particularmente úteis para o alívio da dispneia, ansiedade e dor que se origina de ascite, congestão hepática, edema dos membros inferiores e os pontos de pressão. Nesse estágio da doença, pode ser apropriado discutir a retirada do tratamento-padrão, desativação do CDI para evitar descargas elétricas indesejáveis e desagradáveis, e uma ordem de "não ressuscitar" se o paciente e outras pessoas envolvidas na assistência médica dele concordarem que o "tratamento de conforto" é adequado. Neste ponto, a assistência multidisciplinar paliativa (*hospice care*) pode ser indicada para alguns pacientes.

Direções Futuras

Várias abordagens experimentais empregando biologia regenerativa estão sob investigação, mas nenhuma produziu ainda dados suficientes para justificar seu uso clínico. É provável que a terapia com dispositivo avance, e o desenvolvimento do potencial do coração artificial total continua sendo um objetivo em longo prazo.

Referência de Grau A

A1. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, et al. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med*. 2011;171:384–394.

A2. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893–1906.

A3. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1385–1390.

A4. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11–21.

A5. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004.

A6. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875–885.

A7. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2049–2057.

A8. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:1024–1033.

A9. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. Management of patients with atrial fibrillation compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1935–1944.

A10. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 Focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719–2747.

A11. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317–1326.

A12. Konstam MA. Home monitoring should be the central element in an effective program of heart failure disease management. *Circulation*. 2012;125:820–827.

A13. Desai AS. Home monitoring heart failure care does not improve patient outcomes: looking beyond telephone-based disease management. *Circulation*. 2012;125:828–836.

A14. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377:658–666.

A15. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiencydagger. *Eur Heart J*. 2014: [Epub ahead of print].

A16. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2013;368:1210–1219.

A17. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34:3547–3556.

A18. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med*. 2014;370:1694–1701.

A19. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*. 2013;369:1395–1405.

A20. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364:1607–1616.

A21. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009;361:2241–2251.

A22. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383–1392.

A23. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2014;370:23–32.

A24. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364:797–805.

A25. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;365:32–43.

A26. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA*. 2013;310:2533–2543.

Referências Gerais

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:e240–e327.
2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787–1847.
3. Feltner C, Jones CD, Cene CW, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160:774–784.
4. Damman K, Tang WH, Felker GM, et al. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:853–871.
5. Trulock KM, Narayan SM, Piccini JP. Rhythm control in heart failure patients with atrial fibrillation: contemporary challenges including the role of ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:710–721.
6. Prinzen FW, Vernooy K, Auricchio A. Cardiac resynchronization therapy: state-of-the-art of current applications, guidelines, ongoing trials, and areas of controversy. *Circulation*. 2013;128:2407–2418.
7. Jorde UP, Kushwaha SS, Tatooles AJ, et al. Results of the destination therapy post-food and drug administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device: a prospective study using the INTERMACS registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1751–1757.

8. Basuray A, French B, Ky B, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes. *Circulation*. 2014;129:2380–2387.
9. Dworzynski K, Roberts E, Ludman A, et al. Diagnosing and managing acute heart failure in adults: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:g5695.
10. Lainscak M, Blue L, Clark AL, et al. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:115–126.
11. McDonagh TA, Blue L, Clark AL, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Association Standards for delivering heart failure care. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:235–241.
12. Whellan DJ, Goodlin SJ, Dickinson MG, et al. End-of-life care in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2014;20:121–134.

60

Doenças do miocárdio e do endocárdio

William J. Mckenna

Perry Elliott

Doenças do miocárdio

Uma significativa minoria de casos de insuficiência cardíaca resulta de doenças hereditárias (genéticas) ou não hereditárias (adquiridas), que podem se estabelecer no coração ou ser doenças multissistêmicas. O termo *cardiomiopatia* refere-se às doenças do miocárdio em que o músculo do coração é estrutural e funcionalmente anormal na ausência de doença arterial coronariana (Cap. 73), hipertensão (Cap. 67), doença valvular (Cap. 75) ou doença cardíaca congênita (Cap. 69) suficiente para causar a doença do miocárdio observada.[1] As cardiomiopatias são classificadas, de acordo com a morfologia ventricular e a fisiopatologia, em quatro tipos principais: dilatada, hipertrófica, restritiva e ventricular direita arritmogênica (CVDA) (Tabela 60-1 e Fig. 60-1). As doenças que não se encaixam nesses grupos (tais como fibroelastose endocárdica e miocárdio não compactado de ventrículo esquerdo) são denominadas *cardiomiopatias não classificadas*. Podem existir fenótipos misturados; por exemplo, pacientes com cardiomiopatias hipertróficas e dilatadas frequentemente têm uma fisiologia ventricular esquerda restritiva ou desenvolvem dilatação ventricular.

Tabela 60-1

Perfis da doença miocárdica

	HIPERTRÓFICA	DILATADA	RESTRITIVA	CVDA
Causas	Genética (Tabela 60-2)	Miocardite (Tabela 60-4) Metabólica/endócrina Genética (Tabela 60-2)	Doenças infiltrativas ou de armazenamento (Tabela 60-8) Endomiocárdica (p. ex., carcinoide de Löffler) Genética (Tabela 60-2)	Genética (Tabela 60-2)
Fração de ejeção	Aumentada	Reduzida	25% a 50%	Normal até o estágio final 30% doença VE regional
Dimensão diastólica final ventricular esquerda	Normalmente diminuída	Aumentada	Normal	Normal até o estágio final Ventrículo direito dilatado
Espessura da parede ventricular esquerda	Aumentada	Normal	Normal ou moderadamente aumentada	Normal
Tamanho atrial	Aumentado	Aumentado	Aumentado; pode ser massivo	Átrio esquerdo normal; direito dilatado na doença grave
Doença valvular	Regurgitação mitral (MAS)	Mitral (funcional); regurgitação tricúspide nos estágios finais	Regurgitação mitral e tricúspide, raramente grave	Regurgitação tricúspide na doença grave
Sintomas comuns	Dispneia; dor torácica, síncope Final: ortopneia, DPN	Dispneia, fadiga Final: ortopneia, DPN	Dispneia Final: ortopneia, DPN, insuficiência cardíaca direita	Palpitações, síncope Final: insuficiência cardíaca direita
Arritmia	Fibrilação atrial, taquicardia ventricular; bloqueio de condução em PRKAG2, mitocondrial; doença de Fabry	Taquiarritmias ventriculares; bloqueio cardíaco da doença de Chagas, miocardite da célula gigante, laminopatias	Fibrilação atrial; bloqueio de condução na sarcoide, amiloidose, desminopatia	Ectopia e taquicardia ventricular

CVDA = cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica; VE = ventricular esquerdo; PRKAG2 = mutação da subunidade gama 2 não catalítica da proteína quinase dependente de monofosfato de adenosina; MAS = movimento anterior sistólico da válvula mitral; DPN = dispneia paroxística noturna.

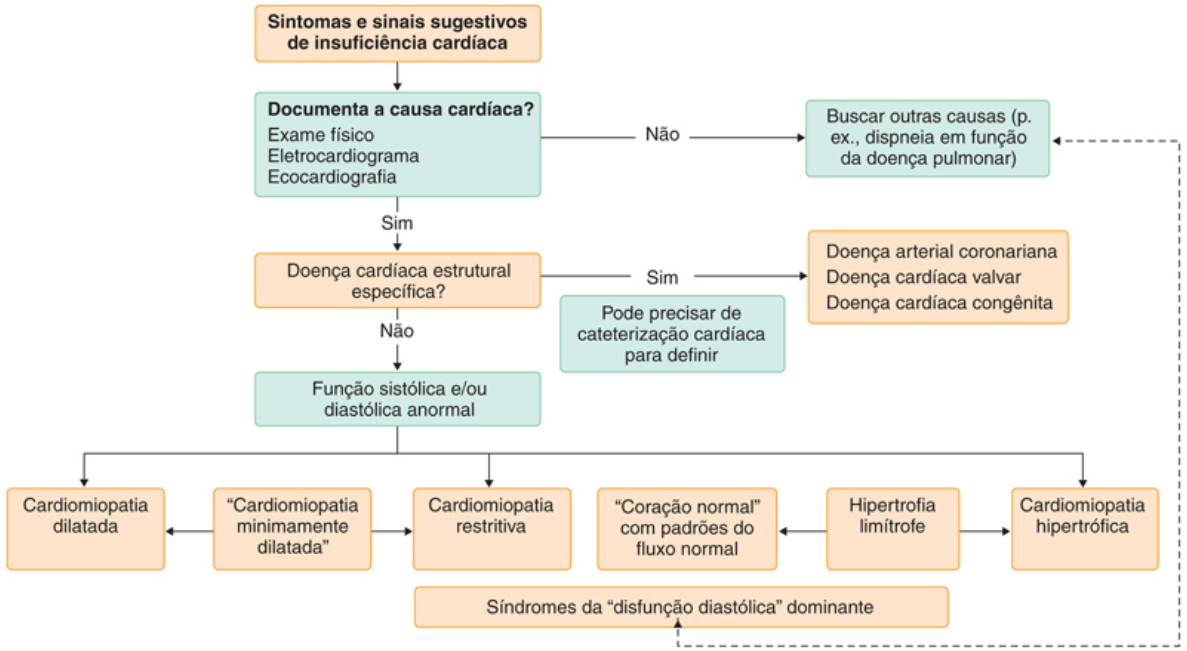

FIGURA 60-1 Abordagem inicial para classificação da cardiomiopatia.
A avaliação dos sintomas ou sinais consistentes com a insuficiência cardíaca inclui a confirmação de que eles podem ser atribuídos à causa cardíaca. Embora essa conclusão seja, muitas vezes, aparente no exame físico de rotina e da eletrocardiografia, a ecocardiografia serve para confirmar a doença cardíaca e dá pistas para a presença de outras doenças cardíacas, como as anormalidades focais, sugerindo a doença da válvula primária ou a doença cardíaca congênita. Tendo excluído essas condições, a cardiomiopatia geralmente é considerada como dilatada, restritiva ou hipertrófica, como mostrado na Tabela 60-1. Os pacientes com estrutura e contração cardíaca aparentemente normais podem, ocasionalmente, demonstrar os padrões do fluxo intracardíaco anormal, consistentes com a disfunção diastólica, porém também devem ser cuidadosamente avaliados para outras causas de seus sintomas. A maioria dos pacientes com a chamada disfunção diastólica também demonstra, pelo menos, os critérios limítrofes para a hipertrofia ventricular esquerda, frequentemente na configuração da hipertensão crônica e diabetes. Uma fração de ejeção moderadamente diminuída sem dilatação acentuada ou um padrão de cardiomiopatia restritiva é, às vezes, considerado como cardiomiopatia minimamente dilatada, que pode representar uma entidade distinta ou uma transição entre a doença aguda e crônica.

Cardiomiopatia Hipertrófica

Definição e epidemiologia

A cardiomiopatia hipertrófica é definida como uma hipertrofia ventricular esquerda não explicável na ausência de condições de carga anormal (doença valvular, hipertensão, defeitos congênitos do coração) suficiente para explicar o grau de hipertrofia.[2] A doença ocorre em todos os grupos raciais, com uma prevalência entre 0,2% e 0,5%.

Biopatologia

A cardiomiopatia hipertrófica é frequentemente hereditária com uma herança autossômica dominante. As mutações nos genes da proteína contrátil sarcomérica (Tabela 60-2)são responsáveis por aproximadamente 50% a 60% dos casos. Mais de 1.400 diferentes mutações foram identificadas com uma variação acentuada na penetração da doença e na expressão clínica. Um fenótipo clínico similar é visto em associação com outras doenças genéticas incomuns, incluindo a síndrome de Noonan (Cap. 69), ataxia de Friedreich (Cap. 421), neurofibromatose (Cap. 417), esferocitose hereditária (Cap. 161), doenças da cadeia respiratória, doenças de armazenamento de glicogênio (Cap. 207) e doenças de armazenamento lisossomal (Cap. 208) (Tabela 60-2).

Tabela 60-2

Causas genéticas da cardiomiopatia

GENE	SÍMBOLO	HERANÇA	FENÓTIPOS	FREQUÊNCIA ESTIMADA
PROTEÍNAS SARCOMÉRICAS				
Cadeia pesada de β-miosina cardíaca	MYH7	AD	Variável: prognóstico de moderado a grave; CMH; LVNC; CMD; miopatia distal de Laing	CMH 30% a 40%; CMD 4% a 6%
Proteína C de ligação da miosina cardíaca	MYBPC3	AD	Início tardio da CMH descrita; casos de crianças com uma hipertrofia grave também; CMD	CMH 30% a 40%; CMD ~1
Troponina T cardíaca	TNNT2	AD	CMH: alta incidência de morte súbita possível; CMD	CMH 10% a 15%; CMD 3% a 5%
Troponina I cardíaca	TNNI3	CMH: AD CMD: AD, AR	CMR; CMH; CMD	CMH 2% a 5%, CMD <1%
α-Tropomiosina	TPM1	AD	CMH, CMD	CMH ~1% a 2%; CMD <1%
Cadeia leve da miosina reguladora	MYL2	AD	CMH, CMD	CMH ~1%; CMD rara
Actina cardíaca	ACTC	AD	CMD, LVNC, CMH	CMD ~1%; CMH ~1%
Cadeia leve da miosina essencial	MYL3	AD	CMH, CMD	Rara
Cadeia pesada da α-miosina cardíaca	MYH6	AD	CMD, CMH	CMD <1%; CMH rara
Troponina C cardíaca	TNNC	AD	CMH, CMD	Rara
PROTEÍNAS RELACIONADAS COM O SARCÔMERO E DISCO Z				
Titina	TTN	AD	CMD; CMH; CVDA	CMH rara; CMD 15% a 25%; CVDA rara
Atanogene 3 associado à BCL-2	BAG3	AD	CMD	2% a 4%
Cifer/ZASP	LDB3	AD	NCVE; CMD	CMD <1%
Capuz de titina ou teletonina	TCAP	AD	CMH; CMD	CMH <1%; CMD rara
α-Actinina-2	ACTN2	AD	CMH; CMD	Rara
Proteína 1 contendo domínio repetido de anquirina	ANKRD1	AD	CMD	Rara
Cisteína e proteína 3 rica em glicina (proteína LIM cardíaca)	CSRP3	AD	CMD; CMH	Rara
Proteína 1 do domínio LIM quatro e meio	FHL1	AD	CMD	Rara
Proteína 2 do domínio LIM quatro e meio	FHL2	AD	CMD	Rara
Miozenina 2	MYOZ2	AD	CMH	Rara
Miopaladina	MYPN	AD	CMD	Rara
Nexilina	NEXN	AD	CMH; CMD	Rara
Nebulete	NEBL	AD	CMD	Rara
Domínios PDZ e LIM da proteína 3	PDLIM3	AD	CMD; CMH	Rara
Metavinculina	VCL	AD	CMD; CMH	Rara
PROTEÍNAS CITOESQUELÉTICAS				
Desmina	DES	AD, AR	CMD; desminopatias; CMD com características clínicas frequentemente associadas a CVDA	CMD <1%
Distrofina	DMD	LX	CMD na distrofia muscular de Duchenne (DMD); distrofia muscular de Becker (DMB)	CMD <1%
Caveolina-3	CAV3	AD	CMH	Rara
α-B cristalina	CRYAB	AD	CMD; miopatias miofibrilares	Rara
Sarcoglicanos α, β, γ, e δ	SGCA, SGCB, SGCG, SGCD	SGCD: AD	CMD	Rara
PROTEÍNAS NUCLEARES				

GENE	SÍMBOLO	HERANÇA	FENÓTIPOS	FREQUÊNCIA ESTIMADA
Lamina A/C	LMNA	NCVE; CMD: AD DEM2: AD DEM3: AR DMMC1B: AD CVDA: AD	NCVE; CMD; CMD na distrofia muscular de Emery-Dreifuss tipos 2 e 3 (DEM2 and DEM3); CMD na distrofia muscular de membro e cintura; CMD com características clínicas frequentemente associadas a CVDA	CMD 4% a 8%
Distrobrevina	α-DTNA	AD	CMD; NCVE	Rara
Emerina	EMD	LX	CMD, distrofia muscular de Emery-Dreifuss	Rara
Proteína 16 contendo domínio PR	PRDM16	AD	NCVE; CMD	Rara
Sintrofina	SNTA1	AD	CMD	Rara
Conteúdo repetido em espectrina, envelope nuclear 1	SYNE1	AD	CMD	Rara
Conteúdo repetido em espectrina, envelope nuclear 2	SYNE2	AD	CMD	Rara
Proteína 43 transmembranar	TMEM43	AD	CVDA	Rara
Timopoietina	TMPO	AD	CMD	Rara
CANAL IÔNICO E RELACIONADA COM CANAL IÔNICO				
Canais de sódio cardíaco	SCN5A	AD	CMD; NCVE	CMD 1% a 2%
Subunidade SUR2A reguladora do canal K(ATP) cardíaco	ABCC9	AD	CMD	Rara
PROTEÍNAS DESMOSSÔMICAS				
Placofilina-2	PKP2	AD, AR	CVDA	AD 30% a 40%, AR rara
Desmocolina 2	DSC2	AD	CVDA	12% a 40%
Desmoplaquina	DSP	CVDA: AD Síndrome de Carvajal: AR	CVDA, CMD na síndrome de Carvajal	CVDA 6% a 16%
Desmogleína 2	DSG2	AD	CVDA	Rara
Placoglobina	JUP	CVDA: AD Doença de Naxos: AR	CVDA, doença de Naxos	Rara
PROTEÍNAS MANIPULADORAS DE CÁLCIO				
Fosfolamban	PLN	AD	CMD; CMH; CVDA	CMD <1%; CMH rara; CVDA rara
Calsequestrina 2 (músculo cardíaco)	CASQ2	AD	NCVE; TVPC	Rara
Junctofilina 2	JPH2	AD	CMH	Rara
Receptor de rianodina cardíaco	RYR2	AD	CVDA; TVPC	Rara
PROTEÍNAS METABÓLICAS				
Amilo-1,6-glicosidade	AGL	AR	Cardiomiopatia na doença de Forbes	?
α-1,4-glicosidase ácida	GAA	AR	Cardiomiopatia na doença de Pompe	?
α-Galactosidase A	GLA	LX	CMH na doença de Anderson-Fabry	?
Proteína 2 de membrana associada ao lisossomo	LAMP2	LX	CMH na doença de Danon	?
Subunidade γ_2 não catalítica de proteína quinase, ativada por monofosfato de adenosina	PRKAG2	AD	CMH na síndrome de Wolff-Parkinson-White	?
Frataxina	FRDA	AR	CMH na ataxia de Friedreich	?
OUTRAS				
Proteína 20 ligada ao RNA	RBM20	AD	CMD	3% a 5%
Receptor muscarínico M_2	CHRM2	AD	CMD	Rara
Cardiotrofina 1	CTF1	AD	CMD	Rara
Catenina αT	CTNNA3	AD	CVDA	Rara
Cinase Dolichol	DOLK	AD	CMD	Rara
Olhos ausentes 4	EYA4	AD	CMD	Rara
Proteína relacionada a Fukutina	FKRP	AD, AR	CMD como parte da distrofia muscular de membro e cintura 2I	Rara
Fukutina	FKTN	AD, AR	CMD; distrofia muscular de membro e cintura	Rara

GENE	SÍMBOLO	HERANÇA	FENÓTIPOS	FREQUÊNCIA ESTIMADA
Proteína 1 contendo domínio "dedo de zinco" GATA	GATAD1	AR	CMD	Rara
Hemocromatose hereditária	HFE	AR	CMD e CMR na hemocromatose hereditária	Rara
Lamina α2	LAMA2	AD	CMD	Rara
Lamina α4	LAMA4	AD	CMD	Rara
Quinase ligada a integrina	ILK	AD	CMD	Rara
Genes codificantes de componentes mitocondriais	MTTG, MTTY, MTND5, outros	AD, materno	CMH nas síndromes MELAS, MERRF e LHON	?
Proteína espiral espiralada relacionada ao músculo	MURC	AD	CMD	Rara
Quinase da cadeia leve de miosina 2	MYLK2	AD	CMH	Rara
Miomesina 1	MYOM1	AD	CMH	Rara
Miomesina 2	MYOM2	AD	CMH	Rara
Miotilina	MYOT	AD	CMD	Rara
Presenilina 1	PSEN1	AD	CMD	Rara
Presenilina 2	PSEN2	AD	CMD	Rara
Genes da via RAS-MAPK	PTPN11, RAF1, SOS1, KRAS, HRAS, BRAF, MEK1-2, outros	AD	CMH na síndrome de Noonan e na síndrome de LEOPARD	?
Tafazina	TAZ	LX	CMD; NCVE; síndrome de Barth	Rara
Fator de transcrição TBX20	TBX20	AD	CMD com anomalias do desenvolvimento	Rara
Fator transformador de crescimento-β3	TGFB3	AD	CVDA	Rara
Muscle RING Finger 1 (MuRF1)	TRIM63	AD	CMH	Rara
Amiloidose hereditária	TTR	AD	CMH e CMR na amiloidose hereditária	Rara

AD = autossômico dominante; AR = autossômico recessivo; CMD = cardiomiopatia dilatada; CMH = cardiomiopatia hipertrófica; CMR = cardiomiopatia restritiva; CVDA = cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica; LX = ligado ao X; NA = não disponível; NCVE = não compactação ventricular esquerda; TVPC = taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

Patologia

Na forma comum da cardiomiopatia hipertrófica autossômica dominante, a hipertrofia miocárdica frequentemente afeta o septo interventricular mais do que outras regiões do ventrículo esquerdo. Outros padrões, incluindo concêntrico, médio-ventricular (algumas vezes associado com divertículo apical ventricular esquerdo) e apical, também ocorrem. A hipertrofia ventricular direita coexistente está presente em até 44% dos casos. Os músculos papilares muitas vezes são pouco desenvolvidos e podem estar deslocados anteriormente, contribuindo, assim, para o movimento sistólico anterior do folheto da válvula mitral anterior em 25% dos pacientes e do folheto posterior em 10% dos casos em repouso. Frequentemente, a válvula mitral é estruturalmente anormal, com prolongamento do folheto anterior e inserção direta ocasional do músculo papilar no folheto anterior. A principal característica histológica da cardiomiopatia hipertrófica é uma tríade de hipertrofia dos miócitos, desarranjo dos miócitos e fibrose intersticial. O desarranjo dos miócitos refere-se à desorganização arquitetônica do miocárdio, com miócitos adjacentes alinhados de forma oblíqua ou perpendicular um ao outro em associação com um aumento do colágeno intersticial. A arquitetura miofibrilar dentro das células também está desorganizada. Embora o desarranjo dos miócitos ocorra na estenose aórtica, na hipertensão de longa duração e em algumas formas de doenças congênitas do coração, acredita-se que a presença de um desarranjo extensivo (mais de 10% dos miócitos do septo ventricular) seja uma característica altamente específica da cardiomiopatia hipertrófica. Pequenas artérias coronarianas intramurais apresentam frequentemente displasias e são estreitas em função da parede espessa pela hiperplasia celular do músculo liso.

Fisiopatologia

A geometria ventricular anormal, parede espessa, hipertrofia dos miócitos, desarranjo miofibrilar e dos miócitos, e fibrose do miocárdio contribuem para o dano da função diastólica ventricular esquerda. O resultado final é o aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, sintomas de insuficiência cardíaca e a redução da tolerância à atividade física. Medidas da função sistólica global do ventrículo esquerdo são frequentemente normais, contudo uma disfunção regional do miocárdio e um dano sistólico progressivo são relativamente comuns.

Aproximadamente 25% dos pacientes têm obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, em repouso, causada pelo contato entre o folheto anterior da válvula mitral e o septo interventricular durante a sístole ventricular. Muitos pacientes sem obstrução da via de saída, em repouso, podem desenvolvê-la durante intervenções fisiológicas e farmacológicas que reduzem o volume diastólico final do ventrículo esquerdo ou aumentam a contratilidade do mesmo.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes é assintomática ou tem apenas sintomas brandos ou intermitentes. A progressão sintomática é geralmente lenta, relacionada com a idade e associada a uma deterioração gradual na função ventricular esquerda ao longo de décadas. Menos de 5% dos pacientes podem ter deterioração sintomática acelerada. Os sintomas podem se desenvolver em qualquer idade, mesmo muitos anos após a identificação de manifestações eletrocardiográficas (ECG) ou ecocardiográficas de hipertrofia do ventrículo esquerdo. Ocasionalmente, a morte súbita pode ser a apresentação inicial. Entretanto, a maioria dos indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica possui pouco ou nenhum sintoma, e o diagnóstico é frequentemente feito como resultado de triagem familiar ou detecção incidental de sopro cardíaco ou um ECG anormal.

Aproximadamente 20% a 30% dos adultos desenvolvem dor torácica (Caps. 51 e 71), que pode ocorrer no exercício, em repouso, ou à noite. A angina pós-prandial, associada com esforço brando, é típica. Dispneia média a moderada durante o exercício é relativamente comum, e alguns pacientes desenvolvem dispneia paroxística noturna que pode ser causada por isquemia do miocárdio transitória ou arritmia. Aproximadamente 20% dos pacientes têm síncope (Caps. 51 e 62) e uma proporção similar queixa-se de pré-síncope. As palpitações (Cap. 62) representam uma queixa frequente e são, em geral, atribuíveis à ectopia ventricular ou supraventricular ou a contrações cardíacas fortes. Palpitações sustentadas são geralmente causadas por taquiarritmias, mas a apresentação inicial de uma arritmia sintomática é incomum. Os pacientes com hipertrofia distal ou apical têm menos sintomas e arritmias, melhor capacidade de exercício e bom prognóstico. Ocasionalmente, no entanto, pacientes com hipertrofia distal ou apical podem ter dor torácica refratária ou podem apresentar-se com arritmias supraventriculares preocupantes.

Diagnóstico

Um histórico familiar de três a quatro gerações pode ser obtido em todos os pacientes com um novo diagnóstico de cardiomiopatia que auxilia a determinar a probabilidade de doença hereditária e seu grau de hereditariedade. A avaliação diagnóstica inicial inclui uma história familiar, focalizando doença ou morte cardíaca prematura, uma história médica abrangente que focaliza os sintomas cardiovasculares, um exame físico cuidadoso, um ECG de 12 derivações e um ecocardiograma bidimensional.

A avaliação geral pode fornecer um indício diagnóstico em pacientes nos quais a cardiomiopatia hipertrófica está associada a síndromes ou doenças metabólicas. Por exemplo, a síndrome de Noonan é caracterizada por baixa estatura, retardo do desenvolvimento, anormalidades cutâneas (manchas café com leite), hipertelorismo, ptose, orelhas em implantação baixa e pescoço alado. Essas características são semelhantes à síndrome LEOPARD, que é menos comum. Angioceratomas, anidrose, sintomas semelhantes ao fenômeno de Raynaud com neuropatia, córnea verticilata, dilatação vascular da retina, tinido, diarreia e proteinúria são características típicas da doença de Fabry (Cap. 208).

A avaliação clínica do sistema cardiovascular geralmente é normal. Na presença de obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, o pulso arterial tem uma rápida ascensão e queda (às vezes com uma característica bifásica); o ápice do batimento é sustentado ou duplo (refletindo um impulso atrial palpável seguido por uma contração ventricular), e a ausculta irá demonstrar um sopro sistólico ejetivo que é ouvido mais intensamente na margem esternal e que se irradia para a margem direita superior esternal e ápice (Cap. 51). A maioria dos pacientes com obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo também tem sopro de regurgitação mitral que resulta da insuficiência dos folhetos da válvula mitral, os quais não são capazes de coaptação em função do movimento sistólico anterior da válvula mitral. As manobras fisiológicas e as farmacológicas, que diminuem a pós-carga ou retorno venoso (p. ex., em pé, manobra de Valsalva, inalação de nitrito de amilo) ou a contratilidade (p. ex., um batimento pós-extrassistólico), aumentam a intensidade do sopro, enquanto as intervenções que aumentam a pós-carga e o retorno venoso (p. ex., agachamento ou aperto de mão) a reduzem (Tabela 51-8). Em contraste, na maioria dos pacientes que não têm obstrução do trato de ejeção ventricular esquerdo os sinais físicos são sutis e limitados a características que refletem a contração hiperdinâmica (pulso em ascensão rápida) e complacência ventricular reduzida dos lados direito (onda *a* proeminente na pressão venosa jugular) e esquerdo (galope S_4, duplo batimento apical) (Cap. 51).

Exames Diagnósticos

Mais de 95% dos pacientes têm achados eletrocardiográficos anormais, mas nenhuma alteração é específica da doença. As anormalidades mais comuns são aumento da voltagem QRS consistente com a hipertrofia ventricular esquerda, desvio do eixo para a esquerda (15% a 20%), ondas Q anormais (25% a 30%, mais comumente nas derivações inferolaterais), e alterações de segmento ST e onda T (>50%). Um aumento isolado na voltagem do QRS sem alterações do segmento ST ou inversão de onda T é raro na cardiomiopatia hipertrófica. A presença de espessamento predominantemente distal ou apical é associada à inversão da onda T gigante e negativa no traçado do ECG, que é máxima nas derivações V_3 e V_4.

A ecocardiografia bidimensional (Cap. 55) é a base do diagnóstico por imagem, embora a ressonância magnética (Cap. 56) e a tomografia computadorizada (Cap. 56) ofereçam alternativas caso o ecocardiograma seja de má qualidade. Na maioria dos pacientes, a hipertrofia é assimétrica e afeta o septo interventricular anterior e posterior (Fig. 60-2). A hipertrofia, no entanto, pode ser mais generalizada e comprometer a parede livre do ventrículo esquerdo, ou pode ser localizada e limitada a áreas outras que não o septo, como a parede lateral ou a parede posterior do ventrículo esquerdo. O ecocardiograma pode medir obstrução do trato de ejeção ventricular esquerdo em repouso e após manobras provocativas. Os pacientes com um gradiente de 30 mmHg ou mais de obstrução do trato de ejeção ventricular esquerdo normalmente têm movimento anterior sistólico da válvula mitral, com contato da válvula mitral anterior, ou (menos comumente) a válvula mitral posterior com o septo interventricular durante a sístole, em associação a um jato de regurgitação mitral dirigido posteriormente, cuja gravidade é, em geral, proporcional à gravidade da obstrução. A maioria dos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica apresenta aumento do átrio esquerdo, bem como evidência ecocardiográfica de disfunção diastólica. A imagem de ressonânciamagnética, embora não necessária para o diagnóstico, demonstra prontamente as anormalidades características (E-Figs. 60-1 a 60-4).

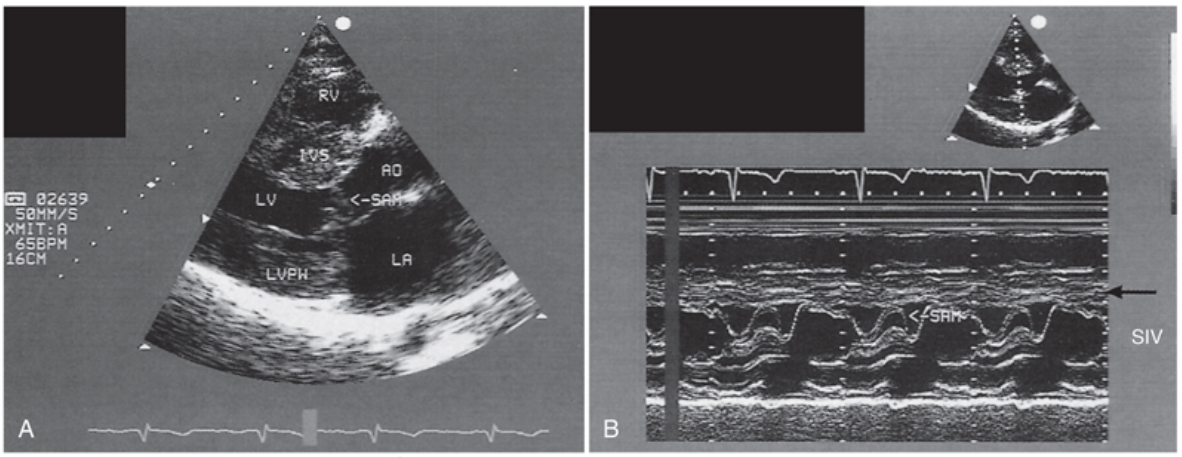

FIGURA 60-2 Cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica.
A, A visualização paraesternal do eixo longo bidimensional mostra as câmaras do coração. A parede posterior do ventrículo esquerdo (PPVE) é espessada e a anormalidade mais marcante é a hipertrofia do septo intraventricular (SIV). Outro aspecto da característica é o efeito de Venturi: à medida que o sangue deixa o ventrículo esquerdo (VE), ele suga a cúspide anterior da válvula mitral para a frente, um fenômeno chamado de movimento anterior sistólico (MAS). **B,** Esse fenômeno é mais claramente mostrado no ecocardiograma de modo M do eixo longo paraesternal. O espessamento massivo do septo também é óbvio na imagem do modo M (SIV). AE = átrio esquerdo; AO = aorta; VD = ventrículo direito. (De Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Quando disponível, o teste de esforço cardiopulmonar com medição das trocas gasosas metabólicas oferece uma avaliação precisa e reprodutível da capacidade de esforço, que pode ser acompanhada seriadamente. O cateterismo cardíaco raramente é necessário para diagnóstico ou tratamento, mas pode estar indicado quando é necessária a medição de pressões intracardíacas para guiar decisões terapêuticas (p. ex., em pacientes com regurgitação mitral grave) e para a exclusão de doença de artéria coronária coexistente em pacientes com dor torácica.

Critérios de Diagnóstico

Uma espessura da parede de mais de dois desvios-padrão acima da média, corrigidos para idade, sexo e altura, é geralmente aceita como diagnóstica: em adultos, este valor é normalmente de 1,5 cm ou mais em homens e de 1,3 cm ou mais em mulheres. Na presença de outras causas de hipertrofia ventricular esquerda, como hipertensão sistêmica de longa duração ou estenose aórtica, o diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica pode ser problemático. Entretanto, a hipertrofia em decorrência de outras causas raramente excede 1,8 cm. A hipertrofia em um atleta altamente treinado é frequentemente menos de 1,6 cm em homens e 1,4 cm em mulheres, e usualmente ocorre em associação com o aumento da dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo e do volume sistólico. Um traçado de ECG mostrando ondas Q ou alterações da repolarização inferolateral, em um atleta, favorece o diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica.

Dada a probabilidade de doença de 50% em um parente de primeiro grau de um paciente com cardiomiopatia hipertrófica, os critérios diagnósticos modificados (Tabela 60-3) consideram a alta probabilidade de que os seus achados eletro e ecocardiográficos, inexplicados de outro modo, reflitam expressão incompleta da doença, com os riscos correspondentes de complicações e da passagem do gene aos seus filhos.

Tratamento

Tabela 60-3

Critérios diagnósticos para cardiomiopatia hipertrófica em parentes de primeiro grau ou pacientes afetados*

CRITÉRIOS PRINCIPAIS	CRITÉRIOS SECUNDÁRIOS
ECOCARDIOGRAFIA	
Espessura da parede ventricular esquerda ≥13 mm no septo anterior ou parede posterior, ou ≥15 mm no septo posterior ou parede livre MAS grave da válvula mitral (contato septo-válvula)	Espessura da parede ventricular esquerda de 12 mm no septo anterior ou parede posterior, ou de 14 mm no septo posterior ou parede livre MAS moderado da válvula mitral (ausência de contato válvula-septo) Cúspides da válvula mitral redundantes
ELETROCARDIOGRAFIA	
Hipertrofia ventricular esquerda com alterações de repolarização (Romhilt e Estes)	Bloqueio de ramo completo ou (pequenos) defeitos da condução interventricular (nas derivações ventriculares esquerdas)
Inversão da onda T nas derivações I e aVL (≥3 mm com diferença do eixo da onda QRS-T ≥30 graus), V_3-V_6 (≥3 mm) ou II e III e aVF (≥5 mm)	Pequenas alterações de repolarização nas derivações ventriculares esquerdas Onda S profunda na derivação V2 (>25 mm)
Ondas Q anormais (>40 ms ou >25% onda R) em pelo menos duas derivações de II, III, aVF na ausência de hemibloqueio anterior esquerdo) e V_1-V_4; ou I, aVL, V_5-V_6	Dor torácica inexplicada, dispneia ou síncope

Modificada de McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, et al. Experience in clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 1997;77:130-132.

aVF = derivação de pé esquerdo unipolar de voltagem aumentada; aVL = derivação de braço esquerdo unipolar de voltagem aumentada; MAS = movimento anterior sistólico.

* O diagnóstico da cardiomiopatia hipertrófica em parentes de primeiro grau dos pacientes com a doença é fundamentado na presença de um critério maior, de dois critérios ecocardiográficos secundários ou de um critério ecocardiográfico secundário e de dois critérios eletrocardiográficos secundários.

O tratamento clínico é baseado nos sintomas (Fig. 60-3).[3,4] As exceções incluem terapias para doenças de armazenamento lisossomal, tais como doença de Pompe (Cap. 207) e doença de Fabry (E-Fig. 60-5; Cap. 208) e para ataxia de Friedreich (Cap. 421). O tratamento dos pacientes remanescentes com cardiomiopatia hipertrófica é focado no aconselhamento dos membros da família, no alívio dos sintomas e na prevenção de complicações relacionadas com a doença.

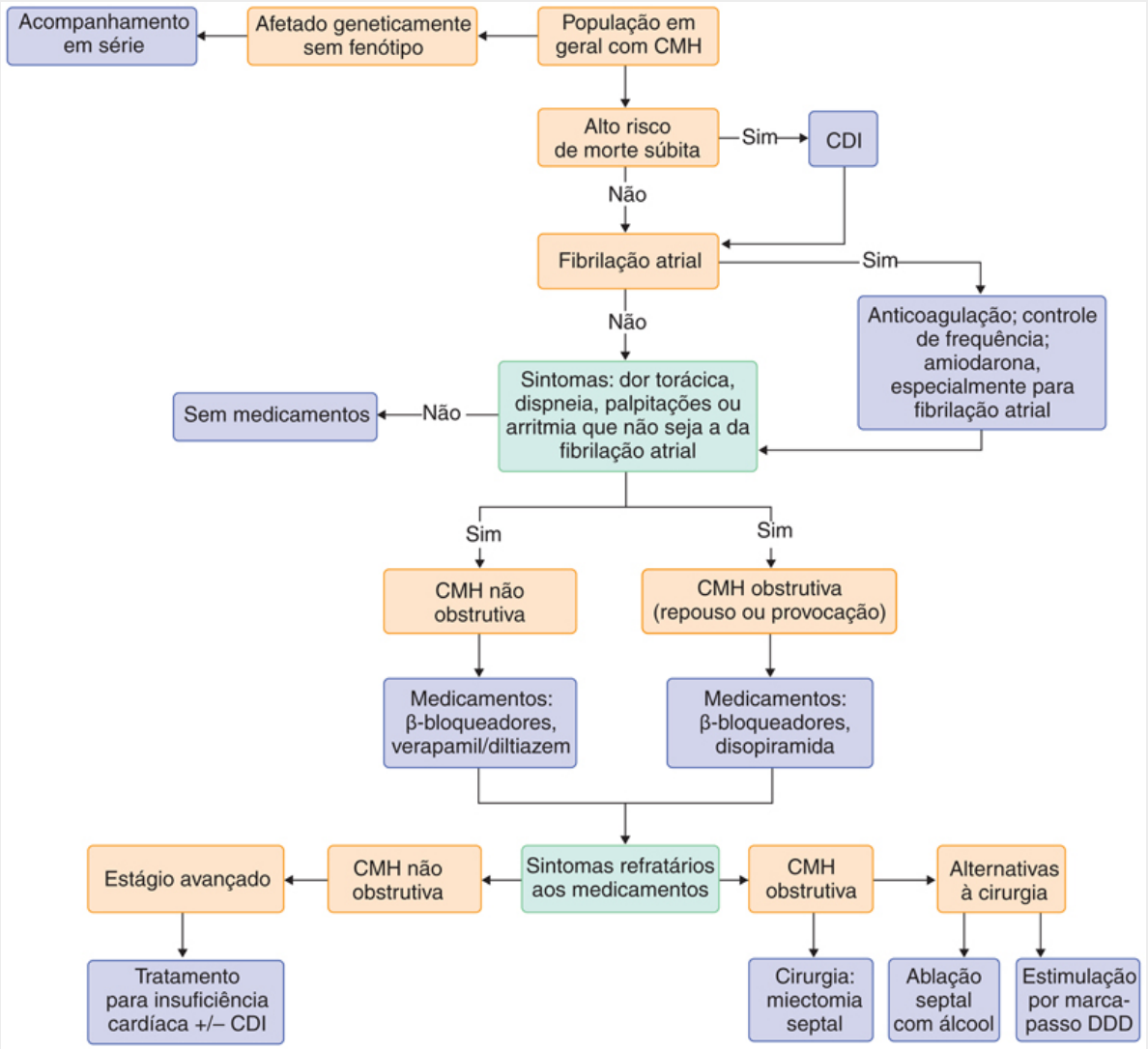

FIGURA 60-3 **Abordagem ao tratamento da cardiomiopatia hipertrófica (CMH).**
CDI = cardio implantável; DDD = câmara dual. (Modificada de Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American C ollege of C ardiology/European Society of C ardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1687-1713.)

Avaliação da Família

Todos os pacientes com cardiomiopatia hipertrófica devem ser informados sobre as implicações do diagnóstico em seus familiares. Uma análise cuidadosa da árvore genealógica pode tranquilizar os familiares que não apresentam risco de herdar a doença. Para aqueles que apresentam risco, diretrizes atuais recomendam uma triagem com um ECG de 12 derivações e um ecocardiograma em intervalos de 12 a 18 meses, frequentemente iniciando-se aos 12 anos (a menos que haja um histórico familiar "maligno" de morte súbita prematura, a criança seja sintomática ou um atleta competitivo, ou haja uma suspeita clínica de hipertrofia do ventrículo esquerdo) até o completo crescimento e alcance da maioridade (de modo geral, entre os 18 e 21 anos). Consequentemente, se não houver nenhum sinal de manifestação da doença, é recomendada uma triagem a cada 5 anos porque o início da hipertrofia do ventrículo esquerdo pode ser retardado até a maioridade em algumas famílias. Um critério de diagnóstico modificado (Tabela 60-3) considera que, em parentes de primeiro grau, achados de ECG ou ecocardiograma inexplicados por outras causas signifiquem, com grande probabilidade, uma manifestação incompleta da doença.

Quando disponível, um teste genético pode identificar uma mutação causada pela doença em um caso sentinela e assim fornecer o diagnóstico pré-sintomático dos membros da família. Assim que for considerado o teste genético, os indivíduos devem ser informados sobre o propósito do mesmo, a mais provável forma de herança e os potenciais danos e limitações do teste genético.

Manejo dos Sintomas

Terapia Clínica

As opções terapêuticas nos pacientes *sem* gradiente no trato de ejeção ventricular esquerdo são limitadas predominantemente à terapia farmacológica. Os β-bloqueadores podem melhorar a dor torácica e a dispneia. A dose (iniciando-se com uma dose equivalente de propanolol, 120 mg/dia) deve ser titulada para alcançar uma frequência cardíaca-alvo de 50 a 70 batimentos por minuto, em repouso, e de 130 a 140 batimentos por minuto em exercício máximo. Os antagonistas do cálcio tais como verapamil (começando-se com uma dose de 120 mg/dia) e diltiazem (começando-se com uma dose de 180 mg/dia) são alternativas úteis, particularmente em pacientes com dor torácica refratária, mas podem ser necessárias doses altas (p. ex., verapamil ≥480 mg/dia, diltiazem ≥360 mg/dia). Em pacientes com evidência de dispneia paroxística noturna e nenhuma evidência de obstrução do trato de ejeção ventricular, um mecanismo transitório, como isquemia miocárdica ou arritmia, pode ser a causa nos que apresentam dispneia paroxística noturna, embora as investigações geralmente falhem em identificar o mecanismo preciso. Tais pacientes, assim como aqueles com pressões pulmonares cronicamente elevadas, podem necessitar de diuréticos (p. ex., furosemida, 20 a 40 mg oralmente conforme necessário, seguidos por 20 mg/dia se necessário). A dose e a duração da terapia diurética devem ser minimizadas porque o uso indiscriminado desses medicamentos pode ser perigoso, particularmente em pacientes com comprometimento diastólico grave ou obstrução lábil.

Em pacientes com sintomas causados por obstrução importante do trato de ejeção ventricular esquerdo, o objetivo principal do tratamento é reduzir o gradiente da via de saída ventricular. As opções incluem inotrópicos negativos, cirurgia,[5] marca-passo sequencial atrioventricular e ablação percutânea com álcool do septo interventricular. Aproximadamente 60% a 70% dos pacientes melhoram com β-bloqueadores, embora doses altas (equivalentes a 480 mg/dia de propranolol) sejam frequentemente necessárias, e os efeitos colaterais muitas vezes sejam limitadores. Quando o β-bloqueio isoladamente é ineficaz, a disopiramida, titulada para a dose máxima tolerada (normalmente entre 400 e 600 mg/dia), pode ser eficaz em até dois terços dos pacientes, mas efeitos colaterais, principalmente relacionados com os efeitos anticolinérgicos (p. ex., olhos e boca secos, retenção urinária), limitam o seu uso. A disopiramida deve ser dada concomitantemente com uma dose pequena a média de um β-bloqueador (p. ex., propranolol, 120 a 240 mg/dia), que retardará a frequência cardíaca e também amortecerá a condução nodal atrioventricular rápida, caso se desenvolvam arritmias supraventriculares. Em pacientes que têm obstrução do trato de ejeção ventricular esquerdo e que estão recebendo um β-bloqueador e uma disopiramida devem ser evitadas outros medicamentos antiarrítmicos que alteram a repolarização (p. ex., sotalol ou amiodarona), em virtude do potencial efeito pró-arrítmico. Em pacientes com gradientes do trato de ejeção, o verapamil pode ser eficaz, mas recomenda-se cautela em pacientes com obstrução grave ou pressões pulmonares elevadas.

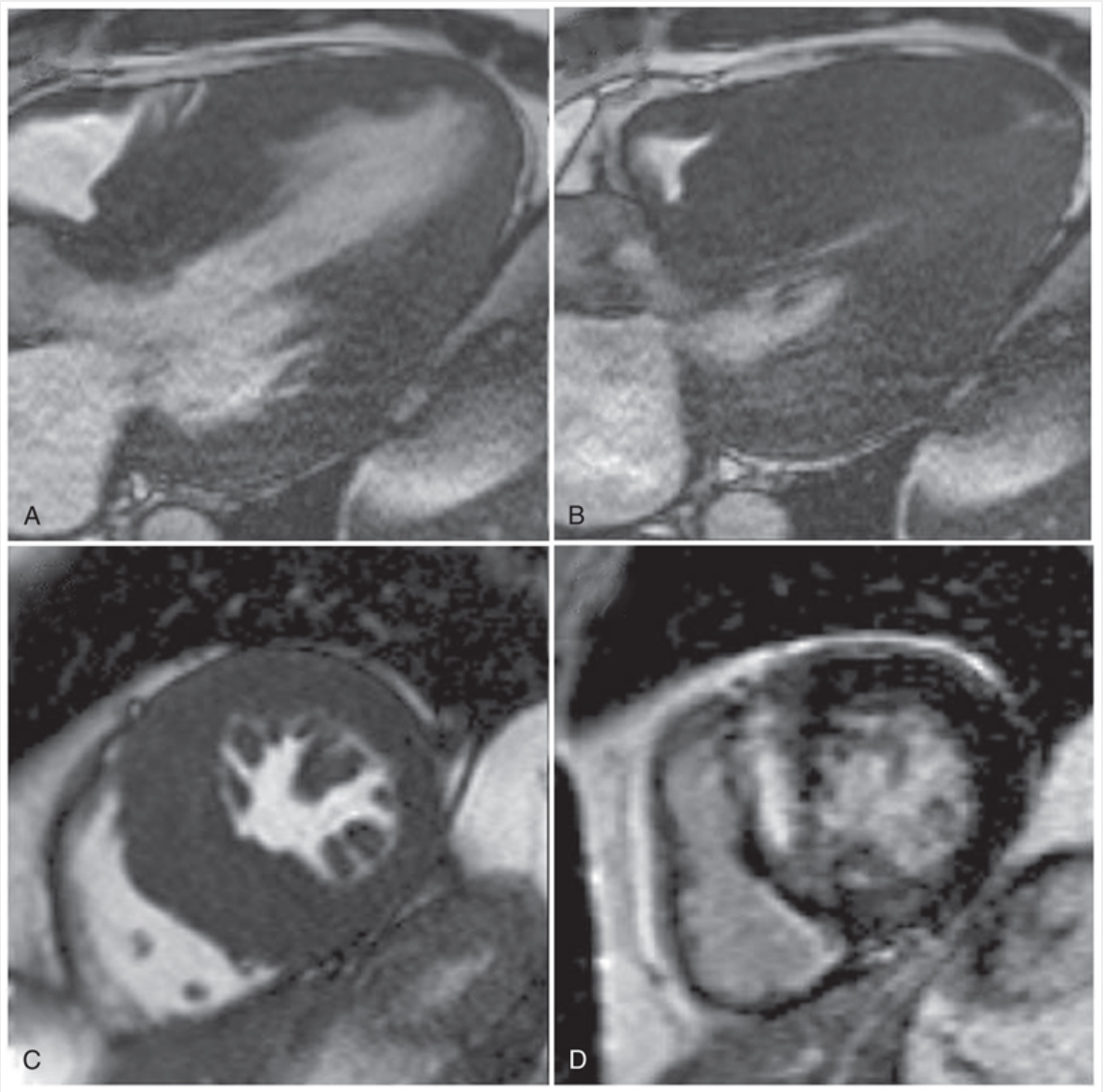

E-FIGURA 60-1 **Imagem de ressonância magnética cardíaca em um homem de 40 anos com cardiomiopatia hipertrófica.**
Imagem de três câmaras em diástole (**A**) e sístole (**B**). Observam-se obliteração na cavidade e obstrução de saída do ventrículo esquerdo com movimento sistólico anterior completo da válvula mitral. O eixo basal curto (**C**) na diástole mede 30 mm e observa-se uma cicatriz no miocárdio visualizada como contraste tardio com gadolínio (**D**).

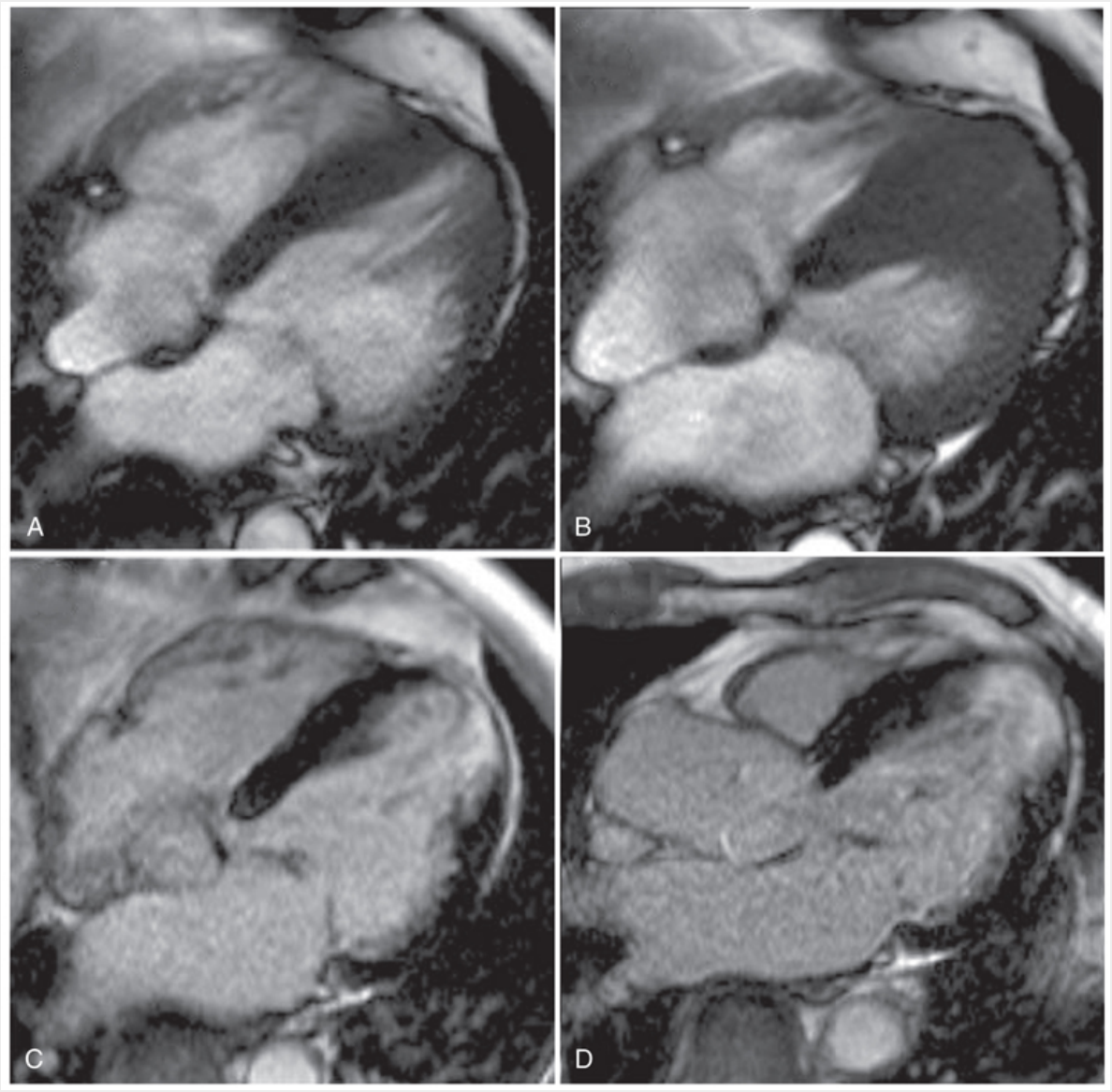

E-FIGURA 60-2 Homem de 70 anos com cardiomiopatia hipertrófica apical.
Imagem das quatro câmaras em diástole (**A**) e sístole (**B**). Observa-se hipertrofia apical (16 mm) com 3 cm de obliteração da cavidade apical durante a sístole. Observe a inserção do músculo papilar distalmente. Presença de cicatriz apical (**C**,**D**) sem evidência de aneurisma apical.

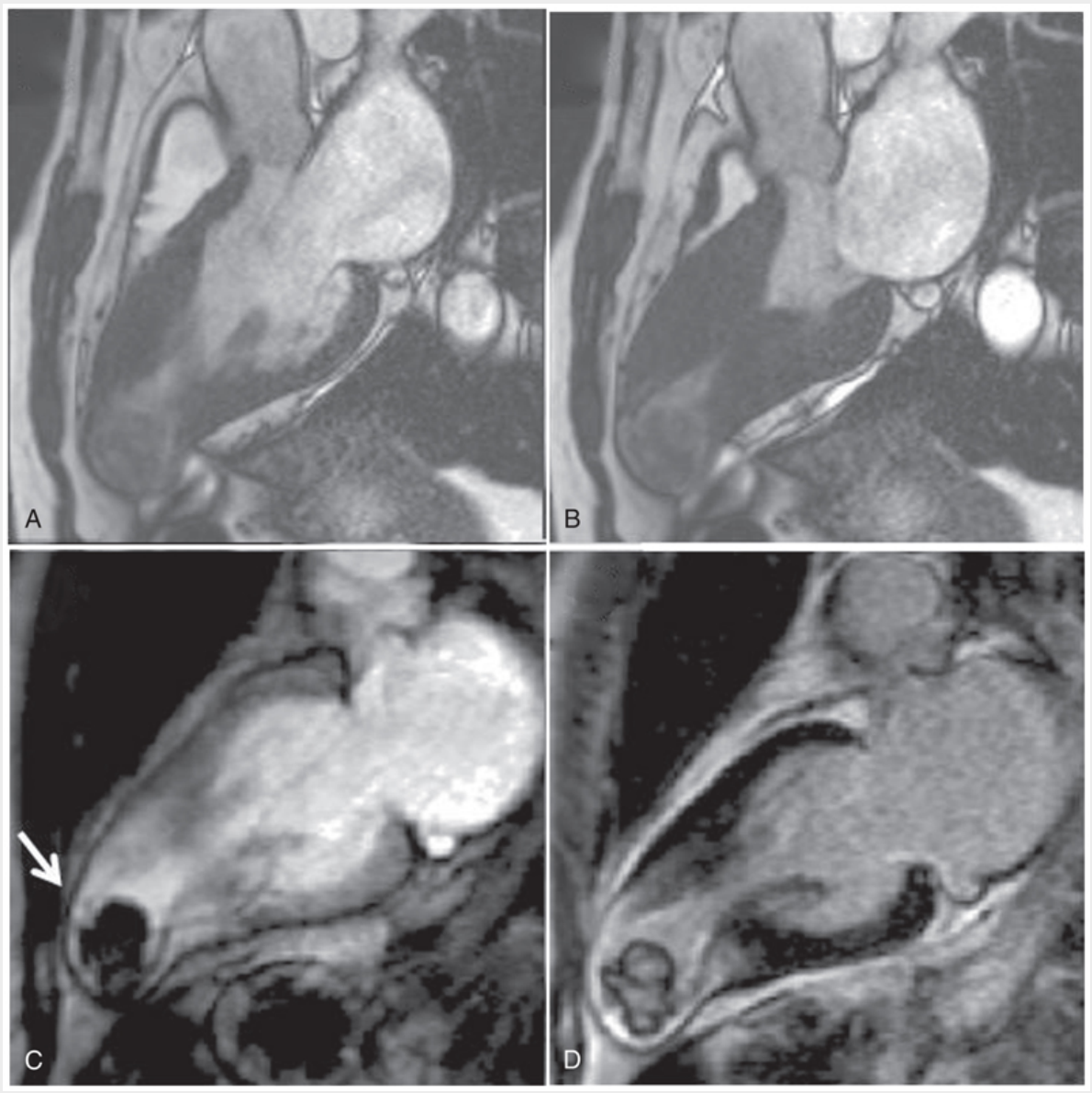

E-FIGURA 60-3 Imagens de ressonância magnética cardíaca em um homem de 70 anos de idade com anormalidade eletrocardiográfica, taquicardia ventricular prévia (não sustentada) e acidente vascular cerebral isquêmico recente.
Imagens cardíacas por ressonância magnética (**A**, diástole; **B**, sístole) demonstram hipertrofia na cavidade e obstrução com aneurisma apical contendo defeito de enchimento que demonstra ser avascular nas imagens com contraste inicial de gadolínio (**C**, *seta*, trombo) com extensa cicatriz apical (**D**). Este caso representa uma cardiomiopatia hipertrófica apical, com formação de aneurisma apical.

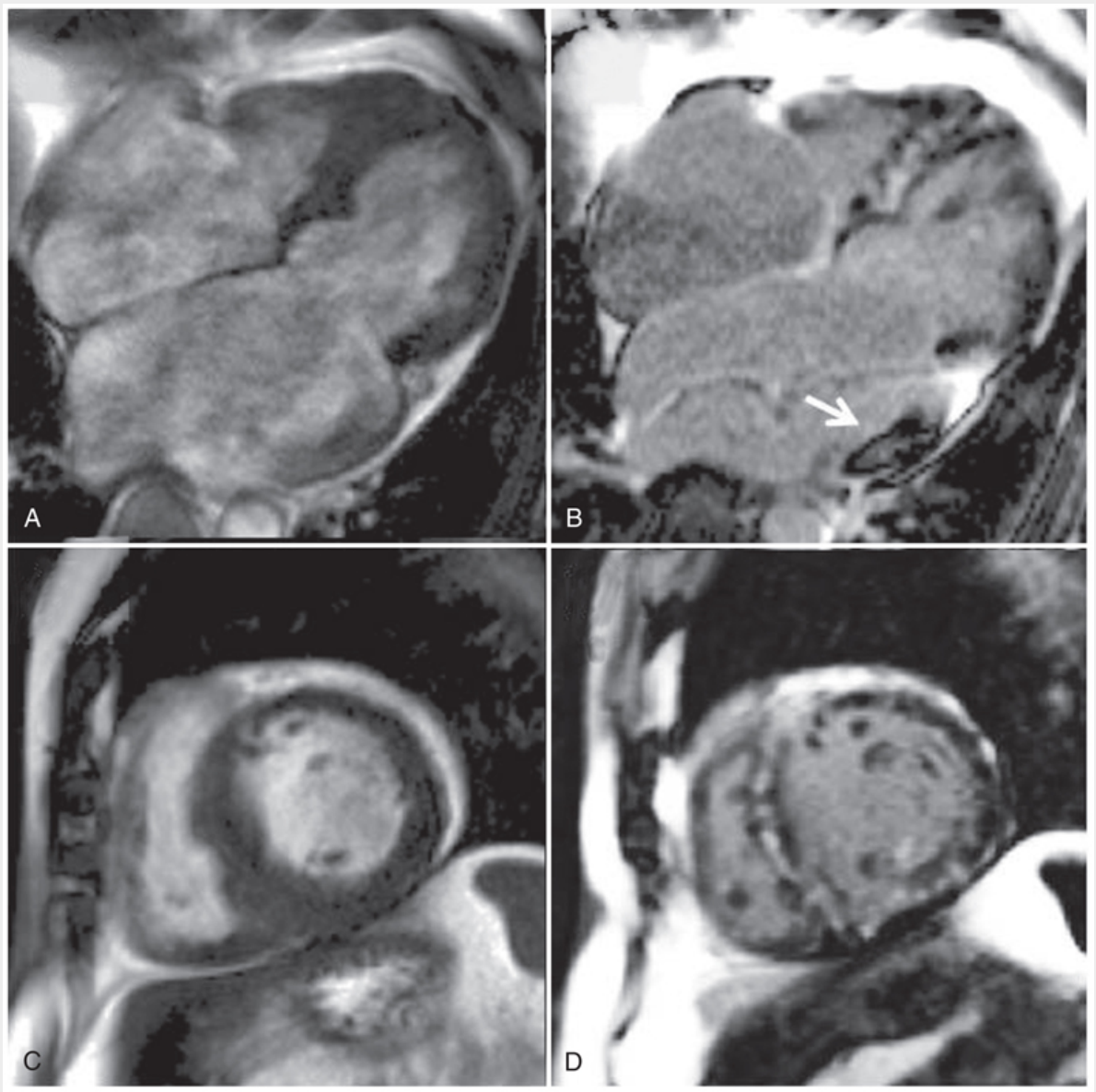

E-FIGURA 60-4 **Homem de 50 anos com cardiomiopatia hipertrófica numa fase progressiva da doença (dilatada).**
A fração de ejeção do ventrículo esquerdo é de 35% com fisiologia provavelmente restritiva, embora o paciente esteja em fibrilação atrial. Observa-se dilatação do ventrículo esquerdo, particularmente para cardiomiopatia hipertrófica e dilatação atrial severa (**A**, quadro em diástole). É sabido que a espessura máxima da parede foi reduzida durante acompanhamento recente (**C**, era 23 mm, agora é 18 mm). Observados grande cicatriz do miocárdio, não isquêmica, estimada em 40% do miocárdio (**B, D**), e trombo atrial esquerdo (*seta*, B).

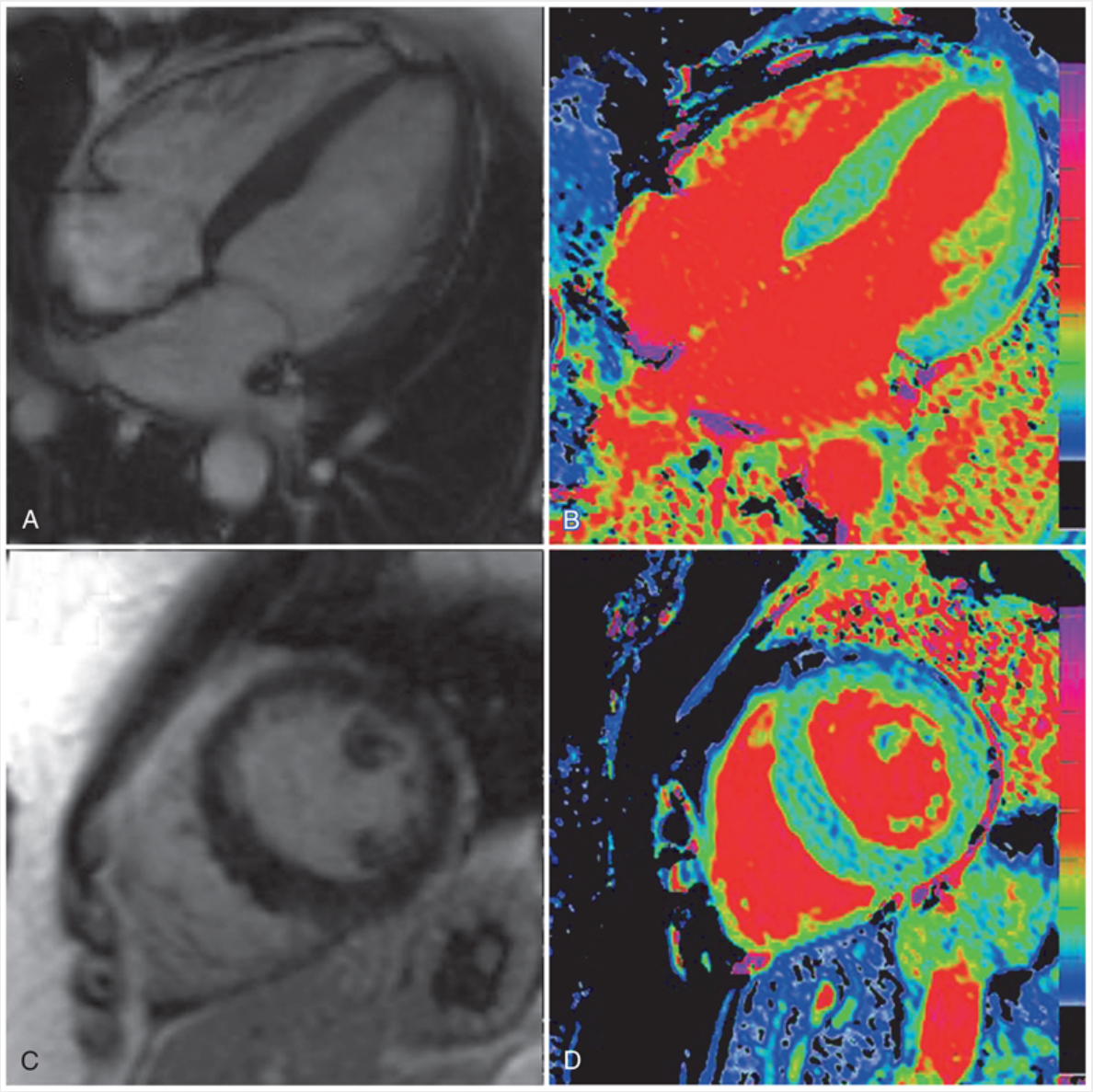

E-FIGURA 60-5 **Homem de 38 anos de idade com doença de Fabry e envolvimento cardíaco.**
Ressonância magnética cardíaca demonstra hipertrofia leve nas incidências de quatro câmaras (**A**) e no eixo curto diastólico final (**C**). O mapa T1 sem contraste demonstra áreas azuis (redução T1) presente circunferencialmente nos segmentos basais (**B, D**). Este achado está alinhado com acúmulo de glicoesfingolipídeos nos miócitos. Este caso não apresenta T1 alto na parede inferolateral basal (em muitos desses pacientes, o sinal vermelho indicando fibrose nesta escala de cores é visto aqui em uma área combinada por uma cicatriz pós-contraste).

Tratamento Cirúrgico

A cirurgia deve ser considerada no caso de obstrução importante da via de saída (gradiente >50 mmHg) em pacientes que têm sintomas refratários à terapia clínica. O procedimento cirúrgico mais comumente efetuado, mitomia septal ventricular, anula ou reduz significativamente o gradiente em 95% dos casos, reduz a regurgitação mitral e melhora a capacidade de esforço e os sintomas. A cirurgia deve ser realizada em um centro experiente, onde as taxas de mortalidade devem ser abaixo de 1% para miotomia isolada. As principais complicações (bloqueios atrioventriculares, defeitos septais ventriculares) são incomuns (2% a 5%). Quando procedimentos concomitantes são necessários (p. ex., reparo ou substituição de válvula mitral, enxerto de *bypass* de artéria coronária) ou quando outras comorbidades significativas estão presentes, as taxas de mortalidade perioperatória são mais elevadas (4% a 5%).

Em centros experientes, a injeção seletiva de álcool, direcionada para dentro de um ramo perfurante septal da artéria coronária descendente anterior esquerda para criar uma cicatriz septal localizada, fornece resultados semelhantes aos da cirurgia. A principal complicação não fatal é o bloqueio atrioventricular necessitando de um marca-passo em 5% a 20% dos pacientes.

O marca-passo de duas câmaras, utilizando uma programação com retardo atrioventricular curto que produza máxima pré-excitação enquanto mantém transporte atrial eficaz, pode reduzir o gradiente na via de saída em 30% a 50%, mas proporciona pouca melhora objetiva na capacidade de exercício na maioria dos pacientes. Os resultados (redução do gradiente, melhoria dos sintomas) são melhores em pacientes idosos com septos angulados e hipertrofia septal superior localizada.

Arritmia Supraventricular

A ocorrência de fibrilação atrial na cardiomiopatia hipertrófica é associada a alto risco de embolização sistêmica, de modo que a anticoagulação (razão normalizada internacional na faixa de 2,0 a 3,0) deve ser considerada em todos os pacientes com fibrilação atrial sustentada ou paroxística (Cap. 64). Tratamento com amiodarona em baixa dose, 1.000 a 1.400 mg/semana, é eficaz para manter ritmo sinusal e controlar a resposta ventricular durante episódios de irrupção. A adição de baixa dose de β-bloqueador, verapamil ou diltiazem pode ser necessária para o controle de frequência. Grave efeitos colaterais na baixa dose de amiodarona não são comuns. Os β-bloqueadores, particularmente aqueles com ação classe II (p. ex., sotalol), são alternativas menos eficazes. Em geral, os princípios de tratamento da fibrilação atrial em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica são similares àqueles em outras condições (Cap. 64) contanto que o limiar para usar anticoagulação seja baixo, em virtude do importante risco embólico.

Prevenção da Morte Súbita

O risco global de morte súbita em crianças e adultos com cardiomiopatia hipertrófica é de aproximadamente 0,5% a 1% por ano, contudo, uma minoria apresenta maior risco de arritmia ventricular e morte súbita. O mais poderoso indicador prognóstico de morte súbita cardíaca na cardiomiopatia hipertrófica é um histórico prévio de parada cardíaca. Em pacientes sem tal história, o marcador mais útil de risco é a história familiar de morte súbita cardíaca prematura (<40 anos), síncope inexplicável (não relacionada com mecanismos neurocardiogênicos), resposta arterial sanguínea linear ou hipotensiva a exercício na posição vertical, taquicardia ventricular não sustentada na monitoração por ECG no ambulatório ou durante o exercício, e hipertrofia ventricular esquerda grave na ecocardiografia (definida como espessamento parietal esquerdo máximo de 30 mm ou mais). Um modelo de previsão de risco de morte súbita (disponível *online* em http://www.hcmrisk.org/) pode estimar um risco individual absoluto, em 5 anos, de morte súbita em um paciente.[5] Pacientes com taxas de mortalidade anual de 4% a 6%, com base no preditor

de risco *online* ou na presença de dois ou mais destes marcadores, devem ser considerados para um cardiodesfibrilador implantável (CDI) (Cap. 66). Todos os pacientes com cardiomiopatia hipertrófica devem ser aconselhados a evitar esportes competitivos e esforço físico intenso. Em pacientes sem quaisquer fatores de risco, não se justifica o uso de um CDI. Para aqueles com um fator de risco, decisões sobre um CDI devem ser individualizadas com base na idade do paciente, gravidade da doença e o nível de risco que é aceitável para o paciente.

Prognóstico

A maioria dos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica segue um curso estável e benigno com um baixo risco de eventos adversos e uma sobrevida semelhante àquela relacionada com a idade-sexo de populações normais, entretanto muitos apresentam sintomas progressivos causados pela arritmia atrial e pela deterioração gradual da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo. A cada ano, aproximadamente 0,5% a 1% dos indivíduos afetados morre de forma súbita. A incidência anual de AVC varia entre 0,56% e 0,8%/ano, aumentando para 1,9% em pacientes com mais de 60 anos, e 23% dos AVC são fatais. O desenvolvimento de insuficiência cardíaca sistólica grave está associado a um prognóstico ruim, com uma taxa de mortalidade global de até 11% por ano. A incidência global de endocardite infecciosa é de 1,4 por 1.000 pessoas por ano, mas aumenta para 3,8 por 1.000 pessoas por ano em pacientes com obstrução.

Miocardite

Definição e epidemiologia

A miocardite, que é um processo inflamatório que compromete o miocárdio, pode ser causada por infecções, lesão imunomediada ou toxinas (Tabela 60-4). A incidência e a prevalência de miocardite são difíceis de serem estimadas porque a apresentação clínica varia de anormalidades assintomáticas no ECG a colapso hemodinâmico e morte súbita. As estimativas populacionais da prevalência de miocardite variam de 1 em 100.000 para 1 em 10.000, enquanto estudos *post mortem* relatam miocardite em até 12% das vítimas jovens de morte súbita cardíaca.

Tabela 60-4

causas da miocardite

INFECÇÃO
Viral
Coxsackievírus, vírus de imunodeficiência humana, ecovírus, adenovírus, gripe, sarampo, caxumba, parvovírus, poliovírus, rubéola, vírus varicela-zóster, vírus herpes simples, citomegalovírus, vírus de hepatite C, vírus da raiva, vírus sincicial respiratório, vírus vacina, vírus da dengue, vírus da febre amarela
Protozoária
Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii
Bacteriana
Brucella, Corynebacterium diphtheriae, Salmonella, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Neisseria meningitidis (meningococo), *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus, Mycobacterium, Neisseria gonorrhoeae* (gonococo), *Vibrio cholerae*
Espiroquetal
Treponema pallidum, Borrelia, Leptospira
Fúngica
Aspergillus, Candida, Cryptococcus, Actinomyces, Blastomyces, Histoplasma, Coccidioides
Riquetsial
Coxiella burnetii, Rickettsia rickettsii, Rickettsia tsutsugamushi
Parasitária
Trichinella spiralis, Echinococcus granulosus, Taenia solium
DISTÚRBIOS IMUNOMEDIADOS
Aloantígenos
Rejeição do transplante cardíaco
Autoantígenos
Síndrome de Churg-Strauss, doença celíaca, doença de Whipple, miocardite de células gigantes, doença de Kawasaki, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica, sarcoidose, esclerodermia, polimiosite, púrpura trombocitopênica
Alérgenos (Medicamentos)
Penicilina, sulfonamidas, tetraciclina, metildopa, estreptomicina, antidepressivos tricíclicos, diuréticos tiazídicos, dobutamina, indometacina
CAUSAS TÓXICAS
Substâncias
Antraciclinas, catecolaminas, anfetaminas, cocaína, ciclofosfamida, 5-fluorouracil, trastuzumabe, interferon, interleucina-2
Agentes Físicos
Choque elétrico, radiação, hiperpirexia
Metais Pesados
Cobre, ferro, chumbo
Outros
Arsênico, mordidas de serpentes, mordidas de escorpiões, ferrões de vespas e aranhas, fósforo, monóxido de carbono
DISTÚRBIOS GENÉTICOS
Cardiomiopatias hereditárias com patogênese imunomediada (cardiomiopatia dilatada e ventricular direita)

Em todo o mundo, a miocardite infecciosa mais comum é a doença de Chagas, causada pelo *Trypanosoma cruzi*, um organismo protozoário endêmico em áreas rurais da América Central e América do Sul (Cap. 347). No mundo ocidental, a miocardite viral é a causa mais comum de doença cardíaca inflamatória. A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Cap. 384) é associada a uma miocardite linfocítica e é um preditor forte de mau prognóstico. A vacinação contra varíola (Cap. 18) causa miopericardite, com uma incidência relatada de 7,8 casos por 100.000 administrações da vacina. Outras miocardites incluem miocardite de célula gigante, miocardite com complicações em doenças autoimunes tais como lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266), e abuso de cocaína (Cap. 34).

Biopatologia

A miocardite é definida histologicamente pela presença de lesão nos miócitos, com degeneração ou necrose e infiltração inflamatória não decorrente da isquemia. Quatro padrões são reconhecidos: *miocardite ativa*, com degeneração ou necrose dos miócitos e foco de infiltrado celular com ou sem fibrose; *miocardite limítrofe*, com foco de infiltrado celular sem evidência de lesão celular do miocárdio; *miocardite persistente*, com miocardite ativa presente em nova biópsia; e *miocardite resolvida ou em resolução*, caracterizada pela diminuição ou ausência de infiltrado com evidência de cicatrização do tecido conjuntivo em nova biópsia. Apesar de seu uso generalizado, os critérios de Dallas têm baixas especificidade e sensibilidade, com uma produção de diagnóstico tão baixa quanto 10% a 20% em algumas séries. Portanto, as mais novas técnicas de virologia utilizadas em conjunto com a microscopia de luz convencional incluem reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês, *polymerase chain reaction*) ou transcrição reversa de PCR no RNA e DNA extraídos da biópsia de espécimes endomiocárdicos, assim como uma coloração imuno-histoquímica para subtipos de linfócitos no infiltrados celulares e expressão anormal de moléculas de adesão celular nas células intersticiais e endoteliais.

Miocardite Viral

A maioria dos dados sobre patologia da miocardite viral vem de modelos murinos. Inicialmente, há uma invasão miocárdica direta pelo vírus cardiotrópico, o qual penetra o cardiomiócito por meio de endocitose mediada por um receptor. O genoma viral, que é traduzido dentro da célula para produzir proteína viral ou é incorporado no genoma celular do hospedeiro, pode contribuir para uma disfunção do miócito por clivagem da distrofina. Na segunda fase, a ativação do sistema imunológico do hospedeiro, incluindo o recrutamento das células *natural killer* e macrófagos, aumenta a expressão de citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina-1 e fator de necrose tumoral. A ativação dos linfócitos T $CD4^+$ promove expansões clonais dos linfócitos B, resultando assim em mais danos às células do miocárdio, inflamação e na produção de anticorpos anticoração diretamente contra proteínas contráteis, estruturais e mitocondriais. Essa resposta autoimune pode resultar em um remodelamento ventricular em longo prazo em decorrência dos efeitos diretos nos componentes da estrutura do miocárdio ou alterações na matriz extracelular.

Manifestações clínicas

Alguns pacientes relatam sintomas prodrômicos da viremia, incluindo febre, mialgia, sintomas de coriza ou gastrointestinais, mas muitos indivíduos com miocardite são assintomáticos e manifestam apenas anormalidades transitórias no ECG, tais como segmento ST não específico, ondas Q patológicas e baixas voltagens de QRS. As apresentações menos comuns incluem infarto agudo do miocárdio com artérias coronárias normais na angiografia (Cap. 73), bloqueio atrioventricular (Cap. 64) e arritmias ventriculares (Cap. 65). Pacientes com deficiência na função do ventrículo esquerdo podem apresentar sintomas e sinais de choque cardiogênico fulminante (Cap. 107) com colapso cardiovascular agudo. Em alguns casos, a morte súbita cardíaca é a primeira manifestação da doença.

Diagnóstico

O diagnóstico de miocardite requer um alto índice de suspeita porque ela pode ser semelhante a outras condições comuns. Não existem características típicas na ecocardiografia, mas desempenho ventricular sistólico esquerdo ou direito comprometido (com ou sem dilatação ventricular), anormalidades da movimentação regional da parede, trombo ventricular esquerdo (ou direito), disfunção diastólica e derrame pericárdico podem estar presentes. Imagem por ressonância magnética cardíaca pode detectar inflamação do miocárdio e lesão no miócito com edema pericelular e celular.

Exames de sangue de rotina, tais como hemograma completo e taxa de sedimentação de eritrócitos, geralmente não ajudam. Marcadores séricos de lesão miocárdica, como troponinas T e I, podem estar elevados, mas a miocardite pode ser comprovada através de biópsia, mesmo na ausência de níveis séricos elevados de troponina sérica. A creatinofosfoquinase (CPK) e sua isoforma cardíaca CK-MB são menos sensíveis e específicas que a troponina. Níveis aumentados de autoanticorpos contra proteínas do miocárdio (tais como miosina e proteína translocadora de nucleotídeos de adenina) são biomarcadores de miocardite autoimune e correlacionam-se com o agravamento progressivo da função ventricular.

Imagem de ressonância magnética cardíaca com realce por gadolínio pode demonstrar evidência de miocardite (Fig. 60-4), mas o cateterismo cardíaco com biópsia endomiocárdica ventricular direita permanece o teste diagnóstico "padrão-ouro". Nos Estados Unidos, este é reservado para pacientes com insuficiência cardíaca refratária ao tratamento-padrão, características sugestivas de doença sistêmica (p. ex., doença do tecido conjuntivo [Cap. 260], amiloidose [Cap. 188], hemocromatose [Cap. 212], sarcoidose [Cap. 95]), ou suspeita de miocardite de células gigantes por causa de insuficiência cardíaca de início recente associada a taquiarritmias ou doença do sistema de condução. Por comparação, uma declaração de consenso europeia recomenda a biópsia endomiocárdica para alcançar um diagnóstico etiológico e guiar potenciais opções terapêuticas novas em pacientes com "miocardite clinicamente suspeita",[6] apesar da ausência de dados de resultados definitivos para suportar essa recomendação.

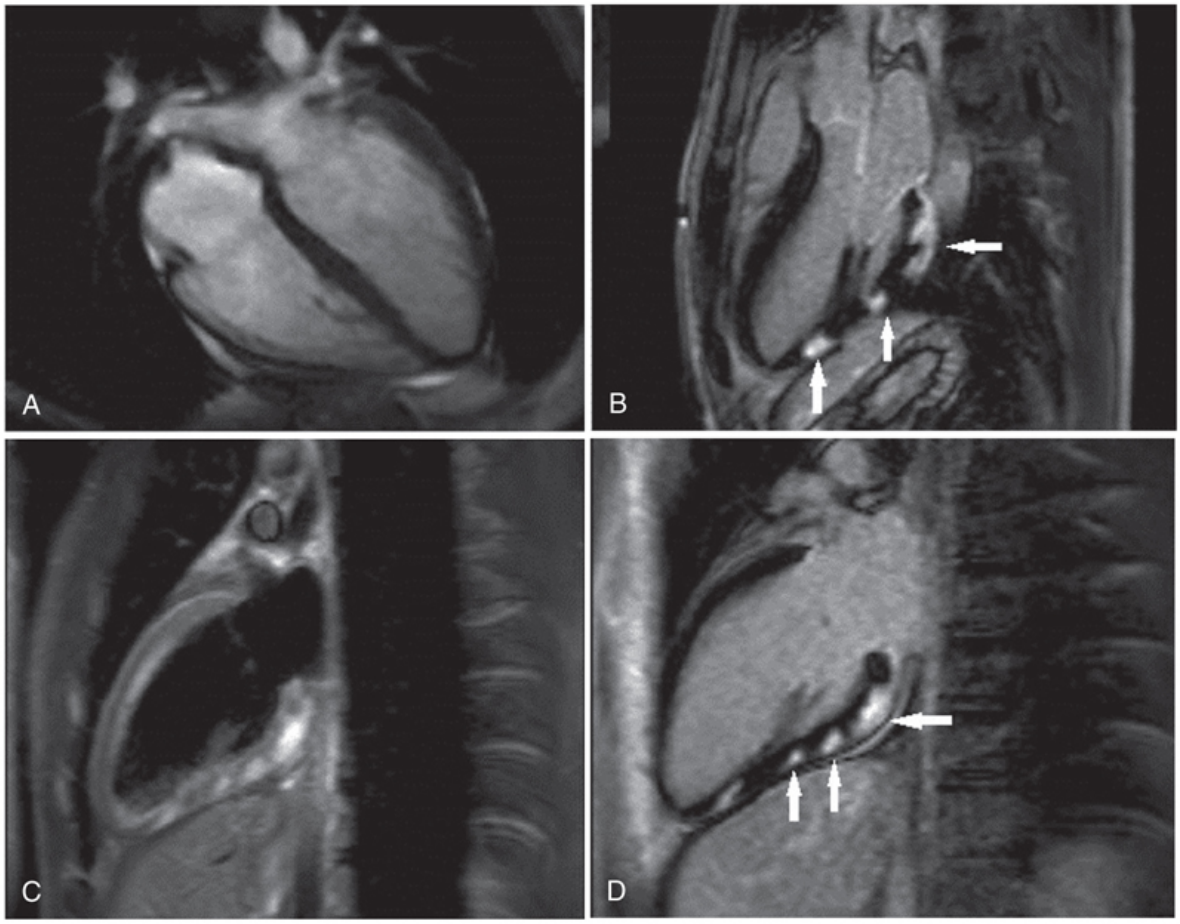

FIGURA 60-4 Homem de 17 anos apresentando-se com miopericardite aguda aparente.
A visão telediastólica de quatro câmaras (**A**) apresenta um ventrículo esquerdo ligeiramente dilatado. Existe um realce tardio desigual com gadolínio, envolvendo as paredes inferior e lateral (**B, D,** *setas*). É visualizado edema nas imagens em T1 (**C**), e há realce tardio extenso. O diagnóstico diferencial desse aspecto também inclui miocardite sarcoide e de células gigantes.

Causas Específicas

A miocardite viral pode ser suspeitada a partir do quadro clínico de doença febril recente, muitas vezes com mialgias proeminentes, seguido por dor torácica semelhante à angina, dispneia ou arritmias. Níveis elevados de troponina suportam o diagnóstico, e títulos virais aumentando (coxsackievírus, ecovírus, adenovírus ou vírus de gripe [influenza]) confirmam infecção recente. A correlação com miocardite comprovada por biópsia é mais forte com o HIV e a doença de Lyme. A miocardiopatia clínica ocorre em 10% a 40% dos pacientes infectados com HIV, devido ao próprio HIV ou à coinfecção por citomegalovírus.

Os pacientes com *miocardite de células gigantes*, responsável por 10% a 20% dos casos de miocardite positivos à biópsia, apresentam início rápido de dor torácica, febre e comprometimento hemodinâmico, muitas vezes com taquicardia ventricular ou bloqueio atrioventricular. Quando uma taquiarritmia ventricular ou insuficiência cardíaca progressiva são as características principais da miocardite clinicamente suspeitada, particularmente em um jovem, a biópsia endomiocárdica é recomendada para determinar se miocardite de células gigantes está presente.

A *miocardite* por *toxoplasmose* (Cap. 349), devido à ruptura intermitente de cistos no miocárdio, pode causar dor torácica atípica, arritmias, pericardite e insuficiência cardíaca sintomática. O diagnóstico é feito a partir de títulos de anticorpos. A miocardite de Lyme (Cap. 321) apresenta-se classicamente com anormalidades do sistema de condução resultantes da infecção por *Borrelia burgdorferi*, que é diagnosticada sorologicamente.

A *miocardite imunomediada* pode ser associada à polimiosite (Cap. 269) ou lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266), embora pericardite e vasculite de artéria coronária sejam mais comuns. As reações de hipersensibilidade, especialmente a fármacos (Cap. 254), podem causar miocardite que frequentemente é associada à eosinofilia periférica e pode ser confirmada por biópsia endomiocárdica.

Tratamento

O tratamento de primeira linha da miocardite apoia a redução da pós-carga e diurese (Cap. 59). Pacientes com miocardite aguda fulminante podem necessitar de apoio inotrópico, dispositivos de assistência mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea (Cap. 107). Seguindo a estabilização inicial, os pacientes com sintomas e sinais de insuficiência cardíaca devem receber inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos, β-bloqueadores e anticoagulantes de acordo com as diretrizes-padrão (Cap. 59). Pacientes com insuficiência cardíaca com deterioração progressiva ou não tratável podem necessitar de transplante cardíaco (Cap. 82).

O papel da imunossupressão é incerto. Em um teste randomizado e placeplacebo-controlado de 111 adultos com miocardite comprovada por biópsia, não houve diferença na mortalidade ou melhora na função do ventrículo esquerdo em pacientes tratados com prednisolona em conjunto com ciclosporina ou azatioprina.[A1] Por outro lado, em um estudo randomizado de pacientes que tinham importante expressão de complexos de histocompatibilidade em amostras de biópsia endomiocárdica e aqueles que foram escolhidos aleatoriamente para o uso de prednisolona (1 mg/kg/dia reduzindo para uma dose de manutenção de 0,2 mg/kg/dia para um total de 90 dias) e azatioprina (1 mg/kg/dia para um total de 100 dias) *versus* placebo, a fração de ejeção ventricular esquerda melhorou no grupo de imunossuprimidos, mas nenhuma diferença foi observada na mortalidade ou nas taxas de transplante ou reinternação ao longo de um período de acompanhamento de 2 anos.[A2] A imunossupressão tem sido reservada para os pacientes com miocardite de células gigantes,[A3] mas recomendações recentes estendem agora a imunossupressão a outras formas de miocardite imunomediadas, negativas para infecção, comprovadas por biópsia, incluindo a miocardite eosinofílica, sarcoidose cardíaca e miocardite linfocítica que é refratária à terapia convencional da insuficiência cardíaca. Os regimes ótimos permanecem por serem determinados, e a terapia intravenosa com imunoglobulina não é útil.

Prognóstico

Os pacientes com miocardite aguda, com insuficiência cardíaca leve ou sintomas sugestivos de isquemia/infarto do miocárdio normalmente melhoram dentro de semanas, sem sequelas. Uma apresentação aguda de miocardite com insuficiência cardíaca avançada (fração de ejeção <35%) pode se resolver, mas pode levar a

disfunção ventricular esquerda crônica (cardiomiopatia dilatada) ou progredir para morte ou transplante cardíaco. No entanto, pacientes que se apresentam com miocardite aguda fulminante podem apresentar um excelente prognóstico, com taxas de sobrevida superiores a 90%. Não obstante, a miocardite viral comprovada por biópsia está geralmente associada a mortalidade em longo prazo de quase 20% em 4,7 anos, e a presença de disfunção biventricular na apresentação é o melhor preditor de mortalidade por todas as causas. A miocardite de células gigantes é, em geral, fatal sem transplante cardíaco, mas pode ser estabilizada pelo diagnóstico precoce e introdução rápida de imunossupressão.[7]

Cardiomiopatia Dilatada

Definição e epidemiologia

A cardiomiopatia dilatada é um distúrbio do músculo cardíaco caracterizado por dilatação e função sistólica alterada do ventrículo esquerdo ou ambos, na ausência de doença arterial coronariana, anormalidades valvulares, ou doença pericárdica. Em adultos, as estimativas de prevalência variam de 14 a 36 por 100.000. Em crianças, a cardiomiopatia dilatada é a mais comum, sendo responsável por mais de 58% dos casos. Em geral, homens e mulheres são afetados de forma semelhante, exceto para a cardiomiopatia dilatada associada a doenças neuromusculares ou erros inatos do metabolismo, para os quais há predominância do sexo masculino, já que algumas dessas condições têm uma herança ligada ao X.

Biopatologia

Inúmeras condições estão associadas à cardiomiopatia dilatada, incluindo distúrbios neuromusculares, erros inatos do metabolismo e síndromes de malformação. Na maioria dos pacientes, nenhuma causa identificável é encontrada e, neste caso, a doença é denominada cardiomiopatia dilatada idiopática.

Cardiomiopatia Dilatada Genética

Entre 20% e 50% dos indivíduos com cardiomiopatia dilatada apresentam evidências de doença familiar (Tabela 60-2).[8] A herança autossômica dominante, que corresponde a 68% dos casos familiares, tem duas formas principais: cardiomiopatia dilatada isolada, que se manifesta com um quadro clínico de insuficiência cardíaca; e cardiomiopatia dilatada, na qual uma arritmia associada (*i. e.*, doença do sistema de condução, taquicardia ventricular ou fibrilação) é, em geral, a manifestação inicial. Esses pacientes também podem ter uma miopatia esquelética associada. Os genes implicados na cardiomiopatia dilatada isolada incluem genes de proteínas do citoesqueleto e do sarcômero. Mutações truncadas no *TTN*, o gene codificante da proteína de sarcômero titina, ocorrem em aproximadamente 25% dos casos familiares de cardiomiopatia dilatada idiopática e em 18% dos casos esporádicos. Mutações no gene da lamina A/C, que codifica uma proteína do envelope nuclear, provocam arritmia atrial e ventricular e doença de condução atrioventricular progressiva, que pode preceder o desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada.

A herança ligada ao cromossomo X é responsável por entre 2% e 5% dos casos de cardiomiopatia dilatada familiar. As doenças neuromusculares são responsáveis por 26% dos casos, 90% das quais são distrofias musculares de Duchenne, de Becker e de Emery-Driefuss (Cap. 421). A cardiomiopatia dilatada isolada ligada ao cromossomo X, também causada por mutações no gene da distrofina, é caracterizada por isoformas musculares de creatina quinase sérica elevada, mas não resulta em sinais clínicos ou sintomas de distrofia musculoesquelética.

Cardiomiopatia Dilatada Adquirida

As causas comuns de cardiomiopatia dilatada adquirida incluem miocardite infecciosa, quimioterapia (Cap. 179), radioterapia (Cap. 20), álcool (Cap. 33), cocaína (Cap. 34), deficiências nutricionais (Cap. 215), sobrecarga de ferro (Cap. 212), doenças inflamatórias e autoimunes (Caps. 266 e 270), endocrinopatias (Cap. 226) e gravidez (Cap. 239). A cardiomiopatia mediada por taquicardia (taquicardiomiopatia) é rara e geralmente revertida, uma vez que a taquicardia é controlada.

Manifestações clínicas

Os sintomas e sinais associados à cardiomiopatia dilatada dependem da idade do paciente e do grau de disfunção do ventrículo esquerdo. Embora a primeira apresentação possa ser com morte súbita ou um evento tromboembólico, a maioria dos pacientes apresenta sintomas de pressão venosa pulmonar elevada ou débito cardíaco baixo (Cap. 58), que podem ser agudos, algumas vezes precipitados por doença intercorrente ou arritmia, ou crônicos. Cada vez mais a cardiomiopatia dilatada é diagnosticada incidentalmente em indivíduos assintomáticos durante a triagem da família.

Os adultos apresentam inicialmente tolerância reduzida ao exercício e dispneia de esforço. Com o agravamento da função ventricular esquerda, os pacientes podem desenvolver dispneia em repouso, ortopneia, dispneia paroxística noturna, edema periférico e ascite. Os sintomas relacionados com a isquemia mesentérica, tais como dor abdominal após as refeições, náuseas, vômitos e anorexia, podem predominar, especialmente em crianças. Sintomas de arritmia, tais como palpitações, síncope e pré-síncope, podem ocorrer em qualquer idade.

Na doença avançada, características de débito cardíaco baixo incluem taquicardia sinusal, pulsos periféricos fracos e hipotensão. A pressão venosa jugular pode ser elevada, e o impulso apical é deslocado. Edema periférico, hepatomegalia e ascite são comuns em pacientes com insuficiência cardíaca. A auscultação do tórax revela, usualmente, estertores basais. A auscultação do coração pode revelar a presença de uma terceira (e, algumas vezes, também, de uma quarta) bulha cardíaca. Em pacientes com regurgitação mitral funcional, um sopro pansistólico pode ser auscultado no ápice e se irradiar para a axila, mas frequentemente os sopros não são audíveis, mesmo na presença de insuficiência mitral, especialmente se o débito cardíaco está muito baixo.

Diagnóstico

O ECG pode ser normal, porém, em geral, mostra taquicardia sinusal, alterações não específicas no segmento ST e na onda T (mais comumente nas derivações inferior e lateral), aumento atrial e critérios de voltagem para hipertrofia ventricular. O bloqueio atrioventricular aumenta a possibilidade de mutações no gene da lamina A/C. Arritmias supraventriculares e ventriculares são comuns. A radiografia de tórax frequentemente é anormal, com um aumento da proporção cardiotorácica (maior que 0,5), refletindo uma dilatação do ventrículo esquerdo e do átrio esquerdo. Os pacientes com edema pulmonar têm aumento da trama vascular pulmonar e derrame pleural.

Na ecocardiografia, a presença de dimensão diastólica final ventricular mais que dois desvios-padrão acima da média corrigida da área da superfície corporal (ou maior que 112% da dimensão prevista) e de fração de encurtamento menor que 25% é suficiente para realizar o diagnóstico. Outras características comuns incluem a regurgitação mitral e tricúspide funcional e anormalidades da função ventricular esquerda diastólica. O imageamento por ressonância magnética pode demonstrar áreas de fibrose miocárdica (E-Fig. 60-6).

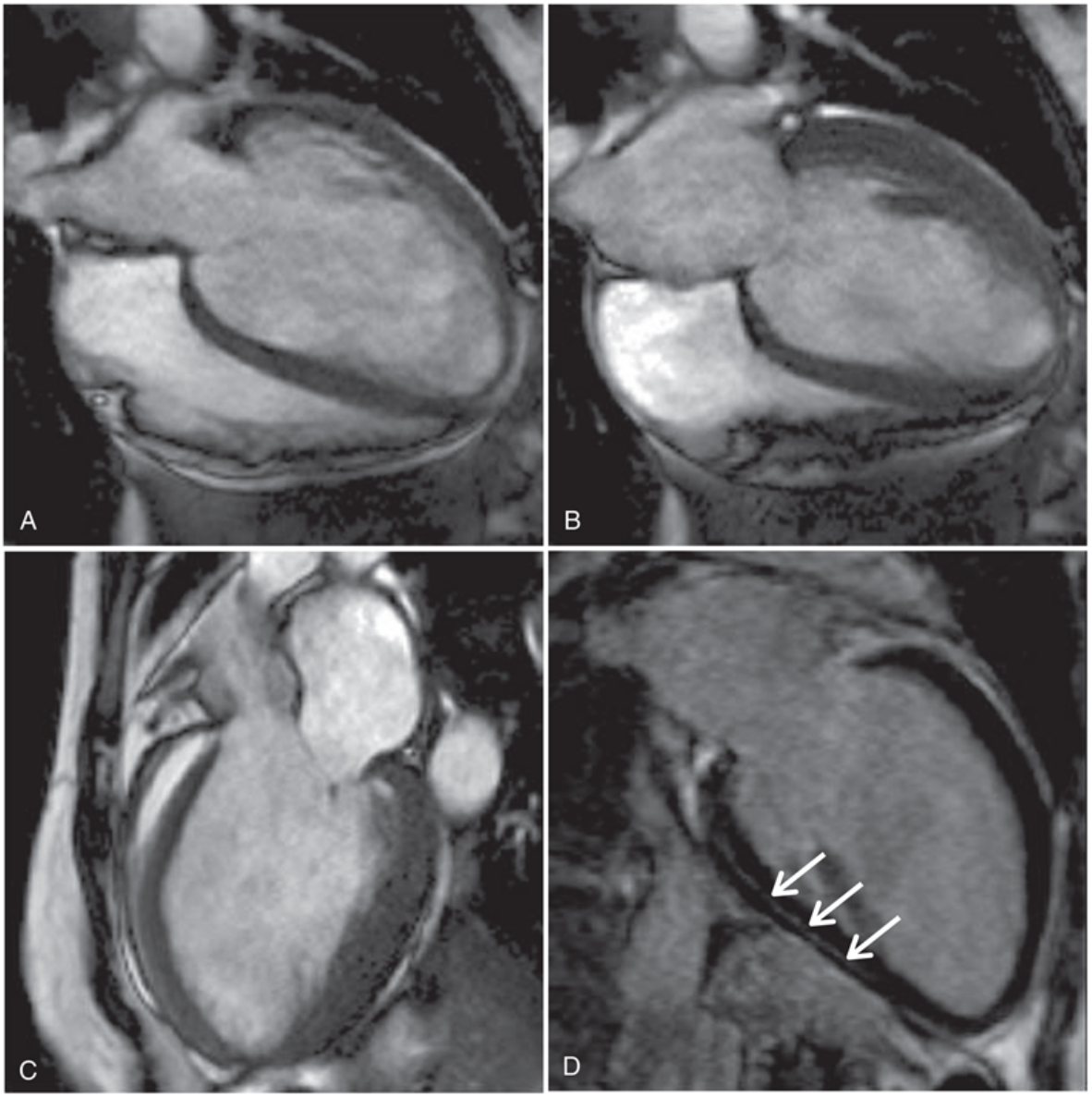

E-FIGURA 60-6 **Mulher de 45 anos com cardiomiopatia dilatada, bloqueio do ramo esquerdo e insuficiência cardíaca.**
A fração de ejeção ventricular esquerda é de 27%, o ventrículo esquerdo está gravemente dilatado (volume diastólico de 288 mL; **A,** imagem diastólica; **B, C** imagens sistólicas). Existe um bordo de realce tardio pelo gadolínio na parede inferior do miocárdio (*setas*, **D**).

Outros testes recomendados (Tabela 60-5) incluem um hemograma completo e os testes de funções renal, tireóidea e hepática. Os níveis de creatinofosfoquinase sérica devem ser medidos em todos os pacientes com cardiomiopatia dilatada, porque tais níveis podem fornecer importantes informações para a etiologia. Por exemplo, a cardiomiopatia dilatada ligada à distrofina foi diagnosticada em até 8% dos homens com cardiomiopatia dilatada, e deve ser considerada nos homens com níveis séricos de creatina quinase e história familiar ligada ao X. Outros biomarcadores cardíacos, como a troponina I e troponina T, podem estar elevados. Os níveis plasmáticos de peptídeo natriurético tipo B preveem a sobrevida, as taxas de hospitalização e indicação de transplante cardíaco. O teste de esforço limitado pelos sintomas, combinado com análise dos gases respiratórios, é uma técnica útil para avaliar a limitação funcional e a progressão da doença em pacientes com cardiomiopatia dilatada estável.

Tabela 60-5

Avaliação laboratorial da cardiomiopatia

AVALIAÇÃO CLÍNICA

Histórico e exame físico completos para identificar os distúrbios cardíacos e não cardíacos*

Avaliação da capacidade de realizar atividades de rotina e desejadas*

Avaliação da volemia*

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Eletrocardiograma*

Radiografia torácica*

Ecocardiograma bidimensional com Doppler*

Química

Sódio sérico,* potássio,* glicose, creatinina,* nitrogênio da ureia sanguínea,* cálcio,* magnésio*

Albumina,* proteína total,* testes de função hepática,* ferro sérico, ferritina

Urinálise

Creatina quinase

Hormônio estimulador da tireoide*

Hematologia

Hemoglobina/hematócrito*

Contagem diferencial de eritrócitos,* incluindo eosinófilos

Taxa de sedimentação de eritrócitos

AVALIAÇÃO INICIAL SOMENTE EM PACIENTES SELECIONADOS

Títulos para infecção suspeita

Viral aguda (coxsackievírus, ecovírus, vírus da influenza)

Vírus de imunodeficiência humana, vírus Epstein-Barr

Doença de Lyme, toxoplasmose

Doença de Chagas

Cateterização com angiografia coronária em pacientes com angina que são candidatos para intervenção*

Estudos sorológicos para a doença reumatológica ativa

Biópsia endomiocárdica

*Recomendações de nível I de Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation*. 2005;112:e154-e235.

O cateterismo cardíaco raramente é necessário, exceto, talvez, para excluir uma doença arterial coronariana grave ou para fornecer informações mais precisas sobre uma possível doença cardíaca valvar. A biópsia endomiocárdica pode ser indicadora do diagnóstico de miocardite ou de alguns distúrbios metabólicos ou mitocondriais, mas raramente é aconselhada. A avaliação hemodinâmica da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e da pressão arterial pulmonar pode ser necessária antes do transplante.

Tratamento

A terapia de suporte inclui restrição de sódio e líquido, abstenção de álcool e outras toxinas, e uso de medicações estabelecidas para insuficiência cardíaca (Cap. 59). Embora as recomendações mais antigas enfatizassem repouso e evitar exercícios, este conselho deve ser limitado a pacientes com miocardite ou cardiomiopatia periparto; para outros pacientes, um esquema de exercício submáximo é desejável para sustentar a mobilidade, evitar o descondicionamento e manter a saúde física e psicológica. Os pacientes com fibrilação atrial ou com evidência ecocardiográfica de uma trombose mural atrial ou ventricular esquerda devem ser anticoagulados a uma razão normalizada internacional (INR) de 2,0 a 3,0. Para arritmias ventriculares,[A4] o CDI é preferível em relação à medicação, e alguns pacientes necessitam tratamento de insuficiência cardíaca avançada (Cap. 59) com marca-passo biventricular, medições inotrópicas, aparelho de assistência ventricular e transplante cardíaco (Cap. 82).

Triagem Familiar

A avaliação familiar dos parentes de primeiro grau pelo histórico, ECG de 12 derivações e estudos ecocardiográficos bidimensionais está justificada no momento do diagnóstico e periodicamente depois. Os algoritmos precisos para direcionar o intervalo de avaliação permanecem indeterminados; como a progressão da doença é geralmente lenta, parece ser apropriada uma avaliação a cada 5 anos até a idade de 50 anos. A detecção de doença inicial em um membro da família oferece uma oportunidade para iniciar tratamento, usualmente com um inibidor da enzima conversora de angiotensina ou β-bloqueador, mas a eficácia dessa terapia ainda não foi comprovada.

Prognóstico

O prognóstico da cardiomiopatia dilatada idiopática e geneticamente determinada é relacionado com a gravidade da doença no momento da apresentação e com a resposta ao tratamento. A maioria dos pacientes melhora com o tratamento, mas a sobrevida em 5 anos é de menos 50% nos pacientes que apresentam doença grave (p. ex., fração de ejeção <25%, dimensão diastólica final ventricular esquerda >65 mm e consumo máximo de oxigênio <12 mL/kg/minuto).[9]

Causas Específicas de Cardiomiopatia Dilatada

Cardiomiopatia Alcoólica

Nos Estados Unidos, o consumo excessivo de álcool (Cap. 33) contribui para mais de 10% dos casos de insuficiência cardíaca. O álcool e o seu metabólito, acetaldeído, são cardiotoxinas. A depressão miocárdica inicialmente é reversível, mas se o consumo de álcool for sustentado, pode levar à vacuolização dos miócitos, anormalidades mitocondriais e fibrose miocárdica. Mesmo nos estágios crônicos, no entanto, a insuficiência cardíaca representa uma soma da depressão reversível e irreversível da disfunção miocárdica. A quantidade de álcool necessária para produzir cardiomiopatia sintomática em indivíduos suscetíveis não é conhecida, mas foi estimada em seis drinques (~4 oz [120 mL] de etanol puro) por dia durante 5 a 10 anos. A embriaguez frequente sem consumo diário pesado também pode ser suficiente. A cardiomiopatia alcoólica pode desenvolver-se em pacientes sem evidência social de um problema de álcool. A abstinência leva à melhora em pelo menos 50% dos pacientes com sintomas graves, alguns dos quais normalizam sua fração de ejeção ventricular esquerda. Os pacientes com outras causas de insuficiência cardíaca também devem limitar o consumo de álcool.

Quimioterapia

A cardiotoxicidade da *antraciclina* (doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina) (Cap. 179) causa alterações histológicas características na biópsia endomiocárdica com insuficiência cardíaca franca em 5% a 10% dos pacientes que recebem doses iguais ou maiores do 450 mg/m^2 de área de superfície corporal. Em adultos que receberam medicamentos, o tratamento combinado com enalapril (começando com 1,25 mg ou 2,5 mg, duas vezes ao dia, aumentando para 10 mg duas vezes ao dia se tolerado, com pressões arteriais sistólicas ≥90 mmHg) e carvedilol (a partir de 6,25 mg, duas vezes ao dia, e aumentando para 25 mg duas vezes ao dia se não existir insuficiência cardíaca, bradicardia ou bloqueio atrioventricular) pode reduzir significativamente o risco de dilatação ventricular esquerda e insuficiência cardíaca.[A5] Os pacientes que receberam antraciclinas no período pré-puberal sem cardiotoxicidade aparente podem desenvolver insuficiência cardíaca na idade adulta jovem. O risco é mais alto em pacientes que têm baixas frações de ejeção, radioterapia concomitante ou que receberam doses mais altas de antraciclina. A *ciclofosfamida* e a *ifosfamida* podem causar insuficiência cardíaca grave aguda e arritmias ventriculares malignas. Alguns *inibidores de tirosina quinase* (p. ex., o sunitinibe) causam uma redução na função sistólica, especialmente na presença de doença de artéria coronária, mas há uma boa resposta à suspensão e terapia médica convencional (Cap. 184). O *5-fluorouracil* pode causar espasmo na artéria coronariana e contratilidade ventricular esquerda diminuída. Até 11% dos pacientes que recebem o *trastuzumabe* (Cap. 198), um anticorpo recombinante monoclonal que se liga ao fator de crescimento epidérmico humano tipo 2, desenvolve cardiomiopatia dilatada, que é reversível após a suspensão do tratamento convencional. O risco de cardiotoxicidade aumenta com o tratamento prévio com antraciclina e radiação. O *interferon-α* pode ser associado à hipotensão e arritmias em até 10% dos pacientes, e a *interleucina-2* foi raramente associada à cardiotoxicidade.

Doenças Metabólicas e Endócrinas

As catecolaminas em excesso, como no *feocromocitoma* (Cap. 228), podem lesar o coração ao comprometerem a microcirculação ou por efeitos tóxicos diretos sobre os miócitos. A *cocaína* (Cap. 34) aumenta as concentrações sinápticas de catecolaminas ao inibir a recaptação nas terminações nervosas; o resultado pode ser uma síndrome coronariana aguda ou cardiomiopatia crônica.

A *deficiência de tiamina*, por má nutrição ou alcoolismo (Cap. 218), pode causar cardiopatia beribérica com vasodilatação e alto débito cardíaco seguidos por baixo débito. A *deficiência de cálcio*, resultante de hipoparatireoidismo, anormalidades gastrointestinais ou quelação, compromete diretamente a contratilidade miocárdica.

A *hipofosfatemia* (Cap. 119), que pode ocorrer no alcoolismo, durante recuperação de desnutrição, e na hiperalimentação, também reduz a contratilidade miocárdica. Pacientes com *depleção de magnésio* devido à absorção prejudicada ou excreção renal aumentada (Cap. 119) também podem apresentar disfunção ventricular esquerda.

O *hipotireoidismo* (Cap. 226) deprime a contratilidade e a condução e pode causar derrames pericárdicos, enquanto o *hipertireoidismo*, que aumenta o débito cardíaco, pode piorar a insuficiência cardíaca subjacente e raramente ser a única causa de insuficiência cardíaca.

O sinal de apresentação do *diabetes* (Cap. 229) pode ser cardiomiopatia, especialmente com disfunção diastólica, independentemente de aterosclerose coronariana epicárdica, para a qual ele é um fator importante de risco.

A *obesidade* (Cap. 220) pode causar cardiomiopatia com massa ventricular esquerda aumentada e contratilidade diminuída, que melhoram após perda de peso, ou pode agravar insuficiência cardíaca de outras causas.

Cardiomiopatia Periparto

A cardiomiopatia periparto aparece no último mês de gravidez ou nos primeiros 5 meses após o parto, na ausência de doença cardíaca preexistente (Cap. 239). A incidência é entre um em 3.000 a 15.000 partos, com risco aumentado nas mães mais velhas ou no contexto de gêmeos, desnutrição, terapia tocolítica, toxemia ou hipertensão. A miocardite linfocítica, encontrada em 30% a 50% dos espécimes de biópsia, sugere um componente imune, talvez reatividade cruzada entre proteínas uterinas e dos miócitos cardíacos ou uma suscetibilidade aumentada à miocardite viral. Mais recentemente, foi sugerido que o aumento do estresse oxidativo desencadeia a ativação da catepsina D, uma enzima lisossômica ubíqua, que cliva prolactina sérica na sua forma antiangiogênica e pró-apoptótica 16 kD. O último parece promover a inflamação endotelial e prejudicar o metabolismo dos cardiomiócito e a contração. A apresentação é geralmente com ortopneia e dispneia com esforço mínimo, mais frequentemente dentro das primeiras semanas após o parto, quando o excesso de volume da gravidez normalmente seria mobilizado. A doença cardíaca preexistente deve ser excluída. Os diuréticos facilitam a diurese pós-parto, e inibidores da enzima conversora de angiotensina melhoram os sintomas (Cap. 59). Em um pequeno estudo aleatório, a bromocriptina (2,5 mg duas vezes ao dia por 2 semanas, então diariamente por 6 semanas) melhorou significativamente a recuperação da função ventricular esquerda e poderia reduzir a mortes.[A6]O prognóstico é a melhora para fração de ejeção normal ou aproximadamente normal durante os 6 meses seguintes em mais de 50% das pacientes. Cerca de 4% necessitam de transplante cardíaco, e cerca de 9% morrem subitamente ou por complicações do desse transplante.

Sobreposição com Cardiomiopatia Restritiva

As doenças que causam principalmente cardiomiopatias restritivas podem, ocasionalmente, sobrepor-se para causar um quadro compatível com cardiomiopatia dilatada. Por exemplo, a *hemocromatose* (Cap. 212) e a *sarcoidose* (Cap. 95) devem ser consideradas ao se avaliar qualquer paciente com uma cardiomiopatia, embora essas condições sejam mais frequentemente consideradas com as doenças restritivas. A *amiloidose* (Cap. 188) é menos comumente confundida com a cardiomiopatia dilatada que com a cardiomiopatia hipertrófica, mas deve ser considerada em um paciente com um ventrículo de parede espessa com função contrátil moderadamente deprimida.

Cardiomiopatia Ventricular Direita Arritmogênica

Definição e epidemiologia

A CVDA (Cap. 65) é um distúrbio do músculo cardíaco geneticamente determinado, caracterizada histologicamente pela perda de cardiomiócitos com substituição por tecido fibroso ou fibroadiposo do miocárdio ventricular direito; clinicamente, por arritmia ventricular, insuficiência cardíaca e morte súbita; e histologicamente, por perda de cardiomiócito e substituição. A doença é vista em pacientes de ascendências europeia, africana e asiática, com prevalência estimada em adultos entre um em 1.000 e um em 5.000.

Biopatologia

A CVDA é herdada como uma doença autossômica dominante, com penetrância incompleta, embora formas recessivas com manifestações cutâneas sejam reconhecidas (Tabela 60-2). A maioria dos casos é causada por mutações heterozigóticas nos genes que codificam componentes da junção do desmossomo de cardiomiócitos. A mais comum ocorre em placofilina-2, desmocolina-2, desmoplacina e desmogleína-2. Mutações homozigóticas em placoglobina e desmoplacina são responsáveis pelas formas autossômicas recessivas raras (p. ex., doença de Naxos e síndrome de Carvajal). Uma mutação altamente penetrante e letal, na proteína 43 transmembranar citoplasmática (TNEM43), foi descrita em familiares da Terra Nova. Dois outros genes não desmossômicos, o receptor de rianodina cardíaco e o fator transformador de crescimento-β3, têm sido associados à CVDA, mas provavelmente não são importantes na maioria dos pacientes.

Patologia

A principal característica patológica é a perda progressiva de miocárdio do ventrículo direito, que é substituído por tecido adiposo e fibroso. Essas alterações começam nas regiões das vias de entrada e de saída e apical do ventrículo direito. Formação de aneurisma nestas áreas é típica. O comprometimento miocárdico progressivo pode levar à dilatação ventricular direita global. A doença ventricular direita grave é geralmente associada à substituição fibroadiposa do miocárdio do ventrículo esquerdo, com a parede posterolateral afetada preferencialmente.

Mutações nos genes da proteína desmossômica podem aumentar a suscetibilidade do miocárdio aos efeitos danosos de estresse mecânico, predispondo desse modo ao descolamento, morte e eventual substituição do cardiomiócito por tecido fibroadiposo subjacente. A fase aguda da lesão miocárdica pode ser acompanhada por inflamação. A predileção para o ventrículo direito foi explicada por sua parede fina e maior distensibilidade. Como as proteínas desmossômicas interagem com muitas outras proteínas, incluindo os componentes do citoesqueleto celular e filamentos intermediários, é possível que ocorra disfunção ventricular como o resultado da redução da integridade do citoesqueleto e comprometimento da transdução de força. Algumas proteínas desmossômicas, em particular a placoglobina, são também importantes moléculas sinalizadoras que regulam a transcrição de muitos outros genes. Finalmente, uma redução no número e tamanho das junções comunicantes (*gap junctions*) pode resultar em um defeito de acoplamento elétrico, aumentando assim a propensão para arritmia, sem alterações morfológicas.

Manifestações clínicas

Por convenção, o histórico natural da CVDA é dividido em fases, todavia não é inevitável que os pacientes progridam por todas as fases. Na fase inicial, os pacientes são, em geral, assintomáticos, mas parada cardíaca e morte súbita ressuscitadas podem ser as manifestações iniciais, particularmente em crianças, adolescentes e adultos jovens. A fase arrítmica franca mais frequente ocorre pela primeira vez em adolescentes e adultos jovens, quando os pacientes observam palpitações ou síncope. Arritmias sintomáticas sustentadas são, em geral, acompanhadas por anormalidades no ECG morfológicas e funcionais do ventrículo direito, suficientes para cumprir os critérios de diagnóstico para CVDA. Uma pequena proporção de pacientes progride para uma fase mais avançada, que é caracterizada por disfunção ventricular direita ou esquerda difusa, que requer tratamento convencional para a insuficiência cardíaca (Cap. 59).

Diagnóstico

A avaliação clínica inclui procurar os sintomas de arritmia (síncope, pré-síncope, palpitação sustentada), uma história de família de sintomas cardíacos prematuros e/ou morte súbita, o ECG de 12 derivações, de 24 horas e o teste de esforço máximo, o ecocardiografia bidimensional com imagens ventriculares direitas específicas. A ecocardiografia contrastada pode ser necessária para obter melhor definição endocárdica do miocárdio ventricular direito e o ápice do ventrículo esquerdo. Imagens de ressonância magnética (Cap. 56) podem fornecer avaliação precisa dos volumes ventriculares, bem como caracterização não invasiva das características do tecido fibroso e da gordura, que estabelece o diagnóstico e proporciona informação prognóstica (Fig. 60-5).[10]

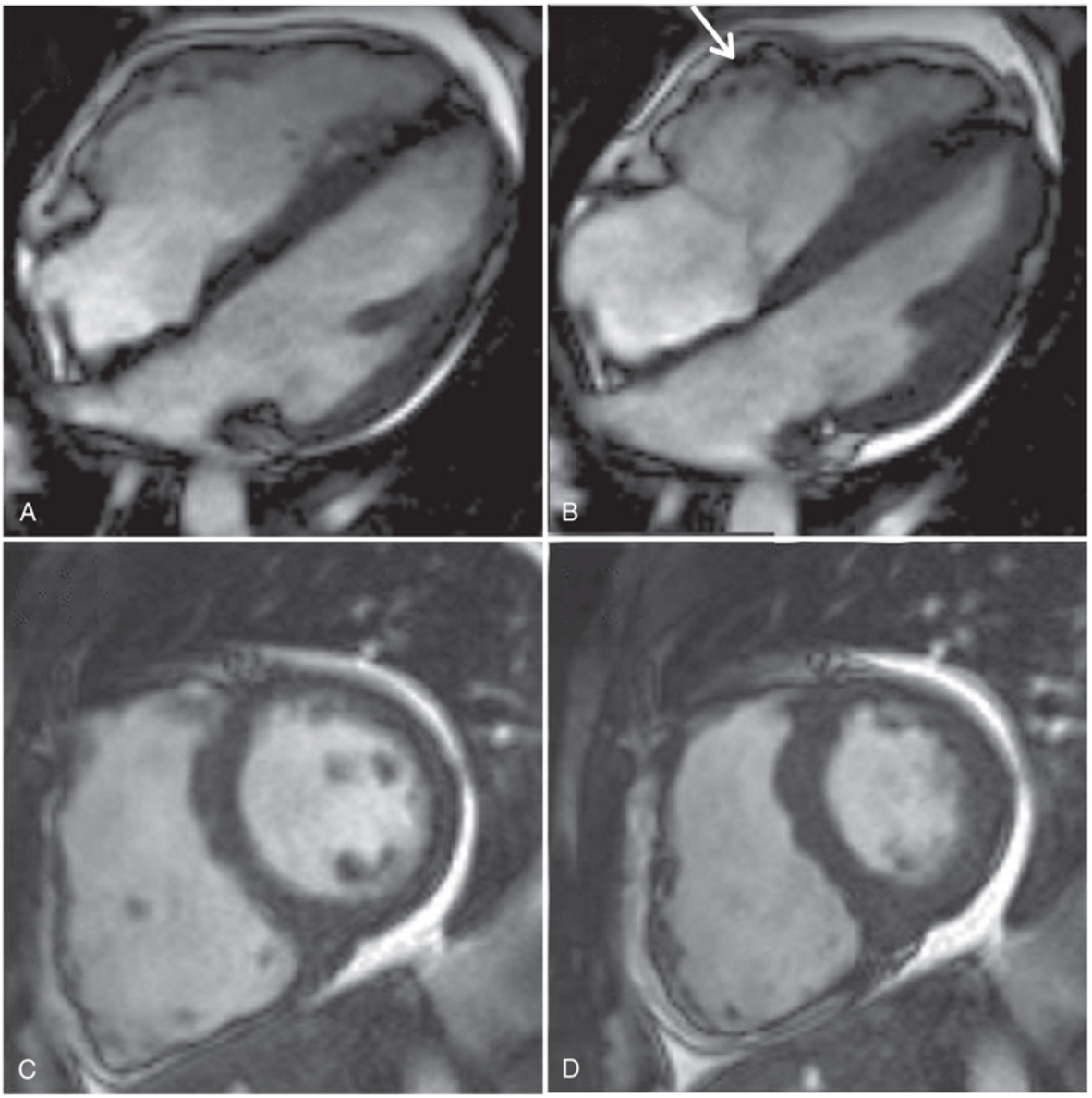

FIGURA 60-5 Homem de 21 anos com cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica.
Quadros telediastólicos (**A**) e telessistólicos (**B**) da visão de quatro câmaras, com ventrículo direito dilatado e disfuncional, com movimento parietal anormal basal (*seta*), confirmado nas imagens de eixo curto na telediástole (**C**) e telessístole (**D**). Este indivíduo não tinha nenhuma cicatriz no ventrículo esquerdo, com função sistólica preservada; a imagem de cicatriz no fino ventrículo direito (com gordura adjacente e pequeno derrame) era equívoca.

As arritmias ventriculares com morfologia de bloqueio de ramo esquerdo, compatíveis com uma origem ventricular direita, são características. Entretanto, o ECG e as manifestações arrítmicas não são específicas de cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica e sobrepõem-se a muitos estados de doença, de modo que são recomendados critérios-padrão para o diagnóstico (Tabela 60-6). Como esses critérios são altamente específicos, mas não possuem sensibilidade para detectar doença incipiente, critérios mais sensíveis são recomendados para parentes em primeiro grau de casos conhecidos (Tabela 60-7). O diagnóstico de cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica em um probando também levanta a possibilidade de análise de mutações em toda a família para identificar aqueles em risco e em necessidade de avaliação seriada, bem como aqueles que não necessitam acompanhamento específico.

Tabela 60-6

Critérios de força-tarefa revisados para a cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica em probandos*

CRITÉRIOS	
PRINCIPAIS	**SECUNDÁRIOS**
I. DISFUNÇÃO GLOBAL OU REGIONAL E ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS*	
Por eco bidimensional: • Acinesia VR regional, discinesia ou aneurisma • *e* um dos seguintes (diástole final): PLAX TFSVD ≥32 mm (corrigido para o tamanho do corpo [PLAX/ASC] ≥19 mm/m^2) PSAX TFSVD ≥36 mm (corrigido para o tamanho do corpo [PLAX/ASC] ≥21 mm/m^2) *ou* mudança da fração de área comprometida ≤33%	**Por eco bidimensional:** • Acinesia VR regional, discinesia ou aneurisma • *e* um dos seguintes (diástole final): PLAX TFSVD ≥29 a <32 mm (corrigido para o tamanho do corpo [PLAX/ASC] ≥16 para <19 mm/m^2) PSAX TFSVD ≥32 a <36 mm (corrigido para o tamanho do corpo [PSAX/ASC] ≥18 para <21 mm/m^2) *ou* mudança da fração de área comprometida >33% e ≤40%
RM por: • Acinesia regional do VD, discinesia ou contração dissincronia do VD • *e* um dos seguintes: Volume diastólico final VD indexado para ASC ≥110 mL/m^2 (homens) ou ≥100 mL/m^2 (mulheres) *ou* fração de ejeção VD ≤40%	**RM por:** • Acinesia regional do VD, discinesia ou contração dissincronia VD • *e* um dos seguintes: Volume diastólico final VD indexado para ASC ≥100 para <110 mL/m^2 (homens) ou ≥90 a <100 mL/m^2 (mulheres) *ou* fração de ejeção VD >40% a ≤45%
Por angiografia VD: • Acinesia regional do VD, discinesia ou aneurisma	
II. CARACTERIZAÇÃO TECIDUAL DA PAREDE	
• Miócitos residuais <60% por análise morfométrica (ou <50% caso estimado), com substituição fibrosa do miocárdio de parede livre do VD em ≥1 da amostra, com ou sem substituição adiposa do tecido na biópsia endomiocárdica	• Miócitos residuais de 60% a 75% por análise morfométrica (ou de 50% a 65% caso estimado), com substituição fibrosa do miocárdio de parede livre do VD em ≥1 da amostra, com ou sem substituição adiposa do tecido na biópsia endomiocárdica
III. ANORMALIDADES DE REPOLARIZAÇÃO	
• Ondas T invertidas nas derivações pré-cordiais (V_1,V_2 e V_3) ou além nos indivíduos com >14 anos (na ausência do bloqueio de ramo direito do feixe QRS ≥120 ms)	• Ondas T invertidas nas derivações V_1 e V_2 nos indivíduos com >14 anos (na ausência do bloqueio de ramo direito do feixe) ou nas derivações V_4, V_5 ou V_6 • Ondas T invertidas nas derivações V_1, V_2, V_3 e V_4 em indivíduos com >14 anos
IV. ANORMALIDADES DE DESPOLARIZAÇÃO/CONDUÇÃO	
• Onda épsilon (sinais de baixa amplitude reproduzíveis entre o final do complexo QRS até o início da onda T) nas derivações pré-cordiais direitas (V_1 a V_3)	• Últimos potenciais por SAECG em ≥1 de 3 parâmetros na ausência de uma duração QRS de ≥110 ms no ECG-padrão • Duração QRS filtrada (fQRS) ≥114 ms • Duração do QRS terminal <40 μV (duração do sinal de baixa amplitude) ≥38 ms • Média da raiz quadrada da voltagem terminal 40 ms ≤20 μV • Duração da ativação terminal do QRS ≥55 ms mensurada até o final de QRS, incluindo R′, em V_1, V_2 ou V_3 na ausência do bloqueio de ramo direito do feixe completo
V. ARRITMIAS	
• Taquicardia ventricular não sustentada ou sustentada da morfologia do ramo esquerdo do feixe com eixo superior (QRS negativo ou indeterminado nas derivações I, II, III e aVF e positivo na derivação aVL)	• Taquicardia ventricular não sustentada ou sustentada da configuração do fluxo de saída VD, morfologia do ramo esquerdo do feixe com eixo inferior (QRS positivo nas derivações II, III e aVF e negativo na derivação aVL) ou de eixo desconhecido • >500 extrassístoles ventriculares por 24 horas (Holter)
VI. HISTÓRICO FAMILIAR	
• CVDA confirmada em um parente de primeiro grau que atende aos critérios da Força-Tarefa atual • CVDA confirmada patologicamente na autópsia ou cirurgia em um parente de primeiro grau • Identificação da mutação patogênica† categorizada ou provavelmente associada com CVDA no paciente sob avaliação	• Histórico da CVDA em um paciente de primeiro grau em quem não é possível ou prático determinar se os membros da família atendem aos critérios da Força-Tarefa atual • Morte súbita prematura (<35 anos) em função da suspeita de CVDA em um parente de primeiro grau

De Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 2010;121:1533-1541.

aVF = derivação do pé esquerdo unipolar da voltagem aumentada; aVL = derivação do braço esquerdo unipolar da voltagem aumentada; ASC = área da superfície do corpo; CVDA = cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica; ECG = eletrocardiograma, PLAX = visualização do eixo longo paraesternal; PSAX = visualização do eixo curto paraesternal; RM = ressonância magnética; TFSVD = trato do fluxo de saída ventricular direito.

Terminologia do diagnóstico para os critérios originais: este diagnóstico é realizado pela presença de dois critérios principais, um critério principal mais dois secundários ou quatro critérios principais de grupos diferentes.

Terminologia do diagnóstico para os critérios revisados: diagnóstico definitivo: dois critérios principais, um critério principal e dois secundários ou quatro critérios secundários das categorias diferentes; limítrofe: um critério principal e um secundário ou três critérios menores de categorias diferentes; possível: um critério principal ou dois secundários de categorias diferentes.

* A hipocinesia não está inclusa nesta ou nas seguintes definições das anormalidades da parede regional ventricular direita (VD) para os critérios modificados propostos.

† Uma mutação patogênica é uma alteração do DNA associada à CVDA, que altera ou é esperada que altere a proteína codificada, não é observada ou é rara em um controle populacional grande de não CVDA, e altera ou é prevista que altere a estrutura ou função da proteína ou demonstre ligação com o fenótipo da doença em uma linhagem conclusiva.

Tabela 60-7

Cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica: critérios para o diagnóstico dos parentes de primeiro grau que não atendem aos critérios como probandos*

CVDA em um parente de primeiro grau mais um dos seguintes:	
ECG	Inversão da onda T nas derivações pré-cordiais (V_2 e V_3)
ECG de sinal medializado	Potenciais tardios vistos no ECG de sinal medializado
Arritmia	Taquicardia ventricular do tipo de bloqueio de ramo esquerdo do feixe no ECG, monitoramento Holter ou durante o teste de esforço; >200 extrassístoles em um período de 24 horas
Anormalidade estrutural ou funcional do ventrículo direito	Dilatação ou redução ventricular direita global moderada na fração de ejeção com ventrículo esquerdo normal; dilatação segmentar moderada do ventrículo direito; hipocinesia ventricular direita segmentar

De Hamid MS, Norman M, Quraishi A, et al: Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1445-1450.

CVDA = cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica; ECG = eletrocardiograma.

* Qualquer um desses critérios é adequado para o diagnóstico.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial inclui outras cardiomiopatias herdadas (p. ex., hipertrófica, dilatada), as arritmias hereditárias (síndrome do QT longo, síndrome de Brugada e taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica; Cap. 65), sarcoidose cardíaca, miocardite e causas de dilatação ventricular direita, como *shunts* extra ou intracardíacos (Cap. 69). A diferenciação com relação à chamada taquicardia benigna da via de saída do ventrículo direito pode ser problemática, embora o ECG de 12 derivações e estudos de imageamento ventricular direito sejam usualmente normais, e nenhuma doença familiar esteja presente. Alguns pacientes com mutações no gene da proteína desmossomal demonstram envolvimento ventricular esquerdo precoce na doença, e uma minoria pode ter um fenótipo predominante de cardiomiopatia dilatada ventricular esquerda.

Tratamento

O tratamento farmacológico é a terapia de primeira linha para pacientes com arritmias bem toleradas, que não ameaçam a vida, como extrassístoles ventriculares frequentes. O tratamento dos pacientes com arritmias ventriculares sintomáticas é realizado com um CDI, com suplementação de sotalol (160 a 240 mg/dia), ou mesmo amiodarona (dose de manutenção de 200 mg/dia), se necessário, por causa de fibrilação atrial ou choques frequentes. A ablação por cateter (Cap. 66) é indicada em pacientes com arritmia ventricular incessante refratária a medicamentos ou recorrências frequentes de taquicardia ventricular após a implantação de um CDI, embora a recorrência seja comum.

A análise retrospectiva das séries clínicas e patológicas tem identificado uma série de possíveis preditores de resultados adversos em probandos, incluindo uma idade precoce de início dos sintomas; atividades esportivas competitivas; dilatação ventricular direita grave; envolvimento ventricular esquerdo; síncope; episódios de arritmias ventriculares complexas ou TV; e aumento da dispersão do QRS no ECG de 12 derivações. O implante de CDI é recomendado para a prevenção de morte cardíaca súbita em pacientes com taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular sustentada documentada e uma expectativa razoável de sobrevidaa com um bom estado funcional por mais de 1 ano. O implante de CDI também pode ser apropriado em pacientes com doença extensa, incluindo aqueles com envolvimento ventricular esquerdo, ou síncope não diagnosticada quando a taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular não foi excluída como causa.

O tratamento-padrão de insuficiência cardíaca, incluindo diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina e β-bloqueadores, é indicado em pacientes nos quais a CVDA progrediu para insuficiência cardíaca grave ou disfunção sistólica biventricular (Cap. 59). A anticoagulação deve ser considerada na presença de fibrilação atrial (Cap. 64), acentuada dilatação ventricular ou aneurisma ventricular. Em pacientes em que a insuficiência cardíaca é refratária, o transplante cardíaco (Cap. 82) deve ser considerado.

Prognóstico

A maioria dos dados sobre o prognóstico em CVDA é derivada de pequenas amostras de pacientes de alto risco. Por volta dos 40 anos, a sobrevida livre de eventos é de 50% a 60% em pacientes com doença de Naxos e algumas formas autossômicas dominantes. Em pacientes que apresentam síncope ou arritmias ventriculares sustentadas e são tratados com um CDI, a ausência da terapia de choque apropriada é de cerca de 75% em 48 meses após o implante, com 96% dos pacientes permanecendo vivos. Os fatoresde risco para a morte súbita cardíaca incluem a doença ventricular direita grave, o envolvimento ventricular esquerdo e um histórico de síncope inexplicada.

Cardiomiopatia Restritiva

Definição e epidemiologia

A incidência e a prevalência de cardiomiopatia restritiva em adultos são desconhecidas. As cardiomiopatias restritivas (Tabela 60-8) são caracterizadas por enchimento prejudicado e volume diastólico reduzido do ventrículo esquerdo e/ou direito apesar de a função sistólica e a espessura da parede serem normais ou quase normais. Formas primárias são incomuns, enquanto as secundárias, nas quais o coração é afetado como parte de um transtorno multissistêmico, geralmente apresentam-se na fase avançada de uma doença infiltrativa (p. ex., amiloidose ou sarcoidose) ou uma doença de armazenamento sistêmica (p. ex., hemocromatose). A cardiomiopatia restritiva idiopática afeta pacientes homens e mulheres, e pode manifestar-se em crianças e adultos jovens.

Tabela 60-8

Causas da cardiomiopatia restritiva

DISTÚRBIOS INFILTRATIVOS
Amiloidose
Sarcoidose
DISTÚRBIOS DE ARMAZENAMENTO
Hemocromatose
Doença de Fabry
Doenças de armazenamento de glicogênio
DISTÚRBIOS FIBRÓTICOS
Radiação
Escleroderma
Medicamentos (p. ex., doxorrubicina, serotonina, ergotamina)
DISTÚRBIOS METABÓLICOS
Deficiência de carnitina
Defeitos do metabolismo do ácido graxo
DISTÚRBIOS ENDOMIOCÁRDICOS
Fibrose endomiocárdica
Síndrome hipereosinofílica (endocardite de Löffler)
CAUSAS DIVERSAS
Síndrome carcinoide

Biopatologia

Aproximadamente 30% dos pacientes com cardiomiopatia restritiva idiopática têm doença familiar, e a maioria destes pacientes terá mutações nos genes das proteínas sarcoméricas cardíacas, em particular a troponina I e as cadeias pesadas da miosina β. As mutações no gene que codifica a desmina (um filamento intermediário) causam cardiomiopatia restritiva associada a miopatia esquelética e anormalidades do sistema de condução cardíaca.

As características macroscópicas da cardiomiopatia restritiva incluem dilatação biatrial e pequenas cavidades ventriculares. Em muitos corações, há trombo no apêndice atrial e fibrose desigual endocárdica. As características histológicas da cardiomiopatia restritiva idiopática são normalmente inespecíficas com fibrose intersticial focal, mas um desarranjo dos miócitos não é incomum em pacientes com cardiomiopatia restritiva pura. Amiloidose, hemocromatose e sarcoidose estão entre as doenças sistêmicas que causam cardiomiopatia restritiva (ver adiante).

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes apresenta sintomas e sinais de insuficiência cardíaca e de arritmia. Os sintomas comuns incluem dispneia de esforço, infecções recorrentes do trato respiratório, fadiga geral e fraqueza. Os sintomas podem progredir rapidamente para dispneia em repouso, ortopneia, dispneia paroxística noturna e desconforto abdominal devido a ingurgitamento hepático. Muitos pacientes se queixam de dor torácica e palpitações. A síncope é um sintoma de apresentação em 10% das crianças. Raramente, a morte súbita é a manifestação inicial da doença.

O exame físico geralmente revela uma pressão venosa jugular elevada, que tem um descenso *y* proeminente e deixa de cair (ou cresce) durante a inspiração (sinal de Kussmaul). Na ausculta cardíaca, o componente pulmonar da segunda bulha cardíaca pode ser intenso se a resistência vascular pulmonar for alta. Uma terceira e, ocasionalmente, uma quarta bulha cardíaca costumam produzir um ritmo de galope. Edema periférico, ascite e hepatomegalia são comuns.

Diagnóstico

As anormalidades mais frequentes do ECG incluem P-mitral e P-pulmonar, anormalidades inespecíficas do segmento ST e da onda T, depressão do segmento ST e inversão de onda T, geralmente nas derivações inferolaterais. Os critérios de voltagem para a hipertrofia ventricular esquerda e direita podem estar presentes, apesar de os pacientes com amiloidose terem complexos de QRS de baixa voltagem. As anormalidades de condução incluem atraso na condução intraventricular e nas ondas Q anormais.

Na imagem cardíaca, ambos os átrios são acentuadamente dilatados e podem, comparativamente, minimizar o tamanho dos ventrículos em pacientes com função sistólica global normal e um ventrículo esquerdo não hipertrofiado e não dilatado. As velocidades das ondas no Doppler pulsado usualmente apresentam aumento da velocidade de enchimento diastólico precoce, diminuição da velocidade de enchimento atrial, uma relação aumentada do enchimento diastólico inicial sobre o enchimento atrial, diminuição do tempo de desaceleração da onda E e diminuição do tempo de relaxamento isovolumétrico. As velocidades de onda no Doppler pulsado da veia pulmonar e da veia hepática demonstram velocidades diastólicas mais elevadas que as sistólicas, velocidades do fluxo atrial reverso aumentadas e uma duração do fluxo atrial reverso maior que a duração do enchimento atrial mitral. O imageamento tecidual de Doppler geralmente mostra velocidades diastólicas reduzidas através dos anéis valvares e um aumento da relação entre a velocidade de enchimento diastólico inicial através dos anéis valvares e a velocidade de enchimento diastólico precoce, refletindo elevadas pressões diastólicas finais ventriculares esquerdas.

O padrão hemodinâmico característico sobre o cateterismo cardíaco é um declínio precoce profundo e rápido na pressão ventricular no início da diástole, com umaelevação rápida até um platô no início da diástole (“inclinação e platô” ou “sinal da raiz quadrada”) (Fig. 60-6). As pressões diastólica final do ventrículo esquerdo, atrial esquerda e capilar pulmonar (*wedge*) estão acentuadamente elevadas, geralmente 5 mmHg ou mais acima da pressões do átrio direito e da pressão diastólica final do ventrículo direito. Sobrecarga de volume e exercícios desencadeiam ou agravam a diferença entre as pressões do lado direito e esquerdo do coração.

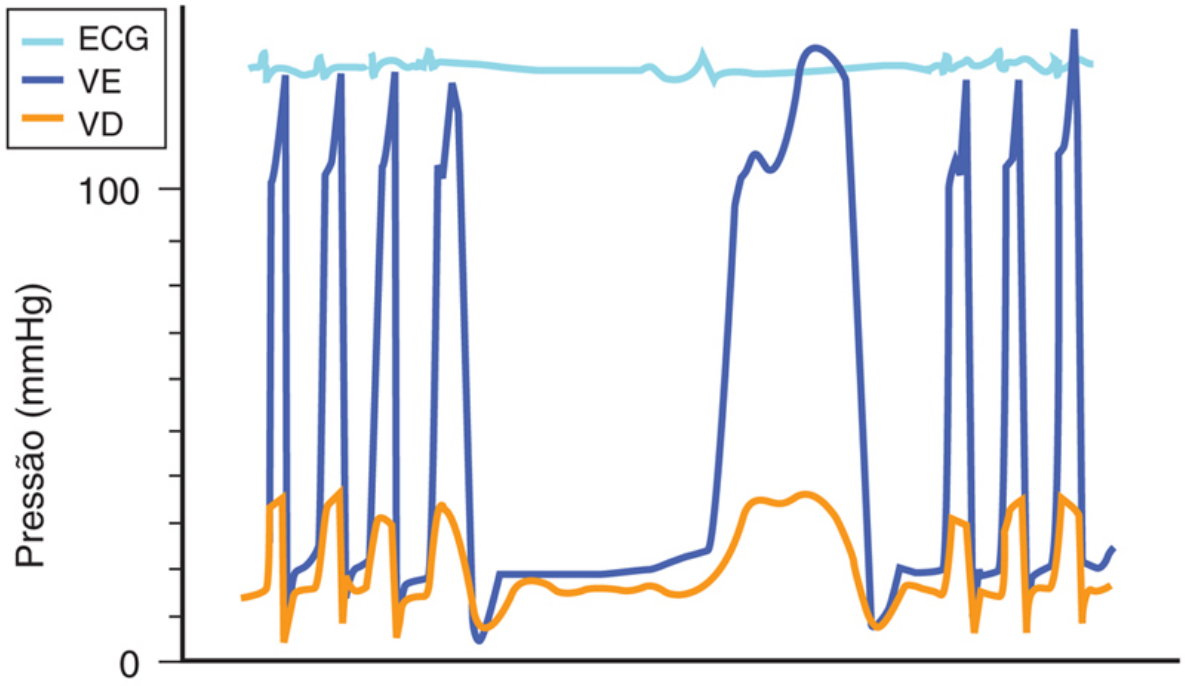

FIGURA 60-6 Cardiomiopatia restritiva idiopática.
Rastreamentos eletrocardiográficos (ECG) da pressão ventricular direita (VD) e ventricular esquerda (VE) em um paciente com cardiomiopatia restritiva idiopática. O padrão "inclinação e platô" é visto em ambos os ventrículos, e as pressões de enchimento diastólico são elevadas. Os platôs ocorrem em pressões diferentes, aproximadamente 16 mmHg para o rastreamento VD em comparação com 20 mmHg para o rastreamento VE. O diagnóstico da doença restritiva foi confirmado pela toracotomia. (Redesenhada de Benofti JR, Grossman W, Cohn PF. The clinical profile of restrictive cardiomyopathy. *Circulation*. 1980;61:1206.)

A avaliação diagnóstica visa excluir condições potencialmente reversíveis. Em tais casos, as manifestações cardíacas podem fornecer os indícios, mas o diagnóstico definitivo depende da demonstração de aspectos específicos das doenças, como proteína amiloide na amiloidose (Cap. 188), granuloma não caseoso na sarcoidose (Cap. 95), estudos anormais de ferro na hemocromatose (Cap. 212) ou redução dos níveis de α-galactosidase A na doença de Fabry (Cap. 208). A biópsia endomiocárdica raramente é necessária para fazer estes diagnósticos.

Tratamento

Os diuréticos são a principal terapia para os sintomas de insuficiência cardíaca (Cap. 59), mas eles devem ser cuidadosamente administrados de modo que não reduzam pressões de enchimento ventricular esquerdo a ponto de causar hipotensão. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina e os β-bloqueadores são comumente recomendados, apesar de haver menos dados sobre o seu benefício. Em pacientes com cardiomiopatias restritivas secundárias, o tratamento específico de doença sistêmica subjacente muitas vezes é apropriado (ver adiante). O encaminhamento para avaliação de transplante deve ser considerado precocemente porque a hipertensão pulmonar pode desenvolver-se e tornar necessário o transplante de coração e de pulmões.

Prognóstico

Em adultos com cardiomiopatia restritiva, o curso clínico é, em geral, lento e prolongado. A sobrevida, a partir do momento do diagnóstico, é muitas vezes de 10 anos ou mais, exceto na amiloidose AL, que progride muito mais rapidamente. Os sintomas de insuficiência cardíaca são geralmente progressivos e respondem mal ao tratamento para insuficiência cardíaca.

Síndromes Clínicas Específicas

Sarcoidose

A frequência de envolvimento do miocárdio em pacientes com sarcoidose (Cap. 95) é difícil de determinar, porque é frequentemente subclínica e irregular na natureza. Estudos de necropsia sugerem que o coração está envolvido em pelo menos 25% dos pacientes, mas o comprometimento cardíaco clínico ocorre em menos de 10% destes. As manifestações clínicas da sarcoidose incluem anormalidades de condução, insuficiência cardíaca, arritmias atriais e ventriculares, derrame pericárdico, disfunção valvular e, raramente, morte cardíaca súbita.[11] Insuficiência cardíaca direita secundária à hipertensão pulmonar pode ocorrer em pacientes com doença pulmonar fibrótica extensiva. A infiltração miocárdica por granulomas sarcoides resulta em cardiomiopatia dilatada ou restritiva. O local mais comum é na parede lateral do ventrículo esquerdo. O envolvimento do músculo papilar é responsável pela valvulopatia mais comum, a regurgitação mitral. A formação de granuloma no septo interventricular basal pode causar anormalidades de condução. As arritmias ventriculares são também frequentes. Biópsia de locais extracardíacos é usualmente adequada para o diagnóstico, mas imagens por *scanner* com gálio, imagens de ressonância magnética cardíaca em T2 ou tomografia computadorizada/tomografia por emissão de pósitrons demonstram com frequência inflamação cardíaca. Uma biópsia miocárdica pode mostrar granulomas, mas, em virtude da distribuição focal das lesões, pode não ser diagnóstica. A terapia com corticosteroide pode melhorar arritmias, mas a insuficiência cardíaca pode piorar apesar dessa terapia. Um CDI geralmente está indicado para arritmias ventriculares.

Amiloidose

Epidemiologia e biopatologia

A amiloidose pode resultar em depósito da proteína amiloide nos átrios, ventrículos, vasos coronários, sistema de condução e válvulas. O grau de envolvimento cardíaco varia entre subtipos.[12] Distúrbios hematológicos (Cap. 187) associados a excesso de produção de imunoglobulina de cadeia leve (AL) são a causa mais comum de amiloide cardíaca. Formas familiares causadas pelo acúmulo de proteínas mutantes (transtiretina ou A-apolipoproteína) (Cap. 188) têm o envolvimento cardíaco variável. A amiloidose secundária, devido à deposição de proteína A amiloide sérica em doenças inflamatórias crônicas, raramente afeta o coração. Na amiloidose sistêmica senil, a cardiomiopatia é causada pela deposição de transtiretina normal do tipo selvagem; essa doença quase sempre afeta pessoas idosas (>70 anos), com um curso clínico que é consideravelmente mais lento do que outros tipos de amiloide.

Diagnóstico

O traçado do ECG caracteristicamente mostra baixa voltagem na maioria das formas de amiloide cardíaca, apesar da espessura aumentada da parede na ecocardiografia. Achados da ecocardiografia bidimensional característicos da amiloidose cardíaca avançada são hipertrofia biventricular, válvulas e septo interatrial espessados, átrio

dilatado e um pequeno derrame pericárdico. O miocárdio apresenta uma textura granular hiper-reflexiva (Fig. 60-7), mais bem vista em análise de imagem digital. Na doença avançada, o eco-Doppler demonstra um padrão de enchimento ventricular esquerdo restritivo. A imagem por ressonância magnética pode mostrar realce tardio do contraste (gadolínio) no subendocárdio com a cinética de gadolínio anormal (Fig. 60-8). As cintilografias com amiloide P sérico marcadas com ^{123}I são altamente específicas. Na amiloidose hereditária relacionada com a transtirretina, frequentemente podem ser detectadas anormalidades com a cintilografia DDP-Tc^{99m} antes do aparecimento de alterações ecocardiográficas.

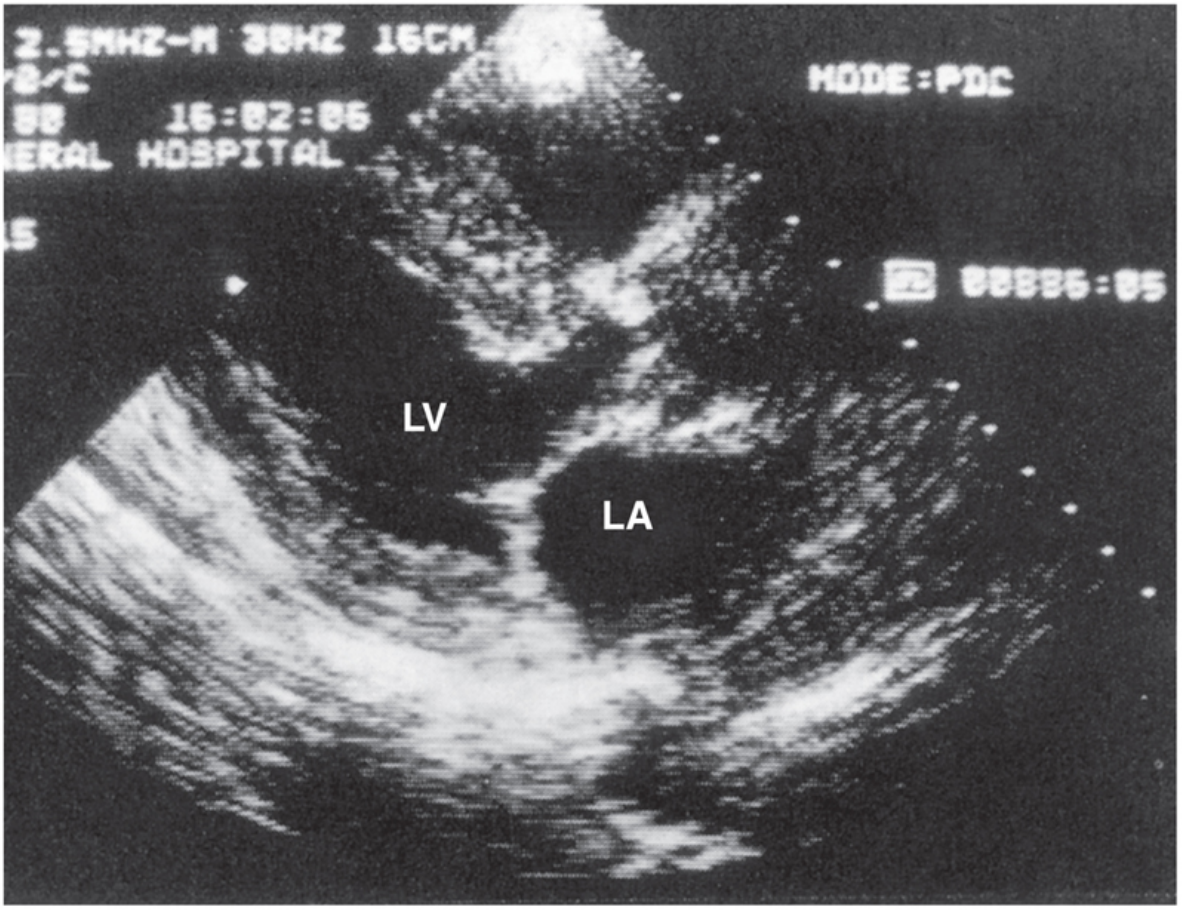

FIGURA 60-7 **Amiloidose.**
Uma imagem ecocardiográfica de quatro câmaras apicais demonstra a hipertrofia biventricular em um paciente com amiloidose provado pela biópsia. AD = átrio direito; VD = ventrículo direito. (De Levine RA. Echocardiographic assessment of the cardiomyopathies. In: Weyman AE, ed. Principles and Practice of Echocardiography. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994:810.)

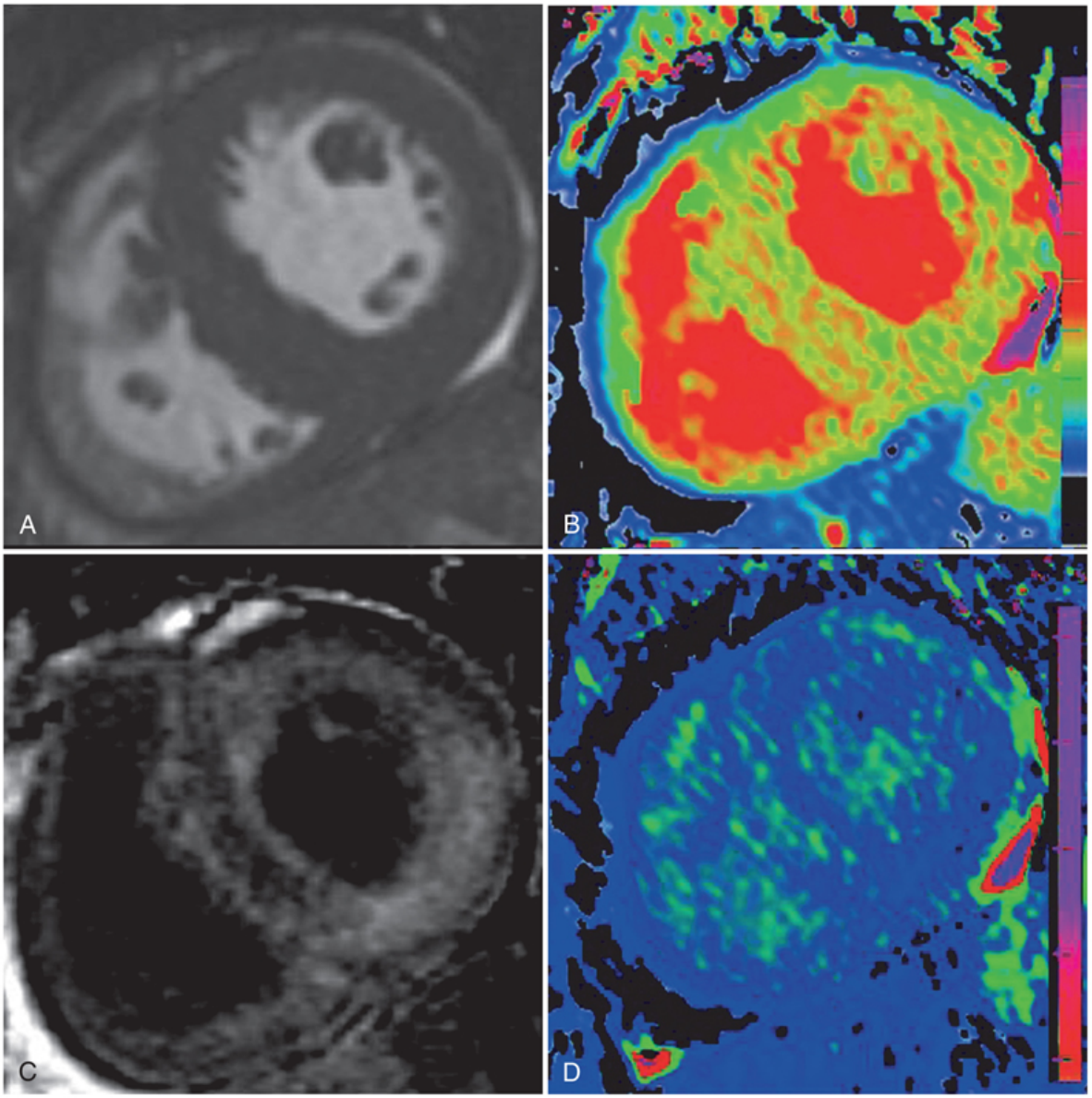

FIGURA 60-8 Mulher de 66 anos com amiloidose AL e envolvimento cardíaco.
Note a hipertrofia concêntrica no eixo curto (**A**) e a presença de sinal vermelho no miocárdio, sugestivo de T1 alto "nativo" (**B**). Existe um padrão transmural e circunferencial tardio de gadolínio (**C**) que é característico da amiloidose cardíaca. Na imagem pós-contraste (**D**), as áreas em azul-escuro dentro do miocárdio são caracterizadas pela presença de gadolínio e T1 menor do que nas outras partes do miocárdio e no sangue (em verde). Estes achados sugerem volume extracelular elevado (substituição por fibrilas de amiloide) dentro do miocárdio.

Um diagnóstico definitivo de amiloidose requer biópsia, que pode ser obtida a partir de outros locais. Por exemplo, a aspiração com agulha fina da gordura abdominal é positiva para os depósitos de amiloide em mais de 70% dos pacientes com amiloidose AL. Se for negativa, a biópsia endomiocárdica terá alta sensibilidade.

Tratamento e prognóstico

As terapias específicas para impedir a produção de proteínas precursoras e formação de fibrilas devem ser implantadas sempre que possível (Cap. 188). Diuréticos, muitas vezes em doses elevadas (p. ex., furosemida de 40 a 80 mg diariamente), são a base do tratamento paliativo de insuficiência cardíaca. A enzima conversora de angiotensina ou os inibidores de angiotensina II devem ser usados com cautela, visto que são muitas vezes mal tolerados e de eficácia não comprovada em amiloide cardíaco. Inibidores da aldosterona podem ser úteis em casos avançados. Os pacientes podem ser hipersensíveis à digoxina por causa do aumento da ligação do fármaco com as fibrilas de amiloide. Os pacientes com amiloidose AL e fibrilação atrial devem receber anticoagulação com varfarina (Cap. 38), em razão da alta taxa de tromboembolismo. O transplante cardíaco permanece questionável, mas (Cap. 82) com altas doses de quimioterapia e transplante de medula óssea (Cap. 178), essa operação tem sido feita em pacientes com amiloidose AL.

Os pacientes com amiloidose com insuficiência cardíaca têm uma sobrevida média de menos de 1 ano e uma sobrevida em 5 anos de menos de 5%. A maioria das mortes ocorre subitamente. Os pacientes com amiloidose familiar têm uma evolução mais lenta que os pacientes com uma gamopatia monoclonal.

Hemocromatose hereditária

Hemocromatose hereditária (Cap. 212) é um distúrbio autossômico recessivo causado por excesso de depósito de ferro em vários órgãos, incluindo fígado, baço, pâncreas, glândulas endócrinas e coração. Em indivíduos brancos, sua prevalência é entre 1 em 200 e 1 em 500, com uma prevalência ainda maior na população irlandesa. A forma mais comum é causada por mutações no gene *HFE*, com duas mutações do tipo *missense* respondendo pela maioria dos casos (C282Y e H63D).

A maioria dos pacientes com doença clássica está presente entre as idades de 40 e 60 anos com hiperpigmentação, diabetes melito e hepatomegalia. Até 35% dos pacientes com hemocromatose apresentam insuficiência cardíaca, e 36% desenvolvem arritmias. As características fisiológicas restritivas predominam no início da doença, seguidas por dilatação ventricular. O diagnóstico é geralmente feito a partir do quadro clínico, de uma concentração elevada de ferro sérico e da alta saturação da transferrina. A testagem genética é útil, e o diagnóstico pode ser confirmado por biópsia endomiocárdica. A flebotomia e a terapia de quelação de ferro com deferoxamina (Cap. 212) podem melhorar a função cardíaca antes que a lesão celular se torne irreversível. O tratamento-padrão da insuficiência cardíaca (Cap. 59) é geralmente recomendado. As mortes por hemocromatose resultam mais frequentemente de cirrose e de carcinoma do fígado do que de doença cardíaca.

Cardiomiopatias não Classificadas

Não compactação ventricular esquerda

A falta de compactação da camada trabecular ou espongiforme do miocárdio pode ocorrer com cardiopatia congênita, incluindo defeitos septais atriais e ventriculares e coarctação da aorta (Cap. 69) e com a rara doença multissistêmica ligada ao X, a síndrome de Barth.[13] Com os recentes aperfeiçoamentos na tecnologia de imageamento, ela também foi reconhecida em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica e dilatada. A prevalência de áreas localizadas de não compactação é desconhecida, mas clinicamente importante. A não compactação ventricular esquerda isolada é incomum na ausência de outras anormalidades cardíacas.

As áreas de miocárdio não compactadas podem ser mais bem delineadas do que as do miocárdio normal pela demonstração do fluxo dentro do miocárdio por ecocardiografia Doppler ou contrastada ou por ressonância magnética cardíaca (Fig. 60-9). Quando há áreas extensas comprometidas, o desempenho sistólico pode ser prejudicado, e há um risco de arritmias ventriculares e êmbolos sistêmicos. O tratamento, quando necessário, é para a insuficiência cardíaca associada (Cap. 59), as arritmias(Caps. 64 e 65) e o risco de êmbolos (Cap. 59). A história natural e o prognóstico não estão bem estabelecidos.

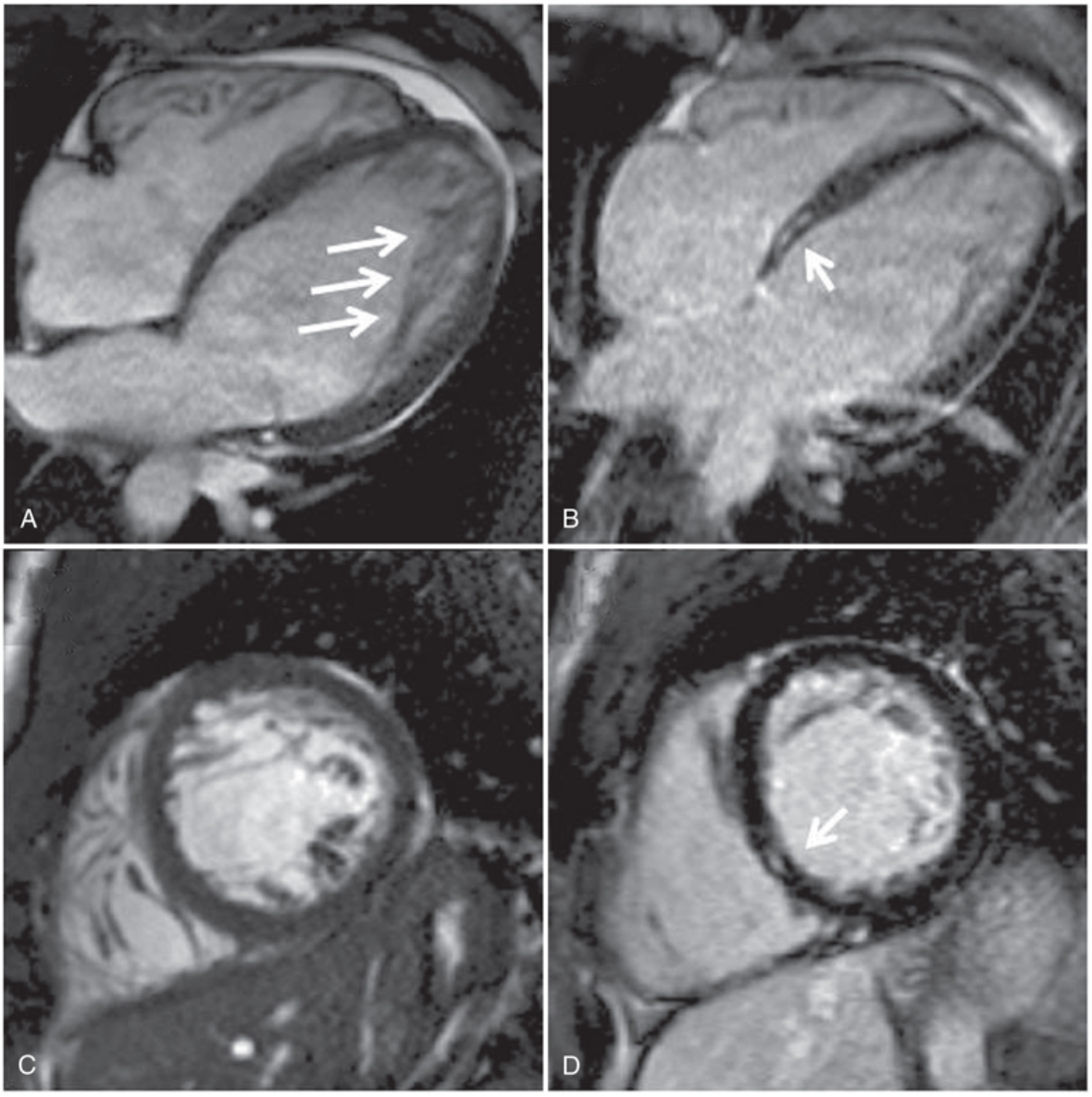

FIGURA 60-9 Homem branco de 23 anos, com não compactação ventricular esquerda.
As imagens telediastólicas de quatro câmaras (**A**) e eixo curto (**C**) demonstram dilatação ventricular esquerda, trabéculas proeminentes (*setas longas*) e músculos papilares malformados. A fração de ejeção era de 55%. Existe realce tardio por gadolínio limitado ao septo mesocárdio (**B, D,** *setas curtas*).

Cardiomiopatia de takotsubo

A cardiomiopatia de Takotsubo é uma síndrome de disfunção ventricular esquerda apical transitória que simula infarto do miocárdio (Cap. 73).[14] Os mecanismos postulados incluem espasmo da artéria coronária, miocardite, síndrome hiperadrenérgica e obstrução dinâmica mesocavitária.

A síndrome clínica inclui classicamente dor torácica, elevação do segmento ST e biomarcadores cardíacos elevados em associação com o estresse emocional ou físico. A arteriografia coronariana revela vasos epicárdicos normais. O tratamento conservador com hidratação e remoção dos determinantes de esforço geralmente resulta em resolução rápida, dentro de horas, dos sintomas, das alterações ECG e das anormalidades de movimento da parede. Dos aproximadamente 12.000 pacientes que desenvolvem cardiomiopatia de Takotsubo anualmente nos Estados Unidos, a mortalidade intra-hospitalar é de 4,2%, principalmente em pessoas que têm outra doença crítica subjacente.

Doenças do endocárdio

Fibrose endocárdica, fibroelastose e trombose são subclassificadas em doenças endomiocárdicas com hipereosinofilia (síndromes hipereosinofílicas) e doenças sem hipereosinofilia (p. ex., fibrose endomiocárdiaca) (Tabela 60-8).

Síndrome Hipereosinofílica

As síndromes hipereosinofílicas são um grupo raro e heterogêneo de distúrbios definidos pela presença eosinofilia sanguínea (>1,5 × 10^9/L) por mais de 6 meses consecutivos, associada com evidências de lesão orgânica induzida por eosinófilos na ausência de causas de hipereosinofilia, tais como alérgicas, parasitárias e distúrbios malignos (Cap. 170). Os mecanismos patogênicos incluem mutações de células-tronco que levam à expressão de genes de fusão portadores de PDGFRA, principalmente

o gene de fusão *FIP1L1-PDGFRA*, com atividade de tirosina quinase constitutiva e produção excessiva e persistente de interleucina-5 por subpopulações de células T ativadas. Clinicamente, a síndrome hipereosinofílica pode ser classificada em leucemia eosinofílica crônica, síndrome hipereosinofílica linfocítica, síndrome hipereosinofílica mieloproliferativa e síndrome hipereosinofílica idiopática. *O termo doença eosinofílica limitada aos órgãos*, como a gastroenterite eosinofílica, dermatite ou pneumonia, é usado quando um órgão específico ou tecido é o alvo exclusivo da infiltração eosinofílica e lesão. O termo *endocardite fibroplástica de Löffler* com eosinofilia tem sido usado para descrever a lesão cardíaca causada pela toxicidade direta de eosinófilos circulantes em pacientes com persistência de hipereosinofilia, mas seu uso é agora desencorajado.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A síndrome hipereosinofílica é um distúrbio raro que tende a ocorrer em pacientes de 20 a 50 anos, mas todos os grupos etários são afetados. O envolvimento cardíaco geralmente evolui em três fases: um estágio necrótico precoce envolvendo o endomiocárdio, que é geralmente assintomático, mas pode apresentar-se como insuficiência cardíaca aguda; um estágio trombótico, no qual o trombo desenvolve-se sobre o endocárdio ventricular, algumas vezes formando a embolia periférica; e o estágio fibrótico final, a fibrose endomiocárdica, que causa a cardiomiopatia restritiva e danos às válvulas atrioventriculares. Dor torácica, tosse, dispneia ou ortopneia e edema de extremidades inferiores são sintomas típicos. Alguns pacientes podem desenvolver arritmias.

Os achados característicos do ecocardiograma bidimensional incluem espessamento endocárdico, obliteração apical de um ou ambos os ventrículos por um material ecogênico, contração hiperdinâmica das paredes ventriculares não afetadas e aumento atrial bilateral, além de um padrão restritivo em eco-Doppler.

Tratamento

Os pacientes com rearranjo cromossômico do gene de fusão F/P devem ser tratados com o inibidor da tirosina quinase, o imatinib (100 mg ao dia por uma semana, aumentando para 100 mg a cada semana a 400 mg, quando guiados pela toxicidade e resposta hematológica); a duração da terapia ainda está sob investigação. Como alguns pacientes desenvolvem insuficiência cardíaca congestiva grave dentro de dias após o início da terapia, o pré-tratamento com corticosteroide é recomendado por alguns especialistas. Para os pacientes sem o gene de fusão F/P, os corticosteroides (dose diária média máxima de prednisona 40 mg, variam de 5 a 60 mg; duração de 2 meses a 20 anos de idade; média da dose de manutenção de 10 mg por dia, varia de 1 a 40 mg/dia) são a forma mais comum de terapia de primeira linha. Os medicamentos livres de esteroides e de segunda linha incluem a hidroxiureia (média de dose diária máxima de 1.000 mg, variam de 500 a 2.000 mg, ajustada para resposta), interferon-α (dose média máxima de 14 milhões de unidades por semana, variando de 3 a 40 milhões de unidades por semana, ajustado para resposta) e o imatinib (conforme anteriormente).

Fibrose Endomiocárdica Tropical

A fibrose endomiocárdica tropical é provavelmente o tipo mais comum de cardiomiopatia restritiva em todo o mundo. A doença ocorre predominantemente em regiões tropicais e afeta, principalmente, crianças e adolescentes, geralmente de níveis socioeconômicos baixos. Sua causa é desconhecida, mas os contribuintes potenciais incluem infecção, autoimunidade, predisposição genética, etnicidade, dieta, clima e pobreza.

A hipereosinofilia grave é encontrada em alguns pacientes bem no começo do estágio inicial da doença, que é caracterizado por doença febril, pancardite, edema periorbital, prurido, urticária e sintomas neurológicos. Essa fase é seguida por trombose ventricular que afeta os ápices e o aparato subvalvular e evolui para fibrose endocárdica. O estágio final é caracterizado pela fisiologia restritiva, regurgitação de válvula atrioventricular e acentuada dilatação atrial. A morte resulta de complicações da insuficiência cardíaca crônica, mas pode ocorrer subitamente devido ao tromboembolismo ou arritmia.

A fibrilação atrial é comum na apresentação. Na doença avançada, o ECG mostra complexos de QRS de baixa voltagem, mudanças inespecíficas nas ondas ST-T e anormalidades de condução. A ecocardiografia demonstra obliteração apical, redução de tamanho da cavidade ventricular e aprisionamento ou retração das válvulas mitral ou tricúspide, ou ambos. Não há exame laboratorial específico, e a hipereosinofilia está presente apenas no início da doença.

Não há tratamento específico para a fibrose endomiocárdica. O tratamento médico é usado para controlar a insuficiência cardíaca (Cap. 59) e as arritmias (Caps. 64 e 65). A ressecção endocárdica cirúrgica, combinada com reparo ou substituição valvular, tem uma mortalidade pós-operatória precoce entre 15% e 30%. O prognóstico geral é ruim, com uma taxa de mortalidade de 44% em 1 ano, aumentando para quase 90% após 3 anos.

Síndrome Carcinoide

Epidemiologia e biopatologia

Os tumores carcinoides são raras malignidades neuroendócrinas (1/100.000), que se originam principalmente de células enterocromafins no trato gastrointestinal (Cap. 232). A síndrome carcinoide, com rubor, diarreia e broncospasmo, ocorre após as células tumorais metastatizarem-se para o fígado e as substâncias vasoativas produzidas por tumores entrarem na circulação sistêmica através da veia hepática. A doença cardíaca carcinoide ocorre em até 70% dos casos da síndrome carcinoide.

A lesão cardíaca típica é a placa carcinoide, composta por células musculares lisas, miofibroblastos e tecido elástico que forma uma camada fibrosa na superfície endocárdica do ventrículo direito e do átrio, das cúspides da válvula e do aparato subvalvular, incluindo as cordas e músculos papilares. As placas da válvula tricúspide tendem a se desenvolver no lado ventricular das cúspides, onde se aderem ao endocárdio mural e causam regurgitação valvular. Na válvula pulmonar, a lesão predominante é a estenose. Em pacientes com forame oval patente, é comum o comprometimento valvular esquerdo. Pacientes ocasionais podem ter metástases miocárdicas concomitantes e derrames pericárdicos por invasão tumoral direta.

A apresentação mais comum acontece com a dispneia, com os sinais e com os sintomas de insuficiência cardíaca direita. O ECG e a radiografia são inespecíficos. A ecocardiografia mostra o espessamento da válvula tricúspide, o aparato subvalvular e a válvula pulmonar. Na doença grave, as válvulas tricúspides são retraídas e fixadas, com perda de coaptação normal. Achados semelhantes são vistos na ressonância magnética (RM).

Tratamento e prognóstico

O tratamento do carcinoide subjacente com um análogo da somatostatina pode melhorar os sintomas sistêmicos (Cap. 232). A substituição da válvula agora tem uma mortalidade cirúrgica de menos de 10% (Cap. 232). Sem tratamento, os pacientes com doença cardíaca carcinoide têm uma expectativa de vida média de 1,6 ano. Em uma série, a cirurgia cardíaca para a doença valvular foi associada com cerca de 50% de redução de risco.

Endocardite Trombótica não Bacteriana (Marântica)

Epidemiologia e biopatologia

As massas de fibras e plaquetas que são aderentes à válvula mitral e/ou aórtica são vistas em cerca de 20% dos pacientes com tumores malignos, especialmente adenocarcinomas mucinossecretores, melanomas, leucemias e linfomas. As lesões são estéreis, comumente verruciformes, e sem inflamação acompanhante.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A endocardite trombótica não bacteriana é, virtualmente, sempre assintomática, mas, ocasionalmente, é uma fonte de êmbolos sistêmicos. Em virtude do pequeno tamanho dos êmbolos, a primeira apresentação ocorre muitas vezes com sintomas cerebrais. As maiores lesões são detectáveis por ecocardiografia, mas mesmo a ecocardiografia transesofágica não é suficientemente sensível para identificar lesões que podem ser encontradas em autópsia e que podem ter sido a fonte de êmbolos sistêmicos.

Tratamento

Nenhum tratamento comprovou-se eficaz. Entretanto, a anticoagulação sistêmica, semelhante à usada em pacientes com trombose venosa profunda associada a tumor, é, muitas vezes, utilizada (Caps. 81 e 179).

Tumores cardíacos

Tumores Miocárdicos

A maioria dos tumores cardíacos primários (Tabela 60-9) é benigna. Entretanto, todos os tumores que se estendem de outros tecidos para o coração são malignos, uma vez que são lesões metastáticas.

Tabela 60-9

Tumores cardíacos

PRIMÁRIOS

Benignos

- Mixoma
- Lipoma
- Fibroma
- Rabdomioma
- Fibroelastoma

Malignos

- Sarcoma
- Mesotelioma
- Linfoma

SECUNDÁRIOS

Extensão Direta

- Câncer de pulmão
- Câncer de mama
- Tumores mediastinais

Tumores Metastáticos

- Melanoma maligno
- Leucemia
- Linfoma

Extensão Venosa

- Câncer de célula renal
- Câncer adrenal
- Câncer hepático

Epidemiologia e biopatologia

Tumores primários do coração são incomuns, com prevalência de 1 em 2.000 a 1 em 4.000 em séries de autópsia. Quase todos estes tumores são mixomas benignos, embora também ocorram fibromas, lipomas e fibroelastomas. Os rabdomiomas são vistos em crianças, especialmente com esclerose tuberosa (Cap. 417). Os raros tumores malignos primários incluem sarcomas, especialmente os angiossarcomas (Tabela 60-9). Raramente, um mesotelioma ou linfoma primário pode originar-se no coração.

Até 20% dos cânceres avançados podem comprometer o pericárdio, o epicárdio ou as câmaras cardíacas, por extensão direta do tumor primário ou por doença metastática. A extensão direta ocorre principalmente por cânceres do pulmão, mama, esôfago e mediastino. A extensão, através da veia cava inferior para o átrio direito e mesmo para o ventrículo direito, ocorre com cânceres do rim, glândula suprarrenal e fígado. A disseminação metastática é mais comum nos melanomas ou nos linfomas.

Tumores Pericárdicos

Manifestações clínicas

Os tumores pericárdicos quase sempre resultam da extensão direta de tumores por contiguidade, principalmente de pulmão e mama, que produzem um derrame pericárdico que pode progredir para tamponamento cardíaco (Cap. 77). Os pacientes em geral são assintomáticos ou minimamente sintomáticos em termos do comprometimento cardíaco até que o derrame seja muito grande, embora eles possam, muitas vezes, estar muito enfermos devido ao tumor progressivo em outra localização.

Diagnóstico

O diagnóstico, muitas vezes, de um paciente com doença maligna avançada é presumido com base na evidência de insuficiência cardíaca, hipertensão ou arritmia, e é confirmado por ecocardiografia. A diferenciação entre o comprometimento pericárdico por tumor, em comparação com pericardite pós-irradiação, depende da pericardiocentese, guiada, com frequência, por ecocardiografia e exame citológico.

Tratamento

O tamponamento cardíaco deve ser tratado com pericardiocentese de urgência, preferivelmente sob orientação ecocardiográfica ou radiológica (Cap. 77). Embora esse procedimento possa ser um salva-vidas e prover paliação de curto a médio prazo, o controle do derrame exige, muitas vezes, drenagem prolongada, administração de agentes quimioterápicos intrapericárdicos ou pericardiectomia limitada ou completa (Cap. 77). Alguns pacientes com tumores pericárdicos podem responder à quimioterapia sistêmica agressiva, mas o acúmulo recorrente de líquido é suficientemente provável para que a criação de uma janela pericárdica deva ser considerada antes da alta hospitalar.

Prognóstico

Em muitos casos, um tumor que está causando pericardite estendeu-se ou eventualmente fará isso através do espaço pericárdico e para dentro do miocárdio, de modo que nenhuma terapia tende a ter sucesso. O prognóstico é muito ruim, exceto em casos não usuais, quando o tumor responde dramaticamente à terapia sistêmica.

Tumores Intracavitários

Mixoma

Definição e epidemiologia

Um mixoma é um neoplasma polipoide benigno que se origina das células endocárdicas e é fixado no septo interatrial, em geral saliente para dentro do átrio esquerdo, mas ocasionalmente para o átrio direito e raras vezes para dentro dos ventrículos. Os mixomas são mais comuns em mulheres, especialmente entre os 30 e 60 anos, do que em homens. Esses tumores podem ser hereditários e são raramente associados a outras anormalidades sistêmicas.

Manifestações clínicas

Os mixomas são de crescimento lento e geralmente não produzem sintomas ou sinais até aumentarem de tamanho. A apresentação típica ocorre com um êmbolo tumoral, pelo qual pequenas partes do mixoma destacam-se e causam uma embolia única ou uma chuva de êmbolos.[15] Entretanto, uma grande embolia de um mixoma pode ter magnitude suficiente para obstruir uma artéria de médio tamanho. Alguns pacientes têm sintomas sistêmicos, incluindo febre, mal-estar e artralgias como parte de uma síndrome clínica que pode ser confundida com endocardite bacteriana (Cap. 76) ou uma doença colágeno-vascular. Os grandes mixomas podem prolapsar para o orifício da válvula mitral durante a diástole ou podem obstruir o fluxo sanguíneo do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo e simular estenose mitral reumática.

Diagnóstico

Um mixoma suficientemente grande para obstruir o orifício mitral pode produzir um "*plop* tumoral" quando o mixoma prolapsa e obstrui o fluxo sanguíneo durante a diástole, no mesmo momento em que o estalido de abertura da estenose mitral seria ouvido caracteristicamente. Se a obstrução for incompleta, o *plop* tumoral pode ser seguido por um ruflar diastólico. À medida que a obstrução se torna mais grave, o débito cardíaco pode cair agudamente. A ecocardiografia (Cap. 55) é, em geral, definitiva. A ecocardiografia transesofágica provê uma sensibilidade mais alta do que a ecocardiografia transtorácica.

Tratamento

A remoção cirúrgica é geralmente curativa, embora os mixomas possam ser múltiplos ou recidivar em cerca de 5% dos casos. A ecocardiografia pós--operatória de acompanhamento geralmente é recomendada. Entretanto, a frequência e a duração da triagem de acompanhamento ideais são incertas.

Outros tumores intracavitários primários

Os *fibroelastomas papilíferos* são tumores raros arborescentes que podem originar-se de uma válvula cardíaca, muitas vezes a válvula mitral, e são, geralmente, detectados incidentalmente por ecocardiografia. Entretanto, assim como os mixomas, eles podem manifestar-se com êmbolos sistêmicos ou mesmo coronarianos. A excisão cirúrgica é geralmente bem-sucedida.

Os *angiossarcomas*, que são mais frequentes em homens do que em mulheres, acometem normalmente o pericárdio e o átrio direito. Eles causam obstrução com sinais e sintomas clínicos de insuficiência cardíaca direita. Estes sarcomas geralmente não se prestam à terapia.

Extensão do tumor às cavidades cardíacas

O comprometimento direto pelo tumor através da veia cava para o átrio direito pode ser visto em carcinomas de células renais e menos comumente com cânceres de fígado e de suprarrenal. Em alguns casos, a extensão tumoral será acompanhada por coágulo aderente, e o tumor ou o coágulo pode causar obstrução ou êmbolos pulmonares (Cap. 98). Nenhum tratamento geralmente tem sucesso, e o prognóstico é nefasto.

Tumores Intramiocárdicos

Os tumores benignos no miocárdio incluem lipomas, fibromas e rabdomiomas. Os tumores malignos primários incluem sarcomas, linfomas e mesoteliomas. Os tumores metastáticos incluem melanomas, linfomas e leucemias. Os tumores podem ser clinicamente silenciosos ou podem produzir arritmias, ou mesmo comprimir as artérias coronárias, causando, desse modo, síndromes isquêmicas. Os tumores grandes podem salientar-se para dentro da câmara cardíaca e causar obstrução. As terapias não são bem-sucedidas, exceto em pacientes ocasionais cujos tumores metastáticos podem responder à quimioterapia sistêmica ou aqueles cujos tumores primários foram curados por transplante de coração.

Referência de Grau A

A1. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis: the Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1995;333:269–275.

A2. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation*. 2001;104:39–45.

A3. Cooper Jr LT, Hare JM, Tazelaar HD, et al. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *Am J Cardiol*. 2008;102:1535–1539.

A4. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350:2151–2158.

A5. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2355–2362.

A6. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation*. 2010;121:1465–1473.

Referências Gerais

1. Watkins H, Ashrafian H, Redwood C. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med*. 2011;364:1643–1656.
2. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013;381:242–255.
3. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2703–2736.
4. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2733–2779.
5. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014;35:2010–2020.

6. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34:2636–2648: 2648a-2648d.
7. Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K, et al. Diagnosis, treatment, and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression. *Circ Heart Fail*. 2013;6:15–22.
8. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:83–99.
9. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA*. 2013;309:896–908.
10. te Riele ASJM, Bhonsale A, James CA, et al. Incremental value of cardiac magnetic resonance imaging in arrhythmic risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1761–1769.
11. Chapelon-Abric C. Cardiac sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19:493–502.
12. Banypersad SM, Moon JC, Whelan C, et al. Updates in cardiac amyloidosis: a review. *J Am Heart Assoc*. 2012;1:e000364.
13. Thavendiranathan P, Dahiya A, Phelan D, et al. Isolated left ventricular non-compaction controversies in diagnostic criteria, adverse outcomes and management. *Heart*. 2013;99:681–689.
14. Sharkey SW. Takotsubo cardiomyopathy: natural history. *Heart Fail Clin*. 2013;9:123–136.
15. Gošev I, Paic F, Duric Z, et al. Cardiac myxoma the great imitators: comprehensive histopathological and molecular approach. *Int J Cardiol*. 2013;164:7–20.

No Brasil

Na literatura médica brasileira, os termos miocardiopatia e cardiomiopatia são usados indistintamente e caracterizam a condição na qual o comprometimento do músculo cardíaco é o principal responsável pelos sinais e sintomas da doença. Pela sua característica endêmica no Brasil, a doença de Chagas ainda representa um grande problema de saúde. Aproximadamente 15 milhões de pessoas estão infectadas na América Latina, causando 14.000 mortes por ano. No Brasil, com o significativo controle do vetor e a redução da transmissão por via da transfusão de sangue o número de casos diminuiu drasticamente, estimando-se que a prevalência esteja localizada entre dois e três milhões de pessoas e seis mil mortes anuais. Dependendo da localização geográfica no país, a mortalidade oscila entre 3,61 e 5,19 mortes/100.000 habitantes por ano, sendo a insuficiência cardíaca a manifestação clínica mais debilitante. Recentemente, foi desenvolvido e validado numa coorte brasileira um escore de risco de morte para pacientes com Doença de Chagas. Depois de um seguimento médio de 7,9 anos os autores identificaram seis fatores de mau prognóstico: classe funcional III ou IV (New York Heart Association), cardiomegalia na radiografia do tórax, redução da função sistólica do ventrículo esquerdo no ecocardiograma, taquicardia ventricular não sustentada na monitoração eletrocardiográfica de 24 horas (Holter), complexos QRS de baixa voltagem no ECG e sexo masculino. Os autores identificaram três grupos com índices crescentes de risco de morte em dez anos: baixo (10%), intermediário (44%) e elevado (84%), que foram posteriormente validados na população estudada.

A endomiocardiofibrose é uma doença incluída dentro do grupo das miocardiopatias restritivas e se caracteriza pelo comprometimento fibrótico do tecido endocárdico e do miocárdio adjacente, gerando prejuízo para o enchimento ventricular. A etiologia não está completamente estabelecida, embora existam alguns indícios da associação a infecções bacterianas, virais e parasitárias. A doença compromete um ou os dois ventrículos, que geralmente têm tamanho normal, ao contrário dos átrios, que são de grandes proporções. No Brasil, a doença ocorre cinco vezes mais em mulheres do que em homens e está associada a um prognóstico ruim, com sintomas predominantes de insuficiência cardíaca (IC) relacionada com o envolvimento de um ou dois ventrículos, e ocorre morte súbita ou deterioração da IC. O tratamento clínico é o mesmo que para outras causas de IC, ao passo que o tratamento cirúrgico tem por objetivo a ressecção do tecido fibrótico e a recuperação do comprometimento valvular e da geometria ventricular.

Bibliografia

Martins-Melo FR, et al. Mortality due to Chagas disease in Brazil from 1979 to 2009: trends and regional differences. *Journal of Infection in Developing Countries*. 2012;26:817–824.

Rassi Jr A, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *New England Journal of Medicine*. 2006;355:799–808.

Barretto AC, et al. Determinants of survival in endomyocardial fibrosis. *Circulation*. 1989;80:I177–I182.

Princípios de eletrofisiologia

Glenn I. Fishman

O batimento rítmico do coração reflete a atividade fortemente regulada e requintadamente integrada de numerosos complexos proteicos, que controlam o fluxo de íons através das membranas celulares, incluindo canais, transportadores, trocadores e canais das junções comunicantes (*gap junctions*).[1] O coração humano bate quase três bilhões de vezes durante uma vida normal, e mesmo breves períodos de disfunção podem levar a consequências ameaçadoras da vida. Assim, a frequência de falha da ritmicidade cardíaca é excecionalmente baixa. No entanto, síndromes herdadas, bem como doença cardíaca adquirida, podem afetar a ritmicidade cardíaca, e esses distúrbios conduzem a morbidade e mortalidade substanciais, incluindo morte cardíaca súbita (Cap. 63). Este capítulo analisa os determinantes ao nível molecular, celular e orgânico da ritmicidade cardíaca, relacionando esses princípios com os mecanismos fundamentais responsáveis por arritmias clinicamente importantes.

Conceitos básicos

A função do coração, como uma bomba altamente dinâmica, está intrinsecamente entrelaçada com a ativação elétrica, firmemente regulada, de seus cardiomiócitos constituintes. Durante cada ciclo cardíaco, um impulso elétrico, conhecido como *potencial de ação*, é gerado de forma espontânea por um número relativamente pequeno de células marca-passo, no nó sinoatrial, e então propagado para os cardiomiócitos vizinhos através de conjuntos de canais intercelulares conhecidos como junções comunicantes. Subpopulações de miócitos, dentro do coração, apresentam propriedades elétricas únicas, que refletem a especialização regional. Os miócitos dentro dos nós sinoatrial e atrioventricular produzem potenciais de ação espontâneos que refletem sua função de produção de ritmo. As células dentro da rede His-Purkinje são otimizadas para entregar rapidamente a corrente excitatória à grande massa de miocárdio ventricular, enquanto os miócitos ventriculares exibem potenciais de ação otimizados para facilitar o acoplamento excitação-contração, ou seja, para desencadear a liberação de íons cálcio do retículo sarcoplasmático e promover a formação de pontes cruzadas de actomiosina, que são subjacentes à contração cardíaca (Cap. 53). Anormalidades na eletrofisiologia cardíaca, sejam resultado de síndromes congênitas ou de doenças cardíacas adquiridas, podem levar a distúrbios na iniciação, propagação ou condução dos impulsos elétricos e, como resultado, a uma ampla variedade de síndromes arrítmicas.

Base iônica da eletrofisiologia cardíaca

O Potencial de Ação Cardíaco

O potencial de ação cardíaco (Fig. 61-1) é um registro do potencial de ação da membrana celular, V_m, no tempo. Durante cada ciclo cardíaco, os íons movem-se para dentro e para fora através da membrana celular do cardiomiócito, alterando assim o V_m. O potencial de ação cardíaco, que reflete o comportamento integrado de numerosas correntes de íons, é largamente dominado pelo movimento de íons Na^+, Ca^{+2} e K^+. Estes íons atravessam a membrana celular através de poros seletivos de íons, formados por módulos de proteínas transmembranares e proteínas acessórias. O comportamento dessas vias iônicas é altamente regulado, e a permeabilidade a íons específicos é influenciada por múltiplos fatores, os mais proeminentes dos quais são as mudanças no potencial de membrana (*i. e.*, dependente de voltagem), ligação de ligantes, segundos mensageiros tais como monofosfato cíclico de adenosina e modificações pós-tradução. A função do canal e, por extensão, o comportamento do potencial de ação são dinamicamente ajustados em resposta a fatores fisiológicos normais, em especial a frequência cardíaca. No entanto, uma série de estressores patológicos influencia a atividade do canal, incluindo síndromes adquiridas que estão associadas a hipertrofia e insuficiência cardíaca, bem como a um número crescente de doenças congênitas. Independentemente da patologia subjacente, os efeitos sobre o comportamento do potencial de ação podem desencadear atividade arrítmica.

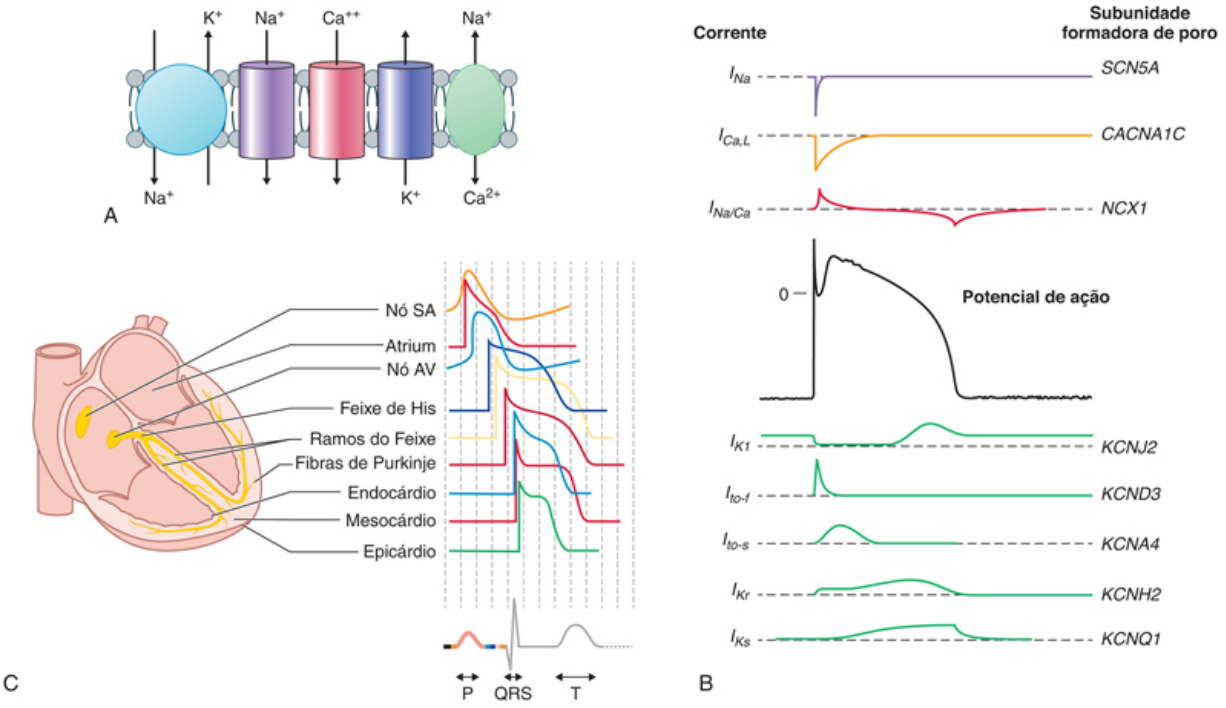

FIGURA 61-1 Canais iônicos e o potencial de ação cardíaco.
A, Canais-chave envolvidos na excitabilidade cardíaca e geração do potencial de ação cardíaco. Correntes de influxo são carreadas por canais de Na^+ (*em roxo*) e canais de Ca^{2+} (*em vermelho*). Correntes de repolarização são primariamente carreadas por canais de K^+ (*em azul*). A ATPase Na^+, K^+ é um trocador requerente de energia que bombeia K^+ para fora da célula em troca de Na^+, e é essencial para estabelecer gradientes iônicos de repouso e o potencial de membrana de repouso. **B**, Curso de tempo e magnitude relativa das correntes iônicas durante o potencial de ação cardíaco. Correntes de influxo são representadas por deflexões para baixo e correntes de efluxo, por deflexões para cima. **C**, São indicados os potenciais de ação de diferentes regiões do coração e sua relação com o eletrocardiograma de superfície. AV = atrioventricular. (Adaptada de Marbán E. Cardiac channelopathies. *Nature*. 2002;415:213-218.)

O potencial de ação cardíaco é dividido em fases, cada uma refletindo os principais movimentos iônicos que ocorrem. Em cardiomiócitos ativos, tais como miócitos ventriculares ou atriais, o *potencial de membrana de repouso* durante a diástole, ou fase 4 do potencial de ação cardíaco, é determinado pelos gradientes iônicos e de carga de base que existem através das membranas do sarcolema. Esses gradientes são gerados por bombas e transportadores, o mais importante dos quais é a ATPase Na^+, K^+. Esta bomba eletrogênica requerente de energia, que é o alvo principal de compostos semelhantes à ouabaína, como a digoxina, realiza a extrusão de três íons de Na^+ do compartimento intracelular, em troca de dois íons K^+, resultando assim em gradientes com direções opostas de íons Na^+ (exterior > interior) e íons K^+ (interior > exterior). Em condições de repouso, um subconjunto de canais da membrana altamente permeáveis ao K^+ é aberto, mas aqueles que permitem a passagem de outros íons como Na^+ ou Ca^{2+} são apenas minimamente permeáveis. Como consequência, o gradiente de concentração promove o movimento de íons potássio do interior para o exterior da célula, até que o excesso resultante de cargas negativas dentro da célula equilibre as forças de difusão e seja atingido um equilíbrio eletroquímico. O potencial de equilíbrio para um dado íon é calculado pela *equação de Nernst*, onde E_{eq} é o potencial de equilíbrio, R é a constante universal dos gases, T é a temperatura absoluta, z é a valência de espécies iônicas e F é a constante de Faraday:

$$E_{eq} = \frac{RT}{zF} In\left(\frac{[X]_{fora}}{[X]_{dentro}}\right)$$

Se a membrana celular *apenas* fosse permeável aos íons K^+, nas concentrações medidas de K^+ intracelular e extracelular, o potencial de membrana de repouso seria de aproximadamente −100 mV. No entanto, devido à permeabilidade leve, mas mensurável, para outras espécies iônicas, que apresentam potenciais de Nerst menos negativos do que para o K^+, o potencial de membrana real em repouso em um cardiomiócito ventricular típico é de cerca de −85 mV.

Quando as células cardíacas são despolarizadas ao seu limiar excitatório, um potencial de ação é desencadeado por uma série de mudanças altamente reguladas, dependentes do tempo, nas condutâncias iônicas (Fig. 61-1B). A corrente rápida de sódio é ativada e rapidamente despolariza a membrana durante a fase 0 do potencial de ação. A corrente de sódio é

inativada no pico da despolarização, que é de aproximadamente +40 mV. O aumento no V_m durante a fase 0 ativa várias correntes dependentes de voltagem adicionais. Uma corrente de efluxo transitória de potássio, ou I_{to}, repolariza parcialmente a célula, produzindo assim um pequeno entalhe no potencial de ação, denotado como fase 1. O aumento no V_m durante a fase 0 também ativa, embora mais lentamente, a corrente de influxo de cálcio tipo L, $I_{Ca\text{-}L}$. É esse gatilho para o Ca^{2+} que é responsável pela liberação induzida pelo Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático e é integral ao processo de acoplamento excitação-contração (Cap. 53). A corrente de influxo de Ca^{2+} é equilibrada por várias correntes de efluxo repolarizantes, incluindo o componente rápido da corrente de potássio retificadora retardada I_{Kr}, o componente lento da corrente de potássio retificadora retardada I_{Ks}, e o trocador eletrogênico Na^{+}-Ca^{+2}, resultando assim em um platô no potencial de ação, conhecido como fase 2. Quando as correntes de efluxo de potássio aumentam e as correntes de cálcio diminuem no final da fase 2, o potencial de ação progride para a fase 3, que é a fase de repolarização rápida. A corrente de influxo retificadora de potássio I_{K1} contribui significativamente para essa fase final da repolarização e traz o potencial de ação de volta ao seu potencial de membrana de repouso, ou fase 4, momento em que a célula está preparada para mais um potencial de ação.

Os registros de potencial de ação dos cardiomiócitos atriais e das células do sistema His-Purkinje são qualitativamente semelhantes aos descritos anteriormente, mas com algumas diferenças notáveis que refletem principalmente a expressão diferencial de correntes repolarizantes de potássio que tendem a abreviar (no caso de células atriais) ou prolongar (para as células de Purkinje) a duração do potencial de ação (Fig. 61-1C).

As populações relativamente pequenas de células do nó sinoatrial (NSA) e nó atrioventricular (NAV) expressam complementos únicos das correntes iônicas, que são responsáveis pela despolarização espontânea durante a fase 4 e pelo desencadeamento dos potenciais de ação. As células marca-passo expressam substancialmente menos I_{K1} comparativamente aos miócitos ventriculares, e em consequência disso o seu V_m mínimo é de −65 mV e elas não repolarizam na mesma medida que os cardiomiócitos ventriculares ativos. Além do mais, as células marca-passo exibem o que é conhecido por corrente *funny*, I_f, que é ativada pela *hiper*polarização e carreada pelo sódio. A ativação da I_f durante a fase 4 despolariza lentamente a membrana celular. Em adição, um relógio de cálcio subsarcolemal contribui para a despolarização através da liberação espontânea e rítmica de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático, um processo que é ligado ao tempo de voltagem através da atividade da corrente trocadora de sódio-cálcio, I_{NCX}. Na medida em que existe I_{Na} rápido de influxo expresso nas células nodais, o potencial de ação desencadeado por esta fase 4 de despolarização espontânea é devido à ação das correntes de cálcio carreadas por $I_{Ca,L}$ e $I_{Ca,T}$. A magnitude de I_f e I_{Ca}, e logo a inclinação da fase 4 de despolarização, bem como a velocidade de movimento ascendente do potencial de ação nas células marca-passo, são aumentadas pela estimulação adrenérgica, que produz uma resposta cronotrópica.

Graças à considerável heterogeneidade regional na densidade de correntes iônicas individuais, mesmo dentro de compartimentos distintos do coração, como o miocárdio ventricular, nem todos os potenciais de ação ventriculares são idênticos (ver Fig. 61-1C). Grande parte dessa heterogeneidade se deve a diferenças na magnitude de várias correntes de repolarização de K^{+}. Por exemplo, embora o acoplamento eletrotônico através dos canais das junções comunicantes atenue essa heterogeneidade intrínseca, os potenciais de ação registrados das células epicárdicas, mesocárdicas e endocárdicas demonstram diferenças substâncias na morfologia, tanto em repouso quanto especialmente em resposta a estímulos provocantes, como mudanças na frequência ou agentes farmacológicos. Além disso, a morfologia do potencial de ação não é estática; varia em resposta a alterações no estado fisiológico. A *adaptação da duração do potencial de ação*, que reflete o encurtamento normal do potencial de ação observado durante o aumento da frequência cardíaca, fornece um mecanismo para preservar o tempo adequado ao enchimento ventricular, durante a diástole. O encurtamento da duração do potencial de ação neste cenário é devido a um aumento líquido nas correntes de repolarização, principalmente de I_{Ks} aumentado e I_{NaCa} em modo reverso. Essa adaptação é regulada, pelo menos em parte, pela cinética de ativação e inativação dos canais que são responsáveis por essas correntes, bem como pela sua modulação por várias cascatas de sinalização, tais como aquelas reguladas pelo sistema nervoso autônomo. No entanto, a regulação mal-adaptativa das correntes iônicas é uma manifestação frequente de formas adquiridas de doença cardíaca,[2] e este *remodelamento elétrico patológico* pode amplificar heterogeneidades intrínsecas na eletrofisiologia cardíaca e formar um substrato que promove o comportamento arrítmico.

Propagação de Impulso

No coração intacto, os potenciais de ação não somente devem ser gerados, mas também propagados de célula a célula, como uma onda de excitação por todo o miocárdio atrial e ventricular. Para uma propagação bem-sucedida, a célula a montante excitada deve fornecer carga suficiente para trazer o potencial de membrana, V_m, de células a jusante, até o seu potencial de limiar de excitação. Junções comunicantes, que compõem conjuntos de canais intercelulares, fornecem a base estrutural para este fluxo eletrotônico de corrente de célula a célula. Para a propagação ser bem-sucedida, a proporção da carga gerada para a carga consumida durante o ciclo de excitação, conhecido como *fator de segurança*, deve ser superior a 1.

Ao contrário dos nervos, a duração do potencial de ação dos cardiomiócitos é bastante longa, na ordem dos 200 ms. Essa duração mais longa do potencial de ação é necessária para que cada miócito tenha tempo suficiente para a contração e relaxamento antes do próximo batimento cardíaco. Impulsos que chegam muito cedo no ciclo cardíaco não irão produzir

potenciais de ação normais. Se o impulso ocorre durante a fase de movimento ascendente ou de platô (fases 0 a 2), os canais de sódio não terão tido tempo suficiente para recuperar da inativação rápida, e a célula exibe *refratariedade absoluta*. Se o impulso ocorre um pouco mais tarde, durante a fase 3 do potencial de ação, um estímulo supranormal é necessário para superar as correntes de potássio que permanecem ativas durante a parte terminal do potencial de ação, um fenômeno conhecido como *refratariedade relativa*. Além disso, porque nem todos os canais de sódio terão recuperado da inativação, a frequência de aumento da voltagem durante a fase 0 do batimento prematuro pode estar diminuída.

Bases moleculares da eletrofisiologia cardíaca

As correntes individuais que são responsáveis pela excitabilidade cardíaca refletem o comportamento integrado de vários complexos proteicos, que são montados em canais, transportadores e trocadores específicos de íons.[3] Ao nível molecular, os canais iônicos compreendem várias subunidades de glicoproteínas, incluindo uma importante formadora de poro, ou subunidade α, e uma ou várias proteínas acessórias (E-Fig. 61-1). A última influencia um conjunto de propriedades do canal, incluindo o tráfico da subunidade principal para a membrana sarcolemal, bem como regulação de propriedades biofísicas de canal, isto é, a abertura e fechamento do canal em resposta a vários fatores, tais como tensão de membrana, ligantes, estímulos mecânicos, segundos mensageiros ou modificações pós-tradução.

Canais de Sódio

Canais de sódio dependentes de voltagem são responsáveis pela ativação e propagação do potencial de ação cardíaco. Não surpreendentemente, as síndromes adquiridas e herdadas que afetam a função dos canais de sódio dependentes de voltagem são responsáveis por uma ampla gama de fenótipos arrítmicos. Os canais de sódio cardíacos ativam-se de forma extremamente rápida, dentro de 1 ms, e começam a inativar-se quase completamente dentro de vários milissegundos. Uma parte muito reduzida dos canais que permanecem ativos por várias centenas de milissegundos resulta na corrente de Na^+ persistente ou tardia, I_{NaL}.

O canal cardíaco de sódio mais abundante é composto por uma subunidade α formadora de poro, conhecida por $Na_V1.5$, e várias outras subunidades pequenas acessórias, ou subunidades β, designadas $Na_V\beta1$ a 4. A subunidade α é uma proteína de aproximadamente 260 kD, que consiste em quatro domínios homólogos, cada um composto por seis segmentos transmembranares. Trabalho experimental substancial identificou as principais regiões da proteína que regulam as propriedades do canal, incluindo a dependência de voltagem, ativação e inativação, bem como os locais de ligação de agentes farmacológicos, tais como anestésicos locais, medicamentos antiarrítmicos e neurotoxinas. As subunidades β são proteínas transmembranares unipasso que se associam com o $Na_V1.5$ através do seu domínio imunoglobulina extracelular. Elas servem para aumentar a entrega da subunidade α à membrana sarcolemal e para influenciar a função do canal. As subunidades β também melhoram a localização subcelular do canal e as suas interações com vários adaptadores, moléculas sinalizadoras e proteínas do citoesqueleto. Em adição ao $Na_V1.5$, várias subunidades α "neuronais" são expressas em níveis baixos no coração e provavelmente contribuem para a heterogeneidade regional na função do canal de sódio. Mutações no $Na_V1.5$, em subunidades β específicas e em várias proteínas reguladoras de interação e de suporte podem influenciar o comportamento da corrente de sódio no coração e, assim, produzir uma gama de síndromes arrítmicas, incluindo síndrome do QT longo tipo 3 (LQT3) e síndrome de Brugada (Cap. 65).[4]

A corrente I_f contribui para a fase 4 de despolarização nas células marca-passo e é um reflexo da atividade dos canais disparados por nucleotídeos cíclicos ativados por hiperpolarização, ou *HCN*. Os canais completos são compostos por dímeros de proteínas *HCN*, cada qual com seis domínios transmembranares. *HCN4* e *HCN1* são as isoformas predominantes encontradas nos nós, ao passo que o *HCN2* é encontrado em todo o sistema de condução. A ligação do monofosfato cíclico de adenosina, um segundo mensageiro-chave na cascata de sinalização adrenérgica, ao terminal carboxila do canal, altera positivamente a ativação, aumentando desse modo a inclinação da fase 4 de despolarização e vinculando o tônus autonômico à frequência cardíaca.

Canais de Cálcio

Canais de cálcio dependentes de voltagem são importantes para gerar potencial de ação nos nós sinoatrial e atrioventricular e para o acoplamento excitação-contração em virtualmente todos os cardiomiócitos contráteis. As formas dominantes, expressas no coração, são canais de cálcio tipo L (grandes e de longa duração) e tipo T (pequenos e transitórios), ambos os quais incluem subunidades α formadoras de poro, semelhantes na estrutura geral à dos canais de sódio dependentes de voltagem.

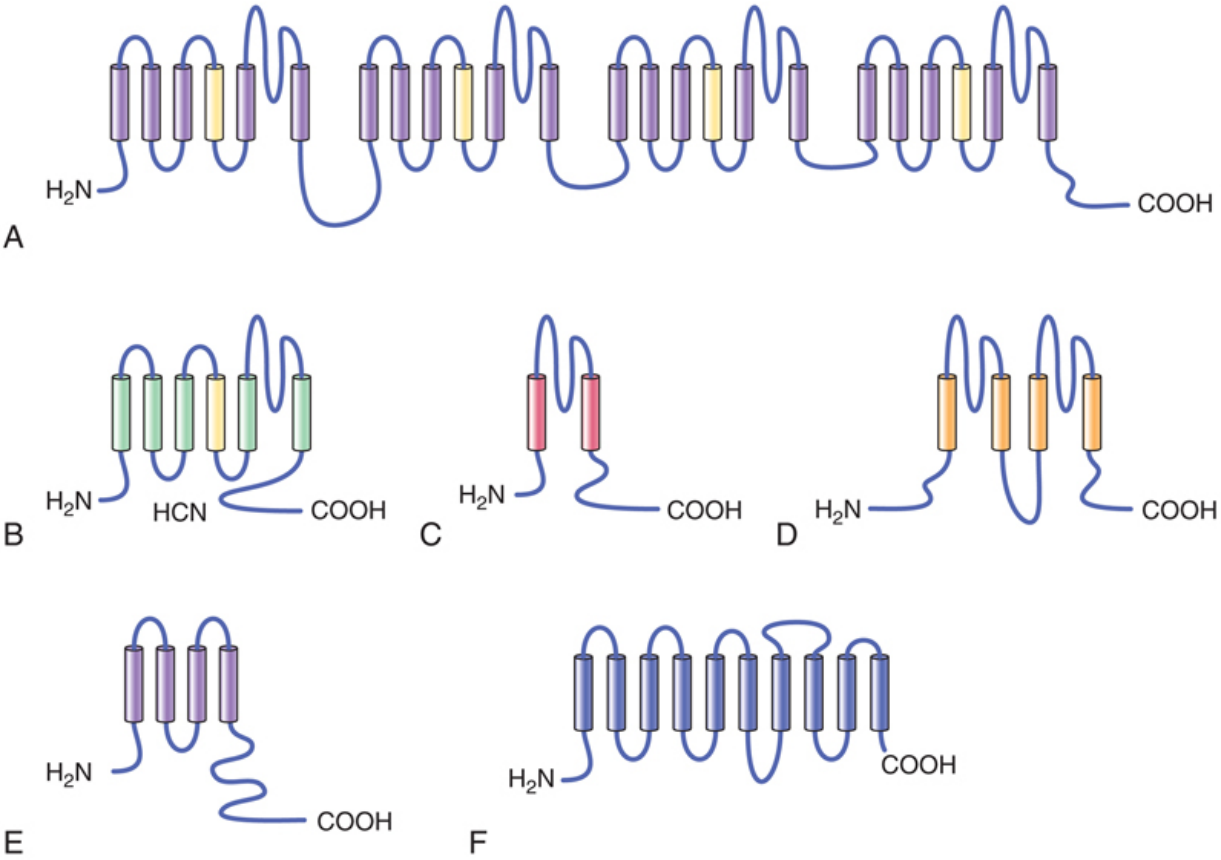

E-FIGURA 61-1 Estrutura das subunidades formadoras de poros de canais iônicos expressos no coração.
Os barris individuais representam domínios transmembrana. Em todos os casos, os domínios de amino e carboxi-terminal residem no interior do compartimento citoplasmático. **A,** Canais de sódio e cálcio dependentes de voltagem. **B,** Canal de potássio dependente de voltagem. **C,** Canal de potássio de retificação interna. **D,** Canal de potássio com domínio de dois poros. **E,** Canal de junção comunicante. **F,** Adenosina trifosfatase de sódio-potássio.

Os canais de Ca^{2+} tipo L são constituídos por uma subunidade α_1, uma subunidade β acessória ligada não covalentemente ($Ca_V\beta 1$-4), e uma subunidade α_2-δ alternativamente ligada (*spliced*), que sofre processamento pós-tradução através da clivagem e formação de ligações dissulfeto. A subunidade α_1 dominante no coração é a $Ca_V1.2$, ao passo que a $Ca_V1.3$ é restrita principalmente às células nodais e atriais. Ambas as subunidades α_1 são ligadas (*spliced*) alternativamente, para produzir variantes que são reguladas de forma única.

Os canais de cálcio tipo T relacionados também são encontrados no coração, mas demonstram propriedades biofísicas distintas, comparativamente aos canais Ca^{2+} tipo L; eles ativam-se em voltagens mais negativas (−70 mV) e inativam-se mais rapidamente. A principal isoforma expressa no coração é a $Ca_V3.1$ cardíaca e, em menor extensão, $Ca_V3.2$. Estes canais são normalmente restritos aos nós, células de Purkinje e miócitos atriais. Nas células marca-passo, as correntes tipo T contribuem para a fase 4 despolarizante. Mutações nas subunidades do canal de Ca^{2+} também são responsáveis por um número de síndromes arrítmicas, incluindo síndrome de Timothy (LQT8) e um subconjunto de indivíduos com síndrome de Brugada.

Canais de Potássio

Várias classes de canais de potássio são expressas no coração, onde contribuem para a repolarização e manutenção do potencial de membrana de repouso. A expressão heterogênea dos canais de potássio, em diferentes regiões e tipos celulares, é em grande parte responsável pelas morfologias variáveis do potencial de ação que são observadas. Tais como com os canais de sódio e cálcio, os canais de potássio são formados pela montagem de subunidades formadoras de poros, juntamente com várias subunidades β acessórias. No entanto, as subunidades α dos canais de potássio incluem entre dois e seis domínios transmembranares, e o canal completo é formado como um dímero ou tetrâmero, dependendo da subfamília específica. A desregulação da expressão e função dos canais de potássio é bastante comum em muitas formas adquiridas de doença cardíaca. A perda resultante das correntes de repolarização leva ao prolongamento da duração do potencial de ação e a síndrome do QT longo adquirida. Além disso, mutações hereditárias que diminuam as correntes de potássio são responsáveis por várias formas de síndrome do QT longo herdada.

Canais de potássio dependentes de voltagem, ou canais *Kv*, são ativados pela despolarização da membrana. Várias classes de canais *Kv* foram identificadas no coração. As subunidades α são proteínas com seis domínios transmembranares. Ao contrário dos canais de sódio e cálcio, os canais de potássio funcionais são formados pela montagem de quatro dessas

subunidades e várias subunidades β. A corrente de efluxo transitória é constituída por dois componentes, $I_{to,rápido}$ e $I_{to,lento}$; ambos são rapidamente ativados e contribuem para a fase 1 do potencial de ação cardíaco, mas diferem na sua cinética de recuperação. $I_{to,rápido}$ é particularmente proeminente na camada epicárdica dos ventrículos, especialmente no ventrículo direito. Pensa-se que essa expressão diferencial contribua para a patologia das síndromes de onda J, incluindo a síndrome de Brugada.

As outras principais classes de canais de potássio dependentes de voltagem no coração são responsáveis pelas correntes retificadoras retardadas, classificadas como correntes I_K. Estes canais incluem I_{Kur}, de ativação ultrarrápida, que é restrita aos miócitos atriais, e as correntes retificadoras retardadas, I_{Kr} e I_{Ks}, ambas as quais contribuem para a fase 3 de repolarização do potencial de ação cardíaco. *A* I_{Kr} é rapidamente ativada e inativada, demonstrando forte retificação de influxo; ou seja, a corrente move-se mais facilmente (mas não de forma exclusiva) na direção interna do que na direção externa, embora seja a corrente de efluxo a fisiologicamente relevante. I_{Ks} ativa-se lentamente e não demonstra retificação de influxo. Ambas as correntes também mostram acentuada heterogeneidade regional. Vários medicamentos cardíacos e não cardíacos, bem como síndromes hereditárias que reduzem a magnitude destas correntes (particularmente I_{Kr}), resultam no prolongamento da duração do potencial de ação e em síndrome do QT longo adquirida ou hereditária.

A segunda classe importante de correntes de potássio no coração são as correntes *Kir*, carreadas por canais de potássio retificadores por influxo. *A* I_{K1} é observada tanto nos cardiomiócitos atriais como nos ventriculares. A condutância através destes canais é alta em potenciais de membrana negativos, e logo esta corrente é crítica para a repolarização terminal (fase 3) e para definir o potencial de membrana de repouso (fase 4). Outra corrente de potássio retificadora por influxo é carreada pelos canais I_{KATP}. O canal completo inclui não só a subunidade formadora de poro, mas também subunidades *SUR* auxiliares, que são alvos para a inibição de canal pela classe de fármacos sulfonilureia. Uma vez que as correntes I_{KATP} são inibidas pelo trifosfato de adenosina intracelular, elas são ativadas no contexto de isquemia. A corrente externa aumentada encurta a duração do potencial de ação e abrevia a sístole, diminuindo assim os requisitos energéticos. Dessa forma, os canais I_{KATP} fornecem uma ligação entre o estado metabólico e a excitabilidade da membrana. De modo importante, o encurtamento da duração do potencial de ação resultante diminui a refratariedade, o que pode aumentar o risco de arritmias reentrantes. A última principal classe de retificadores por influxo inclui os canais de potássio ativados por acetilcolina e adenosina, que são codificados por $K_{ir}3.1$ e $K_{ir}3.4$. Esses canais, que são enriquecidos em cardiomiócitos nodais e atriais, são ativados quando ligantes se ligam aos receptores muscarínicos ou purinérgicos acoplados à proteína G, o que facilita o desacoplamento da $G_{\beta\gamma}$ da G_{α} e a ativação dos canais K_{ir} pela $G_{\beta\gamma}$ liberada.

Canais das Junções Comunicantes

Os canais das junções comunicantes, que são responsáveis pelo acoplamento eletrotônico de cardiomiócitos, são essenciais para a propagação do impulso normal através do miocárdio. Os canais são formados por montagem hexamérica de monômeros de conexina, cada um dos quais é uma proteína com quatro domínios transmembranares. A conexina 43 é a isoforma dominante expressa no miocárdio ventricular e atrial, ao passo que a conexina 40 também é abundantemente expressa no átrio. Os nós expressam quantidades variáveis de conexina 45 e conexina 30.2, e os feixes dos ramos e fibras de Purkinje expressam níveis significativos de conexina 40. As junções comunicantes nos nós integram a frequência intrínseca de batimento de cada célula nodal em uma única unidade funcional. Anormalidades na expressão e função de conexina, um processo conhecido por remodelamento patológico de junção comunicante, são observadas no miocárdio atrial e ventricular em muitas formas adquiridas da doença cardíaca. O remodelamento contribui para a propagação de impulsos aberrantes e predispõem a comportamento arrítmico. Além disso, mutações germinativas ou somáticas nos genes da conexina cardíaca estão associadas a síndromes arrítmicas, especialmente fibrilação atrial.

Mecanismos de arritmogênese

As arritmias cardíacas, que são distúrbios na frequência e ritmo do batimento cardíaco, são um reflexo da formação ou condução anormal do impulso. Uma vez que os cardiomiócitos residem dentro de um complexo ambiente multicelular e estão eletronicamente acoplados por canais de junções comunicantes, as síndromes arrítmicas refletem sempre uma interação complexa de propriedades individuais ou *celulares autônomas* dentro de uma rede multicelular.[5] A maioria das arritmias clinicamente importantes surge no cenário de doença cardíaca adquirida, no qual o *remodelamento elétrico patológico* resultante da desregulação na expressão ou função de canal iônico acompanha o *remodelamento estrutural*. No entanto, muitas síndromes arrítmicas resultam de, ou são exacerbadas por, variações genéticas, incluindo alterações causadoras de doença em regiões codificantes que afetam diretamente as funções das proteínas, que regulam a eletrofisiologia cardíaca, bem como variantes de sequências em regiões do genoma reguladoras ou outras não codificantes, que parecem regular o comportamento de tradução e de pós-tradução.

Distúrbios da Formação de Impulso

No coração saudável, o nó sinusal, que está localizado na junção do átrio direito e da veia cava superior, é o marca-passo predominante. Marca-passos secundários, com ritmos de batida intrinsecamente inferiores, são encontrados mais a jusante no sistema de condução especializado dentro do nó atrioventricular e sistema His-Purkinje. O ritmo de disparo das células

marca-passo é regulado primariamente pelo tônus simpático: a estimulação simpática aumenta a inclinação da fase 4 de despolarização, ao passo que a estimulação parassimpática diminui a inclinação, por aumento das correntes de repolarização. A supressão nodal pode resultar de agentes farmacológicos, tais como bloqueadores β-adrenérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio ou digitálicos, bem como de doenças fibróticas. Além disso, mutações em diversos genes que afetam o tempo de voltagem (*SCN5A* e *HCN4*), o tempo de cálcio (*RYR2* e *CASQ2*) ou ambos (*ANKB*) podem causar disfunção familiar do nó sinusal.

Por outro lado, sob condições patológicas, as células do miocárdio fora do sistema especializado de condução podem apresentar atividade espontânea, um fenômeno denominado *automaticidade anormal*. A automaticidade anormal é observada mais frequentemente com isquemia ou reperfusão, nas quais potenciais diastólicos máximos são reduzidos a aproximadamente −60 mV a −50 mV, um nível no qual os canais de Na^+ ou Ca^{2+} podem alcançar seu limiar de ativação e desencadear potenciais de ação.

Pós-despolarizações e Atividade Deflagrada

Durante a repolarização cardíaca, uma série de correntes de influxo e efluxo é ativada, e pequenas alterações na condutância de canais individuais podem alterar marcadamente a trajetória da repolarização. *Pós-despolarizações*, que são oscilações anormais no potencial de membrana, ocorrem durante (pós-despolarizações precoces) ou após (pós-despolarizações tardias) um potencial de ação. As pós-despolarizações de magnitude suficiente para evocar potenciais de ação produzem atividade deflagrada. As pós-despolarizações precoces são quase sempre observadas no cenário de prolongamento anormal da duração do potencial de ação, que fornece tempo suficiente para *re*ativação de canais de Ca^{2+} tipo L durante a fase de platô do potencial de ação. Assim, síndromes congênitas, bem como bradicardia, hipocalemia, hipomagnesemia, medicamentos antiarrítmicos e muitos fármacos antiagregantes, estão associadas com prolongamento do QT e promovem pós-despolarizações precoces. Por outro lado, a estimulação rápida e fármacos que diminuam a duração do potencial de ação tendem a suprimir a pós-despolarização precoce. Pós-despolarizações precoces, no cenário de prolongamento da duração do potencial de ação, frequentemente desencadeiam *torsades de pointes* (Cap. 65), uma taquicardia ventricular polimórfica, especialmente quando existe maior dispersão da repolarização. Pós-despolarizações tardias, em contraste, são muitas vezes o resultado da sobrecarga de Ca^{2+} intracelular e são normalmente observadas no contexto de excesso de catecolaminas, isquemia, concentrações tóxicas de agentes semelhantes a digitálicos e algumas síndromes congênitas, incluindo taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. A carga excessiva de Ca^{2+} ativa o trocador eletrogênico Na^+-Ca^{2+}, produzindo uma corrente despolarizante transitória, I_{TI}.

Distúrbios da Condução de Impulso

Durante cada ciclo cardíaco, os impulsos devem ser gerados em células marca-passo dentro do nó sinusal, e uma onda de excitação deve ser propagada através dos átrios, viajar pelo sistema especializado de condução (incluindo o nó atrioventricular e a rede His-Purkinje) e depois ativar o miocárdio ventricular. Processos que diminuem o acoplamento intercelular, como fibrose ou calcificação do sistema especializado de condução, podem diminuir o fator de segurança para a condução e produzir vários graus de bloqueio cardíaco. Defeitos herdados na condução têm sido observados com mutações nas subunidades do canal de sódio *SCN5A* e *SCN1B*, que afetam a fase 0 do potencial de ação cardíaco; na *KCNJ2*, que afeta a repolarização terminal e o potencial de membrana em repouso; e numa série de distúrbios do desenvolvimento que afetam o sistema de condução cardíaca, tais como a síndrome de Holt-Oram, distrofia muscular de Emery-Dreifuss e distrofia miotônica tipo 1. Também podem ser observados bloqueios de condução com o remodelamento elétrico secundário que está associado a doença cardíaca estrutural e a muitos fármacos cardioativos.

Reentrada

A reentrada é considerada o mecanismo mais comum responsável por arritmias cardíacas clinicamente significativas, incluindo ambos os distúrbios, supraventriculares e ventriculares. Fundamentalmente, a reentrada envolve ondas de excitação autoperpetuadas, que circulam em torno de um obstáculo não excitável. Dependendo do número de ondas reentrantes dentro de um tecido (um ou múltiplos), do seu tamanho e da sua estabilidade espacial, a superfície do eletrocardiograma pode revelar um ritmo relativamente organizado, tal como *flutter* atrial ou taquicardia ventricular monomórfica, ou um ritmo aparentemente desorganizado, tal como fibrilação atrial ou taquicardia ventricular polimórfica. Normalmente, a reentrada requer a presença de bloqueios unidirecionais dentro de uma via de condução "rápida" em torno de um obstáculo, combinada com a recirculação do impulso de uma segunda via "lenta" na direção retrógrada, como pode ser o caso na bifurcação da junção Purkinje-ventricular ou ao redor de tecido cicatricial de um infarto do miocárdio curado (Fig. 61-2). No entanto, o "obstáculo" pode também ser o miocárdio viável que não é excitável devido às suas propriedades eletrofisiológicas intrínsecas, como o desacoplamento celular ou refratariedade, um fenômeno conhecido como *bloqueio funcional*. Uma vez que a refratariedade é criticamente dependente da duração do potencial de ação, áreas de miocárdio com prolongamento da duração do potencial de ação podem formar um substrato adequado para a reentrada funcional.

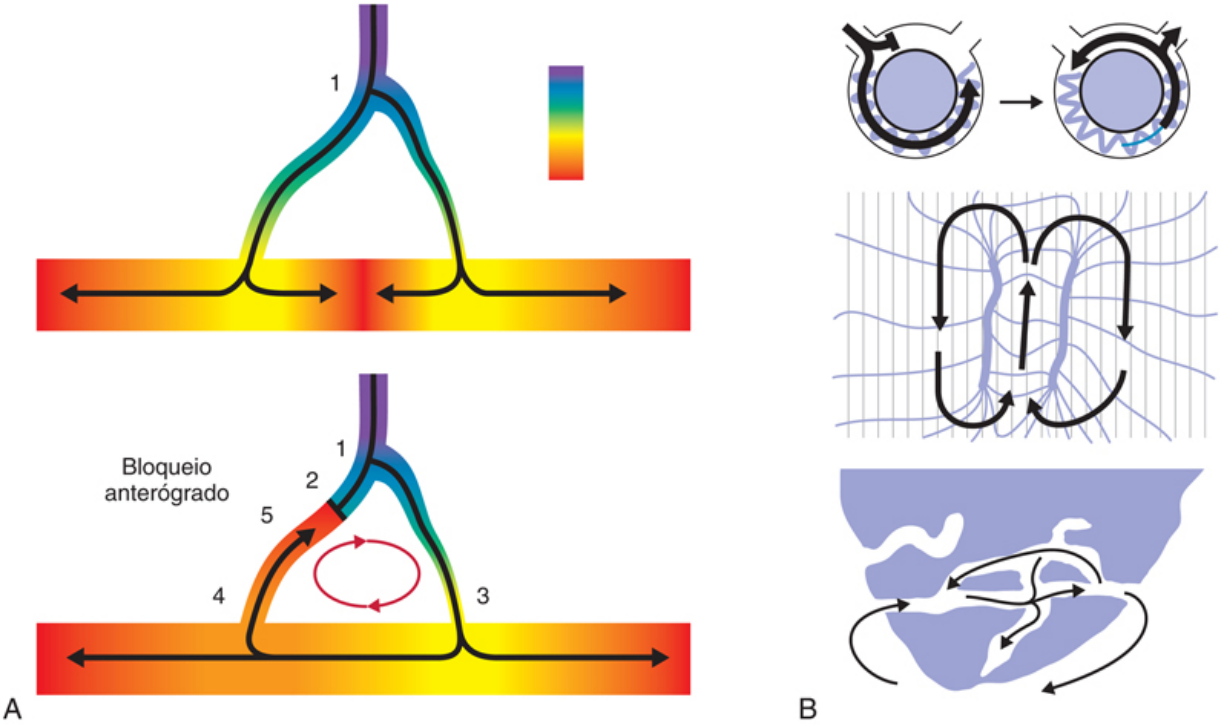

FIGURA 61-2 Arritmias cardíacas reentrantes.
A, Reentrada na junção Purkinje-ventricular. *Painel superior*: Normalmente um impulso se propaga ao longo de uma fibra de Purkinje e se divide em duas vias (1), e juntos eles ativam o miocárdio ventricular subjacente. *Painel inferior*: O impulso se propaga ao longo do caminho certo (3), mas é bloqueado dentro da via esquerda (2). O impulso original viaja dentro do miocárdio ventricular, reentra na via esquerda no sentido retrógrado (4) e se propaga com êxito através da área com bloqueio (5). A propagação contínua durante todo este circuito (*círculo vermelho*) iria produzir taquicardia ventricular reentrante. **B**, Reentrada associada a cicatriz do miocárdio. *Painel superior*: Diagrama que representa um único circuito de reentrada, que se inicia com bloqueio unidirecional. O comprimento do circuito deve ser maior do que o período refratário mais longo no circuito. *Painel médio*: Uma figura "8", em que a reentrada é estabelecida devido à dispersão de refratariedade durante a taquicardia. *Painel inferior*: Circuito anatômico labiríntico, criado por vertentes de miocárdio viável dentro da cicatriz, com potencial para múltiplos circuitos de reentrada. (A imagem à direita é reproduzida de Benito B, Josephson ME. Ventricular tachycardia in coronary artery disease. *Rev Esp Cardiol [Engl Ed]*.2012;65:939-955.)

Heterogeneidade na duração do potencial de ação e a concomitante *dispersão da refratariedade* também desempenham papéis essenciais na manutenção do comportamento de arritmias, em especial através de um fenômeno conhecido como *reentrada de fase 2*. Esse termo se refere ao fluxo de corrente, durante a fase 2 do potencial de ação cardíaco, de uma célula despolarizada para as células vizinhas, que são mais completamente repolarizadas e não refratárias à reexcitação. Este princípio é mais bem caracterizado nas síndromes de onda J, particularmente na síndrome de Brugada, na qual a perda de função das correntes de influxo (I_{Na} ou I_{Ca}) ou ganho de função de corrente de efluxo (I_{to}, $I_{K\text{-}ATP}$) causam perda da cúpula do potencial de ação durante a fase 2 e um potencial de ação de duração abreviada em um subconjunto de cardiomiócitos. A corrente pode, então, fluir de células vizinhas para essas células, nas quais a cúpula do potencial de ação é mantida, causando assim reexcitação local, uma extrassistolia estreitamente acoplada e o início da reentrada. Na síndrome de Brugada, pensa-se que este processo surja no trato de saída do ventrículo direito, onde a densidade transitória de corrente externa é significativamente maior no epicárdio em comparação com o endocárdio (Fig. 61-3).

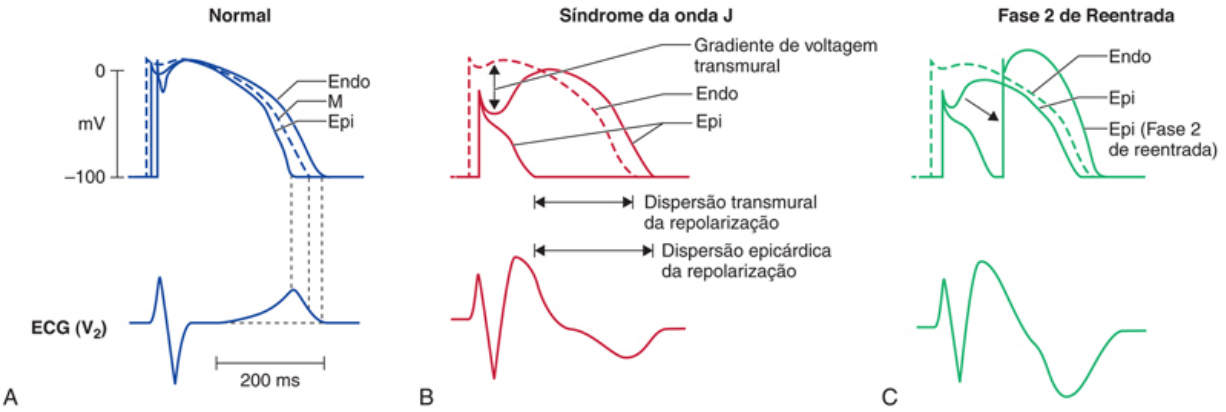

FIGURA 61-3 Bases celulares para síndromes de onda J e reentrada de fase 2.
Em condições normais, o segmento ST é isoelétrico graças à ausência de gradientes de voltagem transmural ao nível do platô do potencial de ação. Acentuação do entalhe da fase 1 sob condições fisiopatológicas, como perda de função de I_{Na} ou ganho de função de I_{to}, leva à perda da cúpula do potencial de ação em alguns locais epicárdicos, mas não em outros, produzindo mudanças nas ondas ST e T, normalmente observadas na síndrome de Brugada. A perda da cúpula do potencial de ação no epicárdio, mas não no endocárdio, resulta no desenvolvimento de uma dispersão transmural acentuada da repolarização e condução da cúpula do potencial de ação, de locais em que é mantida para locais em que é perdida, causando assim reexcitação local através de um mecanismo de reentrada de fase 2.(Modificada de Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, et al. Brugada syndrome: from cell to bedside. *Curr Probl Cardiol.* 2005;30:9-54.)

Resumo

Os conceitos de eletrofisiologia cardíaca, incluindo a origem do potencial de ação, as bases moleculares da excitabilidade cardíaca e os mecanismos que são responsáveis por ritmos cardíacos anormais, fornecem uma base para a compreensão e identificação de arritmias clinicamente relevantes. O conhecimento sobre a base biofísica das síndromes congênitas arrítmicas e sobre a remodelação patológica observada nas síndromes arrítmicas adquiridas já resultaram em várias novas terapias-alvo, informadas pela expressão, função e regulação de canais iônicos.

Referências Gerais

1. Park DS, Fishman GI. The cardiac conduction system. *Circulation*. 2011;123:904–915.
2. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2335–2345.
3. Webster G, Berul CI. An update on channelopathies: from mechanisms to management. *Circulation*. 2013;127:126–140.
4. George Jr AL. Molecular and genetic basis of sudden cardiac death. *J Clin Invest*. 2013;123:75–83.
5. Roberts BN, Yang PC, Behrens SB, et al. Computational approaches to understand cardiac electrophysiology and arrhythmias. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;303:H766–H783.

Abordagem ao paciente com suspeita de arritmia

Jeffrey E. Olgin

Manifestações clínicas

Os pacientes com suspeita de arritmia podem se apresentar de diversas maneiras. Os sintomas típicos incluem palpitações, síncope e pré-síncope (tontura). Ocasionalmente, as arritmias podem manifestar-se mais sutilmente sob a forma de intolerância ao exercício, letargia, queixas vagas de mal-estar ou, absolutamente, sem nenhum sintoma. Em contraposição, as arritmias ocasionalmente se manifestam sob a forma de morte súbita cardíaca (parada cardíaca) (Cap. 63). O diagnóstico diferencial específico, prognóstico e tratamento dos sintomas são determinados pela gravidade destes (*i. e.*, se eles resultam em síncope) e se o paciente tem cardiopatia estrutural subjacente. Em geral, a probabilidade de arritmia ameaçadora à vida, como taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular, em um paciente com sintomas de palpitações ou síncope é significativamente maior em um paciente que tenha cardiopatia estrutural. Portanto, determinar se o paciente tem cardiopatia estrutural constitui um passo-chave no diagnóstico e prognóstico dos pacientes com suspeita de arritmia.

Palpitações

Palpitações, definidas como a percepção de batimentos cardíacos irregulares ou rápidos, devem-se mais comumente a batimentos ectópicos, a saber, a contrações atriais prematuras (CAPs; Cap. 64) e a contrações ventriculares prematuras (CVPs; Cap. 65), ou a taquiarritmias. Um histórico cuidadoso pode, muitas vezes, distinguir palpitações benignas daquelas que necessitam de avaliação adicional. Pode ser útil pedir ao paciente para percutir com um dedo mostrando como as palpitações parecem. Um padrão irregularmente anormal sugere fibrilação atrial, enquanto um padrão mais regular e rápido sugere uma taquicardia sustentada. Um sintoma confiável sugerindo que as palpitações são provocadas por uma taquiarritmia, especialmente uma taquicardia supraventricular, é a sensação de um sobressalto rápido, regular, no pescoço. Em contraposição, a maioria dos pacientes que se queixam de CAPs ou CVPs frequentemente está mais ciente da pausa pós-extrassistólica ou do débito acentuado do batimento pós-extrassistólico do que do próprio batimento prematuro real. A maioria dos pacientes que têm sintomas sugestivos de batimentos prematuros, mas não de taquicardia sustentada, não necessita de avaliação adicional se não tiver outros sintomas ou evidência de cardiopatia estrutural, isto é, um histórico cardíaco, exame físico e eletrocardiograma (ECG) normais sob todos os demais aspectos (Tabela 51-4). Se, no entanto, os sintomas não forem devidos a uma extrassístole ocasional isolada ou forem acompanhados por pré-síncope ou síncope, é necessário avaliação adicional (Fig. 62-1). A terapia antiarrítmica normalmente não é necessária para tratar as CAPs ou as CVPs, a menos que os sintomas sejam frequentes ou graves. Os β-bloqueadores (p. ex., metoprolol 25 mg/dia ou atenolol 25 mg/dia) são a terapia de primeira linha em pacientes altamente sintomáticos com CAPs ou CVPs documentadas.

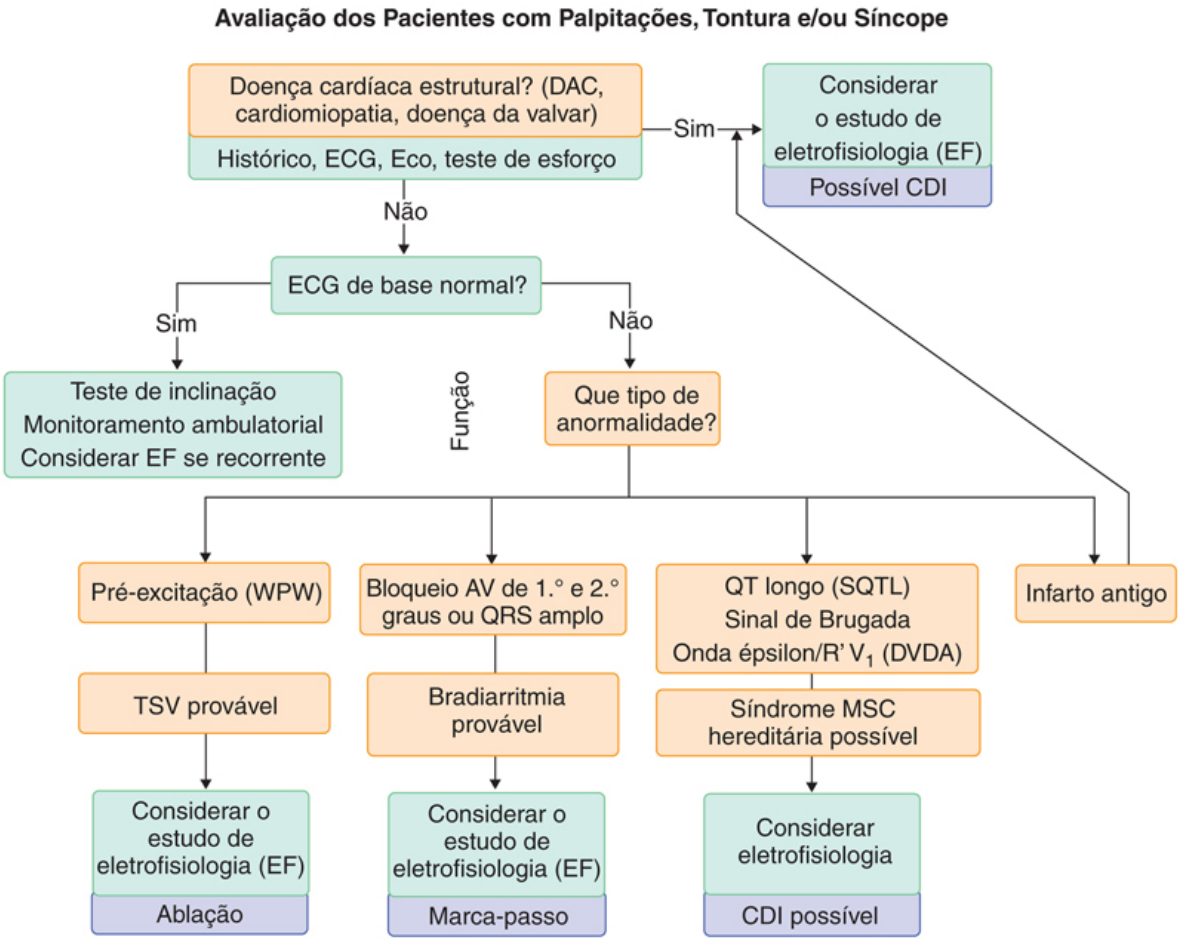

FIGURA 62-1 Algoritmo para avaliação de pacientes com sintomas de palpitações, tontura ou síncope.
AV = atrioventricular; CDI = cardiodesfibrilador implantável; DAC = doença de artéria coronária; DVDA = displasia ventricular direita arritmogênica; ECG = eletrocardiograma; Eco = ecocardiograma; EF = eletrofisiologia; MSC = morte súbita cardíaca; SQTL = síndrome do QT longo; TSV = taquicardia supraventricular; WPW = síndrome de Wolff-Parkinson-White.

As palpitações são a apresentação mais comum de taquiarritmias. A maioria das taquiarritmias em pacientes sem cardiopatia estrutural se deve a taquicardias supraventriculares (Cap. 64) que se resolvem espontaneamente dentro de vários segundos. Quando a taquiarritmia é mais prolongada, no entanto, ela frequentemente se resolverá com intervenções simples. Os próprios pacientes podem tossir várias vezes, efetuar a manobra de Valsalva, exalar com força contra a glote fechada por vários

segundos, ou mesmo massagear delicadamente seus globos oculares. Um médico pode usar massagem no seio carotídeo (Cap. 64), efetuada pela pressão e massagem do pulso carotídeo logo abaixo do ângulo da mandíbula por 5 a 15 segundos. Essa manobra deve ser evitada em pacientes idosos e em pacientes que têm um histórico de acidente vascular cerebral prévio, estenose conhecida de artéria carótida ou sopro carotídeo à ausculta. Em pacientes com cardiopatia estrutural, as palpitações podem significar taquicardia ventricular (Cap. 65), particularmente se ocorrerem com síncope ou pré--síncope. Raramente, as bradiarritmias se manifestam com palpitações.

Síncope e Pré-síncope

Síncope, definida como uma perda súbita de consciência, e pré-síncope, ou vertigem, são provocadas por comprometimento global do fluxo sanguíneo para o cérebro (Tabela 62-1). A síncope pode ser uma manifestação de taquiarritmias, bradiarritmias ou síncope neurocardiogênica, ou ainda pode não estar relacionada com nenhuma arritmia. Um histórico e exame físico cuidadosos são necessários para excluir outras causas cardíacas (como isquemia aguda, estenose aórtica) ou neurológicas. Os aspectos importantes do histórico, que sugerem uma causa arrítmica, são a associação a palpitações e a ausência de qualquer *deficit* neurológico, que precedem ou seguem-se ao evento. Os diagnósticos diferenciais importantes incluem condições outras que não sejam a tontura, mas que podem ser chamadas assim pelo paciente. A vertigem (Cap. 428), a sensação de desequilíbrio ou "o aposento rodando", e a ataxia (Cap. 410) podem, em geral, ser distinguidas pelo histórico e pelo exame físico. A possibilidade de convulsões (Cap. 403) também deve ser avaliada porque a síncope a partir de uma arritmia ou síncope neurocardiogênica ocasionalmente resulta em atividade semelhante à convulsiva e porque convulsões podem às vezes ser confundidas com síncope. A característica distintiva mais importante é que sintomas pós-ictais, uma característica-chave dos transtornos convulsivos, estão ausentes quando a síncope é um resultado de uma arritmia. Os pacientes com síncope por arritmia geralmente acordarão sem qualquer alteração neurológica, a não ser que o paciente tenha tido uma parada cardíaca com hipoxia prolongada e tenha necessitado de ressuscitação.

Tabela 62-1

Causas de síncope e suas prevalências

CAUSAS NEUROCARDIOGÊNICAS

- Vasovagal (8%-41% dos pacientes)
- Situacional (1%-8% dos pacientes)
- Micção
- Defecação
- Deglutição
- Tosse
- Síncope do seio carotídeo (0,4% dos pacientes)
- Neuralgias
- Distúrbios psiquiátricos
- Medicações, exercício

HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA (4%-10% DOS PACIENTES)

DÉBITO CARDÍACO DIMINUÍDO

- Obstrução do fluxo (1%-8% dos pacientes)
- Obstrução do fluxo de saída ou de entrada ventricular esquerdo: estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, mixoma
- Obstrução do fluxo de saída e de entrada ventricular direito: estenose pulmonar, embolia pulmonar, hipertensão pulmonar, mixoma
- Outras doenças cardíacas
- Falência de bomba, infarto do miocárdio, doença arterial coronariana, espasmo coronariano, tamponamento, dissecção aórtica

ARRITMIAS (4%-38% DOS PACIENTES)

- Bradiarritmias: doença do nó sinusal, bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro graus, mau funcionamento do marca-passo, bradiarritmias induzidas por fármacos
- Taquiarritmias: taquicardia ventricular, *torsades de pointes* (p. ex., associadas a síndrome do QT longo congênita ou prolongamento do QT adquirido), taquicardia supraventricular

DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS (3%-32% DOS PACIENTES)

- Enxaqueca
- Ataques isquêmicos transitórios

DESCONHECIDO (13%-41% DOS PACIENTES)

Adaptada de Kapoor W. Approach to the patient with syncope. In: Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology*, 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2003.

Uma vez que a maioria dos surtos episódicos de perda da consciência ocorre sem observação médica, o histórico é a parte mais crítica da avaliação (Tabela 62-2). Cada episódio sincopal deve ser revisado em detalhes, com especial atenção aos sintomas que precedem o episódio, eventos durante a perda de consciência, e os sintomas e o tempo de recuperação da orientação após a consciência ser restaurada. As informações de uma testemunha podem ser essenciais para a avaliação.

Tabela 62-2

Características clínicas sugerindo causas específicas

CONSIDERAÇÃO DO DIAGNÓSTICO

Neurocardiogênica

Sintomas após períodos prolongados em pé sem movimentação, dor inesperada súbita, medo, visão, som ou cheiro desagradável
Síncope em um atleta bem treinado após esforço (sem doença cardíaca)
Síncope situacional durante ou imediatamente após a micção, tosse, deglutição ou defecação
Síncope com dor de garganta ou facial (neuralgia do glossofaríngeo ou do trigêmeo)

Doença Orgânica do Coração (p. ex., doença arterial coronariana, estenose aórtica, arritmia primária, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, hipertensão pulmonar)

Breve perda de consciência, sem pródromo, histórico de doença cardíaca
Síncope com esforço
História familiar de morte súbita

Neurológica

Convulsões: confusão durante >5 minutos depois de ter recuperado a consciência
Ataque isquêmico transitório, roubo subclávio, enxaqueca basilar: síncope associada com vertigem, disartria, diplopia e exercícios dos braços
Enxaqueca: síncope associada a cefaleias antecedentes

Outras Vasculares

Seio carotídeo: síncope com rotação da cabeça ou pressão sobre o seio carotídeo (como tumores, no ato de barbear-se, uso de colarinho apertado)
Hipotensão ortostática: síncope imediatamente após ficar em pé
Roubo subclávio ou dissecção da aorta: diferenças de pressão arterial ou pulso entre os dois braços

Induzida por Fármacos

Paciente está tomando um medicamento que pode levar à síndrome do QT longo, ortostase ou bradicardia

Doença Psiquiátrica

Síncope frequente, queixas somáticas, sem doença cardíaca

Adaptada de Kapoor WN. Syncope. *N Engl J Med*. 2000;343:1856-1862.

A atividade e o posicionamento pré-sintomáticos do paciente, bem como os sintomas quando o episódio sincopal começa, são pistas importantes para o diagnóstico. Convulsões ou arritmias cardíacas podem ocorrer em qualquer posição corporal, mas pacientes deitados raramente desenvolvem síncope neurocardiogênica (vasovagal) e nunca apresentam hipotensão ortostática. A tontura prodrômica (mas raramente vertigem), zumbido bilateral, náusea, fraqueza difusa e turvação visual são sintomas de hipoperfusão cerebral e corroboram o diagnóstico de síncope, que pode vir de uma causa cardíaca, ortostática ou neurocardiogênica. A perda da consciência rápida e sem pródromos pode ocorrer nas convulsões e durante algumas arritmias cardíacas, como a assistolia, que causa perda da consciência em 4 a 8 segundos na posição de pé, porém necessita de 12 a 15 segundos na posição supina. As palpitações durante o pródromo sugerem uma taquiarritmia. A atividade do paciente imediatamente antes do início dos sintomas também pode oferecer pistas. A síncope associada à cessação do esforço ou à ansiedade ou à dor sugere síncope neurocardiogênica, enquanto os sintomas durante o esforço sugerem uma arritmia. A síncope associada a uma alteração postural sugere causa ortostática, enquanto a síncope durante o esforço miccional sugere uma síncope neurocardiogênica situacional.

A descrição de uma testemunha a respeito dos eventos durante o episódio de perda da consciência é muito útil. Embora o enrijecimento do corpo e os espasmos nos membros ocorram com convulsões generalizadas, movimentos semelhantes podem resultar de hipoperfusão cerebral, especialmente se a perfusão não for restaurada rapidamente. Este abalo muscular é frequentemente multifocal e pode ser sincrônico ou assincrônico. Ao contrário das convulsões epilépticas, que geralmente produzem atividade tônico-clônica por pelo menos 1 a 2 minutos, o abalo muscular na síncope raramente persiste por mais de 30 segundos. Se uma arritmia persiste ou o paciente é mantido em pé, o enrijecimento tônico do corpo seguido de movimentos espasmódicos dos membros pode ocorrer. Ocasionalmente, ocorrem movimentos motores idênticos a uma convulsão tônico-clônica e o diagnóstico equivocado de epilepsia pode ser feito. A incontinência urinária durante a síncope é frequentemente usada para sustentar ou refutar o diagnóstico de epilepsia; entretanto, desmaiar com a bexiga cheia pode resultar em incontinência, enquanto convulsionar com a bexiga vazia pode não resultar. A mordedura da língua favorece o diagnóstico de convulsão.

O período de tempo durante o qual a consciência e a orientação são recuperadas é talvez a pista mais importante para diferenciar as crises epilépticas da síncope. A recuperação da orientação após a síncope neurocardiogênica ocorre segundos após o retorno da consciência. A recuperação da orientação após síncope associada à arritmia autorreversível é, em geral, proporcional à duração da perda de consciência e geralmente é rápida (0 a 10 segundos). As arritmias que colocam a vida em risco (p. ex., assistolia prolongada ou fibrilação ventricular) geralmente não se resolvem sem ressuscitação, e a confusão após a recuperação da consciência pode ser permanente devido à lesão cerebral isquêmica (Cap. 63). Em comparação, o período confusional após convulsões frequentemente é acompanhado por agitação, com duração de dois a 20 minutos após a recuperação da consciência.

Diagnóstico

As arritmias são geralmente classificadas como bradiarritmias (frequências cardíacas lentas), taquiarritmias (frequências cardíacas rápidas) ou batimentos prematuros (extrassístoles isoladas a partir dos átrios ou do ventrículo – CAPs [Fig. 64-10] ou CVPs [Fig. 65-1], respectivamente) (Tabela 62-1). Embora não seja uma arritmia primária, a síncope neurocardiogênica, também conhecida como síncope vasovagal, está relacionada com o diagnóstico e com o tratamento porque os seus sintomas são frequentemente semelhantes àqueles das arritmias e porque a síncope neurocardiogênica resulta secundariamente em bradicardia (ver adiante).[1] Uma abordagem sistemática pode otimizar a probabilidade de identificar a causa da perda transitória da consciência (Tabela 62-3).

Tabela 62-3

Resumo das recomendações clínicas para perda transitória de consciência

TÓPICO	RECOMENDAÇÕES
Avaliação inicial	História detalhada, especialmente de testemunhas Exame clínico completo ECG de 12 derivações
Desmaios sem complicações	Características sugestivas incluem: Postura: ocorrência durante períodos prolongados em pé ou episódios anteriores semelhantes evitados por mudança de posição (deitar-se) Fatores provocantes, como dor ou procedimentos médicos Sintomas prodrômicos, tais como sudorese ou sensação morna ou quente antes de PTdC Não são necessárias investigações subsequentes ou encaminhamento para especialista.
Epilepsia	Características sugestivas são língua mordida; cabeça girando para um lado durante a PTdC; sem memória de comportamento anormal que ocorreu antes, durante ou após a PTdC; postura incomum; espasmos prolongados dos membros (breve atividade semelhante a convulsão ocorre com frequência durante a síncope, incluindo desmaio sem complicações); confusão após o evento ou *déjà vu* ou *jamais vu* prodrômico. Se características da epilepsia estão presentes, organizar revisão precoce por um especialista em epilepsia. Não providenciar EEG antes de avaliação neurológica. Observar que breve atividade semelhante a convulsão ocorre com frequência durante a síncope, incluindo desmaio sem complicações. Não suspeitar de epilepsia a menos que características sugestivas estejam presentes. Providenciar avaliação cardiovascular se a causa de PTdC for incerta.
Encaminhamento urgente a um especialista	Fornecer tratamento imediato para problemas clinicamente urgentes (como bloqueio AV completo ou hemorragia severa). Providenciar avaliação urgente por especialista cardiovascular para pacientes em risco de evento adverso grave (tais como aqueles com intervalo do QT longo, arritmia cardíaca ou cardiopatia estrutural).
Avaliação cardiovascular posterior	Concentrar-se em transtornos específicos que podem causar PTdC, tais como hipotensão ortostática, síndrome do seio carotídeo, cardiopatia estrutural ou arritmia cardíaca. A avaliação deve incluir história repetida, exame clínico e ECG de 12 derivações. Para suspeita de arritmia cardíaca ou PTdC inexplicável, usar ECG ambulatorial para avaliação posterior: Episódios muito frequentes: usar a monitoração com Holter de 24 a 48 horas. Episódios moderadamente frequentes: usar a monitoração externa de eventos. Episódios raros: usar um gravador de eventos implantável.

Adaptada de Cooper PN, et al. Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline for management of transient loss of consciousness. *Ann Intern Med*. 2011;155:543-549.

AV = atrioventricular; ECG = eletrocardiografia; EEG = eletroencefalograma; PTdC = perda transitória de consciência.

Bradiarritmias

As bradiarritmias (Cap. 64) podem resultar de disfunção no nó sinoatrial, no nó atrioventricular (AV) ou no sistema de His-Purkinje (abaixo do nó AV). A bradicardia sinusal manifesta-se como uma frequência atrial (sinusal) baixa e pode ocorrer em repouso ou como uma frequência inapropriadamente baixa durante o exercício (incompetência cronotrópica). Parada sinusal pode ser intermitente, quando a perda transitória da atividade sinusal (perda da onda P no ECG) causa breves pausas sinusais, ou persistente quando ocorre perda prolongada da ativação atrial. A frequência sinusal e mesmo a presença de pausas sinusais são influenciadas pelo tônus autonômico. Por essas razões, os indivíduos sadios — particularmente os pacientes mais jovens e atletas bem treinados (com tônus vagal alto) — têm ocasionalmente retardo sinusal frequentemente durante o sono. Uma pausa sinusal de mais de 3 segundos é considerada patológica se for associada a sintomas enquanto um paciente está acordado. A bradicardia sinusal e a parada sinusal também podem ser um resultado de medicações, caracteristicamente dos β-bloqueadores e dos bloqueadores dos canais de cálcio. Quando não "fisiológicas" ou relacionadas a medicações, a bradicardia sinusal e a parada sinusal são o resultado de uma doença intrínseca do sistema de condução. A bradicardia sinusal, especialmente se for intermitente, também pode significar uma doença da artéria coronária direita.

As bradiarritmias por doença do nó AV são resultado de falhas da condução do impulso do átrio para o ventrículo. Tal como o nó sinusal, o nó AV também é dramaticamente afetado pelo tônus autonômico. O bloqueio AV Mobitz tipo I (Wenckebach; ver Fig. 64-6) pode ser visto durante períodos de alto tônus vagal (como durante o sono) e não é necessariamente patológico; por exemplo, ele não progride para bloqueio cardíaco completo e não é associado a um QRS alargado. Muitos fármacos, como os β-bloqueadores e os bloqueadores dos canais de cálcio, comumente causam bloqueio AV de primeiro grau e devem ser considerados como causa potencial de qualquer grau de bloqueio AV. O bloqueio Mobitz tipo II (Fig. 64-7) significa que o nível do bloqueio AV está abaixo do nó AV no sistema de His-Purkinje, que não é sensível ao tônus autonômico; o QRS resultante é alargado e há alta probabilidade de progressão para bloqueio cardíaco completo (bloqueio AV de terceiro grau; ver Figs. 64-8 e 64-9). Bloqueios atrioventriculares paroxísticos idiopáticos, detectados por monitoramento contínuo de ECG, também podem causar síncope. O bloqueio cardíaco completo intermitente, que pode resultar em ataques de queda ou de Stokes-Adams, é geralmente precedido por achados anormais no ECG de base, como bloqueio de ramo ou bloqueio AV de segundo grau. O tratamento de escolha para bradiarritmias sintomáticas ou para aquelas com tendência à progressão para bloqueio cardíaco completo é a implantação de um marca-passo permanente (Cap. 66).

Taquiarritmias

As taquiarritmias podem originar-se do átrio ou do nó AV (taquicardia supraventricular) ou do ventrículo (taquicardia ventricular). As taquicardias supraventriculares, que podem estar associadas às palpitações, à pré-síncope ou à síncope, incluem a taquicardia atrial (Fig. 64-16), a taquicardia reentrante nodal AV (Fig. 64-15), a taquicardia juncional AV (Fig. 64-18), o *flutter* atrial (Fig. 64-21) e a fibrilação atrial (Fig. 64-22), às vezes em associação às vias de condução acessórias que facilitam a reentrada necessária para sustentar a arritmia. As taquiarritmias ventriculares incluem as várias formas de taquicardia ventricular (Figs. 65-2 a 65-4). O tratamento é guiado pela taquiarritmia específica e sua causa subjacente (Tabela 62-4; ver Tabelas 64-5 a 64-6) (Caps. 63 até 66).

Tabela 62-4

Indicações para observação inicial e avaliação rápida de síncope

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY*	CANADIAN CARDIOVASCULAR SOCIETY†
Cardiopatia estrutural ou coronariana, insuficiência cardíaca ou arritmia prévia conhecida	Insuficiência cardíaca ou história de doença cardíaca isquêmica, arrítmica, obstrutiva ou valvar
ECG mostrando taquicardia ventricular não sustentada, bloqueio bifascicular, bradicardia sinusal <50 batimentos/min, bloqueio sinoatrial, pré-excitação ou evidência de uma doença hereditária	ECG anormal: arritmia, doença de condução, isquemia nova ou evidência de infarto do miocárdio prévio
Síncope durante o esforço ou quando em decúbito dorsal, palpitações precedendo síncope, história familiar de morte súbita cardíaca	Pressão arterial sistólica <90 mmHg
Comorbidades importantes (p. ex., anemia severa, distúrbio eletrolítico)	Condições comórbidas: idade >60 anos, dispneia, hematócrito <30%, hipertensão, doença cerebrovascular, história familiar de morte súbita antes dos 50 anos, síncope enquanto em posição supina, síncope durante o exercício, síncope sem sintomas prodrômicos

ECG = eletrocardiograma.

* Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2009;30:2631-2671.

† Sheldon RS, Morillo CA, Krahn AD, et al. Standardized approaches to the investigation of syncope: Canadian Cardiovascular Society position paper. *Can J Cardiol*. 2011;27:246-253.

Síncope Neurocardiogênica e Síndromes Relacionadas

A síncope neurocardiogênica é o início súbito de tontura ou perda de consciência como resultado de reflexos autonômicos, e é mais comum em pacientes mais jovens (da adolescência à terceira década de vida). Às vezes, é chamada de episódio vasovagal, desmaio comum ou síncope situacional, se estiver claramente induzida por uma determinada atividade (p. ex., síncope associada à micção). Algumas famílias apresentam síncope vasovagal autossômica dominante, que é geneticamente heterogênea, mas parece estar ligada ao cromossomo 15q26.[2]

Nessa forma de síncope neurocardiogênica, a eferência parassimpática aumentada, seja devido à estimulação direta (p. ex., tosse, micção, condições gastrointestinais) ou como um reflexo em resposta à estimulação simpática (p. ex., visualização de sangue, interrupção abrupta de exercício), resulta em dilatação arterial (chamada resposta vasodilatadora) e inibição da atividade do nó sinusal e AV (resposta cardioinibitória). O resultado é uma diminuição transitória na pressão arterial, frequentemente manifestada como tontura ou síncope. Uma vez que eles são associados à eferência parassimpática (vagal), os episódios são frequentemente acompanhados de náuseas, diaforese e salivação. Estudos em gêmeos fornecem evidência forte para fatores genéticos na síncope vasovagal.

O tratamento dessa forma de síncope pode ser desafiador. As terapias mais eficazes são comportamentais (evitar situações desencadeantes), uso de meias de compressão, manutenção adequada de hidratação e ingesta salina. Deitar-se com os pés elevados e executar exercícios isométricos com as mãos pode abortar um episódio agudo. A terapia clínica, incluindo os β-bloqueadores (pindolol, 5 a 15 mg duas vezes ao dia), os mineralocorticoides (fludrocortisona, 0,1 mg/dia), a paroxetina (10 a 20 mg/dia) e a midodrina (um agonista α-adrenérgico e vasoconstritor; 5 a 10 mg três vezes ao dia), mostrou alguma eficácia em reduzir as taxas de recorrência, embora a eficácia de β-bloqueadores para redução de episódios sincopais tenha sido inconsistente.

Raramente, síncope situacional está associada à deglutição ou tosse. A deglutição pode desencadear os reflexos do tronco cerebral que induzem bradiarritmias, com síncope resultante. Este fenômeno pode ou não estar associado a dor severa no pilar tonsilar, que pode irradiar para a orelha (*i. e.*, neuralgia glossofaríngea; Cap. 398). A dor geralmente pode ser prevenida pela carbamazepina (total de 400 a 1.000 mg/dia, em doses fracionadas, duas a três vezes ao dia por via oral); em casos refratários, podem-se acrescentar 300 mg/dia em doses divididas, uma a quatro vezes ao dia, de fenitoína. A síncope relacionada com a tosse pode ocorrer com tosse grave, repetida, o que pode aumentar a pressão torácica e resultar em aumento do tônus vagal ou redução transitória na drenagem das veias intracranianas, seguida por um aumento transitório na pressão intracraniana e comprometimento do fluxo sanguíneo.

Uma causa relacionada de síncope é a hipersensibilidade do seio carotídeo, na qual o tônus vagal é aumentado pela estimulação direta deste. Essa condição é frequentemente vista em pacientes mais velhos, nos quais os episódios estão associados à estimulação mecânica do pescoço (p. ex., virar a cabeça, barbear-se, usar colarinho ou gravata apertada). O uso de β-bloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio e digitálicos pode exacerbar ou predispor a essa condição. Essa forma de síncope é diagnosticada documentando-se pausas mais longas que 3 segundos em resposta à massagem do seio carotídeo, e é curável com um marca-passo porque a estimulação do corpo carotídeo não causa vasodilatação importante.

A hipotensão postural ou ortostática pode resultar em síncope recorrente. O histórico confirma que os pacientes estão na posição ereta durante os surtos, que os sintomas prodrômicos são os de hipoperfusão cerebral e que os sintomas são aliviados com a posição supina. O diagnóstico é confirmado pela detecção de uma queda de 30 m Hg ou mais na pressão sistólica ou de 10 mmHg ou mais na pressão diastólica entre as medidas na posição horizontal e ereta. As muitas causas incluem fármacos, polineuropatias (Cap. 420) ou distúrbios degenerativos (Cap. 409).

A síncope vascular cerebral resulta da hipoperfusão cerebral devido aos fenômenos vasculares, ao contrário da hipotensão generalizada causada por arritmias ou reflexos neurocardiogênicos. A perda de consciência pode ser um componente de um ataque isquêmico transitório da artéria basilar, mas outros sintomas relacionados ao tronco encefálico quase sempre precedem ou acompanham a falta de consciência. A vertigem é o mais frequente, porém a diplopia ou os distúrbios do campo visual, a dormência hemifacial ou perioral e a disartria ou ataxia também são comuns. A recuperação da consciência pode necessitar de 30 a 60 minutos. Embora o diagnóstico seja sugerido pelo histórico e pela apresentação clínica, os estudos de imagem podem ser úteis para confirmá-lo. Os estudos com Doppler das carótidas podem demonstrar vários graus de estenose, especialmente nos pacientes mais velhos. Entretanto, a inconsciência exige disfunção bi-hemisférica; e a estenose da carótida unilateral isoladamente não causa síncope. Os estudos com Doppler transcraniano ou a angiografia com ressonância magnética da artéria basilar estão indicados apenas se sintomas isquêmicos do tronco cerebral estiverem presentes em associação à perda da consciência; testes falso-positivos são comuns, especialmente com o avançar da idade. Esses pacientes, que estão em risco de acidente vascular cerebral da artéria basilar, devem ser tratados com ácido acetilsalicílico e devem ser considerados outros tratamentos (cirurgia, colocação de *stent*) apropriados aos seus sintomas e anatomia (Cap. 407).

Outras síndromes que podem causar síncope incluem a estenose da artéria subclávia, que pode resultar em fluxo sanguíneo retrógrado da artéria vertebral para o braço, tendo como consequência uma hipoperfusão do tronco cerebral (*i. e.*, síndrome do roubo da subclávia). Quase sempre, observa-se uma assimetria na pressão arterial dos membros superiores em média de 45 mmHg. Sintomas do tronco cerebral semelhantes aos dos ataques isquêmicos transitórios basilares ocorrem e podem incluir perda da consciência, mas um acidente vascular cerebral subsequente, entretanto, é raro. O reparo da estenose é o tratamento de escolha. A síncope também pode ocorrer em até 10% dos pacientes com enxaqueca da artéria basilar (Cap. 398). Ela pode ter manifestação postural (ortostática) ou estar associada a outros sintomas da artéria basilar.

A síncope neuropsiquiátrica é um diagnóstico de exclusão, porém a idade jovem, surtos frequentes, múltiplos sintomas (p. ex., tontura, vertigem, sensação de cabeça leve, dormências) e reprodução dos sintomas do paciente pela hiperventilação com a boca aberta por 2 a 3 minutos podem ser sugestivos. Enquanto a síncope e as convulsões ocorrem com os olhos abertos, frequentemente com um desvio do olhar, os eventos psicogênicos muitas vezes começam com o fechamento dos olhos.

As convulsões (Cap. 403) podem provocar perda de consciência e ocasionalmente se apresentar clinicamente como síncope. Entretanto, as convulsões geralmente têm uma apresentação característica e incluem uma fase pós-ictal, ao passo que a maioria dos pacientes que experimentam um episódio sincopal rapidamente recupera a consciência, exceto quando a perfusão cerebral é tão comprometida que provoca uma convulsão secundária ou uma anoxia persistente e dano cerebral.

Exames Diagnósticos

Eletrocardiografia

O ECG básico é crítico na avaliação do paciente com palpitações ou síncope. A presença de pré-excitação ventricular, manifesta por um intervalo PR curto e presença de onda delta (Fig. 64-19), não somente estabelece o diagnóstico de síndrome de Wolff-Parkinson-White em um paciente com palpitações e taquicardia reciprocante AV (Cap. 64), como também pode ser usada para determinar a localização da via acessória responsável. O ECG básico oferece informações preditivas úteis acerca da

probabilidade de que anormalidades do sistema de condução sejam responsáveis por bradiarritmias (p. ex., a bradicardia sinusal sugere disfunção do nó sinusal, um intervalo PR prolongado sugere doença do nó AV, um QRS alargado sugere doença abaixo do nó AV). O ECG também é útil no diagnóstico de infarto do miocárdio prévio (p. ex., presença de ondas Q patológicas), que aumenta a probabilidade de taquicardia ventricular como causa potencial de síncope ou palpitações. As anormalidades como o intervalo QT prolongado em um paciente com síncope e com histórico familiar de síncope ou morte súbita sugerem uma das síndromes do QT longo congênitas (Cap. 65). Um bloqueio incompleto do ramo direito com elevação do segmento ST no ECG em V_1 ou V_2 em um paciente com síncope ou palpitações sugere a síndrome de Brugada, ao passo que uma onda épsilon, um bloqueio do ramo direito incompleto e ondas T invertidas em V_1 são sugestivos de displasia ventricular direita (Cap. 65). Todas essas síndromes acarretam risco aumentado de síncope recorrente e morte súbita se não tratadas (Caps. 63 a 65). A síndrome do QT curto também predispõe a arritmias ventriculares, mas atualmente não existe uma definição clara da duração do QT patologicamente curto.

Um ECG durante um episódio de palpitações é extremamente útil para fazer um diagnóstico definitivo. Em taquicardias de complexos QRS estreitos, a taquicardia supraventricular específica pode, muitas vezes, ser presumida a partir do ECG de 12 derivações obtido durante os sintomas (Fig. 62-2). Além disso, para taquicardias de complexos QRS largos, o ECG de 12 derivações é útil para distinguir uma taquicardia supraventricular (com aberrância) de uma taquicardia ventricular (Fig. 62-3). A presença de batimentos de fusão ou dissociação AV durante uma taquicardia de complexos QRS largos faz o diagnóstico de taquicardia ventricular. Nas taquicardias ventriculares, a morfologia do complexo QRS é útil para determinar a localização do foco da taquicardia ventricular e para identificar a taquicardia ventricular idiopática (via de saída do ventricular direito ou fascicular), que tem um curso muito mais benigno do que a taquicardia ventricular no contexto de doença coronariana (Cap. 65).

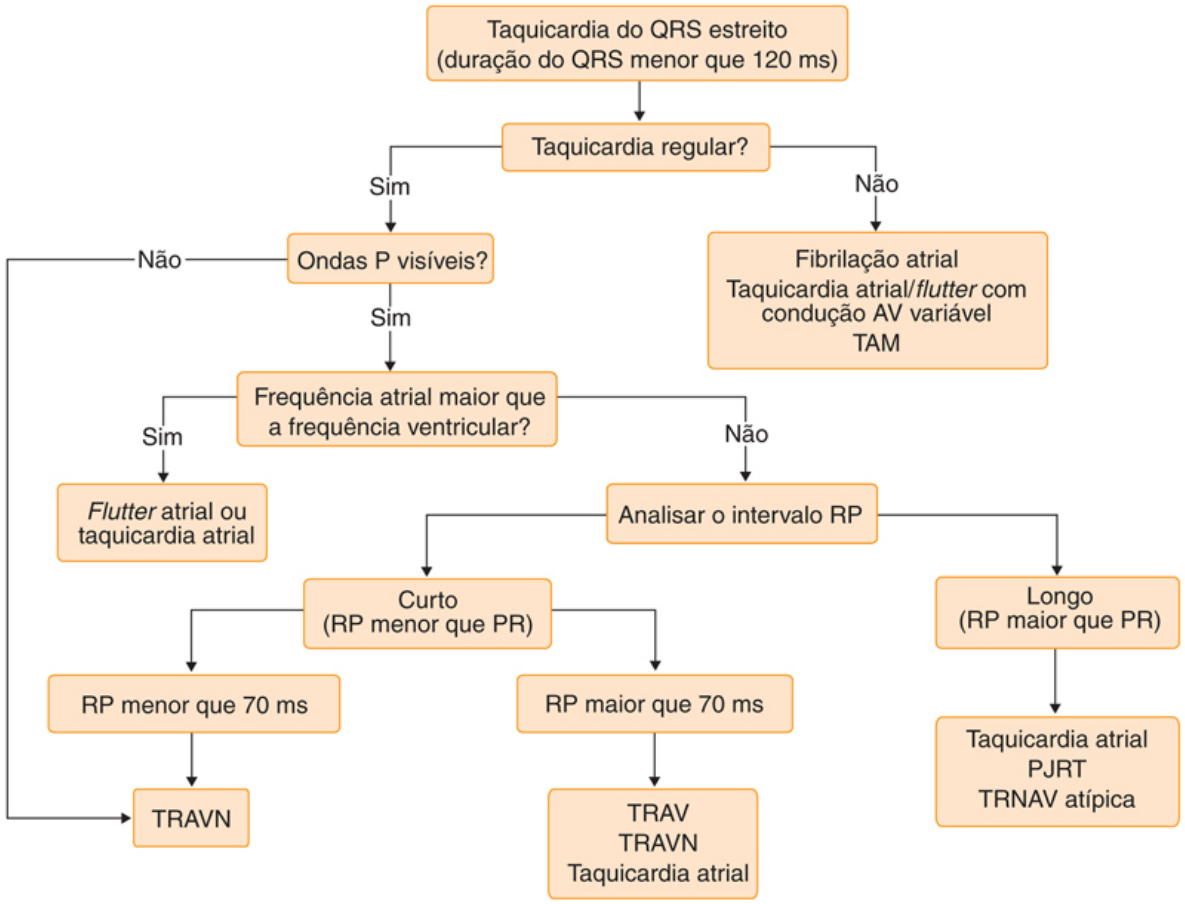

FIGURA 62-2 Algoritmo de ECG para o diagnóstico das taquicardias complexas de QRS estreito.
PJRT = forma permanente de taquicardia recíproca juncional; TRAVN = taquicardia recíproca atrioventricular nodal; TRAV = taquicardia recíproca atrioventricular; TAM = taquicardia atrial multifocal. (De Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary. *Circulation*. 2003;108:1871-1909.)

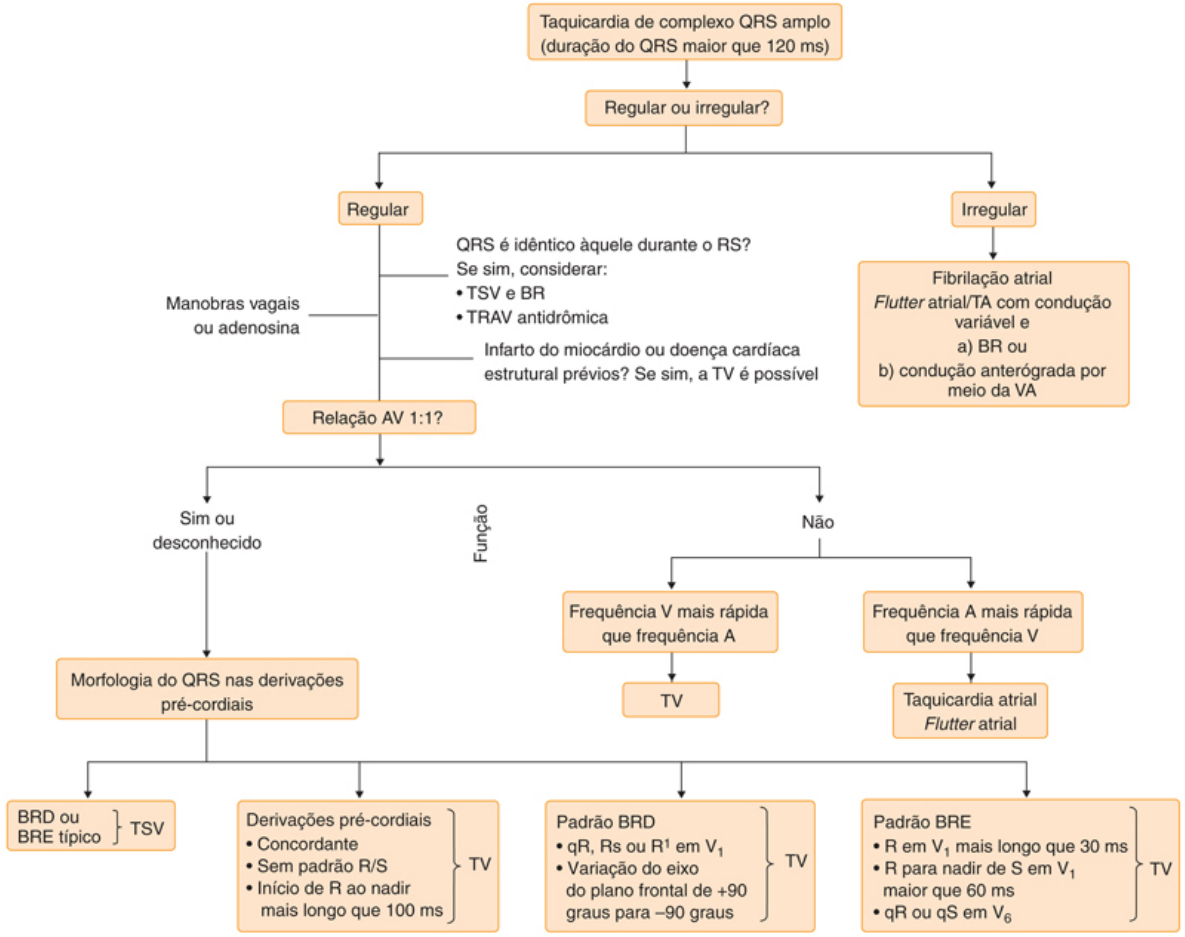

FIGURA 62-3 Algoritmo de ECG para o diagnóstico das taquicardias complexas de QRS amplo.
A = atrial; AV = atrioventricular; BR = bloqueio de ramo; BRD = bloqueio de ramo direito; BRE = bloqueio de ramo esquerdo; RS = ritmo sinusal; VA = via acessória; TA = taquicardia atrial, TRAV = taquicardia recíproca atrioventricular; TSV = taquicardia supraventricular; TV = taquicardia ventricular; V = ventricular.(De Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary. *Circulation*. 2003;108:1871-1909.)

O efeito da massagem do seio carotídeo, manobras vagais ou adenosina (6 mg administrados em *bolus* intravenoso rápido e repetidos a uma dose de 12 mg se a dose inicial for ineficaz) também é útil para estreitar o diagnóstico diferencial de uma taquicardia. Essas manobras retardam a condução através do nó AV. Portanto, as taquicardias que terminam com essas manobras tendem a envolver o nó AV como um componente crítico do circuito de reentrada (taquicardia por reentrada nodal AV ou taquicardia por reentrada AV). Se a manobra induzir bloqueio AV, mas não cessar a arritmia, as causas prováveis de taquicardia, que persistem, são fibrilação atrial, *flutter* atrial e taquicardias atriais (ou ocasionalmente taquicardia ventricular se o QRS for largo). Em raras ocasiões, taquicardias atriais e algumas taquicardias ventriculares idiopáticas são responsivas à adenosina. Indícios importantes quanto ao mecanismo específico podem ser obtidos no início ou no término da taquicardia, de modo que, obter um ECG contínuo de 12 derivações durante a massagem do seio carotídeo ou a administração de adenosina, é muito útil.

Durante bradicardias, o ECG é útil na determinação do nível do sistema de condução (nó sinusal, nó AV ou feixe de His) responsável pela bradicardia. A bradicardia sinusal é diagnosticada quando uma taxa atrial (onda P) lenta (<50 batimentos/min em repouso) conduz para o ventrículo. A parada sinusal ou pausas sinusais são diagnosticadas pela ausência ou perda das ondas P. O bloqueio AV de primeiro grau (Fig. 64-5) é definido como um intervalo PR prolongado (>200 ms), e o bloqueio AV de segundo grau é definido por ondas P que, ocasionalmente, não são conduzidas para o ventrículo (onda P sem um QRS subsequente); o bloqueio AV de segundo grau Mobitz tipo I (também conhecido como bloqueio de Wenckebach; ver Fig. 64-6) é caracterizado por alongamento progressivo do intervalo PR até que uma onda P não seja conduzida ao ventrículo. Essa forma de bloqueio AV é vista com frequência em pacientes mais jovens, é, em geral, benigna, e raramente progride para bloqueio AV completo (bloqueio AV de terceiro grau). O bloqueio AV de segundo grau Mobitz tipo II (ver Fig. 64-7), que é caracterizado pela perda súbita e inesperada da condução de uma onda P para o ventrículo (QRS perdido), significa doença do sistema de His-Purkinje e muitas vezes progride para o bloqueio cardíaco completo. O bloqueio cardíaco completo ou o bloqueio AV de terceiro grau (Figs. 64-8 e 64-9) é diagnosticado pela dissociação das ondas P dos complexos QRS, com uma frequência atrial mais rápida que a frequência ventricular.

Monitoramento Ambulatorial

No caso de sintomas intermitentes, como palpitações, tontura ou síncope, muitas vezes é difícil obter um ECG de 12 derivações durante os sintomas. Por essa razão, o monitoramento ambulatorial, que permite monitoramento do ECG durante longos períodos, constitui uma ferramenta vital para o diagnóstico desses sintomas. Atualmente há três tipos de monitores ambulatoriais: os monitores Holter, que registram continuamente o ECG durante 24 a 48 horas; gravadores de eventos, que são gravadores de alça portáteis que registram somente durante eventos específicos (em momentos nos quais o paciente ativa o gravador por causa de sintomas ou o gravador detecta uma frequência cardíaca acima ou abaixo de um limiar especificado), mas podem ser usados durante 1 mês ou mais; e gravadores de alça implantáveis, que funcionam similarmente aos gravadores de eventos, mas podem ser usados durante até 14 meses. Além disso, as unidades domiciliares de telemetria permitem que os pacientes possam receber monitoramento contínuo prolongado a distância por meio de conexões *wireless* ou Internet. A escolha entre as opções de monitoramento ambulatorial é, em grande parte, determinada pela frequência dos sintomas e a probabilidade de capturar um episódio em um dado período de monitoramento.

O monitoramento ambulatorial é diagnóstico apenas se houver anormalidades durante os sintomas ou se o paciente tiver sintomas típicos sem quaisquer anormalidades concomitantes. Um registro "normal" de monitoramento não é diagnóstico se o paciente não apresentar sintomas durante o período.

Monitores Holter

Os monitores Holter usam diferentes modos de armazenamento, como a fita (em dispositivos mais antigos) ou o digital (em dispositivos mais recentes), para registrar um ECG de superfície de 3, 5 ou 12 derivações continuamente, em geral por 24 a 48 horas, mas por três semanas ou mais quando indicado. Processamento, impressão e análise dos registros são efetuados *off-line* com sistemas comerciais. Além do registro do ritmo, análises como variabilidade da frequência cardíaca, alterações do segmento ST e contagens precisas de CAPs e CVPs podem ser automatizadas. Alguns sistemas permitem extrapolação para produzir um registro "virtual" de 12 derivações a qualquer momento durante o período de monitoramento. O monitoramento com Holter é útil para detecção de sintomas que são frequentes (múltiplas vezes por dia) e para diagnóstico de disfunção do nó sinusal (parada do nó sinusal, doença do nó sinusal) ou bloqueio AV intermitente. Pode ser útil, também, para avaliar a adequação do controle da frequência ventricular em um paciente com fibrilação ventricular.

Monitores de Eventos

Os monitores de eventos, também conhecidos como gravadores de alça, são destinados a registrar episódios intermitentes durante longos períodos (semanas a meses) e são, assim, úteis para pacientes com sintomas menos frequentes. O sistema registra o ECG para um *buffer* de alça que é continuamente atualizado e sobrescrito. A duração da memória varia de alguns segundos a minutos e é geralmente programável. Quando ativado, a informação é "trancada" na memória e o equipamento continua a registrar durante uma quantidade pré-programada de tempo. Os sistemas mais recentes permitem tanto a gravação ativada pelo paciente (quando ocorrem sintomas) quanto ativada por evento (quando a frequência cardíaca está acima ou abaixo de um limiar pré-ajustado). Alguns modelos possuem algoritmos para detectar e gravar a fibrilação atrial de modo automático, independentemente da frequência cardíaca. Depois que os episódios foram registrados, o paciente então transmite a gravação por telefone para receptores centralizados. Novos sistemas utilizam tecnologia do celular para transmitir os dados automaticamente. Alguns monitores de eventos requerem cabos semelhantes aos monitores Holter, enquanto outros são usados no punho ou são postos em pequenos aparelhos do tamanho de um cartão de crédito que são colocados sobre o tórax durante sintomas. O último modelo é útil somente em pacientes cujos sintomas duram vários minutos e que não tenham síncope.

Gravadores de Alça Implantáveis

Os gravadores de alça implantáveis são pequenos aparelhos com derivações integradas, que são implantados em uma pequena bolsa subcutânea durante uma cirurgia simples, geralmente no laboratório de eletrofisiologia. Eles funcionam similarmente aos gravadores de eventos em termos do registro de ECGs. Os pacientes podem ativar o aparelho com um pequeno transmissor ou este pode se autoativar com base em frequências cardíacas pré-programadas. O aparelho pode ser interrogado por um computador, similarmente ao modo como os marca-passos são interrogados, para programar os parâmetros do aparelho e para recuperar ECGs que foram registrados. Nos pacientes com síncope recorrente de difícil diagnóstico, a monitoração prolongada do eletrocardiograma implantável é melhor do que a combinação de teste de inclinação (*tilt-test*), monitoração externa prolongada do eletrocardiograma e estudo eletrofisiológico.[A1]

Teste de Inclinação

O teste de inclinação ortostática é usado para confirmar o diagnóstico de síncope neurocardiogênica. Ele envolve o monitoramento contínuo da frequência cardíaca e pressão arterial durante inclinação com a cabeça para cima. Depois de medições básicas na posição supina, o paciente é inclinado (cabeça para cima a 60° a 80°) durante 60 minutos. Alguns laboratórios usam isoproterenol ou nitroglicerina como estimulação adicional. Um resultado positivo ocorre quando há uma queda súbita e precipitada da pressão arterial e da frequência cardíaca, com reprodutibilidade concomitante dos sintomas (síncope). Uma vez que há uma taxa apreciável de falso-positivos, ele é mais bem indicado como teste de confirmação em pacientes com histórico sugestivo de síncope neurocardiogênica ou em pacientes com síncope, em que a doença cardíaca estrutural e outras causas de síncope foram excluídas.

Estudos Eletrofisiológicos

Os estudos eletrofisiológicos envolvem a colocação de vários cateteres transvenosos no coração para realizar medições temporárias de eletrogramas intracardíacos e para efetuar estimulação. Os estudos eletrofisiológicos são úteis para identificar o mecanismo preciso de arritmias, e ainda são uma etapa preliminar necessária a uma ablação curativa (Cap. 66). A maioria das arritmias, especialmente aquelas com mecanismos reentrantes, pode ser facilmente induzida durante estudos eletrofisiológicos. Além disso, a existência e as características das vias AV acessórias (i.e., aquelas responsáveis pela síndrome de Wolff-Parkinson-White ou outras taquiarritmias reentrantes) podem ser facilmente avaliadas por um estudo eletrofisiológico. Em pacientes com infarto miocárdico prévio, estudos eletrofisiológicos são úteis para determinar a existência do substrato de arritmias ventriculares (Cap. 65), que pode ser tratado com ablação ou desfibriladores implantáveis (Cap. 66). Estudos eletrofisiológicos também são úteis para determinar a integridade do sistema de condução e o mecanismo preciso de bradiarritmias que podem estar causando síncope. Por essas razões, estudos eletrofisiológicos são indicados em pacientes com taquiarritmias documentadas ou suspeitadas, como uma etapa preliminar à ablação curativa em pacientes com taquicardia supraventricular ou taquicardia ventricular idiopática, documentadas ou suspeitadas; em pacientes com um infarto miocárdico prévio e síncope, pré-síncope ou palpitações, para excluir a taquicardia ventricular; e em pacientes com sintomas graves ou prolongados e nenhum diagnóstico aparente pelo histórico ou monitoramento ambulatorial, especialmente no contexto de um ECG anormal.

Outros Testes

Ecocardiografia

Ecocardiografia (Cap. 55) pode ser útil para assegurar que um paciente não possui cardiopatia estrutural subjacente, o que pode ser um fator prognóstico importante em pacientes com taquicardia ventricular ou síncope. A ecocardiografia deve ser realizada em pacientes que apresentam síncope que não seja, obviamente, neurocardiogênica, para assegurar que não haja doença valvar ou miocárdica.

Teste de Esforço

O teste de esforço (Caps. 51 e 71) pode ser útil para avaliar arritmias, particularmente em pacientes cujos sintomas estejam relacionados com o exercício. O teste de esforço também pode ser útil na avaliação de pacientes com bradiarritmias para diagnosticar incompetência cronotrópica e na diferenciação de bloqueio AV devido ao tônus autonômico (melhora com exercício) em relação à doença intrínseca do sistema de condução (geralmente piora com o aumento da frequência cardíaca).

Testes Neurológicos

O eletroencefalograma de rotina (Cap. 396) não é útil porque um estudo isolado pode ser normal, mesmo em pacientes epilépticos. Doenças estruturais cerebrais raramente causam perda episódica da consciência, e estudos de imagem cerebrais de rotina estão indicados somente em pacientes com achados neurológicos focais. Os estudos com Doppler das carótidas (Cap. 407) podem documentar a estenose, mas a perda de consciência exige uma disfunção bi-hemisférica. Doppler transcraniano ou angiografia por ressonância magnética da artéria basilar estão indicados apenas em pacientes com sintomas sugestivos de isquemia do tronco cerebral.

Tratamento

O tratamento da síncope depende da causa subjacente.[3,4] Na iminência de um episódio sincopal, a internação hospitalar (p. ex., observação em uma unidade de dor torácica, em uma unidade de síncope ou em seus equivalentes) é recomendada quando a causa de síncope é incerta, especialmente em pacientes idosos, frágeis ou preocupantes, ou quando há suspeita de uma causa cardíaca ou cerebrovascular, ou quando a síncope resultou em lesão significativa (Tabela 62-4). Os pacientes de alto risco têm pressão arterial sistólica abaixo de 90 mmHg, histórico de infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca, queixa de falta de ar, ECG inicial anormal ou hematócrito menor que 30%.

Até que a causa da síncope seja determinada e tratada, os pacientes devem ser orientados a evitar situações que possam causar lesão como resultado da síncope, especialmente se não houver nenhum pródromo e os episódios forem frequentes. Consideração cuidadosa deve ser dada às restrições de condução, que podem ser obrigatórias de acordo com as leis locais, e restrições às atividades perigosas, relativas ao trabalho (p. ex., para pilotos, operadores de máquinas pesadas, motoristas de ônibus), até que a terapia definitiva seja administrada.

Em pacientes com síncope de origem cardíaca, os alvos terapêuticos incluem troca valvar para a estenose aórtica (Cap. 75); medicações para cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (Cap. 60); um marca-passo para bradiarritmias (Caps. 64 e 66); cardioversão, um cardiodesfibrilador implantável, ablação ou medicações para taquiarritmias (Tabela 62-5; Caps. 63 ao 65); e reposição de líquidos para a hipotensão ortostática.

Tabela 62-5

Causas arrítmicas de palpitações e síncope

ETIOLOGIA	ARRITMIA ESPECÍFICA	SINTOMAS			Tratamento	Comentários
		Palpitações	*Tontura*	*Síncope*		
BRADIARRITMIAS						
Disfunção do nó sinusal	Bradicardia sinusal	Não	Ocasional	Rara	Marca-passo (se houver sintomas)	Pode ser vista em associação à síncope neurocardiogênica
	Parada sinusal	Ocasionais	Sim	Ocasional	Marca-passo	Pausa >3 s
	Doença do nó sinusal	Ocasionais	Sim	Ocasional	Marca-passo	
Doença nodal AV	Bloqueio AV de primeiro grau	Não	Não	Não	Nenhum	
	Bloqueio AV de segundo grau tipo I	Ocasionais	Não	Não	Nenhum	Pode ser vista em associação à síncope neurocardiogênica
	Bloqueio AV de segundo grau tipo II	Ocasionais	Rara	Não	Marca-passo, se for grave	Pode progredir para bloqueio cardíaco completo
	Bloqueio AV de terceiro grau	Sim	Sim	Sim	Marca-passo	
Síndrome Bradi-taqui		Sim	Sim	Ocasional	Tratar taquicardia, se possível Marca-passo	Também pode ser manifestação de doença do nó sinusal
TAQUIARRITMIAS						
TSV	Taquicardia atrial	Sim	Ocasional	Rara	Ablação β-Bloqueadores (p. ex., metoprolol ou atenolol)* Bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., diltiazem)*	
	Flutter atrial	Sim	Ocasional	Rara	Ablação Medicamentos antiarrítmicos (p. ex., amiodarona)* Cardioversão (episódio agudo)	Frequentemente difícil de controlar a frequência
	Fibrilação atrial	Sim	Ocasional	Rara	Controle da frequência ventricular Varfarina Medicamentos antiarrítmicos (p. ex., amiodarona)* Cardioversão (episódio agudo) Ablação	
	Taquicardia reentrante nodal AV	Sim	Sim	Rara	Ablação β-Bloqueadores (p. ex., metoprolol ou atenolol)* Bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., diltiazem)*	
	Taquicardia reentrante nodal AV (WPW)	Sim	Sim	Rara	Ablação Medicamentos antiarrítmicos*	
TV	Idiopática (trato de ejeção do VD, fascicular)	Sim	Sim	Ocasional	Ablação	Ausência de cardiopatia estrutural Baixo risco de morte súbita

ETIOLOGIA	ARRITMIA ESPECÍFICA	SINTOMAS			Tratamento	Comentários
		Palpitações	*Tontura*	*Síncope*		
	TV secundária a DAC, cardiomiopatia	Sim	Sim	Sim	CDI Amiodarona (400 mg por dia)* Ablação	Incidência aumentada de morte súbita
	Reentrada nos feixes dos ramos	Sim	Sim	Sim	Ablação	Geralmente no contexto de disfunção do VE e retardo da condução intraventricular básica
	Síndromes genéticas (p. ex., síndrome do QT longo, síndrome de Brugada, displasia ventricular direita arrítmica)	Ocasionais	Sim	Sim	CDI	Nem sempre um histórico familiar claro Incidência aumentada de morte súbita
Ectopia	CAPs	Ocasionais	Não	Não	Nenhum	
					β-Bloqueadores (p. ex., atenolol, metoprolol) se for sintomático*	
	CVPs	Ocasionais	Não	Não	Nenhum β-Bloqueadores (p. ex., atenolol, metoprolol) se for sintomático*	Benignas na ausência de cardiopatia estrutural
SÍNCOPE NEUROCARDIOGÊNICA		Não	Sim	Sim	Comportamental (hidratação, evitar desencadeadores, abortar episódios) Midodrina (10 mg três vezes ao dia)	

AV = atrioventricular; CAPs = contrações atriais prematuras; CDI = cardiodesfibrilador implantável; CVPs = contrações ventriculares prematuras; DAC = doença arterial coronariana; TSV = taquicardia supraventricular; TV = taquicardia ventricular; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo; WPW = síndrome de Wolff-Parkinson-White.

* Consulte a Tabela 64-5 para as doses dos medicamentos.

Em pacientes com síncope neurocardiogênica, a orientação comportamental deve incentivar a ingestão aumentada de sal e líquidos, bem como evitar situações que precipitem os sintomas. Os pacientes também devem ser orientados sobre como tensionar seus braços e pernas e tracionar suas mãos durante os sintomas prodrômicos para aumentar a resistência periférica e a pressão arterial sistêmica.[A2] Se a síncope neurocardiogênica recidivar, apesar das orientações e mudanças no estilo de vida, fludrocortisona (0,1 mg/dia, dose inicial) pode expandir o volume intravascular, mas não foi comprovada a prevenção de síncope. A midodrina (normalmente 5 a 10 mg três vezes por dia), um agonista α_1-receptor e vasoconstritor, mostrou um benefício potencial,[A3] porém outros α-agonistas, não. A paroxetina (20 mg/dia), um inibidor seletivo da recaptação de serotonina, reduziu a síncope neurocardiogênica recorrente em um estudo com pacientes muito sintomáticos, mas sua ação tem sido desapontadora.[A4] Em estudos randomizados, os β-bloqueadores não são úteis. Os marca-passos reduzem a síncope neurocardiogênica recorrente em pacientes selecionados com um componente primariamente cardioinibitório ou síncope grave com assistolia neuralmente mediada.[A5] [A6] Por exemplo, em pacientes com idade superior a 40 anos com frequentes episódios de síncope (pelo menos três episódios em 2 anos) e bradicardia demonstrada (assistolia ou bloqueio AV) durante um evento (≥3 segundos durante um episódio de síncope ou ≥6 segundos durante um episódio de pré-síncope), o marca-passo de dupla câmara reduz a síncope em 32%.

Prognóstico

Um evento sincopal prediz um risco substancial de síncope recorrente. Embora a síncope por si só não pareça aumentar o risco de morte, os pacientes com causas cardíacas ou cerebrovasculares têm taxas de mortalidade mais altas que os pacientes com causas não cardíacas ou sem causa definida. Para os indivíduos saudáveis que receberam alta com um diagnóstico primário de síncope, o risco subsequente de mortalidade global é aumentado em 6%, com AVC é aumentado em 35%, e com uma hospitalização cardiovascular, em 75%.[5] Entre os pacientes que procuram atendimento de urgência, a taxa de mortalidade de cerca de 7,5% em 1 ano reflete anormalidades subjacentes desses pacientes. Em pacientes com arritmias herdadas, tais como síndrome do QT longo (Cap. 65), a síncope agrava o prognóstico. Em comparação com outros pacientes com taquicardia supraventricular, a síncope por si só não aumenta a mortalidade, mas aumenta a probabilidade de precisar de terapia médica ou de ablação (Cap. 66).

Em pacientes com arritmias, uma questão-chave é se eles devem ser autorizados a conduzir um veículo motorizado. Recomendações de consenso variam de acordo com a arritmia e seu tratamento (Tabela 62-6).[6]

Tabela 62-6

Condução em pacientes com arritmias

DISTÚRBIO CARDIOVASCULAR	RESTRIÇÃO DE CONDUÇÃO
TSV: fibrilação atrial, *flutter* atrial, complexos TSV estreitos, complexos TSV largos	Não dirigir, se sintomático Pode dirigir, se assintomático durante 1 mês (3 a 6 meses para complexos TSV largos)
TV, FV	Não dirigir por 6 meses
Bradiarritmias	Sem restrição, se assintomático; não dirigir, se ocorre síncope
Após ablação por cateter bem-sucedida	Pode dirigir após a recuperação do procedimento
Após o implante de marca-passo	Não dirigir por 1 semana (4 semanas para os condutores comerciais)
Após o implante de CDI	Não dirigir por 6 meses (impedido de condução comercial)

Adaptada de Banning AS, Ng GA. Driving and arrhythmia: a review of scientific basis for international guidelines. *Eur Heart J.* 2013;34:236-244.

CDI = cardiodesfibrilador implantável; FV = fibrilação ventricular; TSV = taquicardia supraventricular; TV = taquicardia ventricular.

Referência de Grau A

A1. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, et al. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation*. 2001;104:46–54.

A2. van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, et al. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1652–1657.

A3. Izcovich A, Gonzalez Malla C, Manzotti M, et al. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: A systematic review. *Neurology*. 2014;83:1170–1177.

A4. Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2009;30:2631–2671.

A5. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole. Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation*. 2012;125:2566–2571.

A6. Connelly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope. Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA*. 2003;289:2224–2229.

Referências Gerais

1. Hatoum T, Sheldon R. A practical approach to investigation of syncope. *Can J Cardiol*. 2014;30:671–674.
2. Klein KM, Bromhead CJ, Smith KR, et al. Autosomal dominant vasovagal syncope: clinical features and linkage to chromosome 15q26. *Neurology*. 2013;80:1485–1493.
3. Cooper PN, Westby M, Pitcher DW, et al. Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline for management of transient loss of consciousness. *Ann Intern Med*. 2011;155:543–549.
4. Saklani P, Krahn A, Klein G. Syncope. *Circulation*. 2013;127:1330–1339.
5. Ruwald MH, Hansen ML, Lamberts M, et al. Prognosis among healthy individuals discharged with a primary diagnosis of syncope. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:325–332.
6. Banning AS, Ng GA. Driving and arrhythmia: a review of scientific basis for international guidelines. *Eur Heart J*. 2013;34:236–244.

63

Abordagem à parada cardíaca e às arritmias que ameaçam a vida

Robert J. Myerburg

A parada cardíaca súbita é caracterizada por uma perda abrupta de consciência, em decorrência da ausência de fluxo sanguíneo devido à perda da função de bombeamento cardíaco. Se não for tratada prontamente, levará à lesão do sistema nervoso central ou à morte em minutos. Muitas vezes, a parada cardíaca é prevista por uma mudança no estado cardiovascular, como indicada pelo aparecimento ou piora dos sintomas relacionados com as arritmias transitórias, tais como palpitações, tontura ou síncope ou pré-síncope (Cap. 62). Outros sintomas premonitórios podem incluir dor torácica nova ou agravante, dispneia ou fraqueza. No entanto, em pacientes individuais, esses sintomas de alarme apresentam sensibilidade e valor preditivo limitados para a parada cardíaca súbita, uma vez que também preveem a síndrome coronariana aguda (Cap. 72) e infarto agudo do miocárdio (Cap. 73).

Epidemiologia

Pacientes com isquemia avançada e cardiomiopatias não isquêmicas (Cap. 60), insuficiência cardíaca (Caps. 58 e 59) e certas síndromes arrítmicas adquiridas ou herdadas (Caps. 64 e 65) têm um risco aumentado de parada cardíaca súbita. No entanto, a maioria das paradas cardíacas súbitas ocorre quer como um primeiro evento cardíaco em um indivíduo aparentemente saudável com doença não reconhecida, quer em pacientes conhecidos por terem baixo risco. A incidência na população geral com mais de 35 anos varia de 1 a 2 por 1.000 por ano. Entre os adolescentes e jovens adultos, é de 1 por 100.000 por ano. Além disso, atletas competitivos e recreativos de alta intensidade têm um aumento baixo, mas finito, no risco de parada cardíaca súbita durante o treinamento ou competição,[1] com estimativas variando de 1 em 75.000 a 1 em 200.000. Esses riscos são mais elevados em homens e em associação com esportes específicos, como basquete e futebol no Estados Unidos, e ciclismo, *jogging* e futebol na Europa. Em adolescentes e adultos jovens nos Estados Unidos, a cardiomiopatia hipertrófica (Cap. 60) é a causa estrutural identificável mais comum nos atletas de competição;[2]mas acima dos 30 aos 35 anos, é mais comum a doença arterial coronariana (Cap. 73).[3] Descendentes de famílias nas quais a parada cardíaca súbita foi a manifestação inicial de doença cardíaca estãoem alto risco de parada cardíaca súbita como manifestação inicial de doença cardíaca, enfatizando, desse modo, a importância de uma cuidada história familiar de avaliação do risco.[4]

Biopatologia

No passado, a fibrilação ventricular (FV) e a taquicardia ventricular sem pulso (TV) eram os mecanismos elétricos mais comuns de parada cardíaca súbita (Cap. 65), em grande parte em associação com IM agudo e cardiomiopatias crônicas isquêmicas e não isquêmicas. No entanto, nas últimas 2 décadas, a assistolia e a atividade elétrica sem pulso tornaram-se o primeiro ritmo registrado na maioria dos casos, tanto no hospital como no ambulatório. Esses ritmos também podem seguir-se a deterioração ou terminação ativa de FV prolongada por cardioversão elétrica. A atividade sem pulso é definida como primária quando é o ritmo inicial observado nos pacientes com transtornos cardíacos predisponentes, e como secundária quando ocorre no contexto de fatores predisponentes não cardíacos, tais como hipoxia, transtornos metabólicos, embolia pulmonar massiva ou perda sanguínea.[5]

As contrações ventriculares prematuras (CVPs) e pequenas tiragens de taquicardia ventricular não sustentadas podem advertir sobre um risco em longo prazo de parada cardíaca súbita, principalmente quando associadas com cardiopatia estrutural avançada, mas não há provas de que a supressão de CVP crônicas seja protetora. Em contraste, as taquicardias sustentadas com complexos QRS largos são de maior preocupação e devem ser consideradas como sendo de origem ventricular, devido ao seu risco imediato potencialmente elevado, até determinação em contrário (Cap. 62). A maioria das taquicardias com complexos QRS largos é considerada uma urgência ou emergência médica, enquanto a maioria das taquicardias com QRS estreito de origem supraventricular é abordada com menos urgência (Caps. 64 e 65).

Manifestações clínicas

A ausência de pulso em conjunto com ausência de esforços respiratórios, ou apenas respiração ofegante ou agonal, é diagnóstica de parada cardíaca. Embora a ausência de pulso carotídeo ou femoral seja o critério diagnóstico primário para o profissional de saúde, a palpação de pulso não é mais recomendada para socorristas leigos. A ausência de esforços respiratórios ou estridor severo com *persistência de um pulso* sugere parada respiratória primária, que pode levar a parada cardíaca em um curto espaço de tempo; a cor da pele pode ser pálida ou intensamente cianótica. Nesta última circunstância, os esforços iniciais devem incluir exploração orofaríngea em busca de um corpo estranho e a manobra de Heimlich, que consiste em envolver os braços em torno da vítima, pelas costas, e aplicar um forte impulso na parte superior do abdome com um pulso cerrado, principalmente nos casos em que a aspiração é provável (p. ex., colapso em um restaurante).

Diagnóstico

Distinção entre Taquicardias Supraventriculares e Ventriculares

A diferenciação de taquicardia supraventricular (TSV) (Cap. 64) com complexos QRS estreitos ou largos de TV é um desafio clínico importante tanto para a predição de risco como para a terapia. Embora seja geralmente assumido que taquicardias com QRS estreitos sejam TSVs, ocasionalmente as TVs apresentam complexos QRS estreitos em uma tira de ritmo de uma ou duas derivações, mimetizando, assim, a TSV. Sempre que possível, a classificação de taquicardia como TSV ou TV deve-se basear em um eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações. No entanto, um ECG nem sempre será suficiente, uma vez que pacientes com anormalidades da condução intraventricular (tais como bloqueio de ramo esquerdo ou direito) terão taquicardias com complexos largos durante TSV, em geral com um vetor QRS semelhante ao observado no ritmo sinusal normal. Além disso, quando uma TSV é muito rápida, um bloqueio de ramo funcional pode prolongar transitoriamente a duração do QRS e deslocar seu eixo. Em ambos os exemplos, o QRS largo pode mimetizar uma TV, e poderá ser necessário realizar-se um estudo eletrofisiológico para determinar o diagnóstico (Cap. 62).

Quando uma TSV de complexo largo é clinicamente suspeita, pode ser útil a estimulação vagal transitória por massagem do seio carotídeo, ou um agente bloqueador do nó atrioventricular, tal como adenosina intravenosa (Tabela 64-5), para diminuir transitoriamente a frequência ou terminar uma TSV. Uma tira de ritmo contínua deve ser registrada durante a administração de adenosina ou execução de manobra vagal, uma vez que as alterações transitórias caracterizantes numa tela de monitor podem não ser confiáveis. Em geral, os agentes bloqueadores de cálcio intravenosos não devem ser usados para o diagnóstico ou tratamento de taquicardias de QRS largos, em especial na presença de doença estrutural cardíaca, devido aos seus efeitos depressores do miocárdio. A exceção é quando se sabe com certeza que a taquicardia é uma TSV em paciente com função ventricular esquerda normal ou quase normal.

A TV sustentada ocorre mais comumente na presença de doença estrutural cardíaca e, nesse cenário, deve ser interpretada como um aviso de arritmia fatal. É caracterizada por complexos QRS que são em geral mais longos que 0,12 segundo, com um vetor médio que é marcadamente diferente de um vetor QRS de impulsos normalmente conduzidos. A frequência da maioria das TVs é entre 140 e 200 impulsos por minuto, mas as frequências podem ser mais lentas ou mais rápidas. A TV pode ser eletricamente estável (tal como padrões de TV monomórfica a frequências relativamente lentas; Fig. 63-1A) ou instável (como as TVs polimórficas ou TVs monomórficas a frequências superiores a 190 a 200 por minuto; Fig. 63-1B) (Cap. 65).

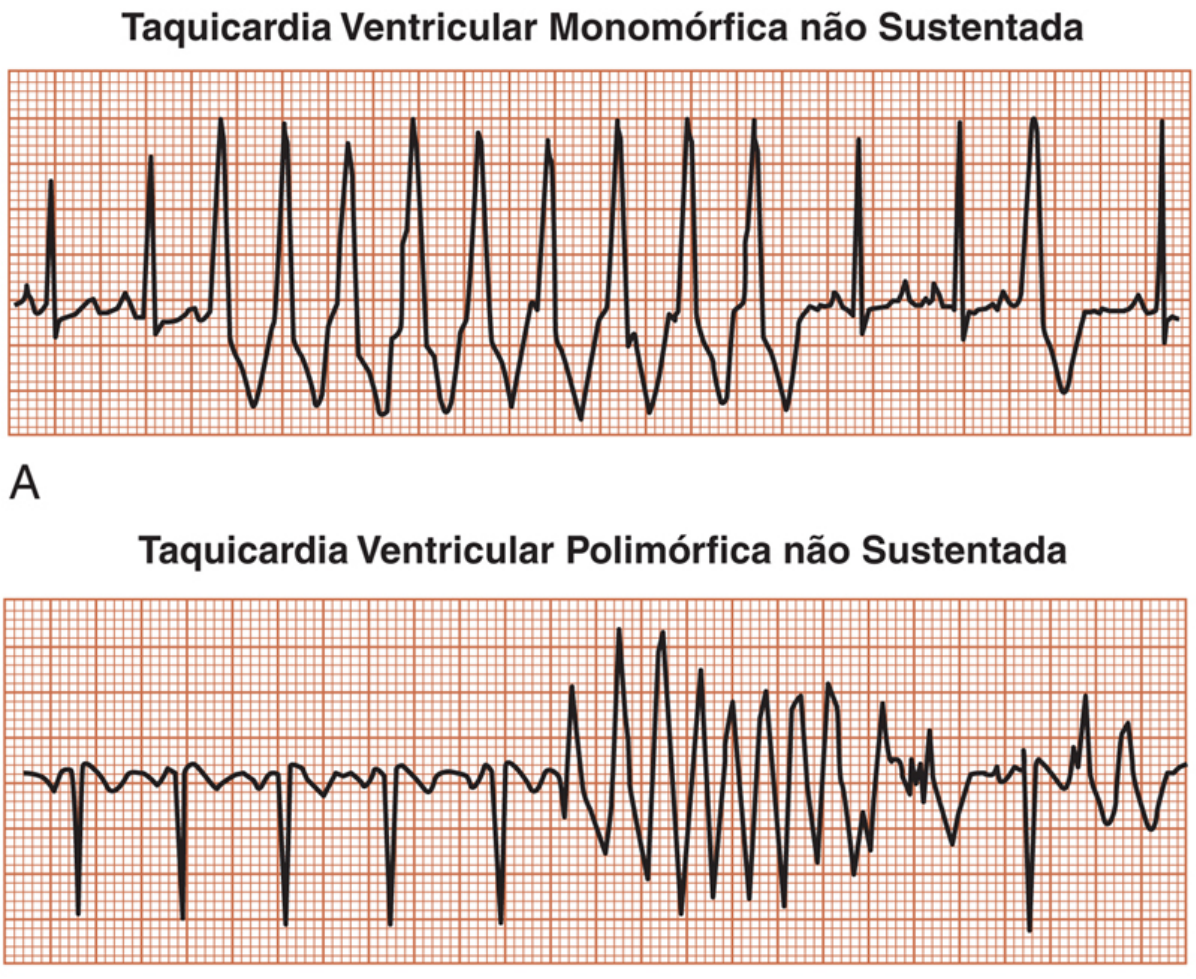

FIGURA 63-1 Taquicardia ventricular não sustentada.
Os padrões monomórficos (**A**) são caracterizados por um padrão elétrico mais lento e mais estável do que os padrões polimórficos (**B**). Ambos têm implicações prognósticas em pacientes com cardiopatia estrutural avançada, mas os padrões monomórficos tendem a ser mais estáveis em longo prazo.

Tratamento

O tratamento de um paciente em parada cardíaca envolve a manutenção artificial da corrente sanguínea para preservar a viabilidade do sistema nervoso central, coração e outros órgãos vitais, enquanto se tenta restaurar a circulação espontânea, tão rapidamente quanto possível. Esses objetivos são alcançados através da avaliação do paciente e entrando-se em contato com uma equipe de emergência. Iniciar o suporte básico de vida (BLS, do inglês, *basic life support*); desfibrilação precoce para aqueles com FV ou TV sem pulso; suporte cardíaco avançado de vida (ACLS, do inglês, advanced life support) conforme necessário; e cuidados pós-parada cardíaca, o último agora formalmente incorporado no conceito da síndrome pós-parada cardíaca. Em um ensaio clínico randomizado, permitir a presença da família durante a ressuscitação cardiopulmonar (RCP) foi associado a melhor saúde psicológica entre os membros da família, e não interferiu com os esforços médicos, aumentou o estresse na equipe de cuidados de saúde ou resultou em conflitos médico-legais.[A1]

Suporte Básico de Vida

A primeira ação do BLS é confirmar que o colapso é resultado de parada cardíaca. Após uma avaliação inicial para a resposta à estimulação verbal ou tátil, observação de movimentos respiratórios e da cor da pele e palpação simultânea de grandes artérias quanto à presença de pulso, a confirmação de que um incidente ameaçador à vida está em curso deve imediatamente resultar em uma ligação para o resgate médico de emergência (193).

Após confirmar a parada cardíaca, a meta do BLS é restabelecer a perfusão, tão rapidamente quanto possível, usando RCP ou o novo conceito proposto de ressuscitação cardiocerebral (ver adiante). O algoritmo "ABC" anterior do suporte básico de vida (via aérea-respiração-compressão, *airway-breathing-compression*) foi modificado para "CAB" (compressão-via aérea-respiração, *compression-airway-breathing*), com base no reconhecimento de que a compressão isolada é a manobra primária, uma vez que o paciente é mais bem perfundido ao minimizar as interrupções entre as compressões, podendo ser prejudicado pela ventilação excessiva.[5]

Um soco precordial pode ser tentado por um socorrista devidamente treinado, como parte de uma resposta inicial, embora seu benefício adicional seja questionável. A técnica envolve um ou dois golpes aplicados firmemente na junção dos terços médio e inferior do esterno de uma altura de 20 a 25 centímetros. O soco precordial não deve ser usado em pacientes não monitorados com taquicardia rápida perceptível ou sem perda completa de consciência, por causa da preocupação com a conversão da atividade elétrica organizada em FV, e o esforço deve ser abandonado se um pulso espontâneo não aparecer imediatamente.

A iniciação rápida de RCP, que pode ser realizada por profissionais e paramédicos, por técnicos de emergência experientes e por leigos treinados, é o elemento-chave para a reanimação bem-sucedida. O espaço de tempo entre o diagnóstico e os esforços preparatórios na resposta inicial e instituição de RCP deve ser mínimo. Se apenas uma testemunha estiver presente, o único procedimento que deve preceder o BLS é o contato telefônico com o serviço de emergência (193).

A desobstrução das vias respiratórias inclui a inclinação da cabeça para trás e levantamento do queixo, além da procura de corpos estranhos — inclusive próteses dentárias — e retirada dos mesmos. A manobra de Heimlich deve ser realizada caso haja suspeita de um corpo estranho alojado na orofaringe, sugerido pela presença de estridor respiratório grave em vez de respirações agônicas lentas ou apneia. Quando a pessoa tem força física insuficiente para executar a manobra, o deslocamento mecânico de um corpo estranho pode, às vezes, ser realizado por compressões abdominais com o paciente inconsciente em posição supina. Se houver suspeita de que uma parada respiratória precipitou a parada cardíaca, particularmente na presença de uma obstrução mecânica da via aérea, um segundo soco precordial deve ser aplicado após a via aérea ter sido limpa.

Com a cabeça devidamente posicionada e a orofaringe desobstruída, a respiração boca a boca pode ser iniciada, porém a RCP realizada apenas com compressões cardíacas é tão boa quanto, se não melhor, que a realização de compressões associadas à respiração boca a boca.[A2] Com exceção das manobras de Heimlich, as

estratégias de ventilação são agora reservadas às equipes médicas de emergência e profissionais médicos, em vez de espectadores respondedores (leigos). Dispositivos disponíveis para ventilação incluem cânulas orofaríngeas plásticas, obturadores esofágicos para estabelecer a ventilação, bolsa Ambu com máscara e tubos endotraqueais. A entubação é o procedimento preferido, mas não se deve perder tempo, mesmo no contexto intra-hospitalar, enquanto se aguarda um tubo endotraqueal ou uma pessoa treinada para inseri-lo rápida e adequadamente. O suporte temporário com ventilação por bolsa Ambu constitui o método usual no hospital até que a entubação endotraqueal possa ser realizada. Quando o suporte ventilatório é realizado por uma equipe de socorro, no contexto extra-hospitalar, os pulmões devem ser inflados duas vezes sucessivamente após cada 30 compressões torácicas.[5]

O suporte circulatório, que é o elemento primário do BLS, destina-se a manter o fluxo sanguíneo até que procedimentos definitivos possam ser realizados. O fundamento baseia-se na hipótese de que a compressão torácica mantém uma função de bomba impulsionada externamente pelo esvaziamento e enchimento sequencial das suas câmaras, com válvulas competentes favorecendo a direção do fluxo para a frente. A palma de uma mão é posicionada sobre a parte inferior do esterno enquanto a palma da outra mão é posicionada sobre o dorso da mão inferior. O esterno é, então, comprimido pelos braços estendidos, em linha reta com os cotovelos do ressuscitador, a fim de proporcionar uma posição menos cansativa e mais forte na junção dos ombros com o dorso. Com essa técnica, aplica-se força suficiente para comprimir o esterno em pelo menos 2 polegadas (>5 cm), com relaxamento abrupto. O ciclo é executado a uma frequência de cerca de 100 compressões por minuto. Nas atuais diretrizes para cuidados de emergência cardíaca, a integração das ações respiração e compressão foi substituída por uma proporção de compressão-ventilação de 30:2 quando realizada por socorristas atendendo individualmente vítimas desde a infância (excluindo os recém-nascidos) até a idade adulta, e por dois socorristas em adultos.[6] Para a RCP com dois socorristas para os bebês e as crianças, a proporção de compressão-ventilação é de 15:2. Outra modificação sugerida recentemente é a técnica de "apenas mãos" (apenas cardíaco, apenas compressão),[5] que utiliza 200 compressões sucessivas sem interrupção.[7] Essa variação, que pode ser mais eficaz do que as sequências de compressão-ventilação, estimula mais a realização de RCP por indivíduos sem treinamento ou indivíduos treinados a distância que têm falta de confiança e também afasta as preocupações sobre a ventilação boca a boca em vítimas desconhecidas na ausência de dispositivos mecânicos de via aérea.

Suporte Intermediário à Vida: Desfibriladores Externos Automáticos

Apesar dos benefícios da temporização do BLS, o tempo para a desfibrilação é o principal determinante de sobrevida. Uma vez que as estratégias de ACLS são geralmente implementadas por profissionais no ambiente intra-hospitalar ou por equipe de emergência extra-hospitalar, surgiu uma técnica intermediária com base na disponibilidade de desfibriladores externos automáticos (DEAs) para uso de socorristas não convencionais. Denominada desfibrilação de acesso público ou sistema de primeiros socorros para leigos, ela utiliza aparelhos que permitem ao usuário aplicar um choque de desfibrilação quando julgado apropriado por um sistema de detecção computadorizada de ritmo presente nestes aparelhos. Os operadores podem ser policiais, seguranças e profissionais de aviação treinados ou socorristas leigos treinados (ou mesmo não treinados) (Tabela 63-1). Diversos estudos sugeriram melhores taxas de sobrevida quando essas estratégias são aplicadas em locais públicos,[8] mas um estudo inicial de uma estratégia de aplicação domiciliar foi decepcionante. Um estudo mais aprofundado é justificado porque a maioria das paradas cardíacas fora do hospital ocorre em casa. Programas de DEA não substituem o ACLS (ver adiante), mas são um suplemento intermediário para a sequência BLS-ACLS que visa realizar desfibrilação mais cedo enquanto se aguarda a chegada da equipe do ACLS.

Tabela 63-1

Estratégias de desfibrilador externo automático para resposta rápida a paradas cardíacas causadas por fibrilação ventricular

IMPLANTAÇÃO	EXEMPLOS	SOCORRISTAS	VANTAGENS	LIMITAÇÕES
Veículos de emergência	Carros de polícia Carros de bombeiros Ambulâncias	Pessoal treinado de emergência	Usuários experientes Ampla implantação Objetividade	Tempo de implantação Demora de chegada Variações entre comunidades
Locais de acesso público	Edifícios públicos Estádios, centros comerciais Aeroportos Aeronaves	Pessoal de segurança Socorristas designados Leigos ao acaso	Densidade da população Menor demora Acesso a leigos e a profissionais de emergência	Baixas taxas de eventos Usuários inexperientes Pânico e confusão
Habitações multifamiliares	Apartamentos Condomínios Hotéis	Pessoal de segurança Socorristas designados Membros das famílias	Locações familiares Pessoal definido Menor demora	Uso infrequente Baixas taxas de eventos Fatores geográficos
Habitações unifamiliares	Lares privados Apartamentos "Vigilância Cardíaca" da comunidade (*Neighborhood "Heart Watch"*)	Membros das famílias	Acesso imediato Contexto familiar	Aceitação A vítima pode estar sozinha Usuário com uma única experiência anterior; pânico

Suporte Cardíaco Avançado de Vida

Os métodos de ACLS, que não os diretamente relacionados com o controle de taquiarritmias, levaram à produção de protocolos abrangentes para guiar os socorristas em uma gama de circunstâncias clínicas e mecanismos de parada cardíaca, variando desde eventos clínicos transitórios até a doença multissistêmica terminal. As metas gerais do ACLS são restaurar um ritmo cardíaco hemodinamicamente eficaz, otimizar a ventilação e manter e dar suporte à circulação restabelecida. Durante o ACLS, a primeira prioridade é a pronta cardioversão ou desfibrilação do ritmo cardíaco do paciente, se houver equipamento apropriado imediatamente disponível. Se a parada cardíaca tiver acontecido 4 a 5 minutos antes da disponibilidade de um desfibrilador, um curto período de compressão cardíaca torácica fechada imediatamente antes da desfibrilação aumenta a probabilidade da sobrevida.[A3]

Após a tentativa inicial para restaurar um ritmo hemodinamicamente eficaz, o paciente é entubado e oxigenado, se necessário. A estimulação elétrica do coração deve ser tentada se uma bradiarritmia grave ou assistolia estiverem presentes (Cap. 66). Um acesso intravenoso é estabelecido para administrar as medicações. Depois da entubação, o objetivo da ventilação é reverter a hipoxemia, e não meramente obter uma PO_2 alveolar alta. Quando disponível, em vez de ar ambiente, deve ser utilizado oxigênio para ventilar o paciente, e a saturação arterial de O_2 deve ser monitorada quando possível. No contexto extra-hospitalar, uma máscara facial ou uma bolsa Ambu por meio de um tubo endotraqueal são geralmente utilizadas.

Abordagem a Arritmias Específicas

Paradas Cardíacas Taquiarrítmicas

As TVs monomórficas lentas, bem toleradas, especialmente na ausência de cardiopatia estrutural, podem em geral ser tratadas com medicamentos antiarrítmicos ou, em algumas circunstâncias, com agentes bloqueadores β-adrenérgicos (Tabela 64-5). Em contraste, quando TV ou FV é identificada em um monitor ou por telemetria, a desfibrilação deve ser imediatamente realizada (Fig. 63-2).[5,6] Quando uma causa reversível, tal como uma síndrome isquêmica aguda ou distúrbio eletrolítico, é o mecanismo, o ritmo normal pode ser restaurado com sucesso em cerca de 90% das vítimas de FV pesando até 90 kg, com um choque por CC monofásico de até 360 J, ou um choque bifásico de até 200 J, administrado dentro de 2 a 3 minutos. A falha do choque inicial para restaurar um ritmo regular constitui um sinal de mau prognóstico. Embora alguns algoritmos sugiram uma sucessão de choques monofásicos com energias de 200 a 360 J, ou bifásicos de 100 a 200 J, durante uma sequência de tentativas de desfibrilação, ganha-se pouco começando com energias inferiores a 300 J monofásica ou inferior a 150 J bifásica, no decorrer de uma parada cardíaca.

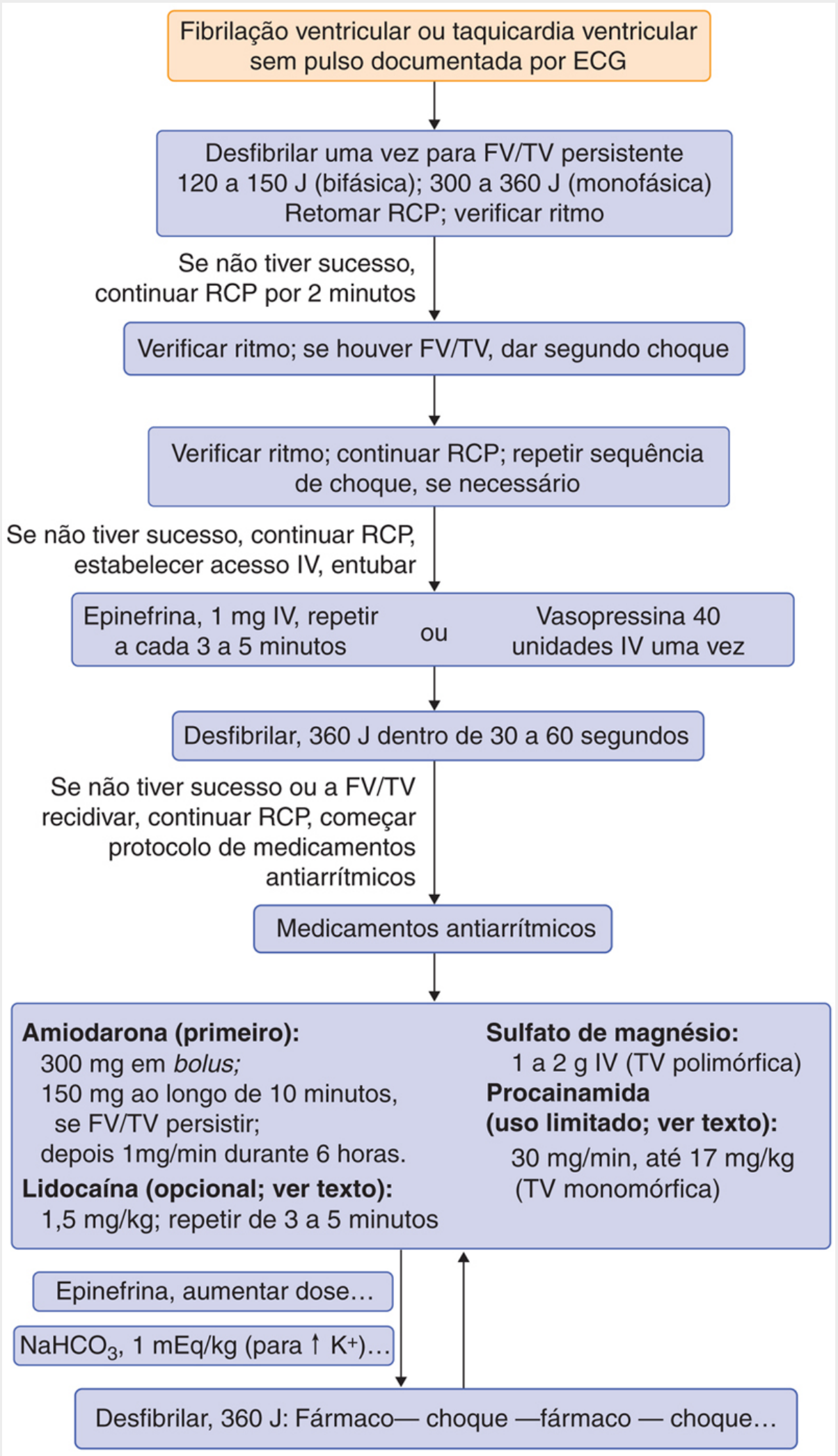
Fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sem pulso documentada por ECG
Desfibrilar uma vez para FV/TV persistente
120 a 150 J (bifásica); 300 a 360 J (monofásica)
Retomar RCP; verificar ritmo
Se não tiver sucesso, continuar RCP por 2 minutos
Verificar ritmo; se houver FV/TV, dar segundo choque
Verificar ritmo; continuar RCP; repetir sequência de choque, se necessário
Se não tiver sucesso, continuar RCP, estabelecer acesso IV, entubar
Epinefrina, 1 mg IV, repetir a cada 3 a 5 minutos
ou
Vasopressina 40 unidades IV uma vez
Desfibrilar, 360 J dentro de 30 a 60 segundos
Se não tiver sucesso ou a FV/TV recidivar, continuar RCP, começar protocolo de medicamentos antiarrítmicos
Medicamentos antiarrítmicos
Amiodarona (primeiro):
300 mg em bolus;
150 mg ao longo de 10 minutos, se FV/TV persistir;
depois 1mg/min durante 6 horas.
Lidocaína (opcional; ver texto):
1,5 mg/kg; repetir de 3 a 5 minutos
Sulfato de magnésio:
1 a 2 g IV (TV polimórfica)
Procainamida (uso limitado; ver texto):
30 mg/min, até 17 mg/kg (TV monomórfica)
Epinefrina, aumentar dose…
NaHCO3, 1 mEq/kg (para ↑ K+)…
Desfibrilar, 360 J: Fármaco— choque —fármaco — choque…

FIGURA 63-2 Algoritmo geral para resposta de suporte cardíaco avançado de vida (ACLS) à fibrilação ventricular (FV) ou taquicardia ventricular (TV) sem pulso.
Para mais detalhes, consulte as diretrizes para ACLS nas Referências de Grau A. *Observação:* Em um conselho de 2008, 200 sequências apenas de compressões foram sugeridas como alternativa para os ciclos-padrão de RCP entre os choques, e essa abordagem está sob consideração para diretrizes futuras. ECG = eletrocardiograma; RCP = ressuscitação cardiopulmonar.

Depois de um único choque com 150 ou 200 J de energia bifásica, ou 300 ou 360 J de energia monofásica, o paciente deve ser avaliado quanto à restauração de um pulso espontâneo; a RCP deve continuar por cinco ciclos se o pulso permanecer ausente. Subsequentemente, um segundo choque deve ser aplicado, seguido por epinefrina, 1 mg por via intravenosa (IV). Se o pulso ainda estiver ausente, repete-se a RCP por cinco ciclos antes do choque seguinte. A epinefrina pode ser repetida a intervalos de 3 a 5 minutos com choques de desfibrilador nos intervalos, mas altas doses de epinefrina não parecem fornecer vantagens. A vasopressina, 40 U IV em dose única, constitui uma alternativa igualmente boa à epinefrina,[A4] mas a combinação não parece ser melhor do que qualquer uma das duas isoladamente.[A5]

As TSVs podem precipitar parada cardíaca em duas circunstâncias. Uma é em pacientes com estenoses coronarianas de alto grau, nos quais as frequências cardíacas podem causar isquemia miocárdica devido à dependência do fluxo sanguíneo coronariano no intervalo diastólico. Neste cenário, a arritmia deve ser tratada com urgência restaurando-se o ritmo sinusal ou diminuindo-se a frequência cardíaca, quer por terapia médica (p. ex., adenosina intravenosa, β-bloqueador ou bloqueadores do Ca^{2+}) (Cap. 64), quer por cardioversão de corrente elétrica direta (CC) (Cap. 66). O segundo mecanismo de preocupação é a fibrilação atrial em pacientes com síndrome Wolff-Parkinson-White, que podem ter frequências ventriculares superiores a 300 batimentos por minuto quando a via acessória tem um curto período refratário (Fig. 64-19). Esta fisiopatologia pode causar TV hipotensiva ou FV e requer terapia imediata (Cap. 64).

Farmacoterapia para Arritmias Resistentes

Para um paciente que permanece com FV ou TV sem pulso, apesar de múltiplas tentativas de cardioversão com CC após epinefrina ou que tem episódios recorrentes de FV ou TV depois da cardioversão, a estabilidade elétrica pode ser obtida pela administração de agentes antiarrítmicos intravenosos, enquanto se continua com os esforços de ressuscitação (Fig. 63-2). Amiodarona (150 mg IV ao longo de um período de 10 minutos, seguidos por 1 mg/minuto por até 6 horas e 0,5 mg/minuto daí em diante) é o tratamento inicial de escolha.[A6] A administração de *bolus* adicional, até um máximo de 500 mg, pode ser tentada se o *bolus* inicial não obtiver sucesso. A amiodarona não precisa ser dada de modo rotineiro a indivíduos que respondam à desfibrilação inicial com ritmo estável, mas é preferível para aqueles que tenham episódios recorrentes de TV ou FV após desfibrilação e oxigenação iniciais.

Se houver evidências clínicas suficientes de que a parada cardíaca foi precedida pelo início de uma síndrome coronariana aguda, lidocaína (*bolus* de 1,0 a 1,5 mg/kg dado IV, com a dose repetida em 2 minutos) pode ser utilizada como alternativa à amiodarona, ou se a amiodarona falhar. Quando a isquemia aguda ou intermitente não for aventada como o mecanismo, a amiodarona intravenosa é o fármaco inicial de preferência, porém a lidocaína pode ser tentada caso a amiodarona falhe. Procainamida intravenosa (infusão de 100 mg/5 min até a dose total de 500 a 800 mg, seguida por uma infusão contínua de 2 a 5 mg/minuto) é utilizada atualmente de forma rara, mas pode ser tentada naqueles pacientes que persistem com arritmias hemodinamicamente instáveis.

Em pacientes com hipercalemia aguda como evento desencadeador de FV resistente, hipocalcemia ou parada potencialmente causada por doses excessivas de medicamentos bloqueadores dos canais de cálcio, o gluconato de cálcio 10% (5 a 20 mL infundidos a uma velocidade de 2 a 4 mL/minuto) pode ser útil. Fora essas situações, não se deve utilizar de forma rotineira cálcio durante a ressuscitação, mesmo que os níveis de Ca^{2+} ionizado possam estar baixos durante a ressuscitação da parada cardíaca.

Formas resistentes de TV polimórfica (*torsades de pointes*), TV monomórfica rápida, *flutter* ventricular (frequência >260/minuto) ou FV resistente respondem ao $MgSO_4$(1 a 2 g IV dados ao longo de um período de 1 a 2 minutos) ou à terapia com β-bloqueador (propranolol, *bolus* de 1 mg IV até uma dose total de 15 a 20 mg; ou metoprolol, 5 mg IV, até 20 mg). O $MgSO_4$ é especificamente indicado para TVs polimórficas em função dos padrões de QT longo hereditários ou adquiridos (induzidos pelo medicamento) (Cap. 65). Este padrão de TV também ocorre com a hipocalemia, de modo que 20 mEq/hora de cloreto de potássio intravenoso devem ser incluídos no tratamento de pacientes com K^+ sérico menor que 3 mEq/L e cuja TV polimórfica é resistente a outras terapias. No entanto, a hipocalemia também pode acompanhar as alterações do estado acidobásico e dos eletrólitos associados a paradas prolongadas e não deve ser considerada uma causa primária da parada cardíaca nesta circunstância.

Assistolia, Bradiarritmias e Atividade Elétrica Sem Pulso

A abordagem a um paciente com bradiarritmia, parada assistólica ou com atividade elétrica sem pulso difere da conduta em pacientes com eventos taquiarrítmicos (TV/FV).[9] A RCP efetiva é fundamental, porque nenhuma estratégia elétrica é eficaz para restaurar a circulação. Logo que esta forma de parada cardíaca seja reconhecida, os esforços devem ser concentrados em continuar a RCP, entubar e estabelecer acesso intravenoso. Causas potencialmente reversíveis, incluindo hipovolemia, hipoxia, tamponamento cardíaco, pneumotórax hipertensivo, acidose preexistente, superdosagem de drogas, hipotermia e hipercalemia, devem ser identificadas e tratadas de imediato (Fig. 63-3). Causas respiratórias de atividade elétrica sem pulso ou assistolia podem responder prontamente a intervenções apropriadas, como tamponamento ou causas hipovolêmicas. Epinefrina (1,0 mg IV a cada3 a 5 minutos) ou isoproterenol (até 15 a 20 μg/minuto IV), os quais são comumente usados numa tentativa de provocar atividade elétrica espontânea ou aumentar a frequência de uma bradicardia, têm apenas sucesso limitado. Em um estudo observacional, a epinefrina pré-hospitalar aumentou a chance de retorno da circulação espontânea antes da chegada ao hospital, mas diminuiu a chance de sobrevida e de bons resultados funcionais 1 mês após o evento.[10] Em um ensaio clínico randomizado em pacientes com parada cardíaca necessitando de vasopressores, a combinação de vasopressina-epinefrina e metilprednisolona durante RCP e hidrocortisona em dose-estresse no choque pós-ressuscitação melhorou a sobrevida até a alta hospitalar, com estado neurológico favorável, se comparado com epinefrina/ solução salina placebo.[A7] Na ausência de acesso intravenoso, a epinefrina (1 mg, *i. e.*, 10 mL de uma solução 1:10.000) pode ser dada por via intracardíaca, mas há perigo de lesão das coronárias ou laceração miocárdica. Bicarbonato de sódio, 1 mEq/kg, pode ser experimentado para hiperpcalemia ou acidose responsiva a bicarbonato, conhecidas ou fortemente suspeitadas, mas já não é recomendado para uso rotineiro. A atropina já não é recomendada para o controle inicial da parada cardíaca bradiarrítmica devido à falta de eficácia.

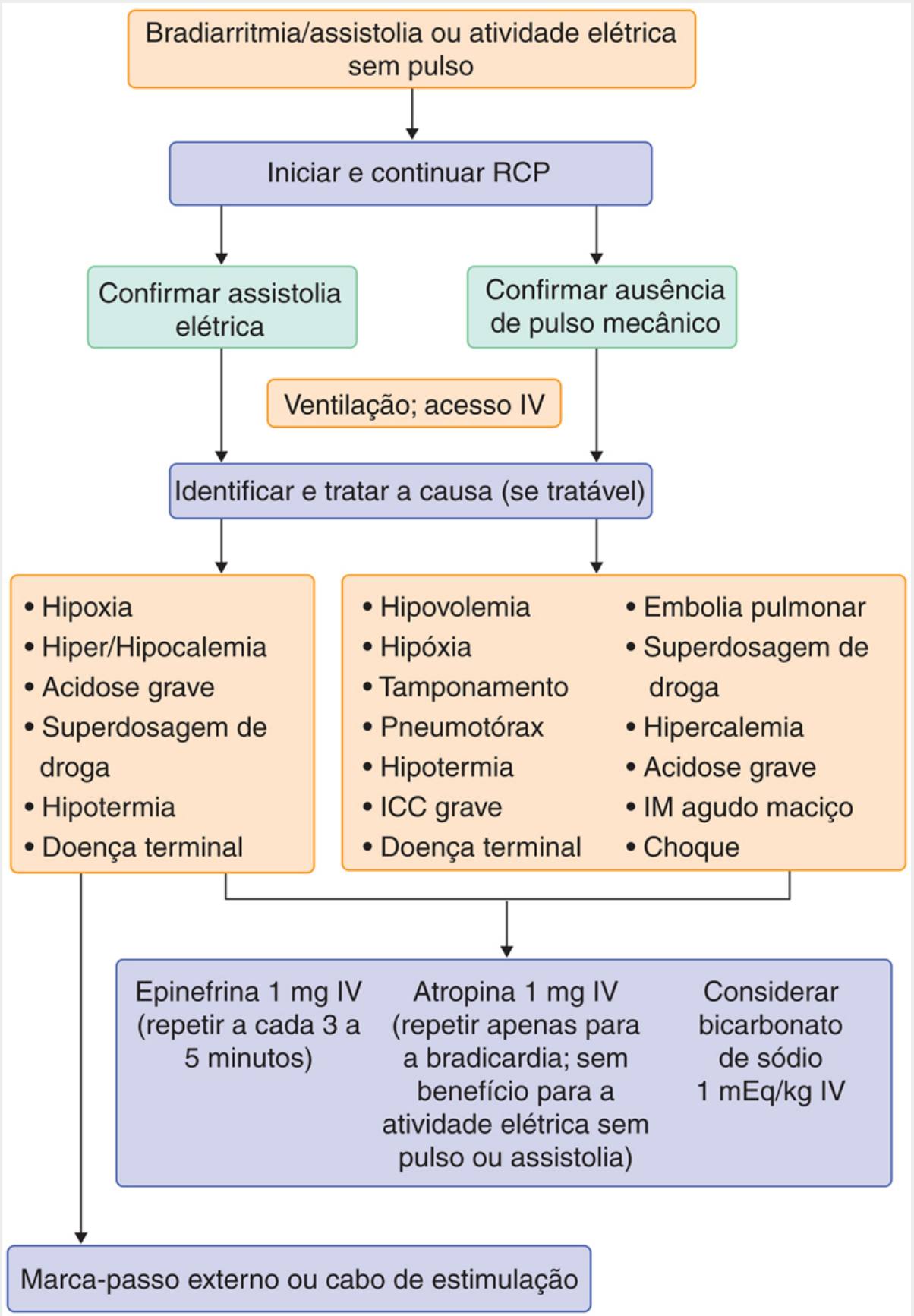

FIGURA 63-3 **Algoritmo geral para resposta de suporte cardíaco avançado de vida à parada cardíaca bradicárdica ou assistólica ou atividade elétrica sem pulso.**
Para mais detalhes, consulte as Referências de Grau A. ICC = insuficiência cardíaca congestiva; IM = infarto do miocárdio; RCP = ressuscitação cardiopulmonar.

Sistemas de estimulação externa (Cap. 66) devem ser usados na parada bradicárdica ou assistólica fora do hospital, embora os dados existentes sugiram pouca influência no desfecho. No contexto hospitalar, a estimulação externa é geralmente usada durante a resposta inicial a uma parada bradicárdica ou assistólica, porém ela deve ser substituída por um marca-passo transvenoso se a parada for prolongada, se for necessária estimulação contínua ou se o aparelho externo falhar. Infelizmente, um paciente *assistólico* continua tendo um prognóstico muito ruim apesar das técnicas disponíveis.

Cuidados Pós-Ressuscitação

Após retorno da circulação espontânea, particularmente após uma ressuscitação prolongada, a atenção desloca-se para os elementos de lesão causados pela parada cardíaca. Os quatro componentes da síndrome pós- -parada cardíaca incluem lesão cerebral, disfunção miocárdica, respostas sistêmicas de isquemia-reperfusão e controle de fatores precipitantes persistentes.[4] O objetivo terapêutico é manter um estado elétrico, hemodinâmico e do sistema nervoso central estável. A terapia

específica é determinada pelas circunstâncias.[11] A questão mais preocupante é a presença de encefalopatia anóxica, que é um forte preditor de morte intra-hospitalar e incapacidade pós--parada.[12] Para prevenir a encefalopatia pós-parada, a hipotermia terapêutica a 33° ou 34 °C não é melhor que o resfriamento a 36 °C.[A8 A9]

Durante ou após a terapia-alvo para restauração de um ritmo cardíaco eletricamente estável, o estado metabólico geral do paciente deve ser abordado, melhorando a oxigenação e revertendo a acidose. Bicarbonato de sódio intravenoso (1 mEq/kg), com até 50% dessa dose repetida a cada 10 a 15 minutos durante o curso da RCP, é recomendável aos pacientes com causas preexistentes conhecidas ou suspeitadas de acidose responsiva a bicarbonato, em certas superdosagens de drogas (Cap. 110) e após tentativas prolongadas e malsucedidas de ressuscitação. No entanto, deve-se ter precaução porque quantidades excessivas de bicarbonato de sódio podem ser deletérias ao causarem alcalose, hipernatremia e hiperosmolalidade. Quando possível, o pH, a PO_2 e a PCO_2 arteriais devem ser monitorados durante a ressuscitação. Lesão miocárdica (Cap. 73) e disfunção hemodinâmica (Cap. 107) são controladas por técnicas-padrão.

Prognóstico

A probabilidade de sobrevida após pronta intervenção é de cerca de 25% a 30% para FV/TV, comparado com cerca de 15% para a atividade elétrica sem pulso, e inferior a 5% para a assistolia.[13,14] No hospital, a probabilidade de sobrevida é determinada pela categoria específica de paciente (síndromes agudas melhores que doenças de fase terminal), pelo mecanismo de parada cardíaca (melhor para taquiarritmias do que para bradiarritmias, assistolia ou atividade elétrica sem pulso) e o local no hospital (melhor em unidades de terapia intensiva ou outras unidades monitoradas do que em uma unidade de cuidados gerais não monitorada). A desfibrilação imediata em situações altamente protegidas, tais como em um laboratório de cateterismo cardíaco, onde os tempos de resposta inferiores a 60 segundos são a norma, está associada a uma taxa de sobrevida superior a 90% para TV, na ausência de condições fisiopatológicas que tendem a perpetuar a arritmia potencialmente fatal. Em muitas situações de cuidados agudos, incluindo pacientes com síndromes coronarianas agudas (Caps. 72 e 73), os resultados também podem ser excelentes. Para outras situações intra-hospitalares e para a maioria das situações extra-hospitalares, o número absoluto e a proporção de sobreviventes permanecem baixos, exceto em situações isoladas fora do hospital que podem fornecer um tempo de resposta extraordinariamente rápido a vítimas de FV ou TV.

As taxas de sobrevivda também variam de forma considerável com base no tempo de resposta e o local da parada, com algumas localizações públicas alcançando taxas de sobrevivda de 50% ou mais. Se tiverem decorrido 3 a 4 minutos desde o início da parada cardíaca e a tentativa de desfibrilação, a probabilidade de sobrevida cai abaixo de 50% na maioria das circunstâncias dentro e fora do hospital. Daí em diante, as taxas de sobrevida continuam a cair rapidamente, diminuindo para 25% ou menos aos 4 a 6 minutos e menos de 10% aos 10 minutos. Embora a desfibrilação imediata seja o método preferido dentro dos primeiros minutos após o início da parada cardíaca, um breve período de RCP para fornecer oxigenação à vítima melhora a capacidade de sobrevida, quando o tempo para desfibrilação excede 4 a 5 minutos.[A3]

O prognóstico em longo prazo após a alta é determinado por uma série de fatores, incluindo a função ventricular pré-evento, história de insuficiência cardíaca e a gravidade da lesão residual neurológica. Pacientes cuja parada cardíaca seja devido a isquemia transitória controlável ou distúrbios de eletrólitos, que têm função ventricular esquerda preservada e que apresentam defeitos neurológicos mínimos, se existirem, têm um bom prognóstico. Em contraste, pacientes com doença cardíaca avançada têm taxas de mortalidade anuais que variam de 10% a 50%. Sobreviventes de uma parada cardíaca não decorrente de fatores transitórios permanecem em alto risco para parada cardíaca recorrente e morte cardíaca súbita. Em tais pacientes, um desfibrilador implantável (Cap. 66) consegue uma redução de risco relativo de 25% a 30%, com diminuição do risco absoluto de 21% a 25% para 15% a 18%, ao longo de um período de seguimento de 2 anos.[A10]

Referência de Grau A

A1. Jabre P, Belpomme V, Azoulay E, et al. Family presence during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med*. 2013;368:1008–1018.

A2. Rea TD, Fahrenbruch C, Culley L, et al. CPR with chest compression alone or with rescue breathing. *N Engl J Med*. 2010;363:426–433.

A3. Wik L, Hansen TB, Fylling F, et al. Delaying defibrillation to give basic cardiopulmonary resuscitation to patients with out-of-hospital ventricular fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289:1389–1395.

A4. Aung K, Htay T. Vasopressin for cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165:17–24.

A5. Gueugniaud PY, David JS, Chanzy E, et al. Vasopressin and epinephrine vs. epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med*. 2008;359:21–30.

A6. Dorian P, Cass D, Schwartz B, et al. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;346:884–890.

A7. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Chamos C, et al. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:270–279.

A8. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013;369:2197–2206.

A9. Kim F, Nichol G, Maynard C, et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:45–52.

A10. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator study. *Eur Heart J*. 2000;21:2071–2078.

Referências Gerais

1. Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS, et al. Sports-related sudden death in the general population. *Circulation*. 2011;124:672–681.
2. Maron BJ, Haas TS, Murphy CJ, et al. Incidence and causes of sudden death in U.S. college athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1636–1643.
3. Eckart RE, Shry EA, Burke AP, et al. Sudden death in young adults an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1254–1261.
4. Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation*. 2012;125:1043–1052.
5. Field JM, Hazinski MF, Sayre MR, et al. Part 1: executive summary. 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122:S640–S656.
6. Meaney PA, Bobrow BJ, Mancini ME, et al. Cardiopulmonary resuscitation quality: improving cardiac resuscitation outcomes both inside and outside the hospital: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:417–435.
7. Bobrow BJ, Spaite DW, Berg RA, et al. Chest compression-only CPR by lay rescuers and survival from out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2010;304:1447–1454.
8. Murakami Y, Iwami T, Kitamura T, et al. Outcomes of out-of-hospital cardiac arrest by public location in the public-access defibrillation era. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000533.
9. Myerburg RJ, Halperin H, Egan D, et al. Pulseless electrical activity: definition, causes, mechanisms, management, and research priorities for the next decade. Report from a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. *Circulation*. 2013;128:2532–2541.
10. Hagihara A, Hasegawa M, Abe T, et al. Prehospital epinephrine use and survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2012;307:1161–1168.
11. Morrison LJ, Neumar RW, Zimmerman JL, et al. Strategies for improving survival after in-hospital cardiac arrest in the United States: 2013 consensus recommendations: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:1538–1563.
12. Scirica BM. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Circulation*. 2013;127:244–250.
13. Mader TJ, Nathanson BH, Millay S, et al. Out-of-hospital cardiac arrest outcomes stratified by rhythm analysis. *Resuscitation*. 2012;83:1358–1362.

14. Kudenchuk PJ, Redshaw JD, Stubbs BA, et al. Impact of changes in resuscitation practice on survival and neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest resulting from nonshockable arrhythmias. *Circulation*. 2012;125:1787–1794.

Arritmias cardíacas com origem supraventricular

Peter Zimetbaum

As arritmias supraventriculares são divididas em bradiarritmias e taquiarritmias. Qualquer ritmo que se origina acima de onde o feixe de His se bifurca em seus ramos direito e esquerdo é considerado de origem supraventricular.

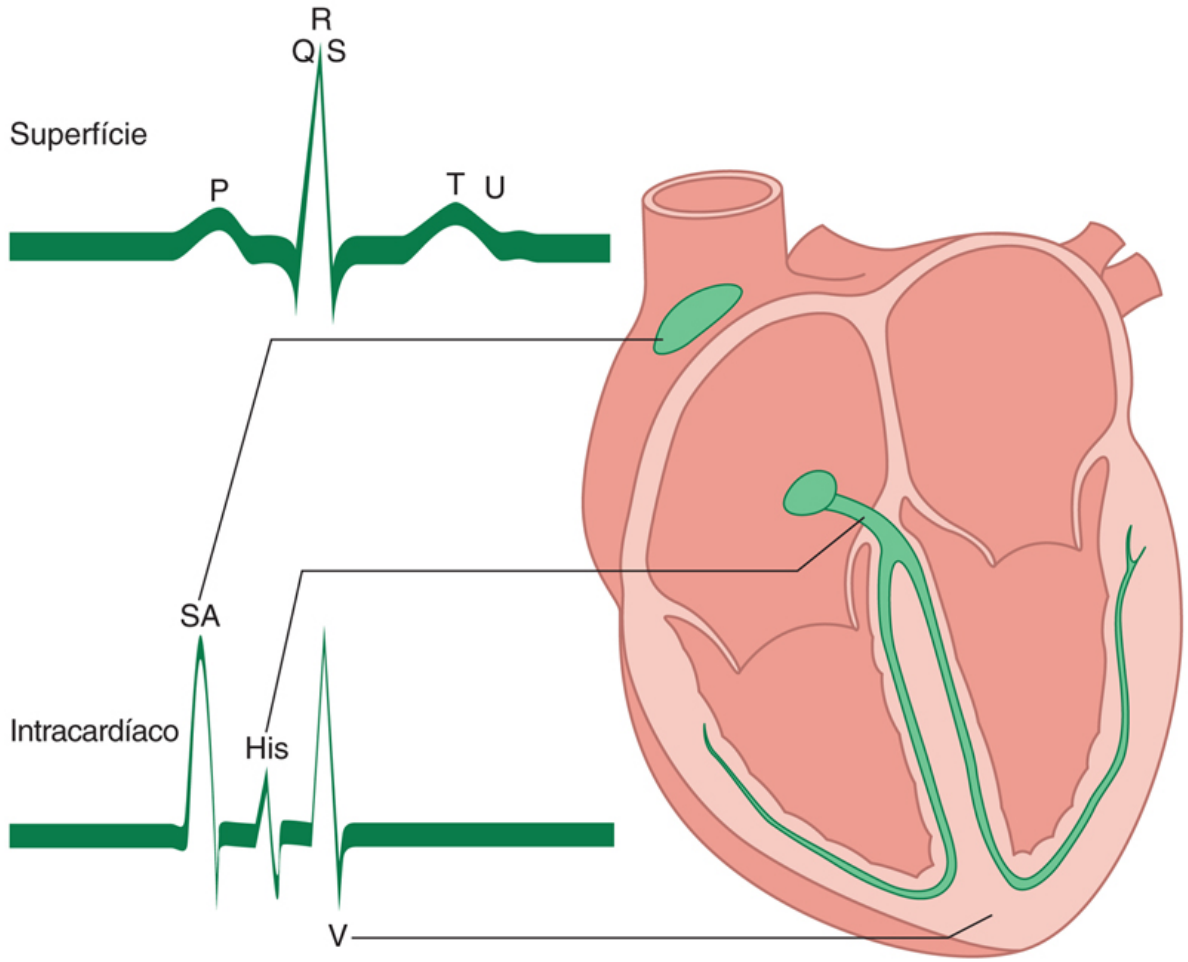

E-FIGURA 64-1 Diagrama do eletrocardiograma de superfície (ondas P, QRS, T e U) e os eletrogramas intracardíacos relacionados (SA, His e V). O eletrograma atrial (SA) representa condução intra-atrial. O eletrograma do feixe de His (His) representa a gravação de um potencial de His, e o eletrograma ventricular (V) representa a ativação dos ventrículos. O intervalo SA-His corresponde à condução intra-atrial e atraso no nó atrioventricular. O intervalo His-V representa a condução entre o feixe de His e os ventrículos (condução infranodal).

Anatomia e eletrofisiologia normal

O impulso cardíaco normal começa no complexo do nó sinusal, que está localizado na junção do átrio direito e da veia cava superior. Propaga-se, então, através do átrio direito e ativa o átrio esquerdo, principalmente através do seio coronário. O tempo necessário para ativar os átrios é representado pela onda P no eletrocardiograma (ECG). Após despolarizar os átrios, o impulso entra no nó atrioventricular (AV), que está localizado na região do septo inferior do átrio direito, onde ocorre um atraso na condução do estímulo elétrico. Esse atraso permite que haja tempo para o átrio se contrair e preencher os ventrículos. Na maioria dos indivíduos, o impulso viaja através do nó AV por uma via funcional uniforme. Algumas pessoas têm duas ou mais vias funcionais, chamadas vias nodais AV (vias rápidas e lentas). O atraso no nó AV representa a maior parte da porção isoelétrica do intervalo PR no ECG (E-Fig. 64-1). A duração usual da ativação atrial, incluindo o atraso no nó AV, é de até 140 ms e pode ser medida diretamente como o intervalo atrial-His. O impulso então se propaga pelo sistema de condução especializado infranodal, ou seja, através do feixe de His, depois para os ramos direito e esquerdo e para a rede de Purkinje. A rede de Purkinje se ramifica por todo o endocárdio ventricular. Os impulsos conduzem-se rapidamente pela rede de Purkinje, permitindo, assim, ativações quase simultâneas dos ventrículos. Uma pequena porção do segmento isoelétrico do intervalo PR representa a condução infranodal. Esta condução infranodal através do sistema de His-Purkinje também pode ser medida diretamente (intervalo do His-ventrículo) e tem duração entre 40 e 60 ms. Uma vez fora da rede de Purkinje, o impulso prossegue de maneira relativamente lenta da superfície endocárdica para a superfície epicárdica dos ventrículos. O complexo QRS no ECG representa a despolarização dos ramos do sistema especializado de condução e do miocárdio ventricular. Os pacientes que têm uma pré-excitação ventricular ativam os ventrículos por meio de uma via alternativa ao sistema de condução atrioventricular normal. Esses pacientes têm vias anômalas ou vias acessórias sobre as quais o miocárdio ventricular pode ser ativado diretamente, em vez de ter que viajar pelo nó AV e pelo sistema His--Purkinje. Essas vias, que se desenvolvem como uma falha da separação fibrosa normal dos átrios e ventrículos, estão localizadas nas proximidades das válvulas mitral e tricúspide. A ativação direta do miocárdio ventricular sem o atraso usual no nó AV resulta em uma ativação ascendente lenta do complexo QRS, chamada de onda delta (δ) (E-Fig. 64-2).

A frequência cardíaca é gerada por tecidos ou células marca-passo com automatismo intrínseco. As células do nó sinusal produzem a maior frequência (60 a 100 batimentos/minuto) de automatismo e suprimem outros tecidos potencialmente automáticos (junção AV, 40 a 55 batimentos/minuto; células His-Purkinje, 15 a 40

batimentos/minuto) com taxas mais lentas de despolarização. O nó sinusal e o nó AV são fortemente influenciados pelo sistema nervoso parassimpático (vagal) e simpático (adrenérgico). Em repouso, o sistema parassimpático controla o automatismo do nó sinusal. Com o esforço ou estresse emocional ou físico, ocorrem uma supressão do tônus parassimpático e um aumento na frequência cardíaca, que são então perpetuados pelo tônus simpático. A arritmia sinusal representa a variação normal na frequência cardíaca com a inspiração e a expiração. Com a inspiração, uma suspensão do tônus vagal aumenta a frequência cardíaca; em comparação, a expiração é associada a uma queda na frequência cardíaca (Fig. 64-1). Durante o sono, o predomínio do tônus vagal diminui a frequência cardíaca.

FIGURA 64-1 Arritmia sinusal.
Observe a variação nas frequências sinusais, que flutuam com as variações normais no tônus autonômico.

Bradiarritmias

As bradiarritmias podem ser causadas por disfunção no nó sinusal, no nó AV ou no sistema His-Purkinje (Tabela 64-1).

Tabela 64-1

Bradicardias

DISFUNÇÃO DO NÓ SINUSAL
Bradicardia sinusal < 45 batimentos/min
Bloqueio sinoatrial
Primeiro grau
Segundo grau
Terceiro grau
Pausa sinusal
Síndrome de bradicardia-taquicardia (síndrome bradi-taqui)
BLOQUEIO ATRIOVENTRICULAR
Primeiro grau
Segundo grau
Mobitz tipo I (fenômeno de Wenckebach)
Mobitz tipo II
Bloqueio de alto grau (p. ex., 2:1, 3:1)
Terceiro grau
Nó atrioventricular
Sistema de His-Purkinje

Bradicardia Sinusal e Disfunção do Nó Sinusal

A bradicardia sinusal (Fig. 64-2) é geralmente definida como uma frequência sinusal menor que 60 batimentos por minuto. Deve-se salientar, entretanto, que frequências sinusais de até 45 a 50 batimentos por minuto, particularmente em repouso, podem ser fisiologicamente normais. A disfunção do nó sinusal abrange um grupo de distúrbios, incluindo a bradicardia sinusal, o bloqueio sinoatrial (SA), a pausa sinusal (pausa >2 a 3 segundos) durante o ritmo sinusal, a incompetência cronotrópica e a síndrome de taquicardia-bradicardia (bradi-taqui). A disfunção do nó sinusal associada a sintomas como fadiga, tonturas, síncope ou pré-síncope (Caps. 51 e 62) ou à piora da insuficiência cardíaca (Ca. 58) é chamada de doença do nó sinusal. A síndrome taquicardia-bradicardia é frequentemente identificada por uma demora prolongada na recuperação do nó sinusal após interrupção da fibrilação atrial (FA) (Fig. 64-3). O bloqueio SA refere-se ao fenômeno eletrofisiológico de atraso ou bloqueio do impulso à medida que ele se desloca do nó sinusal para o tecido atrial adjacente (Fig. 64-4). O bloqueio SA pode ser de primeiro grau, de segundo grau (tipo 1 ou 2) e de terceiro grau. O bloqueio SA de primeiro grau é difícil de ser determinado a partir do ECG de superfície. O bloqueio SA de segundo grau tipo 1 se manifesta pelo encurtamento progressivo do intervalo PP antecedendo a pausa sinusal. O intervalo PP após a pausa deve ser duas vezes maior que o intervalo PP que precedeu a pausa. O bloqueio SA de segundo grau tipo 2 é caracterizado por uma pausa igual a um múltiplo exato da frequência sinusal (i.e., intervalo PP constante antes e depois da pausa). O bloqueio de saída SA de alto grau se refere à ausência de ondas P múltiplas com uma pausa ainda correspondente a um múltiplo absoluto dos intervalos PP subjacentes, e o bloqueio AV de terceiro grau resulta em uma ausência completa das ondas P sinusais.

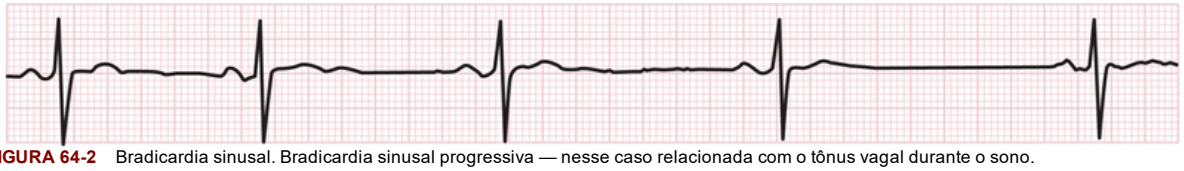

FIGURA 64-2 Bradicardia sinusal. Bradicardia sinusal progressiva — nesse caso relacionada com o tônus vagal durante o sono.

FIGURA 64-3 Evidências eletrocardiográficas da síndrome taquicardia-bradicardia.
Fibrilação atrial com resposta ventricular elevada, seguida pela reversão para bradicardia sinusal.

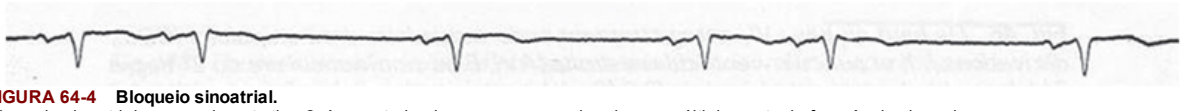

FIGURA 64-4 Bloqueio sinoatrial.
Bloqueio sinoatrial, provavelmente tipo 2, é caracterizado por uma pausa igual a um múltiplo exato da frequência sinusal.

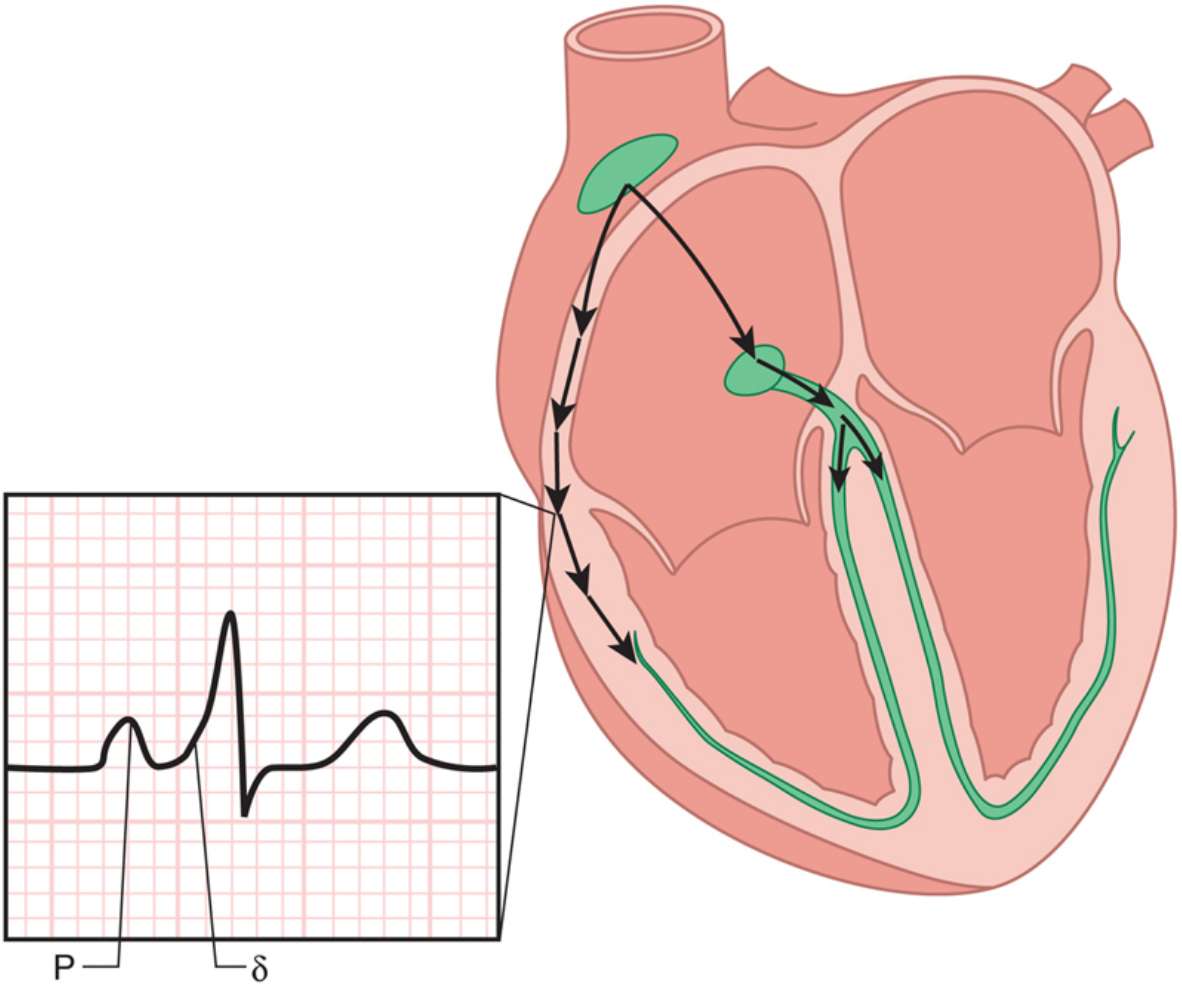

E-FIGURA 64-2 Condução sobre uma via acessória resultando em uma onda delta (δ).

A incompetência cronotrópica refere-se à incapacidade de aumentar a frequência sinusal de maneira apropriada em resposta ao exercício ou a outra demanda fisiológica. Na maioria dos pacientes, a incompetência cronotrópica se manifesta por uma frequência cardíaca máxima de menos de 100 batimentos por minuto.

Distúrbios de Condução Atrioventricular

Os distúrbios da condução AV se referem à condução anormal no nó AV ou no sistema His-Purkinje (SHP), abaixo do nó AV. A transmissão elétrica através do sistema de condução AV é primariamente limitada pelo nó AV, que conduz de forma decremental para prevenir uma condução excessivamente rápida para os ventrículos. O nó AV normal raramente conduz mais rápido do que 200 batimentos por minuto, e sua capacidade de condução diminui com o envelhecimento. O nó AV é fortemente influenciado pelo tônus autonômico e pode conduzir mais do que 200 batimentos por minuto na presença de aumento do tônus simpático e inibição do tônus parassimpático. A condução através do SHP é mais rápida e não decremental.

Os bloqueios AV são classificados como de primeiro grau, segundo grau, alto grau e terceiro grau. O bloqueio AV de primeiro grau é um nome impróprio porque, na verdade, nada é bloqueado — em vez disso, há um atraso, geralmente no nó AV, manifestado por um intervalo PR prolongado (Fig. 64-5). O bloqueio AV de segundo grau é dividido em Mobitz tipo I (Wenckebach) ou Mobitz tipo II. O Mobitz tipo I é definido por prolongamento progressivo do intervalo PR com bloqueio após uma onda P (Fig. 64-6). O maior acréscimo no PR é observado no intervalo inicial, ocasionando uma diminuição nos intervalos RR subsequentes, e o intervalo PR após a onda P bloqueada é mais curto do que o último intervalo PR conduzido (antes da onda P bloqueada). O Mobitz tipo I geralmente ocorre no nó AV. O Mobitz tipo II, que é caracterizado por insuficiência abrupta da condução depois de uma onda P sem prolongamento PR precedente, representa uma doença da condução abaixo do nó AV. Em pacientes com bloqueio 2:1 (duas ondas P para cada QRS) pode ser difícil determinar se o bloqueio é Mobitz I no nó AV ou Mobitz II abaixo do nó AV. Os sinais de doença da condução no nó AV incluem um intervalo PR prolongado (*i. e.*, mais do que 300 ms) e um QRS estreito. Os sinais de doença da condução abaixo do nó AV incluem um intervalo PR normal, mas com um bloqueio de ramo (Fig. 64-7).

FIGURA 64-5 Bloqueio atrioventricular (AV) de primeiro grau.
Observe a condução AV prolongada (>200 ms).

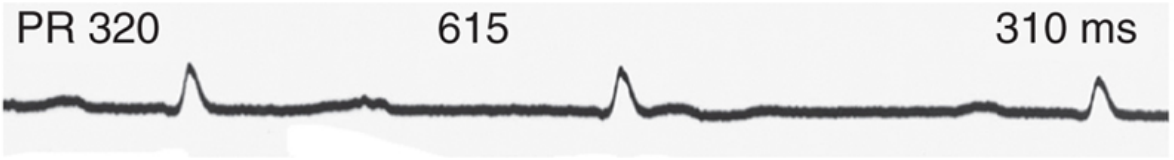

FIGURA 64-6 Bloqueio Mobitz I.
Prolongamento progressivo do intervalo PR de 320 para 615 ms, seguido por uma onda P bloqueada. O intervalo PR subsequente é menor que o intervalo PR antes da onda P bloqueada.

FIGURA 64-7 Condução 2:1 no nó atrioventricular (AV) e abaixo do nó AV.
A, Condução 2:1, com batimentos conduzidos demonstrando um intervalo PR prolongado (>300 ms) e um QRS estreito, indicando o bloqueio Mobitz I no nó AV. **B,** Intervalo PR conduzido com duração normal e um complexo QRS alargado, favorecendo o bloqueio Mobitz II, infranodal.

O bloqueio AV de alto grau ou avançado, que é uma forma de bloqueio AV de segundo grau com múltiplas ou sucessivas ondas P não conduzidas, ou ambas (Fig. 64-8),frequentemente recorre ou persiste. O bloqueio de terceiro grau (ou bloqueio cardíaco completo) se refere a um ritmo em que a atividade atrial e ventricular ocorre de forma independente e a taxa atrial geralmente excede a frequência ventricular. O bloqueio cardíaco de terceiro grau pode ser visto com ritmo sinusal ou com qualquer taquiarritmia atrial com um ritmo de escape regular na junção AV ou abaixo (Fig. 64-9). Às vezes, não há ritmo de escape e o bloqueio cardíaco resulta em assistolia. O bloqueio cardíaco completo, sobretudo quando é agudo e acompanhado por um ritmo de escape, pode estar associado a um prolongamento acentuado do intervalo QT, o que significa risco de *torsades de pointes* (Cap. 65). Por essa razão, os pacientes que se submetem à ablação do nó AV têm seus marca-passos programados para 80 batimentos por minuto durante pelo menos 6 semanas após o procedimento, para prevenir prolongamento do QT e *torsades de pointes*. Eventualmente, a frequência de estimulação pode ser reduzida a níveis mais fisiológicos sem o risco continuado de arritmia ventricular. O bloqueio cardíaco completo e outros tipos de bradiarritmia grave podem se apresentar com síncope, se houver uma pausa prolongada antes que um ritmo de escape se desenvolva. Mais frequentemente, esses ritmos se apresentam com sintomas de fadiga e dispneia. A pressão arterial muitas vezes está elevada devido à vasoconstrição periférica, e pode haver insuficiência renal secundária à redução do débito cardíaco.

FIGURA 64-8 Bloqueio atrioventricular (AV) de alto grau.
Períodos de bloqueio cardíaco completo com três ondas P não conduzidas (a primeira das quais está embutida no primeiro complexo QRS) seguidas por duas ondas P, a segunda das quais é conduzida para o ventrículo com um intervalo PR longo. As três ondas P subsequentes são novamente não conduzidas, com a última onda P embutida no último complexo QRS.

FIGURA 64-9 Bloqueio cardíaco completo com os batimentos atriais (*setas pretas*) dissociados dos batimentos ventriculares (*setas vermelhas*). Observe a elevação do segmento ST na derivação III e a aVF sugerindo infarto agudo do miocárdio inferior como a causa de um bloqueio cardíaco completo.

O termo dissociação AV refere-se a qualquer ritmo em que os átrios e os ventrículos batem de maneira independente uns dos outros. Se a frequência atrial é mais rápida do que a frequência ventricular, ela é chamada de bloqueio cardíaco completo ou bloqueio AV de terceiro grau. A dissociação AV com uma frequência atrial mais lenta do que o marca-passo subsidiário geralmente é observada nas taquicardias juncionais ou ventriculares.

Manifestações clínicas

A bradicardia sinusal e os diversos graus dos bloqueios nodais AV podem ocorrer assintomaticamente durante o sono em indivíduos saudáveis. O bloqueio assintomático de primeiro e segundo graus, especialmente quando revertido parcial ou completamente pelo exercício, costuma ser benigno. O bloqueio nodal AV de segundo e terceiro graus persistente é anormal e frequentemente está associado a sintomas de bradicardia, incluindo tonturas, fadiga, dispneia aos esforços, agravamento da insuficiência cardíaca, pré-síncope ou síncope. O bloqueio AV de terceiro grau, com um bom mecanismo de escape juncional que se acelera durante o exercício, como bem observado em pacientes com bloqueio AV congênito, pode permanecer assintomático. Os pacientes com bloqueios AV congênitos podem não

perceber o seu potencial para um estilo de vida mais ativo, devido à ausência de um ponto de referência, mas se sentem muito melhores quando uma aceleração apropriada da frequência cardíaca pode ser obtida após a terapia com marca-passo.

Diagnóstico

As bradiarritmias são normalmente diagnosticadas por ECG. Em pacientes sintomáticos com sintomas sugestivos de bradiarritmia, o monitoramento com Holter de 24 horas ou o gravador de eventos (*loop recorder*) geralmente pode fazer o diagnóstico, mas alguns pacientes necessitam da realização de um estudo eletrofisiológico (Cap. 62). Qualquer bradicardia, incluindo disfunção do nó sinusal (Tabela 64-2) e bloqueio nodal AV (Tabela 64-3), pode ser causada, pelo menos em parte, pelas influências vagais, como episódios vasovagais, vômitos, cirurgia abdominal e procedimentos invasivos do trato gastrointestinal superior e inferior. Síncope, algumas vezes causada pela bradicardia e, em outras, pela vasodepressão com hipotensão, pode ocorrer (Caps. 51 e 62). As medicações, doenças infiltrativas, degeneração fibrocálcica e uma variedade de outras causas devem ser consideradas. A doença de Lyme também é uma causa comum de bloqueio cardíaco completo reversível, em geral localizado no nó AV.

Tabela 64-2

Causas da disfunção do nó sinusal

INTRÍNSECAS
Hipotireoidismo
Degeneração fibrocálcica
Tônus vagal aumentado, especialmente na apneia do sono
Mutações congênitas
Esclerodermia
Amiloidose
Doença de Chagas
EXTRÍNSECAS
Trauma, incluindo cirurgia cardíaca
Medicamentos
Bloqueadores dos canais de cálcio
β-bloqueadores
Digoxina
Medicamentos antiarrítmicos (amiodarona, sotalol, dronadarona, flecainida, propafenona)
Lítio

Tabela 64-3

Causas de bloqueio atrioventricular

Todas as causas de disfunção do nó sinusal listadas na Tabela 64-2 e também:
Doença de Lyme
Endocardite bacteriana com formação de abscesso
Sarcoidose cardíaca com granuloma
Infarto do miocárdio inferior
Infarto do miocárdio anterior (menos comum e frequentemente associado a choque cardiogênico)
Mutações congênitas (possivelmente associadas ao lúpus eritematoso materno e à transmissão de anticorpos anti-Ro e La)
Transposição corrigida das grandes artérias
Doença de Chagas
Algumas condições neurológicas (especialmente distrofia miotônica)
Medicamentos como na Tabela 64-2

Tratamento

O tratamento da disfunção do nó sinusal e dos bloqueios AV consiste primeiramente em remover os medicamentos que podem precipitar a disfunção (Tabela 64-2). Embora alguns pacientes possam recuperar a condução normal, a suscetibilidade a medicamentos geralmente indica uma anormalidade de condução subjacente que pode piorar com o tempo.

A disfunção do nó sinusal assintomática não precisa de terapia. O bloqueio atrioventricular nodal assintomático, em particular se o complexo QRS de escape é estreito, também pode ser tratado sem intervenção, a menos que o intervalo QT esteja acentuadamente prolongado, caso em que um marca-passo deve ser considerado. O tratamento agudo da disfunção do nó sinusal sintomática e dos bloqueios AV de segundo e terceiro graus compreende administração de atropina intravenosa (1 mg) ou de isoproterenol (geralmente uma infusão de 1 a 2 μ/minuto) para aumentar a frequência cardíaca. A estimulação cardíaca temporária (Cap. 66) pode ser necessária. Quando a disfunção do nó sinusal ou o bloqueio AV se devem a anormalidades transitórias, como as induzidas por medicamentos ou por síndromes isquêmicas agudas, o marca-passo temporário geralmente é suficiente; no entanto, quando se suspeita de um bloqueio infra-hissiano ou intra-hissiano (p. ex., bloqueio AV induzido pelo exercício ou bloqueio Mobitz tipo II assintomático) e o local pode ser documentado com o registro do eletrograma do feixe de His, indica-se um marca-passo definitivo (Tabelas 66-1 e 66-2), que é a única terapia crônica eficaz, e as recomendações de consenso para o implante do marca-passo devem guiar seu uso. Para todas as formas de disfunção do nó sinusal sintomática persistente ou bloqueio AV de segundo ou terceiro grau, o marca-passo definitivo é a terapia de escolha (Cap. 66).[1,2] Em pacientes com bloqueio atrioventricular e disfunção sistólica, a estimulação biventricular é preferível.[A1] A única exceção é a doença de Lyme, na qual a maioria dos casos de bloqueio cardíaco se resolve após 1 semana de terapia antibiótica (Cap. 321).

Ritmos Supraventriculares com Frequência Normal

As extrassístoles atriais (EAs) podem se originar do átrio direito ou esquerdo, ou das veias pulmonares. A onda P, que difere da onda P do ritmo sinusal a menos que a EA se origine próximo ao nó sinusal, sempre precede o complexo QRS (Fig. 64-10). Entretanto, se a onda P é bloqueada, a mesma não é seguida por um complexo QRS. Uma contração atrial prematura bloqueada pode ser confundida com o bloqueio AV de segundo grau, a não ser que a prematuridade seja reconhecida, ou com uma disfunção do nó sinusal. Distorções do segmento ST-T frequentemente são uma pista para a presença de uma onda P. Quando um complexo QRS prematuro tem a morfologia do ritmo sinusal subjacente, mas não é precedido por uma onda P, é rotulado como extrassístole juncional (Fig. 64-11).

FIGURA 64-10 Extrassístole atrial.
Ritmo sinusal com uma extrassístole atrial, terceiro complexo do traçado. A onda P se inscreve na onda T precedente.

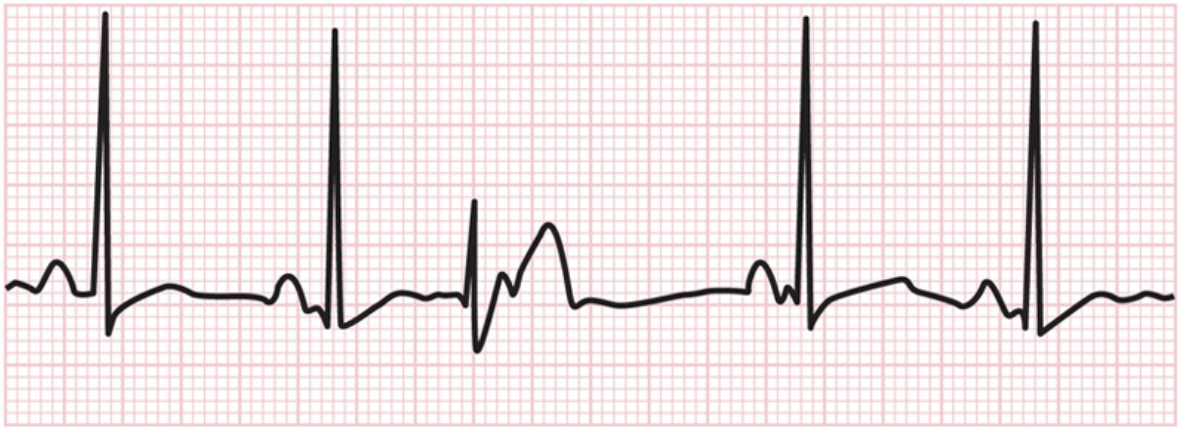

FIGURA 64-11 Extrassístole juncional.
O complexo QRS prematuro é estreito, mas um pouco diferente na morfologia em comparação com os batimentos sinusais circundantes. Este batimento prematuro vem da junção atrioventricular ou está ligeiramente mais distal nos fascículos. A onda P invertida após o QRS representa a ativação retrógrada dos átrios.

Um ritmo ectópico atrial se refere a um ritmo atrial não sinusal de um único foco com uma única morfologia da onda P (Fig. 64-12). O marca-passo atrial mutável se refere a um ritmo ectópico atrial com pelo menos três morfologias diferentes da onda P em taxas entre 50 e 100 batimentos por minuto (Fig. 64-13).

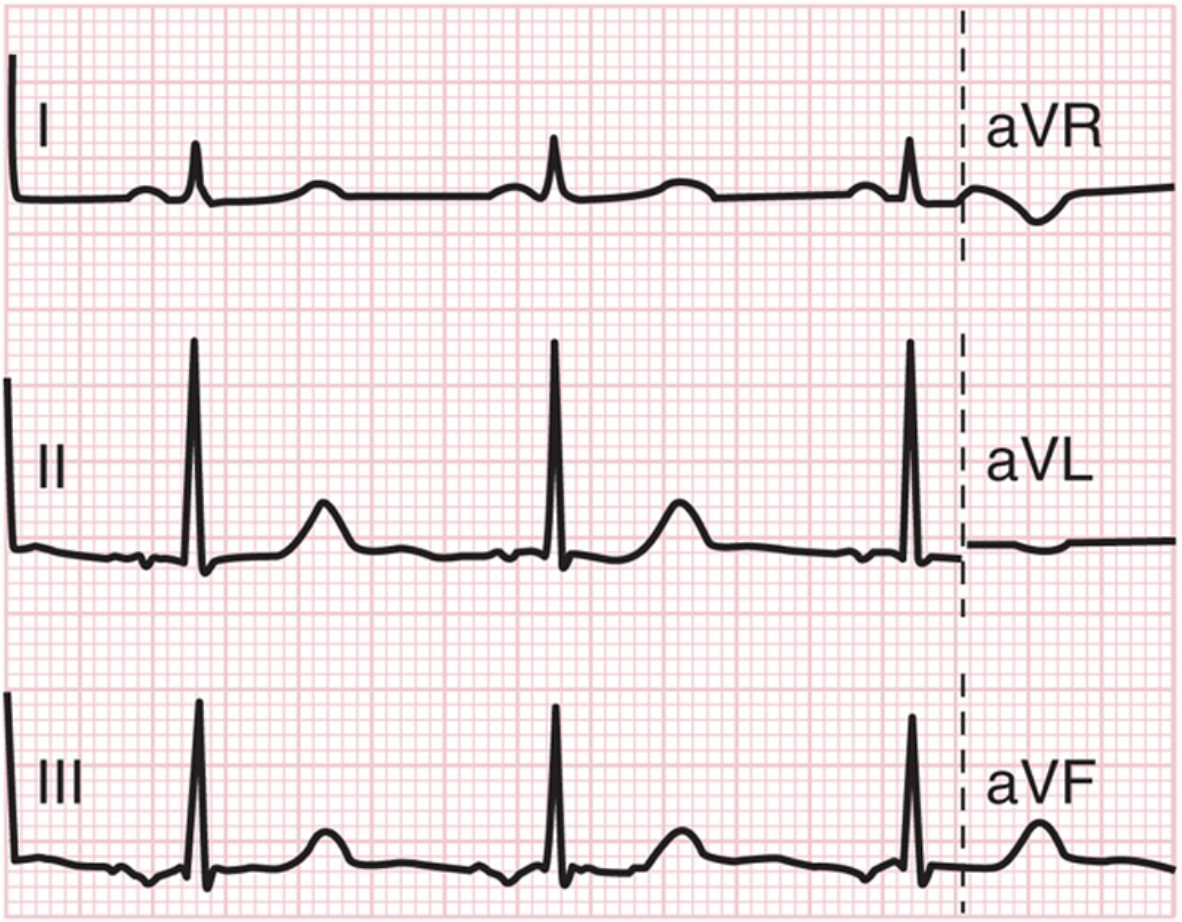

FIGURA 64-12 Ritmo atrial ectópico.
As ondas P invertidas nas derivações II, III e aVF indicam uma onda P não sinusal que se origina na parte inferior do átrio direito.

FIGURA 64-13 Marca-passo atrial mutável.
O ritmo com três morfologias diferentes da onda P.

Manifestações clínicas

As EAs costumam ser assintomáticas, mas podem, ocasionalmente, manifestar-se como palpitações (Cap. 62). Da mesma forma, os ritmos atriais ectópicos, incluindo o marca-passo atrial mutável, são virtualmente sempre assintomáticos. Raramente, o ritmo atrial ectópico pode ser muito lento e associado ao sintoma de fadiga.

Diagnóstico

O diagnóstico das extrassístoles atriais, dos ritmos ectópicos atriais e do marca-passo atrial multifocal é realizado pelo ECG ou através de um Holter, ou de um gravador de eventos (Ca. 62).

Tratamento

As extrassístoles atriais geralmente não precisam de tratamento, a menos que estejam associadas a sintomas significativos. O tratamento consiste, principalmente, no uso de β-bloqueadores (p. ex., atenolol, 25 a 100 mg/dia) ou bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., diltiazem de ação prolongada, 180 a 300 mg por dia). Os ritmos atriais ectópicos e o marca-passo atrial mutável raramente são sintomáticos, e não são tratados com medicamentos. Raramente, um ritmo ectópico lento associado à fadiga pode ser tratado com marca-passo atrial a uma velocidade mais rápida do que o ritmo atrial ectópico.

Taquiarritmias Supraventriculares

As taquicardias supraventriculares (TSVs) são definidas como arritmias com três ou mais batimentos a uma frequência maior do que 100 batimentos por minuto (Tabela 64-4). Os batimentos, que podem ser regulares ou irregulares, são geralmente de complexo estreito, mas podem ser de complexo largo quando associados a bloqueio de ramo (aberrância) ou a condução por via acessória. Dilatação atrial, infarto agudo do miocárdio, embolia pulmonar, estados inflamatórios agudos ou crônicos ou cicatrizes de cirurgia prévia envolvendo o miocárdio atrial ou o pericárdio estão entre as causas de taquiarritmias atriais.

Tabela 64-4

Taquicardias supraventriculares

	REGULARIDADE R-R	MORFOLOGIA DA ONDA P
TAQUICARDIAS ATRIAIS		
Taquicardia sinusal	Regular	Positiva em II, III, aVF; negativa em aVR
Reentrada sinusal	Regular	Positiva em II, III, aVF; negativa em aVR
Taquicardia atrial unifocal	Regular	P diferente de sinusal
Taquicardia atrial multifocal	Irregular	Três ou mais morfologias diferentes da onda P
Flutter atrial, comum, sentido anti-horário	Regular, irregular se houver bloqueio AV variável	Ondas de *flutter* em serra; traçado regular; negativo em II, III, aVF, positivo em V_1, negativo em V_6
Sentido horário		Positiva em II, III, aVF; negativa em V_1; positiva em V_6
Flutter atrial incomum	Regular, irregular se houver bloqueio AV variável	Padrão diferente do *flutter* atrial comum (de sentido horário ou anti-horário)
Fibrilação atrial	Irregularmente irregular	Ondas irregulares de fibrilação
TAQUICARDIAS JUNCIONAIS AV		
Reentrada AV (usando vias acessórias)		
Ortodrômica	Regular	P retrógrada no segmento ST ou onda T
Antidrômica	Regular pré-excitada, exceto na fibrilação atrial com pré-excitação irregular	P retrógrada, RP curto
Condução lenta	Regular	P retrógrada no fim da onda T ou mais tardia (RP longo)
Atriofascicular (antidrômica)	Regular pré-excitada	P retrógrada, RP curto
Reentrada nodal AV		
Comum (lenta-rápida)	Regular	P retrógrado obscurecido por QRS ou alterando o fim do QRS (RP curto)
Incomum (rápida-lenta)	Regular	P retrógrada no fim da onda T ou mais tarde (RP longo)
Outras (lenta-lenta)	Regular	PR-RP aproximadamente iguais
Taquicardia juncional não paroxística*	Regular, frequência lenta	Dissociação AV
Taquicardia juncional automática*	Regular	Dissociação AV

AV = atrioventricular.

* Local de origem habitualmente infranodal.

Os indícios diagnósticos mais importantes para o diagnóstico do tipo TSV incluem a taxa de resposta ventricular, regularidade e, se conhecida, a rapidez do início da taquicardia. O QRS é regular durante a taquicardia sinusal, *flutter* atrial, taquicardia de reentrada nodal AV, taquicardia recíproca atrioventricular e taquicardia atrial; é irregular com a fibrilação atrial (FA), *flutter* atrial com bloqueio AV variável, contrações prematuras atriais múltiplas e taquicardia atrial multifocal. O início e término

súbito sugerem FA aguda, *flutter* atrial, taquicardia de reentrada nodal AV, taquicardia recíproca atrioventricular e taquicardia atrial. Início e recessão graduais sugerem taquicardia sinusal, FA crônica, contrações atriais prematuras e taquicardia atrial multifocal.

Taquicardia Sinusal

A taquicardia sinusal (Fig. 64-14) é uma arritmia que quase sempre é uma resposta fisiológica a um estresse emocional ou físico, como ansiedade, exercício, anemia, hipotensão, hipoxemia, febre, tireotoxicose ou insuficiência cardíaca. É caracterizada por aumento e diminuição graduais na frequência cardíaca, e raramente excede 180 batimentos por minuto. Em casos raros pode ser uma condição não fisiológica chamada de taquicardia sinusal inapropriada, que é caracterizada por taquicardia sinusal que se desenvolve em resposta ao estresse mínimo e que continua além do tempo em que a resposta normal teria diminuído.

FIGURA 64-14 **Taquicardia sinusal com 120 batimentos/minuto.**

A reentrada sinusal é uma forma rara de TSV causada pela reentrada no nó sinusal. Em oposição à TS fisiológica, ela começa abruptamente, é muitas vezes desencadeada por um batimento atrial prematuro e termina abruptamente. A morfologia da onda P é idêntica à do ritmo sinusal, e os β-bloqueadores são a terapia de escolha, caso necessário o tratamento dos sintomas.

Taquicardia Atrial

O termo taquicardia atrial refere-se a um grupo de TSVs que se originam a partir de localizações anatômicas focais nos átrios e se propagam em um padrão centrífugo (Fig. 64-15). Essas localizações incluem as veias pulmonares, a *crista terminalis* no átrio direito, o anel mitral ou tricúspide, o seio coronário, o septo atrial, o apêndice atrial esquerdo, a continuidade aortomitral ou as regiões de tecido cicatricial de cirurgia cardíaca anterior. As taquicardias atriais, que normalmente são regulares e raramente excedem 200 batimentos por minuto, podem apresentar-se cedo, mas se desenvolvem com mais frequência em idades mais avançadas. As taquicardias atriais podem ser reentrantes, por atividade deflagrada ou automáticas em seus mecanismos. Algumas formas de taquicardia atrial são incessantes e podem predispor a uma cardiomiopatia relacionada com a taquicardia (Cap. 60). Outras formas de taquicardia atrial são paroxísticas e podem ter remissão espontânea sem tratamento. Quando persistentes, as taquicardias atriais podem ser tratadas com medicamentos (bloqueadores do canal de cálcio, β-bloqueadores ou outros medicamentos antiarrítmicos). O mapeamento eletrofisiológico e a ablação (Cap. 66) da taquicardia atrial são altamente eficazes e oferecidos cada vez mais como terapia de primeira linha. A taquicardia atrial multifocal (Fig. 64-16), que é a única forma de taquicardia atrial caracterizada por três ou mais morfologias de ondas P, distingue-se do marca-passo atrial mutável pela frequência igual ou maior que 100 batimentos por minuto. É um ritmo irregular e ocorre quase que exclusivamente em pacientes com doença pulmonar avançada.

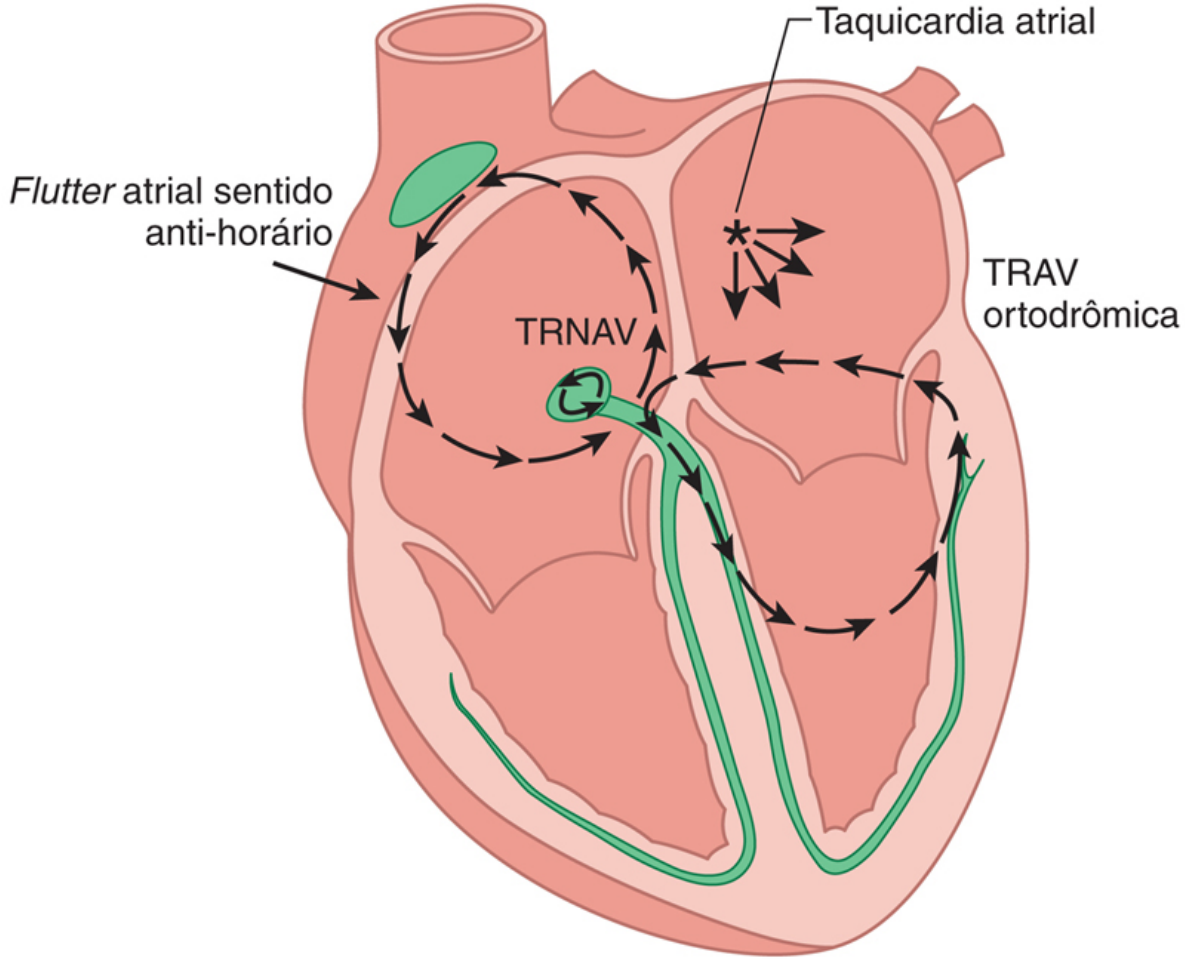

FIGURA 64-15 Diagrama do local e do mecanismo das formas comuns de taquicardia supraventricular.
TRAV = taquicardia por reentrada atrioventricular; TRNAV = taquicardia por reentrada nodal atrioventricular.

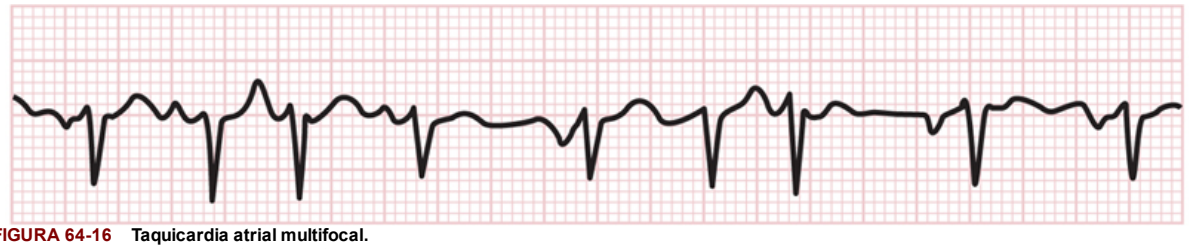

FIGURA 64-16 Taquicardia atrial multifocal.
Taquicardia atrial com três morfologias diferentes da onda P.

Taquicardia por Reentrada Nodal Atrioventricular

A taquicardia por reentrada nodal atrioventricular (TRNAV), que é uma forma comum de TSV em todos os grupos etários, se apresenta mais frequentemente em jovens adultos e muitas vezes ocorre após uma mudança de posição. É mais comum em mulheres do que em homens, e pode se desenvolver ou ser exacerbada pela gravidez ou certas fases do ciclo menstrual. Os pacientes com TRNAV têm duas vias nodais AV funcionais (dupla via). Normalmente, um batimento atrial prematuro bloqueia-se em uma via (via rápida) e conduz-se lentamente sobre a outra (via lenta). Se esse batimento conduz de volta para a via rápida e, em seguida, reentra na via lenta, acontece a reentrada nodal AV (Fig. 64-17). Este circuito reentrante é restrito ao nó AV, e o resultado é que tanto os átrios como os ventrículos são ativados quase simultaneamente. As ondas P podem não ser visíveis no ECG porque estão embutidas no complexo QRS. Quando as ondas P estão presentes, elas geralmente são vistas logo após o QRS e apresentam um eixo superior ou negativo (negativo nas derivações II, III e aVF; taquicardia RP curta) (Fig. 64-15). A TRNAV atípica é rara e ocorre com a condução anterógrada pela via rápida e retrógrada através da via lenta, com um longo intervalo entre a onda R precedente e a onda P negativa subsequente (p. ex., taquicardia de RP longo).

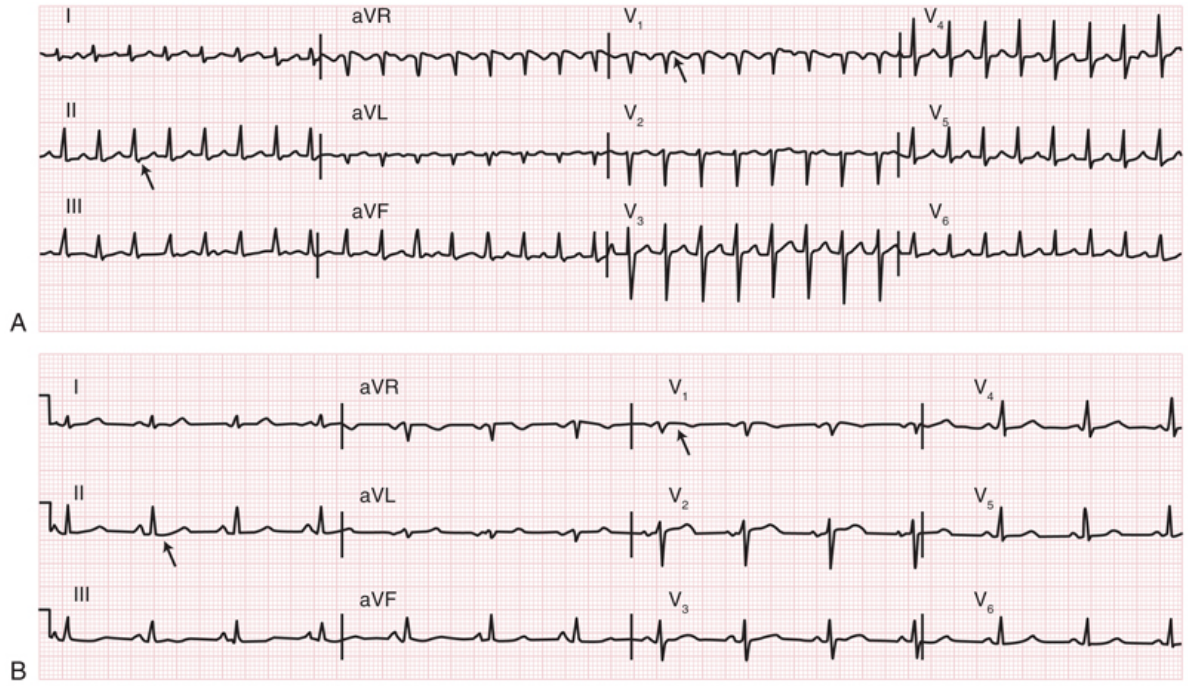

FIGURA 64-17 Eletrocardiogramas demonstrando ritmos diferentes no mesmo paciente.
A, Taquicardia por reentrada nodal atrioventricular, com *setas* indicando ondas P retrógradas (negativas na derivação II, positivas em V_1). **B**, Mesmo paciente no ritmo sinusal. A ausência de uma deflexão negativa no final do QRS na derivação II e deflexão positiva em V_1 confirma que os achados no painel A eram ondas P retrógradas.

Taquicardia Juncional

A taquicardia juncional refere-se a uma taquicardia focal (não reentrante) originada na junção AV (Fig. 64-18). Inúmeras formas diferentes de taquicardia juncional têm diferentes padrões clínicos. A taquicardia juncional não paroxística benigna é uma arritmia que raramente excede 120 batimentos por minuto e, geralmente, exibe um padrão de "aquecimento" e de "resfriamento". Uma forma paroxística mais rápida que a taquicardia juncional ocorre em adultos jovens e é, muitas vezes, associada ao exercício. A taquicardia ectópica juncional congênita, que ocorre na população pediátrica, é associada a frequências muito rápidas e a um risco de cardiomiopatia relacionada com a taquicardia (taquicardiomiopatia).

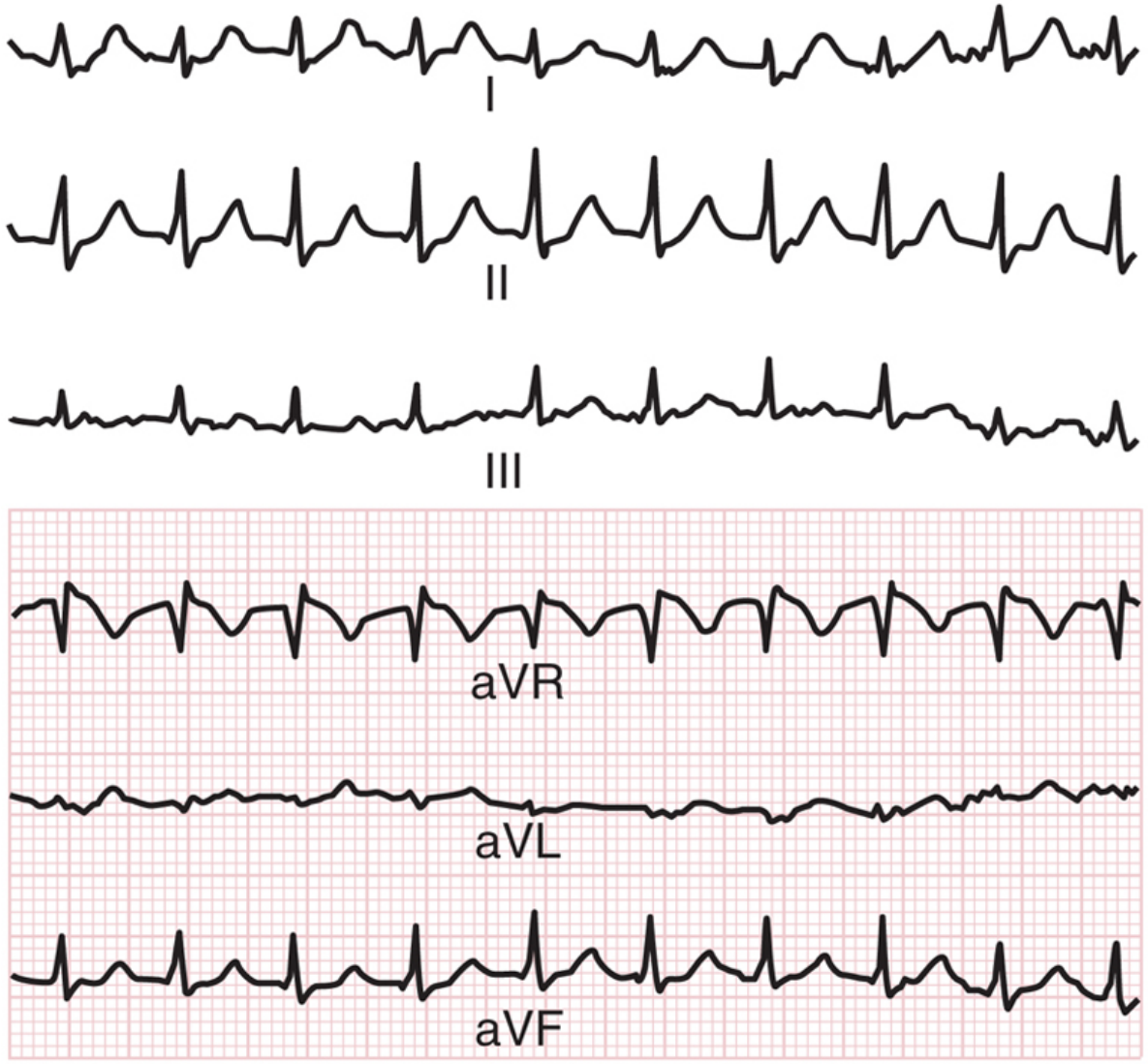

FIGURA 64-18 Taquicardia juncional.
Taquicardia sem ondas P evidentes. As deflexões negativas no final de derivações II, III e aVF representam ondas P retrógradas. Este ritmo é impossível de distinguir da taquicardia reentrante nodal atrioventricular no eletrocardiograma de superfície.

Taquicardias Relacionadas com as Vias Acessórias

As taquicardias associadas a uma via acessória ou via anômala são denominadas taquicardias reentrantes atrioventriculares (TRAV). Essas taquicardias conduzem mais frequentemente para os ventrículos, através do sistema de condução normal, e, de maneira retrógrada, através de uma via acessória (TRAV ortodrômica) (Fig. 64-15). A taquicardia antidrômica é rara e apresenta condução anterógrada através da via acessória, e retrógrada através do sistema de condução normal ou, menos comumente, através de uma segunda via acessória. A síndrome de Wolff-Parkinson-White é definida pela presença de ondas delta ou pré-excitação no ECG em ritmo sinusal (Fig. 64-19),muitas vezes com um histórico de TRAV. No entanto, é importante reconhecer que muitos pacientes com pré-excitação ventricular nunca chegam a ter TRAV. Além disso, até 40% dos pacientes com vias acessórias têm FA. Como o tecido da via acessória, diferentemente do nó AV, não costuma ser decremental, uma via acessória de condução rápida pode permitir que a FA conduza para os ventrículos em frequências muito elevadas, precipitando uma fibrilação ventricular. Medicamentos, como a digoxina, que aceleram a condução pela via acessória, devem ser evitados nesses pacientes.

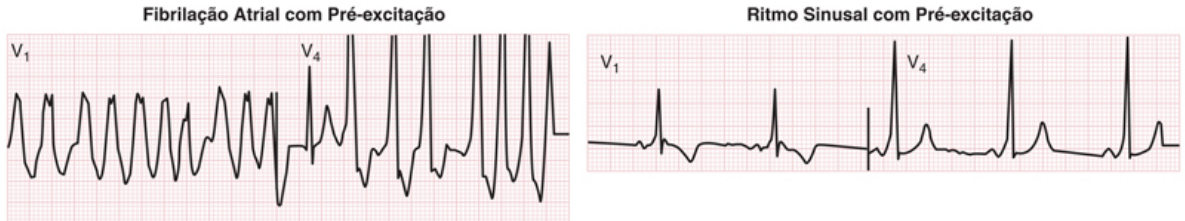

FIGURA 64-19 Dois painéis do mesmo paciente com pré-excitação ventricular.
O ritmo da esquerda é rápido, amplo e irregular, indicando fibrilação atrial com condução por uma via acessória. O ritmo da direita é sinusal com condução por uma via acessória.

O ECG durante a TRAV ortodrômica pode ter um complexo QRS estreito, mas um complexo QRS largo pode ser observado caso haja bloqueio da condução por um dos ramos, especialmente em frequências mais rápidas. A onda P retrógrada é negativa nas derivações I e aVL se ela conduzir ao longo de uma via acessória lateral esquerda, e é negativa nas derivações II, III e aVF se ela conduzir ao longo de uma via acessória septal ou posterosseptal (Fig. 64-20). A onda P ocorre mais tardiamente (após a onda R precedente), em comparação com TRNAV, porque na TRAV o impulso deve conduzir através do nó AV e dos ventrículos antes de retornar para os átrios por uma via acessória. Na TRAV antidrômica, o complexo QRS é largo, com uma ativação inicial lenta, e se assemelha ao que é visto com a taquicardia ventricular em oposição a um bloqueio de ramo do feixe. A condução antidrômica com FA geralmente é rápida, ampla e irregular (Fig. 64-19).

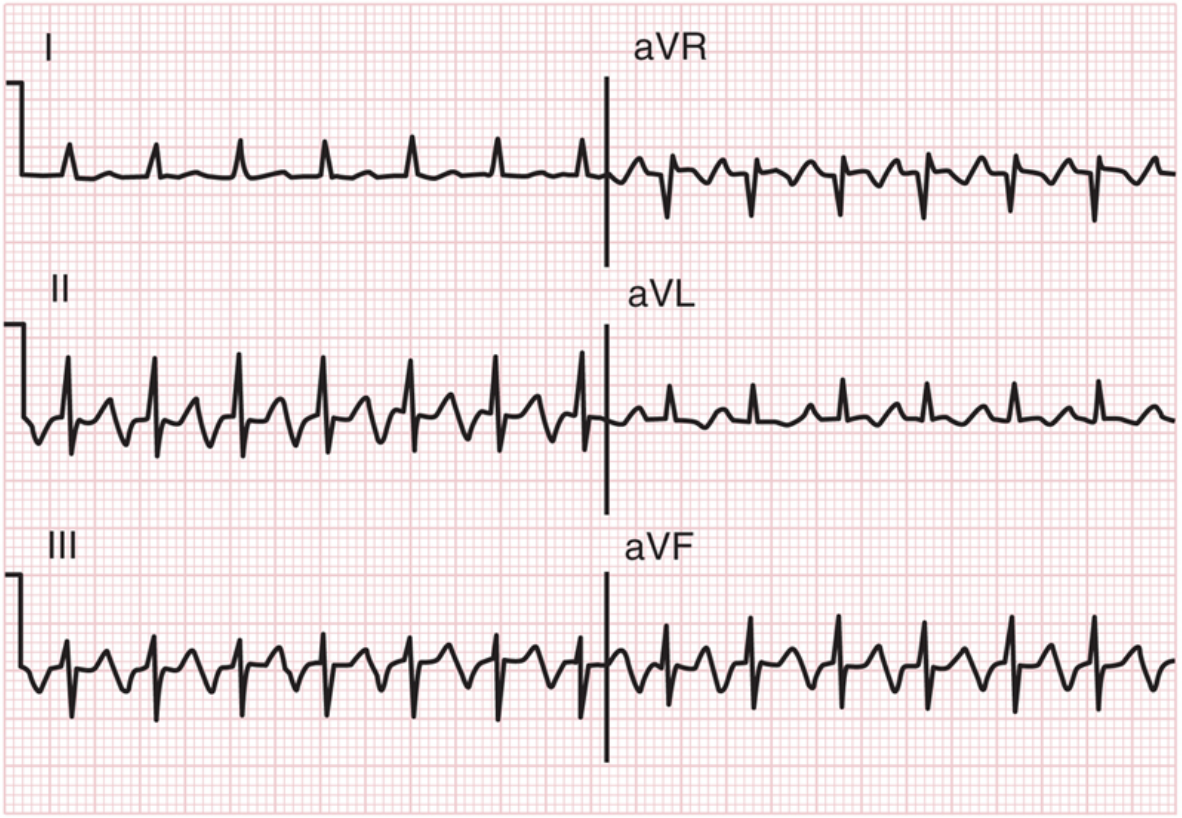

FIGURA 64-20 Taquicardia reentrante atrioventricular.
As ondas P negativas são vistas nas derivações II, III e aVF indicativas de condução retrógrada para os átrios por uma via acessória septal.

Flutter Atrial

O *flutter* atrial é uma arritmia com uma frequência atrial de aproximadamente 300 batimentos por minuto e uma resposta ventricular de 150 (2 : 1), 100 (3 : 1), ou múltiplos mais lentos. O *flutter* atrial típico é um circuito macrorreentrante que circula no átrio direito em uma alça tanto no sentido horário como no anti-horário (Fig. 64-21). A porção inferior do *flutter* típico usa a região estreita entre a veia cava inferior e o anel tricúspide como um istmo crítico de condução. O *flutter* atrial típico quase sempre ocorre em pacientes com doenças cardiovasculares ou pulmonares subjacentes. Ele também pode se desenvolver-se em pacientes que recebem medicamentos antiarrítmicos (p. ex., fármacos bloqueades do canal de sódio) para o tratamento da FA.[3] O *flutter* atrial atípico se refere aos circuitos atriais macrorreentrantes que não usam esse istmo cavotricuspídeo como parte crítica do circuito. Essas formas atípicas de *flutter* atrial frequentemente ocorrem no átrio esquerdo após cirurgia valvular mitral ou ablação por cateter da FA. O *flutter* atrial típico pode ser reconhecido pela morfologia de uma onda P "serrilhada", que é predominantemente negativa nas derivações II, III e aVF e positiva em V_1 (*flutter* atrial anti-horário) ou positiva nas derivações II, III e aVF e negativa em V_1 (*flutter* atrial horário).

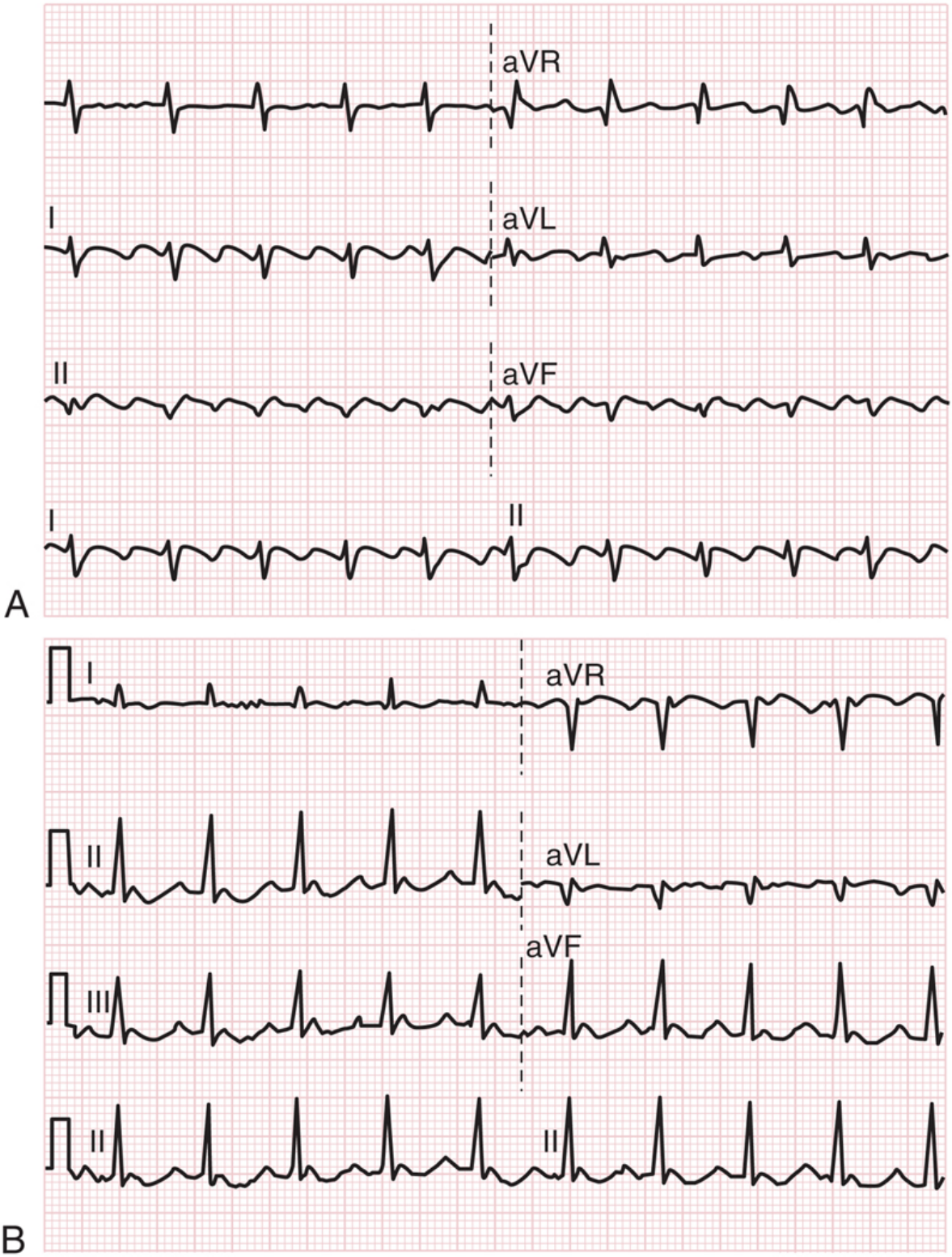

FIGURA 64-21 **Dois exemplos de *flutter* atrial.**
A, *Flutter* atrial direito comum anti-horário com ondas de *flutter* serrilhadas clássicas vistas nas derivações II, III e aVF. **B**, *Flutter* atrial direito sentido horário.

Fibrilação Atrial

A FA é identificada pela ausência de ondas P e a presença de uma frequência ventricular irregularmente irregular. A FA "grossa", descrita pela presença de atividade atrial residual ao ECG, geralmente é mais bem observada na derivação V_1 com ausência da atividade semelhante à P em outras derivações (Fig. 64-22). A fibrilação atrial pode estar presente com uma frequência ventricular regular quando há dissociação AV concomitante (p. ex., bloqueio cardíaco completo ou taquicardia ventricular).

FIGURA 64-22 Fibrilação atrial "grossa".
A linha de base ondulada é sugestiva de atividade atrial e pode ser erroneamente interpretada como ondas P ou ondas de *flutter*. A irregularidade dos complexos QRS indica que esta é a fibrilação atrial.

A FA, que é a arritmia mais comum na prática clínica, afeta mais de dois milhões de norte-americanos. A probabilidade do desenvolvimento de FA aumenta com a idade, com um aumento de três vezes na prevalência estimada à medida que a população norte-americana envelhecer nos próximos 20 anos. A FA quase sempre é um distúrbiorecorrente, com a possível exceção de quando se desenvolve em associação com hipertireoidismo (Cap. 226) e cirurgia (Cap. 433). A FA pode ser paroxística (termina espontaneamente) ou persistente (persiste por, pelo menos, 7 dias ou até ser cardiovertida). A fibrilação atrial paroxística pode ocorrer como arritmia autorremissiva por décadas ou pode progredir para a FA permanente. Os pacientes com FA persistente em geral progridem para a FA permanente, a menos que o ritmo sinusal tenha sido restaurado com a cardioversão.

Além de ser associada com o envelhecimento, a FA frequentemente ocorre em associação com a hipertensão (Cap. 67) ou outras comorbidades, como diabetes melito, tireotoxicose, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, doença cardíaca valvar ou doença pulmonar, como doença pulmonar obstrutiva crônica ou apneia obstrutiva do sono. Cerca de 20% dos pacientes não apresentam comorbidades associadas e têm o que se pode chamar de *FA isolada*. Alguns pacientes desenvolvem FA após compulsões de uso de álcool (*holiday heart*) ou após ondas parassimpáticas, como após exercício vigoroso ou uma farta refeição (FA vagal). O consumo excessivo de cafeína é uma causa muito rara, mas frequentemente citada na FA. A FA requer um gatilho na forma de extrassístoles atriais, que frequentemente se originam em veias pulmonares e que, nos indivíduos suscetíveis, resultam em FA. A suscetibilidade à FA pode estar relacionada com as alterações na função elétrica do átrio esquerdo. Os períodos prolongados de FA podem levar ao remodelamento estrutural e elétrico dos átrios e promover a perpetuação adicional de FA ("FA causa FA").

A FA provoca a perda da contribuição atrial ao enchimento ventricular. Esta chamada perda de expulsão rápida é geralmente bem tolerada em indivíduos normais, nos quais apenas cerca de 15% do enchimento ventricular é resultado da contração atrial. Em pacientes que apresentam ventrículos rígidos, não complacentes (p. ex., pacientes com estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica ou restritiva, ou hipertensão de longa data), no entanto, até 40% do enchimento ventricular pode estar relacionado com a contração atrial, de modo que o volume sistólico pode cair notavelmente nesses pacientes.

A principal comorbidade associada à FA é o tromboembolismo. O tromboembolismo em pacientes com FA não valvular normalmente resulta da formação e desalojamento do trombo do apêndice atrial esquerdo. O risco para tromboembolismo está relacionado com a presença de doença vascular subjacente, mas não ao padrão de FA (paroxismal e persistente).[4] Por exemplo, mesmo FA subclínica está associada a um aumento de 2,5 vezes no risco de acidente vascular cerebral isquêmico ou embolia sistêmica. No entanto, o risco para embolização é ainda maior nas primeiras 3 a 4 semanas após a cardioversão, quando o retorno gradual da função mecânica atrial pode resultar em um risco particularmente elevado para tromboembolismo. O risco de tromboembolismo na FA aumenta com a idade, diabetes melito, hipertensão, episódios embólicos anteriores, doença vascular e insuficiência cardíaca. A incidência mais baixa (<1% ao ano) ocorre em pacientes com menos de 65 anos, com FA isolada. A FA está associada a um aumento de 1,4 vez do risco de comprometimento cognitivo e demência, com ou sem histórico de acidente vascular cerebral clínico.

Manifestações clínicas

As TSVs podem produzir sintomas especificamente relacionados ao ritmo, incluindo fadiga, palpitações (Cap. 62), tonturas, dispneia, desconforto torácico, pré-síncope e síncope. Esses sintomas são principalmente relacionados à rapidez da resposta ventricular e são mais prevalentes no início da arritmia. Ao contrário de outras formas de TSV, os episódios assintomáticos de FA também são comuns em pacientes que têm FA sintomática.

A taquicardia supraventricular incessante e as frequências ventriculares descontroladas da FA podem causar uma cardiomiopatia relacionada com a taquicardia, que é reversível com o controle dessas arritmias. Em algumas situações, no entanto, o quadro clínico pode ser dominado pela condição subjacente que precipita a arritmia, como febre, esforço físico, hipovolemia, insuficiência cardíaca (Cap. 58), hipoxia, medicações simpatomiméticas ou parassimpatolíticas, tireotoxicose (Cap. 226) e feocromocitoma (Cap. 228).

As taquicardias reentrantes começam e terminam abruptamente, seja sem tratamento ou quando interrompidas com manobras vagais ou medicações intravenosas. Uma via acessória com pré-excitação ventricular pode não ser diagnosticada até a idade adulta, quando pode simular infarto do miocárdio ou hipertrofia ventricular direita ao eletrocardiograma.

Diagnóstico

A primeira chave para o diagnóstico é o ECG de 12 derivações. O Holter é útil se houver possibilidade de detectar a arritmia por um monitoramento contínuo de 24 a 48 horas, ao passo que é preferível um gravador de eventos, que pode ser usado por até 1 mês e é ativado pelo paciente para gravação durante os sintomas, se a arritmia for menos frequente (Cap. 62). Outra alternativa é um dispositivo que registra os dados continuamente e os transmite a uma estação central, capturando tanto as arritmias sintomáticas quanto as assintomáticas por um período de até 1 mês.

Ao exame físico, os pacientes com batimento atrial bloqueado ou TRN podem ter grandes ondas "a"(ondas "a" em canhão) detectadas na análise do pulso venoso jugular (Fig. 51-4). A massagem do seio carotídeo, que tem um efeito vagal sobre o nó AV, pode terminar as TSVs que têm o nó AV como parte do circuito (TRNAV e TRAV). A massagem do seio carotídeo também pode ocasionalmente terminar a taquicardia atrial, embora mais frequentemente acarrete a diminuição da frequência de pulso por redução do número de impulsos atriais conduzidos através do nó AV. Da mesma forma, a massagem do seio carotídeo desacelerará a frequência ventricular, mas não terminará o *flutter* atrial e a FA.

Adenosina (6 mg rapidamente por via intravenosa em 1 a 3 segundos) diminui a frequência cardíaca em taquicardia sinusal, taquicardia atrial, FA ou *flutter* atrial e pode terminar taquicardias de reentrada nodais AV, taquicardia recíproca AV e algumas taquicardias atriais. Não deve ser utilizada em pacientes com QRS amplo e irregular, porque pode exacerbar a FA da síndrome de Wolff-Parkinson-White.

O estudo eletrofisiológico (Cap. 66) é o método definitivo para o diagnóstico diferencial entre a TSV e a taquicardia ventricular (Tabela 65-2). A TSV pode muitas vezes ser iniciada por estimulação cardíaca programada, após a qual o mecanismo e o local da arritmia podem ser determinados.

Tratamento

Terapia Aguda

Taquicardias Sinusal, Atrial, Juncional e por Reentrada Nodal Atrioventricular

A taquicardia sinusal raramente deve ser tratada de modo direto. Em vez disso, o tratamento deve se concentrar na identificação e no tratamento de quaisquer condições subjacentes precipitantes, especialmente insuficiência cardíaca, doença pulmonar, febre, anemia e doença da tireoide. Em pacientes ocasionais que necessitam de tratamento para os sintomas associados com taquicardia sinusal inapropriada, a ivabradina 5 mg, duas vezes ao dia, proporciona melhoria significativa e elimina completamente os sintomas em cerca de metade dos pacientes.[A2]

A taquicardia atrial multifocal é relativamente não responsiva à terapia clínica, muito difícil de ser abolida e mais bem abordada pelo tratamento do distúrbio pulmonar subjacente. Os medicamentos bloqueadores de canais de cálcio não di-hidropiridínicos (diltiazem, verapamil; Tabela 64-5) são mais frequentemente

utilizados se a terapia direta for absolutamente necessária.

Tabela 64-5

Medicamentos antiarrítmicos: doses e efeitos colaterais

MEDICAMENTO ANTIARRÍTMICO	DOSE/METABOLISMO	EFEITOS COLATERAIS E MONITORAMENTO EXIGIDO	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS SELECIONADAS
Ivabradina (não disponível nos EUA)	2,5 mg de dose inicial, 5 mg 2 × dia durante 1 mês, seguidos de aumento até 7,5 mg 2 × dia, se necessário	Bradicardia sinusal Cefaleias Brilho visual	Antifúngicos azóis, antibióticos macrolídeos, nefazodona, nelfinavir, ritonavir
Quinidina	Hepática CYP 3A4 (70%), renal (30%) Dose: sulfato — 600 mg três vezes ao dia, gluconato — 324 a 648 mg a cada 8 horas Dose reduzida para insuficiência renal	Trombocitopenia Cinchonismo Prurido, erupção cutânea Prolongamento do QT/*torsades de pointes*	↑ Concentrações de digoxina e amiodarona A quinidina inibe o CYP 2D6 e pode aumentar os medicamentos metabolizados por esta enzima, por exemplo, ↑ efeito dos antidepressivos tricíclicos, haloperidol, alguns β-bloqueadores, fluoxetina, narcóticos Metabolismo da quinidina inibido pela cimetidina Metabolismo da quinidina aumentado por fenobarbital, fenitoína e rifampicina
Procainamida	Principalmente hepática — os acetiladores produzem mais NAPA; NAPA clareada via renal Dose VO: 50 mg/kg/24 horas Dose IV: 1 g em 25 min, depois uma infusão de 20-60 μg/kg/min Dose reduzida para disfunção renal ou baixo débito cardíaco	Erupção cutânea, febre, artralgias, lúpus induzido por fármaco, especialmente em acetiladores lentos Agranulocitose Prolongamento do QT/*torsades de pointes*	*Clearance* de procainamida reduzido por trimetropima, cimetidina e ranitidina
Disopiramida	Renal, hepática (CYP 3A4) Dose: 100-400 mg a cada 8-12 horas; dose máxima, 800 mg/24 horas Dose reduzida para disfunção renal ou hepática	Anticolinérgica (contraindicada para glaucoma de ângulo agudo): boca seca, retenção urinária, constipação, visão turva Prolongamento do QT/*torsades de pointes*	Nenhuma
Propafenona	Hepática: 150 a 300 mg a cada 8 horas ou liberação lenta de 225 a 425 mg duas vezes ao dia	Gosto metálico, tontura, SIADH *Flutter* atrial, taquicardia ventricular	Pode diminuir o metabolismo da varfarina Aumenta os níveis de digoxina
Flecainida	Renal, hepática CYP 2D6 50 a 100 mg duas vezes ao dia; dose máxima, 300 a 400 mg/dia	Tontura, dor de cabeça, turvação visual *Flutter* atrial, taquicardia ventricular	Pode aumentar os níveis de digoxina Níveis de flecainida aumentados pela amiodarona, haloperidol, quinidina, cimetidina e fluoxetina
β-bloqueadores (selecionados)	Hepáticos, renais Apenas renais (atenolol, nadolol) Esmolol IV: 250 a 500 μg em 1 min, em seguida 50 a 300 μg/kg/min em 4 min Acebutolol, 200 a 600 mg duas vezes ao dia; atenolol, 25 a 100 mg ao dia; carvedilol, 3,125 a 50 mg duas vezes ao dia; metoprolol, 25 a 150 mg duas vezes ao dia; nadolol, 20 a 120 mg ao dia; nebivolol, 5 a 40 mg ao dia; propranolol, 10 a 120 mg duas vezes ao dia	Fadiga, depressão, broncoespasmo, impotência	Mínima, exceto para carvedilol e metoprolol, cujos níveis podem ser elevados por amiodarona, propafenona, quinidina, fluoxetina, haloperidol, paroxetina e cimetidina
Sotalol	Renal: 80 a 120 mg 2 × dia Dose máxima, 240 mg 2 × dia	Broncospasmo Prolongamento do QT/*torsades de pointes*	Sem interações significativas
Dofetilida	Renal, hepática CYP 3A4 CrCl >60 (500 μg 2 × dia), CrCl 40-60 (250 μg 2 × dia), CrCl 20-39 (125 μg 2 × dia)	Prolongamento do QT e *torsades de pointes* 3 dias de monitoramento intra-hospitalar são necessários durante o início do uso do medicamento	Contraindicada com verapamil, cetoconazol, cimetidina, megestrol, proclorperazina e trimetoprina A hidroclorotiazida eleva os níveis de dofetilida Interromper o uso de amiodarona pelo menos 3 meses antes de iniciar o uso de dofetilida
Ibutilida	Hepática CYP 3A4 1 mg IV em 10 min, repetir após 10 min se necessário	Náusea Prolongamento do QT e *torsades de pointes* Monitorar por 4 horas após o uso da medicação	Nenhuma

MEDICAMENTO ANTIARRÍTMICO	DOSE/METABOLISMO	EFEITOS COLATERAIS E MONITORAMENTO EXIGIDO	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS SELECIONADAS
Amiodarona	Meia-vida hepática de 50 dias Impregnação VO 10 g em 7 a 10 dias, em seguida 400 mg por 3 semanas, e depois 200 mg/dia para fibrilação atrial Dose de manutenção de 400 mg/dia para TV Dose de impregnação reduzida na bradicardia ou no prolongamento do QT IV: 150 a 300 mg *bolus*, posteriormente infusão de 1 mg/min por 6 horas, seguida por 0,5 mg/min	Pulmonar (pneumonite de hipersensibilidade aguda, infiltrados intersticiais crônicos), hepatite Tireoide (hipo ou hipertireoidismo) Fotossensibilidade, descoloração azul-acinzentada com dose crônica elevada, náusea, ataxia, tremor, alopecia Evitar se identificado nódulo de tireoide TFHs de duas a três vezes ao ano, TFTs duas vezes ao ano, TFPs e RXT no início e anualmente Prolongamento do QT esperado; reduzir a dose se exceder 500 ms	Inibe as enzimas CYP 450 — aumenta a concentração de varfarina, digoxina, ciclosporina, alprazolam, carbamazepina, inibidores da HMG-CoA, fenitoína e quinidina
Dronadarona	CYP 3A4 hepática meia-vida de 30 horas VO 400 mg 2 × dia Absorção facilitada com alimentação	Reduz a secreção de creatinina sem a redução na TFG Insuficiência hepática Evitar na insuficiência cardíaca	Aumenta os níveis de digoxina (reduzir a dose da digoxina pela metade) Pode piorar a miopatia com sinvastatina Evitar toranja
Bloqueador de canal de cálcio (não di-hidropiridina)	Hepática Inibe a CYP 3A4 Diltiazem IV, 20 mg *bolus* em 2 min, em seguida 5 a 15 mg por hora (dose de manutenção) Verapamil de ação prolongada 120 a 480 mg ao dia Diltiazem de ação prolongada 180 a 300 mg ao dia	Constipação, erupção cutânea, edema periférico	Inibe a CYP 3A4 — irá aumentar os níveis de alprazolam, carbamazepina, di-hidropiridina, ciclosporina, inibidores da HMG-CoA. Verapamil (mas não diltiazem) aumenta os níveis de digoxina
Adenosina	Eritrócito, célula endotelial 6 mg IV rápido seguidos, se necessário, por 12 mg após 1 a 2 min	Náusea, dor de cabeça, rubor, dor torácica, broncospasmo (contraindicado se houver asma)	As metilxantinas competem pelos receptores de adenosina com adenosina O dipiridamol diminui o metabolismo da adenosina
Digoxina	Renal, hepática, gastrointestinal, 0,125 a 0,375 mg/dia	Anorexia, náusea, fadiga, confusão, visão alterada com halos verde-amarelados	Sensibilidade para digoxina elevada por hipocalemia, quinidina, verapamil, amiodarona, propafenona, insuficiência renal, hipoxia, massa muscular diminuída Sensibilidade para a digoxina diminuída por má absorção, hipercalemia, hipocalcemia

CYP = citocromo P-450; HMG-CoA = coenzima 3-hidróxi-3-metilglutaril A; IV = administração intravenosa; NAPA = *N*-acetil procainamida; RXT = raio X torácico; SIADH = síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético; TFG = taxa de filtração glomerular; TFH = teste da função hepática; TFP = teste da função pulmonar; TFT = teste de função da tireoide; TV = taquicardia ventricular; VO = administração via oral.

Episódios sustentados ou repetidos de TSV não sustentada, no entanto, geralmente precisam de uma terapia eficaz. Sempre que se deseja um controle rápido da taquicardia supraventricular (p. ex., em pacientes com isquemia miocárdica ou hipotensão), a cardioversão é a melhor solução (Cap. 66). As taquicardias atriais, incluindo o *flutter* atrial ou a FA, podem se reverter espontaneamente ou após o tratamento de uma causa subjacente, como a hipoxia ou a insuficiência cardíaca, ou após a interrupção das medicações precipitantes.

Um episódio agudo de TRNAV muitas vezes pode ser interrompido por manobras vagais, como a massagem do seio carotídeo. Na maioria das taquicardias atriais, a adenosina e/ou a estimulação vagal produzem suficiente bloqueio AV para desmascarar a origem atrial da taquicardia. No entanto, algumas taquicardias atriais e a maioria dos episódios de TRNAV são interrompidos após a administração de adenosina. Os β-bloqueadores intravenosos e dos canais de cálcio (Tabela 64-5) também podem ser usados para o mesmo propósito. Para o controle sustentado da frequência ventricular durante a taquicardia atrial, o esmolol intravenoso e o diltiazem são eficazes.

Taquicardias da Via Acessória

O tratamento agudo das TSVs que usam uma via acessória (TRAV) depende do mecanismo envolvido na manutenção da arritmia. Se a taquicardia utiliza o nó AV como parte essencial do circuito, ela pode ser interrompida por manobras vagais, como a massagem do seio carotídeo. Se a taquicardia utiliza uma via acessória, como a alça anterógrada (antidrômico TRAV), é importante evitar medidas que possam acelerar as propriedades de condução da via acessória. Por exemplo, a digoxina e a epinefrina irão aumentar a condução pela via acessória e podem, potencialmente, acelerar a taquicardia. Os pacientes podem ter uma resposta adrenérgica a uma queda na pressão arterial, induzida pelas propriedades vasodilatadoras dos β-bloqueadores e dos bloqueadores dos canais de cálcio, sobretudo quando a FA conduz ao longo de uma via acessória. Como resultado dessas complicações em potencial, a adenosina (Tabela 64-5) é o medicamento de escolha para a interrupção aguda da TRAV antidrômica, mas um verdadeiro medicamento antiarrítmico, como a amiodarona intravenosa, ou a cardioversão, deve ser considerado para a FA conduzida pela via acessória. Na TRAV ortodrômica, em que o nó AV é a alça anterógrada da taquicardia, os β-bloqueadores e os bloqueadores do canal de cálcio podem ser usados, assim como a adenosina.

Flutter Atrial

Pode ser muito difícil o controle da frequência do *flutter* atrial agudo, que geralmente deve ser tratado com a restauração do ritmo sinusal. A ibutilida intravenosa é aproximadamente 60% eficiente para converter o *flutter* atrial para o ritmo sinusal. A cardioversão elétrica com corrente direta, que é altamente (>95%) eficaz para a restauração do ritmo sinusal, não deve ser realizada a menos que o episódio de *flutter* atrial tenha menos de 48 horas de duração, ou o ecocardiograma transesofágico tenha excluído coágulo no apêndice atrial esquerdo, ou até que o risco de AVC tenha sido minimizado ao se alcançar uma relação normalizada internacional (INR) terapêutica de 2 a 3 com varfarina ou administração de uma dose terapêutica de dabigatrana, rivaroxabana ou apixabana (Cap. 38) nas 4 semanas anteriores.

Fibrilação Atrial

Para a FA aguda sem hipotensão, o controle da frequência ventricular é crucial e pode ser obtido com esmolol, metoprolol, verapamil ou diltiazem (Tabela 64-5); em geral, a digoxina é um agente de terceira linha (Fig. 64-23). A maioria dos pacientes com novo início de FA, que são considerados bons candidatos para cardioversão,

deve ser anticoagulada com heparina, varfarina ou uma dose terapêutica de dabigatrana, rivaroxabana ou apixabana (Cap. 38).[5,6] Metade dos pacientes com início agudo de FA vai reverter de forma espontânea a ritmo sinusal dentro das primeiras 48 a 96 horas. A decisão de se restaurar ou não o ritmo sinusal e mantê-lo ou permitir as recorrências ou a progressão para a FA permanente é um componente fundamental do tratamento da FA. Os testes de uma estratégia de controle da frequência em comparação com a estratégia de controle do ritmo com medicamentos antiarrítmicos não demonstraram nenhuma diferença na mortalidade total ou arrítmica associada a estas duas abordagens,[A3] mesmo em pacientes com uma fração de ejeção reduzida.[A4] No entanto, os avanços nos medicamentos antiarrítmicos e anticoagulantes e o aparecimento de terapias seguras para ablação da FA têm levantado novas considerações a respeito da melhor estratégia para a abordagem da FA, uma vez que um componente significativo dos eventos adversos que acometeram os pacientes submetidos à estratégia de controle do ritmo nesses estudos ocorreu em função do AVC em pacientes não anticoagulados e da toxicidade dos medicamentos antiarrítmicos.

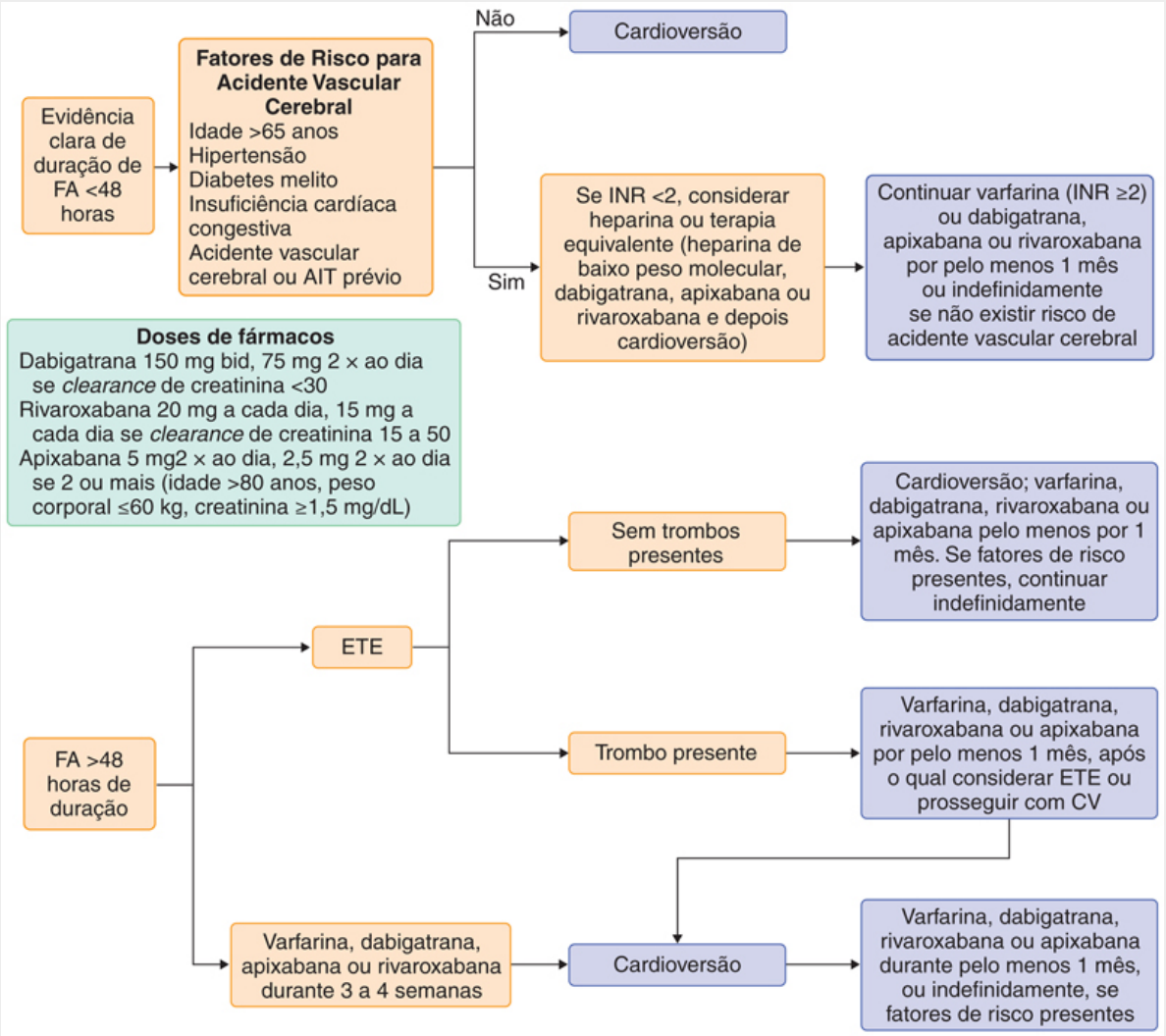

FIGURA 64-23 **Tratamento da fibrilação atrial (FA) de início recente.**
AIT = ataque isquêmico transitório; CV = Cardioversão; ETE = ecocardiografia transesofágica; INR = Relação Normalizada Internacional.

Se uma estratégia de controle de frequência é escolhida, é importante confirmar uma frequência cardíaca de 80 a 110 batimentos por minuto em repouso e menos de 140 batimentos por minuto com o exercício, preferivelmente monitorando a frequência cardíaca durante o exercício em uma esteira ou através do monitoramento ambulatorial. O controle de frequência mais rigoroso não é benéfico.[A5] A falha em confirmar o controle de frequência pode resultar no desenvolvimento de cardiomiopatia induzida por taquicardia. A terapia de primeira linha para controle da frequência inclui os β-bloqueadores e os bloqueadores do canal de cálcio; a digoxina também pode ser usada, mas geralmente é menos eficaz. Os pacientes em geral precisam de uma combinação de medicamentos para atingir a meta das frequências cardíacas.[7]

Se uma estratégia do controle de ritmo for escolhida, muitos pacientes irão necessitar inicialmente de uma cardioversão, seja farmacológica ou elétrica (Cap. 66). O risco de formação do coágulo deve ser mitigado antes da cardioversão em todos os pacientes com FA de mais de 48 horas de duração. A primeira etapa geralmente é realizar a ecocardiografia transesofágica (ETE) (Capítulo 55). Se a ETE não mostrar evidência de um coágulo no átrio esquerdo, a cardioversão pode ser realizada sem anticoagulação sistêmica; se o paciente tiver fatores de risco para AVC em associação com FA, no entanto, a maioria dos médicos administra a anticoagulação durante a cardioversão e pelas próximas 4 semanas. Se a ETE demonstra evidência de coágulo, são necessárias 4 semanas consecutivas de anticoagulação com varfarina, com uma INR de pelo menos 2, ou anticoagulação equivalente com doses terapêuticas de dabigatrana, rivaroxabana ou apixabana; a anticoagulação deve ser mantida por pelo menos 3 a 4 semanas após a cardioversão. A cardioversão elétrica, que deve ser realizada com um mínimo de 200 J, é bem-sucedida em mais de 90% dos casos. A cardioversão farmacológica pode ser realizada com medicamentos intravenosos, como a ibutilida, que é mais bem-sucedida para o *flutter* atrial (60%) do que para a FA (50%). Os medicamentos orais também podem ser utilizados como uma estratégia de abordagem "pílula no bolso". Os pacientes podem tomar uma dose única de propafenona (600 mg) ou flecainida (300 mg), com uma taxa de reversão da FA de início recente (<48 horas de duração) de aproximadamente 50% sem a necessidade de uma ETE de triagem. Amiodarona oral (normalmente com uma dose de ataque de 10 g durante a primeira semana, seguida de 400 a 600 mg por dia durante as 3 semanas seguintes) também pode ser usada para cardioversão, apresentando sucesso em cerca de 50% dos pacientes com FA tanto recente quanto mais prolongada.

Tratamento em Longo Prazo

TRNAV, TRAV, Taquicardias Atriais e *Flutter* Atrial

A terapia crônica para TRNAV é feita de acordo com a frequência e a gravidade dos sintomas.[8] Muitos pacientes são capazes de viver com esse ritmo com recorrências infrequentes, que terminam espontaneamente ou com adenosina. Se a terapia crônica for necessária, β-bloqueadores e os bloqueadores do canal de cálcio e, menos comumente, a digoxina, são usados. A ablação de TRNAV (Cap. 66) é altamente eficaz e deve ser considerada antes da utilização de fármacos bloqueadores dos canais de sódio ou potássio.

A maioria dos pacientes com TRAV sintomática é tratada com ablação por cateter (Cap. 66). A ablação das vias acessórias localizadas próximas ao nó AV ou ao feixe de His acarreta um risco de 1% de bloqueio cardíaco completo, enquanto a ablação das vias acessórias do lado esquerdo do coração e distantes do nó AV e da região do feixe de His não é associada a um risco de bloqueio cardíaco, porém apresenta um pequeno risco de AVC. No momento, o tratamento ablativo das vias acessórias em pacientes sem arritmias sintomáticas não é considerado padrão.[9,10]

O tratamento em longo prazo da taquicardia atrial depende dos sintomas. Se o ritmo for altamente sintomático, ele geralmente é tratado com um bloqueador de canais de cálcio ou com um β-bloqueador. Se esses medicamentos forem ineficazes ou não forem tolerados, a ablação é frequentemente recomendada, mas as medicações antiarrítmicas são uma alternativa.

Em pacientes com taquicardia atrial ou *flutter* atrial, o controle da frequência ventricular é possível através do bloqueio nodal AV com digitálicos, β-bloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio. No entanto, a ablação por radiofrequência, no momento, representa a escolha preferida para a maioria dos pacientes com *flutter* atrial (Cap. 66), especialmente o *flutter* atrial recorrente. Uma vez que o *flutter* atrial também acarreta um risco de 3% por ano de tromboembolismo, os pacientes com *flutter* devem também receber anticoagulação em longo prazo semelhante ao que é recomendado para a FA (ver adiante). Se a ablação do *flutter* atrial for bem-sucedida, o risco de recorrência é muito pequeno, e a anticoagulação em longo prazo não é necessária.

Fibrilação Atrial

As terapias para a manutenção crônica de ritmo sinusal em pacientes com FA incluem as abordagens farmacológicas e não farmacológicas. As abordagens não farmacológicas incluem a ablação por cateter no interior do átrio esquerdo, com o objetivo de isolar eletricamente as veias pulmonares. De modo semelhante, uma abordagem cirúrgica minimamente invasiva pode isolar eletricamente as veias pulmonares através da superfície externa do coração com a ressecção adicional da aurícula esquerda. Ambos os procedimentos se tornaram opções-padrão para a FA, especialmente em pacientes que têm FA recorrente, apesar de, pelo menos, um medicamento antiarrítmico.[A6]

A abordagem por cateter tem um pequeno risco de perfuração cardíaca, incluindo o tamponamento pericárdico, a formação da fístula atrioesofágica e um risco de 1% de AVC. Também há um pequeno risco de estenose de veia pulmonar, que foi reduzido em técnicas mais recentes. Um segundo procedimento é usualmente oferecido aos pacientes que apresentam FA recorrente após um procedimento baseado em cateter.

Em ensaios clínicos randomizados de pacientes com FA paroxística, a frequência cumulativa de FA durante um período de 2 anos pareceu ser ligeiramente inferior com terapia de ablação inicial por cateter com radiofrequência, em comparação com medicamentos antiarrítmicos, mas à custa dos riscos de procedimento e sem quaisquer diferenças na qualidade de vida reportada pelos pacientes.[A7 A8] A ablação por cateter pode, entretanto, ser preferível como terapia inicial em pacientes com FA persistente e insuficiência cardíaca sintomática.[A9] Para os pacientes com FA persistente de longa data, as taxas de sucesso em 5 anos são de 20% para um procedimento único de ablação e de 45% para vários procedimentos de ablação.

A abordagem cirúrgica apresenta um maior risco de sangramento cardíaco, especialmente durante a ressecção da aurícula esquerda, e está associada a um tempo de recuperação significativamente maior do que a via percutânea. No entanto, não deve haver risco de AVC associado ao procedimento cirúrgico pelo fato de ser realizado completamente na superfície epicárdica do coração. Uma operação cirúrgica mais extensa, chamada procedimento de Maze, requer uma toracotomia completa e com frequência é realizada concomitantemente como parte de uma cirurgia de revascularização coronária ou cirurgia valvar aberta. Nesse procedimento, linhas de bloqueio elétrico são criadas no átrio esquerdo para interromper a perpetuação da FA, as veias pulmonares são isoladas e a aurícula esquerda é ressecada. A taxa de sucesso para este procedimento, que deve ser reservada para a fibrilação atrial sintomática refratária, excede 80%.

As opções farmacológicas para o tratamento da FA funcionam bloqueando os canais de sódio, potássio ou uma combinação de canais cardíacos. O bloqueio desses canais resulta em retardo da condução cardíaca (canais de sódio) e no prolongamento da repolarização cardíaca (canais de potássio), bem como em efeitos adicionais da modulação do sistema nervoso autônomo. A escolha do medicamento antiarrítmico é baseada na condição clínica subjacente do paciente (Tabela 64-6).

Tabela 64-6

Seleção de medicamentos antiarrítmicos

CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE	ESCOLHA DOS MEDICAMENTOS ANTIARRÍTMICOS
Sem doença cardíaca estrutural	*Primeira linha:* flecainida, propafenona, dronadarona, sotalol *Segunda linha:* amiodarona, dofetilida
Fração de ejeção ventricular esquerda reduzida com insuficiência cardíaca	*Primeira linha:* amiodarona, dofetilida *Evitar:* dronadarona, flecainida, propafenona
Doença arterial coronariana sem insuficiência cardíaca congestiva	*Primeira linha:* sotalol, dronadarona, dofetilida, amiodarona *Evitar:* flecainida, propafenona
Cardiomiopatia hipertrófica	*Primeira linha:* amiodarona, sotalol, dronedarona *Segunda linha:* disopiramida

A amiodarona é o medicamento mais utilizado para a FA, com uma eficácia de 60% a 70% em um ano. É associada a algumas interações medicamentosas, particularmente com varfarina e digoxina. O risco associado às toxicidades tireoidiana, hepática e pulmonar, relacionado em parte às moléculas de iodo presentes neste composto, exige acompanhamento cuidadoso. Para a prevenção da FA recorrente, a amiodarona oral é significativamente mais eficaz do que a propafenona, flecainida, dofetilida ou sotalol, que são as alternativas recomendadas. A dronedarona (400 mg duas vezes ao dia), que é semelhante à amiodarona, mas sem iodo e com uma meia-vida de 24 horas, é bem tolerada em relação a efeitos colaterais não cardiovasculares, mas tem sido associada a um aumento do risco de insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e morte em pacientes com FA permanente. Como resultado, deve ser descontinuada em pacientes nos quais o ritmo sinusal não é bem mantido.

Quinidina, procainamida e disopiramida são medicamentos predominantemente bloqueadores do canal de sódio, mas que também bloqueiam os canais de potássio em frequências cardíacas baixas. Cada um desses medicamentos é moderadamente bem-sucedido na FA, com cerca de 50% dos pacientes em ritmo sinusal em 1 ano, mas cada um também tem toxicidades não cardiovasculares idiossincrásicas que podem limitar significativamente sua utilidade (Tabela 64-5). Flecainamida e propafenona também são bloqueadores dos canais de sódio amplamente utilizados para a manutenção do ritmo sinusal. Estes medicamentos são moderadamente eficazes, com 50% de ritmo sinusal em 1 ano, e são geralmente bem tolerados, mas devem ser evitados em pacientes com doença cardíaca estrutural, particularmente com um histórico anterior de infarto do miocárdio e função fármaco. Dofetilida é um medicamento bloqueador do canal de potássio que é moderadamente eficaz para suprimir a FA, mas carrega um risco dose-dependente de prolongamento do intervalo QT e de *torsades de pointes*.

Anticoagulação

A presença ou ausência de condições associadas ajuda a determinar quais pacientes com FA exigem anticoagulação crônica com varfarina ou outros coagulantes sistêmicos (Tabela 64-7). Em geral, a anticoagulação em longo prazo com varfarina, dabigatrana, rivaroxabana ou apixabana é recomendada para pacientes com mais de 65 anos, que têm FA persistente ou paroxística e não apresentam nenhuma contraindicação à anticoagulação.[4] A anticoagulação também deve ser mantida por 6 meses após procedimentos quer por cateter quer cirúrgicos, em pacientes sem fatores de riscos clínicos para AVC e cronicamente em pacientes com fatores de risco. Procedimentos baseados em cateter realizados para excluir o apêndice atrial esquerdo da corrente sanguínea sistêmica podem tornar-se opções em pacientes que apresentam elevado risco de AVC e que não podem tolerar a anticoagulação sistêmica devido a um risco excessivo de sangramento.[A10]

Tabela 64-7

Recomendações atuais para a profilaxia tromboembólica para os pacientes com fibrilação atrial com base nos fatores de risco para avc

FATORES DE RISCO*	RECOMENDAÇÕES
Insuficiência cardíaca (1 ponto) Hipertensão (1 ponto) Idade ≥65 (1 ponto), ≥75 (2 pontos) Diabetes (1 ponto) Acidente vascular cerebral/AIT (2 pontos) Doença vascular (1 ponto) Gênero feminino (1 ponto)	2 ou mais pontos: anticoagulação com varfarina ou um novo anticoagulante oral 1 ponto: anticoagulação ou sem terapia, dependendo da preferência do paciente e do médico responsável pela terapia 0 ponto: sem terapia

Dados de January CT, Wann S, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e1-e76.

AIT = acidente isquêmico transitório.

* Baseado no escore de estratificação de risco CHA_2DS_2-VASc.

A varfarina sozinha é superior ao ácido acetilsalicílico ou à combinação de ácido acetilsalicílico e clopidogrel, com metanálise mostrando que a varfarina e os agentes antiplaquetários reduzem o AVC em aproximadamente 60% e 20%, respectivamente.[A11] Embora haja algum efeito protetor com uma INR menor que 1,8, a INR-alvo para a anticoagulação em longo prazo com a varfarina deve ser de 2 a 3, devendo-se evitar INRs menores que 1,8. As diretrizes já não recomendam o ácido acetilsalicílico ou outros agentes antiplaquetários em pacientes sem indicação para varfarina ou os novos anticoagulantes.

Novos medicamentos anticoagulantes apresentam potencial para substituir a varfarina como terapia primária, mais efetiva e segura (exceto no sangramento gastrointestinal),[A12] na prevenção da formação de êmbolos sistêmicos em pacientes com FA. Em um ensaio clínico randomizado de pacientes com fibrilação atrial não valvar, a rivaroxabana (um inibidor oral do fator Xa, a 20 mg por dia) foi melhor do que varfarina na prevenção de AVC ou embolização sistêmica, com significativamente menos sangramento intracraniano ou fatal.[A13] Em outro ensaio clínico randomizado de pacientes com fibrilação atrial, a apixabana (um inibidor oral do fator Xa a 5 mg por dia) preveniu mais AVCs e êmbolos sistêmicos do que a varfarina, com menos sangramento por todas as causas e menos mortes.[A14] A dabigatrana, um inibidor direto da trombina (150 mg duas vezes ao dia), é superior à varfarina na prevenção de tromboembolismo, com um risco inferior para sangramento extracraniano.[A15] Todos os três fármacos são eliminados pelo rim (apixabana 25%, rivaroxabana 65% e dabigatrana 85%), e não são recomendados em pacientes com insuficiência renal significativa, de modo que as doses devem ser reduzidas em pacientes com insuficiência renal moderada (Cap. 38). Uma abordagem racional é utilizar a apixabana em pacientes em maior risco para sangramento, utilizar a rivaroxabana em pacientes que preferem uma dose por dia, e evitar a dabigatrana em pacientes com mais de 80 anos, devido ao risco hemorrágico aumentado. Apesar do risco aumentado para provocar sangramento, a adição de ácido acetilsalicílico à varfarina com intensidade moderada (INR de 2 a 3) ou à dabigatrana, rivaroxabana ou apixabana pode diminuir os eventos vasculares e é recomendada em alguns pacientes com FA e fatores de risco concomitantes, tais como doença arterial coronariana ou AVC prévio que é atribuído a doença vascular, em vez de à FA.

Referência de Grau A

A1. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*. 2013;368:1585–1593.

A2. Cappato R, Castelvecchio S, Ricci C, et al. Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1323–1329.

A3. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;160:760–773.

A4. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2667–2677.

A5. Van Gelder I, Groenveld H, Crijns H. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362:1363–1373.

A6. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:333–340.

A7. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*. 2014;311:692–700.

A8. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2012;367:1587–1595.

A9. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1894–1903.

A10. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2551–2556.

A11. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI, et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857–867.

A12. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955–962.

A13. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–891.

A14. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–992.

A15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–1151.

Referências Gerais

1. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2013;15:1070–1118.
2. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:e6–e75.
3. Zimetbaum P. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125:381–389.
4. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;127:1916–1926.

5. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1–e76.
6. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2013;34:2094–2106.
7. Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2014;30:1114–1130.
8. Link MS. Evaluation and initial treatment of supraventricular tachycardia. *N Engl J Med*. 2012;367:1438–1448.
9. Cohen MI, Triedman JK, Cannon BC, et al. PACES/HRS expert consensus statement on the management of the asymptomatic young patient with a Wolff-Parkinson-White (WPW, ventricular preexcitation) electrocardiographic pattern: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology Foundation (ACCF), the American Heart Association (AHA), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS). *Heart Rhythm*. 2012;9:1006–1024.
10. Pappone C, Vicedomini G, Manguso F, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome in the era of catheter ablation: insights from a registry study of 2169 patients. *Circulation*. 2014;130:811–819.

Arritmias ventriculares

Hasan Garan

Definições

As arritmias ventriculares são ritmos cardíacos que têm origem no miocárdio ventricular ou no tecido de His-Purkinje. Estes incluem um amplo espectro de arritmias, desde as mais inócuas contrações ventriculares prematuras (CVPs) isoladas às arritmias ventriculares mais malignas e ameaçadoras à vida (Fig. 65-1).

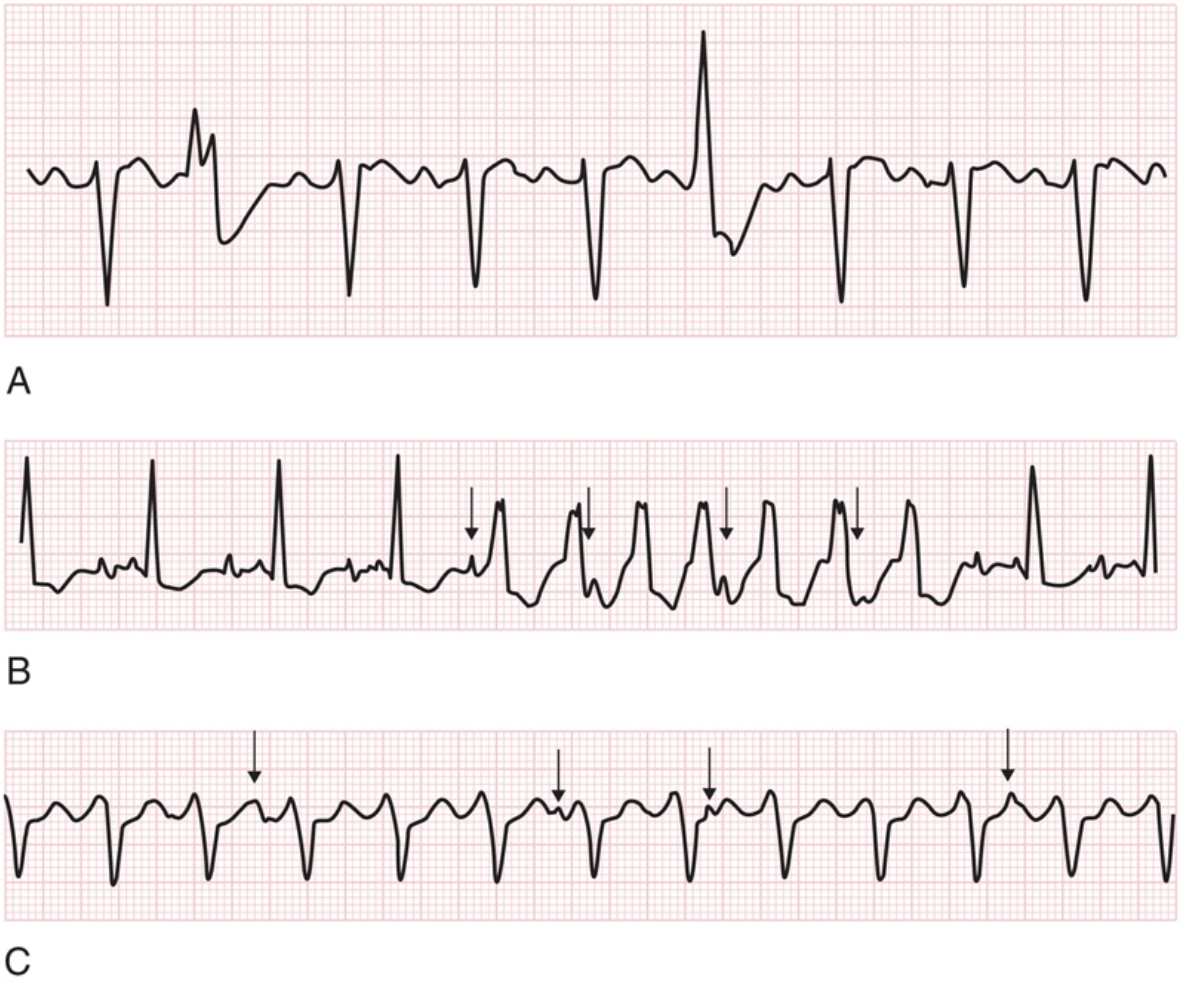

FIGURA 65-1 Arritmias ventriculares.
A, Batimentos ventriculares prematuros multifocais. **B**, Taquicardia ventricular monomórfica não sustentada. Observe as ondas P dissociadas indicadas pelas *setas*. **C**, Taquicardia ventricular monomórfica sustentada. As ondas P dissociadas são indicadas por *setas*.

Duas CVP são denominadas *pares*, enquanto a *taquicardia ventricular* (TV) é arbitrariamente definida como três ou mais contrações ventriculares numa tira, a uma frequência superior a 100 batimentos por minuto. A definição de TV *sustentada* — um ritmo ventricular contínuo, a uma frequência superior a 100 batimentos por minuto, sem interrupções durante 30 segundos ou mais — é igualmente arbitrária. No entanto, a maioria, se não todas as TVs sustentadas, é mais rápida que 100 batimentos por minuto, persiste por mais de 30 segundos e causa uma diminuição significativa na função ventricular e débito cardíaco, especialmente em pacientes com cardiopatia subjacente. Essas alterações fisiológicas podem resultar em insuficiência cardíaca aguda, hipotensão, síncope ou mesmo colapso circulatório em segundos a minutos após o início da TV.

A TV monomórfica é eletrocardiograficamente definida como uma taquicardia de complexos largos, sem alterações na configuração do QRS, no eixo frontal ou eixo horizontal de um batimento para o outro (Fig. 65-1C). A taquicardia ventricular monomórfica (Fig. 65-2A) a uma frequência muito rápida (>250 batimentos por minuto) é, por vezes, designada por *flutter* ventricular, mas não há consenso para uma frequência definitiva de corte, e não é possível separar claramente o QRS das ondas T quando a frequência excede os 250 batimentos por minuto. A TV polimórfica é caracterizada por alterações batimento a batimento na morfologia e no eixo do QRS, e TVs polimórficas muito rápidas podem ser difíceis de distinguir da *fibrilação ventricular* (FV) (Fig. 65-2B). A FV é uma frequência ventricular grosseiramente irregular, habitualmente a uma frequência superior a 300 batimentos por minuto, e com amplitude baixa marcadamente variável na morfologia do QRS, durante o qual não existe débito cardíaco. *Torsades de pointes* e TV polimórfica bidirecional são dois subtipos diferentes de TVs polimórficas. Para evitar confusão, o termo TV *pleomórfica* deve ser usado em vez do termo TV *polimórfica* para descrever o fenômeno de TVs monomórficas clínicas múltiplas, cada uma com configurações distintas do QRS e eixos observados em diferentes tempos no mesmo paciente.

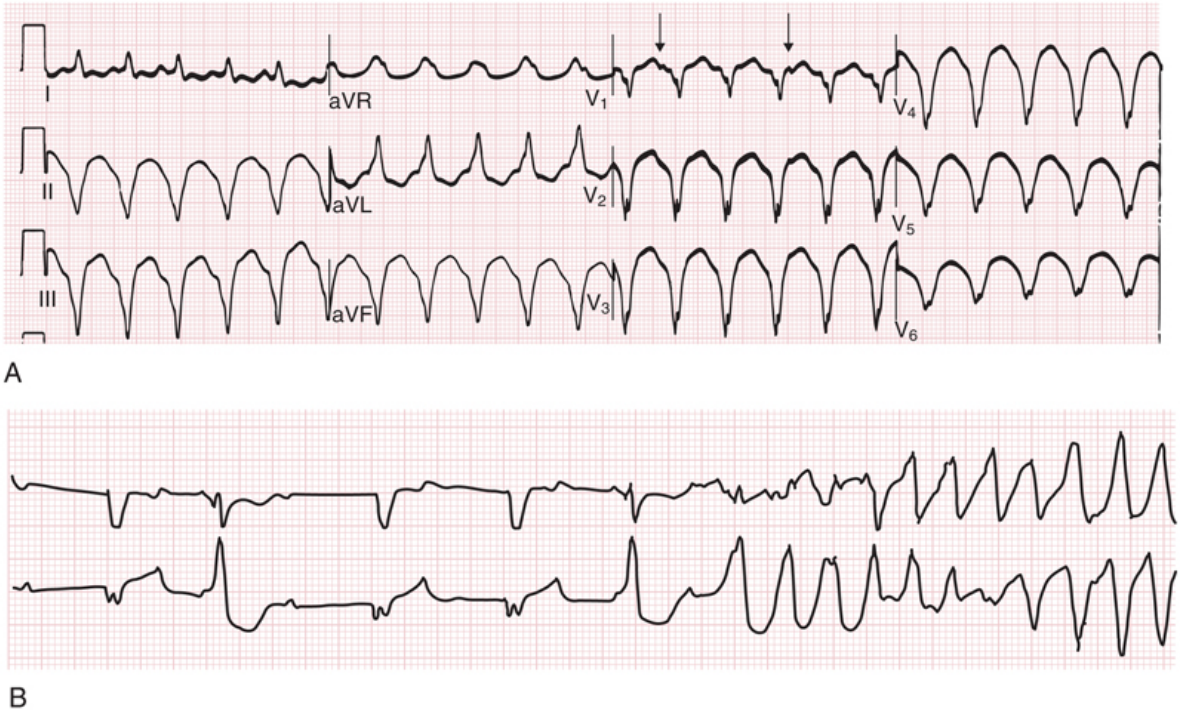

FIGURA 65-2 **A**, Taquicardia ventricular monomórfica (TV) em um paciente com infarto crônico do miocárdio. As *setas* identificam ondas P na derivação V_1, mostrando dissociação atrioventricular. Nenhuma onda R é registrada em qualquer uma das derivações precordiais de V_1 a V_6 durante a TV. **B**, TV polimórfica em um paciente com cardiomiopatia crônica isquêmica e bloqueio atrioventricular de primeiro grau acentuado. Não existe prolongamento do QT antes do início da TV polimórfica.

Epidemiologia

A prevalência de CVPs é uma função do método e duração de amostragem, podendo ser observadas em 50% dos indivíduos aparentemente saudáveis, se o tempo de monitoramento for igual ou superior a 24 horas. As TVs não sustentadas podem ser registradas em até 3% dos indivíduos aparentemente saudáveis sem doença cardíaca identificável. A prevalência de CVPs e de TVs não sustentadas aumenta com a idade, mas também com a presença e gravidade de doença cardíaca subjacente. Assim, mesmo se for descoberta incidentalmente em um paciente assintomático, o achado de TV não sustentada conduz muitas vezes à avaliação cardíaca para excluir doença cardíaca orgânica. A prevalência de TV não sustentada aumenta para 7% a 12% na fase tardia do infarto do miocárdio (IM) e pode ser tão alta quanto 80% em pacientes com insuficiência cardíaca, devido à cardiomiopatia dilatada (Cap. 60).

Aproximadamente 10% dos pacientes com TV sustentada documentada não apresentam doença cardíaca identificável, em cujo caso é diagnosticada TV idiopática. A FV idiopática é extremamente rara. Nos Estados Unidos, a morte cardíaca súbita (Cap. 63) por arritmias ventriculares é responsável por cerca de 50% das mortes cardiovasculares anuais.[1]

A natureza da doença cardíaca subjacente, em pacientes que morrem por TV ou FV, é dependente da idade. Antes dos 30 anos, a doença cardíaca orgânica mais comumente associada com TV e FV é a cardiomiopatia genética (Cap. 60), ao passo que o IM agudo e a cardiomiopatia isquêmica crônica são as causas mais comuns de doenças cardíacas em indivíduos com mais de 40 anos. Em cerca de um terço dos casos de morte cardíaca súbita sem doença cardíaca orgânica evidente na autópsia, a análise genética *post mortem* pode identificar uma mutação deletéria em um canal iônico — a chamada canalopatia que predispõe a TV e FV.

Biopatologia

Com base em seus mecanismos subjacentes, as arritmias ventriculares são classificadas como reentrantes, deflagradas ou automáticas (Cap. 61). A reentrada, que resulta da ativação em vias que partilham de um istmo comum, é iniciada pela presença simultânea de bloqueio de condução em um feixe, e condução anormalmente lenta no feixe adjacente, permitindo assim a recuperação da excitabilidade no primeiro (E-Fig. 65-1A). Um tipo de atividade deflagrada resulta das pós-despolarizações precoces, que são despolarizações oscilatórias que ocorrem durante a fase tardia do potencial de ação (E-Fig. 65-1B). Outro tipo de atividade deflagrada resulta de pós-despolarizações tardias, que são despolarizações transitórias ocorrendo imediatamente após a terminação do potencial de ação, e podem atingir o limiar de ativação. As arritmias automáticas surgem de atividade marca-passo acelerada (E-Fig. 65-1C).

A ativação sustentada reentrante no miocárdio, que é a causa mais comum de TV monomórfica, geralmente decorre de cicatriz subendocardial, a qual resulta de lesão isquêmica prévia, e cria um substrato eletrofisiologicamente anormal, resultando na reentrada. Outras condições patológicas capazes de criar um substrato para a reentrada incluem inflamação, granuloma (p. ex., sarcoidose cardíaca), infiltração fibrogordurosa (p. ex., cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica [CVDA]), desalinhamento do sarcômero por causas genéticas (p. ex., cardiomiopatia hipertrófica) e cicatriz iatrogênica ou remendo (p. ex., reparo cirúrgico da tetralogia de Fallot). Esses substratos podem também resultar em TV polimórfica e FV por mais de um mecanismo.

O mecanismo das arritmias ventriculares na síndrome de Brugada não é completamente compreendido. Um mecanismo proposto baseia-se na fase 2 de reentrada intraventricular, devido a um gradiente endocárdio-para-epicárdio exagerado no potencial de membrana, por causa das diferenças na corrente transitória de efluxo. Outras evidências sugerem condução anormal no epicárdio do trato de saída ventricular direito.

Acredita-se que a atividade deflagrada, que resulta da pós-despolarização tardia sensível à adenosina, em vez da reentrada, possa ser um mecanismo subjacente para TV monomórfica idiopática de origem no trato de saída. A TV idiopática de reentrada nos fascículos do ramo esquerdo tem um complexo QRS relativamente estreito, que manifesta sempre mimetismo de bloqueio de ramo direito, mais comumente com desvio do eixo frontal esquerdo, embora raramente direito.

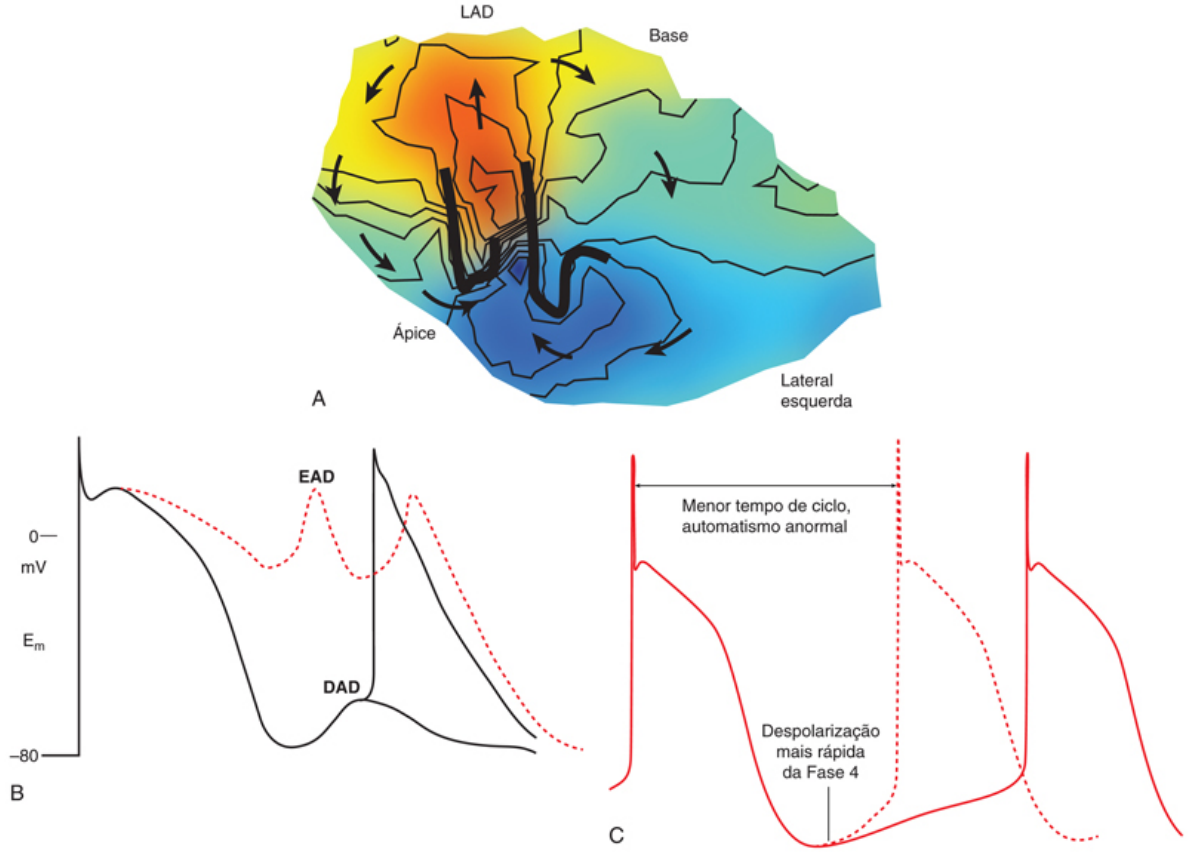

E-FIGURA 65-1 A, Reentrada no interior da zona de infarto miocárdico, num modelo canino experimental da taquicardia ventricular (TV). Uma região central de lenta condução anormal, em geral chamada de istmo, é caracterizada por isócronos aglomerados estreitos flanqueados por arcos de bloqueio de condução bidirecional representados por *linhas escuras*, isolando o istmo e permitindo a manutenção de reentrada. As *setas* indicam a propagação da onda de despolarização fora do istmo central, na forma de uma figura de um 8, com a zona vermelha como o avanço inicial de ativação e a área azul-escura como a ativação tardia no ciclo da TV, que é também o ponto de reentrada no interior do istmo. LAD = artéria descendente anterior esquerda. B, Representação esquemática do potencial de ação cardíaco com pós-despolarização precoce (EAD) durante a fase 3 do potencial de ação prolongado (linhas tracejadas) e pós-despolarizações tardias (DAD), atingindo o limiar e resultando em um potencial de ação prematura, no final da fase 3 e no início da fase 4. E_m = potencial de membrana. C, Representação esquemática do potencial da ação cardíaca, com um aumento da inclinação da despolarização em direção ao limite durante a fase 4, num local de taquicardia automática.

Torsades de pointes são causadas por pós-despolarizações precoces que surgem durante um potencial de ação anormalmente prolongado, devido a processos de repolarização tardios no cenário de síndromes do QT longo, genéticas ou adquiridas, durante a terapia com fármacos que prolongam o intervalo QT. A causa pode ser tanto a diminuição das correntes de efluxo de potássio quanto o aumento das correntes de influxo de sódio ou cálcio. Embora muitos episódios terminem espontaneamente, as frequências são em geral muito rápidas, e um episódio de *torsades*, se suficientemente longo, pode se transformar em FV.

A reentrada de ramo, que resulta da ativação reentrante incorporando os ramos direito e esquerdo distalmente unidos pelo miocárdio septal de condução lenta, pode causar um ou dois batimentos ventriculares não sustentados num coração normal. No entanto, a reentrada de ramo sustentada ocorre quando doenças do miocárdio provocam alargamento de câmara e alongamento do feixe do ramo e/ou quando doença no sistema de condução provoca condução lenta anormal, criando assim um cenário para reentrada de ramo sustentada. O tipo comum de reentrada de ramo tem ativação anterógrada sobre o ramo direito, e usa o ramo esquerdo retrogradamente, resultando, dessa forma, em um padrão de bloqueio de ramo esquerdo (BRE) na superfície do eletrocardiograma (ECG), embora a direção reversa com bloqueio de ramo direito (BRD) também possa ocorrer.

Atividade marca-passo acelerada em uma localização ectópica, com frequências excedendo a frequência de ritmo sinusal subjacente, pode surgir em contextos como inflamação transitória, níveis excessivos de digoxina, carga de cálcio intracelular, desequilíbrio eletrolítico e reperfusão coronária após oclusão trombótica. Pensa-se que a TV bidirecional resulte de sobrecarga de cálcio dos miócitos devido à liberação de cálcio anormal, congenitamente adquirida, do receptor de rianodina ou toxicidade por digitálicos.

Finalmente, não existe consenso sobre os mecanismos subjacentes à FV. Teoricamente, a FV pode ser iniciada quando as pós-despolarizações precoces ou tardias caem no período vulnerável do potencial de ação, precipitando assim uma onda reentrante que se divide em pequenas ondas-irmãs, originando atividade elétrica de alta frequência. Na verdade, a FV pode ser considerada como uma etapa final de uma variedade de anormalidades eletrofisiológicas graves que resultam em ativação caótica.

Manifestações Clínicas

As arritmias ventriculares podem ocorrer em uma série de situações clínicas (Tabela 65-1). Com frequência, as arritmias ventriculares são assintomáticas, sendo detectadas por um pulso irregular em um exame físico, em um ECG de rotina, em um teste ergométrico ou na monitoração de rotina no internamento. Em outros pacientes, as arritmias ventriculares sintomáticas podem-se apresentar como palpitações, tonturas, síncope (Caps. 51 e 62), falta de ar ou parada cardíaca súbita (Cap. 63). Em geral, o diagnóstico pode ser confirmado por um ECG, mas a monitoriação ambulatorial (Cap. 62) é muitas vezes necessária, uma vez que a arritmia pode ser intermitente. A monitoração ambulatorial também pode auxiliar a correlacionar arritmias com quaisquer sintomas potencialmente relacionados. Em alguns pacientes, o teste ergométrico pode ser útil, especialmente em pacientes com sintomas induzidos pelo exercício.

Tabela 65-1

Taquicardia ventricular e diagnóstico cardíaco

CARDIOPATIA ESTRUTURAL

- Cardiopatia adquirida
- Infarto agudo do miocárdio
- Infarto do miocárdio crônico, doença cardíaca isquêmica
- Cardiomiopatia dilatada não isquêmica
- Doença cardíaca hipertensiva
- Doença cardíaca valvar
- Sarcoidose cardíaca
- Amiloidose cardíaca
- Outras doenças infiltrativas (p. ex., doença de Chagas)
- Tumores cardíacos
- Cardiopatia congênita
- Cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica
- Cardiomiopatia hipertrófica
- Cardiomiopatias dilatadas genéticas
- Iatrogênica
- Cardiopatias congênitas reparadas cirurgicamente
- Dispositivos de assistência ventricular esquerda

NENHUMA CARDIOPATIA ESTRUTURAL

- Taquicardia ventricular idiopática
- Taquicardias dos tratos de saída ventricular direito e esquerdo
- Reentrada intrafascicular esquerda
- Taquicardias de músculo papilar
- Fibrilação ventricular idiopática
- Mutações nos canais de íons
  - Síndromes do QT longo
  - Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica
  - Síndrome do QT curto
- Etiologia mista
  - Síndrome de Brugada

No ECG, a duração do complexo QRS será normalmente superior a 0,12 segundo. Na TV monomórfica (Fig. 65-3), os complexos QRS são os mesmos de batimento a batimento, ao passo que as TVs polimórficas apresentam morfologias QRS múltiplas e variáveis (Fig. 65-4). Na FV, o ECG mostra ativação contínua irregular sem nenhum QRS discreto (Fig. 65-5). Embora doença estrutural cardíaca subjacente esteja geralmente presente, essas arritmias não necessitam de um substrato fixo.

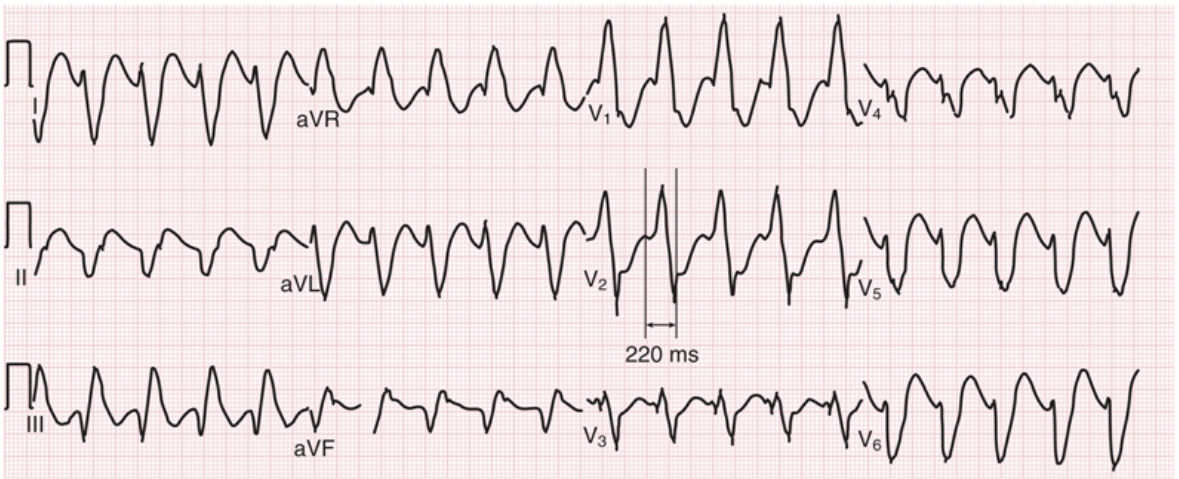

FIGURA 65-3 Taquicardia ventricular monomórfica em um paciente com cardiomiopatia isquêmica crônica.
Na derivação V_2, a duração desde o início da onda R ao nadir da onda S é superior a 200 ms. Ver texto para obter mais explicações.

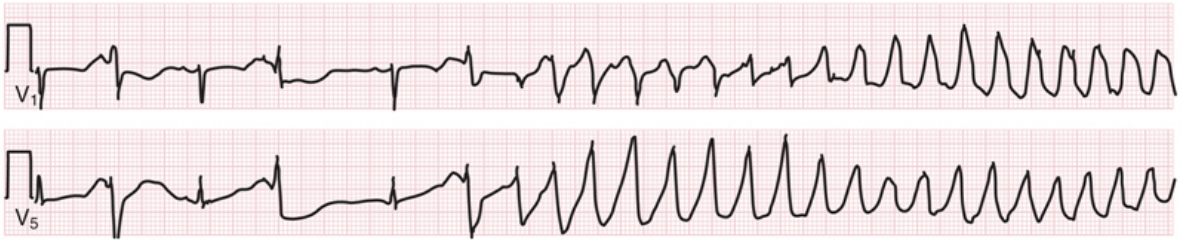

FIGURA 65-4 *Torsades de pointes* (TdP) em um paciente com intervalo QT marcadamente prolongado.
Um batimento ventricular prematuro, logo após o pico da onda T iniciar TdP. À medida que a taquicardia progride, a rotação ou a "torção" no eixo QRS é claramente observada na derivação V_1, com a polaridade do sinal mudando gradualmente de negativa para positiva.

FIGURA 65-5 Este eletrocardiograma em um paciente com fibrilação ventricular idiopática (FV) demonstra contrações ventriculares prematuras estreitamente acopladas recorrentes (CVP) e a iniciação de FV por uma dessas contrações ventriculares acopladas.

Infarto Agudo do Miocárdio

TV e FV podem surgir em minutos a horas após o início dos sintomas durante o infarto agudo do miocárdio (IM), e as TVs e FVs pré-hospitalares durante IM agudo são responsáveis por uma grande proporção de mortes cardíacas súbitas fora do hospital (Cap. 63). A incidência de FV peri-infarto diminuiu ao longo das últimas 2 décadas, o que está presumivelmente relacionado com a prática generalizada de revascularização coronariana (Cap. 74) durante o IM agudo. Entre os pacientes com IM com elevação do segmento ST, que não chegam ao hospital, cerca de 3% a 4% desenvolvem TV, principalmente durante a fase aguda. A incidência de TV em pacientes com IM sem elevação do ST (Cap. 72) é baixa, cerca de 1%. O ritmo idioventricular acelerado (RIVA) é um ritmo ventricular automático mais rápido que o ritmo sinusal, mas em geral inferior a 120 batimentos por minuto. Pode ocorrer no cenário de IM agudo, e é comumente observado logo após a reperfusão coronariana. As frequências do RIVA são mais lentas que aquelas com TV rápida e maligna e FV do IM agudo, e normalmente essa arritmia termina de forma espontânea, sem causar instabilidade hemodinâmica.

Diagnóstico

Nem todas as taquicardias de complexos largos são TVs. O diagnóstico é simples pelo eletrograma do feixe de His, registrado em simultâneo com uma taquicardia de complexo largo durante o estudo eletrofisiológico, mas o diagnóstico através de um ECG--padrão de 12 derivações pode ser um desafio (Tabela 65-2). O diagnóstico diferencial de uma taquicardia de complexos largos com frequência regular sustentada inclui qualquer tipo de taquicardia supraventricular com conduções aberrantes (Cap. 64), taquicardia supraventricular com pré-excitação ventricular, reentrada de ramo (que é um tipo específico de TV) e TV miocárdica. O contexto clínico e a história do paciente (p. ex., história de IM prévio ou cardiomiopatia) desempenham um importante papel na realização de um diagnóstico acurado. Novo início de taquicardia de complexos largos em um jovem saudável sem doença cardíaca estrutural será mais provavelmente uma taquicardia supraventricular (TSV) com aberração, uma TSV com pré-excitação ou uma TV idiopática.

Tabela 65-2

Distinção entre taquicardia ventricular e taquicardia supraventricular com condução aberrante

TAQUICARDIA VENTRICULAR	TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR
Dissociação AV aVR: R inicial >S ou R inicial ou Q >40 ms Ausência de qualquer onda R em V_1 a V_6 V_1 a V_6: início de R a S >100 ms em qualquer derivação Duração QRS >160 ms Onda R inicial em aVR	Mesma morfologia QRS que o bloqueio de ramo preexistente no ritmo sinusal V_1: rsR′

AV = atrioventricular.

A observação mais confiável a favor de TV é a evidência de dissociação AV, ou seja, ausência de qualquer relação entre a frequência atrial e ventricular, com a frequência ventricular mais rápida que a atrial (Fig. 65-2A), ou uma taquicardia de complexos largos regular com fibrilação atrial. No entanto, a ausência de dissociação atrioventricular (AV) não exclui TV, uma vez que a condução ventriculoatrial está presente em cerca de 25% das TVs. Os batimentos de fusão (que ocorrem quando um batimento sinusal ocasional é conduzido através do nó AV e atinge o sistema His-Purkinje ao mesmo tempo que a fonte da TV ativa o miocárdio, resultando assim num batimento com morfologia que é híbrida de um complexo QRS conduzido e do complexo da TV) confirmam a dissociação AV, mas são observados apenas quando as frequências das TVs são relativamente lentas. Outros achados que favorecem a TV incluem a duração do QRS superior a 160 ms, ou superior a 140 ms com padrão de BRD. Uma abordagem baseada na configuração do QRS utiliza a ausência do complexo RS em todas as derivações precordiais ou um intervalo superior a 100 ms desde o início do R ao nadir da onda S, como observações fortemente favorecedoras de TV (Figs. 65-2A e 65-3). A ausência de quaisquer ondas R, nos complexos QRS registrados em todas as seis derivações precordiais, descrita como concordância negativa, sugere fortemente TV, mas infelizmente não é um achado comum. Ondas R proeminentes observadas em todas as seis derivações precordiais do ECG, designadas por *concordância positiva*, podem ser observadas na TSV com pré-excitação ventricular esquerda, mas, de outro modo, também sugerem TV com local de origem basal. Na ausência de pré-excitação, uma frequência lenta na voltagem durante os primeiros 40 a 60 ms do início do QRS sugere TV, tal como a presença de onda R inicial na derivação aVR. Uma taquicardia de complexo largo com morfologia QRS idêntica à dos batimentos aberrantemente conduzidos, manifestando bloqueio de ramo (BR) num ECG previamente registrado no mesmo paciente, deve levantar suspeita de TV de reentrada de ramo se estiver presente dissociação AV.

Se não existir dissociação AV, o diagnóstico diferencial inclui TSV com condução aberrante, mas a condição rara de pré-excitação com uma via acessória atriofascicular também deve ser considerada em um paciente com aberração de BRE. Uma taquicardia de complexo largo monomórfica com frequência irregular, manifestada por uma diferença superior a 60 ms no comprimento do ciclo de um batimento ao próximo, poderá ser fibrilação atrial (FA) ou *flutter* atrial, com bloqueio AV variável e condução aberrante, ou com pré-excitação. É importante realçar que o desequilíbrio eletrolítico ou o uso de medicamentos antiarrítmicos diminuem a precisão preditiva de todas as pistas diagnósticas.

A taquicardia de complexos largos polimórfica sustentada, com alterações marcadas batimento a batimento na morfologia do QRS, é sempre ventricular, e ou termina espontaneamente ou transforma-se em FV. O nome *torsades de pointes*, um tipo específico de TV polimórfica, deriva da "torção" ou rotação do eixo do QRS à medida que a taquicardia progride. Ocorre em síndromes do QT longo genéticas ou adquiridas, e é frequentemente pausa-dependente — iniciando-se usualmente quando um batimento prematuro recai sobre a onda T prolongada do batimento, após um intervalo RR longo (ver Fig. 65-4). Finalmente, a TV bidirecional manifestando uma característica única de alternância do eixo batimento-a-batimento pode ocorrer com a toxicidade a digitálicos ou na síndrome da taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica congênita.

Vários algoritmos diferentes, com base na configuração dos complexos QRS, apresentam elevada sensibilidade, alta especificidade e valor preditivo aceitável para distinguir TV epicárdica de TV endocárdica (Tabela 65-3).[2] Todos são baseados em critérios de ECG para saber se a ativação inicial começa, provavelmente, em um local epicárdico. Se assim o for, o sistema His-Purkinje rapidamente condutor não está imediatamente disponível, e o atraso da condução intramiocárdica produz um componente inicial arrastado do complexo QRS, com frequência designado *onda pseudodelta*, que se manifesta como um aumento lento da voltagem, antes de atingir a deflexão intrinsecoide (Fig. 65-6). O reconhecimento precoce dos achados do ECG sugestivos de TV com origem epicárdica é importante no planejamento e preparação do paciente antes do procedimento de ablação por cateter (Cap. 66), porque a abordagem epicárdica exige uma técnica especial no laboratório de eletrofisiologia cardíaca.

Tabela 65-3

Parâmetros eletrocardiográficos utilizados para prever uma origem epicárdica da taquicardia ventricular

PARÂMETRO	CRITÉRIO
Onda pseudodelta	>75 ms favorece local epicárdico
Deflexão do tempo intrinsecoide	>85 ms favorece local epicárdico
Início do R ao nadir do S nas derivações precordiais	>120 ms favorece local epicárdico
Duração do QRS	Epicárdico mais longo
Ondas Q durante a TV na derivação I	Favorecem local epicárdico
Ondas Q durante a TV em II-III-aVF	Favorecem local endocárdico
Relação de amplitude aVR/aVL	Epicárdico superior

TV = taquicardia ventricular.

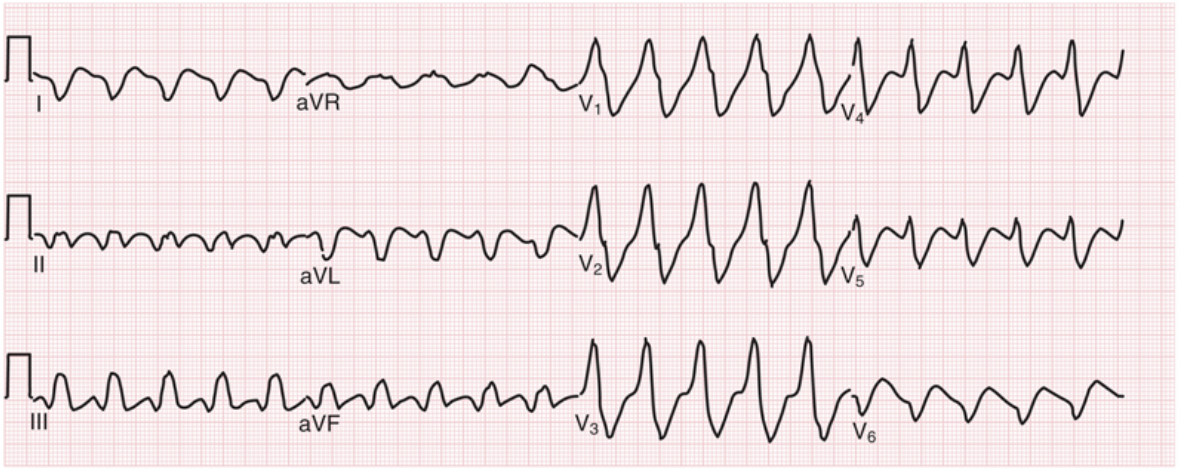

FIGURA 65-6 Taquicardia ventricular epicárdica monomórfica em um paciente com cardiomiopatia não isquêmica.
A onda pseudodelta com polaridade positiva é proeminente nas derivações precordiais direitas, e a onda pseudodelta com polaridade negativa é proeminente nas derivações dos membros inferiores.

O exame eletrofisiológico cardíaco (Cap. 62) pode ser indicado em pacientes com doença cardíaca orgânica e síncope recorrente, mas nos quais a história, o exame físico, o ECG, o ecocardiograma e a monitoração da frequência cardíaca no ambulatório falharam em clarificar a causa, especialmente se o paciente apresenta história de infarto do miocárdio ou cardiomiopatia — qualquer dos quais aumenta a probabilidade de que a TV possa ser a causa de síncope. Uma segunda indicação diagnóstica passa por identificar o mecanismo subjacente a uma taquicardia de complexos largos documentada antes de se considerar a terapia de ablação por cateter (Cap. 66).

Identificação da Causa Subjacente da Arritmia Ventricular

Em pacientes com diagnóstico de arritmia ventricular, o próximo passo é conduzir uma avaliação cuidadosa para excluir qualquer doença cardíaca estrutural subjacente. Essa avaliação deve incluir história completa e exame físico (Cap. 51), ecocardiografia (Cap. 55) e teste de estresse (Cap. 71). A história familiar fornece pistas para guiar o teste genético para uma cardiomiopatia hereditária (Cap. 60). A imagem de ressonância magnética cardíaca (Cap. 56) está indicada em pacientes selecionados a fim de excluir condições tais como sarcoidose e CVDA.

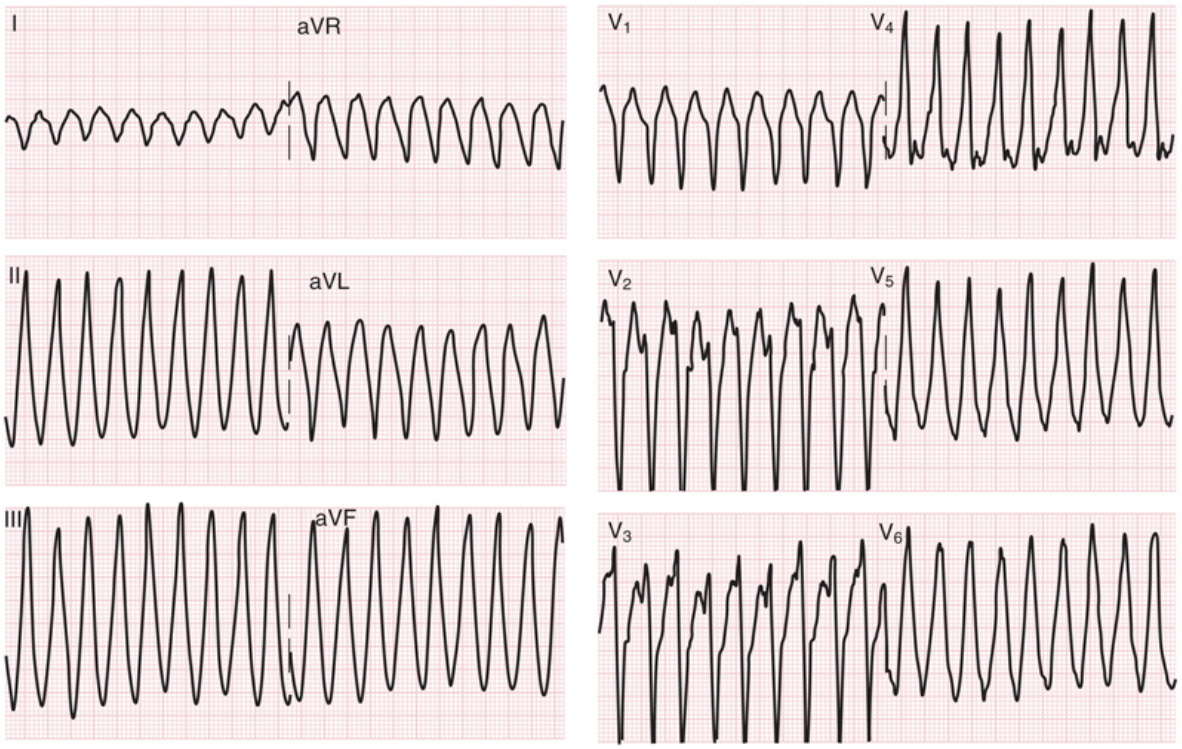

E-FIGURA 65-2 Eletrocardiograma obtido durante taquicardia ventricular idiopática originária na via de saída do ventrículo direito e manifestando um eixo frontal profundamente inferior, mimetizando bloqueio de ramo esquerdo nas derivações precordiais.

Apesar da avaliação completa, cerca de 10% a 15% dos pacientes vão ter CVP e TV sem causa estrutural ou geneticamente identificável. A maioria das TVs monomórficas idiopáticas se encontra em uma de duas categorias, definidas pela morfologia do ECG. TVs que surgem no trato de saída ventricular direito ou esquerdo manifestam um eixo frontal direcionado inferiormente e são acentuadamente positivas nas derivações inferiores (E-Fig. 65-2); a configuração QRS observada nas derivações precordiais pode discriminar ainda mais os locais de origem como o trato de saída ventricular direito ou esquerdo, ou um dos seios de Valsalva. Por comparação, a taquicardia ventricular esquerda idiopática manifesta habitualmente mimetismo BRD e desvio do eixo esquerdo, mas também pode haver desvio do eixo direito. Os complexos QRS normalmente não são muito largos, uma vez que a região envolvida é tecido de His-Purkinje adjacente ao septo interventricular. O diagnóstico diferencial inclui TV idiopática surgindo em um dos músculos papilares do ventrículo esquerdo (E-Fig. 65-3). Quando qualquer um desses padrões típicos é observado em pacientes sem doença cardíaca estrutural, o médico deve suspeitar de TV idiopática. Por outro lado, a TV sustentada que não se enquadra em nenhuma dessas duas grandes categorias deve sempre levantar um alto índice de suspeição de que uma doença cardíaca orgânica possa estar presente.

Doença Cardíaca Isquêmica Crônica e Taquicardia Ventricular Pós-infarto do Miocárdio

Em sobreviventes de IM com elevação do segmento ST, a prevalência da TV sustentada em 6 semanas é de cerca de 1%, e a TV pode ocorrer tão tarde quanto 15 a 20 anos após o IM agudo sem nenhum evento interveniente. A TV comumente, mas não invariavelmente, reflete função ventricular esquerda pobre, em especial um segmento da parede ventricular esquerda discinético. O substrato eletrofisiológico é o tecido sobrevivente, mas eletrofisiologicamente anormal, incorporado em zonas infartadas, que cria as condições para a reentrada. As áreas que abrigam as vias de reentrada subjacente podem ser identificadas por eletrogramas locais fracionados de baixa amplitude, registrados desde o endocárdio. Até 16% dos pacientes têm TV de origem epicárdica. O mesmo substrato pode causar TV polimórfica e FV, que não dependem de um intervalo do QT longo e são diferentes das *torsades de pointes* observadas com as anormalidades de repolarização.

Cardiomiopatia Dilatada não Isquêmica

A causa mais comum de TV monomórfica sustentada na cardiomiopatia não isquêmica (Cap. 60) é também a reentrada dentro do miocárdio, mas difere da TV pós-infarto da doença cardíaca isquêmica crônica. O substrato patológico, tal como fibrose, pode ser difícil de identificar. Os eletrogramas locais fracionados, de baixa voltagem, anormais, têtendem a estar localizados nas áreas basais, laterais e com frequências ventriculares esquerdas perivalvares, que podem correlacionar-se com a localização de cicatriz intramiocárdica ou subepicárdica, identificadas em imagens de ressonância magnética cardíaca. A proporção de TV monomórfica devido a reentrada de ramo é elevada na cardiomiopatia dilatada não isquêmica, em comparação com doença cardíaca isquêmica crônica, e raramente pode ser observada TV com um mecanismo focal em vez de reentrada. Além disso, é mais provável que a TV da cardiomiopatia dilatada não isquêmica tenha uma origem epicárdica — tão alta quanto 22% a 35% em muitas séries — e atinja 70% na doença de Chagas.[3] A taquicardia ventricular resultante de reentrada de ramo também é mais comum na cardiomiopatia dilatada não isquêmica.

Insuficiência Cardíaca

O coração insuficiente por qualquer causa subjacente (Cap. 58) é altamente vulnerável a arritmias ventriculares, e 40% a 60% das mortes em pacientes com insuficiência cardíaca são súbitas e comumente por TV e FV. A TV reentrante é comum, particularmente em pacientes cuja insuficiência cardíaca se deve a doença cardíaca isquêmica avançada, mas a atividade deflagrada resultante de desarranjos da homeostase do cálcio pode também desempenhar um papel proeminente. Em adição a isso, os fatores hormonais, as anormalidades eletrolíticas e as alterações na atividade do sistema nervoso autônomo aumentam a vulnerabilidade do coração insuficiente para arritmias ventriculares.

Doença Inflamatória e Infiltrativa

Entre pacientes com sarcoidose (Cap. 95), cerca de 40% a 50% têm envolvimento cardíaco, que pode manifestar-se primeiramente como bloqueio AV progressivo e TV. Embora a verdadeira prevalência de TV na sarcoidose não seja conhecida, nos pacientes selecionados que receberam cardiodesfibrilador implantável (CDI) para a sarcoidose cardíaca, diagnosticados por biópsia endomiocárdica, imagem de ressonância magnética cardíaca ou *scan* tomográfico cardíaco por emissão de pósitrons, cerca de 15% ao ano apresentam descargas apropriadas do CDI para TV sustentada.[4] Pacientes com outras doenças infiltrativas cardíacas, tais como amiloidose (Cap. 188), também apresentam risco elevado para TV e arritmias ventriculares ameaçadoras à vida.[5]

Cardiopatia Congênita do Adulto

A TV pode ocorrer no contexto de qualquer cardiopatia congênita do adulto, quando existe uma cicatriz ou remendo ventricular, como observado após a reparação da tetralogia de Fallot ou encerramento de defeito septal ventricular, ou um ventrículo insuficiente como após um procedimento de Mustard ou Senning, para aliviar a transposição das grandes artérias (Cap. 69). Em pacientes com tetralogia de Fallot reparada cirurgicamente, a prevalência de TV é de cerca de 5%, e em torno de 2% têm morte cardíaca súbita.

Cardiomiopatias Geneticamente Herdadas

A cardiomiopatia hipertrófica (Cap. 60) é responsável por mais de um terço dos eventos de morte cardíaca súbita em pacientes com menos de 25 anos (Cap. 63), e a mortalidade em pacientes jovens com cardiomiopatia hipertrófica é quase exclusivamente devido a TV e FV. Nem testes genéticos nem um estudo EF cardíaco podem identificar, em definitivo, pacientes com alto risco para TV e FV. O risco é determinado com base nos achados tais como história de síncope, TV não sustentada documentada especialmente em pacientes jovens, um septo interventricular marcadamente espessado (>3 cm) e uma diminuição paradoxal na pressão sanguínea durante o exercício.[6]

A CVDA é uma cardiomiopatia congênita (Cap. 60), usualmente com herança autossômica dominante. A infiltração fibrogordurosa do miocárdio ventricular direito, que pode envolver o septo interventricular e o ventrículo esquerdo, resulta em alterações histológicas progressivas e anormalidades eletrofisiológicas acentuadas, que podem se manifestar na superfície do ECG como onda épsilon (Fig. 65-7). As características de condução, pronunciadamente alteradas, são propícias à reentrada. A incidência de TV na CVDA está relacionada com a gravidade das alterações miocárdicas patológicas e varia de 25% a 100%, dependendo da penetração e da expressividade da doença. Usualmente, a TV é iniciada pelo exercício e demonstra mimetismo de BRE nas derivações precordiais do ECG. No entanto, ao contrário da TV do trato de saída do ventrículo direito idiopática, o eixo frontal pode ser variável e nem sempre dirigido inferiormente, e o local de origem pode ser epicárdico em cerca de 40% dos casos.

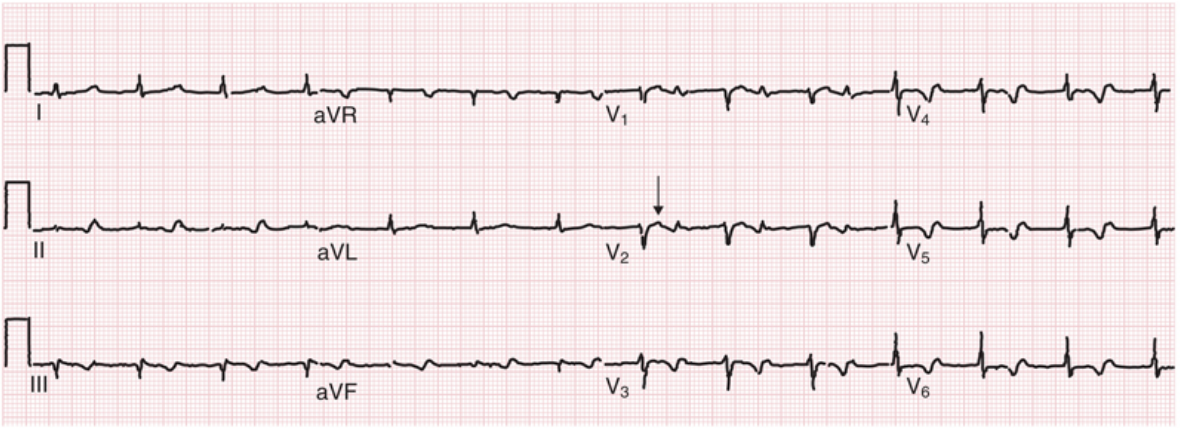

FIGURA 65-7 **Este eletrocardiograma foi registrado em um paciente com cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica, bloqueio cardíaco de primeiro grau pronunciado e taquicardia ventricular recorrente.**
Ondas épsilon, marcadas pela *seta*, são visíveis nas derivações precordiais direitas.

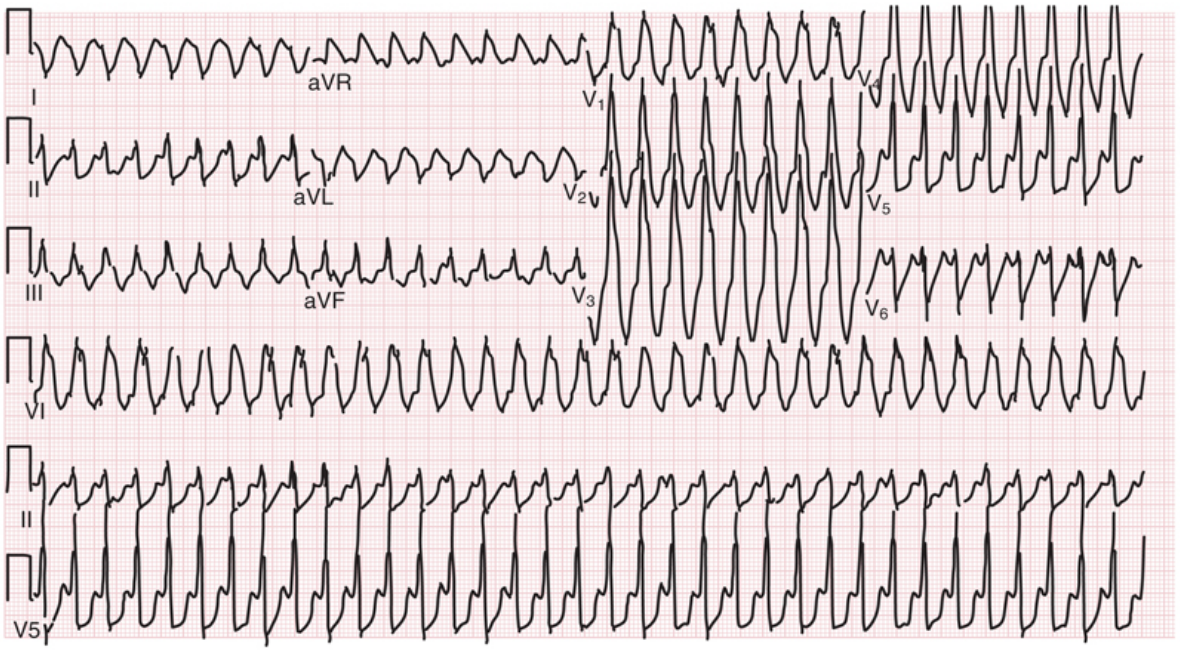

E-FIGURA 65-3 Taquicardia Ventricular (TV) originária do músculo papilar anterolateral. Observe o mimetismo de bloqueio de ramo direito e o desvio do eixo para a direita, semelhante à configuração eletrocardiográfica de uma TV reentrante interfascicular.

"Canalopatias" Herdadas Geneticamente

Várias síndromes genéticas adquiridas, incluindo síndromes do QT longo, síndrome de Brugada, e TV polimórfica catecolaminérgica, aumentam o risco para morte cardíaca súbita devido a taquiarritmias ventriculares. Apesar da heterogeneidade notável da síndrome do QT longo, a maioria dos casos (QTL1, QTL2, QTL3) resulta de mutações em genes que codificam para um dos canais de potássio ou de sódio.[7] As outras mutações genéticas são extremamente raras. A TV da síndrome do QT longo é a *torsades de pointes*, e em pacientes predispostos tanto a bradicardia como as pausas aumentam sua probabilidade. A incidência de *torsades de pointes* é influenciada por múltiplos fatores, incluindo idade, gênero, a mutação genética particular e a magnitude do prolongamento do intervalo QT (Fig. 65-8A).

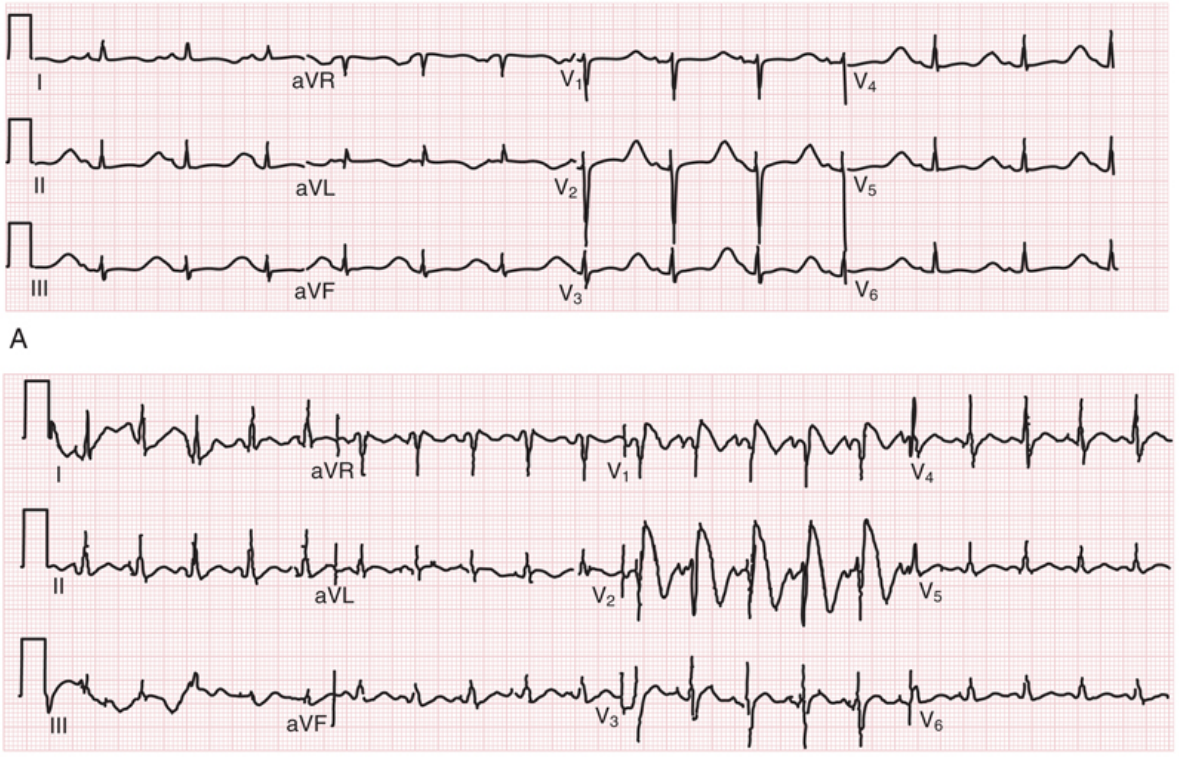

FIGURA 65-8 **A**, Eletrocardiograma mostrando um intervalo QT de 640 ms em uma mulher com síndrome do QTL1, com a porção terminal da onda T fundindo-se com onda P. **B**, Eletrocardiograma de um homem com síndrome de Brugada, mostrando a elevação típica do segmento ST em "cova" na derivação V_1.

A marca eletrocardiográfica da síndrome de Brugada, que também predispõe a taquicardia ventricular e morte cardíaca súbita, são as elevações côncavas do segmento ST nas derivações precordiais direitas (Fig. 65-8B). Em alguns casos, este padrão pode não estar presente, exceto quando o paciente está febril. A herança é autossômica dominante. Uma mutação do canal de sódio está presente em 20% a 30% dos casos, mas as genéticas são heterogêneas. A TV polimórfica catecolaminérgica é uma condição genética rara, resultante de homeostase de cálcio anormal. É caracterizada por indução pelo exercício, taquicardia de complexos largos manifestando eixos alternantes de ECG, de um batimento para o outro. Essa condição também predispõe o paciente a FV induzida pelo exercício. Além disso, um haplótipo cromossomal causador de sobre-expressão de dipeptidil-peptidase tipo proteína-6 foi descrito em um tipo de FV idiopática familiar, um subconjunto raro mas desafiador de síndromes arrítmicas herdáveis, causadoras de morte cardíaca súbita.

Taquicardia Ventricular Iatrogênica e Fibrilação Ventricular

Os fármacos prolongadores do QT, incluindo medicamentos antiarrítmicos de classe III (ver www.sads.org.uk), podem precipitar *torsades de pointes* e FV em indivíduos geneticamente predispostos, mesmo se o QTc de base é normal ou *borderline*. Os fármacos antiarrítmicos da classe IC podem causar TV ameaçadora à vida em pacientes com isquemia ou qualquer outra doença cardíaca orgânica, e em pacientes com síndrome de Brugada. As cicatrizes ventriculares devido a aneurismectomia, tetralogia de Fallot, reparação de defeito do septo ventricular, a ablação por álcool do septo interventricular para aliviar a obstrução dinâmica do trato de saída na cardiomiopatia hipertrófica ou implantação de dispositivo de assistência ventricular podem criar um substrato para a reentrada e TV.

Tratamento

Contrações Ventriculares Prematuras e Taquicardia Ventricular Não Sustentada

Na ausência de doença cardíaca estrutural, não existe evidência convincente de que a atividade ectópica ventricular influencie a sobrevida. Assim, as CVPs não necessitam de tratamento nos pacientes assintomáticos. Se a ectopia ventricular resultar em sintomas que diminuem substancialmente a qualidade de vida, um β-bloqueador cardiosseletivo (p. ex., metoprolol 50 mg duas vezes por dia, ou atenolol 50 mg uma vez ao dia) é seguro, mas não é uma terapia de primeira escolha muito eficaz para erradicar as CVPs. As CVPs podem ser mais eficazmente suprimidas utilizando-se agentes antiarrítmicos de classe IC tais como flecainida (50 a 100 mg duas vezes ao dia) ou propafenona (150 a 225 mg, três vezes ao dia), que são seguros na ausência de doença cardíaca orgânica, mas estão contraindicados na sua presença, em especial na doença cardíaca isquêmica.[8]

Em alguns pacientes, a frequência de CVPs e TV não sustentada atinge um nível crítico que resulta em diminuição da função ventricular sistólica. Esses pacientes devem receber tratamento agressivo, incluindo mapeamento por cateter e ablação (Cap. 66) para evitar os potenciais efeitos adversos dos fármacos antiarrítmicos.

Tratamento Agudo de Taquicardia Ventricular e Fibrilação Ventricular

O tratamento de TV com instabilidade hemodinâmica e FV deve estar de acordo com as diretrizes para suporte cardíaco avançado de vida (Cap. 63), com uma ênfase na desfibrilação. Para os pacientes com TV sustentada com hipotensão modesta e estado mental normal, pode ser utilizada a terapia de fármaco intravenoso com lidocaína (dada como um *bolus* de 50 mg) ou amiodarona (150 mg infundidos ao longo de 10 minutos). A lidocaína, que funciona melhor a frequências cardíacas rápidas, é um fármaco eficaz para terminar a TV que ocorre invariavelmente numa frequência elevada, mas não para prevenir recorrências, exceto no cenário de isquemia aguda. Por comparação, a amiodarona é mais eficaz a frequências mais baixas e, portanto, é melhor para a prevenção de TVs recorrentes após o restauro do ritmo sinusal. A terapia intravenosa com bloqueadores de canais de cálcio não deve ser administrada, a menos que se tenha a certeza de que o mecanismo é uma taquicardia ventricular esquerda idiopática sensível ao verapamil.

O fator mais importante na prevenção de recorrência precoce é a identificação imediata e reversão de quaisquer causas precipitantes. Exemplos incluem hipocalemia e outros desequilíbrios eletrolíticos, baixa saturação em oxigênio, agentes β-agonistas intravenosos e insuficiência cardíaca aguda (Cap. 59) ou isquemia miocárdica (Caps. 72 e 73). A insuficiência cardíaca deve ser tratada de forma rigorosa (Cap. 59). A FV sugere a presença de isquemia residual; a viabilidade da revascularização coronária (Cap. 74) deve ser abordada, mas mesmo as recorrências são comuns.

Tratamento de Tempestade Elétrica

Tempestade elétrica é um termo usado para descrever TV ou FV frequentemente recorrentes, necessitando de desfibrilação repetida. A tempestade elétrica raramente ocorre na cardiomiopatia não isquêmica ou nas arritmias ventriculares adquiridas geneticamente. Quando esta condição é encontrada na fase inicial do IM agudo, o alívio da isquemia é de suma importância. Se a tempestade elétrica continua, mesmo após reperfusão coronária, devem ser considerados a inserção de uma bomba

de balão intra-aórtico e o uso de terapia intravenosa β-bloqueadora, de preferência com um fármaco com meia-vida curta (p. ex., esmolol 50 a 300 μg/kg por minuto, por infusão intravenosa). Se o esmolol for ineficaz, também podem ser utilizadas a lidocaína intravenosa (2 a 4 mg por minuto) ou amiodarona intravenosa (0,5 a 1,0 mg por minuto).

Taquicardia Ventricular Idiopática e Fibrilação Ventricular

Embora a parada cardíaca resultante da transformação da TV idiopática em FV seja extremamente rara, TV sustentada a frequências superiores a 200 batimentos por minuto causa com frequência sintomas cardiopulmonares e mesmo síncope (Cap. 62). As TVs idiopáticas com origem no trato de saída podem responder à terapia com β-bloqueadores (p. ex., metoprolol 50 mg a cada 12 horas, ou atenolol 50 mg diariamente), e alguns podem responder a um ensaio empírico com bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., diltiazem de liberação sustentada 120 a 240 mg por dia, ou verapamil de liberação sustentada 120 a 240 mg por dia). A chamada taquicardia ventricular esquerda idiopática resultante de reentrada fascicular esquerda responde frequentemente ao verapamil (p. ex., liberação sustentada de 180 a 360 mg por dia), mas a TV do músculo papilar pode não responder.

A terapia de ablação por cateter (Cap. 66), que pode ser curativa para TVs idiopáticas devido às suas origens focais em locais como os tratos de saída ventricular esquerdo, epicárdio ou músculo papilar, deve ser considerada como uma alternativa preferível à terapia de longo prazo com medicamentos antiarrítmicos.[9] A taxa de sucesso no longo prazo da ablação com cateter para esses locais focais pode ser de cerca de 85% ou mesmo mais elevada. Estudos com grupos menores de pacientes relataram taxas de sucesso ainda mais elevadas para TV idiopática que decorre nos seios de Valsalva.

Em comparação com o prognóstico relativamente benigno da TV sustentada idiopática, a FV idiopática é responsável por 5% a 10% de todos os casos de morte cardíaca súbita (Cap. 63). O tratamento apropriado para sobreviventes de FV idiopática não é diferente do que para qualquer outro sobrevivente de FV (i.e., terapia com CDI). O ECG pode demonstrar CVPs recorrentes com intervalos de acoplamentos curtos. Se essas CVPs forem monomórficas, podem ser tratadas através de ablação por cateter. A ablação por cateter pode diminuir o risco de recorrência, mas ainda não elimina a necessidade de proteção com CDI.

Taquicardia Ventricular e Fibrilação Ventricular com Doença Cardíaca Estrutural

TV sustentada e FV em pacientes com doença cardíaca orgânica tornaram-se uma indicação comum para a terapia com CDI. Três ensaios clínicos randomizados, comparando a terapia com CDI à terapia com fármacos antiarrítmicos, demonstraram todos benefícios significativos na sobrevida com CDI sobre a terapia medicamentosa. Após um IM agudo, um CDI reduz a mortalidade em pacientes que sobreviveram mais de 40 dias e apresentam uma fração de ejeção ventricular esquerda de 30% ou inferior, ou que apresentam insuficiência cardíaca sintomática e uma fração de ejeção inferior a 0,35%; e em pacientes com mais de 5 dias após IM que apresentam uma fração de ejeção reduzida, TV não sustentada e TV sustentada induzida ou FV nos testes eletrofisiológicos.[A1] Em contrapartida, o CDI não reduz a mortalidade quando implantado por rotina logo após IM ou em pacientes após revascularização arterial coronariana recente.[A2]

Em pacientes com fração de ejeção cronicamente deprimida inferior a 30%, a colocação de um CDI reduz a taxa de mortalidade em 20%, de 36% para 29%, durante os 5 anos seguintes.[A3] Por comparação, a amiodarona suprime a ectopia ventricular e reduz a morte súbita, mas não parece melhorar a sobrevida.[A3 A4]

No entanto, não existem ensaios clínicos randomizados controlados por placebo da terapia com fármacos antiarrítmicos ou ablação por cateter para prevenção secundária de TV recorrente em pacientes com doença cardíaca orgânica, provavelmente porque o tratamento de uma arritmia potencialmente letal com placebo é considerado inaceitável. Em resultado, os medicamentos antiarrítmicos e a ablação por cateter servem atualmente como tratamentos paliativos para modificar o curso da TV em pacientes que recebem vários choques por CDI, devido à TV frequentemente recorrente ou quase incessante. Se os medicamentos são escolhidos, a amiodarona (100 a 400 mg por dia) é mais bem-sucedida que β-bloqueadores ou sotalol para terapia paliativa de TV em pacientes com CDI.[A5] No entanto, a TV sustentada pode ser iniciada de forma reprodutível por uma estimulação eletrofisiológica focal em 65% dos pacientes com doença cardíaca isquêmica crônica, e o local identificado é, em geral, passível de tratamento com ablação por cateter. Entre os pacientes que têm um CDI para TV isquêmica mas experimentam TV recorrente, uma média de cerca de 50% dos pacientes tratados com ablação por cateter estará livre de TV por 2 anos,[A6] embora alguns estudos reportem taxas de sucesso ainda mais elevadas.[A7] Esses procedimentos devem ser realizados apenas em instituições com o maior nível de especialização e experiência.

Em pacientes que estão clinicamente instáveis devido a TV incessante, apesar de CDI, os fatores precipitantes reversíveis devem ser procurados e, se presentes, prontamente corrigidos. β-bloqueadores intravenosos (p. ex., esmolol 50 a 300 μg/kg por minuto) e amiodarona (0,5 a 1,0 mg por minuto) constituem a primeira linha de tratamento. Lidocaína intravenosa (p. ex., 2 a 4 mg por minuto) pode ser adicionada, especialmente se isquemia miocárdica está presente, e a ablação emergente por cateter pode ser considerada.

Torsades de Pointes

A primeira linha de tratamento para a *torsades de pointes* em pacientes com síndrome do QT longo é a terapia com β-bloqueadores (p. ex., metoprolol 50 a 100 mg por dia, atenolol 50 mg por dia ou nadolol 40 mg por dia, e titulados conforme tolerado), mas o seu sucesso é influenciado pelo gênero e magnitude do prolongamento do QT, bem como por genótipos específicos.[10] Em um contexto agudo, com *torsades de pointes* frequentemente recorrente, o sulfato de magnésio (infusão intravenosa de 1 a 2 g durante 10 a 30 minutos) pode ser eficaz. Um CDI é recomendado se os pacientes que estão em terapia com β-bloqueador desenvolvem síncope recorrente ou *torsades de pointes* documentada. É incerto se a terapia não farmacológica, tal como a desnervação ganglionar simpática, irá revelar-se eficaz em alguns casos. Os β-bloqueadores também são fármacos de escolha para a TV polimórfica catecolaminérgica, estando a terapia por CDI recomendada nos pacientes com síncope recorrente ou TV documentada, enquanto sob terapia com β-bloqueador. É incerto se a flecainida pode obviar a necessidade de proteção por CDI em tais pacientes.

Tratamento de Taquicardia Ventricular e Fibrilação Ventricular Geneticamente Adquirida

A maioria das TVs observadas em pacientes com CVDA pode ser induzida de forma reprodutível, por estimulação eletrofisiológica programada, e é passível de ablação por cateter. Estudos clínicos recentes sugerem que quase metade das TVs apresenta um local epicárdico de origem, e o mapeamento e ablação por cateter endocárdico e epicárdico simultâneo podem ser os métodos de tratamento mais eficazes.[11] No entanto, a ablação por cateter não pode substituir a terapia por CDI. Em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, a terapia com CDI é recomendada por rotina em pacientes de alto risco (Cap. 60). Relatos de casos sugerem um benefício da ablação por cateter em pacientes altamente selecionados, e por vezes a amiodarona pode ser útil.

Para a síndrome de Brugada, a ablação por cateter de um substrato eletrofisiologicamente anormal no epicárdio do trato de saída ventricular esquerdo pode levar a possível desaparecimento da elevação do ST patognomônica no ECG.[12] A quinidina (600 a 900 mg por dia em três a quatro doses divididas) é o único fármaco antiarrítmico que parece ser útil no tratamento dessa síndrome, não estando ainda provado se a ablação por cateter ou a quinidina serão um substituto para um CDI nos pacientes de alto risco, que apresentam padrão de Brugada não provocado no ECG em repouso e têm história de síncope.

Taquicardia vVentricular Iatrogênica

Para a TV monomórfica sustentada em pacientes com cardiopatia congênita reparada cirurgicamente, o mapeamento e ablação por cateter são recomendados. As técnicas são semelhantes às utilizadas para a ablação por cateter da TV isquêmica.

Embora a TV sustentada ou a FV durante o curso de terapia com dispositivo de assistência ventricular esquerda sejam, em geral, bem toleradas de forma aguda, a TV ou FV recorrentemente intratáveis podem resultar em insuficiência cardíaca direita e em choques frequentes do CDI, ambos os quais podem trazer morbidade significativa. A amiodarona (200 a 400 mg por dia) e a terapia com β-bloqueador (p. ex., metoprolol 100 a 200 mg por dia) podem ser eficazes, pelo menos, em tornar a TV não mais constante, e a terapia por ablação com cateter tem sido ocasionalmente tentada, com sucesso moderado, na TV refratária.

Prognóstico

A TV ou a FV nos primeiros minutos ou horas de IM agudo não demonstraram afetar o prognóstico em longo prazo em pacientes que sobrevivem até a alta hospitalar. A TV monomórfica sustentada que ocorre após a fase hiperaguda, mas dentro dos dias seguintes de um IM da parede anterior, prenuncia mau prognóstico, com um aumento de cerca de sete vezes na mortalidade subsequente, porque geralmente ocorre após a necrose de uma grande quantidade de miocárdio.

O curso natural atual da TV e FV não tratadas talvez possa ser mais bem avaliado por estudos prospectivos de pacientes que estão recebendo terapia por CDI. Entre os pacientes que tiveram TV sustentada documentada, a terapia apropriada com CDI para TV ou FV ocorre em cerca de 70% dos pacientes dentro de 2 anos e em 85% dos pacientes em 3 anos. Para os pacientes que sobreviveram a parada cardíaca, a taxa é de cerca de 70% em 3 anos. Esses números destacam a alta taxa de recorrência de TV e FV em pacientes com doença cardíaca orgânica, apresentando arritmias ventriculares sustentadas.

O prognóstico de pacientes com CVP ou TV não sustentadas é menos conhecido mas é criticamente dependente da doença cardíaca subjacente. Nenhum estudo até o momento demonstrou qualquer benefício na sobrevida do tratamento de CVP ou TV não sustentadas em pacientes que não apresentam doença orgânica subjacente, e

que não desenvolvem uma cardiomiopatia em resultado da sua atividade ectópica ventricular. Em pacientes de muito alto risco com doença cardíaca isquêmica, com fração de ejeção inferior a 40% e TV sustentada induzida eletricamente, a taxa em 2 anos de parada cardíaca ou morte por arritmia ventricular é superior a 30%.

Referência de Grau A

A1. Goldenberg I, Gillespie J, Moss AJ, et al. Long-term benefit of primary prevention with an implantable cardioverter-defibrillator: an extended 8-year follow-up study of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *Circulation*. 2010;122:1265–1271.

A2. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361:1427–1436.

A3. Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2009;30:1245–1253.

A4. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225–237.

A5. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA*. 2006;295:165–171.

A6. Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, et al. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:31–40.

A7. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, et al. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med*. 2007;357:2657–2665.

Referências Gerais

1. Goldberger JJ, Basu A, Boineau R, et al. Risk stratification for sudden cardiac death: a plan for the future. *Circulation*. 2014;129:516–526.
2. Vallès E, Bazan V, Marchlinski FE. ECG criteria to identify epicardial ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:63–71.
3. Della Bella P, Brugada J, Zeppenfeld K, et al. Epicardial ablation for ventricular tachycardia: a European multicenter study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:653–659.
4. Betensky BP, Tschabrunn CM, Zado ES, et al. Long-term follow-up of patients with cardiac sarcoidosis and implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm*. 2012;9:884–891.
5. Lin G, Dispenzieri A, Kyle R, et al. Implantable cardioverter defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:793–798.
6. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014;35:2010–2020.
7. Abrams DJ, Macrae CA. Long QT syndrome. *Circulation*. 2014;129:1524–1529.
8. Pedersen CT, Kay GN, Kalman J, et al. EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Europace*. 2014;16:1257–1283.
9. Stevenson WG. Current treatment of ventricular arrhythmias: state of the art. *Heart Rhythm*. 2013;10:1919–1926.
10. Napolitano C, Bloise R, Monteforte N, et al. Sudden cardiac death and genetic ion channelopathies: long QT, Brugada, short QT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation*. 2012;125:2027–2034.
11. Bai R, Di Biase L, Shivkumar K, et al. Ablation of ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: arrhythmia-free survival after endo-epicardial substrate based mapping and ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:478–485.
12. Brugada P, Brugada J, Roy D. Brugada syndrome 1992-2012: 20 years of scientific excitement, and more. *Eur Heart J*. 2013;34:3610–3615.

66

Procedimentos intervencionistas eletrofisiológicos e cirurgias

David J. Wilber

Marca-passos

Marca-passo Temporário

Em emergências tais como parada cardíaca assistólica (Cap. 63), o marca-passo transcutâneo com pás de eletrodos aplicadas à parede torácica, ocasionalmente, pode salvar a vida. No entanto, em geral, o tempo permite a inserção percutânea de eletrodos de marca-passo temporário, através da veia jugular interna ou subclávia, e o posicionamento suavemente incorporado no ápice ventricular direito sob orientação fluoroscópica. O eletrodo é, então, conectado a um gerador externo. Um marca-passo temporário é, com frequência, necessário como terapia urgente em um paciente que tem indicação para marca-passo permanente e está aguardando o procedimento definitivo. Outra indicação para marca-passo temporário é o tratamento de bradicardia sintomática transitória, como aquela que pode ser causada por toxicidade de fármacos ou um distúrbio metabólico, ou para manter uma frequência de 85 a 100 batimentos por minuto de modo a suprimir *torsades de pointes* (Cap. 65) até que o fator causal, especialmente um fármaco lesivo, tenha sido eliminado. Marca-passo temporário profilático é usado em pacientes que apresentam bloqueio atrioventricular (AV) de alto grau no quadro de infarto agudo do miocárdio (Cap. 73) e em pacientes que estão em risco elevado de desenvolver bradicardia sintomática durante uma intervenção ou procedimento cardíaco cirúrgico.

A complicação mais comum do marca-passo temporário é a infecção devido a técnicas estéreis inadequadas no momento do implante ou à antissepsia subótima posterior. O risco pode ser minimizado por limitação temporária do marca-passo a 48 horas ou por substituição do eletrodo naquele momento, sob condições estéreis ótimas.

Marca-passo Permanente

Eletrodos de marca-passo permanente podem ser colocados durante cirurgia cardíaca, mas são inseridos via percutânea com muito maior frequência através da veia subclávia ou por dissecção de uma veia cefálica. Eletrodos ventriculares são normalmente posicionados no ápice ventricular direito ou, em alternativa, superiormente no septo ventricular direito ou no trato de saída, e são então fixados no local com um mecanismo de parafuso. Os eletrodos atriais são, em geral, colocados no apêndice atrial direito (Fig. 66-1).

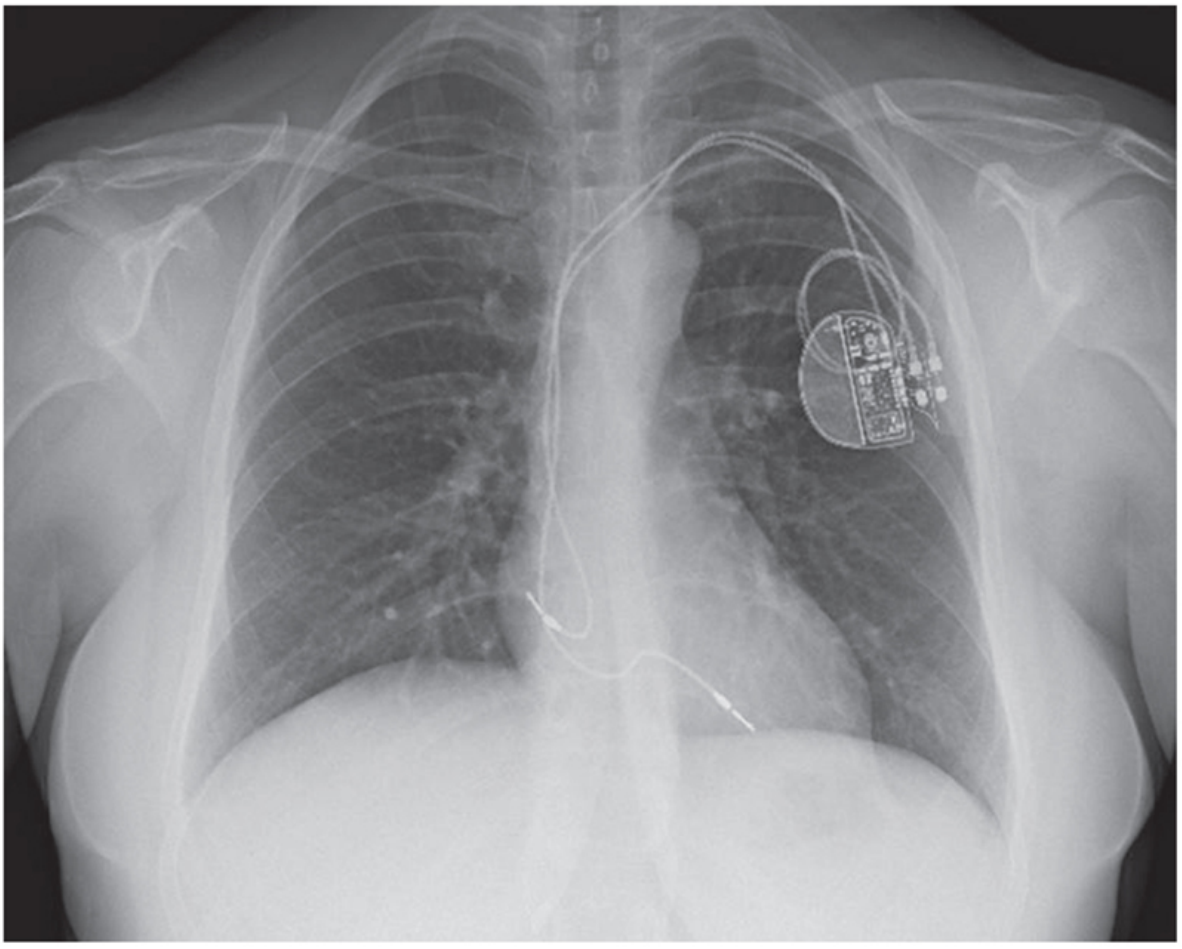

FIGURA 66-1 **Posicionamento típico de eletrodo para marca-passo definitivo de câmara dupla.**

As baterias de iodeto de lítio dos marca-passos, que apresentam uma duração de 7 a 8 anos e pesam menos de 30 g, normalmente são implantadas via subcutânea na região infraclavicular (E-Fig. 66-1). A programação de muitos parâmetros diferentes tornou-se o padrão, bem como a capacidade do marca-passo em fornecer dados diagnósticos e de telemetria.

Indicações para um Marca-passo Permanente

Os marca-passos são implantados quer para aliviar os sintomas causados pela bradicardia ou para prevenir sintomas graves em pacientes que apresentam a possibilidade de desenvolver bradicardia sintomática (Tabelas 66-1 e 66-2).[1-3] Os sintomas mais comuns induzidos pela bradicardia são tonturas ou sensação de "vertigem", síncope ou pré-síncope (Caps. 51 e 62), intolerância ao exercício e sintomas de insuficiência cardíaca. Como esses sintomas são inespecíficos, a documentação de uma associação entre os sintomas e a bradicardia deve ser obtida antes da recomendação do marca-passo. Se a bradicardia for persistente, como ocorre nos pacientes com bloqueio AV completo, um simples eletrocardiograma pode ser suficiente para documentar a necessidade de um marca-passo. Se a bradicardia for intermitente, outros testes diagnósticos, como o monitoramento ambulatorial de 24 horas, um gravador com capacidade de gravação contínua, um monitor de eventos implantável ou um estudo eletrofisiológico (Cap. 62), podem ser necessários para documentar a relação entre os sintomas e a bradicardia.

Tabela 66-1

Indicações classe i* para implante de marca-passo definitivo

DISFUNÇÃO DO NÓ SINUSAL

- Bradicardia sinusal sintomática
- Incompetência cronotrópica sintomática
- Bradicardia sinusal sintomática resultante da terapia medicamentosa indispensável

BLOQUEIO ATRIOVENTRICULAR (AV)

- Bloqueio AV de segundo grau avançado e de terceiro grau associado à bradicardia sintomática
- Bloqueio AV de segundo grau avançado e de terceiro grau em um paciente acordado com assistolia >3 segundos ou uma frequência de escape <40 batimentos por minuto ou com um ritmo de escape infranodal
- Fibrilação atrial com pausa ≥5 segundos
- Bloqueio AV de segundo grau avançado e de terceiro grau em função do bloqueio AV pós-operatório, cuja recuperação não é esperada
- Bloqueio AV de segundo grau avançado e de terceiro grau com doenças neuromusculares, como distrofia muscular miotônica, síndrome de Kearns-Sayre e distrofia Erb
- Bloqueio AV de terceiro grau assintomático se cardiomegalia ou disfunção ventricular esquerda estiver presente, ou se o bloqueio for abaixo do nó AV

BLOQUEIO BIFASCICULAR CRÔNICO

- Bloqueio AV de segundo grau avançado ou de terceiro grau intermitente
- Bloqueio AV de segundo grau tipo II
- Bloqueio de ramo alternante

APÓS A FASE AGUDA DO INFARTO DO MIOCÁRDIO

- Bloqueio AV de segundo grau infranodal, com bloqueio de ramo alternante
- Bloqueio AV de terceiro grau infranodal
- Bloqueio AV de segundo grau avançado transitório ou de terceiro grau infranodal e bloqueio de ramo associado
- Bloqueio AV sintomático persistente de segundo grau ou de terceiro grau

SÍNDROME DO SEIO CAROTÍDEO

- Síncope recorrente causada por estimulação espontânea do seio carotídeo ou pressão do seio carotídeo que induz assistolia >3 segundos de duração

Adaptada de Gillis AM, Russo AM, Ellenbogen KA, et al. HRS/ACCF expert consensus statement on pacemaker device and mode selection. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:682-703.

* As indicações classe I são condições para as quais um marca-passo é indicado.

Tabela 66-2

Indicações classe iia* para implante de marca-passo definitivo

DISFUNÇÃO DO NÓ SINUSAL

- Frequência cardíaca <40 batimentos por minuto quando uma associação clara entre os sintomas consistentes com a bradicardia e a presença da bradicardia não foi demonstrada
- Síncope de etiologia incerta quando a disfunção do nó sinusal é demonstrada por estudo eletrofisiológico

BLOQUEIO ATRIOVENTRICULAR (AV)

- Bloqueio AV de terceiro grau persistente com uma frequência de escape >40 batimentos por minuto em um adulto assintomático sem cardiomegalia
- Bloqueio AV de segundo grau assintomático infranodal
- Bloqueio AV de primeiro ou segundo grau associado a sintomas semelhantes aos da síndrome do marca-passo
- Bloqueio AV de segundo grau tipo II assintomático com um QRS estreito

BLOQUEIO BIFASCICULAR CRÔNICO

- Síncope, quando outras possíveis causas de síncope foram excluídas
- Um intervalo HV ≥100 ms
- Bloqueio AV infranodal patológico induzido por estimulação durante o teste eletrofisiológico

SÍNDROME DO SEIO CAROTÍDEO

- Síncope sem eventos provocativos claros e com assistolia de >3 segundos durante a compressão do seio carotídeo

Adaptada de Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1297-1313.

HV = His-ventrículo.

* As indicações classe IIA são condições para as quais um marca-passo é razoável.

E-FIGURA 66-1 Local de implantação de uma bateria permanente de marca-passo e gerador. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London:Mosby, 2003.)

Mesmo depois de uma bradicardia sintomática ter sido documentada, uma causa corrigível para a bradicardia (Cap. 64) deve ser excluída antes de um marca-passo ser implantado. Causas corrigíveis para as bradicardias sintomáticas incluem o hipotireoidismo (Cap. 226), uma superdosagem de medicamentos, como os digitálicos, distúrbios eletrolíticos e medicamentos tais como agentes bloqueadores β-adrenérgicos (administrados quer oralmente ou sob a forma de colírio para glaucoma), os agentes bloqueadores do canal de cálcio e as medicações antiarrítmicas (Cap. 64). Às vezes, um marca-passo é necessário para permitir o tratamento contínuo com uma medicação responsável pela bradicardia, como ocorre em pacientes que desenvolvem uma bradicardia sinusal sintomática após iniciarem a terapia com um agente bloqueador β-adrenérgico para a fibrilação atrial (FA) paroxística associada a uma resposta ventricular rápida.

Modos de Estimulação

O modo de estimulação é descrito por um código simples. A primeira letra representa a câmara que está recebendo o estímulo (A para átrio, V para ventrículo e D para câmara dupla). A segunda letra identifica a câmara cujas despolarizações estão sendo monitoradas pelo marca-passo (A, V, D ou O para nenhum monitoramento). A terceira letra indica se as funções do marca-passo estão em modo de inibição (I) ou de deflagração (T), em ambos os modos (D) ou de maneira assincrônica (O). A quarta letra indica se o marca-passo é capaz de modular a frequência cardíaca por si só, independentemente da atividade atrial intrínseca do paciente. Uma quinta letra adicional pode ser usada para designar a capacidade do marca-passo de estimulação antitaquicardia (P), liberação de choques (S) ou ambos (D).

Os modos mais apropriados de estimulação devem ser determinados para cada indivíduo. De longe, os modos de estimulação definitiva atualmente mais usados nos Estados Unidos são os DDD (estimulação e monitoramento do átrio e do ventrículo, ambos com a capacidade de inibição e deflagração) e DDDR (com a capacidade adicional de ajustar a frequência atrial de forma independente em pacientes com respostas cardíacas intrínsecas pobres ao exercício).

Em pacientes com disfunção do nó sinusal, o marca-passo atrial ou de câmara dupla reduz significativamente o risco para FA[A1] e melhora a qualidade de vida[A2] se comparado com o marca-passo ventricular. Embora a estimulação atrial isolada não seja uma opção em pacientes jovens ativos com condução AV normal, o alto risco de estes pacientes desenvolverem um bloqueio AV sintomático torna atrativa a estimulação inicial de câmara dupla. Em pacientes com bloqueio AV, a estimulação de câmara dupla melhora a qualidade de vida, reduz o risco para o desenvolvimento de FA e evita 25% do risco de desenvolver síndrome do marca-passo, que consiste em sintomas de fraqueza, tonturas, intolerância ao exercício ou palpitações devido à ausência de sincronia AV durante a estimulação ventricular. Essa síndrome é tratada restaurando-se a sincronia AV com modos de estimulação baseados no átrio, que exigiria um procedimento adicional para implantar um eletrodo atrial, caso um marca-passo de câmara dupla não tenha sido originalmente colocado. Por essas razões, as diretrizes de consenso atuais recomendam a estimulação de câmara dupla para a maioria dos pacientes com disfunção do nó sinusal ou bloqueio AV.

Nos pacientes com FA paroxística e marca-passo de câmara dupla, a frequência ventricular tentará acompanhar as frequências atriais rápidas durante a arritmia. Marca-passos em modo de reversão (*mode-switching*) conseguem estimular em modo DDD durante o ritmo sinusal e trocar automaticamente para estimulação ventricular com resposta à frequência durante FA ou outras arritmias supraventriculares (Fig. 66-2). Em pacientes que apresentam FA persistente de longa data, e nos quais não são planejadas tentativas posteriores para restaurar o ritmo sinusal, não há indicação para estimulação atrial ou para a colocação de eletrodo atrial.

FIGURA 66-2 Tiras de ritmo de um monitor Holter em um paciente com bloqueio atrioventricular completo, bradicardia sinusal, fibrilação atrial paroxística e um marca-passo de câmara dupla responsivo a frequência com capacidade de modo de reversão (*mode-switching*).
A, Quando o paciente está em ritmo sinusal, as funções de marca-passo no estão no modo DDDR, com estimulação atrial e ventricular sincronizada a 105 batimentos por minuto, enquanto o paciente está caminhando. B, Ao se iniciar um episódio de fibrilação atrial, o átrio deflagra a estimulação ventricular que resulta em uma frequência de 140 batimentos por minuto, que é o limite superior do marca-passo. Em 2 segundos (*asterisco*), a característica reversão de modo resulta em estimulação VVIR, e a frequência de estimulação ventricular gradualmente cai para 70 batimentos por minuto, que é a frequência-limite inferior do marca-passo. A = estímulo atrial; V = estímulo ventricular. (Cortesia do Dr. Fred Morady.)

Uma exceção à recomendação para a estimulação de câmara dupla são os pacientes com FA crônica com pausas sintomáticas ocasionais. A estimulação VVIR é recomendada para proteger contra as pausas e para fornecer uma resposta de frequência normal ao exercício, se necessário.

Outra opção para os pacientes com bloqueio AV é a estimulação biventricular. Em pacientes com bloqueio AV, insuficiência cardíaca classes I a III e disfunção sistólica ventricular esquerda, a estimulação biventricular é superior à estimulação ventricular direita convencional, com uma redução insignificante de 17% na morte, mas uma redução maior na insuficiência cardíaca grave.[A3]

Complicações dos Marca-passos

Cerca de 1% a 2% dos pacientes desenvolvem complicações do procedimento de implante propriamente dito, incluindo hematoma da bolsa, pneumotórax, perfuração do átrio ou ventrículo, deslocamento do eletrodo, trombose da veia subclávia e infecção. Uma estratégia de tratamento contínuo com varfarina no momento do implante do marca-passo ou de um cardiodesfibrilador implantável (CDI) reduz acentuadamente a incidência de hematoma da bolsa do marca-passo clinicamente significativo, em comparação com a terapia de ponte com heparina.[A4] A bolsa subcutânea pode desenvolver um hematoma ou infecção local.[4] As infecções do marca-passo usualmente envolvem primeiramente a bolsa subcutânea do marca-passo, mas a resolução em longo prazo da infecção requer, em geral, a remoção de ambos, o gerador de pulso e os eletrodos, bem como terapia antibiótica de longo prazo (Cap. 76). Se o dispositivo se tornar infectado, quase 40% dos pacientes apresentam envolvimento concomitante de válvula, predominantemente infecção da válvula tricúspide (Cap. 76), com taxas de mortalidade tão altas quanto 15% no hospital, e 20% a 25% em 1 ano.[4]

Durante o acompanhamento em longo prazo após implante de marca-passo, problemas potenciais incluem falência em estimular, falência em capturar e alterações no ritmo de estimulação. Esses problemas podem ser uma manifestação de programação subótima, fratura de um eletrodo ou quebra do seu isolamento, mau funcionamento do gerador ou esgotamento da bateria.

A estimulação ventricular, em particular do ápice ventricular direito, está associada à sequência de ativação atrasada ou anormal e à dissincronia mecânica interventricular e intraventricular. Quando mais de 40% dos batimentos cardíacos forem o resultado da estimulação ventricular, mesmo nos modos de estimulação de dupla câmara, os pacientes podem desenvolver remodelação ventricular adversa com dilatação ventricular, disfunção sistólica, metabolismo miocárdico alterado e regurgitação mitral funcional. Clinicamente, tais pacientes estão em maior risco para desenvolverem FA e insuficiência cardíaca. Para evitar essas complicações, todas as tentativas devem ser feitas para minimizar a quantidade de estimulação ventricular, incluindo programação de atrasos AV mais longos (220 a 250 ms) ou implante de marca-passos com algoritmos que minimizem a porcentagem cumulativa de estimulação ventricular. Em pacientes com bradicardia e fração de ejeção ventricular esquerda igual ou inferior a 35%, deve ser considerada terapia de ressincronização cardíaca se for antecipada uma estimulação ventricular significativa (>40% dos batimentos cardíacos).

Cardioversão e desfibrilação transtorácicas

Técnicas

Os desfibriladores geram e depois descarregam uma corrente elétrica através de duas pás de eletrodos. O choque resultante despolariza grandes porções dos átrios ou ventrículos, encerrando assim circuitos de reentrada e extinguindo arritmias reentrantes que dependem de tais circuitos (Caps. 61, 64 e 65). A sincronização com o complexo QRS (*cardioversão*) é sempre aconselhável em pacientes com taquicardia supraventricular (TSV) ou taquicardia ventricular (TV), porque um choque coincidente não sincronizado com a onda T pode precipitar fibrilação ventricular (FV). No entanto, se for necessário um choque para terminar a FV, essa *desfibrilação* não requer sincronização com o complexo QRS.

O sucesso da cardioversão ou desfibrilação é afetado pela forma da onda do choque e pela força do choque. Ondas de choque bifásicas são recomendadas porque são, a energias equivalentes, significativamente mais eficazes do que as ondas monofásicas. Outras variáveis dependentes da técnica que maximizam a energia entregue ao coração incluem pressões crescentes das pás, liberação do choque durante a expiração e choques repetitivos. As variáveis relacionadas com o paciente que podem reduzir a probabilidade de uma cardioversão e uma desfibrilação bem-sucedidas incluem distúrbios metabólicos, uma longa duração da arritmia e maior peso corporal.

Indicações e Técnicas

As arritmias mais comuns tratadas por cardioversão e desfibrilação são a FV, TV, FA e *flutter* atrial (Caps. 63, 64 e 65). O tratamento da FV é sempre uma emergência: um choque de desfibrilação de 200 J deve ser administrado o mais rápido possível, seguido por um ou mais choques de 360 J, se necessário. A cardioversão da TV pode ser um procedimento emergencial salvador da vida, semelhante à desfibrilação para a FV, ou um procedimento urgente mas controlado com uma força de choque inicial de 50 a 100 J, seguido por choques de níveis maiores de energia, se necessário. Para a FA, a cardioversão é, em geral, um procedimento eletivo, com um choque inicial de 200 J nos adultos, seguido de choques de 300 a 360 J se necessário. Para a cardioversão de *flutter* atrial, é apropriado um choque inicial de 50 a 100 J. Independentemente da arritmia subjacente, a energia necessária é uma função de probabilidade e não um valor definido. Assim, mesmo quando um choque inicial de 360 J foi ineficaz, choques subsequentes podem ser eficazes para a cardioversão ou desfibrilação bem-sucedida.

A cardioversão eletiva necessita de jejum de pelo menos 8 horas, um cateter confiável em uma veia periférica, oxigênio, sucção e equipamento para tratamento de emergência das vias respiratórias. Os pacientes são pré-medicados (Cap. 432), em geral com propofol. Na configuração anteroposterior, que pode ser mais eficaz para a cardioversão inicial de FA, um eletrodo é colocado à esquerda do esterno, no quarto espaço intercostal, e o segundo eletrodo é posicionado posteriormente, à esquerda da coluna, no mesmo nível do eletrodo anterior. Na configuração anteroapical, um eletrodo é posicionado à direita do esterno, ao nível do segundo espaço intercostal, e o segundo eletrodo é posicionado na linha hemiaxilar, lateral ao impulso apical.

Precauções e Complicações

A cardioversão de FA (Cap. 64) pode ser complicada por tromboembolismo. Se não forem observados trombos atriais no ecocardiograma transesofágico, não é necessária anticoagulação pré-procedimento. Caso contrário, a anticoagulação é necessária durante 3 semanas antes da cardioversão eletiva. Todos os pacientes devem ser anticoagulados por 1 mês após a cardioversão, se a FA estiver presente durante 48 horas ou mais.[5]

A FV raramente pode ocorrer, mesmo quando os choques são sincronizados com o complexo QRS. O risco de arritmias ventriculares pós-choque está aumentado em pacientes com distúrbios eletrolíticos e toxicidade por digitálicos. Então, a cardioversão eletiva deve ser adiada nesses pacientes. Muitos pacientes desenvolvem

elevações séricas dos níveis de troponina, por vezes elevação transitória do segmento ST, após a cardioversão, especialmente se altas energias foram entregues num curto período de tempo, mas a disfunção clínica miocárdica é rara.

A bradicardia ou assistolia pós-choque, que podem ocorrer devido a descarga vagal ou a uma síndrome do seio doente, podem por vezes requerer atropina ou estimulação transcutânea emergente. Se um paciente tiver um marca-passo ou CDI, os eletrodos de choque devem estar colocados o mais longe possível do gerador, e tanto o gerador como o limiar de estimulação devem ser verificados antes do procedimento.

Outros dispositivos implantáveis: cardiodesfibriladores e terapia de ressincronização cardíaca

Cardiodesfibriladores Implantáveis

Geradores de Pulso e Eletrodos de CDIs

Os procedimentos para implante de CDIs são semelhantes aos utilizados para marca-passos definitivos. Da mesma forma, os geradores de pulso de 60 g são implantados por via subcutânea na área infraclavicular. Os CDIs administram choques bifásicos a potências menores que 1 até 42 J, enquanto gravam o eletrograma durante a arritmia e seu tratamento. Podem ainda fornecer estimulação antitaquicardia, bem como estimulação antibradicardia de câmara dupla.

Uma alternativa em desenvolvimento é o CDI totalmente subcutâneo.[6] Com esse dispositivo, a desfibrilação é alcançada por correntes que fluem entre um gerador de pulso implantado na axila e uma bobina subcutânea implantada paralela e apenas lateral ao esterno (Fig. 66-3). O gerador de pulso deve administrar uma energia armazenada superior (80 J) em comparação com o desfibrilador transvenoso, para assegurar uma margem de segurança adequada para desfibrilação, mas dados iniciais sugerem que a eficácia do dispositivo para detectar e terminar FV é comparável a sistemas transvenosos. O dispositivo não é adequado para pacientes com bradicardia concomitante, aqueles com indicação para terapia de ressincronização cardíaca ou pacientes nos quais a estimulação antitaquicardia frequente é necessária ou antecipada. No entanto, é provável tornar-se uma opção atraente para os pacientes que tiveram complicações prévias de sistemas transvenosos (p. ex., trombose venosa, infecção) e para a prevenção primária em pacientes nos quais choques frequentes não são antecipados.

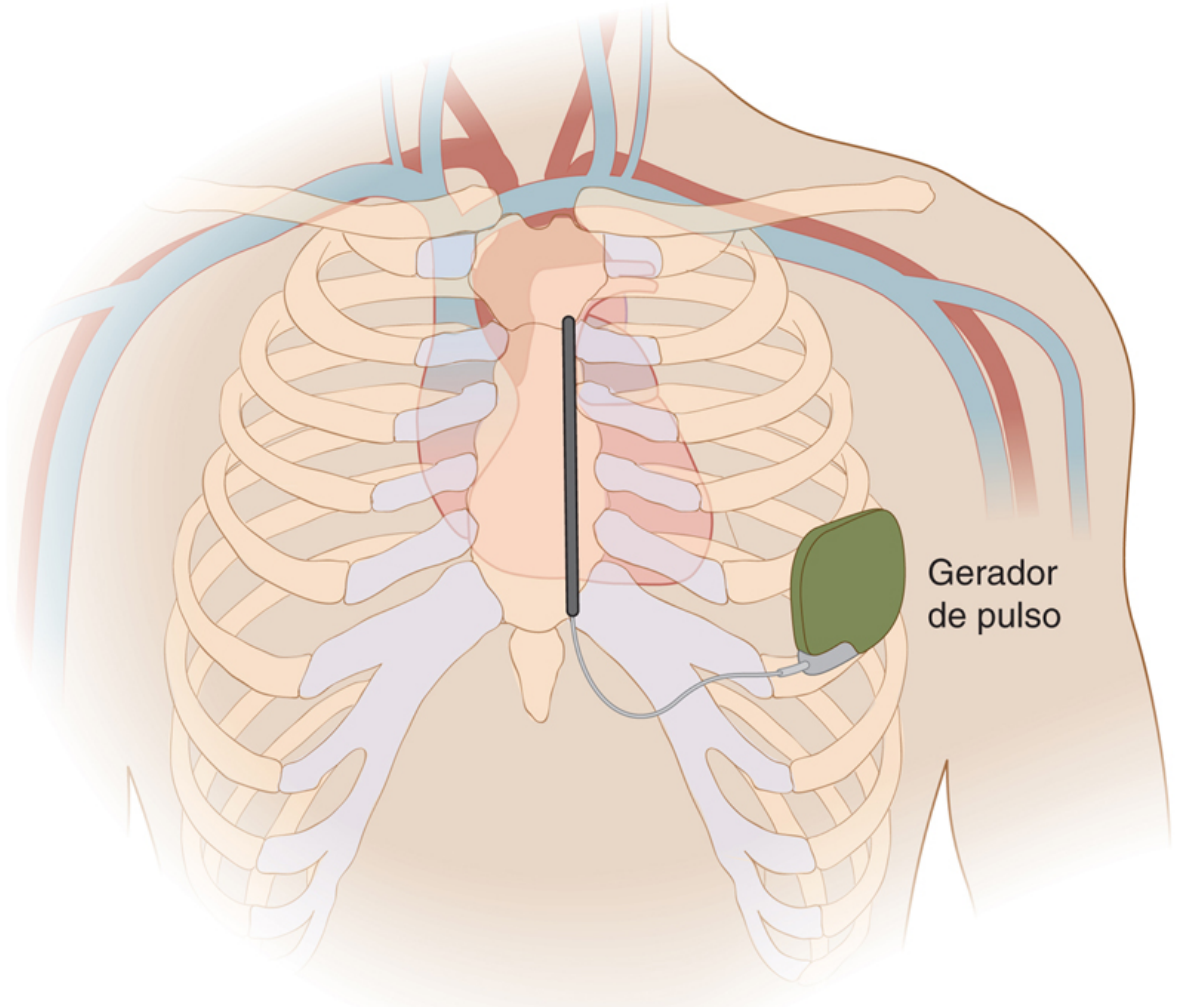

FIGURA 66-3 **Esquema da posição do gerador de pulso e do eletrodo para o desfibrilador subcutâneo.**

Indicações

A terapia com CDI evoluiu inicialmente como prevenção secundária, para tratar pacientes que sobreviveram a um episódio de fibrilação ventricular, ou taquicardia ventricular hemodinamicamente instável, e estavam em alto risco de morte subsequente devido a arritmias ventriculares recorrentes.[6] Com base em múltiplos ensaios clínicos randomizados e análises rigorosas do risco-benefício, os CDIs são agora implantados como prevenção primária em indivíduos com alto risco para parada cardíaca (Tabela 66-3), incluindo pacientes que apresentam cardiomiopatia dilatada idiopática (Cap. 60) e episódios não explicáveis de síncope; pacientes com cardiomiopatia dilatada isquêmica ou não isquêmica, com fração de ejeção igual ou inferior a 35% e insuficiência cardíaca classe II ou III; pacientes com doença arterial coronariana, uma fração de ejeção igual ou inferior a 35%, episódios espontâneos de TV não sustentada e TV sustentada induzível em laboratório de eletrofisiologia (Cap. 65); pacientes que tiveram um infarto do miocárdio prévio e agora apresentam uma fração de ejeção inferior a 30% (Cap. 73); e pacientes selecionados com condições como cardiomiopatia hipertrófica, síndrome de Brugada e síndrome do QT longo (Caps. 60 e 65).[7,8] Refinamentos posteriores nesses critérios são esperados nos próximos anos, à medida que os dados de estudos em curso e planejados se tornarem disponíveis.

Tabela 66-3

Indicações para implante de cardiodesfibrilador implantável

CLASSE I*: PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

Sobrevivente de parada cardíaca (FV ou TV sustentada instável não associada a uma causa completamente reversível)
TV sustentada espontânea (independentemente da estabilidade) e doença cardíaca estrutural
Síncope de origem desconhecida, associada a TV sustentada clinicamente relevante e hemodinamicamente significativa ou TV induzida em teste eletrofisiológico

CLASSE I*: PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Infarto do miocárdio prévio (≥40 dias), FEVE <35%, classes II ou III da NYHA
Infarto do miocárdio prévio (≥40 dias), FEVE <30%, classe I da NYHA
Cardiomiopatia dilatada não isquêmica, FEVE ≤35%, classes II ou III da NYHA
Infarto do miocárdio prévio, FEVE <40%, TVNS espontânea, TV sustentada induzível ou FV em testes eletrofisiológicos

CLASSE IIA†

Cardiomiopatia dilatada não isquêmica, disfunção VE significativa e síncope
TV sustentada e função ventricular normal ou quase normal
Cardiomiopatia hipertrófica e um ou mais fatores de risco de morte súbita
Cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica e um ou mais fatores de risco para morte súbita
Síndrome do QT longo com síncope ou TV apesar de terapia com β-bloqueador
Pacientes não hospitalizados aguardando transplante cardíaco
Síndrome de Brugada e síncope ou TV
TV polimórfica catecolaminérgica e síncope ou TV sob terapia com β-bloqueador
Sarcoidose cardíaca, miocardite de células gigantes ou doença de Chagas

Adaptada de Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1297-1313.

FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; FV = fibrilação ventricular; TV = taquicardia ventricular; TVNS = taquicardia ventricular não sustentada.

* As indicações classe I são condições para as quais um cardiodesfibrilador implantável é indicado.

† As indicações classe IIA são condições para as quais um cardiodesfibrilador implantável é razoável.

Programação dos CDIs

Um objetivo fundamental do implante de CDI e configuração de eletrodo é administrar energia suficiente para o miocárdio ventricular, a fim de garantir uma desfibrilação confiável. A via mais comum para essa energia é desde um gerador de pulso implantado no peito a um eletrodo bobina na porção distal do eletrodo transvenoso, que é posicionado no ventrículo direito. A energia necessária para desfibrilação bem-sucedida é probabilística, e a relação entre a energia do choque e a desfibrilação bem-sucedida é uma curva sigmoide, com uma zona intermédia em que a taxa de sucesso de qualquer tentativa de desfibrilação única é variável. A maioria dos geradores de pulso CDI transvenosos pode armazenar e entregar 30 a 40 J, o que excede os limiares de energia de desfibrilação típica de 10 a 15 J, permitindo assim uma margem substancial de segurança para desfibrilação. Configurações alternativas podem ser testadas no momento do implante, se a configuração-padrão do eletrodo for insuficiente para desfibrilação fiável.

Os CDIs conseguem executar uma variedade de funções além da desfibrilação. Uma proporção substancial de receptores de CDI apresenta TV monomórfica sustentada que pode ser terminada sem dor, por estimulação antitaquicárdica apropriada no tempo. Os CDIs podem ser programados para administrar diferentes combinações de frequências de estimulação antitaquicardia e choques, dependendo da frequência da arritmia espontânea. Podem também incorporar uma variedade de algoritmos programáveis de detecção, desenvolvidos para interromper terapias desnecessárias, para breves episódios de arritmias supraventriculares rápidas, especialmente taquicardia sinusal ou fibrilação atrial (Fig. 66-4). Além disso, muitas arritmias ventriculares, em particular frequências mais baixas, vão terminar em segundos. Por isso, os algoritmos projetados para atrasar a cardioversão por alguns segundos podem reduzir os choques desnecessários. A programação ótima minimiza o desconforto do paciente, maximiza o tempo de vida da bateria do gerador de pulso e reduz os potenciais eventos adversos de choques desnecessários na função ventricular esquerda. Por exemplo, a programação otimizada (incorporando pontos de corte de frequência mais elevados, atraso na detecção, discriminadores de ritmo e estimulação antitaquicardia) pode reduzir os choques inadequados pelo dispositivo em 50%, e a mortalidade em 30%, comparativamente com a programação-padrão do CDI, sem aumentar o risco de síncope.[A5] [A6] Muitos atletas com CDIs podem praticar esportes vigorosos e competitivos sem lesão física ou falha para terminar a arritmia.[9]

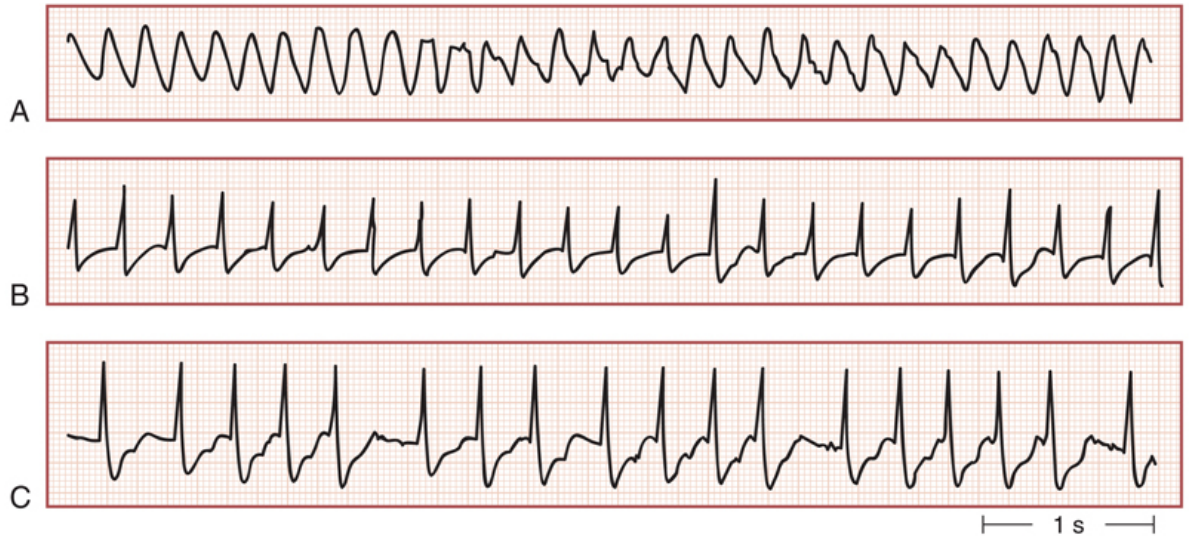

FIGURA 66-4 Exemplos de eletrogramas armazenados obtidos várias horas depois de três pacientes receberem uma rajada de choques de um cardiodesfibrilador implantável, mostrando o ritmo registrado pelo aparelho imediatamente antes que um choque fosse aplicado.
A, Neste paciente, o eletrograma armazenado demonstra taquicardia ventricular com frequência de 300 batimentos por minuto, indicando assim que o choque foi apropriado. Ele foi tratado com amiodarona para reduzir a frequência de episódios de taquicardia ventricular. B, Este paciente recebeu choques em virtude de taquicardia supraventricular paroxística a uma frequência de 206 batimentos por minuto, o que excedia a frequência de corte programada de 170 batimentos por minuto. Ele foi submetido à ablação por radiofrequência da taquicardia supraventricular paroxística e não recebeu mais choques inapropriados. C, Os eletrogramas armazenados neste paciente indicam que o paciente recebeu choques inapropriados que foram desencadeados por fibrilação atrial com frequência de 180 batimentos por minuto. A frequência de corte no aparelho neste paciente era de 150 batimentos por minuto. Ele foi tratado com um β-bloqueador para manter a frequência ventricular abaixo de 150 batimentos por minuto durante fibrilação atrial. (Cortesia do Dr. Fred Morady.)

Terapia de Ressincronização Cardíaca

A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) exige a colocação transvenosa de eletrodos no ventrículo direito e no sistema venoso coronariano, para estimulação síncrona de ambos os ventrículos (Fig. 66-5).

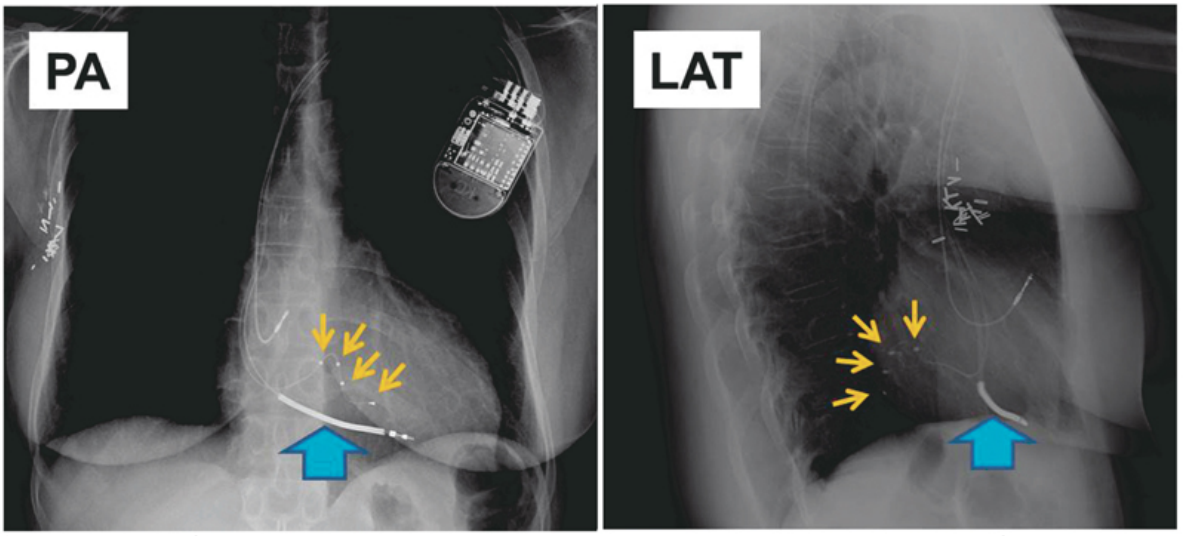

FIGURA 66-5 Posição típica de eletrodo de estimulação ventricular esquerda em um ramo posterolateral do seio coronário, em um paciente com um dispositivo de ressincronização cardíaca.
Observe a presença de bobina desfibriladora no eletrodo ventricular direito, indicando que o dispositivo também é capaz de desfibrilação (TRC-D).

Indicações para TRC

A ativação ventricular anormal e prolongada, como indicado pela prolongação do QRS superior a 120 ms no eletrocardiograma (ECG), contribui para a ativação pobremente coordenada do ventrículo esquerdo, resultando assim em função sistólica espontaneamente reduzida, tal como ocorreria iatrogenicamente com a estimulação do ventrículo direito. Com o tempo, esses padrões elétricos anormais podem levar a remodelamento ventricular progressivo com dilatação, deterioração adicional da função sistólica e novo agravamento da insuficiência cardíaca (Ca. 58). O implante de um eletrodo ventricular adicional, normalmente em uma veia coronariana posterolateral, permite a estimulação da região de última ativação ventricular esquerda. Sincronizar o tempo entre a estimulação do septo ventricular direito e a parede ventricular esquerda livre promove a contração ventricular síncrona e resulta em "remodelamento reverso", com uma redução dos volumes ventriculares, melhoria da função sistólica e melhoria clínica da insuficiência cardíaca (Cap. 59).[10] Em ensaios clínicos de pacientes com função sistólica reduzida, prolongamento da duração do QRS e insuficiência cardíaca classe III ou IV, a adição de TRC à terapia médica orientada por diretrizes está associada com uma redução de aproximadamente 30% nas hospitalizações e 24% a 36% de redução da mortalidade total.[A7] A melhoria funcional nos sintomas de insuficiência cardíaca e na qualidade de vida é observada na maioria dos pacientes, mas 30% a 40% dos pacientes podem não apresentar melhora dos sintomas. Atrasos maiores no QRS e uma configuração QRS com bloqueio de ramo esquerdo estão associados a resultados superiores.[2] Embora uma duração prolongada do QRS esteja usualmente associada a dissincronismo mecânico, como demonstrado pela imagem cardíaca, não há nenhuma evidência de que dissincronismo mecânico isolado identificado por imagem, na ausência de prolongamento do QRS, indique pacientes que irão melhorar com TRC.

Os ensaios clínicos também estabeleceram que o benefício da TRC estende-se a pacientes com sintomas menos graves de insuficiência cardíaca (classe I ou II), nos quais a TRC parece atrasar o início de insuficiência cardíaca sintomática e reduzir significativamente os eventos de insuficiência cardíaca ao longo de 1 a 7 anos, se a fração de ejeção for igual ou inferior a 30% e a duração do QRS for superior a 130 ms, especialmente em pacientes com bloqueio de ramo esquerdo.[A8] As indicações atuais para a TRC (Tabela 66-4) provavelmente continuarão a evoluir, à medida que evidências adicionais se acumulem. Em pacientes que satisfazem os critérios tanto para TRC quanto para o implante de CDI, algumas evidências sugerem que o implante de dispositivos com as duas funções (TRC-D) pode fornecer benefício adicional

na mortalidade.[3] No entanto, a TRC isolada pode ser apropriada para alguns pacientes com insuficiência cardíaca mais avançada, comorbidades significativas e expectativa de vida limitada, nos quais o objetivo primário é a melhora sintomática.

Tabela 66-4

Indicações para implante de dispositivo de trc

INDICAÇÕES DE CLASSE I*
FEVE ≤35%, ritmo sinusal, BRE (≥150 ms), classe II, III ou classe IV ambulatorial da NYHA em terapia médica orientada por diretrizes
INDICAÇÕES CLASSE IIA†
FEVE ≤35%, ritmo sinusal, BRE (120 a 149 ms), classe II, III ou classe IV ambulatorial da NYHA em terapia médica orientada por diretrizes
FEVE <35%, ritmo sinusal, sem BRE (≥150 ms), classe III ou classe IV ambulatorial da NYHA em terapia médica orientada por diretrizes
FEVE ≤35%, fibrilação atrial, em terapia médica orientada por diretrizes, e ambos: • Requer estimulação ventricular ou, caso contrário, atende aos critérios de TRC • Quase 100% de estimulação com TRC pode ser alcançada, quer por ablação do nó atrioventricular ou por controle farmacológico da frequência
FEVE ≤35% em terapia médica orientada por diretrizes e submetido a implante de novo dispositivo ou substituição, com exigência prevista para estimulação ventricular significativa (>40%)

Adaptada de Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J.* 2013;34:2281-2329; and Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1297-1313.

BRE = bloqueio de ramo esquerdo; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; NYHA = New York Heart Association (classe funcional); TRC = terapia de ressincronização cardíaca.

* As indicações classe I são condições para as quais a TRC está indicada.

† As indicações classe IIA são condições para as quais a TRC é razoável.

Complicações

Muitas das complicações relacionadas com os procedimentos de implante de CDI e TRC são um pouco mais frequentes, mas podem ser semelhantes àquelas associadas com os marca-passos. As principais complicações relacionadas com o procedimento incluem pneumotórax, perfuração miocárdica e infecção, todos os quais devem ter uma incidência inferior a 1%. A abordagem à infecção é semelhante à do marca-passo definitivo. Em geral, as principais complicações ocorrem em 2% a 3% dos novos implantes de CDI e são mais comuns durante a substituição do gerador de pulso (5% a 6%). As complicações em longo prazo estão principalmente relacionadas com infecção e falha do eletrodo. Dada a sua dimensão e complexidade superior, os eletrodos de CDI são mais propensos a falhar (1% a 4% anualmente) do que os eletrodos de marca-passo (<0,5% anualmente). A insuficiência de um eletrodo ocorre, mais frequentemente, por perda no isolamento ou fratura dos fios condutores. A sobrevida dos atuais eletrodos de CDI foi estimada em 80% a 98% em 5 anos, com taxas de falha do eletrodo acelerando daí em diante. A falha do eletrodo é altamente dependente do desenho do eletrodo e do material utilizado. Os dispositivos de TRC têm probabilidade mais alta de complicações relacionadas com o procedimento, predominantemente devido ao deslocamento do eletrodo do seio coronário, sendo a reoperação necessária em 4% a 8% dos pacientes.

Embora uma descarga terapêutica ocasional pelo CDI seja comum, rajadas de descargas requerem avaliação urgente para determinar a causa (Fig. 66-3). Tais causas podem variar de rajadas de TV ou FV, que podem ter um precipitante corrigível (p. ex., um desequilíbrio eletrolítico, toxicidade de fármacos), a FA ou outra TSV com resposta ventricular rápida, fratura de eletrodo ou perda de isolamento. Em alguns casos, a terapia com medicamentos antiarrítmicos (Tabelas 64-5 e 64-6), ablação por cateter ou ambos pode reduzir ou eliminar as arritmias associadas com choques frequentes.

Ablação por cateter

As técnicas de ablação por cateter são baseadas no conceito de que cada arritmia necessita de uma região ou regiões anatômicas críticas para iniciar e manter a formação e propagação do impulso anormal. A destruição seletiva do tecido miocárdico nessas áreas pode eliminar a arritmia. Dependendo do tipo de arritmia, os locais-alvo para ablação são selecionados através da gravação da sequência de atividade elétrica durante um episódio de taquicardia sustentada, com o objetivo de identificar um local discreto de origem ou um componente crítico de um circuito reentrante maior. Para essas arritmias, a reprodução da arritmia clínica durante testes diagnósticos eletrofisiológicos (Cap. 62) é fundamental e pode ser facilitada pela seleção cuidadosa de locais de estimulação, utilização criteriosa de sedação e infusão intravenosa de catecolaminas. Alternativamente, o local-alvo pode ser selecionado, por vezes, com base em pontos de referência anatômicos ou características de tecidos identificados durante o ritmo sinusal.

Efeitos Teciduais da Energia Aplicada

A corrente de radiofrequência, normalmente na faixa de 300 a 750 kHz, é a forma mais comum de energia utilizada na ablação por cateter. A energia é aplicada numa forma unipolar, entre um pequeno eletrodo em contato com o miocárdio-alvo e um grande eletrodo adesivo dispersivo cutâneo, colocado no dorso. A pequena área do eletrodo na interface do miocárdio resulta em uma corrente de alta densidade e aquecimento resistivo rápido no miocárdio que está imediatamente subjacente ao eletrodo, com aquecimento condutivo mais lento das camadas mais profundas do miocárdio. É necessária uma temperatura tecidual superior a 60 °C para a lesão irreversível de miócito. A irrigação salina do eletrodo reduz o aquecimento na interface tecido-eletrodo, desloca a zona de aquecimento máximo mais profundamente no tecido e resulta em lesões maiores e mais profundas. Entre outras fontes de energia, a crioablação é a mais amplamente utilizada, ao passo que as micro-ondas, o *laser* e o ultrassom apresentam aplicações limitadas no momento.

Ablação por Radiofrequência de Taquicardias Supraventriculares

A ablação por radiofrequência é o tratamento de primeira linha recomendado para a TSV paroxística, síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) ou *flutter* atrial tipo 1 (típico) que é suficientemente sintomático para justificar a terapia (Cap. 64). Para *flutter* atrial diferente do tipo 1 e para a taquicardia sinusal inapropriada, o procedimento de ablação é recomendado apenas em pacientes com sintomas significativos e recorrências, apesar da medicação antiarrítmica. A taquicardia reentrante nodal AV (Cap. 64), que é o tipo mais comum de TSV paroxística, é eliminada com sucesso em 98% dos casos (com um risco <1% para bloqueios AV de alto grau) através de ablação por radiofrequência do feixe do circuito de reentrada, em geral na face posterolateral do átrio direito, perto do óstio do seio coronário. A crioablação, que está associada a um risco mais baixo de bloqueio AV, mas a uma menor taxa de êxito em longo prazo, pode ser considerada em pacientes de alto risco para bloqueio AV, tais como crianças pequenas.

A ablação das vias acessórias do lado esquerdo é realizada por uma abordagem aórtica retrógrada ou transeptal, ao passo que nas lesões situadas do lado direito ou septais, realiza-se a ablação usando-se uma abordagem venosa. O mapeamento detalhado é essencial para identificar o local ótimo para a ablação, geralmente na porção atrial ou ventricular do anel mitral ou tricúspide. A taxa de sucesso da ablação da via acessória é de 90% a 98%, com uma taxa global de complicações de 2% a 3% e um risco para complicações fatais inferior a 0,1%. As complicações sérias mais comuns são o tamponamento cardíaco, devido à perfuração mecânica do coração por um cateter-eletrodo, e o bloqueio AV de alto grau em pacientes com uma via acessória perto do nó AV. A crioablação é uma alternativa razoável quando a via acessória está localizada próximo ao nó AV.

A maioria das taquicardias atriais surge no átrio direito e é mapeada usando-se uma abordagem venosa, mas as taquicardias atriais esquerdas necessitam de uma abordagem transeptal. Aproximadamente 10% a 20% dos pacientes com taquicardia atrial têm mais de um foco, e esse ritmo pode ser observado em associação com outras formas de TSV, particularmente taquicardia reentrante nodal AV. Se a taquicardia atrial tem origem em um único local, a ablação tem uma taxa de sucesso de 90% e as complicações são raras. Para os pacientes com múltiplas fontes de taquicardia atrial, as taxas de sucesso em longo prazo são baixas.

O *flutter* atrial tipo 1 (Cap. 64), que surge no átrio direito, pode ser eliminado por ablação direcionada a um istmo crítico localizado na parte inferior do átrio direito, entre o anel da tricúspide e a veia cava inferior. A taxa de sucesso em longo prazo é superior a 90%, com menos de 1% de risco para complicações graves.

Ablação da Fibrilação Atrial

As estratégias para ablação por cateter para a FA (Cap. 64) estão evoluindo.[11] Atualmente, os objetivos principais da ablação de FA são a redução de sintomas causados por episódios recorrentes e, com isso, a melhoria da qualidade de vida. Para os pacientes com FA paroxística recorrente, o principal condutor da arritmia é proveniente de fontes focais em regiões circundantes das porções proximais da veia pulmonar e outras veias torácicas, à medida que se inserem no miocárdio atrial. Entretanto, as arritmias focalmente desencadeadas podem surgir de outros locais no átrio direito e esquerdo em 10% a 20% dos pacientes.

Para os pacientes com FA paroxística recorrente, apesar de pelo menos um ensaio com medicamento antiarrítmico, a ablação por radiofrequência ou crioablação reduz o risco de arritmias atriais recorrentes em 50% a 70% e melhora significativamente a qualidade de vida, em comparação com as tentativas continuadas de controlar a arritmia com terapia medicamentosa alternativa.[12,13] Dados de ensaios clínicos demonstram melhores resultados em reduzir a FA recorrente em pacientes selecionados com FA paroxística, nos quais a ablação por cateter é usada como tratamento de primeira linha,[A9 A10] embora as taxas de recorrência permaneçam na faixa de 50% em 2 anos, mesmo em pacientes submetidos à ablação. Entretanto, uma vez que a FA é uma doença progressiva, a janela de oportunidade para a intervenção a fim de prevenir a progressão da FA de paroxística para permanente, além de acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca ou morte pode ser limitada. Grandes ensaios clínicos em curso provavelmente irão fornecer informações mais definitivas sobre os resultados em longo prazo.

Para os pacientes com FA persistente contínua, com mais de 1 ano de duração, a ablação por cateter é menos bem-sucedida. Em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática, uma fração de ejeção ventricular esquerda de 35% ou menos e FA persistente, a ablação pode melhorar os sintomas e o estado neuro-hormonal comparativamente à terapia de controle de frequência.[A11] Entretanto, o isolamento das veias pulmonares sozinho pode ser insuficiente para manter o ritmo sinusal. Estratégias adjuvantes ou alternativas, guiadas por considerações anatômicas ou mapeamento durante a FA, são objeto de investigação em curso, e o seu sucesso em longo prazo é incerto.

A taxa de sucesso em 1 ano da ablação por cateter é de 75% a 85% para FA paroxística, e de 60% a 75% para a FA persistente de longa data. As complicações mais sérias da ablação de FA são a perfuração miocárdica, o tromboembolismo e a fístula atrioesofágica, com um risco global de cerca de 2%. Outras complicações são a lesão do nervo frênico ou problemas no acesso vascular. A estenose de veia pulmonar é uma complicação potencialmente séria que pode ser evitada ao não se administrar energia dentro da porção tubular das veias pulmonares.

Em pacientes com FA refratária associada a uma frequência ventricular não controlada, apesar de bloqueio farmacológico do nó AV, a ablação do nó AV pode melhorar os sintomas, a capacidade funcional e a função ventricular esquerda. Na ablação do nó AV, o bloqueio AV de terceiro grau é induzido intencionalmente com uma taxa de sucesso de 100%. Quando as lesões de ablação se encontram suficientemente perto da junção AV, um ritmo de escape juncional pode ser, em geral, preservado. Todos os pacientes requerem um marca-passo definitivo para fornecer resposta de frequência adequada à atividade física.

Ablação de Arritmias Ventriculares

A ablação por radiofrequência apresenta uma taxa de sucesso de 85% a 100% para o tratamento das TVs idiopáticas focais (Cap. 65), quer ela surja na via de saída do ventrículo direito com configuração de bloqueio de ramo esquerdo e eixo superior, quer surja a partir de outros locais, incluindo o anel de valva AV, o seio de Valsalva, o septo ventricular esquerdo ou os músculos papilares. Devido a esses resultados, a ablação é recomendada em pacientes sintomáticos, tanto após falha de terapia medicamentosa inicial quanto como terapia de primeira linha, dependendo da preferência do paciente.[14] As complicações têm sido raras, e os pacientes conseguem evitar medicamentos ou um CDI.

Por comparação, a TV em pacientes com doença arterial coronariana surge, em geral, em tecidos doentes, adjacente a uma área de infarto prévio no ventrículo esquerdo. A ablação por radiofrequência não é geralmente curativa porque o processo da doença é difuso e a TV pode-se originar de vários locais. Entretanto, a ablação por radiofrequência pode ser utilizada como terapia adjuvante para diminuir o número de descargas de CDI, com uma taxa de sucesso de 65% a 95%, e complicações sérias em cerca de 5% do pacientes.

Cirurgia para arritmias

Taquicardia Ventricular

A ressecção subendocárdica ou crioablação do tecido cicatricial que desencadeia TV monomórfica (Cap. 65) em pacientes com infarto do miocárdio prévio podem eliminar TV em pacientes selecionados, com uma taxa de sucesso de 85% a 90%, mas com uma taxa de mortalidade operatória de 5% a 15%, mesmo em centros experientes. Por causa da alta taxa de mortalidade, o procedimento é limitado aos pacientes que têm TV recorrente e outras indicações para cirurgia cardíaca, tais como grandes aneurismas associados a insuficiência cardíaca ou a necessidade de implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda.

Fibrilação Atrial

No procedimento de Maze, uma série de incisões ou lesões lineares, ou de ambas, é criada por crioablação ou ablação por radiofrequência em regiões específicas dos átrios esquerdo e direito para subdividir os átrios em partes muito pequenas a fim de sustentar a FA.[15] A taxa de sucesso para eliminar FA é de cerca de 90%, e a taxa de mortalidade operatória é inferior a 2%. Atualmente, a indicação mais comum para o procedimento de Maze é o tratamento de FA sintomática em pacientes submetidos a outros procedimentos cirúrgicos cardíacos, tais como a revascularização coronariana ou a substituição ou reparação valvar. Uma variedade de procedimentos operatórios mais simples e mesmo minimamente invasivos foi desenvolvida para a FA, mas sua eficácia em longo prazo e seu papel no tratamento da FA permanecem incertos.

Referência de Grau A

A1. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med*. 2007;357:1000–1008.

A2. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med*. 2002;346:1854–1862.

A3. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*. 2013;368:1585–1593.

A4. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med*. 2013;368:2084–2093.

A5. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med*. 2012;367:2275–2283.

A6. Tan VH, Wilton SB, Kuriachan V, et al. Impact of programming strategies aimed at reducing nonessential implantable cardioverter defibrillator therapies on mortality: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:164–170.

A7. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34:3547–3556.

A8. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med*. 2014;370:1694–1701.

A9. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2012;367:1587–1595.

A10. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*. 2014;311:692–700.

A11. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1894–1903.

Referências Gerais

1. Gillis AM, Russo AM, Ellenbogen KA, et al. HRS/ACCF expert consensus statement on pacemaker device and mode selection. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:682–703.
2. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34:2281–2329.
3. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1297–1313.
4. Mulpuru SK, Pretorius VG, Birgersdotter-Green UM. Device infections: management and indications for lead extraction. *Circulation*. 2013;128:1031–1038.
5. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;127:1916–1926.
6. Aziz S, Leon AR, El-Chami MF. The subcutaneous defibrillator: a review of the literature. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1473–1479.
7. Russo AM, Stainback RF, Bailey SR, et al. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: a report of the American College of Cardiology Foundation appropriate use criteria task force, Heart Rhythm Society, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Heart Rhythm*. 2013;10:e11–e58.
8. Poole JE. Present guidelines for device implantation: clinical considerations and clinical challenges from pacing, implantable cardiac defibrillator, and cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2014;129:383–394.
9. Lampert R, Olshansky B, Heidbuchel H, et al. Safety of sports for athletes with implantable cardioverter-defibrillators: results of a prospective, multinational registry. *Circulation*. 2013;127:2021–2030.
10. Neubauer S, Redwood C. New mechanisms and concepts for cardiac-resynchronization therapy. *N Engl J Med*. 2014;370:1164–1166.
11. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719–2747.
12. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Heart Rhythm*. 2012;9:632–696.
13. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1–e76.
14. Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, et al. EHRA/HRS expert consensus on catheter ablation of ventricular arrhythmias: developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm*. 2009;6:886–933.
15. Robertson JO, Lawrance CP, Maniar HS, et al. Surgical techniques used for the treatment of atrial fibrillation. *Circ J*. 2013;77:1941–1951.

Hipertensão arterial

Ronald G. Victor

Definição

Hipertensão é definida como uma pressão arterial normal em consultório de 140/90 mmHg ou superior (Tabela 67-1), níveis de pressão arterial para os quais os benefícios do tratamento medicamentoso foram demonstrados em ensaios clínicos randomizados. No entanto, dados epidemiológicos mostram relações contínuas positivas entre o risco de morte por doença arterial coronariana (DAC) e acidente vascular cerebral, com valores de pressão arterial sistólica ou diastólica tão baixos quanto 115/75 mmHg (Fig. 67-1). A dicotomia artificial entre "hipertensão" e "normotensão" pode atrasar o tratamento médico até que a saúde vascular tenha sido irreversivelmente comprometida pelos valores da pressão arterial elevada, previamente considerados normais. Como resultado, os comitês de diretrizes continuam debatendo sobre quão longe se pode baixar a pressão arterial com medicamentos anti-hipertensivos e a possibilidade de recomendar terapia medicamentosa para pacientes de alto risco com pressões no intervalo "pré-hipertensivo" de 120 a 139/80 a 89 mmHg.[1-4]

Tabela 67-1

Estadiamento da pressão arterial de consultório*

ESTÁGIO DE PRESSÃO ARTERIAL	PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)	PRESSãO ARTERIAL DIASTóLICA (mmHg)
Normal	<120	<80
Pré-hipertensão	120-139	80-89
Hipertensão estágio 1	140-159	90-99
Hipertensão estágio 2	≥160	≥100

De Chobanian A, Bakris G, Black H, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-2572.

* O cálculo da pressão arterial com o paciente sentado baseia-se na média de duas ou mais leituras em duas visitas separadas ao consultório.

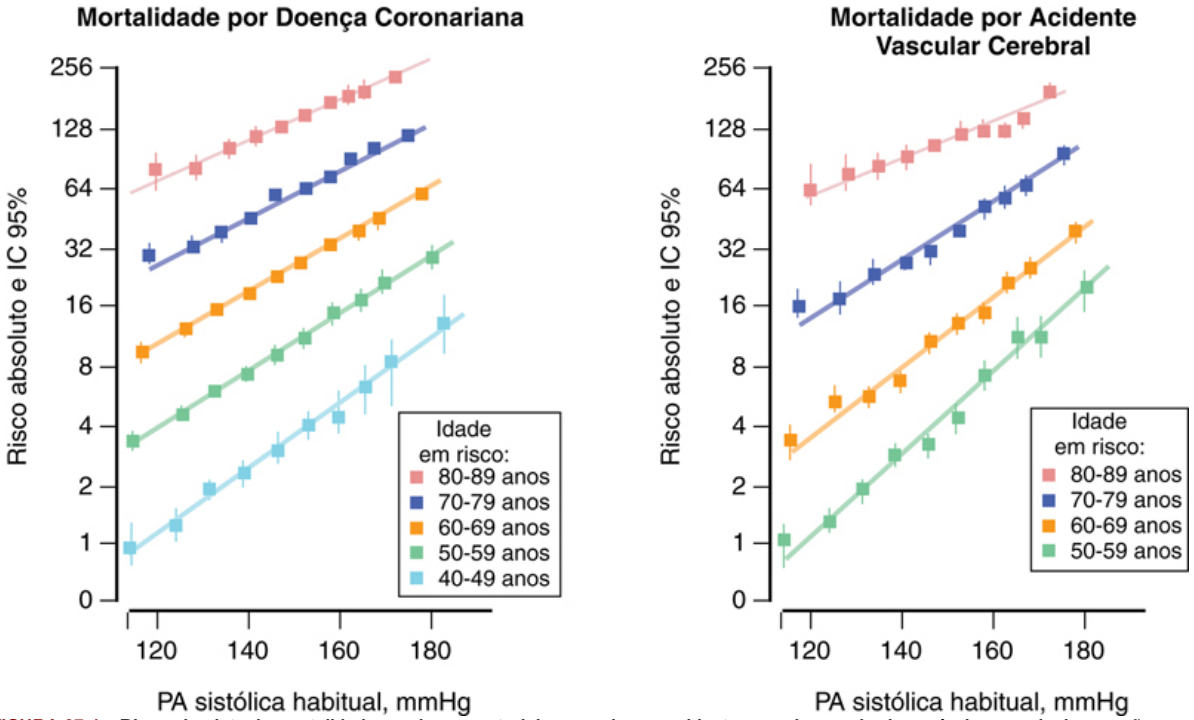

FIGURA 67-1 Risco absoluto de mortalidade por doença arterial coronariana e acidente vascular cerebral por níveis normais de pressão arterial sistólica (PA).
IC = intervalo de confiança. (De Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al, for the Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903-1913.)

Epidemiologia

Acometendo um quarto da população adulta (78 milhões nos Estados Unidos e mais de um bilhão de pessoas em todo o mundo), a hipertensão arterial é a principal causa de morte no mundo e a causa mais comum de uma consulta ambulatorial a um médico; ela é o fator tratável mais facilmente reconhecido de acidente vascular cerebral (Caps. 406, 407 e 408), infarto do miocárdio (Caps. 72 e 73), insuficiência cardíaca (Caps. 58 e 59), doença vascular periférica (Cap. 79), dissecção aórtica (Cap. 78), fibrilação atrial (Cap. 64) e doença renal em estágio terminal (Cap. 132). Por causa do aumento das taxas de obesidade e envelhecimento da população, a hipertensão está projetada para afetar 1,5 bilhão de pessoas, um terço da população do mundo, até o ano de 2025. Atualmente, cerca de 54% dos acidentes vasculares cerebrais e 47% das doenças isquêmicas do coração no mundo são atribuíveis à pressão arterial elevada. Metade dessa carga da doença se dá em pessoas que se enquadram na definição de hipertensão, e a restante está nas pessoas com menor grau de pressão arterial elevada (*pré-hipertensão*).

A natureza assintomática da hipertensão e da variabilidade inerente na pressão arterial retarda o diagnóstico. O tratamento eficaz requer exames médicos frequentes e continuidade dos cuidados por um médico experiente, sendo que ambos são menos comuns em homens e em membros de grupos minoritários de baixa renda. A maioria dos casos de hipertensão é multifatorial, e o controle permanece empírico, geralmente requerendo três ou mais medicamentos com mecanismos de ação complementares, além de quaisquer outros medicamentos que possam ser necessários para condições médicas concomitantes. A carga de comprimidos, os custos de medicamentos de prescrição, os efeitos colaterais dos medicamentos e o tempo insuficiente para a educação do paciente contribuem para a não adesão à medicação. Médicos ocupados dos cuidados primários, com frequência, tratam a hipertensão de forma insuficiente. A modificação do estilo de vida (em particular dieta e exercício) pode abaixar um pouco a pressão arterial, mas a redução raramente é suficiente para eliminar a necessidade de medicação. Por todas essas razões, a pressão arterial permanece elevada — 140/90 mmHg ou superior — em mais de metade dos indivíduos afetados nos Estados Unidos, com acentuada disparidade racial, étnica e de gênero.[5] O custo anual resultante para o sistema de saúde americano excede os 73 bilhões de dólares.

Envelhecimento e Pressão de Pulso

Os pacientes frequentemente perguntam: o que é mais importante, a pressão arterial sistólica ou a diastólica? A resposta é: ambas. Nas sociedades industrializadas, a pressão sistólica se eleva progressivamente com a idade; se os indivíduos viverem tempo suficiente, quase todos (>90%) vão desenvolver hipertensão. Essa elevação na pressão arterial dependente da idade não constitui uma parte essencial da biologia humana. Em sociedades menos industrializadas nas quais o consumo de calorias e sal é baixo, as pressões arteriais permanecem baixas e não sobem com a idade. Nas sociedades industrializadas, a pressão diastólica sobe até a idade de 50 anos e diminui daí em diante, produzindo uma elevação progressiva na pressão de pulso (pressão sistólica menos pressão diastólica) (Fig. 67-2).

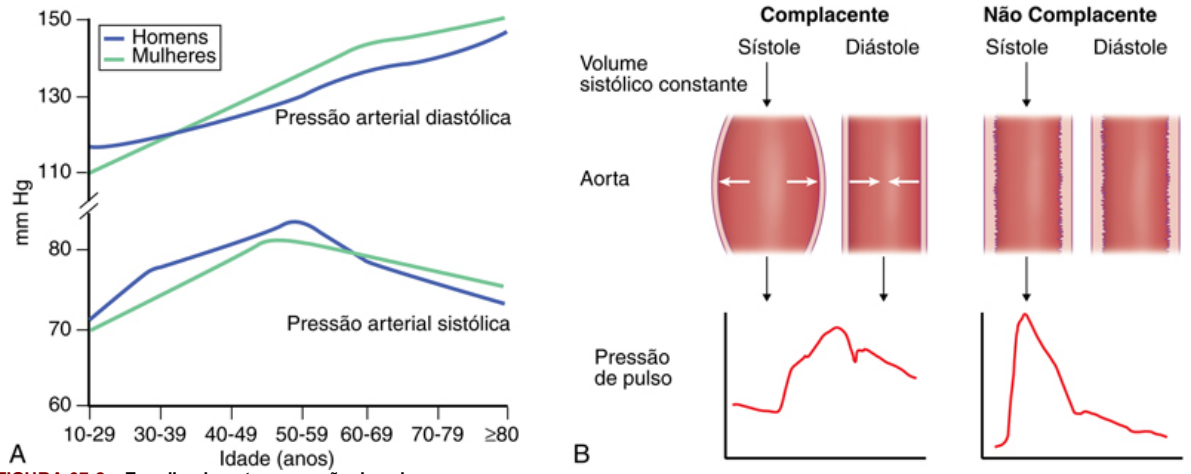

FIGURA 67-2 Envelhecimento e pressão de pulso.
A, Alterações na pressão arterial sistólica e diastólica dependentes da idade, nos Estados Unidos. **B**, Diagrama esquemático mostrando a relação entre a complacência aórtica e a pressão de pulso. (**A**, De Burt V, Whelton P, Rocella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the U.S. adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension.* 1995;25:305-313; **B**, Cortesia de Dr. Stanley Franklin, University of California at Irvine.)

Diferentes problemas hemodinâmicos são responsáveis pela hipertensão em indivíduos mais jovens e idosos. Os pacientes que desenvolvem hipertensão antes dos 50 anos normalmente têm *hipertensão sistólica e diastólica combinadas:* pressão sistólica acima de 140 mmHg *e* pressão diastólica acima de 90 mmHg. O principal problema hemodinâmico é vasoconstrição ao nível das arteríolas de resistência. Por outro lado, a maioria dos pacientes que desenvolvem hipertensão após os 50 anos tem *hipertensão sistólica isolada:* pressão sistólica acima de 140 mmHg, porém pressão diastólica abaixo de 90 mmHg (geralmente abaixo de 80 mmHg). Na hipertensão sistólica isolada, o principal problema hemodinâmico é a distensibilidade reduzida das grandes artérias condutoras. O colágeno substitui a elastina na lâmina elástica da aorta, um processo que é acelerado pelo envelhecimento e pela hipertensão. Quando a velocidade da onda de pulso aumenta o suficiente, o retorno rápido do pulso arterial desde a periferia aumenta a pressão sistólica (em vez da diastólica) central. A carga sistólica aumentada sobre o ventrículo esquerdo aumenta as demandas de oxigênio do miocárdio, enquanto o escoamento diastólico rápido compromete a perfusão miocárdica. Enquanto a população envelhece, a hipertensão descontrolada ocorre mais em pacientes idosos com hipertensão sistólica isolada.

Gênero e Raça/Etnia

Antes dos 50 anos, a hipertensão é menos comum em mulheres do que em homens, sugerindo um efeito protetor do estrogênio. Após a menopausa, a hipertensão é mais comum em mulheres do que em homens.

Quarenta por cento dos adultos afro-americanos sofrem de hipertensão, em comparação com 25% dos indivíduos brancos e americano-mexicanos.[5] Em afro-americanos, a hipertensão também começa numa idade mais jovem, é mais grave e causa maior dano a órgãos-alvo, provocando incapacidade e morte prematuras. No *Bogalusa Heart Study*, as crianças afro-americanas já tiveram a pressão arterial mais alta que as crianças brancas por série escolar. Os afro-americanos também têm uma progressão mais rápida da pré-hipertensão para a hipertensão. Não obstante, a hipertensão é mais prevalente nas populações brancas de vários países europeus (p. ex., Finlândia, Alemanha e Espanha) do que nos afro-americanos, e é menos prevalente em africanos que vivem na África (Fig. 67-3), embora a hipertensão esteja aumentando nos países em desenvolvimento que estão sofrendo ocidentalização. Esses dados internacionais enfatizam a importância dos fatores ambientais.

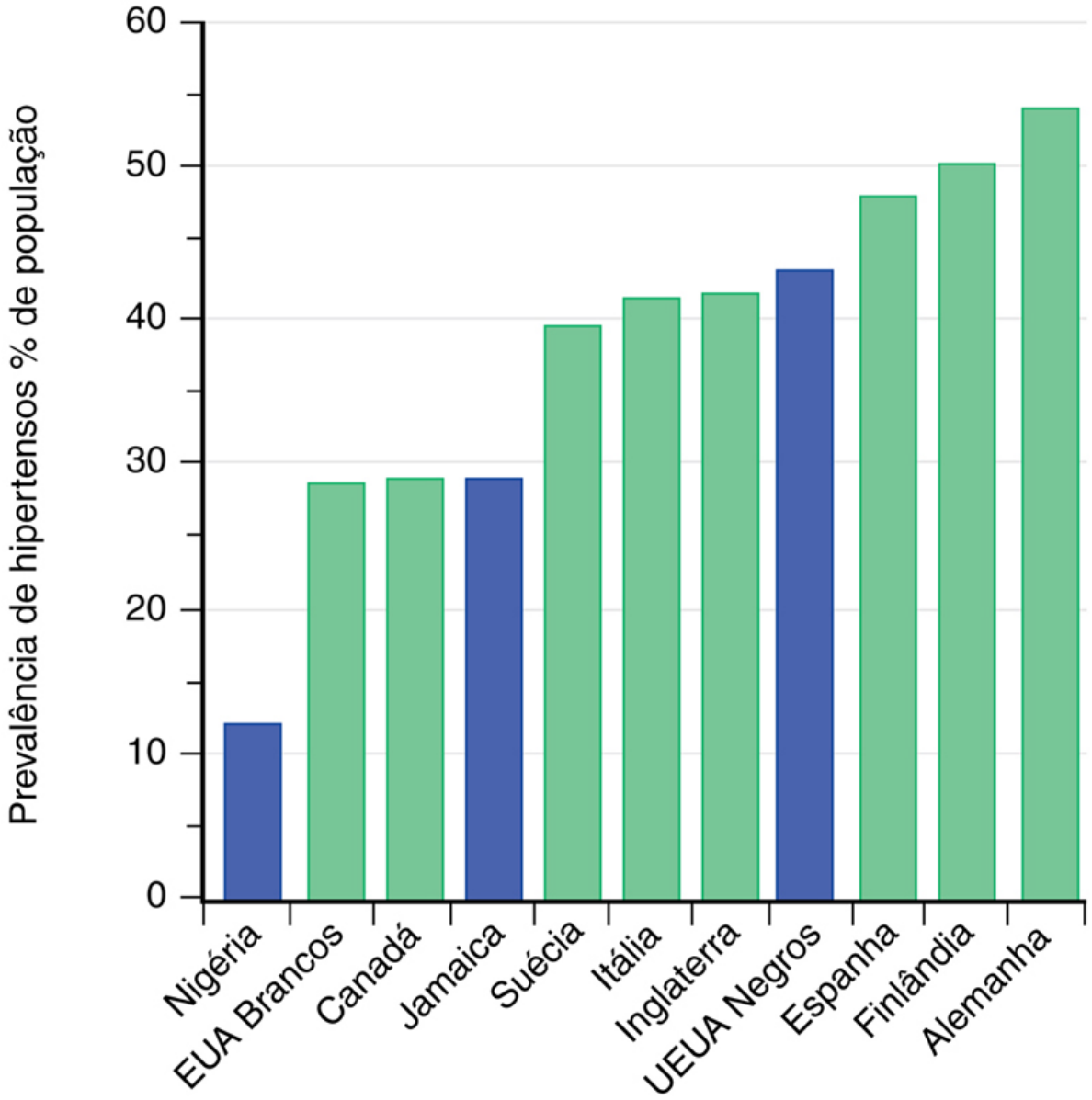

FIGURA 67-3 **Variação geográfica da prevalência de hipertensão arterial em populações de ancestralidades africana e europeia.** (De Cooper RS, Wolf-Maier K, Luke A, et al. An international comparative study of blood pressure in populations of European vs. African descent. *BMC Med.* 2005;3:1-8.)

Biopatologia

Em 90% a 95% dos pacientes hipertensos, uma única causa reversível da pressão arterial elevada não pode ser identificada, daí o termo *hipertensão primária.* Entretanto, na maioria dos pacientes com hipertensão primária, comportamentos facilmente identificáveis — habitualmente consumo excessivo de calorias, sal ou álcool — contribuem para a pressão arterial elevada. Nos 5% a 10% restantes, um mecanismo mais individualizado pode ser identificado, e a condição é chamada *hipertensão secundária ou identificável.* Ao nível do sistema de órgãos, a hipertensão é consequente a um ganho de função das vias que promovem vasoconstrição e retenção de sódio pelo rim, ou uma perda de função das vias que promovem vasodilatação e excreção renal de sódio. Mecanismos neurais, hormonais e vasculares estão envolvidos. Há evidência crescente de que a ativação neuro-hormonal contribui para a patogênese inicial ao comprometer a função vascular (p. ex., vasodilatação dependente do endotélio) e a estrutura vascular (p. ex., remodelação para dentro) que precedem a hipertensão.

Determinantes Comportamentais da Variação da Pressão Arterial Humana

Os determinantes comportamentais mais importantes da pressão arterial são relacionados com o consumo dietético de calorias e sal. Através das populações, a prevalência de hipertensão aumenta linearmente com o índice de massa corporal médio. Com a inexorável epidemia de obesidade nas sociedades desenvolvidas e em desenvolvimento, atenção cada vez maior está sendo dedicada à *síndrome metabólica* (Cap. 229), que frequentemente acompanha a hipertensão. A síndrome metabólica refere-se à frequente agregação de pressão arterial elevada com adiposidade abdominal ("padrão masculino"), resistência à insulina com intolerância à glicose, e um padrão dislipidêmico consistindo normalmente em níveis plasmáticos elevados de triglicerídeos e baixos de colesterol HDL. No *Framingham Heart Study*, estimou-se que a obesidade é responsável por até 60% dos novos casos de hipertensão. Os mecanismos subjacentes pelos quais o ganho de peso promove hipertensão não foram completamente compreendidos, mas o acúmulo de evidências indica volume plasmático expandido mais hiperatividade simpática. Acredita-se que a hiperatividade simpática seja uma tentativa compensadora de queimar gordura, mas à custa de vasoconstrição periférica, retenção de sal e água e hipertensão. Em alguns indivíduos obesos, a apneia do sono (Cap. 100) é uma causa importante de hipertensão. A redução da saturação arterial de oxigênio de forma repetida sensibiliza os quimiorreceptores do corpo carotídeo, causando hiperatividade simpática sustentada mesmo durante as horas de vigília.

A ingestão diária de sal é outro determinante comportamental importante da hipertensão humana. No estudo INTERSALT de 52 localizações em torno do mundo, o risco de desenvolvimento de hipertensão durante 3 décadas da vida adulta foi linear e fortemente relacionado com a ingestão diária de sódio. A variabilidade interindividual nas respostas da pressão arterial à carga diária de sódio e à sua restrição indica um importante suporte genético.

Determinantes Genéticos da Variação da Pressão Arterial Humana

A concordância das pressões arteriais é maior nas famílias do que em indivíduos não parentes, maior entre gêmeos monozigóticos do que entre gêmeos dizigóticos, e maior entre irmãos biológicos do que entre irmãos adotivos vivendo no mesmo domicílio. Tanto quanto 70% da agregação familiar da pressão arterial é atribuída a genes compartilhados, em vez de a ambiente compartilhado.

A regulação complexa da pressão arterial tem impedido a análise genética da hipertensão humana primária, com os primeiros estudos genômicos de associação positivos sugerindo múltiplos alelos, cada um com efeitos muito pequenos. As mutações em 20 genes de manipulação de sal provocam síndromes ultrarraras de hipotensão de início precoce grave (síndromes perdedoras de sal) ou hipertensão (todos herdeiros de traços mendelianos). A relevância clínica dessas mutações para

hipertensão primária comum tem sido limitada, embora dados recentes indiquem que as mutações heterozigóticas em genes subjacentes às síndromes pediátricas perdedoras de sal (de Bartter e Gitelman) estão presentes em 1% a 2% da população adulta, e conferem resistência contra a hipertensão primária.

Manifestações Clínicas

A hipertensão foi denominada assassina silenciosa, uma doença crônica assintomática que silenciosamente lesiona os vasos sanguíneos, coração, cérebro e rins, se não for detectada e tratada. Embora cefaleias (Cap. 398) sejam comuns nos pacientes com hipertensão branda a moderada, os episódios de cefaleia não se correlacionam com as flutuações na pressão arterial ambulatorial. Em vez disso, eles se correlacionam com o conhecimento do indivíduo sobre seu diagnóstico.

Diagnóstico

Avaliação Inicial da Hipertensão

A evolução inicial para hipertensão deve cumprir três metas: (1) estadiar a pressão arterial, (2) avaliar o risco cardiovascular geral do paciente e (3) detectar indícios de hipertensão secundária que necessitem de avaliação adicional.

Meta 1: Avaliação Precisa da Pressão Arterial

Pressão Arterial no Consultório

Tradicionalmente, a pressão arterial foi dividida como normal, pré-hipertensão ou hipertensão com base na média de duas ou mais leituras tomadas em duas ou mais consultas (Tabela 67-1). A pressão arterial deve ser medida pelo menos duas vezes após 5 minutos de repouso com o paciente sentado, com as costas apoiadas e o braço nu e ao nível do coração. Um manguito grande, de tamanho adulto, deve ser usado para medir a pressão arterial em adultos com sobrepeso, porque o manguito de tamanho-padrão fará leituras falsamente elevadas. Tabaco e cafeína devem ser evitados por pelo menos 30 minutos. A pressão arterial deve ser medida em ambos os braços, para excluir a coarctação da aorta, e após 5 minutos de pé, para excluir uma queda significativa postural, principalmente em pessoas idosas e pessoas com diabetes ou outras doenças (p. ex., doença de Parkinson) que predispõem à insuficiência autonômica.

Monitoramentos Domiciliar e Ambulatorial da Pressão Arterial

A pressão arterial de uma pessoa varia tanto ao longo de um período de 24 horas, que é impossível caracterizá-la com precisão, exceto por medidas repetidas sob várias condições. As leituras feitas fora do consultório são a única maneira de obter uma imagem clara da pressão arterial de uma pessoa normal para diagnóstico e tratamento precisos. Essas leituras são mais preditivas de eventos cardiovasculares do que as leituras feitas no consultório e superam muitas das armadilhas de medição de consultório, incluindo erros médicos e reações do "jaleco branco". O monitoramento domiciliar da pressão arterial também aumenta a adesão à medicação por envolver ativamente os pacientes em sua própria assistência médica.

Novas recomendações incluem as seguintes: (1) monitoramento residencial da pressão arterial deve ser uma parte rotineira do manejo clínico de pacientes com hipertensão conhecida ou suspeitada, da mesma forma que o monitoramento domiciliar da glicemia é essencial para o manejo de pacientes com diabetes; (2) duas ou três leituras devem ser feitas de manhã e à noite, durante 4 dias; as leituras do primeiro dia devem ser descartadas como sendo artificialmente elevadas, e todas as restantes leituras devem ser uma média; e (3) o objetivo do tratamento-alvo é uma pressão arterial média em casa de menos de 135/85 mmHg para a maioria dos pacientes e inferior a 130/80 mmHg para pacientes com insuficiência renal crônica proteinúrica e, possivelmente, para alguns outros pacientes de alto risco.

Um monitor eletrônico oscilométrico validado, com um manguito de braço, deve ser escolhido a partir do *site* dabl Educacional (www.dableducational.org). O monitor de cada paciente deve ser verificado no consultório médico por sua precisão e tamanho do manguito apropriado. Os pacientes devem aprender as técnicas de medição corretas e evitar relatar algum viés. Os monitores de pulso são imprecisos e, portanto, não são recomendados. O método oscilométrico pode não funcionar bem em pacientes com fibrilação atrial ou extrassístoles frequentes, em quem a esfigmomanometria manual é necessária. Alguns pacientes tornam-se obcecados em medir sua pressão arterial e precisam parar.

O monitoramento ambulatorial da pressão arterial (Tabela 67-2) permite medições automáticas de pressão arterial durante um período de 24 horas, enquanto os pacientes estão envolvidos em suas atividades habituais, incluindo o sono (Fig. 67-4). O monitoramento ambulatorial da pressão arterial é superior à medição-padrão feita no consultório para prever infarto do miocárdio fatal e não fatal e acidente vascular cerebral. Os valores normais recomendados são uma pressão arterial média durante o dia inferior a 135/85 mmHg, pressão arterial noturna inferior a 120/70 mmHg e 24 horas da pressão arterial inferior a 130/80 mmHg (Tabela 67-3). Alguns especialistas têm recomendado um valor de corte inferior de 130/80 mm Hg como uma definição mais rigorosa da pressão arterial normal durante o dia.

Tabela 67-2

Indicações recomendadas para monitoramento da pressão arterial ambulatorial

- Suspeita de hipertensão do jaleco branco
  - Pressões arteriais elevadasem consultório em pacientes não tratados, sem lesão de órgão-alvo e baixo risco cardiovascular
- Suspeita de hipertensão mascarada
  - Pressão arterial normal no consultório em pacientes não tratados ou tratados, com lesão de órgão-alvo ou elevado risco cardiovascular
- Diferenciação entre hipertensão pseudorresistente e verdadeiramente resistente
- Pressão arterial lábil
  - Suspeita de disautonomia: hipotensão ortostática ± hipertensão em supino; hipotensão pós-prandial, falha do barorreflexo
  - Suspeita de hipotensão induzida por medicamento
- Suspeita de hipertensão noturna em pacientes com apneia do sono, doença renal crônica ou diabetes
- Avaliação de hipertensão em idosos, crianças e adolescentes, e em mulheres grávidas

Adaptada de O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31:1731-1768; e Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-1357.

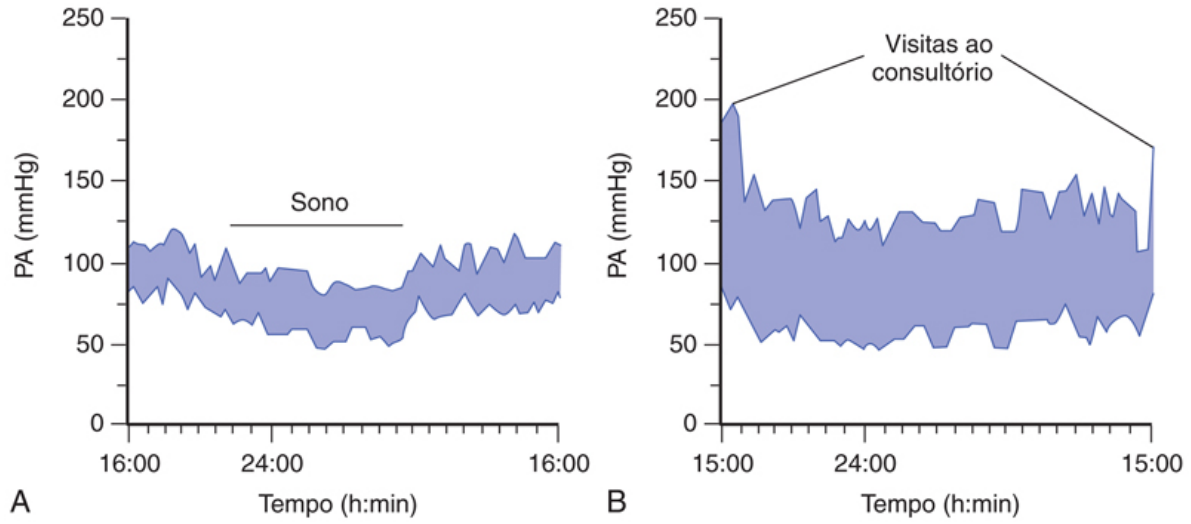

FIGURA 67-4 Rastreamento do monitor da pressão arterial ambulatorial (PA) de 24 horas em dois pacientes diferentes.
A, Pressão arterial ideal em uma mulher saudável de 37 anos. Observe a variabilidade normal da pressão arterial, o descenso noturno da pressão arterial durante o sono e o forte aumento da pressão arterial ao despertar. **B**, Efeito do jaleco branco pronunciado em uma mulher de 80 anos encaminhada para avaliação de hipertensão arterial refratária. A documentação do efeito do jaleco branco evita o tratamento em excesso da hipertensão sistólica isolada do paciente. (**A**, Fornecido por Ronald G. Victor, MD, Hypertension Center, Cedars-Sinai Heart Institute, Los Angeles, California; **B**, Cortesia de Wanpen Vongpatanasin, MD, Hypertension Division, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)

Tabela 67-3

Definições de hipertensão pelos níveis de pressão arterial no consultório e em ambulatório

CATEGORIA	SISTÓLICA (mmHg)		DIASTÓLICA (mmHg)
Pressão arterial de consultório	≥140	e/ou	≥90
Pressão arterial em casa	≥135	e/ou	≥85
Pressão arterial ambulatorial			
• Durante o dia (ou acordado)	≥135	e/ou	≥85
• Durante a noite (ou sono)	≥120	e/ou	≥70
• 24 horas	≥130	e/ou	≥80

Adaptada de Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281-1357.

Cerca de 20% dos pacientes com pressão arterial elevada no consultório têm pressão arterial normal domiciliar ou ambulatorialmente. Se a pressão arterial diurna é inferior a 135/85 mmHg (ou, de preferência, abaixo de 130/80 mmHg) e não há lesão de órgão-alvo, apesar das leituras consistentemente elevadas feitas no consultório, o paciente tem hipertensão "apenas de consultório" ou "do jaleco branco", causada por uma resposta adrenérgica transitória para a medição da pressão arterial no consultório médico. Se não existem outros fatores de risco (tais como a síndrome metabólica), o risco cardiovascular é semelhante ao das pessoas com pressão arterial consistentemente normal. Muitos pacientes não têm hipertensão do jaleco branco pura, mas sim agravamento do jaleco branco, uma reação do jaleco branco sobreposta a um nível mais suave de hipertensão fora do consultório que, no entanto, precisa de tratamento. Por exemplo, até 30% dos pacientes tratados que têm níveis persistentemente elevados de leituras de pressão arterial no consultório serão mostrados, pelo monitoramento ambulatorial, como possuindo um controle adequado ou mesmo excessivo da sua hipertensão, eliminando assim o sobretratamento (Fig. 67-4). Em outros pacientes, as leituras de consultório subestimam a pressão arterial ambulatorial, presumivelmente por causa da hiperatividade simpática (p. ex., devido ao estresse no trabalho, ao estresse em casa ou ao tabagismo) que se dissipa quando o paciente chega ao consultório. Essa "hipertensão mascarada" acarreta o mesmo risco cardiovascular que a hipertensão sustentada no consultório e em casa, e é particularmente comum em homens, pacientes idosos e pacientes com diabetes ou insuficiência renal crônica (E-Fig. 67-1). Tanto a pressão de jaleco branco como a hipertensão mascarada são tão comuns nos pacientes idosos que as medições das pressões arteriais isoladas em consultório, sem monitoramento em casa ou ambulatorial, levaria a excesso de tratamento ou tratamento insuficiente em três de quatro pacientes.[6] As diretrizes atuais do Reino Unido e da Europa colocam maior ênfase que as diretrizes dos EUA no monitoramento em casa e ambulatorial para a tomada de decisão clínica.

O monitoramento ambulatorial é a única maneira de detectar a hipertensão durante o sono. A pressão arterial normalmente decresce durante o sono e aumenta bruscamente quando a pessoa acorda e se torna ativa. A hipertensão noturna aumenta a carga agregada de pressão arterial sobre o sistema cardiovascular e é um preditor mais forte de desfechos cardiovasculares do que as medidas de pressão arterial ambulatoriais diurnas ou as medições do consultório. A hipertensão noturna é particularmente comum em pacientes com insuficiência renal crônica (Cap. 130), presumivelmente em virtude de sua hiperatividade simpática sustentada, a qual não desaparece durante o sono, e da centralização do volume sanguíneo com o decúbito noturno. A hipertensão noturna também é prevalente em afro-americanos, nos quais a descida noturna normal da pressão arterial é muitas vezes prejudicada.

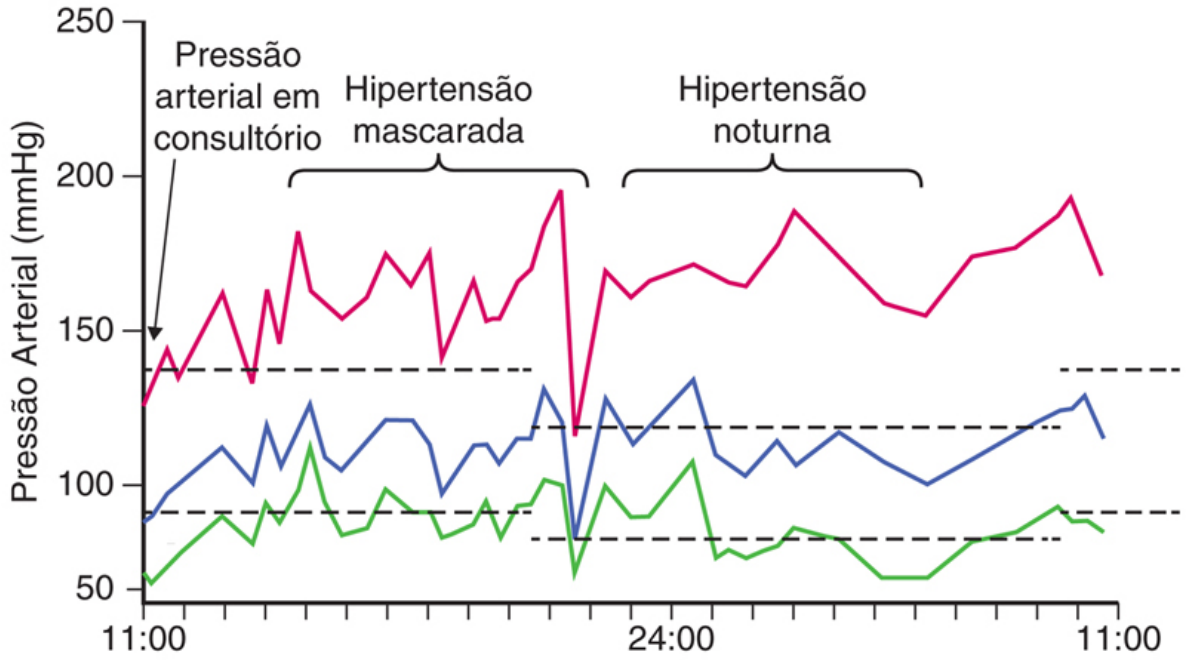

E-FIGURA 67-1 Registro de 24 horas da pressão arterial (PA) ambulatorial, de um paciente com pressão arterial aparentemente normal em consultório, mas com hipertensão mascarada e hipertensão noturna.
O paciente apresenta hipertrofia ventricular esquerda pelo eletrocardiograma e doença renal crônica não diabética, que é uma causa comum de hipertensão mascarada e noturna. A medicação anti-hipertensiva foi intensificada para regular a pressão arterial fora do consultório. (De Ronald G. Victor, MD, Hypertension Center, Cedars-Sinai Heart Institute, Los Angeles, California.)

Meta 2: Estratificação do Risco Cardiovascular

Embora o risco cardiovascular cresça com o aumento da pressão arterial, ele também aumenta se o paciente tiver lesões de órgãos-alvo de hipertensão ou outros fatores de risco cardiovasculares (Tabela 67-4). Mais de 75% dos pacientes hipertensos vão se beneficiar com estatinas hipolipemiantes (Cap. 206), e 25% têm diabetes. Assim, o teste laboratorial mínimo exigido para a avaliação inicial da hipertensão é a determinação de eletrólitos no sangue, glicemia em jejum e níveis séricos de creatinina (com taxa de filtração glomerular calculada [TFG]), um painel lipídico de jejum, hematócrito, urinálise maculosa (incluindo a proporção albumina-para-creatinina urinária) e um eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações em repouso.

Tabela 67-4

Outros fatores além do nível de pressão arterial que influenciam o risco cardiovascular global em pacientes com hipertensãO

FATORES DE RISCO*

- Sexo masculino
- Idade (homem ≥55 anos, mulher ≥65 anos)
- Fumante
- Dislipidemia
- Anomalia da glicose em jejum (100 a 125 mg/dL)
- Obesidade (IMC ≥30 kg/m^2 ou circunferência de cintura: homens ≥102 cm, mulheres, ≥88 cm)
- História familiar de doença cardiovascular prematura (homens com <55 anos, mulheres com <65 anos)

LESÃO DE ÓRGÃO-ALVO ASSINTOMÁTICA

- Hipertrofia ventricular esquerda pelo ECG ou ecocardiografia transtorácica
- Doença renal crônica (TFGe ≤60 mL/min/1,73 m^2)
- Microalbuminúria (proporção albumina-para-creatinina, 30 a 300 mg/g)
- Índice tornozelo-braquial <0,9
- Velocidade de onda de pulso >10 m/s

DIABETES MELITO

(Glicose plasmática em jejum ≥126 mg/dL × 2; ou hemoglobina A_{1C} ≥7%; ou glicose plasmática pós-carga >198 mg/dL)

DOENÇA CARDIOVASCULAR OU RENAL ESTABELECIDA

- AVC ou AIT
- DAC: infarto do miocárdio, angina, revascularização do miocárdio
- Insuficiência cardíaca (com fração de ejeção reduzida ou preservada)
- Claudicação intermitente (doença arterial periférica sintomática)
- Doença renal crônica com TFGe <30 mL/min/1,73m^2
- Retinopatia avançada: hemorragias ou exsudados, papiledema

Adaptada de Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281-1357.

AIT = acidente isquêmico transitório; DAC = doença arterial coronariana; ECG = eletrocardiograma; IMC = índice de massa corporal; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada;

O gradiente dos níveis aumentados de pressão arterial como tendência de risco cardiovascular é adicionado como fator de risco. O risco cardiovascular global do paciente deve ser estimado pela calculadora de risco do ACC/AHA *pooled atherosclerotic cardiovascular disease* (ASCVD) 2013 (http://www.cardiosource.org/Science-And-Quality/Practice-Guidelines-and-Quality-Standards/2013-Prevention-Guideline-Tools.aspx). As decisões relativas aos limiares e metas de tratamento, no entanto, ainda dependem largamente dos valores específicos da pressão arterial, em vez do risco cardiovascular global individual. Pacientes hipertensos de maior risco têm mais propensão para serem tratados com medicamentos para a pressão arterial, mas são menos propensos a ter sua pressão arterial de consultório controlada para menos de 140/90 mmHg.

Meta 3: Identificação e Tratamento de Causas Secundárias (Identificáveis) de Hipertensão

O terceiro objetivo da avaliação inicial é rastrear causas identificáveis de hipertensão (Tabela 67-5), na esperança de encontrar uma cura. Uma busca completa para as causas secundárias, que não têm custo-benefício na maioria dos pacientes, torna-se criticamente importante em duas circunstâncias: (1) quando há na avaliação inicial um achado que compele a isso e (2) quando o processo hipertensivo é tão grave que é refratário à terapia intensiva multimedicamentosa ou exige hospitalização.

Tabela 67-5

Guia para a avaliação de causas identificáveis de hipertensão

DIAGNÓSTICO SUSPEITO	PISTAS CLÍNICAS	TESTES DIAGNÓSTICOS
Doença renal crônica	TFG estimada <60 mL/min/1,73 m^2	Ultrassonografia
	Proporção albumina-para-creatinina urinária ≥30 mg/g	
Doença renovascular	Nova elevação da creatinina sérica, acentuada elevação da creatinina sérica com inibidor da ECA ou BRA, hipertensão resistente a medicamentos, edema pulmonar agudo, sopro abdominal ou do flanco	Ultrassonografia renal (rim atrófico), TC ou angiografia por RM, angiografia invasiva
Coarctação da aorta	Pulsos nos braços > pulsos nas pernas, PA nos braços > PA nas pernas, frêmitos do peito, costela entalhada na radiografia de tórax	Angiografia por RM, ETE, angiografia invasiva
Aldosteronismo primário	Hipocalemia, hipertensão resistente a medicamentos	Renina e aldosterona plasmáticas, aldosterona e potássio em urina de 24 horas após carga de sal oral, amostra da veia adrenal
Síndrome de Cushing	Obesidade do tronco, largura e branqueamento das estrias púrpura, fraqueza muscular	Teste de supressão com 1 mg de dexametasona, cortisol urinário após dexametasona, TC adrenal
Feocromocitoma	Paroxismos da hipertensão, palpitações, perspiração e palidez; diabetes	Metanefrinas no plasma, metanefrinas e catecolaminas em urina de 24 horas, imagem de TC ou RM abdominal
Apneia obstrutiva do sono	Ronco alto, pescoço grande, obesidade, sonolência	Polissonografia

BP = pressão arterial; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; ECA = enzima conversora de angiotensina; ETE = ecocardiograma transesofágico; RM, ressonância magnética; TC = tomografia computadorizada; TFG = taxa de filtração glomerula.

Hipertensão parenquimatosa renal

A doença renal crônica (Cap. 130) é a causa mais comum de hipertensão secundária. A hipertensão está presente em mais de 85% dos pacientes com doença renal crônica e é um fator importante responsável pelo aumento da morbidade e mortalidade cardiovasculares. Os mecanismos que causam a hipertensão incluem um volume plasmático expandido e vasoconstrição periférica; a vasoconstrição periférica é causada por ativação de vias vasoconstritoras (sistemas renina-angiotensina e nervoso simpático) e inibição de vias vasodilatadoras (óxido nítrico).

A medição da creatinina sérica, por si só, é um teste de triagem inadequado para a insuficiência renal. Uma amostra de urina deve ser obtida para triagem de microalbuminúria, que é definida como uma proporção albumina-para-creatinina urinária de 30 a 300 mg/g (equivalente à excreção de 30 a 300 mg de albumina por 24 horas); os níveis mais elevados de albuminúria indicam doença renal mais avançada. Usando a amostra de urina no local, o *clearance* da creatinina deve ser calculado (www.nephron.com) (Cap. 114) para o rastreio de uma TFG estimada abaixo de 60 mL/min/1,73 m^2.

Em pacientes com doença renal crônica proteinúrica branda (estágio 2: TFG de 60 a 90 mL/min/1,73 m^2) ou moderada (estágio 3: TFG de 30 a 60 mL/min/1,73 m^2), é imperativo o controle rigoroso da pressão arterial tanto para retardar a evolução para doença renal terminal quanto para reduzir o risco cardiovascular excessivo. Em pacientes com doença renal crônica grave, muitas vezes é difícil tratar a hipertensão, que pode exigir (1) tratamento clínico intensivo com diuréticos de alça, vasodilatadores potentes (p. ex., minoxidil), bloqueadores β-adrenérgicos em altas doses e simpaticolíticos centrais ou (2) início de hemodiálise crônica como único modo eficaz de reduzir o volume plasmático. Em pacientes sob hemodiálise crônica, o desafio é controlar a hipertensão interdialítica sem exacerbar a hipotensão induzida pela diálise. A taxa de mortalidade bruta na população de hemodiálise é de 25%; metade dessa mortalidade excessiva tem como causa eventos cardiovasculares que são relacionados, pelo menos em parte, com hipertensão.

Hipertensão renovascular

Biopatologia e Manifestações Clínicas

As duas principais causas de estenose da artéria renal (Cap. 125) são a aterosclerose (85% dos casos), usualmente em pessoas idosas com outras manifestações clínicas de aterosclerose sistêmica, e displasia fibromuscular (15% dos casos), normalmente em mulheres jovens que são de outro modo saudáveis. Embora a estenose da artéria renal e a hipertensão frequentemente coexistam, a presença de uma estenose da artéria renal não prova que a hipertensão do paciente é renovascular na origem ou que a revascularização irá melhorar a perfusão renal e pressão sanguínea.

Estenose da artéria renal unilateral leva à hipoperfusão das células justaglomerulares, produzindo desse modo hipertensão dependente de renina ainda que o rim contralateral seja capaz de manter volume sanguíneo normal. Em contrapartida, estenose da artéria renal bilateral (ou estenose unilateral com um rim solitário) constitui uma causa potencialmente reversível de insuficiência renal progressiva e hipertensão dependente do volume. Os seguintes indícios clínicos acrescentam suspeita para hipertensão renovascular: qualquer hospitalização por hipertensão urgente ou emergente; edema pulmonar agudo recorrente; piora recente da hipertensão de longa duração previamente bem controlada; hipertensão grave em um adulto jovem ou depois dos 50 anos; piora precipitada e progressiva da função renal em resposta à inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou bloqueio do receptor da angiotensina II; rim pequeno unilateral em qualquer estudo radiográfico; arteriosclerose periférica extensa; e um sopro no flanco.

Diagnóstico

A tomografia computadorizada (TC) realçada por contraste e a angiografia por ressonância magnética são os exames de triagem preferidos para estenose da artéria renal, mas a ressonância magnética (RM) com gadolínio é contraindicada em pacientes com doença renal crônica avançada para evitar a fibrose nefrogênica sistêmica potencialmente fatal induzida pelo gadolínio (Cap. 267). Displasia fibromuscular, classicamente, causa um "colar de contas", lesão na porção média da artéria renal (Fig. 67-5A), enquanto as lesões ateroscleróticas da artéria renal são proximais e discretas (Fig. 67-5B). A angiografia renal invasiva é o "padrão-ouro" para confirmar o diagnóstico de estenose da artéria renal.

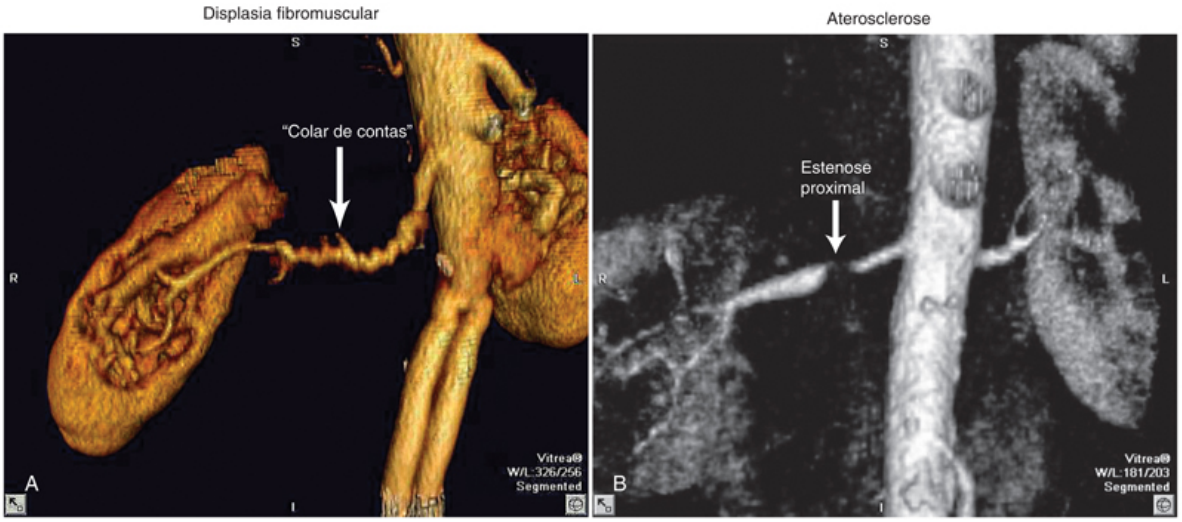

FIGURA 67-5 Angiografia por tomografia computadorizada com reconstrução tridimensional.
A, A clássica lesão do "colar de contas" da displasia fibromuscular (bilateral no paciente). **B**, Uma estenose aterosclerótica proximal grave da artéria renal direita e estenose moderada da artéria renal esquerda. (Imagens de cortesia de Bart Domatch, MD, Radiology Department, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)

Tratamento

A angioplastia com balão é o tratamento de escolha para a displasia fibromuscular, com resultados favoráveis no geral, e pelo menos um terço dos pacientes não necessita mais de quaisquer medicamentos anti-hipertensivos.[7] Em contraste, a maioria das lesões de artéria renal aterosclerótica não causa hipertensão ou falência renal progressiva, e a maioria dos pacientes não vai se beneficiar com a revascularização (angioplastia por balão ou *stent*), que acarreta riscos substanciais de complicações graves.[A1] [A2] Como resultado, o controle médico da hipertensão (com um regime que inclui um inibidor do sistema renina-angiotensina) e dos fatores de risco ateroscleróticos associados é o tratamento de primeira linha para a estenose da artéria renal aterosclerótica, exceto naqueles pacientes com hipertensão verdadeiramente resistente a medicamentos, um declínio progressivo na função renal (nefropatia isquêmica) ou edema pulmonar agudo (*flash*) recorrente, que podem beneficiar-se da revascularização baseada em *stent* (Cap. 125).

Hipertensão induzida por mineralocorticoide devido a aldosteronismo primário

Biopatologia

As causas mais comuns de aldosteronismo primário (Cap. 227) são um adenoma produtor de aldosterona unilateral e hiperplasia suprarrenal bilateral. Como a aldosterona é o ligante principal para o receptor de mineralocorticoide no néfron distal, a produção excessiva de aldosterona causa troca renal excessiva de Na^+-K^+, resultando muitas vezes em hipocalemia.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Sempre se deve suspeitar do diagnóstico quando a hipertensão é acompanhada por hipocalemia não provocada (concentração de potássio sérico abaixo de 3,5 mmol/L na ausência de terapia diurética) ou uma tendência a desenvolver hipocalemia excessiva durante terapia diurética (concentração de potássio sérico abaixo de 3,0 mmol/L). Entretanto, mais de um terço dos pacientes não tem hipocalemia na manifestação inicial, e o diagnóstico também deve ser considerado em qualquer paciente com hipertensão resistente.

A triagem para hiperaldosteronismo deve ser restrita à pequena fração de pacientes hipertensos com hipocalemia ou hipertensão grave resistente aos medicamentos. Se esses pacientes apresentam um teste de triagem positivo — um nível elevado de aldosterona sérica e um nível suprimido de renina plasmática — e for considerada adrenalectomia laparoscópica, o paciente deve ser encaminhado a um centro especializado para uma avaliação mais aprofundada: carregamento de sal para testes para aldosteronismo não suprimível e, se houver, amostra da veia adrenal para teste de lateralização.

Tratamento

Tanto a TC como a RM têm muitos resultados falso-positivos e falso-negativos para serem usados como uma alternativa não invasiva à amostragem invasiva da veia adrenal. A adrenalectomia laparoscópica e o bloqueio do receptor mineralocorticoide com eplerenona (50 a 100 mg por dia) constituem opções terapêuticas altamente eficazes que têm como alvo o mecanismo causador de doença com uma proporção de risco-benefício favorável.

Formas mendelianas de hipertensão induzida por mineralocorticoide

Quase todas as formas mendelianas raras de hipertensão são induzidas por mineralocorticoide e envolvem ativação excessiva do canal de Na^+ epitelial (ENaC), a via final comum para a reabsorção de sódio proveniente do néfron distal (E-Fig. 67-2). Assim, a hipertensão dependente de sal pode ser causada por mutações de ganho de função do ENaC ou do receptor de mineralocorticoide e por produção aumentada ou remoção diminuída de ligantes do receptor de mineralocorticoide, os quais são aldosterona, desoxicorticosterona e cortisol.

Feocromocitomas e paragangliomas

Os feocromocitomas são tumores raros produtores de catecolaminas das células cromafins adrenais, enquanto os paragangliomas são tumores ainda mais raros das células cromafins extra-adrenais (Cap. 228). O diagnóstico deve ser suspeitado quando a hipertensão é resistente a medicamentos ou paroxística, especialmente se acompanhada por paroxismos de dor de cabeça, palpitações, palidez ou diaforese. Em alguns pacientes, o feocromocitoma é equivocadamente diagnosticado como transtorno de pânico. Uma história familiar de hipertensão com início precoce pode sugerir feocromocitoma como parte das síndromes de neoplasia endócrina múltipla (Cap. 231). Um número crescente de feocromocitomas está sendo detectado de forma incidental em exames de imagem abdominal para indicações não adrenais. Se o

diagnóstico for omitido, derramamento de catecolaminas do tumor pode causar crise hipertensiva não suspeitada durante os procedimentos cirúrgicos não relacionados, em que as taxas de mortalidade podem ser superiores a 80%.

Outras causas neurogênicas

Outras causas de hipertensão neurogênica que podem ser confundidas com feocromocitoma incluem agentes simpaticomiméticos (cocaína, metanfetamina; Cap. 34), insuficiência do barorreflexo e apneia obstrutiva do sono (Cap. 100). Um histórico de cirurgia e radioterapia para tumores de cabeça e pescoço (Cap. 190) levanta a suspeita de dano nos barorreceptores. Ronco e sonolência sugerem apneia do sono, mas a pressão positiva contínua das vias aéreas para tratar a apneia do sono raramente melhora a pressão arterial substancialmente (Cap. 100).

Outras causas de hipertensão secundária

A coarctação da aorta ocorre, de maneira típica, imediatamente distal à origem da artéria subclávia esquerda, de modo que a pressão arterial é mais baixa nas pernas do que nos braços (o oposto da situação normal) (Fig. 69-7). O indício é que os pulsos são mais fracos nos membros inferiores do que nos superiores, indicando a necessidade de medir a pressão arterial nas pernas bem como em ambos os braços. Colaterais intercostais podem produzir sopros no exame e entalhamento nas costelas na radiografia de tórax. Coarctações podem ser curadas com cirurgia ou angioplastia.

O hipertireoidismo tende a causar hipertensão sistólica com uma pressão de pulso larga, enquanto o hipotireoidismo tende a causar principalmente hipertensão diastólica. O tratamento é para a doença subjacente. O hiperparatireoidismo (Cap. 245) também tem sido associado à hipertensão. A ciclosporina e o tacrolimo são causas importantes de hipertensão secundária na população de receptores de transplantes, aparentemente por inibição da calcineurina, a fosfatase dependente de cálcio que é expressa não apenas no tecido linfoide, mas também no tecido neural, vascular e renal. Na ausência de dados de resultados, os bloqueadores dos canais de cálcio (BCCs) não di-hidropiridinas se tornaram os fármacos de primeira escolha, mas eles aumentam as concentrações sanguíneas de ciclosporina. Terapia de combinação com diuréticos, BCCs e simpaticolíticos centrais muitas vezes é necessária.

Prevenção e tratamento da hipertensão

Ao nível da população, a prevenção primária da hipertensão requer mudanças de larga escala na sociedade, incluindo novos esforços para influenciar a indústria alimentar a reduzir o sal nos alimentos processados, esforços para aumentar o exercício e a disponibilidade de frutas e vegetais frescos. Uma vez que a pressão arterial de uma pessoa sobe a níveis hipertensos e mesmo pré-hipertensos, somente as modificações no estilo de vida quase nunca são o suficiente para retornar à pressão arterial normal, e a reincidência é típica.

Embora em curto prazo a terapia farmacológica com um bloqueador do receptor da angiotensina (BRA) em baixa dose possa prevenir a conversão da pré-hipertensão para hipertensão completa, a pressão arterial rapidamente sobe mais uma vez assim que o BRA é descontinuado. Portanto, o medicamento de prescrição ao longo da vida é a pedra angular da terapia eficaz para hipertensão primária, com a modificação do estilo de vida servindo apenas como um complemento, mas não como uma alternativa. O objetivo é reduzir a pressão arterial e as anormalidades metabólicas associadas o suficiente para diminuir o risco de eventos cardiovasculares e doença renal em estágio terminal sem comprometer a qualidade de vida do paciente.

Os ensaios clínicos randomizados demonstraram, além de qualquer dúvida, que a terapia com medicamento anti-hipertensivo reduz o risco cardiovascular, com benefícios que são proporcionais à redução da pressão arterial obtida (E-Fig. 67-3).[A3] No entanto, na prática, a maioria dos pacientes tratados não atinge os mesmos níveis de risco baixos de pessoas verdadeiramente normotensas, porque a pressão arterial permanece mais alta que o ideal em função dos limiares de orientações, da hesitação dos médicos em iniciar e intensificar o tratamento medicamentoso, do custo dos medicamentos e da falta de adesão, apesar do custo dos medicamentos geralmente cair assim que eles se tornam genéricos. Esse risco residual pode ser atribuído ao dano cardiovascular sustentado antes de iniciar a terapia medicamentosa.

Esquemas com múltiplos medicamentos com duas, três ou mesmo mais medicações de diferentes classes de fármacos com frequência são necessários para alcançar os objetivos de pressão arterial atualmente recomendados. As combinações medicamentosas de baixa dose exercem efeitos sinergísticos sobre a pressão arterial, minimizando efeitos colaterais dependentes da dose. Para a maioria dos pacientes com hipertensão, a terapia hipolipemiante (Cap. 206) é indicada como parte de uma estratégia global de redução de risco cardiovascular (Cap. 52).

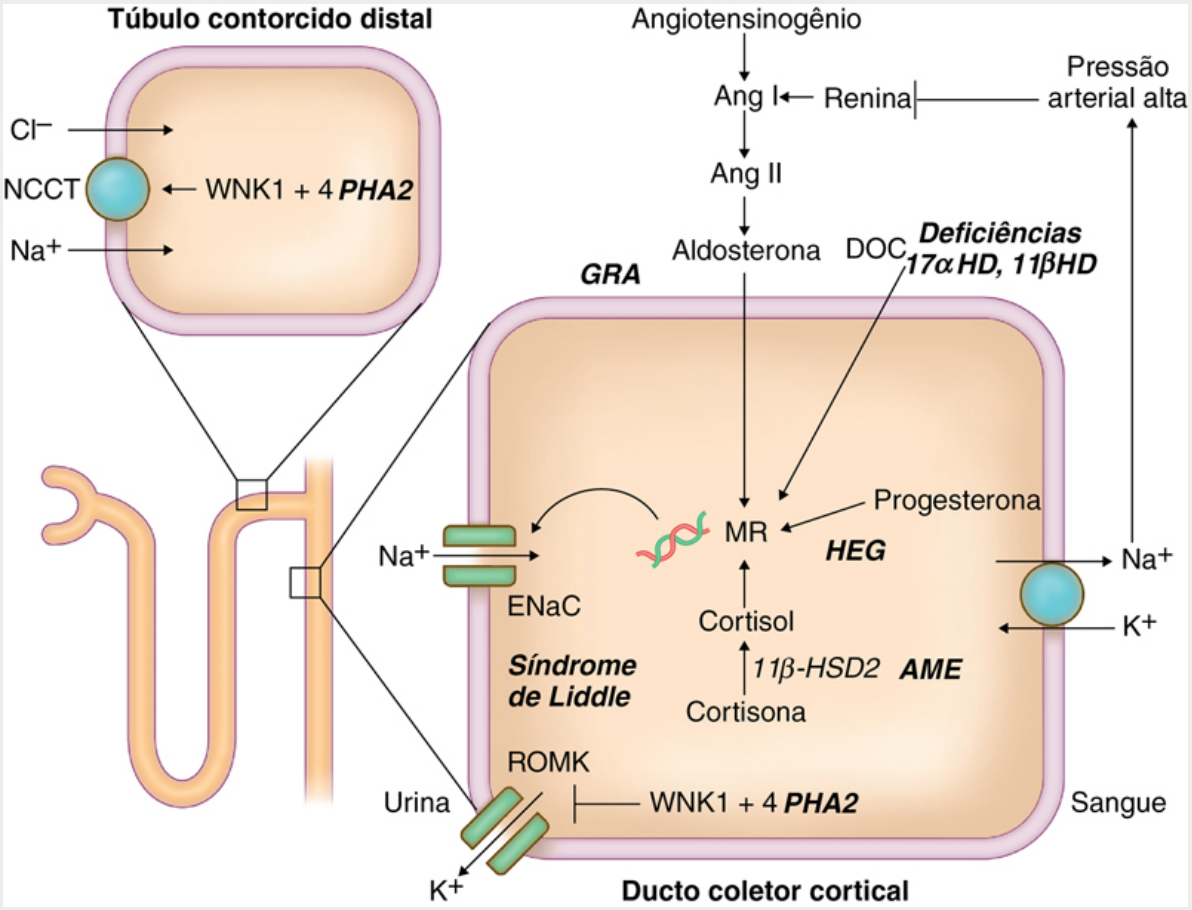

E-FIGURA 67-2 **Formas mendelianas de hipertensão que causam hipertensão mineralocorticoide induzida.**
AME = excesso mineralocorticoide aparente; Ang = angiotensina; DOC = deoxicorticosterona; ENaC = canal epitelial Na + ; GRA = aldosteronismo glicocorticoide-remediável; HEG = hipertensão exacerbada por gravidez; 17αHD e 11βHD = deficiência de 17α e 11β hidroxilase;11β-HsD2= 11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2; NCCT = Cotransportador sódio-cloreto; PA = pressão arterial; PHA2 = pseudo-hipoaldosteronismo tipo 2; RM = receptor mineralocorticoide; ROMK = Canal de K+ exterior medular retificador; WNK = Sem quinases de lisina. Ver texto para explanação. (Modificada de Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. Cell. 2001;104:545-556.)

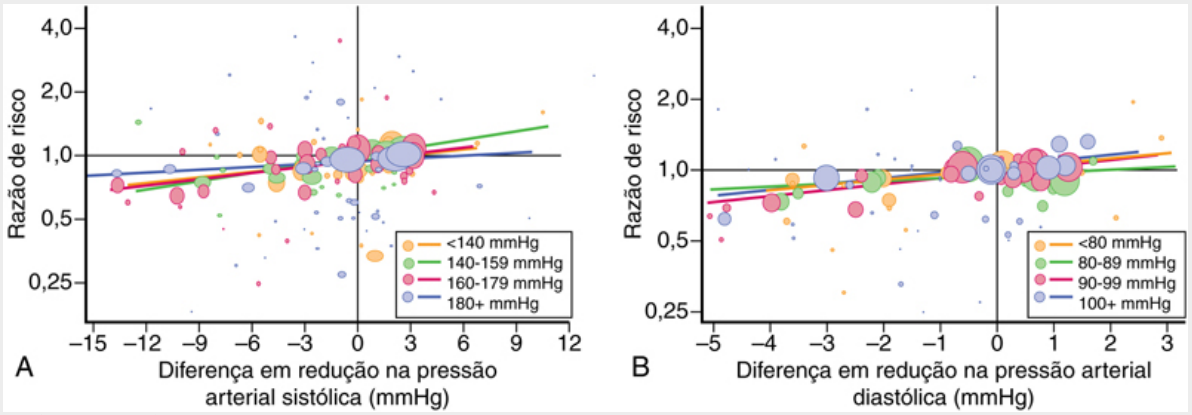

E-FIGURA 67-3 Comparação das associações entre a alteração da pressão arterial e da redução da proporção de risco no total de eventos cardiovasculares importantes de acordo com categorias de (**A**) pressão arterial sistólica (PAS) e (**B**) pressão arterial diastólica (PAD) de 201.566 participantes em 32 ensaios clínicos randomizados. A área de cada círculo é proporcional ao inverso da variância do logaritmo do *odds ratio*. A linha ajustada representa um resumo da meta-regressão para o total de eventos cardiovasculares importantes. Cada linha de regressão é para um nível diferente de pressão arterial basal. (De Czernichow s, Zanchetti A, Turnbull F, et al. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. J *Hypertens*. 2011; 29: 4-16).

Modificação do Estilo de Vida

As modificações do estilo de vida (Tabela 67-6) devem fazer parte de qualquer regime anti-hipertensivo.[A4] No entanto, as intervenções na dieta e exercício são difíceis de sustentar em longo prazo. Por exemplo, ensaios clínicos de curto prazo têm demonstrado que indivíduos com pré-hipertensão ou hipertensão estágio 1 podem diminuir a sua pressão arterial em média por 6/3 mmHg, mesmo sem restringir a ingestão de calorias ou de sódio, se aderirem a uma dieta rica em frutas, legumes frescos e produtos lácteos com baixo teor de gordura (www.nhlbi.nih.gov/files/docs/public/heart/dash_brief.pdf). A redução moderada do sódio na dieta produz redução adicional na pressão sanguínea e diminui o risco de doença cardiovascular.[8] A redução do sódio é particularmente efetiva em pacientes hipertensos negros. A maiorparte do sódio da dieta vem de alimentos processados, e os pacientes devem ser ensinados a ler os rótulos dos alimentos (6 g de NaCl = 2,4 g de sódio = 100 mmol de sódio).

Tabela 67-6

Recomendações de estilo de vida para diminuir a pressão arterial em adultos com hipertensão ou pré-hipertensão

DIETA

1. Adotar uma dieta que seja:

- *Rica* em vegetais, nozes, frutas, grãos, produtos lácteos com baixo teor de gordura, peixes, aves etc.
- *Pobre* em doces, bebidas adoçadas com açúcar e carnes vermelhas

Adaptar este padrão de dieta às necessidades calóricas, preferências pessoais/culturais dos alimentos e a condições médicas como diabetes.

2. Baixar a ingestão de sódio

ATIVIDADE FÍSICA

1. Envolver-se em três a quatro sessões de 40 minutos, por semana, de atividade física aeróbica moderada a intensa.

Adaptada de Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2960-2984.

Programas de exercício aeróbico de intensidade moderada podem diminuir a pressão arterial em 2 a 5/1 a 2 mmHg. As maiores reduções na pressão arterial são observadas imediatamente após uma sessão de exercícios aeróbicos (Cap. 16), mas as reduções menores podem persistir por várias horas.

Técnicas de relaxamento e de controle de estresse (p. ex., meditação, *biofeedback*, exercícios de respiração) podem diminuir a pressão arterial transitoriamente, mas, em geral, produzem pouco efeito sobre a pressão arterial ambulatorial (Cap. 39). No entanto, alguns indivíduos com estresse substancial em casa ou tensão ou raiva no trabalho podem beneficiar-se com a terapia do comportamento cognitivo e o uso de ansiolíticos (Cap. 397).

A pressão arterial aumenta transitoriamente de 10 a 15 mmHg após cada cigarro, logo, os fumantes de mais de 20 cigarros por dia têm, frequentemente, pressões de sangue mais altas quando estão fora do consultório do que dentro dele, onde é proibido fumar. Os tabagistas devem ser aconselhados a deixar de fumar tabaco (Cap. 32), não só porque aumenta a pressão arterial, mas também porque é um fator muito potente de risco de doença coronariana, AVC e evolução da doença renal hipertensiva.

A pressão arterial aumenta em até 10 a 15 mmHg com a primeira xícara de café da manhã, mas a resposta pressora à cafeína, muitas vezes, se atenua ao longo do dia. Assim, o consumo de cafeína não precisa ser completamente eliminado, mas pode precisar ser reduzido.

O consumo moderado de álcool (Cap. 33) (uma ou duas doses por dia) não aumenta o risco de hipertensão arterial em populações ocidentais, mas em populações japonesas a hipertensão é mais comum em homens que são consumidores moderados do que em homens que não podem beber por causa de uma mutação de perda da função no gene de desidrogenase alcoólica. Em todas as populações, beber em excesso (três ou mais doses de tamanho-padrão por dia) e, especialmente, o consumo abusivo ativam o sistema nervoso simpático no dia seguinte durante a retirada e estão associados a um aumento da incidência e gravidade da hipertensão, que é reversível se o consumo de álcool for diminuído.

Medicamentos Anti-hipertensivos

Embora cada paciente hipertenso deva adotar modificações sensatas do estilo de vida, quase todos vão necessitar de medicação para otimizar os resultados. A redução da pressão arterial com medicamentos diminui, mas não elimina, os riscos de eventos cardiovasculares, insuficiência renal e morte.

Classes de Medicamentos Anti-hipertensivos Orais

Várias classes de medicamentos anti-hipertensivos orais estão aprovadas pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA), embora todos tenham contraindicações específicas (Tabelas 67-7 e 67-8).

Tabela 67-7

Agentes hipertensivos orais selecionados

MEDICAMENTO	INTERVALO DA DOSE, TOTAL, mg/DIA (DOSES POR DIA)	DOSE INICIAL USUAL, mg/DIA (DOSES POR DIA)
DIURÉTICOS		
Diuréticos Tiazídicos e Tipo Tiazida		
Clortalidona	6,25-50 (1)	6,25 (1)
HCTZ	6,25-50 (1)	12,5 (1)
Indapamida	1,25-5 (1)	1,25 (1)
Metolazona	2,5-5 (1)	2,5 (1)
Diurético de Alça		
Bumetanida	0,5-2 (2)	1 (2)
Ácido etacrínico	25-100 (2)	25 (2)
Furosemida	20-160 (2)	20 (2)
Torsemida	2,5-20 (1-2)	5 (2)
Poupador de Potássio		
Amilorida	5-20 (1)	10 (2)
Eplerenona	25-100 (1-2)	25 (1)
Espironolactona	6,25-400 (1-2)	12,5 (1)
Triantereno	25-100 (1)	37,5 (1)
β-BLOQUEADORES		
Acebutolol	200-800 (2)	200 (2)
Atenolol	25-100 (1)	25 (1)
Betaxolol	5-20 (1)	5 (1)
Bisoprolol	2,5-20 (1)	2,5 (1)
Carteolol	2,5-10 (1)	2,5 (1)
Metoprolol	50-450 (2)	50 (2)
Metoprolol XL	50-200 (1-2)	50 (1)
Nadolol	20-320 (1)	40 (1)
Penbutolol	10-80 (1)	10 (1)
Pindolol	10-60 (2)	10 (1)
Propranolol	40-180 (2)	40 (2)
Propranolol LA	60-180 (1-2)	60 (1)
Timolol	20-60 (2)	20 (2)
β-BLOQUEADORES VASODILATADORES		
Carvedilol	6,25-50 (2)	6,25 (2)
Carvedilol CR	10-80 (1)	20 (1)
Labetalol	100-2.400 (2)	200 (2)
Nebivolol	2,5-40 (1)	5 (1)
BLOQUEADORES DO CANAL DE CÁLCIO		
Di-hidropiridinas		
Anlodipina	2,5-10 (1)	2,5 (1)
Felodipina	2,5-20 (1-2)	2,5 (2)
Isradipina CR	2,5-20 (2)	2,5 (2)
Nicardipina SR	30-120 (2)	30 (2)
Nifedipina XL	30-120 (1)	30 (1)
Nisoldipina	10-40 (1-2)	10 (2)
Não Di-hidropiridinas		
Diltiazem CD	120-540 (1-2)	180 (1)
Verapamil HS	120-480 (1)	180 (1)
INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA		
Benazepril	10-80 (1-2)	20 (1)
Captopril	25-150 (2)	25 (2)
Enalapril	2,5-40 (2)	5 (2)
Fosinopril	10-80 (1-2)	20 (2)
Lisinopril	5-80 (1-2)	40 (2)
Moexipril	7,5-30 (1)	7,5 (1)

MEDICAMENTO	INTERVALO DA DOSE, TOTAL, mg/DIA (DOSES POR DIA)	DOSE INICIAL USUAL, mg/DIA (DOSES POR DIA)
Perindopril	4-16 (1)	4 (1)
Quinapril	5-80 (1-2)	40 (2)
Ramipril	2,5-20 (1)	2,5 (1)
Trandolapril	1-8 (1)	2 (1)
BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA		
Candesartan	8-32 (1)	8 (1)
Eprosartan	400-800 (1-2)	400 (1)
Irbesartan	150-300 (1)	150 (1)
Losartan	25-100 (2)	50 (1)
Olmesartan	5-40 (1)	20 (1)
Telmisartan	20-80 (1)	40 (1)
Valsartan	80-320 (1-2)	160 (2)
INIBIDOR DIRETO DE RENINA		
Aliscireno	150-300 (1)	150 (1)
α-BLOQUEADORES		
Doxazosina	1-16 (1)	1 (1)
Prazosina	1-40 (2-3)	1 (2)
Terazosina	1-20 (1)	1 (1)
Fenoxibenzamina para feocromocitoma	20-120 (2)	20 (2)
SIMPATOLÍTICOS CENTRAIS		
Clonidina	0,3-1,2 (3)	0,3 (3)
Adesivo de clonidina	0,1-0,6 (semanalmente)	0,1 (semanalmente)
Guanabenz	2-32 (2)	2 (2)
Guanfacina	1-3 (1) (na hora de dormir)	1 (1)
Metildopa	250-1.000 (2)	250 (2)
Reserpina	0,05-0,25 (1)	0,05 (1)
VASODILATADORES DIRETOS		
Hidralazina	10-200 (2)	20 (2)
Minoxidil	2,5-100 (1)	2,5 (1)
COMBINAÇÕES EM DOSE FIXA		
Aliscireno/HCTZ	150/12,5-300/25 (1)	150/12,5 (1)
Amilorida/HCTZ	5/50 (1)	5/50 (1)
Anlodipina/benazepril	2,5-5/10-20 (1)	2,5/10 (1)
Anlodipina/olmesartan	5-10/20-40 (1)	5/20 (1)
Anlodipina/telmisartan	5/20-10/80 (1)	5/20 (1)
Anlodipina/valsartan	5/160-10/320 (1)	5/160 (1)
Atenolol/clortalidona	50-100/25 (1)	50/25 (1)
Benazepril/HCTZ	5-20/6,25-25 (1)	20/6,25 (1)
Bisoprolol/HCTZ	2,5-10/6,25 (1)	2,5/6,25 (1)
Candesartan/HCTZ	16-32/12,5-25 (1)	16/12,5 (1)
Enalapril/HCTZ	5-10/25 (1-2)	5/25 (1)
Eprosartan/HCTZ	600/12,5-25 (1)	600/12,5 (1)
Fosinopril/HCTZ	10-20/12,5 (1)	10/12,5 (1)
Irbesartan/HCTZ	150-300/12,5-25 (1)	150/12,5 (1)
Losartan/HCTZ	50-100/12,5-25 (1)	50/12,5 (1)
Olmesartan/HCTZ	20-40/12,5 (1)	20/12,5 (1)
Espironolactona/HCTZ	25/25 ($^{1/2}$-1)	25/25 (1/2)
Telmisartan/HCTZ	40-80/12,5-25 (1)	40/12,5 (1)
Trandolapril/verapamil	2-4/180-240 (1)	2/180 (1)
Triantereno/HCTZ	37,5/25 ($^{1/2}$-1)	37,5/25 (1/2)
Valsartan/HCTZ	80-160/12,5-25 (1)	160/12,5 (1)
Valsartan/Anlodipina/HCTZ	80-160/5-10/12,5-25 (1)	160/5/12,5 (1)

HCTZ = hidroclorotiazida.

Tabela 67-8

Principais contraindicações e efeitos colaterais dos medicamentos anti-hipertensivos

CLASSE DE MEDICAMENTOS	PRINCIPAIS CONTRAINDICAÇÕES	EFEITOS COLATERAIS
Diuréticos		
Tiazidas	Gota	Resistência à insulina, novo início de diabetes tipo 2
		Hipocalemia, hiponatremia
		Hipertrigliceridemia
		Hiperuricemia, precipitação de gota
		Disfunção erétil (mais do que com outras classes de medicamentos)
		Potenciar relaxantes musculares não despolarizantes
		Dermatite de fotossensibilidade
Diuréticos de alça	Coma hepático	Nefrite intersticial
		Hipocalemia
		Potenciar a succinilcolina
		Potenciar a ototoxicidade dos aminoglicosídeos
Diuréticos poupadores de potássio	Concentrações de potássio sérico >5,5 mEq/L TFG <30 mg/mL/1,73 m^2	Hipercalemia
Inibidores da ECA	Gravidez	Tosse
	Estenose bilateral de artéria renal	Hipercalemia
	Hipercalemia	Angioedema
		Leucopenia
		Toxicidade fetal
		Icterícia colestática (necrose hepática fulminante rara, se o medicamento não for descontinuado)
BCC di-hidropiridina	Como monoterapia na doença renal crônica com proteinúria	Cefaleias
		Rubor
		Edema do tornozelo
		Insuficiência cardíaca
		Hiperplasia gengival
		Refluxo esofágico
BCC não di-hidropiridinas	Bloqueio cardíaco	Bradicardia, bloqueio AV (especialmente com verapamil)
	Insuficiência cardíaca sistólica	Constipação (muitas vezes grave com verapamil)
		Agravamento da função sistólica, insuficiência cardíaca
		Edema gengival ou hipertrofia
		Aumentar os níveis sanguíneos de ciclosporina
		Refluxo esofágico
BRA, IDR	Gravidez	Hipercalemia
	Estenose bilateral de artéria renal	Angioedema (muito raro)
	Hipercalemia	Toxicidade fetal
Bloqueadores β-adrenérgicos	Bloqueio cardíaco	Novo início de diabetes tipo 2 (especialmente em combinação com uma tiazida)
	Asma	Bloqueio cardíaco, insuficiência cardíaca descompensada aguda
	Depressão	Broncospasmo
	Abuso de cocaína e metanfetamina	Depressão, pesadelos, fadiga
		Extremidades frias, claudicação (efeito β_2)
		Síndrome de Stevens-Johnson
		Agranulocitose
Bloqueador α-adrenérgico	Hipotensão ortostática	Hipotensão ortostática
	Insuficiência cardíaca sistólica	Tolerância a medicamento (na ausência de terapia diurética)
	Disfunção ventricular esquerda	Edema do tornozelo
		Insuficiência cardíaca
		Efeito de primeira dose (hipotensão aguda)
		Potenciar hipotensão com inibidores PDE-5 (p. ex., sildenafil)
Simpatolíticos centrais	Hipotensão ortostática	Depressão, boca seca, letargia
		Disfunção erétil (dose-dependente)
		Hipertensão de rebote com a retirada da clonidina
		Anemia hemolítica com teste de Coombs positivo e enzimas hepáticas elevadas com a α-metildopa
Vasodilatadores diretos	Hipotensão ortostática	Taquicardia reflexa

CLASSE DE MEDICAMENTOS	PRINCIPAIS CONTRAINDICAÇÕES	EFEITOS COLATERAIS
		Retenção de fluidos
		Hirsutismo, derrame pericárdico com minoxidil
		Lúpus com hidralazina

AINEs = medicamentos anti-inflamatórios não esteroides; AV = atrioventricular; BCC = bloqueador do canal de cálcio; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; ECA = enzima conversora de angiotensina; IDR = inibidores diretos da renina; TFG = taxa de filtração glomerular.

Medicamentos de Primeira Linha para a Hipertensão

Várias diretrizes práticas[1-4] recomendam iniciar o tratamento medicamentoso com um ou mais de três classes de medicamentos (Fig. 67-6), que têm efeitos aditivos ou sinérgicos quando utilizados em combinação: (1) os BCCs, (2) bloqueadores do sistema renina-angiotensina, quer sejam inibidores da ECA ou BRA, e (3) diuréticos tiazídicos.

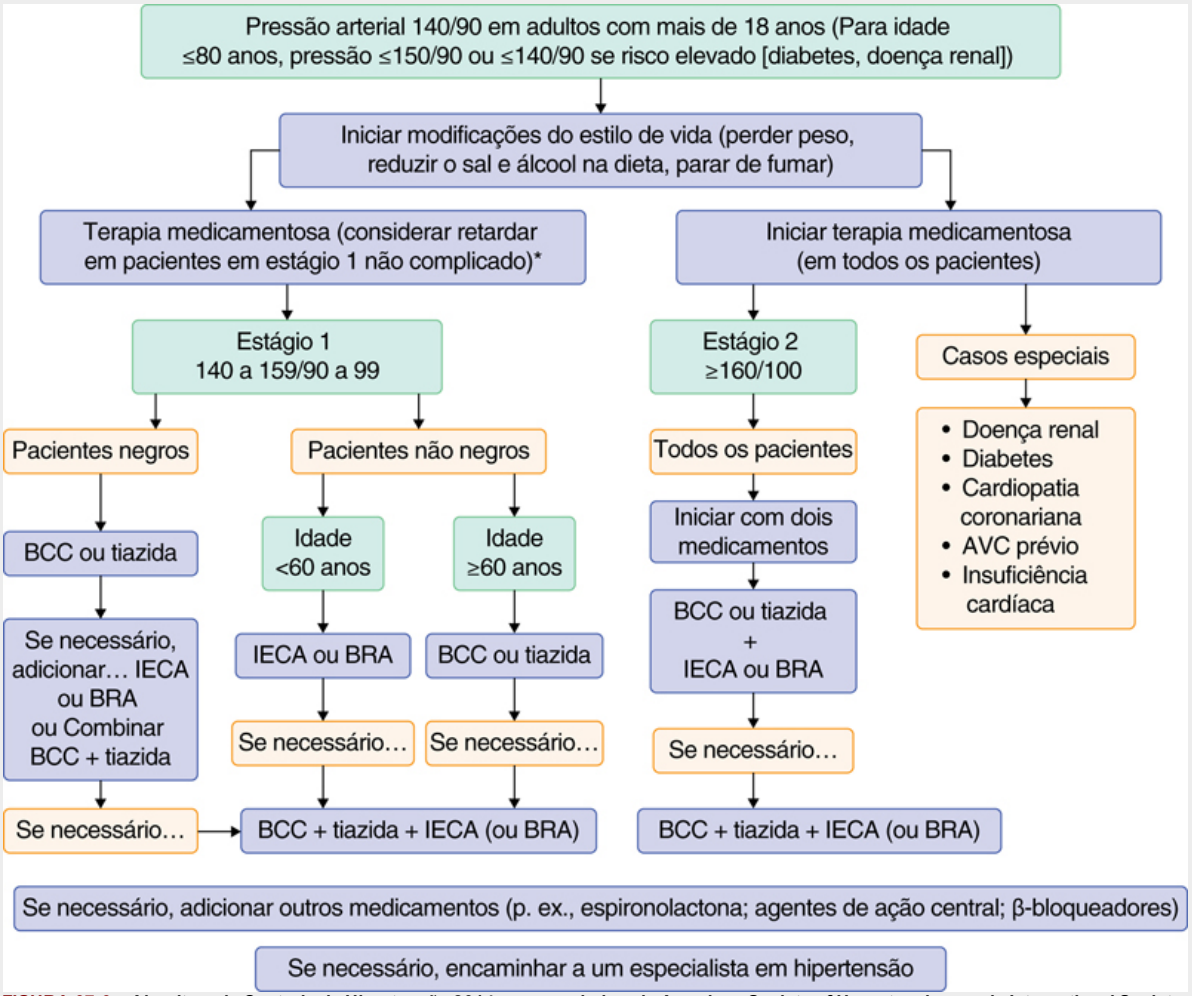

FIGURA 67-6 Algoritmo de Controle da Hipertensão 2014 recomendado pela American Society of Hypertension e pela International Society of Hypertension.
Em qualquer estágio, é inteiramente apropriado procurar a ajuda de um especialista em hipertensão, se o tratamento está difícil. *Em pacientes com hipertensão estágio 1 e sem histórico de evento cardiovascular, AVC ou renal, sem evidência de lesão de órgão e sem diabetes ou outros fatores de risco importantes, a terapia medicamentosa pode ser retardada por um teste curto de modificação do estilo de vida; no entanto, a maioria dos pacientes vai exigir medicação para atingir as metas de pressão arterial recomendadas. Para todos os restantes pacientes (incluindo aqueles em hipertensão estágio 2), a terapia medicamentosa deve ser iniciada assim que for realizado o diagnóstico de hipertensão. BCC = bloqueador do canal de cálcio; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; IECA = inibidores da enzima conversora de angiotensina; tiazida = diuréticos tiazídicos ou tipo tiazida. Os valores de pressão arterial estão em mmHg. (De Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens.* 2014;16:14-26.)

Bloqueadores dos Canais de Cálcio

Mecanismo de Ação

Os BCCs bloqueiam a abertura dos canais de Ca^{2+} ativados pela voltagem (tipo L) nos miócitos cardíacos e células do músculo liso vascular. A diminuição resultante no sinal de Ca^{2+} citosólico diminui a frequência cardíaca e a contratilidade ventricular e relaxa o músculo liso vascular. A diminuição da pressão arterial é relacionada principalmente com a vasodilatação arterial periférica, com a ordem de classificação de potência, sendo di-hidropiridinas > diltiazem >> verapamil. Em contrapartida, para efeitos negativos cronotrópicos e inotrópicos, a ordem de classificação de potência é verapamil >> diltiazem > di-hidropiridinas.

Princípios Terapêuticos

Os BCCs mais recomendados são a anlodipina seguida de diltiazem. A longa meia-vida da anlodipina permite uma dose por dia, e o seu custo é baixo desde que se tornou genérico. A anlodipina é equivalente a um diurético potente ou a lisinopril na proteção contra eventos coronários não fatais, AVC e morte, mas oferece menos proteção contra a insuficiência cardíaca.[A5] Ao contrário de diuréticos, BRAs e inibidores da ECA (IECA), uma dieta rica em sal ou terapias concomitantes com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) não comprometem a eficácia dos BCCs di-hidropiridinas. Os BCCs apresentam alguma ação diurética, porque eles dilatam a arteríola renal aferente e podem reduzir os requisitos para a terapia diurética adicional na hipertensão leve. A anlodipina e outros BCCs di-hidropiridinas são menos renoprotetores que os IECA ou BRAs em pacientes com doença renal crônica proteinúrica. Tais pacientes não devem receber anlodipina como terapia de primeira linha, mas esta pode ser usada como terapia complementar após iniciação de terapia de primeira linha apropriada, com IECA ou BRA, bem como um diurético.

O diltiazem é uma alternativa em geral bem tolerada, em pacientes que não podem tolerar anlodipina ou que beneficiariam dos seus outros efeitos. O verapamil não é recomendado, porque é um medicamento anti-hipertensivo fraco e provoca constipação.

Efeitos Colaterais

As di-hidropiridinas de curta ação não devem ser usadas para tratar hipertensão. Ao desencadear uma queda abrupta na pressão arterial com ativação simpática reflexa, esses vasodilatadores arteriais de ação rápida podem precipitar isquemia miocárdica, infarto e morte. O principal efeito colateral das di-hidropiridinas de longa ação é o edema do tornozelo dependente da dose, que é muito mais comum com 10 mg de anlodipina do que com doses mais baixas. Uma vez que esse edema vasogênico é causado por dilatação arterial seletiva, pode ser melhorado pela adição de um IECA ou BRA que produza dilatação arterial e venosa equilibrada. As di-hidropiridinas de longa ação raramente causam rubor e cefaleia. Todos os BCCs podem provocar hiperplasia gengival, um efeito colateral raro que é reversível se detectado precocemente, mas que caso contrário pode levar a vários problemas dentários. As di-hidropiridinas relaxam o músculo liso do esôfago distal e podem exacerbar a doença do refluxo gastroesofágico. O diltiazem pode prejudicar a condução cardíaca, especialmente em pacientes idosos que estão recebendo digoxina, β-bloqueadores ou agentes simpaticolíticos centrais.

Inibidores do Sistema Renina-Angiotensina: Inibidores da ECA, BRAs e Inibidores Diretos da Renina

Mecanismos de Ação

Os IECA bloqueiam a conversão do precursor inativo angiotensina I (AT1) a angiotensina 2 (AT2). Os BRAs bloqueiam a ação da AT2 no receptor de angiotensina tipo 1. O inibidor direto da renina, aliscireno, bloqueia a conversão de pró-renina em renina, bloqueando assim a ativação do sistema renina-angiotensina na sua origem. Níveis elevados de pró-renina circulante podem estimular as vias de sinalização independente do receptor AT1, que são tanto potencialmente benéficas quanto potencialmente prejudiciais.

Uso Clínico

Os IECA são mais fáceis de utilizar e têm uma curva de dose-resposta bastante plana. A monoterapia com lisinopril é equivalente à monoterapia com anlodipina ou clortalidona, exceto por produzir uma redução menor na pressão sanguínea, e assim menos proteção de AVC em pacientes hipertensos negros[A5] e em pacientes idosos com hipertensão com renina baixa. Mesmo nesses pacientes, no entanto, os IECA são bastante eficazes quando combinados com um diurético ou BCC. Os BRAs conferem o mesmo benefício que os IECA no tratamento da hipertensão, evitando a tosse provocada por estes últimos (ver mais adiante). Não existem ensaios clínicos randomizados para a monoterapia com aliscireno.

Inibidores da ECA e BRAs são terapia de primeira linha padronizada para os pacientes com doença renal crônica, especialmente se eles têm proteinúria. Os IECA e BRAs têm efeitos comparáveis na função renal, mas os BRAs produzem maior regressão da hipertrofia ventricular esquerda do que outros anti-hipertensivos.

Efeitos Colaterais

Todos os inibidores do sistema renina-angiotensina são contraindicados nas grávidas, porque eles causam agenesia renal fetal e outros defeitos de nascimento. Os IECA bloqueiam a degradação da bradicinina, que ativa as fibras sensoriais nociceptivas nos pulmões, provocando uma tosse seca, o que é mais comum em pacientes de raça negra e ainda mais comum em pacientes asiáticos. A bradicinina também pode ser a base do angioedema, menos comum, induzido por um inibidor da ECA. Se a tosse se desenvolve em um paciente que está recebendo um IECA, e que precisa de bloqueio do sistema renina-angiotensina, este deve ser substituído por um BRA.

Os IECA e os BRAs podem provocar hipercalemia no quadro de doença renal crônica ou diabetes com acidose tubular renal tipo 4 (Cap. 118). Em todos os pacientes, os níveis de potássio e creatinina séricos devem ser monitorados de perto. Em pacientes com doença renal crônica estágio 3, com proteinúria, a iniciação de terapia com um IECA ou um BRA muitas vezes causa um aumento transitório nos níveis de creatinina sérica. No entanto, esses medicamentos devem ser diminuídos na dose ou descontinuados temporariamente apenas se a elevação for superior a 30%.

Diuréticos

Mecanismo de Ação

Com o início da terapia diurética, a contração do volume sanguíneo causa a queda inicial na pressão arterial. Com a continuação da terapia, o volume sanguíneo é parcialmente restaurado, e mecanismos vasodilatadores (p. ex., abertura de canais de K^+ ATP-sensíveis) sustentam a ação anti-hipertensiva. Diuréticos de alça bloqueiam o transporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ no ramo ascendente espesso da alça de Henle, no qual uma grande parte do sódio filtrado é reabsorvida. Os diuréticos tiazídicos e o derivado da indolina, indapamida, bloqueiam o cotransportador de Na^+-Cl^- no túbulo contornado distal, no qual uma parte menor do sódio filtrado é reabsorvida.

Princípios Terapêuticos

Os diuréticos ainda estão entre os medicamentos anti-hipertensivos mais eficazes. A clortalidona, um diurético tipo tiazídico, é pelo menos tão eficaz quanto (e em algumas circunstâncias mais eficaz do que) o lisinopril ou a anlodipina na diminuição da pressão arterial e na prevenção das complicações cardiovasculares concomitantes, em todos os subgrupos de pacientes.[A5] Combinados com outras classes de medicações anti-hipertensivas, os diuréticos exercem um efeito sinérgico sobre a pressão arterial.

Apesar da popularidade de longa data da hidroclorotiazida na prática clínica, a clortalidona apresenta uma duração de ação muito mais longa e aparenta ser mais eficaz na redução da pressão arterial. Uma dose de 25 mg de clorotalidona é aproximadamente equivalente em potência a 50 mg de hidroclorotiazida.

Os diuréticos de alça são agentes redutores da pressão arterial menos eficazes e devem ser reservados para o tratamento da hipertensão no cenário de doença renal crônica avançada (estágio 3 ou superior). A clortalidona também pode ser eficaz no estágio 3 da doença renal crônica.

Efeitos Colaterais

As tiazidas e diuréticos do tipo tiazidas podem agravar a intolerância à glicose (especialmente quando utilizados em combinação com um β-bloqueador), provocar hipocalemia e hipomagnesemia, precipitar gota e elevar os lipídios séricos, especialmente os níveis de triglicerídeos. Por vezes, causam dermatite fotossensível, e são mais propensas do que quaisquer outros medicamentos anti-hipertensivos a causar disfunção erétil. Embora menos reconhecida que a hipocalemia induzida pelas tiazidas, a hiponatremia induzida pelas tiazidas (Cap. 116) é um motivo comum pelo qual alguns pacientes idosos hipertensos simplesmente não toleram até mesmo baixas doses de tiazidas. Em pacientes hipertensos com doença renal crônica, doses elevadas de diuréticos de alça podem precipitar uma descompensação renal aguda, especialmente se estes forem combinados com um IECA em alta dose ou BRA. Os medicamentos podem ser reiniciados com cuidado, em baixas doses, após a TFG ter regressado à linha de base.

Medicamentos de Acréscimo para a Hipertensão Difícil

Antagonistas dos Receptores Mineralocorticoides e Antagonistas ENaC ("Diuréticos Poupadores de Potássio")

Mecanismo de Ação

Eplerenona e espironolactona previnem que a aldosterona e outros mineralocorticoides circulantes ativem o receptor mineralocorticoide no nefrônio distal, inibindo assim a ativação a jusante do ENaC. Por comparação, triantereno e amilorida bloqueiam o ENaC de forma direta. Uma vez que menos sódio é apresentado à ATPase Na^+, K^+ no lado vascular das células do ducto coletor, menos potássio é excretado na urina do que com os diuréticos tiazídicos ou da alça.

Princípios Terapêuticos

Eplerenona (25 a 100 mg por dia) ou uma dose baixa de espironolactona (12,5 a 100 mg por dia) são amplamente recomendadas como medicamentos de acréscimo, altamente eficazes para os casos difíceis de hipertensão. A eplerenona é um antagonista muito mais específico que evita os efeitos colaterais sexuais pouco frequentes da espironolactona em baixa dose (ginecomastia dolorosa, disfunção erétil, hemorragia uterina não menstrual). A hipercalemia deve ser evitada quando se utilizam estes agentes em pacientes com doença renal.

Bloqueadores β-Adrenérgicos

β-bloqueadores vasodilatadores (labetalol, carvedilol e nebivolol) também são altamente eficazes como medicamentos de acréscimo na hipertensão difícil. Os β-bloqueadores-padrão (p. ex., metoprolol, atenolol) não o são.

Mecanismo de Ação

Com a iniciação de terapia com β-bloqueadores padronizados, a pressão arterial altera-se muito pouco no início, porque um aumento compensatório na resistência periférica compensa a queda no débito cardíaco. Com o tempo, a pressão arterial cai progressivamente à medida que a vasculatura periférica relaxa. Assim, os efeitos anti-hipertensivos do β-bloqueio envolvem diminuições no débito cardíaco (β_1-receptores), liberação de renina (β_1-receptores) e liberação de norepinefrina (β_2-receptores) O protótipo dos β-bloqueadores, propranolol, bloqueia de maneira não seletiva tanto os β_1 quanto os β_2-receptores. Outros β-bloqueadores-padrão

(metoprolol, atenolol, acebutolol e bisoprolol) são relativamente cardiosseletivos. Em doses baixas, eles exercem um efeito inibitório maior sobre os β_1-receptores do que nos β_2-receptores, mas a seletividade é perdida em doses altas. Os β-bloqueadores vasodilatadores como o labetalol ou carvedilol também bloqueiam os receptores α-adrenérgicos, ao passo que o nebivolol estimula a produção endógena de óxido nítrico.

Princípios Terapêuticos e Efeitos Colaterais

Embora padrão, os β-bloqueadores são a terapia clínica de primeira linha para a doença isquêmica do coração (Caps. 72 e 73) e insuficiência cardíaca (Cap. 59), porém já não são de primeira linha ou até mesmo agentes de segunda linha para a hipertensão não complicada. Eles predispõem ao diabetes, especialmente quando combinados com uma tiazida, e oferecem menos proteção ao acidente vascular cerebral do que outros medicamentos anti-hipertensivos; Fornecem proteção modesta contra eventos cardiovasculares, mas não reduzem a mortalidade por todas as causas. Além de ser anti-hipertensivos fracos, eles são menos eficazes do que outros agentes na redução da pressão sanguínea central aórtica, porque a bradicardia permite mais tempo para a reflexão das ondas e, portanto, aumento da pressão central.

Em contraste, os β-bloqueadores vasodilatadores são muito mais potentes que os agentes anti-hipertensivos e não afetam de forma adversa a tolerância à glicose, embora não tenham sido estudados em grandes ensaios clínicos randomizados. O labetalol é um tratamento eficaz nas urgências hipertensivas, mas é de ação muito curta para ser recomendado no controle da hipertensão crônica. Efeitos colaterais comuns como a fadiga causam elevadas taxas de descontinuação para todos os β-bloqueadores. Os β-bloqueadores também podem prejudicar a condução, precipitar broncospasmo e promover o ganho de peso.

Bloqueadores α-Adrenérgicos

Mecanismo de Ação

Ao bloquear a interação de norepinefrina em receptores α-adrenérgicos vasculares, esses medicamentos causam vasodilatação periférica, diminuindo assim a pressão arterial. Ao aumentar o fluxo sanguíneo no músculo esquelético, eles aumentam a sensibilidade à insulina. Ao dilatar o músculo liso uretral, eles melhoram os sintomas de prostatismo. Prazosina, doxazosina, terazosina e fentolamina intravenosa bloqueiam seletivamente os α_1-adrenorreceptores; a fenoxibenzamina bloqueia tanto os α_1-receptores quanto os α_2-receptores.

Princípios Terapêuticos e Efeitos Colaterais

A fenoxibenzamina continua sendo o medicamento de escolha para o tratamento perioperatório do feocromocitoma (Cap. 228); após o α-bloqueio ser alcançado, um β-bloqueador deve ser acrescentado para bloquear uma taquicardia reflexa excessiva. Os α_1-bloqueadores seletivos não são agentes de primeira linha e não devem ser usados como monoterapia porque sua propensão a causar retenção de líquido pode ocasionar taquifilaxia e desmascarar ou exacerbar insuficiência cardíaca. Entretanto, quando são prescritos como parte de um esquema combinado que inclua um diurético, eles constituem terapia de acréscimo eficaz para hipertensão difícil e são particularmente úteis em homens mais velhos com prostatismo. Embora comercializado especificamente para prostatismo e não como agente anti-hipertensivo, o α_{1A}-bloqueador seletivo tansulosina reduz a pressão arterial em alguns homens.

Simpaticolíticos Centrais

Mecanismo de Ação

O estímulo dos receptores α_2-adrenérgicos pós-sinápticos e dos receptores de imidazolina no sistema nervoso central reduz o fluxo de saída simpático central, enquanto o estímulo dos α_2-receptores pré-sinápticos provoca a inibição do retorno da liberação de norepinefrina a partir dos terminais nervosos simpáticos periféricos. Essas ações combinadas reduzem o estímulo adrenérgico para o coração e circulação periférica.

Princípios Terapêuticos e Efeitos Colaterais

Os simpaticolíticos centrais são reservados para o tratamento oral em curto prazo da urgência hipertensiva. Eles são potentes agentes anti-hipertensivos que podem ser necessários como terapia de acréscimo para hipertensão muito difícil, mas seus incômodos efeitos colaterais do sistema nervoso central reduzem a qualidade de vida. Para evitar a hipertensão de rebote entre as doses, a clonidina de curta duração deve ser administrada a cada 6 a 8 horas ou, quando possível, interrompida com uma programação de diminuição gradual. A hipertensão de rebote é um problema menor com preparações de longa ação (guanfacina, adesivo de clonidina). A α-metildopa continua sendo um medicamento útil para o controle da hipertensão na gravidez (Cap. 239), mas já não é uma terapia de primeira linha.

Vasodilatadores Diretos

Mecanismo de Ação

Minoxidil e hidralazina são potentes vasodilatadores arteriais hiperpolarizantes que trabalham abrindo os canais de K^+ sensíveis ao ATP vascular.

Princípios Terapêuticos e Efeitos Colaterais

Ao provocar a dilatação arterial seletiva e rápida, ambos os medicamentos causam ativação simpática de reflexo profundo e taquicardia. A hidralazina é útil para o tratamento da pré-eclâmpsia (Cap. 239). Uma combinação de hidralazina mais nitroglicerina é útil para o tratamento de insuficiência cardíaca, especificamente em pacientes afro-americanos, nos quais a cardiopatia hipertensiva constitui a causa mais comum de insuficiência cardíaca (Cap. 59). A hipertensão grave que acompanha a doença renal crônica avançada é a principal indicação de minoxidil, que deve ser combinado com um β-bloqueador para prevenir a taquicardia reflexa excessiva e com um diurético de alça para evitar a retenção excessiva de fluidos. A instituição de hemodiálise normalmente é o meio mais eficaz para o controle da hipertensão.

Anti-hipertensivos: Interações Medicamentosas

Pela capacidade de inibir o rim de excretar sódio, os anti-inflamatórios não esteroides podem negar a ação anti-hipertensiva de diuréticos e inibidores do sistema renina-angiotensina, mas não interferem com BCCs. O risco de aumento da pressão arterial e eventos cardiovasculares associados é baixo com o paracetamol (acetaminofeno) e baixas doses de ácido acetilsalicílico (81 mg por dia), intermediário com AINEs não seletivos para a COX-2, incluindo altas doses de ácido acetilsalicílico, e alto com AINEs seletivos para a COX-2. Mesmo um único copo de toranja (*grapefruit*) aumenta a biodisponibilidade dos BCCs di-hidropiridinas, ao inibir o sistema de citocromo P-450 3A4 (CYP34A) intestinal, que é responsável pelo metabolismo de primeira passagem de muitos medicamentos orais. Diltiazem e verapamil, que são inibidores potentes do CYP3A4, devem ser evitados em pacientes submetidos a quimioterapia anti-VEGF ou com sunitinibe ou sorafenibe, e devem ser usados com precaução em pacientes recebendo digoxina ou terapia imunossupressora quer com ciclosporina quer com tacrolimo, porque os níveis sanguíneos vão aumentando e devem ser monitorados. O carvedilol deve ser tomado após as refeições para otimizar sua absorção, ao passo que uma refeição de alto teor em gordura prejudicará a absorção de aliscireno.

Quais Metas de Pressão Arterial e Quais Medicamentos para Quais Pacientes?

Apesar da grande evidência de base para o tratamento médico da hipertensão, lacunas importantes permanecem em (1) quão longe se pode baixar a pressão arterial e (2) quais os medicamentos para quais doentes. As diretrizes atuais[1-4] recomendam metas de pressão arterial inferiores a 150/90 mmHg para pacientes "idosos", e de menos de 140/90 mmHg essencialmente para todos os outros pacientes. No entanto, alguns especialistas recomendam a meta de menos de 140/90 mmHg em pacientes com mais de 60 anos, se não forem frágeis (Cap. 25) e sejam capazes de tolerar tais tratamentos sem efeitos colaterais.[9] As novas diretrizes põem mais ênfase na terapia de combinação com qualquer duas ou todas as três classes de medicamentos de primeira linha (BCCs, bloqueadores do sistema renina-angiotensina, diuréticos tiazidas; Tabelas 67-9 e 67-10). Entretanto, as classes de medicamentos anti-hipertensivos preferidos diferem para tipos específicos de pacientes (Tabela 67-11).

Tabela 67-9

Recomendações de tratamento de pressão sanguínea moldadas por todas as nossas principais diretrizes atuais

DIRETRIZES 2011-2014	
Metas do tratamento da pressão arterial	<150/90 mmHg para os pacientes "idosos" <140/90 mmHg para os pacientes "não idosos" e pacientes com diabetes ou doença renal crônica
Tratamento de primeira linha preferencial	Três opções: bloqueador do canal de cálcio, inibidor da ECA ou BRA ou diurético tiazídico (clortalidona preferido)
Tratamento de combinação	Boa opção para hipertensão estágio 1 Inibidor da ECA + bloqueador de canal de cálcio preferido sobre um inibidor da ECA + diurético tipo tiazida

Adaptada de James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311:507-520; Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2014;32:3-15; Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281-1357; National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical guideline 127. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. 2011. www.nice.org.uk/guidance/cg127.

BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; ECA = enzima conversora da angiotensina.

Tabela 67-10

Diferenças entre diretrizes atuais de tratamento para adultos com hipertensão

DIRETRIZ	POPULAÇÃO	META DE PRESSÃO SANGUÍNEA (mmHg)	OPÇÕES DE TRATAMENTO MEDICAMENTOSO INICIAL
2014 JNC 8 Committee[1]	Geral ≥60 anos Geral <60 anos Diabetes DRC	<150/90 <140/90 <140/90 <140/90	Não negro; tiazida, IECA ou BRA, BCC Negro: tiazida, BCC Tiazida, IECA ou BRA, BCC IECA ou BRA
2014 ASH/ISH[2]	Geral ≥80 anos Geral <80 anos Diabetes DRC	<150/90 <140/90 <140/90 <140/90	Não negro/estágio 1: tiazida, IECA ou BRA, BCC Negro/estágio 1: tiazida, BCC Estágio 2: BCC ou tiazida *mais* IECA ou BRA IECA ou BRA IECA ou BRA
2013 AHA/ACC/CDC[3]	Geral	<140/90	Estágio 1: tiazida para a maioria ou IECA, BRA, BCC Estágio 2: tiazida *mais* IECA ou BRA *ou* tiazida *mais* BCC *ou* IECA ou BRA *mais* BCC
2013 ESH/ESC[4]	Geral ≥80 anos Geral 60 a 79 anos Geral ≤60 anos Diabetes DRC sem proteinúria DRC + proteinúria	<150/90 <150/90 *ou* <140/90 <140/90 <140/85 <140/90 <130/90	BB, tiazida, BCC, IECA ou BRA BRA BRA IECA ou BRA IECA ou BRA IECA ou BRA
2013 CHEP[5]	Geral ≥80 anos Geral <80 anos Diabetes DRC	<150/90 <140/90 <130/80 <140/90	Tiazidas, BB (<60 anos), IECA ou BRA (não negro) Tiazidas, BB (<60 anos), IECA ou BRA (não negro) IECA ou BRA (+ risco DCV adicional); IECA ou BRA, tiazidas, BCC (− risco DCV adicional) IECA ou BRA
2013 ADA[6]	Diabetes	<140/80	IECA ou BRA
2012 KDIGO[7]	DRC sem proteinúria DRC + proteinúria	≤140/90 ≤130/80	IECA ou BRA IECA ou BRA
2011 UK NICE[8]	Geral ≥80 anos Geral <80 anos	<150/90 <140/90	≥55 anos ou negro: BCC, tiazida <55 anos: IECA ou BRA
2011 ACCF/AHA: Hipertensivos mais velhos[9]	Geral ≥80 anos Geral <80 anos	PAS ≤140 ou 145 PAS ≤140	IECA ou BRA, BCC, Tiazida
2010 ISHIB[10]	Negro Negro + doença de órgão-alvo ou risco de DCV	<135/85 <130/80	Tiazida, BCC

BCC = bloqueador de canal de cálcio; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; DCV = doença cardiovascular; IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina.

1 James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311:507-520.

2 Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2014;32:3-15.

3 Go AS, Bauman M, Coleman King SM, et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *Hypertension.* 2014;63:1230-1238.

4 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281-1357.

5 Canadian Hypertension Education Program (CHEP) 2013 Recommendations. Retrieved August 4, 2014 from http://www.hypertension.ca/chep.

6 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2013. *Diabetes Care.* 2013;36(Suppl 1):S11-66.

7 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:337-414.

8 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical guideline 127. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. 2011. www.nice.org.uk/guidance/cg127.

9 Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation.* 2011;123:2434-2506.

10 Flack JM, Sica DA, Bakris G, et al. Management of high blood pressure in blacks: an update of the International Society on Hypertension in Blacks consensus statement. *Hypertension.* 2010;56:780-800.

Tabela 67-11

Medicamentos anti-hipertensivos orais preferidos em condições específicas

CONDIÇÃO	CLASSE(S) DE MEDICAMENTO(S)
Pré-hipertensão	BRA
Hipertensão em geral	BCC, IECA ou BRA, D
Hipertensão nos pacientes idosos	BCC, IECA ou BRA, D
Hipertensão com hipertrofia ventricular esquerda	BRA, D, BCC
Hipertensão em pacientes com diabetes melito	BCC, IECA ou BRA, D
Hipertensão em pacientes com nefropatia diabética	BRA, D
Hipertensão em doença renal crônica não diabética	IECA ou BRA, BB, D
Redução da PA para prevenção secundária de eventos coronarianos	IECA, BCC, BB, D
Redução da PA para a prevenção secundária de AVC	IECA + D, BCC
Controle da PA para pacientes com insuficiência cardíaca	D, BB, IECA ou BRA, antagonista da aldosterona
Hipertensão gestacional (estágio 2, sem pré-eclampsia)	Labetalol, nifedipina, metildopa
Aneurisma aórtico torácico	BB, IECA ou BRA, D
Fibrilação atrial (controle da frequência ventricular)	BB, BCC não di-hidropiridinas

Adaptada de Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-1357.

BB = β-bloqueador; BCC = bloqueador dos canais de cálcio; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; D = diurético (tipo tiazida, como a clortalidona, é preferido); IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina.

Pacientes Hipertensos em Geral

As recomendações atuais são baseadas em ensaios clínicos de hipertensão, nos quais o grupo de tratamento ativo atingiu uma pressão arterial sistólica média inferior a 140 mmHg, mas nunca inferior a 130 mmHg. Em comparação, alguns dados indicam benefícios de redução de pressão arterial para menos de 140/90 mmHg para os pacientes mais velhos, bem como para os mais jovens (E-Fig. 67-3), e análises de metarregressão sugerem, mas não provam, que a redução adicional da pressão arterial irá fornecer proteção cardiovascular adicional, mesmo quando a pressão de base é 140/90 mmHg ou inferior.

Em ensaios clínicos randomizados, diferenças na redução da pressão arterial sistólica em vez da classe de medicamentos explicam os benefícios do tratamento com três ressalvas. Primeiramente, os β-bloqueadores fornecem menos proteção contra AVC, e os BCCs fornecem mais proteção contra AVC do que qualquer outro medicamento. Em segundo lugar, a combinação de um IECA e um BCC pode ser uma excelente opção inicial, porque previne mais eventos cardiovasculares do que a combinação de um β-bloqueador com diurético tiazida ou um inibidor da ECA com diurético tiazida (E-Fig. 67-4).[A6] Os BCCs também são mais bem tolerados que os diuréticos e evitam seus efeitos colaterais metabólicos. Em terceiro, o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina com um IECA e um BRA não apresenta vantagens sobre a monoterapia com qualquer medicamento, mas resulta em muito mais hipotensão sintomática e mais disfunção renal (E-Fig. 67-5).[A7]

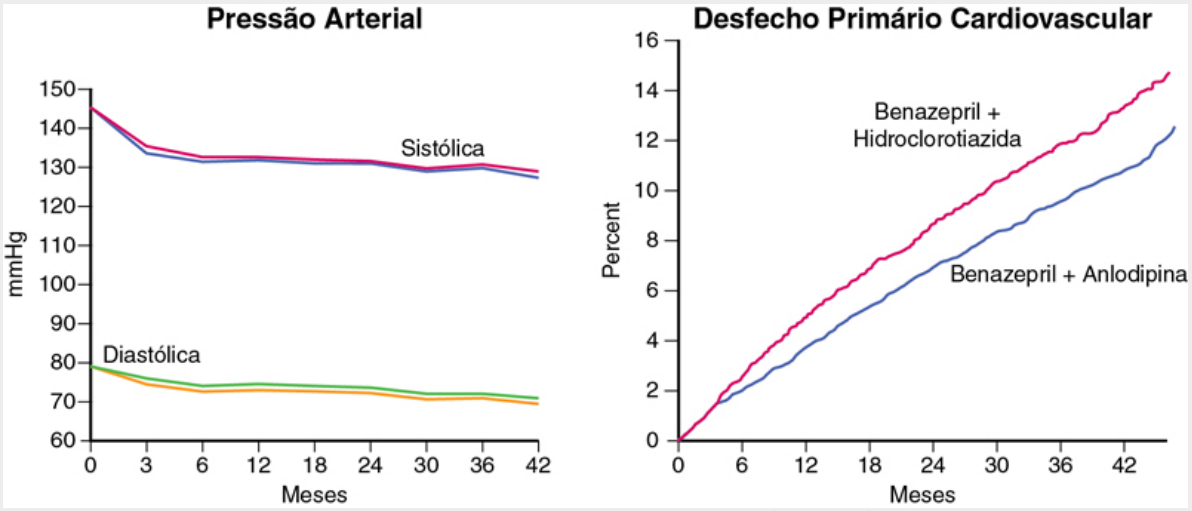

E-FIGURA 67-4 **Ensaio sobre os principais resultados dos Eventos Cardiovasculares Evitáveis através da Combinação de Terapias em Pacientes que Vivem com Hipertensão Sistólica (*ACCOMPLISH, do inglês*, Avoiding Cardiovascular Events through CombinationTherapy in Patients Living with Systolic Hypertension).**

Níveis de pressão arterial sistólicos e diastólicos alcançados e análise de Kaplan-Meier correspondente do desfecho primário (morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, hospitalização por angina, reanimação após parada cardíaca súbita e revascularização coronariana) são demonstrados para pacientes aleatoriamente tratados com benazepril mais amlodipina ou benazepril mais hidroclorotiazida. (De Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417-2428.)

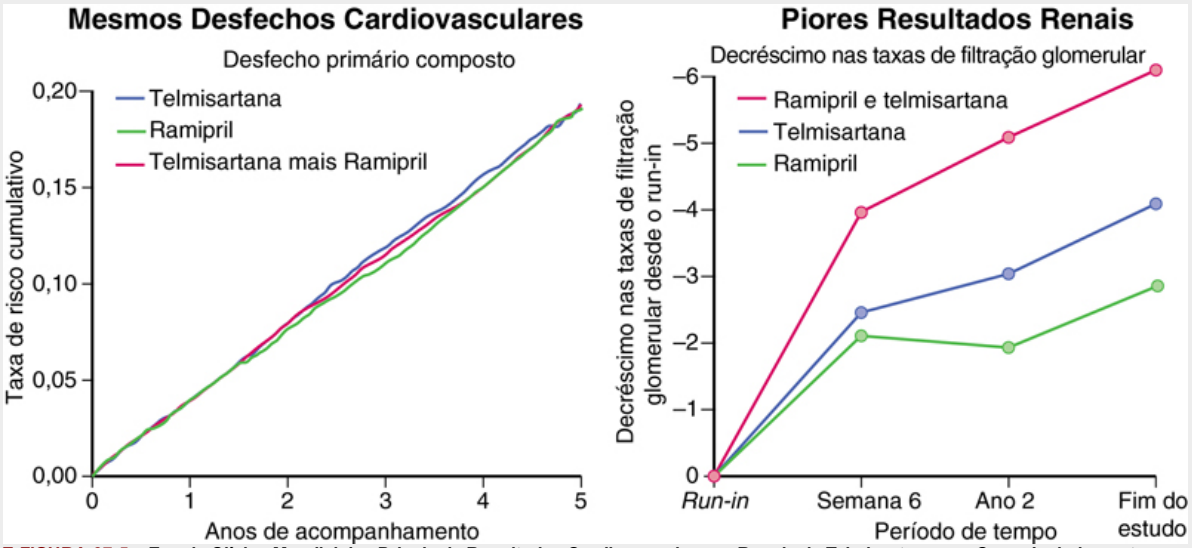

E-FIGURA 67-5 **Ensaio Clínico Mundial dos Principais Resultados Cardiovasculares e Renais da Telmisartana, em Curso Isoladamente e em Combinação com Ramipril (ONTARGET, do inglês, Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial).** *Gráfico esquerdo*, A taxa de risco cumulativo para o desfecho primário composto de eventos cardiovasculares (morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou hospitalização por insuficiência cardíaca) foi indistinguível para os pacientes aleatoriamente submetidos à telmisartana (T) e ramipril em monoterapia (R), ou ao tratamento combinado com telmisartana e ramipril (R + T). (De Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008; 358:1547-1559). *Gráfico direito*, A queda da taxa de filtração glomerular estimada (TFG) foi melhor com o ramipril isoladamente, intermediária com a telmisartana isoladamente, e pior quando telmisartana e ramipril foram combinados. (De Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008;372:547-553.)

Hipertensão Sistólica em Pacientes Idosos

A maior parte dos pacientes são agora mais velhos que 65 anos, e a maioria apresenta hipertensão sistólica isolada. Ensaios clínicos controlados por placebo fornecem prova inequívoca de que qualquer regime diminuidor de pressão sanguínea reduz eventos coronarianos, AVC, eventos de insuficiência cardíaca e morte em pacientes idosos hipertensos, mesmo nos pacientes com mais de 80 anos.[1] Apesar de os medicamentos anti-hipertensivos serem muito eficazes na prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes mais velhos, a intensidade da redução da pressão arterial deve ser pesada contra os riscos acrescidos para hipotensão, que pode precipitar quedas e eventos cardíacos isquêmicos. A pressão arterial sistólica média mais baixa alcançada nesses ensaios clínicos, em pacientes idosos, foi de 145 mmHg. Assim, a evidência suporta uma meta de tratamento da pressão arterial sistólica de consultório inferior a 150 mmHg. Atualmente, permanece incerto se existem benefícios adicionais em reduzir a pressão arterial sistólica de consultório, em pacientes idosos saudáveis ativos, abaixo de 140 mmHg.

O monitoramento ambulatorial é essencial para a detecção de hipotensão pós-prandial e hipotensão ortostática, que são comuns em pacientes idosos hipertensos (Fig. 67-7). Embora o controle da hipotensão pós-prandial seja desafiador, estratégias úteis incluem pequenas refeições com poucos carboidratos, refeições com cafeína e liberar a ingestão de sal. Se essas estratégias não medicamentosas provarem ser insuficientes, pode ser adicionada fluticasona (0,1 a 0,2 mg/dia); isso muitas vezes agrava a hipertensão em supino, que pode ser controlada com a elevação da cabeceira da cama (com blocos de concreto de cerca de 15 centímetros produzindo uma inclinação de cabeça superior a 30 graus) e uma baixa dose de BRA de curta ação (p. ex., losartan 25 a 50 mg) ao deitar.[10]

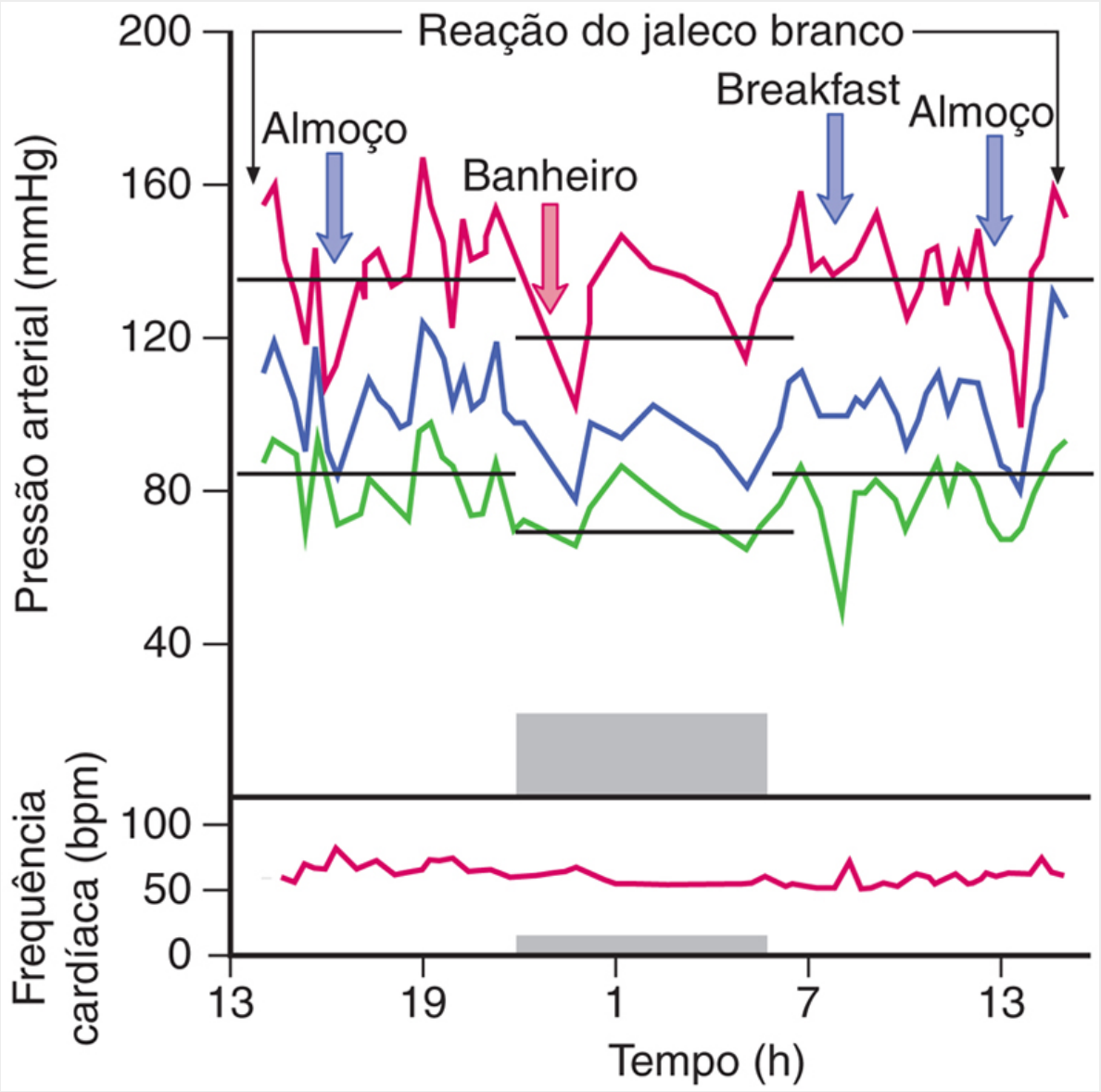

FIGURA 67-7 Traçado de monitoramento da pressão arterial durante 24 horas de um paciente com hipotensão pós-prandial e ortostática. Esta mulher débil de 70 anos foi encaminhada para avaliação da hipertensão lábil e tonturas. *Setas azuis* mostram episódios repetidos de hipotensão pós-prandial. A *seta vermelha* mostra um episódio de hipotensão ortostática quando a paciente foi ao banheiro 90 minutos depois de ir dormir. As reações de jaleco branco são observadas quando a paciente vem à clínica, tanto para colocar o monitor e, em seguida, quanto para que ele seja removido. (Fornecido por Ronald G. Victor, MD, Hypertension Center, Cedars-Sinai Heart Institute, Los Angeles, California.)

Embora a maioria dos pacientes idosos venha a exigir terapia combinada com dois ou três medicamentos para controlar a sua hipertensão, é importante titular os medicamentos mais lentamente nestes pacientes, e procurar muitas vezes hipotensão ortostática e reações adversas a medicamentos, tais como hiponatremia induzida por tiazídicos. A não adesão e potenciais interações medicamento-medicamento são preocupações-chave. A terapia deve ser simplificada e individualizada, com base mais na saúde global ou fragilidade do paciente do que na idade cronológica. Por exemplo, uma pressão arterial sentada, medida em casa, de 155 mmHg pode ser um alvo terapêutico apropriado para pacientes débeis de 70 anos, com acentuada hipotensão ortostática e pós-prandial, ao passo que uma pressão arterial sentada, medida em casa, de 130 mmHg pode ser um alvo terapêutico apropriado para um paciente vigoroso saudável de 85 anos, cuja principal preocupação é evitar AVC debilitante.

Hipertensão e Hipertrofia Ventricular Esquerda

Mais de um terço dos pacientes hipertensos apresenta hipertrofia ventricular esquerda eletrocardiográfica no momento do diagnóstico, um achado que os põe em risco acrescido para complicações hipertensivas, incluindo insuficiência cardíaca, AVC e fibrilação atrial. Metanálises demonstram, consistentemente, a superioridade dos BRAs para a regressão da hipertrofia ventricular esquerda.[A8] Em pacientes com hipertensão estágio 2 e hipertrofia ventricular esquerda no seu ECG, um regime baseado em BRA é mais eficaz que um regime baseado em β-bloqueador, para a redução de eventos cardiovasculares, em especial o AVC.

Hipertensão em Pacientes com Nefropatia Diabética ou Doença Renal Crônica não Diabética

A nefropatia diabética (Cap. 124) é acompanhada de proteinúria, perda de autorregulação renal, hipertensão, progressão para doença renal terminal e elevada incidência de eventos cardiovasculares. O diabetes tipo 2 com nefropatia é uma indicação para um BRA, uma vez que a adição de um BRA, mas não anlodipina, à terapia anti-hipertensiva de base atrasa a progressão da nefropatia em pacientes com diabetes tipo 2.[A9] Evidência sugere uma meta de pressão arterial em casa de menos de 140/90 mmHg para pacientes com nefropatia diabética tipo 2, e mesmo uma meta inferior a 130/80 mmHg em pacientes com proteinúria significativa (proporção albumina-para-creatinina urinária superior a 30 mg/g) (correspondendo a >30 mg de excreção urinária de albumina em 24 horas).[A9]

Metas semelhantes são recomendadas para pacientes com doença renal crônica não diabética proteinúrica, nos quais o ramipril parece ser mais renoprotetor que a anlodipina ou o metoprolol. O aliscireno não deve ser adicionado à terapia de base com IECA ou BRA, porque tal bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina produz hipercalemia e hipotensão, sem produzir benefício cardiovascular adicional.

Redução da Pressão Arterial em Pacientes com Eventos Coronários Prévios ou Acidentes Vasculares Cerebrais

Evidência de ensaios clínicos randomizados é insuficiente para determinar uma meta ótima de tratamento de pressão arterial para a prevenção secundária de eventos coronários em pacientes com doença coronária preexistente. Recomendações atuais incluem meta de pressão arterial de consultório inferior a 140/90 mmHg, usando dois ou mais medicamentos se esta meta de consultório não for alcançada. Os β-bloqueadores e BCCs são os medicamentos preferidos, porque são tanto anti-hipertensivos quanto antianginosos. O excesso de tratamento da pressão arterial diastólica pode, teoricamente, prejudicar a perfusão coronária, agravar a isquemia miocárdica e provocar eventos coronários em pacientes com doença coronariana subjacente, mas dados prospectivos não definiram ainda um limite inferior crítico de tratamento da pressão arterial diastólica. Não obstante, é provavelmente prudente não tratar a pressão arterial diastólica abaixo dos 60 mmHg.

Sobreviventes de AVC estão em alto risco de AVC recorrente, além de incapacidade e morte. Redução na pressão arterial sistólica inferior a 130 mmHg, com terapia de combinação com tiazida e inibidor da ECA, pode reduzir esses riscos.[11]

Hipertensão em Populações Minoritárias

Os americano-mexicanos têm o menor índice de controle da hipertensão de todas as raças/grupos étnicos dos EUA, mas também têm o maior risco para o diabetes. Assim, os regimes anti-hipertensivos devem ser adaptados a fim de evitar a provocação de mais casos novos de diabetes (p. ex., evitando altas doses de clortalidona). Em afro-americanos, a hipertensão não só é mais prevalente do que na população geral, como também começa em uma idade mais jovem, é menos bem controlada e causa disfunção desproporcional e prematura, e morte.[5] Os afro-americanos normalmente têm níveis mais baixos de renina plasmática e menos resposta à monoterapia com um IECA ou BRA do que pacientes hipertensos brancos. Os participantes afro-americanos têm um maior risco de acidente vascular cerebral fatal quando tomam um IECA do que quando tomam um diurético sozinho, mas as diferenças raciais/étnicas desaparecem quando doses altas de IECA ou BRA são usadas em combinação com um diurético ou BCC. Os IECA ou BRAs podem ajudar a alcançar um controle excelente da hipertensão em pacientes afro-americanos, quando usados como parte de um regime multifármacos apropriado.

Hipertensão Associada a Anticoncepcionais Orais e Reposição Estrogênica

Os anticoncepcionais orais, particularmente as preparações estrogênicas atuais de baixa dose, causam um pequeno aumento na pressão arterial na maioria das mulheres, mas raramente promovem um grande aumento para dentro da faixa hipertensiva. O mecanismo é desconhecido, mas as mulheres com mais de 35 anos e aquelas que fumam ou têm sobrepeso parecem estar sob risco aumentado. Caso se desenvolva hipertensão, a terapia anticoncepcional deve ser descontinuada em favor de outros métodos de anticoncepção. A reposição estrogênica oral após a menopausa parece ocasionar um pequeno aumento na pressão arterial, enquanto o estrogênio transdérmico (que contorna o metabolismo hepático de primeira passagem) parece causar uma pequena redução da pressão arterial.

Hipertensão na Gravidez

Hipertensão, a complicação não obstétrica mais comum da gravidez, está presente em cerca de 10% de todas as gestações (Cap. 239). Cerca de um terço é causado por hipertensão crônica e dois terços por hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia, a última definida como um aumento na pressão arterial para 160/110 mmHg ou mais após a 20ª semana de gestação, acompanhada por proteinúria e edema patológico. A pré-eclâmpsia, às vezes, também é acompanhada por convulsões (eclâmpsia) e pela síndrome multissistêmica HELLP (Cap. 239) — de hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetas baixas. Pré-eclâmpsia é a causa mais comum de mortalidade materna e perinatal.

As diretrizes atuais recomendam ácido acetilsalicílico em baixa dose, começando no primeiro trimestre, para reduzir o risco de pré-eclâmpsia recorrente em mulheres com história de pré-eclâmpsia.[12] Mulheres com hipertensão gestacional ou hipertensão crônica devem ser monitoradas duas vezes por semana com medições de pressão arterial e avaliação semanal das contagens de plaquetas, enzimas hepáticas e proteinúria.

Medicamentos anti-hipertensivos da hipertensão materna leve não melhoram o resultado perinatal, e podem estar associados a retardo no crescimento fetal. Logo, os medicamentos não são recomendados para hipertensão estágio 1 não complicada, mas antes reservados para a hipertensão estágio 2 (pressão arterial >160/110 mmHg). Para mulheres grávidas com hipertensão estágio 2, mas sem pré-eclâmpsia grave/eclampsia, a terapia medicamentosa oral deve ser iniciada com qualquer um dos três medicamentos preferenciais: labetalol (400 a 2.400 mg por dia), nifedipina XL (30 a 120 mg por dia) ou metildopa (500 a 3.000 mg por dia). A terapia de combinação é raramente necessária, e as reduções excessivas na pressão arterial devem ser evitadas. Todos os bloqueadores do sistema renina-angiotensina devem ser descontinuados. A cura definitiva da pré-eclâmpsia é a terminação da gravidez.

O labetalol intravenoso (0,5 a 2 mg/minuto até uma dose cumulativa de 300 mg) substituiu a hidralazina como o medicamento de escolha para tratar pré-eclâmpsia grave/eclâmpsia. O sulfato de magnésio intravenoso não é um agente anti-hipertensivo confiável, mas é efetivo em tratar ou prevenir convulsões (eclâmpsia). É recomendado o parto logo após a estabilização materna, independentemente da idade gestacional, para mulheres com pré-eclâmpsia sobreposta e qualquer um dos seguintes: hipotensão grave não controlada, eclâmpsia, edema pulmonar, placenta abrupta, coagulação intravascular disseminada ou sofrimento fetal. A nitroglicerina intravenosa (10 a 100 μg/minuto) é o tratamento de escolha quando o edema pulmonar acompanha a pré-eclâmpsia.

Para mulheres com pré-eclâmpsia ou mesmo hipertensão gestacional, a pressão arterial deve ser monitorada de perto no hospital durante 72 horas após o parto e, novamente em ambulatório, 7 a 10 dias após o parto. Todos os medicamentos anti-hipertensivos são secretados no leite materno humano, mas apenas o propranolol e a nifedipina são secretados em concentrações elevadas o suficiente, devendo ser evitados em mães que estão amamentando. Mulheres cuja pré-eclâmpsia causou parto pré-termo apresentam um risco aumentado em quase 10 vezes para doenças cardiovasculares mais tarde na vida, e são candidatas a modificação agressiva dos fatores de risco.

Hipertensão Resistente a Medicamentos

Um em cada cinco pacientes hipertensos tem *hipertensão resistente*, definida como a pressão arterial elevada não controlada com três medicamentos anti-hipertensivos, incluindo um diurético, ou controlada com quatro ou mais medicamentos.[13] Mais da metade de tais pacientes têm *pseudorresistência* devido a técnicas de medição da pressão arterial impróprias, reações do jaleco branco, não adesão à medicação, ingestão de substâncias pressoras (p. ex., AINEs, excesso de álcool, fármacos psiquiátricos) ou um regime de pressão sanguínea insuficiente (Tabela 67-12). As questões corrigíveis comuns são o rebote da clonidina (especialmente com dosagem conforme a necessidade), terapia diurética inadequada, uso inadequado de um diurético de alça em um paciente com função renal normal, administração frequente de um diurético de alça de curta duração (p. ex., furosemida uma vez ao dia) e baixas doses de diuréticos tiazídicos em um paciente com doença renal crônica.

Tabela 67-12

Causas de hipertensão pseudorresistente e verdadeiramente resistente

HIPERTENSÃO PSEUDORRESISTENTE	HIPERTENSÃO VERDADEIRAMENTE RESISTENTE
Regime médico inadequado	Doença renal crônica
Substâncias pressoras (p. ex., medicamentos anti-inflamatórios não esteroides [AINEs], inibidores de calcineurina como ciclosporina ou tacrolimo ou simpaticomiméticos como a cocaína ou metanfetamina)	Aldosteronismo primário
Reação do jaleco branco, medição de pressão arterial imprópria	Outra hipertensão secundária (p. ex., feocromocitoma, síndrome de Cushing, estenose da artéria renal aterosclerótica, estenose da artéria renal fibromuscular, arterite de Takayasu, coarctação da aorta, hipertireoidismo, hipotireoidismo, hiperparatireoidismo)
Não adesão aos medicamentos	Hipertensão primária difícil

Os pacientes verdadeiramente resistentes aos medicamentos estão em maior risco, por causa da hipertensão e lesões de órgãos-alvo graves. Os pacientes devem ser triados para hipertensão secundária, especialmente doença renal crônica, apneia obstrutiva do sono (Cap. 100), aldosteronismo primário (Cap. 227) e feocromocitoma (Cap. 228). Na ausência de uma causa identificável para a hipertensão, um antagonista do receptor de mineralocorticoides ou um β-bloqueador vasodilatador podem servir como uma terapia de acréscimo altamente efetiva. A baixa dose de eplerenona ou espironolactona pode ser extraordinariamente eficaz para hipertensão resistente, mesmo quando a aldosterona sérica está dentro do intervalo normal.

Apesar das doses máximas toleradas de cinco ou mais medicamentos anti-hipertensivos diferentes, alguns pacientes ainda apresentam hipertensão não controlada. Infelizmente, nem a desnervação renal por cateter[A10],[14] nem um marca-passo barorreceptor carotídeo implantável demonstraram ser benéficos de modo confiável em tais pacientes.

Hipertensão Grave Aguda

Vinte e cinco por cento de todos os pacientes de pronto-socorro apresentam-se com uma pressão arterial elevada (Cap. 8). As *emergências hipertensivas* são elevações agudas, com frequência graves, da pressão arterial, acompanhadas por disfunção rapidamente progressiva de órgãos-alvo, como isquemia ou infarto do miocárdio ou cerebral, edema pulmonar ou insuficiência renal. As pressões arteriais normalmente são de 220/130 mmHg ou superiores, mas podem ser muito mais baixas em mulheres que têm pré-eclâmpsia na ausência de hipertensão preexistente. O quadro clínico completamente manifesto de uma emergência hipertensiva é um paciente criticamente doente que se apresenta com uma pressão arterial acima de 220/130 mm Hg, cefaleias, confusão, visão turva, náusea e vômito, convulsões, edema pulmonar, oligúria e retinopatia hipertensiva grau 3 ou 4 (Fig. 67-8). As *emergências hipertensivas* requerem redução imediata da pressão arterial com medicamentos intravenosos (Tabela 67-13)e monitoramento da pressão intra-arterial em uma unidade de terapia intensiva (UTI). Em contraste, as *urgências hipertensivas* denotam hipertensão grave não controlada, por vezes com sintomas vagos (como dor de cabeça, mal-estar, ansiedade), mas sem provas objetivas de lesão aguda de órgão-

alvo. Na ausência de lesão aguda de órgão-alvo, um paciente com pressão arterial de 220/130 mmHg ou superior deve ser tratado com medicação oral de curta duração. A *hipertensão grave*, definida como pressão arterial entre 180/110 e 219/129 mmHg sem sintomas ou lesão aguda de órgão-alvo, quase sempre ocorre em pacientes que têm hipertensão crônica, e em quem ficou sem ou parou de tomar sua medicação anti-hipertensiva. A medicação oral de longa ação pode, simplesmente, ser reiniciada. Pacientes com urgência hipertensiva ou hipertensão grave necessitam de seguimento ambulatorial dentro de 24 a 72 horas, quer com um médico dos cuidados primários, quer um especialista em hipertensão.

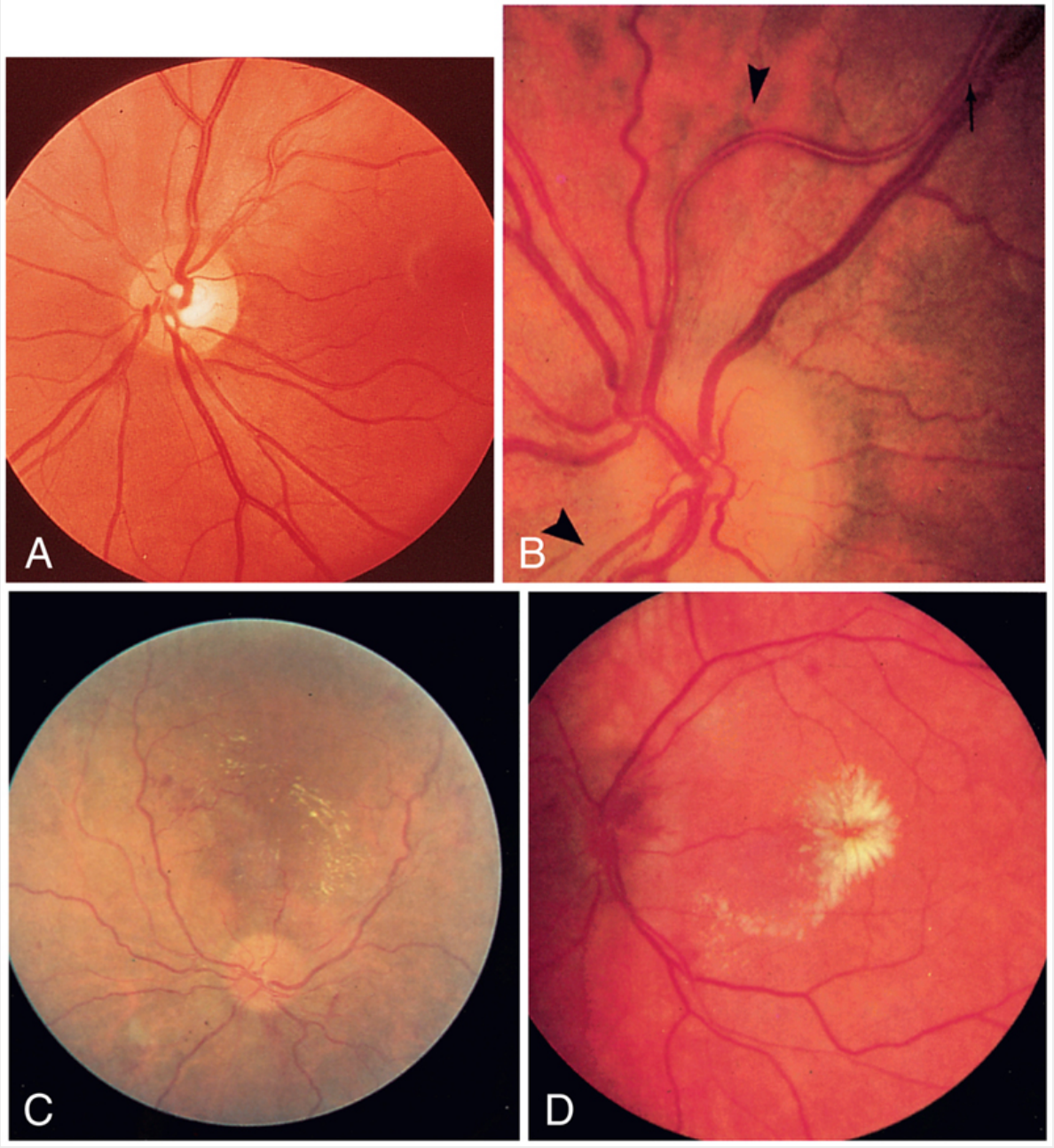

FIGURA 67-8 **A retinopatia hipertensiva é tradicionalmente dividida em quatro graus.**
A, O grau 1 mostra alterações iniciais e menores em um paciente jovem. A tortuosidade aumentada de um vaso da retina e a reflexividade maior (fiação de prata) de uma artéria da retina são vistas à 1 hora nesta visualização. Caso contrário, o fundo é completamente normal. **B**, O grau 2 também mostra aumento da tortuosidade e fiação de prata (*pontas das setas*). Além disso, há um "beliscamento" das vênulas nos cruzamentos arteriovenosos. **C**, O grau 3 mostra as mesmas alterações de grau 2 mais as hemorragias retinianas em forma de chama e exsudados macios de "algodão e lã". **D**, No grau 4, há inchaço do disco óptico (papiledema) e edema da retina, e os exsudados duros podem fazer a coleta em torno da fóvea, produzindo uma "estrela macular" típica. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine.* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Tabela 67-13

Tratamento recomendado das emergências hipertensivas pelo órgão final envolvido

TIPO DE EMERGÊNCIA	LINHA DO TEMPO, PA-ALVO	TERAPIA DE PRIMEIRA LINHA	TERAPIA ALTERNATIVA
Crise hipertensiva com retinopatia, microangiopatia ou insuficiência renal aguda	Várias horas, PAM −20% a −25%	Labetalol	Nitroprussiato Nicardipina Urapidil
Encefalopatia hipertensiva	Imediato, PAM −20% a −25%	Labetalol	Nicardipina Nitroprussiato
Dissecção aórtica aguda	Imediato, PA sistólica <110 mmHg	Nitroprussiato mais metoprolol	Labetalol
Edema pulmonar agudo	Imediato, PAM 60 a 100 mmHg	Nitroprussiato com diurético de alça	Nitroglicerina Urapidil com diurética de alça
Síndrome coronariana aguda	Imediato, PAM 60 a 100 mmHg	Nitroglicerina	Labetalol
AVC isquêmico agudo e PA >220/120 mmHg	1 h, PAM −15%	Labetalol	Nicardipina Nitroprussiato
Hemorragia cerebral e PA sistólica >180 mm Hg ou PAM >130 mmHg	1 h, PA sistólica <180 mmHg e PAM <130 mmHg	Labetalol	Nicardipina Nitroprussiato
AVC isquêmico agudo com indicação para terapia trombolítica e PA >185/110 mmHg	1 h, PAM < – 15%	Labetalol	Nicardipina Nitroprussiato
Intoxicação por cocaína/XTC	Várias horas, PA sistólica <140 mmHg	Fentolamina (após benzodiazepinas)	Nitroprussiato
Crises do feocromocitoma	Imediato	Fentolamina	Nitroprussiato Urapidil
Hipertensão perioperatória durante ou após RM	Imediato	Nicardipina	Urapidil Nitroglicerina
Durante ou após craniotomia	Imediato	Nicardipina	Labetalol
Pré-eclâmpsia grave/eclâmpsia	Imediato, PA <160/105 mmHg	Labetalol (mais $MgSO_4$ e medicamento anti-hipertensivo oral, tal como nifedipina com ou sem metildopa)	Cetanserina Nicardipina

Adaptada de van den Born BJ, Beutler JJ, Gaillard CA, et al. Dutch guideline for the management of hypertensive crisis: 2010 revision. *Neth J Med*. 2011;69:248-255.

CRM = revascularização do miocárdio; $MgSO_4$ = sulfato de magnésio; PA = pressão arterial; PAM = pressão arterial média; XTC = *ecstasy*.

As emergências cardíacas hipertensivas mais comuns incluem a dissecção aórtica aguda (Cap. 78), hipertensão após cirurgia cardíaca (Cap. 74), infarto agudo do miocárdio (Cap. 73) e angina instável (Cap. 72). Outras emergências hipertensivas incluem crise simpatomimética induzida por cocaína, eclâmpsia (Cap. 239), traumatismo cranioencefálico (Cap. 399), queimaduras corporais graves (Cap. 111), sangramento pós-operatório de linhas de sutura vascular e epistaxe que não pode ser controlada com tamponamento nasal anterior e posterior. Emergências neurológicas — AVC isquêmico agudo, AVC hemorrágico, hemorragia subaracnoide e encefalopatia hipertensiva — podem ser difíceis de distinguir umas das outras (Caps. 406 a 408). A encefalopatia hipertensiva (Cap. 408) é caracterizada por retinopatia hipertensiva grave (hemorragias e exsudados retinianos, com ou sem papiledema) e uma leucoencefalopatia posterior (afetando principalmente a substância branca das regiões parieto-occipitais) vista no exame de RM ou TC. Um *deficit* neurológico focal novo sugere um AVC em evolução, o que demanda uma conduta muito mais conservadora com relação à pressão arterial elevada (Cap. 407).

Na maioria das demais emergências hipertensivas, o objetivo da terapia parenteral é obter uma redução controlada e gradual da pressão arterial. Uma boa regra prática é reduzir a pressão arterial inicialmente elevada em 10% na primeira hora e em 15% adicionais durante as 3 a 12 horas seguintes para uma pressão arterial não inferior a 160/110 mmHg. A pressão arterial pode ser reduzida ainda mais nas 48 horas seguintes. As principais exceções a esta regra são dissecção aórtica (Cap. 78) e sangramento pós-operatório de linhas de sutura vascular, duas situações que exigem normalização muito mais rápida da pressão arterial. Na maioria dos outros casos, a correção desnecessariamente rápida da pressão arterial elevada para valores completamente normais põe o paciente em alto risco de piora de isquemia cerebral, cardíaca e renal. Na hipertensão crônica, a autorregulação cerebral é reajustada para mais alto do que pressões arteriais normais. Este ajuste compensador evita hiperperfusão tecidual (pressão intracraniana aumentada) a pressões arteriais muito altas, mas também predispõe à hipoperfusão tecidual (isquemia cerebral) quando uma pressão arterial elevada é reduzida muito rapidamente (Cap. 407). Nos pacientes com coronariopatia, a redução excessivamente rápida ou exagerada da pressão arterial diastólica na UTI pode precipitar uma isquemia ou infarto agudo do miocárdio.

Medicamentos Intravenosos para Emergências Hipertensivas

As opções de primeira linha para emergências hipertensivas (Tabela 67-14) são o labetalol intravenoso (um α e β-bloqueador combinado), nitroprussiato, nicardipina (um BCC di-hidropiridina) ou urapidil (um novo simpaticolítico central que atua sobre as vias serotoninérgicas centrais e também bloqueando seletivamente os receptores α_1-adrenérgicos periféricos). Em pacientes com autorregulação cerebral comprometida (ver adiante), o labetalol causa uma queda adversa menor no fluxo sanguíneo cerebral do que o nitroprussiato, mas apresenta meia-vida mais longa, levando assim a episódios mais adversos de hipotensão sistêmica.[15] A nicardipina intravenosa parece produzir uma redução mais previsível e consistente na pressão arterial do que o labetalol, com um perfil de segurança semelhante; no entanto, médicos e farmacêuticos hospitalares estão menos familiarizados com a nicardipina.[16]

Tabela 67-14

Medicamentos intravenosos para emergências hipertensivas

MEDICAMENTO	INÍCIO DA AÇÃO	MEIA-VIDA	DOSE	CONTRAINDICAÇÕES E EFEITOS COLATERAIS
Labetalol	5 a 10 min	3 a 6 h	0,25 a 0,5 mg/kg; 2 a 4 mg/min até a meta da PA ser alcançada, posteriormente 5 a 20 mg/h	Bloqueio AV de segundo ou terceiro grau; insuficiência cardíaca sistólica, DPOC (relativa); bradicardia
Nicardipina	5 a 15 min	30 a 40 min	5 a 15 mg/h como infusão contínua, dose de início 5 mg/h, aumentar a cada 15 a 30 min com 2,5 mg até a meta da PA, posteriormente diminuir para 3 mg/h	Falência hepática
Nitroprussiato	Imediato	1 a 2 min	0,3 a 10 μg/kg/min, aumento por 0,5 μg/kg/min a cada 5 min, até a meta da PA	Falência hepática/renal (relativa), toxicidade a cianeto
Nitroglicerina	1 a 5 min	3 a 5 min	5 a 200 μg/min, aumento de 5 μg/min a cada 5 min	
Urapidil	3 a 5 min	4 a 6 h	12,5 a 25 mg como injeção em *bolus*; 5 a 40 mg/h como infusão contínua	
Esmolol	1 a 2 min	10 a 30 min	0,5 a 1,0 mg/kg como *bolus*; 50 a 300 μg/kg/min como infusão contínua	Bloqueio AV de segundo ou terceiro grau, insuficiência cardíaca sistólica, DPOC (relativa); bradicardia
Fentolamina	1 a 2 min	3 a 5 min	1 a 5 mg, repetir após 5 a 15 min até a meta da PA ser alcançada; 0,5 a 1 mg/h como infusão contínua	Taquiarritmia, angina *pectoris*

Adaptada de van den Born BJ, Beutler JJ, Gaillard CA, et al. Dutch guideline for the management of hypertensive crisis: 2010 revision. *Neth J Med*. 2011;69:248-255.

AV = atrioventricular; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; PA = pressão arterial.

Após a pressão arterial ter sido mantida sob controle agudo, o labetalol e os BCCs di-hidropiridinas orais são agentes particularmente úteis no desmame dos pacientes da terapia parenteral, para que possam ser transferidos da UTI. Algumas doses de furosemida intravenosa são, com frequência, necessárias para superar a resistência aos medicamentos devido à expansão secundária do volume, resultante da terapia vasodilatadora parenteral.

A hipertensão secundária deve ser suspeitada em pacientes admitidos na UTI com crise hipertensiva. Os valores normais de catecolaminas em urina de 24 horas ou valores normais de normetanefrina e metanefrina plasmáticas, colhidas quando a pressão arterial está mais elevada (primeiras 24 horas na UTI), excluem efetivamente feocromocitoma (Cap. 228). Estenose bilateral da artéria renal (Cap. 125) e outras causas secundárias devem ser excluídas após o paciente ter sido transferido para fora da UTI, mas antes da alta hospitalar.

Medicamentos Orais para as Urgências Hipertensivas

O labetalol é efetivo para uma dose de 200 a 300 mg, que pode ser repetida em duas a três horas e, em seguida, prescrito em dose administrada duas vezes por dia. Se um β-bloqueador estiver contraindicado, a clonidina é eficaz em uma dose inicial de 0,1 a 0,2 mg, seguida de doses horárias adicionais de 0,1 mg. O captopril, um inibidor de curta ação da ECA, diminui a pressão arterial em 15 a 30 minutos após a administração oral. Uma dose-teste de 6,25 mg deve ser utilizada para evitar uma queda excessiva na pressão arterial em pacientes hipovolêmicos; em seguida, a dose oral total é de 25 mg, a qual pode ser repetida em 1 a 2 horas e prescrita como 25 a 75 mg duas vezes por dia.

Elevação Incidental da Pressão Arterial no Pronto-socorro

Pressões arteriais acima de 160/110 mmHg são um achado incidental comum em pacientes que se apresentam em um pronto-socorro e outros contextos de intervenção aguda para tratamento urgente clínico ou cirúrgico de sintomas que não são relacionados com a pressão arterial (p. ex., dor musculoesquelética, lesão ortopédica). A pressão arterial elevada é mais frequentemente a primeira indicação de hipertensão crônica do que uma reação simples de estresse fisiológico, de modo que é uma oportunidade importante para iniciar encaminhamento à atenção primária para avaliação formal de possível hipertensão crônica. Está indicado monitoramento domiciliar e ambulatorial da pressão arterial, para determinar se a pressão arterial do paciente se normaliza completamente após a doença aguda ter sido curada.

Prognóstico

O prognóstico do paciente com hipertensão está relacionado tanto com a gravidade da elevação da pressão arterial quanto com a presença de fatores de risco adicionais. O subtratamento da hipertensão e a subutilização da terapia de combinação medicamentosa, ambos os quais são comuns em clínicas de ambulatório muito cheias,[17] pioram os resultados, ao passo que protocolos de controle com comprimidos de combinação de dose fixa/uma vez ao dia, acompanhamento pró-ativo e acesso a verificações da pressão arterial melhorar as taxas de controle de hipertensão para valores tão altos quanto 80% (Tabela 67-15). Em muitos estados, os farmacêuticos podem trabalhar com os pacientes e podem implementar um protocolo de intensificação de medicação predefinido, sob um acordo de colaboração prática com supervisão médica. As taxas de continuação em longo prazo são melhores para os BRAs, intermedárias para os IECA e BCCs, e piores para os diuréticos e β-bloqueadores.[18] Pacientes com hipertensão resistente a medicamentos devem ser encaminhados a um especialista em hipertensão (www.ash-us.org/HTN-Specialist.aspx).

Tabela 67-15

Estratégias para otimizar a hipertensão

SISTEMA DE SAÚDE

- Protocolo de intensificação de medicação padronizado
- Abordagem baseada em equipe, envolvendo farmacêuticos clínicos
- Pagar a prestadores pelo desempenho

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

- Terapia de combinação em dose baixa
- Classes de medicamentos mais bem tolerados
- Combinações de comprimidos de dose fixa
- Medicamentos de longa ação, uma vez ao dia
- Genéricos de baixo custo

ENVOLVIMENTO DO PACIENTE

- Metas partilhadas
- Reconciliação/educação da medicação
- Monitoramento da pressão arterial fora do consultório
- Suporte social de familiares e colegas

Referência de Grau A

A1. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2014;370:13–22.

A2. Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2009;361:1953–1962.

A3. Sundstrom J, Arima H, Woodward M, et al. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2014;384:591–598.

A4. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2960–2984.

A5. Officers ALLHAT, Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981–2997.

A6. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417–2428.

A7. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372:547–553.

A8. Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension*. 2009;54:1084–1091.

A9. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:337–414.

A10. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393–1401.

Referências Gerais

1. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507–520.
2. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2014;32:3–15.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281–1357.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical guideline 127. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. www.nice.org.uk/guidance/cg127; 2011. Accessed February 18, 2015.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Racial/ethnic disparities in the awareness, treatment, and control of hypertension: United States, 2003-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62:351–355.
6. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, et al. Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population. *Hypertension*. 2012;59:564–571.
7. Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, et al. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2010;56:525–532.
8. Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. Lower levels of sodium intake and reduced cardiovascular risk. *Circulation*. 2014;129:981–989.
9. Wright Jr JT, Fine LJ, Lackland DT, et al. Evidence supporting a systolic blood pressure goal of less than 150 mm Hg in patients aged 60 years or older: the minority view. *Ann Intern Med*. 2014;160:499–503.
10. Arnold AC, Okamoto LE, Gamboa A, et al. Angiotensin II, independent of plasma renin activity, contributes to the hypertension of autonomic failure. *Hypertension*. 2013;61:701–706.
11. Davis SM, Donnan GA. Clinical practice. Secondary prevention after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2012;366:1914–1922.
12. Hypertension in pregnancy.. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122:1122–1131.
13. Vongpatanasin W. Resistant hypertension: a review of diagnosis and management. *JAMA*. 2014;311:2216–2224.
14. Mahfoud F, Luscher TF, Andersson B, et al. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J*. 2013;34:2149–2157.
15. Immink RV, van den Born BJ, van Montfrans GA, et al. Cerebral hemodynamics during treatment with sodium nitroprusside versus labetalol in malignant hypertension. *Hypertension*. 2008;52:236–240.
16. Peacock 4th WF, Hilleman DE, Levy PD, et al. A systematic review of nicardipine vs labetalol for the management of hypertensive crises. *Am J Emerg Med*. 2012;30:981–993.
17. Khanna RR, Victor RG, Bibbins-Domingo K, et al. Missed opportunities for treatment of uncontrolled hypertension at physician office visits in the United States, 2005 through 2009. *Arch Intern Med*. 2012;172:1344–1345.
18. Jaffe MG, Lee GA, Young JD, et al. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA*. 2013;310:699–705.

No Brasil

Dados do estudo longitudinal ELSA-Brasil revelaram uma prevalência de 35,8% para a hipertensão arterial, sendo que 80,2% estavam cientes do diagnóstico e somente 53,3% tinham controle da pressão arterial. Diferentemente dos Estados Unidos, no Brasil, a principal causa de morte é a doença cerebrovascular. Embora esta relação esteja se invertendo para homens com doença isquêmica em primeiro lugar, entre as mulheres prevalecem as doenças cerebrovasculares. Este fato revela a importância da hipertensão arterial sistêmica, que é um fator de risco com maior influência sobre a doença cerebrovascular do que sobre a doença coronariana. Tanto para os homens como para as mulheres as taxas de mortalidade relacionadas com a doença cerebrovascular no Brasil são mais elevadas do que em outros países da América Latina. Em 2007, a taxa de mortalidade para doença cerebrovascular no Brasil foi de 31,4% contra 30% para doença isquêmica do coração.

A análise dos dados brasileiros revela uma associação inversa entre mortalidade e renda familiar. Um levantamento do Instituto Nacional de Câncer em diversas capitais brasileiras mostrou taxas de prevalência de hipertensão arterial de 18% a 29%. Este levantamento também revelou que a prevalência entre os indivíduos com escolaridade mais baixa (20%-42%) era maior do que nos indivíduos com escolaridade superior (14%-25%). Um outro estudo realizado na região metropolitana de Belo Horizonte revelou que a proporção de indivíduos adultos que avaliaram a pressão arterial nos últimos dois anos foi maior entre as mulheres (93,6 contra 89%) e foi aumentando com a idade, passando de 85,1% entre 20-29 anos a 97,7% depois dos 60 anos.

Alguns levantamentos em municípios e grupos populacionais selecionados parecem indicar um aumento da prevalência da síndrome metabólica na população brasileira. Esses dados preliminares estão de acordo com as informações sobre o aumento da prevalência da obesidade no Brasil. Tais resultados são ainda mais preocupantes se analisados em conjunto com o aumento da prevalência de obesidade entre as crianças e adolescentes brasileiros. Este panorama indica a necessidade de aperfeiçoamento e busca mais ativa pelo diagnóstico de hipertensão arterial para o pronto estabelecimento de estratégias terapêuticas, visando reduzir a chance de uma epidemia de complicações associadas à doença cardiovascular no futuro próximo.

Bibliografia

Chor D, et al. Prevalence, awareness, treatment and influence of socioeconomic variables on control of high blood pressure: Results of the ELSA-Brasil Study. *PLoS One*. 2015;10:e0127382.

Instituto Nacional do Câncer *Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis*. Brasília: Ministério da Saúde; 2003.

Lotufo PA, et al. Stroke in Brazil: a neglected disease. *São Paulo Medical Journal*. 2005;123:3–4.

VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2010;95(supl. 1):1–51.

Hipertensão pulmonar

Vallerie Mclaughlin

Definição

A vasculatura pulmonar normal é um sistema de baixa pressão, com menos de um décimo da resistência do fluxo observado na vasculatura sistêmica. A hipertensão pulmonar se refere ao estado hemodinâmico em que a pressão na artéria pulmonar está elevada acima de uma média de 25 mmHg. Um tipo específico de hipertensão pulmonar, a hipertensão arterial pulmonar, também requer que a pressão de enchimento do coração esquerdo (pressão capilar pulmonar, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo ou a pressão do átrio esquerdo) esteja em 15 mmHg ou menos e que a resistência vascular pulmonar calculada seja superior a três unidades Wood (unidade Wood = [pressão de artéria pulmonar menos pressão capilar pulmonar em cunha média] dividida pelo débito cardíaco).[1] A síndrome de hipertensão arterial pulmonar (Tabela 68-1)[2] ocorre quando o fluxo de sangue através da circulação pulmonar é restrito, o que leva a aumentos patológicos na resistência vascular pulmonar e, finalmente, à falência ventricular direita. A hipertensão pulmonar também pode ser uma consequência de muitas outras doenças crônicas, incluindo insuficiência cardíaca esquerda (Cap. 58), uma variedade de doenças pulmonares parenquimatosas e doença tromboembólica (Cap. 98).

Tabela 68-1

Classificação clínica atualizada da hipertensão pulmonar

GRUPO 1
Hipertensão arterial pulmonar
Hipertensão arterial pulmonar idiopática
Hipertensão arterial pulmonar hereditária
PMOR2
ALK1, endoglina, SMAD9, CAV1, KCNK3
Desconhecido
Hipertensão pulmonar induzida por medicamento e toxina
Associada a
Doenças do tecido conjuntivo
Infecção por HIV
Hipertensão portal
Doenças cardíacas congênitas
Esquistossomose
Doença veno-oclusiva pulmonar ou hemangiomatose capilar pulmonar
Hipertensão pulmonar persistente do neonato
GRUPO 2
Hipertensão pulmonar em função da doença cardíaca esquerda
Disfunção sistólica
Disfunção diastólica
Doença valvar
Obstrução congênita ou adquirida da via de entrada ou saída do coração esquerdo
GRUPO 3
Hipertensão pulmonar em função das doenças pulmonares e/ou hipoxia
Doença pulmonar obstrutiva crônica
Doença pulmonar intersticial
Outras doenças pulmonares com padrão misto restritivo e obstrutivo
Doença respiratória do sono
Distúrbios de hipoventilação alveolar
Exposição crônica à altitude elevada
Anormalidades de desenvolvimento
Hérnia diafragmática congênita
Displasia broncopulmonar
GRUPO 4
Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica
GRUPO 5
Hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais incertos
Distúrbios hematológicos: doenças mieloproliferativas, esplenectomia
Distúrbios sistêmicos: sarcoidose, histiocitose pulmonar da célula de Langerhans, linfangioleiomiomatose, neurofibromatose, vasculite
Distúrbios metabólicos: doença de armazenamento de glicogênio, doença de Gaucher, distúrbios da tireoide
Outros: hipertensão arterial pulmonar segmentar, obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica

De Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:D34-D41.

ALK1 = quinase semelhante à ativina tipo 1; HIV = vírus da imunodeficiência humana; PMOR2 = receptor de proteína morfogenética óssea tipo 2.

Epidemiologia

A pressão arterial pulmonar normal é 20/10 (média 15) mmHg em repouso ao nível do mar, subindo para 30/13 (média 20) mmHg com exercícios leves. As pressões aumentam com a altitude, e a uma altitude de cerca de 4.500 metros as pressões arteriais pulmonares normais em repouso são cerca de 38/14 (média 20) mmHg. A pressão arterial sistólica pulmonar eleva-se gradualmente com a idade, e cada aumento de 10 mmHg está associado a um risco 2,7 vezes maior de mortalidade.

A hipertensão arterial pulmonar idiopática, anteriormente chamada de hipertensão pulmonar primária, é o protótipo do grupo 1 da hipertensão arterial pulmonar. Essa doença afeta mais as mulheres do que homens, em uma proporção de 2:1. Pode apresentar-se em qualquer idade, com uma média de início aos 37 anos. A prevalência da hipertensão arterial pulmonar fica entre 15 e 26 por milhão de pessoas. A hipertensão arterial pulmonar hereditária ocorre em um contexto familiar, mais frequentemente (70%) devido a uma mutação no receptor de proteína morfogenética óssea tipo 2. (Ver Biopatologia.)

A hipertensão arterial pulmonar induzida por toxinas ou medicamentos tem sido mais claramente ligada a anorexígenos, incluindo aminorex, fenfluramina e dexfenfluramina. Embora esses agentes não sejam mais usados, os estudos observacionais relacionam as anfetaminas, metanfetaminas e L-triptofano com o desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar.

Um dos tipos mais comuns de hipertensão arterial pulmonar do grupo 1 ocorre na definição de doenças do tecido conjuntivo. Por exemplo, a prevalência da hipertensão arterial pulmonar em pacientes com escleroderma (Cap. 267) está no intervalo de 7% a 12%. É menos comum no lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266), artrite reumatoide (Cap.264) e outras vasculites sistêmicas (Cap. 270). Hipertensão arterial pulmonar é uma rara mas bem estabelecida complicação de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Cap. 391), e sua prevalência de 0,5% em tais pacientes não mudou com o uso generalizado da terapia antirretroviral altamente ativa. Os estudos sobre parâmetros hemodinâmicos prospectivos mostram que de 2% a 6% dos pacientes com hipertensão portal (Cap. 153) desenvolvem hipertensão arterial pulmonar, embora a razão para a associação ainda não esteja clara.

Uma proporção significativa de pacientes com *shunts* sistêmico-pulmonares não tratados, comumente em função da doença cardíaca congênita (Cap. 69), desenvolve hipertensão arterial pulmonar. A exposição persistente da vasculatura pulmonar a aumentos do fluxo e da pressão sanguínea leva a uma resistência vascular pulmonar elevada. Em alguns casos, a síndrome de Eisenmenger (Cap. 69), com uma inversão do fluxo através do defeito, resulta em *shunt* da direita para a esquerda. A doença veno-oclusiva pulmonar (Cap. 98) e a hemangiomatose capilar pulmonar são doenças raras que afetam diretamente a vasculatura pulmonar. A apresentação de cada uma é muitas vezes semelhante à da hipertensão arterial pulmonar, mas o prognóstico é particularmente ruim.

A hipertensão pulmonar devido a doenças do coração esquerdo, provavelmente, representa a causa mais frequente de hipertensão pulmonar observada na prática (pacientes do grupo 2). Doenças do ventrículo esquerdo (Cap. 58) ou a doença valvar (Cap. 75) podem aumentar a pressão atrial esquerda, que depois é transmitida retrogradamente para a vasculatura pulmonar. Muitas vezes, o gradiente transpulmonar e a resistência vascular pulmonar são normais. Em tais casos, a otimização do tratamento da doença do coração esquerdo resulta na redução das pressões de enchimento do coração esquerdo e, consequentemente, em uma redução das pressões das artérias pulmonares. Em algumas ocasiões, os pacientes com doença do coração esquerdo têm uma elevação da pressão da artéria pulmonar maior que o esperado para a pressão de enchimento do coração esquerdo, com um gradiente transpulmonar de mais de 12 mmHg e uma resistência vascular pulmonar de mais de três unidades Wood. Essa diferença pode ser decorrente do aumento do tônus da artéria pulmonar ou remodelação vascular arterial pulmonar, na presença do aumento persistente da pressão de enchimento do coração esquerdo.

Os pacientes do grupo 3 têm hipertensão pulmonar em função das doenças pulmonares ou de hipoxia. Qualquer distúrbio que resulta em hipoxemia (p. ex., doença pulmonar obstrutiva crônica [Cap. 88], doença intersticial pulmonar [Cap. 92], distúrbios respiratórios do sono [Cap. 100]) pode resultar em hipertensão pulmonar, embora a elevação da pressão tenda a ser modesta, com uma pressão arterial pulmonar média de 25 a 35 mmHg. Estudos ecocardiográficos sugerem que até 80% dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e fibrose pulmonar idiopática têm pressões elevadas da artéria pulmonar. Em pacientes que têm doença pulmonar parenquimatosa mais avançada e são submetidos à avaliação para cirurgia redutora de volume ou transplante de pulmão, descreve-se hipertensão pulmonar em 40% a 50% deles no momento do cateterismo cardíaco direito. Na maioria das vezes, as elevações da pressão arterial pulmonar são modestas, mas uma pequena proporção dos pacientes apresenta elevações mais significativas.

Os pacientes do grupo 4 têm hipertensão pulmonar crônica tromboembólica (Cap. 98); esse grupo deve ser diferenciado dos outros, porque o tratamento é bastante diferente. Aproximadamente 4% dos pacientes que sofreram embolia pulmonar aguda progridem para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. Aproximadamente metade das pessoas que é diagnosticada com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica não tem um histórico conhecido de uma embolia pulmonar aguda. A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica ocorre igualmente em ambos os sexos. Todas as faixas etárias podem ser afetadas, com uma média de idade de 63 anos.

Biopatologia

A fisiopatologia da hipertensão arterial pulmonar é complexa e incompletamente elucidada (E-Fig. 68-1). O fenótipo da hipertensão arterial pulmonar é caracterizado por disfunção endotelial, diminuição da relação entre apoptose e proliferação das células musculares lisas da artéria pulmonar, e uma adventícia espessada e com disfunção, em que as metaloproteases adventícias são excessivamente ativadas. A evolução da doença vascular pulmonar frequentemente se origina com a interação de um estado de predisposição e um ou mais estímulos como gatilho, como uma desordem multicausal.

Na hipertensão arterial pulmonar do grupo 1, os pacientes têm uma vasculopatia difusa que afeta predominantemente as pequenas arteríolas pulmonares. É caracterizada por uma variedade de anormalidades arteriais, incluindo a hiperplasia da camada íntima, hipertrofia da camada média, proliferação da camada adventícia, trombose *in situ*, diversos graus de inflamação e lesões plexiformes. Um paciente individual pode manifestar todas ou algumas dessas lesões, e a distribuição das lesões pode ser difusa ou focal.

O defeito genético mais bem caracterizado em hipertensão arterial pulmonar hereditária é o do receptor da proteína morfogenética óssea tipo 2, um membro da família do fator transformador de crescimento-β (TGF-β). Mutações da quinase similar a receptor de ativina tipo 1, ou endoglina, também foram identificadas, geralmente em famílias com telangiectasia hemorrágica hereditária coexistente. Menos comumente, mutações na quinase similar a receptor de ativina tipo 1, ou endoglina, foram identificadas em pacientes com hipertensão arterial pulmonar, predominantemente com telangiectasia hemorrágica hereditária coexistente (Cap. 173). Mutações em outros genes (p. ex., BMPR1B, caveolina-1 e SMAD9), todos os quais estão envolvidos na via de sinalização do TGF-β, são consideravelmente menos comuns. Uma nova canalopatia de KCNK3, que foi identificada em casos de hipertensão arterial pulmonar familiar e idiopática, é o primeiro indício de que a doença pode envolver fatores aparentemente independentes da via de sinalização do TGF-β.

O desequilíbrio na produção ou metabolismo de mediadores vasoativos na vasculatura pulmonar inclui uma redução da prostaciclina e do óxido nítrico, que tem propriedades vasodilatadoras e antiproliferativas, e um aumento de tromboxano e endotelina, que são vasoconstritores, bem como agentes mitógenos. A redução do óxido nítrico sintase na hipertensão arterial pulmonar diminui o óxido nítrico e, subsequentemente, a produção de monofosfato cíclico de guanosina. A endotelina-1 é um potente vasoconstritor e mitógeno de músculo liso, que pode contribuir para o desenvolvimento da hipertensão arterial pulmonar. A prostaciclina-sintase está reduzida na hipertensão arterial pulmonar, resultando em uma produção inadequada de prostaciclina, que é um vasodilatador com potentes efeitos antiproliferativos. Outras aberrações incluem aquelas dos canais de potássio dependentes da voltagem e as vias de serotonina. Distúrbios das vias inflamatórias e coagulação também têm sido descritos.

As alterações crônicas na vasculatura pulmonar também ocorrem como resultado de outros tipos de hipertensão pulmonar. A elevação crônica das pressões de enchimento do coração esquerdo causa transmissão retrógrada da pressão para o sistema venoso pulmonar e desencadeia a vasoconstrição no leito arterial pulmonar. Histologicamente, as veias espessam-se de forma anormal, e uma neoíntima é formada. Como fatores secundários, ocorrem a hipertrofia da média e o espessamento da neoíntima no lado arterial da circulação pulmonar. Essas alterações podem ser revertidas com terapias que resultam na redução crônica das pressões de enchimento do coração esquerdo.

Na doença do parênquima pulmonar, as alterações nos vasos arteriais pulmonares distais estão relacionadas com a hipoxia. A hipoxia induz a muscularização dos vasos distais e a hipertrofia medial dos vasos mais proximais. Não são observados nem a formação da neoíntima, nem o desenvolvimento de lesões plexiformes.

A patologia da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica é muitas vezes diferente da hipertensão arterial pulmonar idiopática. As lesões são frequentemente mais variáveis, com algumas vias arteriais que aparecem relativamente pouco afetadas e outras que mostram tromboses vasculares recanalizadas. No entanto, o envolvimento dos microvasos distais, particularmente quando tromboses ocorreram nas artérias subsegmentares, pode assemelhar-se a hipertensão arterial pulmonar idiopática, com a formação de lesões plexiformes.

Fisiopatologia

O leito vascular pulmonar normal tem uma notável capacidade de dilatar-se e recrutar uma vasculatura menos perfundida para acomodar os aumentos no fluxo sanguíneo. Na hipertensão pulmonar, a pressão arterial pulmonar e a resistência vascular pulmonar estão aumentadas em repouso e aumentam ainda mais com o esforço. Em resposta a este aumento da pós-carga, o ventrículo direito — que é normalmente muito fino — hipertrofia e, eventualmente, dilata. Nas fases iniciais do processo, o ventrículo direito pode ser capaz de manter o débito cardíaco normal em repouso, embora possa ser incapaz de aumentar o débito cardíaco com o exercício, conduzindo assim à dispneia de esforço. Conforme evolui a doença, a disfunção ventricular direita pode progredir até o ponto em que o débito cardíaco em repouso é comprometido. A função do ventrículo direito é um dos principais determinantes da capacidade funcional e do prognóstico de hipertensão arterial pulmonar. Embora o ventrículo esquerdo não seja afetado pela doença vascular pulmonar em si, a dilatação ventricular direita progressiva pode prejudicar o enchimento ventricular

esquerdo e conduzir a uma pressão diastólica final ligeiramente aumentada do coração esquerdo. O mecanismo fisiopatológico da hipertensão pulmonar relacionada com o coração esquerdo e doença pulmonar é ainda mais complicado por essas doenças subjacentes.

As duas causas mais frequentes de morte nesses pacientes são a insuficiência ventricular direita progressiva e a morte súbita. A insuficiência ventricular direita — evidenciada pela elevação da pressão venosa jugular, edema de membros inferiores e, ocasionalmente, ascite — também pode ser acompanhada de evidências de fluxo anterógrado pobre, em função do preenchimento inadequado do ventrículo esquerdo. Hipoperfusão, hipotensão e insuficiência renal podem ocorrer. Outras possíveis causas de morte incluem pneumonia, sepse e embolia pulmonar.

Manifestações clínicas

Histórico

A dispneia, que é o sintoma mais comum da hipertensão pulmonar, inicialmente, pode ser atribuída aos distúrbios subjacentes, tais como insuficiência cardíaca ou doença pulmonar obstrutiva; porém, a dispneia de hipertensão pulmonar é normalmente insidiosa na sua progressão e reprodutibilidade. A dispneia é classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que é semelhante ao sistema de classificação da New York Heart Association para angina e insuficiência cardíaca (Tabela 51-5), e pode progredir para dispneia em repouso.

Outros sintomas comuns da hipertensão pulmonar incluem fadiga, tontura, dor precordial (Cap. 51) e palpitações (Caps. 51 e 62). A síncope (Cap. 62), que é um achado que significa risco, é frequentemente ao esforço na sua essência; significa a inabilidade do ventrículo direito em aumentar o débito cardíaco, conforme necessário para a atividade física. Os sintomas de insuficiência cardíaca direita, incluindo edema e ascite, significam doença avançada.

Os sintomas inespecíficos de hipertensão pulmonar explicam, muitas vezes, a demora no seu reconhecimento. Em várias revisões, o atraso do início dos sintomas para o diagnóstico pode ser tão longo quanto 2 anos.[3]

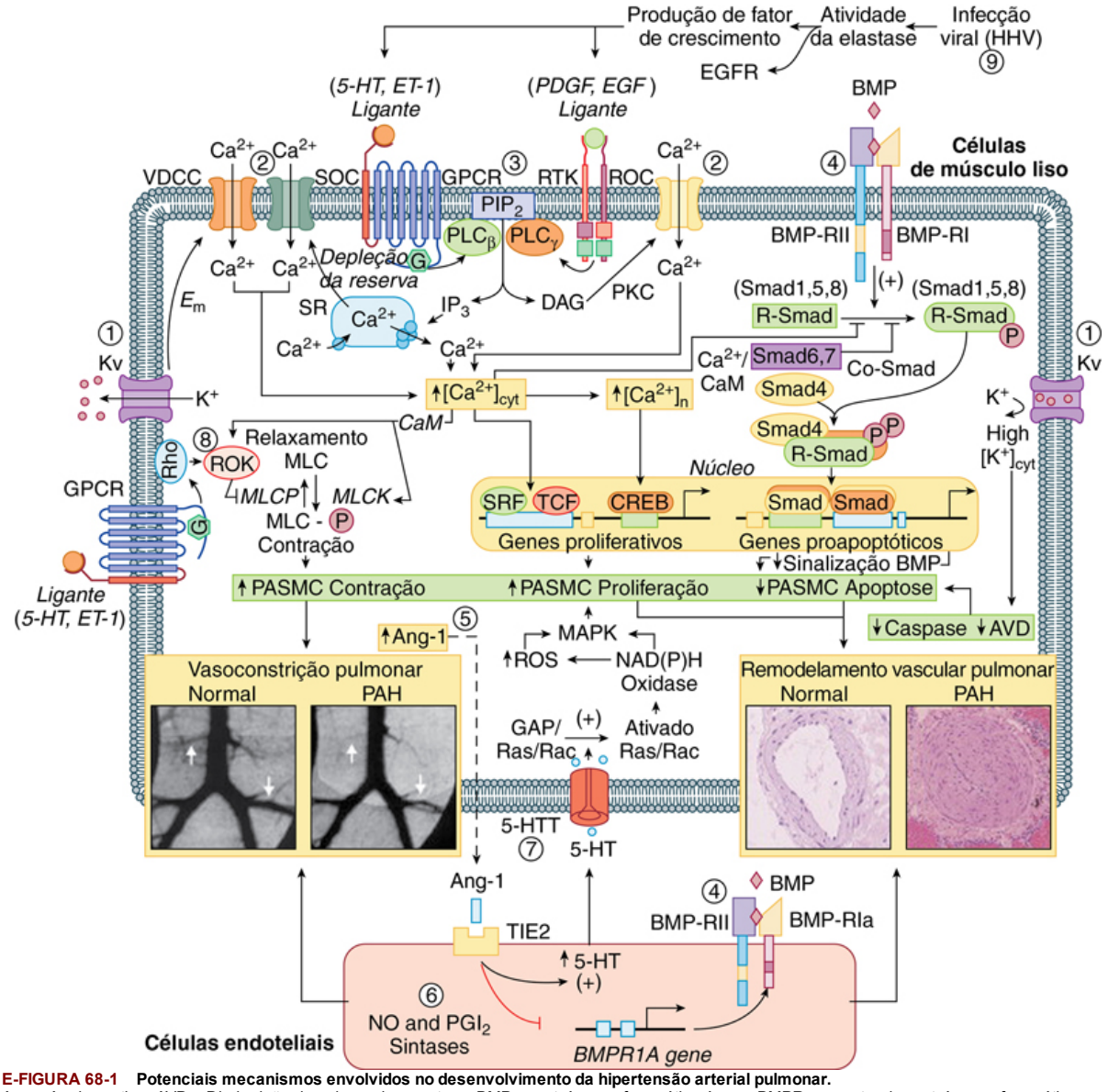

E-FIGURA 68-1 Potenciais mecanismos envolvidos no desenvolvimento da hipertensão arterial pulmonar.
Ang = Angiopoetina; AVD = Diminuição do volume de apoptose; BMP = proteína morfogenética óssea; BMPR= receptor de proteína morfogenética óssea; CaM = calmodulina; CREB = elemento de ligação de proteínas de resposta AMPc; DAG = diacilglicerol; E_m = potencial de membrana; EGF = fator de crescimento epidérmico; EGFR = receptor do fator de crescimento epidérmico; ET = endotelina; GAP = proteína de activação de GTPase; GPCR = receptor acoplado à proteína G; HHV = herpesvírus humano ; HT = hidroxitriptamina (serotonina); HTT = transportador da hidroxitriptamina (serotonina); IP_3 = inositol 1,4,5-trifosfato; Kv = canal de K^+ dependente de voltagem; MAPK = proteína quinase ativada por mitógeno; MLC = cadeia leve de miosina ; MLCK = Cadeia leve de miosina quinase; Na(D)PH = nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato ; NO = óxido nítrico; PASMC = células musculares lisas da artéria pulmonar; PDGF = fator de crescimento derivado de plaquetas; PGI_2 = prostaciclina; PKC = proteína quinase C; PLC = fosfolipase C; ROC = canais de Ca_2 operados por receptores; ROS = espécies reativas de oxigênio; RTK = receptor de tirosina quinase; SR = retículo sarcoplasmático; SRF = fator de resposta do soro; TCF = fator de células T; TIE = tirosina quinase endotelial específica; VDCC = canal de cálcio dependente de voltagem. (Modificada de Morrell N W, Adnot S, Archer SL, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54:S20-S31.)

Os pacientes em geral apresentam sintomas associados à sua doença subjacente, que normalmente é muito avançada no momento em que a hipertensão arterial pulmonar se manifesta. Por exemplo, os pacientes com hipertensão pulmonar associada à doença cardíaca esquerda (grupo 2) muitas vezes têm dispneia paroxística noturna e ortopneia. Os pacientes com hipertensão pulmonar relacionada com a doença pulmonar hipóxica (grupo 3) podem ter tosse, produção de expectoração e sibilos. Sintomas clínicos de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica se assemelham àqueles da hipertensão arterial pulmonar idiopática, exceto que o edema e a

hemoptise ocorrem mais frequentemente com a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica, ao passo que a síncope é mais comum na hipertensão arterial pulmonar idiopática.

Exame Físico

A distensão das veias jugulares (Fig. 51-3) pode significar falência do ventrículo direito, e as ondas *v* proeminentes (Fig. 51-4) podem ser um resultado de regurgitação tricúspide. A amplitude do pulso carotídeo pode dar alguma ideia do débito cardíaco. O achado do exame físico clássico na hipertensão pulmonar é um componente pulmonar hiperfonético da segunda bulha cardíaca, o que reflete elevadas pressões pulmonares, que, por sua vez, aumentam a força do fechamento da válvula pulmonar. A palpação esternal muitas vezes revela uma elevação paraesternal pelo ventrículo direito hipertrofiado e com sobrecarga pressórica, a qual oblitera o espaço aéreo retroesternal. Uma quarta bulha ventricular direita reflete disfunção diastólica do ventrículo direito hipertrofiado e não complacente, o que equivale à quarta bulha cardíaca do ventrículo esquerdo em um paciente com hipertensão arterial sistêmica e hipertrofia ventricular esquerda. O sopro de insuficiência tricúspide, que é holossistólico, localizado na borda esternal esquerda baixa, e que aumenta com a inspiração, é comum em pacientes com hipertensão pulmonar de moderada a grave. Outros achados na auscultação podem incluir um estalido protossistólico e sopro de insuficiência pulmonar. Uma terceira bulha cardíaca ventricular direita muitas vezes significa doença avançada e insuficiência cardíaca direita. Outros sinais consistentes com insuficiência ventricular direita incluem hepatomegalia, edema periférico (Fig. 51-7), ascite, hipotensão, pressão de pulso diminuída e extremidades frias.

Outros achados do exame físico podem trazer indícios da etiologia da hipertensão pulmonar. Por exemplo, a cianose central e o baqueteamento digital podem sugerir um *shunt* intracardíaco e fisiologia de Eisenmenger. Esclerodactilia, telangiectasias (Fig. 267-3), artrite, fenômeno de Raynaud (Fig. 80-7) e *rash* cutâneo podem aumentar a suspeita de uma doença do tecido conjunivo subjacente. Esplenomegalia, angioma aracniforme, eritema palmar (Fig. 146-2), icterícia (Fig. 146-1) e cabeça de medusa podem sugerir a hipertensão portal como etiologia. Os sinais de doença do coração esquerdo, como congestão pulmonar, terceira bulha do ventrículo esquerdo ou achados de doença valvar mitral ou aórtica na ausculta podem significar hipertensão pulmonar como resultado de uma doença do coração esquerdo. Estertores finos, uso da musculatura acessória, sibilos, expiração prolongada e tosse produtiva podem indicar hipertensão pulmonar de grupo 3, como resultado de doença pulmonar hipóxica. Os sopros vasculares pulmonares sugerem hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.

Diagnóstico

As avaliações iniciais incluem um eletrocardiograma (ECG) e radiografia de tórax.[4] O ECG pode mostrar desvio do eixo para a direita, aumento do ventrículo direito, aumento do átrio direito e alterações do segmento ST e da onda T na parede anterior, que reflete sobrecarga de pressão do ventrículo direito (Fig. 68-1). A radiografia de tórax pode demonstrar dilatação das artérias pulmonares proximais (Fig. 56-6), com amputação ou conização da vasculatura pulmonar (Fig. 68-2A). A radiografia de perfil pode revelara redução no espaço de ar retroesternal, como um resultado do alargamento ventricular direito (Fig. 68-2B).

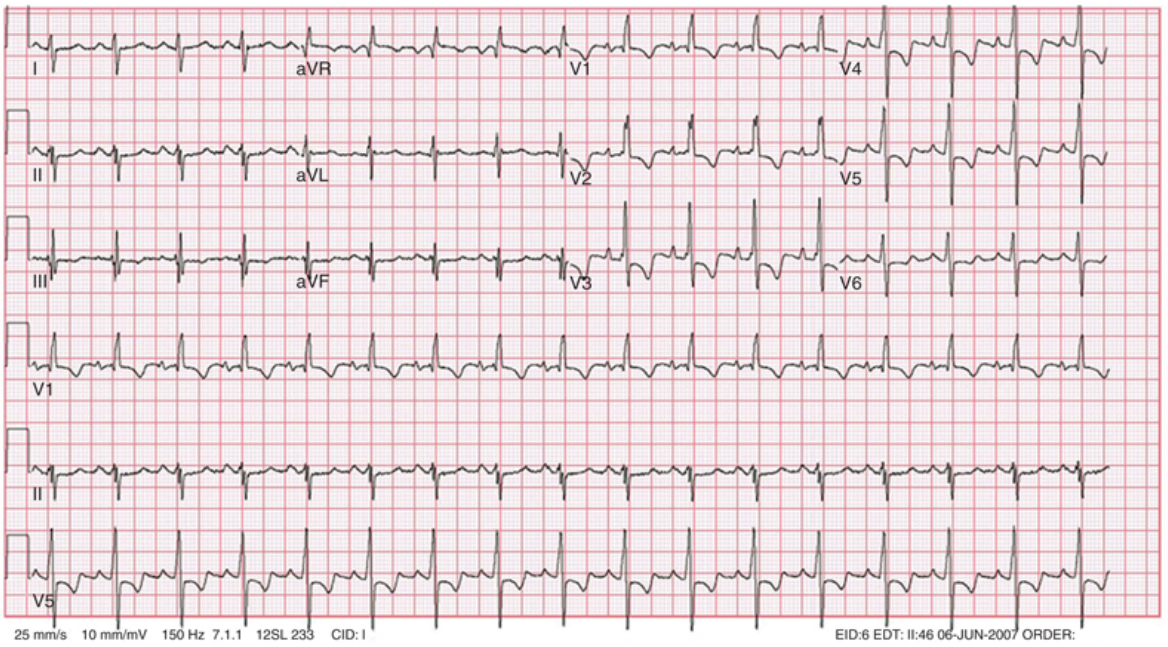

FIGURA 68-1 **Eletrocardiograma demonstrando ritmo sinusal, desvio do eixo para direita e hipertrofia ventricular direita com um padrão de sobrecarga de pressão.**

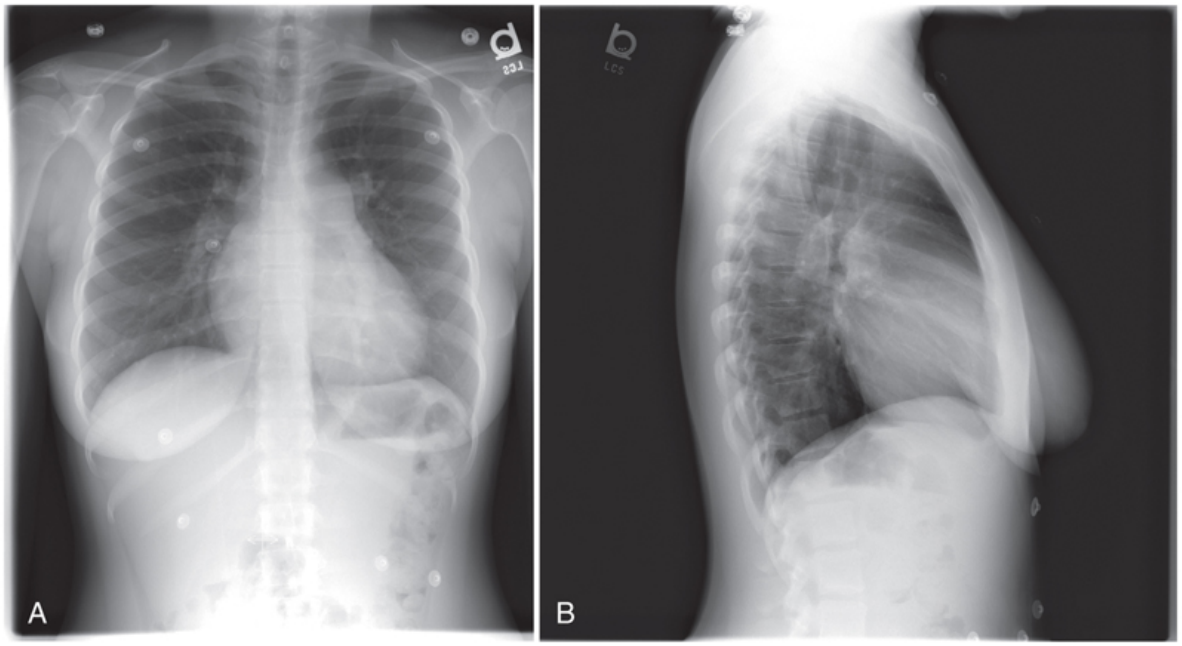

FIGURA 68-2 Radiografias torácicas posteroanterior **(A)** e lateral **(B)** demonstrando dilatação das artérias pulmonares proximais e aumento ventricular direito.

Se, com base no histórico, exame físico, ECG e radiografia de tórax houver uma suspeita razoável de hipertensão pulmonar, uma série de avaliações diagnósticas deve se seguir (Fig. 68-3), geralmente começando com um ecocardiograma e com mais testes guiados pelo subtipo do paciente. O ecocardiograma dá subsídios não só sobre a presença de hipertensão pulmonar, como também para a presença de doenças comuns do coração esquerdo, que pode resultar em hipertensão pulmonar. Os achados da ecocardiografia bidimensional que refletem aumento das pressões arteriais pulmonares elevadas incluem o alargamento do átrio direito, aumento do ventrículo direito, abaulamento do septo interventricular para a esquerda e um ventrículo esquerdo comprimido (Fig. 68-4). A pressão sistólica do ventrículo direito pode ser estimada com base na velocidade do jato de regurgitação tricúspide, utilizando a equação modificada de Bernoulli (Cap. 55) (Fig. 68-5); apesar de uma estimativa confiável da pressão sistólica do ventrículo direito nem sempre ser alcançável, e esta medição estar propensa a erros, especialmente em pacientes com doença do parênquima pulmonar, o ecocardiograma é útil também para avaliar as causas cardíacas esquerdas de hipertensão pulmonar, tais como disfunção sistólica, disfunção diastólica e doença valvar cardíaca. Ocasionalmente, um defeito cardíaco congênito anteriormente desconhecido é descoberto durante esta avaliação. Em aproximadamente 25% dos pacientes, um forame oval patente previamente trivial pode desviar o sangue do átrio direito para o átrio esquerdo devido à alta resistência vascular pulmonar, agravando, assim, a oxigenação sistêmica.

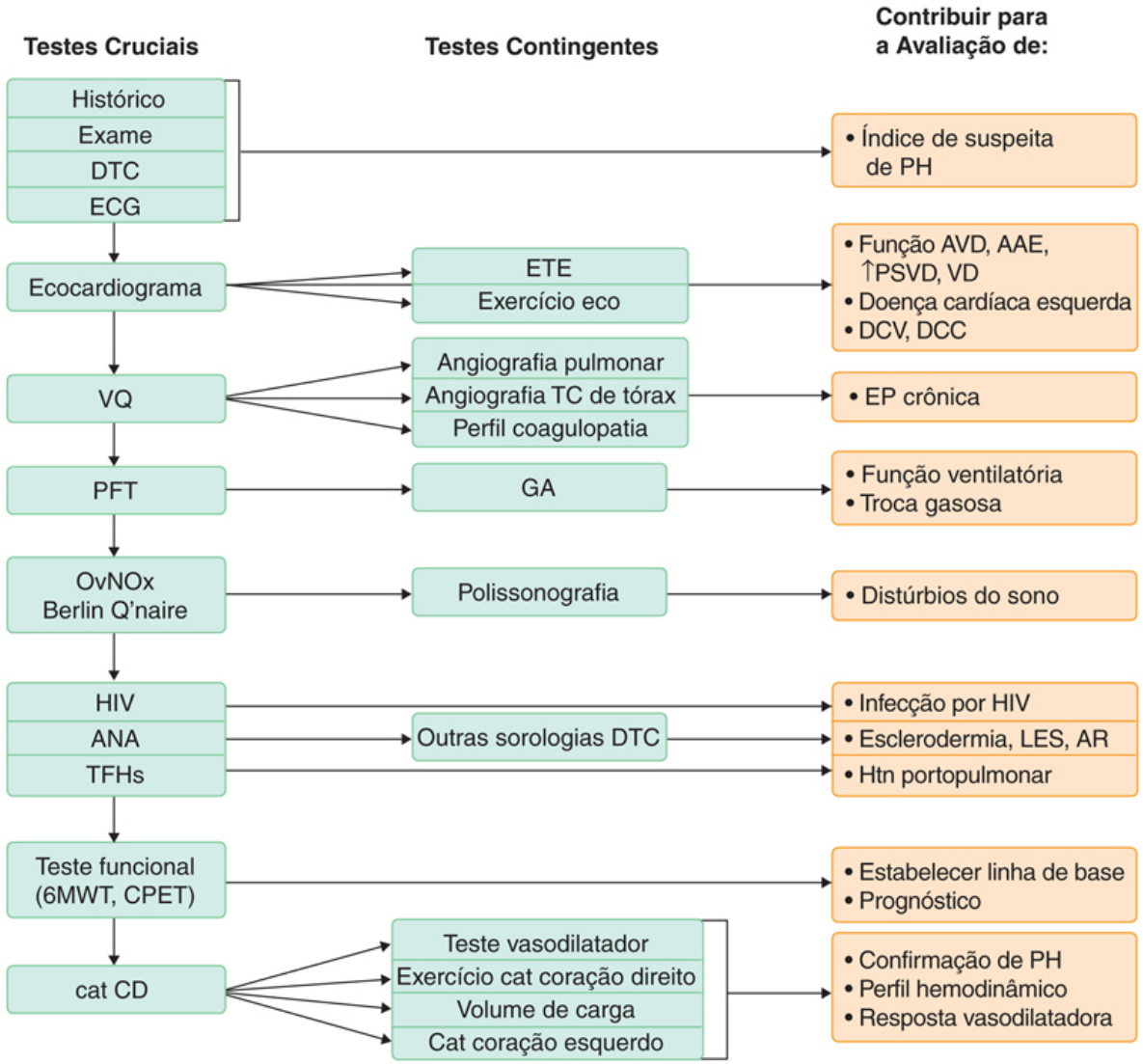

FIGURA 68-3 Abordagem diagnóstica da hipertensão arterial pulmonar (HP).
Em função da suspeita de HP, que poder surgir de várias maneiras, a sequência de testes pode variar. No entanto, o diagnóstico de HP requer que certos dados suportem um diagnóstico específico. Além disso, o diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) é feito quando se exclui todas as outras possibilidades. Os *testes cruciais* são aqueles essenciais para estabelecer o diagnóstico de um tipo específico de HP pela identificação de critério de uma doença associada ou exclusão de outros diagnósticos que não HAPI. Todos os testes cruciais são necessários para um diagnóstico definitivo e caracterização de base. Uma anormalidade em uma avaliação (como a doença pulmonar obstrutiva crônica em testes de função pulmonar [TFP]) não impede que outra anormalidade (doença tromboembólica crônica na cintilografia ventilação-perfusão [V/Q] e angiografia pulmonar) esteja contribuindo ou seja predominante. Os *testes contingentes* são recomendados para elucidar ou confirmar os resultados dos testes fundamentais e precisam ser realizados apenas no contexto clínico apropriado. A *combinação* de testes contingentes e cruciais contribui para a avaliação dos diagnósticos diferenciais na coluna da direita. O diagnóstico definitivo pode exigir avaliações específicas adicionais não necessariamente incluídas nesta diretriz geral. 6MWT = teste da caminhada de 6 minutos; AAD = aumento atrial direito; ANA = sorologia do anticorpo antinuclear; AR = artrite reumatoide; AVD = aumento do ventrículo direito; cat CD = cateterismo cardíaco direito; CPET = teste de esforço cardiopulmonar; CXR = raios X de tórax; DCC = doença cardíaca congênita; DCV = doença cardíaca valvar; DTC = doença do tecido conjuntivo; ECG = eletrocardiograma; EP = embolia pulmonar; ETE = ecocardiografia transesofágica; GA = gasometria arterial; HIV = vírus da imunodeficiência humana; Htn = hipertensão; LES = lúpus eritematoso sistêmico; PFTS = teste de função pulmonar; PSVD = pressão sistólica ventricular direita; ventrículo direito; TC = tomografia computadorizada; TFHs = testes de função hepática; VD = ventrículo direito; VQ = cintilografia pulmonar ventilação-perfusão. (De McLafbughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1573-1619.)

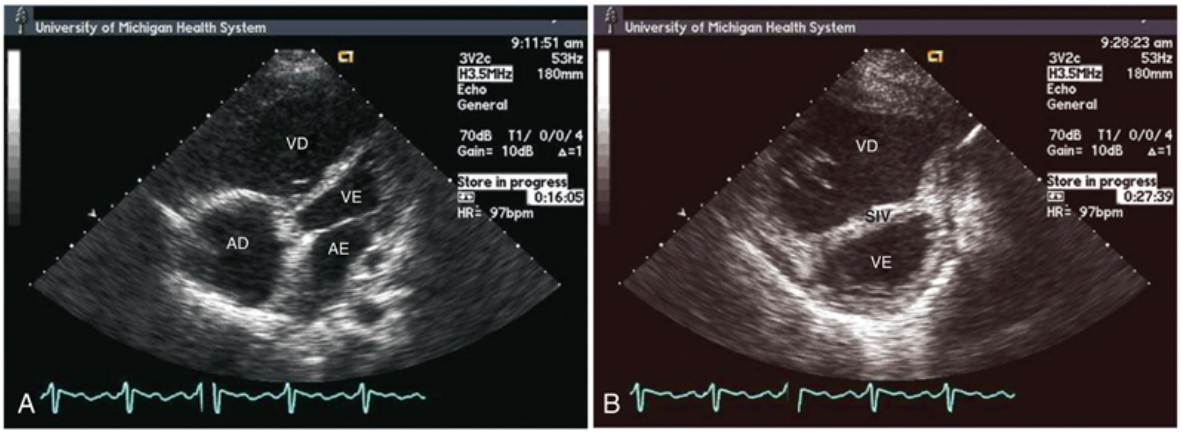

FIGURA 68-4 Imagens ecocardiográficas do coração.
A, Visualização das quatro câmaras. Alargamento atrial direito (AD), alargamento do ventrículo direito (VD). O átrio esquerdo (AE) e o ventrículo esquerdo (VE) têm pequenas dimensões e estão comprimidos. **B,** Visualização do eixo curto. O alargamento VD está presente. Achatamento do septo intraventricular (SIV) resultante da pressão de sobrecarga e volume do VD.

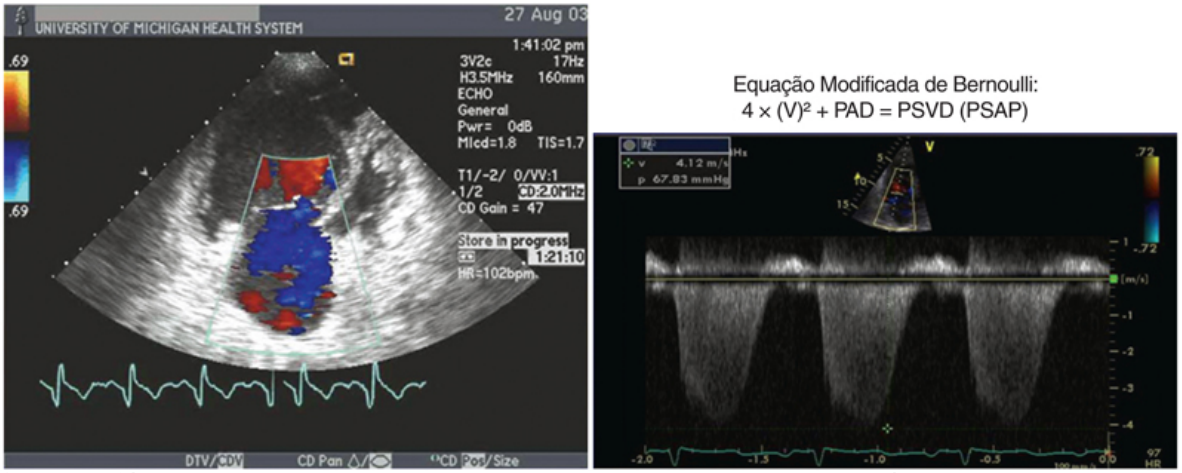

FIGURA 68-5 Cálculo da pressão arterial pulmonar estimada com base na velocidade da regurgitação tricúspide.
PAD = pressão atrial direita; PSAP = pressão sistólica arterial pulmonar; PSVD = pressão sistólica ventricular direita; V = velocidade do jato tricúspide (m/s).

Em um paciente com dispneia inexplicável e evidências de hipertensão pulmonar ao ecocardiograma, a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica deve ser excluída.[5] O estudo de escolha para esta avaliação é a ventilação-perfusão (V/Q) (Fig. 98-4), que frequentemente mostra defeitos de perfusão múltiplos em áreas pulmonares sem alteração de ventilação. Embora a tomografia computadorizada espiral (TC) seja excelente para a avaliação da embolia pulmonar aguda, ela às vezes não consegue detectar a doença crônica tromboembólica cirurgicamente acessível. Se qualquer um desses estudos detecta uma anomalia, pode ser necessária a avaliação adicional com uma angiografia pulmonar para determinar se a doença tromboembólica crônica é o diagnóstico e, em caso afirmativo, se é cirurgicamente acessível.

Os testes de função pulmonar em pacientes com hipertensão arterial pulmonar podem mostrar doença restritiva leve e uma capacidade ligeiramente reduzida de difusão de monóxido de carbono. Os pacientes com doenças do espectro de esclerodermia tendem a ter uma redução mais substancial na capacidade de difusão do monóxido de carbono, que pode até mesmo preceder o desenvolvimento de hipertensão pulmonar. Os testes de função pulmonar podem revelar evidências de doença pulmonar obstrutiva ou restritiva, e pode ser necessária a avaliação complementar com tomografia computadorizada de tórax. A oximetria durante a noite é útil para triagem de apneia obstrutiva do sono (Cap. 100). Se indicada, uma polissonografia pode ser necessária.

Os testes sorológicos recomendados, dadas as associações conhecidas, incluem um teste de anticorpos antinucleares e sorologia para o HIV, em adição aos testes de função hepática para avaliar a doença hepática crônica. Um estudo da capacidade funcional, mais comumente o teste da caminhada de 6 minutos, é útil para avaliar a gravidade da doença, para determinar a necessidade potencial de oxigenoterapia e para estabelecer uma linha de base para avaliar alterações posteriores na capacidade de exercício, como um resultado de intervenções médicas. A alta prevalência de hipertensão arterial pulmonar em pacientes com esclerodermia serve como uma oportunidade para o rastreio dessa população de alto risco com ecocardiografia, a fim de realizar um diagnóstico precoce.[6]

Se houver suspeita de hipertensão arterial pulmonar com base na avaliação não invasiva, o diagnóstico deve ser confirmado com um cateterismo cardíaco direito, que mede a pressão do átrio direito, pressão do ventrículo direito, pressões arteriais pulmonares (sistólica, diastólica e média), pressão capilar pulmonar arterial (que reflete a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo ou a pressão do átrio esquerdo), débito e índice cardíacos, frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica e saturação de oxigênio na veia cava superior, veia cava inferior, artéria pulmonar e uma artéria sistêmica. A partir dessa informação, as resistências vasculares pulmonar e sistêmica podem ser calculadas, o desempenho do ventrículo direito pode ser avaliado e *shunts* intracardíacos ou intrapulmonares podem ser confirmados ou excluídos.

Em pacientes com insuficiência cardíaca esquerda ou doença do parênquima pulmonar, no entanto, um manejo otimizado da doença subjacente deve ser realizado antes de considerar o cateterismo cardíaco direito. Os pacientes com suspeita de doença crônica tromboembólica muitas vezes são submetidos a cateterismo cardíaco direito e angiografia pulmonar (Cap. 98) para avaliar a elegibilidade cirúrgica e o risco operatório.

A medição da pressão de encunhamento, um substituto para a pressão do átrio esquerdo, na ausência de obstrução da veia pulmonar, é útil para excluir a hipertensão pulmonar causada por doença cardíaca esquerda ou, em casos raros, doença veno-oclusiva pulmonar. Se um traçado ideal da pressão de encunhamento não puder ser obtido, ou se houver qualquer dúvida sobre a acurácia dessa medida, deve ser obtida a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo.

Um teste agudo com vasodilatador é muitas vezes realizado no momento inicial do cateterismo cardíaco direito, não só por suas implicações prognósticas, mas também para identificar os pacientes que podem ser candidatos à terapia com bloqueadores dos canais de cálcio. Embora os dados sobre testes com vasodilatador e o uso de bloqueadores do canais de cálcio sejam muito restritos a pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática, o teste com vasodilatador é frequentemente realizado em pacientes com outros tipos de hipertensão arterial pulmonar. Entretanto, o teste agudo com vasodilatador não é indicado e pode ser prejudicial em pacientes com elevação significativa das pressões de preenchimento do coração esquerdo, pois pode ocorrer edema pulmonar.

Os três agentes mais utilizados para o teste vasodilatador agudo no laboratório de cateterização cardíaca são óxido nítrico inalado, epoprostenol intravenoso e adenosina intravenosa. Uma resposta positiva a um vasodilatador agudo é a diminuição na pressão arterial pulmonar média de pelo menos 10 mmHg, para uma pressão arterial pulmonar média de menos de 40 mmHg, sem diminuição do débito cardíaco. Se um paciente atende a esses critérios, é indicado administrar um teste oral com bloqueadores dos canais de cálcio.

Infelizmente, a adesão aos algoritmos publicados para o diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar é desanimadora. Estudos que erroneamente permanecem por fazer incluem a cintilografia V/Q (57%), a sorologia para o HIV (29%) e as sorologias para doenças do tecido conjuntivo (50%).[7] Dez por cento dos pacientes recebem o diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar sem uma confirmação por cateterismo do lado direito cardíaco, e apenas uma minoria dos pacientes tratados com bloqueadores dos canais de cálcio cumpre os critérios para, provavelmente, serem respondedores agudos.

Tratamento

Medidas Gerais

O aconselhamento básico e a educação são componentes importantes no cuidado de pacientes com hipertensão arterial pulmonar. Os pacientes são encorajados a participar em exercício aeróbico classificado como de baixo nível, tal como andar, quando tolerado, e a envolver-se em um programa de reabilitação pulmonar intensiva. Os pacientes devem evitar esforço físico intenso ou exercício isométrico, ambos os quais podem provocar síncope de esforço. A exposição a altas altitudes pode contribuir para a vasoconstrição pulmonar hipóxica, podendo não ser bem tolerada. Uma dieta com restrição de sódio (<2.400 mg/dia) é aconselhável e é particularmente importante para controlar o estado do volume em pacientes com insuficiência ventricular direita. São aconselhadas imunizações de rotina, tais como aquelas contra a gripe e a pneumonia pneumocócica (Cap. 18). Uma vez que a hipoxia é um potente vasoconstritor pulmonar, é recomendado oxigênio suplementar para manter as saturações acima de 92% em repouso, com esforço e durante o sono. Em pacientes com derivação intracardíaca e fisiologia de Eisenmenger (Cap. 69), essa meta pode não ser possível.

As mulheres com hipertensão arterial pulmonar têm sido aconselhadas a evitar a gravidez, porque as flutuações hemodinâmicas da gravidez, parto, nascimento e o período pós-parto são potencialmente fatais. Em uma recente série de 26 mulheres cuja hipertensão arterial pulmonar foi bem controlada, e cujas gestações foram manejadas em centros altamente especializados, três morreram, uma outra desenvolveu insuficiência cardíaca direita refratária que necessitou de transplante de coração-pulmão, duas tiveram abortos espontâneos e seis tiveram aborto induzido.[8] No total, 62% das gravidezes resultaram em um bebê saudável, sem complicações maternas. As diretrizes atuais continuam recomendando que gravidez seja evitada ou terminada precocemente em mulheres com hipertensão arterial pulmonar, embora o encaminhamento para um centro especializado possa ser considerado antes do término. No momento do diagnóstico, as mulheres com potencial para conceber devem ser aconselhadas das opções de contracepção.

Terapia de Base

Com base em séries observacionais não controladas em pacientes com hipertensão pulmonar principalmente idiopática, as recomendações de consenso defendem o uso de varfarina titulada para uma relação normalizada internacional de 1,5 a 2,5 em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática. Os diuréticos (p. ex., furosemida, iniciada na dose de 20 mg e titulada conforme necessidade) são indicados para o manejo da sobrecarga do volume do ventrículo direito e, em alguns pacientes, os diuréticos intravenosos podem ser necessários. Os eletrólitos séricos e a função renal devem ser cuidadosamente monitorados. A digoxina, 0,125 a 0,25 mg/dia, raras vezes é utilizada em pacientes com insuficiência ventricular direita e baixo débito cardíaco e em pacientes com arritmias atriais, apesar da escassez de dados; se o paciente apresentar qualquer evidência de toxicidade por digoxina, o medicamento deve ser interrompido por causa da relação risco-benefício desfavorável.

Terapia Vasodilatadora

O tratamento da hipertensão arterial pulmonar tem evoluído consideravelmente, em parte devido aos avanços na compreensão do processo da doença e à disponibilidade de agentes que têm como alvo alterações fisiopatológicas conhecidas (Fig. 68-6).[A1]

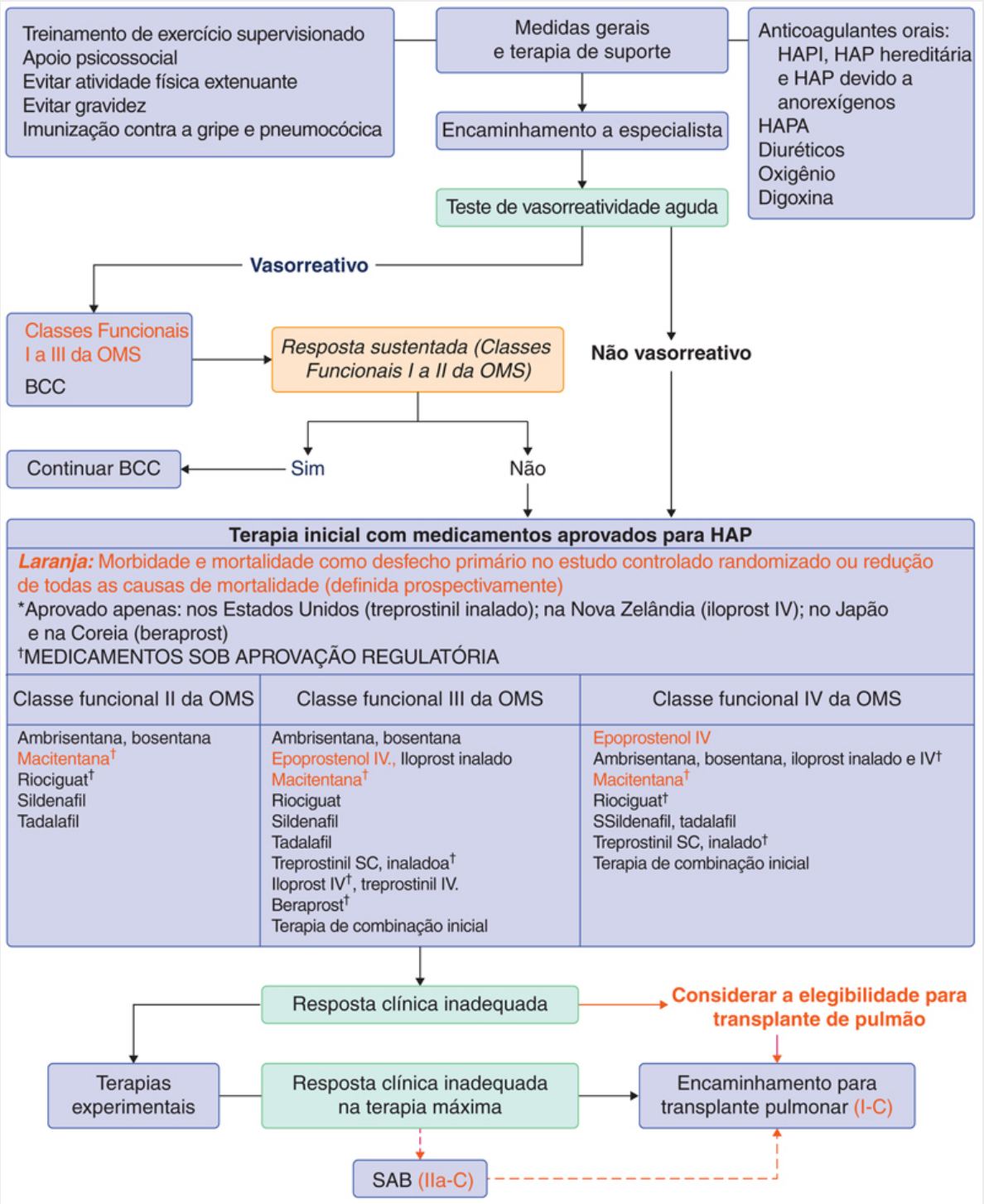

FIGURA 68-6 Algoritmo de tratamento da hipertensão pulmonar com base na evidência.
BCC = bloqueador dos canais de cálcio; HAP = hipertensão arterial pulmonar; HAPA = hipertensão arterial pulmonar associada; HAPI = hipertensão arterial pulmonar idiopática; IV = via intravenosa; OMS = Organização Mundial da Saúde; SAB = septostomia atrial por balão; SC = subcutâneo. (Modificada de Galie N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D60-D72.)

Bloqueadores dos Canais de Cálcio

Aproximadamente 7% dos pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar idiopática têm uma resposta favorável ao teste agudo com vasodilatador e um excelente prognóstico com bloqueadores dos canais de cálcio. A nifedipina (90 a 180 mg/dia) de longa duração, o diltiazem (360 a 720 mg/dia) e a anlodipina (10 a 20 mg/dia) são os bloqueadores dos canais de cálcio mais usados. Devido aos seus possíveis efeitos inotrópicos negativos, o verapamil deve ser evitado. Os pacientes devem ser acompanhados de perto, tanto sobre a segurança como para a eficácia desta terapia. Se um paciente que se enquadra na definição de uma resposta aguda não melhora com a terapia com o bloqueador do canal de cálcio para as classes funcionais I ou II da OMS, o paciente não deve ser considerado como tendo resposta crônica; neste caso, a terapia específica da hipertensão arterial pulmonar alternativa ou adicional deve ser instituída.

Terapias Específicas

Em ensaios clínicos tem sido demonstrado que o epoprostenol intravenoso melhora a classe funcional, a tolerância ao exercício físico, os parâmetros hemodinâmicos e a sobrevida em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática, assim como melhora a tolerância ao exercício e parâmetros hemodinâmicos em pacientes com hipertensão arterial pulmonar relacionada com o espectro da esclerodermia. Estudos não controlados também relataram efeitos favoráveis do epoprostenol intravenoso em pacientes com diversas formas de hipertensão pulmonar arterial associada a outras doenças. Uma série observacional sugere benefício de sobrevida em longo prazo com epoprostenol, em comparação aos controles históricos. O epoprostenol deve ser administrado por infusão intravenosa contínua, geralmente iniciado em ambiente hospitalar na dose de 2 ng/kg/minuto, com a dose titulada com base no controle dos sintomas de hipertensão arterial pulmonar e nos efeitos colaterais da terapia. Cada paciente deve aprender as técnicas de preparação estéril da medicação, a operação da bomba de infusão ambulatorial e os cuidados com o cateter venoso central. Embora a dosagem deva ser altamente individualizada, as doses de manutenção normalmente utilizadas são de 25 a 40 ng/kg/minuto para pacientes em monoterapia. Os efeitos colaterais comuns incluem cefaleia, dor na mandíbula, rubor, náuseas, diarreia, *rash* cutâneo e dor musculoesquelética. As infecções e interrupção de infusão podem ser fatais.

O uso do treprostinil subcutâneo pode proporcionar uma melhora modesta, porém estatisticamente significativa, na tolerância ao exercício. A principal limitação dessa terapia são a dor e o eritema no local da infusão subcutânea, uma complicação que ocorre em 85% dos pacientes. O treprostinil oral (iniciando com 0,25 mg às refeições, duas vezes ao dia, e aumentado para tão alto quanto 12 mg duas vezes ao dia se tolerado) também é modestamente eficaz como monoterapia.[A2] Com tratamento subcutâneo ou oral podem ocorrer outros efeitos colaterais típicos dos prostanoides, incluindo cefaleia, diarreia, *rash* cutâneo e náuseas. O treprostinil subcutâneo é muitas vezes iniciado em casa, com a dose titulada com base nos sintomas de hipertensão arterial pulmonar e efeitos colaterais dos medicamentos. O treprostinil é menos potente do que epoprostenol, e doses mais elevadas são necessárias para atingir a eficácia desejada. O treprostinil inalado quatro vezes ao dia e o iloprost inalado de seis a nove vezes ao dia também são eficazes para melhorar a capacidade de exercício. No entanto, a tosse é um efeito colateral adicional com esse método de administração.

A bosentana, antagonista do receptor da endotelina (iniciada por via oral em 62,5 mg duas vezes ao dia e ajustada até 125 mg duas vezes por dia após 1 mês), melhora os parâmetros hemodinâmicos, a potência ao exercício e o curso clínico da hipertensão arterial pulmonar.[A3] As enzimas hepáticas devem ser monitoradas em uma base mensal, e a dose deve ser reduzida se as enzimas hepáticas subirem para mais de três a cinco vezes os limites superiores do normal e descontinuada se aumentarem para mais de cinco vezes o limite superior do normal. A ambrisentana (administrada por via oral em doses de 5 mg ou 10 mg uma vez por dia) apresenta benefícios semelhantes.[A4] Outros efeitos secundários incluem edema de membros inferiores, dores de cabeça e congestão nasal. A macitentana, um antagonista duplo do receptor de endotelina, reduz significativamente o desfecho composto de morte, septostomia atrial, transplante de pulmão, início de tratamento com os prostanoides parenterais ou agravamento da hipertensão arterial pulmonar em 30% quando é dado em 3 mg por dia, e 46% se for dado como 10 mg por dia.[A5] Os eventos adversos mais frequentes são dor de cabeça, nasofaringite e anemia, sem aumento da taxa de edema periférico ou elevação das enzimas hepáticas.

O riociguat é o primeiro da classe estimuladora de guanilato ciclase solúvel que estimula diretamente a guanilato ciclase solúvel independente de óxido nítrico e aumenta a sensibilidade da guanilato ciclase solúvel ao óxido nítrico. Em um ensaio clínico randomizado controlado que incluiu alguns pacientes que anteriormente tinham sido tratados com antagonistas dos receptores de endotelina ou prostanoides não parenterais, o riociguat (na dose de 1,0 mg até 2,5 mg três vezes ao dia) melhorou de forma significativa o desfecho primário do teste da caminhada de 6 minutos, bem como a resistência vascular pulmonar, os níveis de peptídeo natriurético encefálico, a classe funcional e o tempo para agravamento clínico.[A6] Os efeitos adversos mais comuns incluem dor de cabeça, dispepsia, edema periférico e hipotensão. O riociguat não deve ser usado concomitantemente com os inibidores de fosfodiesterase tipo 5.

A administração crônica de óxido nítrico inalatório é complexa e não é clinicamente útil. No entanto, os antagonistas da fosfodiesterase tipo 5 sildenafil e tadalafil são eficazes e úteis para a hipertensão arterial pulmonar.[A7] Sildenafil está aprovado na dose de 20 mg três vezes ao dia e tadalafil a uma dose de 40 mg uma vez por dia. Os efeitos colaterais mais comuns dos inibidores da fosfodiesterase são dor de cabeça, rubor, dispepsia e epistaxe.

Dada a disponibilidade de terapias que visam a diferentes processos patológicos, a terapia combinada é uma opção teórica atraente na hipertensão arterial pulmonar. Os dados recentes suportam o benefício adicional de combinar mais de uma terapia específica sob observação cuidadosa, geralmente em um centro especializado.

Terapias Invasivas

Apesar dos avanços nas terapias médicas para hipertensão arterial pulmonar, muitos pacientes sofrem declínio funcional progressivo, em grande parte relacionado com o agravamento da insuficiência cardíaca direita. Em pacientes cuidadosamente selecionados, a atriosseptostomia pode melhorar os sintomas. A atriosseptostomia cria um *shunt* da direita para a esquerda interatrial, diminuindo assim as pressões de enchimento do coração direito e melhorando a função cardíaca direita e o enchimento do coração esquerdo. Embora o *shunt* da direita para a esquerda diminua a saturação de oxigênio arterial sistêmica, a melhora do débito cardíaco resulta no aumento global na liberação de oxigênio sistêmico. As contraindicações para realização da atriosseptostomia incluem insuficiência ventricular direita grave em suporte cardiorrespiratório, pressão atrial direita média superior a 20 mmHg, índice de resistência vascular pulmonar superior a 55 U/m^2, saturação de oxigênio em repouso inferior a 90% em ar ambiente e pressão diastólica final do ventrículo esquerdo superior a 18 mmHg. Devido às altas morbidade e mortalidade associadas a este procedimento, ele deve ser realizado apenas por profissionais experientes em centros especializados.

O transplante pulmonar bilateral (Cap. 101) ou transplante de coração-pulmão (Cap. 82) é a última opção para pacientes selecionados com hipertensão arterial pulmonar, quando o tratamento medicamentoso não tem sucesso. As taxas de sobrevida de 1, 3, 5 e 10 anos são de 66%, 57%, 47% e 27%, respectivamente, em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática que se submetem ao transplante. O transplante como uma possível opção terapêutica deve ser discutido com pacientes selecionados no momento do diagnóstico, apesar do momento de indicação ainda ser um desafio. A International Society for Heart and Lung Transplantation recomenda que os pacientes com hipertensão arterial pulmonar sejam encaminhados para avaliação de transplante, se eles apresentarem sintomas persistentes de classe funcional III ou IV apesar de tratamento com terapias específicas para a hipertensão arterial pulmonar, incluindo prostanoides. Os pacientes que são bons candidatos ao transplante devem ser encaminhados quando tiverem uma resposta inaceitável às terapias medicamentosas.

Populações Especiais

Grupo 2: Hipertensão Venosa Pulmonar

Nenhuma terapia específica está atualmente aprovada para o tratamento da hipertensão venosa pulmonar que cause hipertensão arterial pulmonar secundária. Por exemplo, um ensaio clínico multicêntrico randomizado controlado não encontrou diferença no consumo máximo de oxigênio ou nos desfechos clínicos secundários quando os pacientes com insuficiência cardíaca estável e uma fração de ejeção preservada foram tratados com sildenafil, comparativamente com o placebo.[A8]

Grupo 3: Doença Pulmonar Primária

Para estes distúrbios, está indicado o tratamento da doença pulmonar subjacente.

Grupo 4: Hipertensão Tromboembólica Crônica

Para pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica e uma carga significativa de coágulo, a endarterectomia pulmonar (E-Fig. 68-2) é o tratamento de escolha, sendo um procedimento potencialmente curativo. O riociguat (um estimulador da guanilato ciclase solúvel, na dose de 1,0 até 2,5 mg, três vezes ao dia) melhora o teste da caminhada de 6 minutos, a resistência vascular pulmonar, os níveis de NT-pró-peptídeo natriurético encefálico e a classe funcional[A9] em pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou hipertensão pulmonar persistente após endarterectomia pulmonar. A anticoagulação com varfarina também é recomendada.

Grupo 5: Outras Causas

A hipertensão pulmonar também é constituída por várias formas, para as quais a etiologia é incerta ou multifatorial. Entre essas condições estão uma série de desordens hematológicas, sistêmicas e metabólicas (ver Tabela 68-1). Nenhum tratamento apresenta valor comprovado.

Resposta de Avaliação à Terapia

Dada a complexidade da doença, a resposta variável à terapia e o objetivo de otimizar e individualizar o cuidado, os pacientes com hipertensão arterial pulmonar devem ser acompanhados de perto (Tabela 68-2). Recomendações de consenso baseiam-se na avaliação de rotina de importantes indicadores de prognóstico, tais como a classe funcional da OMS, teste da caminhada de 6 minutos e parâmetros ecocardiográficos e hemodinâmicos (Tabela 68-3).[9] Pacientes que alcançam esses parâmetros, não importando qual a abordagem ou a terapia específica usada, parecem ter um melhor prognóstico do que aqueles que não atingiram essas metas.

Tabela 68-2

Avaliação longitudinal do paciente com hipertensão arterial pulmonar

PARÂMETRO CLÍNICO	SINTOMAS ESTÁVEIS, BEM COMPENSADOS	INSTÁVEL EM SINTOMAS OU DESCOMPENSAÇÃO
DEFINIÇÃO		
Exame Físico	Sem evidência de insuficiência cardíaca direita	Sinais de insuficiência cardíaca direita
Classe funcional da OMS	I/II	IV
Teste da caminhada de 6 minutos	>400 m	<300 m
Ecocardiografia	Tamanho do VD/função normal	Alargamento do VD/disfunção
Hemodinâmica	Pressão AD normal; IC normal	Pressão AD elevada; IC baixo
PNE	Quase normal, permanecendo estável ou decrescente	Elevada ou crescente
AVALIAÇÃO E TRATAMENTO		
Frequência de visitas	A cada 3 a 6 meses	A cada 1 a 3 meses
Avaliação de classe funcional	A cada visita	A cada visita
Teste da caminhada de 6 minutos	A cada visita	A cada visita
Ecocardiografia	A cada 12 meses, ou dependente do centro	A cada 6 a 12 meses, ou dependente do centro
PNE	Dependente do centro	Dependente do centro
CCD	Deterioração clínica e dependente do centro	A cada 6 a 12 meses, ou com deterioração clínica
Terapia oral	Tratamento	Prostaciclina IV ou tratamento de combinação

AD = átrio direito; CCD = cateterismo cardíaco direito; IC = índice cardíaco; OMS = Organização Mundial da Saúde; PNE = peptídeo natriurético encefálico; VD = ventrículo direito.

Tabela 68-3

Hipertensão arterial pulmonar: determinantes do prognóstico*

DETERMINANTES DO RISCO	RISCO MENOR (PROGNÓSTICO BOM)	RISCO MAIOR (PROGNÓSTICO RUIM)
Evidência clínica de insuficiência ventricular direita	Não	Sim
Progressão dos sintomas	Gradual	Rápida
Classe da OMS†	II, III	IV
Teste 6MWT‡	Mais longo (>400 m)	Mais curto (<300 m)
Teste de esforço cardiopulmonar	Pico Vo_2 >10,4 mL/kg/min	Pico Vo_2 <10,4 mL/kg/min
Ecocardiografia	Disfunção mínima do VD	Derrame pericárdico, dilatação ou disfunção do VD significativa, aumento do átrio direito
Hemodinâmica	Pressão no AD <10 mmHg IC >2,5 L/min/m^2	Pressão no AD >20 mmHg IC <2,0 L/min/m^2
PNE§	Minimamente elevado	Significativamente elevado

Modificada de McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D73-D81; and McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1573-1619.

6MWT = teste de caminhada de 6 minutos; AD = átrio direito; IC = índice cardíaco; pico VO_2 = média do consumo máximo de oxigênio durante o exercício; PNE = peptídeo natriurético encefálico; OMS = Organização Mundial da Saúde; VD = ventrículo direito.

* A maioria dos dados disponíveis pertence à hipertensão arterial pulmonar idiopática. Poucos dados estão disponíveis para outras formas de hipertensão arterial pulmonar. Não se deve confiar em nenhum fator único para fazer previsões de risco.

† A classe da OMS é a classificação funcional para hipertensão arterial pulmonar e é uma modificação da classe funcional da New York Heart Association, exceto que os pacientes com síncope são definidos como classe IV.

‡ O teste 6MWT também é influenciado por idade, sexo e altura.

§ Como atualmente há dados limitados a respeito da influência do PNE no prognóstico, e muitos fatores incluindo função renal, altura, idade e sexo podem influenciar o PNE, os números absolutos não são dados para essa variável.

Prognóstico

Diversos fatores clínicos estão correlacionados ao prognóstico (Tabela 68-3). A história natural da hipertensão arterial pulmonar idiopática sintomática apresenta sobrevida média de 2,8 anos, com taxas de sobrevida de1, 3 e 5 anos de 68%, 48% e 34%, respectivamente. Na era das terapias-alvo, a sobrevida melhorou, mas continua sendo inferior, com a sobrevida a1, 2 e 3 anos de 86%, 70% e 55% para os casos incidentes.[10] A hipertensão pulmonar, por si só, é a causa direta de morte em cerca de 50% dos pacientes, contribuindo para (mas sem causar diretamente) morte nos outros 50%.[11]

Os pacientes com hipertensão arterial pulmonar relacionada com o espectro da esclerodermia tendem a ter um prognóstico pior do que aqueles com hipertensão arterial pulmonar idiopática, enquanto os pacientes com hipertensão arterial pulmonar relacionada com a doença cardíaca congênita tendem a ter um prognóstico melhor, talvez porque eles tenham melhor função ventricular direita. Dois grandes registros têm lançado luz sobre o prognóstico dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar. Importantes preditores de sobrevida mais pobre incluem sexo masculino, pior classe funcional, tolerância reduzida ao exercício medida pelo teste da caminhada de 6 minutos, pressões atriais direitas elevadas e baixo débito cardíaco. A história natural dos pacientes com hipertensão pulmonar de grupos 2, 3 e 4 é influenciada pela sua doença cardíaca esquerda e pulmonar. Na maioria dos casos, a presença de hipertensão pulmonar, além da doença subjacente, prenuncia um mau prognóstico.

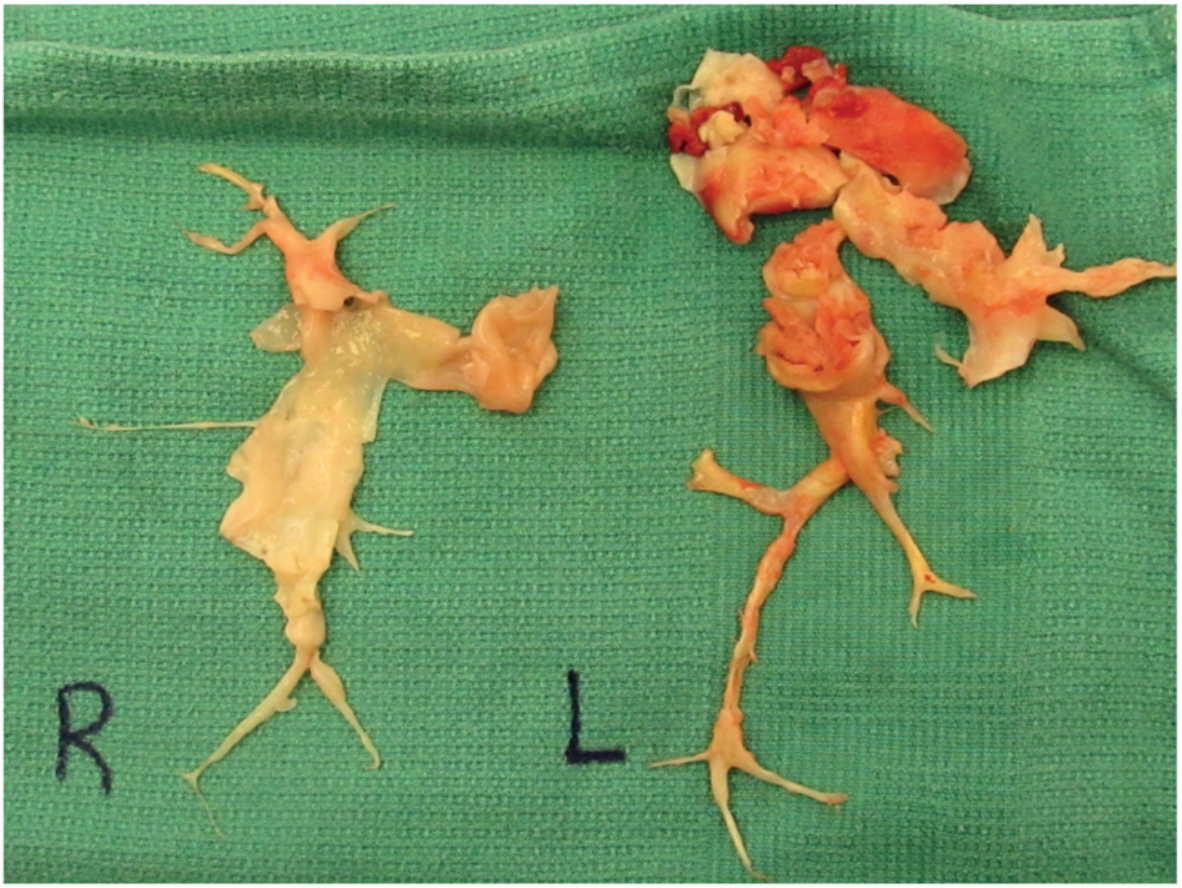

E-FIGURA 68-2 Material de um paciente endarterectomizado, com tromboembolia crônica. (Imagem cedida pelo Dr. Jonathan Half.)

Referência de Grau A

A1. Galie N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D60–D72.

A2. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2013;127:624–633.

A3. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896–903.

A4. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117:3010–3019.

A5. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:809–818.

A6. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:330–340.

A7. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119:2894–2903.

A8. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:1268–1277.

A9. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319–329.

Referências Gerais

1. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D42–D50.
2. Dweik RA, Rounds S, Erzurum SC, et al. An official American Thoracic Society Statement: pulmonary hypertension phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:345–355.
3. Brown LM, Chen H, Halpern S, et al. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL registry. *Chest*. 2011;140:19–26.
4. Rich JD, Rich S. Clinical diagnosis of pulmonary hypertension. *Circulation*. 2014;130:1820–1830.
5. Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2014;130:508–518.
6. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1340–1349.
7. McLaughlin VV, Langer A, Tan M, et al. Contemporary trends in the diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: an initiative to close the care gap. *Chest*. 2013;143:324–332.
8. Jais X, Olsson KM, Barbera JA, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J*. 2012;40:881–885.
9. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D73–D81.
10. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010;122:156–163.
11. Tonelli AR, Arelli V, Minai OA, et al. Causes and circumstances of death in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:365–369.

No Brasil

Segundo o Ministério da Saúde/DATASUS a mortalidade por hipertensão pulmonar, no Brasil, apresentou uma queda relativa nos últimos 15 anos: passou de 37,6/1.000.000 habitantes em 1996 para 32,6/1.000.000 habitantes em 2011. Por falta de dados epidemiológicos, a letalidade e a sobrevida da doença no país não podem ser estimadas. A taxa de internações é estável, com cerca de 900 internações hospitalares por ano.

São três as causas secundárias de hipertensão arterial pulmonar frequentemente descritas no Brasil: a infestação pelo Schistosoma mansoni, a estenose mitral como sequela da febre reumática e a anemia falciforme.

Na infestação pelo Schistosoma mansoni ocorre um estado inflamatório crônico no leito pulmonar, que não parece estar relacionado com a deposição de ovos nesta circulação como se supôs anteriormente. Há descrição de prevalência de cerca de 8% de hipertensão pulmonar confirmada por cateterismo cardíaco em pacientes com a forma hepatoesplênica da doença. Uma série de casos demonstrou que a utilização de terapia específica para hipertensão pulmonar (inibidores da fosfodiesterase-5 e antagonistas dos receptores da endotelina) pode também ser benéfica para este grupo de pacientes, melhorando parâmetros clínicos, funcionais e hemodinâmicos. O prognóstico da hipertensão pulmonar nesses pacientes parece ser melhor do que o daqueles com hipertensão arterial pulmonar idiopática.

A hipertensão pulmonar no período pré-operatório da estenose mitral é um fator de risco cirúrgico, além de determinar maior chance de necessidade de nova cirurgia em longo prazo. No período perioperatório desses pacientes a utilização de óxido nítrico determina benefícios clínicos e hemodinâmicos, assim como diminui o tempo de internação em unidade de terapia intensiva.

Uma série brasileira de casos recentes demonstrou prevalência de cerca de 10% de hipertensão arterial pulmonar – confirmada por cateterismo direito – em pacientes com anemia falciforme. Os pacientes com hipertensão pulmonar são tipicamente mais velhos, têm pior teste de caminhada de seis minutos e anemia, hemólise e disfunção renal mais graves. Sua sobrevida é também menor do que a dos não portadores de hipertensão pulmonar. Este achado sugere que os portadores de anemia falciforme devam ser triados periodicamente com ecocardiograma.

Bibliografia

Padua AI, Martinez JA. Sickle cell anemia: a significant potential cause of pulmonary hypertension in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2012;38:143–144.

Lapa M, et al. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation*. 2009;119:1518–1523.

dos Santos Fernandes CJ, et al. Survival in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56:715–720.

Severino ES, et al. Late outcomes of mitral repair in rheumatic patients. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2011;26:559–564.

Fonseca GH, et al. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterization in sickle cell disease. *European Respiratory Journal*. 2012;39:112–118: 9.

Doença cardíaca congênita em adultos

Ariane J. Marelli

A convergência de grandes avanços na medicina, pediatria e cirurgia cardiovascular resultou na sobrevida de um número cada vez maior de pacientes adultos com doença cardíaca congênita. Assim, os médicos especializados em saúde do adulto estão tornando-se cada vez mais responsáveis por estes pacientes, associando-se a cardiologistas em locais de atendimento de nível terciário.

Definições

Os pacientes podem ser divididos em três categorias de acordo com o estado cirúrgico: não operados, cirurgicamente paliados ou reparados fisiologicamente. As lesões cardíacas congênitas são classificadas como *acianóticas* ou *cianóticas*. A *cianose* refere-se a uma descoloração azulada das membranas mucosas resultante de uma quantidade aumentada de hemoglobina reduzida. A cianose central ocorre quando a circulação é mista, devido a um *shunt* da direita para a esquerda.

Uma *lesão nativa* refere-se a uma lesão anatômica presente ao nascimento. As lesões adquiridas, de ocorrência natural ou como resultado de uma cirurgia, são sobrepostas à lesão anatômica. As intervenções *paliativas* são realizadas em pacientes com lesões cianóticas e são definidas como intervenções que visam aumentar ou diminuir o fluxo sanguíneo pulmonar enquanto permitem uma circulação mista e a persistência da cianose (Tabela 69-1). O *reparo fisiológico* aplica-se a procedimentos que fornecem uma separação anatômica e fisiológica total ou quase total das circulações pulmonar e sistêmica nas lesões cianóticas complexas, resultando em pacientes acianóticos.

Tabela 69-1

***Shunts* Cirúrgicos paliativos para lesões cardíacas congênitas**

SHUNT PALIATIVO	ANASTOMOSE
***SHUNTS* ARTERIAIS SISTÊMICOS PARA ARTÉRIAS PULMONARES**	
Blalock-Taussig clássicos	Artéria subclávia para AP
Blalock-Taussig	Artéria subclávia para AP (prótese)
Anastomose de Potts	Aorta descendente para AP esquerda
Shunt de Waterston	Aorta ascendente para AP direita
***SHUNTS* VENOSOS SISTÊMICOS PARA ARTÉRIAS PULMONARES**	
Glenn clássico	VCS para AP direita
Glenn bidirecional	VCS para AP direita e esquerda
Glenn bilateral	VCS direita e esquerda para PA direita e esquerda

De Marelli A, Mullen M. Palliative surgical shunts for congenital heart lesions. *Clin Paediatr.* 1996;4:189.

AP = artéria pulmonar; VCS = veia cava superior.

O *complexo de Eisenmenger* refere-se à reversão do fluxo através de um defeito do septo ventricular (DSV) quando a resistência vascular pulmonar excede os níveis sistêmicos. A *fisiologia de Eisenmenger* é um termo usado para designar a resposta fisiológica em uma categoria mais ampla de lesões com *shunt*, na qual ocorre um *shunt* da direita para a esquerda em resposta a uma elevação na resistência vascular pulmonar. A *síndrome de Eisenmenger* é um termo aplicado a padrões clínicos compartilhados por pacientes com fisiologia de Eisenmenger.

Cada lesão congênita pode influenciar o curso de outra. Por exemplo, as consequências fisiológicas de um DSV são diferentes se ele ocorre isoladamente ou em combinação com uma estenose pulmonar. Uma *lesão simples* é definida como uma lesão com *shunt* ou uma lesão obstrutiva do coração direito ou esquerdo ocorrendo de forma isolada. Já uma *lesão complexa* combina duas ou mais anormalidades.

Epidemiologia

Determinantes Genéticos

Cerca de 20% dos defeitos cardíacos congênitos são associados a uma síndrome ou anomalia cromossômica, e a anomalia cromossômica mais comum é a síndrome de Down (trissomia do 21), em que 50% dos pacientes têm defeitos dos coxins endocárdicos e do septo ventricular. DSV também ocorrem em 90% dos pacientes com trissomia do 13 e trissomia do 18. Os defeitos mais frequentemente observados em pacientes com síndrome de Turner (45,X) são coarctação da aorta, estenose aórtica e defeito do septo atrial (DSA). Aproximadamente 15% dos pacientes com tetralogia de Fallot têm uma deleção no cromossomo 22q11, com maior prevalência naqueles com um arco aórtico à direita. Anormalidades envolvendo a banda cromossomial 22q11 também podem resultar em um grupo de síndromes, sendo a síndrome de DiGeorge a mais comum delas. As características fenotípicas compartilhadas são designadas como síndrome CATCH-22, isto é, uma combinação das lesões cardíacas com fácies anormal, hipoplasia tímica, fenda palatina e hipocalcemia. Em famílias com crianças que portam uma malformação congênita cardíaca devido a anomalias cromossômicas, o risco de malformações cardíacas em outras crianças está relacionado com o risco de recorrência da própria anomalia cromossômica.

Normalmente, mutações de genes isolados também estão associadas a genes de malformações cardiovasculares, apesar de nem todos os pacientes com uma síndrome apresentarem a anomalia cardíaca característica. Os exemplos incluem a osteogênese imperfeita (autossômica recessiva; Cap. 260) associada a doença valvar aórtica, síndromes de Jervell e Lange-Nielsen (autossômicas recessivas) e de Romano-Ward (autossômica dominante) ligada a um prolongamento do intervalo QT e à morte súbita, e síndrome de Holt-Oram (autossômica dominante), na qual ocorre um DSA juntamente com outras anomalias esqueléticas. As telangiectasias de Osler-Weber-Rendu (Cap. 173) são associadas a fístulas arteriovenosas pulmonares. A síndrome de Williams (Caps. 40 e 41) ocorre com uma estenose aórtica supravalvar na maioria dos casos. A síndrome de Noonan está relacionada com estenose pulmonar, DSA e cardiomiopatia hipertrófica. Ainda que a herança autossômica dominante tenha sido implicada em ambas, a maioria dos casos é esporádica. A deleção no cromossomo 7q11.23 foi identificada em pacientes com síndrome de Williams, e um defeito genético foi mapeado no 12q22-qter em pacientes com a síndrome de Noonan (Cap. 60).

O risco de recorrência quando a mãe é portadora de uma lesão congênita de ocorrência esporádica varia de 2,5% a 18%, dependendo da lesão. As lesões obstrutivas das vias de saída do ventrículo esquerdo apresentam as maiores taxas de recorrência nos filhos. Quando o pai é o portador da lesão, 1,5% a 3% dos filhos são afetados. Quando um irmão tem uma anomalia cardíaca congênita, o risco de recorrência em outro irmão varia de 1% a 3%.

Prevenção

O rastreamento genético para a microdeleção 22q11.2 deve ser considerado em pacientes com tetralogia de Fallot que planejam ter filhos. Sem a deleção 22q11, o risco de doença cardíaca congênita no feto é de 4% a 6%.

Incidência e Prevalência

Defeitos cardíacos congênitos são diagnosticados em aproximadamente 1% dos nascimentos nos Estados Unidos. A prevalência de cardiopatia congênita aumentou na população geral, com ênfase em adultos com lesões graves ou complexas. Uma prevalência global de seis por 1.000 adultos tem sido documentada. A idade média dos pacientes com lesões graves aumentou da infância para a adolescência adiantada. Atualmente, nos Estados Unidos, prevê-se que mais de um milhão de adultos estejam vivos com doença cardíaca congênita.[1] Avanços na terapia médica e cirúrgica aumentaram a sobrevida dos pacientes com defeitos cardíacos congênitos, enfatizando, desse modo, que a cardiopatia congênita seja uma condição de longa duração, que influencia a utilização de cuidados de saúde e os custos ao longo da vida.

A válvula aórtica bicúspide ocorre em aproximadamente 2% da população geral e representa a anomalia congênita mais comum encontrada na população adulta, ocasionando mais da metade dos casos de estenose aórtica em adultos (Cap. 75). Os DSAs constituem 30% a 40% dos casos de doença cardíaca congênita observada em adultos, com o DSA tipo *ostium secundum* sendo responsável por 7% de todas as lesões congênitas. Um DSV solitário representa de 15% a 20% de todas as lesões congênitas e é a lesão cardíaca congênita mais comum observada em crianças; suas taxas elevadas de fechamento espontâneo explicam uma menor prevalência em adultos. O ducto arterioso patente (DAP) responde por 5% a 10% de todas as lesões cardíacas congênitas em bebês com peso normal ao nascimento. A estenose pulmonar e a coarctação da aorta são as causas de 3% a 10% de todas as lesões congênitas.

A tetralogia de Fallot constitui a anomalia congênita cianótica mais comum observada em adultos. Conjuntamente com a transposição completa das grandes artérias (TGA), estas lesões são responsáveis por 5% a 12% das doenças cardíacas congênitas em bebês. Lesões mais complexas como atresia tricúspide, coração univentricular, transposição corrigida das grandes artérias (TCGA), anomalia de Ebstein e ventrículo direito com dupla via de saída causam 2,5%, ou menos, de todas as lesões cardíacas congênitas.

Manifestações clínicas

A doença cardíaca congênita é uma doença crônica de longa duração, durante a qual o paciente e a lesão evoluem ao mesmo tempo. Um paciente pode ser monitorado durante vários anos devido a um diagnóstico equivocado na primeira ou na segunda infância, quando as técnicas eram mais limitadas. O diagnóstico diferencial da anatomia nativa e cirúrgica no adulto de um diagnóstico desconhecido depende de o paciente ser cianótico ou acianótico. Ao completar a avaliação, deve-se responder às seguintes questões (Fig. 69-1): qual é a anatomia nativa? O paciente foi submetido a uma cirurgia para esta alteração? Qual é a fisiologia? O que pode e deve ser feito para este paciente, tanto clínica quanto cirurgicamente? E, acima de tudo, quem deve fazer isto?

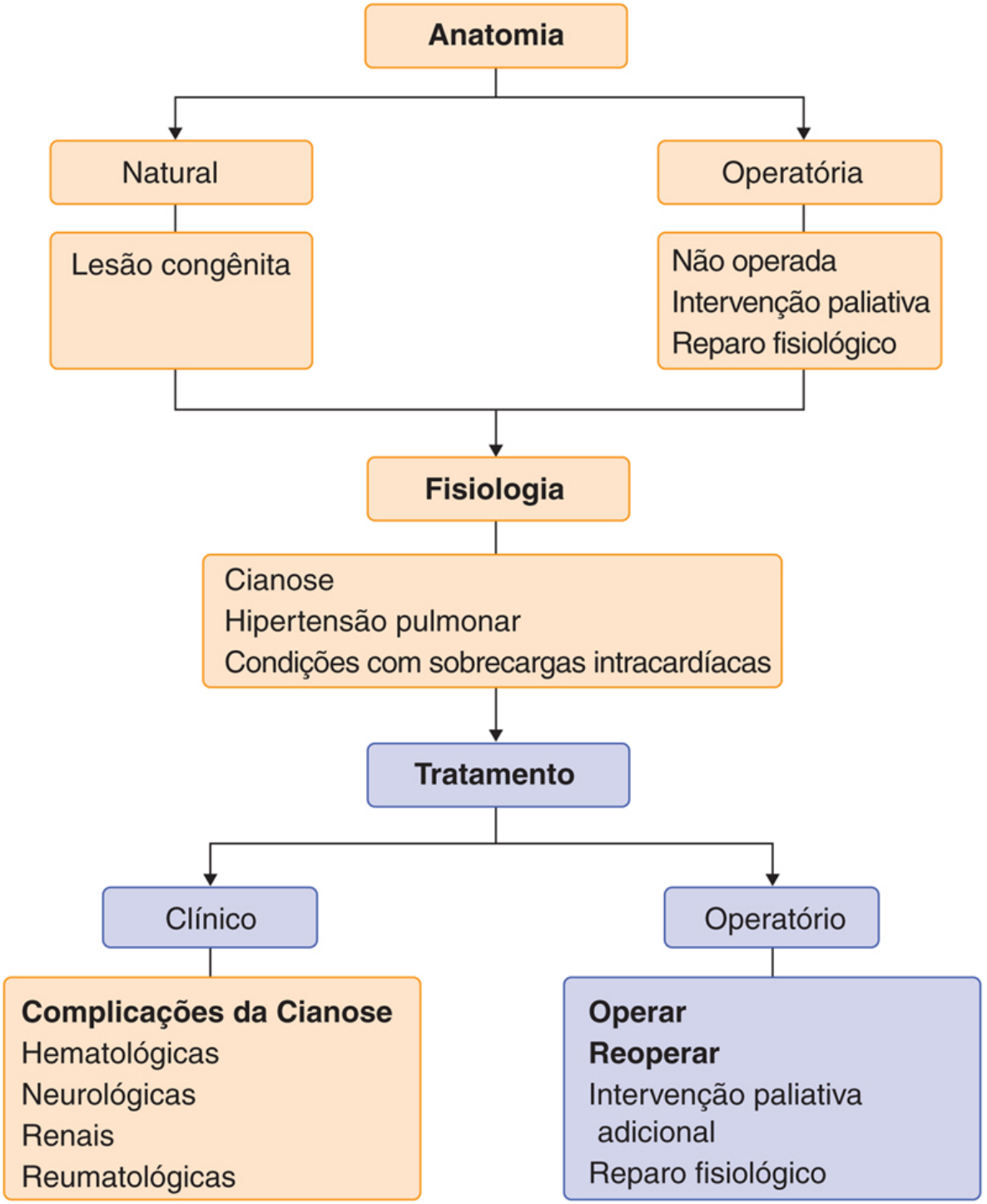

FIGURA 69-1 **Os objetivos da avaliação clínica completa em cardiopatias congênitas são definir a anatomia e a fisiologia, a fim de determinar um tratamento adequado.**

Se o paciente não foi submetido a uma cirurgia, a pergunta é "por que não"? Se o paciente foi submetido a uma cirurgia paliativa, o grau de cianose progrediu conforme evidenciado por uma queda na saturação sistêmica ou uma elevação na hemoglobina? Se o paciente submeteu-se a um reparo fisiológico, qual foi o procedimento realizado? Há lesões residuais ou desenvolveram-se novas lesões como consequência da cirurgia? A fisiologia do paciente é determinada pela presença ou ausência de cianose, hipertensão pulmonar, enchimento adequado das câmaras cardíacas e quaisquer complicações clínicas resultantes.

Uma avaliação clínica, o eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações, a radiografia de tórax e uma saturação de oxigênio basal devem fazer parte de todas as avaliações iniciais. A ecocardiografia bidimensional transtorácica (Cap. 55), o exame de imagem com Doppler e com fluxo colorido são usados para o diagnóstico e para monitorar a evolução das complicações hemodinâmicas documentadas. O exame com a ecocardiografia transesofágica (ETE) é bastante útil em adultos e cada vez mais importante durante a terapia por cateter e a cirurgia. O exame de imagem por ressonância magnética (Cap. 56) e a tomografia computadorizada (Cap. 56) são coadjuvantes úteis. O cateterismo cardíaco para a doença cardíaca congênita migrou de puramente diagnóstico para incluir a intervenção por cateter. A arteriografia coronariana é recomendável para adultos com mais de 40 anos, nos quais se contempla uma intervenção cirúrgica.

Hipertensão Pulmonar e suas Complicações

A hipertensão pulmonar secundária à doença estrutural do coração ou da circulação pode ocorrer com ou sem um aumento na resistência vascular pulmonar. A doença obstrutiva vascular pulmonar ocorre quando a resistência vascular pulmonar eleva-se, tornando-se fixa e irreversível. Nas anomalias congênitas mais comuns, a hipertensão pulmonar ocorre como resultado de um maior fluxo sanguíneo pulmonar, devido a um *shunt* da esquerda para a direita nativo. Os exemplos incluem DSA, DSV de tamanho moderado e DAP, entre outras lesões complexas. A velocidade com que a hipertensão pulmonar progride para tornar-se uma doença vascular pulmonar obstrutiva varia de uma lesão para outra e depende, pelo menos em parte, da fonte do fluxo sanguíneo pulmonar. É comum a hipertensão pulmonar desenvolver-se em pacientes com um DSA após a quarta década de vida, com a síndrome de Eisenmenger sendo uma complicação tardia observada em apenas 5% a 10% dos casos. Em contraste, em pacientes com DSVs grandes ou DAP, a elevação progressiva na resistência vascular pulmonar ocorre rapidamente, pois o leito vascular pulmonar fica exposto não apenas ao excesso de volume do *shunt* da esquerda para a direita, mas também às pressões arteriais sistêmicas. Como resultado, o complexo de Eisenmenger desenvolve-se em aproximadamente 10% dos pacientes com DSVs grandes durante a primeira década. A bandagem cirúrgica da artéria

pulmonar é uma medida paliativa para reduzir o fluxo sanguíneo pulmonar e para proteger o leito vascular pulmonar contra o desenvolvimento precoce da doença pulmonar obstrutiva vascular.

Se o fluxo anterógrado vindo do lado direito do coração for insuficiente, as colaterais nativas e/ou os *shunts* cirúrgicos fornecem uma fonte alternativa de fluxo sanguíneo pulmonar (Tabela 69-1). No entanto, com grandes *shunts* cirúrgicos, a exposição direta do leito vascular pulmonar às elevadas pressões da circulação sistêmica causa doença pulmonar obstrutiva vascular. Como resultado, os *shunts* arteriais sistêmico-pulmonares atualmente são considerados menos favoráveis a neonatos e bebês, dando-se preferência, hoje, aos *shunts* venosos-sistêmicos para a artéria pulmonar.

O termo *síndrome de Eisenmenger* deve ser reservado a pacientes nos quais a doença pulmonar obstrutiva vascular ocorrer e a resistência vascular pulmonar for fixa e irreversível. Estes achados, em combinação com uma ausência de *shunt* da esquerda para a direita, tornam o paciente inoperável.

As manifestações clínicas de síndrome de Eisenmenger abrangem dispneia aos esforços, síncope, dor torácica, insuficiência cardíaca congestiva e sintomas relacionados com a eritrocitose e com a hiperviscosidade. No exame clínico, a cianose central e o baqueteamento digital são os sinais mais característicos. As saturações sistêmicas de oxigênio variam entre 75% e 85%. A pressão de pulso estreita-se conforme o débito cardíaco cai. O exame do pulso venoso jugular pode revelar uma onda *a* dominante, refletindo um ventrículo direito não complacente, até que a insuficiência tricúspide seja suficientemente grave para gerar uma onda *v* grande. Um impulso ventricular direito proeminente é sentido na borda paraesternal esquerda, ao final da expiração, ou na área subcostal no final da inspiração. É frequente a palpação da artéria pulmonar. O componente pulmonar da segunda bulha cardíaca aumenta e pode ser sentido na maioria dos casos. Os estalidos de abertura são comuns quando a artéria pulmonar está dilatada com uma válvula estruturalmente normal. Ouve-se a quarta bulha direita mais frequentemente quando a onda *a* é dominante. Um sopro da insuficiência tricúspide é comum, mas o aumento inspiratório do sopro (sinal de Rivero-Carvallo) desaparece quando ocorre insuficiência ventricular direita. Na diástole, ouve-se frequentemente um sopro de insuficiência pulmonar. O ECG de 12 derivações mostra evidências de aumento atrial direito, hipertrofia ventricular direita e desvio do eixo para a direita. A radiografia de tórax revela dilatação do segmento proximal da artéria pulmonar, aumento da área cardíaca e vasculatura pulmonar diminuída. A ecocardiografia confirma a sobrecarga de pressão do lado direito e o aumento da artéria pulmonar, assim como a insuficiência tricúspide e pulmonar. O cateterismo cardíaco está indicado se existirem dúvidas sobre a potencial reversibilidade da resistência vascular pulmonar elevada em um paciente que, de outro modo, poderia se beneficiar da cirurgia.

A cianose ocorre quando a mistura venoso-arterial persistente resulta em hipoxemia. Os mecanismos adaptativos para aumentar a liberação de oxigênio compreendem aumento no conteúdo arterial de oxigênio, desvio para a direita da curva de dissociação da hemoglobina, hematócrito mais elevado e aumento no débito cardíaco. Quando a cianose não é controlada, a hipoxemia crônica e a eritrocitose resultam em complicações hematológicas, neurológicas, renais e reumáticas.

As complicações hematológicas da hipoxemia crônica são eritrocitose, deficiência de ferro e diátese hemorrágica. Os níveis de hemoglobina e de hematócrito, assim como os índices hematimétricos, devem ser checados regularmente e correlacionados com os níveis de saturação sistêmicos de oxigênio. Os sintomas de hiperviscosidade incluem cefaleia, tonturas, sensação de fraqueza, fadiga, alterações do estado mental, distúrbios visuais, parestesias, zumbido e mialgias. Os sintomas são classificados como leves a moderados, quando interferem apenas com algumas ações do cotidiano, ou acentuados a graves, quando afetam a maioria ou todas as atividades. Os pacientes com eritrocitose compensada desenvolvem um hematócrito de equilíbrio em níveis maiores que o habitual, em um estado de repleção de ferro, com sintomas mínimos. Os pacientes com eritrocitose descompensada manifestam níveis instáveis — e em elevação — do hematócrito e experimentam sintomas graves de hiperviscosidade.

As anormalidades hemostáticas podem ocorrer em até 20% dos pacientes cianóticos com eritrocitose. O sangramento, geralmente leve e superficial, leva à formação frequente de equimoses, petéquias cutâneas ou sangramento mucoso, mas pode ocorrer epistaxe, hemoptise ou mesmo sangramento pós-operatório ameaçador à vida. Uma variedade de deficiências nos fatores de coagulação e distúrbios qualitativos e quantitativos das plaquetas foi descrita.

As complicações neurológicas, incluindo-se a hemorragia cerebral, podem ser causadas por deficiências hemostáticas e, mais frequentemente, observadas após o uso inapropriado de terapia anticoagulante. Os pacientes com *shunts* da direita para a esquerda podem estar sob risco de embolia cerebral paradoxal. A lesão focal cerebral fornece um nicho para abscesso cerebral se ocorrer bacteriemia. Deve-se prestar atenção ao uso de filtros de ar nos cateteres intravenosos periféricos, para evitar embolia paradoxal através de um *shunt* da direita para a esquerdo.

A flebotomia profilática não tem papel algum na prevenção de trombose arterial cerebral. As indicações para a flebotomia são a ocorrência de hiperviscosidade sintomática em um paciente já com repleção de ferro e para a prevenção de sangramento pós-operatório excessivo.

As complicações pulmonares são hemorragia pulmonar grave e trombose arterial *in situ*. Uma deterioração clínica rápida associada à hipoxemia progressiva com frequência marca o estágio terminal da doença. Não se observam benefícios claros com o uso da anticoagulação (sistêmica ou intrapulmonar) diante do risco de sangramento prolongado devido à coagulopatia subjacente. O processo patológico crônico e a elevada mortalidade proíbem a endarterectomia pulmonar.

A disfunção renal manifesta-se por proteinúria, hiperuricemia ou insuficiência renal. Fibrose intersticial focal, atrofia tubular e hialinização das arteríolas aferentes e eferentes podem ser observadas na biópsia renal. Maior viscosidade sanguínea e vasoconstrição arteriolar podem levar à hipoperfusão renal com glomeruloesclerose progressiva. A hiperuricemia é comumente observada em pacientes com doença cardíaca congênita cianótica, supondo-se que se deva principalmente a uma redução na reabsorção do ácido úrico e não de uma hiperprodução por eritrocitose. A hiperuricemia assintomática não demanda tratamento, pois baixos níveis de ácido úrico não mostraram prevenir a doença renal ou a gota.

As complicações reumatológicas compreendem doenças como gota e osteoartropatia hipertrófica, que supostamente são responsáveis por artralgias que afetam até um terço dos pacientes com doença cardíaca congênita cianótica. Em pacientes com *shunt* da direita para a esquerda, os megacariócitos liberados da medula óssea não são filtrados pelo pulmão e ficam aprisionados nas arteríolas sistêmicas e nos capilares, onde liberam fator de crescimento derivado das plaquetas, o qual promove a proliferação celular local. Ocorrem baqueteamento digital e a neoformação óssea com periostite, causando os sintomas de artralgia. A hiperuricemia sintomática e a artrite gotosa podem ser tratadas, conforme necessário, com colchicina, probenecida ou alopurinol; é melhor evitar os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), face às anomalias hemostáticas basais nesses pacientes.

Tratamento

Em pacientes com síndrome de Eisenmenger, a bosentana (p. ex., 62,5 mg duas vezes ao dia durante 4 semanas, em seguida, 125 mg duas vezes ao dia) melhora parâmetros hemodinâmicos e a capacidade de exercício após 4 meses de uso.[A1] A oxigenoterapia crônica tem efeito benéfico limitado na hipoxemia secundária ao *shunt* da direita para a esquerda, na presença de uma resistência vascular pulmonar fixa. A terapia com oxigênio pode ser considerada para pacientes cianóticos durante voos de longa distância.

No estado de repleção de ferro, sintomas moderados a graves de hiperviscosidade normalmente ocorrem quando os níveis de hematócrito excedem 65%. Se não houver evidências de desidratação, a retirada de 500 mL de sangue em 30 a 45 minutos deve ser seguida por reposição volumétrica com solução salina ou dextrana (Fig. 69-2). O procedimento pode ser repetido a cada 24 horas até a melhora sintomática.

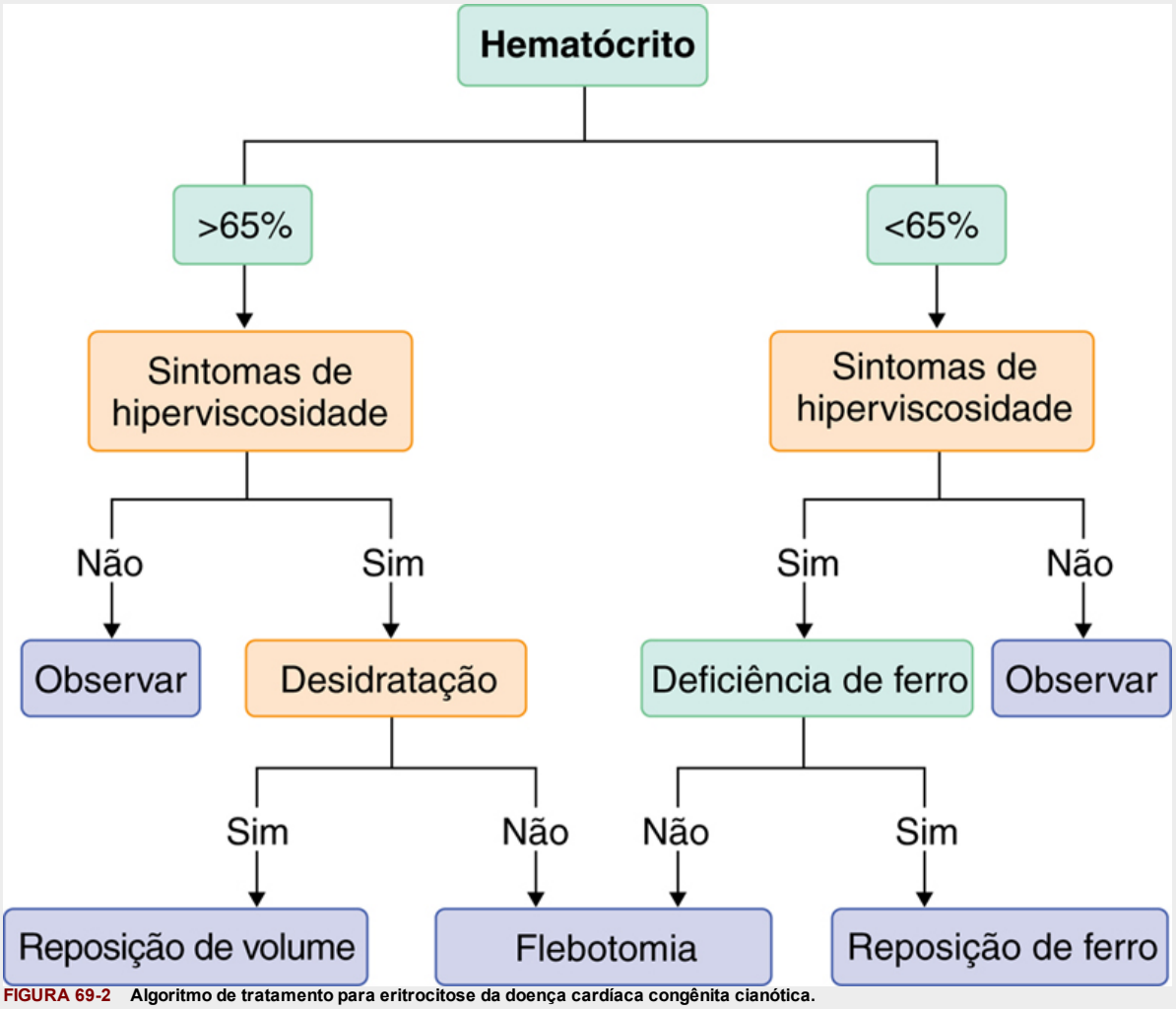

FIGURA 69-2 **Algoritmo de tratamento para eritrocitose da doença cardíaca congênita cianótica.**

O tratamento para o sangramento espontâneo é ditado por sua gravidade e por parâmetros hemostáticos anormais (Fig. 69-3). Para o sangramento grave, transfusões de plaquetas, plasma fresco congelado, vitamina K, crioprecipitados e desmopressina são utilizados. A redução na massa eritrocitária também melhora a hemostasia, de modo que os pacientes cianóticos submetidos a uma cirurgia devem receber flebotomia profilática, se o hematócrito for maior do que 65%.

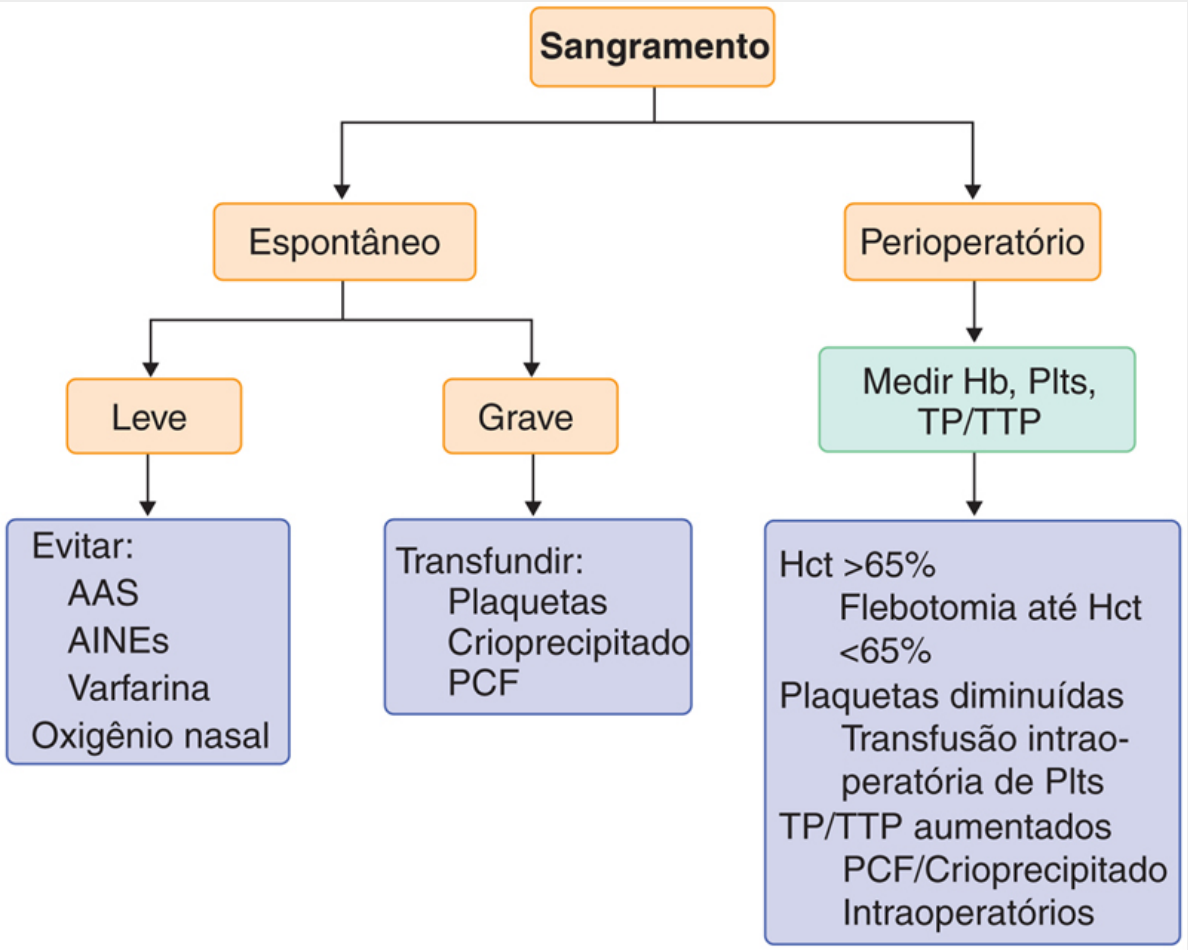

FIGURA 69-3 **Algoritmo de tratamento para diátese hemorrágica da doença cardíaca cianótica congênita.**
AAS = ácido acetilsalicílico; AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; Hb = hemoglobina; Hct = hematócrito; PFC = plasma fresco congelado; Plts = plaquetas; TP = tempo de protrombina; TTP = tempo de tromboplastina parcial.

A deficiência de ferro é comum em pacientes adultos cianóticos, por sangramentos excessivos ou flebotomia. Em contraste com a eritrocitose normocítica, raramente sintomática em níveis de hematócrito menores que 65%, a deficiência de ferro manifesta-se por sintomas de hiperviscosidade em níveis de hematócrito bem abaixo de 65%. O tratamento de escolha não é a flebotomia, mas a reposição oral com ferro, até que se detecte uma elevação no hematócrito, normalmente em uma semana.

Lesões simples

Lesões de *Shunt* Isolado

As complicações hemodinâmicas de *shunts* significativos relacionam-se à sobrecarga de volume e à dilatação da câmara primária que está recebendo o excesso de *shunt* da esquerda para a direita e às complicações secundárias à disfunção valvar e aos danos ao leito vascular pulmonar. O tamanho e a duração do *shunt* determinam o curso clínico e, portanto, as indicações para seu fechamento. O grau de *shunt* é função tanto do tamanho da comunicação e, dependendo de sua localização, da complacência biventricular e/ou da resistência vascular pulmonar e sistêmica. Sequelas hemodinâmicas clinicamente aparentes dos *shunts* são, em geral, aparentes ou ocorrem quando a relação dos fluxos pulmonar-sistêmico excede 1,5:1.

O tamanho do *shunt* pode ser inferido e medido com a ultrassonografia cardíaca. O alargamento secundário das câmaras cardíacas que estejam recebendo um fluxo excessivo do *shunt* na diástole ocorre conforme o tamanho do *shunt* torna-se hemodinamicamente significativo; além disso, a artéria pulmonar alarga-se conforme a pressão pulmonar se eleva. Quando ocorre uma insuficiência tricúspide causada pela dilatação ventricular direita ou secundária à hipertensão pulmonar, o jato regurgitante pode ser usado para estimar a pressão pulmonar como outro indicador da significância do *shunt*. Quando o fluxo pulmonar-sistêmico (Q̇:Q̇) excede 2:1, pode-se estimar o volume de sangue em ambas as circulações comparando-se o volume de ejeção nas válvulas pulmonar e aórtica. A detecção do *shunt* e sua quantificação também podem ser obtidas usando-se um estudo radioisotópico de primeira passagem. Conforme um *bolus* de substância radioativa é injetado dentro da circulação sistêmica, a elevação e a queda da atividade radioisotópica podem ser medidas nos pulmões. Quando um *shunt* é significativo, a taxa de atividade persistente nos pulmões ao longo do tempo pode ser usada para calcular a fração do *shunt*. Para a quantificação ecocardiográfica e radioisotópica do tamanho do *shunt*, as fontes de erros são múltiplas. Os resultados com maior acurácia são obtidos apenas em laboratórios experientes. Para fins de estabelecer o tratamento, minimiza-se a incerteza quanto ao significado fisiológico de um *shunt* limítrofe pela integração de determinações seriadas, a partir de múltiplas fontes clínicas e de exames complementares relevantes, em vez de tomar por base um único valor calculado de *shunt*.

Defeito do Septo Atrial

A classificação dos DSAs baseia-se em sua localização anatômica. Mais comumente, ocorre um DSA tipo *ostium secundum* na porção central do septo interatrial como resultado de um forame oval alargado ou pela reabsorção excessiva do *septum primum* (Vídeo 69-1). A combinação de um DSA tipo *ostium secundum* com uma estenose mitral adquirida é denominada *síndrome de Lutembacher*, sendo a fisiopatologia determinada pela gravidade relativa de cada um. O desenvolvimento anormal dos coxins endocárdicos embriológicos resulta em uma variedade de defeitos do canal atrioventricular; o mais comum dos quais consiste em um defeito na parte inferior do septo atrial, na localização do *ostium primum*, normalmente acompanhada por uma fenda na valva mitral e por insuficiência mitral. O defeito tipo seio venoso, responsável por 2% a 3% de todas as comunicações interatriais, está localizado acima, na junção da veia cava superior e do átrio direito, geralmente associado à drenagem anômala das veias pulmonares do lado direito para dentro da veia cava superior ou do átrio direito. Mais raras, as comunicações interatriais podem ser observadas no sítio do seio coronariano, normalmente associadas a uma veia cava superior esquerda anômala.

A fisiopatologia é determinada pelos efeitos do *shunt* sobre o coração e a circulação pulmonar. Ocorrem dilatações atrial e ventricular direitas conforme aumenta o tamanho do *shunt*, com relações de fluxo pulmonar-sistêmico maiores que 1,5:1. A hipertensão sistêmica sobreposta e a doença arterial coronariana (DAC) modificam a complacência ventricular esquerda e favorecem o *shunt* da esquerda para a direita. A doença valvar mitral pode ocorrer em até 15% dos pacientes com mais de 50 anos. Insuficiência cardíaca direita, fibrilação atrial ou *flutter* atrial podem ocorrer como resultado de uma sobrecarga de volume crônica do lado direito e dilatação atrial e ventricular progressivas. O acidente vascular cerebral (AVC) resulta de uma embolia paradoxal, arritmias atriais ou ambas. Há uma elevação na pressão pulmonar devido a um maior fluxo pulmonar. A hipertensão pulmonar é atípica antes dos 20 anos, mas observada em 50% dos pacientes com mais de 40 anos. A incidência global

de doença pulmonar obstrutiva vascular é de 15% a 20% em pacientes com DSA. A doença de Eisenmenger com *shunt* reverso, uma complicação tardia e rara do DSA *secundum isolado*, é relatada em 5% a 10% dos pacientes.

Diagnóstico

Apesar de a maioria dos pacientes ter poucos sintomas nas primeiras 3 décadas, mais de 70% deles tornam-se sintomáticos por volta da quinta década. Os sintomas iniciais incluem intolerância ao exercício, dispneia ao esforço e fadiga, causadas mais comumente por insuficiência cardíaca direita e hipertensão pulmonar.[2] Palpitações, síncope e AVC podem ocorrer com o desenvolvimento de arritmias atriais.

No exame clínico, a maior parte dos adultos tem uma aparência física normal. Quando a síndrome de Holt-Oram está presente, o polegar pode ter uma terceira falange ou ser rudimentar ou ausente. Com uma comunicação não restritiva e não complicada entre ambos os átrios, as ondas *a* e *v* têm amplitudes iguais. A palpação precordial apresenta normalmente um impulso ventricular esquerdo normal, a menos que ocorra uma doença valvar mitral. Se o *shunt* for significativo, pode ser palpado um impulso ventricular direito na área paraesternal esquerda, ao final da expiração, ou na área subxifoide, no final da inspiração. A dilatação da artéria pulmonar algumas vezes pode ser palpada no segundo espaço intercostal esquerdo. Na ausculta, o sinal mais sugestivo de um DSA é o desdobramento amplo e fixo da segunda bulha cardíaca. O fechamento valvar pulmonar, refletido pela P_2, retarda-se devido à sobrecarga ventricular direita e ao aumento na capacitância do leito vascular pulmonar. O intervalo A_2-P_2 é fixo, pois o aumento no retorno venoso eleva a pressão atrial direita durante a inspiração, diminuindo, assim, o grau de *shunt* da esquerda para a direita e anulando as alterações habituais relacionadas com as fases da respiração. Além disso, a complacência da circulação pulmonar é reduzida em relação ao fluxo direito, tornando o compartimento vascular menos suscetível a qualquer aumento adicional no fluxo sanguíneo. Um sopro suave mesossistólico gerado pelo fluxo aumentado através da valva pulmonar geralmente é audível no segundo espaço intercostal esquerdo. Na presença de um elevado volume de *shunt* da esquerda para a direita, o fluxo aumentado através da valva tricúspide é audível como um sopro mesodiastólico na borda esternal esquerda baixa. Com a insuficiência cardíaca direita em grau avançado, é evidente a congestão venosa sistêmica.

E-Vídeo 69-1

Comunicação Interatrial Tipo *Ostium Secundum*.

O ECG apresenta, normalmente, um padrão de bloqueio incompleto de ramo direito (Fig. 69-4). O desvio do eixo elétrico para a direita e anormalidades atriais, incluindo um intervalo PR prolongado, fibrilação atrial e *flutter* atrial, também são observados. Usualmente a radiografia de tórax mostra pletora vascular pulmonar, com trama vascular aumentada em ambos os campos pulmonares consistente com um maior fluxo sanguíneo pulmonar (Fig. 56-6). O tronco da artéria pulmonar e seus ramos estão dilatados. As dilatações atrial e ventricular direitas podem ser observadas. A ecocardiografia é diagnóstica e fornece informações prognósticas importantes (Fig. 69-5). Os DSAs tipo *ostium primum* e tipo *ostium secundum* são facilmente identificáveis com os exames de imagens transtorácicas, mas um DSA tipo seio venoso pode não ser diagnosticado, a menos que seja investigado de forma cuidadosa. Para uma visualização mais precisa do septo interatrial superior e localização das veias pulmonares, a ETE é útil. Com o estudo Doppler, a pressão da artéria pulmonar pode ser quantificada, e $\dot{Q}$:$\dot{Q}$ pode ser medido.

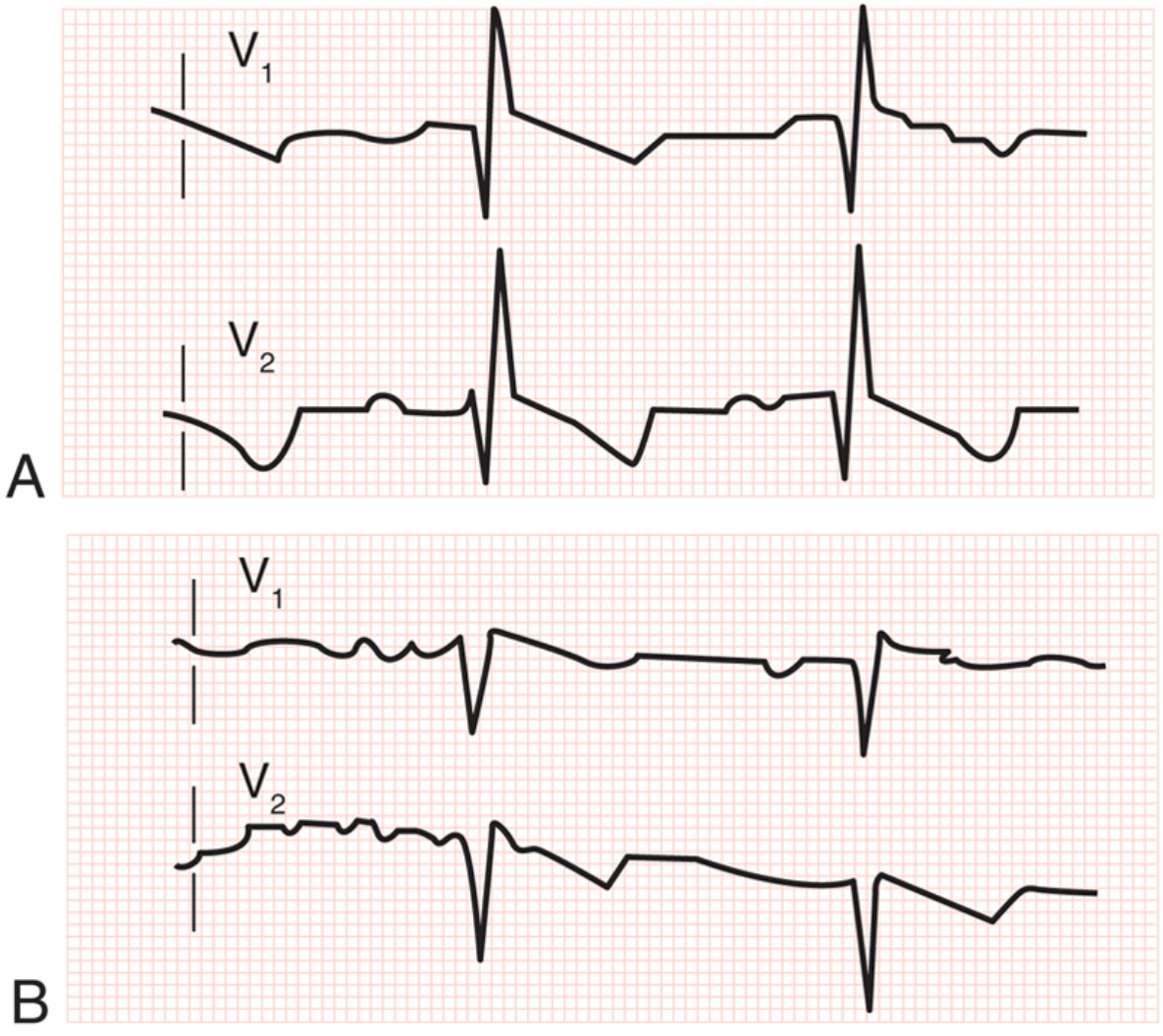

FIGURA 69-4 Característica eletrocardiográfica no defeito do septo atrial.
As derivações pré-cordiais direitas V_1 e V_2 ilustram duas variantes de um padrão do bloqueio incompleto do ramo direito, o padrão rSrT **(A)** e o padrão rsR' **(B)**.

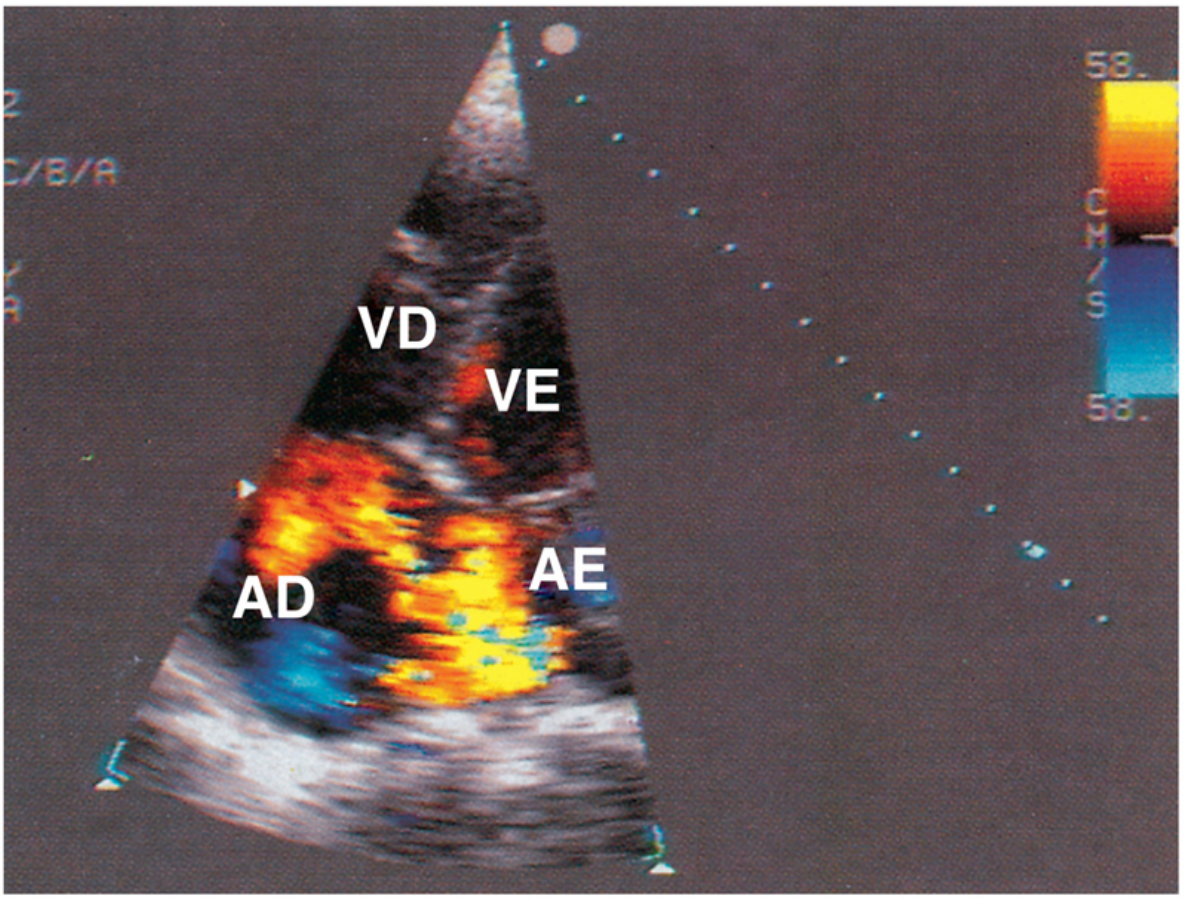

FIGURA 69-5 **Visualização das quatro câmaras apicais com mapeamento pelo Doppler de fluxo colorido mostrando o fluxo sanguíneo do átrio esquerdo (AE) para o átrio direito (AD) através de um defeito do septo atrial de tamanho moderado.**
VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo. (De Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Tratamento

O fechamento de um DSA, seja por via percutânea ou cirúrgica, é indicado na presença de aumento do coração direito, com ou sem sintomas. As lesões de localização central de até 3,5 cm são ocluídas usando-se técnicas com cateteres em laboratórios de hemodinâmica. As vantagens desse procedimento são evitar esternotomia e circulação extracorpórea. Os DSAs tipo *ostium secundum* descomplicados podem ser fechados cirurgicamente em crianças e adultos com mortalidade operatória mínima, embora o fechamento cirúrgico geralmente seja reservado para pacientes em quem a reconstrução concomitante de anomalias valvares associadas é necessária, as veias pulmonares anômalas estão presentes ou o fechamento do dispositivo não é tecnicamente viável.

Em pacientes com mais de 40 anos com sintomas e *shunts* significativos, o fechamento melhora o estado funcional e a sobrevida.[A2] Na presença de um *shunt* significativo, o fechamento de um DSA antes dos 25 anos sem evidência de hipertensão pulmonar resulta em um prognóstico de longo prazo que é semelhante ao de controles pareados segundo idade e sexo. A idade avançada (60 anos) não é uma contraindicação para fechamento do DSA na presença de um *shunt* significativo, porque um grande número de pacientes mostra evidências de melhora sintomática. A pressão pré-operatória na artéria pulmonar e a presença ou ausência de doença vascular pulmonar são preditivos importantes de um resultado cirúrgico bem-sucedido.

Forame Oval Patente

A integridade da circulação fetal depende do desimpedimento do forame oval. Na maioria dos casos, a queda na resistência vascular pulmonar no momento do nascimento faz com que o forame seja selado. Estudos de necropsia revelam que o forame oval permanece pérvio após o primeiro ano em cerca de 30% dos indivíduos, e estudos clínicos demonstram que a prevalência de forame oval pérvio é três vezes maior em pacientes com AVC criptogênico (Cap. 407), principalmente antes de 55 anos, por causa do *shunt* da direita para a esquerda e da embolização paradoxal de coágulos a partir da circulação venosa. A investigação cardíaca do paciente com AVC criptogênico inclui ecocardiografia transesofágica com injeção de soro fisiológico agitado, para visualizar a presença de um *shunt* da direita para a esquerda (Cap. 55). O forame oval pérvio que tende mais frequentemente a resultar em embolização paradoxal futura é o encontrado em pacientes com menos de 55 anos com um AVC criptogênico prévio, associado a um septo hipermóvel com formação de aneurisma e quando uma quantidade importante de *shunt* da direita para a esquerda está presente em repouso, sem manobras de provocação.

Tratamento

A informação atual não suporta o fechamento de um forame oval patente para a prevenção primária de um AVC em um paciente em quem, fortuitamente, este foi diagnosticado pela ecocardiografia de rotina.[3] No entanto, entre pacientes com AVC criptogênico prévio, estudos randomizados fornecem algumas orientações. Em um estudo randomizado de pacientes com AVC criptogênico ou acidente isquêmico transitório e um forame oval patente, o fechamento por dispositivo não foi melhor que a terapia clínica isolada na prevenção de AVC recorrente ou acidente isquêmico transitório.[A3] Em um segundo ensaio clínico, o fechamento de um forame oval patente para prevenção secundária de embolia criptogênica não reduziu de forma significativa os eventos embólicos recorrentes ou morte (3,4%) após 4 anos, se comparado com a terapia clínica (5,2%).[A4] Em um terceiro estudo randomizado de adultos que tinham tido um AVC isquêmico criptogênico, também não houve benefício significativo do fechamento de um forame oval patente, mas o encerramento foi superior à terapia médica isolada em análises pré-especificadas limitadas a pacientes que realmente receberam o tratamento original e aderiram a este (0,66 *versus* 1,39 eventos por 100 pessoas/ano).[A5] Em conjunto, esses achados

sugerem um benefício provável pequeno do fechamento em comparação com a terapia clínica, que é varfarina para uma razão normalizada internacional de 2,0 a 3,0.[4] O fechamento primário de um forame oval patente está claramente indicado quando um paciente tem contraindicações para a terapia clínica, se a terapia clínica falhou ou na presença de um estado de hipercoagulação não tratável por terapia clínica.

Defeito do Septo Ventricular

Para a classificação anatômica dos DSVs, o septo interventricular divide-se em quatro regiões. Os defeitos no septo membranoso, ou os DSVs infracristais, estão localizados em uma pequena área translúcida abaixo da valva aórtica, sendo responsáveis por mais de 80% dos DSVs. Estes DSVs mostram um grau variável de extensão para dentro das vias de entrada ou de saída, daí a designação "perimembranosa" (Vídeo 69-2). Os defeitos infundibulares ou DSVs supracristais da via de saída ocorrem no septo conal, acima da crista supraventricular e abaixo da valva pulmonar. Os defeitos da via de entrada são identificados na *crux cordis* entre as valvas tricúspide e mitral e, geralmente, estão associados a outras anomalias do canal atrioventricular. Os defeitos do septo trabecular ou muscular podem ser múltiplos ou ocorrer distalmente ao ancoramento septal da valva tricúspide e na direção do ápice.

A fisiopatologia e o curso clínico dos DSVs dependem da extensão do defeito, do estado do leito vascular pulmonar e dos efeitos do tamanho do *shunt* sobre a hemodinâmica intracardíaca. Diferentemente dos DSAs, o tamanho de um DSV pode reduzir-se com o passar do tempo. Quase metade de todos os DSVs é pequena e mais da metade deles fecham-se de modo espontâneo; os DSVs moderados ou, até mesmo os grandes, também fecham-se em 10% ou menos dos casos. As maiores taxas de fechamento são observadas na primeira década de vida; o fechamento espontâneo na vida adulta é atípico.[5]

Pacientes com um defeito pequeno, com *shunts* triviais ou leves são definidos como aqueles com um $\dot{Q}:\dot{Q}$ menor que 1,5 e pressão e resistência vascular normais na artéria pulmonar. Pacientes com defeitos moderados têm uma proporção $\dot{Q}:\dot{Q}$ maior do que 1,2 e uma pressão arterial pulmonar elevada, mas não apresentam uma resistência vascular pulmonar elevada. Pacientes com um defeito grande e grave têm uma proporção $\dot{Q}:\dot{Q}$ elevada, com uma pressão pulmonar alta e uma resistência vascular pulmonar elevada. Desenvolve-se o complexo de Eisenmenger em aproximadamente 10% dos pacientes com DSVs, em geral quando não há nenhuma resistência ao fluxo no nível do defeito, que pode ser tão grande quanto o da aorta. Quando há um gradiente pressórico sistólico entre os ventrículos, a repercussão na fisiologia é insignificante ou leve, mas também pode ser moderada ou grave.

Os defeitos mínimos ou leves geralmente não causam nenhuma anormalidade hemodinâmica ou fisiológica significativa. Um defeito moderado ou grave causa dilatações atrial e ventricular esquerdas consistentes com o grau do *shunt* da esquerda para a direita. O *shunt* através do septo interventricular ocorre predominantemente durante a sístole, quando a pressão ventricular esquerda excede a pressão do ventrículo direito; as anormalidades do enchimento diastólico são identificadas no átrio esquerdo. Com defeitos moderados a graves, o coração direito fica afetado em função da elevação na pressão pulmonar e no fluxo sanguíneo pulmonar.

E-Vídeo 69-2

Comunicação Interventricular Perimembranosa.

Diagnóstico

Em geral, um adulto com um DSV é portador de uma pequena lesão restritiva ao nascimento ou que sofreu algum grau de fechamento espontâneo. Um segundo grupo de pacientes consiste naqueles com DSVs grandes não operados, não restritivos, que tiveram complexo de Eisenmenger durante a maior parte de suas vidas. Pacientes com um defeito de tamanho moderado normalmente são sintomáticos na infância e, portanto, apresentam maior probabilidade de terem sido submetidos a uma intervenção cirúrgica quando jovens.

Os pacientes com um *shunt* insignificante ou leve através de um pequeno DSV restritivo geralmente são assintomáticos. O exame clínico não apresenta nenhuma evidência de congestão sistêmica ou pulmonar, e a pressão venosa jugular é normal. Pode ser palpado um frêmito na borda esternal esquerda. A ausculta revela B_1 e B_2 normais sem galopes. Um sopro holossistólico de intensidade de grau 4 ou maior, de irradiação difusa e de alta frequência, é audível no máximo no terceiro ou no quarto espaços intercostais e reflete o gradiente de alta pressão entre os ventrículos esquerdo e direito durante a sístole. O contraste marcante entre um sopro intenso e os achados aparentemente normais de um exame cardíaco representa uma pista diagnóstica importante. O ECG e a radiografia de tórax também são normais em pacientes com DSVs pequenos.

No outro lado do espectro estão os pacientes com complexo de Eisenmenger (ver anteriormente). Entre estes dois extremos encontram-se pacientes com um defeito moderado, cujo processo patológico reflete uma combinação de hipertensão pulmonar e sobrecarga de volume do lado esquerdo do coração, resultando em um significativo *shunt* da esquerda para a direita. Em adultos, a dispneia aos esforços pode ser o resultado tanto da congestão venosa pulmonar quanto da pressão pulmonar elevada. No exame clínico, um impulso ventricular esquerdo palpável difuso ocorre com graus variáveis de hipertrofia ventricular direita e uma segunda bulha hiperfonética. Um sopro sistólico persiste enquanto a pressão vascular pulmonar estiver abaixo da resistência sistêmica. Em geral, o ECG mostra aumento atrial esquerdo e hipertrofia ventricular esquerda. A radiografia de tórax revela uma vascularidade de *shunt* com átrio e ventrículo esquerdos aumentados. O grau de hipertensão pulmonar determina o tamanho do tronco da artéria pulmonar.

A ecocardiografia identifica o defeito e determina a importância do *shunt* pela avaliação do tamanho do átrio e ventrículo esquerdos, da pressão na artéria pulmonar e pela presença ou ausência de hipertrofia ventricular direita. O cateterismo cardíaco é reservado àqueles para os quais se considera cirurgia. Os adultos com um pequeno defeito sem nenhum significado fisiológico não precisam de exames invasivos. Aqueles com complexo de Eisenmenger têm doença vascular pulmonar grave e não precisam de cirurgia. Pacientes com *shunt* de tamanho moderado hemodinamicamente significativo e cujas pressões pulmonares estão elevadas apresentam maior probabilidade de se beneficiar das medidas diretas da resistência e da reatividade vascular pulmonar.

Tratamento

Pacientes com complexo de Eisenmenger têm resistência vascular pulmonar, o que é empecilho para a cirurgia. Para este grupo de pacientes, o tratamento centraliza-se nas complicações clínicas da cianose (ver anteriormente). Em alguns poucos pacientes com defeitos pequenos, as complicações podem estar relacionadas com a insuficiência tricúspide progressiva, causada pela formação de um aneurisma septal, ou pela insuficiência aórtica adquirida, quando uma cúspide aórtica fica engajada no fluxo de alta velocidade gerado pelo defeito. O grupo intermediário de pacientes com um defeito de significado fisiológico moderado deve ter os seus DSVs fechados, a menos que o fechamento esteja contraindicado por resistência vascular pulmonar elevada. Para um DSV perimembranoso, o fechamento transcateter é tão eficaz quanto o fechamento cirúrgico aberto, e apresenta uma baixa taxa de eventos adversos pequenos.[A6]

Após o fechamento cirúrgico dos DSVs isolados, mais de 20% dos pacientes apresentam permeabilidade residual, sendo que apenas aproximadamente 5% destes precisam de reoperação. Os distúrbios do ritmo após o fechamento cirúrgico dos DSVs incluem taquiarritmias e distúrbios de condução. O bloqueio de ramo direito ocorre em um a dois terços dos pacientes, enquanto o bloqueio atrioventricular do primeiro grau e o bloqueio atrioventricular completo ocorrem em menos de 10%. A morte súbita cardíaca após o reparo cirúrgico do DSV acomete 2% dos pacientes.

Ducto Arterioso Patente

O canal arterial (*ductus arteriosus*) conecta a aorta descendente ao tronco da artéria pulmonar, próximo à origem da artéria subclávia esquerda (Fig. 69-6). O fechamento pós-natal normal resulta em fibrose e alterações degenerativas no lúmen ductal, deixando em seu lugar o *ligamentum arteriosum* residual, que raramente se torna parte de um anel vascular anormal. Quando o canal persiste, observa-se uma calcificação significativa da extremidade aórtica ductal.

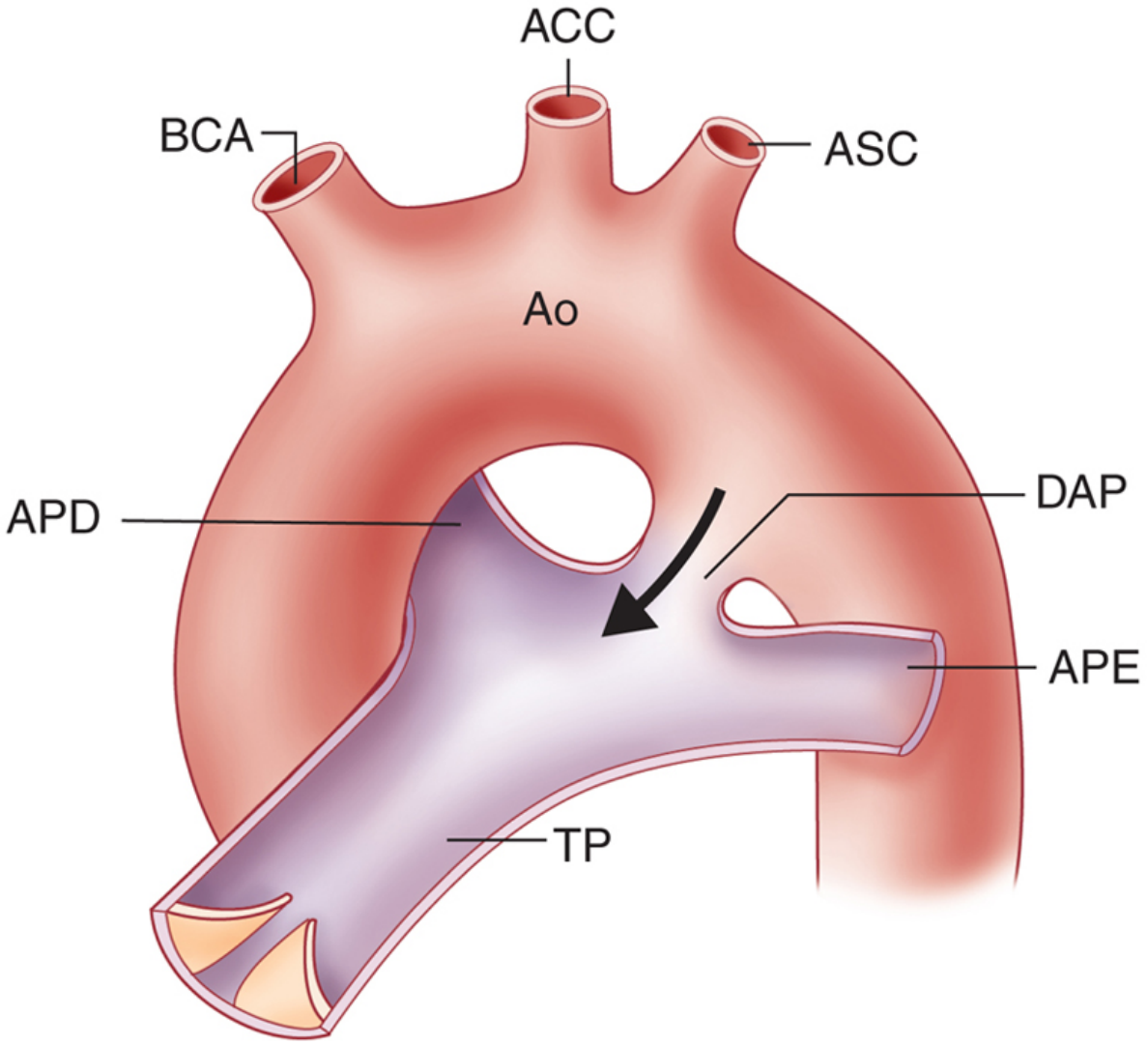

FIGURA 69-6 Anatomia de um ducto arterioso patente.
Observe as relações entre a posição do canal, a artéria subclávia esquerda e a bifurcação da artéria pulmonar. ACC = artéria da carótida comum; Ao = aorta; APD = artéria pulmonar direita; APE = artéria pulmonar esquerda; ASC = artéria subclávia; BCA= braquioencefálico; DAP = ducto arterioso patente; TP = tronco pulmonar; (De Perloff JK, ed. *Clinical Recognition of Congenital Heart Disease*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994:510.)

As consequências fisiológicas de um DAP são determinadas por seus diâmetro e comprimento, assim como pela relação da pressão e da resistência das circulações pulmonar e aórtica em cada extremidade do canal. Quando as pressões sistólica e diastólica na aorta excedem as da artéria pulmonar, o sangue proveniente da aorta flui continuamente ao longo de um gradiente de pressão para dentro da artéria pulmonar e, então, retorna ao átrio esquerdo. O átrio esquerdo e, subsequentemente, o ventrículo esquerdo dilatam-se, enquanto o coração direito torna-se progressivamente comprometido, conforme desenvolve-se a hipertensão pulmonar.

Um DAP pequeno apresenta um fluxo contínuo durante todo o ciclo cardíaco, sem dilatação do coração esquerdo, hipertensão pulmonar ou quaisquer sintomas. Os pacientes com um pequeno DAP, apesar de estarem protegidos das complicações hemodinâmicas de um *shunt* da esquerda para a direita significativo, permanecem sob risco de endarterite infecciosa, que em geral se desenvolve no lado pulmonar do canal e ocorre a uma taxa de 0,45% por ano após a segunda década. Considerando que a endarterite é responsável por mais de um terço da mortalidade total em pacientes com DAP, o fechamento do ducto deve ser considerado, mesmo quando o DAP é pequeno.

Um DAP é de tamanho moderado ou grande, mas ainda restritivo, quando ocorre um *shunt* da esquerda para a direita durante a sístole e a diástole e de duração variável. A dilatação atrial esquerda e/ou ventricular esquerda e a hipertensão pulmonar variam de acordo com a quantidade de *shunt* da esquerda para a direita, assim como com os efeitos secundários sobre o leito vascular pulmonar. Os sintomas geralmente intensificam-se por volta da segunda e terceira décadas de vida, quando surgem dispneia, palpitações e intolerância ao exercício. Conforme se desenvolvem insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar e/ou endarterite, a mortalidade eleva-se para 3% a 4% por ano em torno da quarta década, e dois terços dos pacientes morrem por volta dos 60 anos. A fisiologia de Eisenmenger com pressão pulmonar sistêmica ou suprassistêmica e um *shunt* da direita para a esquerda desenvolve-se em 5% dos pacientes com DAP isolado.

Diagnóstico

Em pacientes com fisiologia de Eisenmenger, um *shunt* da direita para a esquerda da artéria pulmonar para aorta descendente resulta na saturação de oxigênio diminuída nas extremidades inferiores, em comparação com as extremidades superiores. Essa diferença na cianose e baqueteamento digital é mais proeminente nos dedos dos pés; o braço esquerdo é variavelmente afetado através da artéria subclávia esquerda, e o braço direito normalmente é poupado. Com um grande *shunt* da esquerda para a direita, a pressão de pulso alarga-se conforme o fluxo diastólico desvia-se para dentro da artéria pulmonar, reduzindo a pressão diastólica sistêmica. O pulso arterial torna-se bem marcado, como resultado de um maior volume de ejeção. A palpação precordial mostra impulsos ventriculares esquerdo e direito variáveis, conforme o grau relativo de sobrecarga de volume do lado esquerdo e hipertensão pulmonar. Na presença de um gradiente aortopulmonar contínuo, pode ser audível o clássico sopro em "maquinaria" de um DAP no primeiro ou segundo espaços intercostais esquerdos, abaixo da clavícula esquerda. Conforme eleva-se a pressão pulmonar, o componente diastólico do sopro torna-se progressivamente mais curto. Com o desenvolvimento da fisiologia de Eisenmenger e a equalização das pressões aórtica e pulmonar, o sopro pode desaparecer por completo e os achados clínicos são dominados pela hipertensão pulmonar.

Em pacientes adultos com um *shunt* da esquerda para a direita significativo, o ECG mostra uma onda P bífida em pelo menos uma das derivações periféricas, consistente com um aumento do átrio esquerdo, e um grau variável de hipertrofia ventricular esquerda. O intervalo PR está prolongado em aproximadamente 20% dos pacientes. Em pacientes mais velhos, a radiografia de tórax apresenta calcificação na localização do DAP. Em geral, a aorta ascendente e a artéria pulmonar estão dilatadas, e as câmaras do coração esquerdo, aumentadas. A ecocardiografia pode não visualizar diretamente o DAP, mas pode haver a identificação precisa do fluxo pelo Doppler colorido, que frequentemente faz um paralelo com a duração do sopro. A dilatação do coração esquerdo e a hipertensão pulmonar são quantificadas e monitoradas. O cateterismo cardíaco é normalmente indicado antes do fechamento, para avaliar a resistência vascular pulmonar.

Tratamento

Após a ligação de um DAP no lactente ou no pré-escolar, a função cardíaca geralmente é normal, e nenhum acompanhamento especial é necessário. Se a pressão arterial pulmonar e/ou a resistência vascular pulmonar estiverem substancialmente elevadas, a avaliação pré-operatória deve considerar o grau de reversibilidade. Com a doença de Eisenmenger, o fechamento é contraindicado. O fechamento de um DAP, seja por via percutânea ou cirúrgica, é indicado na presença de aumento do coração esquerdo ou se tiver ocorrido a endarterite precoce. As taxas de mortalidade cirúrgicas relatadas oscilam de menos de 1% a 8%, dependendo da presença de calcificação e do grau de hipertensão pulmonar. A oclusão por cateter ou por uma mola ou outro dispositivo representa um procedimento aceitável em adultos. O *shunt* residual varia de 0,5% a 8%, dependendo do dispositivo empregado. Os pequenos defeitos residuais detectados pela ecocardiografia, não associados a um sopro audível ou a achados hemodinâmicos, não parecem acarretar um risco significativo de endarterite.

Janela Aortopulmonar

Normalmente, uma janela aortopulmonar é uma extensa lesão pelos segmentos adjacentes de ambos os grandes vasos, acima de suas respectivas valvas e abaixo da bifurcação da artéria pulmonar. O mecanismo fisiopatológico assemelha-se ao de um DAP. O *shunt* geralmente é grande, de modo que a resistência vascular pulmonar eleva-se rapidamente e desaparece o gradiente aortopulmonar na diástole. Em geral, o sopro é mais bem ouvido no terceiro espaço intercostal esquerdo. Quando há um *shunt* da direita para a esquerda, a cianose diferencial nunca ocorre, pois o *shunt* é proximal aos vasos braquiocefálicos. A diferenciação entre uma janela aortopulmonar e um DAP em geral pode ser confirmada pela ecocardiografia; o *shunt* da esquerda para a direita é observado no tronco da artéria pulmonar na janela aortopulmonar, comparado com o *shunt* na bifurcação da artéria pulmonar esquerda no DAP. O cateterismo cardíaco confirma o diagnóstico e parâmetros hemodinâmicos. A correção cirúrgica é necessária a menos que a doença pulmonar obstrutiva vascular impeça o fechamento.

Fístulas Arteriovenosas Pulmonares

As fístulas arteriovenosas pulmonares ocorrem como distúrbios congênitos isolados ou como parte da telangiectasia hemorrágica hereditária ou síndrome de Osler-Weber-Rendu (Cap. 173). Essas fístulas normalmente aparecem nos lobos inferiores ou no lobo médio, podendo ser pequenas ou grandes, únicas ou múltiplas. O suprimento arterial geralmente provém de um ramo dilatado e tortuoso da artéria pulmonar.

O achado mais comum está na opacificação anormal na radiografia de tórax de um paciente com manchas rubínicas na boca e cianose leve. O *shunt* entre o sangue arterial pulmonar desoxigenado e o sangue venoso pulmonar oxigenado resulta em um *shunt* da direita para a esquerda fisiológico. O grau de *shunt* é normalmente pequeno, não significativo o bastante para gerar dilatação do átrio e ventrículo esquerdos. A insuficiência cardíaca é incomum. Pode ocorrer hemoptise se uma fístula rompe para dentro de um brônquio. Em pacientes com telangiectasia hemorrágica hereditária, ocorrem angiomas nos lábios e na boca, no trato gastrointestinal e nas superfícies pleurais, hepáticas e vaginais. A epistaxe é muito comum, mas também acontecem acidentes cerebrovasculares. Os pacientes com telangiectasia hemorrágica hereditária manifestam sintomas que se assemelham aos de um episódio isquêmico transitório, mesmo na ausência de *shunt* da direita para a esquerda. No exame clínico, a cianose e o baqueteamento digital podem ser evidenciados ou não. A ausculta mostra sopros sistólicos suaves ou contínuos não cardíacos na parede torácica adjacente à fístula. O sopro, em geral, aumenta com a inspiração. O ECG geralmente é normal. A radiografia de tórax apresenta uma ou mais densidades nos lobos inferiores ou no lobo médio. O ecocardiograma pode confirmar a presença da fístula, evidenciando uma opacificação precoce do átrio esquerdo, na ausência de qualquer outra comunicação intracardíaca, quando se injeta solução salina em uma veia periférica. A ausência de um *shunt* hemodinamicamente significativo pode ser confirmada por câmaras cardíacas de tamanho normal.

Se a hipoxemia for progressiva ou se houver complicação neurológica por embolia paradoxal, deve ser considerado o fechamento da fístula. Se a fístula for pequena e acessível, é recomendável o cateterismo percutâneo; e, se a fístula for grande, a ressecção em cunha do pulmão ou lobectomia. Fístulas múltiplas e recorrentes representam um grande desafio terapêutico.

Lesões Obstrutivas Isoladas da Via de Saída dos Ventrículos Direito e Esquerdo

Complicações resultantes das lesões obstrutivas da via de saída relacionam-se com os efeitos secundários da exposição à sobrecarga de pressão na câmara proximal à obstrução. A incapacidade de aumentar o fluxo sanguíneo sistêmico ou pulmonar face a uma obstrução fixa pode causar intolerância ao exercício, perfusão miocárdica inadequada, arritmias ventriculares e morte súbita.

Obstrução da via de saída ventricular direita

A obstrução da via de saída do ventrículo direito pode ocorrer no nível da valva pulmonar (ver adiante), acima dela, no tronco da artéria pulmonar ou de seus ramos, ou abaixo dela, no próprio ventrículo direito. As estenoses supravalvares e dos ramos das artérias pulmonares são complicações importantes e comuns em pacientes com tetralogia de Fallot (ver adiante). A estenose pulmonar supravalvar residual algumas vezes é observada após uma cirurgia paliativa de bandagem da artéria pulmonar, para redução do fluxo sanguíneo pulmonar, em pacientes com grandes *shunts* da esquerda para a direita. Pode ocorrer uma estenose congênita do ramo da artéria pulmonar de forma isolada ou com a estenose valvular pulmonar, lesões de *shunt* ou uma variedade de síndromes. Os pacientes com síndrome de Noonan apresentam fácies fenotípica característica, baixa estatura e pescoço alado; as lesões cardíacas incluem válvula pulmonar displásica, cardiomiopatia hipertrófica ventricular esquerda e estenoses das artérias pulmonares periféricas. A estenose pulmonar supravalvar pode ser observada com a estenose aórtica supravalvar na síndrome de Williams (fácies de elfo).

A atresia pulmonar refere-se a uma valva pulmonar ausente, imperfurada ou fechada, que ocorre normalmente em associação a outras malformações. A atresia pulmonar com DSV não restritivo é uma malformação cianótica complexa a ser discutida mais adiante.

A estenose infundibular primária com um septo ventricular intacto pode resultar de uma banda fibrosa logo abaixo do infundíbulo. Em um ventrículo direito com dupla câmara, a obstrução é causada por bandas musculares anômalas, que dividem o ventrículo direito em uma câmara de alta pressão, abaixo dos feixes musculares hipertrofiados, e uma câmara de baixa pressão, acima dos feixes e abaixo da valva. As características clínicas variam dependendo da presença ou ausência de outras lesões como a estenose valvar pulmonar ou o DSV.

Estenose pulmonar valvar

A estenose valvar pulmonar congênita isolada (Cap. 75) corresponde a uma lesão comum causada por uma valva bicúspide em 20% dos casos, uma valva displásica decorrente de alterações mixomatosas e espessamento grave em 10% dos casos, e uma valva anormal com três folhetos na maioria dos casos remanescentes. A fusão dos folhetos ocasiona graus variáveis de espessamento e de calcificação em pacientes idosos.

A sobrevida em 25 anos dos pacientes com estenose valvar pulmonar é acima de 95%, embora seja pior naqueles com estenose grave e gradientes sistólicos máximos maiores que 80 mmHg. Para pacientes com estenose pulmonar leve (gradientes <50 mmHg) a moderada (gradientes de 50 a 80 mmHg), endocardite bacteriana, arritmias ventriculares complexas e a progressão da estenose são incomuns.

Diagnóstico

Um paciente com estenose pulmonar moderada ou até mesmo grave pode ser assintomático. Com a estenose grave, a intolerância ao exercício pode estar associada a pré- -síncope e arritmias ventriculares. A insuficiência cardíaca direita progressiva constitui a causa mais comum de morte. No exame clínico dos pacientes com estenose pulmonar significativa, a pressão venosa jugular tem uma onda a dominante, refletindo um ventrículo direito não complacente. A palpação mostra um impulso paraesternal sustentado da hipertrofia ventricular direita. Um clique de ejeção sistólico expiratório é característico se os folhetos ainda forem móveis. Na estenose moderada a grave, um sopro sistólico de grau 3 ou mais intenso pode ser auscultado no segundo espaço intercostal esquerdo. A duração do sopro aumenta conforme retarda o seu pico na sístole, com o aumento crescente da obstrução. Se ocorrer falência do coração direito, há insuficiência tricúspide e congestão venosa sistêmica. O ECG pode mostrar um desvio do eixo para a direita e ondas P apiculadas, altas, na derivação DII. Com uma estenose de moderada a grave, a onda R excede a onda S na derivação V_1. Na radiografia de tórax, o tronco da artéria pulmonar pode estar dilatado, mesmo se a estenose for discreta. A artéria pulmonar esquerda está geralmente mais dilatada do que a direita, devido à direção para a esquerda do jato em alta velocidade. Manifesta-se um grau variável de hipertrofia ventricular direita como um aumento das câmaras cardíacas direitas. A ecocardiografia pode determinar o diagnóstico e a gravidade pelo mapeamento com Doppler. Os pacientes com estenose pulmonar valvar não exigem o cateterismo cardíaco para o diagnóstico. O gradiente médio no ecocardiograma correlaciona-se bem com o gradiente medido

no cateterismo cardíaco e deve ser utilizado para decisões terapêuticas, porque os gradientes instantâneos máximos ao Doppler tendem a superestimar a gravidade da doença.

Tratamento

Dependendo dos sintomas, a valvotomia percutânea por balão deve ser considerada para pacientes com estenose valvar pulmonar isolada e os gradientes médios ao mapeamento com Doppler de 30 mmHg ou mais, a menos que haja regurgitação pulmonar moderada ou grave. Na presença de uma valva abaulada, a angioplastia pulmonar é o procedimento de escolha para adultos, que alcançam persistentemente bons resultados no acompanhamento de 10 anos. Para pacientes com estenose subvalvar (ventrículo direito com dupla câmara), realiza-se uma ressecção cirúrgica das bandas musculares do ventrículo direito.

Obstrução da via de saída ventricular esquerda

A estenose da via de saída do ventrículo esquerdo pode ocorrer abaixo ou acima do nível da valva aórtica. A estenose subaórtica, mais comumente causada por um anel fibromuscular localizado logo abaixo da valva, é responsável por 15% a 20% de todos os casos de obstrução congênita da via de saída do ventrículo esquerdo. Ocorre insuficiência aórtica concomitante em 50% dos casos. A estenose aórtica supravalvar resulta de um espessamento da média e da íntima acima dos seios aórticos; pode ocorrer aterosclerose coronariana precoce ou até mesmo uma obstrução coronariana ostial.

Estenose aórtica valvar congênita

A valva aórtica normal tem três cúspides e comissuras. Uma valva aórtica unicúspide é responsável pela maioria dos casos de estenose aórtica grave em bebês (Cap. 75). A valva aórtica bicúspide, a malformação congênita mais comum, funciona de forma normal ao nascimento, mas com frequência torna-se gradualmente mais obstruída conforme aparecem alterações calcificadas e fibrosas; o prolapso de uma ou de ambas as cúspides pode causar insuficiência aórtica.

O mecanismo fisiopatológico da estenose aórtica depende não apenas de sua gravidade, mas também da idade no momento do diagnóstico. Quando uma valva aórtica bicúspide funcionalmente normal torna-se estenótica na idade adulta devido a alterações degenerativas, os critérios para o diagnóstico e para a intervenção fazem um paralelo com aquelas outras formas de estenose aórtica adquirida (Cap. 75). A taxa de sobrevida estimada global em 25 anos para pacientes com estenose aórtica valvar congênita diagnosticada na infância é de 85%. As crianças com gradientes cardíacos máximos iniciais abaixo de 50 mmHg têm taxas de sobrevida em longo prazo maiores que 90%, contrapostas a taxas de sobrevida de 80% naqueles com gradientes máximos de 50 mmHg ou maiores.

Diagnóstico

Os sintomas incluem angina, dispneia ao esforço, pré-síncope e síncope franca, podendo progredir para insuficiência cardíaca. A marca registrada auscultatória de uma valva aórtica bicúspide é um clique de ejeção sistólico audível com um timbre mais alto do que o da primeira bulha, sendo mais bem ouvido não na base cardíaca, mas no seu ápice. O som é causado pelo movimento súbito da valva estenótica que se move superiormente em sístole e é seguido pelo sopro típico de estenose aórtica (Cap. 75). Quando a calcificação significativa da valva resulta em uma mobilidade reduzida, o som de ejeção não mais é audível. A ecocardiografia bidimensional, na qual o número e a orientação das cúspides aórticas podem ser prontamente identificados, confirma de maneira mais fácil o diagnóstico.

Tratamento

O tratamento conservador geralmente é indicado para a estenose leve com gradiente máximo menor que 25 mmHg, mas requer uma estrita supervisão, pois 20% destes pacientes precisam de uma intervenção durante o acompanhamento em longo prazo. Permite-se atividade física sem restrições apenas para pacientes assintomáticos com gradientes máximos menores que 20 a 25 mmHg, ECG normal e teste ergométrico normal. Para crianças sintomáticas ou que têm gradientes acima de 30 mmHg, mas sem insuficiência aórtica significativa, prefere-se a valvotomia aórtica por cateter. A valvoplastia aórtica pode ser considerada para adultos jovens, mas a calcificação limita seu sucesso e geralmente requer a troca valvar (Cap.75). Para adultos, as decisões de tratamento são similares às definidas para estenoses aórticas por outras causas. Para pacientes com estenose aórtica subvalvar, a intervenção cirúrgica é indicada na presença de gradientes de pico acima de 50 mmHg, sintomas ou insuficiência aórtica progressiva.

Coarctação da aorta

A coarctação da aorta ocorre distalmente à artéria subclávia esquerda no local do ancoramento ductal ou de seu ligamento arterioso residual. Mais raramente, a borda da coarctação encontra-se proximal à subclávia esquerda. A valva aórtica bicúspide é a anomalia coexistente mais comum, mas também observam-se DSVs e DAPs. A "pseudocoarctação" refere-se ao dobramento ou ao acotovelamento do arco aórtico, sem a presença de um gradiente significativo.

As complicações mais comuns da coarctação da aorta são hipertensão sistêmica (Cap. 67) e hipertrofia ventricular esquerda secundária com insuficiência cardíaca. A hipertensão sistêmica é causada por uma menor complacência vascular na aorta proximal e por uma ativação do sistema renina-angiotensina, em resposta à hipoperfusão da artéria renal abaixo da obstrução. A hipertrofia ventricular esquerda ocorre em resposta a uma sobrecarga pressórica crônica. A insuficiência cardíaca congestiva ocorre mais comumente em bebês e após os 40 anos. A elevada pressão proximal à obstrução estimula o crescimento dos vasos colaterais a partir das artérias mamárias internas, escapulares e artérias intercostais superiores para as artérias intercostais da aorta descendente. A circulação colateral aumenta com a idade e contribui para a perfusão das extremidades inferiores e da medula espinal. Este mecanismo, apesar de ser adaptativo em um paciente não submetido à cirurgia, é responsável por uma morbidade significativa durante a cirurgia, quando ocorrem lesões motoras devido a uma proteção inadequada da perfusão espinal. Os aneurismas ocorrem de modo mais notável na aorta ascendente e no círculo de Willis. Supõe-se que a doença arterial coronariana prematura esteja relacionada com a hipertensão resultante. As complicações, incluindo-se a endarterite bacteriana na região da coarctação ou, mais comumente, endocardite no local de uma válvula aórtica bicúspide, complicações cerebrovasculares, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e dissecção aórtica, acometem entre 2% e 6% dos pacientes, mais frequentemente em idosos que não se submeteram à cirurgia.

Diagnóstico

Os adultos jovens podem, eventualmente, ser assintomáticos com uma hipertensão sistêmica e pulsos diminuídos nas extremidades inferiores. A coarctação sempre deve ser considerada em adolescentes e homens adultos jovens com hipertensão inexplicável nas extremidades superiores. A pressão diferencial da pressão causa epistaxe, cefaleia, fadiga nas pernas ou claudicação. Os idosos têm angina, sintomas de insuficiência cardíaca e complicações vasculares.

No exame clínico, a metade inferior do corpo, em geral, é um pouco menos desenvolvida do que a metade superior. Os quadris são estreitos e as pernas, curtas, em contraste com ombros largos e braços longos. As medidas das pressões arteriais devem ser obtidas em cada braço, e em pelo menos uma das pernas; uma medida anormal é um aumento menor que 10 mmHg na pressão arterial sistólica poplítea, quando comparada à pressão arterial sistólica no braço. A pressão diastólica deve ser a mesma nas extremidades superiores e inferiores. Um diferencial de pressão maior que 30 mmHg entre os braços direito e esquerdo é consistente com um fluxo comprometido na artéria subclávia esquerda. A palpação braquial direita revela um pulso forte ou até mesmo célere, se comparado com a elevação lenta ou ausência dos pulsos femorais, poplíteos ou pediosos. O exame de fundo do olho pode revelar artérias retinianas tortuosas ou em saca-rolhas. A palpação precordial sugere sobrecarga pressórica ventricular esquerda. Na ausculta, sopro de ejeção sistólico, refletindo a presença de uma valva aórtica bicúspide, deve ser pesquisado. A própria coarctação gera um sopro sistólico audível no hemitórax, cuja duração correlaciona-se com a gravidade da coarctação. Sobre a parte anterior do tórax, os sopros sistólicos, refletindo um fluxo colateral aumentado, podem ser ouvidos nas áreas infraclaviculares, na borda esternal ou nas axilas.

Na coarctação do adulto, o achado mais comum no ECG é a hipertrofia ventricular esquerda. Os achados na radiografia de tórax são diagnósticos. A localização do segmento da coarctação entre a dilatação da artéria subclávia esquerda acima e a convexidade para a esquerda da aorta descendente abaixo resulta no "sinal do 3" (Fig. 69-7). Chanfraduras bilaterais nas costelas, como resultado de uma dilatação das artérias intercostais posteriores, são observadas nas terceiras até as oitavas costelas quando a coarctação localiza-se abaixo da subclávia esquerda. Chanfraduras unilaterais das costelas que poupam as costelas à esquerda são observadas quando a

coarctação ocorre proximalmente à artéria subclávia esquerda. A ecocardiografia transtorácica documenta o gradiente na aorta descendente e determina a presença da hipertrofia ventricular esquerda. A ressonância magnética (Cap. 56) representa a melhor modalidade para visualizar a anatomia da aorta descendente. O cateterismo cardíaco deve medir as pressões e avaliar as colaterais quando há a indicação cirúrgica.

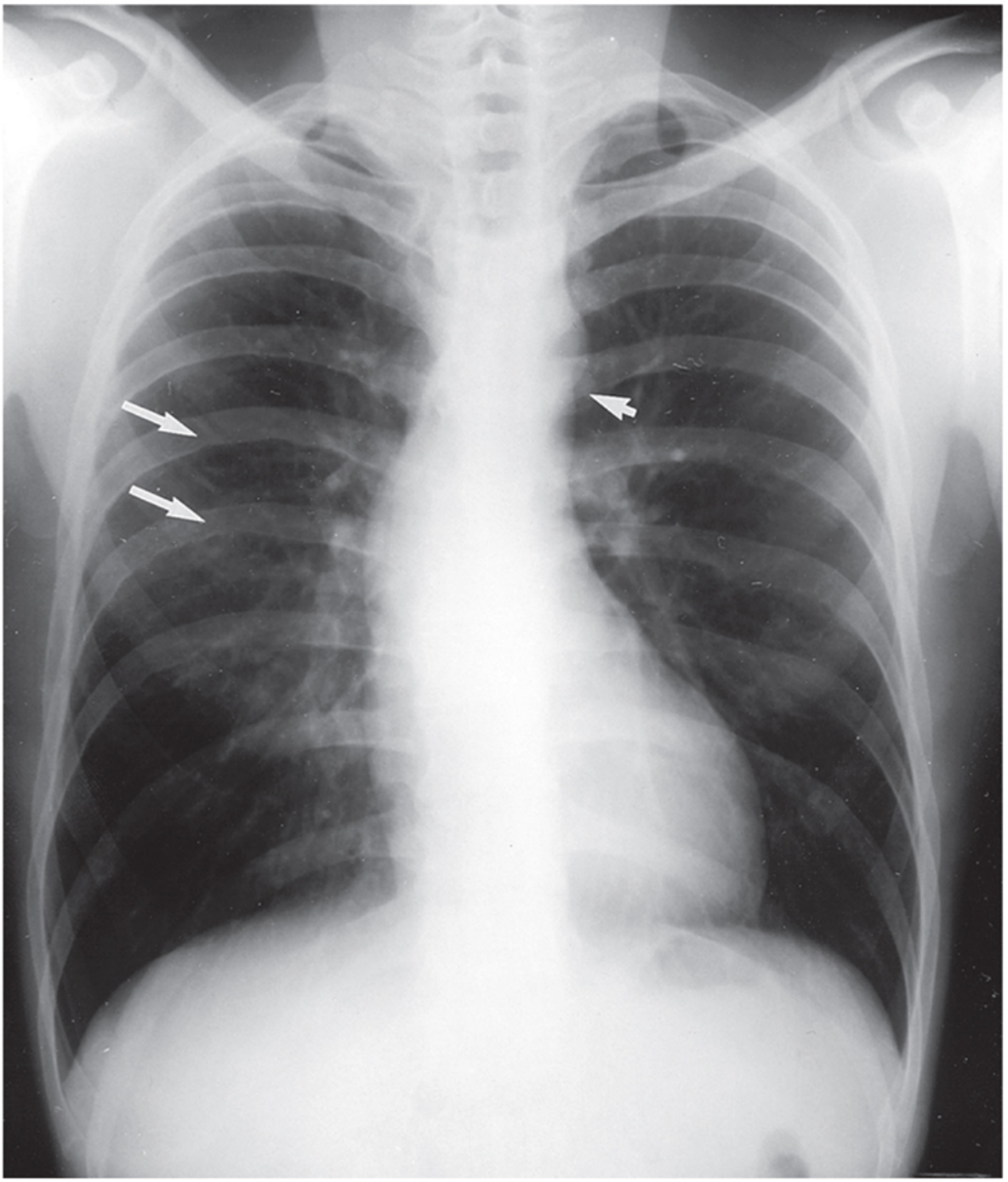

FIGURA 69-7 Radiografia torácica de um paciente com coarctação da aorta.
A imagem radiográfica em *3*, formada pela artéria subclávia dilatada acima e a aorta dilatada abaixo *(seta pequena)* é mostrada. Observe o entalhamento, mais bem visto no nível da sétima e oitava costelas *(setas grandes)*. O segmento da aorta ascendente dilatada também pode ser visto.

Tratamento

A intervenção é recomendada em pacientes que têm gradientes de 20 mmHg ou mais no cateterismo cardíaco (Cap. 57) ou que têm evidência de circulação colateral importante nos estudos de imagem. A escolha entre a intervenção por cateter e a intervenção cirúrgica, que deve ser feita em conjunto com um especialista, depende das anomalias associadas e da anatomia do segmento de coarctação. Cinquenta por cento dos pacientes reparados com mais de 40 anos têm hipertensão arterial sistêmica residual, enquanto aqueles submetidos à cirurgia entre as idades de 1 e 5 anos têm uma prevalência menor do que 10% de hipertensão no acompanhamento em longo prazo. As taxas atuais de sobrevida são de 94%, 86% e 74% a 10, 20 e 30 anos, respectivamente, após reparo cirúrgico inicial.[6]

A angioplastia por balão constitui o tratamento de escolha para a recoarctação focal em pacientes previamente operados. A incidência de uma correção incompleta e de reestenose é menor em adultos pela colocação de um *stent* intravascular. As complicações focais incluem aneurismas aórticos e, raramente, ruptura aórtica.

Anomalias dos Seios de Valsalva e das Artérias Coronárias

Aneurismas do seio de valsalva

Na base da raiz aórtica, as cúspides da válvula aórtica são ancoradas à parede aórtica, acima da qual três pequenos bolsões, ou seios, estão assentados. A artéria coronária direita origina-se de um seio e o tronco da artéria coronária esquerda, de um segundo; o terceiro é denominado seio *não coronariano*. A fragilidade na parede do seio pode resultar na formação de um aneurisma, com ou sem ruptura. Em mais de 90% dos casos o aneurisma envolve a cúspide direita ou a não coronariana. Normalmente, a ruptura ocorre no coração direito no nível do átrio direito ou do ventrículo direito, com um grande *shunt* da esquerda para a direita resultante, impulsionado pela elevada pressão aórtica.

Em geral, um homem jovem previamente assintomático apresenta dor torácica e dispneia rapidamente progressiva, algumas vezes após esforço físico. O exame clínico revela uma significativa insuficiência cardíaca. Mesmo se a comunicação se estabelecer entre a aorta e o coração direito, a insuficiência biventricular não é atípica. O sopro clássico é alto e contínuo, frequentemente com um frêmito. Um sopro de insuficiência aórtica secundária aos danos à valva aórtica adjacente pode estar sobreposto. A radiografia de tórax mostra sobrecarga de volume de ambos os ventrículos, com evidências de vascularidade de *shunt* e congestão venosa pulmonar. O ecocardiograma é diagnóstico. O cateterismo cardíaco verifica a integridade da artéria coronária adjacente ao aneurisma rompido.

Embora os sintomas possam diminuir conforme o coração se dilata, uma descompensação cardíaca progressiva normalmente resulta em morte 1 ano após a ruptura. Um aneurisma do seio de Valsalva roto, portanto, requer um reparo cirúrgico urgente.

Fístulas de artérias coronarianas

As fístulas surgem das artérias coronárias direita ou esquerda e, em 90% dos casos, drenam para o ventrículo direito, átrio direito ou artéria pulmonar, em ordem decrescente de frequência. Em geral, os pacientes jovens são assintomáticos, mas observam-se arritmias supraventriculares com a dilatação progressiva das câmaras cardíacas. A angina pode ocorrer à medida que a fístula promove um roubo coronariano pelo desvio do sangue do miocárdio. Observa-se insuficiência cardíaca congestiva com as grandes fístulas. Um sopro contínuo audível em um paciente jovem e acianótico deve sugerir o diagnóstico. A maioria das fístulas está associada a um pequeno *shunt* e, portanto, o sopro frequentemente é menor do que grau 3, sendo audível na área precordial. A menos que o *shunt* seja grande, o ECG é normal, assim como a radiografia de tórax. O ecocardiograma, especialmente a ETE, é diagnóstico. O fechamento percutâneo através de cateter com embolização por meio de uma mola representa a opção de escolha, mas a ligadura cirúrgica também constitui uma alternativa.

Origem anômala das artérias coronarianas

O tronco da artéria coronária esquerda normalmente provém do seio de Valsalva esquerdo e faz um trajeto à esquerda e posterior à via de saída do ventrículo direito. A artéria coronária direita surge do seio de Valsalva direito e realiza um trajeto para a direita, indo para o ventrículo direito. As origens ectópicas ou anômalas isoladas das artérias coronárias (ver Fig. 57-7) são observadas em 0,6% a 1,5% dos pacientes submetidos a uma angiografia coronariana.

A anomalia mais comum é a origem ectópica da artéria circunflexa esquerda — a partir do seio de Valsalva direito —,seguida pela origem anômala da artéria coronária direita — a partir do seio esquerdo — e pela origem anômala do tronco da artéria coronária esquerda — a partir do seio direito. Se a artéria coronária anômala não fizer nenhum trajeto entre a artéria pulmonar e a aorta, o prognóstico é favorável. Os riscos de isquemia, infarto do miocárdio e morte são maiores quando o tronco da coronária esquerda faz seu trajeto entre os dois grandes vasos.

As artérias coronárias também podem originar-se do tronco da artéria pulmonar. Se tanto a artéria coronária direita quanto a esquerda originam-se do tronco da pulmonar, a morte geralmente ocorre no período neonatal. Se apenas a artéria descendente anterior esquerda origina-se do tronco da pulmonar, a taxa de sobrevida até a idade adulta é de, aproximadamente, 10%, dependendo do desenvolvimento de um fluxo colateral retrógrado de uma artéria normal para a artéria anômala. Esse fluxo colateral pode causar um sopro contínuo ao longo da borda esternal esquerda, insuficiência cardíaca esquerda por um grande *shunt* e uma síndrome de roubo coronariano, conforme o sangue é desviado da artéria normal.

Um óstio coronariano único dá origem a uma artéria coronária única, que se ramifica nas artérias coronárias direita e esquerda — a esquerda gerando as artérias circunflexa e descendente anterior. O óstio pode originar-se a partir do seio aórtico direito ou esquerdo. A circulação coronariana é funcionalmente normal, a menos que um de seus ramos passe entre a aorta e a artéria pulmonar.

Os procedimentos diagnósticos incluem angiografia, RM e ETE. Para uma artéria coronária anômala originada na artéria pulmonar, o reimplante cirúrgico na aorta é o procedimento preferido. Para uma artéria anômala que realiza um trajeto entre a artéria pulmonar e a aorta, prefere-se uma ponte vascular para o vaso distal.

Lesões complexas específicas

Tetralogia de Fallot

A tetralogia de Fallot, a malformação cardíaca cianótica mais comum, é caracterizada pelo deslocamento superior e anterior do septo infundibular subpulmonar, que causa a tétrade de estenose pulmonar, DSV, cavalgamento da aorta e hipertrofia ventricular direita. O DSV é perimembranoso em 80% dos casos. Anomalias cardíacas adicionais incluem um arco aórtico à direita em mais de 25% dos pacientes. Uma artéria descendente anterior esquerda anômala, originando-se da cúspide coronária direita e cruzando sobre o trato de saída do ventrículo direito, é observada em 10% dos casos. Outras anomalias associadas compreendem DSA, veia cava superior esquerda, defeitos no canal atrioventricular e insuficiência aórtica. Com a atresia pulmonar, ocorre fluxo sanguíneo pulmonar via colaterais aortopulmonares. A expectativa de vida é diminuída, a não ser que se realize uma cirurgia reconstrutora em etapas.

A fisiologia na tetralogia de Fallot não corrigida é determinada pela gravidade e localização da obstrução na via de saída pulmonar e pela interação da resistência vascular pulmonar com a sistêmica através de um DSV não restritivo. Pelo fato de a estenose pulmonar provocar uma resistência pulmonar relativamente fixa, uma queda na resistência vascular sistêmica, conforme ocorre com o exercício, está associada a um aumento no *shunt* da direita para a esquerda e na cianose. Uma criança que acocora-se após correr está tentando reverter o processo elevando a resistência vascular sistêmica ao agachar-se com os joelhos dobrados. O fluxo sanguíneo pulmonar nativo é normalmente insuficiente. A menos que um DAP tenha permanecido aberto, um adulto cianótico terá sido submetido a um procedimento paliativo para aumentar o fluxo sanguíneo pulmonar.

Os exames nos pacientes que não se submeteram à cirurgia reparadora revelam cianose central e baqueteamento digital. O impulso ventricular direito é proeminente. A segunda bulha cardíaca é única e representa o som do fechamento aórtico com uma P_2 ausente ou abafada. Em geral, pouco ou nenhum sopro sistólico é audível através da válvula pulmonar, pois, quanto mais grave a obstrução, mais *shunt* da direita para a esquerda ocorre e menos sangue flui através da via de saída ventricular direitadiminuta. Um sopro diastólico de insuficiência aórtica é frequentemente ouvido em adultos. Na presença de um *shunt* arterial paliativo sistêmico-pulmonar, o gradiente de alta pressão gera um intenso sopro contínuo. Em um paciente não submetido a uma cirurgia, ocorrem estenose infundibular progressiva e cianose. Antes do advento da cirurgia paliativa, as taxas de mortalidade eram de 50% nos primeiros anos de vida, e a sobrevida além da terceira década era incomum.

A intervenção cirúrgica completa consiste no fechamento do DSV utilizando-se um *patch* e no alívio da obstrução da via de saída ventricular direita. O fluxo sanguíneo pulmonar adequado é assegurado pela reconstrução do leito arterial pulmonar distal. Os *shunts* paliativos prévios em geral são retirados. A intervenção cirúrgica completa na infância oferece uma taxa de sobrevida de 90% a 95% em 10 anos, com bons resultados funcionais, e as taxas de sobrevida em 30 anos podem chegar a 85%. A correção total com baixa mortalidade e um acompanhamento em longo prazo favorável é possível mesmo na idade adulta.

Após a cirurgia, ocorre estenose pulmonar residual, proximal ou distal, com uma pressão ventricular direita 50% maior que a sistêmica em mais de 25% dos pacientes. É comum um certo grau de insuficiência pulmonar, particularmente se o *patch* foi inserido no nível da valva pulmonar ou se foi realizada uma valvotomia. Podem ser encontrados DSVs residuais em mais de 20% dos pacientes. Os pacientes podem ser assintomáticos ou manifestar sintomas relacionados com complicações em longo prazo após o reparo cirúrgico. Os sintomas podem refletir pressão ventricular direita residual, sobrecarga volumétrica ou arritmias em repouso ou com exercício. A angina pode ocorrer em um paciente jovem se o reparo cirúrgico danificou uma artéria descendente anterior esquerda anômala se esta faz seu trajeto através da via de saída do ventrículo direito. Em adultos acianóticos, o baqueteamento digital geralmente regride. Frequentemente, palpa-se um impulso ventricular direito, como resultado de uma insuficiência pulmonar ou de uma estenose residual. Um sopro sistólico pode representar uma estenose pulmonar residual, um DSV residual ou uma insuficiência tricúspide. Um sopro diastólico pode refletir insuficiência aórtica ou pulmonar. As arritmias ventriculares são comuns após a cirurgia, com uma incidência de morte súbita em torno de 5%.

O ECG na tetralogia de Fallot não corrigida mostra desvio do eixo para a direita, aumento atrial direito e forças ventriculares direitas dominantes nas derivações precordiais. A alteração mais comum após a intervenção é o bloqueio de ramo direito completo, observado em 80% a 90% dos pacientes. Normalmente, a radiografia de tórax mostra um ápice com a ponta voltada para cima, com um segmento arterial pulmonar côncavo, dando a aparência clássica de coração em forma de "bota". A Figura 69-8 demonstra as alterações em um adulto após a cirurgia. O ápice ainda persiste levantado para cima, apesar de o segmento da artéria pulmonar não ser mais côncavo. A ecocardiografia confirma este diagnóstico e documenta as complicações intracardíacas nos pacientes reparados e não reparados. A permeabilidade do *shunt* pode ser determinada pelo estudo com Doppler. A RM pode revelar com precisão a estenose no leito distal pulmonar. O cateterismo cardíaco é reservado a pacientes nos quais se contempla um tratamento cirúrgico ou reoperação ou quando faz-se necessário verificar a integridade da circulação coronariana.

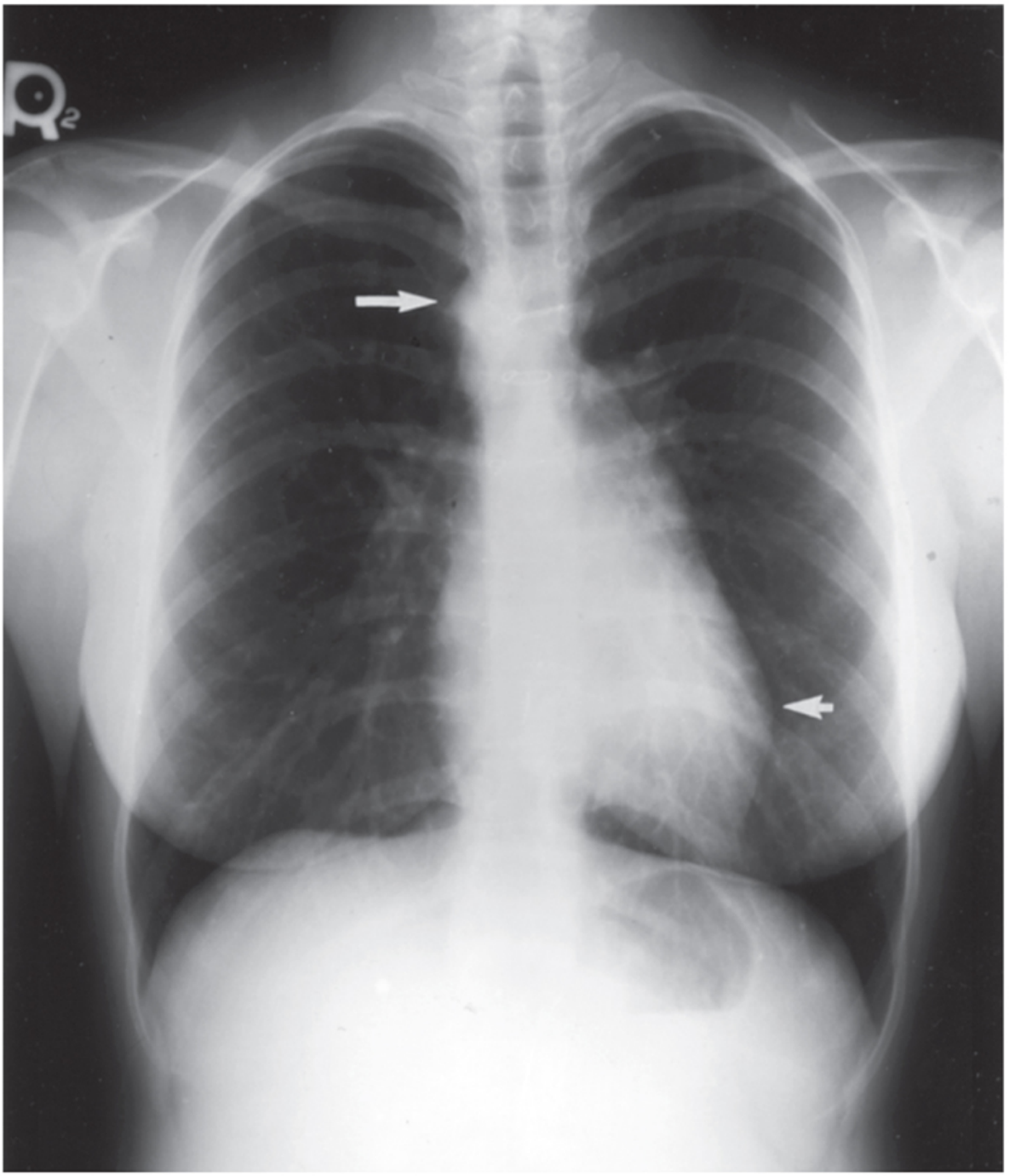

FIGURA 69-8 Radiografia torácica de um adulto após reparo da tetralogia de Fallot.
Um arco aórtico direito com o desvio para a direita da traqueia *(seta grande)* pode ser visto. O ápice do ventrículo direito continua a ser elevado *(seta pequena)*. Observe os fios do esterno consistentes com a correção intracardíaca, demonstrando o aumento do segmento da artéria pulmonar, muitas vezes visto após a ampliação extensiva do ventrículo direito.

Pacientes com intolerância ao exercício, angina ou evidências de insuficiência cardíaca, assim como aqueles com arritmias sintomáticas e/ou síncope, devem ser encaminhados para uma avaliação completa. Em geral, considera-se a reintervenção cirúrgica quando a pressão ventricular direita for acima de dois terços da pressão sistêmica, devido a uma obstrução residual da via de saída do ventrículo direito, quando ocorrer uma insuficiência pulmonar com disfunção ventricular direita e/ou arritmias sustentadas, ou quando um DSV residual causar um *shunt* significativo.

Os pacientes devem ser observados anualmente, por um especialista em cardiopatia congênita em adultos, para avaliação da função ventricular direita, disfunção valvar pulmonar e arritmia. A vigilância deve incluir anamnese, exame físico e ECG de 12 derivações. A morte cardíaca súbita pode ocorrer em 3% a 6% dos pacientes observados entre 20 e 30 anos, por vezes, apesar de hemodinâmicas favoráveis.[7]

Transposição Completa das Grandes Artérias

A TGA completa é a segunda lesão cianótica mais comum, sendo cada vez mais frequente em adultos já corrigidos cirurgicamente. Na TGA simples, os átrios e os ventrículos estão em suas posições normais, mas a aorta emerge do ventrículo direito e a artéria pulmonar, do ventrículo esquerdo. Quando a aorta é anterior e à direita em relação à artéria pulmonar, como é mais comum, há uma D-transposição. A anatomia nativa apresenta as circulações pulmonar e sistêmica em paralelo, com o sangue desoxigenado recirculando entre o lado direito do coração e a circulação sistêmica, enquanto o sangue oxigenado recircula do lado esquerdo do coração para os pulmões. A condição é incompatível com a vida, a menos que esteja presente um DSV, um DSA ou um DAP, ou seja criado um DSA; um DSV hemodinamicamente significativo aparece em 15% dos casos. A obstrução subpulmonar da via de saída do ventrículo esquerdo ocorre em 10% a 25% dos casos.

As cirurgias de correção atrial de Senning ou de Mustard, feitas com anteparos que redirecionam o fluxo, que foram os primeiros procedimentos corretivos, redirecionam o sangue oxigenado do átrio esquerdo para o ventrículo direito, de modo que ele possa ser ejetado para dentro da aorta, enquanto o sangue desoxigenado desvia-se para o átrio direito e direciona-se para o ventrículo esquerdo e para dentro da artéria pulmonar. Apesar de esta operação resultar em uma fisiologia acianótica, o ventrículo direito assume uma posição permanente sob a aorta e bombeia contra pressões sistêmicas durante toda a vida, um trabalho para o qual ele não foi projetado. Quando a obstrução subpulmonar é significativa, o procedimento de Rastelli redireciona o sangue no nível ventricular através de um túnel do ventrículo esquerdo para a aorta por dentro do coração, por meio de um DSV. Então, insere-se um conduto por fora do coração entre o ventrículo esquerdo e a aorta. A melhor opção atual, a operação de troca arterial, transecciona a aorta e a artéria pulmonar acima de suas respectivas válvulas e troca-as, de modo a realinhá-las com suas vias de saída fisiológicas e ventrículos apropriados. As artérias coronárias proximais são translocadas dos seios da aorta nativa para a neoaorta (artéria pulmonar nativa). Nessa

cirurgia, cada ventrículo reassume o papel que lhe era embriologicamente destinado preencher. Complicações em longo prazo incluem regurgitação neoaórtica, estenose supravalvar e incompetência cronotrópica. Além disso, a vigilância é necessária para possíveis complicações da artéria coronariana.[8]

No momento, adultos com TGA submetem-se mais comumente a uma correção atrial, com uma taxa de sobrevida em 15 anos de 75% e uma taxa de sobrevida em 20 anos de 70%. Para pacientes com um procedimento de correção atrial, os sintomas incluem intolerância ao exercício, palpitações causadas por bradiarritmias ou *flutter* atrial, e falência ventricular direita. Normalmente, o paciente fica acianótico, a menos que exista um escape no anteparo atrial. A reoperação é necessária em aproximadamente 20% dos pacientes por complicações relacionadas com o anteparo, estenose progressiva da via de saída ventricular esquerda ou regurgitação tricúspide grave.

Se um paciente adulto está cianótico e tem um *shunt* intracardíaco nativo ou um *shunt* paliativo, deve ser realizado o encaminhamento para unidade apropriada, a fim de explorar a possibilidade de reparo intracardíaco. Deve ser realizada imagem ecocardiográfica abrangente em um centro especializado em doenças congênitas do adulto. A ecocardiografia pode confirmar o diagnóstico e explorar anormalidades relacionadas.

Transposição Congenitamente Corrigida das Grandes Artérias

Na transposição congenitamente corrigida das grandes artérias (TCGA), as grandes artérias estão transpostas, os ventrículos invertidos, mas os átrios permanecem na posição normal. A circulação sistêmica (átrio esquerdo, ventrículo morfologicamente direito, aorta) e a circulação pulmonar (átrio direito, ventrículo morfologicamente esquerdo, artéria pulmonar) estão em série. O paciente, portanto, apresenta-se acianótico, a não ser que haja também um *shunt* intracardíaco. O ventrículo direito está alinhado com a aorta e desempenha durante toda a vida um trabalho sistêmico, o que é, em parte, responsável por sua eventual falência. As lesões associadas incluem DSV, estenose pulmonar e malformação de Ebstein da valva tricúspide, posicionada do lado esquerdo. Desenvolve-se bloqueio atrioventricular completo a uma taxa de 2% ao ano. Os pacientes com TCGA e nenhuma outra lesão associada podem permanecer livres de sintomas até a sexta década de vida, sendo que, nesta época, ocorre uma significativa insuficiência atrioventricular, falência do ventrículo direito (sistêmico), arritmias supraventriculares e bloqueio atrioventricular.

Anomalia de Ebstein da Valva Tricúspide Posicionada do Lado Direito

As cúspides septal e posterior da válvula tricúspide são, em grande parte, derivadas do ventrículo direito, conforme ele libera uma camada muscular que se afasta da cavidade para tornar-se um tecido valvular. Quando esse processo ocorre anormalmente, as cúspides posterior e septal da válvula tricúspide permanecem ancoradas ao músculo e aderem à superfície do ventrículo direito — por isso o aspecto mais típico da anomalia de Ebstein, o deslocamento apical do folheto tricúspide septal.

Na anomalia de Ebstein da válvula tricúspide (posicionada do lado direito), o lado direito do coração consiste em três componentes: o átrio direito propriamente dito, o ventrículo direito verdadeiro e a porção atrializada do ventrículo direito entre os dois. Os folhetos tricúspides septal e posterior encontram-se deslocados entre o ventrículo direito atrializado e o verdadeiro ventrículo direito. Na anomalia de Ebstein leve, o grau de encolhimento do folheto tricúspide é apenas leve, o folheto anterior retém sua mobilidade e o tamanho do verdadeiro ventrículo direito apenas reduz-se um pouco. A anomalia de Ebstein grave é associada a um grave encolhimento do tecido do folheto valvular e um ventrículo direito verdadeiro diminuto, hipocontrátil. Funcionalmente, a válvula é regurgitante, pois é incapaz de realizar a coaptação de seus três folhetos durante a contração ventricular. A insuficiência valvar e a função ventricular direita anormal assincrônica causam dilatação e insuficiência cardíaca direita, observadas nas formas mais graves da lesão. O amplo espectro de gravidade da anomalia baseia-se no grau de encolhimento do folheto tricúspide e na proporção relativa entre ventrículo atrializado e ventrículo direito verdadeiro. O defeito cardíaco mais comumente associado, um DSA tipo *ostium secundum* ou um forame oval patente, é relatado em mais de 50% dos pacientes. No exame clínico, um clique semelhante ao som de "vela de barco" é ouvido como o segundo componente da B_1, quando o fechamento da válvula tricúspide torna-se hiperfonético e atrasado.

O ECG de 12 derivações normalmente mostra ondas P bem apiculadas com um complexo QRS alargado, com frequência anormal. Ocorre pré-excitação em 20% dos pacientes; as taquiarritmias supraventriculares, a fibrilação atrial e o *flutter* atrial ocorrem em 30% a 40% dos pacientes e constituem os achados mais comuns em adolescentes e adultos com anomalia de Ebstein localizada no lado direito do coração.

Quando pacientes de todas as faixas etárias são tomados em conjunto, a mortalidade estimada é de, aproximadamente, 50% por volta da quarta e quinta décadas de vida. As complicações incluem arritmias atriais, devido a um grande aumento do átrio direito, e cianose, causada por um *shunt* atrial da direita para a esquerda à medida que a insuficiência tricúspide aumenta e o ventrículo direito entra em falência. As arritmias atriais, a cianose e a presença de uma comunicação interatrial também elevam o risco de AVC.

A intervenção é considerada quando o estado funcional ou a cianose agravam-se, são documentadas arritmias atriais significativas e/ou ocorre um AVC. As opções cirúrgicas incluem troca ou cirurgia da válvula tricúspide e o fechamento de um DSA. A exequibilidade da valvoplastia tricúspide depende do tamanho e da mobilidade do folheto anterior da tricúspide, que é usado para construir uma válvula unicúspide do lado direito.

Defeito do Canal Atrioventricular

A septação embriológica do canal atrioventricular resulta no fechamento da porção inferior do septo interatrial e da porção superior do septo interventricular. A septação é obtida com o crescimento de coxins endocárdicos, que também contribuem para o desenvolvimento das válvulas mitral e tricúspide. Daí a denominação *lesão do canal atrioventricular* ou *lesão do coxim endocárdico*, usada para designar este grupo de anomalias.

Uma lesão parcial do canal atrioventricular refere-se a um DSA tipo *ostium primum* com uma fenda na valva mitral. A anomalia manifesta-se como uma combinação funcional de um DSA com graus variáveis de insuficiência mitral. O ECG de 12 derivações mostra os achados típicos do desvio do eixo para a esquerda com uma onda Q nas derivações DI e aVL e um intervalo PR prolongado. O ecocardiograma mostra uma lesão na porção inferior do septo interatrial e uma fenda na válvula mitral.

Uma lesão completa do canal atrioventricular é uma lesão atípica, consistindo em um DSA tipo *ostium primum*, um DSV de via de entrada que geralmente se estende para o septo interventricular membranoso e uma válvula atrioventricular comum. Os adultos não operados em geral têm síndrome de Eisenmenger, a menos que uma estenose pulmonar concomitante tenha protegido o leito vascular pulmonar ou o DSV tenha sofrido um fechamento espontâneo, sendo que, neste caso, as consequências fisiológicas são similares às de um canal atrioventricular parcial.

A correção cirúrgica de uma lesão atrioventricular consiste no fechamento da comunicação interatrial ou interventricular, com a reconstrução da valva atrioventricular comum ou o fechamento do orifício da valva mitral. Um adulto submetido a uma correção pode ter uma insuficiência residual significativa da válvula mitral ou tricúspide. Mesmo após a cirurgia, a obstrução subaórtica adquirida pode ocorrer na longa via de saída do ventrículo esquerdo, que apresenta a clássica deformidade "pescoço de ganso" na angiografia cardíaca.

Coração Univentricular e Atresia Tricúspide

Os termos *ventrículo único, ventrículo comum* e *coração univentricular* têm sido empregados para descrever o ventrículo com "dupla via de entrada", no qual uma câmara ventricular recebe o fluxo tanto da valva tricúspide quanto da mitral. Em 75% a 90% dos casos, o ventrículo único é um ventrículo morfologicamente esquerdo. A obstrução de uma das grandes artérias é comum e, sem cirurgia, a expectativa de vida é curta. O paciente com maior probabilidade de sobreviver até a idade adulta corresponde àquele submetido a uma cirurgia paliativa ou, mais raramente, ao não operado que possui um ventrículo único do tipo morfologicamente esquerdo com uma estenose pulmonar, que protege o leito vascular pulmonar.

Na atresia tricúspide, não há nenhum orifício entre o átrio direito e o ventrículo direito, encontrando-se um ventrículo direito subdesenvolvido ou hipoplásico. O ventrículo morfologicamente esquerdo é normal e, portanto, torna-se o único ventrículo funcional. Em geral, o sangue flui para dentro do átrio direito e, depois, através de um DSA obrigatório, para o átrio esquerdo, de onde prossegue para o ventrículo esquerdo. Características variáveis incluem um DSV, a posição anormal das grandes artérias e o grau relativo de estenose pulmonar, todos usados para classificar a atresia tricúspide. Sem cirurgia, 50% dos pacientes morrem nos primeiros 6 meses de vida e 90% na primeira década.

Pacientes adultos raramente são não operados. Podem estar acianóticos após a cirurgia de Fontan; se cianóticos e já com cirurgia paliativa, o paciente pode beneficiar-se de uma cirurgia paliativa auxiliar ou pode ser indicado para uma cirurgia de Fontan. Com o *shunt* de Glenn ou com a cirurgia de Fontan, uma anastomose direta é criada entre as circulações venosas sistêmica e pulmonar. O sangue venoso flui passivamente das veias sistêmicas para a circulação pulmonar e retorna oxigenado para um átrio do lado esquerdo e para dentro de um ventrículo funcionalmente único, que, então, bombeia o sangue oxigenado para dentro da circulação sistêmica. A anastomose de Glenn desvia parte do retorno venoso sistêmico para os pulmões, onde o procedimento de Fontan torna o paciente acianótico pelo desvio da totalidade da circulação venosa sistêmica para o leito vascular pulmonar. Para melhores resultados, uma cirurgia de Fontan bem--sucedida requer uma baixa resistência vascular pulmonar, uma função preservada do ventrículo único e uma anastomose não obstruída entre as veias sistêmicas e as artérias pulmonares. No acompanhamento de 5 anos, 80% ou mais dos sobreviventes da cirurgia de Fontan estão nas classes funcionais I ou II da New York Heart Association, com gestações bem-sucedidas sendo relatadas em um pequeno número de pacientes. Quando pacientes de todas as faixas etárias são considerados em conjunto, as taxas de sobrevida em 10 anos variam de

60% a 70%. As mortalidades tardias devem-se a reoperação, arritmia, falência ventricular, enteropatia perdedora de proteínas e disfunção hepática. Recomenda-se acompanhamento anual com imagem especializada.

Malformações Vasculares

Anomalias do arco aórtico

Anéis Vasculares e Outras Anomalias do Arco

Um dos erros mais frequentes no desenvolvimento do arco aórtico é uma artéria subclávia direita anormal, originando-se distalmente à subclávia esquerda e fazendo um trajeto por trás do esôfago, no nível da terceira vértebra torácica. Apesar de o achado ser frequente, os sintomas são incomuns. Quando ocorrem sintomas, o termo *disfagia ilusória* é usado em referência à dificuldade na deglutição resultante da compressão esofagiana. O desenvolvimento atípico dos arcos braquiais e da aorta dorsal pode originar uma variedade de anomalias que levam à formação de anéis vasculares ao redor da traqueia e do esôfago. A evolução frequentemente é benigna, mas sintomas de comprometimento respiratório ou de disfagia justificam uma cirurgia. Quando a artéria pulmonar esquerda nasce da direita e passa para o lado esquerdo entre a traqueia e o esôfago, ocorre um *sling* da artéria pulmonar. Os sintomas de compressão traqueal também justificam a correção.

Um arco aórtico direito ocorre quando o arco aórtico faz um trajeto para a direita em vez de para a esquerda. As ramificações com imagens em espelho são a variante anatômica mais comum. Na maioria dos casos, essa anomalia coexiste com outras lesões congênitas, notadamente a tetralogia de Fallot.

Conexões venosas anômalas

Anomalias do Retorno Venoso Sistêmico

Uma veia cava superior esquerda persistente pode ser diagnosticada por acaso em uma radiografia de tórax ou em um ecocardiograma. Sua relevância clínica depende do desenvolvimento do seio coronário. Com o seio coronário morfologicamente normal, a veia cava superior esquerda drena para dentro do átrio direito através do seio coronário. Se o seio coronário não se desenvolveu normalmente, a veia cava superior esquerda persistente drenará para o átrio esquerdo, resultando em cianose pelo *shunt* da direita para a esquerda obrigatório; isso ocorre comumente com um DSA ou com uma anomalia cardíaca complexa.

O retorno venoso acima das veias renais pode ser anormal, com interrupção da veia cava inferior e continuação pela ázigos ou pela hemiázigos. Na primeira, o fluxo da veia cava inferior acima das veias renais continua para dentro da veia ázigos, que faz um trajeto normalmente para cima à direita da coluna vertebral, para esvaziar-se no local da junção entre a veia cava superior e o átrio direito. Em um arranjo anatômico menos comum, o fluxo caval esvazia-se dentro de uma veia hemiázigos, que se esvazia dentro de uma veia cava superior esquerda persistente. É raro o achado ocorrer isoladamente, mas pode ser observado em pacientes com malformações simples ou complexas associadas.

Anomalias do Retorno Venoso Pulmonar

No retorno venoso pulmonar anômalo parcial, uma ou mais (porém nem todas) das quatro veias pulmonares estão conectadas com o átrio esquerdo. O mais comum são as veias pulmonares direitas conectadas à veia cava superior, geralmente com um DSA tipo seio venoso. A conexão anômala das veias pulmonares direitas com a veia cava inferior resulta em uma sombra radiológica torácica que se assemelha a uma espada turca, daí a denominação *síndrome de cimitarra*. Anomalias associadas incluem hipoplasia do pulmão direito, anomalias do sistema brônquico, hipoplasia da artéria pulmonar direita e dextrocardia. O retorno venoso parcial anômalo resulta em uma fisiologia de *shunt* da esquerda para a direita similar à de um DSA.

No retorno venoso pulmonar anômalo total, todas as veias pulmonares conectam-se anormalmente ou ao átrio direito ou a uma das veias sistêmicas acima ou abaixo do diafragma. Há obstrução associada das veias pulmonares quando a drenagem ocorre abaixo do diafragma e variável quando a drenagem ocorre acima dele. Um DSA é essencial para manter a vida. Um terço dos casos ocorre com grandes e complexas malformações cardíacas.

No *cor triatriatum*, as veias pulmonares drenam para dentro de uma câmara acessória, que geralmente está conectada ao átrio esquerdo através de uma abertura de tamanho variável. As consequências hemodinâmicas são determinadas pelo tamanho dessa abertura e são similares às da estenose mitral. Se ocorrerem sintomas de hipertensão venosa pulmonar, indica-se o tratamento cirúrgico.

Maus posicionamentos cardíacos

O coração normal encontra-se do lado esquerdo e, portanto, a designação *levocardia*. Os maus posicionamentos cardíacos são definidos em termos de posição intratorácica do coração com relação à posição das vísceras (*situs visceral*), que, em geral, são concordantes com a posição dos átrios. Isto é, quando o fígado está à direita e o estômago à esquerda, o átrio que recebe o sangue venoso sistêmico (átrio direito) está do lado direito, e o átrio que recebe o sangue venoso pulmonar (átrio esquerdo), do lado esquerdo. As síndromes de asplenia e de poliesplenia estão associadas a uma complexa variedade de malformações cardiovasculares.

Dextrocardia e Mesocardia

Na dextrocardia, o coração encontra-se do lado direito do tórax com ou sem *situs inversus*. Quando o coração está do lado direito com átrio invertido, o estômago está do lado direito e o fígado está do lado esquerdo, a combinação é dextrocardia com *situs inversus*. Nesse arranjo, também chamado de *dextrocardia com imagem em espelho*, os ventrículos estão invertidos, mas as vísceras também e, portanto, os átrios. Em geral, o coração funciona normalmente e o diagnóstico com frequência é feito por acaso. As bulhas cardíacas são mais audíveis do lado direito do tórax e o fígado é palpável à esquerda. A radiografia de tórax mostra um ápice cardíaco do lado direito com um hemidiafragma esquerdo mais baixo e a bolha de ar do estômago do lado direito. O ECG mostra uma onda P e uma onda T invertidas na derivação DI, com uma deflexão QRS negativa e um padrão reverso entre aVR e aVL. Observa-se a progressão de uma imagem em espelho de V_1 para uma derivação V_6 do lado direito. Deve-se realizar um ecocardiograma para assegurar que a anatomia intracardíaca é normal.

Quando ocorre uma dextrocardia com *situs solitus*, os ventrículos estão invertidos, porém não as vísceras e, portanto, os átrios também não estão. Malformações cardíacas graves associadas são comuns.

Na mesocardia, o coração está localizado no ponto central do tórax com anatomia atrial e visceral normais. O ápice é central ou deslocado para a direita na radiografia de tórax. Em geral, não há malformações cardíacas associadas.

Temas especializados

Profilaxia Contra Endocardite

A sobrevida prolongada dos pacientes com doença cardíaca complexa resultou em uma população sob maior risco de endocardite infecciosa (Cap. 76). Os adultos com doença cardíaca congênita devem ser informados sobre os riscos de endocardite. Qualquer febre inexplicável requer hemoculturas a serem coletadas antes que os antibióticos sejam iniciados. Os ecocardiogramas transtorácicos e transesofágicos devem ser realizados para avaliar a presença de vegetações. Se a infecção do material protético for suspeita, a consulta inicial com um especialista que tem acesso a um cirurgião cardíaco congênito deve ser iniciada por causa do potencial para a deterioração rápida. O risco de endocardite é maior em pacientes com cardiopatia congênita cianótica e, logo a seguir, mais elevado em pacientes com defeitos dos coxins endocárdicos.[9]

A profilaxia antibiótica antes de procedimentos odontológicos que envolvam a manipulação da gengiva, regiões periapicais dos dentes ou mucosa é indicada em pacientes com endocardite infecciosa anterior; lesões cianóticas não reparadas; *shunts* ou condutos paliativos; prótese de valvas ou materiais protéticos usados para o reparo da valva; doença cardíaca congênita reparada com material protético ou dispositivo percutâneo dentro de 6 meses de intervenção; e doença cardíaca congênita reparada com lesões residuais ou adjacentes ao local de um *patch* ou dispositivo protético (Cap. 76). Também é razoável considerar a profilaxia contra endocardite antes do parto vaginal, no momento da ruptura das membranas. A profilaxia não é indicada para procedimentos não dentários, na ausência de infecção ativa.

Exercício

O objetivo da avaliação para exercício consiste em analisar os resultados funcionais das intervenções terapêuticas e fornecer orientações a respeito das prescrições para o exercício.[10] Pacientes com lesões hemodinâmicas residuais ou anomalias cardíacas congênitas não reparadas devem ser avaliados anualmente com exame clínico, um ECG e exame ultrassonográfico cardíaco, se indicado. Testes adicionais pertinentes são monitoração com Holter e teste ergométrico. Deve-se dar ênfase à detecção de hipertensão pulmonar, arritmias, disfunção miocárdica e sintomas, como tonturas causadas por exercício, síncope, dispneia ou dor torácica.

Uma série de orientações para o exercício foram propostas para os principais grupos de lesões cardíacas congênitas (Tabela 69-2). Pacientes com mais de 6 meses após a cirurgia de uma única lesão com *shunt* sem hipertensão pulmonar, arritmias ou evidências de disfunção miocárdica podem praticar todos os esportes. Se a pressão

arterial pulmonar de pico for menor do que 40 mmHg na ausência de disfunção ventricular ou arritmias significativas, pacientes com *shunts* residuais podem realizar atividades de modo geral. Pacientes com resistência vascular elevada estão sob risco de morte súbita durante o exercício intenso; apesar de a maioria se preservar em termos de atividade, a participação em esportes competitivos é contraindicada. Pacientes com estenoses aórtica e pulmonar devem ser aconselhados, conforme recomendado anteriormente, de acordo com a gravidade do gradiente. Para pacientes com coarctação da aorta não complicada, a prática esportiva é permitida se o gradiente pressórico entre o braço e a perna for de 20 mmHg ou menos em repouso, e a pressão sistólica de pico durante o exercício for normal. Para pacientes após correção da tetralogia de Fallot, da TGA e da cirurgia de Fontan, as recomendações de exercício variam de acordo com a função ventricular residual e a presença ou ausência de arritmias. Para tais pacientes complexos, receber cuidados em um centro especializado está associado a melhores resultados.[11]

Tabela 69-2

Recomendações de exercícios em adultos com doença cardíaca congênita

CONDIÇÃO	IRRESTRITO	INTENSIDADE BAIXA-MODERADA*	PROIBIDO
DSA†	Sem HP, sem arritmia, função ventricular normal	Pressão AP >40 mmHg *com* TTE normal; sem arritmia	Síndrome de Eisenmenger
DSV†	Pequeno, sem HP, sem arritmia, função ventricular normal	DSV moderada	Síndrome de Eisenmenger
DAP†	Pequeno, sem HP, sem arritmia, função ventricular normal	Pressão AP >40 mmHg *com* TTE normal; sem arritmia	Síndrome de Eisenmenger
Coarctação da aorta‡	Gradiente ≤20 mmHg do braço para perna; PS normal em repouso e durante o exercício	Gradiente ≥20 mmHg do braço para perna *com* PS normal e TTE normal	Gradiente ≥50 mm Hg do braço para perna *ou* aneurisma aórtico
EP	Gradiente <40 mmHg; sem arritmia, função ventricular normal	Gradiente 40 a 60 mm Hg	Gradiente ≥70 mmHg *ou* arritmia ventricular
EA	Gradiente <30 mmHg; ECG normal; TTE normal; assintomático	Gradiente 30 a 50 mm Hg *com* ECG normal, TTE normal, assintomático	Gradiente >50 mmHg *ou* arritmia ventricular
T4F após o reparo	Pressão de VD normal, sem *shunt*; sem arritmia	Pressão VD elevada *ou* RP moderada *ou* TSV	Pressão VD ≥65% sistêmica *ou* arritmia ventricular na TTE *ou* RP grave
Mustard ou Senning		Sem cardiomegalia, arritmia ou síncope; TTE normal	Cardiomegalia *ou* arritmia em repouso ou durante o exercício
TCGA não operado	Sem cardiomegalia; RT leve, sem arritmia; TTE normal	Disfunção VD moderada, RT moderada; sem arritmia	RT grave *ou* arritmia descontrolada
Anomalia de Ebstein	Anomalia de Ebstein leve; sem arritmia; operado com RT leve	RT moderada *sem* arritmia	Anomalia de Ebstein grave *ou* arritmia descontrolada
Cirurgia de Fontan		Saturação de O_2 normal *com* TTE quase normal e função ventricular	RM ou RT de moderada a grave *ou* arritmia descontrolada

Com base nas diretrizes recomendadas de Graham TP, Driscoll DJ, Gersony WM, et al. Task Force 2: Congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1326-1333.

AP = artéria pulmonar; DAP = ducto arterial patente; DSA = defeito do septo atrial; DSV = defeito do septo ventricular; EA = estenose aórtica; EP = estenose pulmonar; HP = hipertensão pulmonar; PS = pressão sistólica; RM = regurgitação mitral; RP = regurgitação pulmonar; RT = regurgitação tricúspide; TCGA = transposição corrigida das grandes artérias; TSV = taquiarritmia supraventricular; TTE = teste de tolerância ao exercício; T4F = tetralogia de Fallot; VD = ventrículo direito.

* Com base no pico dos componentes dinâmicos e estáticos de exercício durante a competição para esportes individuais (veja os créditos).

† Não operado ou 6 meses após a cirurgia.

‡ Não operado ou 1 ano após a cirurgia.

Referência de Grau A

A1. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galiè N, et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol*. 2008;127:27–32.

A2. Attie F, Rosas M, Granados N, et al. Surgical treatment for secundum atrial septal defects in patients >40 years old: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:2035–2042.

A3. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med*. 2012;366:991–999.

A4. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*. 2013;368:1083–1091.

A5. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:1092–1100.

A6. Yang J, Yang L, Yu S, et al. Transcatheter versus surgical closure of perimembranous ventricular septal defects in children: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1159–1168.

Referências Gerais

1. Marelli AJ, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, et al. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation*. 2014;130:749–756.
2. Geva T, Martins JD, Wald RM. Atrial septal defects. *Lancet*. 2014;383:1921–1932.
3. Di Tullio MR, Jin Z, Russo C, et al. Patent foramen ovale, subclinical cerebrovascular disease, and ischemic stroke in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:35–41.
4. Rengifo-Moreno P, Palacios IF, Junpaparp P, et al. Patent foramen ovale transcatheter closure vs. medical therapy on recurrent vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2013;34:3342–3352.
5. Penny DJ, Vick 3rd GW. Ventricular septal defect. *Lancet*. 2011;377:1103–1112.
6. Brown ML, Burkhart HM, Connolly HM, et al. Coarctation of the aorta: lifelong surveillance is mandatory following surgical repair. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1020–1025.
7. Wu M, Lu C, Chen H, et al. Arrhythmic burdens in patients with tetralogy of Fallot: A national database study. *Heart Rhythm*. 2015;12:604–609.
8. Khairy P, Clair M, Fernandes SM, et al. Cardiovascular outcomes after the arterial switch operation for D-transposition of the great arteries. *Circulation*. 2013;127:331–339.

9. Rushani D, Kaufman JS, Ionescu-Ittu R, et al. Infective endocarditis in children with congenital heart disease: cumulative incidence and predictors. *Circulation*. 2013;128:1412–1419.
10. Budts W, Börjesson M, Chessa M, et al. Physical activity in adolescents and adults with congenital heart defects: individualized exercise prescription. *Eur Heart J*. 2013;34:3669–3674.
11. Mylotte D, Pilote L, Ionescu-Ittu R, et al. Specialized adult congenital heart disease care: the impact of policy on mortality. *Circulation*. 2014;129:1804–1812.

No Brasil

Nos últimos anos, a mortalidade geral por cardiopatias congênitas no Brasil diminuiu de 25 para 21/1.000.000 habitantes. Entre adultos manteve-se estável, em cerca de 4/1.000.000 habitantes com mais de 20 anos. Nos últimos quatro anos houve cerca de 16.000 internações/ano pelo tipo de malformação.

Há poucos serviços no Brasil especializados exclusivamente no tratamento de cardiopatias congênitas na idade adulta, assim como há também poucos estudos sobre o tema. Nas séries de casos descritas encontram-se pacientes em acompanhamento de até 65 anos, sendo mais frequentes mulheres em pós-operatório de comunicação interatrial, tetralogia de Fallot, coarctação de aorta e comunicação interventricular. A mortalidade descrita em gestantes com cardiopatias congênitas é alta quando estas são portadoras de cianose, síndrome de Eisenmenger ou lesões obstrutivas do coração esquerdo.

Bibliografia

Pedra CA, et al. Paediatric and congenital heart disease in South America: an overview. *Heart*. 2009;95:1385–1392.

Huber J, et al. Congenital heart diseases in a reference service: clinical evolution and associated illnesses. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2010;94:313–333.

Amaral F, et al. Congenital heart disease in adults: outpatient clinic profile at the Hospital das Clínicas of Ribeirão Preto. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2010;94:707–713.

Oliveira TA, et al. Obstetric and perinatal aspects in patients with congenital heart diseases. *Sao Paulo Medical Journal*. 1996;114:1248–1254.

70

Aterosclerose, trombose e biologia vascular

Göran K. Hansson

Anders Hamsten

A aterosclerose é responsável pela maior parte dos casos de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e doença arterial periférica.[1] Ela é também uma das principais causas da insuficiência cardíaca crônica e demência vascular. A aterosclerose, que é uma resposta inflamatória crônica ao acúmulo de lipídios na parede arterial, no início é caracterizada por placas íntimas clinicamente silenciosas nas artérias durante anos e até mesmo décadas.[2] A fissura ou erosão das placas ateroscleróticas desencadeia a formação de um trombo que se acumula de segundos a minutos para produzir isquemia aguda do órgão acometido. Essa isquemia, por sua vez, resulta em manifestações clínicas dramáticas. Estima-se que aproximadamente 90% dos casos de infarto do miocárdio (Cap. 73), 60% de AVC (Cap. 407), a maioria dos casos de insuficiência cardíaca (Cap. 58) e até um terço de todos os casos de demência (Cap. 402) ocorram devido à aterosclerose.

Fatores de risco para aterosclerose

Os principais fatores de risco que promovem o desenvolvimento de aterosclerose são: níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol), tabagismo, diabetes tipo 2 (Cap. 229), hipertensão arterial sistêmica (Cap. 67) e um histórico familiar de doença coronariana, acidente vascular cerebral isquêmico ou doença arterial periférica. Outras condições que podem aumentar o risco de doença aterosclerótica incluem níveis baixos da lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) (Cap. 206), obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, níveis plasmáticos elevados de lipoproteína (a), hiperfibrinogenemia, proteína C-reativa (PCR) e inatividade física (Cap. 52). Outros fatores de risco emergentes, incluindo o ácido úrico, estresse psicossocial abrangendo os estressores externos (p. ex., estresse no trabalho, eventos da vida e problemas financeiros) e as reações ao estresse (p. ex., depressão [Cap. 397], ansiedade, distúrbios psicossociais e distúrbios do sono [Caps. 100 e 405]), também parecem contribuir. A elevação da homocisteína total do plasma também está associada a um maior risco cardiovascular, mas é possível que a presença de insuficiência renal crônica seja responsável por pelo menos parte da doenças vasculares encontradas na hiper-homocisteinemia.

Um fenótipo de lipoproteína aterogênica tem sido definido como a presença de uma predominância de pequenas partículas densas de LDL, hipertrigliceridemia e baixa concentração de HDL-colesterol plasmático. Este fenótipo das lipoproteínas, que está fortemente ligado à obesidade, resistência à insulina, hipertensão e anormalidades no metabolismo das lipoproteínas pós-prandiais, é semelhante à então denominada síndrome metabólica, em que ambos estão associados a um grupo de risco aterogênico e fatores de risco trombóticos — níveis aumentados de fibrinogênio plasmático, inibidor-1 ativador de plasminogênio e fator VII de coagulação, bem como hiperatividade das plaquetas. O biomarcador inflamatório proteína C-reativa, que é um preditor de eventos cardiovasculares, não está etiologicamente relacionado com a aterosclerose, mas reflete inflamação em curso, em lesões ateroscleróticas ou em outro lugar no corpo, que pode acelerar o processo aterosclerótico.

Formação das lesões ateroscleróticas

O processo da aterosclerose inicia-se quando as lipoproteínas contendo apolipoproteína B, predominantemente LDL, acumulam-se na íntima vascular, a camada mais interna da artéria (Fig. 70-1). Pequenas partículas de LDL densas são particularmente propensas a acumular-se na íntima, onde se associam com proteoglicanas da matriz extracelular. A lipoproteína lipase produzida localmente na artéria pode levar o LDL à matriz extracelular, e a fosfolipase e ações da esfingomielinase podem contribuir para o aprisionamento de LDL. Uma vez presas na parede da artéria, as partículas de LDL podem ser atacadas por enzimas como mieloperoxidase e NADPH oxidases; elas podem também ser modificadas por oxidação não enzimática. Durante a modificação oxidativa de LDL, determinadas espécies de fosfolipídios oxidadas, biologicamente ativas, são liberadas e ativam as células endoteliais e os macrófagos. Essa ativação leva à produção de

quimiocinas e à expressão de moléculas de adesão de leucócitos que, juntas, instigam recrutamento de monócitos e células T para a íntima. Os fatores de crescimento locais induzem os monócitos recrutados a desenvolverem-se em macrófagos.

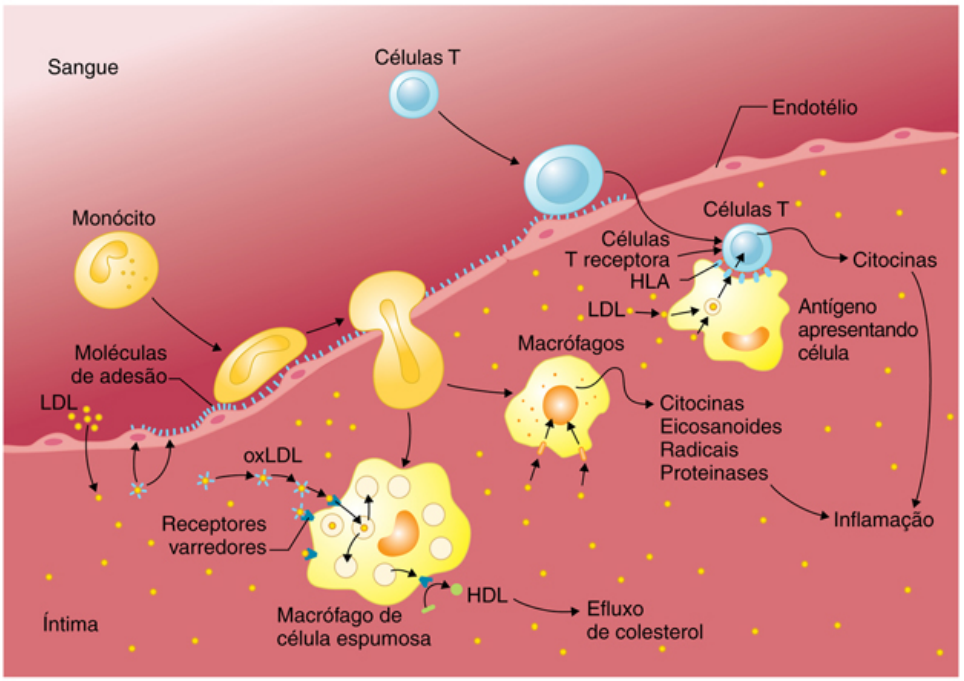

FIGURA 70-1 Formação de placas ateroscleróticas.
As lipoproteínas de baixa densidade (LDL) transitam da corrente sanguínea para a íntima arterial e acumulam-se sob a camada de células endoteliais. As partículas de LDL sofrem modificação oxidativa na íntima (indicada por picos nas partículas de LDL) conduzindo, assim, a sua ligação ao receptor varredor e entrada nos macrófagos, que acumulam colesterol e se desenvolvem em células espumosas. O efluxo de colesterol para lipoproteína de alta densidade (HDL) neutraliza a tendência para a formação de células espumosas. As moléculas liberadas do LDL oxidado (oxLDL) ativam as células endoteliais para expressar as moléculas de adesão de leucócitos, que promovem a ligação de monócitos e células T na superfície da artéria. As quimiocinas estimulam monócitos e células T para migrar para a íntima, onde os monócitos diferenciam-se em macrófagos. Embora muitos macrófagos desenvolvam-se em células espumosas, alguns são ativados, levando à liberação de citocinas pró-inflamatórias, eicosanoides, radicais e proteases. As células T, que entram através de mecanismos similares aos monócitos, podem reconhecer os antígenos locais, como os componentes de LDL, que são apresentados a elas por células apresentadoras de antígeno (células dendríticas e macrófagos) que expressam as moléculas do antígeno leucocitário humano (HLA, do inglês, *human leukocyte antigen*). As células T cujos receptores podem reconhecer os antígenos locais são ativadas, levando à liberação de uma série de citocinas que podem ativar os macrófagos e aumentar a inflamação vascular. (Modificada de Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-1695.)

Na íntima, os macrófagos captam o LDL oxidado por meio de seus receptores varredores, começam a acumular colesterol e são gradualmente transformados em células espumosas carregadas de colesterol.[3] Alguns macrófagos na íntima produzem mediadores pró-inflamatórios, incluindo o fator de necrose tumoral (TNF), interleucina-1, eicosanoides pró-inflamatórios, espécies de radicais de oxigênio e nitrogênio, e fatores pró-trombóticos. Pelo menos parte dessa atividade inflamatória pode ser instigada quando microcristais de colesterol intracelular, no macrófago, ativam a maquinaria do inflamassomo, que produz o mediador inflamatório interleucina-1β.

As células T que são estimuladas a entrar na íntima podem reconhecer os antígenos apresentados por macrófagos.[4] Esses antígenos incluem os componentes de LDL, outras proteínas endógenas e antígenos possivelmente microbianos. As células T intimais ativadas produzem citocinas T_H1, tais como o interferon-γ, TNF e linfotoxina, sendo todos fortemente pró-aterogênicos. Por exemplo, o interferon-γ liberado também inibe a formação de fibras de colágeno e a proliferação de músculo liso. Com a entrada e ativação das células T e dos macrófagos, o acúmulo de lipídios na íntima conduz ao processo da doença inflamatória crônica da aterosclerose.

Embora se acredite que a imunidade adaptativa exerça um efeito pró-aterogênico, as respostas imunes antiaterogênicas contra LDL envolvem a ativação das células T reguladoras, a secreção das citocinas anti-inflamatórias interleucina-10 e do fator transformador de crescimento-β, e a produção de anticorpos anti-LDL.[5] Além das células T e dos macrófagos, a

formação de ateroma também é estimulada por células dendríticas que captam e apresentam os antígenos, e pelos mastócitos que secretam enzimas e mediadores bioativos.

As partículas de lipoproteínas remanescentes ricas em triglicerídeos, que têm efeitos adversos sobre a função endotelial, penetram no espaço subendotelial da íntima normal e das placas ateroscleróticas, onde são retidas. A inflamação pode aumentar os níveis de tais partículas de lipoproteína no sangue, por inibição do seu *clearance*. A partícula de lipoproteína (a) exerce as ações tanto pró-aterogênicas quanto pró-trombóticas.

Inversamente, as partículas de HDL antiaterogênicas contrariam a formação de lesões ateroscleróticas em sistemas-modelo.[6] Essas partículas medeiam o efluxo de colesterol das células, agindo como receptores de colesterol entregues a partir de proteínas de transporte específicas denominadas proteínas ABC (têm cassete de ligação ao ATP) A1 e G1. Além disso, as partículas de HDL transportam as proteínas anti-inflamatórias e antioxidantes.

Crescimento, morte e progressão da doença

As lesões ateroscleróticas crescem pela acumulação de colesterol, infiltração das células inflamatórias, ativação, proliferação e morte dessas células e desenvolvimento gradual de um núcleo que contém detritos celulares e lipídios. Como uma resposta tecidual a este processo, as células musculares lisas formam uma estrutura de capa subendotelial dominada por fibras de colágeno, que são produzidas por estas células. A capa de colágeno estabiliza mecanicamente a placa e cria uma barreira entre os componentes hemostáticos do sangue e do material trombogênico da placa. Enquanto a placa não está muito avançada, a dilatação compensatória da parede arterial (remodelamento) impede que ela fique significativamente saliente no lúmen arterial. No entanto, após o crescimento da placa a um tamanho suficiente, a artéria a remodela-se para dentro, muitas vezes acompanhada por vasoconstrição exagerada ou paradoxal.

Ativação da placa, trombose e infarto

O processo aterosclerótico normalmente fica em silêncio por meses, anos e até mesmo décadas, podendo nunca resultar em manifestações clínicas. No entanto, se e quando a superfície da placa for danificada, a oclusão trombótica da artéria pode ocorrer.[7] A continuidade da superfície pode ser danificada por fissuras (a chamada ruptura de placa, observada em 60% a 80% dos casos de síndrome coronariana aguda) ou pela erosão da superfície (presente em 20% a 40% dos casos com trombose coronariana, especialmente mulheres e jovens vítimas morte de súbita coronariana). Estudos recentes sugerem que a proporção de infartos causados por ruptura *versus* erosão está mudando, com mais casos devido a erosão e menos por ruptura de placa visível.[8] As fissuras e erosões estimulam a aterotrombose expondo o material trombogênico dentro da placa, como os fosfolpídios, o fator tecidual e as moléculas da matriz, às plaquetas e aos fatores de coagulação (Fig. 70-2). Os agregados plaquetários formados nas superfícies expostas são estabilizados por uma rede de fibrina. O fator tecidual, expresso nas células musculares lisas vasculares e nos macrófagos da placa aterosclerótica, é o iniciador celular primário da cascata de coagulação do sangue que leva à formação de fibrina. Os aterotrombos expandem-se rapidamente e podem preencher o lúmen em poucos minutos, levando à isquemia e ao infarto.

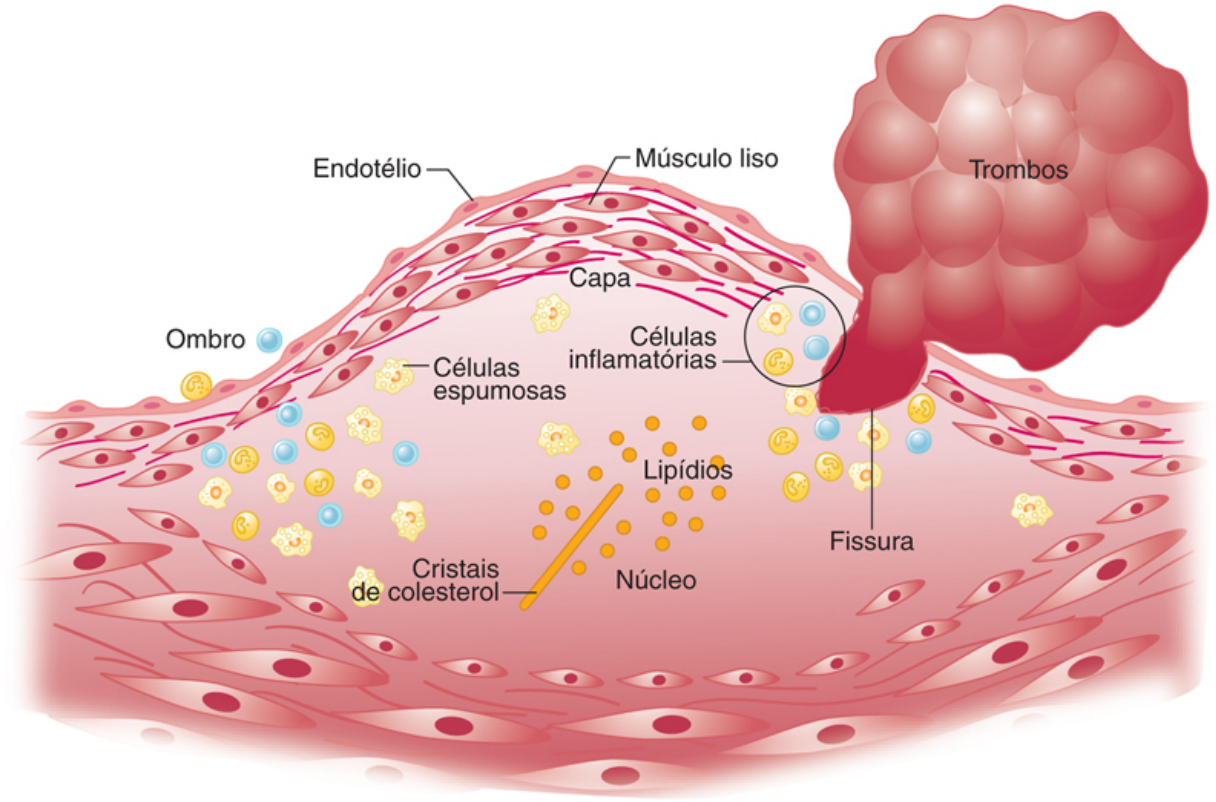

FIGURA 70-2 Ruptura da placa e aterotrombose.
A placa aterosclerótica avançada tem um núcleo central com lipídios, especialmente o colesterol, células vivas e mortas, material necrótico das células espumosas mortas e sais de cálcio. A placa é coberta por uma capa fibrosa que consiste em células musculares lisas e colágeno (produzido pelas células do músculo) e coberta por uma camada intacta de células endoteliais. As células inflamatórias (macrófagos, células T, mastócitos, células dendríticas e as células B ocasionais) são intercaladas com esses componentes e são particularmente abundantes nas regiões dos ombros das placas, onde as fissuras (também chamadas rupturas) podem expor o material do núcleo trombogênico (p. ex., lipídios, colágeno, fator tecidual) para os componentes sanguíneos. Esse evento desencadeia a agregação plaquetária e a coagulação humoral, conduzindo assim à formação de trombos no local da fissura. Os trombos podem expandir-se localmente para obstruir o fluxo sanguíneo ou podem separar-se para causar embolização. (Modificada de Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685-1695.)

Uma variedade de fatores pode contribuir para a aterotrombose.[9,10] A perturbação do equilíbrio entre a atividade pró-trombótica e fibrinolítica na superfície da placa desempenha, provavelmente, um importante papel para precipitar o evento trombótico, embora a sequência exata dos eventos que operam *in vivo* não seja ainda conhecida.

A causa da ruptura da placa ainda não está clara. Os estudos clínicos têm associado eventos aterotrombóticos isquêmicos, como o infarto do miocárdio (Cap. 73) e o acidente vascular cerebral (Cap. 407), com infecções e eventos estressantes. A análise histopatológica mostra aumento da inflamação com infiltração de macrófagos, células T ativadas, células dendríticas e mastócitos, bem como espessura reduzida da capa fibrosa e neovascularização aumentada nos locais de ruptura de placa e trombose. As metaloproteinases de matriz e proteinases de cisteína, que são produzidas por macrófagos, são encontradas em locais de ruptura de placa e têm sido implicadas na ruptura, mas os seus efeitos na composição e dimensão das lesões são complexos. A morte celular isolada pode ser um importante gatilho de ruptura de placa. As células apoptóticas na placa são, em geral, removidas por eferocitose. Se esse processo falhar, segue-se necrose secundária, conduzindo assim à redução da integridade mecânica e à acumulação de material pró-trombótico de células mortas.

As placas com ruptura também tendem a ter um grande núcleo lipídico necrótico. Por outro lado, as placas com erosões não têm um núcleo lipídico grande e mostram menos inflamação em comparação com as placas com ruptura. A ruptura da placa ocorre frequentemente sem manifestações clínicas, refletindo-se possivelmente na variação da resposta trombótica que depende da trombogenicidade de constituintes de placa expostas, da hemorreologia local, da ativação de plaquetas induzida pelo estresse de cisalhamento, da atividade de coagulação sistêmica, da função fibrinolítica e da sensibilidade do órgão atingido para isquemia.

Princípios da terapia antiaterosclerótica

O tratamento atual da aterosclerose visa controlar fatores de risco, mantendo ou restaurando a perfusão nas artérias afetadas. No entanto, o progresso na compreensão da patogênese da aterosclerose deve resultar em abordagens mais diretas. Até o momento, as intervenções firmemente estabelecidas incluem a cessação do tabagismo, redução do LDL-colesterol pela dieta ou farmacológica (Cap. 206) e controle da pressão arterial (Cap. 67). Os dados disponíveis também

apoiam com veemência a intervenção voltada para a hiperglicemia (Cap. 229), a hipertrigliceridemia (Cap. 206), a obesidade (Cap. 220) e sedentarismo (Cap. 16).

Estatinas redutoras de colesterol reduzem claramente as lesões ateroscleróticas e inibem sua progressão.[A1] As estatinas também previnem a disfunção endotelial induzida pela nitroglicerina e a tolerância ao nitrato, e inibem a atividade imunológica e inflamatória.[A2] [A3] O ácido acetilsalicílico e outros inibidores de agregação plaquetária, os β-bloqueadores e os inibidores da enzima conversora de angiotensina ou os bloqueadores do receptor da angiotensina II também são parte da rotina de prevenção secundária da doença arterial coronariana (Caps. 71 a 73). Os inibidores da agregação plaquetária são amplamente utilizados para a prevenção secundária da doença aterosclerótica cardiovascular. O ácido acetilsalicílico inibe a formação de prostaglandinas pró-agregatórias, enquanto outros inibidores de agregação de plaquetas modulam a expressão de moléculas de adesão de plaquetas. A nitroglicerina e os compostos semelhantes que imitam a ação do óxido nítrico endógeno continuam a ser os vasodilatadores mais importantes utilizados na prevenção secundária (Cap. 71). O tratamento com ácido eicosapentaenoico também tem mostrado resultados promissores na prevenção secundária.

Direções futuras

Novos métodos terapêuticos incluem novos alvos para o tratamento hipolipemiante, novos compostos imunossupressores e anti-inflamatórios e a vacinação com antígenos relacionados com a doença. Os agentes de investigação que visam às lipoproteínas aterogênicas incluem pró-proteína convertase subtilisina tipo Kexin 9 (PCSK9),[A4]inibidores de sintase esqualeno, proteína de transferência triglicerídica microssômica e oligonucleotídeos antissenso para apoliproteína B. Em contraste, terapias que aumentam os níveis de HDL têm sido decepcionantes (Cap. 206). Os agonistas do receptor ativado pelo proliferador de peroxissomo (Cap. 229), além de seus efeitos benéficos sobre os níveis de lipídios e glicose, demonstraram efeitos antiateroscleróticos diretos em estudos experimentais. No entanto, inibidores da fosfolipase A_2 secretada e associada a lipoproteína não reduziram os eventos cardiovasculares em ensaios clínicos.[A5] [A6]

Membros de famílias de interleucina-1 e de TNF de proteínas pró-inflamatórias, eicosanoides, e proteínas da superfície celular promovendo a ativação de células T antígeno-específicas são alvos particularmente promissores de terapia anti-inflamatória, ao passo que a estimulação das vias de sinalização anti-inflamatória representam uma potencial terapia antiaterosclerótica diferente. Os pacientes cuja asma é tratada com o bloqueador do receptor de leucotrieno montelucaste apresentam um risco reduzido para AVC isquêmico e infarto do miocárdio. No entanto, é incerto se este ou outros agentes anti-inflamatórios serão clinicamente úteis para reduzirem os eventos cardiovasculares.

A vacinação contra epítopos imunogênicos nas frações proteicas e lipídicas do LDL podem induzir imunidade regulatória anti-inflamatória e também reduzir a captação de LDL nas células da lesão aterosclerótica. Identificação de genes que aumentam o risco de doença arterial coronariana, por estudos de associação ampla do genoma, é suscetível de produzir um novo conjunto de potenciais alvos.[11]

Referência de Grau A

A1. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1: CD004816.

A2. Liuni A, Luca MC, Di Stolfo G, et al. Coadministration of atorvastatin prevents nitroglycerin-induced endothelial dysfunction and nitrate tolerance in healthy humans. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:93–98.

A3. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195–2207.

A4. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014;370:1809–1819.

A5. White HD, Held C, Stewart R, et al. Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2014;370:1702–1711.

A6. Nicholls SJ, Kastelein JJ, Schwartz GG, et al. Varespladib and cardiovascular events in patients with an acute coronary syndrome: the VISTA-16 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:252–262.

Referências Gerais

1. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473:317–325.

2. Libby P, Lichtman AH, Hansson GK. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity*. 2013;38:1092–1104.
3. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell*. 2011;145:341–355.
4. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464:1357–1361.
5. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol*. 2011;12:204–212.
6. van Capelleveen JC, Brewer HB, Kastelein JJ, et al. Novel therapies focused on the high-density lipoprotein particle. *Circ Res*. 2014;114:193–204.
7. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*. 2013;368:2004–2013.
8. Giugliano RP, Braunwald E. The year in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:201–214.
9. Puri R, Nicholls SJ, Ellis SG, et al. High-risk coronary atheroma: the interplay between ischemia, plaque burden, and disease progression. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1134–1140.
10. Malarstig A, Hamsten A. Genetics of atherothrombosis and thrombophilia. *Curr Atheroscler Rep*. 2010;12:159–166.
11. Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2013;45:25–33.

Angina *pectoris* e doença cardíaca isquêmica estável

William E. Boden

Definição

A doença cardíaca isquêmica é mais comumente causada por obstrução ou estenose de uma ou mais das artérias coronárias por placas ateromatosas (Cap. 70). A obstrução pode resultar em isquemia e infarto do miocárdio (Caps. 72 e 73) com sintomas associados de angina, isquemia, remodelação miocárdica, insuficiência cardíaca (Cap. 58), complicações arrítmicas (Caps. 63 a 65) e, por fim, morte.

A angina *pectoris* é, geralmente, uma consequência do desequilíbrio entre a oferta e a demanda: uma atividade aumenta o trabalho cardíaco, ou "demanda", resultando assim em um aumento na frequência cardíaca, na pressão arterial e na contratilidade, levando a um aumento na pressão parietal ventricular esquerda (VE); mas as artérias coronárias estenóticas (Cap. 75) não são capazes de aumentar adequadamente o fluxo anterógrado, ou "oferta", em resposta a esse aumento na demanda. Tal desequilíbrio classicamente resulta em desconforto torácico (Cap. 51) de intensidade e duração variáveis. A angina *pectoris* é geralmente definida como um desconforto no tórax ou em áreas adjacentes causado por isquemia miocárdica. Muitas vezes, a angina é descrita incorretamente como "dor torácica". O termo *angina*, no entanto, é derivado de um neologismo de duas palavras em latim, "*angor animi*", que são literalmente traduzidas para "medo da vida sendo extinguida ('do peito')", de acordo com a descrição original de Heberden, em 1768. Se Heberden tivesse tentado transmitir o termo para dor torácica, mais provavelmente ele teria usado o termo em latim "*dolor pectoris*".

Classificação da Angina *Pectoris*

A escala de gradação da angina da Canadian Cardiovascular Society (CCS) é uma escala ordinal de quatro pontos amplamente usada, que classifica a angina *pectoris* de branda (classe I: angina ocorrendo apenas durante a atividade física excessiva ou prolongada) à grave (classe IV: incapacidade de realizar qualquer atividade sem angina, ou angina em repouso) e inclui o espectro completo da angina de crônica estável a instável (ver Tabela 51-5). Operacionalmente, a escala da angina da CCS permite que os médicos categorizem pacientes como brandos ou estáveis (geralmente classes I e II da CCS) *versus* graves ou instáveis (normalmente classes III e IV da CCS). Para fins de classificação, os indivíduos com doença cardíaca isquêmica estável em geral apresentam sintomas classes I e II da CCS, que são normalmente provocados pelo esforço. Outros sistemas de gradação incluem uma escala de atividade específica, que é baseada no custo metabólico de atividades específicas e uma pontuação anginosa, que integra as características clínicas e o tempo da angina com alterações eletrocardiográficas (ECG) e oferece informações prognósticas independentes, além das fornecidas pela idade, sexo, função ventricular e anatomia coronariana.

Epidemiologia

Atualmente, cerca de 15 milhões de americanos apresentam doença coronariana (Cap. 51).[1] Entre os indivíduos com 45 anos e mais velhos, a incidência de angina *pectoris* estável é de cerca de 500.000 por ano, dos quais cerca de 65% são homens. Quase oito milhões de americanos têm angina *pectoris* prevalente. Embora as mortes atribuíveis à doença coronariana tenham diminuído nos Estados Unidos durante as últimas décadas, a doença isquêmica cardíaca é agora a principal causa de morte no mundo, e espera-se que essa taxa de ascensão continue acelerando na próxima década como consequência do aumento epidêmico da obesidade (Cap. 220), do diabetes tipo 2 (Cap. 229) e da síndrome metabólica, o que pode dar origem a um aumento do risco para o desenvolvimento de doença coronariana prematura em gerações mais jovens. Em 2010, cerca de 7 milhões de pacientes procuraram departamentos de emergência por dor no peito, e aproximadamente 1,5 milhão destes foi hospitalizado com síndrome coronariana aguda (SCA; Cap. 72).[2]

Biopatologia

A angina é a expressão clínica mais frequente da isquemia miocárdica. A isquemia, que rapidamente se desenvolve quando surge um desbalanço entre a oferta e o consumo de oxigênio do miocárdio, pode se manifestar clinicamente de muitas maneiras diferentes além de angina, desde ser assintomática (isquemia miocárdica silenciosa) até angina instável, infarto do miocárdio (IM) ou morte súbita. Ela permanecer estável por muitos anos em pacientes selecionados ou pode ser rapidamente progressiva, com uma mudança abrupta na frequência e intensidade ao longo de dias a semanas. A aterosclerose, a causa mais comum de isquemia miocárdica, pode evoluir durante anos sem manifestações de isquemia.

Em contraste com a complexidade patogenética inerente mediada por diferentes mecanismos associados à ruptura abrupta da placa, fissuras ou erosão em pacientes com SCA (Caps. 70 e 72), a patogênese da angina crônica estável é, por comparação, aparentemente menos complicada e heterogênea porque é uma consequência do desbalanço de oferta/consumo de oxigênio do miocárdio. Na maioria dos pacientes com cardiopatia isquêmica estável, o processo da aterosclerose envolve um processo histopatológico essencialmente diferente (pequenos núcleos lipídicos com uma capa fibrosa espessa ou muito espessa e uma baixa tendência à ruptura) em comparação à SCA ou angina instável, em que o principal quadro histopatológico é de um grande núcleo lipídico com um fibroateroma de cápsula fina, que abriga as placas vulneráveis ou de alto risco com alta propensão à ruptura (Cap. 70).

Dois mecanismos patogênicos principais podem resultar em isquemia miocárdica e angina no cenário crônico: a chamada *angina de consumo*, que é causada por um aumento no consumo miocárdico de oxigênio e da carga de trabalho, e a *angina de oferta*, que é causada pela diminuição da oferta de oxigênio aos tecidos do miocárdio. A angina de consumo é uma consequência do aumento do consumo miocárdico de oxigênio (O_2) que ocorre com o aumento da atividade física, emoção ou estresse. Em um paciente com suprimento crônico e restrito de O_2 devido ao estreitamento aterosclerótico de uma artéria coronária, esse aumento do consumo pode precipitar a angina. Outros fatores precipitantes extracardíacos da angina incluem as demandas metabólicas excessivas impostas por febre, tireotoxicose (Cap. 226), anemia grave (Cap. 158) por perda sanguínea, taquicardia por qualquer causa (Caps. 62, 63 e 64), hipoglicemia (Cap. 230) e dor.

Por outro lado, a angina de oferta pode ocorrer em pacientes com angina instável (Cap. 72) e angina crônica estável por reduções transitórias no suprimento miocárdico de O_2 como consequência de vasoconstrição coronária com estenose coronariana dinâmica resultante. Na presença de estreitamento luminal coronariano devido à aterosclerose, trombos de plaquetas superpostas e leucócitos podem produzir substâncias vasoconstritoras, tais como a serotonina e o tromboxano A_2, enquanto o dano endotelial em artérias coronárias doentes pode diminuir a produção de substâncias vasodilatadoras, como o óxido nítrico e a adenosina. O resultado é uma resposta vasoconstritora fisiológica anormal ao exercício e a outros estímulos, tais como administração exógena de adenosina ou resposta vasoconstritora paradoxal à típica hiperemia reativa mediada por fluxo associada à compressão da artéria braquial. Em algumas situações clínicas, os pacientes que têm artérias coronárias normais ou estenoses não limitadoras de fluxo podem apresentar obstrução dinâmica isoladamente, que pode causar isquemia miocárdica e resultar em angina em repouso (a angina [variante] de Prinzmetal). Por outro lado, em pacientes com obstrução fixa grave ao fluxo sanguíneo coronariano, apenas um pequeno aumento na obstrução dinâmica pode reduzir o fluxo sanguíneo abaixo de um nível crítico e causar isquemia miocárdica.

A base fisiopatológica para a angina e isquemia em pacientes com doença cardíaca isquêmica estável tem implicações importantes para a seleção de agentes anti-isquêmicos. Quanto maior a contribuição de demandas miocárdicas de O_2 aumentadas para o desbalanço de oferta/consumo de oxigênio, maior a probabilidade de que agentes que reduzem a frequência cardíaca e a tensão na parede, tais como β-bloqueadores ou antagonistas do cálcio não di-hidropiridinas, propiciarão benefício clínico, enquanto os nitratos e os antagonistas do cálcio com propriedades vasodilatadoras mais potentes (principalmente as di-hidropiridinas) serão mais benéficos para aliviar a angina e a isquemia mediadas por vasoconstrição coronariana.

Embora a causa mais comum de cardiopatia isquêmica seja o estreitamento aterosclerótico das artérias coronárias resultando em obstrução limitante de fluxo sanguíneo epicárdico, a doença arterial coronariana obstrutiva também pode ter causas não ateroscleróticas, tais como anormalidades congênitas das artérias coronárias (Cap. 69), vasospasmo, ponte miocárdica, arterite coronária em associação com vasculites sistêmicas (Cap.270), e doença coronariana induzida por radiação (Cap. 20). Radioterapia para tumores malignos torácicos ou do mediastino, particularmente câncer de mama e linfoma de Hodgkin, pode causar macroangiopatia e

microangiopatia coronariana em longo prazo. Existe um aumento de quatro a sete vezes na estenose coronariana de alto grau, clinicamente significativa, do segmento médio e distal da artéria coronariana descendente anterior esquerda em mulheres com câncer de mama irradiado do lado esquerdo, em comparação com aquelas submetidas a radioterapia para câncer de mama do lado direito. Isquemia miocárdica e angina *pectoris* também podem ocorrer na ausência de doença arterial coronariana obstrutiva, como no caso de doença da valva aórtica (Cap. 75), carmiodiopatia hipertrófica (Cap. 60) e cardiomiopatia dilatada idiopática. Além disso, a cardiopatia isquêmica pode coexistir com essas formas de doença cardíaca.

Manifestações clínicas

Histórico

É importante reconhecer que há muitas causas de desconforto torácico (Tabela 51-2), que a dor torácica semelhante à angina pode não representar doença cardíaca isquêmica (Tabela 71-1), que a cardiopatia isquêmica provoca outros sintomas além de dor anginosa (Tabela 71-2) e que anormalidades não ateroscleróticas da artéria coronariana podem causar dor torácica isquêmica (Tabela 71-3).

Tabela 71-1

Probabilidade (%) de doença arterial coronariana por idade, sexo e sintomas

SEXO	IDADE (ANOS)	ANGINA DEFINIDA	ANGINA ATÍPICA	DOR TORÁCICA NÃO CARDÍACA
Homens	30-39	83	46	3
	40-49	88	57	12
	50-59	94	71	18
	60-69	95	78	31
	≥70	97	94	63
Mulheres	30-39	—	20	4
	40-49	56	31	4
	50-59	68	30	6
	60-69	81	48	10
	≥70	96	56	—

De Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation*. 1981;64:360-367.

Tabela 71-2

Sintomas de não dor torácica da doença cardíaca isquêmica crônica

DISPNEIA

- Dispneia aos esforços
- Dispneia em repouso
- Dispneia noturna paroxística
- Alteração temporal da dispneia por esforço crescente com declínio da tolerância ao esforço

LOCALIZAÇÕES DE DESCONFORTO QUE NÃO O TÓRAX (POR ESFORÇO OU EM REPOUSO)

- Desconforto ou dor mandibular ou no pescoço
- Aperto na garganta
- Desconforto nos ombros
- Desconforto na parte superior dos braços ou nos antebraços (mais frequentemente do lado esquerdo)
- Desconforto interescapular ou infraescapular

MEDIOEPIGÁSTRICOS OU ABDOMINAIS

- Queimação medioepigástrica, muitas vezes pós-prandial
- Dor abdominal aguda (atípica, porém mais comum em mulheres)
- Desconforto no quadrante superior direito (pode mimetizar doença da vesícula biliar ou pancreatite)
- Náusea e/ou vômito (geralmente associados a tônus vagal aumentado secundário à isquemia miocárdica inferior ou infarto)

DIAFORESE

FADIGA E FRAQUEZA EXCESSIVAS

Frequentemente um pródromo discernível de fadiga crescente com tolerância ao esforço declinante

VERTIGEM E SÍNCOPE

Incomuns, a menos que precipitadas ou exacerbadas por alterações na frequência ou ritmo cardíaco (p. ex., bradiarritmia, taquiarritmia, bloqueio cardíaco), pressão arterial (p. ex., hipotensão), débito cardíaco (p. ex., perfusão cerebral diminuída)

Tabela 71-3

Causas não ateroscleróticas da dor torácica isquêmica

CAUSA CARDÍACA PRIMÁRIA
Anormalidades da artéria coronária
Espasmo coronário
Arterite coronária
Dissecção coronária
Coronária anômala (congênita)
Doença coronária induzida por radiação
Ponte miocárdica
Estenose aórtica
Cardiomiopatia hipertrófica
Cardiomiopatia dilatada
Taquicardia
CAUSA NÃO CARDÍACA PRIMÁRIA
Anemia
Anemia falciforme
Hipoxemia
Envenenamento por monóxido de carbono
Hiperviscosidade (p. ex., policitemia)
Hipertireoidismo
Feocromocitoma

A angina *pectoris* apresenta quatro características clínicas cardinais: o caráter do desconforto, seu local e distribuição, sua provocação e sua duração. O caráter de desconforto anginoso é normalmente descrito como uma pressão que transmite uma sensação de estrangulamento e ansiedade (Cap. 51), mas os pacientes poderão também utilizar termos como sensação de peso, compressor, constritor, sufocante e, às vezes, esmagador. Em alguns pacientes, em especial mulheres e idosos, a qualidade da sensação é mais vaga e atípica. Alguns pacientes podem descrever o desconforto como uma sensação de queimação no epigástrio médio, ou como uma sensação desconfortável de dormência. Equivalentes anginosos (*i. e.*, sintomas de isquemia miocárdica além da angina), tais como dispneia, fadiga, tontura ou vertigem e eructações gástricas, podem, da mesma forma, ser manifestações da doença cardíaca isquêmica.

O local e a distribuição do desconforto anginoso são predominantemente medioesternais ou retroesternais, mas podem ser precordiais. Radiação é comum, geralmente para o pescoço e ombro esquerdo e para baixo na superfície ulnar do braço esquerdo; a irradiação para o braço direito é menos comum. O desconforto que irradia para a mandíbula é comum e deve ser distinguido da dor dental. Desconforto epigástrico isoladamente ou em associação com pressão torácica pode ocorrer. Provocação da angina é classicamente causada por esforço ou atividade física, estresse emocional, exposição ao frio, intercurso sexual ou ingestão de uma lauta refeição. A angina, que ocorre em repouso ou noturnamente, prenuncia muitas vezes uma mudança no padrão de estável para instável e pode indicar que há uma ruptura incipiente da placa que leva à SCA. A angina vasoespástica (ou de Prinzmetal) pode ocorrer espontaneamente em repouso ou noturnamente sem provocação.

A duração típica de um episódio de angina *pectoris* é breve. Um episódio em geral começa gradualmente e atinge sua intensidade máxima ao longo de um período de minutos antes de regredir. É incomum que a angina *pectoris* atinja sua intensidade máxima e mínima em menos de 1 minuto e é comum que os pacientes com angina ao esforço geralmente prefiram repousar, sentar ou parar de andar durante os episódios precipitados pela atividade física. Desconforto torácico que persiste por mais de 15 a 20 minutos, especialmente em repouso ou à noite, provavelmente representa SCA ou IM. Por outro lado, as características que sugerem uma etiologia não cardíaca da dor torácica incluem dor pleurítica, dor reproduzida por movimento ou palpação da parede torácica ou braços, dor aguda ou constante durante muitas horas, dor ou desconforto que o paciente pode localizar na parede torácica com a ponta de um dedo, ou episódios muito breves de dor durante segundos (Cap. 51). A angina *pectoris* típica geralmente é aliviada dentro de minutos com repouso ou uso de nitroglicerina sublingual, oral ou cutânea. A resposta à nitroglicerina sublingual geralmente é uma ferramenta diagnóstica útil, embora algumas dores não cardíacas (p. ex., espasmo esofágico) também possam responder à nitroglicerina.

Apesar de ser, geralmente, o sintoma predominante na doença cardíaca isquêmica, o desconforto torácico pode estar ausente, ser atípico ou não proeminente em alguns pacientes. Pacientes com cardiopatia isquêmica estável podem queixar-se predominante ou exclusivamente de dispneia, diminuição da tolerância ao exercício, fadiga ou fraqueza. Outros pacientes podem apresentar um resultado anormal de teste ergométrico ou outras evidências de isquemia miocárdica sem quaisquer sintomas. Alguns pacientes podem apresentar arritmias cardíacas ou mesmo morte cardíaca súbita.

Exame Físico

Muitos pacientes com doença cardíaca isquêmica estável apresentam exame físico normal, mas este, se diligente, pode revelar achados que representem as consequências da isquemia miocárdica ou evidências de fatores de risco para doença arterial coronária. A inspeção dos olhos pode revelar um arco corneano e o exame da pele pode mostrar xantomas (Fig. 51-12). Alterações arteriolares da retina são comuns em pacientes com doença arterial coronária que têm hipertensão ou diabetes melito (Figs. 423-26 e 423-24, Cap. 431).

O exame cardíaco geralmente é de benefício limitado na avaliação de pacientes com dor torácica ou no estabelecimento de um diagnóstico de cardiopatia isquêmica. Durante um episódio de desconforto torácico, a isquemia miocárdica pode produzir uma terceira ou quarta bulha cardíaca.

A isquemia miocárdica também pode causar um sopro apical holossistólico transitório de insuficiência mitral que pode ocorrer devido à disfunção reversível do músculo papilar. Esses sopros são mais prevalentes em pacientes com doença de artéria coronária extensa, especialmente com isquemia inferior ou inferoposterior decorrente de doença de artéria coronária direita. É importante distinguir esse sopro do sopro de estenose aórtica ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (Tabelas 51-7 e 51-8). Um deslocamento do ictus, particularmente se discinético, é um sinal de disfunção sistólica VE significativa.

Se o paciente apresentar insuficiência cardíaca concomitante, podem estar presentes o aumento da pressão venosa jugular, estertores pulmonares e edema periférico (Cap. 58). O exame físico pode revelar outras condições implícitas ou contribuintes, tais como o aumento da tireoide (Cap. 226) ou anemia grave (Cap. 158).

Diagnóstico

Além de uma anamnese e exame físico cuidadosos, a avaliação de pacientes com cardiopatia isquêmica estável inclui o ECG de 12 derivações, a mensuração de marcadores inflamatórios e bioquímicos e testes diagnósticos não invasivos.[3,4] O primeiro objetivo é avaliar a probabilidade de isquemia, de modo que uma avaliação adequada pode agilizar a terapia eficaz (Fig. 71-1).

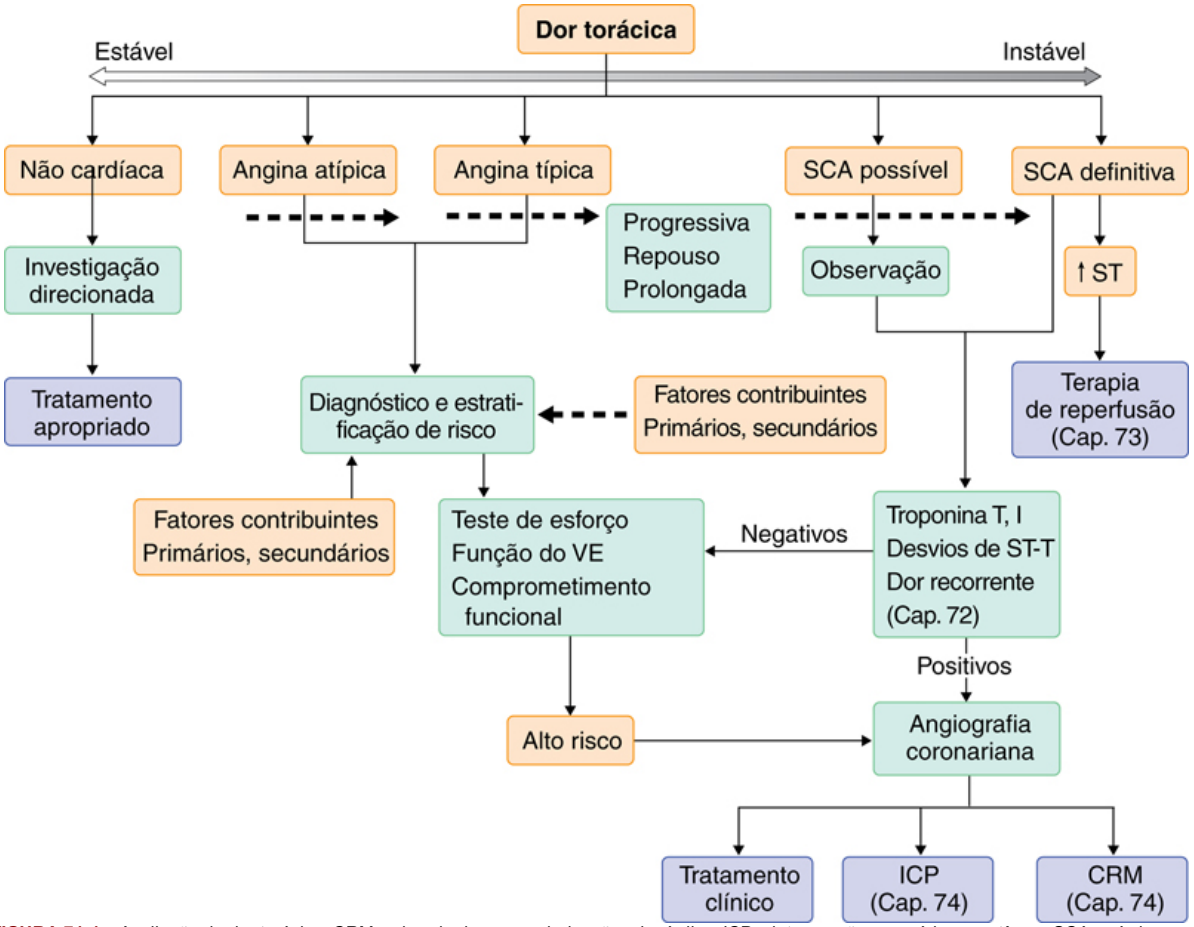

FIGURA 71-1 Avaliação da dor torácica. CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; ICP = intervenção coronária percutânea; SCA = síndrome coronariana aguda; VE = ventrículo esquerdo. (Modificada de Théroux P. Angina pectoris. In: Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.)

Eletrocardiograma em Repouso

Embora possam ser encontradas alterações focais com depressão do segmento ST e inversão de onda T (Fig. 71-2) no ECG em repouso de pacientes com doença cardíaca isquêmica crônica, mesmo pacientes com doença arterial coronariana anatômica extensa podem ter um traçado normal em repouso. Além da isquemia miocárdica, outras condições que podem produzir alterações de ST-onda T incluem hipertrofia e dilatação ventricular esquerda devido a hipertensão de longa duração e doença valvar cardíaca (p. ex., estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica), anormalidades eletrolíticas, efeitos neurogênicos e medicamentos antiarrítmicos. A presença de novas alterações de ST-onda T no ECG em repouso, no entanto, pode ser útil para o diagnóstico de doença arterial coronariana e pode se correlacionar com a gravidade da doença cardíaca subjacente.

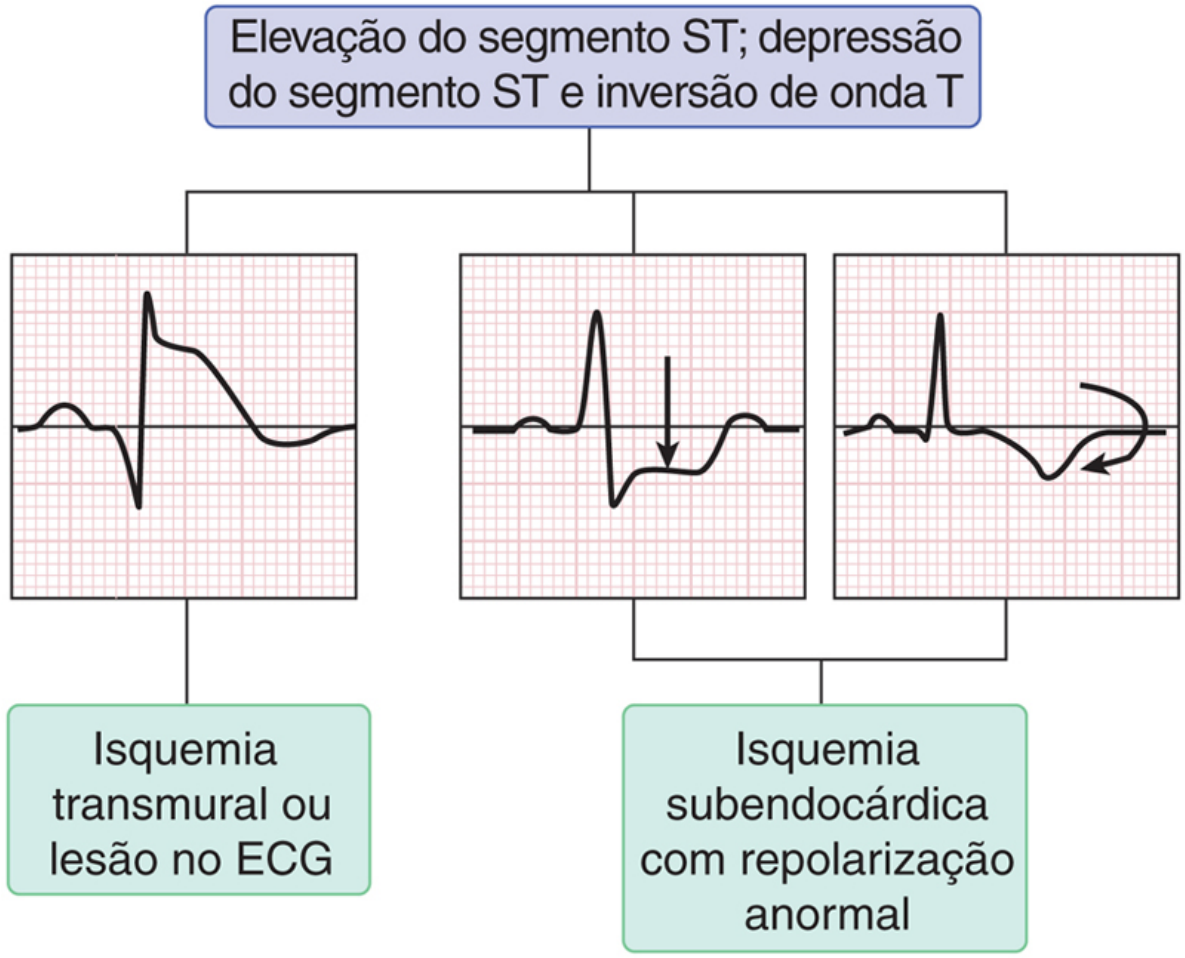

FIGURA 71-2 **Deslocamentos isquêmicos do segmento ST e alterações na repolarização no eletrocardiograma (ECG).**

Além de alterações de ST-onda T focais, o ECG pode revelar vários distúrbios de condução, mais frequentemente de bloqueio de ramo esquerdo e bloqueio fascicular anterior esquerdo (Cap. 54). O achado de ondas Q anormais é relativamente específico para a presença de IM prévio, mas pode não ajudar a determinar quando este ocorreu. Arritmias, especialmente extrassístoles ventriculares (Cap. 65), podem estar presentes no ECG, mas têm baixas sensibilidade e especificidade para doença arterial coronariana.

Durante um episódio de angina *pectoris* espontâneo ou durante esforço ou estresse, o ECG se torna anormal em 50% ou mais dos pacientes com ECGs de repouso normais. A anormalidade mais comum observada é o infradesnivelamento do segmento ST em uma ou mais derivações do ECG que representam a mesma parede, o que significa a presença de isquemia subendocárdica. Ocasionalmente, elevações diminutas transitórias do segmento ST ou inversões de onda T ou normalizações de depressões do segmento ST basais (pseudonormalização) podem se desenvolver durante a angina e isquemia crônicas, embora a elevação do segmento ST seja muito mais comumente observada em pacientes com SCA e ruptura de placa.

Exames Laboratoriais

Em pacientes com novo aparecimento ou agravamento dos sintomas, medições seriadas da troponina podem distinguir IM e SCA de doença cardíaca isquêmica estável (Caps. 72 e 73). O nível plasmático de peptídeo natriurético encefálico, que aumenta em resposta à isquemia espontânea ou provocada, não distingue de forma confiável doença cardíaca isquêmica estável de instável, mas está associado com o risco de eventos cardiovasculares futuros em pacientes que estão em risco para doença coronariana. A proteína C-reativa ultrassensível, um reagente de fase aguda da inflamação, tem uma correlação forte e consistente com o risco de eventos cardiovasculares futuros, e um nível elevado pode justificar avaliação diagnóstica e tratamento mais agressivos.

Todos os pacientes com angina crônica devem ter avaliação bioquímica de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL) do colesterol, lipoproteína de alta densidade (HDL) do colesterol, triglicerídeos, creatinina sérica (filtração glomerular estimada) e glicemia em jejum (Tabela 71-4). Outros marcadores bioquímicos que não são recomendados de forma rotineira, mas que estão associados ao maior risco de eventos cardiovasculares futuros, incluem a lipoproteína (a), apoliproteína B, partículas densas pequenas de LDL- colesterol e fosfolipase A_2 associada à lipoproteína. As concentrações de homocisteína se correlacionam com o risco de desenvolvimento de doença coronariana, mas estudos aleatórios falharam em demonstrar uma redução de eventos clínicos quando os níveis elevados de homocisteína são reduzidos; como resultado, a dosagem da homocisteína não é recomendada.

Tabela 71-4

Testes sanguíneos para obtenção rotineira (ou seletiva*) em pacientes com doença cardíaca isquêmica estável crônica

NÍVEIS LIPÍDICOS

Lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL) colesterol
Nível de triglicerídeos
*Eletroforese de LDL (especialmente apoproteína B e partículas densas pequenas de LDL)
*Lipoproteína (a)
*Fosfolipase associada à lipoproteína (Lp-PLA2)

AVALIAÇÃO METABÓLICA

Glicemia em jejum
Creatinina sérica
Nível de tiroxina
*Hemoglobina A_{1c} em pacientes com diabetes conhecido ou suspeitado

MARCADORES DE INFLAMAÇÃO OU FUNÇÃO CARDÍACA

*Proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-us)
*Peptídeo natriurético tipo B

AVALIAÇÃO PROTROMBÓTICA

Fibrinogênio plasmático
Contagem de plaquetas
*Fator V de Leiden
*Dímero-D
*Inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1

PARA AVALIAR OUTROS FATORES DE RISCO CARDÍACO POTENCIAIS

*Homocisteína sérica

Testes não Invasivos

A realização de testes não invasivos para avaliação de isquemia miocárdica utilizando o teste ergométrico (em esteira ou bicicleta), a cintilografia de perfusão miocárdica com estresse (Cap. 56), o ecocardiograma com estresse (Cap. 55) ou outras modalidades de diagnóstico mais recentes, como a ressonância magnética cardíaca (RMC; Cap. 56) ou tomografia com emissão de pósitrons (PET; Cap. 56), é uma abordagem útil e clinicamente importante para o estabelecimento do diagnóstico e prognóstico em pacientes com cardiopatia isquêmica estável (Fig. 71-3). A precisão desses testes preditivos é definida não apenas por suas sensibilidade e especificidade, mas também pela prevalência da doença (ou probabilidade pré-teste) na população em estudo. Os testes não invasivos devem ser realizados somente se as informações adicionais forem alterar a estratégia de tratamento planejada. Assim, o valor dos testes não invasivos é maior quando a probabilidade pré-teste é intermediária, pois o resultado do teste tende a ter um efeito maior sobre a probabilidade pós-teste de doença arterial coronária e, portanto, sobre a tomada de decisão clínica.

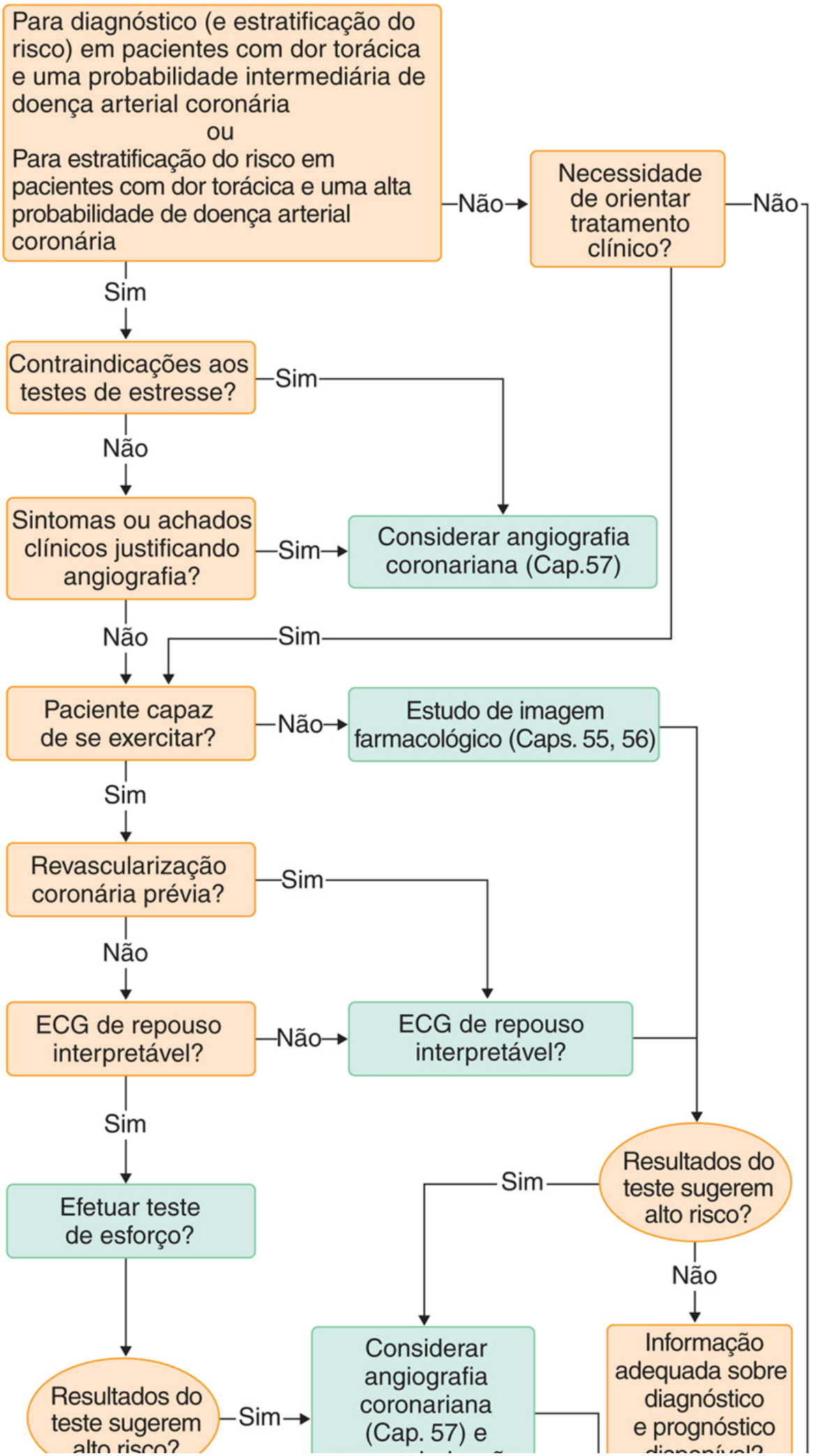
Para diagnóstico (e estratificação do risco) em pacientes com dor torácica e uma probabilidade intermediária de doença arterial coronária
ou
Para estratificação do risco em pacientes com dor torácica e uma alta probabilidade de doença arterial coronária
Não
Necessidade de orientar tratamento clínico?
Não
Sim
Contraindicações aos testes de estresse?
Sim
Não
Sintomas ou achados clínicos justificando angiografia?
Sim
Considerar angiografia coronariana (Cap.57)
Não
Sim
Paciente capaz de se exercitar?
Não
Estudo de imagem farmacológico (Caps. 55, 56)
Sim
Revascularização coronária prévia?
Sim
Não
ECG de repouso interpretável?
Não
ECG de repouso interpretável?
Sim
Efetuar teste de esforço?
Resultados do teste sugerem alto risco?
Sim
Não
Resultados do teste sugerem alto risco?
Sim
Considerar angiografia coronariana (Cap. 57) e
Informação adequada sobre diagnóstico e prognóstico

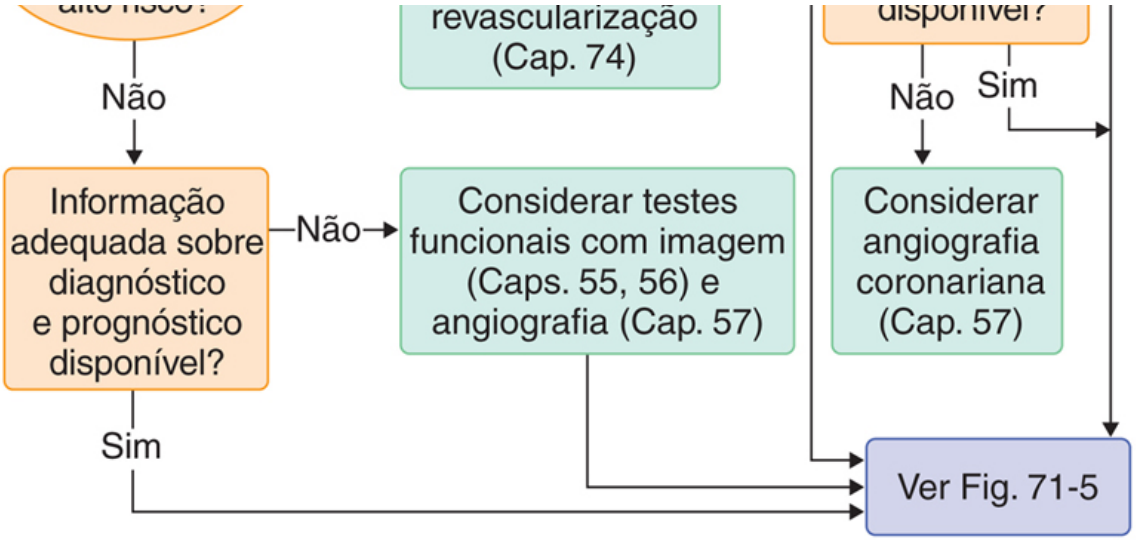

FIGURA 71-3 Abordagem para o uso do teste de esforço e angiografia para a avaliação de angina estável crônica.
ECG = eletrocardiograma. (Modificada de American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Management of Patients with Chronic Stable Angina. ACC/AHA/ACP-ASIM Pocket Guidelines. Philadelphia: Elsevier Science; 2000.)

Cada teste não invasivo tem sensibilidade e especificidade (Tabela 71-5) que, quando combinadas com uma probabilidade pré-teste do paciente (Tabela 71-1), podem produzir uma probabilidade pós-teste de doença arterial coronariana (Fig. 71-4). A escolha entre os testes depende das características do paciente (Tabela 71-6).

Tabela 71-5

Sensibilidade e especificidade aproximadas de exames comuns para diagnosticar doença arterial coronariana

	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE
ELETROCARDIOGRAFIA DE ESFORÇO		
depressão de ST >1 mm	0,70	0,75
depressão de ST >2 mm	0,33	0,97
depressão de ST >3 mm	0,20	0,99
CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO		
SPECT de esforço	0,88	0,72
SPECT farmacológica	0,90	0,82
ECOCARDIOGRAFIA		
Exercício	0,85	0,81
Estresse farmacológico	0,81	0,79
PET	0,95	0,95

De Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107:149-158.

PET = tomografia de emissão de pósitrons; SPECT = tomografia computadorizada de emissão de fóton único.

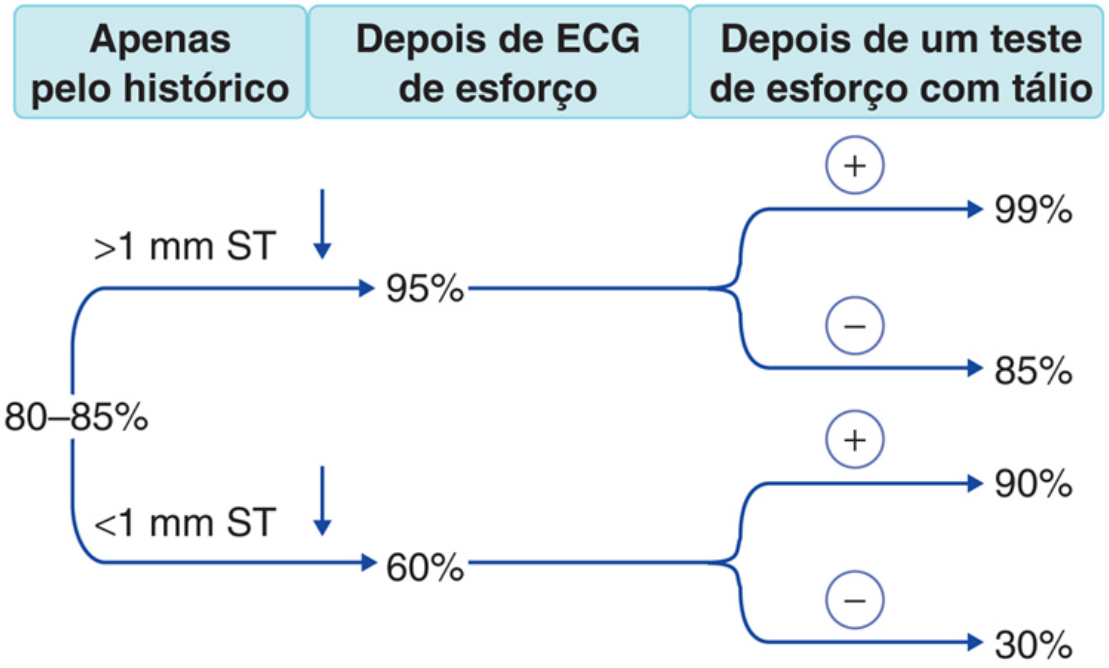
Apenas pelo histórico
Depois de ECG de esforço
Depois de um teste de esforço com tálio
>1 mm ST
95%
+
99%
−
85%
80–85%
<1 mm ST
60%
+
90%
−
30%

A

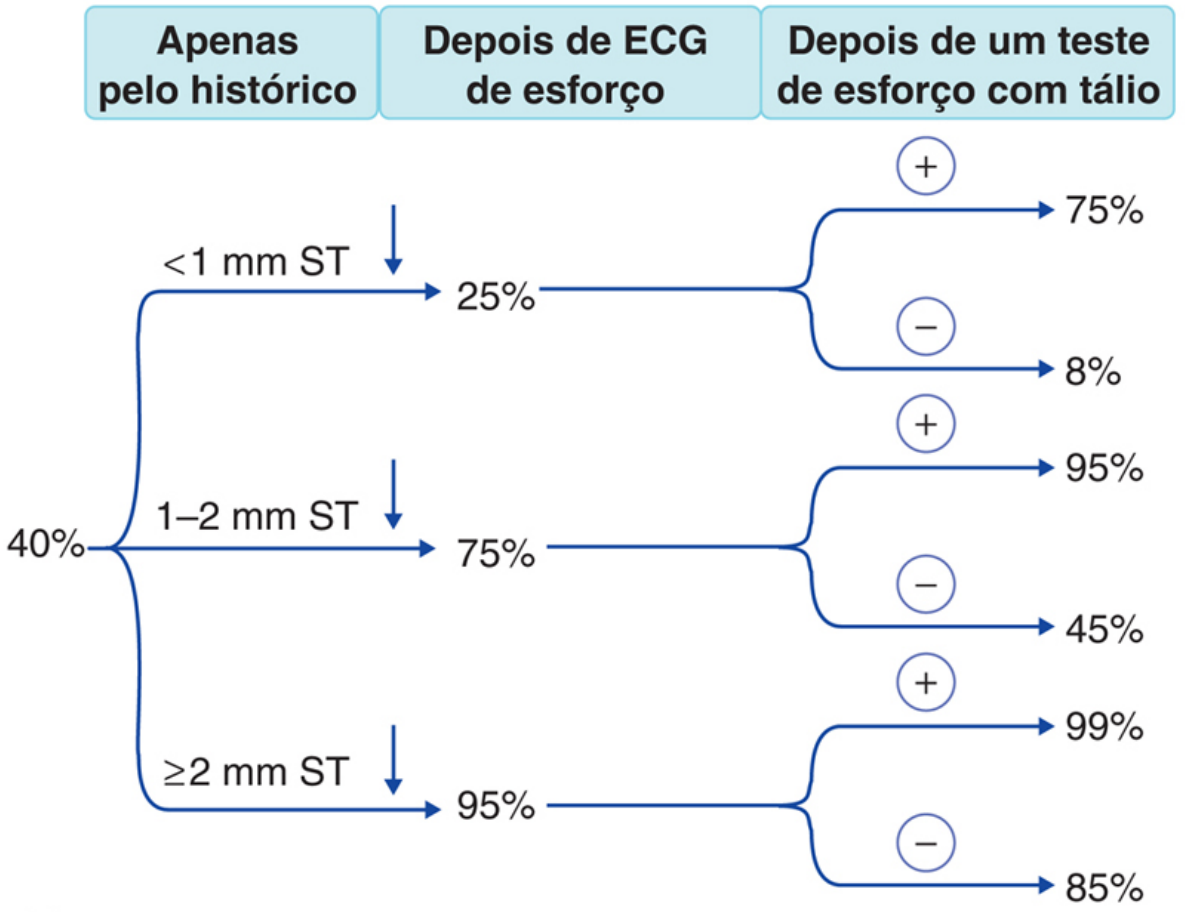
Apenas pelo histórico
Depois de ECG de esforço
Depois de um teste de esforço com tálio
<1 mm ST
25%
+
75%
−
8%
40%
1–2 mm ST
75%
+
95%
−
45%
≥2 mm ST
95%
+
99%
−
85%

B

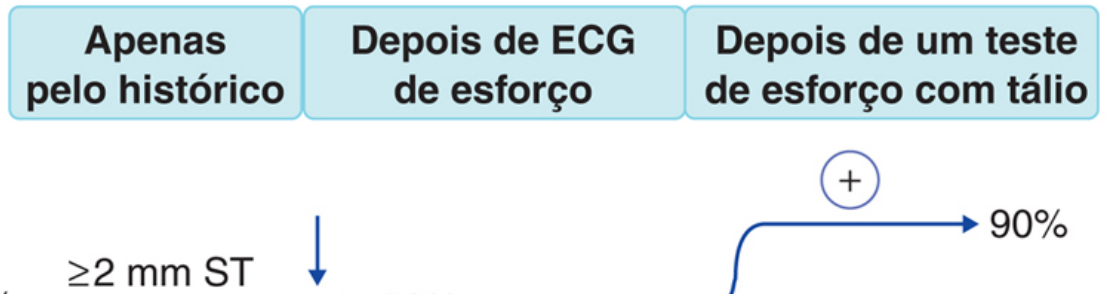
Apenas pelo histórico
Depois de ECG de esforço
Depois de um teste de esforço com tálio
≥2 mm ST
+
90%

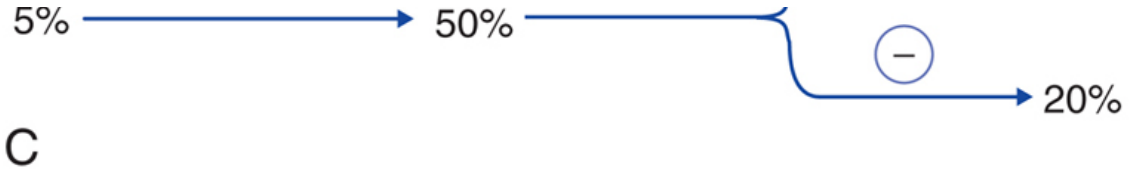

FIGURA 71-4 Probabilidades aproximadas de doença arterial coronariana em diferentes grupos de pacientes.
A, Probabilidade aproximada de doença arterial coronariana antes e depois de testes não invasivos em um paciente com angina *pectoris* típica. Essas porcentagens demonstram como o uso sequencial de um eletrocardiograma (ECG) e de um teste de exercício com tálio pode afetar a probabilidade da doença arterial coronariana em um paciente com angina *pectoris* típica. **B,** Probabilidade aproximada de doença arterial coronariana antes e depois de testes não invasivos em um paciente com sintomas de angina atípica. **C,** Probabilidade aproximada de doença arterial coronariana antes e depois de testes não invasivos em um indivíduo assintomático na faixa etária da doença arterial coronária. (Redesenhada a partir de Branch WB Jr, ed. Office Practice of Medicine. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994:45.)

Tabela 71-6

Testes não invasivos sugeridos em diferentes tipos de pacientes com angina estável

Angina de esforço, angina mista, angina atravessável, angina pós-prandial com ou sem infarto agudo do miocárdio prévio	
ECG normal em repouso	Teste de ECG de esforço em esteira
ECG em repouso anormal, não interpretável	Cintilografia de perfusão miocárdica de esforço (^{201}Tl, ^{99m}Tc-sestamibi) ou ecocardiografia de esforço
Inadequado para se exercitar	Cintilografia de perfusão miocárdica com dipiridamol, adenosina ou regadenoson, ecocardiografia de esforço com dobutamina
Dor torácica atípica com ECG de repouso normal ou levemente anormal ou com ECG de esforço não diagnóstico, principalmente em mulheres	Cintilografia de perfusão miocárdica de esforço, ecocardiografia de esforço
Angina vasoespástica	ECG durante dor torácica, holter, teste de esforço
Cardiomiopatia isquêmica dilatada com angina típica ou para avaliação de miocárdio hibernante ou atordoado	Fração de ejeção regional e global por ventriculografia radionuclídica ou ecocardiografia bidimensional, cintilografia de perfusão miocárdica radionuclídica; em pacientes selecionados, estudos de fluxo e metabólicos com tomografia de emissão de pósitrons
Síndrome X	ECG de esforço em esteira, fluxo sanguíneo coronariano por tomografia de emissão de pósitrons, explorador Doppler
Estenose aórtica grave conhecida ou cardiomiopatia hipertrófica grave com angina estável	Testes de esforço com exercício contraindicados; cintilografia de perfusão miocárdica com dipiridamol, adenosina ou regadenoson em pacientes selecionados; angiografia coronariana preferida
Doença valvar aórtica branda ou cardiomiopatia hipertrófica com angina de esforço típica	Cintilografia de perfusão miocárdica "prudente" em esteira, cintilografia de perfusão miocárdica com dipiridamol, adenosina ou regadenoson

Modificada de Braunwald E, Goldman L, eds. Primary Care Cardiology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003.
ECG = eletrocardiograma de 12 derivações.

Eletrocardiograma de Esforço

Um ECG de esforço é o exame preferido nos pacientes com suspeita de angina *pectoris* e considerados com uma probabilidade moderada de doença arterial coronariana se o ECG em repouso for normal (*i.e.*, os segmentos ST não são obscurecidos por doença cardíaca estrutural ou medicação), desde que os indivíduos sejam capazes de atingir uma carga de trabalho adequada. A interpretação do ECG de esforço deve incluir a capacidade de exercício atingida (duração e equivalentes metabólicos da carga de trabalho externa; ver Tabela 51-3), a magnitude e o grau de desvio do segmento ST, as respostas clínicas e hemodinâmicas ao exercício e a rapidez com a qual a frequência cardíaca retorna ao normal após o exercício.

Em geral, o protocolo do teste de esforço é ajustado à tolerância do paciente, visando de 6 a 12 minutos de tempo de exercício (i.e., estágios II a IV do protocolo de Bruce) para alcançar o consumo máximo de oxigênio e obter evidências objetivas de isquemia induzível, se presentes. O teste de esforço por exercício é geralmente bastante seguro, com morte ou IM ocorrendo em menos de um caso por 2.500 testes se o teste provocativo for evitado em pacientes com SCA, estenose aórtica grave, hipertensão grave ou insuficiência cardíaca descompensada. Outras contraindicações são IM, arritmias sintomáticas, embolia pulmonar aguda e suspeita de dissecção aórtica aguda. Contraindicações relativas são hipertensão acima de 200 mmHg sistólica ou 110 mmHg diastólica, cardiomiopatia hipertrófica e bloqueio atrioventricular de alto grau.

A terapia antianginosa concomitante (notadamente o uso de β-bloqueadores) reduz a sensibilidade do teste de esforço como uma ferramenta de triagem. Se o objetivo do teste de esforço é o diagnóstico da isquemia, ele deve ser realizado, sempre que possível, antes do início dos β-bloqueadores ou de 2 a 3 dias após a sua suspensão.

Cardiologia Nuclear

A cintilografia de perfusão miocárdica de esforço (Cap. 56) usando tomografia computadorizada com emissão de fóton único (SPECT, do inglês, *single-photon emission computed tomography*) com exames eletrocardiográficos simultâneos (Fig. 56-9) é particularmente útil no diagnóstico de doença arterial coronariana em pacientes com ECGs de repouso anormais e naqueles em que as respostas do segmento ST não podem ser interpretadas com precisão, tais como os pacientes com anormalidades de repolarização causadas por hipertrofia do VE, aqueles com bloqueio de ramo esquerdo e aqueles que recebem digital. Suas sensibilidade e especificidade são superiores às da eletrocardiografia de esforço isoladamente para detectar doença arterial coronariana, especialmente doença multiarterial, na identificação de defeitos de perfusão regional que podem ser correlacionados com as artérias doentes e para delinear a magnitude e a extensão de miocárdio isquêmico e infartado. Teste ergométrico em esteira é o preferido para os pacientes que são capazes de realizar tal atividade física por causa do diagnóstico adicional e informações prognósticas obtidas com exercícios gradativos. No entanto, nos 40% a 50% dos pacientes que são incapazes de se exercitar devidamente, o estresse com vasodilatador farmacológico com dipiridamol, adenosina ou regadenoson pode ser a melhor opção para o teste não invasivo.

Ecocardiograma com Estresse (Cap. 55)

O ecocardiograma bidimensional com estresse com exercício ou estresse farmacológico pode detectar isquemia regional identificando novas anormalidades de movimento da parede (Fig. 55-7). Informações clínicas adicionais sobre doença cardíaca estrutural associada, dimensões das câmaras e função da válvula podem ser prontamente obtidas. O ecocardiograma com estresse pode detectar a presença de doença arterial coronariana com uma precisão semelhante à alcançada com a cintilografia de perfusão miocárdica de estresse e é útil para localizar e quantificar segmentos miocárdicos isquêmicos. O estresse farmacológico é geralmente realizado com dobutamina em pacientes incapazes de realizar exercício físico e de atingir frequências cardíacas adequadas com o exercício.

Monitoração Isquêmica Ambulatorial

Pacientes com isquemia miocárdica sintomática têm episódios de isquemia silenciosa que ocorrem com as atividades da vida diária e são detectáveis na monitoração ambulatorial, mas não são reconhecidos clinicamente por causa da ausência de angina ou equivalentes anginosos. Embora essa "isquemia miocárdica silenciosa" possa

ser detectada durante registros ambulatoriais de ECG de 24 horas e possa fornecer uma estimativa quantitativa da frequência e da duração dos episódios isquêmicos, sua sensibilidade para detectar doença arterial coronariana é muito menos confiável do que a do ECG de esforço.

Ressonância Magnética Cardíaca com Estresse (Cap. 56)

A RMC cardíaca com estresse farmacológico está se tornando cada vez mais disponível em muitos centros e pode fornecer capacidade diagnóstica adicional para a detecção de presença de doença cardíaca estrutural, além de suspeita de doença arterial coronariana. A RMC de coração com realce tardio com gadolínio é o meio mais preciso para diagnosticar uma cicatriz de um IM prévio (Fig. 56-17).

Radiografia de Tórax

A menos que não haja histórico de IM prévio, insuficiência cardíaca ou doença cardíaca estrutural, a radiografia de tórax (Cap. 56) é geralmente normal em pacientes com angina crônica ou doença cardíaca isquêmica estável. Se um aumento da silhueta cardíaca estiver presente, isso geralmente indica um IM prévio com dilatação ventricular esquerda e remodelação cardíaca. Outras causas de cardiomegalia incluem hipertensão de longa duração, doença cardíaca valvar concomitante, derrame pericárdico ou cardiomiopatia dilatada.

Angiotomografia de Artérias Coronárias

A angiotomografia de artérias coronárias (ATCC; Cap. 56) é um método extremamente sensível para detectar calcificação coronariana (Fig. 56-10), que está fortemente associada à aterosclerose coronariana e também pode fornecer angiografia não invasiva das artérias coronárias proximais. Apesar de a calcificação coronariana ser um achado altamente sensível (aproximadamente 90%) em pacientes com doença arterial coronariana, a especificidade para a identificação de pacientes com doença arterial coronariana obstrutiva é muito mais baixa (aproximadamente 50%). A angiotomografia atualmente não é recomendada como uma abordagem de triagem de rotina para suspeita de doença arterial coronariana obstrutiva em indivíduos com baixo risco (<10% de risco estimado em 10 anos de eventos coronarianos) devido ao risco de resultados falso-positivos resultando em exames desnecessários. Por contraste, a triagem seletiva dos pacientes de risco intermédio pode ser razoável, porque uma pontuação alta em cálcio pode reclassificar tais indivíduos em risco elevado e, assim, levar à modificação mais intensa dos fatores de risco.[5] A ATCC também pode ser acoplada com imagem por PET em uma PET híbrida com *scan* de tomografia computadorizada, que pode fornecer uma avaliação quantitativa da anatomia coronariana juntamente com o fluxo sanguíneo miocárdico regional e o metabolismo cardíaco.

Cineangiocoronariografia Diagnóstica

Apesar da evolução contínua de testes diagnósticos não invasivos, a cineangiocoronariografia (Cap. 57) permanece o padrão-ouro para a definição anatômica de doença arterial coronariana. Entre pacientes com o diagnóstico clínico de cardiopatia isquêmica encaminhados para angiografia coronariana, um estreitamento de diâmetro luminal de 70% ou mais é encontrado em uma (cerca de 25%), duas (cerca de 25%) ou nas três (cerca de 25%) artérias coronárias epicárdicas, em cerca de 75% dos casos; os outros 5% a 10% dos pacientes têm obstrução do tronco da coronária esquerda; e os 15% a 20% restantes não possuem obstruções coronarianas que limitam o fluxo sanguíneo. Esses dados enfatizam o papel persistente da angiografia coronariana para fins diagnósticos (Tabela 71-7), mas a angiografia também é útil para estratificação de risco em pacientes com angina clara e doença cardíaca isquêmica. Em pacientes com estenoses coronarianas menos graves (*i. e.*, 50% a 70% em angiografia), a ultrassonografia intravascular coronariana (Fig. 57-6) pode melhorar substancialmente a quantificação da obstrução e a vulnerabilidade do ateroma coronariano quanto à instabilidade futura. Em alternativa, uma abordagem fisiológica invasiva com o uso de um fio de pressão posicionado proximal ou distalmente à estenose coronariana pode medir a gravidade da estenose e determinar se redução do fluxo funcionalmente significativa (p. ex., um fluxo fracionado de reserva diminuído [FFR] <0,8) está presente. Essa técnica pode ser útil quando há uma estenose coronariana visualmente limítrofe (50% a 60%) na angiografia, particularmente se tal estenose subtende um segmento miocárdico isquêmico observado em testes não invasivos. Em geral, considera-se um FFR inferior a 0,8 como uma redução suficientemente importante no fluxo coronariano para justificar a realização de intervenção coronariana percutânea (Cap. 74) a fim de reduzir os sintomas e a subsequente necessidade de revascularização urgente.[A1] [A2] Por outro lado, um FFR de 0,8 ou superior indicaria que a revascularização miocárdica da artéria coronariana estenosada seria de pouco benefício clínico.

Tabela 71-7

Angiografia coronariana para diagnóstico e estratificação do risco em pacientes com angina crônica e doença cardíaca isquêmica estável

INDICAÇÃO DIAGNÓSTICA INICIAL

Recomendada com Base em Evidência ou Consenso Geral

Pacientes com suspeita de angina e evidência de isquemia moderada-grave de risco intermediário-elevado nos testes não invasivos, ou um padrão de angina em mudança que tenham sobrevivido à morte cardíaca súbita ou arritmia ventricular séria

Peso da Evidência ou Opinião é a Favor

Diagnóstico incerto após testes não invasivos, e o benefício de um diagnóstico mais preciso supera o risco e custo da angiografia coronariana
Impossibilidade de fazer testes não invasivos por causa de incapacidade, doença ou obesidade mórbida
Necessidade ocupacional de um diagnóstico definitivo
Suspeita da causa não aterosclerótica de isquemia miocárdica
Suspeita de espasmo coronariano
Alta probabilidade pré-teste do tronco da artéria coronária esquerda ou triarterial
Hospitalização recorrente para dor torácica na ausência de diagnóstico definitivo
Necessidade mandatória de um diagnóstico definitivo e probabilidade maior do que baixa de DAC

Não Recomendável

Comorbidade importante em pacientes nos quais o risco da arteriografia coronariana supera o benefício do procedimento
Desejo pessoal mandatório de um diagnóstico definitivo e uma baixa probabilidade de DAC

PARA ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO INICIAL OU INDICAÇÃO DE TRATAMENTO

Recomendável com Base em Evidência ou Consenso Geral

Com angina estável crônica incapacitante (classe III e classe IV da CCS), apesar da terapia clínica
Com critérios de alto risco nos testes não invasivos, independentemente da gravidade da angina
Pacientes com angina que sobreviveram à morte cardíaca súbita ou arritmia ventricular séria
Angina e sintomas e sinais de insuficiência cardíaca congestiva
Características clínicas que indicam uma alta probabilidade de DAC grave

Peso da Evidência ou Opinião é a Favor

Disfunção ventricular esquerda significativa (FE <45%), angina classe I ou classe II da CCS e isquemia demonstrável, porém critérios abaixo de alto risco nos testes não invasivos
Critérios de alto risco sugerindo isquemia nos testes não invasivos
Informação prognóstica inadequada após testes não invasivos
Características clínicas que indicam uma alta probabilidade de DAC severa
Angina classe I ou classe II da CCS, função ventricular esquerda preservada (FE >45%) e critérios abaixo de alto risco nos testes não invasivos
Angina classe III ou classe IV da CCS que melhora para classe I ou classe II com terapia clínica
Angina classe I ou classe II da CCS, porém com intolerância (efeitos colaterais inaceitáveis) à terapia clínica adequada

Não Recomendável

Angina classe I ou classe II da CCS em pacientes que respondem à terapia clínica e que não têm isquemia evidente nos testes não invasivos
Pacientes que preferem evitar revascularização depois de explicação adequada

Modificada de Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107:149-158.

CCS = Canadian Cardiovascular Society; DAC = doença arterial coronariana; FE = fração de ejeção.

Diagnóstico Diferencial da Angina

Muitas doenças não cardíacas podem se apresentar com características clínicas que podem ser confundidas com a angina *pectoris* (Tabela 51-2). Em alguns casos, os sintomas podem ser indistinguíveis da cardiopatia isquêmica. Por exemplo, muitos pacientes com angina apresentam doenças do esôfago coexistentes (Cap. 138), e tanto a angina quanto o desconforto esofágico podem ser aliviados pela nitroglicerina (Cap. 51). Uma característica que pode diferenciar o desconforto esofágico da angina é que o desconforto esofágico geralmente é aliviado por antiácidos, inibidores da bomba de prótons ou alimentação.

Costocondrite pode mimetizar a angina, mas geralmente pode ser distinguida pela presença de dor bem localizada à palpação. Entretanto, a pressão, se aplicada muito firmemente à parede torácica anterior durante o exame de um paciente com suspeita de angina *pectoris*, pode provocar sintomas de desconforto, mesmo em indivíduos normais. Radiculopatia cervical pode causar dor irradiando para os ombros, pescoço ou parte superior dos braços e pode ser confundida com angina. No entanto, essa condição classicamente causa uma dor constante, que é muitas vezes agravada pelo movimento ou rotação do pescoço e pode ser acompanhada por um *deficit* sensorial focal ou radiculopatia.

A *hipertensão pulmonar* (Cap. 68) pode causar desconforto torácico ao esforço, que pode compartilhar muitas das características da angina *pectoris*. Acredita-se que a isquemia ventricular direita durante o esforço físico possa causar este desconforto, juntamente com sintomas associados de dispneia por esforço, tontura e síncope. Os achados no exame físico geralmente incluem um levantamento paraesternal, um alto (e algumas vezes palpável) componente pulmonar da segunda bulha cardíaca e os achados de hipertrofia ventricular direita no ECG.

Dor torácica pode ser uma importante característica clínica de apresentação de embolia pulmonar (Cap. 98). Os achados físicos incluem normalmente taquicardia e taquipneia, um componente pulmonar acentuado da segunda bulha cardíaca e, ocasionalmente, um galope de B_4 do lado direito. Desconforto pleurítico sugere infarto pulmonar, enquanto um histórico de dor exacerbada pela inspiração ou respiração profunda, juntamente com um ruído de atrito pleural, geralmente ajuda a distingui-lo da angina *pectoris*.

A *pericardite aguda* (Cap. 77) pode ser confundida com o desconforto da angina *pectoris*, porém, a pericardite tende a causar dor torácica que, em geral, é aguda, não é aliviada por repouso ou nitroglicerina, é exacerbada pelo movimento ou respiração profunda e está associada a um ruído de atrito pericárdico que pode ser evanescente. A dissecção aórtica (Cap. 78), que pode se apresentar com dor torácica aguda e grave, pode ser confundida com um IM, mas, geralmente, não com angina.

Estratificação do Risco

Critérios clínicos e não invasivos podem ser usados de uma maneira complementar para refinar a estimativa de risco para cada paciente com doença cardíaca isquêmica estável (Tabela 71-8). As características clínicas que incluem idade, sexo masculino, diabetes melito, IM prévio e a presença de sintomas típicos da angina são preditivas da presença de doença arterial coronariana. A insuficiência cardíaca e a disfunção VE (geralmente definida por uma fração de ejeção <50%), a gravidade e extensão da angina e sintomas associados tais como dispneia são também importantes preditores de resultado em pacientes com doença cardíaca isquêmica estável.

Tabela 71-8

Uso dos resultados dos testes não invasivos para guiar a tomada de decisão

ALTO RISCO (TAXA DE MORTALIDADE ANUAL >3%)

- Disfunção ventricular esquerda grave em repouso (FEVE <35%)
- Índice de alto risco em teste ergométrico (≤–11)*
- Disfunção ventricular esquerda grave em exercício (FEVE exercício <35%)
- Grande defeito de perfusão induzido por esforço (principalmente se anterior)
- Múltiplos defeitos de perfusão de tamanho moderado induzidos por esforço
- Grande defeito fixo de perfusão com dilatação ventricular esquerda ou captação pulmonar aumentada (^{201}Tl)
- Defeito moderado de perfusão induzido por esforço com dilatação ventricular esquerda ou captação pulmonar aumentada (^{201}Tl)
- Alterações da contratilidade segmentar ao ecocardiograma (envolvendo mais de dois segmentos) desenvolvendo-se a uma baixa dose de dobutamina ou a uma frequência cardíaca baixa (<120 batimentos/min)
- Evidência, em ecocardiografia de esforço, de isquemia extensa

RISCO INTERMEDIÁRIO (TAXA DE MORTALIDADE ANUAL ENTRE 1%-3%)

- Leve a moderada disfunção ventricular esquerda em repouso (FEVE = 35% a 49%)
- Índice de risco intermediário em teste ergométrico (–11 < índice <5)*
- Defeito moderado de perfusão induzido por esforço sem dilatação ventricular esquerda ou captação pulmonar aumentada (^{210}Tl)
- Isquemia limitada em ecocardiografia de esforço com uma alteração da contratilidade segmentar apenas a doses mais altas de dobutamina envolvendo dois segmentos ou menos

BAIXO RISCO (TAXA DE MORTALIDADE ANUAL <1%)

- Índice de baixo risco em teste ergométrico (≥5)*
- Perfusão miocárdica normal ou com pequeno defeito em repouso ou com esforço†
- Movimento da parede normal em ecocardiografia de esforço ou ausência de alteração de contratilidade segmentar durante esforço†

De Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:159-168.

FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda.

* Índice = (duração do exercício em minutos) – (5 × mm de depressão do segmento ST) – (4 × índice de angina), onde 0 = ausência de angina, 1 = angina não limitante e 2 = angina que causa interrupção do teste.

† Embora os dados publicados sejam limitados, pacientes com estes achados provavelmente não estarão em baixo risco na presença de um índice de alto risco em esteira ou grave disfunção ventricular esquerda em repouso (FEVE <35%).

A simples classificação de doença em uni, bi ou triarterial ou doença do tronco da artéria coronária esquerda permanece a abordagem mais amplamente utilizada (Tabela 71-9). Informação prognóstica adicional é fornecida pela gravidade e extensão do estreitamento luminal coronariano e sua localização. Por exemplo, lesões de alto grau do tronco da artéria coronária esquerda ou equivalente, como definido por doença arterial coronariana grave da descendente anterior e da circunflexa proximal esquerda, são particularmente ameaçadoras à vida. O estudo SYNTAX permitiu a identificação de subconjuntos de pacientes com doença arterial coronariana em três tercis de achados anatômicos de baixo, moderado e alto risco com base em características lesionais múltiplas (Tabelas 71-8 e 71-9). No entanto, a placa causando a estenose crônica mais grave não é necessariamente aquela que no futuro irá romper, causando SCA ou IM.

Tabela 71-9

Indicador prognóstico de doença arterial coronariana

EXTENSÃO DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA	TAXA DE MORTALIDADE DE 5 ANOS (%)*
Uniarterial, 75%	7
Doença >1 artéria, 50% a 74%	7
Uniarterial, ≥95%	9
Biarterial	12
Biarterial, ambos ≥95%	14
Uniarterial, ≥95% ADAE proximal	17
Biarterial, ≥95% ADAE	17
Biarterial, ≥95% ADAE proximal	21
Triarterial	21
Triarterial, ≥95% em pelo menos 1	27
Triarterial, 75% ADAE proximal	33
Triarterial, ≥95% ADAE proximal	41

De Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, et al. Task Force 5: stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1007-1019.

ADAE = artéria coronária descendente anterior esquerda.

* Supondo tratamento clínico, apenas.

Tratamento

O tratamento abrangente da angina e da doença cardíaca isquêmica estável (Fig. 71-5) acarreta várias abordagens terapêuticas para a identificação e tratamento de doenças associadas que podem precipitar ou agravar a angina e a isquemia (Tabela 71-10): identificação e intervenção dos fatores de risco cardíaco; aplicação de

intervenções farmacológicas e não farmacológicas para a prevenção secundária; tratamento farmacológico e sintomático da angina e isquemia; e revascularização miocárdica com intervenção coronariana percutânea (ICP) ou cirurgia de revascularização miocárdica (CRM), quando indicada (Tabela 71-11). Uma abordagem de tratamento multidimensional integra todas essas considerações, muitas vezes simultaneamente, em cada paciente. Entre farmacoterapias, três tipos de medicamentos são classificados como "modificadores de doença" no que diz respeito a terem demonstrado redução na morbidade e mortalidade em pacientes com doença cardíaca isquêmica estável e função do VE preservada: agentes antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico; inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA); e agentes hipolipemiantes eficazes, principalmente estatinas. Outras terapias, tais como nitratos, β-bloqueadores, antagonistas de cálcio e ranolazina, podem reduzir a isquemia miocárdica, amenizar ou prevenir a angina e melhorar o desempenho no exercício, embora não tenham demonstrado reduzir a mortalidade em pacientes com cardiopatia isquêmica estável.

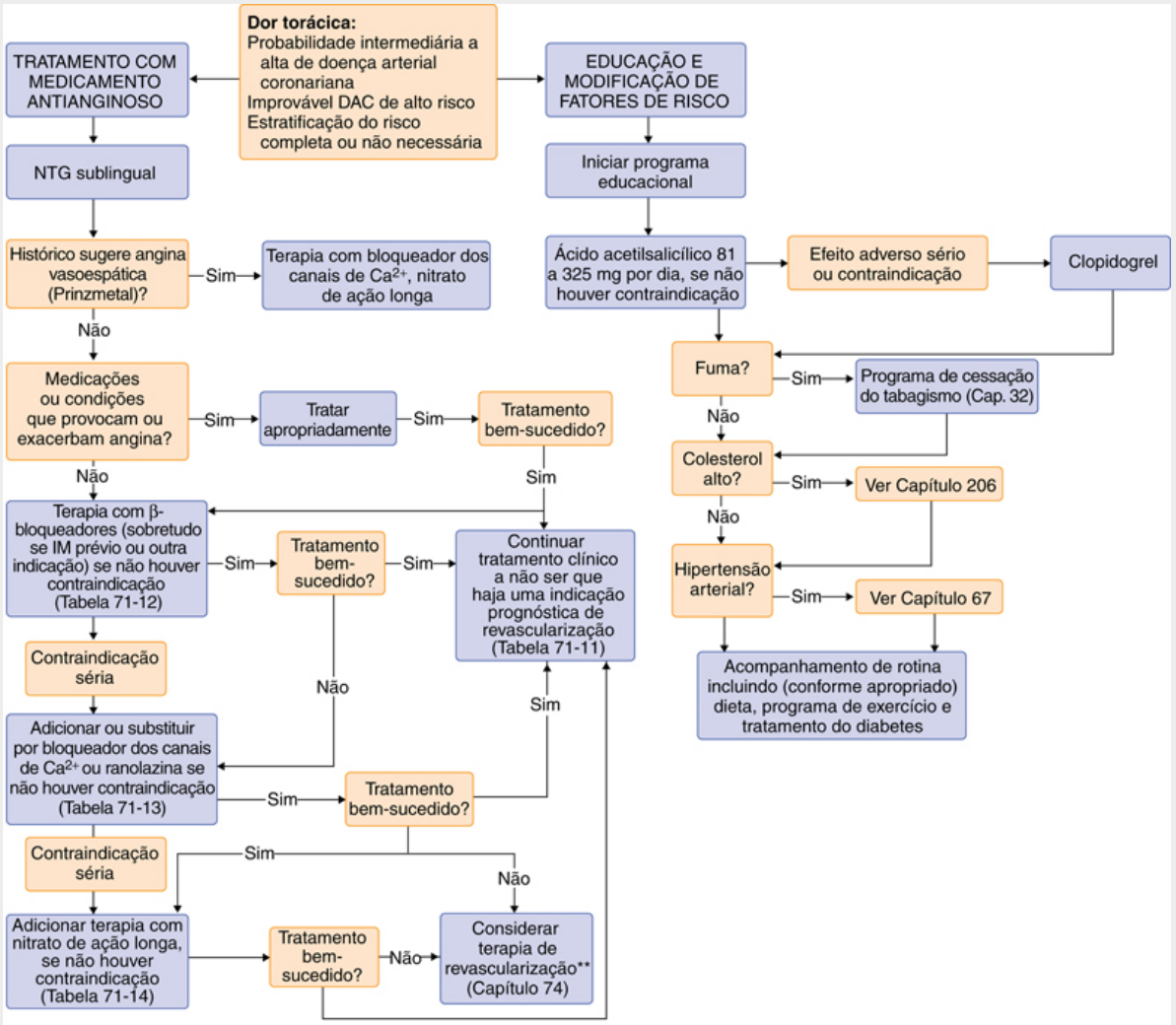

*Condições que exacerbam ou provocam angina:

Medicações:	Outros problemas médicos:	Outros problemas cardíacos:
Vasodilatadores	Anemia profunda	Taquiarritmias
Reposição tireóidea excessiva	Hipertensão não controlada	Bradiarritmias
Vasoconstritores	Hipertireoidismo	Valvopatia (espec. EA)
	Hipoxemia	Cardiomiopatia hipertrófica

**Em qualquer ponto neste processo, com base na anatomia coronariana, gravidade dos sintomas anginosos e preferências do paciente, é razoável considerar a avaliação para revascularização miocárdica. A não ser que um paciente sabidamente tenha obstrução do tronco da artéria coronária esquerda, DAC bi ou triarterial envolvendo estenose significativa da artéria descendente anterior proximal, não há vantagem visível de sobrevida associada à revascularização em pacientes de baixo risco com angina estável crônica; assim, a terapia clínica deve ser tentada na maioria dos pacientes antes de considerar PTCA ou CRM.

FIGURA 71-5 Algoritmo para o tratamento de angina estável.
EA = estenose aórtica; CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; DAC = doença arterial coronariana; IM = infarto do miocárdio; NTG = nitroglicerina; PTCA = angioplastia coronária transluminal percutânea. (Modificada de American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Management of Patients with Chronic Stable Angina. ACC/AHA/ACP-ASIM Pocket Guidelines. Philadelphia: Elsevier Science; 2000.)

Tabela 71-10

Tratamento de pacientes com angina estável

MEDIDAS GERAIS

- Descartar e controlar condições agravantes
  - Doenças não cardíacas associadas
  - Doença cardíaca associada
  - Uso de fármacos que agravam angina
- Cessação do tabagismo
- Aconselhamento dietético para controle do peso corporal e dislipidemia
- Prescrição de exercício
- Tratar até atingir os valores-alvo
  - Hipertensão
  - Dislipidemia
  - Diabetes

TERAPIA FARMACOLÓGICA: RECOMENDAÇÕES DE FARMACOTERAPIA PARA PREVENIR IM E MORTE E PARA REDUZIR SINTOMAS

Recomendada com Base em Evidência ou Consenso Geral

- Ácido acetilsalicílico na ausência de contraindicação
- β-Bloqueadores como terapia inicial na ausência de contraindicação em pacientes com ou sem IM prévio
- Inibidor da enzima conversora de angiotensina em todos os pacientes com DAC que também têm diabetes ou disfunção sistólica ventricular esquerda
- Terapia redutora de lipoproteína de baixa densidade (LDL) em todos os pacientes com DAC documentada ou suspeita e LDL-colesterol acima de 130 mg/dL, com um objetivo de LDL <100 mg/dL
- Nitroglicerina sublingual ou nitroglicerina *spray* para alívio imediato de angina
- Antagonistas dos canais de cálcio ou nitratos de ação longa como terapia inicial para redução de sintomas quando β-bloqueadores forem contraindicados
- Antagonistas dos canais de cálcio ou nitratos de ação longa em combinação com β-bloqueadores quando tratamento inicial com β-bloqueadores s não tiver sucesso
- Antagonistas dos canais de cálcio e nitratos de ação longa como substituto dos β-bloqueadores se o tratamento inicial com β-bloqueadores levar a efeitos colaterais inaceitáveis

Peso da Evidência ou Opinião é a Favor

- Clopidogrel quando ácido acetilsalicílico for contraindicado
- Antagonistas dos canais de cálcio não di-hidropiridinas de ação longa em vez de β-bloqueadores como terapia inicial
- Em pacientes com DAC documentada ou suspeitada e níveis de LDL-colesterol de 100 a 129 mg/dL, diversas opções terapêuticas são disponíveis (Nível de Evidência: B)
- Mudança no estilo de vida e/ou terapias com fármacos para baixar LDL a menos de 100 mg/dL
- Redução de peso e atividade física aumentada em pessoas com a síndrome metabólica
- Instituição de tratamento de outros fatores de risco lipídicos ou não lipídicos; considerar uso de ácido nicotínico para triglicerídeos elevados ou baixo HDL-colesterol
- Inibidor da enzima conversora de angiotensina em pacientes com DAC ou outra doença vascular

Utilidade não Esclarecida

- Anticoagulação de baixa intensidade com varfarina em adição ao ácido acetilsalicílico

Não Recomendado

- Dipiridamol
- Terapia de quelação

DAC = doença arterial coronariana; HDL = lipoproteína de alta densidade; IM = infarto agudo do miocárdio; LDL = lipoproteína de baixa densidade.

De Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1929-1949.

Tabela 71-11

Recomendações atuais para revascularização miocárdica em pacientes com angina estável crônica

CIRURGICA DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO *VERSUS* TERAPIA CLÍNICA
Em pacientes com angina *pectoris* clinicamente refratária, cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) está indicada para melhora dos sintomas.
Em pacientes com angina *pectoris* clinicamente estável, a CRM é indicada para prolongar a vida e, possivelmente, para ajudar nos sintomas, em doença de tronco de coronária esquerda ou doença triarterial (independente da função ventricular esquerda).
A CRM pode ser indicada para prolongar a vida se a artéria coronária descendente anterior esquerda proximal estiver comprometida (independentemente do número de artérias doentes).
A CRM pode reduzir o desfecho composto por morte, infarto do miocárdio ou AVC em pacientes diabéticos com doença da artéria coronária multiarterial (bi ou triarterial) extensa em comparação à terapia clínica.
ICP *VERSUS* TERAPIA CLÍNICA
Para o tratamento inicial de pacientes com doença cardíaca isquêmica estável, a ICP não reduz o risco de morte, infarto do miocárdio ou de outros eventos cardiovasculares maiores quando adicionada à terapia clínica ideal.
Em pacientes com angina *pectoris* clinicamente refratária, a ICP está indicada para melhora dos sintomas.
A ICP pode ser indicada na presença de isquemia miocárdica grave, independentemente dos sintomas. A ICP não parece melhorar a sobrevida em comparação com o tratamento clínico em pacientes com doença uni ou biarterial.
Na ausência de sintomas de isquemia miocárdica, a ICP não é indicada (meramente pela presença de uma estenose anatômica).
ICP *VERSUS* CRM
Para a doença de um só vaso, a ICP e a CRM proveem excelente alívio dos sintomas, mas procedimentos repetidos de revascularização são necessários mais frequentemente após a ICP. A colocação de *stent* coronariano é preferível à ICP regular, mas, em comparação direta com a CRM, é limitada.
Para diabéticos tratados com doença bi ou triarterial, a CRM é a opção de tratamento.
Para não diabéticos, a ICP e a CRM multiarteriais são alternativas aceitáveis. A escolha de ICP ou CRM para tratamento inicial depende principalmente da perícia local e das preferências do paciente e do médico.
Em geral, a ICP é preferível em pacientes de baixo risco e a CRM em pacientes de alto risco.

CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; ICP = intervenção coronariana percutânea (angioplastia).

Terapias Modificadoras de Doença

A atenção cuidadosa ao estilo de vida e o tratamento dos fatores de risco coronariano são essenciais (Fig. 71-6). Tais estratégias de prevenção secundária podem reduzir o risco de doença coronariana progressiva, morbidade e mortalidade.

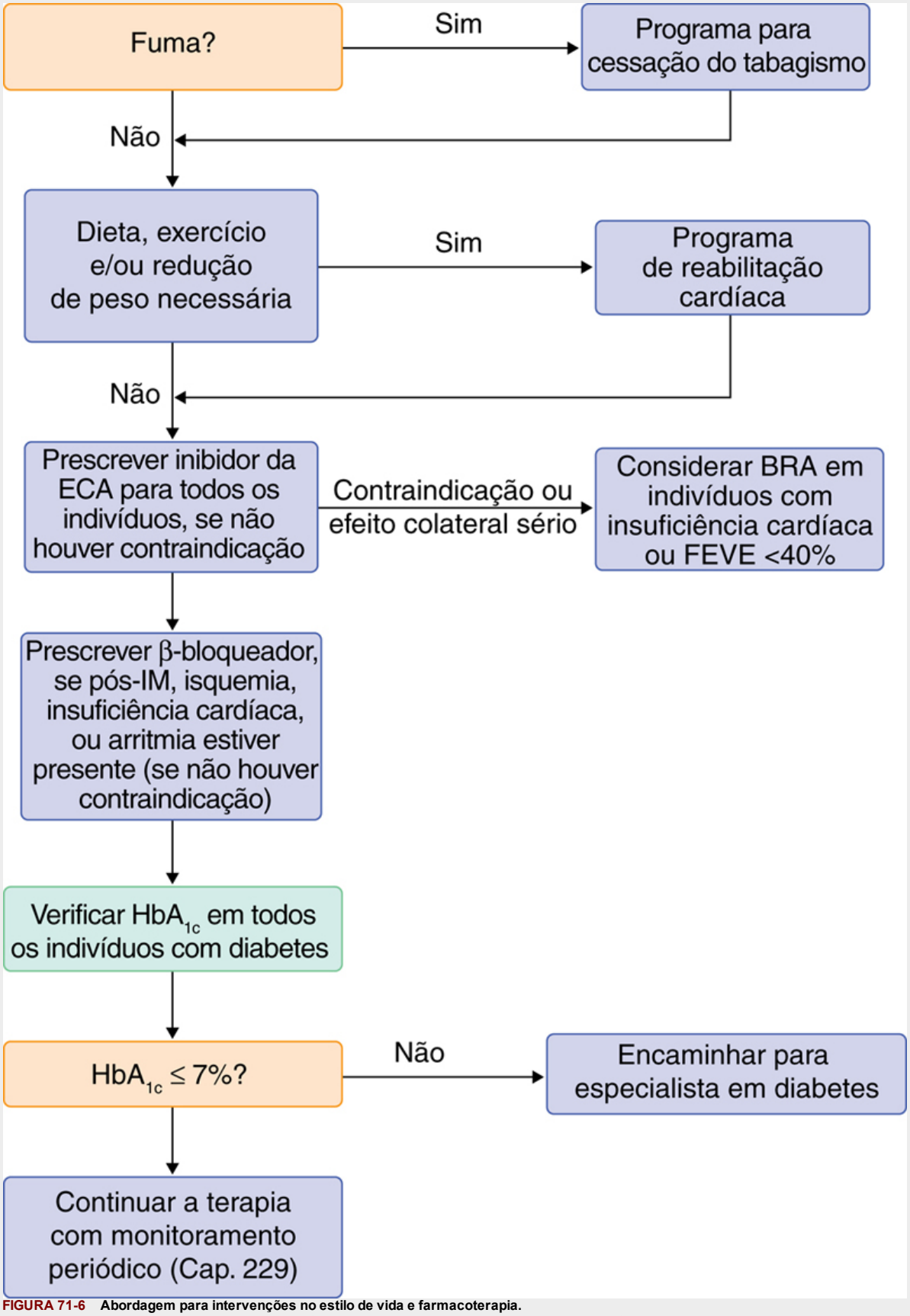

FIGURA 71-6 Abordagem para intervenções no estilo de vida e farmacoterapia.
BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; ECA = enzima conversora de angiotensina; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; HbA_{1c} = hemoglobina A_{1c}; IM = infarto do miocárdio.

Medicamentos que Alteram o Metabolismo Lipídico

Cada 1% de aumento no nível do LDL-colesterol resulta em 2% a 3% de aumento no risco de eventos coronarianos (Cap. 52). Grandes estudos clínicos randomizados em pacientes com doença cardíaca isquêmica mostraram uma redução consistente e significativa na mortalidade e eventos cardíacos com terapia com estatinas (Cap. 206). Pacientes com angina estável devem ser tratados de forma rotineira com estatinas[3,6-8] (Tabela 206-5). Diretrizes americanas recentes recomendam terapia com altas doses de estatina (p. ex., atorvastatina até 80 mg por dia) sem monitoramento dos níveis de LDL.[8] Em comparação, as diretrizes europeias[7] geralmente recomendam a redução dos níveis de LDL, pelo menos para um objetivo inferior a 100 mg/dL e, muitas vezes, para um objetivo inferior a 70 mg/dL.[A3]

Apesar da ligação epidemiológica do LDL com eventos de doença coronariana, outros agentes hipolipemiantes não demonstraram fornecer o benefício clínico esperado para os seus efeitos hipolipemiantes. Por exemplo, para os pacientes, os sequestrantes de ácidos biliares são difíceis de tomar cronicamente, e não demonstraram fornecer benefícios clínicos consistentes com a sua descida lipídica. No entanto, eles são frequentemente usados em pacientes que são intolerantes às estatinas ou que falharam em alcançar os objetivos dos níveis de LDL apenas com estatinas (Cap. 206), especialmente se eles têm características de alto risco de SCA,

IM, doença arterial periférica ou doença arterial encefálica. O gemfibrozil, um fibrato a 1.200 mg por dia, pode reduzir o IM fatal e não fatal em homens que têm doença coronariana e níveis normais de LDL-colesterol, mas que também apresentam baixos níveis de HDL-colesterol e triglicerídeos elevados. Entretanto, os fibratos não reduziram os eventos cardíacos em pacientes diabéticos, quando adicionados às estatinas,[A4] e não demonstraram reduzir a mortalidade global, apesar da redução de 10% nos principais eventos cardiovasculares.[A5] Da mesma forma, a ezetimiba reduz os níveis de LDL-colesterol, mas não demonstrou reduzir os eventos cardíacos ou a mortalidade.

Epidemiologicamente, cada declínio de 1 mg/dL no HDL-colesterol está associado a um aumento de 2% a 3% no risco de IM e morte por causas cardíacas. Entretanto, a terapia medicamentosa que eleva os níveis de HDL, como a niacina ou os inibidores da proteína de transferência de éster de colesterol, têm sido universalmente decepcionantes.[A6] [A7]

Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

A administração de inibidores da ECA (Tabela 67-7) reduz os eventos cardíacos, a mortalidade cardiovascular e a mortalidade por todas as causas em pacientes com fatores de risco para ou com diagnóstico prévio de doença arterial coronariana,[A8] incluindo pacientes de alto risco com doença vascular ou diabetes e pacientes com doença arterial coronariana estável sem evidência clínica de insuficiência cardíaca. Por outro lado, os inibidores da ECA não parecem impedir futuros eventos cardíacos em pacientes pós-IM com função ventricular esquerda preservada. Ainda não se sabe se bloqueadores do receptor de angiotensina apresentam benefícios semelhantes em pacientes com angina crônica e doença cardíaca isquêmica estável.

Agentes Antiplaquetários e Anticoagulantes

O ácido acetilsalicílico reduz o risco de eventos cardiovasculares adversos em 33% em pacientes com angina estável. A redução nos eventos vasculares é comparável para doses de 75 a 150 mg por dia e 160 a 325 mg por dia, porém, doses diárias inferiores a 75 mg apresentam menos benefícios.[A9] Portanto, na ausência de contraindicações, o ácido acetilsalicílico, de 75 a 325 mg uma vez ao dia, deve ser administrado rotineiramente em todos os pacientes com angina e doença cardíaca isquêmica estável.

O clopidogrel (Cap. 38), que é a tienopiridina mais amplamente utilizada no tratamento de pacientes com doença arterial coronariana, é de benefício comprovado quando combinado com o ácido acetilsalicílico para reduzir o desfecho composto de morte, IM ou AVC em pacientes com SCA e em pacientes que se submetem a ICP, especialmente com *stents* eluidores de fármacos (Caps. 72 e 74). O regime-padrão é uma dose de ataque inicial de 300 a 600 mg por via oral, seguida por uma dose de manutenção de 75 mg diariamente. Entretanto, em pacientes com angina e doença cardíaca isquêmica estável, a adição de clopidogrel em baixa dose (75 a 162 mg/dia) ao ácido acetilsalicílico não reduz o desfecho composto de IM, AVC ou morte por causas cardiovasculares,[A10] de modo que o clopidogrel deve ser reservado para os pacientes que não toleram o ácido acetilsalicílico ou que tiveram um evento coronariano agudo (Cap. 72) ou um implante de *stent* (Cap. 74). O prasugrel e o ticagrelor são aprovados em pacientes com SCA e naqueles submetidos à ICP com colocação de *stent*, mas nenhum deles foi ainda avaliado para o tratamento clínico de pacientes com angina crônica e doença estável da artéria coronária.

A varfarina geralmente é tão eficaz quanto o ácido acetilsalicílico para a prevenção de eventos coronarianos em pacientes com angina e é preferível ao ácido acetilsalicílico para pacientes com fibrilação atrial concomitante (Cap. 64), mas está associada a um maior risco de hemorragia. A terapia combinada de varfarina com ácido acetilsalicílico é superior ao ácido acetilsalicílico isolado se a razão normalizada internacional for mantida acima de 2,0, porém, o benefício da combinação deve ser ponderado contra o risco de hemorragia, que pode ser de um em 100 pacientes/ano.[A11] Os inibidores do fator Xa (dabigatrana, rivaroxabana e apixabana), aprovados para o tratamento de doença tromboembólica venosa e para a prevenção de embolismo sistêmico (Cap. 38) em pacientes com fibrilação atrial não valvar, não foram ainda testados em pacientes com doença cardíaca isquêmica estável.

Fármacos para a Redução da Angina e da Isquemia

O objetivo da terapia antianginosa é reduzir os sintomas de isquemia cardíaca e melhorar a qualidade de vida. Os β-bloqueadores, que impedem a ligação de catecolaminas ao receptor β-adrenérgico, reduzem a frequência cardíaca e a contratilidade miocárdica, reduzindo, dessa maneira, a carga de trabalho do miocárdio, a demanda miocárdica de oxigênio, a isquemia e os sintomas anginosos. Os β-bloqueadores elevam o limiar isquêmico e retardam ou evitam o início da angina com exercício. Os β-bloqueadores também reduzem a taxa de eventos cardíacos secundários e morte cardíaca súbita em pacientes pós-IM, mas não há resultados de estudos controlados com placebo em pacientes com angina. Todos os β-bloqueadores parecem ser igualmente eficazes em pacientes com angina crônica estável (Tabela 71-12). A dose de β-bloqueador deve ser titulada para uma frequência cardíaca em repouso-alvo de 50 a 60 batimentos por minuto, conforme tolerado pelo paciente.

Tabela 71-12

USO Clínico dos β-bloqueadores

COMPOSTO CONFORME A ATIVIDADE NO RECEPTOR	ATIVIDADE SIMPATICOMIMÉTICA INTRÍNSECA*	EFEITO DE ESTABILIZAÇÃO DA MEMBRANA	MEIA-VIDA (h)	EXCREÇÃO	USO
β_1 E β_2					
Propranolol	–	++	1 a 6	Hepática	20 a 80 mg 2-3 vezes por dia
Propranolol de ação longa	–	++	8 a 11	Hepática	80 a 360 mg 1 vez por dia
Nadolol	–	–	40 a 80	Renal	40 a 80 mg 1 vez por dia
Pindolol	+	+	3 a 4	Renal	2,5 a 7,5 mg 3 vezes por dia
Sotalol	–	–	7 a 18	Renal	40 a 160 mg 2 vezes por dia
Timolol	–	–	4 a 5	Hepático-renal	10 a 15 mg 2 vezes por dia
β_1 SELETIVOS					
Acebutolol	+	+	3 a 4	Hepática	200 a 600 mg 2 vezes por dia
Atenolol	–	–	6 a 9	Renal	50 a 200 mg 1 vez por dia
Bisoprolol	–	–	9 a 12	50% renal	5 a 20 mg 1 vez por dia
Metoprolol	–	–	3 a 7	Hepática	50 a 200 mg 2 vezes por dia
Metoprolol de ação longa	–	–	14 a 25	Hepática	100 a 400 mg
Esmolol	–	–	4,5 min	Esterases nos eritrócitos	Bólus 500 µg/kg 50 a 300 µg/kg/min IV
β_1, β_2, α_2					
Labetalol	+	–	6	Hepática	200 a 600 mg 2 vezes por dia
Carvedilol	–	+	6 a 10	Hepática	2,5 a 25 mg 2 vezes por dia

De Théroux P. Angina pectoris. In: Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.

* Presença comumente associada à manutenção ou ao aumento na frequência cardíaca; ausência associada à diminuição na frequência cardíaca.

Os *bloqueadores dos canais de cálcio* (Tabela 71-13) reduzem a pós-carga devido a seus efeitos vasodilatadores periféricos e, portanto, reduzem a carga de trabalho do miocárdio e a demanda miocárdica de oxigênio. Os bloqueadores dos canais de cálcio também reduzem a resistência vascular coronariana e inibem o vasospasmo coronariano, impedindo a contração do músculo liso arterial coronariano. Essa redução favorável na demanda miocárdica de oxigênio, juntamente com um aumento no suprimento miocárdico de oxigênio, resulta em uma diminuição na angina e isquemia. Os bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos, como o verapamil e o diltiazem, também reduzem a frequência cardíaca. Por outro lado, os antagonistas dos canais de cálcio di-hidropiridínicos, como a anlodipina, têm efeito maior sobre o músculo liso vascular, são vasodilatadores periféricos e coronários melhores e, portanto, podem ter vantagens para uso em pacientes hipertensos com angina. Em ensaios clínicos randomizados, os bloqueadores dos canais de cálcio e β-bloqueadores geralmente são igualmente eficazes em aliviar a angina, melhorar o tempo para o início da angina e melhorar o tempo para a depressão de ST isquêmica durante o exercício. Como os bloqueadores dos canais de cálcio não demonstraram redução da mortalidade ou do IM em pacientes com doença cardíaca isquêmica estável ou história de angina instável, esses agentes são geralmente usados em pacientes que não toleram β-bloqueadores ou que necessitam de farmacoterapia adicional para controlar os sintomas. Quando usados antagonistas do cálcio com β-bloqueadores, deve-se tomar cuidado para não causar bradicardia sintomática com verapamil e diltiazem. Quando usados antagonistas do cálcio isoladamente, o diltiazem é muitas vezes preferido porque os bloqueadores do canal de cálcio di-hidropiridínicos podem aumentar a frequência cardíaca.

Tabela 71-13

Propriedades doss fármacos bloqueadores dos canais de cálcio em USO Clínico

FÁRMACOS	DOSE USUAL	MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO (h)	*EFEITO HEMODINÂMICO* FC	RVP	EFEITOS COLATERAIS
DI-HIDROPIRIDINAS					
Nifedipina PA*	10 a 40 mg 2 vezes por dia	10	↑↑	↓↓↓	Hipotensão, tontura, ruborização, edema, constipação
Nifedipina XL*	30 a 120 mg 1 vez por dia	24	↑	↓↓	
Anlodipina	2,5 a 10 mg 1 vez por dia	30 a 50	=	↓↓↓	Cefaleia, edema
Felodipina	2,5 a 10 mg 1 vez por dia	11 a 16	↑	↓↓↓	Cefaleia, tontura
Isradipina	2,5 a 10 mg 2 vezes por dia	8	=	↓↓↓	Cefaleia, fadiga
Nicardipina	20 a 40 mg 3 vezes por dia	2 a 4	↑	↓↓↓	
Nicardipina SR*	30 a 60 mg 2 vezes por dia	8 a 10	↑	↓↓	Cefaleia, tontura, ruborização, edema
Nisoldipina	10 a 40 mg 1 vez por dia	7 a 12	=	↓↓↓	Como a nifedipina
Nitrendipina	20 mg 1 ou 2 vezes por dia	5 a 12	↑	↓↓↓	Como a nifedipina
OUTRAS					
Bepridil	200 a 400 mg 1 vez por dia	24 a 40	↓	↓	Arritmias, tontura, náusea
Diltiazem	30 a 90 mg 3 vezes por dia	4 a 6	↓	↓	Hipotensão, tontura, bradicardia, edema
Diltiazem CD*	120 a 540 mg 1 vez por dia	—	↓	↓	
Verapamil	80 a 160 mg 3 vezes por dia	3 a 8	↓	↓↓	
Verapamil SR*	120 a 480 mg 1 vez por dia	—	↓	↓↓	Hipotensão, insuficiência cardíaca, edema, bradicardia

De Théroux P. Angina pectoris. In: Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.

FC = frequência cardíaca; RVP = resistência vascular periférica.

* PA, XL, SR, CD: ação longa.

Os *nitratos* (Tabela 71-14) continuam a ser amplamente prescritos para tratamento antianginoso e são eficazes quando administrados sublingual, oral ou topicamente. Eles atuam como vasodilatadores por penetrarem no músculo liso vascular, onde são metabolizados para óxido nítrico, que relaxa a musculatura lisa vascular, incluindo artérias coronárias. Esses efeitos reduzem a angina, melhorando o fluxo sanguíneo coronário. Os nitratos também diminuem a pré-carga devido a seus efeitos venodilatadores, com a consequente redução na pressão diastólica final do VE e a tensão parietal, que, por sua vez, diminui a demanda de oxigênio subendocárdica. Quando usados em pacientes com angina estável, os nitratos melhoram a tolerância ao exercício, o tempo para o início da angina e a depressão do segmento ST durante o teste ergométrico em esteira. Nitratos de longa ação, que são frequentemente combinados com β-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio, têm efeitos antianginosos e anti-isquêmicos aditivos e em pacientes com cardiopatia isquêmica estável. A nitroglicerina sublingual ou em *spray* oral pode interromper um ataque de angina e pode ser usada como profilaxia para prevenir a angina por esforço. Nitratos de ação longa administrados oral ou transdermicamente são usados para prevenir angina e para melhorar a tolerância ao esforço. Para evitar a tolerância ao nitrato ou taquifilaxia, um intervalo livre de nitrato de oito a 12 horas todo dia é recomendado. Nitroglicerina e nitratos causam cefaleia induzida pela vasodilatação, diminuição da pressão arterial e, mais raramente, por hipotensão grave com bradicardia devido à ativação do reflexo vagal de Bezold-Jarisch. Uma vez que a vasodilatação pela nitroglicerina é bastante intensa e prolongada na presença dos inibidores de fosfodiesterase sildenafil (Viagra®), vardenafil (Levitra®) e tadalafil (Cialis®), estes agentes e nitratos não devem ser usados concomitantemente.

Tabela 71-14

USO Clínico da nitroglicerina e nitratos

	DOSE	DURAÇÃO DE AÇÃO	INDICAÇÃO
NITROGLICERINA			
Sublingual ou *spray* bucal	0,15 a 1,5 mg	Alívio da angina	Antes ou ao início da dor
Pomada	7,5 a 40 mg	8 a 12 horas	Profilaxia da angina
Transdérmica	0,2 a 0,8 mg/h	8 a 16 horas	Profilaxia da angina
Intravenosa	5 a 400 μg/h	Contínua; aumentando doses conforme necessário	Dor torácica recorrente, hipertensão sistêmica, insuficiência cardíaca esquerda
DINITRATO DE ISOSSORBIDA			
Oral	5 a 40 mg 3 vezes por dia	6 a 8 horas	Profilaxia da angina
5-MONONITRATO DE ISOSSORBIDA			
Oral	20 mg 2 vezes por dia	8 a 12 horas	Profilaxia da angina
Oral, liberação lenta	30 a 240 mg/dia	12 a 20 horas	Profilaxia da angina

De Théroux P. Angina pectoris. In: Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.

A *ranolazina* (iniciada a uma dose de 500 mg duas vezes ao dia e titulada até uma dose máxima de 1.000 mg duas vezes ao dia) atua por redução da sobrecarga de cálcio intracelular em miócitos isquêmicos inibindo a entrada da corrente de sódio tardia. O efeito líquido da corrente tardia reduzida de sódio é uma diminuição na tensão da parede do VE e na demanda miocárdica de oxigênio, reduzindo, assim, a angina e a isquemia. A ranolazina aumenta a tolerância ao exercício em pacientes com angina estável, reduz os episódios de isquemia recorrente e apresenta benefícios antianginosos adicionais em pacientes que já estão na terapia antianginosa intensiva com β-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio.[A12] Não está comprovado que a ranolazina possa reduzir a morte, o IM ou a isquemia recorrente, comparativamente ao placebo, em pacientes com angina crônica.[2,6,9]

Tratamento não farmacológico

A contrapulsação externa aumentada (CEA) é um tratamento alternativo para pacientes com angina refratária. A CEA é geralmente administrada como 35 tratamentos sequenciais (1 hora por dia; 5 dias/semana) durante 7 semanas. A CEA não reduz a isquemia na imagem de perfusão miocárdica, e os mecanismos subjacentes a seus efeitos são mal compreendidos. Algumas possibilidades de mecanismos incluem alterações hemodinâmicas duráveis que reduzem a demanda de O_2 do miocárdio, melhoram a perfusão miocárdica por aumento diastólico de fluxo coronário retrógrado e a função endotelial. Embora a CEA tenha incrementado o tempo para depressão do segmento ST durante o teste de esforço, reduzido a angina e melhorado a qualidade de vida relacionada à saúde por pelo menos 1 ano em um estudo randomizado duplo-cego de pacientes com angina crônica estável, seu papel no tratamento da angina permanece incerto.[A13]

Revascularização Miocárdica

A revascularização coronariana quer com ICP quer com CRM (Cap. 74) prolonga a vida, reduz os principais eventos cardíacos e melhora o estado de saúde, a qualidade de vida e a capacidade funcional em pacientes selecionados com doença cardíaca isquêmica estável crônica que preenchem critérios anatômicos: presença de doença significativa do tronco da artéria coronariana esquerda, doença coronariana triarterial ou doença coronariana multiarterial com fração de ejeção VE inferior a 50%. Para outros pacientes, no entanto, os dados estão mais misturados.

Comparações da ICP com o Tratamento Clínico Otimizado

Numerosos ensaios clínicos randomizados compararam ICP com terapia clínica em pacientes que têm doença coronariana estável e apresentam critérios anatômicos como os descritos anteriormente. Nesses pacientes, a ICP melhora os sintomas de angina, mas não reduz o risco de morte, IM ou outros eventos cardiovasculares importantes quando é adicionada à terapia médica otimizada como estratégia de tratamento inicial em pacientes com cardiopatia isquêmica estável.[A14-A17] Em resultado, um ensaio de terapia médica otimizada para controlar os sintomas é justificável e mais custo-efetivo[10] nos pacientes cuja doença coronariana estável não está associada com características anatômicas para as quais a revascularização demonstrou prolongar a vida. Para os pacientes com angina estável e lesões coronarianas com FFR reduzido abaixo de 0,8 em uma ou mais artérias estenosadas (estenose ≥50%), a ICP inicial reduz significativamente a necessidade de hospitalização para revascularização urgente, mas não demonstrou reduzir o objetivo final composto por IM ou morte.[A1] Uma vez que a ICP como estratégia de tratamento inicial não reduz a mortalidade em longo prazo, IM ou outros eventos cardiovasculares maiores quando adicionada à terapia clínica otimizada em pacientes com doença arterial coronariana estável mas sem critérios anatômicos específicos, a farmacoterapia preventiva e modificações no estilo de vida para prevenção secundária de eventos cardiovasculares maiores devem ser essenciais em tais pacientes.

Comparações da CRM com o Tratamento Clínico

Estudos randomizados comparando a CRM com a terapia clínica indicam que uma maior gravidade da isquemia, maior extensão da doença e a presença de disfunção do VE favorecem uma maior magnitude de benefícios da CRM em relação à terapia clínica na sobrevida. A CRM prolonga a sobrevida de pacientes com doença arterial coronariana com obstrução significativa do tronco da artéria coronária esquerda independentemente dos sintomas, de pacientes com doença arterial coronariana multiarterial e função do VE prejudicada (fração de ejeção <50%), e dos pacientes com doença de arterial coronariana de três vasos que inclua o segmento proximal da artéria coronariana descendente anterior esquerda. Pacientes com doença arterial coronariana multiarterial extensa parecem beneficiar-se mais de CRM, particularmente se também tiverem diabetes, ao passo que a ICP é mais apropriada para pacientes com doença arterial coronariana de um ou dois vasos. Note que esses estudos randomizados encontraram pouca diferença na mortalidade entre CRM e terapia clínica em 1 ano, mas os benefícios da CRM sobre a terapia clínica emergem firmemente durante os 3 a 5 anos seguintes. Poucos pacientes nesses primeiros estudos receberam enxertos arteriais (o que provavelmente melhoraria os resultados em longo prazo da CRM), ácido acetilsalicílico para prevenir a oclusão do enxerto, fármacos hipolipemiantes para mitigar a progressão da doença de enxerto tardia ou inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Com as melhorias nas técnicas cirúrgicas, o uso mais comum de agentes antiplaquetários, o uso mais generalizado de terapias modificadoras de doença e o controle mais agressivo de fatores de risco durante a última década, os benefícios da atual CRM em comparação com a terapia clínica contemporânea provavelmente mudaram.

Comparações da ICP com CRM para Doença Arterial Coronariana Multiarterial

Dos resultados dos estudos randomizados que compararam a ICP à CRM em pacientes com doença arterial coronária multiarterial, a maioria excluiu pacientes com doença significativa do tronco da artéria coronária esquerda e foi conduzida em uma era antes do advento de *stents* e outros avanços na tecnologia de ICP, incluindo tratamentos médicos adjuvantes mais recentes, que estão sendo cada vez mais usados clinicamente. Em pacientes com doença triarterial ou doença do tronco da artéria coronária esquerda grave, randomizados tanto para CRM quanto ICP com *stent* eluidor de paclitaxel, a CRM reduziu significativamente o desfecho de morte cardíaca, IM recorrente e revascularização repetida nos pacientes tratados por CRM com doença multiarterial, especialmente nos pacientes com diabetes.[A18] Em um grande estudo randomizado de pacientes diabéticos com cardiopatia isquêmica multiarterial mas estável, a CRM reduziu significativamente a morte e o IM, comparativamente com a ICP.[A19]

Em resumo, entre aqueles que continuam sintomáticos apesar do tratamento agressivo, ou que têm isquemia substancial ou doença de artéria coronariana extensa, a revascularização com ICP ou CRM é apropriada, dependendo da complexidade anatômica da doença (Tabela 71-11 e Cap. 73). A CRM é claramente superior à ICP em pacientes sintomáticos com doença triarterial ou do tronco da artéria coronária esquerda e em pacientes diabéticos com doença cardíaca isquêmica estável. Embora a ICP pareça fornecer resultados de sobrevivência equivalentes em pacientes de baixo risco e em pacientes com doença uniarterial ou biarterial, são mais frequentemente necessários procedimentos repetidos.

Outras síndromes anginosas

Angina Variante ou Angina de Prinzmetal

O diagnóstico da angina variante ou de Prinzmetal é baseado na documentação de elevação transitória do segmento ST durante um episódio de dor torácica na ausência de uma estenose coronariana grave e fixa. Em geral, a angina variante de Prinzmetal é causada por um espasmo oclusivo sobreposto a uma estenose que não limita o fluxo sanguíneo de forma significativa. Entretanto, em alguns pacientes, não são vistas estenoses subjacentes. O fenômeno de Raynaud e a cefaleia associados foram descritos em alguns pacientes, sugerindo que a síndrome pode fazer parte de um distúrbio vasoespástico mais generalizado.

O desconforto torácico ocorre predominantemente em repouso, embora cerca de um terço dos pacientes também possa sentir dor durante o exercício. É recorrente a dor acordar o paciente nas primeiras horas da manhã quando a atividade simpática está aumentando. A síndrome frequentemente é cíclica, com períodos de exacerbação com episódios repetitivos de dor torácica que podem persistir durante segundos ou ser mais prolongados e graves, alternando com períodos com pouco ou nenhum sintoma. Os sintomas são normalmente aliviados por nitroglicerina. A elevação do segmento ST que acompanha a dor significa isquemia transmural devido à oclusão abrupta total de uma estenose não significativa na ausência de uma circulação colateral adequada. A reperfusão rápida subsequente pode explicar a alta prevalência de arritmias graves ameaçadoras à vida.

A angiografia coronariana, com um teste provocativo para espasmo como injeção de acetilcolina na artéria coronária acometida, geralmente precipita a síndrome. Esse teste é útil para determinar o diagnóstico e para avaliar a resposta à terapia, especialmente em pacientes com angiogramas coronarianos normais ou quase normais, nos quais o diagnóstico, de outro modo, não está claro. Bloqueadores do canal de cálcio di--hidropiridínicos (p. ex., anlodipina, de 5 a 10 mg por via oral ao dia) são preferidos em pacientes com angina de Prinzmetal.

Angina Microvascular com Angiografia Coronariana Normal

A angina pode ocorrer apesar de artérias coronárias normais, mesmo após uma provocação com acetilcolina. O teste mais detalhado pode revelar aumento da resistência coronariana e uma inabilidade para aumentar a resistência coronariana e o fluxo coronariano em resposta a estímulos, tais como o exercício, adenosina, dipiridamol e estimulação atrial.

Os sintomas ocorrem com mais frequência em repouso e geralmente relacionados com estresse emocional. Períodos de exacerbação comumente se alternam com períodos livres de sintomas. A síndrome é mais frequente em mulheres e alguns pacientes têm uma percepção alterada da dor, ou hipersensibilidade a certos estímulos.

O diagnóstico requer documentação objetiva de isquemia com base em alterações do segmento ST-T, anormalidade metabólica, defeito transitório da perfusão regional ou nova alteração segmentar na ecocardiografia, ou disfunção endotelial que limita a reserva de fluxo sanguíneo. A reatividade vascular dependente do endotélio anormal pode estar associada a defeitos de perfusão miocárdica regional em imagem por SPECT e PET.

β-bloqueadores podem ser úteis, principalmente quando houver uma taquicardia relativa, hipertensão ou variabilidade diminuída da frequência cardíaca em um monitoramento com Holter. A nitroglicerina alivia os sintomas em, aproximadamente, 50% dos pacientes, e nitratos de longa ação ou antagonistas do cálcio às vezes são úteis.

O prognóstico, em geral, é favorável e não difere daquele de uma população geral pareada por idade na ausência de doença de artéria coronária. No entanto, alguns estudos demonstraram que uma resposta isquêmica ao exercício está associada à maior mortalidade.

Isquemia Miocárdica Silenciosa

Até 20% dos pacientes com cardiopatia isquêmica podem não apresentar angina. Esses pacientes são geralmente descritos como tendo isquemia miocárdica silenciosa. Alguns são totalmente assintomáticos, apesar da doença de artéria coronariana obstrutiva, que pode ser grave. Outros têm isquemia silenciosa após um IM prévio. A terceira forma e mais comum ocorre em pacientes que também podem apresentar formas usuais de angina crônica estável, angina instável e angina de Prinzmetal. Quando monitorados, esses pacientes, que normalmente apresentam episódios de isquemia silenciosa em adição à isquemia sintomática, são algumas vezes referidos como portadores de *angina mista*. Estima-se que a angina mista esteja presente em aproximadamente um terço de todos os pacientes tratados com angina, embora uma prevalência ainda maior tenha sido relatada em pacientes diabéticos. Nesses pacientes, cerca de 85% dos episódios isquêmicos ocorrem sem dor torácica e 66% dos episódios de angina não são acompanhados por depressão do segmento ST, sugerindo que a angina *pectoris* ostensiva é apenas "a ponta do *iceberg* isquêmico". Agentes farmacológicos que reduzem ou eliminam os episódios de isquemia sintomática também reduzem ou eliminam os episódios de isquemia silenciosa.

Prognóstico com tratamento otimizado

Tratamentos modernos têm melhorado o prognóstico de pacientes com doença cardíaca isquêmica estável a uma taxa de mortalidade anual de 1% a 3% e uma taxa de 1% a 2% dos principais eventos isquêmicos. A taxa de morte cardiovascular de 1 ano é agora de 1,9% (intervalo de confiança [IC] de 95%, 1,7 para 2,1), com uma taxa de mortalidade por todas as causas de 2,9% (IC de 95%, 2,6 a 3,2) e uma taxa dos resultados combinados de morte cardiovascular, IM ou AVC de 4,5% (IC de 95%, 4,2 a 4,8). Mesmo em pacientes com angina refratária e que não são candidatos à revascularização, o tratamento clínico moderno está associado a uma mortalidade em 1 ano de apenas 4% e uma mortalidade em 9 anos de 30%.[11]

Angina recorrente é uma queixa subsequente comum em muitos pacientes com doença cardíaca isquêmica estável — mesmo naqueles que foram inicialmente tratados com sucesso com a ICP. Cerca de 30% dos pacientes continuam a apresentar angina uma ou mais vezes por semana, associada à maior limitação física e pior qualidade de vida, e quase 80% dos pacientes submetidos à ICP inicialmente bem-sucedida para angina crônica ainda tomam um ou mais agentes antianginosos em 1 ano.

A escolha do tratamento ideal exige uma compreensão completa dos riscos e benefícios potenciais de cada abordagem de tratamento. Em pacientes com sintomas estáveis que não realizaram uma tentativa adequada de terapia clínica (p. ex., 8 a 12 semanas de terapia clínica multifacetada e modificações no estilo de vida), tal abordagem inicial de terapia clínica agressiva é recomendada. Para pacientes cuja angina ou qualidade de vida não esteja adequadamente controlada com a terapia clínica ideal, a revascularização com ICP ou CRM deve ser considerada. Dados de ensaios clínicos recentes demonstram agora benefícios convincentes da CRM sobre a ICP nos pacientes com doença do tronco da artéria coronária esquerda ou triarterial e naqueles com diabetes e doença multiarterial. Embora os resultados de estudos aleatórios devam ser individualizados para pacientes específicos, uma abordagem multidisciplinar para a tomada de decisão clínica pode garantir que todas as opções terapêuticas sejam discutidas de forma completa e transparente de modo que se ofereça aos pacientes as recomendações de tratamento com base em evidências mais apropriadas, adaptadas ao nível de risco isquêmico e aos achados anatômicos coronarianos.

Referência de Grau A

A1. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve–guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367:991–1001.

A2. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2014;371:1208–1217.

A3. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495–1504.

A4. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563–1574.

A5. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1875–1884.

A6. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255–2267.

A7. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371:203–212.

A8. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet*. 2006;368:581–588.

A9. Lièvre M, Cucherat M. Aspirin in the secondary prevention of cardiovascular disease: an update of the APTC meta-analysis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24:385–391.

A10. Bhatt DC, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706–1717.

A11. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:62S–69S.

A12. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2038–2045.

A13. McKenna C, McDaid C, Suekarran S, et al. Enhanced external counterpulsation for the treatment of stable angina and heart failure: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2009;13:1–90.

A14. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2014;174:232–240.

A15. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503–1516.

A16. Investigators BARI. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1600–1606.

A17. Frye R, August P, Brooks M, et al. BARI 2D: a randomized clinical trial of treatment strategies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503–2515.

A18. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381:629–638.

A19. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2375–2384.

Referências Gerais

1. Ward BW, Schiller JS, Goodman RA. Multiple chronic conditions among US adults: a 2012 update. *Prev Chronic Dis*. 2014;11:E62.
2. Ambulatory health care data. Centers for Disease Control and Prevention, 2013. http://www.cdc.gov/nchs/index.htm; Accessed December 3, 2014.
3. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1929–1949.
4. Qaseem A, Fihn SD, Williams S, et al. Diagnosis of stable ischemic heart disease: summary of a clinical practice guideline from the American College of Physicians/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society of Thoracic Surgeons. *Ann Intern Med*. 2012;157:729–734.
5. Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010;121:2509–2543.

6. Qaseem A, Fihn SD, Dallas P, et al. Management of stable ischemic heart disease: summary of a clinical practice guideline from the American College of Physicians/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society of Thoracic Surgeons. *Ann Intern Med*. 2012;157:735–743.
7. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949–3003.
8. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S1–S45.
9. Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, et al. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2014: [Epub ahead of print].
10. Caruba T, Katsahian S, Schramm C, et al. Treatment for stable coronary artery disease: a network meta-analysis of cost-effectiveness studies. *PLoS ONE*. 2014;9:e98371.
11. Henry TD, Satran D, Hodges JS, et al. Long-term survival in patients with refractory angina. *Eur Heart J*. 2013;34:2683–2688.

Síndrome coronariana aguda: angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST

Richard A. Lange

L. David Hillis

Definição

O termo *síndrome coronariana aguda* (SCA) é usado para descrever o conjunto de isquemia miocárdica que engloba angina instável ou infarto (com ou sem elevação concomitante do segmento ST). O paciente com *angina instável* apresenta dor torácica de origem cardíaca que é nova, com padrão de piora (i.e., mais grave, mais prolongada ou mais frequente do que episódios anteriores da angina), ou ocorre em repouso, *sem* evidência bioquímica da necrose de miócitos — isto é, sem elevação sérica de troponina ou da isoenzima MB da creatina quinase (CK-MB). O paciente que apresenta dor torácica cardíaca *com* evidência bioquímica de necrose miocárdica e sem elevação do segmento ST tem um *infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST* (IMSEST). Como a angina instável e o IM sem elevação do segmento ST são caracterizados pela ausência de elevação do segmento ST, eles são denominados coletivamente *SCA sem elevação do segmento ST* ou SCA-SSST (Fig. 72-1). O paciente que apresenta dor torácica cardíaca, de início agudo, com evidências bioquímicas de necrose miocárdica e elevação do segmento ST persistente (> 20 minutos), tem um *IM com elevação do segmento ST* (Cap. 73).

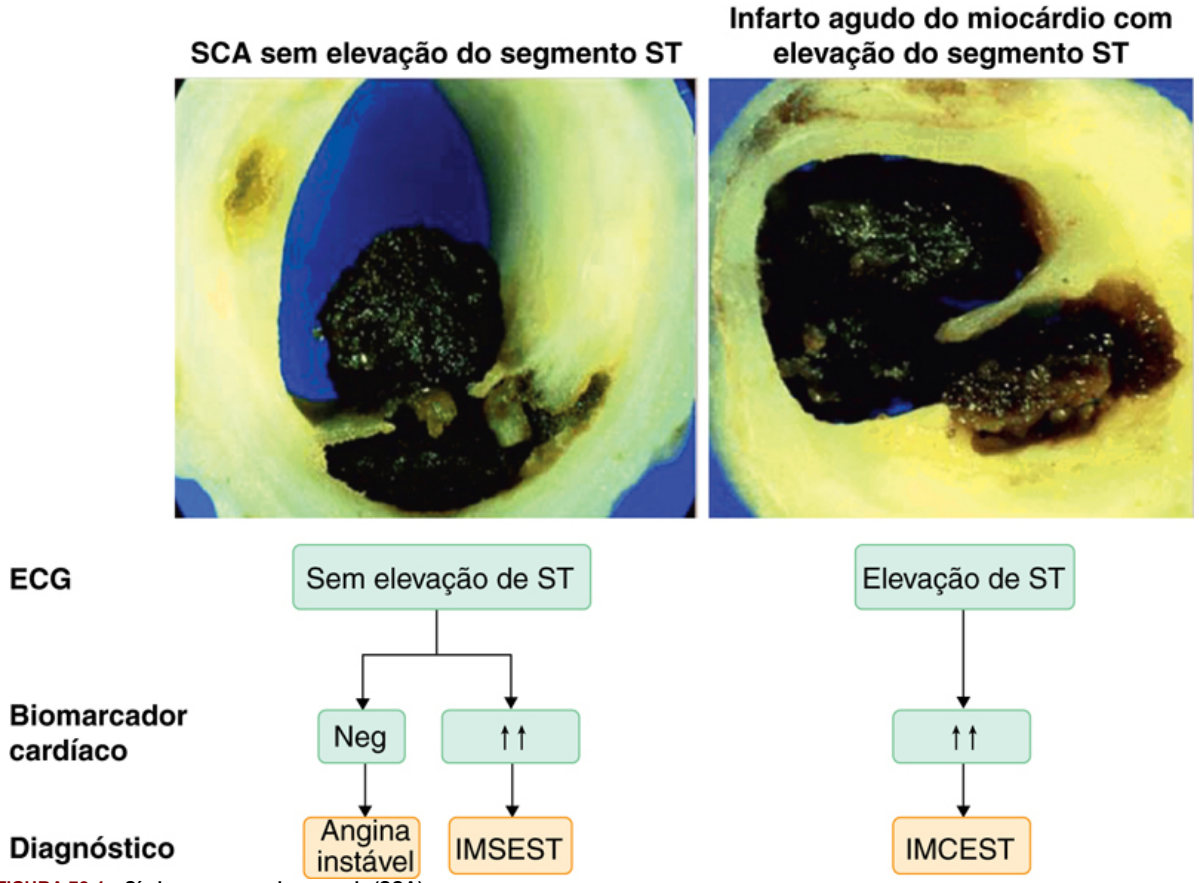

FIGURA 72-1 Síndrome coronariana aguda (SCA). Achados sintomáticos, morfológicos, eletrocardiográficos (ECG) e bioquímicos em pacientes com diversos tipos de SCA. Indivíduos com SCA normalmente queixam-se de dor torácica. Se a artéria coronária comprometida estiver totalmente ocluída por trombo fresco (mostrada à *direita*), o ECG do paciente revela elevação do segmento ST; biomarcadores cardíacos subsequentemente ficam elevados; e o paciente é diagnosticado com um infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IMCEST). Se a artéria coronária comprometida estiver parcialmente ocluída por trombo fresco (mostrada à *esquerda*), o ECG do paciente não apresenta elevação do segmento ST. Se os biomarcadores cardíacos não estiverem elevados, o paciente é diagnosticado com angina instável (AI). Se os biomarcadores cardíacos estiverem elevados, o paciente é diagnosticado com IM sem elevação do segmento ST (IMSEST).

Epidemiologia

Mais de 1,2 milhão de pessoas nos Estados Unidos são hospitalizadas anualmente com SCA, das quais aproximadamente dois terços têm SCA-SSST. Mais da metade dos pacientes com SCA-SSST têm mais de 65 anos e quase metade é de mulheres. A SCA-SSST é mais comum em indivíduos com um ou mais fatores de risco para aterosclerose (Cap. 52), doença vascular periférica ou um distúrbio inflamatório crônico, tal como artrite reumatoide, psoríase ou infecção.

A maioria dos pacientes com SCA tem a chamada SCA primária, que é precipitada pela ruptura de uma placa coronariana aterosclerótica, com subsequentes agregação plaquetária e formação de trombos, levando, por sua vez, ao comprometimento do fluxo sanguíneo na artéria comprometida. Ocasionalmente, um indivíduo pode ter a chamada SCA secundária, que é causada por um desequilíbrio transitório ou persistente entre a oferta e a demanda de oxigênio no miocárdico. Reduções substanciais na oferta de oxigênio, por exemplo, podem ser causadas por hipotensão arterial sistêmica grave, anemia ou hipoxemia; aumentos dramáticos na demanda

de oxigênio podem ser causados por taquicardia, hipertensão arterial sistêmica grave ou tireotoxicose. No indivíduo com diagnóstico de SCA secundária, a terapia deve ser dirigida para a correção da etiologia de base.

Biopatologia

O evento precipitante em quase todos os indivíduos com SCA-SSST é a ruptura ou erosão da placa coronária aterosclerótica, com subsequente agregação plaquetária e formação de trombos, levando à oclusão parcial da artéria comprometida.[1] Ocasionalmente, se o paciente apresentar uma região do miocárdio que é irrigada por uma artéria ocluída e recebe extensa circulação colateral para esta região, a oclusão trombótica total da artéria leva à apresentação clínica de SCA-SSST, em vez de IM com elevação do segmento ST.

Raramente, um vasospasmo intenso de um segmento de uma artéria coronária epicárdica em consequência de disfunção endotelial focal (*i. e.*, angina de Prinzmetal) ou ingestão de fármacos(causada, p. ex., por cocaína, agentes quimioterápicos ou um agonista do receptor de serotonina "triptanos") causa um comprometimento transitório ou sustentado do fluxo arterial coronariano, resultando em SCA-SSST. A dissecção de artéria coronariana de forma espontânea, que ocorre mais frequentemente em mulheres, no periparto e em pacientes com vasculite, pode resultar em SCA-SSST.

Ruptura da Placa

A ruptura ou erosão da placa aterosclerótica coronariana (Cap. 70) é o evento inicial na maioria dos pacientes com SCA-SSST. Vários fatores podem desempenhar um papel na deterioração da capa fibrosa de proteção que separa o ateroma na parede dos vasos do lúmen da artéria coronária. Inflamação local e sistêmica, características mecânicas e alterações anatômicas contribuem para a transformação de uma placa aterosclerótica estável para a chamada placa "vulnerável", cuja ruptura desencadeia a aderência, ativação e agregação plaquetárias, com subsequente formação de trombo.

A deposição de lipoproteína de baixa densidade oxidada na parede arterial coronariana estimula uma resposta inflamatória, que resulta no acúmulo de macrófagos e linfócitos T na borda da placa. Essas células inflamatórias secretam citocinas (p. ex., fator de necrose tecidual, interleucina-1, interferon-γ), que inibem a síntese e a deposição de colágeno, bem como enzimas (p. ex., metaloproteinases da matriz e catepsinas), que promovem a degradação de colágeno e elastina, tornando, desse modo, a capa fibrosa sobrejacente vulnerável à ruptura.

A inflamação sistêmica pode desempenhar um papel na ruptura da placa, como evidenciado pela predisposição de indivíduos com gengivite crônica, artrite reumatoide e infecção crônica ou até mesmo infecção aguda para desenvolver a SCA. Estudos angiográficos das artérias coronárias de pacientes com SCA geralmente demonstram ulceração e trombose da placa em mais de um local, sugerindo, assim, que um processo inflamatório sistêmico e difuso está presente.

As características mecânicas e a localização das placas arteriais coronarianas parecem influenciar sua estabilidade. Por exemplo, capas fibrosas finas são mais propensas à erosão ou ruptura do que as espessas. Os locais de baixa tensão de cisalhamento, tais como bifurcações de vasos, têm produção reduzida de substâncias vasodilatadoras endoteliais (*i. e.*, óxido nítrico e prostaciclina), acúmulo acelerado de lipídios e células inflamatórias, aumento da degradação da matriz extracelular e afinamento da capa fibrosa, e todos estes fatores contribuem para a instabilidade da placa.

O exame histológico detalhado das placas ateroscleróticas envolvidas revela uma rica neovascularização que é o resultado de peptídeos angiogênicos, tais como os fatores de crescimento de fibroblasto, fator de crescimento vascular endotelial, fator de crescimento placentário, oncostatina M e fator indutor de hipoxia, que são secretados pelas células musculares lisas, células inflamatórias e plaquetas. Essa neovascularização contribui para o crescimento de ateroma e para o tráfego de leucócitos, hemorragia da placa e desestabilização.

Formação de Trombo

As plaquetas desempenham um papel central na fisiopatologia da SCA. Após a erosão ou ruptura de uma placa "vulnerável", as plaquetas circulantes *aderem* às proteínas subendoteliais expostas e, após isso, elas são *ativadas*. Com a ativação, as plaquetas mudam de forma discoide para estrelada, aumentando, assim, a área de superfície em que a formação de trombina pode ocorrer. As plaquetas, então, liberam os conteúdos de seus grânulos intracelulares (*i. e.*, tromboxano, serotonina, difosfato de adenosina [ADP], fator de von Willebrand, fibrinogênio) dentro do ambiente imediato e promovem vasoconstrição focal do segmento arterial adjacente e ativação das plaquetas adjacentes. As plaquetas também aumentam o número de receptores da glicoproteína IIb/IIIa da superfície e a afinidade desses receptores para se ligarem ao fibrinogênio circulante. O resultado é a *agregação* plaquetária, que ocorre conforme o fibrinogênio se liga aos receptores de glicoproteína IIb/IIIa das plaquetas adjacentes, criando, assim, um "tampão plaquetário".

Com a formação do aglomerado de plaquetas, o sistema de coagulação ativa e produz trombina, que é um potente estimulador de mais ativação e agregação plaquetárias. Além disso, a trombina converte o fibrinogênio em fibrina, que é incorporada ao trombo. A suboclusão arterial coronariana por esse trombo rico em plaquetas compromete o fluxo sanguíneo na artéria envolvida, o que resulta em um desequilíbrio na oferta e na demanda de oxigênio dos miócitos perfundidos pela artéria. A embolização distal dos trombos ricos em plaquetas do local de uma placa rota contribui para o comprometimento no fluxo sanguíneo. Se o desbalanço na oferta-demanda for transitório, os miócitos envolvidos tornam-se isquêmicos, mas não morrem pelo fato de a isquemia não ter duração suficiente para causar necrose. O paciente normalmente se queixa de dor torácica cardíaca em repouso, porém sem evidências bioquímicas de necrose miocárdica, caracterizada por ausência de elevação sérica de troponina ou CK-MB; neste caso, é feito o diagnóstico de *angina instável*. Em contrapartida, se o desbalanço entre oferta-demanda for sustentado, os miócitos isquêmicos começam a morrer e o infarto ocorre. O paciente normalmente se queixa de dor torácica cardíaca em repouso e apresenta elevação bioquímica de marcadores de necrose miocárdica, confirmando o diagnóstico de *IM sem elevação do segmento ST.*

Manifestações clínicas

Sintomas

O paciente com SCA-SSST normalmente se queixa de pressão retroesternal, aperto ou peso que pode ser intermitente e recorrente ou persistente (Cap. 51). Se os episódios forem intermitentes e recorrentes, a duração de cada episódio pode variar de apenas alguns minutos a várias horas. A dor torácica pode irradiar para o braço esquerdo, pescoço ou mandíbula e pode ser acompanhada por diaforese, náuseas, dor abdominal, dispneia ou síncope.

Apresentações atípicas de SCA-SSST não são incomuns e podem incluir dor contínua ou um desconforto torácico vago, dor epigástrica, indigestão de início agudo, fadiga inexplicada ou dispneia. Tais queixas atípicas são frequentemente observadas em pacientes mais jovens (de 25 a 40 anos) e mais velhos (>75 anos), mulheres e pacientes com diabetes melito, insuficiência renal crônica ou demência.

Exame Físico

Muitas vezes, os achados do exame físico de um paciente com SCA-SSST são normais. Ocasionalmente, sinais de disfunção ventricular esquerda (C. 58), como estertores em bases ou um galope ventricular, hipotensão ou hipoperfusão periférica, podem acompanhar um episódio de SCA-SSST ou aparecer logo depois. Um importante objetivo do exame físico é excluir outras potenciais causas dos sintomas do paciente, incluindo causas não cardíacas (*i. e.*, costocondrite, pneumotórax, embolia pulmonar, pneumonia) e outros distúrbios cardíacos não atribuíveis a isquemia miocárdica (*i. e.*, dissecção aórtica, pericardite, hipertensão arterial sistêmica grave, arritmias; Cap. 51). Assim, as diferenças da pressão arterial entre os membros superiores e inferiores, sons pulmonares diminuídos, estertores crepitantes e dor à palpação esternal sugerem outro diagnóstico que não SCA-SSST. Outros achados no exame físico, tais como pressão arterial elevada, taquicardia, palidez ou sudorese aumentada ou tremores, apontam para condições precipitantes, tais como hipertensão não controlada (Cap. 67), arritmias (Caps. 64 e 65), anemia (Cap. 158) ou tireotoxicose (Cap. 226).

Diagnóstico

O paciente com suspeita de SCA deve ser avaliado prontamente, pois um diagnóstico apropriado e preciso permite o início da terapia apropriada no tempo certo, o que pode reduzir a taxa de complicações. A avaliação inicial deve ser direcionada para determinar se os sintomas do indivíduo são provavelmente causados por isquemia miocárdica, IM ou algum outro diagnóstico diferencial. A probabilidade de SCA pode ser estimada com base em dados da história, exame físico e eletrocardiograma (ECG) (Tabela 72-1).Em casos agudos, a presença ou ausência de fatores de risco tradicionais para a aterosclerose é bem menos importante para determinar a presença ou ausência de SCA do que os sintomas do paciente, achados do ECG e evidência bioquímica de necrose miocárdica. Em resultado, esses fatores de risco de longo prazo não são integrais para determinar se um indivíduo deve ser avaliado, hospitalizado ou tratado para SCA.

Tabela 72-1

Probabilidade de que sintomas e sinais representem síndrome coronariana aguda por ruptura de placa arterial coronariana

ALTA PROBABILIDADE
Qualquer uma das Seguintes Características:
Dor torácica ou no braço esquerdo como sintoma principal, de natureza semelhante à angina previamente notada
Doença arterial coronariana conhecida
Evidência no exame físico de sopro de insuficiência mitral transitório, hipotensão, diaforese ou edema pulmonar
Desvio do segmento ST novo ou transitório (≥1 mm) ou inversão de onda T em múltiplas derivações precordiais
Troponina sérica ou concentração de CK-MB elevada
PROBABILIDADE INTERMEDIÁRIA
Ausência de Características de Alta Probabilidade e de Qualquer uma das Seguintes Características:
Desconforto torácico ou no braço esquerdo como sintoma principal
Idade >70 anos
Sexo masculino
Diabetes melito
Doença vascular extracardíaca
Ondas Q, depressão do segmento ST (0,5 a 1 mm) ou inversão de onda T (>1 mm) em derivações com ondas R dominantes
Troponina cardíaca ou CK-MB normal
BAIXA PROBABILIDADE
Ausência de Características de Probabilidade Alta ou Intermediária, Mas Pode Haver:
Sintomas isquêmicos prováveis na ausência de qualquer uma das características de probabilidade intermediária
Uso recente de cocaína
Desconforto torácico reproduzido por palpação
Achatamento ou inversão de onda T <1 mm em derivações com ondas R dominantes
Eletrocardiograma normal
Troponina sérica ou concentração de CK-MB normal

Modificada de Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:e148-e304.

Condições que aumentam a probabilidade de que o paciente sintomático esteja tendo isquemia miocárdica ou IM incluem idade mais avançada, sexo masculino, diabetes melito, doença vascular extracardíaca e dor torácica irradiando para o braço esquerdo, pescoço, ou mandíbula como o sintoma de apresentação. Isquemia miocárdica é altamente provável se sintomas anginosos estiverem acompanhados por anormalidades do ECG (i.e., ondas Q, depressão ou elevação do segmento ST ≥1 mm em magnitude ou inversão de onda T em múltiplas derivações precordiais) ou por concentração sérica elevada de troponina ou CK-MB.

Em um paciente com doença arterial coronariana conhecida, os sintomas típicos têm probabilidade de serem causados pela isquemia miocárdica ou IM do que por outra etiologia, particularmente se o paciente afirmar que seus sintomas são semelhantes aos episódios anginosos anteriores. Por outro lado, é pouco provável que um indivíduo jovem com um ECG normal e nenhum fator de risco para aterosclerose esteja tendo SCA mesmo quando apresentar dor torácica com características consistentes com isquemia ou infarto.

É importante perguntar sobre o uso de cocaína e metanfetaminas para o paciente com suspeita de SCA, especialmente em pacientes com menos de 40 anos ou com poucos fatores de risco tradicionais para a aterosclerose. Estas drogas podem aumentar a demanda de oxigênio miocárdica e concomitantemente diminuir a oferta de oxigênio por causar vasospasmo e trombose. Uma análise toxicológica da urina deve ser considerada quando há suspeita de abuso de drogas como causa de ou contribuinte para a SCA.

Eletrocardiograma

Um ECG, que deve ser obtido e examinado imediatamente no paciente com suspeita de SCA, é particularmente valioso se realizado durante um episódio sintomático. Se o paciente tiver elevação do segmento ST persistente (>20 minutos), a terapia de reperfusão deve ser prontamente indicada (Cap. 73). Anormalidades transitórias do segmento ST que se desenvolvem durante um episódio de isquemia em repouso e que se revertem quando o paciente está assintomático sugerem fortemente o diagnóstico de SCA-SSST. Depressão do segmento ST (ou elevação transitória do segmento ST) e anormalidades da onda T ocorrem em até 50% dos pacientes com SCA-SSST.

Um ECG completamente normal não exclui a possibilidade de SCA-SSST; de fato, cerca de 5% dos pacientes que recebem alta dos pronto-socorros e são, por fim, diagnosticados com SCA têm um ECG normal. A isquemia ou infarto no território da artéria coronária circunflexa frequentemente escapa à detecção com um padrão de ECG de 12 derivações, mas pode ser detectado com derivações direitas (V_{4R} e V_{3R}) ou posteriores (V_7 a V_9). No paciente cujo ECG inicial é normal, os ECGs subsequentes devem ser obtidos nas primeiras 24 horas e durante episódios de dor ou na presença de sintomas e devem ser comparados a traçados prévios a fim de identificar novas anormalidades no segmento ST ou na onda T. A presença de inversão de onda T simétrica e profunda (>2 mm) nas derivações anteriores é frequentemente associada a uma estenose hemodinamicamente significativa da artéria coronária descendente anterior.

Biomarcadores Séricos

Com os ensaios de elevada sensibilidade modernos, a troponina (Cap. 73) é detectável no sangue dentro de d2 horas do início dos sintomas em pacientes com IM sem elevação do segmento ST.[2] Um nível de troponina de elevada sensibilidade, indetectável à apresentação no hospital, reduz a probabilidade de IM para menos de 1%.[3] Com os ensaios convencionais, as elevações da troponina são geralmente detectáveis dentro de 4 horas do início da mionecrose, mas a detecção pode ser atrasada por até 8 horas em alguns indivíduos. Uma vez que uma medição de troponina sérica normal isolada é insuficiente para excluir IM em um paciente com sintomas recentes, os pacientes com suspeita de IM são geralmente observados, quer no departamento de emergência quer numa unidade de avaliação de dor torácica, com medições repetidas de troponina (e um ECG de repetição) 2 a 6 horas mais tarde ou quando a dor torácica recorre.[4] Os níveis de troponina séricos também auxiliam na estratificação aguda do risco de todos os pacientes com SCA no momento da chegada do paciente ao hospital.

As concentrações de troponina sérica podem ser medidas com instrumentos de dosagem rápida à beira do leito, por dispositivos de mesa ou ensaios qualitativos rápidos portáteis. A principal vantagem dos sistemas de dosagem rápida está na rapidez da sua realização, e o seu uso deve ser ponderado em relação a seus custos mais elevados e à necessidade de um controle de qualidade rigoroso. Além disso, ensaios de dosagem rápida são qualitativos ou semiquantitativos e dependentes do observador, enquanto o laboratório central fornece informações quantitativas mais precisas a respeito de dosagens de biomarcadores.

Até um terço dos pacientes com SCA cujas dosagens séricas de CK-MB são normais tem concentrações séricas detectáveis de troponina T e I, indicando que ocorreu necrose miocárdica e estabelecendo o diagnóstico de infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST. As recomendações atuais destacam o uso da concentração sérica de troponina para estratificação de risco no momento da chegada do paciente ao hospital.

Testes não Invasivos

O paciente considerado como de baixa probabilidade de SCA (com base no histórico, exame físico, ECG e biomarcadores séricos) deve ser submetido ao teste de estresse em momento oportuno (Cap. 51). Embora o teste de estresse não estabeleça absolutamente ou exclua a presença de doença arterial coronariana, apresenta a vantagem de também definir a tolerância do paciente ao exercício, o que ajuda a adequar as decisões terapêuticas. Alternativamente, a angiografia tomográfica computadorizada coronariana multidetector, que apresenta elevado valor preditivo negativo (>98%) para excluir doença arterial coronariana quando é realizada e interpretada em centros experientes, pode ajudar a reduzir a estada no hospital quando os achados são normais nos pacientes do departamento de emergência em risco baixo a intermédio de

possível SCA.[A1] Por outro lado, o paciente o qual se acredita estar em risco elevado para SCA ou que continua apresentando dor torácica isquêmica típica com anormalidades ECG ou biomarcadores cardíacos elevados não deve ser sujeito a testes de estresse ou angiografia tomográfica computadorizada coronariana, mas, em vez disso, deve realizar ou angiografia coronária ou terapia clínica sintomática antes da realização de testes de estresse.

Um ecocardiograma pode ser útil em pacientes com dor torácica se o ECG não for diagnóstico (*i. e.*, anormalidades discretas do segmento ST e onda T). Se hipocinesia ou acinesia ventricular esquerda for observada durante um episódio de dor torácica e apresentar melhora após o desaparecimento dos sintomas, então o diagnóstico de isquemia miocárdica é provável. No paciente com inversão de onda anterior de etiologia incerta, a hipocinesia da parede ventricular anterior esquerda sugere que a anormalidade de onda T observada se deve a uma estenose grave da artéria coronária descendente anterior. Pelo fato de a ecocardiografia poder ajudar a avaliar e identificar os diagnósticos diferenciais para os pacientes com dor torácica, tais como miocardite (Cap. 60), dissecção da aorta (Cap. 78), ou embolia pulmonar (Cap. 98), ela é recomendada em pacientes cujo diagnóstico seja incerto.

Angiografia Coronariana

A angiografia coronariana (Cap. 57) deve ser realizada em pacientes considerados como de alto risco de morte, IM ou isquemia recorrente nos próximos dias, semanas e meses (ver adiante); com isquemia miocárdica induzível apesar da terapia clínica apropriada; ou com uma apresentação clínica confusa ou difícil e avaliação não invasiva subsequente inconclusiva. Os resultados da angiografia ajudam a determinar se a revascularização é indicada e, se assim for, se ela deve ser realizada através de enxerto de *bypass* na artéria coronariana ou através de intervenção coronariana percutânea (ICP) (Cap. 74).

Em pacientes com SCA-SSST, a angiografia coronariana encontra estreitamento importante do diâmetro luminal no tronco da artéria coronária esquerda em cerca de 15% dos pacientes, das três principais artérias coronárias epicárdicas em cerca de 30% a 35% dos pacientes, de duas das três artérias epicárdicas em cerca de 20% a 30% dos pacientes e de uma artéria epicárdica importante em 20% a 30% dos pacientes. Aproximadamente 15% dos pacientes não têm nenhum estreitamento da artéria coronária de importância hemodinâmica. Mulheres com SCA-SSST são propensas a terem doença de artéria coronária menos difusa do que os homens, e os pacientes com IM sem elevação do segmento ST, normalmente, têm uma doença mais extensa do que aqueles com angina instável.

Na angiografia, a lesão arterial coronariana responsável pela SCA-SSST (a chamada lesão culpada) normalmente é assimétrica ou excêntrica, com bordas sobreponentes ou irregulares e um colo ou base estreita. Essas características angiográficas refletem a ruptura da placa subjacente e formação do trombo. Embora o trombo óbvio seja visível angiograficamente em apenas um terço dos pacientes com SCA-SSST, a angiografia coronariana mostra uma ruptura de placa com trombo sobrejacente na maioria dos casos. Curiosamente, a lesão responsável pela SCA muitas vezes não é estenótica de modo severo nas angiografias recém-realizadas; de fato, dois terços das lesões culpadas tinham menos de 50% de estreitamento do diâmetro luminal previamente (e, portanto, não teriam sido consideradas adequadas para a revascularização).

Avaliação do Risco e Triagem

A avaliação inicial do paciente com possível ou suspeita de SCA deve se concentrar em uma classificação de risco de o paciente vir a apresentar um evento isquêmico cardíaco agudo (morte, IM ou isquemia recorrente). Os pacientes considerados como sendo de baixo risco para evento isquêmico cardíaco podem ser observados em uma unidade de avaliação de dor torácica durante várias horas, com repetição dos níveis de troponina e do ECG. Se os achados dessa avaliação breve são normais, o paciente deverá ter alta, com avaliação posterior realizada no ambulatório. Por outro lado, os pacientes que não são de baixo risco devem ser hospitalizados para avaliação e tratamento (Fig. 72-2; ver Fig. 51-1).

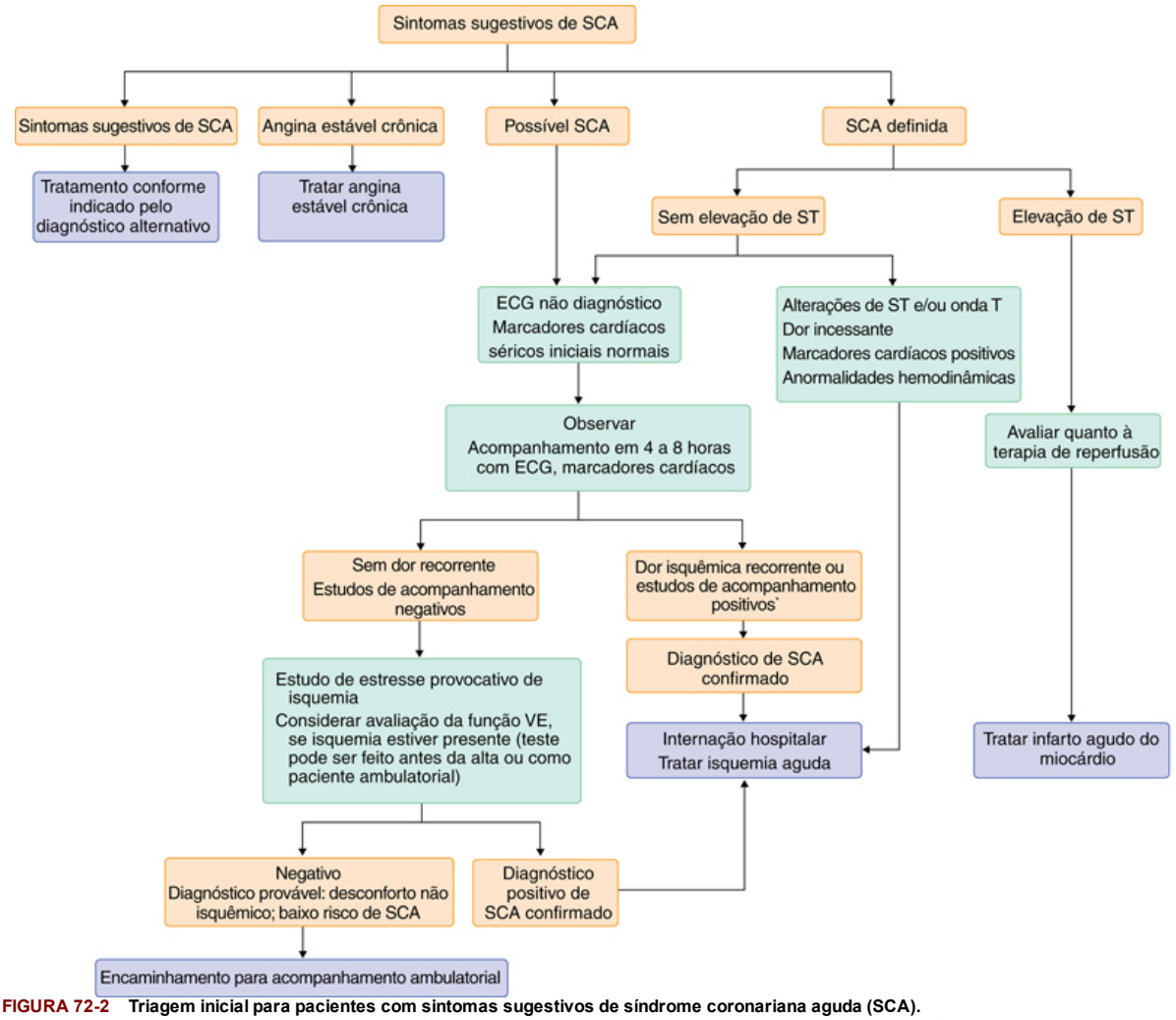

FIGURA 72-2 Triagem inicial para pacientes com sintomas sugestivos de síndrome coronariana aguda (SCA).
ECG = eletrocardiograma; VE = ventricular esquerdo. (Modificada de Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2007;116:e148-e304.)

Após a classificação de risco inicial, as intervenções terapêuticas são indicadas com base no risco de eventos adversos nas horas, dias, semanas e meses seguintes — estimado por meio de escores de risco como *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) ou *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE) — ponderando-se o risco de

uma complicação hemorrágica pelo tratamento clínico agressivo (Tabela 72-2) ou um evento adverso decorrente de um procedimento cardíaco invasivo. Com base nessa avaliação inicial, o tratamento do paciente pode ser adaptado, minimizando, assim, a probabilidade de eventos adversos.

Tabela 72-2

Variáveis de risco para eventos isquêmicos e complicações hemorrágicas

VARIÁVEIS DE RISCO PREDITIVAS DE MORTE, INFARTO DO MIOCÁRDIO OU ISQUEMIA RECORRENTE

Escore TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*)*

- Idade >65 anos
- Três ou mais fatores de risco para a aterosclerose
- Doença arterial coronariana conhecida (angiografia coronariana ou infarto do miocárdio prévios)
- Dois ou mais episódios de dor torácica anginosa nas 24 horas antes da hospitalização
- Uso de ácido acetilsalicílico nos últimos 7 dias antes da hospitalização
- Desvio do segmento ST ≥0,5 mV
- Concentrações séricas elevadas de troponina ou CK-MB

Escore GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*)†

- Idade
- Classe de insuficiência cardíaca
- Frequência cardíaca
- Pressão arterial sistólica
- Desvio do segmento ST
- Parada cardíaca durante apresentação
- Concentração de creatinina sérica
- Marcadores de necrose miocárdica séricos elevados

FATORES DE RISCO PARA COMPLICAÇÕES HEMORRÁGICAS COM TERAPIA AGRESSIVA‡

- Sexo feminino
- Idade mais avançada
- Insuficiência renal
- Baixo peso corporal
- Taquicardia
- Pressão arterial sistólica (alta ou baixa)
- Anemia
- Diabetes melito

* Indivíduos com três ou mais dessas variáveis são considerados de alto risco, enquanto aqueles com 0, 1 ou 2 são considerados de "baixo risco". (De Diez JG, Cohen M. Balancing myocardial ischemic and bleeding risks in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2009;103:1396-1402.)

† A cada variável é atribuída uma pontuação numérica baseada em seu valor específico e as oito pontuações são somadas para resultar em uma pontuação total, que é aplicada a um nomograma de referência para determinar o risco do paciente. A ferramenta de aplicação GRACE está disponível on-line em www.outcomes-umassmed.org/grace. (De Brieger D, Fox KA, Fitzgerald G, et al. Predicting freedom from clinical events in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2009;95:888-894.)

‡ O risco de sangramento do paciente pode ser estimado com a ferramenta disponível em www.crusadebleedingscore.org. (De Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE [Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines] Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119:1873-1882.)

Embora os marcadores séricos de necrose miocárdica compreendam apenas uma das variáveis de risco do TIMI ou GRACE, a presença dessa variável isoladamente parece identificar o paciente como sendo de "alto risco". Entretanto, apesar de marcadores séricos elevados indicarem necrose miocárdica, eles não fornecem informações sobre sua causa: em alguns indivíduos, a necrose miocárdica ocorre em outras entidades patológicas que não a doença arterial coronariana (p. ex., embolia pulmonar, insuficiência cardíaca descompensada, hipertensão severa ou taquicardia, anemia, sepse). Assim, ao avaliar o paciente com possível SCA, a presença de marcadores séricos elevados deve ser avaliada em conjunto com outras variáveis.

O aumento da idade está associado a uma maior incidência tanto de eventos isquêmicos cardíacos relacionados à SCA quanto de complicações do tratamento clínico agressivo e de procedimentos cardíacos invasivos. Embora as pessoas idosas tenham maior risco de complicações relacionadas com esse tratamento, elas obtêm maior benefício absoluto e relativo dessa terapia agressiva quando comparadas a indivíduos mais jovens. Além dessa avaliação de risco inicial, o estado clínico geral e cognitivo, a expectativa de vida e, mais importante, as preferências pessoais do paciente com SCA devem ser avaliados e considerados.

Uma vez que a situação de risco do paciente com SCA é estabelecida, o tratamento é iniciado e adaptado de acordo com o risco de o paciente apresentar um evento cardíaco isquêmico subsequente ou uma complicação relacionada com o tratamento (Tabela 72-3).[5] Por exemplo, o paciente considerado de baixo risco para um evento isquêmico subsequente não se beneficia da terapia antitrombótica agressiva ou com a angiografia coronariana e revascularização de rotina. Por outro lado, em pacientes considerados como de alto risco de apresentar um evento isquêmico, a terapia ideal — incluindo a angiografia coronariana e a revascularização (se for apropriada) — resulta em uma redução substancial de 20% a 40% do risco de isquemia e IM recorrentes e uma redução na mortalidade de aproximadamente 10%.[A2] [A3]

Tabela 72-3

Estratégias de tratamento para pacientes com síndrome coronariana aguda

TERAPIA	INICIAÇÃO	DURAÇÃO	DOSE, VIA E DURAÇÃO	BENEFÍCIO *VERSUS* PLACEBO (INCIDÊNCIA REDUZIDA DE...)
PACIENTE DE BAIXO RISCO				
Antianginosa				
β-Bloqueador*	Imediatamente	Hospitalização ± indefinidamente	Metoprolol, *bolus* IV de 5 mg (três doses administradas com 2 a 5 minutos de intervalo), seguido de 50 mg via oral duas vezes ao dia titulados até 100 mg duas vezes ao dia ou atenolol, *bolus* IV de 5 a 10 mg, então, 100 mg via oral ao dia	Isquemia recorrente
Nitroglicerina	Imediatamente	Hospitalização ± indefinidamente	0,3 a 0,6 mg sublingual ou 5 a 10 μg/min IV inicialmente e aumentando 10 μg/min a cada 5 min	Não estudado
Diltiazem ou verapamil*	Imediatamente	Hospitalização ± indefinidamente	30 a 90 mg via oral quatro vezes ao dia ou até 360 mg de preparação de longa atuação via oral por dia	IM, isquemia recorrente
Hipolipemiante				
Estatina	Antes da alta hospitalar	Indefinidamente	Atorvastatina, até 80 mg via oral por dia	Isquemia recorrente
Antiplaquetária				
Ácido acetilsalicílico	Imediatamente	Indefinidamente	Dose inicial de 162 a 325 mg via oral, seguida de 81 mg oralmente por dia	Morte, IM
Clopidogrel	Imediatamente	1 a 12 meses	Dose inicial de 300 mg via oral, seguida de 75 mg via oral por dia	IM, isquemia recorrente
Anticoagulante				
Heparina não fracionada	Imediatamente	2 a 5 dias	*Bolus* IV de 60 U/kg, seguido de 12 U/kg IV ajustados para atingir um TTPa de 50 a 70 s	Morte ou IM (combinados)
PACIENTE DE ALTO RISCO				
Antianginosa				
β-Bloqueador*	Imediatamente	Hospitalização ± indefinidamente	Metoprolol, *bolus* IV de 5 mg, (três doses administradas com 2 a 5 minutos de intervalo), seguido de 50 mg via oral duas vezes ao dia titulados até 100 mg duas vezes ao dia ou atenolol, *bolus* IV de 5 a 10 mg, seguido de 100 mg via oral ao dia	Morte, IM, isquemia recorrente
Nitroglicerina	Imediatamente	Hospitalização ± indefinidamente	0,3 a 0,6 mg sublingual ou 5 a 10 μg/min IV inicialmente e aumentando 10 μg/min a cada 5 min	Não estudado
Diltiazem ou verapamil*	Imediatamente	Hospitalização ± indefinidamente	30 a 90 mg via oral quatro vezes ao dia ou até 360 mg de preparação de longa atuação via oral por dia	IM, isquemia recorrente
Hipolipemiante				
Estatina	Antes da alta hospitalar	Indefinidamente	Atorvastatina, até 80 mg via oral por dia	Isquemia recorrente
Antiplaquetária				
Ácido acetilsalicílico *e*	Imediatamente	Indefinidamente	Dose inicial de 162-325 mg via oral, seguida de 81 mg via oral	Morte, IM
Clopidogrel *ou*	Imediatamente	≥12 meses	Dose inicial de 300 mg via oral, seguida de 75 mg via oral por dia	IM, isquemia recorrente
Prasugrel*ou*	No momento da ICP	15 meses	60 mg dose inicial via oral, depois 10 mg/dia via oral	Morte cardiovascular, IM ou AVC (combinado)†
Ticagrelor	No momento da ICP	12 meses	180 mg via oral inicialmente, depois 90 mg duas vezes ao dia	Morte vascular, IM ou AVC (combinado)†
Inibidor de glicoproteína IIb/IIIa (eptifibatide, tirofiban, ou abciximabe)	No momento da ICP	12 a 24 horas após a ICP	Abciximabe, *bolus* IV de 0,25 mg/kg, seguido de 0,125 μg/kg/min IV (máx. 10 μg/min) por 12 horas ou eptifibatide, *bolus* IV de 180 μg/kg, seguido de 2,0 μg/kg/min IV por 18 a 24 horas ou tirofiban, 0,4 μg/kg/min IV por 30 min, seguido de 0,1 μg/kg/min IV por 12 a 24 horas	IM
Anticoagulantes				
Heparina não fracionada *ou*	Imediatamente	2 a 5 dias; descontinuar após ICP bem-sucedida	*Bolus* IV de 60 U/kg, seguido de 12 U/kg ajustados para atingir um TTPa de 50 a 70 s	Morte ou IM (combinados)
Enoxaparina *ou*	Imediatamente	Duração da hospitalização (até 8 dias); descontinuar após ICP bem-sucedida	1 mg/kg via subcutânea duas vezes ao dia	IM, isquemia recorrente‡
Bivalirudina *ou*	Imediatamente	Até 72 horas; descontinuar 4 h após a ICP	*Bolus* IV de 0,1 mg/kg, seguido de 0,75 mg/kg/h IV	Sangramento§

TERAPIA	INICIAÇÃO	DURAÇÃO	DOSE, VIA E DURAÇÃO	BENEFÍCIO *VERSUS* PLACEBO (INCIDÊNCIA REDUZIDA DE...)
Fondaparinux	Imediatamente	Duração da hospitalização (até 8 dias); se usado durante ICP, deve ser coadministrado com outro anticoagulante com atividade fator IIa	2,5 mg injeção subcutânea, uma vez ao dia	Sangramento¶
Fondaparinux				
Angiografia coronariana seguida por revascularização (se apropriada)	Até 36 a 80 horas após a hospitalização; dentro de 24 horas em pacientes de "risco muito alto"			IM, isquemia recorrente

Modificada de Lange RA, Hillis LD. Optimal management of acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;260:2237-2240.

ICP = intervenção coronariana percutânea; IM = infarto do miocárdio; TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativada.

* Evitar no paciente com insuficiência cardíaca descompensada, hipotensão ou instabilidade hemodinâmica.

† Em comparação ao clopidogrel.

‡ Em comparação à heparina não fracionada.

§ Monoterapia em comparação à combinação de heparina e inibidor da glicoproteína IIb/IIIa.

¶ Em comparação à enoxaparina.

Diagnóstico Diferencial

Várias doenças cardíacas e não cardíacas, algumas das quais potencialmente fatais, podem mimetizar a SCA-SSST. O paciente com embolia pulmonar (Cap. 98) frequentemente se queixa de dispneia e dor torácica e pode apresentar anormalidades no ECG e elevação sérica de troponina. A dissecção da aorta (Cap. 78) deve ser considerada e excluída porque as terapias para a SCA-SSST são contraindicadas em pacientes com este diagnóstico. O acidente vascular cerebral (Cap. 407) e a hemorragia subaracnóidea (Cap. 408) podem ser acompanhados por anormalidades no ECG, anormalidades de contratilidade segmentar da parede do ventrículo esquerdo e elevações de biomarcadores séricos. Outras doenças cardíacas crônicas subjacentes, tais como doença cardíaca valvular (p. ex., estenose aórtica, insuficiência aórtica) e cardiomiopatia hipertrófica (Cap. 60), podem estar associadas a sintomas semelhantes aos da SCA-SSST, com elevações de biomarcadores séricos e anormalidades no ECG. A miocardite (Cap. 60), a pericardite (Cap. 77) e a miopericardite frequentemente causam dor torácica que se assemelha à angina, com anormalidades no ECG e elevações de biomarcadores séricos. Uma infecção semelhante a uma gripe ou do trato respiratório superior costuma preceder ou acompanhar essas condições. Pacientes com "cardiomiopatia do estresse" (síndrome de takotsubo) normalmente apresentam dor torácica, anormalidades do segmento ST e ondas T profundamente invertidas e elevações discretas de biomarcadores séricos (Cap. 60).

Tratamento

Os objetivos do tratamento do paciente com SCA-SSST são prevenir a recorrência da isquemia, corrigindo o desbalanço entre a oferta e o consumo de oxigênio no miocárdico; prevenir a propagação do trombo; e estabilizar a placa "vulnerável". Medicamentos antianginosos, tais como a nitroglicerina (Tabela 71-14), os bloqueadores β-adrenérgicos (Tabela 71-12) e os bloqueadores dos canais de cálcio (Tabela 71-13) atuam favoravelmente na oferta e na demanda de oxigênio no miocárdico, prevenindo, assim, a isquemia recorrente. Agentes antiplaquetários e antitrombóticos retardam a propagação do trombo e as estatinas promovem a estabilização da placa. Uma vez que o diagnóstico de SCA é estabelecido no paciente, o tratamento deve ser iniciado (Tabela 72-3).

Todo paciente com SCA-SSST, independentemente da classe de risco, deve imediatamente receber medicamentos antianginosos, terapia antiplaquetária e estatina, a menos que contraindicado. Um paciente de baixo risco também deve receber heparina não fracionada, mas não terapia anticoagulante mais agressiva, pois esta aumenta o risco de sangramento sem uma maior redução do risco de um evento cardíaco isquêmico. A angiografia coronariana e a revascularização de rotina não são benéficas e devem ser reservadas para pacientes com isquemia recorrente, apesar de tratamento clínico otimizado.

Por outro lado, o paciente de alto risco deve receber medicamentos antianginosos, terapia antiplaquetária, uma estatina, terapia anticoagulante mais intensiva e angiografia coronariana seguida por revascularização (se indicada). Em pacientes cuja anatomia coronariana é favorável, a revascularização reduz a incidência de isquemia e IM recorrente e, em determinados pacientes (ver adiante), ela também melhora a sobrevida.

Terapia Antianginosa

Nitroglicerina

A nitroglicerina (Tabela 71-14), que é um venodilatador em doses baixas e um dilatador arteriolar em doses maiores, pode prevenir a isquemia recorrente em pacientes com angina instável, mas nenhum estudo com poder estatístico suficiente determinou se ela é capaz de reduzir o risco de IM nessa população. Em pacientes que se queixam de sintomas recorrentes, a nitroglicerina deve ser dada de forma sublingual ou por *spray* bucal (0,3 a 0,6 mg). Pacientes com dor torácica contínua ou recorrente devem receber nitroglicerina intravenosa (5 a 10 μg/minuto usando equipo de baixa absorção), com o aumento da dose em incrementos de 10 μg/minuto até que os sintomas se resolvam ou efeitos adversos se desenvolvam. Os efeitos adversos mais comuns da nitroglicerina são cefaleia, náusea, tontura, hipotensão e taquicardia reflexa.

A tolerância ao nitrato pode ser evitada fornecendo-se ao paciente um período "livre de nitrato" (*i. e.*, uma breve interrupção da administração do fármaco). A nitroglicerina não deve ser dada ao paciente que tenha recebido um inibidor da fosfodiesterase-5 (*i. e.*, sildenafil, tadalafil, ou vardenafil) nas últimas 24 a 48 horas, devido ao risco de hipotensão grave.

Bloqueadores β-Adrenérgicos

Os bloqueadores β-adrenérgicos diminuem os sintomas e o risco de IM em pacientes com SCA que ainda não estão recebendo um β-bloqueador no momento da internação hospitalar. No paciente normotenso sem dor torácica contínua ou taquicardia, o metoprolol deve ser iniciado na dose de 50 mg via oral a cada 6 a 8 horas, com a dose aumentada (para 100 mg duas vezes ao dia), conforme necessário para controlar a frequência cardíaca, a pressão arterial e os sintomas. Em pacientes de alto risco e em pacientes com taquicardia ou pressão arterial sistêmica elevada, o metoprolol deve ser administrado por via intravenosa (três *bolus* de 5 mg cada, dados com 5 minutos de intervalo) inicialmente, após o qual uma dose oral deve ser iniciada. Uma frequência cardíaca-alvo razoável é de 50 a 60 batimentos por minuto em repouso.

Os β-bloqueadores não devem ser administrados em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, hipotensão, instabilidade hemodinâmica ou bloqueio atrioventricular avançado. Como a maioria dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou doença vascular periférica tolera β-bloqueadores sem dificuldade, essas condições não devem impedir seu uso.

Bloqueadores dos Canais de Cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio, que causam vasodilatação arterial, aumentam o fluxo sanguíneo arterial coronariano e reduzem a pressão arterial sistêmica. Os bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos, o diltiazem e o verapamil, diminuem a frequência cardíaca e são recomendados para o paciente com contraindicação para uso de um bloqueador β-adrenérgico ou com sintomas persistentes ou recorrentes apesar do tratamento com nitroglicerina ou com um β-

bloqueador. O antagonista do cálcio preferido é o diltiazem oral (de 30 a 90 mg quatro vezes ao dia da preparação de ação rápida ou até 360 mg uma vez ao dia, da preparação de ação prolongada), porque reduz a incidência de isquemia miocárdica e IM recorrente em pacientes com SCA-SSST. O diltiazem é contraindicado para pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda ou congestão pulmonar. Deve-se ter cuidado ao se combinar um β-bloqueador com diltiazem porque os dois medicamentos podem agir sinergicamente para deprimir a função sistólica ventricular esquerda, bem como a condução sinusal e atrioventricular. Aos pacientes com SCA não deve ser prescrita nifedipina de curta ação, a menos que eles já estejam recebendo um β-bloqueador, porque esta pode aumentar o risco de morte. Os riscos e benefícios das di-hidropiridinas de ação prolongada em pacientes com SCA--SSST não estão definidos.

Agentes Antiplaquetários

Pacientes com SCA devem receber terapia antiplaquetária dupla (ácido acetilsalicílico e um inibidor do receptor de ADP) agudamente e pelo menos durante 1 ano, a menos que o paciente tenha uma alergia ao ácido acetilsalicílico ou sangramento ativo. Em pacientes com SCA-SSST, o ácido acetilsalicílico (Cap. 37) reduz o risco de morte ou IM em cerca de 50%.[A4] A dose recomendada é de 75 a 162 mg por dia, continuada indefinidamente. A escolha de qual o antagonista do receptor de ADP deve ser usado em combinação com o ácido acetilsalicílico é determinada pelas características do paciente (*i. e.*, risco de sangramento), custo dos medicamentos e propriedades farmacológicas do agente (ver detalhes a seguir). O paciente que é alérgico ou intolerante ao ácido acetilsalicílico deve ser tratado apenas com um inibidor do receptor de ADP (clopidogrel, ticagrelor ou prasugrel [se tratado por ICP]).[5]

O *clopidogrel* (Cap. 38) é um tienopiridínico que bloqueia o receptor $P2Y_{12}$ de ADP, diminuindo, assim, a ativação plaquetária mediada pelo ADP. Sua atividade antiplaquetária é sinérgica com o ácido acetilsalicílico, pois os dois agentes inibem diferentes vias de ativação plaquetária. O clopidogrel é um pró-fármaco que deve ser metabolizado pelo sistema citocromo P-450 para a forma ativa. Polimorfismos do citocromo P-450 na isoforma CYP2C19, presentes em 15% a 20% dos indivíduos, desaceleram o metabolismo do pró-fármaco para a forma ativa, reduzindo, assim, a magnitude da inibição plaquetária. Fármacos que são potentes inibidores da enzima CYP2C19 (p. ex., omeprazol, esomeprazol, cimetidina, fluconazol, cetoconazol, voriconazol, etravirina, felbamato, fluoxetina e fluvoxamina) não devem ser administrados com o clopidogrel, porque afetam o metabolismo na sua forma ativa e reduzem seus efeitos plaquetários.

Em pacientes com SCA-SSST, a adição de clopidogrel (uma dose de ataque de 300 a 600 mg, depois 75 mg por dia durante pelo menos 1 ano) ao ácido acetilsalicílico reduz o desfecho composto de morte cardiovascular, IM não fatal ou AVC em 20% (2,1% de redução no risco absoluto) em comparação ao tratamento apenas com ácido acetilsalicílico.[A5] O benefício de uma combinação ácido acetilsalicílico-clopidogrel é visto precocemente em 24 horas após o início do medicamento e persistiu durante os 12 meses do estudo apesar de um aumento no sangramento menor.

O *prasugrel* (Cap. 38) é outro tienopiridínico com um efeito antiplaquetário maior e um início de ação mais rápido do que o clopidogrel. Em pacientes com SCA que são encaminhados para a ICP, o prasugrel em combinação com o ácido acetilsalicílico reduz eventos isquêmicos (i.e., combinação de morte cardiovascular, IM não fatal e AVC) em 20% em comparação à terapia concomitante com ácido acetilsalicílico e clopidogrel (2,2% de redução do risco absoluto).[A6] No entanto, este benefício é obtido com risco de 0,5% maior de sangramento potencialmente fatal e com risco 0,3% maior de sangramento fatal. No momento, o prasugrel está aprovado para uso no paciente com SCA que é encaminhado para a ICP. Em combinação com o ácido acetilsalicílico, ele é administrado com uma dose de ataque oral de 60 mg seguida por uma dose de manutenção de 10 mg por dia. Em função de as complicações hemorrágicas associadas ao prasugrel serem maiores em pacientes com AVC ou ataque isquêmico transitório prévio, em pacientes com mais de 75 anos ou um peso corporal menor que 60 kg, o seu uso deve ser evitado nestas situações.

O *ticagrelor* (Cap. 38), uma tienopiridina que não necessita de ativação hepática, tem início de ação mais rápido e inibição plaquetária mais pronunciada que o clopidogrel. É um inibidor reversível do receptor $P2Y_{12}$, e como tal a função plaquetária regressa mais rapidamente após a descontinuação que com o clopidogrel. Em um estudo randomizado em pacientes com SCA-SSST, a adição de ticagrelor ao ácido acetilsalicílico reduziu o desfecho composto de morte vascular, IM não fatal ou AVC em cerca de 15% comparativamente com o tratamento com clopidogrel e ácido acetilsalicílico, mas aumentou o sangramento não relacionado com procedimento por maioria absoluta de 0,7%.[A7] Em combinação com o ácido acetilsalicílico, o ticagrelor é administrado como dose de ataque oral de 180 mg, seguida de uma dose de manutenção de 90 mg duas vezes ao dia. Em pacientes que recebem ticagrelor, a dose diária de manutenção de ácido acetilsalicílico deve ser de 100 mg ou inferior, e o ticagrelor não deve ser usado em pacientes com história de hemorragia intracraniana.

Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (Cap. 38) bloqueiam a agregação plaquetária em resposta a todos os agonistas em potencial e são os mais potentes agentes antiplaquetários disponíveis. Três inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, todos de administração por via parenteral, estão disponíveis: o abciximabe é o fragmento Fab de um anticorpo monoclonal para o receptor; o eptifibatide é um peptídeo; e o tirofiban é uma molécula peptidomimética.

Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa reduzem a incidência de eventos isquêmicos recorrentes em pacientes com SCA-SSST submetidos à ICP, mas não em pacientes tratados apenas com tratamento clínico. Se um inibidor da glicoproteína IIb/IIIa for administrado a pacientes com ICP, ele deve ser iniciado no momento da angiografia, pois sua administração de rotina antecipadamente oferece um aumento do risco de sangramento e nenhuma melhora nos resultados. A infusão do inibidor da glicoproteína IIb/IIIa (Tabela 72-3) geralmente é continuada por 12 a 24 horas após a ICP.

Anticoagulantes

A terapia anticoagulante deve ser administrada em todos os pacientes com SCA, a não ser que haja contraindicação, como presença de sangramento ativo. Para o paciente para o qual uma estratégia de tratamento orientada para a isquemia e estratificação não invasiva for escolhida, o tratamento com heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou fondaparinux é apropriado, com o fondaparinux recomendado para o paciente com maior risco de sangramento. Para o paciente para o qual uma estratégia de tratamento invasiva é selecionada, a heparina não fracionada e a HBPM são os agentes de escolha. Embora a bivalirudina possa ser preferida em pacientes submetidos a ICP, não é usada no tratamento inicial de pacientes com SCA.

Heparina

A heparina não fracionada (Cap. 38) exerce seu efeito anticoagulante por acelerar a ação da antitrombina circulante e impede a propagação do trombo, mas os trombos existentes não sofrem lise. No paciente com SCA-SSST, a adição de heparina ao ácido acetilsalicílico reduz a taxa de eventos isquêmicos intra-hospitalares (i.e., morte ou IM) em 33%.[A8]

A heparina não fracionada deve ser iniciada com um *bolus* intravenoso de 60 U/kg, seguido por uma infusão contínua de aproximadamente 12 U/kg/h (no máximo, 1.000 U/h), ajustada para manter o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) em 1,5 a 2,5 vezes do controle (*i. e.*, 50 a 70 segundos) ou uma concentração de heparina de 0,3 a 0,7 U/mL (por determinações de fator anti-Xa). A infusão deve ser continuada por 48 horas ou até que seja realizada a revascularização, o que ocorrer primeiro. O monitoramento frequente da concentração de heparina ou níveis de TTPa é necessário porque a resposta anticoagulante a uma dose-padrão de heparina não fracionada varia amplamente entre os indivíduos; mesmo quando um nomograma baseado no peso (Tabela 81-4) é seguido, o TTPa está fora da faixa terapêutica em mais de um terço das vezes.

A trombocitopenia leve ocorre em 10% a 20% dos pacientes tratados com heparina não fracionada. Em 1% a 5% dos pacientes, desenvolve-se uma forma mais intensa de trombocitopenia. Esta resposta mediada por anticorpos ocorre geralmente de 4 a 14 dias após o início do tratamento (embora possa se manifestar muito mais rapidamente no indivíduo que recebeu heparina nos últimos 6 meses) e está associada a sequelas tromboembólicas em 30% a 80% dos indivíduos (Cap. 172).

Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM)

As HBPMs (Cap. 38), que são fragmentos de heparina não fracionada, exercem um efeito anticoagulante mais previsível, têm uma meia-vida mais longa e são menos propensas a causarem trombocitopenia em comparação com a heparina não fracionada. Uma vez que elas fornecem anticoagulação previsível e sustentada com a administração subcutânea uma ou duas vezes ao dia, o monitoramento do seu efeito anticoagulante não é necessário.

A HBPM é superior à heparina não fracionada na prevenção ao IM ou morte durante a hospitalização em pacientes com SCA-SSST que apresentam elevação de biomarcadores cardíacos séricos, bem como naqueles considerados como de alto risco de isquemia recorrente (Tabela 72-2). No indivíduo de baixo risco, a heparina não fracionada e a HBPM possuem eficácia similar.

Duas HBPMs, a enoxaparina e a dalteparina, são aprovadas para o tratamento do paciente com SCA-SSST. A dose de enoxaparina é de 1 mg/kg subcutaneamente duas vezes ao dia e a dose de dalteparina é de 120 UI/kg (máximo de 10.000 UI) subcutaneamente duas vezes ao dia. A terapia deve ser continuada durante toda a hospitalização, até 8 dias, ou até que seja realizada a revascularização (o que ocorrer primeiro). Nos pacientes obesos (>120 kg), magros (<60 kg) ou com comprometimento renal (*clearance* de creatinina <30 mL/minuto) a dose de HBPM deve ser ajustada para atingir uma concentração antifator Xa de 0,5 a 1,5 UI/mL 4 a 6 horas após a administração do fármaco. A HBPM deve ser evitada em pacientes com histórico de trombocitopenia induzida pela heparina. Em pacientes com insuficiência renal, o tratamento com HBPM tem sido associado ao desenvolvimento de hipercalemia.

Fondaparinux

O fondaparinux (Cap. 38), que é um inibidor seletivo do fator Xa, não requer o ajuste da dose e monitoramento. O fondaparinux não causa trombocitopenia. O fondaparinux é tão eficaz quanto a enoxaparina na prevenção de eventos cardíacos isquêmicos, mas com 50% a menos de episódios de sangramento importante (2,2% *versus* 4,1%).[A9] Uma vez que uma incidência aumentada de trombose relacionada com cateter tem sido reportada após o tratamento com fondaparinux, este não é recomendado para os pacientes que são suscetíveis de serem submetidos a angiografia coronariana. O fondaparinux é um anticoagulante desejável para os pacientes com SCA que são controlados em um modo orientado por isquemia, especialmente pacientes em risco elevado de complicações hemorrágicas com terapia anticoagulante, mas não para outros pacientes.

Para o paciente com SCA, o fondaparinux é administrado como uma injeção subcutânea de 2,5 mg uma vez ao dia por até 5 dias ou até a alta hospitalar. Seu uso é contraindicado em pacientes com alteração renal grave e naqueles que pesam 50 kg ou menos e ele não deve ser utilizado como o único anticoagulante durante a ICP.

Bivalirudina

A bivalirudina, um inibidor direto da trombina, é atualmente recomendada como um anticoagulante alternativo para pacientes que se submetem à ICP. Uma vez que não foi testada no tratamento de pacientes com SCA como uma estratégia orientada para a isquemia, a administração de bivalirudina em um ambiente que não o laboratório de cateterismo cardíaco não é recomendada. No paciente submetido à ICP, a bivalirudina (*bolus* intravenoso de 0,75 mg/kg/hora seguido por uma infusão de 1,75 mg/kg/hora por até 4 horas após a ICP) é tão eficaz quanto a terapia combinada de heparina e inibidor da glicoproteína IIb/IIIa na prevenção de eventos isquêmicos, porém, ela causa menos episódios de sangramento importante. A bivalirudina é o anticoagulante de escolha para o paciente com SCA que tenha trombocitopenia induzida pela heparina.

Estatinas

O início imediato da terapia com estatina é recomendado para todos os pacientes com SCA-SSST para promover a estabilização da placa e restaurar a função endotelial. Além disso, quando a terapia com estatina é iniciada durante a hospitalização do paciente (e não no momento da alta hospitalar), a adesão medicamentosa em longo prazo é substancialmente melhorada. Na ausência de contraindicações, atorvastatina em alta dose (80 mg por dia) deve ser administrada por via oral no paciente com SCA-SSST, independentemente do nível sérico de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade basal; uma dose mais baixa não é tão eficaz na redução de eventos isquêmicos.[A10]

Angina Instável Recorrente ou Refratária

Na maioria dos pacientes hospitalizados com SCA-SSST, os sintomas não recorrem após a instituição de terapia antianginosa apropriada. O paciente com dor torácica contínua ou recorrente, apesar de terapia clínica adequada, tem alto risco de sofrer um IM. Para o paciente com isquemia miocárdica refratária ou instabilidade hemodinâmica, apesar de terapia clínica otimizada, o balão intra-aórtico pode reduzir a incidência de episódios isquêmicos até que seja realizada a revascularização. A função do balão intra-aórtico é sincronizada com o ECG do paciente, de modo que ele infle durante a diástole e desinfle durante a sístole, aumentando, assim, o fluxo sanguíneo arterial coronariano e reduzindo a demanda miocárdica de oxigênio pela redução da pós-carga. O balão intra-aórtico pode causar isquemia do membro inferior em aproximadamente 3% dos pacientes, nos quais o dispositivo é colocado, mas esta complicação geralmente se resolve com a sua remoção.

Revascularização Coronariana

A revascularização coronariana é realizada para aliviar a angina persistente ou recorrente apesar da terapia medicamentosa ideal, para prevenir a isquemia recorrente ou IM em pacientes com alto risco de um evento isquêmico subsequente e para melhorar a sobrevida em pacientes com anatomia arterial coronariana adequada.

A revascularização coronariana é eficaz em aliviar os sintomas em 90% dos pacientes com angina refratária ao tratamento clínico. Determina-se se a cirurgia de revascularização miocárdica ou a ICP é o método mais apropriado de revascularização pela localização e gravidade da estenose arterial coronariana e pela presença de comorbidades clínicas que podem afetar o resultado ou segurança do procedimento de revascularização.[6,7]

O paciente que recebeu a terapia clínica medicamentosa e permaneceu livre de sintomas deve ser submetido a uma estratificação para determinar se tem um risco alto ou baixo de apresentar um evento isquêmico cardíaco (morte, IM ou isquemia recorrente) nos dias, semanas e meses subsequentes e o risco de uma complicação hemorrágica decorrente da terapia clínica agressiva ou de um procedimento cardíaco invasivo. Pacientes com baixo risco de terem um evento isquêmico posterior (aqueles com uma concentração sérica normal de troponina, idade abaixo de 75 anos e com zero, uma ou duas variáveis de risco do TIMI) devem ser avaliados de forma não invasiva quanto à isquemia antes da alta hospitalar. Se o paciente tiver isquemia espontânea ou provocável, a angiografia coronariana e, se for apropriado, a revascularização devem ser realizadas.

O paciente com SCA com uma concentração sérica de troponina detectável, com mais de 75 anos ou com três ou mais variáveis de risco do TIMI é considerado de alto risco para um evento posterior e deve ser encaminhado para angiografia coronariana e revascularização de rotina (caso apropriado) durante a hospitalização em função de esta estratégia de tratamento reduzir a incidência de eventos cardíacos isquêmicos subsequentes.[A11] Na maioria dos indivíduos, a terapia invasiva precoce (dentro de 24 horas de hospitalização) não é melhor na prevenção de morte, IM ou AVC do que o tratamento invasivo tardio (média de 50 horas), embora ela esteja associada a uma pequena redução na ocorrência de isquemia recorrente. Em contrapartida, para o terço dos indivíduos considerados de risco muito alto (escore de risco GRACE de >140, correspondendo a uma incidência de morte intra-hospitalar ou IM de >20%), uma estratégia de tratamento invasiva precoce é superior a uma estratégia tardia na redução da incidência de morte, IM ou AVC.

O paciente com características clínicas ou resultados de testes não invasivos sugestivos de doença arterial coronariana grave (i.e., disfunção ventricular esquerda, instabilidade hemodinâmica, arritmias ventriculares potencialmente fatais ou extensa área de isquemia induzida pelo estresse) deve ser encaminhado para angiografia coronariana (Tabela 72-4) a fim de determinar se doença arterial de tronco coronariana esquerda ou triarterial está presente, pois pacientes com esses achados anatômicos coronarianos obtêm melhor sobrevida com revascularização coronariana, se comparada à terapia clínica (Cap. 74). Em pacientes que estão tomando um inibidor do receptor de ADP e nos quais a revascularização miocárdica pode ser atrasada, o fármaco deve ser descontinuado (5 dias para o clopidogrel ou ticagrelor e pelo menos 7 dias para o prasugrel) de modo a permitir a dissipação dos efeitos antiplaquetários.

Tabela 72-4

Seleção de estratégias terapêuticas iniciais: invasiva *versus* conservadora

ESTRATÉGIA GERALMENTE PREFERIDA	CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE
Invasiva	Angina recorrente ou isquemia em repouso ou com baixo nível de atividade apesar de terapia médica intensiva
	Biomarcadores cardíacos elevados (troponina)
	Nova depressão do segmento ST ou presumivelmente nova
	Sinais e sintomas de insuficiência cardíaca ou insuficiência mitral nova ou agravada
	Achados de alto risco de testes não invasivos
	Instabilidade hemodinâmica
	Taquicardia ventricular sustentada
	ICP dentro de 6 meses
	CRM prévia
	Escore de alto risco (p. ex., TIMI, GRACE)
	Disfunção renal leve a moderada
	Diabetes melito
	Função sistólica ventricular esquerda reduzida (FEVE <40%)
Conservadora	Escore de baixo risco (p. ex., TIMI, GRACE)
	Preferências do paciente ou do médico na ausência de características de alto risco

CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; GRACE = *Global Registry of Acute Coronary Events*; IC = insuficiência cardíaca; ICP = intervenção coronariana percutânea; TIMI = *Thrombolysis in Myocardial Infarction*.

Complicações

Os pacientes com SCA-SSST podem desenvolver eventos isquêmicos recorrentes ou quaisquer as complicações associadas a um IM com elevação do segmento ST, inclusive arritmias, insuficiência cardíaca e complicações mecânicas (Cap. 73). No entanto, complicações agudas que não a isquemia recorrente ocorrem com menos frequência em indivíduos com SCA-SSST pelo fato de a quantidade de danos miocárdicos normalmente ser menor.

Em função de a terapia clínica agressiva juntamente com o tratamento intensivo poder levar a complicações hemorrágicas potencialmente fatais, o risco do paciente para tal deve ser avaliado antes de essas terapias serem instituídas. Sexo feminino, idade mais avançada, insuficiência renal, baixo peso corporal, taquicardia, pressão arterial sistólica, hematócrito e diabetes melito indicam um risco maior de sangramento importante, geralmente em decorrência da dosagem excessiva de agentes antiplaquetários ou anticoagulantes. O risco de sangramento pode ser estimado com a ferramenta disponível em www.crusadebleedingscore.org.

Abordagem Integrada ao Tratamento

Embora o tratamento do indivíduo com SCA-SSST deva ser individualizado, levando em consideração as características específicas da doença e as circunstâncias específicas do paciente, os algoritmos fornecem uma ferramenta útil (Fig. 72-3).

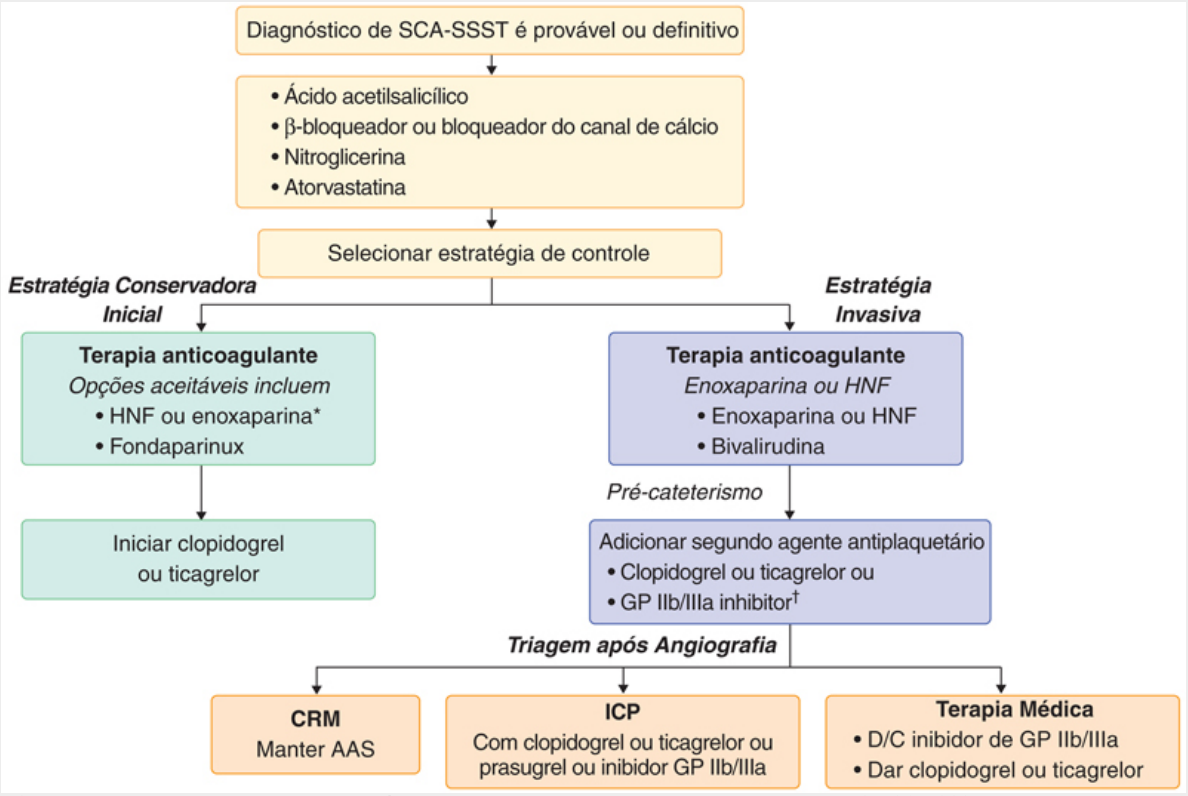

FIGURA 72-3 Abordagem ao paciente com síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST (SCA-SSST).

*Enoxaparina ou fondaparinux é preferível à heparina não fracionada (HNF). †É preferível eptifibatide ou tirofiban intravenoso. AAS = ácido acetilsalicílico; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; D/C = descontinuar; GP = glicoproteína; ICP = intervenção coronariana percutânea.

A cessação do tabagismo (Cap. 32), redução do colesterol (Cap. 206), controle da pressão arterial (Cap. 67), obesidade e diabetes melito (Cap. 229) são estratégias importantes de prevenção em longo prazo.[8-11] Manter a vigilância em longo prazo com o tratamento medicamentoso parece reduzir o risco de um evento isquêmico

futuro em até 80%.

Prognóstico

Como o número de derivações de ECG mostrando a depressão do segmento ST e a magnitude de tal depressão são indicativos da extensão e gravidade da isquemia miocárdica e do IM, não é de surpreender que a depressão do segmento ST se correlacione com o prognóstico do paciente. Em comparação com indivíduos sem depressão do segmento ST, o paciente com SCA-SSST com depressão do segmento ST de 1 mm ou mais em duas ou mais derivações tem uma probabilidade quase quatro vezes maior de morrer dentro de 1 ano, e o paciente com depressão do segmento ST de 2 mm ou mais em magnitude tem uma probabilidade quase seis vezes maior de morrer dentro de 1 ano. Se a depressão do segmento ST de 2 mm ou mais estiver presente em mais de uma derivação do ECG, a mortalidade é 10 vezes maior. Mesmo os 20% dos pacientes com SCA que têm depressão do segmento ST de apenas 0,5 a 1 mm têm um prognóstico adverso. Pacientes com depressão do segmento ST também têm maior risco de eventos cardíacos subsequentes quando comparados a pacientes com apenas uma inversão da onda T (>1 mm).

A magnitude da concentração sérica de troponina prediz riscos em curto (30 dias) e em longo prazo (1 ano) de IM recorrente e morte, independentemente de anormalidades no ECG ou dos marcadores de atividade inflamatória. A proteína C-reativa medida com um teste altamente sensível, que é um marcador de inflamação amplamente usado, não tem papel no diagnóstico de SCA, mas é preditivo de mortalidade em longo prazo (6 meses) entre pacientes com SCA-SSST com troponina negativa. Níveis elevados no soro de peptídeos natriuréticos (peptídeo natriurético tipo B [BNP] ou seu pró-hormônio N-terminal [NT-pró-BNP]) estão associados a uma mortalidade de três a cinco vezes maior em pacientes com SCA-SSST, embora eles tenham um valor limitado para o diagnóstico, estratificação de risco inicial e escolha de uma estratégia de tratamento inicial. As concentrações de peptídeos natriuréticos medidas alguns dias após o início dos sintomas têm melhor valor preditivo do que aquelas medidas no momento da internação. Em pacientes com SCA-SSST, uma avaliação simultânea de troponina, proteína C-reativa de alta sensibilidade e BNP é superior à avaliação de um único biomarcador na previsão de prognóstico a curto prazo.

Diferentemente de indivíduos com IM com elevação do segmento ST, nos quais a maioria dos eventos ocorre antes ou logo após a ida ao hospital, pacientes com SCA--SSST continuam com alto risco de ter esses eventos durante dias, semanas ou meses subsequentes. Embora a mortalidade intra-hospitalar seja maior em pacientes com IM com elevação do segmento ST do que entre aqueles com SCA-SSST (7% *versus* 5%, respectivamente), as taxas de mortalidade em 6 meses são semelhantes para as duas condições (12% *versus* 13%, respectivamente). Durante o acompanhamento em longo prazo de pacientes hospitalizados com SCA, as taxas de morte são, na verdade, maiores em pessoas com SCA-SSST do que naquelas com IM com elevação do segmento ST, com uma diferença de até duas vezes após quatro anos. Como resultado, as estratégias de tratamento para a SCA-SSST devem abordar as questões relacionadas com o evento agudo e com o tratamento de longo prazo.

Referência de Grau A

A1. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366:1393–1403.

A2. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2165–2175.

A3. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, et al. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:106–111.

A4. Antithrombotic Trialists' Collaboration Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71–86.

A5. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494–502.

A6. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001–2015.

A7. Kohli P, Wallentin L, Reyes E, et al. Reduction in first and recurrent cardiovascular events with ticagrelor compared with clopidogrel in the PLATO Study. *Circulation*. 2013;127:673–680.

A8. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet*. 2000;355:1936–1942.

A9. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354:1464–1476.

A10. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495–1504.

A11. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:71–80.

Referências Gerais

1. Crea F, Liuzzo G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1–11.
2. de Lemos JA. Increasingly sensitive assays for cardiac troponins: a review. *JAMA*. 2013;309:2262–2269.
3. Body R, Carley S, McDowell G, et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1332–1339.
4. Cullen L, Mueller C, Parsonage WA, et al. Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1242–1249.
5. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:645–681.
6. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;79:453–495.
7. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143:4–34.
8. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(suppl 2):S1–S45.
9. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: a report of the American College of Cardiology American/Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(suppl 2):S76–S99.
10. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129(suppl 2):S102–S138.
11. Go AS, Bauman M, Coleman King SM, et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *Hypertension*. 2014;63:878–885.

No Brasil

As doenças que fazem parte do grupo das síndromes coronarianas agudas não devem ser notificadas compulsoriamente no Brasil. Esta característica representa uma dificuldade adicional para a compreensão das características epidemiológicas, bem como das tendências do comportamento dessas doenças ao longo do tempo. As informações disponíveis se baseiam, em sua maior parte, em declarações de óbito e dados de alguns municípios ou de centros isolados. As informações

epidemiológicas disponíveis são, em sua maior parte, relacionadas a um pequeno período de observação e representadas por populações provenientes de centros especializados. Um estudo publicado em 2015 envolvendo 964 pacientes participantes do estudo ERICO observou taxa de mortalidade de 12% para pacientes com o diagnóstico de síndrome coronária aguda tratados em um hospital não especializado.

Bibliografia

Santos IS, et al. One-year mortality after an acute coronary event and its clinical predictors: The ERICO study. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2015;105:53–64.

Infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento st e complicações do infarto do miocárdio

Jeffrey L. Anderson

Definição

Conceitualmente, o infarto do miocárdio (IM) é uma necrose miocárdica causada por isquemia. Na prática, o IM pode ser diagnosticado e avaliado por métodos clínicos, eletrocardiográficos, bioquímicos, radiológicos e histopatológicos. Os avanços tecnológicos em detectar quantidades muito menores de necrose miocárdica do que era possível previamente (p. ex., por determinações de troponina de elevada sensibilidade) exigiram uma redefinição do IM. Dados esses desenvolvimentos, o termo IM agora deve ser qualificado no que concerne ao tamanho, circunstância desencadeadora e cronologia. Este capítulo concentra-se no infarto agudo do miocárdio (IAM) associado à elevação do segmento ST no eletrocardiograma (ECG). Esta categoria de IAM é caracterizada por isquemia miocárdica aguda profunda ("transmural"), afetando áreas relativamente grandes de miocárdio. A causa subjacente quase sempre é a interrupção *completa* do fluxo sanguíneo miocárdico regional (resultante de oclusão coronariana, em geral, aterotrombótica) (Cap. 70). Esta síndrome clínica deve ser distinguida do IM sem elevação do segmento ST, no qual a obstrução do fluxo coronariano é incompleta e para o qual são indicados diferentes tipos de tratamento agudo (Cap. 72).

Epidemiologia

Nos Estados Unidos e no mundo ocidental, o risco de doença cardiovascular e IM tem diminuído nos últimos anos, embora o peso da doença permaneça elevado. A doença cardiovascular é responsável por quase metade de todas as mortes não transmissíveis no mundo (Cap. 52), e a doença cardíaca coronariana provoca cerca de uma em cada seis mortes nos Estados Unidos, ou cerca de 380.000 mortes por ano. A cada ano, cerca de 635.000 americanos são diagnosticados com um primeiro IM, cerca de 230.000 têm um IM recorrente e perto de 150.000 adicionais apresentam um primeiro IM silencioso.[1] Aproximadamente a cada 30 segundos um americano sofre de evento coronariano, e outro morre a cada minuto.

Mais de cinco milhões de pessoas procuram serviços de emergência nos Estados Unidos para avaliação de dor torácica e sintomas correlatos (Cap. 51), dos quais cerca de 680.000 são diagnosticados com síndrome coronariana aguda (sem elevação do segmento ST/angina instável; Cap. 72). A presença de elevação do segmento ST ou um bloqueio de ramo esquerdo (BRE) novo no ECG distingue os pacientes com diagnóstico de IAM que necessitam de terapia de reperfusão imediata daqueles com síndrome coronariana aguda. As alterações demográficas, os estilos de vida e os tratamentos clínicos diminuíram a proporção de IAM com elevação do segmento ST (IAMCEST) para síndromes coronarianas agudas sem elevação do segmento ST ao longo dos últimos 15 a 20 anos, de modo que o IAMCEST agora se responsabiliza por cerca de 30% de todos os IMs.

Biopatologia

Tem-se determinado a erosão, fissura ou ruptura de placas ateroscleróticas vulneráveis como sendo os mecanismos desencadeadores da oclusão trombótica coronariana, que gera hemorragia intraplaca, espasmo coronariano e trombose luminal oclusiva (Cap. 70). A ruptura de placa ocorre com mais frequência em placas carregadas de lipídio com uma capa endotelial enfraquecida por atividade interna de colagenase (metaloproteinase), derivada principalmente de macrófagos. Estes macrófagos são recrutados para a placa de monócitos do sangue, respondendo a mediadores inflamatórios e moléculas de adesão.

Com a ruptura da placa, elementos da corrente sanguínea são expostos ao núcleo e à matriz altamente trombogênicos da placa, que contêm lipídio, fator tecidual e colágeno. As plaquetas aderem, são ativadas e agregam-se; mediadores vasoconstritores e trombogênicos são secretados; ocorre vasospasmo; gera-se trombina e forma-se fibrina; e é gerado um trombo parcial ou totalmente oclusivo, rico em plaquetas e fibrina. Quando o fluxo coronariano é interrompido, ocorre elevação do segmento ST eletrocardiográfica, resultando em IMCEST. Oclusão parcial, oclusão na presença de circulação colateral e embolização coronariana distal resultam em angina instável ou IM sem elevação do segmento ST (Cap. 72). Isquemia por perfusão miocárdica prejudicada causa lesão ou morte de células miocárdicas, disfunção ventricular e arritmias cardíacas.

Embora a maioria dos IMs seja causada por aterosclerose, ocasionalmente os pacientes podem desenvolver oclusões coronarianas completas devido a dissecção coronariana,[2] êmbolos, trombose *in situ*, vasculite, vasospasmo primário, doenças infiltrativas ou degenerativas, doenças da aorta, anomalias congênitas de uma artéria coronária ou trauma (Tabela 73-1). Em um modelo canino de oclusão coronariana e reperfusão, a morte das células miocárdicas começa dentro de 15 minutos da oclusão e prossegue rapidamente em uma frente de onda do endocárdio para o epicárdio. O salvamento parcial do miocárdio pode ser alcançado por liberação da oclusão dentro de 3 a 6 horas; o grau de salvamento é inversamente proporcional à duração da isquemia e ocorre em uma frente de onda inversa, do epicárdio para o endocárdio. A extensão da necrose miocárdica também pode ser alterada pela modificação das demandas metabólicas e do suprimento sanguíneo colateral. A dinâmica temporal do infarto em doença humana, embora mais complexa, é de modo geral semelhante.

Tabela 73-1

Outras condições além da aterosclerose coronariana que podem causar infarto agudo do miocárdio

Êmbolos coronarianos	As causas incluem lesões de válvula aórtica ou mitral, trombos atriais ou ventriculares esquerdos, válvulas protéticas, êmbolos de gordura, neoplasias intracardíacas, endocardite infecciosa e êmbolos paradoxais
Doença trombótica de artéria coronária	Pode ocorrer com uso de anticoncepcional oral, anemia falciforme ou outras hemoglobinopatias, policitemia vera, trombocitose, púrpura trombocitopênica trombótica, coagulação intravascular disseminada, deficiência de antitrombina III e outros estados de hipercoagulabilidade, macroglobulinemia e outros estados de hiperviscosidade, mieloma múltiplo, leucemia, malária e fechamento do sistema fibrinolítico secundário à ativação prejudicada ou inibição excessiva do plasminogênio
Vasculite coronariana	Observada na arterite de Takayasu, doença de Kawasaki, poliarterite nodosa, lúpus eritematoso, esclerodermia, artrite reumatoide e degeneração vascular imunomediada em aloenxertos cardíacos
Vasospasmo coronariano	Pode ser associado a angina variante, descontinuação de nitrato, abuso de cocaína ou anfetamina e angina com artérias coronárias "normais"
Doença vascular coronariana infiltrativa e degenerativa	Pode resultar de amiloidose, doenças do tecido conjuntivo (p. ex., pseudoxantoma elástico), distúrbios de armazenamento lipídico e mucopolissacaridoses, homocistinúria, diabetes melito, doença colagenovascular, distrofias musculares e ataxia de Friedreich
Dissecção coronariana espontânea	Oitenta por cento dos casos ocorrem em mulheres; as causas mais comuns são exaustão extrema em homens e no estado pós-parto em mulheres; a apresentação é o infarto do miocárdio com elevação do segmento ST em cerca de 50% dos casos, e a taxa estimada de eventos cardíacos adversos maiores em 10 anos é de cerca de 50%
Oclusão ostial coronariana	Associada à dissecção da aorta, aortite sifilítica, estenose aórtica e síndromes de espondilite anquilosante
Cardiopatias coronarianas congênitas	Incluindo síndrome de Bland-White-Garland de origem anômala da artéria coronária esquerda da artéria pulmonar, origem da artéria coronária esquerda do seio de Valsalva anterior, fístula ou aneurisma arteriovenosos coronarianos e ponte miocárdica com degeneração vascular secundária
Trauma	Associado a dissecção e responsável por esta, laceração ou trombose coronariana (com dano endotelial secundário a trauma, como angioplastia) e radiação e contusão cardíaca
Necessidades de oxigênio miocárdicas aumentadas excedendo a demanda de oxigênio	Encontradas com estenose aórtica, insuficiência aórtica, hipertensão com hipertrofia ventricular esquerda grave, feocromocitoma, tireotoxicose, metemoglobinemia, envenenamento por monóxido de carbono, choque e síndromes de hiperviscosidade

Estima-se que a suscetibilidade à doença arterial coronariana e ao IM subsequente seja 40% genética, sendo o resto ambiental. Uma grande metanálise de colaboração internacional identificou ou validou 23 *loci* de suscetibilidade genética comuns, muitos não relacionados com os fatores de risco tradicionais, embora esses *loci* sejam responsáveis por apenas 10% da variância genética. Curiosamente, entre os pacientes com doença arterial coronariana, apenas uma variante no gene da glicosiltransferase associado ao fenótipo O do grupo sanguíneo ABO demonstrou proteger contra o IM.

Manifestações Clínicas

Tradicionalmente, o diagnóstico do IAM tem base na tríade de desconforto torácico tipo isquêmico, anormalidades eletrocardiográficas e biomarcadores cardíacos séricos de necrose elevados. Considerava-se estar perante um IAM quando pelo menos dois desses três estavam presentes. Com suas sensibilidade e especificidade crescentes, os biomarcadores cardíacos séricos (*i. e.*, troponina I [TnI] ou troponina T [TnT]) assumiram um papel dominante na confirmação do diagnóstico de IAM em pacientes com características clínicas ou eletrocardiográficas sugestivas.

Histórico

O desconforto torácico tipo isquêmico é o sintoma clínico mais proeminente na maioria dos pacientes com IAM (Tabela 51-1). O desconforto é caracterizado por sua qualidade, localização, duração, irradiação e seus fatores desencadeadores e inibidores. O desconforto associado ao IAM é qualitativamente semelhante ao da angina *pectoris*, porém mais grave. Muitas vezes, ele é percebido como um peso, pressionando, esmagando, espremendo, ou como uma corda ou, um torno, estrangulando, constringindo, ferindo ou queimando; é raro ser percebido com dor nítida e, em geral, não ocorre como dor em punhalada (Caps. 51 e 71).

A localização principal da dor isquêmica típica é mais comumente retroesternal, mas também pode se apresentar na posição paraesternal à esquerda, precordial à esquerda ou através do tórax anterior (Cap. 51). Às vezes, o desconforto é sentido de forma predominante no pescoço anterior, na mandíbula, nos braços ou no epigástrio. Geralmente, ele é um tanto difuso; a dor facilmente localizável (apontada com um dedo) raramente é angina ou IAM. O padrão mais característico de irradiação é para o braço esquerdo, mas o braço direito ou ambos os braços podem ser afetados. Áreas como ombros, pescoço, mandíbula, dentes, epigástrio e espaço interescapular também são locais de irradiação. Desconforto acima dos maxilares ou abaixo do umbigo não é típico de IAM. Muitas vezes, os sintomas associados incluem náusea, vômito, diaforese, fraqueza, dispneia, agitação e apreensão.

O desconforto do IAM é mais grave e dura mais (normalmente, 20 minutos a várias horas) do que a angina, não sendo aliviado de maneira satisfatória pelo repouso ou por nitroglicerina. Não é comum o início do IAM estar relacionado com exercício ou outros fatores precipitantes aparentes. Não obstante, o IAM começa com mais frequência durante estresse físico ou emocional e algumas horas depois de se levantar do que por simples acaso.

Estima-se que, pelo menos, 20% dos IAMs sejam indolores ("silenciosos") ou atípicos (irreconhecíveis). Pacientes idosos e pacientes com diabetes são bastante propensos a IAMs indolores ou atípicos, que é a apresentação do IM em até um terço a metade desses pacientes. Uma vez que o prognóstico é pior em pacientes idosos e nos pacientes com diabetes, é necessária vigilância diagnóstica. Nesses pacientes, o IAM pode-se apresentar com dispneia súbita (que pode progredir para edema pulmonar), fraqueza, tontura, náusea e vômito. Confusão, perda súbita de consciência, novo distúrbio do ritmo e uma queda inexplicada na pressão arterial são outras apresentações incomuns. O diagnóstico diferencial do desconforto torácico isquêmico deve incluir também transtornos gastrointestinais (p. ex., esofagite de refluxo; Cap. 138), dor musculoesquelética (p. ex., costocondrite), ataques de ansiedade ou pânico, pleurisia ou embolia pulmonar (Cap 98) e dissecção aguda da aorta (Tabela 51-2 no Capítulo 78).

Exame Físico

Nenhum achado físico é diagnóstico ou patognomônico de IAM. O exame físico pode ser inteiramente normal ou pode revelar apenas anormalidades inespecíficas. Um galope de S_4 frequentemente é encontrado, se procurado com cuidado. A pressão arterial muitas vezes está elevada no início, mas pode ser normal ou baixa. Sinais de hiperatividade simpática (taquicardia, hipertensão ou ambas) acompanham com frequência o IAM de parede anterior, enquanto a hiperatividade parassimpática (bradicardia, hipotensão ou ambas) é mais comum com IAM de parede inferior.

O exame é mais bem focalizado numa avaliação global da função cardíaca. A normalidade dos sinais vitais e da perfusão periférica deve ser observada. Sinais de insuficiência cardíaca, tanto esquerda quanto direita (p. ex., galope de B_3, congestão pulmonar, veias do pescoço elevadas) devem ser procurados, e a observação quanto a arritmias e complicações mecânicas (p. ex., sopros novos) é essencial. Se houver hipoperfusão, a determinação da sua causa primária (p. ex., hipovolemia, insuficiência cardíaca direita, insuficiência cardíaca esquerda) é fundamental para o tratamento.

Diagnóstico

Eletrocardiograma

Em pacientes com um possível IAM, um ECG deve ser realizado rapidamente. Embora o ECG inicial não seja nem perfeitamente específico nem perfeitamente sensível em todos os pacientes que desenvolvem IAMCEST, ele desempenha um papel fundamental na estratificação inicial, na triagem e no tratamento (Cap. 51). Em um contexto clínico apropriado, um padrão de elevação do segmento ST de 2 mm (0,2 mV) ou mais no ponto J em V_2 a V_3 no homem e 1,5 mm (0,15 mV) ou mais na mulher, na ausência de hipertrofia ventricular esquerda (VE), ou 1 mm (0,1 mV) ou mais em duas ou mais derivações contínuas do tórax ou dos membros sugere oclusão coronariana causando pronunciada isquemia miocárdica.[1] Em tais pacientes, a reperfusão de emergência (angioplastia primária ou fibrinólise) deve ser realizada, a menos que esteja contraindicada. Alterações hiperagudas da onda T podem sugerir o diagnóstico na fase inicial do IAMCEST antes do início da elevação do ST. Um novo, ou presumivelmente novo, BRE, que pode obscurecer a análise da elevação do segmento ST, pode sugerir um equivalente a IAMCEST no contexto clínico apropriado. A depressão ST em duas ou mais derivações precordiais V_1 a V_4 pode indicar lesão transmural posterior, devido a oclusão da artéria coronariana circunflexa esquerda; estender a análise ECG às derivações V_7 a V_9 pode ajudar a confirmar o diagnóstico. Outros padrões no ECG (depressão do segmento ST, inversão da onda T, alterações inespecíficas, ECG normal) em associação a desconforto torácico isquêmico são compatíveis com uma síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST e são tratados com estratégias diferentes de triagem e tratamento inicial (Cap. 72).

Evolução Eletrocardiográfica

Traçados de ECG seriados melhoram a sensibilidade e a especificidade do ECG para o diagnóstico do IAM e ajudam na avaliação dos resultados da terapia. Quando a elevação típica do segmento ST persiste durante horas e é seguida por inversões de onda T e ondas Q dentro de horas a dias, o diagnóstico de IAM pode ser feito com certeza. As alterações no ECG no IAMCEST evoluem através de três fases que se sobrepõem: hiperaguda ou aguda inicial, aguda evoluída e crônica (estabilizada).

Fase Aguda Inicial

Esta fase mais inicial começa dentro de minutos, persiste e evolui em horas. Ondas T aumentam em amplitude e se alargam sobre a área da lesão (padrão hiperagudo). Os segmentos ST evoluem de côncavos para um padrão retificado e para um padrão convexo para cima (padrão agudo). Quando proeminente, o padrão de lesão aguda das ondas ST-T fundidas assume uma aparência de "túmulo" (Figs. 73-1 e 73-2). Depressões do segmento ST que ocorrem nas derivações opostas àquelas com elevação do segmento ST são conhecidas como alterações recíprocas e são associadas a áreas maiores de lesão e pior prognóstico, mas também com maiores benefícios da terapia de reperfusão.

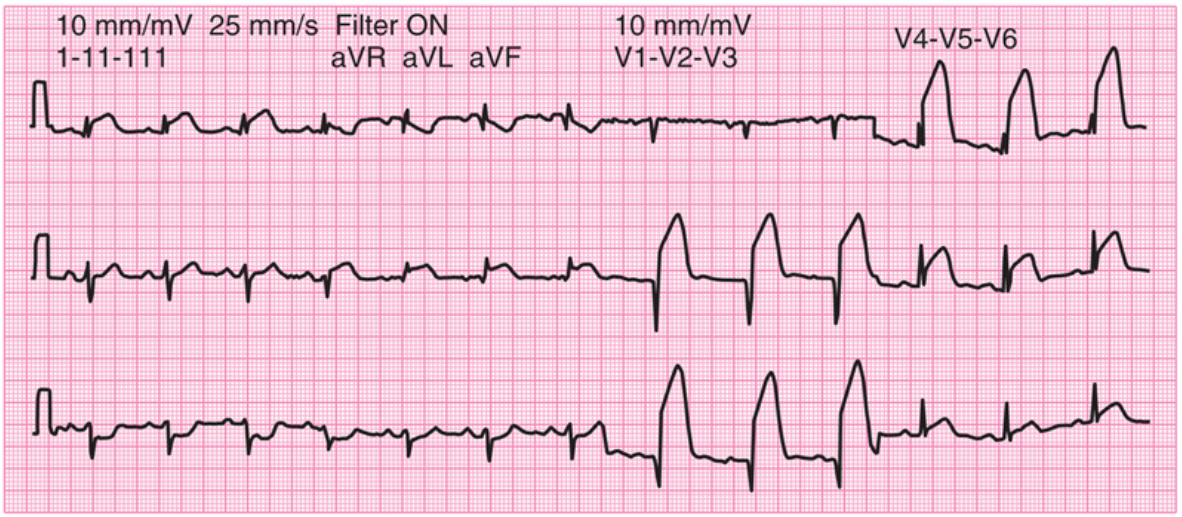

FIGURA 73-1 O traçado eletrocardiográfico mostra um infarto agudo do miocárdio anterolateral.
Note a elevação do segmento ST nas derivações I, aVL e V_1 a V_6, com ondas Q em V_1 a V_4.

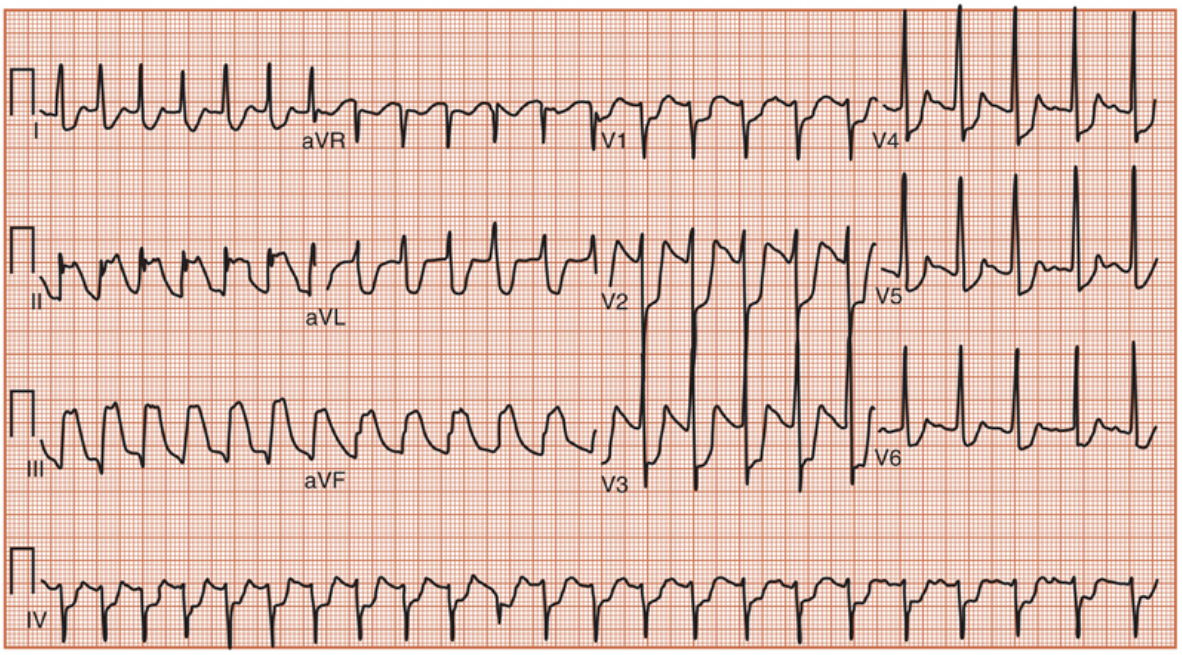

FIGURA 73-2 O traçado eletrocardiográfico mostra um infarto agudo do miocárdio inferoposterior.

Outras causas de elevação do segmento ST devem ser consideradas e descartadas. Estas condições incluem pericardite (Cap. 77), hipertrofia ventricular esquerda (HVE) com elevação do ponto J e variante normal da repolarização precoce (Cap. 54). A pericardite (ou miopericardite) preocupa bastante porque pode simular IAM clinicamente, mas a terapia fibrinolítica *não* é indicada e pode ser perigosa.

Fase Aguda Evoluída

Durante a segunda fase, a elevação do segmento ST começa a regredir, as ondas T nas derivações com elevação do segmento ST se tornam invertidas e as ondas Q ou QS patológicas se tornam completamente desenvolvidas (>0,03 s de duração ou profundidade >30% da amplitude da onda R, ou ambas).

Fase Crônica

A normalização da elevação do segmento ST é bastante variável. Em geral, ela está completa dentro de 2 semanas no IAM inferior, mas pode ser retardada ainda mais depois de um IAM anterior. A elevação persistente do segmento ST, muitas vezes observada em um grande IAM anterior, indica uma grande área de acinesia, discinesia ou aneurisma ventricular. Inversões de onda T simétricas podem-se normalizar ao longo de semanas a meses ou podem persistir durante um período indefinido; por isso, a idade de um IAM na presença de inversões da onda T é frequentemente indeterminada. Em geral, ondas Q não se normalizam após IAM anterior, mas frequentemente desaparecem após IAM de parede inferior.

A terapia de reperfusão precoce acelera a evolução cronológica das alterações no ECG de minutos a horas em vez de dias a semanas. Os segmentos ST recuam rapidamente, inversões de onda T e perdas de onda R ocorrem mais cedo e ondas Q podem não se desenvolver ou progredir, e, às vezes, podem regredir. Na verdade, a falha da queda de elevação do segmento ST em mais de 50% a 70% dentro de 1 a 2 horas sugere falha da fibrinólise e requer angiografia urgente para "angioplastia de resgate".

Padrões de Infarto Miocárdico Posterior Verdadeiro e Infarto Miocárdico de Circunflexa Esquerda

O IAM "posterior verdadeiro" apresenta um padrão de imagem em espelho no ECG nas derivações V_1 a V_2 a V_4 (Fig. 73-2). A localização da lesão do "IAM posterior verdadeiro" por imagem de ressonância magnética, habitualmente, envolve porções da parede ventricular *lateral* e é normalmente causada pela oclusão de uma artéria circunflexa esquerda não dominante. Nas derivações precordiais, a fase aguda é caracterizada por depressão do segmento ST, em vez de elevação do segmento ST. As fases evoluída e crônica mostram amplitude de onda R aumentada e alargamento em vez de ondas Q. O reconhecimento de um padrão de IAM posterior verdadeiro é um desafio, mas é importante porque o diagnóstico deve levar a uma estratégia de reperfusão imediata. Complementar o ECG com as derivações posteriores esquerdas V_7 a V_9 aumenta a sensibilidade para a detecção de padrões de lesão aguda relacionada com a circunflexa esquerda (i.e., elevação do segmento ST) com excelente especificidade (Cap. 54). Outras causas de forças anterosseptais verticais proeminentes incluem hipertrofia ventricular direita (VD), variantes de pré-excitação ventricular (síndrome de Wolff-Parkinson-White; Cap. 64) e variantes normais com progressão precoce da onda R. O novo aparecimento dessas alterações ou a associação a um IAM inferior ou em evolução, em geral, permite que o diagnóstico seja feito.

Infarto Ventricular Direito

A oclusão proximal da artéria coronária direita antes do ramo marginal agudo pode causar infarto do VD, bem como IAM inferior, em cerca de 30% dos casos. Como o prognóstico e o tratamento do IAM inferior diferem na presença de infarto do VD, é importante fazer este diagnóstico. O diagnóstico é ajudado pela obtenção das derivações do ECG precordiais direitas, as quais são indicadas rotineiramente para o IAM inferior (Cap. 54). A elevação aguda do segmento ST de, pelo menos, 1 mm (0,1 mV) em uma ou mais das derivações de V_4R a V_6R é ao mesmo tempo sensível e específica (>90%) para identificação de lesão aguda do VD, e ondas Q ou QS identificam infarto do VD de forma eficaz.

Diagnóstico na Presença de Bloqueio de Ramo

A presença de BRE frequentemente obscurece a análise do segmento ST em pacientes com suspeita de IAM. A presença de um BRE novo (ou presumivelmente novo) em associação a achados clínicos (e laboratoriais) sugestivos de IAM é relacionada com alta mortalidade; os pacientes com BRE novo beneficiam-se substancialmente com terapia de reperfusão e devem receber triagem e tratamento da mesma forma que os pacientes com IAMCEST. Certos padrões no ECG, embora relativamente insensíveis, sugerem IAM caso estejam presentes no contexto de BRE: ondas Q em duas das derivações I, aVL, V_5 ou V_6; regressão da onda R de V_1 a V_4; elevação do segmento ST de 1 mm ou mais nas derivações com um complexo QRS positivo; depressão do segmento ST de 1 mm ou mais nas derivações V_1, V_2 ou V_3; e elevação do segmento ST de 5 mm ou mais associada a um complexo QRS negativo. A presença de bloqueio de ramo direito (BRD) normalmente não mascara alterações típicas de ST-onda T ou onda Q, exceto em casos raros de IAM posterior verdadeiro isolado, que é caracterizado por altas ondas R precordiais direitas e depressões do segmento ST.

Diagnóstico Diferencial

Embora o IAMCEST seja frequentemente um diagnóstico fácil de fazer com base na apresentação e nos resultados dos testes (ver adiante), outros diagnósticos diferenciais incluem pericardite aguda (Cap. 77), miocardite aguda (Cap. 60), síndrome de Takotsubo induzida por estresse (Cap. 60) e repolarização precoce (Tabela 73-2). Todas, menos a repolarização precoce, podem estar associadas a biomarcadores anormais, mas nenhuma está associada a uma oclusão coronariana. A angiografia coronariana precoce é aconselhada quando a causa da elevação do segmento ST não é clara (Tabela 73-1).

Tabela 73-2

Condições que podem mimetizar o infarto do miocárdio com elevação do segmento st

Repolarização precoce com dor torácica não coronariana
Miocardite
Pericardite
Cardiomiopatia de Takotsubo ("estresse")

Biomarcadores Cardíacos Séricos de Necrose

A TnI (cTnI) e TnT (cTnT) derivadas do coração, que são proteínas de sarcômero, não estão normalmente presentes no sangue com os ensaios de sensibilidade-padrão e apresentam sequências de aminoácidos distintas das suas isoformas do músculo esquelético. Em geral, as troponinas são detectadas primeiro dentro de 1 a 4 horas depois do início de IAM,[3] são extremamente sensíveis de 8 a 12 horas depois do evento, chegam ao pico máximo em 10 a 24 horas e persistem por 5 a 14 dias. Sua longa persistência permitiu-lhes substituir outros marcadores para o diagnóstico de IAM agudo em pacientes que se apresentam tardiamente (>1 a 2 dias) após os sintomas. Entretanto, essa persistência pode obscurecer o diagnóstico de IM recorrente precoce, para o qual marcadores removidos mais rapidamente (i.e., a isoenzima MB da creatina quinase [CK-MB]) podem ser seletivamente úteis.

A sensibilidade e especificidade da TnI e TnT específicas de coração fazem destas o "padrão-ouro" para a detecção de necrose miocárdica (ver adiante). Entretanto, por causa do atraso de 1 a 12 horas após o início dos sintomas, antes de os marcadores se tornarem detectáveis ou diagnósticos em todo o espectro de síndromes coronarianas agudas, a decisão para proceder a reperfusão urgente (angioplastia primária ou fibrinólise) no IAMCEST deve ser baseada na história clínica do paciente e no ECG inicial (Cap. 51).

Clinicamente, a cTnI e a cTnT parecem ser de utilidade quase equivalente, exceto pelo fato de a insuficiência renal ter a tendência para estar mais associada a elevações falso-positivas de cTnT que de cTnI. Uma vez que as troponinas também podem estar presentes em baixas concentrações numa série de condições cardiovasculares não isquêmicas, o médico também deve considerar o contexto clínico e a ascensão e queda temporária dos níveis de troponina (Tabela 73-3).

Tabela 73-3

Causas não isquêmicas de nível elevado de troponina

OUTRAS CAUSAS CARDÍACAS

Lesão miocárdica: contusão cardíaca, cirurgia, ablação, choques
Inflamação miocárdica: miocardite, pericardite
Insuficiência cardíaca
Cardiomiopatias: infiltrativas, estresse, hipertensiva, hipertrófica
Dissecção aórtica
Estenose aórtica grave
Taquicardias

CAUSAS PULMONARES

Embolia pulmonar
Hipertensão pulmonar
Insuficiência respiratória

CAUSAS NEUROLÓGICAS

Choque
Hemorragia intracraniana

OUTRAS

Choque: séptico, hipovolêmico, cardiogênico
Insuficiência renal

Adaptada de Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126:2020-2035.

Outros Testes Laboratoriais

Na internação, a avaliação de rotina do hemograma completo e contagem de plaquetas, bioquímica sanguínea-padrão, painel lipídico e testes da coagulação (tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial) é útil. Os resultados ajudam a avaliar as comorbidades associadas e prognóstico, além de guiar a terapia. Testes hematológicos são uma boa referência antes de se iniciar terapia antiplaquetária, anticoagulante e fibrinolítica ou angiografia coronariana ou angioplastia. A lesão miocárdica precipita leucocitose polimorfonuclear, comumente resultando em uma elevação do leucograma de até 12.000 a 15.000/μL, a qual aparece dentro de algumas horas e chega no pico máximo em 2 a 4 dias. O painel metabólico fornece uma verificação útil de eletrólitos, glicose e função renal. Na admissão hospitalar ou na manhã seguinte, um lipidograma em jejum é recomendável como base para terapia hipolipemiante (estatina) (Cap. 206). A não ser que seja suspeitada retenção de dióxido de carbono, a oximetria digital é indicada para titular a oxigenoterapia. O nível de proteína C-reativa aumenta com o IAM, mas seu valor prognóstico incremental no contexto agudo não foi estabelecido. O peptídeo natriurético tipo B, que aumenta com a tensão da parede ventricular e a sobrecarga relativa de líquido circulatório, pode oferecer informações prognósticas adicionais no contexto de IAM.

Exames por Imagem

A radiografia de tórax é o único teste de imagem feito *rotineiramente* na internação em casos de IAM. Embora a radiografia de tórax muitas vezes seja normal, achados de congestão venosa pulmonar, cardiomegalia ou mediastino alargado podem contribuir bastante para o diagnóstico e decisões de tratamento. Por exemplo, um histórico de dor torácica e nas costas grave, "dilacerante", em associação a um mediastino alargado, deve suscitar a possibilidade de um aneurisma dissecante da aorta (Cap. 78). Nesses casos, a terapia fibrinolítica deve ser evitada enquanto se aguarda exame de imagem para diagnóstico mais definitivo da aorta. Outros exames não invasivos (p. ex., ecocardiografia [Cap. 55], cintilografia nuclear miocárdica [Cap. 56] e outros testes) são efetuados para a avaliação de questões clínicas específicas, incluindo suspeitas de complicações relacionadas com o IAM. A angiografia coronariana (Cap. 57) é realizada com urgência, como parte de uma estratégia intervencionista para IAM, ou posteriormente para estratificação de risco em pacientes de alto risco que são tratados clinicamente.

Ecocardiografia

A ecocardiografia transtorácica bidimensional com Doppler colorido é geralmente o teste não invasivo mais útil obtido na admissão ou na fase inicial da internação hospitalar (Cap. 55). A ecocardiografia avalia de modo eficiente a função cardíaca global e regional e capacita o clínico a avaliar as suspeitas de complicações relacionadas com IAM. A sensibilidade e a especificidade da ecocardiografia para avaliação da alteração segmentar da parede são altas (>90%), embora a idade da anormalidade (nova *versus* antiga) tenha de ser distinguida clinicamente ou pelo ECG. A ecocardiografia é útil para determinar a causa da falência circulatória com hipotensão (hipovolemia relativa, insuficiência do VE, insuficiência do VD ou complicação mecânica do IAM). A ecocardiografia também pode ajudar a diferenciar pericardite e miopericardite de IAM. A ecocardiografia com Doppler é indicada para avaliar um sopro novo e outras suspeitas de complicações mecânicas do IAM (disfunção ou ruptura de músculo papilar, defeito septal ventricular agudo, ruptura da parede livre do VE com tamponamento ou pseudoaneurisma). Mais adiante, na evolução do IAM, a ecocardiografia pode ser usada para avaliar o grau de recuperação do miocárdio atordoado após terapia de reperfusão, o grau de disfunção cardíaca residual e as indicações de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e outras terapias para insuficiência cardíaca, além da presença de aneurisma do VE e trombo mural (exigindo anticoagulantes orais).

Mapeamento Nuclear, Ressonância Magnética e Outros Estudos de Imagem

As técnicas radionucleares geralmente são muito demoradas e complicadas para uso de rotina no contexto agudo de IAM definitivo ou provável. Mais comumente, elas são usadas em estratificação do risco antes ou depois da alta hospitalar para aprimorar o teste ergométrico ou o exame de estresse farmacológico (Cap. 56). O mapeamento nuclear com tálio-201 ou tecnécio-99m-sestamibi, ou a tomografia por emissão de pósitrons com rubídio-82 podem avaliar a perfusão e viabilidade miocárdica, bem como o tamanho do infarto. Imagem de ressonância magnética cardíaca (Cap. 56) com realce tardio com gadolínio também pode avaliar o tamanho do infarto, bem como a função miocárdica durante a fase de convalescença. A tomografia computadorizada e ressonância magnética também podem ser úteis para avaliar pacientes com suspeita de aneurisma dissecante da aorta (Cap. 78). Quando há dúvidas quanto à causa não aterosclerótica de necrose miocárdica (p. ex., miopericardite simulando IAM), a tomografia computadorizada coronariana de múltiplos cortes contemporânea (p. ex., 64 cortes) é capaz de avaliar a doença arterial coronariana qualitativa e semiquantitativamente, bem como distinguir outras causas de dor torácica (Caps. 51 e 56).

Tratamento

Avaliação e Manejo

Fase Pré-hospitalar

Mais da metade das mortes relacionadas com IAM ocorrem dentro da primeira hora do início dos sintomas e antes de o paciente chegar ao pronto-socorro. A maioria dessas mortes é causada por fibrilação ventricular (FV) relacionada com isquemia e pode ser revertida por desfibrilação (Caps. 63 e 66). A desfibrilação rápida permite a ressuscitação em 60% dos pacientes quando o tratamento é aplicado por uma pessoa usando um desfibrilador externo automático no local ou por um primeiro-socorrista (Cap. 63). Além disso, a primeira hora representa a melhor oportunidade para salvamento miocárdico com terapia de reperfusão. Assim, os

três objetivos do tratamento pré-hospitalar são reconhecer os sintomas de imediato e buscar ajuda médica; apresentar uma equipe médica capaz de realizar monitoramento cardíaco, desfibrilação e ressuscitação e tratamento médico de emergência; e transportar o paciente rapidamente para uma unidade de tratamento médico dotada de pessoal capaz de prover tratamento coronariano especializado, incluindo terapia de reperfusão (angioplastia primária ou fibrinólise).

O maior problema na terapia de reperfusão é a demora do paciente em pedir auxílio. Esforços de educação da população ocasionaram resultados diversos, e são necessárias condutas inovadoras. O pessoal médico de emergência deve realizar um ECG de 12 derivações no local de primeiro contato médico nos pacientes com sintomas consistentes de IAMCEST.[1,4] Nos sistemas coordenados e quando os atrasos no transporte são significativos (*i. e.*, >90 a 120 minutos), terapia fibrinolítica e outras terapias antitrombóticas são idealmente administradas no campo, reduzindo assim o tempo de reperfusão.

Fases Hospitalares

Departamento de Emergência

Os objetivos dos cuidados no departamento de emergência são identificar rapidamente pacientes com isquemia miocárdica aguda, estratificá-los em IAMCEST ou em outras síndromes coronarianas agudas (Fig. 72-1 e Fig. 73-1), iniciar uma estratégia de reperfusão e outros cuidados médicos apropriados em pacientes qualificados com IAMCEST e, pela triagem, priorizar rapidamente para internação (unidade coronariana, unidade intermediária, unidade de observação) ou tratamento ambulatorial (pacientes sem suspeita de isquemia) (Fig. 72-2).

A avaliação de pacientes com dor torácica e outras suspeitas de síndromes coronarianas agudas começa com um ECG de 12 derivações, mesmo quando o médico inicia um histórico específico, incluindo contraindicações à fibrinólise e angiografia, e um exame físico direcionado. Deve-se iniciar o monitoramento por ECG contínuo, obter um acesso venoso e realizar testes sanguíneos na admissão (incluindo biomarcadores cardíacos como cTnI ou cTnT). Logo que possível, o paciente deve ser classificado como tendo um provável IAMCEST, um IAM sem elevação do segmento ST, provável ou possível angina instável ou provável dor torácica não cardíaca.

Em pacientes com IAMCEST por critérios clínicos e eletrocardiográficos, deve-se escolher uma estratégia de reperfusão. As opções alternativas são a intervenção coronariana percutânea primária (ICP primária; o paciente é transferido diretamente para o laboratório de cateterismo, com um objetivo de tempo desde o primeiro contato médico até o dispositivo de menos de 90 minutos) e fibrinólise (começada imediatamente no setor de emergência, com um tempo da porta à agulha de menos de 30 minutos)[1] (Fig. 73-3). Em pacientes que se apresentam em um hospital não capaz de realizar ICP, o objetivo é um tempo de primeiro contato médico até o dispositivo de 120 minutos ou menos; caso contrário, a terapia fibrinolítica está indicada.

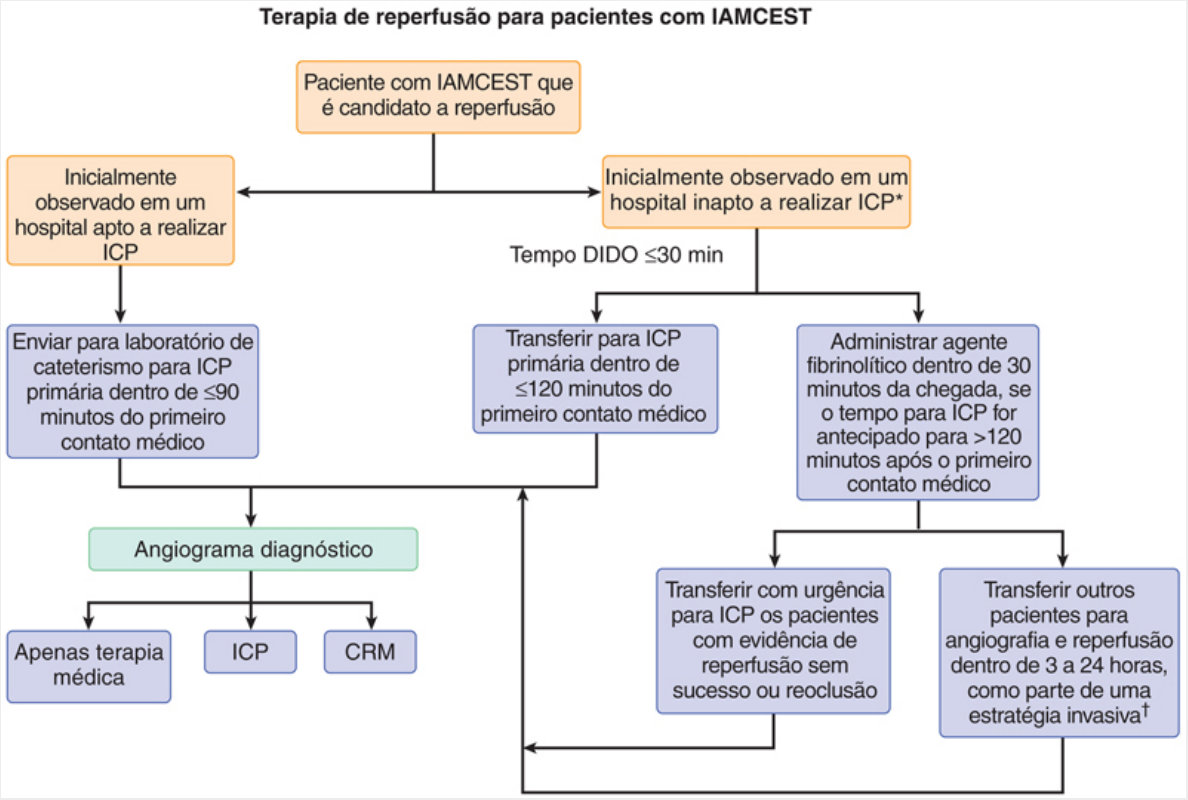

FIGURA 73-3 Terapia de reperfusão para pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCEST).
*Pacientes com choque cardiogênico ou insuficiência cardíaca grave inicialmente observados em um hospital sem capacidade para ICP devem ser transferidos para cateterismo cardíaco e reperfusão logo que possível, independentemente do atraso no tempo desde o início do IM (Classe I, Nível de Evidência: B). †Angiografia e revascularização não devem ser realizadas dentro das primeiras 2 a 3 horas após a administração de terapia fibrinolítica. CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; DIDO = *door in–door out;* ICP = intervenção coronariana percutânea. (Adaptada de O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:e362-e425.)

Medidas Terapêuticas Específicas

Terapia de Reperfusão

A reperfusão precoce do miocárdio isquêmico no infarto representa o avanço conceitual mais importante e prático para IAMCEST, constituindo o principal objetivo terapêutico. A reperfusão coronariana é realizada usando-se ICP primária com angioplastia e colocação de *stent* ou com terapia fibrinolítica (trombolítica). Durante a última década, a aplicação da terapia de reperfusão tem permanecido relativamente constante nos Estados Unidos e em outros países ocidentais, em 70% a 75% dos pacientes elegíveis com IAM. A porcentagem de pacientes submetidos a ICP primária aumentou substancialmente ao longo do tempo, embora a terapia fibrinolítica continue a ser comumente aplicada nos países em desenvolvimento.[5]

Com a ampla aplicação da terapia de reperfusão, as taxas de mortalidade de 30 dias do IAMCEST declinaram progressivamente ao longo das três últimas décadas (de 20% a 30% para 5% a 10%). Cada comunidade deve desenvolver e seguir um sistema de cuidados ideal ao IAMCEST, dentro dos recursos disponíveis (Fig. 73-3).

Intervenção Coronariana Percutânea Primária

A ICP imediata por abordagem de artéria femoral ou, cada vez mais, pela artéria radial[A1] é a estratégia de reperfusão de escolha em pacientes com IAMCEST e sintomas isquêmicos com menos de 12 horas de duração, em hospitais aptos a realizar ICP (Tabela 73-4). Os benefícios relativos da ICP primária sobre a fibrinólise incluem uma taxa de mortalidade significativamente mais baixa, taxas mais baixas de reinfarto não fatal e riscos inferiores de hemorragia intracerebral.[A2] Em geral, a ICP inclui um *stent bare metal* ou eluidor de fármaco (p. ex., sirolimo, paclitaxel, everolimo, zotarolimo) (Cap. 74).

Tabela 73-4

Indicações da angioplastia primária e comparação com terapia fibrinolítica

INDICAÇÕES
Uma estratégia de reperfusão preferencial para IAM com elevação do segmento ST ou BRE dentro de 12 horas do início dos sintomas (ou >12 horas se os sintomas persistirem)
Choque cardiogênico desenvolvendo-se dentro de 36 horas de IAM com elevação do segmento ST/onda Q ou BRE agudo em pacientes <75 anos que podem ser revascularizados dentro de 18 horas do início do choque
Recomendada apenas em centros que realizam >200 ICPs/ano com cirurgia cardíaca de prontidão e com operadores que efetuam >75 ICPs/ano
VANTAGENS DA ICP PRIMÁRIA
Taxas mais altas de reperfusão inicial
Risco reduzido de hemorragia intracerebral
Menos estenose residual; menos isquemia ou infarto recorrente
Utilidade quando fibrinólise é contraindicada
Melhora nos resultados com choque cardiogênico
DESVANTAGENS DA ICP PRIMÁRIA (EM COMPARAÇÃO COM TERAPIA FIBRINOLÍTICA)
Acesso, vantagens restritas a centros de alto volume, operadores
Maior tempo médio até o tratamento
Maior dependência de operadores para resultados
Maior complexidade do sistema e custos

BRE = bloqueio de ramo esquerdo; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICP = intervenção coronariana percutânea (inclui angioplastia com balão, colocação de *stent*).

Atualmente, uma estratégia de ICP primária começa com um inibidor $P2Y_{12}$ no departamento de emergência, juntamente com o ácido acetilsalicílico e um anticoagulante (p. ex., heparina ou bivalirudina), seguido pela rápida realização de ICP com colocação de *stent*. Terapia antiplaquetária aumentada com um inibidor da glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb-IIIa) pode ser adicionada em pacientes selecionados, geralmente no momento do cateterismo. A adição de uma dose reduzida de um ativador de plasminogênio à terapia da GPIIb/IIIa em campo ou no departamento de emergência pode melhorar ainda mais os resultados em pacientes selecionados que se submetem à ICP precoce, mas essa abordagem geralmente não é recomendada. A ICP facilitada farmacologicamente, pela qual os pacientes em hospitais sem capacidade de ICP recebem doses ajustadas de terapia fibrinolítica ou inibidores da GPIIb/IIIa, ou ambos, e então são transferidos para outros hospitais para ICP *(i. e.*, dentro de 1 a 2 horas) de emergência, em geral, parece não ser melhor do que a rápida transferência para ICP primária dentro de 1 a 2 horas.[A3]

A ICP primária também é recomendada em pacientes com IAMCEST e choque cardiogênico ou insuficiência cardíaca aguda, grave, emergente e independentementedo tempo de atraso do início dos sintomas de IM[A4] (Cap. 107). A ICP primária também é exequível em pacientes com IAMCEST que apresentam evidência clínica e eletrocardiográfica de isquemia em desenvolvimento, entre 12 e 24 horas após o início dos sintomas. Entretanto, a ICP atrasada de uma artéria totalmente ocluída relacionada com o infarto, após 24 horas, não é recomendada em pacientes assintomáticos estáveis com doença de um ou dois vasos.[A5] Demonstrou-se recentemente que a ICP realizada numa artéria estenótica mas não infartada, no tempo de ICP primária em pacientes com IAMCEST que são hemodinamicamente estáveis, é superior à terapia médica isolada;[A6] a ICP faseada de tais artérias (*i. e.*, em um tempo um pouco atrasado após a ICP primária) é uma prática corrente comum cuja segurança é suportada por dados de registro. Experiências cada vez mais positivas com ICP da artéria-tronco coronariana esquerda, especialmente *stents* eluidores de fármacos, sugerem que ela pode ser uma alternativa à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) em pacientes com IAMCEST com uma artéria coronária principal esquerda com fluxo comprometido, quando a ICP pode ser realizada com mais rapidez e segurança do que a CRM. A aplicação de rotina da aspiração mecânica de trombo quando da angiografia, provavelmente não fornece benefício adicional sobre ICP isolada, mas o uso selecionado pode ser benéfico em pacientes com uma grande carga de trombo.

Terapia Fibrinolítica

Vários agentes fibrinolíticos (Tabela 73-5) são úteis em pacientes com IAMCEST ou BRE novo ou presumidamente novo que se apresentam para tratamento dentro de 12 horas do início dos sintomas e que não têm nenhuma contraindicação ao uso desses agentes (Tabela 73-6). O benefício declina de cerca de 40 vidas ou mais salvas por cada 1.000 pacientes dentro da primeira hora, para 20 a 30 vidas salvas por 1.000 dentro de 2 a 12 horas, para umas não significativas sete vidas salvas por cada 1.000 entre 13 e 24 horas. Um esquema acelerado de ativador do plasminogênio tecidual (t-PA mais heparina intravenosa) é preferível à estreptoquinase, porque a taxa de desobstrução da artéria relacionada com o infarto aos 90 minutos é mais alta e a mortalidade é inferior. Variedades de ação mais longa de t-PA, dadas por injeções de *bolus* único (tenecteplase) ou *bolus* duplo (reteplase) estão agora em uso clínico amplamente difundido porque são mais convenientes de administrar, mas não levam a melhorias na sobrevida. Um agente fibrinolítico não imunogênico é preferível em pacientes com uma história de uso prévio de estreptoquinase.

Tabela 73-5

Características dos agentes fibrinolíticos intravenosos aprovados pelo U.S. Food and drug administration (FDA)

	ESTREPTOQUINASE (SK)	ALTEPLASE (t-PA)	RETEPLASE (r-PA)	TENECTEPLASE (TNK-t-PA)
Dose	1,5 MU em 30 a 60 min	100 mg em 90 min*	10 U + 10 U, 30 min de intervalo	30 a 50 mg† em 5 s
Meia-vida circulante (min)	≅20	≅4	≅18	≅20
Antigênica	Sim	Não	Não	Não
Reações alérgicas	Sim	Não	Não	Não
Depleção do fibrinogênio sistêmico	Grave	Leve a moderada	Moderada	Mínima
Hemorragia intracerebral	≅0,4%	≅0,7%	≅0,8%	≅0,7%
Taxa de desobstrução (TIMI 2/3), 90 minutos‡	≅51%	≅73% a 84%	≅83%	≅77% a 88%
Vidas salvas por 100 tratadas	≅3§	≅4‖	≅4	≅4
Custo por dose (dólares aproximadamente)	300	1.800	2.200	2.200

* t-PA acelerada dada do seguinte modo: *bolus* de 15 mg, a seguir 0,75 mg/kg ao longo de 30 minuto (máximo, 50 mg), a seguir 0,50 mg/kg ao longo de 60 minuto (máximo, 35 mg).

† TNK–t-PA é administrado por peso (fornecido em frascos de 5 mg/mL): <60 kg = 6 mL; 61 a 70 kg = 7 mL; 71 a 80 kg = 8 mL; 81 a 90 kg = 9 mL; >90 kg = 10 mL.

‡ TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction. Dados de Granger CB, Califf RM, Topol EJ. Thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a review. *Drugs.* 1992;44:293-325; e Bode C, Smalling RW, Berg G, et al. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: the RAPID II Investigators. *Circulation.* 1996;94:891-898.

§ Pacientes com elevação do segmento ST ou bloqueio de ramo, tratados <6 horas.

‖ Baseado no achado do estudo GUSTO de que t-PA salva mais uma vida adicional por 100 tratados do que a SK. Dados de The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;329:673-682; and Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR Jr, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion: importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. *Circulation.* 1995;91:1923-1928.

Tabela 73-6

Indicações e contraindicações da terapia fibrinolítica

INDICAÇÕES

Desconforto torácico tipo isquêmico ou equivalente durante 30 minutos a 12 horas com nova ou presumivelmente nova elevação do segmento ST em duas derivações contíguas de ≥2 mm (≥0,2 mV) nas derivações V_1, V_2 ou V_3 ou ≥1 mm em outras derivações

Novo ou presumivelmente novo bloqueio de ramo esquerdo com sintomas compatíveis com infarto do miocárdio

Ausência de contraindicações

CONTRAINDICAÇÕES ABSOLUTAS

Sangramento ativo ou diátese hemorrágica (menstruação excluída)

AVC hemorrágico prévio, AVC isquêmico dentro de 3 meses, exceto AVC isquêmico agudo dentro de 3 a 4,5 horas

Neoplasia ou malformação arteriovenosa intracraniana ou da medula espinal

Dissecção da aorta suspeitada ou conhecida

Traumatismo craniano fechado ou facial dentro de 3 meses

CONTRAINDICAÇÕES RELATIVAS

Hipertensão grave, não controlada, pela anamnese ou à apresentação (>180/110 mmHg)

Anticoagulação com relação normalizada internacional terapêutica ou elevada (>2 a 3)

AVC isquêmico antigo (>3 meses antes); outra doença intracerebral

Recente (<3 semanas) grande trauma/cirurgia ou ressuscitação (>10 minutos) cardiopulmonar prolongada ou sangramento interno

Úlcera péptica ativa

Punções vasculares não compressíveis recentes

Gravidez

Para estreptoquinase/anistreplase: exposição prévia (especialmente se >5 dias antes) ou reação alérgica

Adaptada de Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction and the ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2009;120:2271-2306.

O principal risco da terapia fibrinolítica é o sangramento. A hemorragia intracerebral é a complicação mais séria e frequentemente fatal; sua taxa de incidência é de 0,5% a 1% com os esquemas atualmente aprovados. Idade mais avançada (>70 a 75 anos), sexo feminino, hipertensão e doses relativas mais altas de t-PA e heparina aumentam o risco de hemorragia intracraniana. A relação risco-benefício deve ser avaliada em cada paciente quando a fibrinólise for considerada e esquemas específicos forem selecionados.

Para fibrinólise malsucedida, a ICP de resgate é mais eficaz do que a repetição da fibrinólise.[A7] Após a fibrinólise, independentemente do seu aparente sucesso, a melhor estratégia é transferir todos os pacientes com IAMCEST com características de alto risco rapidamente para um hospital com instalações para ICP, a fim de serem submetidos a angiografia, em vez de transferir apenas pacientes selecionados nos quais a fibrinólise tenha sido malsucedida ou se desenvolva isquemia recorrente.[A8] Essa estratégia de transferência precoce e de angiografia em uma média de 3 horas após a fibrinólise reduzm o risco de isquemia recorrente, reinfarto, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico ou morte em 36%.

Seleção de uma Estratégia de Reperfusão

O uso de ICP ou de terapia fibrinolítica depende dos recursos locais e da experiência, bem como de fatores do paciente. A ICP primária é viável em hospitais comunitários sem capacidade cirúrgica, mas operadores e uma equipe com experiência, bem como questões organizacionais e de transferência, são críticos para o sucesso.[A9] Em geral, a ICP primária com colocação de *stent* é preferível em instalações com experiência, que são capazes de mobilizar e tratar os pacientes rapidamente (<90 minutos de tempo porta a dispositivo). A ICP é escolhida principalmente para pacientes com maior risco de mortalidade (incluindo choque), com

apresentações mais tardias (mais de 3 horas) e em pacientes com maior risco de hemorragia cerebral (idade >70 anos, sexo feminino, terapia com agentes hipertensivos).

Em hospitais sem capacidade para realizar ICP e em outras situações nas quais a ICP não é viável ou seria significativamente atrasada (p. ex., por um longo tempo de transferência para instalação com capacidade de ICP) em mais de 120 minutos após o primeiro contato médico, a terapia fibrinolítica deve ser administrada aos pacientes com IAMCEST dentro de 12 horas do início dos sintomas, a menos que esteja contraindicada. A terapia fibrinolítica é razoável dentro de 12 a 24 horas do início dos sintomas no cenário de um grande IM ou instabilidade hemodinâmica. Fibrinólise pré-hospitalar seguida de estratégia invasiva *emergente* de rotina (*i. e.*, dentro de 1 a 2 horas) na chegada ao hospital causa uma taxa *mais elevada* de mortalidade intra-hospitalar, eventos cardíacos isquêmicos e acidentes vasculares cerebrais comparativamente com ICP primária isolada ou uma abordagem invasiva mais atrasada após fibrinólise em pacientes estabilizados e, como tal, não pode ser recomendada. Entretanto, a transferência imediata para um hospital capaz de realizar ICP para angiografia coronária é recomendada se tais pacientes desenvolverem choque cardiogênico ou insuficiência cardíaca grave, e é razoável em pacientes com suspeita de reperfusão malsucedida e mesmo em pacientes hemodinamicamente estáveis com reperfusão aparentemente bem-sucedida, desde que a angiografia seja atrasada por pelo menos 2 a 3 horas após a terapia fibrinolítica.

Terapias Auxiliares e Outras

Manejo Médico Inicial

Ácido acetilsalicílico (162 a 325 mg) deve ser administrado na apresentação a todos os pacientes, a menos que esteja contraindicado (Fig. 73-4). Uma dose de ataque de um inibidor de receptor de difosfato de adenosina ($P2Y_{12}$) (i.e., clopidogrel, 600 mg, ou prasugrel, 60 mg, ou ticagrelor, 180 mg) também deve ser administrada tão cedo quando possível, ou no momento da ICP primária a pacientes com IAMCEST para os quais foi planejada uma abordagem invasiva. Além disso, é razoável iniciar tratamento com um antagonista dos receptores GPIIb-IIIa — abciximabe (*bolus* IV de 0,25 mg/kg e, em seguida, 0,125 μg/kg/minuto [no máximo, 10 μg/minuto] por até 12 horas), tirofibana (*bolus* IV de 25 μg/kg e, em seguida, 0,15 μg/kg/minuto por até 12 a 18 horas; reduzir a taxa de infusão em 50% quando o *clearance* de creatinina estimado for <30 mL/min), ou eptifibatide (*bolus* IV de 180 μg/kg, segundo *bolus* após 10 minutos, depois 2,0 μg/kg/minuto por até 18 horas; reduzir infusão em 50% quando o *clearance* de creatinina estimado for <50 mL/min) — no momento de ICP primária para o IAMCEST em pacientes selecionados, como aqueles com grande carga de trombo ou aqueles que não receberam uma dose de ataque adequada de um inibidor $P2Y_{12}$. O valor para se iniciar um antagonista do receptor GPIIb-IIIa antes da chegada no laboratório de cateterismo é incerto.

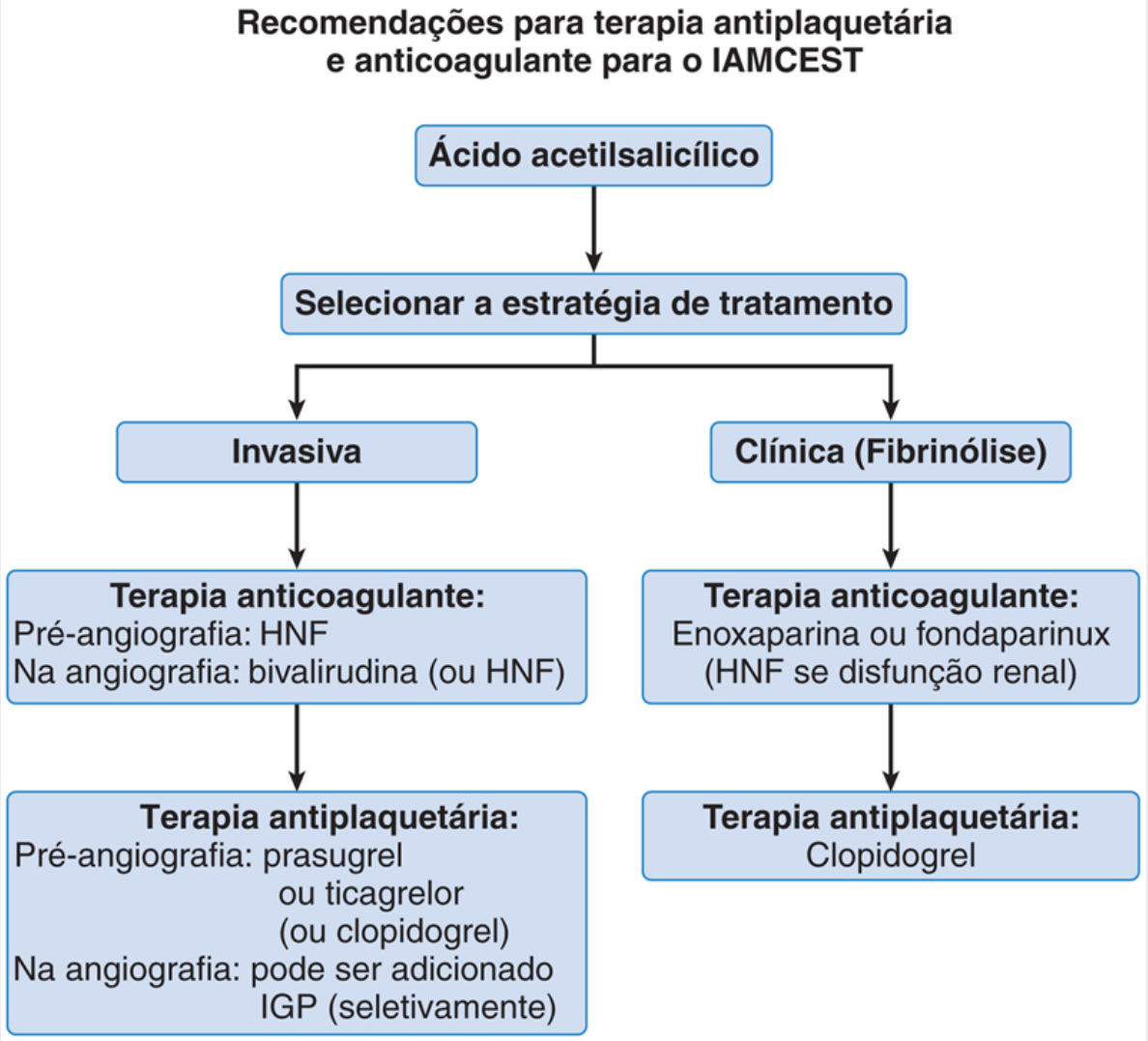

FIGURA 73-4 Recomendações para a terapia antiplaquetária e anticoagulante no infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCEST). Ver texto para doses. HNF = heparina não fracionada; IGP = inibidor de glicoproteína IIb/IIIa.

A terapia anticoagulante deve ser iniciada na apresentação. As opções incluem heparina intravenosa (*bolus* inicial de 60 UI/kg [no máximo 4.000 UI], depois 12 UI/kg/h [no máximo, 1.000 UI/h] para pacientes com >70 kg, ajustado para manter o tempo de tromboplastina parcial ativada 1,5 a 2 vezes o valor de controle), heparina de baixo peso molecular (HBPM; p. ex., enoxaparina, em *bolus* IV 30 mg e, em seguida, 1 mg/kg por via subcutânea, duas vezes ao dia para pacientes <75 anos sem insuficiência renal, com fibrinólise ou em *bolus* IV de 0,5 mg/kg com ICP primária) e bivalirudina (com uma estratégia ICP primária, *bolus* de 0,75 mg/kg, depois infusão de 1,75 mg/kg/h). Em pacientes com IAMCEST que estão sendo submetidos a ICP e que estão em maior risco de sangramento, a evidência suporta o uso de anticoagulação por bivalirudina com um inibidor $P2Y_{12}$, mas sem antagonista do receptor GPIIb-IIIa. O fondaparinux pode ser usado como terapia anticoagulante adjuvante com fibrinólise, mas não como anticoagulante isolado com ICP primária.

Aos pacientes com dor torácica, deve ser dada nitroglicerina sublingual (0,4 mg a cada 5 minutos por até três doses), após a qual deve ser efetuada uma avaliação da necessidade de nitroglicerina intravenosa. Dor isquêmica persistente deve ser tratada com doses intravenosas tituladas de morfina (*i. e.*, 2 a 4 mg por via intravenosa, repetidos a cada 5 a 15 minutos para aliviar a dor). Iniciar terapia com β-bloqueador está normalmente indicado, especialmente em pacientes com hipertensão, taquicardia e dor em curso; no entanto, a insuficiência cardíaca descompensada está contraindicada para o início agudo de terapia com β-bloqueador,

particularmente por via intravenosa. O oxigênio deve ser usado, se necessário, em doses suficientes para evitar a hipoxemia (p. ex., inicialmente a 2 a 4 L/min por cânula nasal; pode ser usado oxímetro de dedo para monitorar o efeito). A pressão arterial sistólica ideal é de 100 a 140 mmHg. A hipertensão excessiva responde, em geral, à nitroglicerina titulada, terapia com β-bloqueador e morfina (também dada para a dor). A hipotensão relativa pode exigir a descontinuação desses medicamentos, administração de fluidos ou outras medidas conforme apropriado para o subconjunto hemodinâmico (Tabela 73-7). A atropina (0,5 a 1,5 mg por via intravenosa) deve estar disponível para tratar a bradicardia sintomática e hipotensão relacionada com vagotonia excessiva. A transferência direta para o laboratório de cateterismo ou fibrinólise seguida de transferência para unidade coronária deve ocorrer tão rapidamente quanto possível.

Tabela 73-7

Estados hemodinâmicos de infarto agudo do miocárdio

	PRESSÃO ARTERIAL (RELATIVA)	ACHADOS FÍSICOS TÍPICOS	ÍNDICE CARDÍACO ($L/min/m^2$)	PRESSÃO AP (mmHg)	INTERVENÇÕES SUGERIDAS
Normal	Normal	$\pm B_4$	>2,5	≤12	Nenhuma necessária
Hiperdinâmico	Normal ou alta	Ansioso	>3	<12	Controlar dor, ansiedade; β-bloqueador; tratar PAS para <140 mmHg
Hipovolemia	Baixa	Seco	≤2,7	≤9	Administrar hidratação para manter pressão normal; pode desenvolver edema pulmonar se hipotensão for causada por insuficiência VE não reconhecida
Insuficiência leve do VE	Baixa a alta	Estertores, $\pm B_3$	2 a 2,5	>15	Diuréticos; nitratos, inibidor da ECA; considerar β-bloqueador em baixa dose
Insuficiência grave do VE	Baixa a normal	Acima $+B_3$, ± ↑ PVJ, ± edema	<2	>20	Diuréticos; nitratos; inibidor da ECA em baixa dose; evitar β-bloqueador; considerar inotrópicos, revascularização urgente
Choque cardiogênico	Muito baixa	Acima + frio, viscoso; ↓ função mental ou renal	≤1,5	>25	Evitar agentes hipotensores; colocar balão intra-aórtico; revascularização urgente, se possível
Infarto VD	Muito baixa	↑ PVJ com pulmões claros	<2,5	≤12	Administrar hidratação IV; evitar nitratos e agentes hipotensores; dobutamina, se refratário à hidratação

Adaptada de Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, et al. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets (second of two parts). *N Engl J Med*. 1976;295:1404-1413.

↑ = aumentado; ↓ = diminuído; ; AP = artéria pulmonar; ECA = enzima conversora de angiotensina; IV = intravenosa; PAS = pressão arterial sistólica; PVJ = pressão venosa jugular; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

Fase Hospitalar Inicial: Unidade Coronariana

O tratamento em unidade coronariana para o cuidado hospitalar inicial de IAM reduziu a mortalidade intra-hospitalar em mais de 50%. Os objetivos de tais cuidados incluem monitoramento eletrocardiográfico contínuo e terapia antiarrítmica para arritmias graves (*.i. e*, desfibrilação rápida de FV), início ou continuação de estratégia de reperfusão coronariana para obter reperfusão miocárdica, início ou continuação de outras terapias médicas agudas, monitoramento hemodinâmico e intervenções médicas apropriadas para diferentes estados hemodinâmicos de pacientes, e diagnóstico e tratamento de complicações mecânicas e fisiológicas de IAM (Tabela 73-8).

Tabela 73-8

Exemplo de medidas para o tratamento do infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento st

Diagnóstico	Infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST
Admitir	Unidade coronária com telemetria
Condição	Grave
Sinais vitais	A cada meia hora até estabilizar, depois, a cada 1 a 4 horas e conforme necessário; oximetria de pulso ×24 horas; notificar se a frequência cardíaca for <50 ou >100; frequência respiratória <8 ou >20; PAS <90 ou >150 mmHg; saturação O_2 <90%
Atividade	Repouso no leito ×12 horas com cadeira higiênica à beira do leito; depois, atividade leve, se estável
Dieta	Nada via oral, exceto goles de água até parar a dor e estabilizar; a seguir 2 g de sódio, dieta saudável para coração conforme tolerado, a não ser que aguardando chamada para cateterismo (ou outro teste exigindo jejum)
Testes laboratoriais *	Troponina I ou T em 2 horas, depois a cada 8 horas ×3; bioquímica sanguínea completa, magnésio, hemograma completo com plaquetas; TP/INR, TTPa;PNE; lipidograma (em jejum pela manhã); RXT à beira do leito
Terapia IV	Glicose a 5% ou soro fisiológico para manter veia aberta (aumentar hidratação para hipovolemia relativa); segunda IV, se dada medicação IV
Terapia de reperfusão *	Angioplastia coronariana primária de emergência ou fibrinólise (se apropriada)
	1. Angioplastia primária (preferida, se disponível dentro de 90 minutos)
	2. Tenecteplase, alteplase, reteplase ou estreptoquinase (Tabela 73-5 para doses), se ICP primária não estiver disponível em 90 a 120 minutos
Medicações	1. O_2 nasal a 2 L/min com ou sem risco de hipoxemia, titulado para manter saturação de O_2 >90% 2. Ácido acetilsalicílico 162 a 325 mg mastigado na admissão; a seguir, 81 a 162 mg VO uma vez por dia 3. Heparina IV, 60 U/kg em *bolus* (máximo, 4.000 U) e 12 U/kg/h (máximo, 1.000 U/h), titulada para TTPa-alvo 1,5 a 2,0 × controle (cerca de 50 a 70 s), *ou* enoxaparina (preferível com fibrinolítico), 30 mg IV, a seguir, 1 mg/kg SC a cada 12 horas (doses SC máximo, 100 mg no dia 1; reduzir para 0,75 mg/kg para idade ≥75, aumentar intervalo a cada 24 horas para ClCr <30 mL/min) *ou* bivalirudina (com ICP primária), *bolus* IV de 0,75 mg/kg, então, 1,75 mg/kg/h (atraso de 30 minutos se heparina for dada) 4. Metoprolol, 12,5 VO a cada 6 horas, aumentando-se para 25 a 50 mg a cada 6 horas, conforme tolerado (suspender se PAS <100 mmHg, pulso <50 batimentos/min, asma, insuficiência cardíaca); utiliza-se metoprolol IV se for necessário efeito imediato (taquiarritmia, hipertensão grave, dor não aliviada) na ausência de insuficiência cardíaca 5. Considerar nitroglicerina IV gota a gota × 24 a 48 horas (titulada a PAS 100 a 140 mm Hg) 6. Sulfato de morfina, 2 a 4 mg IV e aumentar a 5 a 15 min, conforme necessário, para dor não aliviada 7. Emoliente fecal 8. Ansiolítico ou hipnótico, se necessário 9. Inibidor da ECA para hipertensão, IAM anterior ou disfunção VE, em baixa dose oral (p. ex., captopril 6,25 mg a cada 8 horas), começando dentro de 24 horas ou quando estável (PAS >100 mmHg) e ajustada para cima 10. Terapia hipolipemiante (*i. e.*, estatina de alta intensidade) independentemente do LDL: LDL-alvo, pelo menos, ≥50%; dar atorvastatina 80 mg VO na admissão (pré-cateterismo) e continuar diariamente 11. Terapia antiplaquetária: clopidogrel, 600 mg VO na admissão, para a estratégia invasiva, 300 mg com fibrinolítico, a seguir, 75 mg VO por dia *ou* ticagrelor, 180 mg VO na admissão, a seguir 90 mg duas vezes ao dia (com estratégia de ICP primária); *ou* prasugrel 60 mg VO na admissão, então 10 mg VO ao dia (com estratégia de ICP primária). Tratamentos específicos para subgrupos hemodinâmicos, ver Tabela 73-7.

Adaptada de Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction and the ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2009;120:2271-306.

ClCr = *clearance* de creatinina; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; CSC = contagem sanguínea completa; ECA = enzima conversora de angiotensina; ICP = intervenção coronariana percutânea; IM = infarto do miocárdio; INR = relação normalizada internacional; IV = intravenoso; PAS = pressão arterial sistólica; PNE = peptídeo natriurético encefálico; RXT = radiografia de tórax; SC = subcutâneo; TP = tempo de protrombina; TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativada; VE = ventrículo esquerdo; VO = via oral.

* Se não prescrito no departamento de emergência.

As medidas de cuidados gerais incluem atenção à atividade, à dieta e aos intestinos, educação, tranquilização e sedação. O repouso no leito é recomendado nas primeiras 12 horas. Na ausência de complicações, atividades de balançar as pernas, cama-para-cadeira e de autocuidado podem ser iniciadas dentro de 24 horas ou mais cedo após terapia de reperfusão bem-sucedida. Quando há estabilização, normalmente dentro de 1 a 3 dias, os pacientes podem ser transferidos para uma

unidade intermediária, onde ocorre retomada progressiva da deambulação. O risco de vômito e aspiração ou a previsão de angiografia ou outros procedimentos, em geral, obrigam o paciente a não receber nada por via oral ou apenas líquidos claros durante as primeiras 4 a 12 horas. Daí em diante, é recomendada uma dieta saudável para o coração, em pequenas porções. Em pacientes com alto risco de sangramento por úlceras gástricas por estresse, é recomendado um inibidor da bomba de prótons ou um antagonista dos receptores H_2. Muitos pacientes beneficiam-se com um analgésico (p. ex., sulfato de morfina, em incrementos de 2 a 4 mg) para aliviar a dor em curso e um ansiolítico ou sedativo durante a fase aguda. Um benzodiazepínico é frequentemente selecionado, mas o uso de rotina de ansiolíticos não é necessário nem recomendado. Sedativos não devem substituir educação e tranquilização por parte dos cuidadores para aliviar a angústia emocional e melhorar o comportamento. Muitas vezes, ocorre constipação com o repouso no leito e narcóticos; emolientes fecais e uma cadeira higiênica ao lado da cama são aconselháveis.

O ECG deve ser monitorado continuamente durante todo o curso hospitalar para detectar arritmias graves e para guiar a terapia. Medidas para limitar o tamanho do infarto (*i. e.*, reperfusão coronariana) e para aperfeiçoar a hemodinâmica também estabilizam o coração eletricamente. A profilaxia antiarrítmica de rotina (p. ex., com lidocaína ou amiodarona) não é indicada, porém arritmias específicas exigem tratamento (ver adiante).

A avaliação hemodinâmica é útil para avaliar o prognóstico e guiar a terapia (Tabela 73-7). A avaliação clínica e não invasiva dos sinais vitais é aconselhável para os pacientes normotensos sem congestão pulmonar. No geral, pacientes com congestão venosa pulmonar isolada podem ser tratados de forma conservadora. O monitoramento invasivo é apropriado quando a causa da falência circulatória é incerta e quando a titulação das terapias intravenosas depende de medições hemodinâmicas (p. ex., pressão capilar pulmonar e débito cardíaco). Do mesmo modo, um cateter arterial não é necessário em todos os pacientes e pode ser associado a sangramento local após a fibrinólise ou terapia antiplaquetária potente e anticoagulante. Cateteres arteriais são apropriados e úteis em pacientes clinicamente instáveis e hipotensos, que não respondem a líquidos intravenosos para completar ou expandir o volume intravascular (ver adiante a discussão das complicações).

Fase Hospitalar Tardia

A transferência de unidade de cuidados intensivos para a unidade intermediária normalmente ocorre dentro de 1 a 3 dias, quando o ritmo cardíaco e a hemodinâmica estão estáveis. A duração dessa fase tardia do tratamento hospitalar é, em geral, de 1 a 3 dias adicionais nos casos não complicados. Os níveis de atividade são aumentados de forma progressiva sob monitoramento eletrocardiográfico contínuo. A terapia clínica deve progredir de agentes parenterais e de ação curta para medicações orais apropriadas e convenientes para uso em pacientes ambulatoriais no longo prazo.

Estratificação de risco e avaliações funcionais são fundamentais para avaliar o prognóstico e guiar a terapia quando se aproxima a data da alta. A avaliação funcional também pode ser estendida para o período inicial depois da alta hospitalar. Deve ser fornecida educação sobre dieta, atividade física, fumo e outros fatores de risco (p. ex., lipídios, hipertensão, diabetes).

Terapia Antiplaquetária

Ácido Acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico (Caps. 37 e 38) reduz o risco relativo de morte vascular em pacientes com IAM e é fortemente recomendado em doses de 162 a 325 mg, preferencialmente mastigado, quer antes da ICP primária quer com a terapia fibrinolítica. Deve ser continuado durante a hospitalização e, em seguida, indefinidamente no ambulatório a 81 mg/dia; pode ser preferível 325 mg/dia no primeiro mês após ICP em pacientes que estão tomando clopidogrel.

Antagonistas do Receptor do Difosfato de Adenosina ($P2Y_{12}$)

Além do ácido acetilsalicílico, o *clopidogrel* (300 mg seguidos por 75 mg/dia) é recomendado nos pacientes com IAMCEST e 75 anos ou mais jovens, que são tratados com um fibrinolítico, nos quais este reduz as taxas de oclusão de artérias relacionadas com o infarto antes da alta hospitalar (por 41%) e as complicações isquêmicas a 30 dias (por 20%) sem aumentar as taxas de hemorragia intracerebral.[A10] Também é recomendado sem uma dose de ataque em pacientes com IAMCEST e mais de 75 anos, que recebem terapia fibrinolítica.[A11] O clopidogrel também está indicado em pacientes com IAMCEST submetidos a ICP primária com colocação de *stent* (dose de ataque, 600 mg); é menos efetivo, mas tem um risco de sangramento inferior ao prasugrel e ticagrelor (ver adiante). O clopidogrel aumenta o risco de sangramento e transfusões sanguíneas com CRM; se a CRM é planejada, o clopidogrel deve ser retido por pelo menos 5 dias, a menos que a urgência da cirurgia supere o risco de sangramento excessivo. Variantes genéticas comuns (*i. e.*, na CYP2C19) podem reduzir a ativação do clopidogrel, mas o doseamento guiado por testes genéticos não demonstrou melhorar os resultados clínicos. Da mesma forma, os inibidores da bomba de prótons, especialmente o omeprazol, prejudicam a atividade antiplaquetária do clopidogrel, mas a coadministração não foi associada a quaisquer consequências clínicas.

O prasugrel, uma tienopiridina mais potente, está indicado como terapia adjuvante (60 mg de dose de ataque, 10 mg/dia de dose de manutenção), na admissão ou no momento da angiografia, em pacientes que recebem ICP primária, mas não em pacientes que recebem terapia fibrinolítica.[A12] Entretanto, o prasugrel está contraindicado em pacientes com história prévia de acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório, devendo ser usado com precaução (ou em doses reduzidas) nos pacientes mais idosos (≥75 anos) e magros (<60 kg), e deve ser retirado pelo menos 7 dias antes de CRM não emergente.

O ticagrelor, um inibidor $P2Y_{12}$ de ação direta e não tienopiridínico, também é mais eficaz que o clopidogrel e está indicado como terapia adjuvante (dose de ataque de 180 mg, dose de manutenção de 90 mg duas vezes ao dia) na admissão ou na angiografia com ICP primária, mas não com a terapia fibrinolítica.[A13] Está contraindicado em pacientes com história de hemorragia intracraniana.

A duração recomendada da terapia com inibidor $P2Y_{12}$ é de 1 ano após ICP para o IAMCEST com colocação de *stent*, a fim de prevenir a trombose de *stent* e eventos isquêmicos recorrentes. O teste da função plaquetária pode ser usado para orientar a dose dos inibidores $P2Y_{12}$, mas estudos até esta data não demonstraram benefício suficiente para garantir seu uso rotineiro. Testar a função plaquetária pode ser usado para documentar a adesão e pode demonstrar utilidade em pacientes de alto risco com *stents* eluidores de fármaco.

Inibidores de Glicoproteína IIb/IIIa

Pacientes de alto risco com síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST beneficiam-se com os antagonistas do receptor GPIIb/IIIa da membrana plaquetária na admissão ou após a ICP (Caps. 38 e 72). O benefício é menor no IAMCEST com colocação de *stent* de rotina, mas é razoável administrar um antagonista do receptor GPIIb-IIIa no momento da ICP primária em pacientes com IAMCEST que apresentam grande carga de trombos, ou que não receberam carga adequada com um inibidor do $P2Y_{12}$. Se a CRM precoce for uma possibilidade após a angiografia, um inibidor de ação mais curta (eptifibatide, tirofibana) pode conferir um risco pré-operatório mais baixo de sangramento do que o abciximabe. A inibição mais precoce ("contra a sequência") da glicoproteína antes da hospitalização ou no departamento de emergência (pré-cateterismo) pode melhorar a patência coronariana no momento da angiografia de emergência, porém benefícios adicionais nos resultados clínicos não foram estabelecidos.

Terapia Anticoagulante

Heparinas de Baixo Peso Molecular

Em pacientes com IAMCEST que são tratados com terapia fibrinolítica, a HBPM pode reduzir as taxas de reinfarto em 25% e a mortalidade em cerca de 10%, em comparação com a heparina não fracionada.[A14] A enoxaparina é doseada de acordo com a idade e peso (*i. e.*, idade <75 anos: *bolus* IV de 30 mg, depois 1 mg/kg SC a cada 12 horas [no máximo, 100 mg nas primeiras duas doses]; idade ≥75 anos: sem *bolus*, 0,75 mg/kg SC a cada 12 horas [no máximo, 75 mg, nas primeiras duas doses]) bem como pelo *clearance* de creatinina (se o *clearance* de creatinina for <30 mL/min: 1 mg/kg SC a cada 24 horas) até alta hospitalar ou até 8 dias. A enoxaparina é mais complicada de usar com uma estratégia de ICP primária; é uma opção neste contexto nas atuais diretrizes europeias,[6] mas não nas americanas.[1]

Heparina não Fracionada

A heparina não fracionada pode beneficiar os pacientes submetidos à ICP primária ou agentes fibrinolíticos (Fig. 73-3). Quando administrada com um agente fibrinolítico específico de fibrina, a heparina intravenosa é iniciada concomitantemente e deve ser mantida durante 48 horas, iniciando-se com um *bolus* de 60 U/kg (no máximo, 4.000 U), seguido inicialmente por uma infusão a 12 U/kg/h (no máximo, 1.000 U/h), com ajuste depois de 3 horas baseado no tempo de tromboplastina parcial ativada (alvo de 50 a 70 segundos ou 1,5 a 2 vezes o valor-controle). Esquemas experimentais incluindo um inibidor de GPIIb/IIIa e um agente fibrinolítico usaram doses ainda mais baixas de heparina. Durante a ICP primária, a heparina em alta dose (*bolus* de 70 a 100 U/kg) é usada para alcançar um tempo de coagulação ativado de 250 a 300 segundos. Dada junto com um inibidor de GPIIb/IIIa durante ICP, a dose de heparina é ajustada (*bolus* de 50 a 70 U/kg) para alcançar um tempo de coagulação ativado mais baixo (200 a 250 segundos). *Bolus* adicionais são administrados conforme necessário para manter os níveis de tempo terapêuticos ativados.

Inibidores do Fator Xa

Inibidores seletivos do fator Xa (*i. e.*, fondaparinux, 2,5 mg, dose inicial via intravenosa, depois por via subcutânea uma vez ao dia por até 8 dias durante a hospitalização) podem reduzir a morte ou o reinfarto em 30 dias em 18% a 23%, independentemente do uso de heparina em pacientes que recebem fibrinólise ou

nenhuma terapia de reperfusão, mas não têm nenhum benefício em pacientes que foram submetidos a ICP. Como resultado, estes podem ser uma alternativa à heparina não fracionada ou a nenhuma heparina (p. ex., em pacientes que se apresentam mais tardiamente ou em pacientes tratados com estreptoquinase) em pacientes com IAMCEST que não estejam recebendo ICP primária. O fondaparinux está contraindicado, se o *clearance* de creatinina for inferior a 30 mL/min.

Antitrombinas Diretas

A bivalirudina, uma hirudina sintética análoga com atividade antitrombina direta (Cap. 38), combinada com administração precoce de alta dose de clopidogrel, é melhor do que a combinação de heparina com um inibidor da glicoproteína IIb/IIIa em pacientes com IAMCEST que estejam recebendo ICP primária.[A15] A dose recomendada é de um *bolus* IV de 0,75 mg/kg, seguido por uma infusão de 1,75 mg/kg/hora; se necessário, pode ser administrado um *bolus* adicional de 0,3 mg/kg. A bivalirudina não foi testada e não está indicada em pacientes que estão recebendo terapia fibrinolítica.

Outras Terapias Farmacológicas

Nitratos

Nitroglicerina e outros nitratos orgânicos (dinitrato de isossorbida e mononitrato de isossorbida) reduzem as excessivas pré-cargas e pós-cargas cardíacas, aumentam o calibre coronariano em áreas responsivas de estenose, revertem a vasoconstrição arterial coronariana de pequenos vasos distais, melhoram o fluxo colateral coronariano para miocárdio isquêmico e inibem a agregação das plaquetas no IAM (Cap. 71). Os resultados são melhora da oferta e diminuição do consumo de oxigênio.

A nitroglicerina é útil nas primeiras 24 a 48 horas para pacientes com IAM e congestão pulmonar, IAM anterior extenso, isquemia persistente ou hipertensão. Em pacientes tratados com terapia fibrinolítica e ácido acetilsalicílico, os nitratos fornecem um benefício de sobrevida relativa modesto, de cerca de quatro vidas salvas por 1.000 pacientes tratados. Entretanto, em pacientes submetidos a ICP primária, tal benefício não foi observado.

Quando usada no cenário de um IAM, a nitroglicerina intravenosa deve ser iniciada com uma injeção de *bolus* de 12,5 a 25 μg seguida de uma infusão de 10 a 20 μg/min. A taxa de infusão é aumentada de 5 a 10 μg/minuto a cada cinco a 10 minutos até cerca de 200 μg/minuto durante o monitoramento hemodinâmico até os sintomas clínicos serem controlados ou os objetivos de pressão arterial serem atingidos (pressão arterial diminuída em 10% nos pacientes normotensos ou 30% nos pacientes hipertensos, porém não abaixo de 80 mmHg na média ou 90 mmHg na sistólica). Os nitratos devem ser evitados em pacientes com hipotensão, bradicardia ou taquicardia acentuada ou infarto VD, e não estão indicados por rotina durante a fase de convalescença do IAMCEST.

β-Bloqueadores

Os bloqueadores β-adrenorreceptores reduzem a frequência cardíaca, a pressão arterial e a contratilidade miocárdica, além de estabilizar o coração eletricamente. Essas ações melhoram o estado clínico da maioria dos pacientes com IAM, limitando o consumo de oxigênio miocárdico, aliviando isquemia, reduzindo o tamanho do infarto e prevenindo arritmias graves.

A administração precoce (primeiro dia) de β-bloqueador é geralmente recomendada em pacientes com IAMCEST que não apresentam sinais de insuficiência cardíaca, evidência de estado de baixo débito, risco aumentado de choque cardiogênico ou outras contraindicações, tais como bloqueio cardíaco, bradicardia grave e doença reativa das vias aéreas ativa, independentemente de fibrinólise ou ICP concomitante. A terapia oral com β-bloqueador pode ser titulada até a intolerância ou até o objetivo (p. ex., metoprolol, 25 a 100 mg duas vezes ao dia, atenolol, 50 a 100 mg/dia ou carvedilol, 6,25 a 25 mg duas vezes ao dia). A administração intravenosa de β-bloqueador tem sido reservada para os pacientes com IAMCEST que não apresentam contraindicações à sua utilização e que são hipertensos ou apresentam isquemia em curso. A terapia com β-bloqueador deve ser continuada após a hospitalização em todos os pacientes com IAMCEST sem contraindicações, mas pode igualmente ser benéfica em pacientes com IAMCEST anterior, se administrada antes da reperfusão.[A16]

Inibidores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é ativado no IAM e na insuficiência cardíaca. O uso de um inibidor da ECA demonstrou melhorar o remodelamento depois de IAM (especialmente após IAM anterior extenso). Inibidores da ECA também demonstraram eficácia na insuficiência cardíaca, na qual eles previnem a progressão da doença, hospitalização e morte (Cap. 59). Uma metanálise de três grandes estudos e 11 menores envolvendo mais de 100.000 pacientes mostrou uma redução global na mortalidade de 6,5%, representando cerca de cinco vidas salvas em 1.000 pacientes tratados. O benefício é concentrado e maior em pacientes de mais alto risco com IAM grande ou anterior e com disfunção do VE ou insuficiência cardíaca, embora pacientes com graus menores de disfunção do VE e apenas moderado risco cardiovascular também possam se beneficiar em longo prazo.

A terapia com *inibidor da ECA* oral deve começar dentro das primeiras 24 horas em pacientes com infarto anterior, insuficiência cardíaca ou fração de ejeção baixa (≤0,40) na ausência de hipotensão (pressão sistólica <100 mmHg ou >30 mmHg a menos que a básica usual) ou outras contraindicações. Um *bloqueador do receptor da angiotensina* (BRA) deve ser dado aos pacientes que se encaixam nesse perfil e que são intolerantes a inibidores da ECA.[A17] Um inibidor da ECA ou um BRA também deve ser considerado para outros pacientes com IAMCEST, especialmente naqueles com uma indicação relativa (p. ex., hipertensão, diabetes ou insuficiência renal leve), e naqueles com expectativa de benefício menor, porém valioso.

Todos os pacientes sem contraindicações ou intolerância à terapia inicial com inibidor da ECA ou BRA devem receber esses fármacos durante a fase convalescente intra-hospitalar. Convém começar a terapia com inibidor da ECA com doses orais baixas, sendo progressivamente ajustada para a dose plena ou máxima tolerada. Por exemplo, o agente de curta ação, captopril, pode ser iniciado em uma dose de 6,25 mg ou menos e ajustado em 1 a 2 dias para 50 mg duas vezes ao dia. Antes da alta, uma transição pode ser feita em esquemas de doses graduadas para agentes de ação mais longa como ramipril (2,5 mg titulado até 10 mg/dia), lisinopril (2,5 a 5 mg titulado até 10 mg/dia) ou enalapril (2,5 mg, titulado até 20 mg duas vezes ao dia). Em pacientes que não conseguem tolerar inibidores da ECA (p. ex., por causa de tosse), doses graduais de um BRA podem substituí-los (p. ex., valsartan, 80 a 160 mg duas vezes ao dia, ou losartan, 50 a 100 mg/dia).

O *bloqueio do receptor da aldosterona* seletivo, como espironolactona (25 a 50 mg/dia), reduz a mortalidade total e cardiovascular (inclusive morte súbita), bem como hospitalizações cardiovasculares em pacientes pós-IAM que tenham fração de ejeção menor ou igual a 0,40 e insuficiência cardíaca ou diabetes e que já estejam recebendo outras terapias ideais, inclusive inibidores da ECA.[A18] A espironolactona também beneficia pacientes com insuficiência cardíaca avançada, inclusive aqueles nos quais ela é causada por um IM remoto. Por isso, o bloqueio do receptor da aldosterona deve ser adicionado a outras terapias-padrão (*i. e.*, inibidores da ECA e β-bloqueadores) durante a convalescença em pacientes com IAMCEST com fração de ejeção igual ou menor a 0,40 e ou insuficiência cardíaca sintomática ou diabetes melito. A hipercalemia, o efeito colateral mais comum, necessita de monitoramento (Cap. 59).

Agentes Antiarrítmicos e Cardiodesfibriladores Implantáveis

A terapia antiarrítmica é reservada para tratamento ou prevenção em curto prazo após fibrilação atrial (FA) ou arritmias ventriculares sintomáticas ou ameaçadoras à vida, junto com outras medidas apropriadas (cardioversão, tratamento de isquemia e distúrbios metabólicos). Quando estão indicados medicamentos, a amiodarona frequentemente é o agente mais apropriado.

Um cardiodesfibrilador (ou cardioversor-desfibrilador) implantável (CDI) é indicado em pacientes com FV ou taquicardia ventricular (TV) sustentada hemodinamicamente significativa ocorrendo depois de 2 dias após o IAMCEST e não devida a causa transitória ou reversível (p. ex., isquemia, reinfarto, anormalidades metabólicas). Um CDI também pode ser considerado para pacientes com disfunção VE grave (fração de ejeção ≤0,30) pelo menos 40 dias após o IAMCEST e 3 meses após CRM sem TV ou FV espontânea ou induzida. Essas diferenças refletem uma aparente dependência do tempo, na qual o benefício de um CDI aparentemente pode ser retardado até os períodos iniciais pós-IAM e pós-revascularização (Cap. 66). Por comparação, a implantação precoce do CDI não é benéfica em um grupo mais amplo de pacientes, pois sua utilidade em prevenir mortes similares é compensada pela alta taxa de mortes não súbita.[A19]

Inotrópicos

Digitálicos e inotrópicos intravenosos podem aumentar a demanda de oxigênio, provocar arritmias graves e aumentar o infarto. As recomendações atuais contemplam o uso de digoxina em alguns pacientes recuperando-se de IAM que desenvolvem taquiarritmias supraventriculares (p. ex., FA) ou insuficiência cardíaca refratária a inibidores da ECA e diuréticos. Inotrópicos intravenosos (p. ex., dobutamina, dopamina, milrinona e norepinefrina) são reservados para suporte temporário de pacientes com hipotensão e insuficiência circulatória que não respondem à reposição de volume (Caps. 59 e 107).

Terapia Hipolipemiante

A redução dos lipídios, particularmente com estatinas, reduz as taxas de eventos em pacientes com doença coronariana (Cap. 206). A iniciação e continuação de uma terapia de estatina de alta intensidade (p. ex., atorvastatina, 80 mg ao dia) são recomendadas no contexto de IM,[7,A20] independentemente dos níveis de lipídios em jejum, embora seja razoável obter um lipidograma em jejum dentro de 24 horas da admissão.

Outras Terapias Clínicas

Bloqueadores dos canais de cálcio, embora anti-isquêmicos, também são inotrópicos negativos e não mostraram reduzir a mortalidade após IAMCEST. Além disso, certos agentes podem causar dano em alguns pacientes. Verapamil ou diltiazem (fármacos que retardam a frequência cardíaca) podem ser dados a pacientes nos

quais os β-bloqueadores são ineficazes ou contraindicados, para controle da resposta ventricular rápida com FA ou para aliviar isquemia continuada na ausência de insuficiência cardíaca, disfunção do VE ou bloqueio atrioventricular (AV) (Cap. 64).

Nos pacientes com IAMCEST comatosos ressuscitados de parada cardíaca fora do hospital devido a FV ou TV sem pulso, a *hipotermia terapêutica* para uma temperatura-alvo de 36 °C é benéfica e deve ser iniciada o mais rapidamente possível após a chegada ao hospital (Cap. 63). O resfriamento pré-hospitalar não fornece benefício adicional.

A *glicose-insulina-potássio* não oferece benefício em relação à mortalidade, parada cardíaca ou choque cardiogênico quando essa combinação é adicionada ao cuidado usual em pacientes com IAMCEST. No entanto, o *controle da glicemia*, usando um esquema com base na insulina para alcançar e manter os níveis de glicose abaixo de 180 mg/dL enquanto se evita a hipoglicemia, é recomendado na fase aguda do IAMCEST. Depois da fase aguda, indica-se tratamento individualizado, utilizando-se agentes ou combinações de agentes que melhor realizem controle glicêmico e sejam bem tolerados (Cap. 229).

Magnésio não traz benefício aos pacientes com IAM que são tratados com fibrinólise. A suplementação é recomendada se o nível de magnésio for mais baixo que o normal ou em pacientes com TV tipo *torsades de pointes* associada a um intervalo QT prolongado. A infusão intracoronariana de *células mononucleares autólogas da medula óssea* não é eficaz.

Tratamento das Complicações

Dor Torácica Recorrente

Quando a dor torácica recidiva após um episódio de IAM, as possibilidades diagnósticas incluem isquemia pós-infarto, pericardite, extensão do infarto e expansão do infarto. A caracterização da dor, exame físico, eletrocardiografia, ecocardiografia e determinações de marcadores cardíacos ajudam no diagnóstico diferencial. A CK-MB frequentemente discrimina melhor o reinfarto que a cTnI ou cTnT.

Angina pós-infarto que se desenvolve de forma espontânea durante hospitalização após IAM, apesar de terapia clínica, normalmente merece angiografia coronariana. β-bloqueadores (via intravenosa, depois via oral) e nitroglicerina (via intravenosa, a seguir oral ou topicamente) são terapias clínicas recomendadas. A dor com elevação recorrente do segmento ST ou elevação recorrente de marcadores cardíacos pode ser tratada com readministração de t-PA ou, possivelmente, um inibidor de GPIIb/IIIa, junto com nitroglicerina, β-bloqueador e heparina. A estreptoquinase, que induz anticorpos neutralizadores, em geral, não deve ser readministrada depois dos primeiros dias. Se estiverem disponíveis instalações para angiografia, ICP e cirurgia, é aconselhável uma conduta invasiva para aliviar o desconforto que ocorre de horas a dias depois de um IAM associado a sinais de isquemia. A perfusão miocárdica com estresse por medicina nuclear pode ser útil em pacientes com desconforto transitório ou de origem isquêmica incerta. Para lesões com graus questionáveis de estenose na angiografia, pressão coronariana (reserva de fluxo de fração), velocimetria com Doppler ou ultrassonografia intracoronariana podem determinar se a ICP é justificada.

Expansão do infarto significa deslizamento circunferencial com afinamento do miocárdio infartado. A expansão do infarto pode ser associada à dor torácica, mas sem elevação recorrente dos marcadores cardíacos. O remodelamento expansivo pode levar a um aneurisma do VE. O risco de remodelamento é reduzido com terapia de reperfusão precoce e administração de inibidores da ECA.

A pericardite aguda manifesta-se mais comumente nos dias 2 a 4 em associação a grandes infartos transmurais, causando inflamação pericárdica. Às vezes, desenvolve-se derrame hemorrágico com tamponamento; assim, a anticoagulação excessiva deve ser evitada. A pericardite que se desenvolve mais tardiamente (2 a 10 semanas) após IAM pode representar síndrome de Dressler, que se acredita ser imunomediada. A incidência dessa síndrome pós-IAM diminuiu bastante na moderna era da reperfusão. A dor pericárdica é tratada com ácido acetilsalicílico, mas colchicina, paracetamol ou analgésicos narcóticos são razoáveis se o ácido acetilsalicílico (mesmo em altas doses) não for eficaz. Medicamentos corticosteroides e agentes anti-inflamatórios não esteroides são potencialmente prejudiciais após IAMCEST e devem ser evitados.

Perturbações do Ritmo

Arritmias Ventriculares

O IAM associa-se a um ambiente pró-arrítmico que inclui isquemia miocárdica heterogênea, tônus adrenérgico aumentado, distúrbio eletrolítico intracelular, lipólise e produção de ácidos graxos livres, além de produção de radicais livres de oxigênio com a reperfusão. As arritmias, portanto, são comuns na fase aguda do IAM. A microrreentrada é, provavelmente, o mecanismo eletrofisiológico mais recorrente de arritmias na fase inicial, embora a automaticidade aumentada e a atividade desencadeada também sejam observadas em modelos experimentais.

A FV primária, a mais grave arritmia relacionada com IAM, contribui, de modo importante, para a mortalidade dentro das primeiras 24 horas. Ela ocorre com uma incidência de 3% a 5% durante as primeiras 4 horas e depois declina rapidamente ao longo de 24 a 48 horas. A TV polimórfica e, menos comumente, a TV monomórfica são arritmias associadas que ameaçam a vida e que podem ocorrer neste contexto. As características clínicas (incluindo arritmias advertentes) não são bem específicas ou sensíveis para identificar os pacientes em risco de taquiarritmias ventriculares sustentadas, de modo que todos os pacientes devem ser monitorados continuamente. A lidocaína profilática, que reduz FV primária mas não diminui (e pode aumentar) a mortalidade, não é recomendável. A FV primária está associada a uma taxa mais alta de mortalidade intra-hospitalar, mas o prognóstico no longo prazo de TV ou FV recorrente e da mortalidade não é afetado nos sobreviventes.

O ritmo idioventricular acelerado (60 a 100 batimentos por minuto) ocorre em geral dentro das primeiras 12 horas e normalmente é benigno (*i. e.*, não é um fator de risco de FV). Na realidade, o ritmo idioventricular acelerado muitas vezes anuncia a reperfusão após a terapia fibrinolítica. A terapia antiarrítmica não é indicada, exceto para o ritmo idioventricular sustentado que causa comprometimento hemodinâmico.

A FV tardia, que é definida como FV que se desenvolve mais de 48 horas depois do início do IAM, ocorre com frequência em pacientes com IAMs maiores ou insuficiência cardíaca, prenuncia um prognóstico pior quanto à sobrevida e é uma indicação para medidas agressivas (p. ex., consideração de um CDI). TV monomórfica resultando de reentrada no contexto de um IM recente ou antigo também pode aparecer tardiamente depois do IM, e os pacientes podem necessitar de terapia no longo prazo (p. ex., um CDI, ver anteriormente).

A cardioversão elétrica é necessária para a FV e a TV polimórfica sustentada (choque não sincronizado) e para a TV monomórfica sustentada que causa comprometimento hemodinâmico (choque sincronizado) (Caps. 65 e 66). Sedação intravenosa breve é dada aos pacientes conscientes "estáveis". Para a TV estável mais lenta e a TV não sustentada requerendo tratamento, normalmente é recomendável amiodarona intravenosa ou lidocaína intravenosa. Depois de episódios de TV ou FV, infusões de medicamentos antiarrítmicos podem ser dadas durante 6 a 24 horas; o risco continuado de arritmia é, então, reavaliado. Distúrbios eletrolíticos, acidobásicos e hipoxia devem ser corrigidos. Um β-bloqueador é útil em pacientes com TV polimórfica frequente associada à ativação adrenérgica ("tempestade elétrica"). Medidas agressivas adicionais devem ser consideradas para reduzir a isquemia cardíaca (p. ex., ICP ou CRM de emergência) e a disfunção do VE (p. ex., balão intra-aórtico) em pacientes com TV polimórfica recorrente apesar do uso de β-bloqueadores ou amiodarona, ou de ambos.

A prevenção e a terapia de longo prazo devem ser consideradas para pacientes com TV sustentada ou FV ocorrendo tardiamente na evolução hospitalar. Quando indicado, um CDI proporciona maior benefício de sobrevida que medicamentos antiarrítmicos em pacientes com taquiarritmias ventriculares, e pode melhorar a sobrevida após a convalescença de IAM em pacientes com uma fração de ejeção igual ou menor a 30%, independentemente da sua condição de ritmo (ver anteriormente).

Fibrilação Atrial e Outras Taquiarritmias Supraventriculares

A FA ocorre em até 5% a 10% dos pacientes após um IAM, normalmente dentro das primeiras 24 horas (Cap. 64). A incidência de *flutter* atrial ou de outra taquicardia supraventricular é muito mais baixa. O risco de FA aumenta com idade, IMs maiores, insuficiência cardíaca, pericardite, infarto atrial, hipocalemia, hipomagnesemia, hipoxia, doença pulmonar e estados hiperadrenérgicos. A incidência de FA é reduzida pela reperfusão precoce e eficaz. O comprometimento hemodinâmico com frequências rápidas e embolia sistêmica (em 2%) são consequências adversas da FA. A embolia sistêmica pode ocorrer no primeiro dia, e logo está indicada anticoagulação com heparina.

As recomendações para tratamento da FA incluem cardioversão elétrica nos pacientes com comprometimento hemodinâmico ou isquemia; controle da frequência com digoxina intravenosa nos pacientes com disfunção ventricular (*i. e.*, dar 1,0 mg, metade inicialmente e metade em 4 horas), com um β-bloqueador intravenoso (p. ex., metoprolol, 5 mg ao longo de 2 minutos até um total de 15 mg ao longo de 10 a 15 minutos) naqueles sem disfunção ventricular clínica, ou com diltiazem ou verapamil intravenoso em pacientes hemodinamicamente estáveis e com contraindicação ao uso de β-bloqueadores; e anticoagulação com heparina (ou HBPM). A amiodarona, que é geralmente reservada para pacientes com ou em alto risco de recorrência, pode ser continuada durante 6 semanas se o ritmo sinusal for restaurado e mantido.

Bradicardias, Retardos da Condução e Bloqueio Cardíaco

Disfunção nodal sinusal e AV são comuns durante IAM. A bradicardia sinusal, um resultado do tônus parassimpático aumentado, muitas vezes em associação ao IAM inferior, ocorre em 30% a 40% dos pacientes. A bradicardia sinusal é particularmente comum durante a primeira hora do IAM e com reperfusão da artéria coronária direita (reflexo de Bezold-Jarisch). O bloqueio AV mediado pelo vago também pode ocorrer nesse contexto. A terapia anticolinérgica (atropina, 0,5 a 1,5 mg

IV) é indicada para bradicardia sinusal *sintomática* (frequência cardíaca geralmente <50 batimentos por minuto associada a hipotensão, isquemia ou arritmia de escape ventricular), incluindo assistolia ventricular, e bloqueio *sintomático* de segundo grau (Wenckebach) ou de terceiro grau ao nível nodal AV (ritmo de escape com complexo QRS estreito). A atropina não é indicada e pode piorar o bloqueio AV infranodal (IM anterior, ritmo de escape com complexo largo).

O bloqueio AV infranodal novo e retardos da condução ou bloqueios de ramos predizem substancialmente uma maior mortalidade intra-hospitalar. Felizmente, sua incidência declinou na era da reperfusão (de 10% a 20% para 4%). A mortalidade é relacionada mais com o dano miocárdico extenso que com o próprio bloqueio, de modo que o marca-passo cardíaco melhora apenas um pouco a sobrevida. A colocação profilática de eletrodos *patches* multifuncionais, que permitem marca-passo (e desfibrilação) transcutâneo imediato, se necessário, é indicada na bradicardia sinusal sintomática refratária à terapia com medicamentos, bloqueios AV de segundo grau infranodal (Mobitz II) ou de terceiro grau e bloqueio bifascicular novo ou de idade indeterminada (BRE; BRD com bloqueio fascicular anterior esquerdo ou posterior esquerdo) ou trifascicular (bloqueio de ramo bilateral ou alternante [qualquer idade], bloqueio de ramo com bloqueio AV de primeiro grau). A estimulação transcutânea é desconfortável e visa apenas ao uso profilático e temporário. A estimulação temporária está indicada no cenário de IAMCEST para bradiarritmias *sintomáticas* não respondedoras à terapia clínica. Em pacientes que necessitam de um marca-passo para manter um ritmo cardíaco adequado ou que estão em risco muito alto (>30%) de necessitar de marca-passo (inclusive pacientes com bloqueio de ramo alternante bilateral, com bloqueio bifascicular novo ou de idade indeterminada com bloqueio AV de primeiro grau e com bloqueio AV de segundo grau infranodal), devem colocar um eletrodo marca-passo transvenoso tão logo seja possível para estimulação temporária.

As indicações para marca-passo permanente após IAM dependem do prognóstico do bloqueio AV e não apenas dos sintomas. As indicações incluem mesmo bloqueio AV de segundo grau transitório ou de terceiro grau em associação a bloqueio de ramo e bloqueio AV *sintomático* em curso a qualquer nível. Entretanto, o bloqueio ao nível nodal AV (Wenckebach) raramente é persistente ou sintomático o suficiente para justificar marca-passo permanente.

Insuficiência Cardíaca e Outros Estados de Baixo Débito

A falha da bomba cardíaca é a principal causa de falência circulatória e morte intra-hospitalar por IAM. As manifestações de insuficiência circulatória podem incluir pulso fraco, baixa pressão arterial, extremidades frias, terceira bulha cardíaca, congestão pulmonar, oligúria e obnubilação. Entretanto, vários mecanismos diferentes, padrões hemodinâmicos e síndromes clínicas caracterizam o espectro da falência circulatória no IAM. Cada um requer uma abordagem específica ao diagnóstico, monitoramento e tratamento (Tabela 73-7).

Disfunção Ventricular Esquerda

O grau de disfunção VE correlaciona-se bem com a extensão da isquemia aguda ou infarto. O comprometimento hemodinâmico torna-se evidente quando afeta 20% a 25% do ventrículo esquerdo, e quando choque cardiogênico ou morte ocorrem com comprometimento de 40% ou mais (Cap. 107). Congestão pulmonar e galopes de B_3 e B_4 são os achados físicos mais comuns. A reperfusão precoce (com agentes fibrinolíticos, ICP ou CRM) constitui a terapia mais eficaz para reduzir o tamanho do infarto, disfunção ventricular e insuficiência cardíaca associada. O tratamento clínico da insuficiência cardíaca relacionada à disfunção ventricular do IAM é geralmente semelhante àquele da insuficiência cardíaca em outros contextos (Cap. 59) e inclui bons índices de oxigenação e diurese (começando cedo, se a pressão arterial permitir, e continuando no longo prazo, se necessário). Sulfato de morfina (*i. e.*, 2 a 4 mg IV, com doses adicionais, conforme necessário, após 5 a 15 minutos ou mais) é útil nos pacientes com congestão pulmonar. A nitroglicerina também reduz a pré-carga e alivia de modo eficaz os sintomas congestivos. A terapia com inibidor da ECA oral titulado (p. ex., captopril, aumentando de 3,125 a 6,25 mg três vezes ao dia para 50 mg duas vezes ao dia, conforme tolerado, ou lisinopril 1,25 mg a 2,5 mg uma ou duas vezes ao dia, titulado conforme tolerado até 10 a 20 mg duas vezes ao dia) também é indicada para insuficiência cardíaca e edema pulmonar, a não ser que haja hipotensão excessiva (pressão arterial sistólica <100 mmHg). O tratamento pode ser começado por via sublingual (0,4 mg a cada 5 minutos, três vezes) e a seguir a transição pode ser feita para a terapia intravenosa (inicialmente, 5 a 10 μg/minuto, acrescentando de 5 a 20 μg/minuto até os sintomas serem aliviados ou até que a pressão arterial média caia 10% em pacientes normotensos ou 30% em hipertensos, porém não <90 mmHg ou >30 mmHg a menos que nível basal).

Terapia vasodilatadora intravenosa para reduzir a pré-carga e a pós-carga (conforme a pressão arterial), suporte inotrópico e contrapulsação com balão intra-aórtico (BIA) e dispositivo de assistência VE, junto com reperfusão urgente, são indicados no choque cardiogênico (ver adiante e no Cap. 107).

Depleção de Volume

A hipovolemia relativa ou absoluta é uma causa frequente de hipotensão e insuficiência circulatória e é facilmente corrigida se for logo reconhecida e tratada. Hidratação deficiente, vômito, diurese e vasodilatação periférica induzida por doença ou por fármaco podem contribuir para esta condição. A hipovolemia deve ser identificada e corrigida com líquidos intravenosos antes de se considerar terapias mais agressivas. Uma prova terapêutica com hidratação empírica pode ser experimentada no contexto clínico apropriado (p. ex., para hipotensão na ausência de congestão, para infarto inferior ou do VD e para hipervagotonia). Se as pressões de enchimento forem medidas, a administração cautelosa de líquido até uma pressão capilar pulmonar de cerca de 18 mmHg pode otimizar o débito cardíaco e a pressão arterial sem prejudicar a oxigenação.

Infarto Ventricular Direito

Isquemia e infarto do VD ocorrem com oclusão proximal da artéria coronária direita (antes da saída dos ramos para o VD). Dez por cento a 15% dos IAMs inferiores com elevação do segmento ST mostram quadros hemodinâmicos clássicos, e esses pacientes formam o subgrupo de IM inferior de mais alto risco de morbidade e mortalidade (25% a 30% *versus* <6% de mortalidade hospitalar). A melhora na função do VD ocorre comumente com o passar do tempo, um achado que sugere reversão do atordoamento isquêmico e outras acomodações favoráveis, se o tratamento de curto prazo tiver sucesso.

Hipotensão em pacientes com pulmões claros e pressão venosa jugular elevada no contexto de IAM inferior ou inferoposterior deve levantar a suspeita de infarto do VD. O sinal de Kussmaul (distensão da veia jugular à inspiração) é relativamente específico e sensível neste contexto. Elevações do segmento ST na derivação V_1 e na derivação precordial direita V_4R (Cap. 54), principalmente nas primeiras 24 horas, é o marcador eletrocardiográfico mais sensível de infarto VD. A ecocardiografia é útil para confirmar o diagnóstico (dilatação e disfunção do VD são observadas). Quando as pressões no coração direito são medidas, uma pressão atrial direita de 10 mmHg ou maior e 80% ou mais da pressão capilar pulmonar são relativamente sensíveis e específicas de disfunção isquêmica do VD.

O tratamento do infarto do VD consiste na manutenção precoce da pré--carga do VD com líquidos intravenosos, redução da pós-carga do VD (*i. e.*, fármacos que reduzem só a pós-carga, como para a disfunção do VE; considerar balão intra-aórtico), reperfusão precoce, suporte inotrópico no curto prazo se necessário, e evitar venodilatadores (p. ex., nitratos) e diuréticos usados para insuficiência VE (eles podem causar hipotensão acentuada). O aumento de volume com soro fisiológico sozinho muitas vezes é eficaz. Se o débito cardíaco não melhorar após 0,5 a 1 L de líquido, suporte inotrópico com dobutamina intravenosa (começando a 2 μg/kg/minuto e titulando para efeito hemodinâmico ou tolerância, até 20 μg/kg/minuto) é recomendável. O bloqueio AV de alto grau é comum, e a restauração do sincronismo AV com marca-passo sequencial AV temporário pode levar a uma melhora substancial no débito cardíaco. O início de FA (em até um terço dos infartos do VD) pode causar comprometimento hemodinâmico grave, exigindo pronta cardioversão. A reperfusão coronariana precoce com fibrinólise ou ICP melhora bastante os desfechos.

Choque Cardiogênico

O choque cardiogênico (Cap. 107) é uma forma de insuficiência VE grave, caracterizada por hipotensão acentuada (pressões sistólicas <80 mmHg) e reduções no índice cardíaco (a <1,8 L/min/m^2), apesar de alta pressão de enchimento VE (pressão capilar pulmonar >18 mmHg). A causa é a perda de massa funcional crítica (>40%) do ventrículo esquerdo. O choque cardiogênico é historicamente associado a taxas de mortalidade de mais de 70% a 80%, apesar de terapia clínica agressiva. Os fatores de risco incluem idade, grande IAM (normalmente anterior), IM prévio e diabetes. Em pacientes com suspeita de choque, monitoramento hemodinâmico e BIA são indicados. A entubação muitas vezes é necessária. Vasopressores frequentemente são requeridos.

A revascularização mecânica urgente tanto com ICP quanto com CRM é recomendável nos pacientes com IAMCEST com choque cardiogênico independentemente do tempo de atraso do início do IM (Cap. 107). O *BIA* pode ser útil para pacientes com síndromes isquêmicas instáveis clinicamente refratárias e para choque cardiogênico. A terapia primária com BIA para choque cardiogênico associado a IAM fornece estabilização temporária, mas não reduz a mortalidade.[A21] Hoje em dia, recomenda-se o BIA no contexto de IAM como uma medida de estabilização para pacientes submetidos a angiografia e subsequente ICP ou cirurgia para choque cardiogênico, complicações mecânicas (insuficiência mitral aguda, defeito septal ventricular agudo), isquemia refratária pós-IM ou TV ou FV intratável recorrente associada a instabilidade hemodinâmica. Entretanto, em pacientes com IAM anterior sem choque, BIA mais ICP não é melhor que ICP sozinho para reduzir o tamanho do infarto. O BIA também não é aconselhável em pacientes com insuficiência aórtica importante ou doença vascular periférica grave. Dispositivos de assistência VE podem fornecer suporte hemodinâmico superior, mas evidências de estudos clínicos são ainda limitadas.

Complicações Mecânicas

Em geral, complicações mecânicas ocorrem dentro dos primeiros dias a semanas e se responsabilizam por aproximadamente 15% das mortes relacionadas com IAM. Essas complicações incluem insuficiência aguda da válvula mitral, defeito septal ventricular, ruptura de parede livre e aneurisma do VE. Suspeita e investigação de

uma complicação mecânica devem ser levantadas na presença de um sopro novo ou súbita deterioração hemodinâmica progressiva com edema pulmonar ou um estado de baixo débito. A ecocardiografia com Doppler transtorácico ou transesofágico normalmente estabelece o diagnóstico. Um cateter com balão de flutuação pode ser útil para confirmar o diagnóstico. A angiografia coronariana para identificar doença corrigível de artéria coronária justifica-se na maioria dos casos, e suporte intercalar com BIA pode ser útil. No entanto, deve-se requerer logo o parecer cirúrgico, e, em geral, a intervenção urgente é indicada.

A *insuficiência aguda da válvula mitral* (Cap. 75) resulta de ruptura ou disfunção de um músculo papilar relacionada com infarto. A ruptura total leva à morte em 75% dos pacientes dentro de 24 horas. A terapia clínica é iniciada com nitroprussiato (começando com 0,1 μg/kg/minuto e titulando para cima a cada 3 a 5 minutos até o efeito desejado, conforme tolerado pela resposta da pressão arterial até 5 μg/kg/minuto), para baixar a pré-carga e melhorar a perfusão periférica, e suporte inotrópico (p. ex., dobutamina, titulada a partir de 2 até 20 μg/kg/minuto em pacientes normotensos; dopamina, titulada de 2 até 20 μg/kg/minuto em pacientes hipotensos; ou dobutamina e dopamina combinadas). Um BIA é usado para manter a estabilidade hemodinâmica. Na ruptura de músculo papilar, reparação cirúrgica de emergência (se possível) ou substituição (mais comumente) é, então, realizada. A cirurgia é associada a alta mortalidade (≥20%), mas leva a melhores resultados funcionais e de sobrevida do que apenas terapia clínica. Para os pacientes com insuficiência mitral isquêmica (funcional), mas anatomia intacta, intervenções-chave incluem reperfusão precoce, diuréticos e redução de pós-carga. Entretanto, se a insuficiência mitral for grave, pode ser necessária cirurgia com reparação valvar mecânica, anuloplastia do anel mitral ou muitas vezes a substituição da válvula mitral.

Ruptura septal pós-infarto com *defeito septal ventricular*, que ocorre com frequência aumentada em pacientes idosos, em pacientes com hipertensão e, possivelmente, após fibrinólise, também merece intervenção cirúrgica urgente. Uma vez que um pequeno defeito septal ventricular pós-IM pode aumentar subitamente e causar colapso hemodinâmico rápido, todas as perfurações septais devem ser reparadas. Quando do diagnóstico, é recomendável monitoramento invasivo, junto com uso de vasodilatadores (p. ex., nitroprussiato, inicialmente 0,1 μg/kg/minuto, titulado para cima a cada 3 a 5 minutos até o efeito desejado, conforme tolerado pela resposta da pressão arterial, até 5 μg/kg/minuto) e, se necessário, uso com parcimônia de agentes inotrópicos (p. ex., dobutamina, titulada de 2 até 20 μg/kg/minuto em pacientes normotensos; dopamina, titulada de 2 até 20 μg/kg/minuto em pacientes hipotensos; ou dobutamina e dopamina combinadas). Um balão intra-aórtico deve ser inserido, um parecer cirúrgico, prontamente obtido, e intervenção cirúrgica realizada tão logo seja possível. O encerramento percutâneo é uma opção atraente e menos invasiva para o tratamento de emergência inicial,[8] mas a experiência é limitada e *shunts* residuais são comuns.

A *ruptura da parede livre do VE* normalmente causa tamponamento cardíaco agudo com morte súbita. Em uma pequena porcentagem de casos, no entanto, a vedação ou a contenção localizada ("pseudoaneurisma") pode permitir estabilização clínica, geralmente com suporte inotrópico ou um BIA, seguida por intervenção cirúrgica de emergência.

Um *aneurisma do VE* pode desenvolver-se depois de um IAM extenso, normalmente anterior. Se ocorrer insuficiência cardíaca refratária, TV ou embolização sistêmica apesar da terapia clínica e ICP, é indicada aneurismectomia com CRM.

Complicações Tromboembólicas

O risco de tromboembolismo diminuiu acentuadamente com a terapia contemporânea para o IAMCEST. Êmbolos arteriais sistêmicos (incluindo êmbolos vasculares cerebrais) originam-se normalmente de um trombo mural no VE, enquanto êmbolos pulmonares derivam de trombos nas veias das pernas. A embolia arterial pode causar sérios eventos clínicos, como hemiparesia, perda de pulso, intestino isquêmico ou hipertensão súbita, dependendo da circulação regional comprometida.

Normalmente, a trombose mural com embolia ocorre no contexto de um grande IAMCEST (especialmente anterior) e insuficiência cardíaca. O risco de embolia é bastante alto quando um trombo mural é detectado por ecocardiografia. Assim, em pacientes com IAMCEST e em outros pacientes de alto risco, a ecocardiografia deve ser realizada durante a hospitalização; se os resultados forem positivos, deve ser começada anticoagulação (com um anticoagulante), se já não iniciada, e continuada (com varfarina) durante 6 meses.

A trombose venosa profunda pode ser prevenida por terapia de compressão das extremidades inferiores, limitação da duração do repouso no leito e pelo uso de heparina não fracionada subcutânea ou HBPM (em pacientes em risco não recebendo heparina intravenosa) até os pacientes recuperarem completamente a mobilidade (Cap. 81). Os pacientes com embolia pulmonar são tratados com heparina intravenosa e depois com anticoagulação oral durante 6 meses (Cap. 98).

Adicionar um anticoagulante (p. ex., varfarina) ao ácido acetilsalicílico e a um inibidor de receptor $P2Y_{12}$ para a prevenção de doença tromboembólica venosa (Caps. 176 e 98) ou prevenção de embolização sistêmica em pacientes com FA (Cap. 64) deve-se restringir às situações nas quais o benefício de prevenir o evento tromboembólico supere o aumento do risco de sangramento. A terapia anticoagulante está indicada em pacientes com IAMCEST com FA e um risco elevado de embolia sistêmica, valvas cardíacas mecânicas, tromboembolismo venoso recente ou distúrbio de hipercoagulabilidade.[1] A duração da terapia antitrombótica tripla deve ser limitada ao menor tempo possível, para minimizar o risco de sangramento. A terapia anticoagulante também é razoável para os pacientes com IAMCEST e trombo mural do VE assintomático, e pode ser considerada para os pacientes em risco com acinesia ou discinesia anterior, com a duração da anticoagulação limitada a 3 meses. Na ausência de dados sobre os novos agentes antifator Xa, é recomendada varfarina, geralmente para uma relação normalizada internacional de 2,0 a 2,5. Para minimizar o sangramento nos pacientes em risco, o clínico deve prestar atenção à seleção apropriada dos regimes antitrombóticos e às suas doses com base na idade, peso, função renal e outras comorbidades.

Estratificação de Risco Após Infarto do Miocárdio

A estratificação do risco é um processo contínuo que se inicia na admissão e continua até a alta hospitalar. O objetivo da estratificação de risco antes e logo depois da alta de IAM é avaliar a função ventricular e clínica, isquemia latente e risco de arritmia, usar estas informações para orientação do paciente e avaliação prognóstica e guiar estratégias terapêuticas. Ferramentas de estratificação formal de risco (p. ex., *Thrombolysis in Myocardial Infarction*, *Global Registry of Acute Coronary Events*) foram desenvolvidas e validadas para serem usadas em pacientes com síndromes coronarianas agudas na admissão e na alta (E-Fig. 73-1).

Cateterismo Cardíaco e Teste de Esforço não Invasivo

A estratificação de risco geralmente envolve avaliação funcional por uma de três estratégias: cateterismo cardíaco, eletrocardiografia de estresse com esforço submáximo antes da alta (aos 4 a 6 dias) ou teste de esforço limitado pelos sintomas entre 2 a 6 semanas após a alta. Muitos ou a maioria dos pacientes com IAMCEST recebem avaliação para ICP primária ou após terapia fibrinolítica. Em geral, o cateterismo é realizado durante a hospitalização em pacientes de alto risco. Em outros, o teste de esforço submáximo pré-alta (até uma frequência cardíaca com pico de 120 a 130 batimentos por minuto ou 70% do máximo previsto) parece seguro quando é realizado em pacientes que estão deambulando sem sintomas; este deve ser evitado nos primeiros 2 a 3 dias de IAM e em pacientes com angina pós-IAM, insuficiência cardíaca não compensada ou arritmias cardíacas sérias. Em alternativa ou adicionalmente, os pacientes podem fazer teste de esforço limitado pelos sintomas entre 2 a 6 semanas antes de retornarem ao trabalho ou reassumirem outras atividades físicas. Resultados anormais de teste incluem não apenas depressão do segmento ST, mas também baixa capacidade funcional, hipotensão no esforço e arritmias graves. Os pacientes com resultados de teste positivos devem ser encaminhados para angiografia coronariana.

A sensibilidade do teste de esforço pode ser aumentada com perfusão miocárdica por medicina nuclear (Cap. 56) ou ecocardiografia (Cap. 55). O exame de imagem suplementar também pode quantificar a fração de ejeção do VE e medir a área de infarto ou isquemia (p. ex., por imagem de ressonância magnética cardíaca; Cap. 56). Para os pacientes com alterações no segmento ST ou no QRS que impedem a interpretação exata do ECG, é recomendado um estudo por imagem com prova de esforço inicial. Em outros, um estudo por imagem pode ser realizado naqueles nos quais o resultado do teste eletrocardiográfico de esforço for positivo ou duvidoso. Em pacientes incapazes de se exercitar, pode ser realizado teste de estresse farmacológico usando adenosina, ou *bolus* de longa ação análogo à adenosina (p. ex., o regadenoson) ou cintilografia com dipiridamol ou ecocardiografia com dobutamina.

Para avaliar a função VE, a fração de ejeção deve ser medida em todos os pacientes com IAMCEST antes da alta. Pacientes que inicialmente têm uma fração de ejeção VE reduzida e que são possíveis candidatos para terapia com CDI devem ter uma fração de ejeção VE reavaliada em 40 dias ou mais após a alta.

Monitoramento Eletrocardiográfico

Os modernos sistemas de telemetria capturam informação completa do ritmo durante observações no hospital e permitem a identificação de pacientes com arritmias graves. Assim, não se aconselha o monitoramento de ECG ambulatorial durante 24 a 48 horas (Holter) de rotina antes ou depois da alta hospitalar. Pacientes com TV ou FV sustentada ocorrendo tardiamente durante hospitalização ou provocadas durante estudo eletrofisiológico com TV não sustentada no monitoramento são candidatos a um CDI, especialmente se a fração de ejeção for menor que 40% (Fig. 73-5) (Caps. 65 e 66). A colocação profilática de CDI em pelo menos 1 mês após IAM impede morte súbita em pacientes com função ventricular gravemente deprimida (fração de ejeção ≤0,30), independentemente do estado do ritmo.

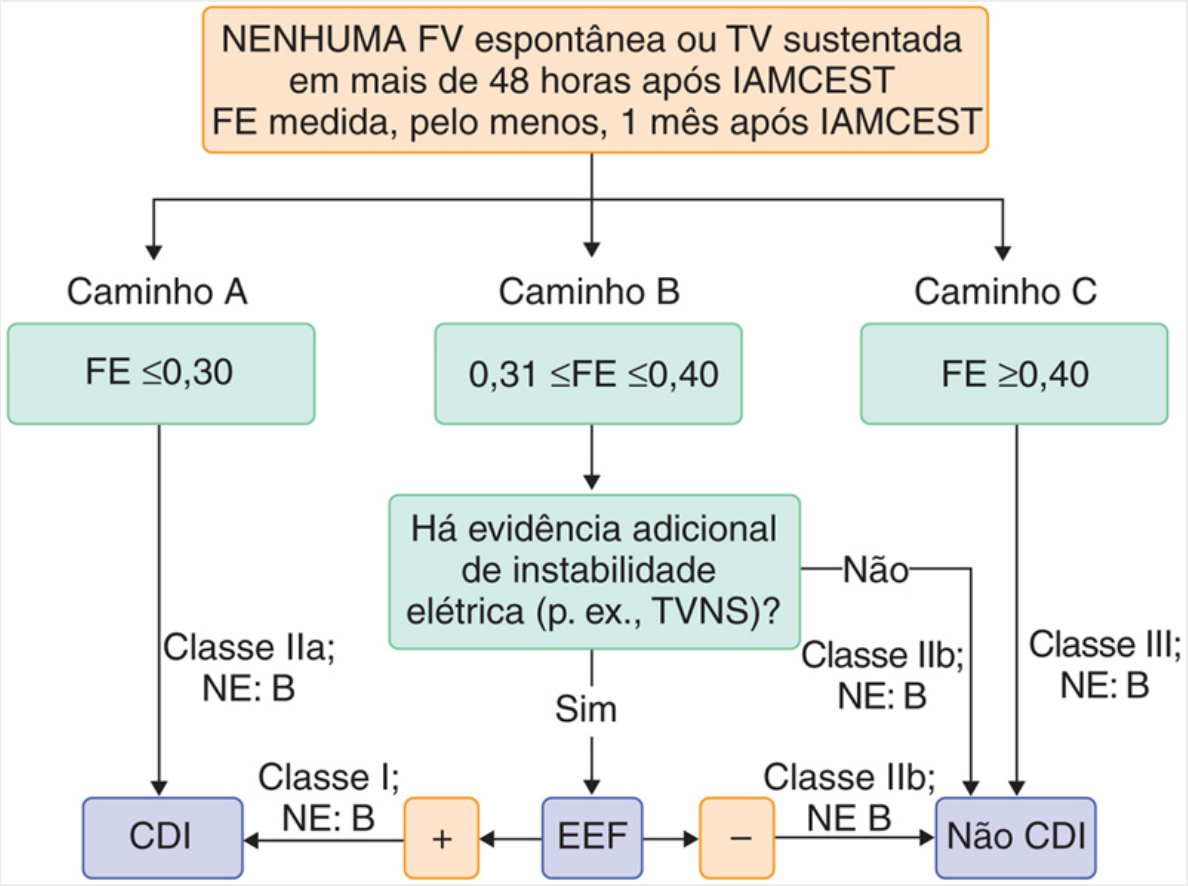

FIGURA 73-5 **Algoritmo para ajudar na seleção de cardiodesfibrilador implantável (CDI) em pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCEST) e fração de ejeção (FE) diminuída.**
O caminho apropriado de tratamento é selecionado com base na FE do ventrículo esquerdo medida, pelo menos, 1 mês depois do IAMCEST. Todos os pacientes, quer um CDI seja implantado quer não, devem receber terapia clínica. EEF = estudos eletrofisiológicos; FV = fibrilação ventricular; NE = nível de evidência; TV = taquicardia ventricular; TVNS = taquicardia ventricular não sustentada. (Adaptada de Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. 2004 Update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction]. *Circulation.* 2004;110:588-636.)

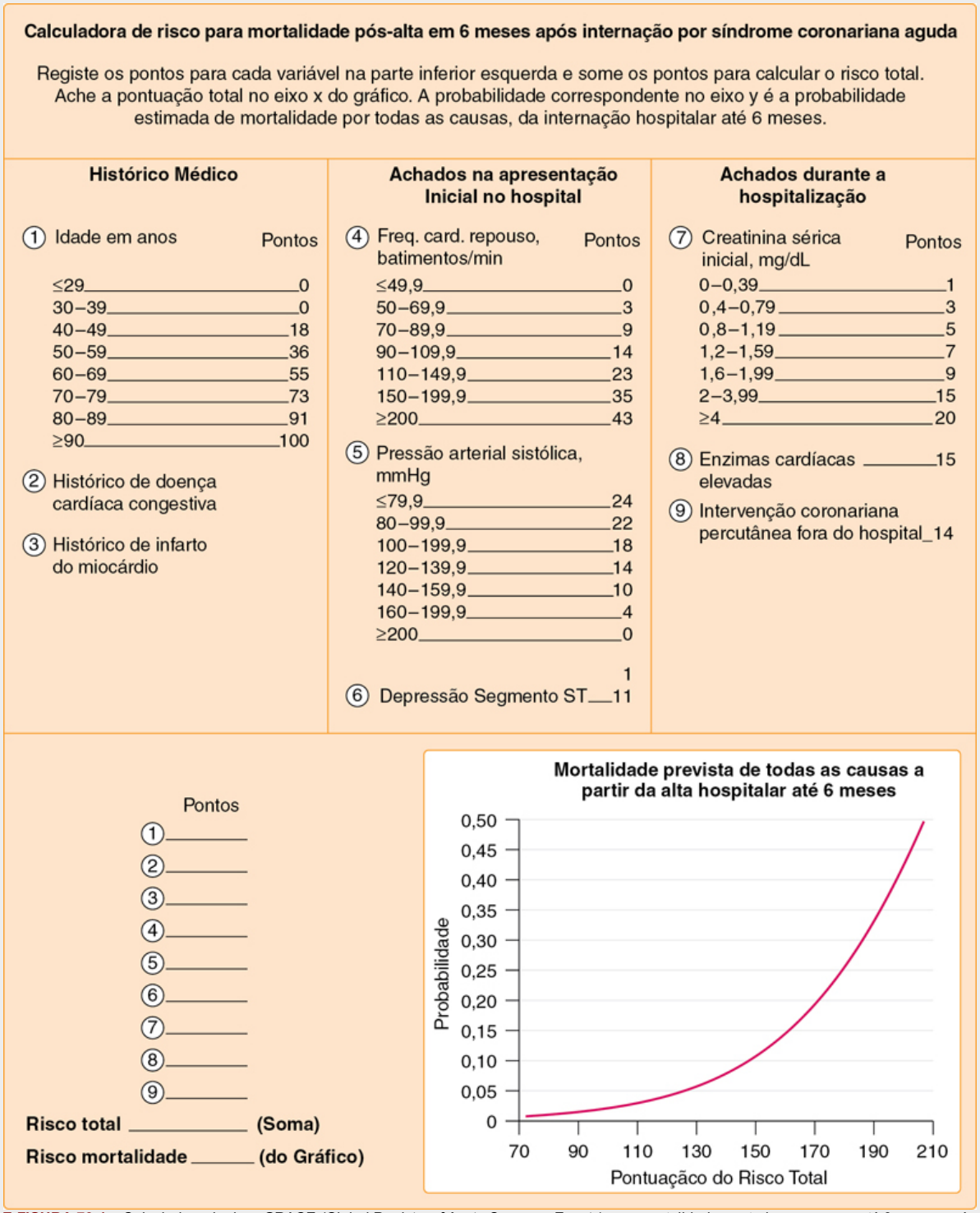

E-FIGURA 73-1 Calculadora de risco GRACE *(Global Registry of Acute Coronary Events)* para mortalidade por todas as causas até 6 meses após alta de internação por síndrome coronariana aguda. (Reimpressa com permissão de Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month post-discharge death in na internaional registry. *JAMA*.2004;291:2727-2733.)

Cuidados Pós-Hospital: Prevenção Secundária, Educação do Paciente e Reabilitação

Antes da alta, um plano detalhado de cuidados, baseado na evidência, deve enfatizar a importância de um estilo de vida saudável, incluindo dieta, exercício, parar de fumar e cumprir a medicação. Deve ser agendado acompanhamento de cuidados de saúde oportuno e ser fornecido encaminhamento ao programa de reabilitação.

Prevenção Secundária

Os avanços na prevenção secundária resultaram em medidas cada vez mais efetivas para reduzir IM recorrente e morte cardiovascular. A prevenção secundária deve ser conscientemente realizada após IAM (Tabela 73-9).

Tabela 73-9

Lista de verificação da medicação na alta após infarto do miocárdio*

MEDICAMENTOS	DOSES	RAZÕES PARA NÃO USAR	COMENTÁRIOS
Ácido acetilsalicílico	Início: 162 a 325 mg	Alto risco de sangramento	Reduz a mortalidade, reinfarto e acidente vascular cerebral
	Manutenção: 75 a 162 mg uma vez por dia		
Clopidogrel *ou*	Dose inicial: 300 a 600 mg (75 a 150 mg após fibrinólise em pacientes >75 anos) Manutenção: 75 mg uma vez por dia	Alto risco de sangramento; resposta antiplaquetária subótima	Indicado depois de ICP durante pelo menos 1 ano (tempo mais curto para *stent* de metal convencional no caso de alto risco de sangramento); também reduz eventos vasculares quando adicionado ao ácido acetilsalicílico em IAM sem elevação do segmento ST (também útil baseando-se em estudos clínicos recentes após IAM com elevação do segmento ST) Variantes genéticas (CYP2C19) podem reduzir a resposta Interação controversa com inibidores da bomba de prótons (p. ex., omeprazol)
Prasugrel *ou*	Dose inicial: 60 mg Manutenção: 10 mg uma vez por dia	Alto risco de sangramento	Evitar com história de AVC ou AIT prévio
Ticagrelor	Dose inicial: 180 mg Manutenção: 90 mg duas vezes ao dia		Considerar 5 mg ao dia em pacientes >75 anos ou <60 kg Evitar, se história de hemorragia intracraniana Limitar a dose diária de ácido acetilsalicílico para 81 mg
β-bloqueador (p. ex., metoprolol, carvedilol)	Metoprolol: 25 a 200 mg uma vez por dia Carvedilol: 6,25 a 25 mg duas vezes ao dia	Asma, bradicardia, insuficiência cardíaca	Reduz mortalidade, reinfarto, morte súbita, arritmia, hipertensão, angina, progressão da aterosclerose
Inibidor da ECA (p. ex., ramipril, lisinopril) ou BRA (p. ex., valsartan, losartan)	Ramipril: 2,5 a 10 mg uma vez por dia Lisinopril: 5 a 10 mg uma vez por dia Valsartan: 80 a 160 mg uma a duas vezes ao dia Losartan: 50 a 100 mg uma vez por dia	Hipotensão, alergia, hipercalemia	Reduz a mortalidade, reinfarto, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, diabetes, progressão da aterosclerose
Agente hipolipemiante (*i. e.*, uma estatina de alta intensidade; p. ex., atorvastatina, rosuvastatina)	Atorvastatina: 80 mg uma vez por dia Rosuvastatina: 20 a 40 mg uma vez por dia	Miopatia, rabdomiólise, hepatite	Objetivo = redução no LDL ≥50% (estatinas também podem beneficiar pacientes com LDL mais baixo†)
Nitroglicerina sublingual	0,4 mg SL conforme necessário para angina	Estenose aórtica; uso de sildenafil (Viagra©)	Instruir sobre uso conforme necessário e necessidade apropriada de atenção médica

Adaptada de Kushner FG, Hand M, Antman EM, et al. 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction and the ACC/AHA/SCA Iguidelines on percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2009;120:2271-2306.

AIT = ataque isquêmico transitório; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; ECA = enzima conversora da angiotensina; ICP = intervenção coronariana percutânea; IM = infarto do miocárdio; LDL = lipoproteína de baixa densidade; SL = sublingual;

* Medicações dadas na alta hospitalar melhoram a adesão em longo prazo.

† Heart Protection Study (*Lancet*. 2002;360:7); e PROVE-IT study (*N Engl J Med*. 2004;350:1495).

Aconselha-se um *lipidograma* em jejum dentro de 24 horas da admissão, iniciando-se no hospital uma terapia *hipolipemiante* de elevada intensidade com uma estatina, preferencialmente na admissão, que deve ser continuada como terapia de ambulatório em todos os pacientes com IAMCEST e sem contraindicações ao seu uso (p. ex., atorvastatina, 80 mg ao dia; Cap. 206).

Continuar a fumar duplica o risco de mortalidade subsequente após IAM, e o *abandono do tabagismo* reduz o risco de reinfarto e morte dentro de 1 ano (Cap. 32). Um plano individualizado de abandono do tabagismo deve ser elaborado, contemplando recursos farmacológicos (goma e adesivos de nicotina, bupropiona ou vareniclina).

A *terapia antiplaquetária* (Cap. 38; Fig. 73-6) deve consistir em ácido acetilsalicílico, dado em longo prazo a todos os pacientes sem contraindicações (dose de manutenção recomendada, 81 mg/dia). O clopidogrel (75 mg/dia), prasugrel (10 mg/dia) ou ticagrelor (90 mg duas vezes ao dia) é dado a pacientes que receberam ICP com colocação de *stent*, e o clopidogrel também é apropriado em outros pacientes com maior risco de eventos vasculares recorrentes. A terapia deve continuar por 1 ano após a colocação de *stent*, embora um período mais curto possa ser considerado em pacientes que experimentam ou estão em alto risco de sangramento importante, especialmente se eles apresentam um *stent* de metal convencional ou um *stent* liberador de fármaco de segunda geração.

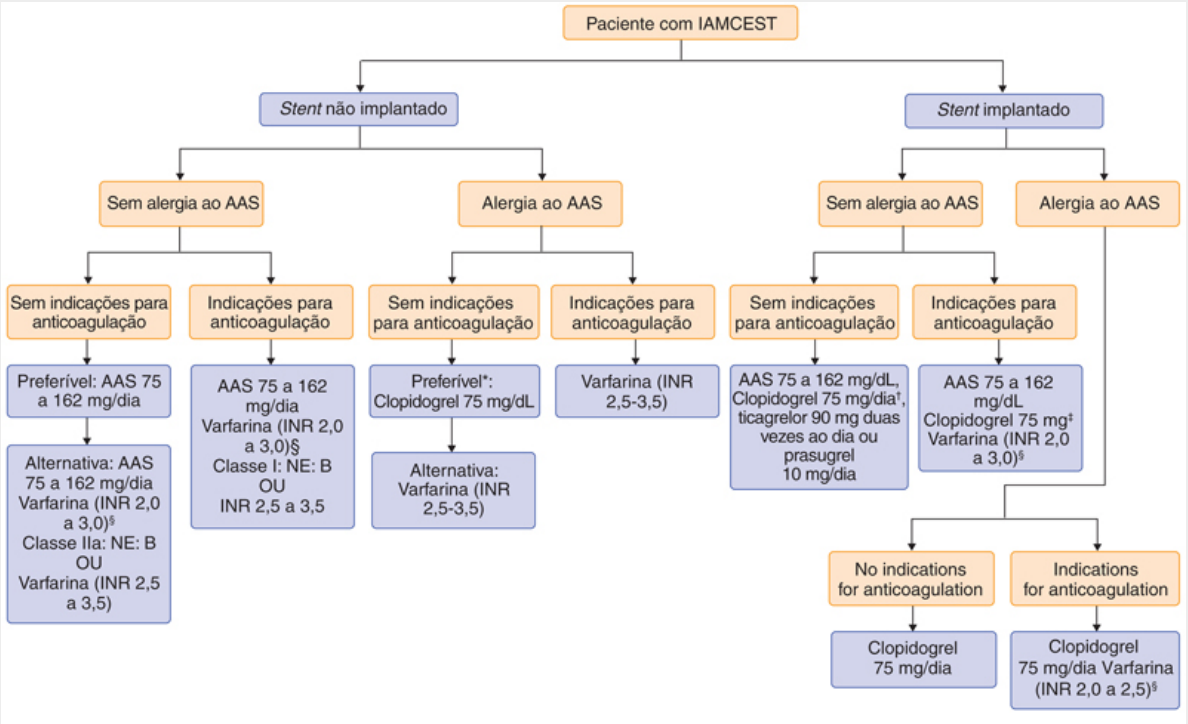

FIGURA 73-6 Terapia antitrombótica de longo prazo na alta hospitalar após infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCEST).
*Clopidogrel é preferível com relação à varfarina por causa do maior risco de sangramento e da baixa adesão do paciente em estudos com varfarina. †Durante 12 meses. ‡Descontinuar clopidogrel 1 mês depois da implantação de um *stent* de metal convencional ou vários meses depois da implantação de um *stent* liberador de fármaco (3 meses após sirolimo e 6 meses após paclitaxel) por causa do risco potencialmente aumentado de sangramento com varfarina e dois agentes antiplaquetários. Continuar ácido acetilsalicílico (AAS) e varfarina no longo prazo se a varfarina for indicada por outras razões como fibrilação atrial, trombo ventricular esquerdo, êmbolos cerebrais ou anormalidade extensa de movimento regional da parede. §Uma relação normalizada internacional (INR) de 2,0 a 3,0 é aceitável com controle rigoroso, mas o extremo inferior desta faixa é preferível. A combinação de terapia antiplaquetária e varfarina pode ser considerada em pacientes com menos de 75 anos que tenham um baixo risco de sangramento e que possam ser monitorados de modo confiável. NE = nível de evidência.(Adaptada de Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction]. *Circulation*. 2004;110:588-636.)

A *terapia anticoagulante* (i.e., varfarina, com uma relação normalizada internacional de 2,0 a 3,0) é indicada após IAM para os pacientes resistentes à terapia antiplaquetária, para aqueles com FA persistente ou paroxística, para aqueles com trombo no VE e para aqueles que sofreram uma embolia sistêmica ou pulmonar. Anticoagulantes também podem ser considerados para pacientes com anormalidades extensas do movimento da parede e fração de ejeção bastante deprimida com ou sem insuficiência cardíaca. Dados sobre os benefícios e riscos da varfarina adicionada à terapia antiplaquetária (Fig. 73-6) são escassos.

A *terapia com inibidor da ECA* pode prevenir o remodelamento miocárdico adverso após o IAM e reduzir a insuficiência cardíaca e a morte; ela é claramente indicada para o uso em longo prazo em pacientes com IAM anterior ou uma fração de ejeção menor que 40%. Inibidores da ECA também reduzem IM recorrente em pacientes de maior risco com uma fração de ejeção acima de 40%. Em contraste, os inibidores da ECA, quando adicionados a outras terapias contemporâneas, fornecem pouco benefício adicional de redução de eventos cardiovasculares em pacientes com doença coronariana estável e baixo risco (<5%/ano) de evento coronariano. Estes dados sugerem uma razão lógica para o uso em longo prazo de inibidores da ECA (p. ex., ramipril, 2,5 mg titulado até 10 mg/dia, ou lisinopril, 2,5 a 5 mg titulado até 10 mg/dia) em todos os pacientes após IM, exceto talvez naqueles com menor risco (*i. e.*, sem insuficiência cardíaca, hipertensão, intolerância à glicose ou fração de ejeção reduzida).[A22] Um BRA (p. ex., valsartan, 80 a 160 mg duas vezes ao dia, ou losartan, 50 a 100 mg/dia) deve ser usado em substituição em pacientes que não toleram um inibidor da ECA; em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, um inibidor da ECA e um BRA podem ser complementares (Cap. 59).[A17] Um bloqueador dos receptores da aldosterona (p. ex., eplerenona, 25 mg/dia via oral, aumentando-se para 50 mg/dia após 4 semanas, se tolerado, com monitoramento dos níveis de potássio sérico) deve, também, ser adicionado ao esquema de inibidor da ECA ou BRA (mas não a ambos) numa base de longo prazo em pacientes com fração de ejeção deprimida (≤0,40) e clínica de insuficiência cardíaca ou diabetes, a não ser que esta conduta seja contraindicada.[A18]

A *terapia com β-bloqueador* no longo prazo é recomendada para todos os sobreviventes de IM sem insuficiência cardíaca descompensada ou outras contraindicações. Opções incluem o metoprolol, 20 a 200 mg por dia, ou carvedilol, 6,25 a 25 mg duas vezes ao dia. A terapia em longo prazo em pacientes de baixo risco (função ventricular normal, reperfusão bem-sucedida, ausência de arritmia) é razoável, porém não obrigatória.

Prescreve-se *nitroglicerina* (0,4 mg) rotineiramente de administração sublingual ou oral para episódios anginosos agudos. A terapia oral de ação mais longa (mononitrato de isossorbida, 30 a 60 mg via oral a cada manhã, ou dinitrato, 10 a 40 mg via oral duas a três vezes ao dia) ou nitroglicerina tópica (p. ex., começar com 1,25 cm, pode titular até 5 cm, a cada 6 horas por 2 dias) pode ser acrescentada aos esquemas de tratamento para angina ou insuficiência cardíaca em alguns pacientes.

Os *bloqueadores dos canais de cálcio* são inotrópicos negativos e *não* são dados rotineiramente em um tratamento a longo prazo. Entretanto, podem ser dados a pacientes sem disfunção do VE (fração de ejeção >0,40) que são intolerantes a β-bloqueadores e que necessitam desses medicamentos para terapia antianginosa (p. ex., anlodipina, 5 a 10 mg/dia via oral, ou diltiazem, 120 a 480 mg/dia via oral de liberação prolongada ou em doses divididas) ou para controle da frequência cardíaca em FA (p. ex., diltiazem, 120 a 480 mg/dia, ou verapamil, 180 a 480 mg/dia via oral, como liberação prolongada ou em doses divididas). A nifedipina de curta ação deve ser evitada.

A *terapia hormonal* com estrogênio com ou sem progestina não é iniciada após um IAM porque isso aumenta o risco tromboembólico e não previne o reinfarto. Em mulheres que já recebam reposição hormonal, a terapia deve ser descontinuada, a não ser que haja outra razão de maior importância.

Hipertensão (Cap. 67) e diabetes melito (Cap. 229) devem ser avaliados e rigorosamente controlados em pacientes após IAM. Inibidores da ECA ou β-bloqueadores, conforme descrito anteriormente, são normalmente as primeiras terapias de escolha para hipertensão, com BRAs indicados quando os inibidores da ECA não são tolerados. Inibidores da ECA e BRAs também podem reduzir as complicações em longo prazo do diabetes.

A *suplementação de antioxidantes* (p. ex., vitamina E, vitamina C) não beneficia pacientes após IAM e *não* é aconselhável. A terapia com folato reduz os níveis de homocisteína, mas não os eventos clínicos. O uso por rotina de suplementos de óleo de peixe não é suportado pela evidência acumulada.

Medicamentos antiarrítmicos não são recomendados de modo geral após IAM, e agentes antiarrítmicos de classe I podem aumentar o risco de morte súbita. Fármacos da classe III (amiodarona, sotalol, dofetilida) podem ser usados como parte da estratégia de tratamento de arritmias específicas (p. ex., FA, TV) (Caps. 64 e 65).

Orientação e Reabilitação dos Pacientes

A estada hospitalar proporciona uma oportunidade importante para orientar os pacientes acerca do seu IM e respectivo tratamento, fatores de risco coronariano e mudança de hábitos. A orientação deve começar na admissão e deve continuar depois da alta. Entretanto, o tempo antes da alta do hospital é bastante oportuno. Muitos hospitais usam gerentes de casos e especialistas em prevenção para auxiliar médicos e enfermeiras, fornecer materiais educacionais, rever conceitos

importantes, ajudar na formulação e atualização de planos individuais de redução de risco e para garantir o acompanhamento adequado e oportuno dos pacientes externos. Este acompanhamento consta de visitas de controle agendadas com o médico do paciente (dentro de algumas semanas). Instruções sobre atividades também devem ser dadas antes da alta. Muitos hospitais possuem programas de reabilitação cardíaca que oferecem exercício supervisionado progressivo. A reabilitação cardíaca com base no exercício reduz o reinfarto em 47% e a mortalidade total em 26%.[A23]

Prognóstico

Tanto o prognóstico intra-hospitalar como o pós-alta do IAMCEST melhoraram durante as últimas décadas, com a melhora progressiva no tratamento, incluindo terapia de reperfusão precoce. Atualmente, o IAMCEST está associado a taxas de mortalidade intra-hospitalar e em 1 ano de, aproximadamente, 5% a 6% e 7% a 18%, respectivamente.[1] As taxas de mortalidade aos 6 meses diminuíram de cerca de 30% nos anos 1970 para 9% em 2005, e esta redução está diretamente relacionada com o número de terapias disponibilizadas com base na evidência.

Referência de Grau A

A1. Bernat I, Horak D, Stasek J, et al. ST-segment elevation myocardial infarction treated by radial or femoral approach in a multicenter randomized clinical trial: the STEMI-RADIAL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:964–972.

A2. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361:13–20.

A3. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2205–2217.

A4. Jeger RV, Urban P, Harkness SM, et al. Early revascularization is beneficial across all ages and a wide spectrum of cardiogenic shock severity: a pooled analysis of trials. *Acute Card Care*. 2011;13:14–20.

A5. Hochman JS, Reynolds HR, Dzavik V, et al. Long-term effects of percutaneous coronary intervention of the totally occluded infarct-related artery in the subacute phase after myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124:2320–2328.

A6. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;369:1115–1123.

A7. Wijeysundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:422–430.

A8. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;360:2705–2718.

A9. Aversano T, Lemmon CC, Liu L. Outcomes of PCI at hospitals with or without on-site cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2012;366:1792–1802.

A10. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179–1189.

A11. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607–1621.

A12. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001–2015.

A13. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–1057.

A14. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354:1477–1488.

A15. Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1149–1159.

A16. Pizarro G, Fernandez-Friera L, Fuster V, et al. Long-term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction: results from the METOCARD-CNIC trial (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2356–2362.

A17. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893–1906.

A18. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309–1321.

A19. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361:1427–1436.

A20. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:438–445.

A21. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012;367:1287–1296.

A22. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2058–2068.

A23. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2011;162:571–584: e2.

Referências Gerais

1. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:e362–e425.
2. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation*. 2012;126:579–588.
3. de Lemos JA. Increasingly sensitive assays for cardiac troponins: a review. *JAMA*. 2013;309:2262–2269.
4. Quinn T, Johnsen S, Gale CP, et al. Effects of prehospital 12-lead ECG on processes of care and mortality in acute coronary syndrome: a linked cohort study from the Myocardial Ischaemia National Audit Project. *Heart*. 2014;100:944–950.
5. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J*. 2014;35:1957–1970.
6. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569–2619.
7. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;129(suppl 2):S1–S45.
8. Calvert PA, Cockburn J, Wynne D, et al. Percutaneous closure of postinfarction ventricular septal defect: in-hospital outcomes and long-term follow-up of UK experience. *Circulation*. 2014;129:2395–2402.

74

Tratamento intervencionista e cirúrgico da doença arterial coronariana

Paul S. Teirstein

Bruce W. Lytle

A intervenção coronariana percutânea (ICP) e a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) representam abordagens diferentes e, às vezes, complementares para revascularização coronária. Cada uma tem suas indicações, vantagens, desvantagens e contraindicações.

Intervenções coronarianas percutâneas

A intervenção coronariana percutânea é aplicável à maioria das formas de doença de artéria coronária, incluindo doença multiarterial, oclusões totais, doença em enxerto de veia safena, angina instável (Cap. 72) e infarto agudo do miocárdio (IAM) (Cap. 73). Estima-se que dois milhões de ICPs sejam efetuadas a cada ano no mundo todo, fazendo com que seja um dos procedimentos mais usados. A popularidade da ICP deve-se, em grande parte, à sua simplicidade, à necessidade apenas de anestesia local, a uma hospitalização curta (≈1 dia) e a um tempo insignificante de recuperação pós-procedimento.

Mecanismos e Considerações Técnicas

Sob anestesia local, uma agulha de calibre oco é inserida dentro de uma artéria periférica (geralmente, a artéria femoral ou a radial). Um guia (≈0,096 cm) é colocado por meio dessa agulha e avançado para dentro da aorta. A agulha é removida, deixando o guia, sobre o qual um cateter de pequeno calibre (≈3 mm), de formato especial (chamado cateter-guia), é avançado sob orientação do fluoroscópio para dentro do óstio da artéria coronária obstruída. Aplicando-se injeções de contraste radiológico que permitem uma visualização fluoroscópica do lúmen da artéria coronária, um fio--guia (≈0,035 cm) bem flexível é direcionado corrente abaixo pela artéria coronária, cruzando a lesão estenótica. Esse guia torna-se um "trilho" sobre o qual os instrumentos terapêuticos como balões infláveis, *stents* e cateteres de aterectomia são passados para o interior do segmento lesado (Fig. 74-1).

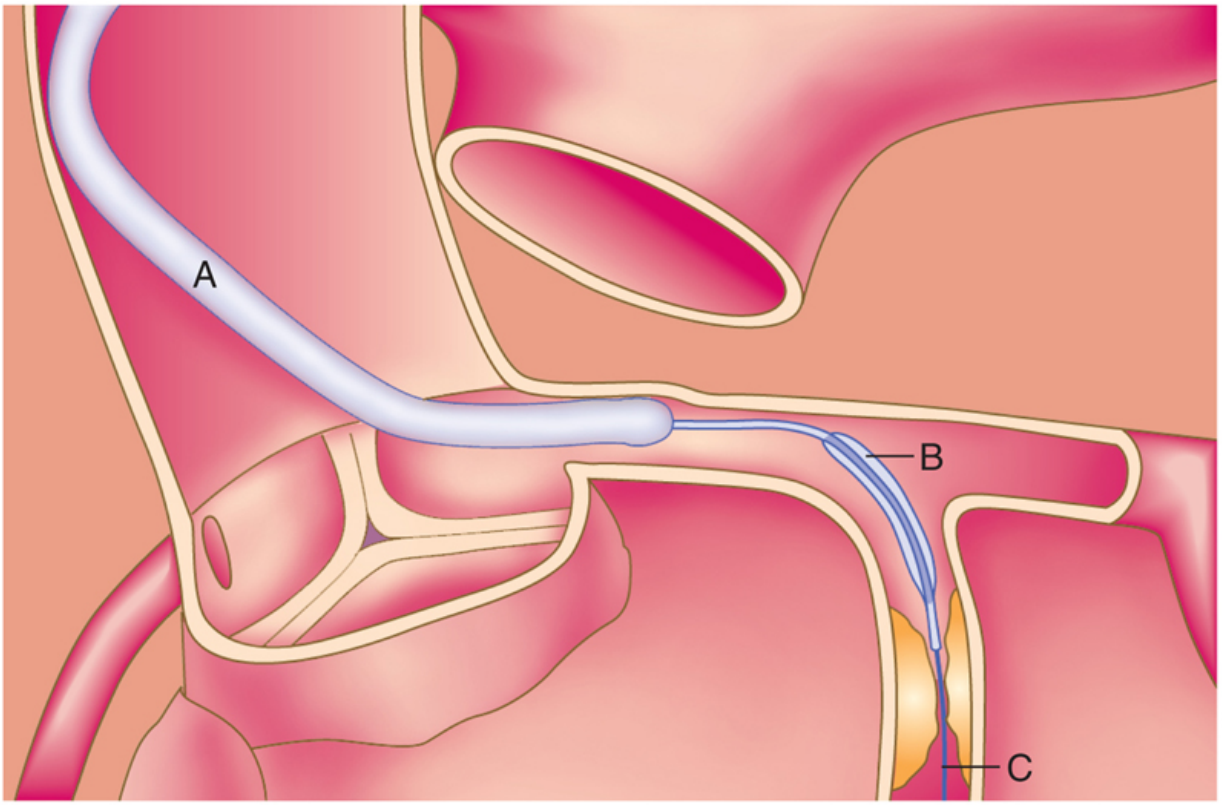

FIGURA 74-1 Vista esquemática da técnica de angioplastia coronariana.
Um cateter-guia (**A**) é inserido para dentro do orifício da artéria coronária (nesta figura, a principal esquerda); um cateter-balão (**B**) é empurrado sobre um fio-guia fino (**C**) para dentro da lesão. A insuflação do balão dilata a região estenótica. (Modificada de Baim DS. Percutaneous balloon angioplasty and general coronary intervention. In: Baim DS, ed. *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.)

Habitualmente, os cateteres-balão (Fig. 74-2) têm dois lumens, um que permite sua passagem sobre um guia e outro para carrear uma mistura salina e de contraste radiológico usada para inflar um balão localizado na ponta distal do cateter. Sob fluoroscopia, o balão é centrado através da lesão e inflado a uma pressão de 3 a 20 atm. A inflação do balão alarga o lúmen estreitado pelo estiramento do vaso e, na maioria dos casos, causa uma laceração (uma dissecção terapêutica) nas bordas da placa, onde o ateroma encontra a média não dissecada. Os cateteres de aterectomia, que também são passados sobre um guia até o segmento lesado, removem a placa por um mecanismo de desbastamento, moedura, deslizamento ou sucção. Os *stents* coronarianos são dispositivos de arcabouço metálico ou polimérico que são comprimidos dentro de um cateter-balão desinflado antes de sua inserção no vaso lesado (Vídeos 74-1 a 74-3). Durante a inflação do balão, o *stent* colapsado expande-se para manter o lúmen vascular (Fig. 74-3 e Vídeo 74-4). Enquanto os balões e os dispositivos de aterectomia criam um canal adequado, apesar de grosseiro, pelas artérias lesadas, a estrutura de suporte do *stent* pode alargar o lúmen até próximo de suas dimensões pré-lesão. Com um *stent*, os retalhos (*flaps*) de tecido são "empurrados" contra a parede e o recuo é limitado (Vídeo 74-5). A maioria dos *stents* é projetada de modo que as hastes metálicas envolvam apenas cerca de 20% da área superficial para permitir uma endotelização, reduzindo o risco de trombose. Os *stents* eluidores de fármacos liberam medicamentos no local, que reduzem adicionalmente o risco de reestenose.[1]

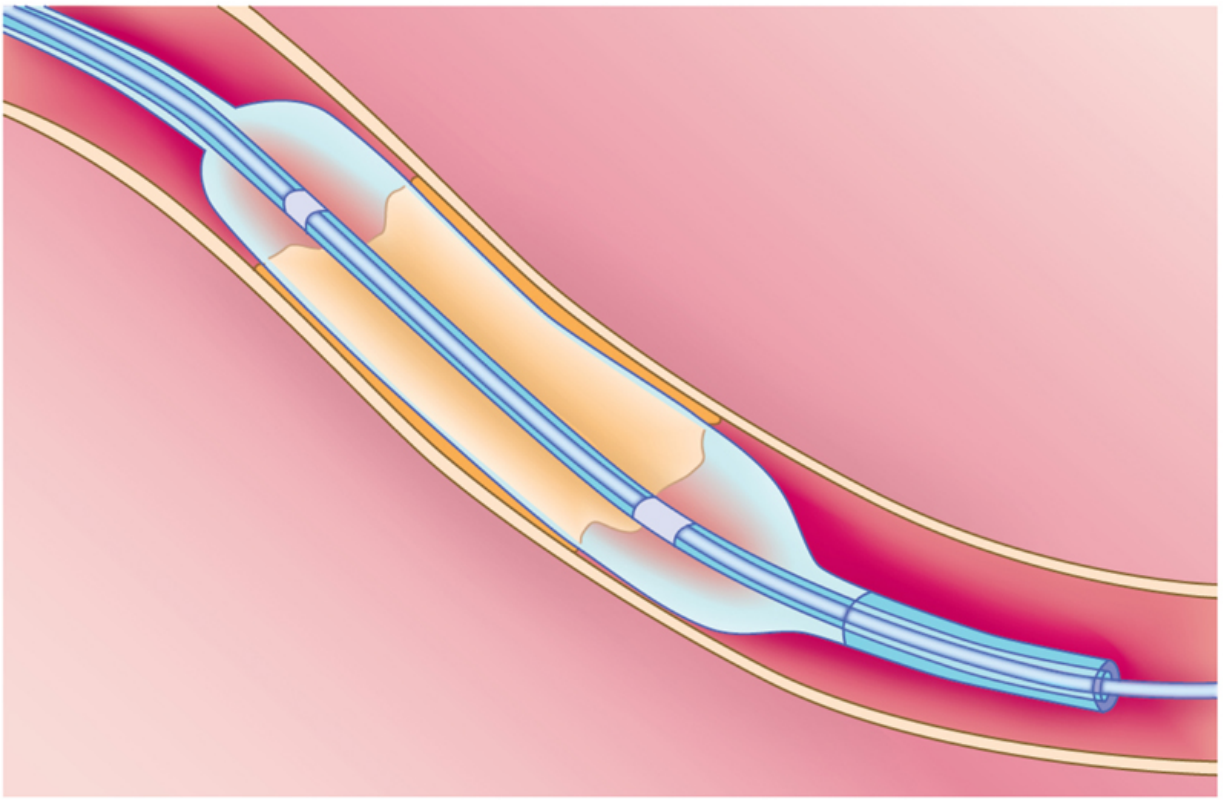

FIGURA 74-2 Cateter-balão de angioplastia.
O cateter consiste em dois lumens, um lúmen de insuflação e um lúmen do fio-guia. Dois marcadores radiopacos, indicando as margens laterais do balão, ajudam no posicionamento do balão antes da insuflação.

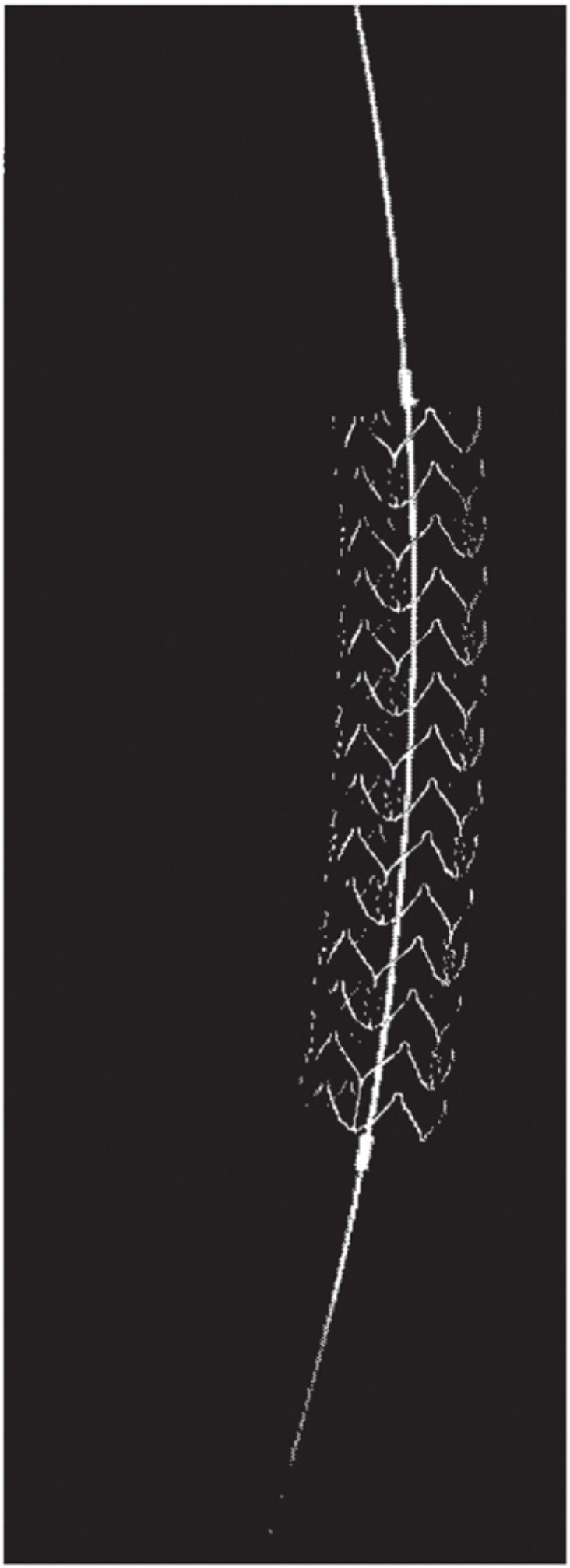

FIGURA 74-3 ***Stent*** **coronariano balão expansível.**
O *stent* de aço inoxidável é “comprimido” sobre um cateter-balão para permitir a passagem com baixo

perfil através da artéria coronária. Quando ele atravessa a lesão, o balão é inflado, expandindo o *stent*. Depois do esvaziamento e remoção do balão, o *stent* permanece, formando um arcabouço que suporta o lúmen do vaso.

E-Vídeo 74-1

Colocação de *stent* coronariano.

E-Vídeo 74-2

Passagem do cabo-guia.

E-Vídeo 74-3

Colocando o *stent*.

E-Vídeo 74-4

Inflando o *stent*.

E-Vídeo 74-5

Resultado final.

Em pacientes selecionados de alto risco, a colocação de filtros dentro do vaso coronário, depois da lesão-alvo, para limitar a embolização distal da placa, agregação plaquetária e outros "detritos", pode reduzir ainda mais as complicações. *Stents* constituídos por polímeros ou metais que fornecem um arcabouço temporário e depois se biodegradam (em geral ao longo de vários anos) estão atualmente em fase de intenso estudo clínico.

Durante o procedimento de ICP, o cardiologista intervencionista tem condições de avaliar o vaso-alvo por via fluoroscópica, por injeções de material de contraste através do cateter-guia (Fig. 74-4). Depois de a artéria coronária ser aberta com sucesso, todos os cateteres são removidos e o acesso arterial selado por pressão mecânica, com um plugue absorvível ou um dispositivo de sutura remoto. Os pacientes sem comorbidades deambulam em 3 a 6 horas. A alta hospitalar ocorre geralmente na manhã seguinte ao procedimento, após ser confirmada a estabilização da região de acesso arterial, dos biomarcadores cardíacos e dos eletrocardiogramas. Cada vez mais, pacientes selecionados são tratados como ambulatoriais e liberados 6 a 12 horas após o procedimento, sem pernoitar.

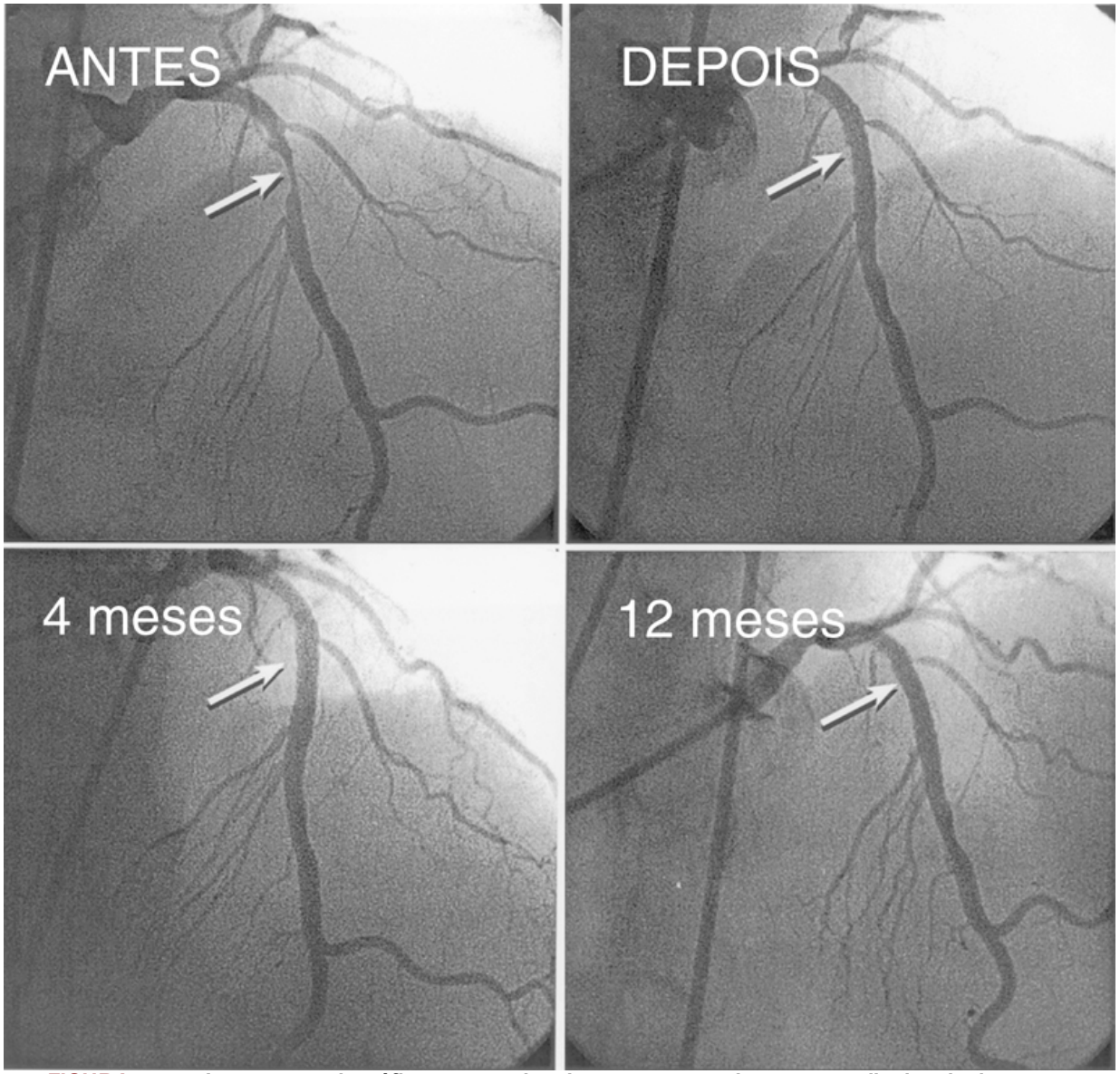

FIGURA 74-4 Imagens angiográficas antes, depois e no acompanhamento tardio depois da colocação de um *stent* eluidor de sirolimo.
A artéria descendente anterior contém uma estenose importante (*seta*, *painel em cima à esquerda*). Depois da implantação do *stent* (*painel em cima à direita*), a estenose está abolida (*setas*). Acompanhamento com 4 e 12 meses (*painéis de baixo*) revela um lúmen completamente aberto, sem nenhuma evidência de reestenose (*setas*).

Seleção dos Pacientes para Intervenção Coronariana Percutânea

Qualquer decisão para realizar uma ICP deve incluir uma revisão da angiografia coronariana (Cap. 57) por um cardiologista intervencionista experiente, para avaliar a adequação técnica da lesão para o procedimento. A lesão precisa obstruir o lúmen da artéria coronária em, pelo menos, 60%, e a quantidade do miocárdio servido pelo vaso não deve ser trivial. A queda da pressão através da estenose, chamada *fluxo fracionado de reserva* (FFR), durante a hiperemia máxima (normalmente induzida por adenosina intravenosa) reflete a sua gravidade hemodinâmica. Tendo em conta que uma queda de pressão superior a 20% (que corresponde a um FFR <0,80) prediz um benefício clínico para ICP, um FFR superior a 0,80 tem sido correlacionado a malefício clínico.[A1] [A2] As características da lesão de alto risco — como lesão mais longa, tortuosidade do vaso, calcificação ou presença de trombos — devem ser consideradas. Achados angiográficos sutis, como a presença de circulação colateral que irriga um território miocárdico diferente, e que se origina distalmente ao alvo, também devem ser observados. Para cada paciente, os benefícios da ICP precisam ser contrapostos com o risco do procedimento. As características do paciente que prenunciam maior risco incluem idade avançada (*i. e.*, >75 anos), diabetes, vasos menores, que frequentemente são encontrados em mulheres, IM prévio, comprometimento importante da função ventricular esquerda e insuficiência renal.

Sucessos e Complicações do Procedimento

Com o uso de modernas técnicas em pacientes selecionados, a maioria dos procedimentos de ICP tem uma taxa de sucesso superior a 95%. A exceção está em uma oclusão coronariana total crônica (100% de obstrução do lúmen), sendo que, neste caso, a habilidade do cardiologista intervencionista em manobrar um guia pelo bloqueio é de apenas 50% a 90%, e varia

substancialmente com a experiência do cirurgião. Com o aumento do uso de *stents* coronários e adjuvantes antiplaquetários (tienopiridinas e inibidores plaquetários da glicoproteína IIb/IIIa), o fechamento abrupto da artéria coronária é raramente encontrado. Quando a ICP é realizada por um cardiologista intervencionista experiente em pacientes devidamente selecionados, o risco de morte intra-hospitalar é inferior a 1%; o de IM (em geral, um pequeno IM sem elevação do segmento ST) é de aproximadamente 5%; a necessidade de uma CRM de urgência ou emergência é inferior a 1%; o risco de AVC é inferior a 0,1%; a chance de perfuração da coronária é inferior a 1%; e a morbidade na região de acesso arterial (*i.e.*, hematoma, pseudoaneurisma ou fístula arteriovenosa) ocorre em menos de 5% dos pacientes. Em resultado destas baixas taxas de complicações, a ICP sem a disponibilidade de cirurgia local não está associada com elevada mortalidade ou taxa de CRM de emergência.[A3A4]

Reestenose e Trombose

A reestenose é a reobstrução de uma artéria após um procedimento de ICP, geralmente resultando de um destes dois mecanismos. O primeiro mecanismo, o remodelamento negativo e o recolhimento elástico, é um reestreitamento mecânico causado pela constrição adventícia e encolhimento do lúmen do vaso. O segundo mecanismo, a hiperplasia neointimal, ocorre devido à proliferação de células musculares lisas e da matriz em resposta ao dano causado por balões, *stents* ou dispositivos de aterectomia. A reestenose ocorre em 10% a 50% dos pacientes de ICP após angioplastia por balão sem colocação de *stent*, geralmente nos primeiros 6 meses após o procedimento. Características associadas a maior risco de reestenose compreendem lesões mais longas, vasos de diâmetros menores, diabetes e doença multiarterial. O tratamento com a angioplastia por balão ou dispositivos de aterectomia gera taxas similares de reestenose. Os *stents* coronarianos, que proporcionam um arcabouço semirrígido dentro do lúmen e reduzem a reestenose pela eliminação da reobstrução mecânica causada pelo remodelamento negativo e recolhimento elástico, reduzem a reestenose em cerca de um terço comparativamente à angioplastia por balão isolada.[1]

Embora os *stents* metálicos convencionais eliminem o componente mecânico da reestenose, o componente proliferativo é intensificado. A divisão da célula muscular lisa e a formação da matriz migram através das hastes do *stent* para reestreitar o lúmen vascular. *Stents* eluidores de fármacos, que contêm e liberam medicamentos antiproliferativos (p. ex., sirolimo, everolimo, zotarolimo e paclitaxel) reduzem a necessidade de repetição precoce de ICP para menos de 5%.[A5 A6] Entretanto, os *stents* eluidoress de fármacos acarretam um risco mais alto de trombose tardia (>1 ano), especialmente se os pacientes não puderem usar ou não mantiverem ácido acetilsalicílico mais uma tienopiridina.

Escolhas Relacionadas com a Colocação de *Stent*

Com base no acompanhamento de dados em longo prazo, a escolha entre um *stent* metálico convencional e um *stent* farmacológico permanece controversa. Os pacientes que receberam *stents* farmacológicos devem continuar a terapia antiplaquetária dupla com ácido acetilsalicílico e uma tienopiridina por no mínimo 12 meses. Se um paciente apresentar dificuldades ou limitações em aderir à tal terapia devido aos riscos de sangramentos ou à necessidade de um procedimento invasivo ou cirúrgico, um *stent* de metal convencional é preferível. Arcabouços biodegradáveis, que se dissolvem completamente durante 2 a 3 anos,[2] são aprovados em alguns países, mas não atualmente nos Estados Unidos. A aterectomia é raramente utilizada, com exceção do Rotablator (Boston Scientific, Maple Grove, MN), que pulveriza a placa em micropartículas que passam pela microcirculação coronariana, sendo particularmente útil no tratamento de lesões com alto grau de calcificação. Após a remoção de parte da placa com Rotablator, usualmente é implantado um *stent* farmacológico.

Problemas com a Alta

O planejamento da alta após ICP representa uma oportunidade importante para enfatizar o tratamento clínico com base na evidência da doença aterotrombótica e modificação de fatores de risco coronariano. Todos os pacientes devem receber ácido acetilsalicílico (81 a 325 mg/dia) de forma contínua. Nos pacientes que receberam *stents* metálicos convencionais, é obrigatória a manutenção de um tienopiridínico (p. ex., clopidogrel 75 mg/dia, prasugrel 10 mg/dia ou ticagrelor 90 mg/dia) durante pelo menos 2 semanas. Se um *stent* farmacológico é implantado, essa terapia antiplaquetária dupla deve ser estendida por, pelo menos, 12 meses, embora o ácido acetilsalicílico isolado possa ser suficiente em alguns pacientes de baixo risco.[3] Estender a terapia antiplaquetária por 36 meses reduz os eventos cardiovasculares, aumenta o sangramento e provavelmente não tem benefício na sobrevida global.[A7] O uso prolongado de ácido acetilsalicílico, clopidogrel, inibidores da enzima conversora de angiotensina, β-bloqueadores e agentes hipolipemiantes deve ser considerado, com base em experiências de estudos randomizados que mostraram melhores resultados em longo prazo, principalmente em pacientes que apresentam síndromes de angina instável (Caps. 71, 72 e 73). Abandono do tabagismo (Cap. 32), controle da pressão arterial (Cap. 67), controle do estresse, exercício, perda de peso, mudanças nos hábitos alimentares e controle da glicemia nos pacientes diabéticos (Cap. 229) também são elementos importantes do plano de alta.

As restrições de atividade depois de ICP são poucas. Se a artéria femoral foi utilizada, é desaconselhável levantar grandes pesos por alguns dias. Normalmente, exercício aeróbico intenso é desaconselhável por 2 a 4 semanas (especialmente após implante de *stent*), pois o exercício pode ativar as plaquetas e levar à formação de trombo no local da angioplastia. Os pacientes podem retornar ao trabalho 1 ou 2 dias depois do procedimento, se entre suas atribuições não houver levantamento de grandes pesos ou intenso exercício físico. Em geral, não há restrição para dirigir automóveis. Com o

controle moderno, a mortalidade após a colocação de *stent* é mais provavelmente por causa não cardíaca que por outras causas cardíacas.[4]

Angioplastia coronariana *versus* tratamento clínico

A intervenção coronariana percutânea reduz a angina e normalmente leva a um melhor desempenho do exercício na esteira e melhora a qualidade de vida. No entanto, a ICP não demonstrou ser capaz de reduzir os riscos de morte, IM ou outros eventos cardiovasculares maiores em comparação com o tratamento clínico moderno otimizado em pacientes com angina estável (Cap. 71).[A8] A ICP reduz os sintomas nos primeiros 24 meses, especialmente em pacientes com angina mais grave, mas os sintomas apresentaram melhora de forma semelhante em relação ao nível basal tanto com a terapia medicamentosa intensiva como com a ICP em 36 meses.[A9] Em pacientes verdadeiramente assintomáticos, a isquemia significativa deve ser documentada inicialmente por testes funcionais, ou uma grande quantidade de miocárdio deve ser irrigada pela artéria coronária estenosada. Pacientes que apresentam IAM com elevação do segmento ST (Cap. 73) compõem um subgrupo importante no qual a ICP mostrou-se benéfica, em comparação com o tratamento clínico (Fig. 74-5). No IAM com elevação do segmento ST, estudos randomizados relataram de forma consistente uma redução na mortalidade, acidente vascular cerebral, IAM subsequente e isquemia recorrente com ICP imediata, se comparada com a terapia trombolítica[A10] ou com terapia trombolítica inicial, seguida por resgate de ICP, conforme necessário,[A11] mesmo que a ICP imediata necessite de transferência para outro hospital. Para IAM sem elevação do segmento ST e pacientes com angina instável, uma abordagem precoce e agressiva que inclui ou a ICP ou a CRM em pacientes angiograficamente favoráveis é geralmente preferível à estratégia conservadora,[A12] [A13] exceto em pacientes de baixo risco (Cap. 72).

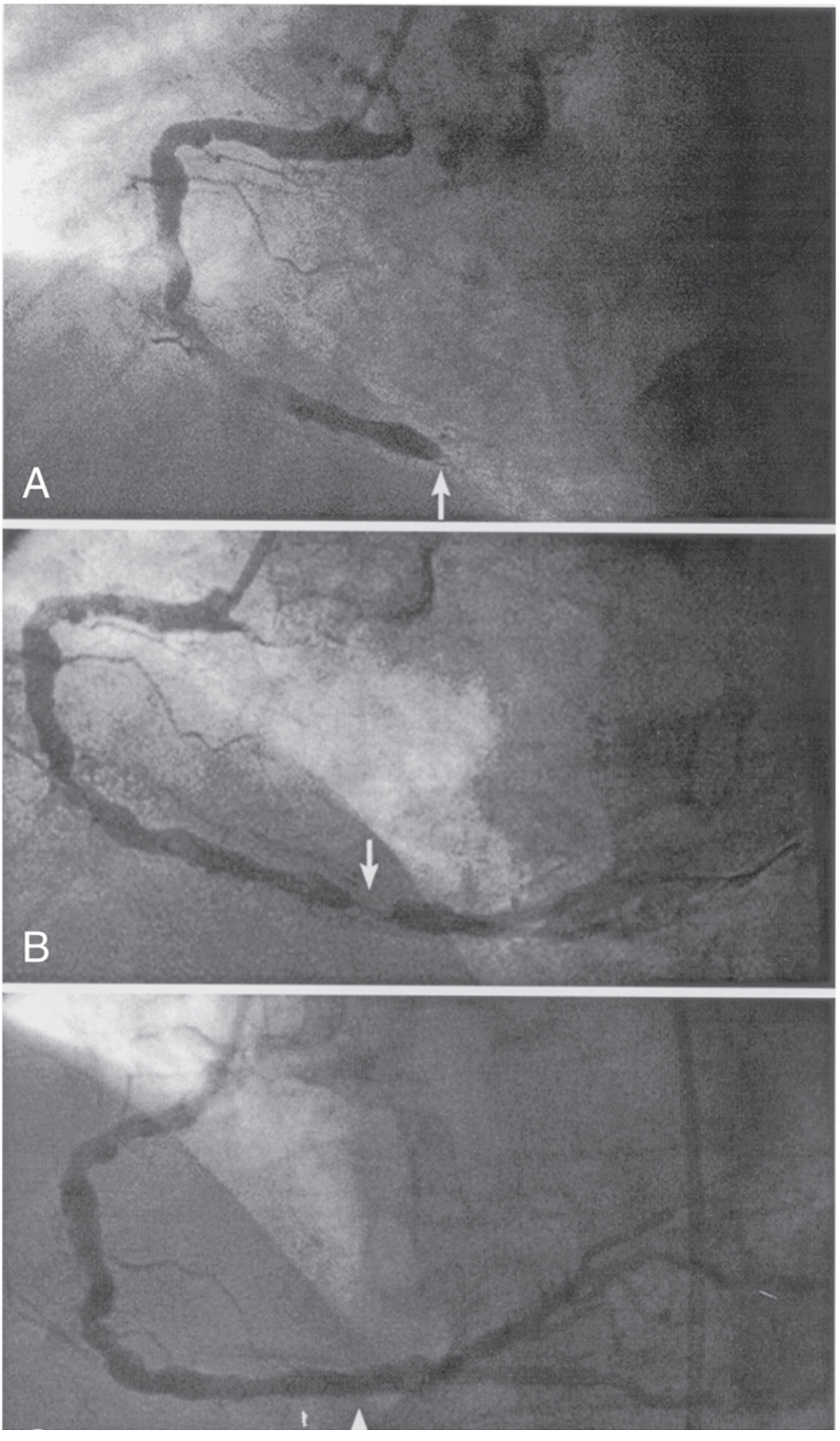
A
B

FIGURA 74-5 Angioplastia coronariana primária para infarto agudo do miocárdio.
Este homem de 50 anos apresentou-se à meia-noite com 70 minutos de forte pressão torácica subesternal acompanhada por elevação do segmento ST inferior. A angiografia de emergência, efetuada 45 minutos depois da chegada, encontrou oclusão de 100% da artéria coronária direita (**A,** *seta*). Dentro de 10 minutos, um fio-guia foi passado através da obstrução (presumivelmente causada por trombo fresco), permitindo perfusão para dentro do vaso distal e revelando uma lesão estenótica de alto grau (**B**, *seta*). Depois do posicionamento de um *stent* coronário (**C**, *seta*), a estenose foi eliminada e o dano miocárdico, delimitado.

Cirurgia da artéria coronária

A cirurgia de revascularização do miocárdio baseia-se na premissa de que a morbidade e mortalidade associadas à aterosclerose coronariana são, em grande parte, relacionadas com as estenoses ateroscleróticas coronarianas identificadas pela angiografia coronariana (Cap. 57) e que, ao se construir enxertos que desviem o fluxo sanguíneo em torno dessas estenoses, então o suprimento miocárdico de sangue pode ser melhorado ou preservado, os sintomas cardíacos, aliviados, os eventos cardíacos, reduzidos, e a sobrevida, prolongada. Ao longo do tempo, demonstrou-se que os fundamentos desse conceito estavam corretos.

Os tipos mais comuns de enxertos para a revascularização miocárdica são realizados com segmentos invertidos das veias safenas e com as artérias torácicas internas. Os enxertos de veias safenas são anastomosados à aorta (anastomose proximal) e à artéria coronária distalmente à obstrução principal (Fig. 74-6). Os enxertos de veias safenas têm a vantagem da maior disponibilidade, tamanho maior do que o da maioria das artérias coronárias e características favoráveis ao seu manuseio. No entanto, com o passar do tempo, os enxertos com veias safenas podem desenvolver alterações patológicas intrínsecas, fibroplasia intimal e aterosclerose do enxerto venoso, cada uma delas podendo promover obstruções ou oclusões. O tratamento moderno com inibidores plaquetários e estatinas (Cap. 206) diminui o risco de falência do enxerto de veia, mas não o elimina. Os enxertos com artérias torácicas internas, por outro lado, são resistentes ao desenvolvimento de aterosclerose tardia. Quando usado como um enxerto *in situ* (origem subclávia intacta) para a artéria coronária descendente anterior esquerda (ADAE), a ponte com artéria torácica interna tem uma taxa de patência de mais de 90% até 20 anos após a cirurgia. Em resultado, pacientes que receberam uma artéria torácica interna esquerda como ponte para enxerto de ADAE, com ou sem enxertos de veias safenas, têm melhor taxa de sobrevida em longo prazo, menos reoperações e menos eventos cardíacos quando comparados com pacientes que receberam apenas pontes de safenas. A artéria torácica interna direita também pode ser usada para a revascularização como um enxerto *in situ*, como um enxerto de aorta coronariana ou como um componente de enxerto arterial da artéria torácica interna esquerda para uma artéria coronária. O uso de ambas as artérias torácicas internas como enxertos fornece benefício adicional em relação à estratégia de revascularização com um único enxerto de artéria torácica interna e produz melhor taxa de sobrevida e menor risco de reoperação.[5] Embora a experiência seja mais limitada, os enxertos de artéria radial também parecem funcionar melhor que os enxertos de veia safena.[A14]

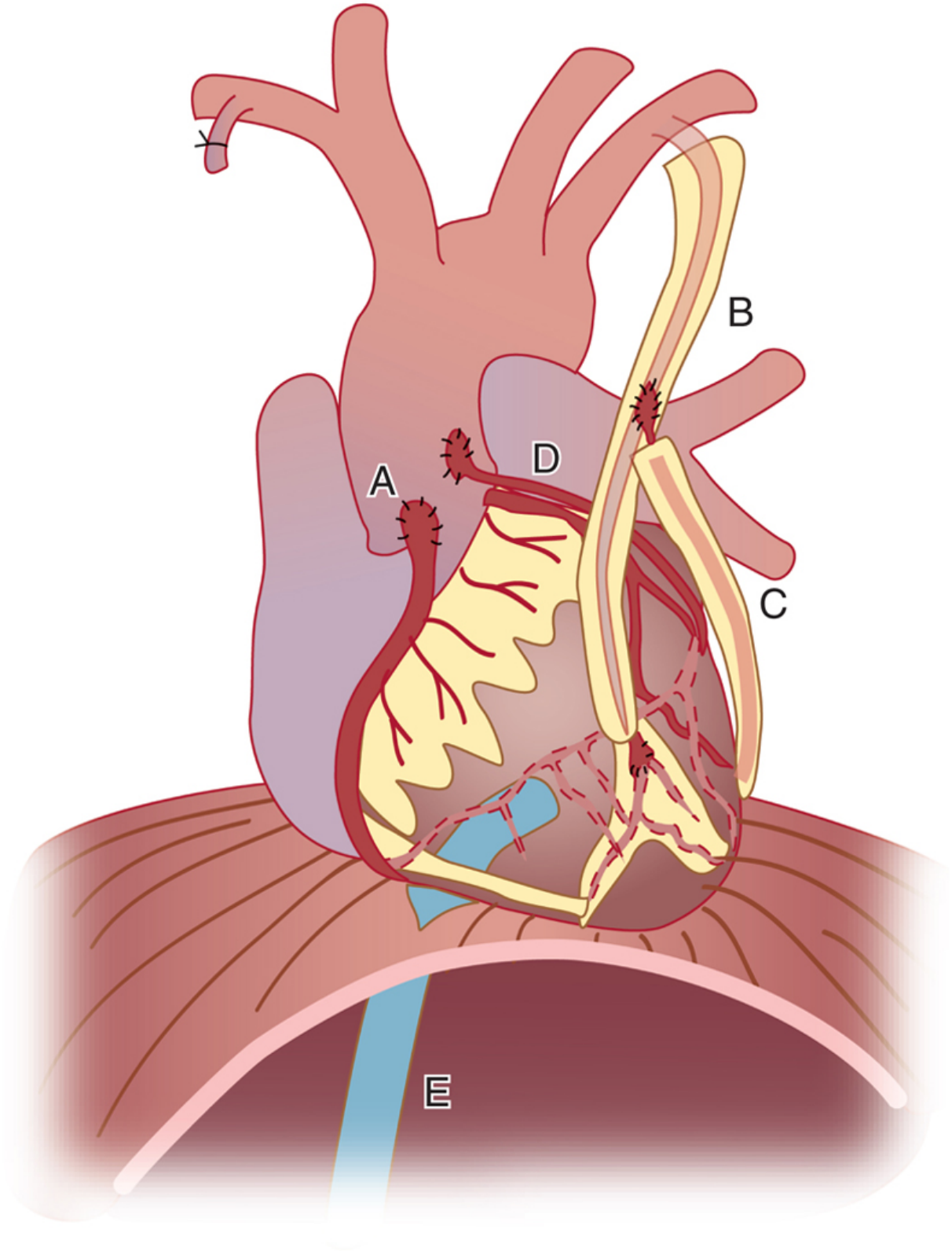

FIGURA 74-6 Tipos de enxerto de ponte.
Os enxertos de ponte incluem enxertos de veia safena invertidos da aorta para a artéria coronária direita (**A**), enxerto de artéria mamária interna esquerda *in situ* para a artéria coronária descendente anterior (**B**), enxerto em Y da artéria mamária interna direita, da artéria mamária interna esquerda para a artéria coronária circunflexa (**C**), enxerto de artéria radial da aorta para artéria coronária circunflexa (**D**) e enxerto gastroepiploico *in situ* para o ramo posterior descendente da artéria coronária direita (**E**).

A maioria das CRMs é realizada usando-se uma incisão completa de esternotomia mediana, historicamente com o auxílio de circulação extracorpórea, clampeamento cruzado da aorta e solução cardioplégica — técnicas que permitem a exposição e a parada do coração, de modo que possam ser realizadas anastomoses microcirúrgicas meticulosas enquanto se protege eficazmente a função miocárdica. Comparativamente, as operações realizadas através de incisões menores (cirurgia minimamente invasiva) tiveram aplicação limitada para revascularizações coronarianas. Em estudos randomizados, a cirurgia de coração batendo ("off-pump") sem circulação extracorpórea não reduziu consistentemente a morbidade e,

muitas vezes, tem sido associada a menor taxa de permeabilidade de enxerto em longo prazo;[A15] como resultado, é geralmente reservada para pacientes cuidadosamente selecionados.

Riscos Perioperatórios

O risco da mortalidade associada à CRM correlaciona-se com a isquemia no momento da cirurgia, com a função ventricular esquerda, com a extensão das estenoses coronarianas, com a aterosclerose não cardíaca, com as comorbidades, e com a experiência, habilidade e julgamento do cirurgião. A proteção miocárdica eficaz diminuiu em muito o risco adicional baseado na gravidade da doença cardíaca. Para pacientes com menos de 70 anos sem comorbidades graves, o risco de mortalidade da CRM primária é inferior a 1% em mãos experientes. No entanto, a CRM na presença de isquemia miocárdica em andamento causada por IAM, angina instável ou encerramento agudo de vaso após ICP ainda está associada a risco aumentado. As comorbidades não cardíacas (aterosclerose da aorta, função renal, doença pulmonar obstrutiva crônica e distúrbios do sistema de coagulação) aumentam o risco perioperatório quando estas condições são graves.

A morbidade pós-operatória mais grave após a CRM é o AVC, frequentemente relacionado com uma aterosclerose da aorta ou cerebrovascular e embolização aterosclerótica. Maior percepção sobre a importância da aterosclerose da aorta e carotídea e melhora das estratégias de tratamento parecem ter diminuído o risco de AVC focal para pacientes previamente sob alto risco. Complicações sérias decorrentes da ferida da esternotomia mediana são incomuns (1% a 2%).

Resultados Tardios

Os resultados tardios após a CRM estão relacionados com idade, gravidade da doença cardíaca antes da cirurgia, comorbidades não cardíacas, progressão da aterosclerose e à própria cirurgia em si. A CRM tende a diminuir, mas não a eliminar, as diferenças na sobrevida em longo prazo conforme o número de vasos coronarianos comprometidos, presença de estenose do tronco da artéria coronária esquerda e diferentes níveis de função ventricular esquerda. A obtenção de uma revascularização completa (pontes para todos os vasos coronarianos estenóticos) e o uso de enxerto com artéria torácica interna melhoram as taxas de sobrevida em longo prazo e o estado sintomático.

Para os subgrupos de pacientes com doença arterial coronariana, a CRM prolonga a expectativa de vida (ver adiante). Mais de 80% dos pacientes estão vivos após mais de 10 anos da cirurgia. Em longo prazo, o controle da progressão da aterosclerose por meio de modificações no estilo de vida, pelo tratamento farmacológico da hipertensão (Cap. 67) e dos lipídios (Cap. 206) e inibidores plaquetários (Cap. 38) parece prolongar os benefícios da CRM.

Indicações para a cirurgia de revascularização

Os objetivos da CRM são o alívio de sintomas e o prolongamento da expectativa de vida. Com base em estudos clínicos randomizados e na emergência de tratamentos clínicos e ICP alternativos, a população cirúrgica evoluiu na direção de pacientes que se beneficiam mais com CRM em relação a outros tratamentos: aqueles com condições complexas, frequentemente envolvendo doença do tronco da coronária esquerda ou doença triarterial, estenoses coronarianas difusas, vasos totalmente obstruídos, função ventricular esquerda anormal e diabetes. Os pacientes tratados cirurgicamente por doença uniarterial geralmente têm estenoses da ADAE ou apresentaram falhas nos tratamentos alternativos.

Alívio Sintomático

Se os pacientes que experimentam angina têm estenoses graves em artérias coronárias passíveis de receberem enxertos que suprem áreas do miocárdio isquêmicas em repouso ou com estresse, a CRM certamente aliviará a angina. Estudos randomizados demonstraram que o alívio da angina pós-CRM é mais consistente do que o obtido com tratamentos alternativos. Quando sintomas intermitentes de insuficiência cardíaca representam um "equivalente anginoso" que também é causado pela isquemia, tais sintomas também respondem bem ao alívio dessa isquemia pela CRM. Para os pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca em repouso, a ecocardiografia com dobutamina (Cap. 55) e a tomografia por emissão de pósitrons (Cap. 56) podem identificar segmentos de miocárdio viável, porém hibernante (isquêmico em repouso), que podem melhorar com a revascularização, reduzindo, assim, os sintomas de insuficiência cardíaca.

Sobrevida

Angina Crônica Estável

Em estudos randomizados de pacientes com angina crônica estável leve a moderada, uma maior taxa de sobrevida foi observada em pacientes tratados inicialmente com CRM em comparação com o tratamento clínico na presença de estenose de mais de 50% de diâmetro no tronco da coronária esquerda, doença triarterial, doença biarterial com lesão proximal da ADAE, função ventricular esquerda anormal ou um teste ergométrico fortemente positivo (Cap. 71). A metanálise desses estudos randomizados também sugere um benefício de sobrevida de CRM para qualquer paciente com uma lesão proximal da ADAE e isquemia miocárdica. Estes são os subgrupos de pacientes para os quais a CRM deve ser fortemente considerada mesmo na ausência de sintomas graves. Durante esses estudos, pacientes com angina grave não foram randomizados, mas foram incluídos em estudos observacionais que também observaram melhora na taxa de sobrevida com a CRM em pacientes com doença bi ou triarterial e função ventricular esquerda preservada ou não.[A16] Todos os tratamentos clínicos, intervencionistas e cirúrgicos evoluíram substancialmente desde que estes estudos foram finalizados.

Angina Instável ou Infarto do Miocárdio sem Elevação do Segmento ST

Dados atuais sugerem uma estratégia agressiva, incluindo CRM, quando indicada, em pacientes com angina instável ou IM sem elevação do segmento ST (Cap. 72).[A12 A13]

Síndromes Isquêmicas sem Estudos Randomizados

Infarto Agudo do Miocárdio com Elevação do Segmento ST

Para pacientes com IAM com elevação do segmento ST, a CRM pode ser indicada no quadro agudo se a terapia trombolítica ou ICP não forem eficazes, na presença de isquemia em andamento, e em pacientes nos quais há grandes áreas de miocárdio sob risco. A CRM após um IAM completo pode ser indicada para pacientes nos quais a isquemia persistente em áreas não infartadas do miocárdio produz angina pós-infarto ou instabilidade hemodinâmica. As complicações mecânicas da necrose miocárdica — incluindo a ruptura do músculo papilar, a ruptura do septo ventricular e a ruptura da parede livre do miocárdio — representam situações agudas ameaçadoras à vida, que em geral exigem uma operação urgente para reparo do defeito, frequentemente combinada com CRM (Cap. 73).

Falha na Intervenção Coronariana Percutânea

A disponibilidade dos *stents* intracoronarianos diminuiu a necessidade de uma CRM de emergência para tratar a falha aguda das ICPs. A atual indicação para a CRM de emergência é o encerramento ou ameaça de encerramento de um vaso que irriga uma parte significativa do miocárdio.

Reoperações da Revascularização Miocárdica

Pacientes que desenvolvem estenoses novas em artérias nativas ou em enxertos de ponte podem desenvolver síndromes isquêmicas recorrentes. A aterosclerose grave nos enxertos venosos é uma lesão instável que, com frequência, leva a eventos cardíacos graves, em particular se a ADAE ou múltiplos vasos estiverem sob risco; a reoperação parece melhorar a taxa de sobrevida desses pacientes. Por outro lado, se a artéria coronária DAE for irrigada por um enxerto de artéria torácica interna permeável, a reoperação não parece melhorar a sobrevida, embora possa melhorar os sintomas. As reoperações são mais difíceis e arriscadas do que os procedimentos primários, mas o risco atualmente se aproxima do risco de procedimentos primários em instituições que realizam um grande número de reoperações. A ICP é por vezes uma alternativa no tratamento de estenose de enxertos venosos.

Doença Cardíaca Coexistente

Durante as cirurgias cardíacas realizadas para a doença valvar (Cap. 75) ou doença de aorta (Cap. 78), o tratamento-padrão é realizar as pontes de enxertos para as artérias coronárias principais com estenoses angiográficas de mais de 50% de diâmetro luminal. Nenhum estudo randomizado avaliou essa questão, e estas indicações, apesar de lógicas, devido à história natural da aterosclerose, ainda são condutas baseadas em consenso, e não em dados definitivos.

Intervenção coronariana percutânea *versus* cirurgia de revascularização do miocárdio

A decisão entre a ICP e a CRM é, em grande parte, determinada pelo estado clínico e padrões anatômicos, mas continua controversa. Para pacientes com síndromes coronarianas agudas, a ICP é a abordagem inicial preferida e é conhecida por melhorar a taxa de sobrevida de pacientes com IAM com elevação do segmento ST. A CRM é reservada a pacientes com falha aguda na ICP ou com isquemia miocárdica residual. Para pacientes com síndromes coronarianas crônicas, atualmente não há dados para confirmar que a ICP prolongue a vida, independentemente da anatomia, enquanto estudos randomizados, embora antigos, demonstraram que a CRM prolonga a expectativa de vida dos pacientes com doença arterial coronariana grave, especialmente naqueles com disfunção ventricular esquerda ou isquemia severa. A cirurgia, por conseguinte, é muitas vezes a abordagem inicial para esse subgrupo de pacientes.

Estudos randomizados têm fornecido informações que auxiliam na seleção da terapia. O estudo SYNTAX randomizou os pacientes com doença triarterial ou de tronco coronariano esquerdo para ICP ou CRM, e agrupou os pacientes com base nos escores refletindo a complexidade anatômica e extensão da doença coronariana em subgrupos de baixo, médio e alto risco. Aos 5 anos de seguimento, todo o grupo de pacientes randomizados para cirurgia de revascularização apresentou menos IMs (9,7% *versus* 3,8%; P <0,001), menos revascularizações repetidas (25,9% *versus* 13,7%; P <0,001), e uma tendência para taxas de mortalidade mais baixas (13,9% *versus* 11,4%; P = 0,10)[A17] (Fig. 74-7). Pacientes com doença arterial coronariana mais complexa beneficiam-se mais de CRM, incluindo uma clara melhora na taxa de sobrevida, embora os pacientes com doença coronariana mais limitada tenham resultados de sobrevida equivalentes com ICP. Estudos randomizados também demonstraram que os pacientes diabéticos com doença coronariana multiarterial têm melhores taxas de sobrevida com CRM comparativamente a ICP.[A16 A18]

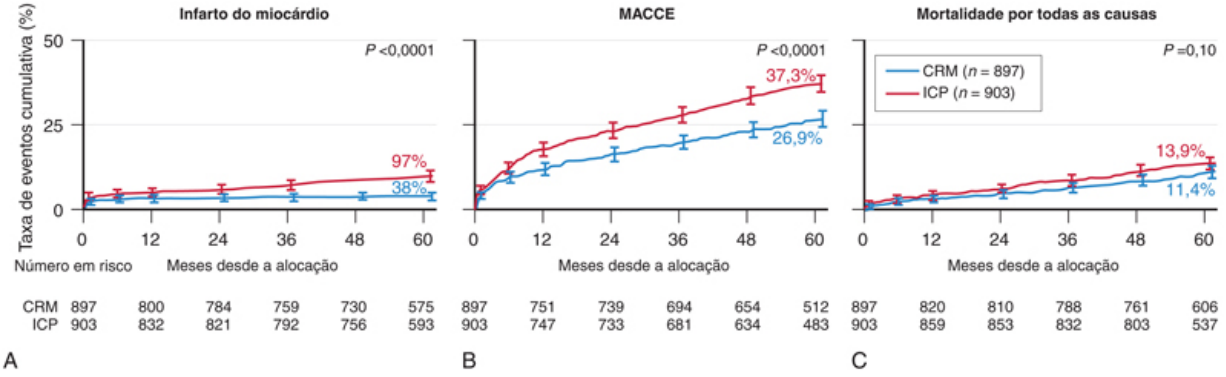

FIGURA 74-7 O estudo SYNTAX randomizou pacientes com lesão de tronco da coronária esquerda ou com doença coronariana triarterial para cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) *versus* intervenção coronariana percutânea (ICP).
Aos 5 anos, os pacientes randomizados para CRM apresentaram menos infartos miocárdicos, menos eventos coronarianos agudos ou cerebrovasculares significativos (MACCE = morte, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e revascularização repetida) e uma tendência para uma mortalidade mais baixa.(Dados de More F, Morice M, Serruys P, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention with three vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomized, clinical SYNTAX Trial. *Lancet*. 2013;381:629-638.)

Referência de Grau A

A1. De Bruyne B, Pijls N, Fearon W, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2012;367:991–1001.

A2. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2014;371:1208–1217.

A3. Jacobs AK, Normand SL, Massaro JM, et al. Nonemergency PCI at hospitals with or without on-site cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2013;368:1498–1508.

A4. Aversano T, Lemmon CC, Liu L. Atlantic CPORT Investigators Outcomes of PCI at hospitals with or without on-site cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2012;366:1792–1802.

A5. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:496–504.

A6. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012;125:2873–2891.

A7. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155–2166.

A8. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2014;174:232–240.

A9. Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, et al. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2008;359:677–687.

A10. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361:13–20.

A11. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2008;371:559–568.

A12. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, for the TIMACS Investigators et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2165–2175.

A13. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive vs. conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:71–80.

A14. Deb S, Cohen EA, Singh SK, et al. Radial artery and saphenous vein patency more than 5 years after coronary artery bypass surgery: results from RAPS (Radial Artery Patency Study). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:28–35.

A15. Houlind K, Kjeldsen BJ, Madsen SN, et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in elderly patients: results from the Danish On-Pump Versus Off-Pump Randomization Study. *Circulation*. 2012;125:2431–2439.

A16. Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503–2515.

A17. Mohr F, Morice M, Serruys P, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention with three vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomized, clinical SYNTAX Trial. *Lancet*. 2013;381:629–638.

A18. Deb S, Wijeysundera HC, Ko DT, et al. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. *JAMA*. 2013;310:2086–2095.

Referências Gerais

1. Stefanini GG, Holmes Jr DR. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 2013;368:254–265.
2. Kang SH, Park KW, Kang DY, et al. Biodegradable-polymer drug-eluting stents vs. bare metal stents vs. durable-polymer drug-eluting stents: a systematic review and Bayesian approach network meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35:1147–1158.
3. Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA*. 2013;310:2510–2522.
4. Spoon DB, Psaltis PJ, Singh M, et al. Trends in cause of death after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2014;129:1286–1294.
5. Vallely MP, Edelman JJ, Wilson MK. Bilateral internal mammary arteries: evidence and technical considerations. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013;2:570–577.

Doença valvar cardíaca

Blase A. Carabello

As valvas cardíacas permitem o fluxo anterógrado não obstruído através do coração quando estão abertas, enquanto previnem o fluxo retrógrado quando estão fechadas. A maioria das doenças cardíacas valvares causa estenose valvar com obstrução ao fluxo anterógrado ou insuficiência valvar com fluxo retrógrado. A estenose valvar impõe uma sobrecarga de pressão sobre o ventrículo direito (VD) ou esquerdo, pois estas câmaras precisam gerar uma pressão acima do normal para superar a obstrução de modo a bombear o sangue para a frente. A insuficiência valvar impõe uma sobrecarga de volume ao coração, que precisa bombear um volume adicional para compensar o que é regurgitado. Quando a doença valvar é grave, essas sobrecargas hemodinâmicas podem levar à disfunção ventricular, insuficiência cardíaca e morte súbita (Tabela 75-1). Em quase qualquer circunstância, a terapia definitiva para a doença cardíaca valvar grave é o restabelecimento mecânico da função valvar.

Tabela 75-1

Resumo das cardiopatias valvares graves

	ESTENOSE AÓRTICA	ESTENOSE MITRAL	INSUFICIÊNCIA MITRAL	INSUFICIÊNCIA AÓRTICA
Etiologia	Calcificação idiopática de uma valva bicúspide ou tricúspide Congênita Reumática	Febre reumática Calcificação anular	Prolapso da valva mitral Cordas rotas Endocardite Disfunção ou ruptura de músculo papilar isquêmico Doenças e síndromes do colágeno Secundária a doenças miocárdicas do VE	Ectasia anuloaórtica Hipertensão Endocardite Síndrome de Marfan Espondilite anquilosante Dissecção aórtica Sífilis Doença do colágeno
Fisiopatologia	Sobrecarga de pressão sobre o VE com compensação por HVE À medida que a doença avança, reserva reduzida de fluxo coronariano causa angina Hipertrofia e excesso de pós-carga levam à disfunção sistólica e diastólica do VE	Obstrução ao fluxo de entrada no VE aumenta a pressão atrial e limita o débito cardíaco, assim simulando insuficiência VE Obstrução da valva mitral aumenta o trabalho de pressão do ventrículo direito Sobrecarga de pressão ventricular direita é ainda maior quando se desenvolve hipertensão pulmonar	Coloca sobrecarga de volume sobre o VE. Ventrículo responde com hipertrofia excêntrica e dilatação, que possibilitam volume sistólico ventricular aumentado Finalmente, no entanto, disfunção VE desenvolve-se caso a sobrecarga de volume não seja corrigida	*Crônica:* Volume sistólico total causa circulação hiperdinâmica e causa sobrecarga de pressão e volume. A compensação é por hipertrofia concêntrica e excêntrica *Aguda:* Uma vez que não se desenvolveu dilatação cardíaca, achados hiperdinâmicos estão ausentes. Alta pressão diastólica VE causa pré-fechamento da valva mitral e potencializa isquemia e insuficiência do VE
Sintomas	Angina Síncope Insuficiência cardíaca	Dispneia Ortopneia DPN Hemoptise Rouquidão Edema Ascite	Dispneia Ortopneia DPNi	Dispneia Ortopneia DPN Angina Síncope
Sinais	Sopro sistólico de ejeção irradiando-se para o pescoço Ascensão carotídea retardada B_4, B_2 macia ou paradoxal	Ruflar diastólico após estalido de abertura B_1 hiperfonética Elevação ventricular direita P_2 hiperfonética	Sopro apical holossistólico, irradiando-se para a axila, B_3 Ponto de impulso máximo (ictus) desviado	*Crônica:* Sopro musical diastólico Circulação hiperdinâmica Ponto de impulso máximo (ictus) desviado Pulso de Quincke Sinal de Musset Sopro de Austin Flint *Aguda:* Sopro musical diastólico curto B_1 macia
Eletrocardiograma	AAE HVE	AAE HVD	AAE HVE	AAE HVE
Radiografia de tórax	Coração em forma de bota Calcificação da valva aórtica na vista lateral	Retificação da borda cardíaca esquerda Duplo contorno na borda cardíaca direita Linhas B de Kerley Artérias pulmonares aumentadas	Aumento cardíaco	*Crônica:* Aumento cardíaco Aorta desenrolada *Aguda:* Congestão pulmonar com coração de tamanho normal
Achados ecocardiógrafos	HVE concêntrica Separação reduzida das cúspides da valva aórtica O Doppler mostra gradiente médio ≥40 mmHg na maioria dos casos graves	Movimento restrito dos folhetos da valva mitral Área da valva ≤1,5 cm^2 na maioria dos casos graves O Doppler tricúspide pode revelar hipertensão pulmonar	Aumento VE e AAE na doença crônica grave Doppler: grande jato regurgitante	*Crônica:* Aumento VE Grande jato Doppler TMP <400 ms *Aguda:* VE pequeno Pré-fechamento da valva mitral
Achados de cateterismo	PDFVE aumentada Gradiente transaórtico 50 mm Hg AVA ≤0,8 na maioria dos casos graves	Pressão encunhada capilar pulmonar elevada Gradiente transmitral usualmente >5 mm Hg nos casos graves AVM <1,5 cm^2	Pressão encunhada capilar pulmonar elevada Ventriculografia mostra regurgitação de contraste para dentro do AE	Larga pressão de pulso Aortografia mostra regurgitação de contraste para dentro do VE Geralmente desnecessária

	ESTENOSE AÓRTICA	ESTENOSE MITRAL	INSUFICIÊNCIA MITRAL	INSUFICIÊNCIA AÓRTICA
Terapia clínica	Evitar vasodilatadores. Digital, diuréticos e nitroglicerina nos casos inoperáveis	Diuréticos para sintomas brandos Anticoagulação na fibrilação atrial Digital, β-bloqueadores, verapamil ou diltiazem para controle da frequência	Vasodilatadores na doença aguda Nenhuma terapia comprovada em doença crônica	*Crônica:* Vasodilatadores na doença assintomática crônica com hipertensão, mesmo se a função VE for normal *Aguda:* Vasodilatadores
Indicações para cirurgia	Aparecimento de sintomas em pacientes com doença grave (ver o texto)	Aparecimento de sintomas mais do que brandos Desenvolvimento de hipertensão pulmonar Aparecimento de fibrilação atrial persistente	Aparecimento de sintomas FE <0,60 DSF ≥40 mm	*Crônica:* Aparecimento de sintomas FE <0,50 DSF ≥50 mm *Aguda:* Insuficiência cardíaca mesmo branda Pré-fechamento da valva mitral

AAE = aumento atrial esquerdo; AVA = área da valva aórtica; DPN = dispneia paroxística noturna; DSF = diâmetro sistólico final; FE = fração de ejeção; HVD = hipertrofia ventricular direita; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; PDFVE = pressão diastólica final ventricular esquerda; PIM = ponto de impulso máximo; TMP = tempo de meia pressão; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

Estenose aórtica

Epidemiologia

Valvas Aórticas Bicúspides e Outras Valvas Congênitas Anormais

Aproximadamente 1% da população nasce com uma valva aórtica bicúspide, com uma predominância masculina (Cap. 69). Apesar de esta anomalia habitualmente não causar um distúrbio hemodinâmico ao nascimento, as valvas aórticas bicúspides tendem a se deteriorar com o envelhecimento. Quase um terço destas valvas torna-se estenótico, outro terço torna-se insuficiente e o restante causa apenas pequenas anormalidades hemodinâmicas. Quando a estenose se desenvolve, geralmente manifesta-se em pacientes com 40, 50 e 60 anos.

Algumas vezes, a estenose aórtica congênita por uma valva unicúspide, bicúspide ou até mesmo tricúspide anormal causa sintomas durante a infância e precisa de correção durante a adolescência. Ocasionalmente, essas valvas aórticas congenitamente estenóticas escapam à detecção até a idade adulta.

Estenose das Valvas Aórticas Tricúspides

Alguns pacientes nascidos com valvas aórticas tricúspides aparentemente normais desenvolvem espessamento e calcificação similares aos que ocorrem nas valvas bicúspides. Quando a estenose aórtica se desenvolve em valvas aórticas tricúspides previamente normais, geralmente ocorre por volta dos 60 a 80 anos de idade. Apesar de as estenoses e calcificações das valvas aórticas bicúspides e tricúspides serem anteriormente consideradas processos degenerativos, está claro que este tipo de estenose aórtica provém de um processo inflamatório ativo similar ao da doença arterial coronariana. Este conceito é corroborado por muitas evidências. Primeiramente, a lesão inicial da estenose aórtica é similar à placa da doença coronariana. Em segundo lugar, ambas as doenças têm hipertensão e hiperlipidemia, incluindo concentrações elevadas de lipoproteína (a) como fatores de risco. em terceiro, há uma excelente correlação entre a calcificação da valva aórtica e a calcificação das artérias coronárias. Em quarto lugar, os pacientes com estenoses aórticas mais graves têm maiores níveis de proteína C-reativa. Entretanto, muitas valvas aórticas doentes demonstram formação real de osso, não meramente calcificação. Futuras metas para controlar ou prevenir a doença provavelmente terão como alvo as vias de formação de osso.

Doença Cardíaca Valvar Reumática

Atualmente, a doença valvar reumática é uma causa rara de estenose aórtica em países desenvolvidos, mas a febre reumática e as suas sequelas permanecem um importante problema em muitos países em desenvolvimento (Cap. 290). Em praticamente todos os casos, a valva mitral também é detectavelmente anormal.

Biopatologia

A área valvar aórtica normal é de 3 a 4 cm^2 e poucos distúrbios hemodinâmicos ocorrem até que o orifício seja reduzido a aproximadamente um terço do normal, momento em que se desenvolve um gradiente sistólico entre o ventrículo esquerdo (VE) e a aorta.[1] Normalmente, as pressões VE e as pressões aórticas são quase iguais durante a sístole. Na estenose aórtica, no entanto, a pressão intracavitária do VE precisa aumentar acima da pressão aórtica para produzir um fluxo anterógrado através da valva estenótica e obter uma pressão aceitável na circulação sistêmica (Fig. 57-2). Cada um dos processos que causa estenose aórtica apresenta configuração anatomopatológica típica (Fig. 75-1). Há uma progressão geométrica na magnitude do gradiente conforme a área valvar é reduzida. Dado um débito cardíaco normal, o gradiente eleva-se rapidamente de 10 a 15 mmHg com áreas valvares de 1,5 a 1,3 cm^2 para aproximadamente 25 mmHg com 1,0 cm^2, 50 mmHg com 0,8 cm^2, 70 mmHg com 0,6 cm^2 e 100 mmHg com 0,5 cm^2. A velocidade de progressão da estenose aórtica varia amplamente de paciente para paciente; pode permanecer estável por muitos anos ou aumentar 15 mmHg por ano. Uma importante resposta compensatória ao aumento da pressão do VE na estenose aórtica é o desenvolvimento de hipertrofia do VE (HVE) concêntrica. A equação de Laplace – estresse (s) = pressão (p) × raio (r)/2 × espessura (th) — indica que a força em qualquer unidade do miocárdio do VE (pós-carga) varia diretamente com a pressão ventricular e com o raio, e inversamente com a espessura da parede. Conforme a pressão se eleva, ela frequentemente pode ser contrabalançada pelo aumento na espessura da parede do VE (hipertrofia concêntrica). Os determinantes da fração de ejeção do VE são a contratilidade, a pré-carga e a pós-carga. Pela normalização da pós-carga, o desenvolvimento da hipertrofia concêntrica ajuda a preservar a fração de ejeção e o débito cardíaco, apesar da sobrecarga de pressão. A despeito da hipertrofia claramente servir a uma função compensatória, ela também tem um papel patológico, sendo parcialmente responsável pelos sintomas clássicos e o pobre desfecho da estenose aórtica sintomática não tratada.

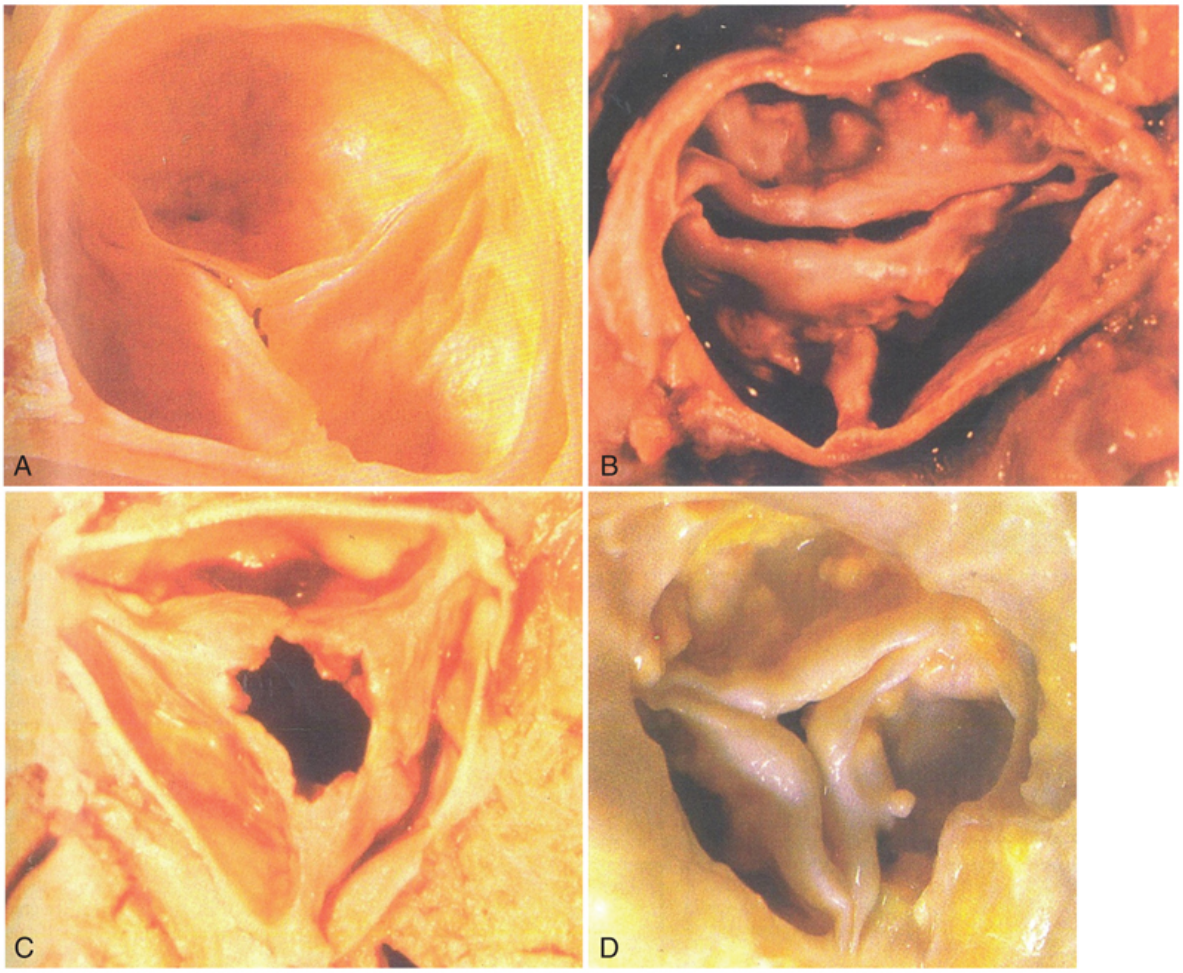

FIGURA 75-1 Patologia da estenose aórtica.
A, Valva aórtica normal. **B,** Valva bicúspide congênita estenótica. **C,** Estenose aórtica reumática. **D,** Valva aórtica tricúspide estenótica calcificada. (De Bonow RO, Braunwald E. Valvular heart disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005:1583.)

Angina

Em geral, a angina (Cap. 71) ocorre pela isquemia miocárdica quando a demanda de oxigênio (e de outros nutrientes) pelo VE excede a oferta, o que é explicado pelo fluxo sanguíneo coronariano. Em indivíduos normais, o fluxo sanguíneo coronariano pode aumentar em até cinco a oito vezes sob demanda metabólica máxima, mas na estenose aórtica esta reserva é limitada. A reserva reduzida de fluxo sanguíneo coronariano pode ser causada por uma diminuição relativa no crescimento capilar para servir às necessidades do VE hipertrofiado ou por um gradiente transcoronariano reduzido para o fluxo sanguíneo coronário devido a uma pressão diastólica final do VE elevada. A reserva limitada de fluxo sanguíneo coronariano parece ser responsável pela angina em muitos pacientes com estenose aórtica, apesar das artérias coronárias epicárdicas normais, embora muitos pacientes com restrição de fluxo não desenvolvam angina. Em outros pacientes, a angina deve-se a uma demanda aumentada de oxigênio quando uma hipertrofia inadequada permite o aumento do estresse parietal, um determinante-chave para o consumo miocárdico de oxigênio.

Síncope

A síncope (Caps. 51 e 62) geralmente ocorre devido a uma perfusão cerebral inadequada. Na estenose aórtica, a síncope geralmente está relacionada ao esforço. Pode ocorrer quando o esforço provoca uma queda na resistência periférica total que não pode ser compensada pelo aumento do débito cardíaco, pois o débito está limitado pela obstrução ao fluxo de saída do VE; essa combinação reduz a pressão arterial sistêmica e a perfusão cerebral. Além disso, as pressões do VE elevadas durante o exercício podem desencadear uma resposta vasodepressora sistêmica que reduz a pressão arterial e provoca síncope. As arritmias cardíacas, possivelmente causadas pela isquemia de esforço, também causam hipotensão e síncope.

Insuficiência Cardíaca

Na estenose aórtica, a disfunção contrátil (insuficiência sistólica) e a falha no relaxamento normal (insuficiência diastólica) ocorrem e causam sintomas (Cap. 58). A extensão da contração ventricular é governada pela contratilidade e pela pós-carga. Na estenose aórtica, a contratilidade (a capacidade de gerar força) frequentemente está reduzida. Os mecanismos da disfunção contrátil podem incluir manuseio anormal do cálcio, hiperpolimerização microtubular, causando uma carga viscosa interna no miócito, e isquemia miocárdica. Em alguns casos, ainda que a função contrátil seja normal, a hipertrofia é inadequada para normalizar o estresse parietal e leva a uma pós-carga excessiva. A pós-carga excessiva inibe a ejeção, reduz o débito anterógrado e leva à insuficiência cardíaca.

O aumento na espessura parietal, que ajuda a normalizar o estresse, aumenta a rigidez diastólica. Mesmo se as propriedades musculares permanecerem normais, faz-se necessária uma maior pressão de enchimento para distender um ventrículo mais espesso. Conforme a estenose aórtica progride, o depósito de colágeno também enrijece o miocárdio e contribui para a disfunção diastólica.

Manifestações clínicas

Em geral, o diagnóstico da estenose aórtica é primeiramente suspeitado quando o sopro de ejeção sistólica clássico é audível durante o exame clínico (Cap. 51). O sopro é mais audível na área aórtica e irradia-se para o pescoço. Em alguns casos, ela pode desaparecer sobre o esterno e reaparecer sobre o ápice do VE, dando a falsa impressão de que um sopro de insuficiência mitral também está presente (fenômeno de Gallavardin). A intensidade do sopro aumenta com a duração do ciclo, pois ciclos mais longos estão associados a maior fluxo aórtico. Na doença leve, o sopro faz um pico na sua intensidade no início ou no meio da sístole. Conforme a gravidade da estenose acentua-se, o sopro faz um pico progressivamente mais tardio na sístole. Talvez o indício mais útil para avaliar a intensidade da estenose aórtica no exame clínico seja o característico retardo no pulso carotídeo com a diminuição de seu volume (Fig. 51-5 no Cap. 51); no entanto, em pacientes idosos, uma rigidez carotídea aumentada pode pseudonormalizar a elevação dos pulsos carotídeos. O impulso apical do VE na estenose aórtica não está desviado, mas sim alargado e propulsivo. A palpação simultânea de um ictus de VE propulsivo e um pulso carotídeo retardado e fraco representa uma pista persuasiva de que uma estenose aórtica grave. A B_1, na estenose aórtica, geralmente é normal. Na estenose aórtica congênita, quando a valva não está calcificada, a B_1 pode ser seguida por um clique de ejeção sistólico. Na doença com calcificação, a B_2 pode ser única e suave quando o componente aórtico é perdido, pois a valva nem se abre nem se fecha bem. Em alguns casos, o

esvaziamento retardado do VE secundário à disfunção pode criar um desdobramento paradoxal da B_2. Um galope de B_4 é comum. Na doença avançada, a hipertensão pulmonar e sinais de insuficiência cardíaca direita são comuns.

Devido às sérias consequências de não se estabelecer o diagnóstico de uma estenose aórtica, o médico não deve hesitar em obter um ecocardiograma sempre que não for possível excluir uma estenose aórtica pelo exame clínico, especialmente em pacientes com histórico de angina, síncope ou insuficiência cardíaca. Em pacientes assintomáticos com sopros suspeitos, o diagnóstico precoce permite que o paciente e o médico fiquem mais vigilantes quanto aos possíveis sinais e sintomas precoces.

Diagnóstico

O eletrocardiograma (ECG) na estenose aórtica geralmente mostra HVE (Cap. 54). No entanto, em alguns casos, até mesmo de estenose aórtica grave, a HVE está ausente no ECG, possivelmente devido à ausência de dilatação do VE. As anormalidades no átrio esquerdo (AE) são comuns, já que o VE rígido aumenta a pós-carga AE e leva o átrio esquerdo a dilatar-se.

A radiografia de tórax na estenose aórtica geralmente não é diagnóstica. A silhueta cardíaca geralmente não está alargada, mas pode assumir uma configuração em formato de bota. Nos casos avançados, podem existir sinais de cardiomegalia e de congestão pulmonar; a calcificação da válvula aórtica pode ser observada na incidência lateral.

A ecocardiografia (Cap. 55) é indispensável para avaliar a extensão da HVE, o desempenho de ejeção sistólico e a anatomia da valva aórtica (Fig. 75-2). A ecocardiografia com Doppler da valva aórtica utiliza a equação de Bernoulli modificada (gradiente = 4 × velocidade^2) para avaliar a gravidade da estenose (Cap. 55). Conforme o sangue flui do corpo do VE através da valva estenótica, a velocidade do fluxo precisa acelerar-se para que o volume permaneça constante. A ecocardiografia com Doppler da valva pode ser realizada para detectar este aumento na velocidade e estimar o gradiente e a área valvar. O pico da velocidade de fluxo aórtico em pacientes com uma função sistólica do VE preservada é um guia clínico útil para estimar o prognóstico. Em pacientes com uma velocidade de fluxo menor ou igual a 3,0 m/s, os sintomas provavelmente não se desenvolverão nos próximos 5 anos; por outro lado, em pacientes com uma velocidade de fluxo igual ou maior do que 4 m/s, os sintomas geralmente se desenvolvem em 2 anos; e quando a velocidade excede 5 m/s, os sintomas são propensos a se desenvolver dentro de 1 ano.

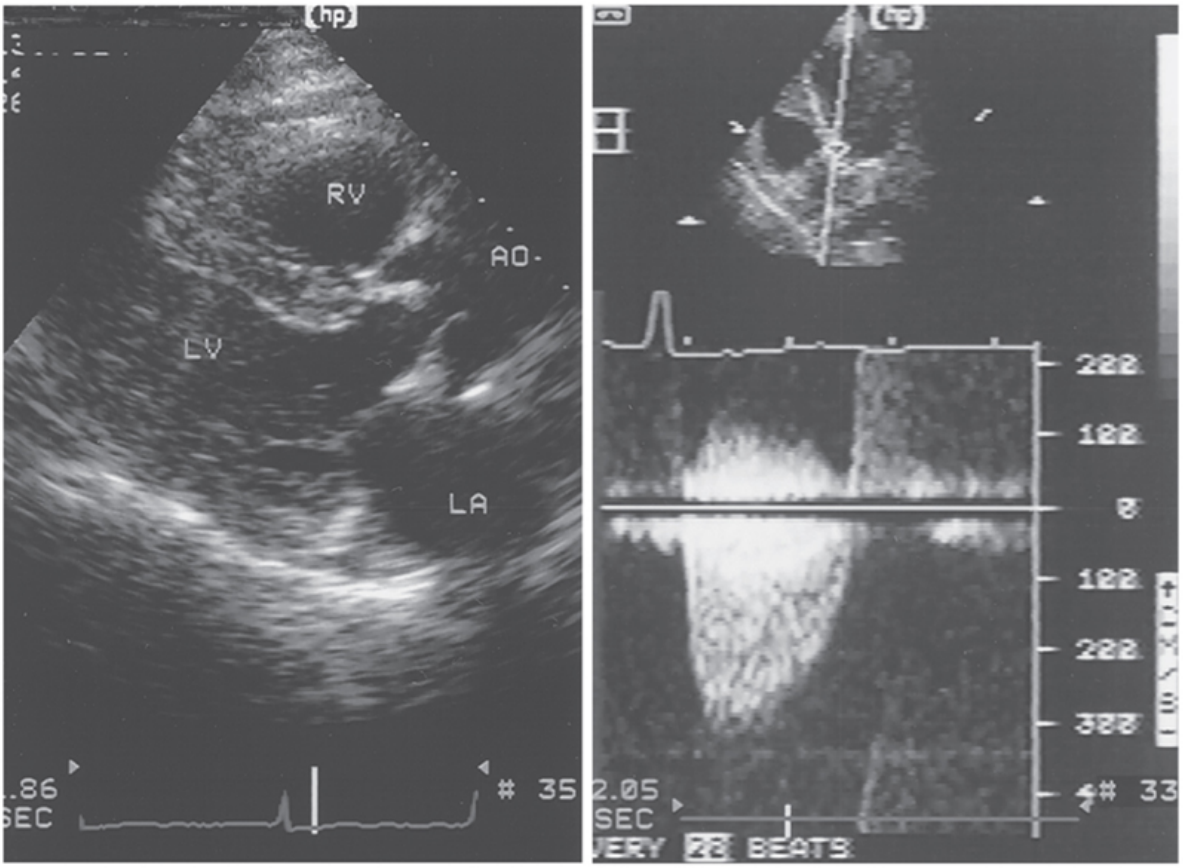

FIGURA 75-2 Ecocardiograma Doppler de um paciente com estenose aórtica.
O *painel esquerdo* mostra folhetos espessados da valva aórtica que se salientam em cúpula para dentro da aorta com abertura restrita na sístole. O *painel direito* acima mostra uma vista apical de quatro câmaras miniaturizadas com um cursor Doppler através da aorta, e o *painel direito abaixo* mostra um sinal Doppler espectral de onda contínua com uma velocidade máxima de 3 m/s. O gradiente máximo na valva pode ser calculado como 4 × 3^2, ou 36 mmHg. AE = átrio esquerdo; AO = aorta; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo. (Cortesia de Dr. Anthony DeMaria.)

Apesar de o teste ergométrico ser contraindicado em pacientes sintomáticos com estenose aórtica devido ao elevado risco de complicações, um teste ergométrico cauteloso pode ser realizado nos pacientes assintomáticos. Este teste frequentemente revela sintomas latentes ou uma instabilidade hemodinâmica que não são reconhecidos durante as atividades diárias normais do paciente. A hipotensão ou sintomas induzidos pelo exercício são indicações para a troca valvar aórtica em pacientes com estenose aórtica grave; em pacientes com estenose aórtica leve a moderada, outra fonte de limitação de exercício deve ser pesquisada.

Os níveis de peptídeo natriurético encefálico (PNE) podem ser mais altos nos pacientes que se tornarão sintomáticos em um curto período. Níveis superiores a 550 pg/mL pressagiam um mau prognóstico, e o aumento dos níveis de BPNE em medições repetidas deve ser um motivo de preocupação. Entretanto, ainda é prematuro depender desse biomarcador para indicar a necessidade de substituição valvar.

O cateterismo cardíaco para realização de arteriografia coronariana geralmente é efetuado antes da cirurgia porque a maioria dos pacientes com estenose aórtica está na idade em que a doença coronariana é comum. Quando a ecocardiografia evidencia uma estenose aórtica grave e o paciente apresenta um ou mais dos sintomas clássicos da doença, a documentação invasiva formal da gravidade da estenose aórtica não é necessária, e a angiografia coronariana não precisa ser realizada em adultos jovens. No entanto, quando o diagnóstico hemodinâmico não está claro, o cateterismo do coração direito e do coração esquerdo deve ser realizado para se obter o gradiente pressórico valvar transaórtico e o cálculo do débito cardíaco, que são usados para calcular a área valvar aórtica pela fórmula de Gorlin:

$$A = \frac{CO / SEP \times HR}{44,3\sqrt{h}}$$

em que o CO é o débito cardíaco (mL/min), SEP é o período de ejeção sistólica (segundos), HR é a frequência cardíaca, e *h* é o gradiente médio.

Estenose Aórtica de Baixo Fluxo e Baixo Gradiente

Dois tipos de fisiopatologia podem reduzir o débito cardíaco e o gradiente aórtico, levando assim o médico a subestimar a severidade e a gravidade clínica da estenose aórtica.[2] O primeiro tipo ocorre em pacientes que desenvolveram disfunção sistólica, quer por doença de longa data negligenciada, quer por um infarto miocárdico coexistente. Em tais pacientes, a fração de ejeção e o volume sistólico são reduzidos, assim como o gradiente transvalvar. Embora esses pacientes apresentem um prognóstico mais pobre do que os pacientes com função VE preservada, muitos ainda se beneficiam de substituição de valva aórtica. O segundo tipo são os pacientes que apresentam HVE grave, o que reduz o volume VE. Embora a fração de ejeção esteja normal, o volume sistólico e o gradiente da valva estão reduzidos. Em geral, tais pacientes também se beneficiam de substituição valvar.

Tratamento

Terapia Clínica

Em pacientes assintomáticos, o acompanhamento rigoroso é muito importante,[3] mas não existe tratamento indicado nem se conhece nenhum como sendo benéfico. Mesmo as estatinas não são úteis,[A1] apesar da fisiopatologia semelhante entre a estenose aórtica e doença coronária.

Também não existe tratamento medicamentoso eficaz reconhecido para a estenose aórtica sintomática. Em pacientes com insuficiência cardíaca que aguardam a cirurgia, os diuréticos podem ser usados com cautela para tratar a congestão pulmonar. Os nitratos também podem ser usados cautelosamente para o tratamento de angina *pectoris*. Apesar de os vasodilatadores, especialmente os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), terem se tornado uma pedra angular da terapia para insuficiência cardíaca, não são recomendados na estenose aórtica. Com a obstrução valvar fixa ao efluxo, a vasodilatação reduz a pressão distal à obstrução sem aumentar o débito cardíaco e pode causar síncope. Quando a cirurgia e a valvoplastia não são bem-sucedidas ou são impossíveis, diuréticos podem ser usados para melhorar os sintomas, sem, no entanto, melhorar a expectativa de vida.

Terapia Invasiva

Cirurgia para Troca Valvar

A única terapia eficaz para a estenose aórtica consiste na troca valvar aórtica.[4-6] Mesmo os octogenários beneficiam-se da troca valvar, a menos que outras comorbidades impeçam a cirurgia; assim, a substituição da valva aórtica não deve ser simplesmente rejeitada com base na idade. Não se deve negar, também, a troca valvar devido a uma redução na fração de ejeção: o excesso de pós-carga imposto pela valva estenótica é aliviado com a troca valvar, e o desempenho da fração de ejeção geralmente melhora bastante após a cirurgia. A exceção a esta regra é uma fração de ejeção muito reduzida, com apenas um pequeno gradiente da valva aórtica, na qual a gravidade da estenose aórtica pode ser superestimada devido a uma falência do VE, quando há dificuldade em se abrir uma valva estenótica de grau leve a moderado. Nesses casos, a disfunção do músculo do VE ou tem outra causa ou frequentemente é tão grave que não se recupera após a cirurgia. No entanto, há evidências de que até mesmo alguns pacientes bem selecionados nesta categoria, como aqueles que demonstram aumento do débito cardíaco durante a infusão de dobutamina, podem se beneficiar da troca valvar aórtica.

Substituição Percutânea da Válvula Aórtica

O implante percutâneo da válvula aórtica reduz a taxa de mortalidade em 1 ano em 45% (de 51% para 31%) em pacientes com estenose aórtica grave e que estão debilitados demais para a cirurgia.[A2] [A3] Esta vantagem na sobrevida em 1 ano permanece significativa (uma redução subsequente de 42% na mortalidade) entre os pacientes que sobrevivem além do primeiro ano, mas os benefícios em relação à mortalidade podem ser limitados aos pacientes que não apresentam condições coexistentes extensas. O implante percutâneo de valva também é tão bom quanto a substituição valvar padronizada nos pacientes de alto risco[A4] e pode ser ainda melhor com as novas próteses autoexpansíveis.[A5] Mesmo nos pacientes de alto risco que se submetem ao procedimento, as estatísticas nacionais demonstram uma taxa de mortalidade intra-hospitalar de 5,5% e uma taxa de acidente vascular cerebral de 2%.[7] O implante percutâneo de valva também beneficia os pacientes com estenose aórtica grave de baixo fluxo.[8]

Dois tipos de valvas estão disponíveis em todo o mundo, incluindo nos Estados Unidos. Uma é expansível por balão e a outra utiliza plataformas autoexpansíveis. No primeiro tipo, a valva nativa está dilatada, e em seguida uma valva com *stent* é inserida sobre um balão no anel aórtico (Fig. 75-3). O balão é expandido para segurar a valva e o seu *stent*, que se destina a ajudar a prevenir a reestenose. No segundo tipo, o quadro bimetálico expande quando entra em contato com o calor corporal. A insuficiência paravalvar, observada em mais de 60% dos pacientes, está associada a morbidade tardia proporcional à sua gravidade, e estão em andamento esforços de engenharia para limitar o vazamento paravalvar.

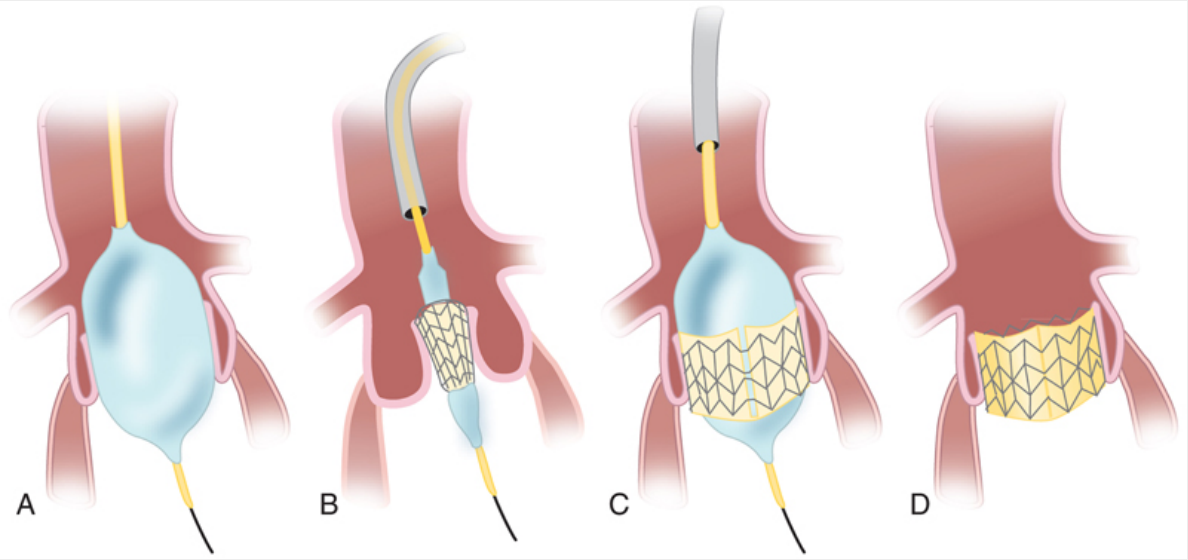

FIGURA 75-3 Etapas para a substituição transcateter de valva aórtica.
A, Dilatação da valva estenótica nativa. **B**, Uma valva com *stent* foi inserida por meio de um fio-guia para o anel aórtico. **C**, A insuflação do balão implanta a valva. **D**, O balão é desinsuflado e retirado com a troca valvar efetuada. (Modificada de Cleveland Clinic. Heart valve disease—percutaneous interventions.http://my.clevelandclinic.org/heart/percutaneous/percutaneousValve.aspx.)

Valvotomia Aórtica por Balão

Na estenose aórtica calcificada adquirida, a restrição dos folhetos resulta da deposição intensa do cálcio nos próprios folhetos e não de uma fusão comissural. A valvotomia aórtica por balão é relativamente ineficiente na melhora da estenose aórtica, em geral resultando em um gradiente residual de 30 a 50 mmHg e uma área valvar de 1,0 cm^2. A mortalidade após este procedimento é similar à dos pacientes não tratados. A valvotomia aórtica por balão tem, em geral, sido abandonada em centros que podem realizar substituição valvar aórtica percutânea, mas pode ainda ser usada em outros cenários quando é necessário alívio temporário imediato,

tanto devido a demandas de outras condições não cardíacas quanto para melhorar temporariamente o estado cardiovascular, como ponte para a substituição valvar aórtica definitiva.

Prognóstico

Em pacientes assintomáticos com valva aórtica bicúspide funcionando normalmente ou com disfunção mínima, a sobrevida é similar à dos controles pareados por idade, e a morte súbita é rara, ocorrendo em menos de 1% dos pacientes assintomáticos. No entanto, 27% dos pacientes necessitam de cirurgia por volta de 20 anos após o diagnóstico. Em adultos com estenose aórtica assintomática, mas hemodinamicamente significativa, os sintomas geralmente se desenvolvem dentro de 5 anos.[9] Um maior pico de velocidade de jato aórtico, forte calcificação valvar, um teste ergométrico positivo, disfunção VE grave e níveis elevados de peptídeo natriurético tipo β predizem um pior prognóstico, podendo justificar consideração de substituição valvar em pacientes assintomáticos com doença grave.

A progressão da estenose aórtica leve à moderada para doença grave é a chave para a história natural da doença e é bastante variável.[10] A estenose aórtica pode permanecer leve por uma década ou mais em alguns pacientes, enquanto em outros pode evoluir a para doença grave em até 5 anos.

Quando os sintomas se desenvolvem, a sobrevida declina subitamente. Aproximadamente 35% dos pacientes com estenose aórtica são inicialmente investigados por angina. Destes, 50% estarão mortos em 5 anos, a menos que seja realizada uma troca valvar aórtica. Aproximadamente 15% apresentam-se com síncope; destes, 50% estarão mortos em apenas 3 anos, a menos que a valva aórtica seja substituída. Dos 50% que se apresentam com sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, 50% morrem nos 2 anos seguintes sem a troca valvar aórtica. Do total, apenas 25% dos pacientes com estenose aórtica sintomática sobrevivem 3 anos na ausência de troca valvar, e o risco anual de morte súbita varia de 10% em pacientes com angina, para 15% em pacientes com síncope, para 25% naqueles com insuficiência cardíaca. Após a cirurgia de troca valvar, o prognóstico se aproxima do normal, especialmente para pacientes com mais de 65 anos no momento do implante da válvula, provavelmente porque os pacientes mais velhos têm menos anos sob risco de complicações relacionadas com a doença valvar.

Estenose mitral

Epidemiologia

Em quase todos os casos de estenose mitral adquirida, a causa reside na doença cardíaca reumática. Entretanto, com o envelhecimento da população, a calcificação severa do anel mitral causa cada vez mais estenose mitral em adultos idosos, na ausência de envolvimento reumático. A estenose mitral reumática é três vezes mais comum em mulheres e geralmente desenvolve-se por volta dos 40 aos 50 anos. Embora a doença tenha se tornado rara em países desenvolvidos devido à redução da incidência da febre reumática, a estenose mitral ainda é prevalente nas nações em desenvolvimento, onde a febre reumática é comum (Cap. 290).

Biopatologia

No começo da diástole, um gradiente transitório entre o AE e o VE normalmente inicia o enchimento do AE e do VE. Após o enchimento precoce, as pressões do AE e do VE se equilibram. Na estenose mitral, a obstrução ao enchimento do VE aumenta a pressão AE e produz um gradiente persistente entre o AE e o VE (ver Fig. 57-2 no Cap. 57). A combinação da pressão AE elevada (e a pressão venosa pulmonar) e a restrição de influxo para dentro do ventrículo esquerdo limitam o débito cardíaco. Apesar de o envolvimento miocárdico proveniente do processo reumático ocasionalmente afetar a função muscular do VE, o músculo em si é normal na maioria dos pacientes com estenose mitral. No entanto, em aproximadamente um terço dos pacientes com estenose mitral, o desempenho da ejeção do VE é reduzido mesmo com a função muscular normal, devido a uma pré-carga reduzida (obstrução ao influxo) e pós--carga aumentada como resultado de uma vasoconstrição reflexa causada pelo débito cardíaco reduzido.

Considerando que o VD gera a maior parte da força que impulsiona o sangue através da valva mitral, o ventrículo direito ressente-se da sobrecarga pressórica do gradiente transmitral. Além disso, desenvolve-se uma vasoconstrição pulmonar secundária, mas reversível, que aumenta ainda mais a pressão arterial pulmonar e a sobrecarga do VD. Conforme o agravamento da estenose mitral, desenvolve-se a falência VD.

Manifestações clínicas

Os pacientes com estenose mitral geralmente permanecem assintomáticos até a área valvar reduzir-se a aproximadamente um terço de seu tamanho normal de 4 a 5 cm^2. Então, manifestam-se os sintomas típicos de falência cardíaca esquerda — dispneia aos esforços, ortopneia e dispneia paroxística noturna. Conforme a doença progride e ocorre a insuficiência do VD, são comuns a ascite e o edema. A hemoptise, comum na estenose mitral, mas incomum em outras causas de hipertensão AE, desenvolve-se quando a elevada pressão AE rompe anastomoses das pequenas veias brônquicas. Em alguns casos, um AE grande pode pressionar o nervo laríngeo recorrente, causando rouquidão (síndrome de Ortner), ou pode pressionar o esôfago, causando disfagia.

Exame Físico

Apesar de a estenose mitral produzir achados típicos e diagnósticos ao exame físico, o diagnóstico frequentemente deixa de ser estabelecido, pois os achados auscultatórios podem ser sutis. A palpação do precórdio constata um impulso apical discreto. Se hipertensão pulmonar e hipertrofia do VD (HVD) se desenvolveram, o examinador observa um levantamento paraesternal. A B_1 normalmente é hiperfonética e pode ser o achado mais proeminente no exame físico dessa doença. Uma B_1 hiperfonética está presente porque o gradiente transmitral mantém a valva aberta durante toda a diástole até que a sístole ventricular feche a valva que se encontra completamente aberta, produzindo um intenso som de fechamento. No entanto, na doença bem avançada, a valva mitral pode estar tão danificada que nem se abre nem se fecha bem, de modo que a B_1 torna-se suave. A B_2 apresenta um desdobramento normal; o componente pulmonar aumenta em intensidade se a hipertensão pulmonar está presente. Os ritmos de galopes à esquerda com B_3 e B_4 que representam os componentes ventricular e atrial do enchimento rápido do VE são excessivamente raros na estenose mitral, pois a obstrução na valva mitral impede o enchimento rápido. A B_2 geralmente é seguida por um estalido de abertura. A distância entre a B_2 e o estalido de abertura fornece uma estimativa razoável da pressão AE e da gravidade da estenose mitral. Quanto maior a pressão AE, mais rapidamente a pressão AE e a pressão em declínio do VE (relaxamento ventricular rápido) entram em equilíbrio. Neste ponto, a valva mitral abre-se e dá-se o estalido de abertura. Quando a pressão AE é alta, o estalido de abertura segue-se muito de perto (0,06 segundo) à B_2. Reciprocamente, quando a pressão AE é relativamente normal, o estalo ocorre mais tardiamente (0,12 segundo) e pode simular a cadência de um ritmo de galope de B_3. O estalido de abertura é seguido pelo clássico rufar protodiastólico de timbre baixo da estenose mitral, que aumenta em duração conforme a estenose mitral se agrava. Este sopro pode ser inaudível se o paciente tem um débito cardíaco em repouso relativamente baixo. Um esforço modesto como um "aperto forte de mão" isométrico pode acentuar a intensidade do sopro. Se o paciente está em ritmo sinusal, a sístole atrial pode produzir um reforço pré-sistólico do sopro. Caso tenha se desenvolvido uma hipertensão pulmonar, o componente pulmonar de B_2 aumenta em intensidade para tornar-se tão alto ou mais alto do que o componente aórtico. Com a hipertensão pulmonar, um sopro diastólico suave de insuficiência pulmonar (sopro de Graham Steell) frequentemente é audível, apesar de que, em muitos casos, um sopro coexistente de insuficiência aórtica leve pode ser confundido. A saliência das veias do pescoço, a ascite e o edema estão presentes quando há insuficiência do VD.

Diagnóstico

A fibrilação atrial é comum, mas a anomalia AE está geralmente presente no ECG se o paciente está em ritmo sinusal. Se presente uma hipertensão pulmonar, frequentemente existem evidências de HVD.

Na radiografia de tórax, o aumento do AE produz uma retificação da borda cardíaca esquerda e uma dupla densidade na borda cardíaca direita devido à combinação das silhuetas do AD e do AE. A hipertensão venosa pulmonar produz um aumento na vascularidade. As linhas B de Kerley, que representam um espessamento nos septos pulmonares devido ao engurgitamento venoso crônico, também podem ser observadas.

A ecocardiografia produz excelentes imagens da valva mitral, sendo o instrumento mais importante para confirmar o diagnóstico (Fig. 75-4). A ecocardiografia transtorácica ou, se necessário, a transesofágica, estabelece o diagnóstico em quase 100% dos casos e avalia com precisão a gravidade da estenose. A estenose mitral, de forma similar à estenose aórtica, pode ser quantificada pela avaliação do gradiente transvalvar pelo princípio de Bernoulli modificado. A estenose é considerada grave quando a área é inferior a 1,5 cm^2 e muito grave quando a área valvar é inferior a 1,0 cm^2.

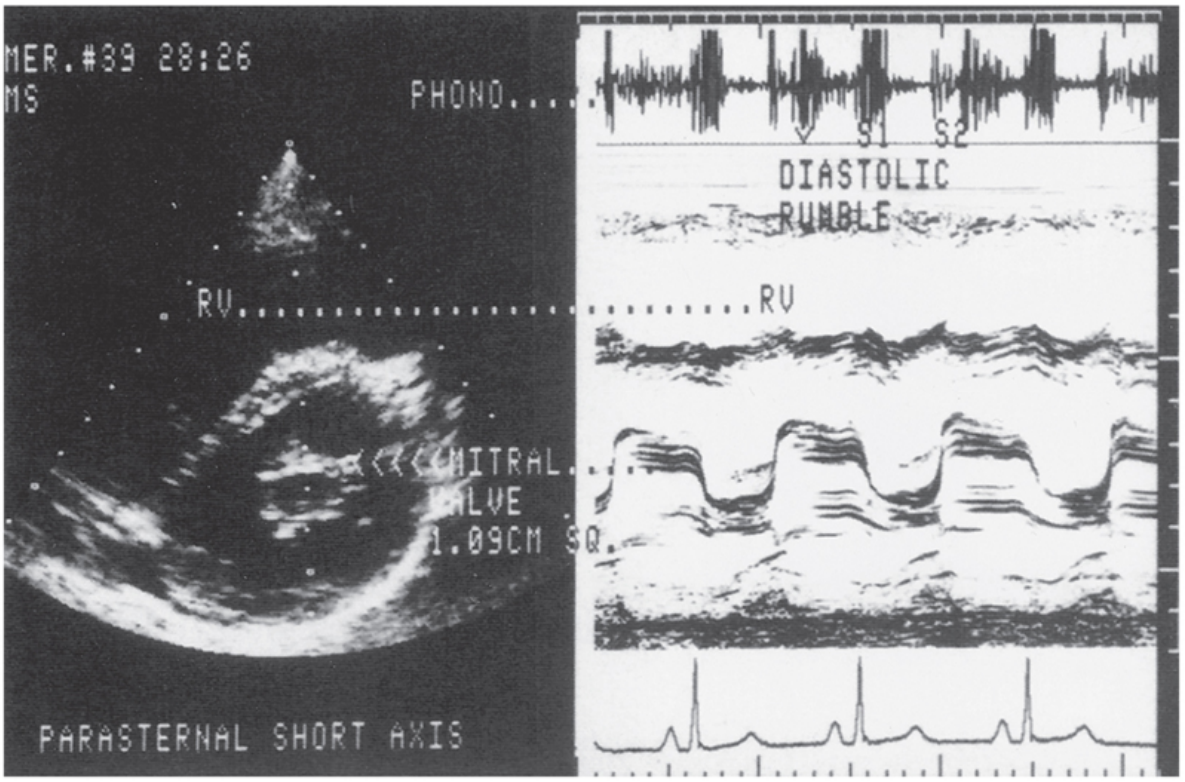

FIGURA 75-4 Estenose mitral.
Valva mitral estenótica na vista de eixo curto do ventrículo esquerdo é mostrada à *esquerda*. A planimetria do orifício da valva mitral forneceu uma área de 1,09 cm^2. O ecocardiograma no modo M à *direita* foi alinhado com as estruturas apropriadas na *esquerda*. Ele mostra a abertura restrita da valva mitral na diástole associada ao clássico sopro em ruflar diastólico. VD = ventrículo direito. (De Assey ME, Usher BW, Carabello BA. The patient with valvular heart disease. In: Pepine CJ, Hill JA, Lambert CR, eds. *Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998:709.)

Durante a ecocardiografia, a adequação da valva para uma valvotomia por balão também pode ser avaliada (ver adiante). Se até mesmo uma discreta insuficiência tricúspide estiver presente, o gradiente sistólico através da valva tricúspide pode ser usado para avaliar a pressão da artéria pulmonar, que representa um fator prognóstico importante na estenose mitral, pois o prognóstico torna-se mais sombrio conforme a pressão pulmonar se eleva.

Avaliação Invasiva

Cateterismo Cardíaco

O cateterismo cardíaco geralmente é desnecessário para avaliar a gravidade da estenose mitral. Pelo fato de muitos pacientes com estenose mitral encontrarem-se em idade comum à presença de doença coronariana, geralmente realiza-se uma arteriografia coronariana no caso de programação de cirurgia cardíaca ou se o paciente tiver angina coexistente. Nesses casos, comumente realiza-se cateterismo do coração esquerdo e do coração direito para confirmação do gradiente transmitral e para o cálculo da área valvar pela fórmula de Gorlin (ver anteriormente).

Prevenção, tratamento e prognóstico

Estenose mitral pode ser evitada pelo tratamento antibiótico apropriado das infecções por estreptococos β-hemolíticos (Cap. 290).

Terapia Clínica

Pacientes assintomáticos com estenose mitral e ritmo sinusal não precisam de nenhum tipo de terapia. Sintomas como dispneia leve e ortopneia podem ser tratados apenas com diuréticos. Quando os sintomas se agravam ou se desenvolve hipertensão pulmonar, é preferível a correção mecânica da estenose à terapia clínica para melhorar a longevidade nos pacientes gravemente sintomáticos.[11]

Pacientes com estenose mitral que desenvolvem fibrilação atrial geralmente descompensam, pois a frequência cardíaca rápida reduz o tempo de enchimento diastólico, aumenta a pressão AE e diminui o débito cardíaco. A frequência cardíaca precisa ser controlada imediatamente, com preferência pela infusão de diltiazem, amiodarona ou esmolol para fibrilação atrial aguda, ou com digoxina oral, β-bloqueador ou bloqueador do canal de cálcio para fibrilação atrial crônica (Cap. 64).

Conversão ao ritmo sinusal é recomendada de rotineira, farmacologicamente ou por meio de cardioversão elétrica (Cap. 64) depois que a anticoagulação estiver em nível terapêutico. Deve-se assinalar que os pacientes com fibrilação atrial reumática foram excluídos dos estudos de cardioversão guiada pelo ecocardiograma sem anticoagulação e estudos de controle da frequência *versus* controle do ritmo para o tratamento crônico da fibrilação atrial. Se o ritmo sinusal não puder ser mantido, a terapia mecânica para estenose mitral é geralmente recomendada, na esperança de que ritmo sinusal possa ser restaurado depois que a obstrução à ejeção atrial for corrigida. Entretanto, a causa da fibrilação atrial nos pacientes com estenose mitral provavelmente inclui inflamação reumática atrial, de modo que a restauração de ritmo sinusal é imprevisível mesmo depois da intervenção mecânica.

Como os pacientes com estenose mitral e fibrilação atrial concomitante têm um risco extraordinariamente alto de embolização sistêmica, eles devem ser anticoagulados cronicamente com varfarina, com o objetivo de atingir a meta da relação normalizada internacional (INR) de 2,5 a 3,5. Justifica-se a anticoagulação em todos os pacientes, a menos que haja uma séria contraindicação para seu uso.

Terapia Mecânica

Quando os sintomas já progrediram além da classe II da classificação da New York Heart Association, isto é, sintomas com atividades maiores do que o habitual, ou tenha-se desenvolvido hipertensão pulmonar, o prognóstico é ruim, a menos que se corrija a estenose mitral. Na maioria das circunstâncias, pode ser obtido um excelente resultado com a valvotomia percutânea por balão. Em contraste com a estenose aórtica, há fusão dos folhetos valvares nas comissuras na estenose mitral. A dilatação com um balão produz uma comissurotomia e um aumento substancial na área valvar que parece persistir por pelo menos uma década e fornece uma melhora comparável à da comissurotomia fechada ou aberta em pacientes adequados. A estenose mitral não reumática causada pela calcificação do anel mitral não responde à valvotomia por balão. A única terapia mecânica eficaz para esta condição é o desbridamento cirúrgico do anel mitral seguido de substituição da valva mitral. A elegibilidade para uma valvotomia por balão é parcialmente determinada durante a ecocardiografia. Pacientes com valvas flexíveis, pouca calcificação valvar, pouco envolvimento do aparato subvalvar e insuficiência mitral menos do que moderada constituem os candidatos ideais. Mesmo quando a anatomia valvar

não é a ideal, no entanto, pode-se tentar a valvotomia em casos de idade avançada ou em situações nas quais as comorbidades aumentam o risco cirúrgico. Por outro lado, para pacientes saudáveis com anatomia valvar desfavorável, a cirurgia para a realização de uma comissurotomia aberta ou troca valvar é indicada. Mesmo aos 20 anos, 30% dos pacientes têm benefícios funcionais duradouros após comissurotomia mitral percutânea.[12]

Insuficiência mitral primária (orgânica)

Epidemiologia

A valva mitral é composta do anel mitral, dos folhetos, das cordoalhas tendíneas e dos músculos papilares. Anormalidades em qualquer uma dessas estruturas podem levar à insuficiência mitral. Na insuficiência mitral primária, as anormalidades valvares provocam vazamento pela valva; a sobrecarga hemodinâmica resultante, se prolongada e grave, causa dano VE, insuficiência cardíaca e eventualmente morte, se não tratada. Essa condição deve ser distinguida da insuficiência mitral secundária ou funcional, em que doença do VE causa vazamento pela valva; esta insuficiência mitral secundária é discutida mais adiante neste capítulo.

A causa mais comum de insuficiência mitral primária nos Estados Unidos é o prolapso da valva mitral, responsável por aproximadamente 90% de todos os casos, e este compreende muitas doenças, incluindo a degeneração mixomatosa da valva (E-Fig. 75-1). Calcificação anular, endocardite, disfunção do músculo papilar ou infarto, doença vascular do colágeno e cardiopatia reumática são causas menos comuns. O uso dos agentes anorexígenos dexfenfluramina e fenfluramina tem sido implicado como causa de danos valvares em poucos pacientes que receberam esses fármacos.

A insuficiência mitral primária pode ser subdividida com base em sua cronicidade. As causas comuns de insuficiência mitral aguda grave incluem ruptura das cordoalhas tendíneas e endocardite infecciosa. A insuficiência mitral crônica grave mais comumente resulta de uma degeneração mixomatosa da valva, doença cardíaca reumática ou calcificação anular.

Biopatologia

A fisiopatologia da insuficiência mitral pode ser dividida em três fases (Fig. 75-5). Na insuficiência mitral aguda de qualquer causa, a súbita opção pela ejeção para dentro do AE "desperdiça" uma parte do volume de ejeção do VE como fluxo retrógrado em vez de anterógrado. Os fluxos regurgitantes e anterógrados combinados causam sobrecarga do ventrículo esquerdo, que estira os sarcômeros existentes na direção de seu comprimento máximo. O uso do mecanismo de Frank-Starling é maximizado, e o volume diastólico final aumenta concomitantemente. A via regurgitante descarrega o ventrículo durante a sístole, pois ela permite a ejeção para dentro do AE que tem uma impedância relativamente baixa, reduzindo o volume sistólico final. Embora o volume diastólico final aumentado e o volume sistólico final diminuído atuem em conjunto para aumentar o volume de ejeção total, o volume de ejeção anterógrado é subnormal, à medida que uma grande parte do volume de ejeção total é regurgitada para dentro do AE. Este volume regurgitante aumenta a pressão AE, de modo que o paciente apresenta insuficiência cardíaca com baixo débito cardíaco e congestão pulmonar mesmo com uma função contrátil do VE normal.

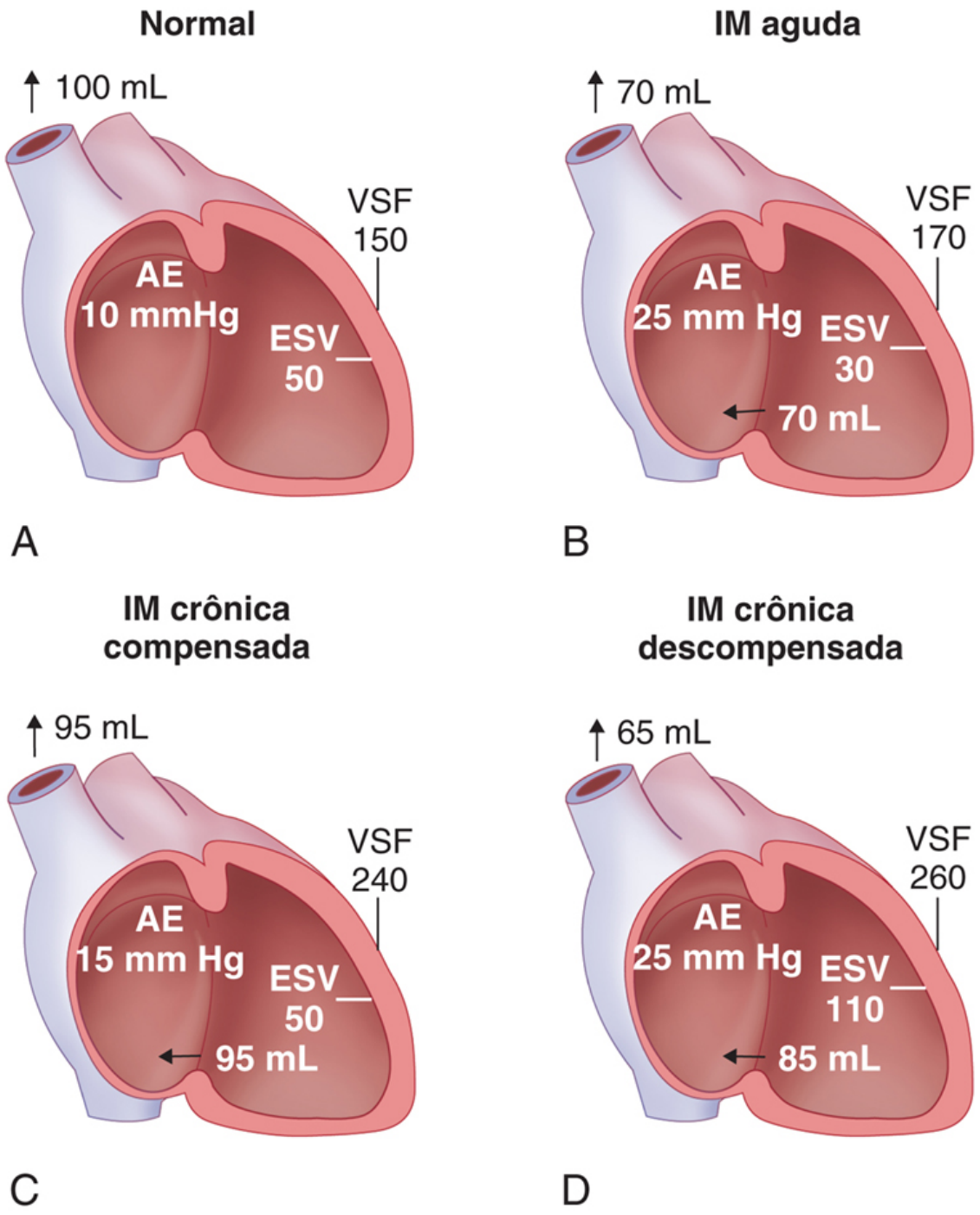

	Pré-carga CS (μ)	Pós-carga ESF (kdyne/cm^2)	FC	FE	FR	VSA (mL)
N	2,07	90	N	0,67	0,0	100
IMA	2,25	60	N	0,82	0,50	70
IMCC	2,19	90	N	0,79	0,5	95
IMCD	2,19	120	↓	0,58	0,57	65

FIGURA 75-5 **Insuficiência mitral.**
A e **B**, A fisiologia normal (N) **(A)** é comparada com a fisiologia da insuficiência mitral aguda (IMA) **(B)**. Agudamente, a sobrecarga de volume aumenta a pré-carga (comprimento do sarcômero [CS]), e o volume diastólico final (VDF) aumenta de 150 para 170 mL. Descarregar o ventrículo

esquerdo pela presença do caminho regurgitante diminui a pós-carga (esforço sistólico final [ESF]), e o volume sistólico final (VSF) cai de 50 para 30 mL. Essas alterações resultam em aumento na fração de ejeção (FE). Uma vez que 50% do volume sistólico ventricular esquerdo (VE) total (fração regurgitante [FR]) é ejetado para dentro do átrio esquerdo (AE), o volume sistólico anterógrado (VSA), no entanto, cai de 100 para 70 mL. Neste estágio, a função contrátil (FC) é normal. **C**, Insuficiência mitral crônica compensada (IMCC). Na IMCC, desenvolveu-se hipertrofia cardíaca excêntrica, e o VDF aumentou substancialmente. VDF aumentado, combinado com função contrátil normal, permite a ejeção de maior volume sistólico total e maior volume sistólico anterógrado do que na fase aguda. O aumento atrial esquerdo permite pressão atrial esquerda mais baixa. Uma vez que o termo do raio na equação de Laplace elevou-se com o aumento do volume do VE, a pós-carga e o VSF retornam ao normal. **D**, Insuficiência mitral crônica descompensada (IMCD). Neste estágio, a disfunção contrátil causa um grande aumento no VSF com uma queda no volume sistólico total e anterógrado. O aumento adicional do VE leva à piora da insuficiência mitral. As condições de enchimento relativamente favoráveis nesta fase ainda permitem uma FE normal, apesar da disfunção contrátil. (De Carabello BA. Mitral regurgitation: basic pathophysiologic principles. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1988;57:53-57.)

Em muitos casos, a insuficiência mitral aguda grave demanda uma correção cirúrgica de emergência. Em comparação, os pacientes que podem ser tratados através da fase aguda ou aqueles cujas anormalidades valvares se desenvolvem mais lentamente podem entrar na fase de compensação hemodinâmica. Nesta fase, a HVE excêntrica e o volume diastólico final aumentado, combinados com uma função contrátil normal, permitem a ejeção de um volume total suficientemente grande para que o volume de ejeção anterógrado volte ao normal. O aumento do AE permite a acomodação do volume regurgitante a uma pressão de enchimento menor. Nesta fase, o paciente pode ser relativamente assintomático, mesmo durante o exercício vigoroso.

Ainda que a insuficiência mitral grave possa ser tolerada por muitos anos, a lesão frequentemente causa disfunção do VE, fibrilação atrial ou insuficiência cardíaca dentro de 5 anos da detecção da insuficiência mitral grave. O ventrículo agora lesado apresenta um desempenho prejudicado na ejeção e o volume sistólico final aumenta. Maior volume residual do VE no final da sístole aumenta o volume diastólico final e a pressão diastólica final, e os sintomas de congestão pulmonar podem reaparecer. Uma dilatação adicional do VE pode agravar o grau de insuficiência, causando alargamento adicional do anel mitral e desalinhamento dos músculos papilares. Apesar de existir uma disfunção contrátil substancial, a pré-carga aumentada e a presença de uma via regurgitante, que tende a normalizar a pós-carga mesmo com aumento ventricular, elevam a fração de ejeção e podem mantê-la dentro de uma variação relativamente normal.

As causas de disfunção contrátil do VE na insuficiência mitral podem estar relacionadas com perda das proteínas contráteis e anormalidades no manuseio do cálcio. Em pelo menos alguns casos, a disfunção contrátil é reversível pela cirurgia valvar mitral no momento correto.

Manifestações clínicas

Na história clínica, os sintomas da insuficiência cardíaca esquerda devem ser pesquisados (Cap. 58). Para identificar as causas em potencial, deve-se questionar a história prévia de sopro cardíaco ou de exame cardíaco anormal (Cap. 51), doença cardíaca reumática, endocardite (Cap. 76) ou uso de agentes anorexígenos.

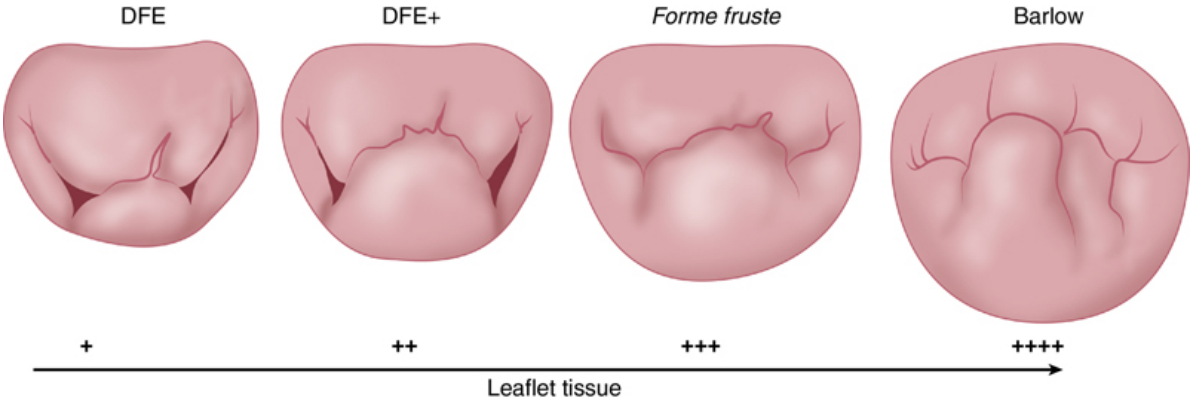

E-FIGURA 75-1 Amostras de patologia de degeneração mixomatosa da valva mitral exibindo a progressão da doença de sua forma mais simples (deficiência fibroelástica, DFE) para a DFE mais extensa (DFE +), para os estágios iniciais de uma valva tipo Barlow (*Forme fruste*) e para valva tipo Barlow altamente redundante. (De Adams DH, Rosenhek R, Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *Eur Heart J.* 2010;31:1958-1966.)

A sobrecarga de volume do VE desloca o impulso apical (ictus) para baixo e para a esquerda. A B_1 pode ser hipofonética, enquanto a B_2 geralmente apresenta um desdobramento fisiológico. Na insuficiência mitral grave, a B_2 é seguida pela B_3, que não indica insuficiência cardíaca, mas reflete o enchimento rápido do VE pelo grande volume de sangue armazenado no AE durante a sístole. O sopro típico da insuficiência mitral é um sopro apical holossistólico que frequentemente se irradia na direção da axila (Cap. 51). Há uma correlação grosseira entre a intensidade do sopro e a gravidade da doença, mas esta correlação é muito fraca para ser usada na tomada de decisão clínica, considerando-se que o sopro pode ser suave quando o débito cardíaco é baixo. Em contraste com a estenose aórtica, a intensidade do sopro não varia com o intervalo RR. Na insuficiência mitral aguda, a presença de uma grande onda v pode produzir um equilíbrio rápido das pressões do AE e do VE, reduzindo o gradiente e encurtando o sopro. Pode-se desenvolver hipertensão pulmonar e produzir sinais de insuficiência cardíaca do lado direito, incluindo levantamento paraesternal do VD, hiperfonese de P_2e, se presente disfunção do VD, sinais de falência cardíaca direita.

Diagnóstico

O ECG geralmente mostra uma HVE e anormalidades do AE. A radiografia de tórax habitualmente evidencia cardiomegalia; a ausência de cardiomegalia indica ou que a insuficiência mitral é leve, ou que ela não se tornou crônica o suficiente para permitir a ocorrência de uma dilatação cardíaca.

A ecocardiografia revela a extensão do aumento do AE e do VE (Cap. 55). A imagem ultrassônica da valva mitral é excelente e oferece indícios para anormalidades que possam ser responsáveis pela insuficiência. Em alguns pacientes, a ecocardiografia tridimensional pode adicionar informação patoanatômica de uso potencial no auxílio à reparação cirúrgica da válvula. A ecocardiografia com Doppler do fluxo colorido da valva (Fig. 75-6) ajuda a avaliar a gravidade da insuficiência, mas pelo fato de esta técnica realizar imagens de velocidade de fluxo em vez do fluxo real, ela está sujeita a erros de interpretação. A técnica Doppler é excelente para excluir a presença de insuficiência mitral e para distinguir entre os graus leve e grave. Novas técnicas podem quantificar a regurgitação com maior precisão, mas não são aplicáveis em todos os pacientes, e o exame-padrão com Doppler de fluxo colorido pode não ser o suficiente para a quantificação exata dessa doença ou para determinar se a gravidade da lesão é suficiente para causar uma eventual disfunção do VE. Quando disponíveis, as imagens de ressonância magnética cardíaca (RMC) (Cap. 56) podem quantificar com maior precisão a gravidade da insuficiência. Quando se está em dúvida quanto à gravidade da insuficiência mitral ou vislumbra-se uma cirurgia da valva mitral, o cateterismo cardíaco (Cap. 57) constitui o procedimento mais adequado; ele deve incluir a arteriografia coronariana em pacientes com mais de 40 anos ou com sintomas sugestivos de doença coronariana (Cap. 71).

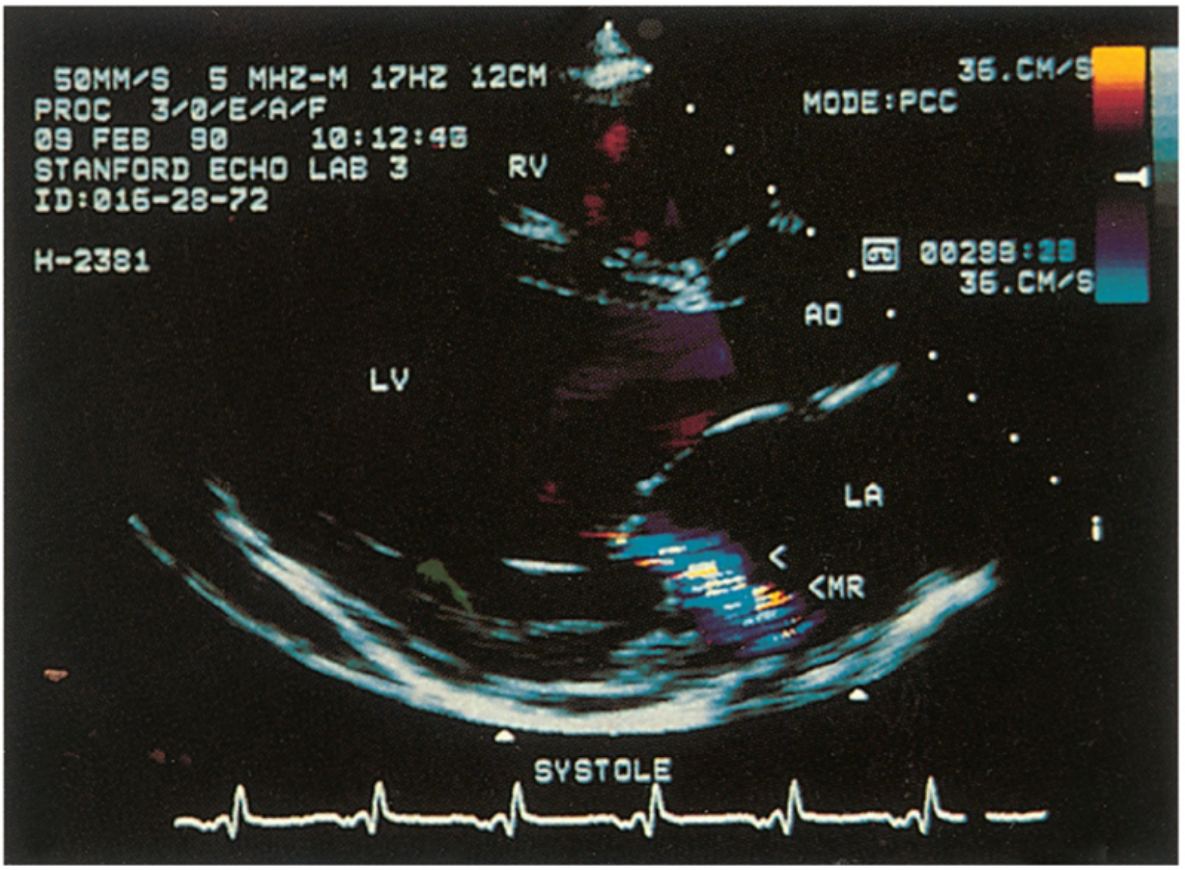

FIGURA 75-6 **Ecocardiograma bidimensional de insuficiência mitral com mapeamento de fluxo Doppler sobreposto a uma parte da imagem.** A informação em cores é representada no setor do plano de imageamento que se estende do ápice do plano triangular até as *duas setas pequenas embaixo* do plano da imagem. A insuficiência mitral (IM) é indicada (*setas abertas*) e estende-se dos folhetos da valva mitral na direção da área posterior do átrio esquerdo (AE) durante a sístole. O mosaico de cores, representando o sinal regurgitante mitral, é típico de fluxo turbulento de alta velocidade. O sinal *castanho-alaranjado* de baixa intensidade representa fluxo dirigido para longe do transdutor na parede torácica, e os tons de *azul* representam sangue na via de saída do ventrículo esquerdo, movendo-se na direção do transdutor. AO = aorta; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

Tratamento e prognóstico

Terapia Clínica

Insuficiência Mitral Aguda Grave

Na insuficiência mitral aguda grave, o paciente geralmente está sintomático com insuficiência cardíaca ou até mesmo em choque. O objetivo da terapia clínica consiste em aumentar o débito cardíaco anterógrado enquanto concomitantemente reduz o volume regurgitante (Cap. 59). Os vasodilatadores arteriais reduzem a resistência sistêmica ao fluxo e preferencialmente aumentam o efluxo aórtico ao mesmo tempo que diminuem a quantidade da regurgitação mitral e da hipertensão do AE. Se já há hipotensão, os vasodilatadores, como o nitroprussiato, reduzem ainda mais a pressão arterial e não podem ser usados. Nesses casos, o balão de contrapulsação intra-aórtica (Cap. 107) é a opção de escolha se a valva aórtica for competente. A contrapulsação aumenta o débito cardíaco anterógrado pela redução da pós-carga ventricular, enquanto eleva a pressão diastólica sistêmica.

Insuficiência Mitral Crônica Sintomática

Em pacientes com insuficiência mitral *sintomática*, os inibidores da ECA (como o lisinopril, 20 mg/dia) reduzem os volumes do VE e melhoram os sintomas. Evidência observacional sugere que tais pacientes podem também beneficiar da administração de β-bloqueadores. A cirurgia da valva mitral em detrimento da terapia clínica constitui a melhor conduta na maioria dos pacientes sintomáticos com insuficiência mitral. Quando presente a fibrilação atrial, a anticoagulação, no longo prazo, deve obter as mesmas variações de INR que as da estenose mitral.

Insuficiência Mitral Crônica Assintomática

Os vasodilatadores são pouco eficazes na redução do volume do VE ou no aumento da tolerância aos exercícios nos pacientes com insuficiência mitral, provavelmente porque a pós-carga geralmente não está aumentada nesses pacientes com insuficiência mitral crônica assintomática. Não há nenhuma indicação definitiva para começar a redução pós-carga antes que os sintomas apareçam, pois nenhum grande estudo randomizado foi realizado e os estudos menores geralmente não têm demonstrado benefício com essas terapias.

Terapia Cirúrgica

A fim de determinar o momento adequado para a cirurgia da valva mitral, é imprescindível avaliar os riscos da cirurgia e de uma prótese, caso seja inserida, *versus* o risco de uma disfunção irreversível do VE caso a cirurgia seja insensatamente atrasada.[13] Para a maioria das doenças valvares, a correção cirúrgica geralmente requer a colocação de uma prótese valvar, mas, na insuficiência mitral, a valva nativa frequentemente pode ser reparada. Como a conservação da valva nativa contorna os riscos de uma prótese, a opção pelo reparo da valva mitral deve influenciar o paciente e o médico quanto à realização de uma operação mais precoce.

Tipos de Cirurgia para a Valva Mitral

Reparo da Valva Mitral

Quando exequível, o reparo da valva mitral (Fig. 75-7) é a cirurgia preferida. O reparo restabelece a competência valvar, mantém os aspectos funcionais do aparato e evita a inserção de uma prótese. O reparo é mais bem-sucedido em casos de ruptura da cordoalha posterior; o comprometimento anterior e o reumático o tornam mais difícil. Atualmente, a porcentagem de cirurgias da valva mitral que são reparações valvares varia de 0% a 95% em diferentes centros hospitalares, uma média geral de 70% nos Estados Unidos. Para a insuficiência mitral isquêmica grave, o reparo de valva mitral e a substituição de valva mitral poupando as cordas fornecem desfechos clínicos equivalentes em 1 ano, embora a substituição resulte em menos insuficiência mitral residual.[A6] Para a insuficiência mitral isquêmica moderada, o reparo de valva mitral não adiciona claro benefício acima e além dos benefícios da cirurgia de revascularização de miocárdio.[A7]

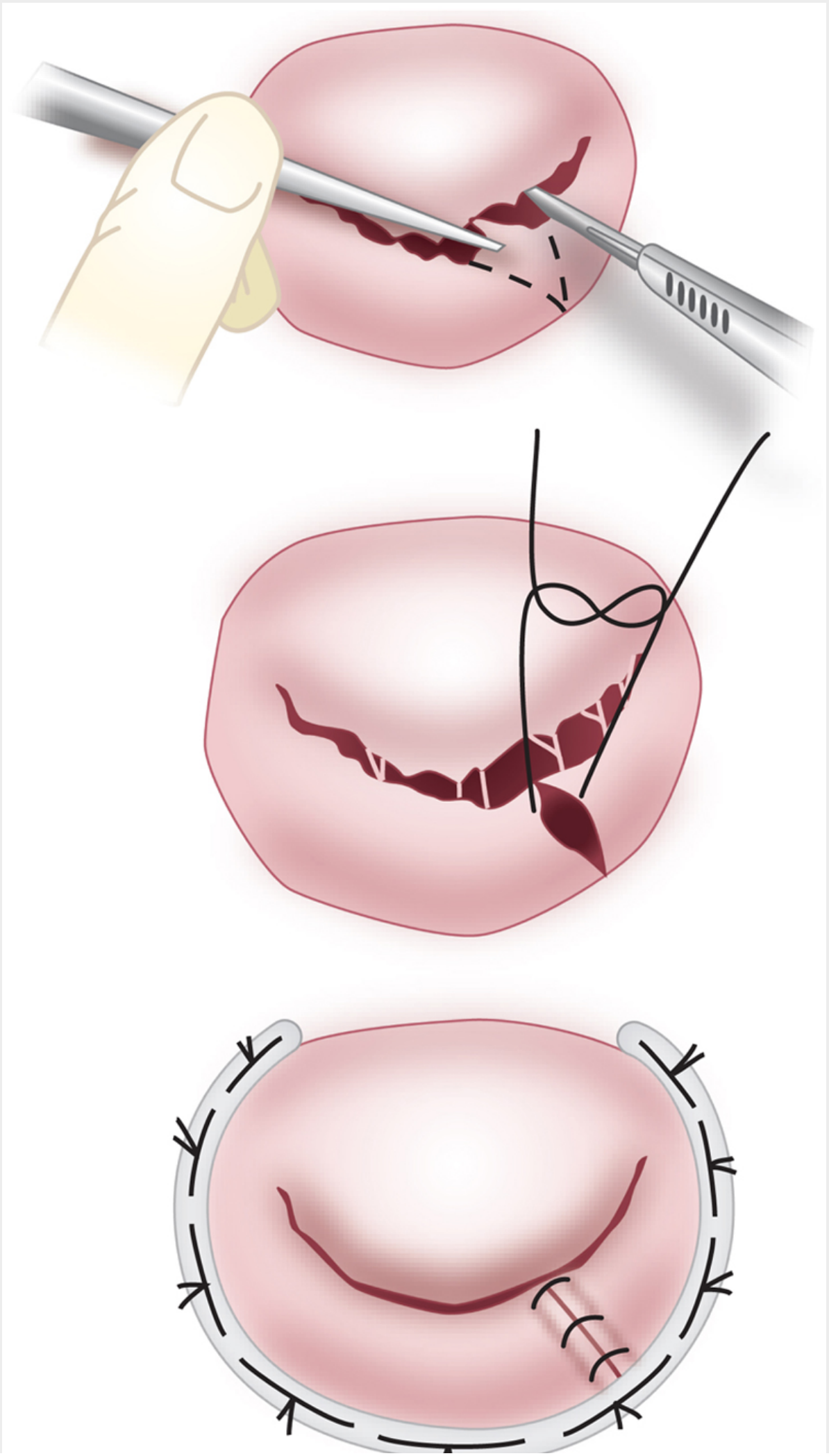

FIGURA 75-7 Estágios do reparo da válvula mitral. (Modificada de Cleveland Clinic. Mitral valve repair.http://my.clevelandclinic.org/heart/disorders/valve/mvrepair.aspx.)

O reparo percutâneo da valva mitral com implante de um dispositivo de grampo é menos invasivo do que o reparo da valva mitral convencional, mas também é substancialmente menos eficaz que a cirurgia aberta para reduzir a quantidade de regurgitação mitral.[A8] Está aprovado nos Estados Unidos para o uso em pacientes inoperáveis sintomáticos. Em todos os casos, a viabilidade da reparação depende da patoanatomia que está causando a regurgitação mitral e da habilidade e experiência do cirurgião.

Troca Valvar Mitral com Preservação do Aparato

Neste procedimento, insere-se uma prótese valvar, mas mantém-se a continuidade entre os folhetos nativos e os músculos papilares. Esse procedimento tem a vantagem de assegurar a competência da valva mitral enquanto preserva os aspectos funcionais do aparato mitral no VE. Mesmo se apenas o folheto e as cordoalhas posteriores forem preservados, o paciente beneficia-se de melhor função ventricular pós-operatória e, possivelmente, de melhor sobrevida. Em muitos casos, é possível preservar os ancoramentos anterior e posterior das cordoalhas, embora a continuidade anterior possa estar associada à obstrução da via de saída do VE. A despeito de o paciente beneficiar-se do restabelecimento da competência da valva mitral e da manutenção da função do VE, a inserção de uma prótese ainda acarreta todos os riscos associados a ela. A mortalidade operatória de todas as operações de substituição de valva mitral é pelo menos duas vezes mais alta que a do reparo da válvula mitral.

Troca Valvar Mitral sem Preservação do Aparato

Quando a valva nativa não pode ser reparada ou a cordoalha preservada, como no caso da deformidade reumática grave, os folhetos da valva mitral e de seu aparato são removidos e uma prótese valvar é inserida. Ainda que esta operação praticamente garanta a competência da valva mitral, a destruição do aparato valvar mitral é problemático, dada a sua função fisiológica ser muito mais ampla do que simplesmente prevenir a insuficiência mitral. O aparato é responsável pela coordenação da contração do VE, além de ajudar a manter o formato elipsoide eficiente do VE. A destruição do aparato leva a uma queda súbita na função do VE e a um declínio da fração de ejeção pós-operatória que, com frequência, é permanente.

Momento Adequado para a Cirurgia

Pacientes Sintomáticos

A maioria dos pacientes com sintomas de dispneia, ortopneia ou fadiga deve submeter-se à cirurgia, independentemente de qual seja, visto que a doença já lhes impôs limitações a seu estilo de vida. A presença de sintomas pode agravar o prognóstico apesar de a função do VE estar relativamente bem preservada. O início dos sintomas ou seu agravamento representa uma síntese da fisiopatologia do paciente, podendo fornecer uma perspectiva mais ampla da integridade cardiovascular do que qualquer medida isolada de pressão ou de função. Para os pacientes com insuficiência mitral aguda devido ao *flail* dos folhetos valvares mitrais, a cirurgia precoce parece ser melhor que o tratamento médico prolongado, embora não tenham sido realizados estudos randomizados.[14]

Pacientes Assintomáticos com Função Ventricular Esquerda Normal

A cirurgia tem sido cada vez mais considerada em pacientes assintomáticos com função normal do VE, mas com achados ecocardiográficos que indicam a probabilidade de o *reparo* valvar ser bem-sucedido. Embora esses pacientes sejam de baixo risco sem cirurgia, o risco associado ao reparo valvar é inferior a 1%, e esta abordagem reduz os riscos de disfunção VE ou fibrilação atrial subsequente, que podem ocorrer se a doença valvar progredir. Além disso, a esperança de vida pode ser normal após reparo bem-sucedido, antes do desenvolvimento de disfunção VE. O reparo valvar evita a necessidade de um acompanhamento prolongado, oneroso e fornece uma correção durável da lesão. Essa abordagem é sensata, no entanto, quando se tem certeza da realização do reparo valvar, pois a inserção de uma prótese acarreta riscos inaceitáveis nesse grupo de baixo risco.

Pacientes Assintomáticos com Disfunção Ventricular Esquerda

O início da disfunção do VE na insuficiência mitral pode ocorrer sem a manifestação de sintomas. A cirurgia precoce é justificada para prevenir que a disfunção muscular se torne grave ou irreversível. Tanto no reparo quanto na troca valvar, a sobrevida é prolongada se a cirurgia for realizada antes da fração de ejeção declinar para menos de 0,60, ou antes que o VE seja incapaz de se contrair para uma dimensão sistólica final de 40 mm. Pacientes com insuficiência mitral grave devem ser monitorados anualmente com história clínica, exame físico e avaliação ecocardiográfica da função ventricular. Quando o paciente relata sintomas ou a ecocardiografia revela o início de uma disfunção do VE, a cirurgia deve ser realizada.

Pacientes Idosos Assintomáticos

Entre os beneficiários da *Medicare*, a taxa de mortalidade operatória é de 4% para os pacientes submetidos a reparo de valva mitral e de 9% para os pacientes submetidos a substituição. As estimativas de sobrevida em1, 5 e 10 anos são de 91%, 77% e 54%, respectivamente, para os pacientes submetidos a reparo, em comparação com 83%, 65%, e 37% para os pacientes sujeitos a substituição, respectivamente.[15] Os pacientes com mais de 75 anos podem apresentar resultados cirúrgicos piores do que os pacientes jovens, especialmente se a doença coronariana estiver presente ou se a troca valvar mitral, em vez de um reparo, precisar ser realizada. No entanto, os resultados da cirurgia em pacientes idosos com insuficiência mitral melhoraram progressivamente durante a década passada, e os pacientes idosos com sintomas refratários ao tratamento clínico podem se beneficiar com a cirurgia. No entanto, há pouca razão para submeter pacientes idosos *assintomáticos* à operação da valva mitral.

Prolapso da valva mitral

Definição

O prolapso da valva mitral ocorre quando ambos ou um dos folhetos da valva mitral fazem um prolapso para dentro do átrio esquerdo superiormente ao plano anular da valva mitral durante a sístole.[16] A importância dessa condição varia de paciente para paciente. Em alguns casos, o prolapso é simplesmente uma consequência da fisiologia normal do VE, sem nenhum impacto clínico significativo, enquanto que, em outros casos, há uma intensa deformidade valvar associada a risco aumentado de acidente vascular cerebral (AVC), arritmias, endocardite e evolução para uma insuficiência mitral grave. Exemplos da primeira situação são aqueles que produzem um VE pequeno (p. ex., a manobra de Valsalva ou comunicação interatrial), nos quais a redução no volume ventricular causa um alongamento relativo nas cordoalhas tendíneas e subsequente prolapso da valva mitral. Na outra extremidade do espectro, a redundância grave e a deformidade da valva, que ocorrem na degeneração valvar mixomatosa, aumentam o risco das complicações mencionadas anteriormente.

Diagnóstico

Histórico

A maioria dos pacientes com prolapso da valva mitral é assintomática. Em alguns casos, o prolapso da valva mitral está associado a um complexo sintomático, incluindo palpitações, síncope e dor torácica. Às vezes, a dor torácica está associada a uma cintilografia com tálio positiva, que indica a presença de isquemia verdadeira, apesar das artérias coronarianas epicárdicas normais, talvez porque a tensão excessiva sobre os músculos papilares aumenta o consumo de oxigênio e causa isquemia. A palpitação, síncope franca e a pré-síncope, quando presentes, estão ligadas a uma disfunção autonômica (Caps. 51, 62 e 418), que parece ser mais prevalente no prolapso da valva mitral.

Exame Físico

No exame clínico, a síndrome do prolapso da valva mitral produz achados característicos de um clique mesossistólico e um sopro telessistólico. O clique ocorre quando as cordoalhas tendíneas estão estiradas ao máximo pela valva mitral prolapsante durante a mesossístole. Conforme isto ocorre, os folhetos mitrais movimentam-se além de seu ponto de coaptação, permitem a insuficiência mitral e causam o sopro telessistólico (Tabela 51-7 no Cap. 51). As manobras que tornam o VE menor, como a manobra de Valsalva, levam o clique a se tornar mais precoce e o sopro a ser mais holossistólico e frequentemente mais audível (Tabela 51-8 no Cap. 51). Em alguns casos de prolapso da valva mitral comprovado ecocardiograficamente, nem o clique nem o sopro estão presentes; em outros casos, encontra-se apenas um desses achados.

Avaliação não Invasiva

A ecocardiografia é útil para comprovar a presença do prolapso, para realizar as imagens do grau de insuficiência e de seus efeitos fisiológicos e para discernir a anatomia patológica da valva mitral. Apesar de ser desnecessário um ecocardiograma para diagnosticar essa condição em pacientes com os achados clássicos, o ecocardiograma acrescenta informações prognósticas importantes, pois pode identificar pacientes que têm uma morfologia valvar especificamente anormal nos quais ocorre a maior parte das complicações da doença. O prolapso, mostrado na projeção das quatro câmaras do ecocardiograma, deve ser confirmado na projeção paraesternal no eixo longo.

Tratamento

Pelo fato de a maioria dos casos de prolapso da valva mitral ser assintomática, a terapia é normalmente desnecessária. Embora a profilaxia contra endocardite infecciosa fosse anteriormente recomendada nesses pacientes, as diretrizes não recomendam profilaxia antibiótica com base nos dados disponíveis (Cap. 76). Em pacientes com palpitações e disfunção autonômica, os β-bloqueadores são frequentemente eficazes no alívio dos sintomas. A terapia com ácido acetilsalicílico em baixas doses é recomendada para pacientes com folhetos redundantes, pois estes apresentam um risco levemente aumentado de AVC. No entanto, não existem dados provenientes de grandes estudos para corroborar esta discussão. Apesar disso, se insuficiência mitral grave ou *flail* de folheto mitral se desenvolve, a terapia é a mesma que para outras causas de insuficiência mitral.

Prognóstico

A maioria dos pacientes com prolapso da valva mitral tem um curso clínico benigno; mesmo aqueles com tendência a complicações com folhetos mitrais redundantes e malformados, as complicações são relativamente raras. Aproximadamente 10% dos pacientes com folhetos espessados experimentam endocardite infecciosa, AVC, progressão para uma insuficiência mitral grave ou morte súbita. A evolução para uma insuficiência mitral grave varia com o sexo e a idade, e os homens apresentam aproximadamente duas vezes a possibilidade de progressão em relação às mulheres. Por volta dos 50 anos, apenas cerca de um em cada 200 homens precisa de cirurgia para corrigir a insuficiência mitral. Em torno dos 70 anos, o risco aumenta para aproximadamente 3%.

Insuficiência mitral secundária (funcional)

Definição

A insuficiência mitral secundária ou funcional é uma doença muito diferente da insuficiência mitral primária. Na insuficiência mitral primária, ao tratar a insuficiência mitral o paciente é curado. Por outro lado, a insuficiência mitral secundária é uma consequência de disfunção miocárdica VE, causada tanto pelo infarto do miocárdio quanto por cardiomiopatia dilatada. Uma vez que o tratamento da insuficiência mitral secundária não pode reverter essas entidades, o papel da terapia valvar é, frequentemente, pouco claro.

Epidemiologia

Aproximadamente cinco milhões de americanos apresentam insuficiência cardíaca (Caps. 58 e 59), e cerca de metade deles tem insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Em torno de 75% destes também apresentam algum grau de insuficiência mitral secundária, que é grave em cerca de 20% deles.

Biopatologia

Na insuficiência mitral secundária, a valva em si está normal. A insuficiência ocorre porque o dano ventricular leva a dilatação, que causa deslocamento dos músculos papilares, que por sua vez impedem uma válvula normal de atingir seu ponto de coaptação. O fechamento mitral é ainda mais prejudicado pela dilatação do anel mitral e por forças de fechamento reduzidas do miocárdio enfraquecido.

Manifestações Clínicas

Uma vez que virtualmente todos os pacientes com insuficiência mitral secundária têm insuficiência cardíaca, quase todos se queixam de sintomas de insuficiência cardíaca. Alguns podem notar agravamento dos sintomas quando se desenvolve mais do que insuficiência mitral secundária leve. O sopro da insuficiência mitral funcional pode ser inexpressivo ou mesmo inaudível, provavelmente devido à própria valva mitral ser normal, bem como devido à força de contração enfraquecida.

Diagnóstico

A ecocardiografia é o pilar do diagnóstico. Além de avaliar a gravidade da própria insuficiência mitral, o ecocardiograma é útil para estabelecer a extensão da cardiomiopatia dilatada ou do infarto do miocárdio prévio, responsável por causar insuficiência mitral secundária.

Terapia e prognóstico

A presença de insuficiência mitral em pacientes com disfunção sistólica está associada a prognóstico agravado, que por sua vez, provavelmente, reflete tanto uma função VE mais pobre como a imposição de uma sobrecarga de volume adicional em um VE já enfraquecido.

Visto que todos os pacientes com insuficiência mitral secundária têm insuficiência cardíaca, eles devem receber tratamento-padrão para insuficiência cardíaca (Cap. 59). Muitos pacientes com insuficiência mitral secundária também apresentam anormalidades do sistema de condução, e os pacientes com bloqueio de ramo esquerdo podem se beneficiar de terapia de ressincronização cardíaca (Caps. 59 e 66), que melhora a função sistólica enquanto reduz, muitas vezes, a insuficiência mitral secundária, por vezes até eliminando-a. Quando as terapias anteriores falham em aliviar os sintomas, o tratamento cirúrgico pode ser considerado. Ao contrário da insuficiência mitral primária, não é claro se o reparo valvar é superior à substituição valvar, e também não é claro se a cirurgia mitral prolonga a vida. De fato, dados recentes de estudos randomizados não encontraram diferenças no desfecho global entre o reparo e substituição para a insuficiência mitral secundária. A taxa de sobrevida média aos 5 anos é de cerca de 50%, e este número não mudou muito ao longo das últimas décadas.

Insuficiência aórtica

Definição

A insuficiência aórtica é causada ou por anormalidades nos folhetos aórticos, ou por anormalidades na parte proximal da raiz da aorta. As anormalidades dos folhetos que causam insuficiência aórtica incluem valva aórtica bicúspide,[17] endocardite infecciosa e doença cardíaca reumática; os agentes anorexígenos também têm sido implicados. Anormalidades comuns na raiz da aorta que causam esta doença incluem a síndrome de Marfan (Cap. 260), ectasia anuloaórtica induzida pela hipertensão, dissecção aórtica (Cap. 78), sífilis (Cap. 319), espondilite anquilosante (Cap. 265) e artrite psoriática (Cap. 265). A insuficiência aórtica aguda é geralmente causada por endocardite infecciosa (Cap. 76) ou dissecção aórtica.

Biopatologia

Conforme ocorre na insuficiência mitral, a insuficiência aórtica impõe ao VE uma sobrecarga de volume, já que este precisa bombear o fluxo anterógrado que entra pelo AE e o volume regurgitante que retorna através da valva aórtica incompetente. Assim como ocorre na insuficiência mitral, a compensação para a sobrecarga de volume ocorre pelo desenvolvimento da hipertrofia cardíaca excêntrica, que aumenta o tamanho da câmara e permite ao ventrículo bombear um volume de ejeção total maior e um maior volume de ejeção anterógrado. O aumento ventricular também possibilita que o VE acomode a sobrecarga de volume a uma menor pressão de enchimento. Em contraste com a insuficiência mitral, na insuficiência aórtica, a totalidade do volume é ejetada dentro da aorta. Devido à pressão de pulso ser proporcional ao

volume de ejeção e à elastância da aorta, o volume de ejeção elevado aumenta a pressão sistólica. A hipertensão sistólica leva a um excesso na pós-carga, que geralmente não ocorre na insuficiência mitral. Portanto, a geometria ventricular também difere entre as insuficiências mitral e aórtica, pois o excesso de pós-carga na insuficiência aórtica causa um modesto elemento de hipertrofia concêntrica, assim como uma intensa hipertrofia excêntrica.

Na insuficiência aórtica aguda, como a que pode ocorrer na endocardite infecciosa, a sobrecarga de volume grave sobre o VE, previamente despreparado, resulta em queda súbita no débito anterógrado, enquanto aumenta extremamente a pressão de enchimento do VE. Provavelmente, é essa combinação de fatores fisiopatológicos que leva a uma descompensação rápida, presumivelmente porque o gradiente para o fluxo sanguíneo coronariano é intensamente diminuído, causando isquemia e deterioração progressiva na função do VE. Na insuficiência aórtica aguda, a vasoconstrição reflexa aumenta a resistência vascular periférica. Na insuficiência aórtica crônica compensada, a vasoconstrição está ausente, e a resistência vascular pode ser reduzida e contribuir para a circulação hiperdinâmica observada nestes pacientes.

Manifestações clínicas

Os sintomas mais comuns da insuficiência aórtica crônica são aqueles correspondentes aos da insuficiência cardíaca esquerda, ou seja, dispneia aos esforços, ortopneia e fadiga. Na insuficiência aórtica aguda, o choque cardiogênico pode se desenvolver rapidamente. O início dos sintomas, na insuficiência aórtica crônica, geralmente prenuncia o início da disfunção sistólica do VE. Alguns pacientes sintomáticos têm aparentemente uma função sistólica normal, e os sintomas podem ser atribuíveis à disfunção diastólica. Outros pacientes podem ter disfunção ventricular e, ainda assim, permanecer assintomáticos.

A angina também pode ocorrer em pacientes com insuficiência aórtica, mas menos comumente do que na estenose aórtica. A causa da angina na insuficiência aórtica é multifatorial. A reserva de fluxo sanguíneo coronariano é reduzida em alguns pacientes, pois o escape diastólico para dentro do VE reduz a pressão diastólica aórtica, enquanto aumenta a pressão diastólica do VE — estas duas influências reduzem o gradiente da pressão para o fluxo através do leito coronário. Quando a angina manifesta-se na insuficiência aórtica, ela pode ser acompanhada por rubor facial. Outros sintomas incluem dor na artéria carotídea e uma percepção desagradável do batimento cardíaco.

Diagnóstico

Exame Físico

A insuficiência aórtica produz uma miríade de sinais, visto que um VE hiperdinâmico e alargado ejeta um grande volume a pressões elevadas para a circulação sistêmica. A palpação do precórdio constata um impulso apical (ictus) hiperativo deslocado para baixo e para a esquerda. A B_1 e a B_2 geralmente são normais. A B_2 é seguida por um sopro diastólico suave mais audível ao longo da borda esternal esquerda, com o paciente sentado na posição ereta. Na doença de grau leve, o sopro pode ser curto, audível apenas no começo da diástole, quando o gradiente entre a aorta e o VE é maior. Conforme a doença evolui, o sopro pode persistir durante toda a diástole. Um segundo sopro, um ruflar na valva mitral, é audível no ápice do VE na insuficiência aórtica grave. Apesar de a causa ainda ser discutível, este sopro de Austin Flint provavelmente é produzido conforme o jato regurgitante lança-se sobre a valva mitral e causa a sua vibração.

Na insuficiência aórtica crônica, o elevado volume de ejeção e a resistência arterial sistêmica reduzida resultam em pressão de pulso alargada, que pode gerar uma pletora de sinais. Estes incluem o pulso de Corrigan (elevação abrupta e declínio rápido do pulso carotídeo), o sinal de Musset (balanço da cabeça), sinal de Duroziez (sopros sistólico e diastólico combinados criados pela compressão da artéria femoral com o estetoscópio) e o pulso de Quincke (pletora sistólica e branqueamento diastólico no leito ungueal quando se faz uma tração suave sobre a unha). Talvez o sinal mais confiável de todos, no que se refere à insuficiência aórtica grave, seja o sinal de Hill, um aumento na pressão de pulso sistólica femoral de 40 mmHg ou mais comparada com a pressão sistólica na artéria braquial.

Em contraste com a insuficiência aórtica crônica, que apresenta vários sinais clínicos, a insuficiência aórtica aguda pode ter uma manifestação mais sutil. A hipertrofia excêntrica, que compensa a insuficiência aórtica crônica, ainda não teve tempo de se desenvolver, e o grande volume de ejeção total responsável pela maioria dos sinais de insuficiência aórtica crônica está ausente. As únicas pistas indicativas da presença de insuficiência aórtica aguda podem resumir-se a um sopro diastólico curto suave e uma hipofonese de B_1. Este último sinal ocorre quando a elevada pressão diastólica do VE fecha a valva mitral precocemente na diástole (pré-fechamento da valva mitral) de modo que, quando ocorre a sístole ventricular, apenas o componente tricúspide da B_1 é audível.

Avaliação não Invasiva

O ECG na insuficiência aórtica é inespecífico, mas quase sempre mostra uma HVE. A radiografia de tórax mostra um coração alargado, frequentemente com a raiz da aorta desenrolada e alargada.

A ecocardiografia (Cap. 55) é o exame não invasivo mais importante para a avaliação da gravidade da insuficiência aórtica e de seu impacto sobre a geometria e a função do VE (Fig. 75-8). Durante a ecocardiografia, a dimensão diastólica final do VE, a dimensão sistólica final e a fração de encurtamento são determinadas. A anatomia da valva aórtica e a anatomia da raiz da aorta podem ser avaliadas e a causa da insuficiência aórtica frequentemente pode ser determinada. O exame com Doppler colorido do fluxo da valva aórtica ajuda a quantificar a gravidade da insuficiência aórtica, avaliando a profundidade e a largura pelas quais o jato diastólico penetra no VE. Outra maneira de avaliar a gravidade da doença consiste no método de tempo de meia pressão: o exame com Doppler de onda contínua da valva aórtica apresenta o decaimento da velocidade do fluxo retrógrado através da valva. Na insuficiência aórtica leve, o gradiente através da valva é alto durante toda a diástole e sua velocidade de decaimento lenta, produzindo um tempo de meia pressão longo (o tempo que leva a velocidade decair de seu pico até aquele valor dividido pela raiz quadrada de 2). Na insuficiência aórtica grave, há um rápido equilíbrio entre a pressão na aorta e a pressão no VE, e o tempo de meia pressão é curto. Se detectado um pré-fechamento da valva mitral na insuficiência aórtica aguda, torna-se necessária uma cirurgia de urgência. Nos casos em que a gravidade da insuficiência aórtica esteja em dúvida, imagem de RMC pode quantificar o fluxo regurgitante ou a cateterização com aortografia pode visualizar o fluxo regurgitante para resolver o problema.

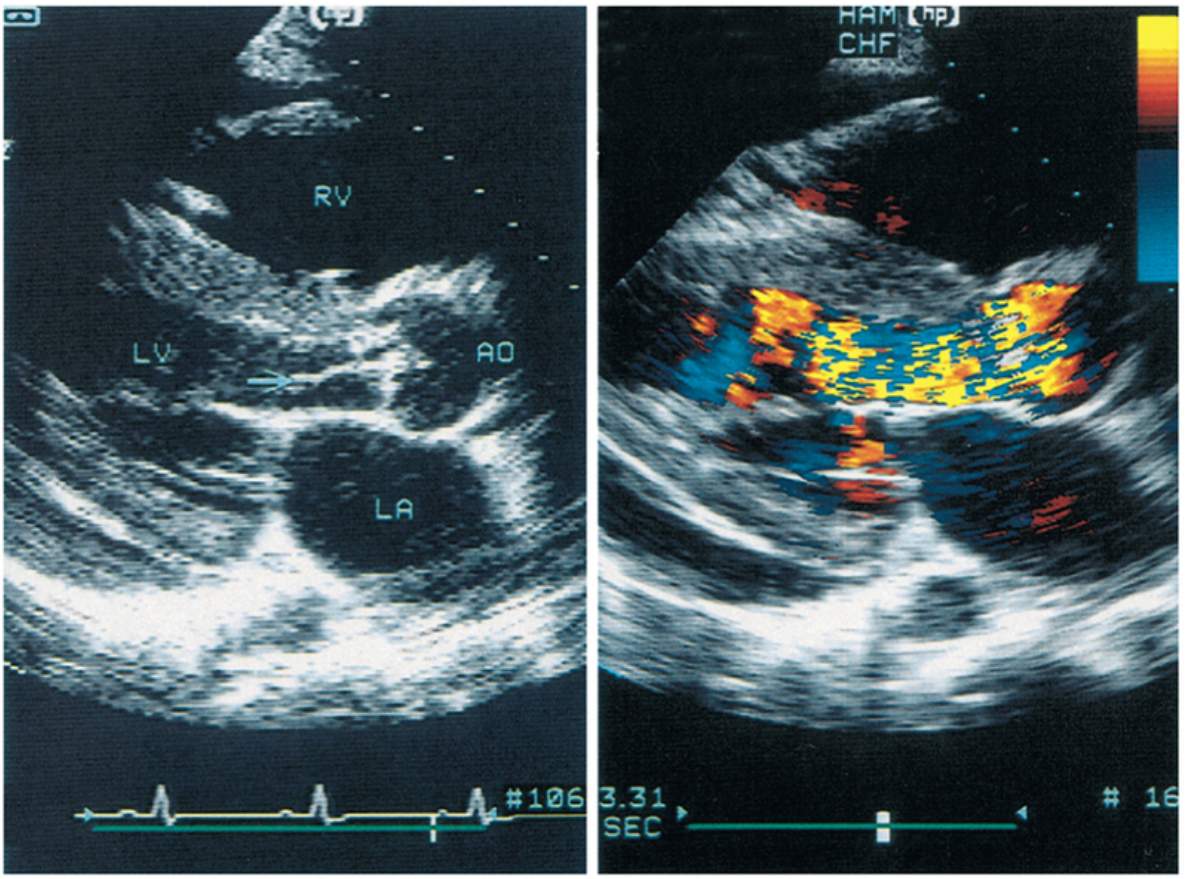

FIGURA 75-8 **Ecocardiograma de um paciente com insuficiência aórtica causada por endocardite infecciosa.**
O *painel esquerdo* mostra uma vegetação linear (*seta*) prolapsando para dentro da via de saída do ventrículo esquerdo do folheto da valva aórtica na diástole. O *painel direito* é um Doppler de fluxo em cores, exibindo fluxo sanguíneo turbulento que enche o ventrículo esquerdo durante a diástole. AE = átrio esquerdo; AO = aorta; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo. (Cortesia de Dr. Anthony DeMaria.)

Tratamento e prognóstico

Terapia Clínica

Pacientes Assintomáticos com Função Ventricular Esquerda Normal

Como a insuficiência aórtica aumenta a pós-carga do VE, diminuindo a eficiência cardíaca, a redução da pós-carga com nifedipina e outros vasodilatadores, incluindo os IECA e hidralazina, melhora a hemodinâmica em curto prazo. Embora os dados iniciais tenham sugerido que essa terapia poderia retardar ou reduzir a necessidade de cirurgia da valva aórtica sem qualquer efeito adverso quando a cirurgia fosse finalmente efetuada, dados mais recentes sugerem ausência de benefício com essa terapia. Estes resultados discrepantes de estudos relativamente pequenos impedem recomendações firmes. Quando a hipertensão acompanha a insuficiência aórtica, esta deve ser tratada de acordo com as diretrizes-padrão (Cap. 67).

Pacientes Sintomáticos ou Pacientes com Disfunção Ventricular Esquerda

Os pacientes que são sintomáticos ou manifestam disfunção VE não devem ser tratados clinicamente, exceto para estabilização em curto prazo, mas devem receber cirurgia da valva aórtica tão logo seja possível.

Terapia Cirúrgica

Insuficiência Aórtica Aguda

Quando há o desenvolvimento de quaisquer sintomas ou sinais de insuficiência cardíaca, mesmo que leves, a mortalidade clínica é alta, chegando a 75%. Evidências ecocardiográficas de pré-fechamento da valva mitral devido à pressão VE intracavitária diastólica elevada é um sinal especialmente ameaçador. A terapia com vasodilatadores, como o nitroprussiato, pode ajudar a melhorar as condições do paciente antes da cirurgia, mas não a substitui. Em pacientes com insuficiência aórtica aguda causada por endocardite bacteriana (Cap. 76), a cirurgia pode ser adiada para permitir um curso completo ou parcial de antibióticos, mas se persistente, a regurgitação aórtica grave requer a substituição da válvula de emergência. Até mesmo quando as hemoculturas recentes revelarem-se positivas e a antibioticoterapia tenha sido de duração breve, a taxa de reinfecção da valva é baixa, 0% a 10%, tanto com a troca valvar ou com seu reparo. A cirurgia de emergência não deve ser negligenciada simplesmente pelo fato de a duração da terapia antibiótica ter sido breve.

Regurgitação Aórtica Crônica

Pacientes assintomáticos que manifestam evidências de disfunção do VE beneficiam-se da cirurgia. Dadas as diferentes condições de sobrecarga entre a insuficiência aórtica e a mitral, os marcadores objetivos para a presença de disfunção de VE também diferem. Na insuficiência aórtica, quando a fração de ejeção é menor do que 0,50 ou a dimensão sistólica final maior do que 50 mm, o prognóstico pós-operatório não é tão otimista, presumivelmente porque esses marcadores indicam que a disfunção do VE já se desenvolveu. A cirurgia deve ser realizada antes de atingir estes pontos de referência. Um orifício regurgitante calculado acima 30 mm^2 indica um prognóstico ruim e também pode justificar a cirurgia.

Os pacientes com sintomas avançados têm risco aumentado de um resultado cirúrgico subótimo, independentemente de terem evidência de disfunção do VE. Os pacientes devem se submeter à substituição da valva aórtica antes que os sintomas prejudiquem o seu estilo de vida.

Embora alguns pacientes possam ser capazes de receber reparação bem-sucedida da valva aórtica para restaurar a competência desta, a maioria dos pacientes necessita da colocação de uma prótese de valva aórtica.

Insuficiência tricúspide

Definição

A insuficiência tricúspide geralmente é secundária a uma sobrecarga hemodinâmica sobre o VD e não a uma deformidade estrutural da valva. As doenças que provocam hipertensão pulmonar, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou os *shunts* intracardíacos, levam à dilatação do VD e à insuficiência tricúspide subsequente. Considerando que a maior parte da força necessária para encher o VE é fornecida pelo VD, a disfunção do VE, que provoca pressões de enchimentos do VE elevadas, também coloca o VD sob uma sobrecarga hemodinâmica e, finalmente, pode levar à insuficiência do VD e à insuficiência tricúspide. Em alguns casos, a insuficiência tricúspide pode ser causada por uma doença da própria valva. A causa mais comum de insuficiência tricúspide primária é a endocardite infecciosa, geralmente proveniente do abuso de fármacos e injeções não esterilizadas. Outras causas incluem trauma (especialmente por bater contra o volante ou painel de instrumentos em acidentes com veículos motorizados), a síndrome carcinoide, o envolvimento reumático da valva tricúspide, a degeneração mixomatosa, o infarto do VD e complicações durante uma biópsia endomiocárdica.

Diagnóstico

Os sintomas da insuficiência tricúspide são os de uma insuficiência cardíaca direita, incluindo ascite, edema e, ocasionalmente, dor no quadrante superior direito. No exame clínico, a insuficiência tricúspide produz distensão venosa jugular acentuada por uma grande onda v conforme o sangue é regurgitado para dentro do AD durante a sístole. A regurgitação para dentro das veias hepáticas causa aumento hepático e pulsação do fígado. O aumento do VD é detectado com um levantamento paraesternal. A ascite e o edema são comuns. O sopro da insuficiência tricúspide é um sopro holossistólico audível ao longo da borda esternal esquerda, frequentemente aumentanda com a inspiração. O sopro pode ser fraco e, em geral, ouvido apenas sob as melhores condições auscultatórias.

O diagnóstico definitivo de insuficiência tricúspide é estabelecido durante a ecocardiografia. A avaliação com Doppler da valva tricúspide mostra distúrbio sistólico do fluxo sanguíneo atrial direito. A ecocardiografia (Cap. 55) também pode ser usada para determinar a gravidade da hipertensão pulmonar, medir a dilatação do VD e avaliar se a própria valva é intrinsecamente normal ou anormal.

Tratamento e prognóstico

A terapia para a insuficiência tricúspide secundária geralmente tem como alvo a causa da lesão. Se a falência do VE representa a causa da falência do VD e da insuficiência tricúspide, a terapia-padrão para melhorar a falência do VE (Cap. 59) reduz a pressão de enchimento do VE, diminui a hipertensão pulmonar secundária, alivia parte do ônus hemodinâmico sobre o VD e parcialmente restabelece a competência da valva tricúspide. Se a doença pulmonar constitui a causa primária, a terapia é direcionada para a melhoria da função pulmonar. A terapia clínica dirigida à insuficiência tricúspide é geralmente limitada a diuréticos, porque os vasodilatadores, que são tão úteis no tratamento da falência ventricular esquerda, muitas vezes são ineficazes no tratamento da hipertensão pulmonar. Entretanto, uma série de opções pode melhorar os sintomas de fase tardia, que são essencialmente causados pela própria hipertensão pulmonar (Cap. 68).

A intervenção cirúrgica para a valva tricúspide raramente é feita de modo isolado. No entanto, se outra cirurgia cardíaca for planejada para o paciente com insuficiência tricúspide grave, a anuloplastia por anel ou o reparo valvar tricúspide pode representar uma tentativa de assegurar a competência tricúspide pós-operatória. Uma vez que uma segunda operação para tratar insuficiência tricúspide residual após a cirurgia valvar bem-sucedida do lado esquerdo carrega uma taxa de mortalidade inaceitavelmente elevada, a anuloplastia tricúspide concomitante está agora sendo realizada mesmo em casos de insuficiência tricúspide leve a moderada durante a cirurgia valvar do lado esquerdo. A troca valvar tricúspide, por não ser bem tolerada, raramente é realizada, exceto em casos de deformidades graves, conforme observado na endocardite ou na doença carcinoide, que impedem o reparo da valva.

Estenose pulmonar

Definição

A estenose pulmonar é uma doença congênita resultante da fusão das cúspides valvares pulmonares (Cap. 69).Em geral, é detectada e corrigida durante a infância, mas eventualmente pode ser diagnosticada somente na idade adulta. Os sintomas de estenose pulmonar incluem angina e síncope. Ocasionalmente, pacientes desenvolvem sintomas de insuficiência cardíaca direita. Durante o exame clínico, a valva não calcificada, na estenose pulmonar, produz um clique de ejeção sistólico precoce na abertura. Durante a inspiração, o clique diminui ou desaparece porque um fluxo aumentado para dentro do lado direito do coração, durante a inspiração, abre parcialmente a valva pulmonar na diástole, de modo que a sístole causa um som de abertura menos intenso. O clique é seguido por um sopro de ejeção sistólica, que se irradia para a base do coração. Se o gradiente transvalvar for elevado, desenvolve-se HVD e levantamento paraesternal.

O diagnóstico de estenose pulmonar é confirmado pela ecocardiografia, que quantifica o gradiente transvalvar e o grau de hipertrofia e disfunção do VD.

Tratamento e prognóstico

Um paciente assintomático com um gradiente menor que 25 mmHg não requer nenhuma terapia. Quando há desenvolvimento de sintomas ou se o gradiente exceder a 50 mmHg, a comissurotomia por balão é eficaz em reduzir o gradiente e aliviar os sintomas. Embora o prognóstico em longo prazo ainda não esteja estabelecido, 90% dos pacientes não requerem reintervenção 10 anos após a terapia de balão.

Cuidados Pós-Operatórios dos Pacientes com Próteses Valvares

Após a inserção de uma prótese valvar, deve-se obter um ecocardiograma basal para fornecer um ponto de referência caso haja suspeita de uma disfunção da valva em uma data posterior. A ecocardiografia não precisa ser repetida, a menos que haja alguma modificação na condição clínica ou nos achados do exame físico. As principais causas de disfunção valvar mecânica são a endocardite infecciosa e a formação de trombos. Para as próteses biológicas, a endocardite também é um risco, mas a degeneração valvar, que pode causar quer estenose quer insuficiência, é um problema maior.

Sempre que um paciente com uma prótese valvar cardíaca apresenta temperatura acima de 37,8 °C, a endocardite precisa ser excluída pela hemocultura; para a febre com sinais de sepse, os antibióticos de amplo espectro precisam ser iniciados enquanto se aguardam os resultados da cultura. Para os pacientes com válvulas bioprotéticas, próteses mecânicas e homoenxerto, a profilaxia da endocardite deve ser instituída junto com os procedimentos que são associados a um risco elevado de bacteriemia (Cap. 76). A necessidade de profilaxia para os autoenxertos pulmonares ainda não foi esclarecida, mas os médicos geralmente a prescrevem para estes pacientes.

Todos os pacientes com valva cardíaca mecânica precisam de anticoagulação.[18] Os valores de INR recomendados variam de 2,0 para o paciente jovem normotenso em ritmo sinusal com uma prótese valvar aórtica até 3,5 para o paciente com fibrilação atrial e uma prótese valvar mitral. O ácido acetilsalicílico 325 mg é recomendado além da varfarina, para reduzir o risco de trombose valvar em pacientes portadores de próteses valvares mecânicas que se encontram sob maior risco de complicações tromboembólicas. Novos anticoagulantes, como a dabigatrana, estão associados a mais tromboses e sangramento em pacientes com válvulas protéticas mecânicas[A9] e não devem ser utilizados. Quando a trombose ocorre em uma válvula protética, cerca de 60% dos pacientes podem ter a função da válvula restaurada após a infusão intravenosa de um agente trombolítico.[19] Em pacientes com vazamento paravalvar periprotético, um procedimento percutâneo pode fechar com sucesso cerca de 85% dos vazamentos.[20]

Escolhas Entre Próteses Valvares

Tipos diferentes de próteses valvares (Fig. 75-9) têm vantagens e desvantagens diferentes (Tabela 75-2). No acompanhamento em longo prazo, a falência valvar primária com consequente necessidade de reoperação é muito mais comum com próteses biológicas,[A10] [A11] e o sangramento é geralmente mais comum com as válvulas mecânicas. Para valvas mitrais, a sobrevida em longo prazo é semelhante à de próteses biológicas e mecânicas. A sobrevida após a substituição da valva aórtica é provavelmente melhor com valvas mecânicas. Outra alternativa é a utilização da valva pulmonar do próprio paciente para substituir a valva aórtica doente

e, em seguida, implantar uma prótese valvar pulmonar (o procedimento de Ross). Em um estudo randomizado, este procedimento foi superior a homoenxertos valvares e substituição da raiz aórtica, com uma sobrevida em 10 anos de 97% em comparação com 83%.[A12]

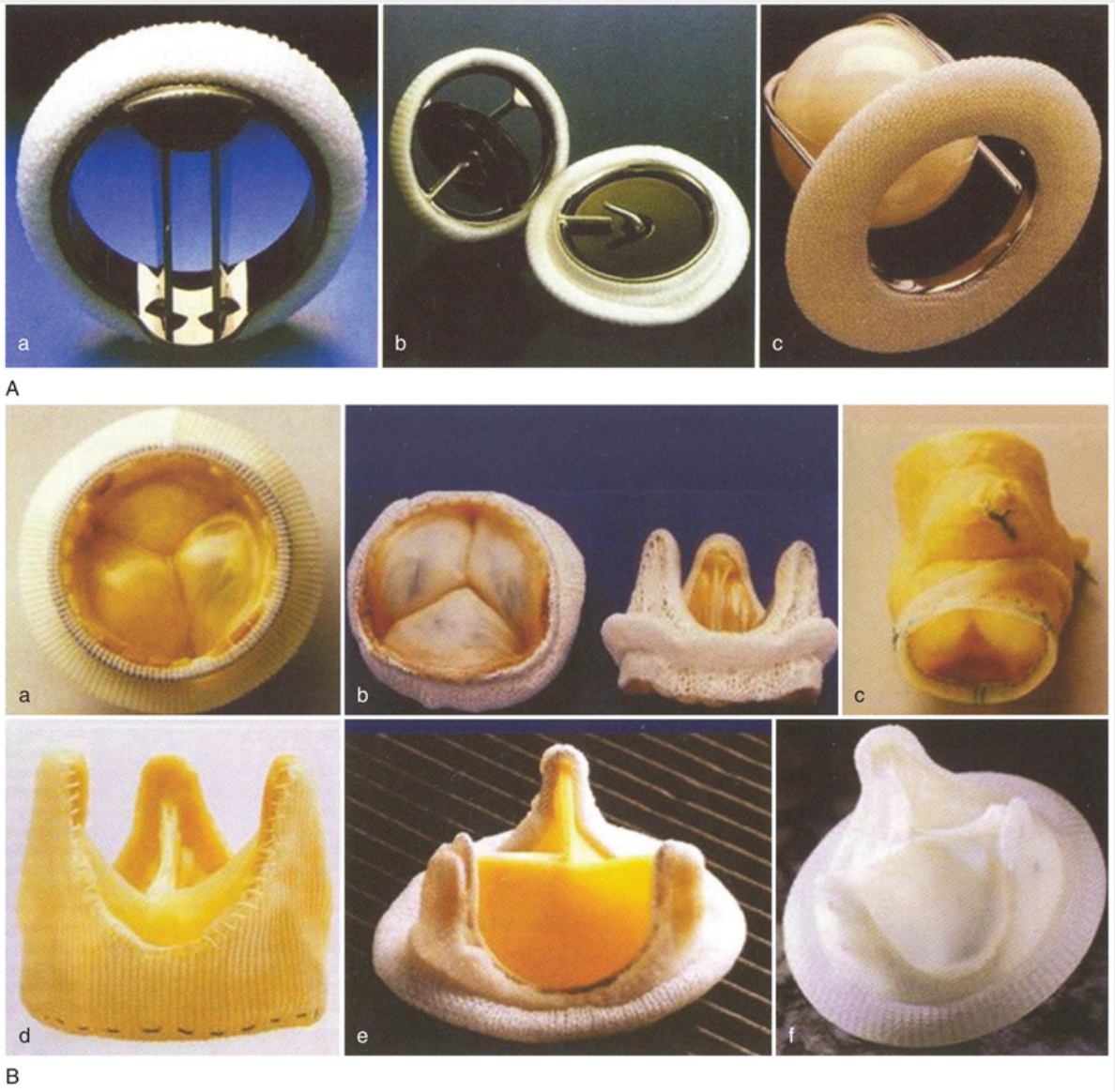

FIGURA 75-9 **A**, Valvas mecânicas comuns: ***a***, valva bifolheto St. Jude Medical; ***b***, valva de disco inclinável Medtronic-Hall; ***c***, valva de bola em gaiola Starr-Edwards (não mais fabricada, mas ainda em uso). (De Antunes MJ, Burke AP, Carabello B. Valvular heart disease. In: Braunwald E, Rahimtoola SH, eds.*Essential Atlas of Heart Diseases.* 3rd ed. Philadelphia: Current Medicine Group; 2005:296-297.) **B**, Biopróteses comuns: ***a***, valva em *stent* de orifício modificado de Hancock; ***b***, valva porcina em *stent* Carpentier-Edwards; ***c***, valva Medtronic free style sem *stent*; ***d***, valva St. Jude Medical Toronto SPV sem *stent*; ***e***, valva pericárdica Carpentier-Edwards; ***f***, valva pericárdica autóloga. (De Grunkemeier GL, Rahimtoola SH, Starr A. Prosthetic heart valves. In: Rahimtoola SH, ed. *Valvular Heart Disease*. Philadelphia: Current Medicine Group; 1997:13.9-13.11.)

Tabela 75-2

Vantagens e desvantagens das valvas cardíacas substitutas

TIPO DE VALVA	VANTAGENS	DESVANTAGENS
Bioprótese (Carpentier-Edwards, Hancock)	Dispensa anticoagulação em pacientes com ritmo sinusal	Durabilidade limitada a 10 a 15 anos Relativamente estenótica
Valvas mecânicas (St. Jude, Medtronic-Hall, Starr-Edwards)	Boas características de fluxo em pequenos tamanhos Duráveis	Exigem anticoagulação
Homoenxertos e autoenxertos	Anticoagulação não necessária Durabilidade aumentada em relação à das biopróteses	Implantação cirúrgica tecnicamente difícil

Em geral, uma valva de tecido é recomendada em pacientes que têm uma expectativa de vida de menos de 15 anos ou que são incapazes ou não querem manter a anticoagulação com varfarina. Uma valva mecânica é preferível em pacientes que já têm outra indicação para anticoagulação ou que têm uma maior expectativa de vida e querem minimizar o risco de reoperação. Como muitos pacientes preferem o risco de reoperação ao de anticoagulação, a idade em que são implantadas biopróteses tem diminuído constantemente, e muitos pacientes de 60 anos preferem uma válvula de prótese biológica.

Grau A

Referência de Grau A

A1. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359:1343–1356.

A2. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597–1607.

A3. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2012;366:1696–1704.

A4. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2012;366:1686–1695.

A5. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370:1790–1798.

A6. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2014;370:23–32.

A7. Smith PK, Puskas JD, Ascheim DD, et al. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2014;371:2178–2188.

A8. Mauri L, Foster E, Glower DD, et al. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:317–328.

A9. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369:1206–1214.

A10. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, et al. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1152–1158.

A11. Stassano P, Di Tommaso L, Monaco M, et al. Aortic valve replacement: a prospective randomized evaluation of mechanical versus biological valves in patients ages 55 to 70 years. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1862–1868.

A12. El-Hamamsy I, Eryigit Z, Stevens LM, et al. Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:524–531.

Referências Gerais

1. Carabello BA. Introduction to aortic stenosis. *Circ Res*. 2013;113:179–185.
2. Saikrishnan N, Kumar G, Sawaya FJ, et al. Accurate assessment of aortic stenosis: a review of diagnostic modalities and hemodynamics. *Circulation*. 2014;129:244–253.
3. Manning WJ. Asymptomatic aortic stenosis in the elderly: a clinical review. *JAMA*. 2013;310:1490–1497.
4. Lindman BR, Bonow RO, Otto CM. Current management of calcific aortic stenosis. *Circ Res*. 2013;113:223–237.
5. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2873–2926.
6. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:2440–2492.
7. Mack MJ, Brennan JM, Brindis R, et al. Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in the United States. *JAMA*. 2013;310:2069–2077.
8. Herrmann HC, Pibarot P, Hueter I, et al. Predictors of mortality and outcomes of therapy in low-flow severe aortic stenosis: a Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) trial analysis. *Circulation*. 2013;127:2316–2326.
9. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis—from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med*. 2014;371:744–756.
10. Coffey S, Cox B, Williams MJ. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2852–2861.
11. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:2451–2496.
12. Bouleti C, Iung B, Laouénan C, et al. Late results of percutaneous mitral commissurotomy up to 20 years: development and validation of a risk score predicting late functional results from a series of 912 patients. *Circulation*. 2012;125:2119–2127.
13. Bonow RO. Chronic mitral regurgitation and aortic regurgitation: have indications for surgery changed? *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:693–701.
14. Suri RM, Vanoverschelde JL, Grigioni F, et al. Association between early surgical intervention vs watchful waiting and outcomes for mitral regurgitation due to flail mitral valve leaflets. *JAMA*. 2013;310:609–616.
15. Vassileva CM, Mishkel G, McNeely C, et al. Long-term survival of patients undergoing mitral valve repair and replacement: a longitudinal analysis of Medicare fee-for-service beneficiaries. *Circulation*. 2013;127:1870–1876.
16. Delling FN, Vasan RS. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics, and molecular basis. *Circulation*. 2014;129:2158–2170.
17. Verma S, Siu SC. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *N Engl J Med*. 2014;370:1920–1929.
18. Iung B, Rodes-Cabau J. The optimal management of anti-thrombotic therapy after valve replacement: certainties and uncertainties. *Eur Heart J*. 2014;35:2942–2949.
19. Huang G, Schaff HV, Sundt TM, et al. Treatment of obstructive thrombosed prosthetic heart valve. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1731–1736.
20. Ruiz CE, Jelnin V, Kronzon I, et al. Clinical outcomes in patients undergoing percutaneous closure of periprosthetic paravalvular leaks. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2210–2217.

No Brasil

A doença cardíaca valvar no Brasil tem características epidemiológicas muito diferentes daquelas encontradas em países da América do Norte e Europa. A principal característica, que distingue este grupo de doenças no país, é a etiologia. Ao contrário dos países norte-americanos e europeus, a doença valvar reumática (DVR) tem significativa prevalência. No Brasil, a DVR é uma das doenças com maior custo para o sistema de saúde. Estima-se que 30% das intervenções cirúrgicas cardíacas no país sejam relacionadas com sequelas da DVR.

Aproximadamente 25% dos indivíduos afetados pela doença valvar reumática apresentam estenose mitral, enquanto que 40% têm dupla lesão mitral. As características demográficas e clínicas da doença valvar reumática configuram situações diferentes das descritas na versão em língua inglesa deste capítulo, e devem ser lembradas. A DVR apresenta-se sob a forma de quatro tipos distintos de comprometimento valvar: fusão comissural (30%); das cúspides (15%); das cordas tendíneas (10%) e as combinadas. No caso da estenose aórtica, a etiologia reumática é responsável por 40% dos casos. A doença valvar reumática atinge uma população bem mais jovem e, frequentemente, cerca de duas vezes mais o sexo feminino do que o masculino. Existe a associação inversa entre nível socioeconômico e as taxas de incidência de doença valvar reumática. É mais frequente o envolvimento multivalvar com a válvula mitral em primeiro lugar e a aórtica em segundo em relação ao comprometimento pela doença valvar reumática. O comprometimento multivalvar e a faixa etária mais jovem de incidência contribuem para a criação de problemas adicionais. Esses indivíduos devem ser acompanhados com rigor para prevenção de complicações, como novos surtos de febre reumática e endocardite infecciosa. Além disso, pela expectativa de vida maior não infrequentemente esses pacientes necessitam de mais de uma intervenção cirúrgica ao longo da vida para corrigir o problema valvar ou substituir uma prótese cardíaca malfuncionante.

Finalmente, é importante salientar que a profilaxia dirigida para a prevenção primária da DVR deve ser realizada em todos os indivíduos com suspeita ou com infecção pelo estreptococo b-hemolítico do grupo A, com o objetivo de erradicar o agente etiológico. Para indivíduos que já tiveram DVR e, portanto, são mais suscetíveis à reinfecção e à recidiva da doença é recomendada a profilaxia dirigida para a prevenção secundária, que consiste em administrar penicilina benzatina por via intramuscular a cada 21 dias.

Bibliografia

Tarasoutchi F, et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011/ I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2011;97:1–67.

Diretrizes de Cirurgia nas Valvopatias. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2004;82(supl. V).

Endocardite infecciosa

Vance G. Fowler, Jr.

Arnold S. Bayer

Larry M. Baddour

Definição

Endocardite infecciosa é definida como uma infecção, geralmente bacteriana, da superfície endocárdica do coração. A endocardite infecciosa acomete principalmente as válvulas cardíacas, embora em alguns casos os septos entre as câmaras, o endocárdio mural ou os dispositivos eletrônicos implantáveis (p. ex., marca-passos) possam ser comprometidos. Tradicionalmente, a endocardite infecciosa tem sido classificada como "aguda" ou "subaguda", dependendo da duração dos sintomas antes da apresentação. Normalmente, a endocardite infecciosa aguda era causada pelo *Staphylococcus aureus*, e a endocardite infecciosa subaguda pelos estreptococos do grupo *viridans*. Entretanto, estas categorias demonstraram ser pouco confiáveis. Uma classificação que considera os microrganismos causadores e a válvula comprometida é mais relevante do ponto de vista clínico.

Epidemiologia

É difícil determinar a verdadeira incidência de endocardite infecciosa, por causa dos diferentes critérios para diagnóstico e dos métodos de descrição dos laudos. Uma análise baseada em definições criteriosas dos casos revela que apenas uma proporção relativamente pequena (≈20%) dos casos clinicamente diagnosticados é classificada como definitiva. Em 10 grandes levantamentos realizados, a endocardite infecciosa foi responsável por aproximadamente um caso em cada 1.000 admissões hospitalares nos Estados Unidos, com variação de 0,16 a 5,4 casos por 1.000 internações. Estimativas da American Heart Association (AHA) colocam a incidência de endocardite infecciosa nos Estados Unidos em 10.000 a 20.000 novos casos por ano. Dados recentes também sugerem que as taxas de endocardite infecciosa por *S. aureus* têm aumentado de modo significativo.

Os homens são acometidos com mais frequência que as mulheres (proporção de homens para mulheres de 1,7:1 em 18 grandes séries). Entretanto, em pacientes com menos de 35 anos, mais casos ocorrem em mulheres. Mais de 50% dos pacientes com endocardite infecciosa nos Estados Unidos têm agora mais de 50 anos, o que pode ser consequência da baixa incidência de febre reumática aguda (Cap. 290), do baixo desenvolvimento posterior de cardiopatia reumática e de uma elevação simultânea na prevalência de cardiopatia degenerativa valvar na população em envelhecimento.

Embora alguns pacientes não apresentem fator de risco claramente definido para endocardite, condições cardíacas que causam fluxo turbulento na superfície endocárdica ou através de uma válvula (Cap. 75) predispõem os pacientes à endocardite infecciosa (Tabela 76-1). As válvulas mais comumente afetadas em ordem decrescente de prevalência são a válvula mitral única, a válvula aórtica, as válvulas mitral e aórtica em conjunto, a válvula tricúspide, infecção mista dos lados direito e esquerdo e a válvula pulmonar.

Tabela 76-1

Condições predisponentes associadas a maior risco de endocardite

MAIS COMUNS	MENOS COMUNS
Prolapso da valva mitral	Cardiopatia reumática†
Valvopatia degenerativa	Estenose subaórtica hipertrófica idiopática
Uso de drogas intravenosas*	*Shunts* pulmonar-sistêmicos*
Valva protética*	Coarctação da aorta
Anormalidades congênitas (defeito valvar cardíaco ou defeito septal interventricular)	Endocardite precedente*
	Cardiopatia congênita cianótica complexa*

* Indica condições com mais alto risco para endocardite.

† Ainda comum nos países em desenvolvimento.

Historicamente, a cardiopatia reumática com disfunção valvar foi a condição subjacente mais comum, embora sua contribuição tenha diminuído na era antibiótica, especialmente nos países desenvolvidos. A valvopatia degenerativa também está associada à endocardite infecciosa, particularmente em pacientes idosos. A crescente relevância da calcificação senil como fator de risco é repetida na proporção crescente de comprometimento da válvula aórtica na endocardite infecciosa. Defeitos cardíacos congênitos mais importantes (Cap. 69) conferem maior risco de endocardite infecciosa, particularmente doença cianótica complexa como ventrículo único, transposição dos grandes vasos e tetralogia de Fallot. Da mesma forma, *shunts* pulmonar-sistêmicos cirurgicamente construídos e defeitos do septo interventricular são fatores de risco associados a endocardite infecciosa.

Atualmente, o prolapso da valva mitral é a condição cardíaca subjacente mais comum nos pacientes com endocardite infecciosa, uma estatística que reflete sua prevalência na população em geral (4%). Notavelmente, o prolapso da valva mitral confere maior risco somente em pacientes com válvulas mitrais espessadas e/ou com regurgitação significativa, caso em que o risco de endocardite aumenta cerca de 10 vezes acima daquele da população geral. Além disso, os pacientes com cardiomiopatia hipertrófica estão sob maior risco de endocardite infecciosa, em particular na presença de obstrução da via de saída. Por fim, a endocardite prévia está entre os mais altos fatores de risco para casos de endocardite infecciosa subsequentes.

Valvas cardíacas protéticas representam um importante fator de risco de endocardite infecciosa. Anualmente, mais de 150.000 valvas cardíacas são implantadas em todo o mundo, e endocardite infecciosa em valva protética se desenvolve em 1% a 4% dos pacientes no primeiro ano após a substituição valvar e em aproximadamente 0,8% dos receptores anualmente do primeiro ano em diante. Valvas protéticas mecânicas podem ser, inicialmente, mais suscetíveis a endocardite infecciosa, mas as valvas bioprotéticas tendem mais a desenvolver endocardite infecciosa após 1 ano; de modo global, a taxa é semelhante em qualquer dos dois tipos de prótese valvar.

A incidência de endocardite infecciosa em usuários de drogas injetáveis (Cap. 34) pode ser 30 vezes mais elevada que na população em geral e quatro vezes mais alta que o risco em adultos com cardiopatia reumática. Em algumas áreas dos Estados Unidos, o uso de drogas injetáveis é a causa predisponente mais comum de endocardite infecciosa em pacientes com menos de 40 anos. *Staphylococcus aureus* é o microrganismo predominante, observando-se comprometimento da válvula tricúspide em 78% dos casos, comprometimento mitral em 24% e comprometimento aórtico em 8%. Mais de uma valva é infectada em aproximadamente 20% dos casos, e algumas dessas infecções são polimicrobianas.

A endocardite infecciosa associada a tratamento de saúde decorre principalmente de terapias invasivas, incluindo cateteres intravenosos (IV), linhas de hiperalimentação, marca-passos, outros dispositivos eletrônicos implantáveis e dispositivos para hemodiálise.[1] Em um recente estudo de coorte multinacional prospectivo, realizado com mais de 1.600 pacientes com endocardite em valva nativa e sem uso de drogas, mais de um terço apresentou endocardite associada ao

tratamento de saúde, e muitos desses casos foram contraídos na comunidade (p. ex., pacientes que estavam fazendo hemodiálise ambulatorial). A importância emergente da endocardite infecciosa associada ao tratamento de saúde em nações industrializadas também influenciou a microbiologia da doença, com prevalência crescente de *S. aureus* e decrescente de estreptococos do grupo *viridans* em grande parte do mundo industrializado.

Dispositivos eletrônicos implantáveis podem ficar infectados no momento em que são implantados, especialmente se os pacientes desenvolverem complicações, como um hematoma, no local de incisão ou quando o dispositivo precisa ser revisto ou substituído. Outros fatores que aumentam o risco de infecção do dispositivo incluem idade avançada, condições comórbidas (insuficiência renal particularmente dependente de diálise) e um grande número de eletrodos de dispositivo.[1,2]

Condições clínicas sistêmicas predispõem os pacientes ao desenvolvimento de endocardite infecciosa. Por exemplo, a infecção por HIV constitui um fator independente de risco para o desenvolvimento de endocardite infecciosa em usuários de drogas injetáveis, com o risco aumentando à medida que a contagem de CD4 vai diminuindo. A bacteriemia relacionada com cateter é um importante fator de risco de endocardite infecciosa nosocomial. Os pacientes com doença renal em estágio terminal, em particular aqueles que se submetem a hemodiálise no longo prazo, e os pacientes com diabetes melito também estão sob maior risco, presumivelmente por causa do acesso vascular recorrente para a hemodiálise e devido à imunossupressão de baixo grau associada a ambas as condições.

Biopatologia

Modelos experimentais de endocardite infecciosa demonstraram que o desenvolvimento da doença obedece a uma sequência previsível: lesão endocárdica, agregação de plaquetas e fibrina, criando uma vegetação estéril, bacteriemia transitória resultando em semeadura na vegetação, proliferação microbiana e invasão da superfície endocárdica, com infecção metastática para órgãos viscerais (p. ex., rins, baço) e cérebro.

A maioria dos casos de endocardite infecciosa começa com uma superfície endocárdica danificada. A lesão do endocárdio pode ser causada por vários fatores, que variam de doença inflamatória (p. ex., febre reumática) a congênita (p. ex., prolapso da valva mitral) a degeneração senil e calcificação; de fato, qualquer turbulência excessiva ou gradiente de alta pressão pode causar lesão no endocárdio vizinho. Em seguida, agregados de fibrina-plaquetas se desenvolvem no local da lesão, formando vegetações estéreis, também denominadas *endocardite trombótica não bacteriana*. Endocardite trombótica não bacteriana pode ocorrer de forma espontânea em pacientes com doenças sistêmicas (p. ex., endocardite marântica em pacientes oncológicos [Cap. 60] ou outras doenças consumptivas, e a endocardite de Libman-Sacks no lúpus eritematoso sistêmico [Cap. 266]). Quando ocorre bacteriemia transitória — por exemplo, como resultado de infecção distante ou doença gengival —, a vegetação previamente estéril pode sofrer semeadura por bactérias. Algumas espécies bacterianas, como estafilococos e estreptococos, são mais avidamente aderentes do que outras às vegetações e mais capazes de evitar as defesas intravasculares inatas do hospedeiro, e por essas razões podem causar endocardite com mais frequência. As bactérias proliferam dentro da vegetação e podem alcançar uma carga de microrganismos de 10^9 a 10^{11} unidades formadoras de colônias por grama de tecido. As superfícies das valvas cardíacas e as vegetações são avasculares, dificultando a terapia com antibióticos e a cura. Dispositivos cardíacos implantáveis alteram a superfície endotelial e predispõem a infecções e à formação de biofilmes, principalmente logo após a sua colocação e antes de a endotelização e fibrose ocorrerem.

Manifestações Clínicas

Histórico

A apresentação inicial da endocardite infecciosa varia significativamente de paciente para paciente. Alguns casos se desenvolvem de forma aguda, com sintomas progredindo rapidamente ao longo de vários dias. Outros casos se desenvolvem de forma insidiosa e se apresentam com sintomas inespecíficos ao longo de semanas ou meses. Em pacientes com suspeita de endocardite infecciosa, o histórico inicial deve incluir revisão completa dos sistemas, histórico de viagem e uma discussão completa acerca dos comportamentos relacionados à saúde, como uso de drogas ilícitas e atividade sexual. A maioria dos pacientes se queixa de febre e sintomas constitucionais inespecíficos, como fadiga, mal-estar ou perda de peso. Aproximadamente 50% deles se queixam de sintomas musculoesqueléticos que variam de artrite franca a mialgias difusas. Em cerca de 5% a 10% dos pacientes a lombalgia é a principal queixa, mesmo na ausência de osteomielite ou abscesso epidural. Em muitos usuários de drogas intravenosas com endocardite infecciosa da valva tricúspide e pacientes com dispositivos implantáveis no lado direito do coração, a endocardite pode se apresentar como dor torácica pleurítica e pneumonia multilobar. A endocardite infecciosa associada a tratamento de saúde tende a ser clinicamente oculta e exige alto índice de suspeição.

Exame Físico

Um exame físico completo deve incluir a procura de sinais periféricos (Tabela 76-2), que são muito úteis quando presentes, mas são menos frequentes agora do que no passado. Embora a febre esteja presente em até 90% dos pacientes, é menos comum nos pacientes idosos e naqueles com insuficiência renal ou insuficiência cardíaca. Uma pressão de pulso alargada deve alertar o clínico para a possibilidade de insuficiência aórtica aguda (Cap. 75). A pele e as unhas devem ser cuidadosamente examinadas à procura de fenômenos embólicos não específicos, como petéquias (Fig. 76-1), nódulos de Osler, lesões de Janeway e hemorragias em estilhas. As petéquias são encontradas com mais frequência na conjuntiva, palato e extremidades. Os nódulos de Osler são pequenos nódulos dolorosos encontrados com mais frequência nas superfícies palmares dos dedos das mãos e dos pés; muitas vezes, aparecem e regridem (Fig. 76-2). Classicamente considerados um fenômeno imunológico, os nódulos de Osler podem ter um componente mediado por complexos imunológicos, mas é provável que sejam iniciados por microêmbolos. As lesões de Janeway (Fig. 51-11 no Cap. 51) são máculas hemorrágicas indolores encontradas principalmente nas palmas e plantas; sua origem é embólica e elas observadas com menos frequência do que os outros sinais cutâneos. As hemorragias em estilhas (Fig. 51-11 no Cap. 51) são lesões vermelho-amarronzadas, lineares, que não descoram, nos leitos ungueais, paralelas à direção de crescimento das unhas; são inespecíficas e também podem ser encontradas em uma porcentagem significativa de pacientes hospitalizados sem endocardite infecciosa.

Tabela 76-2

Exame físico e achados laboratoriais na endocardite infecciosa

ACHADO	% DAS CAUSAS
Febre	96
Piora de sopro antigo	20
Sopro novo	48
Evento embólico vascular	17
Esplenomegalia	11
Hemorragias em estilhas	8
Nódulos de Osler	3
Lesões de Janeway	5
Manchas de Roth	2
VHS elevada	61
Hematúria	26
Fator reumatoide positivo	5
Achados anormais na radiografia torácica (derrame, infiltrado, êmbolos sépticos)	67 a 85 (endocardite infecciosa do lado direito)

Adaptada de Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: International Collaboration on Endocarditis—Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009;169:463-473.

VHS = velocidade de hemossedimentação.

FIGURA 76-1 **Petéquias na endocardite infecciosa.**

FIGURA 76-2 **Nódulo de Osler na endocardite infecciosa.**

O exame do fundo de olho deve ser realizado em busca de manchas de Roth (Fig. 423-28 no Cap. 423), coriorretinite e endoftalmite, estando as duas últimas presentes em uma proporção substancial de casos de endocardite fúngica. Deve-se realizar o exame cardíaco com extremo cuidado, a fim de detectar qualquer sopro sistólico ou diastólico ou evidência de insuficiência cardíaca, o que é um sinal de mau prognóstico. É digno de nota que os pacientes com endocardite infecciosa associada a tratamento de saúde apresentam menos sopro patológico à ausculta cardíaca na apresentação inicial do que os outros pacientes com endocardite infecciosa. O abdome deve ser examinado à procura de esplenomegalia (Cap. 168), um achado mais comum em pacientes com a forma subaguda de endocardite. Por fim, deve-se realizar um exame neurológico completo, tanto para avaliar o paciente com relação a qualquer *deficit* neurológico focal quanto para servir como referência durante a hospitalização. O exame neurológico pode demonstrar evidência de embolia de grande vaso, paralisia de nervos cranianos, defeitos de campos visuais ou uma encefalopatia toxicometabólica generalizada com estado mental alterado. Até 15% a 20% dos pacientes com endocardite têm um AVC antes da apresentação ou durante o curso da sua doença. Pacientes com endocardite infecciosa relacionada com dispositivo têm, com frequência, sinais e sintomas locais de infecção no local de implantação.

Diagnóstico

O "padrão-ouro" para o diagnóstico de endocardite infecciosa é a cultura do microrganismo patogênico de uma valva ou de outra superfície endocárdica. Entretanto, a não ser que o paciente receba substituição valvar ou nos casos de necropsia, o diagnóstico é feito clinicamente. Os critérios clínicos mais amplamente aceitos são os critérios modificados de Duke (Tabela 76-3), que dependem fortemente dos resultados das hemoculturas e dados ecocardiográficos e que têm uma sensibilidade estimada de 76% a 100% e uma especificidade de 88% a 100%, com um valor preditivo negativo de pelo menos 92%.[3,4]

Tabela 76-3

Critérios de duke modificados para o diagnóstico de endocardite infecciosa

CRITÉRIOS PRINCIPAIS

1. Hemocultura positiva
   a. Microrganismo típico (estreptococo α-hemolítico, *Streptococcus bovis*, microrganismos HACEK, ou *Staphylococcus aureus* adquirido na comunidade ou enterococo sem um foco primário) a partir de duas hemoculturas separadas
      Ou
   b. Bacteriemia persistente com qualquer microrganismo (duas culturas positivas separadas >12 horas ou três culturas positivas ou a maioria de ≥4 culturas separadas >1 hora)
      Ou
   c. Bacteriemia com *S. aureus*, independentemente de ter sido adquirida por meio nosocomial ou se um foco removível de infecção for encontrado
2. Evidência de comprometimento endocárdico
   a. Achados ecocardiográficos: massa móvel fixada na valva ou aparelho valvular, ou abscesso, ou deiscência parcial nova de valva protética
   b. Regurgitação valvar nova
3. Sorologia: hemocultura positiva isolada para *Coxiella burnetii* ou título de anticorpo IgG 1 antifase >1:800

CRITÉRIOS SECUNDÁRIOS

1. Condição predisponente: uso de drogas IV ou condição cardíaca predisponente
2. Temperatura ≥38 °C
3. Fenômenos vasculares: embolia arterial, êmbolos pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracraniana, hemorragias conjuntivais, lesões de Janeway
4. Fenômenos imunológicos: glomerulonefrite, nódulos de Osler, manchas de Roth, fator reumatoide
5. Achados de ecocardiograma compatíveis com endocardite, porém não satisfazendo os critérios principais
6. Evidência microbiológica: hemoculturas positivas não satisfazendo critérios principais ou evidência sorológica de infecção ativa compatível com endocardite

ENDOCARDITE INFECCIOSA DEFINIDA

1. Endocardite infecciosa patologicamente comprovada
   Ou
2. Critérios clínicos satisfazendo
   a. Dois critérios principais *ou*
   b. Um critério principal e um secundário *ou*
   c. Três critérios secundários

POSSÍVEL ENDOCARDITE INFECCIOSA

Achados que estão aquém daqueles de endocardite infecciosa definida, mas ela não está rejeitada

ENDOCARDITE INFECCIOSA REJEITADA

1. Diagnóstico alternativo firme *ou*
2. Resolução da síndrome de endocardite infecciosa com terapia antibiótica por ≤4 dias *ou*
3. Ausência de evidência de endocardite infecciosa na cirurgia ou necropsia com terapia antibiótica de ≤4 dias

Adaptada de Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:633-638.

HACEK = Haemophilus spp., Aggregatibacter spp. (anteriormente Actinobacillus actinomycetemcomitans), Cardiobacterium hominis, Eikenella corroden, e Kingella spp.; IgG = imunoglobulina G; IV = intravenoso.

Microbiologia

Pelo menos três pares de hemocultura, cada conjunto composto por um tubo aeróbico e um anaeróbico, devem ser obtidos a partir de locais separados, com atenção cuidadosa à técnica asséptica. Idealmente, estes pares devem ser colhidos com, pelo menos, 1 hora de intervalo para documentar bacteriemia contínua; entretanto, quando os pacientes estão criticamente doentes, essa abordagem pode não ser viável.

Microrganismos Causadores

Cerca de 90% dos casos de endocardite infecciosa em valva nativa, adquiridos na comunidade, devem-se a estafilococos, estreptococos ou enterococos, que são germes comuns da pele, orofaringe e trato urogenital, respectivamente, com acesso frequente à corrente sanguínea. Esses microrganismos expressam receptores específicos para fixação e aderência a superfícies endoteliais danificadas. Espécies estreptocócicas (Cap. 290) são a causa mais comum de endocardite infecciosa comunitária em pacientes sem histórico de uso de droga injetável ou tratamento médico recente. Em pacientes com qualquer um desses fatores de risco epidemiológico, o *S. aureus* (Cap. 288) é o agente principal de endocardite infecciosa. Como a exposição a tratamento médico tornou-se um fator de risco predominante para infecções da corrente sanguínea, o *S. aureus* é agora a causa mais comum de endocardite infecciosa em muitas regiões industrializadas do mundo.

Os estreptococos do grupo *viridans* (Cap. 290) são os estreptococos mais comuns na endocardite infecciosa em valva nativa. Esse grupo de microrganismos, que normalmente habita a orofaringe, inclui espécies como *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mutans* e *Streptococcus mitis*. Os estreptococos do grupo B, microrganismos β-hemolíticos que constituem também a flora orofaríngea e urogenital normal, mais frequentemente causam endocardite infecciosa em pacientes com cirrose ou diabetes melito e em usuários de drogas injetáveis. Em contrapartida, os estreptococos do grupo A, embora também β-hemolíticos, raramente causam endocardite infecciosa. O *Streptococcus gallolyticus*, um estreptococos do grupo D (previamente conhecido por *Streptococcus bovis*), é agora a causa principal de endocardite infecciosa em algumas partes do mundo; por exemplo, sua incidência na França aumentou significativamente nos últimos anos. Sua presença nas hemoculturas deve promover avaliação endoscópica à procura de adenocarcinoma de cólon ou outras lesões malignas do trato gastrointestinal.

A incidência de endocardite pneumocócica está diminuindo, porém, quando está presente, é fulminante. Está associada a altas morbidade e mortalidade, especialmente quando ocorre como parte da tríade da endocardite pneumocócica de Austrian (ou de Osler), que consiste na associação de bacteriemia, pneumonia e meningite.

S. aureus (Cap. 288) é o patógeno de maior preocupação entre os usuários de drogas injetáveis ou pacientes com histórico de tratamento médico. A evolução clínica da endocardite por *S. aureus* é normalmente aguda, com progressão rápida ao longo dos dias. Uma vez que aproximadamente 10% a 15% dos pacientes com bacteriemia por *S. aureus* têm evidência ecocardiográfica de endocardite mesmo na ausência de sinais clássicos, deve ser sempre considerado o possível envolvimento cardíaco em qualquer paciente com bacteriemia por *S. aureus*, mas especialmente naqueles com bacteriemia ou febre recorrente ou persistente, infecção adquirida na comunidade ou dispositivo cardíaco implantável. Estafilococos coagulase-negativos são uma causa incomum de endocardite em valva nativa, mas são importantes patógenos na endocardite em valva protética.

A bacteriemia enterocócica é muito mais comum, especialmente em pacientes hospitalizados, do que a endocardite enterocócica. Entretanto, os enterococos são responsáveis por um número significativo de casos de endocardite adquirida na comunidade e nosocomial. Na maioria dos casos, pensa-se que a fonte da bacteriemia seja o trato geniturinário, e a apresentação é geralmente subaguda. Endocardite enterocócica, em oposição à bacteriemia enterocócica, é sugerida pela aquisição de infecção na comunidade, ausência de uma fonte clara de infecção, cardiopatia valvar preexistente e ausência de bacteriemia polimicrobiana. Como na maior parte das infecções enterocócicas, a esmagadora maioria dos casos (>90%) deve-se a *Enterococcus faecalis*.

O grupo HACEK de microrganismos Gram-negativos (*Haemophilus* spp., *Actinobacillus* spp. [anteriormente *Actinobacillus actinomycetemcomitans*], *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella* spp.) é responsável por cerca de 5% dos casos de endocardite. Como, em geral, pelos métodos atualmente utilizados, esses microrganismos aeróbios crescem em hemoculturas no prazo de 7 dias, a incubação prolongada não é mais necessária para isolar cepas de HACEK. Muitos outros

bacilos Gram-negativos foram descritos como causadores de endocardite infecciosa, porém são ainda mais incomuns. Tradicionalmente, o uso de drogas injetáveis foi considerado o principal fator de risco para endocardite por enterobactérias Gram-negativas. No entanto, experiência recente de grandes estudos multinacionais mostra que o contato com tratamento de saúde, e não mais o uso de drogas injetáveis, é o principal fator de risco para endocardite por enterobactérias Gram-negativas.

É difícil diagnosticar e tratar a endocardite fúngica, sendo mais comumente encontrada em pacientes com histórico de uso de drogas injetáveis, cirurgia cardíaca recente ou uso prolongado de cateteres vasculares de longa permanência, especialmente aqueles usados para nutrição parenteral total. Os fungos mais comuns encontrados na endocardite infecciosa são espécies de *Aspergillus* e *Candida*. *Aspergillus* (Cap. 339) raramente crescem em hemoculturas e, em geral, devem ser isolados de uma amostra anatomopatológica (quer um êmbolo ou vegetação); em contrapartida, espécies de *Candida* (Cap. 338) muitas vezes crescem em hemoculturas. A mortalidade é muito elevada e, em geral, é necessário fazer cirurgia de substituição valvar na endocardite fúngica.

Endocardite da valva protética pode ser classificada em um dos dois grupos com base no tempo entre a cirurgia da valva e o início da doença: *precoce* (<2 meses após a cirurgia) e *tardia* (>2 meses) (Tabela 76-4). Estafilococos, particularmente *S. aureus*, predominam no período precoce, quando a maioria dos episódios de endocardite infecciosa decorre de infecção perioperatória. No período tardio, o espectro de microrganismos se torna mais parecido com o da doença valvar adquirida na comunidade, em que predominam *S. aureus* e estreptococos do grupo *viridans*. É de notar que, nestes casos tardios, entre os estafilococos coagulase-negativos pode ser observada resistência à oxacilina.

Tabela 76-4

Causas da endocardite de valva protética*

PRECOCE (<2 MESES DE PÓS-OPERATÓRIO)	TARDIA (>2 MESES DE PÓS-OPERATÓRIO)
Staphylococcus aureus	Estafilococos coagulase-negativos
Estafilococos coagulase-negativos	*Staphylococcus aureus*
Bacilos Gram-negativos	Estreptococos do grupo *viridans*
Enterococos	Enterococos
Fungos	
Difteroides	

Adaptada de Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA*. 2007; 297:1354-1361.

* Listada na ordem de frequência relativa.

As espécies estafilocócicas são responsáveis pela grande maioria (≥70%) de infecções de dispositivo cardíaco implantável. A prevalência da resistência à oxacilina entre cepas de *S. aureus* varia de estudo para estudo, mas está geralmente na faixa dos 30% a 50%.

Endocardite com Hemoculturas Negativas

Na maioria dos pacientes com endocardite infecciosa que não receberam terapia por antibióticos prévia, todas as hemoculturas são positivas porque a bacteriemia da endocardite é contínua. As hemoculturas são verdadeiramente negativas em menos de 5% dos casos de endocardite; entretanto, a administração prévia de antibiótico pode diminuir o rendimento das hemoculturas em até 35%. Por conseguinte, a maioria dos casos de endocardite com "cultura negativa" ocorre em pacientes que receberam agentes antimicrobianos recentemente. Esses casos são provavelmente causados pelos mesmos microrganismos responsáveis pela maior parte das endocardites de valva nativa; estreptococos do grupo *viridans* e microrganismos HACEK são os suspeitos mais prováveis porque são muito mais fastidiosos que os estafilococos e enterococos e são, portanto, mais suscetíveis de serem afetados pela administração prévia de antibióticos. Em última análise, contudo, quando as hemoculturas são negativas e suspeita-se de endocardite, especialmente quando não há histórico de tratamento recente com antimicrobianos, devem-se levar em conta os microrganismos de crescimento lento, fungos e os microrganismos não cultiváveis (Tabela 76-5), em particular quando o histórico do paciente sugere exposição a animais de fazenda ou leite não pasteurizado (*Coxiella burnetii*, *Brucella* spp.), gatos (*Bartonella henselae*), piolhos (*Bartonella quintana*) ou aves (*Chlamydia psittaci*). É importante notificar o laboratório de microbiologia de que existe suspeita de endocardite pelo fato de técnicas especiais de cultura poderem aumentar o rendimento para espécies HACEK, estreptococos nutricionalmente variantes (*Abiotrophia* e *Granulicatella* spp.), *Brucella* spp., *Legionella* spp. e alguns fungos. A prática tradicional de "armazenar" hemoculturas por 2 a 4 semanas não é mais necessária por rotina. Testes sorológicos específicos podem diagnosticar endocardite relacionada a *C. burnetii* (agente da febre Q), espécies de *Brucella*, *Bartonella* e *C. psittaci*. *Tropheryma whippelii*, o agente etiológico na doença de Whipple e vários outros microrganismos podem ser diagnosticados por reação em cadeia de polimerase. Características histopatológicas do tecido ressecado também podem fornecer pistas no diagnóstico etiológico da endocardite com cultura negativa. Se a busca de um microrganismo causador resultar infrutífera, deve-se levar em conta a possibilidade de haver causas não infecciosas, como a endocardite marântica ou a de Libman-Sacks e mixoma atrial (Cap. 60).

Tabela 76-5

Microorganismos causadores de endocardite "com hemocultura negativa"*

MICRORGANISMO	EPIDEMIOLOGIA	TESTES DIAGNÓSTICOS
HACEK spp.	Principalmente flora oral, muitas vezes com história de doença periodontal	Pode exigir até 7 dias para crescer
Estreptococos nutricionalmente variantes	Curso lento e indolente	Meios de cultura complementados ou crescimento como colônias satélites em torno de estria de *Staphylococcus aureus*
Coxiella burnetii (febre Q)	No mundo todo; exposição a leite cru, ambiente de fazenda ou áreas rurais	Testes sorológicos (altos títulos de anticorpo a antígenos de fase 1 e de fase 2); também PCR em sangue ou tecido valvar
Brucella spp.	Ingestão de leite ou produtos de leite contaminados; contato próximo com gado infectado	Vegetações volumosas geralmente vistas em ecocardiografia; hemoculturas positivas em 80% dos casos com tempo de incubação de 4 a 6 semanas; a técnica de lise-centrifugação pode apressar o crescimento; testes sorológicos estão disponíveis
Bartonella spp.	*Bartonella henselae:* transmitida por arranhão ou mordida de gato ou pulgas de gato *Bartonella quintana:* transmitida por piolho humano; fatores predisponentes incluem desamparo e abuso de álcool	Testes sorológicos (pode reagir cruzadamente com *Chlamydia* spp.); PCR de válvula ou êmbolo é o melhor teste; técnica de lise-centrifugação pode ser útil
Chlamydia psittaci	Exposição a pássaros	Testes sorológicos disponíveis, mas é necessário excluir *Bartonella* spp., por causa da reatividade cruzada; coloração direta com anticorpo monoclonal sobre tecido pode ser útil; PCR agora disponível
Tropheryma whipplei (doença de Whipple)	Sintomas sistêmicos incluem artralgias, diarreia, dor abdominal, linfadenopatia, perda de peso, comprometimento do SNC; entretanto, endocardite pode estar presente sem sintomas sistêmicos	Exame histológico de valva com coloração PAS; culturas valvares podem ser feitas com linhagens celulares fibroblásticas; também PCR em material da vegetação
Legionella spp.	Sistemas de distribuição de água contaminados; frequentemente surtos nosocomiais; geralmente valvas protéticas	Técnica de lise-centrifugação; também subculturas periódicas sobre meio de extrato de levedura em carvão ativado tamponado; testes sorológicos estão disponíveis, bem como PCR
Aspergillus e outros fungos que não *Candida*	Valva protética	Técnica de lise-centrifugação; também cultura e exame direto de quaisquer êmbolos

HACEK = *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella* spp.; PAS = ácido periódico de Schiff; PCR = reação em cadeia da polimerase; SNC = sistema nervoso central.

* Listados em ordem aproximada de frequência relativa.

Achados Laboratoriais

Os testes laboratoriais iniciais devem incluir hemograma completo com diferencial, eletrólitos séricos, medida da função renal e exame de urina. A maioria dos pacientes com endocardite infecciosa subaguda tem cinética de ferro sérico de anemia de doença crônica (Cap. 159). A contagem de leucócitos muitas vezes está elevada na endocardite infecciosa aguda, particularmente se o *S. aureus* é o agente causador, mas pode não estar elevada nas formas mais subagudas. Hematúria microscópica é comum, assim como proteinúria.

A radiografia de tórax é anormal, demonstrando consolidação, atelectasia, derrame pleural ou êmbolos sépticos transparentes na esmagadora maioria dos pacientes com endocardite infecciosa de câmaras direitas. Em outros, pode apresentar evidências de insuficiência cardíaca. O eletrocardiograma (ECG) deve ser cuidadosamente examinado quanto a eventuais evidências de bloqueio de condução atrioventricular, em especial intervalo PR prolongado (Figs. 64-5 a 64-9 no Cap. 64), sugestivo de abscesso do anel aórtico ou infarto do miocárdio franco (Figs. 73-1 e 73-2 no Cap. 73).

O fator reumatoide, que é um exame complementar atualmente incluído nos critérios modificados de Duke como "critério menor", na categoria dos "fenômenos imunológicos", pode estar positivo na endocardite subaguda ou crônica. Outros testes complementares, como a velocidade de hemossedimentação, os níveis de proteína C-reativa e os níveis de procalcitonina, em geral, não são úteis no estabelecimento do diagnóstico de endocardite.

Ecocardiografia

Tanto a ecocardiografia transtorácica (ETT) quanto a ecocardiografia transesofágica (ETE) (Cap. 55) são exames altamente específicos (≈98%) quando usados como parte da avaliação diagnóstica de suspeita de endocardite. Em contrapartida, a ETE apresenta uma sensibilidade muito mais elevada (90% a 95%) nesse contexto que a ETT (48% a 63%). Na maioria dos casos em que a endocardite é uma consideração diagnóstica séria, a avaliação deve começar com ETE, porque a ETT negativa não é suficientemente sensível para excluir endocardite (Fig. 76-3). Uma vez que a ETE é o único meio relativamente não invasivo de se detectar extensão perivalvar da infecção, qualquer paciente com anormalidade nova do sistema de condução ou febre persistente — preditores clínicos de extensão perivalvar — deve ser avaliado com ETE. Da mesma forma, a ETE é especialmente preferida na avaliação de suspeita de endocardite de valva protética ou relacionada com dispositivo, embora possam ocorrer coágulos assépticos nos eletrodos em 5% a 10% dos pacientes com dispositivos intracardíacos e a descoberta de uma "vegetação" em um eletrodo não seja específica de infecção. A alta sensibilidade da ETE para detectar vegetações em valvas nativas pode também ser usada em combinação com parâmetros clínicos (p. ex., pronta resolução da bacteriemia e defervescência) para dar suporte à decisão clínica de se abreviar a terapia em pacientes com bacteriemia por *S. aureus* associada a cateter vascular.

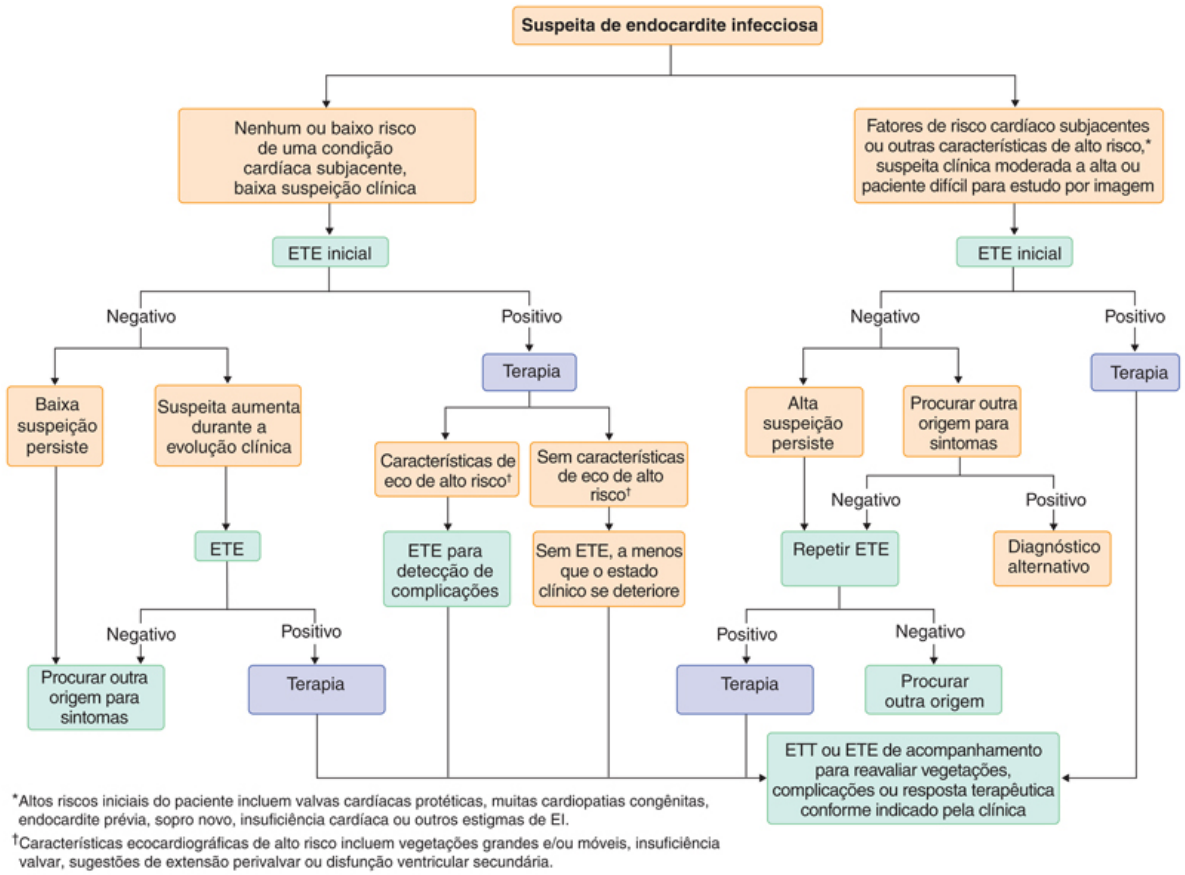

FIGURA 76-3 Algoritmo para aplicação diagnóstica da ecocardiografia em casos com suspeita de endocardite infecciosa (EI). ETE = ecocardiografia transesofágica; ETT = ecocardiografia transtorácica. (Adaptada de Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation.* 1998; 98:2936-2948.)

Um resultado negativo da ETE tem um valor preditivo negativo de cerca de 95%. Não obstante, quando a suspeita clínica de endocardite é elevada, e a ETE inicial, negativa, a repetição da ETE em 7 a 10 dias pode revelar o diagnóstico. Se a ETE estiver indisponível, for tecnicamente impossível ou for considerada excessivamente invasiva pelo paciente, é razoável começar com a ETT.

Tratamento

O tratamento antibiótico definitivo da endocardite infecciosa (Tabela 76-6) é guiado pelo resultado do teste de suscetibilidade a antimicrobianos do agente patogênico responsável isolado de culturas clínicas. Embora, em geral, seja aconselhável iniciar o tratamento empírico antes de o resultado definitivo das culturas estar disponível, nem todos os pacientes que são admitidos por possível endocardite necessitam ser tratados empiricamente. Pacientes que estão clinicamente estáveis, com síndrome de apresentação subaguda e sem evidência de insuficiência cardíaca ou de outras complicações de órgãos-alvo, podem ser cuidadosamente observados sem antibióticos, permitindo a realização de hemoculturas seriadas. Da mesma forma, pacientes estáveis que iniciaram antibióticos empíricos antes da hospitalização e antes de o sangue ser retirado para culturas podem descontinuar os antibióticos para que as hemoculturas possam ser obtidas, preferivelmente tanto tempo quanto possível depois de suspensos os antibióticos. Em contraposição, os pacientes agudamente enfermos, aqueles com evidência de complicações de endocardite ou pacientes que estão em alto risco para endocardite (p. ex., recipientes de valvas protéticas) devem ser tratados empiricamente com antibióticos enquanto se aguarda os resultados da cultura. Na maioria dos casos de endocardite infecciosa, um infectologista pode ajudar a orientar a avaliação diagnóstica e a planejar um esquema antibiótico apropriado.

Tabela 76-6

Terapia definitiva da endocardite bacteriana

MICRORGANISMO E ESQUEMA*	COMENTÁRIOS
STREPTOCOCCI VIRIDANS SUSCETÍVEIS À PCN (CIM ≤0,1 µg/mL) E STREPTOCOCCUS GALLOLYTICUS (ANTERIORMENTE S. BOVIS)	
1. PCN 2 a 4 milhões unidades IV a cada 4 horas × 4 semanas	1. Também eficaz para outros estreptococos não *viridans* PCN-suscetíveis
2. Ceftriaxona 2 g IV a cada dia × 4 semanas	2. Infecção não complicada com *Streptococci viridans* em um candidato a terapia ambulatorial; também naqueles com alergia à PCN
3. PCN 2 a 3 milhões unidades IV a cada 4 horas × 2 semanas mais gentamicina 1 mg/kg a cada 8 horas × 2 semanas	3. Infecção não complicada, sem nenhuma das seguintes características: insuficiência renal, *deficit* do oitavo nervo craniano, infecção de valva protética, complicações no SNC, insuficiência cardíaca grave ou idade >65 anos; também não aceitável para estreptococos nutricionalmente variantes
4. PCN 2 a 4 milhões unidades IV a cada 4 horas × 4 semanas mais gentamicina 1 mg/kg IV a cada 8 horas pelo menos durante 2 semanas com *input* ID	4. Cepa nutricionalmente variante; para valva protética, dar 6 semanas de PCN
5. Vancomicina 15 a 20 mg/kg IV a cada 8 a 12 horas × 4 semanas	5. Para alergia à PCN; objetivo nível mínimo de 15 a 20 mg/L
ESTREPTOCOCOS DO GRUPO VIRIDANS RELATIVAMENTE PCN-RESISTENTES (CIM 0,12 A <0,5 µg/mL)	
1. PCN 4 milhões unidades IV a cada 4 horas × 4 semanas mais gentamicina 1 mg/kg IV a cada 8 horas × 2 semanas	—
2. Vancomicina 15 a 20 mg/kg IV a cada 8 a 12 horas × 4 semanas	2. Para alergia a PCN ou para evitar gentamicina; objetivo nível mínimo de 15 a 20 mg/L
ENTEROCOCOS† E ESTREPTOCOCOS DO GRUPO VIRIDANS PCN-RESISTENTES (PENICILINA >0,5 µg/mL)	
1. PCN‡ 18 a 30 milhões unidades IV por dia em doses divididas × 4 a 6 semanas ou ampicilina 12 g/24 horas IV em 6 doses igualmente divididas mais gentamicina 1 mg/kg a cada 8 horas × 4 a 6 semanas	1. Aumentar duração de amboss os fármacos para 6 semanas em caso de infecção de valva protética ou sintomas >3 meses em infecção enterocócica
2. Vancomicina 15 a 20 mg/kg IV a cada 8 a 12 horas × 6 semanas mais gentamicina 1 mg/kg a cada 8 horas × 6 semanas§	2. Para alergia a PCN; dessensibilização à PCN também é uma opção; alto risco de nefrotoxicidade com esse esquema
3. Ampicilina 12 g/24 horas IV em 6 doses igualmente divididas mais ceftriaxona 2 g IV a cada 12 horas	3. Enterococos aminoglicosídeo-resistentes, suscetíveis à PCN ou pacientes que têm doença renal subjacente significativa
STAPHYLOCOCCUS AUREUS	
1. Nafcilina 2 g IV a cada 4 horas × 4 a 6 semanas	1. Cepa suscetível à meticilina; omitir gentamicina, se presente insuficiência renal importante
2. Vancomicina 15 a 20 mg/kg IV a cada 8 a 12 horas × 6 semanas	2. Alergia à PCN (hipersensibilidade imediata ou anafilaxia) ou SARM
3. Nafcilina 2 g IV a cada 4 horas × 2 semanas mais gentamicina 1 mg/kg IV a cada 8 horas × 2 semanas	3. Cepa suscetível à meticilina; esquema de 2 semanas para uso apenas em usuário de droga IV com infecção isolada de valva tricúspide, sem insuficiência renal e nenhuma infecção extrapulmonar
4. Nafcilina 2 g IV a cada 4 horas × >6 semanas mais gentamicina 1 mg/kg IV a cada 8 horas × 2 semanas mais rifampicina 300 mg VO/IV a cada 8 horas × ≥6 semanas	4. Infecção de valva protética com cepa suscetível à meticilina; usar vancomicina em vez de nafcilina para cepas resistentes à meticilina
5. Cefazolina 2 g IV a a cada 8 horas × 4 a 6 semanas	5. Outra alergia a PCN que não seja hipersensibilidade imediata
6. Daptomicina 6 mg/kg IV uma vez ao dia × 14 a 42 dias	Daptomicina é aprovada pelo FDA para tratamento de endocardite infecciosa do lado direito por *S. aureus*; para adultos, alguns especialistas recomendam 8 a 10 mg/kg IV
ESTAFILOCOCOS COAGULASE-NEGATIVOS, INFECÇÃO DE VALVA PROTÉTICA	
Vancomicina 15 a 20 mg/kg IV a cada 8 a 12 horas × >6 semanas mais gentamicina 1 mg/kg IV a cada 8 horas × 2 semanas mais rifampicina 300 mg VO/IV a cada 8 horas × >6 semanas	Pode substituir nafcilina em doses acima por vancomicina, se o isolado for sensível a meticilina
CEPAS HACEK	
1. Ceftriaxona 2 g IV a cada dia × 4 semanas; 6 semanas para valvas protéticas	—
2. Ampicilina-sulbactam 3 g IV a cada 6 horas × 4 semanas; 6 semanas para valvas protéticas	2. Cepas HACEK cada vez mais podem produzir β-lactamase
BACILOS GRAM-NEGATIVOS NÃO HACEK	
Enterobacteriaceae	
PCN de amplo espectro ou cefalosporina mais aminoglicosídeos para cepas suscetíveis	Tratar por um mínimo de 6 a 8 semanas. Algumas espécies exibem resistência indutível a cefalosporinas de terceira geração. Cirurgia da valva é necessária na maioria dos pacientes com endocardite do lado esquerdo causada por bacilos Gram-negativos. Recomenda-se o parecer de um infectologista
Pseudomonas aeruginosa	
Tobramicina em alta posologia (8 mg/kg/dia IV ou IM em doses uma vez ao dia), com manutenção de concentrações máximas e mínimas de 15 a 20 µg/mL e ≤2 µg/mL, respectivamente, em combinação com uma penicilina de amplo espectro (p. ex., ticarcilina, piperacilina, azlocilina); ceftazidima, cefepima ou imipenem em doses plenas, ou imipenem	Tratar durante um mínimo de 6 a 8 semanas. Cirurgia precoce da valva é geralmente necessária na endocardite do lado esquerdo por *Pseudomonas*. Recomenda-se o parecer de um infectologista
Fungos	

MICRORGANISMO E ESQUEMA*	COMENTÁRIOS
Tratamento com um agente antifúngico parenteral (em geral, um produto contendo anfotericina B, 3 a 5 mg/kg/dia IV pelo menos durante 6 semanas) e substituição da valva; Fluconazol, 400 mg VO por dia é uma alternativa para leveduras suscetíveis; outros azóis, como voriconazol, podem ser necessários para leveduras resistentes ou fungos	Terapia supressora de longo prazo ou por toda a vida com agentes antifúngicos é, muitas vezes, necessária. Recomenda-se o parecer de um infectologista

Adaptada de Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. *Circulation*. 2005;111:e394-e433.

CIM = concentração inibitória mínima; HACEK = *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp. (anteriormente *Actinobacillus actinomycetemcomitans*), *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella* spp.; IM = intramuscular; IV = intravenoso; PCN = penicilina; SARM = *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; VO = via oral.

* As posologias são para pacientes com função renal normal; ajustes devem ser feitos para insuficiência renal para todos os fármacos, exceto nafcilina, rifampicina e ceftriaxona. As doses de gentamicina devem ser ajustadas para se obter uma concentração sérica máxima de aproximadamente 3 µg/mL 30 minutos depois da aplicação e uma concentração de intervalo <1 µg/mL.

† Enterococos devem ser testados quanto à suscetibilidade a antimicrobianos. Essas recomendações servem para enterococos sensíveis a PCN, gentamicina e vancomicina.

‡ Ampicilina 12 g/dia pode ser usada em vez de PCN.

§ Necessidade de adição de aminoglicosídeo não foi demonstrada com estreptococos PCN-resistentes.

Um de dois esquemas fornece cobertura empírica adequada para pacientes com suspeita de endocardite em valva nativa: nafcilina (ou oxacilina) + penicilina + gentamicina ou vancomicina + gentamicina (Tabela 76-7). A combinação nafcilina + penicilina + gentamicina é adequada na maioria dos casos de suspeita de endocardite em valva nativa, porque fornece ótima cobertura para estreptococos do grupo *viridans*, estafilococos sensíveis à meticilina, enterococos e organismos HACEK. Alguns especialistas recomendam um regime nafcilina + ceftriaxona + penicilina + gentamicina para cobrir HACEK isolados que produzem β-lactamases. Se *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) for uma consideração importante, como nos casos de usuários de drogas injetáveis e pacientes com histórico de tratamento de saúde, a terapia empírica deve consistir em vancomicina + ceftriaxona + gentamicina. Esse esquema também é aceitável no caso de pacientes com alergia grave à penicilina. Pacientes com valvas protéticas devem ser tratados empiricamente com vancomicina + gentamicina + rifampicina para cobertura adequada dos patógenos mais importantes neste cenário (SARM, estafilococos sensíveis a meticilina e estafilococos coagulase-negativos). Quase 40% dos pacientes com endocardite infecciosa relacionada com dispositivo cardiovascular implantável têm envolvimento valvar concomitante, predominantemente infecção da valva tricúspide, com taxas de mortalidade intra-hospitalar e em 1 ano de 15% e 23%, respectivamente. A remoção do dispositivo parece reduzir a taxa de mortalidade em cerca de 50% (de cerca de 40% para cerca de 20%).

Tabela 76-7

Tratamento empírico da endocardite

CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES	ESQUEMA DE TRATAMENTO*
Valva natural, aquisição da infecção na comunidade, SARM improvável	Nafcilina 2 g IV a cada 4 horas mais penicilina 4 milhões unidades IV a cada 4 horas mais gentamicina 1 mg/kg IV a cada 8 horas
Qualquer das seguintes: infecção associada a tratamento de saúde ou outra razão para suspeitar de SARM; alergia grave à penicilina	Vancomicina 15 a 20 mg/kg IV a cada 8 a 12 horas† mais gentamicina 1 mg/kg IV a cada 8 horas
Valva protética	Vancomicina 15 a 20 mg/kg IV a cada 8 a 12 horas[†] mais gentamicina 1 mg/kg IV a cada 8 horas mais rifampicina 300 mg VO/IV a cada 8 horas

IV = intravenoso; SARM = *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; VO = via oral.

* As posologias são destinadas a pacientes com função renal normal; devem ser feitos ajustes em todos os fármacos (exceto nafcilina) para aqueles com insuficiência renal.

† O objetivo é um nível mínimo de 15 a 20 mg/L.

Tratamento de Microrganismos Específicos

Quando o microrganismo está definitivamente identificado, o tratamento antibiótico deve ser reduzido em conformidade, e esquemas validados devem ser seguidos[5](ver Tabela 76-6). Existe muita controvérsia acerca do tratamento de microrganismos pouco usuais, sendo aconselhável consultar um infectologista em tais circunstâncias.

Muitos esquemas recomendam gentamicina em baixa dose para fornecer sinergismo antibacteriano, com baixo risco de toxicidade. Entretanto, a toxicidade do aminoglicosídeo é um risco significativo em pacientes idosos e em pacientes com doença renal preexistente ou comprometimento auditivo; mesmo baixa dose de gentamicina aumenta a probabilidade de diminuição do *clearance* de creatinina por cerca de três vezes.[A1] Entre os microrganismos listados na Tabela 76-6, a gentamicina serve para a cura somente em casos de endocardite enterocócica. Como é um resultado desses riscos e há poucos dados suportando os benefícios, não deve ser rotineiramente usada gentamicina em baixa dose.

Na endocardite estreptocócica *viridans* não complicada, a terapia ambulatorial com uma dose diária de ceftriaxona[A2] é tão eficaz quanto esquemas mais complexos, contanto que o paciente tenha sido observado no hospital para o desenvolvimento de complicações. A decisão de se administrar terapia antimicrobiana no contexto ambulatorial deve, evidentemente, levar em conta a situação social do paciente, a probabilidade de adesão e outros riscos envolvidos em um acesso intravenoso de demora ou acesso intravenoso periférico recorrente.

A terapia-padrão para endocardite infecciosa causada por enterococos inteiramente suscetíveis inclui penicilina ou ampicilina mais gentamicina. Embora a gentamicina seja preferível à estreptomicina, a escolha de um aminoglicosídeo deve basear-se na pesquisa de sensibilidade *in vitro*. Dados não randomizados sugerem que a duração da terapia com aminoglicosídeo pode ser limitada a 2 a 3 semanas em combinação com penicilina, ampicilina ou vancomicina ou que a terapia com aminoglicosídeo pode ser evitada em favor da terapia de combinação com ampicilina e dose elevada de ceftriaxona (2 g IV a cada 12 horas). A terapia ótima para enterococos que são "resistentes" a aminoglicosídeos ou vancomicina não está bem definida. A endocardite causada por cepas de enterococos resistentes à vancomicina pode ser tratada com daptomicina, quinupristina-dalfopristina (7,5 mg/kg por via intravenosa a cada 8 horas) ou linezolida (600 mg oralmente ou por via intravenosa duas vezes ao dia); entretanto, a experiência clínica com esses agentes é limitada. Nessa situação, as taxas de recidiva ou falha tendem a ser elevadas, e muitos casos exigem intervenção cirúrgica (discutido adiante).

Penicilinas semissintéticas, como a nafcilina, são preconizadas para a endocardite causada por *S. aureus* sensível a meticilina. A cefazolina representa uma alternativa às penicilinas semissintéticas nos casos em que as últimas não sejam toleradas ou viáveis para serem administradas. Embora a vancomicina seja recomendada em pacientes alérgicos aos β-lactâmicos, as taxas de cura microbiológica e clínica são inferiores às da terapia com β-lactâmicos. Em um estudo randomizado,[A3] daptomicina (6 mg/kg/dia durante 10 a 42 dias, dependendo da gravidade da infecção) mostrou-se tão eficaz quanto a penicilina antiestafilocócica semissintética ou vancomicina para o tratamento de bacteriemia por *S. aureus* e endocardite infecciosa do lado direito causada por *S. aureus* suscetíveis a meticilina e SARM. Este agente foi aprovado pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) para essas indicações. Mais recentemente, ceftarolina, uma cefalosporina de quinta geração, tem sido bem-sucedida em uma série de casos de pacientes com bacteriemia por SARM e endocardite.[6]

Rifampicina ou gentamicina pode ser adicionada à nafcilina ou à vancomicina para o tratamento de infecção valvar protética causada por *S. aureus* suscetíveis a meticilina ou para SARM, respectivamente. A gentamicina é administrada durante 2 semanas e a rifampicina é dada para a duração da terapia tanto com nafcilina quanto com vancomicina. A rifampicina nunca é usada em monoterapia devido ao rápido desenvolvimento de resistência.

Em geral, a endocardite fúngica resulta de extenso contato com tratamento de saúde. Tradicionalmente, a endocardite fúngica era considerada indicação para cirurgia valvar, enquanto a anfotericina B (Cap. 331) era tida como o tratamento adjuvante de escolha. Entretanto, muitos pacientes com endocardite por *Candida* podem ser tratados clinicamente com agentes antimicrobianos contendo azóis, com ou sem anfotericina. O tratamento de endocardite fúngica deve sempre envolver a colaboração de infectologista experiente.

Em geral, a endocardite zoonótica é cultura-negativa e é mais comumente causada por *Bartonella* spp. (Cap. 315), *C. burnetii* (Cap. 327) ou *Brucella* spp. (Cap. 310). Os tratamentos de escolha para esses patógenos de crescimento lento se baseiam em dados limitados, porém a endocardite por *Bartonella* documentada é tratada com doxiciclina por 6 semanas, mais gentamicina nas primeiras 2 semanas.

Em casos de presumida endocardite cultura-negativa, em que houve exclusão razoável de microrganismos pouco usuais (Tabela 76-5) e de outras infecções, pode ser realizado um curso empírico de tratamento. Nessa situação, a maioria das autoridades recomenda um esquema de 4 a 6 semanas com ceftriaxona isolada, vancomicina-ceftriaxona-gentamicina ou vancomicina-gentamicina (se o contexto clínico sugerir um risco para endocardite enterocócica). O esquema vancomicina–ceftriaxona–gentamicina fornece uma cobertura ótima para HACEK e espécies de *Abiotrophia* e *Granulicatella* (anteriormente conhecidas como "estreptococos nutricionalmente variantes"), que são as duas causas mais comuns de endocardite infecciosa não zoonótica cultura-negativa.

Tratamento Continuado do Paciente com Endocardite

Além de antibióticos, o tratamento apropriado do paciente internado inclui vigilância cuidadosa do desenvolvimento de complicações. A pressão de pulso que se alarga deve alertar o clínico para o possível desenvolvimento de insuficiência aórtica aguda (Cap. 75). Um exame cardíaco meticuloso deve ser realizado diariamente, a fim de se avaliarem novos sopros regurgitantes.

Ecocardiografia repetida é recomendada durante a terapia para os pacientes com febre persistente, eventos embólicos recorrentes, novo sopro, alargamento da pressão de pulso ou sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca. Também é recomendável pesquisar por complicações perianulares, especialmente na endocardite de valva protética. Por comparação, a ecocardiografia de repetição não é recomendada de modo rotineiro se o paciente responde adequadamente à terapia antimicrobiana, embora a ecocardiografia seriada seja, em geral, sugerida ao longo dos anos que se seguem para rastrear disfunção valvar de longo prazo.

ECGs seriados por rotina não são recomendados. Anormalidades de condução documentadas por ECG são sinais tardios de infecções perivalvares em pacientes com endocardite; a ETE é o método de rastreio de escolha se essa complicação é suspeita.

Quaisquer achados neurológicos devem levar a uma busca por evidências de complicações do sistema nervoso central (SNC), como eventos embólicos, hemorragia cerebral, aneurisma micótico ou abscesso cerebral. A função renal deve ser estreitamente monitorada, de modo que as doses de antibióticos possam ser ajustadas se necessário. Se for usada gentamicina por mais do que alguns poucos dias, o paciente deve ser alertado para os sinais e sintomas de toxicidade vestibular ou auditiva. Daí em diante, deve-se considerar a investigação audiométrica de base e periódica em pacientes em alto risco de ototoxicidade induzida por aminoglicosídeo, incluindo os pacientes idosos, os pacientes com disfunção renal ou lesão auditiva preexistente, pacientes que recebem gentamicina por períodos longos e aqueles que também recebem outros agentes potencialmente nefrotóxicos. As concentrações séricas de gentamicina também devem ser determinadas a intervalos regulares (p. ex., duas vezes por semana e com mais frequência se a função renal estiver alterada) e devem ser iguais ou inferiores a 1 a 3 μg/mL; concentrações mais elevadas devem levar a uma dosagem menor ou menos frequente, ou a ambas.

Hemoculturas de acompanhamento podem ser obtidas no fim da primeira semana de terapia em pacientes cuja endocardite infecciosa seja causada por microrganismos para os quais o tratamento de primeira linha comumente falha, como *S. aureus* ou bacilos Gram-negativos aeróbicos. Nesse contexto, culturas positivas podem sugerir a necessidade de mudar a terapia, procurar abscessos metastáticos ou repetir ecocardiografia, enquanto culturas negativas são tranquilizadoras.

Os pacientes com endocardite infecciosa podem continuar febris por algum tempo após a instituição do tratamento antibiótico apropriado. Cerca de 50% dos pacientes ficam afebris em 3 dias a contar do início dos antibióticos, 75% em 1 semana e 90% em 2 semanas. Os pacientes cuja endocardite é causada por *S. aureus*, microrganismos Gram-negativos aeróbicos ou fungos tendem a ficar sem febre mais lentamente que aqueles infectados com outros microrganismos. Febre prolongada (>1 semana após a instituição dos antibióticos apropriados) deve levar à repetição das hemoculturas. Se essas culturas forem negativas, várias possibilidades devem ser levadas em conta: abscesso miocárdico, infecção extracardíaca (p. ex., aneurisma micótico, abscesso do psoas ou esplênico, osteomielite vertebral ou artrite séptica), dano tecidual mediado por complexos imunológicos ou complicação da hospitalização e terapia (p. ex., febre medicamentosa, superinfecção nosocomial ou embolia pulmonar). A investigação apropriada inclui ETE, tomografia computadorizada (TC) do abdome, cintilografia óssea e exame de urina com microscopia (para evidenciar nefrite intersticial). Os locais de cateteres intravenosos devem ser cuidadosamente examinados em busca de evidência de infecção, e vias de acesso centrais de demora devem ser trocadas de acordo com as diretrizes publicadas.

A anticoagulação em indivíduos com endocardite infecciosa é controversa. Embora anticoagulação nova no contexto da endocardite de valva nativa não pareça oferecer benefício, anticoagulação contínua pode ser aconselhável. Algumas sociedades recomendam anticoagulação contínua em pacientes com endocardite de valva protética mecânica. Entretanto, costuma-se recomendar a descontinuação de toda a anticoagulação pelo menos durante as 2 primeiras semanas de terapia antibiótica em pacientes com endocardite em valva protética por *S. aureus* que sofreram evento embólico recente do SNC; isso permite que o trombo se organize e potencialmente evita a transformação hemorrágica aguda de lesões embólicas. A reintrodução da anticoagulação nesses pacientes deve ser cautelosa, e a relação normalizada internacional deve ser cuidadosamente monitorada. No caso de pacientes com outras indicações para anticoagulação, como trombose venosa profunda, embolização de grande vaso ou fibrilação atrial, a melhor opção não está tão clara e deve ser decidida de um modo multidisciplinar que equilibre os riscos e benefícios para cada paciente de modo individual.

Ácido acetilsalicílico em alta dose (325 mg/dia) não previne os eventos embólicos e tende a aumentar a incidência de sangramento em pacientes com endocardite infecciosa.[A4] É incerto se um paciente deve permanecer cronicamente com ácido acetilsalicílico em baixa dose (81 mg) caso desenvolva endocardite infecciosa subsequente.

Complicações

As complicações da endocardite infecciosa podem ser divididas em quatro grupos para cada classificação: lesão valvar direta e consequências da invasão local, complicações embólicas, infecções metastáticas da bacteriemia e fenômenos imunológicos. Dano local no endocárdio ou miocárdio pode erodir diretamente através do envolvimento de valva cardíaca ou parede miocárdica adjacente, resultando em perfuração valvar hemodinamicamente significativa ou fístula intra ou extracardíaca. Normalmente, tais complicações locais apresentam-se clinicamente com início agudo de insuficiência cardíaca e acarretam um prognóstico pobre, mesmo com cirurgia cardíaca rápida. Abscessos de anel valvar também exigem intervenção cirúrgica e são mais frequentes em pacientes com valvas protéticas. Embora um defeito de condução no ECG possa sugerir o diagnóstico, a ETE é a técnica diagnóstica de escolha para detectar abscessos paravalvares, perfuração valvar ou fístula intracardíaca. Abscessos miocárdicos importantes são encontrados em até 20% dos casos na necropsia, e a endocardite por *Aspergillus* invade o miocárdio em mais de 50% dos casos. A pericardite é rara e está, em geral, associada a abscessos miocárdicos. O infarto do miocárdio (IM), que se acredita ser causado por embolia de material vegetante nas artérias coronarianas, é observado em 40% a 60% dos casos na necropsia, embora a maioria dos casos seja clinicamente silenciosa e não apresente alterações características no ECG. Entretanto, até 15% dos pacientes idosos podem se apresentar com evidência clínica de IM agudo, com complicações potencialmente desastrosas caso se acredite que o IM seja o evento primário e seja administrada ao paciente terapia trombolítica. A insuficiência cardíaca é a causa principal de morte na endocardite infecciosa, em geral relacionada com o dano valvar direto.

Os eventos embólicos são agora menos comuns que na era pré-antibiótica, mas cerca de 35% dos pacientes têm pelo menos um evento embólico clinicamente evidente. Na endocardite fúngica, a maioria dos pacientes tem pelo menos um evento embólico, frequentemente com um êmbolo grande. A presença de grandes vegetações móveis (>10 mm) no ecocardiograma, especialmente quando a cúspide anterior da valva mitral está envolvida, prediz um risco elevado de complicações embólicas. Além disso, os pacientes podem ter infarto significativo do tecido cutâneo por um êmbolo. Fora a pele, os êmbolos sistêmicos se alojam mais comumente nos rins, baço, vasos sanguíneos grandes ou SNC. Em geral, as vegetações da endocardite do lado direito embolizam para os pulmões e causam anormalidades na radiografia torácica, embora por vezes tais êmbolos alcancem a circulação do lado esquerdo através de um forame oval patente.

Abscessos renais são raros na endocardite infecciosa. Entretanto, infartos renais não infecciosos são um achado assintomático frequente no *scanner* por TC abdominal, observado em mais de 50% dos casos na necropsia. De forma semelhante, o infarto esplênico ocorre em até 44% dos casos confirmados por necropsia. Tais êmbolos podem ser assintomáticos, mas também causar dor no quadrante superior esquerdo que irradia para o ombro esquerdo, por vezes como sintoma de apresentação da endocardite infecciosa. Um infarto esplênico que progride para formar um abscesso pode provocar febre persistente ou bacteriemia, e logo tais pacientes devem submeter-se a TC abdominal para procurar por essa complicação. O aneurisma vascular micótico, que muitas vezes ocorre nos pontos de bifurcação, pode ser clinicamente silencioso até romper-se (o que pode ocorrer meses a anos após o tratamento antibiótico aparentemente bem-sucedido de endocardite infecciosa) e tem sido encontrado em 10% a 15% dos casos na necropsia. Considerando que os aneurismas micóticos periféricos necessitam de ressecção

cirúrgica, os aneurismas intracerebrais devem ser ressecados ou tratados com técnicas intravasculares (p. ex., cateteres espiralados) se sangrarem ou se estiverem causando um efeito de massa.

Muitos pacientes podem ter evidência de êmbolo cerebrovascular, que tem uma predileção para a distribuição na artéria cerebral média e pode ser devastador. A maioria dos êmbolos para o SNC ocorre precocemente no curso da doença e é evidente no momento de apresentação ou logo em seguida. Os AVCs embólicos podem ser objeto de transformação hemorrágica, com agravamento súbito do estado neurológico do paciente. Muitos pacientes com endocardite fúngica apresentam-se com AVC embólico ou grandes êmbolos que ocluem grandes vasos.

Algumas complicações da endocardite infecciosa resultam quando a semeadura bacteriêmica causa infecção metastática em um local distante. Os pacientes podem se apresentar ou desenvolver osteomielite, artrite séptica ou abscesso epidural. A meningite purulenta (Cap. 412) é uma complicação rara, exceto na endocardite pneumocócica, embora muitos pacientes com endocardite infecciosa por *S. aureus* que se submetem a punção lombar tenham pleocitose. Abscessos intracranianos são incomuns na endocardite bacteriana, mas frequentes na endocardite por *Aspergillus*; tal achado no contexto de endocardite cultura-negativa deve solicitar a consideração de *Aspergillus* como um agente etiológico. De modo importante, o achado de uma complicação metastática de endocardite infecciosa não exclui a possibilidade de locais adicionais de infecção hematogênica, particularmente na endocardite por *S. aureus*. Assim, a necessidade de avaliações diagnósticas adicionais deve ser orientada pelo curso clínico do paciente.

Os fenômenos imunológicos da endocardite infecciosa estão, com frequência, relacionados diretamente com elevados níveis de imunocomplexos circulantes. Os resultados da biópsia renal são quase sempre anormais no quadro de endocardite infecciosa ativa, que classicamente causa glomerulonefrite hipocomplementêmica (Cap. 121). Histopatologicamente, as alterações glomerulares podem ser focais, difusas ou membranoproliferativas, ou ser semelhantes à doença de imunocomplexos encontrada no lúpus eritematoso sistêmico. Além disso, muitas condições musculoesqueléticas associadas com endocardite infecciosa, incluindo artrite monoarticular e oligoarticular, são, provavelmente, imunomediadas. De modo usual, esses fenômenos imunológicos se resolvem com terapia antimicrobiana bem-sucedida.

Cirurgia

Alguns pacientes com endocardite infecciosa necessitam de tratamento cirúrgico, seja para estabelecer a cura da infecção, seja para impedir suas complicações[7,8] (Tabela 76-8). A maioria dos pacientes com evidências de extensão direta da infecção para estruturas miocárdicas, disfunção de valva protética ou insuficiência cardíaca por dano valvar induzido pela endocardite deve submeter-se a cirurgia. Além disso, muitos casos de endocardite causada por fungos, bacilos Gram-negativos aeróbicos ou microrganismos multirresistentes (p. ex., enterococos resistentes à vancomicina ou à gentamicina) necessitam de tratamento cirúrgico. A evolução da doença ou a persistência da febre e bacteriemia durante mais de 7 a 10 dias, na presença de terapia antibiótica apropriada, podem indicar necessidade de cirurgia. Entretanto, deve-se realizar primeiro uma avaliação minuciosa para excluir outros focos de infecção metastática. Em um estudo randomizado de pacientes com endocardite infecciosa do lado esquerdo, doença valvar grave e grandes vegetações (>10 mm), a cirurgia precoce não reduziu significativamente a mortalidade global em 6 meses, mas diminuiu marcadamente o risco de embolia sistêmica, incluindo AVC e IM.[A5] O tratamento cirúrgico também deve ser considerado nos pacientes com eventos embólicos recorrentes (dois ou mais) ou naqueles com grandes vegetações (>10 mm) na eletrocardiografia e um evento embólico, embora, nessas situações, os dados sejam menos convincentes. A presença de endocardite por *S. aureus* comprometendo a cúspide anterior da valva mitral com grandes vegetações (>10 mm) pode ser uma circunstância especial para intervenções cirúrgicas precoces visando à redução do alto risco de êmbolos no SNC, especialmente quando se planeja plástica da valva mitral, em vez de substituição da valva. Infelizmente, apenas cerca de 15% a 20% desses últimos pacientes acabam sendo bons candidatos para reparo valvar.

Tabela 76-8

Indicações para cirurgia na endocardite

INDICAÇÃO	CLASSE *
ENDOCARDITE DE VALVA NATIVA	
Insuficiência aórtica ou regurgitação mitral agudas com insuficiência cardíaca	I
Insuficiência aórtica aguda com taquicardia e fechamento precoce da valva mitral no ecocardiograma	I
Endocardite fúngica	I
Evidência de abscesso anular ou aórtico; aneurisma verdadeiro ou falso de seio ou aórtico; deiscência de valva, ruptura, perfuração ou fístula	I
Evidência de disfunção valvar e infecção persistente após um período prolongado (7 a 10 dias) de terapia apropriada, contanto que não haja causa não cardíaca de infecção	I
Êmbolos recorrentes após terapia antibiótica apropriada	I
Infecção com microrganismos Gram-negativos ou com má resposta a antibióticos em pacientes com evidência de disfunção valvar	I
Vegetação na válvula anterior da valva mitral (especialmente >10 mm) ou vegetação persistente após embolização sistêmica	IIa
Aumento no tamanho da vegetação, apesar de terapia antimicrobiana apropriada	IIb
Infecções iniciais na valva mitral, a qual provavelmente pode ser reparada, especialmente na presença de grandes vegetações e/ou êmbolos recorrentes	III
Febre e leucocitose persistente com hemoculturas negativas	III
ENDOCARDITE EM VALVA PROTÉTICA	
Endocardite inicial em valva protética (<2 meses após cirurgia)	I
Insuficiência cardíaca com disfunção de valva protética	I
Endocardite não estreptocócica	I
Evidência de vazamento perivalvar, abscesso anular ou aórtico, aneurisma verdadeiro ou falso de seio ou aórtico, formação de fístula ou distúrbios da condução de início novo	I
Bacteriemia persistente após 7 a 10 dias de terapia antibiótica apropriada, com causas não cardíacas para bacteriemia excluídas	IIa
Êmbolo periférico recorrente apesar de terapia	IIa
Vegetação de qualquer tamanho localizada sobre a prótese ou em suas proximidades	IIb

Adaptada com permissão de Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation*. 1998;98:1949-1984.

* Classe I = condições para as quais há evidência ou acordo geral de que um dado procedimento ou tratamento é útil e eficaz; classe II = condições para as quais há evidência conflitante ou uma divergência de opinião acerca da utilidade ou eficácia de um procedimento ou tratamento; classe IIa = peso da evidência ou opinião é a favor de utilidade ou eficácia; classe IIb = utilidade ou eficácia está menos bem estabelecida pela evidência ou opinião; classe III = condições para as quais há evidência ou acordo geral de que o procedimento ou tratamento não é útil e, em alguns casos, pode ser até mesmo nocivo.

Desaconselha-se retardar a cirurgia em pacientes com função cardíaca em deterioração, numa tentativa de "esterilizar" a válvula afetada, pois o risco de insuficiência cardíaca progressiva ou complicações adicionais geralmente supera o risco relativamente baixo de endocardite infecciosa recorrente após implante de valva protética. Contraindicações relativas à substituição da valva incluem grandes êmbolos (>2 cm) recentes no SNC ou sangramento (em virtude do risco de sangramento no período perioperatório quando é necessário realizar anticoagulação sistêmica), múltiplas substituições de válvulas prévias (em virtude da

dificuldade de se suturar uma nova válvula em tecido já enfraquecido por cirurgias prévias) e uso atual de drogas injetáveis. Ocasionalmente, pacientes têm uma indicação convincente para substituição da valva (p. ex., insuficiência cardíaca aguda) e um evento embólico no SNC recente. O risco de transformação hemorrágica dessas lesões durante a anticoagulação associada ao *bypass* cardíaco é controverso. Entretanto, aparentemente, o maior risco desses eventos de transformação é em êmbolos maiores (>2 cm), especialmente aqueles que exibiram um componente hemorrágico. Nesses cenários, é prudente tentar adiar a cirurgia por, pelo menos, 2 a 4 semanas, a fim de permitir a organização e a resolução de tais êmbolos. Entretanto, não parece existir nenhum benefício na sobrevida ao se atrasar a cirurgia de substituição valvar indicada (>7 dias) após um AVC isquêmico.

Após o tratamento cirúrgico definitivo, a maioria dos pacientes deve receber terapia antibiótica adicional, a não ser que a duração completa de antibióticos tenha ocorrido antes da operação e não haja mais evidências de infecção persistente. Se o paciente recebeu antibióticos por período inferior a 1 semana antes da cirurgia ou se a cultura do local operatório for positiva, ele deve receber o equivalente a um curso inicial completo de antibióticos apropriados ao organismo. Se o paciente recebeu antibióticos por 2 semanas ou mais e a cultura do local operatório for negativa (independentemente de a histopatologia valvar demonstrar resultado inflamatório ou estirpe Gram-positiva), o paciente deve receber o que restar do curso originalmente planejado da terapia antibiótica apropriada.

Em pacientes com endocardite infecciosa relacionada com dispositivo cardiovascular implantado, a remoção completa do dispositivo é mandatória, independentemente do patógeno, se o objetivo é a cura da infecção. Se for necessário implantar um dispositivo de substituição, o tempo ótimo para tal procedimento não é claro. Entretanto, os resultados das hemoculturas devem ser negativos, e qualquer infecção concomitante local ou da "bolsa" deve ser completamente resolvida.

A duração da terapia antimicrobiana após a extração do dispositivo depende do dispositivo e da infecção.[9] Para a endocardite infecciosa relacionada com eletrodo, que frequentemente está associada à infecção da corrente sanguínea, recomendam-se 2 semanas de terapia se não existirem complicações infecciosas. Para a infecção causada por *S. aureus*, a terapia deve ser estendida por até 4 semanas. Em pacientes com infecção valvar, são recomendadas 4 a 6 semanas de terapia.

Prevenção

Apesar da falta de dados definitivos para os procedimentos dentários,[10] os antibióticos profiláticos são recomendados para prevenir endocardite infecciosa (Tabela 76-9)quando os pacientes com maior risco de desfechos adversos de endocardite são submetidos a procedimentos dentários que envolvam manipulação de tecido gengival, região periodontal ou perfuração da mucosa oral; um procedimento invasivo do trato respiratório, com incisão ou biópsia da mucosa respiratória, tal como tonsilectomia e adenoidectomia; ou procedimentos invasivos envolvendo pele infectada, estruturas cutâneas ou tecidos musculoesqueléticos (Tabela 76-10).[11] Outras diretrizes de consenso também estreitaram as indicações para a profilaxia antimicrobiana. No Reino Unido, por exemplo, a profilaxia não é aconselhada para qualquer paciente, independentemente das condições valvares cardíacas subjacentes. Em contraste, as diretrizes francesas e outras europeias são largamente consistentes com as atuais diretrizes da AHA. Desde as recentes publicações dessas recomendações mais limitadas da AHA, da França e do Reino Unido, inquéritos de seguimento nestes países não demonstraram aumento apreciável na incidência de endocardite infecciosa por estreptococos do grupo *viridans*.[12,13]

Tabela 76-9

Condições cardíacas de alto risco para as quais a profilaxia da endocardite com procedimentos dentários é razoável

- Valva cardíaca protética ou material protético usado para reparação da valva cardíaca
- Endocardite prévia
- Doença cardíaca congênita complexa envolvendo doença cardíaca congênita cianótica não reparada (incluindo *shunts* e condutos paliativos), doença cardíaca congênita completamente reparada com material protético dentro de 6 meses do procedimento, doença cardíaca congênita reparada com defeitos residuais no local ou adjacente ao local do material protético
- Receptores de transplante cardíaco que desenvolvem valvoplastia cardíaca

Adaptada de Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116:1736-1754.

Tabela 76-10

Recomendações para profilaxia da endocardite

A PROFILAXIA É RECOMENDADA*

- Dentários: todos os procedimentos dentários envolvendo a manipulação de tecido gengival ou região periodontal ou perfuração da mucosa oral
- Respiratórios: procedimentos envolvendo incisão ou biópsia da mucosa respiratória, como tonsilectomia e adenoidectomia
- Outros: procedimentos envolvendo pele infectada, estruturas cutâneas ou tecido musculoesquelético antes da incisão e drenagem

A PROFILAXIA NÃO É RECOMENDADA

- Dentários: injeções anestésicas de rotina por meio de tecido não infectado, radiografias dentárias, colocação de aparelhos protéticos ou ortodônticos removíveis, ajuste de aparelhos ortodônticos, colocação de *brackets* ortodônticos, descamação de dentes decíduos, sangramento decorrente de trauma nos lábios ou mucosa oral
- Respiratórios: procedimentos não envolvendo incisão ou biópsia da mucosa respiratória, incluindo broncoscopia (a menos que o procedimento envolva incisão da mucosa do trato respiratório)
- Geniturinários: profilaxia antibiótica somente para prevenir endocardite infecciosa não é recomendada
- Gastrointestinais: profilaxia antibiótica somente para prevenir endocardite infecciosa não é recomendada

Adaptada de Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116:1736-1754.

* Apenas em pacientes com condições cardíacas subjacentes associadas a maior risco de resultado adverso da endocardite (listados na Tabela 76-9).

Os antibióticos escolhidos para profilaxia pré-procedimento devem ser ativos contra os microrganismos com mais tendência a serem liberados para a corrente sanguínea pelo procedimento de interesse (Tabela 76-11). Assim, recomendam-se antibióticos que cobrem principalmente a flora oral para os procedimentos dentários e respiratórios superiores. Para pacientes com as condições listadas na Tabela 76-9, submetidos a um procedimento para pele infectada, estrutura cutânea ou tecido musculoesquelético, o esquema terapêutico deve conter um agente ativo contra estafilococos e estreptococos β-hemolíticos.

Tabela 76-11

Antibióticos sugeridos para profilaxia de endocardite no caso de procedimentos dentários ou do trato respiratório* em pacientes com condições cardíacas de alto risco†

CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE	ESQUEMA‡
Capaz de tomar medicamentos orais	Amoxicilina 2 g VO
Incapaz de tomar medicamentos orais	Ampicilina 2 g IV ou IM; ou cefazolina ou ceftriaxona 1 g IM ou IV
Alérgico a penicilina ou ampicilina e capaz de tomar medicações orais	Cefalexina 2 g VO (ou outra cefalosporina oral de primeira ou segunda geração em doses equivalentes de adulto); clindamicina 600 mg VO; azitromicina 500 mg VO; ou claritromicina 500 mg VO Cefalosporinas não devem ser usadas em um indivíduo com histórico de anafilaxia, angioedema ou urticária com penicilina ou ampicilina
Alérgico a penicilina ou ampicilina e incapaz de tomar medicações orais	Cefazolina ou ceftriaxona 1 g IM ou IV; ou clindamicina 600 mg IM ou IV

Adaptada de Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116:1736-1754.

IM = intramuscular; IV = intravenoso; VO = via oral.

* Para os procedimentos aplicáveis, vr Tabela 76-10.

† Para as condições aplicáveis, ver Tabela 76-9.

‡ Todos os esquemas consistem em uma única dose, 30 a 60 minutos antes do procedimento.

Pacientes com dispositivos cardíacos implantáveis não necessitam de profilaxia antibiótica para procedimentos dentários ou outros invasivos. Entretanto, tais pacientes necessitam de profilaxia cirúrgica local no momento da colocação do dispositivo.[2] Os esquemas recomendados em geral incluem um β-lactâmico (comumente cefazolina, 1 g IV 1 hora antes da colocação do dispositivo), independentemente de se um novo dispositivo está sendo colocado ou revisto.

Prognóstico

Quando não tratada, a endocardite infecciosa é uniformemente fatal. O tratamento clínico e cirúrgico agressivo melhora significativamente o desfecho. A mortalidade global da endocardite em valva nativa e protética ainda é bastante elevada, variando de 17% a 36%. Enquanto subgrupos, tais como pacientes com endocardite relacionada a estreptococos do grupo *viridans*, apresentam um risco mais baixo de morte, pacientes com endocardite devido a *S. aureus*, endocardite fúngica e endocardite zoonótica têm mortalidades mais altas. Insuficiência cardíaca e eventos do SNC são as causas mais frequentes de morte.

A endocardite recidiva em 12% a 16% dos pacientes, e é mais comum em usuários de drogas intravenosas, pessoas idosas e pacientes com valvas protéticas. A taxa de recidiva também varia de acordo com o microrganismo causador. Infecções facilmente tratadas, como aquelas por estreptococos do grupo *viridans*, têm uma baixa taxa de recaída (5%), mas microrganismos que são mais difíceis de erradicar podem apresentar taxas significativamente mais altas.

Direções Futuras

Conforme os métodos de imagem cardíaca melhoram progressivamente, a duração do tratamento da endocardite pode ser ditada, em parte, pelas características das vegetações visualizadas. Além disso, agora que grandes vegetações demonstraram causar mais eventos embólicos, procedimentos precoces para remover vegetações de valvas funcionalmente competentes ou para introduzir agentes que evitam a formação ou promovem a dissolução das vegetações podem ser exequíveis. Além disso, avanços na imagem podem permitir rastreio de rotina dos pacientes para infecções subclínicas. Novas abordagens terapêuticas e profiláticas, tais como anticorpos antibacterianos, vacinas direcionadas a bactérias e enzimas específicas para a parede celular que podem atuar como adjuvantes aos antibióticos, facilitando a limpeza bacteriológica, estão atualmente em desenvolvimento.

Referência de Grau A

A1. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler Jr VG, et al. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis*. 2009;48:713–721.

A2. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1470–1474.

A3. Fowler Jr VG, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355:653–665.

A4. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:775–780.

A5. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2012;366:2466–2473.

Referências Gerais

1. Baddour LM, Cha YM, Wilson WR. Clinical practice. Infections of cardiovascular implantable electronic devices. *N Engl J Med*. 2012;367:842–849.
2. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:458–477.
3. Hoen B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2013;368:1425–1433.
4. Thuny F, Grisoli D, Cautela J, et al. Infective endocarditis: prevention, diagnosis, and management. *Can J Cardiol*. 2014;30:1046–1057.
5. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*. 2005;111:e394–e434.
6. Tattevin P1, Boutoille D2, Vitrat V, et al. Salvage treatment of methicillin-resistant staphylococcal endocarditis with ceftaroline: a multicentre observational study. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:2010–2013.
7. Barsic B, Dickerman S, Krajinovic V, et al. Influence of the timing of cardiac surgery on the outcome of patients with infective endocarditis and stroke. *Clin Infect Dis*. 2013;56:209–217.
8. Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, et al. Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis: use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment selection bias. *Circulation*. 2010;121:1005–1013.
9. Sandoe JA, Barlow G, Chambers JB, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE). *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:325–359.
10. Glenny AM, Oliver R, Roberts GJ, et al. Antibiotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10: CD003813.

11. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116:1736–1754.
12. Desimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, et al. Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci before and after publication of the 2007 American Heart Association's endocarditis prevention guidelines. *Circulation*. 2012;126:60–64.
13. Duval X, Delahaye F, Alla F, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1968–1976.

No Brasil

A experiência nacional de centros com alta prevalência de endocardite infecciosa que habitualmente são referência em tratamento de pacientes portadores de valvopatias e próteses valvares evidencia a ocorrência comum de casos de endocardite em portadores de valvopatia reumática (ainda com alta prevalência em nosso meio) após tratamento odontológico, e também após procedimentos gastrointestinais e geniturinários. Embora citado na literatura internacional, é extremamente incomum haver efeito adverso significativo de estratégias antibióticas profiláticas. Deve-se também destacar a alta prevalência da má saúde bucal em nosso meio, sendo raramente realizadas as duas visitas anuais de rotina ao odontologista. Dessa forma, em nossa realidade provavelmente é mais adequado ampliar a indicação de antibioticoterapia profilática de endocardite infecciosa para:

a) todos os pacientes portadores de valvopatias anatomicamente significativas, em vez de adotar essa estratégia apenas com aqueles que apresentam alto risco de complicações em caso de adquirir endocardite infecciosa;
b) procedimentos potencialmente contaminados ou com manipulação de mucosa nos tratos gastrointestinal e geniturinário.

Bibliografia

Tarasoutchi F, et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias – SBC 2011 / I Diretriz Interamericana de Valvopatias – SIAC 2011. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2011;97(supl. 1):1–67.

Accorsi TAD, Grinberg M. Endocardite infecciosa: In: PROCLIM – Programa de Atualização em Clínica Médica – Módulo 3 – Ciclo 4. Editor: Antonio Carlos Lopes – Porto Alegre: Editora Artmed, 2007.

77

Doenças pericárdicas

William C. Little

Jae K. Oh

O pericárdio, que é um saco fibroso relativamente avascular que envolve o coração, tem duas camadas: os pericárdios visceral e parietal. O espaço potencial entre as duas camadas normalmente contém apenas 10 a 50 mL de fluido, que é um ultrafiltrado do plasma. O pericárdio é bem inervado, portanto a inflamação pericárdica pode produzir dor grave e desencadear os reflexos mediados de maneira vagal.

Como resultado de suas propriedades físicas relativamente inelásticas, o pericárdio limita a dilatação cardíaca aguda e aumenta as interações mecânicas das câmaras cardíacas. Em resposta ao estresse de longa duração, o pericárdio dilata para permitir um lento acúmulo do derrame pericárdico, para se tornar muito grande sem comprimir as câmaras cardíacas, e para permitir que o remodelamento ventricular esquerdo ocorra sem constrição pericárdica. Por outro lado, um pericárdio espessado ou cicatrizado pode limitar o preenchimento do coração, resultando na constrição pericárdica. Apesar das funções importantes do pericárdio normal, a ausência congênita ou a ressecção cirúrgica do pericárdio não parece ter qualquer efeito adverso principal.

Pericardite aguda

Epidemiologia e biopatologia

A inflamação aguda do pericárdio, com ou sem um derrame pericárdico associado, pode ocorrer como um problema clínico isolado ou como uma manifestação de doença sistêmica. Embora cerca de 85% de casos isolados de pericardite aguda sejam idiopáticos ou virais, a lista de outras causas potenciais é bastante extensa (Tabela 77-1). Os pacientes com febre mais alta que 38 °C, com uma evolução subaguda ou que não respondem prontamente à terapia são mais propensos a ter pericardite causada por uma doença autoimune sistêmica, malignidade ou infecção viral ou bacteriana.

Tabela 77-1

Causas da pericardite: infecciosa e não infecciosa

PERICARDITE INFECCIOSA (⅔ DOS CASOS)

- Viral (mais comum): ecovírus e coxsackievírus (normal), influenza, VEB, CMV, adenovírus, varicela, rubéola, caxumba, VHB, VHC, HIV, parvovírus B19, herpesvírus humano 6 (relatórios crescentes)
- Bacteriana: tuberculose (4% a 5%)* e *Coxiella burnetii* (mais comum); outras causas bacterianas (raras) incluem: pneumococos, meningococos, gonococos, *Haemophilus*, estafilococos, clamídia, *Mycoplasma, Legionella, Leptospira, Listeria*
- Fúngica (rara): histoplasmose mais provável em pacientes imunocompetentes; aspergilose, blastomicose, candidíase mais provável em pacientes imunossuprimidos
- Parasítica (muito rara): *Echinococcus, Toxoplasma*

PERICARDITE NÃO INFECCIOSA (⅓ DOS CASOS)

- Pericardite Autoimune (<10%)*
- Síndromes de lesão pericárdica: síndrome do infarto pós-miocárdico, síndrome pós-pericardiotomia, pericardite pós-traumática, incluindo pericardite iatrogênica (p. ex., após intervenções coronarianas percutâneas, implante de marca-passo, ablação).
- Pericardite nas doenças autoimunes e autoinflamatórias sistêmicas: mais comum no lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, esclerose sistêmica, vasculites sistêmicas, síndrome de Behçet, sarcoidose, febre familiar do Mediterrâneo
- Pericardite autorreativa*,†
- Pericardite Neoplásica (5% a 7%)*
- Tumores primários (raros): mesotelioma pericárdico
- Tumores metastáticos secundários (comuns): câncer de pulmão e de mama, linfoma.
- Pericardite metabólica: uremia, mixedema (comum); outros raros
- Pericardite Traumática (rara)
- Lesão direta: lesão torácica penetrante, perfuração esofágica, iatrogênica
- Lesão indireta: lesão torácica não penetrante, lesão por radiação
- Pericardite relacionada com medicamento (rara): procainamida, hidralazina, isoniazida, fenitoína (síndrome como lúpus), penicilinas (pericardite hipersensível com eosinofilia), doxurubina e daunorubicina (muitas vezes associada à cardiomiopatia; pode provocar pericardiopatia)

De Imazio M, Spodick DH, Brucato A, et al. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation*. 2010;121:916-928.

CMV = citomegalovírus; VEB = vírus Epstein-Barr; VHB = vírus da hepatite B; VHC = vírus da hepatite C; HIV = vírus da imunodeficiência humana.

* As porcentagens referem-se aos casos não selecionados.

† O diagnóstico da pericardite autorreativa é estabelecido pelo uso dos seguintes critérios: (1) número elevado de linfócitos e células mononucleares >5.000/mm^3 (linfocítica autorreativa) ou presença de anticorpos contra o tecido muscular cardíaco (antissarcolemal) no fluido pericárdico (mediada pelo anticorpo autorreativo); (2) sinais de miocardite nas biópsias epicárdicas ou endomiocárdicas por ≥14 células/mm^2; e (3) exclusão de infecções, neoplasia e distúrbios sistêmicos e metabólicos.

A pericardite pode ocorrer após um infarto agudo do miocárdio (IAM). Ocorre de 1 a 3 dias após um IAM transmural, presumivelmente devido à interação entre o epicárdio necrótico de cura e o pericárdio sobrejacente. A síndrome de Dressler, que é outra forma de pericardite associada com IAM, normalmente ocorre semanas a meses após o IAM. É semelhante à pericardite que pode ocorrer de dias a meses após a lesão pericárdica traumática, manipulação cirúrgica do pericárdio ou infarto pulmonar. Acredita-se que essa síndrome seja mediada por um mecanismo autoimune e está associada a sinais de inflamação sistêmica, incluindo febre e polisserosite.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes com pericardite aguda apresenta dor torácica retroesternal aguda (Tabela 51-2 no Cap. 51), que pode ser muito grave e debilitante. Em alguns casos, no entanto, a pericardite é assintomática, como quando acompanha a artrite reumatoide. A dor pericárdica normalmente piora com a inspiração e quando em decúbito dorsal, e em geral é aliviada ao sentar-se e inclinar-se para a frente. Usualmente, a dor pericárdica é chamada de crista escapular, presumivelmente devido à irritação do nervo frênico, que passa adjacente ao pericárdio. A dor torácica da pericardite aguda deve ser diferenciada da embolia pulmonar e isquemia ou infarto do miocárdio (Tabela 77-2).

Tabela 77-2

Diferenciação da pericardite da isquemia ou infarto do miocárdio e embolia pulmonar

ACHADOS	ISQUEMIA OU INFARTO DO MIOCÁRDIO	PERICARDITE	EMBOLIA PULMONAR
DOR TORÁCICA			
Característica	Pesada como uma pressão, esforço	Aguda, lancinante, ocasionalmente maciça	Aguda, lancinante
Muda com a respiração	Não	Piora com a inspiração	Na fase com a respiração (ausente quando o paciente está em apneia)
Muda com a posição	Não	Piora quando em decúbito dorsal; melhora quando sentado ou inclinado para a frente	Não
Duração	Minutos (isquemia); horas (infarto)	Horas a dias	Horas a dias
Responde à nitroglicerina	Melhora	Sem mudança	Sem mudança
EXAME FÍSICO			
Atrito	Ausente (a menos que a pericardite esteja presente)	Presente na maioria dos pacientes	Atrito pleural pode ocorrer
ELETROCARDIOGRAMA			
Elevação do segmento ST	Convexa localizada	Côncava disseminada	Limitada às derivações III, aVF e V_1
Depressão do segmento PR	Rara	Frequente	Nenhuma

Modificada de Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation*. 2006;113:1622-1632.

O atrito pericárdico é o achado clássico em pacientes com pericardite aguda. Um ruído de atrito é um som áspero de alta frequência que pode ter um, dois ou três componentes que ocorrem quando os volumes cardíacos mudam mais rapidamente: durante a ejeção ventricular, durante o enchimento ventricular rápido no início da diástole e durante a sístole atrial. Um atrito pericárdico, que é diferenciado de um sopro áspero por sua qualidade, às vezes está localizado em uma área pequena na parede torácica e pode ir e vir espontaneamente ou com as mudanças de posição. Para ouvir um atrito pode ser necessário auscultar o coração com o paciente em várias posições, especialmente usando o diafragma enquanto o paciente inclina-se para a frente e prende a respiração após a expiração completa. O atrito pericárdico deve ser diferenciado de um atrito pleural, que está ausente durante a respiração suspensa, mas o atrito pericárdico não é afetado.

Diagnóstico

No início da evolução da pericardite aguda, o eletrocardiograma (ECG) normalmente apresenta elevação do segmento ST difusa em associação à depressão PR (Fig. 77-1). A elevação do segmento ST geralmente está presente em todas as derivações, exceto para aVR, mas as alterações podem estar mais localizadas na pericardite pós-IAM. Classicamente, as alterações do ECG da pericardite aguda evoluem ao longo de vários dias; a resolução da elevação do segmento ST é seguida por inversão da onda T disseminada, que subsequentemente se normaliza. A pericardite urêmica ocorre, geralmente, sem as anormalidades eletrocardiográficas típicas.

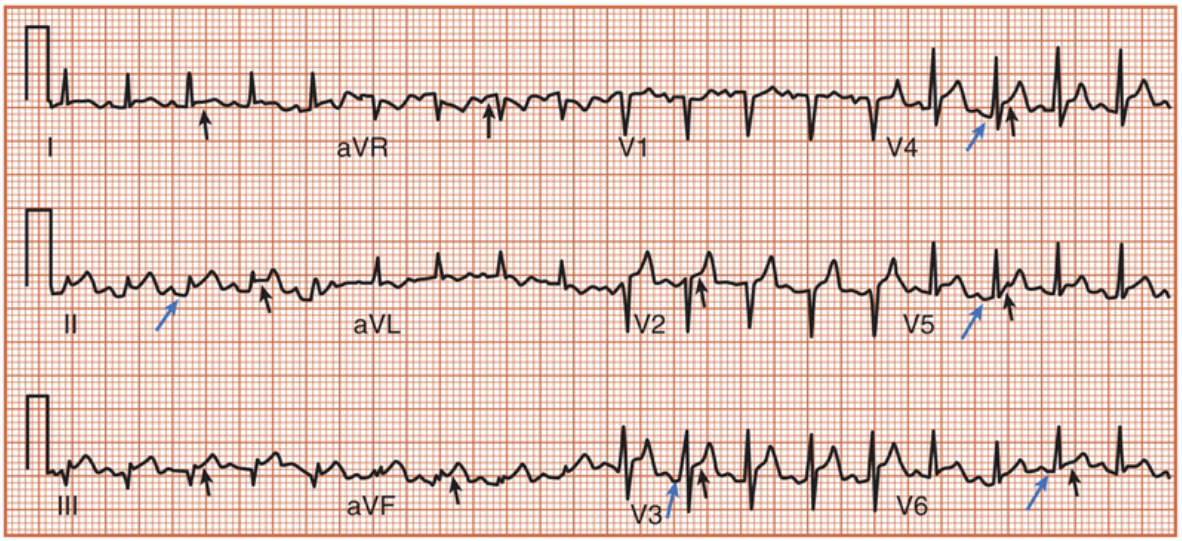

FIGURA 77-1 Electrocardiograma demonstrando aspectos típicos da pericardite aguda em apresentação.
Há elevação ST difusa e depressão PR, exceto em aVR, onde há depressão ST e elevação PR.

Os pacientes com pericardite aguda geralmente apresentam evidências de inflamação sistêmica, incluindo leucocitose, uma elevada taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) e aumento do nível de proteína C-reativa (PCR). A febre baixa é comum, mas uma temperatura mais alta que 38 °C não é e sugere a possibilidade de pericardite bacteriana.

Cerca de 85% dos casos de pericardite aguda são idiopáticos ou virais. As causas virais incluem os ecovírus e coxsackievírus do grupo B, mas a obtenção dos títulos virais específicos não altera o tratamento do paciente. Cerca de 6% dos casos são de origem neoplásica, de 4% são causados por tuberculose, de 3% são causados por outras infecções bacterianas ou fúngicas e de 2% são causados por doença vascular do colágeno. Uma avaliação (Tabela 77-3) pode ajudar a identificar as diversas causas (Tabela 77-4).

Tabela 77-3

Testes diagnóstico selecionados na pericardite aguda

EM TODOS OS PACIENTES

Teste cutâneo com tuberculina (mais teste cutâneo de controle para excluir a anergia)
BUN e creatinina para excluir uremia
Taxa de sedimentação do eritrócito
Eletrocardiograma
Radiografia torácica
Ecocardiograma

EM PACIENTES SELECIONADOS

Ressonância magnética cardíaca
ANA e fator reumatoide para excluir o lúpus eritematoso sistêmico ou artrite reumatoide em pacientes com artrite aguda ou derrame pleural.
TSH e T_4 para excluir hipotireoidismo em pacientes com achados clínicos sugestivos de hipotireoidismo e em pacientes assintomáticos com derrame pericárdico inexplicado
Teste de HIV para excluir a AIDS em pacientes com fatores de risco para a doença por HIV ou uma síndrome clínica compatível
Hemoculturas em pacientes febris para excluir endocardite infecciosa e bacteriemia
Testes sorológicos fúngicos em pacientes de áreas endêmicas ou em pacientes imunocomprometidos
Título ASO em crianças ou adolescentes com suspeita de febre reumática
Teste do anticorpo heterofílico para excluir mononucleose em pacientes jovens ou de meia-idade com uma síndrome clínica compatível ou febre aguda, fraqueza e linfadenopatia

Modificada de Nishimura RA, Kidd KR. Recognition and management of patients with pericardial disease. In: Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003:625.

AIDS = vírus da imunodeficiência adquirida; ANA = anticorpo antinuclear; ASO = antiestreptolisina O; BUN = nitrogênio na ureia sanguínea; HIV = vírus da imunodeficiência humana; T_4 = tiroxina; TSH = hormônio estimulante da tireoide.

Tabela 77-4

Apresentação e tratamento das causas mais comuns de pericardite

TIPO	PATOGÊNESE OU ETIOLOGIA	DIAGNÓSTICO	TRATAMENTO	COMPLICAÇÕES	COMENTÁRIOS
Viral	Coxsackievírus B Ecovírus tipo 8 Vírus Epstein-Barr	Leucocitose VHS elevado Elevação do biomarcador cardíaco branda	Alívio sintomático, AINEs, colchicina	Tamponamento Pericardite recidiva	Picos na primavera e outono
Tuberculosa	*Mycobacterium tuberculosis*	Isolamento do organismo do fluido da biópsia Granulomas não específicos	Regime triplo antituberculose Drenagem pericárdica seguida por pericardiectomia precoce (4-6 semanas), se sinais de tamponamento ou de constrição se desenvolverem	Tamponamento Pericardite constritiva	1% a 8% dos pacientes com pneumonia por tuberculose; excluir infecção por HIV
Bacteriana	Estreptococo do grupo A *Staphylococcus aureus* *Streptococcus pneumoniae*	Leucocitose com desvio à esquerda acentuado Fluido pericárdico purulento	Drenagem pericárdica por cateter ou cirurgia Antibióticos sistêmicos Pericardiectomia, caso a fisiologia constritiva se desenvolva	Tamponamento em um terço dos pacientes	Taxa de mortalidade muito alta, caso não seja reconhecida no início
Pós-infarto miocárdico	12 horas–10 dias após o infarto	Febre Atrito pericárdico Eco: efusão	Ácido acetilsalicílico Prednisona	Tamponamento raro	Mais frequente em grandes infartos na onda Q Anterior > inferior
Urêmica	Insuficiência renal não tratada: 50% Diálise crônica: 20%	Atrito pericárdico: 90%	Diálise intensiva Indometacina: provavelmente ineficiente Drenagem por cateter Drenagem cirúrgica	Tamponamento Instabilidade hemodinâmica na diálise	Evitar AINEs Cerca de 50% respondem à diálise intensiva
Neoplásica	Por questão de frequência: câncer de pulmão, câncer de mama, leucemia e linfoma, outros	Dor torácica, dispneia Eco: efusão TC, RM: metástases tumorais para o pericárdio Exame citológico do fluido positivo em 85%	Drenagem por cateter Pericardiectomia subxifoide Quimioterapia direcionada na neoplasia maligna subjacente	Tamponamento Constrição	

Modificada de Malik F, Foster E. Pericardial disease. In: Wachter RM, Goldman L, Hollander H, eds. *Hospital Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:449.

AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; HIV = vírus da imunodeficiência humana; RM = ressonância magnética; TC = tomografia computadorizada; VHS = taxa de sedimentação de eritrócitos.

Normalmente, os níveis de troponina são minimamente elevados na pericardite aguda devido a algum comprometimento do epicárdio pelo processo inflamatório. Um nível elevado de troponina na pericardite aguda geralmente retorna ao normal dentro de 1 a 2 semanas e não é associado a um prognóstico pior. Embora o nível elevado de troponina possa levar ao diagnóstico errôneo de um IAM com elevação do segmento ST (Cap. 73), a maioria dos pacientes com níveis elevados de troponina e pericardite aguda tem angiogramas coronarianos normais. Um ecocardiograma (Cap. 55) pode ajudar a evitar um diagnóstico falho de IAM. Curiosamente, os pacientes com miopericardite e elevados níveis de troponina tendem a ter uma menor taxa de recorrência do que os pacientes com pericardite pura e níveis normais de troponina.[1]

O ecocardiograma pode demonstrar um pequeno derrame pericárdico, na presença de pericardite aguda, mas um ecocardiograma normal não exclui o diagnóstico da doença. Um ecocardiograma é fundamental, no entanto, para excluir o diagnóstico de tamponamento cardíaco (ver adiante). Quando o diagnóstico de pericardite aguda é duvidoso, a ressonância magnética (RM) pode demonstrar inflamação pericárdica como realce tardio do pericárdio (Fig. 77-2). A pericardiocentese diagnóstica é indicada na suspeita de tuberculose purulenta, pericardite maligna ou se o paciente tem tamponamento.

FIGURA 77-2 **A ressonância magnética cardíaca de um paciente com pericardite aguda mostra o realce tardio do gadolínio do pericárdio e epicárdio.**

Tratamento

Os pacientes gravemente doentes com febre devem ser hospitalizados, assim como os pacientes com suspeita de IAM (Cap. 73), grandes derrames, evidência de comprometimento hemodinâmico iminente ou causa diferente de pericardite viral ou idiopática, devido ao risco de um derrame que se acumula rapidamente com o possível tamponamento. Os pacientes sem derrames geralmente podem ser acompanhados como pacientes ambulatoriais (Fig. 77-3).

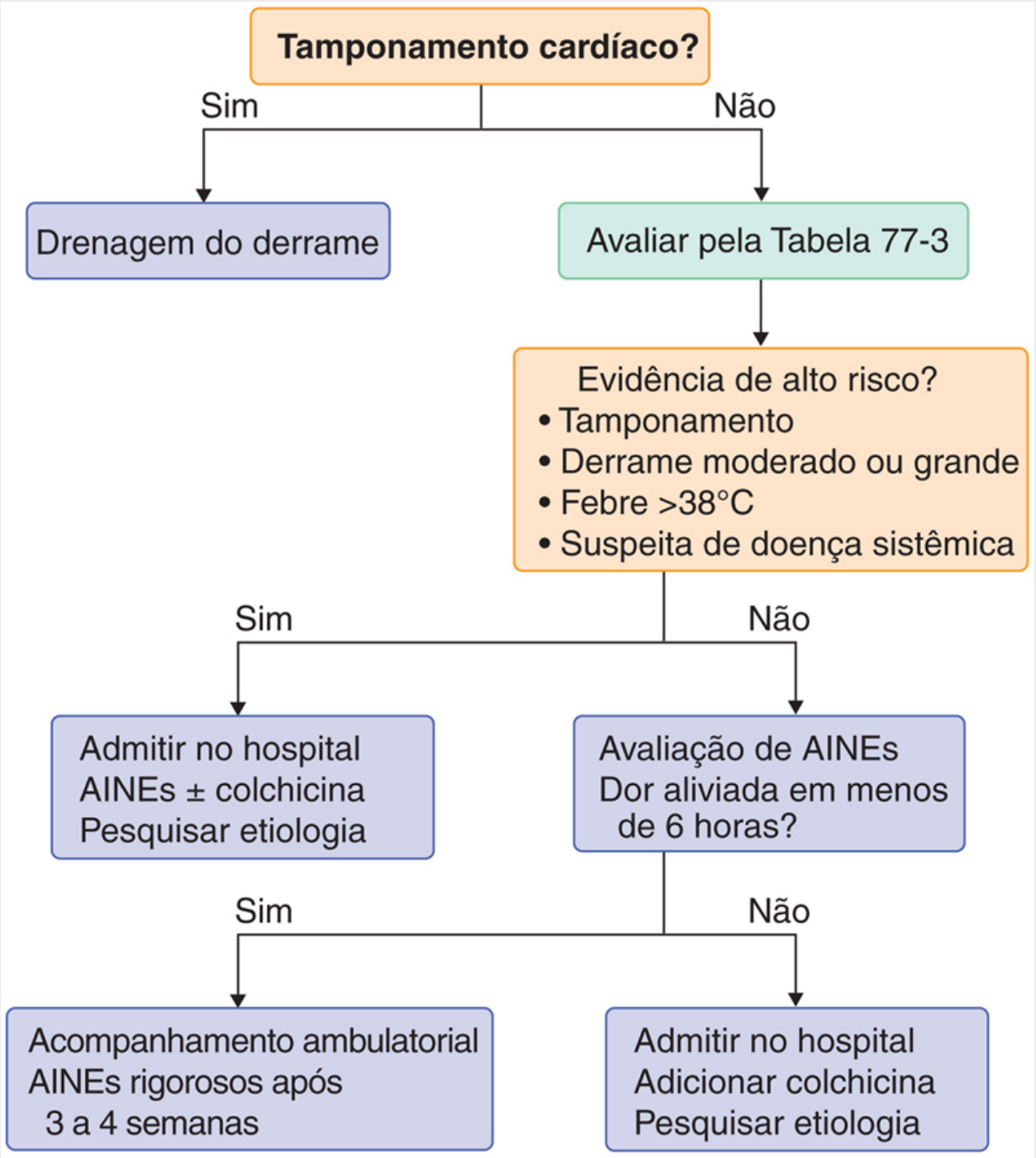

FIGURA 77-3 **Tratamento inicial dos pacientes com pericardite.**
AINEs = medicamentos anti-inflamatórios não esteroides.

Se a pericardite aguda é uma manifestação de uma doença subjacente, ela frequentemente responde ao tratamento de condição primária. A maioria dos casos de pericardite viral ou idiopática aguda é autolimitada e responde ao tratamento com ácido acetilsalicílico (650 mg a cada 6 horas) ou outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) como o ibuprofeno (300 a 800 mg a cada 6 a 8 horas). A dose de AINE deve ser reduzida gradualmente assim que os sintomas e qualquer efusão pericárdica estejam resolvidos, mas a medicação deve ser tomada por, pelo menos, 3 a 4 semanas para minimizar o risco da pericardite recorrente.

Além disso, deve ser iniciada colchicina (0,6 a 1,2 mg/dia durante 3 meses) em todos os pacientes com pericardite aguda para reduzir a taxa de sintomas persistentes às 72 horas, reduzir a probabilidade de pericardite recorrente de 55% para 24% em 18 meses e reduzir a taxa de hospitalização subsequente.[A1] [A2] O principal efeito colateral da colchicina é a diarreia. A dose mais baixa de colchicina deve ser usada em pacientes que pesam menos de 70 kg ou que tenham efeitos colaterais com a dose mais alta. A colchicina deve ser evitada em pacientes com função renal ou hepática anormal e em pacientes tratados com antibióticos macrolídeos, que alteram seu metabolismo.

Um inibidor da bomba de prótons, como o omeprazol (20 mg/dia), deve ser considerado para melhorar a tolerabilidade gástrica dos AINEs. O uso de varfarina e/ou heparina deve ser evitado se possível, a fim de minimizar o risco de hemopericárdio, mas a anticoagulação pode ser necessária na fibrilação atrial ou na presença de uma prótese valvar coexistente. É prudente evitar o exercício até depois de a dor torácica passar completamente. Se a pericardite ocorrer novamente, o paciente pode receber outra carga de colchicina e o cetorolaco intravenoso (20 mg), e depois continuar com um AINE oral e colchicina por pelo menos 3 meses.

Embora a pericardite aguda, em geral, responda de forma dramática aos corticosteroides sistêmicos, estudos observacionais sugerem fortemente que o uso de esteroides aumenta a probabilidade de recaída em pacientes tratados com colchicina. Exceto quando é necessário tratar uma doença inflamatória subjacente, todos os esforços devem ser feitos para evitar o uso de esteroides, reservando-se doses baixas de esteroides para pacientes que não toleram o ácido acetilsalicílico e outros AINEs ou cuja recorrência não responde à colchicina e aos AINEs intravenosos. Se os esteroides são usados, a prednisolona em baixa dose (0,2 a 0,5 mg/kg) parece ser tão eficaz quanto doses mais elevadas e tem menos probabilidade de estar associada a recorrência. Os esteroides devem ser continuados por, pelo menos, 1 mês antes da diminuição gradual, que pode ser orientada pelo retorno dos níveis de PCR à faixa normal. A pericardiocentese não é recomendada, a menos que a pericardite tuberculosa ou purulenta seja clinicamente suspeitada ou caso o paciente não responda a 2 a 3 semanas de tratamento com AINEs.

Prognóstico

O curso de pericardite viral e idiopática normalmente é autolimitado, e a maioria dos pacientes se recupera completamente.[2] Cerca de 25% dos pacientes, no entanto, apresentam pericardite recorrente de semanas a meses mais tarde, provavelmente devido a uma resposta imunológica, e alguns pacientes podem ter episódios debilitantes múltiplos. Em pacientes cuja pericardite aguda é acompanhada de miocardite, tal como evidenciado pela elevação dos níveis séricos de troponina, a taxa de recorrência é perto de 10%.[1] A pericardite recorrente é mais comum em pacientes tratados com esteroides para o episódio agudo, especialmente quando eles são

rapidamente diminuídos. Nesses pacientes, o tratamento com AINE em alta dose prolongada (p. ex., ibuprofeno 300 a 600 mg três vezes ao dia) mais colchicina (0,5 a 0,6 mg duas vezes ao dia, diminuindo para uma vez ao dia, após 3 a 6 meses) é eficaz.[A3] Em pacientes que não toleram a colchicina ou que têm episódios recorrentes, apesar do tratamento com colchicina e AINE em altas doses (p. ex., indometacina 50 mg três vezes ao dia ou ibuprofeno 800 mg quatro vezes ao dia), esteroides orais (p. ex., prednisona 0,2 a 0,5 mg/kg/dia por 2 a 4 semanas, então reduzida devagar ao longo de vários meses) são geralmente recomendados. Em pacientes com pericardite recorrente refratária, pode ser considerada a pericardiectomia cirúrgica.[3] Pacientes que têm pericardite tuberculosa ou purulenta, ou que têm episódios recorrentes de pericardite, apresentam o risco mais elevado para progressão para pericardite constritiva (ver posteriormente).

Efusão e tamponamento cardíaco

Epidemiologia

Um derrame pericárdico pode ser ocasionado por qualquer doença que cause pericardite aguda (Tabela 77-1), mas a maioria dos casos é causada por condições que não a pericardite viral ou idiopática (Tabela 77-5). Por exemplo, o tamponamento ocorre em cerca de 10% a 15% dos pacientes com pericardite idiopática, mas ele se desenvolve em mais de 50% dos pacientes com pericardite maligna, tuberculosa ou pericardite purulenta. Tuberculose e doenças neoplásicas são usualmente associadas com derrames serossanguinolentos, mas tais derrames também podem ser vistos com pericardite viral ou idiopática, com uremia, e após irradiação mediastinal. O hemopericárdio é observado mais comumente com trauma, ruptura do miocárdio após o IAM, ruptura do miocárdio ou de uma artéria coronária epicárdica induzida por cateter, pela dissecção aórtica com ruptura para dentro do espaço pericárdico ou por hemorragia primária em pacientes que estejam recebendo terapia anticoagulante (frequentemente após cirurgia valvar cardíaca). O quilopericárdio é raro e resulta de um vazamento ou de uma lesão ao ducto torácico.

Tabela 77-5

Causas dos derrames pericárdicos assintomáticos de grandes a moderados

CAUSA	% DAS CAUSAS
Idiopática ou viral	37
Neoplásica	19
Iatrogênica/trauma	13
Tuberculosa ou purulenta	6
Infarto agudo do miocárdio	6
Doença vascular do colágeno	4
Insuficiência cardíaca	4
Uremia	4
Induzida por radiação	2
Dissecção aórtica	2
Hipotireoidismo	1
Outra	2

Modificada de Nishimura RA, Kidd KR. Recognition and management of patients with pericardial disease. In: Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003:625.

Biopatologia

Sob condições normais, o espaço entre o pericárdio parietal e visceral pode acomodar apenas uma pequena quantidade de fluido antes do desenvolvimento de uma fisiologia de tamponamento. As consequências clínicas de um derrame pericárdico dependem da taxa de aumento. Um derrame que se acumula rapidamente, como no hemopericárdio causado por trauma ou dissecção, pode resultar em uma fisiologia de tamponamento com a coleção de apenas 100 a 200 mL. Não é surpreendente, portanto, que a perfuração cardíaca resulte no tamponamento. Em comparação, um derrame que se desenvolve mais lentamente, que é típico com uremia e hipotireoidismo, pode permitir o estiramento gradual do pericárdio, com derrames assintomáticos ou minimamente sintomáticos de 1.500 mL ou mais.

A fisiologia do tamponamento ocorre quando o acúmulo de fluido no espaço intrapericárdico é suficiente para comprimir o coração, resultando no preenchimento cardíaco prejudicado. O aumento na pressão pericárdica no tamponamento cardíaco acentua a interdependência entre as câmaras cardíacas, já que o volume cardíaco total é limitado pelo derrame pericárdico. Com a inspiração, o enchimento ventricular direito é intensificado, deslocando o septo interventricular na direção do ventrículo esquerdo e exagerando a redução no enchimento ventricular esquerdo e no volume de ejeção do VE resultante. Por causa das baixas pressões do lado direito, o ventrículo direito é mais vulnerável à compressão por um derrame pericárdico e o enchimento cardíaco direito anormal é o primeiro sinal de um derrame pericárdico hemodinamicamente significativo. No tamponamento, o enchimento cardíaco esquerdo ocorre preferencialmente durante a expiração, quando há menos enchimento do coração direito. O pequeno aumento respiratório normal no volume ventricular direito, com uma diminuição concomitante no volume ejetado ventricular esquerdo e pressão arterial sistólica, é bastante acentuado no tamponamento cardíaco e resulta no achado clínico do "pulso paradoxal". Um pulso paradoxal pequeno (<10 mmHg), que é uma diminuição na pressão arterial sistêmica durante a inspiração, é normal e está relacionado com os ventrículos confinados dentro do pericárdio e compartilhando um septo comum. No tamponamento cardíaco, esse fenômeno é exagerado e a pressão arterial sistêmica cai mais de 10 mmHg durante a inspiração. O pulso paradoxal também pode estar presente no choque hipovolêmico, doença pulmonar obstrutiva crônica e broncospasmo.

Manifestações clínicas

O acúmulo lento e isolado do derrame pericárdico é muitas vezes completamente assintomático. O exame físico pode ser normal, mas as bulhas cardíacas podem ser abafadas. O diagnóstico é geralmente sugerido por uma radiografia de tórax mostrando cardiomegalia com um coração globular (Fig. 77-4; ver também Fig. 56-5) ou por meio de um ecocardiograma, tomografia computadorizada (TC) ou RM realizada para outra indicação. Os pacientes com hipotireoidismo, uremia ou doença vascular do colágeno podem ter derrame assintomático descoberto durante uma avaliação abrangente.

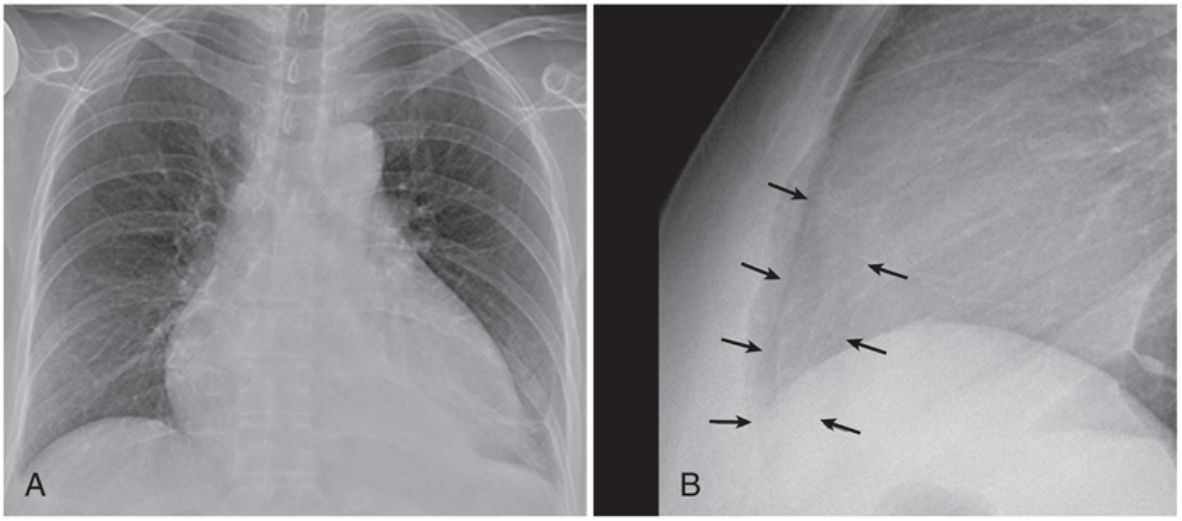

FIGURA 77-4 Radiografias torácicas em um paciente com grande derrame pericárdico.
A silhueta cardíaca na visualização posteroanterior (**A**) é aumentada com uma configuração "bolsa de água". A visualização lateral (**B**) mostra uma separação entre as faixas de gordura pericárdicas e epicárdicas *(setas)*.

Os pacientes com tamponamento inicial ou iminente são geralmente ansiosos e taquicárdicos, e podem se queixar de dispneia, ortopneia e dor torácica. O aumento da pressão venosa geralmente é evidente como distensão venosa jugular. O descenso x (durante a sístole ventricular) é normalmente a onda venosa jugular dominante, com pouco ou nenhum descenso y (durante o início da diástole) (Cap. 51). As bulhas cardíacas são classicamente macias ou abafadas, em especial se houver um grande derrame pericárdico. No tamponamento cardíaco em um rápido desenvolvimento, especialmente o tamponamento cardíaco hemorrágico, as veias jugulares podem não estar distendidas porque o tempo de evolução foi insuficiente para um aumento compensatório na pressão venosa. Esse tamponamento de "baixa pressão" também pode ocorrer com pericardite urêmica em pacientes com depleção de volume. O paciente pode apresentar sinais de insuficiência cardíaca direita, com edema periférico, dor no quadrante superior direito causada por congestão hepática ou enzimas hepáticas e nível de bilirrubina sérica anormais.

A marca característica de tamponamento cardíaco é um pulso paradoxal, definido como mais de 10 mmHg de queda na pressão arterial sistólica durante a inspiração. Quando grave, o pulso paradoxal pode ser aparente como a ausência de um pulso braquial ou radial palpável durante a inspiração. Um pulso paradoxal também pode ocorrer quando há grandes oscilações da pressão intratorácica, embolia pulmonar (Cap. 98) ou choque hipovolêmico (Cap. 106). Um pulso paradoxal pode ser difícil de reconhecer na presença de choque grave.

Diagnóstico

O tamponamento cardíaco, que é uma causa é passível de choque (Cap. 107), pode ser rapidamente fatal se não for reconhecido. Como tal, o tamponamento cardíaco deve ser considerado no diagnóstico diferencial de qualquer paciente com choque ou atividade elétrica sem pulso.

O exame clínico típico do tamponamento mostra uma distensão venosa jugular com um descenso x proeminente, taquicardia sinusal com hipotensão, pressão de pulso estreitada, pulso paradoxal elevado (>10 mmHg) e bulhas cardíacas abafadas. O pulso paradoxal pode ser óbvio por palpação; ele é medido de maneira melhor com um esfingomanômetro durante a inspiração lenta.

O ECG mostra com voltagem baixa e, às vezes, uma alternância elétrica (Fig. 77-5) quando o coração oscila em um grande derrame pericárdico. A radiografia de tóraxmostra uma sombra globular cardíaca aumentada (Fig. 56-5 e Fig. 77-4) sem congestão venosa pulmonar.

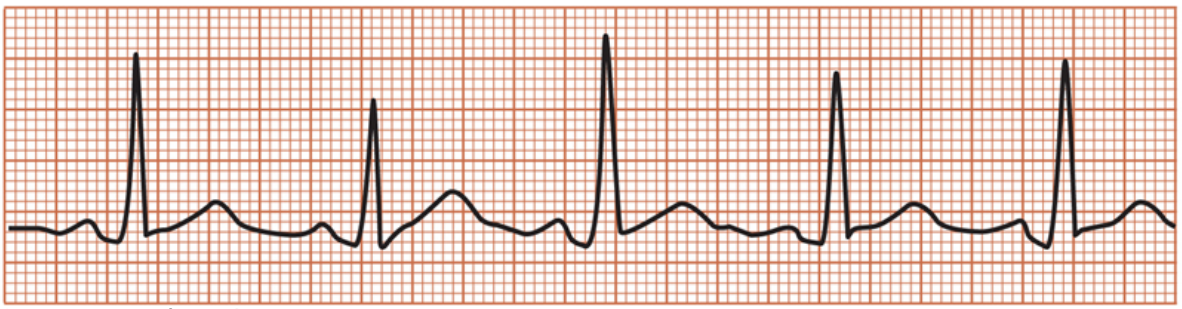

FIGURA 77-5 Alternância elétrica.
ECG na derivação V_5 de um paciente com um grande derrame pericárdico e fisiologia do tamponamento. Observe a tensão relativamente baixa e os alternantes elétricos.

A ecocardiografia, que é o principal método diagnóstico para tamponamento cardíaco, deve ser realizada sem demora em qualquer paciente suspeito de ter essa condição. A ecocardiografia visualiza o derrame pericárdico, um espaço livre de eco ao redor do coração (Fig. 77-6), demonstra a presença e o tamanho do derrame pericárdico e reflete suas consequências hemodinâmicas. A veia cava inferior é quase sempre aumentada, o colapso ventricular direito e atrial direito indica compressão cardíaca e a variação respiratória acentuada do enchimento ventricular é uma manifestação de interdependência ventricular aumentada. O colapso ventricular direito é mais específico para o tamponamento do que é o colapso atrial direito, mas as câmaras direitas podem não colapsar quando o tamponamento ocorre em pacientes com hipertensão pulmonar. O tamponamento cardíaco pode resultar de um derrame pericárdico loculado após cirurgia cardíaca ou trauma. Um derrame loculado pode não ser aparente na ecocardiografia transtorácica, mas a ecocardiografia transesofágica e torácica, TC ou RM podem delinear os derrames pericárdicos loculados.

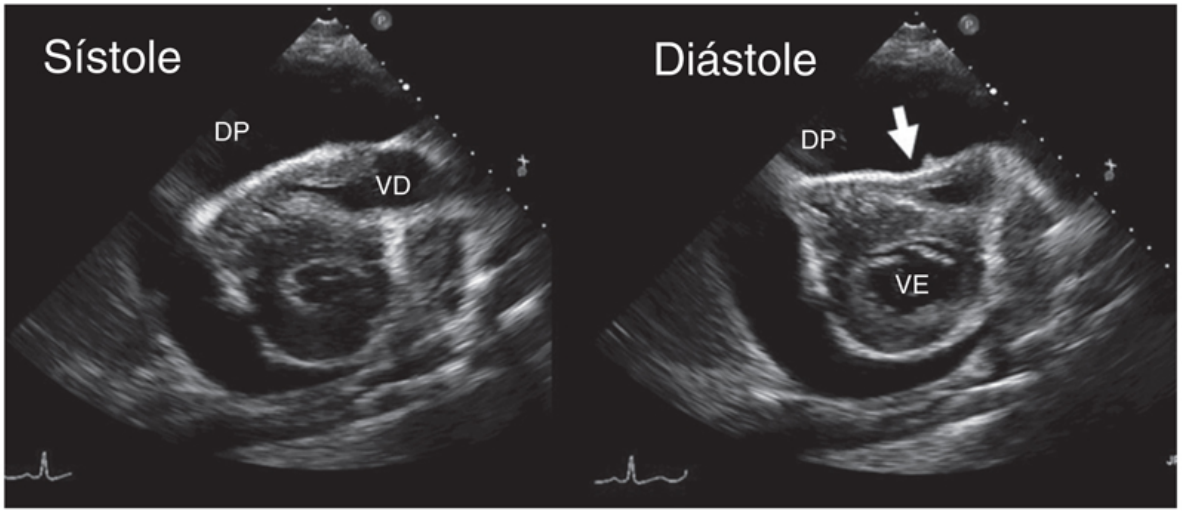

FIGURA 77-6 Ecocardiograma bidimensional de um paciente com tamponamento cardíaco.
Um grande derrame pericárdico (DP) está aparente como um espaço livre de eco cercando o ventrículo esquerdo (VE) e o ventrículo direito (VD). Na diástole, há colapso do ventrículo direito *(seta)*.

Com o Doppler, a velocidade da injeção mitral (especialmente a velocidade diastólica precoce designada como velocidade E) normalmente aumenta com a expiração e diminui com a inspiração; a variação respiratória oposta é observada na velocidade de fluxo da tricúspide. Os achados do Doppler para tamponamento, que são mais sensíveis do que a ecocardiografia bidimensional, incluem aumento da variação respiratória das velocidades E da injeção mitral e tricúspide como uma função da interdependência ventricular. Essas alterações podem ser observadas mesmo antes do comprometimento hemodinâmico franco devido ao derrame pericárdico. Embora a ecocardiografia Doppler forneça informações importantes, deve ser enfatizado que o tamponamento cardíaco, por fim, é um diagnóstico clínico.

A avaliação de rotina deve incluir uma avaliação da função renal, um nível de hormônio estimulador da tireoide, um hemograma completo com diferencial, uma contagem de plaquetas, os parâmetros de coagulação e um teste cutâneo tuberculínico. As medicações comuns que podem causar um derrame pericárdico incluem o cromoglicato, isoniazida, fenitoína; procainamida, hidralazina e reserpina são outras. As hemoculturas são indicadas quando se suspeita de uma causa infecciosa. Os níveis do complemento, os anticorpos antinucleares e a VHS podem sugerir lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266), que raramente apresenta-se inicialmente como um derrame pericárdico isolado.

Tratamento

Derrame Pericárdio sem Tamponamento

A pericardite aguda é muitas vezes acompanhada por um pequeno derrame pericárdico que não produz tamponamento. Se não houver comprometimento hemodinâmico e o diagnóstico puder ser estabelecido por outros meios, a pericardiocentese não é necessária (Fig. 77-7). Mesmo pequenos derrames pericárdicos podem ser relacionados com doenças sistêmicas subjacentes, tais como lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266), amiloide cardíaca (Cap. 188), esclerodermia (Cap. 267), hipotireoidismo (Cap. 226) ou AIDS, de modo que é importante considerar e tratar as enfermidades associadas. O derrame pericárdico quiloso, que é geralmente relacionado com a obstrução do ducto torácico, pode exigir um procedimento cirúrgico para alívio.

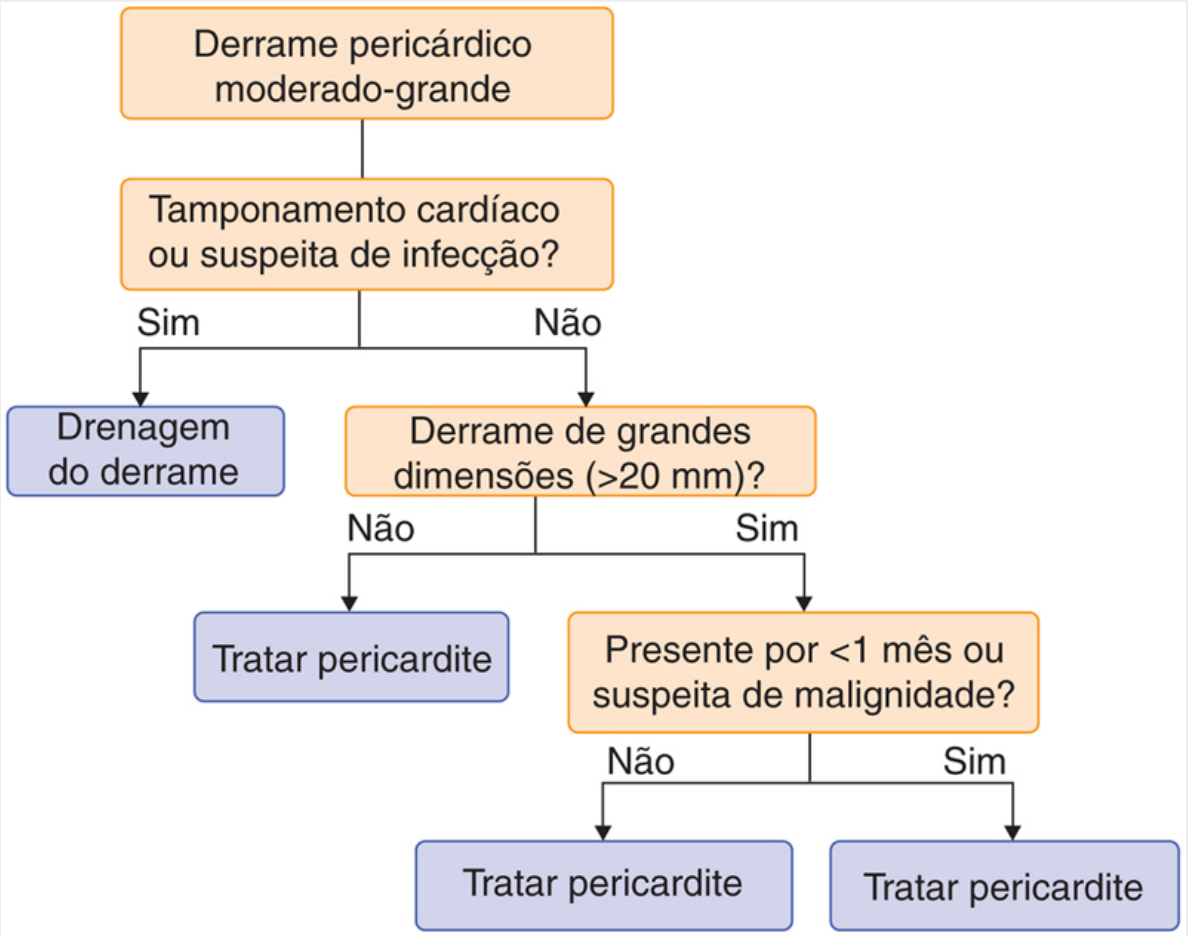

FIGURA 77-7 Algoritmo para tratar os pacientes com derrames pericárdicos de moderados a grandes. (Modificado de Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation*. 2006;113:1622-1632.)

Para suspeita de derrame pericárdico, a ecocardiografia transtorácica é o teste inicial de escolha, embora os derrames loculados possam ser mais bem identificados pela TC ou RM. Caso se observe um pequeno (0,5 a 1 cm) derrame pericárdico ecotransparente ou "organizado", o paciente geralmente pode ser observado com um ecocardiograma de acompanhamento em 1 a 2 semanas mais rapidamente, se for evidente uma deterioração clínica. Se o estudo de acompanhamento revelar um derrame menor, ecocardiogramas subsequentes não são necessários, a menos que as condições clínicas do paciente modifiquem-se.

Para derrame pleural moderado (1 a 2 cm) ou grande (>2 cm) em pacientes que são hemodinamicamente estáveis e nos quais não há suspeita de tamponamento, um ecocardiograma de acompanhamento deve ser realizado em 7 dias e, então, a cada mês até que o derrame seja mínimo.[4] Se há suspeita de pericardite bacteriana ou maligna, deve-se realizar uma pericardiocentese diagnóstica, mesmo na ausência de instabilidade clínica ou de sugestão de tamponamento; a pericardite tuberculosa é mais bem diagnosticada pela biópsia do pericárdio. A anticoagulação com a heparina ou varfarina deve ser suspensa, a menos que o paciente seja portador de uma prótese valvar mecânica ou fibrilação atrial.

No hipotireoidismo, (Cap. 226) o derrame e a cardiomiopatia coexistentes respondem à reposição hormonal, às vezes durante vários meses. Os derrames pericárdicos urêmicos também são comuns e constantemente respondem ao início ou à intensificação de uma diálise (Cap. 131).

Tamponamento Cardíaco

O tratamento do tamponamento cardíaco é a drenagem urgente do derrame pericárdico, especialmente quando há comprometimento hemodinâmico. A reposição de fluidos pode ser de benefício transitório, se o paciente estiver com depleção de volume (tamponamento cardíaco hipovolêmico), mas os agentes inotrópicos são geralmente ineficazes porque já existe estimulação adrenérgica endógena intensa. O início da ventilação mecânica em um paciente com tamponamento pode produzir uma queda repentina de pressão arterial, porque a pressão intratorácica positiva prejudica ainda mais o preenchimento cardíaco.

A pericardiocentese percutânea guiada por ecocardiografia, que pode ser realizada no leito por operadores experientes (Fig. 77-8), é indicada se o paciente estiver em circunstâncias desesperadoras e pelo menos 1 cm de fluido for observado anterior à parede livre ventricular médio-direita durante a diástole. O local de entrada ideal (geralmente o ápice) é definido usando a ecocardiografia como a distância da pele para o fluido pericárdico sem intervir nas estruturas. O espaço pericárdico é penetrado por uma agulha e então drenado através de um cateter. O máximo de fluido possível deve ser removido. A menos que a causa já tenha sido identificada, o fluido pericárdico deve ser enviado para avaliação (incluindo pH, glicose, lactato desidrogenase, proteína, contagem celular, citologia e culturas para bactérias, fungos e tuberculose). A drenagem contínua do fluido pericárdico através de um cateter intravenoso minimiza o risco de derrame recorrente. Para os derrames hemodinamicamente significativos de menos de 1 cm, derrames organizados ou multiloculados e derrames focais, uma toracotomia-mediastinoscopia limitada e a criação de uma janela pericárdica são aconselhadas.

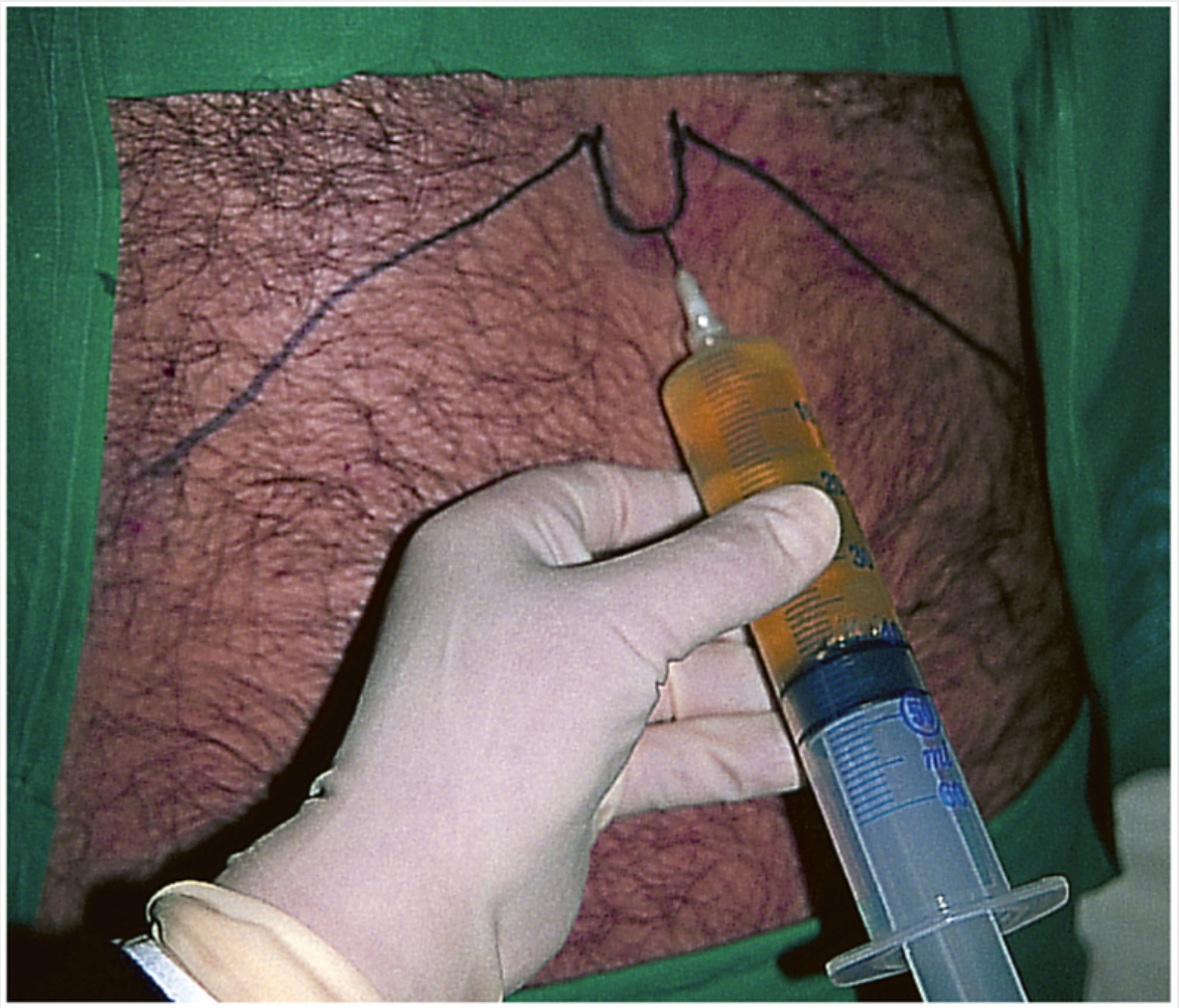

FIGURA 77-8 A aspiração do fluido pericárdico é indicada no tamponamento cardíaco ou para obter o fluido para fins diagnósticos. Uma agulha de diâmetro extenso é inserida no epigástrio abaixo do processo xifoide e avançada na direção do terço medial da clavícula direita. Um local alternativo é sobre o ápice ventricular esquerdo. O procedimento deve ser realizado sob orientação ecocardiográfica, mas pode precisar ser feito com emergência para salvar vidas em outro contexto. As complicações do procedimento incluem punção cardíaca, arritmias, ataque vasovagal e pneumotórax. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

A drenagem cirúrgica pode ser o tratamento preferido, se tecido pericárdico for necessário para o diagnóstico ou no caso de derrames recorrentes ou pericardite bacteriana. O derrame pericárdico maligno em geral ocorre novamente e, como os outros derrames pericárdicos recorrentes, pode exigir a criação de uma janela pericárdica cirúrgica que permite que o derrame seja drenado para o espaço pleural, prevenindo a recidiva do tamponamento cardíaco. Uma alternativa atraente nesses pacientes, especialmente se o prognóstico geral da malignidade é ruim, é a criação percutânea de uma janela pericárdica por dilatação por balão. Os derrames hemorrágicos relacionados com o trauma cardíaco ou com a dissecção aórtica são mais bem tratados com uma cirurgia de emergência.

Prognóstico

Um derrame pericárdico pode recorrer ou persistir. Os sintomas geralmente são perda de peso, fadiga, dispneia com esforço e quaisquer sintomas estão associados a uma causa específica. O tratamento dos derrames idiopáticos crônicos ou recorrentes é semelhante ao da pericardite recorrente. Se a terapia clínica não obtiver sucesso, é indicada a criação de uma janela pericárdica.

Um grande derrame idiopático, assintomático, que persiste por 6 meses ou mais pode resultar de maneira imprevisível no tamponamento em até 30% dos pacientes durante o acompanhamento em longo prazo; uma pericardiocentese diagnóstica, ocasionalmente, detecta uma causa tuberculosa ou neoplásica. Pericardiocentese com drenagem prolongada resolve muitos derrames pericárdicos grandes crônicos, mas a pericardiectomia é muitas vezes necessária. O prognóstico em longo prazo depende da causa do derrame. Com o tamponamento pericárdico, a taxa de mortalidade hospitalar é menor que 10%, mas a taxa de mortalidade é de cerca de 75% com uma efusão maligna, em comparação com apenas 3% a 5% de mortalidade subsequente anual para outras causas.

Constrição pericárdica

Epidemiologia e biopatologia

A constrição pericárdica, que geralmente é o resultado de inflamação pericárdica de longa duração, ocorre quando um pericárdio calcificado, espessado e/ou cicatrizado prejudica o enchimento cardíaco, limitando, assim, o volume cardíaco total. As causas mais frequentes no mundo desenvolvido são cirurgia cardíaca prévia, pericardite viral ou idiopática crônica e radioterapia mediastinal. A constrição pode seguir-se a uma cirurgia cardíaca após várias semanas ou meses, podendo ocorrer décadas após a irradiação direcionada à parede torácica. Nos países em desenvolvimento, a pericardite tuberculosa é a causa mais comum de pericardite constritiva. Outras causas menos comuns incluem doenças malignas, sobretudo câncer de pulmão, de mama, linfoma, histoplasmose ou artrite reumatoide e uremia. Entretanto, uma causa específica pode não ser identificada em muitos pacientes.

Com a constrição crônica, o pericárdio pode tornar-se mais espesso do que seus 2 mm ou menos normais, calcificar e aderir ao epicárdio. Na constrição subaguda, a calcificação pode estar apenas minimamente espessada e menos calcificada. As cicatrizes fibrosas e as adesões de ambas as camadas pericárdicas levam à obliteração da cavidade pericárdica. Os ventrículos são incapazes de encher devido às limitações físicas impostas por um pericárdio rígido, espessado e, algumas vezes, calcificado. A característica fisiopatológica principal da constrição pericárdica é a dependência interventricular exagerada e o enchimento ventricular diferencial com a respiração.

Embora tanto o tamponamento cardíaco como a constrição pericárdica prejudiquem o enchimento ventricular diastólico e elevem a pressão venosa, o comprometimento no enchimento ventricular é mínimo no início da diástole até que o volume cardíaco atinja o limite anatômico ajustado pelo pericárdio não complacente, no momento em que a pressão diastólica eleva-se abruptamente e permanece elevada até o início da sístole. Este descenso y proeminente com um platô elevado de pressão ventricular foi denominado o sinal do dip e platô ou sinal da "raiz quadrada" (Fig. 77-9); em comparação, no tamponamento, o descenso y está ausente. O volume de ejeção e o débito cardíaco estão reduzidos devido ao enchimento prejudicado, enquanto a função sistólica intrínseca dos ventrículos pode ser normal ou apenas minimamente prejudicada.

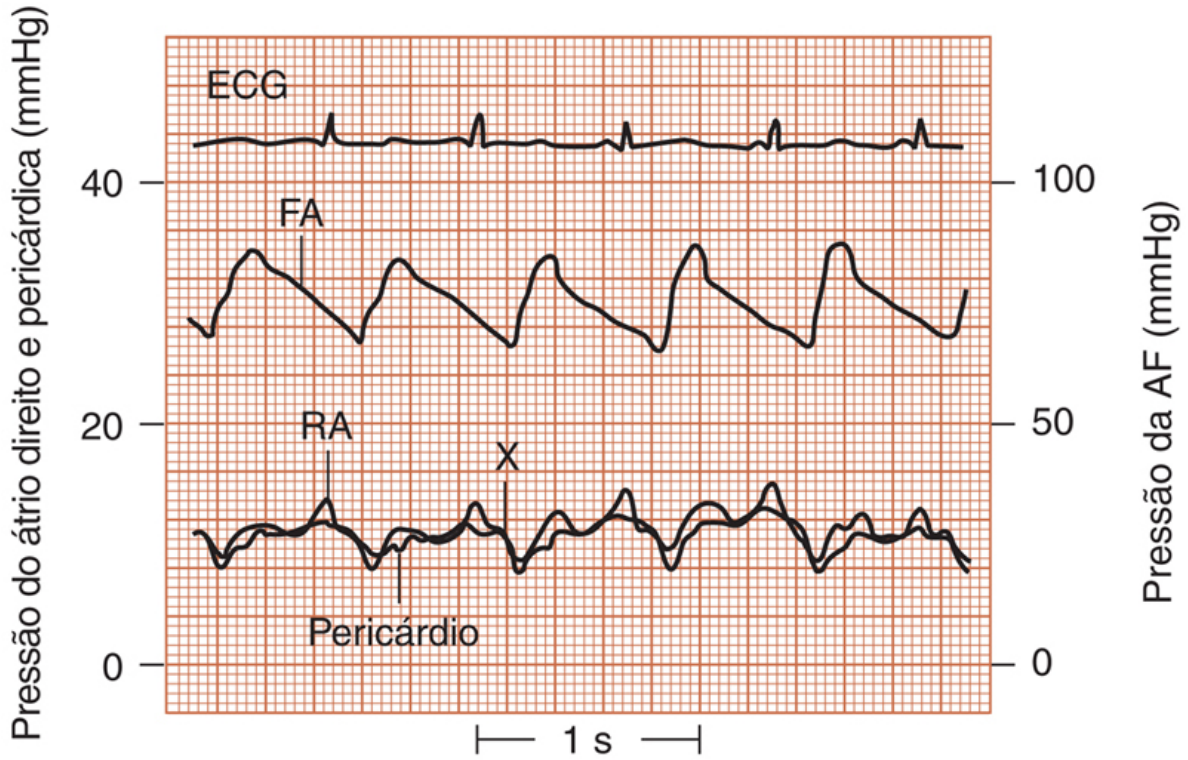

FIGURA 77-9 **Registro da pressão do átrio direito (AD) de um paciente com pericardite constritiva.**
Observe a elevação na pressão e o descenso y proeminente, correspondendo ao esvaziamento diastólico precoce e rápido do átrio direito. AF = artéria femoral; ECG = eletrocardiograma. (De Lorell BH. Profiles in constriction, restriction and tamponade. In: Baim DS, Grossman W, eds. *Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*. 6th ed. Philadelphia: Williams Wilkins; 2000: 832.)

Manifestações clínicas

Os pacientes com constrição pericárdica usualmente apresentam manifestações de pressões venosas sistêmicas elevadas e baixo débito cardíaco. Como existe equalização das pressões cardíacas (incluindo as pressões atrial direita e esquerda), a congestão sistêmica é muito mais acentuada do que a pulmonar. Normalmente, os pacientes desenvolvem distensão venosa jugular acentuada, congestão hepática, ascite e edema periférico, mas seus pulmões permanecem claros. O débito cardíaco limitado geralmente se apresenta como intolerância ao exercício e pode progredir para caquexia cardíaca com perda muscular. Na constrição pericárdica, os derrames pleurais, a ascite e a disfunção hepática de longa duração podem ser características clínicas proeminentes. Os pacientes com constrição pericárdica são muito mais propensos a ter derrames pleurais do lado esquerdo ou bilaterais do que os derrames do lado direito. Por causa dos sintomas clínicos proeminentes de ascite e anormalidades enzimáticas do fígado, os pacientes podem ser avaliados para doença hepática antes que a pericardite constritiva seja reconhecida.

As veias jugulares são distendidas com descensos x e y proeminentes. A queda inspiratória normal na distensão venosa jugular pode ser substituída por uma elevação na pressão venosa (sinal de Kussmaul). O achado auscultatório clássico de constrição pericárdica é um golpe pericárdico (Cap. 51), que é um som muito alto no início da diástole quando há interrupção súbita de enchimento diastólico ventricular rápido, coincidindo como nadir do descenso y.

Diagnóstico

A constrição pericárdica deve ser considerada em qualquer paciente com congestão venosa sistêmica inexplicada. A calcificação pericárdica, mais bem observada na radiografia simples de tórax lateral, é um achado clássico, mas está presente em apenas 25% dos pacientes com pericardite constritiva, principalmente naqueles com constrição de longa duração. Da mesma forma, a maioria dos pacientes com constrição pericárdica tem um pericárdio espessado (>2 mm) que pode ser visualizado por ecocardiografia, TC e RM (Fig. 77-10). É importante reconhecer, no entanto, que a constrição pericárdica pode estar presente sem calcificação pericárdica e, em cerca de 20% dos pacientes, sem qualquer evidência de espessamento pericárdico.

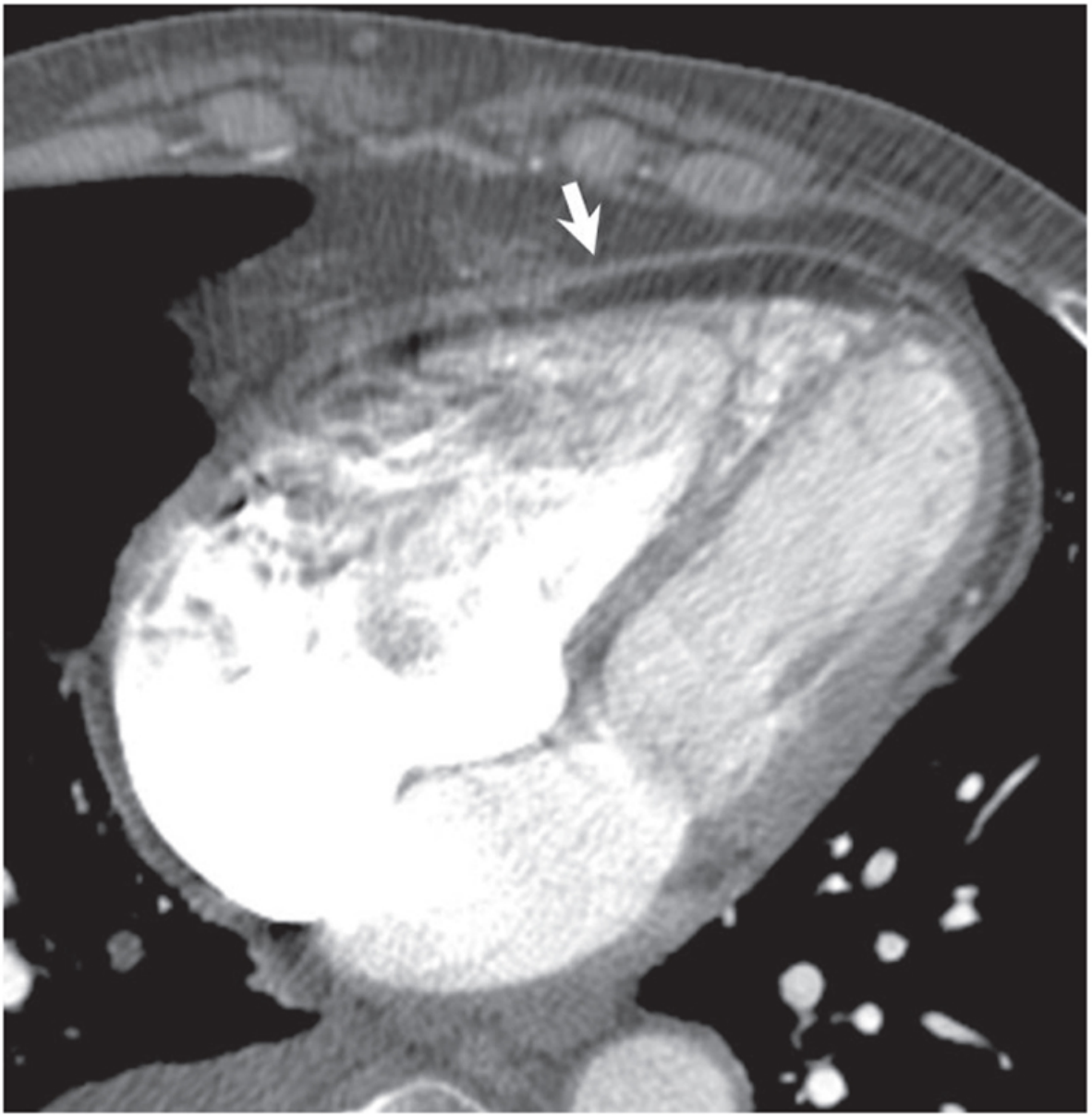

FIGURA 77-10 **A tomografia computadorizada em um paciente com pericardite constritiva mostra um pericárdio espessado (*seta*).**

A ecocardiografia Doppler transesofágica pode demonstrar espessamento pericárdico e calcificação, mas uma espessura pericárdica aumentada pode ser negligenciada em um ecocardiograma transtorácico. A ecocardiografia também diferencia a constrição pericárdica de insuficiência cardíaca direita causada por doença da valva tricúspide e/ou associada a hipertensão pulmonar.

Diagnóstico Diferencial

A diferenciação mais difícil se dá entre a constrição pericárdica e cardiomiopatia restritiva (Cap. 60), pois as manifestações clínicas que podem ser muito semelhantes às da constrição pericárdica (Tabela 77-6). A ecocardiografia Doppler é o método mais útil para distinguir a constrição de restrição.[5] Os pacientes com constrição pericárdica geralmente têm variação respiratória acentuada (>25%) da velocidade E de influxo mitral, enquanto os pacientes com cardiomiopatias restritivas, não. Em alguns pacientes com constrição pericárdica e pressões venosas acentuadamente elevadas, a variação respiratória pode estar presente apenas após a inclinação da cabeça para cima. A medida Doppler tecidual da velocidade inicial diastólica do anel mitral na porção septal (e′) quase sempre é reduzida em pacientes com restrição do miocárdio, mas permanece normal ou aumentada em pacientes com a constrição pericárdica. Além disso, o e′ lateral, que é maior do que a velocidade e′ septal ou medial na cardiomiopatia normal e restritiva, é menor do que o e′ septal na maioria dos pacientes com pericardite constritiva. Uma velocidade de fluxo reverso diastólico proeminente da veia hepática durante a expiração é característica de constrição, enquanto a velocidade do fluxo reverso ocorre durante a inspiração em pacientes com insuficiência cardíaca direita de outras causas. Em geral, pacientes com pericardite constritiva apresentam níveis de peptídeo natriurético encefálico (PNE) apenas minimamente elevados (<200 pg/mL) mas, normalmente, os níveis de PNE estão acentuadamente aumentados (<600 pg/mL) em pacientes com cardiomiopatia restritiva.

Tabela 77-6

Diferenciação entre constrição pericárdica e cardiomiopatia restritiva

ACHADOS	CONSTRIÇÃO PERICÁRDICA	CARDIOMIOPATIA RESTRITIVA
EXAME FÍSICO		
Congestão pulmonar	Normalmente ausente	Geralmente presente
Som diastólico precoce	Golpe pericárdico	S_3 (som grave)
ECO/DOPPLER		
Variação respiratória na onda E (%)	>25	<20
Velocidade diastólica inicial porção septal do anel mitral (cm/s)	>7	<7
TC/RM		
Espessamento pericárdico	>2 mm (mas <2 mm em 20%)	<2 mm
BIOMARCADOR		
Peptídeo natriurético tipo B (pg/mL)	<200	>600
HEMODINÂMICA		
Pressão sistólica AP (mmHg)	<60	>60
Pressão diastólica PCP-VE	Variação respiratória com redução na inspiração	Sem variação
Variação respiratória na pressão sistólica o pico VD/VE	Discordante	Concordante

Modificado de Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation*. 2006;113:1622-1632.

AP = artéria pulmonar; PCP = pressão capilar pulmonar; RM = ressonância magnética; TC = tomografia computadorizada; VD = ventricular direito; VE = ventricular esquerda.

A confirmação do diagnóstico de constrição pode exigir o cateterismo cardíaco em pacientes cuja avaliação não invasiva não é clara. Os achados hemodinâmicos invasivos tradicionais de pressões diastólicas finais equalizadas nos ventrículos direito e esquerdo e o sinal "dip e platô" típico da pressão diastólica ventricular esquerda não diferencia de maneira confiável a constrição da cardiomiopatia restritiva. As características hemodinâmicas invasivas mais específicas de constrição e restrição são baseadas na variação respiratória no enchimento ventricular; a medição simultânea da pressão ventricular direita e esquerda demonstra mudanças discordantes em suas pressões sistólicas com a respiração na pericardite constritiva. Em comparação, a orientação dessas pressões é concordante (ambos os lados, esquerdo e direito, aumentam com a expiração e diminuem com a inspiração) na cardiomiopatia restritiva.

Todos os pacientes com constrição pericárdica documentada, porém não explicada, devem ser avaliados quanto a possível tuberculose.

Tratamento e prognóstico

Em alguns pacientes com constrição pericárdica de menos de 3 meses de duração, os sintomas e a constrição podem se resolver ao longo de várias semanas com o tratamento clínico, que consiste de AINEs (p. ex., ibuprofeno 300 a 800 mg a cada 6 a 8 horas), colchicina (0,6 mg uma ou duas vezes ao dia) e uso de diuréticos com cautela. Se o paciente está hemodinamicamente comprometido de forma grave, a terapia com esteroides (p. ex., 0,5 a 1,0 mg/kg até uma dose máxima de 60 mg, diminuída lentamente ao longo de 3 meses, orientada pela resposta clínica e normalização da PCR) pode ser eficaz.[6] Os pacientes com constrição que respondem à terapia médica, em geral, apresentam biomarcadores inflamatórios elevados (VHS e PCR) e inflamação intensa do pericárdio na RM cardíaca.[7] Para mais constrição pericárdica crônica ou casos que não respondem à terapia clínica, o tratamento definitivo é a descorticação cirúrgica do pericárdio, com uma ampla ressecção tanto do pericárdio visceral quanto do parietal. Essa operação é a principal tarefa com risco substancial (≈10% de mortalidade mesmo na maioria dos centros experientes).[8] Em muitos pacientes, a cirurgia não restaura imediatamente a função cardíaca normal; pode levar semanas para voltar ao normal após a remoção do pericárdio constrito. O tratamento empírico de tuberculose (Cap. 324) pode ser necessário em pacientes com constrição e uma alta suspeita de tuberculose, mesmo sem um diagnóstico definitivo.

Pericardite Efusivo-Constritiva

Em alguns pacientes (<10%) que apresentam tamponamento cardíaco, a pressão atrial direita elevada e a distensão venosa jugular não se resolvem após a remoção do fluido pericárdico. Nesses pacientes, a pericardiocentese converte a hemodinâmica típica do tamponamento para a da constrição. Assim, a restrição de enchimento cardíaco não ocorre somente em função da efusão pericárdica, mas também da constrição pericárdica, envolvendo predominantemente o pericárdio visceral. A pericardite efusivo-constritiva[9] mais provavelmente representa uma transição intermediária da pericardite aguda com derrame pericárdico para a constrição pericárdica. Frequentemente, os sintomas se resolvem após várias semanas de tratamento com um AINE (p. ex., ibuprofeno 300 a 800 mg a cada 6 a 8 horas).

Formas específicas da doença pericárdica

Síndrome Pós-cardiotomia

A síndrome pós-cardiotomia é a pericardite aguda que ocorre de semanas a meses após a cirurgia cardíaca aberta. Os pacientes têm sintomas típicos de pericardite aguda, que é associada aos anticorpos antimiocárdicos. Um quadro clínico semelhante é visto com a síndrome de pós-perfusão causada por infecção por citomegalovírus (CMV) (Cap. 376) em pacientes que não foram infectados anteriormente, mas foram expostos ao sangue contaminado por CMV durante a cirurgia de *bypass* ou a transfusões sanguíneas. Linfócitos atípicos e enzimas hepáticas elevadas são frequentemente vistos. O tratamento da síndrome pós-cardiotomia é semelhante ao tratamento da pericardite aguda. Um mês de terapia com colchicina (0,5 mg duas vezes ao dia para pacientes com 70 kg ou mais; metade da dose para pacientes menores ou pacientes com efeitos colaterais) iniciada 48 a 72 horas antes da cirurgia cardíaca, aparenta reduzir a taxa de síndrome pós-cardiotomia de cerca de 30% para menos de 20%, mas não reduziu a ocorrência de fibrilação atrial.[A4]

Alguns pacientes que foram submetidos a cirurgia cardíaca desenvolvem constrição pericárdica tardia sem pericardite aguda precedente devido ao sangramento interno e ao redor do pericárdio aberto, seguido por inflamação, cicatriz e fibrose. Se houver inflamação ativa, um teste de agentes anti-inflamatórios pode ser instituído; no entanto, a remoção cirúrgica do coágulo sanguíneo, geralmente acompanhada por pericardiectomia mais extensa, é necessária.

Pericardite Pós-infarto do Miocárdio

A pericardite aguda pode se desenvolver vários dias depois de um IAM (Cap. 73), geralmente em decorrência da extensão do infarto transmural para a superfície do pericárdio. Essa síndrome é incomum na era da reperfusão. A anticoagulação deve ser temporariamente suspensa para evitar uma efusão sanguinolenta que pode progredir para o tamponamento cardíaco.

Uma pericardite autoimune tardia, denominada *síndrome de Dressler*, pode se desenvolver semanas a meses após uma onda Q de IM, mas essa síndrome é pouco comum desde o advento da terapia de reperfusão. O diagnóstico e tratamento são os mesmos que para a pericardite aguda.

Pericardite Urêmica

Os derrames pericárdicos se desenvolvem em pacientes com insuficiência renal grave, especialmente aqueles em diálise (Cap. 131). A diálise agressiva pode diminuir o derrame pericárdico, mas, às vezes, o derrame persiste e requer drenagem ou mesmo pericardiectomia.

Pericardite Infecciosa

Pericardite bacteriana

A pericardite bacteriana purulenta pode resultar de uma extensão direta da pneumonia bacteriana, extensão direta do empiema pleural ou, raramente, da peritonite ou de um abscesso subfrênico. A maioria dos pacientes está gravemente doente com sepse sistêmica e desenvolve tamponamento agudo. Os organismos mais comuns são os estreptococos, pneumococos e estafilococos. A pericardiocentese de urgência, necessária para o diagnóstico e terapia, mostra leucocitose e pus franco, e o nível de glicose é bastante diminuído. A drenagem persistente ou recorrente com um cateter intravenoso ou punções repetidas com terapia antimicrobiana levam a uma alta taxa de sobrevida,[10] mas a pericardite constritiva tardia exigindo pericardiectomia desenvolve-se em 30% a 40% dos pacientes.

Pericardite tuberculosa

A pericardite tuberculosa é comum nos países em desenvolvimento, mas é responsável por menos de 5% dos casos de pericardite aguda nos países desenvolvidos, geralmente em pacientes que são imunossuprimidos, incluindo aqueles com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.[11] Os sintomas são muitas vezes inespecíficos e a pericardite dolorosa aguda é rara. A maioria dos pacientes apresenta uma fisiologia efusivo-constritiva ou constrição pericárdica. A radiografia torácica sugere tuberculose pulmonar ativa em cerca de 30% dos casos, e uma efusão pleural está presente em 40% a 60% dos casos. O ecocardiograma mostra fitas fibrinosas no derrame pericárdico, com densidades múltiplas de eco aderentes à superfície pericárdica. A pericardiocentese é obrigatória se houver suspeita de pericardite tuberculosa. Cerca de 75% dos pacientes têm uma cultura positiva, e um fluido pericárdico do nível de adenosina desaminase de 40 U/L ou mais é visto em 75% dos pacientes. Os testes de reação em cadeia da polimerase e uma biópsia pericárdica são recomendados quando a suspeita de pericardite tuberculosa é forte, mas não confirmada.

A terapia antituberculosa agressiva (Cap. 324) produz uma taxa de cura de cerca de 85% a 90%. Nem os corticosteroides nem a imunoterapia adjuvante melhoram o resultado.[A5] O tratamento empírico pode ser necessário em pacientes com um quadro clínico, mas sem confirmação diagnóstica.

Mesmo com o tratamento imediato, 30% a 60% dos pacientes desenvolvem pericardite constritiva, para os quais a pericardiectomia cirúrgica é o tratamento de escolha. Para pacientes com suspeita de constrição tuberculosa, a terapia antituberculosa (Cap. 324) deve ser administrada antes e após a cirurgia pericárdica.

Pericardite fúngica

A pericardite fúngica mais comum é a histoplasmose, que geralmente se resolve em várias semanas e pode ser tratada com sucesso com AINEs. A terapia antifúngica específica (Cap. 331) é recomendada apenas em pacientes com histoplasmose disseminada (Cap. 332).

Pericardite Maligna

Cerca de 6% dos casos de pericardite aguda que inicialmente não têm nenhuma causa óbvia e de 20% dos casos de derrames pericárdicos de moderados a grandes são relacionados com doenças malignas; em pacientes com tamponamento cardíaco, a porcentagem é ainda maior. Cerca de 80% de pericardite maligna é associada ao câncer de mama (Cap. 198), linfoma (Caps. 185 e 186) e leucemia (Caps. 183 e 184). O melanoma (Cap. 203) é uma causa incomum de pericardite maligna, mas uma grande proporção de pacientes portadores de melanoma tem envolvimento do pericárdio.

A maioria dos pacientes tem extensão tumoral direta de uma lesão maligna adjacente ou um tumor de disseminação hematogênica ou linfática. O derrame pericárdico também pode ser causado por irritação pericárdica ou comprometimento da drenagem linfática em pacientes com linfoma mediastinal.

A pericardiocentese é a chave para o diagnóstico e tratamento. A citologia de fluido é positiva em cerca de 85% dos pacientes. A drenagem completa com um cateter intravenoso para 2 ou 3 dias é o tratamento de escolha; se o derrame não se resolve, a pericardiectomia é recomendada.[12] O prognóstico depende do tratamento do processo maligno subjacente, mas a mortalidade em 1 ano é de 80% ou mais.

Pericardite Pós-radiação

A pericardite pós-radiação se desenvolve em cerca de 2% dos pacientes após radioterapia do manto para a doença de Hodgkin (Cap. 186) e em 0,4% a 5% dos pacientes após irradiação para câncer de mama A lesão pericárdica manifesta-se ocasionalmente durante o tratamento, mas aparece com mais frequência meses ou até mesmo uma década depois. A pericardite inicial e o derrame podem se resolver espontaneamente, mas a pericardite constritiva, a miocardite adjacente e até mesmo o dano da artéria coronária podem se desenvolver. A pericardiocentese é fundamental fazer a distinção entre a pericardite pós-radiação da doença pericárdica maligna. A pericardiectomia é recomendada para pericardite recorrente e para grandes derrames pericárdicos recorrentes.

Pericardite Autoimune

Até 50% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266) têm pericardite, geralmente durante uma exacerbação aguda. Os pacientes apresentam pericardite aguda ou um derrame assintomático; o tamponamento cardíaco é incomum e a pericardite constritiva é rara. Se não houver suspeita de pericardite purulenta, a pericardiocentese geralmente não é necessária. A doença subjacente deve ser tratada de maneira agressiva.

A pericardite aguda ou o derrame pericárdico ou assintomático podem se desenvolver em pacientes com artrite reumatoide (Cap. 264), esclerodermia (Cap. 267) ou doença mista do tecido conjuntivo (Cap. 267). O processo geralmente é autolimitado ou responde ao tratamento agressivo da doença subjacente, embora o tamponamento cardíaco possa se desenvolver.

Miopericardite

A miopericardite concomitante (Cap. 60) pode se desenvolver em pacientes com pericardite, provavelmente devido à extensão direta do processo inflamatório, e é frequentemente manifestada por atrasos de condução no ECG, arritmias ventriculares e níveis elevados de troponina. Nenhum tratamento específico está disponível.

A dilatação ventricular aguda e súbita ou a insuficiência cardíaca progressiva desenvolvem-se em alguns pacientes após a pericardiectomia para pericardite constritiva ou até mesmo após a drenagem de um grande derrame pericárdico. A síndrome pode ser a miocardite subjacente.

Anomalias Congênitas

A ausência congênita do pericárdio é assintomática e sem importância clínica. Entretanto, a ausência parcial ou localizada do pericárdio ao redor do átrio esquerdo pode causar herniação focal e levar ao estrangulamento. A TC ou RM podem estabelecer o diagnóstico. Os pacientes podem apresentar dor torácica atípica ou morte súbita. O reparo cirúrgico é frequentemente recomendado para um defeito parcial do pericárdio.

Cistos Benignos

Os cistos pericárdicos benignos são raros e geralmente assintomáticos, mas podem ser associados à dor torácica. Eles são frequentemente vistos como estruturas arredondadas ou lobuladas adjacentes à estrutura cardíaca habitual na radiografia de tórax ou adjacentes ao átrio direito na ecocardiografia transtorácica (Cap. 55). A TC e RM torácica são úteis no diagnóstico desses cistos. Os cistos raramente rompem e não precisam de tratamento, a menos que se tornem sintomáticos com dor torácica. Nessasituação, o cisto pode ser removido cirurgicamente ou drenado percutaneamente ou com um toracoscópio.

Referência de Grau A

A1. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;155:409–414.

A2. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med*. 2013;369:1522–1528.

A3. Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2014;383:2232–2237.

A4. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, et al. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:1016–1023.

A5. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, et al. Prednisolone and *Mycobacterium indicus pranii* in tuberculous pericarditis. *N Engl J Med*. 2014;371:1121–1130.

Referências Gerais

1. Imazio M, Brucato A, Barbieri A, et al. Good prognosis for pericarditis with and without myocardial involvement: results from a multicenter, prospective cohort study. *Circulation*. 2013;128:42–49.
2. Lilly LS. Treatment of acute and recurrent idiopathic pericarditis. *Circulation*. 2013;127:1723–1726.
3. Khandaker MH, Schaff HV, Greason KL, et al. Pericardiectomy vs medical management in patients with relapsing pericarditis. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:1062–1070.
4. Imazio M, Adler Y. Management of pericardial effusion. *Eur Heart J*. 2013;34:1186–1197.
5. Welch TD, Ling LH, Espinosa RE, et al. Echocardiographic diagnosis of constrictive pericarditis: Mayo Clinic criteria. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:526–534.
6. Syed FF, Schaff HV, Oh JK. Constrictive pericarditis—a curable diastolic heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:530–544.
7. Feng D, Glockner J, Kim K, et al. Cardiac magnetic resonance imaging pericardial late gadolinium enhancement and elevated inflammatory markers can predict the reversibility of constrictive pericarditis after antiinflammatory medical therapy: a pilot study. *Circulation*. 2011;124:1830–1837.
8. Tokuda Y, Miyata H, Motomura N, et al. Outcome of pericardiectomy for constrictive pericarditis in Japan: a nationwide outcome study. *Ann Thorac Surg*. 2013;96:571–576.
9. Syed FF, Ntsekhe M, Mayosi BM, et al. Effusive-constrictive pericarditis. *Heart Fail Rev*. 2013;18:277–287.
10. Imazio M, Brucato A, Mayosi BM, et al. Medical therapy of pericardial diseases: part I: idiopathic and infectious pericarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010;11:712–722.
11. Ntsekhe M, Mayosi BM. Tuberculous pericarditis with and without HIV. *Heart Fail Rev*. 2013;18:367–373.
12. Burazor I, Imazio M, Markel G, et al. Malignant pericardial effusion. *Cardiology*. 2013;124:224–232.

Doenças da aorta

Frank A. Lederle

A aorta ascendente, que está localizada no mediastino anterior, tem aproximadamente 3 cm de diâmetro e 5 cm de comprimento. A raiz da aorta, que está logo acima da valva aórtica, é composta por três seios de Valsalva. A aorta ascendente encontra o arco aórtico no mediastino superior, onde as artérias braquiocefálicas se originam. A aorta torácica descendente, que tem aproximadamente 2,5 cm de diâmetro e 20 cm de comprimento, cursa posteriormente, atravessa o diafragma e se torna na aorta abdominal, que normalmente tem 2 cm de diâmetro e se estende por 15 cm até bifurcar-se em duas artérias ilíacas comuns.

A aorta em si é constituída por três camadas. A camada interna fina, a *íntima*, é revestida por células endoteliais. Na camada intermédia espessa, a *média*, bainhas de tecido elástico conferem a força de tração para suportar as pressões sistólicas necessárias. A camada externa *adventícia*, que é composta principalmente por colágeno, fornece o suprimento de sangue arterial e venoso à própria aorta.

Aneurismas da aorta

Definição

Um aneurisma é uma dilatação patológica da artéria, frequentemente definido como um aumento de 50% em relação ao diâmetro esperado. Os aneurismas podem ser descritos com base na sua causa, localização, forma e tamanho. No que diz respeito à forma, ao passo que um aneurisma fusiforme é uma dilatação simétrica da aorta, um aneurisma sacular envolve principalmente a dilatação de uma parede. Um falso aneurisma ou pseudoaneurisma ocorre quando a aorta é alargada em consequência de uma dilatação apenas das camadas mais externas dos vasos sanguíneos, como pode ocorrer com uma ruptura contida da parede aórtica.

Epidemiologia

Embora um aneurisma possa se desenvolver em qualquer parte da aorta, os aneurismas da aorta abdominal são muito mais comuns do que os aneurismas torácicos. Os aneurismas da aorta torácica são mais comuns na aorta ascendente, seguidos em frequência pela aorta descendente e arco aórtico. Quando um aneurisma na aorta torácica descendente se estende para a aorta abdominal, é denominado *aneurisma aórtico toracoabdominal*.

Para os aneurismas da aorta abdominal, os fatores de risco incluem idade, sexo masculino, tabagismo, história familiar de doença e doença aterosclerótica oclusiva. Diabetes e raça negra estão associados a um risco reduzido.

Os aneurismas da aorta torácica ascendente são frequentemente associados a mutações genéticas, como nas síndromes de Marfan ou Ehlers-Danlos (Cap. 260). Fatores de risco para aneurismas da aorta torácica e toracoabdominal incluem idade, tabagismo e doença pulmonar obstrutiva crônica. Em comparação com os aneurismas da aorta abdominal, os aneurismas torácicos apresentam um componente familiar mais forte e sem predileção de gênero.

Nos Estados Unidos, as mortes por aneurisma da aorta abdominal aumentaram substancialmente de 1950 a 1970, mas têm declinado desde os anos 1990 (Fig. 78-1). A prevalência de um aneurisma assintomático da aorta abdominal, definido como tendo um diâmetro superior a 3 cm, detectado por rastreio, também diminuiu drasticamente, de mais de 5% nos homens mais velhos, em 1990, para menos de 2%, em 2010.[1] A explicação mais provável para essas alterações é o aumento e depois a diminuição nas taxas de fumantes nos Estados Unidos, o que representa cerca de três quartos de todos os aneurismas da aorta abdominal. Por comparação, as taxas de mortalidade mundiais para os aneurismas da aorta torácica não decresceram porque as taxas de fumantes e níveis de outros fatores de risco cardiovascular não diminuíram.[2] Nos Estados Unidos, as mortes por ruptura de aneurismas da aorta torácica reduziram-se em 50% de 1997 a 2010.

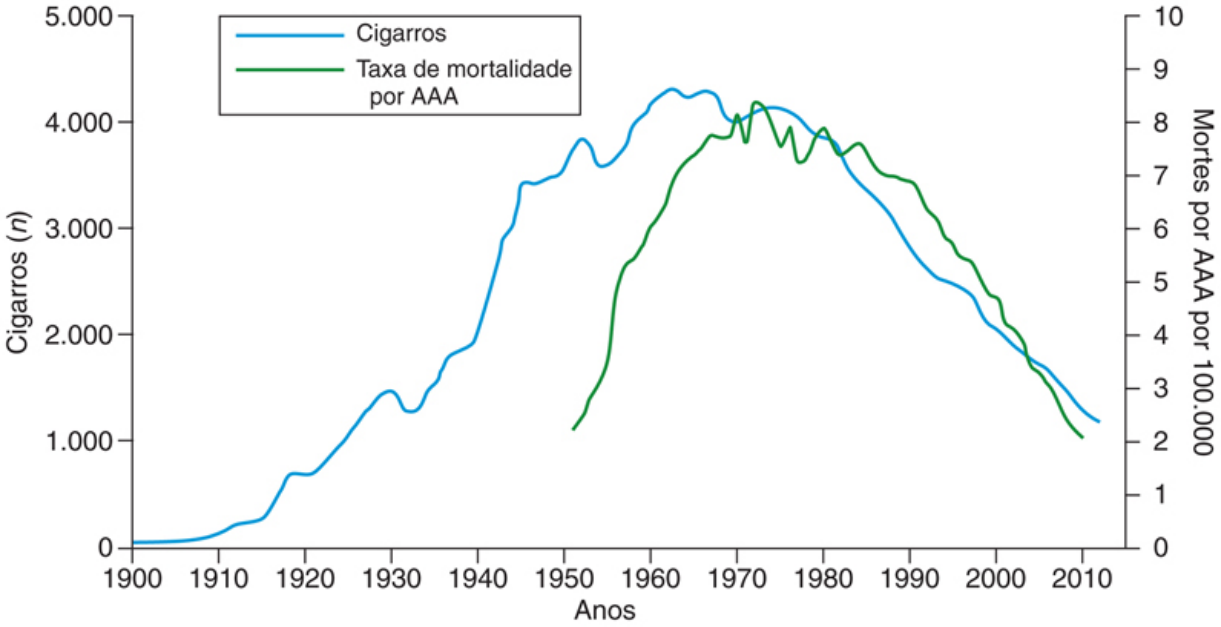

FIGURA 78-1 Consumo anual *per capita* de cigarros em adultos nos Estados Unidos e taxa anual de mortalidade por aneurisma de aorta abdominal (AAA) ajustada à idade por 100.000 homens brancos nos Estados Unidos.
As taxas incluem aneurisma da aorta abdominal, toracoabdominal e não especificado e excluem o aneurisma torácico e dissecção. (Adaptada de Lederle FA. The rise and fall of abdominal aortic aneurysm. *Circulation.* 2011;124:1097-1099.)

Biopatologia

A aterosclerose já foi considerada a causa subjacente mais comum de aneurisma da aorta abdominal, mas esta relação tem sido questionada por uma variedade de observações. Por exemplo, o aneurisma da aorta abdominal é menos comum em pacientes com diabetes e está muito mais fortemente associado com o tabagismo e o sexo masculino do que com a aterosclerose.[1,2] Embora a aterosclerose aórtica possa contribuir para o processo, a patogênese dos aneurismas da aorta abdominal parece incluir fatores genéticos, ambientais, hemodinâmicos e imunológicos. A resistência da parede aórtica depende da elastina e do colágeno dentro da matriz extracelular da sua média. A degradação dessas proteínas estruturais por metaloproteinases de matriz e infiltrados inflamatórios, especialmente macrófagos e linfócitos T, enfraquece a parede aórtica e permite o desenvolvimento de aneurismas. Entretanto, tentativas para retardar o processo usando doxiciclina, que suprime as metaloproteinases de matriz, não foram bem-sucedidas.

Na aorta torácica ascendente, a causa mais importante de aneurisma é a degeneração cística da média, com necrose das células musculares lisas e degeneração das camadas elásticas dentro da média, frequentemente relacionadas com uma mutação genética como na síndrome de Marfan ou de Ehlers-Danlos. Quase todos os pacientes com síndrome de Marfan, que estão em risco muito elevado para desenvolver aneurismas da aorta torácica, apresentam degeneração cística da média subjacente. Em pacientes que desenvolvem aneurismas da aorta ascendente sem evidência franca de doença de tecido conjuntivo, uma valva aórtica bicúspide e síndrome de aneurisma de aorta torácica familiar são importantes causas congênitas. A sífilis (Cap. 319) foi anteriormente uma causa comum de aneurisma da aorta torácica nos Estados Unidos, mas agora raramente é implicada. Outras causas comuns de aneurisma da aorta torácica ascendente incluem aortite infecciosa, arterite dos grandes vasos, trauma aórtico e dissecção aórtica. Aneurismas da aorta torácica descendente e toracoabdominal podem também resultar em dissecção prévia, mas eles são, em geral, idiopáticos e degenerativos.

Manifestações Clínicas

A maioria dos aneurismas é assintomática e descoberta incidentalmente em um estudo de imagem ou à palpação abdominal de rotina. Sintomas resultantes de aneurismas não rompidos com alargamento progressivo, tais como erosão vertebral ou compressão de nervo, são muito raros.

A ruptura de um aneurisma da aorta abdominal pode causar morte súbita por colapso cardiovascular. Outros pacientes se apresentam com dor no hipogástrio, flanco, região lombar ou quadris. A dor é frequentemente severa e assustadora para o paciente e pode ser acompanhada de dor abdominal. Sintomas de distensão abdominal, constipação ou retenção urinária podem ser causados por um hematoma que comprime o intestino ou o trato urinário ou por alteração no suprimento sanguíneo para esses órgãos. Esses sintomas normalmente persistem por horas a poucos dias antes da morte ou da reparação do aneurisma, embora tenham sido relatados alguns casos de rupturas crônicas contidas que persistiram durante semanas ou mesmo meses.

Aneurismas da aorta torácica podem expandir-se e comprimir estruturas mediastínicas adjacentes. Os sintomas incluem tosse, sibilos, dispneia, rouquidão, pneumonia recorrente e disfagia. Um aneurisma torácico rompido pode se apresentar

com dor no peito ou no dorso. Complicações vasculares incluem insuficiência aórtica, por vezes com insuficiência cardíaca secundária, hemoptise e tromboembolismo arterial.

Diagnóstico

Os aneurismas da aorta abdominal podem ser detectados à palpação abdominal profunda como massas pulsáteis, embora a obesidade possa obscurecer mesmo grandes aneurismas. O examinador primeiramente sente a pulsação aórtica, em geral encontrada alguns centímetros acima do umbigo (o umbigo marca o nível da bifurcação aórtica) e ligeiramente para a esquerda da linha média. Em seguida, o examinador coloca as duas mãos no abdome com as palmas para baixo e um dedo indicador de cada lado da pulsação, tanto para confirmar que é a aorta (cada sístole deve separar os dedos com o movimento) como para medir a largura da aorta. Deve ser incluída pele abdominal suficiente entre os dois dedos indicadores e deve ser dado tempo para permitir o relaxamento dos músculos abdominais. No exame, a largura, e não a intensidade, da pulsação orienta o diagnóstico. Uma massa abdominal pulsátil deve ser confirmada por ultrassonografia, que fornece uma medida precisa do diâmetro; uma largura de 3 cm ou superior estabelece o diagnóstico e merece vigilância contínua.

O diagnóstico clínico de uma ruptura de aneurisma de aorta abdominal pode ser um desafio. A tríade clássica de dor abdominal, hipotensão e massa abdominal pulsátil é insensível, porque a pressão arterial pode ser normal ou quase normal na apresentação e a palpação pode ser difícil devido à proteção ou distensão. Além disso, os sintomas intestinais e vesicais acompanhantes podem levar a diagnósticos errados. Em pacientes com aneurismas rompidos, o leucograma é geralmente elevado, mas o hematócrito pode ser inicialmente normal, visto que a hemodiluição não ocorre de forma aguda. O médico deve ter um limiar baixo para obter exames de imagem apropriados, especialmente em homens mais velhos com história de tabagismo.

Os aneurismas da aorta abdominal podem ser detectados e medidos por ultrassonografia abdominal ou por tomografia computadorizada (TC) (Fig. 78-2). Entretanto, a TC deve ser obtida quando a ruptura é considerada, uma vez que ela não é diagnosticada de forma confiável por ultrassonografia.

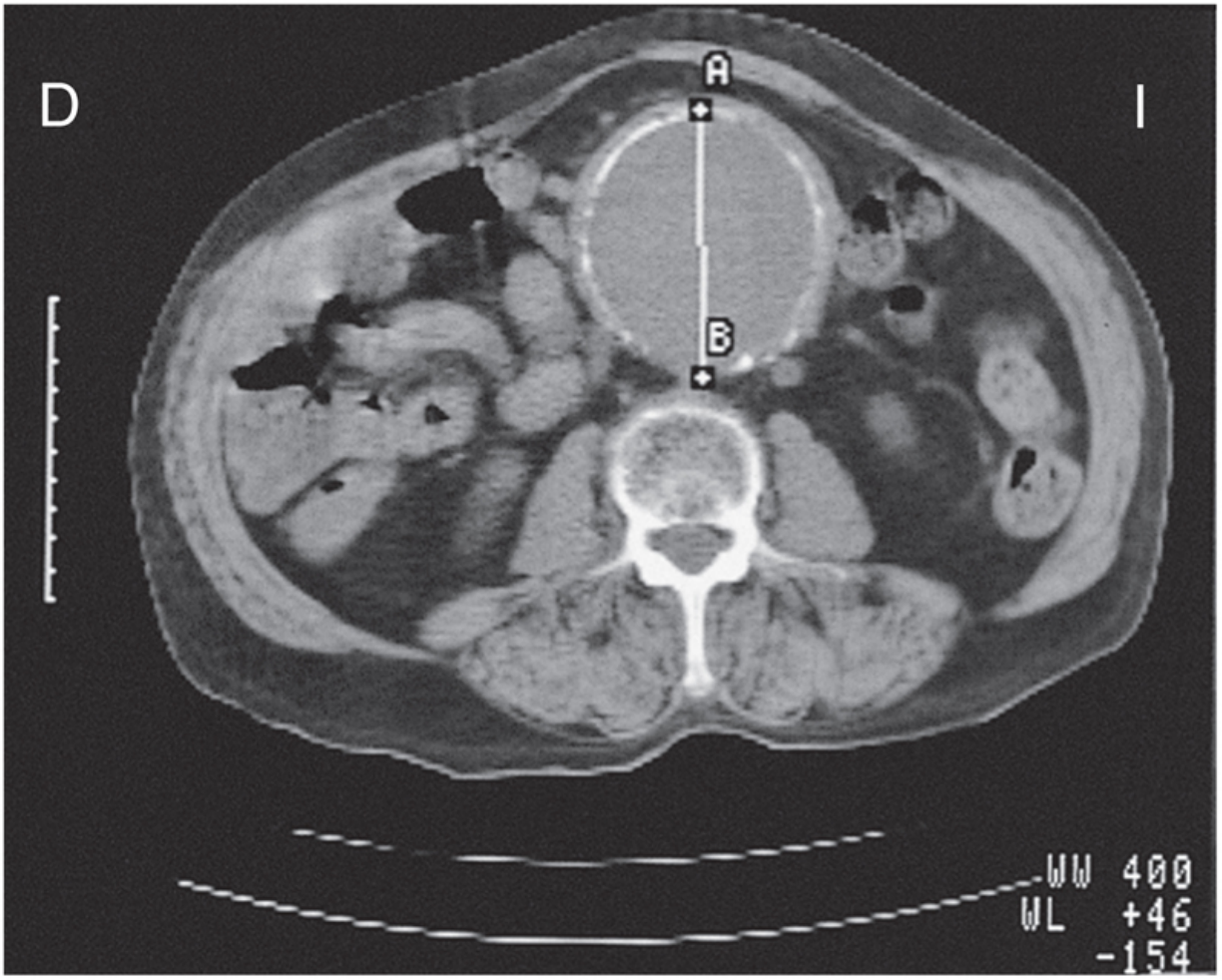

FIGURA 78-2 Tomografia computadorizada de aneurisma abdominal aórtico.
Este método de imagem sensível permite medir com precisão o tamanho (*ponto A* ao *ponto B*) e demonstra o espessamento da parede do aneurisma. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Normalmente, os aneurismas da aorta torácica não podem ser palpados mesmo quando são muito grandes. Como resultado, os aneurismas da aorta torácica são frequentemente reconhecidos nas radiografias de tórax, onde em geral são

diagnosticados por um alargamento da silhueta mediastínica, aumento do botão aórtico ou uma traqueia que está deslocada da linha média. A TC é necessária para detectar e medir aneurismas torácicos e para monitorar seu diâmetro ao longo do tempo. A ecocardiografia transtorácica, que, em geral, visualiza a raiz da aorta e aorta ascendente, é útil para o rastreio de pacientes com síndrome de Marfan (Cap. 260), que estão em risco particular de aneurisma envolvendo essa porção da aorta.

Tratamento

A morbidade e a mortalidade dos aneurismas aórticos resultam tanto da ruptura como do reparo eletivo. Uma estratégia criteriosa de intervenção é, por isso, essencial. O reparo cirúrgico aberto consiste na inserção de um enxerto tubular protético sintético. Quando os aneurismas envolvem ramos da aorta, tais como as artérias renais ou mesentéricas, estas precisam ser reimplantadas no enxerto. Da mesma forma, quando uma raiz aórtica dilatada precisa ser substituída no reparo de um aneurisma da aorta torácica ascendente, as artérias coronárias precisam ser reimplantadas. Uma abordagem alternativa para o reparo dos aneurismas aórticos abdominais e alguns aneurismas torácicos descendentes consiste na colocação percutânea de um enxerto com *stent* endovascular expansível dentro do aneurisma.

Em um paciente com rompimento de aneurisma da aorta, é necessária uma reparação de emergência por qualquer método aberto ou endovascular.[A1] Estudos randomizados em pacientes com ferimentos de facada e hemorragia digestiva alta e estudos observacionais de aneurismas da aorta abdominal rompidos têm suscitado preocupações de que a expansão excessiva de volume e a transfusão antes do controle da hemorragia podem aumentar a taxa de mortalidade.

Para os pacientes com aneurismas assintomáticos da aorta abdominal inferiores a 5,5 cm em diâmetro, o reparo cirúrgico tanto por método aberto[A2 A3] quanto endovascular[A4 A5] não reduz a taxa de mortalidade global. O benefício do reparo eletivo de grandes aneurismas da aorta abdominal tem sido demonstrado indiretamente através de estudos randomizados de rastreio com ultrassonografia, que reduz tanto a mortalidade relacionada com o aneurisma como a total.[A6 A7] O reparo endovascular eletivo apresenta uma taxa de mortalidade pós-operatória mais baixa que o reparo aberto (1,5% *versus* 4%), mas o excesso de mortes tardias após o reparo endovascular resulta em taxas de sobrevida semelhantes após 3 a 5 anos.[A8 A9] Os pacientes que têm grandes aneurismas e que não são clinicamente aptos para reparo aberto apresentam uma elevada taxa de ruptura[3] mas podem não se beneficiar do reparo endovascular devido à carga de condições comórbidas.[A10] Dados de estudos randomizados são insuficientes para as mulheres, que apresentam tanto uma taxa de ruptura como uma taxa de mortalidade operatória superiores.

Pequenos aneurismas aórticos devem ser monitorados periodicamente para detectar alargamento progressivo, que pode indicar a necessidade de reparo cirúrgico. Enquanto a ultrassonografia é a modalidade preferida para monitorar aneurismas abdominais, a TC é usada para os aneurismas torácicos. Os intervalos de vigilância são baseados na probabilidade de exceder o limiar operatório.

Para os aneurismas da aorta abdominal, os intervalos de rastreio propostos são a cada 3 anos para os aneurismas com 3,0 a 3,9 cm, 2 anos para 4,0 a 4,4 cm, e anualmente para aqueles com 4,5 a 5,4 cm de diâmetro. O reparo eletivo deve ser considerado quando o diâmetro excede 5,5 cm.[4] Cirurgiões e hospitais com grande número de pacientes apresentam melhores desfechos do reparo eletivo.

Para os aneurismas torácicos assintomáticos, o tratamento é menos certo. Nenhum estudo randomizado abordou quando os aneurismas da aorta torácica devem ser reparados ou que método é preferido, e os dados na história natural são limitados. O reparo endovascular dos aneurismas da aorta torácica descendente não rompidos está associado a menores taxas de mortalidade perioperatória que o reparo aberto (5% a 6% *versus* 7% a 12%), mas não melhora a taxa ajustada de sobrevida em 5 anos.[5]O diâmetro aórtico normal é 1,5 a 2 vezes maior, a taxa de mortalidade operatória é duas a quatro vezes superior na aorta torácica se comparada com a da aorta abdominal, e o risco de ruptura é inferior para os aneurismas torácicos com menos de 6,0 cm de diâmetro. Essas comparações sugerem que os limiares de diâmetro para o reparo eletivo provavelmente devam ser superiores aos 5,5 cm estabelecidos para os aneurismas da aorta abdominal. Uma exceção pode ser os pacientes com síndrome de Marfan, nos quais o risco de dissecção ou ruptura é superior e a taxa de mortalidade operatória é inferior, talvez por causa da sua idade mais jovem. Os pacientes com síndrome de Marfan com diâmetro aórtico inferior a 5 cm estão em baixo risco, mas os dados da história natural são inadequados para diâmetros maiores.[6] Estudos randomizados em pacientes com síndrome de Marfan, que envolvem principalmente um pequeno número de pacientes com diâmetros normais da aorta, têm sugerido que vários medicamentos (p. ex., losartan) podem reduzir o alargamento subsequente da raiz da aorta, mas não foram ainda demonstradas diferenças na progressão do aneurisma ou nos desfechos clínicos.

Prevenção

A ultrassonografia é o método de rastreio mais seguro e mais prático para os aneurismas da aorta abdominal. A *Preventive Services Task Force* dos Estados Unidos recomenda um único rastreio por ultrassonografia nos homens entre os 65 e 75 anos que já tenham fumado.[7] Nenhuma terapia clínica demonstrou reduzir o alargamento do aneurisma da aorta abdominal, mas a cessação do tabagismo é importante tanto para a prevenir como para retardar a progressão.

Prognóstico

A maioria dos aneurismas expande-se ao longo do tempo, e o risco de ruptura aumenta com o diâmetro. Os aneurismas da aorta abdominal com diâmetros inferiores a 5,5 cm apresentam um risco de ruptura igual ou inferior a 1%. As taxas de ruptura são desconhecidas para bons candidatos à cirurgia com aneurismas maiores, mas são de 10% ou mais por ano em maus candidatos cirúrgicos com grandes aneurismas da aorta abdominal. Para os aneurismas da aorta torácica, um estudo de base populacional reportou um risco de ruptura em 5 anos de 0% para o aneurisma com menos de 4,0 cm, 16% para os aneurismas com 4,0 a 6,0 cm e de 31% para os aneurismas com mais de 6,0 cm de diâmetro.

A taxa de mortalidade global em pacientes com aneurisma aórtico rompido permanece em cerca de 75%, incluindo uma taxa de mortalidade de cerca de 40% entre aqueles que são capazes de se submeter a intervenção de emergência.[8] A vigilância por meio de exames de imagem ao longo da vida é recomendada após reparo endovascular de aneurisma. De outro modo, o prognóstico após a correção do aneurisma é determinado, em grande parte, pelos fatores de risco e comorbidades, em vez de pelo próprio aneurisma. Dados observacionais sugerem que a sobrevida após reparo pode ser melhorada através do tratamento com estatinas,[9] provavelmente porque reduz o risco de morte por doença arterial coronariana.

Hematoma intramural aórtico e dissecção aórtica

Definição

Um hematoma intramural aórtico se desenvolve quando o sangue se acumula dentro da média da aorta, tanto por sangramento de *vasa vasorum* quanto por uma fina ruptura na íntima. Uma dissecção aórtica ocorre quando a camada média da artéria é rompida longitudinalmente, formando um falso lúmen que se comunica com o lúmen verdadeiro.

Cerca de dois terços das dissecções aórticas são classificados como tipo A (envolvendo a aorta ascendente), e outro terço é classificado como tipo B (não envolvendo a aorta ascendente) (Fig. 78-3). Os hematomas e dissecções são classificados como agudos se eles se desenvolvem dentro das 2 semanas prévias e crônicos daí em diante. Os hematomas e dissecções que são agudos e envolvem a aorta ascendente são mais propensos a ruptura e causam incapacidade grave ou morte.[10]

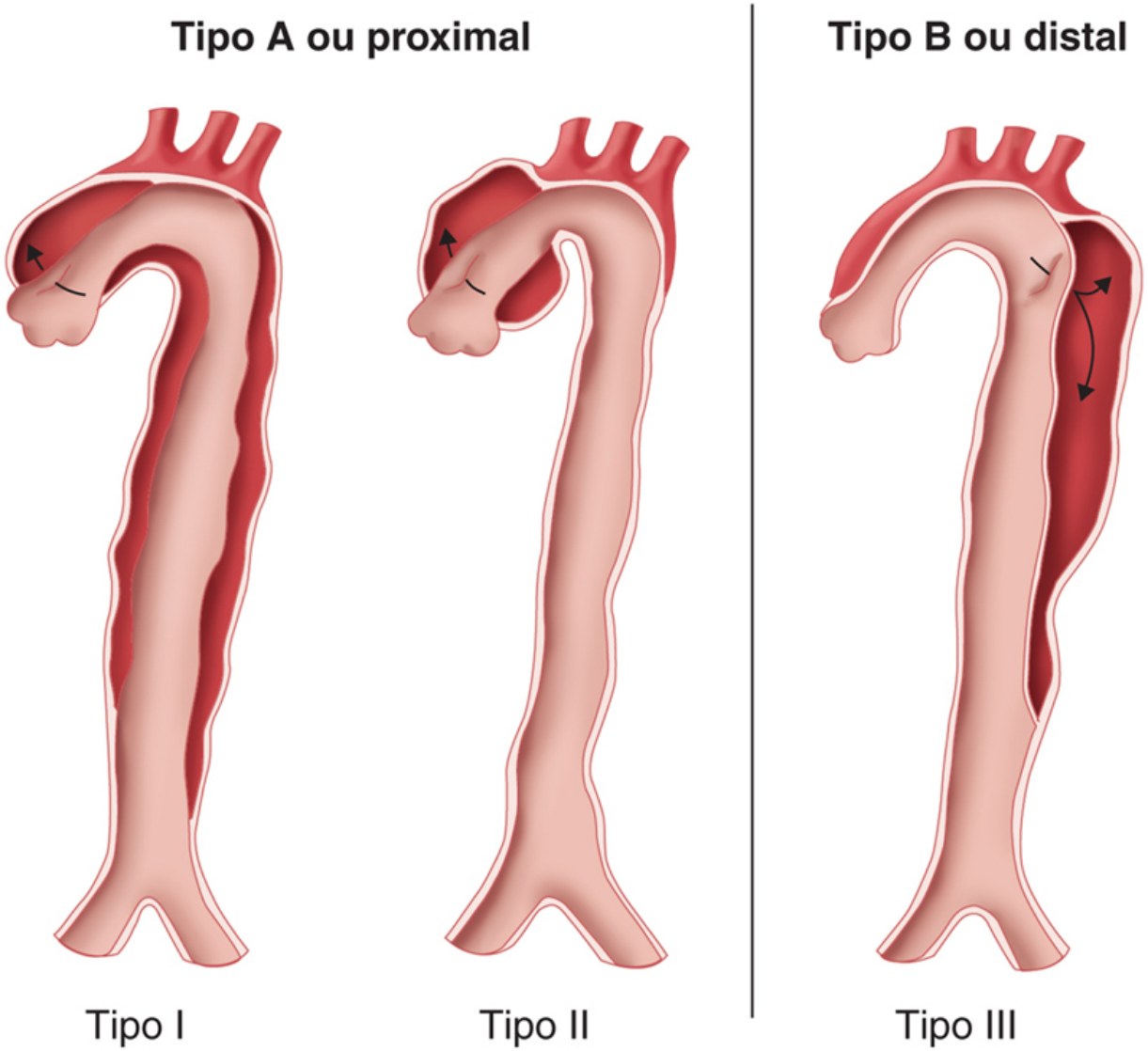

FIGURA 78-3 Classificação para dissecção aórtica. (De Isselbacher EM. Diseases of the aorta. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, eds.*Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2004:1416.)

A dissecção aórtica causa cerca de 3.000 mortes por ano nos Estados Unidos. Em pacientes sem síndrome de Marfan, o pico de incidência da dissecção aórtica se dá em indivíduos entre os 60 e 80 anos, com os homens sendo afetados 1,5 vez mais frequentemente do que as mulheres. A hipertensão e especialmente a hipertensão não controlada são o fator de risco dominante, embora os pacientes com uma valva aórtica bicúspide também estejam em maior risco. Alguns pacientes são conhecidos por terem aneurismas da aorta torácica preexistentes. As dissecções aórticas são complicações raras nas mulheres jovens durante o período do periparto (Cap. 239). Os procedimentos de cateterização intra-aórtica e a cirurgia cardíaca são causas iatrogênicas de dissecção aórtica.

Biopatologia

O fator predisponente mais comum para a dissecção aórtica é a degeneração do colágeno e da elastina na média da aorta. A degeneração clássica cística da média em pacientes com síndrome de Marfan explica o risco particularmente elevado para dissecção aórtica em uma idade relativamente jovem.

A dissecção aórtica classicamente começa quando uma ruptura na íntima da aorta expõe a camada média doente à pressão sistêmica do sangue intraluminal ou quando os *vasa vasorum* em sangramento criam um hematoma intramural. Esse hematoma pode permanecer relativamente localizado ou, em alternativa, pode propagar-se longitudinalmente ao longo de um comprimento variável da aorta e romper através da íntima e para o lúmen aórtico. Se tal comunicação ocorrer, o resultado de um hematoma intramural inicial não é diferente da dissecção que se inicia com um rompimento da íntima. Com a dissecção, a média divide-se longitudinalmente em duas camadas, produzindo assim um falso lúmen cheio de sangue que se propaga, em geral, distalmente, mas por vezes retrogradamente, dentro da parede da aorta em uma distância variável do local de ruptura da média. A aorta abdominal raramente disseca, exceto como uma extensão de uma aorta torácica dissecante.

Manifestações Clínicas

A dor, que é o sintoma inicial mais comum, ocorre em 96% dos casos de hematoma intramural aórtico e de dissecção. A dor é normalmente grave e é sentida no peito ou dorso, embora possa envolver o abdome. A dor frequentemente tem início

súbito, sendo mais intensa no início. Muitas vezes é descrita como lancinante ou lacerante. Um hematoma isolado raramente causa outros sintomas além da dor. Entretanto, uma dissecção pode causar sinais e sintomas relacionados com sua propagação, tais como insuficiência aórtica, oclusão de artéria coronariana direita, hemopericárdio, acidente vascular cerebral, isquemia mesentérica ou neuropatia periférica isquêmica. A síncope (Cap. 62) está associada com dissecção proximal e piores desfechos.

A verdadeira hipotensão, que está presente em mais de 25% dos pacientes, augura um mau prognóstico. A pseudo-hipotensão ocorre quando a pressão arterial na extremidade superior está falsamente baixa devido ao envolvimento da artéria subclávia na dissecção. Atrasos ou *deficits* de pulso, que auxiliam na identificação dos vasos sanguíneos comprometidos pela dissecção, são evidentes no exame físico em pacientes cujas dissecções envolvem as artérias subclávia, carótida ou femoral.

Mais de um terço dos pacientes com dissecção de aorta proximal desenvolvem insuficiência valvular aórtica. Em alguns pacientes com insuficiência aórtica aguda, o sopro pode ser indetectável ou inexpressivo até que o achado de um alargamento da pressão de pulso conduza a exames mais criteriosos. Quando a dissecção aórtica compromete uma artéria coronariana, especialmente a artéria coronariana direita, desenvolve-se isquemia miocárdica ou infarto (Cap. 73). A dissecção retrógrada também pode causar hemopericárdio e tamponamento agudo e mesmo fatal (Cap. 71). Enquanto o comprometimento do fluxo através das artérias braquiocefálicas pode produzir acidente vascular cerebral (Cap. 407) ou coma, o envolvimento das artérias espinais pode produzir paraplegia. Quando a dissecção se estende para a aorta abdominal, o fluxo comprometido para uma ou ambas as artérias renais pode resultar em insuficiência renal aguda (Cap. 120). Isquemia mesentérica ou infarto (Cap. 143) podem-se manifestar como dor abdominal ou diarreia sanguinolenta. A dissecção distal para a bifurcação da aorta pode comprometer ou ocluir uma ou ambas as artérias ilíacas comuns, com um pulso femoral resultante e isquemia da extremidade inferior (Cap. 79).

Diagnóstico

A dissecção aórtica pode ser suspeitada com base em uma anamnese clássica ou quando um *deficit* de pulso é observado durante o exame físico. Entretanto, muitas vezes uma silhueta mediastínica alargada na radiografia de tórax de um paciente que está sendo avaliado por dor torácica (Cap. 51) e possível isquemia miocárdica, levanta preocupações, apesar de o alargamento mediastínico poder ser observado em apenas dois terços dos pacientes nos quais a dissecção é diagnosticada em última análise. Se uma aorta torácica descendente está envolvida, é comumente observada uma efusão pleural esquerda, por vezes devido a franca hemorragia, mas frequentemente devido a um exsudato pequeno de uma parede aórtica inflamada. Os achados eletrocardiográficos na dissecção aórtica não são específicos. Os testes sanguíneos não são muito úteis, mas é improvável uma dissecção aórtica aguda se os níveis de D-dímeros plasmáticos estiverem abaixo de 500 ng/mL.

Quando a suspeita clínica de dissecção aórtica é elevada, o diagnóstico deve ser confirmado ou excluído de forma emergente por um estudo de imagem (Fig. 78-4). A ecocardiografia transesofágica (Fig. 78-5) é o meio mais rápido de fornecer detalhes suficientes para avançar diretamente para a sala de cirurgia. A TC (Fig. 78-6) fornece informação complementar. As imagens de ressonância magnética (RM) fornecem ainda melhor detalhe anatômico, mas não são tão fáceis de obter de forma emergente, podendo ser difícil prestar assistência aguda necessária em uma instalação de RM. Em imagens de corte transversal, um hematoma intramural isolado aparece como um espessamento crescente em redor da parede aórtica, em vez de lumens verdadeiros e falsos separados por retalho (*flap*) da íntima.

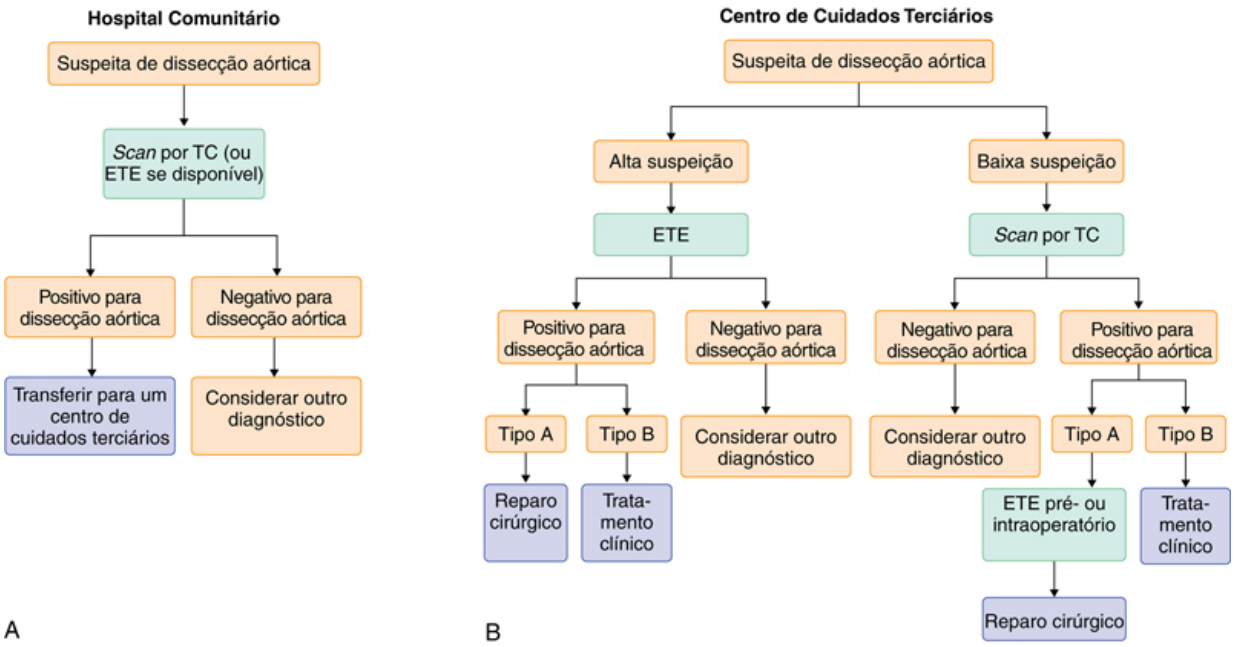

FIGURA 78-4 **Algoritmos para avaliação de dissecção aórtica aguda suspeita.**
A, Esta abordagem é usada em vários hospitais da comunidade onde a cirurgia cardíaca não é realizada. **B**, Esta abordagem é utilizada em muitos centros de cuidados terciários onde o ecocardiograma transesofágico (ETE) e a cirurgia cardíaca estão disponíveis. TC = tomografia computadorizada. (Cortesia de Eric M. Isselbacher, MD.)

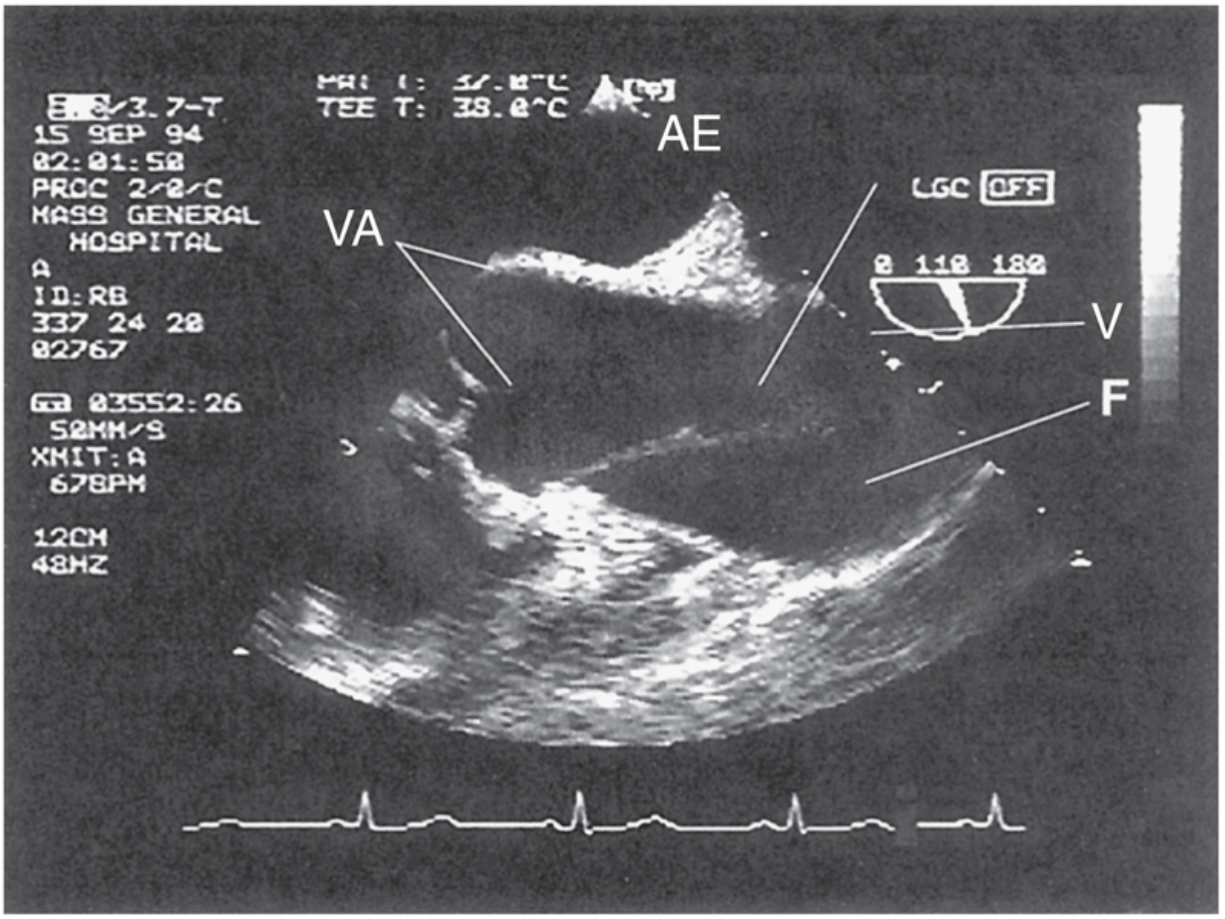

FIGURA 78-5 **Ecocardiograma transesofágico da aorta ascendente no eixo longo em um paciente com dissecção da aorta tipo A.**
A valva aórtica (VA) está à *esquerda*, e a aorta ascendente estende-se para a *direita*. Dentro da aorta está o retalho (*flap*) da íntima (I) que se origina ao nível da junção sinotubular. Os lumens verdadeiro (V) e falso (F) são separados por um retalho da íntima. AE = átrio esquerdo. (De Isselbacher EM. Diseases of the aorta. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2004:1423.)

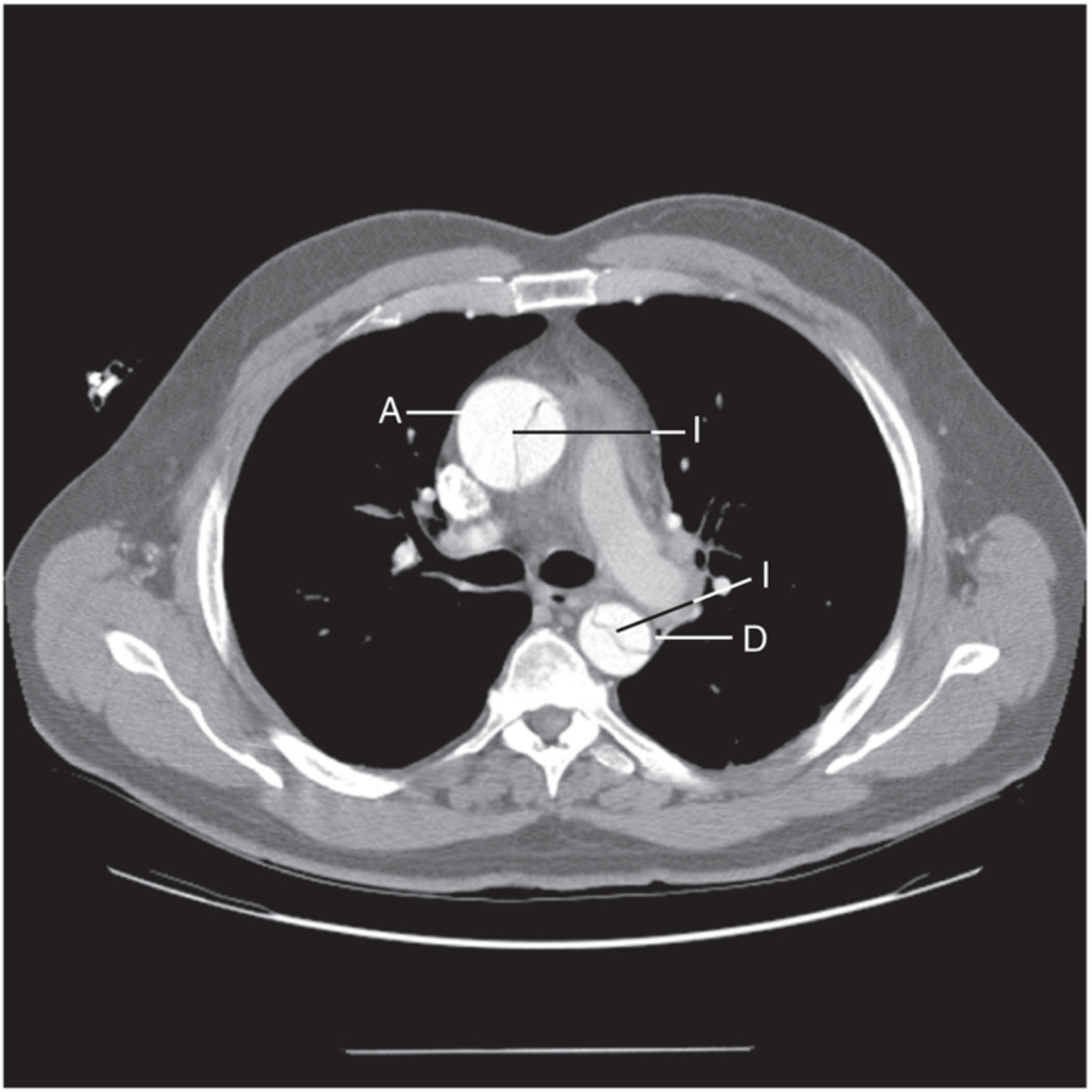

FIGURA 78-6 **Dissecção aórtica.**
A tomografia computadorizada de tórax contrastada no nível da artéria pulmonar mostra um retalho (*flap*) da íntima (I) separando os dois lumens da aorta torácica ascendente (A) e descendente (D) em uma dissecção aórtica do tipo A. (Cortesia de Eric M. Isselbacher, MD.)

Tratamento

Quando se suspeita de um hematoma intramural aórtico ou dissecção, a terapia deve ser imediatamente instituída, mesmo enquanto os estudos de imagem são requisitados, em vez de esperar até que o diagnóstico seja confirmado. O objetivo da terapia clínica inicial, que consiste em suspender a progressão adicional e reduzir o risco de ruptura, deve ser o mesmo para um hematoma isolado, assim como para uma dissecção verdadeira, devido ao risco de propagação do hematoma.[11]

Apesar da ausência de estudos randomizados, as diretrizes atuais recomendam terapia clínica de emergência direcionada para reduzir a pressão arterial, geralmente abaixo de 120 mm Hg, e a frequência cardíaca, em geral inferior a 60 batimentos/min, mantendo ao mesmo tempo a perfusão para o cérebro, coração, rins e quaisquer outros órgãos cujo fornecimento arterial possa ser comprometido pela dissecção.[12] A opção mais comum é o labetalol intravenoso (IV) (α e β-bloqueadores combinados, inicialmente administrados a 20 mg durante um período de 2 minutos, seguidos de doses adicionais de 20 a 80 mg a cada 10 a 15 minutos, até uma dose máxima total de 300 mg, e depois continuar a infusão a 2 a 8 mg/min). Uma alternativa é um β-bloqueador puro (p. ex., propranolol IV em *bolus* de 1 mg a cada 3 a 5 minutos no início, seguido de infusão contínua a velocidades até 20 mg/h) combinado com nitroprussiato IV (0,5 a 8 μg/kg/min) para titular minuto a minuto a pressão arterial conforme necessário. Se os β-bloqueadores estiverem contraindicados, os

bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., diltazem IV com um *bolus* inicial de 20 mg durante um período de 2 minutos, seguido de uma infusão contínua de 5 a 15 mg/h) podem ser úteis.

Para a dissecção aguda tipo A, é recomendado reparo cirúrgico urgente para reduzir o risco de complicações ameaçadoras à vida tais como ruptura, tamponamento cardíaco, insuficiência aórtica grave ou acidente vascular cerebral. Quando os pacientes têm hipotensão significativa, deve ser excluída pseudo-hipotensão. A verdadeira hipotensão pode ser causada por infarto agudo do miocárdio (Cap. 73) devido a um comprometimento da artéria coronariana direita ou por hemopericárdio e tamponamento cardíaco (Cap. 77) como resultado de ruptura da dissecção para o pericárdio. Pacientes com tamponamento devem ser tratados com expansão de volume e levados para a cirurgia tão rápido quanto possível, dada a morte precoce ser extremamente elevada; deve ser realizada pericardiocentese apenas em último recurso, porque esse procedimento pode precipitar colapso hemodinâmico e morte. Por comparação, pacientes com dissecções crônicas tipo A podem muitas vezes ser tratados clinicamente, uma vez que eles já sobreviveram ao período inicial de elevada mortalidade com dissecções proximais agudas.

Pacientes com dissecções agudas tipo B estão em muito maior risco de complicações ameaçadoras à vida e são muitas vezes tratados com terapia clínica,[13] porque a adição de reparo endovascular de rotina ao tratamento médico não melhorou a sobrevida em pequenos estudos randomizados na dissecção tipo B aguda[A11] ou crônica.[A12] Entretanto, se uma dissecção tipo B estiver associada a complicações graves, como isquemia de órgão terminal, a intervenção está indicada, quer com técnicas endovasculares, quer por cirurgia aberta.

Para um hematoma intramural isolado, a probabilidade de dissecção progressiva ou de outras complicações é inferior à de em pacientes que inicialmente têm dissecção, em especial se o hematoma é pequeno e as dimensões da aorta são normais.[14] Em uma série de pacientes do Leste Asiático, a maioria dos hematomas intramurais regrediu, e em geral a cirurgia não foi necessária. Em séries ocidentais, estima-se que 10% dos hematomas regrediram de forma espontânea, e 25% a 50% progrediram durante o período de seguimento. Os hematomas na aorta ascendente apresentam risco mais elevado, e a cirurgia é frequentemente recomendada. Para os hematomas intramurais distais, o tratamento é geralmente o mesmo que para as dissecções distais, com a cirurgia reservada para os pacientes com doença progressiva (Fig. 78-7).

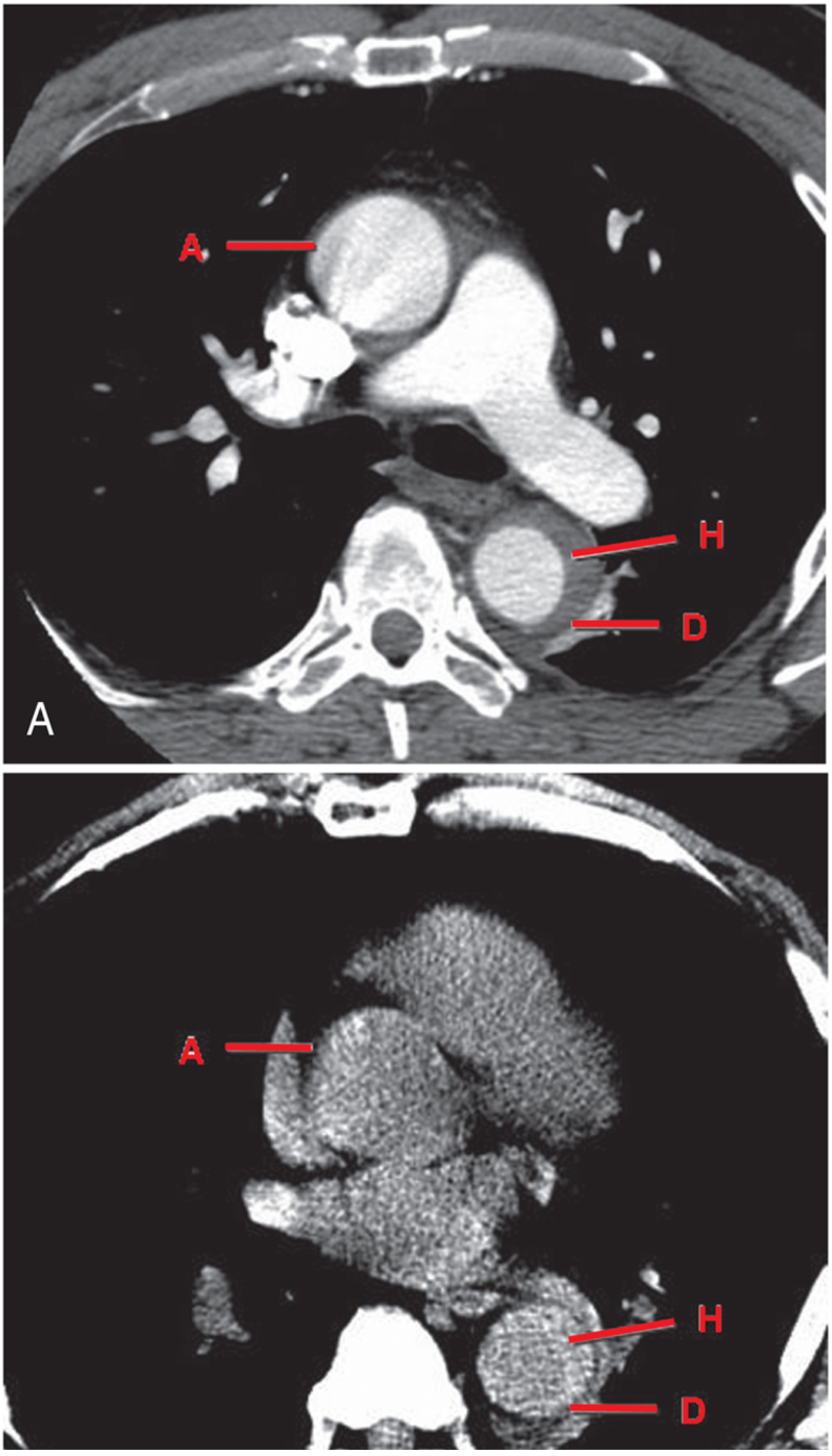
A
H
D
A
A
H
D

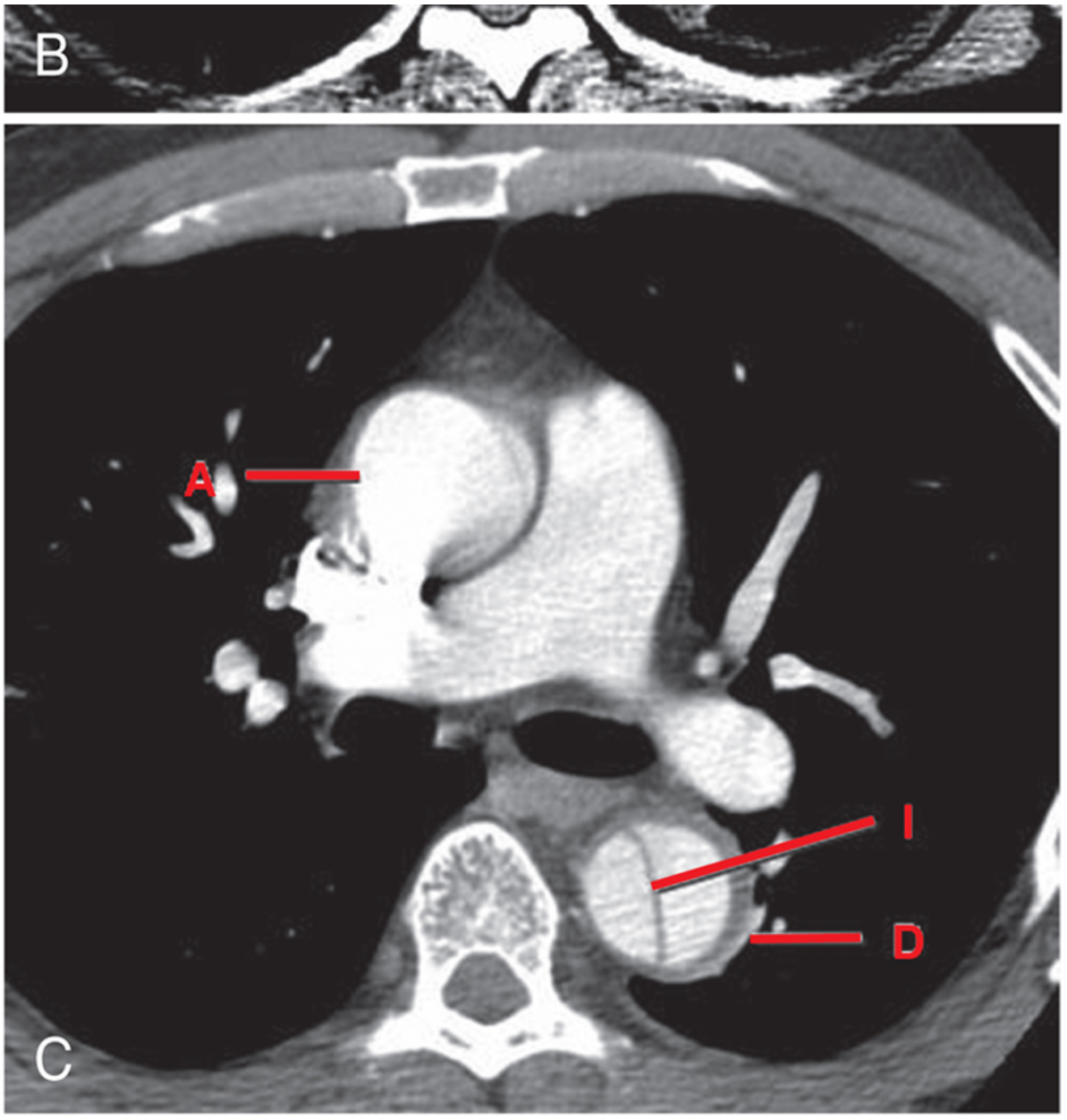

FIGURA 78-7 Hematoma intramural aórtico.
A, Tomografia computadorizada (TC) de contraste do tórax no nível da artéria pulmonar demonstra um hematoma intramural (H) da aorta torácica descendente (D). O hematoma aparece como um espessamento crescente da parede aórtica que não aumenta a partir do contraste no interior do lúmen da aorta. A aorta torácica ascendente (A) não é afetada. **B**, Imagem correspondente a partir de uma tomografia computadorizada sem contraste em que o hematoma intramural aparece como um espessamento brilhante crescente da parede aórtica porque a densidade do hematoma é maior do que a do sangue dentro do lúmen da aorta. **C**, Imagem correspondente a partir de uma TC contrastada realizada 1 semana após a vigilância, em que o hematoma intramural evoluiu para uma dissecção aórtica clássica, com um retalho (*flap*) da íntima (I) e contraste evidente dentro de um falso lúmen pérvio. (Cortesia de Eric M. Isselbacher, MD.)

Antes da alta, os pacientes tratados clinicamente devem iniciar um regime que irá controlar a hipertensão e reduzir a contratilidade ventricular. As recomendações enfatizam os β-bloqueadores (p. ex., metoprolol 25 a 200 mg duas vezes ao dia ou atenolol 25 a 200 mg/dia) como os fármacos de escolha nesse contexto, mas em geral é necessário um segundo (p. ex., lisinopril 5 a 40 mg/dia) ou terceiro (anlodipina 2,5 a 10 mg/dia ou hidroclorotiazida 12,5 a 50 mg/dia) agente para alcançar o objetivo da pressão arterial sistólica inferior a 120 mmHg (Cap. 67), embora pouca evidência suporte objetivos de tratamento diferentes daqueles usados para a população em geral.

Prognóstico

A taxa de mortalidade aguda por dissecção tipo A não tratada é de cerca de 1% por hora, e a maioria das mortes de qualquer tipo ocorre dentro de 7 dias do início dos sintomas.[15] Os pacientes estão em maior risco de complicações durante os primeiros 2 anos, mas aqueles que sobrevivem à hospitalização inicial, em geral, ficam bem *a posteriori*, independentemente de terem sido tratados por via clínica ou cirúrgica. Entretanto, o controle continuado da pressão arterial é fundamental para reduzir o risco em longo prazo de complicações tais como insuficiência aórtica, dissecção recorrente,

formação de aneurismas e ruptura de aneurisma. Alguma expansão aórtica progressiva ocorre muitas vezes sem sintomas, de modo que os pacientes clinicamente tratados devem ser observados de perto com imagens seriadas da aorta em intervalos de 6 meses nos primeiros 2 anos e anualmente daí em diante, desde que sua anatomia seja estável.

Arterite de takayasu

A arterite de Takayasu é uma doença inflamatória crônica de etiologia desconhecida. A média de idade de início é de 29 anos, sendo as mulheres acometidas oito vezes mais do que os homens. Ocorre mais frequentemente na Ásia e na África do que na Europa ou na América do Norte. Um estágio precoce é caracterizado por inflamação ativa envolvendo a aorta e seus ramos. A doença progride, com frequência, em graus variáveis para um estágio esclerótico com hiperplasia da íntima, degeneração da média e alterações obliterativas. A maioria das lesões arteriais resultantes é estenótica, mas também podem ocorrer aneurismas.

A arterite de Takayasu envolve a aorta e seus ramos, e ocasionalmente também envolve a artéria pulmonar. A doença tende a ser mais pronunciada nos pontos de ramificação da aorta, em especial no arco aórtico, vasos braquicefálicos e aorta abdominal. A doença pode ser difusa ou esparsa e as áreas acometidas podem ser separadas por comprimentos variáveis de aorta normal.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A maioria dos pacientes inicialmente desenvolve sintomas de um processo inflamatório sistêmico, incluindo fadiga, cefaleia, febre, sudorese noturna, artralgias e perda de peso.[16] No momento do diagnóstico, 90% dos pacientes têm sintomas de insuficiência vascular, normalmente com claudicação nas extremidades superiores e por vezes nas inferiores.

Em geral, o exame físico revela ausência de pulsos e pressões arteriais diminuídas nos membros superiores, consistente com o fato de a arterite de Takayasu ser por vezes chamadade *doença sem pulso*. Podem ser audíveis sopros sobre as artérias acometidas. Mais de 50% dos pacientes têm hipertensão significativa por causa do envolvimento da artéria renal, mas a hipertensão pode ser difícil de diagnosticar no exame de rotina devido aos pulsos diminuídos. O envolvimento da aorta proximal pode provocar insuficiência valvar aórtica. O envolvimento dos óstios das artérias coronarianas pode causar angina ou infarto do miocárdio, e os pacientes podem desenvolver insuficiência cardíaca devido a infarto do miocárdio, hipertensão ou insuficiência aórtica. O envolvimento das artérias carótidas pode causar isquemia cerebral ou acidente vascular cerebral. A angina abdominal pode resultar do comprometimento da circulação mesentérica.

Anormalidades laboratoriais durante a fase aguda incluem níveis elevados de proteína C-reativa (PCR), uma velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada, anemia, discreta leucocitose e níveis elevados de imunoglobulina. O diagnóstico é mais bem realizado por aortografia, angiografia por TC ou angiografia por RM, que revela estenose da aorta e estenose ou oclusão dos seus ramos, frequentemente com dilatação pós-estenótica ou aneurismas associados.

Tratamento e Prognóstico

Os corticosteroides (p. ex., prednisona 60 a 100 mg/dia, muitas vezes continuada por meses e reduzida apenas quando há sintomas ou evidência de melhora da inflamação) constituem a terapia primária para o estágio inflamatório agudo e podem ser eficazes na melhora dos sintomas constitucionais, diminuição da VHS e diminuição da progressão da doença. Medicamentos imunossupressores adicionais, que são usados quando a corticoterapia isolada é ineficaz, incluem o metotrexato (15 a 25 mg/sem). É desconhecido se a terapia clínica reduz o risco de complicações maiores ou se prolonga a vida.

A angioplastia percutânea por balão pode dilatar eficazmente as lesões estenóticas curtas na aorta e nos seus ramos, embora a reestenose seja comum. A cirurgia pode ser necessária para ultrapassar ou reconstruir os segmentos-chave, como as artérias coronárias, carótidas ou renais, ou para tratar a insuficiência aórtica. Idealmente, a cirurgia não deve ser realizada durante a fase inflamatória.

A taxa de sobrevida global em 15 anos em pacientes diagnosticados com arterite de Takayasu é de aproximadamente 85%, cerca de 65% em pacientes com complicações graves e cerca de 95% em paciente sem complicações graves. A maioria das mortes resulta de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca.

Arterite de células gigantes

A arterite de células gigantes (Cap. 271) afeta normalmente as artérias de médio calibre, mas em 15% dos casos envolve a aorta e os ramos do arco aórtico.[17] O estreitamento da aorta é raro, mas o enfraquecimento da parede aórtica ascendente pode levar a aneurismas aórticos torácicos localizados e insuficiência valvar aórtica secundária. Se os ramos do arco aórtico são estreitados, os sintomas serão similares aos observados na arterite de Takayasu. As lesões arteriográficas da aorta e de seus ramos primários são, em geral, semelhantes às da arterite de Takayasu, sugerindo, desse modo, que a arterite de Takayasu e a arterite de células gigantes podem ser parte de um espectro da mesma doença. A arterite de células gigantes está associada a aumento do risco de eventos ateroscleróticos, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral.

A idade média de início é em torno dos 67 anos. Os sintomas incluem cefaleias, alterações visuais, polimialgia reumática, claudicação da mandíbula e febre (Cap. 271). Uma VHS elevada é um achado universal; o nível de PCR sérica está usualmente elevado e a anemia é comum. Como a artéria temporal é comumente envolvida, o diagnóstico geralmente é

estabelecido por biópsia da artéria temporal, incluindo biópsia contralateral se a primeira biópsia for negativa. Em pacientes com alterações visuais, o agendamento de biópsia da artéria temporal não deve atrasar o tratamento devido ao risco de cegueira súbita e porque as amostras da biópsia permanecem diagnósticas por semanas após o início da terapia. O tratamento envolve terapia com corticosteroides em altas doses (p. ex., prednisona 60 a 100 mg/dia, frequentemente por meses, e redução apenas após sintomas ou evidência de melhora da inflamação), à qual a doença geralmente responde. O uso inicial de uma dose em pulso de corticosteroides IV ou de metotrexato não adiciona benefício.

Referência de Grau A

A1. Powell JT, Sweeting MJ, Thompson MM, et al. Endovascular or open repair strategy for ruptured abdominal aortic aneurysm: 30 day outcomes from IMPROVE randomised trial. *BMJ*. 2014;348:f7661.

A2. Powell JT, Brown LC, Forbes JF, et al. Final 12-year follow-up of surgery versus surveillance in the UK Small Aneurysm Trial. *Br J Surg*. 2007;94:702–708.

A3. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, et al. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2002;346:1437–1444.

A4. Cao P, De Rango P, Verzini F, et al. Comparison of surveillance versus aortic endografting for small aneurysm repair (CAESAR): results from a randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41:13–25.

A5. Ouriel K, Clair DG, Kent KC, et al. Endovascular repair compared with surveillance for patients with small abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2010;51:1081–1087.

A6. Thompson SG, Ashton HA, Gao L, et al. Final follow-up of the Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) randomized trial of abdominal aortic aneurysm screening. *Br J Surg*. 2012;99:1649–1656.

A7. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, et al. The Last Judgment upon abdominal aortic aneurysm screening. *Int J Cardiol*. 2013;167:2331–2332.

A8. Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, et al. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2010;362:1863–1871.

A9. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, et al. Long-term comparison of endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2012;367:1988–1997.

A10. Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, et al. Endovascular repair of aortic aneurysm in patients physically ineligible for open repair. *N Engl J Med*. 2010;362:1872–1880.

A11. Brunkwall J, Kasprzak P, Verhoeven E, et al. Endovascular repair of acute uncomplicated aortic type B dissection promotes aortic remodelling: 1 year results of the ADSORB trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48:285–291.

A12. Nienaber CA, Rousseau H, Eggebrecht H, et al. Randomized comparison of strategies for type B aortic dissection: the INvestigation of STEnt Grafts in Aortic Dissection (INSTEAD) trial. *Circulation*. 2009;120:2519–2528.

Referências Gerais

1. Lederle FA. The rise and fall of abdominal aortic aneurysm. *Circulation*. 2011;124:1097–1099.
2. Sidloff D, Stather P, Dattani N, et al. Aneurysm global epidemiology study: public health measures can further reduce abdominal aortic aneurysm mortality. *Circulation*. 2014;129:747–753.
3. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, et al. Rupture rate of large abdominal aortic aneurysms in patients refusing or unfit for elective repair. *JAMA*. 2002;287:2968–2972.
4. Bown MJ, Sweeting MJ, Brown LC, et al. Surveillance intervals for small abdominal aortic aneurysms: a meta-analysis. *JAMA*. 2013;309:806–813.
5. Goodney PP, Travis L, Lucas FL, et al. Survival after open versus endovascular thoracic aortic aneurysm repair in an observational study of the Medicare population. *Circulation*. 2011;124:2661–2669.
6. Jondeau G, Detaint D, Tubach F, et al. Aortic event rate in the Marfan population: a cohort study. *Circulation*. 2012;125:226–232.
7. Guirguis-Blake JM, Beil TL, Senger CA, et al. Ultrasonography screening for abdominal aortic aneurysms: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2014;160:321–329.
8. Karthikesalingam A, Holt PJ, Vidal-Diez A, et al. Mortality from ruptured abdominal aortic aneurysms: clinical lessons from a comparison of outcomes in England and the USA. *Lancet*. 2014;383:963–969.
9. de Bruin JL, Baas AF, Heymans MW, et al. Statin therapy is associated with improved survival after endovascular and open aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2014;59:39–44.
10. Goldfinger JZ, Halperin JL, Marin ML, et al. Thoracic aortic aneurysm and dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1725–1739.

11. Lederle FA, Powell JT, Nienaber CA. Does intensive medical treatment improve outcomes in aortic dissection? *BMJ*. 2014;349:g5288.
12. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*. 2010;121:e266–e369.
13. Fattori R, Cao P, De Rango P, et al. Interdisciplinary expert consensus document on management of type B aortic dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1661–1678.
14. Alomari IB, Hamirani YS, Madera G, et al. Aortic intramural hematoma and its complications. *Circulation*. 2014;129:711–716.
15. Booher AM, Isselbacher EM, Nienaber CA, et al. The IRAD classification system for characterizing survival after aortic dissection. *Am J Med*. 2013;126:730.
16. Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, et al. Diagnostic features, treatment, and outcomes of Takayasu arteritis in a US cohort of 126 patients. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:822–830.
17. Waldman CW, Waldman SD, Waldman RA. Giant cell arteritis. *Med Clin North Am*. 2013;97:329–335.

Doença arterial periférica aterosclerótica

Christopher J. White

Definição

A doença arterial periférica aterosclerótica dos membros inferiores é um subconjunto de um grupo maior de doenças vasculares periféricas, que engloba todos os distúrbios vasculares não coronarianos que podem afetar a circulação arterial, venosa (Caps. 80 e 81) ou linfática. As doenças arteriais ateroscleróticas são caracterizadas por estreitamento ou oclusão arterial causados pela acumulação de elementos das placas ateroscleróticas na parede do vaso (Cap. 70). A doença aterosclerótica arterial também pode levar à formação de aneurisma, que é o alargamento patológico de segmentos arteriais e pode resultar em ruptura, dissecção ou tromboembolismo (Cap. 78).

Epidemiologia

A prevalência de doença arterial periférica dos membros inferiores nos Estados Unidos, Europa e Ásia continua aumentando à medida que a população envelhece e é exposta aos fatores de risco para aterosclerose (Cap. 52). A presença de doença arterial periférica é definida quando o índice tornozelo-braquial (ITB) — a razão entre a pressão arterial sistólica mais elevada no tornozelo dividida pela pressão arterial sistólica mais elevada no braço (Fig. 79-1) — for inferior a 0,90. Entre indivíduos com mais de 40 anos, a prevalência é de 4,3% (intervalo de confiança [IC] de 95%, 3,1% a 5,5%), mas chega até 20% a 30% em indivíduos diabéticos.[1]

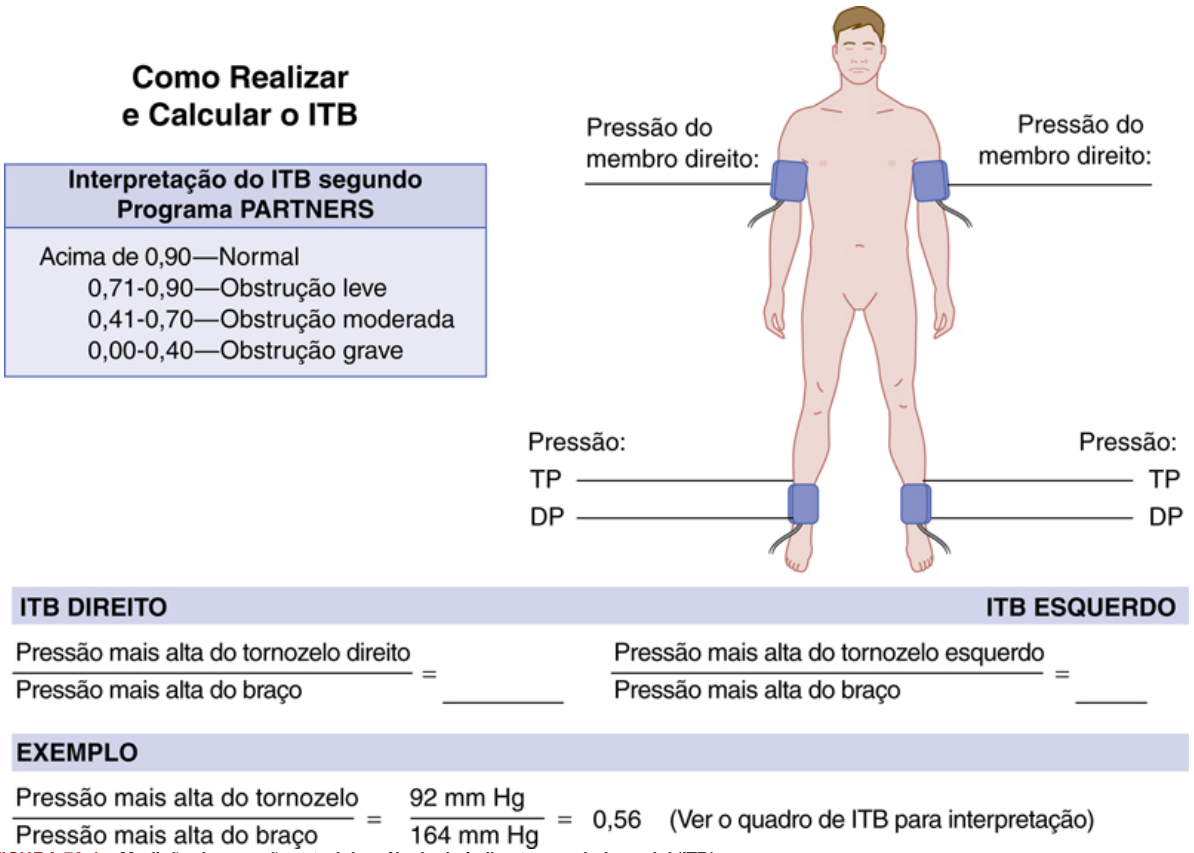

FIGURA 79-1 Medição da pressão arterial e cálculo do índice tornozelo-braquial (ITB).
Para calcular o ITB, as pressões sistólicas são determinadas em ambos os braços e ambos os tornozelos com o uso de aparelho de Doppler portátil. O maior valor de pressão arterial sistólica registrado para as artérias dorsal do pé (DP) ou tibial posterior (TP) do pé direito e esquerdo é dividido pelo maior valor obtido no braço direito ou esquerdo para calcular o índice. DAP = doença arterial periférica; PARTNERS = "PAD Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival" (Consciência, risco e tratamento de DAP: novos recursos para a sobrevida).

Os fatores de risco para aterosclerose (Cap. 52) aumentam a probabilidade de desenvolver doença arterial periférica dos membros inferiores. Mais de 95% dos indivíduos com doença arterial periférica têm pelo menos um fator de risco cardiovascular tradicional, e a maioria tem múltiplos fatores de risco. Mais de um terço dos pacientes com doença arterial periférica têm doença arterial coronariana significativa e até um quarto tem doença arterial carotídea. Como resultado, o risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e de morte é aumentado várias vezes em pacientes com doença arterial periférica.

Entre os fatores de risco ateroscleróticos convencionais, o tabagismo tem duas a três vezes mais probabilidade de causar doença arterial periférica dos membros inferiores do que doença arterial coronariana.

A hipertensão também está associada à doença arterial periférica dos membros inferiores. O desenvolvimento da doença arterial periférica é mais provável em pacientes com dislipidemia (elevação de colesterol total e da lipoproteína de baixa densidade [LDL], diminuição da lipoproteína do colesterol de alta densidade [HDL] e hipertrigliceridemia), e o risco aumenta de 5% a 10% por cada 10 mg/dL de aumento do colesterol total. Níveis elevados de homocisteína estão associados a elevação de duas a três vezes do risco de desenvolver doença arterial periférica aterosclerótica. O diabetes melito aumenta o risco de doença arterial periférica dos membros inferiores em duas a quatro vezes, sendo o risco proporcional à gravidade e à duração do diabetes. O controle rigoroso da glicemia é importante, pois o risco de se desenvolver a doença arterial periférica aumenta em 28% para cada 1% de aumento na hemoglobina glicada (Cap. 229). Pacientes diabéticos com doença arterial periférica dos membros inferiores apresentam risco de amputação sete a 15 vezes maior do que os não diabéticos com doença arterial periférica dos membros inferiores.

A doença arterial periférica afeta desproporcionalmente indivíduos mais velhos (Fig. 79-2), negros não hispânicos, fumantes, diabéticos e indivíduos com função renal alterada. A prevalência global da doença arterial periférica nos Estados Unidos, entre pessoas com idade acima dos 70 anos, é de 14,5% (IC 95%,10,8% a 18,2%), o que

corresponde a cerca de quatro milhões de indivíduos.

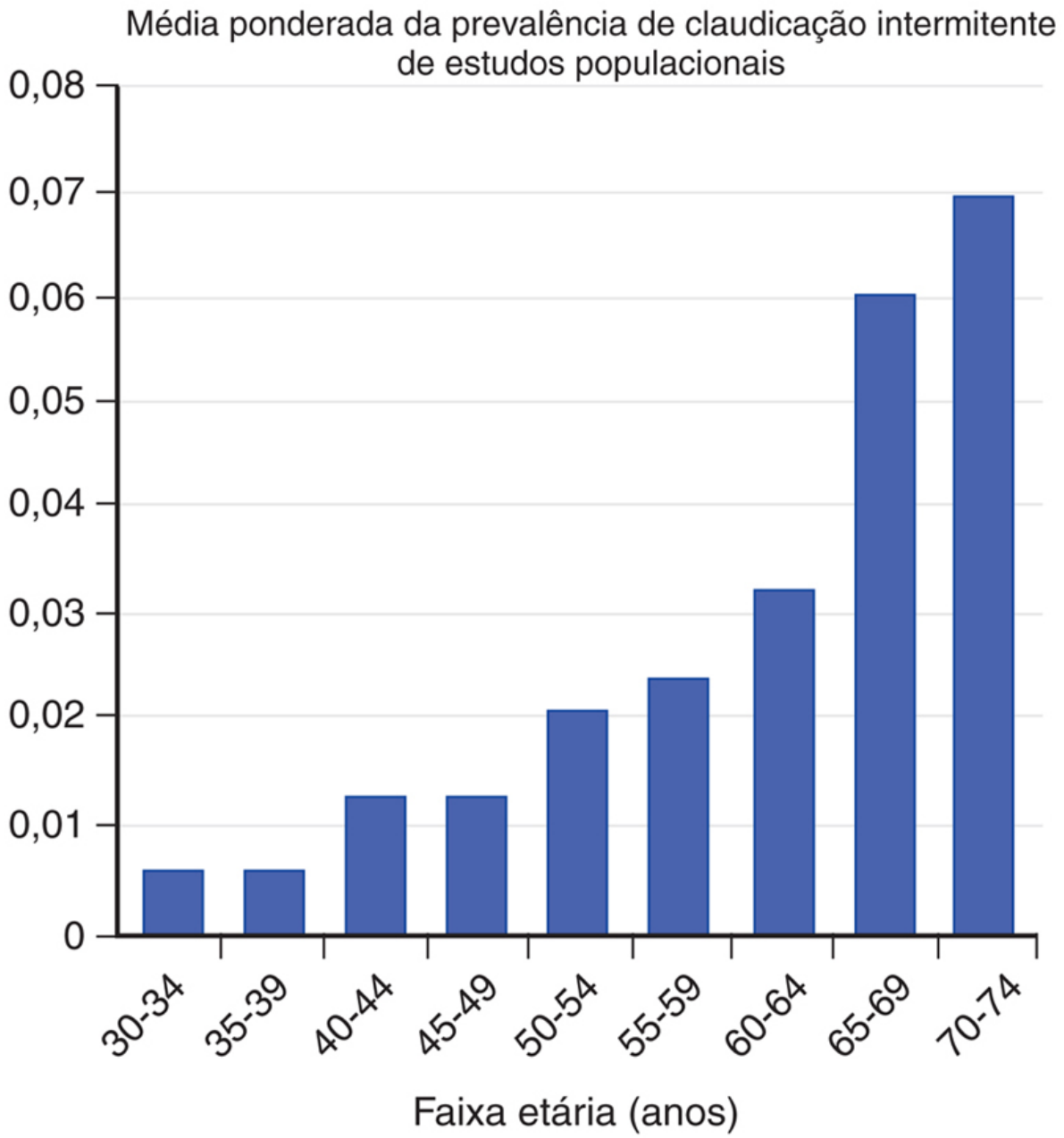

FIGURA 79-2 **Média ponderada da prevalência de claudicação intermitente.** (Modificada de Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease. TransAtlanticInter-Society Consensus (TASC) Working Group. *J Vasc Surg*. 2000;31(suppl):S1-S296.)

Biopatologia

Isquemia Aguda de Membro

A isquemia aguda de membro ocorre quando o fluxo arterial para um membro é interrompido abruptamente ou é acentuadamente diminuído, resultando em hipoperfusão que ameaça a viabilidade do membro. A isquemia aguda é mais comumente causada por trombose ou embolia. A maioria dos êmbolos se origina do coração como trombos murais de um infarto do miocárdio recente (IM) (Cap. 73) ou do apêndice atrial, em um paciente com fibrilação atrial (Cap. 64). Uma causa menos comum de êmbolos dos membros inferiores é um aneurisma aórtico (Cap. 78) que serve como fonte de êmbolo de colesterol (Cap. 80).

A trombose arterial *in situ* como resultado da instabilização de placa de ateroma representa o estágio final da evolução de uma artéria cronicamente doente, mais comumente a artéria femoral ou a artéria poplítea. Se a trombose em artéria nativa ocorre na ausência de estenose preexistente, deve ser realizada uma pesquisa de estados de hipercoagulabilidade. Trombose de um aneurisma de artéria poplítea pode se apresentar como isquemia aguda de membro.

Isquemia do Membro Crônica

A doença arterial periférica do membro inferior pode se manifestar quer como doença crônica estável, quer como isquemia crítica dos membros. A doença arterial periférica crônica é frequentemente causada por aterosclerose, mas também pode ser causada por tromboembolismo, doença inflamatória, trauma, doença aneurismal, cisto da adventícia, síndromes compressivas ou anormalidades congênitas. Os aneurismas podem ser associados à aterosclerose ou podem ocorrer devido a causa hereditária (familiar) ou adquirida (p. ex., devido a tabagismo ou trauma).

Os pacientes com isquemia crítica do membro apresentam fluxo sanguíneo insuficiente para manter a viabilidade do leito distal do tecido. Essa situação é mais frequentemente causada por aterosclerose, mas também pode ser causada por doença tromboembólica, vasculite, trombose *in situ* relacionada com estados de hipercoagulabilidade, tromboangeíte obliterante, doença cística da adventícia, compressão poplítea ou trauma. Normalmente, os pacientes com isquemia crítica de membro apresentam doença multissegmentar ao longo do leito arterial.

A inflamação desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e progressão da aterosclerose (Cap. 70). Níveis elevados de proteína C-reativa (PCR) estão fortemente associados com o desenvolvimento de doença arterial periférica. Marcadores de inflamação, como a interleucina-6, fator de necrose tumoral-α, PCR e ativação plaquetária, estão elevados em comparação com indivíduos normais.

Nenhum marcador genético específico foi confirmado na doença arterial periférica, embora um estudo tenha identificado uma ligação com o cromossomo 1p. A proporção de ITB baixo atribuível à hereditariedade é estimada em 20%. As taxas de concordância entre gêmeos são de cerca de 33% em pares monozigóticos e de cerca

de 31% em pares dizigóticos, sugerindo um papel limitado da hereditariedade. Juntos, esses dados sugerem uma modesta, mas significativa, importância do fator hereditário na doença arterial periférica.

Manifestações Clínicas

Isquemia Aguda de Membro

Um paciente com isquemia aguda de membro apresenta-se com extremidade fria e dolorosa (Tabela 79-1).[2] Normalmente, os principais grupos musculares abaixo do nível da obstrução são sintomáticos. A ausência de pulso pode ajudar a achar o local de oclusão, mas os pulsos podem ser normais em casos de microêmbolos ou de embolia por colesterol (Cap. 80). O enchimento capilar e venoso é indicativo da gravidade da isquemia aguda de membro. A perna deve ser cuidadosamente examinada para alterações de cor e temperatura. A palidez é vista no início, mas, com o tempo, a cianose é mais comum. A poiquilotermia, ou pele fria, é um achado importante, em particular se o membro oposto estiver quente. Um nível de transição para as alterações de cor e temperatura, que é muitas vezes óbvio clinicamente, deve ser correlacionado com os pulsos e utilizado como parâmetro de referência para comparação com as reavaliações subsequentes.

Tabela 79-1

Categorias clínicas de isquemia aguda do membro

CATEGORIA	DESCRIÇÃO	PERDA SENSORIAL	FRAQUEZA MUSCULAR	DOPPLER ARTERIAL	DOPPLER VENOSO
I. Viável	Não ameaçada imediatamente	Nenhuma	Nenhuma	Audível	Audível
IIa. Ameaçada marginalmente	Recuperável se for rapidamente tratada	Mínima ou nenhuma	Nenhuma	Inaudível	Audível
IIb. Ameaçada imediatamente	Recuperável se imediatamente tratada	Mais do que só nos dedos, associada a dor em repouso	Leve a moderada	Inaudível	Audível
III. Irreversível	Grande perda de tecido inevitável	Profunda, anestésica	Profunda, paralisia, rigor	Inaudível	Inaudível

Adaptada de Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg*. 1997;26:517-538.

Alterações sensoriais incluem dormência e parestesia. Paralisia indica que a isquemia avançou, colocando em risco a sobrevivência do membro a menos que paciente seja submetido a revascularização urgente. Qualquer *deficit* motor indica anoxia tecidual e implica um prognóstico muito pobre. *Deficits* motores progridem dos grupos musculares distais para mais proximais, de forma que a diminuição da força motora ocorre precocemente nos músculos intrínsecos do pé. A paralisia motora completa é um sintoma tardio que sugere lesão irreversível iminente. Com a isquemia irreversível, a paralisia progride para rigidez.

Isquemia do Membro Inferior Estável Crônica

Entre os pacientes com doença arterial periférica dos membros inferiores estável crônica, 50% dos pacientes são assintomáticos apesar das alterações de pulso no exame, da presença de um sopro vascular ou de um ITB anormal (Fig. 79-1). Cerca de 40% dos pacientes apresentam sintomas atípicos (p. ex., cansaço ou fadiga da perna), e apenas cerca de 10% têm sintomas clássicos de claudicação intermitente.

A claudicação é definida como desconforto desencadeado por esforço, aliviado com repouso, em grupos musculares específicos e sob risco de isquemia durante o exercício (Tabela 79-2). Os sintomas geralmente começam um segmento abaixo do nível do estreitamento arterial. Por exemplo, enquanto bloqueios vasculares (oclusões ou estenoses) de vasos ilíacos geralmente causam dor no quadril, coxa e panturrilha, as obstruções da artéria femoral e poplítea normalmente causam sintomas na panturrilha e músculos do pé. A claudicação, que é uma síndrome vascular específica, deve ser diferenciada de outras condições que causam dor na perna por esforço, denominadas *pseudoclaudicação* (Tabela 79-3).

Tabela 79-2

Classificações clínicas de fontaine e de rutherford para isquemia crônica dos membros inferiores

FONTAINE		*RUTHERFORD*		
ESTÁGIO	CLÍNICA	GRAU	CATEGORIA	CLÍNICA
I	Assintomática	0	0	Assintomática
IIa	Claudicação leve	I	1	Claudicação leve
IIb	Claudicação moderada a grave	I	2	Claudicação moderada
		I	3	Claudicação grave
III	Dor em repouso	II	4	Dor em repouso
IV	Ulceração ou gangrena	III	5	Perda tecidual mínima
		IV	6	Ulceração ou gangrena

Adaptada de Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33(suppl):S1-S75.

Tabela 79-3

Diferenciação da claudicação verdadeira da pseudoclaudicação

	CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE	ESTENOSE ESPINAL	ARTRITE	CONGESTÃO VENOSA	SÍNDROME COMPARTIMENTAL
Característica do desconforto	Cólicas, tensão ou cansaço	O mesmo que claudicação ou formigamento, fraqueza e perda de habilidade	Dor	Sensação de aperto, dor explosiva	Sensação de aperto, dor explosiva
Local do desconforto	Nádega, quadril, coxa, panturrilha, pé	Nádega, quadril, coxa	Quadril, joelho	Virilha, coxa	Panturrilha
Desconforto induzido por exercício	Sim	Variável	Variável	Após caminhar	Exercício excessivo
Distância da caminhada para desconforto	Reprodutível	Variável	Variável	Variável	Exercício excessivo
Ocorre enquanto está em pé	Não	Sim	Sim, mas posicional	Sim, mas posicional	Sim, mas posicional
Alívio do desconforto	Alívio rápido com repouso	Alívio ao sentar ou mudar de posição	Alívio lento, evitando carregar peso	Alívio lento com elevação da perna	Alívio lento com elevação da perna
Outro	Associada à aterosclerose e diminuição do pulso	Histórico de problemas nas costas	Desconforto nas articulações	Histórico de trombose venosa profunda, sinais de congestão venosa	Típica em atletas

De White C. Intermittent claudication. *N Engl J Med*. 2007;356:1241-1250.

Os sintomas nos pacientes são extremamente variáveis mesmo com graus similares de estenose vascular, o que decorre em parte da formação de circulação colateral. Um paciente com oclusão da artéria femoral superficial mas com excelente rede colateral pela artéria femoral profunda e pela genicular, que fornece sangue para os vasos infrapoplíteos, pode ter sintomas mínimos ou ser assintomático. Já um outro paciente com anatomia semelhante, mas com pouca circulação colateral, pode ter limitação funcional grave.

Isquemia Crônica e Crítica do Membro Inferior

A isquemia crítica do membro se desenvolve em cerca de 10% de todos os pacientes com doença arterial periférica, se apresenta com dor do membro em repouso, úlceras que não cicatrizam nos membros inferiores ou gangrena (Tabela 79-2). Estes pacientes estão sob risco de perda de membro e mesmo os menores traumas do uso de calçado mal-adaptado ou unhas cortadas de maneira incorreta podem causar feridas que não cicatrizam ou infecção, tornando necessária a amputação. A isquemia crítica do membro pode ser exacerbada por condições que reduzem o fluxo sanguíneo para o leito microvascular, tais como diabetes, estados de baixo débito cardíaco graves e, raramente, doenças vasoespásticas.

Diagnóstico

Isquemia Aguda de Membro

Em pacientes com isquemia aguda de membro, a anamnese e o exame físico são importantes passos não só na avaliação da causa e da gravidade da isquemia, mas também para determinar o plano do diagnóstico e da terapia. Após completar a anamnese e o exame físico, o médico deve ser capaz de responder às seguintes perguntas sobre a gravidade da isquemia aguda do membro: o membro é viável? Sua viabilidade está ameaçada imediatamente? Existem alterações irreversíveis que podem impedir o salvamento do membro? Três achados que ajudam a diferenciar as extremidades "ameaçadas" das "viáveis" são a presença de dor persistente, perda sensorial e fraqueza muscular.

Isquemia Crônica de Membro

A gravidade clínica da isquemia crônica de membro, estável e crítica, pode ser avaliada semiquantitativamente usando-se as classificações de Fontaine e de Rutherford (Tabela 79-2). O médico deve distinguir a claudicação intermitente das causas não vasculares, que podem mimetizar a claudicação (*i. e.*, pseudoclaudicação), tais como dor neurogênica de estenose espinal ou compressão da raiz do nervo (Cap. 400), dor musculoesquelética ou decorrente de artrite, desconforto por congestão venosa ou síndrome compartimental (Tabela 79-3). Um histórico típico de claudicação possui uma sensibilidade baixa, mas alta especificidade para a doença arterial periférica.

Os pacientes portadores de doença arterial periférica devem ser avaliados quanto aos fatores de risco para aterosclerose (Tabela 79-4) e submetidos a exame físico vascular completo, com remoção de seus sapatos e meias, incluindo a mensuração do ITB (Fig. 79-1).[3] Os resultados do ITB devem ser uniformemente reportados com valores não compressíveis definidos como superiores a 1,40, valores normais definidos como 1,00 a 1,40, valores limítrofes como 0,91 a 0,99 e valores anormais como iguais ou inferiores a 0,90.

Tabela 79-4

Avaliação laboratorial inicial do paciente com doença arterial periférica

Eletrólitos séricos, glicemia em jejum
Função renal (creatinina sérica, ureia, taxa de filtração glomerular)
Hemograma completo
Perfil lipídico em jejum
Proteína C-reativa de alta sensibilidade
Índice tornozelo-braquial

Adaptada de Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg*. 1997;26:517-538.

Exames por Imagem

A imagem duplex combina a avaliação da imagem do vaso pela ultrassonografia com a avaliação da velocidade do fluxo sanguíneo aferida pelo Doppler para localizar as obstruções vasculares e estimar a gravidade das lesões. A sensibilidade e a especificidade da ultrassonografia duplex para o diagnóstico de estenose superior a 50% em artéria de membro inferior são iguais ou maiores que 90%.[4]

A angiografia por tomografia computadorizada (angio-TC) e a angiografia por ressonância magnética (angio-RM) obtêm imagens transversais que podem ser reconstruídas para um angiograma tridimensional (Fig. 79-3). Enquanto a angio-TC necessita de contraste intravenoso iodado e radiação ionizante, a angio-RM usa o contraste por gadolínio e não expõe o paciente a radiação ionizante, mas não pode ser usada em pacientes com implantes metálicos ferromagnéticos como marca-passos ou desfibriladores. A principal toxicidade do gadolínio é um distúrbio incomum, mas potencialmente letal, chamado fibrose sistêmica nefrogênica ou dermopatia esclerosante (Cap. 267); uma taxa de filtração glomerular igual ou inferior a 60 mL/min é o principal fator de risco.

FIGURA 79-3 **Aortografia com avaliação do leito distal em três diferentes pacientes por três métodos diferentes:** angiografia de subtração digital (ASD), angiografia por tomografia computadorizada (Angio-TC) e a angiografia por ressonância magnética (Angio-RM). (De White C. Intermittent claudication. *N Engl J Med.* 2007;356:1241-1250.)

Uma vantagem da angio-TC sobre a angio-RM é sua capacidade de visualizar *stents* metálicos e enxertos *com stents* (Fig. 79-4). A angio-TC requer apenas cerca de um quarto da radiação necessária para a angiografia digital invasiva e pode ser realizada de maneira mais rápida e com um planejamento pré-tratamento menor do que a angio-RM. A calcificação vascular pode ser uma fonte de artefato na angio-TC, mas é inconsequente na angio-RM. A angio-RM tende a superestimar lesões ostiais das artérias devido ao fluxo turbulento. Em um estudo randomizado comparando angio-RM e angio-TC para a imagem inicial na doença arterial periférica, não houve diferença entre as duas técnicas no que se refere à facilidade, utilidade clínica ou evolução do paciente, mas a angio-TC reduziu os custos totais do diagnóstico.[A1]

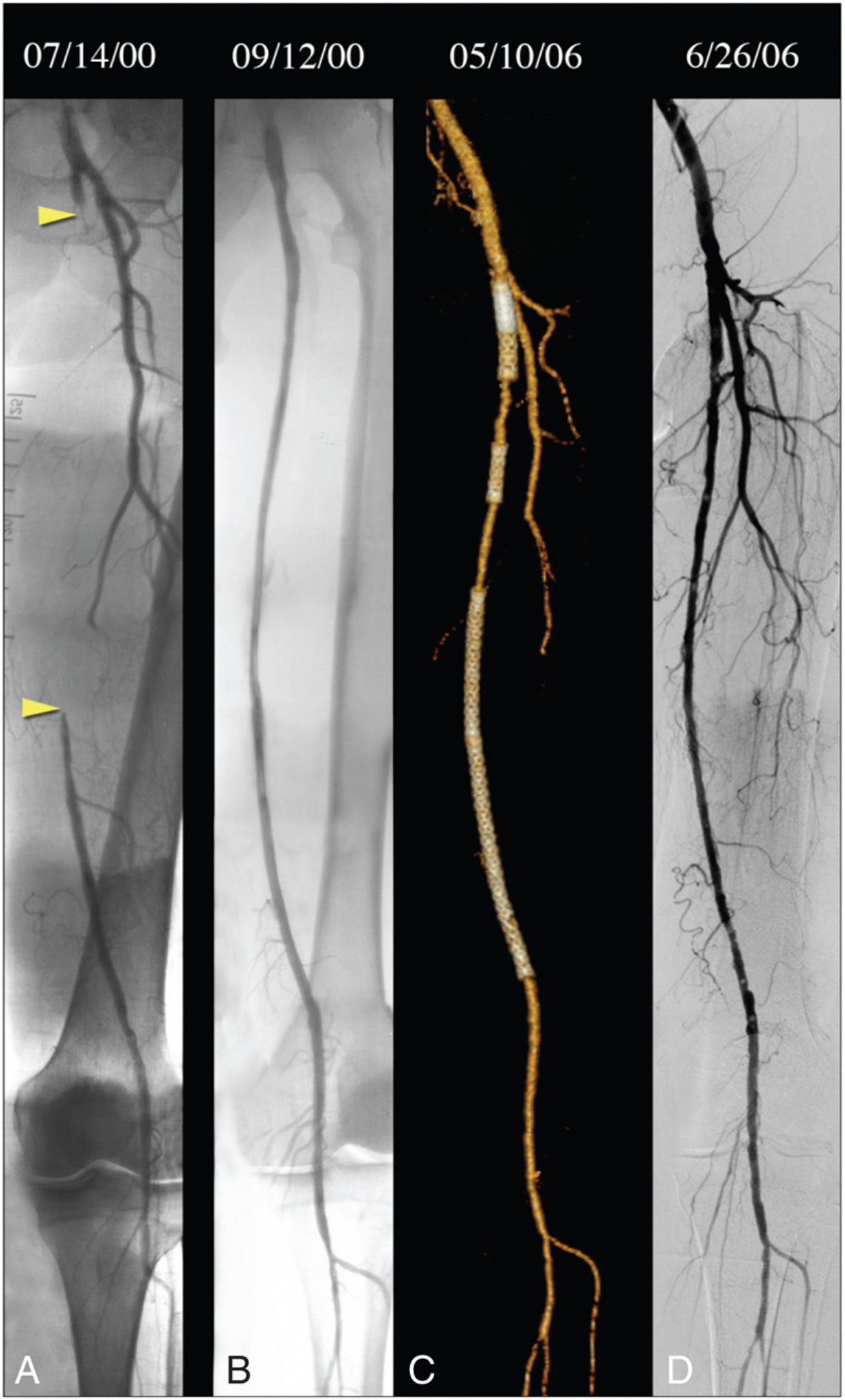

FIGURA 79-4 **A, Angiografia basal da perna esquerda mostrando oclusão (*pontas de setas*) do segmento femoropoplíteo.** *B*, Angiografia após angioplastia com balão e colocação de *stent*. **C**, Mais de 5 anos depois, o paciente retorna com claudicação e índice tornozelo-braquial reduzido. A angiografia por tomografia computadorizada mostra estreitamento da artéria femoral superficial entre os dois *stents*. **D**, Angiografia final após angioplastia com balão e colocação de *stent*.

A angiografia digital invasiva permanece como "padrão ouro" para o diagnóstico e a avaliação da doença arterial periférica (Fig. 79-3), apesar da necessidade de material de contraste iodado e da exposição à radiação ionizante. Procedimentos angiográficos invasivos (Cap. 57) estão associados a taxa relativamente pequena, mas não desprezível, de complicações, incluindo alergia grave ao contraste em 0,1%, complicações hemorrágicas relacionadas com o acesso e nefropatia induzida por contraste (Cap. 57).

Tratamento

O tratamento de pacientes com doença arterial periférica aterosclerótica do membro inferior é direcionado para reduzir o risco de complicações cardiovasculares ameaçadoras à vida decorrentes da aterosclerose, melhorar a distância de caminhada, e salvar o membro. As estratégias de revascularização mudaram de abordagens cirúrgicas abertas para tratamentos percutâneos endovasculares baseados em cateter, devido à relativa segurança, sucesso e durabilidade da implantação do *stent*. Como resultado, as taxas de amputação por doença arterial periférica caíram mais de 25% na última década.

Isquemia Aguda de Membro

Os pacientes com isquemia irreversível do membro (membro não viável) não devem ser submetidos à angiografia e devem ser encaminhados para a amputação (Fig. 79-5). Todos os outros pacientes com isquemia aguda devem ser submetidos à angiografia de emergência a fim de definir a lesão culpada e tratá-la, se possível, por via endovascular. Antes da angiografia, deve-se iniciar anticoagulação para prevenir a propagação do trombo e/ou embolização (p. ex., heparina não fracionada 5.000 UI *bolus*, então 1.000 UI/h em infusão) e analgesia (p. ex., morfina 2 mg por via intravenosa, conforme necessário), e qualquer comorbidade médica subjacente (p. ex., insuficiência cardíaca) deve ser tratada agressivamente para estabilizar o paciente.

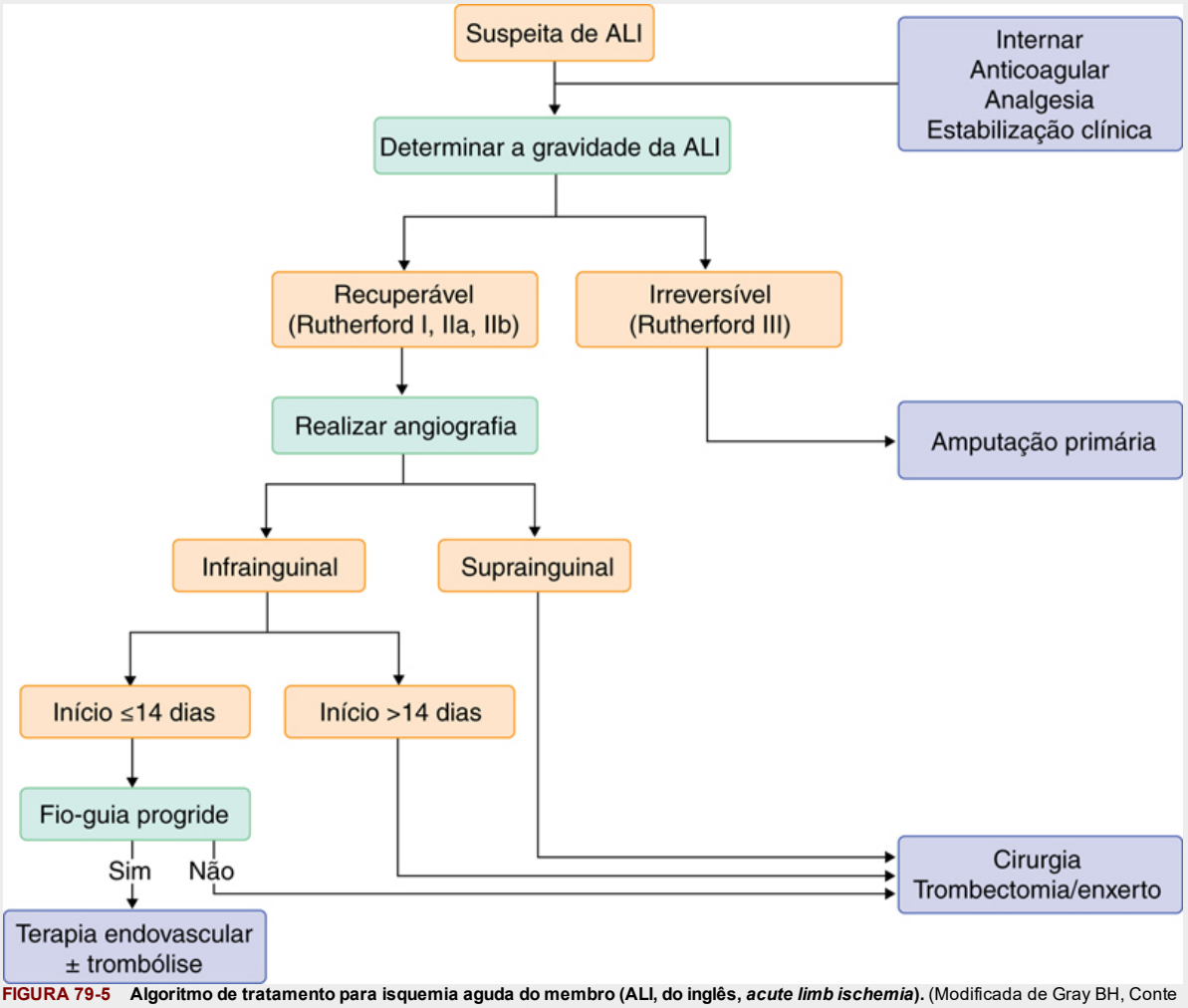

FIGURA 79-5 Algoritmo de tratamento para isquemia aguda do membro (ALI, do inglês, *acute limb ischemia*). (Modificada de Gray BH, Conte MS, Dake MD, et al. Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: lower-extremity revascularization: state of the art. *Circulation*. 2008;118:2864-2872.)

As opções para a revascularização imediata incluem (1) terapias endovasculares com trombólise intra-arterial (p. ex., ativador do plasminogênio tecidual recombinante 0,5 mg/h intra-arterial), e/ou trombectomia por cateter e implantação de *stent* ou (2) trombectomia cirúrgica aberta com ou sem enxerto arterial. Em geral, a terapia endovascular é recomendada para pacientes com início dos sintomas agudos há menos de 14 dias e a revascularização cirúrgica é recomendada para pacientes com evolução dos sintomas há mais de 14 dias. Esses tratamentos são geralmente complementares, cada um com suas próprias vantagens e limitações. A terapia endovascular é menos invasiva e permite a angiografia simultânea para guiar a terapia de reperfusão. A cirurgia oferece restauração definitiva do fluxo sanguíneo, com a trombectomia ou cirurgia de revascularização, mas está associada a maiores riscos em curto prazo.

Isquemia Crônica do Membro Inferior

O tratamento dos pacientes com claudicação é direcionado para melhorar a distância de caminhada e, provavelmente mais importante do que isso, para a reduzir o risco de complicações cardiovasculares ameaçadoras à vida decorrentes da aterosclerose. A modificação dos fatores de risco (Cap. 52), a prescrição de exercício, a terapia antiplaquetária (Cap. 38) e a terapia clínica para reduzir a claudicação são os elementos básicos do tratamento da doença arterial periférica crônica estável.

Modificação dos Fatores de Risco

Os pacientes com doença arterial periférica conhecida devem ser encorajados a modificar ou eliminar fatores de risco ateroscleróticos como o diabetes (Cap. 229), uso de tabaco (Cap. 32), hiperlipidemia (Cap.206) e hipertensão (Cap. 67) e a exercitar-se regularmente (Cap. 16). Os objetivos específicos incluem: pressão arterial inferior a 140/90 mmHg e inferior a 130/80 mmHg para aqueles com diabetes, LDL-colesterol inferior a 100 mg/dL e inferior a 70 mg/dL para aqueles com alto risco de eventos isquêmicos, HDL-colesterol acima de 40 mg/dL e nível de hemoglobina A_{1C} inferior a 7%.

Pacientes que são fumantes ou ex-fumantes devem ser questionados sobre seu estado de uso de tabaco em cada visita. Os fumantes devem receber aconselhamento, deve-lhes ser geralmente oferecida farmacoterapia (p. ex., terapia de reposição de nicotina, por vezes com vareniclina ou bupropiona) e devem ser considerados para encaminhamento a um programa de cessação do tabagismo (Cap.32).[5] Para os pacientes com doença arterial periférica grave e níveis elevados de PCR, a terapia com estatinas melhora substancialmente a sobrevida global.[A2] Este achado em pacientes com doença arterial periférica é condizente com achados em outros estudos de pacientes com histórico de doença vascular, com ou sem doença arterial periférica, e com níveis de LDL-colesterol ou de PCR elevados. O controle da pressão arterial é muito importante, especialmente nos pacientes com diabetes coexistente. Os β-bloqueadores são eficazes como terapia anti-hipertensiva e não são contraindicados na doença arterial periférica. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (p. ex., ramipril 10 mg/dia) melhoram a distância de caminhada máxima e livre de dor[A3] e reduzem o risco de morte cardiovascular em pacientes com doença arterial periférica.[A4]

Terapia com Exercício

Os pacientes devem ser tranquilizados de que o exercício, mesmo que possa precipitar os sintomas de claudicação, não é prejudicial e é o tratamento inicial preferido. Uma metanálise que comparou a terapia de exercício com e sem supervisão demonstrou melhoria da claudicação com o exercício supervisionado.[A5] Melhoria na distância de caminhada pode ser alcançada com tratamento farmacológico; descontinuação do consumo de tabaco; e um programa de exercício supervisionado regular.[A6] Por exemplo, um estudo randomizado de pacientes com doença arterial periférica aortoilíaca que se submeteram a um programa de exercício supervisionado demonstrou maior melhoria no desempenho na caminhada em comparação com aqueles que se submeteram a terapia primária de *stent* ou caminhadas em casa com cilostazol.[A7]

Comumente, os exercícios supervisionados envolvem caminhar em uma esteira, com uma carga de trabalho inicial definida para deflagrar os sintomas em 3 a 5 minutos após o início da caminhada. O paciente pode repousar até que os sintomas se resolvam, mas então deve retomar o exercício. Os benefícios máximos estão associados a programas que requerem que o paciente continue a caminhada até que a dor esteja próxima do ponto máximo e com sessões que durem mais de 30 minutos, ocorrendo de três ou mais vezes por semana, e continuando por mais de 6 meses. Normalmente são necessários de 1 a 2 meses para o paciente começar a sentir benefícios, que aumentam de forma gradual ao longo de vários meses. Evidências recentes suportam o benefício dos programas de caminhada em casa, com intervenção comportamental cognitiva mediada em grupo para melhorar o desempenho funcional comparado com um braço de controle de educação em saúde isolada. Esses achados têm implicações para um grande número de pacientes que são incapazes de ou não desejam participar em programas de exercício supervisionado.[A8]

Terapia Antiplaquetária e Antitrombótica

A terapia antiplaquetária com ácido acetilsalicílico (geralmente 75 a 325 mg/dia) tem um papel estabelecido na prevenção secundária de eventos cardiovasculares em todos os pacientes com doença arterial periférica, porque eles estão em alto risco de IM, acidente vascular cerebral e morte vascular, quer estejam sendo controlados clinicamente, tenham sido submetidos a revascularização cirúrgica ou endovascular ou tenham realizado amputação prévia. As tienopiridinas, tais como o clopidogrel (geralmente 75 mg/dia), estão indicadas apenas se o ácido acetilsalicílico não for tolerado, tendo por base a eficácia do clopidogrel se comparado com o ácido acetilsalicílico apenas entre pacientes com doença arterial periférica. Outra possibilidade futura pode ser o novo antagonista do receptor da protease ativada-1, vorapaxar, que pode reduzir significativamente a incidência de isquemia aguda de membro e a necessidade de revascularização em pacientes com doença arterial periférica.

Farmacologia

Atualmente, dois medicamentos estão aprovados nos Estados Unidos para o tratamento sintomático de claudicação intermitente: a pentoxifilina e o cilostazol. O cilostazol, um inibidor da fosfodiesterase, em 50 a 100 mg duas vezes ao dia, melhora a distância máxima da caminhada em 40% a 50% se comparado com o placebo[A9] e, em um estudo randomizado, demonstrou reduzir a reestenose do *stent* na artéria femoral.[A10] O cilostazol está contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca. Por comparação, a pentoxifilina não melhorou de forma consistente a distância da caminhada em esteira em um estudo randomizado, e por isso não pode ser recomendada. As prostaglandinas vasodilatadoras orais, a vitamina E e a terapia de quelação com EDTA (ácido etilenodiaminotetracético) não foram eficazes na melhora dos sintomas ou no ganho de distância da caminhada.

Revascularização

A decisão de realizar um procedimento de revascularização percutânea ou cirúrgica para o alívio da claudicação em um paciente com isquemia crônica estável de membro inferior se baseia na avaliação da relação risco-benefício, que pesa a incapacidade e desconforto do paciente contra os benefícios estimados em curto e a longo prazo e os riscos do procedimento. Uma vez que muito poucos pacientes com claudicação estão em risco de perder seus membros, o objetivo principal da revascularização é o alívio duradouro dos sintomas, não o salvamento dos membros. Pacientes selecionados para revascularização com o objetivo de aliviar os sintomas de claudicação intermitente devem ter limitações significativas do estilo de vida ou ser incapazes de trabalhar, e devem ter apresentado falha na terapia com exercícios e medicamentos.[6]

A estenose ou oclusão da artéria femoral superficial e poplítea (Fig. 79-6) são comumente associadas a claudicação da panturrilha. A revascularização com cirurgia ou angioplastia transluminal percutânea, com ou sem colocação de *stent*, é indicada para o alívio da claudicação limitante ao nível profissional ou do estilo de vida em pacientes que não responderam aos exercícios e à terapia medicamentosa. A angioplastia é preferível, quando possível, em pacientes com menos de 50 anos, pois eles apresentam maior risco de falha do enxerto cirúrgico do que os pacientes mais velhos.

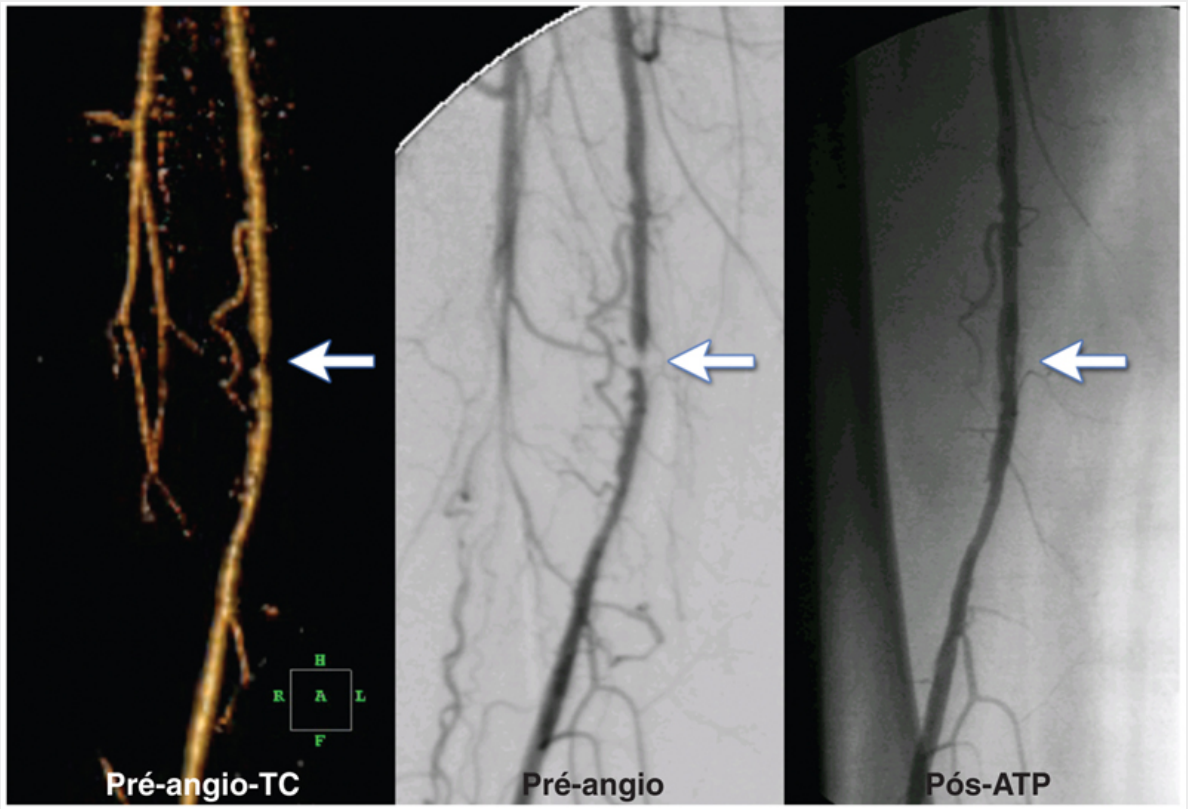

FIGURA 79-6 Estenose discreta
(*setas*) da artéria femoral superficial esquerda avaliada em angiografia por tomografia computadorizada (Angio-TC; *à esquerda*), em angiografia de subtração digital (*meio*) e angiografia digital após a angioplastia transluminal percutânea (ATP; *à direita*). (De White C. Intermittent claudication. *N Engl J Med*. 2007;356:1241-1250.)

Em pacientes com claudicação, a terapia com exercício supervisionado mais angioplastia com balão melhora o ITB em 1 ano se comparada com a terapia isolada com exercício supervisionado, mas não melhora as medidas de qualidade de vida.[A11] Estudos randomizados que compararam a cirurgia com a angioplastia demonstraram taxas similares de mortalidade, amputação e patência em 4 anos em pacientes com isquemia de membro inferior. A angioplastia transluminal percutânea, com ou sem colocação de *stent*, é preferível para lesões tratáveis, por causa de sua menor morbimortalidade perioperatória. A angioplastia é mais custo-efetiva do que a cirurgia quando a previsão de patência em 5 anos do vaso tratado é de 30% ou mais.

Para obter um benefício duradouro após angioplastia, a inserção primária de *stents* autoexpansíveis de nitinol ou *stents* autoexpansíveis revestidos com paclitaxel é recomendada para lesões femorais mais longas (7 a 10 cm) de modo a reduzir a reestenose, melhorar o ITB e a distância da caminhada.[A12] [A13] Nas lesões femorais mais discretas (média 4,5 cm), uma estratégia de angioplastia com balão primária, com colocação de *stent* apenas para salvamento se a angioplastia primária não for bem-sucedida, é tão boa quanto a inserção de *stent* de rotina.

Técnicas adjuvantes à angioplastia, como a aterectomia, crioterapia e o "*cutting ballon*", não foram testadas o suficiente em qualquer população, e existem poucos dados para apoiar sua utilização *versus* terapias convencionais mais baratas. Em estudos randomizados, a angioplastia com *laser* não mostrou ser superior à angioplastia transluminal percutânea convencional ou colocação de *stent* na artéria femoral superficial. Dado o custo adicional substancial associado a essas técnicas, são necessárias mais evidências da sua eficácia antes de a adoção generalizada poder ser justificada. Pequenos estudos randomizados demonstraram patência superior quando a angioplastia femoral foi realizada usando balões revestidos com fármacos em comparação com a angioplastia-padrão com balão isolada, mas é muito cedo para saber se essa abordagem irá substituir o implante de *stent* femoropoplíteo no futuro.[A14]

Para a isquemia crônica crítica de membro inferior, a terapia endovascular reduziu a taxa de amputação. Para os pacientes com isquemia crítica e membros recuperáveis, o tratamento ótimo é a revascularização urgente. O objetivo terapêutico é restabelecer o fluxo pulsátil direcionado para a parte distal do membro. O estabelecimento do fluxo ininterrupto para, pelo menos, um vaso infrapoplíteo (*i. e.*, artéria tibial anterior ou posterior ou artéria fibular) é um pré-requisito para a cicatrização de feridas.

Em pacientes com isquemia crítica do membro causada por doença infrainguinal, a angioplastia transluminal percutânea e a cirurgia são comparáveis com terapias de primeira linha, mas a terapia endovascular é menos cara e está associada a uma morbidade menor. A angioplastia transluminal percutânea deve ser tentada primeiramente caso o paciente seja elegível para cirurgia ou angioplastia, em particularse a expectativa de vida do paciente for inferior a 2 anos.[5] O uso de *stents* coronarianos eluidores de fármacos nas artérias tibiais parece ser mais eficaz que a terapia convencional.[A15]

Não obstante, a amputação primária é indicada em pacientes que possuem necrose extensa ou gangrena infecciosa com dor em repouso, que não caminham e que não são candidatos à revascularização. As terapias celulares e terapia com fatores de crescimento estão sendo investigadas para o salvamento de membro, mas nenhuma provou até o momento ser clinicamente eficaz.

Prognóstico

A doença arterial periférica é uma importante causa de doença aguda e crônica associada a comprometimento da capacidade funcional, redução da qualidade de vida, perda de membros e elevada mortalidade (Fig. 79-7). Aproximadamente dois terços dos pacientes com doença arterial periférica têm, pelo menos, uma artéria coronária gravemente doente e até um quarto dos pacientes tem estenose significativa da artéria carótida. Em consequência disso, os pacientes com doença arterial periférica apresentam risco aumentado de eventos cardiovasculares, tais como IM, acidente vascular cerebral e morte. Estima-se que pacientes com doença arterial periférica tenham risco de complicação coronária ou cerebrovascular duas a quatro vezes maior do que o risco de complicação do membro. Os desfechos são melhores quando é seguida a terapia recomendada por diretrizes.[7]

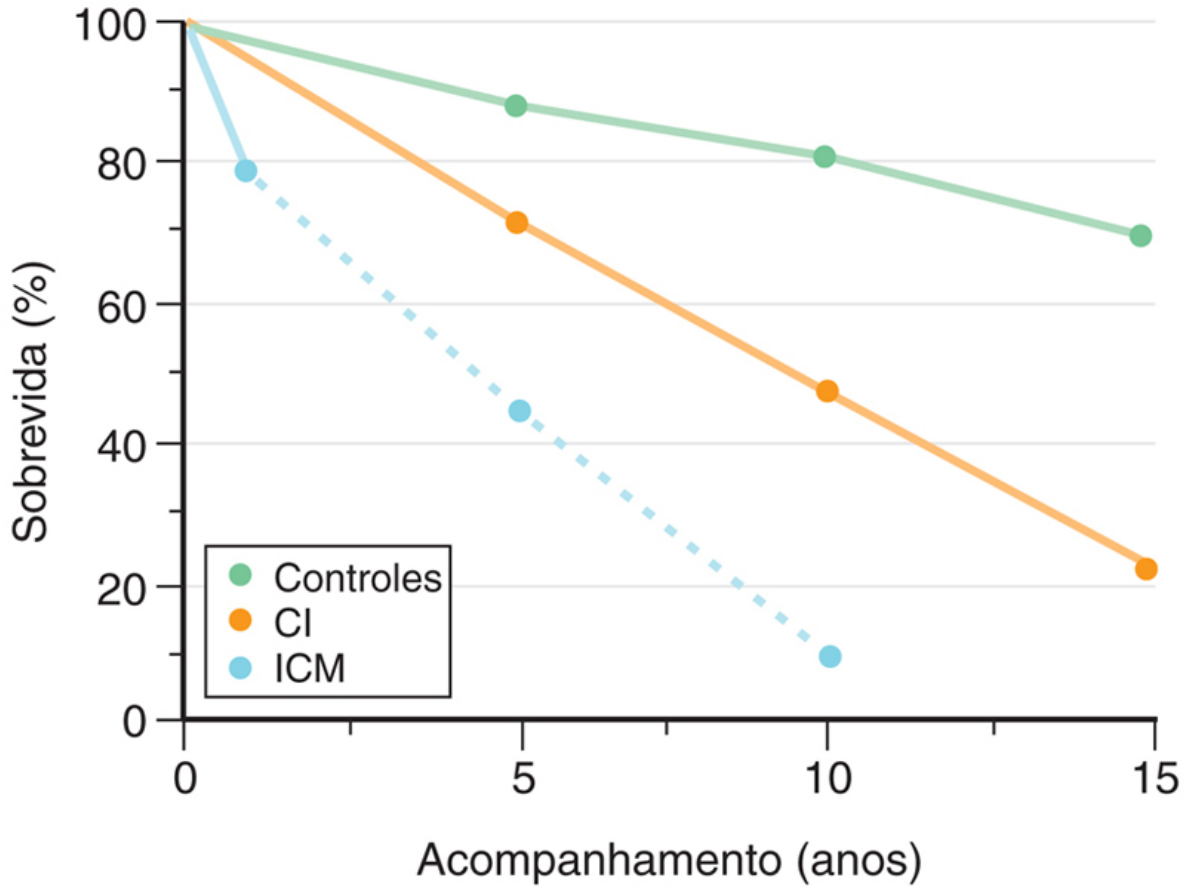

FIGURA 79-7 Curva de sobrevida de pacientes com claudicação intermitente (CI) *versus* isquemia crítica do membro (ICM). (Modificada de Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*.2007;33(suppl):S1-S75.)

A taxa anual de mortalidade dos pacientes com doença arterial periférica é de 5%, mas ela é maior para os pacientes com doença grave. Por exemplo, estima-se que a mortalidade em 1 ano para os pacientes com isquemia crítica do membro seja de 25%, mas essa taxa pode subir para 45% para os pacientes que necessitam de amputação; em contraste, a mortalidade anual dos pacientes com claudicação intermitente é de apenas 1% a 2%. Para os pacientes com isquemia aguda de membro, a taxa de amputação em 30 dias é tão alta quanto 40%, sendo reportadas taxas de mortalidade de até 30%.

Pacientes com claudicação do membro inferior devem ser tranquilizados de que o risco da perda do membro é baixo. Além disso, um histórico de claudicação, por si só, aumenta apenas discretamente o risco de amputação após 10 anos. No entanto, a presença de ITB reduzido e diabetes melito está associada ao desenvolvimento de dor isquêmica em repouso e ulceração isquêmica, que pode levar à perda do membro. Entre os pacientes com doença arterial periférica, aqueles com diabetes melito têm probabilidade 15 vezes maior de amputação do que os sem diabetes melito, cuja taxa de amputação anual é inferior a 1%.

Referência de Grau A

A1. Ouwendijk R, de Vries M, Pattynama PM, et al. Imaging peripheral arterial disease: a randomized controlled trial comparing contrast-enhanced MR angiography and multi-detector row CT angiography. *Radiology*. 2005;236:1094–1103.

A2. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Statin therapy improves cardiovascular outcome of patients with peripheral artery disease. *Eur Heart J*. 2004;25:742–748.

A3. Ahimastos AA, Walker PJ, Askew C, et al. Effect of ramipril on walking times and quality of life among patients with peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309:453–460.

A4. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145–153.

A5. Fokkenrood HJ, Bendermacher BL, Lauret GJ, et al. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8: CD005263.

A6. Lane R, Ellis B, Watson L, et al. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7: CD000990.

A7. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, et al. Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease: six-month outcomes from the Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization (CLEVER) study. *Circulation*. 2012;125:130–139.

A8. McDermott MM, Liu K, Guralnik JM, et al. Home-based walking exercise intervention in peripheral artery disease: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:57–65.

A9. Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, et al. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10: CD003748.

A10. Iida O, Yokoi H, Soga Y, et al. Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study. *Circulation*. 2013;127:2307–2315.

A11. Ahimastos AA, Pappas EP, Buttner PG, et al. A meta-analysis of the outcome of endovascular and noninvasive therapies in the treatment of intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2011;54:1511–1521.

A12. Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, et al. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Engl J Med*. 2006;354:1879–1888.

A13. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, et al. Sustained safety and effectiveness of paclitaxel-eluting stents for femoropopliteal lesions: 2-year follow-up from the Zilver PTX randomized and single-arm clinical studies. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2417–2427.

A14. Werk M, Albrecht T, Meyer DR, et al. Paclitaxel-coated balloons reduce restenosis after femoro-popliteal angioplasty: evidence from the randomized PACIFIER trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:831–840.

A15. Feiring AJ, Krahn M, Nelson L, et al. Preventing leg amputations in critical limb ischemia with below-the-knee drug-eluting stents: the PaRADISE (PReventing Amputations using Drug eluting StEnts) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1580–1589.

Referências Gerais

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:e28–e292.
2. Creager MA, Kaufman JA, Conte MS. Clinical practice. Acute limb ischemia. *N Engl J Med*. 2012;366:2198–2206.
3. Wennberg PW. Approach to the patient with peripheral arterial disease. *Circulation*. 2013;128:2241–2250.
4. Mohler 3rd ER, Gornik HL, Gerhard-Herman M, et al. ACCF/ACR/AIUM/ASE/ASN/ICAVL/SCAI/SCCT/SIR/SVM/SVS 2012 Appropriate Use Criteria for Peripheral Vascular Ultrasound and Physiological Testing Part I: Arterial Ultrasound and Physiological Testing: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American College of Radiology, American Institute of Ultrasound in Medicine, American Society of Echocardiography, American Society of Nephrology, Intersocietal Commission for the Accreditation of Vascular Laboratories, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:242–276.
5. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:1425–1443.
6. Friedell ML, Stark KR, Kujath SW, et al. Current status of lower-extremity revascularization. *Curr Probl Surg*. 2014;51:254–290.
7. Armstrong EJ, Chen DC, Westin GG, et al. Adherence to guideline-recommended therapy is associated with decreased major adverse cardiovascular events and major adverse limb events among patients with peripheral arterial disease. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000697.

Outras doenças arteriais periféricas

Michael R. Jaff

John R. Bartholomew

Síndrome do aprisionamento da artéria poplítea

A síndrome do aprisionamento da artéria poplítea, que é uma causa de claudicação intermitente em pacientes jovens e por vezes atletas, resulta da compressão extrínseca sobre a artéria poplítea por músculos ou ligamentos dentro ou ao redor da fossa poplítea. A artéria pode ser aprisionada por vários componentes musculares dentro da fossa poplítea. Raramente, a veia poplítea também pode estar envolvida e por vezes os sintomas são funcionais devido a hipertrofia da cabeça medial do músculo gastrocnêmio.

Pode ser encontrada evidência anatômica de aprisionamento durante o exame físico ou por imagem, realizado por motivos não relacionados, em até 4% dos indivíduos aparentemente normais, e evidência imaginológica de compressão da artéria poplítea com manobras provocativas em até 80% dos indivíduos assintomáticos. A síndrome do aprisionamento da artéria poplítea clinicamente evidente é rara, com um estudo mostrando uma prevalência de aproximadamente 0,16% entre os recrutas militares.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sintomas da síndrome do aprisionamento da artéria poplítea incluem dor no membro com esforço, parestesias e pé frio após exercício, dor isquêmica em repouso e necrose tecidual se os casos não diagnosticados progredirem para degeneração arterial com tromboembolização. O aprisionamento da veia poplítea resulta em inchaço da perna, sensação de peso, varicosidades, câibras noturnas da panturrilha e até trombose venosa profunda (Cap. 81).

O diagnóstico da síndrome de aprisionamento da artéria poplítea é sugerido pela demonstração de compressão da artéria poplítea na flexão plantar ativa contra resistência. Essa compressão é manifestada por uma diminuição na intensidade do pulso da artéria pediosa no exame físico e perda do sinal Doppler de onda contínua sobre as artérias pediosas. Os registros do volume de pulso e pressões segmentares do membro devem ser medidos em repouso com o joelho estendido e tornozelo em posição neutra, dorsiflexão e flexão plantar. Estudos de exercício em esteira também podem demonstrar pressão arterial de membro diminuída após exercício do membro sintomático. A ultrassonografia arterial duplex, arteriografia por tomografia computadorizada (TC) dinâmica ou arteriografia por ressonância magnética (RM) podem confirmar esse diagnóstico, e a arteriografia por TC ou RM também define as estruturas que causam o aprisionamento.

Tratamento e prognóstico

O tratamento do aprisionamento estrutural da artéria poplítea é largamente cirúrgico, com liberação do aprisionamento por ressecção ou translocação dos elementos compressivos.[1] Se a síndrome do aprisionamento da artéria poplítea apenas for identificada depois de a artéria ter sido danificada, pode ser necessário reconstrução ou revascularização cirúrgica, idealmente com um aloenxerto venoso. No aprisionamento funcional da artéria poplítea, é realizada ressecção ou translocação da cabeça medial do músculo gastrocnêmio. Se a terapia for realizada precocemente no curso da síndrome, os pacientes podem esperar recuperação total com completa resolução dos sintomas.

Doença cística da adventícia das artérias das extremidades inferiores

Na doença cística da adventícia, desenvolve-se um cisto mucinoso dentro das camadas da adventícia da parede arterial e que invade o lúmen arterial.[2,3] A doença cística adventícia afeta mais frequentemente a artéria poplítea, resultando em claudicação intermitente, classicamente em homens na meia-idade. Também tem sido descrita nas artérias ilíaca externa, femoral, radial e ulnar.

A causa exata da doença cística da adventícia é desconhecida. Teorias incluem um distúrbio sistêmico, trauma repetitivo e um trajeto sinovial embrionário persistente.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A claudicação intermitente é o sintoma manifestante mais comum de doença cística da adventícia. Entretanto, o desconforto do membro pode persistir por até 20 minutos após a cessação da atividade, ao contrário do alívio clássico da dor do membro na cessação da atividade na doença arterial periférica aterosclerótica (Cap. 79). Os sintomas do membro da doença cística da adventícia também tendem a ser inconsistentes, reaparecendo muitas vezes sem precipitantes óbvios e se resolvendo sem uma explicação clara. Também pode ocorrer isquemia aguda do membro (Cap. 79) secundária a compressão arterial e trombose.

O diagnóstico é suspeitado quando os pulsos pediosos desaparecem sem flexão passiva do joelho e, por vezes, com o exercício. Entretanto, a doença cística da adventícia é mais frequentemente confirmada com angiografia por RM. Por comparação, a arteriografia pode demonstrar apenas compressão do lúmen arterial sem identificar o cisto.

Tratamento e prognóstico

Pode ser tentada aspiração do cisto guiada por exame de imagem, mas com possibilidade de recorrência. Do mesmo modo, é improvável que a angioplastia com balão seja uma terapia eficaz e duradoura e, por isso, não é aconselhável. A ressecção cirúrgica do cisto, potencialmente com colocação de um enxerto venoso de interposição, é a terapia primária. Quando essa condição é identificada precocemente, os pacientes podem antecipar resolução completa da claudicação após a ressecção cirúrgica do cisto.

Endofibrose da artéria ilíaca

A endofibrose da artéria ilíaca representa a estenose da artéria ilíaca externa, que se acredita ser decorrente de trauma repetido em atletas altamente funcionais e competitivos.[3] Essa condição ocorre em ciclistas e corredores dos 30 aos 50 anos.

A endofibrose resulta de hiperplasia da íntima e fibrose da parede arterial. Proliferação de células musculares lisas e proliferação medial e intimal também podem ocorrer.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sintomas incluem claudicação intermitente interferindo com o exercício, em conjunto com uma sensação de inchaço ou parestesia na região proximal do membro inferior no momento do exercício máximo. O exame físico pode ser normal em repouso, embora possa ser ouvido um sopro sobre a fossa pélvica ipsolateral ou região inguinal.

O diagnóstico por exames de imagem inclui medições da pressão do tornozelo por Doppler, pré- e pós-exercício, no momento do exercício máximo em esteira limitado por sintomas. Exames de imagem por ultrassonografia e angiografia de contraste, de preferência quando a perna é flexionada no quadril na posição de ciclismo, irão revelar estenose concêntrica, muitas vezes com alongamento da artéria ilíaca afetada. A ultrassonografia intravascular e os gradientes de pressão intra-arteriais translesionais podem ser úteis.

Tratamento e prognóstico

A revascularização cirúrgica com angioplastia ou interposição de enxertos têm sido a base do tratamento. Entretanto, a angioplastia percutânea transluminal e a colocação de *stent* podem representar a estratégia ótima inicial, especialmente entre os pacientes que concordam em mudar suas rotinas de exercício. No entanto, em pacientes que continuam com exercício de alta intensidade, a durabilidade em longo prazo de um *stent* metálico dentro de uma artéria propensa a trauma repetitivo é uma preocupação constante.

Após a detecção precoce, a revascularização cirúrgica ou endovascular geralmente melhora os sintomas. Entretanto, com o trauma contínuo ao segmento arterial, é necessária vigilância rigorosa devido à possibilidade de recorrência.

Displasia fibromuscular

A displasia fibromuscular[4] (Cap. 125) é uma doença arterial não inflamatória, não aterosclerótica, que mais comumente envolve a camada média da parede arterial e pode afetar qualquer artéria no organismo. É mais comumente observada em mulheres dos 20 aos 60 anos, com uma idade média de início de 52 anos, mas com um intervalo dos 5 aos 83 anos.[5] Sua verdadeira prevalência é desconhecida, mas uma série de potenciais doadores renais mostrou uma prevalência tão alta quanto cerca de 4%.

A fibroplasia medial, que é o tipo mais comum de displasia fibromuscular, resulta na aparência clássica de "colar de pérolas" na arteriografia com contraste (Fig. 80-1). A patologia mostra segmentos alternantes de afinamento e espessamento da média arterial, mas a adventícia ou íntima podem ser predominantemente afetadas, resultando assim em um aspecto angiográfico diferente daquele para a fibroplasia medial. Outros tipos de displasia fibromuscular incluem uma variante da íntima que causa estenose única, focal, em forma de teia dentro da artéria afetada.

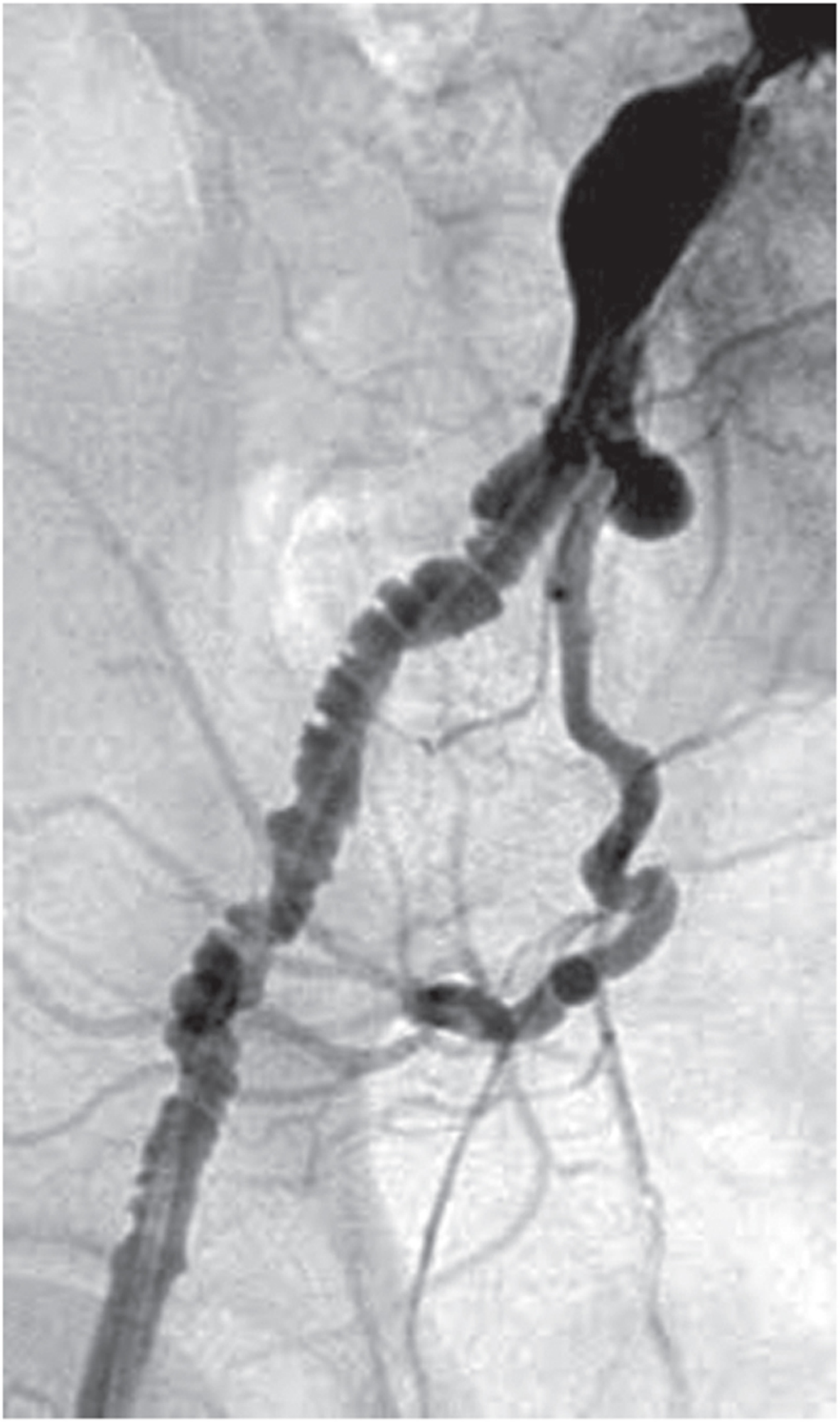

FIGURA 80-1 Angiografia mostrando um padrão típico em "colar de pérolas", característico do tipo medial na displasia fibromuscular, na artéria ilíaca externa.
Note também o aneurisma proximal à área de displasia. Cortesia de Dr. Jeffrey W. Olin.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A apresentação clínica dos pacientes com displasia fibromuscular depende das artérias envolvidas, e por vezes esta pode ser descoberta incidentalmente, sem quaisquer sintomas, quando são realizados exames por imagem por outros motivos. As artérias renais são afetadas em cerca de 80% dos casos (Cap. 125), e as artérias carótidas extracranianas são envolvidas em cerca de 75% dos casos. A terceira artéria mais frequentemente afetada é a artéria vertebral, que é envolvida em cerca de 40% dos pacientes. Sem surpreender, hipertensão (Cap. 67) e cefaleia (Cap. 398) representam os dois sinais e sintomas de manifestação mais comuns. Outros sintomas incluem, com menos frequência, tonturas, sopros cervicais e zumbido pulsátil. A displasia fibromuscular pode ocasionalmente afetar as artérias ilíaca, femoral e poplítea.

O diagnóstico de displasia fibromuscular depende de uma combinação de achados clínicos e de imagem. A ultrassonografia com Doppler, angiografia por RM e angiografia por TC podem identificar a displasia fibromuscular e avaliar possíveis aneurismas, mas a angiografia com contraste e ultrassonografia intravascular são os melhores testes de diagnóstico. Uma vez que a displasia fibromuscular pode envolver vários leitos vasculares, os pacientes devem ser inicialmente submetidos a exames por imagem abrangentes, como RM ou TC das artérias intracranianas, artérias carótidas extracranianas, aorta abdominal e torácica e seus ramos, e as artérias renais. Se os aneurismas arteriais ou dissecções são identificados sem evidência clara de displasia fibromuscular, deve ser considerado um distúrbio genético do colágeno.

Tratamento e prognóstico

O tratamento da displasia fibromuscular depende da sua apresentação clínica e da extensão do envolvimento arterial. Aos pacientes assintomáticos é prescrito empiricamente ácido acetilsalicílico. Em pacientes jovens com início súbito de hipertensão e displasia fibromuscular da artéria renal, a angioplastia percutânea transluminal pode curar a hipertensão que é muitas vezes encontrada (Cap. 125).[6] Aneurismas da artéria renal e intracranianos devem ser seguidos de perto para expansão e podem necessitar de reparo cirúrgico. A decisão sobre o reparo é frequentemente baseada no tamanho do aneurisma, na sua taxa de expansão e na presença de sintomas associados. A displasia fibromuscular da artéria carótida é geralmente tratada com terapia antiplaquetária (p. ex., ácido acetilsalicílico, 81 a 325 mg/dia) ou 3 a 6 meses de anticoagulação com varfarina no caso de dissecção da artéria carótida; a angioplastia percutânea transluminal é reservada para os pacientes com sintomas de isquemia cerebral hemisférica e dissecção progressiva. A angiografia percutânea transluminal de artéria periférica é recomendada apenas para os pacientes com sintomas de claudicação intermitente.

Em geral, os pacientes com displasia fibromuscular têm um excelente desfecho. Após angioplastia percutânea transluminal das artérias renais, aproximadamente um terço dos pacientes com hipertensão terá pressões arteriais normais e a maioria dos restantes apresentará melhora substancial. Terapia antiplaquetária ótima (p. ex., ácido acetilsalicílico, 81 a 325 mg/dia) é recomendada para a maioria dos pacientes com displasia fibromuscular. As complicações mais temidas, que ocorrem em menos de 5% dos pacientes, são o acidente vascular cerebral devido à dissecção carotídea progressiva, ruptura de um aneurisma arterial intracraniano ou ruptura de um aneurisma de artéria visceral.

Tromboangeíte obliterante (doença de buerger)

A tromboangeíte obliterante (doença de Buerger) é um distúrbio não aterosclerótico, segmentar e inflamatório, que afeta as artérias, veias e nervos de pequeno e médio calibre. É normalmente encontrada em pacientes de até 50 anos e que fumam ou mastigam tabaco.[7]

Embora seja raramente realizada, a biópsia dos dedos afetados demonstra trombo inflamatório altamente celular, poupando a parede arterial. A tromboangeíte obliterante é um dos poucos distúrbios vasculares que afeta tanto artérias como veias, e logo também pode se desenvolver tromboflebite superficial.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os pacientes classicamente se apresentam com dor digital ou da extremidade com isquemia digital, claudicação distal do membro (tal como no arco do pé ou braço) e ulceração digital (Fig. 80-2). Mais de 40% dos pacientes apresentam fenômeno de Raynaud.

FIGURA 80-2 Doença de Buerger.
Dedo isquêmico de um paciente jovem do sexo masculino (**A**) e dedo do pé isquêmico de uma mulher de 28 anos (**B**) com doença de Buerger. Cortesia de Dr. Jeffrey W. Olin.

Os médicos devem manter um alto grau de suspeição clínica em jovens fumantes com isquemia e dor distal da extremidade sem evidência de aterosclerose. Muitos pacientes irão demonstrar um teste de Allen anormal, no qual uma das duas principais artérias para a mão (radial ou ulnar) não é preenchida após o examinador comprimir a outra artéria, bem como ausência de pulsos arteriais periféricos. O índice tornozelo-braquial (Cap. 79) é classicamente normal, apesar de os estudos pletismográficos demonstrarem circulação arterial proximal essencialmente normal. Os resultados sorológicos não mostram evidência de vasculite inflamatória (Cap. 270) e as fontes proximais de êmbolos arteriais não são encontradas. Arteriografia com contraste é muitas vezes necessária para demonstrar o envolvimento arterial distal com a ausência de aterosclerose. Oclusões arteriais segmentares com colaterais em saca-rolhas são encontradas frequentemente, mas não são patognomônicas.

Tratamento e prognóstico

O pilar do tratamento é a abstinência completa do consumo de tabaco (Cap. 32). Embora menos eficaz, a terapia antiplaquetária (p. ex., ácido acetilsalicílico, 81 a 325 mg/dia) é comumente prescrita. Um curso de 28 dias com o análogo de prostaciclina, iloprost (1 ng/kg/minuto durante 6 horas por dia) pode melhorar substancialmente a dor e acelerar a cicatrização da lesão[A1] [A2] se comparado com o ácido acetilsalicílico ou simpatectomia lombar. Não existem dados que

demonstrem benefício com vasodilatadores, tais como bloqueadores dos canais de cálcio, α-bloqueadores periféricos ou sildenafil. Simpatectomia digital, bosentana, estimuladores da medula espinal e compressão pneumática intermitente têm sido experimentados com sucesso variável.

Pacientes com tromboangeíte obliterante devem interromper toda a exposição ao tabaco. Entretanto, pacientes malsucedidos apresentam geralmente dor ininterrupta, necrose tecidual recorrente e necessidade de amputação progressiva do membro.

Livedo reticular

Livedo reticular (*livedo reticularis*) é um distúrbio vasoespástico que surge como uma descoloração violácea ou azulada semelhante a uma rede em redor de uma área central pálida da pele. Normalmente, envolve as extremidades inferiores.

A livedo reticular é muitas vezes encontrada em mulheres jovens durante a segunda à quinta décadas de vida e está fortemente associada a anticorpos antifosfolipídios (Cap. 176), sendo rara nos homens.

A livedo reticular é uma dermopatia isquêmica causada por uma proeminência aumentada no leito venoso devido a uma obstrução do influxo arterial, dilatação venosa ou bloqueio do fluxo de saída venoso.[8] A livedo reticular primária é uma condição benigna exacerbada pelo frio, tabaco ou distúrbio emocional, ao passo que a forma secundária, referida como livedo racemosa, é uma variante patológica observada em associação com uma série de distúrbios (Tabela 80-1).

Tabela 80-1

Distúrbios associados a livedo racemosa

Poliarterite nodosa, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerodermia
Embolização ateromatosa, mixoma atrial
Síndrome do anticorpo antifosfolipídio, síndrome de Sneddon
Infecções
Policitemia vera, trombocitemia essencial, crioglobulinemia, criofibrinogenemia, doença de aglutininas frias
Calcifilaxia, hiperoxalúria
Medicamentos: Amantadina, anfetaminas, ergotaminas, vasopressores (epinefrina, norepinefrina, dopamina), heparina, minociclina

Manifestações clínicas e diagnóstico

As pernas e, em menor extensão, os braços são mais comumente envolvidos na livedo reticularprimária, ao passo que a face, tronco, nádegas e extremidades podem estar envolvidas na livedo racemosa. A descoloração da livedo reticular é agravada pela posição dependente e melhora com a elevação. É importante diferenciar a rede vascular geralmente não dolorosa, simétrica e ininterrupta da livedo reticular primária do padrão frequentemente doloroso, irregular, assimétrico e interrompido, observado na livedo racemosa.

Um histórico completo deve se concentrar nas condições agravantes. Investigação laboratorial geralmente não é necessária na forma primária, mas testes específicos para diagnosticar as formas secundárias incluem os níveis de anticorpos antifosfolipídios (incluindo anticoagulante lúpico circulante; anticorpos anticardiolipina; anticorpos antineutrofílicos citoplasmáticos P e C). Pode ser necessária uma biópsia cutânea quando os achados sorológicos são indeterminados e o diagnóstico permanece pouco claro. O diagnóstico diferencial inclui eritema *ab igne*, vasculopatia livedoide (um subtipo raro de livedo racemosa) e acrocianose.

Tratamento e prognóstico

Devem ser evitados temperaturas baixas, tabaco e condições estressantes. A livedo reticular primária não necessita de tratamento, embora bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., nifedipina 10 a 20 mg VO a cada 6 horas ou anlodipina 2,5 a 10 mg/dia VO) possam ser benéficas para os pacientes que não estão confortáveis com sua aparência. O tratamento da livedo racemosa deve concentrar-se no distúrbio subjacente. Anticoagulantes, incluindo varfarina para proporcionar uma relação normalizada internacional de 2,0 a 3,0, terapia antiplaquetária (p. ex., ácido acetilsalicílico, 81 a 325 mg/dia) ou ambas são recomendadas para a livedo racemosa associada a síndrome do anticorpo antifosfolipídio, doença cerebrovascular (síndrome de Sneddon) ou ambas. O prognóstico é excelente para a livedo reticular primária, mas depende do distúrbio subjacente nos pacientes com livedo racemosa.

Embolização ateromatosa

A embolização ateromatosa, também conhecida como embolização por cristais de colesterol, doença renal ateroembólica ou síndrome do dedo azul ou púrpura, se refere à disseminação de múltiplos pequenos cristais de colesterol ou agregados de fibrina-plaquetas para as extremidades de qualquer órgão. A incidência exata da embolização ateromatosa é desconhecida, em parte porque muitas vezes é pouco reconhecida. Em séries de necropsias não selecionadas, a prevalência varia de 0,18% a 2%, embora seja relatada como sendo muito mais elevada em indivíduos que foram submetidos a manipulação aórtica, arteriografia ou procedimentos cardíacos ou vasculares.[9] Tanto quanto 5% a 10% de todos os casos de insuficiência renal aguda podem resultar de ateroembolismo (Cap. 125). A embolização ateromatosa é mais comum nos indivíduos idosos com aterosclerose avançada, mas é menos comumente diagnosticada em indivíduos de raça negra, em grande parte graças à falha em reconhecer as características dermatológicas clássicas devido à pigmentação da pele.

A embolização ateromatosa geralmente se origina de placas ateroscleróticas ulceradas ou estenóticas ou aneurismas de artérias grandes e pequenas. Os fatores precipitantes incluem arteriografia, procedimentos endovasculares (cerebrais, coronarianos ou periféricos), cirurgia, trauma ou anticoagulação. O ateroembolismo também pode ocorrer de modo espontâneo. A microscopia óptica demonstra cristais de colesterol biconvexos, em forma de agulha, que se alojam em arteríolas e resultam em uma reação de corpo estranho na qual são observados leucócitos polimorfonucleares, macrófagos e células gigantes multinucleadas, dias ou semanas após o evento inicial. Eventualmente, esse processo leva à lesão do órgão-alvo, devido a obliteração intraluminal, isquemia e até mesmo infarto.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os achados dermatológicos que envolvem as extremidades inferiores são a apresentação clínica mais comum (Fig. 80-3), mas as manifestações clínicas podem ser observadas em múltiplos órgãos (Tabela 80-2).[10] A embolização ateromatosa é frequentemente negligenciada ou mal diagnosticada, porque os sinais e sintomas são inespecíficos e diversos. Uma vez suspeitado, o diagnóstico geralmente pode ser realizado apenas com base na clínica em pacientes que tiveram um evento precipitante, insuficiência renal aguda ou subaguda, hipertensão de difícil controle ou evidência de embolização periférica.[11] Em alguns casos, o diagnóstico definitivo pode necessitar de biópsia da pele, rim ou trato gastrointestinal. Os pacientes podem ter marcadores elevados de inflamação (velocidade de hemossedimentação, proteína C-reativa) ou eosinofilia transitória. Elevações nos níveis de amilase, aminotransferases hepáticas, ureia, creatinina sérica ou creatina quinase sérica podem ser observadas com o envolvimento do pâncreas, fígado, rins ou músculos, respectivamente. A urina é em geral não específica, mas pode ser observada eosinofilúria.

FIGURA 80-3 **Livedo racemosa com ulcerações isquêmicas e violáceas, em forma de rede e padrão interrompido em um paciente que desenvolveu embolização ateromatosa após cateterismo cardíaco.**

Tabela 80-2

Manifestações clínicas da embolização ateromatosa

Pele	Dedos dos pés roxos ou azuis Dedos gangrenosos Livedo reticular ou livedo racemosa Petéquias Úlceras, nódulos Hemorragias em estilhas
Rim	Hipertensão não controlada Doença renal avançada Doença renal terminal
Neurológica	Amaurose fugaz Placas de Hollenhorst Ataque isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral Confusão, síndrome cerebral orgânica Infarto da medula espinal
Gastrointestinal	Dor abdominal Diarreia Hemorragia gastrointestinal Isquemia intestinal Pancreatite aguda Colecistite aguda gangrenosa
Cardíaca	Angina *pectoris* Infarto do miocárdio
Sintomas constitucionais	Febre Perda de peso Mal-estar, mialgias Anorexia, náuseas, vômitos

Procedimentos angiográficos diagnósticos invasivos devem ser evitados. Procedimentos não invasivos, incluindo angiografia por TC multidetector, angiografia por RM ou ecocardiografia transesofágica, podem ser úteis se revelarem uma aorta marcadamente irregular e desgrenhada.

O diagnóstico diferencial, que depende do órgão-alvo envolvido, inclui nefropatia induzida por contraste (Caps. 57 e 120), poliartrite nodosa (Cap. 270), vasculite leucocitoclástica (Caps. 270 e 439), crioglobulinemia (Cap. 187), síndrome do anticorpo antifosfolipídio (Cap. 176) e trombocitopenia púrpura trombótica (Cap. 172). Uma malignidade subjacente é parte do diagnóstico diferencial em pacientes que apresentam sintomas constitucionais como anorexia e perda de peso. Fontes cardíacas como endocardite trombótica não bacteriana (Cap. 76), endocardite infecciosa (Cap. 76) ou mixoma atrial (Cap. 60) devem ser excluídas.

Tratamento e prognóstico

O aspecto mais importante do tratamento é a prevenção. A prevenção do ateroembolismo é essencial. Cessação do tabagismo (Cap. 32) e controle agressivo da hipertensão (Cap. 67), do diabetes (Cap. 229) e da hiperlipidemia (Cap. 206) devem ser instituídos para prevenir a progressão da doença. Na ausência de dados de estudos randomizados, a terapia é dirigida para evitar a embolização recorrente, remover a fonte de ateroembolismo e proporcionar cuidado sintomático dos órgãos-alvo envolvidos.

Pacientes com úlceras isquêmicas necessitam de controle da dor e cuidado local das lesões. As estatinas (p. ex., atorvastatina 10 a 80 mg/dia ou rosuvastatina 10 a 40 mg/dia para obter níveis ótimos de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade [Cap. 206]) foram relatadas como sendo benéficas, provavelmente um resultado da sua atividade de estabilização da placa. Outras abordagens farmacológicas — incluindo agentes antiplaquetários (ácido acetilsalicílico ou clopidogrel), bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., nifedipina 10 a 20 mg VO a cada 6 horas ou anlodipina 2,5 a 10 mg/dia VO), cilostazol (100 mg VO a cada 12 horas), pentoxifilina (400 mg a cada 8 horas) e prostaglandinas intravenosas — foram tentadas com graus variáveis de sucesso. O uso de anticoagulantes é controverso devido a preocupações de que eles possam levar à instabilidade da placa, e os dados não suportam o uso de corticosteroides.

Abordagens não farmacológicas, incluindo simpatectomia química ou cirúrgica, um estimulador da medula espinal e bombas de fluxo arterial, podem ajudar no controle da dor. As terapias endovasculares (angioplastia, colocação de *stent*, aterectomia ou enxertos cobertos com *stent* e o uso de dispositivos de proteção embólicos) podem ajudar a prevenir futuros eventos embólicos, mas os estudos são limitados e é necessária uma avaliação clínica adicional. Terapias cirúrgicas incluindo tromboendarterectomia, revascularização aortobi-ilíaca ou aortobifemoral ou reconstrução extra-anatômica podem ser necessárias para eliminar a fonte embólica e diminuir a embolização adicional.

Pacientes com aterosclerose avançada e embolização ateromatosa têm um prognóstico pobre. A taxa de mortalidade estimada em 1 ano é de aproximadamente 15%, mesmo com assistência clínica ótima.

Distúrbios térmicos

Uma variedade de síndromes clínicas pode ser causada pelo calor ou frio (Fig. 80-4).

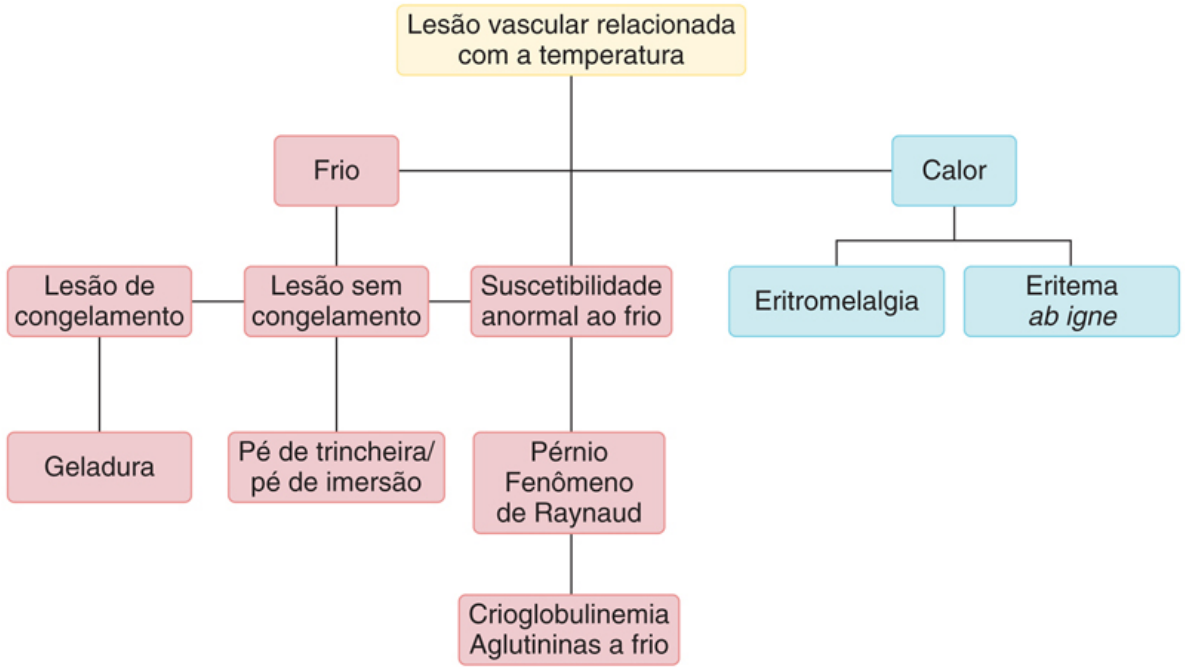

FIGURA 80-4 **Síndromes clínicas causadas por calor ou frio.**

Eritromelalgia

O termo *eritromelalgia* é derivado da palavra grega *erythros* ("vermelho"), *melos* ("extremidades") e *algos* ("dor"). Esta é caracterizada por episódios periódicos de eritema, temperatura aumentada e dor em queimação intensa das extremidades.

A eritromelalgia é um distúrbio pouco frequente que afeta mulheres jovens até a meia-idade, adolescentes e crianças. A incidência exata não é conhecida, mas foi relatada em 1,3 por 100.000 habitantes no condado de Olmsted, Minnesota. A eritromelalgia também ocorre em cerca de 30% dos pacientes com policitemia vera (Cap.166).

Ocorrem tanto formas primárias (familiar e esporádica/idiopática) como secundárias. O gatilho primário é a exposição ao calor ou aumento da temperatura ambiental. A forma familiar é autossômica dominante, com os sintomas começando muitas vezes durante a infância. Acredita-se que a fisiopatologia se deva a neuropatia de pequenas fibras e a vasculopatia. Embora a causa exata da eritromelalgia primária seja desconhecida, é um distúrbio neuropático com hiperexcitabilidade neuronal por anormalidades do canal de sódio em consequência de mutações no gene *(SCN9A)* que codifica o canal de sódio Nav1.7v (localizado no 2q).[12] As causas secundárias de eritromelalgia secundária (Tabela 80-3) não estão tão bem compreendidas, mas acredita-se que sejam derivadas de alterações neuropatológicas e microvasculares funcionais causadas por condições subjacentes.

Tabela 80-3

Causas de eritromelalgia secundária

Neoplasias mieloproliferativas: Trombocitemia essencial, policitemia vera, leucemia mieloide crônica, síndrome mielodisplásica
Fármacos: Bloqueadores dos canais de cálcio, ciclosporina, bromocriptina, pergolida
Doenças infecciosas: Vírus da imunodeficiência humana, vacina contra hepatite B, vacina contra influenza, mononucleose infecciosa, vírus da varicela
Doenças do tecido conjuntivo: Lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide
Neuropática: Neuropatia diabética, neuropatias periféricas, neurofibromatose, síndrome de Riley-Day, esclerose múltipla, doença da medula espinal
Neoplásica: Síndrome paraneoplásica, astrocitoma, timoma maligno, câncer colorretal, câncer de pulmão e câncer da tireoide
Outros: Ingestão de cogumelos, envenenamento por mercúrio

Manifestações clínicas e diagnóstico

Uma tríade de achados clínicos incluindo eritema, temperatura aumentada e intensa dor em queimação das extremidades é geralmente observada (Fig. 80-5). Os membros inferiores (plantas dos pés) são afetados com mais frequência do que as mãos. Tem sido relatado o envolvimento dos joelhos, cotovelos, orelhas e rosto. Os sintomas são geralmente bilaterais e paroxísticos. Um ataque, que pode durar por vários minutos, horas ou dias, é geralmente agravado em posição dependente, álcool, salas quentes, calor do verão, exercício ou simplesmente pelo uso de sapatos e meias ou luvas. A eritromelalgia é frequentemente uma condição debilitante, e ulceração ou mesmo gangrena podem ocorrer nas formas secundárias.

FIGURA 80-5 Eritromelalgia.
Observe o eritema do pé. O paciente também tinha dor e temperatura aumentada no exame físico.

O histórico e o exame físico são fundamentais para o diagnóstico. O exame físico é muitas vezes normal, a menos que o paciente seja examinado durante um ataque. Um exame vascular e neurológico completo deve incluir demonstração das alterações da cor e medição das temperaturas elevadas da pele durante um ataque. Um hemograma completo é essencial para excluir um distúrbio mieloproliferativo subjacente. Outros testes, incluindo eletromiografia e estudos de condução nervosa, teste de fibra nervosapequena e autonômica e estudos vasculares, podem ajudar a excluir outros distúrbios. O teste quantitativo sudomotor axonal reflexo é, em geral, útil para avaliar a neuropatia de fibra pequena. O teste genético é útil para o diagnóstico de eritromelalgia primária.

O diagnóstico diferencial inclui síndrome de dor complexa regional (Cap. 30), celulite (Cap. 441), neuropatia periférica (Cap. 420), osteomielite (Cap. 272), síndrome de Raynaud, acrocianose, doença arterial periférica (Cap. 79) e gota (Cap. 273).

Tratamento e prognóstico

Os pacientes devem evitar condições agravantes, como exercício, sapatos apertados e ingestão de álcool, bem como aprender a resfriar as áreas envolvidas sem causar dano tecidual. Os pacientes procuram alívio por resfriamento das áreas afetadas com um ventilador, toalhas frias, cobertores de resfriamento ou imersão em água gelada. A elevação dos pés pode ajudar. São frequentemente tentados medicamentos destinados a tratar tanto a neuropatia como a vasculopatia. Em um pequeno estudo randomizado, iloprost intravenoso (em diferentes doses por até 6 horas por dia, durante 3 dias consecutivos) reduziu significativamente os sintomas e a disfunção simpática.[A3] Na forma genética, um pequeno estudo mostrou benefício da administração oral de XEN402 (um inibidor do $Na_v1.7$, que é designado como um medicamento- órfão pelo U.S. Food and Drug Administration).[A4] O ácido acetilsalicílico pode ajudar os pacientes com um distúrbio mieloproliferativo subjacente. Os antidepressivos tricíclicos (p. ex., nortriptilina 25 a 100 mg/dia VO), anticonvulsivos (p. ex., pregabalina 50 a 100 mg VO três vezes ao dia), mexiletina (10 mg/kg/dia VO), adesivos de lidocaína tópica e opioides (p. ex., hidromorfona 2 a 8 mg VO a cada 4 a 6 horas, conforme necessário) têm sido usados com benefício em alguns pacientes. Um gel tópico de 1% de amitriptilina e 0,5% de cetamina demonstrou ser promissor, sem efeitos colaterais sistêmicos. Outros métodos, incluindo um programa de reabilitação da dor, *biofeedback*, simpatectomia e bloqueios epidurais, foram experimentados com graus variados de sucesso. Os pacientes têm uma qualidade de vida reduzida, e a expectativa de vida também é reduzida, principalmente devido ao suicídio.

Eritema *Ab Igne*

O eritema *ab igne* é uma condição da pele hiperpigmentada que resulta de exposição repetida ou crônica a uma fonte de calor ou radiação infravermelha que não é quente o suficiente para queimar a pele. A incidência é desconhecida, mas as mulheres são afetadas com mais frequência do que os homens.

As manifestações cutâneas resultam de lesão à derme e ao sistema do plexo venoso. As alterações displásicas podem predispor o paciente a ceratose actínica e carcinomas de células escamosas (Cap. 203). O eritema *ab igne* é um risco ocupacional para pessoas cujos braços são repetidamente expostos ao fogo em padarias, fundições ou cozinhas. Também pode resultar de aplicações repetidas de uma garrafa de água quente, travesseiros de aquecimento ou cobertores elétricos ou pode ser observado em pessoas que se sentam muito perto de aquecedores, fogões a lenha ou até mesmo aquecedores de carro. Também tem sido relatado o envolvimento das coxas anteriores das pessoas que utilizam computadores portáteis.[13]

Manifestações clínicas e diagnóstico

Em geral, os pacientes não têm sintomas, embora alguns indivíduos reportem uma leve sensação de queimação ou prurido. A descoloração cutânea é descrita como uma hiperpigmentação reticular, eritematosa e amarronzada (Fig. 80-6). Lesões ulcerativas e bolhosas foram reportadas em casos crônicos.

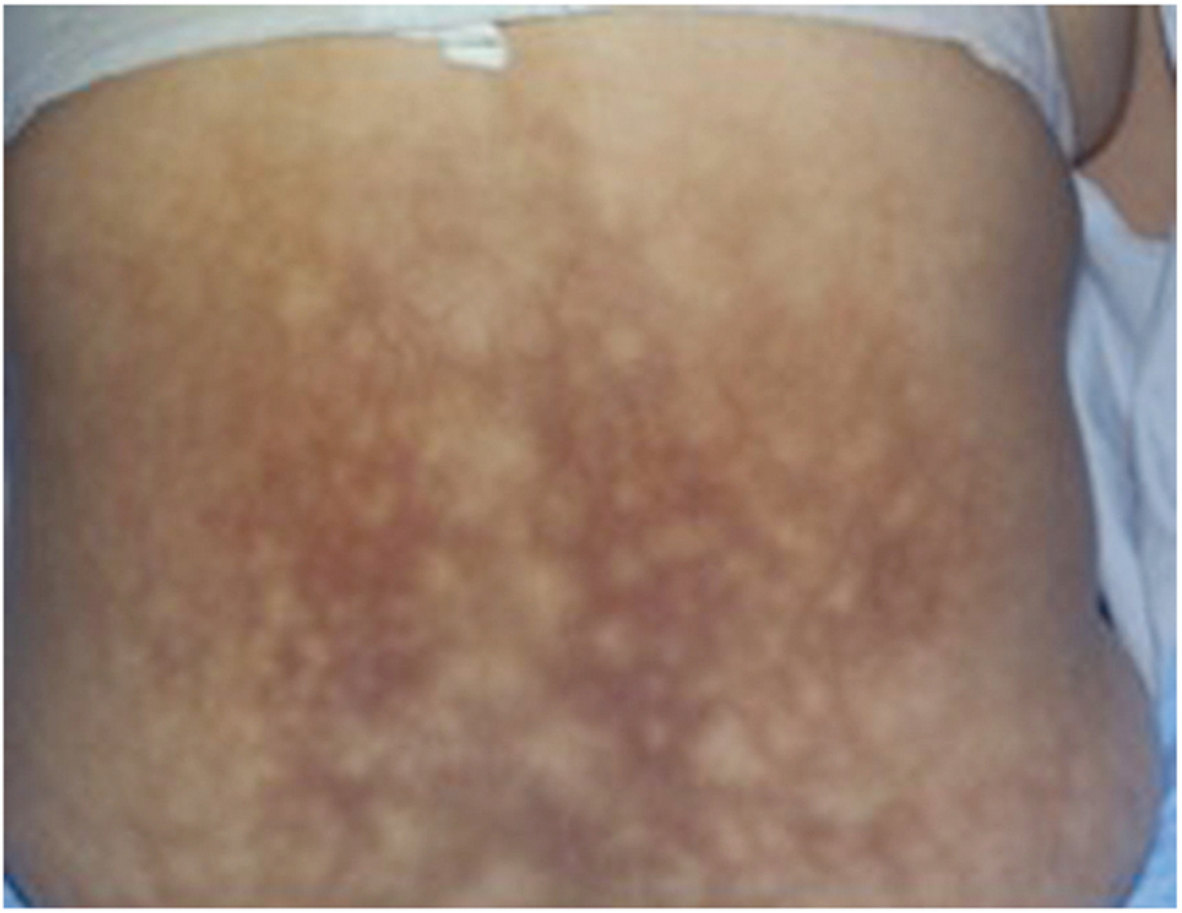

FIGURA 80-6 **Eritema *ab igne*.**
Note a hiperpigmentação e padrão de livedo reticular em um paciente que usou um travesseiro térmico para as dores nas costas.

O diagnóstico é feito meramente com base na clínica dos achados dermatológicos. Um histórico de exposição a uma fonte de calor ou radiação infravermelha deve ser perseguido porque nenhum exame laboratorial é útil. Uma biópsia deve ser obtida, se existirem sinais de transformação maligna. O diagnóstico diferencial inclui livedo reticular e livedo racemosa.

Tratamento e prognóstico

A remoção da fonte de calor agressora é essencial para o tratamento, e os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição prolongada a qualquer forma de calor infravermelho. Têm sido utilizadas terapias tópicas, incluindo tretinoína ou hidroquinona tópica, para reduzir a hiperpigmentação.

O prognóstico é favorável assim que a fonte seja removida, mas a condição pode ser crônica e progressiva, se a exposição prolongada e repetida continuar. Os exames de seguimento são recomendados devido ao potencial de conversão maligna.

Fenômeno de Raynaud

O fenômeno de Raynaud é definido como ataques episódicos de descoloração dos dedos, provocados pelo frio ou estímulo emocional, resultando em alterações características trifásicas da cor, de branco para azul para vermelho. O fenômeno de Raynaud afeta 3% a 5% da população dos Estados Unidos. É mais observado em mulheres jovens nas quais se relata haver uma prevalência tão elevada quanto 5% a 15%. A prevalência é maior nos climas nórdicos mais frios e nos fumantes. História familiar, exposição a estrogênios e estresse emocional são comumente associados a fenômeno de Raynaud nas mulheres.[14] A síndrome da vibração mão-braço é mais comum em homens, especialmente homens que usam martelos pneumáticos, motosserras, máquinas de lixar e esmerilhadeiras. Também tem sido reportada em datilógrafos, pianistas, cortadores de carnes e operadores de máquinas de costura.

A fisiopatologia da vasoconstrição no fenômeno de Raynaud não está bem compreendida. Inclui anormalidades da parede do vaso sanguíneo, mecanismos de controle neural e fatores intravasculares, incluindo ativação plaquetária e estresse oxidativo. À medida que a vasoconstrição arterial ocorre, a constrição venular pós-capilar leva à desoxigenação do sangue e à aparência cianótica. Durante o reaquecimento, o fluxo sanguíneo aumenta em resultado da vasodilatação, o que leva ao aparecimento dos dedos de aparência vermelha ou hiperemiada.

O fenômeno de Raynaud primário é um distúrbio vasoespástico benigno, ao passo que uma série de condições está associada à forma secundária (Tabela 80-4). Várias características clínicas podem ajudar a distinguir entre essas duas formas (Tabela 80-5).

Tabela 80-4

Condições subjacentes associadas ao fenômeno de raynaud secundário

Reumatológicas: Esclerodermia, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, doença mista do tecido conjuntivo
Doença arterial obstrutiva: Aterosclerose, tromboangeíte obliterante, embolia arterial
Distúrbio ocupacional/ambiental: Síndrome do martelo hipotenar, síndrome da vibração mão-braço, queimadura pelo frio
Endócrina: Hipotireoidismo
Hematológicas: Policitemia vera, mieloma múltiplo, crioglobulinemia, criofibrinogenemia, aglutininas frias
Fármacos: Anfetaminas, cocaína, β-bloqueadores, clonidina, preparações com ergot, contraceptivos orais, ciclosporina, certos agentes antineoplásicos
Infecções: Antigenemia de hepatite B e C
Síndrome do desfiladeiro torácico, aneurisma de artéria subclávia
Síndrome de dor complexa regional
Fístula arteriovenosa
Envenenamento por chumbo e arsênico

Tabela 80-5

Características sugestivas de fenômeno de raynaud primário ou secundário

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	PRIMÁRIA	SECUNDÁRIA
Sexo	Feminino	Feminino ou masculino
Idade	<40 anos	≥ 40 anos
Envolvimento	Bilateral	Uni ou bilateral
Isquemia dos dedos ou ulcerações	Ausente	±
Causa subjacente	Ausente	Presente
Queixas sistêmicas	Ausente	±

Manifestações clínicas e diagnóstico

O fenômeno de Raynaud é caracterizado pela alteração trifásica da cor dos dedos e palidez, cianose e rubor após exposição ao calor ou estímulo estressante (Fig. 80-7).[15] Todas as três alterações da cor não são observadas na maioria dos indivíduos, e a palidez pode ser o único achado. Os dedos médio e anelar são os mais frequentemente envolvidos, ao passo que o polegar pode ser completamente poupado. O fenômeno de Raynaud também pode afetar os dedos, nariz, orelhas, língua, joelhos ou mamilos. Os pacientes podem experienciar parestesias e incapacidade das mãos durante um ataque. Alguns pacientes desenvolvem dormência, dor isquêmica intensa e até mesmo necrose.

FIGURA 80-7 Fenômeno de Raynaud unilateral. De Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine, 3rd ed. London: Mosby; 2003.

A avaliação deve ser iniciada com um histórico completo. O exame físico é normal no fenômeno de Raynaud primário, a menos que esteja ocorrendo um ataque. Os achados no Raynaud secundário podem incluir ulceração da ponta dos dedos ou um teste de Allen anormal. Os exames laboratoriais de rotina incluem um hemograma completo, velocidade de hemossedimentação e proteína C-reativa, urinálise, testes de função da tireoide, anticorpo antinuclear, eletroforese das proteínas de soro e radiografia de tórax a fim de avaliar para fenômeno de Raynaud secundário. Se o anticorpo antinuclear for positivo ou se a anamnese e exame físico do paciente indicarem um distúrbio reumatológico subjacente, devem ser requisitados autoanticorpos específicos (Cap. 257). Outros testes, incluindo níveis de crioglobulinas, criofibrinogênio e aglutininas a frio, podem ser úteis, dependendo da apresentação clínica (Cap. 256).

Uma série de testes não invasivos pode ajudar a diferenciar o fenômeno de Raynaud primário e secundário e avaliar a extensão do vasospasmo, incluindo fotopletismografia, registro do volume do pulso, fluxometria a *laser* Doppler, ultrassonografia duplex e capilaroscopia da prega ungueal, muitas vezes realizados após um desafio de estresse frio, como imersão das mãos em banho de água gelada. Pode ser necessário angiografia por RM ou angiografia com contraste, podendo esta última ajudar a determinar a causa da isquemia.

Tratamento e prognóstico

As modificações do estilo de vida, incluindo evitar a exposição ao frio e estímulos estressantes conhecidos, com ênfase em manter a temperatura central do corpo e extremidades quentes, são essenciais para prevenir os ataques. O fenômeno de Raynaud pode ser tratado tanto com estratégias farmacológicas como não farmacológicas (Tabela 80-6).[15]

Tabela 80-6

Terapias farmacológicas e não farmacológicas para o fenômeno de raynaud

TERAPIAS NÃO FARMACOLÓGICAS
Educar e tranquilizar o paciente sobre a sua condição
Evitar a exposição ao frio ou a outros fatores desencadeantes
Usar roupas quentes para manter a temperatura central do corpo (cobrir todo o corpo e usar um chapéu e cachecol)
Ensinar a terminar os ataques: sair do frio, técnicas de aquecimento
Evitar nicotina
Biofeedback
TERAPIAS FARMACOLÓGICAS
Bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina 10 a 20 mg a cada 6 horas e anlodipina 2,5 a 10 mg a cada 25 horas)
Inibidores da fosfodiesterase-5 (sildenafila 25 a 50 mg, três vezes ao dia; tadalafila 5 a 20 mg, três vezes ao dia) e inibidores da fosfodiesterase-3 (cilostazol 100 mg, duas vezes ao dia)
Nitroglicerina tópica, 2,5 cm (uma polegada) a cada 6 horas
Inibidores da enzima conversora de angiotensina/bloqueadores dos receptores da angiotensina (especialmente para o Raynaud associado a esclerodermia)
Outros: Hidralazina 10 a 50 mg quatro vezes ao dia; reserpina 0,1 a 0,25 mg/dia VO; bosentana 125 mg VO duas vezes ao dia
Prostaglandinas: Iloprost, epoprostenol, alprostadil, beraprost
Antitrombóticos/anticoagulantes: (ácido acetilsalicílico 81 a 325 mg/dia, dipiridamol 75 mg três vezes ao dia, heparina [via nomograma baseado no peso; ver Tabela 81-4 no Cap. 81], heparina de baixo peso molecular [i.e., enoxaparina 1 mg/kg a cada 12 horas; ver tabela 38-2 no Cap. 38])
Toxina botulínica A

Os bloqueadores dos canais de cálcio podem reduzir os ataques e a gravidade dos sintomas no Raynaud primário.[A5] O tratamento agressivo da condição subjacente é essencial para os pacientes com fenômeno de Raynaud secundário. Os bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., nifedipina 10 a 20 mg VO a cada 6 horas ou anlodipina 2,5 a 10 mg/dia VO) e iloprost (1 ng/kg/min durante 6 horas por dia) são claramente benéficos para o Raynaud secundário,[A6] assim como o bloqueio do receptor de endotelina (p. ex., bosentana 62,5 a 125 mg duas vezes ao dia).[A7] Os inibidores da fosfodiesterase-5 também têm benefícios moderados.[A8] O controle da dor com opioides, simpatectomia química ou cirúrgica e estimulação da medula espinal podem ser necessários nos casos mais graves, especialmente nas situações de ulceração digital incurável e perda tecidual.

O prognóstico do fenômeno de Raynaud primário é excelente, ao passo que o prognóstico do fenômeno de Raynaud secundário depende da condição subjacente.

Pérnio

O pérnio, também conhecido por *chilblains*, é um distúrbio vasoespástico induzido pelo frio que afeta a pele após a exposição a temperaturas não congelantes ou climas úmidos.[16] É mais comumente observado no norte dos Estados Unidos e noroeste da Europa. Embora possa ocorrer em crianças e indivíduos mais velhos, é mais comum em mulheres jovens, entre os 15 e 30 anos, e em indivíduos com uma baixa massa corporal.

A causa é desconhecida, mas provavelmente é um resultado da vasoconstrição induzida pelo frio que induz inflamação e isquemia dos vasos e tecidos circundantes. Os achados histopatológicos incluem edema dérmico, necrose de ceratinócitos e um infiltrado linfocítico dérmico profundo.

O pérnio pode ser classificado como agudo ou crônico. O pérnio agudo desenvolve-se poucas horas após a exposição, ao passo que o pérnio crônico se desenvolve após exposições repetidas ao frio não congelante ou a condições úmidas.

Manifestações clínicas e diagnóstico

O pérnio ocorre com mais frequência desde o final do outono até o início da primavera, em ambientes úmidos ou frios não congelantes. O pérnio agudo é caracterizado por prurido intenso, dormência ou uma sensação de queimação que se desenvolve logo após a exposição a condições frias ou úmidas e desaparece dentro de algumas semanas. O pérnio é geralmente simétrico. Normalmente envolve os dedos dos pés e das mãos e menos comumente o nariz, orelhas, bochechas ou coxas. Está associado a lesões cutâneas eritematosas únicas ou múltiplas, amarronzadas ou azul-púrpura (máculas, pápulas ou placas) que podem progredir para bolhas ou úlceras (Fig. 80-8).

FIGURA 80-8 Pérnio sobre os dedos do pé direito.
As lesões no segundo, terceiro e quarto dedos são as lesões típicas de descamação vermelha, marrom e amarela. A lesão no quinto dedo pode ser confundida com embolização ateromatosa. Cortesia de Dr. Jeffrey W. Olin.

O pérnio crônico se estabelece após exposição repetida ao frio e resulta em pápulas, máculas ou nódulos cianóticos. Os pacientes muitas vezes relatam uma história de episódios semelhantes que se desenvolvem anualmente durante os meses frios e que se resolvem normalmente com temperaturas mais quentes.

O diagnóstico se baseia na anamnese e exame físico. Em geral, os pacientes têm um exame arterial normal. O registro do volume do pulso pode revelar vasoconstrição, mas a capilaroscopia é usualmente normal. Pode ser necessária uma biópsia cutânea para diferenciar pérnio de outros distúrbios, como o fenômeno de Raynaud, queimadura pelo frio, acrocianose, embolização ateromatosa, eritema nodoso (Cap. 440), eritema *induratum* (Cap. 440), lúpus eritematoso (Cap. 266), sarcoidose (Cap. 95) ou aterosclerose (Cap. 79). Os exames laboratoriais podem ser necessários para excluir uma doença vascular de colágeno subjacente (Cap. 256).

Tratamento e prognóstico

O tratamento pode incluir o uso de bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina 20 a 60 mg/dia ou anlodipina 2,5 a 10 mg/dia VO) para aliviar os sintomas. Também pode ser dada nifedipina em forma de gel de aplicação tópica. A pentoxifilina (400 mg, três vezes ao dia)[A9] e a capsaicina também foram reportadas como sendo úteis.

Prevenção

Os pacientes suscetíveis a pérnio devem ser aconselhados a evitar a exposição ao frio. Se tiverem de ir para o exterior em tempo frio ou úmido, eles devem vestir-se apropriadamente com roupa sobreposta, calçado bem isolado, luvas, cachecol e chapéu.

Geralmente, o pérnio é autolimitado no estado agudo. O pérnio crônico pode levar a cicatrizes, atrofia e a doença vascular oclusiva crônica.

Geladuras (*Frostbite*)

A geladura (*frostbite*) é uma lesão local induzida pelo frio (Cap. 109) que ocorre quando uma pessoa é exposta a temperaturas abaixo do ponto de congelamento da pele intacta, ou a temperaturas acima do congelamento em associação com ambientes úmidos, altitudes elevadas e ventos fortes.

A queimadura pelo frio, que já foi considerada um problema militar, é agora observada em indivíduos dos 30 aos 49 anos que participam em esportes de inverno ao ar livre, estão desabrigados, têm doença psiquiátrica (Cap. 397), consomem álcool em excesso (Cap. 33), usam drogas ilegais (Cap. 34) ou sobrevivem ao trauma ao ar livre (Cap. 111). Pacientes com doença arterial periférica (Cap. 79), histórico de tabagismo (Cap. 32), idade mais jovem ou avançada, ou diabetes (Cap. 229) também estão em risco acrescido.[17] A lesão da queimadura pelo frio envolve três componentes fisiopatológicos: lesão tecidual pela formação de cristais de gelo extracelular e intracelular, desidratação intracelular e isquemia.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A gravidade da queimadura pelo frio relaciona-se com a temperatura absoluta e a duração da exposição. Os dedos das mãos e dos pés representam a maioria das lesões, embora orelhas, nariz e bochechas possam ser afetados. Os pacientes queixam-se de dormência ou parestesias e relatam inépcia e falta de coordenação fina se as mãos estiverem envolvidas. A dormência pode persistir mesmo após o reaquecimento. A pele pode ser pálida, cerosa e fria ao toque e o paciente pode ter inchaço leve a extenso, dependendo da gravidade da queimadura pelo frio. Bolhas grandes e claras surgem com frequência (Fig. 80-9), seguidas por crostas negras. Lesão aos músculos, tendões, cartilagens, articulações e ossos ocorrem nas queimaduras graves pelo frio. A dor é frequentemente severa durante o processo de reaquecimento.

FIGURA 80-9 **Bolhas em um paciente com geladura (*frostbite*).**

O diagnóstico de queimadura pelo frio é realizado pelo histórico de exposição e exame físico. O diagnóstico diferencial inclui doença arterial periférica, pérnio, pé de trincheira ou queimaduras térmicas.

Tratamento e prognóstico

O reconhecimento adequado da queimadura pelo frio e a remoção da exposição ao frio são essenciais. O reaquecimento local deve ser iniciado apenas se não ocorrer recongelamento enquanto o paciente estiver sendo transferido para o hospital. O reaquecimento rápido ininterrupto em banho de água entre os 40 e 42 graus centígrados por 15 a 30 minutos é fundamental para ajudar a minimizar a perda tecidual. É importante a remoção de roupas molhadas ou úmidas, mas fricção ou massagem devem ser evitadas. Imobilização e elevação do membro afetado podem ajudar a minimizar o inchaço e a melhorar a perfusão. Os pacientes devem receber toxoide tetânico, analgésicos (p. ex., hidromorfona 2 a 8 mg, VO ou parenteralmente, a cada 3 a 4 horas, conforme necessário para a dor) e antibióticos de largo espectro se infecção tecidual secundária estiver presente. A limpeza diária em banho quente em banheira de hidromassagem e a fisioterapia são importantes. Deve-se evitar mexer em bolhas limpas, mas bolhas rompidas devem ser cobertas com antibiótico tópico, como pomada de neomicina/bacitracina/polimixina B. Uma combinação de ácido acetilsalicílico (250 mg), prostaciclina (0,5 a 2 ng/kg IV por 6 horas em 8 dias consecutivos) e ativador de plasminogênio tecidual (100 mg no primeiro dia) mostrou ser promissora na redução substancial da taxa de amputação em pacientes com queimadura grave pelo frio, em comparação com ácido acetilsalicílico com buflomedil.[A10] Se possível, o desbridamento cirúrgico e a amputação devem ser evitados até que ocorra demarcação completa.

Os pacientes sujeitos a queimadura pelo frio são mais suscetíveis a lesões futuras pelo frio. Eles são suscetíveis a dor crônica, síndrome de dor complexa regional (Cap. 30), hipersensibilidade ao frio e a uma sensibilidade reduzida ao toque.

Acrocianose

Definição

A acrocianose é uma condição clínica mal definida e frequentemente incompreendida que se manifesta como descoloração indolor, simétrica, azulada ou cianótica, afetando as mãos, os pés, ou ambos. A acrocianose ocorre nas formas primária e secundária. Geralmente, a acrocianose primária é uma condição benigna mais observada em mulheres jovens, da segunda à quarta décadas de vida. Pode ser mais comum em temperaturas mais frias, e tem sido relatada uma predisposição familiar. A incidência global não é conhecida, mas tem sido relatado que sua prevalência é de aproximadamente 20% a 40% em pessoas com anorexia nervosa (Cap. 219) e de até 25% em todos os pacientes com câncer.

Acreditava-se originalmente que a acrocianose era um distúrbio vasoespástico que se desenvolvia quando pequenas artérias e arteríolas cutâneas se contraíam e reduziam o fluxo sanguíneo, dilatação e dessaturação de oxigênio nas vênulas. Dados mais recentes sugerem que baixas pressões e fluxos lentos resultam em contração capilar.[18]

A causa subjacente da acrocianose primária é desconhecida. A acrocianose secundária pode ser associada a uma série de condições, incluindo síndrome de Ehlers-Danlos (Cap. 260), hipoxemia (Cap. 104), crioglobulinas (Cap. 187), criofibrinogênios, aglutininas frias, anticorpos antifosfolipídios (Cap. 174), malignidade, lesão medular (Cap. 399), envenenamento por arsênico (Cap. 22), fome e alguns medicamentos. Também é observada com a "síndrome de mão inchada", um achado único em abusadores de drogas injetáveis (Cap. 34) que injetam nas suas mãos ou pés.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A descoloração persistente, indolor, simétrica e azulada envolve comumente as mãos e os pés, mas também pode afetar os antebraços, nariz, orelhas e até os mamilos. A acrocianose pode ser agravada pela exposição ao frio, estresse emocional ou pela dependência dos membros. Ela melhora com a elevação. Os pacientes também podem reportar umidade e hiperidrose das mãos e pés. A acrocianose secundária pode ser assimétrica e associada a dor, ulceração ou perda tecidual ou gangrena.

O diagnóstico de acrocianose é baseado no histórico e no exame físico. A avaliação laboratorial deve incluir um hemograma completo, perfil metabólico e níveis de anticorpos antifosfolipídios, aglutininas frias, criofibrinogênios e crioglobulinas, bem como teste para distúrbios do tecido conjuntivo (Cap. 256).

O diagnóstico diferencial inclui fenômeno de Raynaud, pérnio, eritromelalgia e cianose periférica. A acrocianose pode ser diferenciada da cianose periférica pela presença de cianose nas membranas mucosas e hipoxia em uma amostra de sangue arterial.

Tratamento e prognóstico

Nenhum tratamento é necessário para a acrocianose primária além da tranquilização e de se evitar a exposição ao frio e umidade. Pode ser considerado um ensaio com agentes bloqueadores α-adrenérgicos tais como a prazosina. Em geral, os bloqueadores dos canais de cálcio, incluindo anlodipina e nifedipina, não são úteis. Bioflavonoides e derivados do ácido nicotínico têm apresentado benefício em alguns casos, e o bloqueio de nervos simpáticos e simpatectomia podem ser tentados nos casos mais graves. O tratamento para a acrocianose secundária depende da causa subjacente.

O prognóstico da acrocianose primária é excelente, mas o prognóstico da acrocianose secundária depende da causa subjacente.

Referência de Grau A

A1. Fiessinger JN, Schafer M. Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans. The TAO Study. *Lance*. 1990;335:555–557.

A2. Bozkurt AK, Koksal C, Demirbas MY, et al. A randomized trial of intravenous iloprost (a stable prostacyclin analogue) versus lumbar sympathectomy in the management of Buerger's disease. *Int Angiol*. 2006;25:162–168.

A3. Kalgaard OM, Mork C, Kvernebo K. Prostacyclin reduces symptoms and sympathetic dysfunction in erythromelalgia in a double-blind randomized pilot study. *Acta Derm Venereol*. 2003;83:442–444.

A4. Goldberg YP, Price N, Namdari R, et al. Treatment of Na(v)1.7-mediated pain in inherited erythromelalgia using a novel sodium channel blocker. *Pain*. 2012;153:80–85.

A5. Ennis H, Anderson ME, Wilkinson J, et al. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1: CD002069.

A6. Huisstede BM, Hoogvliet P, Paulis WD, et al. Effectiveness of interventions for secondary Raynaud's phenomenon: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92:1166–1180.

A7. Nguyen VA, Eisendle K, Gruber I, et al. Effect of the dual endothelin receptor antagonist bosentan on Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a double-blind prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:583–587.

A8. Roustit M, Blaise S, Allanore Y, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1696–1699.

A9. Noaimi AA, Fadheel BM. Treatment of perniosis with oral pentoxyfylline in comparison with oral prednisolone plus topical clobetasol ointment in Iraqi patients. *Saudi Med J*. 2008;29:1762–1764.

A10. Cauchy E, Cheguillaume B, Chetaille E. A controlled trial of a prostacyclin and rt-PA in the treatment of severe frostbite. *N Engl J Med*. 2011;364:189–190.

Referências Gerais

1. Liu Y, Sun Y, He X, et al. Imaging diagnosis and surgical treatment of popliteal artery entrapment syndrome: a single-center experience. *Ann Vasc Surg*. 2014;28:330–337.
2. Wu X, Lun Y, Jiang H, et al. Cystic adventitial disease of the common femoral vessels: report of 2 cases and literature review. *Vasc Endovascular Surg*. 2014;48:325–328.
3. Weinberg I, Jaff MR. Nonatherosclerotic arterial disorders of the lower extremities. *Circulation*. 2012;126:213–222.
4. Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, et al. Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:1048–1078.
5. Olin JW, Froehlich J, Gu X, et al. The United States Registry for Fibromuscular Dysplasia: results in the first 447 patients. *Circulation*. 2012;125:3182–3190.
6. Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, et al. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2010;56:525–532.
7. Piazza G, Creager MA. Thromboangiitis obliterans. *Circulation*. 2010;121:1858–1861.
8. Dean SM. Livedo reticularis and related disorders. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2011;13:179–191.
9. Fries C, Roos M, Gaspert A, et al. Atheroembolic disease: a frequently missed diagnosis: results of a 12-year matched-pair autopsy study. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89:126–132.
10. Kronzon I, Saric M. Cholesterol embolization syndrome. *Circulation*. 2010;122:631–641.
11. Scolari F, Ravani P. Atheroembolic renal disease. *Lancet*. 2010;375:1650–1660.
12. Skeik N, Rooke TW, Davis MD, et al. Severe case and literature review of primary erythromelalgia: novel SCN9A gene mutation. *Vasc Med*. 2012;17:44–49.
13. Arnold AW, Itin PH. Laptop computer-induced erythema ab igne in a child and review of the literature. *Pediatrics*. 2010;126:e1227–e1230.
14. Maverakis E, Patel F, Kronenberg DG, et al. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon. *J Autoimmun*. 2014;48-49:60–65.
15. Goundry B, Bell L, Langtree M, et al. Diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. *BMJ*. 2012;344:e289.
16. Cappel JA, Wetter DA. Clinical characteristics, etiologic associations, laboratory findings, treatment, and proposal of diagnostic criteria of pernio (chilblains) in a series of 104 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2011. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:207–215.
17. Zafren K, Frostbite:. prevention and initial management. *High Alt Med Biol*. 2013;14:9–12.
18. Kurklinsky AK, Miller VM, Rooke TW. Acrocyanosis: the Flying Dutchman. *Vasc Med*. 2011;16:288–301.

Doenças venosas periféricas

Jeffrey S. Ginsberg

Trombose venosa profunda

Definição

A trombose venosa profunda (TVP), que é a doença mais importante que acomete as veias periféricas, tem uma incidência anual estimada de 0,1% nas populações brancas. A maioria dos êmbolos pulmonares (Cap. 98) é proveniente de TVP das pernas. De fato, a TVP e a embolia pulmonar são geralmente consideradas manifestações clínicas diferentes de uma mesma doença, tromboembolismo venoso (TEV), uma vez que até 50% dos pacientes que se apresentam com TVP proximal sintomática (veia poplítea ou mais proximal) possuem evidência imaginológica de êmbolos pulmonares clinicamente silenciosos, ao passo que até 90% dos pacientes que comprovadamente possuem êmbolos pulmonares têm TVP, apesar de apenas 15% destes apresentarem sintomas nas pernas. Para a maior parte, os fundamentos do tratamento da TVP e do embolismo pulmonar são os mesmos — anticoagulação em longo prazo (>3 meses).

A tromboflebite superficial consiste em trombose e inflamação de uma ou mais veias superficiais. Contanto que o trombo associado não tenha se estendido para as veias profundas, os pacientes acometidos têm um risco desprezível de desenvolvimento de êmbolos pulmonares e podem, muitas vezes, ser eficazmente tratados de maneira conservadora com gelo, elevação e medicação anti-inflamatória.

Epidemiologia

Em pacientes não gestantes, a TVP em geral se origina em uma das veias distais ou da panturrilha, a qual tem pouco ou nenhum potencial para causar êmbolos pulmonares clinicamente significativos. A verdadeira incidência da trombose venosa da panturrilha não é conhecida, porque muitos pacientes acometidos permanecem assintomáticos enquanto o trombo se forma e se resolve espontaneamente. Com base nos resultados dos estudos de pacientes *sintomáticos* com suspeita de TVP, cerca de 10% a 25% têm realmente uma TVP diagnosticável, dos quais cerca de 15% têm TVP isolada da panturrilha. Aproximadamente um quarto desses trombos, que são inicialmente isolados a uma veia da panturrilha, subsequentemente se estende para as veias proximais, normalmente dentro de 1 semana da manifestação, onde *então* têm potencial para causar embolia pulmonar.

Na gestação, a maioria dos trombos (~90%) ocorre nas veias profundas da perna esquerda e envolve frequentemente as veias iliofemorais, mas não as veias da panturrilha ou poplíteas. Esses achados sugerem uma predisposição anatômica para a TVP iliofemoral da perna esquerda, que pode ser resultado da compressão da veia ilíaca esquerda pelo feto, uma exacerbação da "obstrução" que ocorre quando a artéria ilíaca direita cruza a veia ilíaca esquerda, e um aumento na rede venosa na veia ilíaca esquerda (síndrome de May-Thurner). Essas observações sugerem fortemente que a maior parte, se não todo o aumento de TEV durante a gestação, é atribuível ao aumento da TVP ilíaca esquerda.

Gatilhos importantes para a hospitalização por TEV incluem grandes cirurgias, fraturas, imobilidade e câncer, com ou sem quimioterapia. De uma perspectiva clínica, os fatores de risco podem ser subdivididos pela duração, isto é, duração transitória e finita (p. ex., fíbula fraturada tratada com imobilização gessada) em comparação com a duração permanente ou de longo prazo (p. ex., deficiência congênita de antitrombina, câncer metastático) e de acordo com a magnitude do risco, isto é, grande (cirurgia de substituição do quadril ou do joelho) ou pequeno (viagens aéreas de longa distância, uso de contraceptivos orais). A classificação dos pacientes de acordo com a presença ou ausência e tipo de fator de risco é preditiva do risco para recorrência após um curso prolongado (≥3 meses) de terapia anticoagulante e proporciona informação-chave que ajuda a determinar a duração ideal da terapia anticoagulante. Os pacientes nos quais se desenvolve TVP em associação a um fator de risco maior que foi eliminado têm risco muito mais baixo de recorrência após um período de 3 meses de anticoagulação do que os pacientes cuja TVP foi aparentemente idiopática ou associada a um fator de risco em curso. Pacientes cuja TVP foi associada a um fator de risco transitório menor que foi resolvido apresentam um risco intermediário para recorrência.

Biopatologia

A tríade de Virchow da hipercoagulabilidade, estase venosa e lesão da parede vascular fornece um modelo para a compreensão de muitos dos fatores de risco que levam à formação de trombose. Por exemplo, em pacientes submetidos a cirurgia de substituição total do quadril ou do joelho, há lesão do endotélio venoso causada pela cirurgia, estase venosa resultante da imobilização perioperatória e hipercoagulabilidade como resultado do desligamento fibrinolítico pós-operatório. Em outros pacientes, uma "trombofilia" ou "tendência à coagulação" identificável, como a deficiência congênita de antitrombina (antigamente antitrombina III) ou a presença de fator V de Leiden (Cap. 176),[1] combinada com o uso de anticoncepcionais orais resulta em TVP em mulheres em idade reprodutiva. Entretanto, uma proporção relativamente grande de pacientes apresenta TVP inexplicada, sem fatores de risco "clínicos" que causem dano endotelial ou estase venosa, ou trombofilias identificáveis que causem hipercoagulabilidade. Sem dúvida, alguns desses pacientes ainda têm trombofilias a serem determinadas, mas atualmente a TVP é chamada de idiopática ou não provocada.

Manifestações Clínicas

As características clínicas da TVP de membros inferiores incluem dor, hipersensibilidade, edema (Fig. 81-1), cordão palpável, descoloração (vermelha para a inflamação e purpúrea para estase venosa) bem como distensão e proeminência das veias superficiais. Esses sinais e sintomas são inespecíficos, e exames por imagem diagnósticos são necessários para um diagnóstico definitivo. Em pacientes que se apresentam com sintomas suspeitos para TVP, esta é confirmada em apenas 10% a 30% dos casos. Em contraposição, pacientes com poucos sinais e sintomas de TVP podem apresentar TVP extensa com ou sem embolia pulmonar. Por outro lado, cerca de um terço dos pacientes com achados altamente suspeitos para TVP não a terá (p. ex., pacientes com ruptura de cisto de Baker).

FIGURA 81-1 Trombose venosa profunda (TVP) apresentada como um edema agudo na perna esquerda.
Observe a dilatação das veias superficiais. A perna estava quente ao toque e a palpação ao longo da linha das veias poplíteas esquerdas e femorais provocou dor. Menos de 50% das TVPs apresentam-se dessa forma, e outras condições podem mimetizar a TVP, portanto uma investigação mais aprofundada está sempre indicada. Observe a coincidência da lesão psoriática abaixo do joelho direito do paciente. (De Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Diagnóstico

Por si só, o diagnóstico clínico de TVP é impreciso, porque nenhum sintoma ou sinal individual é suficientemente preditivo para que o diagnóstico seja feito ou excluído. A avaliação clínica pode classificar os pacientes com razoável acurácia, de acordo com sua probabilidade pré-teste de TVP, mas quase nunca deve ser o único teste usado para excluir ou fazer um diagnóstico de TVP. Ao combinar uma regra de predição validada (Tabela 81-1) para estimar a probabilidade pré-teste com os resultados de testes não invasivos, a acurácia diagnóstica pode ser melhorada, limitando assim ou eliminando a necessidade de investigação adicional (Fig. 81-2).

Tabela 81-1

Regras de previsão para a trombose venosa profunda

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	ESCORE*
Câncer ativo (tratamento contínuo prévio nos últimos 6 meses ou paliativo)	1
Paralisia, paresia ou imobilização recente com gesso dos membros inferiores	1
Repouso recente no leito de >3 dias ou grande cirurgia nos últimos 3 meses com uso de anestesia	1
Sensibilidade localizada das veias profundas da perna	1
Edema na perna inteira	1
Inchaço da panturrilha de >3 cm, maior que o lado assintomático medido 10 cm abaixo da tuberosidade da tíbia	1
Edema depressível confinado à perna sintomática	1
Veias superficiais colaterais (não varicosas)	1
Trombose venosa profunda documentada anteriormente	1
Diagnóstico alternativo tão provável quanto, ou mais provável que, trombose venosa profunda	−2

Modificada de Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet.* 1997;350:1795-1798.

* Um escore de 0 ou menos indica baixa probabilidade, 1 ou 2 indica probabilidade moderada e 3 ou mais indica probabilidade alta.

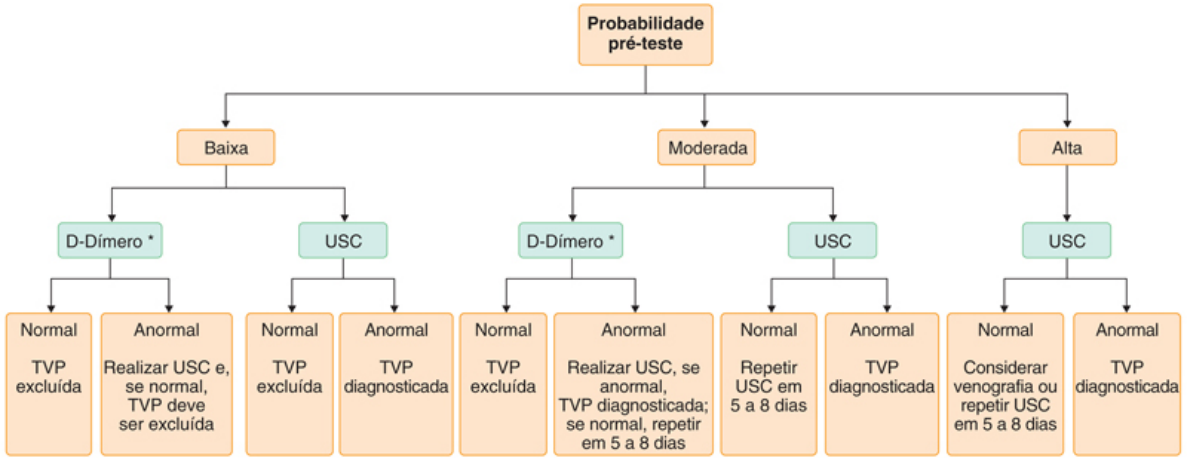

FIGURA 81-2 Algoritmo diagnóstico para suspeita de trombose venosa profunda.
Esse algoritmo usa a avaliação da probabilidade pré-teste com base em uma regra de previsão clínica (ver Tabela 81-1) e o teste do D-dímero para complementar a ultrassonografia por compressão (USC). O *asterisco* indica o uso de um D-dímero altamente sensível (>95%).

Exames por Imagem

Ultrassonografia com Compressão

A ultrassonografia venosa sob compressão com ou sem imagem Doppler é o teste não invasivo mais amplamente usado para suspeita de TVP devido à sua acurácia na detecção de trombo comprometendo as veias poplíteas ou mais proximais.[2] A ausência de compressibilidade (Fig. 81-3) das veias proximais da perna na ultrassonografia é diagnóstica de TVP em pacientes sintomáticos e é uma indicação para o tratamento. Dos pacientes com sintomas sugestivos de TVP, mas com achados normais no exame inicial das veias proximais com ultrassom, cerca de 15% terão TVP da panturrilha isolada não detectada. A progressão para as veias proximais ocorre em uma minoria dos pacientes, em geral dentro de 1 semana da apresentação. A TVP isolada da panturrilha que não se estende para as veias proximais é raramente, se o é alguma vez, associada a êmbolo pulmonar clinicamente significativo. A sensibilidade da ultrassonografia para TVP da panturrilha é bem menor que 90%, com uma ampla variedade de acurácias descritas em diferentes populações de pacientes.

FIGURA 81-3 Venograma anormal demonstrando um defeito do enchimento intraluminal persistente (duas ou mais visualizações diferentes) na veia poplítea.

A obtenção de imagem das veias da panturrilha é consumidora de tempo e potencialmente inexata. Em alternativa, deverá ser executada ultrassonografia com compressão em dois pontos (femoral comum e poplítea) ou três pontos (dois pontos anteriores mais a "trifurcação" na panturrilha). Se a compressão de dois pontos for normal, o teste deve ser repetido em 1 semana após o exame inicial. Essa conduta identificará 20% a 25% dos pacientes que tiveram extensão proximal do coágulo distal nas veias da panturrilha. Se o exame ultrassonográfico repetido 1 semana depois for normal, investigação e terapia adicionais podem ser restringidas com segurança. Nos centros com operadores altamente habilitados, um ultrassom normal das veias proximais e veias da panturrilha próximas da veia poplítea na apresentação é suficientemente acurado para excluir TVP clinicamente importante e eliminar a necessidade do teste de acompanhamento. Em pacientes com um resultado do teste do D-dímero normal ou com uma probabilidade clínica pré-teste baixa, uma ultrassonografia com compressão de dois pontos normal exclui TVP.

Venografia por Ressonância Magnética

A venografia por ressonância magnética (VRM), que usa a diferença nos sinais de ressonância magnética entre o sangue fluindo e coágulo estacionário, tem altas sensibilidade e especificidade para TVP proximal. Interesse recente concentrou-se na ressonância magnética para estudo direto do trombo, porque o trombo produz uma imagem positiva sem o uso de material de contraste, devido ao seu conteúdo de meta-hemoglobina. Embora a VRM seja precisa para diagnosticar e excluir a TVP, o exame é caro e ainda não está disponível na maioria dos centros fora dos Estados Unidos.

Venografia com Contraste

A venografia contrastada ascendente ainda é o "padrão-ouro" para o diagnóstico, mas em consequência de seu custo, desconforto para o paciente e potencial de efeitos adversos, atualmente só é indicada em pacientes sintomáticos quando persiste incerteza diagnóstica após exame não invasivo ou em caso de indisponibilidade destes. Um defeito de enchimento intraluminal constante é diagnóstico de trombose aguda (Fig. 81-4), e a TVP pode ser excluída em pacientes que têm um venograma normal adequadamente executado. Efeitos colaterais menores de dor local, náusea e vômito não são incomuns, enquanto reações adversas mais sérias, como anafilaxia ou outras manifestações alérgicas, são raras. A venografia também pode induzir TVP.

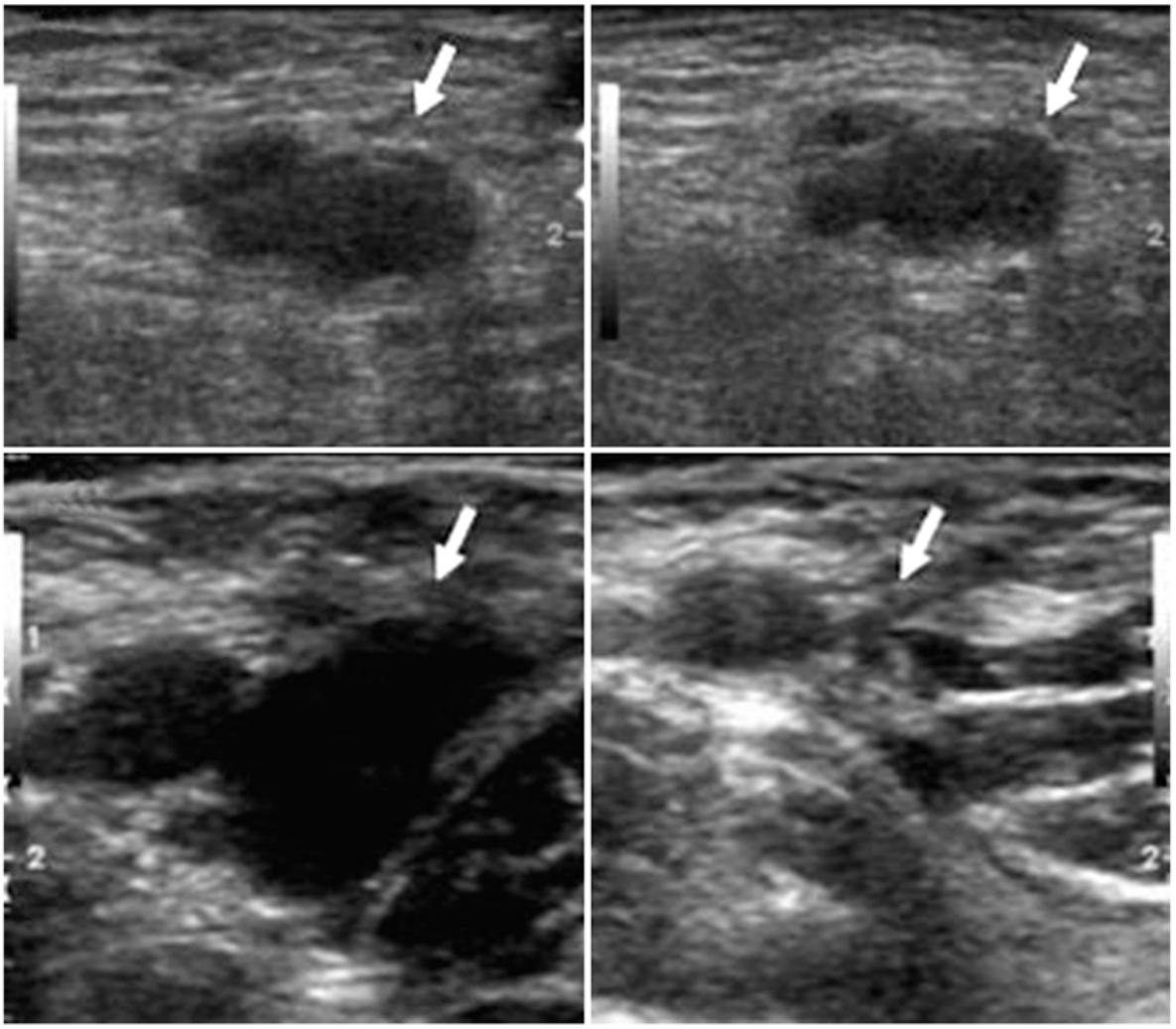

FIGURA 81-4 A ultrassonografia venosa de compressão demonstra trombose da veia poplítea.
Os sonogramas na *linha superior* demonstram exame sem (*lado esquerdo*) e com (*lado direito*) compressão cuidadosa por sonda da pele sobrejacente da veia poplítea. A falta de compressibilidade é diagnóstica de trombose venosa profunda. A *linha superior* mostra as visualizações análogas da veia femoral, que mostra compressibilidade parcial.

Achados Laboratoriais

D-Dímero

DO D-dímero é uma proteína plasmática produzida especificamente após a lise das pontes cruzadas de fibrina pela plasmina. As concentrações estão quase invariavelmente elevadas na presença de TEV agudo, de modo que a mensuração das concentrações de D-dímero é um teste sensível para TVP recente e embolia pulmonar. Infelizmente, inúmeras condições não trombóticas, incluindo sepse, gravidez, cirurgia e insuficiência cardíaca ou renal, também podem causar níveis elevados. Como resultado dessa inespecificidade, o papel dos ensaios de D-dímero é limitado à exclusão de TEV quando as concentrações não estão elevadas.

Os testes laboratoriais para D-dímero usam um ensaio imunossorvente ligado à enzima ou técnicas de aglutinação, ambos envolvendo anticorpos monoclonais específicos. A sensibilidade e os pontos de corte variam entre os ensaios, de modo que os resultados não podem ser generalizados. Testes altamente sensíveis, consistindo em novos ensaios ELISA rápidos ou imunoturbidimétricos, possuem sensibilidades de 95% a 100% para TEV agudo, mas em geral têm baixas especificidades (20% a 50%). Ensaios de D-dímeros altamente sensíveis podem ser empregados como testes isolados para exclusão de TVP, mas os clínicos devem estar cientes da acurácia do ensaio na sua instituição antes de o utilizarem para realizar decisões terapêuticas. D-dímeros medidos após um tratamento inicial com varfarina durante 3 meses (ou mais) também parece ser preditivo de TVP recorrente. Além disso, um nível elevado de D-dímero 1 mês após a interrupção do uso de varfarina prediz uma maior taxa de recorrência clínica e estatisticamente significativa em relação aos pacientes cujos níveis de D-dímero estavam normais ou baixos.

Algoritmos para Diagnóstico de Trombose Venosa Profunda e seu Risco para Recorrência

Alguns algoritmos diagnósticos foram testados em estudos prospectivos de tratamento (Fig. 81-2).

Avaliação Clínica e Ultrassonografia Venosa

É seguro realizar apenas um único exame de ultrassom em pacientes com baixa probabilidade pré-teste segundo uma regra de predição clínica validada (Tabela 81-2). Outros pacientes requerem exames de ultrassonografia seriados caso apenas a avaliação clínica e a ultrassonografia forem utilizadas. Venografia deve ser considerada nos pacientes com uma alta probabilidade pré-teste e ultrassonografia de compressão normal, porque a probabilidade de TVP nesse grupo de pacientes ainda é de aproximadamente 20%.

Tabela 81-2

Diagnósticos alternativos em 87 pacientes consecutivos com trombose venosa clinicamente suspeita e venogramas normais*

DIAGNÓSTICO	PACIENTES (%)
Tensão muscular	24
Torção direta da perna	10
Edema da perna no membro paralisado	9
Linfangite, obstrução linfática	7
Refluxo venoso	7
Laceração muscular	6
Cisto de Baker	5
Celulite	3
Anormalidade interna do joelho	2
Desconhecido	26

* O diagnóstico foi feito uma vez que a trombose venosa foi excluída por venografia.

Avaliação Clínica, Teste de D-Dímero e Ultrassonografia Venosa

Exames de imagem diagnósticos e tratamento podem ser seguramente restringidos em pacientes que têm (1) uma baixa probabilidade pré-teste baseada em uma regra validada de predição clínica e um valor negativo de D-dímero em um ensaio moderadamente sensível ou (2) uma probabilidade pré-teste baixa ou intermediária e um valor negativo de D-dímero em um ensaio altamente sensível. Os pacientes com alta probabilidade pré-teste precisam realizar ultrassonografia independentemente do resultado do D--dímero. Um resultado normal de D-dímero com uso de um ensaio de moderada ou alta sensibilidade pode seguramente eliminar a necessidade de repetição do exame de imagem em pacientes com achados normais no exame ultrassonográfico inicial. Os algoritmos para prever a recorrência de uma TVP inicialmente não provocada após a cessação da terapia anticoagulante estão em fase de avaliação em estudos prospectivos.

Diagnóstico Diferencial

Diversas condições podem simular TVP (Tabela 81-2), mas a TVP com frequência pode ser excluída apenas pela realização de testes diagnósticos acurados. Em alguns pacientes, no entanto, a causa da dor, da hipersensibilidade e do edema permanece incerta.

Suspeita de Trombose Venosa Profunda Recorrente

Cerca de 10% dos pacientes com TEV não provocado apresentarão tromboembolismo recorrente no primeiro ano após a suspensão da terapia anticoagulante. Além disso, muitos pacientes terão edema posicional e dor na perna precocemente durante o tratamento como resultado da obstrução ao fluxo venoso ou tardiamente (≥6 meses após o diagnóstico), por causa da síndrome pós-trombótica após a trombólise endógena ter maximizado a remoção do trombo e quando a incompetência valvular venosa se manifestar. Estes e outros transtornos não trombóticos podem produzir sintomas que são semelhantes à recorrência aguda da TVP, de modo que é mandatória a confirmação da recorrência por meio de acurados testes diagnósticos. Entretanto, anormalidades venosas residuais são comuns após um evento inicial; anormalidades persistentes são vistas na ultrassonografia de compressão em aproximadamente 80% dos pacientes após 3 meses e em 50% dos pacientes em 1 ano após TVP proximal documentada. Por essas razões, a comparação com imagens ultrassonográficas prévias é necessária nos pacientes com suspeita de recorrência. Embora um aumento de 4 mm de diâmetro ou mais na veia comprimida sugira fortemente TVP recorrente, um novo segmento venoso proximal não compressível constitui o critério mais confiável para o diagnóstico de recorrência. Quando a ultrassonografia de compressão é inconclusiva, a venografia deve ser considerada; um novo defeito de enchimento intraluminal é diagnóstico de TVP aguda, e a ausência de um defeito de enchimento exclui o diagnóstico. O não enchimento de segmentos venosos pode mascarar a TVP recorrente e é considerado um achado não diagnóstico. Um resultado normal de teste de D-dímero é útil para excluir TVP recorrente.

Gestação

Sintomas de dor ou edema nas pernas, falta de ar e dor torácica atípica são comuns durante a gestação, de modo que são necessários testes objetivos para diagnosticar TEV. Tal como nas pacientes não gestantes, a ultrassonografia de compressão é o exame inicial de escolha. Um teste normal do D-dímero também é hábil para excluir a TVP. Uma vez que a TVP ilíaca e iliofemoral isolada é mais comum na gestação e tem potencial de não ser identificada na ultrassonografia, devem ser realizados esforços para obter imagem das veias ilíacas de modo a detectar tais trombos. A VRM, que é sensível para TVP pélvica, pode ser útil quando a suspeita clínica é alta ou se o exame de imagem por Doppler da veia ilíaca for inconclusivo.

Tratamento

A grande maioria dos pacientes com TVP aguda pode atualmente ser tratada em ambulatório, independentemente do seu regime de tratamento (Fig. 81-5).[3] As principais indicações para a admissão são a instabilidade clínica, a incapacidade de aderir à terapia ambulatorial ou a necessidade de uso de heparina intravenosa para trombose iliofemoral extensa.

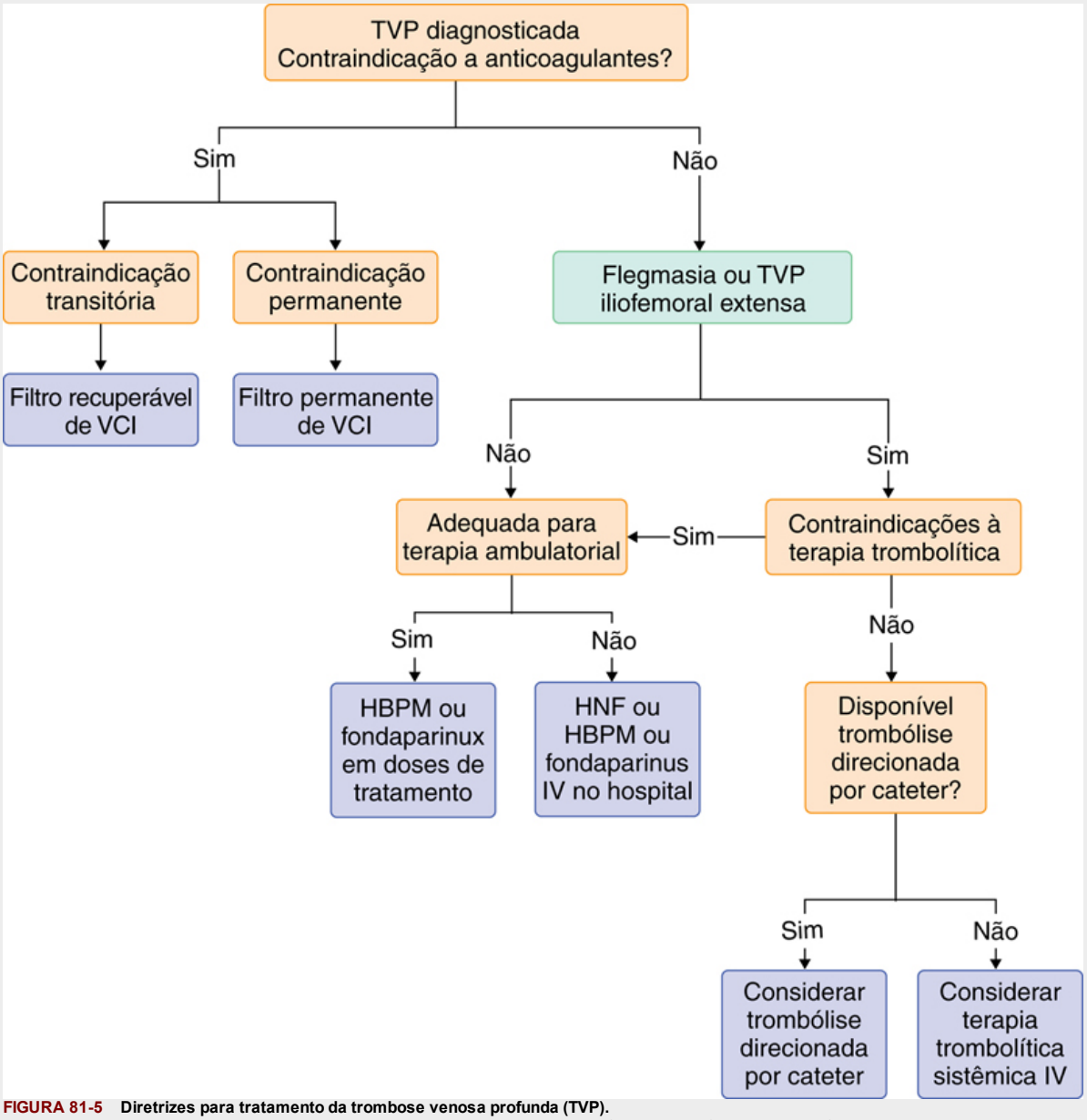

FIGURA 81-5 **Diretrizes para tratamento da trombose venosa profunda (TVP).**
IV = intravenoso; HBPM = heparina de baixo peso molecular; HNF = heparina não fracionada; VCI = veia cava inferior.

Tratamento Inicial

Preparações de heparina de baixo peso molecular (HBPM) (Cap. 38) são administradas por via subcutânea usando-se doses com base no peso para fornecer tratamento ambulatorial confiável da TVP, sem a necessidade de monitoramento laboratorial de rotina. Esquemas de dosagens diferem para as várias formulações de HBPM (Tabela 81-3), mas acredita-se que uma administração de HBPM por dia seja tão segura e eficaz quanto duas administrações por dia.[4]

Tabela 81-3

Diretrizes para anticoagulação com heparina de baixo peso molecular e fondaparinux

INDICAÇÕES	DIRETRIZES
TEV suspeito	Obter a linha de base de TTPa, TP, HC
	Verificar contraindicação à terapia com heparina
	Solicitar um estudo de imagem; considerar prescrição de heparina não fracionada IV (5.000 UI) ou HBPM
TEV confirmado	Administrar HBPM (dalteparina,* enoxaparina,† nadroparina,‡ tinzaparina,§ fondaparinux¶)
	Iniciar a terapia com varfarina no dia 1 com 5 mg e ajustar a dose diária subsequente de acordo com a INR
	Verificar a contagem de plaquetas entre os dias 3 e 5
	Interromper a terapia com HBPM depois de, pelo menos, 4 ou 5 dias da terapia combinada quando a INR >2
	Anticoagular com varfarina por, pelo menos, 3 meses em uma INR de 2,5, intervalo de 2 a 3 (ver texto para alternativas à varfarina: "Inibidores Diretos Orais da Trombina e Inibidores do Fator Xa")

Modificada de Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest.* 2001;119:176S-193S.

HC = hemograma completo; HBPM = heparina de baixo peso molecular; INR = relação normalizada internacional; TEV = tromboembolismo venoso; TP = tempo de protrombina; TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativada.

* Dalteparina de sódio, 200 anti-Xa UI/kg/dia via subcutânea. Uma única dose não deve exceder 18.000 UI (aprovada no Canadá).

† Enoxaparina sódica, 1 mg/kg a cada 12 horas via subcutânea, ou enoxaparina sódica, 1,5 mg/kg/dia via subcutânea. Uma dose diária única não deve exceder 180 mg (aprovada nos Estados Unidos e no Canadá).

‡ Nadroparina cálcica, 86 anti-Xa UI/kg duas vezes ao dia, via subcutânea, por 10 dias (aprovada no Canadá) ou nadroparina cálcica, 171 anti-Xa UI/kg via subcutânea diariamente. Uma única dose não deve exceder 17.100 anti-Xa UI.

§ Tinzaparina sódica, 175 anti-Xa UI kg/dia via subcutânea diariamente (aprovada no Canadá e nos Estados Unidos).

¶ Fondaparinux via subcutânea de acordo com o peso: <50 kg, 5 mg uma vez ao dia; 50 a 100 kg, 7,5 mg; e >100 kg, 10 mg.

O monitoramento com antifator Xa deve ser considerado para três grupos de pacientes: (1) pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina calculado inferior a 30 mL/min); (2) pacientes obesos, nos quais o volume de distribuição da HBPM pode ser diferente, de modo que a posologia ajustada ao peso pode não ser apropriada; e (3) mulheres grávidas, nas quais não está claro se a dose deve ser ajustada de acordo com a mudança de peso da mulher. Os níveis em geral são determinados em amostras de sangue colhidas 4 horas após a administração subcutânea; foram propostas faixas terapêuticas de 0,6 a 1,0 U/mL para administração duas vezes ao dia e de 1,0 a 2,0 U/mL para tratamento uma vez ao dia.

A injeção subcutânea de dose fixa da HBPM é tão eficaz e segura quanto a administração intravenosa de heparina não fracionada dose-ajustada para o tratamento de TVP, com tendência a uma diferença significativa de benefício na mortalidade favorecendo a HBPM, provavelmente em virtude da sobrevida melhorada em pacientes com doença maligna.[A1]

Contudo, os pacientes com TVP iliofemoral extensa foram excluídos dos estudos de HBPM, e a terapia com heparina não fracionada intravenosa de duração estendida (*i. e.*, >5 dias) é frequentemente administrada para esses pacientes. Em geral, a heparina não fracionada é administrada por infusão contínua intravenosa (Tabela 81-4),com uma dosagem inicial fixa ou dosagem de acordo com o peso do paciente, e resulta em uma obtenção mais rápida dos níveis terapêuticos de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). O nível de TTPa inicial deve ser medido 6 horas após o início da terapia. Até 25% dos pacientes com TEV agudo têm resistência à heparina, definida como uma necessidade de doses maiores que o esperado de heparina não fracionada para atingir um TTPa "terapêutico". Se disponível, o monitoramento da atividade antifator Xa é recomendado em pacientes com resistência à heparina.

Tabela 81-4

Nomograma com base no peso para terapia inicial com heparina intravenosa

TTPa	DOSE (UI/kg)
Dose inicial	80 *bolus*, em seguida 18/h
<35 s (<1,2 ×)*	80 *bolus*, em seguida 4/h
35 a 45 s (1,2 a 1,5 ×)	40 *bolus*, em seguida 2/h
46 a 70 s (1,5 a 2,3 ×)	Sem mudança
71 a 90 s (2,3 a 3 ×)	Diminuir a taxa de infusão para 2/h
>90 s (>3 ×)	Manter a infusão por 1 hora, em seguida diminuir a taxa de infusão para 3/h

Modificada de Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram: a randomized controlled trial. Ann Intern Med. 1993;119:874-881.

TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativada. Em geral, com reagentes TTPa contemporâneos, o intervalo terapêutico-alvo é superior a 1,2 a 2,3 vezes o tempo-controle.

* A figura nos parênteses mostra comparação com o controle.

Fondaparinux

O fondaparinux é um análogo sintético da sequência pentassacarídica crítica necessária para a ligação das moléculas de heparina à antitrombina (Cap. 38). Administrado por via subcutânea, o fondaparinux demonstra biodisponibilidade de 100%, com concentrações plasmáticas máximas ocorrendo 1,7 hora após a aplicação. A administração subcutânea de fondaparinux uma vez ao dia (5 mg/dia se peso <50 kg; 7,5 mg/dia se peso entre 50 e 100 kg; 10 mg/dia se peso >100 kg) é uma alternativa eficaz e segura à HBPM durante os 5 a 10 dias iniciais do tratamento de TVP.[A2] O *clearance* é predominantemente renal, com aproximadamente 70% da dose inicial eliminada na urina de uma forma inalterada. Os pacientes com *clearance* de creatinina reduzido, como os idosos, têm concentrações máximas mais altas do fármaco e meia-vida mais longa, de modo que sua dose pode necessitar de redução.

Transição para Tratamento Oral: Derivados Cumarínicos (Varfarina)

A varfarina é um antagonista da vitamina K que inibe a produção dos fatores de coagulação II (protrombina), VII, IX e X, bem como os anticoagulantes endógenos proteínas C e S. Em pacientes com TVP, o fármaco deve ser iniciado em 24 a 48 horas do início da heparina, com o objetivo de obter resultados de relação normalizada internacional (INR) entre 2,0 e 3,0 (Cap. 38). Um alvo mais alto de INR de 3,0 a 4,0 foi associado a mais sangramento, porém sem maior eficácia, mesmo em pacientes com a síndrome do anticorpo antifosfolipídio (Cap. 176), e a terapia com varfarina de mais baixa intensidade (INR-alvo 1,5 a 1,9) é significativamente menos eficaz na prevenção de TEV recorrente, apesar de taxas de sangramento importante semelhantes.[A3]

A dose é empírica, mas uma dose inicial de 5 a 10 mg é adequada para a maioria dos pacientes. As doses de varfarina são ajustadas de acordo com o tempo de protrombina, expresso sob a forma do INR, efetuado diariamente ou em dias alternados até que os resultados fiquem na faixa terapêutica durante pelo menos 24 horas. Após a administração inicial, a varfarina pode ser monitorada duas ou três vezes por semana durante 1 a 2 semanas e, a seguir, menos frequentemente,

dependendo da estabilidade dos resultados do INR, até intervalos tão longos quanto 4 a 6 semanas. Se for necessário ajuste da dose, como quando são introduzidas medicações que podem interagir com a varfarina, o ciclo de monitoramento mais frequente é repetido até que uma resposta estável à dose seja novamente obtida.

Agora está claro que a farmacogenética tem um grande impacto no intervalo relativamente amplo das doses de varfarina necessárias entre as diferentes populações, bem como na variabilidade das exigências de varfarina ao longo do tempo em qualquer paciente individual.[5] Os polimorfismos no gene que codifica a enzima 2C9 do citocromo P-450, enzima essa que, primeiramente, limpa o enantiômero S da varfarina, contribuem para a variação das respostas à varfarina. A vitamina K epóxido redutase (VKORC1) recicla a vitamina K epóxido para a forma reduzida da vitamina K e é alvo da varfarina. A genotipagem para *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *VKORC1* pode ajudar a orientar a dose da varfarina e a aumentar o tempo que os pacientes passam na faixa terapêutica de INR.[A4] Os polimorfismos estão associados com a necessidade de doses mais baixas de varfarina durante a terapia em longo prazo. O teste farmacogenético de rotina pode vir a ser recomendado em pacientes candidatos à terapia com varfarina em longo prazo (>3 meses) para identificar os indivíduos que necessitarão de doses mais altas ou mais baixas de varfarina.

Tratamento em Longo Prazo

O tratamento em longo prazo preferido da TVP para a maioria dos pacientes é a varfarina ou outro derivado cumarínico (p. ex., acenocumarol), continuado até que os benefícios do tratamento para reduzir TEV recorrente não superem mais os riscos de sangramento importante. A decisão de prolongar ou suspender a anticoagulação deve ser individualizada, e as preferências do paciente devem ser consideradas.[6]

Os pacientes com TVP proximal sintomática ou êmbolos pulmonares devem ser tratados durante pelo menos 3 meses, mesmo se o TEV tiver sido associado a um fator de risco transitório,[A5] mas a duração ótima do tratamento em pacientes cujo TEV não é associado a um fator de risco transitório é controversa. Três meses de tratamento são associados a um risco de 10% a 27% de uma recorrência nos 12 meses após a suspensão da terapia anticoagulante, enquanto 6 meses de terapia anticoagulante reduzem o risco de recorrência no primeiro ano após suspensão para cerca de 10%. Em pacientes cujo TEV se desenvolveu em associação com fatores de risco secundários (p. ex., viagem aérea, gestação, 6 semanas de terapia estrogênica, após traumatismo ou imobilização de perna), o risco de recorrência é provavelmente inferior a 10%. A continuação do tratamento além de 6 meses reduz o risco de TEV recorrente durante o curso da terapia, mas o benefício é perdido após a varfarina ser descontinuada.

As diretrizes atuais recomendam 3 meses de terapia para um primeiro TVP proximal, embolia pulmonar ou ambos que sejam provocados por cirurgia ou por um fator de risco não cirúrgico. Para o TEV não provocado, a recomendação é também de 3 meses se o risco de sangramento for elevado, mas terapia prolongada se o risco de sangramento for baixo ou moderado. Para os pacientes com TEV associado a câncer ativo, a terapia prolongada é recomendada usando-se HBPM (ver adiante) em vez de varfarina.[A6]

A associação mais convincente de trombofilia com o risco de TEV recorrente é o anticorpo antifosfolipídio (anticoagulante lúpico ou anticorpo anticardiolipina; [Cap. 176]), que está associado a um aumento de duas vezes no risco de recorrência. Fator V de Leiden homozigoto e deficiências de antitrombina, proteína C e proteína S também foram associados a maior risco de recorrência em alguns relatos, mas outros dados sugerem que testes quanto à trombofilia hereditária não predizem recorrência de TEV nos primeiros 2 anos após a interrupção da terapia anticoagulante. Na ausência de estudos randomizados para avaliar diferentes durações de anticoagulação em pacientes com TEV e trombofilia, testagem rotineira para trombofilias não precisa ser realizada, mas deve ser considerada em pacientes jovens (<50 anos), pacientes com trombose venosa em locais incomuns e em pacientes com um forte histórico familiar de TEV (*i. e.*, um ou mais parentes em primeiro grau com um histórico de TEV).

A decisão de prolongar a terapia anticoagulante além de 3 meses deve ponderar o risco de TEV recorrente com o risco de sangramento. O risco anual de sangramento importante quando a varfarina é ajustada para obter uma INR-alvo de 2,0 a 3,0 é de 1% a 3%, com uma taxa de fatalidade de 10% quando ocorre sangramento importante em pacientes que receberam tratamento por mais de 3 meses. Em comparação, a taxa de fatalidade de casos de TEV recorrente é de cerca de 5%. Em pacientes cujo TEV foi associado a um fator de risco transitório ou que estão sob alto risco de sangramento, o tratamento por 3 meses é geralmente adequado, porque o risco de TEV recorrente fatal é mais baixo que o risco de sangramento fatal se o tratamento com varfarina for prolongado. Entre os pacientes sem uma causa reversível ou transitória, no entanto, a terapia prolongada com varfarina por mais de 6 meses pode ser considerada, porque o risco de hemorragia fatal é contrabalanceado pelo risco de recorrência fatal. O argumento para prolongar a terapia é mais forte em pacientes com trombofilia de alto risco (p. ex., fator V de Leiden homozigoto; anticorpo antifosfolipídio; deficiência de antitrombina, proteína C ou proteína S; ou estado heterozigoto combinado para fator V de Leiden e mutação do gene da protrombina). Terapia indefinida (preferivelmente com HBPM) deve ser considerada nos pacientes com TEV relacionado com câncer (Cap. 179) se o risco de sangramento não for alto, porque o risco de TEV recorrente é maior que 10% no primeiro ano após a suspensão da anticoagulação. Em pacientes motivados e capazes, o autocontrole da terapia com varfarina é melhor do que o controle por um médico ou enfermeira.[A7]

Alternativas aos Derivados da Cumarina

Em pacientes nos quais a varfarina é impraticável ou contraindicada e naqueles que têm TEV recorrente enquanto estão sendo tratados com doses apropriadas de anticoagulantes orais, doses terapêuticas de HBPM são tão eficazes quanto de varfarina. Em pacientes com TEV relacionado com câncer (TVP, embolia pulmonar ou ambos), a HBPM ajustada ao peso, com redução para 75% da dose inicial após 1 mês de tratamento, reduz o risco de TEV recorrente em comparação com a varfarina, com taxas de sangramento semelhantes.[A8] Para os pacientes que tiveram TEV sem provocação e que interromperam o tratamento anticoagulante, o ácido acetilsalicílico reduz o risco de TEV recorrente sem aumento aparente no risco de sangramento importante.[A9]

Inibidores Diretos Orais da Trombina e Inibidores do Fator Xa

Dois inibidores estequiométricos ou diretos orais do fator Xa (rivaroxabana e apixabana) e um inibidor direto oral da trombina (dabigatrana) foram extensivamente avaliados (e aprovados pelo U.S. Food and Drug Administration [FDA] e várias agências reguladoras) para a prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não valvar (Cap. 64), e esses agentes também foram avaliados para o tratamento de TEV agudo e sua prevenção secundária. Entretanto, atualmente, apenas a rivaroxabana foi aprovada pelo FDA para o tratamento de TEV. A rivaroxabana, 15 mg duas vezes ao dia por 3 semanas, seguida de 20 mg/dia, não é inferior à enoxaparina seguida de varfarina durante os primeiros 6 meses de terapia e é mais eficaz (taxas de TEV recorrente de 1,3% *versus* 7,1%)[A10] que o placebo quando usada como terapia prolongada durante 6 a 12 meses após TVP idiopática.

A apixabana 10 mg duas vezes ao dia durante 7 dias, seguida de 5 mg duas vezes ao dia durante 6 meses, é tão eficaz quanto, porém mais segura que, a terapia-padrão com enoxaparina seguida de varfarina para o tratamento de TVP aguda.[A11] Também é mais eficaz do que o placebo sem um risco significativamente maior de sangramento quando usada em 2,5 mg ou 5 mg duas vezes ao dia, ou placebo por mais 12 meses em pacientes que tenham completado 6 a 12 meses de terapia anticoagulante.[A12]

Em pacientes que tenham completado a terapia inicial com HBPM ou heparina não fracionada, a terapia prolongada com dabigatrana (150 mg duas vezes ao dia) não é inferior à varfarina, tanto para a segurança como para a eficácia.[A13] A terapia continuada com dabigatrana em 150 mg duas vezes ao dia, após pelo menos 3 meses de terapia anticoagulante, é tão eficaz e segura quanto a varfarina, mas causa mais sangramento que o placebo.[A14]

Esses agentes são uma alternativa razoável à HBPM seguida por varfarina para o tratamento de TEV, mas seu papel exato ainda não foi determinado. Eles oferecem a vantagem de dose fixa, sem a necessidade de monitoramento. Permanece por determinar se são realmente mais eficazes ou mais seguros que a varfarina na prática clínica, e se a falta de monitoramento ultrapassa o aumento dos custos. Outro desafio é a ausência de um antídoto fácil quando os pacientes apresentam sangramento importante (Cap. 38).[7]

Terapia Trombolítica

Embora a terapia trombolítica resulte em taxas aumentadas de desobstrução precoce das veias das pernas após TVP, não foi conclusivamente demonstrado que ela diminua a taxa subsequente de síndrome pós-trombótica ou êmbolos pulmonares. Excetuados os pacientes que têm isquemia de membro potencialmente letal devido a trombose maciça, a trombólise não está recomendada em pacientes com TVP. Estudos em curso de trombólise direcionada por cateter *versus* "terapia-padrão" devem fornecer a evidência definitiva a respeito da eficácia relativa da trombólise direcionada por cateter para a prevenção da síndrome pós-trombótica.

Efeitos Colaterais dos Anticoagulantes

O sangramento é o efeito colateral mais comum da terapia anticoagulante. Sangramento importante (p. ex., intracraniano [Cap. 408], gastrointestinal [Cap. 135] ou retroperitoneal) que leva a hospitalização, transfusão ou morte ocorre em aproximadamente 2% dos pacientes tratados com heparina não fracionada intravenosa para TEV. Fatores como cirurgia recente, trauma e terapia concomitante com ácido acetilsalicílico ou trombolítica aumentam o risco de sangramento.

O risco de sangramento importante com varfarina em doses ajustadas para obter uma INR-alvo de 2,0 a 3,0 varia de 1% a 3% por ano e parece ser mais alto logo após o início do tratamento ou em caso de anticoagulação de difícil controle. Os riscos são um pouco mais baixos para os inibidores diretos da trombina e do fator Xa, mas suas ações ainda não podem ser revertidas farmacologicamente (Cap. 38). O risco de sangramento importante aumenta de acordo com as características individuais, como idade avançada, presença de comorbidades (p. ex., diabetes, hipertensão, insuficiência renal, sangramento gastrointestinal anterior ou câncer) e o uso concomitante de fármacos, em particular a terapia antiplaquetária.

A trombocitopenia induzida pela heparina, que é uma complicação não hemorrágica comum da terapia com heparina não fracionada e muito incomum da HBPM, manifesta-se normalmente com trombocitopenia e nova trombose (Cap. 38). O monitoramento da contagem de plaquetas é recomendado em dias alternados até o dia 14 nos pacientes que recebem heparina não fracionada terapêutica, mas não é recomendado rotineiramente com HBPM ou fondaparinux em virtude do risco extremamente baixo com essas medicações mais novas.

Quando os Medicamentos Falham ou Estão Contraindicados

Estratégias terapêuticas para tratar os pacientes nos quais o TEV sintomático recorre enquanto estão recebendo varfarina em intensidade convencional ou inibidores diretos da trombina ou do fator Xa incluem HBPM, varfarina em intensidade mais elevada (p. ex., faixa de INR de 3,0 a 4,0) e inserção de um filtro de veia cava. Entretanto, o tratamento ótimo de tais pacientes é desconhecido, porque não foram realizados estudos randomizados.

Os filtros de veia cava inferior devem ser usados em pacientes que têm contraindicações à terapia anticoagulante ou que desenvolvem sangramento importante enquanto a recebem, bem como em pacientes que desenvolvem TEV recorrente enquanto estão recebendo anticoagulação apropriada. Os filtros de veia cava inferior recuperáveis ou removíveis podem ser recuperados e removidos no período entre 14 dias a várias semanas após a inserção, ou podem ser deixados no lugar permanentemente. Estes filtros são ideais para o paciente que tem uma causa reversível ou potencial de sangramento importante (p. ex., TVP após craniotomia, TVP na gravidez avançada).

Trombose Venosa Profunda na Gestação

O tratamento de mulheres grávidas com TVP (Cap. 239) é problemático porque todos os derivados cumarínicos atravessam a placenta e apresentam potencial para causar embriopatia por varfarina, consistindo em hipoplasia nasal e pontilhado epifisário, se o recém-nascido tiver sido exposto à varfarina entre 6 e 12 semanas de gestação. Consequentemente, a heparina não fracionada parenteral e a HBPM, que não cruzam a placenta e são seguras para o feto, são os agentes de escolha. A abordagem mais fácil é iniciar a terapia com doses "terapêuticas" de HBPM ajustadas ao peso (ver Tabela 81-3), continuadas durante a gravidez. Apesar de não estar comprovado, é provável que a dose de HBPM possa ser diminuída com segurança para cerca de 80% da dose terapêutica após 3 meses de tratamento. À medida que a gravidez progride, as mulheres normalmente ganham peso e em geral necessitam de doses mais altas de HBPM para obter um nível antifator Xa semelhante ao alcançado no momento do diagnóstico. A adequação da dose pode ser avaliada pela medição, 4 horas após a injeção, do nível de antifator Xa e pelo ajuste da dose para obter um nível de 0,5 a 1,0 U/mL para HBPM duas vezes ao dia e de 0,8 a 1,5 U/mL para HBPM uma vez ao dia. Em alternativa, a dose de HBPM pode simplesmente ser ajustada de forma periódica com base no peso da mulher.

A heparina não fracionada é menos atraente que a HBPM porque está associada a maior redução da densidade óssea e a risco mais alto de trombocitopenia induzida pela heparina. A heparina não fracionada pode ser iniciada por infusão intravenosa contínua em doses ajustadas para manter um TTPa na faixa terapêutica, seguida por injeções subcutâneas a cada 12 horas, ou simplesmente com injeções subcutâneas a cada 12 horas durante toda a gravidez. A dose deve ser ajustada para atingir um TTPa no meio do intervalo (6 horas pós-injeção) na faixa terapêutica.

As mulheres grávidas com uma TVP provavelmente devem ser tratadas durante toda a gravidez e durante pelo menos 6 semanas pós-parto. Se a TVP tiver ocorrido no início da gravidez, recomenda-se indução eletiva do parto com cerca de 37 semanas com descontinuação da heparina 24 horas antes. Se a TVP ocorrer no final do terceiro trimestre, heparina intravenosa deve ser administrada por infusão contínua até cerca de 6 horas antes da hora prevista do parto. Heparina não fracionada intravenosa ou HBPM subcutânea deve ser iniciada no pós-parto tão logo se tenha obtido a hemostasia. A terapia materna com varfarina é segura para o lactente amamentado porque a varfarina e seus metabólitos não são secretados no leite materno em doses suficientes para causar um efeito anticoagulante. Em consequência disso, a varfarina (com HBPM ou heparina não fracionada fazendo ponte até a INR estar em 2,0 ou mais alta) pode ser usada após o parto.

Prevenção

A despeito da existência de grandes estudos randomizados demonstrando a eficácia e a segurança de medidas mecânicas e farmacológicas na redução do risco de TEV em uma ampla gama de populações de pacientes hospitalizados, a profilaxia ainda é grosseiramente subutilizada. Os fatores que aumentam o risco de TVP incluem cirurgia (em particular grande cirurgia de quadril e joelho, bem como neurocirurgia [Caps. 431 e 433]), grande trauma (Cap. 111), repouso no leito ou imobilização prolongados, episódios prévios de TEV, presença de doença maligna, paralisia, obesidade mórbida e envelhecimento.

Diretrizes de consenso abrangentes foram desenvolvidas para a prevenção de TEV em diferentes populações de pacientes (Cap. 38). Em geral, profilaxia mecânica (meias antiembólicas e compressão pneumática intermitente) deve ser utilizada como adjunto à profilaxia farmacológica ou em pacientes com alto risco de sangramento. Para pacientes de clínica geral admitidos no hospital com uma doença importante e nos quais a mobilidade tenda a ser reduzida em 72 horas ou mais, deve ser considerada a prescrição de heparina não fracionada em baixa dose ou HBPM (ver Tabela 38-2, no Cap. 38). Em pacientes que se submetem a grande cirurgia de quadril ou joelho, deve-se usar varfarina (INR de 2,0 a 3,0), HBPM subcutânea, fondaparinux subcutâneo (2,5 mg/dia) ou rivaroxabana oral (10 mg/dia) durante pelo menos os primeiros 7 a 14 dias pós-operatórios. Em pacientes com imobilidade continuada, a profilaxia deve ser considerada até que estes readquiram sua mobilidade pré-operatória.[A6] Em um estudo randomizado, a heparina de ultrabaixo peso molecular, semuloparina (20 mg/dia via subcutânea), reduziu o risco de TEV de 3,4% para 1,2% durante 3,5 meses, sem aumentar a ocorrência de sangramento importante.

Trombose venosa dos membros superiores

A TVP dos membros superiores (incluindo a veia braquial e a axilar, a subclávia e a jugular interna, bem como a veia cava superior) é muito menos comum do que a TVP das pernas, mas não é rara,[8] especialmente entre adultos criticamente doentes em unidade de tratamento intensivo.[9] Os fatores associados à TVP do membro superior incluem cateter venoso central, trombofilias adquiridas ou hereditárias e compressão anatômica (costela cervical) e fisiológica (indivíduos musculosos) da veia. A incidência de síndrome pós-trombótica clinicamente importante não é alta se os pacientes forem tratados apenas com anticoagulantes.

Venografia contrastada é o padrão-ouro para o diagnóstico de TVP dos membros superiores, mas a ultrassonografia venosa é acurada e menos invasiva. Como a realização de teste de compressão da veia subclávia não é exequível, um diagnóstico de TVP subclávia por ultrassonografia é baseado em anormalidades de fluxo ou visualização direta de trombo no modo B. A TVP do membro superior pode causar êmbolos pulmonares, mas a frequência exata não é conhecida.

Existe considerável controvérsia sobre o tratamento dos pacientes nos quais a TVP se desenvolve em associação a um cateter venoso central. Se o cateter não for necessário ou funcional, alguns recomendam simplesmente removê-lo sem terapia anticoagulante subsequente, enquanto outros tratam com anticoagulantes em doses plenas (um composto relacionado com a heparina, seguido por um a 3 meses de varfarina). Se o cateter for funcional e tiver que permanecer no lugar (p. ex., sem acesso venoso alternativo), devem ser dados anticoagulantes em doses plenas. De outro modo, terapia anticoagulante deve ser dada a todos os pacientes com TVP do membro superior, com medicações, doses, esquemas e durações idênticos àqueles do tratamento de TVP da perna.

Tromboflebite superficial

A tromboflebite superficial comumente se manifesta com dor, edema, rubor e hipersensibilidade das veias superficiais. As veias varicosas[10] (Fig. 81-6) podem ser vermelhas, quentes e estar agrupadas em uma área circunscrita. Quando a tromboflebite superficial ocorre nas veias safenas parva ou magna, em geral há vermelhidão, hipersensibilidade e, muitas vezes, endurecimento linear que acompanha o trajeto da veia comprometida (panturrilha ou coxa mediais). Tromboflebite superficial também pode ocorrer no local de inserção de um cateter intravenoso. Invariavelmente, a tromboflebite superficial está associada à trombose da veia correspondente; em particular quando a veia safena magna está envolvida, a ultrassonografia venosa deve ser efetuada para excluir extensão para as veias profundas, o que ocorre em até 19% dos pacientes. Cerca de 25% dos pacientes com trombose venosa superficial têm TVP simultânea no momento da apresentação, e aproximadamente 3% dos outros irão posteriormente desenvolver TVP ou embolia pulmonar nos 3 meses seguintes.[11]

FIGURA 81-6 As veias varicosas são um fator de risco para a trombose venosa profunda e podem resultar dela. (De Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Os medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e as doses moderadas ou plenas de HBPM são cada qual cerca de 70% melhores que o placebo para tratar a tromboflebite superficial.[12] A HBPM alivia mais rapidamente os sintomas e evita o crescimento de trombos de forma mais eficaz do que os AINEs. O fondaparinux,

2,5 mg diariamente por 45 dias, reduz o risco de TVP ou de embolia pulmonar em cerca de 1,3% para 0,2% sem efeitos colaterais.[A15] Dessa forma, é razoável usar doses moderadas de HBPM ou fondaparinux para o tratamento inicial de tromboflebite aguda, sintomática e superficial, especialmente em pacientes com sintomas graves, trombose proximal da veia safena, doença recorrente ou evidência de trombofilia. Como alternativa, e particularmente para a tromboflebite induzida por cateter intravenoso, um AINE pode ser experimentado. Para as veias varicosas, os tratamentos a *laser* e cirúrgicos parecem ser superiores à escleroterapia com espuma.[13]

Síndrome pós-trombótica

A dor e edema iniciais em muitos pacientes com TVP são decorrentes de obstrução venosa ou processo inflamatório mediado pelo trombo agudo. Uma vez iniciada a terapia anticoagulante, a obstrução aguda, em geral, se resolve em um período de vários meses conforme ocorre recanalização e desenvolvimentos de veias colaterais, levando, desse modo, a uma melhora inicial da dor e do edema. Entretanto, em longo prazo, provavelmente por causa da incompetência valvular venosa produzida quando os segmentos venosos trombosados recanalizam e algumas vezes por causa de obstrução crônica residual, hipertensão venosa e às vezes dor e edema podem recidivar.

Essa síndrome pós-trombótica se desenvolve em até 50% dos pacientes com TVP proximal, em geral nos primeiros 1 a 2 anos após a TVP.[14] A síndrome é frequentemente uma doença progressiva crônica com dor, edema e por vezes ulceração da perna em pacientes com TVP prévia. Em um estudo randomizado de pacientes com TVP aguda iliofemoral, a adição de trombólise direcionada por cateter usando alteplase reduziu o desenvolvimento de síndrome pós-trombótica de 56% para 41% em 24 meses, mas à custa de um risco de 8% para sangramento clinicamente relevante ou importante.[A16]

Prevenção e tratamento

Apesar do entusiasmo anterior, um grande estudo randomizado mostrou que as meias de compressão não foram benéficas na prevenção da síndrome pós-trombótica.[A17] Consequentemente, parece razoável esperar até que o processo inflamatório agudo e a obstrução aguda ao fluxo tenham regredido (em geral até 6 meses) e então prescrever meias se os sintomas do paciente persistirem naquele momento.

A simples alteração do estilo de vida (como elevação frequente da perna, evitar ficar em pé ou sentado por longos períodos e o uso ocasional de analgésicos) alivia os sintomas em muitos pacientes. Se os sintomas forem graves, em geral, é porque um trombo extenso está causando edema maciço. Nesses pacientes, uma meia leve (como uma meia elástica) pode ser útil até que o edema melhore. Se os sintomas persistirem ou piorarem apesar dessas medidas, ou se ulceração parecer iminente (conforme evidenciado por alterações graves na pele), uma meia de força completa (30 a 40 mmHg de pressão no tornozelo) pode ser prescrita. Entretanto, se os sintomas regredirem e o paciente permanecer assintomático ou tiver apenas sinais ou sintomas persistentes banais com pouco ou nenhum efeito sobre a qualidade de vida, é possível evitar as meias e o paciente pode ser observado à procura de sinais e sintomas clinicamente importantes da síndrome pós-trombótica.

Úlceras venosas

As úlceras venosas, que são a complicação mais grave da síndrome pós-trombótica, normalmente ocorrem na área perimaleolar da perna. O melhor tratamento é a prevenção pela aplicação de meias de compressão graduada no momento do diagnóstico da TVP ou, em momento mais tardio, quando alterações cutâneas se desenvolvem em associação a edema da perna. Quando uma úlcera ocorre, deve ser iniciado tratamento com um emoliente e envoltório regular.[A18] Uma vez que a úlcera se cure, o paciente deve receber prescrição de meias de compressão graduada e ser observado à procura de ulceração recorrente.[15] O fechamento cirúrgico ou remoção da veia safena incompetente, associado ao tratamento por curativos nos pacientes com ulceração venosa crônica, não reduz o tempo de cura da úlcera aguda em comparação com tratamento por curativos isolado, mas reduz significativamente a taxa de ulceração recorrente pelo menos nos 4 anos seguintes.

Referência de Grau A

A1. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med*. 2006;119:1062–1072.

A2. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004;140:867–873.

A3. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003;349:631–639.

A4. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med*. 2013;369:2294–2303.

A5. Kearon C, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Comparison of 1 month of anticoagulation with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism provoked by a transient risk factor. *J Thromb Haemost*. 2003;2:743–749.

A6. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e419S–e494S.

A7. Bloomfield HE, Krause A, Greer N, et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. *Ann Intern Med*. 2011;154:472–482.

A8. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Randomized comparison of low-molecular-weight heparin versus oral anticoagulant therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:109–111.

A9. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1959–1967.

A10. EINSTEIN Investigators Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499–2510.

A11. AMPLIFY Investigators Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799–808.

A12. AMPLIFY-EXT Investigators Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:699–708.

A13. RE-COVER Study Group Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342–2352.

A14. RE-SONATE and RE-MEDY Study Groups Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:709–718.

A15. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, for the CALISTO Study Group et al. Fondaparinux in the treatment of lower-limb superficial-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2010;363:1222–1232.

A16. Enden T, Haig Y, Kløw NE, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:31–38.

A17. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383:880–888.

A18. O'Meara S, Richardson R, Lipsky BA. Topical and systemic antimicrobial therapy for venous leg ulcers. *JAMA*. 2014;311:2534–2535.

Referências Gerais

1. Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:140–156.
2. Gornik HL, Sharma AM. Duplex ultrasound in the diagnosis of lower-extremity deep venous thrombosis. *Circulation*. 2014;129:917–921.
3. Lozano F, Trujillo-Santos J, Barron M, et al. Home versus in-hospital treatment of outpatients with acute deep venous thrombosis of the lower limbs. *J Vasc Surg*. 2014;59:1362–1367.
4. Wells PS, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of venous thromboembolism. *JAMA*. 2014;311:717–728.
5. Roth JA, Boudreau D, Fujii MM, et al. Genetic risk factors for major bleeding in patients treated with warfarin in a community setting. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95:636–643.
6. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood*. 2014;123:1794–1801.
7. Siegal DM, Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J*. 2013;34:489–498b.
8. Engelberger RP, Kucher N. Management of deep vein thrombosis of the upper extremity. *Circulation*. 2012;126:768–773.
9. Lamontagne F, McIntyre L, Dodek P, et al. Nonleg venous thrombosis in critically ill adults: a nested prospective cohort study. *JAMA Intern Med*. 2014;174:689–696.
10. Piazza G. Varicose veins. *Circulation*. 2014;130:582–587.
11. Decousus H, Quéré I, Presles E, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med*. 2010;152:218–224.
12. Hamdan A. Management of varicose veins and venous insufficiency. *JAMA*. 2012;308:2612–2621.
13. Brittenden J, Cotton SC, Elders A, et al. A randomized trial comparing treatments for varicose veins. *N Engl J Med*. 2014;371:1218–1227.
14. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation*. 2014;130:333–346.
15. Zenilman J, Valle MF, Malas MB, et al. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Chronic venous ulcers: a comparative effectiveness review of treatment modalities*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013.

Transplante cardíaco

Donna Mancini

Yoshifumi Naka

A insuficiência cardíaca é uma doença progressiva que afeta agora cerca de cinco milhões de pacientes nos Estados Unidos (Cap. 58). Recentes estimativas sugerem que 5% a 10% de todos os pacientes com insuficiência cardíaca têm doença avançada ou em estágio D, que está associada a taxa de mortalidade muito elevada e a qualidade de vida muito pobre (Cap. 59). O transplante cardíaco e os dispositivos de assistência mecânica são as únicas terapias que melhoram a qualidade de vida e sobrevida em pacientes com estágio D. Com a melhoria dos resultados do transplante cardíaco — ou seja, taxas de sobrevida em 1 e 5 anos aproximando-se de 90% e 72%, respectivamente — mais pacientes são encaminhados para avaliação de transplante. Além disso, a crescente experiência e desfechos excelentes resultaram em uma expansão dos critérios de elegibilidade (Tabela 82-1) para os pacientes cujas condições comórbidas os teriam classificado como inelegíveis em décadas anteriores.

Tabela 82-1

Indicações para transplante cardíaco

1. Choque cardiogênico refratário, necessitando de suporte com medicamentos inotrópicos intravenosos ou circulatório mecânico com bomba de balão intra-aórtico, oxigenação extracorpórea por membrana venoarterial ou dispositivo de assistência ventricular
2. Sintomas de insuficiência cardíaca congestiva persistente de classe IV da New York Heart Association, refratários a terapia médica máxima (consumo máximo de oxigênio <10 a 12 mL/kg/min)
3. Sintomas intratáveis ou graves de isquemia em pacientes com doença arterial coronariana não passível de revascularização percutânea ou cirúrgica
4. Arritmias recorrentes ameaçadoras à vida refratárias à terapia clínica, ablação por cateter, implante de desfibrilador intracardíaco ou uma combinação destes
5. Cardiopatia congênita com disfunção ventricular grave ou que não pode ser corrigida ou atenuada por tratamento cirúrgico ou clínico

Com base em dados de 127 centros de transplante cardíaco ativos no relatório dos Estados Unidos ao *United Network of Organ Sharing and the Scientific Registry for Transplant Recipients*, são realizados todos os anos aproximadamente 2.200 a 2.400 transplantes cardíacos nos Estados Unidos (Fig. 82-1). A principal limitação ao crescimento da transplantação cardíaca continua sendo a escassez de doadores de órgãos. Com o aumento do número de potenciais receptores de transplante cardíaco, mas com um número relativamente constante de doadores, a lista de espera e o tempo para transplante continuam a aumentar.[1-3]

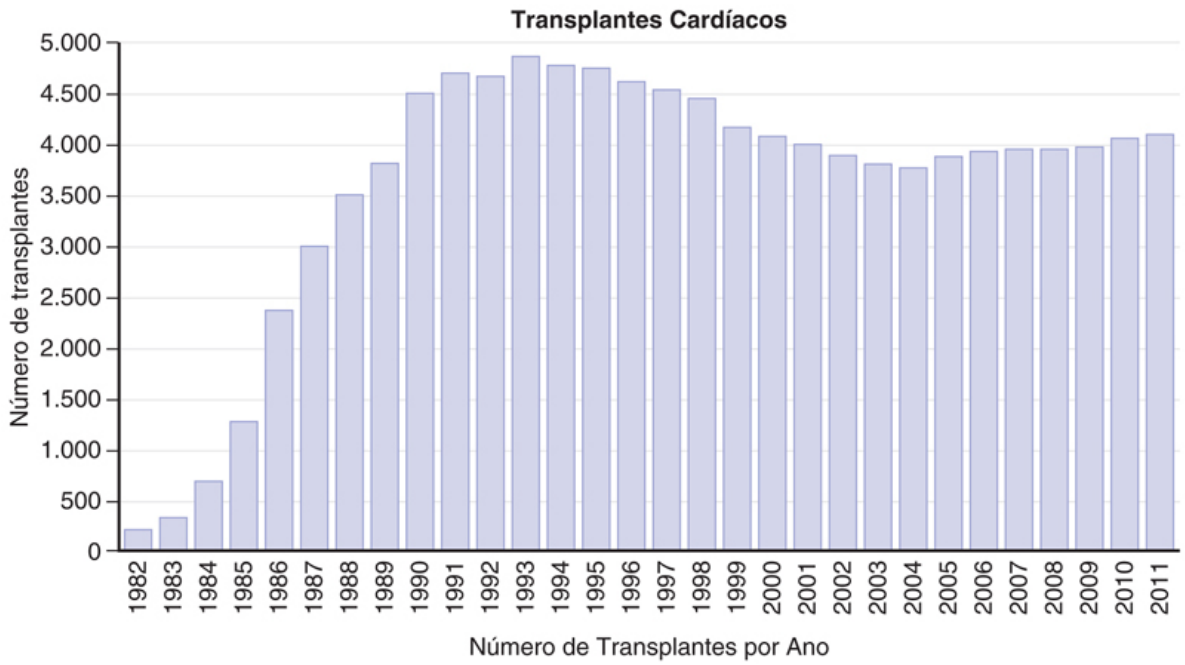

FIGURA 82-1 Número de transplantes cardíacos por ano. (De Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth official adult heart transplant report—2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:951-964.)

Critérios de seleção para transplante cardíaco

Quando um paciente com insuficiência cardíaca avançada é encaminhado a um centro de transplantes, a abordagem inicial exige uma avaliação da gravidade da insuficiência cardíaca, a identificação de quaisquer potenciais fatores reversíveis e uma avaliação da adequação da terapia clínica atual. Se não forem identificadas causas reversíveis e a terapia for ótima, o processo de abordagem começa por determinar se o paciente atende aos critérios para transplante (Tabela 82-1).[4,5]

A atual política de alocação da *United Network of Organ Sharing* tem em conta a intensidade da terapia usada para dar suporte ao paciente (suporte inotrópico parenteral ou mecânico), o tempo acumulado na lista de espera, a compatibilidade do grupo sanguíneo e a distância geográfica.[6] Infelizmente, essas políticas resultam em diferenças regionais relevantes nos tempos de espera.[7] Em pacientes que dependam de suporte inotrópico parenteral devido a choque cardiogênico refratário ou que

estão se deteriorando mesmo com a realização de agentes inotrópicos parenterais, a terapia de substituição cardíaca é a única opção para a sobrevida em longo prazo. A avaliação de transplante deve prosseguir prontamente porque estes pacientes, muitas vezes, exigem vários dias ou semanas de suporte circulatório com dispositivos percutâneos ou implantáveis antes de se tomar uma decisão sobre a transição para suporte em longo prazo com dispositivo, proceder diretamente para transplante cardíaco ou retirar os cuidados. A proporção de pacientes que precisam de suporte mecânico antes do transplante cardíaco aumentou de 6% em 1998 para 24% em 2011, e agora excede os 30% em algumas regiões dos Estados Unidos.

Os pacientes de ambulatório com sintomas classe IIIB/IV da New York Heart Association (NYHA) compõem o maior número de referências para avaliação de transplante cardíaco. Pacientes com capacidade de exercício preservada, definida como consumo máximo de oxigênio (VO_2) superior a 14 mL/kg/min, têm uma sobrevida em 1 ano comparável à sobrevida esperada em pacientes recém-transplantados. Por comparação, um VO_2 máximo inferior a 10 mL/kg/min é uma indicação absoluta para transplante. Para os pacientes com VO_2 máximo de 11 a 14 mL/kg/min, as decisões relativas ao transplante devem ser individualizadas. Modelos de risco multivariado podem ajudar a prever se a sobrevida será melhor com ou sem o procedimento baseado em fatores tais como a frequência cardíaca em repouso, pressão arterial média, fração de ejeção ventricular esquerda, presença ou ausência de defeitos de condução intraventricular e níveis séricos de sódio.

Contraindicações ao Transplante Cardíaco

Critérios de exclusão absolutos e relativos para transplante cardíaco (Tabela 82-2), que evoluíram ao longo do tempo, consistem em fatores que aumentam o risco perioperatório, na incapacidade de os pacientes cuidarem de si próprios ou em fatores que afetam a sobrevida em longo prazo. Embora não exista um ponto de corte absoluto na idade para transplante cardíaco e alguns centros realizem transplantes em pacientes de até 72 anos, a sobrevida em longo prazo é claramente diminuída nos pacientes mais velhos.

Tabela 82-2

Critérios de contraindicação para transplante cardíaco

I. Contraindicações absolutas
1. Doenças sistêmicas com expectativa de vida limitada apesar de transplante cardíaco, incluindo:
   a. Doença maligna ativa ou de órgão sólido recente ou sanguínea
   b. Disfunção renal ou hepática irreversível em pacientes considerados apenas para transplante cardíaco
   c. Doença pulmonar obstrutiva grave (VEF_1 <1 L/min)
   d. Doenças multissistêmicas ativas
2. Hipertensão pulmonar fixa com gradiente transpulmonar médio >5 mmHg ou resistência vascular pulmonar >6 unidades de Wood não reduzida com vasodilatadores, agentes inotrópicos parenterais, inibidores da fosfodiesterase tipo V, antagonistas do receptor da endotelina ou dispositivo de assistência mecânica

II. Contraindicações relativas
1. Idade >72 anos
2. Qualquer infecção ativa (com exceção de infecção relacionada com dispositivo em receptores de dispositivo de assistência ventricular)
3. Doença ulcerosa péptica ativa
4. Diabetes melito com lesão moderada de órgão (neuropatia, nefropatia ou retinopatia)
5. Doença cerebrovascular ou vascular periférica grave
6. Obesidade mórbida (IMC >35) ou caquexia (IMC <18)
7. Disfunção renal crônica significativa com creatinina >2,5 mg/dL ou *clearance* de creatinina <25 mL/min*
8. Insuficiência hepática significativa com bilirrubina >2,5 mg/dL, níveis de transaminase sérica >3 vezes o normal, INR >1,5 sem varfarina
9. Disfunção pulmonar grave com VEF_1 <40% normal
10. Infarto pulmonar recente dentro de 6 a 8 semanas
11. Distúrbio neurológico ou neuromuscular irreversível
12. Doença mental ativa ou instabilidade psicossocial
13. Droga, fumo ou abuso de álcool dentro dos últimos 6 meses
14. Coagulopatias significativas

IMC = índice de massa corporal; INR = relação normalizada internacional; VEF_1 = volume expiratório forçado em um segundo.

* Pode ser adequado para transplante cardíaco se o suporte inotrópico e o controle hemodinâmico produzirem uma creatinina <2 mg/dL e um *clearance* de creatinina >50 mL/min. O transplante também pode ser aconselhável como transplante combinado de coração-rim.

O principal fator hemodinâmico, excluindo o transplante cardíaco, é uma resistência vascular pulmonar irreversível (RVP) superior a 6 unidades de Wood, que aumenta o risco de insuficiência ventricular direita no pós-operatório imediato e a taxa de mortalidade em 30 dias. Entretanto, na maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca, a hipertensão pulmonar é reversível com vasodilatadores (Cap. 68) ou após implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda.

Embora o diabetes melito com evidência de lesão de órgão-alvo significativa (p. ex., neuropatia ou nefropatia) seja uma contraindicação relativa para transplante cardíaco, pacientes com diabetes cuidadosamente selecionados podem submeter-se a transplante bem-sucedido com morbidade e mortalidade semelhantes às dos pacientes sem diabetes. Em pacientes com diabetes que têm disfunção renal (Cap. 124), o transplante renal e cardíaco combinado (Cap. 131) pode ser considerado, com uma taxa de sobrevida comparável à do transplante cardíaco isolado.

Aos pacientes com malignidade ativa ou recente, pode ser oferecido suporte mecânico antes ou após o tratamento do câncer, como uma forma de ponte para transplante. Entretanto, qualquer paciente com história de malignidade apresenta um risco aumentado para desenvolver uma segunda malignidade devido à imunossupressão após o transplante (Cap. 49).

O transplante combinado de coração e de células-tronco (Cap. 178) é uma opção nos pacientes com amiloidose primária de cadeia leve (Cap. 188), mas as taxas de sobrevida são menores do que em outros pacientes transplantados, devido à frequente recorrência da amiloidose no coração transplantado. Em contraste, a sobrevida dos pacientes com amiloidose familiar causada por uma forma mutante da proteína transtirretina é comparável à de outros receptores de transplante.

Atualmente, a repetição de transplante é responsável por 3% dos transplantes cardíacos nos Estados Unidos, geralmente em pacientes que desenvolveram disfunção crônica de aloenxerto devido a doença arterial coronariana grave, frequentemente com uma fração de ejeção ventricular esquerda inferior a 45% ou com cardiomiopatia restritiva, mas sem quaisquer outras condições comórbidas significativas. Entretanto, a repetição de transplante está associada a maior risco de infecção e malignidades graças à imunossupressão aumentada e a uma sobrevida em longo prazo mais pobre.

Atualmente, 3% dos adultos que se submetem a transplante cardíaco apresentam cardiopatia congênita complexa (Cap. 69) como causa de insuficiência cardíaca. No entanto, como mais pacientes com cardiopatia congênita complexa sobrevivem até a idade adulta, estima-se que 10% a 20% desses pacientes se tornarão candidatos atransplante cardíaco ou combinado de coração-pulmão em algum momento durante suas vidas. Em tais pacientes, a sobrevida em curto prazo após o transplante é significativamente inferior se comparada com os pacientes com cardiomiopatias isquêmica ou dilatada, devido à sua maior taxa de sangramento intra e pós-operatório. Todavia, se um paciente com cardiopatia congênita sobrevive à cirurgia, a sobrevida em 10 anos após o transplante é excelente.

Infecção bacteriana ativa é uma contraindicação absoluta temporária para transplante cardíaco, exceto no contexto de infecção de dispositivo mecânico, no qual o transplante é entendido como curativo. Pacientes que são positivos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e têm cardiomiopatia em estágio final podem ser considerados para transplante, com bom desfecho em curto prazo em pacientes cuidadosamente selecionados, que têm carga viral baixa ou indetectável e sem infecções bacterianas significativas recentes. Pacientes com hepatite B ou C crônica (Cap. 149) têm uma incidência aumentada de doença hepática pós-operatória, mas a sua sobrevida pós-transplante não é reduzida.

Atribuição de Órgão

Critérios de Doador

Doadores e receptores são combinados para compatibilidade sanguínea ABO e tamanho. O pareamento do peso é, em geral, dentro de 25% do peso corporal do receptor, embora doadores de tamanho igual ou superior sejam preferidos para receptores com RVP elevada. Atualmente, não são recomendadas incompatibilidades de altura

superiores a 15 cm. Homens até os 40 anos e mulheres até os 45 anos de são doadores adequados, desde que a ecocardiografia não demonstre evidência de cardiopatia preexistente ou alteração da função miocárdica. Indivíduos mais velhos também podem ser doadores apropriados se for possível excluir lesões ateroscleróticas coronarianas, idealmente por cateterismo cardíaco. Em geral, doadores com achados sorológicos positivos para HIV, hepatites B e C e malignidades cerebrais não primárias não são aceitos. Órgãos colhidos com tempos de isquemia superiores a 4 horas estão associados a maior taxa de falência primária de enxerto.

Pareamento de Doadores e Receptores

Aproximadamente 10% dos candidatos a transplante apresentam anticorpos contra antígeno leucocitário humano (HLA do inglês, *human leukocyte antigen*) que pode levar a prova cruzada positiva. O candidato sensibilizado é normalmente uma mulher multípara, um paciente que recebeu múltiplas transfusões prévias ou pacientes em suporte com dispositivo de assistência mecânica. Pacientes com elevados níveis de anticorpos necessitam de uma prova cruzada de células T específica de doador antes do transplante, para excluir a presença de anticorpos imunoglobulina G linfocitotóxicos contra antígenos HLA classe I, uma situação que pode causar rejeição hiperaguda. Pacientes sensibilizados também estão em risco de rejeição humoral aguda e de um início precoce de doença arterial coronariana acelerada.

Uma prova cruzada de células T específica de doador é uma contraindicação para o transplante; assim, candidatos sensibilizados apresentam tempos de espera maiores antes de receberem um aloenxerto cardíaco. Com tecnologias utilizando ensaios em fase sólida e técnicas de citometria de fluxo que podem identificar rapidamente anticorpos classes I e II, doadores de longa distância podem ser rastreados para antígenos inaceitáveis — uma "prova cruzada virtual" que alarga o conjunto de doadores potenciais para pacientes sensibilizados.

Técnica Cirúrgica

O transplante cardíaco ortotópico pode ser realizado através da utilização de uma anastomose *biatrial* e reconecção da artéria pulmonar e aorta acima das valvas semilunares. Entretanto, cada vez mais, a função atrial é preservada ao se realizar uma anastomose bi*caval*, o que resulta na melhoria da geometria atrial, menos regurgitação de valva atrioventricular e menos disfunção do nó sinusal.

Imunossupressão

A maioria dos centros de transplante usa esquemas terapêuticos com três fármacos, incluindo um inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo), um agente antiproliferativo (em geral, micofenolato de mofetila) e esteroides (Cap. 49). Entretanto, alguns centros usam apenas um único agente, como o tacrolimo.[A1] Ao terceiro mês após a cirurgia, a maioria dos pacientes recebe apenas prednisona 5 mg/dia e aproximadamente 25% a 60% dos pacientes conseguem tolerar a retirada total dos esteroides no final do primeiro ano.

A rejeição aguda ocorre mais frequentemente nos primeiros 3 meses após o transplante. Alguns centros utilizam agentes de indução seletiva, tais como basiliximabe, que têm como alvo o receptor da interleucina-2 (IL-2) ativado nas células T, ou agentes imunossupressores potentes não seletivos, tais como timoglobulina, no período perioperatório para diminuir a rejeição aloenxerto precoce. No entanto, essa intensificação na imunossupressão pode predispor o paciente a infecções oportunistas mais frequentes. Atualmente, cerca de 50% dos centros de transplante usam terapia de indução.

Para os inibidores da calcineurina, ensaios randomizados prospectivos demonstraram uma diminuição da incidência de rejeição de aloenxertos, menos hipertensão, níveis lipídicos mais baixos, menos hirsutismo e menos hiperplasia gengival usando tacrolimo em comparação com ciclosporina, embora alguns estudos não demonstrem diferença na sobrevida.[A2-A5] O micofenolato de mofetila, um inibidor seletivo de purina *de novo*, é o agente antiproliferativo preferido para reduzir a rejeição e o desenvolvimento de vasculopatia do transplante.[A6] Embora o everolimo possa ser melhor que o micofenolato de mofetila na prevenção de vasculopatia precoce do transplante, também está associado a mais efeitos colaterais,[A7] de modo que o micofenolato de mofetila permanece atualmente como o agente de seleção.

Rejeição

A rejeição de aloenxerto, que pode ser mediada por anticorpos ou por células, ocorre mais frequentemente nos primeiros 6 meses após o transplante. Em geral, a rejeição mediada por anticorpos, ou humoral, ocorre muito cedo após o transplante, especialmente em um receptor previamente sensibilizado. Esta é histologicamente caracterizada por deposição de imunoglobulinas e complemento na ausência de rejeição celular e muitas vezes está associada com comprometimento hemodinâmico. A rejeição mediada por células T, desencadeada pelo reconhecimento de antígenos estranhos na superfície de células enxertadas, é responsável por mais de 90% dos episódios de rejeição, em geral após os primeiros 6 meses.

Para diagnosticar a rejeição de aloenxerto, as biópsias endomiocárdicas são geralmente realizadas por abordagem transjugular todas as semanas durante o primeiro mês, depois em semanas alternadas durante 2 meses e depois a cada 1 a 2 meses durante o primeiro ano. A graduação da rejeição celular pela biópsia baseia-se na gravidade de infiltração linfocitária e necrose de miócitos na coloração de hematoxilina e eosina (Tabela 82-3), ao passo que a rejeição mediada por anticorpos também inclui coloração imunológica (Tabela 82-4). Embora a presença de anticorpos específicos de doador não seja um requisito para o diagnóstico de rejeição mediada por anticorpo, pacientes suspeitos de ter rejeição mediada por anticorpo são muitas vezes testados e monitorados serialmente para anticorpos específicos de doador. Nos pacientes assintomáticos em baixas doses de esteroides, a caracterização da expressão gênica de amostras de sangue periférico pode reduzir o número de biópsias enquanto proporciona desfechos clínicos equivalentes.[A8]

Tabela 82-3

Graduação histológica da rejeição celular*

Grau 0R	Sem rejeição
Grau 1R (leve)	Infiltrado intersticial, perivascular ou ambos, com até um foco de dano miocárdico
Grau 2R (moderado)	≥2 focos de infiltrado com dano miocárdico
Grau 3R (grave)	Infiltrado difuso com dano miocárdico multifocal, edema, hemorragia e vasculite

* Modificada de Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:1710-1720.

Tabela 82-4

Classificação de 2013 da international society for heart & lung transplantation para o diagnóstico de rejeição cardíaca mediada por anticorpo (RMA)*

GRAU	DEFINIÇÃO
RMAp 0	Sem rejeição
RMAp 1 (H +)	Estão presentes alterações histopatológicas sem achados imunopatológicos
RMAp 1 (I +)	Achados imunopatológicos positivos sem achados histológicos
RMAp 2	Estão presentes achados imunológicos e histológicos
RMAp 3	Rejeição mediada por anticorpos patológica grave com hemorragia intersticial, fragmentação capilar, infiltrados inflamatórios mistos, picnose de células endoteliais, cariorrexe ou uma combinação destes, e edema acentuado *e* achados imunopatológicos estão presentes. Esses casos podem estar associados com disfunção hemodinâmica profunda e desfecho clínico pobre

* Modificada de Berry GJ, Burke MM, Andersen C, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation.*J Heart Lung Transplant.* 2013;32:1147-1162.

Tratamento da Rejeição

O tratamento da rejeição de aloenxerto é determinado pela presença de sintomas, grau de disfunção ventricular esquerda, tempo desde o transplante e graduação patológica da biópsia. A maioria dos episódios de rejeição celular é facilmente tratada com alta dose oral ou intravenosa de esteroides. Pacientes com rejeição hemodinamicamente significativa exigirão terapia de resgate com timoglobulina. A terapia de rejeição humoral inclui modalidades que tanto limpam como reduzem a produção de anticorpo, tais como plasmafeéese, imunoglobulina intravenosa, timoglobulina, altas doses de esteroides e anticorpos monoclonais específicos de células B, como o rituximabe[8] (Cap. 49).

Vasculopatia do Transplante

A vasculopatia do transplante, que é principalmente uma forma de rejeição crônica, ocorre a uma taxa de incidência anual de 5% a 10% e permanece uma das principais causas de morte tardia após transplante cardíaco. Fatores de risco para vasculopatia do transplante incluem um número aumentado de incompatibilidades HLA, número aumentado de episódios de rejeição aguda, idade avançada do doador, infecção prévia por citomegalovírus (CMV), lesão de isquemia-reperfusão e os fatores de risco clássicos para doença aterosclerótica — idade, tabagismo, obesidade, diabetes, dislipidemia e hipertensão. A avaliação histológica demonstra acumulação subendotelial essencialmente de células T, proliferação miointimal de células musculares lisas, células espumosas carregadas de lipídios e fibrose perivascular.

Os pacientes raramente experienciam angina de esforço e são mais propensos a apresentar fadiga grave, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, arritmia ventricular ou morte súbita. Os pacientes devem ser selecionados anualmente, quer por angiografia com ou sem ultrassonografia intravascular, quer por ecocardiografia de estresse com dobutamina. Um aumento na espessura da íntima de pelo menos 0,5 mm, detectado por ultrassonografia intravascular, é um indicador fidedigno tanto de vasculopatia de aloenxerto cardíaco quanto de mortalidade em 5 anos.

Em contraste com a doença arterial coronariana habitual, a vasculopatia de aloenxerto cardíaco é geralmente manifestada por estreitamento concêntrico devido à proliferação neointimal de células musculares lisas vasculares em todo o comprimento do vaso e evidência angiográfica de afilamento, desbaste e obliteração rápida dos vasos. Alguns pacientes podem ter lesões coronarianas focais que são favoráveis à colocação de *stent*, mas, em geral, a doença é difusa e não passível de intervenções coronarianas percutâneas ou revascularização cirúrgica.

O tratamento tem sido predominantemente destinado à prevenção. O uso de estatinas em alta ou baixa dose (Tabela 206-6 no Cap. 206) pode reduzir o desenvolvimento de vasculopatia cardíaca.[A9] Sirolimo e everolimo também podem reduzir a incidência de vasculopatia cardíaca e retardar sua progressão. Entretanto, o único tratamento definitivo da vasculopatia do transplante é repetir o transplante, e a sobrevida dos pacientes submetidos a transplante de repetição por vasculopatia grave é comparável à dos receptores de transplante cardíaco *de novo*.

Malignidade

Com a melhoria da sobrevida dos receptores de transplante cardíaco e exposição mais prolongada a fármacos imunossupressores, as malignidades, especialmente linfomas (Cap. 185), são agora quase iguais à vasculopatia do transplante como a principal causa de mortalidade em longo prazo. Doença linfoproliferativa pós-transplante (Caps. 49 e 185) inclui um espectro de linfomas predominantemente de células B (~90%) com frequência associados ao vírus Epstein-Barr (Cap. 377). Linfomas de células T são muito menos frequentes (10%) e muitas vezes mais difíceis de tratar (Cap. 185). Os cânceres cutâneos (Cap. 203) também são mais frequentes em pacientes pós-transplante, mas a incidência de neoplasias malignas de órgãos sólidos não é muito diferente do que na população em geral.

Infecção

As infecções (Cap. 281) são responsáveis por cerca de 20% das mortes dentro do primeiro ano após a cirurgia de transplante e continuam sendo uma causa comum de morbidade e mortalidade ao longo da vida do receptor. No período de espera, deve ser dada especial atenção à atualização das imunizações contra pneumonia pneumocócica, hepatite B e herpes-zóster (Cap. 18). Mulheres jovens devem receber vacinação contra o papilomavírus humano. Pacientes com provas tuberculínicas positivas devem ser tratados com isoniazida e piridoxina (Cap. 324) e pacientes com sífilis latente devem ser tratados com penicilina (Cap. 319).

Infecções precoces após o transplante são principalmente bacterianas de microrganismos adquiridos no hospital (Cap. 282), através de cateteres, do local de cirurgia, de um dispositivo de assistência ventricular prévio ou, ocasionalmente, de doença transmitida pelo doador. Qualquer infecção precoce após o transplante aumenta o risco de infecção subsequente por CMV fatal (Cap. 376). Qualquer paciente, CMV--positivo ou negativo, que estiver recebendo um órgão CMV-positivo deve receber ganciclovir profilático seguido de valganciclovir.

Infecções fúngicas e virais são em geral mais frequentes, começando mais ou menos 1 mês após o transplante. A profilaxia antibiótica inclui agentes antibacterianos perioperatórios tais como a cefazolina, e iniciação de profilaxia contra infecção por CMV, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, infecção pelo vírus herpes simples e candidíase oral (Cap. 338). O uso profilático de um comprimido de trimetoprim-sulfametoxazol por dia, normalmente durante o primeiro ano após o transplante, eliminou virtualmente o *P. jiroveci* (Cap. 341), prevenindo também as infecções não cardíacas (Cap. 330) e toxoplasmose (Cap. 349). Aspergilose (Cap. 339) e candidíase (Cap. 338) são as infecções fúngicas mais frequentes após o transplante cardíaco; solução oral de nistatina ou pastilhas de clotrimazol são usadas por rotina nos primeiros 3 a 6 meses (Cap. 331).

Condições Comórbidas

No prazo de 5 anos, a hipertensão (Cap. 67) ocorre em mais de 92% dos receptores de transplante, principalmente devido aos efeitos colaterais dos inibidores da calcineurina. O diabetes (Cap. 229) é observado em cerca de 40% dos pacientes em consequência do tratamento com corticosteroides ou tacrolimo. A hiperlipidemia é encontrada em cerca de 90% dos pacientes e é tratada com estatinas, usando-se a mesma abordagem que para os pacientes com doença coronariana conhecida (Cap. 206). A osteoporose (Cap. 243) também é comum, devido ao tratamento crônico com esteroides, bem como utilização de inibidores da calcineurina. Insuficiência renal significativa (creatinina sérica >2,5 mg/dL) ocorre em 20% dos pacientes em até 10 anos após o transplante.

Prognóstico

Durante o primeiro ano após o transplante, causas precoces de morte são a falência de enxerto, infecção, falência multiorgânica e rejeição de aloenxerto. A sobrevida global, que é de aproximadamente 85% em 1 ano e de 75% em 5 anos, tem melhorado ao longo do tempo (Fig. 82-2). Após 5 anos, a vasculopatia cardíaca de aloenxerto (14%), falência tardia de enxerto (18%), doença maligna (25%) e infecção não CMV (10%) são as causas mais proeminentes de morte. Dos pacientes, 50% irão sobreviver por mais de 11 anos e muitos sobrevivem durante 20 a 30 anos, muitas vezes com boa função ventricular.[9]

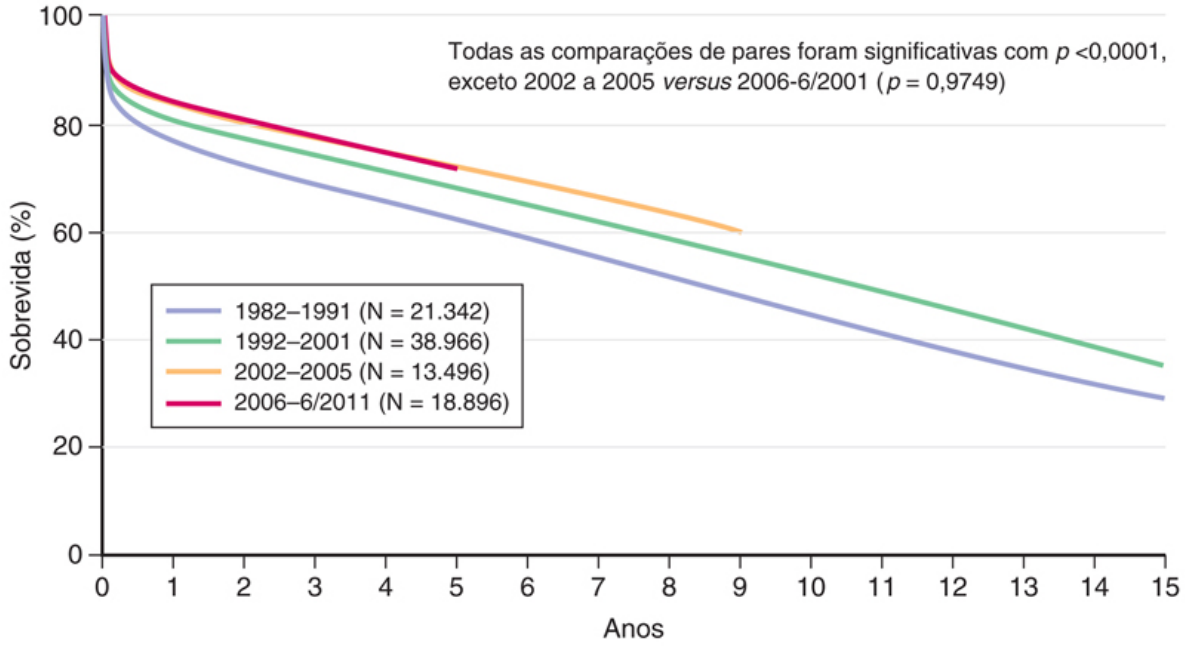

FIGURA 82-2 Sobrevida por época de transplante.
Transplantes cardíacos em adultos: sobrevida Kaplan-Meier por época, janeiro 1982-junho 2011. (De Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth official adult heart transplant report—2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant*.2013;32:951-964.)

A capacidade funcional é em geral excelente, com mais de 90% dos sobreviventes em 1 ano sem relatos de limitações funcionais. A capacidade de exercício melhora, mas permanece reduzida se comparada com os controles pareados pela idade e gênero, devido à desnervação do coração, aos efeitos secundários das fármacos imunossupressores e à incompatibilidade no tamanho entre doador e receptor. Muitos pacientes regressam ao trabalho a tempo inteiro, viajam extensivamente e participam em esportes vigorosos como esqui, corrida e caminhada. Alguns pacientes jovens podem ter filhos, embora o aconselhamento genético seja recomendado em pacientes com cardiomiopatias familiares (Cap. 60). Nos receptores femininos, a gravidez, que requer modificação da imunossupressão e monitoramento rigoroso para rejeição do aloenxerto, é recomendada apenas nos sobreviventes em 1 ano com função normal do enxerto.

Direções futuras

Com a contínua escassez de doadores de órgãos, os médicos devem usar sabiamente este recurso escasso, selecionando os candidatos que mais beneficiarão em longo prazo. No futuro, as técnicas de preservação a quente podem estender o tempo de colheita e possibilitar a ressuscitação de órgãos de doadores cuja função possa inicialmente parecer marginal. A área do suporte circulatório mecânico continua evoluindo rapidamente, e os dispositivos (Cap. 59), em vez do transplante, irão, provavelmente, oferecer mais chance de sobrevida em longo prazo para a maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca avançada.

Referência de Grau A

A1. Baran DA, Zucker MJ, Arroyo LH, et al. A prospective, randomized trial of single-drug versus dual-drug immunosuppression in heart transplantation: the tacrolimus in combination, tacrolimus alone compared (TICTAC) trial. *Circ Heart Fail*. 2011;4:129–137.

A2. Ye F, Ying-Bin X, Yu-Guo W, et al. Tacrolimus versus cyclosporine microemulsion for heart transplant recipients: a meta-analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:58–66.

A3. Penninga L, Moller CH, Gustafsson F, et al. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression after heart transplantation: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:1177–1187.

A4. Sanchez-Lazaro IJ, Almenar L, Martinez-Dolz L, et al. A prospective randomized study comparing cyclosporine versus tacrolimus combined with daclizumab, mycophenolate mofetil, and steroids in heart transplantation. *Clin Transplant*. 2011;25:606–613.

A5. Guethoff S, Meiser BM, Groetzner J, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing tacrolimus versus cyclosporine a in combination with mycophenolate mofetil after heart transplantation. *Transplantation*. 2013;95:629–634.

A6. Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, et al. Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:517–525.

A7. Eisen HJ, Kobashigawa J, Starling RC, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomized, multicenter trial. *Am J Transplant*. 2013;13:1203–1216.

A8. Pham MX, Teuteberg JJ, Kfoury AG, et al. Gene-expression profiling for rejection surveillance after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 2010;362:1890–1900.

A9. Som R, Morris PJ, Knight SR. Graft vessel disease following heart transplantation: a systemic review of the role of statin therapy. *World J Surg*. 2014;38:2324–2334.

Referências Gerais

1. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth official adult heart transplant report—2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:951–964.
2. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:141–156.
3. Colvin-Adams M, Smithy JM, Heubner BM, et al. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: heart. *Am J Transplant*. 2014;14(suppl 1):113–138.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:1810–1852.
5. Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation*. 2010;122:173–183.
6. Colvin-Adams M, Valapour M, Hertz M, et al. Lung and heart allocation in the United States. *Am J Transplant*. 2012;12:3213–3234.
7. Schulze PC, Kitada S, Clerkin K, et al. Regional differences in recipient waitlist time and pre- and post-transplant mortality after the 2006 United Network for Organ Sharing policy changes in the donor heart allocation algorithm. *JACC Heart Fail*. 2014;2:166–177.
8. Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:252–269.

9. Galeone A, Kirsch M, Barreda E, et al. Clinical outcome and quality of life of patients surviving 20 years or longer after heart transplantation. *Transpl Int*. 2014;26:576–582.

No Brasil

O Brasil é um dos países pioneiros na realização de transplante cardíaco e tem importante experiência acumulada em diversos centros, inclusive transplante em pacientes com cardiopatia chagásica, incomum em outros países.

Apesar da existência de campanhas institucionais e governamentais, a experiência acumulada brasileira não está associada a taxas desejáveis de doação e transplantes de coração. De janeiro a junho de 2016 foram realizados, por 28 equipes, 163 transplantes de coração no Brasil, o que corresponde a uma taxa média de doadores efetivos de 1,6 paciente por milhão de habitantes no período – uma taxa muito pequena, em função do número de doadores efetivos. Entre as variáveis relacionadas com o doador e que foram apontadas como causa da não efetivação da doação no primeiro trimestre de 2013 destacaram-se: não autorização familiar (44%), parada cardiorrespiratória (15%) e contraindicação médica (11%). Esses resultados indicam a necessidade de haver maior divulgação e conscientização dos critérios de inclusão em programas de transplante cardíaco e aprimoramento na identificação de potenciais doadores.

Por outro lado, a elevada ocorrência de novos casos de insuficiência cardíaca e o crescente aumento da lista de espera de pacientes aguardando transplante cardíaco indicam a necessidade de haver maior esforço na prevenção primária dessa doença, por meio do controle dos fatores de risco comuns no país.

Bibliografia

II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco.

http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/diretriz_transplante_cardiaco.pdf.

Registro Brasileiro de Transplantes. Ano XXII, número 2 - janeiro/junho 2016. http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2016/1sem-RBT2016%20leitura.pdf.

SEÇÃO IX

Doenças respiratórias

Capítulo 83: Abordagem do paciente com doença respiratória
Capítulo 84: Imageamento na doença pulmonar
Capítulo 85: Função respiratória: mecanismos e avaliação
Capítulo 86: Transtornos do controle ventilatório
Capítulo 87: Asma
Capítulo 88: Doença pulmonar obstrutiva crônica
Capítulo 89: Fibrose cística
Capítulo 90: Bronquiectasia, atelectasia, cistos e transtornos localizados do pulmão
Capítulo 91: Transtornos de enchimento alveolar
Capítulo 92: Doença pulmonar intersticial
Capítulo 93: Doença respiratória ocupacional
Capítulo 94: Lesões físicas e químicas do pulmão
Capítulo 95: Sarcoidose
Capítulo 96: Bronquite e traqueíte agudas
Capítulo 97: Visão geral da pneumonia
Capítulo 98: Embolia pulmonar
Capítulo 99: Doenças do diafragma, parede torácica, pleura e mediastino
Capítulo 100: Apneia obstrutiva do sono
Capítulo 101: Abordagens intervencionistas e cirúrgicas na doença pulmonar

Abordagem do paciente com doença respiratória

Monica Kraft

Sintomas respiratórios estão entre as principais causas de procura de atendimento médico, representando cerca de 20% das consultas aos clínicos gerais. Além de um histórico clínico cuidadoso, um exame físico sistemático é fundamental para um diagnóstico correto.

O exame pulmonar criterioso complementa o exame cardíaco (Cap. 51). A inspeção pode revelar aumento da pressão jugular, indicativo de insuficiência cardíaca direita secundária a *cor pulmonale* (Cap. 68). Adenopatia cervical ou supraclavicular (Cap. 168) pode ser o primeiro indício de neoplasia pulmonar (Cap. 191) ou de infecção micobacteriana (Cap. 324). O edema unilateral pode ser causado por uma trombose venosa (Cap. 81), enquanto o ingurgitamento venoso da cabeça e do pescoço pode ser causado por um tumor que origina a síndrome da veia cava superior (Fig. 99-8 no Cap. 99). No exame cardíaco, a hiperfonese da segunda bulha cardíaca no foco pulmonar pode sugerir a presença de hipertensão pulmonar, que também pode resultar em um sopro de insuficiência valvular tricúspide (Tabela 51-7 no Cap. 51) ou pulmonar.

A inspeção do tórax pode mostrar hiperinsuflação e redução da excursão diafragmática, típicas da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC; Cap. 88) e das anomalias da parede torácica, como a cifoscoliose (Cap. 99), ou fraqueza da musculatura diafragmática, como ocorre em muitas das síndromes de hipoventilação (Cap. 86). A percussão pode revelar macicez em pacientes com derrames pleurais ou com consolidações pneumônicas.

A ausculta pulmonar[1] inclui ambos os ápices pulmonares e os lobos superiores e inferiores, anterior e posteriormente, e durante a inspiração e a expiração. Os sons pulmonares normais são ouvidos durante a inspiração e durante o início da expiração como sons suaves e não musicais (Tabela 83-1). Os *sons respiratórios brônquicos*, que soam de modo semelhante mas frequentemente mais rude do que os sons respiratórios normais, são ouvidos durante a expiração assim como durante a inspiração, semelhantes aos que se auscultam quando se coloca o estetoscópio sobre a traqueia.

Tabela 83-1

Utilidade diagnóstica da ausculta pulmonar

ACHADO AUSCULTATÓRIO	CORRELAÇÃO CLÍNICA
Respiração brônquica	Pneumonia ou doença do interstício pulmonar
Crepitações finas	Insuficiência cardíaca, doença do interstício pulmonar, doenças com preenchimento alveolar
Crepitações grossas	Bronquite
Sibilos	Asma, DPOC
Roncos	Bronquite, DPOC
Estridor	Obstrução da via aérea superior resultante de inflamação laríngea ou traqueal, massas ou compressão extrínseca
Atrito pleural	Inflamação pleural ou neoplasias

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica.

O termo *ralas* não é mais usado e foi substituído pelo termo *crepitações*. As crepitações finas são sons não musicais e ouvidos normalmente no final da inspiração; esse sinal indica com frequência insuficiência cardíaca (Cap. 58) ou doença do interstício pulmonar (Cap. 92). Por comparação, as crepitações grossas, que ao contrário das crepitações finas tendem a ser transmitidas pela boca e desaparecem com a tosse, são típicas na bronquite (Cap. 96) e da DPOC (Cap. 88). Os *sibilos* são sons musicais de alta frequência que ocorrem durante a expiração e por vezes na inspiração, mais comumente na asma (Cap. 87) e ocasionalmente na DPOC (Cap. 88). Quando essas doenças são graves, contudo, o grau de fluxo aéreo pode ser insuficiente para produzir sibilos. Os *roncos* são sons musicais de baixa frequência, normalmente ouvidos durante a expiração e por vezes durante a inspiração; muitas vezes desaparecem com a tosse. Tais como as crepitações grossas, os roncos são comuns na bronquite (Cap. 96) e na DPOC (Cap. 88). O *atrito pleural*, que classicamente ocorre durante a inspiração mas por vezes também durante a expiração, é ouvido em pacientes com doenças inflamatórias ou neoplásicas envolvendo a pleura (Caps. 99 e 191). O *estridor* é um som musical de alta frequência que pode ser audível sem estetoscópio e que indica obstrução da via aérea superior, como ocorre em doenças inflamatórias agudas ou degenerativas crônicas da laringe (Cap. 429) ou na obstrução da traqueia, como aquela causada por doenças malignas intratorácicas (Cap. 191). A ausência de sons respiratórios pode ocorrer se o pulmão não for ventilado devido a obstrução brônquica completa ou se este estiver deslocado por um derrame pleural.

O *frêmito toracovocal*, que é uma sensação vibratória observada durante a respiração, está aumentado em pacientes que apresentam consolidação pulmonar pneumônica, uma vez que a sensação vibratória é mais bem conduzida através do tecido pulmonar, e está diminuída em pacientes com derrame pleural. A *egofonia*, que ocorre quando o paciente recita prolongadamente o som E e na auscultação é ouvido um som A prolongado, é outra indicação de consolidação típica de pneumonia.

A avaliação do abdome pode mostrar um fígado facilmente palpável, por vezes falsamente interpretado como hepatomegalia, em pacientes com DPOC e diafragma rebaixado. O exame das extremidades pode revelar cianose em pacientes que estão hipoxêmicos, em geral com uma pressão parcial de oxigênio inferior a 55 mmHg, embora possa também ser observada em pacientes com meta-hemoglobinemia (Cap. 158). O baqueteamento digital (Cap. 51) é indicativo de hipoxemia crônica, tal como acontece em pacientes com *shunt* da direita para a esquerda crônico resultante de doença cardíaca congênita (Cap. 69) ou com outras causas de hipoxemia prolongada (Caps. 88 e 92), mas também pode ser indicativo de doenças pleurais (Cap. 99), fazendo parte da síndrome de osteoartropatia hipertrófica pulmonar (Caps. 179 e 275).

Em pacientes com suspeita de hipoxemia, uma análise rigorosa dos gases do sangue arterial pode ajudar a determinar a gravidade e orientar a terapia (Cap. 103). Em pacientes nos quais é difícil distinguir a insuficiência cardíaca de uma causa pulmonar hipoxêmica, a elevação do peptídeo natriurético encefálicopode apontar para uma causa cardíaca (Cap. 58). Os exames de imagem torácicos (Cap. 84) são uma parte fundamental da avaliação de várias queixas pulmonares, e os testes de função pulmonar (Cap. 85) podem ser extremamente valiosos na distinção entre causas agudas e crônicas de doença pulmonar.

Entre as queixas respiratórias mais comuns estão a tosse, os sibilos, a dispneia e as hemoptises. Cada uma delas pode e deve ser abordada de maneira sistematizada.

Abordagem do paciente com tosse

Tosse é a principal queixa respiratória pela qual os pacientes procuram assistência médica. Pacientes com quadros respiratórios crônicos complicados de etiologia desconhecida representam de 10% a 38% dos encaminhamentos para especialistas em doenças respiratórias.

Para os quadros agudos, definidos como aqueles de tosse com duração menor do que 8 semanas, histórico médico cuidadoso e exame físico minucioso geralmente revelam o diagnóstico (Tabela 83-2). Embora a maior parte dos quadros agudos de tosse tenha pouca consequência, ela pode ocasionalmente ser um sinal de doença potencialmente fatal, como no caso de embolismo pulmonar (Cap. 98), pneumonia (Cap. 97) ou insuficiência cardíaca (Cap. 58).

Tabela 83-2

Espectro de causas e frequências de tosse em adultos imunocompetentes

COMUNS	MENOS COMUNS
TOSSE AGUDA	
Resfriado comum	Asma
Sinusite bacteriana aguda	Pneumonia
Pertússis (coqueluche)	Insuficiência cardíaca
Exacerbações da DPOC	Síndromes aspirativas
Rinite alérgica	Embolia pulmonar
Rinite por irritante ambiental	Exacerbação da bronquiectasia
TOSSE CRÔNICA	
Condições rinossinusais/STVAS	Carcinoma broncogênico
Asma	Pneumonia intersticial crônica
Refluxo gastroesofágico	Sarcoidose
Bronquite crônica	Insuficiência cardíaca esquerda
Bronquite eosinofílica	Apneia obstrutiva do sono
Bronquiectasia	Aumento crônico da tonsila
Inibidores da ECA	
Pós-infecção	

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; ECA = enzima conversora de angiotensina; STVAS = síndrome de tosse da via aérea superior.

Até 98% de todos os casos de tosse crônica, definida como uma tosse que persiste por mais de 8 semanas, em adultos imunocompetentes são causadas por oito condições comuns: síndrome de gotejamento pós-nasal por uma variedade de condições rinossinusais (Cap. 251), asma (Cap. 87), doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) (Cap. 138), bronquite crônica (Cap. 88), bronquite eosinofílica, bronquiectasia (Cap. 90), uso de inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA) e tosse pós-infecciosa. Esta última é geralmente não produtiva e perdura de 3 a 8 semanas após infecção respiratória superior; pacientes têm radiografia de tórax normal. Causas incomuns de tosse crônica incluem carcinoma broncogênico (Cap. 191), pneumonia intersticial crônica (Cap. 92), sarcoidose (Cap. 95), falência ventricular esquerda (Cap. 57) e broncoaspiração (Cap. 94).

Diagnóstico

Nos quadros de tosse crônica (Fig. 83-1), suas características e padrão não auxiliam o diagnóstico. Radiografia de tórax deve ser realizada em todos os pacientes, porém outros testes não devem ser solicitados em pacientes fumantes ou que utilizem inibidores de enzima conversora de angiotensina até que o uso de tabaco ou da medicação tenha sido descontinuado por pelo menos 4 semanas. Radiografias de seios paranasais, esofagografia com bário, broncoprovocação com metacolina, pH esofágico e broncoscopia podem ser solicitados como parte da avaliação inicial, dependendo do histórico clínico e dos achados de exame físico (Tabela 83-3 e Fig. 83-1). Se o exame apontar um possível diagnóstico, um período de tratamento experimental para aquela condição é necessário para confirmá-la.[2]

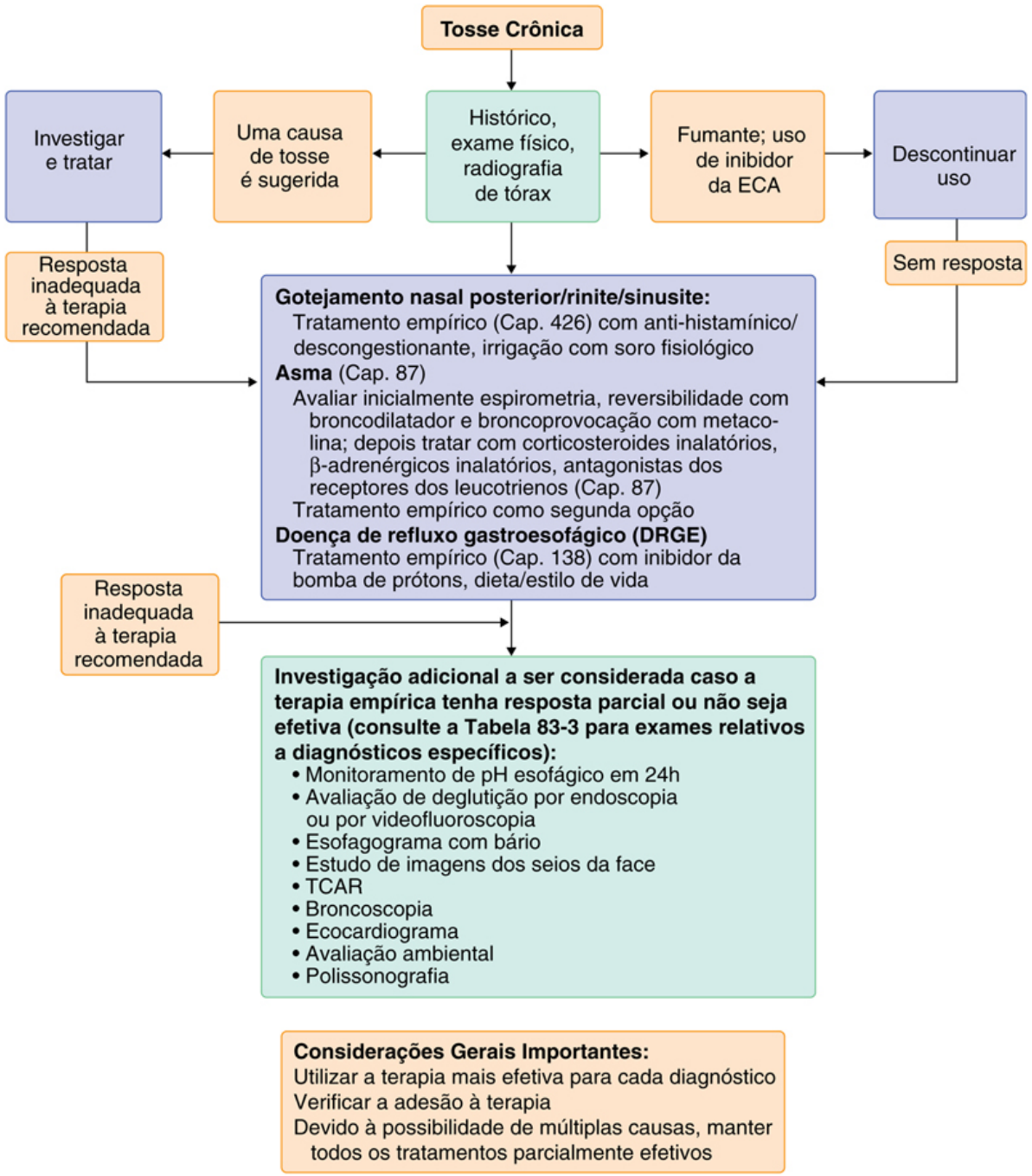

FIGURA 83-1 **Algoritmo para o controle da tosse crônica que dura >8 semanas.**
ECA = enzima conversora de angiotensina; Rx = prescrição; TCAR = tomografia computadorizada de alta resolução.

Tabela 83-3

Características de ensaio de protocolo diagnóstico para avaliação da tosse crônica

TESTES	DIAGNÓSTICO	VALOR PREDITIVO POSITIVO, %	VALOR PREDITIVO NEGATIVO, %
Radiografia sinusal	Sinusite	57-81	95-100
Provocação por inalação de metacolina	Asma	60-82	100
Esofagograma de bário modificado	DRGE, estenose esofágica	38-63	63-93
pHmetria esofágica*	DRGE	89-100	
Broncoscopia	Massa/lesão endobrônquica	50-89	100

DRGE = Doença do refluxo gastroesofágico.

* Monitoramento do pH esofágico por 24 horas.

Tratamento

A causa específica de quadros de tosse pode ser diagnosticada e tratada com sucesso em 84% a 98% dos casos, de maneira que a terapia inespecífica[3] objetivando suprimi-la por si só é raramente indicada. Não há forte evidência de que terapias não específicas como antitussígenos, mucolíticos, descongestionantes ou combinações de descongestionantes e anti-histamínicos sejam eficazes para quadros agudos de tosse em casos de infecção respiratória alta.[A1] Na tosse persistente

não específica, o tratamento eficaz para doença do refluxo gastroesofágico crônico com um inibidor da bomba de prótons (Cap. 138) permite apenas um benefício modesto, sendo que aproximadamente um em cada cinco pacientes melhora.[A2] Os corticosteroides inalatórios podem reduzir a tosse mas devem ser usados apenas após uma avaliação com radiografia torácica e, frequentemente, com espirometria.[A3] O dextrometorfano e outros antitussígenos à base de codeína podem reduzir a tosse crônica em cerca de40%. Em adultos com tosse crônica refratária sem doença respiratória ativa ou infecção, a gabapentina (até um máximo de 1.800 mg/dia) melhora de forma significativa a qualidade de vida relacionada com a tosse quando comparada com o placebo.[A4] Na tosse crônica refratária, apesar de avaliação exaustiva e da terapia com opioides, uma combinação de educação, exercícios respiratórios, técnicas de supressão da tosse e aconselhamento pode reduzir significativamente a tosse e seu impacto negativo na qualidade de vida.[A5] A tosse pode também ser reduzida ao treinarem-se os pacientes para se concentrarem externamente ao invés de internamente.[A6]

Abordagem ao paciente com sibilo

Sibilo é um som musical que perdura por mais de 80 a 100 milissegundos, provavelmente gerado pelo fluxo de ar passando por um brônquio colapsável estreitado. Embora a sibilância expiratória seja um achado de exame físico comum em asma (Cap. 87), as muitas causas de sibilância (Tabela 83-4), tais como DPOC (Cap. 88), edema pulmonar (Cap. 58), bronquiolite (Cap. 92), bronquiectasia (Cap. 90) e doenças menos comuns como carcinoide (Cap. 232) e infecções parasitárias frequentemente podem ser distinguidas com base no histórico, no exame físico e nas provas de função pulmonar (Cap. 85).[4]

Tabela 83-4

Diagnóstico de outras doenças selecionadas com sibilância que não a asma

DOENÇAS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ESPECÍFICAS
DOENÇAS DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES	
Síndrome de gotejamento retronasal	Histórico de gotejamento retronasal, pigarro, secreção nasal; exame físico mostra secreções de orofaringe ou aparência de paralelepípedos na mucosa.
Epiglotite	Histórico de dor de garganta desproporcional à faringite. Evidência de supraglotite em endoscopia ou radiografias laterais do pescoço.
Síndrome de disfunção das cordas vocais	Falta de resposta sintomática ao broncodilatador, presença de estridor mais sibilância na ausência de aumento da $P(A\text{-}a)O_2$; obstrução variável extratorácica nas alças de fluxo-volume; início de adução expiratória e/ou inspiratória paradoxal das cordas vocais na laringoscopia durante sibilância. Esta síndrome pode estar mascarada como asma, ser provocada por exercício e muitas vezes coexiste com a asma.
Abscesso retrofaríngeo	Histórico de rigidez de nuca, dor de garganta, febre, trauma de faringe posterior; edema observado na região lateral do pescoço ou por tomografia computadorizada.
Lesão laringotraqueal decorrente de entubação da traqueia	Histórico de canulação da traqueia por tubo endotraqueal ou traqueostomia, evidência de obstrução intra ou extratorácica variável nas alças de fluxo-volume, radiografias do pescoço etórax, laringoscopia, ou broncoscopia.
Neoplasias	Carcinoma broncogênico, adenoma ou tumor carcinoide são suspeitos quando há hemoptise, sibilos unilaterais, ou evidência de colapso lobar na radiografia do tórax ou combinações destes; o diagnóstico é confirmado pela broncoscopia.
Anafilaxia	Início abrupto de sibilos com urticária, angioedema, náuseas, diarreia e hipotensão, especialmente após picada de inseto, em associação com outros sinais de anafilaxia como hipotensão, urticária, ou administração de contraste IV ou de fármaco, ou histórico familiar.
DOENÇAS DAS VIAS AÉREAS INFERIORES	
DPOC	Histórico de dispneia de esforço e tosse produtiva em fumante. Como a tosse produtiva é inespecífica, só deve ser atribuída a DPOC quando outras síndromes de tosse-catarro forem excluídas, tempo de expiração forçada para esvaziar mais de 80% da capacidade vital >4 segundos, e houver diminuição da intensidade da respiração, sibilância não forçada durante a ausculta e obstrução do fluxo aéreo expiratório irreversível na espirometria.
Edema pulmonar	Histórico e exame físico compatível com congestão passiva dos pulmões, SDRA, vasos linfáticos pulmonares alterados; radiografia de tórax anormal, ecocardiograma, ventriculografia radioisotópica, cateterismo cardíaco, ou combinações destes.
Aspiração	Histórico de risco para a disfunção da faringe ou doença do refluxo gastroesofágico; deglutograma de bário anormal e/ou monitoração do pH esofágico por 24 horas.
Embolia pulmonar	Histórico de risco para doença tromboembólica, testes confirmatórios positivos.
Bronquiolite	Histórico de infecção respiratória, doença do tecido conjuntivo, transplante, colite ulcerativa, desenvolvimento de obstrução crônica das vias aéreas ao longo de meses a alguns anos, em vez de durante muitos anos em um não fumante; e padrão restritivo e obstrutivo misto na TFP e hiperinflação; pode ser acompanhada por finos infiltrados nodulares em radiografia de tórax.
Fibrose cística	Combinação de tosse produtiva, hipocratismo digital, bronquiectasia, DPOC progressiva com colonização e infecção por espécies de *Pseudomonas*, azoospermia obstrutiva, histórico familiar, insuficiência pancreática, e duas determinações de cloreto no suor de >60 mEq/L; alguns pacientes não são diagnosticados até a idade adulta, ainda que tão tardio como aos 69 anos; quando o teste do suor é ocasionalmente normal, o diagnóstico definitivo pode exigir medições de tensão transepitelial nasal e de genotipagem.
Síndrome carcinoide	Histórico de episódios de rubor e diarreia aquosa; nível elevado de ácido hidróxi-indoleacético-5 em amostra de urina de 24 horas.
Bronquiectasia	Histórico de episódios de tosse produtiva, febre ou pneumonias recorrentes; radiografias de tórax sugestivas ou achados de tórax típicos na TC; ABPA deve ser considerada quando bronquiectasia é central.
Carcinomatose linfangítica	Histórico de dispneia ou malignidade anterior; infiltrados reticulonodulares com ou sem derrame pleural; TC de tórax de alta resolução sugestiva; confirmada pela broncoscopia com biópsias.
Infecções parasíticas	Considere em um paciente não asmático que viajou para uma área endêmica e se queixa de fadiga, perda de peso, febre, eosinofilia periférica; infiltrados na radiografia de tórax; exames de fezes com ovos e parasitas não filariais; estudos sanguíneos sorológicos para causas filariais.

ABPA = aspergilose broncopulmonar alérgica; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; IV = intravenoso; $P(A\text{-}a)O_2$ = gradiente da tensão de oxigênio alvéolo-arterial; SDRA = síndrome do desconforto respiratório agudo; TC = tomografia computadorizada; TFPs = testes de função pulmonar.

Diagnóstico

Na prova de função pulmonar, a forma das alças fluxo-volume inspiratórias e expiratórias fornece informações relevantes sobre a presença de obstrução das vias aéreas ou se a obstrução é intra ou extratorácica (Fig. 83-2). Lesões de cordas vocais são causa importante de obstruções extratorácicas (Cap. 190). Obstrução intratorácica variável pode ser causada por traqueomalacia, enquanto obstrução fixa de vias aéreas superiores pode ser resultado de um tumor de traqueia proximal.

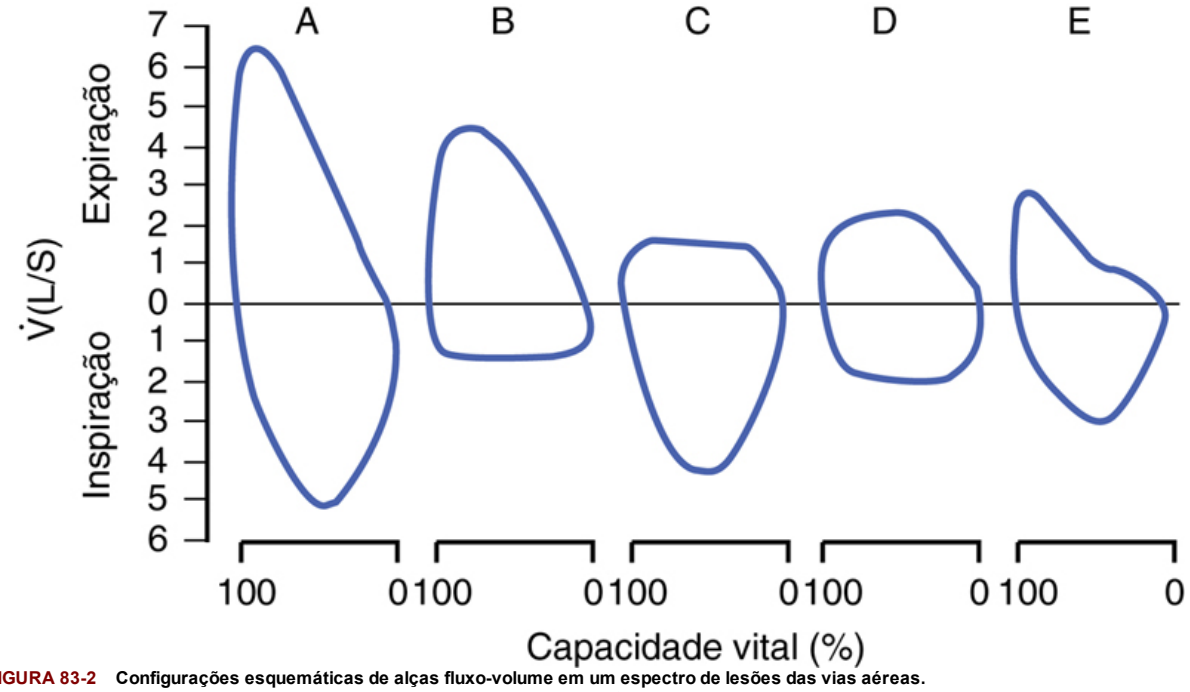

FIGURA 83-2 **Configurações esquemáticas de alças fluxo-volume em um espectro de lesões das vias aéreas.**
A é normal; *B* é obstrução das vias aéreas superiores extratorácicas variável; *C* é a lesão da via aérea superior intratorácica variável; *D* é a obstrução das vias aéreas superiores fixa; e *E* é a obstrução de pequenas vias aéreas. L/S = litros por segundo; V· = ventilação.

Tratamento

O tratamento da causa específica normalmente irá levar à resolução completa ou, pelo menos parcial, da sibilância. No entanto, o tratamento do refluxo gastroesofágico assintomático ou minimamente sintomático não é benéfico.[A7]

Abordagem do paciente com dispneia

Dispneia é a sensação de respiração difícil, com esforço ou desconfortável. O vocábulo *desconfortável* é importante nessa definição; a respiração com esforço ou difícil que ocorre em indivíduos saudáveis durante a prática de exercícios não é considerada dispneia, pois é esperada para o grau de esforço requerido. A sensação de dispneia é frequentemente descrita de maneira pobre ou vaga pelo paciente. A fisiologia da dispneia permanece incerta, porém múltiplas vias neurais podem estar envolvidas nos processos que a causam.

Na dispneia aguda de instalação repentina, o histórico, o exame físico e os testes laboratoriais devem primeiramente ser direcionados para condições potencialmente fatais, incluindo embolia pulmonar (Cap. 98), edema pulmonar (Caps. 58 e 59), obstrução aguda de vias aéreas por anafilaxia ou corpos estranhos, pneumotórax (Cap. 99) e pneumonia (Cap. 97). Na dispneia crônica, as condições específicas a serem consideradas incluem doença pulmonar obstrutiva crônica (Cap. 88), asma (Cap. 87), doença pulmonar intersticial (Cap. 92), insuficiência cardíaca (Cap. 58), cardiomiopatia (Cap. 60), doença de refluxo gastroesofágico (Cap. 138), outras doenças respiratórias e síndrome da hiperventilação (Tabela 83-5).

Tabela 83-5

Doenças que causam dispneia agrupadas por mecanismos fisiológicos de ação*

AUMENTO DO ESTÍMULO RESPIRATÓRIO

Estimulação dos Quimiorreceptores

Condições que conduzem a hipoxemia aguda

Diminuição das trocas gasosas (p. ex., asma, embolia pulmonar, pneumonia, insuficiência cardíaca congestiva†)
Hipoxemia ambiental (p. ex., altitude, espaço fechado com fogo)
Condições que conduzem a aumento do espaço morto, hipercapnia aguda
Diminuição das trocas gasosas (p. ex., asma grave, aguda; exacerbação da DPOC; edema pulmonar grave)
Alteração da bomba ventilatória (p. ex., fraqueza muscular, obstrução do fluxo aéreo)
Acidose metabólica
Doença renal (p. ex., insuficiência renal, acidose tubular renal)
Diminuição da capacidade de transporte de oxigênio (p. ex., anemia)
Diminuição da liberação de oxigênio ao nível tecidual (p. ex., hemoglobinopatia)
Diminuição do débito cardíaco

Estimulação dos Receptores Pulmonares (irritantes, mecânicos, vasculares)‡

Doença do interstício pulmonar
Derrame pleural (atelectasia por compressão)
Doença vascular pulmonar (p. ex., tromboembolismo, hipertensão pulmonar idiopática)
Insuficiência cardíaca
Asma leve

Fatores Comportamentais

Síndrome de hiperventilação, distúrbios de ansiedade, ataques de pânico

BOMBA VENTILATÓRIA: AUMENTO DO ESFORÇO OU DO TRABALHO RESPIRATÓRIO

Fraqueza Muscular

Miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré, lesão da medula espinal, miopatia, síndrome pós-poliomielite

Diminuição da conformidade da parede torácica

Cifoscoliose grave, obesidade, derrame pleural

Obstrução do fluxo aéreo (incluindo aumento da carga resistiva resultante do estreitamento das vias aéreas e do aumento da carga elástica resultante da hiperinsuflação)

Asma, DPOC, laringospasmo, aspiração de corpo estranho, bronquite

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica.

* Algumas doenças aparecem em mais do que uma categoria, uma vez que atuam através de diferentes mecanismos fisiológicos.

† A insuficiência cardíaca inclui tanto a disfunção sistólica quanto a diastólica. A disfunção sistólica pode produzir dispneia em repouso e com o exercício. A disfunção diastólica normalmente origina sintomas primariamente com o exercício. Além dos mecanismos supracitados, a insuficiência cardíaca sistólica pode também originar dispneia através de metaborreceptores, que supostamente existem nos músculos e são estimulados por alterações no meio metabólico quando a distribuição de oxigênio não corresponde às necessidades.

‡ É provável que essas condições produzam dispneia pela combinação do aumento do estímulo ventilatório e de informação sensorial primária obtida pelos receptores.

Diagnóstico

Radiografia de tórax, eletrocardiograma, testes de função pulmonar, teste de exercício com monitoramento eletrocardiográfico (ECG) e oximetria de pulso em repouso e durante exercício são cruciais para a avaliação de pacientes com quadro de dispneia (Fig. 83-3).[5] Para dispneia aguda, o teste de peptídeo natriurético tipo B pode ser extremamente útil para distinguir a insuficiência cardíaca de outras causas.[A8] A utilidade de testes pulmonares mais detalhados com presões inspiratórias e expiratórias máximas, alças de fluxo-volume, com ou sem provocação com metacolina, avaliação de tórax por tomografia computadorizada e ecocardiografia depende do histórico, do exame físico e dos resultados dos exames iniciais descritos anteriormente. Quando a doença de refluxo gastroesofágico é a causa suspeitada, um esofagograma com bário modificado ou o monitoramento do pH esofágico durante 24 horas, ou ambos, devem ser considerados (Cap. 138). Outros testes mais invasivos, tais como cateterismo cardíaco ou biópsia de pulmão, podem ser indicados quando os resultados de testes menos invasivos não foram conclusivos.

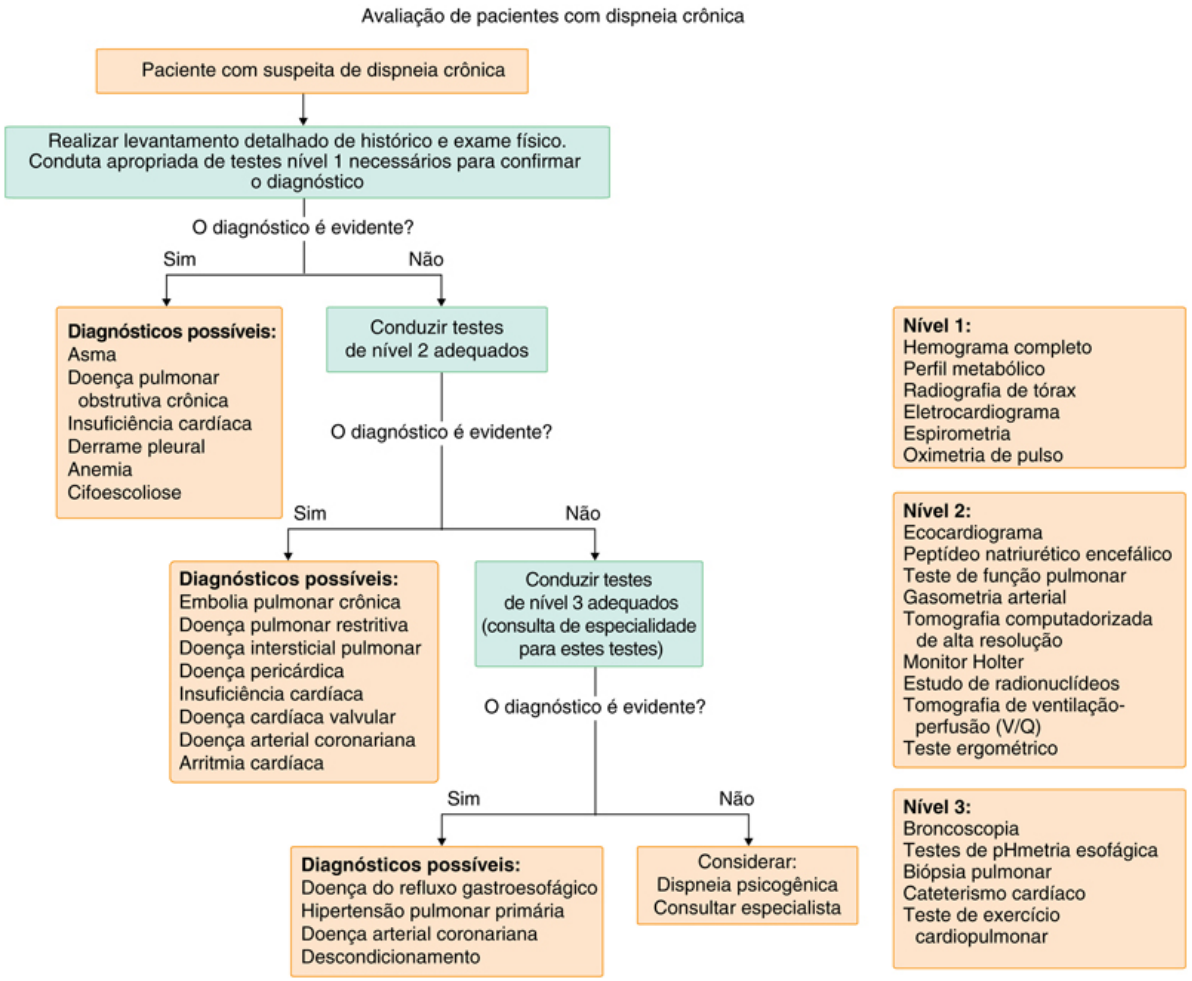

FIGURA 83-3 **Algoritmo que define a abordagem de dispneia crônica.** (Modificado de Karnani NG, Reisfield GM, Wilson GR. Evaluation of chronic dyspnea. *Am Fam Phys.* 2005;71:1529-1537.)

Tratamento

Sempre que possível, a determinação final da causa da dispneia é feita por meio da observação da terapia específica que a elimina. Devido ao fato de que a dispneia pode ser decorrente de mais de uma condição clínica, pode ser necessário tratar cada uma das condições presentes.

Abordagem do paciente com hemoptise

Hemoptise é a expectoração de sangue proveniente do parênquima pulmonar ou das vias aéreas.[6] Pode ser discreta, com apenas o aparecimento de raias de sangue vivo no escarro, ou maciça, com a expectoração de grande volume de sangue. Hemoptise maciça, a qual é definida como a expectoração de ao menos 600 mL de sangue em 24 a 48 horas, pode ocorrer em 3% a 10% dos pacientes com hemoptise. Coágulos vermelho-escuros podem ser expectorados quando o sangue esteve presente no pulmão por alguns dias.

Pseudo-hemoptise é a expectoração de sangue de uma fonte que não do trato respiratório inferior, e pode confundir o diagnóstico quando o paciente não consegue descrever claramente a fonte do sangramento. Pseudo-hemoptise pode ocorrer quando sangue da cavidade oral, aberturas da cavidade nasal, faringe ou língua ficam aderidos à parte posterior da garganta e disparam o reflexo de tosse, ou quando pacientes que têm hematêmese aspiram para o trato respiratório inferior. Quando a orofaringe está colonizada por *Serratia marcescens*, um bacilo aeróbico Gram-negativo produtor de pigmento vermelho, o escarro pode se tornar avermelhado e ser confundido com hemoptise.

Hemoptise pode ser causada por uma variedade de doenças. Praticamente todas as causas de hemoptise (Tabela 83-6) podem resultar em hemoptise maciça, porém esses quadros são frequentemente causados por infecções, (p. ex., tuberculose [Cap. 324], bronquiectasia e abscesso pulmonar [Cap. 90], além de câncer [Cap. 191]). Infecções com aspergiloma (Cap. 339) e em pacientes com fibrose cística (Cap. 89) também são associadas à hemoptise maciça. Causas iatrogênicas de hemoptise maciça incluem ruptura de uma artéria pulmonar que pode ocorrer em menos de 0,2% dos casos de cateterização guiada por balão e fístula de artéria traqueal como complicação de traqueostomia.

Tabela 83-6

Causas comuns de hemoptise maciça

Cardiovasculares
Fístula brônquio-arterial
Insuficiência cardíaca, especialmente de estenose mitral
Fístula arteriovenosa pulmonar
Hemorragia intrapulmonar difusa
Doença parenquimal difusa
Iatrogênicas
Tubo torácico mal posicionado
Ruptura da artéria pulmonar seguida de cateterização arterial pulmonar
Fístula traqueoarterial
Infecções
Aspergiloma
Bronquiectasia
Bronquite
Fibrose cística
Abcesso de pulmão
Esporotricose
Tuberculose
Malignidades
Carcinoma broncogênico
Leucemia
Câncer metastático
Trauma
Fármacos e toxinas
Penicilamina
Solventes
Crack
Anidro trimelítico
Bevacizumabe

Nos casos de hemoptise não maciça, a etiologia é bronquite em mais de um terço dos casos (Cap. 96), carcinoma broncogênico (Cap. 191) em um quinto dos casos, tuberculose (Cap. 324) em 7%, pneumonia (Cap. 97) em 5% e bronquiectasia (Cap. 90) em 1%. O uso de uma abordagem diagnóstica sistemática (ver adiante) pode estabelecer a causa de hemoptise em 68% a 98% dos casos. Os 2% a 32% remanescentes têm causas idiopáticas ou hemoptise central, a qual ocorre mais frequentemente em homens entre 30 e 50 anos. Seguimento prolongado de hemoptise idiopática quase nunca revela a fonte do sangramento, apesar de 10% dos casos apresentarem sangramentos ocasionais.

Diagnóstico

A avaliação diagnóstica de hemoptise começa com um histórico detalhado e um exame físico completo. Informações sobre a quantidade de sangramento, assim comodetalhes relativos à frequência, cronologia e duração da hemoptise, devem ser obtidas. Por exemplo, episódios repetidos de hemoptise ocorridos durante um período de meses a anos sugerem adenoma brônquico ou bronquiectasia, enquanto pequenas quantidades de hemoptise ocorridas diariamente durante semanas são mais prováveis de serem causadas por carcinoma broncogênico. Histórico de realização de viagem sugere coccidioidomicose (Cap. 333) e histoplasmose (Cap. 332) nos Estados Unidos, paragonimíase e ascaridíase (Cap. 358) na Ásia, e esquistossomose (Cap. 355) na América do Sul. Ortopneia e dispneia paroxística noturna sugerem insuficiência cardíaca (Cap. 58), particularmente estenose mitral (Cap. 75). Em pacientes que tenham exposição ocupacional a anidrido trimetílico, o que ocorre quando superfícies de metal aquecido recebem cobertura aerossolizada de resina epóxi resistente à corrosão, a hemoptise pode ser parte da síndrome pós-exposição. Em pacientes com a tríade de doença das vias aéreas superiores, doença das vias aéreas inferiores e doença renal deve-se suspeitar de granulomatose com poliangeíte (Cap. 270). Hemorragia pulmonar pode ser também uma manifestação de lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266). A síndrome de Goodpasture, a qual ocorre normalmente em homens jovens, é também associada à doença renal (Cap. 121). Hemorragia alveolar difusa ocorre em 20% dos casos durante transplante autólogo de medula óssea (Cap. 178) e deve ser suspeitada em pacientes submetidos recentemente a transplantes de medula óssea quando estes apresentarem tosse, dispneia, hipoxemia e infiltrados pulmonares difusos.

Ao exame físico, a inspeção da pele e das membranas mucosas pode revelar teleangiectasia, sugerindo teleangiectasia hemorrágica hereditária (Cap. 173), ou equimoses e petéquias, sugerindo anormalidades hematológicas (Cap. 172). Pulsações transmitidas para uma cânula de traqueostomia devem aumentar a suspeita de fístula da artéria traqueal. Inspeção do tórax deve revelar evidência de trauma torácico recente ou antigo, e sibilos unilaterais ou crepitações podem prenunciar doença localizada como adenoma brônquico ou carcinoma. Embora embolia pulmonar (Cap. 98) não possa ser diagnosticada definitivamente ao exame físico, taquipneia, flebite e atrito pleural sugerem o quadro. Caso crepitações sejam ouvidas ao exame de tórax, insuficiência cardíaca assim como outras doenças que causam hemorragia pulmonar difusa (ver anteriormente) ou hemossiderose pulmonar idiopática (Cap. 92) devem ser consideradas. Exame cardiovascular cuidadoso pode auxiliar no diagnóstico de estenose mitral (Cap. 75), fístula arterial pulmonar ou hipertensão pulmonar (Cap. 68).

Estudos laboratoriais de rotina devem incluir hemograma completo, análise de urina e estudos de coagulação. O hemograma completo pode sugerir infecção, desordem hematológica ou perda sanguínea crônica. Análise de urina pode revelar hematúria e sugerir a presença de doença sistêmica (granulomatose de Wegener, síndrome de Goodpasture, lúpus eritematoso sistêmico) associada à doença renal. Estudos de coagulação podem revelar doença hematológica que seja responsável primariamente por hemoptise ou que contribua para sangramento excessivo ocasionado por outra doença. O eletrocardiograma pode sugerir a presença de alteração cardiovascular. Embora cerca de 30% dos pacientes com hemoptise tenham radiografia de tórax normal, esse exame pode rotineiramente ser de valor diagnóstico.

Uma broncoscopia pode localizar o local do sangramento em até 93% dos pacientes quando se utiliza broncofibroscopia e em até 86% por meio de broncoscopia rígida.[7]Ela pode detectar locais de sangramento diferentes dos sugeridos pela radiografia de tórax. Os melhores resultados são obtidos quando a broncoscopia é realizada nas primeiras 24 horas de sangramento ativo, e as taxas de diagnóstico caem para cerca de 50% após 48 horas de sangramento. Quando não há sangramento ativo, a broncoscopia com lavado broncoalveolar pode ser útil em pacientes que possam ter tido hemorragia intrapulmonar difusa. Achados típicos incluem sangue vermelho-brilhante ou líquido de lavagem tingido com sangue proveniente de múltiplos lobos de ambos os pulmões ou um número expressivo de macrófagos com inclusões de hemossiderina (i.e., pelo menos 20% do número total de macrófagos alveolares).

Dependendo dos resultados da avaliação inicial e da provável categoria de hemoptise, exames diagnósticos adicionais podem ser solicitados (Tabela 83-7). Broncoscopia pode não ser necessária em pacientes que apresentam bronquite crônica estável (Cap. 88) com um episódio de expectoração com raias de sangue ou que tenham traqueobronquite aguda (Cap. 88). Broncoscopia pode também não ser necessária em insuficiência cardíaca e embolia pulmonar, condições óbvias de hemoptise de causa cardiovascular.

Tabela 83-7

Exemplos de avaliações especiais para hemoptise de acordo com a categoria da doença*

DISTÚRBIOS TRAQUEOBRÔNQUICOS

Escarro para TB, parasitas, fungos e citologia
Broncoscopia (se não foi feita)
TC torácica de alta resolução

DOENÇAS PARENQUIMAIS LOCALIZADAS

Escarro para TB, parasitas, fungos e citologia
TC de tórax
Biópsia pulmonar com colorações especiais

DOENÇAS PARENQUIMAIS DIFUSAS

Escarro para citologia
Nitrogênio ureico sanguíneo, creatinina, anticorpo antinuclear, fator reumatoide, complemento, crioglobulinas, anticorpo citoplásmico de antineutrófilos, anticorpo de antimembrana basal glomerular
Biópsia de pulmão ou rins com colorações especiais

DISTÚRBIOS CARDIOVASCULARES

Ecocardiograma
Gás sanguíneo arterial em 21% e oxigênio a 100%
Varredura da ventilação-perfusão
Arteriograma pulmonar
Aortograma, tomografia computadorizada com contraste

DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS

Estudos de coagulação
Medula óssea

TB = tuberculose; TC = tomografia computadorizada.

* Esta tabela não pretende ser exaustiva.

Tratamento

O tratamento é direcionado para a causa da hemoptise. As abordagens broncoscópicas (Cap. 101) são cada vez mais usadas para lesões endobronquiais.

Referência de Grau A

A1. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11: CD001831.

A2. Shaheen NJ, Crockett SD, Bright SD, et al. Randomised clinical trial: high-dose acid suppression for chronic cough—a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:225–234.

A3. Johnstone KJ, Chang AB, Fong KM, et al. Inhaled corticosteroids for subacute and chronic cough in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3: CD009305.

A4. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1583–1589.

A5. Chamberlain S, Birring SS, Garrod R. Nonpharmacological interventions for refractory chronic cough patients: systematic review. *Lung*. 2014;192:75–85.

A6. Janssens T, Silva M, Davenport PW, et al. Attentional modulation of reflex cough. *Chest*. 2014;146:135–141.

A7. Mastronarde JG, Anthonisen NR, Castro M, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med*. 2009;360:1487–1499.

A8. Lam LL, Cameron PA, Schneider HG, et al. Meta-analysis: effect of B-type natriuretic peptide testing on clinical outcomes in patients with acute dyspnea in the emergency setting. *Ann Intern Med*. 2010;153:728–735.

Referências Gerais

1. Bohadana A, Izbicki G, Kraman SS. Fundamentals of lung auscultation. *N Engl J Med*. 2014;370:744–751.
2. Goldsobel AB, Kelkar PS. The adult with chronic cough. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:825–825.e6.
3. Dicpinigaitis PV, Morice AH, Birring SS, et al. Antitussive drugs: past, present, and future. *Pharmacol Rev*. 2014;66:468–512.
4. Busse WW. What is the best pulmonary diagnostic approach for wheezing patients with normal spirometry? *Respir Care*. 2012;57:39–46.
5. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:435–452.
6. Hurt K, Bilton D. Haemoptysis: diagnosis and treatment. *Acute Med*. 2012;11:39–45.
7. Sakr L, Dutau H. Massive hemoptysis: an update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management. *Respiration*. 2010;80:38–58.

84

Imageamento na doença pulmonar

Paul Stark

Imageamento dos pulmões, mediastino e parede torácica

Epidemiologia

No mundo inteiro, a radiografia de tórax é o procedimento de imagem mais usado; mais de 75 milhões de radiografias são feitas por ano só nos Estados Unidos. Elas proporcionam informações úteis a respeito da anatomia e da doença do paciente a um custo financeiro mínimo e com uma exposição à radiação que especialistas consideram insignificante (0,05 a 0,1 mSv) (Cap. 20). Embora existam hoje novas técnicas de imagem disponíveis, a radiografia do tórax convencional continua sendo valiosa na avaliação inicial de distúrbios do pulmão, da pleura, do mediastino e da parede torácica.

Técnicas de Imageamento

A radiografia padrão de tórax é obtida a 2 m do ponto focal do tubo de raios X até o detector de imagem, em projeções frontais e laterais. Se possível, devem-se obter as radiografias com o paciente inalando até a capacidade pulmonar total. Essas imagens, que permitem visualizar os pulmões, o mediastino e a parede torácica em simultâneo, são em geral adquiridas, armazenadas e distribuídas digitalmente.

Radiografia à Beira do Leito

Embora a radiografia à beira do leito represente um grande número de radiografias de tórax, em especial na unidade de terapia intensiva (UTI), as imagens obtidas geralmente apresentam qualidade técnica inferior, custam mais caro e são mais difíceis de interpretar. Os volumes pulmonares são baixos, levando ao apinhamento das estruturas vasculares, e a técnica de baixa voltagem necessária ao equipamento móvel gera radiografias com pulmões superexpostos e um mediastino subpenetrado. A projeção anteroposterior e a angulação levemente lordótica do feixe de raios X combinam-se, produzindo uma distorção das estruturas basais do pulmão e ampliando a silhueta cardíaca. Estudos em posição reclinada também dificultam o reconhecimento de derrames pleurais ou pneumotórax. Na UTI, a radiografia de tórax pode ser solicitada de modo seletivo, em vez de ser pedida diariamente por rotina, sem comprometer os cuidados prestados.[1]

Tomografia Computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) tem múltiplas vantagens sobre a radiografia convencional. Ela exibe uma anatomia em corte transversal livre de sobreposição, com uma resolução de contraste dez vezes maior. Os aparelhos de TC *multislice* (multifatias) obtêm uma série de dados contínuos, volumétricos e próximo a isotrópicos, com possibilidades de reformatação bidimensional e tridimensional de alta qualidade (visualização volumétrica direta) em qualquer plano. A TC de alta resolução do parênquima pulmonar é uma aplicação importante; a colimação estreita do feixe combinada com um algoritmo de frequência espacial elevado de bordas realçadas resulta em detalhes apurados de pulmões normais e anormais, permitindo uma alta correlação com a anatomia patológica.

Ressonância Magnética

A imagem por ressonância magnética (RM) depende das propriedades magnéticas dos átomos de hidrogênio. Espirais magnéticas e espirais de frequência de rádio levam a indução, excitação e posterior leitura da exibição de dados dos prótons magnetizados. O ambiente molecular de átomos de hidrogênio irá afetar a taxa em que eles liberam energia; essa energia produz uma distribuição espacial de sinais que são convertidos em uma imagem por algoritmos de computador, semelhante à TC. Devido à sua especificidade para tecidos moles, a RM tem aplicações na avaliação de invasão da parede torácica, infiltração mediastinal e envolvimento diafragmático por câncer de pulmão ou mesotelioma maligno.

Tomografia por Emissão de Pósitrons

A tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose (FDG-PET, do inglês, *fluorodeoxyglucose positron emission tomography*) utiliza fluorodesoxiglicose marcada para produzir imagem da trilha glicolítica de células tumorais ou outros tecidos metabolicamente ativos com afinidade para glicose. Essa técnica provou-se útil no estudo de tumores intratorácicos e tem facilitado o diagnóstico de nódulos pulmonares solitários. PET e TC integradas têm melhorado o diagnóstico e estadiamento de tumores intratorácicos.[2]

Ultrassonografia

Fora do coração, a ultrassonografia tem um papel apenas limitado no imageamento torácico. A técnica é usada basicamente para localizar efusões pleurais e para orientar sua drenagem (Cap. 99). Em contexto de tratamento intensivo, a ultrassonografia pode também ser útil no diagnóstico de pneumotórax e de lesão alveolar difusa.

Avaliação de Imagens Torácicas

As imagens do tórax são mais bem avaliadas pelo exame de regiões do pulmão em busca de achados específicos e para relacionar esses achados a grupos de diagnósticos conhecidos. É preciso considerar uma série de aspectos radiográficos críticos, com uma apreciação das causas conhecidas dessas mudanças.

Doença Pulmonar Difusa

Doença pulmonar difusa é um termo genérico para uma série de padrões radiográficos anormais do parênquima pulmonar. Embora os radiologistas tenham tentado separar doença pulmonar alveolar da intersticial, não se recomenda mais tal distinção porque a correlação entre a localização radiográfica de um compartimento e os achados histopatológicos reais é relativamente ruim.[3] Por exemplo, padrões nodulares podem ser produzidos tanto por doença alveolar quanto por intersticial. Por outro lado, os chamados processos patológicos alveolares podem induzir uma reação intersticial. Opacidades em vidro fosco podem ser induzidas tanto por doença alveolar quanto por intersticial. Broncogramas aéreos, o paradigma presumido de doença de ocupação do espaço aéreo, podem ser identificados em uma pequena porcentagem de pacientes com doença pulmonar predominantemente intersticial, tais como sarcoidose, linfoma pulmonar e calcinose pulmonar.

Devido a essas limitações, uma abordagem graficamente descritiva que combine análise de opacidades predominantes, avaliação da expansão pulmonar e distribuição e profusão da doença gera um diagnóstico diferencial. O termo *infiltrado* deve ser evitado; em vez disso, deve ser usado o termo *opacidades pulmonares*, que são classificadas como grandes (i.e., >1 cm na maior dimensão) ou pequenas (i.e., <1 cm de diâmetro).

Opacidades Grandes

Opacidades grandes (Tabela 84-1) são caracterizadas de acordo com a sua distribuição. Opacidades homogêneas difusas são típicas de lesão alveolar difusa (Fig. 84-1),aumento da permeabilidade (não cardiogênica), edema pulmonar, pneumonia viral difusa (Fig. 84-1B) ou pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Opacidades multifocais irregulares (Fig. 84-1C) são encontradas na broncopneumonia multifocal, aspiração recorrente ou vasculite (Fig. 84-E1). Opacidades lobares sem atelectasia são vistas normalmente na pneumonia lobar (Figs. 84-2, 84-E2 e 84-E3). Opacidades lobares com atelectasia geralmente decorrem de obstrução de um brônquio lobar por corpos estranhos, tumores ou rolhas de muco. Opacidades peri-hilares são vistas no edema pulmonar hidrostático em consequência de insuficiência cardíaca esquerda (Figs. 84-3A e B; 84-E4), insuficiência renal, sobrecarga de volume ou hemorragia pulmonar.

Tabela 84-1

Classificação de opacidades pulmonares grandes

Homogênea difusa
Irregular multifocal
Lobar sem atelectasia
Lobar com atelectasia
Peri-hilar
Periférica

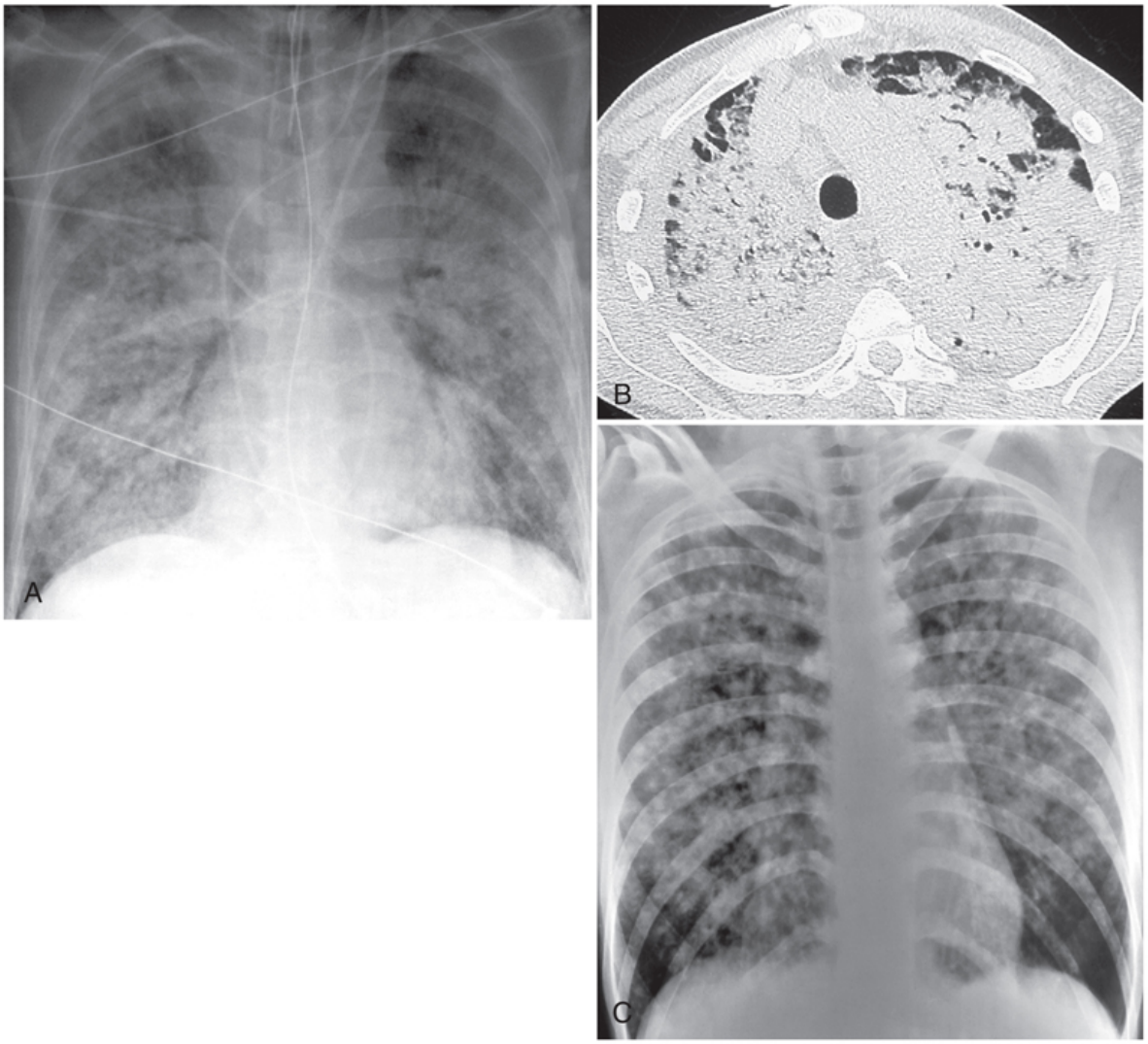

FIGURA 84-1 Dano alveolar difuso.
A, Radiografia de tórax mostra velamento difuso homogêneo de ambos os pulmões com aerobroncogramas claramente visíveis. **B,** A tomografia computadorizada mostra consolidação difusa com broncograma aéreo que se estende à periferia dos dois pulmões em um paciente com pneumonia adquirida na comunidade. C, Paciente com pneumonia de varicela aguda. Radiografia de tórax demonstra vários "nódulos" acinares com tendência para confluência, produzindo opacificação irregular multifocal do parênquima.

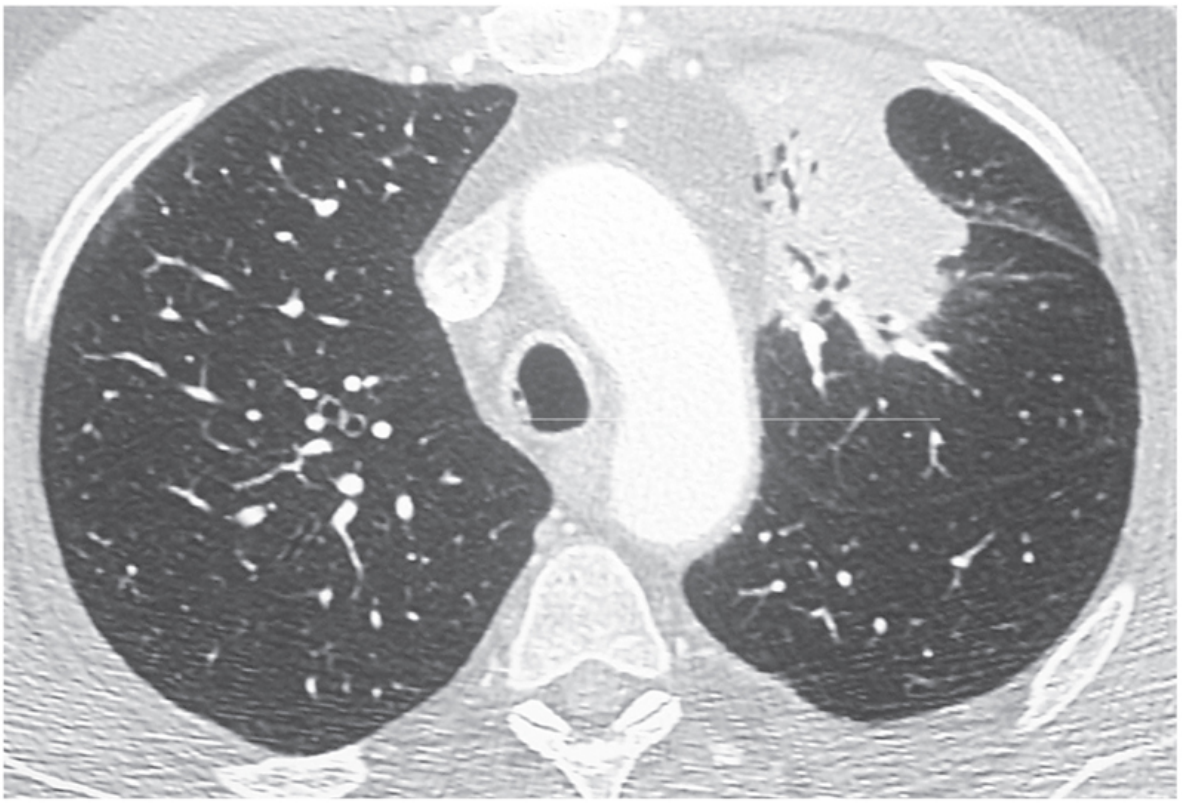

FIGURA 84-2 Pneumonia bacteriana do lobo superior esquerdo.
A tomografia computadorizada mostra consolidação segmentar do segmento anterior do lobo superior esquerdo com broncogramas aéreos.

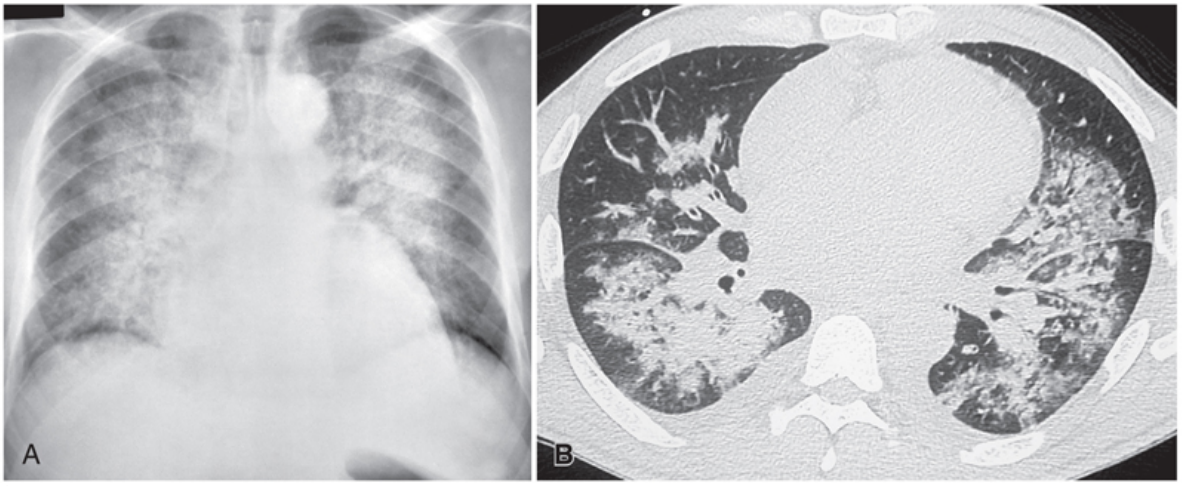

FIGURA 84-3 A, Edema pulmonar.
Incidência frontal de uma radiografia de tórax mostrando a distribuição clássica em "asas de morcego" do edema pulmonar hidrostático. **B,** Tomografia computadorizada evidenciando consolidações peri-hilares bilaterais e um derrame pleural de pequeno volume à direita em um paciente com edema pulmonar.

Opacidades Pequenas

Em contraste com as opacidades pulmonares grandes, vários padrões radiográficos caracterizam pequenas opacidades pulmonares na doença pulmonar difusa. São úteis para diferenciar pequenos padrões nodulares, lineares, reticulares ou combinados (Tabela 84-2).[4]

Tabela 84-2

Modelos de opacidades pulmonares pequenas

Micronodular
Acinar
Linear
Reticular
Brônquica
Arterial
Destrutiva

Padrões Nodulares

Opacidades micronodulares, que incluem nódulos de 1 mm ou menores em diâmetro, podem resultar de granulomatose por talco em usuários de fármacos intravenoos (Cap. 34), microlitíase alveolar, casos raros de silicose, talcose, pneumoconiose de mineiros de carvão (Cap. 93) e doenças pulmonares induzidas por berílio (Cap. 93), bem como casos ocasionais de sarcoidose (Cap. 95) ou hemossiderose. O padrão nodular inclui nódulos de até 1 cm de diâmetro. As causas frequentes incluem infecções

ou granulomas inflamatórios tais como tuberculose miliar (Cap. 332), sarcoidose (Cap. 95), doenças fúngicas, pneumonia de hipersensibilidade e histiocitose das células de Langerhans (Cap. 92).

Padrões Lineares

Padrões lineares, também denominados linhas de Kerley, são basicamente um reflexo de septos interlobulares espessos. Linhas A de Kerley, que se irradiam 2 a 4 cm do hilo em direção à periferia pulmonar e particularmente aos lobos superiores (Fig. 84-4), refletem espessamento do compartimento intersticial axial e podem ser uma característica de insuficiência ventricular esquerda ou de reações alérgicas. Linhas B de Kerley, que refletem espessamento do compartimento intersticial subpleural, medem normalmente cerca de 1 cm em comprimento e 1 mm em espessura, sendo geralmente encontradas na periferia dos lobos inferiores, adjacentes à pleura. As linhas B de Kerley são características de insuficiência ventricular esquerda subaguda e crônica (Cap. 58), doença da válvula mitral (Cap. 75), linfangite carcinomatosa, pneumonia viral e fibrose pulmonar (Cap. 92). Linhas C de Kerley, raramente diagnosticadas por radiologistas, resultam do espessamento do interstício parenquimatoso pulmonar e formam um padrão reticular nas radiografias de tórax.

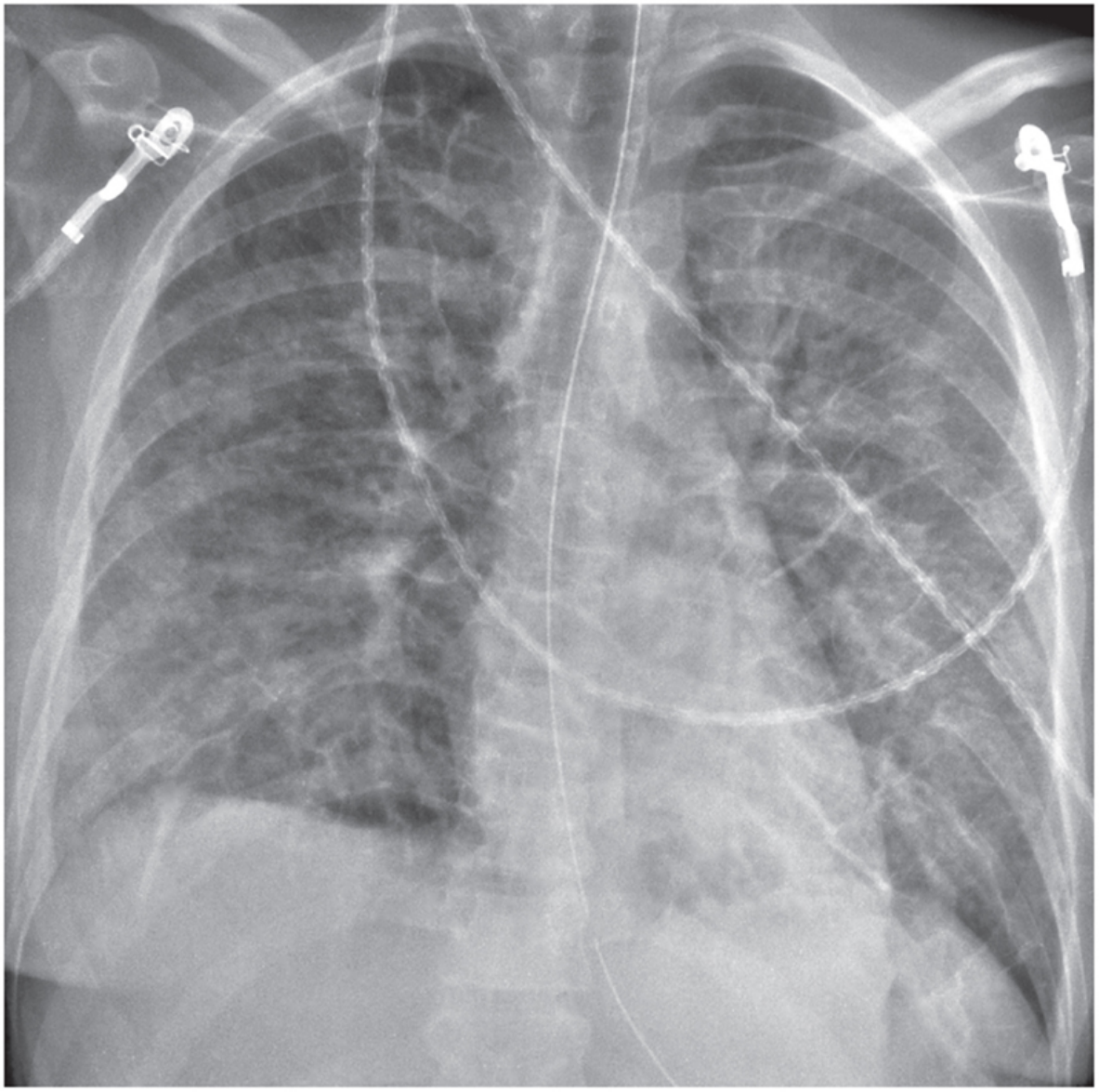

FIGURA 84-4 Paciente com reação conhecida à transfusão.
Radiografia de tórax mostra opacificação em vidro fosco de ambos os pulmões e linhas A de Kerley bilaterais, apresentando-se como longas estruturas lineares que se estendem desde as regiões hilares para a periferia pulmonar.

Padrões Reticulares

Padrões reticulares são pequenas opacidades poligonais, irregulares ou curvilíneas nas radiografias de tórax (Fig. 84-5). O diagnóstico diferencial varia de acordo com a progressão temporal da mudança patológica. O surgimento agudo de um padrão reticular pode ocorrer no edema pulmonar intersticial (p. ex., devido à insuficiência do coração esquerdo), pneumonítides atípicas (p. ex., pneumonia viral ou por micoplasma), alterações exsudativas precoces em um distúrbio do tecido conjuntivo (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico; Cap. 266) e reações alérgicas agudas (p. ex., reações a transfusões [Cap. 177] ou reações a picadas de *Hymenoptera*). Os processos crônicos comuns que resultam em um padrão reticular são pneumonias intersticiais idiopáticas (Cap. 92), doenças do tecido conjuntivo (particularmente escleroderma e pulmão reumatoide), asbestose (Cap. 93), fibrose por radiação (Cap. 92), pneumonite por hipersensibilidade avançada (Caps. 92 e 93), reações a medicações, disseminação linfangítica de câncer, infecção granulomatosa avançada, linfoma em sua forma broncovascular, sarcoma de Kaposi em sua manifestação broncovascular e sarcoidose.

FIGURA 84-5 Doença pulmonar reticular difusa.
Radiografia de tórax em um paciente de 94 anos com opacidades reticulares difusas devido à fibrose pulmonar idiopática com bronquiectasias de tração e faveolamento. Os volumes de pulmão são normalmente reduzidos por uma complacência pulmonar reduzida.

E-FIGURA 84-1 Poliangeíte microscópica com hemorragia pulmonar.
A tomografia computadorizada mostra opacificação em vidro fosco heterogêneo, com atenuação em mosaico.

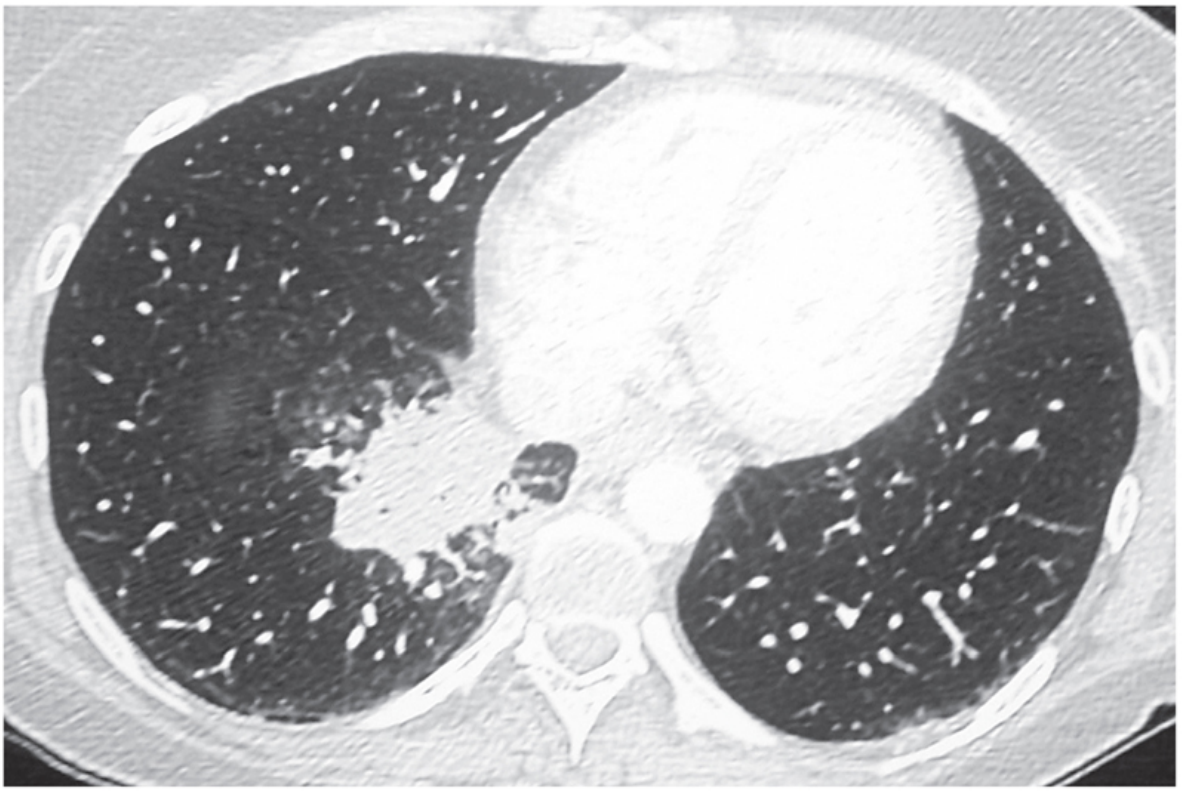

E-FIGURA 84-2 Pneumonia por coccidioidomicose primária.
Tomografia computadorizada mostra consolidação segmentar do segmento mediobasal do lobo inferior direito.

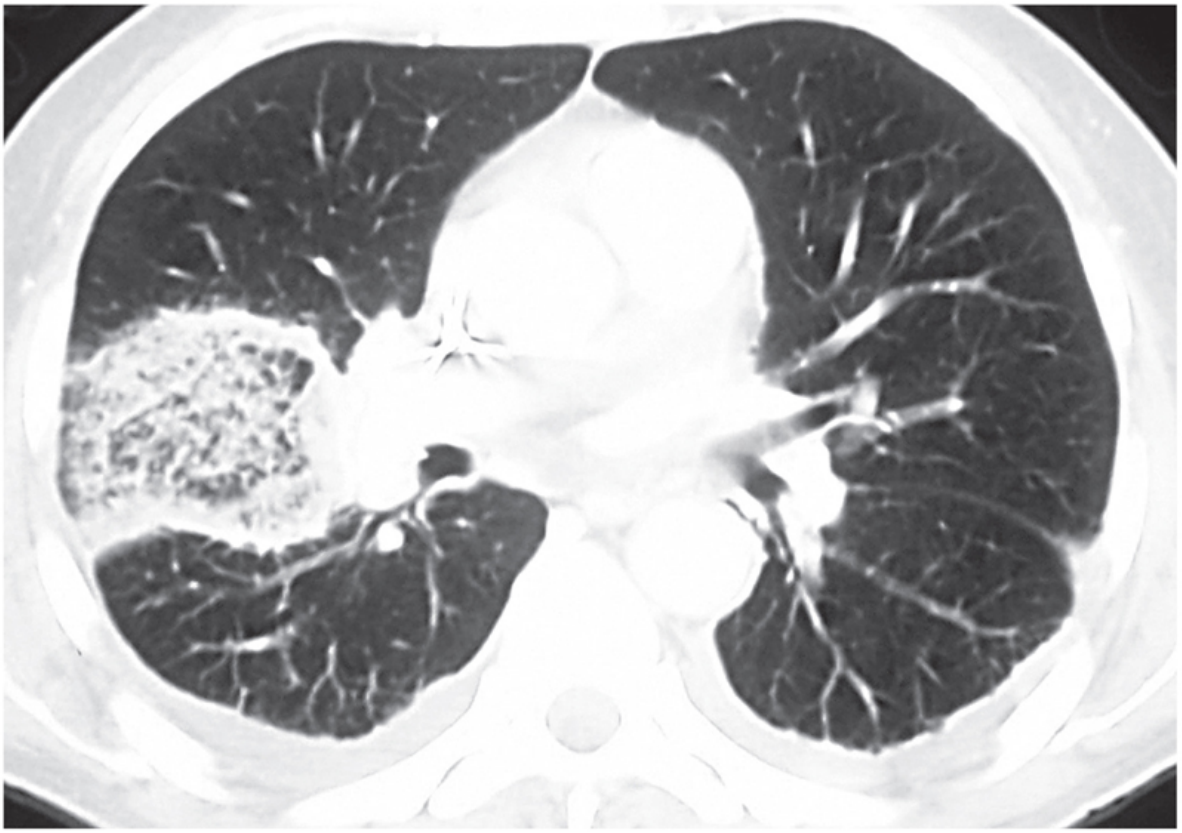

E-FIGURA 84-3 Mucormicose em um paciente imunodeprimido.
Tomografia computadorizada mostra uma opacidade direita focal do lobo superior com um “sinal do halo inverso”, típica pneumonia criptogênica focal ou mucormicose.

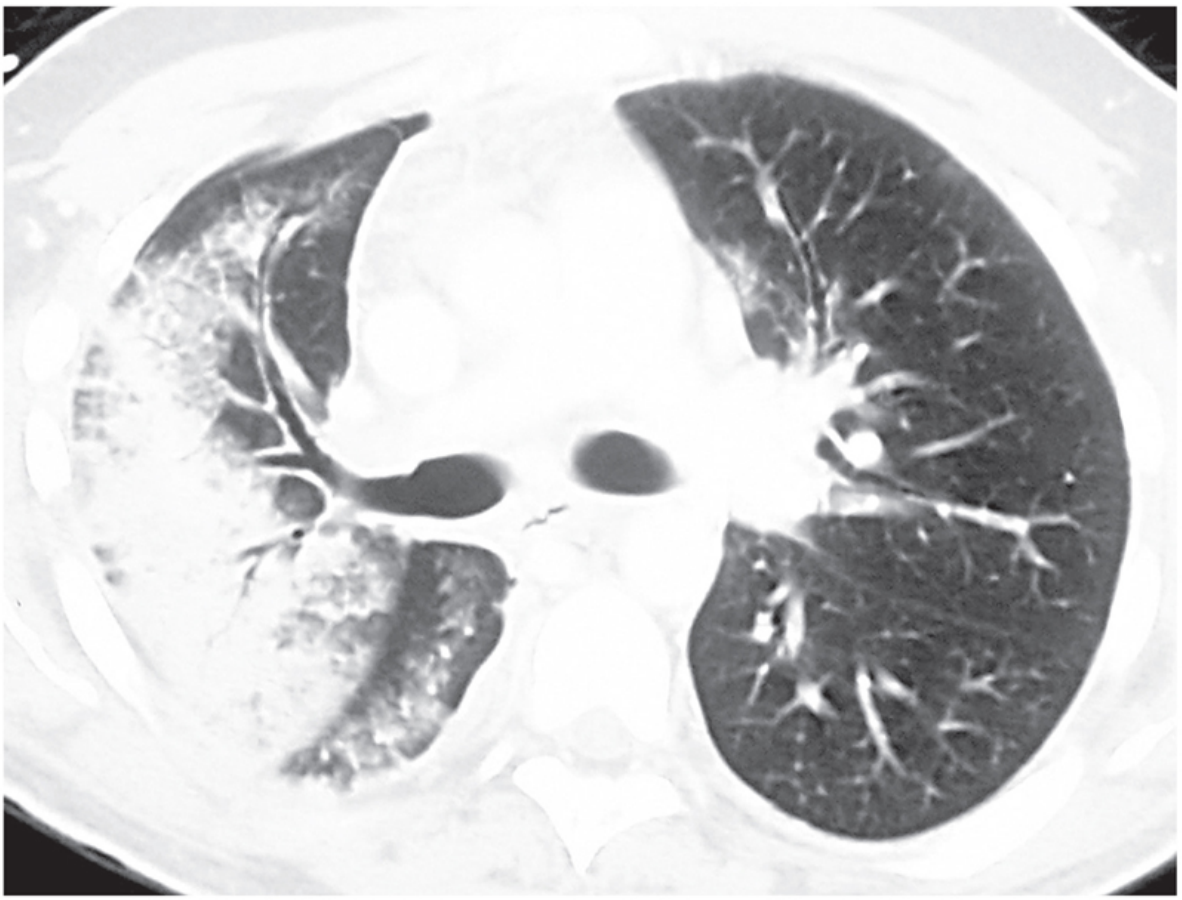

E-FIGURA 84-4 Edema pulmonar de reexpansão unilateral após a drenagem de pneumotórax direito. Tomografia computadorizada mostra a consolidação unilateral do lado direito.

Padrão em Favo de Mel

O padrão em favo de mel (ou faveolamento), que representa uma indicação de doença pulmonar intersticial avançada (Cap. 92), reflete uma reestruturação da anatomia pulmonar acompanhada por bronquiolectasia. Favos de mel (Fig. 84-6) formam uma multicamada de pequenos espaços subpleurais entre 3 e 10 mm de diâmetro. Eles podem ser distinguidos de enfisema parasseptal pela sua parede mais espessa e múltiplas camadas.

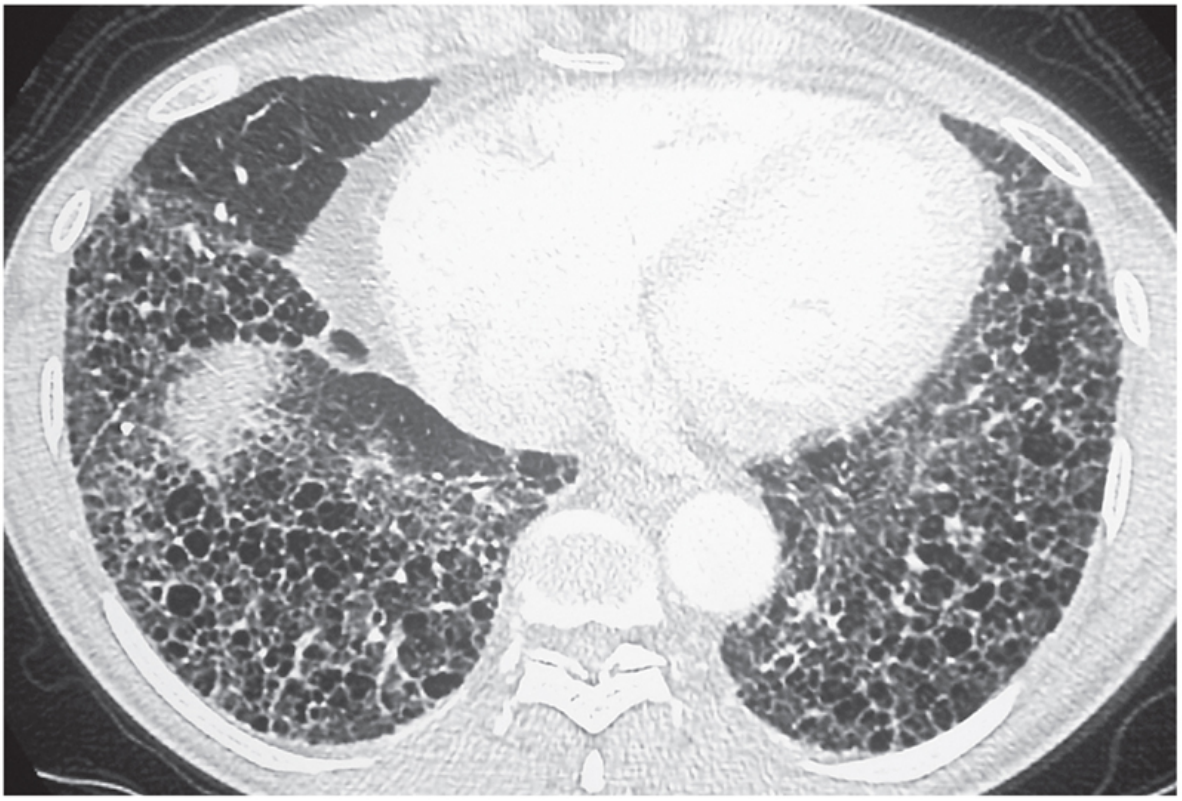

FIGURA 84-6 "Favo de mel" em um paciente com fibrose pulmonar idiopática e pneumonia intersticial usual. A tomografia computadorizada evidencia múltiplas opacidades reticulares bibasais com padrão em "favo de mel" e bronquiectasias de tração.

Padrão Alveolar

Um padrão alveolar ou de espaço aéreo (Cap. 91) caracteriza-se por nódulos acinares com 0,6 a 1 cm de diâmetro. Esses nódulos abrangem mais do que um ácino, no sentido estritamente anatômico, com tecido pulmonar peribronquiolar adjacente. Outros padrões incluem opacidades em vidro fosco (um reflexo do preenchimento alveolar incompleto), opacidades coalescentes grandes, consolidação envolvendo lobos ou segmentos inteiros, opacificação em uma distribuição broncocêntrica, broncogramas aéreos e alveologramas aéreos. Essas características radiográficas são úteis para localizar a doença em uma categoria radiológica particular, mas o padrão radiográfico denominado *alveolar* não corresponde apenas ao preenchimento alveolar exclusivamente histológico, porque o compartimento intersticial está envolvido também na maioria dos casos. Uma descrição mais precisa é opacificação ou consolidação parenquimatosa em vez de alveolar.

Padrões Brônquicos

Os padrões brônquicos, mais bem representados por bronquiectasia difusa (Cap. 90), são vistos em radiografias convencionais como opacidades ou lucências lineares, tubulares ou císticas que seguem a distribuição esperada dos brônquios, denominadas linhas de bonde pela semelhança a trilhos de bonde. A impactação mucoide, vista em pacientes com asma, aspergilose broncopulmonar alérgica ou bronquite plástica, leva a opacidades descritas como pasta de dente, cachos de uvas ou dedos de luva. O padrão de "pulmão sujo" visto nos tabagistas com bronquite crônica (Cap. 88) resulta do espessamento da parede brônquica, fibrose peribrônquica, bronquiolite respiratória e hipertensão arterial pulmonar.

Padrões Vasculares

Padrões arteriais refletem mudanças na perfusão pulmonar. O termo *caudalização* reflete o padrão normal de distribuição do fluxo sanguíneo em uma pessoa em posição vertical na qual os vasos pulmonares basais são duas a três vezes mais largos do que a vasculatura do lobo superior. *Cefalização*, na qual as razões dos diâmetros dos vasos são inversas, é vista com frequência em pessoas reclinadas, nas quais pode ser considerada normal; entretanto, quando está presente em indivíduos cuja imagem foi obtida na posição vertical, indica insuficiência ventricular esquerda, doença da válvula mitral ou enfisema basal (Fig. 84-7). Equalização, ou fluxo equilibrado com vasos bem demonstrados nas zonas pulmonares superiores e inferiores, é encontrada na circulação hipercinética devido a anemia, obesidade, gravidez, hipertireoidismo e *shunts* esquerdo-direito. Equalização ou fluxo equilibrado com oligoemia podem ser vistos na hipovolemia, no enfisema difuso ou em *shunts* da direita para esquerda. Centralização reflete dilatação dos vasos pulmonares centrais, com uma circulação periférica normal ou diminuída. É vista normalmente na hipertensão arterial pulmonar (Fig. 84-8). A lateralização do fluxo, favorecendo um pulmão em relação ao outro, também denominada *perfusão assimétrica*, é visível no enfisema unilateral, na bronquiolite obliterante unilateral (síndrome de Swyer-James-MacLeod) ou na obstrução unilateral da artéria pulmonar. Vasos pulmonares localmente dilatados ocorrem em regiões pulmonares oligoêmicas em áreas de enfisema, em êmbolos pulmonares múltiplos, em malformações arteriovenosas e na bronquiolite obliterante não uniforme. Esse padrão produz uma atenuação em mosaico na TC de alta resolução. Oligoemia focal com deficiência vascular é observada normalmente no enfisema. O enfisema centrolobular, o enfisema parasseptal e a doença pulmonar bolhosa apresentam predileção pelas regiões superiores do pulmão, enquanto o enfisema panlobular induz oligoemia basal com deficiência vascular.

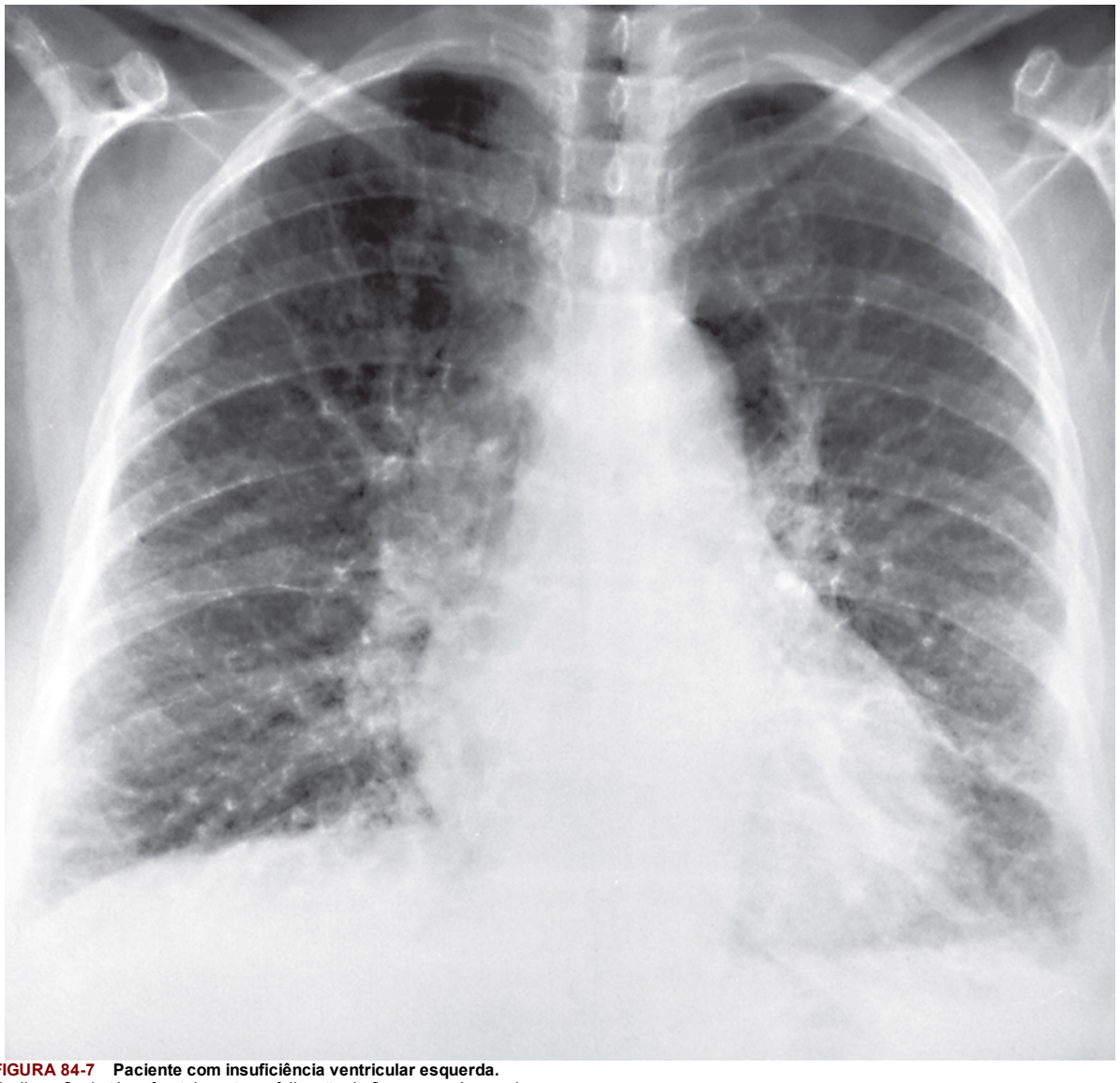

FIGURA 84-7 Paciente com insuficiência ventricular esquerda.
Radiografia de tórax frontal mostra cefalização do fluxo sanguíneo pulmonar.

FIGURA 84-8 Paciente com hipertensão arterial pulmonar primária.
Radiografia de tórax frontal mostra a centralização de fluxo com aneurismas de artéria pulmonar e oligoemia pulmonar periférica.

Volume Pulmonar

Radiografias convencionais e varreduras por TC são realizadas durante uma apneia após inspiração máxima e capacidade pulmonar total. Baixos volumes pulmonares são inferidos pela posição elevada do diafragma e a concentração de estruturas vasculares basais (Tabela 84-3). Volumes pulmonares acima do esperado são encontradoscomumente em pacientes com enfisema difuso (Fig. 84-9) (Cap. 88), asma crônica (Cap. 87) ou bronquiolite difusa obliterante e em atletas muito treinados. Com raras exceções, doenças pulmonares com padrão infiltrativo difuso e crônico (Cap. 92) levam à perda de volume.

Tabela 84-3

Condições associadas a vários volumes pulmonares em pacientes com padrão de doença pulmonar difusa subjacente

VOLUMES PULMONARES GRANDES
Enfisema
Asma crônica
Bronquiolite obliterante difusa
Atletas altamente treinados
Linfangioleiomiomatose
VOLUMES PULMONARES PEQUENOS
Fibrose pulmonar em estágio final
Paralisia diafragmática bilateral
Ascite maciça
VOLUMES PULMONARES NORMAIS
Sarcoidose
Histiocitose de células de Langerhans
Neurofibromatose
Enfisema com fibrose pulmonar

FIGURA 84-9 Paciente com enfisema grave.
Radiografia de tórax mostra hiper-expansão de ambos os pulmões com alterações bolhosas na base do pulmão direito e desvio do mediastino para a esquerda.

Distribuição Anatômica

A distribuição anatômica da doença pode facilitar significativamente a abordagem diagnóstica (Tabela 84-4 e Fig. 84-10). A patologia que acomete a zona superior do pulmão predomina na tuberculose, doença fúngica, sarcoidose, pneumonicose (exceto asbestose), histiocitose das células de Langerhans, espondilite anquilosante, fibrose cística, pneumonia cística por *P. jirovecii*, pneumonia por radiação e pneumonia por hipersensibilidade terminal. A doença pulmonar basal é preferencialmente encontrada na bronquiectasia, aspiração, pneumonia intersticial descamativa, pneumonia intersticial inespecífica, pneumonia intersticial usual, reações medicamentosas, asbestose, escleroderma e artrite reumatoide. Doença pulmonar periférica pode ser vista na pneumonia eosinofílica, pneumonia em organização criptogênica, pneumonia intersticial usual, carcinoma broncoalveolar, adenocarcinoma *in situ* ou adenocarcinoma minimamente invasivo (Cap. 191), e em alguns pacientes com a chamada sarcoidose alveolar (Tabela 84-5). Entretanto, qualquer processo pulmonar difuso acabará por evoluir, envolvendo ambos os pulmões independentemente das fronteiras zonais.

Tabela 84-4

Condições associadas a padrões de distribuição da doença

DOENÇA PULMONAR DA ZONA SUPERIOR
Doença pulmonar bolhosa
Enfisema centrolobular e parasseptal
Tuberculose
Doença fúngica
Sarcoidose
Pneumoconiose
Histiocitose de células Langerhans
Fibrose cística
Pneumonia de hipersensibilidade em estágio final
Espondilite anquilosante
Pneumonia de radiação
DOENÇA PULMONAR BASAL
Enfisema panlobular
Bronquiectasia
Aspiração
Reações medicamentosas
Fibrose pulmonar intersticial, pneumonia intersticial inespecífica, pneumonia intersticial descamativa, pneumonia em organização criptogênica, também chamada de bronquiolite obliterante com pneumonia em organização
Asbestose
Esclerodermia

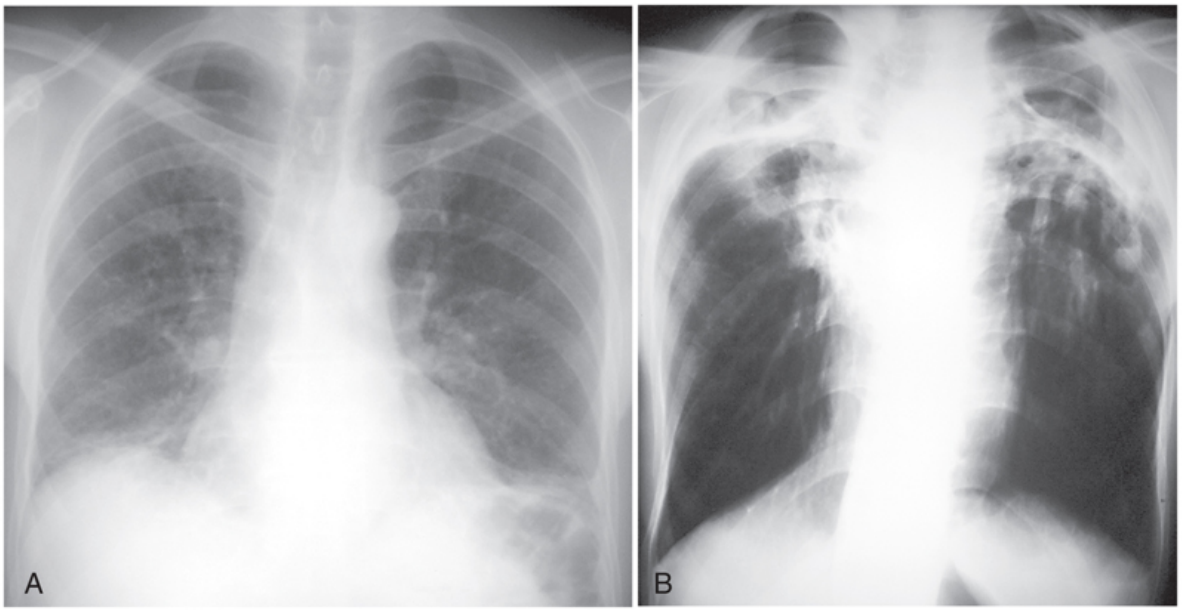

FIGURA 84-10 A, Doença pulmonar basal.
Radiografia de tórax em um paciente de 48 anos de idade, com esclerodermia conhecida. Opacidades reticulares finas bibasais e bandas parenquimatosas são visíveis em ambos os lobos inferiores. **B,** Doença pulmonar apical. Radiografia do tórax em um paciente de 42 anos de idade, com espondilite anquilosante. Distorção arquitetural grave com atelectasia cicatrizante de ambos os lobos superiores, retração das artérias pulmonares cefálicas e formação de bolhas bilaterais que contêm bolas de fungos são evidentes.

Tabela 84-5

Doenças que afetam a periferia do pulmão

Pneumonia eosinofílica crônica
Pneumonia em organização criptogênica
Fibrose intersticial idiopática (pneumonia intersticial usual)
Carcinoma bronquioloalveolar (raro)
Sarcoidose pseudoalveolar (rara)

Linfonodos

A hipertrofia dos linfonodos visível nas varreduras de TC e, quando maior, nas radiografias de tórax, pode proporcionar informações diagnósticas (Tabela 84-6). As seguintes entidades podem estar associadas à doença pulmonar difusa e ao aumento simultâneo dos gânglios linfáticos: sarcoidose (Cap. 95); linfoma; doença fúngica; tuberculose (Cap. 324); pneumoconioses (Cap. 93), particularmente silicose e doença pulmonar associada a berílio; câncer de pulmão; outra doença maligna metastática que não câncer de pulmão.

Tabela 84-6

Condições associadas a alargamento do linfonodo hilar e mediastinal

Sarcoidose
Linfoma
Doença fúngica
Tuberculose
Câncer metastático
Silicose, pneumoconiose do trabalhador das minas de carvão, pulmão de berílio

Nódulos Pulmonares

Nódulos pulmonares solitários são abordados no Capítulo 191. A maioria dos pacientes com nódulos pulmonares múltiplos tem doença metastática de cânceres primários, dentro ou fora do pulmão (Fig. 84-11). Essas lesões têm uma predileção pelas regiões subpleurais do pulmão, incluindo o pulmão adjacente às fissuras interlobares. Em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana, o sarcoma de Kaposi e o linfoma podem induzir a formação de tais nódulos. Processos infecciosos que manifestam nódulos múltiplos incluem abscessos múltiplos por aspiração recorrente (Cap. 94) ou êmbolos sépticos (Cap. 76); granulomas micobacterianos tuberculosos e não tuberculosos (Caps. 324 e 325); processos fúngicos, incluindo histoplasmose (Cap. 332), coccidioidomicose (Cap. 333) e criptococose (Cap. 336); e infecção com trematódeos, tais como *Paragonimus westermani* (Cap. 356). Afecções inflamatórias não infecciosas que podem manifestar múltiplos nódulos pulmonares incluem granulomatose com poliangeíte (anteriormente chamada granulomatose de Wegener, Cap. 270), nódulos reumatoides (Cap. 264), sarcoidose (Cap. 95) e amiloidose (Cap. 188).

FIGURA 84-11 Opacidades pulmonares multifocais.
Radiografia de tórax em um paciente de 70 anos de idade com carcinoma conhecido da glândula tireoide alargando o mediastino superior e deslocando a traqueia cervical para a direita. Nódulos pulmonares bilaterais grandes e pequenos e massas devido a tumor metastático estão presentes.

Doença Pleural

As anormalidades do espaço pleural (Cap. 99) podem ser observadas eficazmente por métodos radiográficos convencionais suplementados pela varredura por TC. O volume de derrame pleural (Figs. 99-3 e 99-4) pode ser estimado com segurança pela radiografia de tórax em incidências frontal e vertical: 75 mL obscurecem o sulco costofrênico posterior, 150 mL obscurecem o sulco costofrênico lateral, 200 mL produzem uma película de 1 cm de espessura em filmes em decúbito, 500 mL obscurecem o diafragma e são também visíveis em filmes supinos, e 1.000 mL atingem o nível da quarta costela anterior em radiografias de tórax em posição vertical. É possível fazer

amostragem de uma efusão de 200 mL ou mais por toracocentese. A menor quantidade visível em radiografias em decúbito é 10 mL. Com atenção, uma efusão de apenas 175 mL pode ser detectada em filmes supinos. Derrames pleurais de sobreposição livre produzem um véu de opacidade ou um efeito de filtro sobreposto no pulmão aerado; os vasos pulmonares são claramente visíveis através da opacidade extra gerada pela efusão, e broncogramas aéreos não estão presentes.

Derrames Pleurais Infrapulmonares e Loculados

Derrames pleurais infrapulmonares elevam a base do pulmão, simulando um hemidiafragma elevado. O maior ponto de curvatura do pseudodiafragma é desviado lateralmente com uma inclinação lateral abrupta, denominada sinal do Rochedo de Gibraltar; pode também ser observado na projeção lateral (Fig. 84-12). Grandes efusões pleurais podem levar à inversão diafragmática. A separação entre a base do pulmão e o estômago contendo ar é indicativa de um derrame infrapulmonar, particularmente quando a bolha de ar do estômago está deslocada inferomedialmente.

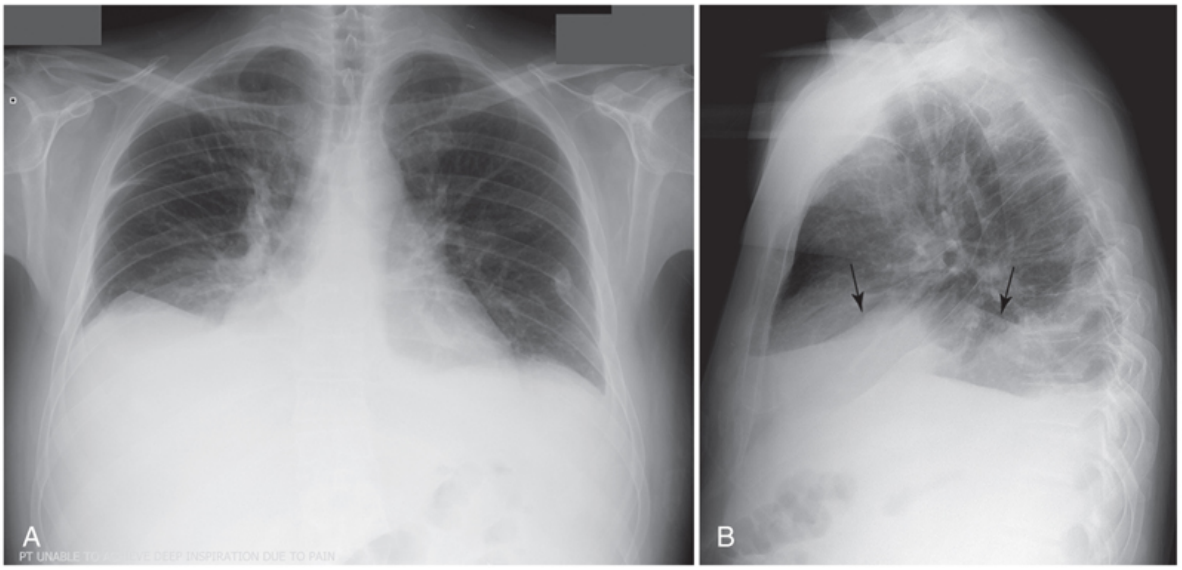

FIGURA 84-12 Derrames pleurais subpulmonares bilaterais.
Incidências torácicas frontal (**A**) e lateral (**B**). Ambas as bases pulmonares encontram-se elevadas, com lateralização da curvatura da base pulmonar que mimetiza uma elevação do diafragma. Na projeção lateral, a configuração da interface entre o derrame e o pulmão arejado mimetiza a forma do Rochedo de Gibraltar (setas).

Derrames pleurais loculados sugerem a presença de aderências pleurais ou indicam uma alteração parenquimatosa subjacente com uma redução localizada da pressão pleural adjacente. Tais coleções encapsuladas apresentam ângulos obtusos na interface com a parede torácica, limites afunilados que são incompletos junto à parede torácica e bem delimitados em relação ao pulmão adjacente (Fig. 84-13).

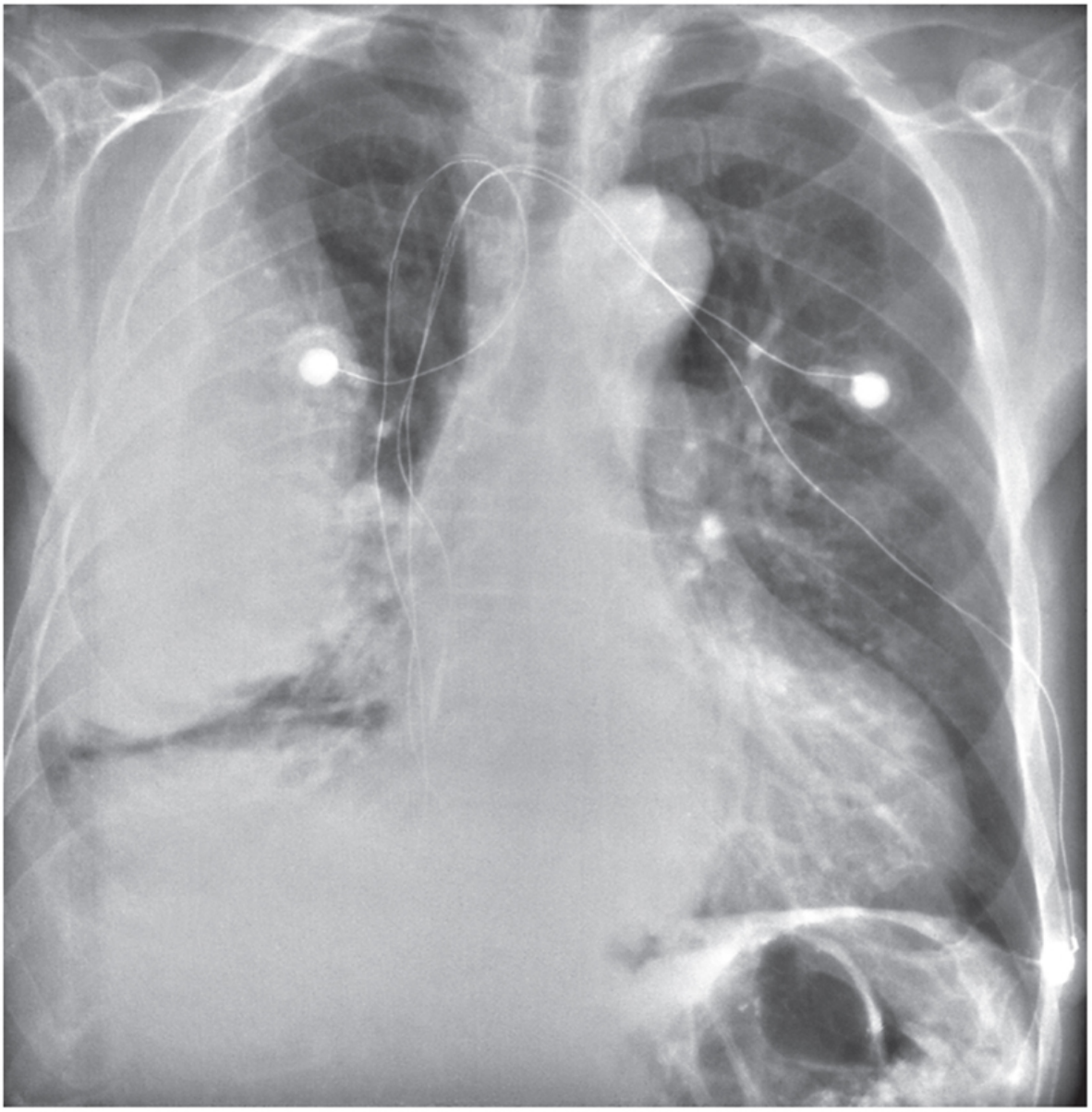

FIGURA 84-13 **Derrame pleural direito loculado.**
Incidência torácica frontal. Uma massa pleural periférica direita é visível com ângulos caracteristicamente obtusos na interface com a parede torácica, com bordas afuniladas, e com bordas bem definidas junto ao pulmão. Esses achados localizam a massa ao compartimento pleural ou extrapleural e não ao parênquima pulmonar. Este derrame loculado mostrou tratar-se de um empiema.

Placas Pleurais

As placas pleurais resultam do acúmulo pleural parietal de fibras de colágeno hialinizadas (Fig. 84-14); sua presença sugere exposição a amianto (Cap. 93). As placas envolvem preferencialmente a pleura parietal adjacente à sexta até a nona costela e o diafragma. São menos pronunciadas nos espaços intercostais e poupam os sulcos costofrênicos, bem como os ápices. Calcificações são visíveis nas radiografias de tórax em 20% dos casos e na TC em 50% dos indivíduos com placas pleurais. Nas imagens em perfil, as placas produzem áreas focais de espessamento pleural aparente. Sobre o diafragma, elas têm uma aparência de calcificações curvilíneas ou conchas. Placas pleurais vistas *en face* podem simular câncer de pulmão. Sua aparência tem sido comparada a folhas de azevinho, padrões de explosão solar, padrões "geográficos" e, quando calcificadas, a vela derretida, margens enroladas ou estruturas pontilhadas ou irregulares. Raras placas pleurais viscerais que ocorrem nas fissuras interlobares podem simular nódulos pulmonares.

FIGURA 84-14 **Paciente com conhecida exposição anterior ocupacional ao amianto.**
Radiografia de tórax mostra extensas placas calcificadas bilaterais vistas de frente, de perfil e ao longo do contorno diafragmático.

Espessamento Pleural Difuso

O espessamento pleural difuso é uma resposta observada após exposição a algum estímulo, incluindo infecção, inflamação, trauma, tumor, tromboembolia, radiação e amianto. O grave envolvimento resulta na formação de uma película pleural generalizada com margens atenuadas, medindo geralmente menos de 2 cm de espessura. O espessamento pleural radiologicamente difuso caracteriza-se por uma opacidade atenuada e ininterrupta que envolve pelo menos um quarto da circunferência da parede torácica, obliterando os sulcos costofrênicos e abrangendo também os ápices. Os critérios tomográficos de espessamento pleural difuso incluem um espessamento de pelo menos 3 mm.

Doença Maligna

Tumores malignos da pleura são mais comuns do que os benignos, e a doença metastática é mais frequente do que um mesotelioma pleural primário. Os tumores primários originam-se nas membranas pleurais. A invasão pleural por câncer de pulmão, placas subpleurais no linfoma, disseminação hematógena para a pleura e metastatização direta da pleura são outros mecanismos de envolvimento pleural por tumor. Tumores pleurais benignos incluem lipomas, tumores fibrosos e tumores neurogênicos. Os lipomas são os mais comuns; seu diagnóstico é facilitado pela TC. Tumores fibrosos da pleura originam-se de células mesenquimais pluripotentes encontradas na pleura visceral ou, menos comumente, na pleura parietal. Podem induzir síndromes paraneoplásicas como a osteoartropatia hipertrófica (Cap. 179) ou hipoglicemia, e apenas raramente invadem ou produzem metástase. Em quase a metade desses pacientes, o tumor pode ser um pedículo e mover-se quando o paciente muda de posição.

Pneumotórax

Pneumotórax significa ar no espaço pleural (Cap. 99). O aspecto radiológico mais importante de um pneumotórax é uma linha ou borda pleural visceral convexa ou reta na direção da parede torácica e que produz uma separação transparente da pleura visceral e parietal (Fig. 84-15). Na maioria dos casos, nenhuma estrutura vascular pulmonar é visível além da pleura visceral. Em radiografias de tórax em posição vertical, o ar é basicamente encontrado no espaço pleural apicolateral. Não há necessidade de radiografias de tórax expiratórias para detectar pneumotórax pequenos, já que todos são visíveis nos filmes inspiratórios. Em radiografias de tórax em posição supina, o ar pleural acumula-se em uma localização infrapulmonar; ele delineia o sulco costofrênico, formando o sinal do sulco profundo. Um pneumotórax hipertensivo leva a um desvio acentuado do mediastino para o lado contralateral e ao achatamento ou inversão do hemidiafragma ipsolateral. Em pacientes com hidropneumotórax em posição supina, pode ser observado um velamento opaco com um gradiente de atenuação decrescente em direção ao ápice do hemitórax afetado.

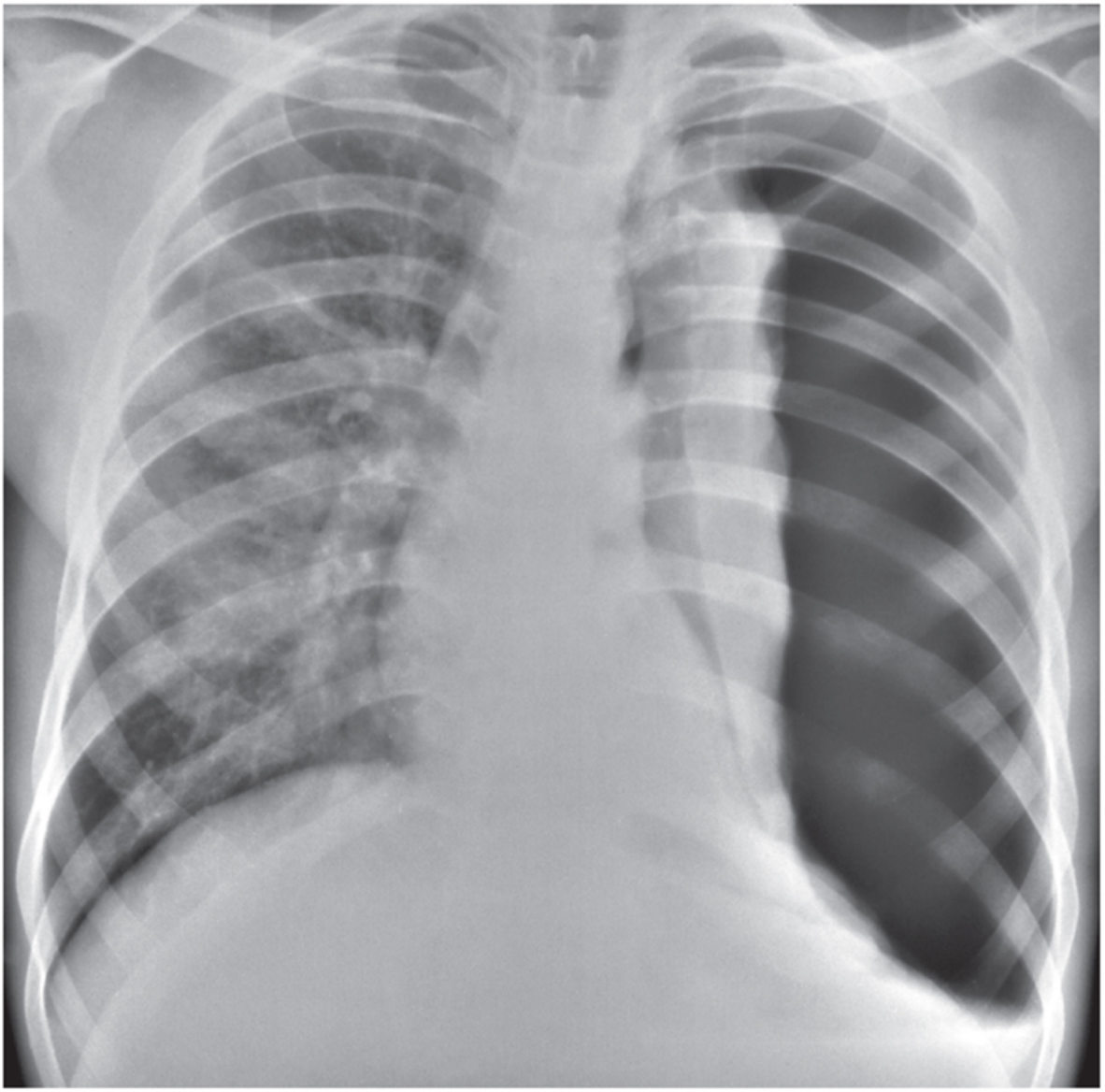

FIGURA 84-15 Paciente com hidropneumotórax espontâneo hipertensivo.
Radiografia de tórax mostra atelectasia completa do pulmão esquerdo com um pneumotórax grande e um nível hidroaéreo basal esquerdo. O paciente tinha tuberculose primária.

Imageamento do mediastino

O mediastino abrange as estruturas torácicas centrais delineadas pela pleura mediastinal, o diafragma, o esterno, a coluna vertebral e a abertura torácica. O mediastino divide-se comumente em um compartimento anterior, um medial visceral e um mediastinal posterior, paraespinal (Tabela 84-7). Cada compartimento contém entidades patológicas específicas.

Tabela 84-7

Classificação dos compartimentos mediastinais

MEDIASTINO ANTERIOR
Retroesternal
MEDIASTINO MÉDIO: COMPARTIMENTO VISCERAL
Espaço subcarinal
Região paratraqueal
Espaço retrotraqueal
Janela aortopulmonar
Espaço retrocardíaco
MEDIASTINO POSTERIOR
Região paraespinal

Técnicas de Imageamento

Em radiografias de tórax de boa penetração, a linha de junção anterior, a linha de junção posterossuperior, a faixa azigoesofágica, a faixa pleuroesofágica, a faixa paratraqueal e as faixas ou linhas para-aórtica e paraespinal devem ser avaliadas (Fig. 84-E5). É preciso detectar e localizar primeiro a presença de massas mediastinais. Seus ângulos obtusos de interface com a pleura mediastinal, limites incompletos junto ao mediastino, contornos bem definidos junto ao pulmão e a extensão a ambos os hemitórax, indicam a origem mediastinal de tais lesões.

A TC facilita a localização de uma massa em um compartimento mediastinal específico. Uma vez que se tenha determinado que a massa é predominantemente lipídica, cística, de tecido mole ou calcificada, pode-se fazer o diagnóstico diferencial. A RM do mediastino tem um papel no diagnóstico de doença vertebral ou tumores

neurogênicos com extensão ao canal vertebral. É equivalente à TC no diagnóstico de aneurisma e dissecção da aorta (Cap. 78).

Compartimentos Mediastinais

O mediastino anterior é na verdade um espaço potencial que pode conter o timo substituído por tecido gorduroso e pequenos linfonodos normais. As lesões que ocupam espaço nesse compartimento incluem normalmente timomas, linfomas, teratomas e outros tumores de células germinativas, bócios tireoidianos substernais, lipomas e outros tumores do tecido conjuntivo, bem como hemangiomas e linfangiomas (Fig. 84-16A).

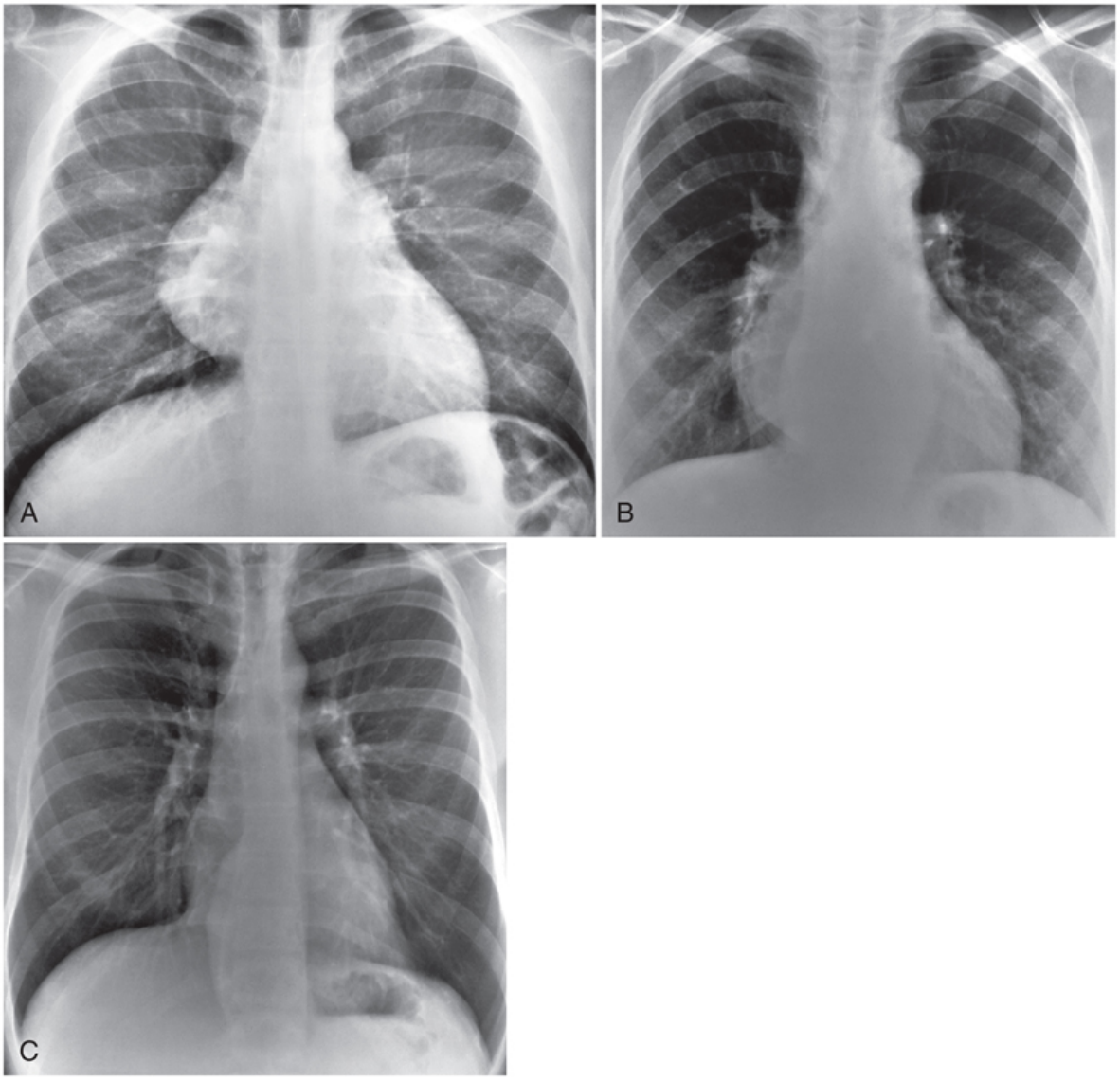

FIGURA 84-16 **A, Paciente com teratoma mediastinal anterior.** Radiografia de tórax mostra uma anormalidade do contorno mediastinal devido à projeção da massa no hemitórax direito. Observe o ângulo obtuso de interface formada pela pleura cobrindo a massa com o mediastino. **B,** Paciente com hiperplasia de linfonodo gigante de Castleman. Radiografia de tórax frontal mostra grande massa mediastinal média subcarinal que se projeta lateralmente para o átrio direito. **C,** Paciente com ganglioneuroma paraespinal. Radiografia do tórax mostra anormalidade do contorno paraespinal inferior direito alargando a região paravertebral direita e abrangendo a altura de três vértebras torácicas.

O mediastino médio é subdividido em espaço subcarinal, região paratraqueal, região retrotraqueal, região da janela aortopulmonar e espaço retrocardíaco. Lesões características desse local incluem linfonodos aumentados e malformações broncopulmonares do intestino anterior embrionário (Fig. 84-16B).

Na região retrotraqueal, podem-se encontrar artérias subclávias direitas aberrantes, bócios descendentes posteriores, tumores esofagianos, divertículos ou cistos do ducto torácico. Na janela aortopulmonar, gânglios linfáticos aumentados, divertículos do ducto, malformações broncopulmonares do intestino anterior embrionário ou aneurismas da artéria aórtica ou pulmonar podem formar lesões que ocupam o espaço de compartimentos específicos.

A região paraespinal é considerada em termos radiológicos como parte do mediastino posterior. Massas importantes nesse espaço incluem tumores neurogênicos que se originam da cadeia simpática ou de raízes de nervos segmentares (Fig. 84-16C). A hematopoiese extramedular em pacientes com anemia grave pode resultar em massas paravertebrais formadas por medula óssea hipertrofiada projetando-se das costelas ou de corpos vertebrais. Linfonodos aumentados devido a linfoma ou doença metastática são vistos ocasionalmente em uma localização paraespinal. A doença vertebral, incluindo espondilite bacteriana ou tuberculosa, tumores e hematomas pós-traumáticos, pode dilatar a região paraespinal e produzir um contorno anormal.

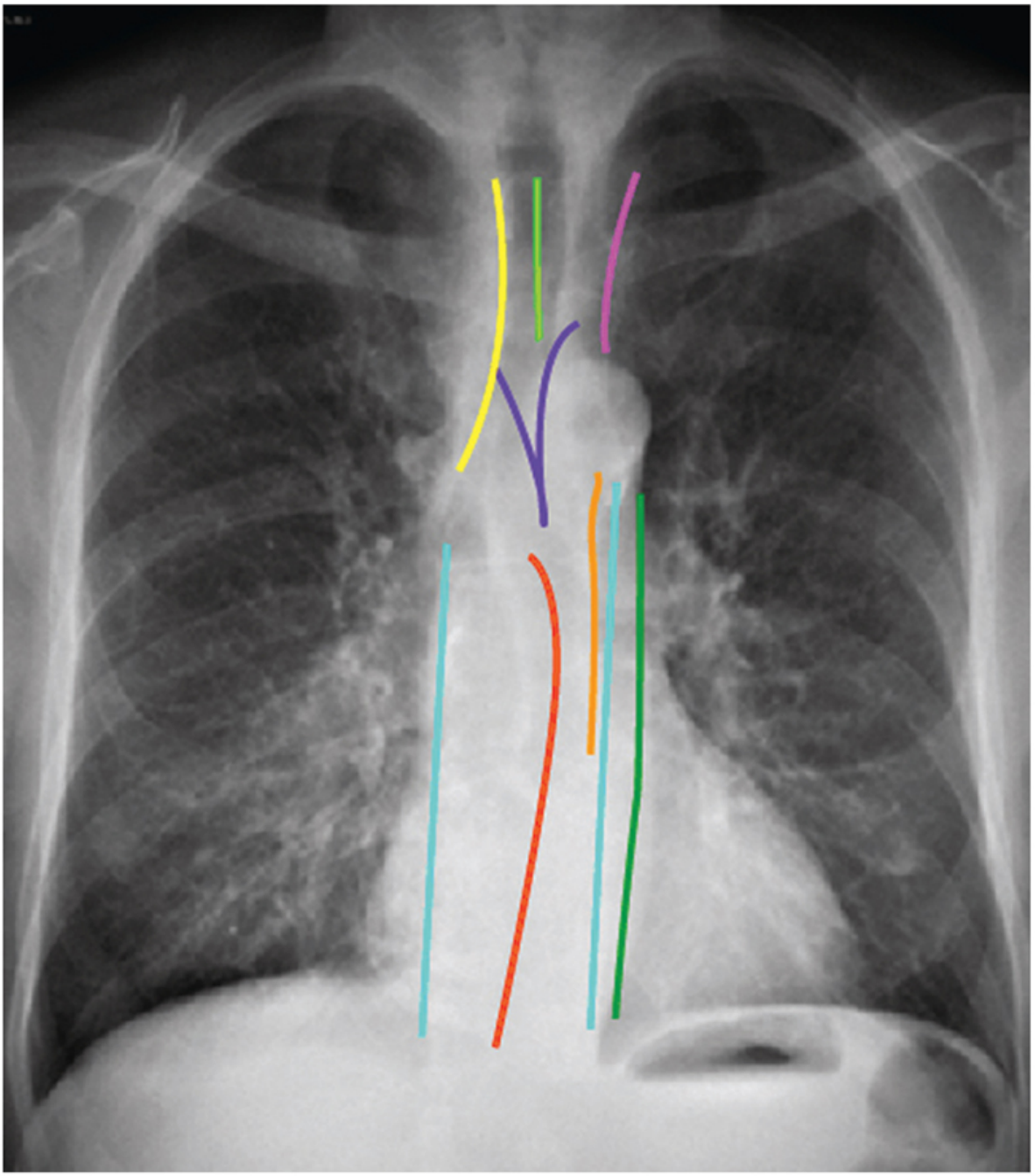

E-FIGURA 84-5 **Radiografia de tórax com linhas mediastinais sobrepostas.**
Amarelo: Linha direita paratraqueal. *Azul-claro:* Linhas paravertebrais direita e esquerda. *Vermelho:* Linha ázigo-esofágica. *Marrom:* Linha pleuroesofágica. *Roxo:* Linha de junção do complexo anterior. *Rosa:* Borda da artéria subclávia esquerda. *Verde-claro*: Junção da linha posterossuperior. *Verde-escuro:* Linha para-aórtica.

Referências Gerais

1. Oba Y, Zaza T. Abandoning daily routine chest radiography in the intensive care unit: meta-analysis. *Radiology*. 2010;255:386–395.
2. Kim HS, Lee KS, Ohno Y, et al. PET/CT versus MRI for diagnosis, staging, and follow-up of lung cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2014: [Epub ahead of print].
3. Hansell DM. Classification of diffuse lung diseases: why and how. *Radiology*. 2013;268:628–640.
4. Jin GY, Lynch D, Chawla A, et al. Interstitial lung abnormalities in a CT lung cancer screening population: prevalence and progression rate. *Radiology*. 2013;268:563–571.

85

Função respiratória: mecanismos e avaliação

Paul D. Scanlon

Os estudos funcionais pulmonares têm sido usados na avaliação clínica de pacientes com problemas respiratórios desde que Hutchinson demonstrou, em 1846, que a capacidade vital, o maior volume de ar que pode ser expirado, é uma importante medida do estado de saúde. Dados obtidos de estudos epidemiológicos mostram que a função respiratória é um dos mais importantes preditores de mortalidade global.[1]

As medidas de função respiratória incluem avaliações da mecânica respiratória, por exemplo, o volume de gás que os pulmões contêm em diferentes circunstâncias, as taxas de fluxo inspiratório e expiratório dentro da capacidade vital, as pressões que podem ser geradas pelos esforços inspiratório e expiratório, e a resistência ao fluxo aéreo, assim como os cálculos de trocas gasosas. Alguns testes de função pulmonar podem ser executados pelo próprio paciente, mas a maioria é efetuada num laboratório de função respiratória. A análise do lavado broncoalveolar, obtido por broncoscopia, pode também fornecer dados importantes relativamente à doença pulmonar em questão.

Espirometria

O método mais simples, mais usado e mais útil do ponto de vista clínico para estudar a função respiratória é a espirometria. (Tabela 85-1).[2] Esse teste mede a capacidade vital forçada (CVF), que corresponde ao volume de ar que pode ser exalado pelos pulmões durante uma expiração forçada em função do tempo, começando no ponto de inalação máxima (designado por capacidade pulmonar total) e terminando quando os pulmões esvaziam até o seu volume mínimo (volume residual). Várias medidas secundárias derivam da manobra de CVF, incluindo o volume exalado em um determinado período de tempo, denominado volume expiratório forçado (VEF), com um índice subscrito indicando o número de segundos durante os quais a medida é efetuada (p. ex., VEF_1, VEF_3). A relação VEF_1/CVF é a proporção da capacidade vital total que pode ser expelida no primeiro segundo de esforço respiratório máximo; uma relação VEF_1/CVF baixa é um indicador comum de doença pulmonar obstrutiva. Além disso, o fluxo expiratório pode ser medido em porções específicas da capacidade vital exalada, denominado fluxo expiratório forçado (FEF), seguido por um número que representa a porcentagem da CVF na qual o fluxo é medido (p. ex.,. FEF_{75}, FEF_{50}, FEF_{25}). O fluxo expiratório pode também ser medido durante um determinado intervalo de volume (p. ex., FEF_{25-75}). A espirometria necessita de equipamentos relativamente simples, conhecimentos técnicos modestos e esforços comedidos do paciente. Os resultados são altamente reprodutíveis numa mesma sessão de testes e ao longo do tempo em diferentes sessões do teste, permitindo, portanto, avaliações clínicas comparativas ao longo do tempo, e constituindo um indicador de desfecho em estudos de investigação.

Tabela 85-1

Testes de função pulmonar

VOLUME PULMONAR	
CPT	Capacidade pulmonar total (volume de gás nos pulmões no final de uma inspiração máxima)
CRF	Capacidade residual funcional (volume de gás nos pulmões no ponto de relaxamento, quando o recolhimento elástico dos pulmões se equilibra com a força contrária exercida pela parede torácica e pelo diafragma)
VRE	Volume de reserva expiratório (volume de gás expirado desde a CRF até a expiração máxima)
VR	Volume residual (CRF − VRE, volume de gás que permanece nos pulmões após uma expiração máxima)
DÉBITO EXPIRATÓRIO	
VEF_1	Volume expiratório forçado (no primeiro segundo)
CVF	Capacidade vital forçada
$VEF_{1\%}$	Relação VEF_1/CVF (expressa em porcentagem)
CAPACIDADE DE DIFUSÃO	
DLCO	Capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono
GASES SANGUÍNEOS ARTERIAIS	
PaO_2	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
$PaCO_2$	Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
pH	Concentração logarítmica negativa do íon hidrogênio

Os dados obtidos quando de uma expiração máxima podem ser representados em uma curva fluxo-volume (Fig. 85-1A), que demonstra o débito expiratório para umdeterminado volume em função do volume exalado. As curvas de fluxo-volume, que apresentam uma forma característica para um indivíduo em um determinado período, são frequentemente representadas como um gráfico. Podem refletir obstrução das vias aéreas (Fig. 85-1B, C), tal como acontece na asma (Cap. 87) e na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC; Cap. 88), ou restrição pulmonar (Fig. 85-1D, E), tal como em muitas doenças do interstício pulmonar (Cap. 92). Podem também demonstrar alterações menos comuns, incluindo obstrução variável extratorácica (Fig. 85-1F) ou intratorácica (Fig. 85-1G), estenose traqueal (Fig. 85-1H) ou fraqueza muscular grave (Cap. 86; Fig. 85-1I). Uma curva de fluxo-volume não representa o tempo de modo explícito, assim o VEF_1 não pode ser medido diretamente a não ser que as curvas sejam marcadas com um ponto indicando o primeiro segundo de expiração.

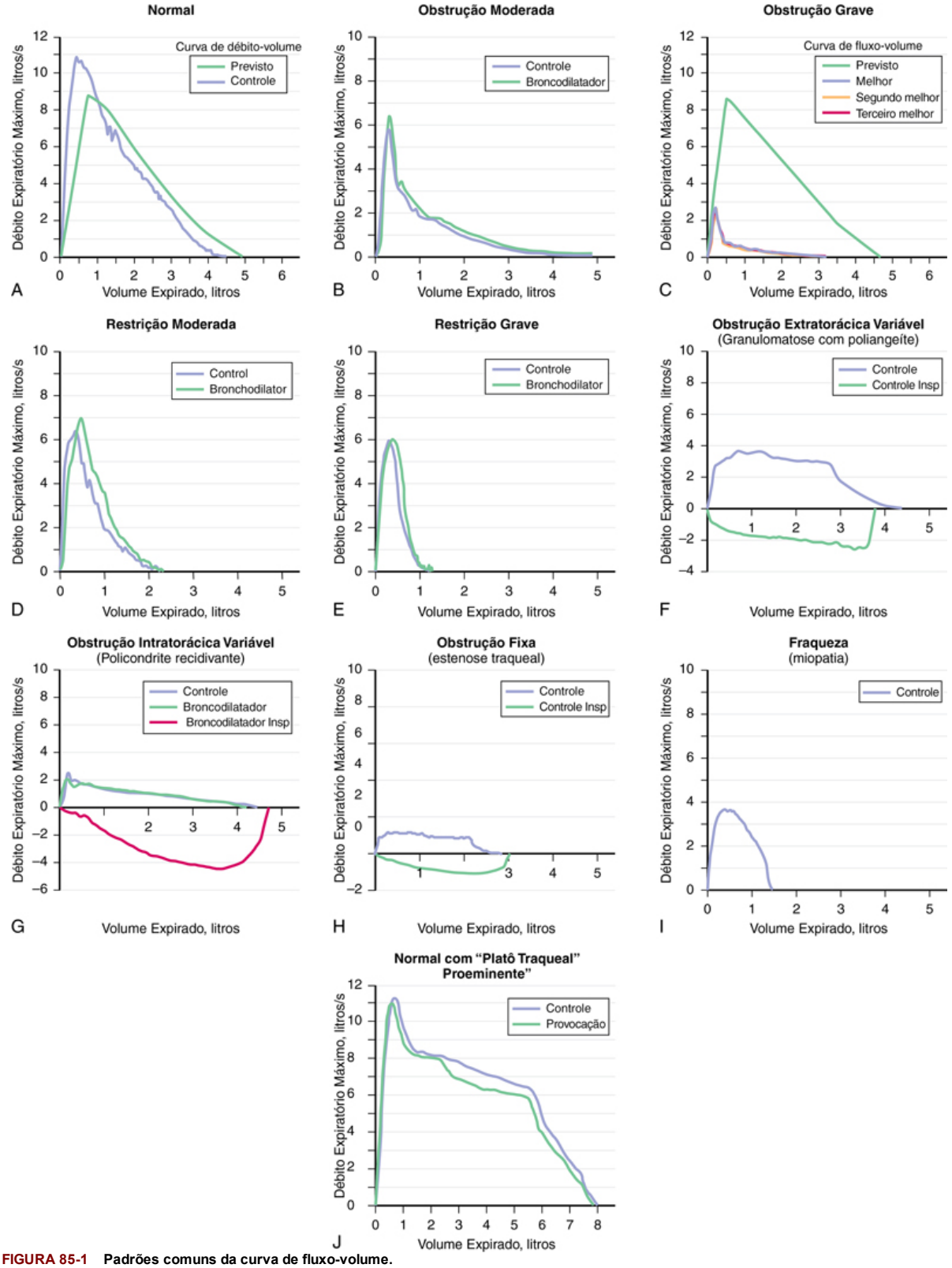

FIGURA 85-1 Padrões comuns da curva de fluxo-volume.
A, Normal. **B,** Obstrução moderada. **C,** Obstrução grave. **D,** Restrição moderada. **E,** Restrição grave. **F,** Obstrução extratorácica variável (granulomatose com poliangeíte). **G,** Obstrução intratorácica variável (policondrite recidivante). **H,** Obstrução fixa (estenose traqueal). **I,** Esforço fraco (miopatia). **J,** Normal mas com um platô traqueal proeminente. TEF = tempo expiratório forçado.

A CVF, o VEF_1, a relação VEF_1/CVF e a forma das curvas de fluxo-volume são medidas altamente reprodutíveis da função pulmonar se o indivíduo testado fizer um esforço expiratório acima de um nível fácil de atingir, em laboratório com equipamento moderno de espirometria e com técnicos treinados. Na ausência de controle de qualidade, no entanto, as medidas de função pulmonar não são exatas nem reprodutíveis, os resultados dos testes de função pulmonar de baixa qualidade são enviesados para valores inferiores, originando a falsa noção de doença que, na realidade, não existe. Uma maneira de avaliar o desempenho do paciente é comparar vários esforços expiratórios e documentar que as duas melhores medidas da CVF e do VEF_1 diferem em menos de 150 mL entre si, um padrão que a maioria dos pacientes consegue obter sem dificuldade. Um mau desempenho deve ser referido por quem interpreta o exame de modo a evitar diagnósticos errôneos.

A espirometria é recomendada para o diagnóstico de obstrução das vias aéreas em pacientes sintomáticos. Não é recomendada como um teste de triagem em indivíduos assintomáticos que possam estar em risco de desenvolver doença pulmonar, como nos fumantes ativos ou nos ex-fumantes,[3] embora possa fazer parte de programas de saúde pulmonar da medicina do trabalho em determinados contextos ocupacionais.[4] Um resultado anormal na espirometria não se associa ao aumento da probabilidade de cessação do tabagismo por parte desses pacientes com risco aumentado, e um resultado normal da espirometria de triagem pode ser mal interpretado como indicador de que os fumantes podem continuar a fumar sem riscos.

A espirometria é muitas vezes realizada antes e após a administração de um broncodilatador inalado, quer um β-agonista (p. ex., albuterol), quer um antagonista muscarínico (p. ex., ipratrópio), ou ambos, especialmente se esta evidenciar alterações compatíveis com obstrução das vias aéreas. Podem ser usados dois ou quatro *puffs* de um inalador pressurizado ou aerossóis por nebulização. O grau de melhora após a administração do broncodilatador indica o grau de reatividade das

vias aéreas, que é geralmente maior na asma (Cap. 87) e menor na DPOC (Cap. 88). A resposta aos broncodilatadores varia com a dose, é pouco reprodutível de teste para teste e não é um bom preditor da resposta clínica aos broncodilatadores no paciente individual.

Outros testes de ventilação

A ventilação voluntária máxima (VVM), que pode ser uma indicação da ventilação máxima que o paciente pode executar, é medida durante 12 segundos, usando os 6 melhores segundos e expressa em litros por minuto. A VVM estima o limite superior da capacidade ventilatória de uma determinada pessoa. Reduções na VVM podem dever-se a obstrução inspiratória, fraqueza muscular e mau desempenho no teste. Uma vez que a VVM depende do esforço do paciente, pode ser um melhor preditor das complicações pós-operatórias respiratórias (Cap. 433) do que o VEF_1. Os fluxos inspiratórios, que não são avaliados por rotina na espirometria, podem ser úteis em pacientes com suspeita de doença das vias aéreas superiores, tais como nos pacientes encaminhados pelo otorrinolaringologista, um paciente com estridor ou um paciente cuja VVM esteja desproporcionalmente reduzida em comparação com o VEF_1.

Equações de referência

Uma vez que o tamanho do pulmão varia substancialmente de pessoa para pessoa, os valores obtidos em um teste de avaliação da função pulmonar são comparados com aqueles de indivíduos normais. Dado que os resultados dos testes variam em função do gênero, da altura, da idade e da etnia, estes são geralmente expressos como uma porcentagem do valor de referência calculado considerando-se esses quatro fatores. Os valores normais para indivíduos afro-americanos são cerca de 12% inferiores aos valores dos indivíduos de raça branca do mesmo gênero, idade e altura. Os valores normais são também cerca de 6% a 15% menores nos asiáticos. Os marcadores genéticos da ascendência étnica são preditores da função pulmonar e, no futuro, podem ser usados a fim de melhorar os métodos tradicionais de ajuste para os fatores raciais ou étnicos.

Volumes pulmonares

O volume de ar dentro do pulmão em um determinado momento pode ser fracionado (Fig. 85-2). O ar que permanece no pulmão após um esforço expiratório máximo é o volume residual. A quantidade de ar dentro dos pulmões no ponto de relaxamento, quando o esforço muscular é minimizado e o recolhimento elástico do pulmão entra em equilíbrio com a força contrária exercida pela parede torácica, é a capacidade residual funcional (CRF). A diferença entre a CRF e o volume residual é o volume de reserva expiratório. O volume exalado numa ventilação normal é o volume corrente. O volume que pode ser inalado acima do volume corrente é o volume de reserva inspiratório.

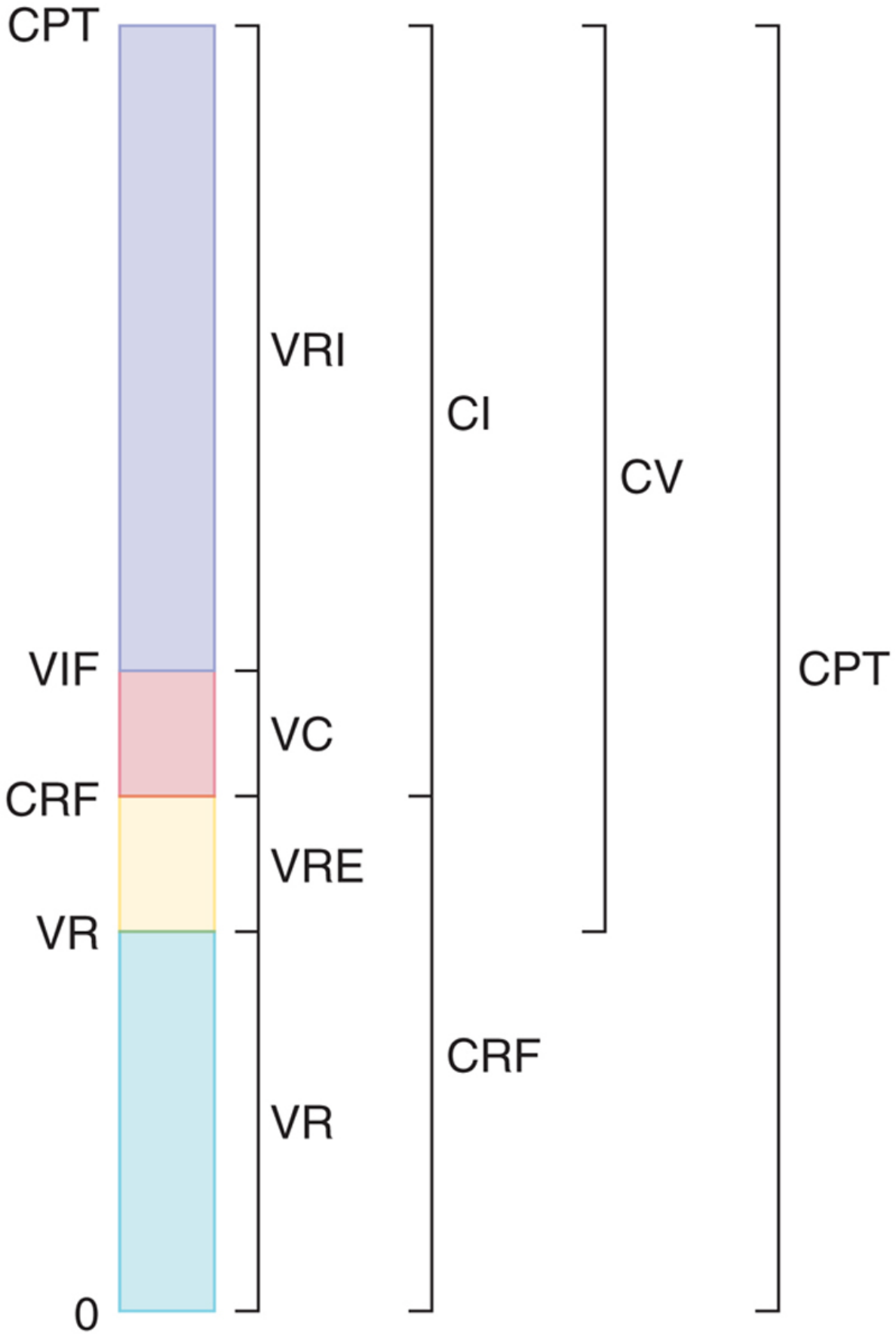

FIGURA 85-2 **Diagrama esquemático demonstrando as frações do volume pulmonar medidas pelos testes de função pulmonar.**
CI = capacidade inspiratória; CPT = capacidade pulmonar total; CRF = capacidade residual funcional; CV = capacidade vital; VC = volume corrente; VIF = volume inspiratório final; VR = volume residual; VRE = volume de reserva expiratório; VRI = volume de reserva inspiratório.

Uma série de *capacidades* consiste na soma de dois ou mais volumes diferentes. A CRF é a soma do volume de reserva expiratório com o volume residual. A capacidade inspiratória é a soma do volume corrente com o volume de reserva inspiratório. A capacidade vital é a soma do volume corrente com o volume de reserva inspiratório e com o volume de reserva expiratório. A capacidade pulmonar total é a soma do volume residual com o volume de reserva expiratório, com o volume corrente e com o volume de reserva inspiratório.

Três desses volumes (volume corrente, volume de reserva inspiratório, volume de reserva expiratório) são simplesmente volume de gás exalado e podem ser medidos com um espirômetro. As medidas de volume residual ou de qualquer uma das capacidades que o incluam, chamadas volumes pulmonares absolutos, necessitam de métodos mais sofisticados, tais como a pletismografia corporal, a técnica de diluição de gás inerte ou a técnica de eliminação do nitrogênio.

Pletismografia Corporal

A pletismografia corporal, que é o método preferido para medir volumes pulmonares, é baseada na lei de Boyle: a uma dada temperatura, o produto da pressão pelo volume da quantidade de gás em um determinado período será igual ao produto da pressão pelo volume de gás em outro período (P1 × V1 = P2 × V2). O processo de medição do volume pulmonar pela pletismografia consiste em respirar contra um bocal fechado de modo a comprimir e a rarefazer o gás dentro do tórax. O pletismógrafo corporal, uma caixa fechada na qual o paciente permanece sentado, mede as alterações do volume pulmonar durante os movimentos respiratórios suaves (*panting*); a pressão medida na boca representa as alterações de pressão dentro do pulmão durante essas alterações de volume. Uma manobra semelhante usada com o bocal aberto é usada para calcular a resistência das vias aéreas. A utilidade clínica dessa medida é geralmente limitada a situações nas quais se suspeita de obstrução da via aérea mas em que a relação VEF_1/CVF é normal. Embora a pletismografia corporal seja geralmente o método mais preciso para medir os volumes pulmonares, particularmente em pacientes com obstrução das vias aéreas, pode superestimar os volumes pulmonares se os movimentos respiratórios forem muito rápidos. Uma capacidade pulmonar total medida por pletismografia superior a 150% do valor de referência deve ser interpretada com cautela.

Técnica de Diluição de Gás Inerte

Os volumes pulmonares podem, também, ser medidos fazendo-se o paciente respirar a partir de um recipiente contendo volume e concentração conhecidos de um gás inerte (p. ex., hélio ou menos comumente néon ou árgon, que não reagem com os elementos no sangue e nos tecidos) antes de atingir um equilíbrio. A concentração final de hélio iguala a concentração inicial de hélio vezes o volume inicial do dispositivo dividido pelo volume final dos pulmões juntamente com o do dispositivo, corrigindo o consumo de oxigênio e a produção de dióxido de carbono durante o teste. A equação pode ser resolvida para obter o volume pulmonar. Esse método subvaloriza os volumes pulmonares quando porções do pulmão comunicam-se deficientemente com as vias aéreas centrais, tal como ocorre em paciente com bolhas enfisematosas.

Técnica de Eliminação de Nitrogênio

O ar que respiramos é constituído por aproximadamente 21% de oxigênio, 1% de árgon, 0,04% de dióxido de carbono e quantidades variáveis de vapor de água. O restante é nitrogênio. O ar exalado contém menor concentração de oxigênio, geralmente 14% a 16%, mais 3% a 5% de dióxido de carbono e água. Para a técnica de eliminação de nitrogênio, os indivíduos testados inalam oxigênio a 100% começando na CRF. Todo o gás exalado é coletado até a concentração do nitrogênio atingir um platô. Sabendo-se que a concentração inicial de nitrogênio é aproximadamente 78% e medindo-se a concentração e volume finais dos gases coletados, o volume inicial de gás nos pulmões na CRF pode ser calculado. Esse método subestima os volumes pulmonares em pacientes com espaços aéreos pouco comunicantes.

Os volumes pulmonares também podem ser medidos a partir de radiografias do tórax e de tomografia computadorizada. A correlação entre as técnicas de medição é muito boa para pessoas com pulmões razoavelmente normais. Contudo, na presença de doença pulmonar cada um dos métodos apresenta limitações.

Os *volumes pulmonares absolutos* determinados por pletismografia corporal ou por um dos métodos de diluição de gás podem ser usados para refinar a avaliação espirométrica nas doenças obstrutivas e restritivas. Nas doenças obstrutivas, o encarceramento aéreo ou hiperinsuflação podem ser inferidos a partir de um volume residual, capacidade pulmonar total ou relação volume residual/capacidade pulmonar total aumentados. Se a capacidade pulmonar total for superior a 125% ou 130% do previsto, existe hiperinsuflação. Um volume residual superior ao limite superior do normal sugere encarceramento pulmonar. Em indivíduos com restrições da parede torácica e fraqueza neuromuscular, o volume residual pode estar aumentado — não porque existe um verdadeiro encarceramento de ar, mas porque existe limitação do movimento da parede torácica, daí que o termo *encarceramento aéreo* deve ser usado com cautela.

A redução dos volumes pulmonares é condição *sine qua non* para o diagnóstico de restrição. No entanto, cerca de metade dos pacientes cuja espirometria sugere restrição (capacidade vital reduzida com relação VEF_1/CVF normal) apresenta uma capacidade pulmonar total normal, e como tal não apresenta uma verdadeira restrição, mas sim aquilo que se denomina padrão não específico.[5] Os pacientes com padrão não específico apresentam evidência de doença obstrutiva, não restritiva, como evidenciado pelo aumento da resistência das vias aéreas ou pela resposta ao broncodilatador. Alguns pacientes, contudo, não apresentam evidência de obstrução da via aérea, mas sim limitações da parede torácica, fraqueza neuromuscular, mau desempenho, insuficiência cardíaca ou uma de várias outras condições. O padrão não específico ocorre em 9% a 10% de todos os testes de função pulmonares completos e é tão frequente quanto a restrição verdadeira.

Capacidade de difusão

A capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) é a medida mais usada clinicamente para medir a capacidade das trocas gasosas pulmonares. A manobra necessária para a medição da DLCO necessita de uma expiração forçada até o nível do volume residual e de uma inalação rápida de uma mistura gasosa com uma concentração conhecida de um gás inerte (p. ex., hélio ou néon) mais uma pequena concentração de monóxido de carbono. Após inalar até a capacidade pulmonar total, o paciente sustém a respiração por 10 segundos, durante os quais o hélio ou outro gás inerte se mistura com os gases ocupando a capacidade pulmonar total, enquanto o monóxido de carbono é absorvido a partir dos espaços alveolares devido à grande afinidade da hemoglobina com o monóxido de carbono. Após os 10 segundos de apneia, a mistura gasosa remanescente é exalada. A concentração do gás inerte é usada para calcular o volume dos pulmões (volume alveolar); a concentração do monóxido de carbono é usada para calcular a absorção do monóxido de carbono em volume por minuto por unidade de pressão (mL/min • mm Hg).

Um valor normal de DLCO é geralmente interpretado como indicador de trocas gasosas normais, o que pressupõe superfície pulmonar normal de trocas gasosas, volume sanguíneo capilar normal e relações ventilação-perfusão regionais relativamente homogêneas. Uma DLCO baixa é indicativa de uma alteração das trocas gasosas. Nos distúrbios obstrutivos (Caps. 87 e 88), as alterações das trocas gasosas ocorrem mais comumente em pacientes com enfisema, ao contrário do que acontece na asma. Nos distúrbios restritivos, isso verifica-se com mais frequência nas doenças do interstício pulmonar. Os pacientes com doenças vasculares pulmonares podem ter uma mecânica pulmonar restritiva ou normal (Cap. 92). A redução isolada da DLCO (p. ex., em associação a uma capacidade pulmonar total, capacidade vital e VEF_1 normais) pode indicar uma doença vascular pulmonar, porém é mais frequentemente observada na fibrose pulmonar (Cap. 92), no enfisema (Cap. 88) ou na combinação de ambos.

DLCO aumentada é relativamente incomum mas pode ser observada mais vezes em indivíduos com asma (Cap. 87) ou na obesidade (Cap. 220). Pode também ser observada associada a policitemia (Cap. 166), *shunt* intracardíaco da esquerda para a direita (Cap. 69), hemorragia pulmonar (Cap. 91) ou durante o exercício.

Pressões respiratórias máximas

As pressões respiratórias máximas ajudam a identificar fraqueza muscular, que pode causar uma alteração restritiva, um padrão não específico ou uma redução isolada na VVM com relação ao VEF_1. As pressões respiratórias máximas não permitem distinguir a fraqueza muscular de um mau desempenho no teste. Não são um teste de rotina na maioria dos laboratórios, mas podem ser acrescentados para avaliar alterações específicas (Fig. 85-3).

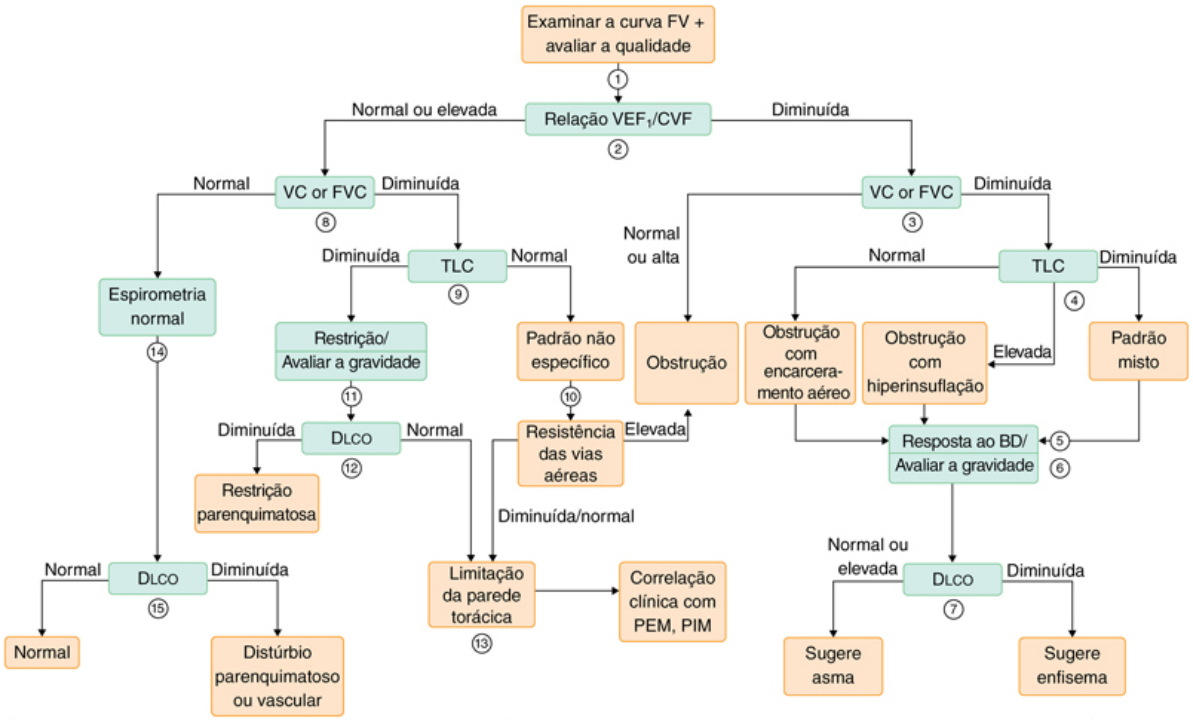

FIGURA 85-3 Um algoritmo de interpretação dos testes de função pulmonar nos quais espirometria, volumes pulmonares e DLCO são medidos.

Se apenas a espirometria estiver disponível, a interpretação é mais limitada. As legendas-chave referem-se aos pontos de ramificação numerados no algoritmo. BD = broncodilatador; CPT = capacidade pulmonar total; CV = capacidade vital; CVF = capacidade vital forçada; DLCO = capacidade de difusão do monóxido de carbono; NI = normal; PEM = pressão expiratória máxima; PIM = pressão inspiratória máxima; VEF_1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo.

1. O algoritmo começa no topo. Examine os dados e a curva de fluxo-volume (FV) para avaliar a qualidade do teste e depois determine o tipo de anomalia básica (p. ex., obstrução *versus* restrição).
2. Uma relação VEF_1/CVF diminuída sugere obstrução, e deve-se seguir o algoritmo de obstrução no lado direito. Se a relação VEF_1/CVF for normal ou elevada, deve-se seguir o braço da restrição (lado esquerdo) do algoritmo.
3. Se a VEF_1/CVF estiver diminuída e o VC ou a CV forem normais ou elevados, trata-se de uma obstrução simples. Se o VC ou a CVF estiverem diminuídos, a CPT deve ser avaliada.
4. Se a CPT for normal, trata-se de obstrução simples. Se a CPT estiver elevada, trata-se de obstrução com hiperinsuflação. Se a CPT estiver diminuída, trata-se de um padrão misto obstrutivo/restritivo. (Note que os métodos de diluição de um gás inerte e de eliminação do nitrogênio frequentemente subestimam a CPT na presença de obstrução e podem dar a falsa impressão de um distúrbio misto.)
5. A resposta ao broncodilatador (BD) deve ser avaliada para determinar se o VEF_1 ou CVF cumprem os critérios de resposta positiva (i.e., um aumento ≥12% e um aumento absoluto de pelo menos 200 mL) e para determinar o grau de positividade.
6. A gravidade da obstrução deve ser avaliada. Alguns algoritmos avaliam a gravidade com base nos valores pós-broncodilatação.
7. Em fumantes ou ex-fumantes com obstrução, a DLCO diminuída sugere enfisema ou outras doenças pulmonares parenquimatosas ou vasculares. DLCO normal sugere asma ou bronquite.
8. Se a VEF_1/CVF estiver normal ou elevada, o ramo da restrição (esquerdo) deve ser seguido. Se o VC ou a CVF for normal, a espirometria é geralmente normal (pacientes ocasionais apresentam uma alteração isolada do VEF_1 de significado indeterminado). Se o VC ou a CVF estiverem diminuídos, a CPT deve ser avaliada.
9. Se a CPT estiver diminuída, trata-se de um distúrbio restritivo. Se a CPT for normal, trata-se de um "padrão não específico".
10. Se for identificado um "padrão não específico", a resistência das vias aéreas (Raw) deve ser medida. Uma Raw normal sugere uma causa alternativa (Ver número 13).
11. Se se tratar de uma verdadeira restrição, avaliar a gravidade com base na redução da porcentagem da CPT prevista.
12. Se houver restrição, a DLCO deve ser a medição seguinte. Se alterada, indica um processo restritivo pulmonar. Se normal, sugere uma causa de restrição extraparenquimatosa ou não pulmonar.
13. Restrição com DLCO normal ou um padrão não específico com Raw normal sugere uma causa alternativa (limitação da parede torácica, fraqueza, insuficiência cardíaca e mau desempenho). Considerar medir as pressões respiratórias máximas e rever o estudo no que diz respeito ao desempenho no teste.
14. Se a espirometria for normal, os volumes pulmonares são raramente úteis, mas a DLCO pode ser útil.
15. Se a DLCO for normal, a função pulmonar é normal. Uma redução isolada da DLCO é observada na maioria dos pacientes com enfisema ou fibrose pulmonar ou ambos. Menos comumente pode indicar uma doença vascular pulmonar, tal como na hipertensão pulmonar primária, ou uma vasculopatia obliterativa, como ocorre por vezes na síndrome de Sjögren.

Interpretação dos testes de função pulmonar

A interpretação dos testes de função pulmonar usa informação das medidas obtidas para fazer um diagnóstico fisiológico, isto é, para categorizar a natureza e a magnitude das alterações da função pulmonar (Tabela 85-2). As quatro grandes categorias de alterações fisiológicas que podem ser definidas a partir desses testes são doença obstrutiva, tal como a asma e a DPOC (Caps. 87 e 88); doença pulmonar restritiva, como fibrose pulmonar (Cap. 92), ou restrição devido a fatores extrínsecos ao pulmão, tal como a limitação da parede torácica devido a obesidade, doença pleural ou distúrbios musculoesqueléticos; fraqueza da parede torácica (Cap. 99), na síndrome de Guillain-Barré (Cap. 420), por exemplo; e alteração das trocas gasosas na presença de uma função mecânica normal, como na embolia pulmonar (Cap. 98). Alguns pacientes apresentam distúrbios fisiológicos mistos, tais como distúrbios restritivos e obstrutivos combinados (Fig. 85-3), ou mais do que uma causa de restrição (p. ex., fibrose pulmonar e obesidade ou doença cardíaca).

Tabela 85-2

Variações comuns associadas aos padrões de alteração da função pulmonar

	VOLUME EXPIRATÓRIO FORÇADO NO PRIMEIRO SEGUNDO (VEF_1)	CAPACIDADE VITAL FORÇADA (CVF)	RELAÇÃO VEF_1/CVF	VOLUME RESIDUAL	CAPACIDADE PULMONAR TOTAL	RELAÇÃO ENTRE AS PRESSÕES INSPIRATÓRIA E EXPIRATÓRIA MÁXIMAS
Normal	Normal*	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Obstrutivo	↓	Normal a ↓	↓	↑ a ↑↑	Normal a ↑↑	Normal
Restritivo	↓	↓ a ↓↓	Normal ou ↑	Normal ou ↓	↓ a ↓↓	Normal
Fraqueza da parede torácica	↓	↓ a ↓↓	Normal ou ↑	↑	Normal ou ↓	↓

* Os valores normais e anormais são determinados comparando-se os valores obtidos com aqueles previstos por equações de regressão baseadas no gênero, idade, altura e raça do paciente. O intervalo de normalidade para a VEF_1/CVF também varia, sobretudo com a idade, indo de 0,70 a 0,80 nos indivíduos com cerca de 25 anos até 0,63 a 0,68 em indivíduos com cerca de 65 anos.

O rastreio com espirometria da população adulta dos Estados Unidos mostra a existência de obstrução do fluxo aéreo em cerca de 1,5% dos indivíduos e evidência de restrição em cerca de 6,5%.[6] Dos indivíduos com evidência espirométrica de restrição, cerca de 50% apresentam uma restrição verdadeira quando os volumes pulmonares são medidos, enquanto os outros 50% apresentam um padrão não específico de alteração da função pulmonar.

O primeiro passo para a interpretação de um conjunto de medições da função pulmonar consiste em verificar os dados numéricos, o espirograma e a curva de fluxo-volume de modo a avaliar a qualidade do teste. O resultado de um teste de fraca qualidade, quer seja por mau desempenho do paciente, quer seja por más indicações do técnico, pode apresentar uma curva de fluxo-volume irregular ou uma baixa reprodutibilidade dos resultados de um esforço expiratório para outro. Após a confirmação da qualidade do teste, a presença de um padrão anormal (p. ex., obstrução ou restrição) pode ser determinada. Nesse caso, o passo seguinte consiste na avaliação da gravidade, das sutilezas da curva de fluxo-volume e de outros dados fisiológicos (p. ex., capacidade pulmonar total, volume residual, VVM e DLCO) que podem apoiar ou complementar a impressão inicial.

Uma curva de fluxo-volume normal é, *grosso modo*, triangular (Fig. 85-1A). Um *platô traqueal*, que representa uma variante do normal (Fig. 85-1J), é geralmente observado em indivíduos mais jovens, sendo causado por uma limitação do fluxo na traqueia na ausência de obstrução periférica da via aérea.

Pacientes com distúrbios obstrutivos apresentam normalmente uma relação VEF_1/CVF diminuída e uma curva de fluxo-volume com um aspecto côncavo (Fig. 85-1B, C). Pacientes atípicos podem ter curvas de fluxo-volume com formas incomuns ou padrões de obstrução incomuns (p. ex., resistência das vias aéreas anormal apesar de uma curva de fluxo-volume com conformação normal e uma relação VEF_1/CVF normal). Se um paciente apresenta aquilo que parece ser obstrução, o próximo passo consiste em determinar se a obstrução pode ser revertida pela administração de um broncodilatador. Se estiver clinicamente indicado, hiperinsuflação ou encarceramento pulmonar podem ser diagnosticados com base no aumento da capacidade pulmonar total ou no volume residual, e a eficácia das trocas gasosas pode ser avaliada pela medição da DLCO e pela oximetria. Em indivíduos com espirometria normal e volume alveolar normal determinado a partir da medição da DLCO, a medição da capacidade pulmonar total pode ser dispensada para evitar gastos desnecessários.

Nas doenças obstrutivas, o grau de alteração da função pulmonar pode ser classificado com base no VEF_1. Um VEF_1 inferior ao limite inferior do normal mas superior a 70% representa grau leve, 60% a 69%, grau moderado, 50% a 59%, grau moderadamente grave, 35% a 49%, grave e menos do que 35%, muito grave.

Pacientes com distúrbios restritivos apresentam volumes pulmonares reduzidos e usualmente possuem uma curva de fluxo-volume com uma forma em "chapéu de bruxa" — uma curva muito espiculada (Fig. 85-1D, E). A restrição pode-se dever quer à redução da complacência pulmonar, quer a alterações mecânicas da parede torácica e dos tecidos que envolvem o pulmão (p. ex., fraqueza muscular, deformidade da parede torácica, obesidade, gravidez, derrame pleural e insuficiência cardíaca). Nas doenças restritivas, a gravidade pode ser avaliada pela capacidade pulmonar total sob a forma de porcentagem do valor previsto. Variações nos testes seriados ajudam a predizer o prognóstico.[7]

Em pacientes com restrição causada por doença intersticial, a capacidade pulmonar total e a capacidade vital ou CVF estão geralmente reduzidas em proporções semelhantes. Em alguns pacientes com restrição, a capacidade pulmonar em porcentagem do valor previsto e a capacidade vital em porcentagem do valor previsto são bastante diferentes (>10%). A causa mais comum é a presença de mais do que um processo restritivo, tal com uma doença restritiva parenquimatosa associada à obesidade, fraqueza dos músculos respiratórios ou insuficiência cardíaca.

Alguns pacientes apresentam um distúrbio misto com evidência de obstrução e restrição. As causas comuns incluem fibrose cística (Cap. 89), sarcoidose (Cap. 95) e insuficiência cardíaca (Caps. 58 e 59), assim como os casos em que as causas do distúrbio obstrutivo e restritivo não estão relacionadas.

Os distúrbios das vias aéreas centrais podem causar alterações com padrões característicos. Na "obstrução fixa da via aérea", tal como na estenose traqueal (Fig. 85-1H), o fluxo está normalmente reduzido tanto na inspiração como na expiração. Em contraste, na obstrução intermitente da via aérea superior extratorácica (Fig. 85-1F), a inspiração está desproporcionalmente reduzida; contudo, a expiração é muitas vezes anormal, embora menos. Do mesmo modo, na obstrução intratorácica intermitente (p. ex., policondrite recidivante, traqueomalacia ou tumor dinâmico intratorácico), a curva de fluxo-volume expiratório está reduzida, embora com um padrão diferente daquele observado na asma ou na DPOC (Fig. 85-1G). Esses padrões obstrutivos da via aérea central podem significar a presença de uma causa local de obstrução tratável.

Testes de provocação

Avaliação da Reatividade Brônquica

A hiper-reatividade brônquica em resposta ao efeito farmacológico de agentes como a metacolina, assim como do ar frio, ar seco e outros estímulos físicos, é característica da asma (Cap. 87). É também observada na DPOC e em outras doenças obstrutivas das vias aéreas. Os estudos de broncoprovocação, nos quais doses crescentes de um determinado estímulo são usadas para provocar constrição das vias aéreas, são efetuados para medir a resposta das vias aéreas. Uma via aérea responsiva, isto é, uma via aérea na qual um pequeno estímulo origina uma queda no VEF_1, pode ser usada como um dado para confirmar o diagnóstico de asma (Cap. 87).

O óxido nítrico exalado é um marcador de inflamação eosinofílica das vias aéreas e pode ser usado para prever a probabilidade de melhora da obstrução da via aérea por meio do tratamento com corticoides. Contudo, a utilidade dos níveis de óxido nítrico exalado no tratamento da asma é controversa.

Testes de exercício cardiorrespiratório

Alguns pacientes apresentam dispneia (Cap. 83) ou limitação do exercício que não pode ser adequadamente explicada pelo exame clínico, pelos testes de função pulmonar comuns nem pela imaginologia torácica. Nesses pacientes, a avaliação em laboratório do desempenho fisiológico durante o exercício pode ser esclarecedora. Os testes de exercício cardiorrespiratório, que são habitualmente efetuados em um cicloergômetro ou em uma esteira, incluem monitoramento da frequência cardíaca, eletrocardiografia e oximetria de pulso, assim como uma medição a cada ciclo ventilatório do volume corrente, da frequência respiratória, do consumo de oxigênio e da produção de dióxido de carbono. As medições opcionais incluem a determinação dos gases de sangue arterial e a determinação não invasiva do débito cardíaco. Os resultados incluem o consumo máximo de oxigênio $(\dot{V}o_2\,max)$, a carga máxima de trabalho, a frequência cardíaca máxima, os parâmetros ventilatórios durante o exercício e as medições das trocas gasosas. Os resultados são analisados para determinar se o metabolismo anaeróbico ocorre quando o indivíduo em estudo atinge o esforço máximo e para determinar o que limita a capacidade do paciente em praticar exercício — alteração das trocas gasosas, limitação ventilatória, limitação cardíaca

ou descondicionamento. Testes simples de desempenho durante o exercício, tais como o teste da caminhada de 6 minutos, podem quantificar e permitir a avaliação seriada do desempenho durante o exercício.[8]

Lavado broncoalveolar

O lavado broncoalveolar pode ser útil na avaliação de infecções oportunistas em pacientes imunocomprometidos (Cap. 281), mas sua utilidade na avaliação da doença do interstício pulmonar é mais controversa.[9] O procedimento é geralmente seguro, embora deva ser ponderada a possibilidade de deterioração transitória das trocas gasosas durante o procedimento. A suplementação com oxigênio é geralmente necessária, enquanto a entubação e a ventilação mecânica, às vezes.

Uma amostra de lavado broncoalveolar normal é constituída por 85% de macrófagos ou mais, 10% a 15% de linfócitos, 3% de neutrófilos ou menos, 1% de eosinófilos ou menos, 1% de mastócitos ou menos e menos de 5% de células epiteliais escamosas (que são um indicador de contaminação da via aérea superior). Os fumantes podem apresentar maiores contagens celulares e uma porcentagem superior de neutrófilos. O aumento das contagens de linfócitos é visto em sarcoidose (Cap. 95), pneumonite de hipersensibilidade (Cap. 94), pneumonite intersticial não específica (Cap. 92), doenças do tecido conjuntivo (Cap. 92), pneumonite por radiação (Cap. 94), pneumonia em organização criptogênica (Cap. 92) e doenças linfoproliferativas. O aumento das contagens de neutrófilos é visto na fibrose pulmonar idiopática (Cap. 92), doenças do tecido conjuntivo (Cap. 92), pneumonia infecciosa (Cap. 97), pneumonia de aspiração (Cap. 97), síndrome do desconforto respiratório agudo (Cap. 104), dano alveolar difuso (Cap. 91), pneumonia intersticial aguda (Cap. 92) e asbestose (Cap. 93). O aumento da contagem de eosinófilos pode ser visto na asma (Cap. 87), bronquite (Cap. 96), aspergilose broncopulmonar alérgica (Cap. 339), síndrome de Churg-Strauss (Cap. 270), linfoma de Hodgkin (Cap. 186) e doenças pulmonares induzidas por fármacos (Cap. 94). Se os eosinófilos forem superiores a 25%, é provável que se trate de uma pneumonia eosinofílica (Cap. 170). Se os linfócitos estiverem aumentados e se o diagnóstico diferencial incluir sarcoidose ou pneumonite de hipersensibilidade, a análise das populações das células T pode ser útil; assim, a relação CD4:CD8 está usualmente aumentada na sarcoidose mas reduzida na pneumonite de hipersensibilidade. Se mais de 20% dos macrófagos corarem positivamente para hemossiderina, deve-se considerar o diagnóstico de hemorragia alveolar (Cap. 91), em particular se o lavado for progressivamente mais sanguinolento nas sucessivas amostras de lavado.

Os constituintes celulares do lavado broncoalveolar são geralmente corados para análise citológica de células malignas e inclusões virais. Se a histiocitose de células de Langerhans (Cap. 92) for uma possibilidade diagnóstica, 5% ou mais das células com positividade para o marcador CD1a sustentam o diagnóstico. Quando há suspeita de doença crônica por berílio ou de sensibilização ao berílio, um teste de proliferação linfocitária em resposta à exposição a sais de berílio pode ser útil (Cap. 93). A coloração de material sólido do lavado broncoalveolar com ácido periódico de Schiff (PAS) para pesquisar a presença de material PAS-positivo é essencial no diagnóstico de proteinose alveolar (Cap. 91). O diagnóstico de pneumonia lipoide (Cap. 94), causada por aspiração de óleo, pode ser confirmado pelo excesso de macrófagos espumosos no lavado broncoalveolar. A presença de partículas de asbestos ou de sílica não é diagnóstica de doença pulmonar relacionada com essas substâncias (Cap. 93), mas significa exposição significativa às mesmas.

Função pulmonar na obesidade

A epidemia da obesidade manifesta-se em vários sistemas de órgãos. A dispneia, a limitação no exercício e a insuficiência respiratória são mais comuns em indivíduos obesos do que nos não obesos. A asma é mais comum e mais grave nos pacientes obesos.[10] Os efeitos da obesidade na função pulmonar são relativamente modestos em pacientes ambulatoriais com índice de massa corporal (IMC) menor que 40. O efeito da obesidade na função pulmonar mais comumente observado é a redução do volume de reserva expiratório (a quantidade de ar exalado entre a CRF e o volume residual), que está substancialmente reduzido em indivíduos com excesso de peso (IMC 25 a 30) ou ligeiramente obesos (IMC 30 a 35). A capacidade vital está reduzida na obesidade, mas o efeito é modesto e altamente variável. Em estudos de grandes dimensões, em média, para cada unidade a mais no IMC acima de 25, a capacidade vital ou CVF é reduzida em 0,5% a 0,8%. Os efeitos da obesidade na capacidade pulmonar total e no VEF_1 são sensivelmente menores. A relação VEF_1/CVF e a DLCO aumentam levemente com o aumento do IMC.

Em estudos de exercício, os efeitos da obesidade em pacientes ambulatoriais são igualmente modestos. Tais pacientes apresentam aumento do trabalho respiratório, mas o consumo máximo de oxigênio é frequentemente normal.

Direções futuras

Novos métodos de avaliação surgirão, tais como o uso de "narizes eletrônicos" para identificar compostos voláteis nos gases exalados. Tais esforços são encorajados por relatos de cães que podem ser treinados para identificar pessoas com neoplasias malignas e outras doenças. Por exemplo, carbaldeídos e cetonas voláteis específicos de cânceres podem ser identificados em condensados de ar exalado de pacientes com câncer do pulmão, e essas concentrações podem voltar ao normal após cirurgia.

Referências gerais

1. Burney PG, Hooper R. Forced vital capacity, airway obstruction and survival in a general population sample from the USA. *Thorax*. 2011;66:49–54.
2. Garcia-Rio F, Calle M, Burgos F, et al. Spirometry. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:388–401.
3. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med*. 2011;155:179–191.
4. Redlich CA, Tarlo SM, Hankinson JL, et al. Official American Thoracic Society Technical Standards: spirometry in the occupational setting. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:983–993.
5. Iyer VN, Schroeder DR, Parker KO, et al. The nonspecific pulmonary function test: longitudinal follow-up and outcomes. *Chest*. 2011;139:878–886.
6. Ford ES, Mannino DM, Wheaton AG, et al. Trends in the prevalence of obstructive and restrictive lung function among adults in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination surveys from 1988-1994 to 2007-2010. *Chest*. 2013;143:1395–1406.
7. Schmidt SL, Tayob N, Han MK, et al. Predicting pulmonary fibrosis disease course from past trends in pulmonary function. *Chest*. 2014;145:579–585.
8. Casanova C, Celli BR, Barria P, et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *Eur Respir J*. 2011;37:150–156.
9. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1004–1014.
10. Gibeon D, Batuwita K, Osmond M, et al. Obesity-associated severe asthma represents a distinct clinical phenotype: analysis of the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry Patient cohort according to BMI. *Chest*. 2013;143:406–414.

Transtornos do controle ventilatório

Atul Malhotra

Frank Powell

Definições e patogênese

Controle Ventilatório

A ventilação é controlada por interações complexas entre quimiorreceptores centrais, que principalmente são sensíveis a tensões de dióxido de carbono (CO_2) no sangue arterial, e quimiorreceptores periféricos, que predominantemente são sensíveis a tensões de CO_2 e de oxigênio (O_2) (Tabela 86-1). Distúrbios do controle ventilatório são causados por perturbações nesses sistemas de controle.

Tabela 86-1

Classificação da apneia central do sono

SÍNDROME DA APNEIA CENTRAL DO SONO	MECANISMO	TERAPIA
Apneias da transição do sono	Flutuações do dióxido de carbono durante as transições do sono-vigília-sono.	Reafirmação, ocasionalmente hipnóticos ou oxigênio
Terapia narcótica crônica	Falta de impulso (*drive*) central	Reduzir a dose de narcótico Considerar dispositivo de pressão positiva
Respiração de Cheyne-Stokes	Ganho em malha alta a partir da forte quimiossensibilidade e impulso ventilatório	Otimizar a terapia médica para a insuficiência cardíaca, considerar dispositivos PAP
Apneia central idiopática	Desconhecido	PAP de apoio, de dois níveis; considerar estimulantes ventilatórios
Tratamento da apneia central emergente ou "apneia complexa"	Redução da resistência das vias aéreas superiores no início de CPAP melhora a eficiência da excreção de dióxido de carbono	Apoio, em geral, resolve-se espontaneamente
Síndromes de hipoventilação do sono	Queda no impulso com a perda de estímulo de vigília, perda de atividade da musculatura acessória durante o sono REM	Ventilação não invasiva

CPAP = pressão positiva contínua nas vias aéreas; PAP = pressão positiva das vias aéreas; REM = movimento rápido dos olhos.

Síndromes de hipoventilação

Síndromes de hipoventilação são definidas por uma falta de ventilação alveolar adequada para manter uma tensão de CO_2 arterial normal de 40 mmHg. Os dois contextos clínicos mais comuns que resultam em hipoventilação crônica são doença pulmonar obstrutiva crônica grave (DPOC; Cap. 88) e obesidade mórbida (Caps. 100 e 220); etiologias menos comuns incluem terapia com opiáceos crônica, fraqueza neuromuscular (Caps. 421 e 422) e cifoescoliose grave (Cap. 99). A epidemiologia dessas síndromes de hipoventilação é pouco estudada, mas cerca de 15% dos pacientes com DPOC grave ou obesidade mórbida têm um elevado $PaCO_2$. Independentemente da causa, os pacientes com hipoventilação com frequência têm agravamento da sua ventilação no início do sono, devido à perda de estímulo de vigília, que é o impulso normal para respirar durante a vigília, e algum grau de colapso das vias aéreas superiores após o início do sono (Cap. 100).

Pacientes com apneia central do sono (Cap. 100), que é um grupo de condições em que a cessação do fluxo de ar ocorre devido a uma falta de esforço respiratório, são classificados em aqueles com estímulo (*drive*) de ventilação insuficiente e aqueles com estímulo excessivo.[1] O aparente paradoxo de como o estímulo excessivo leva à apneia central é explicado pelo conceito de ganho em malha. Um sistema de controle com resposta negativa com um ganho em malha alto é propenso à instabilidade, que leva a períodos de respiração excessiva seguidos por períodos de apneia (Tabela 86-2). O protótipo de uma condição com ganho em malha elevado é respiração periódica ou respiração de Cheyne-Stokes (Fig. 86-1).

Tabela 86-2

Classificação de doenças hipercápnicas

DOENÇA HIPERCÁPNICA	MECANISMO	DIAGNÓSTICO	TRATAMENTO
Overdose narcótica	Impulso (*drive*) central reduzido	Histórico, pupilas narcotizadas, toxicologia	Tratamento de suporte, naloxona
Asma aguda grave	Obstrução grave do fluxo aéreo, espaço morto alto	Histórico típico, sibilância ao examinar, baixo VEF_1/CVF	Broncodilatadores, anti-inflamatórios, ventilação mecânica (geralmente invasiva)
Exacerbação aguda da DPOC	Obstrução do fluxo aéreo, espaço morto alto	Histórico, tabagista, baixo VEF_1/CVF, etiologia infecciosa	Broncodilatadores, anti-inflamatórios, ventilação não invasiva
Síndrome de hipoventilação por obesidade	Complacência do sistema respiratório baixa, resistência elevada das vias aéreas superiores, impulso central baixo	IMC elevado, falta de outros diagnósticos; resposta ao dióxido de carbono embotada	Perda de peso, pressão positiva da via aérea em dois níveis noturna
Síndrome da hipoventilação congênita central	Mutação de *PHOX2B*, falta de impulso central	Testes genéticos	Tratamento de suporte, ventilação mecânica (geralmente não invasiva)
Doença neuromuscular (p. ex., miastenia grave, ELA, polimiosite, SGB/PDIA)	Falta de força muscular respiratória	Ortopneia imediata, baixa CV, baixo PIMs/PEMs	Causa subjacente; ventilação não invasiva noturna; cuidados de suporte
Doença pulmonar parenquimatosa grave, por exemplo, a DPOC	A falta de área de superfície alveolar; espaço morto pulmonar elevado e trabalho da respiração	Histórico típico, tabagismo, baixos VEF_1 e VEF_1/CVF	Broncodilatador, terapia anti-inflamatória, ventilação noturna não invasiva possível, parar de fumar
Cifoescoliose	Compatibilidade com o sistema respiratório baixo	Exame físico	Tratamento de suporte, ventilação não invasiva

CV = capacidade vital; CVF = capacidade vital forçada; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; ELA = esclerose lateral amiotrófica; IMC = índice de massa corporal; PDIA/SGB = polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda/síndrome de Guillain-Barré; PEMs = pressões expiratórias máximas; PIMs = pressões inspiratórias máximas; SGB = síndrome de Guillain-Barré; VEF_1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo;

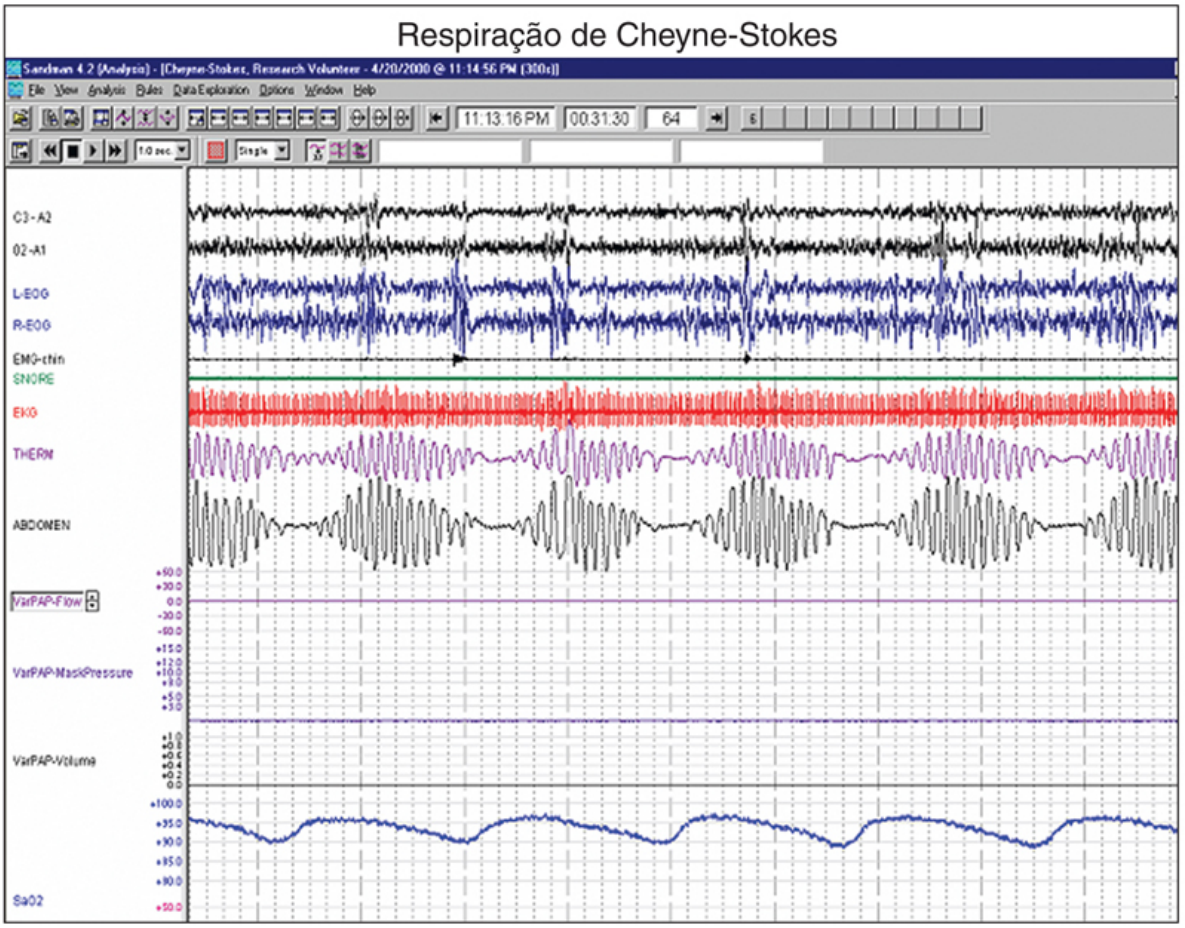

FIGURA 86-1 Respiração de Cheyne-Stokes com padrão crescente-decrescente de respiração.
O termistor detecta mudanças de temperatura do ar na boca e no nariz. Observe ausências no fluxo de ar sem esforço respiratório visto nos cintos abdominais. Esse padrão de respiração leva a dessaturações intermitentes, despertares do sono e explosões de taquicardia. O conceito de ganho em malha pode ser compreendido considerando-se a analogia do termostato, em que um sistema de controle está funcionando para regular a temperatura ambiente estável (p. ex., 20 °C). Por analogia, o sistema de controle respiratório está funcionando principalmente para manter uma $PaCO_2$ estável de 40 mmHg e pH estável. Situações em que as flutuações marcadas na temperatura ambiente podem ocorrer incluiriam uma em que o termostato é excessivamente sensível (i.e., o compressor liga se a temperatura ambiente cai para 19,999 °C); se o compressor é muito forte, uma marcada temperatura ambiente excedente será seguida por um período prolongado quando o compressor não funciona. Na analogia à respiração de Cheyne-Stokes, o dióxido de carbono (CO_2) é igualado à temperatura ambiente e se prediria que seria instável se a capacidade de resposta química (i.e., o termostato) fosse excessivamente forte (um aumento acentuado na ventilação para pequena mudança no CO_2) ou se a eficiência da eliminação de CO_2 fosse alta (queda acentuada na $PaCO_2$ com aumento de ventilação). Situações que aumentam a propensão para flutuações de CO_2 levam ao ganho em malha elevado e, assim, aumentam o risco de respiração de Cheyne-Stokes.

Respiração de Cheyne-Stokes

Respiração de Cheyne-Stokes é um padrão crescente e decrescente de respiração, que é classicamente descrito como em "crescendo-decrescendo" e que muitas vezes inclui períodos de apneia central. É visto mais comumente durante o sono em pacientes com insuficiência cardíaca.

Epidemiologia

A respiração de Cheyne-Stokes é uma forma de instabilidade ventilatória que ocorre em 30% a 40% de pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda.[2] Sexo masculino, idade avançada, baixa $PaCO_2$ basal e fibrilação atrial são fatores de risco para a respiração de Cheyne-Stokes em pacientes com insuficiência cardíaca. Há controvérsias sobre se esse padrão de respiração em si é prejudicial ou se é simplesmente um marcador da gravidade de doença cardíaca subjacente. A respiração de Cheyne-Stokes representa cerca de 5% a 10% dos casos de apneia do sono (Cap. 100) e é rara entre os pacientes que não têm insuficiência cardíaca.

Biopatologia

Indivíduos com a respiração de Cheyne-Stokes têm forte quimiossensibilidade, conforme evidenciado por aumentos acentuados da ventilação com pequenos aumentos na $PaCO_2$. O impulso para respirar pode ser aumentado por meio de reflexos neurais que são acionados por fluido pulmonar extravascular e uma pressão esquerda atrial elevada. Hipoxemia intermitente e picos de catecolaminas, que são frequentes nesses pacientes, contribuem para o estresse oxidativo e ativação neuroendócrina, sendo ambos responsáveis pelo agravamento da insuficiência cardíaca subjacente.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os pacientes com a respiração de Cheyne-Stokes às vezes podem ser diagnosticados na beira do leito, por meio da observação cuidadosa do seu padrão de respiração. Durante o sono ou o exercício, a respiração se torna principalmente dependente de estímulos metabólicos. Os pacientes podem se queixar de fadiga ou sonolência porque o despertar do sono tende a ocorrer durante a fase hiperpneica. Dispneia paroxística noturna, um sintoma clássico de insuficiência cardíaca (Cap. 58), mais comumente reflete a respiração de Cheyne-Stokes subjacente. Os pacientes muitas vezes são diagnosticados no laboratório do sono, enquanto submetidos à investigação de possível apneia obstrutiva do sono.

O diagnóstico de respiração de Cheyne-Stokes, se não for prontamente aparente, pode ser feito durante a polissonografia noturna, quando o padrão oscilatório típico de volume corrente é visto na ausência de esforços ventilatórios durante os períodos apneicos. Ao avaliar tais registros, e em contraste com a apneia obstrutiva, é importante notar que a respiração de Cheyne-Stokes geralmente se resolve durante o sono de rápida movimentação dos olhos (REM, do inglês, *rapid eye movement*), que os despertares no eletroencefalograma normalmente ocorrem durante a fase hiperpneica, e que a respiração de Cheyne-Stokes, em geral, não se resolve imediatamente quando é aplicada pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP, do inglês, *continuous positive airway pressure*) nasais.

Tratamento

O manejo clínico da respiração de Cheyne-Stokes na maioria das vezes é o tratamento da insuficiência cardíaca subjacente (Cap. 59). Após a otimização do manejo clínico, o padrão de respiração de Cheyne-Stokes frequentemente se resolve. A CPAP pode melhorar os índices respiratórios, mas não é superior à terapia médica padrão em relação à mortalidade.[A1] Novas abordagens relacionadas com a ventilação não invasiva são promissoras, mas necessitam de mais estudos.[3]

Síndrome da Hipoventilação Congênita Central

Definição e epidemiologia

Síndrome de hipoventilação congênita central é uma condição congênita rara, anteriormente conhecida como maldição de Ondina, caracterizada por uma diminuição da resposta ventilatória ao CO_2.[4] A síndrome de hipoventilação congênita central foi tradicionalmente diagnosticada em recém-nascidos, mas formas mais sutis da doença são cada vez mais observadas em crianças mais velhas e adultos.

Biopatologia

A síndrome é agora definida por uma mutação no gene *PHOX2B*, localizado no cromossomo 4p12.[5] O gene *PHOX2B* é um gene *homeobox* altamente conservado e é expresso sobretudo nas vias aferentes e eferentes dos reflexos respiratórios, cardiovasculares e digestivos. A deleção do gene em camundongos causa respiração irregular, uma resposta ventilatória hipercápnica reduzida e morte por apneia central. Esses camundongos apresentam perda neuronal no núcleo retrotrapezoide e na região parafacial do tronco cerebral, sugerindo a importância dessa região medular no processo de respiração normal. Alterações nos genes *PHOX2B* têm sido também associadas à doença de Hirschsprung (Cap. 136), aos tumores da crista neural, à assistolia cardíaca (Cap. 63) e a outras alterações do sistema nervoso autonômico (Cap. 418).

Porque a maioria dos pais das crianças afetadas com a síndrome de hipoventilação central congênita não carrega uma mutação do *PHOX2B*, as mutações são novas. Cerca de 90% dos pacientes são heterozigóticos para uma mutação de expansão repetida de polialanina, em que o alelo afetado tem 24 a 33 alaninas, ao contrário dos normais com 20 alaninas. Os 10% dos pacientes restantes com síndrome de hipoventilação congênita central apresentam mutações do tipo *missense* (sentido trocado), *nonsense* (sem sentido), *frameshift* (em molduras diferentes) ou no gene *PHOX2B*.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os recém-nascidos podem apresentar-se com cianose no nascimento, apneias centrais recorrentes ou ambas. Os adultos podem apresentar apneia central do sono idiopática, hipercapnia inexplicável ou anormalidades autonômicas (Cap. 418). A confirmação do diagnóstico requer a demonstração de uma anormalidade no gene *PHOX2B*.

Tratamento

Atualmente não existem tratamentos específicos para a síndrome de hipoventilação central congênita além de cuidados de suporte. O aconselhamento genético é necessário para indivíduos afetados e suas famílias, dado o padrão de herança autossômico dominante. Os pacientes devem ser alertados contra o uso de sedativos, o que poderia precipitar insuficiência respiratória. A ventilação mecânica durante o sono, seja invasiva (através de traqueostomia) ou não invasiva (por meio de suporte de pressão positiva das vias aéreas em dois níveis [Cap. 100]), é necessária na maioria dos pacientes. Alguns pacientes permanecem totalmente dependentes do ventilador. Os tratamentos alternativos, como estimulantes ventilatórios e estimulação diafragmática, são geralmente ineficazes.

Síndromes de Hipoventilação Adquiridas

Definição e epidemiologia

Pacientes com síndromes de hipoventilação não podem manter a ventilação minuto adequada para manter a sua $PaCO_2$ em 40 mmHg. Os pacientes podem ser classificados em aqueles que não possuem impulso ventilatório central e aqueles que têm uma anormalidade pulmonar mecânica ou neuromuscular que impede a troca gasosa adequada. A frequência de casos é desconhecida, mas a insuficiência respiratória é um dos diagnósticos de admissão mais comuns em unidades de terapia intensiva.

Biopatologia

Os pacientes com condições caracterizadas pela ausência de impulso central têm pulmões e função muscular respiratória razoavelmente normais, mas não têm uma resposta adequada para CO_2 e hipoxia. Em contraste, a maioria dos pacientes com alterações mecânicas ou neuromusculares tem um trabalho maior de respirar em comparação a indivíduos normais; as condições subjacentes mais comuns são DPOC grave (Cap. 88) ou obesidade mórbida (Cap. 220) com síndrome de hipoventilação por obesidade. Tais indivíduos têm capacidade de resposta química diminuída, mas não ausente. Outra causa de troca gasosa inadequada é a doença neuromuscular; causas comuns incluem distúrbios de transmissão neuromuscular (Cap. 422), fraqueza muscular grave (Cap. 421), resíduo a partir de infecção com poliovírus (Cap. 379), síndrome de Guillain-Barré (Cap. 420) ou intoxicação aguda (Cap. 110).

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os pacientes com hipoventilação têm uma infinidade de apresentações que vão desde alterações assintomáticas nos testes de laboratório (p. ex., $PaCO_2$ elevada, SaO_2 baixa inexplicável ou um nível de bicarbonato sérico elevado) até insuficiência respiratória na unidade de terapia intensiva (p. ex., infecção do trato respiratório com evidência laboratorial de anormalidades crônicas, como a acidose respiratória aguda em pacientes crônicos). Os pacientes com *overdose* aguda de agentes sedativo-hipnóticos ou narcóticos podem apresentar acidose respiratória aguda e perda de consciência. Os pacientes que tomam narcóticos de forma crônica podem apresentar-se com apneia-hipopneia do sono central ou dessaturação de oxigênio noturna inexplicável.

Uma vez suspeitada, o diagnóstico de hipoventilação é confirmado pela descoberta de $PaCO_2$ maior que 42 mmHg na análise de uma amostra de sangue arterial. Se o aumento na $PaCO_2$ for de curta duração de forma que a compensação renal ainda não tenha ocorrido (Cap. 118), o nível de bicarbonato sérico aumenta em 1 mEq/L para cada aumento de 10 mmHg na $PaCO_2$. Em comparação, se a acidose respiratória é de duração suficiente para ocorrer a compensação renal, o nível de bicarbonato de soro irá aumentar em 4 mEq para cada aumento de 10 mmHg na $PaCO_2$ (Fig. 86-2).

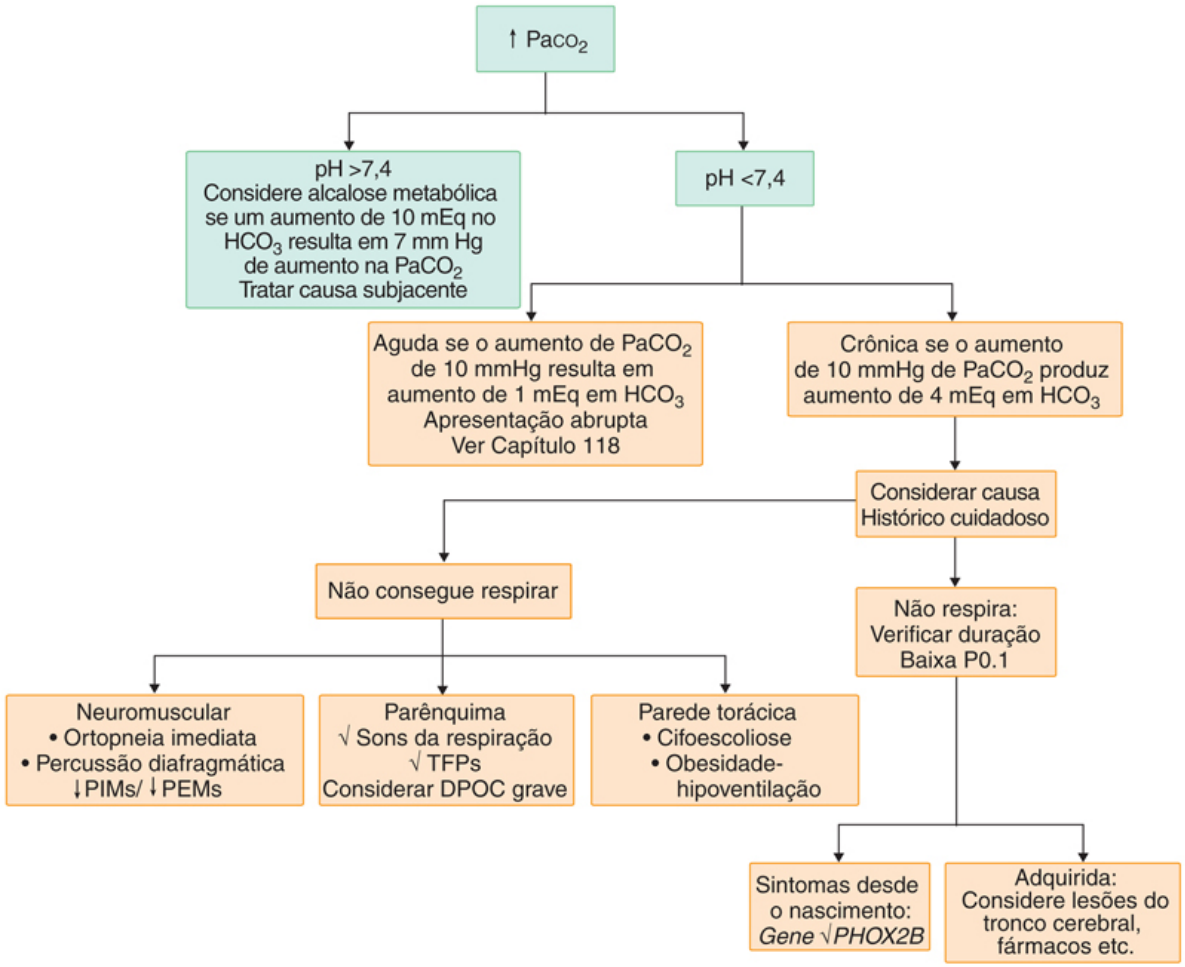

FIGURA 86-2 Fluxograma de uma abordagem sistemática a hipercapnia e várias causas de hipoventilação.
A alteração do pH pode ajudar a determinar a causa e cronicidade. Histórico cuidadoso e exame físico, juntamente com testes de função pulmonar, podem ajudar a classificar os pacientes em aqueles que "não conseguem respirar" devido a alterações neuromusculares ou mecânicas do sistema respiratório, em comparação àqueles que "não vão respirar" devido à patologia do sistema nervoso central. DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; PEM = pressão expiratória máxima; PIM = pressão inspiratória máxima; P0.1 = pressão negativa na boca gerada durante os primeiros 100 ms de uma inspiração ocluída; TFP = teste de função pulmonar.

Uma vez que a $PaCO_2$ elevada está estabelecida, é apropriado distinguir os pacientes que "não conseguem respirar" daqueles que "não vão respirar". "Não poder respirar" implica que um problema respiratório mecânico ou fraqueza neuromuscular está causando a elevação da $PaCO_2$. Alterações dos testes de função pulmonar (p. ex., uma capacidade vital muito baixa) sugerem um distúrbio parenquimatoso ou da parede torácica. A ultrassonografia pode identificar a neuropatia frênica causadora de disfunção diafragmática.[6] Os pacientes que "não respiram" apresentam alterações do sistema nervoso central que afetam o estímulo respiratório central, a quimiossensibilidade ou ambos.

Tratamento e prognóstico

O tratamento de hipoventilação deve incidir sobre a causa subjacente. As intoxicações agudas podem ser tratadas com apoio ou, em alguns casos, com antídotos específicos (Cap. 110). Condições crônicas podem ser tratadas resolvendo-se a causa subjacente, como a perda de peso na síndrome de hipoventilação por obesidade, ou com inibidores da colinesterase na miastenia grave (Cap. 422). Para a doença do parênquima pulmonar, o tratamento é dirigido para a causa subjacente, se possível (Caps. 88 e 92).

Medicamentos sedativos devem ser usados com cautela, pois eles podem ocasionalmente precipitar insuficiência respiratória aguda. Embora a hipoxemia profunda possa ser deletéria, o oxigênio, ocasionalmente, pode precipitar acidose respiratória aguda grave, em particular nos pacientes com exacerbações da DPOC

(Cap. 88). Como resultado, os pacientes hipoventilantes com DPOC requerem tratamento cauteloso com a administração cuidadosa de oxigênio suplementar, que deve ser titulada para uma saturação de oxigênio arterial de 90% ou uma tensão de oxigênio arterial de 60 mmHg.

Hipoventilação grave necessita de ventilação mecânica (Cap. 105), como a ventilação não invasiva para exacerbação aguda da DPOC. Para outras apresentações nas quais a $PaCO_2$ parece extremamente elevada, entubação endotraqueal e ventilação mecânica são frequentemente utilizadas, especialmente em pacientes com alteração da consciência. Para hipoventilação crônica em DPOC hipercápnica, a pressão positiva das vias aéreas não invasiva em dois níveis, através de uma máscara durante o sono, pode manter a ventilação alveolar. Entretanto, não há nenhuma evidência definitiva de que a ventilação não invasiva com pressão positiva possa prolongar a vida ou reduzir hospitalizações em pacientes com DPOC ou insuficiência respiratória crônica.[A2] Além disso, a grande dificuldade de se aderir à terapia noturna de dois níveis em pacientes com DPOC reforça a necessidade de discussões com os pacientes e familiares sobre seus riscos e benefícios.

Outras síndromes de hipoventilação crônica também são comumente tratadas com pressão positiva das vias aéreas em dois níveis, embora os dados não sejam convincentes. Em algumas condições crônicas, como doença do neurônio motor (Cap. 419), a traqueostomia deve ser discutida, embora o impacto dessas intervenções na qualidade de vida deva ser cuidadosamente considerado. Seja qual for a causa subjacente, uma elevação no nível de $PaCO_2$ é considerada um sinal prognóstico ruim. Discussões de final de vida também são importantes nesses casos, porque o prognóstico de pacientes com insuficiência respiratória é geralmente pobre.

Referência de Grau A

A1. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med*. 2005;353:2025–2033.

A2. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2:698–705.

Referências Gerais

1. Pack AI. Central sleep apnea. *Handb Clin Neurol*. 2011;98:411–419.
2. McGee S. Cheyne-stokes breathing and reduced ejection fraction. *Am J Med*. 2013;126:536–540.
3. Combs D, Shetty S, Parthasarathy S. Advances in positive airway pressure treatment modalities for hypoventilation syndromes. *Sleep Med Clin*. 2014;9:315–325.
4. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, et al. An official ATS clinical policy statement. Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:626–644.
5. Rand CM, Yu M, Jennings LJ, et al. Germline mosaicism of PHOX2B mutation accounts for familial recurrence of congenital central hypoventilation syndrome (CCHS). *Am J Med Genet A*. 2012;158A:2297–2301.
6. Boon AJ, Sekiguchi H, Harper CJ, et al. Sensitivity and specificity of diagnostic ultrasound in the diagnosis of phrenic neuropathy. *Neurology*. 2014;83:1264–1270.

Asma

Jeffrey M. Drazen

Definição

A asma é uma síndrome clínica de etiologia desconhecida, caracterizada por três componentes distintos: (1) episódios recorrentes de obstrução das vias aéreas, que regridem espontaneamente ou como resultado do tratamento; (2) resposta broncoconstritora exagerada a estímulos que têm pouco ou nenhum efeito nos indivíduos não asmáticos, um fenômeno conhecido como hiper-responsividade das vias aéreas; e (3) inflamação das vias aéreas, definida por uma variedade de critérios. Embora a obstrução das vias aéreas seja quase sempre reversível, atualmente acredita-se que, em algumas situações, as alterações nas vias aéreas asmáticas podem se tornar irreversíveis.

Epidemiologia

A asma é um transtorno extremamente comum, que afeta meninos mais comumente que meninas e, após a puberdade, mulheres com uma frequência discretamente maior que os homens; aproximadamente 8% da população adulta dos Estados Unidos tem sinais e sintomas consistentes com o diagnóstico de asma. Embora na maioria dos casos tenha início antes dos 25 anos de idade, a asma pode se desenvolver em qualquer época durante toda a vida.

A prevalência mundial de asma aumentou mais de 45% desde 1970. Só na última década, a prevalência de chiado em crianças aumentou em cerca de 0,1% por ano.

Durante as últimas quatro décadas, os maiores aumentos na prevalência de asma ocorreram em países que adotaram um estilo de vida "industrializado". Por exemplo, os dados epidemiológicos sugerem que crescer em um ambiente rural está associado a um risco muito inferior de se desenvolver asma, independentemente de fatores genéticos, e que essa diferença pode ser atribuível à exposição a uma maior diversidade de micróbios ambientais em uma fase precoce da vida.[1]

A asma é uma das razões mais comuns para buscar tratamento médico. Nos Estados Unidos, a asma é responsável por cerca de 15 milhões de consultas médicas ambulatoriais por ano e por aproximadamente dois milhões de internações hospitalares anuais. Os custos estimados anuais diretos e indiretos do atendimento à asma nos Estados Unidos estão em mais de US$ 55 bilhões.

Biopatologia

Genética

Em estudos com gêmeos, a asma mostrou ter cerca de 60% de hereditariedade, indicando que tanto os fatores genéticos quanto os ambientais são importantes em sua etiologia. Uma região do cromossomo 17q21, no *locus* para *ORMDL3*, um membro de uma família de genes que codifica proteínas transmembranares reticuloendoplasmáticas, tem sido associada repetidamente à asma que se inicia na infância. Embora a variante funcional exata nessa região não tenha sido identificada, o isolamento de um *locus* de asma com início na infância apoia a observação clínica de que a asma com início na idade adulta e início na infância parecem ser doenças distintas. Variantes genéticas que influenciam a resposta ao tratamento também foram identificadas e amplamente replicadas.

Patologia

A patologia da asma leve, como delineada por estudos broncoscópicos e de biópsia, é caracterizada por edema e hiperemia da mucosa, bem como por infiltração da mucosa com mastócitos, eosinófilos e linfócitos que exibem o fenótipo T_H2. Ensaios controlados utilizando anticorpos contra a interleucina-5 ou a cadeia α do receptor da interleucina-4, em pacientes com sintomas de asma persistente e eosinofilia apesar de tratamento com corticoides, mostraram evidências sólidas do papel patológico dessas citocinas inflamatórias na asma. Como resultado desses estímulos inflamatórios, acoplados com a deformação mecânica do epitélio pela constrição da musculatura lisa[2] das vias aéreas, a parede dessas vias é espessada pelo depósito de colágeno tipos III e V abaixo da membrana basal verdadeira. Além disso, na asma crônica grave, ocorrem hipertrofia e hiperplasia das glândulas das vias aéreas e das células secretoras tanto da superfície epitelial como glandular, bem como hiperplasia do músculo liso das vias aéreas. Estudos morfométricos das vias aéreas de indivíduos asmáticos demonstraram o espessamento da parede dessas vias de magnitude suficiente para aumentar a resistência ao fluxo aéreo e estimular a responsividade das vias aéreas. Durante um evento asmático grave, a parede das vias aéreas está acentuadamente espessada; além disso, a oclusão focal das vias aéreas ocorre por uma mistura de muco hiperviscoso e agregados de células epiteliais descamadas pelas vias aéreas.

A obstrução episódica das vias aéreas que constitui uma crise asmática resulta do estreitamento da luz das vias aéreas ao fluxo de ar. Embora atualmente esteja bem estabelecido que a asma está associada à infiltração das vias aéreas por células inflamatórias, as ligações entre essas células e os processos fisiopatológicos responsáveis pela obstrução das vias aéreas asmáticas estão apenas começando a ser delineadas. Três ligações possíveis, mas não mutuamente exclusivas, têm sido postuladas: constrição da musculatura lisa; espessamento do epitélio; e presença de líquido no lúmen das vias aéreas. Entre esses mecanismos, a constrição dos músculos lisos das vias aéreas secundária à liberação local de mediadores bioativos ou neurotransmissores constitui a explicação mais amplamente aceita para obstrução reversível aguda das vias aéreas nas crises de asma. Acredita-se que vários mediadores broncoativos sejam os agentes causadores da obstrução das vias aéreas no paciente asmático. Além disso, o estreitamento crônico das vias aéreas, denominado remodelamento da parede das vias aéreas, que ocorre em muitos pacientes com asma, resulta muito provavelmente da presença de células inflamatórias nas vias aéreas dos asmáticos.

Mediadores da Resposta Asmática Aguda

Acetilcolina

A acetilcolina liberada dos nervos motores intrapulmonares causa constrição dos músculos lisos das vias aéreas através da estimulação direta dos receptores muscarínicos do subtipo M_3. O potencial papel da acetilcolina na broncoconstrição da asma deriva principalmente da observação de que o brometo de tiotrópio, um antagonista muscarínico, pode reduzir a broncoconstrição.

Histamina

A histamina, ou β-imidazoliletilamina, foi identificada como um agente broncoativo endógeno potente há mais de 100 anos. Os mastócitos, proeminentes nos tecidos das vias aéreas obtidos de pacientes com asma, constituem a principal fonte pulmonar de histamina. Estudos clínicos com novos anti-histamínicos potentes indicam somente que a histamina desempenha um papel menor como mediador da obstrução das vias aéreas na asma.

Leucotrienos e Lipoxinas

Os cisteinil leucotrienos — denominados LTC_4, LTD_4 e LTE_4, bem como o di-hidroxileucotrieno, LTB_4 — são derivados da lipoxigenação do ácido araquidônico liberado dos fosfolipídios da membrana das células-alvo durante ativação celular. A 5-lipo-oxigenase, a proteína de ativação da 5-lipo-oxigenase, e a sintase da LTC_4 constituem o conteúdo proteico e enzimático necessário para produzir os leucotrienos cisteínicos. A produção de LTB_4 exige a presença da 5-lipo-oxigenase, da proteína ativadora da 5-lipo-oxigenase e LTA_4 epóxido hidrolase. Os mastócitos, os eosinófilos e os macrófagos alveolares têm a capacidade enzimática de produzir cisteinil leucotrienos a partir de seus fosfolipídios da membrana, enquanto os leucócitos polimorfonucleares produzem exclusivamente LTB_4, predominantemente uma molécula quimioatraente; o LTC_4 e o LTD_4 estão entre os agonistas mais potentes para a contração dos músculos lisos das vias aéreas dos seres humanos. A eficácia dos antagonistas dos receptores dos leucotrienos (p. ex., pranlucaste, zafirlucaste e montelucaste) ou do inibidor da síntese (p. ex., zileuton) no tratamento da asma

persistente crônica levou à conclusão de que os leucotrienos são importantes mas não são os mediadores exclusivos da resposta asmática. As lipoxinas são lipo-oxigenases duplas, produtos do metabolismo do ácido araquidônico, e parecem ser infrarreguladoras endógenas das respostas inflamatórias. As quantidades de lipoxinas são diminuídas nas vias aéreas de pacientes com asma grave.

Óxido Nítrico

Óxido nítrico (NO•) é produzido enzimaticamente pelas células epiteliais das vias aéreas e por células inflamatórias encontradas no pulmão asmático. NO• livre tem uma meia-vida da ordem de segundos nas vias aéreas e é estabilizado pela conjugação de tióis para formar RS-NO, onde *R* designa qualquer uma das várias entidades moleculares que reforça esta ligação química. NO• e RS-NO têm ações broncodilatadoras e podem desempenhar um papel homeostático nas vias aéreas. Paradoxalmente, altos níveis de NO•, quando codisponíveis com ânion superóxido, podem formar produtos tóxicos de oxidação, como o peroxinitrito ($OONO^-$), que podem lesar as vias aéreas. Pacientes com asma têm níveis de NO• mais altos do que o normal em seu ar expirado, e esses níveis diminuem consistentemente após o tratamento com corticosteroides.

Alterações Fisiológicas na Asma

O aumento da resistência ao fluxo aéreo é a consequência da obstrução das vias aéreas induzida por constrição da musculatura lisa, espessamento do epitélio das vias aéreas ou presença de líquido livre dentro da luz das vias aéreas. A obstrução ao fluxo aéreo se manifesta pelo aumento na resistência das vias aéreas e redução da velocidade de fluxo em toda a capacidade vital. No início de uma crise de asma, ocorre obstrução em todos os níveis das vias aéreas; à medida que a crise regride, essas alterações revertem — primeiramente nas grandes vias aéreas (i.e., brônquios principais, lobares, segmentares e subsegmentares) e em seguida nas vias aéreas mais periféricas. Essa sequência anatômica de início e reversão reflete-se nas alterações fisiológicas observadas durante a regressão de um episódio de asma. Especificamente, quando uma crise de asma regride, as taxas de fluxo normalizam-se inicialmente em um volume elevado da capacidade vital, e apenas posteriormente num volume baixo na capacidade vital. Como a asma é uma doença das vias aéreas e não uma doença do espaço aéreo, não se observa nenhuma alteração primária na curva de pressão-volume estática pulmonar. Todavia, durante uma crise aguda de asma, o estreitamento das vias aéreas pode ser tão grave a ponto de resultar em fechamento das vias aéreas, com cada unidade pulmonar individual se fechando em um volume próximo ao seu volume máximo. Esse fechamento resulta em uma alteração da curva de pressão-volume, de tal maneira que, para um determinado volume de gás contido no tórax, ocorre redução da retração elástica, o que, por sua vez, deprime ainda mais as taxas de fluxo expiratório.

Outros fatores influenciam o comportamento mecânico dos pulmões durante uma crise aguda de asma. Durante a inspiração em uma crise de asma, a pressão pleural inspiratória máxima cai muito abaixo da pressão subatmosférica de 4 a 6 cm H_2O, geralmente necessária para o fluxo aéreo corrente. A fase expiratória da respiração também se torna ativa, enquanto o paciente procura forçar a saída de ar dos pulmões. Como consequência, a pressão pleural máxima durante a expiração, que normalmente é, na melhor das hipóteses, de apenas alguns centímetros de água acima da pressão atmosférica, pode atingir 20 a 30 cm H_2O acima da pressão atmosférica. As pressões pleurais baixas durante a inspiração tendem a dilatar as vias aéreas, enquanto as pressões pleurais elevadas durante a expiração tendem a estreitá-las. Durante uma crise de asma, as amplas oscilações de pressão, juntamente com alterações mecânicas nas paredes das vias aéreas, resultam em uma resistência ao fluxo de ar expiratório muito maior do que ao fluxo aéreo inspiratório.

A frequência respiratória costuma ser alta durante uma crise asmática aguda. Essa taquipneia não é desencadeada por anormalidades na composição dos gases do sangue arterial, mas sim pela estimulação dos receptores intrapulmonares, com efeitos subsequentes sobre os centros respiratórios centrais. Uma consequência da combinação do estreitamento das vias aéreas e do fluxo de ar rápido consiste na elevada sobrecarga mecânica sobre a bomba ventilatória. Em uma crise grave, a sobrecarga pode aumentar o trabalho respiratório em 10 vezes ou mais, podendo predispor à fadiga dos músculos respiratórios. No que diz respeito à troca gasosa, a natureza focal do estreitamento das vias aéreas asmáticas resulta em má distribuição da ventilação (V) com relação à perfusão pulmonar (Q). Ocorre um desvio da preponderância normal de unidades V/Q, com uma relação próxima à unidade, para uma distribuição com grande número de unidades alvéolo-capilares, com uma relação V/Q de menos de uma unidade. O efeito final é indução de hipoxemia arterial. Além disso, a hiperpneia da asma reflete-se como hiperventilação com uma PCO_2 arterial baixa.

Manifestações clínicas

Histórico

Durante uma crise de asma aguda, os pacientes procuram atendimento médico por causa de dispneia acompanhada de tosse, sibilo e ansiedade. O grau de dispneia apresentado pelo paciente não tem boa correlação com o grau de obstrução ao fluxo aéreo, mas muitas vezes é influenciado pela natureza aguda da crise. A dispneia pode ocorrer apenas com prática de exercício (asma induzida por exercício),[3] após a ingestão de ácido acetilsalicílico (doença respiratória exacerbada por ácido acetilsalicílico),[4]após exposição a um alérgeno conhecido específico (asma extrínseca) ou sem razão identificada (asma intrínseca). Existem variantes da asma nas quais a tosse, a rouquidão ou a incapacidade de dormir durante a noite consistem nos únicos sintomas. A identificação de um estímulo desencadeante através de entrevista cuidadosa ajuda a estabelecer o diagnóstico da asma e pode ser terapeuticamente útil se o estímulo puder ser evitado. A maioria dos pacientes com asma queixa-se de dispneia quando exposta a rápidas mudanças na temperatura e na umidade do ar inspirado. Por exemplo, durante os meses de inverno, em climas menos temperados, os pacientes comumente apresentam dispneia ao saírem de um ambiente aquecido; nos climas úmidos e quentes, os pacientes podem se queixar de dispneia quando entram em um ambiente de frio seco, como um teatro com ar-condicionado.

Um importante fator a ser considerado quando se colher o histórico de um paciente com asma é o potencial para exposições ocupacionais na asma (Cap. 93). A asma que é causada por exposições ocupacionais é denominada asma ocupacional; asma preexistente que é exacerbada pela exposição no local de trabalho é denominada asma agravada pelo local de trabalho. Na síndrome da disfunção das vias aéreas reativas, uma exposição única grande conduz a um fenótipo do tipo asmático persistente em um indivíduo anteriormente normal.[5]

Exame Físico

Sinais Vitais

Características comuns observadas durante uma crise de asma aguda consistem em frequência respiratória alta (geralmente, 25 a 40 incursões respiratórias por minuto), taquicardia e pulso paradoxal (queda inspiratória exagerada na pressão sistólica). A magnitude do pulso está relacionada à gravidade do ataque; um valor maior do que 15 mm Hg indica um ataque de gravidade moderada. A oximetria de pulso com o paciente respirando ar ambiente, comumente revela uma saturação de oxigênio próximo a 90%.

Exame do Tórax

A inspeção pode revelar que pacientes em crise aguda de asma estão usando seus músculos acessórios da respiração; se isso estiver ocorrendo, a pele sobre o tórax poderá estar retraída nos espaços intercostais durante a inspiração. O tórax geralmente está hiperinsuflado, e a fase expiratória está prolongada com relação à fase inspiratória. A percussão do tórax demonstra hipertimpanismo, com perda da variação normal na macicez devido ao movimento diafragmático; o frêmito toracovocal está diminuído. A ausculta revela sibilos, que constituem o achado físico principal na asma, mas não estabelecem o diagnóstico (Cap. 83). Os sibilos, comumente mais altos durante a expiração, porém audíveis também durante a inspiração, são caracterizados como polifônicos, uma vez que mais de um tom pode ser ouvido simultaneamente (Vídeo 87-1). Ruídos adventícios adicionais podem incluir roncos sugestivos de secreções livres na luz das vias aéreas, ou estertores, que devem levantar a suspeita de diagnósticos alternativos e são indicativos de infecção localizada ou insuficiência cardíaca. A perda da intensidade ou a ausência do murmúrio vesicular em um paciente com asma é uma indicação de obstrução grave ao fluxo aéreo.

Diagnóstico

Achados Laboratoriais

Achados da Função Pulmonar

A principal anormalidade da função pulmonar durante um episódio de asma consiste na redução das taxas de fluxo aéreo em toda a capacidade vital.[6,7] O pico do fluxo expiratório (PFE), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e o fluxo máximo na metade da expiração (FMME) estão diminuídos na asma (Cap. 85). Na asma grave, a dispneia pode ser tão intensa que pode chegar a impedir ao paciente realizar um espirograma completo. Nesse caso, se 2 segundos de expiração forçada

puderem ser registrados, valores úteis para PFE e VEF_1 podem ser obtidos. Nunca é demais enfatizar que a gradação da gravidade da crise (Tabela 87-1) *deve* ser avaliada por medidas objetivas do fluxo aéreo; nenhum outro método produz resultados apurados e reprodutíveis. Quando a crise regride, o PFE e o VEF_1 aumentam para valores normais juntos, enquanto o FMME permanece substancialmente deprimido; com a resolução mais completa da crise, tanto o VEF_1 como o PFE podem se normalizar, enquanto o FMME permanece deprimido (Fig. 87-1). Mesmo quando a crise se resolveu clinicamente por completo, a depressão residual do FMME não é incomum; ela pode então desaparecer durante um curso prolongado de tratamento. Se o paciente puder cooperar permitindo a realização de medidas mais completas da função pulmonar, as medidas do volume pulmonar feitas durante uma crise irão demonstrar um aumento tanto na capacidade pulmonar total (CPT) quanto no volume residual (VR); as alterações na CPT e no VR desaparecem com o tratamento. Devido à cooperação extra necessária para este teste, ele não é aconselhável durante um evento asmático agudo, mas está indicado antes da alta de um paciente hospitalizado para tratamento da asma ou entre episódios de asma.

Tabela 87-1

Gravidade relativa de uma crise asmática como indicado pelo PFE, VEF_1 e FMME

TESTE	VALOR PREVISTO (%)	GRAVIDADE DA ASMA
PFE	>80	
VEF_1	>80	Sem anormalidades espirométricas
FMME	>80	
PFE	>80	
VEF_1	>70	Asma leve
FMME	55-75	
PFE	>60	
VEF_1	45-70	Asma moderada
FMME	30-50	
PFE	<50	
VEF_1	<50	Asma grave
FMME	10-30	

FMME = fluxo máximo médio expiratório; PFE= pico de fluxo expiratório; VEF_1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo.

FIGURA 87-1 Curvas fluxo-volume esquemáticas em vários estágios da asma.
Em cada figura *a linha tracejada* representa a curva de fluxo-volume normal. Capacidade pulmonar total prevista e observada (CPT) e volume residual (VR) são mostrados nos extremos de cada curva. $\dot{V}_E$= índice do fluxo expiratório; V_L = volume pulmonar.

Os testes de função pulmonar efetuados quando o paciente está relativamente estável em geral demonstram obstrução das vias aéreas, representada por um VEF_1 baixo (em porcentagem do valor previsto para o paciente), capacidade vital forçada reduzida e capacidade pulmonar total e volume residual levemente elevados. Esses resultados podem normalizar-se completamente após a administração de um broncodilatador, embora a "resposta ao broncodilatador" se defina como o aumento de 12% no VEF_1, desde que esse aumento seja de pelo menos 200 mL (E-Fig. 87-1).

NO• Exalado

A fração de NO• no ar exalado (FE_{NO}) está elevada nos pacientes com asma. Embora a concentração exata considerada "elevada" varie com os detalhes da técnica utilizada para obter una amostra de gás, uma concentração de 15 partes por bilhão constitui um nível conveniente e confiável que pode ser usado para distinguir indivíduos sem asma de pacientes com asma não tratada. No entanto, a medição do óxido nítrico exalado não demonstrou ser de valor no tratamento do dia a dia da asma.[A1]

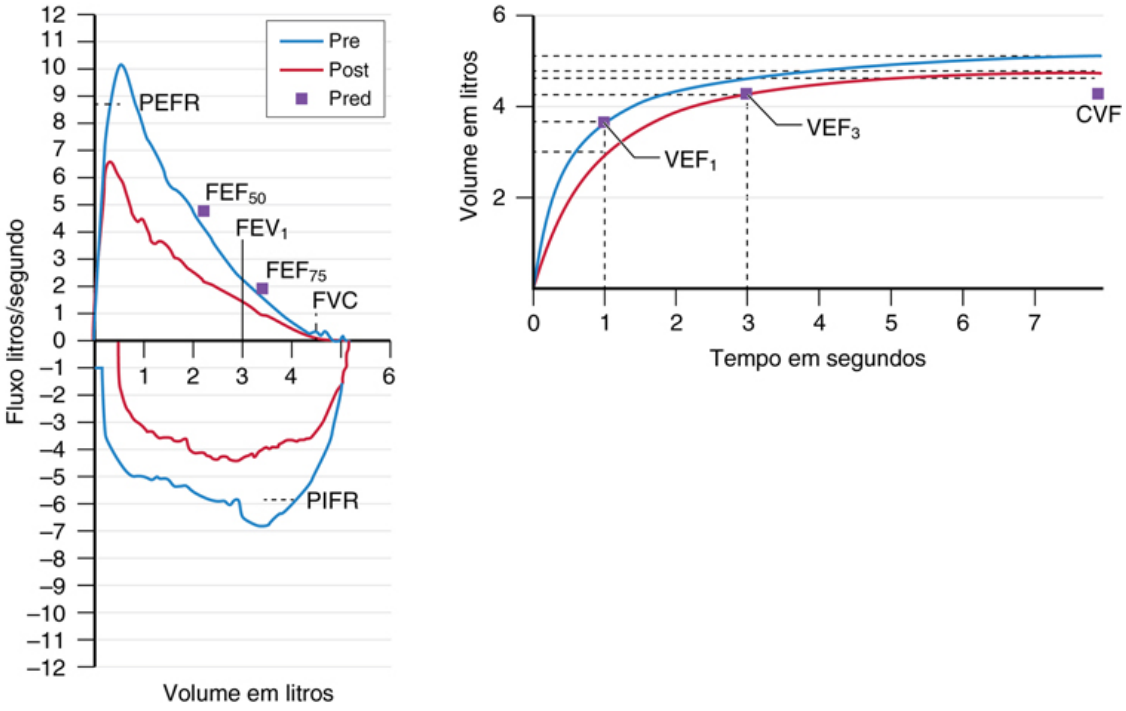

Espirometria (BTPS)

		Pré-broncodilatador			Faixa Prevista		Pós-broncodilatador	*Alteração*
		Real	% do Valor Previsto	Média	95% CI	Real	% do Valor Previsto	*Percentual*
CVF	(L)	4,78	105	4,51	3,46	5,12	113	7
VEF_1	(L)	3,01	80	3,75	2,89	3,70	98	22
VEF_1/CVF	(%)	63,00	75	83,00	75,00	72,00	86	14
FEF_{25-75}	(L/s)	1,87	46	4,03		2,64	65	41
TPFE	(L/s)	6,64	75	8,74		10,17	116	53
TEF	(sec)	7,89				7,89		

E-FIGURA 87-1 **Resultado de testes de função pulmonar de um paciente com asma antes e depois de tratamento com albuterol inalado.**

Gasometria Arterial

A gasometria arterial não precisa ser realizada em indivíduos com asma leve. Se a asma for de gravidade suficiente para merecer uma observação prolongada, entretanto, agasometria arterial está indicada; nesses casos, a hipoxemia e a hipocapnia são a regra. Com o indivíduo respirando o ar ambiente, a PaO_2 em geral fica entre 55 e 70 mmHg e a $PaCO_2$ entre 25 e 35 mmHg. No início da crise, observa-se habitualmente uma alcalose respiratória pura apropriada; com crises de duração prolongada, o pH se normaliza como decorrência da acidose metabólica compensatória. Uma $PaCO_2$ normal em um paciente com obstrução moderada a grave do fluxo aéreo é razão de preocupação, porque pode indicar que a sobrecarga mecânica do sistema respiratório é maior do que a que os músculos ventilatórios conseguem suportar, tornando a insuficiência respiratória iminente. Quando a $PaCO_2$ aumenta nessas circunstâncias, o pH diminui rapidamente porque as reservas de bicarbonato foram consumidas como resultado da compensação renal pela alcalose respiratória precedente prolongada. Como essa cadeia de eventos pode acontecer rapidamente, indica-se observação rigorosa para pacientes asmáticos com níveis "normais" de $PaCO_2$ e obstrução moderada a grave do fluxo aéreo.

Outros Achados no Sangue

Indivíduos asmáticos frequentemente são atópicos; portanto, eosinofilia no sangue periférico é comum, mas não universal. Além disso, níveis séricos elevados de IgE muitas vezes são documentados; estudos epidemiológicos indicam que a asma não é usual em indivíduos com níveis baixos de IgE. Se indicados pelo histórico do paciente, testes de imunoadsorção específicos (RAST), que medem a IgE direcionada contra antígenos agressores específicos, podem ser realizados. Em raras situações durante crises graves de asma, as concentrações séricas de aminotransferases, desidrogenase lática, creatina quinase muscular, ornitina transcarbamilase e hormônio antidiurético podem estar elevadas.

Achados Radiográficos

A radiografia de tórax de um indivíduo asmático frequentemente é normal. A asma grave está associada à hiperinsuflação, como indicado pela depressão do diafragma e por campos pulmonares anormalmente transparentes. As complicações da asma grave, incluindo enfisema subcutâneo, pneumomediastino (E-Fig. 87-2) e pneumotórax, podem ser detectadas radiograficamente. Na asma leve a moderada, sem outros sons adventícios além dos sibilos, a radiografia de tórax não precisa ser realizada; se a asma for de gravidade suficiente para merecer internação hospitalar, o radiograma de tórax é aconselhado.

Achados Eletrocardiográficos

O eletrocardiograma, exceto pela taquicardia sinusal, em geral é normal na asma aguda. Entretanto, desvio do eixo elétrico para a direita, bloqueio do ramo direito e "P pulmonar" ou até mesmo anormalidades na onda ST-T podem surgir durante a asma grave e regredir quando a crise cessa.

Achados no Escarro

O escarro do paciente asmático pode ser claro ou opaco, com coloração esverdeada ou amarelada. A cor não determina invariavelmente infecção, indicando-se o exame de esfregaço do escarro pelo método de Gram e de Wright. Frequentemente, o escarro contém eosinófilos, cristais de Charcot-Leyden (lisofosfolipase dos eosinófilos cristalizada), espirais de Curschmann (moldes bronquiolares compostos de muco e células), ou corpúsculos de Creola (agregados de células epiteliais das vias aéreas com cílios identificáveis que, em amostras frescas, muitas vezes podem ser vistos batendo-se), que podem afetar a cor na ausência de infecção.

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

É fácil reconhecer a asma em pacientes jovens sem condições clínicas concomitantes, que apresentam períodos de exacerbação e remissão, acompanhados de eosinofilia no sangue periférico. Em geral basta observar uma rápida resposta ao tratamento com broncodilatadores, para estabelecer o diagnóstico. No entanto, no paciente com crise de dispneia episódica, uma elevada FE_{NO} exalada pode estabelecer o diagnóstico de asma. Contudo, na ausência de FE_{NO} elevada, outras causas de dispneia (Tabela 83-3) podem ser investigadas.

Prevenção e tratamento

Atualmente não há maneira de impedir que um paciente desenvolva uma diátese asmática. Por exemplo, os ensaios de supressão de exposição a alérgenos na infância não tiveram êxito. Uma vez que o paciente apresente uma diátese, se houver um componente alérgico, a supressão de exposição a alérgenos pode reduzir a frequência dos ataques de asma. Por exemplo, a remoção de mofo no interior da residência pode melhorar os sintomas em 25% e reduzir o uso de medicação em 50%.

O tratamento da asma é dirigido a dois aspectos da doença: o controle dos sintomas e a prevenção das exacerbações. O controle sintomático é medido pela gravidade e frequência dos sintomas de asma durante o dia, incluindo limitações nas atividades de vida diária, necessidade do uso de inaladores β-agonistas de resgate e sintomas de asma que despertam o paciente. A prevenção das exacerbações está menos ligada aos sintomas do que aos níveis de função pulmonar, pelo que a abordagem deve incluir medidas objetivas da função pulmonar. Medidores de pico de fluxo de baixo custo e de fácil manuseio tornam essa última medida possível em praticamente todos os casos.

O tratamento da asma tem dois componentes. O primeiro é o uso de um agente aliviador (resgate) na fase aguda (i.e., broncodilatador) para reverter a obstrução aguda das vias aéreas asmáticas. O segundo é o uso de medicações controladoras, que modifiquem o ambiente das vias aéreas asmáticas, de forma que ocorra com menos frequência broncoconstrição aguda que necessite de tratamento de resgate.

Em cada indivíduo, a intensidade do tratamento da asma é ajustada, em sua maioria, para atingir cinco objetivos:

1. permitir que o paciente siga com suas atividades de vida diárias sem a excessiva interferência da asma;
2. permitir que o paciente durma sem o despertar causado pelos sintomas da asma;
3. minimizar o uso de tratamentos de alívio com broncodilatadores;
4. prevenir a necessidade de cuidados médicos imprevistos;
5. manter a função pulmonar razoavelmente próxima do normal.

Um paciente que cumpre esses itens com base num histórico clínico criterioso, no exame torácico e na avaliação da função pulmonar é considerado como "controlado", enquanto um paciente cuja atividade da doença impeça esses objetivos de serem alcançados é considerado como "não controlado". O tratamento dos pacientes que não estão controlados deve ser intensificado, ao passo que os pacientes asmáticos com um bom controle da doença por 3 meses devem ser alvo de uma tentativa de atenuar a terapia (Fig. 87-2).[8]

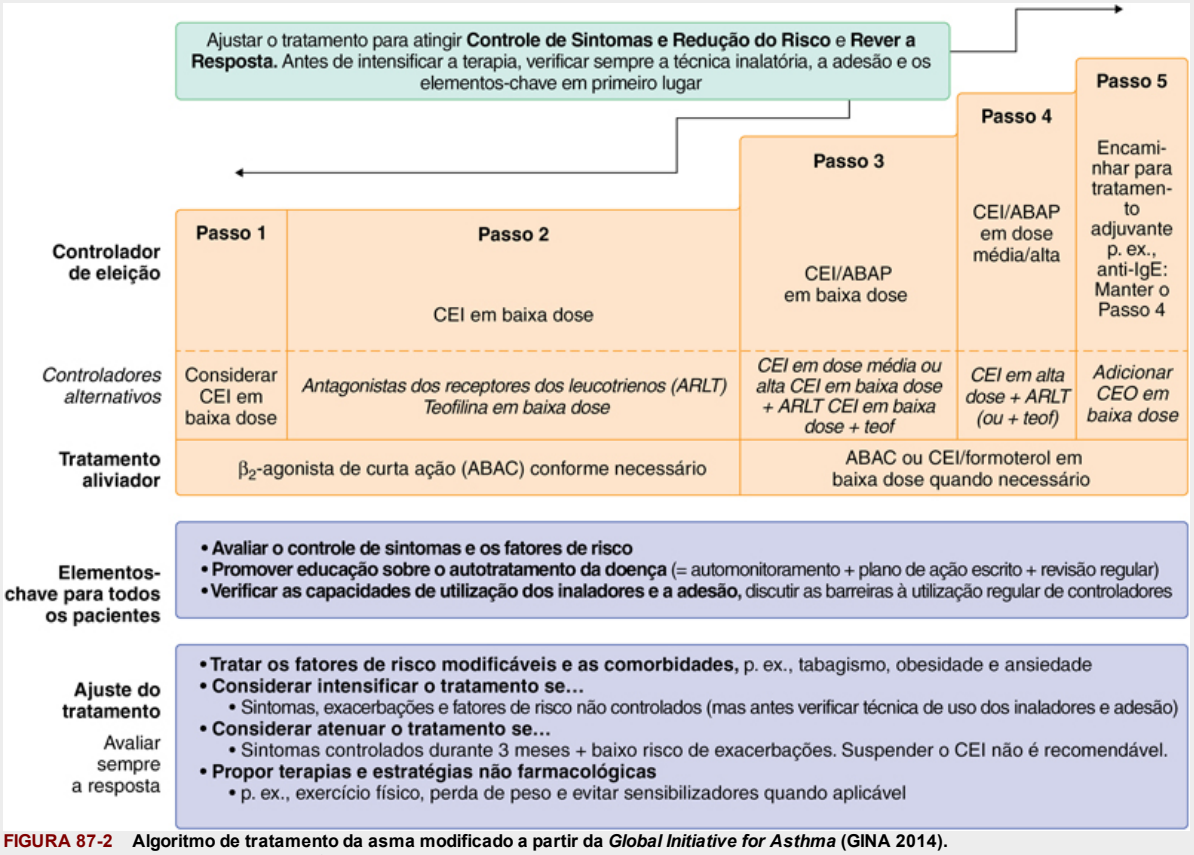

FIGURA 87-2 Algoritmo de tratamento da asma modificado a partir da *Global Initiative for Asthma* (GINA 2014).
Existem cinco passos neste algoritmo. O primeiro é determinar o regime de tratamento da asma do paciente e localizá-lo no algoritmo, isto é, entre o passo 1 e o passo 5. Posteriormente determinar o nível de controle do seu paciente asmático. Seu paciente apresenta os "sintomas controlados" se for capaz de executar as atividades diárias sem que elas sejam prejudicadas pela asma, se não houver despertares noturnos relacionados com a asma, se não tiver havido visitas não programadas para cuidados relacionados com a asma e se o inalador de resgate for usado minimamente (em geral, duas vezes por dia). Se o paciente apresentar controle de sintomas, o médico deve determinar se a asma está em controle funcional, isto é, se a função pulmonar é normal ou quase normal. Se a asma estiver controlada sintomática e funcionalmente, deixar o paciente no passo atual ou atenuar o tratamento conforme sugerido na figura. Se a asma não estiver controlada, intensificar o tratamento até um nível de controle. ABLA = β-agonistas de longa duração; CEI = corticosteroides inalatórios; CEO = corticosteroides orais; teof = teofilina.

Tratamentos Aliviadores

A todos os pacientes com asma deve ser prescrito um β-agonista de resgate para ser usado no caso de desenvolvimento de uma obstrução aguda da via aérea. Os pacientes devem ser ensinados sobre como utilizar o inalador (Vídeo 87-2) e avaliados quanto à capacidade para a utilização de forma correta. Atualmente, todos os inaladores de albuterol contêm propulsores de hidrofluoroalcano. Os aerossóis espaçadores podem ajudar os pacientes que têm dificuldade na coordenação do esforço inspiratório com a ativação do inalador.

Agentes β-Adrenérgicos

Os agentes β-adrenérgicos de curta duração administrados por inalação constituem a base do tratamento broncodilatador para a asma.[9] O músculo liso das vias aéreas constrito relaxa em resposta à estimulação de receptores β_2-adrenérgicos. Agonistas β-adrenérgicos com graus variados de β_2-seletividade são disponíveis

para uso em apresentações para inalação (por nebulizador ou inalador dosimetrado; Fig. 87-3), oral ou parenteral. Pacientes com asma intermitente leve devem ser tratados com inalador β_2-seletivo de curta duração (como o salbutamol) apenas em caso de necessidade (SOS). Esse tratamento deve consistir em dois "jatos" do inalador, sendo o primeiro separado do segundo por um intervalo de 3 a 5 minutos, que parece permitir tempo suficiente para que o primeiro jato dilate as vias aéreas estreitadas, com isso oferecendo ao agente um melhor acesso às áreas afetadas do pulmão. Os pacientes devem ser instruídos a exalar até um volume confortável, para inspirar muito lentamente (como se eles estivessem tomando uma sopa quente), e acionar o inalador durante a inspiração. A inspiração até quase a CPT é seguida pela suspensão da respiração por 5 segundos, a fim de permitir o depósito de pequenas partículas de aerossol nas vias aéreas mais periféricas. Esse tratamento pode ser repetido a cada 4 ou 6 horas; os pacientes podem ser instruídos a "avançar" seu tratamento de asma, como observado na Figura 87-2, se for necessário usar mais que 12 jatos de um β-agonista em um período de 72 horas.

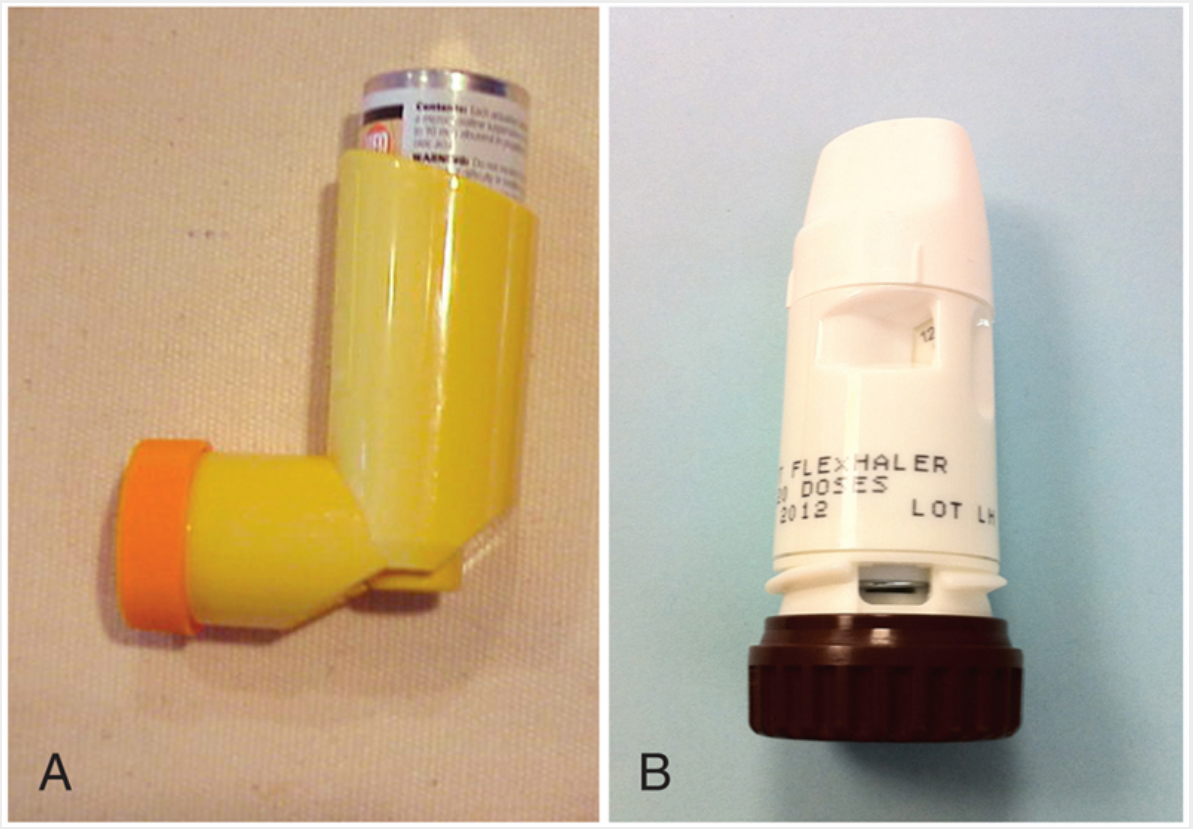

FIGURA 87-3 Inaladores comumente usados.
A, Um inalador dosimetrado pressurizado para uma forma de salbutamol de marca. Tais inaladores impelem o medicamento por meio de um gás pressurizado; muitos inaladores usam propulsores que não prejudicam a camada de ozônio. **B,** Um dos muitos tipos de inaladores de pó seco; o mostrado é um Flexhaler e libera budesonida. Quando esse tipo de inalador é ativado, o agente ativo é liberado como um pó seco, para uma câmara. O paciente cria a energia para o fluxo de ar por meio de um esforço inspiratório que é dirigido através do dispositivo e que arrasta a medicação para a via aérea inalada.

Ensaios randomizados mostram que o uso regular (i.e., dois *puffs* quatro vezes ao dia) de albuterol inalado não está associado a eventos adversos. Os pacientes asmáticos podem notar a diferença na "sensação" inalatória dos inaladores de albuterol quando comparados com os inaladores de glicocorticoides, dado que todos os inaladores de albuterol são potenciados por hidrofluoroalcanos e o *puff* apresenta uma velocidade inferior. Ensaios randomizados mostram equivalência terapêutica com inaladores à base de clorofluorocarbono.

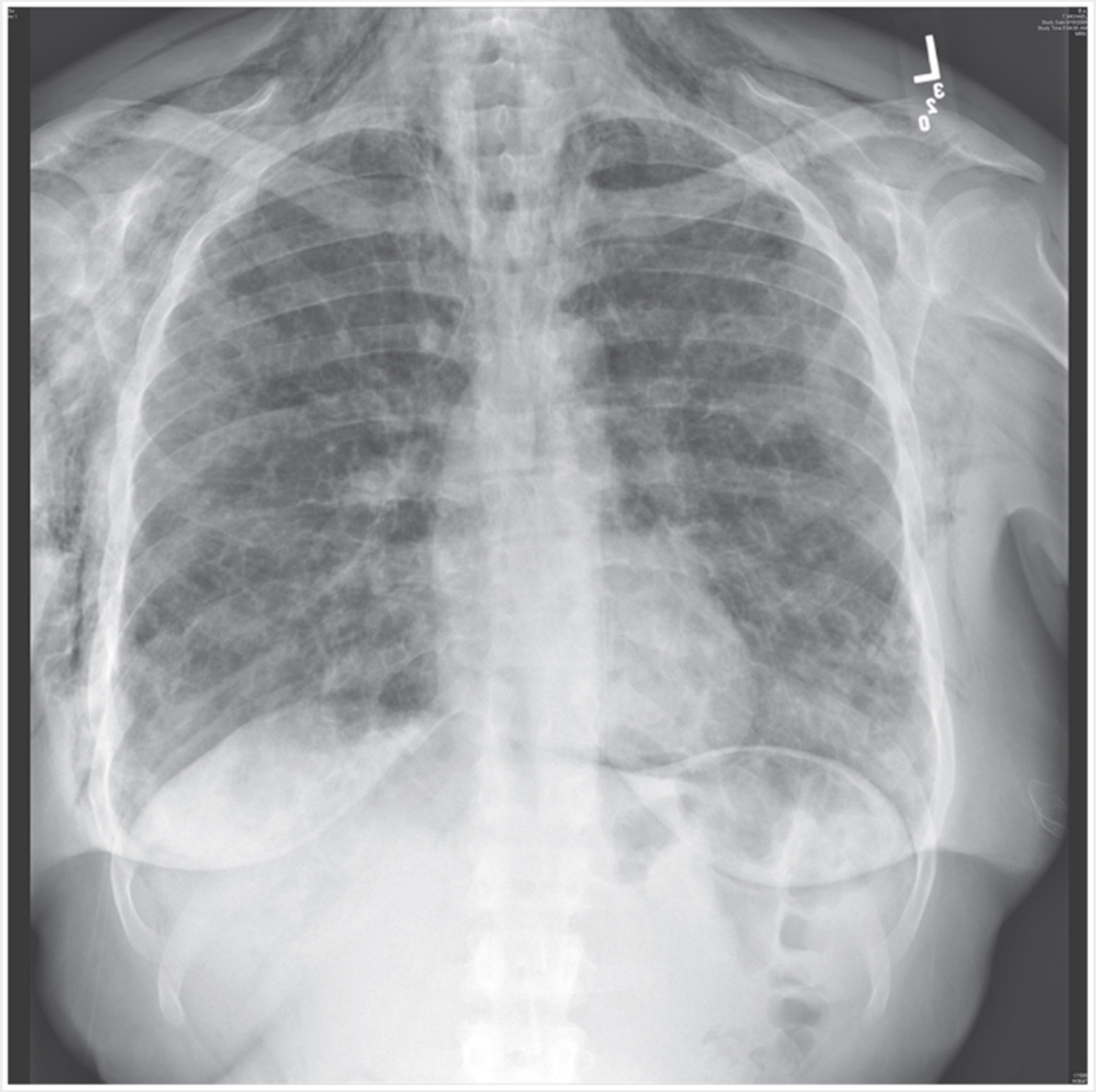

E-FIGURA 87-2 Radiografia de tórax mostrando enfisema subcutâneo substancial e pneumomediastino em um paciente com uma crise grave de asma. (Radiografia cortesia de Christopher Fanta, Md.)

Anticolinérgicos

Os agentes atropínicos inibem os efeitos da acetilcolina liberada pelos nervos motores intrapulmonares que correm no vago e inervam os músculos lisos das vias aéreas. O brometo de ipratrópio, agente atropínico usado terapeuticamente na asma, é disponível para o uso em inalador dosimetrado; a dose recomendada é de dois *puffs* do inalador dosimetrado a cada 4 ou 6 horas. Embora os inaladores anticolinérgicos sejam úteis no tratamento da asma,[10] nenhum dos inaladores comercializados nos Estados Unidos está indicado especificamente para o tratamento da asma. Em adultos com asma não controlada, tiotrópio inalado (18 μg a cada manhã) adicionado a um glicocorticoide inalado é mais eficaz do que uma dose dupla de glicocorticoides, e com efeito semelhante ao do salmeterol.[A2]

Tratamentos para Controle

Corticosteroides Inalados

Corticosteroides inalados (Fig. 87-3), que têm menor impacto sistêmico do que os esteroides sistêmicos para um dado nível de efeito terapêutico, são tratamentos eficazes de controle para melhora da função pulmonar e prevenção das exacerbações asmáticas em pacientes com asma persistente.[A3] O polimorfismo *GLCCI1* está associado à resposta reduzida aos glicocorticoides inalados em pacientes com asma, embora o rastreio de rotina desse polimorfismo não seja recomendado atualmente. Pacientes cuja doença pode ser categorizada como "asma persistente leve" podem ser tratados com um corticosteroide inalatório apenas quando apresentam exacerbação dos sintomas de asma, e não como terapia de base de uso regular.[A4] Entretanto, os corticosteroides inalados não alteram o histórico natural da asma. Uma ampla variedade de produtos de corticosteroides inalados está sendo comercializada no mercado (Tabela 87-2). Todos os produtos disponíveis mostraram tratar efetivamente a asma persistente, mas diferem quanto ao custo, à magnitude da supressão adrenal e ao potencial de efeitos sistêmicos, incluindo retardo de crescimento em crianças, perda da mineralização óssea, catarata e glaucoma. Entretanto, não há dado convincente disponível sugerindo que haja razão para preferir um corticosteroide a outro. Efeitos adversos comuns a todos os corticosteroides inalados, nas doses recomendadas, são a candidíase oral e a rouquidão (atribuídas à miopatia dos músculos da laringe); o risco e a gravidade podem ser reduzidos por meio de espaçadores de aerossóis e boa higiene da orofaringe (i.e., enxague da boca por gargarejo após a dose).

Tabela 87-2

Dose diária equipotente estimada para glicocorticosteroides inalados para adultos

MEDICAMENTO	DOSE DIÁRIA BAIXA (μg)*	DOSE DIÁRIA MÉDIA (μg)	DOSE DIÁRIA ALTA (μg)
Dipropionato de beclometasona	200-500	500-1.000	>1.000-2.000
Budesonida*	200-400	400-800	>800-1.600
Ciclesonida*	80-160	160-320	>320-1.280
Flunisolida	500-1.000	1.000-2.000	>2.000
Fluticasona	100-250	250-500	>500-1.000
Furoato de mometasona*	200-400	400-800	>800-1.200
Acetonido de triancinolona	400-1.000	1.000-2.000	>2.000

Modificada de 2012 Global Initiative for Asthma guidelines. www.ginasthma.com

Nota: Algumas doses podem estar no rótulo exterior da embalagem. Doses do inalador dosimetrado são expressas como a quantidade de fármaco que deixa a válvula, mas nem todas elas serão disponíveis para o paciente. Doses de inalação de pó seco são expressas como a quantidade de fármaco no inalador após a ativação.

* Uma dose por dia é aceitável quando são usadas doses diárias baixas.

Antileucotrienos

Agentes com propriedade de inibir a síntese dos leucotrienos (zileuton, 600 mg quatro vezes ao dia ou liberação controlada, [Zyflo-CR], 1.200 mg, duas vezes ao dia) ou a ação dos leucotrienos no receptor $CysLT_1$ (montelucaste [Singulair], 10 mg, uma vez por dia; pranlucaste, [Onon, Ultair], 225 mg duas vezes por dia, não disponível nos Estados Unidos; e zafirlucaste, [Accolate], 20 mg, duas vezes por dia) são medicações efetivas para o controle do paciente com asma persistente leve ou moderada.[11] Em pacientes tratados com zileuton, as concentrações de alanina aminotransferase devem ser monitoradas durante os primeiros 3 a 6 meses de tratamento; se os níveis sobem mais de três vezes o limite superior do normal, o medicamento deve ser interrompido. O metabolismo da teofilina é retardado pelo zileuton, assim a monitoração dos níveis é indicada se ambos são prescritos. Esses tratamentos podem ser usados isoladamente para a asma persistente leve ou em associação a esteroides inalados para asma mais grave.

β-Agonistas de Ação Prolongada

Ao contrário dos β-agonistas de ação curta ou intermediária, os β-agonistas de ação prolongada atualmente disponíveis nos Estados Unidos (salmeterol [Serevent, 42 μg por *puff*; a mesma dose é rotulada em 50 μg por *puff*, fora dos Estados Unidos; um ou dois *puffs* devem ser administrados cada 12 horas], formoterol [Foradil, 12 μg através de um inalador de pó seco, marca registrada, a cada 12 horas] e bambuterol [Bambec e Oxeol, 10 a 20 mg VO por noite]) têm uma duração de ação de quase 12 horas, sendo considerados mais como agentes para controle do que broncodilatadores agudos. O indecaterol (nome comercial: Arcapta nos Estados Unidos e Onbrez na Europa), que é um β-agonista de longa ação administrado sob a forma inalatória em pó seco, é usado apenas uma vez por dia; sua indicação formal é dirigida aos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, e não à asma, embora possa ser usado nos pacientes cuja asma também esteja sendo tratada de forma concomitante com um corticosteroide inalatório.

Estudos controlados randomizados demonstram que os β-agonistas de ação prolongada não devem ser usados como agentes para controle único. Outros ensaios mostraram que há excesso de mortes por asma (cerca de um para cada 650 pacientes-anos de tratamento), quando β-agonistas de ação prolongada são utilizados. Portanto, os β-agonistas de ação prolongada devem ser usados somente quando são administrados em conjunto com corticosteroides inalados.

A combinação de ambos os produtos, esteroides inalados e β-agonistas de longa duração, está disponível no mesmo dispositivo aerossol. Esses produtos impedem os pacientes com asma de usar β-agonistas inalados de longa duração sem corticosteroides inalados. Ao prescrever um inalador de combinação, o médico deve determinar a dose inalada de corticosteroides (fluticasona, budesonida, beclometasona, mometasona) de que o paciente necessita e, em seguida, escolher um produto combinado que irá liberar uma dose de β-agonista de longa duração com o corticosteroide inalado quando administrado em dois *puffs*, duas vezes por dia. A dose de β-agonista de longa duração varia de acordo com a marca e o tipo de inalador usado.

Teofilina

A teofilina e seu congênere mais solúvel em água, a aminofilina, são broncodilatadores de potência moderada, úteis para o tratamento da asma tanto em pacientes internados quanto ambulatoriais. O tratamento com teofilina é recomendado apenas em pacientes que tenham asma persistente moderada a grave e que recebam medicações de controle tais como esteroides inalatórios ou antileucotrienos, mas cuja asma não está adequadamente controlada apesar desses tratamentos.

O mecanismo pelo qual a teofilina exerce seus efeitos não foi estabelecido com certeza, mas provavelmente está relacionado à inibição de certas formas de fosfodiesterase. A teofilina não é amplamente usada por sua toxicidade e pelas amplas variações na velocidade de seu metabolismo, tanto num único indivíduo com o decorrer do tempo, quanto entre indivíduos em uma população. Como os níveis de sangue precisam ser monitorados para a dosagem ideal, a maioria dos médicos reserva a teofilina para a terapia de terceira ou quarta linha. Para a maioria dos preparados, a dose de início pode ser de 300 mg/dia; a frequência dependerá da preparação utilizada.

Níveis plasmáticos aceitáveis para os efeitos terapêuticos estão entre 10 e 20 μg/mL; níveis mais elevados estão associados às toxicidades gastrointestinal, cardíaca e do sistema nervoso central, incluindo ansiedade, cefaleia, náusea, vômitos, diarreia, arritmias cardíacas e convulsões. Essas últimas complicações catastróficas podem ocorrer sem efeitos colaterais leves prévios, quando os níveis plasmáticos excedem 20 μg/mL. Em virtude dessas complicações potencialmente fatais do tratamento, os níveis plasmáticos precisam ser medidos com grande frequência em pacientes hospitalizados que recebem aminofilina intravenosa e, mais raramente, em pacientes ambulatoriais estáveis que recebem um preparado de teofilina de ação prolongada. A maioria dos médicos que tratam de pacientes com asma utiliza doses e intervalos para obter níveis em equilíbrio dinâmico de teofilina de 10 a 14 μg/mL, evitando, assim, a toxicidade associada a reduções do metabolismo.

Corticosteroides Sistêmicos

Os corticosteroides sistêmicos são efetivos para o tratamento da asma persistente moderada a grave, bem como em exacerbações graves ocasionais em um paciente com asma usualmente leve. O mecanismo de seus efeitos terapêuticos na asma não foi estabelecido. Não há consenso quanto ao tipo específico, à dose ou à duração dos corticosteroides a serem usados no tratamento da asma. Em pacientes não hospitalizados com asma refratária à terapia padronizada, é recomendado um "curso" de esteroides com doses iniciais de prednisona na ordem de 40 a 60 mg/dia, com diminuição gradual até a suspensão durante 7 a 14 dias. Para pacientes que não conseguem interromper o uso de esteroides sem que tenham broncospasmos descontrolados recorrentes, a despeito da adição de vários outros tratamentos de controle, a administração de esteroides orais em dias alternados é preferível ao tratamento diário. Para pacientes cuja asma necessita de internação mas não é considerada uma ameaça à vida do paciente, um *bolus* intravenoso de 2 mg/kg de hidrocortisona, seguido de infusão contínua de 0,5 mg/kg/h, mostrou-se benéfico em 12 horas. Nas crises de asma potencialmente fatais, o uso de metilprednisolona intravenosa (125 mg a cada 6 horas) é recomendado. Em ambos os casos, à medida que o paciente melhora, os esteroides orais passam a substituir os esteroides intravenosos, e a dose oral é descontinuada gradualmente durante 1 a 3 semanas; a adição de esteroides inalados ao esquema terapêutico é fortemente recomendada quando os esteroides orais forem iniciados.

Tratamento com Anticorpo Monoclonal

Omalizumabe

A administração subcutânea de omalizumabe, um anticorpo monoclonal murino humanizado que se liga à IgE circulante, é associada a níveis séricos diminuídos de IgE livre (não total). Em pacientes que têm asma alérgica moderada a grave com níveis elevados de IgE sérica e que estão recebendo corticosteroides inalados, o tratamento com malizumabe melhora o controle da asma mesmo quando as doses de esteroides inalados são diminuídas. A dosagem é guiada por peso e em níveis de IgE pré-tratamento: uma dose subcutânea mensal de 0,016 mg × peso corporal (kg) × nível de IgE (UI/mL). Por exemplo, em um paciente que pesa 70 kg com um nível pré-tratamento de IgE total de 300 UI/mL, 336 mg de omalizumabe seriam administrados mensalmente por injeção subcutânea. Calculadoras da dosagem podem ser encontradas *online* (p. ex., http://www.xolairhcp.com/hcp/determining-the-dose.html). Anticorpos anti-IgE podem reduzir as exacerbações e melhorar a qualidade de vida em pacientes com asma alérgica grave, mas o seu lugar no esquema de tratamento não foi estabelecido. Devido ao potencial de anafilaxia, todos

os pacientes precisam ser monitorados após a injeção; a duração do período de monitoramento não é especificada pela U.S. Food and Drug Administration (FDA), mas a maioria dos médicos monitora durante 30 a 60 minutos.

Outros Anticorpos Monoclonais

Em um estudo randomizado, o lebrikizumabe (um anticorpo monoclonal contra a interleucina-13 a 250 mg por via subcutânea uma vez por mês durante 6 meses) reforçou a função pulmonar em adultos com asma, especialmente em pacientes com níveis séricos de periostina baixos antes do tratamento.[A5] Mepolizumabe é um anticorpo monoclonal dirigido contra a interleucina-5. Em ensaios clínicos randomizados, com doses de 75 a 100 mg por dia, ele reduziu as exacerbações da asma em cerca de 50% entre os pacientes relativamente raros com asma moderadamente grave, que ainda tinham eosinofilia no escarro, apesar do tratamento com corticoides orais e inalatórios.[A6 A7] Entre os pacientes com asma mais convencional, no entanto, o tratamento com mepolizumabe não teve um efeito salutar. Um ensaio com anticorpos monoclonais contra a subunidade α do receptor partilhado da interleucina-4 e interleucina-13, o dupilumabe, em pacientes cuja asma e eosinofilia não estavam controladas com doses convencionais de corticosteroides inalatórios e β-agonistas de longa duração, mostrou que quer os β-agonistas inalados de longa duração quer os corticosteroides inalatórios podem ser suspensos sem perda de controle da asma quando esse anticorpo monoclonal é administrado.[A8] Nenhum desses fármacos está, atualmente, aprovado pela FDA.

Outros Medicamentos Controladores

Cromoglicato de sódio (duas a quatro vezes por dia através de um nebulizador com nébulas de 20 mg) é um tratamento inalado não esteroide usado no tratamento da asma persistente leve a moderada. Ele parece ser mais útil em populações pediátricas ou quando um estímulo identificável (como um exercício ou exposição a alérgeno) desencadeia uma resposta asmática.

O uso de ouro sistêmico (como na artrite reumatoide), metotrexato ou ciclosporina foi sugerido como tratamento adjuvante para pacientes com asma crônica grave que não conseguem interromper o tratamento com corticosteroides em altas doses. Todavia, esses agentes são experimentais, e seu uso rotineiro não é recomendado. Apesar dos primeiros ensaios encorajadores, os agentes que inibem a ação do fator de necrose tumoral-α não beneficiam pacientes com asma e não devem ser usados.

Com base na preocupação de que a asma possa ser causada por doença do refluxo gastroesofágico silenciosa, o tratamento com um inibidor da bomba de prótons foi preconizado em pacientes com asma leve a moderada mesmo na ausência de sintomas gastrointestinais. Estudos clínicos adequadamente equipados sugerem que essa abordagem não proporciona nenhum benefício para o controle da asma.

Vacinação para Influenza Sazonal e Doença Pneumocócica

A vacinação de pacientes para a gripe sazonal é segura e não está associada a exacerbações da asma avançada. Vacinação contra a gripe sazonal e doença pneumocócica é recomendada em pacientes com asma.

Ablação por Radiofrequência do Músculo Liso das Vias Aéreas

Um sistema exclusivo para a ablação do músculo liso brônquico, fornecendo energia de radiofrequência através de uma sonda colocada por meio de broncoscópio, reduziu as exacerbações da asma em ensaios controlados entre os pacientes cuja asma mantinha-se fora de controle, apesar do uso de vários medicamentos de controle. Embora um dispositivo para esse tratamento tenha sido aprovado pela FDA, os impactos em longo prazo deste tratamento nas vias aéreas e na função pulmonar não são conhecidos.

Terapia da asma dirigida pelo controle

Já que todo tratamento atual da asma é sintomático (i.e., nenhum tratamento atual muda a história natural da doença), a abordagem para o manejo da asma é titular o tratamento para alcançar um nível adequado de controle. Se a asma de um paciente é bem controlada, o tratamento pode ser continuado ou "diminuído" (Fig. 87-2).[A9] Se a asma de um paciente é mal controlada, a intensidade do tratamento deve ser aumentada. Na extremidade branda do espectro, um paciente que apresenta raras limitações nas atividades da vida diária, tem função pulmonar quase normal, e dorme sem interrupção pela asma pode receber apenas prescrição de tratamento de resgate inalado como necessário. Em geral, se um paciente puder controlar sua asma com o uso de um único inalador dosimetrado de tratamento de resgate fornecido a cada 7 a 8 semanas ou menos frequentemente, não há necessidade de tratamento controlador de fundo. Se um paciente tiver necessidade de mais tratamento de resgate, tiver sintomas que interfiram no sono durante a noite ou tiver função pulmonar moderadamente perturbada, deve ser acrescentada terapia controladora.

Terapia controladora com um único agente deve consistir em um corticosteroide ou um antileucotrieno inalado. Se o controle não é alcançado com um desses agentes, o paciente pode mudar para outro ou ter um segundo agente adicionado. A combinação de dois agentes mais bem estudada é a de corticosteroide inalado e um agonista β_2-adrenérgico de longa duração inalado, disponível em um inalador único sob os nomes comerciais de Symbicort® e Seretide® no Brasil. Essas combinações fornecem excelente controle da doença e muitas vezes permitem uma redução na dose de corticosteroides inalados. Os dados indicam que uma outra combinação, um antileucotrieno e esteroides inalados, é mais eficaz do que qualquer dos dois tratamentos isoladamente, mas esse esquema não tem base de evidência tão substancial quanto a combinação de corticosteroide inalado e um β-agonista de ação longa.

Situações Específicas de Tratamento

Infecção Pulmonar Concomitante

Em alguns pacientes, as exacerbações agudas da asma podem ser causadas por infecção concomitante, exigindo tratamento específico (Caps. 88, 90 e 97).

Doença Respiratória Exacerbada pelo Ácido Acetilsalicílico (Anteriormente Denominada Asma Induzida por Ácido Acetilsalicílico)

Aproximadamente 5% dos pacientes com asma persistente moderada a grave desenvolvem asma quando ingerem agentes que inibem a ciclo-oxigenase, como o ácido acetilsalicílico e outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (Cap. 37). Os inibidores da ciclo-oxigenase-2 são menos suscetíveis de causar essas reações, mas as reações do tipo ácido acetilsalicílico têm sido relatadas em pacientes sensíveis tratados com inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2. Embora as manifestações fisiológicas da provocação por ácido acetilsalicílico de base laboratorial possam ser bloqueadas por inibidores da via dos leucotrienos, esses agentes não previnem a doença respiratória exacerbada por ácido acetilsalicílico clínico. Portanto, os pacientes com essa forma de asma devem evitar o ácido acetilsalicílico e outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroides.

Asma no Serviço de Emergência

Quando um paciente com asma procura um serviço de emergência, as medidas objetivas de gravidade da crise, incluindo a quantificação do pulso paradoxal e a medida das taxas de fluxo aéreo (PFE ou VEF_1), devem ser avaliadas, além dos sinais vitais usuais. Se a crise for prolongada e não responder ao tratamento com broncodilatadores (p. ex., salbutamol por inalador dosimetrado, dois *puffs* a cada 2 a 3 horas) e altas doses de esteroides (p. ex., mais de 2.000 μg por dia de beclometasona ou metade daquela quantidade de fluticasona) inalados antes da chegada ao serviço de emergência, os esteroides intravenosos (40 a 60 mg de metilprednisolona ou seu equivalente) devem ser administrados. Se o paciente não recebeu tratamento com antagonistas receptores de leucotrienos, tais agentes podem ser administrados (10 mg de montelucaste ou 20 mg de zafirlucaste) tão logo quanto possível. O tratamento com β-agonistas inalados (ou salbutamol nebulizado, 0,5 mL de uma solução de 0,5% repetida em intervalos de 20 a 30 minutos, ou salbutamol por inalador dosimetrado, dois *puffs* a cada 30 minutos) deve ser usado até que o PFE ou VEF_1 aumente acima de 40% dos valores previstos. Se esse ponto não for atingido dentro de 2 horas, a internação hospitalar para melhor tratamento é fortemente recomendada.

Quando os pacientes apresentarem valores de PFE e VEF_1 superiores a 60% de seu valor previsto na chegada ao serviço de emergência, é provável que o tratamento com β_2-agonistas inalados isoladamente (0,5 mL de uma solução de 0,083% de salbutamol) resulte em uma melhora objetiva nas taxas de fluxo aéreo. Se ocorrer uma melhora significativa no serviço de emergência, em geral esses pacientes podem ser tratados ambulatorialmente com β_2-agonistas inalados e com um outro agente de controle (Fig. 87-2). Uma boa estratégia é adicionar corticosteroides inalados se o paciente ainda não recebeu este tratamento ou tem utilizado uma única terapia de controle.

Para pacientes cujos valores de PFE e VEF_1 estejam entre 40% e 60% dos valores previstos no momento da avaliação inicial no serviço de emergência, um plano terapêutico de intensidade variável entre os dois citados anteriormente é indicado. A incapacidade de responder ao tratamento através de critérios objetivos (PFE e VEF_1), nas 2 horas seguintes à chegada do paciente à emergência, constitui indicação para o uso de corticosteroides sistêmicos.

Estado de Mal Asmático

Os indivíduos asmáticos cujos valores de PFE ou VEF_1 não aumentam acima de 40% previstos com o tratamento, cuja $PaCO_2$ aumenta sem a melhora dos índices de obstrução do fluxo aéreo, ou que desenvolvam complicações importantes, como pneumotórax ou pneumomediastino, devem ser internados para monitoração rigorosa. Indicam-se tratamentos frequentes com β-agonistas inalados (0,5 mL de uma solução de 0,083% de salbutamol a cada 2 horas), aminofilina intravenosa (em doses que produzam níveis plasmáticos máximos aceitáveis, isto é, 15 a 20 μg/mL; 500 a 1.000 mg de dose são administrados durante 1 hora seguidos por uma infusão de 30 a 60 mg/h) e esteroides intravenosos em altas doses (metilprednisolona, 40 a 60 mg a cada 4 a 6 horas). Deve-se administrar oxigênio por máscara facial ou cânula nasal em fluxo suficiente para atingir valores de SaO_2 entre 92% e 94%; uma FIO_2 alta promove atelectasia de absorção e não oferece nenhum benefício terapêutico. Se houver evidências objetivas de infecção, o tratamento apropriado para aquele tipo de infecção deve ser administrado. Se não houver melhora com o tratamento e a insuficiência respiratória parecer iminente, o tratamento com broncodilatadores deve ser intensificado ao máximo tolerado pelo paciente, como indicado pela taxa máxima de tolerância cardíaca, geralmente de 130 a 140 batimentos por minuto. Se indicadas, a entubação traqueal e a ventilação mecânica podem ser instituídas; neste caso, o objetivo deve ser oferecer um nível de ventilação apenas adequado para manter a vida, porém *não suficiente para normalizar a gasometria arterial.* Por exemplo, uma $PaCO_2$de 60 a 70 mmHg, ou até maior, é aceita para um paciente no estado de mal asmático.

Asma na Gravidez

A asma pode ser exacerbada, permanecer inalterada ou regredir durante a gravidez (Cap. 239). Não há necessidade de modificações substanciais no tratamento rotineiro da asma durante a gravidez, embora um ensaio randomizado sugira que, ao contrário do que acontece em outros cenários, a mensuração da fração de óxido nítrico exalado pode melhorar a abordagem da asma durante a gravidez. Todavia, nenhuma medicação desnecessária deve ser administrada; os esteroides sistêmicos devem ser usados parcimoniosamente para evitar complicações fetais, e certos medicamentos devem ser evitados, incluindo a tetraciclina (para o tratamento de infecção intercorrente), brometo de ipratrópio (que pode causar taquicardia fetal), terbutalina (que é contraindicada durante o trabalho de parto ativo devido a seus efeitos tocolíticos) e mucolíticos que contêm iodo (como a solução saturada de iodeto de potássio). Além disso, o uso de prostaglandina $F_{2\alpha}$ com finalidades abortivas deve ser evitado nas pacientes asmáticas.

Prognóstico

A asma é um transtorno recorrente crônico. A maioria dos pacientes tem crises recorrentes sem perda importante na função pulmonar durante muitos anos. Uma minoria de pacientes apresenta uma perda irreversível significativa na função pulmonar durante e além do envelhecimento pulmonar normal. Métodos para distinguir esses diferentes fenótipos clínicos não têm sido desenvolvidos.

Referência de Grau A

A1. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax*. 2012;67:199–208.

A2. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2010;363:1715–1726.

A3. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, START Investigators Group et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1167–1174.

A4. Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS, et al. Asthma Clinical Research Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Comparison of physician-, biomarker- and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: the BASALT randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308:987–997.

A5. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med*. 2011;365:1088–1098.

A6. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1189–1197.

A7. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1198–1207.

A8. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368:2455–2466.

A9. Peters SP, Anthonisen N, Castro M, American Lung Association Asthma Clinical Research Centers et al. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med*. 2007;356:2027–2039.

Referências Gerais

1. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med*. 2011;364:701–709.
2. Grainge CL, Lau LC, Ward JA, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med*. 2011;364:2006–2015.
3. Anderson SD, Kippelen P. Assessment and prevention of exercise-induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med*. 2012;46:391–396.
4. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)—classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy*. 2011;66:818–829.
5. Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. *N Engl J Med*. 2014;370:640–649.
6. Bel EH. Clinical practice. Mild asthma. *N Engl J Med*. 2013;369:549–557.
7. Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet*. 2013;382:1360–1372.
8. *Global Initiative for Asthma*. http://www.ginasthma.org. Accessed January 7, 2015.
9. Cazzola M, Page CP, Rogliani P, et al. β_2-Agonist therapy in lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:690–696.
10. Rogers L, Hanania NA. Role of anticholinergics in asthma management: recent evidence and future needs. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21:103–108.
11. Price D, Musgrave SD, Shepstone L, et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthmacontroller therapy. *N Engl J Med*. 2011;364:1695–1707.

No Brasil

As doenças respiratórias agudas e crônicas apresentam grande impacto no Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil. Cerca de 12% de todas as autorizações de internação hospitalar do SUS (AIHs) acontecem por diagnósticos de asma, pneumonia e DPOC, com gastos superiores a R$ 600 milhões por ano aos contribuintes brasileiros.

A asma, apesar de apresentar tipicamente uma distribuição global, com grande prevalência em países industrializados, afeta também de forma importante países em desenvolvimento. No Brasil a asma é um grave problema de saúde pública, pois mata mais de oito pessoas por dia, cerca de 2.500 óbitos ao ano que seriam evitáveis em grande número de casos. Dados revelam que cerca de 367 mil brasileiros dão entrada nos hospitais com crises agudas de asma, implicando gastos superiores aos da AIDS e da tuberculose.

A Fase 1 do Estudo ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood), realizada por um consórcio de pesquisadores de muitos países, demonstrou uma alta prevalência da doença em crianças e adolescentes no Brasil e outros países da América Latina, com prevalência variando de 18 a 27%. Já o estudo de Fase III do ISAAC verificou que a prevalência continua subindo na América Latina, quando se considera o intervalo de sete anos entre as Fases I e III, na razão de +0,32% ao ano, diferentemente de muitos outros países, que atingiram um platô. Já Solé e cols., trabalhando apenas com os adolescentes do estudo, verificaram que houve uma ligeira redução da prevalência dos sintomas sibilância e tosse noturna, apesar de este dado não ser consistente em todas as cidades analisadas. No entanto, mesmo com essa redução a prevalência de sintomas de asma no Brasil permanece a mais elevada da América Latina.

Alguns fatores de risco que compõem o quadro de asma, principalmente na infância, são aparentemente diferentes no Brasil dos descritos em países desenvolvidos. A atopia não é o principal fator de risco investigado no Sul do país, onde fatores como helmintíase e bronquiolite viral parecem prevalecer. No entanto, a atopia parece estar relacionada às formas mais crônicas e mais graves de asma. Já a condição socioeconômica e a área onde vivem os afetados parecem

influenciar as manifestações da doença. Usando a coorte do estudo ISAAC, Solé et al. descreveram a falta de associação entre a prevalência de sintomas sugestivos de asma e as condições socioeconômicas de suas famílias. Já Britto et al., estudando crianças e adolescentes usuários de um grande hospital do SUS do Nordeste brasileiro, verificaram a ausência de efeito protetor das baixas condições socioeconômicas na prevalência de sintomas de asma. Quanto à área de residência, adolescentes que vivem em centros urbanos apresentam maior prevalência de sintomas de asma, em comparação a seus pares que vivem em áreas rurais do Brasil.

Bibliografia

Britto MC, et al. Baixa renda como fator de proteção contra asma em crianças e adolescentes usuários do Sistema Único de Saúde. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2008;34:251–255.

Solé, et al. Prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico entre crianças e adolescentes brasileiros identificados pelo International Study of Asthma and Allergies (ISAAC) - Fase 3. *Jornal de Pediatria*. 2006;82:341–346.

88

Doença pulmonar obstrutiva crônica

Dennis E. Niewoehner

Definições

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é agora o termo preferido para uma condição que é caracterizada pela progressiva obstrução ao fluxo de ar, em grande parte irreversível, normalmente com aparecimento clínico em pessoas de meia-idade ou idosos com um histórico de consumo de cigarros, e que não pode ser atribuída a outra doença específica, tal como bronquiectasia (Cap. 90) ou asma (Cap. 87). Comumente os termos usados para esta condição no passado incluíam bronquite crônica e enfisema. Essa terminologia está ultrapassada, porque quase todos os pacientes com diagnóstico clínico de DPOC têm a destruição do espaço aéreo (i.e., enfisema) e alterações patológicas das vias aéreas de condução consistentes com bronquite crônica.

O enfisema é definido patologicamente pelo aumento anormal dos espaços aéreos, devido à destruição e à deformação das paredes alveolares. A gravidade do enfisema pode variar muito em pacientes com DPOC com graus semelhantes de obstrução ao fluxo aéreo. A bronquite crônica é definida clinicamente como tosse persistente e produção de expectoração e patologicamente como o alargamento anormal das glândulas mucosas no seio das vias aéreas centrais cartilaginosas. A bronquite crônica era considerada um elemento-chave na patogênese da obstrução crônica ao fluxo aéreo, mas sabe-se agora que o aumento da resistência ao fluxo de ar em pacientes com DPOC pode ser atribuído principalmente a uma variedade de alterações patológicas nas vias aéreas distais do pulmão (“doença das pequenas vias aéreas”).

Epidemiologia

A DPOC representa um problema crescente de saúde pública mundial, embora as estimativas da prevalência variem muito de acordo com a definição utilizada. O tabagismo (Cap. 32) é o principal fator de risco para DPOC, de modo que a prevalência tende a refletir os hábitos tabágicos da sociedade com uma fase de latência de 20 a 30 anos. O consumo de cigarros se estabilizou ou diminuiu em grandes segmentos da América do Norte e Europa, mas a prevalência da DPOC poderá continuar a aumentar à medida que essas populações envelhecerem. A maior carga futura da DPOC pode ser antecipada na Ásia e em outras regiões do mundo devido ao aumento rápido do consumo de cigarro.

Mais de 10% da população com mais de 45 anos nos Estados Unidos tem obstrução ao fluxo de ar de pelo menos moderada gravidade, conforme avaliado por critérios espirométricos. A DPOC é a terceira causa de morte nos Estados Unidos, e a mortalidade resultante da DPOC aumentou durante os últimos 30 anos tanto nos homens quanto nas mulheres.[1] Em nível mundial, a DPOC é a terceira principal causa de morte em termos globais e a quinta principal causa de anos vividos com incapacidade.[2,3]Os custos médicos e a perda de produtividade atribuíveis à DPOC excedem os US$ 40 bilhões de dólares anualmente nos Estados Unidos. Os custos médicos diretos sobem vertiginosamente quando a DPOC se torna mais grave, com a hospitalização por exacerbações representando mais da metade do total.

Tabagismo

O tabagismo é a principal causa de DPOC, embora a relação seja complexa e a DPOC possa se desenvolver na ausência de história de tabagismo.[4] Obstrução ao fluxo aéreo é o distúrbio fisiológico sentinela em pacientes com DPOC, e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) é o melhor indicador isolado da gravidade. O tabagismo provoca declínio na função pulmonar que excede aquele esperado apenas pelo envelhecimento, e a magnitude da perda é dependente da intensidade e da duração da exposição à fumaça de cigarro. Assim, os efeitos cumulativos do tabagismo contribuem em grande parte para o aumento da prevalência da DPOC com o avançar da idade.

Perdas individuais da função pulmonar variam muito, mesmo após o controle da intensidade do tabagismo. Após os 30 anos de idade, todos perdem função pulmonar anualmente, mas fumar impacta ainda mais a taxa de perda da função pulmonar. A redução anual média do VEF_1 (Cap. 85) no homem branco não fumante normal é de aproximadamente 25 mL por ano, mas a perda aumenta para uma média de aproximadamente 40 mL por ano entre os fumantes (Fig. 88-1). Uma pequena minoria de fumantes, “fumantes suscetíveis,” sofre perda anual do VEF_1 de 100 mL ou mais, e pode desenvolver obstrução ao fluxo de ar clinicamente significativo nas quarta e quinta décadas de vida. Fatores que diferenciam o fumante suscetível do fumante médio permanecem largamente desconhecidos.

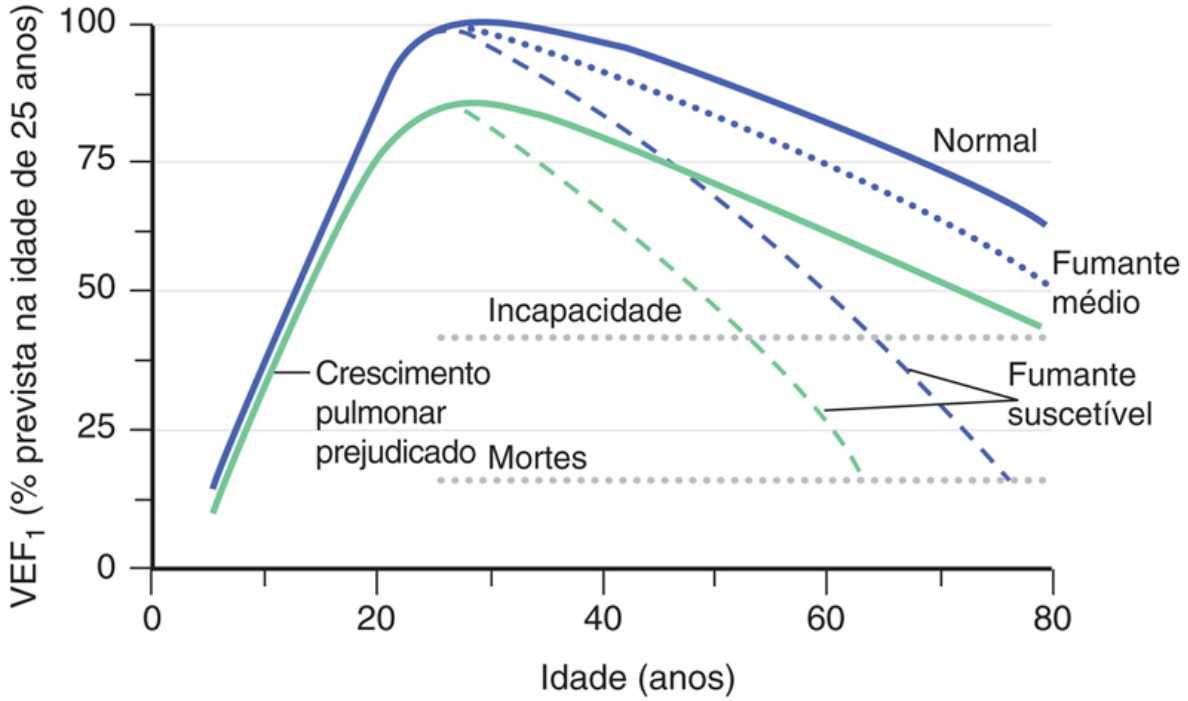

FIGURA 88-1 O crescimento pulmonar ocorre durante a infância e adolescência, com o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) alcançando um máximo em torno de 25 anos de idade. Daí em diante, o VEF_1 declina progressivamente devido aos efeitos do envelhecimento normal. A função pulmonar diminui mais rapidamente em fumantes, mas o efeito médio é tão pequeno que obstrução ao fluxo aéreo clinicamente importante pode nunca se desenvolver. Entretanto, uma proporção de fumantes "suscetíveis" perde a função pulmonar muito mais rápido do que a média, de modo que eles desenvolvem doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) incapacitante. Se o crescimento é prejudicado, a reserva de função pulmonar é menor em um adulto jovem, e um fumante suscetível irá desenvolver DPOC incapacitante em uma idade mais precoce.

Os efeitos adversos da fumaça do cigarro sobre a função pulmonar podem ocorrer já no desenvolvimento fetal. O tabagismo materno durante a gravidez, a exposição à fumaça do cigarro durante a primeira infância (fumante passivo) e o tabagismo ativo durante a adolescência prejudicam o crescimento do pulmão. Em consequência, a redução da função pulmonar no início da idade adulta constitui um fator de risco para DPOC mais tarde na vida.

Outras Exposições Ambientais

Trabalhadores expostos à poeira em determinados ambientes de trabalho, tais como minas, fábricas de algodão e instalações de manuseio de grãos, comumente desenvolvem sintoma de tosse e expectoração e podem sofrer perda permanente da função pulmonar (Cap. 93). Em algumas regiões do mundo, exposições repetidas à combustão de biomassa nos alojamentos confinados provocam obstrução ao fluxo aéreo. A atual poluição urbana do ar nos países economicamente desenvolvidos parece ter pouco efeito sobre a prevalência de obstrução ao fluxo aéreo, mas esse fator pode ser mais importante em centros urbanos fortemente poluídos em países industrializados.

Infecções Respiratórias

Infecções respiratórias recorrentes eram consideradas um fator importante no desenvolvimento de obstrução do fluxo aéreo, mas estudos de coorte longitudinal forneceram resultados inconclusivos. Um efeito, se presente, parece ser fraco em comparação ao consumo de cigarros. Tampouco é claro se infecções respiratórias da infância deixam efeitos residuais sobre a função pulmonar adulta.

Responsividade das Vias Aéreas

Broncoconstrição aguda após inalação de concentrações diluídas de histamina ou metacolina, denominada hiper-responsividade brônquica (Cap. 87), é uma característica de definição de asma, mas também está presente em muitos pacientes com DPOC. Hiper-responsividade brônquica prediz independentemente a perda acelerada da função pulmonar em pacientes com DPOC leve a moderada, em especial entre pessoas que continuam a fumar.

Fatores Genéticos

O *deficit* grave da α_1-antitripsina é o único fator de risco genético comprovado que apresenta um impacto importante no desenvolvimento da DPOC.[5] Essa deficiência é encontrada em cerca de 1% a 2% dos pacientes com um diagnóstico estabelecido de DPOC. A α_1-antitripsina, que é um inibidor da serina protease secretado pelo fígado na circulação, parece proteger o tecido pulmonar contra a digestão pela elastase dos neutrófilos e por serina proteinases relacionadas que têm sido implicadas na patogênese do enfisema em seres humanos. O alelo mais comum no *locus* genético de α_1-antitripsina é o M, e os homozigotos MM têm níveis considerados normais de α_1-antitripsina (100 a 300 mg/dL). Numerosas variantes alélicas têm sido identificadas, mas a deficiência severa é mais comumente encontrada em indivíduos que são homozigotos para o alelo Z, nos quais os níveis séricos são geralmente menores que 20% a 30% do limite inferior do normal. As pessoas afetadas são muito suscetíveis à lesão induzida pela fumaça de cigarro e podem desenvolver DPOC grave em uma idade relativamente jovem. O risco para enfisema clinicamente importante parece ser muito menor se os pacientes com alelos de risco não fumam. Enfisema associado à deficiência grave de α_1-antitripsina é caracteristicamente do tipo panacinar com uma distribuição predominantemente basal.

Cerca de 2% a 3% das populações no norte da Europa têm soro heterozigótico MZ, com níveis séricos de α_1-antitripsina de cerca de metade do normal. Esses indivíduos apresentam risco superior de desenvolver obstrução crônica do fluxo aéreo, mas a magnitude desse efeito, quando presente, parece ser bastante pequena. Estudos de agregação familiar e de genética molecular sugerem alguns fatores de risco hereditários além daqueles associados ao *deficit* de α_1-antitripsina. Mulheres com DPOC grave parecem ter relativamente mais doença das vias aéreas e menos enfisema quando comparadas a homens com obstrução ao fluxo aéreo semelhante.

Biopatologia

Patologia

Enfisema

O enfisema é caracterizado por aumento anormal dos espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais, com destruição das paredes alveolares, mas sem fibrose evidente. Bronquíolos terminais, que são as vias aéreas não alveoladas mais distais dentro da árvore brônquica, fornecem ventilação para uma unidade de pulmão que é denominada ácino. Distais aos bronquíolos terminais há duas ou três gerações de bronquíolos respiratórios parcialmente alveolados e, então, a zona alveolar, onde a maioria das trocas gasosas ocorre. Espaços aéreos podem crescer por toda a zona alveolada devido à destruição ou ao rearranjo de suas paredes.

O enfisema humano consiste em dois subgrupos principais. O enfisema centroacinar se localiza nos bronquíolos respiratórios logo distais aos bronquíolos terminais, enquanto o restante do ácino é em grande parte preservado. As lesões individuais, que podem ter até 10 mm de diâmetro, tendem a ser mais proeminentes no lobo

superior. Enfisema centriacinar grave é quase sempre relacionado ao tabagismo, mas há enfisema centriacinar leve que pode ocorrer a partir de outras exposições ambientais. Áreas focais de inflamação, fibrose e pigmento carbonáceo estão comumente presentes nas paredes alveolares e bronquiolares adjacentes.

No enfisema panacinar, ductos alveolares são difusamente aumentados; os alvéolos adjacentes podem ser destruídos a tal ponto que unidades individuais não podem mais ser identificadas. Com a progressão da doença, as lesões individuais podem coalescer para formar bolhas grandes. O enfisema panacinar, que é típico da grave deficiência de α_1-antitripsina, também ocorre comumente em pacientes nos quais o principal fator de risco para a DPOC é o tabagismo. A maioria dos pacientes com DPOC grave parece ter elementos mistos de enfisemas centroacinar e panacinar, e subtipos individuais não podem ser confiavelmente distinguidos na doença avançada.

Bronquite Crônica e Bronquiolite

As glândulas mucosas, localizadas entre a membrana basal epitelial e placas cartilaginosas dentro da árvore brônquica central, e as células caliciformes secretam muco no lúmen brônquico, para auxiliar o epitélio das vias aéreas na defesa do hospedeiro. Aumento das glândulas mucosas e expansão da população de células caliciformes epiteliais brônquicas, que ocorrem mais comumente na DPOC, são correlacionados com sintomas clínicos de excesso de tosse e produção de escarro, mas não com a obstrução do fluxo aéreo. Uma resposta inflamatória leve, consistindo em neutrófilos, macrófagos e linfócitos T $CD8^+$, também pode ser vista nas vias aéreas cartilaginosas de pacientes com DPOC.

Os principais sítios de aumento da resistência do fluxo aéreo na DPOC são pequenas vias aéreas distais que têm um diâmetro interno de menos de 2 mm próximo à capacidade residual funcional do pulmão. As alterações patológicas mais precoces identificadas em jovens tabagistas consistem em coleções focais de macrófagos com pigmentos marrons no bronquíolo respiratório e um infiltrado esparso de neutrófilos e linfócitos nas paredes dos bronquíolos terminais. Em pacientes idosos com DPOC estabelecida, a resposta inflamatória é mais intensa, mas ainda com uma mistura similar de neutrófilos, macrófagos e linfócitos. Outras alterações patológicas nas vias aéreas distais incluem fibrose, metaplasia de células caliciformes e do epitélio escamoso de revestimento, aumento do músculo liso nas paredes das vias aéreas e regiões esparsas de formação de tampões mucosos. Em comparação a indivíduos normais, as vias aéreas distais em pacientes com DPOC têm paredes das vias aéreas mais espessas e lumens menores.

Vasculatura Pulmonar

Hipoxemia causa vasoconstrição em pequenas artérias pulmonares e consequente aumento na resistência vascular pulmonar. A remodelação vascular em resposta à hipoxemia crônica resulta em hipertensão pulmonar irreversível (Cap. 68). Aumento da musculatura lisa medial e fibrose da íntima em pequenas artérias pulmonares são as mais importantes alterações vasculares. Além disso, uma porção substancial do leito capilar pode ser destruída por enfisema grave.

Patogênese

Enfisema parece ser causado por uma alteração do equilíbrio elastase/antielastase no pulmão, devido a excesso de elastase ou deficiência de antielastase. Os pulmões humanos apresentam uma rica rede de fibras que contêm elastina e outras proteínas da matriz, que conferem integridade estrutural e elasticidade às paredes alveolares. A instilação intratraqueal de proteinases, particularmente aquelas capazes de hidrolisar a elastina nativa, induz lesões com características morfológicas e funcionais de enfisema humano em animais de experimentação. A inflamação crônica induzida pela fumaça de cigarro aumenta a quantidade de proteinases derivadas das células inflamatórias no parênquima pulmonar. Deficiências graves de α_1-antitripsina, um potente inibidor de elastase dos neutrófilos e outras serina proteinases, estão associadas ao desenvolvimento de enfisema panacinar grave em humanos. Além da elastase dos neutrófilos, outras serinas proteinases derivadas de neutrófilos, como a proteinase 3 e a catepsina G, e as metaloproteinases de matriz degradam a elastina e outros componentes da matriz, incluindo colágeno, proteoglicanas e fibronectina. Uma metaloproteinase derivada de macrófagos, a MMP-12, é essencial para o desenvolvimento de enfisema induzido por fumaça de cigarro, em um modelo animal, e estudos genéticos mostram que o polimorfismo de um único nucleotídeo na região promotora do gene MMP-12 está associado a um risco reduzido de DPOC em adultos fumantes.

A patogênese da doença das vias aéreas distais é relativamente menos conhecida. Material particulado e gases tóxicos de fumaça de cigarro inalada iniciam uma resposta inflamatória composta principalmente de macrófagos e neutrófilos. Essa resposta inflamatória precoce pode ser mediada pelo sistema de defesa inata como uma resposta à lesão celular. Na doença mais avançada, a inflamação persiste mesmo após o paciente ter parado de fumar. Nesse estágio, componentes humorais e celulares do sistema imunológico adaptativo podem predominar, possivelmente em resposta à infecção ou a antígenos específicos a partir de outras fontes. A infiltração das vias aéreas com $CD4^+$, $CD8^+$ e linfócitos B é uma característica proeminente da DPOC mais avançada. O reparo de qualquer tipo de resposta imune pode causar remodelação das vias aéreas por estimular a síntese da matriz de tecido conjuntivo e a formação de músculo liso e pelo aumento da proporção de células caliciformes secretoras dentro da camada epitelial.

Mecânicas do Coração e Pulmão

Recolhimento elástico refere-se à tendência intrínseca do pulmão para desinflar após a insuflação dos alvéolos. Um labirinto denso de fibras elásticas e outros elementos da matriz dentro do parênquima pulmonar, juntamente com a tensão superficial na interface ar-líquido alveolar, confere esta propriedade mecânica importante. O recolhimento elástico mantém a permeabilidade das pequenas vias aéreas através de ligações alveolares radiais, da mesma maneira que uma tenda é mantida por suas cordas, e fornece uma parte da pressão necessária durante a expiração. A perda de elasticidade do pulmão relacionada à idade explica em grande parte o declínio normal do VEF_1 com o avanço da idade. No enfisema, a perda do recolhimento elástico pulmonar resulta em danos às fibras elásticas e perda de área de superfície alveolar, com obstrução subsequente do fluxo aéreo.

Um aumento na resistência ao fluxo aéreo brônquico é outra característica sentinela da mecânica pulmonar em pacientes com DPOC. A resistência aumentada na DPOC se deve principalmente ao estreitamento e à perda das vias aéreas com menos de 2 mm de diâmetro, conhecidas como pequenas vias aéreas, mesmo antes de ocorrer destruição enfisematosa. Como resultado, a resistência ao fluxo aéreo periférico na DPOC é maior em relação aos pulmões normais. Em contraste, a resistência ao fluxo aéreo nas vias centrais de pulmões de pacientes com DPOC difere pouco daquela dos pulmões normais. Um dos principais aspectos fisiológicos de DPOC é a limitação do fluxo aéreo expiratório (Fig. 88-2) devido à perda do recolhimento elástico pulmonar e ao aumento da resistência viscosa do fluxo aéreo nas pequenas vias aéreas (Cap. 85). A gravidade do enfisema e a obstrução do fluxo aéreo são diretamente relacionadas ao enchimento ventricular esquerdo prejudicado, à redução do volume sistólico e ao débito cardíaco menor, sem reduzir a fração de ejeção.

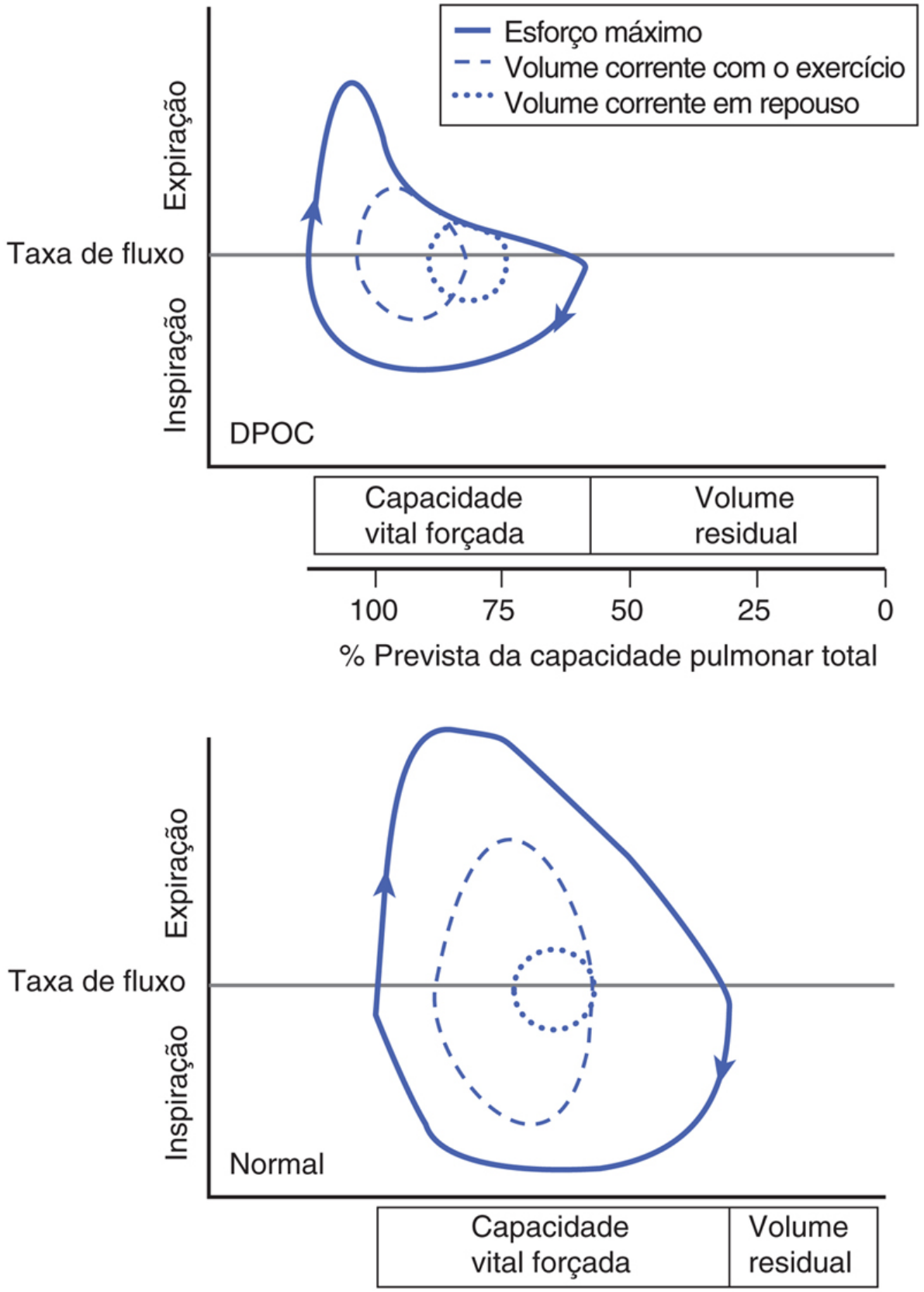

FIGURA 88-2 Alças de fluxo-volume inspiratórias e expiratórias em repouso, com o exercício, e com esforço máximo em um indivíduo normal são comparadas àquelas em um paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). O indivíduo normal pode facilmente apresentar aumento do volume corrente e frequência respiratória para se ajustar às necessidades metabólicas de exercício vigoroso. Em contraste, o paciente com DPOC apresenta uma limitação do fluxo expiratório máximo mesmo em repouso e deve respirar em volumes pulmonares maiores para otimizar o fluxo aéreo expiratório. Hiperinsuflação pulmonar requer maior trabalho respiratório, porque o pulmão e a parede torácica tornam-se mais rígidos em volumes maiores. Esse efeito é acentuado durante o exercício, que faz o volume pulmonar expiratório final aumentar ainda mais. Esse fenômeno é descrito como *hiperinsuflação dinâmica* e é um mecanismo importante para limitar o exercício e causar dispneia.

Troca Gasosa

A hipoxemia leve pode ser detectada nos estágios iniciais da DPOC, e a hipoxemia em geral torna-se mais proeminente com a piora da obstrução ao fluxo aéreo. A hipercapnia geralmente aparece apenas na DPOC grave, mas algumas vezes está ausente mesmo em estágios avançados da doença. Os desequilíbrios na relação ventilação-perfusão, devidos às alterações tanto nas vias aéreas como nos vasos pulmonares, são responsáveis, em grande parte, por hipoxemia, sendo o evento primário a ventilação desigual. A troca gasosa é mais eficiente quando a relação ventilação/perfusão é uniforme em todas as regiões pulmonares. Na DPOC, há "ventilação desperdiçada", porque algumas regiões pulmonares têm fluxo sanguíneo pulmonar inadequado para a ventilação. O gradiente A-a calculado para o oxigênio é maior do que o esperado para a idade do paciente (Caps. 85 e 103). Assim, na maioria dos casos de DPOC, aumentos modestos na fração inspirada de oxigênio resultam em uma resolução da hipoxemia clínica.

Manifestações clínicas

Histórico e Exame Físico

DPOC deve ser suspeitada em todos os adultos que se queixam de sintomas respiratórios crônicos, particularmente a dispneia (Cap. 83), que limita as atividades da vida diária.[6,7] As características clínicas que aumentam a probabilidade de DPOC incluem idade avançada; uso atual ou passado de cigarros; início insidioso de dispneia com progressão lenta; histórico de bronquite aguda para a qual se procura assistência médica; e sintomas de tosse crônica, produção de escarro e sibilos. Sintomas de tosse e escarro podem anteceder a dispneia por muitos anos. Alguns pacientes têm o início da dispneia com uma infecção respiratória, mas uma anamnese cuidadosa geralmente revela algum histórico de diminuição da tolerância ao exercício antes daquele evento. A ausência de cigarro não exclui um diagnóstico da DPOC porque alguns pacientes desenvolvem uma grave obstrução do fluxo aéreo irreversível, sem histórico de tabagismo e mesmo sem predisposições genéticas conhecidas. Alguns fumantes podem relatar histórico de exposição ocupacional à poeira ou a gases nocivos (Caps. 93 e 94), mas, às vezes, nenhuma causa aparente pode ser percebida.

Os achados de exame físico geralmente são normais em pacientes com doença leve a moderada, e os sinais físicos característicos podem estar ausentes, mesmo na doença grave. Os achados do exame físico comumente presentes na DPOC grave incluem aparecimento de um tórax em formato de barril, diafragma rebaixado detectado por percussão, fase expiratória prolongada e uso de músculos acessórios da respiração. As bulhas são normalmente hipofonéticas, e a ausculta do tórax pode revelar sons respiratórios diminuídos ou uma variedade de roncos, sibilos e estertores. Sibilos auscultatórios podem ser proeminentes, em especial durante as exacerbações, mas esse sinal físico não diferencia confiavelmente DPOC de asma. Com hipoxemia grave, cianose pode ser clinicamente evidente. O baqueteamento digital não é associado à DPOC, e sua presença deve sugerir outro diagnóstico. Edema nos tornozelos, distensão da veias jugulares e congestão hepática são sinais de hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* (Cap. 68). Pacientes com DPOC avançada podem ser caquéticos, com perda de massa muscular e de gordura subcutânea.

Fenótipos Clínicos

Um dos mais duradouros esforços para categorizar DPOC em subtipos é a descrição dos pacientes como "sopradores rosados" ou "pletóricos azuis".[8] O soprador rosado é descrito como um indivíduo caquético com dispneia persistente, sinais clínicos e radiográficos de hiperinflação pulmonar grave, e gases no sangue arterial normais ou quase normais em repouso. Características marcantes do pletórico azul são compleição corpulenta, tosse e escarro crônicos, dispneia menos preocupante e hipoxemia e hipercapnia graves, resultando em policitemia e sinais de *cor pulmonale*. Na descrição original desses fenótipos, o fenótipo do soprador rosa foi equacionado como enfisema grave, enquanto pensava-se que o pletórico azul tinha bronquite crônica predominante.

Alguns pacientes com DPOC se encaixam em um ou outro desses subtipos clínicos, mas a maioria simplesmente não pode ser classificada. Informações limitadas de estudos correlacionando alterações clínicas e patológicas não mostram uma associação consistente de qualquer subtipo clínico com características patológicas distintas no parênquima pulmonar ou nas vias aéreas. O fenótipo do pletórico azul pode agora ser menos comum, possivelmente porque a hipoxemia é reconhecida e tratada precocemente ou porque alguns pacientes com DPOC, uma vez descritos como pletóricos azuis, podem ter tido coexistência de apneia obstrutiva do sono (Cap. 100).

Portadores de DPOC com graus similares de obstrução ao fluxo aéreo variam consideravelmente com relação a gravidade de dispneia, diminuição da tolerância ao exercício, frequência de exacerbações, constituição corporal e gravidade da gasometria arterial. Há compreensão limitada sobre os mecanismos subjacentes a essas características clínicas.

Diagnóstico

Testes da Função Pulmonar

A obstrução ao fluxo aéreo pode ser mais bem determinada pela espirometria. Se a relação entre o VEF_1 e a capacidade vital forçada (VEF_1/CVF) é menor que 0,70 (Cap. 85) após a administração de um broncodilatador via inalatória, um defeito obstrutivo está presente (Tabela 88-1). Uma grande melhora de cerca de 30% a 40% no VEF_1 após o tratamento com broncodilatador inalado pode ajudar a identificar um paciente com asma predominante, mas o teste tem pouca utilidade clínica e não pode identificar de forma confiável os pacientes que irão beneficiar-se de qualquer forma de terapia.

Tabela 88-1

Gravidade da obstrução do fluxo aéreo na dpoc de acordo com a espirometria pós-broncodilatação

ESTÁGIO E GRAVIDADE	DEFINIÇÃO
I: Leve	FEV_1/CVF <0,70, FEV_1 ≥80% do previsto
II: Moderada	VEF_1/CVF <0,70, 50% ≤VEF_1 <80% do previsto
III: Grave	VEF_1/CVF <0,70, 30% ≤VEF_1 <50% do previsto
IV: Muito grave	VEF_1/CVF <0,70, VEF_1 <30% do previsto ou VEF_1 < 50% do previsto e insuficiência respiratória crônica

Dados de *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.http://www.goldcopd.com.

CVF = capacidade vital forçada; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; VEF_1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo.

As medidas do volume pulmonar podem ajudar a distinguir doenças pulmonares obstrutivas e restritivas em pacientes selecionados, mas são desnecessárias na maioria dos pacientes com DPOC. A capacidade de difusão de monóxido de carbono (D_{LCO}; Cap. 85) mede a captação de monóxido de carbono entre o ar inspirado e a corrente sanguínea. Diminuições na D_{LCO} refletem a perda de área de superfície alveolar que está disponível para a transferência de gás e corresponde aproximadamente à gravidade do enfisema. Entretanto, o teste não fornece informações de valor prático no tratamento habitual de DPOC.

Após o diagnóstico ser estabelecido, a espirometria de seguimento pode ajudar a determinar se a piora da dispneia se deve à DPOC, como indicado por uma diminuição no VEF_1, ou por outra causa, como insuficiência cardíaca (Cap. 58). No entanto, a repetição da espirometria não deve ser usada como um guia para a terapia medicamentosa, porque a variabilidade das medidas de fundo é grande em relação aos efeitos do tratamento.

Oximetria

A hipoxemia e a hipercapnia tornam-se cada vez mais comuns quando a DPOC piora. Já que o tratamento com oxigênio suplementar melhora a mortalidade, os pacientes com DPOC grave devem ser testados para a hipoxemia em intervalos regulares. A hipoxemia pode ser detectada e quantificada por meio da oximetria ou gasometria arterial. A oximetria geralmente é preferida porque é mais simples, mais barata e não causa desconforto. As informações coletadas de um conjunto de gases sanguíneos arteriais (Cap. 103) são mais úteis em pacientes com DPOC com exacerbações graves.

Estudos Radiográficos

Os sinais comuns de DPOC grave em uma radiografia de tórax incluem pulmões hiperinsuflados, diafragmas retificados e espaço claro retroesternal aumentado (Fig. 88-3).As paredes de grandes bolhas enfisematosas podem ser visualizadas como linhas finas e curvilíneas, e enfisema grave pode aparecer como regiões de hipertransparência relativa. As radiografias de tórax geralmente são normais na DPOC leve a moderada e, às vezes, na DPOC grave. Portanto, uma radiografia de tórax não é um teste diagnóstico adequado para DPOC, sendo usada principalmente para excluir outras doenças pulmonares. Tomografia computadorizada (TC) do tórax, que é uma modalidade de imagem superior para avaliar a magnitude e a distribuição do enfisema (Fig. 88-4), não é útil para a condução do tratamento usual da DPOC.

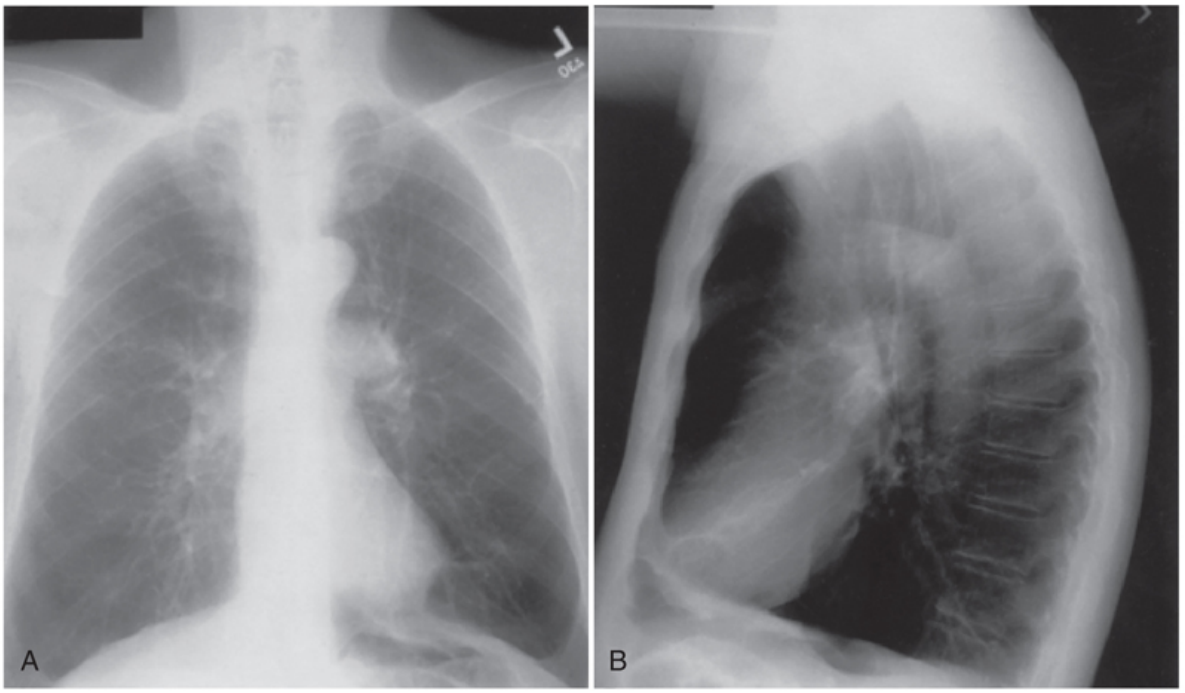

FIGURA 88-3 **Radiografias posteroanterior (A) e lateral (B) de tórax em um paciente com enfisema.**
As mais óbvias anormalidades são aquelas associadas ao aumento do volume pulmonar. Os pulmões aparecem escuros por causa de seu aumento de ar em relação ao tecido. Os diafragmas são caudais à sua posição normal e aparecem mais horizontalizados do que o normal. O coração é mais verticalmente orientado do que o normal por causa do deslocamento caudal do diafragma, e o diâmetro transversal do gradil costal aparece aumentado; como resultado, a largura do coração em relação ao gradil costal na incidência posteroanterior é diminuída. O espaço entre o esterno e o coração e grandes vasos é aumentado na visão lateral.

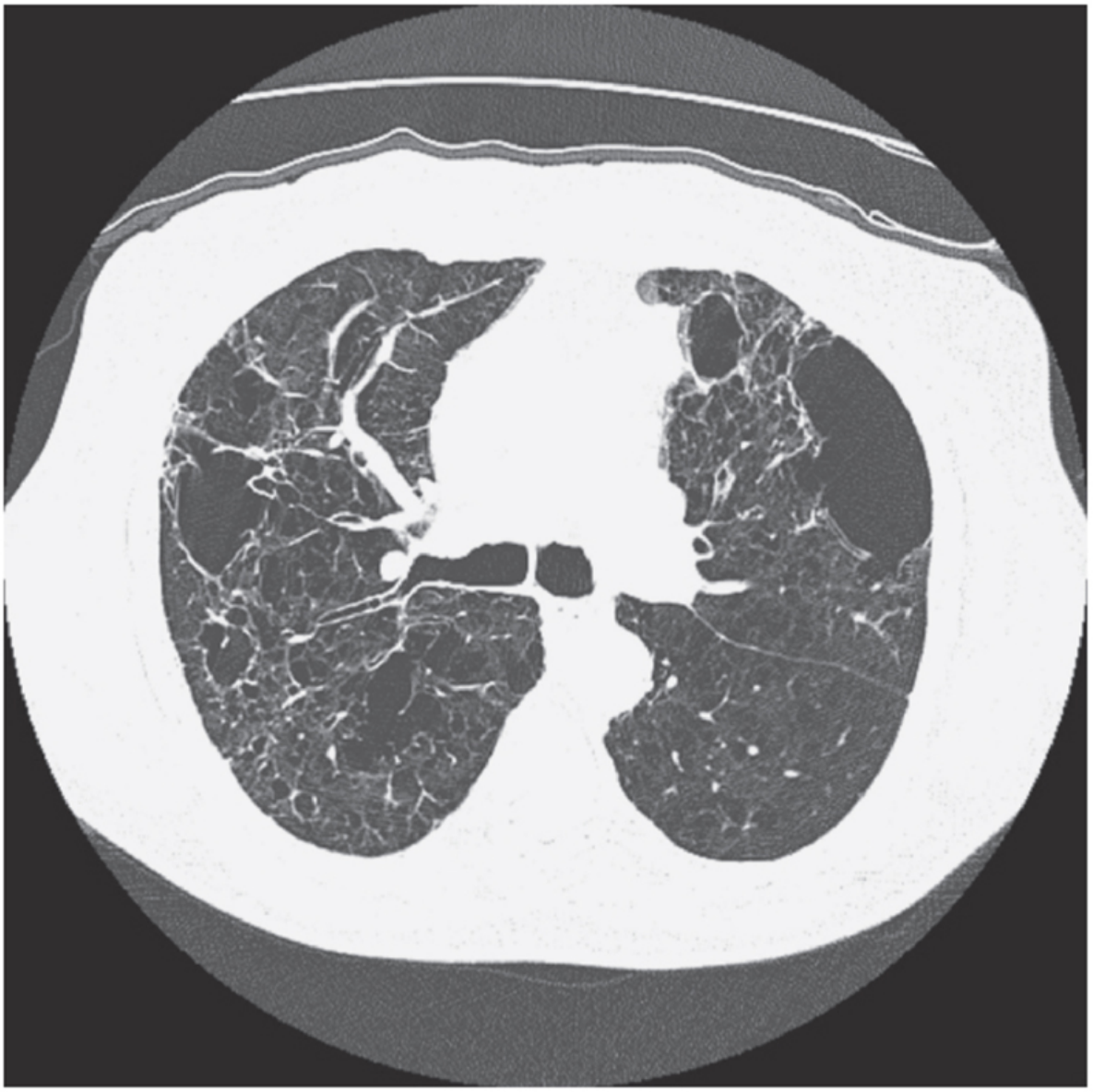

FIGURA 88-4 Tomografia computadorizada de alta resolução axial de um corte de 1 mm do tórax de um paciente com enfisema no nível da carina traqueal. O pulmão direito se encontra *à esquerda*. Múltiplas grandes bolhas – "buracos negros" – são evidentes. Muitas áreas menores de destruição tecidual semelhantes também estão presentes em ambos os pulmões. O brônquio do lobo superior direito é visto entrando no pulmão; suas paredes são espessadas, sugerindo inflamação crônica. (Cortesia do Dr. Bruce Maycher.)

Outros Estudos

A dosagem do nível sérico da deficiência de α_1-antitripsina pode ser considerada, particularmente se o paciente tiver um forte histórico familiar de DPOC ou se o início de obstrução do fluxo aéreo ocorrer em uma idade precoce. Se o nível de α_1-antitripsina é menos de 20% a 30% do normal, testes adicionais com fenotipagem especializados e estudos de genótipos são necessários para confirmar o diagnóstico.

Diagnóstico Diferencial

A DPOC é mais comumente confundida com a asma (Cap. 87), em particular em pacientes mais velhos. As características clínicas que favorecem a asma com DPOC incluem o início da doença em uma idade precoce, presença de atopia, ausência de histórico de tabagismo, variabilidade substancial dos sintomas ao longo do tempo e obstrução do fluxo aéreo amplamente reversível. No entanto, o aparecimento de novos casos de asma pode ocorrer em pessoas idosas, alguns asmáticos fumam, um histórico atópico não é um requisito para o desenvolvimento de asma, e obstrução ao fluxo aéreo em pacientes com asma grave de longa duração pode se tornar fixa. Como o tratamento é muito parecido, distinguir asma de DPOC pode não ser tão importante.

A bronquiectasia (Cap. 90) é caracterizada por uma inflamação crônica e dilatação anormal das vias aéreas associadas à tosse crônica e à expectoração de escarro purulento. Ela pode ser distinguida da DPOC com um componente de bronquite predominante pela TC de tórax.

A bronquiolite obliterante é caracterizada por estreitamento cicatricial de vias aéreas distais com grave obstrução irreversível do fluxo aéreo. A condição pode ocorrer em associação com doenças vasculares do colágeno (Caps. 264 e 266) e é comumente vista após o transplante de pulmão (Cap. 101). Um distúrbio semelhante tem sido descrito com certos inalantes industriais, tais como diacetil, um aroma de manteiga fabricado para uso em pipoca de micro-ondas (Cap. 93). Em não fumantes, o diagnóstico de bronquiolite obliterante pode ser inferido a partir de histórico do paciente, da presença de obstrução do fluxo aéreo irreversível e da ausência de enfisema ou outras condições explicativas nas imagens de TC de tórax. A atribuição da causa em fumantes é mais difícil porque a doença das vias aéreas com exposição ao diacetil é similar àquela encontrada com fumante de cigarros.

Tratamento

Doença Estável

Cessação do Tabagismo

A cessação do tabagismo (Cap. 32) reduz os sintomas de tosse e produção de escarro em muitos pacientes com DPOC, mas melhora a função pulmonar apenas ligeiramente. Mais importante, cerca de 1 década após parar de fumar, a taxa de declínio de VEF_1 em pacientes com doença leve a moderada é revertida à forma

observada nos não fumantes durante toda a vida, o que torna improvável que esses ex-fumantes irão desenvolver DPOC grave. A cessação do tabagismo em pacientes com DPOC leve a moderada também melhora a mortalidade no longo prazo, reduzindo as mortes respiratória e cardiovascular. A cessação tabágica provavelmente também abranda o declínio da função pulmonar em pacientes com DPOC grave.

Informações limitadas indicam que o aconselhamento e a farmacoterapia alcançam o mesmo baixo índice de sucesso que a cessação do tabagismo em pacientes com DPOC em comparação com a população em geral (Cap. 32). Pacientes com DPOC tendem a parar de fumar à medida que a doença progride, possivelmente porque adquirem uma maior consciência da sua doença ou porque a fumaça de cigarro torna seus sintomas respiratórios piores. Compartilhar informações a respeito da espirometria anormal não mostrou motivar os pacientes a parar de fumar.

Broncodilatadores

Os agonistas β_2-adrenérgicos e anticolinérgicos são amplamente utilizados para tratar a DPOC (Tabela 88-2). Agonistas β_2-adrenérgicos de ação curta, como o salbutamol e o anticolinérgico brometo de ipratrópio de curta duração, podem ser administrados por via oral ou por nebulização por meio de dispositivos inalatórios, com pouca superioridade objetiva de um dispositivo de liberação sobre outro se for usado um espaçador com o dispositivo inalador oral. Broncodilatadores de ação mais longa substituíram largamente os fármacos de ação mais curta, mas medicamentosde ação curta como o salbutamol ainda são recomendados para "resgate" ou "conforme necessário" para uso em pacientes que experimentam dispneia incômoda (Tabela 88-3).

Tabela 88-2

Medicamentos comumente usados para doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) estável

	MODO DE ADMINISTRAÇÃO	DOSE E FREQUÊNCIA	POSSÍVEIS REAÇÕES ADVERSAS
BRONCODILATADORES INALADOS DE CURTA AÇÃO			
Salbutamol (agonista β_2-adrenérgico)	Inalador	100 μg por inalação; 1 a 2 inalações a cada 4 a 6 horas, conforme necessário	Palpitações, taquicardia, tremores, reação de hipersensibilidade
	Nebulizador	2,5 mg; a cada 4 a 6 horas, quando necessário	
Ipratrópio (anticolinérgico)	Inalador	17 μg por inalação; 2 inalações 4 vezes ao dia, até 12 inalações por dia	Boca seca, visão turva, reação de hipersensibilidade, tosse
	Nebulizador		0,5 mg; a cada 6 a 8 horas
Salbutamol, ipratrópio	Dispositivo para inalação	90 μg/18 μg por inalação; 2 inalações 4 vezes ao dia, até 12 inalações por dia	Todas aquelas que ocorrem com salbutamol e ipratrópio
	Nebulizador	2,5 mg/0,5 mg; 4 vezes ao dia, até duas doses adicionais diárias	
BRONCODILATADORES INALADOS DE AÇÃO PROLONGADA			
Formoterol (agonista β_2-adrenérgico)	Inalador	12 μg; 1 inalação 2 vezes ao dia	Tontura, tremor, irritação da garganta, reação de hipersensibilidade
	Nebulizador	20 μg; 2 vezes ao dia	
Salmeterol (agonista β_2-adrenérgico)	Inalador	50 μg; 1 inalação 2 vezes ao dia	Dor de cabeça, tremor, irritação da garganta, reação de hipersensibilidade
Indacaterol (β_2-agonista adrenérgico)	Inalador	75 μg; 1 inalação por dia	Tosse, dor orofaríngea, nasofaringite, cefaleia, náusea, reação de hipersensibilidade
Tiotrópio (anticolinérgicos)	Inalador	18 μg; 1 inalação pela manhã	Boca seca, retenção urinária, sintomas de glaucoma de ângulo estreito, reação de hipersensibilidade
Aclidínio (anticolinérgico)	Inalador	400 μg; 1 inalação 2 vezes ao dia	Semelhante ao tiotrópio
CORTICOSTEROIDES INALADOS			
Fluticasona em pó	Inalador	250 μg; 1 a 2 inalações, 2 vezes ao dia	Dor de garganta, disfonia, dor de cabeça, reação de hipersensibilidade
Budesonida	Inalador	160 μg; 1 a 2 inalações, 2 vezes ao dia	Nasofaringite, aftas, reações de hipersensibilidade
COMBINAÇÃO DE INALADORES			
Fluticasona/salmeterol	Inalador	250 μg/50 μg; 1 inalação 2 vezes ao dia	Todas as que ocorrem com fluticasona ou salmeterol
Budesonida/formoterol	Inalador	160 μg/4,5 μg; 2 inalações 2 vezes ao dia	Todas as que ocorrem com budesonida ou formoterol
FÁRMACOS ORAIS			
Teofilina (liberação prolongada de 24 horas)	Comprimido	200 a 800 mg, 1 vez ao dia; iniciar com dose diária de 150 a 300 mg e titular para o nível de sangue de 8 a 12 μg/mL	Náuseas e vômitos, convulsões, tremores, insônia, taquiarritmia atrial multifocal, reação de hipersensibilidade
Roflumilaste	Comprimidos	500 μg, uma vez ao dia	Depressão, ideação suicida, insônia, perda de apetite, perda de peso, diarreia

Tabela 88-3

Recomendações das diretrizes para o diagnóstico e tratamento da dpoc estável

A espirometria deve ser realizada para diagnosticar obstrução do fluxo aéreo em pacientes com sintomas respiratórios. A espirometria não deve ser usada para rastrear a obstrução do fluxo aéreo em indivíduos sem sintomas respiratórios.
Nos pacientes com DPOC estável com sintomas respiratórios e com um VEF_1 entre 60% e 80% do previsto, pode ser usado um tratamento com broncodilatadores inalatórios.
Pacientes com DPOC estável com sintomas respiratórios e um VEF_1 <60% devem ser tratados com broncodilatadores inalatórios.
Os clínicos devem prescrever monoterapia com anticolinérgicos ou com β_2-agonistas de longa duração inalatórios para pacientes com DPOC sintomáticos e com um VEF_1 <60% do valor previsto. Os clínicos devem basear a escolha da monoterapia específica nas preferências do paciente, no custo e no perfil de efeitos adversos.
Os clínicos podem administrar terapias inalatórias combinadas (anticolinérgicos de longa duração inalatórios, β_2-agonistas de longa duração inalatórios ou corticosteroides inalatórios) a pacientes sintomáticos com DPOC estável e VEF_1 <60% do valor previsto.
Os clínicos devem indicar reabilitação pulmonar a pacientes sintomáticos com um VEF_1 <50% do valor previsto. Os clínicos podem considerar reabilitação pulmonar em pacientes sintomáticos ou naqueles com limitações aos exercícios com VEF_1 >50% do valor previsto.
Os clínicos devem indicar oxigenoterapia contínua aos pacientes com DPOC que tenham hipoxemia grave em repouso (pressão parcial de oxigênio ≤55 mmHg ou saturação de oxigênio arterial ≤88%).

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; VEF_1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Modificada de Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med*. 2011;155:179-191.

Os broncodilatadores agonistas β_2-adrenérgicos de ação prolongada amplamente utilizados para DPOC incluem o salmeterol e formoterol, ambos administrados por inalação duas vezes ao dia, e indacaterol, administrado por inalação uma vez ao dia (Tabela 88-2). Os anticolinérgicos inalatórios incluem o tiotrópio (administrado como uma inalação uma vez ao dia) e o aclidínio (administrado como uma inalação duas vezes ao dia). Tiotrópio (18 μg uma vez ao dia) parece ser superior ao salmeterol (50 μg duas vezes ao dia) para reduzir exacerbações,[A1] e combinar um agonista β_2-adrenérgico de longa duração inalado com um inalador de anticolinérgico de longa duração parece ser mais eficaz do que cada um dos agentes em isolado.[A2] Inaladores que contêm associações, administrados uma vez ao dia, estarão brevemente disponíveis no mercado.

Em comparação ao placebo, cada classe de broncodilatadores de ação prolongada reduz as taxas de exacerbação em cerca de 15% a 20% em termos relativos. Uma vez que a média dos pacientes com DPOC grave tem cerca de uma exacerbação séria por ano, o número de pacientes que precisam ser tratados para evitar uma exacerbação é cerca de seis. Eventos sintomáticos adversos de ambas as classes de broncodilatadores de ação prolongada em pacientes com DPOC são geralmente pequenos.

A teofilina é um broncodilatador pobre que tem sido substituído por fármacos inalados, mas seu efeito é aditivo quando administrado junto com a inalação de broncodilatadores. A teofilina também pode reduzir as exacerbações. Para ser usada de maneira efetiva e segura, ela deve ser iniciada com uma dose oral diária entre 150 e 300 mg e titulada para alcançar níveis séricos de 8 a 12 μg/mL. Níveis maiores são mal tolerados, especialmente em pacientes mais velhos. A teofilina interage com numerosos outros medicamentos (p. ex., alopurinol, diazepam, cimetidina, ciprofloxacina), e condições como falência cardíaca e doença hepática podem reduzir sua taxas de eliminação. Os níveis do fármaco no paciente devem ser monitorados regularmente, e até mesmo um paciente com uma dose estável pode desenvolver níveis tóxicos. O roflumilaste oral, um inibidor de fosfodiesterase-4 administrado na dose de 500 μg uma vez ao dia, pode aumentar o VEF_1 por 50 mL e reduzir as exacerbações moderadas a graves em pacientes com DPOC e bronquite crônica, mesmo em pacientes tratados com tiotrópio.

Corticosteroides

Corticosteroides inalados produzem melhora marginal na função pulmonar e no estado de saúde respiratória em pacientes com DPOC, e reduzem as taxas de exacerbação da DPOC em cerca de 15% a 20% em termos relativos.[A3] Corticosteroides inalados combinados com β_2-agonista inalatório de longa duração fornecem um benefício adicional sobre aquele visto com monoterapia, mas o benefício adicional parece ser bastante pequeno quando acrescentado ao β_2-agonista de longa duração e ao anticolinérgico de longa duração[A4] (Tabela 88-3). Vários ensaios de grandes dimensões mostraram pouco efeito do corticosteroide inalado na redução do declínio do VEF_1 durante períodos de vários anos.

Os efeitos adversos mais comuns de corticosteroides inalatórios são candidíase oral das vias aéreas superiores e disfonia. Com menos frequência, podem predispor os pacientes a pneumonia. Estudos observacionais sugerem que os corticosteroides inalados em longo prazo podem causar osteoporose (Cap. 243) e catarata (Cap. 423).

São prescritos corticosteroides sistêmicos regularmente para alguns pacientes com DPOC, geralmente em doses de 10 a 15 mg/dia de prednisona ou seu equivalente. Esses pacientes algumas vezes são considerados "dependentes de prednisona" porque é frequentemente difícil retirar por completo o fármaco. Não existem benefícios comprovados sobre os efeitos das baixas doses de prednisona crônica em pacientes com DPOC, e efeitos adversos envolvendo ossos, olhos e outros órgãos estão bem documentados (Cap. 35). Consequentemente, os esforços devem ser feitos para reduzir ou descontinuar o uso de corticosteroides sistêmicos crônicos enquanto se otimiza outro tratamento.

Oxigênio

Hipoxemia crônica em pacientes com DPOC pode induzir hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* irreversível (Cap. 68). A terapia com oxigênio no longo prazo estende a vida em pacientes que estejam persistentemente hipoxêmicos. Os principais critérios de indicação são uma PaO_2 arterial menor que 56 mmHg e uma saturação arterial de oxigênio de menos de 89%, enquanto se respira ar ambiente em repouso em um estado clínico estável. Os pacientes também devem ser considerados para oxigênio domiciliar se sua PaO_2 é menor que 60 mmHg na presença de insuficiência cardíaca direita ou policitemia. O tratamento deve consistir em oxigênio domiciliar a ser usado por pelo menos 18 horas por dia, para incluir tempo total de sono. A fim de determinar a prescrição adequada, a taxa de fluxo de oxigênio deve ser ajustada em 1 L/min com incrementos em intervalos de 15 minutos, até que a saturação de oxigênio ao repouso permaneça acima de 90%. Nos pacientes que se qualificarem, a policitemia também pode diminuir com o uso de oxigênio no longo prazo e pode haver melhora da função neuropsiquiátrica e da hipertensão pulmonar. O oxigênio não melhora a mortalidade em pacientes que apresentem obstrução grave do fluxo aéreo, mas hipoxemia mais leve.

Muitos pacientes com DPOC grave podem ser normoxêmicos em repouso, quando respiram ar ambiente, mas exibem a dessaturação de oxigênio com o exercício. Os médicos comumente prescrevem oxigênio ambulatorial nesse contexto, com a expectativa de que irá melhorar a tolerância ao exercício e aumentar a atividade diária. Oxigênio ambulatorial melhora modestamente a tolerância ao exercício físico para tais pacientes em um ambiente de laboratório, mas os esforços para mostrar benefício durante as atividades do dia a dia têm sido predominantemente ineficazes.[A5] Mesmo os pacientes com DPOC normoxêmicos com hipoxemia noturna isolada não apresentam benefício com a oxigenoterapia.

Imunizações e Antibióticos Profiláticos

A vacinação anual para influenza (Cap. 18) é recomendada para todos os pacientes com DPOC, embora poucos estudos tenham tido como alvo essa população de pacientes. Estudos observacionais sugerem que a vacinação contra a gripe reduz substancialmente a hospitalização e as taxas de mortalidade em pacientes com DPOC. A vacina polissacarídica antipneumocócica (Cap. 18) está também recomendada, embora a evidência que suporta essa recomendação seja reduzida. O uso de um macrolídeo como profilaxia crônica (p. ex., azitromicina 250 mg diariamente) adicionado ao tratamento de base pode diminuir as exacerbações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com DPOC,[A6] mas esse tratamento pode causar surdez e pode não ser seguro em pacientes que apresentem intervalo QTc prolongado ou que estejam tomando outros fármacos que reconhecidamente prolonguem o intervalo QTc.

Reabilitação Pulmonar

Pacientes com DPOC se tornam cada vez mais sedentários conforme a doença progride. A falta de atividade física provoca o descondicionamento muscular e cardiovascular, que complica a capacidade de efetuar tarefas de rotina. O principal objetivo da reabilitação pulmonar é reverter esse processo com um programa de aumento da tolerância ao exercício. Elementos educacionais e modificação de comportamento são geralmente incluídos em um esforço para melhorar as habilidades de enfrentamento e desempenho psicológico. A maioria dos programas de base hospitalar é de 3 a 4 horas, e consistem em sessões de três vezes por semana, ao longo de um período de 6 a 12 semanas. Pacientes que apresentam dispneia aos mínimos esforços ou que têm comorbidades que limitam o exercício não são candidatos apropriados.

Numerosos estudos aleatórios e controlados mostraram que a reabilitação pulmonar confere melhoras substanciais na distância caminhada e no estado de saúde respiratório e possivelmente leva à redução no uso de cuidados de saúde.[A7] Infelizmente, os benefícios de reabilitação pulmonar erodem de maneira rápida na ausência de um plano de continuação após o término do programa inicial. Reabilitação pulmonar também não é acessível para a maioria dos pacientes por uma variedade de razões.

Opções Cirúrgicas

Na cirurgia de redução do volume pulmonar (Cap. 101), tecido gravemente enfisematoso é ressecado de lobos superiores de ambos os pulmões para permitir que partes menos doentes do pulmão não ressecado se expandam e funcionem mais normalmente. Os pacientes que estão gravemente incapacitados pela DPOC e que não têm outras morbidades podem ser candidatos a esse procedimento se a imagem de TC mostrar que o enfisema grave é predominantemente localizado nos lobos superiores. Em comparação aos controles que não recebem tratamento cirúrgico, a cirurgia de redução do volume pulmonar melhora a função pulmonar, a capacidade de exercício e respiratória, o estado de saúde em portadores de DPOC com enfisema grave, mas não há nenhum benefício em relação à mortalidade por esse procedimento, com uma possível exceção no subgrupo de pacientes com enfisema predominante nos lobos superiores e baixa tolerância ao exercício.[A8] Procedimentos que desinsuflam regiões muito enfisematosas do pulmão através da colocação endoscópica de válvulas brônquicas unidirecionais ou *stents* transbrônquicos ou ablações dos brônquios adjacentes a áreas de enfisema grave, através de procedimentos térmicos ou com selantes biológicos, não obtiveram benefícios clínicos claros e não são recomendados (Cap. 101).

O transplante de pulmão é uma opção para os pacientes que estão gravemente incapacitados pela DPOC e não apresentam morbidades (Cap. 101). A sobrevida média após transplante pulmonar é de apenas cerca de 5 anos, primariamente devido ao desenvolvimento de bronquiolite obliterante, uma forma de rejeição crônica do enxerto causando obstrução grave do fluxo aéreo na periferia das vias aéreas. Não está claro se o transplante de pulmão estende a sobrevida em pacientes com DPOC, mas os pacientes que são afortunados o suficiente para evitar complicações são capazes de retornar às atividades diárias normais.

Exacerbações

As exacerbações representam um elemento importante na história natural da DPOC.[9] Uma exacerbação é definida como uma combinação de dispneia, tosse e escarro produtivo, cada um dos quais apresentando piora em relação ao estado estável ou aparecendo recentemente. As exacerbações também podem ser associadas a sintomas de rinorreia, dor de garganta, febre e congestão torácica. Um evento clínico baseado em sintomas, como descrito previamente, em conjunção com a necessidade de administração de um antibiótico ou corticosteroide sistêmico ou que leve à admissão hospitalar é uma definição que tem sido amplamente utilizada em estudos clínicos.

Pacientes com DPOC grave podem apresentar uma média de cerca de uma exacerbação por ano, juntamente com exacerbações leves adicionais que atendem à definição sintomática mas não necessitam de intervenção médica. As exacerbações são agudas no início, mas a recuperação pode requerer várias semanas. Exacerbações graves têm um grande impacto negativo sobre o estado de saúde e podem causar perda permanente da função pulmonar. Hospitalização por exacerbações consome mais que a metade do total de custos médicos para DPOC. Por motivos pouco compreendidos, alguns pacientes sofrem exacerbações frequentes, enquanto outros possuem muito poucas, apesar dos graus semelhantes de obstrução ao fluxo aéreo. Fatores de risco independentes incluem baixa função pulmonar, idade avançada, histórico de exacerbações frequentes, concentrações sanguíneas elevadas de biomarcadores inflamatórios[10] e hospitalizações prévias, bem como a presença de tosse produtiva, refluxo gastroesofágico e comorbidades cardiovasculares.

Infecções respiratórias são responsáveis pela maioria das exacerbações, embora muitos desses microrganismos implicados possam ser isolados do escarro durante períodos da doença estável. As bactérias comumente implicadas incluem *Haemophilus influenzae* (Cap. 300), *Streptococcus pneumoniae* (Cap. 289) e *Moraxella catarrhalis* (Cap. 300). *Pseudomonas aeruginosa* (Cap. 306) e bacilos entéricos Gram-negativos (Caps. 304 e 305) são menos comuns, mas são vistos em pacientes com DPOC grave que foram recentemente hospitalizados ou entubados. Possíveis patógenos virais incluem os rinovírus (Cap. 361), influenza (Cap. 364), parainfluenza (Cap. 363) e o vírussincicial respiratório (Cap. 362). Os períodos de aumento da poluição do ar com partículas de *diesel*, dióxido de enxofre, ozônio e dióxido de nitrogênio estão associados a mais hospitalizações por DPOC, mas nenhuma causa pode ser atribuída à maioria das exacerbações.

A avaliação e o tratamento de um paciente com suspeita de exacerbação variam de acordo com a gravidade. Exacerbações leves vistas em um ambiente de consultório ou ambulatório médico podem ser diagnosticadas e tratadas com base em um histórico curto e no exame físico. Os pacientes atendidos em serviço de emergência ou hospitais geralmente são mais graves e necessitam de uma avaliação mais extensa (Tabela 88-4). Deve ser realizada radiografia de tórax para identificar sinais de pneumonia (Cap. 97), pneumotórax (Cap. 99) e insuficiência cardíaca (Cap. 58). Se há suspeita de embolia pulmonar (Cap. 98), TC espiral do tórax é o exame de escolha. A gasometria arterial deve ser medida se houver qualquer suspeita de hipercapnia, porque essa informação influencia a terapia subsequente. Culturas de escarro não precisam ser feitas rotineiramente porque elas não dão orientações comprovadas para a terapia antibiótica. Durante os surtos sazonais de influenza (Cap. 364), vírus tipos A e B podem ser identificados com testes rápidos de reação em cadeia da polimerase, disponíveis comercialmente, que apresentam uma sensibilidade superior a 90%. Esses testes não devem ser usados para decidir o início da terapia antiviral se o paciente se apresentar gravemente doente ou se houver uma forte suspeita clínica de gripe.

Tabela 88-4

Recomendações das diretrizes para conduta hospitalar das exacerbações da DPOC

	INICIATIVA GLOBAL PARA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA*	NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE†
Data da instrução	2013	2010
Exames diagnósticos	Radiografia de tórax, oximetria, GSA e ECG Outros testes conforme justificado por indicação clínica	Radiografia do tórax, GSA, ECG, hemograma completo, baciloscopia e cultura, hemoculturas se febril
Terapia broncodilatadora	β_2-agonista inalado de curta duração é recomendado Considerar ipratrópio se a resposta clínica for inadequada Considerar teofilina ou aminofilina como terapêutica de segunda linha intravenosa	Administrar medicamentos por via inalatória por nebulização ou inalador portátil com espaçador Agentes específicos e regimes de dosagem não especificados Considerar teofilina se a resposta for inadequada aos broncodilatadores inalatórios
Antibióticos (ver texto para as doses)	Recomendado se (1) aumento da dispneia, volume de escarro e purulência do escarro estiverem presentes; (2) aumento da purulência do escarro, juntamente com aumento ou de dispneia ou volume de muco; ou (3) necessidade de ventilação assistida Antibioterapia empírica inicial com uma aminopenicilina com ou sem ácido clavulânico, macrolídeo ou tetraciclina, com base nos padrões de resistência bacteriana locais Terapêutica subsequente guiada pelas culturas da expectoração e pelas hemoculturas	Administrar somente se houver histórico de expectoração purulenta Iniciar com uma aminopenicilina, um macrolídeo ou uma tetraciclina, tendo em conta padrões locais de resistência bacteriana Ajustar terapia de acordo com as culturas de expectoração e sangue
Corticosteroides sistêmicos	Prednisolona diariamente 30 a 40 mg (ou seu equivalente) por 10 a 14 dias	Prednisolona diariamente 30 mg (ou seu equivalente) oralmente por 7 a 14 dias
Oxigênio suplementar	Manter saturação de oxigênio 88% a 92%. Monitorar GSA para hipercapnia e acidose	Manter a saturação de oxigênio dentro da meta individualizada Monitorar gasometria arterial
Ventilação assistida	Indicações para VPPNI incluem acidemia respiratória (pH arterial ≤7,35) ou dispneia grave com sinais clínicos de fadiga muscular respiratória ou trabalho respiratório aumentado	VPPNI é o tratamento de escolha para insuficiência respiratória persistente hipercápnica Considerar estado funcional, índice de massa corporal, oxigênio domiciliar, comorbidade, internações anteriores em UTI, idade e FEV_1 quando avaliar a adequação de entubação e ventilação

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; ECG = eletrocardiograma; GSA = gasometria arterial; UTI = unidade de terapia intensiva; VPPNI = ventilação por pressão positiva não invasiva.

* Dados de http://www.goldcopd.com.

† Dados de http://www.nice.org.uk.

Doença cardíaca é uma comorbidade comum em pacientes com DPOC, e distinguir uma exacerbação da DPOC da insuficiência ventricular esquerda (Cap. 58) pelo histórico e exame físico frequentemente é problemático. Dispneia (Cap. 83) é comum a ambas as condições. O edema periférico (Cap. 51) e a pressão venosa jugular elevada podem ocorrer com insuficiência ventricular esquerda ou com *cor pulmonale* secundário à DPOC. A ecocardiografia (Cap. 55) e os níveis séricos de peptídeo natriurético cerebral (PNC) (Cap. 58) são úteis neste contexto clínico, embora a ecocardiografia seja mais difícil de realizar em pacientes com DPOC grave. Níveis de peptídeo natriurético podem estar discretamente elevados tanto na DPOC estável como na exacerbada, na ausência de disfunção ventricular esquerda. Um nível de PNC normal exclui um diagnóstico de insuficiência cardíaca esquerda com um alto grau de confiança, mas um nível elevado não confirma a sua presença, a menos que acentuadamente elevado.

As decisões sobre a necessidade de hospitalização dependem principalmente da avaliação clínica, porque não existem diretrizes bem validadas. A avaliação clínica deve considerar a intensidade de dispneia, o uso de músculos acessórios da respiração, a gasometria arterial, a estabilidade hemodinâmica e os distúrbios do nível de consciência.

Recomendações das diretrizes (Tabela 88-4) para o tratamento de pacientes hospitalizados com exacerbações da DPOC enfatizam que os antibióticos aceleraram a recuperação.[A9] Antibióticos são mais eficazes quando tosse e escarro purulento estão presentes, mas ainda não há nenhum método bem validado para determinar quais pacientes devem ser tratados. Se os pacientes estão suficientemente doentes para procurar atenção médica por conta de uma exacerbação, mais provavelmente devem receber um antibiótico.

A maioria dos ensaios controlados por placebo aleatórios avaliou a primeira geração de antibióticos, como amoxicilina, trimetoprim-sulfametoxazol e tetraciclinas, e não está claro se as classes mais novas de antibióticos, tais como macrolídeos e fluoroquinolonas, são mais eficazes. A escolha do antibiótico deve ser feita com considerações de custo, segurança e padrões locais de resistência a antibióticos entre as espécies bacterianas comumente isoladas da saliva durante exacerbações. Doxiciclina, 100 mg duas vezes ao dia por 7 a 10 dias, ou trimetoprim-sulfametoxazol, 160 a 800 mg duas vezes ao dia por 7 a 10 dias, seriam escolhas razoáveis para terapia inicial em muitos locais.

Corticosteroides sistêmicos melhoram a função pulmonar, reduzem o período de recuperação e previnem a recidiva quando administrados a pacientes que são hospitalizados ou procuram um serviço de emergência com uma exacerbação da DPOC. Pacientes gravemente sintomáticos observados em outros ambientes clínicos também são propensos a se beneficiar. Prednisona, 40 mg uma vez ao dia, por 10 a 14 dias,[A10] é adequada para a maioria dos pacientes. Períodos mais prolongados de terapia com corticosteroides sistêmicos são fortemente desencorajados porque não são mais eficazes e aumentam a probabilidade de efeitos adversos. Corticosteroides parenterais devem ser administrados se a absorção gastrointestinal é considerada prejudicada. O principal efeito adverso de corticosteroides sistêmicos é hiperglicemia transitória, que pode necessitar de tratamento, particularmente em pacientes com diabetes melito (Cap. 229).

Os pacientes devem ser encorajados a aumentar seu uso de broncodilatadores de ação rápida durante o tratamento ambulatorial de uma exacerbação. Para pacientes hospitalizados, um broncodilatador de ação curta deve ser administrado em um esquema regular, a cada 4 a 6 horas e, mais frequentemente, conforme necessário. Agentes anticolinérgicos e β_2-agonistas são similarmente eficazes, e alguns pequenos estudos encontraram efeito aditivo significativo durante exacerbações. Alguns pacientes expressam preferência por nebulização, embora resultados objetivos equivalentes possam ser alcançados quando dispositivos inalatórios são utilizados com um espaçador.

O oxigênio deve ser fornecido para manter as saturações de oxigênio arterial logo acima de 90%, geralmente com as taxas de fluxo de oxigênio de 2 a 3 L/min administrados por cânula nasal. Mesmo em baixas taxas de fluxo, espera-se que a terapia com oxigênio aumente em média a $PaCO_2$ em cerca de 5 a 10 mmHg em pacientes com hipercapnia crônica. É prudente usar o menor fluxo de oxigênio que atinja os resultados desejados. Se o oxigênio é prescrito para hipoxemia durante uma exacerbação, é importante retestar o paciente várias semanas depois após a recuperação para determinar se o oxigênio no longo prazo é necessário.

A introdução de ventilação com pressão positiva não invasiva (VPPNI) tem melhorado significativamente o tratamento de pacientes com exacerbações graves de DPOC que têm insuficiência respiratória.[A11] Com VPPNI, o paciente usa firmemente um ajuste nasal ou uma máscara facial completa, que é ligado a uma ventilação

com pressão positiva, evitando a necessidade de um tubo endotraqueal ou traqueostomia (Cap. 105). Em comparação ao tratamento habitual, o tratamento com VPPNI é associado a menos entubações, uma menor estada hospitalar e melhora a mortalidade por todas as causas.

Prognóstico

Cerca de dois terços dos pacientes apresentam progressão da doença.[11] A DPOC grave está associada a mortalidade elevada, e a função pulmonar, geralmente expressa sob a forma de porcentagem do VEF_1 previsto, é o preditor isolado mais importante de mortalidade. Pacientes com DPOC apresentam taxas variáveis de declínio do VEF_1, com taxas médias mais rápidas em fumantes do que em ex-fumantes, mas a espirometria repetida em intervalos de 1 ano ou mais fornece apenas uma informação limitada e relativa do prognóstico. Apenas cerca de metade dos pacientes com VEF_1 próximo de 40% do previsto sobreviverá 5 anos.

A gravidade do enfisema avaliada por TC ou pela difusão do monóxido de carbono está independentemente associada a um rápido declínio anual do VEF_1. Fatores de risco adicionais incluem a gravidade da dispneia, perda de peso, limitação da distância caminhada, hospitalização por exacerbação, hipoxemia, hipercapnia e deterioração da qualidade de vida. O desenvolvimento de bronquiectasias está independentemente associado ao aumento do risco de todas as causas de mortalidade em pacientes com DPOC moderada a grave.[12] As únicas intervenções que mostraram reduzir a mortalidade são a cessação do tabagismo em pacientes com DPOC leve a moderada, a oxigenoterapia prolongada para o grupo de pacientes com hipoxemia crônica, e a VPPNI em determinados pacientes que são hospitalizados por insuficiência respiratória.

Referência de Grau A

A1. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;364:1093–1103.

A2. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1:199–209.

A3. Yang IA, Clarke MS, Sim EHA, et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7: CD002991.

A4. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014;371:1285–1294.

A5. Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, et al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:784–793.

A6. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2014;311:2225–2226.

A7. COPD Working Group Pulmonary rehabilitation for patients with chronic pulmonary disease (COPD): an evidence based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2012;12:1–75.

A8. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011;378:997–1005.

A9. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12: CD010257.

A10. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. The REDUCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:2223–2231.

A11. McCurdy BR. Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2012;12:1–102.

Referências Gerais

1. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368:351–364.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095–2128.
3. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2163–2196.
4. Gan WQ, FitzGerald JM, Carlsten C, et al. Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:721–727.
5. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:246–259.
6. Niewoehner DE. Clinical practice: outpatient management of severe COPD. *N Engl J Med*. 2010;362:1407–1416.
7. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:347–365.
8. Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:228–237.
9. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, et al. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest*. 2014: [Epub ahead of print].
10. Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2013;309:2353–2363.
11. Vestbo J, Agusti A, Wouters EF, et al. Should we view chronic obstructive pulmonary disease differently after ECLIPSE? A clinical perspective from the study team. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:1022–1030.
12. Martinez-Garcia MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluna JJ, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:823–831.

No Brasil

As doenças respiratórias agudas e crônicas apresentam grande impacto no Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil. Cerca de 12% de todas as autorizações de internação hospitalar do SUS (AIHs) acontecem por diagnósticos de asma, pneumonia e DPOC, com gastos superiores a R$ 600 milhões de reais por ano para os contribuintes brasileiros.

Apesar do enorme crescimento da prevalência e da mortalidade da DPOC, não existe nenhuma terapêutica que consiga controlar a evolução da doença estabelecida. Mesmo a interrupção do hábito de fumar costuma ser insuficiente no controle do declínio da função pulmonar. O tabagismo é aceito como o principal fator de risco isolado de desenvolvimento de DPOC. O aumento de risco está diretamente relacionado à carga tabágica. No entanto, é sabido que menos de 20% dos fumantes evolui para DPOC clinicamente evidente, o que sugere que haja uma população de tabagistas suscetíveis ao desenvolvimento da doença obstrutiva. O tabagismo é considerado a segunda maior causa de morte no mundo e, de acordo com a OMS, o cigarro mata, anualmente, cerca de cinco milhões de pessoas no mundo e é a principal causa de morte evitável. Só no Brasil ele é responsável por 200 mil mortes.

O principal estudo da prevalência de DPOC na América Latina, incluindo o Brasil, foi o Estudo PLATINO. Realizado em cinco cidades latino-americanas (São Paulo, Cidade do México, Montevidéu, Santiago do Chile e Caracas), o estudo consistiu na aplicação de questionário validado e na realização de espirometria em indivíduos acima de 40 anos. O estudo encontrou uma prevalência estimada global de 14,3%, sendo de 5,6% a prevalência de obstrução expiratória compatível com GOLD 2-4. Os fatores de risco predominantes foram idade, tabagismo atual, exposição ocupacional a poeiras e carvão. O estudo encontrou ainda 29,2% de fumantes na população acima de 40 anos. Esse fator indica que ainda há um grande caminho a se percorrer em termos de políticas sanitárias preventivas em relação à DPOC.

Bibliografia

Menezes AM, et al. Cronic obstructive pulmonary disease in five Latin-american cities (the Platino study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366:1875–1881.

Menezes AM, et al. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part II. Burden of chronic obstructive lung disease in Latin America: the PLATINO study. *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*. 2008;12:709–712.

89

Fibrose cística

Frank J. Accurso

Definição

A fibrose cística é uma doença genética autossômica recessiva, amplamente causada por mutações no gene que codifica o regulador de condutância transmembranar da fibrose cística (CFTR, do inglês, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), que é uma proteína de membrana que regula o fluxo dos íons nas superfícies epiteliais. A fibrose cística afeta pulmões, pâncreas, intestinos, fígado, glândulas sudoríparas, seios e ducto deferente e resulta em uma morbidade substancial e mortalidade prematura. A doença pulmonar progressiva causa morte em 80% dos pacientes.

Epidemiologia

A incidência de fibrose cística nos Estados Unidos, Europa e Austrália é de 1 em 3.000 a 5.000 nascimentos. A fibrose cística é mais comum na população branca não hispânica, mas também ocorre em números significativos em hispânicos (1 em 7.000), afro-americanos (1 em 12.000), e algumas populações nativas dos Estados Unidos. Ela também ocorre raramente em indivíduos de origem asiática.

Aproximadamente 30.000 pessoas nos Estados Unidos têm fibrose cística, de modo que se estima que a prevalência seja de aproximadamente 1 em 10.000. Em todo o mundo, estima-se que 100.000 indivíduos sejam afetados. Os cuidados intensivos diários e as exacerbações, particularmente aquelas que necessitam de hospitalização, são associados a um enorme custo financeiro e social.

Biopatologia

Pulmão e Seio

A fisiopatologia da fibrose cística é baseada nas atividades de transporte de íons do CFTR, que é uma glicoproteína de membrana que funciona como um canal de cloreto, mas também está envolvida na regulação do transporte transepitelial de sódio e de bicarbonato. Nas vias aéreas, a disfunção de CFTR reduz a secreção de cloro da célula do revestimento epitelial no lúmen das vias aéreas. Além disso, a absorção de sódio do lúmen para dentro da célula é acentuadamente aumentada. O efeito final é um adelgaçamento da camada de revestimento de líquido da superfície das vias aéreas, prejudicando desse modo crucialmente o *clearance* mucociliar. A infecção crônica subsequente leva a uma resposta inflamatória intensa neutrofílica. Os produtos de neutrófilos, incluindo enzimas proteolíticas e oxidantes, parecem mediar as alterações patológicas nas vias aéreas, incluindo bronquiectasia, bronquiolectasia, estenose brônquica e fibrose. Formação de tampões mucosos das vias aéreas, probabilidade de infecção crônica e inflamação, bem como a disfunção de CFTR nas glândulas mucosas são outras características proeminentes da doença das vias aéreas (Fig. 89-1).

FIGURA 89-1 Secção do pulmão direito de uma menina de 13 anos com fibrose cística demonstrando o aspecto grosseiro da formação de cavidades, bronquiectasias e tampões mucosos purulentos.

Acredita-se que a origem da doença sinusal seja similar àquela do pulmão. O *clearance* mucociliar prejudicado leva a infecção crônica e inflamação. Os pólipos nasais e sinusais são comuns, mas sua etiologia é pouco compreendida.

Pâncreas

Estudos patológicos do pâncreas em crianças demonstram obstrução e dilatação ductais, assim como dilatação acinar. O CFTR se expressa no tecido ductal, sugerindo que o comprometimento da secreção de cloreto e bicarbonato no lúmen dos ductos leva a secreções viscosas que obstruem os ductos e causam dilatação acinar. A exposição do tecido pancreático a enzimas proteolíticas de origem acinar leva a um pâncreas fibrótico e cístico nos primeiros anos de vida. Ao contrário do pulmão, a lesão do pâncreas exócrino não envolve infecção. A insuficiência pancreática exócrina quase completa é vista em 85% dos pacientes e está relacionada ao genótipo.

Intestino e Fígado

O CFTR se expressa em todo o intestino. Em aproximadamente 15% dos casos, a fibrose cística é acompanhada por íleo meconial como uma manifestação de grave obstrução intestinal ao nascimento. A incidência de atresias e estenoses jejunais e ileais é muito maior quando comparada a indivíduos normais. Ainda não se sabe como essas anormalidades graves surgem, mas a obstrução da mucosa em criptas intestinais é frequentemente observada ao nascimento e sugere que anormalidades no CFTR levam a mecônio viscoso que interfere no desenvolvimento intestinal normal.

No fígado, obstrução do ducto biliar é a primeira mudança patológica observada. Áreas focais de esclerose ocorrem, provavelmente devido à obstrução de ductos biliares. A infecção não está envolvida na lesão hepática.

Glândula Sudorípara

Na glândula sudorípara, a disfunção do CFTR leva à falência de absorção de cloreto a partir do lúmen para a célula de revestimento ductal sudorípara. Em contraste, a anormalidade no pulmão envolve secreção de cloreto. A incapacidade de absorver cloreto e sódio, pela eletroneutralidade, resulta em elevações acentuadas no conteúdo de sódio e de cloreto no suor. Essa anormalidade não é acompanhada por destruição tecidual.

Trato Reprodutivo Masculino

O canal deferente parece ser o órgão que é mais sensível para a disfunção de CFTR. Ele geralmente fica obstruído no feto ou nas crianças. A reabsorção do ducto deferente ocorre muito cedo na vida, e o canal deferente, em última análise, não é identificável na maioria dos homens.

Envolvimento de Outros Órgãos

As anormalidades primárias na fibrose cística resultam em comprometimento secundário de vários outros sistemas. Diabetes (Cap. 229), que é cada vez mais comum em adolescentes e adultos, foi historicamente atribuído à extensão do processo de cicatrização do pâncreas exócrino às ilhotas de Langerhans do pâncreas endócrino. Contudo, evidências recentes sugerem que as alterações funcionais da célula β estão relacionadas com o CFTR anormal. Osteopenia e osteoporose (Cap. 243), que são comuns em adultos, resultam de uma combinação de desnutrição e infecção crônica.[1] Puberdade retardada (Caps. 234 e 235) também é comum. Os pacientes podem apresentar vasculite recorrente e/ou artralgias que se acredita serem causadas pela resposta do hospedeiro à infecção crônica. A insuficiência pancreática exócrina leva a um crescimento prejudicado e a uma variedade de potenciais complicações nutricionais, incluindo deficiências de vitaminas lipossolúveis e oligoelementos (Cap. 218).[2]

Genética

O gene que codifica a proteína CFTR se estende por mais de 250.000 pares de bases no braço longo do cromossomo 7. O CFTR (ABCC7), que é uma proteína de 1.480 aminoácidos, pertence à família de transportadores da cadeia de ligação ao trifosfato de adenosina (ATP). Mais de 1.500 mutações de cinco classes diferentes foram descritas (Tabela 89-1).[3] Nos Estados Unidos, apenas cinco mutações estão presentes em mais de 1% dos casos. A mutação F508δ é, de longe, a mais comum e está presente em aproximadamente 90% dos pacientes nos Estados Unidos. A segunda mutação mais comum, G542X, está presente em apenas 5% dos pacientes.

Tabela 89-1

Classes de mutações de CFTR

CLASSE	MECANISMO	ANORMALIDADES MOLECULARES E GENÉTICAS	GENÓTIPO REPRESENTATIVO
I	Produção de proteína defeituosa	RNAm instável	
		Proteína truncada	
		Mutações de parada prematura	W1282X
		Deslocamento	Del394TT
		Variantes de ligação	1717-1G a A
II	Processamento de proteínas defeituoso	Anormalidade de tráfego	
		Proteína degradada em proteossoma	
		Deleção	F508del
III	Regulação do canal defeituosa	Proteína na membrana	
		Falha de acoplamento	
		Substituição de aminoácido	G551D
IV	Condutância do canal defeituosa	Proteína na membrana	
		Propagação diminuída	
		Substituição de aminoácido	R117H
V	CFTR diminuída ativa	CFTR tem atividade normal na membrana, mas é diminuída em quantidade	
		Variante de ligação	3849 + 10kb C a T
		Substituição	A455E

CFTR = regulador da condutância transmembranar da fibrose cística.

Mutações de classe 1 são mutações *nonsense* (sem sentido) que resultam essencialmente da ausência de expressão da proteína CFTR. As mutações de classe II levam ao processamento alterado da proteína; no caso de 508δF, o tráfego de proteínas para a membrana celular é interrompido porque a proteína é reconhecida como sendo defeituosa por mecanismos de controle de qualidade celular, que a direciona para o proteossoma para degradação. Em mutações de classe III, uma proteína é produzida e processada corretamente, mas o canal permanece fechado em resposta a estímulos fisiológicos. Nas mutações de classe IV, o canal está presente na membrana, mas se abre apenas parcialmente em resposta a estímulos. Nas mutações de classe V, CFTR normal é produzida, mas em quantidades reduzidas em virtude de *splicing* alterado.

Diferentes mutações levam a diferentes níveis de disfunção de CFTR.[4] Mutações graves (classes 1 a 3) podem reduzir a atividade de CFTR para 1% a 3% do normal, enquanto mutações leves (classes 4 e 5) podem ser associadas à atividade de CFTR de 10% a 20% do normal. Uma correlação clínica importante de atividade do CFTR ocorre no pâncreas exócrino: pacientes com mutações graves quase sempre apresentam insuficiência pancreática, enquanto alguns pacientes com mutações mais brandas podem conservar a função pancreática. Pacientes com mutações moderadas tendem, em média, a ter doença pulmonar menos grave.

O curso clínico da fibrose cística é variável, mesmo após o controle para o tipo de mutação no gene CFTR, sugerindo outras influências hereditárias e ambientais. Os genes que codificam para o fator transformador de crescimento-β, lectina ligadora de manose e o regulador 1 do desenvolvimento relacionado ao interferon estão entre os modificadores identificados de gravidade e do curso da fibrose cística. A maioria dos modificadores está relacionada com a resposta do hospedeiro à infecção ou ao desenvolvimento de fibrose mais do que à função de transportador iônico do CFTR.

Manifestações clínicas

Sem cuidados de apoio específico, a maioria dos pacientes sucumbe no primeiro ano de vida ou no início da infância por causa da desnutrição ou doença pulmonar. Com o uso da terapia de reposição de enzimas pancreáticas, melhor cuidado pulmonar e o estabelecimento de centros especializados, a maioria dos pacientes vive até a quarta ou quinta décadas de vida.

Doença Pulmonar

A tosse, muitas vezes persistente após infecções virais, é a característica inicial da doença mais proeminente. A infecção viral pode necessitar de hospitalização mais frequente em crianças com fibrose cística do que em crianças normais.

Embora a doença pulmonar comece na infância, a função pulmonar é geralmente preservada até a adolescência, quando um declínio acentuado frequentemente começa; nesse momento, as exacerbações pulmonares são comuns. A maioria dos pacientes com fibrose cística tem uma tosse produtiva diária no final da adolescência ou idade adulta jovem.

A fibrose cística causa doença pulmonar obstrutiva, inicialmente com diminuição do fluxo em baixos volumes pulmonares. Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) (Cap. 85) é o melhor correlato do desfecho e começa a diferir acentuadamente do normal durante o final da adolescência. A taxa de declínio no VEF_1 muitas vezes prediz o curso clínico.

No início da doença, a radiografia de tórax revela hiperinsuflação e espessamento peribrônquico. A tomografia computadorizada (Fig. 89-2) pode demonstrar bronquiectasia (Cap. 90) precoce no curso da doença, mesmo antes de as alterações da função pulmonar se tornarem evidentes.

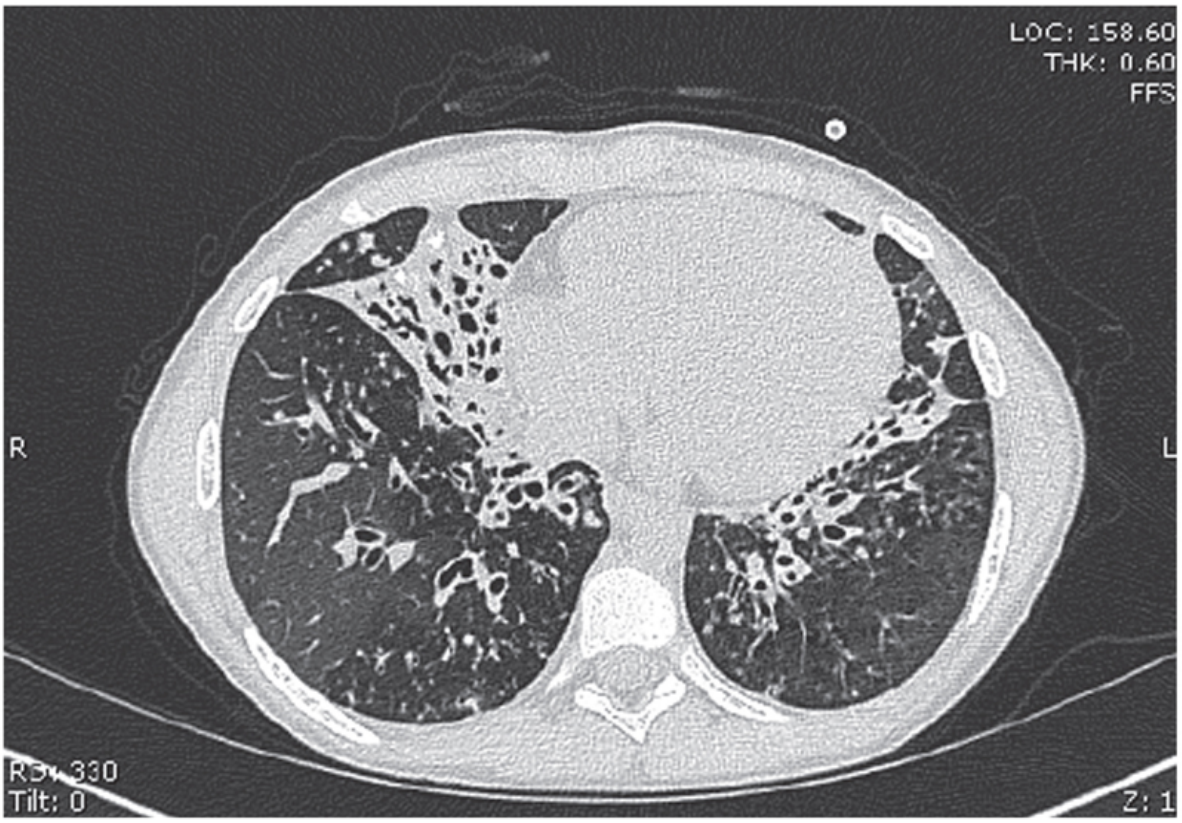

FIGURA 89-2 Imagem de tomografia computadorizada de uma menina de 13 anos com fibrose cística mostrando bronquiectasias em diferentes regiões do pulmão, colapso do lobo médio direito, colapso parcial da língula, opacidades irregulares em "árvore em brotamento" e hipoatenuação leve.

Infecção das vias aéreas, que é a principal manifestação clínica, pode ser detectada por cultura do escarro ou do lavado broncoalveolar. *Pseudomonas aeruginosa* (Cap. 306) é o patógeno primário, embora sua prevalência esteja diminuindo nos Estados Unidos, provavelmente devido ao melhor tratamento. *Staphylococcus aureus* (Cap. 208), que é outro patógeno proeminente, pode ser resistente à meticilina e existe em uma forma variante de colônia pequena que torna o tratamento antibiótico difícil.

A maioria das infecções permanece endobrônquica e raramente causa doença invasiva. Uma exceção é a infecção por *Burkholderia*, que pode resultar em sepse que leva à morte. A infecção por *Burkholderia* também pode levar a um declínio acelerado na função pulmonar e resultar em morte ao longo de meses a anos. Infecção micobacteriana não tuberculosa pode causar a doença granulomatosa nas vias aéreas. *Aspergillus* (Cap. 339) e outras espécies de fungos, que são frequentemente identificadas em amostras de escarro, podem causar micoses broncopulmonares alérgicas, mas não se sabe se elas contribuem para endobronquite além da alergia.

A natureza polimicrobiana da doença das vias aéreas é cada vez mais reconhecida. *Stenotrophomonas maltophilia, Achromobacter xylosoxidans* e *Inquilinus limosus* são geralmente identificados em culturas das vias aéreas. Infecção anaeróbica também pode ser importante.

Indivíduos com fibrose cística estão sujeitos a exacerbações agudas caracterizadas por tosse, dispneia, diminuição da tolerância ao exercício, fadiga, aumento da produção do escarro, alteração na cor do escarro, que pode durar de dias a semanas.[5] Frequentemente crepitações são aumentadas no exame físico, e tanto a saturação de oxigênio em repouso como a função pulmonar podem diminuir. Crescente evidência sugere que a perda permanente da função pulmonar é acelerada durante os períodos de exacerbação.

As complicações pulmonares também podem incluir pneumotórax (Cap. 99), hemoptise (Cap. 83) e hipertensão pulmonar (Cap. 68).[6] Alguns pacientes com doença mais avançada podem desenvolver insuficiência respiratória aguda (Cap. 104) com as exacerbações.

Doença Gastrointestinal

Insuficiência pancreática exócrina, que é evidente no primeiro ano de vida na maioria dos pacientes, resulta em crescimento prejudicado e dificuldade ao longo da vida para manter o peso normal. Pacientes de todas as idades podem apresentar sinais de má absorção, incluindo fezes volumosas, com odor forte e flatulência. Deficiências de micronutrientes e vitaminas lipossolúveis são comuns e difíceis de diagnosticar sem monitoramento laboratorial regular.

Cerca de 15% dos pacientes mantêm função exócrina do pâncreas normal, a maioria dos quais têm mutações leves associadas a 10% a 20% da função do CFTR. Aproximadamente um sexto desses pacientes está sujeito a episódios recorrentes de pancreatite (Cap. 144), que podem levar a pseudocistos pancreáticos ou, em última instância, resultar em insuficiência pancreática exócrina.

A obstrução intestinal pode ocorrer em qualquer idade. Frequentemente a obstrução ocorre na válvula ileocecal, mas a constipação crônica generalizada (Cap. 136) é ainda mais comum. A intussuscepção do apêndice pode também ocorrer. Doença inflamatória intestinal (Cap. 141) e malignidades gastrointestinais (Caps. 192 e 193) parecem ser mais comuns do que na população geral. Dor abdominal crônica pode ocorrer em qualquer momento da vida, e muitas vezes é difícil de tratar.

A maioria dos pacientes que desenvolvem doença hepática o fazem na infância ou adolescência. Anormalidades hepáticas são, muitas vezes, primeiramente observadas quando um exame físico revela esplenomegalia palpável ou um fígado firme. Ocasionalmente, hematêmese leva à identificação de varizes esofágicas ou gástricas que são indicativas de hipertensão portal. Sequestro esplênico pode levar a uma neutropenia ou trombocitopenia. A produção hepática reduzida dos fatores de

coagulação também pode contribuir para o sangramento. Ocasionalmente, a icterícia é um sinal de apresentação de doença hepatobiliar. Exceto para os níveis de γ-glutamil transpeptidase (GGT), enzimas hepáticas são frequentemente normais, mesmo em pacientes com doença avançada. Cálculos biliares (Cap. 155) são comuns e podem ou não levar a sintomas. Síndrome hepatopulmonar (Cap. 153) pode ocorrer.

Envolvimento de Outros Órgãos

Embora a maioria dos pacientes tenha evidências radiológicas de alteração sinusal, sinusite aguda ou crônica ocorre em apenas uma minoria de indivíduos. A sinusite pode ser acompanhada por cefaleia debilitante e anosmia. Polipose nasal ou do seio pode levar à obstrução da respiração durante o sono.

Hipoeletrolitemia pode ocorrer pela perda de suor em qualquer idade. Os sintomas variam de náuseas, vômitos e diminuição do apetite a convulsões e colapso circulatório com consequências fatais. Quase todos os homens são estéreis devido a alterações no ducto deferente. A espermatogênese é normal, no entanto.

Diabetes relacionado à fibrose cística (Cap. 229) aumenta em frequência com a idade.[7] Por volta dos 30 anos de idade, aproximadamente um terço dos pacientes apresenta diabetes. Embora os pacientes raramente desenvolvam cetoacidose, as complicações microvasculares e macrovasculares do diabetes podem ocorrer. Além disso, os pacientes com diabetes parecem ter um declínio acelerado na função pulmonar. A osteoporose (Cap. 243), a osteopenia e o aumento de fraturas também aumentam em frequência com a idade. Vasculite acompanhada por erupção cutânea ou artralgia pode ocorrer em qualquer momento da vida. Dor crônica e depressão são outras complicações importantes que aumentam com a idade.

Diagnóstico

Triagem Neonatal e Diagnóstico

Nos Estados Unidos, todos os 50 estados norte-americanos exigem rastreamento de recém-nascidos da fibrose cística para permitir o diagnóstico precoce e o tratamento imediato. Todos os programas de triagem neonatal atualmente medem o tripsinogênio imunorreativo, um marcador de lesão pancreática, de uma mancha de sangue seco colhido durante os primeiros dias de vida como o primeiro passo no processo de triagem ("teste do pezinho"). Essa triagem bioquímica identifica um grande número de lactentes com anomalias, apenas uma fração dos quais tem fibrose cística. A maioria dos programas realiza a análise de mutação genética como o passo seguinte. O teste de suor é necessário para estabelecer o diagnóstico caso os pacientes suspeitos tenham apenas uma mutação identificável, mas a maioria dos programas realiza testes confirmatórios do suor, mesmo se duas mutações estão presentes.

O teste de suor mede a concentração de cloreto no suor que é estimulado pela iontoforese com pilocarpina. O resultado é considerado anormal em crianças e adultos quando a concentração de cloreto no suor é maior do que 60 mmol/L; em crianças, uma concentração maior que 40 mmol/L é considerada diagnóstica. Pacientes com mutações leves podem apresentar valores de cloro normais no suor. Um histórico de família de fibrose cística também fornece evidência de apoio.

Diagnóstico na Idade Adulta

Cinco por cento dos pacientes são diagnosticados após os 18 anos de idade, principalmente na base da pancreatite recorrente, sinusite crônica, polipose nasal, bronquiectasia, infertilidade masculina, micoses broncopulmonares alérgicas e infecção micobacteriana não tuberculosa (Tabela 89-2). Se os sintomas predominantes são respiratórios, o diagnóstico diferencial inclui discinesia ciliar primária, deficiência imunológica ou bronquiectasia pós-infecciosa (Cap. 90). Se o sintoma predominante é pancreatite recorrente (Cap. 144), o diagnóstico diferencial inclui a pancreatite hereditária com anormalidades no gene *SPINK*. Diferenças de potencial transepitelial são alteradas na fibrose cística devido ao transporte anormal de sódio e cloreto. A medição da diferença de potencial nasal, portanto, às vezes pode ser usada como uma ferramenta de diagnóstico, particularmente em adultos.

Tabela 89-2

Abordagem para o diagnóstico de fibrose cística nos pacientes adultos

CONDIÇÕES QUE SUGEREM O DIAGNÓSTICO DE FIBROSE CÍSTICA EM ADULTOS
Pancreatite recorrente
Infertilidade masculina
Sinusite crônica
Pólipos nasais
Infecção micobacteriana não tuberculosa
Micose broncopulmonar alérgica
Bronquiectasia
ESTUDOS DIAGNÓSTICOS RECOMENDADOS
Determinação de eletrólitos no suor
Análise aumentada de mutações de CFTR
Diferença de potencial nasal
Tomografia computadorizada de alta resolução para identificar bronquiectasia
TC dos seios para a polipose
Indução de escarro ou lavado broncoalveolar para identificar os patógenos de bactérias e fungos

CFTR = regulador da condutância transmembranar da fibrose cística; TC = tomografia computadorizada.

É cada vez mais reconhecido que alguns pacientes parecem ter fibrose cística com base na clínica, mas não atendem aos critérios para o diagnóstico, porque os resultados do teste do suor ficam na faixa normal ou não podem ser identificadas duas mutações genéticas. Esses pacientes algumas vezes são diagnosticados como tendo fibrose cística atípica, fibrose cística não clássica ou variante de fibrose cística. A análise completa da codificação da CFTR e de regiões de flanqueamento pode ser útil para fazer o diagnóstico. Tais pacientes devem ser acompanhados em um centro de fibrose cística de modo que sua doença pulmonar possa ser tratada e possam ser monitorados para outras complicações da fibrose.

Tratamento

O consenso geral é que o tratamento é mais bem conduzido em centros especializados que utilizam uma abordagem de equipe. Muito do seu sucesso é baseado na educação dos pacientes e famílias em relação aos sintomas, complicações e necessidade de tratamento diário, à importância do controle frequente da função pulmonar e aos potenciais benefícios de uma intervenção rápida em caso de anormalidade.[8]

Muitas pesquisas têm sido direcionadas para o tratamento dessas doenças genéticas com terapia gênica, mas essas abordagens não têm proporcionado resultados positivos.[A1] Consequentemente, o interesse foi desviado para a melhora da função do CFTR usando moléculas semelhantes a fármacos.[9,10] Em um ensaio randomizado, o ivacaftor, um modulador do CFTR (150 mg duas vezes ao dia durante 48 semanas), melhorou significativamente a função pulmonar, o peso e o cloro no suor de pacientes com a mutação G551D.[A2] Esse fármaco foi rapidamente aprovado para uso clínico pela U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Infecções Pulmonares

As infecções pulmonares podem ser tratadas com antibióticos orais, inalatórios ou intravenosos. O aumento na tosse ou em outros sintomas respiratórios pode ser tratado com a introdução de antibióticos ou uma mudança de antibióticos dentro de poucos dias. Antibióticos nebulizados (4 semanas de aztreonam 75 mg duas ou três vezes ao dia ou tobramicina 300 mg duas vezes ao dia), sozinhos ou em combinação com antibióticos orais, melhoram a função pulmonar e diminuem exacerbações em pacientes com infecção crônica por *Pseudomonas*.[A3] [A4] As mesmas estratégias antibióticas têm sido também bem-sucedidas em relação à

erradicação da infecção por *Pseudomonas*. Tratamento macrolídeo oral crônico (p. ex., azitromicina 5 a 15 mg/kg/dia, 500 mg três vezes por semana) pode reduzir as exacerbações por até 6 meses.[A5] Ainda não está claro se o uso crônico de antibióticos leva ao desenvolvimento de organismos mais resistentes.

As alterações mais graves nos sintomas ou uma queda aguda na função pulmonar necessitam de antibióticos intravenosos direcionados pela cultura do patógeno (Cap. 97). Infecções micobacterianas não tuberculosas são tratadas por 6 meses ou mais, usando múltiplos agentes antibióticos (Cap. 325). As micoses broncopulmonares alérgicas são tratadas com corticosteroides e agentes antifúngicos (Cap. 331).

Vários agentes que reconhecidamente diminuem a viscosidade do muco provaram ter benefícios clínicos na fibrose cística. O uso diário da rhDNase (2,5 mg) está associado à melhora da função pulmonar e a exacerbações reduzidas. A inalação de soro hipertônico (7%) pode aumentar a função pulmonar e reduzir as exacerbações,[A6] e adicionar manitol inalado (400 mg duas vezes ao dia) à terapia padrão pode produzir uma melhoria sustentada da função pulmonar por 26 a 52 semanas.[A7]

Muitos pacientes têm vias aéreas hiper-reativas e podem se beneficiar de broncodilatadores inalatórios (Cap. 87). Os corticosteroides inalados são controversos e não têm benefícios comprovados. Corticosteroides orais em "surtos" (p. ex., 5 dias de prednisona, 1 mg/kg duas vezes ao dia em crianças e 60 mg/kg ao dia em adultos) muitas vezes são úteis, mas a administração crônica de corticosteroides orais pode resultar em complicações graves, incluindo diabetes e retardo do crescimento. A maioria dos pacientes realiza fisioterapia respiratória para *clearance* da secreção das vias aéreas, uma ou mais vezes por dia.

Mesmo a exposição ao fumo passivo é deletéria. Terapia com oxigênio é muitas vezes necessária para manter a saturação e prevenir o desenvolvimento de hipertensão pulmonar. Ventilação não invasiva é usada principalmente em pacientes com doença mais avançada. Pneumotórax quase sempre exige pleurodese. Hemoptise recorrente ou persistente é tratada com a embolização da artéria brônquica. Ocasionalmente, é necessária uma lobectomia. Pacientes com insuficiência ventilatória aguda devem receber ventilação mecânica, a menos que já tenham decidido evitar esse tratamento. A possível necessidade de ventilação deve ser discutida com os pacientes com doença avançada antes que surja a necessidade.

O transplante de pulmão (Cap. 101) é uma opção para muitos pacientes. Os indivíduos com fibrose cística têm taxas de sobrevida após o transplante comparáveis ou melhores do que as de outros pacientes.

Doenças Gastrointestinais

A substituição da enzima pancreática (Cap. 144) é a base do tratamento para a insuficiência pancreática exócrina. Uma vez que o ácido gástrico diminui a atividade enzimática, bloqueadores H_2 (p. ex., ranitidina, 150 mg duas vezes ao dia em crianças que pesam >30 kg e em adultos) ou inibidores da bomba de prótons (p. ex., lansoprazol, 30 mg por via oral uma vez ao dia em crianças que pesam >30 kg e em adultos) são frequentemente utilizados. Crianças e adolescentes muitas vezes usam suplementos nutricionais múltiplos diariamente para manter o peso. A terapia de reposição de vitaminas lipossolúveis é necessária na maioria dos pacientes. Entre 10% e 20% dos pacientes podem necessitar de alimentação por gastrostomia para auxiliar o crescimento ou manter o peso.

Para prevenir a obstrução intestinal, dieta com fibras deve ser recomendada, e polietilenoglicol em várias doses (p. ex., 17 g por via oral com 240 mL de água de uma a três vezes por dia) é frequentemente usado diariamente. Obstruções agudas podem ser tratadas com o uso mais intensivo de polietilenoglicol ou enema com Gastrografin.® Ocasionalmente, a constipação refratária (Cap. 136) requer abordagens cirúrgicas que podem resultar em perda do intestino.

Outros Sistemas e órgãos

Uma combinação de lavagens nasais e corticosteroides e antibióticos aplicados topicamente é usada para tratar a doença sinusal (Cap. 426). A cirurgia é muitas vezes necessária, no entanto, especialmente para pólipos.

Muitos pacientes pediátricos recebem suplementação diária de sal. Os adultos devem ser aconselhados sobre os sintomas de depleção de sal e encorajados a aumentar a quantidade de sal na dieta se não houver contraindicações médicas para fazê-lo.

A triagem regular para o início da homeostase prejudicada da glicose ou diabetes franco é necessária em todos os pacientes com mais de 10 anos de idade. Diabetes (Cap. 229) é tratado com insulina porque a segurança e a eficácia de agentes anti-hiperglicêmicos orais não foram demonstradas na fibrose cística. A saúde óssea é abordada por meio de suplementação de vitamina D, suplementação de cálcio e terapia com bisfosfonatos orais (Cap. 243). Puberdade retardada e baixa estatura exigem consulta com endocrinologistas e, às vezes, a administração hormonal. A maioria dos clínicos acredita que tanto o exercício aeróbico quanto a musculação podem ter efeitos benéficos, embora a implementação de programas de exercício seja difícil na prática clínica. Homens com fibrose cística podem gerar filhos através do uso de aspiração de espermatozoides do epidídimo, seguida por fertilização *in vitro*.

Cuidados Gerais

Dadas todas as terapias, pulmonares, nutricionais e outras prescritas para indivíduos com fibrose cística, seus cuidados necessitam de várias horas por dia. A transição dos cuidados pediátricos para os adultos pode ser desafiadora e necessita de planejamento e execução diligentes.[11] Essa carga tem uma influência importante sobre a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias e pode contribuir para o aumento da incidência de depressão observada nessa população.

O cuidado no final da vida abrange muitas questões complexas. Os pacientes em geral são deprimidos e experimentam dor crônica. Eles são solicitados a realizar esquemas terapêuticos cada vez mais intensos. Eles podem ter mudado de residência para aguardar o transplante. As relações médicas, familiares e profissionais são perturbadas. É necessária comunicação excelente com os cuidadores sobre orientações antecipadas e outros planejamentos.

Prevenção

A triagem pré-natal de portadores, que é oferecida em muitos países, pode diminuir a incidência de fibrose cística em aproximadamente 25%. Programas de triagem neonatal também podem diminuir a incidência influenciando as futuras decisões reprodutivas dos pais de uma criança afetada.

Prognóstico

O tempo médio da expectativa de vida de pacientes com fibrose cística nos Estados Unidos é de 37 anos. No entanto, o pico de idade da morte é de 26 anos, demonstrando que alguns pacientes são particularmente vulneráveis à doença pulmonar devastadora. O final da adolescência e o início da idade adulta são de alto risco para insuficiência pulmonar. Pacientes que sobrevivem até os 30 anos e além são, com frequência, clinicamente mais estáveis, apresentam mutações leves do CFTR e declínio muito lento da função pulmonar. O sucesso do ivacaftor no tratamento de pacientes com a mutação G551D estimulou a pesquisa de pequenas moléculas com o objetivo de melhorar a função do CFTR para outras mutações.

Referência de Grau A

A1. Lee TW, Southern KW. Topical cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene replacement for cystic fibrosis-related lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11:CD005599.

A2. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011;365:1663–1672.

A3. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1999;340:23–30.

A4. McCoy KS, Quittner Al, Oermann CM, et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:921–928.

A5. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:1749–1756.

A6. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006;354:229–240.

A7. Aitken ML, Bellon G, De Boeck K, et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:645–652.

Referências Gerais

1. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabedian M, et al. European cystic fibrosis bone mineralization guidelines. *J Cyst Fibros*. 2011;10(suppl 2):S16–S23.
2. Culhane S, George C, Pearo B, et al. Malnutrition in cystic fibrosis: a review. *Nutr Clin Pract*. 2013;28:676–683.
3. Tsui LC, Dorfman R. The cystic fibrosis gene: a molecular genetic perspective. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3:a009472.
4. Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F, et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet*. 2013;45:1160–1167.
5. Mogayzel Jr PJ, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:680–689.
6. Flume PA, Mogayzel Jr PJ, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:298–306.
7. Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2013;12:318–331.
8. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: best practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13(suppl 1):S23–S42.
9. Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2:527–538.
10. Van Goor F, Yu H, Burton B, et al. Effect of ivacaftor on CFTR forms with missense mutations associated with defects in protein processing or function. *J Cyst Fibros*. 2014;13:29–36.
11. Nazareth D, Walshaw M. Coming of age in cystic fibrosis—transition from paediatric to adult care. *Clin Med*. 2013;13:482–486.

No Brasil

Originalmente uma doença fatal da infância, em decorrência de infecções pulmonares de repetição e desnutrição devido à insuficiência pancreática, a fibrose cística vem se tornando gradativamente uma doença também de adultos. Em países desenvolvidos aproximadamente 50% de todos os indivíduos com FC têm mais de 18 anos de idade. No Brasil, de acordo com os últimos dados disponíveis do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) (2013), 25% dos 2.924 pacientes registrados têm idade superior a 18 anos.

http://conteudosportal.com.br/GBEFC/wp-content/uploads/2016/03/REBRAFC_2013.pdf

Bronquiectasia, atelectasia, cistos e transtornos localizados do pulmão

Anne E. O'donnell

Bronquiectasia

Definição

Bronquiectasia é uma dilatação anormal permanente dos brônquios e bronquíolos causada por ciclos repetidos de infecção e inflamação das vias aéreas. As vias aéreas distais se tornam espessas; as superfícies mucosas desenvolvem edema, inflamação e supuração. E, finalmente, ocorre neovascularização das arteríolas brônquicas adjacentes. A bronquiectasia, que pode ser focal ou difusa, é desencadeada por uma variedade de alterações genéticas, anatômicas e processos sistêmicos. As anormalidades dos cílios, do *clearance* do muco, da reologia de muco, da drenagem das vias aéreas e das defesas do hospedeiro podem resultar em bronquiectasia. Independentemente da causa, pacientes com bronquiectasia desenvolvem infecções crônicas, que podem levar à destruição progressiva dos pulmões.

Epidemiologia

Com base na revisão das seguradoras de saúde, estima-se que, nos Estados Unidos, 110.000 pacientes ou mais estejam recebendo tratamento para bronquiectasias não relacionadas à fibrose cística (Cap. 89),[1] e esse número parece estar aumentando.[2] Nos Estados Unidos, há prevalência relatada de 4,2 para cada 100.000 pessoas com idade entre 18 e 34 anos e 272 para cada 100.000 entre indivíduos com mais de 75 anos. Em idades mais avançadas, as mulheres são representadas de forma desproporcional. Outras pesquisas epidemiológicas sugerem que haja maior risco de desenvolvimento de bronquiectasias em indivíduos com acesso reduzido aos cuidados de saúde e maiores índices de infecção pulmonar na infância.

Biopatologia

A causa da bronquiectasia não é identificada em até um terço dos casos. Outros casos estão relacionados a infecções pulmonares, causas genéticas, anormalidades anatômicas e doenças autoimunes e imunes.[3]

Infecções Pulmonares

Aproximadamente um terço dos pacientes com bronquiectasia tem um gatilho infeccioso, geralmente anos antes do início da doença. Infecções virais na infância, tais como pertússis (Cap. 313) e infecção bacteriana, podem causar um dano permanente às vias aéreas, levando à bronquiectasia anos depois da infecção inicial. A tuberculose micobacteriana, com sua resultante inflamação granulomatosa do parênquima pulmonar, das vias aéreas e dos linfonodos, pode causar bronquiectasia subsequente (Cap. 324), e as infecções por micobactérias não tuberculosas têm sido reconhecidas como uma causa cada vez maior de complicação de infecções e bronquiectasia, principalmente em mulheres brancas com mais de 55 anos de idade (Cap. 325). A bronquiectasia relacionada às micobactérias não tuberculosas envolve normalmente o lobo médio e a língula direita e pode estar associada ao padrão de infecção bronquiolar em "árvore em brotamento".

Genética

A fibrose cística (Cap. 89) é caracterizada por bronquiectasia difusa bilateral. Embora muitos pacientes com fibrose cística sejam diagnosticados na infância com doença multissistêmica, os pacientes mais velhos podem apresentar manifestações apenas pulmonares ou sinusais e pulmonares. Alguns pacientes com bronquiectasias podem apresentar defeitos sutis do canal regulador da condutância transmembranar da fibrose cística sem um diagnóstico efetivo de fibrose cística.[4]

Na discinesia ciliar primária, as anormalidades nos braços de dineína impedem o batimento ciliar normal. Pacientes com discinesia ciliar primária geralmente têm doença sinopulmonar significativa e infertilidade, sendo que cerca de metade desses pacientes tem síndrome de Kartagener com *situs inversus* (Cap. 69). Os pacientes com deficiência de α_1-antitripsina também podem desenvolver bronquiectasias.

Causas Anatômicas

Os pacientes com anormalidades crônicas no mecanismo de deglutição ou disfunção esofágica podem desenvolver bronquiectasia focal ou difusa com predominância nos lobos inferiores (Cap. 138). Lesão pulmonar direta por aspiração de matéria particulada ou ácido, ou ainda pneumonia recorrente, pode levar a bronquiectasias.

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é, às vezes, complicada pela bronquiectasia (Cap. 88). Pacientes com colonização bacteriana crônica das vias aéreas inferiores e aumento da inflamação das vias aéreas podem desenvolver áreas de bronquiectasia. Raramente são encontrados pacientes com asma (Cap. 87) e bronquiectasia. Aspergilose broncopulmonar alérgica (Cap. 339) pode causar uma bronquiectasia central distinta, do tipo "dedos na luva", devido à inflamação crônica e formação de tampões mucosos. Anormalidades das vias aéreas, como tumores endobrônquicos (Cap. 191), compressão extrínseca por linfonodos (síndrome do lobo médio direito) e corpos estranhos também são causas raras de bronquiectasia focal. Traqueobroncomegalia (síndrome de Mounier-Kuhn) está associada à bronquiectasia distal.

Doenças Autoimunes e Imunes

Hipogamaglobulinemia primária (Cap. 250) causa infecções pulmonares recorrentes que podem resultar em bronquiectasia. Pacientes com deficiências específicas da subclasse de imunoglobulina G podem desenvolver bronquiectasias se a deficiência levar à redução da produção de anticorpos. Os defeitos de adesão de neutrófilos e a quimiotaxia (Cap. 169) também causam bronquiectasia. Os pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (Cap. 391) têm maior prevalência de bronquiectasia do que indivíduos com funcionamento normal do sistema imunológico.

A bronquiectasia é uma complicação bem reconhecida das doenças vasculares do colágeno, principalmente a artrite reumatoide (Cap. 264) e a síndrome de Sjögren (Cap. 268). A lesão das vias aéreas provavelmente se deve a inflamação crônica ou disfunção esofágica. A doença inflamatória intestinal (Cap. 141) também causa bronquiectasia por mecanismos indeterminados.

Manifestações clínicas

Os pacientes apresentam tosse crônica e, em geral, produzem expectoração purulenta ou mucopurulenta. Ocasionalmente, uma tosse não produtiva seca é a manifestação primária. Outros sintomas incluem dispneia, hemoptise intermitente e dor torácica pleurítica. Às vezes, podem ocorrer perda de peso, mal-estar e fadiga. Quando os pacientes têm exacerbações infecciosas, podem desenvolver febre e um aumento dos sintomas iniciais. Os achados físicos em pacientes com bronquiectasia não são específicos: exame de tórax anormal com sibilância ou estertores, ou ambos. O baqueteamento digital é raro.

O curso clínico de pacientes com bronquiectasia é variável. Alguns pacientes apresentam poucos ou nenhum sintoma, outros têm tosse diária com produção de escarro e alguns, exacerbações frequentes ou ocasionais. Um declínio lento na função pulmonar é observado com a bronquiectasia; o declínio é mais rápido em pacientes infectados por *Pseudomonas aeruginosa* (Cap. 306) e em pacientes com exacerbações mais frequentes.

Diagnóstico

Estudo de Imagens

Embora possa haver suspeita do diagnóstico pela radiografia simples do tórax, a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) é o "padrão ouro" para confirmar a bronquiectasia. Os achados característicos da tomografia computadorizada (TC) são ausência de afunilamento, brônquios visíveis no 1 cm periférico dos pulmões e diâmetro brônquico interno maior do que o diâmetro da artéria brônquica concomitante. Outros achados associados à TCAR são cistos fora da extremidade de um brônquio, linhas de ramificação irregular (E-Fig. 90-E1), indicando a impactação de muco (E-Figs. 90-E2 e 90-E3), perda de volume (E-Fig. 90-E4) e, ocasionalmente, consolidação associada (Fig. 90-1). A localização das vias aéreas com bronquiectasia pode sugerir a causa: predominância nos lobos superiores é observada em fibrose cística; predominância nos lobos inferiores, em síndromes de aspiração (E-Fig. 90-E5). Envolvimento do lobo médio direito e da língula sugere a presença de infecção micobacteriana não tuberculosa (Fig. 90-2 e E-Figs. 90-E6A e 90-E6B), enquanto a bronquiectasia central é observada na aspergilose broncopulmonar alérgica (Fig. 90-3).

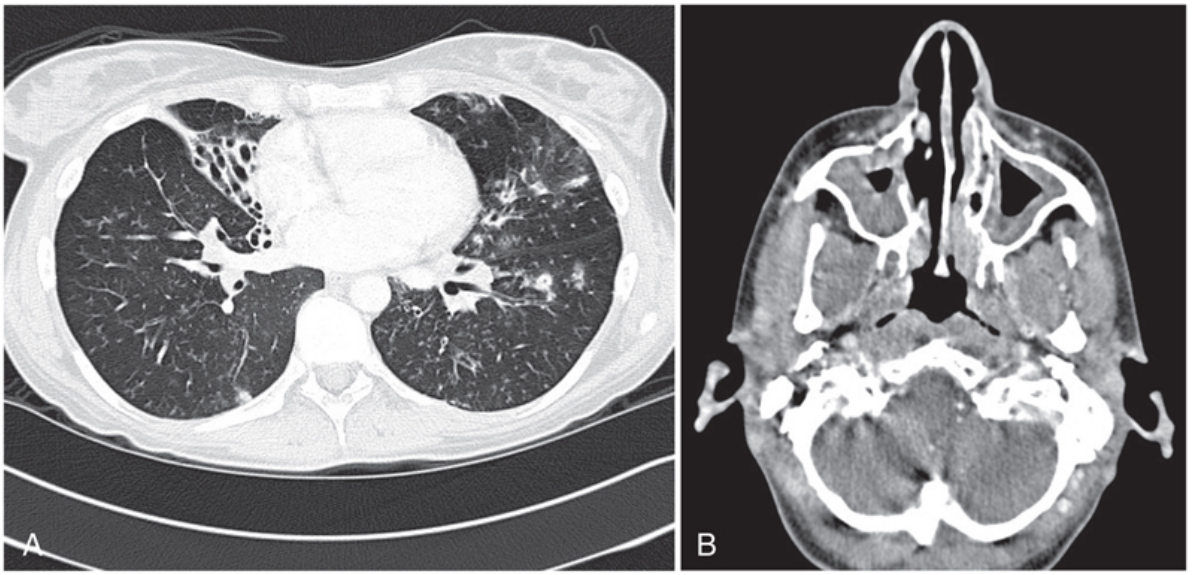

FIGURA 90-1 A e B, Imagens de tomografia computadorizada de alta resolução mostrando bronquiectasia bilateral em paciente com discinesia ciliar primária.

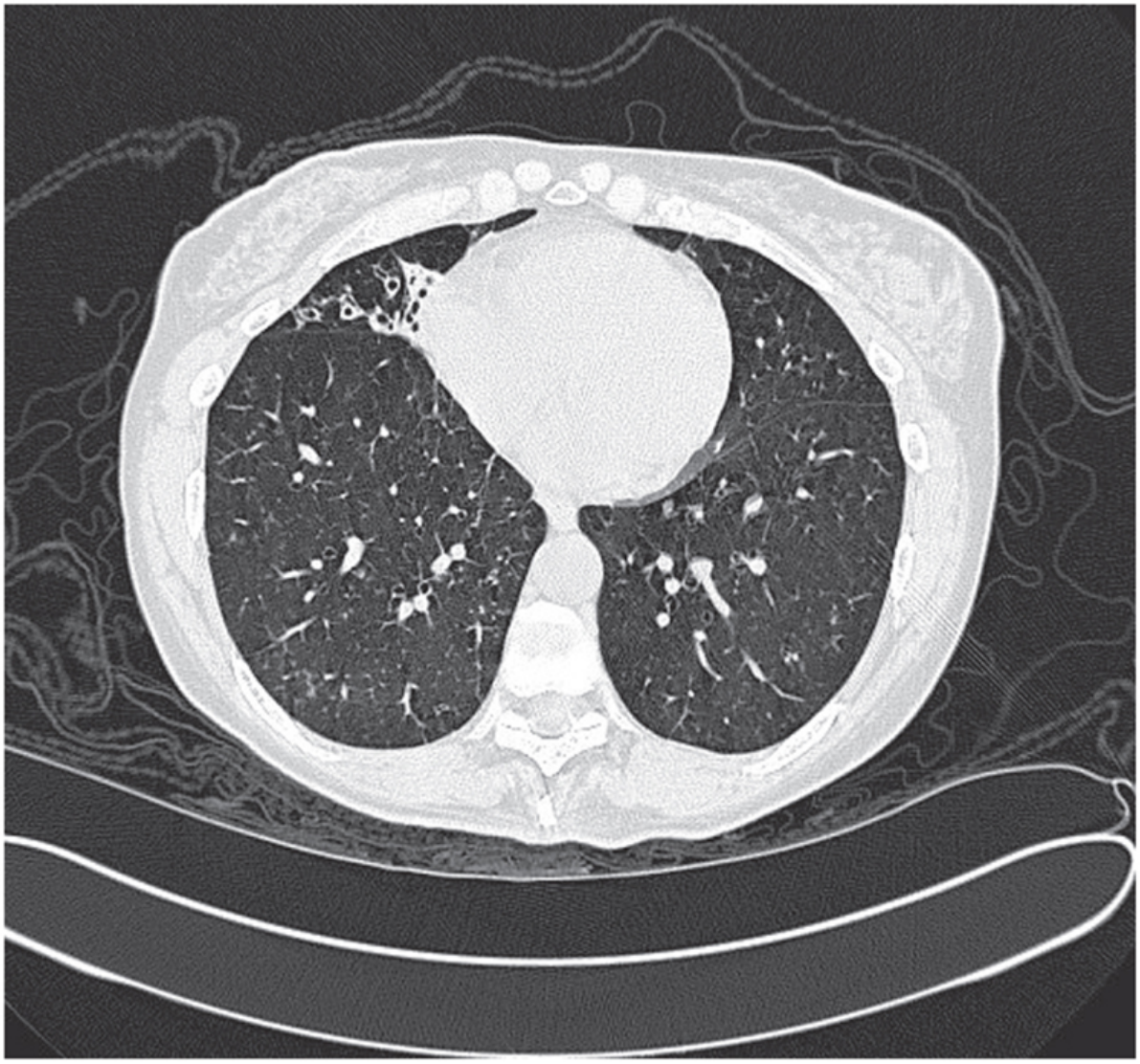

FIGURA 90-2 Imagens de tomografia computadorizada de alta resolução mostrando bronquiectasia nodular decorrente de infecção micobacteriana não tuberculosa.

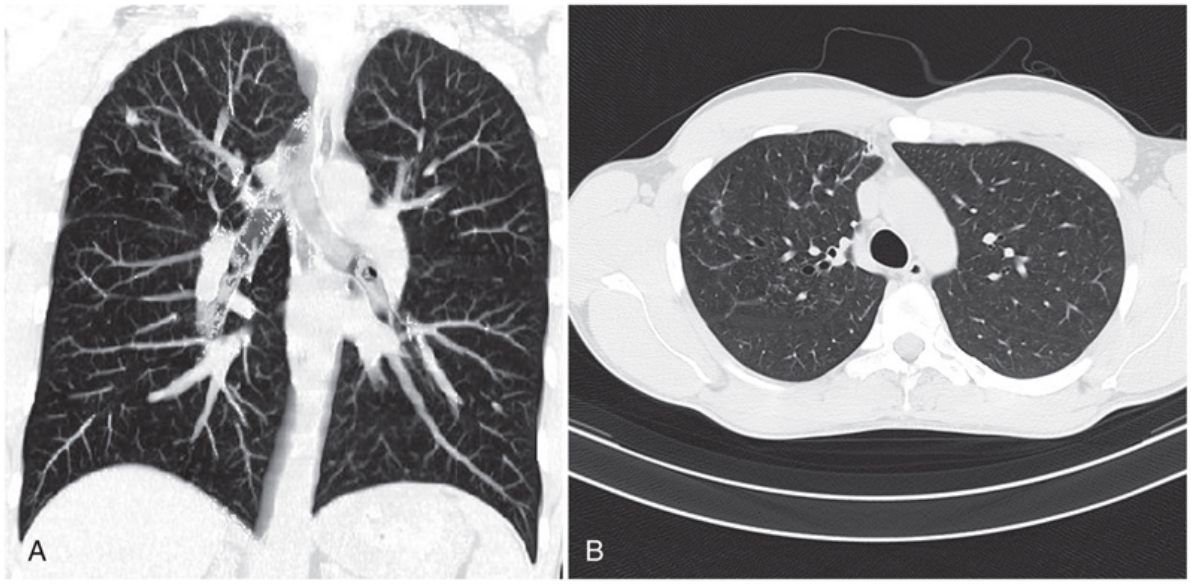

FIGURA 90-3 A e B, Imagens de tomografia computadorizada de alta resolução mostrando bronquiectasia central do tipo "dedo na luva" decorrente de aspergilose broncopulmonar alérgica.

Os testes de função pulmonar, que devem ser realizados em todos os pacientes com suspeita de bronquiectasia, geralmente mostram obstrução ao fluxo aéreo, conforme medido pela relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e a capacidade vital forçada (CVF) (Cap. 85). A gravidade da obstrução das vias aéreas e a taxa de declínio se correlacionam com a extensão radiológica da doença e a frequência de exacerbação. A broncoscopia detecta anormalidades das vias aéreas, incluindo tumores, deformidades estruturais e corpos estranhos e, portanto, deve ser considerada na avaliação de bronquiectasia localizada.

E-FIGURA 90-1 Imagem de tomografia computadorizada de alta resolução e cortes finos, demonstrando bronquiectasia e áreas de perda de volume à esquerda, bronquiectasias cilíndricas pequenas e bronquiolite tipo “árvore em brotamento” no lobo inferior direito.

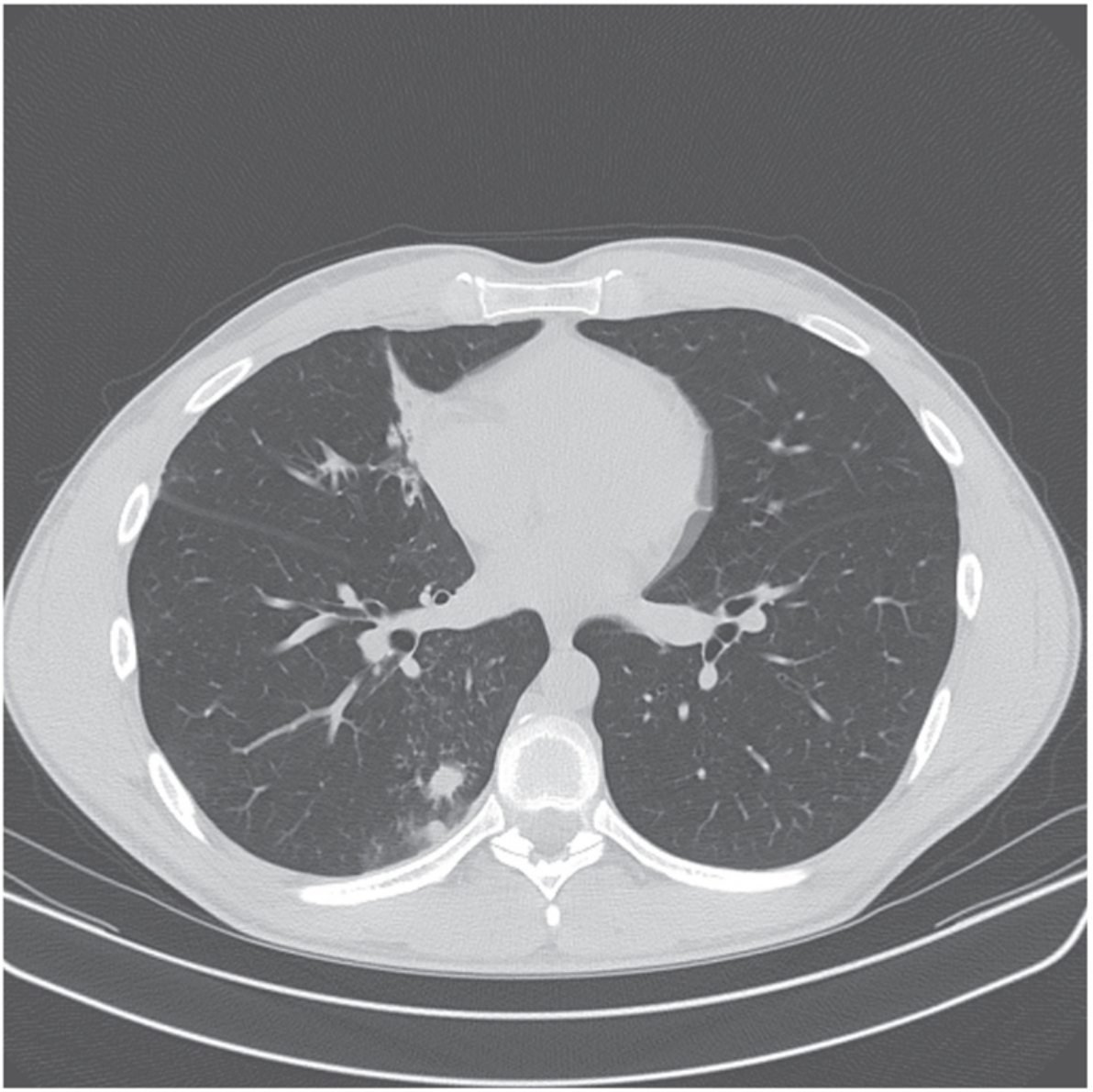

E-FIGURA 90-2 Imagem de tomografia computadorizada de alta resolução e cortes finos do médio tórax; há bronquiectasia leve no lóbulo médio direito adjacente ao coração e obstrução de muco nas áreas de bronquiectasias na base direita.

E-FIGURA 90-3 Alterações bronquietáticas e rolhas de secreção sobrepostas a alterações enfisematosas difusas nos pulmões.

E-FIGURA 90-4 Bronquiectasia extensa nos cortes mais baixos através do pulmão direito, com perda de volume associada.

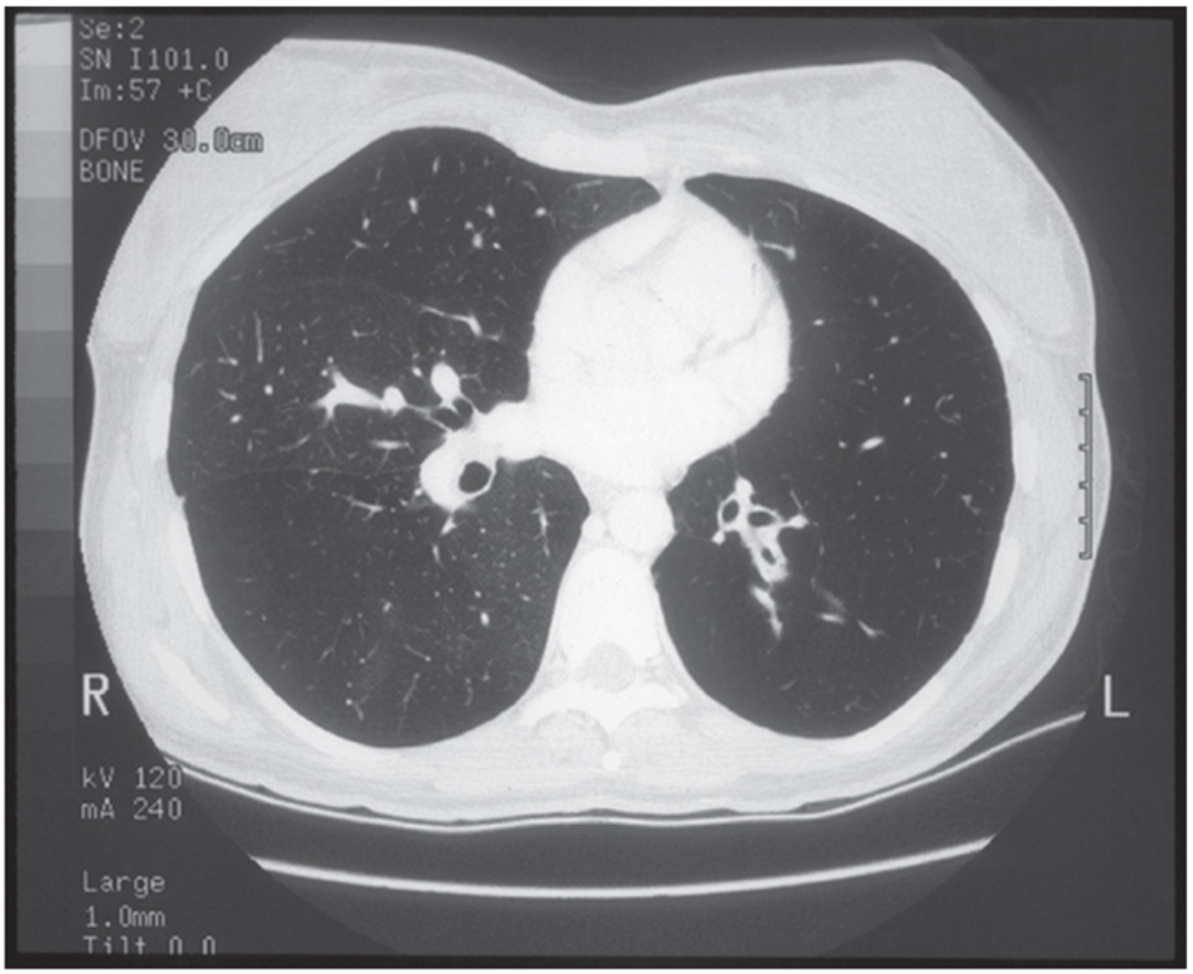

E-FIGURA 90-5 Corte de tomografia computadorizada demonstrando uma anormalidade em "anel de sinete" consistente com uma área localizada de bronquiectasia no lobo inferior direito.

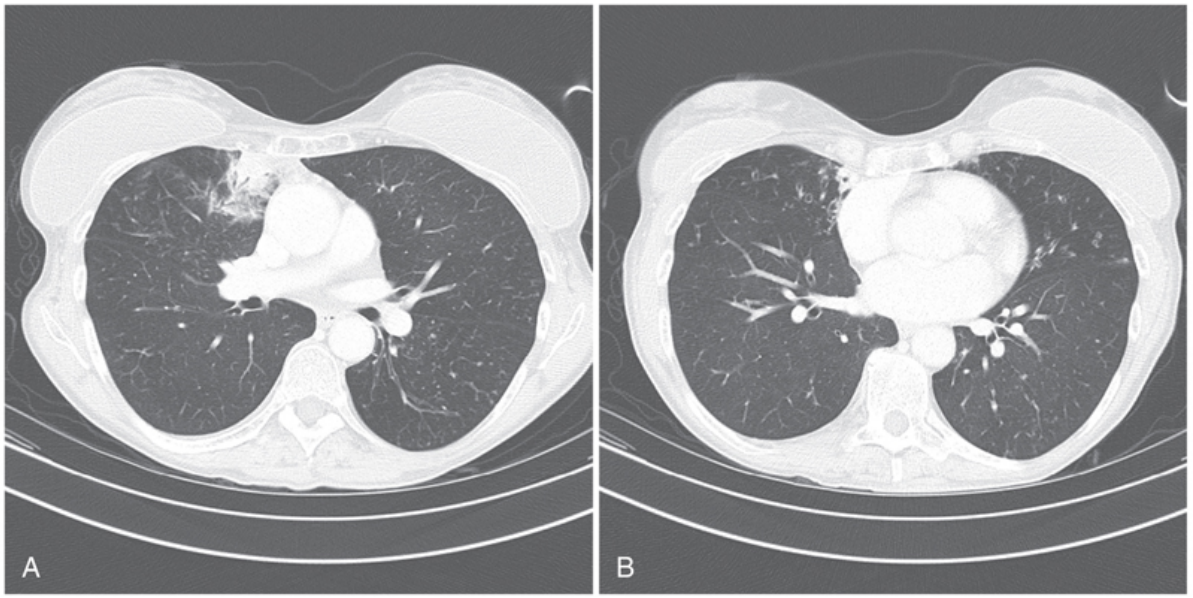

E-FIGURA 90-6 **A,** Um infiltrado pneumônico sobreposto em uma área de bronquiectasia no lobo médio direito. Implantes de mama bilaterais são observados. A paciente apresenta história de infecção micobacteriana bilateral, mas estava agudamente acometida por uma pneumonia bacteriana sobreposta quando este examefoi realizado. **B**, Imagem de acompanhamento após o tratamento da infecção aguda. Uma pequena área residual da bronquiectasia do lobo médio direito é observada.

As culturas de escarro e de lavado broncoalveolar, quando o escarro expectorado não está disponível, têm um papel importante na avaliação das complicações infecciosas da bronquiectasia. Técnicas moleculares têm mostrado recentemente a diversidade de comunidades polimicrobianas nos pulmões de pacientes com bronquiectasias, quer quando estão clinicamente estáveis, quer durante as exacerbações.[5] Os organismos predominantes são a *P. aeruginosa* e *Haemophilus influenzae*, mas organismos anaeróbios podem também ser detectados. A presença de *P. aeruginosa* prenuncia um pior prognóstico e exacerbações mais frequentes. Pacientes sem patógenos identificáveis têm a doença mais leve. A presença de *Staphylococcus aureus* nas vias aéreas pode sugerir fibrose cística como causa da bronquiectasia. As micobactérias não tuberculosas são encontradas com maior frequência nas vias aéreas de pacientes com bronquiectasia, em geral como uma complicação de bronquiectasia preexistente, mas, ocasionalmente, como causa primária. A avaliação laboratorial de pacientes com bronquiectasia deve ser individualizada. Todos os pacientes devem fazer a cultura de escarro para testes micobacterianos e bacterianos. Outros testes que devem ser considerados incluem a mensuração dos níveis séricos de imunoglobulinas e a triagem para doenças genéticas, principalmente em pacientes com bronquiectasia difusa. Fibrose cística (Cap. 89) é diagnosticada por meio da elevação dos níveis de cloro no suor e testes genéticos. A discinesia ciliar primária pode ser avaliada pela mensuração dos níveis de óxido nítrico nasais, pela

frequência e padrão de movimentos ciliares e por estudos de microscopia eletrônica.[6] Deficiência de α_1-antitripsina é diagnosticada pela mensuração dos níveis e realização de fenotipagem (Cap. 88). Triagem da artrite reumatoide (Cap. 264) ou síndrome de Sjögren (Cap. 268) também podem ser razoáveis em pacientes com bronquiectasias.

Tratamento

Os objetivos do tratamento são a redução da frequência de exacerbações e, potencialmente, a melhora da qualidade de vida, reduzindo os sintomas e alterando o histórico natural da doença (Tabela 90-1). O tratamento de manutenção de multimodalidade[7] de pacientes com doença mais avançada ou com três ou mais exacerbações pode incluir a limpeza das vias aéreas e terapias anti-inflamatórias, assim como períodos curtos ou longos de antibioterapia, reduzindo os marcadores de inflamação das vias aéreas e sistêmicos. As exacerbações são tratadas com base no critério clínico. Dado que os pacientes são heterogêneos e que os ensaios clínicos são escassos, a terapia é muitas vezes individualizada, especialmente porque não existem terapias atualmente aprovadas nos Estados Unidos pela U.S. Food and Drug Administration para o tratamento das bronquiectasias não relacionadas com fibrose cística e, ainda, porque os tratamentos aprovados para a fibrose cística muitas vezes não são eficazes.

Tabela 90-1

Tratamentos potenciais para bronquiectasia

Se possível, tratar causa subjacente
Mobilização das secreções
Farmacológica
Mecânica
Terapia anti-inflamatória
Esteroides inalados
Macrolídeos
Terapia antimicrobiana
Patógeno específico
Cirurgia
Doença localizada ou refratária
Transplante
Doença em fase terminal

Adaptada de O'Donnell A. *Chest.* 2008;134:815-823.

Evitando Exacerbações

A vacina pneumocócica 23-valente (Cap. 18) é recomendada para pacientes com bronquiectasia. A rotina de vacinação contra influenza também é padrão. No momento, não há vacinas para a prevenção de outras complicações infecciosas da bronquiectasia.

Tratamento da Doença Subjacente

Para condições tratáveis, como deficiência de imunoglobulinas, deve-se considerar a terapia de reposição (Cap. 250), mesmo havendo poucos dados sobre a alteração do histórico natural da doença pulmonar. Os pacientes com aspergilose broncopulmonar alérgica (Cap. 339) devem ser tratados com esteroides para atenuar o processo inflamatório que causa bronquiectasia.

Clearance das Vias Aéreas

A fisioterapia torácica e o uso de dispositivos para auxiliar o *clearance* mucociliar parecem ser benéficos na bronquiectasia sem fibrose cística. Em um estudo clínico randomizado, por exemplo, o uso do equipamento de pressão expiratória positiva oscilatória (Acapella®), duas vezes ao dia, melhorou o volume do escarro e a qualidade de vida em comparação com a ausência de fisioterapia rotineira.[A1] Outras técnicas que também podem ter um papel no *clearance* das vias aéreas incluem a fisioterapia torácica tradicional com drenagem postural e o uso de osciladores da parede torácica.[8] A reabilitação pulmonar formal e o exercício provavelmente também apresentam benefício para os pacientes com bronquiectasias.

A terapia inalatória com soro hipertônico nebulizado (7%) pode melhorar o *clearance* das vias aéreas durante as exacerbações, melhorar a função pulmonar, assim como a qualidade de vida.[A2] A inalação crônica de pó seco de manitol melhora o *clearance* da expectoração mas não reduz a frequência das exacerbações. Embora a DNase recombinante humana seja eficaz na fibrose cística, ensaios clínicos de grandes dimensões mostraram que esta apresenta efeitos deletérios quando administrada como terapia de manutenção em pacientes com bronquiectasias não relacionadas à fibrose cística e, portanto, não deve ser usada. Outros agentes mucolíticos não apresentam benefício comprovado.[A3]

Não há estudos aleatórios que apoiem o uso rotineiro de β-agonistas ou broncodilatadores anticolinérgicos de curta ação na bronquiectasia. Entretanto, um subgrupo de pacientes com reatividade das vias aéreas geralmente se beneficia do uso desses agentes (Cap. 87).

Redução da Inflamação das Vias Aéreas

Um ensaio clínico mostrou que a budesonida inalatória em dose média, quando combinada com o formoterol, é segura e mais eficaz do que a budesonida em alta dose no tratamento de pacientes com bronquiectasias não relacionadas com a fibrose cística.[A4] Os esteroides orais, embora ocasionalmente usados nos pacientes com bronquiectasias, nunca foram avaliados em um ensaio clínico.

Terapia Antimicrobiana

Atualmente, não existe evidência consistente que apoie o uso rotineiro de antibioterapia de manutenção, embora tais tratamentos possam ser considerados em pacientes com exacerbações frequentes e com destruição progressiva da função pulmonar. Quando as micobactérias são isoladas em pacientes com bronquiectasias, as decisões relativas ao início da antibioterapia e sobre quais os antimicrobianos a serem indicados são baseadas nas diretrizes publicadas (Caps. 324 e 325).

A terapia crônica com macrolídeo oral em baixa dose (p. ex., azitromicina 500 mg três vezes por semana ou 250 mg/dia ou etilsuccinato de eritromicina 400 mg duas vezes por dia) pode reduzir as exacerbações em pacientes com bronquiectasias não relacionadas à fibrose cística.[A5] [A6] A possibilidade de pacientes desenvolverem organismos resistentes é uma preocupação, e a terapia com macrolídeos apenas não deve ser usada em pacientes coinfectados com micobactérias não tuberculosas.

Terapias antibióticas inalatórias direcionadas são também uma opção, particularmente em pacientes infectados com *Pseudomonas* spp.[A7] Por exemplo, a gentamicina nebulizada (80 g duas vezes por dia) por 12 meses pode promover benefício bacteriológico e clínico. Ensaios clínicos demonstraram benefícios microbiológicos com tobramicina inalatória, 300 mg por dia como parte de um ciclo de 4 semanas, seguido de um período de 2 semanas com terapia alternando com um período de 2 semanas sem terapia durante três ciclos, embora não tenha sido estabelecido um benefício clínico claro e alguns pacientes tenham desenvolvido efeitos colaterais respiratórios graves. A resistência aos antibióticos é também uma preocupação. A colistina inalatória, 1 milhão de UI duas vezes por dia, administrada em nebulização, também mostrou recentemente ser segura e possivelmente eficaz em pacientes com adesão à terapia com bronquiectasias e infecção por *Pseudomonas aeruginosa*.[A8] Antibióticos inalatórios adicionais estão, neste momento, sendo avaliados em ensaios clínicos, sendo eles a ciprofloxacina

em pó seco, a ciprofloxacina lipossômica nebulizada e a tobramicina em pó seco. Outras estratégias antibióticas *off-label* incluem tratamentos intravenosos prolongados com antibióticos direcionados aos agentes patógenos isolados.

Cirurgia e Transplante

A ressecção cirúrgica pode ter um papel importante para os pacientes com doença focal ou pacientes com hemoptise que não pode ser controlada por embolização dos vasos com sangramento (Cap. 101). A ressecção cirúrgica também pode beneficiar alguns pacientes com bronquiectasia difusa que não respondem à terapia convencional e alguns pacientes infectados por micobactérias não tuberculosas. O transplante bipulmonar (Cap. 101) tem sido realizado com sucesso em pacientes com doença pulmonar em estágio terminal devido à bronquiectasia sem fibrose cística, e os resultados clínicos são semelhantes aos observados em pacientes com transplante por outras doenças pulmonares em fase terminal.

Tratamento das Exacerbações Agudas da Bronquiectasia

Quando os pacientes com bronquiectasia vivenciam uma exacerbação aguda, os tratamentos antimicrobianos devem ser direcionados para os organismos infecciosos conhecidos. Exacerbações leves a moderadas podem ser tratadas com antibióticos orais, direcionados de acordo com o resultado da cultura de escarro, por 2 a 3 semanas. Exacerbações mais graves ou exacerbações decorrentes de organismos resistentes geralmente necessitam de antibióticos intravenosos administrados no hospital ou em domicílio. Até hoje, não foi apresentado nenhum benefício da adição de um antibiótico inalado na terapia sistêmica para tratamento de exacerbação aguda. Pacientes que vivenciam uma exacerbação aguda provavelmente se beneficiam das modalidades de desobstrução das vias aéreas e das outras terapias não antibióticas discutidas anteriormente.

Prognóstico

Sem fibrose cística, a bronquiectasia é uma doença heterogênea com um prognóstico amplamente variável. Pacientes com achados restritivos e obstrutivos mais graves durante os testes de função pulmonar, péssima transferência de gases e infecção por *Pseudomonas* crônica têm o pior prognóstico.[9] Os preditores independentes de hospitalizações futuras incluem admissões hospitalares prévias, dispneia avançada, VEF_1 inferior a 30% do previsto, colonização por *P. aeruginosa*, colonização por outros organismos patogênicos e três ou mais lobos envolvidos na TCAR.[10] As bronquiectasias em pacientes com DPOC moderada a grave são um fator de risco independente para a mortalidade global. A extensão radiológica da doença, hipoxemia, hipercapnia e evidências de insuficiência cardíaca direita também são preditores do resultado. Pacientes com bronquiectasia admitidos em unidade de terapia intensiva para tratamento de insuficiência respiratória apresentam índice de sobrevida de 60% em 4 anos.

Atelectasia

Definição

A atelectasia, ou colapso, ocorre devido à hipoventilação dos pulmões. Pode envolver todo o pulmão ou um lobo, segmento ou subsegmento. A atelectasia pode ser causada por obstrução intrínseca de uma via aérea ou compressão externa dos linfonodos, massas parenquimatosas ou outras entidades. Quando os pulmões são atelectasiados, a desproporção ventilação-perfusão causa hipoxemia. A infecção pode resultar de atelectasia sustentada.

Epidemiologia e biopatologia

As bases pulmonares e os segmentos posteriores são vulneráveis à atelectasia dependente, que é causada por ventilação inadequada, principalmente em pacientes imobilizados ou no pós-operatório. A atelectasia esparsa é causada por processos de enchimento alveolar, tais como hemorragia e edema (Cap. 91). A atelectasia passiva, de relaxamento, ou compressiva ocorre quando o pulmão se retrai a um volume menor devido a líquido ou ar no espaço pleural adjacente.

A atelectasia obstrutiva ou reabsortiva se deve ao bloqueio brônquico na entrada de ar, resultando em consolidação retrátil. A obstrução intrínseca das vias aéreas pode ser causada por tampões mucosos, corpos estranhos ou tumores. A obstrução extrínseca das vias aéreas resulta da sua compressão devido ao aumento de tamanho dos linfonodos ou outras massas que incidem sobre as vias aéreas.

A atelectasia redonda é causada pelo espessamento pleural que se invagina e aprisiona o pulmão adjacente. Qualquer doença pleural crônica pode causar atelectasia redonda, principalmente doença pleural relacionada ao amianto.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A atelectasia é normalmente assintomática e diagnosticada no estudo de imagens do tórax, mas pode causar dispneia e taquipneia e resultar em hipoxemia. Em pacientes no pós-operatório, a atelectasia pode ser uma das causas de febre baixa. Radiografia simples de tórax apresenta perda de volume pulmonar e deslocamento da fissura lobar, do mediastino ou do diafragma para o pulmão acometido (Figs. 90-4 e 90-5). A atelectasia em placas ou discoide refere-se ao surgimento de linhas horizontais ou curvilíneas na radiografia simples. A atelectasia redonda tem densidade semelhante à de uma massa, arredondada, que toca a pleura. O tipo e a causa da atelectasia podem, às vezes, ser elucidados por TC ou ultrassonografia. A broncoscopia é necessária para confirmar compressão intrínseca *versus* extrínseca na atelectasia obstrutiva-reabsortiva e para determinar a patologia exata da obstrução. Uma concentração de saturação de oxigênio pode ajudar a avaliar a gravidade da atelectasia e a disfunção pulmonar em geral.

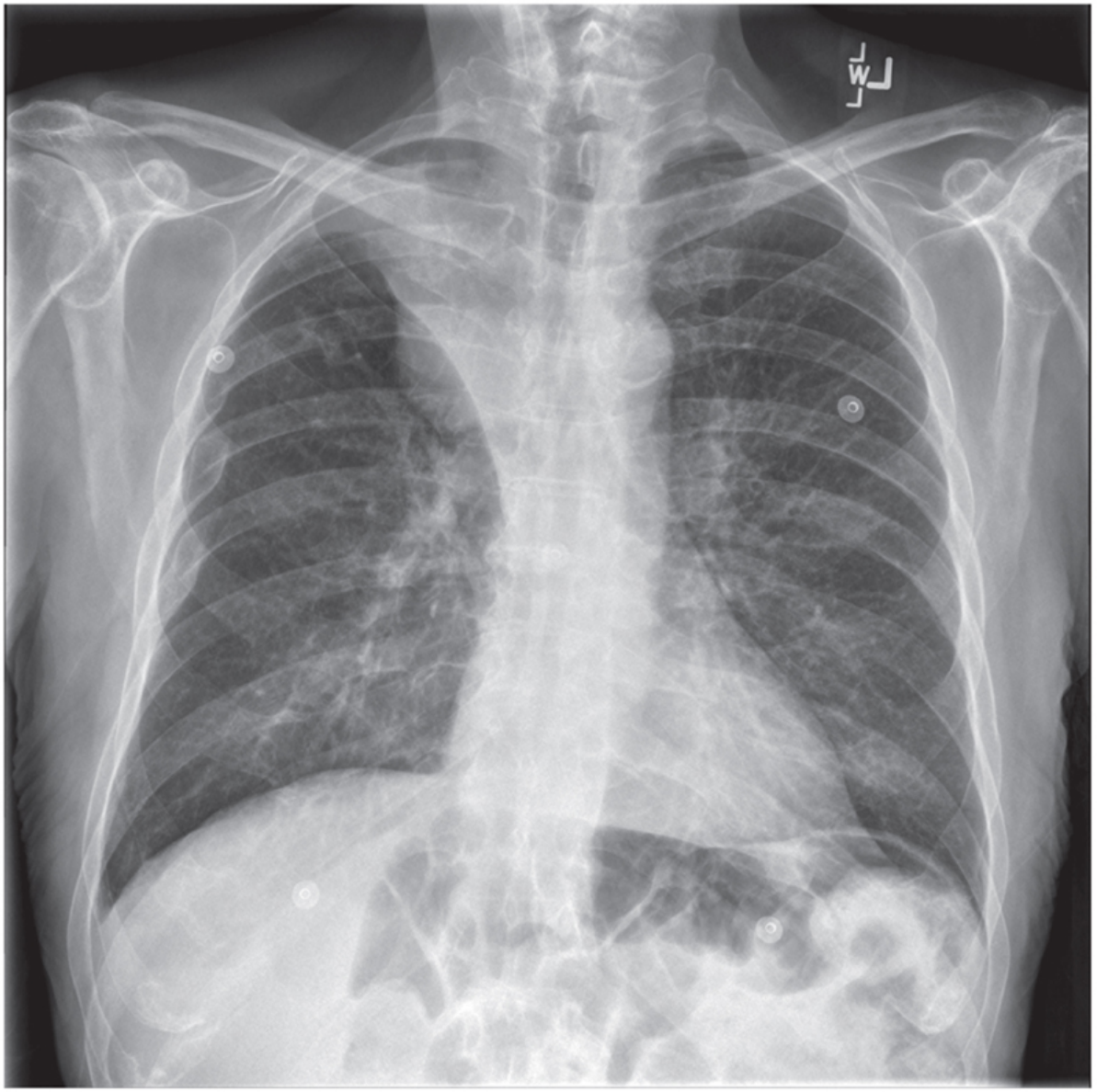

FIGURA 90-4 Radiografia simples do tórax mostrando atelectasia do lobo superior direito (decorrente de tumor endobrônquico).

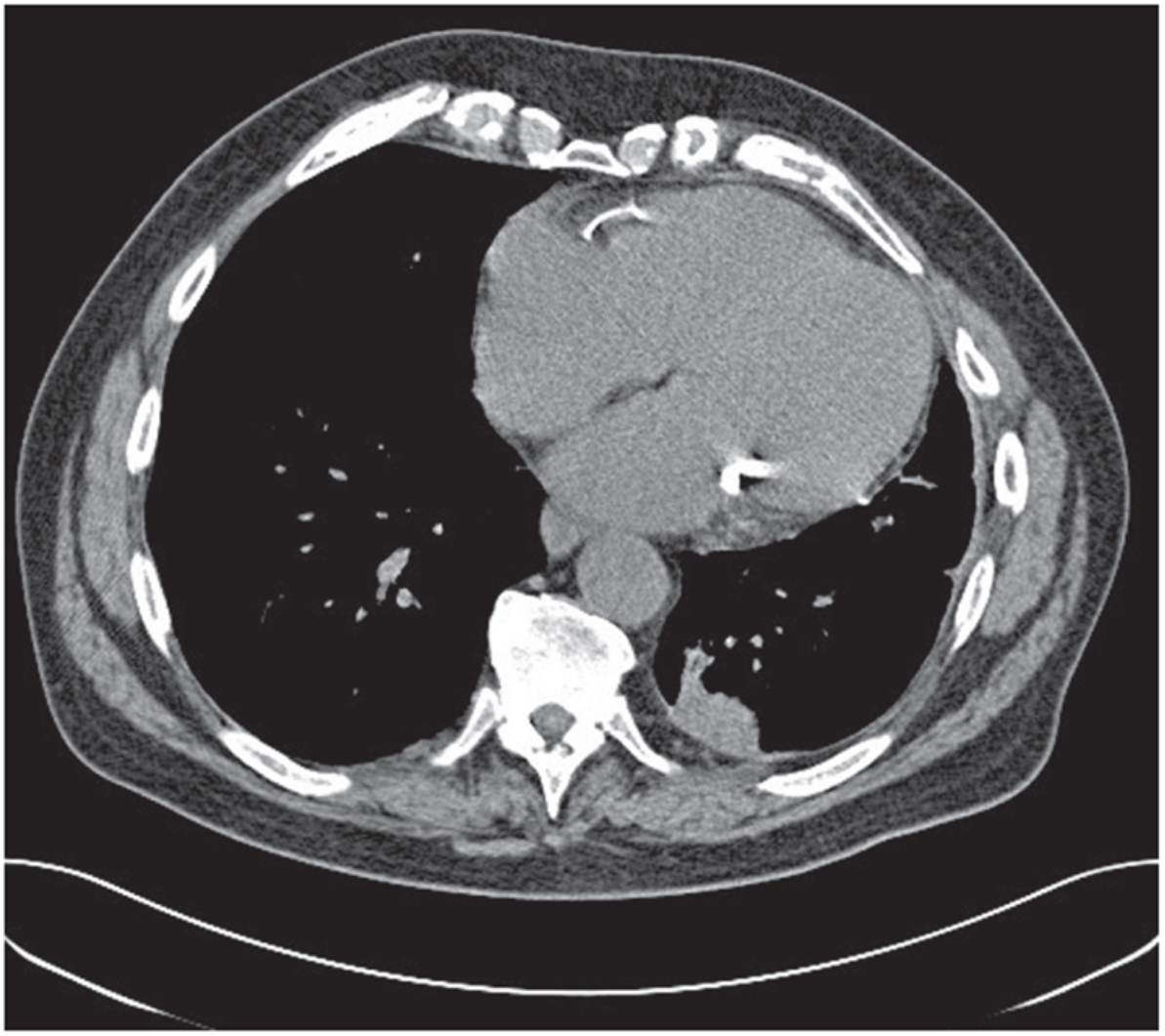

FIGURA 90-5 Imagem de tomografia computadorizada de atelectasia redonda.

Prevenção e tratamento

Espirometria de incentivo é comumente prescrita para prevenir ou tratar atelectasia em pacientes com mobilidade limitada devido a cirurgia recente, fraqueza neuromuscular ou qualquer imobilização prolongada, mas não há ensaios randomizados controlados que comprovem sua eficácia. O treinamento da musculatura inspiratória pré-operatório reduz a atelectasia em pacientes submetidos a cirurgia abdominal superior,[11] e o uso profilático de ventilação não invasiva pode reduzir a disfunção pulmonar após ressecção pulmonar cirúrgica. Outras modalidades, como os dispositivos de pressão expiratória e a liberação das vias aéreas com oscilação da parede torácica, não apresentam benefícios concretos.

A atelectasia esparsa é tratada ao abordar o processo de doença subjacente no parênquima pulmonar. A atelectasia compressiva é tratada pelo alívio do processo do espaço pleural.

A atelectasia obstrutiva ou reabsortiva geralmente requer broncoscopia para o diagnóstico e o tratamento. Em pacientes com obstrução devido a secreções retidas, geralmente são necessárias múltiplas broncoscopias, mas o muco muitas vezes se reacumula rapidamente e se resolve apenas quando melhora o estado geral do paciente.

A atelectasia redonda não necessita de tratamento. A TC é útil para distinguir a atelectasia redonda do tumor parenquimatoso.

Doenças císticas congênitas do tórax

Cistos torácicos, que são extremamente raros, são produzidos por causa do desenvolvimento anormal ou ramificação do intestino primitivo. Os cistos podem se desenvolver no mediastino em uma fase inicial da gestação ou no parênquima pulmonar em um estágio mais avançado. Anormalidades incluem cistos broncogênicos (mediastinais e parenquimatosos), malformação congênita das vias aéreas pulmonares e sequestros pulmonares. Os cistos são revestidos por epitélio alveolar e das vias aéreas, mas não se comunicam normalmente com as vias aéreas ou tecido pulmonar.

A maioria dos pacientes com cistos torácicos tem apresentação na infância, mas os cistos podem permanecer assintomáticos e despercebidos até a vida adulta. Na ausência de sintomas, essas lesões císticas às vezes se apresentam como um achado ocasional nas imagens do tórax realizadas por outra indicação. Doenças císticas congênitas podem causar pneumonia recorrente, hemoptise ou compressão das estruturas normais.

A angiografia por tomografia computadorizada geralmente consegue detectar lesões císticas congênitas do tórax, mas a angiografia pulmonar ou brônquica é algumas vezes necessária para definir o fluxo sanguíneo da lesão.

Cistos broncogênicos geralmente são encontrados nas áreas paratraqueal direita ou subcarinal do mediastino, mas ocasionalmente são vistos no parênquima pulmonar.[12] Esses cistos frequentemente são assintomáticos, mas podem causar sibilância, dispneia e tosse quando comprimem as estruturas adjacentes. Pode ocorrer infecção secundária nos cistos, e há poucos relatos de casos de transformação maligna. Geralmente recomenda-se a ressecção cirúrgica completa, mas a excisão parcial dos cistos com desepitelização também tem sido realizada. A observação também é uma opção quando os cistos são assintomáticos.

Malformação congênita das vias aéreas pulmonares, que foi previamente chamada de *malformação adenomatoide cística congênita do pulmão*, é uma anormalidade extremamente rara, com incidência de 1 em cada 25.000 a 35.000 gestações. A anormalidade é causada por interrupção no desenvolvimento da árvore brônquica. A maioria dos pacientes é diagnosticada no exame pré-natal pela ultrassonografia, mas alguns adultos se apresentam primeiramente com complicações, incluindo pneumotórax e embolia gasosa. O tratamento ideal consiste na ressecção cirúrgica.

Os *sequestros pulmonares* são áreas de parênquima pulmonar não funcionante sem comunicação com a árvore traqueobrônquica e suprimento arterial e drenagem venosa anormais (Fig. 90-6). O sequestro interlobar, que é responsável por cerca de 75% dos casos, não tem pleura visceral e geralmente é encontrado em um lobo inferior, com maior frequência do lado esquerdo do que do lado direito. Os sequestros extralobares têm pleura visceral própria, são separados dos lobos normais e podem até mesmo ser encontrados abaixo do diafragma. Os sequestros geralmente têm um vaso alimentador que se origina da aorta. Pacientes com os sequestros podem ser assintomáticos, mas, algumas vezes, desenvolvem infecções recorrentes e/ou hemoptise. A excisão cirúrgica com cuidado especial do vaso alimentador é curativa. A embolização do vaso alimentador algumas vezes é uma opção de tratamento bem-sucedida.

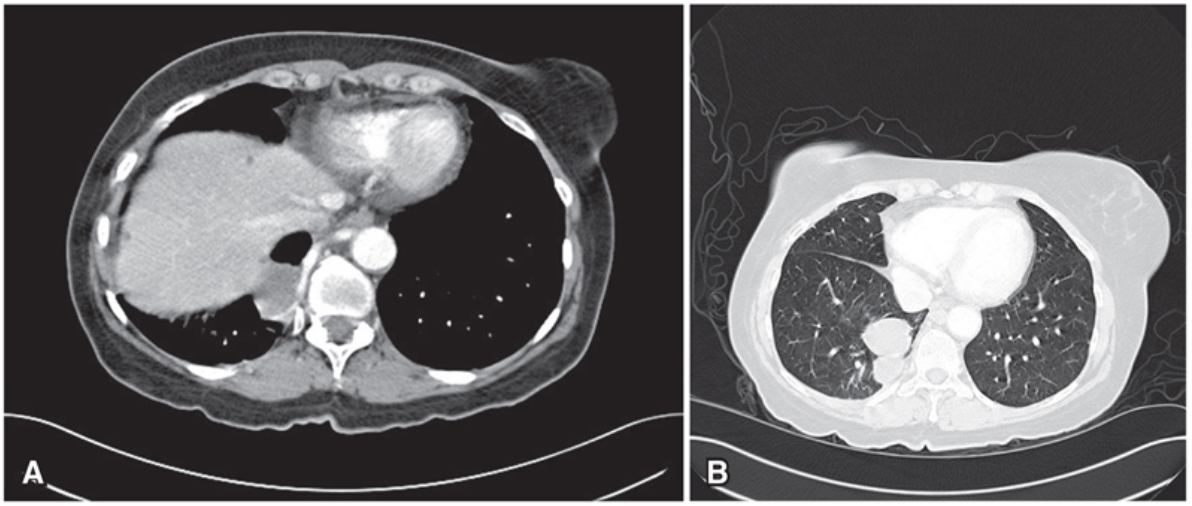

FIGURA 90-6 Sequestro pulmonar.
A, Imagem de tomografia computadorizada de sequestro pulmonar no lobo inferior direito. **B,** Vaso alimentador visível e originando-se na aorta.

Pulmões hiperlucentes são diagnosticados por uma escassez de tramas vasculares e intersticiais observadas nas imagens torácicas. Coleções de ar do parênquima pulmonar podem ser causadas por cistos parenquimatosos congênitos, enfisema lobar congênito (quase exclusivamente diagnosticado na infância), enfisema bolhoso gigante (síndrome do pulmão desaparecido) ou síndrome de Swyer-James. Os cistos do parênquima pulmonar podem ser do tipo alveolar bolhoso ou podem conter elementos da parede brônquica, como cartilagem, músculo liso e glândulas. Eles podem ser infectados e podem se romper, causando pneumotórax. A ressecção cirúrgica é geralmente recomendada, a menos que as lesões sejam pequenas. Enfisema lobar congênito, também conhecido como *lobo hipertransparente grande congênito*, pode causar desconforto respiratório grave em lactentes devido à compressão do tecido pulmonar circunvizinho. Enfisema bolhoso gigante é uma condição rara que em geral afeta os lobos superiores de tabagistas jovens do sexo masculino. A compressão do parênquima pulmonar normal a partir desses lobos hiperdistendidos pode necessitar de ressecção cirúrgica.

A *síndrome de Swyer-James-MacLeod*, que é caracterizada por uma luminosidade unilateral de todo o pulmão, é causada por bronquiolite obliterante infantil devido à infecção viral ou bacteriana ou inalação tóxica. A TC mostra o aprisionamento de ar e uma hipertransparência do pulmão afetado, com um pulmão contralateral normal. Não há necessidade de tratamento.

Referência de Grau A

A1. Patterson JE, Hewitt O, Kent L, et al. Acapella versus "usual airway clearance" during acute exacerbation in bronchiectasis: a randomized crossover trial. *Chron Respir Dis*. 2007;4:67–74.

A2. Kellett F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med*. 2011;105:1831–1835.

A3. Wilkinson M, Sugumar K, Milan SJ, et al. Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014: CD001289.

A4. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Catalan-Serra P, et al. Clinical efficacy and safety of budesonide-formoterol in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*. 2012;141:461–468.

A5. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309:1251–1259.

A6. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309:1260–1267.

A7. Brodt AM, Stovold E, Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur Respir J*. 2014;44:382–393.

A8. Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, et al. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic Pseudomonas aeruginosa infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:975–982.

Referências Gerais

1. McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, et al. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:647–656.
2. Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, et al. Trends in bronchiectasis among Medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. *Chest*. 2012;142:432–439.
3. Moulton BC, Barker AF. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2012;33:211–217.
4. Bienvenu T, Sermet-Gaudelus I, Burgel PR, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator channel dysfunction in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:1078–1084.
5. Tunney MM, Einarsson GG, Wei L, et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:1118–1126.
6. Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, et al. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:913–922.
7. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010;65(suppl 1):i1–i58.
8. Flude LJ, Agent P, Bilton D. Chest physiotherapy techniques in bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2012;33:351–361.
9. Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM, et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J*. 2009;34:843–849.
10. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:576–585.
11. Restrepo RD, Wettstein R, Wittnebel L, et al. Incentive spirometry: 2011. *Respir Care*. 2011;56:1600–1604.

12. Cilleruelo Ramos A, Ovelar Arribas Y, Garcia Yuste M. Cervical bronchogenic cyst in adults. case report and literature review. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:95–96.

Transtornos de enchimento alveolar

Stephanie M. Levine

Definição

Os transtornos do enchimento alveolar (Tabela 91-1) são caracterizados por achados em radiografia de tórax de comprometimento alveolar que variam desde uma aparência de vidro fosco até consolidação; o processo patológico mostra comprometimento primário dos espaços aéreos alveolares distais aos bronquíolos terminais. Por exemplo, na proteinose alveolar pulmonar, os alvéolos estão cheios de líquido proteináceo. Por comparação, as paredes alveolares são revestidas por células de adenocarcinoma no caso de adenocarcinoma mucinoso invasivo e de adenocarcinoma não mucinoso predominantemente lepídico, antes denominado carcinoma bronquioloalveolar. Na pneumonia intersticial aguda, infiltrados fibroproliferativos exsudativos em organização enchem o espaço alveolar; nos transtornos de hemorragia alveolar, sangue enche o espaço alveolar. Espaços alveolares cheios de células inflamatórias agudas, como na pneumonia bacteriana (Cap. 97), ou de água, como no edema pulmonar cardiogênico ou hidrostático (Cap. 58), ou de líquido rico em proteína, como no edema pulmonar não cardiogênico ou de permeabilidade aumentada (Cap. 104), também fazem parte do diagnóstico diferencial radiográfico dos transtornos de enchimento alveolar e precisam ser excluídos.

Tabela 91-1

Transtornos de enchimento alveolar

DOENÇAS	FISIOPATOLOGIA	ACHADOS RADIOLÓGICOS
Proteinose alveolar pulmonar	Dificuldade de processamento de surfactante pelos macrófagos alveolares devido aos defeitos de sinalização GM-CSF	Opacidades alveolares bilaterais com "pavimentação maluca" e áreas difusas de atenuação em vidro fosco na TC
Pneumonia intersticial aguda	Dano alveolar difuso com uniformidade temporal	Processo de enchimento alveolar difuso semelhante à síndrome do desconforto respiratório agudo
Hemorragia alveolar difusa	Sangramento decorrente de microcirculação pulmonar, geralmente dos capilares	Desenvolvimento agudo de opacidades alveolares bilaterais
Adenocarcinoma mucinoso invasivo e adenocarcinoma não mucinoso predominantemente lepídico (anteriormente designado carcinoma bronquioloalveolar)	Crescimento de células cancerígenas nos septos alveolares	Opacidades pneumônicas, consolidação com broncograma aéreo, opacidades em vidro fosco (quer solitárias quer múltiplas)

GM-CSF = fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos; TC = tomografia computadorizada.

Uma abordagem geral a essas doenças de enchimento alveolar suspeitadas (Fig. 91-1) pode ser estratificada pelo tempo decorrido desde o início dos sintomas. O paciente típico pode se apresentar com o início de tosse (usualmente seca) e dispneia de duração variável, dependendo do processo de doença. Hemoptise é um sintoma frequente de apresentação nos transtornos hemorrágicos alveolares. Com exceção da pneumonia intersticial aguda, os sintomas que indicam um processo infeccioso agudo como febre, leucocitose e tosse produtiva geralmente estão ausentes. Se a radiografia de tórax inicial ou a imagem de tomografia computadorizada (TC) for compatível com um possível processo de enchimento alveolar (Cap. 84), e pneumonia aguda e edema pulmonar forem excluídos, broncoscopia com lavado broncoalveolar (LBA) (Cap. 85) e biópsia transbrônquica devem ser realizadas, particularmente se houver suspeita de proteinose alveolar pulmonar, adenocarcinoma mucinoso invasivo, adenocarcinoma não mucinoso predominantemente lepídico (Cap. 191) ou hemorragia alveolar. Quando esses testes são não diagnósticos, e na maioria dos casos de suspeita de pneumonia intersticial aguda, uma biópsia pulmonar cirúrgica obtida por toracoscopia ou um procedimento cirúrgico aberto estão indicados.

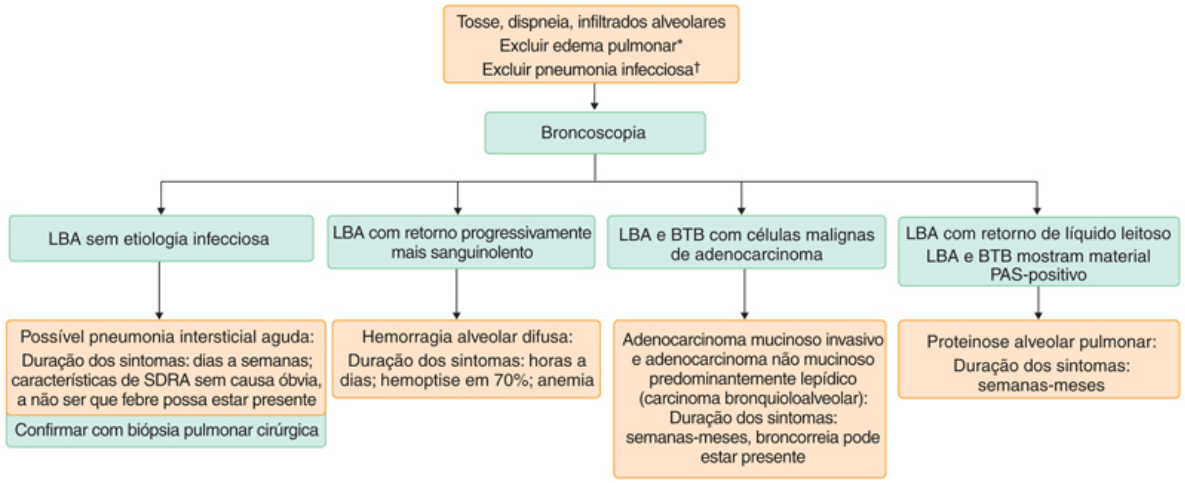

FIGURA 91-1 Abordagem geral nos transtornos de enchimento alveolar.

*Consulte o Capítulo 58. †Consulte o Capítulo 97. BTB = biópsia transbrônquica; LBA = lavado broncoalveolar; PAS = ácido periódico de Schiff; SDRA = síndrome do desconforto respiratório agudo.

Proteinose alveolar pulmonar

Epidemiologia

A proteinose alveolar pulmonar é uma doença de enchimento alveolar rara causada pela acumulação de material do surfactante fosfolipoproteináceo nos alvéolos. A incidência é estimada em 3,7 casos por milhão de pessoas. A proteinose alveolar pulmonar é uma doença autoimune primária adquirida em mais de 90% dos casos,

porém características histopatológicas semelhantes podem ser encontradas com causas secundárias identificáveis, como silicose aguda (silicoproteinose; Cap. 93), exposição à poeira de alumínio (Cap. 93), exposição ao pó de índio, transtornos de imunodeficiência (p. ex., gamopatia monoclonal de imunoglobulina G e síndrome de imunodeficiência combinada grave), neoplasmas malignos hematológicos (particularmente leucemia mieloide; Caps. 183 e 184) e certas infecções (p. ex., pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*). Proteinose alveolar pulmonar também foi descrita após transplante de medula óssea (Cap. 178). Na infância também se apresenta uma forma congênita.

Biopatologia

A patogênese da proteinose alveolar pulmonar é relacionada ao processamento prejudicado do surfactante pelos macrófagos alveolares, devido a defeitos na sinalização do fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF). Esse comprometimento pode ser devido a autoanticorpos contra GM-CSF ou mutações do gene do receptor a GM-CSF, que são encontrados em 90% dos casos. As formas secundárias são causadas pela deficiência relativa de GM-CSF, levando à disfunção macrofágica e à redução do *clearance* do surfactante. A forma congênita autossômica recessiva de proteinose alveolar pulmonar, causada por uma mutação nos genes que codificam para proteína B ou C do surfactante ou receptor GM-CSF, resulta em função anormal de surfactante e desconforto respiratório grave em lactentes homozigotos. O resultado desse comprometimento é a acumulação de material rico em surfactante e disfunção progressiva da fagocitose, devido à produção excessiva ou remoção diminuída de surfactante pelos macrófagos alveolares.

O exame histológico na proteinose alveolar pulmonar revela alvéolos cheios com material lipoproteináceo que se cora em róseo (reação positiva) com coloração pelo ácido periódico de Schiff (PAS). Classicamente, não há destruição da arquitetura alveolar. Microscopia eletrônica revela corpos de mielina lamelares (que contêm fosfolipídio).

Manifestações clínicas

A proteinose alveolar pulmonar se apresenta em pacientes na terceira a quarta décadas com uma predominância masculina de 2:1. A maioria dos pacientes (72%) é fumante. Os pacientes se apresentam com início insidioso de dispneia e tosse, que pode ser seca ou ocasionalmente produzir material acinzentado. A duração dos sintomas antes do diagnóstico é usualmente de 6 semanas a 6 a 8 meses. Febres de baixo grau, mal-estar e perda de peso também podem estar presentes. Hemoptise é rara. Ao exame físico, estertores estão presentes em 50% dos casos. Baqueteamento digital é um achado incomum até fases mais tardias da doença.

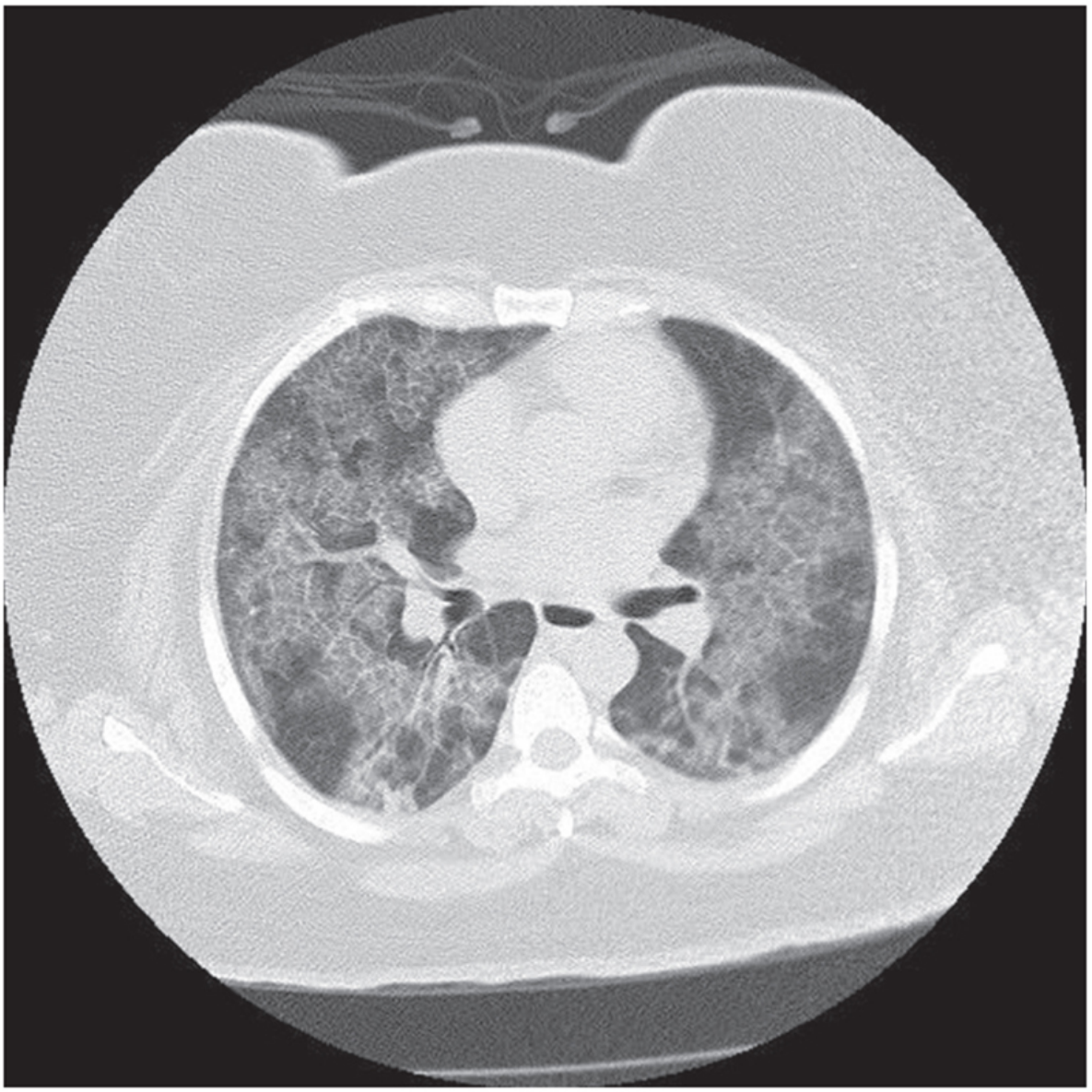

E-FIGURA 91-1 Uma tomografia computadorizada do tórax mostrando o padrão “crazy paving” (“pavimentação maluca”), característico de proteinose alveolar pulmonar.

Diagnóstico

Contagens de leucócitos pouco elevadas e níveis leve a moderadamente elevados de desidrogenase lática podem ser observados em mais de 80% dos pacientes; os níveis de desidrogenase lática (LDH) podem se correlacionar com a gravidade da doença. Policitemia e hipergamaglobulinemia podem também estar presentes. Radiografia de tórax (Fig. 91-2) e TCs de tórax demonstram um processo de enchimento alveolar simétrico difuso com predominância nos dois terços inferiores dos campos pulmonares; o aspecto radiológico pode simular edema pulmonar. O padrão característico em TC é frequentemente descrito como “pavimentação maluca”, que é devido a áreas esparsas ou difusas de atenuação em vidro fosco com espessamento de estruturas intralobulares e septos intralobulares em formas poligonais (Fig. 91-3 e E-Fig. 91-E1).[1] Esse padrão radiográfico não é específico dessa doença e pode ser visto com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA; Cap. 104),

pneumonia por *P. jiroveci* (Cap. 341), adenocarcinomas anteriormente descritos como o carcinoma bronquioloalveolar (Cap. 191), pneumonia lipoide (Cap. 94), sarcoidose (Cap. 95), pneumonia em organização, reações de fármacos e hemorragia pulmonar, bem como com edema pulmonar cardiogênico (Cap. 59) e pneumonias intersticiais agudas. Testes de função pulmonar, às vezes, mas nem sempre, mostram um padrão restritivo, com uma capacidade de difusão reduzida. Gasometrias arteriais revelam hipoxemia.

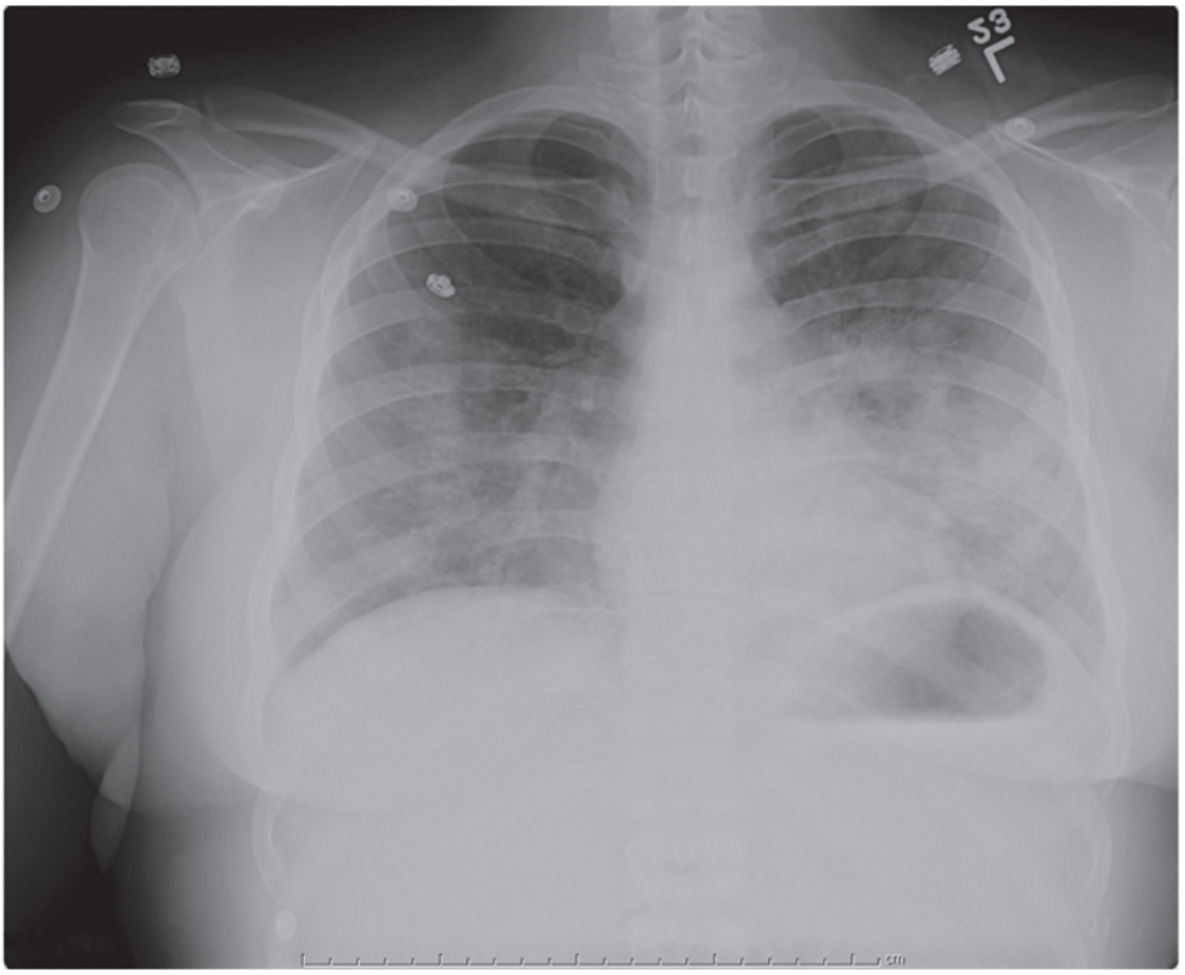

FIGURA 91-2 Radiografia de tórax mostrando opacidades alveolares bilaterais em paciente com proteinose alveolar pulmonar.

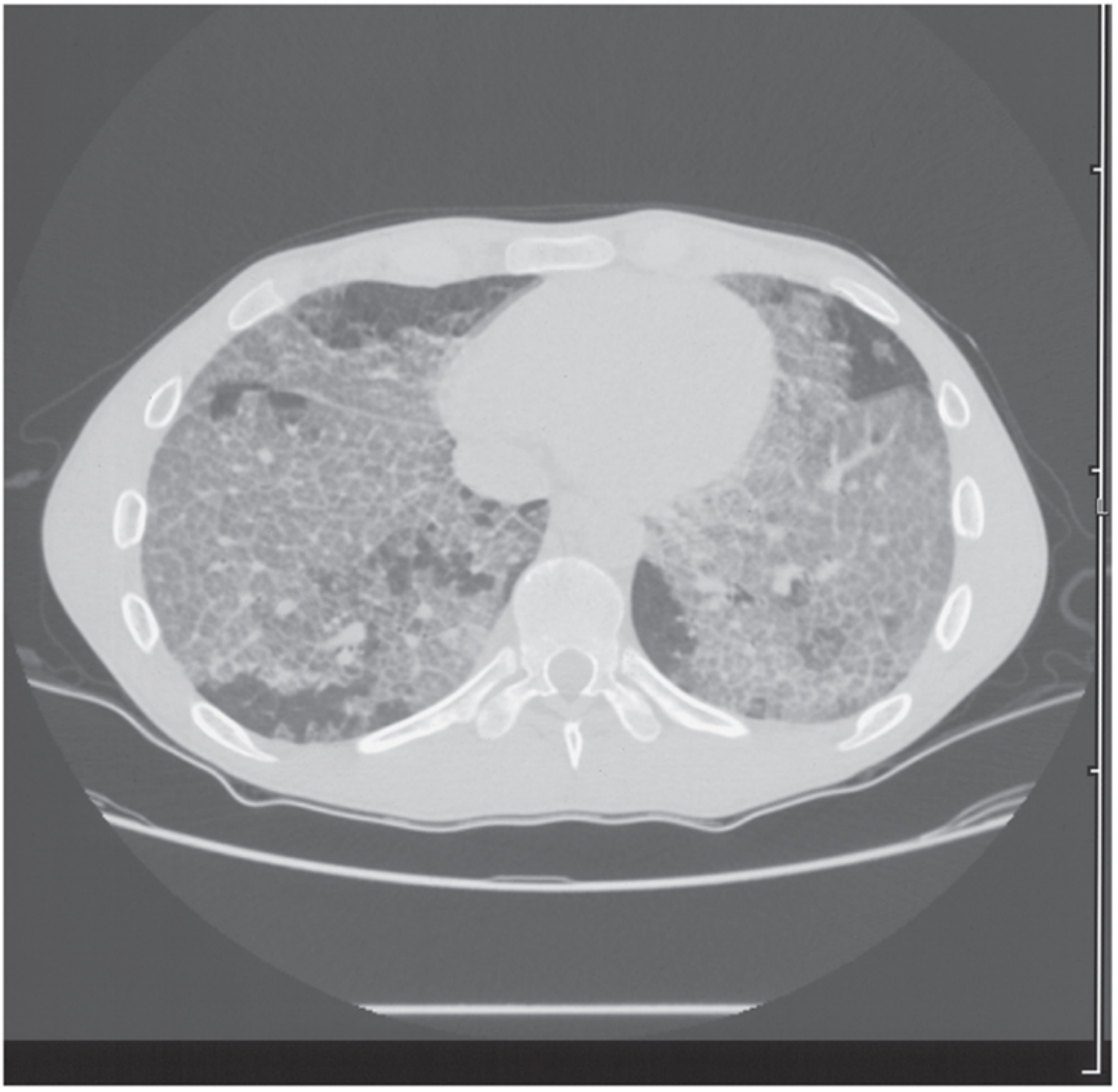

FIGURA 91-3 Tomografia computadorizada de tórax mostrando o padrão característico de "pavimentação maluca" da proteinose alveolar pulmonar.

Broncoscopia deve ser o procedimento inicial quando se suspeita de proteinose alveolar pulmonar. O diagnóstico de proteinose alveolar pulmonar pode ser estabelecido na maioria dos casos pela recuperação de líquido branco-leitoso a cor de areia ou marrom-claro no LBA. Quando submetido a uma análise citológica, o líquido do LBA tem uma reação positiva em coloração com ácido periódico de Schiff e revela macrófagos alveolares preenchidos com material de coloração positiva. Biópsia transbrônquica ou biópsia toracoscópica podem confirmar o diagnóstico ao fornecerem tecido que possui características tintoriais semelhantes. Análises sorológicas para os anticorpos contra o GM-CSF estão agora disponíveis de modo a reforçar o diagnóstico.

Tratamento

Cerca de 8% a 30% dos casos de proteinose alveolar pulmonar se resolvem espontaneamente, e o abandono do tabagismo pode contribuir para a resolução espontânea. Um segundo grupo de pacientes progredirá para insuficiência respiratória. Os restantes terão doença estável. Superinfecção com *Nocardia*, micobactérias atípicas, fungos e outros organismos oportunistas pode ocorrer em mais de 15% dos pacientes como resultado de disfunção macrócito-fagocítica.[2]

A terapia depende da gravidade dos sintomas.[3] O tratamento de pacientes muito sintomáticos com dispneia e hipoxemia começa com um lavado pulmonar total em várias fases ou sequencial sob anestesia geral com um tubo endotraqueal de duplo-lúmen. O líquido recuperado apresenta inicialmente um aspecto opaco arenoso (E-Fig. 91-E2). Esse procedimento pode ter de ser repetido em intervalos variáveis. Os pacientes assintomáticos devem ser observados e acompanhados regularmente. Os pacientes sintomáticos leves devem receber terapia de suporte com oxigênio suplementar conforme necessário. O GM-CSF subcutâneo ou inalatório pode melhorar a qualidade de vida, a oxigenação, a função pulmonar e a capacidade de exercício em cerca de metade dos pacientes tratados.[4,5] O tratamento com GM-CSF está, em geral, reservado a pacientes que não podem fazer lavagem pulmonar total ou pacientes cuja lavagem pulmonar total não foi eficaz. Séries de casos isolados reportaram respostas variáveis ao anticorpo monoclonal anti-CD-20, rituximabe, ou à plasmaférese. Os corticosteroides não são usados por rotina. Transplante pulmonar pode ser realizado, mas proteinose alveolar pulmonar recorrente foi descrita.

As taxas de sobrevida em 5 anos se aproximam de 75%.

Pneumonia intersticial aguda

Definição

A pneumonia intersticial aguda, também denominada *síndrome de Hamman-Rich*, é uma doença rara e muitas vezes fatal que simula SDRA (Cap. 104). A etiologia é desconhecida, e a pneumonia intersticial aguda é às vezes definida como o desenvolvimento de SDRA na ausência de gatilhos conhecidos.[6] Uma apresentação aguda semelhante pode ser vista em pacientes com exacerbação aguda de fibrose pulmonar idiopática (Cap. 92), mas a maioria dos pesquisadores acredita que a pneumonia intersticial aguda é um processo de doença separado sem evidência histológica de pneumonia intersticial usual subjacente.

Biopatologia

A patogênese da pneumonia intersticial aguda é a lesão do epitélio das membranas alveolares por um mecanismo mediado pelos neutrófilos; o resultado é derramamento de exsudato nos espaços aéreos na fase exsudativa inicial da doença. O exame histológico revela dano alveolar difuso com formação de membrana hialina intra-alveolar, edema intersticial e intra-alveolar, inflamação aguda, além de necrose de células epiteliais com uma distribuição inespecífica e uniformidade temporal. Esse processo progride para a fase de organização, caracterizada por espessamento dos septos alveolares, hiperplasia dos pneumócitos tipo II e proliferação de fibroblastos ao longo do interstício e espaços alveolares. Trombos *in situ* nas pequenas artérias pulmonares podem estar presentes. Finalmente vem uma fase fibrótica com espessamento dos septos alveolares por fibrose organizada. Um dos achados-chave patológicos na pneumonia intersticial aguda é a uniformidade temporal do dano alveolar difuso e do tecido conjuntivo em organização e proliferação. Essa uniformidade dá suporte a uma lesão aguda única em um ponto particular no tempo. Fibrose de longa duração não é um achado patológico típico na pneumonia intersticial aguda.

Manifestações clínicas

Pneumonia intersticial aguda se manifesta com igual frequência em homens e mulheres, em geral em indivíduos previamente sadios na faixa etária de 50 a 55 anos de idade. Ela se desenvolve aguda a subagudamente durante alguns dias a algumas semanas. A duração média dos sintomas é de 15 dias. Tosse seca, falta de ar, mal-estar e febre (em 50% dos pacientes) são achados clínicos típicos. Um período prodrômico semelhante a uma virose foi descrito. Estertores pulmonares são auscultados ao exame físico, e hipoxemia é característica. O baqueteamento digital não é frequente. A pneumonia intersticial aguda muitas vezes progride para insuficiência ventilatória hipoxêmica, e geralmente é necessária admissão em unidade de terapia intensiva com ventilação mecânica. A mortalidade precoce é alta. As características radiográficas da pneumonia intersticial aguda são infiltrados alveolares difusos e consolidação dos espaços aéreos semelhante ao aspecto da SDRA (Fig. 91-4); TCs revelam consolidação de espaços aéreos bilateralmente com áreas de opacidades em vidro fosco com pouco faveolamento. Espessamento septal e uma distribuição subpleural das opacidades também podem estar presentes.

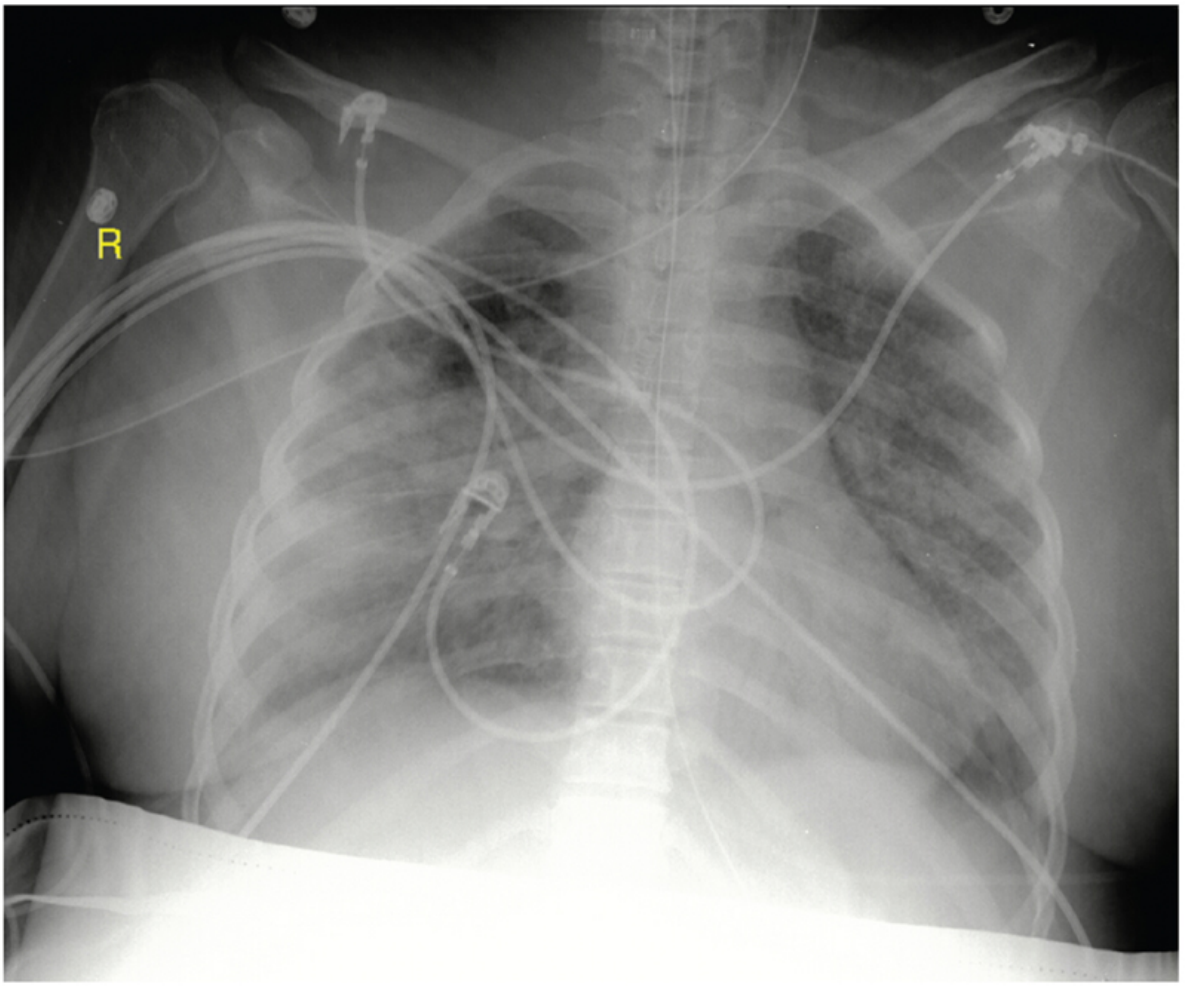

FIGURA 91-4 Radiografia de tórax evidenciando opacidades alveolares bilaterais em um paciente com pneumonia intersticial usual.

Diagnóstico

O diagnóstico da pneumonia intersticial aguda é feito no contexto clínico apropriado em um paciente que tem uma apresentação clínica compatível com SDRA, porém sem uma etiologia nítida. O diagnóstico diferencial histológico e clínico inclui outras causas de SDRA (Cap. 104), como infecção grave, trauma e sepse, e outras causas de lesão pulmonar aguda (Cap. 94), como toxicidade de fármaco, lesão por inalação e doenças colagenovasculares. A apresentação é clínica e radiograficamente semelhante à da hemorragia alveolar difusa, pneumonite por hipersensibilidade aguda, exacerbação aguda de fibrose pulmonar, pneumonia eosinofílica aguda e pneumonia em organização criptogênica. Broncoscopia com LBA é frequentemente realizada para excluir hemorragia alveolar, pneumonia eosinofílica e causas infecciosas de lesão pulmonar. Em um pequeno número de casos, uma biópsia transbrônquica pode fornecer o diagnóstico, mas o diagnóstico definitivo na maioria dos casos de pneumonia intersticial aguda exige uma biópsia pulmonar cirúrgica revelando dano alveolar difuso.

Tratamento

O tratamento inclui manejo de suporte em unidade de terapia intensiva. Em pequenas séries de casos, corticosteroides em doses de 1 a 2 g de metilprednisolona por dia em doses divididas por via intravenosa, durante 3 dias consecutivos, seguidas por prednisona ou equivalentes a 1 mg/kg/dia com diminuição gradativa durante várias semanas a meses, com ou sem ciclofosfamida, podem ser benéficos, mas a mortalidade permanece acima de 70%. Os pacientes também podem ter recorrências em meses a anos. Alguns casos de pneumonia intersticial aguda podem se resolver sem sequelas, mas em algumas séries mais de 50% dos sobreviventes podem ficar com fibrose residual.

E-FIGURA 91-2 Lavagem pulmonar total de um paciente com proteinose alveolar pulmonar, revelando fluido cor de areia.

Hemorragia alveolar difusa

Definição

As síndromes de hemorragia alveolar causam doença de enchimento alveolar, em geral com um início agudo e frequentemente com gravidade que ameaça a vida. Estas podem estar associadas a vasculites associadas ao ANCA (anticorpos anticitoplasma de neutrófilos),[7] como poliangeíte microscópica (Cap. 270) e granulomatose com poliangeíte (Cap. 270); doenças imunológicas, como síndrome de Goodpasture (doença de anticorpo antimembrana basal glomerular; Cap. 121); doenças colagenovasculares, como lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266); inalação de cocaína (Cap. 34); fármacos (incluindo penicilamina, mitomicina C, anidrido trimelítico, ácido transretinoico, propiltiouracil e isocianatos); transplante de medula óssea (Cap. 178); coagulopatia (Cap. 174) e estenose mitral (Cap. 75). Uma pequena porcentagem de casos idiopáticos e recorrentes é chamada de *hemossiderose pulmonar idiopática*. Na síndrome de Goodpasture, há uma forte associação ao uso de tabaco e uma predominância masculina, com homens jovens afetados mais frequentemente. Uma síndrome viral e exposição a hidrocarbonetos podem simular doença de Goodpasture. Hemossiderose pulmonar idiopática ocorre mais em crianças e adultos jovens.

Biopatologia

A hemorragia alveolar é causada por sangramento a partir da microcirculação pulmonar, incluindo capilares, arteríolas e vênulas. Ela pode ser associada a lesão ou inflamação neutrofílica das paredes alveolares e dos capilares intersticiais adjacentes ou a uma capilarite, usualmente quando é associada a processos colagenovasculares ou vasculíticos. Na síndrome de Goodpasture, por exemplo, os anticorpos circulantes antimembrana basal glomerular são dirigidos contra a cadeia α_3 do colágeno tipo IV na membrana basal glomerular, onde causam glomerulonefrite; esses anticorpos centrais podem reagir cruzadamente com as membranas basais capilares alveolares, resultando em hemorragia alveolar. De modo alternativo, hemorragia alveolar pode ser associada a alterações patológicas relativamente brandas com eritrócitos nos espaços alveolares. Hemossiderose pulmonar idiopática é um exemplo de hemorragia branda.

Manifestações clínicas

Os pacientes se apresentam agudamente (em geral em horas a 1 semana) com dispneia, falta de ar, hemoptise (que pode não estar presente em todos os pacientes) e tosse. Alguns pacientes também têm febre de baixo grau. O exame pulmonar revela estertores.

O exame laboratorial pode revelar anemia, e a gasometria arterial revela hipoxemia. Na síndrome de Goodpasture e na vasculite associada ao ANCA (de Wegener), hematúria e insuficiência renal como resultado da glomerulonefrite estão normalmente presentes.

As características radiográficas incluem o desenvolvimento agudo de doença de enchimento alveolar bilateral similar a edema pulmonar, mas sem cardiomegalia ou derrames pleurais (E-Fig. 91-E3). Remissão rápida e recorrências são vistas com repetidos episódios de sangramento, os quais também podem resultar em alterações intersticiais crônicas na radiografia de tórax. Teste funcional pulmonar pode revelar aumento na capacidade de difusão de monóxido de carbono em virtude da presença de hemoglobina nos espaços alveolares.

Diagnóstico

O diagnóstico da hemorragia alveolar é feito usualmente no contexto clínico apropriado pela tríade de opacidades alveolares difusas (Fig. 91-5),[8] hemoptise (em dois terços dos pacientes) e anemia. LBA normalmente demonstra o retorno de alíquotas de líquido progressivamente mais sanguíneo (E-Fig. 91-E4), e a análise citológica revela que mais de 20% dos macrófagos estão carregados de hemossiderina. Síndrome de Goodpasture é diagnosticada por anticorpos circulantes antimembrana basal glomerular, os quais estão presentes em mais de 90% dos pacientes, ou pela demonstração da deposição linear de anticorpos imunoglobulina G ao longo do tecido da membrana basal alveolar ou capilar renal quando ela é vista por imunofluorescência direta. A vasculite associada ao ANCA causa glomerulonefrite necrosante, segmentar e focal e está associada à presença de anticorpos citoplasmáticos antineutrofílicos de proteinase-3 em 90% dos casos ativos de granulomatose com poliangeíte (Cap. 270). Inflamação granulomatosa necrosante é frequentemente encontrada na via aérea superior além dos pulmões e rins. Um anticorpo antineutrofílico à mieloperoxidase perinuclear muitas vezes está presente em associação a poliarterite microscópica (Cap. 270). Pacientes com lúpus eritematoso sistêmico usualmente têm anticorpos antinucleares (Cap. 266). Pacientes usuários de drogas ilícitas, como a cocaína, podem apresentar uma pesquisa de drogas positiva. Hemossiderose idiopática é um diagnóstico de exclusão depois que outras causas de hemorragia alveolar difusa foram eliminadas.

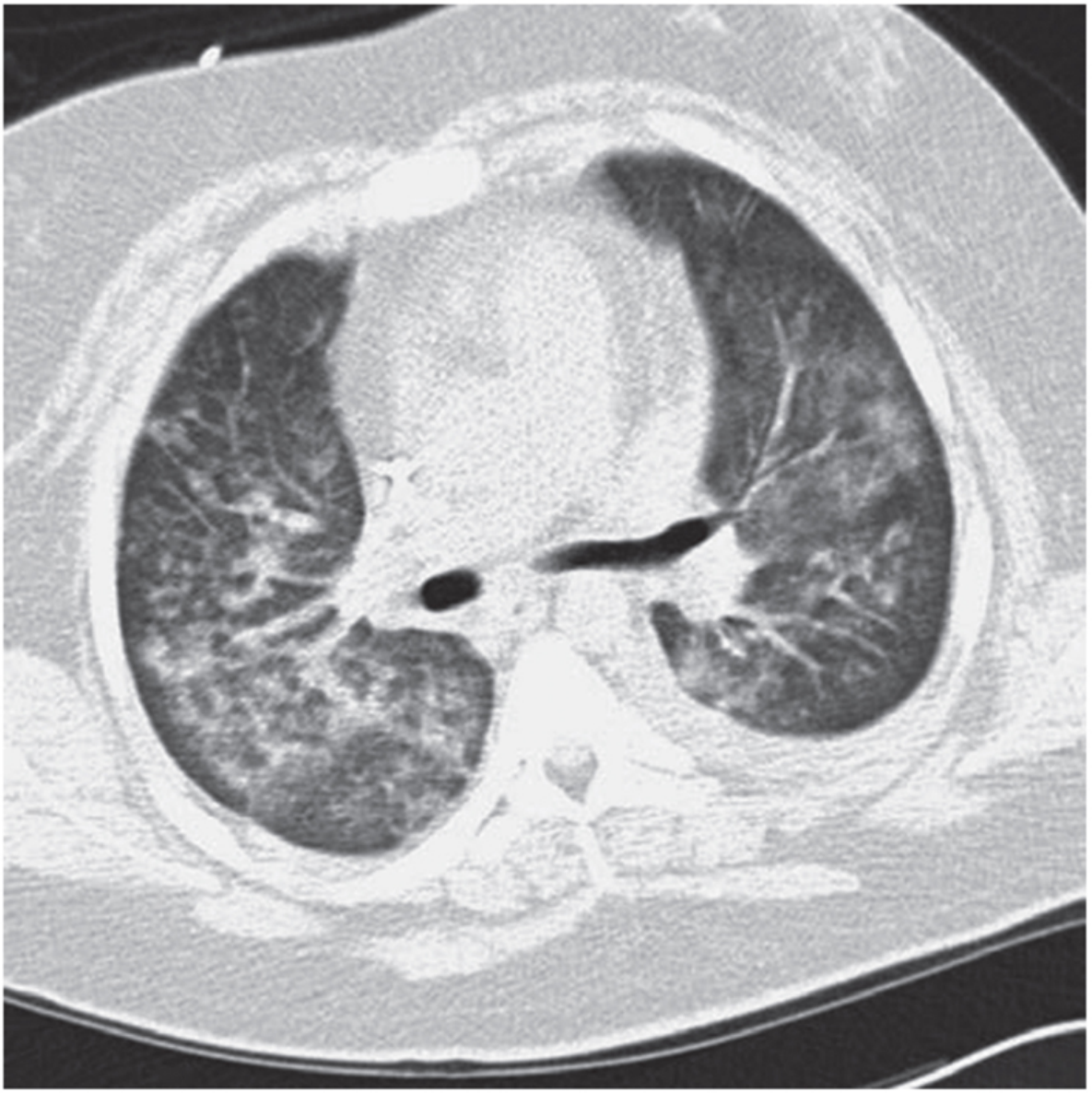

FIGURA 91-5 Tomografia computadorizada torácica evidenciando opacidades alveolares em um paciente com hemorragia alveolar difusa.

Tratamento

O tratamento da hemorragia alveolar varia de acordo com sua causa subjacente. Hemoptise maciça (Cap. 83) por qualquer causa de hemorragia alveolar deve ser tratada conforme necessário. No caso de hemorragia alveolar relacionada a fármaco ou toxina, o agente ofensor deve ser retirado, e está indicado tratamento de suporte. Na síndrome de Goodpasture, vasculite associada ao ANCA e outras vasculites (Cap. 270), o tratamento normalmente inclui agentes imunossupressores como corticosteroides (metilprednisolona, 500 a 2.000 mg/dia em doses divididas durante 3 a 5 dias, seguida por uma diminuição gradativa com prednisona, começando com 1 mg/kg/dia durante os 6 a 9 meses seguintes), e ciclofosfamida (2 mg/kg/dia via oral ou 0,5 a 0,75 g/m^2 via intravenosa por uma dose), e posteriormente, se necessário, a cada 2 semanas ou então passar para terapia oral. A plasmaférese (três a 14 sessões) para remover o anticorpo circulante patogênico é a terapia padrão para a síndrome de Goodpasture e pode também ser usada em alguns casos de hemorragia alveolar associada a vasculites associadas ao ANCA e ao lúpus eritematoso sistêmico. Em pacientes com vasculites associadas ao ANCA, o rituximabe (375 mg/m^2 uma vez por semana durante 4 semanas) é pelo menos tão bom quanto a ciclofosfamida seguida de azatioprina durante 12 a 15 meses para o tratamento de indução e de manutenção da remissão (≈50% aos 12 meses e cerca de 40% aos 18 meses),[A1] e o rituximabe (500 mg nos dias 0 e 14 e nos meses 6, 12 e 18) é melhor do que azatioprina para manutenção da remissão aos 28 meses.[A2]

Prognóstico

A hemorragia alveolar pode resultar em insuficiência respiratória aguda e morte. Hemorragia alveolar recorrente de qualquer causa, como hemossiderose idiopática, pode ser associada ao desenvolvimento de fibrose pulmonar. Hemorragia alveolar relacionada a doença colagenovascular, vasculites e hemossiderose pulmonar idiopática pode ter taxas de mortalidade que variam de 25% a 50%. Com síndrome de Goodpasture, insuficiência renal é comum, e o grau de comprometimento renal pode se correlacionar com o desfecho.

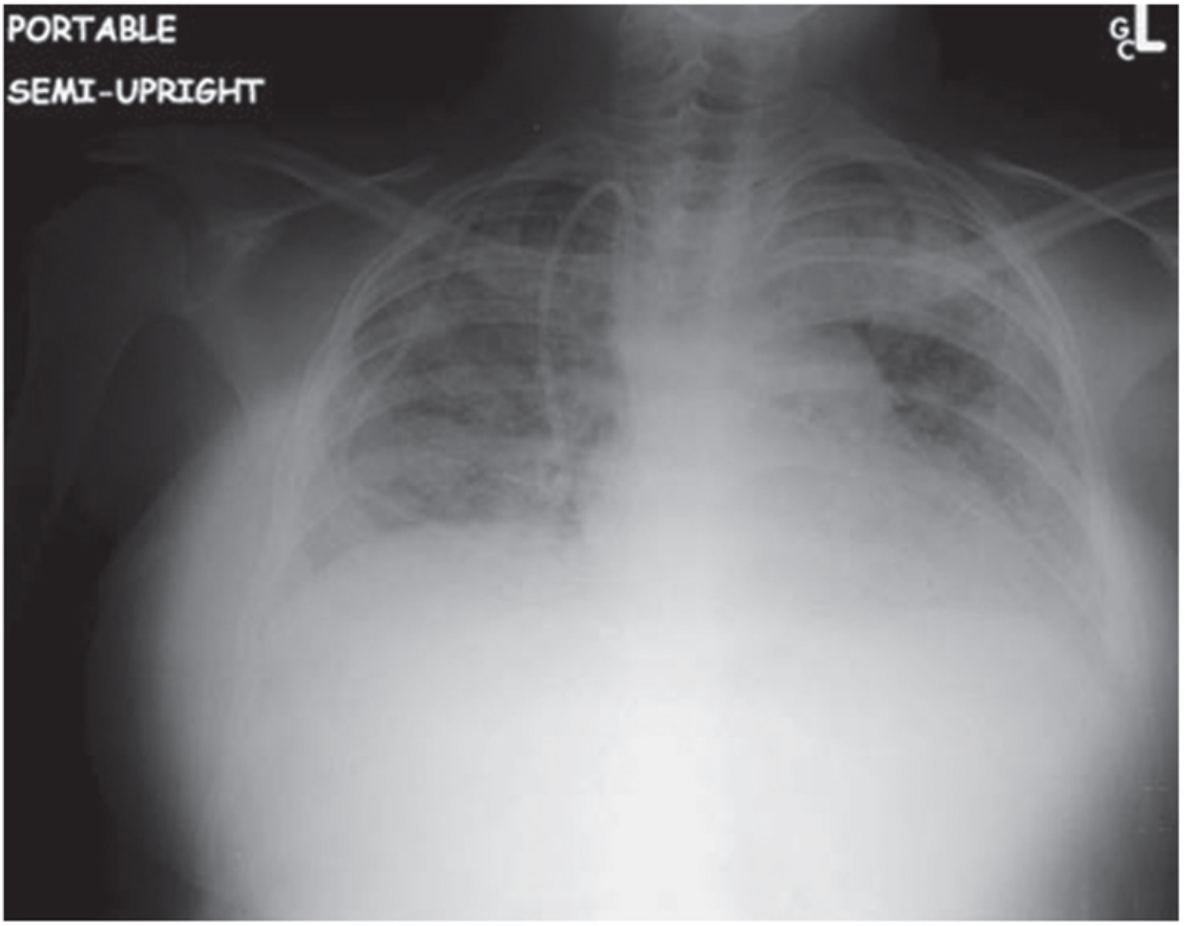

E-FIGURA 91-3 Uma radiografia de tórax mostrando opacidades alveolares bilaterais em um paciente com hemorragia alveolar difusa.

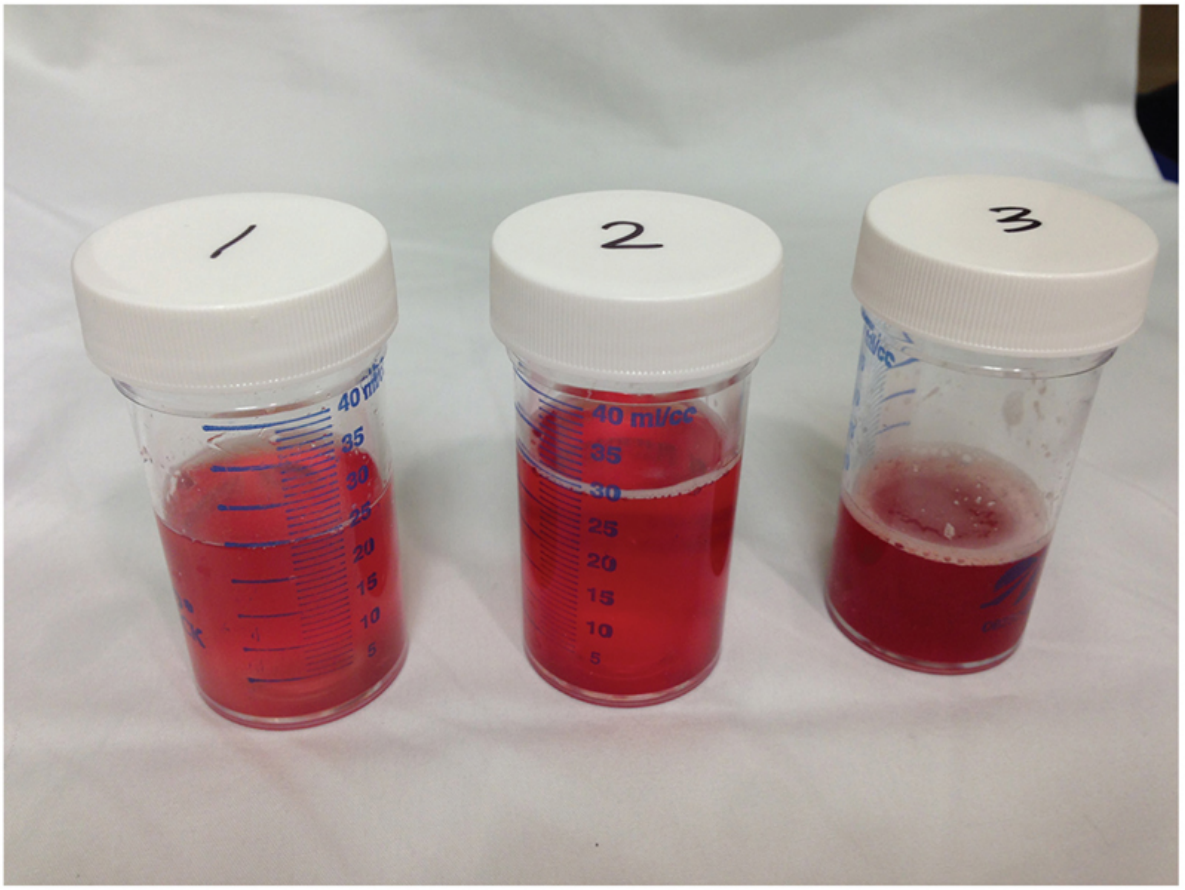

E-FIGURA 91-4 Lavado broncoalveolar revelando uma lavagem progressivamente sanguinolenta, consistente com hemorragia alveolar difusa.

Adenocarcinoma mucinoso invasivo e adenocarcinoma não mucinoso predominantemente lepídico (anteriormente conhecido por carcinoma bronquioloalveolar)

Definição

Em 2011, um comitê multidisciplinar eliminou o termo *carcinoma bronquioloalveolar* e dividiu os adenocarcinomas pulmonares em cinco tipos: adenocarcinoma *in situ*, adenocarcinoma minimamente invasivo, adenocarcinoma não mucinoso predominantemente lepídico, adenocarcinoma mucinoso invasivo e adenocarcinoma invasivo e seus subtipos.[9] Os tipos que mais frequentemente se correlacionam com o aspecto de preenchimento alveolar patológico e imaginológico são o adenocarcinoma mucinosoinvasivo, no qual a consolidação com broncograma aéreo pode estar presente, o adenocarcinoma não mucinoso predominantemente lepídico, o qual apresenta um aspecto em vidro fosco característico. Esses dois tipos de adenocarcinomas estão entre os anteriormente denominados bronquioloalveolares. Em geral, esses tumores são caracterizados por células malignas que revestem a parede alveolar (Cap. 191). Entre os carcinomas broncogênicos, esses subtipos são os menos associados ao consumo de tabaco, e os pacientes com esses cânceres são com mais frequência não fumantes. Ao contrário de outros cânceres pulmonares de não pequenas células, a relação entre os gêneros aproxima-se de 1:1 ou pode ser ligeiramente mais predominante no gênero feminino, e pacientes mais jovens podem ser afetados.

Biopatologia

Esses tipos de adenocarcinoma surgem geralmente na periferia do pulmão e podem caracterizar-se por um crescimento lepídico, que significa crescimento contíguo ao longo dos septos alveolares intactos, com graus variáveis de invasão estromal, pleural, vascular ou linfática sem a existência de um adenocarcinoma primário localizado em outra parte qualquer. Acredita-se que o tipo mucinoso derive das células caliciformes e das células colunares, e o tipo não mucinoso, dos pneumócitos tipo II ou das células de Clara.

Manifestações clínicas

Os pacientes se apresentam com o início gradual de falta de ar e tosse. A duração dos sintomas é usualmente de vários meses. Sintomas constitucionais como mal-estar e perda de peso podem estar presentes. Também pode ocorrer hemoptise. Um achado clínico incomum, porém exclusivo, é broncorreia, com pacientes relatando a produção de quantidades copiosas de expectoração clara diariamente. Esse achado é mais comum na forma mucinosa invasiva da doença.

Diagnóstico

Os padrões radiográficos variam[10] e podem incluir doença localizada com nódulos ou massas solitários ou múltiplos periféricos em 60% dos casos, ou um padrão pneumônico persistente em 40% dos casos (E-Fig. 91-E5). Com frequência, os achados radiográficos de consolidação com broncograma aéreo são considerados compatíveis com pneumonia aguda, mas a apresentação clínica típica é a de uma densidade periférica que não se resolve na radiografia de tórax.[11] Além disso, a TC pode apresentar áreas de atenuação em vidro fosco. Tomografia de emissão por pósitron pode ser normal em virtude da baixa captação de glicose desses tumores. O diagnóstico de adenocarcinoma mucinoso invasivo e adenocarcinoma não mucinoso predominantemente lepídico é mais frequentemente feito por broncoscopia com biópsia transbrônquica.

Tratamento

Para o estadiamento e tratamento, esses tipos de adenocarcinoma são abordados como os outros tipos de câncer do pulmão de não pequenas células (Cap. 191). O teste para as mutações do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR do inglês, *epidermal growth factor receptor*) deve ser efetuado, e a quimioterapia deve ser planejada em conformidade. Em geral, os adenocarcinomas mucinosos invasivos são KRAS-positivos e EGFR-negativos. O tipo não mucinoso predominantemente lepídico tende a ser EGFR-positivo. Transplante pulmonar bilateral foi realizado, mas foi descrita recorrência nos pulmões transplantados.

Prognóstico

O prognóstico se correlaciona com o estágio da doença e com os padrões histológicos e radiográficos. Os pacientes submetidos a ressecção cirúrgica de um adenocarcinoma *in situ* ou de um adenocarcinoma minimamente invasivo com um foco único de doença apresentam melhor prognóstico do que os pacientes com outros adenocarcinomas em estágio semelhante, com taxas de sobrevida em 5 anos que se aproximam dos 100%. É provável que formas mais avançadas tenham um prognóstico semelhante ao de outros adenocarcinomas.

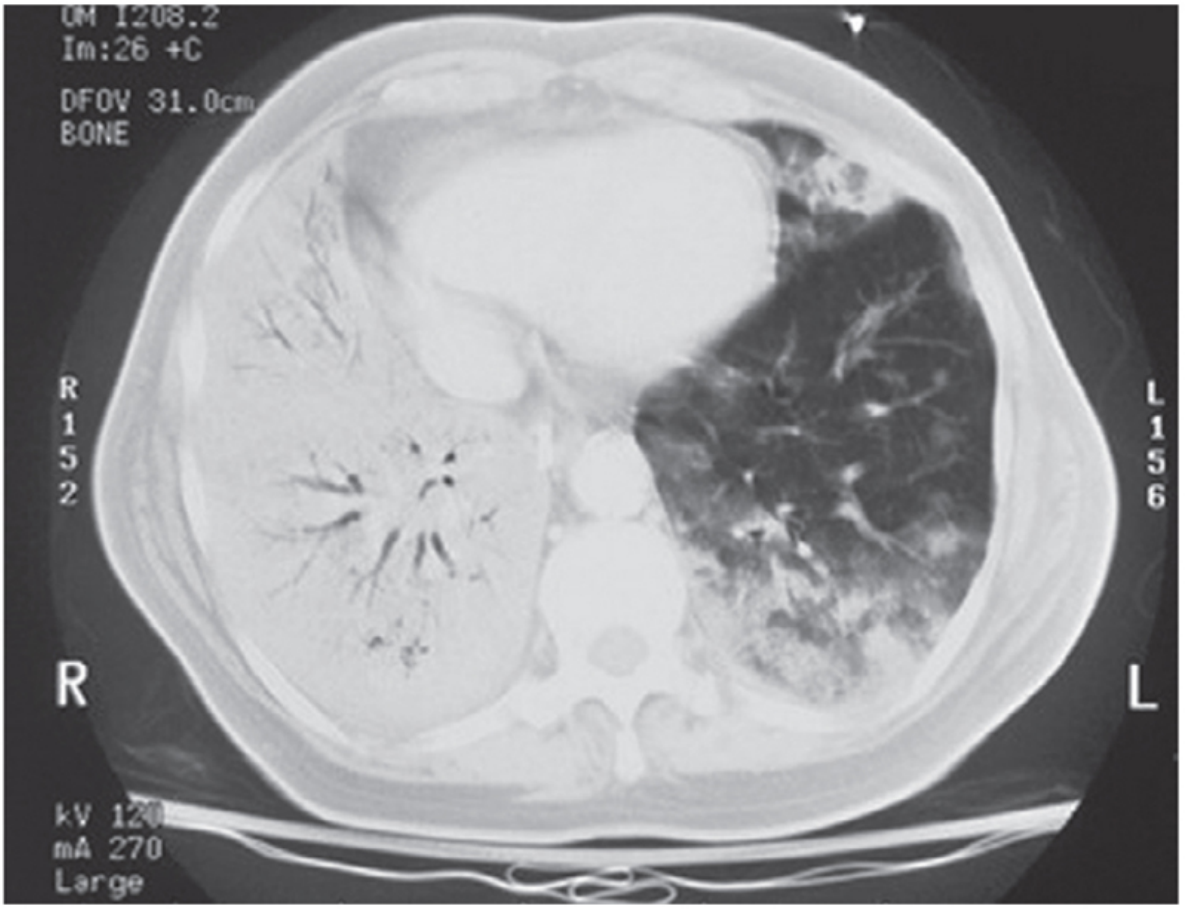

E-FIGURA 91-5 Uma tomografia computadorizada do tórax de um paciente com adenocarcinoma mucinoso invasivo.

Referência de Grau A

A1. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:417–427.

A2. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371:1771–1780.

Referências Gerais

1. Ben-Dov I, Segel MJ. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: clinical course and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014;13:513–517.
2. Punatar AD, Kusne S, Blair JE, et al. Opportunistic infections in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *J Infect*. 2012;65:173–179.
3. Leth S, Bendstrup E, Vestergaard H, et al. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: treatment options in year 2013. *Respirology*. 2013;18:82–91.
4. Khan A, Agarwal R, Aggarwal AN. Effectiveness of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a meta-analysis of observational studies. *Chest*. 2012;141:1273–1283.
5. Tazawa R, Inoue Y, Arai T, et al. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy. *Chest*. 2014;145:729–737.
6. Mukhopadhyay S, Parambil JG. Acute interstitial pneumonia (AIP): relationship to Hamman-Rich syndrome, diffuse alveolar damage (DAD), and acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33:476–485.
7. West S, Arulkumaran N, Ind PW, et al. Diffuse alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis. *Intern Med*. 2013;52:5–13.
8. Lichtenberger 3rd JP, Digumarthy SR, Abbott GF, et al. Diffuse pulmonary hemorrhage: clues to the diagnosis. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2014;43:128–139.
9. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8:381–385.
10. Austin JH, Garg K, Aberle D, et al. Radiologic implications of the 2011 classification of adenocarcinoma of the lung. *Radiology*. 2013;266:62–71.
11. Lee HJ, Lee CH, Jeong YJ, et al. IASLC/ATS/ERS International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma: novel concepts and radiologic implications. *J Thorac Imaging*. 2012;27:340–353.

92

Doença pulmonar intersticial

Ganesh Raghu

Definição

Em um hospedeiro aparentemente imunocompetente, a doença pulmonar intersticial (DPI) é um termo clínico utilizado para um grupo heterogêneo de transtornos agudos e crônicos do trato respiratório inferior com muitas causas potenciais. Entretanto, as características clínicas e fisiológicas comuns incluem dispneia de esforço, um padrão de anormalidade fisiológica restritivo no teste funcional pulmonar (Cap. 85), obstrução coexistente do fluxo aéreo, capacidade de difusão (DLCO) diminuída, diferença de oxigênio alveoloarterial (PAO_2-PaO_2) (Cap. 103) aumentada em repouso ou durante exercício e ausência de infecção ou neoplasia pulmonar. As DPIs compreendem diversos transtornos pulmonares agudos e crônicos com graus variáveis de fibrose pulmonar (Tabela 92-1). O termo *intersticial* na sigla DPI, comumente usada, é impróprio porque os processos fisiopatológicos não são restritos ao interstício, que é o espaço microscópico limitado pelas membranas basais das células epiteliais e endoteliais. Em lugar disso, todos os vários constituintes celulares e solúveis que constituem as unidades de troca gasosa (parede alveolar, capilares, espaço alveolar e ácinos), luz bronquiolar, bronquíolos terminais e parênquima pulmonar, além das unidades de troca gasosa (bem como a pleura, linfáticos, e às vezes os linfonodos), são comprometidos na patogênese e manifestações da DPI.

Tabela 92-1

Classificação clínica da doença pulmonar intersticial

PNEUMONIAS INTERSTICIAIS IDIOPÁTICAS

Pneumonias Intersticiais Fibrosantes Crônicas

- Fibrose pulmonar idiopática
- Fibrose pulmonar não específica

Pneumonias Intersticiais Relacionadas com o Tabaco

- Doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória
- Pneumonia intersticial descamativa

Pneumonias Intersticiais Idiopáticas Agudas ou Subagudas

- Pneumonia em organização criptogênica
- Pneumonia intersticial aguda
- Pneumonia intersticial linfoide e linfocítica

Pneumonias Intersticiais Raras

- Padrão histológico de pneumonia fibrosante e em organização aguda
- Padrão histológico de pneumonias intersticiais com distribuição bronquiolocêntrica
- Fibroelastose pleuroparenquimatosa

DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL ASSOCIADA À DOENÇA DO TECIDO CONJUNTIVO

- Esclerose sistêmica progressiva
- Artrite reumatoide
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Dermatomiosite e polimiosite
- Síndrome de Sjögren
- Doença mista do tecido conjuntivo
- Espondilite anquilosante

PNEUMONITE POR HIPERSENSIBILIDADE

- Fatores ocupacionais e ambientais (p. ex., pulmão de fazendeiro, pulmão de criador de pássaros)
- Iatrogênica

DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL IATROGÊNICA E INDUZIDA POR MEDICAMENTOS

Consulte a Tabela 92-2

TRANSTORNOS DE PREENCHIMENTO ALVEOLAR (CAP. 91)

- Síndrome de Goodpasture
- Proteinose alveolar pulmonar
- Hemossiderose pulmonar
- Síndromes de hemorragia alveolar
- Pneumonia eosinofílica crônica

DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL ASSOCIADA À VASCULITE PULMONAR

- Capilarite pulmonar
- Granulomatose com poliangeíte (anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener)
- Síndrome de Churg-Strauss

OUTRAS FORMAS ESPECÍFICAS DE DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL

- Sarcoidose
- Histiocitose das células de Langerhans (histiocitose X)
- Linfangioleiomiomatose

FORMAS HEREDITÁRIAS DA DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL

- Fibrose pulmonar idiopática familiar
- Fibrose pulmonar familiar ou pneumonia intersticial
- Esclerose tuberosa
- Neurofibromatose
- Doença de Gaucher
- Doença de Niemann-Pick
- Síndrome de Hermansky-Pudlak

Epidemiologia

Entre as pessoas com mais de 18 anos de idade, a prevalência de todas as DPIs nos Estados Unidos é de cerca de 81 para cada 100.000 homens e de 67 para cada 100.000 mulheres. A incidência global também é mais alta em homens (31,5 por 100.000 por ano) do que em mulheres (26,1 por 100.000 por ano). Além disso, a prevalência de DPI não diagnosticada ou inicial é estimada em 10 vezes em relação à clinicamente reconhecida; à medida que a percepção dos médicos em relação a essas entidades aumenta, prevê-se que se eleve a frequência do diagnóstico de DPI. Entre as DPIs, a mais comum é a fibrose pulmonar idiopática, que representa pelo menos 30% dos casos incidentes. Nos Estados Unidos, a incidência anual de fibrose pulmonar idiopática é de 94 por 100.000 na população da *Medicare*, com idade média de início de 79 anos.[1] Dados recentes sugerem que mais de 5.000 novos casos são diagnosticados anualmente no Reino Unido.

Biopatologia

As DPIs são consideradas o resultado de uma lesão tecidual desconhecida e tentativa de reparo do pulmão em uma pessoa geneticamente predisposta. Variantes genéticas nos componentes do gene da proteína surfactante e do gene da telomerase *hTERT* ou *hTR* têm sido associadas a um subconjunto de fibroses pulmonares familiares e a alguns casos esporádicos.[2] Um polimorfismo do promotor *MUC5B* está associado à pneumonia intersticial familiar e à fibrose pulmonar idiopática.[3]

Na *fibrose pulmonar idiopática*, vários graus de fibroproliferação aguda, subaguda e crônica estão presentes nos pulmões no momento do diagnóstico. Em última análise, a fibrose progressiva resultará em faveolamento, um achado terminal que frequentemente é associado a resistência vascular pulmonar aumentada e hipertensão

pulmonar secundária. Como reflexo desses processos dinâmicos, o exame histopatológico do tecido pulmonar revela frequentemente achados muito heterogêneos; por exemplo, um único espécime de biópsia pode mostrar alvéolos normais adjacentes a áreas de inflamação e fibrose, com ou sem granulomas, vasculite ou alterações vasculares secundárias dentro do parênquima pulmonar.

Manifestações clínicas

As DPIs são normalmente caracterizadas por dispneia progressiva. Tosse não produtiva e fadiga também são queixas comuns. A dor torácica pleurítica pode ocorrer com certas DPIs relacionadas a doenças do tecido conjuntivo ou induzidas por medicamentos, enquanto a dor torácica pleurítica aguda com dispneia pode representar um pneumotórax espontâneo (Cap. 99) em associação a linfangioleiomiomatose, a esclerose tuberosa (Cap. 417), a neurofibromatose ou a histiocitose de células de Langerhans. A hemoptise sugere síndrome hemorrágica alveolar difusa, lúpus eritematoso sistêmico (LES) (Cap. 266), linfangioleiomiomatose, granulomatose com poliangeíte (Cap. 270) ou síndrome de Goodpasture (Cap. 121); ela é rara em outras DPIs. Em pacientes com DPI preexistente, novos episódios de hemoptise devem levar em consideração neoplasia sobreposta, embolia pulmonar ou infecção como aspergilose.

Em alguns pacientes, o primeiro e único indício da presença de DPIs pode ser o achado de estertores grosseiros (crepitantes) à ausculta dos pulmões. Essas crepitações grosseiras devem ser distinguidas dos estertores mais finos típicos da insuficiência cardíaca (Cap. 58) ou do edema pulmonar não cardiogênico (Cap. 104). Diferentemente dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva, sibilos não são comuns. Uma história de sibilos sugere a coexistência de hiper-reatividade oculta de vias aéreas/obstrução ao fluxo aéreo, e levanta a possibilidade de aspergilose broncopulmonar alérgica (Cap. 339), síndrome de Churg-Strauss (Cap. 270), pneumonia eosinofílica crônica (ver adiante) ou infecção parasitária (Cap. 344). Em alguns pacientes, a apresentação inicial pode ser com cianose periférica, baqueteamento digital ou sinais e sintomas de uma doença sistêmica subjacente (ver adiante).

Diagnóstico

Em paciente com uma DPI, a primeira chave é estabelecer o diagnóstico sindrômico e em seguida investigar o diagnóstico diferencial da sua causa específica (Fig. 92-1).Entretanto, uma causa conclusiva pode muitas vezes não ser identificada apesar de histórico médico exaustivo e intervenções diagnósticas invasivas, com lavado broncoalveolar (LBA)[4] e inclusive com amostras de biópsia pulmonar suficientemente grandes e múltiplas. Assim, a causa de várias DPIs, mesmo quando diagnosticadas como entidades específicas, permanece desconhecida.

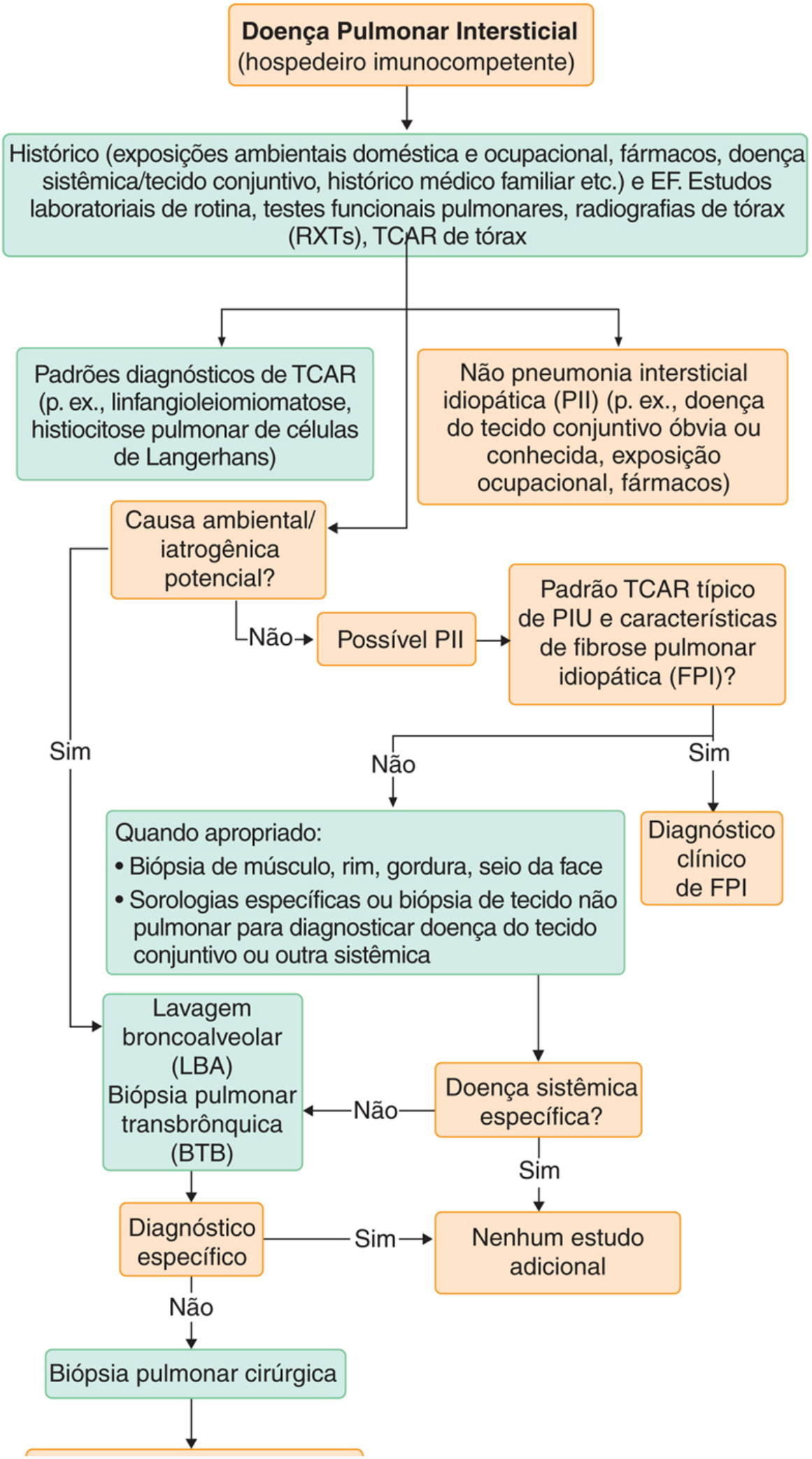
Doença Pulmonar Intersticial
(hospedeiro imunocompetente)
Histórico (exposições ambientais doméstica e ocupacional, fármacos, doença sistêmica/tecido conjuntivo, histórico médico familiar etc.) e EF. Estudos laboratoriais de rotina, testes funcionais pulmonares, radiografias de tórax (RXTs), TCAR de tórax
Padrões diagnósticos de TCAR (p. ex., linfangioleiomiomatose, histiocitose pulmonar de células de Langerhans)
Não pneumonia intersticial idiopática (PII) (p. ex., doença do tecido conjuntivo óbvia ou conhecida, exposição ocupacional, fármacos)
Causa ambiental/ iatrogênica potencial?
Não
Possível PII
Padrão TCAR típico de PIU e características de fibrose pulmonar idiopática (FPI)?
Sim
Não
Sim
Quando apropriado:
• Biópsia de músculo, rim, gordura, seio da face
• Sorologias específicas ou biópsia de tecido não pulmonar para diagnosticar doença do tecido conjuntivo ou outra sistêmica
Diagnóstico clínico de FPI
Sim
Lavagem broncoalveolar (LBA)
Biópsia pulmonar transbrônquica (BTB)
Não
Doença sistêmica específica?
Sim
Diagnóstico específico
Sim
Nenhum estudo adicional
Não
Biópsia pulmonar cirúrgica

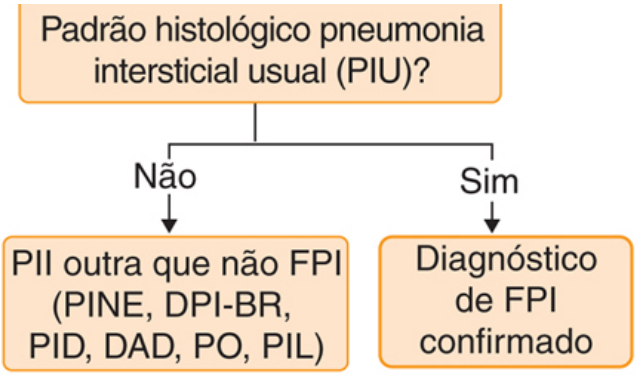

FIGURA 92-1 Abordagem da doença pulmonar intersticial.
BTB = biópsia pulmonar transbrônquica; DAD = dano alveolar difuso; DPI-BR = doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória; EF = exame físico; FPI = fibrose pulmonar idiopática; PID = pneumonia intersticial descamativa; PII = pneumonia intersticial idiopática; PIL = pneumonia intersticial linfocítica; PINE = pneumonia intersticial não específica; PIU = pneumonia intersticial usual; PO = pneumonia em organização; TFP = teste de função pulmonar; TCAR = tomografia computadorizada de alta resolução. (Adaptada de American Thoracic Society/European Respiratory Society: International multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:277-304 y Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788-824.)

Histórico

Idade, sexo e histórico de tabagismo do paciente podem fornecer indicações úteis quanto ao diagnóstico. A fibrose pulmonar idiopática é uma doença de adultos que usualmente ocorre em pacientes com mais de 50 anos de idade. A sarcoidose pulmonar (Cap. 95), por outro lado, é mais comum em adultos jovens e pessoas de meia-idade. A histiocitose de células de Langerhans pulmonar (anteriormente conhecida como histiocitose X ou granuloma eosinofílico pulmonar) caracteristicamente ocorre em homens jovens tabagistas, enquanto a linfangioleiomiomatose ocorre exclusivamente em mulheres em idade reprodutiva. A doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória é vista quase que exclusivamente em tabagistas, mas ocorre em homens e mulheres de todas as idades.

O histórico médico também deve focar fatores ambientais, especialmente mudanças na exposição ambiental (saunas domésticas e recreacionais, banheiras de hidromassagem, piscina coberta, sistema de ventilação domiciliar, automóvel e local de trabalho), exposição ocupacional, medicação e uso de fármacos (Caps. 93 e 94). Um antecedente familiar deve abordar possível DPI familiar. Os fatores de risco ambientais que podem sugerir o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade incluem o trabalho na agricultura ou a exposição, evidente ou oculta, a antígenos aviários no domicílio ou nas proximidades deste, a excrementos de pássaros, colchas de penas ("pulmão dos criadores de aves" ou "pulmão de criador de pombos"), fungos visíveis, lares empoeirados sem manutenção, filtros não substituídos em fornaças, sistemas ventilatórios sem manutenção, vazamento de água ou umidificadores domésticos (hipersensibilidade aos actinomicetos termófilos, *Aureobasidium pullulans*). As ocupações de risco incluem mineração (pneumoconioses), uso de ferramentas de trituração e polimento, jateamento de areia e trabalho com granito (silicose), solda e trabalho em estaleiro (asbestose) e trabalho nas indústrias aeroespacial ou eletrônica (beriliose) (Caps. 93 e 94). Em virtude do longo intervalo entre a exposição e o início dos sintomas em muitas ocupações associadas à DPI, é importante colher um histórico ocupacional de toda a vida (Cap. 19), bem como estabelecer o intervalo entre a exposição e o início dos sintomas. Uma vez que a lista de medicações conhecidas como causas de DPI é longa e crescente (Tabela 92-2), uma anotação cuidadosa do histórico sobre o uso recente de medicações, incluindo as que são vendidas livremente, é essencial. Fatores de risco que levem à imunossupressão, incluindo infecção com vírus da imunodeficiência humana, levantam a possibilidade de infecções pulmonares oportunistas (Cap. 391), neoplasia (Cap. 191) e complicações pulmonares relacionadas ao transplante.

Tabela 92-2

Doença pulmonar intersticial iatrogênica e induzida por medicamentos*

AGENTES ANTIMICROBIANOS

- Cefalosporina
- Isoniazida
- Nitrofurantoína
- Penicilina
- Sulfonamidas

AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS

- Ácido acetilsalicílico
- Ouro
- Metotrexato
- Anti-inflamatórios não esteroides
- Penicilamina
- Fenilbutazona
- Zafirlucaste

MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES

- Amiodarona
- Inibidores de enzima conversora de angiotensina
- β-Bloqueadores
- Hidralazina
- Hidroclorotiazida
- Procainamida
- Sulfato de protamina
- Tocainida

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS E ANTINEOPLÁSICOS

- Bleomicina
- Bussulfan
- Clorambucil
- Ciclofosfamida
- Erlotinibe
- Gefitinibe
- Gencitabina
- Imatinibe
- Melfalano
- Mercaptopurina
- Metotrexato
- Mitomicina
- Nitrosoureia
- Procarbazina

MEDICAMENTOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

- Carbamazepina
- Clorpromazina
- Imipramina
- Fenitoína

AGENTES HIPOGLICÊMICOS ORAIS

- Clorpropamida
- Tolazamida
- Tolbutamida

DROGAS ILÍCITAS

- Cocaína
- Heroína
- Metadona
- Propoxifeno

OUTROS AGENTES

- Globulina antitimócitos
- Todos os ácidos transretinoicos
- Fatores estimulantes de colônias
- Interferon-α e -β
- Irradiação
- Micofenolato mofetil
- Agentes moduladores do fator de necrose tumoral-α
- Alta fração de oxigênio inspirado (FIO_2) com ventilação mecânica

* Essa lista contém exemplos apenas e não tem intenção de ser exaustiva.

Uma atenção particular deve ser dada a início e duração dos sintomas, velocidade de progressão da doença e associação a hemoptise, febre ou sintomas extratorácicos. Sintomas que duram menos de 4 semanas e a presença de febre sugerem pneumonia em organização criptogênica, lesão pulmonar induzida por medicamento ou pneumonite de hipersensibilidade, enquanto fibrose pulmonar idiopática, DPI associada a doenças do tecido conjuntivo e histiocitose de células de Langerhans tendem a ter um início mais subagudo. Sintomas extrapulmonares sugerem que a DPI pode estar associada a doenças sistêmicas (p. ex., sarcoidose; Cap. 95) e sintomas como disfagia, olhos ou boca secos ou artrite podem sugerir doença do tecido conjuntivo (Caps. 264, 266 e 270). Dor ou fraqueza muscular proximal sugere a possibilidade de

polimiosite ou dermatomiosite (Cap. 269), e sinusite recorrente sugere granulomatose com poliangeíte (Cap. 270). As manifestações extratorácicas presentes na esclerose tuberosa (Cap. 417) incluem hematúria, epilepsia e retardo mental.

Exame Físico

O exame físico do sistema respiratório raramente é útil na avaliação diagnóstica de DPI porque achados como roncos e estertores à ausculta ou baqueteamento digital são inespecíficos. Achados do exame cardíaco, como uma P_2 acentuada, uma elevação na palpação do íctus ventricular direito ou insuficiência tricúspide são sugestivos de hipertensão pulmonar (Cap. 68) e *cor pulmonale* em pacientes com doença pulmonar avançada. Entretanto, os achados extratorácicos como anormalidades da pele, linfadenopatia periférica e hepatoesplenomegalia podem ser mais especificamente associados à sarcoidose subjacente (Cap. 95); dor à palpação muscular e fraqueza muscular proximal podem apontar polimiosite coexistente (Cap. 269); sinais de artrite podem indicar doença do tecido conjuntivo (Caps. 264, 266 e 270) ou sarcoidose (Cap. 95). Erupções cutâneas características ocorrem em várias doenças do tecido conjuntivo, histiocitose de células de Langerhans disseminada, esclerose tuberosa e neurofibromatose. Os achados oftalmológicos (Cap. 423) tais como iridociclite, uveíte ou conjuntivite podem ser um indício do diagnóstico de sarcoidose ou de uma doença do tecido conjunivo, enquanto anormalidades do sistema nervoso central podem estar presentes em sarcoidose, LES, histiocitose de células de Langerhans ou esclerose tuberosa.

Exames Laboratoriais

Os exames laboratoriais de rotina devem incluir hemograma completo, contagem diferencial dos leucócitos, velocidade de hemossedimentação, perfil bioquímico (cálcio, enzimas hepáticas, eletrólitos, creatinina) e exame de urina. Embora esses dados raramente forneçam um diagnóstico específico, eles podem fornecer indícios úteis. A sorologia por rotina para doenças ocultas do tecido conjuntivo (Cap. 257) pode revelar achados típicos de LES (p. ex., anticorpos antinucleares), artrite reumatoide (fator reumatoide, anticorpo antipeptídeo citrulinado), esclerodermia (ScL 70), dermatomiosite ou polimiosite (creatina quinase, aldolase e anticorpo anti–Jo-1), granulomatose com poliangeíte (anticorpos anticitoplasma de neutrófilos) e síndrome de Goodpasture (anticorpos antimembrana basal).

Hipoxemia leve está normalmente presente na gasometria arterial, em virtude de distúrbios da relação ventilação-perfusão, em especial nos casos moderados a graves de DPI. Entretanto, retenção de dióxido de carbono é rara e sugere possível enfisema coexistente (Cap. 88) ou um distúrbio de hipoventilação (Cap. 86).

Avaliação Não Invasiva

Radiografia de Tórax

A distribuição e aparência das anormalidades radiográficas (Cap. 84) podem ser úteis para diferenciar as síndromes clinicopatológicas em pacientes com DPI (Tabela 92-3). A comparação de radiografias de tórax prévias com a atual é importante para o estabelecimento da velocidade de progressão da doença do paciente. Um padrão de vidro fosco difuso é muitas vezes observado inicialmente no curso da DPI, seguido por progressão para infiltrados reticulares (lineares) com nódulos (infiltrados reticulonodulares) ou, no caso de transtornos de preenchimento alveolar, nódulos pouco definidos (rosetas acinares) com broncogramas aéreos. A maioria das DPIs causa infiltrados nas zonas pulmonares inferiores, mas a predominância em lobos superiores está usualmente presente na sarcoidose, beriliose, histiocitose de células de Langerhans, silicose, pneumonite de hipersensibilidade crônica, fibrose cística e espondilite anquilosante. As anormalidades mais proeminentes nas zonas pulmonares médias e inferiores são encontradas na linfangite carcinomatosa, fibrose pulmonar idiopática, pneumonia eosinofílica subaguda, asbestose e na fibrose pulmonar causada por artrite reumatoide ou esclerose sistêmica progressiva. Adenopatia hilar e mediastinal não são comuns em DPIs; sua presença deve sugerir sarcoidose, beriliose, silicose, pneumonia intersticial linfocítica (PIL), amiloidose ou doença de Gaucher. Um padrão de infiltrados pulmonares localizados perifericamente nas zonas pulmonares superiores e médias com zonas peri-hilares e centrais relativamente poupadas é um indício de pneumonia eosinofílica crônica. Os infiltrados recorrentes levantam a possibilidade de pneumonia em organização criptogênica, pneumonia eosinofílica crônica ou pneumonite induzida por medicamento, ou radiação, enquanto infiltrados fugazes ou migratórios podem ocorrer na síndrome de Churg-Strauss (angeíte alérgica), aspergilose broncopulmonar alérgica, pneumonia eosinofílica tropical ou síndrome de Löffler. As placas pleurais localizadas podem indicar asbestose, enquanto o espessamento pleural difuso pode resultar de asbestose, artrite reumatoide, esclerose sistêmica progressiva, pneumonite por radiação, pneumonite por nitrofurantoína ou neoplasias. Na ausência de insuficiência ventricular esquerda, a presença de um derrame pleural (Cap. 99) levanta a possibilidade de artrite reumatoide, LES, pneumonite de hipersensibilidade aguda, sarcoidose, asbestose, amiloidose, linfangioleiomiomatose ou linfangite carcinomatosa. A redução de volumes pulmonares é típica na maioria das DPIs; a presença de volumes pulmonares preservados ou hiperinsuflação deve levantar a suspeita de pneumonite de hipersensibilidade crônica, histiocitose de células de Langerhans, linfangioleiomiomatose, neurofibromatose, sarcoidose ou esclerose tuberosa. Entretanto, as radiografias simples do tórax podem estar normais em 10% dos pacientes com DPIs.

Tabela 92-3

Padrões radiológicos torácicos característicos em pacientes com doença pulmonar intersticial

PADRÃO	DIAGNÓSTICOS SUGERIDOS*
Diminuição do volume pulmonar	Fibrose pulmonar idiopática, pneumonia intersticial não específica, pneumonia intersticial descamativa, doença do tecido conjuntivo, pneumonia eosinofílica crônica, asbestose, pneumonite por hipersensibilidade crônica ou doença pulmonar intersticial (DPI) induzida por medicamentos
Aumento ou preservação do volume pulmonar	Fibrose pulmonar idiopática com enfisema, DPI associada a bronquiolite respiratória, pneumonia em organização criptogênica, pneumonite por hipersensibilidade, linfangioleiomiomatose, histiocitose das células de Langerhans, sarcoidose, neurofibromatose, esclerose tuberosa
Micronódulos	Infecção, pneumonite por hipersensibilidade, sarcoidose, DPI associada à bronquiolite respiratória
Espessamento septal	Neoplasia, infecção, insuficiência cardíaca congestiva crônica, doença venoclusiva pulmonar
Padrão em favo de mel (faveolamento)	Fibrose pulmonar idiopática, pneumonia intersticial não específica fibrótica, doença do tecido conjuntivo, asbestose, pneumonite por hipersensibilidade crônica, sarcoidose
Infiltrados recorrentes	Pneumonia em organização criptogênica, pneumonia eosinofílica crônica, DPI induzida por radiação ou medicamento
Infiltrados migratórios ou transitórios	Pneumonia em organização criptogênica, pneumonite por hipersensibilidade, síndrome de Churg-Strauss, síndrome de Löffler, aspergilose broncopulmonar alérgica
Doença pleural	Doença do tecido conjuntivo, asbestose, neoplasias, DPI induzida por radiação, amiloidose, sarcoidose, linfangioleiomiomatose, DPI induzida por nitrofurantoína
Pneumotórax	Histiocitose das células de Langerhans, linfangioleiomiomatose, esclerose tuberosa, neurofibromatose
Adenopatia mediastinal e/ou hilar	Pneumonia intersticial linfocítica, doença do tecido conjuntivo, silicose, beriliose crônica, neoplasias, infecção, sarcoidose, amiloidose, doença de Gaucher
Normal (rara)	Pneumonia intersticial não específica celular, doença pulmonar intersticial associada a bronquiolite respiratória, doença do tecido conjuntivo, pneumonite por hipersensibilidade, sarcoidose
LOCALIZAÇÃO DA ANORMALIDADE RADIOLÓGICA	**DIAGNÓSTICOS SUGERIDOS***
Região pulmonar intermediária a superior	Pneumonite por hipersensibilidade, beriliose crônica, espondilite anquilosa, silicose, histiocitose das células de Langerhans, sarcoidose, fibroelastose pleuroparenquimatosa, fibrose cística
Região pulmonar inferior	Fibrose pulmonar idiopática, pneumonia intersticial não específica (fibrótica), doença do tecido conjuntivo, asbestose, pneumonite por hipersensibilidade crônica
Periférica	Fibrose pulmonar idiopática, pneumonia intersticial não específica (fibrótica), pneumonia em organização criptogênica, pneumonia eosinofílica crônica

Adaptada de Raghu G, Brown K. Clinical issues: patient evaluation. In: Baughman RP, du Bois RM, eds. *Diffuse Lung Disease: A Practical Approach*. New York: Oxford University Press; 2004.

* Esta lista não tem a intenção de ser abrangente.

Tomografia Computadorizada de Alta Resolução

Em virtude da sua sensibilidade aumentada e da capacidade de distinguir alterações em vidro fosco, que geralmente são consideradas áreas reversíveis de doença pulmonar em comparação a alterações fibróticas e de faveolamento, a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) é essencial no diagnóstico e no estadiamento da DPI. Embora a DPI microscópica não possa ser excluída por uma TCAR normal, a TCAR permite reconhecer as anormalidades que não estão aparentes em uma radiografia simples, podendo levar a um diagnóstico mais precoce, ajudar a estreitar os diagnósticos diferenciais (Tabela 92-4), ajudar a selecionar o local ou os locais para LBA e biópsia pulmonar, além de ajudar na escolha entre as opções terapêuticas e a estimar a resposta ao tratamento. Ao passo que a TCAR normal exclui o diagnóstico de fibrose pulmonar, a presença de reticulado focal subpleural e espessamento septal em bases, bronquiectasia de tração e formação de faveolamento, ela aumenta o nível de confiança diagnóstica para o padrão de pneumonia intersticial usual, que é característico da fibrose pulmonar idiopática. O achado de cistos bilaterais, incluindo tamanho, configuração, distribuição e aspecto, ajuda a diferenciar entre linfangioleiomiomatose, esclerose tuberosa e histiocitose pulmonar de células de Langerhans. A TCAR é capaz de detectar DPI apesar das radiografias de tórax normais em pacientes com asbestose, silicose, sarcoidose e esclerodermia. Os pacientes com doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória têm, caracteristicamente, atenuação focal em vidro fosco na TCAR em associação a acentuação do interstício bilateralmente, infiltrados nodulares finos e volumes pulmonares normais. As imagens obtidas em posições supinas e decúbito ventral e durante a inspiração profunda e expiração às vezes ajudam a diferenciar a fibrose da atelectasia.

Tabela 92-4

Características radiológicas das pneumonias intersticiais idiopáticas

DIAGNÓSTICO CLÍNICO	CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS COMUNS	ACHADOS TÍPICOS NA TCAR
Fibrose pulmonar idiopática	Reticulado predominantemente basal com perda de volume	Padrão de pneumonia intersticial usual; reticulação subpleural, basal e periférica com padrão de favo de mel, bronquiectasia de tração
Pneumonia intersticial não específica	Opacificação reticular e em vidro fosco	Atenuação em vidro fosco simétrica, subpleural, basal e periférica com linhas irregulares e consolidação; áreas subpleurais poupadas
Pneumonia em organização criptogênica	Consolidação bilateral focal	Consolidação focal subpleural ou peribrônquica e/ou nódulos
Pneumonia intersticial aguda	Densidade/consolidação difusa em vidro fosco	Consolidação difusa e opacificação em vidro fosco, geralmente com preservação lobular e tardiamente bronquiectasia de tração
Pneumonia intersticial descamativa	Opacidade em vidro fosco	Atenuação em vidro fosco na região pulmonar inferior e periférica com reticulação e/ou pequenos cistos
Doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória	Espessamento da parede brônquica, opacificação em vidro fosco	Espessamento difuso da parede brônquica com nódulos centrolobulares mal definidos e opacificação focal em vidro fosco
Pneumonia intersticial linfocítica	Opacidades reticulares e nódulos	Nódulos centrolobulares difusos, atenuação em vidro fosco, espessamento da parede broncovascular e septos e cistos de paredes finas

Adaptada de American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary revised classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:277-304; Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:733-748; e Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788-824.

TCAR = tomografia computadorizada de alta resolução.

Testes da Função Pulmonar

As anormalidades fisiológicas mais características em pacientes com DPI, independentemente da etiologia, são alteração pulmonar restritiva e DLCO diminuída (Tabela 85-2). O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e a capacidade vital forçada (CVF) são diminuídos proporcionalmente de tal modo que a relação entre as duas permanece normal ou pode mesmo estar aumentada. A capacidade pulmonar total (CPT) e os volumes pulmonares medidos por pletismografia corporal são reduzidos. Os testes funcionais pulmonares (TFPs) podem ser úteis no monitoramento da progressão da doença e para o prognóstico; alterações importantes na CVF, DLCO (corrigida para a hemoglobina) e medidas fisiológicas (CVF, DLCO) após 1 ano anunciam uma pior sobrevida nos pacientes com fibrose pulmonar idiopática.

Certos achados nos TFPs também podem ajudar no diagnóstico diferencial. Um padrão obstrutivo-restritivo misto ocorre em pacientes com síndrome de Churg-Strauss, aspergilose broncopulmonar alérgica, sarcoidose endobrônquica, pneumonite por hipersensibilidade, pneumonia em organização criptogênica, eosinofilia intersticial pulmonar tropical, doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma coexistentes, ou bronquiectasia secundária. As doenças associadas à fraqueza muscular respiratória, como a polimiosite, a esclerose sistêmica progressiva e o LES, podem exibir diminuição na ventilação voluntária máxima e no volume residual aumentado desproporcionalmente à diminuição no VEF_1.

Teste de Exercício

A magnitude do aumento na PAO_2-PaO_2 em exercício se correlaciona bem com a gravidade da doença e o grau de fibrose pulmonar em pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Outras anormalidades fisiológicas induzidas pelo exercício na DPI incluem diminuição na taxa de trabalho e no consumo máximo de oxigênio, ventilação-minuto anormalmente alta a taxas submáximas de exercício, ventilação-minuto máxima diminuída e falta de aumento dos volumes correntes a níveis submáximos de exercício, enquanto a frequência respiratória aumenta desproporcionalmente. O teste de caminhada de 6 minutos, realizado em superfície plana, pode fornecer dados quantitativos sobre a capacidade de exercício e dessaturação de oxigênio com exercício e pode justificar o uso de oxigênio suplementar com base nas necessidades clínicas e fisiológicas.

Avaliação Invasiva

Uma interação e discussões multidisciplinares entre o pneumologista, radiologista de tórax, cirurgião torácico e patologista podem ajudar a determinar a melhor abordagem diagnóstica para um paciente (Fig. 92-1).

Os achados do lavado broncoalveolar (LBA) podem ser diagnosticados em alguns pacientes com DPI e podem estreitar o diagnóstico diferencial em outros (Cap. 85). Por exemplo, um padrão celular com predomínio de linfócitos levanta a possibilidade de sarcoidose ou pneumonite por hipersensibilidade no contexto clínico apropriado. Os eosinófilos são observados na granulomatose de células de Langerhans, uma contagem de corpos de asbesto maior do que uma fibra por mililitro de líquido de LBA é vista na asbestose, e material com coloração de surfactante é visto na proteinose alveolar. Uma biópsia pulmonar transbrônquica pode revelar granulomas não caseosos na sarcoidose, granulomas "frouxos" não caseosos na pneumonite de hipersensibilidade, granulomas com células gigantes na pneumoconiose por metal duro ou proliferação de músculo liso na linfangioleiomiomatose. Entretanto, a impossibilidade de estabelecer um diagnóstico com LBA e biópsia transbrônquica não exclui essas entidades.

A biópsia toracoscópica videoassistida (Cap. 101) ou a biópsia pulmonar aberta podem ser necessárias para obter uma amostra adequada para avaliação histológica de um paciente com sinais e sintomas inexplicados quando outros estudos falharem ao estabelecer um diagnóstico. Porém, a maioria dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática não necessita de biópsia para confirmar o diagnóstico. A taxa de mortalidade do procedimento é de menos de 1%; e a morbidade, de menos de 3%.

Tratamento

Quando a causa da DPI é claramente conhecida (p. ex., pneumonite por hipersensibilidade aguda ou subaguda, DPI ocupacional, iatrogênica), é essencial o afastamento do agente ou agentes causadores (Cap. 93). Embora corticosteroides sistêmicos sejam geralmente indicados e sejam associados a uma boa resposta para algumas DPIs, posologia e duração não estão claras e são essencialmente baseadas na experiência de relatos de caso (Tabela 92-5).

Tabela 92-5

Doença pulmonar intersticial: resposta clínica aos corticosteroides sistêmicos isoladamente[*]

GERALMENTE RESPONSIVO	NÃO RESPONSIVO[†]
Sarcoidose	Pneumonia intersticial idiopática
Pneumonite por hipersensibilidade aguda	Fibrose pulmonar idiopática (pneumonia intersticial usual)
Induzida por medicamentos	Pneumonia intersticial descamativa (subconjunto)
Causas ambientais (algumas)	Fibrose pulmonar crônica avançada e secundária
Pneumonia intersticial idiopática	Pneumonite por hipersensibilidade crônica (subconjunto)
Pneumonia em organização criptogênica	Fibrose por radiação crônica
Pneumonia intersticial não específica (celular)	Pneumonia em organização criptogênica (subconjunto)
DPI associada à bronquiolite respiratória	Pneumonia intersticial aguda (?)
Pneumonia intersticial linfocítica	Síndromes de hemorragia pulmonar crônica
Pneumonia intersticial descamativa (subconjunto)	Doença venoclusiva pulmonar
Pneumonia intersticial aguda (?)	Ambiental (p. ex., asbestose, pneumoconiose)
Capilarite pulmonar aguda	DPIs em estágio terminal, fibrose pulmonar concomitante ou associada à hipertensão pulmonar
Pneumonia eosinofílica (aguda e crônica)	Granulomatose pulmonar das células de Langerhans
Pneumonite por radiação aguda[‡]	Linfangioleiomiomatose
Pneumonia em organização associada à doença do tecido conjuntivo	

DPI = doença pulmonar intersticial.

[*] A dosagem e duração dos corticosteroides utilizados são variáveis e baseadas em experiências relatadas, opiniões individuais de especialistas, julgamento clínico e resposta conforme avaliada por medidas objetivas (clínicas, radiológicas e/ou fisiológicas). A prednisona/prednisolona oral é o corticosteroide mais comumente utilizado. A maioria dos pacientes que respondem durante as primeiras semanas com 20 a 60 mg de prednisona por dia necessita de uma baixa dose de manutenção de prednisona oral, de 5 a 10 mg/dia por mais de 6 meses. Alguns pacientes que necessitam de dose de manutenção de prednisona oral maior de 20 mg/dia por mais de 4 a 6 meses pode tolerar doses menores de prednisona se outros agentes imunomoduladores (p. ex., azatioprina, micofenolato) forem usados em combinação. Não há evidências para recomendar um regime específico. Os pacientes devem ser monitorados com cuidado e regularmente quanto aos efeitos colaterais conhecidos decorrentes do uso de corticosteroides (p. ex., osteoporose, intolerância à glicose) e medidas terapêuticas e preventivas devem ser tomadas.

[†] Alguns pacientes que não respondem aos corticosteroides orais apenas podem responder a uma combinação de tratamento com corticosteroides e outros medicamentos imunomoduladores (p. ex., azatioprina, micofenolato).

[‡] Embora a maioria dos pacientes responda a doses modestas de prednisona oral (inicialmente 40 a 60 mg/dia), é importante diminuir a dose bem lentamente para atingir uma dose de manutenção de 5 a 10 mg/dia por mais de 6 meses; a diminuição rápida da dosagem de prednisona oral está associada a um "rebote" — lesão pulmonar exagerada que vai além do segmento irradiado do pulmão e no pulmão contralateral.

A suplementação de oxigênio de suporte é ditada pelas necessidades clínicas. Para pacientes selecionados com DPIs terminais, como as associadas à fibrose pulmonar importante e hipertensão pulmonar, o transplante pulmonar (Cap. 101) pode ser uma opção exequível e viável. Os tratamentos para a hipertensão pulmonar associada às DPIs (Cap. 68) estão indicados em pacientes com doenças do tecido conjuntivo, mas seu benefício clínico em pacientes com outras DPIs tem sido desanimador.[A1]

Tipos específicos de doença pulmonar intersticial

Pneumonias Intersticiais Idiopáticas

As pneumonias intersticiais idiopáticas, que são um subconjunto de DPIs agudas ou crônicas de etiologia desconhecida, são caracterizadas pela presença de graus variados de inflamação e fibrose intersticiais e alveolares. Formas clinicopatológicas distintas de pneumonia intersticial idiopática incluem pneumonias intersticiais fibrosantes crônicas (fibrose pulmonar idiopática e pneumonia intersticial não específica), pneumonias intersticiais relacionadas com o tabaco (doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória e à pneumonia intersticial descamativa) e pneumonias intersticiais idiopáticas agudas ou subagudas (pneumonia em organização criptogênica e pneumonia intersticial aguda). Alguns padrões histológicos raros de pneumonia fibrosante aguda ou em organização e de pneumonias intersticiais com distribuição bronquiolocêntrica e fibroelastose pleuroparenquimatosa foram reconhecidos recentemente.[5] Em alguns pacientes, características histopatológicas mistas são evidentes em diferentes segmentos do mesmo pulmão. O diagnóstico de pneumonia intersticial não classificável foi reconhecido recentemente para as formas histopatológicas distintas não evidentes. A acurácia do diagnóstico de pneumonias intersticiais idiopáticas aumenta através de discussões multidisciplinares entre especialistas de pneumologia, radiologistas e patologistas familiarizados com as doenças pulmonares do interstício pulmonar e as pneumonias intersticiais idiopáticas.

Embora a gravidade clínica possa variar, as pneumonias intersticiais idiopáticas tendem a se manifestar por um início insidioso de dispneia aos esforços e uma tosse não produtiva. Dor torácica e sintomas sistêmicos, como perda de peso e fadiga, podem estar presentes. Os estertores crepitantes inspiratórios finais bibasilares são muitas vezes ouvidos na ausculta. O baqueteamento digital, embora não específico, é encontrado em 25% a 50% dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Os achados na radiografia de tórax são mais frequentemente inespecíficos, e a presença de achados pulmonares normais, na radiografia de tórax, não exclui a DPI. Na TCAR, muitas entidades patológicas possuem padrões de imagem característicos que têm ajudado grandemente no diagnóstico (Tabela 92-4). O curso clínico da fibrose pulmonar idiopática é heterogêneo.

Pneumonia intersticial fibrosante crônica

Fibrose Pulmonar Idiopática

A fibrose pulmonar idiopática é responsável por 50% a 60% de todas as pneumonias intersticiais idiopáticas. A fibrose pulmonar idiopática ocorre em homens e mulheres adultos com idade média inicial de 62 anos. Alguns pacientes apresentam doença familiar, frequentemente sob a forma autossômica dominante com penetrância variável. O fator de risco genético mais bem validado é um polimorfismo do promotor do gene que codifica a mucina-5B (*MUC5B*), que está associado às formas familiares e esporádicas.[6] Variações do gene que codifica a proteína surfactante C têm sido fortemente associadas à fibrose pulmonar idiopática familiar, e as mutações no gene que codifica a proteína surfactante A2 têm sido associadas à fibrose pulmonar familiar e ao câncer de pulmão. O encurtamento dos telômeros causado por variações genéticas dentro da telomerase humana do RNA ou da telomerase da transcriptase inversa humana tem sido associado a fibrose pulmonar idiopática familiar e esporádica.

A fibrose pulmonar idiopática está limitada aos pulmões em adultos, geralmente com mais de 60 anos de idade, ocorrendo principalmente em homens com histórico de tabagismo. Na maioria das vezes, os pacientes estão em boa saúde e não têm doença do tecido conjuntivo conhecida, exposição a fármacos ou fatores ambientais conhecidos como causadores de fibrose pulmonar, embora os pacientes com histórico significativo de tabagismo possam ter enfisema coexistente. As manifestações típicas incluem início e progressão graduais de dispneia de esforço, anormalidades restritivas nos TFPs (Cap. 85) e um padrão distinto de fibrose pulmonar bilateral na TCAR.

Diagnóstico

As radiografias de tórax mostram anormalidades reticulares predominantemente basais com redução dos volumes pulmonares.[7] As características diagnósticas na TCAR são reticulado intralobular em focos, periférico, predominantemente basal, muitas vezes com cistos subpleurais em favo de mel, bronquiectasia de tração e bronquiolectasia de tração à medida que a doença se torna mais avançada (Fig. 92-2A). O reticulado pode progredir para o faveolamento, embora não estejam presentes nem consolidação alveolar nem nódulos parenquimatosos. Quando comparada a outras pneumonias intersticiais idiopáticas, o aspecto na TCAR da fibrose pulmonar

idiopática é distinguido pela presença de alterações fibróticas, predominantemente nas bases dos lobos inferiores (E-Fig. 92-E1), reticulações subpleurais (E-Fig. 92-E2), e pela sua característica mais típica em favo de mel (E-Fig. 92-E3) e bronquiectasias de tração (Fig. 92-3). Existe uma ausência notável de opacificações extensas em vidro fosco, micronódulos, cistos, consolidação, encarceramento aéreo significativo em vários lobos, placas pleurais, derrame pleural e adenopatia mediastinal extensa, os quais são todos inconsistentes com o padrão radiográfico de pneumonia intersticial usual.

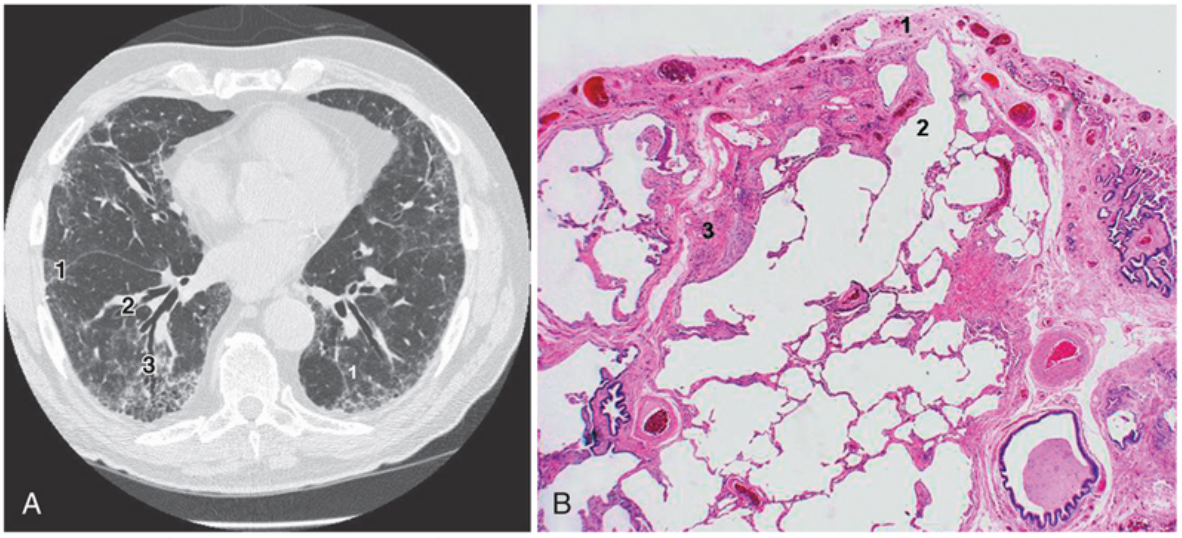

FIGURA 92-2 Diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática.
A, Padrão de pneumonia intersticial usual da fibrose pulmonar idiopática nos lobos inferiores durante tomografia computadorizada de alta resolução, compreendendo (1) alterações fibróticas subpleurais com (2) bronquiectasia de tração e (3) cistos em favo de mel nos lobos inferiores. **B,** Padrão de pneumonia intersticial usual da fibrose pulmonar idiopática. Observe a presença de (1) fibrose subpleural com (2) enfisema de tração, (3) focos fibroblásticos e heterogeneidade temporal de anormalidades microscópicas em baixa magnificação. (Cortesia de Dr. Kevin Leslie.)

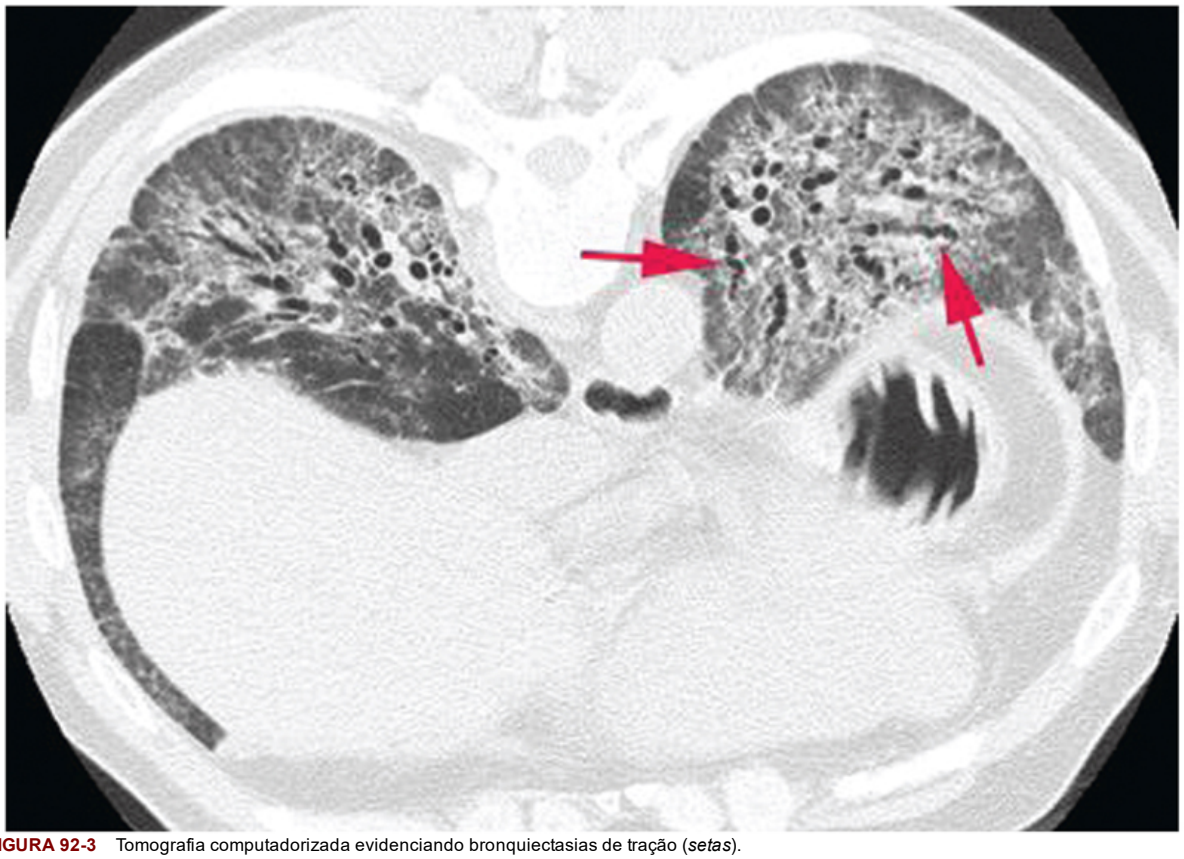

FIGURA 92-3 Tomografia computadorizada evidenciando bronquiectasias de tração (*setas*).

Os TFPs geralmente apresentam um padrão restritivo progressivo. Contudo, pacientes com doença mais leve podem ter volumes pulmonares normais e pequena diminuição de DLCO; raramente os resultados dos TFPs são normais.

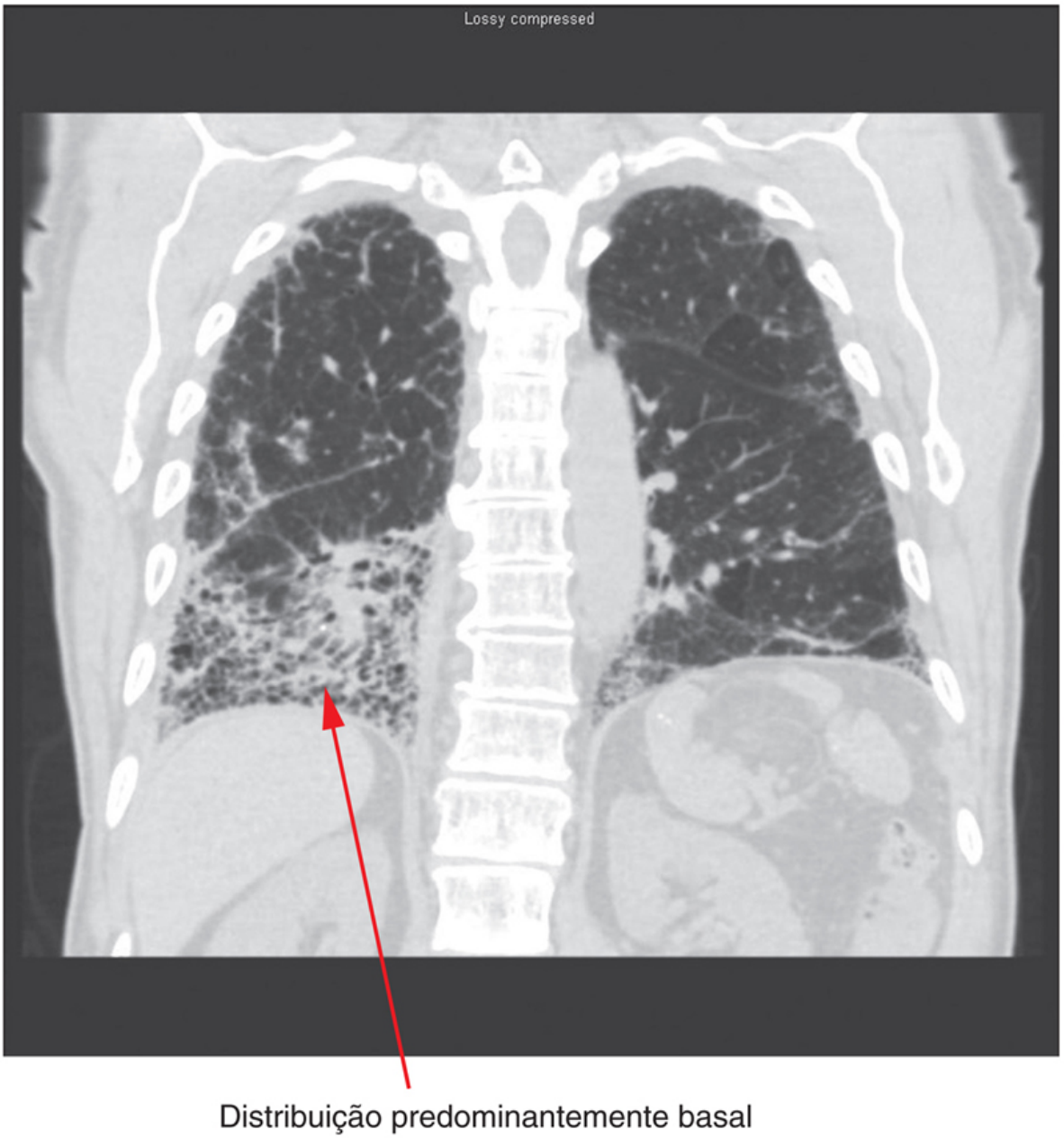

E-FIGURA 92-1 Tomografia computadorizada demonstrando fibrose predominante do lobo inferior em um paciente com fibrose pulmonar idiopática.

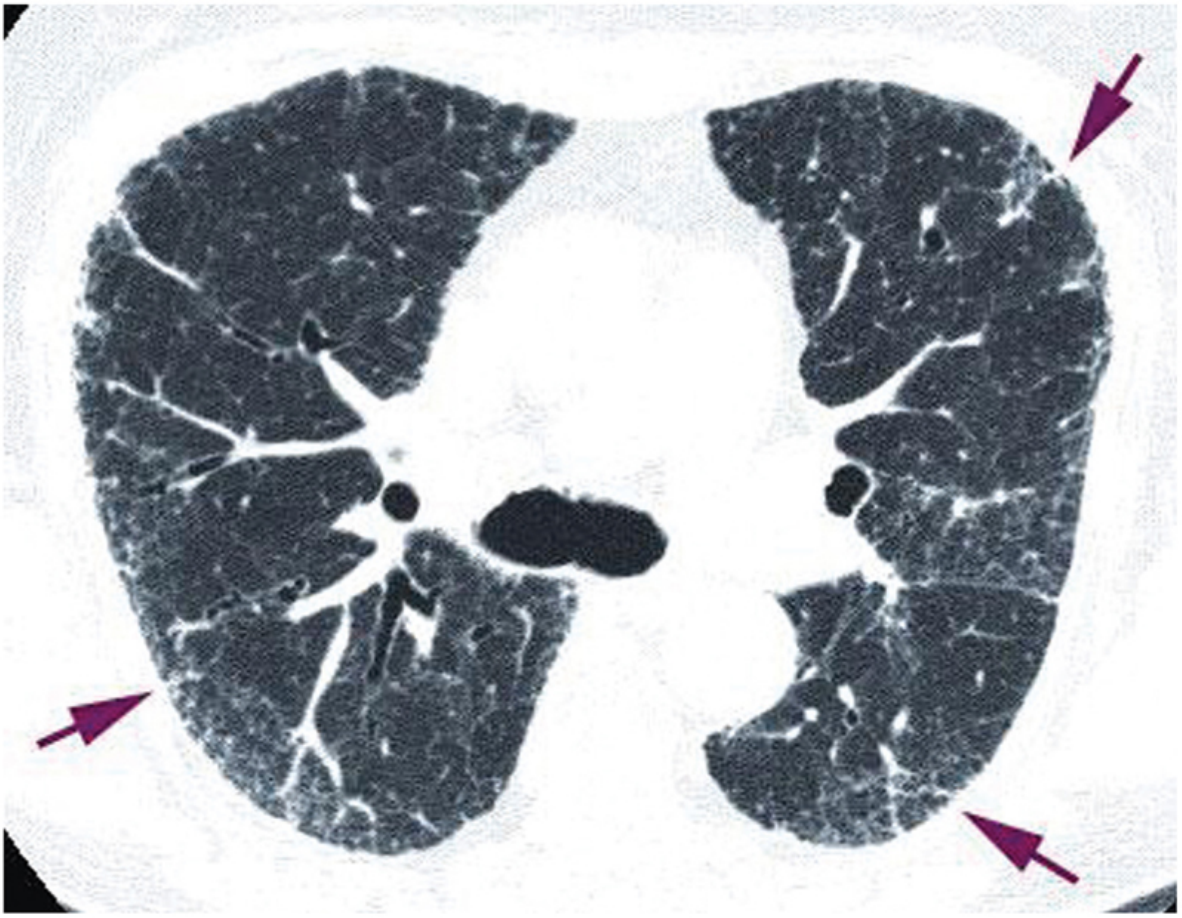

E-FIGURA 92-2 Tomografia computadorizada mostrando reticulações subpleurais (*setas*) em um paciente com fibrose pulmonar idiopática (A). Os cistos são intercalados dentro de áreas de atenuação em vidro fosco (B e C).

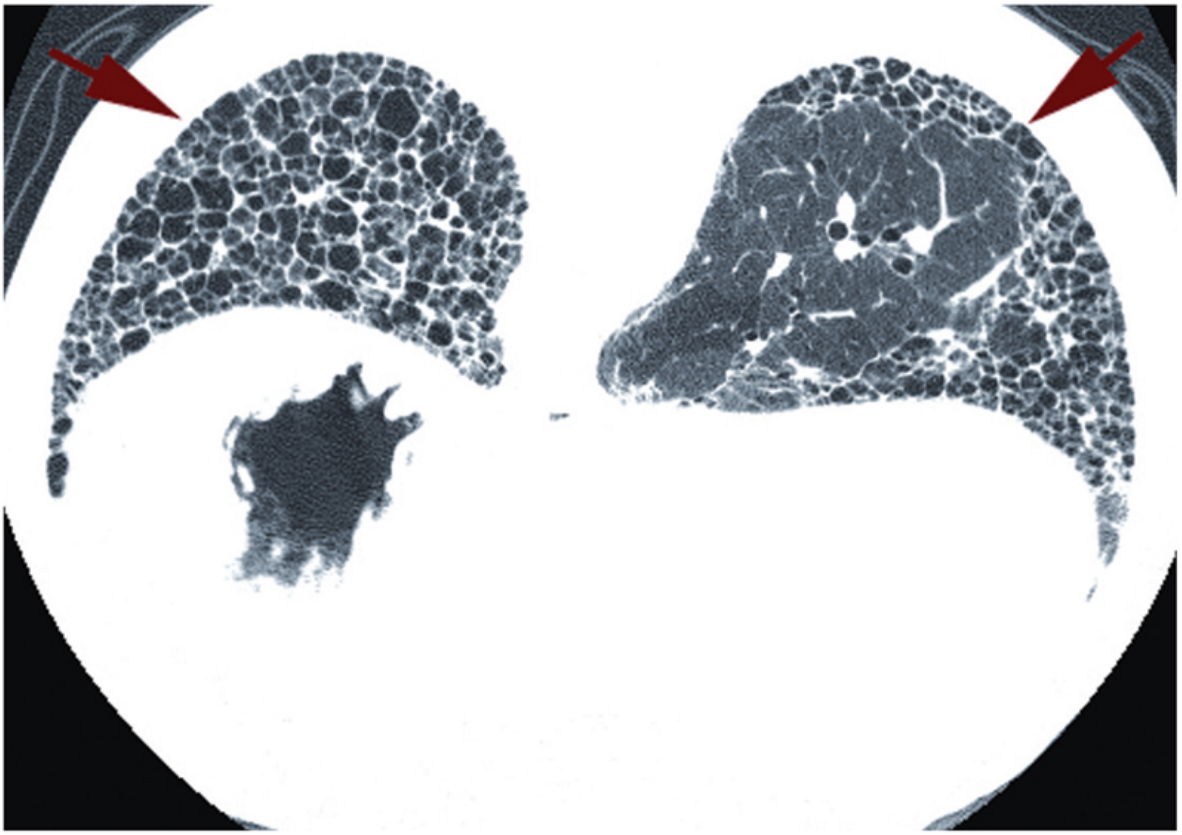

E-FIGURA 92-3 Tomografia computadorizada mostrando padrão em favo de mel (*setas*) em um paciente com fibrose pulmonar idiopática.

O padrão celular do LBA, que é inespecífico, é marcado por um excesso de neutrófilos proporcionalmente à extensão da alteração reticular na TCAR; a porcentagem de eosinófilos pode ser levemente aumentada. O padrão histopatológico chamado pneumonia intersticial usual consiste em alterações intersticiais focais alternando zonas de faveolamento, fibrose, mínima quantidade de células inflamatórias e deposição de colágeno com áreas de pulmão normal (Fig. 92-2, B). Os focos fibroblásticos subepiteliais, pequenos agregados de miofibroblastos e fibroblastos dentro de matriz mixoide estão invariavelmente presentes e representam áreas de fibrose ativa. A presença de heterogeneidade temporal ou áreas em diferentes estágios de fibrose, a transição de áreas normais com áreas de faveolamento, juntamente com focos fibróticos dentro do pulmão, constituem uma característica essencial da pneumonia intersticial usual que a distingue de outros processos, como a pneumonia intersticial

não específica. A inflamação celular intersticial é mínima na pneumonia intersticial usual. Embora a pneumonia intersticial usual caracterize a anormalidade histológica na fibrose pulmonar idiopática, os mesmos padrões histológicos e radiológicos também podem ser vistos em pacientes com doenças pulmonares secundárias a doenças reumatológicas, pneumonite de hipersibilidade crônica e na asbestose (Cap. 93). No contexto clínico apropriado (e depois da exclusão definitiva de outras condições clínicas conhecidas associadas à DPI) (ver mais adiante), um diagnóstico definitivo de fibrose pulmonar idiopática é baseado na presença de um padrão de pneumonia intersticial usual em biópsia de pulmão e/ou TCAR (Tabela 92-6).

Tabela 92-6

Critérios diagnósticos para fibrose pulmonar idiopática

O diagnóstico da fibrose pulmonar idiopática necessita da presença de pneumonia intersticial usual (PIU) na ausência de outras causas de doença pulmonar intersticial (p. ex., exposições domésticas, ocupacionais e ambientais, doença do tecido conjuntivo e toxicidade medicamentosa) E	
a. Presença de um padrão de PIU na TCAR do tórax na ausência de biópsia pulmonar ou b. Combinações específicas* de padrões na TCAR do tórax (PIU, possível PIU, inconsistente com PIU) e características histopatológicas (PIU, PIU provável, PIU possível, sem PIU) durante biópsia pulmonar cirúrgica	
CARACTERÍSTICAS DA PIU NA TCAR	**CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DA PIU**
• Predominância subpleural, basal • Anormalidade reticular • Padrão em favo de mel com ou sem bronquiectasia de tração • Ausência da predominância peribroncovascular, anormalidade em vidro fosco extensa, micronódulos difusos, cistos discretos, atenuação em mosaico difusa ou consolidação	• Extensa fibrose/distorção arquitetural, +/− padrão em favo de mel em distribuição predominantemente subpleural/parasseptal • Presença de envolvimento desigual do parênquima pulmonar pela fibrose • Focos de fibroblastos • Sem dados que sugiram diagnóstico alternativo*

TCAR = tomografia computadorizada de alta resolução.

* Baseada nos dados de Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788-824.

Tratamento

A pirfenidona (1.800 mg/dia durante 1 ano) diminui as taxas de declínio da capacidade vital forçada em ensaios clínicos de pacientes que apresentam fibrose pulmonar idiopática e deterioração leve a moderada da função pulmonar,[A2-A4] e dados combinados sugerem melhora na sobrevida.[A5] A pirfenidona está aprovada para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática nos Estados Unidos, no Japão e na Europa.[8] O tratamento com nintedanibe (um inibidor da tirosina quinase na dose de 150 mg duas vezes ao dia, por via oral) também diminui a taxa de progressão da doença avaliada pela CVF ao longo de 52 semanas em pacientes com fibrose pulmonar idiopática e com deterioração leve a moderada da função pulmonar[A6] e está agora aprovado nos Estados Unidos e na Europa. A sildenafila (um inibidor da fosfodiesterase na dose de 20 mg três vezes ao dia, por via oral), apresentou pequenos benefícios com relação a dispneia, oxigenação e qualidade de vida, mas não na capacidade de exercício de pacientes com fibrose pulmonar e deterioração grave da função pulmonar.[A7] O refluxo gastroesofágico anormal (Cap. 138) é muito comum em pacientes com fibrose pulmonar idiopática, e o tratamento com a dose padrão dos inibidores da bomba de prótons, os antagonistas dos receptores H2 ou ambos pode diminuir a taxa de progressão da fibrose pulmonar idiopática.[A8]

Em comparação, a *N*-acetilcisteína isoladamente[A9] ou como parte de uma terapia tripla combinada com prednisona e azatioprina[A10] não apresenta benefícios. A varfarina aumenta as hospitalizações por causa respiratória e a morte de pacientes com fibrose pulmonar idiopática.[A11] O interferon-γ1b, a ciclofosfamida, a colchicina, a penicilamina D, os antagonistas seletivos dos receptores da endotelina e os corticosteroides orais em monoterapia ou em combinação com agentes imunossupressores não apresentam benefícios.

Apesar da ausência de dados, os pacientes que necessitam de hospitalização e cuidados intensivos para uma exacerbação aguda com perda da função respiratória, na ausência de infecção ou de outras complicações, são geralmente tratados com corticosteroides intravenosos empíricos (p. ex., metilprednisolona, 1,0 g por via intravenosa como uma dose uma vez ao dia por 3 dias e seguida por hidrocortisona, 125 mg a cada 6 horas por outros 3 a 5 dias), com doses adicionais dependendo da resposta clínica. Medidas complementares de tratamento, incluindo oxigênio suplementar baseado em necessidades clínicas e fisiológicas, pronta detecção e tratamento de infecções do trato respiratório e do embolismo pulmonar (Cap. 98), reabilitação pulmonar e imunização contra gripe, herpes-zóster e pneumococo, são intervenções apropriadas. A hipertensão pulmonar, quando presente, pode ser tratada (Cap. 68), mas não há nenhuma evidência de que tais tratamentos serão benéficos.[A12] O transplante pulmonar (Cap. 101) é indicado em pacientes selecionados, mas cerca de dois terços dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática têm mais de 60 a 65 anos, o que é uma contraindicação relativa ao transplante pulmonar. É importante iniciar a discussão sobre cuidados paliativos antes de os pacientes atingirem os estágios terminais da doença.

Prognóstico

A história natural da fibrose pulmonar idiopática é heterogênea. A maioria dos pacientes apresenta um declínio lento e constante, com uma taxa de mortalidade de cerca de 7% ao fim de 1 ano e de 14% ao fim de 2 anos após o diagnóstico.[9] Um subgrupo pequeno de pacientes apresenta um declínio rápido ao longo de alguns meses, mas outro grupo permanece estável ao longo de vários anos antes de ocorrer um declínio. A deterioração progressiva da função pulmonar e de troca gasosa é fatal, a menos que o paciente seja submetido ao transplante pulmonar. Os pacientes que sobrevivem mais tempo geralmente têm menos fibrose na TCAR, menos comprometimento funcional, sem evidências de hipertensão pulmonar e dessaturação de oxigênio não importante durante uma versão modificada do teste de caminhada de 6 minutos. Pacientes com enfisema concomitante, hipertensão pulmonar ou episódios de exacerbação aguda têm sobrevida ainda mais curta. Comparativamente, os pacientes que apresentam um polimorfismo no gene que codifica a *MUC5B* podem apresentar estimativas de sobrevida superiores.

Pneumonia Intersticial Não Específica

A pneumonia intersticial não específica (PINE) está frequentemente associada às doenças do tecido conjuntivo, mas a pneumonia intersticial não específica idiopática é também reconhecida como uma entidade clínica distinta. Normalmente, ocorre em mulheres de meia-idade, não fumantes, com idade em torno dos 50 anos no momento do diagnóstico. Estima-se que a prevalência da pneumonia intersticial não específica seja de cerca de um a nove por cada 100.000 indivíduos.

Dois subgrupos foram descritos: celular e fibrótico. Como a idade média ao início é de cerca de 10 anos mais cedo na pneumonia intersticial não específica do que na fibrose pulmonar idiopática, e como as características clínicas de pneumonia intersticial não específica são muito semelhantes aos casos iniciais de fibrose pulmonar idiopática, as dúvidas persistem quanto ao fato de a pneumonia intersticial não específica fibrótica idiopática ser uma entidade clínica distinta ou representar uma forma inicial da fibrose pulmonar idiopática.

Diagnóstico

Radiografias de tórax mostram infiltrados pulmonares focais bilaterais com predominância basal pulmonar em todas as formas de pneumonia intersticial não específica. A TCAR revela uma predominância de atenuação em vidro fosco, geralmente bilateral e subpleural (Fig. 92-4) e muitas vezes associada à perda volumétrica no lobo inferior. Na pneumonia intersticial não específica celular, a TCAR mostra opacificação em vidro fosco, consolidação ou ambas, enquanto a biópsia mostra inflamação crônica intersticial linfoplasmocítica leve a moderada. O principal diagnóstico diferencial a considerar como alternativa à PINE celular é pneumonite por

hipersensibilidade aguda ou subaguda, de modo que um histórico completo referente a exposições ambientais é crucial. Por outro lado, a PINE fibrótica possui uma distribuição em lobos inferiores bilateralmente com desarranjo arquitetural na TCAR; em termos histopatológicos, encontra-se fibrose intersticial uniformemente densa e, às vezes, pode ser difícil distingui-la da fibrose pulmonar idiopática/pneumonia intersticial usual nos estágios clínicos iniciais. Nessas circunstâncias, o diagnóstico de pneumonia intersticial não específica fibrótica pode ser elucidado somente pelas características histológicas em uma amostra de biópsia pulmonar cirúrgica.

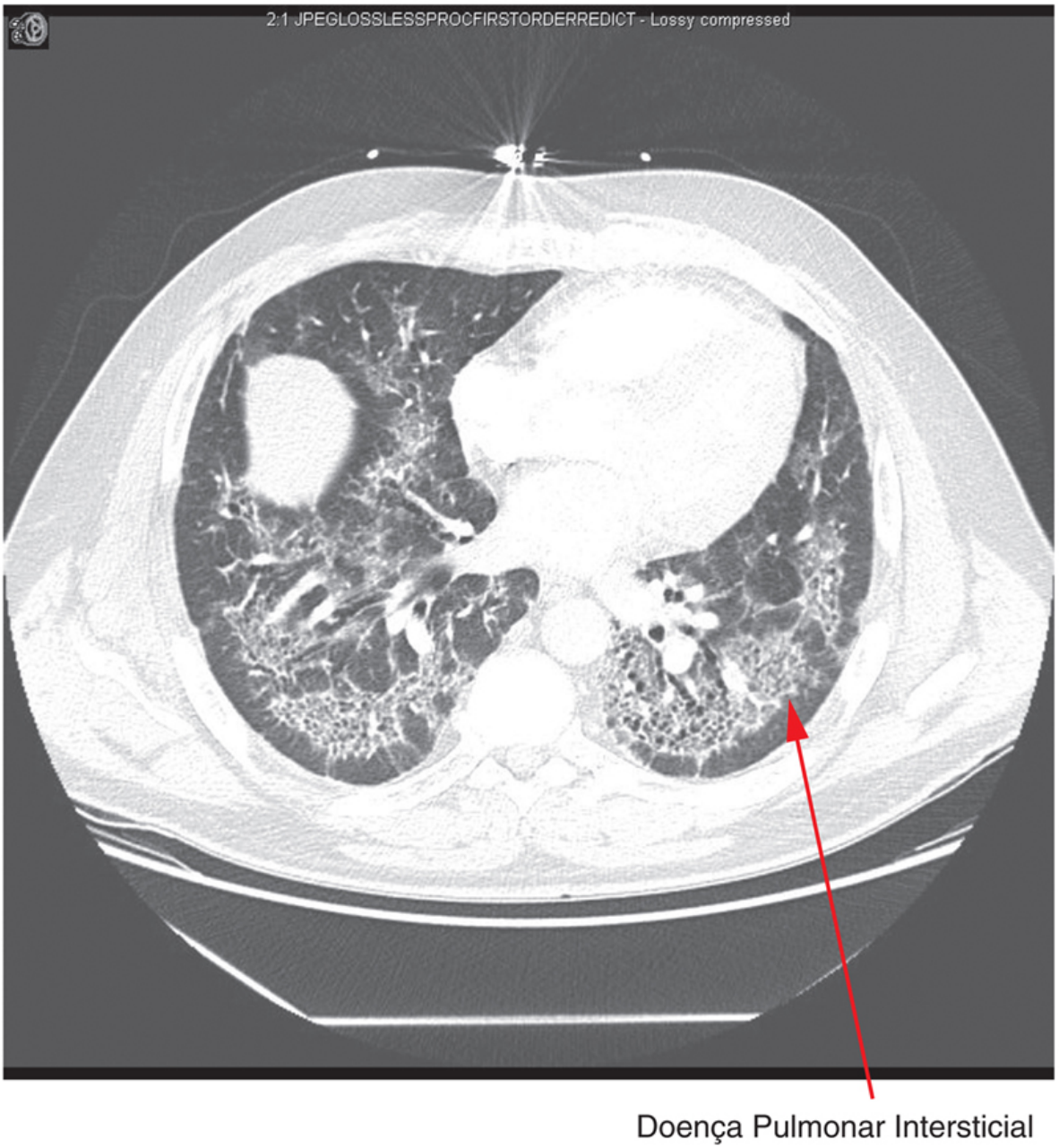

FIGURA 92-4 **Pneumonia intersticial não específica.**
Tomografia computadorizada evidenciando as áreas subpleurais caracteristicamente poupadas.

Tratamento e prognóstico

Pacientes com pneumonia intersticial não específica celular geralmente respondem ao tratamento com corticosteroides (Tabela 92-5), e o seu prognóstico geralmente é melhor do que aquele dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática. No entanto, alguns pacientes progridem ao longo de vários anos, e alguns manifestam exacerbações agudas semelhantes aos pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Fármacos imunomoduladores, incluindo a prednisona, a azatioprina e o micofenolato, têm sido usados empiricamente com doses baseadas na resposta clínica avaliada por médicos e não na evidência de ensaios clínicos randomizados.

Pneumonias intersticiais relacionadas ao tabaco

Doença Pulmonar Intersticial Associada à Bronquiolite Respiratória

Esta DPI é quase invariavelmente associada ao tabagismo crônico e atual e, em geral, se manifesta clinicamente durante a quarta ou quinta décadas de vida. Entretanto, também pode ser detectada incidentalmente em radiografias de pessoas relativamente mais jovens e assintomáticas com um histórico pregresso de tabagismo ou em pessoas expostas passivamente à fumaça de cigarros de modo crônico. A DPI relacionada com bronquiolite respiratória está sempre associada à exposição crônica ao tabaco.

Diagnóstico

Os TFPs mostram graus variados de obstrução das vias aéreas, CPT levemente diminuída ou preservada e DLCO diminuída. A radiografia de tórax normalmente revela espessamento das paredes brônquicas e áreas de atenuação em vidro fosco. A TCAR revela nódulos centrolobulares com uma predominância nos lobos superiores, atenuação focal em vidro fosco e espessamento septal alveolar peribrônquico (Fig. 92-5, *A*). As áreas de hipoatenuação (atenuação em mosaico) representam

aprisionamento aéreo como resultado de doença das pequenas vias aéreas. O achado característico no LBA representa os numerosos macrófagos alveolares com pigmentação amarronzada, muitas vezes com um aumento modesto de neutrófilos. A biópsia pulmonar raramente é necessária, mas achados histopatológicos característicos incluem o acúmulo de macrófagos alveolares pigmentados com citoplasma eosinofílico e pigmentação granular dentro dos bronquíolos respiratórios, usualmente com um infiltrado celular inflamatório crônico nos bronquíolos e paredes alveolares circundantes (Fig. 92-5, *B*). Focos fibroblásticos e faveolamento não estão presentes, mas o enfisema centrilobular é frequente.

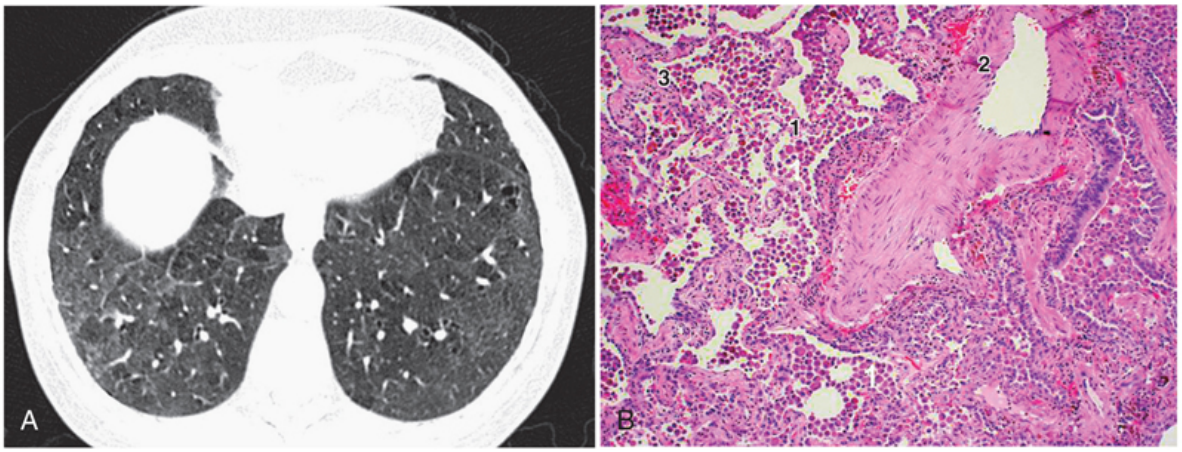

FIGURA 92-5 Doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória.
A, Atenuação em vidro fosco com padrão de atenuação em mosaico na tomografia computadorizada de alta resolução. **B,** Observe os agregados densos de (1) macrófagos pigmentados presentes nos espaços aéreos em torno das vias aéreas terminais com (2) metaplasia bronquiolar variável e (3) fibrose intersticial.

Tratamento e prognóstico

A progressão para faveolamento e fibrose terminal raramente ocorre, e o prognóstico é bom com a cessação do tabagismo. A descontinuação do tabagismo é essencial, e os pacientes podem se beneficiar com corticosteroides em baixa dose (p. ex., prednisona, 10 a 20 mg/dia) durante alguns meses.

Pneumonia Intersticial Descamativa

A pneumonia intersticial descamativa é uma entidade rara (<3% de todas as DPIs) que pode representar uma forma de DPI associada à bronquiolite respiratória que se estende aos espaços alveolares e às paredes alveolares. Embora a vasta maioria dos indivíduos afetados seja de fumantes, o padrão histológico da pneumonia intersticial descamativa também pode ocorrer na pneumoconiose, nas doenças reumatológicas e na DPI associada a medicamento. Os pacientes muitas vezes são vistos inicialmente com doença avançada e hipoxemia notável. As características histopatológicas da pneumonia intersticial descamativa incluem o acúmulo de macrófagos alveolares pigmentados dentro dos alvéolos. As alterações histológicas dentro dos bronquíolos respiratórios e dos espaços alveolares podem coexistir e representar um espectro histopatológico de acúmulo macrofágico alveolar.

Diagnóstico

Os TFPs revelam um defeito pulmonar restritivo e DLCO diminuída com ou sem obstrução concomitante das vias aéreas. A radiografia de tórax mostra consolidação focal basal com uma predominância periférica e em lobos inferiores (Fig. 92-6). A TCAR mostra opacidades em vidro fosco simétricas bilaterais com uma distribuição predominantemente basal e periférica, bem como espessamento septal alveolar difuso (Fig. 92-7, *A*). Opacidades lineares irregulares, normalmente associadas àbronquiectasia de tração, podem ser observadas. O achado de pequenos cistos isolados, que representam o ar aprisionado em bronquíolos dilatados entremeados a áreas de alterações em vidro fosco (E-Fig. 92-E4) e de parênquima pulmonar normal, é altamente sugestivo de pneumonia intersticial descamativa. O líquido recuperado do LBA, muito frequentemente, mostra número aumentado de macrófagos alveolares pigmentados com aumento do número de neutrófilos. Os achados histopatológicos na biópsia incluem espessamento septal alveolar difuso, hiperplasia dos pneumócitos tipo II e acúmulo intenso de macrófagos granulosos pigmentados intra-alveolares de uma maneira uniforme (Fig. 92-7, *B*); a fibrose é mínima.

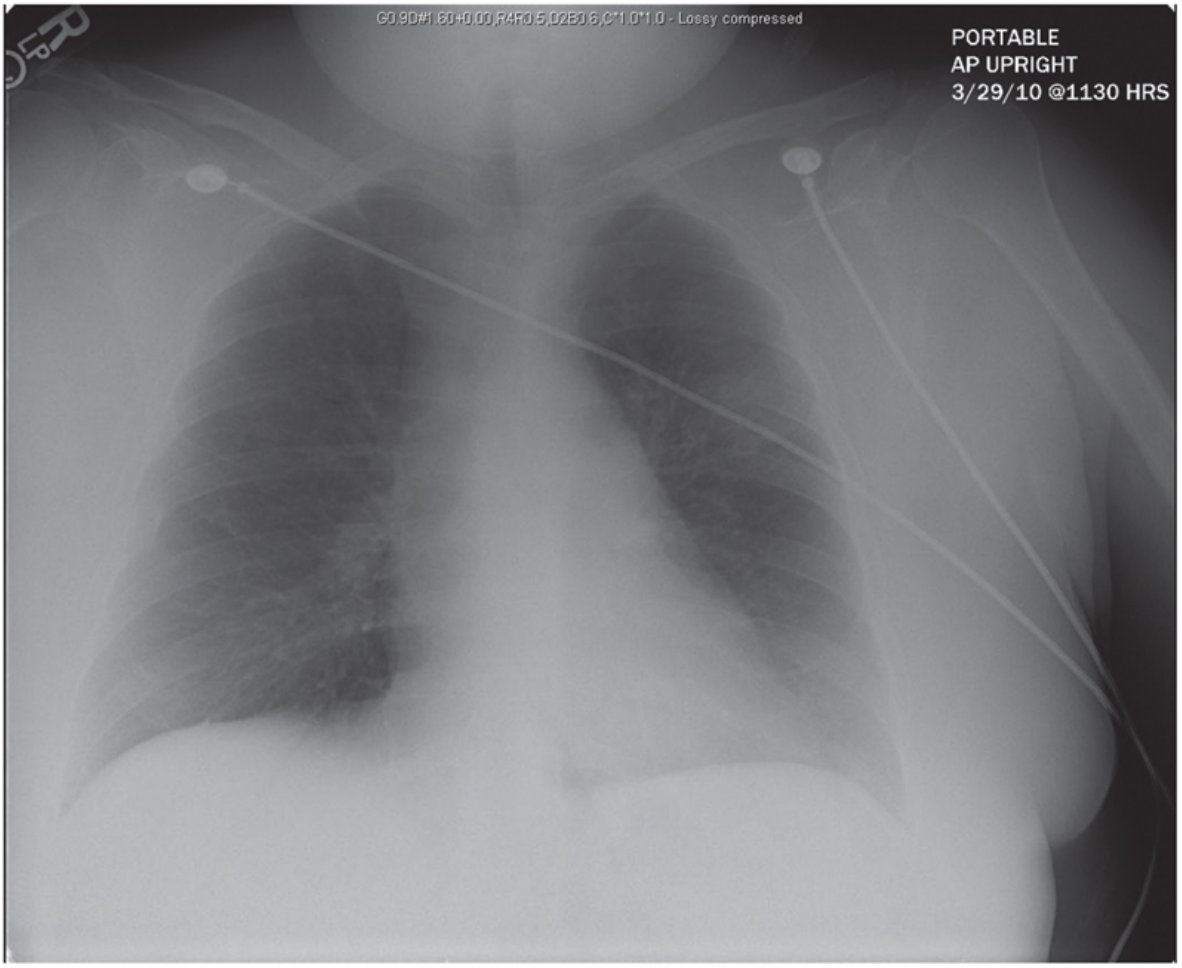

FIGURA 92-6 Radiografia do tórax anteroposterior evidenciando infiltrados dispersos em vidro fosco típicos de pneumonia intersticial descamativa.

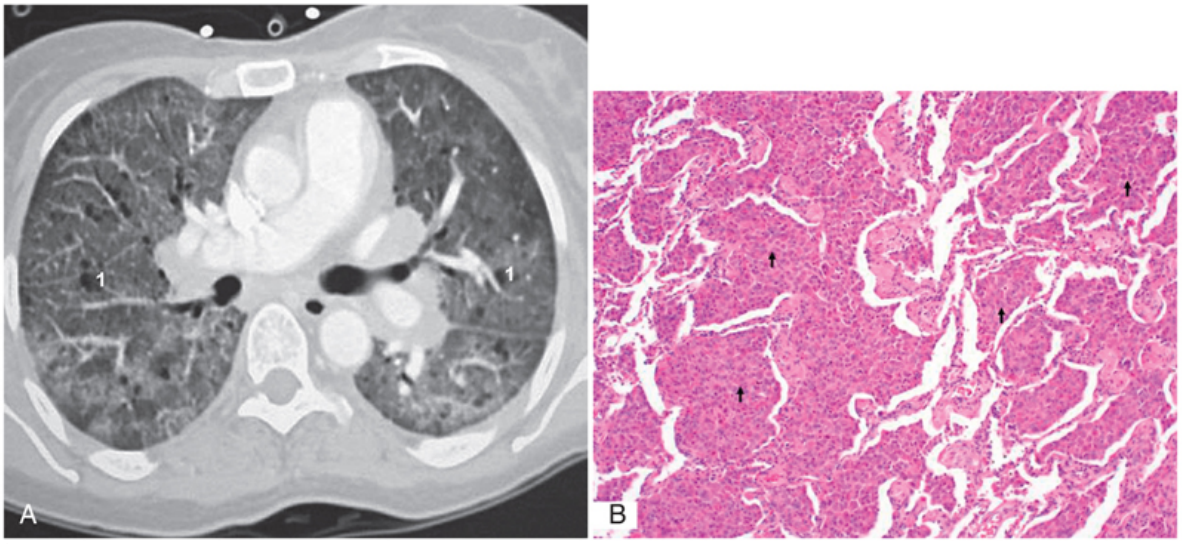

FIGURA 92-7 **Pneumonia intersticial descamativa.**
A, Atenuação em vidro fosco com (1) espaços císticos na tomografia computadorizada de alta resolução. **B,** Observe que os espaços alveolares são densamente preenchidos por macrófagos *(setas)*.

Tratamento e prognóstico

Com a cessação do tabagismo e a administração de corticoterapia oral (Tabela 92-5), os resultados são geralmente bons, com uma sobrevida global estimada em cerca de 70% ao final de 10 anos. Entretanto, um subgrupo de pacientes pode evoluir a despeito da cessação do tabagismo, e uma tentativa de terapia com corticosteroide e transplante de pulmão é uma consideração apropriada para pacientes selecionados.

Pneumonia intersticial idiopática aguda ou subaguda

Pneumonia Intersticial Aguda

A *pneumonia intersticial aguda* é vista em pessoas previamente sadias, geralmente logo após uma aparente infecção respiratória viral aguda de vias aéreas superiores (Fig. 92-8). A síndrome, historicamente conhecida como síndrome de Hamman-Rich (Cap. 91), simula a síndrome do desconforto respiratório agudo (Cap. 104). A pneumonia

intersticial aguda é uma pneumonia intersticial idiopática rara e fulminante que se apresenta com sintomas agudos e que leva a dificuldade ou a insuficiência respiratória.

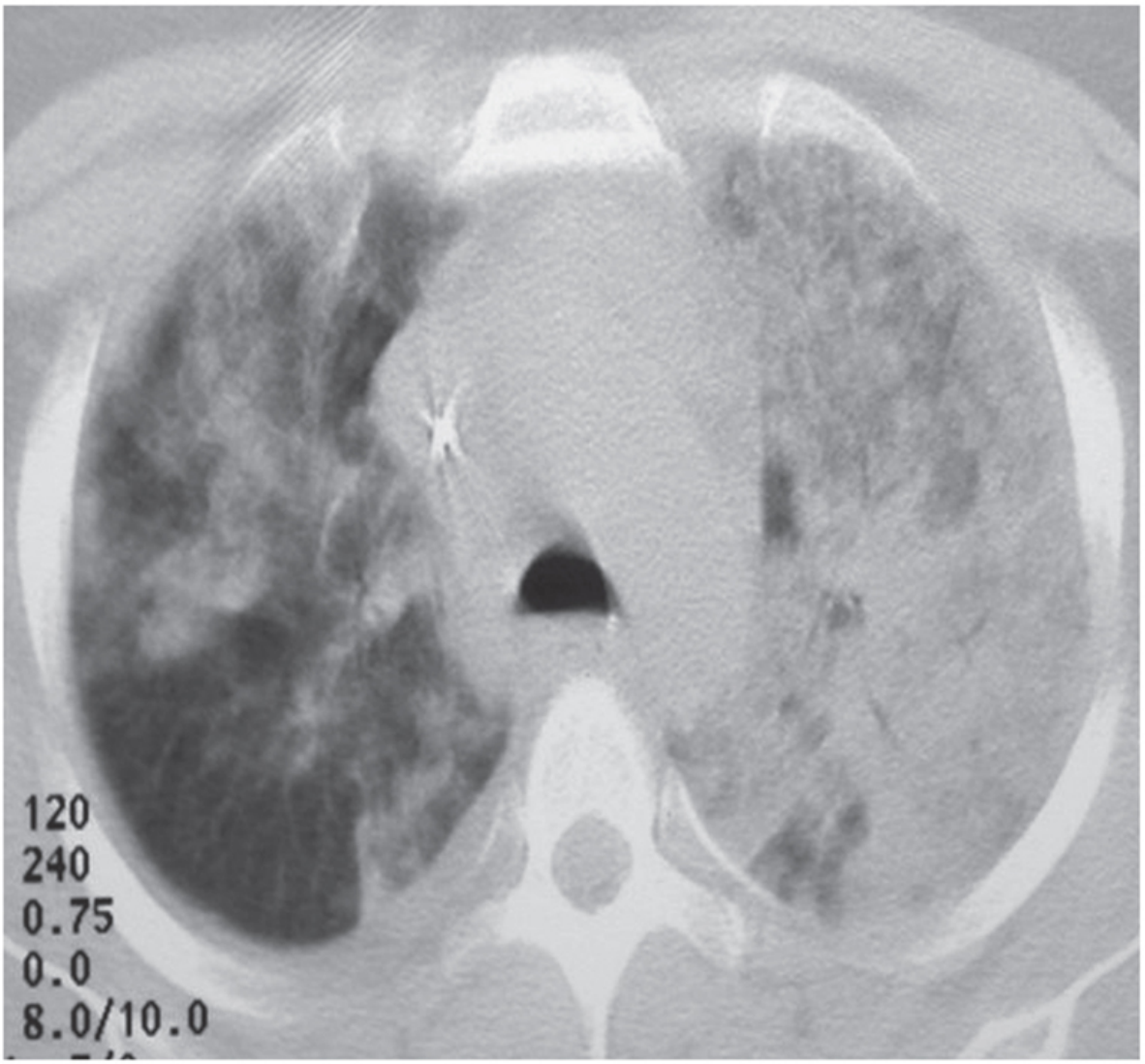

FIGURA 92-8 Pneumonia intersticial aguda com dano alveolar difuso histologicamente. Observe a consolidação densa do espaço aéreo.

Pneumonia em Organização Criptogênica

A *pneumonia em organização criptogênica*, previamente denominada de bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP do inglês, *bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*) de causa desconhecida, é uma forma idiopática de pneumonia em organização. A pneumonia em organização afeta as pequenas vias aéreas, incluindo os bronquíolos distais, respiratórios, os ductos e as paredes alveolares. Embora a incidência e prevalência da pneumonia criptogênica sejam desconhecidas, a incidência anual estimada nos Estados Unidos é de seis a sete casos por 100.000. A idade na apresentação clínica é de cerca de 60 anos, e não existe predominância de gênero.

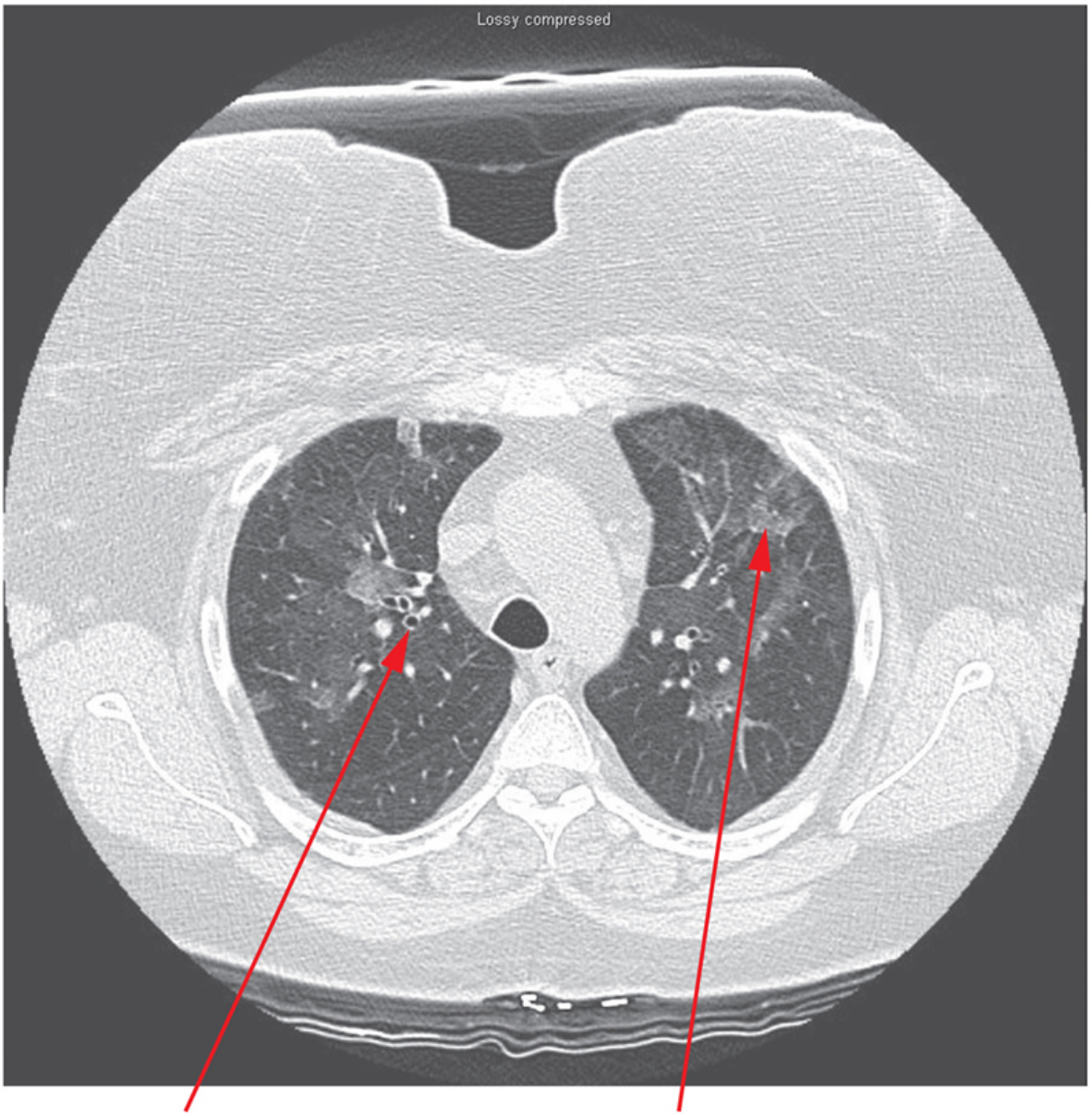

E-FIGURA 92-4 Tomografia computadorizada mostrando opacidades em vidro fosco e espessamento da parede brônquica em um paciente com pneumonia intersticial descamativa.

Diagnóstico

A pneumonia em organização criptogênica manifesta-se mais comumente como uma doença gripal com tosse não produtiva seguida de dispneia aos esforços. Os TFPsmostram um defeito restritivo, mas 20% dos pacientes, a maioria deles fumantes atuais ou prévios, também têm um defeito obstrutivo. A radiografia de tórax revela opacidades focais alveolares uni ou bilaterais que podem ser periféricas ou migratórias; pequenas opacidades nodulares são vistas em 10% a 50% dos casos (Fig. 92-9). Em cerca de 90% dos pacientes, a TCAR mostra áreas de consolidação dos espaços aéreos com predominância nas zonas pulmonares inferiores, frequentemente em uma distribuição subpleural ou peribrônquica (Fig. 92-10); outras características incluem micronódulos ao longo dos feixes broncovasculares e atenuação em vidro fosco. O LBA é inespecífico. Aumento do número de linfócitos, neutrófilos e eosinófilos pode ser visto. Na biópsia, os aspectos histológicos fundamentais são a excessiva proliferação de tecido de granulação dentro das pequenas vias aéreas e ductos alveolares, bem como a inflamação crônica nos alvéolos circundantes.

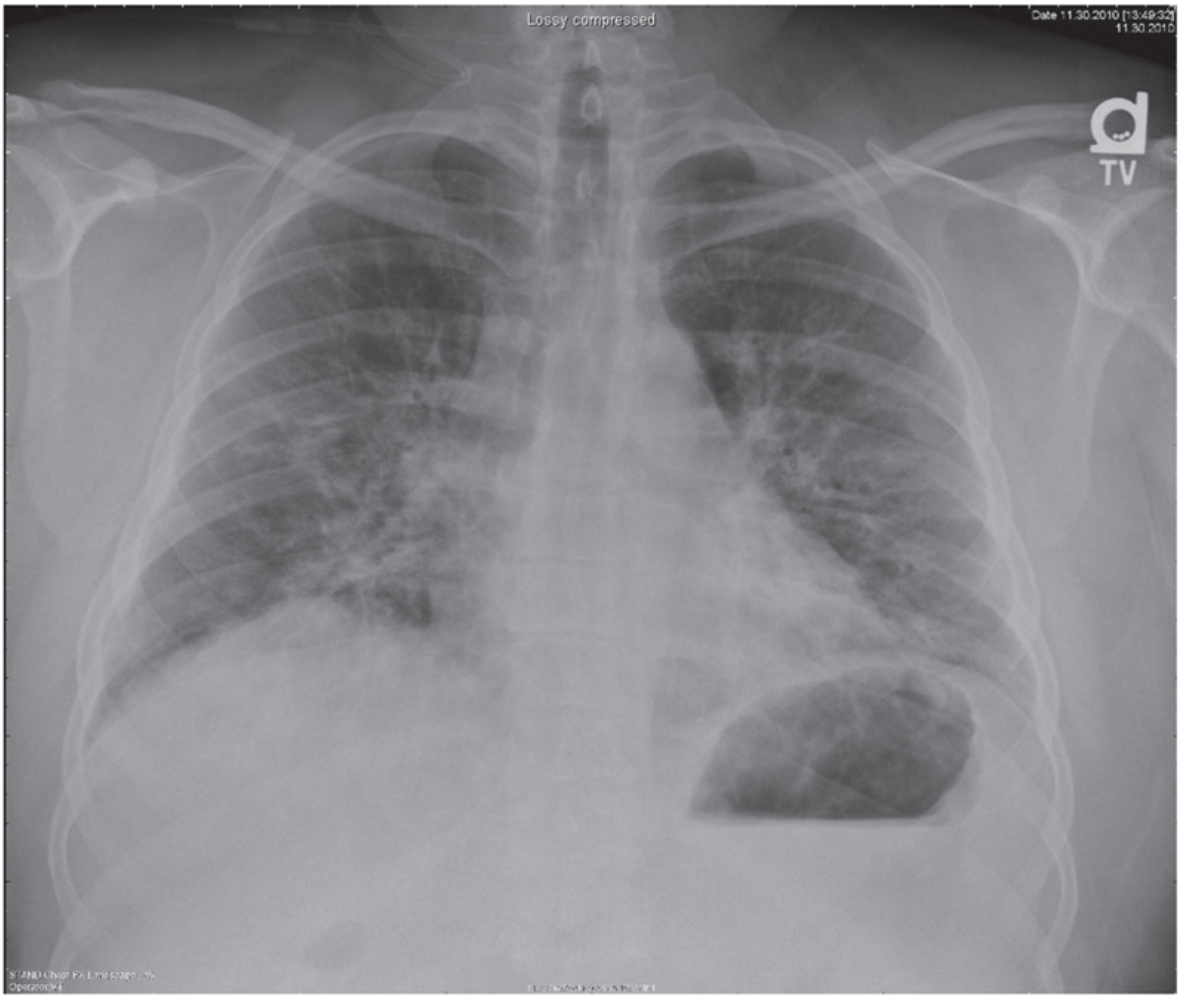

FIGURA 92-9 Radiografia de tórax evidenciando pneumonia em organização criptogênica. Note as opacidades dispersas bilaterais dos espaços aéreos.

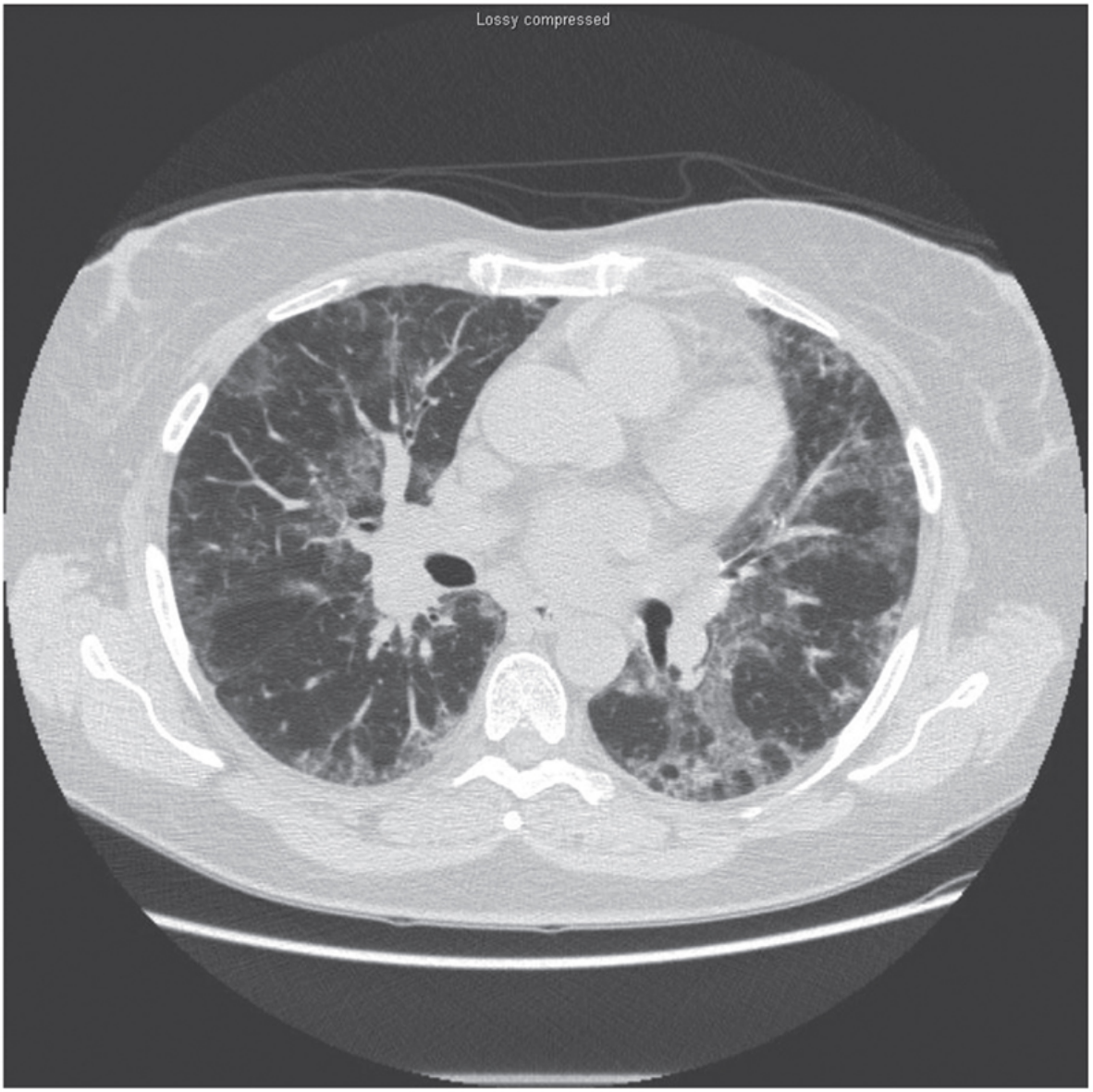

FIGURA 92-10 Opacidades periféricas em vidro fosco em um paciente com pneumonia em organização criptogênica.

Tratamento e prognóstico

A maioria dos pacientes se recupera rápida e completamente com corticosteroides orais (Tabela 92-5) durante 6 meses, mas pode recair após a descontinuação e necessitar de corticosteroides orais durante períodos mais longos e, às vezes, indefinidamente, com frequência em associação a agentes imunossupressores como a azatioprina. Um pequeno subconjunto de pacientes, nos quais a fibrose pulmonar se desenvolve apesar dos corticosteroides e da azatioprina, comporta-se similarmente a pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Remissões espontâneas ocorrem.

Pneumonia Intersticial Linfoide e Linfocítica

Esta condição é mais comum em mulheres, especialmente na quinta década de vida, mas pode ocorrer em qualquer idade. Os pacientes devem ser avaliados para a existência de doença do tecido conjuntivo, doença autoimune (em especial a síndrome de Sjögren; Cap. 268) ou deficiência de imunoglobulina concomitante (Cap. 250), uma vez que a PIL idiopática é muito rara. Os sintomas são inespecíficos e incluem um início gradual de tosse e dispneia de esforço. A PIL e e a pneumonia intersticial linfoide estão dentro do espectro de doenças linfoproliferativas benignas, e alguns pacientes manifestam pseudolinfomas ou linfomas como uma complicação.

Diagnóstico

As radiografias de tórax mostram um padrão reticular ou reticulonodular que compromete predominantemente as zonas pulmonares inferiores. A TCAR revela atenuação em vidro fosco bilateral, micronódulos ou nódulos maiores e cistos esparsos; faveolamento perivascular e anormalidades reticulares também podem ser vistos (E-Fig. 92-E5). Número aumentado de linfócitos é encontrado no LBA, e a biópsia revela um infiltrado intersticial linfocítico denso.

Tratamento e prognóstico

Alguns pacientes respondem aos corticosteroides orais ou se estabilizam com eles (Tabela 92-5). O prognóstico é variável, e em mais de um terço dos pacientes a doença progride para fibrose pulmonar difusa.

Doença Pulmonar Intersticial Associada à Doença do Tecido Conjuntivo

Muitas doenças do tecido conjuntivo, incluindo a esclerose sistêmica progressiva (Cap. 267), a artrite reumatoide (Cap. 264), o LES (Cap. 266), a dermatomiosite e a polimiosite (Cap. 269), a síndrome de Sjögren (Cap. 267) e a doença mista do tecido conjuntivo (Cap. 267), podem ter DPI como uma de suas manifestações. De fato, até

20% dos pacientes com doença do tecido conjuntivo podem inicialmente ser considerados como tendo uma DPI isolada. Portanto, esses diagnósticos devem ser considerados nos pacientes com DPI, mesmo na ausência de achados sistêmicos. Em contrapartida, uma vez que o comprometimento pulmonar é uma causa importante de morte em pacientes com doença do tecido conjuntivo, a presença de DPI deve ser cuidadosamente pesquisada nos pacientes afetados. Todas as formas de pneumonia intersticial idiopática podem ocorrer em pacientes com doença do tecido conjuntivo. A história natural da DPI secundária à doença do tecido conjuntivo é variável, em especial quando a doença vascular pulmonar ou o comprometimento pulmonar não parenquimatoso concomitante podem estar presentes.

Esclerose sistêmica progressiva

Das doenças do tecido conjuntivo, a esclerose sistêmica progressiva é a mais frequentemente associada à DPI. Os sintomas pulmonares podem preceder as manifestações cutâneas ou digitais da doença por vários anos. A grande maioria dos pacientes afetados tem pneumonia intersticial não específica, uma minoria tem um padrão de pneumonia intersticial usual, e os níveis da DLCO se correlacionam com a mortalidade. A hipertensão pulmonar, que pode ocorrer na ausência de fibrose pulmonar, pode resultar em *cor pulmonale*. A fibrose pulmonar crônica também aumenta o risco de carcinoma broncogênico, usualmente o carcinoma bronquioloalveolar ou o adenocarcinoma. Em um estudo clínico controlado, o tratamento com ciclofosfamida (50 a 100 mg/dia por via oral) por 1 ano estabiliza os achados de TFPs e melhora a qualidade de vida em pacientes com doença pulmonar intersticial relacionada ao escleroderma.[A13]

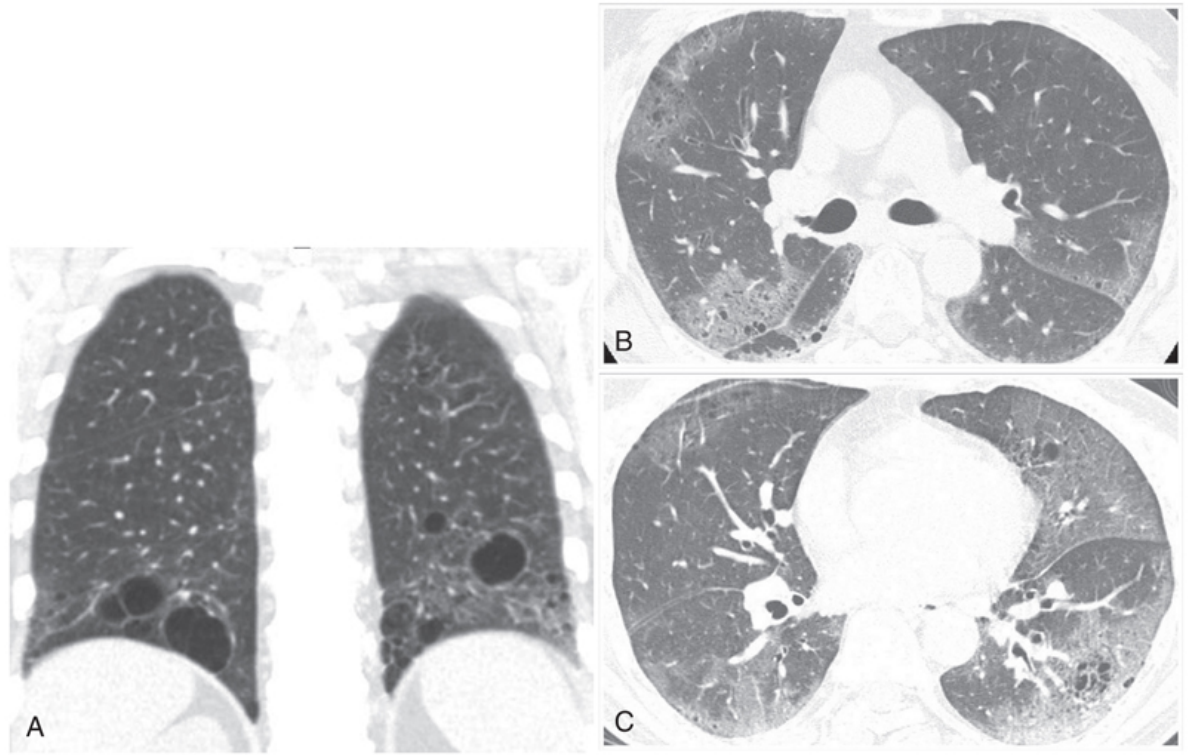

E-FIGURA 92-5 Pneumonia intersticial linfoide. Observe os cistos, dentro da atenuação em vidro fosco irregular, em lobos inferiores (A). Os cistos são intercalados dentro de áreas de atenuação em vidro fosco (B e C).

Artrite reumatoide

Embora a artrite reumatoide seja mais comum em mulheres (proporção 2:1 a 4:1), a DPI associada à artrite reumatoide é mais comum em homens (proporção 3:1). A maioria dos casos ocorre aos 50 e 60 anos de idade, e os sintomas pulmonares ocorrem no início da artrite em aproximadamente 75% dos casos. O comprometimento pulmonar na artrite reumatoide pode assumir muitas formas, mas a bronquiectasia, a bronquiolite, as pneumonias intersticiais idiopáticas e os derrames pleurais ou espessamento pleural são algumas das mais comuns. Cedo na evolução, as alterações histológicas são similares àquelas das pneumonias intersticiais idiopáticas, inclusive fibrose pulmonar, mas são distinguidas por um infiltrado linfocitário proeminente que pode conter folículos germinativos adjacentes aos vasos e vias aéreas. À medida que a doença progride, a infiltração se torna menos pronunciada e é substituída por tecido fibroso ou faveolamento, ou por ambos. Outras manifestações pulmonares incluem nódulos pulmonares, vasculite, hipertensão pulmonar e síndrome de Caplan (fibrose pulmonar nodular progressiva de lobos superiores em um minerador de carvão com artrite reumatoide), mas são relativamente raras. O tratamento é dirigido para a artrite reumatoide subjacente (Cap. 264).

Lúpus eritematoso sistêmico

As anormalidades pulmonares no LES (Cap. 266) podem variar grandemente. A doença pleural ou os derrames pleurais (ou ambos) estão comumente presentes na doença pulmonar do LES. A pneumonite aguda do lúpus pode simular pneumonia intersticial aguda, com atenuação em vidro fosco disseminada e entremeada com consolidação, ou pode ser manifestada como hemorragia alveolar difusa. Também pode ocorrer a DPI crônica. A infecção deve sempre ser considerada em pacientes agudamente enfermos que receberam esteroides ou outra terapia imunossupressora. Raramente, o defeito pulmonar restritivo, que pode ser predominantemente resultante de fraqueza diafragmática, leva a um padrão de radiografia de tórax com aparência de pulmão pequeno, que pode parecer progressivamente menor com o passar do tempo. Este é o chamado pulmão retraído, geralmente resistente a corticosteroides ou a outros agentes imunossupressores usados para tratar o LES. Sob outros aspectos, o tratamento da DPI é similar ao tratamento do LES subjacente.

Dermatomiosite e polimiosite

Diferentemente da esclerose sistêmica progressiva, o padrão de comprometimento pulmonar na dermatomiosite e polimiosite é mais heterogêneo. Foram descritas pneumonia intersticial usual, pneumonia intersticial não específica e pneumonia em organização criptogênica. A maioria dos pacientes possui anticorpo anti-Jo-1, e a doença é normalmente progressiva com o tempo. Uma síndrome semelhante à pneumonia intersticial aguda ocorre em um subconjunto de pacientes e é associada a uma alta mortalidade, apesar de terapia imunossupressora agressiva e de corticosteroides em altas doses. A DPI pode preceder as manifestações musculares por meses a anos ou ser sobreposta à doença muscular estabelecida. A gravidade da doença muscular não se correlaciona com a da DPI. O tratamento é direcionado para a doença subjacente (Cap. 269).

Síndrome de sjögren

A DPI é vista em pacientes com síndrome de Sjögren, particularmente aqueles com a forma primária da doença. A pneumonia intersticial linfocítica é o subtipo mais frequente, mas também pode estar presente a pneumonia em organização criptogênica. As infecções respiratórias e a bronquiectasia são comuns nas fases avançadas, talvez por causa do muco espessado. A resposta à terapia corticosteroide ou imunossupressora é geralmente boa (Cap. 268).

Doença mista do tecido conjuntivo

Esta síndrome de sobreposição (Cap. 267) combina características de esclerose sistêmica progressiva, LES, artrite reumatoide e polimiosite/artrite. A doença pulmonar é comum, mas é frequentemente subclínica e identificada apenas por exame radiográfico. O tratamento inclui corticosteroides e outros agentes imunomoduladores para a doença subjacente.

Espondilite anquilosante

A manifestação pulmonar mais comum da espondilite anquilosante (Cap. 265) é infiltrado reticulonodular bilateral com formação de cistos, resultado da destruição parenquimatosa. Não há terapia eficaz conhecida para essa doença fibrobolhosa apical.

Pneumonite de Hipersensibilidade

Biopatologia

A pneumonite de hipersensibilidade, também conhecida como alveolite extrínseca alérgica, é uma síndrome causada pela inalação repetida de antígenos específicos a partir de exposição ocupacional ou ambiental (Caps. 93 e 94) em indivíduos sensibilizados. Dentro de um curto período de tempo após a inalação do agente causador, os pacientes desenvolvem uma pneumonite difusa não específica com infiltrado de células inflamatórias nos bronquíolos, alvéolos e interstício, por vezes associada a derrame pleural. Nos estágios subagudo e crônico, formam-se granulomas de células epitelioides e infiltrado mononuclear frouxamente formados, não caseosos, dispersos no interstício. A pneumonite de hipersensibilidade pode ocorrer com exposição a uma ampla variedade de antígenos inalados (Caps. 93 e 94). Algumas das exposições mais comuns são o pulmão de fazendeiro, pulmão de criador de pássaros, pulmão de criador de periquitos e pulmão de criador de pombos. A exposição a um antígeno aviário pode estar oculta e relacionada com excrementos ou ninhos de pássaros. Os *hobbies* (pulmão de marceneiro) e as atividades de recreação (pulmão de usuário de sauna; jacuzzi) podem ser implicados do mesmo modo que a exposição ocupacional.

Manifestações clínicas

As características clínicas e a gravidade dos sintomas variam de acordo com a frequência e a intensidade da exposição. Um histórico de exposição a agentes potenciais ou mudanças nos ambientes doméstico e outros (ou ambos) é essencial para o diagnóstico e tratamento (Caps. 19 e 93) O intervalo entre a exposição ao antígeno e as manifestações clínicas de doença pulmonar é desconhecido, embora os sintomas possam ocorrer precocemente entre 4 e 12 horas após a exposição. Nesses casos, febre e calafrios são sintomas comuns e são relacionados à frequência e temporalmente ao local de trabalho ou aos *hobbies*; esses sintomas podem, na realidade, desaparecer nas férias ou durante afastamento do local de exposição, e apenas recidivar quando a exposição é reassumida. No entanto, em exposições mais crônicas e em baixa quantidade, o início é insidioso. Alguns pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica submetidos a vários anos de exposição podem manifestar aspectos clínicos semelhantes àqueles da fibrose pulmonar idiopática.

Diagnóstico

Na pneumonite de hipersensibilidade, os achados na radiografia de tórax são variados, com consolidação em áreas focais ou uma aparência difusa de vidro fosco (E-Fig. 92-E6), atenuação micronodular e reticular nas formas subagudas, e reticulação difusa com faveolamento predominantemente nas zonas superiores dos pulmões na forma crônica. As radiografias de tórax podem ser normais em até 30% dos pacientes com anormalidades fisiológicas importantes.

Na TCAR, são vistos micronódulos centrolobulares pouco definidos com densidade de vidro fosco, juntamente com evidência de atenuação em mosaico (aprisionamento aéreo) como resultado de bronquiolite concomitante e predomínio nos lobos superiores de alterações parenquimatosas (E-Fig. 92-E7). Cronicamente, os achados de fibrose pulmonar podem ser indistinguíveis dos padrões vistos na pneumonia intersticial usual e fibrose pulmonar idiopática (E-Fig. 92-E8).

Anticorpos séricos precipitados para potenciais causas de pneumonite de hipersensibilidade confirmam a exposição, mas não a relação de causa e efeito, e a ausência de anticorpos não exclui o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade. Em alguns casos, uma investigação aprofundada do domicílio e do local de trabalho do paciente por um higienista industrial pode revelar fungos ocultos, esporos, *Thermoactinomycetes* spp., *Aureobasidium pullulans* e outras causas precipitantes. Quando tais exposições são evidentes e suspeitadas como causa de DPI, outras intervenções diagnósticas mais avançadas, como o LBA, podem ser bastante úteis para demonstrar o aumento de linfócitos T e de plasmócitos. A tríade histológica característica na pneumonite de hipersensibilidade é pneumonia intersticial não específica celular, bronquiolite celular e inflamação granulomatosa; entretanto, essa tríade é vista em não mais que 75% dos pacientes afetados. A diferenciação da pneumonia intersticial não específica celular pode ser desafiadora. Histórico clínico com evidência de exposição ambiental atribuída ao antígeno e testes no lavado broncoalveolar ao antígeno suspeito, em laboratórios com experiência, podem fornecer pistas para o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade em um paciente em que se suspeitaria de fibrose pulmonar idiopática. Um subgrupo de pacientes que preenchem os critérios diagnósticos de fibrose pulmonar idiopática pode posteriormente ser diagnosticado como tendo pneumonite de hipersensibilidade crônica após avaliação criteriosa por peritos familiarizados com a pneumonite de hipersensibilidade.[10]

Tratamento e prognóstico

Uma investigação cuidadosa deve ser realizada para identificar o antígeno no ambiente do paciente. Por vezes, um higienista industrial é necessário para obter amostras para culturas de potenciais fontes no ambiente domiciliar e de trabalho do paciente. O antígeno identificado deve ser erradicado do ambiente no qual o paciente circula. Afastamento da exposição ao antígeno ou antígenos identificados e tratamento com corticosteroides (Tabela 92-5) são importantes para obter a melhora do paciente. Contudo, apesar das pesquisas exaustivas, o antígeno pode permanecer oculto em um número substancial de pacientes que apresentam pneumonite de hipersensibilidade confirmada por biópsia pulmonar. A exposição continuada ou prolongada a antígenos não identificáveis leva à pneumonite de hipersensibilidade crônica e à fibrose irreversível que podem não responder a qualquer esquema de tratamento. Nos estágios fibróticos, o prognóstico e a evolução clínica podem ser semelhantes aos da fibrose pulmonar idiopática.

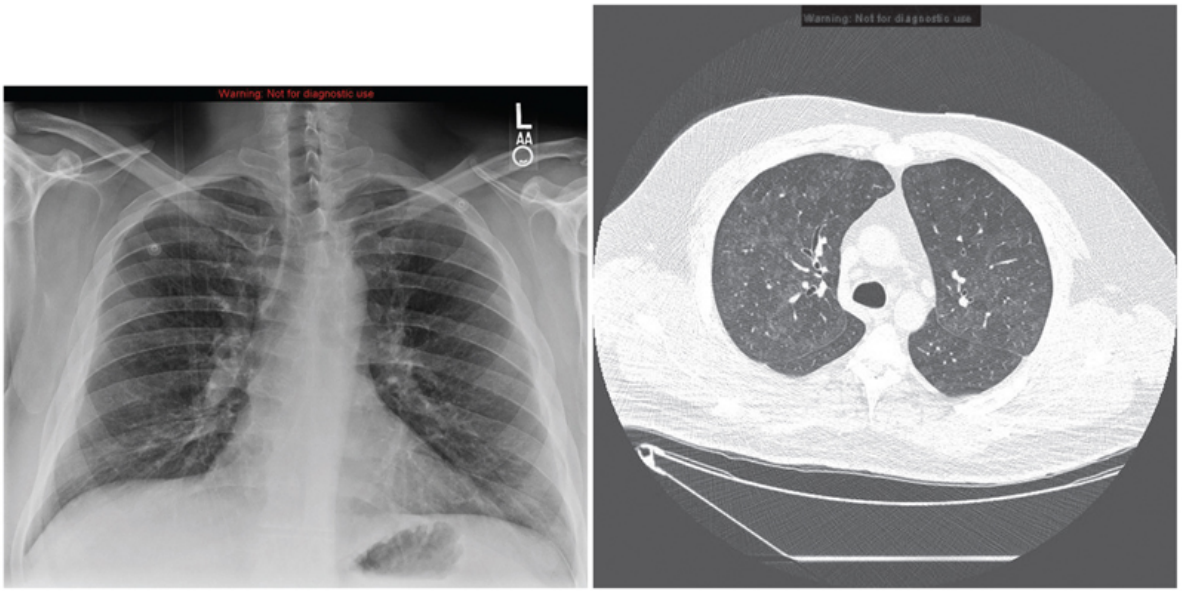

E-FIGURA 92-6 Radiografia de tórax (à esquerda) e tomografia computadorizada (à direita) no mesmo paciente com pneumonite de hipersensibilidade. Observe os nódulos centrolobulares e opacidades em vidro fosco na tomografia computadorizada.

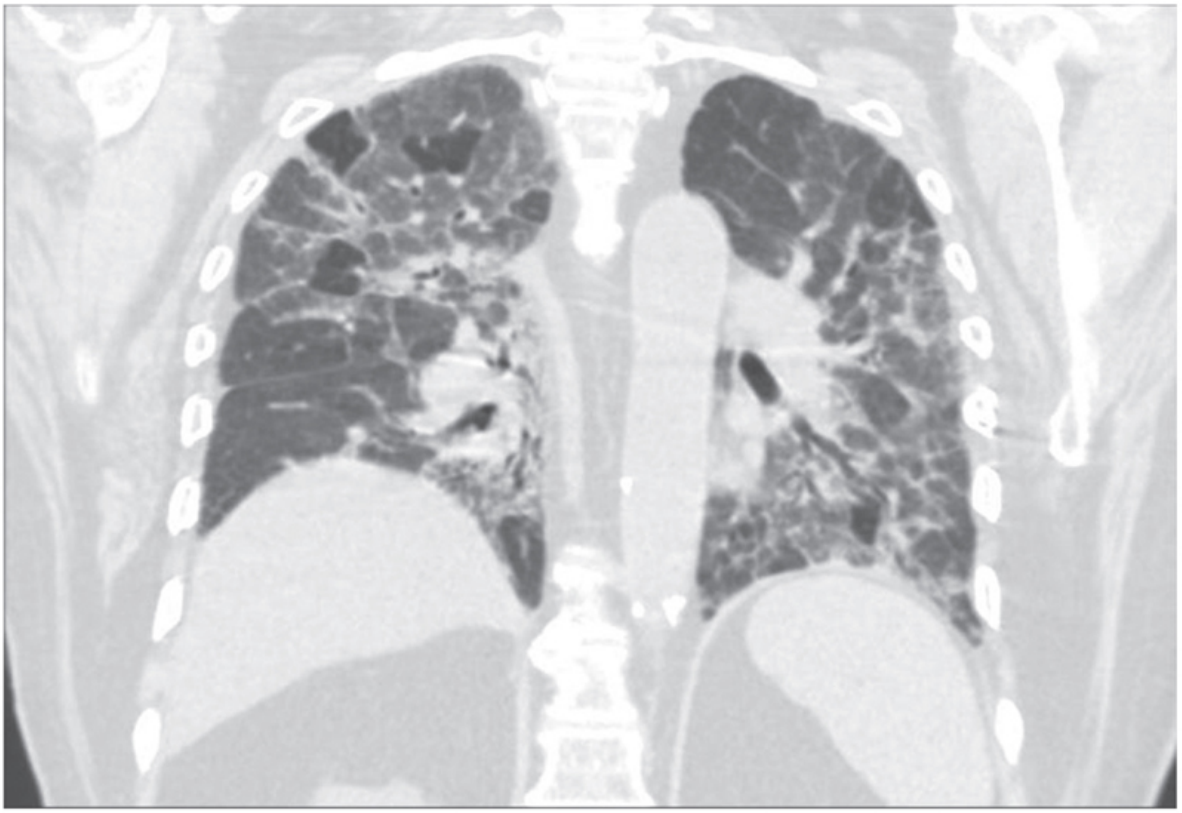

E-FIGURA 92-7 Aprisionamento de ar no lobo superior e atenuação em mosaico, em um paciente com pneumonite de hipersensibilidade.

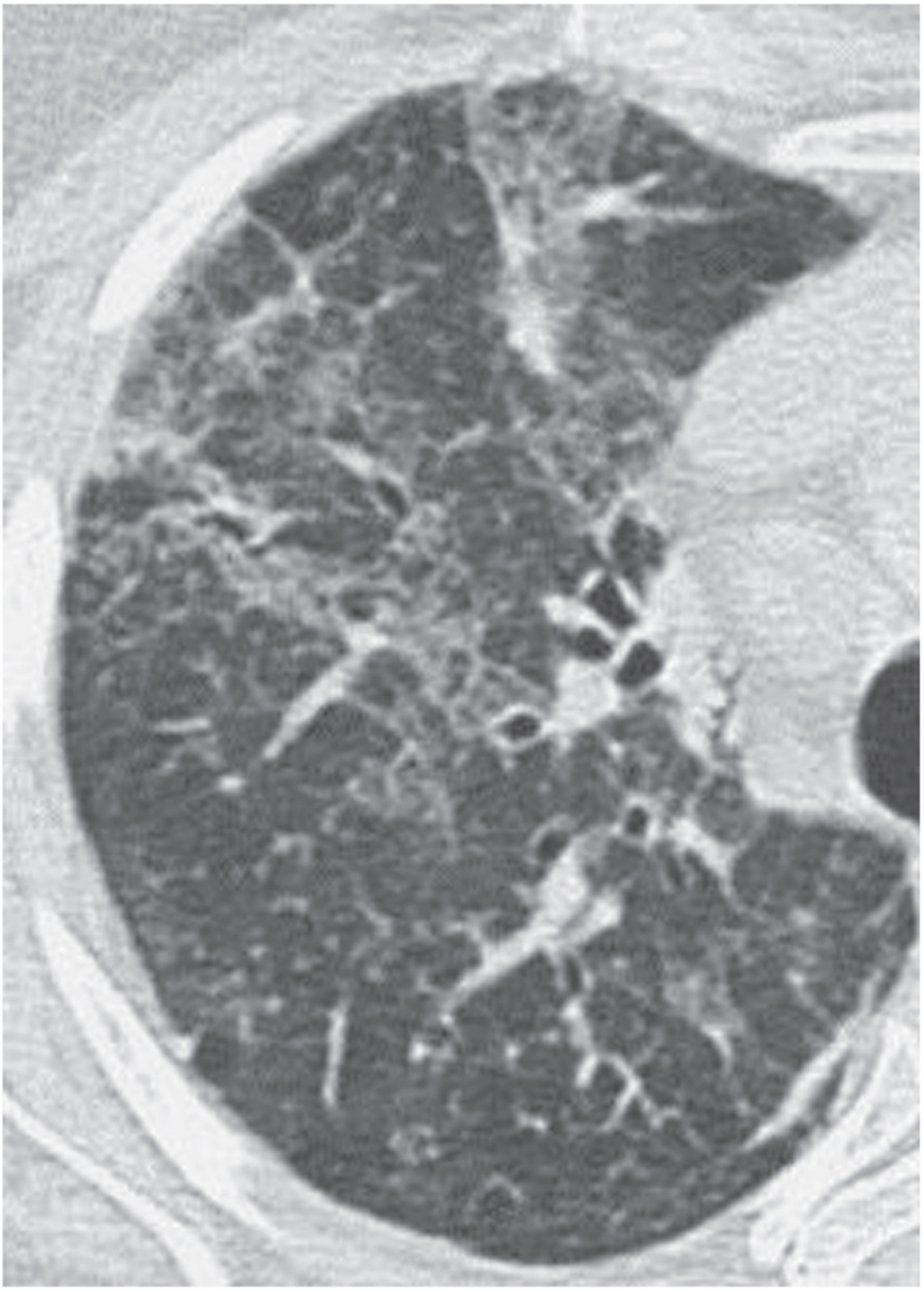

E-FIGURA 92-8 Lobo superior com fibrose nodular e irregular em um paciente com pneumonite de hipersensibilidade crônica.

Doenças Pulmonares Intersticiais Ocupacionais

As DPIs associadas a ocupações específicas geralmente envolvem a inalação e deposição de poeira nos pulmões, seguida por uma reação tecidual que, em última análise, resulta em fibrose. Os exemplos incluem a silicose (inalação de sílica em forma cristalina ou dióxido de silício sob forma de quartzo, cristobalita ou tridimita; as ocupações de risco incluem jateamento de areia e trabalho com granito), pneumoconiose dos mineradores de carvão (inalação de poeira de carvão), asbestose (deposição de fibras durante mineração, moagem ou outra manipulação de asbesto; soldagem e trabalho em estaleiro são duas ocupações de risco), beriliose (vista em trabalhadores de indústrias aeroespaciais e eletrônicas) e doença por metal duro (Cap. 93). As características radiológicas variam dependendo do inalante causador. A cessação da exposição é importante, mas a fibrose geralmente é irreversível.

Doença Pulmonar Intersticial Induzida por Medicamento

Mais de 300 fármacos, biomoléculas ou remédios homeopáticos (Tabela 92-2) podem causar DPI aguda, subaguda ou crônica, e a lista continua a aumentar à medida que novos medicamentos são introduzidos. As manifestações clínicas e radiográficas são bastante variadas. Exemplos de síndromes conhecidas incluem DPI crônica induzida por nitrofurantoína que simula fibrose pulmonar idiopática (e é fatal em aproximadamente 8% dos casos), pneumonite granulomatosa secundária a metotrexato (<5%), DPI granulomatosa semelhante à sarcoidose induzida por interferon-α e agentes moduladores do fator de necrose tumoral, anormalidades inflamatórias, fibróticas alveolares e intersticiais bilaterais inespecíficas causadas pela bleomicina e outros agentes quimioterápicos, além de anormalidades alveolares,

intersticiais e densidades nodulares na toxicidade pulmonar aguda e crônica pela amiodarona. A maioria das DPIs induzidas por medicamentos é reversível se reconhecida precocemente e se o uso do fármaco responsável for descontinuado. Além da descontinuação do agente implicado, o tratamento com corticosteroides (Tabela 92-5) está indicado em pacientes com comprometimento funcional moderado a grave.

Transtornos de Preenchimento Alveolar

Nos transtornos de preenchimento alveolar (Cap. 91), os espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais são enchidos de sangue, liídios, proteína, água ou células inflamatórias. O aspecto radiográfico é o de um infiltrado alveolar com pequenas densidades nodulares e margens pouco definidas; portanto, a imagem radiográfica é semelhante a de uma DPI, e praticamente todos os transtornos de preenchimento alveolar podem resultar em DPI, incluindo a síndrome de Goodpasture, a proteinose alveolar pulmonar (primária e secundária), as síndromes de hemorragia alveolar (Cap. 91), a pneumonia intersticial aguda e o carcinoma bronquialveolar (Cap. 191).

Hemossiderose pulmonar idiopática

Esta doença rara que acomete crianças e adultos jovens é caracterizada por hemorragia alveolar intermitente, difusa, sem evidência de vasculite, inflamação, granulomas ou necrose. A etiologia é pouco compreendida. Anemia e hepatoesplenomegalia podem estar presentes. Macrófagos, com hemossiderina no líquido do LBA e no tecido pulmonar, fazem parte do quadro diagnóstico. A radiografia de tórax revela infiltrados alveolares difusos bilaterais. Um infiltrado intersticial crônico pode se desenvolver após repetidos episódios, raramente com adenopatia hilar e mediastinal. Os corticosteroides sistêmicos (Tabela 92-5) podem ser benéficos para tratar a doença aguda.

Pneumonia eosinofílica crônica

A manifestação clínica da pneumonia eosinofílica crônica varia dentro de um largo espectro, desde assintomática até insuficiência respiratória. A doença frequentemente ocorre em mulheres entre a segunda e quarta décadas de vida; essas mulheres muitas vezes manifestam sintomas constitucionais de febres, sudorese, perda de peso, fadiga, dispneia e tosse. A eosinofilia no sangue periférico (Cap. 170), usualmente em níveis de 10% a 40%, é comum, mas pode estar ausente em até um terço dos pacientes afetados na avaliação inicial. Na radiografia de tórax e TCAR, a característica cardinal é a consolidação multifocal periférica, predominantemente nas zonas pulmonares superiores e médias. Esses infiltrados periféricos densos, que às vezes foram chamados "imagem fotográfica negativa do edema pulmonar", muitas vezes se resolvem dramaticamente após tratamento com corticosteroides. Atenuação em vidro fosco comumente acompanha a consolidação. O líquido do LBA pode mostrar mais de 40% de eosinófilos durante exacerbações. O tratamento com corticosteroides (Tabela 92-5) resulta em resposta rápida, frequentemente dentro de horas; de fato, essa resolução dramática dos sintomas com desaparecimento radiográfico dos infiltrados brevemente após início da terapia corticosteroide é considerada "diagnóstica". Entretanto, a taxa de recaída é alta, de modo que a maioria dos pacientes necessita de tratamento prolongado com corticosteroides em baixa dose (prednisona, 5 a 10 mg/dia) para permanecer em remissão.

Doença Pulmonar Intersticial Associada a Vasculites Pulmonares

Granulomatose com poliangeíte (anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener)

A granulomatose com poliangeíte (Cap. 270) é a forma mais comum de vasculite que compromete o pulmão. A inflamação granulomatosa necrosante sistêmica e vasculite de pequenos vasos são muitas vezes manifestadas primeiramente no trato respiratório superior sob a forma de rinite ou sinusite crônicas (ou ambas), epistaxe, ulcerações orofaríngeas, hiperplasia gengival com formação de fendas ou otite média serosa. A destruição da cartilagem nasal pode levar à perfuração do septo ou a uma deformidade de nariz em sela. As lesões ulcerativas da árvore traqueobrônquica, os nódulos com cavitação dentro do parênquima pulmonar e a hemorragia alveolar difusa, causada por capilarite pulmonar, são manifestações no trato respiratório inferior. A glomerulonefrite necrosante segmentar focal é a manifestação extratorácica mais comum, embora o comprometimento pulmonar possa ocorrer sem doença renal. A radiografia do tórax usualmente revela múltiplos infiltrados nodulares ou com cavitação, mas nódulos isolados também podem ser encontrados. O diagnóstico é mais comumente feito por meio sorológico, com demonstração de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, embora um teste negativo não exclua a doença. O tratamento é usualmente com ciclofosfamida (50 a 100 mg/dia ou 2 mg/kg de peso corporal ideal por dia, mas não mais que 150 mg/dia) em conjunto com corticosteroides orais (prednisona, 10 a 40 mg/dia). A remissão inicial ocorre em mais de 90% dos pacientes, porém a maioria dos pacientes necessita de tratamento durante vários anos. As recaídas podem ocorrer em até 30% dos pacientes, especialmente quando o tratamento é diminuído gradualmente; eles podem necessitar de tratamento indefinidamente. Rituximabe é uma alternativa se a ciclofosfamida não for bem-sucedida ou não for tolerada (Cap. 270). A profilaxia para infecção por *Pneumocystis jirovecii* é indicada para os pacientes que recebem tratamento crônico.

Síndrome de churg-strauss (angeíte alérgica)

Esta vasculite necrosante sistêmica (Cap. 270) afeta ambos os tratos respiratórios, superior e inferior, e é quase invariavelmente precedida por doenças alérgicas como asma, rinite alérgica, sinusite ou uma reação a medicamento. Eosinofilia periférica e pulmonar, broncospasmo, níveis aumentados de imunoglobulina E e erupções cutâneas são manifestações comuns. Os achados radiográficos pulmonares são infiltrados fugazes focais bilaterais, infiltrados nodulares difusos ou doença reticulonodular difusa. O exame histopatológico do tecido pulmonar geralmente é diagnóstico, com características de angeíte ou vasculite granulomatosa. Embora seja indicado tratamento com corticosteroides, a posologia e duração não estão claras (Tabela 92-5).

Capilarite pulmonar idiopática

A capilarite pulmonar idiopática pode comprometer a vasculatura pulmonar dentro das paredes alveolares e ser manifestada como DPI. Os pacientes também podem ter hemorragia alveolar subclínica, muitas vezes associada à presença de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares. Os corticosteroides são o sustentáculo do tratamento, mas a dose e a duração do tratamento não estão claras. Frequentemente, os pacientes necessitam de tratamento adjuvante com ciclofosfamida ou rituximabe, de modo semelhante aos pacientes com vasculite e granulomatose com poliangeíte (Cap. 270).

Outras Formas de Doença Pulmonar Intersticial

Sarcoidose

Consultar o Capítulo 95.

Histiocitose pulmonar de células de langerhans

Esta condição, previamente conhecida como histiocitose X pulmonar ou granuloma eosinofílico do pulmão, é uma DPI granulomatosa idiopática que normalmente ocorre na segunda ou terceira décadas de vida. Há uma preponderância masculina. O termo atualmente aceito é *histiocitose de células de Langerhans*. A histiocitose pulmonar de células de Langerhans é rara, com uma incidência populacional estimada de dois a cinco casos por milhão. A grande maioria (~90%) dos afetados compreende homens fumantes, e a evidência atual sugere que o transtorno resulta de uma resposta imunológica anormal a um componente ou derivado da fumaça de cigarro.

Manifestações clínicas

Os achados clínicos são variáveis e compreendem desde uma radiografia anormal de tórax em um paciente assintomático à dispneia progressiva com tosse não produtiva. Podem estar presentes sintomas sistêmicos de mal-estar, febre e perda de peso. A hemoptise é rara. O pneumotórax espontâneo, que ocorre em aproximadamente 25% dos pacientes devido à ruptura de cistos subpleurais, pode ser um achado inicial. A histiocitose de células de Langerhans pode ser limitada ao pulmão ou ser um componente de uma doença multissistêmica que inclui lesões ósseas císticas dolorosas e diabetes insípido (Cap. 225).

Diagnóstico

A radiografia de tórax mostra opacidades reticulonodulares simétricas difusas sobrepostas a múltiplos pequenos cistos nas zonas pulmonares superiores e médias. A TCAR revela nódulos subpleurais, opacidades em vidro fosco esparsas e cistos irregulares variáveis em número, tamanho e configuração em ambos os pulmões, poupando as bases pulmonares (E-Fig. 92-E9). No contexto clínico apropriado, esse padrão pode ser patognomônico. À medida que a doença progride, o aumento da fibrose e dos cistos pode levar ao faveolamento do pulmão. Os TFPs são caracterizados por um padrão misto restritivo e obstrutivo, que inclui uma redução na capacidade de difusão. A capacidade vital é desproporcionalmente reduzida em comparação à capacidade pulmonar total, por causa do aprisionamento de ar dentro dos cistos; o resultado é um volume residual aumentado. O LBA revela células de Langerhans (histiócitos atípicos) que têm o característico "corpo x" (i.e., grânulo de Birbeck) na microscopia eletrônica; a imuno-histoquímica mostra antígeno CD1 na superfície celular e proteína S-100 no citoplasma. Contudo, a ausência desses achados

não exclui o diagnóstico; este geralmente é feito por biópsia transbrônquica ou biópsia pulmonar aberta, que revela agregados intersticiais e peribronquiolares de histiócitos, eosinófilos e linfócitos, nódulos peribronquiolares e cistos com áreas de fibrose central estrelada.

Tratamento e prognóstico

Embora a regressão definitiva após interrupção do tabagismo não tenha sido comprovada, pequenas séries relatam melhora, de modo que os pacientes devem ser incentivados a parar de fumar. O prognóstico na histiocitose pulmonar de células de Langerhans em geral é favorável, com aproximadamente 75% dos pacientes melhorando ou estabilizando, especialmente com cessação do tabagismo. Alguns pacientes, no entanto, podem progredir para a doença pulmonar terminal. Em pacientes com doença progressiva, corticosteroides (Tabela 92-5) com ou sem vincristina, arabinosídeo, ciclosporina, ciclofosfamida e azatioprina foram usados com alguns relatos episódicos de sucesso. O transplante pulmonar foi realizado, mas a recorrência da doença foi descrita no aloenxerto.

Linfangioleiomiomatose

Esta rara doença pulmonar intersticial é limitada a mulheres, principalmente em idade reprodutiva. A proliferação de músculo liso anormal em torno dos bronquíolos leva a pequenos cistos bilaterais, os quais dão um aspecto de DPI nas radiografias de tórax e comprometimento progressivo da função pulmonar. A hemoptise, o pneumotórax (por ruptura de cistos subpleurais) e o quilotórax (por obstrução linfática) podem ser sintomas iniciais que distinguem esta doença de outras doenças pulmonares difusas. Embora a linfangioleiomiomatose seja usualmente limitada aos pulmões, foi descrita uma associação aos angiomiolipomas dos linfonodos mediastinais e retroperitoneais e do rim, de modo que a doença pode simular as manifestações da esclerose tuberosa (Cap. 417). Infiltrados reticulonodulares grosseiros, muitas vezes com cistos ou bolhas, normalmente são vistos em radiografias de tórax. Em contraste com a maioria das outras DPIs, volumes pulmonares aumentados podem estar presentes e devem levar em consideração este diagnóstico em uma mulher não fumante em idade reprodutiva. A TCAR mostra cistos difusos característicos de paredes finas, geralmente com menos de 2 cm de diâmetro. O LBA pode mostrar hemorragia alveolar oculta (E-Fig. 92-E10). A biópsia pulmonar revela células musculares lisas anormais revestindo as vias aéreas, os linfáticos e os vasos sanguíneos, com obstrução do fluxo aéreo concomitante e substituição do parênquima pulmonar por cistos.

Tratamento e prognóstico

Em um estudo clínico randomizado, o sirolimo, um inibidor da sinalização da rapamicina, inicialmente em 2 mg por dia e titulado para manter níveis séricos entre 5 e 15 ng/mL, foi seguro e estabilizou a função pulmonar.[A14] O tratamento com progesterona ou tamoxifeno foi tentado em algumas pacientes, mas não há estudos randomizados para sustentar o uso de intervenções que alterem o equilíbrio estrogênio-progesterona. Embora o transplante pulmonar seja indicado quando a paciente atinge comprometimento funcional grave, a doença pode recidivar no pulmão transplantado. A maioria dos pacientes morre de insuficiência respiratória cerca de 10 anos após o início dos sintomas.

Doenças Hereditárias

Diversas doenças genéticas raras são associadas à DPI e à fibrose pulmonar. A herança é dominante autossômica com penetrância variável na maioria dos casos de fibrose pulmonar idiopática familiar e pneumonia intersticial idiopática e na esclerose tuberosa (Cap. 417), neurofibromatose (Cap. 417) e hipercalcemia hipocalciúrica familiar (Cap. 245). A herança é autossômica recessiva na doença de Gaucher (Cap. 208), doença de Niemann-Pick (Cap. 208) e síndrome de Hermansky-Pudlak (Cap. 208). A forma congênita do transtorno de preenchimento alveolar, proteinose alveolar pulmonar, também é herdada de uma maneira autossômica recessiva.

A *esclerose tuberosa* (Cap. 417), que é uma doença autossômica dominante de penetrância variável, é caracterizada patologicamente pela presença de hamartomas em múltiplos órgãos. As manifestações clínicas mais bem conhecidas incluem epilepsia, retardo mental, adenoma *sebaceum* e angiomiolipomas renais. A DPI ocorre em apenas 1% dos pacientes com esclerose tuberosa, usualmente em mulheres com mais de 30 anos com pouco ou nenhum retardo mental. O comprometimento pulmonar, que é indistinguível de linfangioleiomiomatose radiográfica e histopatologicamente, pode ser manifestado como dispneia de esforço, pneumotórax recorrente e hemoptise. A TCAR revela cistos de paredes finas e um infiltrado reticulonodular difuso. A hemorragia parenquimatosa recorrente pode levar à deposição de hemossiderina e fibrose pulmonar intersticial. Não há cura, e o tratamento é de suporte.

A *neurofibromatose* (Cap. 417) pode afetar todas as faixas etárias e ambos os sexos. O tipo 1 (doença de von Recklinghausen) é caracterizado por manchas café com leite, neurofibromas, glioma óptico e lesões ósseas; o tipo 2, mais raro, é associado a neuromas acústicos bilaterais. A DPI difusa é manifestada como fibrose bilateral dos lobos inferiores, bem como bolhas ou alterações císticas. A fibrose intersticial e alveolite com espessamento dos septos alveolares, acompanhadas por um infiltrado celular, são vistos na biópsia pulmonar. O tratamento é o mesmo para a fibrose pulmonar idiopática.

A *doença de Gaucher* (Cap. 208), um transtorno de armazenamento de glicolipídio lisossomal, tem uma predileção pela população judia asquenaze. As manifestações pulmonares, que ocorrem mais frequentemente na doença tipo 2, podem ser um resultado da infiltração intersticial por células de Gaucher com fibrose, consolidação alveolar e preenchimento dos espaços aéreos. A obstrução capilar por células de Gaucher pode causar hipertensão pulmonar secundária. O tratamento é o mesmo utilizado para a doença sistêmica, e as condutas gerais para as pneumonias intersticiais idiopáticas e hipertensão arterial pulmonar podem ser seguidas para esses pacientes.

A *doença de Niemann-Pick* (Cap. 208) é uma rara doença do armazenamento lipídico que pode causar infiltração por "células espumosas" em todos os linfáticos pulmonares, artérias pulmonares e alvéolos pulmonares. Os pacientes com tipo B podem sobreviver até a idade adulta. O tratamento é o mesmo indicado para a doença sistêmica.

A *síndrome de Hermansky-Pudlak* (Cap. 208) é caracterizada por albinismo oculocutâneo, uma diátese hemorrágica e inclusões ceroides nos macrófagos. A maioria dos pacientes é de ancestralidade porto-riquenha, e as mulheres são afetadas mais frequentemente do que homens. A fibrose pulmonar, com início na terceira ou quarta décadas, é lentamente progressiva. Os princípios de tratamento e as intervenções são em grande parte de suporte e extrapolados de outras condições relacionadas, especialmente fibrose pulmonar idiopática.

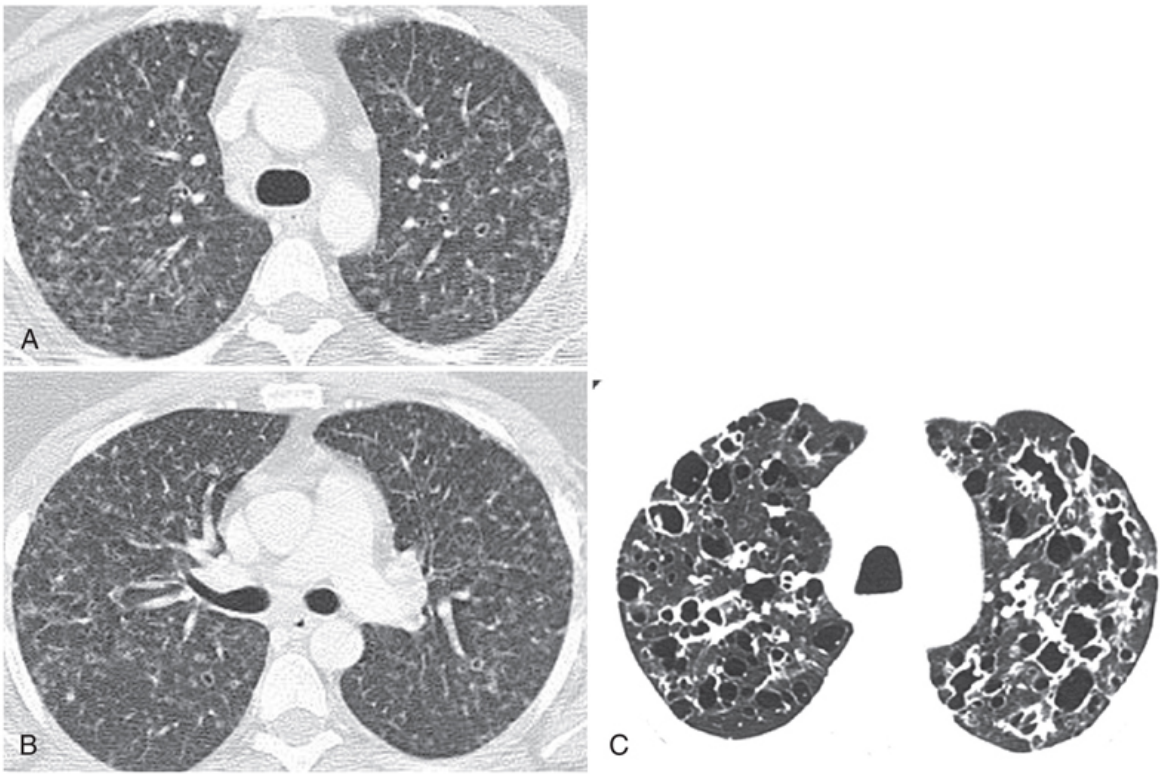

E-FIGURA 92-9 Histiocitose pulmonar de células de Langerhans. A tomografia computadorizada de alta resolução revela nódulos subpleurais, densidades espalhadas em vidro opaco (A e B), e cistos irregulares de diferentes graus de número e tamanho (C).

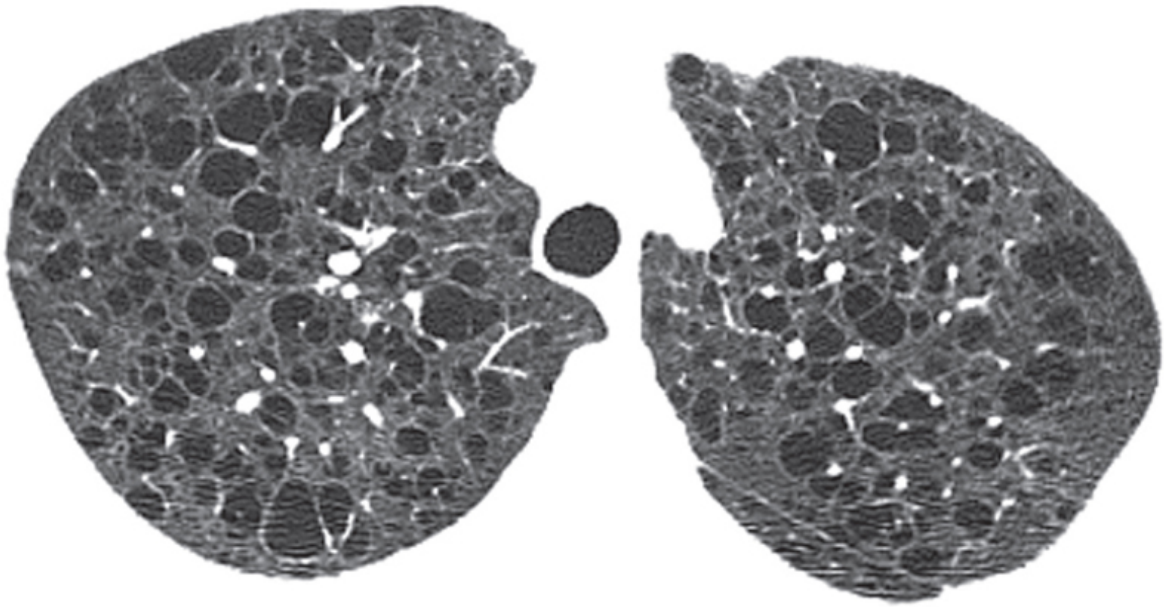

E-FIGURA 92-10 Cistos bilaterais de paredes finas em um paciente com linfangioleiomiomatose.

Referência de Grau A

A1. Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:208–217.

A2. Taniguichi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35:821–829.

A3. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377:1760–1769.

A4. King Jr TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2083–2092.

A5. Xaubet A, Serrano-Mollar A, Ancochea J. Pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15:275–281.

A6. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2071–2082.

A7. Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2010;363:620–628.

A8. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2013;1:369–376.

A9. Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, et al. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2093–2101.

A10. Raghu G, Anstrom KJ, King Jr TE, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:1968–1977.

A11. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:88–95.

A12. Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;158:641–649.

A13. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354:2655–2666.

A14. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011;364:1595–1606.

Referências Gerais

1. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med*. 2014;2:566–572.
2. Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet*. 2013;45:613–620.
3. Hunninghake GM, Hatabu H, Okajima Y, et al. MUC5B promoter polymorphism and interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med*. 2013;368:2192–2200.
4. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1004–1014.
5. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:733–748.
6. Stock CJ, Sato H, Fonseca C, et al. Mucin 5B promoter polymorphism is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with development of lung fibrosis in systemic sclerosis or sarcoidosis. *Thorax*. 2013;68:436–441.
7. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788–824.
8. Xaubet A, Serrano-Mollar A, Ancochea J. Pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15:275–281.
9. King Jr TE, Albera C, Bradford WZ, et al. All-cause mortality rate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Implications for the design and execution of clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:825–831.
10. Morell F, Villar A, Montero MA, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2013;1:685–694.

Doença respiratória ocupacional

Susan M. Tarlo

Doenças pulmonares ocupacionais incluem um amplo espectro de doenças respiratórias com sintomas, sinais e resultados de testes diagnósticos que frequentemente se apresentam com características semelhantes às das doenças não ocupacionais (Tabela 93-1). Por exemplo, a asma com início na vida adulta (Cap. 87) pode ser asma ocupacional; suspeita de sarcoidose (Cap. 95) pode realmente ser beriliose; fibrose pulmonar idiopática aparente pode ser asbestose, ou uma suspeita de pneumonia viral (Cap. 97) pode ser na verdade uma pneumonite por hipersensibilidade decorrente de uma causa ocupacional como exposição a líquidos de metalurgia contaminados.

Tabela 93-1

Exemplos de doenças respiratórias ocupacionais que podem ser diagnosticadas erroneamente como uma doença respiratória não ocupacional comum

DOENÇA QUE É IMITADA	POSSÍVEL DOENÇA OCUPACIONAL	EXEMPLOS E CARACTERÍSTICAS SUGESTIVAS QUE LEVAM AO DIAGNÓSTICO CORRETO
Asma	Asma ocupacional decorrente de um sensibilizante no trabalho	Sintomas da asma começam e pioram durante o período de trabalho, com alguma melhora nos dias de folga ou férias. Exposição a sensibilizante de alto e baixo peso molecular no local de trabalho
	Asma ocupacional — induzida por agente irritante, incluindo síndrome da disfunção reativa das vias aéreas	Asma começa dentro de alguns dias após a exposição (acidental) de alto nível no local de trabalho
	Asma exacerbada pelo local de trabalho	Asma geralmente tem início antes de começar o trabalho ou a exposição, mas a gravidade piora nos dias de trabalho, ou as exposições aos agentes desencadeadores ou alérgenos comuns são esperadas no local de trabalho
DPOC	DPOC ocupacional	Exposição prolongada a poeiras e gases no local de trabalho
Pneumonia	Pneumonite por hipersensibilidade aguda	Sintomas normalmente se resolvem em alguns dias e recorrem durante nova exposição ao mesmo agente desencadeador (p. ex., líquido de metalurgia, feno embolorado, umidificadores)
Pneumonia ou doença respiratória viral aguda	Febre do umidificador, síndrome da poeira tóxica orgânica, febre de gases de metal, febre de gases de polímero, febre de pó de algodão	A exposição desencadeia os episódios
Sarcoidose	Beriliose crônica	Histórico de exposição ao pó de berílio por até 30 anos ou mais antes do início da doença
	Silicose	Histórico de exposição; achados radiológicos típicos de opacidades arredondadas no lobo superior e fibrose massiva progressiva; biópsia
Fibrose pulmonar idiopática	Asbestose	Histórico de exposição prévia a asbesto alta ou moderada e período de latência apropriado, geralmente com outros marcadores da exposição ao asbesto, como evidências radiológicas de placas pleurais
	Pneumonite por hipersensibilidade crônica	± Exposição no trabalho a um agente desencadeador conhecido, ± melhora durante períodos longe da exposição
	Pulmão do funcionário têxtil (Bissinose)	Bronquiolite linfocítica e doença pulmonar intersticial decorrente e microfibras têxteis de náilon/sintéticas
Fibrose pulmonar idiopática ou proteinose alveolar	Pulmão de índio	Exposição a óxido de índio e estanho na fabricação de telas planas
Fibrose pulmonar idiopática ou pneumonite por hipersensibilidade	Doença por metal duro	Histórico de exposição ao metal duro (tungstênio, cobalto) e achados histológicos de pneumonite de células gigantes na biópsia pulmonar
Infecções torácicas	Causas ocupacionais de infecções torácicas, por exemplo SARS ou TB nos trabalhadores da saúde, histoplasmose nos trabalhadores de construção, antraz nos trabalhadores de lã ou fazendeiros	Histórico de ocupação e exposições
Derrame pleural	Derrame pleural benigno relacionado a asbesto	Exposição prévia ao asbesto com latência apropriada; placas pleurais comumente presentes
Nódulo pulmonar incidental	Atelectasia redonda decorrente de asbesto	Exposição prévia ao asbesto com latência apropriada; placas pleurais comumente presentes
Nódulos múltiplos	Silicose ou pneumoconiose	Histórico de exposição, distribuição de nódulos, presença de fibrose maciça progressiva
Câncer de pulmão	Câncer pulmonar ocupacional	Histórico de exposição a carcinógenos no local de trabalho, com período de latência apropriado (p. ex., asbesto, radônio, cromo)
Bronquiolite obliterante	Pulmão de pipoca Bronquiolite em militares	Histórico de trabalho com pipoca de micro-ondas ou aromas História de mobilização no Sudeste Asiático com exposição a fogueiras a céu aberto e a outros irritantes

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; SARS = síndrome respiratória aguda grave; TB = tuberculose.

Ao avaliar qualquer doença respiratória, o médico deve considerar a possibilidade de haver uma causa ou contribuição ocupacional (E-Fig. 19-1; Tabela 93-1). O início da doença após uma exposição ocupacional pode ocorrer com um curto período de latência, como na lesão por inalação tóxica aguda, ou ao longo de meses ou anos, como na asma ocupacional ou pneumonite por hipersensibilidade. A latência pode ser de 20 anos ou mais na beriliose crônica ou câncer pulmonar decorrente de cromo, asbesto ou outros carcinógenos. Os históricos de exposição ocupacional mais relevantes dependem, portanto, do tipo de doença pulmonar: para síndromes agudas, a exposição recente durante o trabalho é mais relevante; para asma ou pneumonite por hipersensibilidade, exposições no início dos sintomas e exposições contínuas são mais relevantes; mas para doenças crônicas ou doenças que podem resultar de um longo período de latência, é essencial fazer um histórico completo. Consideração também deve ser dada a exposições potencialmente relevantes que podem estar relacionadas aos *hobbies* e vocações do paciente (p. ex., trabalho com madeira, construção de maquetes ou coleção de insetos).

A relevância clínica de uma atribuição ocupacional correta é mais aparente nas doenças com uma estreita relação temporal entre a exposição e o início dos sintomas, pois a intervenção para reduzir ou remover a exposição pode reverter o processo ou prevenir a progressão. Além disso, as intervenções no local de trabalho podem reduzir ou prevenir a doença em outros trabalhadores. Entretanto, mesmo para as doenças com potencial de latência longa, tais como a doença crônica pelo berílio, a identificação da doença em um trabalhador deve ser considerada como um evento sentinela que pode levar à investigação das exposições no local de trabalho e à introdução de medidas preventivas. Com o auxílio de seus médicos, trabalhadores com doenças pulmonares ocupacionais também podem qualificar-se para a compensação de trabalhadores.

Epidemiologia

Não existem dados confiáveis para a incidência total ou prevalência de doenças pulmonares ocupacionais, e a variação regional em ocupações e exposições é substancial. A asma relacionada ao trabalho tem se tornado a doença pulmonar ocupacional crônica mais comum em países desenvolvidos, onde a asma ocupacional (asma provocada pelo trabalho) é responsável por cerca de 15% de todos os casos de asma com início na vida adulta, e a asma exacerbada pelo trabalho ocorre em 25% a 52% dos trabalhadores asmáticos. A contribuição ocupacional da poeira, do fumo e dos gases do local de trabalho para a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é estimada em 15%.

Por outro lado, a silicose e a pneumoconiose dos mineradores de carvão, embora ainda importantes nos países em desenvolvimento, estão em declínio nos países desenvolvidos (E-Fig. 93-1, *A* e *B*)[1] como resultado de medidas de higiene ocupacional. Por exemplo, aproximadamente 100.000 americanos receberam benefícios do programa *Federal Black Lung* em 2005 em comparação a cerca de 500.000 em 1980, e a porcentagem de mineradores de carvão com pneumoconiose caiu de 11% em meados da década de 1970 para 3%. Em alguns estados, contudo, as taxas de mortalidade começaram a aumentar, especialmente nas mineradoras menores. Novas exposições que podem causar silicose incluem jato de sílica nas calças *jeans* da indústria têxtil, o uso de pedras artificiais nos balcões de cozinha e a vedação hidráulica. Doenças relacionadas ao asbesto recém-descobertas continuam a ocorrer devido ao longo período de latência entre a exposição e a doença clínica, apesar da redução da exposição ao asbesto em países desenvolvidos. Embora as mortes anuais decorrentes de asbestose tenham atingido um platô na América do Norte (E-Fig. 93-1C) e, provavelmente, diminuirão, os novos casos de mesotelioma, que tem um período de latência de até 35 anos ou mais, não são estimados para se estabelecer até 2020.

A beriliose diminuiu em frequência e gravidade após a eliminação de berílio das lâmpadas fluorescentes na década de 1950, mas, depois, aumentou em virtude do uso cada vez maior de berílio em instalações nucleares, aeroespaciais, eletrônicos, cerâmicas dentárias, ligas metálicas, reciclagem de metais e produtos como tacos de golfe e bicicletas. O teste de proliferação de linfócitos no berílio consegue identificar sensibilidade ao berílio, que pode ser encontrada em até 10% dos trabalhadores expostos e facilita o diagnóstico precoce da beriliose.

Doenças pulmonares ocupacionais específicas

Doenças pulmonares ocupacionais são, muitas vezes, diagnosticadas erroneamente como sendo outras doenças não ocupacionais comuns, mas o histórico cuidadoso e as pesquisas apropriadas podem levar a um diagnóstico correto. Para muitas doenças pulmonares ocupacionais, o diagnóstico pode melhorar significativamente o prognóstico e levar a medidas que previnem a doença em outros trabalhadores.

Asma Relacionada ao Trabalho

A asma relacionada ao trabalho inclui tanto a asma ocupacional, causada pelo trabalho,[2] quanto a asma que não é provocada pelo trabalho, mas que é exacerbada pelas exposições no local de trabalho.

Asma ocupacional induzida por sensibilizantes

Epidemiologia

A asma ocupacional é mais comumente associada a uma resposta imunológica específica para um sensibilizante de alto ou baixo peso molecular (Tabela 93-2). A asma ocupacional induzida por sensibilizantes geralmente afeta não mais que 5% a 10% dos trabalhadores expostos ao agente sensibilizante, mas a exposição a sais de platina complexos ou enzimas de detergentes pode resultar em sintomas em cerca de 50% dos trabalhadores expostos. Na maioria dos estudos, níveis mais elevados de exposição estão associados a taxas mais altas de sensibilização em populações expostas, mas não há um limiar de exposição claro que proteja todos os trabalhadores do risco de sensibilização.

Tabela 93-2

Causas comuns da asma ocupacional induzida por sensibilizante

OCUPAÇÃO	ALÉRGENO POR CENÁRIO
Padeiros	Trigo, centeio, amilase fúngica na farinha
Trabalhadores de laboratório	Alérgenos animais, p. ex., proteínas da urina dos ratos, camundongo ou coelho
Fabricação de detergente, limpeza de instrumentos médicos, trabalhadores de laboratórios ou farmacêuticos	Enzimas: p. ex., *Bacillus subtilis*, enzimas pancreáticas
Fazendeiros	Grãos, plantas e alérgenos animais; micuins
Trabalhadores de estufa e floristas	Pólen, fungos, micuins
Trabalhadores de alimentos	Alérgenos alimentares transmitidos pelo ar, como leite em pó, ovos e legumes
Alguns trabalhadores de escritório	Alérgenos fúngicos em prédios embolorados
Trabalhadores da saúde	Alérgenos do látex das luvas, glutaraldeído, ortoftaldeído, medicamentos em aerossol
Trabalhadores industriais e de outras fábricas	Produtos químicos em tintas *spray*, colas, poliuretano, revestimentos e isolantes, adesivos
Trabalhadores de eletrônica	Fluxo de solda com colofônia

Biopatologia

Fatores genéticos aumentam o risco de sensibilização, mas o risco parece ser poligênico e pode ser diverso para os diferentes alérgenos e sensibilizantes. A atopia subjacente, como exemplificado por um histórico de alergia ou testes cutâneos positivos a alérgenos ambientais comuns (Cap. 249), carrega um risco aumentado de sensibilização a alérgenos de alto peso molecular, e o tabagismo (Cap. 32) tem sido relatado como um fator de risco para a sensibilização por sais de platina complexos. Atualmente, nenhum fator do hospedeiro é suficientemente específico para justificar a exclusão dos trabalhadores de ambientes com exposição a sensibilizantes potenciais.

A asma ocupacional decorrente de alérgeno de alto peso molecular está associada à produção de anticorpos de imunoglobulina E (IgE) específicos. Os sensibilizadores de baixo peso molecular podem atuar como haptenos ou podem induzir neoantígenos ao interagir com as proteínas *in vivo*, mas anticorpos IgE específicos foram demonstrados apenas com alguns sensibilizantes de baixo peso molecular, tais como os sais de platina complexos e anidridos de ácido usados nos compostos de epóxi.

Manifestações clínicas

A asma ocupacional induzida por sensibilizantes tem um período de latência que varia de semanas a vários anos antes de se desenvolver, mas a maioria dos pacientes desenvolve os sintomas nos primeiros anos da exposição. Depois que o paciente se tornou sensibilizado e desenvolveu asma, mesmo exposições subsequentes bem pequenas podem desencadear sintomas, algumas vezes incluindo exposições que podem estar abaixo do limite de detecção mensurável. A função pulmonar e as alterações histológicas são semelhantes àquelas encontradas na asma não ocupacional (Cap. 87). A asma ocupacional induzida por sensibilizantes decorrente de um agente de alto peso molecular normalmente causa uma resposta asmática imediata dentro de minutos após a exposição, com ou sem uma fase tardia da resposta asmática, começando 4 a 6 horas após a exposição. Por comparação, as respostas à sensibilização de baixo peso molecular usualmente começam em 4 a 6 horas após a exposição.

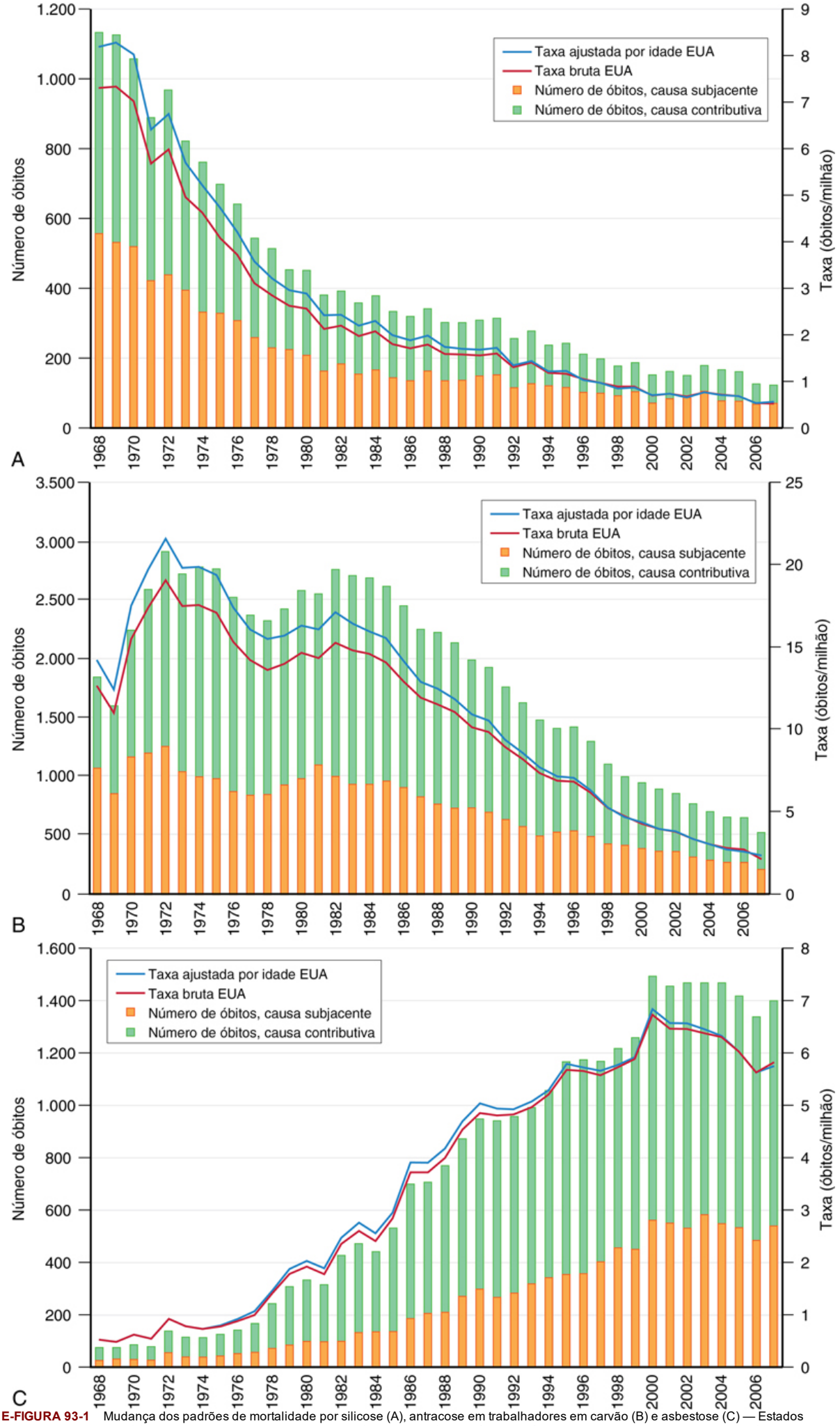

E-FIGURA 93-1 Mudança dos padrões de mortalidade por silicose (A), antracose em trabalhadores em carvão (B) e asbestose (C) — Estados Unidos, 1968-2007. NIOSH [2012]. Work-Related Lung Disease Surveillance System (eWoRLD). [Figure 2012F01-01, F02-01, F03-01, Sections 1-3] U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational

Safety and Health, Division of Respiratory Disease Studies, Surveillance Branch. Recuperado em 5 de agosto de 2014 de http://www2a.cdc.gov/drds/WorldReportData/.

Diagnóstico

Há suspeita clínica de diagnóstico de asma ocupacional induzida por sensibilizantes por conta do histórico, sendo que esta deve ser considerada em todos os casos novos de asma em pacientes que trabalham. As características que favorecem o diagnóstico incluem a melhora sintomática quando se está longe do local de trabalho, como nos finais de semana e feriados, mas não necessariamente nas noites após o trabalho, quando os sintomas de uma resposta asmática tardia podem ocorrer. Em pacientes expostos a sensibilizantes de alto peso molecular, a rinite alérgica ou conjuntivite associada ao trabalho frequentemente aparecem antes do desenvolvimento da asma. O histórico ocupacional detalhado (Cap. 19) ou uma revisão dos relatórios de dados de segurança do material, ou o relatório de higiene ocupacional, podem revelar um sensibilizante ocupacional conhecido. Mais de 300 sensibilizantes respiratórios ocupacionais são atualmente conhecidos, e novos agentes e exposições são relatados a cada ano; no entanto, a ausência de um sensibilizante conhecido não exclui asma ocupacional.

Embora o histórico possa ser bem útil, a avaliação sempre deve incluir teste da função pulmonar (Cap. 85) para confirmar a asma, mesmo quando o paciente tem sintomas ou dentro de 24 horas da suspeita de exposição no local de trabalho (Fig. 93-1). Testes cutâneos de alergias, amostras de sangue, ou ambos, devem ser obtidos para teste dos anticorpos IgE específicos para qualquer sensibilizante relevante, se possível. O monitoramento seriado das taxas de pico de fluxo expiratório, diários de sintomas ou o uso de medicação de resgate podem fornecer informações de adicionais. Os resultados de um teste de broncoprovocação com metacolina (Cap. 87) no final de 1 semana típica de trabalho podem ajudar quando comparados aos resultados após 10 dias sem exposição. Uma comparação da contagem de eosinófilos no escarro induzido durante o trabalho e depois de um período afastado da exposição, mostrando níveis mais elevados quando exposto, fornece informações diagnósticas de apoio. Se o diagnóstico ainda for duvidoso, uma inalação específica cuidadosamente controlada quando houver suspeita de sensibilizante no local de trabalho pode ser realizada. Todas as investigações podem ser falsamente positivas ou negativas; então, uma combinação de investigações se faz necessária enquanto o paciente continua a trabalhar, e até que o diagnóstico seja confirmado. Considerando a natureza especializada de muitos desses estudos, recomenda-se uma consulta com um especialista. O principal diagnóstico diferencial para pacientes com asma confirmada é o início coincidente de asma com asma exacerbada no local de trabalho. Outras condições, como disfunção da prega vocal, podem explicar os sintomas ou podem coexistir com a asma e confundir o diagnóstico.

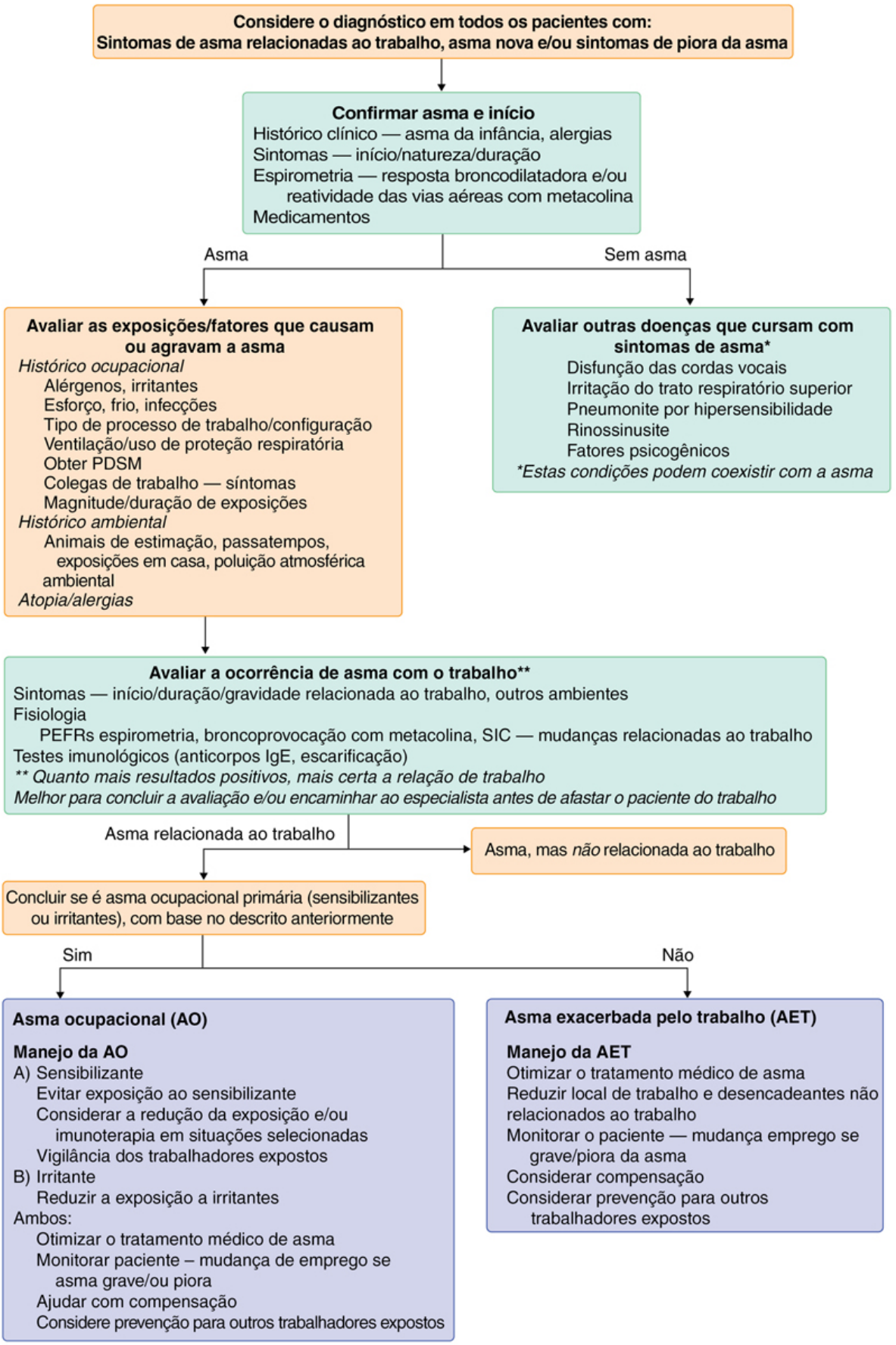

FIGURA 93-1 **Avaliação clínica e tratamento da asma relacionada ao trabalho.**
IgE = imunoglobulina E; PDSM = Planilha de Dados de Segurança do Material; PEFR = taxa de pico de fluxo expiratório; SIC = broncoprovocação de inalação específica. (De American College of Chest Physicians. Consensus statement: diagnosis and management of work-related asthma. *Chest.* 2008;134:1S-41S.)

Tratamento e prevenção

O tratamento ideal de pacientes com asma ocupacional induzida por sensibilizante inclui a remoção completa de futuras exposições ao sensibilizante e agentes de reatividade cruzada combinada com a abordagem farmacológica comum para o tratamento da asma (Cap. 87) e defesa da compensação adequada do

trabalhador.[3] A consideração de outros trabalhadores expostos normalmente inclui a comunicação com os agentes de saúde pública e segurança no trabalho, na esperança de que medidas possam ser instituídas para proteger outros trabalhadores de exposições e sintomas semelhantes. As recomendações de prevenção primária foram feitas para reduzir as exposições aos sensibilizantes ocupacionais sempre que possível, removendo os agentes sensibilizantes desnecessários (p. ex., removendo as luvas de látex com alto teor de talco e proteína) e limitando as exposições aos sensibilizantes com medidas de higiene ocupacional. O monitoramento médico contínuo no local de trabalho também pode ser importante.

Prognóstico

O desfecho é melhor se o diagnóstico precoce resultar na remoção de maiores exposições, enquanto a asma é relativamente leve. A melhora pode continuar a ocorrer até 10 anos após a remoção da exposição, mas a asma não se resolve completamente na maioria dos pacientes. Para pacientes com asma ocupacional decorrente do látex de borracha natural, o uso de luvas de látex com baixo teor de proteína pelos colegas de trabalho e a evitação direta dos produtos de borracha natural pelo trabalhador sensibilizado resultam em melhoria semelhante à melhora em pacientes completamente afastados do trabalho.

Asma Exacerbada pelo Trabalho

Epidemiologia e manifestações clínicas

A asma exacerbada pelo trabalho é definida como uma asma que não é causada por um trabalho, mas é agravada ou exacerbada pelas condições de trabalho.[4] A asma pode estar presente antes de se começar a trabalhar ou pode começar coincidentemente durante o emprego, mas ela não é causada pelo trabalho. As exposições no local de trabalho que comumente exacerbam a asma incluem temperatura ou umidade extrema, poeiras, fumos e gases. Os pacientes podem estar expostos no trabalho a alérgenos ambientais comuns (p. ex., alérgenos fúngicos em um ambiente de consultório médico ou de animais ou ácaros da poeira doméstica, em ambientes domésticos), que exacerbam a asma em pacientes que estão sensibilizados a alérgenos sazonais. Os sintomas de asma exacerbada pelo trabalho podem ocorrer transitoriamente com uma exposição (p. ex., durante uma reforma em um prédio) ou pode ocorrer em bases diárias (p. ex., exposição diária aos vapores enquanto se realiza esforço físico em um ambiente industrial).

Diagnóstico e tratamento

A asma temporária exacerbada pelo trabalho é comumente diagnosticada com base no histórico de exposições no trabalho e no aumento associado de sintomas asmáticos, necessidades de medicamentos ou visitas regulares ao médico. A avaliação recomendada dos pacientes com exacerbações diárias ou frequentes de asma é semelhante à dos pacientes com suspeita de asma ocupacional. As alterações relacionadas ao trabalho nos registros do pico de fluxo seriado imitam as da asma ocupacional, mas a contagem de eosinófilos no escarro é menor do que a observada na asma ocupacional. Se a exposição no local de trabalho inclui um sensibilizante potencial, o teste imunológico ou exposição controlada podem confirmar se a sensibilização respiratória realmente ocorreu.

O tratamento inclui as mesmas medidas farmacológicas das exacerbações não relacionadas ao local de trabalho, incluindo otimização do tratamento farmacológico da asma (Cap. 87) e, quando necessário, ajustes nas exposições no local de trabalho para evitar exacerbações contínuas. A higiene ocupacional pode reduzir as exposições, mas alguns pacientes necessitam de uma alteração da função ou da área de trabalho. A compensação do trabalhador pode estar disponível para pacientes que perdem o dia de trabalho devido a uma exacerbação de asma.

Exposição a Irritante e Síndrome da Disfunção Reativa das Vias Aéreas

Um elevado nível de exposição acidental geralmente a um agente irritante pode causar asma. Embora as manifestações clínicas possam ser dramáticas, a asma ocupacional induzida por agentes irritantes representa uma parcela relativamente pequena de todos os casos de asma ocupacional. Os critérios mais definitivos para essa condição são os aplicados ao termo *síndrome da disfunção reativa das vias aéreas*: o início dos sintomas de asma dentro de 24 horas de exposição, geralmente grave o suficiente para levar a uma consulta médica não programada; exposição a um único agente irritante em altos níveis; sintomas de asma que persistem por pelo menos 3 meses; testes de função pulmonar que confirmam a asma com resposta significativa aos broncodilatadores ou resposta broncoconstritora para um desafio com metacolina; e ausência de doença pulmonar preexistente ou outras condições que explicam os sintomas. Quando esses critérios não são completamente atendidos (p. ex., os sintomas começam mais de 24 horas depois da exposição ou se resolvem dentro de semanas após a exposição), o termo *asma induzida por agente irritante* é comumente aplicado, reconhecendo que esse diagnóstico é menos evidente do que o da síndrome de disfunção reativa das vias aéreas. Exposições crônicas de baixa intensidade aos produtos de limpeza e a outros irritantes também podem originar asma.

Asma induzida por agente irritante e síndrome da disfunção reativa das vias aéreas podem desaparecer depois de algumas semanas ou meses. O manejo é o mesmo das outras causas de asma (Cap. 87), embora tais pacientes sejam menos responsivos ao tratamento farmacológico usual.

Medidas de higiene ocupacional no local de trabalho devem ser melhoradas para evitar exposições futuras semelhantes. Os pacientes afetados podem necessitar de um ambiente de trabalho modificado para prevenir exacerbações subsequentes de asma.

Doença pulmonar obstrutiva crônica ocupacional

A exposição crônica a poeira e gases pode causar DPOC induzida pelo trabalho, com alterações fisiopatológicas essencialmente idênticas às observadas na DPOC relacionada ao tabagismo[5] (Cap. 88). Os sintomas de bronquite crônica, incluindo tosse crônica e produção de escarro, podem ocorrer com ou sem alterações no teste de função pulmonar. As causas incluem pó de minerais, como sílica, e exposições à poeira orgânica, tais como a de fazendeiros e marceneiros; a matéria particulada nos gases de escape de diesel; e óxido de nitrogênio, ozônio e partículas ultrafinas nos gases de solda.[6] Exposições ocupacionais a produtos como diacetil em aromatizantes artificiais e a estireno podem causar bronquiolite constritiva.[7]

Não há testes diagnósticos específicos para distinguir uma causa ocupacional de outra não ocupacional de DPOC. O histórico de exposição, com documentação objetiva, é útil. A confirmação da ausência de histórico de tabagismo pode auxiliar na determinação da probabilidade de haver uma causa ocupacional. Contudo, uma história de tabagismo positiva não exclui contribuição ocupacional, uma vez que as duas podem atuar de modo sinérgico.

O tratamento é o mesmo dos pacientes com DPOC não ocupacional (Cap. 88). No entanto, futuras exposições a poeira e gases que provavelmente pioram a doença devem ser minimizadas.

Pneumonite por hipersensibilidade

Muitas das exposições que levam à pneumonite por hipersensibilidade (Caps. 92 e 94) ocorrem no local de trabalho e várias possuem o nome da ocupação ou trabalho associado a elas: pulmão de fazendeiro, pulmão do lavador de queijo, pulmão do trabalhador de cogumelo e pneumonite por hipersensibilidade de líquidos de metais (Tabela 93-3).[8] As causas ocupacionais também incluem exposição aos umidificadores contaminados (com protozoários ou fungos) em fábricas ou escritórios (pulmão umidificador), bem como os salva-vidas expostos aos *sprays* de água das piscinas contaminadas com microrganismos. Os trabalhadores de metalúrgicas e maquinistas podem desenvolver pneumonite por hipersensibilidade decorrente de resfriadores recirculados que ficam contaminados com bactérias Gram-negativas ou micobactérias atípicas, que, então, são aerossolisadas na névoa do resfriador e inaladas.

Tabela 93-3

Exemplos de causas ocupacionais da pneumonite por hipersensibilidade

OCUPAÇÃO	CAUSA
Fazendeiro	Actinomicetos termofílicos no feno embolorado
Trabalhadores metalúrgicos	Contaminação dos líquidos de metais com microrganismos, como *Mycobacteria immunogens* ou fungos
Trabalhador exposto a umidificadores	Contaminação com microrganismos, como protozoários ou fungos
Trabalhador de cana de açúcar	Cana de açúcar embolorada (bagaçose)
Lenhador	Fungos
Trabalhador de frangos ou perus	Proteínas aviárias
Trabalhador farmacêutico	Penicilina
Pessoa que manuseia alimentos	Soja
Trabalhador de escritório	Microrganismos que contaminam ar-condicionado e umidificador
Funcionário de piscina	Contaminação fúngica pelos *sprays* em torno da piscina
Trabalhador com animais	Proteínas de rato
Trabalhador de cogumelo	Fungos
Plantador ou manipulador de trigo	Farinha infestada por gorgulho
Trabalhador de estufa	Fungos
Trabalhadores que pulverizam tinta de uretano ou adesivos/selantes (ou, menos frequentemente, outros trabalhadores que usam di-isocianato)	Metileno difenil diisocianato, hexametileno di-isocianato, tolueno di-isocianato
Trabalhador químico que utiliza plástico, resina e tinta	Anidrido trimetílico

Biopatologia

A maioria das exposições antigênicas que causam pneumonite por hipersensibilidade compreende actinomicetos orgânicos, principalmente termofílicos (Cap. 329), fungos, micobactérias atípicas (Cap. 325) e protozoários. Outros antígenos comuns incluem proteínas de aves e ratos. De forma menos comum, a pneumonite por hipersensibilidade pode ser induzida pelos antígenos químicos de baixo peso molecular, como penicilina ou metileno difenil di-isocianato (MDI), que é usado como selante ou ligante. Partículas pequenas, comumente de 3 a 5 μm de diâmetro aerodinâmico médio da massa, atingem as vias aéreas pequenas e os alvéolos, onde a resposta imunológica leva à pneumonite por hipersensibilidade. Essa resposta imunológica está associada a anticorpos IgG específicos e linfócitos T, e recorre com a repetição das exposições.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A forma aguda da doença se manifesta como tosse, dispneia, calafrios e mal-estar, em geral de 4 a 8 horas após a exposição, e se resolve 12 a 24 horas depois. Ao exame, os pacientes geralmente ficam febris e taquipneicos, com redução da expansão do tórax e estertores basais. A neutrofilia é comum, e a radiografia do tórax apresenta infiltrados agudos. Os testes de função pulmonar podem apresentar um padrão restritivo, com uma capacidade de difusão reduzida, e gases no sangue arterial podem mostrar hipoxemia devido ao desequilíbrio ventilação-perfusão.

A pneumonite por hipersensibilidade crônica pode acompanhar os episódios agudos repetitivos ou se iniciar de maneira independente. Causa uma tosse seca crônica, dispneia progressiva e, muitas vezes, perda de peso significativa. O exame físico geralmente revela redução da expansão torácica e estertores basais. Os resultados dos testes de função pulmonar e achados radiológicos podem ser semelhantes aos da fibrose pulmonar idiopática inespecífica (Cap. 92), e opacidades em vidro fosco são frequentemente observadas em uma tomografia computadorizada (TC) do tórax. O lavado broncoalveolar apresenta normalmente um aumento na contagem de linfócitos, podendo haver uma predominância de linfócitos T CD8 (Cap. 85).

Pode haver suspeita de causa ocupacional específica da pneumonite por hipersensibilidade em decorrência de uma relação temporal às exposições no local de trabalho. O diagnóstico diferencial da forma crônica inclui fibrose pulmonar idiopática, embora o baqueteamento digital seja menos comum em pneumonite por hipersensibilidade. Achados radiológicos e testes de função pulmonar também podem imitar a fibrose pulmonar idiopática, mas um achado que diferencia as duas entidades é o lavado broncoalveolar, que mostra linfocitose (60% a 80% das células), geralmente com uma predominância de linfócitos T $CD8^+$, mas, às vezes, com predominância de células $CD4^+$ nas formas crônicas da doença.

Investigações laboratoriais incluem a determinação da presença de anticorpos IgG séricos para o antígeno suspeito. No entanto, os anticorpos IgG também podem estar presentes em indivíduos expostos que não têm a doença e, portanto, não são específicos para o diagnóstico. Por outro lado, a incapacidade de demonstrar anticorpos específicos não é incomum na pneumonite por hipersensibilidade, pois o número limitado de antígenos utilizados para o teste pode não incluir o antígeno ocupacional relevante. Às vezes é necessária a provocação específica com o antígeno suspeito em um ambiente de laboratório, caso haja dúvidas quanto ao diagnóstico.

Alguns pacientes podem ser seguramente submetidos à "provocação do trabalho", que monitora as alterações nos sintomas, febre, contagem de neutrófilos sanguíneos, achados radiológicos e função pulmonar, com e sem exposição ao agente suspeitado. A biópsia pulmonar, quando realizada, pode apresentar granulomas e células gigantes de corpo estranho. Porém, se outros achados corroborarem o diagnóstico de pneumonite por hipersensibilidade, geralmente a biópsia a céu aberto e as provocações não são necessárias.

Tratamento e prognóstico

Os princípios de tratamento são os mesmos da pneumonite por hipersensibilidade não ocupacional (Cap. 94). A remoção da exposição ao agente causal é o tratamento primário. Assim como na asma ocupacional por sensibilizante, a remoção deve ser completa e, frequentemente, requer uma mudança no trabalho se o agente etiológico não puder ser removido. A redução da exposição pelo uso de equipamentos de proteção respiratória geralmente não é prática nem eficaz, com exceção do respirador com suprimento de ar para exposições ocasionais de curta duração. Pacientes com pneumonite por hipersensibilidade aguda podem não necessitar de medicamentos além da remoção da exposição ao antígeno, mas se os episódios agudos forem graves, eles podem necessitar de medidas de apoio, incluindo corticosteroides (p. ex., 20 a 60 mg de prednisona oral por dia), oxigênio suplementar e cuidados intensivos (Cap. 94). Pneumonite por hipersensibilidade crônica pode necessitar de tratamento com corticosteroides orais adicionais (p. ex., 5 a 10 mg de prednisona via oral por dia), assim como a pneumonite crônica por hipersensibilidade não ocupacional, sendo que a fibrose em fase terminal grave pode levar à necessidade de transplante de pulmão. O prognóstico é melhor com o diagnóstico precoce e a remoção completa da exposição ao agente causal. Os métodos preventivos incluem medidas de higiene ocupacional para evitar a contaminação de líquidos, aerossol ou poeiras com microrganismos e uso de dispositivos de proteção respiratória apropriada.

Beriliose crônica

Epidemiologia e biopatologia

Pneumonite aguda tóxica foi descrita em trabalhadores que tiveram alta exposição ao berílio na fabricação de lâmpadas fluorescentes na década de 1940, sendo que uma resposta de hipersensibilidade que provocou a beriliose crônica foi descrita na década de 1950. Agora, os efeitos tóxicos agudos são raros, mas a beriliose crônica permanece um problema em razão da expansão do uso de berílio (Tabela 93-4) e de um melhor reconhecimento de sensibilização pelo desenvolvimento de um teste sanguíneo imunológico.

Tabela 93-4

Exposições potenciais ao berílio

EXPOSIÇÕES OCUPACIONAIS
Produção de metal e liga (ligas de alumínio, cobre e níquel; recentemente incluem-se tacos de golfe e canetas com clipe metálico)
Fabricante de cerâmica
Revestimento metálico, incluindo técnicos dentários (coroas, pontes)
Eletrônica, incluindo componentes de computador, transístores, micro-ondas e raios X, dissipadores de calor, telecomunicações
Engenharia atômica e aeroespacial (combustível de foguete, blindagens térmicas, ogivas e peças de metal)
Conserto e fabricação de aeronaves
Reatores nucleares, armas nucleares e indústria de defesa
Revestimento de tubos de raios catódicos para radares e instalações semelhantes
Laboratórios
Extração de minério
Recuperação e reciclagem de metal
EXPOSIÇÕES NÃO OCUPACIONAIS
Membros familiares expostos às poeiras das roupas do trabalhador
Quebra de lâmpadas fluorescentes (feitas antes de 1950 na América do Norte)
Exposições decorrentes de acidentes industriais (p. ex., de uma usina de processamento nuclear no Cazaquistão, antiga União Soviética, em 1990)

De Tarlo SM, Rhee K, Powell E, et al. Marked tachypnoea in siblings with chronic beryllium disease due to copper-beryllium alloy. *Chest.* 2001;119:647-650.

A beriliose crônica é uma doença de hipersensibilidade com uma forte associação genética às variantes do gene HLA-DPB1 que codificam Glu69 e que foram identificadas em 83% a 97% dos pacientes com a doença. No entanto, essa variante genética ocorre em 30% a 48% da população geral e, como resultado, não é útil como teste de triagem.

Manifestações clínicas

As características clínicas pulmonares da beriliose crônica são semelhantes às da sarcoidose (Cap. 95), que varia de achados radiológicos e histológicos em pacientes assintomáticos até quadros clínicos graves com doença pulmonar restritiva importante. O início pode ocorrer em até 20 anos após a exposição ao berílio, mesmo que o paciente não seja mais exposto. O histórico clínico em todos os pacientes com sarcoidose aparente deve incluir perguntas sobre possível exposição ao berílio, mesmo se esta ocorreu há muitos anos.

Diagnóstico e tratamento

A radiografia do tórax mostra alterações que parecem idênticas às da sarcoidose, com aumento de linfonodos hilares ou mediastinais ou múltiplos nódulos pulmonares, ou ambos (Fig. 93-2). A sensibilização ao berílio pode ser detectada por um teste de proliferação de linfócitos em berílio, que demonstra a presença de linfócitos sensibilizados no sangue ou no lavado broncoalveolar. Esse teste também pode detectar a sensibilização ao berílio entre pacientes expostos e assintomáticos, que, então, podem ser avaliados quanto a uma possível beriliose crônica e aconselhados quanto a redução ou eliminação de novas exposições no local de trabalho.

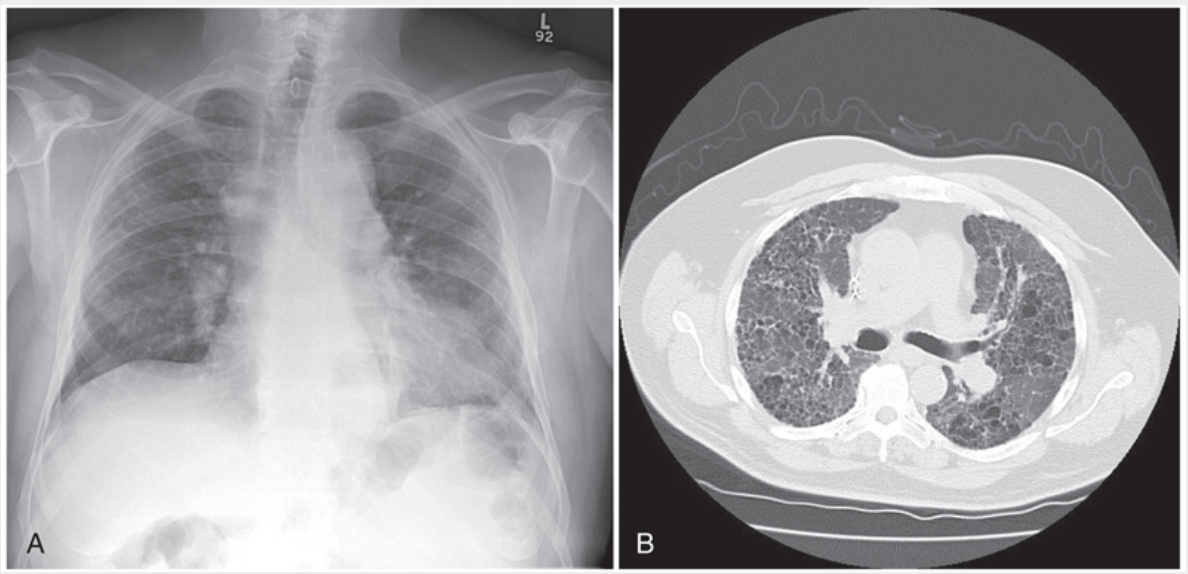

FIGURA 93-2 Radiografia do tórax posteroanterior (A) e tomografia computadorizada de alta resolução (B) de pacientes com beriliose crônica. A radiografia do tórax demonstra adenopatia hilar e infiltrados, e as imagens mostram destruição dos espaços aéreos e infiltrados.

Após a doença se desenvolver, aconselha-se remover a exposição, mas ainda assim a doença pode piorar. A deterioração progressiva na função pulmonar é tratada de forma semelhante à sarcoidose (Cap. 95), com a administração oral de corticosteroides e medidas de apoio.

Doenças relacionadas ao asbesto

Embora o uso do asbesto tenha diminuído, e melhores equipamentos de proteção tornaram-se obrigatórios, as doenças relacionadas ao asbesto continuam ocorrendo devido ao longo período de latência entre a exposição e a doença. O asbesto de crisotila tem menos efeito sobre os pulmões do que as outras formas de asbestos, ou seja, os anfibólios. Efeitos da exposição incluem doenças maligna e benigna.

A *doença benigna do asbesto* é frequentemente assintomática e identificada nas imagens de tórax. O espessamento pleural e as placas pleurais, comumente com calcificação, podem ocorrer 20 a 30 anos após a primeira exposição e, inicialmente, podem aparecer na radiografia de tórax como opacidades lineares calcificadas sobre os hemidiafragmas e a borda cardíaca (Fig. 84-14). Se extensas, pode ser difícil excluir as opacidades intrapulmonares, exceto pela TC. As placas pleurais são um marcador de exposição ao asbesto, mas não ocorrem em todos os trabalhadores com exposição significativa ao asbesto. Elas geralmente não causam alterações significativas na função pulmonar, exceto que o espessamento pleural difuso pode resultar em dispneia de esforço e doença restritiva. O espessamento pleural pode causar atelectasia redonda (Cap. 90) quando o envolvimento de uma parte do tecido pulmonar periférico pela pleura espessa causa um nódulo pulmonar aparente, em geral com um "sinal de cometa" mostrando a pleura espessa. O derrame pleural benigno pode se desenvolver, normalmente cerca de 10 a 15 anos após a exposição ao asbesto, e requer investigações adicionais, pois o diagnóstico diferencial inclui o derrame pleural maligno (Cap. 99).

Asbestose é o termo usado para a doença pulmonar intersticial causada por asbesto. A apresentação clínica geralmente se dá com tosse seca e dispneia ao esforço. O exame físico geralmente revela estertores basais na ausculta pulmonar e baqueteamento digital. A radiografia de tórax mostra doença pulmonar intersticial basal, com ou sem alterações pleurais adicionais, como descrito anteriormente. Os testes de função pulmonar mostram doença pulmonar restritiva (Cap. 85), e os achados histológicos são os mesmos da pneumonia intersticial usual (Cap. 92). Os achados que apoiam o diagnóstico de asbestose em vez de pneumonia intersticial usual incluem duração e nível de exposição significativos ao asbesto, um período de latência de normalmente 20 a 40 anos após a primeira exposição e o achado de corpos de asbesto enferrujados no escarro ou tecido pulmonar (Fig. 93-3). Infelizmente, o tratamento farmacológico não é eficaz, e a doença pulmonar pode progredir para fibrose em fase terminal. O tratamento é de suporte, incluindo oxigênio suplementar e consideração para o transplante de pulmão (Cap. 101). Assim como ocorre com outras doenças de latência longa, prevenir a exposição é fundamental.

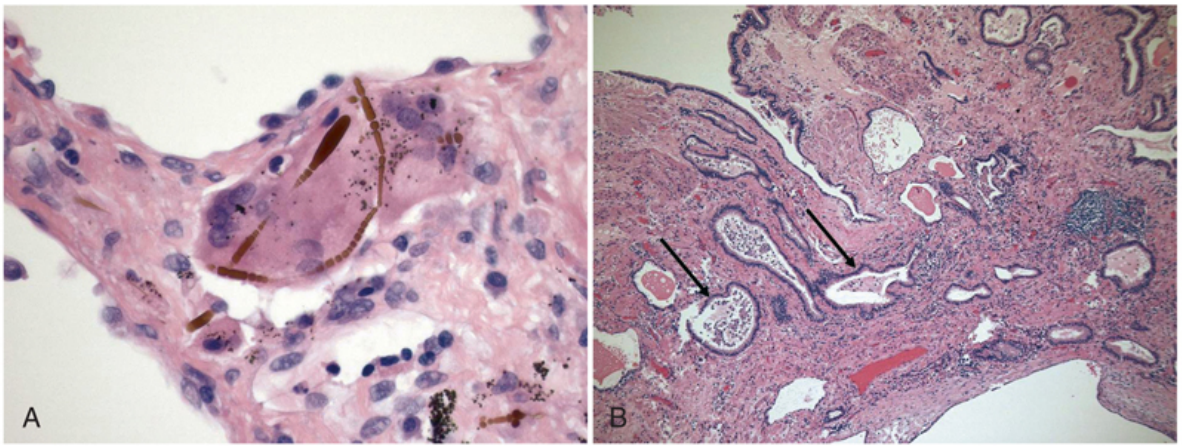

FIGURA 93-3 Histologia de uma biópsia pulmonar mostrando corpos de asbestos.
Corpos ferruginosos incluem fibras de asbestos revestidas por material mucopolissacarídeo com base em proteína e ferro, com aparência dourada e na forma de "colar de pérolas". Os dois maiores corpos de asbestos no centro da figura estão presentes dentro de uma célula gigante multinucleada (coloração de hematoxilina e eosina, 400 ×). (Cortesia de Dr. David Hwang, Toronto General Hospital.)

Mesotelioma (Cap. 191), um tumor maligno da pleura, peritônio, ou ambos, é uma das complicações da exposição ao asbesto que pode ocorrer mesmo depois de exposição relativamente menor, como a exposição secundária dos familiares à poeira nas roupas daqueles que trabalham expostos. Ela geralmente ocorre 30 a 40 anos após a exposição ao asbesto e pode se apresentar incidentalmente em estudo de imagem do tórax ou com dor torácica ou perda de peso. As radiografias apresentam espessamento pleural, e um derrame pleural pode estar presente. O mesotelioma é difícil de ser distinguido do espessamento pleural benigno sem uma biópsia. Nenhum tratamento comprovou ser eficaz (Cap. 191), de modo que a triagem de rotina para detectar mesotelioma em pessoas expostas não é atualmente recomendada. O risco de câncer de pulmão (Cap. 191) aumenta após exposição significativa ao asbesto, geralmente com um período de latência de 20 a 30 anos. A exposição ao tabaco e ao asbesto apresenta efeitos aditivos, ao passo que o tabagismo e a asbestose têm um efeito ainda superior no risco de câncer de pulmão.

Silicose e outras pneumoconioses

As incidências de silicose e outras doenças causadas por poeiras inorgânicas (Tabela 93-5) diminuíram substancialmente nas últimas décadas devido à melhor proteção em minas, jateamento e outros cenários. Há uma associação entre a silicose e o desenvolvimento de doença vascular do colágeno, principalmente artrite reumatoide. Pacientes com pneumoconiose e artrite reumatoide podem apresentar maior risco de desenvolver nódulos reumatoides no pulmão, a tão conhecida síndrome de Caplan, e infecções micobacterianas.

Tabela 93-5

Empregos que podem levar à silicose

Mineração: mineração subterrânea (túneis) ou de superfície
Moagem: sílica moída para abrasivos e enchedores
Pedreiras
Jateamento: por exemplo, de prédio, preparando o aço para ser pintado
Cerâmica; ou pessoas que trabalham com argila
Trituração, polimento usando rodas de sílica
Trabalho com pedras
Fundição: moagem, modelagem, lascas
Trabalho com pedras refratárias
Vidro: para polir e usar como abrasivo
Caldeira: limpar caldeiras
Manufatura de abrasivos

Inicialmente, os pacientes podem ser identificados de forma incidental durante um programa de monitoramento médico ou através da radiografia do tórax, que mostra pequenos e múltiplos nódulos pulmonares, geralmente com linfonodos mediastinais aumentados que imitam a sarcoidose (Fig. 93-4).[9] Os nódulos podem coalescer e causar fibrose massiva progressiva, principalmente na parte superior dos pulmões, mimetizando por vezes neoplasias, e podem ter resultado positivo na PET *scan* devido à sua atividade metabólica. Pode haver enfisema compensatório na parte inferior. Nas imagens do tórax, os linfonodos mediastinais podem ter uma característica de calcificação em "casca de ovo" na silicose. O tratamento é de suporte. Pacientes com exposição à sílica ou à poeira de carvão podem desenvolver DPOC decorrente da exposição ou fibrose difusa relacionada à poeira.[10] Pacientes que evoluem com doença pulmonar em estágio terminal podem ser considerados para transplante de pulmão.

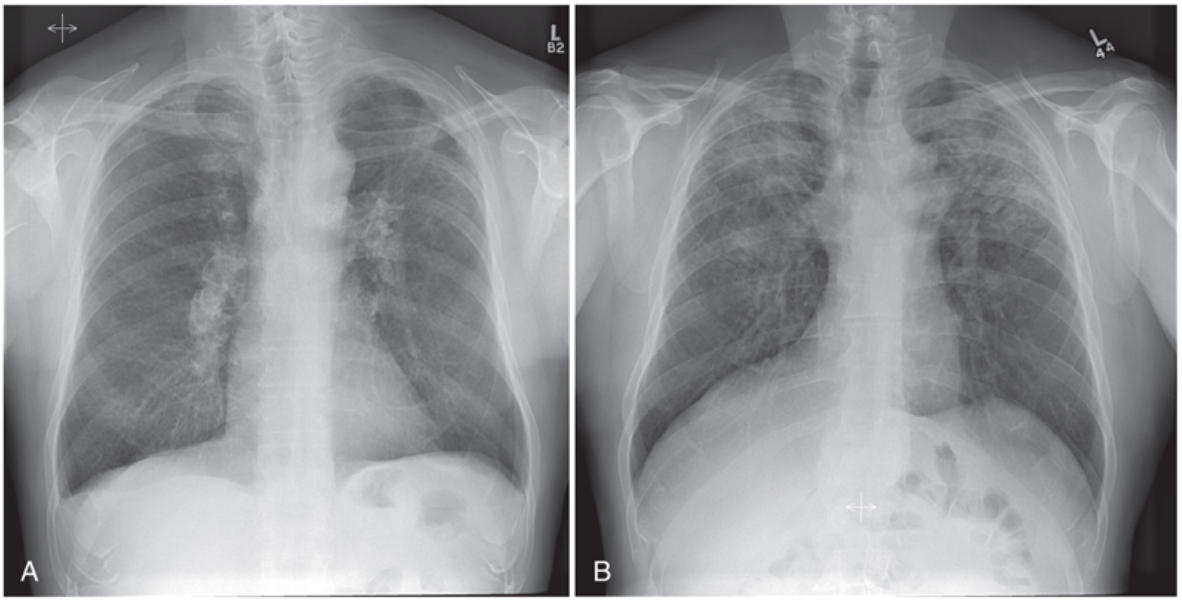

FIGURA 93-4 Radiografia de tórax posteroanterior de dois pacientes com silicose.
A, Pequenos nódulos e calcificação em casca de ovo nos linfonodos hilares. **B,** Fibrose maciça progressiva das áreas superiores do pulmão com enfisema compensatório.

Síndromes febris agudas

Uma variedade de exposições ocupacionais pode causar síndromes respiratórias febris agudas que podem imitar a doença respiratória viral aguda (Tabela 93-6). O mecanismo dessas síndromes não é totalmente compreendido, mas elas estão associadas à neutrofilia sistêmica e à ativação de citocinas, geralmente com aumento da interleucina-6 (IL-6) e IL-8.

Tabela 93-6

Causas ocupacionais de síndrome febril aguda

SÍNDROME	CAUSA
Febre de gás de polímero ou Febre de Teflon®	Politetrafluoroetileno e outros gases de polímeros de fluorocarbono
Febre dos gases de metal	Gás de zinco decorrente da soldagem de aço galvanizado, menos comumente, gases de outros metais
Febre da fábrica de algodão	Pó e endotoxinas decorrentes de contaminação bacteriana de algodão não processado, linho e cânhamo
Febre do umidificador	Microrganismos encontrados em reservatórios, como umidificadores, ar-condicionado, aquário
Síndrome da poeira tóxica orgânica	Poeira em grãos, pedaços de madeira embolorada

Manifestações clínicas e diagnóstico

De forma típica, calafrios, febre, mal-estar, tosse seca e opressão torácica começam em 6 a 8 horas após o início da exposição no local de trabalho e em geral se resolvem no dia seguinte. Ocasionalmente, a falta de ar e outros sintomas respiratórios são graves o suficiente para fazer com que os pacientes busquem atenção médica emergencial. Pode ocorrer infiltrado pulmonar neutrofílico e hipoxemia, achados semelhantes aos da pneumonia aguda ou pneumonite por hipersensibilidade aguda. Os sintomas e sinais geralmente se resolvem em 24 a 48 horas sem antibióticos e recorrem com outras exposições, embora as manifestações clínicas fiquem mais sutis com as exposições diárias repetidas (p. ex., a febre de segunda-feira de manhã nos trabalhadores de moinho de algodão). Os trabalhadores geralmente estão familiarizados com a síndrome, pois ela afeta comumente 30% dos indivíduos expostos. Contudo, se o diagnóstico não for dado pelo paciente, é necessário fazer um levantamento cuidadoso das potenciais exposições no local de trabalho.

Tratamento

O tratamento é de suporte. Se a exposição causadora puder ser removida (p. ex., limpar um umidificador contaminado), os sintomas podem ser prevenidos. Se a causa não puder ser removida e os sintomas forem graves, o paciente pode precisar de uma redução ou alteração da exposição no local de trabalho.

Câncer pulmonar ocupacional

Uma duração significativa e o nível de exposição a um carcinógeno reconhecido, como asbestos, cromo hexavalente (como na produção de cromato e indústria de pigmentos), compostos de radônio solúveis ou gases, hidrocarbonos aromáticos policíclicos, éteres clorometílicos, arsênico ou sílica, podem aumentar o risco de câncer pulmonar (Cap. 191). Tal história deve ser pesquisada em todos os pacientes, e a exposição a esses agentes representa um fator de risco que justifica o rastreamento de câncer de pulmão por TC. A International Agency for Research on Cancer fornece uma listagem com os carcinógenos pulmonares ocupacionais e a probabilidade de associação ao câncer.[11]

Referências Gerais

1. National Institute for Occupational Safety and Health Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Respiratory Disease Studies, Surveillance Branch. Work-Related Lung Disease Surveillance System (eWoRLD). [Section 1-3]. 2013. http://www2a.cdc.gov/drds/WorldReportData/. Accessed February 3, 2015.
2. Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. *N Engl J Med*. 2014;370:640–649.
3. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J*. 2012;39:529–545.
4. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, et al. An official American Thoracic Society statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:368–378.

5. Mehta AJ, Miedinger D, Keidel D, et al. Occupational exposure to dusts, gases, and fumes and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in the Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases in Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1292–1300.
6. Omland O, Wurtz ET, Aasen TB, et al. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review. *Scand J Work Environ Health*. 2014;40:19–35.
7. Kreiss K. Occupational causes of constrictive bronchiolitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13:167–172.
8. Lacasse Y, Girard M, Cormier Y. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2012;142:208–217.
9. Leung CC, Yu IT, Chen W. Silicosis. *Lancet*. 2012;379:2008–2018.
10. Petsonk EL, Rose C, Cohen R. Coal mine dust lung disease. New lessons from old exposure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:1178–1185.
11. World Health Organization. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2013. http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php. Accessed February 3, 2015.

No Brasil

A silicose é a pneumoconiose mais prevalente no Brasil. Em estudo retrospectivo, realizado na Universidade Estadual de Campinas, foram identificados 1.147 casos de pneumoconiose: 93% eram de silicose; 4%, de pneumoconiose por poeira mista; 1%, de asbestose; 1%, de pneumoconiose por rocha fosfática; e 1%, de outras pneumoconioses (por carvão, grafite e metais duros). Estima-se que a prevalência de silicose tenha se reduzido no Brasil, principalmente a partir da última década, relacionada a um melhor controle das condições de trabalho.

O Brasil é o quinto maior produtor de asbesto, cuja extração foi iniciada no início da década de 1940. A sua mineração e moagem, atualmente, é realizada em mina localizada em Goiás. A Universidade Estadual de Campinas, a Universidade Federal de São Paulo e a Universidade de São Paulo estão envolvidas em projeto de avaliação dos trabalhadores dessa mina. Demonstrou-se que as medidas de higiene e controle, instaladas nos últimos anos, reduziram a prevalência de comprometimento pulmonar decorrente da exposição.

Bibliografia

Ministério do Trabalho e Emprego. FUNDACENTRO. Programa Nacional de Eliminação da Silicose. http://www.fundacentro.gov.br.

Bagatin E, et al. Non-malignant consequences of decreasing asbestos exposure in the Brazil chrysotile mines and mills. *Occupational and Envinonmental Medicine*. 2005;62:381–389.

Lido AV, et al. Exposição ocupacional e ocorrência de pneumoconioses na região de Campinas (SP) Brasil, 1978-2003. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2008;34:367–372.

Lesões físicas e químicas do pulmão

David C. Christiani

Incidentes de submersão: afogamento

Definição

Afogamento é definido como "o processo de sofrer por comprometimento respiratório por submersão/imersão em líquido". O termo *quase afogamento* era usado anteriormente para descrever indivíduos que sobreviveram a um acidente de submersão, pelo menos temporariamente, mas foi abandonado com base nas recomendações do *First World Congress of Drowning*, em Amsterdã, em 2002.

Epidemiologia

A estimativa do número de mortes anuais em decorrência de afogamento no mundo todo é de 500.000. Cerca de 4.200 pessoas são tratadas por ano de afogamento não fatal nos departamentos de emergência nos Estados Unidos, e outras 3.400 sofrem afogamento fatal. Uso de álcool, idade abaixo de 4 anos e sexo masculino são associados a taxas aumentadas de afogamento não fatal e fatal.

Biopatologia

A resposta inicial à submersão/imersão é a apneia, seguida quase invariavelmente por aspiração.[1] O laringospasmo pode resultar na aspiração de uma quantidade variável de meio líquido para dentro dos pulmões. A hipoxemia, a hipercapnia e a acidemia desenvolvem-se agudamente. A aspiração de água doce ou salgada resulta na oclusão da via aérea, atividade reduzida de surfactante, lesão alveolar direta e broncospasmo. A lesão pulmonar aguda ou a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) — associada a edema pulmonar não cardiogênico, insuficiência respiratória e hipoxemia acentuada — podem desenvolver-se horas ou dias após o incidente. Também pode ocorrer insuficiência renal aguda. O consumo de álcool também aumenta o risco de hipotermia. As alterações dos eletrólitos séricos por afogamento em água doce ou água salgada não são importantes clinicamente.

A consequência secundária mais grave da hipoxemia é a lesão cerebral anóxica. Felizmente, a redução da temperatura cerebral em 10 °C durante o afogamento diminui o consumo de trifosfato de adenosina (ATP) em aproximadamente 50%, duplicando assim o período de tempo que o cérebro pode sobreviver. A mortalidade ocorre principalmente devido a sequelas cardiovasculares de hipoxemia grave precoce ou tardia.

Manifestações clínicas

A apresentação inicial de uma vítima de afogamento varia amplamente. A hipotermia, que é comum em vítimas de afogamento, pode ser associada à bradicardia ou à parada cardíaca devido a assistolia ou a fibrilação ventricular. Taquipneia, taquicardia e febre de baixo grau são típicas nos pacientes não hipotérmicos. A cianose pode estar presente, e um paciente tossindo pode produzir expectoração espumosa rosada. A avaliação neurológica pode revelar agitação com ou sem intoxicação ou coma. O paciente deve ser examinado cuidadosamente quanto a sinais de trauma associado.

Os achados laboratoriais esperados incluem anormalidades eletrolíticas brandas, independentemente de se a submersão ocorreu em água salgada ou água doce, leucocitose moderada, leve diminuição no hematócrito nas primeiras 24 horas ou leve aumento na hemoglobina livre com um hematócrito estável na submersão em água doce, devido a hemólise, hipoxemia grave e acidose metabólica. Evidência de coagulação intravascular disseminada (CID) pode ocorrer. As alterações eletrocardiográficas iniciais incluem taquicardia sinusal e alterações inespecíficas de segmento ST e onda T, que revertem para o normal dentro de horas. As arritmias ventriculares ameaçadoras à vida, o bloqueio cardíaco completo ou a evidência de infarto do miocárdio podem ocorrer cedo ou tarde na evolução. As radiografias de tórax podem inicialmente ser normais, apesar do comprometimento respiratório grave. Os infiltrados alveolares focais bilaterais, que indicam progressão para lesão pulmonar aguda ou SDRA, podem se desenvolver.

Diagnóstico

O diagnóstico de afogamento é feito com base na história clínica de submersão em meio líquido com resultante comprometimento respiratório. Os pacientes com circunstâncias incomuns de apresentação devem ser cuidadosamente examinados quanto à evidência de trauma ou agressão.

Prevenção

Os acidentes de afogamento são em grande parte evitáveis, particularmente em crianças. Cercar as piscinas constitui uma estratégia eficaz comprovada para prevenir afogamento. A principal causa de afogamento de lactentes e crianças pequenas é a falta de supervisão adulta, sendo recomendada a supervisão de todas as crianças pequenas na proximidade da água. O papel do álcool em incidentes de adolescentes e adultos é substancial, e todos os indivíduos que participam em atividades na água devem restringir a ingestão de álcool. O uso de equipamento de flutuação pessoal é recomendado para crianças e adultos.

Tratamento

Uma vez que a vítima tenha sido recuperada da submersão, o tratamento deve ser focalizado no suporte básico de vida, incluindo notificação ao pessoal de atendimento de emergência e estabelecimento de uma patência adequada da via aérea e ressuscitação cardiopulmonar, se necessário (Cap. 63). Se a vítima estiver apneica, a respiração de socorro deve ocorrer imediatamente, mesmo antes da remoção da água. A estabilização da coluna cervical é necessária se houver uma história de mergulho, uso de escorregador aquático, sinais de traumatismo ou sinais de intoxicação alcoólica. Caso contrário, a lesão raquimedular (Cap. 399) é improvável, e técnicas e equipamento de estabilização da coluna cervical podem impedir o tratamento a tempo e eficaz. Tentativas de remover água da via aérea são desnecessárias. As arritmias cardíacas devem ser tratadas com protocolos de Suporte Cardíaco Avançado de Vida, incluindo o uso de desfibrilador externo automático quando apropriado (Cap. 63). A maioria das vítimas de afogamento que receberem ressuscitação cardiopulmonar ou respiração de socorro vomitará; se ocorrer vômito, a cabeça deve ser virada para o lado, e qualquer vômito visível que permanece na cavidade oral deve ser removido com um dedo. Quando ocorre vômito em pacientes que podem ter lesão da medula espinal, são recomendadas técnicas de rolar como um tronco de modo a virar o paciente para o lado.

Todas as vítimas de um acidente de submersão devem ser transportadas para um hospital para avaliação adicional, tratamento (Cap. 104) e monitoramento durante até 24 horas. A broncoscopia pode ser necessária para avaliar sibilos localizados ou atelectasia persistente. Os antibióticos profiláticos não são úteis, mas a evidência de pneumonia (Cap. 97) deve ser tratada com antibióticos apropriados. Uma vez que microrganismos não usuais podem ser isolados das vias aéreas inferiores, esforços devem ser feitos para identificar a flora microbiana específica do local do incidente de afogamento. Ensaios controlados randomizados relativos às estratégias ventilatórias específicas não foram realizados, embora esteja geralmente recomendada a ventilação protetora do pulmão (i.e., volume corrente de 4 a 6 mL/kg de peso corporal ideal) com pressão expiratória final positiva suficiente de 5 a 10 cm H_2O para evitar atelectasias.

O tratamento da lesão neurológica é focalizado no tratamento de suporte enquanto a extensão do edema cerebral é minimizada. Para diminuir o edema cerebral e a pressão intracraniana, soro salino hipertônico intravenoso (7,5% a 23% para atingir uma concentração sérica de sódio entre 144 e 155 mmol/L) ou manitol (1 g/kg em *bolus* de manitol a 20%, com repetição da dose a cada 6 a 8 horas conforme necessário para atingir uma osmolalidade inferior a 300 a 320 mOsm/kg) podem ser

usados, embora seu benefício neste contexto não tenha sido comprovado. Hiperventilação de $PaCO_2$ de 34 a 36 mmHg pode ser útil. A pressão intracraniana pode aumentar em resposta a tremor ou movimentos sem finalidade, que devem ser reduzidos. A hipotermia terapêutica a 36 °C induzida melhora o resultado neurológico após parada cardíaca (Cap. 109), e as recomendações atuais para vítimas de afogamento, que permanecem comatosas após o resgate, são evitar reaquecimento a temperaturas centrais ou timpânicas acima de 34 °C e manter temperatura de 32° a 34 °C durante 24 a 48 horas. A hipertermia deve ser evitada o tempo todo.

Prognóstico

A taxa de mortalidade das vítimas de afogamento que se apresentam vivas em um departamento de emergência é de cerca de 25%. Os *deficits* neurológicos em longo prazo persistem em aproximadamente 6% das vítimas não fatais de afogamento. Um período prolongado de submersão está associado a pior prognóstico, e o risco de morte ou de *deficits* neurológicos permanentes aumenta de 10%, após menos de 5 minutos de submersão, para cerca de 55% com 6 a 10 minutos de submersão, para aproximadamente 90% com 11 a 25 minutos de submersão e em torno de 150% com mais de 25 minutos de submersão.[1] No entanto, crianças pequenas que estão hipotérmicas, quando são resgatadas após tempos de submersão de até 60 minutos, recuperaram-se sem dano neurológico. Outros fatores associados ao mau prognóstico incluem hipotensão, apneia persistente, coma, uma demora de mais de 10 minutos para receber suporte básico de vida e duração da ressuscitação de mais de 25 minutos.

Doenças de alta altitude

Definição

Os transtornos neurológicos e pulmonares, devidos principalmente aos efeitos diretos da hipoxia, ocorrem nos indivíduos que ascendem ou residem em altitudes de 2.133 metros (7.000 pés) ou mais (Tabela 94-1).[2]

Tabela 94-1

Síndromes de alta altitude

SÍNDROME	DESCRIÇÃO CLÍNICA
Mal das montanhas agudo	Comum após subida recente para altitudes acima de 2.133 metros; os sintomas incluem dor de cabeça, anorexia e mal-estar
Mal das montanhas crônico	Ocorre em 5% a 18% das pessoas que moram acima de 3.048 metros; os sintomas incluem dor de cabeça, fadiga, dispneia e distúrbios digestivos
Edema pulmonar de alta altitude	Ocorre em 2% a 6% das pessoas acima dos 2.895 metros; os sintomas incluem dispneia, tosse e taquicardia
Hemorragia retinal de alta altitude	Comum acima dos 4.500 metros; alterações da visão reversíveis ou assintomáticas
Edema cerebral de alta altitude	Ocorre em 1% a 2% das pessoas acima dos 4.500 metros; os sintomas incluem confusão, ataxia, alucinações, coma ou morte

Epidemiologia

O mal das montanhas agudo é a síndrome de alta altitude mais comum. Ocorre em aproximadamente 20% dos indivíduos que ascendem a altitudes de 2.133 a 2.743 metros, 40% a 3.048 a 4.267 metros, e mais de 50% acima de 4.267 metros. A incidência do mal das montanhas crônico, também conhecido como doença de Monge, é considerada entre 5% e 18%. As perturbações neurológicas mais graves devido a edema cerebral de alta altitude são raras, ocorrendo em aproximadamente 1% a 2% dos indivíduos que ascendem a altitudes acima de 4.572 metros. O edema pulmonar das altas altitudes ocorre em aproximadamente 2% a 6% de indivíduos hígidos que sobem a altitudes entre 2.432 e 4.572 metros. Entretanto, a incidência em indivíduos com uma história pregressa de edema pulmonar de alta altitude pode ser tão alta quanto 60%, ou mais alta durante ascensões rápidas. A ocorrência de hemorragia retiniana de alta altitude é de aproximadamente 33% em indivíduos que ascendem a altitudes muito altas (até 5.791 metros) e acredita-se ser comum em altitudes mais baixas. A hemorragia retiniana de alta altitude não é associada a edema cerebral de alta altitude ou a consequências visuais no longo prazo.

Biopatologia

A hipoxemia clinicamente importante é o fator subjacente em todas as doenças de alta altitude. A diminuição na pressão barométrica durante uma subida de altitude causa uma diminuição na pressão alveolar de oxigênio (PAO_2). Por exemplo, a PAO_2 cai de 105 mmHg ao nível do mar para 60 mmHg a 3.048 metros e para 40 mmHg a 5.486 metros. Abaixo de 60 mmHg, o oxigênio se dissocia da hemoglobina mais facilmente (Fig. 158-2), diminuindo desse modo a saturação de oxigênio e a distribuição de oxigênio aos tecidos. O efeito é ainda mais notável em indivíduos com capacidade de difusão prejudicada; por exemplo, enfisema, doenças pulmonares intersticiais ou insuficiência cardíaca. Além disso, o estímulo ventilatório aumentado induz uma alcalose respiratória aguda. No cérebro, a hipoxia tecidual causa vasodilatação cerebral, enquanto a redução da pressão barométrica causa vasoconstrição cerebral. Na hipoxemia grave, a vasodilatação é a causa provável de edema cerebral nos indivíduos suscetíveis. A resposta à hipoxemia nos pulmões ocorre principalmente por pressões arteriais pulmonares aumentadas devido à vasoconstrição pulmonar hipóxica, que resulta em lesão reversível dos capilares pulmonares, permeabilidade capilar aumentada e eventualmente edema pulmonar. O consumo reduzido de oxigênio também ocorre, talvez a partir de função mitocondrial prejudicada na presença de hipoxia. A alteração da respiração durante o sono foi também observada, embora tenha importância clínica mínima ou nula.

Manifestações clínicas

Os sintomas do mal das montanhas agudo começam 2 a 3 horas depois da subida e incluem falta de ar, tontura, fadiga, náusea, anorexia, cefaleia e insônia. A maioria dos sintomas se resolve dentro de 2 a 3 dias, embora insônia possa persistir. Os sintomas crônicos de cefaleia, fadiga, perturbações do sono, dispneia e queixas digestivas são vistos como mal das montanhas crônico em indivíduos que residem em altitudes maiores. O mal das montanhas crônico pode ser associado à policitemia (concentrações de hemoglobina acima de 21 g/dL). Os sintomas neurológicos graves com edema cerebral de alta altitude incluem ataxia e confusão que podem progredir para coma ou morte. Os sintomas de edema pulmonar de alta altitude que usualmente começam 2 a 4 dias depois da ascensão a altitudes mais altas incluem dispneia, tosse e taquicardia. As alterações fundoscópicas de hemorragias em forma de chama de vela são vistas com hemorragia retiniana de alta altitude.

Diagnóstico

O diagnóstico da maioria das doenças de alta altitude é feito com base nas manifestações clínicas em alta altitude. O diagnóstico do mal das montanhas crônico, e de uma forma mais branda muitas vezes chamada mal das montanhas subagudo, é mais desafiador porque pode simular outra doença cardiopulmonar, neurológica ou psiquiátrica. Os indivíduos com mal das montanhas crônico normalmente têm concentrações mais altas de hemoglobina, níveis mais altos de eritropoietina sérica, frequências cardíacas noturnas mais altas, saturação de oxigênio noturna mais baixa e pressão arterial sistólica e diastólica mais alta do que os indivíduos normais que vivem em uma altitude semelhante.

Prevenção

A prevenção da doença de alta altitude pode ser obtida pelo evitamento de indivíduos de alto risco, como crianças pequenas e pessoas com uma história de doença de alta altitude. A subida gradual e aclimatação são cruciais para prevenção da doença de alta altitude, particularmente em altitudes extremas. Em altitudes até 3.048 metros, 2 a 3 dias ou mais podem ser necessários para ajustamento dos efeitos da hipoxemia. Para montanhistas, as recomendações atuais são para subir aproximadamente não mais que 300 metros por dia a altitudes acima de 3.000 metros.

Quando a ascensão rápida é inevitável, como em voos para locais de alta altitude, o inibidor da anidrase carbônica acetazolamida (125 mg via oral duas vezes ao dia)fornece profilaxia eficaz do mal das montanhas agudo, e 125 mg à noite podem melhorar o sono[A1] (Tabela 94-2). Outras medicações que se mostraram eficazes na prevenção do mal das montanhas agudo em ensaios controlados randomizados incluem o ibuprofeno (600 mg três vezes ao dia),[A2] o sumatriptano (50 mg, uma dose

após a subida, por via oral),[A3] a dexametasona (2 mg a cada 6 horas ou 4 mg a cada 12 horas)[A4] e prednisolona (20 mg diariamente). Para a prevenção do edema pulmonar das altitudes elevadas em indivíduos suscetíveis, as opções incluem o salmeterol, um β-agonista adrenérgico de longa duração (125 μg inalados duas vezes ao dia), a tadalafila, um inibidor da fosfodiesterase (10 mg duas vezes ao dia), a nifedipina, um bloqueador dos canais de cálcio (20 mg da formulação de liberação prolongada a cada 8 horas ou 30 mg da formulação de liberação prolongada a cada 12 horas) e a dexametasona (8 mg duas vezes ao dia).

Tabela 94-2

Medicação recomendada para a prevenção e tratamento do mal das montanhas

MEDICAÇÃO	INDICAÇÃO	VIA	DOSE
Acetazolamida	Prevenção do MMA, ECGA	Oral	125 mg duas vezes ao dia Crianças: 2,5 mg/kg a cada 12 h
	Tratamento do MMA*	Oral	250 mg duas vezes ao dia Crianças: 2,5 mg/kg a cada 12 h
Dexametasona	Prevenção do MMA, ECGA	Oral	2 mg a cada 6 horas ou 4 mg a cada 12 h Crianças: não deve ser usada como profilaxia
	Tratamento do MMA, ECGA	Oral, IV, IM	MMA: 4 mg a cada 6 h ECGA: 8 mg uma vez e depois 4 mg a cada 6 h Crianças: 0,15 mg/kg/dose a cada 6 h
Nifedipina	Prevenção do EPGA	Oral	30 mg formulação LP a cada 12 h, *ou* 20 mg da formulação LP a cada 8 h
	Tratamento do EPGA	Oral	30 mg formulação LP a cada 12 h, *ou* 20 mg da formulação LP a cada 8 h
Tadalafila	Prevenção do EPGA	Oral	10 mg duas vezes ao dia
Salmeterol	Prevenção do EPGA	Inalado	125 μg duas vezes ao dia†

MMA = mal das montanhas agudo; ECGA = edema cerebral das grandes altitudes; EPGA = edema pulmonar das grandes altitudes; LP = liberação prolongada; IV = intravenoso; IM = intramuscular.

* A acetazolamida pode também ser usada nesta dose como *adjuvante* da dexametasona no tratamento do ECGA, embora a dexametasona seja o tratamento principal para essa patologia.

† Não deve ser usado em monoterapia e deve ser apenas usado em associação a medicações orais.

Tratamento

Para os sintomas agudos, que ameaçam a vida, tais como edema pulmonar de alta altitude e edema cerebral de alta altitude, o melhor tratamento é a descida imediata, se possível, associada à terapia de complementação com oxigênio e, se necessário, o uso de câmara hiperbárica portátil. Para os indivíduos que também desenvolvem sintomas menos graves, a sildenafila (50 mg, em dose única) pode aumentar a capacidade de exercício em altitude de 10% a 35%.[A5] O aumento das frações inspiradas de oxigênio nas instalações de trabalho em alta altitude também melhora a produtividade e a qualidade do sono. Teofilina de liberação prolongada (300 mg ao dia) reduz significantemente os sintomas de mal das montanhas agudo em comparação ao placebo, e a acetazolamida (250 mg duas vezes ao dia) é útil no tratamento de sintomas de mal das montanhas agudo e crônico.[A6] As formas mais leves do mal das montanhas agudo, como dores de cabeça, podem ser tratadas com doses típicas de anti-inflamatórios não esteroides, incluindo ácido acetilsalicílico e paracetamol.

Prognóstico

Os sintomas da doença de alta altitude respondem rapidamente à descida imediata. Entretanto, edema cerebral de alta altitude e edema pulmonar de alta altitude podem ser fatais, particularmente em altitudes e condições atmosféricas extremas, quando a descida pode ser impossível.

Doença de descompressão: enfermidade de descompressão, barotrauma e embolia gasosa arterial

Definição

As exposições a alterações na pressão ambiente causam um espectro de enfermidades, seja aumentando ou diminuindo o volume de gás nas cavidades do corpo preenchidas por ar ou causando a liberação de bolhas de gás inerte a partir da sua solução nos tecidos ou vasos sanguíneos. Os sintomas associados à redução da pressão ambiente, que ocorrem mais comumente com a subida a partir da profundidade durante mergulho por lazer ou ocupação, são conhecidos como doença de descompressão. A forma mais comum da doença de descompressão é a enfermidade de descompressão, que é classificada como tipo I (sintomas brandos, como fadiga geral ou dor nas articulações) ou tipo II (transtornos mais graves neurológicos ou pulmonares). As formas da doença de descompressão com risco de morte incluem barotrauma e síndromes de embolia gasosa arterial. Durante um mergulho, o aumento da pressão ambiente pode causar sintomas brandos de dor facial ou sinusal, chamados "apertos" ou "pressões" (*squeezes*).

Epidemiologia

Além dos aproximadamente nove milhões de mergulhadores de lazer nos Estados Unidos, aviadores, astronautas e trabalhadores com ar comprimido também são expostos a alterações na pressão ambiente que podem causar doença de descompressão. Entre os mergulhadores recreacionais, a taxa de incidência anual de enfermidade de descompressão tipo I ou tipo II é estimada em um caso por 5.000 a 10.000 mergulhos. Aproximadamente 1.000 episódios de enfermidade de descompressão suficientemente graves para merecer terapia de recompressão ocorrem a cada ano, e até 10% deles são fatais. Os fatores de risco bem reconhecidos da doença de descompressão incluem longa duração dos mergulhos, mergulhos profundos, mergulhos repetidos, esforço intenso na profundidade, água fria e subida rápida. O risco adicional ocorre em indivíduos que experimentam diminuições adicionais na pressão ambiente depois do mergulho, como em aviões comerciais ou particulares ou ao dirigir em áreas montanhosas.[3]

Biopatologia

Os princípios da lei de Boyle e da lei de Henry descrevem as propriedades dos gases durante alterações na pressão ambiente. A lei de Boyle afirma que o volume de um gás varia inversamente a alterações na pressão, $P_1V_1 = P_2V_2$. Durante um mergulho, a dor resultante dos "apertos" é causada por pressões ambientes crescentes que não são equalizadas por um aumento compensatório no volume de gás. A pressão negativa resultante causa um efeito de vácuo na máscara associado ao ingurgitamento dos vasos sanguíneos dos tecidos adjacentes, como os vasos periorbitários e oculares, e pode resultar em edema, dor e hemorragias subconjuntivais. Os seios paranasais, o ouvido médio e o canal auditivo externo também podem ser afetados.

O barotrauma em tecidos sinusais, ópticos ou pulmonares pode ser devido a alterações nas pressões ambientes e ao resultante aumento ou diminuição no volume de gás. Durante a descida, o volume decrescente do gás causa ingurgitamento vascular nos seios e compartimentos auriculares e pode resultar em ruptura das membranas timpânicas ou do ouvido interno. Durante a subida, o prender a respiração, particularmente com aparelhos de ar comprimido (mergulho autônomo com SCUBA) e a

presença de doença pulmonar obstrutiva com tempos de exalação retardados e represamento de ar prejudicam o equilíbrio e aumentam o risco de barotrauma pulmonar (E-Fig. 94-1). Se o volume de gás em expansão causar um gradiente de pressão entre os alvéolos e o interstício pulmonar que exceda a complacência do pulmão, a ruptura alveolar levará a enfisema intersticial. A extensão adicional do gás ao longo dos tecidos pulmonares pode causar barotrauma adicional, levando a pneumotórax, enfisema mediastinal, pneumopericárdio e enfisema subcutâneo.

A embolia gasosa arterial, que é uma consequência séria do barotrauma pulmonar, resulta no desenvolvimento de gás livre na circulação arterial pulmonar. As bolhas resultantes podem então entrar na circulação sistêmica ao superarem o mecanismo de filtração dos capilares pulmonares ou através de um *shunt* intracardíaco da direita para a esquerda (Cap. 69), tal como forame oval patente. Bolhas podem seguir e migrar para o cérebro, medula espinal, coração, pulmão ou rim e levar à isquemia ou infarto do tecido.

A lei de Henry afirma que a solubilidade de um gás em um líquido é proporcional à pressão parcial desse gás acima do líquido. Um aumento na pressão parcial dos gases durante a descida fará, portanto, aumentar a quantidade de gás dissolvida nos capilares pulmonares. O oxigênio dissolvido é usado durante o metabolismo normal do corpo; entretanto, o nitrogênio inerte, que é abundante no ar inspirado, fica dissolvido no sangue e nos tecidos, particularmente na gordura, onde ele é cinco vezes mais solúvel que na água. Durante a subida, a pressão ambiente decrescente faz os tecidos se tornarem supersaturados com nitrogênio, e o nitrogênio é subsequentemente liberado para dentro dos vasos sanguíneos e dos tecidos sob a forma de bolhas de gás. As bolhas de gás induzidas pela descompressão causam doença de descompressão pela compressão mecânica dos tecidos ou pela embolização através dos vasos sanguíneos até os órgãos finais. As bolhas que obstruem capilares e vênulas danificam o endotélio e causam isquemia tecidual, o que conduz à ativação de mediadores inflamatórios ou lesão de reperfusão tecidual. Embora não bem compreendidos, os efeitos tóxicos devidos à pressão parcial aumentada dos gases também tendem a contribuir para sintomas de doença de descompressão, possivelmente por desnaturação de proteínas e liberação de ácidos graxos das membranas celulares.

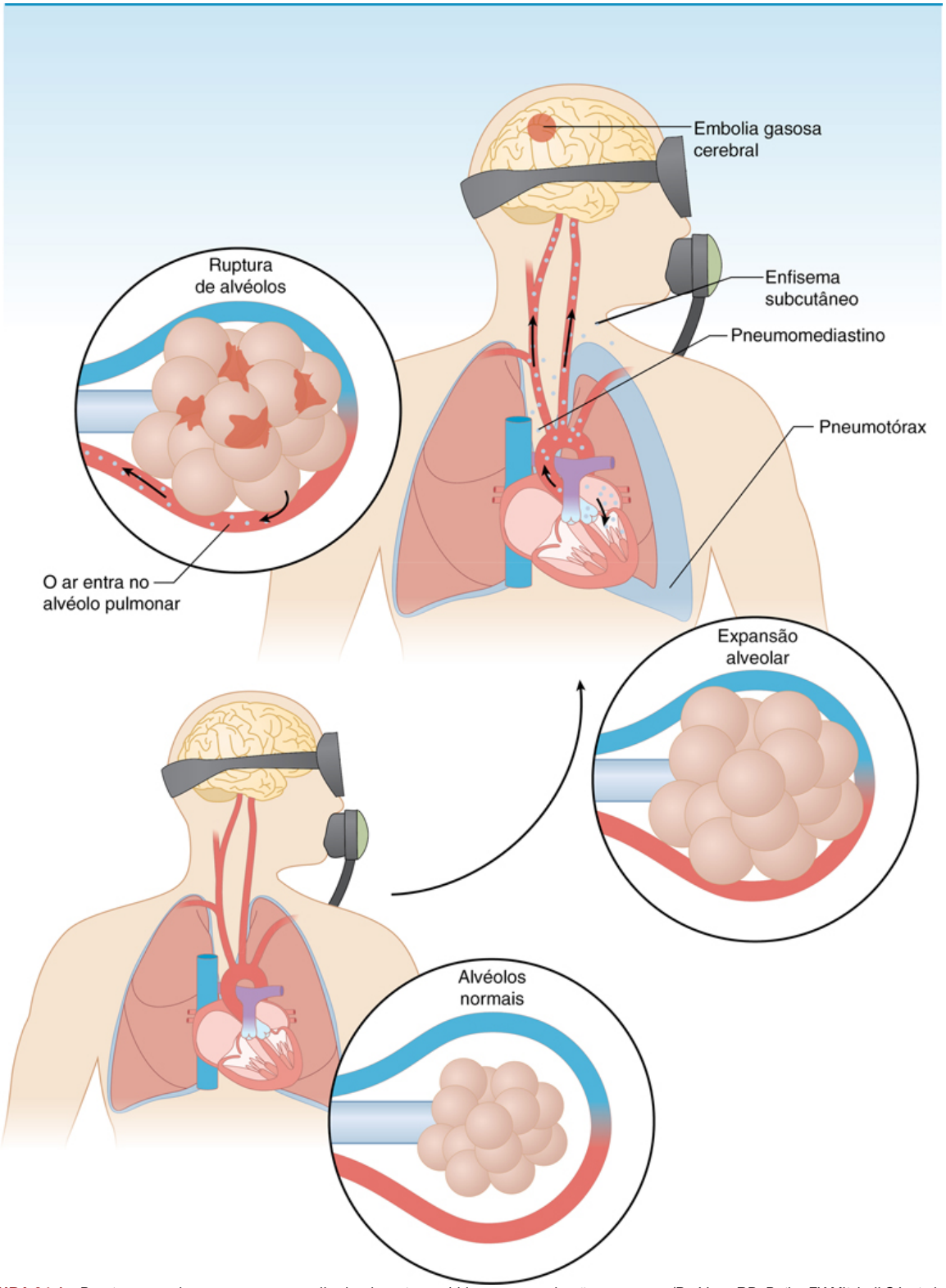

E-FIGURA 94-1 Barotrauma pulmonar em um mergulhador durante a subida com a respiração suspensa. (De Vann RD, Butler FK Mitchell SJ, et al. Descompression illness. Lancet 2011; 377:153-164, fig 1, p 154.)

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sintomas da doença de descompressão podem ocorrer dentro de minutos e até 24 horas ou mais, após exposição a alterações na pressão ambiente associadas a mergulhos de 6 metros de profundidade ou mais. A gravidade dos sintomas depende da velocidade e da magnitude da alteração da pressão ambiente e pode variar entre os indivíduos. O diagnóstico é baseado nas manifestações clínicas, que podem ser classificadas conforme sejam causadas pela formação de bolhas de gás nitrogênio inerte ou pelos efeitos tóxicos localizados do gás (associados à enfermidade de descompressão), por barotrauma associado à descida (barotrauma sinusal ou ótico), por barotrauma associado à subida (barotrauma pulmonar) ou por síndromes mais graves de embolia gasosa arterial.

Os sintomas variam de acordo com a localização da formação de bolhas. Por exemplo, a doença de descompressão tipo I, também chamada de mal dos caixões, é normalmente associada à dor nas articulações, leve a grave, e a parestesias de extremidades. Erupções e linfedema também podem ocorrer. Os sintomas de enfermidade de descompressão tipo II podem ser sistêmicos (fadiga, choque hipovolêmico), cardiopulmonares (tosse, dor torácica retroesternal, taquipneia, asfixia), óptico-vestibulares (vertigem, perda auditiva) ou neurológicos (ataxia, afasia, perturbações da fala, incontinência, confusão, alterações da personalidade, depressão, paralisia e perda de consciência).

O barotrauma auditivo, que usualmente ocorre durante a descida, pode afetar o ouvido externo, médio ou interno (Cap. 426). Os sintomas do ouvido externo, como sensação de repleção do ouvido ou otalgia, são causados por um bloqueio do canal, por exemplo, com o uso de protetores auditivos ou presença de cerume. Os sintomas do ouvido médio, otalgia, vertigem, zumbido, perda auditiva condutiva transitória e paralisia do nervo facial ocorrem quando a equalização inadequada das pressões resulta de tubas auditivas bloqueadas, normalmente em associação a rinite alérgica ou infecções de vias aéreas superiores. O barotrauma do ouvido interno, que é uma forma mais séria de barotrauma auditivo, é associado à pressão intracraniana elevada e à ruptura da membrana interna. O barotrauma do ouvido interno

causa sintomas de surdez neurossensorial, zumbido, vertigem, náusea e vômito. O barotrauma sinusal ocorre caracteristicamente durante a descida, é associado à dor facial e à epistaxe, e ocorre, mais frequentemente, em indivíduos com inflamação da mucosa devido a alergias ou infecção.

O barotrauma pulmonar, que é a segunda principal causa de morte em mergulhadores, deve ser suspeitado em indivíduos pós-mergulho, particularmente indivíduos em risco, com sintomas de dor pleurítica súbita, dispneia ou tosse. Os achados do exame físico incluem taquipneia, enfisema subcutâneo e submacicez à percussão ou sons respiratórios diminuídos relacionados a pneumotórax. O desenvolvimento de pneumotórax hipertensivo (Cap. 99) ou pneumomediastino grave pode levar ao retorno venoso sistêmico e pré-carga cardíaca reduzidos, uma situação que é caracterizada por hipotensão e pode levar ao choque refratário ou parada cardíaca. As radiografias de tórax e pescoço são recomendadas para diagnóstico, particularmente porque pneumotórax tem de ser drenado antes da terapia de recompressão.

Uma vez que síndromes de embolia gasosa arterial são causadas por barotrauma pulmonar, a avaliação neurológica cuidadosa é crítica. Os achados neurológicos são semelhantes àqueles de um acidente vascular cerebral agudo (Cap. 407), com manifestações de *deficits* motores focais ou unilaterais, perturbações visuais, *deficits* sensitivos, dificuldades de fala e distúrbios cognitivos, inclusive perda de consciência. Os sintomas característicos ocorrem dentro de 10 minutos depois da subida. Os sintomas neurológicos tardios tendem a ser devidos à doença de descompressão tipo II.

Prevenção

A educação é o método mais eficaz para prevenir a doença de descompressão.[4] Antes de participarem de atividades relacionadas a mergulho, todos os indivíduos devem se submeter a um programa de treinamento completo e intensivo. A instrução sobre técnicas adequadas de equalização da pressão é crítica na prevenção de doença de descompressão. As pessoas com asma, que querem mergulhar, devem ser avaliadas por um médico (preferivelmente com experiência no campo de medicina de mergulho), não ter sibilos ao exame físico e ter espirometria normal antes e depois do exercício. A presença de pneumopatia estrutural (p. ex., cistos ou bolhas nos pulmões) é associada a um aumento importante no risco de pneumotórax, que é uma contraindicação ao mergulho. A presença de *shunt* intracardíaco da direita para a esquerda, conhecido como forame oval patente, não constitui uma contraindicação absoluta ao mergulho, embora seja recomendado mergulho conservador, e os pacientes devem ser advertidos de que estão em risco aumentado para doença de descompressão.

Tratamento

Os sintomas de enfermidade de descompressão em altitude devem ser tratados com oxigênio suplementar e retorno à mais baixa altitude possível. A doença de descompressão grave associada ao mergulho exige avaliação imediata por pessoal de emergência, incluindo suporte básico e avançado de vida (Cap. 63) quando houver instabilidade hemodinâmica. O pneumotórax (Cap. 99) deve ser tratado imediatamente com descompressão por punção ou drenagem de tórax. Os sintomas, que persistem durante mais de 2 horas ou aumentam em intensidade, exigem terapia de recompressão, preferivelmente com oxigênio a 100% ou transferência para uma instituição com uma câmara hiperbárica, onde devem ser seguidos protocolos padronizados. Os únicos dois ensaios controlados randomizados que avaliaram a terapia de recompressão mostraram que a adição de tenoxicam (20 mg diariamente, não disponível nos Estados Unidos) ou de mistura de hélio-oxigênio (em vez de oxigênio puro) diminuía o número de tratamentos de recompressão necessários em mergulhadores com doença de descompressão, mas nenhum melhorou a eficácia global do tratamento de recompressão.[A7]

Prognóstico

A sobrevida dos pacientes com doença de descompressão depende de pronta avaliação e tratamento médicos. A oxigenoterapia hiperbárica imediata, conforme protocolo padrão, é associada à resolução dos sintomas em 95% dos casos. Entretanto, os sintomas da enfermidade de descompressão, mesmo *deficits* neurológicos, podem responder à terapia de recompressão decorridas 24 horas ou mais.

Lesões por inalação de fumaça

Inalação de Fumaça e Lesão Térmica

Definição

As complicações pulmonares, causadas em grande parte por inalação de fumaça, ocorrem em grande proporção das vítimas de queimaduras (Cap. 111) e causam um número substancial de mortes nesses pacientes. Mesmo pacientes que não sofrem queimaduras da superfície em um incêndio podem inalar fumaça suficiente para resultar em lesão dos pulmões ou vias aéreas.

Epidemiologia

Os códigos modernos de construção e a presença generalizada de bombeiros nas comunidades diminuíram a importância de incêndios como causa de morte nos Estados Unidos. Entretanto, o fogo continua a causar vários milhares de mortes anualmente. Por outro lado, incêndios de maior escala com feridos em massa e incêndios em florestas, que afetam grandes áreas geográficas, ainda ocorrem ocasionalmente.

Patogênese

A fumaça perde calor rapidamente ao atravessar a via aérea superior, de modo que a lesão térmica direta muitas vezes é limitada à mucosa da via aérea supraglótica. Uma exceção notável é a inalação de vapor, que pode produzir lesão térmica por toda a extensão das vias aéreas. A lesão por inalação de fumaça afeta todo o trato respiratório. A patogênese da inalação de fumaça é complicada pela ampla variedade de irritantes pulmonares na fumaça, muitos dos quais são diretamente tóxicos para o epitélio respiratório ou células alveolares: aldeídos como acroleína, acetaldeído e formaldeído; ácidos como o clorídrico, fluorídrico e cianídrico; e amônia, óxidos de nitrogênio e fosgênio.

Os irritantes podem induzir rapidamente intensa inflamação neutrofílica, que evolui durante 12 a 24 horas depois da lesão e é caracterizada por edema e ulceração da mucosa, permeabilidade anormalmente aumentada dos capilares pulmonares com resultante extravasamento capilar e disfunção epitelial, alveolar e da imunidade celular. Broncospasmo ou broncorreia podem ocorrer, e os processos podem resultar em SDRA. Além disso, uma vez que o oxigênio é consumido nos incêndios, a respiração de ar hipóxico durante períodos prolongados pode potencializar outras lesões ou causar hipoxemia clinicamente importante por si só.

Manifestações clínicas

A lesão térmica da mucosa das vias aéreas superiores pode causar comprometimento da via aérea, particularmente devido a edema da laringe, às vezes rapidamente ou nas primeiras 12 a 24 horas. As queimaduras de face, boca e pescoço podem danificar externamente e deformar estruturas das vias aéreas superiores, além de causar comprometimento da via aérea subaguda e tardiamente na evolução. A lesão de inalação se manifesta principalmente por broncospasmo e broncorreia, que causam tosse, dispneia ou sibilos e pode progredir rapidamente para insuficiência respiratória. Acúmulo de secreções, redução da depuração mucociliar, mecanismos imunes e necrose epitelial predispõem à infecção pulmonar, particularmente 3 a 5 dias depois da lesão. As complicações pulmonares tardias também podem ser causadas indiretamente pela formação de cicatrizes e restrição do movimento torácico.

Diagnóstico

Os pacientes com queimaduras aparentes ou suspeitadas (Cap. 111) devem ser avaliados imediatamente quanto à manutenção da patência das vias aéreas. Queimaduras da cabeça ou do pescoço, desconforto respiratório, estridor ou mucosa oral visivelmente eritematosa ou edemaciada requerem imediata avaliação laringoscópica da orofaringe e da via aérea supraglótica. A hipoxemia pode se desenvolver e ser suficientemente grave para preencher os critérios de SDRA. A radiografia de tórax deve ser realizada seriadamente para detectar a evolução da lesão pulmonar ou superinfecção.

Tratamento

Se a patência da via aérea estiver ameaçada, entubação traqueal deve ser realizada imediatamente. O retardo pode resultar em aumento do edema e maior dificuldade técnica da entubação. Os pacientes que não possam ser entubados devem ser submetidos à traqueostomia de emergência. Em virtude do risco de SDRA, deve ser considerada a ventilação mecânica, visando ao volume corrente de 4 a 6 mL por quilograma de peso corporal ideal. Todos os pacientes devem receber oxigênio suplementar com o objetivo de fornecer uma alta fração de oxigênio inspirado (FIO_2) para reverter os efeitos da hipoxemia e inalação de monóxido de carbono (ver adiante). Embora faltem ensaios prospectivos bem delineados, dados preliminares sugerem o papel dos anticoagulantes inalatórios em atenuar o desenvolvimento de lesão pulmonar aguda.[5] A higiene pulmonar é essencial para remover as secreções em face da broncorreia e destruição epitelial. Em virtude do risco de superinfecção, a observação relacionada à infecção deve ser vigilante, incluindo broncoscopia diagnóstica se houver suspeita de pneumonia associada à ventilação mecânica.

Prognóstico

Os pacientes que sobrevivem a queimaduras e se recuperam não têm, em geral, sequelas pulmonares no longo prazo. A traqueostomia realizada no momento da lesão pode geralmente ser removida mais tarde, a não ser que as vias aéreas fiquem danificadas ou deformadas. A função pulmonar prejudicada é incomum, mas pode ser manifestada sob a forma de hiper-responsividade das vias aéreas, que foi denominada como síndrome de disfunção reativa das vias aéreas.

Envenenamento por Monóxido de Carbono

Definição e epidemiologia

O monóxido de carbono é um gás incolor, inodoro, produzido pela combustão de combustíveis à base de carbono. Em virtude da ubiquidade dessas substâncias, a inalação de monóxido de carbono muitas vezes coincide com a inalação de fumaça em incêndios ou pode ocorrer acidentalmente em associação a mau funcionamento de equipamento ou exaustão inadequada de aquecedores, fornos, motores a combustão interna ou outros aparelhos semelhantes. Além disso, a inalação intencional de monóxido de carbono é um método comumente usado na tentativa de suicídio. A inalação de monóxido de carbono é a principal causa de morte por envenenamento (Cap. 110) mundialmente.

Biopatologia

O monóxido de carbono se difunde facilmente através da interface alveolocapilar e se liga à hemoglobina com afinidade extremamente alta. Quando a molécula resultante de carboxi-hemoglobina sofre uma transformação alostérica nos locais de ligação de oxigênio, a capacidade do oxigênio ligado de dissociar-se e ser distribuído aos tecidos periféricos é grandemente reduzida. Essa hipoxia tecidual pode causar grave comprometimento funcional e lesão isquêmica dos tecidos sensíveis ao oxigênio, particularmente o cérebro e o coração.

Manifestações clínicas

A intoxicação branda por monóxido de carbono pode passar despercebida, uma vez que os sintomas são inespecíficos e podem incluir cefaleia, náusea, mal-estar, fadiga e tonteira. Com intoxicações mais graves, sintomas neuropsiquiátricos podem variar de pequenas perturbações na atenção e na cognição a agitação, confusão, alucinação, ou, nas piores intoxicações, convulsões ou coma. Os achados físicos, que em geral são inespecíficos, podem incluir taquicardia ou hipertermia. A pele "vermelho-cereja" clássica associada à intoxicação por monóxido de carbono é vista raramente. Outras manifestações de intoxicações graves podem incluir acidose lática, disfunção cardíaca com arritmia ou isquemia, edema pulmonar e rabdomiólise.

Diagnóstico

Um alto índice de suspeição é necessário para o diagnóstico, porque os achados clínicos são inespecíficos. Todo paciente que se souber estar envolvido em incêndio, tentativa de suicídio ou outros cenários compatíveis com exposição devem ter o seu nível de carboxi-hemoglobina arterial verificado por carboximetria. Embora as concentrações não se correlacionem bem com os achados clínicos ou o risco de complicação, sintomas geralmente ocorrem a concentrações de carboxi-hemoglobina de 10% ou mais.

Tratamento

Todos os pacientes devem ser tratados com oxigênio suplementar a 100%, que compete com o monóxido de carbono pelos locais de ligação de hemoglobina e gradualmente o elimina do sangue. Se os pacientes necessitarem de ventilação mecânica por causa da depressão neurológica ou problemas respiratórios, oxigênio a 100% deve ser administrado por tubo endotraqueal. Falta a realização rigorosa de ensaios controlados randomizados, no entanto a maioria das diretrizes de especialistas apoia o tratamento com oxigenoterapia hiperbárica com pressão de 2,5 a 3,0 atm, que permite aumentar a capacidade de dissolução do oxigênio no sangue em mais de 10 vezes.[6] Pelo menos um tratamento de aproximadamente 2 horas deve ser considerado nos casos graves, a fim de reverter os efeitos da intoxicação aguda; três tratamentos com oxigênio hiperbárico dentro de 24 horas do diagnóstico reduzem as sequelas neurocognitivas.[A8]

Prognóstico

A taxa de mortalidade é altamente variável de acordo com a gravidade da intoxicação, mas pode se aproximar de 30% nos casos graves. Aproximadamente dois terços dos pacientes que sobrevivem à intoxicação aguda se recuperarão sem sequelas. Muitos dos restantes sofrerão de sintomas neuropsiquiátricos no longo prazo, incluindo disfunção cognitiva, humor ou afeto anormal, distúrbios da memória e outras anormalidades motoras ou sensitivas, que podem muitas vezes ocorrer dentro do primeiro mês, mas podem ser retardadas até 6 a 9 meses.

Cianeto e Outros Gases

Biopatologia

Além do monóxido de carbono e dos irritantes pulmonares, gás cianeto pode ser formado quando várias outras substâncias comumente encontradas, em especial plásticos e têxteis, sofrem combustão. Esse gás é altamente tóxico e pode causar rapidamente morbidade e morte ao se ligar a enzimas do complexo citocromo e inibir a respiração celular.

Outros gases inalados que podem lesar os pulmões em contextos ocupacionais incluem amônia, cloro, dióxido de nitrogênio, poeira orgânica, paraquat, fosgênio (que também foi usado com arma química), dióxido de enxofre e fumaças metálicas tóxicas como cádmio e mercúrio.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A intoxicação pelo cianeto normalmente inclui choque, acidose lática e coma; ela pode rapidamente levar à morte antes que os resultados de laboratório estejam disponíveis. No contexto de possível exposição, uma saturação venosa central de oxigênio elevada indica que o cianeto está impedindo as células de extraírem oxigênio do sangue arterial.

Outros gases inalados que podem produzir respostas irritantes potentes incluem amônia, cloro e dióxido de nitrogênio ("pulmão de enchedor de silo"). O fosgênio é notável pela sua propensão a causar sintomas tardios, até 24 horas depois da exposição. Outros inalantes podem produzir uma pneumonite química aguda com desconforto respiratório (Cap. 93). Um grupo diverso de toxinas inaladas pode causar síndromes de febre por inalação, incluindo fumaça de metais pesados, de polímeros e de poeiras orgânicas que contêm bactérias termofílicas, bactérias Gram-negativas e suas endotoxinas e elementos fúngicos. Essas inalações são

caracterizadas por febre e mal-estar com sintomas respiratórios brandos e também são notáveis pela taquifilaxia com exposição repetida (e assim chamadas febre da manhã de domingo em alguns ambientes profissionais).

Tratamento

A intoxicação por cianeto é tratada pelo uso de um *kit* de antídoto contra cianeto (Taylor) que contém ampolas de gás nitrato de amilo (uma ampola de 0,3 mL a cada minuto até começar infusão de nitrato de sódio) para inalação. Este tratamento é seguido pela administração intravenosa de nitrito de sódio (300 mg em dose única; podem ser dados 150 mg adicionais se os sintomas recidivarem), o que converte a hemoglobina em meta-hemoglobina pela atração do cianeto ligado e livre. Finalmente, os pacientes são tratados com tiossulfato de sódio intravenoso (12,5 g em dose única; pode ser repetida com metade da dose original se os sintomas recidivarem), que converte cianeto em íons tiocianato menos nocivos. Se estiver presente carboxi-hemoglobinemia, ou o paciente tiver doença cardíaca ou pulmonar, o tiossulfato de sódio deve ser usado isolado em virtude da toxicidade aditiva da meta-hemoglobinemia.

A hidroxocobalamina (5 mg administrados uma vez por via intravenosa, pode ser repetido até um total de 10 mg), que se liga diretamente ao cianeto, pode ser usada em conjunto com o tiossulfato de sódio. É considerada mais segura do que as ampolas de gás nitrato de amilo, pois não causa meta-hemoglobinemia e é mais adequada para os cuidados pré-hospitalares.

A base do tratamento de outras inalações irritantes é remover o paciente imediatamente do ambiente tóxico e aplicar tratamento de suporte para lesão respiratória. Dependendo da intensidade e duração da exposição, a maioria dos pacientes se recuperará completamente sem sequelas.

Intoxicação pelo oxigênio

Definição

A insuficiência respiratória hipoxêmica frequentemente exige tratamento com oxigênio suplementar para manter a oxigenação dos tecidos. Em alguns contextos, como SDRA, os pacientes podem necessitar de alta FIO_2 durante períodos prolongados para combater a hipoxia grave. Entretanto, há muito tem sido reconhecido que o oxigênio pode ser tóxico para os pulmões quando está presente em concentrações mais altas do que as encontradas no ar ambiente.[7]

Biopatologia

Quando a concentração de oxigênio nas vias aéreas é alta, a formação de espécies de oxigênio reativo e radicais livres é aumentada. Em circunstâncias normais, os mecanismos antioxidantes inatos no epitélio das vias aéreas e nos alvéolos são suficientes para anular o efeito dessas moléculas. Entretanto, em condições de doença crítica, a exposição prolongada a concentrações aumentadas dessas toxinas pode suplantar as defesas. Os radicais superóxido, peróxido de hidrogênio e hidroxila podem oxidar diretamente os componentes celulares. O dano celular potencializa a inflamação e pode ser sinérgico a processos inflamatórios já em evolução no pulmão doente; o resultado pode ser edema alveolar, formação de membrana hialina, hipoxemia e progressão para fibrose e obliteração das estruturas alveolares e capilares. Além disso, a remoção do nitrogênio dos espaços aéreos pode resultar em atelectasia por absorção se o oxigênio for removido pela circulação mais rapidamente do que ele pode ser reabastecido pela ventilação (especialmente no contexto de desequilíbrio ventilação-perfusão). A hiperoxia também pode piorar a hipercapnia através de múltiplos mecanismos, tais como os que ocorrem em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica que sofrem retenção de dióxido de carbono.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Embora as concentrações exatas de hiperoxia que causam lesão pulmonar não estejam claras, ela parece ocorrer com exposição a uma FIO_2 de 50% a 60% após períodos tão curtos quanto 6 horas de duração. Em virtude do alto fluxo de oxigênio suplementar necessário para fornecer esta FIO_2, a intoxicação pelo oxigênio é observada principalmente em pacientes mecanicamente ventilados que são tratados de insuficiência respiratória hipoxêmica. Este nível de exposição pode causar uma traqueobronquite clinicamente detectável, demonstrada por sintomas de tosse e dispneia, bem como eritema das vias aéreas que é visível macroscopicamente na broncoscopia. Essa síndrome pode prejudicar o *clearance* mucociliar e resultar na impactação de secreções, especialmente em associação a atelectasia por absorção.

Os pacientes que podem ser suscetíveis à toxicidade do oxigênio geralmente já têm um grau importante de lesão a partir de outros processos. Assim, embora alguns pacientes possam parecer demonstrar uma síndrome de piora da doença dos espaços aéreos, atelectasia, consolidação, hipoxia e lesão alveolar difusa, não está claro quando essas alterações são relacionadas à terapia com oxigênio ou meramente ocorrem como parte da lesão pulmonar aguda a partir de outras causas.

Tratamento

Uma vez que a concentração limiar para intoxicação pelo oxigênio é desconhecida, uma diretriz geral para o tratamento da insuficiência respiratória hipoxêmica (Cap. 104) estabelece que os pacientes devem ser ventilados com a menor FIO_2 capaz de restaurar uma saturação de oxigênio aceitável. Uma SaO_2 de 90% que corresponda a uma PaO_2 de 55 a 60 mmHg é geralmente considerada o nível mínimo aceitável. Infelizmente, sob condições de hipoxia grave, como na SDRA, os pacientes muitas vezes necessitam de FIO_2 que se aproxima de 100% para alcançar esse nível de oxigenação. As manobras para melhorar a oxigenação sem aumentar a FIO_2 incluem paralisia com infusões contínuas de agentes de bloqueio neuromuscular; vasodilatadores pulmonares inalados; transfusão de eritrócitos para melhorar a distribuição de oxigênio; estratégias alternativas de ventilação, como a oscilatória de alta frequência, a de pressão, a ventilação em proporção inversa e o posicionamento em pronação; e manobras de recrutamento alveolar usando pressão expiratória final positiva ou pressões de insuflação transitoriamente aumentadas (Cap. 105).

Prognóstico

Os pacientes que sofrem toxicidade de oxigênio no contexto de exposição prévia à bleomicina podem desenvolver fibrose pulmonar residual. Em outros pacientes, o impacto incremental da toxicidade do oxigênio sobre o prognóstico é desconhecido.

Lesão pulmonar

Lesão Pulmonar por Radiação

Definição

As exposições acidentais ou ocupacionais à radiação (Cap. 20) são em geral caracterizadas por toxicidade sistêmica que supera qualquer lesão dos pulmões. Dessa forma, a lesão pulmonar por radiação refere-se a uma pneumonite que pode progredir para fibrose pulmonar e que resulta do uso terapêutico da radiação, usualmente no tratamento de neoplasias malignas.[8]

Epidemiologia

Até 50% dos pacientes que recebem irradiação torácica mostrarão anormalidades radiográficas depois do tratamento, desde que a duração e a dose da terapia afetem as probabilidades de desenvolvimento de lesão pulmonar. Entretanto, a maioria desses pacientes nunca terá lesão pulmonar por radiação clinicamente importante. Por motivos que não estão claros, a incidência de lesão pulmonar parece variar pelo tipo de doença maligna subjacente e modalidade de tratamento. A frequência mais alta se encontra no câncer pulmonar (10% a 20%).

Biopatologia e manifestações clínicas

A patogênese da lesão pulmonar pela radiação é frequentemente dividida em três ou quatro fases com base na evolução temporal. De modo característico, a fase inicial ocorre imediatamente após a exposição e é caracterizada por lesão dos pneumócitos, resultando em alveolite leve, recrutamento de células inflamatórias, extravasamento capilar e edema pulmonar. Essas alterações usualmente são assintomáticas; os pacientes em geral não buscam a atenção do clínico, embora a radiografia de tórax seja anormal se for realizada. Na maioria dos pacientes, essas alterações se resolvem sem progressão dentro de 1 a 3 meses.

Uma minoria dos pacientes progredirá para a fase seguinte, na qual células alveolares descamam e os espaços aéreos se enchem de líquido rico em proteína. Nessa fase, chamada de pneumonite de irradiação, os pacientes se queixarão de tosse, dispneia e ocasionalmente febre ou dor torácica pleurítica. Os casos graves podem se apresentar com insuficiência respiratória hipoxêmica. Essa fase geralmente se resolve dentro de 3 a 6 meses após a exposição e é seguida por uma fase de organização, na qual o edema alveolar regride e os alvéolos danificados se curam. De modo clínico, os pacientes geralmente mostram melhora nos sintomas durante esse período. Entretanto, essa fase também é caracterizada por proliferação fibroblástica e deposição de colágeno nos pulmões. Em uma minoria dos pacientes, esse processo prosseguirá descontrolado e resultará em fibrose clinicamente importante, com perda progressiva de superfície alveolocapilar e desenvolvimento de doença pulmonar restritiva.

Diagnóstico

O histórico clínico e a avaliação radiográfica são frequentemente suficientes para o diagnóstico da lesão pulmonar de radiação, uma vez que os pacientes normalmente se apresentam com sintomas respiratórios e opacidades na radiografia de tórax depois de se submeterem à radioterapia. A radiografia pode mostrar doença dos espaços aéreos com enchimento alveolar ou consolidação durante a fase de pneumonite, que pode progredir para um padrão intersticial e eventual faveolamento com distorção parenquimatosa na fase crônica. Uma vez que a radiação caracteristicamente só causa lesão dentro do tecido pulmonar diretamente afetado, a radiografia pode mostrar opacidades que são bem demarcadas e formam linhas retas que cruzam regiões anatomicamente distintas do pulmão. Esse achado é raro, se visto em outras condições.

O diagnóstico diferencial pode incluir pneumonia, progressão de doença e doença maligna metastática. Ocasionalmente, a avaliação invasiva com lavado broncoalveolar ou mesmo biópsia é necessária para excluir essas possibilidades se o histórico clínico e o imageamento não fornecerem um diagnóstico.

Tratamento e prevenção

Os corticosteroides como prednisona, 1 mg/kg de peso corporal/dia durante 2 a 3 semanas, seguindo-se uma diminuição lenta durante várias semanas ou meses, são a base do tratamento. A resposta ao tratamento geralmente é dramática, e os sintomas podem recidivar depois que o tratamento for descontinuado. Outros agentes imunossupressores foram usados com sucesso, segundo relatos de casos de pacientes que não responderam aos corticosteroides. Amifostina profilática, um agente citoprotetor, reduz significativamente o risco de pneumonite por radiação, mas não melhora a sobrevida em pacientes que recebem o tratamento de radiação para câncer de pulmão.[A9] Ambroxol, um expoliador de radicais livres dado na dose de 90 mg três vezes ao dia durante 3 meses, diminui a produção de citocinas deletérias e a redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO), um marcador da lesão pulmonar intersticial, em pacientes com câncer de pulmão avançado.[A10] O cozimento de *dixiong*, uma preparação de uma erva chinesa, tem sido reportado como sendo capaz de reduzir a incidência e gravidade da pneumonite por radiação em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células.

Prognóstico

Num período de até 2 anos após a exposição inicial, a progressão usualmente se prolonga, e os sintomas e a função pulmonar se estabilizam e melhoram. Decorrido esse tempo, é incomum a melhora ou a piora adicional. Em casos graves que se tornam crônicos, os pacientes podem desenvolver características de doença pulmonar intersticial avançada, incluindo hipertensão pulmonar e insuficiência respiratória hipóxica.

Lesão por Aspiração

Definição

A aspiração, que é definida como a inalação de qualquer substância estranha não gasosa para dentro dos pulmões, geralmente se refere especificamente à inalação de conteúdo gástrico ou secreções da orofaringe. A aspiração é uma ocorrência comum, e na maioria dos casos se resolve espontaneamente sem manifestações clínicas. A aspiração clinicamente importante pode variar desde pneumonite aguda e insuficiência respiratória causadas por uma única aspiração maciça até sintomas crônicos de doença respiratória causados por microaspirações recorrentes. Essas síndromes podem ter a sobreposição de pneumonia que ocorre quando os pulmões são expostos a bactérias do trato gastrointestinal (Cap. 97).

Biopatologia

O elemento comum da aspiração clinicamente importante é o comprometimento dos mecanismos protetores normais das vias aéreas. Em circunstâncias normais, a via aérea é protegida pela deglutição normal, o reflexo de tosse e a anatomia da via aérea supraglótica. Entretanto, mesmo indivíduos sadios experimentam microaspiração apesar de terem mecanismos protetores funcionais. Essas secreções são manejadas pelos mecanismos de *clearance* pulmonar normais.

Qualquer perturbação desses mecanismos protetores pode resultar em lesão pulmonar por aspiração. Um nível alterado de consciência pode prejudicar a deglutição normal e suprimir o reflexo de tosse. Mesmo em pacientes que estejam alertas, a lesão neurológica pode resultar em disfagia e aspiração concomitante, como em pacientes que têm *deficits* neurológicos bulbares em associação com AVC isquêmico. Os pacientes com anatomia alterada da via aérea ou orofaringe, como pacientes que receberam cirurgia ou radioterapia para neoplasias malignas de cabeça e pescoço, também podem ser altamente suscetíveis à aspiração de secreções orais.

A natureza do material aspirado é também importante em determinar se ocorrerá uma lesão. Os materiais com um pH abaixo de 2,5, como conteúdo gástrico ácido, tendem a causar uma pneumonite química importante. O material particulado também aumenta a probabilidade de desenvolvimento de inflamação clinicamente importante. Uma aspiração volumosa difusa nos pulmões tende a produzir uma pneumonite aguda grave.

Quando o material é aspirado para dentro dos pulmões, a lesão que ocorre é semelhante a uma queimadura química. O ácido rapidamente lesa o epitélio das vias aéreas e os pneumócitos; dentro de poucas horas, as células se tornam disfuncionais e ocorre extravasamento capilar, que resulta em edema pulmonar não cardiogênico acentuado. Nos casos graves, pode ocorrer dano alveolar difuso.

Manifestações clínicas

O epônimo clássico aplicado à pneumonia de aspiração é a síndrome de Mendelsohn, que se refere a uma única aspiração de grande volume de conteúdo gástrico seguida por insuficiência respiratória hipoxêmica rapidamente progressiva que se desenvolve dentro de poucas horas. Os pacientes podem sofrer de tosse, dispneia, febre e desconforto respiratório. O exame físico pode revelar crepitações difusas, sibilos, cianose e hipotensão. A radiografia de tórax pode mostrar um padrão de enchimento alveolar com comprometimento bilateral difuso ou comprometimento das regiões dependentes, particularmente a do lobo inferior direito se o paciente estiver na posição ortostática no momento da aspiração. Em muitos pacientes, esse período de deterioração aguda é seguido por estabilização e resolução dentro de 2 ou 3 dias. Em outros pacientes, a deterioração pode continuar, e os pacientes podem satisfazer os critérios clínicos de SDRA. Se o volume de material aspirado for suficientemente grande, a aspiração inicial pode ser o bastante para causar obstrução traqueal e asfixia.

Em pacientes que melhoram inicialmente, uma pequena porcentagem mostrará deterioração adicional após 2 ou 3 dias. Essa deterioração requer uma investigação de superinfecção bacteriana.

Diagnóstico

O histórico clínico e a apresentação são geralmente suficientes para o diagnóstico da pneumonite de aspiração. A pneumonia bacteriana e outras causas de SDRA também devem ser consideradas, do mesmo modo que o edema pulmonar cardiogênico. O eritema e o edema das vias aéreas na broncoscopia podem ser sugestivos de aspiração. O lavado broncoalveolar pode ajudar a avaliar a presença de infecção bacteriana.

Prevenção

A prevenção deve focar a identificação de pacientes que estão em risco de aspiração e seguir estratégias para minimizar o risco. Os pacientes com disfunção da deglutição ou anormalidades das vias aéreas podem aprender estratégias eficazes para deglutição com fonoaudiólogos. Aqueles que não têm sucesso ou não se prestam a essa conduta podem se beneficiar com traqueostomia ou nutrição nasoenteral, que não evita microaspiração mas pode prevenir aspiração de grande volume. Contudo, o risco de pneumonia de aspiração não é diferente nos pacientes com sondas nasogástricas quando comparados com aqueles que apresentam sondas de gastrostomia endoscópica percutâneas.[A11] Em pacientes hospitalizados, particularmente, que estejam com estado mental alterado devido à enfermidade ou à sedação, estratégias simples como o ato de evitar alimentação oral e o posicionamento elevado da cabeceira podem reduzir eficazmente o risco de aspiração. O uso de bloqueadores histamina-2 ou inibidores da bomba de prótons (Cap. 139) pode alterar o pH gástrico e reduzir o risco da aspiração de secreções ácidas.

Tratamento

Diante do caráter agudo e grave da pneumonite de aspiração, a atenção imediata deve ser dedicada à manutenção da via aérea. A orofaringe e a traqueia devem ser aspiradas para retirar qualquer material potencialmente obstrutivo, e a entubação endotraqueal deve ser efetuada se necessário (Cap. 105). A broncoscopia frequentemente é realizada para limpar material particulado ou substância sólida, mas não é capaz de remover secreções ácidas, que danificam as vias aéreas e o parênquima rapidamente e são, em seguida, neutralizadas. A suplementação de oxigênio deve ser administrada conforme necessário para hipoxia. Não foi demonstrado que corticosteroides sejam benéficos. Os antibióticos devem ser reservados para pacientes que pareçam ter desenvolvido superinfecção (Cap. 97).

Prognóstico

Nos pacientes com insuficiência respiratória grave ou SDRA, a mortalidade pode ser alta. Em outros, a melhora pode ser esperada dentro de dias. Se o fator subjacente que levou à aspiração for irreversível, os pacientes terão uma probabilidade aumentada de episódios recorrentes.

Pneumonia Lipoide

Definição

A pneumonia lipoide é uma reação inflamatória crônica dos pulmões à presença de substâncias lipídicas. A pneumonia lipoide exógena resulta da aspiração de óleos vegetais, animais ou (mais comumente) minerais.

Biopatologia

O óleo mineral é o agente mineral mais frequentemente utilizado como laxativo e para reduzir disfagia, em forma líquida transparente ou em forma de geleia de petróleo (vaselina líquida). Esse óleo não é irritante e, quando introduzido na faringe, pode entrar na árvore brônquica sem provocar o reflexo de tosse. Também impede mecanicamente a ação ciliar do epitélio da via aérea. O risco de aspiração de óleo mineral é aumentado em pacientes debilitados ou senis, naqueles com doença neurológica que interfere na deglutição, e em pacientes com doença esofágica. O óleo mineral que é usado em gotas nasais para aliviar ressecamento nasal também pode causar pneumonia lipoide. A inalação de névoa de óleo mineral por mecânicos de aviões e de automóveis também foi implicada como causa.

Os óleos minerais, que não podem ser hidrolisados no corpo, provocam uma reação inflamatória crônica que pode não se tornar clinicamente evidente até anos mais tarde. Nos espaços alveolares, os macrófagos se acumulam e fagocitam o óleo emulsificado. Alguns macrófagos se desintegram, liberando suas enzimas lisossômicas e óleo. Os septos alveolares se tornam espessados e edematosos, contendo linfócitos e macrófagos carregados de lipídios. Gotículas de óleo são vistas nos linfáticos pulmonares e nos linfonodos hilares. Mais tarde, desenvolve-se fibrose, e a arquitetura pulmonar normal é alterada. Uma única amostra de patologia pode incluir tanto o quadro inflamatório inicial quanto o fibrótico mais tardio, confirmando aspirações repetitivas durante muitos meses ou anos. As lesões nodulares podem se assemelhar macroscopicamente a tumor e ser chamadas de parafinomas.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes é assintomática e vem à atenção do médico por causa de uma radiografia anormal de tórax. Quando os pacientes são sintomáticos, tosse e dispneia de esforço são as queixas mais frequentes. Dor torácica (às vezes pleurítica), hemoptise, febre (geralmente baixa), calafrios, sudorese noturna e perda de peso podem estar presentes. Os achados de exame físico podem ser completamente normais, mas febre, taquipneia, submacicez à percussão do tórax, sons respiratórios brônquicos ou broncovesiculares, estertores e roncos podem ser encontrados. Baqueteamento digital e *cor pulmonale* são raros.

Diagnóstico

Na pneumonia lipoide leve, os valores de gasometria arterial podem ser normais com o paciente em repouso, mas podem mostrar hipoxemia após exercício. Em doença mais grave, desenvolvem-se hipoxemia em repouso, hipocapnia e alcalose respiratória leve. Os testes de função pulmonar revelam um defeito ventilatório restritivo; a complacência pulmonar está diminuída. O único achado laboratorial específico é a presença no escarro de macrófagos com coleções de vacúolos que têm 5 a 50 μm de diâmetro e se coram em laranja-escuro com Sudan IV; gotículas extracelulares podem se corar similarmente.

No exame radiográfico, as anormalidades mais iniciais são opacidades alveolares, mais frequentemente nas porções dependentes do pulmão. As opacidades podem ser uni ou bilaterais, localizadas ou difusas. Broncogramas aéreos podem ser vistos. A adenopatia hilar e a reação pleural são raras. À medida que se desenvolve fibrose, ocorre perda de volume e aparecem opacidades lineares e nodulares. Uma lesão sólida que lembra carcinoma broncogênico pode se desenvolver. A tomografia computadorizada de alta resolução usualmente mostra áreas consolidadas de hipoatenuação e "pavimentação maluca" ("*crazy paving*") (Fig. 94-1).

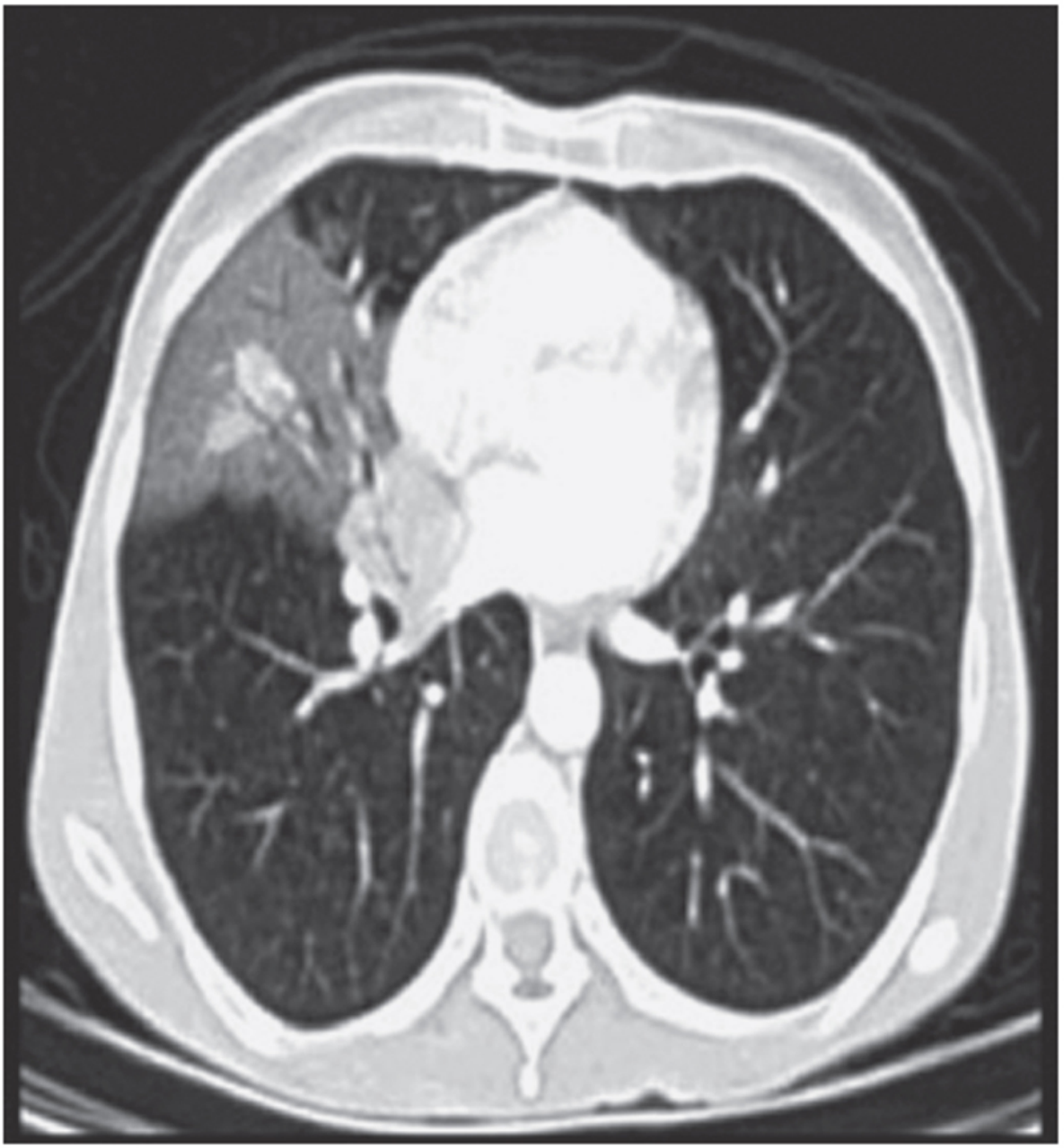

FIGURA 94-1 Pneumonia lipoide em uma tomografia computadorizada.

O diagnóstico diferencial é extenso, particularmente na fase tardia, quando múltiplas outras causas de fibrose pulmonar têm de ser consideradas. A chave do diagnóstico correto antes da biópsia é o histórico de uso oral ou intranasal de um produto à base de óleo ou de lipídio ou uma exposição ocupacional a névoas de óleo. A presença de macrófagos carregados de lipídios no escarro ou no lavado broncoalveolar também pode ser usada para confirmar o diagnóstico, particularmente em conjunção com achados típicos na tomografia computadorizada de alta resolução.

Tratamento e prevenção

Uma vez que o diagnóstico tenha sido feito e a aspiração tenha parado, a evolução subsequente é variável. Pelo fato de que a única maneira pela qual o pulmão pode eliminar o óleo mineral é por expectoração, o paciente deve ser instruído em exercícios de tosse a serem realizados várias vezes por dia durante meses. Os expectorantes não demonstraram ajudar. Em alguns relatos de casos não controlados, os corticosteroides sistêmicos foram usados com êxito em doses e duração variáveis, mas a literatura sugere que estes não podem ser recomendados por rotina no tratamento.

Lesão Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão

Definição

A síndrome de lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI, do inglês, *transfusion-related acute lung injury*; Cap. 177) envolve o início rápido de desconforto respiratório dentro de minutos a horas após a transfusão de produtos de sangue (plasma congelado fresco, plaquetas e hemácias).[9] O quadro clínico inicial é indistinguível de lesão pulmonar aguda ou SDRA devido a outras causas, como sepse, politraumatismo e traumatismo pulmonar. A TRALI pode, similarmente, ser confundida com edema pulmonar devido à sobrecarga de volume (Cap. 58).

Epidemiologia

A incidência verdadeira da TRALI é desconhecida; a incidência é subestimada em virtude da dificuldade para distinguir a TRALI das outras causas de insuficiência respiratória aguda, e da avaliação trabalhosa e cara que é necessária. As incidências relatadas variam de 1:1.000 a 1:100.000 unidades de produtos de sangue transfundidas. O risco da TRALI varia de acordo com o tipo de produto transfundido, com produtos multidoados sendo associados a uma incidência mais alta. Apenas oito a 21 mortes relacionadas à TRALI são notificadas à U.S. Food and Drug Administration (FDA) anualmente, e mesmo as estimativas liberais que levam em conta a subnotificação sugerem que o número pode ser apenas tão alto quanto 300 por ano em estimados 25 milhões de transfusões nos Estados Unidos.

Biopatologia

As manifestações fisiológicas da TRALI são causadas pelo enchimento alveolar com líquido e proteína. Esse processo alveolar é o resultado de permeabilidade microvascular aumentada devido a lesão endotelial pulmonar mediada por anticorpos leucocitários ou preparo e ativação de neutrófilos na circulação pulmonar por substâncias bioativas.

A TRALI ocorre mais comumente quando anticorpos a antígeno leucocitário humano (HLA) tipo I ou II ou a antígenos neutrófilo-específicos a partir do doador se fixam aos leucócitos do receptor, levando à liberação de produtos lesivos oxidativos e não oxidativos. O desenvolvimento de anticorpos HLA ocorre comumente em mulheres durante a gravidez, e a paridade aumentada nas doadoras de sangue é associada a um risco aumentado da TRALI.

Os episódios de TRALI que ocorrem em pacientes sem anticorpos a HLA ou a antígenos específicos para neutrófilos no doador ou no receptor são causados por um processo em dois tempos de preparo e ativação dos neutrófilos. Os neutrófilos são preparados e sequestrados no pulmão por condições que muitas vezes ocorrem em pacientes que necessitam de produtos de sangue, como politraumatismo, cirurgia ou sepse. Os neutrófilos preparados são, a seguir, ativados por lipídios bioativos e citocinas armazenados nos hemoconcentrados, levando, desse modo, à lesão pulmonar e ao dano alveolar. As concentrações desses lipídios bioativos ou citocinas podem aumentar após armazenamento prolongado dos hemocomponentes.

Manifestações clínicas

Embora a maioria dos casos de TRALI se apresente dentro de 1 a 2 horas depois da transfusão de produtos de sangue, taquipneia, hipoxemia, cianose, dispneia e febre podem se desenvolver durante a transfusão ou até 6 horas mais tarde. A hipertensão ou a hipotensão ocorre comumente, dependendo da gravidade da reação. Quantidades copiosas de líquido de edema róseo, espumoso, podem estar presentes. A ausculta pulmonar geralmente revela estertores crepitantes bilaterais e sons respiratórios diminuídos nas bases.

Diagnóstico

Os infiltrados focais bilaterais com edema alveolar são encontrados em radiografias simples de tórax, normalmente sem derrame. A gasometria arterial demonstra PO_2reduzida, e exames laboratoriais adicionais podem revelar trombocitopenia ou uma leucopenia transitória. O diagnóstico de TRALI exige a presença do seguinte: início agudo de hipoxemia com PaO_2/FIO_2 inferior a 300 mmHg ou saturação de oxigênio em ar ambiente inferior a 90% durante as 6 horas após a transfusão; infiltrados bilaterais em radiografias de tórax; ausência de evidências de hipertensão atrial esquerda; sem preexistência de lesão pulmonar aguda antes da transfusão; e ausência de relação temporal com um fator de risco alternativo para a lesão pulmonar aguda.

O diagnóstico de "possível TRALI" é feito em pacientes que têm um diagnóstico concomitante de um outro fator de risco de lesão pulmonar aguda, incluindo: lesão pulmonar direta por aspiração, pneumonia, inalação tóxica, contusão pulmonar ou afogamento não fatal, e lesão pulmonar indireta por sepse grave, choque, politraumatismo, queimadura, pancreatite aguda, circulação extracorpórea ou *overdose* de fármaco. A confirmação absoluta do diagnóstico exige teste para anticorpos a HLA e a antígenos neutrófilo-específicos, usualmente efetuada primeiro em doadoras mulheres, e depois em doadores homens e, finalmente, no receptor.

Tratamento

A maioria dos casos é autolimitada e se resolve dentro de horas a dias com oxigênio suplementar e tratamento de suporte. A ressuscitação volêmica, com ou sem vasopressores, é necessária em caso de hipotensão. A ventilação mecânica deve ser manejada como para qualquer outro caso de lesão pulmonar aguda, com a implementação de uma estratégia de baixo volume corrente para evitar lesão pulmonar adicional, induzida pelo ventilador. A diurese deve ser atentada cautelosamente e pode mesmo ser deletéria porque as pressões de enchimento intravasculares frequentemente estão baixas.

Prognóstico

A mortalidade da TRALI é de aproximadamente 5%. Se um doador implicado puder ser identificado, o receptor não deve mais receber transfusão adicional desse doador, mas os pacientes não estão em risco aumentado de episódios adicionais da TRALI a partir de transfusões de doadores não implicados.

Referência de Grau A

A1. Low EV, Avery AJ, Gupta V, et al. Identifying the lowest effective dose of acetazolamide for the prophylaxis of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e6779.

A2. Lipman GS, Kanaan NC, Holck PS, et al. Ibuprofen prevents altitude illness: a randomized controlled trial for prevention of altitude illness with nonsteroidal anti-inflammatories. *Ann Emerg Med*. 2012;59:484–490.

A3. Jafarian S, Gorouhi F, Salimi S, et al. Sumatriptan for prevention of acute mountain sickness: randomized clinical trial. *Ann Neurol*. 2007;62:273–277.

A4. Tang E, Chen Y, Luo Y. Dexamethasone for the prevention of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;173:133–138.

A5. Xu Y, Liu Y, Liu J, et al. Meta-analysis of clinical efficacy of sildenafil, a phosphodiesterase type-5 inhibitor on high altitude hypoxia and its complications. *High Alt Med Biol*. 2014;15:46–51.

A6. Richalet JP, Rivera-Ch M, Maignan M, et al. Acetazolamide for Monge's disease: efficiency and tolerance of 6-month treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1370–1376.

A7. Bennett MH, Lehm JP, Mitchell SJ, et al. Recompression and adjunctive therapy for decompression illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5: CD005277.

A8. Buckley NA, Juurlink DN, Isbister G, et al. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;4: CD002041.

A9. Bourhis J, Blanchard P, Maillard E, et al. Effect of amifostine on survival among patients treated with radiotherapy: a meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol*. 2011;29:2590–2597.

A10. Xia DH, Xi L, Xv C, et al. The protective effects of ambroxol on radiation lung injury and influence on production of transforming growth factor beta1 and tumor necrosis factor alpha. *Med Oncol*. 2010;27:697–701.

A11. Gomes Jr CA, Lustosa SA, Matos D, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for adults with swallowing disturbances. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3: CD008096.

Referências Gerais

1. Szpilman D, Bierens JJ, Handley AJ, et al. Drowning. *N Engl J Med*. 2012;366:2102–2110.
2. Bartsch P, Swenson ER. Clinical practice: acute high-altitude illnesses. *N Engl J Med*. 2013;368:2294–2302.
3. Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, et al. Decompression illness. *Lancet*. 2011;377:153–164.
4. Divers Alert Network. From: http://www.diversalertnetwork.org/; Accessed January 2, 2015.
5. Miller AC, Elamin EM, Suffredini AF. Inhaled anticoagulation regimens for the treatment of smoke inhalation-associated acute lung injury: a systematic review. *Crit Care Med*. 2014;42:413–419.
6. Hampson NB, Piantadosi CA, Thom SR, et al. Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:1095–1101.
7. Kallet RH, Matthay MA. Hyperoxic acute lung injury. *Respir Care*. 2013;58:123–141.
8. Benveniste MF, Welsh J, Godoy MC, et al. New era of radiotherapy: an update in radiation-induced lung disease. *Clin Radiol*. 2013;68:e275–e290.

9. Vlaar AP, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet*. 2013;382:984–994.

No Brasil

Afogamento

Dados publicados pela SOBRASA (Sociedade Brasileira de Salvamento Aquático) (www.sobrasa.org), baseados em informações do DATASUS, mostram que houve redução da notificação de óbitos por afogamento entre 1979 e 2007 da ordem de 33%. Em 2010 foram notificados 5.548 afogamentos acidentais, que significa óbitos por 100 mil habitantes, 50% entre os 20 e 50 anos, 25% menores de 15 anos de idade. No Brasil, o afogamento não intencional é a segunda causa de morte no grupo etário entre um e nove anos e a terceira entre 10 e 19 anos, segundo os mesmos dados. Nas diversas regiões do país parece haver certa homogeneidade entre a proporção de óbitos/100 mil habitantes, com discreto predomínio da Região Norte. No que se refere à morbidade e aos custos, a SOBRASA mostra dados brasileiros de internações hospitalares entre 2010 e 2011 estimando um custo total superior a R$ 1 milhão.

Descompressão

As atividades de extração de petróleo e seus componentes no Brasil, assim como as perfurações de túneis, são atividades ocupacionais relevantes e que guardam consigo risco de doença de descompressão no período que se segue ao retorno à superfície. Existem normas e regulamentações específicas do Ministério do Trabalho brasileiro na Norma Regulamentadora NR-15, definindo exatamente as condições de segurança e saúde dessas atividades, inclusive as exigências de médico do trabalho com conhecimento em situações de submersão e estratégias de descompressão em câmara hiperbárica.

Sarcoidose

Michael C. Iannuzzi

Definição

A sarcoidose, doença granulomatosa sistêmica de causa desconhecida, é caracterizada por uma apresentação clínica e curso variáveis. Mais de 90% dos pacientes apresentam envolvimento torácico com aumento de tamanho dos linfonodos mediastinais e hilares ou doença pulmonar parenquimatosa, mas qualquer órgão pode estar envolvido. O curso clínico é variável, de doença assintomática com resolução espontânea até doença progressiva com insuficiência de órgãos e até mesmo morte.

Epidemiologia

A sarcoidose ocorre em todo o mundo, afeta pessoas de todos os grupos raciais e étnicos e pode aparecer em qualquer idade. Geralmente se desenvolve antes dos 50 anos de idade com incidência maior aos 20 a 39 anos. A incidência da sarcoidose flutua em todo o mundo, mais provavelmente por causa das diferenças na apresentação da doença e nos métodos de diagnóstico utilizados. A incidência anual da sarcoidose é mais alta nos países do norte europeu, onde chega a cinco a 40 casos por 100.000 pessoas. A incidência no Japão é de cerca de um a dois casos por 100.000 pessoas. Nos Estados Unidos, a incidência anual ajustada entre afro-americanos é de cerca de 3,5 vezes maior do que entre os brancos norte-americanos (35,5 casos por 100.000 em comparação com 10,9 por 100.000). Independentemente do grupo étnico ou racial, a sarcoidose afeta mulheres com maior frequência. A baixa incidência relatada em certas regiões, como África, China, Índia e Rússia, pode ser causada pelo baixo acesso aos cuidados de saúde, monitoramento mínimo e diagnóstico errôneo de sarcoidose como tuberculose ou hanseníase.

Nos Estados Unidos, as mulheres de raça negra têm maior risco de desenvolvimento de sarcoidose (2,7%). Nos homens e mulheres de raça negra, a sarcoidose ocorre mais tarde na vida, com picos na quarta década de vida, e é mais provável ser crônica e fatal. A condição socioeconômica não afeta a incidência da sarcoidose, mas baixa renda e outras barreiras financeiras para cuidados de saúde estão mais associadas à sarcoidose, mesmo após ajustes quanto a idade, sexo e raça ou etnia.

A sarcoidose se agrupa em famílias e os gêmeos monozigóticos são mais frequentemente concordantes para a doença do que os gêmeos dizigóticos. A sarcoidose familiar ocorre em 10% dos casos na Holanda, 7,5% na Alemanha, 6% no Reino Unido, 4,7% na Finlândia e 0,8% na Espanha. Nos Estados Unidos, os pacientes com sarcoidose são cinco vezes mais propensos a ter irmãos ou pais com sarcoidose do que os indivíduos-controles. Entretanto, menos de 1% dos parentes de primeiro grau de pacientes com sarcoidose é afetado;desse modo, a triagem para a doença em parentes assintomáticos é ineficaz.

Biopatologia

O desenvolvimento e o acúmulo de granulomas representam um achado patológico básico na sarcoidose (E-Fig. 95-1). Granulomas sarcoides são lesões firmemente organizadas de macrófagos e células epitelioides, derivadas de macrófagos, circundadas por linfócitos. A fusão de células epitelioides, que se tornam células gigantes multinucleadas, é observada frequentemente espalhada por todo o granuloma. Essa aparência sugere que o granuloma deve conter um agente desencadeador, mas nenhum agente foi identificado.

A formação do granuloma começa com o processamento HLA-mediado de antígenos pelos macrófagos. A ativação das células T prossegue, com expansão oligoclonal de linfócitos $CD4^+$ (auxiliares-indutores). Essas células $CD4^+$, principalmente do fenótipo T_H1, produzem interferon-γ (IFN-γ) e interleucina-2 (IL-2). Uma complexa interação de citocinas, juntamente com o fator de necrose tumoral-α derivado dos macrófagos (TNF-α), organiza as células inflamatórias em granulomas. Em alguns casos, os fibroblastos e o colágeno envolvem os granulomas com fibrose subsequente. A fibrose está associada a uma mudança nos linfócitos envolvidos do fenótipo T_H1 (IL-2 e IFN-γ) para o fenótipo T_H2 (IL-4, -10 e -13). Esse processo fibrótico altera, de forma irreversível, a arquitetura e função do órgão. O aumento na atividade da hidroxilase 1-α nos macrófagos dentro dos granulomas e dos alvéolos converte a 25-hidroxivitamina D para uma forma biologicamente ativa de 1,25-di-hidroxivitamina D (calcitriol) e, assim, resulta no aumento da absorção intestinal de cálcio.

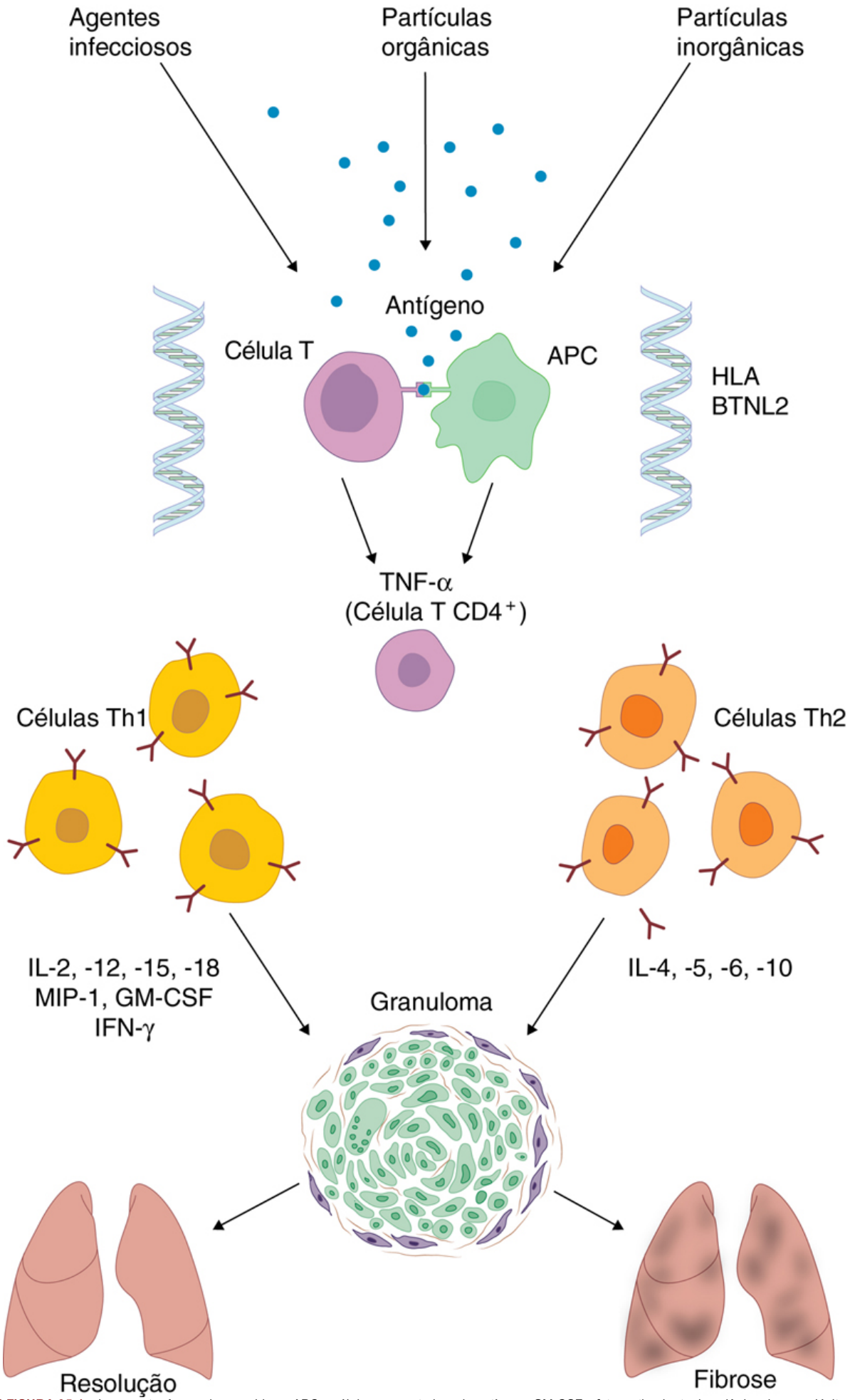

E-FIGURA 95-1 Imunopatogênese da sarcoidose. APC = célula apresentadora de antígeno; GM-CSF = fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos; IFN-γ = interferon-γ; IL = interleucina; MIP-1 = proteína inflamatória de macrófagos-1; TNF-α = fator de necrose tumoral-α.

Na sarcoidose, existe um paradoxo imunológico: os pacientes muitas vezes desenvolvem anergia como indicado pela supressão de resposta à tuberculina, apesar da inflamação granulomatosa ativa. Essa anergia resulta em parte de uma expansão de células T reguladoras $CD25^+$, que são um subgrupo de linfócitos T $CD4^+$ e que

podem abolir a produção de IL-2 e inibir a proliferação das células T. Embora a sarcoidose seja predominantemente uma doença direcionada pela célula T, a presença de hiperglobulinemia policlonal indica que os linfócitos B também podem desempenhar um papel.

Vários agentes incitadores, em vez de um único patógeno, são propensos a causar sarcoidose. Antígenos aeroalérgenos são suspeitos, pois os pulmões, seguidos dos olhos e pele, são os órgãos mais comumente envolvidos. Uma etiologia microbiana dos antígenos é favorecida em virtude de a sarcoidose ocorrer esporadicamente em aglomerados e mundialmente. Além disso, a sarcoidose pode recorrer em órgãos transplantados e pode se desenvolver em receptores de tecidos de doadores com sarcoidose.

Várias exposições ambientais são modestamente associadas ao risco de sarcoidose, cada uma delas com razões de 1,5: mofo ou bolor, odores de mofo no local de trabalho, emprego agrícola e indústrias que usam pesticidas. Métodos extremamente sensíveis para detectar DNA microbiano e proteínas, como a reação em cadeia da polimerase e espectrometria de massa, resultaram em agentes etiológicos potenciais. Um candidato promissor de origem microbiana é a proteína KatG micobacteriana.

O complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês, *major histocompatibility complex*) e os genes não MHC localizados no braço curto do cromossomo 6p foram implicados como fatores de risco genético da sarcoidose.[1] Os alelos HLA-DQB1*0201 e HLA-DRB1*0301 estão fortemente associados a doença aguda e bom prognóstico. O haplótipo HLA-DRB1*1501/DQB1*0602 prevê um curso crônico e sarcoidose pulmonar grave. Estudos de rastreamento genético identificaram os genes candidatos *BTNL2* (gene semelhante a butirofilina 2) e *ANXA11* (anexina A11).[2]

Manifestações clínicas

Os pacientes podem se apresentar com qualquer órgão envolvido, com ou sem envolvimento intratorácico concomitante.[3,4] A gravidade dos sintomas e disfunção de órgãos também variam, e até 30% a 50% dos pacientes não apresentam sintomas no momento do diagnóstico. Manifestações clínicas também variam por sexo, raça e etnia, bem como pelo sistema de órgãos particular predominantemente afetado.[5]

Muitas vezes, a sarcoidose chama a atenção durante a triagem de rotina quando linfonodos mediastinais e hilares aumentados são detectados em uma radiografia de tórax (Figs. 95-1 e 95-2). Indivíduos sintomáticos costumam experimentar fadiga, sudorese noturna e perda de peso. A fadiga geralmente permanece um problema proeminente e pode levar ao comprometimento da qualidade de vida.

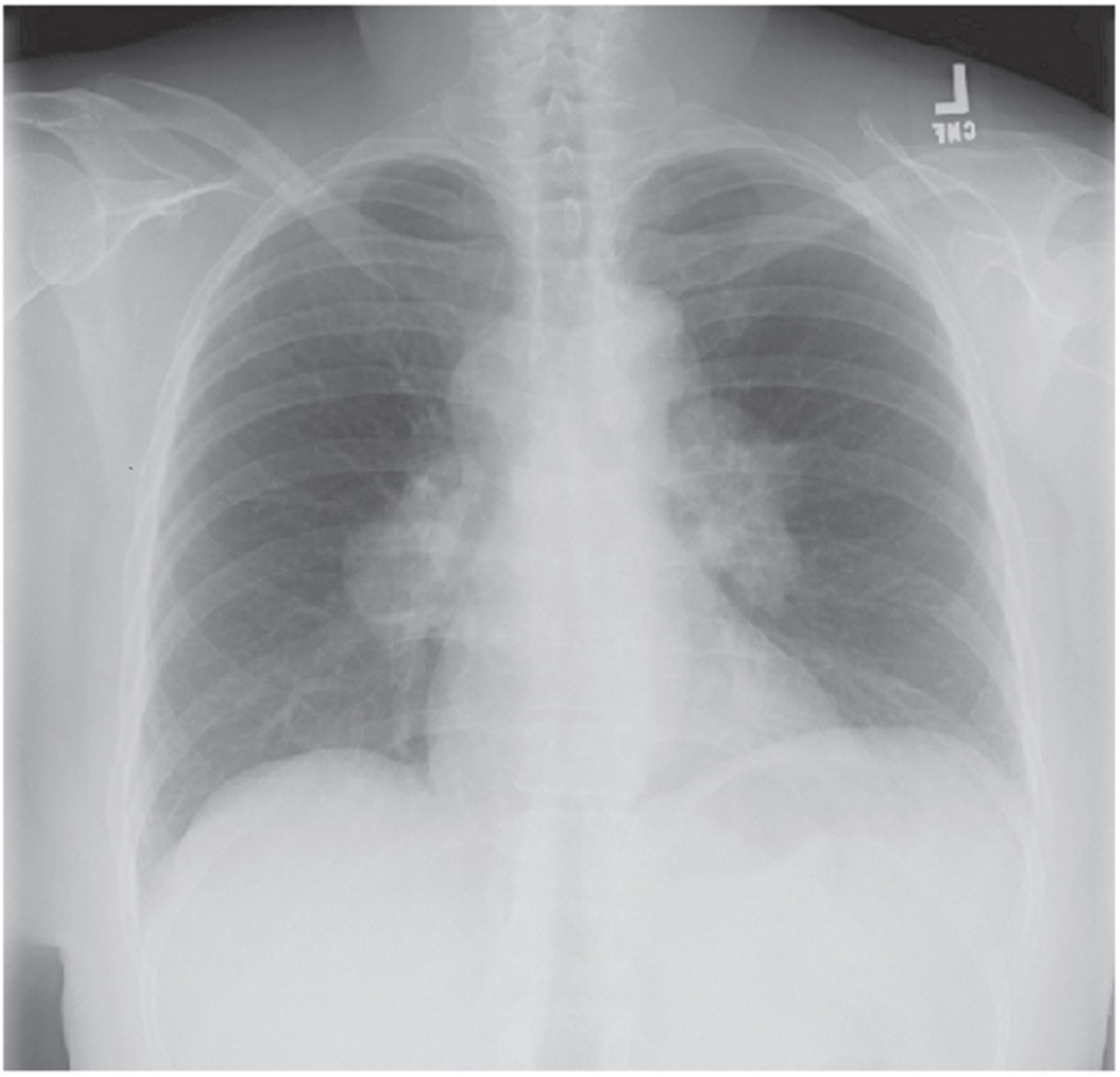

FIGURA 95-1 Radiografia do tórax mostrando doença estágio I com linfonodos hilares e mediastinais em tamanho maior.

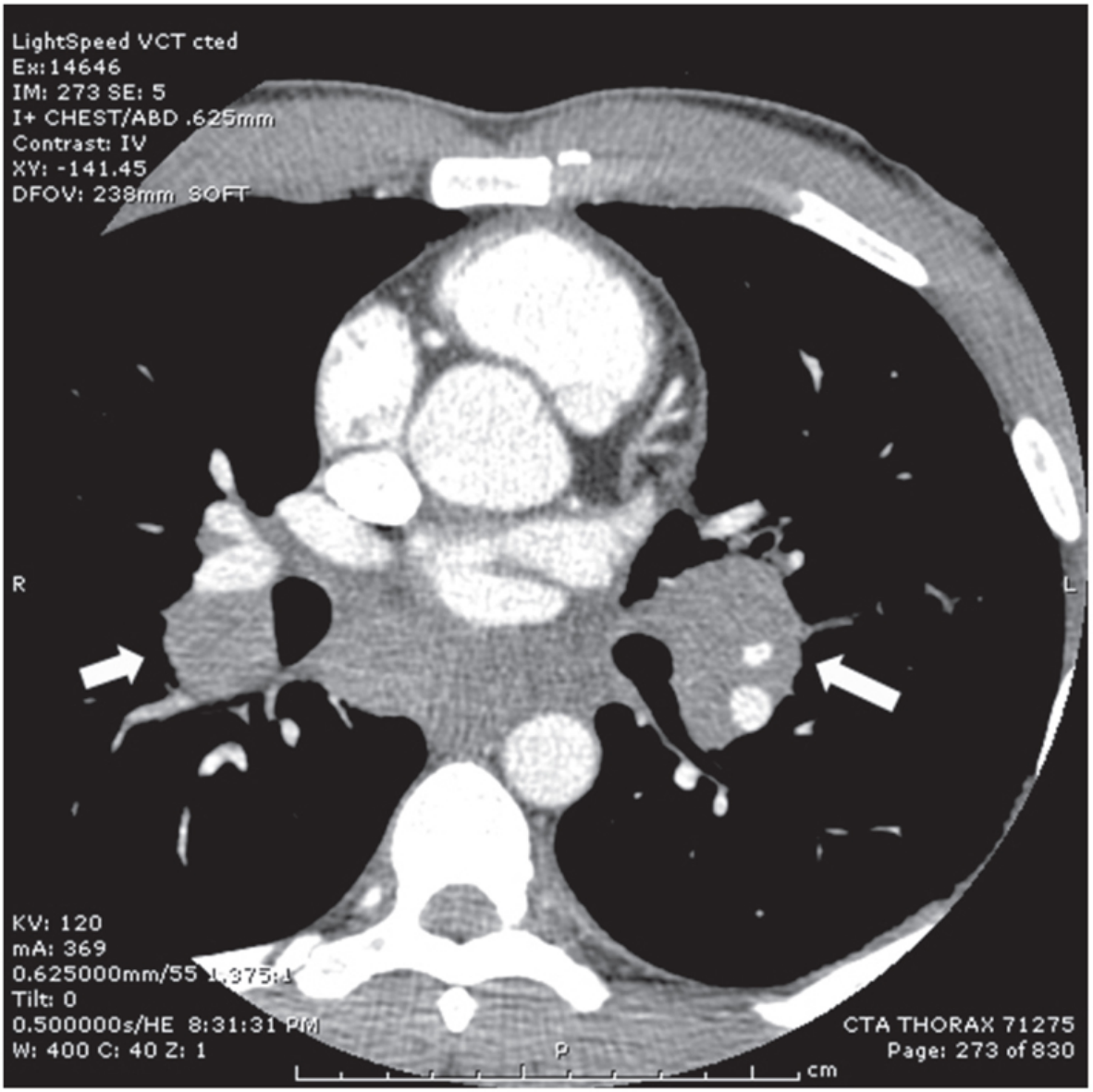

FIGURA 95-2 Tomografia computadorizada torácica evidenciando adenopatias hilares típicas, que se associam ao estágio I.

A sarcoidose sintomática pode apresentar-se de forma insidiosa ou como uma doença aguda. A síndrome de Löfgren, uma forma aguda da doença, consiste em eritema nodoso (Fig. 440-24), artrite e adenopatia hilar bilateral. Febre e uveíte também podem acompanhar a síndrome de Löfgren. Eritema nodoso ocorre predominantemente em mulheres, enquanto a artrite predomina em homens.

Doença do Sistema Respiratório

Mais de 90% dos pacientes têm envolvimento do trato respiratório, algumas vezes com sintomas e outras com anormalidades radiográficas assintomáticas. Os sintomas respiratórios mais comuns são tosse seca e dispneia. Dor torácica, quando presente, é vaga e inespecífica.

Envolvimento do trato respiratório superior ocorre em 2% a 6% dos pacientes, a maioria tendo comprometimento da mucosa nasal. Doença do trato respiratório superior grave pode levar a anosmia, erosão da cartilagem septal nasal e deformidade nasal. Envolvimentos glótico e supraglótico podem causar tosse, estridor, disfonia e disfagia.

O exame do tórax frequentemente revela poucos ou nenhum achado. Sibilos localizados sugerem doença granulomatosa endobrônquica, enquanto sibilos difusos sugerem hiper-reatividade das vias aéreas. Estertores crepitantes podem ser detectados quando bronquiectasia e fibrose estão presentes. Hemoptise pode ocorrer com bronquiectasia ou doença cavitária.

O achado radiográfico mais comum é o aumento dos linfonodos intratorácicos com ou sem envolvimento do parênquima pulmonar. Linfadenopatia mediastinal sem adenopatia hilar é extremamente rara. O aumento dos linfonodos hilares em geral é simétrico, e menos de 3% dos pacientes têm um aumento unilateral. O aumento concomitante dos linfonodos paratraqueais direitos e da janela pulmonar-aórtica é comum.

A radiografia de tórax é classificada tradicionalmente em cinco estágios (Tabela 95-1), mas esses estágios não denotam necessariamente a progressão cronológica ou gravidade da doença, em especial quando houver envolvimento extratorácico. Além disso, 50% a 94% dos pacientes terão linfadenopatia hilar ou mediastinal na tomografia computadorizada (TC), independentemente de seu estágio em uma radiografia simples de tórax.

Tabela 95-1

Estadiamento radiológico torácico

Estágio 0: Normal
Estágio 1: Adenopatia hilar bilateral, geralmente com adenopatia paratraqueal direita
Estágio 2: Adenopatia hilar bilateral e infiltração parenquimatosa
Estágio 3: Infiltração parenquimatosa sem linfadenopatia
Estágio 4: Doença parenquimatosa avançada mostrando fibrose e possivelmente incluindo padrão de faveolamento, cistos, bolhas e bronquiectasia de tração

A TC do tórax pode apresentar nódulos, opacidade em vidro fosco, bronquiectasia, cistos e espessamento da superfície pleural (Fig. 95-3). Em casos mais avançados, os pacientes desenvolvem alterações fibróticas (Fig. 95-4) e evidência de hipertensão pulmonar (Fig. 95-5). A TC, entretanto, incrementa pouco ao diagnóstico e tratamento, principalmente para aqueles com radiografia de tórax estágio I. A TC pode ser justificada quando achados clínicos atípicos e radiológicos do tórax estiverem presentes, uma radiografia de tórax normal é encontrada durante a avaliação de suspeita de doença extratorácica, ou com suspeita de complicações.

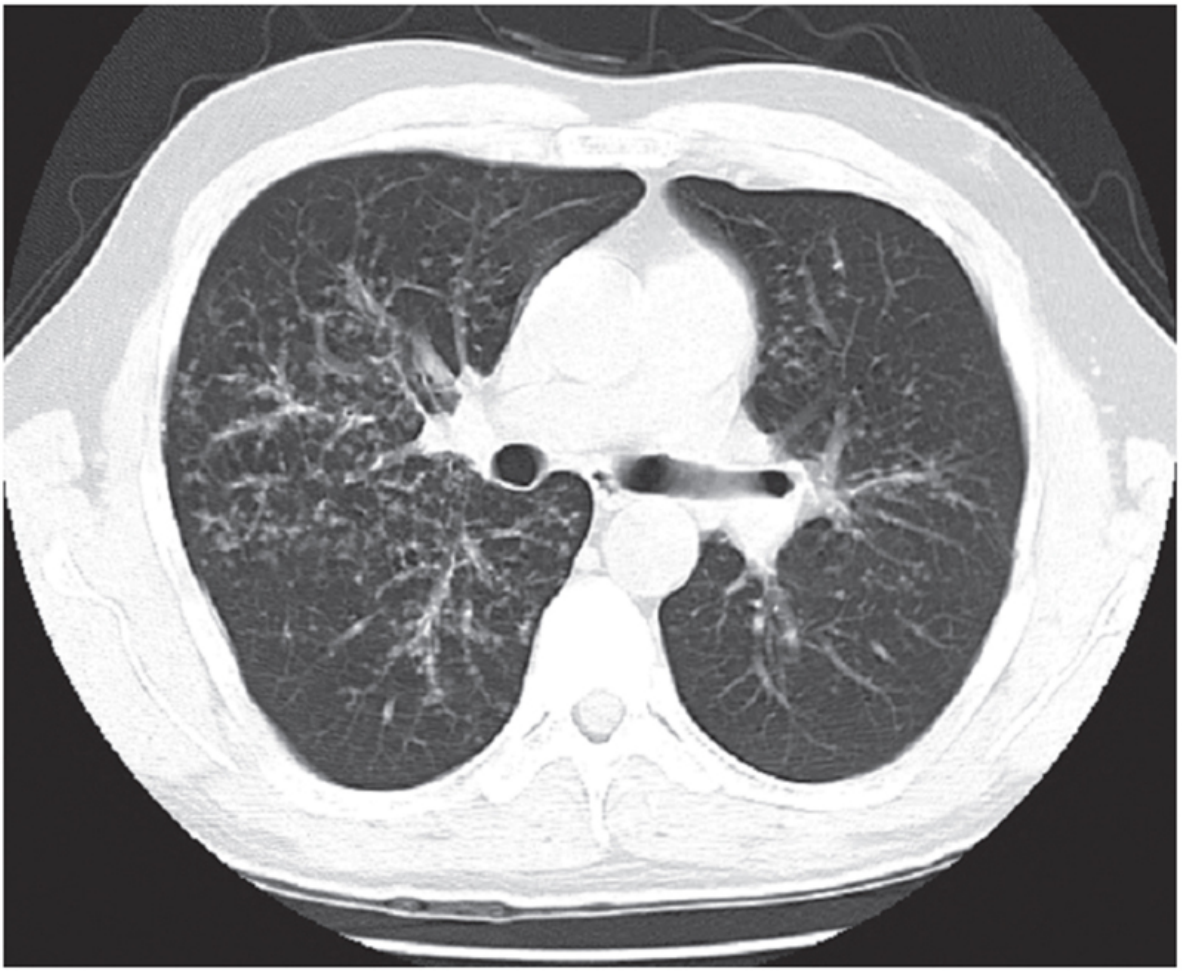

FIGURA 95-3 Tomografia computadorizada de alta resolução mostrando inúmeros micronódulos em uma distribuição predominantemente peribroncovascular.

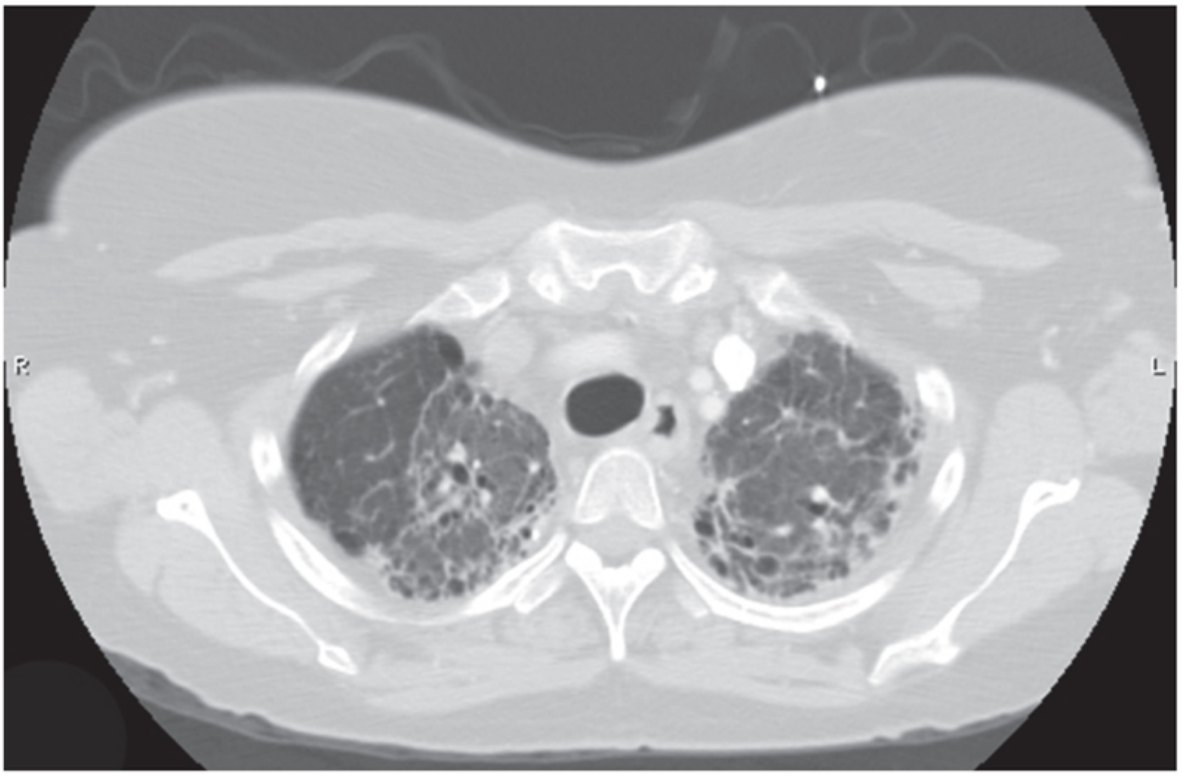

FIGURA 95-4 Tomografia computadorizada torácica evidenciando alterações fibróticas nos lobos superiores com bronquiectasias.

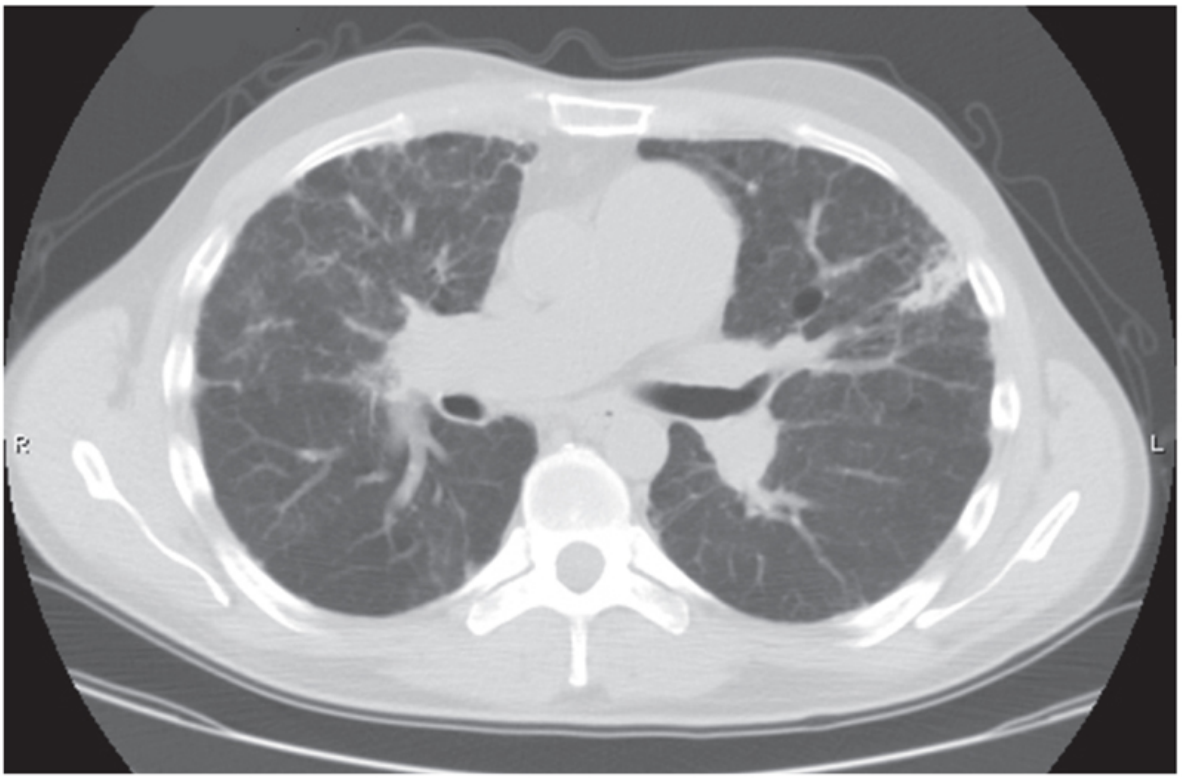

FIGURA 95-5 Tomografia computadorizada torácica evidenciando fibrose bilateral difusa juntamente com ingurgitamento acentuado da artéria pulmonar, compatível com hipertensão pulmonar.

Sarcoidose endobrônquica pode levar a estenose brônquica e pneumonias obstrutivas recorrentes. Os derrames pleurais são incomuns na radiografia simples (1% a 3% dos pacientes). A hipertensão pulmonar (Cap. 68) pode complicar a sarcoidose, principalmente quando houver fibrose pulmonar.

Doença Cutânea

O envolvimento cutâneo ocorre em 25% a 35% dos pacientes, mas as lesões são erroneamente diagnosticadas porque podem se apresentar como máculas, pápulas, placas, lesões subcutâneas, áreas de aumento ou diminuição da pigmentação e ulcerações. As lesões são frequentemente encontradas na parte superior do dorso, na nuca e nas extremidades (Fig. 95-6) e apresentam uma predileção por cicatrizes e tatuagens. A manifestação de pele mais comum é uma erupção maculopapular, consistindo em lesões violáceas e firmes, que têm uma predileção pela pálpebra e área perioral. Pode ocorrer envolvimento do couro cabeludo com alopecia. As lesões de pele em pacientes afro-americanos com frequência deixam cicatrizes hiperpigmentadas e áreas pálidas ou despigmentadas.

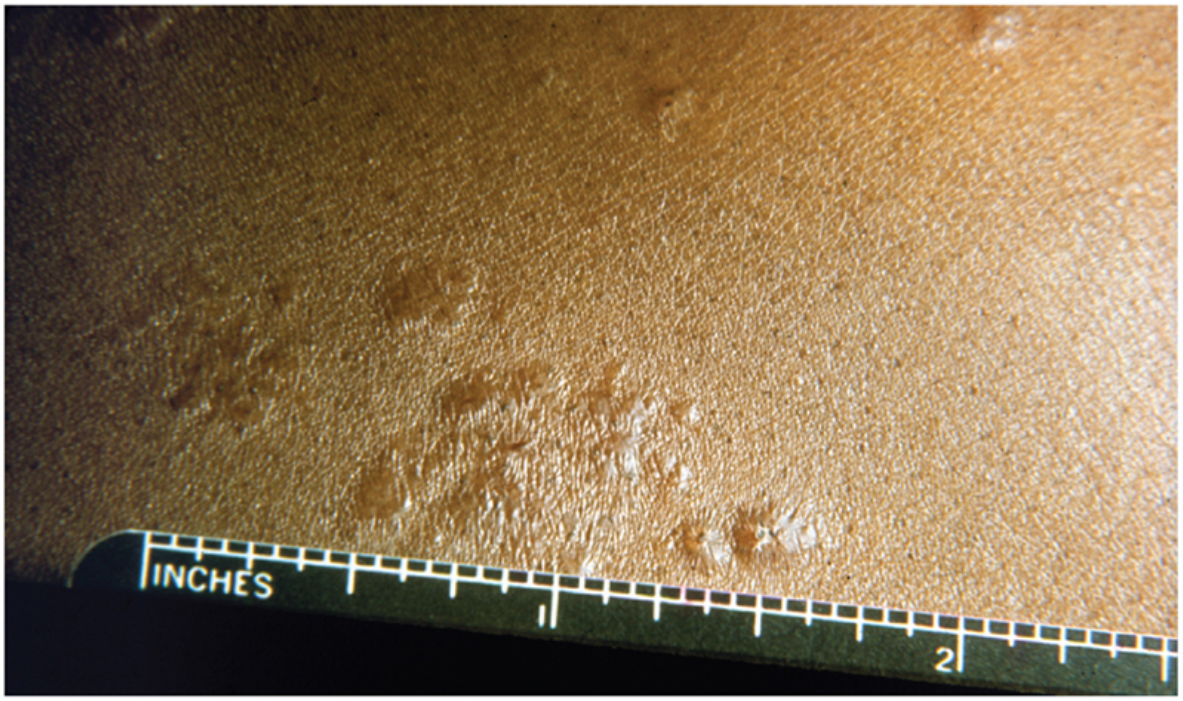

FIGURA 95-6 Lesões cutâneas da sarcoidose.
Lesões sarcoídicas podem ocorrer em qualquer local. As pápulas do paciente têm aparência serosa e estão localizadas na parte superior das costas.

Eritema nodoso ocorre em cerca de 10% dos pacientes e geralmente como parte da síndrome de Löfgren. Ele se apresenta como lesões nodulares elevadas, vermelhas, quentes e sensíveis, mais comumente nos tornozelos, mas, algumas vezes, também nos braços e nas nádegas (Fig. 440-24). Lesões persistem por 1 a 3 semanas e podem recidivar. As lesões de eritema nodoso normalmente apresentam paniculite septal inespecífica sem granulomas sarcoides, de modo que a biópsia geralmente não é útil. Eritema nodoso prenuncia um bom prognóstico, sendo que em até 85% dos pacientes a resolução da sarcoidose ocorre em 2 anos.

O lúpus pérnio (Fig. 95-7) consiste em dermatite crônica, violácea, placas enduradas e nódulos distribuídos ao redor do nariz, bochechas, lábios e orelhas; ele é específico da sarcoidose. Pacientes com lúpus pérnio normalmente apresentam uma evolução crônica, doença pulmonar fibrótica e envolvimento do trato respiratório superior.

FIGURA 95-7 Lúpus pérnio é o termo usado para descrever as lesões cutâneas infiltrantes que afetam nariz, bochechas e orelhas na sarcoidose crônica.

Doença Ocular

Mais de 25% dos pacientes apresentam comprometimento ocular (Cap. 423), e qualquer parte do olho e anexos pode estar envolvida. Aumento da glândula lacrimal e envolvimento conjuntival são comuns. O envolvimento conjuntival consiste em nódulos amarelo-pálidos que demonstram granulomas na biópsia. O envolvimento da córnea é raro. A uveíte anterior aguda apresenta-se com dor, fotofobia, lacrimejamento e vermelhidão. Uveíte anterior crônica, que é mais comum do que a uveíte aguda, pode apresentar sintomas mínimos. A uveíte posterior, que ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes com sarcoidose ocular, normalmente vem acompanhada peloenvolvimento do sistema nervoso central. As lesões da coroide ocorrem em qualquer lugar do fundo e podem ser multifocais. Em 10% a 15% dos pacientes com uveíte, tanto os segmentos anteriores quanto os posteriores são afetados.

A uveíte pode anunciar os sinais monoculares de sarcoidose e pode preceder o diagnóstico de sarcoidose por décadas. A uveíte anterior crônica pode levar a catarata e glaucoma. A síndrome de Heerfordt consiste em uveíte anterior acompanhada por aumento da glândula parótida e febre.

Doença Cardíaca

Granulomas cardíacos são encontrados em cerca de 25% dos pacientes com sarcoidose examinados na autópsia, mas há suspeita de sarcoidose cardíaca em apenas 5% dos pacientes. Na sarcoidose cardíaca (Cap. 60), os granulomas infiltram a parede livre ventricular esquerda com maior frequência. Em geral, os granulomas sarcoídicos infiltram o septo intraventricular, onde frequentemente envolvem o sistema de condução. Manifestações cardíacas incluem bloqueio atrioventricular, arritmias ventriculares, disfunção ventricular esquerda e morte súbita.[6]

Doença Neurológica

Granulomas do sistema nervoso são encontrados em até 25% dos pacientes com sarcoidose submetidos à autópsia, mas somente 10% dos pacientes apresentam sintomas neurológicos (Tabela 95-2). Em pacientes com envolvimento neurológico, os sinais ou sintomas neurológicos precedem o diagnóstico de sarcoidose em até 75% dos pacientes e podem ser a única manifestação de sarcoidose.

Tabela 95-2

Neurossarcoidose

Neuropatias cranianas
VII — Paralisia do nervo facial (unilateral, bilateral)
II — Nervo óptico (unilateral e bilateral)
VIII — Perda da audição
Outras neuropatias cranianas
Mielopatia (sensorial e motora)
Convulsão
Meningite basilar
Diabetes insípido central
Pan-hipopituitarismo
Massa intraparenquimatosa
Hidrocefalia
Neuropatia periférica

A neurossarcoidose tem uma predileção para a base do cérebro, hipotálamo e glândula pituitária (hipófise).[7] Mielopatia pode ocorrer em qualquer lugar na medula espinal e acarretar mau prognóstico. A neuropatia periférica (Cap. 420) pode se manifestar como mononeuropatia ou polineuropatia.

Fígado e Baço

O comprometimento hepático é duas vezes mais comum em afro-americanos do que em brancos americanos. Os sintomas devidos à doença hepática são infrequentes, mas dor abdominal e prurido são bem comuns. Febre, perda de peso e icterícia estão presentes em menos de 5% dos pacientes com envolvimento hepático. Cerca de 20% dos pacientes têm hepatomegalia no exame físico e 35% têm um nível sérico elevado de aminotransferase ou fosfatase alcalina. A sarcoidose raramente (<1%) causa doença hepática progressiva que leva à hipertensão portal com sangramento de varizes; também pode ocorrer síndrome hepatopulmonar, com hipoxemia refratária, cirrose e insuficiência hepática.

A esplenomegalia é encontrada no exame físico em 5% a 15% dos pacientes com sarcoidose. Esplenomegalia massiva é rara.

Osso e Articulação

A maioria dos pacientes se queixa de artralgias, mas apenas 35% desenvolvem artrite. A artrite sarcoide aguda (Cap. 275) consiste em periartrite de grandes articulações, envolvendo principalmente os tornozelos e os joelhos, e ocorre com maior frequência na síndrome de Löfgren. Esses pacientes relatam dificuldade de deambulação relacionada à dor articular. A artrite sarcoide aguda em geral persiste por até 3 meses, mas é autolimitada. A artrite sarcoide crônica com infiltração sinovial granulomatosa direta é rara. A sarcoidose óssea geralmente não produz sintomas.

Metabolismo de Cálcio

O metabolismo anormal de cálcio e vitamina D ocorre em até 50% dos pacientes e pode resultar em cálculos renais (Cap. 126), nefrocalcinose com insuficiência renal e hipercalciúria (cálcio urinário >300 mg/24 horas), com ou sem hipercalcemia (Cap. 245). Na sarcoidose crônica, 10% a 14% dos pacientes têm pelo menos um cálculo renal sintomático.

Envolvimento Renal

O envolvimento renal, exceto quando decorrente da desregulação do metabolismo de cálcio, ocorre em menos de 1% dos pacientes. A doença renal pode incluir nefrite intersticial granulomatosa, doença glomerular, disfunção tubular renal, doença vascular renal e uropatia obstrutiva. A nefrite intersticial granulomatosa é mais comum em homens brancos.

Diagnóstico

O diagnóstico de sarcoidose deve ser baseado em achados clínicos e radiológicos compatíveis e apoiado por evidências histológicas de granulomas não caseosos em um ou mais órgãos na ausência de quaisquer partículas ou organismos estranhos.[8] O histórico ocupacional consistente com exposição ao berílio (Cap. 93), tal como o emprego em indústrias aeroespaciais, automotivas, de cerâmica ou computadores, requer investigação adicional, pois a beriliose crônica não pode ser clínica ou histologicamente diferenciada da sarcoidose.

Um diagnóstico de sarcoidose é razoavelmente certo mesmo sem confirmação histológica em pacientes que apresentam síndrome de Löfgren. Em todos os outros casos, deve-se obter uma amostra de biópsia de um órgão envolvido. O órgão para o qual a biópsia é mais segura, tais como pele, linfonodos periféricos, conjuntiva ou glândulas lacrimais, deve ser amostrado.

Se para o diagnóstico for necessária uma amostra intratorácica, a citologia aspirativa de gânglio linfático intratorácico guiada por ultrassonografia endobrônquica tornou-se o procedimento de escolha,[A1] com alcance diagnóstico de 80% ou mais.[9] A ultrassonografia endobrônquica também visualiza as estruturas mediastínicas, incluindo a região subcarinal, o espaço paraesofágico e a janela aortopulmonar. A broncoscopia e a citologia aspirativa guiada por ultrassonografia endobrônquica substituíram de um modo geral as abordagens mais invasivas, tais como a biópsia cirúrgica guiada por mediastinoscopia ou toracoscopia.

A coleta de amostras de lavado broncoalveolar demonstra linfocitose com contagem baixa ou normal de polimorfonucleares em mais de 85% dos pacientes (Cap. 85). A relação CD4/CD8 está aumentada no lavado broncoalveolar em cerca de 50% dos pacientes com sarcoidose, mas os achados do lavado são inespecíficos e não devem ser usados para diagnosticar a sarcoidose e nem podem predizer o prognóstico ou resposta à terapia com corticosteroides.

Granulomas sarcoides produzem inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA). Embora os níveis séricos de ECA sejam elevados em 60% dos pacientes com sarcoidose, o valor de um nível sérico de ECA no diagnóstico de sarcoidose permanece limitado porque os valores preditivos positivo e negativo são apenas cerca de 84% e 74%, respectivamente.

Os pacientes devem ser submetidos rotineiramente ao teste de função pulmonar, que muitas vezes não se correlaciona com o estágio da radiografia de tórax. Por exemplo, os testes de função pulmonar podem ser anormais, mesmo em pacientes com uma radiografia de tórax normal. Capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) em geral é a primeira anormalidade detectada e a última a ser normalizada na remissão. Uma DLCO inferior a 50% do previsto está associada à dessaturação de oxigênio induzida por exercício e deve merecer um teste formal de saturação de oxigênio com exercício.

Cerca de dois terços dos pacientes têm limitação do fluxo aéreo na apresentação. A espirometria geralmente indica distúrbio ventilatório restritivo com redução da capacidade vital forçada (CVF) e redução do volume expiratório forçado em um segundo (VEF_1). Pelo menos 50% dos pacientes têm doença obstrutiva das vias aéreas concomitante. A hiper-reatividade das vias aéreas, conforme medida pelo aumento da resposta à metacolina, ocorre em até 83% dos pacientes. Nos pacientes com achados espirométricos anormais no momento do diagnóstico, a espirometria retorna ao normal em 80%. As alterações nos testes de exercícios cardiopulmonares foram relatadas em quase 50% dos pacientes com sarcoidose. Anormalidades, incluindo uma limitação ventilatória com o exercício e um gradiente alveoloarterial

O_2 aumentado, podem estar presentes. CVF é o melhor teste para acompanhar o envolvimento respiratório e se correlaciona bem com o VEF_1, capacidade pulmonar total e DLCO.

Como o envolvimento ocular é comum e a perda de visão pode ocorrer, a avaliação ocular completa com lâmpada de fenda e exame fundoscópico deve ser rotineiramente realizada durante a avaliação inicial e, então, anualmente em pacientes com doença sistêmica ativa.

Um eletrocardiograma (ECG) deve ser realizado na primeira consulta. A triagem para sintomas cardíacos (palpitações, tonteira e síncope) deve ser realizada durante a avaliação inicial e rotineiramente durante as consultas de acompanhamento se a doença estiver ativa. Qualquer sintoma cardíaco ou anormalidade no ECG deve suscitar novo monitoramento de evento cardíaco através do Holter (Cap. 62) e ecocardiograma (Cap. 55). A biópsia endomiocárdica tem menos de 20% de rendimento diagnóstico, pois o envolvimento cardíaco é irregular e geralmente é mais denso no ventrículo esquerdo e septo ventricular basal, onde evitamos fazer a biópsia endomiocárdica. Se houver suspeita de envolvimento cardíaco, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou imagem por ressonância magnética com contraste (RM) deve ser realizada.[10] Em pacientes com arritmias, diminuição da função ventricular ou envolvimento do septo detectados na RM ou PET, estudos eletrofisiológicos devem ser considerados, e a necessidade de um cardiodesfibrilador implantável (CDI) deve ser avaliada (Caps. 65 e 66).

Os critérios para o diagnóstico de neurossarcoidose na ausência de confirmação histológica não foram estabelecidos. Os achados compatíveis na RM, a apresentação característica e a exclusão de outras doenças neurológicas são necessários. Confirmação histológica da doença em outros lugares sustenta o diagnóstico de neurossarcoidose. Análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) normalmente demonstra inflamação linfocítica inespecífica (Cap. 412). O nível de glicose do LCR pode ser tão baixo quanto 14 mg/dL, com contagem de leucócitos no sangue tão alta quanto 350 células/μL e uma alta concentração de proteína, 670 mg/dL. Os níveis de ECA no LCR não são sensíveis nem específicos. As faixas de imunoglobulina oligoclonais no LCR são elevadas em um terço dos pacientes, dificultando a diferenciação entre sarcoidose e esclerose múltipla (Cap. 411).

Até 65% dos pacientes têm granulomas na biópsia hepática, mas os granulomas hepáticos (Cap. 151) ocorrem comumente com outros distúrbios, como infecções e hepatite induzida por medicamento. Como resultado, o diagnóstico de sarcoidose não deve ser baseado apenas na detecção de granulomas hepáticos.

Nas imagens de radiografia simples, a maioria das lesões esqueléticas de sarcoidose é vista nos pequenos ossos das mãos e pés. RM e exames PET mostram envolvimento muito maior do esqueleto axial e ossos longos, e a sarcoidose óssea pode parecer semelhante à doença metastática em uma PET.

Terapia com Interferon Tipo 1 Complicada pela Sarcoidose

Os interferons tipo 1, IFN-α e IFN-β, usados para tratar hepatite viral (Cap. 151), esclerose múltipla (Cap. 411) e doenças autoimunes e malignas, podem aumentar as citocinas T_H1, IFN-γ e IL-2, e, raramente, (<1% a 5%) resultam na sarcoidose. A maioria dos casos relatados de sarcoidose induzida por interferon ocorre dentro de 6 meses de terapia e se manifesta principalmente com envolvimento cutâneo e pulmonar.

Tratamento

Como o agente causador ainda não foi identificado, nem fatores de risco genéticos foram firmemente estabelecidos, não existem meios para prevenir a sarcoidose. A maioria dos pacientes com sarcoidose não é incapacitada pela doença, de modo que a decisão de recomendar o tratamento deve pesar os riscos de usar corticosteroides (Cap. 35), que são o tratamento mais comum, contra os benefícios potenciais (Tabela 95-3). Hipercalcemia, doença cardíaca e doenças neurológicas são indicações para tratamento, e o tratamento imediato é adequado sempre que a função do órgão estiver ameaçada ou quando os sintomas forem graves. A detecção de inflamação granulomatosa no exame físico, biópsia ou imagem, ou a presença de um nível sérico de ECA elevado não é compulsória para fornecer tratamento.

Tabela 95-3

Tratamento

ÓRGÃO	ACHADOS CLÍNICOS	TRATAMENTO
Respiratório	Dispneia, tosse persistente, CVF <70%	Prednisona, 20 a 40 mg/dia
	Tosse leve, sibilos	Corticosteroides inalatórios
Pele	Lúpus pérnio	Prednisona, 20 a 40 mg/dia Hidroxicloroquina, 400 mg/dia Metotrexato, 10 a 15 mg/semana Infliximabe, 3 a 5 mg/kg a cada 2 a 4 semanas
	Erupções maculopapulares	Corticosteroide tópico Hidroxicloroquina, 400 mg/dia Prednisona, 20 a 40 mg/dia
	Eritema nodoso	AINEs*
Olhos	Uveíte anterior	Corticosteroide tópico
	Uveíte posterior	Prednisona, 20 a 40 mg/dia
Cardiológico	Bloqueio cardíaco completo, arritmias ventriculares	CDI, prednisona, 20 a 40 mg/dia
	FEVE diminuído (<35%)	CDI, prednisona, 20 a 40 mg/dia
Sistema nervoso central (SNC)	Paralisia do nervo craniano	Prednisona, 20 a 40 mg/dia
	Mielopatia	Prednisona, 40 a 60 mg/dia e azatioprina, 150 mg/dia (ou micofenolato mofetil ou ciclofosfamida)
	Envolvimento intracerebral	Prednisona, 40 a 60 mg/dia e azatioprina, 150 mg/dia (ou micofenolato mofetil, 1.000 mg/dia, ou ciclofosfamida, 1 a 5 mg/kg/dia)
Fígado	Hepatite colestática	Prednisona, 20 a 40 mg/dia
Osso e articulação	Artralgias	AINEs
	Artrite granulomatosa	Prednisona, 20 a 40 mg/dia Metotrexato, 10 a 15 mg/semana
	Destruição/dor óssea	Prednisona, 20 a 40 mg/dia Metotrexato, 10 a 15 mg/semana
Hipercalciúria e hipercalcemia	Cálculos renais	Prednisona, 20 a 40 mg/dia Hidroxicloroquina, 400 mg/dia

AINEs = anti-inflamatórios não esteroides;CDI = cardiodesfibrilador implantável; CVF = capacidade vital forçada; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda.

* Por exemplo, ibuprofeno, 200 a 800 mg três vezes ao dia.

O tratamento é, contudo, recomendado para pacientes que apresentem um declínio progressivo da sua função pulmonar, o que por vezes é acompanhado por alterações progressivas na imaginologia torácica.[11] A prednisona oral em uma dose de 20 a 40 mg por dia por 3 meses geralmente é a terapia inicial recomendada.[3] A resposta ao tratamento é indicada pela melhora nos sintomas ou medidas objetivas, como diminuição do tamanho e número de lesões cutâneas, aumento da CVF ou redução de lesões cardíacas e cerebrais detectáveis. Quanto ao envolvimento pulmonar, esteroides melhoram os sintomas, os resultados de teste de função pulmonar e os achados radiológicos no tórax.[A2] Se uma resposta for observada em 3 meses, a dose de prednisona deve ser gradualmente diminuída para 10 a 15 mg/dia por um período adicional de 6 a 9 meses e, então, retirada. Como pode haver recidiva, os pacientes devem ser acompanhados de perto por 1 a 2 anos após a suspensão do tratamento. As indicações para reiniciar o tratamento são as mesmas utilizadas para iniciá-lo. A ausência de resposta após um estudo clínico de 3 meses sugere não aderência à terapia, uma dose inadequada de prednisona ou doença fibrótica irreversível. Os corticosteroides inalados devem ser usados somente em pacientes com tosse persistente ou hiper-reatividade brônquica.

Apesar da ausência de ensaios randomizados conclusivos, os fármacos citotóxicos e imunossupressores têm sido usados no tratamento de pacientes que não respondem aos corticosteroides ou que não podem tolerá-los (Tabela 95-3), e tanto o metotrexato quanto a azatioprina parecem apresentar efeitos poupadores de corticoides de forma significativa.[12,13] Geralmente são necessários 3 a 6 meses de tratamento citotóxico e imunossupressor para determinar se houve uma resposta. Para os pacientes que respondem, a duração do tratamento deve ser de 9 a 12 meses. Em pacientes que são dependentes de esteroides, mas têm doença extrapulmonar em andamento, a adição de infliximabe, 3 a 5 mg/kg por 24 semanas, pode ser eficaz.[A3]

A bosentana (até 125 mg diários) pode reduzir significativamente a hipertensão pulmonar, mas não melhorou a tolerância aos exercícios físicos dos pacientes com sarcoidose.[A4] O adalimumabe pode ser eficaz no tratamento de lesões cutâneas.

Doses moderadas de corticosteroides (15 a 20 mg de prednisona) reduzem os níveis séricos e urinários de cálcio dentro de poucos dias a partir do início do tratamento. A falha de normalização do nível sérico de cálcio em 2 semanas deve alertar o médico para um diagnóstico alternativo, como hiperparatireoidismo ou malignidade (Cap. 245). Com o tratamento, a maioria dos pacientes com nefrite intersticial granulomatosa consegue recuperar sua função renal, mas frequentemente são deixados com doença renal crônica de gravidade variável.

Menos de 1% dos transplantes de coração e fígado e cerca de 3% dos transplantes de pulmão são realizados em pacientes com sarcoidose. A taxa de sobrevida de enxerto em 1 e 5 anos para o transplante de pulmão, fígado e coração em pacientes com sarcoidose se compara favoravelmente aos resultados obtidos em pacientes com outros distúrbios.

Prognóstico

Os pacientes que apresentam síndrome de Löfgren tendem a ter bom prognóstico caracterizado por resolução espontânea com poucas consequências. Em geral, a remissão espontânea com poucas ou nenhuma sequela ocorre em mais de 50% dos pacientes dentro de 3 anos após o diagnóstico e em dois terços dos pacientes em 1 década. Depois de 1 ou mais anos de remissão sem tratamento, a recidiva ocorre em menos de 5% dos pacientes. Até um terço dos pacientes tem doença refratária que leva ao comprometimento significativo do órgão, mas menos de 5% dos pacientes morrem de sarcoidose. Afro-americanos tendem a ter um prognóstico pior, com doença mais crônica e maior envolvimento extratorácico de olhos, fígado, medula óssea, linfonodos extratorácicos e pele. Na ausência de doença extratorácica, os pacientes com radiografia em estágio I geralmente apresentam o melhor prognóstico. Os testes de função pulmonar são mais confiáveis na determinação do prognóstico do que o estadiamento pela radiografia. Os pacientes com envolvimento cardíaco e neurológico apresentam pior prognóstico.

Referência de Grau A

A1. von Bartheld MB, Dekkers OM, Szlubowski A, et al. Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:2457–2464.

A2. Paramothayan S, Jones PW. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. *JAMA*. 2002;287:1301–1307.

A3. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, et al. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomized trial. *Eur Respir J*. 2008;31:1189–1196.

A4. Baughman RP, Culver DA, Cordova FC, et al. Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a double-blind placebo controlled randomized trial. *Chest*. 2014;145:810–817.

Referências Gerais

1. Spagnolo P, Grunewald J. Recent advances in the genetics of sarcoidosis. *J Med Genet*. 2013;50:290–297.
2. Levin AM, Iannuzzi MC, Montgomery CG, et al. Association of ANXA11 genetic variation with sarcoidosis in African Americans and European Americans. *Genes Immun*. 2013;14:13–18.
3. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, et al. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014;383:1155–1167.
4. Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. *JAMA*. 2011;305:391–399.
5. Pereira CA, Dornfeld MC, Baughman R, et al. Clinical phenotypes in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20:496–502.
6. Kron J, Ellenbogen KA. Cardiac sarcoidosis: contemporary review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:104–109.
7. Segal BM. Neurosarcoidosis: diagnostic approaches and therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol*. 2013;26:307–313.
8. Israel-Biet D, Valeyre D. Diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19:510–515.
9. Gindesgaard CB, Schousboe LP, Christensen RK. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in an unselected cohort. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2013;20:140–146.
10. Mc Ardle BA, Leung E, Ohira H, et al. The role of F(18)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in guiding diagnosis and management in patients with known or suspected cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol*. 2013;20:297–306.
11. Patterson KC, Strek ME. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis: clinical features and outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10:362–370.
12. Korsten P, Mirsaeidi M, Sweiss NJ. Nonsteroidal therapy of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19:516–523.
13. Vorselaars AD, Cremers JP, Grutters JC et al. *Cytotoxic agents in sarcoidosis: which one should we choose? Curr Opin Pulm Med*. 2014;20:479–487.

No Brasil

Estima-se que a prevalência da sarcoidose no Brasil seja de 10/100.000 habitantes, entre as mais baixas descritas na literatura internacional, o que pode ser explicado parcialmente pelo ainda pobre registro de dados em saúde no país e, também, pelo baixo acesso da população à atenção médica. Mas não podemos negligenciar o baixo conhecimento dos nossos profissionais sobre a doença.

Já existem alguns inquéritos epidemiológicos e séries de casos publicados na literatura internacional sobre as características dos pacientes brasileiros com sarcoidose. Seguindo a tendência mundial, a doença acomete igualmente homens e mulheres, naqueles mais jovens que 40 anos e com acometimento torácico predominante. Os principais sintomas nessas populações foram tosse seca e perda de peso, a metade tinha espirometria normal, e os restantes se dividiam entre distúrbio ventilatório restritivo e obstrutivo. A grande maioria tinha estádios I e II nas radiografias de tórax iniciais, e a prednisona é o tratamento de primeira escolha, tendo sido necessária em torno de 70% dos pacientes descritos nas duas principais séries de dois grandes centros brasileiros, um em Porto Alegre e outro no Rio de Janeiro.

No que se refere à distribuição da sarcoidose por raça no Brasil, ainda existe muita controvérsia. Num levantamento conduzido em Porto Alegre por Corrêa da Silva et al, 80% dos pacientes eram caucasianos, seguindo a proporção habitual da raça naquela região geográfica. Em outra casuística publicada por Lemos-Silva et

al., dessa vez do Rio de Janeiro, 73% dos pacientes se consideravam não brancos, novamente explicado pelas situações geográficas. Fato é que as mulheres negras são as pacientes com doença mais grave, que acomete maior número de órgãos e que mais necessita de tratamento específico, de acordo com os dados da literatura internacional.

Estudo recente conduzido por Mukhopadhyay et al. em diferentes centros do mundo cumpriu o objetivo de levantar as principais etiologias de doença granulomatosa em 500 casos consecutivos de análise histológica em que se identificaram granulomas no tecido pulmonar. Cada centro contribuiu com 50 casos, e, no Brasil, a principal causa foi a infecciosa, identificada em 24 casos; já sarcoidose foi a segunda mais importante, com seis casos. Quando analisados todos os centros conjuntamente, sarcoidose e infecção eram as principais etiologias, com 27 e 25%, respectivamente. Interessante notar que o diagnóstico etiológico só foi conclusivo em apenas 58% das 500 amostras analisadas, proporção semelhante às das amostras brasileiras.

Entende-se assim que as infecções pulmonares, especialmente as micobactérias e os fungos, ainda mais no contexto endêmico da tuberculose pulmonar no Brasil, são os principais diagnósticos diferenciais quando é encontrado granuloma na histologia. A busca ativa rigorosa do agente na histologia, através de colorações específicas, se faz imperativa para, em conjunto com vários achados associados (p. ex., a presença de necrose, e se há padrão caseoso ou não), se obter um diagnóstico preciso. E se considerarmos que os tratamentos dessas patologias são antagônicos e deletérios (corticoterapia em paciente com doença infecciosa pode ter uma evolução catastrófica), a precisão do diagnóstico tem sua importância amplamente justificada.

Para o diagnóstico diferencial entre sarcoidose e infecção é importante considerar os achados de lesão em outro órgão que não o pulmão, tal como hipercalcemia, hipercalciúria, uveíte (panuveíte), eritema nodoso, linfadenomegalia hilar e mediastinal bilateral, a qual é geralmente simétrica. Embora não sejam exclusivos de sarcoidose, devem servir como sinal de alarme para considerar essa etiologia.

Bibliografia

Lemos-Silva V, et al. Características epidemiológicas de pacientes com sarcoidose na cidade do Rio de Janeiro. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2011;37:438–445.

Silva LCC, et al. Sarcoidose no sul do Brasil: estudo de 92 pacientes. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2005;31:398–406.

Mukopadhyay S. Causes of pulmonary granuloma: a retrospective study of 500 cases from seven countries. *Journal of Clinica Pathology*. 2012;65:51–57.

96

Bronquite e traqueíte agudas

Richard P. Wenzel

Definição

Os termos *bronquite e traqueíte agudas* definem uma inflamação autolimitada (1 a 3 semanas) das grandes vias aéreas do pulmão que se estendem até os brônquios terciários (Fig. 96-1).[1] Em pacientes com sintoma principal de tosse (Cap. 83), o diagnóstico é feito se não houver evidência clínica ou radiológica de pneumonia. À beira do leito do paciente, a ausência de critérios de síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS) (Cap. 108) sugere bronquite e traqueíte e torna improvável o diagnóstico de pneumonia (Cap. 97). Os critérios de SRIS são considerados se o paciente tiver mais de dois dos seguintes: temperatura mais baixa que 36 °C ou mais alta que 38 °C, pulso acima de 90 batimentos/min, frequência respiratória acima de 20 ciclos/min, ou leucócitos abaixo de 4.000/mm^3 ou acima de 12.000/mm^3 ou com mais de 10% de formas em bastão.

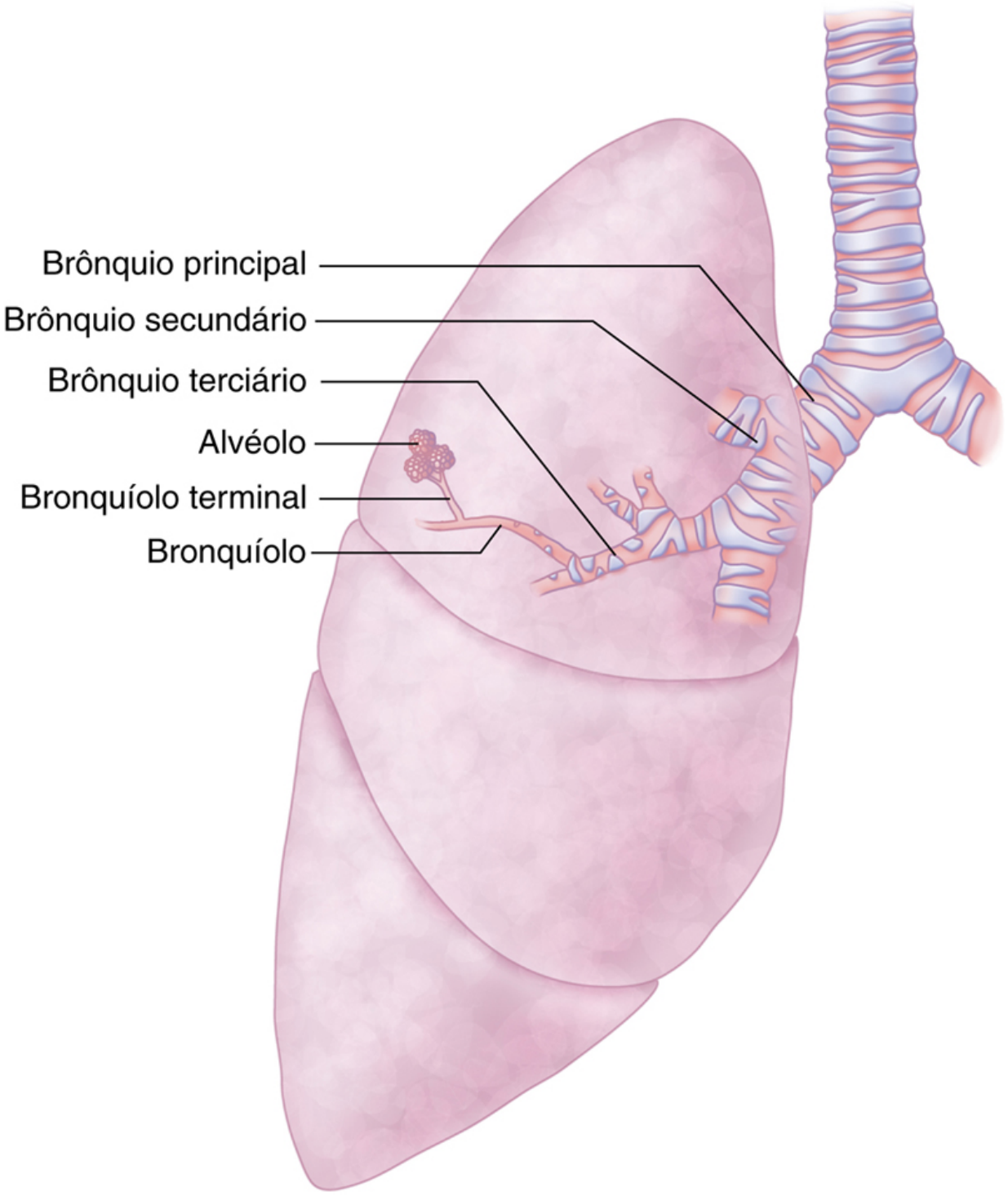

FIGURA 96-1 Muitos agentes infecciosos que causam bronquite e traqueíte podem infectar tanto as grandes quanto as pequenas vias aéreas do pulmão e ocasionalmente os alvéolos.
De modo não surpreendente, um largo espectro de sinais e sintomas associa-se à bronquite, incluindo tosse, sibilos e falta de ar.

A definição de bronquite e traqueíte agudas também procura diferenciar a doença da inflamação aguda de pequenas vias aéreas (bronquiolite), ainda que os sintomas que acompanham a primeira possam incluir expectoração, sibilos e falta de ar.[1,2] Entre os pacientes com doença principalmente de pequenas vias aéreas, alguns podem apresentar sons respiratórios muito diminuídos nas áreas afetadas. A bronquite e traqueíte agudas também são diferentes das bronquiectasias (Cap. 90), que estão associadas à dilatação permanente dos brônquios e à tosse crônica. Além disso, o diagnóstico de bronquite crônica (Cap. 88) é reservado para os pacientes que têm tosse e produção de expectoração prolongadas: pelo menos 3 meses do ano durante 2 anos consecutivos.

Epidemiologia

Com uma taxa de 44 por 1.000 adultos por ano, a bronquite e traqueíte agudas afetam aproximadamente 5% dos adultos anualmente. A incidência mais alta é observada no inverno e no outono em detrimento do verão e primavera. Nos Estados Unidos, a bronquite e traqueíte agudas são a nona doença mais comum em pacientes ambulatoriais, conforme descrito pelos médicos.

A enfermidade é considerada de origem viral na maioria das vezes. Entretanto, os vírus foram isolados em apenas 8% a 37% dos pacientes. Assim, as causas verdadeiras da enfermidade são desconhecidas na maioria dos casos. Não obstante, pelo menos 70% dos pacientes com bronquite e traqueíte agudas, nos Estados Unidos, recebem antibióticos após consultarem um médico. É importante ressaltar que, apesar de as mesmas bactérias que são comumente relacionadas com as pneumonias adquiridas na comunidade também serem encontradas em metade dos pacientes, seu papel na fisiopatologia da bronquite e traqueíte agudas ou seus sintomas acompanhantes não estão claros, e as biópsias brônquicas não demonstraram invasão bacteriana.

Biopatologia

Admite-se que as infecções do epitélio dos brônquios e traqueia incitem uma resposta inflamatória. Na histopatologia, observa-se espessamento microscópico da mucosa brônquica e traqueal correspondente às áreas inflamadas. Esses achados patológicos são, também, compatíveis com o ocasional relato de casos de inflamação das vias aéreas superiores limitada aos brônquios e traqueia que foi detectada pela tomografia de emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose (FDG-PET) marcada com ^{18}F.

Em vários estudos, agentes patógenos específicos foram identificados em mais de metade dos pacientes com bronquite aguda.[1] Esses agentes englobam vírus respiratórios comuns, bactérias respiratórias típicas e atípicas. Pelo menos três variáveis podem influenciar o alcance de determinado agente patógeno: a presença de uma epidemia, a época do ano e o estado vacinal antigripal da população. Além disso, existem provavelmente grandes variações na distribuição anatômica de todos os agentes patógenos causadores de bronquite e traqueíte agudas, desde a mucosa nasal até o epitélio bronquiolar.

Os vírus envolvidos na bronquite e traqueíte agudas incluem influenza A e B (Cap.364), parainfluenza (Cap. 363), vírus sincicial respiratório (Cap. 362), coronavírus (Cap. 366), adenovírus (Cap. 365) e rinovírus (Cap. 361), geralmente nessa ordem do mais comum para o menos comum. O metapneumovírus humano (Cap. 361) foi identificado como agente etiológico. Em crianças, a bronquiolite tem sido associada ao vírus sincicial respiratório, ao vírus influenza, vírus parainfluenza e metapneumovírus.

As bactérias típicas implicadas na bronquite aguda incluem *Haemophilus influenzae* (Cap. 300) e *Moraxella catarrhalis* (Cap. 300). A bronquiolite grave também foi descrita com *Mycoplasma pneumoniae* (Cap. 317), ainda que esse agente seja usualmente associado à pneumonia ou a bronquite e traqueíte agudas em adultos. Até 25% dos casos de bronquite e traqueíte agudas resultam de bactérias "atípicas": *Bordetella pertussis* (Cap. 313), *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae* (Cap. 318) e *Mycoplasma pneumoniae* (Cap. 317).

Manifestações Clínicas

O sintoma clínico principal é tosse (Cap. 83) de início recente. Uma vez que a maioria das infecções respiratórias superiores se resolve dentro de 1 semana, um período mais extenso de tosse é razão para considerar o diagnóstico de bronquite aguda. Os pacientes usualmente buscam tratamento médico após 4 a 7 dias de tosse não resolvida. No caso de bronquite aguda, há muitas vezes tosse persistente e às vezes tosse agravada que dura de 1 a 3 semanas. Os sintomas associados variam e incluem expectoração, febre, mal-estar, sibilos e dispneia. Embora menos comumente do que em crianças com esta infecção, os adultos com tosse convulsa (ou pertússis ou coqueluche) podem exibir paroxismos de tosse e vômito.

Diagnóstico

Os pacientes agudamente doentes podem não ser capazes de diferenciar seus sintomas iniciais daqueles que acompanham infecções respiratórias superiores muito leves. Entretanto, com a bronquite e traqueíte agudas, a fase posterior de tosse persiste além de 1 a 5 dias, tempo durante o qual os testes de função pulmonar podem se tornar anormais. Uma proporção substancial de pacientes terá declínios importantes no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) (Cap. 85).

Quando as bactérias "atípicas" são identificadas por cultura ou sorologia, os pacientes tendem a ser vistos mais tarde no curso da sua doença do que os pacientes com causas virais, e mais frequentemente têm sibilos. Em alguns estudos, 12% a 32% dos pacientes com tosse que persiste mais de 1 semana apresentaram tosse convulsa. Em outros estudos, no entanto, a tosse convulsa só foi confirmada em 1% desses pacientes.

Uma vez que uma das principais questões é se os sintomas são causados por um organismo que pode responder a antibióticos, a diferenciação entre infecção bacteriana e infecção viral é mais importante do que a determinação precisa do organismo responsável pela infecção. A determinação do nível sérico da procalcitonina, que é um pró-hormônio da calcitonina, pode ajudar na detecção da infecção bacteriana e, portanto, direcionar o início ou a descontinuação de antibióticos.[3] Um nível inferior a 0,1 ng/L torna a infecção bacteriana altamente improvável, e reservar o tratamento para pacientes com valores superiores a 0,25 ng/L pode reduzir de forma significativa o uso de antibióticos sem resultados clínicos adversos.[A1] [A2] Se o teste estiver disponível, o achado de níveis muito baixos pode ajudar o clínico a decidir abster-se da prescrição de antibióticos.

Em alguns casos nos quais é importante ter um diagnóstico específico da causa viral, existem testes diagnósticos rápidos para a maioria dos vírus associados a bronquite e traqueíte agudas. Contudo, seu valor reside na identificação de vírus para os quais exista um tratamento ou na possibilidade de impedir a prescrição de antibióticos se algum vírus for identificado. Nem todos os testes rápidos estão amplamente disponíveis, e eles são caros e raramente custo-efetivos no contexto ambulatorial.

Para o diagnóstico específico de causas bacterianas, as reações em cadeia da polimerase (PCR) de *swabs* ou aspirados nasofaríngeos são as formas mais fáceis e mais sensíveis de diagnosticar infecções por *B. pertussis*, *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae*; a maioria dos especialistas recomenda *swabs* de alginato de cálcio para a tosse convulsa porque o algodão inibe seu crescimento. Os *swabs* de dácron com cabo de alumínio são preferidos para colher espécimes a fim de diagnosticar *Chlamydophila,* uma vez que o algodão, o alginato de cálcio e as hastes de madeira podem todos inibir o crescimento do organismo. As culturas para *M. pneumoniae* são lentas e insensíveis. Em geral, a procura de organismos atípicos não deve ser feita por causa do custo da PCR, da insensibilidade e da lentidão das culturas. Entretanto, se o clínico suspeitar de um surto na comunidade ou se houver suspeita de tosse convulsa, os testes de análise rápida por PCR podem ser muito benéficos.

Tratamento

Embora menos de 50% dos casos de bronquite aguda sejam provavelmente causados por agentes patógenos bacterianos, os antibióticos são usados em 50% a 85% dos casos em todo o mundo. Em uma metanálise de estudos randomizados de antibióticos para bronquite aguda, os pacientes que receberam antibióticos tiveram significativamente menos tosse, mas os seus 0,58 menos dias com tosse, 0,46 menos dias de tosse produtiva e 0,64 menos dias sentindo-se mal não foram estatisticamente significativos e foram, em geral, contrabalanceados pelos efeitos adversos dos próprios antibióticos.[A3] Quando se prescrevem antibióticos, a azitromicina (500 mg durante 3 dias) é provavelmente melhor do que as alternativas.[A4] Uma outra opção é protelar o início da antibioterapia e usá-la apenas em pacientes com sintomas persistentes. Essa estratégia reduz ligeiramente a satisfação do paciente mas não apresenta implicações clínicas detectáveis.[A5] Note que uma expectoração com alteração da cor *per se* não parece predizer a resposta aos antibióticos.[A6]

Os antibióticos podem ser usados em pacientes com agentes patógenos atípicos conhecidos, mas mesmo nesse caso o efeito sobre os resultados não está claro, exceto para limitar a disseminação da tosse convulsa, em especial durante um surto definido. Em adultos com suspeita de tosse convulsa, a eritromicina, 500 mg quatro vezes ao dia durante 14 dias, é considerada a mais eficaz. Entretanto, muitos pacientes não conseguem tolerar a eritromicina, sendo a doxiciclina, 100 mg a cada 12 horas, ou um macrolídeo mais recente, como a azitromicina, 500 mg no dia 1 e 250 mg/dia daí em diante, também eficazes. Os dois últimos fármacos também são ativos contra *C. pneumoniae* e *M. pneumoniae*, embora a duração da terapia ótima para a bronquite aguda seja desconhecida. Um intervalo útil é de 5 a 14 dias.

Durante a estação da gripe, agentes antigripais podem ser úteis para diminuir os sintomas por aproximadamente 1 dia e podem levar a um retorno de 0,5 dia mais cedo à atividade normal em pacientes com gripe.[A7] Os fármacos de primeira geração como amantadina e rimantadina são ineficazes contra o vírus influenza A H3N2 e não são recomendados. Medicamentos de segunda geração como zanamivir (duas inalações de 5 mg, duas vezes ao dia) ou oseltamivir (75 mg duas vezes ao dia) podem ser administrados durante 5 dias. Até 20% dos pacientes que recebem oseltamivir terão náuseas ou vômitos.

Anti-histamínicos, antitussígenos e expectorantes comercializados livremente não têm valor aparente. Embora alguns subgrupos de pacientes com hiperreatividade brônquica possam beneficiar-se de β-agonistas, de modo geral estes não aparentam oferecer benefício.[A8] Nenhum dado sugere o uso de esteroides inalatórios. Os agentes mucolíticos podem ter um certo benefício.[A9]

Em resfriados experimentais por rinovírus, agentes não esteroides, isoladamente ou em combinação com anti-histamínicos, reduzem a gravidade dos sintomas, inclusive a tosse. Entretanto, o uso amplamente difundido de qualquer tipo de medicamento, em isolado ou em combinação, na bronquite e traqueíte de ocorrência natural adquiridas na comunidade não foi avaliado. Em pacientes com bronquite aguda, outros medicamentos alternativos incluem o *Pelargonium sidoides* (um herbáceo perene amplamente usado na Europa), extratos de tomilho e de raiz de prímula e um fitomedicamento a partir de óleos essenciais; esses medicamentos mostraram algum benefício quando comparados com o placebo na bronquite aguda, mas estudos confirmatórios são necessários antes que possam ser recomendados de forma rotineira.

Uma vez que os antibióticos são usados em excesso e provavelmente levam a alterações significativas na comunidade em relação à resistência antimicrobiana, intervenções para reduzir esse excesso poderiam ter benefícios significativos em longo prazo, ao mesmo tempo que reduziriam os custos em saúde. Infelizmente, tais intervenções tiveram apenas um sucesso modesto.[4,5]

Prognóstico

A tosse geralmente dura de 10 a 14 dias, tempo durante o qual a enfermidade causa diminuição transitória e importante na vitalidade e no funcionamento social. Dados limitados sobre os desfechos no curto e longo prazo mostram que até 20% dos pacientes têm sintomas persistentes ou recorrentes durante 1 mês. Os antibióticos podem reduzir os sintomas por uma

fração de 1 dia, mas os efeitos colaterais, o aparecimento de resistência antimicrobiana e o custo devem ser ponderados em relação a seus benefícios modestos. A duração média de uma consulta para adultos nos Estados Unidos com infecção do trato respiratório superior é de 14,2 minutos quando antibióticos são prescritos *versus* 15,2 minutos sem prescrição de antibióticos, mas o uso de antibiótico não é um preditor independente da duração da consulta. O uso, no futuro, de testes diagnósticos específicos e rápidos amplamente difundidos para agentes bacterianos e virais será útil para direcionar terapias eficazes.

Referência de Grau A

A1. Albrich WC, Dusemund F, Bucher B, et al. Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in "real life": an international, multicenter poststudy survey (ProREAL). *Arch Intern Med*. 2012;172:715–722.

A2. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9: CD007498.

A3. Smith SM, Fahey T, Smucny J, et al. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3: CD000245.

A4. Panpanich R, Lerttrakarnnon P, Laopaiboon M. Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;1: CD001954.

A5. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, et al. Delayed antibiotics for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4: CD004417.

A6. Llor C, Moragas A, Bayona C, et al. Efficacy of anti-inflammatory or antibiotic treatment in patients with non-complicated acute bronchitis and discoloured sputum: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2013;347:f5762.

A7. Jefferson T, Jones M, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b5106.

A8. Becker LA, Hom J, Villasis-Keever M, et al. Beta2-agonists for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;7: CD001726.

A9. Poole P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8: CD001287.

Referências Gerais

1. Wark P. Bronchitis (acute). *Clin Evid (Online)*. 2011;06:1508: from: http://www.clinicalevidence.bmj.com/x/pdf/clinical-evidence/en-gb/systematic-review/1508.pdf; Accessed January 21, 2015.
2. Wunderink RG, Niederman MS. Update in respiratory infections 2011. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1261–1265.
3. Certain L, Schuetz P. The role of procalcitonin in respiratory infections. *Curr Infect Dis Rep*. 2012;14:308–316.
4. Little P, Stuart B, Francis N, et al. Effects of internet-based training on antibiotic prescribing rates for acute respiratory-tract infections: a multinational, cluster, randomised, factorial, controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1175–1182.
5. Gonzales R, Anderer T, McCulloch CE, et al. A cluster randomized trial of decision support strategies for reducing antibiotic use in acute bronchitis. *JAMA Intern Med*. 2013;173:267–273.

Visão geral da pneumonia

Daniel M. Musher

A pneumonia, que tem constituído uma das maiores causas de mortalidade durante toda a história, afeta pessoas de todas as idades independentemente da classe social ou do *status* econômico. Continua sendo uma causa principal de morbidade e de mortalidade quer nos países desenvolvidos, quer nos países em desenvolvimento.

Definição

A pneumonia ocorre quando uma infecção do parênquima pulmonar causa sintomas respiratórios inferiores e quando se detecta um infiltrado pulmonar na radiografia de tórax. As pneumonias são comumente classificadas como adquiridas na comunidade,[1] associadas aos cuidados de saúde e nosocomiais. As pneumonias associadas aos cuidados de saúde ocorrem em pacientes que se encontram institucionalizados, que estiveram hospitalizados durante mais de 2 dias nos 90 dias precedentes, que têm contato frequente com instituições de saúde (p. ex. hemodiálise, tratamento de feridas, antibióticos intravenosos ou quimioterapia) ou que estão imunossuprimidos. A pneumonia nosocomial surge, pelo menos, 48 horas depois da admissão hospitalar ou desenvolve-se pouco tempo após a alta hospitalar. Todas as outras pneumonias são classificadas como adquiridas na comunidade.

Epidemiologia

A pneumonia é a infecção aguda potencialmente letal mais frequente nos Estados Unidos, afetando a cada ano 1% da população e causando mais de 1,25 milhão de hospitalizações. A incidência de pneumonia é alta entre lactentes e crianças, diminui consideravelmente durante a infância, permanece relativamente incomum em adultos jovens, mas depois começa a aumentar após os 50 anos de idade e, em especial, após os 65 anos (E-Fig. 97-1). A pneumonia bacteriana não é só mais prevalente entre os idosos como também é mais grave, com um risco de morte progressivamente crescente com o avançar da idade. Os fatores que predispõem os adultos mais velhos a desenvolver pneumonia incluem diminuição do reflexo de engasgamento e da tosse, função glótica diminuída, diminuição das respostas dos receptores *toll-like* e respostas humorais menos robustas. Esses fatores são muito mais importantes em pacientes acamados — quer seja em casa, numa instituição tipo lar ou no hospital — do que em pessoas idosas saudáveis.

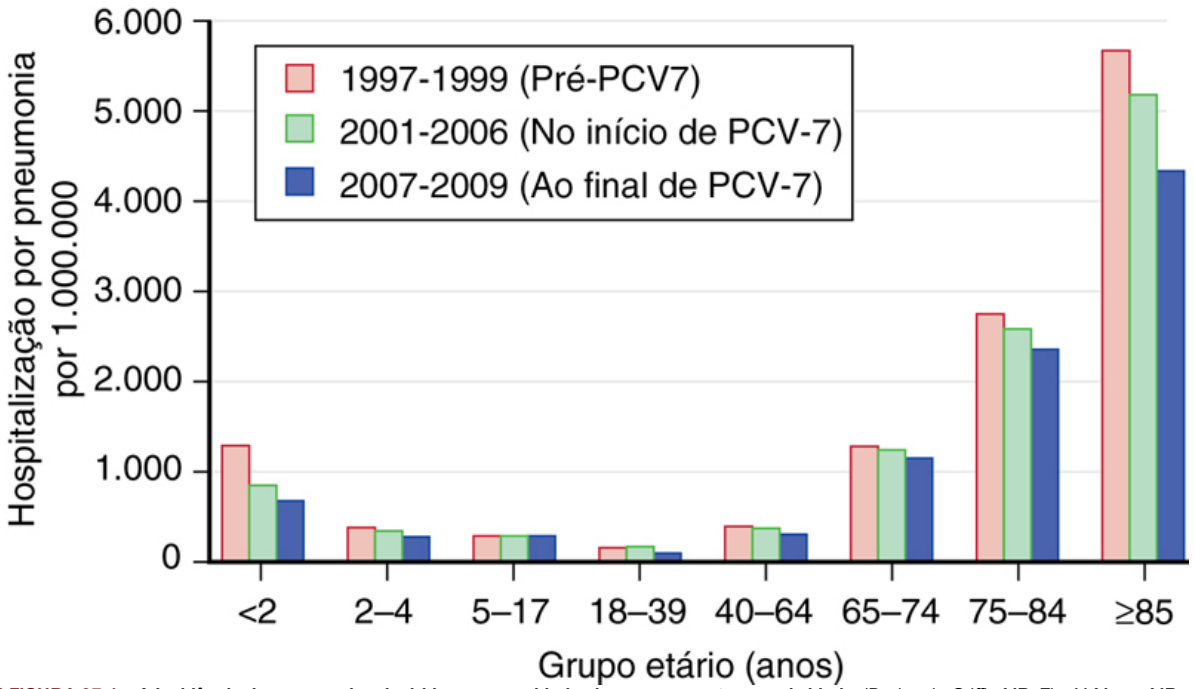

E-FIGURA 97-1 A Incidência da pneumonia adquirida na comunidade eleva-se nos extremos da idade. (Dados de Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, et al. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med*. 2013; 369:155-163.)

A maioria dos adultos de qualquer idade que desenvolve uma pneumonia bacteriana apresenta frequentemente uma ou mais condições predisponentes (Tabela 97-1). A mais comum é a infecção respiratória viral prévia, que aumenta a adesão das bactérias às células epiteliais respiratórias e altera os mecanismos do *clearance* devido à interferência com a ação ciliar. O vírus influenza (da gripe) (Cap. 364) aumenta de modo considerável a suscetibilidade à pneumonia causada por *Streptococcus pneumoniae* (Cap. 289), *Haemophilus influenzae* (Cap. 300) ou *Staphylococcus aureus* (Cap. 288), e estudos recentes confirmaram que a maioria das mortes atribuídas ao vírus influenza durante a grande pandemia de 1918 a 1919 deveu-se a uma superinfecção bacteriana. A pneumonia bacteriana geralmente não afeta adultos jovens perfeitamente saudáveis. Mesmo quando surtos de pneumonia pneumocócica ocorrem em adultos jovens aparentemente saudáveis, como recrutas militares, infecção viral intercorrente, exaustão física e estresse podem ter todos um papel contributivo. Pneumonia por *Haemophilus* e *Moraxella* ocorre quase sempre em pessoas com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC; Cap. 88), e a pneumonia por *Pseudomonas* (Cap. 306) ocorre em pacientes com DPOC, fibrose cística (Cap. 89), bronquiectasias (Cap. 90) ou outras alterações estruturais do pulmão, em particular se também estiverem tomando corticosteroides.

Tabela 97-1

Condições que sugerem diferentes causas de pneumonia

CONDIÇÃO SUBJACENTE	MICRORGANISMO ASSOCIADO
Tabagismo ativo/doença pulmonar obstrutiva crônica	*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*
Residente em um lar de idosos	*S. pneumoniae*, bacilos Gram-negativos, *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus*, flora oral microaerofílica e anaeróbica
Alcoolismo	*S. pneumoniae*, bacilos Gram-negativos, flora oral microaerofílica e anaeróbica, *Mycobacterium tuberculosis*
Aspiração volumosa/má dentição	Flora oral microaerofílica e anaeróbica
Viagem ao sudoeste dos Estados Unidos	*Coccidioides immitis*
Residência na bacia do rio Mississipi, exposição a morcegos	*Histoplasma capsulatum*
Exposição a pássaros	*Cryptococcus neoformans*, *Chlamydia psittaci*, *H. capsulatum*
Exposição a psitacídeos doentes	*Chlamydia psittaci*
Exposição a coelhos	*Francisella tularensis*
Exposição a gado	*Coxiella burnetii* (febre Q)
Época gripal na comunidade	Vírusinfluenza, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Streptococcus pyogenes*
Bronquiectasias, fibrose cística	*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *S. aureus*, *Aspergillus* spp., micobactérias não tuberculosas
Lesão pulmonar cavitada	Flora oral microaerofílica e anaeróbica, *S. aureus*, micobactérias tuberculosas e não tuberculosas, fungos endêmicos
Uso de fármacos intravenoos	*S. aureus*, *M. tuberculosis*, *S. pneumoniae*
Obstrução endobrônquica	Flora oral microaerofílica e anaeróbica, bacilos Gram-negativos, *S. aureus*
Terapia antibiótica recente	*S. pneumoniae* resistente a antibióticos
HIV (precoce)	*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. tuberculosis*
HIV (tardio)	Os agentes patogênicos descritos para a infecção por HIV precoce, mais o *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Aspergillus*, *Mycobacterium kansasii*, complexo *Mycobacterium avium*, *P. aeruginosa*
Viagem ao Oriente Médio	Síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) por coronavírus
No contexto de bioterrorismo	*Bacillus anthracis* (antrax), *Yersinia pestis* (peste negra), *Francisella tularensis* (tularemia)

Dados da Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society. Consensus guidelines on the management of community acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44:S27-S72.

HIV = vírus da imunodeficiência humana.

Outros fatores predisponentes incluem desnutrição (Cap. 215), que fragiliza o sistema imunitário; consumo excessivo de álcool (Cap. 33), que diminui o reflexo de tosse e afeta a migração dos leucócitos;tabagismo, que aumenta as secreções pulmonares e altera a função ciliar; doença hepática ou renal, que diminui a formação de anticorpos e a função dos leucócitos; diabetes melito, que diminui a função dos leucócitos; e deficiência de imunoglobulinas de qualquer causa. É provável que o aumento de cerca de 100 vezes da incidência de pneumonia bacteriana em adultos jovens com AIDS (Cap. 391) seja devido, em grande parte, à deficiente produção de anticorpos.

Diferentemente da pneumonia bacteriana, a pneumonia viral ou por *Mycoplasma* ocorre quando esses organismos são transmitidos a hospedeiros imunologicamente *naïves*. A presença ou ausência de uma imunidade prévia e a competência do sistema imunitário por si sós parecem ser os principais determinantes da ocorrência de infecção. O comprometimento imunitário contribui em grande parte para a gravidade da pneumonia pelos vírus sincicial respiratório (Cap, 362), vírus da influenza (Cap. 364) e vírus parainfluenza (Cap. 363), e a gravidez predispõe a pneumonia grave pelo vírus da influenza e do sarampo.

Biopatologia

Os microrganismos infectantes podem atingir os alvéolos e desenvolver pneumonia devido à aspiração de pequenas quantidades de secreções nasofaríngeas ou de conteúdos da boca, em especial durante o sono. Algum grau de aspiração ocorre normalmente. Aspirações mais importantes, contudo, são mais frequentes em pessoas mais idosas, particularmente naquelas mais frágeis ou acamadas, nas quais a aspiração pode ser documentada através da colocação de material radiopaco na faringe posterior, cuja presença é demonstrada nos brônquios e no pulmão através de uma radiografia simples do pulmão na manhã seguinte. A aspiração é a causa mais comum de pneumonia bacteriana por *S. pneumoniae* (Cap. 289) ou *H. influenzae* (Cap. 300), nas quais as vias aéreas superiores estão colonizadas com bactérias potencialmente infectantes. A aspiração é, provavelmente, também responsável pelo número importante de casos nos quais um organismo responsável não é identificado mas que podem resultar de um conjunto de organismos microaerofílicos e anaeróbios da boca e do trato respiratório superior.

Essa aspiração de pequenas quantidades de secreção deve ser diferenciada da aspiração maciça (Cap. 94). A aspiração maciça ocorre, por exemplo, em pessoas que apresentam convulsões, em pessoas que se engasgam enquanto vomitam ou em pessoas cujo reflexo de engasgo está marcadamente diminuído pelo álcool, drogas ou doenças neurológicas. Em tais pacientes, a síndrome clínica de pneumonia de aspiração inclui os efeitos dos microrganismos e do material aspirado, assim como do ácido gástrico.

Outra causa de pneumonia é a inalação direta de material em aerossóis para os pulmões. Esse processo é incomum para a maioria das pneumonias bacterianas mas é característico do *Mycobacterium tuberculosis* (Cap. 324) e do *Bacillus anthracis* (Cap. 294). Esse mecanismo também explica a infecção por alguns vírus, como o da influenza ou sincicial respiratório. Alguns vírus que infectam os pulmões — como o vírus influenza (Cap. 364), o vírus sincicial respiratório (Cap. 362) e o metapneumovírus humano (Cap. 361) — replicam-se e disseminam-se ao longo das células que revestem o trato respiratório inferior, em geral mas nem sempre, após terem entrado primeiro por inalação.

As bactérias também podem atingir os pulmões através da corrente sanguínea, ser filtradas pelos mecanismos normais do *clearance* do hospedeiro, mas depois escapar e causar pneumonia. A pneumonia por *S. aureus* (Cap. 288) é comumente causada por disseminação hematogênica, em especial se uma infecção endovascular como a endocardite estiver presente. A *Escherichia coli* (Cap. 304) e outros bacilos Gram-negativos podem, ainda, causar pneumonias através de disseminação hematogênica.

Um conjunto de mecanismos de defesa do hospedeiro protege o trato respiratório inferior da entrada de organismos infecciosos. A configuração das vias aéreas superiores garante que um fluxo de ar fino e laminar passe sobre os pelos e superfícies pegajosas que podem reter partículas potencialmente infecciosas. A imunoglobulina A secretora (IgA), que constitui cerca de 10% das proteínas nas secreções nasais, neutraliza os vírus. As imunoglobulinas também inibem a colonização bacteriana. O encerramento da epiglote previne a entrada de partículas alimentares para a traqueia durante a deglutição. A laringe previne a passagem de secreção para a traqueia e permite a criação de pressões intratorácicas necessárias a uma tosse eficaz. Quando os microrganismos ultrapassam esses mecanismos, a ação ciliar das células epiteliais arrasta-os progressivamente para cima, em direção à laringe, e o reflexo de tosse desloca-os ainda mais rápido na mesma direção. A secreção traqueobrônquica mantém as superfícies úmidas, e o surfactante pulmonar provavelmente contribui para a prevenção de atelectasias, que podem interferir com o *clearance* distal.

Quando os organismos infecciosos atingem os alvéolos, as defesas inatas e específicas entram em ação. As células que revestem o trato respiratório produzem substâncias que inibem ou destroem os microrganismos, incluindo a lisozima, a lactoferrina, β-defensinas e surfactante. Os componentes da parede celular bacteriana, como o lipopolissacarídeo nas bactérias Gram-negativas e opeptidoglicano nas Gram-positivas ativam a via alternativa do complemento, levando à opsonização ou à destruição das bactérias. Promovem também o aumento da expressão de receptores *toll-like*, com a consequente potenciação dos mecanismos imunes humorais e

celulares. Os anticorpos contra os componentes expressos na superfície bacteriana potenciam de forma significativa as respostas defensivas do hospedeiro, sendo que os anticorpos específicos de soótipos contra o polissacarídeo capsular bacteriano são especialmente importantes na proteção contra a infecção pneumocócica.

Se esses mecanismos de defesa falharem, as bactérias podem replicar-se nos alvéolos onde estimulam a produção local de citocinas e causam extravasamento capilar e o acúmulo de plasma e células inflamatórias. Essa sequência inicia um círculo vicioso, no qual células inflamatórias adicionais são atraídas e a liberação subsequente de mais citocinas é estimulada. Na pneumonia bacteriana, a resposta inflamatória do hospedeiro é responsável pela maioria das manifestações da doença.

Patologia

Patologicamente, a pneumonia resulta da replicação e disseminação de microrganismos através do interstício pulmonar e dos alvéolos. A presença de microrganismos e a resposta inflamatória resultante, caracterizada pelo acúmulo de plasma e leucócitos nos alvéolos, explica a maioria das manifestações clínicas da pneumonia. Esse exsudado inflamatório progressivo, que é detectado na radiografia como uma pneumonia, causa um desequilíbrio da ventilação-perfusão e hipoxemia.

Ao contrário da pneumonia bacteriana, o vírus influenza invade diretamente as células do epitélio cilíndrico, originando assim alterações patológicas que vão desde a vacuolização de algumas células epiteliais respiratórias até a descamação de toda a camada epitelial. Essas alterações dispersas que originam o padrão intersticial difuso observado na radiografia de tórax também predispõem a invasão bacteriana secundária. A *Chlamydophila pneumoniae* (Cap. 318) adere a receptores específicos e replica-se dentro das células, produzindo, desse modo, microcolônias que estimulam a resposta inflamatória e resultam em pneumonia focal. O *Mycoplasma* também lesa as células epiteliais respiratórias (Cap. 317) mas, em vez de invadi-las, adere à superfície celular, onde impede a atividade ciliar e gera substâncias tóxicas. A pneumonia bacteriana secundária é incomum na pneumonia por *Mycoplasma*, talvez porque esses organismos, ao contrário do vírus influenza, não afetam adversamente as células fagocíticas.

Manifestações clínicas

A pneumonia caracteriza-se, em geral, por início agudo de febre, tosse frequentemente produtiva e um infiltrado pulmonar novo detectado na radiografia de tórax. Contudo, pacientes com pneumonia podem não tossir, nem sempre apresentam expectoração, podem estar apiréticos quando são observados pela primeira vez e podem não apresentar infiltrados pulmonares óbvios, especialmente caso se trate de pacientes adultos de alto risco com doença pulmonar crônica, obesos ou se forem avaliados apenas com uma radiografia portátil. Em adultos jovens com pneumonia bacteriana, mal-estar intenso e uma sensação subjetiva de febre são comuns, muitas vezes com calafrios, tosse e produção de expectoração ou pelo menos sensação de necessidade de produzir expectoração. Alguns pacientes apresentam dor torácica pleurítica. Quando existe expectoração, esta pode ser hemoptoica. Com o avançar da idade, os pacientes muitas vezes apresentam apenas algumas ou mesmo poucas dessas manifestações típicas de pneumonia, em parte porque produzem níveis mais baixos de citocinas e porque podem apresentar uma resposta menos vigorosa a elas mesmas. Como resultado, os pacientes idosos com pneumonia podem apresentar desorientação, confusão, fadiga ou alterações mais sutis do estado mental. A diarreia, que pode ser uma manifestação importante na pneumonia por *Legionella* (Cap. 314), é também frequente na pneumonia pneumocócica e provavelmente em outras pneumonias bacterianas, devido à resposta gastrointestinal não específica às citocinas circulantes.

A pneumonia viral tem a tendência para apresentar sintomas respiratórios superiores tais como rinorreia ou odinofagia e tosse seca. Os pacientes referem com frequência contato com alguém manifestando infecção respiratória.

Diagnóstico

Exame Físico

Pacientes mais jovens com pneumonia bacteriana ou por influenza apresentam-se agudamente doentes, ao contrário dos indivíduos idosos e frágeis, que podem estar simplesmente apáticos. Os adultos jovens com pneumonias virais não gripais e por *Mycoplasma* ou *Chlamydophila* (Caps. 317 e 318) frequentemente não aparentam estar agudamente doentes. Os pacientes com tuberculose ou outras formas mais crônicas de pneumonia podem-se apresentar cronicamente doentes ou podem aparentar um estado geral relativamente bom.

Uma frequência respiratória superior a 20 ciclos por minuto é anormal, e a frequência superior a 25 ciclos por minuto deve causar preocupação. Saturação de oxigênio (SaO_2) inferior a 92% indica com muita probabilidade uma pressão parcial de oxigênio muito baixa, e saturação baixa juntamente com frequência respiratória elevada sugere comprometimento respiratório grave. Em um paciente com pneumonia e taquipneia, SaO_2 inferior a 90% levanta a suspeita de desconforto respiratório iminente (Cap. 104).

Na pneumonia bacteriana, crepitações ou estertores estão geralmente presentes na área afetada. Sons respiratórios brônquicos e egofonia, quando presentes, sugerem fortemente pneumonia, mas não são sensíveis para o diagnóstico. A macicez à percussão da área afetada pode ser detectada em cerca de metade dos casos. O aumento da transmissão das vibrações vocais está muitas vezes presente e é especialmente útil na distinção entre infiltrado pulmonar e derrame pleural, no qual o frêmito se encontra diminuído ou ausente. A impossibilidade de detectar a excursão diafragmática pela percussão sugere derrame. Infelizmente, a sensibilidade e especificidade do exame físico para a pneumonia são relativamente baixas. Como resultado, o diagnóstico de pneumonia necessita de validação radiográfica.

Achados Radiográficos

A pneumonia é geralmente diagnosticada pela presença de um infiltrado na radiografia de tórax ou excluída pela ausência de um infiltrado. A consolidação densa que envolve um segmento ou um lobo do pulmão reflete muito provavelmente uma infecção bacteriana aguda. Muitos pacientes com pneumonia bacteriana, contudo, apresentam infiltrados radiográficos que não são claramente segmentares. Pequenas áreas de consolidação alveolar podem passar despercebidas em uma radiografia de tórax, em especial numa radiografia anteroposterior portátil, mas podem ser detectadas pela tomografia computadorizada (TC), muito mais sensível.[2] No entanto, pequenas áreas de consolidação (aspecto em vidro fosco) são frequentemente descritas na TC de pacientes que não apresentam pneumonia.

Embora a presença de um infiltrado seja essencial para o diagnóstico de pneumonia, o aspecto radiográfico fornece muito pouca informação com relação à etiologia. Uma consolidação densa de um segmento ou lobo é geralmente bacteriana (Fig. 97-1), em particular pneumocócica, mas outras bactérias, incluindo a *Legionella* (Fig. 97-2), podem causar um aspecto semelhante, embora muitas pneumonias bacterianas não causem infiltrados segmentares ou lobares.

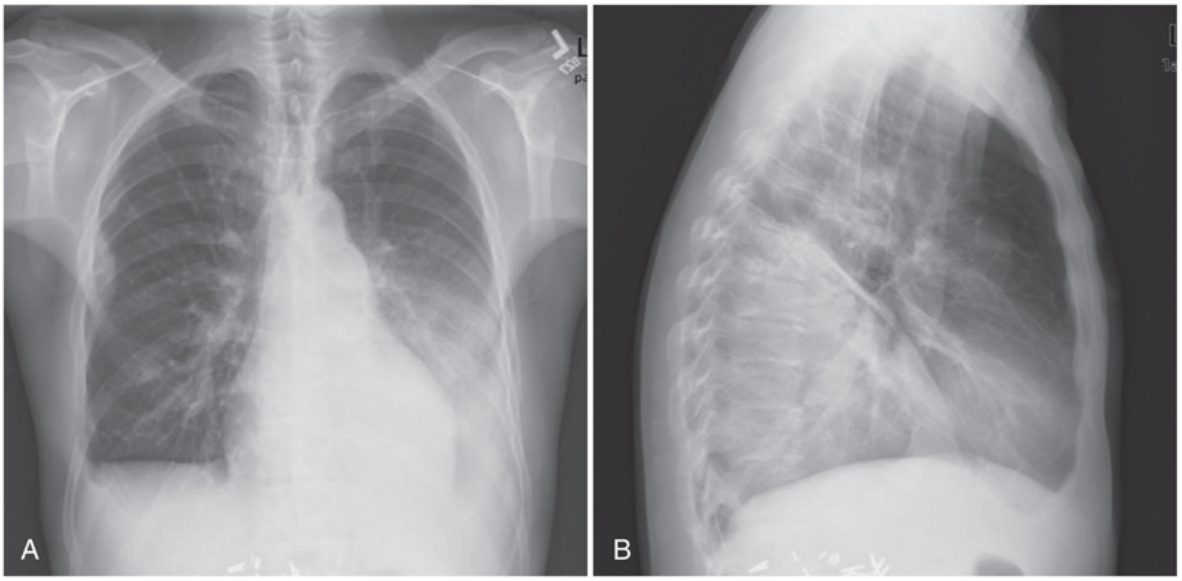

FIGURA 97-1 Pneumonia pneumocócica do lobo inferior esquerdo em incidência posteroanterior (A) e de perfil (B).

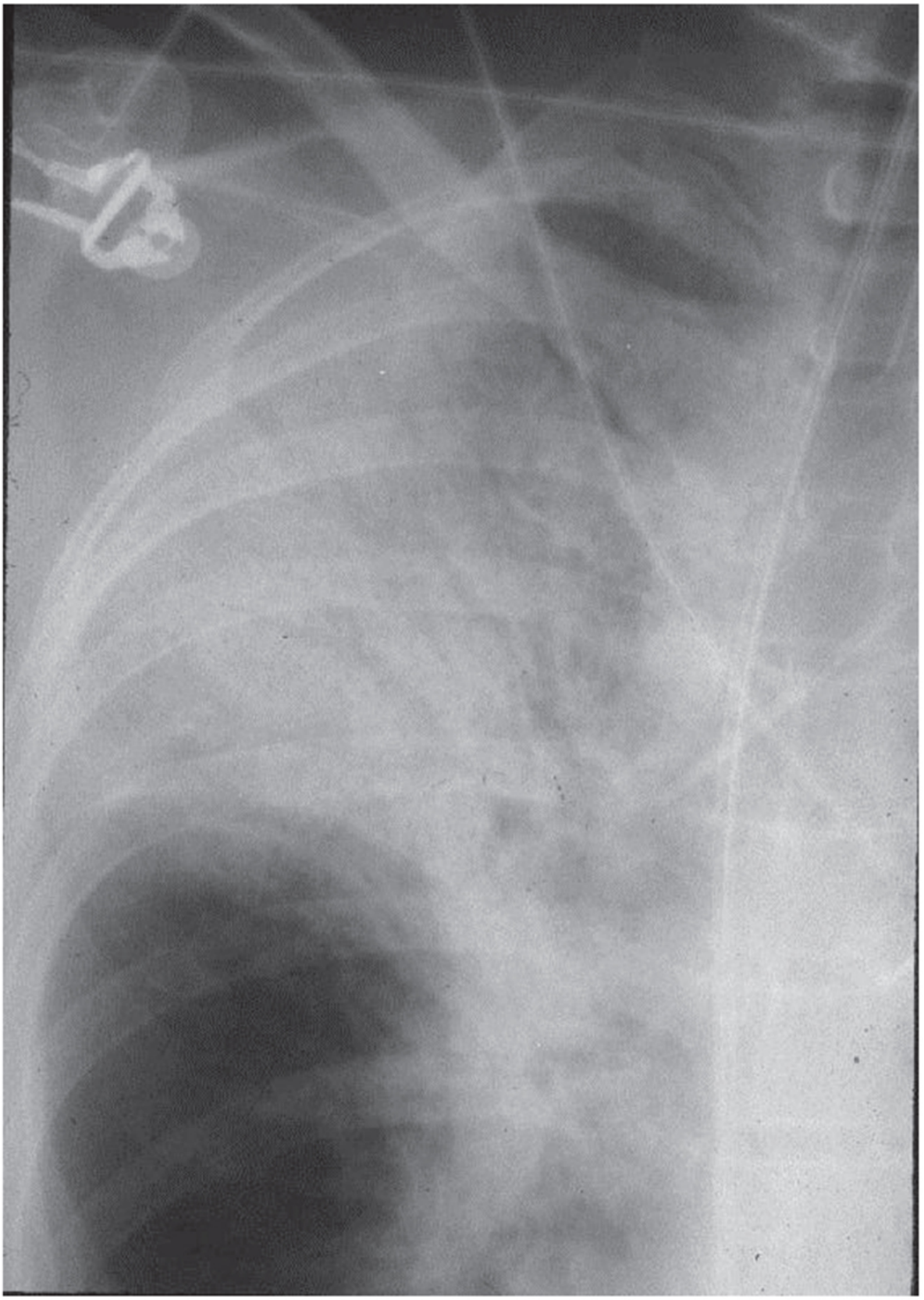

FIGURA 97-2 Consolidação lobar densa com broncograma aéreo em um paciente com documentação de pneumonia por *Legionella*.

A pneumonia aerogênica por *S. aureus* (Cap. 288) apresenta-se como uma pneumonia segmentar ou lobar, enquanto as pneumonias hematogênicas por *S. aureus* e por bacilos Gram-negativos frequentemente causam pneumonia necrosante, que se define como uma lesão cavitada dentro de um infiltrado pneumônico. Contudo, a pneumonia pneumocócica também causa necrose pulmonar que é visível na radiografia de tórax em 2% dos casos e na TC em 11% dos casos (Fig. 97-2).

A pneumonia hematogênica por *S. aureus* (Cap. 288), em especial quando ocorre concomitantemente à endocardite ou a estrutura intravascular infectada (Cap. 76), pode apresentar-se com um aspecto radiográfico típico com várias lesões arredondadas de 1 a 3 cm, que tendem a cavitar (Fig. 97-3, A e B). A pneumonia subsegmentar ou "dispersa" (Fig. 97-4) pode se dever a bactérias, vírus, *Mycoplasma* ou a *Chlamydophila* (Caps. 317 e 318). O *Pneumocystis jirovecii* (Cap. 341) causa um infiltrado intersticial difuso que pode, nos seus estágios iniciais, ser confundido com infiltrado reticular proeminente. A aspiração de bactérias anaeróbias, microaerofílicas e facultativas da boca pode causar pneumonia, mas também pode originar um abscesso pulmonar (Cap. 90) com parede espessa, um nível hidroaéreo e consolidação circundante, particularmente em segmentos superiores dos lobos inferiores ou segmentos posteriores dos lobos superiores. Uma lesão cavitada de um lobo superior sem nível hidroaéreo, em especial se confinada ao segmento posterior, sugere tuberculose (Cap. 324). Por vezes, as apresentações mais agudas de tuberculose podem mimetizar uma pneumonia bacteriana aguda. O *Aspergillus* (Cap. 339) pode crescer como uma massa dentro de uma cavidade, causando um aspecto típico de micetoma (bola fúngica) intracavitário circundado por um arco ou halo de ar (E-Fig. 97-2).

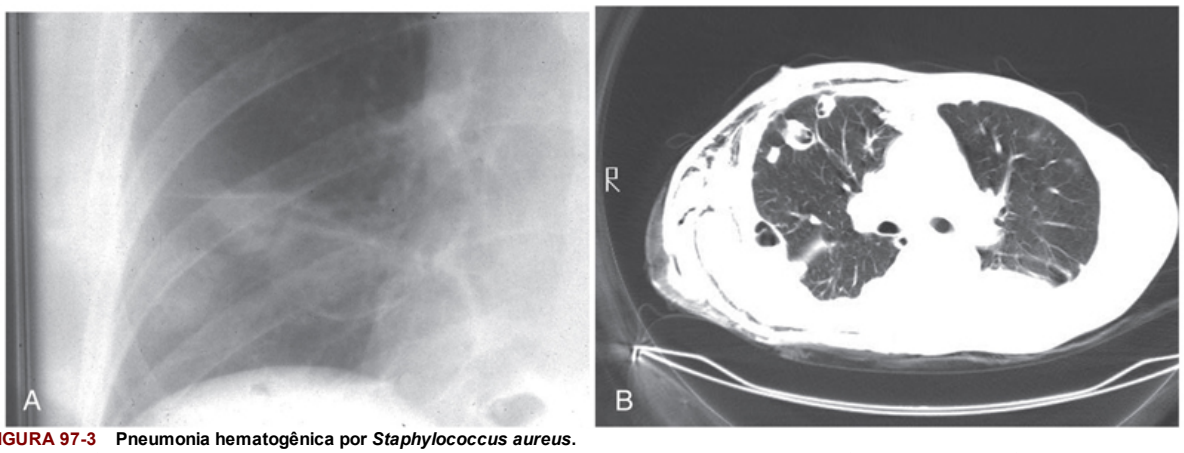

FIGURA 97-3 **Pneumonia hematogênica por *Staphylococcus aureus*.**
A, A radiografia de tórax evidencia lesões redondas características de cavitação. **B**, As mesmas lesões confirmadas na tomografia computadorizada.

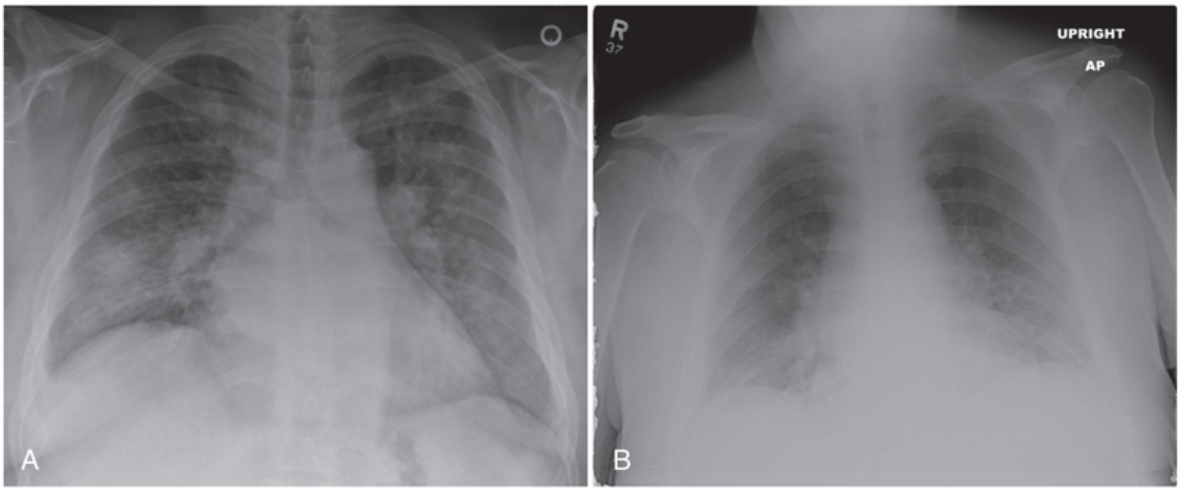

FIGURA 97-4 **A**, Infiltrados bilaterais "dispersos" em um paciente com pneumonia por coronavírus. **B**, Radiografia de tórax de uma pneumonia adquirida na comunidade que demonstrou ser causada por metapneumovírus humano.

A pneumonia rapidamente progressiva de qualquer causa pode resultar em infiltrados pulmonares difusos compatíveis com síndrome do desconforto respiratório agudo do adulto (Cap. 104). Embora o aspecto ou o aumento dos infiltrados após a hospitalização possam ser atribuídos a reposição de fluidos, tal progressão reflete mais provavelmente uma continuação da resposta inflamatória. A TC torácica pode ajudar a esclarecer a natureza de um infiltrado e determinar se estamos perante um derrame ou uma massa, mas não é geralmente necessária no momento da admissão hospitalar nos pacientes em que se consegue obter uma radiografia de tórax de boa qualidade.

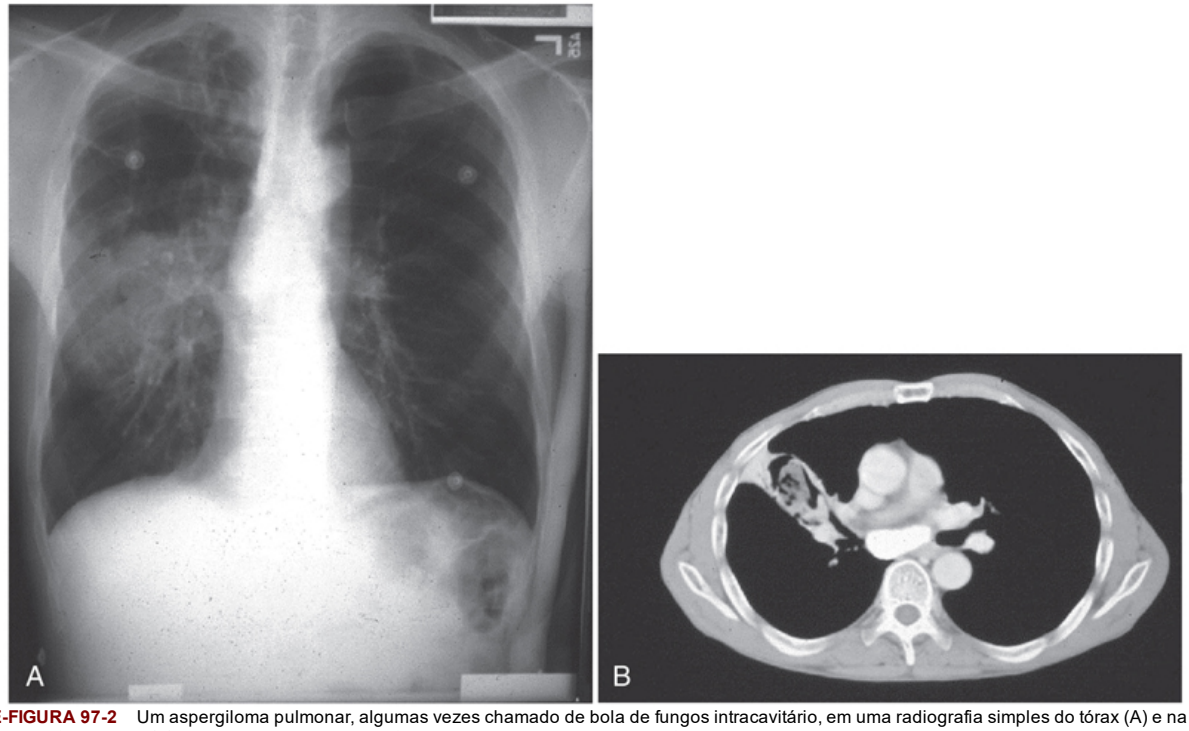

E-FIGURA 97-2 Um aspergiloma pulmonar, algumas vezes chamado de bola de fungos intracavitário, em uma radiografia simples do tórax (A) e na tomografia de tórax (B), que mostra o crescimento fúngico dentro de uma cavidade e fixado à parede por uma haste.

Achados Laboratoriais

A maioria dos pacientes com pneumonia bacteriana apresenta contagem de leucócitos superior a 11.500/μL no momento da admissão hospitalar e cerca de um terço apresenta contagens de leucócitos superiores a 15.000/μL. A contagem baixa de leucócitos não deve ser interpretada como tranquilizadora porque contagens de leucócitos de 6.000/μL ou menos podem ser observadas em infecções bacterianas fulminantes. Quando infecções bacterianas fulminantes suprimem a contagem de leucócitos, as formas celulares imaturas (bastões) estão quase sempre elevadas. Cerca de 40% dos pacientes não infectados que recorrem ao hospital com uma síndrome compatível com pneumonia adquirida na comunidade, como os pacientes com edema pulmonar ou câncer do pulmão, também apresentam contagens de leucócitos superiores a 11.500/μL. Portanto, a elevação da contagem de leucócitos não é, de maneira alguma, específica de pneumonia. No entanto, contagens de leucócitos superiores a 20.000/μL são incomuns em condições pulmonares agudas além da pneumonia bacteriana. Elevações leves não específicas da bilirrubina sérica, do nível das aminotransferases e da lactato desidrogenase (LDH) são frequentemente observadas. Elevações acentuadas de LDH podem ser observadas na pneumonia por *Pneumocystis* e *Histoplasma* (Caps. 332 e 341) em pacientes com AIDS.

A elevação do valor sérico da procalcitonina aumenta a probabilidade de infecção bacteriana, enquanto um nível baixo contraria esse diagnóstico. Em ensaios randomizados de pacientes que se apresentaram com sintomas do trato respiratório inferior, mesmo com sintomas graves, o tratamento guiado pelo nível de procalcitonina (antibióticos não recomendáveis se valor ≤0,25 μg/L e fortemente não recomendáveis se <0,1 μg/L) resultou em um menor uso de antibióticos sem efeitos adversos gerais.[A1A2] Contudo, até 25% dos pacientes com pneumonia bacteriana apresentam um nível de procalcitonina normal, e cerca de 25% dos pacientes com síndrome pneumônica mas sem evidência de infecção bacteriana apresentam uma elevação do nível de procalcitonina. Como tal, esse teste não pode ser usado isoladamente para orientar as decisões terapêuticas.

Diagnóstico Microbiológico

O trato respiratório elimina o exsudado inflamatório através da ação ciliar das células que revestem os brônquios e a traqueia juntamente com o reflexo da tosse. A expectoração é composta por este exsudado — plasma, leucócitos e bactérias — com maior ou menor mistura de saliva. A presença de grandes quantidades de um único tipo de bactéria em uma amostra inflamatória que apresenta ausência relativa de células epiteliais contaminantes sugere fortemente que esse organismo é o agente etiológico responsável pela pneumonia (Fig. 97-5). O *Haemophilus* (Cap. 300), a *Moraxella* (Cap. 300) e os bacilos Gram-negativos (Caps. 305 e 306) são ainda mais característicos noaspecto microscópico. Se não tiverem sido administrados antibióticos previamente, a ausência de organismos visíveis em uma amostra inflamatória sugere que a causa da pneumonia é uma bactéria que não cora com a coloração de Gram (p. ex. *Legionella* ou *Mycobacteria*) ou outro tipo de organismo como o *Mycoplasma*, *Chlamydophila* ou um vírus que não possui a parede bacteriana típica e não cora com a coloração de Gram. Os relatórios que atribuem baixa sensibilidade da expectoração na detecção de bactérias refletem a inclusão de amostras que são impróprias ou que foram obtidas após o início da terapia antibiótica. Em pacientes com pneumonias pneumocócicas com bacteriemia que expectoram uma amostra válida e que não tenham recebido antibióticos, a sensibilidade da coloração de Gram e da cultura é de cerca de 90% para a detecção do pneumococo. Uma vez que a sensibilidade desses testes microbiológicos padrão diminui drasticamente passadas 18 horas do início da terapia antibiótica, as amostras são úteis para o diagnóstico apenas se colhidas no tempo correto.

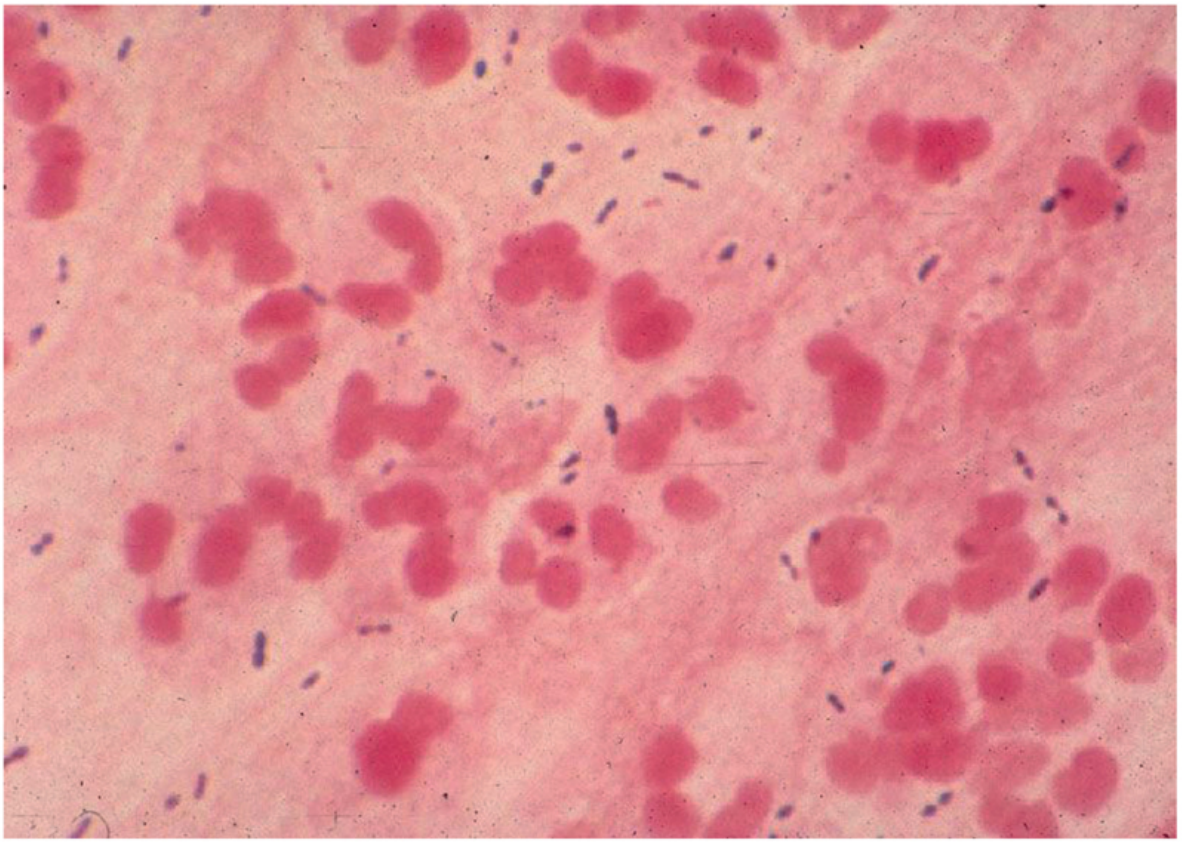

FIGURA 97-5 Expectoração corada pelo método de Gram de um paciente com pneumonia pneumocócica evidenciando um número elevado de leucócitos polimorfonucleares e muitos cocos Gram-positivos em forma de lanceta sem células epiteliais, indicando que esta amostra teve origem nas vias aéreas inferiores. Uma amostra deste tipo é diagnóstica de pneumonia pneumocócica, embora não se possa excluir uma infecção concomitante por outro organismo, como um vírus que não cora pelo método de Gram.

O exame direto da expectoração com coloração de Gram é também útil caso não mostre a presença de bactérias. No passado, o diagnóstico de infecção por esses organismos dependia de técnicas sorológicas pouco confiáveis. A disponibilidade de técnicas de diagnóstico modernas tenderá a redefinir o papel desses agentes como causadores de pneumonia adquirida na comunidade.

As culturas bacterianas permitem o rápido crescimento de *Haemophilus*, *Moraxella*, *S. aureus* ou de bacilos Gram-negativos quando esses organismos são os causadores da pneumonia. No entanto, a presença de *S. aureus* ou de bacilos Gram-negativos na cultura quando estes não foram observados microscopicamente em amostras de expectoração de boa qualidade sugere que sejam contaminantes da flora oral. A detecção de pneumococos em uma cultura de expectoração pode ser mais difícil devido à prevalência de outros estreptococos α-hemolíticos na saliva.

O ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA, do inglês, *enzyme-linked immunosorbent assay*) pode detectar os polissacarídeos da parede celular ou capsular do pneumococo em 60% a 80% dos pacientes com pneumonia pneumocócica com bacteriemia e, em menor proporção, naqueles com doença sem bacteriemia. Um teste ELISA para o antígeno urinário da *Legionella* detecta apenas o sorótipo mais comum, embora seja positivo em cerca 70% dos casos de pneumonia por *Legionella* (Cap. 314), com maior sensibilidade para as formas mais graves de doença. Os testes para os antígenos urinário do *Histoplasma* (Cap. 332) e sérico do *Cryptococcus* (Cap. 336) são positivos em pacientes com doença disseminada, mas tendem a ser menos positivos em pacientes com infiltrados pulmonares discretos.

Os testes de reação em cadeia da polimerase (PCR) da expectoração são uma técnica altamente sensível que pode ser não específica, uma vez que pode detectar colonização, e não infecção. Quando usada em pacientes africanos com AIDS e suspeita de pneumonia, os testes de PCR quantitativos no esfregaço nasofaríngeo

identificaram adequadamente pneumonia pneumocócica.[3] A generalização desse método para pacientes em países desenvolvidos precisa, ainda, ser definida. Para os organismos que normalmente não colonizam as vias aéreas superiores, a PCR é específica e sensível. A PCR no esfregaço da faringe pode detectar de modo adequado *Chlamydophila* e *Mycoplasma,* bem como 15 vírus respiratórios (incluindo vírus influenza, parainfluenza, vírus sincicial respiratório, metapneumovírus humano, coronavírus e adenovírus) com sensibilidade e especificidade muito elevadas. Como consequência, a PCR substituiu, de modo geral, a cultura de vírus como o "padrão ouro" para o diagnóstico de infecções por vírus da gripe (Cap. 364). A PCR da expectoração pode também detectar o *M. tuberculosis* (Cap. 324) e faz agora parte da avaliação recomendada para pacientes com suspeita desse diagnóstico.

É documentada bacteriemia em cerca de 10% dos pacientes que são hospitalizados por pneumonia adquirida na comunidade, incluindo em torno de 25% dos pacientes com pneumonia pneumocócica, 10% a 15% de pacientes que são hospitalizados por pneumonia aerogênica por *S. aureus* ou por bacilos Gram-negativos, numa proporção inferior em pacientes com pneumonia por *H. influenzae* não classificáveis e apenas raramente em pneumonias por *Moraxella catarrhalis*. Em comparação, pacientes com pneumonias hematogênicas por *S. aureus* apresentam quase sempre hemoculturas positivas.

Diagnóstico Diferencial

O *Streptococcus pneumoniae* (Cap. 289), que é a origem infecciosa identificada mais comum de pneumonia adquirida na comunidade, causa até cerca de 20% dos casos de pneumonia em pacientes hospitalizados nos Estados Unidos,[4] mas uma maior porcentagem de casos na Europa, talvez pelas maiores taxas de tabagismo nesta região do mundo e pelas maiores taxas de vacinação antipneumocócica nos Estados Unidos. O *H. influenzae* (Cap. 300), o *S. aureus* (Cap. 288), a *P. aeruginosa* (Cap. 306) e outros bacilos Gram-negativos (Caps. 304 e 305) são, a seguir, as causas mais frequentes de pneumonia adquirida na comunidade. O *Haemophilus*, em geral causa pneumonia apenas em pessoas que apresentam doença broncopulmonar prévia. A *Pseudomonas* e outros bacilos Gram-negativos geralmente causam pneumonia em pacientes que apresentam doença estrutural do pulmão e que estejam sob corticoterapia ou sejam imunossuprimidos por outras razões.

Quando o vírus influenza está ativo em uma comunidade, é identificado numa proporção substancial de pacientes admitidos na unidade de tratamento intensivo devido à pneumonia adquirida na comunidade.[5] A identificação do vírus influenza em pacientes com pneumonia deve levar à instituição de tratamento antiviral apropriado (Cap. 360), mesmo que tenham passado mais de 48 horas do início dos sintomas. Detecta-se evidência de infecção viral em cerca de 20% a 30% de todos os adultos hospitalizados por pneumonia adquirida na comunidade. O rinovírus (Cap. 361) é detectado com frequência, mas seu papel como causa da pneumonia não está bem estabelecido. O vírus sincicial respiratório (Cap. 362), o coronavírus (Cap. 366) e o metapneumovírus humano (Cap. 361) estão claramente implicados como causas de pneumonia e são, a seguir, os vírus mais frequentemente identificados em adultos hospitalizados por pneumonia. Surtos de pneumonia por adenovírus (Cap. 365) podem ocorrer em recrutas militares. Uma vez que bactérias coinfectantes podem também ser detectadas em cerca de metade dos casos de pneumonia viral documentada,[6] a identificação de um vírus por PCR em um paciente com pneumonia não prova que o vírus é a causa ou a única causa de doença. Outras características, tais como o histórico, a gravidade da doença, a produção de expectoração, a natureza do infiltrado pulmonar, a contagem de leucócitos e o nível de procalcitonina podem ajudar a inferir ou a refutar o diagnóstico de pneumonia viral.

Embora o *Mycoplasma* e a *C. pneumoniae* (Caps. 317 e 318) sejam causas comuns de pneumonia em ambulatório, estes são com menos frequência responsáveis por hospitalizações. A pneumonia causada por esses organismos caracteriza-se por tosse não produtiva prolongada, febrícula e infiltrados pulmonares dispersos. A PCR é preferível em relação às sorologias para o diagnóstico de infecções por *Chlamydophila* ou *Mycoplasma*.

Outras Causas de Síndrome Pneumônica

A síndrome composta por febre, tosse e produção de expectoração sem infiltrado pulmonar é denominada bronquite aguda (Cap. 96). Em pessoas que não apresentam doença pulmonar crônica, a bronquite aguda é geralmente uma doença viral autolimitada, mas a infecção bacteriana, por exemplo por *H. influenzae* (Cap. 300), pode causar bronquite em pacientes que têm DPOC. Tosse seca persistente (Cap. 83) durante várias semanas, sem febre ou expectoração, sugere tosse convulsa (Cap. 313) ou uma síndrome pós-infecção viral devido, por exemplo, a adenovírus.

O contexto epidemiológico pode sugerir causas infecciosas específicas de pneumonia (Tabela 97-2). O *Coccidioides immitis* (Cap. 333), encontrado em regiões áridas das Américas, ou o *Histoplasma capsulatum* (Cap. 332), encontrado em todo o mundo, mas especialmente nas bacias dos rios da América do Norte, causam uma proporção variável de pneumonias adquiridas na comunidade em regiões endêmicas. A exposição a animais de pecuária ou a residência no período estival tardio em zonas de fazenda quentes e secas sugere *Coxiella burnetii* (febre Q) (Cap. 327), especialmente em pacientes com cefaleias importantes e com alterações das enzimas hepáticas. A exposição a psitacídeos deve levantar a suspeita de *Chlamydia psittaci* (Cap. 318).

Tabela 97-2

Causas comuns de síndrome pneumônica

QUE EXIGEM INTERNAÇÃO HOSPITALAR

Comuns

Streptococcus pneumoniae
Haemophilus influenzae
Staphylococcus aureus
Vírusinfluenza,[†] outros vírus respiratórios
Câncer do pulmão
Edema pulmonar
Mycobacterium tuberculosis
Pneumocystis jirovecii

Menos Comuns

Moraxella catarrhalis
Pseudomonas
Klebsiella
Micobactérias não tuberculosas
Histoplasma[‡]
Cryptococcus
Infarto pulmonar

Incomuns

Nocardia
Legionella[‡§]
Chlamydophila[§]
Mycoplasma[§]
Bactérias anaeróbicas
Pneumonia em organização criptogênica, pneumonia eosinofílica e outras pneumonias não infecciosas
Sarcoidose
Sarcoma de Kaposi
Febre Q[‡]
Coccidioides immitis[‡]

TRATAMENTO EM AMBULATÓRIO PODE SER ADEQUADO

Streptococcus pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae
Haemophilus influenzae
Chlamydophila pneumoniae
Vírus respiratórios[*]

[*] O uso rotineiro de técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR) aumenta substancialmente a identificação desses agentes.

[†] Tendem a estar associados a infecção bacteriana secundária.

[‡] Dependem muito da exposição geográfica.

[§] A verdadeira incidência da pneumonia causada por estes agentes será clarificada pelo uso rotineiro de técnicas de PCR.

A tuberculose (Cap. 324) deve ser suspeitada em pacientes que moraram em regiões endêmicas, em pacientes que foram reclusos ou são sem-teto e em pacientes imunossuprimidos, particularmente em pacientes com AIDS. O *Mycobacterium kansasii* (Cap. 325) pode causar uma síndrome idêntica em pacientes sem nenhum fator de risco descrito. O *Mycobacterium avium,* frequentemente denominado *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) ou complexo *Mycobacterium avium* (MAC), causa pneumonia bilateral difusa em pacientes imunossuprimidos (Cap. 325). O *Mycobacterium intracellulare* também é conhecido por causar pneumonia em adultos, especialmente em homens com bronquiectasias (Cap. 90) ou cicatrizes pulmonares extensas devido a enfisema (Cap. 88) ou a tuberculose previamente tratada. Esse organismo também causa doença em mulheres de meia-idade que não apresentam tais fatores de risco; nessas pacientes, infiltrados sutis podem passar despercebidos na radiografia torácica de rotina.

Pacientes com infecção por HIV são suscetíveis a uma variedade de infecções pulmonares, dependendo do grau de imunossupressão que apresentam (Tabela 97-2 e Cap. 391). Essas infecções oportunistas incluem micobactérias tuberculosas típicas e atípicas e micobactérias não tuberculosas, o *Pneumocystis* (Cap. 341), o *Histoplasma* (Cap. 332) e o *Cryptococcus* (Cap. 336). Os pacientes com AIDS têm também um risco aumentado em 50 a 100 vezes para o desenvolvimento de doença pneumocócica.

Mesmo após uma avaliação exaustiva, o agente etiológico não é identificado em cerca de metade dos pacientes hospitalizados por sintomas, achados no exame físico, alterações laboratoriais e alterações radiológicas compatíveis com pneumonia adquirida na comunidade. Presume-se que uma infecção bacteriana seja responsável pela maioria dessas pneumonias, dado que, geralmente, elas respondem à terapia com antibióticos.

Considerações Não Infecciosas

Muitas condições não infecciosas causam síndromes compatíveis com pneumonia aguda ou subaguda (Tabela 97-1). A pneumonia em organização criptogênica (Cap. 91), a pneumonia intersticial aguda, a pneumonia eosinofílica e outras pneumonias intersticiais (Cap. 92) são condições incomuns que quase sempre são erroneamente diagnosticadas de modo inicial como pneumonias adquiridas na comunidade. A hemorragia pulmonar e a vasculite podem também causar infiltrados pulmonares e febre. Na vasculite granulomatosa associada a ANCAs, esses infiltrados podem também associar-se a lesões cavitadas. Um histórico criterioso pode revelar história mais prolongada de sintomas e a revisão atenta das radiografias de tórax iniciais pode revelar a existência de alterações radiográficas prévias, compatíveis com um processo crônico, não infeccioso. Êmbolos pulmonares com infarto podem causar dor torácica pleurítica e infiltrados pulmonares, com expectoração que contém neutrófilos mas poucas ou nenhuma bactéria. Os pacientes com êmbolos sépticos devem ser avaliados para determinar a presença de outro foco de infecção, como uma válvula cardíaca infectada ou um dispositivo intravascular.

O edema pulmonar (Cap. 58) é a causa não infecciosa mais comum de uma síndrome semelhante à pneumonia adquirida na comunidade e de pacientes de meia-idade e mais velhos. O diagnóstico deve ser baseado no histórico, no exame físico, nos achados radiográficos e apoiado por níveis elevados de peptídeo natriurético tipo B. Pacientes com câncer pulmonar (Cap. 191) frequentemente apresentam-se com febre e infiltrado pulmonar que, por vezes, é atribuído à pneumonia pós-obstrutiva. A síndrome do desconforto respiratório agudo (Cap. 104) na sequência de uma infecção não pulmonar grave é muitas vezes indistinguível de uma pneumonia porque normalmente apresenta-se com febre, crepitações pulmonares, elevação da contagem de leucócitos e infiltrados pulmonares. À luz dessas possibilidades, devem ser consideradas, pelo menos, outras infecções ou causas não infecciosas antes de se tratar presuntivamente uma pneumonia adquirida na comunidade com a terapia empírica recomendada pelas diretrizes.

Tratamento

Internação Hospitalar

Os índices de avaliação de gravidade podem ajudar a determinar se o paciente com pneumonia adquirida na comunidade necessita de hospitalização (Tabelas 97-3 e 97-4). A decisão seguinte, a admissão do paciente em uma unidade de tratamento intensivo (UTI), pode ser tomada com base na frequência respiratória, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, oxigenação, no estado mental, na extensão do envolvimento pulmonar, no nível de albumina sérica e no pH arterial (Tabela 97-5).[7] Esse auxiliar de decisão é 92% sensível na detecção de pacientes que vão necessitar de transferência para a UTI para suporte ventilatório ou vasopressor intensivo. Outras indicações de infecção fulminante que indicam a necessidade de admissão na UTI incluem a contagem de leucócitos de 6.000/μL ou menos em uma pneumonia bacteriana (especialmente se estiver com número aumentado de bastões), trombocitopenia e hipotermia.

Tabela 97-3

Índice de gravidade do pneumonia outcomes research trial (PORT)

	PONTOS ATRIBUÍDOS A CADA CRITÉRIO
SINAIS VITAIS	
Pulso >125/min	10
PA sistólica <90 mmHg	20
Temp <35° ou >40 °C	15
Frequência respiratória >30/min	20
HISTÓRICO DE COMORBIDADES	
Neoplasia (ativa, excluindo a pele)	30
Cirrose ou hepatite crônica	20
Insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, insuficiência renal crônica	10
Alteração do estado mental	20
DEMOGRAFIA	
Idade	Idade (subtrair 10 se mulher)
Residente em lar de idosos	10
DADOS LABORATORIAIS	
pH arterial <7,35	30
BUN >30 mg/dL	20
Sódio sérico <130 mEq/L	20
Glicose >250 mg/dL	10
Hematócrito <30%	10
pO_2 <60 mmHg ou saturação de O_2 <90%	10
Derrame pleural na radiografia de tórax	10

Dados de Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336:243-250.

Para consultar a mortalidade associada aos diferentes escores PORT, ver a Tabela 97-4.

Tabela 97-4

Port severity index (PSI) e mortalidade aos 30 dias

		MORTALIDADE		
PONTUAÇÃO	CLASSE	*PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE*[*]	*PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE*[†]	*S. PNEUMONIAE*[‡]
≤70	II	<1%	3%	—
71 a 90	III	3%	4%	3%
91 a 130	IV	8%	8%	21%
>130	V	29%	22%	35%

[*] Cálculo original em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade do escore PORT (Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 1997;336:243-250.)

[†] Mortalidade dos pacientes hospitalizados por pneumonia durante o período de 1 ano, Veterans Affairs Medical Center, Houston (excluídos os pacientes com causas não infecciosas) (Musher DM, Roig IL, Cazares G, et al. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect.* 2013;67:11-18.)

[‡] Resultados em pacientes com pneumonias pneumocócicas comprovadas (Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA, et al. Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. A prospective study. *Medicine [Baltimore].* 2000;79:210-221.)

Tabela 97-5

Sistema de pontuação smart-cop*

	PONTUAÇÃO
Pressão arterial **S**istólica baixa (<90 mmHg)	2
Acometimento **M**ultilobar (na radiografia de tórax)	1
Albumina baixa (<3,5 g/dL)	1
Frequência **R**espiratória aumentada (≥25 se <50 anos de idade, ≥30 se >50 de idade)	1
Taquicardia (frequência cardíaca >125 batimentos/min)	1
Confusão recorrente	1
Oxigenação comprometida (PaO_2 <70 mmHg se <50 anos de idade, <60 mm Hg se >50 anos de idade)	2
pH arterial ácido (<7,35)	2

Dados de Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. Predicting the need for mechanical ventilation and/or inotropic support for young adults admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2008;47:1571-1574; e Charles PG, Wolfe R, Whitby M, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2008;47:375-384.

* O risco de necessidade de suporte respiratório ou ventilatório intensivo é baixo se ≤2 pontos, cerca de 10% a 15% se 3 a 4 pontos, cerca de 35% se 5 a 6 pontos e cerca de 65% se ≥7 pontos.

A terapia de suporte deve incluir reposição de fluidos para manter a pressão arterial (p. ex., uma média de 4,5 litros de fluidos com eletrólitos serão necessários em um paciente com pneumonia e choque séptico [Cap. 108]), oxigênio pela hipoxemia e ventilação mecânica (Cap. 105).

Terapia Antibiótica

Com base na evidência de boa qualidade, os resultados são piores com atrasos prolongados na administração da terapia antibiótica. Os antibióticos devem ser administrados assim que o diagnóstico de pneumonia for considerado provável, independentemente de ser administrado na sala do médico ou no serviço de emergência. As diretrizes para a terapia antibiótica da pneumonia adquirida na comunidade (Tabela 97-6)[8,9] concentram-se nas causas comuns de pneumonia e são geralmente bem-sucedidas pelo fato de que um agente etiológico específico não é frequentemente determinado em pacientes ambulatoriais que têm pneumonia. Contudo, essa abordagem não deve desconsiderar possíveis causas não infecciosas de febre e infiltrados pulmonares nem desencorajar as tentativas adequadas para estabelecer um diagnóstico infeccioso específico, especialmente em pacientes que não respondem de pronto.

Tabela 97-6

Tratamento empírico da pneumonia adquirida na comunidade

PACIENTES AMBULATORIAIS*

Nas síndromes sugestivas de pneumonia bacteriana "típica" (tosse de início agudo, expectoração, febre alta, leucocitose e aumento dos níveis de ocalcitonina):
- Amoxicilina-ácido clavulânico (500 a 125 mg a cada 6 h durante 5 a 7 dias); associar azitromicina (500 mg por via oral no dia 1, seguidos de 250 mg por via oral por dia nos dias 2 a 5) se *Legionella* for uma possibilidade, *ou*
- Levofloxacina (750 mg por dia), moxifloxacina (400 mg por dia) ou gatifloxacina (320 mg por dia) durante 5 dias

Nas síndromes sugestivas de pneumonia por vírus influenza:
- Oseltamivir (75 mg duas vezes por dia durante 5 dias); considerar a possibilidade de infecção bacteriana secundária

Nas síndromes sugestivas de pneumonia viral além da influenza (contato com alguém com uma infecção viral, sintomas do trato respiratório superior, o paciente aparenta bom estado geral, contagem de leucócitos <10.500 e nível de procalcitonina não elevado):
- Tratamento sintomático

Nas síndromes subagudas sugestivas de pneumonia por *Mycoplasma* ou *Chlamydophila*:
- Azitromicina (500 mg no dia 1, seguidos de 250 mg por dia durante 5 dias) ou doxiciclina (100 mg duas vezes por dia durante 7 dias)

PACIENTES INTERNADOS

Pacientes internados por pneumonia têm muito provavelmente uma infecção bacteriana que necessita quase sempre de prescrição de antibióticos a não ser que se suspeite de um diagnóstico alternativo. Em todos os pacientes hospitalizados, devem ser feitos todos os esforços razoáveis para determinar o diagnóstico etiológico. Como terapia empírica:
- Betalactâmico (ceftriaxona 1 g por dia, cefotaxima 1 g a cada 6 h, ou ceftarolina 600 mg a cada 12 horas) *e* um macrolídeo (azitromicina 500 mg)
- *ou*
- Quinolona (levofloxacina 750 mg, moxifloxacina 400 mg ou gatifloxacina 320 mg por dia)
- O tratamento inicial é IV até o paciente se apresentar clinicamente estável; a partir daí pode ser alterado para via oral, ajustando a terapia com base nos resultados das culturas ou selecionando os antibióticos que forneçam uma cobertura semelhante. A duração total da terapia antibiótica é geralmente de 5 a 8 dias (ver texto).

Se a influenza for provável:
- Oseltamivir (75 mg duas vezes por dia durante 5 dias) com observação atenta devido à possibilidade de infecção bacteriana secundária

Se a influenza se complicar com pneumonia bacteriana secundária, associar ao oseltamivir:
- Ceftarolina, ceftriaxona ou cefotaxima mais vancomicina ou linezolida (a ceftarolina isolada poderá ser suficiente se for aprovada para o tratamento da pneumonia por *S. aureus*)

Se o *S. aureus* for provável, associar ao esquema usual de terapia antibiótica empírica:
- Vancomicina (15 a 20 mg/kg a cada 8 a 12 h, monitorando para manter um nível sérico de 15 a 20 mcg/mL ou linezolida (600 mg a cada 12 h); ver anteriormente a observação sobre a ceftarolina. A duração do tratamento para a pneumonia por *S. aureus* documentada é de 10 a 14 dias.

Se a *Pseudomonas* ou outro organismo Gram-negativo for provável:
- Betalactâmico antipseudomônico: piperacilina-tazobactam (4,5 g a cada 6 h), cefepima 1 a 2 g a cada 6 a 8 h
- *ou*
- Carbapenem (meropenem 500 mg IV a cada 6 h ou 1 g a cada 8 h ou imipenem-cilastatina 500 mg IV a cada 6 h ou 1 g a cada 8 h; as infusões prolongadas de carbapenems são preferíveis), mais azitromicina como descrito anteriormente†

IM = intramuscular; IV = intravenoso.

* A decisão de tratar uma pneumonia em ambulatório deve ser tomada após avaliar a necessidade de hospitalização e apenas após o planejamento de um contato de seguimento.

† Adicionar um aminoglicosídeo em pacientes com pneumonias adquiridas na comunidade nos quais a *P. aeruginosa* ou um organismo Gram-negativo resistente a antibióticos for provável, dado que a suscetibilidade é difícil de prever. Atenuar a terapia para um antibiótico com atividade contra bacilos Gram-negativos assim que os resultados de suscetibilidade estiverem disponíveis.

Adaptada de Musher DM, Thorner AT. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 2014;371:1619-1628; e de Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society. Consensus guidelines on the management of community acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44:S27-S72.

Esquemas de Terapia Antibiótica para Ambulatório

Para a terapia empírica de pacientes ambulatoriais, as diretrizes da Infectious Diseases Society of America e da American Thoracic Society[8] recomendam um macrolídeo, doxiciclina, uma quinolona "respiratória" (levofloxacina ou moxifloxacina, mas não a ciprofloxacina, que é levemente inferior contra os pneumococos) ou um β-lactâmico associado a um macrolídeo. Essas recomendações são baseadas no intuito de oferecer tratamento eficaz para as causas bacterianas comuns de pneumonia tais como o *S. pneumoniae* (Cap. 289), o *H. influenzae* (Cap. 364), a *M. catarrhalis* (Cap. 300) e a *Legionella* (Cap. 314), assim como para as infecções por *Mycoplasma* (Cap. 317) ou *Chlamydophila* (Cap. 318).

Por outro lado, a Swedish Society of Infectious Diseases[9] recomenda para o tratamento em ambulatório de pneumonia aguda o uso de penicilina oral ou amoxicilina. A razão para essa abordagem baseia-se no fato de que o pneumococos, que é o agente etiológico potencialmente mais perigoso da pneumonia adquirida na comunidade, é mais bem tratado com penicilina ou amoxicilina do que com doxiciclina[A3] ou macrolídeos, enquanto no paciente que não responde à penicilina ou à amoxicilina dentro de poucos dias esta pode ser substituída por um macrolídeo ou doxiciclina para tratar uma possível infecção por *Mycoplasma* e *Chlamydophila*. A pneumonia por *Legionella* apresenta-se com uma síndrome aguda que é indistinguível da pneumonia pneumocócica, mas na ausência de uma história específica de exposição, apenas raramente causa pneumonia no ambiente ambulatorial. Nos Estados Unidos, um terço dos *Haemophilus* e a maioria das *Moraxella* produzem β-lactamases, que tornam a amoxicilina com ácido clavulânico uma melhor opção em pacientes que apresentam doença pulmonar estrutural. Os pacientes com pneumonia e uma história de febrícula e tosse com mais de 5 a 6 dias de evolução devem ser tratados com um macrolídeo ou doxiciclina.

Esquemas de Terapia Antibiótica para Pacientes Internados

Em pacientes internados, o médico deve fazer um esforço racional para identificar o agente etiológico; a terapia inicial pode ser empírica, mas os antibióticos devem ser adaptados ao agente etiológico. A terapia antibiótica empírica inicial recomendada para o tratamento da pneumonia que não necessita de internação na UTI (Tabela 97-6) inclui fluoroquinolona respiratória (levofloxacina ou moxifloxacina, mas não a ciprofloxacina) ou um β-lactâmico (cefotaxima, ceftriaxona, ampicilina ou ampicilina-sulbactam), juntamente com um macrolídeo. Qualquer um desses esquemas tratará a pneumonia por *S. pneumoniae* e também será eficaz contra o *Haemophilus*, a *Moraxella*, a *Legionella*, o *Mycoplasma* e a *Chlamydophila*, assim como contra organismos menos comuns. Contudo, com essa abordagem corre-se o risco de super e subtratamento.

Para evitar o supertratamento,[10] sugere-se a identificação do organismo responsável, direcionando-se o tratamento especificamente. Contudo, a associação de um macrolídeo a um β-lactâmico pode melhorar o prognóstico nas pneumonias pneumocócicas.

Para evitar o subtratamento, a infecção provável por *S. aureus* é uma consideração importante, especialmente em pacientes que possam ter influenza ou que tenham antecedentes de uso de fármacos injetáveis, insuficiência renal crônica, corticoterapia prévia ou progressão da pneumonia apesar do uso prévio de antibióticos em ambulatório.[11] Nesses pacientes, a prevalência do *S. aureus* meticilina-resistente (SARM) na comunidade exige maior ponderação em relação ao uso da vancomicina ou da linezolida; a ceftarolina (ainda não aprovada para esta indicação) pode também mostrar-se útil no futuro. A ausência de colonização nasal por SARM através do teste de PCR reduz a probabilidade de esse organismo ser o agente etiológico da pneumonia.

Esquemas de Terapia Antibiótica na UTI

Em pacientes que necessitam de admissão na UTI, deve ser administrado um β-lactâmico (cefotaxima, ceftriaxona ou ampicilina-sulbactam) em combinação com a azitromicina ou uma quinolona respiratória. Quando a *Pseudomonas* é uma possibilidade (p. ex., em pacientes que apresentam predominantemente bacilos Gram-negativos no exame de expectoração; pacientes com DPOC; bronquiectasias ou outras doenças estruturais do pulmão; ou pacientes que foram tratados com glicocorticoides ou outros fármacos imunossupressores), deve ser escolhido um β-lactâmico ou um carbapenêmico com atividade antipseudomonas (piperacilina-tazobactam, cefepima, imipenem ou meropenem). Não está bem elucidado se a adição de um segundo fármaco antipseudomonas, como quinolona ou aminoglicosídeo, é útil ou não. Um princípio mais importante é o de que o tratamento da pneumonia por bacilos Gram-negativos deve centralizar-se no uso da dose otimizada do antibiótico apropriado de acordo com o teste de sensibilidade. O benefício do uso de corticoterapia em baixa dose em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade, em particular nos casos de doença mais grave, é incerto.[12]

Evolução no Hospital

Os esforços para determinar a causa da pneumonia tornam-se necessários durante a permanência do paciente no hospital. A resposta esperada à terapia antibiótica inclui resolução da febre, regressão da contagem de leucócitos ao normal e desaparecimento dos sinais sistêmicos de infecção aguda poucos dias após o início da terapia antibiótica. A tosse pode persistir por semanas, e a fadiga, durante meses, especialmente em pessoas idosas.

Os pacientes podem não responder ou mesmo apresentar agravamento durante o primeiro ou segundo dia apesar da terapia antibiótica correta, e os médicos necessitam de informação diagnóstica para evitar a combinação de antibióticos que podem não revelar benefício adicional e ter efeitos colaterais deletérios. Nos pacientes que respondem, a identificação do organismo etiológico permite que os antibióticos de largo espectro sejam substituídos por um esquema de antibióticos mais simples, encurtando, desse modo, o tempo de hospitalização, reduzindo o risco de complicações tais como a colite por *Clostridium difficile* (Cap. 296), e evitando a incerteza em relação ao medicamento responsável no caso de surgir uma reação adversa a fármacos.

Insucesso da Terapia Antibiótica

O insucesso da terapia antibiótica suscita uma série de questões (Tabela 97-7).[13] O diagnóstico inicial de pneumonia adquirida na comunidade pode estar incorreto, e uma de muitas outras causas de infiltrado pulmonar, tosse e febre (p. ex., um *Mycobacterium* ou um fungo) pode ser a responsável. Em alternativa, pode-se tratar de um tipo de doença completamente diferente de câncer do pulmão ou doença pulmonar inflamatória. Se o paciente simplesmente não melhora, a terapia antibiótica pode não ser apropriada para o organismo infectante. O primeiro passo deve consistir na revisão das culturas e do teste de sensibilidade aos antibióticos para garantir que o paciente recebeu a dose adequada de um antibiótico apropriado. A terapia antimicrobiana pode ter sido a correta, e o organismo etiológico pode ser suscetível, mas esta pode ser uma infecção loculada, como um empiema (Cap. 99), particularmente em pacientes que melhoram inicialmente, mas depois apresentam febrícula e leucocitose persistentes.

Tabela 97-7

Causas para o insucesso da terapia antibiótica na pneumonia

Organismo correto, escolha ou dose de antibiótico inadequadas
Organismo não suscetível
Dose errada (p. ex., obesidade mórbida ou paciente com sobrecarga de volume)
O antibiótico não foi administrado
Organismo e antibiótico corretos, mas infecção está loculada
Empiema (o mais comum)
Obstrução (p. ex., câncer do pulmão, corpo estranho)
Organismo etiológico responsável não identificado
Causa não infecciosa
Neoplasia
Infiltrado inflamatório

Quando os antibióticos são administrados de modo empírico e não são obtidas culturas, esta falha origina imediatamente um dilema terapêutico. Em pacientes com resposta parcial ou inadequada, medidas diagnósticas iniciais — como culturas adicionais, TC de tórax e toracocentese se houver derrame, broncoscopia com lavado broncoalveolar e possivelmente biópsia transbrônquica — devem ser consideradas em vez de simplesmente se adicionarem antibióticos.

Duração do Tratamento

A duração ideal de tratamento é incerta. Geralmente, pacientes ambulatoriais com pneumonia adquirida na comunidade devem ser tratados durante 5 a 7 dias. Os pacientes que são hospitalizados devem receber terapia parenteral até ficarem hemodinamicamente estáveis ou serem capazes de ingerir e absorver antibióticos por via oral, momento a partir do qual podem ser administrados antibióticos por via oral. Três a 5 dias de terapia parenteral e os dias restantes de tratamento oral após o

paciente ficar apirético (temperatura <37 °C) parecem ser a melhor abordagem para a pneumonia pneumocócica. O tratamento da pneumonia adquirida na comunidade de etiologia indeterminada não deve exceder, geralmente, um total de 7 a 8 dias,[A4] e 3 dias de tratamento são tão eficazes quanto 8 dias para pneumonias leve a moderadamente graves.[A5] Por outro lado, a pneumonia por *S. aureus* (Cap. 288) ou bacilos Gram-negativos (Caps. 304, 305 e 306) provavelmente necessita de 10 a 14 dias de tratamento, ao passo que a pneumonia por *S. aureus* com bacteriemia necessita de 4 semanas de tratamento devido ao risco de endocardite, como causa ou como consequência da pneumonia. Para a pneumonia por *Legionella* documentada (Cap. 314), a recomendação é de 5 a 10 dias de tratamento com azitromicina, 14 dias com a fluoroquinolona ou 3 semanas com ambos os regimes se o paciente for imunossuprimido.

Os pacientes podem ter alta quando estiverem clinicamente estáveis, não apresentarem outros problemas médicos que necessitem de hospitalização e apresentarem apoio domiciliar adequado. Os indicadores de estabilidade clínica incluem temperatura de 37,8 °C ou menos, frequência cardíaca de 100 batimentos por minuto ou menos, frequência respiratória de 24 ciclos por minuto ou menos, pressão arterial sistólica de 90 mmHg ou superior, saturação de oxigênio de 90% ou superior ou PO_2 de 60 mmHg ou superior em ar ambiente (para pacientes que não dependiam previamente de oxigênio suplementar) e estado mental igual ao basal. Os critérios mais rigorosos sugerem temperatura inferior a 37 °C, frequência respiratória normal ou quase normal e saturação de oxigênio e pressão arterial iguais aos valores basais. Os pacientes são mantidos em ambiente hospitalar até cerca de 24 horas após a passagem da via intravenosa para a via oral, mas não existe evidência que apoie essa prática, não sendo necessária em pacientes que se apresentem, de outro modo, estáveis.

Complicações Infecciosas

O empiema (Cap. 99), que é a complicação infecciosa mais comum da pneumonia, deve ser considerado em pacientes que se apresentam com febre e leucocitose persistentes após 4 a 5 dias de terapia antibiótica apropriada para a pneumonia. A repetição da radiografia de tórax e TC é uma importante ferramenta diagnóstica. Outras infecções extrapulmonares ocorrem quando as bactérias são transportadas pela corrente sanguínea até os ossos ou as articulações (em especial os espaços intervertebrais), cavidade peritoneal (se havia líquido peritoneal durante o período de bacteriemia), meninges, válvulas cardíacas ou mesmo os grandes grupos musculares. Tais infecções manifestar-se-ão por si próprias ao causar sintomas, aos quais o médico deve permanecer atento em pacientes cuja recuperação não é tão satisfatória quanto o esperado.

Complicações Não Infecciosas

O infarto do miocárdio (Cap. 73) e novas arritmias, em particular a fibrilação atrial (Cap. 64), são observados em 7% a 10% dos pacientes admitidos por pneumonia adquirida na comunidade, e a descompensação da insuficiência cardíaca é ainda mais frequente. Esses eventos cardíacos estão associados ao aumento substancial da morbidade e da mortalidade.

Prevenção

A manutenção do bom estado geral de saúde, a cessação do tabagismo, evitar a ingestão excessiva de bebidas alcoólicas e o controle da glicemia em pacientes diabéticos são medidas gerais adequadas para reduzir o risco de pneumonia bacteriana. A vacinação contra a influenza (Caps. 18 e 364) reduz o risco não apenas de gripe, mas também de todas as causas de pneumonia, uma vez que a infecção pelo vírus influenza predispõe a infecção pulmonar bacteriana secundária. Atualmente, existem duas vacinas antipneumocócicas disponíveis[14] que reduzem de modo específico o risco de pneumonia pneumocócica (Cap. 18): a vacina polissacarídica, que contém polissacarídeo capsular constituído por 23 sorótipos diferentes de pneumococos (comercializada nos Estados Unidos como Pneumovax 23 ou Pnu-Imune), e a vacina pneumocócica conjugada, na qual os polissacarídeos capsulares são conjugados com uma proteína imunogênica (originalmente comercializada nos Estados Unidos como Prevnar7 e agora como Prevnar13). Ao contrário da vacina polissacarídica, a vacina conjugada também elimina a colonização pelos pneumococos detectáveis na nasofaringe e, consequentemente, a disseminação do pneumococo para os indivíduos não vacinados. A infecção pneumocócica causada por cepas que fazem parte da vacina heptavalente foi reduzida em 95% nas crianças e em 85% nos adultos desde que a vacinação em massa em crianças teve início. Essa redução também já começou a ser observada nas cepas que fazem parte da vacina contra 13 sorótipos.

A vacina antipneumocócica polissacarídica está recomendada para todas as pessoas com 65 anos ou mais e para todos com idade entre os 19 e 64 anos que estejam imunossuprimidos (p. ex., imunodeficiência congênita ou adquirida, infecção por HIV, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, neoplasias hematológicas, imunossupressão iatrogênica, neoplasia generalizada e transplantados) ou que apresentem condições que predisponham à infecção pneumocócica ou que exponham um indivíduo a risco particularmente alto de complicações (p. ex., asplenia, tabagismo, asma, doença pulmonar crônica, insuficiência cardíaca, diabetes, alcoolismo, doença hepática crônica, fístula liquórica e um implante coclear).

Os pacientes que receberam a vacina antipneumocócica polissacarídea antes dos 65 anos devem receber outra dose aos 65 anos ou depois, desde que tenham passado pelo menos 5 anos desde a última dose. Múltiplas revacinações após os 65 anos de idade não são recomendadas.

A vacina antipneumocócica conjugada está recomendada para todos os adultos imunossuprimidos com 19 anos ou mais (ver anteriormente), e indivíduos que tenham sido submetidos a esplenectomia, que apresentem fístula liquórica ou implante coclear devem receber a dose única de vacina conjugada para toda a vida. Se não tiverem recebido previamente nenhuma vacina antipneumocócica, devem receber a vacina conjugada, seguida da vacina polissacarídica contra 23 sorótipos pelo menos 8 semanas depois. Não existem recomendações relativas à administração de mais de uma dose de vacina conjugada em adultos.

Prognóstico

Nos países desenvolvidos, a mortalidade dos pacientes com pneumonia tratados em ambulatório é inferior a 2%, mas excede os 10% em pacientes que são hospitalizados e aproxima-se dos 40% em pacientes que necessitam de admissão em uma UTI. Em pacientes com pneumonia pneumocócica, a contagem de leucócitos inferior a 6.000/μL está associada a mortalidade superior a 65%. Na pneumonia adquirida na comunidade, a natremia inferior a 130 mEq/L, elevação do nível sérico de creatinina recorrente ou glicemia superior a 250 mg/dL em um paciente não diabético são também fatores associados a mau prognóstico.

Os pacientes muitas vezes recuperam-se lentamente, com fadiga residual e fraqueza que persistem por meses. Após a recuperação de uma pneumonia bacteriana que necessitou de hospitalização, a mortalidade está substancialmente aumentada ao fim de 1 ano e, pelo menos no caso de pneumonia pneumocócica, continua significativamente aumentada 3 a 5 anos depois,[15] presumivelmente porque a pneumonia representa um indicador de comorbidades que limitam a expectativa de vida. Existe boa correlação entre a gravidade da pneumonia e o risco posterior de morte.

Pneumonia aspirativa

Epidemiologia e biopatologia

Embora a microaspiração esteja subjacente à maioria dos casos de pneumonia, alguns pacientes apresentam aspirações repetidas de conteúdos orofaríngeos volumosos. Nesses pacientes, os fatores sociais predisponentes incluem alcoolismo, tabagismo, má higiene dentária e ser um sem-teto. As condições médicas predisponentes incluem alterações agudas ou crônicas do estado mental, doença neuromuscular, obstrução esofágica e refluxo esofágico grave (Cap. 138). A pneumonia aspirativa pode não ser infecciosa se resultar da lesão provocada pelo ácido gástrico ou da resposta a outros conteúdos gástricos além das bactérias. Contudo, na prática, a distinção entre pneumonia aspirativa infecciosa e não infecciosa não é possível, e a aspiração deve ser tratada inicialmente como se resultasse de infecção.

Manifestações Clínicas

Os pacientes com pneumonia aspirativa podem se apresentar de forma aguda devido à aspiração de alimentos ou devido aos efeitos irritantes agudos do ácido gástrico. Na maioria dos casos, contudo, deterioração clínica, dessaturação, febre, dispneia, expectoração purulenta e leucocitose desenvolvem-se ao longo de alguns dias.[16] Nos casos de abscesso pulmonar, os pacientes referem que sua expectoração tem sabor e cheiro fétidos. O exame físico revela geralmente desnutrição, achados de comorbidades crônicas, má dentição, sinais de doença pulmonar crônica e roncos grossos nos lobos inferiores ou nas regiões pendentes do pulmão.

Diagnóstico

Na radiografia de tórax, a pneumonia aspirativa é comumente vista como um processo broncopneumônico parenquimatoso nos segmentos superiores do lobo inferior direito e nos segmentos posteriores dos lobos superiores,[17] mas a aspiração pode envolver qualquer parte do pulmão, dependendo da posição do paciente durante a aspiração. O achado de um abscesso de parede espessa (Cap. 90) com um nível hidroaéreo constitui forte evidência confirmatória.

Microbiologia

Uma vez que as secreções orofaríngeas contêm um número massivo de organismos aeróbios e anaeróbios, a pneumonia aspirativa é geralmente uma infecção polimicrobiana. O diagnóstico de pneumonia aspirativa pode ser feito com base no exame direto da expectoração que, corada pelo método de Gram, evidencia muitos leucócitos, poucas ou nenhumas células epiteliais e um número elevado de bactérias mistas. Dado que os agentes patógenos usuais fazem parte da flora normal mista, as culturas de expectoração são frequentemente inúteis, embora possam demonstrar outras bactérias patogênicas, como o *S. aureus* ou um bacilo Gram-negativo multirresistente, que necessitam de tratamento. As culturas de abscessos pulmonares ressecados ou de aspirados transtraqueais de pacientes com abscessos pulmonares normalmente isolam os organismos expectáveis da mucosa oral, incluindo os estreptococos microaerofílicos e os estafilococos, *Bacteroides*, *Fusobacteria* e *Prevotella*. O *S. pneumoniae*, o *S. aureus* e o *H. influenzae* podem também estar presentes. Uma vez que a orofaringe dos pacientes hospitalizados e institucionalizados está muitas vezes colonizada por bactérias Gram-negativas facultativas, *P. aeruginosa* e *S. aureus*, esses organismos tendem também a estar implicados na pneumonia aspirativa.

Tratamento

Os pacientes que são hospitalizados a partir da comunidade por pneumonia de aspiração ou por abscesso pulmonar devem ser tratados inicialmente com ampicilina-sulbactam por via parenteral (1,5 a 3 g intravenosos a cada 6 horas) ou clindamicina (600 mg intravenosos a cada 8 horas) durante pelo menos 5 dias. Os resultados das culturas podem sugerir que outros antibióticos possam também ser usados, mas a predominância de organismos microaerofílicos e anaeróbicos que não serão identificados pelas culturas de rotina exige que um desses dois fármacos seja mantido. Quando o paciente está estável, o tratamento pode ser alterado para via oral (p. ex., clindamicina 600 mg três vezes ao dia ou ampicilina-sulbactam 750 mg três vezes ao dia). A pneumonia aspirativa é tratada durante 7 a 10 dias a não ser que haja uma cavitação, sendo que, nesse caso, o tratamento é mantido por várias semanas ou até a cavidade desaparecer. Em idosos acamados, especialmente em pacientes institucionalizados ou que estão hospitalizados, a terapia com piperacilina-tazobactam (3,375 g intravenosos a cada 6 horas), meropenem (1 g intravenoso a cada 8 horas) ou imipenem (1 g intravenoso a cada 6 a 8 horas) durante pelo menos 5 dias é provavelmente um tratamento inicial mais apropriado devido à probabilidade de bactérias Gram-negativas, em particular organismos multirresistentes, poderem produzir β-lactamases de amplo espectro ou carbapenemases. Se houver suspeita de SARM ou se tal for documentado por cultura, deve também ser adicionado um tratamento direcionado a esse agente (Cap. 288).

A complicação mais comum e mais grave da pneumonia por anaeróbios ou do abscesso pulmonar é o desenvolvimento de um empiema. A inserção de um ou mais drenos torácicos pode controlar a doença, mas a toracotomia com decorticação pleural pode ser a única forma de remover o material infectado.[18] Infelizmente, os pacientes que desenvolvem essa complicação são com frequência incapazes de ser submetidos a este procedimento invasivo, criando, desse modo, um dilema terapêutico. Em pacientes com doença neurológica ou maligna subjacente, uma sonda de gastrostomia ou jejunostomia pode ser inserida para administrar alimentos, líquidos e medicação paliativos.

Prognóstico

A não ser que se tenha desenvolvido um empiema, o prognóstico da pneumonia aspirativa e do abscesso pulmonar é, em grande parte, determinado pelas comorbidades que levaram ao seu desenvolvimento mais do que pelo insucesso do tratamento da pneumonia ou do abscesso pulmonar.

Pneumonia nosocomial, pneumonia associada ao ventilador e pneumonia associada aos cuidados de saúde

Epidemiologia

A pneumonia nosocomial, a pneumonia associada ao ventilador e a pneumonia associada aos cuidados de saúde representam a segunda causa mais comum de infecções nosocomiais (Cap. 282) nos Estados Unidos. A pneumonia nosocomial, que aumenta os custos e a duração da estada hospitalar, é responsável por até 25% de todas as infecções na UTI. A pneumonia nosocomial e a pneumonia associada ao ventilador que ocorrem nos primeiros 4 dias de estada hospitalar tendem a ser causadas por bactérias sensíveis aos antibióticos, enquanto infecções tardias são mais frequentemente causadas por organismos multirresistentes (Tabela 97-8).

Tabela 97-8

Terapia antibiótica empírica na pneumonia nosocomial, na pneumonia associada ao ventilador e na pneumonia associada aos cuidados de saúde

GRUPO A: PACIENTE COM PNEUMONIA NOSOCOMIAL OU ASSOCIADA AO VENTILADOR, SEM FATORES DE RISCO PARA AGENTES MULTIRRESISTENTES E PNEUMONIA DE INÍCIO PRECOCE	
AGENTES PATOGÊNICOS POTENCIAIS	**TERAPIA RECOMENDADA**
Streptococcus pneumoniae *Haemophilus influenzae* *Staphylococcus aureus* meticilino-sensível Bacilos entéricos Gram-negativos sensíveis aos antibióticos *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Enterobacter* spp. *Proteus* spp. *Serratia marcescens*	Ceftriaxona, 1 a 2 g IV/IM a cada 12 a 24 h, máximo de 4 g/dia, com duração individualizada e dependente da resposta clínica, conforme discutido no texto *ou* Levofloxacina, 500 a 750 mg IV por dia, com duração individualizada e dependente da resposta clínica; ou ciprofloxacina, 400 mg IV a cada 8 h, duração individualizada e dependente da resposta clínica; ou moxifloxacina, 400 mg IV ou por via oral a cada 24 h, duração individualizada e dependente da resposta clínica *ou* Ampicilina-sulbactam, 1,5 a 3 g (1 a 2 g ampicilina e 0,5 a 1 g sulbactam) IV/IM a cada 6 h, máximo de 4 g sulbactam/dia, dependendo do tipo e da gravidade da infecção, com duração individualizada e dependente da resposta clínica *ou* Ertapenem, 1 g IV/IM uma vez por dia, com duração individualizada e dependente da resposta clínica
GRUPO B: PACIENTES COM PNEUMONIA NOSOCOMIAL, PNEUMONIA ASSOCIADA AO VENTILADOR OU PNEUMONIA ASSOCIADA AOS CUIDADOS DE SAÚDE E PNEUMONIA COM INÍCIO TARDIO OU COM FATORES DE RISCO PARA AGENTES MULTIRRESISTENTES	
ORGANISMOS	**TERAPIA**
S. pneumoniae *H. influenzae* *S. aureus* meticilino-sensível Bacilos entéricos Gram-negativos sensíveis aos antibióticos *E. coli* *K. pneumoniae* *Enterobacter* spp. *Proteus* spp. *S. marcescens* Agentes patógenos multirresistentes *Pseudomonas aeruginosa* *K. pneumoniae* (produtoras de β-lactamases de largo espectro) *Acinetobacter* spp. *S. aureus* meticilino-resistente *Legionella pneumophila*	Cefalosporina antipseudomônica (ceftazidima, 2 g IV a cada 8 h, ou cefepima, 1 a 2 g a cada 8 a 12 h, com duração individualizada e dependente da resposta clínica) *ou* Carbapenem antipseudomônico (meropenem, 1 g a cada 8 h, ou imipenem, 500 mg a cada 6 h ou 1 g a cada 8 h, com duração individualizada e dependente da resposta clínica) *ou* β-lactâmico/inibidor das β-lactamases (piperacilina-tazobactam, 4,5 g IV a cada 6 h, com duração individualizada e dependente da resposta clínica) *mais* Fluoroquinolona antipseudomônica (levofloxacina, 750 mg por dia, ou ciprofloxacina, 400 mg IV a cada 8 h, com duração individualizada e dependente da resposta clínica) *ou* Aminoglicosídeo (amicacina, 15 a 20 mg/kg/dia, dividida a cada 8 a 12 h, com monitoramento de modo a manter níveis inferiores a 4 a 5 μg/mL; ou gentamicina, 7 mg/kg/dia em dose única diária, com controle para manter níveis inferiores a 1 μg/mL; ou tobramicina, 4 a 7 mg/kg/dia em dose única diária, com monitoramento para manter níveis inferiores a 1 μg/mL e com duração individualizada e dependente da resposta clínica) *mais* Vancomicina (15 mg/kg IV a cada 12 h, com monitoramento para manter os níveis entre 10 a 15 μg/mL e com duração individualizada e dependente da resposta clínica) ou linezolida (600 mg IV a cada 12 h, com duração individualizada e dependente da resposta clínica)

Dados da American Thoracic Society. Guidelines for management of adults with hospital-acquired ventilator associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005:171:388-416.

Biopatologia

Quando a pneumonia ocorre nos primeiros dias de hospitalização, incluindo 3 a 4 dias após um procedimento cirúrgico eletivo, os organismos mais prováveis incluem as bactérias microaerofílicas e anaeróbicas da boca e as bactérias que normalmente causam as pneumonias adquiridas na comunidade, como o *S. pneumoniae* e o *H. influenzae*. A partir daí, o *S. aureus* e os bacilos Gram-negativos facultativos (p. ex., *P. aeruginosa, E. coli, Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter* spp.) tornam-se progressivamente mais comuns. Muitos casos são polimicrobianos e incluem agentes Gram-positivos como o *S. aureus*, particularmente as cepas SARM, em especial em pacientes com doenças crônicas graves subjacentes. A *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* e o complexo *Burkholderia cepacia* tornam-se rapidamente resistentes a múltiplas classes de antibióticos, por isso a vigilância local de rotina e o monitoramento são fundamentais para ajudar a prever as suscetibilidades aos antibióticos.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A pneumonia nosocomial, a pneumonia associada ao ventilador[19] e a pneumonia associada aos cuidados de saúde podem se apresentar com sinais típicos como febre, leucocitose e expectoração purulenta ou aumento das secreções brônquicas em um paciente entubado. As radiografias de tórax são muitas vezes difíceis de interpretar, mas podem evidenciar infiltrados pulmonares novos ou agravados. Os níveis de oxigênio diminuem e pode surgir desconforto respiratório agudo (Cap. 104).

Se o exame microscópico da expectoração ou do aspirado traqueal corados pelo método de Gram não evidenciarem muitas células inflamatórias com um único organismo, podem ser necessárias culturas de amostras obtidas por broncoscopia, utilizando-se escova protegida com análise quantitativa, para determinar o agente etiológico. A cultura estéril de secreções do trato respiratório inferior na ausência de um novo antibiótico nas 72 horas precedentes exclui a maioria das pneumonias bacterianas, embora a *Legionella* e as infecções virais possam ser possíveis nesta situação.

Tratamento

Se o paciente estiver instável ou se houver suspeita elevada de pneumonia nosocomial, pneumonia associada ao ventilador ou de pneumonia associada aos cuidados de saúde, deve ser iniciada rapidamente terapia antibiótica empírica (Tabela 97-8), uma vez que o atraso na terapia antimicrobiana aumenta a mortalidade. Para a doença de início precoce nos primeiros 4 dias de hospitalização, as opções incluem ceftriaxona, fluoroquinolona intravenosa (levofloxacina, moxifloxacina ou ciprofloxacina), ampicilina-sulbactam ou ertapenem. Essas opções cobrirão o *S. pneumoniae*, o *H. influenzae*, o SARM e a maioria dos bacilos Gram-negativos sensíveis aos antibióticos, incluindo a *E. coli*, a *K. pneumoniae*, o *Proteus* spp., o *Enterobacter* spp. e a *Serratia marcescens*.

Nas pneumonias nosocomiais tardias, na pneumonia associada ao ventilador ou nas pneumonias associadas aos cuidados de saúde ou quando fatores de risco para infecções multirresistentes estão presentes, a escolha inicial do antibiótico deve ser orientada pelo conhecimento da suscetibilidade aos antibióticos dos organismos comumente isolados na instituição em questão. Uma vez que essa previsão pode ser muito difícil, recomendam-se esquemas com vários antibióticos, mas essa recomendação reforça a importância de se obterem boas amostras para cultura a fim de que a terapia possa ser posteriormente restringida. As opções

incluem cefalosporina antipseudomônica como a ceftazidima ou a cefepima, carbapenem antipseudomônico (meropenem ou imipenem) ou agente β-lactâmico/inibidor das β-lactamases como a piperacilina-tazobactam; além disso, fluoroquinolona antipseudomônica (ciprofloxacina) ou um aminoglicosídeo como a amicacina, gentamicina ou tobramicina devem ser considerados. Se a *Legionella* for uma forte suspeita, a fluoroquinolona deverá ser suficiente; de outro modo, um macrolídeo como a azitromicina deve ser adicionado. Finalmente, a vancomicina ou linezolida devem ser adicionadas para cobrir o SARM, a não ser que a presença deste organismo possa ser excluída.

Se o paciente melhorar ao longo das primeiras 48 a 72 horas, deve ser ponderada a atenuação da terapia antibiótica com base nos resultados das culturas. Se as culturas das amostras respiratórias profundas permanecem negativas mas o paciente não melhora, deve ser procurada uma localização extrapulmonar de infecção, e culturas e estudos radiográficos adicionais podem ser úteis. Em geral, o uso dos aminoglicosídeos deve ser limitado a 5 a 7 dias; a terapia antibiótica total pode ser limitada a 7 dias se o paciente melhorar, mas alguns pacientes necessitam de 14 a 21 dias de tratamento.

Prevenção

A prevenção concentra-se, sobretudo, na educação do pessoal de saúde e na adesão à desinfecção das mãos com soluções alcoólicas. Os pacientes com organismos multirresistentes documentados devem ser isolados ou, se o isolamento não for possível, colocados em coortes, de modo a reduzir o risco de contaminação cruzada. A pneumonia associada ao ventilador pode ser reduzida pela elevação da cabeceira do paciente, pela aspiração regular de secreções subglóticas, pela suspensão diária da sedação e por avaliação diária da possibilidade de extubação.

Prognóstico

A mortalidade global atribuída à pneumonia nosocomial pode ser tão alta quanto 30% a 50%. A mortalidade resulta, em parte, da gravidade da pneumonia e da dificuldade em garantir uma cobertura antibiótica adequada para alguns bacilos Gram-negativos, mas também do estado de saúde do paciente em questão.

Referência de Grau A

A1. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302:1059–1066.

A2. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9: CD007498.

A3. Zhanel GG, Wolter KD, Calciu C, et al. Clinical cure rates in subjects treated with azithromycin for community-acquired respiratory tract infections caused by azithromycin-susceptible or azithromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: analysis of Phase 3 clinical trial data. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:2835–2840.

A4. Li JZ, Winston LG, Moore DH, et al. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007;120:783–790.

A5. el Moussaoui R, de Borgie CA, van den Broek P, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ*. 2006;332:1355.

Referências Gerais

1. Musher DM, Thorner AT. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2014;371:1619–1628.
2. Self WH, Courtney DM, McNaughton CD, et al. High discordance of chest x-ray and computed tomography for detection of pulmonary opacities in ED patients: implications for diagnosing pneumonia. *Am J Emerg Med*. 2013;31:401–405.
3. Albrich WC, Madhi SA, Adrian PV, et al. Use of a rapid test of pneumococcal colonization density to diagnose pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2012;54:601–609.
4. Musher DM, Roig IL, Cazares G, et al. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia? Results of a one-year study. *J Infect*. 2013;67:118–119.
5. Wiemken T, Peyrani P, Bryant K, et al. Incidence of respiratory viruses in patients with communityacquired pneumonia admitted to the intensive care unit: results from the Severe Influenza Pneumonia Surveillance (SIPS) project. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32:705–710.
6. Falsey AR, Becker KL, Swinburne AJ, et al. Bacterial complications of respiratory tract viral illness: a comprehensive evaluation. *J Infect Dis*. 2013;208:432–441.
7. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008;47:375–384.
8. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44:S27–S72.
9. Spindler C, Stralin K, Eriksson L, et al. Swedish guidelines on the management of communityacquired pneumonia in immunocompetent adults: Swedish Society of Infectious Diseases 2012. *Scand J Infect Dis*. 2012;44:885–902.
10. Nussenblatt V, Avdic E, Cosgrove S. What is the role of antimicrobial stewardship in improving outcomes of patients with CAP? *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27:211–228.
11. Minejima E, Lou M, Nieberg P, et al. Patients presenting to the hospital with MRSA pneumonia: differentiating characteristics and outcomes with empiric treatment. *BMC Infect Dis*. 2014;14:252.
12. Shafiq M, Mansoor MS, Khan AA, et al. Adjuvant steroid therapy in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med*. 2013;8:68–75.
13. Sialer S, Liapikou A, Torres A. What is the best approach to the nonresponding patient with community-acquired pneumonia? *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27:189–203.
14. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged >/=65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:822–825.
15. Sandvall B, Rueda AM, Musher DM. Long-term survival following pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1145–1146.
16. Lanspa MJ, Jones BE, Brown SM, et al. Mortality, morbidity, and disease severity of patients with aspiration pneumonia. *J Hosp Med*. 2013;8:83–90.
17. Prather AD, Smith TR, Poletto DM, et al. Aspiration-related lung diseases. *J Thorac Imaging*. 2014;29:304–309.
18. Schweigert M, Solymosi N, Dubecz A, et al. Surgery for parapneumonic pleural empyema: what influence does the rising prevalence of multimorbidity and advanced age has on the current outcome? *Surgeon*. 2014: [Epub ahead of print].
19. Barbier F, Andremont A, Wolff M, et al. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19:216–228.

No Brasil

No Brasil a pneumonia comunitária é a principal causa de internação hospitalar quando se excluem as internações obstétricas por parto. Além da alta morbidade, também é responsável por grande mortalidade principalmente nos extremos de idade, sendo a segunda principal causa de morte em decorrência de patologias respiratórias.

Em um estudo brasileiro no período de 1993 a 2004 foram avaliadas 6.470 cepas invasivas do pneumococo. Nenhuma amostra mostrou-se resistente à quinolona respiratória, apesar da alta taxa de resistência aos macrolídeos, atingindo valores acima de 10%. Em relação à penicilina houve um aumento de cepas penicilinorresistentes, variando de 10,2% a 27,9%. Em 1993 havia 9,1% de cepas intermediárias e 1,1% de resistentes, enquanto, em 2004, essas taxas subiram para 22,0% e 5,9%, respectivamente. Por outro lado, novas classificações para avaliação de resistência à penicilina consideram pontos de cortes maiores, como 8 mg/L.

Nenhuma das amostras desse estudo apresentava valores superiores a esse patamar. Dessa forma, a sensibilidade do pneumococo, agente mais comumente relacionado à pneumonia comunitária no Brasil, à penicilina ainda é alta.

Em relação à pneumonia hospitalar o Brasil segue a tendência mundial de germes multirresistentes. Em um estudo brasileiro cerca de 80% dos agentes relacionados à pneumonia associada à ventilação mecânica apresentavam multirresistência, sendo o *S. aureus* o agente mais frequente. Esse dado se contrapõe a achados do estudo de vigilância da America Latina (Sentry), que aponta a *P. aeruginosa* como a principal bactéria relacionada a casos de pneumonia hospitalar e associada à ventilação mecânica no Brasil.

Essas informações corroboram o conceito da necessidade de se conhecer a prevalência dos germes de cada hospital e unidades de terapia intensiva. O uso de terapia empírica baseada em dados externos pode acarretar a falha terapêutica inicial, considerado o pior fator prognóstico para pacientes com pneumonia hospitalar. O Ministério da Saúde publicou portaria que orienta todos os hospitais a conhecer, e divulgar de forma sistemática, os germes mais prevalentes, o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos e, a partir daí, elaborar seus protocolos de tratamento.

Bibliografia

Datasus. Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: http://www.datasus.gov.br.

Brandileone MC, et al. Increase in numbers of beta-lactam-resistant invasive Streptococcus pneumoniae in Brazil and the impact of conjugate vaccine coverage. *Journal of Medical Microbiology*. 2006;55:567–574.

Teixeira PJZ, et al. Pneumonia associada à ventilação mecânica: impacto da multirresistência bacteriana na morbidade e mortalidade. *Jornal de Pneumologia*. 2004;30:540–548.

Gales NA, et al. Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria isolated in Brazilian hospitals participating in the SENTRY program (2005-2008). *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2009;13:90–98.

Embolia pulmonar

Jeffrey I. Weitz

Definições

Embolia pulmonar (EP) refere-se à obstrução de uma artéria pulmonar por material que se deslocou de uma parte do corpo até os pulmões, levado pela corrente sanguínea.[1]Os trombos de veias profundas das pernas ou braços representam o tipo mais comum de material que emboliza os pulmões — um processo conhecido como tromboembolismo venoso (TEV).[2] Além dos êmbolos pulmonares trombóticos, o material não trombótico também pode embolizar os pulmões. Esse material inclui gordura, líquido amniótico, células de tumores, talco em usuários de fármacos intravenosos e vários dispositivos médicos. Independentemente do tipo de material embólico, o bloqueio do fluxo sanguíneo pelos pulmões e o aumento resultante na pressão do ventrículo direito são responsáveis pelos sintomas e sinais de EP.

Embolia pulmonar trombótica

Epidemiologia

O TEV, que inclui a trombose venosa profunda (TVP; Cap. 81), e a EP representam a terceira causa mais comum de morte cardiovascular depois do infarto do miocárdio e do acidente vascular cerebral (AVC). O primeiro episódio de TEV ocorre em cerca de uma a duas pessoas em cada 1.000 por ano, nos Estados Unidos. A incidência aumenta exponencialmente com a idade, com cinco casos por 1.000 pessoas aos 80 anos. Embora homens e mulheres sejam afetados de igual forma, a incidência é mais alta em caucasianos e afrodescendentes que em hispânicos e moradores das ilhas da Ásia-Pacífico.

Aproximadamente um terço dos pacientes com TEV sintomático apresenta EP; os demais apresentam apenas TVP, mas manifestam EP clinicamente silenciosa em 10% a 15% dos casos.[3] Até metade dos pacientes com um primeiro episódio de TEV não tem fatores de risco identificáveis e é descrita como apresentando TEV não provocado ou idiopático. Os demais desenvolvem TEV secundário a fatores de risco transitórios bem conhecidos, como cirurgia ou imobilização. A EP é responsável por cerca de 15% das mortes de pacientes hospitalizados, com pelo menos 100.000 mortes decorrentes de EP por ano nos Estados Unidos.

Biopatologia

EP e TVP são parte do espectro do TEV e compartilham os mesmos fatores genéticos e de risco adquiridos, que determinam o risco intrínseco de TEV para cada indivíduo (E-Fig. 98-1). Os fatores de risco genético incluem anormalidades associadas à hipercoagulabilidade do sangue (Cap. 176), a mais comum sendo o fator V Leiden e a mutação do gene 20210 da protrombina. Os fatores adquiridos incluem idade avançada, histórico de TEV prévio, obesidade e câncer ativo, todos os quais limitando a mobilidade e podendo ser associados à hipercoagulabilidade. Sobreposto a esse risco secundário, o TEV muitas vezes ocorre na presença de fatores desencadeantes, que aumentam o risco acima do limiar crítico. Os fatores desencadeantes, que incluem cirurgia e gravidez ou terapia com estrogênio, levam a ativação de células endoteliais, estase e hipercoagulabilidade, que são os componentes da tríade de Virchow.

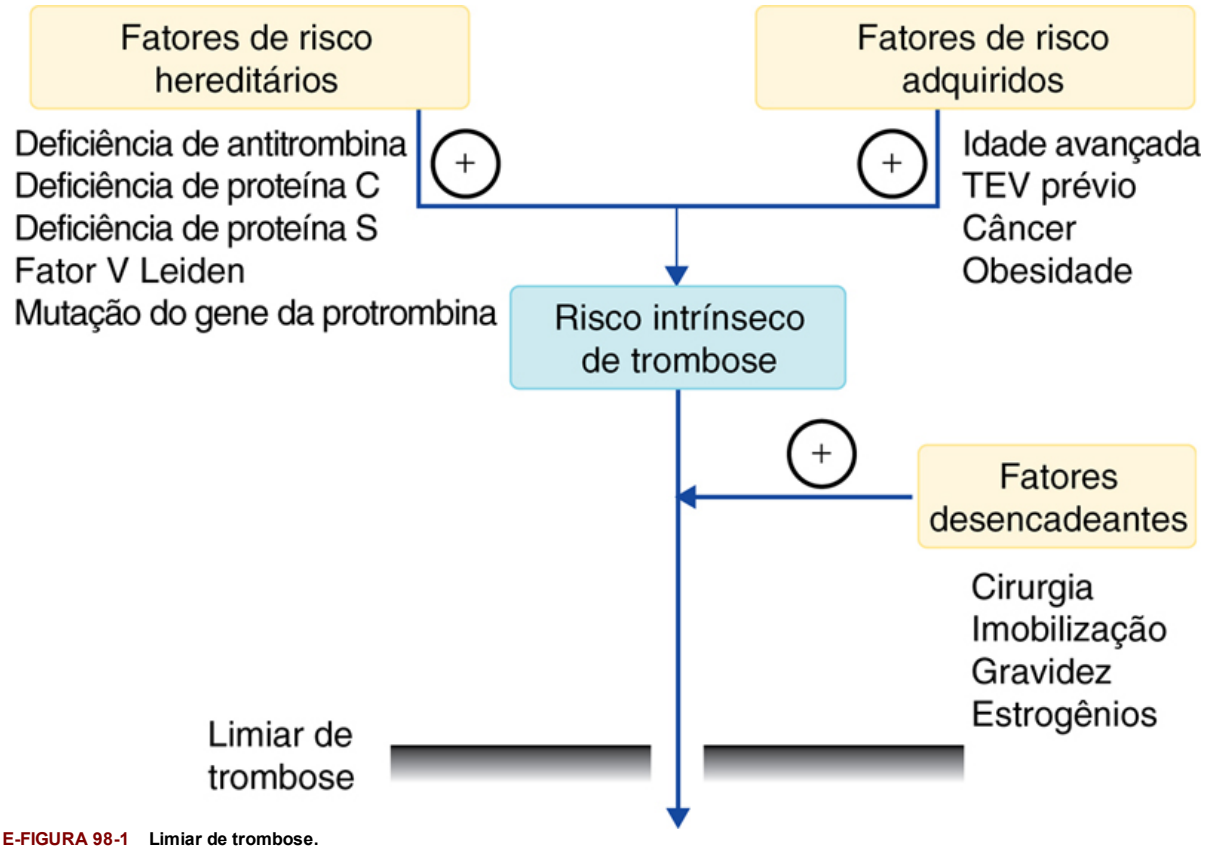

E-FIGURA 98-1 Limiar de trombose.
Fatores de risco hereditários e adquiridos se combinam para criar um risco intrínseco de trombose para cada indivíduo. Este risco é aumentado por fatores desencadeantes extrínsecos. Se as forças intrínsecas e extrínsecas excederem um limite crítico, em que a geração de trombina supera mecanismos de proteção, a trombose ocorre. TEV = tromboembolismo venoso.

Em pelo menos 90% dos pacientes, a EP se origina da TVP nos membros inferiores, e até 70% dos pacientes com EP comprovada ainda apresentam a TVP demonstrável. Os trombos geralmente iniciam nas veias da perna. Em seguida, cerca de 20% desses trombos nas veias da perna se estendem às veias poplíteas e mais proximais da coxa, a partir das quais a embolia é mais provável. Embora frequentemente seja assintomática, a EP pode ser detectada em cerca de 50% dos

pacientes com TVP proximal (Cap. 81). A TVP da extremidade superior, envolvendo as veias axilares ou subclávias, também pode provocar a EP, mas apenas 10% a 15% desses pacientes desenvolvem a EP. Com frequência, a TVP da extremidade superior ocorre nos pacientes com câncer (Cap. 179), particularmente naqueles com cateteres intravenosos. A TVP não provocada na extremidade superior, que geralmente envolve o braço dominante, pode ocorrer em um esforço extremado — a chamada síndrome de Paget-Schroetter.

A EP geralmente envolve os dois pulmões, e os lobos inferiores são afetados com mais frequência que os superiores. Os êmbolos maiores tendem a se alojar na artéria pulmonar principal ou em suas ramificações, enquanto os menores ocluem as artérias mais periféricas. A EP periférica pode levar ao infarto pulmonar, que é caracterizado pela hemorragia intra-alveolar e pela necrose possivelmente baseada na pleura. Uma vez que a circulação para os pulmões se origina nas artérias bronquiais e também nas pulmonares, o infarto pulmonar ocorre em apenas cerca de 10% dos pacientes sem doença cardiopulmonar subjacente. Por outro lado, o infarto pulmonar ocorre em até 30% dos pacientes que têm a oxigenação comprometida das áreas afetadas do pulmão, devido a distúrbios preexistentes como doença das vias aéreas ou aumento da pressão venosa pulmonar por causa de uma disfunção ventricular esquerda.

O impacto clínico da EP depende da extensão da redução no fluxo sanguíneo pulmonar, do período de tempo em que a obstrução vascular ocorre e da ausência ou presença de uma doença cardiopulmonar subjacente. Na EP aguda, a maioria dos pacientes desenvolve taquipneia e um certo grau de hipoxemia. A estimulação de receptores irritantes nos pulmões provavelmente é responsável pelo aumento na frequência respiratória. A obstrução das artérias pulmonares contribui com a hipoxemia e o aumento do gradiente de tensão do oxigênio alveolar-arterial, que reflete a transferência ineficiente do oxigênio através dos pulmões. Essas anormalidades resultam principalmente do aumento no espaço morto alveolar, que ocorre porque a ventilação para os alvéolos excede o fluxo sanguíneo nas partes do pulmão afetadas pela EP. Outros fatores que contribuem com a hipoxemia incluem o desequilíbrio entre a ventilação-perfusão, por causa da relativa perfusão em excesso das áreas normais do pulmão, e do desvio do sangue através de áreas pulmonares atelectásicas não ventiladas ou em colapso, que retêm pelo menos uma parte da perfusão.

A resistência vascular pulmonar aumenta com a EP por causa da oclusão vascular pelos trombos. Além disso, os mediadores humorais como serotonina e tromboxano são liberados das plaquetas ativadas e podem desencadear a vasoconstrição nas áreas não afetadas do pulmão. Consequentemente, o aumento na resistência vascular pulmonar pode ser desproporcional à extensão da oclusão vascular pulmonar. Com a obstrução de menos de 50% do leito vascular pulmonar, a pressão média da artéria pulmonar raramente excede 25 mmHg. Nessas circunstâncias, o ventrículo direito mantém seu débito para que o débito cardíaco e a pressão arterial sistêmica permaneçam normais.

Com a oclusão aguda de mais de 50% da circulação pulmonar, a pressão sistólica da artéria pulmonar se eleva, aumentando assim a pós-carga ventricular direita. A pressão sistólica da artéria pulmonar raramente excede 55 mmHg com a oclusão repentina, por causa do tempo insuficiente para a ocorrência da hipertrofia ventricular direita. Se o ventrículo direito, com suas paredes finas, não conseguir manter o débito em face ao aumento da pressão na artéria pulmonar, ele dilata e inicia-se falência cardíaca direita. As pressões diastólica final ventricular direita e atrial direita aumentam à medida que o ventrículo direito falha. A dilatação do ventrículo direito pode resultar na regurgitação da tricúspide, que pode comprometer o enchimento ventricular esquerdo e levar ao débito cardíaco reduzido e a uma hipotensão subsequente. A protuberância do septo intraventricular para a direita também pode contribuir com a disfunção diastólica ventricular esquerda. O aumento na pressão aórtica, juntamente com o aumento na pressão ventricular direita, pode produzir a isquemia do ventrículo direito por causa da perfusão reduzida da artéria coronária direita, apesar do aumento na demanda pelo ventrículo direito dilatado. Se esse processo ocorrer em um período rápido (i.e., minutos ou horas), a primeira manifestação da EP grave pode ser a síncope ou a morte súbita, frequentemente associada à dissociação eletromecânica.

Com diversos êmbolos pulmonares por um período prolongado, o ventrículo direito tem a oportunidade de se adaptar à resistência vascular pulmonar elevada. O aumento subsequente na pressão sistólica ventricular direita resulta em menos insuficiência cardíaca direita do que a observada na EP grande aguda. Pacientes com diversas EPs menores por um período prolongado frequentemente apresentam uma dispneia crescente, com tolerância progressivamente reduzida ao exercício. Com o débito cardíaco mantido, a hipotensão não se desenvolve. No entanto, os êmbolos adicionais podem converter o quadro clínico para a EP aguda grave.

Os pacientes com doença cardiopulmonar subjacente ou que sejam idosos, frágeis e debilitados serão mais sensíveis aos efeitos da EP do que os pacientes previamente saudáveis. Consequentemente, até mesmo uma EP pequena pode ser fatal em pacientes com reserva limitada.

Manifestações clínicas

Os pacientes com EP frequentemente apresentam histórico de dispneia, que pode ter início repentino e tende a progredir em gravidade com o passar do tempo. A dispneia pode ser associada a uma dor torácica pleurítica, tosse e hemoptise, particularmente nos pacientes com infarto pulmonar. Embora os sintomas e sinais de EP possam ser inespecíficos, o diagnóstico é suspeito em pacientes com fatores de risco de TEV, como imobilidade prolongada, cirurgia recente ou malignidade ativa. Os pacientes com TEV associado (Cap. 81) podem apresentar início recente de dor na perna ou edema e dor à palpação ao longo do curso das veias profundas. As veias superficiais da perna podem estar dilatadas e a perna afetada pode estar quente ao toque, com a pele vermelha ou azul parda.

A maioria dos pacientes com EP tem taquipneia e taquicardia associadas à hipoxemia, mas esses achados também podem ocorrer em distúrbios como insuficiência cardíaca, pneumonia ou doença pulmonar obstrutiva crônica. Outros sintomas inespecíficos incluem palpitação, ansiedade e tontura.

Os pacientes com EP grave aguda muitas vezes se queixam de dispneia em repouso ou com esforço mínimo e podem apresentar síncope (Caps. 51 e 62) por causa da hipoxemia e do débito cardíaco baixo. A combinação entre hipotensão, hipoxemia e carga de trabalho cardíaco elevada pode desencadear angina (Cap. 71) ou infarto de miocárdio evidente (Cap. 73).

A cianose central e periférica pode ocorrer, e o ritmo de galope pode se desenvolver como consequência da insuficiência cardíaca. As veias jugulares podem ficar distendidas se a insuficiência cardíaca direita se desenvolver. O segundo som cardíaco pode se dividir amplamente, com um alto componente pulmonar devido ao esvaziamento atrasado do ventrículo direito. A dilatação do ventrículo direito pode estar presente na EP massiva e na hipertensão pulmonar aguda.

Diagnóstico

A maioria dos pacientes com EP terá uma ou mais das seguintes características clínicas: dispneia, muitas vezes de início repentino; taquipneia com frequência respiratória de mais de 20 respirações/min; e desconforto no peito, que geralmente é subesternal e com frequência tem natureza pleurítica. Quando o paciente apresenta essas características, o diagnóstico diferencial inclui distúrbios pulmonares como pneumonia (Cap. 97), exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (Cap. 88) ou asma (Cap. 87); pleurite secundária à doença do tecido conjuntivo (Cap. 99); distúrbios cardíacos como insuficiência (Cap. 58), síndrome coronariana aguda (Cap. 72), pericardite (Cap. 77); e distúrbios musculoesqueléticos como fratura da costela.

Uma vez que as características clínicas são específicas, o diagnóstico da EP requer um teste objetivo. Os pacientes que precisam desse teste podem ser identificados pela probabilidade pré-teste de EP, usando as regras da previsão clínica validada (Tabela 98-1), que incluem os componentes da avaliação clínica, a presença de fatores de risco de TEV e a ausência de um diagnóstico alternativo para explicar os sinais e sintomas. Algumas regras de previsão clínica incluem os resultados de testes simples como o eletrocardiograma (ECG) e a radiografia de tórax.

Tabela 98-1

Regra de previsão clínica de wells para a probabilidade de embolia pulmonar

VARIÁVEL	PONTOS
FATORES DE PREDISPOSIÇÃO	
TEV prévio	1,5
Cirurgia ou imobilização recente	1,5
Câncer	1
SINTOMAS	
Hemoptise	1
SINAIS	
Frequência cardíaca acima de 100 batimentos/min	1,5
Sinais clínicos de TVP	3
JULGAMENTO CLÍNICO	
Diagnóstico alternativo menos provável que EP	3
PROBABILIDADE CLÍNICA	**TOTAL DE PONTOS**
Baixa	<2
Moderada	2 a 6
Alta	>6

Adaptada de Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;129:997-1005.

EP = embolia pulmonar; TEV = tromboembolismo venoso; TVP = trombose venosa profunda.

Com base nos resultados dessa avaliação, a probabilidade pré-teste da EP pode ser designada como baixa, moderada ou alta; em seguida, a probabilidade orienta a seleçãosubsequente de testes sanguíneos como o ensaio do D-dímero e testes não invasivos ou invasivos para diagnóstico de EP ou TVP (Fig. 98-1) (Cap. 81). Os testes para diagnóstico da TVP são relevantes, porque seu diagnóstico em pacientes com suspeita de EP fornece uma base suficiente para o início do tratamento, e o tratamento de ambas é geralmente o mesmo. Os testes não invasivos incluem a tomografia computadorizada (TC), a angiografia pulmonar ou a cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão para o diagnóstico de EP e o ultrassom de compressão venosa para diagnóstico de TVP. Esses testes substituíram a angiografia pulmonar para diagnosticar a EP e a venografia para diagnosticar a TVP.

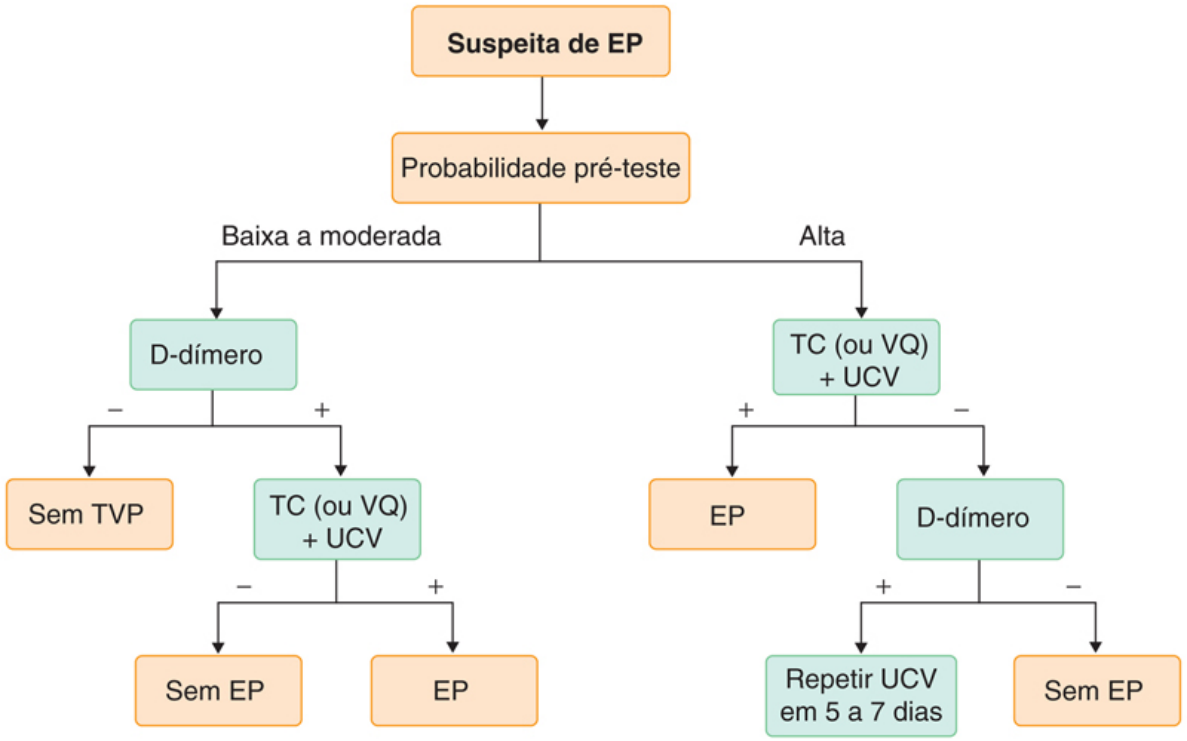

FIGURA 98-1 **O tratamento clínico de pacientes com suspeita de embolia pulmonar (EP).**
TC = tomografia computadorizada; TVP = trombose venosa profunda; UCV = ultrassom de compressão venosa; VQ = cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão.

Exames Diagnósticos

D-Dímero

Um produto de degradação derivado da plasmina da fibrina de ligação cruzada, o D-dímero pode ser medido no sangue integral ou no plasma para fornecer um índice direto da ativação continuada do sistema de coagulação. Um nível elevado de D-dímero tem uma sensibilidade de 85% a 98% para diagnóstico de EP, mas todos os ensaios do D-dímero disponíveis apresentam baixas especificidades.[4] As elevações falso-positivas do D-dímero podem ocorrer na idade avançada, condições inflamatórias crônicas e malignidade. Além disso, os pacientes hospitalizados são mais prováveis de ter um nível elevado de D-dímero que os pacientes de ambulatório. Devido a essa falta de especificidade, o valor do ensaio do D-dímero reside em seu alto valor preditivo negativo e em sua capacidade, quando normal, de reduzir a

probabilidade da EP o suficiente para evitar outros testes diagnósticos em pacientes com probabilidade pré-teste baixa ou moderada, que representam até 30% dos pacientes com suspeita de TEV.

Angiografia Pulmonar por Tomografia Computadorizada

A angiografia pulmonar por TC com multidetectores substituiu a cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão para o diagnóstico de EP, devido à sua ampla disponibilidade e à rapidez de seus resultados. Em contraste com a cintilografia pulmonar, a angiografia pulmonar por TC não apenas permite a visualização direta dos trombos nas artérias pulmonares de pacientes com EP (Fig. 98-2), mas também fornece um diagnóstico alternativo em muitos daqueles que provam não ter EP. Com a evolução dos *scanners* de TC com um ou vários detectores, a sensibilidade e a especificidade da angiografia pulmonar por TC são suficientes para seu uso como teste autônomo: um angiograma pulmonar por TC mostrando trombos nas artérias pulmonares até o nível segmentar fornece evidência de EP, enquanto o angiograma negativo exclui a EP e está associado a resultados clínicos subsequentes pelo menos tão bons quanto àqueles de pacientes com cintilografia pulmonar negativa.[A1] Comparada à varredura pulmonar, a angiografia pulmonar por TC detecta mais trombos subsegmentares isolados em cerca de 1% a 5% dos pacientes, mas a importância desses trombos não está clara porque os pacientes com defeitos subsegmentares isolados têm bons resultados sem tratamento. Um D-dímero negativo ou o exame por ultrassom de compressão venosa normal podem ajudar a excluir a possibilidade de TEV neste cenário.

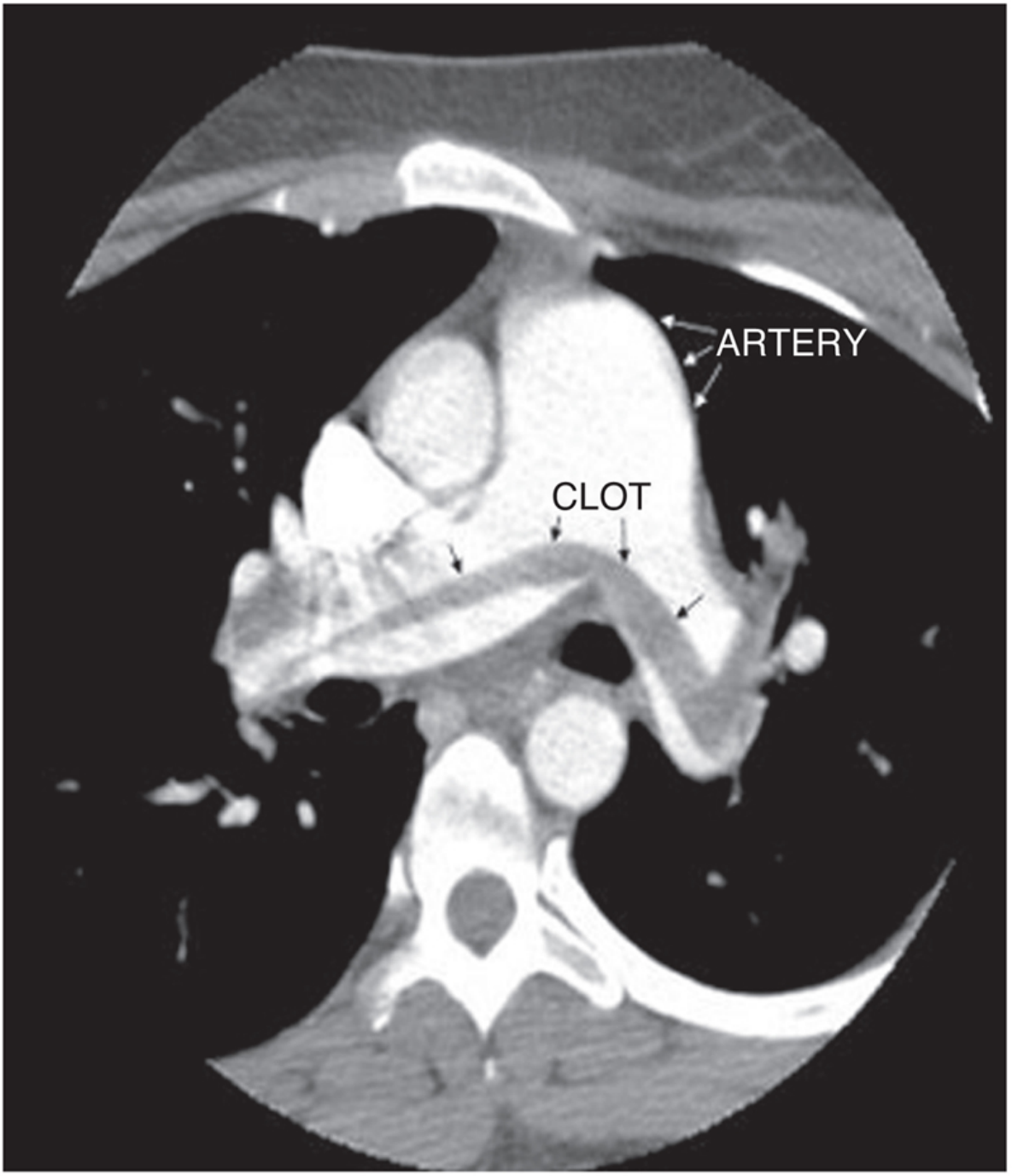

FIGURA 98-2 Arteriograma pulmonar tomográfico computadorizado demonstrando um êmbolo pulmonar.

A angiografia pulmonar por TC pode ser combinada com a venografia por TC de modo que o diagnóstico de EP e TVP possa ser estabelecido com um único exame e apenas uma injeção de contraste. Em comparação com a angiografia pulmonar por CT isoladamente, a combinação de angiografia pulmonar por CT com a venografia por TC aumenta a sensibilidade de diagnóstico de EP de 83% para 90%, mas a especificidade permanece inalterada, originando, desse modo, apenas um leve aumento do valor negativo preditivo. A venografia por TC aumenta de forma significativa a exposição a radiação e aumenta apenas marginalmente a taxa global de detecção, visto que a ultrassonografia venosa compressiva é o exame preferido para o diagnóstico de TVP e uma vez que fornece a mesma informação sem expor o paciente a radiação ionizante. A venografia padrão não está recomendada em pacientes com suspeita de EP.

Cintilografia Pulmonar de Ventilação-Perfusão

Este teste consiste na fase da ventilação e na fase da perfusão. A fase da ventilação envolve a inalação de um aerossol composto por isótopos radioativos de xênon ou de tecnécio de modo a avaliar a distribuição de ar nas diferentes partes do pulmão. Por outro lado, a fase da perfusão envolve a injeção intravenosa de macroagregados de albumina rotulados com tecnécio, permitindo a avaliação do fluxo sanguíneo dentro dos pulmões, uma vez que os agregados se alojam na microcirculação pulmonar.

As imagens das duas partes do teste são adquiridas usando um contador gama. As áreas do pulmão afetadas pela EP não ficam iluminadas na cintilografia da perfusão, porque os macroagregados de albumina não chegam aos locais em que as artérias pulmonares estão ocluídas (Fig. 98-3). Comparativamente, as áreas com perfusão anormal devido à EP têm ventilação normal, produzindo desequilíbrio entre a ventilação e a perfusão.

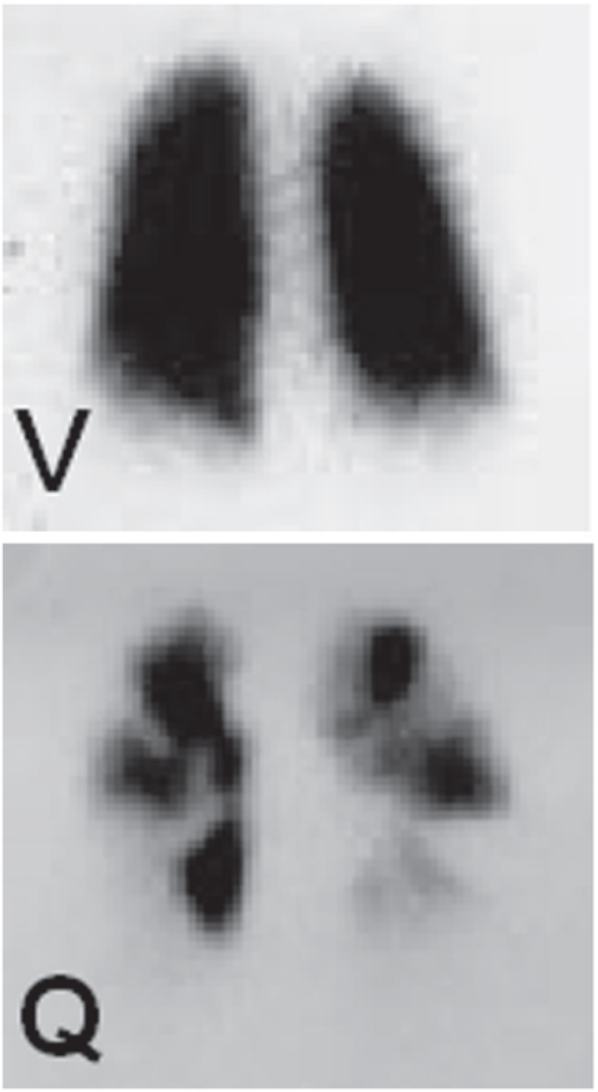

FIGURA 98-3 Cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão evidenciando êmbolos pulmonares. A cintilografia de ventilação (V) é normal, mas a cintilografia de perfusão (Q) mostra múltiplos defeitos.

A cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão normal exclui efetivamente o diagnóstico de EP, mas apenas 25% dos pacientes com suspeita de EP apresentam uma cintilografia normal. Um ou mais defeitos de perfusão segmentar ou maior que ventilam normalmente caracterizam a cintilografia pulmonar de alta probabilidade, estabelecendo o diagnóstico de EP. Entretanto, mesmo com a tecnologia de TC de emissão de fótons únicos, apenas cerca de 10% dos pacientes com suspeita de EP têm uma cintilografia pulmonar de alta probabilidade. Os demais 65% das cintilografias pulmonares exibem áreas menores de desequilíbrio ou de defeitos equiparados e estão dentro da categoria de probabilidade "não alta". Uma vez que até 40% dos pacientes com cintilografia de probabilidade não alta apresentam EP, eles precisam de investigações adicionais para excluir o diagnóstico.

Embora a angiografia pulmonar por TC tenha substituído a cintilografia pulmonar, esta permanece como o teste diagnóstico de escolha para pacientes com comprometimento renal ou histórico de alergia ao meio de contraste angiográfico e para mulheres com idade inferior a 40 anos de modo a reduzir a exposição dos seios. Para o diagnóstico de EP na gravidez, a angiografia pulmonar produz menos exposição materna e fetal à radiação e é preferível à angiografia pulmonar por TC.

Ressonância Magnética

Diferentemente da angiografia pulmonar por TC, a ressonância magnética (RM) com gadolínio não submete o paciente à radiação ionizante, e o gadolínio pode ser aplicado com segurança aos pacientes com histórico de alergia ao corante de contraste. Embora originalmente promovido como teste de escolha para o diagnóstico da EP em pacientes com comprometimento renal, o surgimento da fibrose sistêmica nefrogênica (Cap. 267) como a complicação da administração do gadolínio nesses pacientes diminuiu o entusiasmo por esse teste. A precisão da RM para a detecção da EP parece semelhante à da angiografia pulmonar por TC, porém a angiografia pulmonar por ressonância magnética (RM) é mais tecnicamente exigente. A angiografia pulmonar por RM tem uma sensibilidade mais alta para o diagnóstico da EP quando combinada à venografia por RM. Com essas limitações, a RM deve ser usada para diagnosticar a EP apenas nas clínicas com experiência no teste e nos pacientes para os quais os testes padrão são contraindicados.

Angiografia Pulmonar

A angiografia pulmonar requer uma injeção de contraste direto nas artérias pulmonares, seguida pela imagem usando a tecnologia de subtração digital para fornecer imagens de alta qualidade. A presença de um trombo, que aparece como um defeito de enchimento ou um corte repentino do fluxo sanguíneo em uma ramificação da artéria pulmonar, estabelece o diagnóstico de EP. Embora a angiografia direta permita a visualização de pequenos trombos nas artérias pulmonares subsegmentares, a alta variabilidade interobservador na interpretação de defeitos de enchimento isolados nesse nível limita a especificidade desse achado. Como teste invasivo, o índice de mortalidade associado à angiografia pulmonar é de 0,2%, com as mortes ocorrendo normalmente nos pacientes com comprometimento hemodinâmico ou insuficiência respiratória. Devido aos riscos associados e uma vez que a angiografia pulmonar por TC oferece informações semelhantes ou melhores, hoje a angiografia pulmonar direta é raramente executada, exceto no paciente que poderá ser submetido a uma embolectomia pulmonar.

Outros Testes

Os testes sanguíneos de rotina em pacientes com EP devem incluir hemograma completo, incluindo a contagem de plaquetas, relação normalizada internacional (INR) basal e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). Os valores séricos da creatinina e do nitrogênio ureico são necessários para auxiliar na decisão de escolha da terapia anticoagulante, e os eletrólitos séricos e as enzimas hepáticas fornecem informação de base útil.

Os marcadores sanguíneos de disfunção ventricular direita, os quais ocorrem na EP extensa, incluem o peptídeo natriurético encefálico (PNE) ou o seu precursor N-terminal pró-PNE, que são liberados em resposta ao estiramento ventricular (Cap. 58). Valores elevados de troponina I ou T traduzem lesão miocárdica (Cap. 72). Embora esses marcadores estejam associados a pior prognóstico nos pacientes com EP, seu valor preditivo positivo para o diagnóstico é muito baixo.

O ECG pode evidenciar novas alterações, sugestivas de sobrecarga ventricular direita, como inversão da onda T nas derivações V_1 a V_4; o padrão clássico S1, Q3, T3 (Fig. 98-4); e bloqueio cardíaco de ramo direito completo ou incompleto. Contudo, essas alterações do ECG apresentam sensibilidade limitada e são observadas predominantemente em pacientes com êmbolos pulmonares mais graves.

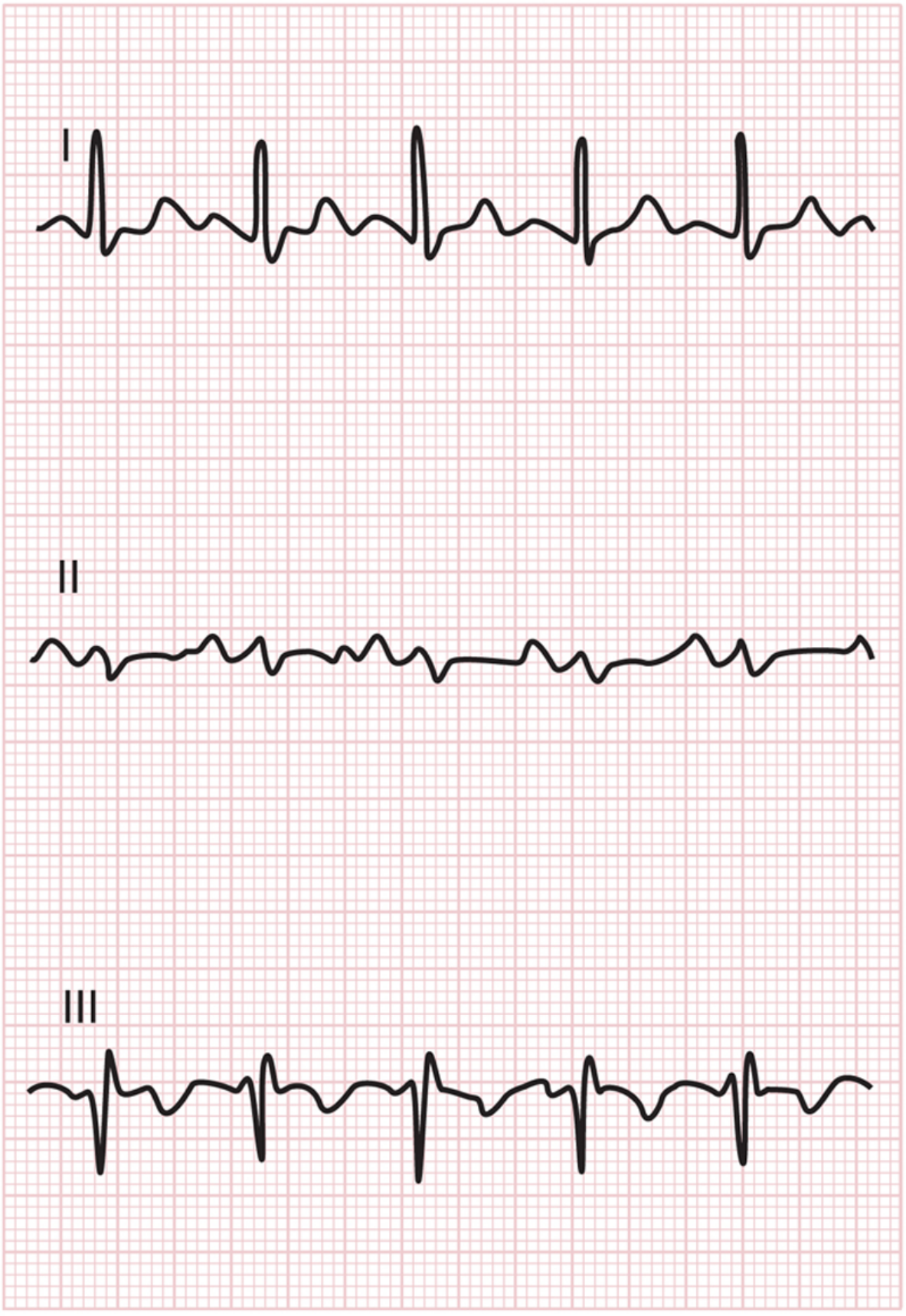

FIGURA 98-4 Eletrocardiograma clássico de êmbolos pulmonares. Observe o padrão "S1, Q3, T3".

Os achados ecocardiográficos sugestivos de disfunção ventricular direita incluem dilatação ventricular direita ou hipocinesia, aumento do diâmetro ventricular direito em relação ao do ventrículo esquerdo e aumento da velocidade do jato de regurgitação tricúspide. A ecocardiografia também pode detectar *shunt* da direita para a esquerda através de um forame oval patente e pode demonstrar a presença de um trombo ventricular direito, sendo que ambos estão associados ao aumento de mortalidade em pacientes com EP. Contudo, dada a ausência de critérios universais para o diagnóstico de disfunção ventricular direita, a utilidade da ecocardiografia

de rotina permanece incerta. Em termos globais, a ecocardiografia de rotina é recomendada apenas em pacientes com hipoxemia grave ou com evidência de outras alterações que sugiram comprometimento hemodinâmico.

Estratégias Diagnósticas

Os pacientes com probabilidade pré-teste baixa a moderada de EP devem passar pelo teste do D-dímero (Fig. 98-2). O teste do D-dímero negativo exclui o diagnóstico de EP nesses pacientes, mas o positivo indica a necessidade da angiografia pulmonar por TC com multidetectores. Os pacientes com alta probabilidade pré-teste de EP devem ser enviados diretamente para a angiografia pulmonar por TC com multidetectores. Um diagrama pulmonar por TC positivo estabelece o diagnóstico de EP, enquanto o teste negativo o exclui.

O papel do ultrassom de compressão venosa, que é usado para estabelecer o diagnóstico de TVP (Cap. 81), permanece controverso. Devido à sensibilidade subótima da angiografia pulmonar por TC de detector único para o diagnóstico de EP, o ultrassom de compressão venosa bilateral também deve ser realizado se a tecnologia de multidetector não estiver disponível. Embora a angiografia pulmonar por TC negativa exclua com segurança a EP, pelo menos nos pacientes com probabilidade pré-teste baixa ou moderada o ultrassom de compressão venosa bilateral ainda pode ser útil. Por exemplo, o achado da TVP proximal torna óbvia a necessidade de testes adicionais, um resultado que pode ser particularmente útil. Por exemplo, um achado de TVP nas extremidades inferiores ou superiores, o que elimina a necessidade de testes adicionais, pode ser particularmente útil em pacientes que são maus candidatos para a angiografia pulmonar por TC, como aqueles com insuficiência renal ou história de alergia ao contraste. Os pacientes com uma cintilografia pulmonar de probabilidade não alta ou achados equívocos no angiograma pulmonar por TC devem fazer o exame de ultrassom de compressão venosa serial para excluir a possibilidade da TVP da perna, que então se estende para as veias proximais.

Tratamento

Embora a terapia anticoagulante continue sendo o tratamento padrão da EP, os pacientes com comprometimento hemodinâmico grave podem precisar de terapia de reperfusão ou trombectomia cirúrgica para restabelecer o fluxo sanguíneo rapidamente nas artérias pulmonares e reduzir a pressão da artéria pulmonar. Por outro lado, o tratamento ambulatorial é tão seguro quanto o tratamento hospitalar de pacientes com EP aguda de baixo risco.[A2] [A3] Em pacientes com EP de risco intermediário (Tabela 98-2), pode ser considerado o tratamento ambulatorial, mas a internação hospitalar de curta duração pode ser uma abordagem mais segura. Desse modo, a rápida estratificação do risco é crucial para auxiliar na escolha do tratamento. Pacientes com EP que apresentam contraindicações à terapia anticoagulante podem necessitar da colocação de um filtro na veia cava inferior.

Tabela 98-2

Estratificação do risco de pacientes com embolia pulmonar e tratamentos além da anticoagulação

CLASSIFICAÇÃO	COMPROMETIMENTO HEMODINÂMICO	DISFUNÇÃO VENTRICULAR DIREITA	NÍVEIS ELEVADOS DE TROPONINA E/OU PNE*	TRATAMENTO
Grave	Sim	Sim	Sim	Terapia fibrinolítica
Moderada	Não	Sim	Sim	Pode considerar a terapia fibrinolítica se for muito sintomático
Leve	Não	Não	Não	Considerar o tratamento em ambulatório

* Os marcadores sanguíneos incluem troponina, peptídeo natriurético encefálico (PNE) e N-terminal pró-PNE.

Embolia Pulmonar Grave

Os pacientes de alto risco podem ser identificados no leito (Tabela 98-2) com base na presença ou ausência de comprometimento hemodinâmico. Esses pacientes também têm disfunção ventricular direita e níveis elevados de biomarcadores. A causa mais comum de morte em pacientes com EP grave é a falência ventricular direita aguda, que causa baixo débito sistêmico. Para prevenir essa complicação, os pacientes com EP grave requerem suporte hemodinâmico e respiratório, podendo beneficiar-se de uma terapia da reperfusão. Os pacientes com falência ventricular direita frequentemente precisam da expansão hídrica modesta e podem necessitar de agentes inotrópicos como a dobutamina (iniciando com uma dose de 0,5 a 1 μg/kg/minuto e depois titulada de acordo com a pressão arterial), dopamina (iniciando com uma dose de 5 μg/kg/minuto e depois aumentando gradualmente em incrementos de 5 a 10 μg/kg/minuto, de acordo com a pressão arterial) ou norepinefrina (iniciando com uma dose de 2 a 4 μg/kg/minuto e depois titulada de acordo com a pressão arterial) para a hipotensão grave ou choque. Os dados emergentes levantam a possibilidade de que os antagonistas da endotelina e os inibidores da fosfodiesterase-5 possam atenuar a hipertensão pulmonar dos pacientes com EP grave, mas esses medicamentos não são atualmente aprovados para essa indicação.

Os pacientes com EP frequentemente têm hipoxemia e hipocapnia. A hipoxemia pode ser revertida com o oxigênio nasal. As medidas para reduzir a febre e a agitação com acetaminofeno e sedação branda podem ajudar a minimizar o consumo de oxigênio. Em pacientes com EP grave que precisam de ventilação mecânica, volumes correntes baixos devem ser usados, e a pressão expiratória final positiva deve ser aplicada com cuidado, porque pode reduzir o retorno venoso e piorar a insuficiência ventricular direita (Cap. 105).

Terapia de Reperfusão

Os pacientes com EP grave associada a hipotensão ou choque podem se beneficiar da terapia de reperfusão farmacológica,[5] mecânica ou cirúrgica.[6] A reperfusão farmacológica geralmente envolve a administração sistêmica de um agente fibrinolítico (Tabela 98-3), preferivelmente dentro de 4 horas após o início dos sintomas, mas o tratamento tardio ainda pode ter benefícios. Até 13% dos pacientes que recebem tratamento fibrinolítico apresentam um sangramento significativo, e o índice de sangramento intracraniano ou fatal pode atingir 1,8%. Por consequência, esse tratamento é atualmente justificado apenas nos pacientes com EP grave e sem contraindicações (Tabela 98-4). Em pacientes com risco intermediário, a terapia fibrinolítica impede a deterioração hemodinâmica mas aumenta o risco de hemorragia e de acidente vascular cerebral.[A4]

Tabela 98-3

Regimes aprovados para a terapia fibrinolítica no tratamento da embolia pulmonar grave

AGENTES	REGIMES RECOMENDADOS
Estreptoquinase	250.000 UI como dose de ataque por 30 minutos, seguidas por 100.000 UI/h por 12 a 24 h
Ativador do plasminogênio do tecido	100 mg por 2 horas ou 0,6 mg/kg por 10 a 15 minutos (dose máxima de 50 mg)

Tabela 98-4

Contraindicações da terapia fibrinolítica

CONTRAINDICAÇÕES ABSOLUTAS
Qualquer AVC hemorrágico ou AVC de origem desconhecida
Lesão do sistema nervoso central ou neoplasia
Trauma significativo, cirurgia ou lesão cefálica grave nas 3 semanas prévias
Hemorragia gastrointestinal no mês anterior
Hemorragia ativa significativa
CONTRAINDICAÇÕES RELATIVAS
AVC isquêmico ou acidente isquêmico transitório nos 6 meses anteriores
Tratamento com antagonista da vitamina K
Gravidez ou parto a menos de 1 semana
Local de punção não compressível
Ressuscitação traumática
Doença hepática avançada
Endocardite infecciosa
Doença ulcerosa péptica ativa

A reperfusão mecânica inclui embolectomia por cateter percutâneo com a fragmentação do trombo, uma abordagem que evita a necessidade dos medicamentos fibrinolíticos, ou tratamento fibrinolítico direcionado por cateter, que exige doses de agentes fibrinolíticos mais baixas que as usadas na administração sistêmica. Em algumas clínicas, a embolectomia pulmonar cirúrgica pode ser uma opção para os pacientes com EP grave, como um êmbolo a cavaleiro ocluindo a artéria pulmonar principal (Fig. 98-5), e que estejam em alto risco de sangramento com o tratamento fibrinolítico sistêmico ou nos quais esse tratamento falhou. As técnicas mecânicas necessitam de cirurgiões experientes e devem ser efetuadas apenas em centros com elevado volume de pacientes.

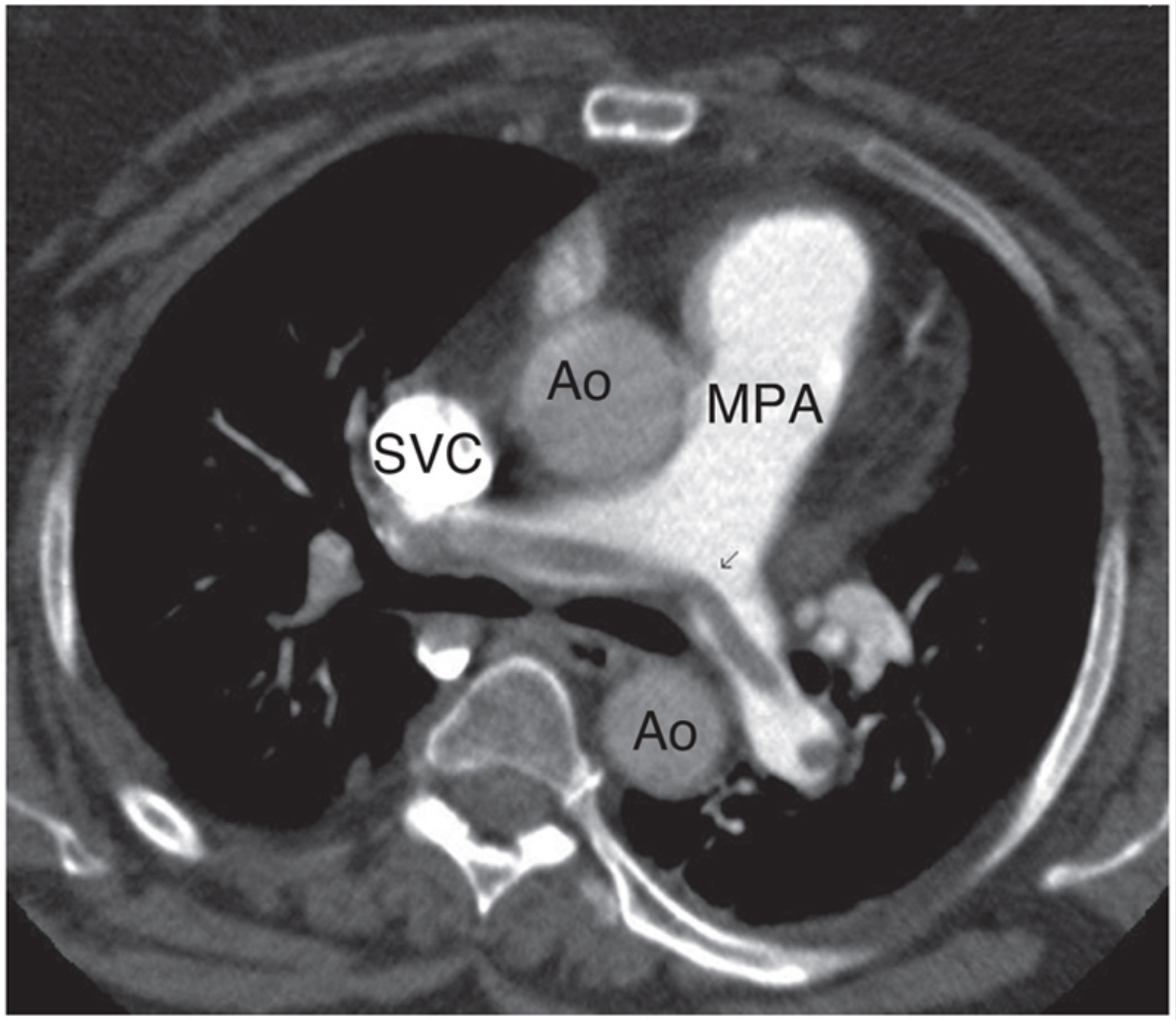

FIGURA 98-5 Embolia pulmonar trombótica.
A angiografia pulmonar por tomografia computadorizada revela uma embolia a cavaleiro na artéria pulmonar principal (APP). Ao = aorta; VCS = veia cava superior.

Terapia de Anticoagulação

A terapia de anticoagulação é a base do tratamento da EP e deve ser iniciada imediatamente, mesmo enquanto os pacientes com suspeita de EP aguardam os resultados dos testes de confirmação. O tratamento começa com um anticoagulante parenteral de rápida ação (p. ex., heparina, heparina de baixo peso molecular [HBPM]), fondaparinux ou outro inibidor oral direto do fator Xa ativado (p. ex., rivaroxabana 15 mg duas vezes por dia). Pacientes com EP grave devem ser tratados com heparina porque outros agentes não foram extensivamente avaliados neste contexto. Além disso, a meia-vida curta da heparina é vantajosa caso seja necessária uma terapia de reperfusão. A heparina deve ser também usada em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina <30 mL/minuto), uma vez que a HBPM, o fondaparinux e a rivaroxabana são eliminados por via renal. Se a HBPM ou o fondaparinux forem usados em pacientes com insuficiência renal moderada (*clearance* da creatinina de 30 a 50 mL/minuto), doses menores devem ser consideradas e os níveis do antifator Xa devem ser dosados para garantir que não há acúmulo sérico.

A heparina deve ser administrada por infusão intravenosa continuada e dosada usando os nomogramas baseados no peso (Tabela 81-4). Normalmente, um *bolus* de 80 U/kg é seguido por uma infusão na taxa de 18 U/kg/h, e as doses subsequentes são ajustadas com base nos resultados do TTPa. A aquisição rápida e a manutenção do TTPa terapêutico são importantes para reduzir o risco da EP recorrente. Além de monitorar o TTPa, a contagem de plaquetas deve ser medida pelo menos duas ou três vezes por semana por causa do risco da trombocitopenia induzida pela heparina (Cap. 172).

A HBPM ou fondaparinux subcutâneos ou rivaroxabana por via oral podem ser usados para os pacientes de EP de risco intermediário ou baixo (Tabela 98-2), usando os regimes ilustrados na Tabela 98-5. Diferentemente da heparina, esses agentes não exigem o monitoramento da coagulação. O risco de trombocitopenia induzida pela heparina é menor com HBPM do que com heparina, mínimo com o fondaparinux e inexistente com a rivaroxabana.

Tabela 98-5

Esquemas de heparina de baixo peso molecular, fondaparinux, rivaroxabana e apixabana no tratamento da embolia pulmonar

AGENTE	DOSE	POSOLOGIA
Enoxaparina	1 mg/kg	Duas vezes ao dia
	1,5 mg/kg	Uma vez ao dia
Dalteparina	100 U/kg	Duas vezes ao dia
	200 U/kg	Uma vez ao dia
Tinzaparina	175 U/kg	Uma vez ao dia
Fondaparinux	5 mg (peso <50 kg)	Uma vez ao dia
	7,5 mg (peso 50 a 100 kg)	Uma vez ao dia
	10 mg (peso >100 kg)	Uma vez ao dia
Rivaroxabana	15 mg	Duas vezes ao dia durante 3 semanas
	20 mg	Uma vez ao dia a partir daí
Apixabana	10 mg	Duas vezes ao dia durante 7 dias
	5 mg	Duas vezes ao dia a partir daí

Após o tratamento inicial com um anticoagulante parenteral, os pacientes com EP necessitam de terapia em longo prazo com antagonista da vitamina K, como a varfarina (Cap. 81) ou com inibidor oral do fator Xa de modo a prevenir a recorrência de TEV. Nos pacientes de EP com risco baixo ou intermediário (Tabela 98-2), a varfarina pode ser iniciada no mesmo dia que a terapia com o anticoagulante parenteral. A terapia com o anticoagulante parenteral deve ser continuada no mínimo por 5 dias e interrompida apenas quando a INR estiver dentro do intervalo terapêutico de 2 a 3, que é o intervalo-alvo para a terapia de longo prazo, durante pelo menos 24 horas. O início do tratamento com a varfarina deve ser adiado nos pacientes com EP grave; eles devem receber a heparina até que estejam estabilizados.

A rivaroxabana oral (15 mg duas vezes por dia durante 3 semanas, seguidos de 20 mg uma vez ao dia a partir daí) é tão eficaz quanto a enoxaparina seguida de varfarina para o tratamento inicial da EP aguda e causa menos eventos hemorrágicos importantes. As alternativas incluem a apixabana oral (10 mg duas vezes ao dia durante 7 dias seguidos de 5 mg duas vezes ao dia) ou enoxaparina durante pelo menos 5 dias seguida de dabigatrana (150 mg duas vezes ao dia) e edoxabana (60 mg uma vez ao dia ou 30 mg uma vez ao dia para um *clearance* de 30 a 50 mL/minuto ou peso inferior a 60 kg).[A5] [A6] [A7] A edoxabana ainda não está licenciada para essa indicação.

Duração da Terapia Anticoagulante

Os pacientes que desenvolvem EP como complicação de um fator de risco reversível, tal como cirurgia, trauma ou doença médica, apresentam baixo risco de recorrência quando a terapia anticoagulante é interrompida. Como consequência, um curso de 3 meses de terapia de varfarina representa um tratamento adequado nesses pacientes, desde que os fatores de risco tenham se resolvido.[7] As mulheres que desenvolvem EP com a terapia de estrogênio também podem ser tratadas por 3 meses, desde que o tratamento hormonal seja interrompido. Por outro lado, os pacientes com EP não provocada apresentam uma taxa mais alta de TEV recorrente quando a terapia anticoagulante é interrompida e exigem um tratamento mais longo, talvez indefinidamente, uma vez que o risco de hemorragia permanece baixo. Um valor de D-dímero aumentado 1 mês após a interrupção do tratamento anticoagulante pode ajudar a identificar tais pacientes.[A8] Depois de um curso mínimo de 3 meses de varfarina na intensidade usual (INR-alvo entre 2 e 3), um regime de intensidade inferior (INR-alvo entre 1,5 e 2) pode simplificar o tratamento, reduzindo a frequência do monitoramento do INR e o risco de sangramento, mas o risco de TEV recorrente é levemente mais alto nesse regime de varfarina de intensidade inferior. A rivaroxabana (20 mg uma vez ao dia), a apixabana (2,5 mg duas vezes ao dia) ou a dabigatrana (150 mg duas vezes ao dia) são alternativas em longo prazo. Esses agentes provocam menos hemorragias do que a varfarina, sem diferença no risco de recorrência de TEV. Parece haver um maior risco de infarto do miocárdico com a dabigatrana do que com a varfarina.[A9]

Filtros de Veia Cava Inferior

Os filtros de veia cava inferior, que são inseridos por via percutânea, são geralmente colocados abaixo da altura das veias renais, mas podem ser colocados mais altos para os trombos na veia cava inferior. Os filtros permanentes e temporários reduzem o risco da EP recorrente, mas não foi demonstrado que prolonguem a sobrevida, em parte porque os filtros permanentes podem ser associados a complicações de longo prazo, incluindo oclusão da veia cava inferior, por causa de trombos, TVP recorrente e síndrome pós-trombótica. Os filtros temporários, projetados para serem removidos dentro de 2 a 4 semanas após a implantação, podem evitar essas complicações de longo prazo, mas a migração de dispositivo e a trombose ocorrem em até 10% dos pacientes com filtros temporários porque a maioria deles não é removida.[8] Devido a esses problemas em potencial, os filtros de veia cava devem ser estendidos aos pacientes com alto risco de EP recorrente e uma contraindicação absoluta à anticoagulação, como os pacientes que desenvolvem EP depois de uma cirurgia de grande porte, que apresentam um sangramento grande na terapia anticoagulante, e mulheres grávidas que tenham EP logo depois do parto. Os filtros temporários devem ser usados nesses casos, e os dispositivos devem ser removidos assim que a terapia anticoagulante possa ser administrada com segurança. Os filtros permanentes são adequados para os pacientes com contraindicações continuadas à anticoagulação.

Subgrupos Específicos de Pacientes

Os pacientes com EP no cenário de um câncer ativo, mulheres que sofrem EP durante a gravidez e pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (Cap. 68) exigem um tratamento especial.

Câncer

O câncer ativo e seu tratamento com quimioterapia, radiologia e fatores de crescimento ou outros agentes biológicos aumentam o risco de TEV (Cap. 179). Os pacientes com câncer avançado geralmente têm mobilidade limitada, o que aumenta o seu risco de TEV.[9] Além disso, os cateteres inseridos percutaneamente ou os cateteres de acesso venoso central podem desencadear a TVP da extremidade superior, podendo levar à EP. Portanto, o índice de suspeita deve ser alto nos pacientes de câncer que apresentam sinais e sintomas sugestivos de EP, TVP ou ambos. Com os avanços na imagem diagnóstica, a EP incidental pode ser descoberta nas varreduras de TC executadas para fins de estadiamento ou para monitorar a resposta ao tratamento. Embora 20% dos pacientes com TEV tenham uma malignidade subjacente, os portadores de EP não devem fazer a triagem rotineira extensiva para o câncer.

Como os pacientes sem câncer, o tratamento inicial da EP nos pacientes com câncer envolve a administração de um anticoagulante parenteral de ação rápida. Para o tratamento estendido, no entanto, a HBPM reduz o risco da TEV recorrente em maior extensão que a varfarina. Além disso, em face de uma nutrição ruim, náusea e vômito graves, trombocitopenia transitória ou procedimentos invasivos, a HBPM é mais fácil de gerenciar que a varfarina. O papel dos novos anticoagulantes orais em pacientes oncológicos com EP é incerto.

Os pacientes de câncer que desenvolvem a EP depois de uma cirurgia curativa ou com a quimioterapia adjuvante para a doença de estágio limitado devem ser tratados no mínimo por 3 meses ou até que tenham concluído sua série de quimioterapia. Os portadores de EP no cenário do câncer avançado apresentam risco de

recorrência de pelo menos 20% no primeiro ano após a interrupção da terapia anticoagulante, portanto exigem tratamento prolongado.[10]

Gestação

O tratamento da EP na gravidez (Cap. 239) é focado principalmente na heparina ou HBPM porque, diferentemente da varfarina e dos novos anticoagulantes orais, esses agentes não atravessam a placenta.[11] Embora a heparina e a HBPM possam ser aplicadas por via subcutânea, a HBPM ajustada para o peso é preferida em vez da heparina pelo fato de poder ser administrada uma vez ao dia sem o monitoramento de rotina, e porque os riscos de trombocitopenia induzida pela heparina e de osteoporose são mais baixos com a HBPM que com a heparina. O monitoramento antifator Xa da HBPM deve ser considerado em mulheres nos extremos do peso corporal e nos portadores de comprometimento renal. O fondaparinux só deve ser considerado para mulheres grávidas com histórico de trombocitopenia induzida pela heparina, ou que desenvolvem reações no local da injeção de heparina ou HBPM.

A HBPM deve ser continuada por toda a gravidez. A varfarina deve ser evitada porque atravessa a placenta e pode causar anormalidades ósseas e no sistema nervoso central, hemorragia fetal e descolamento da placenta. Durante o trabalho de parto e o parto, a analgesia epidural deve ser evitada a menos que a HBPM profilática tenha sido interrompida pelo menos 12 horas antes da inserção do cateter epidural, e que a HBPM terapêutica tenha sido interrompida pelo menos 24 horas antes. O tratamento pode ser retomado dentro de 6 horas após a remoção do cateter epidural.[12] Após o parto, a terapia anticoagulante deve ser continuada no mínimo por 3 meses; a varfarina pode ser usada em substituição à HBPM, pois não foi detectada no leite materno.

Os agentes fibrinolíticos têm sido usados com sucesso para o tratamento da EP grave na gravidez, mas podem causar sangramento, geralmente no trato urogenital. Se a EP se desenvolver no final da gravidez, um filtro temporário pode impedir a recorrência durante o parto, quando a terapia anticoagulante deve ser interrompida.

Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica

Uma complicação rara da EP, a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica se desenvolve em 0,5% a 5% dos pacientes no decorrer de meses ou anos em que os êmbolos das principais artérias pulmonares são substituídos por tecido fibroso, o qual se torna incorporado à parede do vaso e, portanto, o estreita ou obstrui. A obstrução crônica do leito vascular pulmonar aumenta a resistência da artéria pulmonar e pode levar a uma insuficiência cardíaca direita. Embora os pacientes possam ser assintomáticos inicialmente, à medida que a doença progride eles apresentam dispneia crescente no esforço e hipoxemia. A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica deve ser suspeitada nos pacientes com hipertensão pulmonar (Cap. 68), e o diagnóstico pode ser estabelecido com uma combinação de ecocardiografia e cintilografia pulmonar ou angiografia pulmonar por TC.

A terapia médica se concentra no tratamento da insuficiência cardíaca direita e no uso da prostaciclina, antagonistas do receptor de endotelina ou inibidores da fosfodiesterase-5, ou uma combinação entre estes, para diminuir a pressão da artéria pulmonar (Tabela 68-2 e Fig. 68-6). O riociguat, um inibidor solúvel do estimulador da guanilato ciclase, é uma nova opção.[A10] Esses agentes podem ter utilidade limitada devido à natureza fibrótica do material da obstrução. O tratamento definitivo envolve a tromboendarterectomia cirúrgica para remover o material de oclusão das artérias pulmonares. Esse procedimento é associado a uma taxa de mortalidade perioperatória que pode chegar aos 4%, dependendo da gravidade da doença, e a taxa de sobrevida em 3 anos é de cerca de 80%.

Prevenção

Pelo menos metade dos pacientes de ambulatório com TEV recém-diagnosticado têm um histórico de hospitalização recente, e a maioria não recebeu a tromboprofilaxia durante a hospitalização; como resultado, a EP é a causa prevenível mais comum da morte em pacientes hospitalizados nos Estados Unidos. As diretrizes da profilaxia primária estão disponíveis e devem ser seguidas (Tabelas 38-2 e 38-3).

Prognóstico

Com o diagnóstico estabelecido e a terapia anticoagulante adequada iniciada, a maioria dos pacientes com EP sobrevive. Os índices de fatalidade-caso 1 mês depois do diagnóstico de TVP ou EP são de 6% e 12%, respectivamente. Os pacientes com EP grave que apresentam choque têm o índice de mortalidade mais alto e muitos morrem dentro de 1 hora após a apresentação. Embora o índice de fatalidade-caso nos pacientes com EP seja o dobro da TVP, muitas das mortes resultam de condições comórbidas, e não da EP propriamente dita. Os fatores associados à mortalidade precoce depois do TEV incluem a apresentação como EP, idade avançada, câncer e doença cardiovascular subjacente. A complicação de longo prazo mais grave da EP é a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (Cap. 68).

Apesar da terapia anticoagulante, o TEV recorrente ocorre em até 6% dos pacientes durante os primeiros 6 meses. Durante o tratamento de anticoagulação, os pacientes com TEV provocado e não provocado têm riscos de recorrência semelhantes. Por outro lado, quando a terapia anticoagulante é interrompida, os pacientes com TEV não provocado têm um risco de recorrência de 10% em 1 ano e de 30% em 5 anos, enquanto o provocado apresenta índices de recorrência de 3% e 10%, respectivamente. Os eventos recorrentes muitas vezes espelham os eventos-índice; após a EP inicial, cerca de 60% das recorrências são de EP. Devido ao alto risco de recorrência nos pacientes com TEV não provocado, muitos especialistas recomendam a terapia anticoagulante indefinida para esses pacientes. Por outro lado, dado o menor risco de recorrência em pacientes com TEV provocado, o tratamento anticoagulante pode ser interrompido 3 meses depois, desde que os fatores de risco transitórios para TEV tenham sido resolvidos.

Em pacientes com TEV não provocado, os anticoagulantes reduzem o risco de recorrência em 80% a 90%, enquanto o ácido acetilsalicílico reduz o risco em apenas 35%. Assim, o tratamento anticoagulante é preferível em relação ao ácido acetilsalicílico. A terapia prolongada com varfarina pode ser dispendiosa, e os dados emergentes indicam que os novos anticoagulantes orais, como a dabigatrana, a rivaroxabana e a apixabana, são eficazes na prevenção secundária de TEV em longo prazo.

Embolia pulmonar não trombótica

Definição

O material não trombótico que pode embolizar para os pulmões inclui gordura, líquido amniótico, células de tumores, talco em usuários de fármacos intravenosos e dispositivos médicos.

Síndrome da Embolia Gordurosa

Epidemiologia

Essa síndrome normalmente ocorre no cenário de trauma, particularmente após a fatura de ossos longos ou da pelve. O risco aumenta com o número de ossos fraturados, e a síndrome ocorre com mais frequência em fraturas fechadas que nas abertas. A embolia gordurosa também pode complicar a cirurgia ortopédica ou trauma em tecidos ricos em gordura, como pode ocorrer na lipoaspiração.

Biopatologia

Caracterizada por uma combinação de manifestações respiratórias, neurológicas, hematológicas e cutâneas, a síndrome de embolia gordurosa reflete uma combinação da obstrução vascular por glóbulos de gorduras (E-Fig. 98-2), bem como efeitos prejudiciais dos ácidos graxos livres liberados desses glóbulos pela ação das lipases da lipoproteína. Esses ácidos graxos livres aumentam a permeabilidade vascular, induzem uma síndrome de vazamento capilar e podem desencadear a agregação de plaquetas.

Manifestações clínicas

Os sintomas geralmente se desenvolvem em 24 a 72 horas após o trauma ou a cirurgia. Os pacientes muitas vezes se queixam de dor vaga no tórax e falta de ar. A taquipneia e a febre associadas à taquicardia desproporcional são comuns. A síndrome pode progredir rapidamente para a hipoxemia grave que exige ventilação mecânica. As manifestações neurológicas, que frequentemente começam após o desconforto respiratório, incluem sonolência, confusão, nível de consciência reduzido e convulsões. Os pacientes podem ter petéquias, envolvendo particularmente a conjuntiva, a mucosa bucal e a metade superior do corpo.

Diagnóstico

A síndrome de embolia gordurosa deve ser suspeita quando o desconforto respiratório ocorrer 1 dia ou mais depois de um trauma significativo ou da cirurgia ortopédica, particularmente quando existem defeitos neurológicos associados e petéquias. A radiografia de tórax pode revelar infiltrados alveolares difusos. Embora as gotículas de gordura possam ser encontradas no líquido de lavado broncoalveolar, esse achado não tem especificidade para a síndrome de embolia gordurosa.

Prevenção, tratamento e prognóstico

A estabilização precoce das fraturas de ossos longos reduz o risco de embolização da gordura. O tratamento de suporte deve ser fornecido, incluindo oxigênio e ventilação mecânica. A utilidade dos corticosteroides continua sendo controversa.

Embora índices de mortalidade tão altos quanto 10% tenham sido relatados, o prognóstico é geralmente bom.

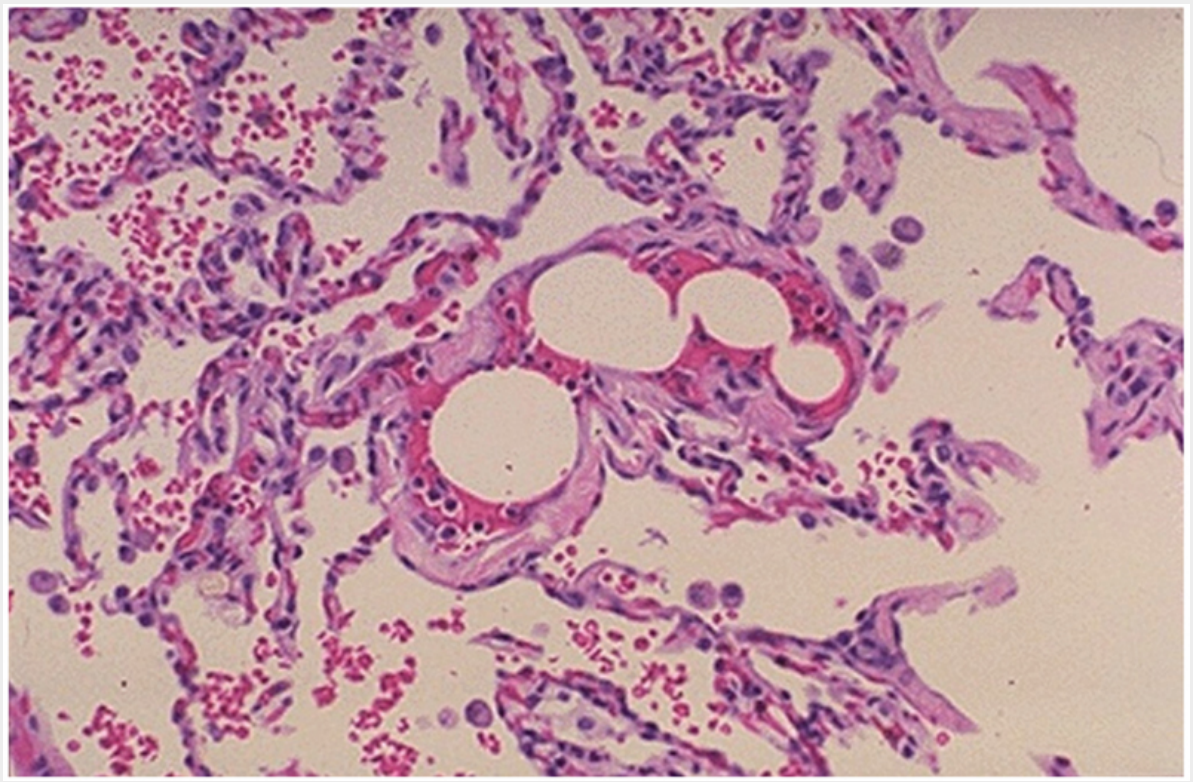

E-FIGURA 98-2 Embolia gordurosa.
Glóbulos de gordura, em pequenos vasos do pulmão, em um paciente que morreu 2 dias após a ruptura traumática do fêmur.

Embolia Gasosa Venosa

Epidemiologia

A embolia gasosa venosa, que inclui o aprisionamento do ar ambiental ou gás exógeno no sistema venoso, requer a comunicação direta entre o ar e uma veia, bem como um gradiente de pressão que favoreça a entrada do ar na veia. O ar pode ser introduzido por um cateter venoso central como consequência de procedimentos médicos ou cirúrgicos invasivos ou depois de um barotrauma.

Biopatologia

Os êmbolos gasosos venosos grandes obstruem o trato de saída pulmonar do ventrículo direito, enquanto as misturas de bolhas de ar e trombos de fibrina podem obstruir as arteríolas pulmonares. Em qualquer um desses casos, a insuficiência ventricular direita pode ocorrer. No forame oval patente (Cap. 69), os êmbolos gasosos venosos podem entrar na circulação coronariana, cerebral ou sistêmica.

Manifestações clínicas

Os sinais e sintomas dependem do volume de ar e da rapidez de sua entrada na circulação. *Bolus* grandes e rápidos de ar são menos toleráveis que a entrada lenta de quantidades menores. Os êmbolos gasosos pequenos podem ser assintomáticos. Nos êmbolos grandes, os pacientes frequentemente se queixam de dispneia e desconforto retroesternal no tórax, e também podem sentir tontura. Os achados físicos incluem taquipneia, taquicardia e evidência de desconforto respiratório. Os pacientes podem ter sinais de insuficiência cardíaca direita. Um sopro contínuo, ritmado e de "roda de moinho", que reflete o ar no ventrículo direito, pode ser ouvido.

Diagnóstico

Os pacientes podem apresentar evidências no ECG de disfunção ventricular direita associada a níveis elevados de troponina, que indicam a lesão do miocárdio. A ecocardiografia ou a TC do tórax pode revelar o ar no ventrículo direito. Os pacientes podem ter hipoxemia e hipercapnia, e a contagem de plaquetas pode ser baixa.

Prevenção e tratamento

Todos os cateteres devem ser removidos usando técnicas que minimizem a embolia gasosa, o ar deve ser removido das seringas antes da injeção, e é necessário cuidado durante a cirurgia para garantir que as bolhas de ar não se formem nos vasos sanguíneos. Para evitar a embolia gasosa associada ao barotrauma, os mergulhadores precisam de um treinamento sobre como mergulhar e reemergir com segurança (Cap. 94).

A fonte de qualquer embolia gasosa deve ser identificada para que a embolia adicional possa ser prevenida. O posicionamento em decúbito lateral esquerdo pode beneficiar os pacientes que tenham uma bolha de ar grande aprisionada no trato de saída do ventrículo direito; esse posicionamento coloca o trato de saída abaixo da cavidade ventricular direita, permitindo assim a migração da bolha de ar para uma posição que não cause obstrução. A aspiração do ventrículo direito através de um cateter venoso central também pode ser benéfica. Os pacientes devem receber o oxigênio suplementar de fluxo alto, e a oxigenação hiperbárica deve ser considerada para os pacientes com disfunção cardíaca ou neurológica.

Prognóstico

O resultado depende da extensão da embolia gasosa. Com um bom atendimento de suporte, o índice de mortalidade pode ser menor que 10%, mesmo nos pacientes com êmbolos gasosos grandes. No entanto, os defeitos neurológicos residuais geralmente persistem.

Embolia do Líquido Amniótico

Epidemiologia e biopatologia

A embolia do líquido amniótico é uma complicação rara, mas catastrófica da gravidez, ocorrendo em cerca de 1 em 8.000 a 1 em 80.000 gravidezes. A síndrome se desenvolve quando o líquido amniótico e as células fetais entram na corrente sanguínea materna através de pequenas lacerações nas veias uterinas durante o trabalho de parto. Os êmbolos no coração e nos pulmões (E-Fig. 98-E3) causam disfunção cardíaca e desconforto respiratório. Além disso, o líquido amniótico e outros detritos ativam o sistema de coagulação, e a trombina resultante desencadeia, em seguida, a formação de fibrinas e a ativação das plaquetas para induzir a coagulação intravascular disseminada (Cap. 175).

Manifestações clínicas e diagnóstico

Frequentemente, a síndrome apresenta um início abrupto de dispneia, cianose e hipotensão que podem progredir rapidamente para o colapso cardiovascular e a morte. Os pacientes que sobrevivem a essa fase muitas vezes desenvolvem manifestações de coagulação intravascular disseminada (Cap. 175) caracterizadas por sangramento difuso, petéquias e equimose.

O diagnóstico deve ser suspeitado em mulheres no final da gravidez, geralmente no trabalho de parto, que apresentem o início repentino de desconforto respiratório seguido por cianose, hipotensão e choque. Esses achados são frequentemente associados à confusão ou nível reduzido de consciência, convulsões e evidência de coagulopatia de consumo.

Tratamento

As medidas de suporte incluem oxigênio, ventilação mecânica e suporte hemodinâmico. A transfusão de plaquetas, plasma fresco congelado e crioprecipitado pode ser administrada para substituir os fatores de coagulação consumidos e as plaquetas. A heparina, geralmente em doses terapêuticas baixas, pode ser útil em alguns casos. Se a embolia do líquido amniótico ocorrer antes ou durante o parto, o feto frequentemente terá um mau resultado. Assim que a mãe estabilizar, portanto, devem ser feitas todas as tentativas de parto do feto.

Prognóstico

Embora rara, a embolia do líquido amniótico continua sendo a principal causa de morte materna durante o trabalho de parto e as primeiras horas depois do parto. Apesar dos avanços no tratamento crítico, os índices de mortalidade materna e fetal continuam sendo cerca de 60% e 20%, respectivamente, com até a metade dos sobreviventes (mães e bebês) sofrendo disfunção neurológica permanente induzida pela hipoxia.

Outros Materiais Embólicos

Muitas substâncias, como talco, amido e celulose, são usadas como veículos na fabricação de drogas ilícitas. Alguns desses medicamentos são moídos por usuários de drogas (Cap. 34), misturados em líquidos e depois injetados intravenosamente. As partículas do veículo podem ficar aprisionadas na vasculatura pulmonar, onde podem induzir a formação de granulomas.

Os êmbolos de tumor no pulmão podem imitar pneumonia, tuberculose ou doença pulmonar intersticial na radiografia de tórax. Os cânceres da próstata e de mama são as fontes mais comuns desses êmbolos, seguidos pelo carcinoma hepatocelular e pelos cânceres de estômago e pâncreas. Embora sejam encontrados em até 26% das autópsias nos pacientes com câncer avançado, os êmbolos de tumores não são identificados com frequência antes da morte.

Vários tipos de dispositivos intravasculares podem embolizar para os pulmões, incluindo os filtros de veia cava, pontas quebradas de cateteres, fios-guias, fragmentos de sondas e bobinas usadas para a embolização. Muitos desses dispositivos se alojam no átrio direito, ventrículo direito ou artérias pulmonares. A recuperação intravascular pode resgatar a maioria deles; a cirurgia aberta pode ser exigida para os demais.

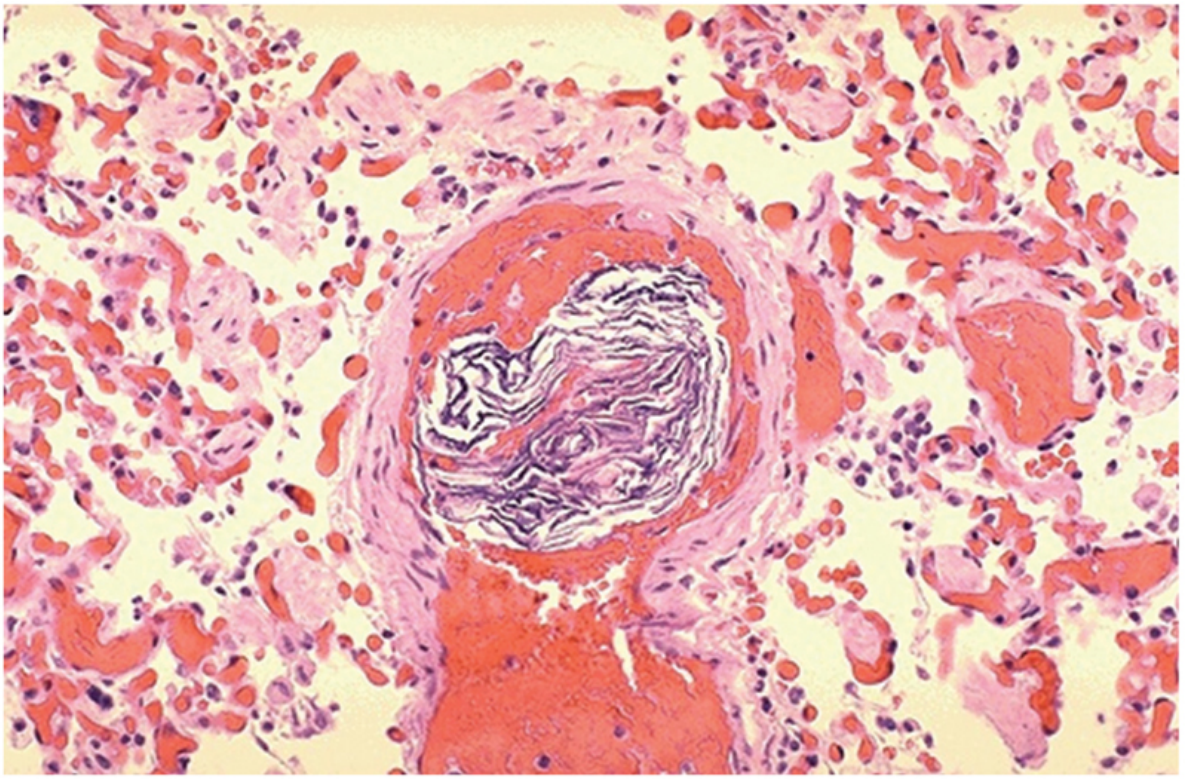

E-FIGURA 98-3 Embolia amniótica.
Células escamosas fetais, cabelo e mucina na vasculatura pulmonar de uma mulher que desenvolveu falta de ar aguda, colapso circulatório e coagulopatia logo após o parto.

Referência de Grau A

A1. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298:2743–2753.

A2. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378:41–48.

A3. Zondag W, Kooiman J, Klok FA, et al. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42:134–144.

A4. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370:1402–1411.

A5. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342–2352.

A6. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799–808.

A7. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406–1415.

A8. Prandoni P, Prins MH, Lensing AW, for the AESOPUS Investigators et al. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:577–585.

A9. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:709–718.

A10. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319–329.

Referências Gerais

1. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2010;363:266–274.
2. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012;379:1835–1846.
3. Hughes MJ, Stein PD, Matta F. Silent pulmonary embolism in patients with distal deep venous thrombosis: Systematic review. *Thromb Res*. 2014;134:1182–1185.
4. Huisman MV, Klok FA. Diagnostic management of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2013;11:412–422.
5. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA*. 2014;311:2414–2421.
6. Worku B, Gulkarov I, Girardi LN, et al. Pulmonary embolectomy in the treatment of submassive and massive pulmonary embolism. *Cardiology*. 2014;129:106–110.
7. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidencebased clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e419S–e494S.
8. Sarosiek S, Crowther M, Sloan JM. Indications, complications, and management of inferior vena cava filters: the experience in 952 patients at an academic hospital with a level 1 trauma center. *JAMA Intern Med*. 2013;173:513–517.
9. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31:2189–2204.
10. Connors JM. Prophylaxis against venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med*. 2014;370:2515–2519.
11. Conti E, Zezza L, Ralli E, et al. Pulmonary embolism in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis*. 2013:1–20.
12. McLintock C, Brighton T, Chunilal S, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. *Aust N Z J Obstet Gynecol*. 2012;52:14–22.
13. Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2014;130:508–518.

Doenças do diafragma, parede torácica, pleura e mediastino

F. Dennis Mccool

Diafragma

O diafragma é uma estrutura em formato de abóbada que separa o tórax do abdome. Consiste em um tendão central e um componente muscular periférico inserido na caixa torácica lateralmente ao longo da superfície interna das seis costelas inferiores, nas cartilagens costais no sentido anteromedial e nos três corpos vertebrais lombares posteriormente. O diafragma é inervado pelo nervo frênico, que se origina das raízes dos nervos cervicais C3 a C5.

Fraqueza e Paralisia do Diafragma

Epidemiologia e biopatologia

Quando o diafragma é ativado, ele se contrai e desce no sentido caudal. A descida do diafragma aumenta a pressão abdominal no sentido inferior, expande a caixa torácica e diminui a pressão pleural, promovendo assim a inflação do pulmão. Ele é o principal músculo da inspiração, e sua ação é responsável por aproximadamente 70% do volume corrente inspirado no indivíduo normal. A função do diafragma pode ser comprometida por distúrbios que afetam o cérebro (Cap. 404), medula espinal (Cap. 400), nervo frênico (Cap. 420), junção neuromuscular (Cap. 422) e o músculo propriamente dito (Cap. 421). A incidência e prevalência da paralisia e fraqueza do diafragma são desconhecidas.

Manifestações clínicas

A fraqueza ou paralisia diafragmática pode envolver um ou os dois hemidiafragmas.[1] Na paralisia diafragmática unilateral, os pacientes são geralmente assintomáticos em repouso, mas podem ter dispneia no esforço ou na posição supina, especialmente com comorbidades como obesidade. Se eles forem assintomáticos, a anormalidade pode ser descoberta como um achado incidental de um hemidiafragma elevado na radiografia do tórax.

A paralisia diafragmática bilateral não é tão comum quanto a unilateral. Geralmente, a incapacidade na paralisia bilateral é mais drástica que na unilateral. A ortopneia é um sintoma particularmente proeminente, e os pacientes muitas vezes não conseguem dormir na posição supina. Esses indivíduos, que também apresentam uma dispneia significativa no esforço quando levantam objetos ou inclinam-se, têm um risco elevado de hipoventilação durante o sono, principalmente no de movimentos oculares rápidos (REM, do inglês, *rapid eye movement*). Consequentemente, os sintomas iniciais de indivíduos com fraqueza ou paralisia uni ou bilateral do diafragma podem ser relacionados à hipoventilação noturna e incluem despertar noturno frequente, noctúria, pesadelos vívidos, sudorese noturna, hipersonolência durante o dia, depressão e cefaleias pela manhã.

Na paralisia diafragmática bilateral, o exame físico é notável para o uso dos músculos acessórios da inspiração e o movimento paradoxal interno da parede abdominal durante a inspiração, que é particularmente nítido quando esses indivíduos ficam deitados na horizontal. A percussão durante a inspiração e a expiração pode detectar a ausência do movimento diafragmático.

Diagnóstico

Os distúrbios que podem causar fraqueza ou paralisia diafragmática unilateral (Tabela 99-1) incluem a lesão traumática do nervo frênico, herpes-zóster (Cap. 375), doença da medula cervical (Cap. 400), compressão tumoral e lesão do nervo frênico relacionada à cirurgia cardíaca ou torácica, ou à ventilação mecânica. O diagnóstico é frequentemente sugerido pela elevação do diafragma na radiografia de tórax (Fig. 99-1). Ele pode ser confirmado pela realização de um "teste de *sniff*" usando a fluoroscopia ou ultrassonografia, no qual o movimento paradoxal (na direção cefálica) da cúpula do hemidiafragma ocorre durante a manobra de *sniff* (pressão inspiratória nasal).

Tabela 99-1

Causas da fraqueza e paralisia diafragmáticas

TRAUMA
Cirurgia cardíaca com cardioplegia a frio
Trauma obtuso
Lesão na medula espinal
Manipulação cervical
Bloqueio dos nervos escaleno e braquial
COMPRESSÃO DO TUMOR
Câncer de pulmão
Tumor mediastinal metastático
METABÓLICA
Diabetes
Deficiência de vitamina (B_6, B_{12}, folato)
Hipotireoidismo
Deficiência de maltase ácida
NEURITE INFLAMATÓRIA
Amiotrofia neurálgica (Parsonage-Turner)
Mononeurite multiplex
Vasculite
Paraneoplásico
DISTROFIAS MUSCULARES
Circunferência dos membros
Duchenne e Becker
DIVERSAS
Amiloidose
Desnutrição
Lesão de radiação
Espondilose cervical
Poliomielite
Esclerose lateral amiotrófica
IDIOPÁTICA

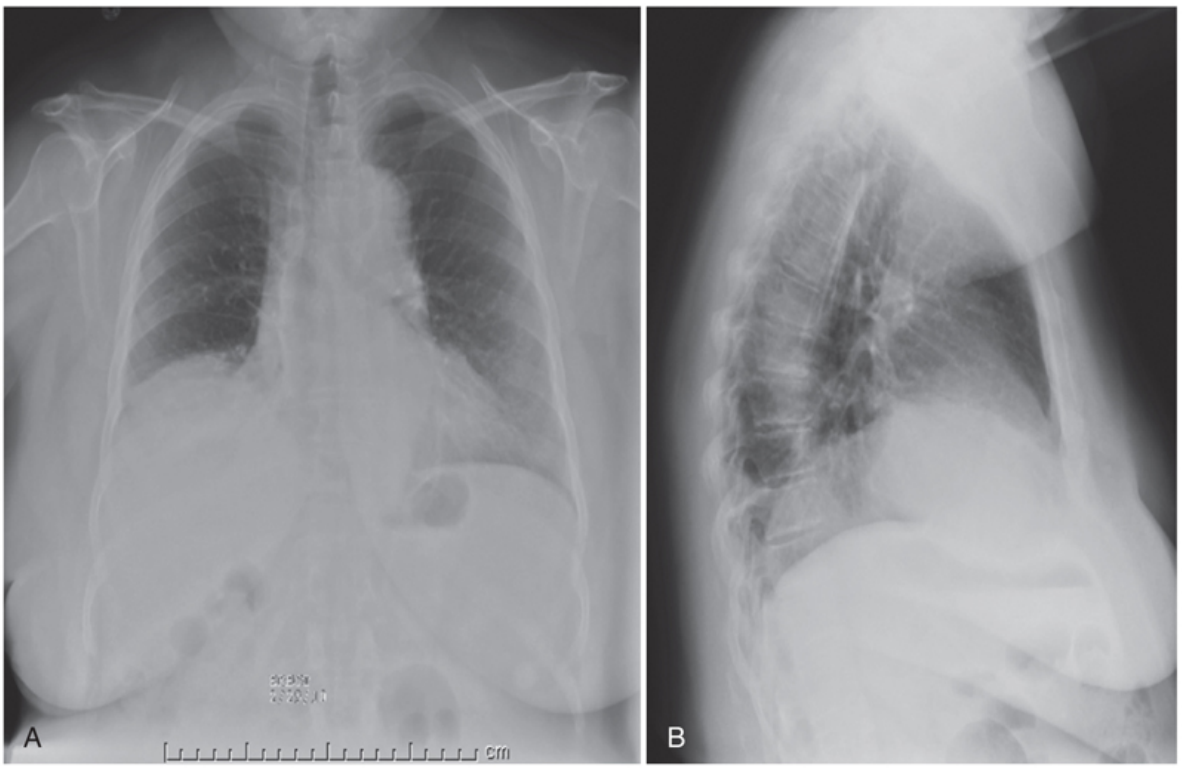

FIGURA 99-1 Radiografias torácicas posteroanterior (**A**) e de perfil (**B**) de um paciente com paralisia do hemidiafragma direito.

A presença da paralisia diafragmática bilateral pode ser muito mais difícil de determinar que a unilateral. A radiografia torácica, que geralmente mostra elevação dos dois hemidiafragmas, pode ser interpretada como "esforço inspiratório ruim" ou "volume pulmonar baixo".

Os testes que podem suportar ou refutar o diagnóstico incluem o teste da função pulmonar (Cap. 85), que normalmente mostra uma redução moderada a grave da capacidade vital (CV) e da capacidade pulmonar total (CPT) (30% a 60% previstos). A restrição se torna mais grave (redução de mais 10% a 30% na paralisia unilateral e de 30% a 50% a mais na bilateral) quando o indivíduo está na posição supina. A pressão inspiratória estática máxima medida na abertura da via aérea ($PI_{máx}$) é

reduzida para 20% a 30% do previsto nos indivíduos com paralisia diafragmática bilateral. O diagnóstico de paralisia diafragmática bilateral pode ser confirmado se as medições da pressão transdiafragmática (a diferença de pressão entre a cavidade torácica e abdominal) não mudarem com a inspiração. A eletromiografia do diafragma e os estudos de condução do nervo frênico podem ser úteis para distinguir a neuropatia ou miopatia. Diferentemente da paralisia diafragmática unilateral, o teste de *sniff* não é útil nos indivíduos com paralisia bilateral, porque pode produzir resultados falso-negativos e falso-positivos. Usando o ultrassom tridimensional, o espessamento normal do diafragma durante a inspiração não será observado. Se o diagnóstico da paralisia diafragmática bilateral for confirmado, uma avaliação da hipoventilação noturna (Cap. 86) deve ser realizada. A tomografia computadorizada (TC) do tórax pode ser necessária para excluir massa mediastínica, e a ressonância magnética (RM) do pescoço pode ser necessária para avaliar a medula espinal e as raízes nervosas (E-Fig. 99-1).

Tratamento e prognóstico

A paralisia diafragmática bilateral pode não ser reversível, a menos que a causa subjacente seja tratável. Por exemplo, as miopatias (Cap. 421) relacionadas aos distúrbios metabólicos podem melhorar com a correção dos desequilíbrios de eletrólitos ou a reposição do hormônio da tireoide. Os distúrbios tóxicos ou metabólicos relacionados ao diabetes, álcool ou infecções virais podem se resolver com o tratamento da doença subjacente. A paralisia diafragmática idiopática ou decorrente da amiotrofia neurálgica (neurite do plexo braquial) pode melhorar espontaneamente ou se resolver por completo em cerca de 60% dos indivíduos, mas a recuperação pode demorar de 18 meses a 3 anos. O nervo frênico percorre o pericárdio e pode ser lesado durante a cirurgia torácica. Os danos ao nervo frênico relacionados à cirurgia cardíaca normalmente se resolvem de maneira espontânea, mas podem persistir se o nervo frênico for seccionado. Para uma lesão alta da medula espinal, na qual as raízes do nervo frênico permanecem intactas (lesão acima de C-3), a estimulação do nervo frênico pode promover a ventilação.

Nas pausas respiratórias durante o sono (Cap. 100), a ventilação não invasiva com pressão positiva (VNI) é o método de tratamento preferível para os pacientes com paralisia diafragmática, pois pode melhorar os sintomas e os desarranjos fisiológicos.

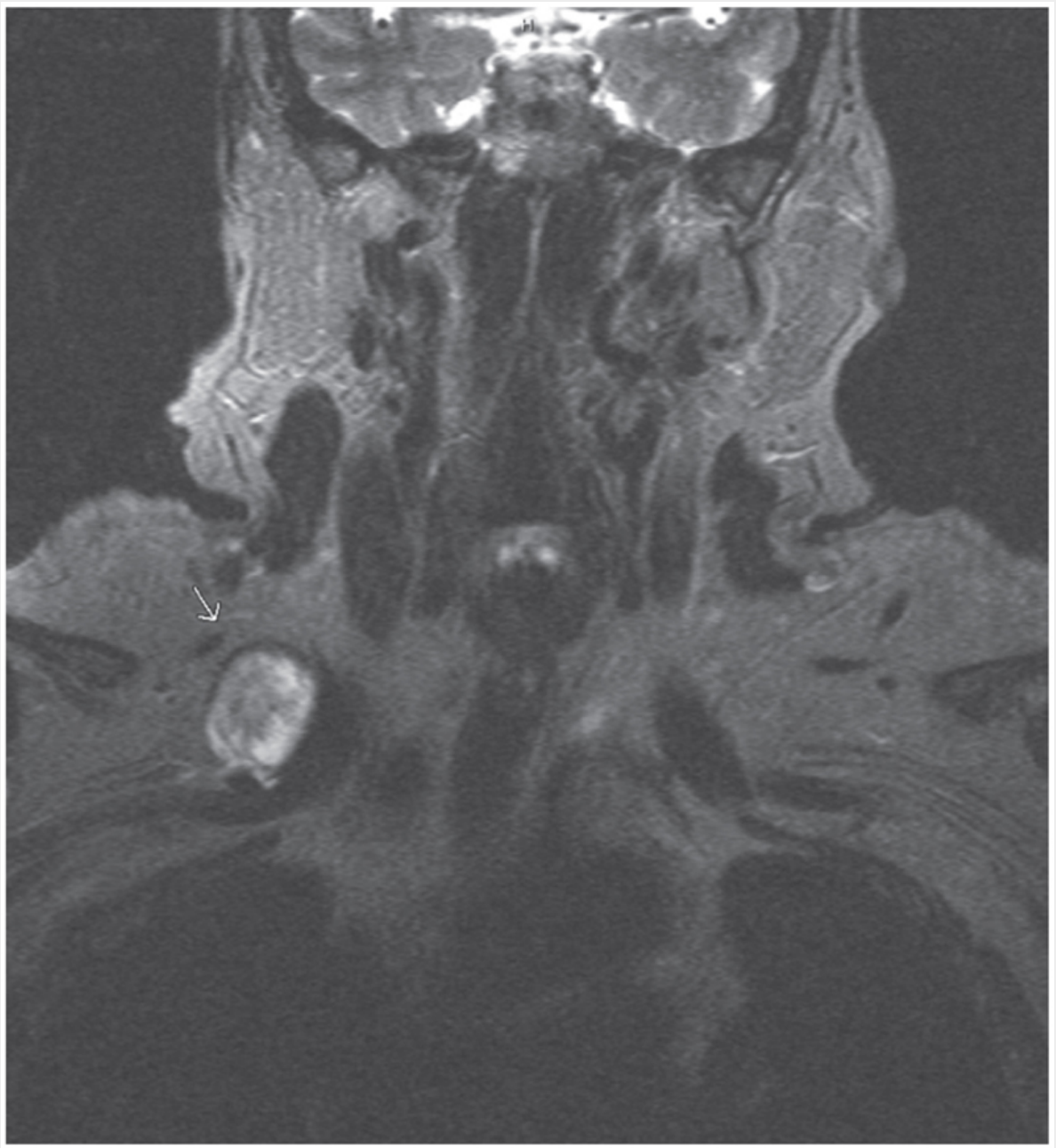

E-FIGURA 99-1 Ressonância magnética do pescoço do mesmo paciente da Figura 99-1. Há uma massa hipervascularizada no ápice da axila e fossa supraclavicular direita, identificada como um schwannoma. O nervo frênico direito está envolvido, resultando em paralisia de hemidiafragma direito.

A ventilação com pressão positiva no período noturno é associada a vários benefícios nos pacientes com doença neuromuscular (Tabela 99-2). O aprimoramento na ventilação pode ser relacionado ao repouso do diafragma durante períodos de ventilação mecânica; esse trabalho reduzido parece reverter a fadiga crônica do músculo respiratório e melhorar a função durante o dia. Outros benefícios podem ser relacionados a mudanças no controle da respiração por reverter a adaptação do

cérebro aos altos níveis de CO_2 "reiniciando" o controlador central para o normal. Quando o paciente com paralisia unilateral tem sintomas graves, a plicatura cirúrgica do hemidiafragma paralisado pode melhorar a capacidade vital, mas essa intervenção não tem nenhum papel na paralisia bilateral do diafragma.

Tabela 99-2

Benefícios terapêuticos da ventilação mecânica não invasiva em pacientes com distúrbios neuromusculares e da parede torácica*

ÍNDICES DE TROCA GASOSA	
PaO_2	Aumento
$PaCO_2$	Redução
Bicarbonato	Redução
MECÂNICA RESPIRATÓRIA	
PIM, PEM	Sem alterações ou leve aumento
PARÂMETROS HEMODINÂMICOS	
PAP	Redução
CONTROLE VENTILATÓRIO	
Resposta ventilatória hipercápnica	Aumento
SONO	
Escore de sonolência de Epworth	Redução
OUTROS PARÂMETROS	
Qualidade de vida	Melhoria
Sobrevida	Aumento

PAP = pressão da artéria pulmonar; PEM = pressão expiratória máxima; PIM = pressão inspiratória máxima;

* Dados de eficiência derivados principalmente de estudos não controlados e não aleatórios.

Distúrbios Diversos do Diafragma

A eventração diafragmática resulta da atrofia localizada do músculo do diafragma ou quando uma parte do diafragma é substituída por tecido fibroelástico. Frequentemente, a eventração resulta na elevação da porção anteromedial direita do diafragma. Os tumores metastáticos para o diafragma geralmente são relacionados à extensão direta do câncer de pulmão. Os tumores primários do diafragma são muito raros. Os lipomas são os tumores benignos mais comuns, e os fibrossarcomas são as neoplasias malignas mais comuns.

Parede torácica

A parede torácica é um componente-chave da "bomba inspiratória" e permite a manutenção da ventilação alveolar normal. Ela consiste nas estruturas ósseas da caixa torácica, das articulações entre as costelas e vértebras, do diafragma, dos músculos intercostais e do abdome. Os distúrbios que afetam qualquer componente da parede torácica podem resultar no comprometimento da respiração.

Cifoscoliose

Epidemiologia e biopatologia

A cifoscoliose, que é um distúrbio espinal comum, afeta aproximadamente 1 em 1.000 indivíduos; cerca de 1 em 10.000 afetados tem uma deformidade espinal grave.[2] As deformidades incluem a curvatura espinal excessiva nos planos coronal (escoliose) e sagital (cifose) e também a rotação do eixo espinal. A cifoscoliose pode ser idiopática ou secundária (paralítica) e associada a doenças neuromusculares como a distrofia muscular e a poliomielite (Caps. 421 e 379). A cifoscoliose pode estar também associada a malformações congênitas da coluna vertebral.

A cifoscoliose idiopática, na qual pode haver uma predominância familiar, normalmente se manifesta no final da infância e início da adolescência, envolvendo mais as mulheres que os homens, em uma proporção de 4:1. Embora um defeito na família de genes de remodelação da cromatina (*CHD7*) tenha sido associado à cifoscoliose idiopática, outros genes também foram identificados.

A cifoscoliose produz um dos comprometimentos mais graves e restritivos de todas as doenças da parede torácica. A capacidade pulmonar total e a capacidade vital podem ser reduzidas para apenas 30% dos valores previstos, que são baseados na envergadura dos braços, e não na altura. Essa patologia restritiva se torna mais grave à medida que o grau de angulação espinal aumenta. A idade do paciente, o grau de rotação espinal, a presença de fraqueza do músculo respiratório e o envolvimento das vértebras torácicas são fatores que promovem o processo restritivo. A insuficiência respiratória é uma causa comum da morbidade e mortalidade nos pacientes com cifoscoliose.

Manifestações clínicas

Os indivíduos com cifoscoliose branda a moderada podem ter queixas de dor nas costas e problemas psicossociais como resultado de sua deformidade. A cifoscoliose podeser classificada como leve, moderada ou grave com base no ângulo da deformidade da coluna vertebral. Os adolescentes com cifoscoliose idiopática branda normalmente têm capacidade normal para o exercício, mas os casos moderados possuem capacidade reduzida para o exercício, com limitações adicionais devido ao descondicionamento. Nas deformidades graves, os pacientes podem ter dispneia no esforço mínimo ou em repouso.

A cifoscoliose grave pode ser prontamente diagnosticada no exame físico. Os achados típicos são a corcunda dorsal, que decorre das costelas anguladas e da assimetria dos ombros, bem como a inclinação do quadril relacionada à rotação espinal. Nos indivíduos mais jovens com deformidades espinais mais brandas, as alterações iniciais podem ser sutis. O teste de Adam com inclinação para a frente, no qual o examinador observa a assimetria da região torácica ou lombar enquanto o paciente inclina o tórax para a frente até que fique paralelo ao chão, pode ajudar a detectar as deformidades mínimas. Na cifoscoliose grave, sinais de insuficiência cardíaca direita (Cap. 58) podem estar presentes, como cianose, veias distendidas do pescoço, edema periférico e hepatomegalia.

Os portadores de cifoscoliose são particularmente propensos à hipoventilação durante o sono, principalmente o REM. Uma vez que as anormalidades relacionadas ao sono e seus efeitos na função cardiorrespiratória são potencialmente tratáveis, os indivíduos com cifoscoliose devem ser avaliados para a hipoventilação noturna bem antes do desenvolvimento hipercapnia diurna.

Diagnóstico

Embora a deformidade espinal muitas vezes seja prontamente aparente no exame físico, seu grau deve ser avaliado pelo cálculo do ângulo da curvatura espinal (o ângulo de Cobb) nas radiografias. Esse ângulo é formado pela interseção das linhas paralelas às vértebras superior e inferior da curva escoliótica ou cifótica (Fig. 99-2). Ângulos acima de 100 graus são geralmente associados a sintomas respiratórios; e acima de 120 graus, à insuficiência respiratória. Os fatores associados à progressão da deformidade espinal incluem fraqueza do músculo inspiratório, curvatura espinal grande no momento da apresentação, imaturidade esquelética e localização

torácica do ápice da curva. Os indivíduos com fraqueza do músculo inspiratório e cifoscoliose são mais propensos a desenvolver a insuficiência respiratória que aqueles com uma força normal no músculo inspiratório.

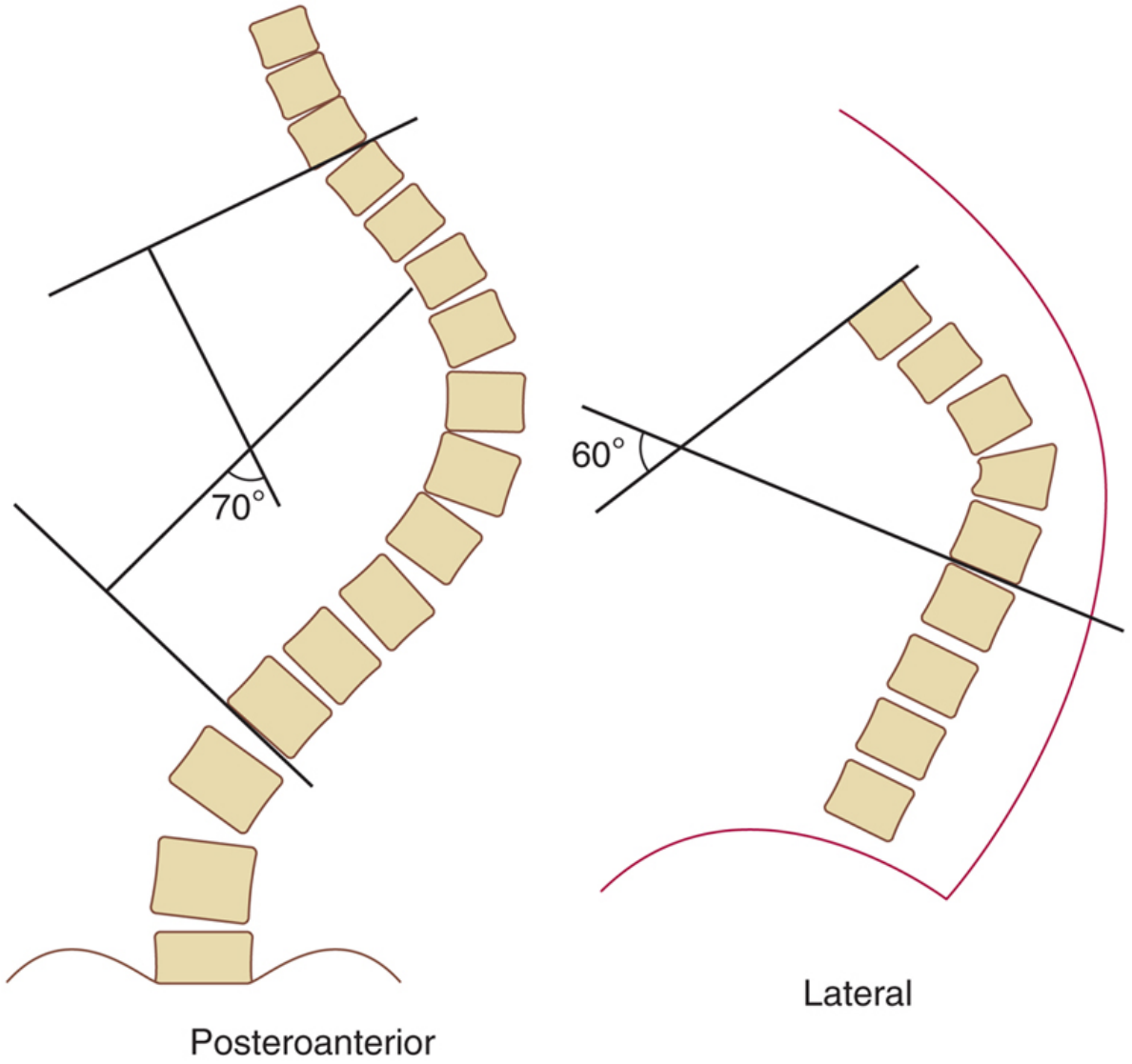

FIGURA 99-2 Desenhos esquemáticos da coluna, ilustrando as linhas construídas para medir o ângulo de Cobb na escoliose e cifose. O ângulo pode ser calculado a partir da interseção das linhas paralelas às vértebras (conforme mostrado para a cifose, *à direita*) ou perpendiculares (conforme mostrado para a escoliose, *à esquerda*).

Tratamento

Os pacientes devem ser incentivados a permanecer fisicamente ativos, para minimizar o descondicionamento do músculo periférico.[A1] Além disso, as medidas gerais de suporte, incluindo imunização contra influenza e pneumococo (Cap. 18), cessação do tabagismo (Cap. 32), conservação do peso corporal normal (Cap. 220) e tratamento de infecções respiratórias em tempo hábil, devem ser instituídas. Os pacientes com cifoscoliose grave e ângulos de Cobb acima de 100 graus devem ser monitorados rigorosamente quanto às complicações respiratórias e hipoventilação noturna. A insuficiência respiratória pode ser precipitada pelas infecções respiratórias ou por medicamentos que produzam depressão do sistema nervoso central.

A hipoventilação noturna, que geralmente precede os achados da hipercapnia diurna e hipoxemia, deve ser tratada com VNI. Esta é normalmente efetuada através de máscara nasal ou facial completa. As indicações para instituir a VNI incluem os sintomas de hipoventilação noturna ou sinais de *cor pulmonale* (Cap. 68) com $PaCO_2$diurna elevada ou saturação noturna do oxigênio abaixo de 89% por 5 dias consecutivos. O oxigênio suplementar pode ser necessário caso a hipoxemia persista apesar da correção da hipoventilação. A VNI pode reduzir o número e a duração das hospitalizações e melhorar a troca gasosa, os gases sanguíneos durante o dia, a qualidade de vida e a mortalidade (Tabela 99-2).

Os tratamentos cirúrgicos e não cirúrgicos (suporte dorsal) têm sido usados em pacientes esqueleticamente imaturos com cifoscoliose idiopática, no esforço de corrigir ou impedir a progressão da deformidade espinal. Os suportes têm sido usados para crianças em crescimento com ângulos de Cobb entre 25 e 40 graus, enquanto a cirurgia é usada nos adolescentes com ângulos acima de 45 graus.[A2] As técnicas cirúrgicas melhoraram desde a introdução das hastes de Harrington nos anos 1960, mas o papel global da abordagem cirúrgica na restauração da função pulmonar de indivíduos com escoliose e na redução da possibilidade de insuficiência respiratória não é claro.[3]

Prognóstico

A cifoscoliose idiopática tem um prognóstico melhor que a cifoscoliose secundária a doenças neuromusculares. Em geral, os indivíduos com cifoscoliose idiopática branda possuem um curso geralmente benigno. Pacientes com deformidades moderadas ou graves correm um risco mais alto de desenvolver complicações respiratórias.

Na cifoscoliose secundária, a idade precoce de início, a progressão rápida da curva durante o crescimento, a progressão da escoliose após a maturidade esquelética, as curvas grandes no momento da apresentação e uma localização torácica (não toracolombar ou lombar) do ápice da curva são fatores de risco para complicações respiratórias. A insuficiência respiratória pode ocorrer nos indivíduos com cifoscoliose branda ou moderada, devido à disfunção concomitante do músculo respiratório.

A força muscular deve ser avaliada nos indivíduos com insuficiência respiratória e ângulos de Cobb abaixo de 100 graus. Quando *cor pulmonale* se desenvolve (Cap. 68) o prognóstico é ruim, e a morte pode ocorrer dentro de 1 ano sem tratamento.

Pectus Excavatum

Epidemiologia e biopatologia

Pectus excavatum, uma deformidade congênita frequente da parede torácica que ocorre em aproximadamente 0,5% a 2% da população, é caracterizado pela depressão excessiva do esterno e de suas cartilagens costais adjacentes. A proporção de homens para mulheres afetadas é de 4:1 e o histórico familiar é comum. O *pectus excavatum* produz o comprometimento funcional mínimo do sistema respiratório. Ocasionalmente, um defeito restritivo estará presente nas reduções brandas na CV e na CPT. Os indivíduos com deformidades peitorais mais graves podem exibir uma redução branda na capacidade máxima para o exercício.

Manifestações clínicas

As preocupações estéticas são os motivos usuais para buscar ajuda médica. A dispneia com a atividade ou exercício pode estar presente, mas geralmente é desproporcional a qualquer anormalidade mensurável na função cardiopulmonar. No exame físico, a depressão do esterno é prontamente aparente, e existe uma excursão normal da caixa torácica durante a inspiração. Um grau brando de escoliose pode estar presente em 40% a 60% dos indivíduos.

Diagnóstico

O *pectus excavatum* é diagnosticado pela inspeção da caixa torácica e torna-se aparente na puberdade ou antes. A TC do tórax é o melhor meio para analisar a deformidade esternal. Os diâmetros anteroposterior e transverso da caixa torácica são medidos no nível da depressão esternal mais profunda. Normalmente, a razão do diâmetro transverso-anteroposterior é de 2,5. Uma proporção acima de 3,5 indica uma deformidade peitoral significativa.

Tratamento e prognóstico

A correção cirúrgica da deformidade é considerada para os pacientes com uma razão do diâmetro transverso-anteroposterior calculado pela TC acima de 3,5 combinada com sintomas de dispneia ou evidência laboratorial de restrição cardíaca ou pulmonar. No entanto, não existem evidências convincentes de que a correção da deformidade melhora a função cardiopulmonar ou a capacidade para o exercício. As abordagens cirúrgicas invasivas incluem a ressecção da cartilagem costal e o reposicionamento do esterno. A necrose do esterno e a infecção podem complicar os procedimentos cirúrgicos invasivos, e a osteotomia do esterno deve ser evitada no início da infância, porque pode ser complicada pelo crescimento interrompido da caixa torácica. As abordagens minimamente invasivas inserem bastões curvados de metal no esterno através de pequenas incisões a cada lado da caixa torácica; com o passar do tempo, o bastão é girado para forçar o esterno para fora. Depois de aproximadamente 2 anos, os bastões são removidos. As complicações não diferem entre essas abordagens cirúrgicas. O prognóstico é excelente nos indivíduos com deformidade apenas branda e nos pacientes que passaram pela correção cirúrgica minimamente invasiva das deformidades mais graves.

Tórax Instável

Epidemiologia e biopatologia

O tórax instável ocorre depois de um trauma em que houve fraturas duplas de três ou mais costelas contíguas ou fraturas combinadas do esterno e de costelas. O resultado é um segmento instável da parede torácica, que se move paradoxalmente para dentro na inspiração e para fora na expiração. Quando várias fraturas costais únicas produzem um segmento instável da parede torácica, essa condição deve ser denominada *parede torácica não integrada*, e não *tórax instável*. Nos adultos, o tórax instável é mais comumente uma consequência de um trauma na parede torácica devido a acidentes automobilísticos ou quedas (Cap. 111). Em crianças, a parede torácica é mais complacente, e o tórax instável é infrequente.

No tórax instável, a capacidade inspiratória é limitada e a CV pode ser reduzida em 50% ou mais. As reduções na complacência pulmonar, devido a contusão ou microatelectasia pulmonar concomitante, pioram a disfunção restritiva e comprometem a troca gasosa. A localização mais comum de um segmento instável é a parede torácica lateral, e essa localização é geralmente associada a mais desarranjos clínicos. Por outro lado, um segmento posterior instável causa menos impacto no sistema respiratório por causa do apoio fornecido pelos músculos paraespinais. Pacientes com tórax instável podem apresentar contusão pulmonar, pneumotórax ou hemitórax concomitantes; exames diagnósticos apropriados devem ser efetuados (Cap. 111).

A hipoventilação e as alterações induzidas pela instabilidade na função do músculo respiratório são fatores-chave para o desenvolvimento da insuficiência respiratória nos indivíduos com tórax instável (E-Fig. 99-2). O encurtamento excessivo dos músculos inspiratórios relacionados ao segmento instável e a necessidade de pressões elevadas devido à rigidez pulmonar aumentam o trabalho respiratório. O trabalho elevado, em combinação com o suprimento reduzido de oxigênio devido a contusão pulmonar ou hipoventilação, predispõe os indivíduos ao desenvolvimento de fadiga da musculatura respiratória. A dor associada às fraturas de costela e o movimento desordenado do segmento instável durante a expiração comprometem a tosse. O tórax instável e a dor associada favorecem o desenvolvimento de atelectasia, diminuem a tosse e podem culminar em insuficiência respiratória.

Diagnóstico

A inspeção no leito e a palpação delicada da caixa torácica e abdome podem revelar o característico movimento paradoxal do segmento instável durante a respiração espontânea. As radiografias de tórax confirmam a presença de diversas fraturas de costelas, mas uma reconstrução tridimensional da TC torácica pode fornecer melhor visualização das lesões torácicas, incluindo a contusão pulmonar. O diagnóstico pode ser menos aparente em um paciente sedado e mecanicamente ventilado, no qual o movimento paradoxal de um segmento da caixa torácica pode não ocorrer porque as pressões alveolar e pleural positivas agem como um "apoio pneumático" e permitem a inflação uniforme da parede torácica. No entanto, após a interrupção da sedação, a respiração espontânea deve revelar o segmento instável.

Tratamento

O tratamento não cirúrgico do tórax instável consiste em analgesia adequada, *clearance* das secreções bronquiais e assistência ventilatória mecânica, se necessário. O alívio da dor (Cap. 30) pode ser obtido com medicamentos orais, bombas analgésicas controladas pelo paciente, bloqueios do nervo intercostal ou anestesia epidural. O controle da dor é fundamental para evitar atelectasias e promover tosse eficaz. Frequentemente, essas intervenções produzem um resultado bem-sucedido, evitando a insuficiência respiratória e a ventilação mecânica; à medida que a caixa torácica se recupera, a função é restaurada. Se a insuficiência respiratória ocorrer, além de a ventilação mecânica melhorar a troca gasosa, a pressão pleural positiva fornecida pelo ventilador durante a inspiração cria uma tala pneumática que estabiliza o segmento instável. A ventilação fornecida por máscara nasal ou facial nos pacientes que estejam respirando espontaneamente melhora a troca gasosa e pode permitir a mobilização e o acesso à fisioterapia.

As técnicas cirúrgicas, nenhuma delas suportadas por evidências de ensaios clínicos randomizados maiores, incluem a toracotomia aberta com a estabilização das costelas fraturadas.[4] As indicações da fixação cirúrgica não são totalmente definidas, mas os pacientes que são incapazes de progredir com o desmame da ventilação mecânica devido à instabilidade da parede torácica ou que são submetidos à toracotomia para lesões concomitantes podem ser candidatos para a fixação cirúrgica.[A3]

Prognóstico

Tórax instável é um marcador de mortalidade aumentada tanto em pacientes com traumatismo torácico isolado quanto em pacientes politraumatizados. A mortalidade geral decorrente do trauma na parede torácica é alta, variando de 7% a 16%.[5] Se contusão pulmonar e tórax instável estiverem presentes de forma concomitante, o índice

de mortalidade aumenta ainda mais e pode chegar a 70%. O alto índice de mortalidade associado também se deve parcialmente à coexistência de outras lesões, como fraturas dos ossos longos, traumatismo cranioencefálico ou ruptura de estruturas vasculares nobres (Cap. 111). A idade avançada é outro fator de prognóstico ruim.

Nos pacientes com tórax instável e sem contusão pulmonar, o comprometimento restritivo pode se resolver e a capacidade vital retornar aos valores basais dentro de 6 meses após a lesão aguda. Por outro lado, indivíduos com tórax instável e contusão pulmonar concomitante muitas vezes têm um comprometimento da função pulmonar que pode durar até 4 anos após a lesão. A fixação operatória da parede torácica pode reduzir a disfunção respiratória de longa duração nesses indivíduos.

Espondilite Anquilosante

Epidemiologia e biopatologia

A espondilite anquilosante (Cap. 265) é uma doença inflamatória progressiva crônica que envolve as estruturas ligamentosas de articulações da coluna vertebral, sacroilíacas e periféricas grandes. Ela afeta mais os homens que as mulheres, e a idade de início mais comum é entre 15 e 25 anos. Existe uma predisposição genética, e o antígeno HLA-B27 está presente em 95% dos caucasianos com espondilite anquilosante. A inflamação crônica da coluna vertebral e das articulações periféricas pode causar fibrose e ossificação das estruturas adjacentes à coluna. A fusão das articulações costovertebral e esternoclavicular produz a fixação relativa da caixa torácica na posição inspiratória, com movimento limitado da caixa torácica durante a inspiração e comprometimento respiratório restritivo brando. O grau de restrição é proporcional à atividade e à duração da doença, e também ao grau de imobilidade da coluna e da caixa torácica. A cifose concomitante, que pode ocorrer na doença avançada ou ser secundária à osteoporose, pode comprometer mais ainda a função respiratória. Uma vez que a caixa torácica é menos distensível, o diafragma encurta mais em um determinado volume corrente, aumentando assim o trabalho executado. A atrofia dos músculos intercostais secundária à mobilidade reduzida da caixa torácica pode causar fraqueza da musculatura inspiratória.

Cerca de 1% a 4% dos pacientes com espondilite anquilosante desenvolvem a doença do lobo superior fibrobolhoso. A causa dessa doença apical é desconhecida, mas sua presença pode comprometer a troca gasosa. Ocasionalmente, os indivíduos com espondilite anquilosante desenvolvem doença pulmonar intersticial não apical (Cap. 92). Quando essas complicações ocorrem, a complacência pulmonar, que é geralmente normal, pode estar reduzida, apesar da acentuada redução da mobilidade da caixa torácica.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A espondilite anquilosante é diagnosticada quando existe um histórico de dor e rigidez lombar por mais de 3 meses, expansão limitada da parede torácica, movimento limitado da coluna lombar no plano sagital e frontal e evidência radiográfica de sacroileíte. Os achados radiográficos incluem calcificações e ossificações das vértebras e dos tecidos paravertebrais.

A dor lombar e a rigidez vertebral são os sintomas mais comumente presentes. A dispneia pode estar presente à medida que a doença progride e a expansão da parede torácica torna-se mais restrita. O exame físico pode revelar a perda da flexão lateral da coluna lombar, dor à palpação sobre as articulações sacroilíacas, além de cifose. A função respiratória pode ser mais afetada, e a cifose, agravada por fraturas que envolvem a coluna vertebral. A entubação endotraqueal deve ser realizada com cautela, uma vez que a hiperextensão da coluna cervical rígida pode originar fraturas devido ao envolvimento frequente da articulação cricoaritenóidea.

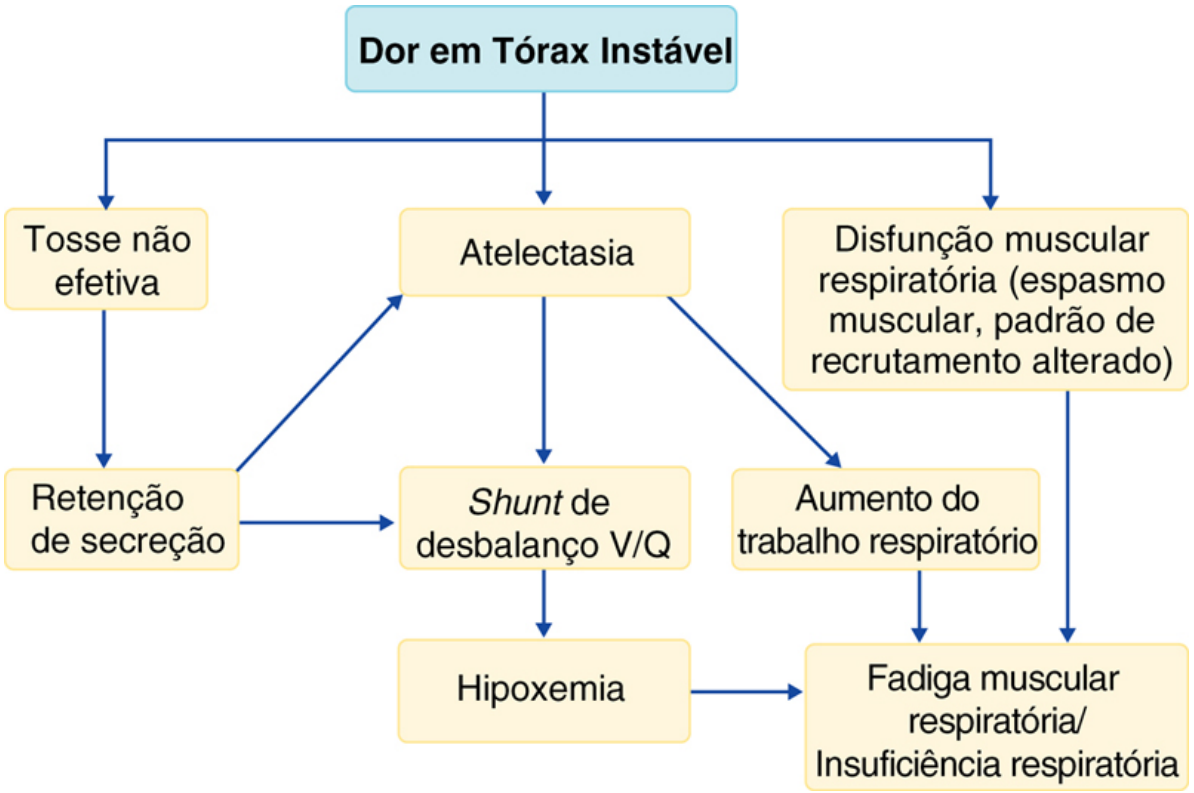

E-FIGURA 99-2 Fatores envolvidos na fisiopatologia da insuficiência respiratória num tórax instável.

Tratamento e prognóstico

Os programas de exercícios de fisioterapia podem aprimorar a aptidão cardiorrespiratória e a mobilidade da coluna.[A4] Quando a espondilite anquilosante é tratada com agentes anti-inflamatórios não esteroides e agentes biológicos, como antagonistas do fator de necrose tumoral (Cap. 265), a expansibilidade da caixa torácica também pode melhorar. Em pacientes tratados com agentes antifator de necrose tumoral-α (anti-TNF-α), é necessário um elevado índice de suspeição para uma possível reativação de tuberculose latente. Os corticosteroides não impedem a progressão da doença fibrobolhosa, que pode ser complicada por hemoptise significativa. A cirurgia torácica pode ser indicada para a hemoptise, mas a intervenção cirúrgica envolve um risco grande, com 50% a 60% dos pacientes desenvolvendo fístulas broncopleurais. A espondilite anquilosante raramente leva a incapacidade pulmonar, a menos que o indivíduo desenvolva doença fibrobolhosa.

Obesidade

Biopatologia

O grau de obesidade (Cap. 220) pode ser avaliado com a medição do índice de massa corporal (IMC), que é a razão do peso corporal (PC) em quilos pelo quadrado da altura (A) em metros (PC/A^2). Os indivíduos com o IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m^2 são normais, e acima de 40 kg/m^2 são classificados como portadores de obesidade grau 3.

A obesidade pode ser acompanhada por alterações na função pulmonar ou no controle respiratório. Normalmente, ela reduz o volume pulmonar expiratório final ou a capacidade residual funcional (CRF) e o volume de reserva expiratório (VRE). A capacidade pulmonar total (CPT) e a capacidade vital (CV) podem ser normais ou apenas levemente reduzidas, exceto nos casos mais graves. A obesidade pode ser acompanhada por alterações no controle respiratório que resultam em níveis elevados de $PaCO_2$(Cap. 86), uma vez que a hipoxemia ou hipercapnia crônicas reajustam os quimiorreceptores centrais.

A dispneia e a intolerância ao exercício, que são as queixas respiratórias mais frequentes dos indivíduos obesos, podem ser relacionadas a desordens na mecânica da parede torácica, controle respiratório alterado ou presença de mediadores inflamatórios como os que associam a obesidade à hiper-responsividade das vias aéreas. O aumento da pressão intra-abdominal em posição supina reduz a CRF, pode limitar o fluxo expiratório durante a respiração do volume corrente, e pode causar ortopneia. O agravamento da mecânica respiratória na posição supina deve ser considerado na avaliação do risco anestésico geral em pacientes obesos (Cap. 431). A perda de peso (Cap. 220) é a terapia ideal e melhora os volumes pulmonares, o desempenho dos músculos respiratórios, as trocas gasosas, a dispneia e a apneia do sono. Nos indivíduos com a síndrome de hipoventilação da obesidade (Cap. 100), a ventilação não invasiva com pressão positiva noturna pode reverter as anormalidades nas trocas gasosas.

Pleura

A pleura, que é uma fina membrana que cobre as superfícies internas da cavidade torácica, consiste em uma camada de células mesoteliais suportadas por uma rede de tecido conjuntivo e fibroelástico. A pleura visceral reveste o pulmão, enquanto a parietal reveste a caixa torácica, o diafragma e as estruturas do mediastino. O espaço fechado entre a pleura visceral e parietal é denominado espaço pleural. O suprimento vascular da superfície pleural parietal vem da circulação sistêmica e contém os nervos sensoriais e vasos linfáticos. Por outro lado, a pleura visceral é dotada dos vasos sanguíneos da circulação pulmonar e não possui nervos sensoriais.

Derrame Pleural

Epidemiologia e biopatologia

A frequência geral do derrame pleural na radiografia torácica varia de 0,3% a 1%, mas pode variar amplamente de acordo com a doença subjacente. O derrame pleural ocorre com mais frequência nos pacientes com pneumonia (Cap. 97) ou insuficiência cardíaca (Cap. 58).

Normalmente, uma pequena quantidade de líquido no espaço pleural forma uma camada fina entre as superfícies pleurais visceral e parietal, e age como lubrificante para minimizar a fricção entre a parede torácica e o pulmão enquanto eles se movem um contra o outro durante a inspiração e a expiração. Existe um movimento contínuo do líquido para dentro e fora do espaço pleural. Esse fluxo depende da pressão oncótica e hidrostática dentro da pleura parietal e visceral, bem como da pressão dentro do espaço pleural propriamente dito. A pressão hidrostática na pleura parietal é semelhante à circulação sistêmica (30 cm H_2O), enquanto a da visceral é semelhante à pulmonar (10 cm H_2O). Assim, a maior parte do líquido no espaço pleural é filtrada das estruturas vasculares de pressão mais alta para a pleura parietal. Uma vez que a pressão dentro do espaço pleural propriamente dito é mais subatmosférica no ápice que na base, a maior parte do líquido é filtrada a partir das zonas superiores menos dependentes do pulmão. O líquido é drenado principalmente através dos vasos linfáticos para a pleura parietal. Ele entra pelos orifícios dos linfáticos na superfície da pleura parietal, que estão localizados abaixo da monocamada mesotelial. A renovação normal do líquido dentro do espaço pleural é de 10 a 20 mL/dia, com apenas 0,2 a 1 mL permanecendo no espaço pleural.[6] O excesso de fluidos pode acumular-se no espaço pleural em resultado da diminuição de sua remoção (devido à obstrução dos linfáticos pleurais) ou de sua produção aumentada (devido ao aumento da pressão hidrostática, diminuição da pressão oncótica, diminuição da pressão no espaço pleural ou diminuição da permeabilidade da membrana pleural; Tabela 99-3).

Tabela 99-3

Mecanismos que promovem o acúmulo do líquido pleural

CIRCULAÇÃO MICROVASCULAR
Aumento na pressão hidrostática (insuficiência cardíaca)
Redução na pressão oncótica (hipoalbuminemia grave)
Aumento na permeabilidade (pneumonia)
ESPAÇO PLEURAL
Pressão reduzida (colapso do pulmão)
LINFÁTICO
Drenagem linfática comprometida (derrame maligno)
DIAFRAGMA
Movimento do líquido a partir do espaço peritoneal (hidrotórax hepático)

O aumento na pressão hidrostática ou a redução na pressão oncótica resulta em um acúmulo de líquido pleural pobre em proteínas, caracterizado como *transudatos* (Tabela 99-4). Por exemplo, a insuficiência cardíaca (Cap. 58) pode produzir transudatos aumentando a pressão hidrostática do sistema venoso pulmonar, a atelectasia (Cap. 90) pode promover os transudatos tornando a pressão pleural mais subatmosférica, e, ocasionalmente, a pressão oncótica pode ser suficientemente reduzida para causar os transudatos (p. ex., com a hipoalbuminemia). As alterações na permeabilidade da membrana pleural podem produzir derrames ricos em proteínas, que são caracterizados como *exsudatos* e podem ser vistos nas neoplasias e nos estados inflamatórios como pneumonia, tuberculose ou artrite reumatoide. Os tumores podem interromper a integridade da camada mesotelial ou do epitélio capilar, resultando assim em exsudatos, ou podem bloquear a drenagem linfática através da interferência nas aberturas dos linfáticos para o espaço pleural ou da obstrução dos canais linfáticos.

Tabela 99-4

Condições que causam derrame pleural

TRANSUDATOS
Insuficiência cardíaca
Síndrome nefrótica
Hidrotórax hepático
Síndrome da veia cava superior
Diálise peritoneal
Atelectasia
Urinotórax
EXSUDATOS
Derrames parapneumônicos
Simples
Complicado
Empiema
Outras infecções
Tuberculose
Fúngica
Parasitas
Nocárdia
Ruptura do esôfago
Malignidade
Carcinoma
Linfoma
Mesotelioma
Doença metastática
DISTÚRBIOS INFLAMATÓRIOS
Doença do tecido conjuntivo
Artrite reumatoide
Lúpus eritematoso sistêmico
Síndrome de Churg-Strauss
Granulomatose de Wegener
Febre familiar do Mediterrâneo
Doença abdominal
Abscesso subdiafragmático (hepático, esplênico)
Pancreatite, pseudocisto pancreático
Pós-operatório
Iatrogênico
Induzido por fármacos
Deslocamento da sonda enteral
Intervenções de endoscopia esofágica
Diversos
Exposição ao amianto
Atelectasia
Efusão do colesterol
Quilotórax
Síndrome de Dressler
Síndrome de Meigs
Êmbolos pulmonares
Radiação
Sarcoidose
Encarceramento pulmonar
Uremia
Síndrome das unhas amarelas

Manifestações clínicas

Os pacientes com derrame pleural podem ser assintomáticos ou apresentar dispneia. Quando a pleura parietal está ativamente inflamada, a dor pode estar presente e é geralmente unilateral, aguda e piora com a inspiração. Às vezes, a efusão pode ser suficientemente grande para contribuir com a insuficiência respiratória. Os achados físicos incluem macicez à percussão na área do derrame, juntamente com murmúrios vesiculares reduzidos e frêmito toracovocal ausente.[7]

Diagnóstico

A radiografia de tórax (Cap. 84) é frequentemente o primeiro método de imagem usado para detectar o derrame pleural (Fig. 99-3). O volume de líquido no espaço pleural precisa exceder 250 mL para ser visualizado na radiografia de tórax. Quando um derrame está presente, ocorre o velamento do seio costofrênico na radiografia torácica posteroanterior (Fig. 99-3), e o sinal do menisco pode ser visto posteriormente na radiografia de tórax em perfil (Fig. 99-3B). O líquido também pode se acumular nas fissuras maior ou menor. Ocasionalmente, os acúmulos de líquido pleural nas fissuras maior ou menor podem aparecer como uma massa pulmonar e serão denominados *pseudotumores*. Elevação aparente ou alterações no contorno do diafragma na incidência posteroanterior da radiografia de tórax podem significar derrame subpulmonar, assim denominado porque não altera a forma global do diafragma mas torna-se evidente na radiografia de perfil. Uma radiografia do tórax em decúbito lateral pode ser obtida para determinar se o líquido está fluindo livremente ou loculado. A TC do tórax fornece uma caracterização muito melhor das anormalidades pleurais e parenquimatosas porque define melhor os derrames loculados, distinguindo atelectasia de derrame pleural e derrame loculado de abscesso pulmonar ou outros processos parenquimatosos (Fig. 99-4). O limite de um processo parenquimatoso, em geral, toca na parede torácica e forma um ângulo agudo, ao passo que o limite de um empiema forma, com frequência, um ângulo obtuso.

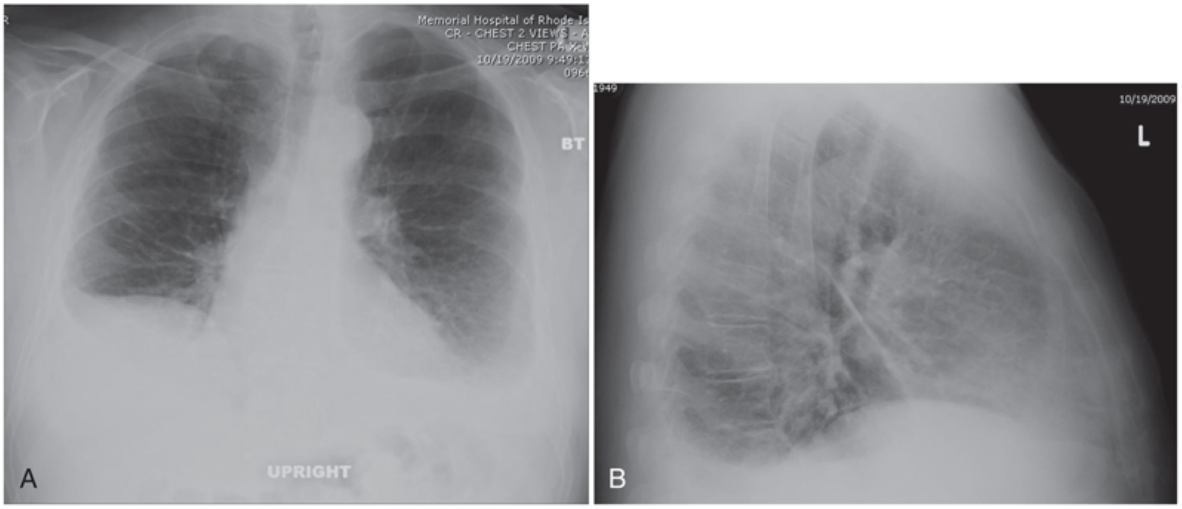

FIGURA 99-3 Paciente com derrame pleural bilateral observado nas radiografias posteroanterior (A) e lateral (B) do tórax.

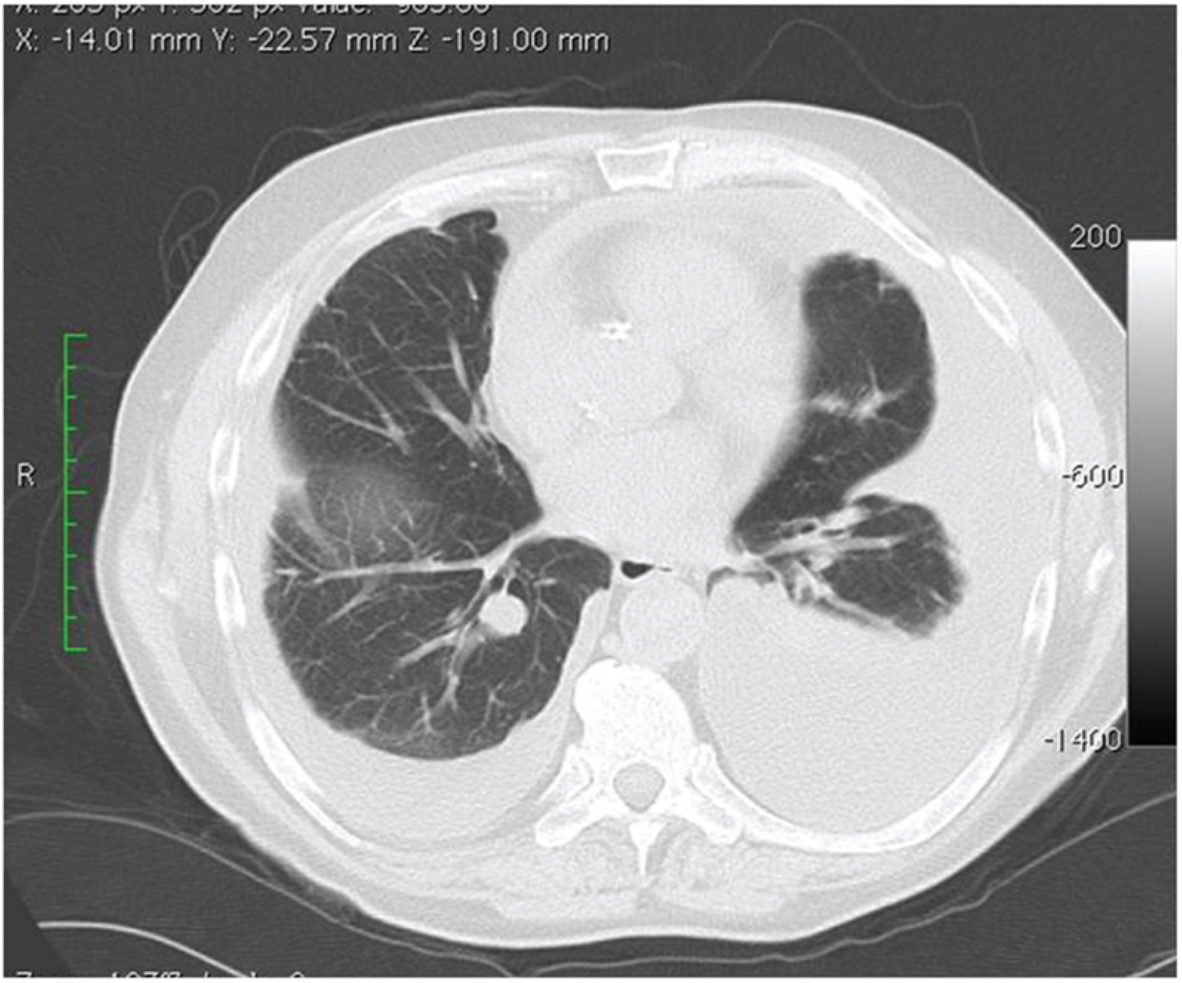

FIGURA 99-4 Tomografia computadorizada do tórax mostrando derrame pleural no mesmo paciente que na Figura 99-3.

Para determinar a etiologia do derrame, pode ser coletada uma amostra de líquido do espaço pleural por toracocentese, de preferência com auxílio de orientação ultrassonográfica ou por TC para minimizar as complicações do procedimento (Fig. 99-5). Os testes necessários para firmar um diagnóstico exigem uma quantidade relativamente pequena de líquido (30 a 50 mL). Volumes maiores de líquido podem ser removidos (1 a 1,5 L) na tentativa de aliviar os sintomas. A remoção de volumes acima de 1,5 L pode resultar no edema pulmonar de reexpansão. A maioria das toracenteses pode ser realizada no leito, usando a orientação do ultrassom para aumentar a segurança do procedimento. As contraindicações relativas à toracentese diagnóstica incluem a diátese hemorrágica, um volume muito pequeno de líquido pleural e uma baixa relação risco-benefício.

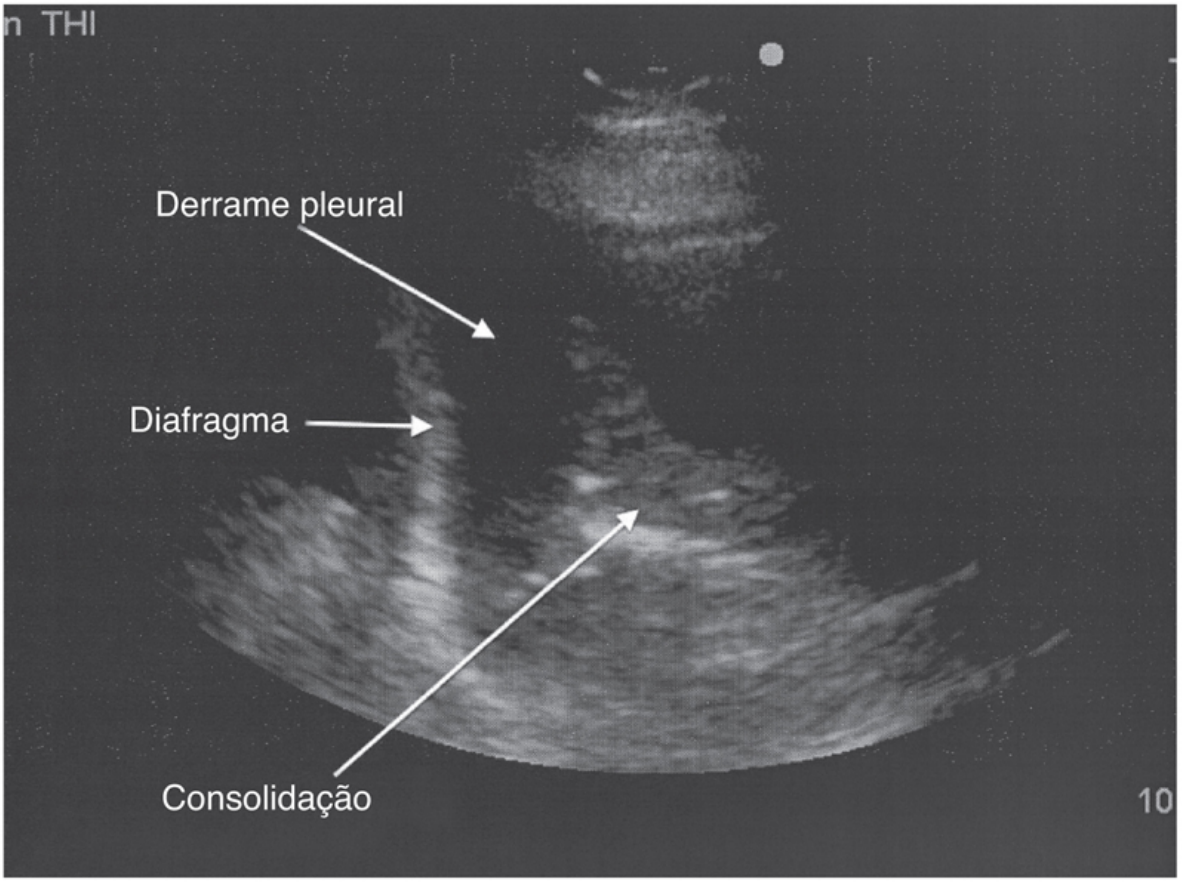

FIGURA 99-5 Derrame pleural direito documentado por ultrassonografia. A ultrassonografia pode ser realizada à beira do leito para auxiliar na colocação da agulha de toracocentese.

Uma vez que o líquido é obtido, o diagnóstico definitivo pode ser firmado e o líquido pode ser classificado como um transudato ou exsudato (Tabela 99-5). Para diferenciar um exsudato de um transudato, o fluido pleural precisa ser analisado quanto à proteína e à desidrogenase lática (DHL). Os valores séricos simultâneos de proteína e DHL também precisam ser obtidos. Um exsudato é caracterizado por uma relação proteína do líquido pleural/proteína sérica acima de 0,5, ou uma relação líquido pleural/DHL sérica acima de 0,6 e a DHL do líquido pleural acima de dois terços do valor sérico normal para DHL. Um exsudato também pode ser definido se o colesterol no líquido pleural for maior que 45 mg/dL.

Tabela 99-5

Características de exsudatos no líquido pleural

CRITÉRIOS DE LIGHT	
Proteína	>0,5 líquido pleural/valor sérico
DHL	>0,6 líquido pleural/valor sérico
DHL	>2/3 limite superior do valor sérico normal

DHL = Desidrogenase lática.

Transudatos

O derrame pleural que se acumula graças às alterações nas forças osmóticas e hidrostáticas geralmente forma transudatos. O derrame pleural transudativo é mais comumente decorrente da insuficiência cardíaca, na qual o derrame pleural é muitas vezes bilateral ou, se unilateral, envolve preferencialmente o hemitórax direito. Os derrames causados por insuficiência cardíaca estão, em geral, relacionados com a elevação das pressões cardíacas esquerda e direita (Cap. 58), embora a insuficiência cardíaca direita isolada (como ocorre na hipertensão pulmonar arterial avançada) possa raramente causar um derrame. Os transudatos também podem ser vistos na cirrose (Cap. 153), síndrome nefrótica (Cap. 121), mixedema (Cap. 226), embolia pulmonar (Cap. 98), obstrução da veia cava superior e diálise peritoneal (Cap. 131). Na cirrose, a ascite pode atravessar do peritônio para o espaço pleural através de pequenos defeitos no diafragma (hidrotórax hepático) (Tabela 99-4). As causas incomuns de transudatos incluem a diálise peritoneal e a atelectasia. Embora a malignidade cause exsudato, ela ocasionalmente produz um transudato. O urinotórax, que é uma causa rara de transudato, resulta da obstrução do sistema urinário.

Exsudatos

Os derrames exsudativos, que decorrem de uma alteração da permeabilidade vascular e/ou da reabsorção do líquido pleural, podem ser observados em estados inflamatórios, infecção ou neoplasias. O derrame pleural é caracterizado como exsudato quando preenche um dos seguintes critérios: relação líquido pleural/proteína sérica acima de 0,5, relação líquido pleural/DHL sérica acima de 0,6 ou concentração de DHL do líquido pleural acima de dois terços do valor sérico normal. Quando os três critérios são preenchidos, a sensibilidade, especificidade e o valor preditivo positivo ultrapassam os 98% na definição de derrame exsudativo. O nível de colesterol também pode ser elevado nos exsudatos (>45 mg/dL). A análise do líquido pleural ajuda a distinguir as causas dos exsudatos pleurais (Tabela 99-6).

Tabela 99-6

Correlação das características dos exsudatos pleurais com a doença específica

TESTE	DOENÇA
pH <7,2	Empiema, malignidade, ruptura do esôfago; pleurite reumatoide, lúpica e tuberculosa
Glicose (<60 mg/dL)	Infecção, pleurite reumatoide, derrame tuberculoso e do lúpus, ruptura do esôfago
Amilase (>200 μg/dL)	Doença pancreática, ruptura do esôfago, malignidade, gestação ectópica rota
Células de FR, ANA, LE	Doença vascular do colágeno
↓ Complemento	LES, AR
CH (>5.000/μL)	Trauma, malignidade, êmbolos pulmonares
Quilotórax (triglicerídeos >110 mg/dL)	Tuberculose, rompimento do ducto torácico (trauma, malignidade)
Citologia ou biópsia (+)	Malignidade
ADA (>50 μg/L)	Tuberculose

ADA = adenosina desaminase; ANA = anticorpo antinuclear; AR = artrite reumatoide; CH = contagem de hemácias; FR, fator reumatoide; LES = lúpus eritematoso sistêmico.

Derrame Parapneumônico

O derrame parapneumônico, que é o tipo mais comum de derrame pleural exsudativo, ocorre em até 40% dos pacientes com pneumonia. Ele normalmente ocorre nos pacientes com pneumonia bacteriana (Cap. 97) e pode ser classificado como complicado ou não complicado. No derrame parapneumônico não complicado, o pH é geralmente maior que 7,3, o conteúdo de glicose, maior que 60 mg/dL, e a DHL do líquido pleural abaixo de 1.000 IU/L. Níveis elevados de marcadores pró-inflamatórios do líquido pleural, como as interleucinas-1β (IL-1β) e antagonistas do receptor IL-1, são promissores na distinção dos derrames complicado e não complicado.

Os derrames não complicados geralmente têm fluxo livre, não exigem drenagem e respondem à mesma terapia com antibióticos que a própria pneumonia. No entanto, os derrames parapneumônicos não complicados às vezes podem sofrer uma transição rápida para derrames complicados, por vezes em 24 horas. Os derrames complicados, que são caracterizados por um pH abaixo de 7,2 e frequentemente um teor de glicose menor que 60 mg/dL, geralmente não respondem apenas ao tratamento com antibióticos, mas precisam de drenagem para impedir a formação de um empiema, fístulas cutâneas, fístulas broncopleurais ou espessamento pleural (fibrotórax).

Empiema

O empiema está presente quando o pus evidente é aspirado do espaço pleural, quando a coloração de Gram é positiva para bactérias ou quando crescem bactérias no líquido pleural. A pneumonia causada por infecção com *Streptococcus pneumoniae* (Cap. 289) ou *Staphylococcus aureus* (Cap. 288) pode provocar o empiema. Os indivíduos com pneumonia aspirativa correm o risco de empiema causado por organismos anaeróbios, e os pacientes com tuberculose (Cap. 324) podem desenvolver um empiema tuberculoso. Os estafilococos resistentes à meticilina, a pneumonia por espécies de *Klebsiella* e as infecções por espécies de *Pseudomonas* podem causar um empiema difícil de tratar. As causas infecciosas incomuns de derrame pleural incluem espécies de *Actinomyces* (Cap. 329), *Nocardia* (Cap. 330), amebíase (Cap. 352), *Echinococcus* (Cap. 354) e paragonimíase (Cap. 356).

Os indivíduos com empiema frequentemente se queixam de dor torácica pleurítica e têm febre refratária por vários dias no curso de sua pneumonia. Os pacientes imunocomprometidos podem desenvolver o empiema mais cedo e mais rapidamente.

Derrame Pleural por Tuberculose

A tuberculose (Cap. 324) pode causar derrame pleural em até 30% dos pacientes que residem em locais endêmicos. Normalmente, o derrame pleural não se deve à infecção direta por micobactérias, mas sim ao aumento na permeabilidade vascular da membrana pleural por causa de uma reação de hipersensibilidade às proteínas micobacterianas. No líquido pleural geralmente predominam linfócitos e a cultura é muitas vezes negativa para bacilos álcool-acidorresistentes. Os níveis de adenosina desaminase (ADA) acima de 50 U/L podem ser úteis para identificar derrame pleural secundário à tuberculose. O empiema tuberculoso, que é diferente de um derrame pleural tuberculoso, é caracterizado pela extensão direta da infecção a partir dos linfonodos torácicos ou a disseminação hematogênica da tuberculose para o espaço pleural.

Malignidade

Os derrames pleurais malignos são a segunda causa mais comum da formação de exsudatos e podem resultar da disseminação, para a pleura parietal ou visceral, de células malignas que alteram a permeabilidade vascular e/ou impedem a reabsorção. As células tumorais também podem amplificar a produção de mediadores que promovem a saída de líquido para o espaço pleural.[8] Raramente derrame neoplásico pode ser um transudato. O câncer de pulmão (Cap. 191) é a causa mais frequente de derrame pleural neoplásico, e outras malignidades que podem envolver o espaço pleural incluem câncer de mama (Cap. 198), de ovário (Cap. 199), gástrico (Cap. 192) e linfoma (Caps. 185 e 186). Quando a malignidade envolve o espaço pleural, o prognóstico é ruim. No entanto, o achado de derrame pleural em um indivíduo com malignidade subjacente não implica necessariamente que existe um processo metastático maligno envolvendo o espaço pleural. O derrame benigno em pacientes com malignidade subjacente pode ser decorrente de atelectasia, pneumonia pós-obstrutiva, hipoalbuminemia, embolia pulmonar (Cap. 98), obstrução linfática e complicações da radioterapia (Cap. 20) ou quimioterapia. Por esse motivo, é importante obter uma amostra do líquido pleural nesses indivíduos. O diagnóstico de derrame pleural maligno é estabelecido demonstrando-se as células malignas no líquido pleural. Aproximadamente 60% dos derrames pleurais malignos podem ser diagnosticados com uma toracentese, e a sensibilidade aumenta para 80% com a toracentese repetida. Se necessário, uma biópsia da pleura pode ser útil para identificar a malignidade. A biópsia da pleura é idealmente obtida pela toracoscopia cirúrgica (Cap. 101), e não de maneira cega (p. ex., usando uma agulha de Cope ou Abrams).

Distúrbios Inflamatórios Sistêmicos

O derrame pleural pode ser visto em até 15% dos pacientes com artrite reumatoide (Cap. 264), com predomínio masculino. Geralmente, o derrame pleural aparece dentro de 5 anos após o início da doença, mas ocasionalmente ocorre antes do início da doença articular. O fator reumatoide no líquido pleural é frequentemente maior que 1:320 e a glicose do líquido pleural é baixa (<60 mg/dL, ou a relação líquido pleural/glicose sérica é <0,5). Outras causas da glicose baixa no líquido pleural incluem derrames parapneumônicos complicados ou empiema, derrames neoplásicos, pleurite tuberculosa, pleurite do lúpus e ruptura do esôfago. Os derrames pleurais podem ser vistos em 15% a 50% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). As células do lúpus eritematoso, os baixos níveis de complemento (C3 e C4) e um título de anticorpos antinucleares no líquido pleural superior a 1:160 podem ser vistos nos derrames pleurais decorrentes de LES. A granulomatose de Wegener, a síndrome de Sjögren e a sarcoidose são causas menos comuns do derrame pleural.

Pancreatite

Os pacientes com pancreatite ou pseudocistos pancreáticos (Cap. 144) podem desenvolver derrame pleural exsudativo que frequentemente envolve o hemitórax esquerdo. Uma concentração de amilase no líquido pleural que seja maior que o limite superior da normalidade para a amilase sérica é coerente com a pancreatite aguda ou crônica como causa do derrame. Valores extremamente elevados de amilase foram relatados em derrames pleurais graças à existência de fístulas pancreatopleurais. A amilase também pode ser vista no líquido pleural com ruptura ou malignidade do esôfago. A doença pancreática é associada à amilase da isoenzima pancreática, enquanto a malignidade e a ruptura do esôfago são caracterizadas por uma predominância de isoenzimas da amilase salivar.

Quilotórax

O quilotórax tem uma aparência leitosa e branca e é caracterizado por altos níveis de triglicerídeos (>110 mg/dL) e quilomícrons. O quilotórax é causado pelo vazamento da linfa do ducto torácico para o espaço pleural, mais comumente relacionado à malignidade do mediastino, mas ocorrendo também após um trauma do ducto torácico. As principais complicações do quilotórax são a desnutrição e o comprometimento imunológico quando a gordura, a proteína e os linfócitos são esgotados por causa da

toracentese repetida ou da drenagem com tubo torácico. O derrame pleural quiloso pode ser diferenciado do pseudoquiloso, que tem uma aparência branca mas é desprovido de quilomícrons, e indica um derrame duradouro e crônico.

Hemotórax

O sangue no tórax é facilmente reconhecido durante uma toracentese. O hemotórax tem um hematócrito do líquido pleural que é pelo menos metade do hematócrito circulante. Por outro lado, o derrame pleural sanguinolento é vermelho, mas tem um valor menor de hematócrito. Um derrame pleural sanguinolento frequentemente sugere um processo maligno. Outras causas incluem trauma, infarto pulmonar (Cap. 98), tuberculose (Cap. 324), doença vascular do colágeno (Caps. 264 e 266) e distúrbios hematológicos. Geralmente, o sangue removido do espaço pleural não coagula, enquanto o sangue decorrente do trauma da toracentese propriamente dita coagula quando coletado. Uma vez que o sangue no espaço pleural não coagula, ele pode ser removido pelos vasos linfáticos se o volume for pequeno. Hemotórax maiores exigem a drenagem com tubo torácico.

Exposição ao Amianto

O derrame pleural pode ocorrer após a exposição ao amianto (asbesto). É frequentemente pequeno, unilateral e sorossanguíneo, com menos de 6.000 células/mL. O derrame tende a se resolver dentro de 1 ano, resultando em placas pleurais que podem se calcificar com o passar do tempo. A possibilidade de mesotelioma maligno deve ser excluída nesses indivíduos.

Outras Causas de Exsudatos Pleurais

A síndrome de Meigs é a tríade de tumor ovariano (Cap. 199), ascite e derrame pleural. O derrame, que geralmente é grande e do lado direito, é formado quando o líquido se move do abdome para o espaço pleural através dos defeitos diafragmáticos. A síndrome de Meigs geralmente ocorre em mulheres na pós-menopausa e se resolve após a remoção do tumor.

A síndrome de Dressler pode ocorrer de 3 a 30 dias após uma cirurgia cardíaca aberta ou o infarto do miocárdio. O paciente normalmente experimenta dor pleurítica e tem um derrame pequeno a moderado do lado esquerdo. O tratamento é o mesmo realizado para o derrame pericárdico que acompanha o quadro (Cap. 77).

A uremia (Cap. 130), que pode causar uma polisserosite com derrame pleural, deve ser diferenciada do transudato comumente visto na síndrome nefrótica (Cap. 121). Os processos subdiafragmáticos como abscesso hepático ou esplênico (Cap. 151) podem causar derrame. O encarceramento ocorre quando um lobo ou segmento não é capaz de se expandir devido a um revestimento pleural visceral restritivo ou a uma massa endobrônquica. A pressão intrapleural negativa elevada, associada ao encarceramento, promove a formação de uma efusão. Alguns medicamentos, incluindo amiodarona, bleomicina, dantrolene, hidralazina, isoniazida, metotrexato, metisergida, mitomicina, procainamida e procarbazina, podem causar derrame pleural. O tratamento consiste em descontinuar o agente ofensivo, embora o uso de corticosteroides orais possa ser necessário (Cap. 254).

Tratamento e prognóstico

O empiema e os derrames parapneumônicos complicados exigem drenagem torácica, combinada com o tratamento antibiótico apropriado. Quando o empiema se desenvolve, este deve ser imediatamente drenado através de um dreno torácico. A combinação do tratamento com t-PA (10 mg) e DNase (5 mg) intrapleurais pode melhorar a drenagem torácica em pacientes com infecções pleurais.[A5] [A6] Se a drenagem torácica não for suficiente para a resolução do empiema, cirurgia torácica videoassistida (Cap. 101) é o método preferido, sendo que a estreptoquinase intrapleural está reservada a pacientes que são maus candidatos para a cirurgia torácica videoassistida ou em situações em que esta não esteja disponível. Ocasionalmente, o empiema por necessitar de toracotomia e decorticação.

As opções de tratamento para o derrame pleural maligno incluem observação, pleurodese química com derivados de talco ou tetraciclina, e o tratamento da neoplasia subjacente. Em pacientes com derrames malignos recorrentes, a colocação de um cateter pleural tunelizado pode permitir a drenagem intermitente para aliviar os sintomas.[9,10] Em um estudo randomizado de pacientes com derrames pleurais malignos sem pleurodese prévia, o cateter pleural e a pleurodese por talcagem foram equivalentes em relação ao alívio da dispneia referida pelos pacientes; o tratamento com cateter permitiu reduzir o tempo de permanência no hospital, mas também provocou mais efeitos adversos.[A7] Uma resposta completa ocorre em talvez 50% dos pacientes. O pH baixo do líquido pleural (<7,2) tende a causar uma resposta ruim à pleurodese química. Os derrames neoplásicos com tendência de responder à quimioterapia sistêmica incluem aqueles relacionados ao câncer de mama (Cap. 198) e ao carcinoma de pequenas células do pulmão (Cap. 191). Os derrames malignos relacionados aos linfomas e a obstrução da drenagem linfática do espaço pleural também podem responder ao tratamento da doença subjacente.

O tratamento dos derrames inflamatórios é focado no uso dos agentes anti-inflamatórios e corticosteroides (Caps. 264 e 266). O tratamento dos derrames quilosos pode envolver a drenagem, embora a desnutrição seja uma possível consequência. A tentativa de reduzir a formação de quilo pode ser realizada por hiperalimentação intravenosa, ingestão reduzida de gorduras e ingestão de ácidos graxos de cadeia média a leve, que são absorvidos diretamente da circulação portal. A ligação do ducto torácico deve ser considerada para o quilotórax traumático. A embolização do ducto torácico tem sido realizada com sucesso nos derrames quilosos não traumáticos.[11]

Mesotelioma

Epidemiologia e biopatologia

Os mesoteliomas malignos são neoplasias (Cap. 191) que surgem da membrana serosa das cavidades corporais. Entre os mesoteliomas, 80% se originam no espaço pleural e a maioria dos demais surge do peritônio. Os indivíduos geralmente têm mais de 55 anos e frequentemente um histórico de exposição ao amianto em um passado distante (frequentemente, 30 ou 40 anos atrás). O tabagismo não é um fator de risco para desenvolver mesotelioma mas, quando aliado à exposição ao amianto, aumenta o risco de câncer de pulmão. Aproximadamente 3.000 casos de mesotelioma ocorrem nos Estados Unidos a cada ano. A incidência anual está diminuindo nos Estados Unidos graças ao melhor controle da exposição ocupacional, mas ainda aumenta em outros países em que existem menos regulamentos.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os pacientes com mesotelioma frequentemente se queixam de dispneia, perda de peso e dor. O mesotelioma maligno pode se apresentar como uma massa extremamente grande ou um derrame pleural que ocupa todo o hemitórax, às vezes. A TC do tórax pode demonstrar o espessamento pleural localizado ou circunferencial associado a várias placas pleurais calcificadas (Fig. 99-6). Níveis elevados de ácido hialurônico no líquido pleural podem ser vistos em mesoteliomas, mas a citologia do líquido pleural é com frequência insuficiente para o diagnóstico. A forma mais eficaz para obter o diagnóstico é a realização de biópsia guiada por TC ou toracoscopia. As colorações especiais e a microscopia eletrônica do tecido da biópsia podem ajudar a fazer a difícil distinção entre o adenocarcinoma metastático e o mesotelioma. O uso de biomarcadores como a fibulina-3 no plasma e no derrame pleural pode ajudar a detectar o mesotelioma em fase precoce e a distingui-lo em relação a outras neoplasias que envolvem a pleura.

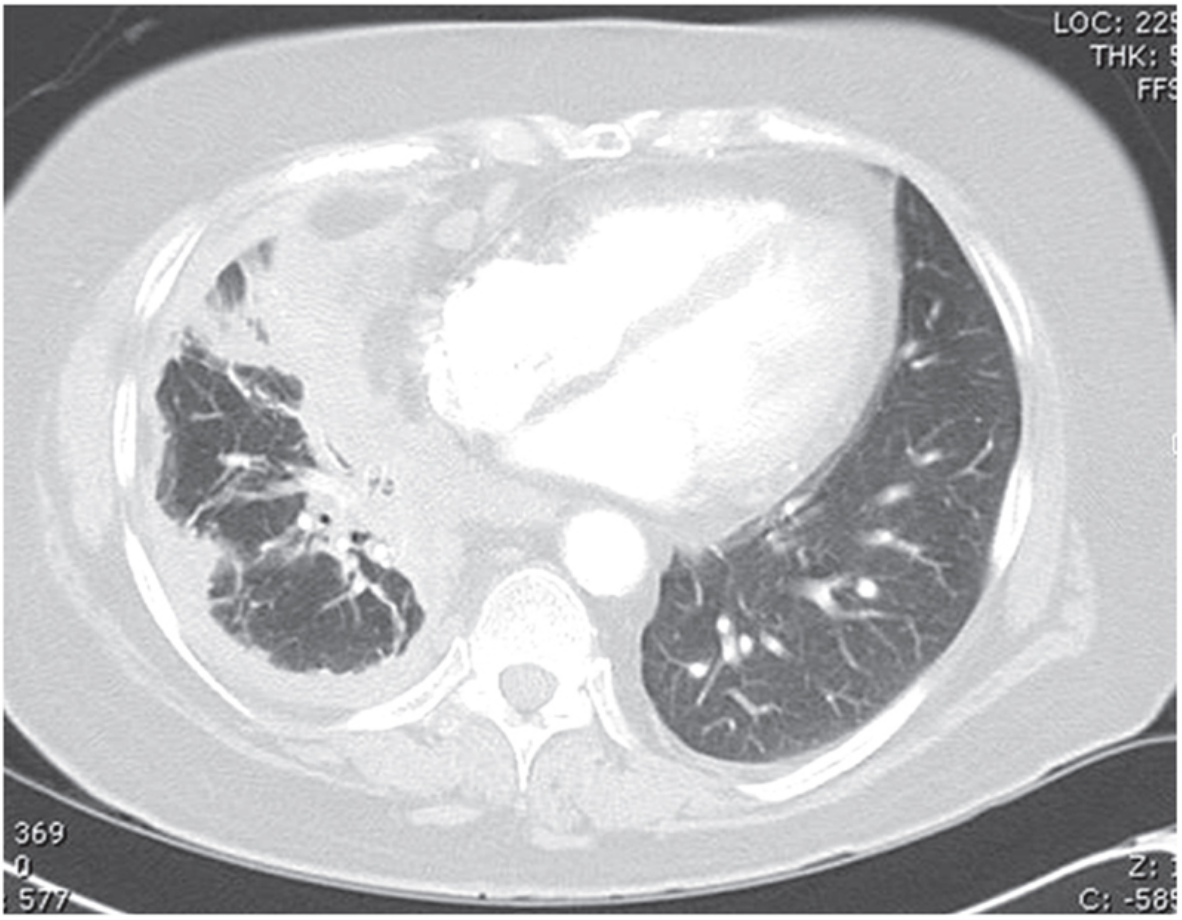

FIGURA 99-6 Angiotomografia computadorizada do tórax de um paciente com mesotelioma. Existe um espessamento difuso da pleura e do pericárdio à direita, com uma aparência semelhante a uma película.

Uma fração dos mesoteliomas é benigna. Os mesoteliomas benignos são geralmente grandes e pedunculados no momento do diagnóstico.

Tratamento e prognóstico

Infelizmente, nenhuma terapia específica, cirúrgica ou quimioterápica, teve grande sucesso no mesotelioma maligno, e a sobrevida média é apenas de 8 a 12 meses depois do diagnóstico.[A8] A pleurodese com talco e a pleurectomia são geralmente realizadas para um tratamento paliativo e o controle dos sintomas relacionados ao derrame pleural. Em pacientes altamente selecionados com doença localizada e sem comorbidades, a ressecção cirúrgica ou a pneumonectomia extrapleural radical podem ser tentadas. A terapia de radiação pode fornecer um alívio para os sintomas e tem sido usada após as tentativas de cirurgia curativa. O tratamento do mesotelioma benigno envolve a ressecção cirúrgica.

Pneumotórax

Pneumotórax se refere ao acúmulo de ar no espaço pleural (Fig. 84-15). Normalmente, a pressão dentro do espaço pleural é ligeiramente subatmosférica. No entanto, quando algo maior que uma quantidade muito pequena de ar se acumula dentro do espaço pleural, a pressão dentro dele se torna positiva, e existe uma compressão do pulmão subjacente. Usualmente, a pleura visceral está separada da pleura parietal, e pode ser observado ar entre o revestimento da pleura visceral e a caixa torácica.

Epidemiologia e biopatologia

O pneumotórax é frequentemente associado a um trauma contuso ou penetrante. No trauma penetrante, o ar pode vazar para o espaço pleural através da parede torácica ou do pulmão danificado. Os pacientes com doença pulmonar subjacente, submetidos à ventilação mecânica, podem desenvolver agudamente um pneumotórax quando a pressão elevada rompe o tecido pulmonar, levando assim a um vazamento (Cap. 105).

O pneumotórax também pode ocorrer de modo espontâneo ou secundário a uma doença pulmonar subjacente. Normalmente, o pneumotórax espontâneo ocorre em homens altos, jovens e magros, supostamente como resultado de bolhas apicais preexistentes. As doenças associadas ao pneumotórax incluem enfisema (Cap. 88), fibrose cística (Cap. 89), inflamação granulomatosa, pneumonia necrosante, fibrose pulmonar (Cap. 92), doença granulomatosa eosinofílica, sarcoidose (Cap. 95) e endometriose (Cap. 236). O pneumotórax catamenial ocorre em pacientes que apresentam endometrioses subpleural e diafragmática (Cap. 236); a ruptura de nódulos de endometriose na época da menstruação causa pneumotórax.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sintomas geralmente incluem falta de ar aguda e dor torácica intensa. O exame físico é caracterizado por taquicardia, murmúrios vesiculares reduzidos, frêmito toracovocal reduzido, atrito pleural, enfisema subcutâneo, hipertimpanismo à percussão e um desvio da traqueia na direção do hemitórax não envolvido.

O diagnóstico pode ser feito por radiografia de tórax em pé, e avaliação rápida com ultrassonografia à beira do leito é cada vez mais utilizada. O ar dentro do espaço pleural aparece como uma área de lucência na radiografia do tórax (Fig. 99-7). Em um pneumotórax pequeno, a lucência é mais bem apreciada no ápice do pulmão quando o paciente está na posição vertical. A radiografia em expiração é particularmente útil para diagnosticar um pneumotórax pequeno. Durante a expiração, a densidade do pulmão aumenta por causa da redução no volume, destacando assim a diferença entre o gás pleural e o parênquima pulmonar. Quando uma radiografia torácica portátil é obtida com o paciente na posição supina, por exemplo na UTI, a área lucente pode ser mais perceptível na parte inferior da caixa torácica (sinal do sulco superior).

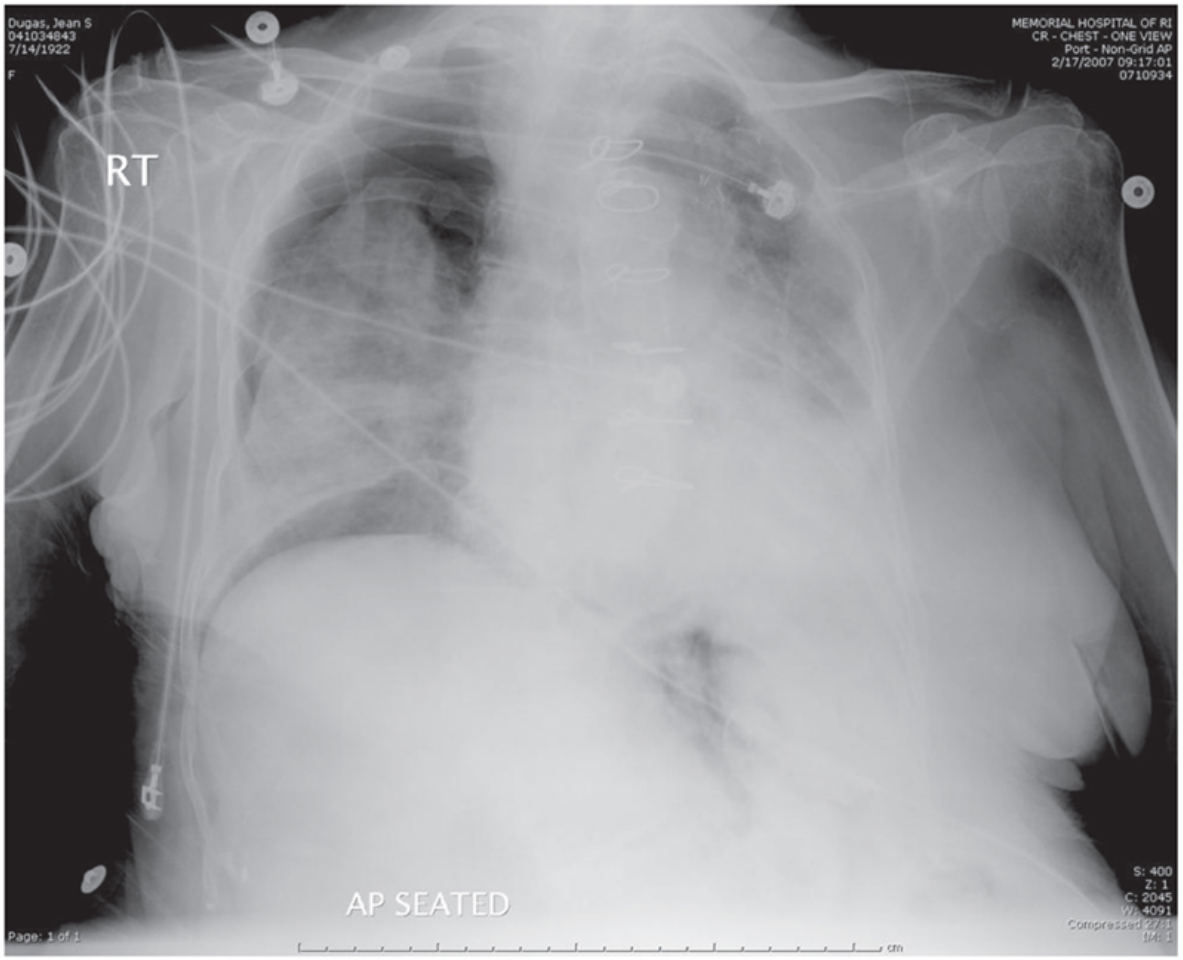

FIGURA 99-7 **Uma radiografia anteroposterior portátil do tórax, demonstrando um pneumotórax no lado direito.**
Observe que o pulmão direito sofreu um colapso e tem menos da metade do tamanho do hemitórax direito. Além disso, um pneumoperitônio é visto como um acúmulo de ar embaixo do hemidiafragma direito.

Um *pneumotórax hipertensivo* é definido como um pneumotórax associado ao desvio do mediastino e ao comprometimento hemodinâmico, geralmente porque a pressão intratorácica elevada comprime a veia cava e o átrio. Isso resulta em extravasamento constante do ar para o espaço pleural sem a possibilidade de saída de ar.

Tratamento e prognóstico

Se o pneumotórax for pequeno e o paciente não demonstrar sinais de desconforto respiratório, a drenagem torácica não é necessária e apenas observação pode ser suficiente.[12] Contudo, se o paciente estiver sintomático, se o pneumotórax ocupar mais de 50% do hemitórax ou se desenvolver um pneumotórax hipertensivo, o tratamento passa pela inserção de um tubo de toracostomia, sucção e drenagem subaquática. Se o vazamento continuar apesar da drenagem, uma fístula broncopleural pode ser suspeita. Nesse caso, a pleurodese química ou a correção cirúrgica, geralmente por toracoscopia videoassistida (VATS, do inglês, *video-assisted thorascopic surgery*), pode ser necessária (Cap. 101). Em um ensaio randomizado com pacientes com pneumotórax espontâneo primário, a aspiração simples e a drenagem seguida de pleurodese com 300 mg de minociclina foram um tratamento seguro e eficaz, com taxa de recorrência de 30% ao fim de 1 ano, comparada à taxa de 50% ao fim de 1 ano para a aspiração simples e drenagem isolada.[A9]

Mediastino

O mediastino, que é a parte central da cavidade torácica, fica entre o pulmão direito e o esquerdo. Ele contém o coração e a aorta, o esôfago, a traqueia, linfonodos, o timo e os grandes vasos. É margeado pelas duas cavidades pleurais lateralmente, o diafragma no plano inferior e a entrada torácica, no superior.

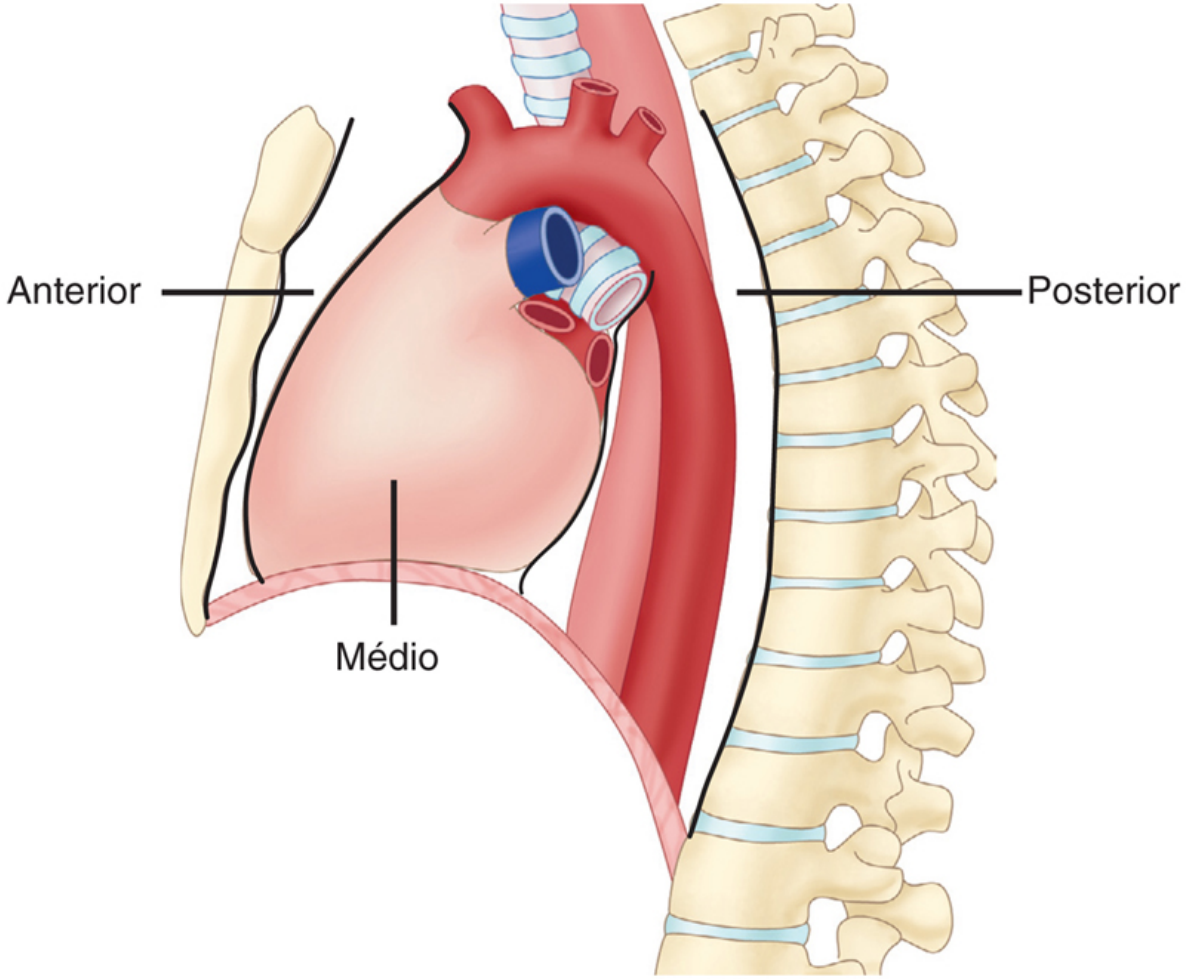

E-FIGURA 99-3 Representação dos compartimentos do mediastino.
O compartimento anterior é limitado posteriormente pelo pericárdio, aorta ascendente e os vasos braquiocefálicos, e anteriormente pelo esterno. O compartimento do meio se estende desde os limites posteriores do compartimento anterior até a linha do pericárdio posterior. O compartimento posterior estende-se desde a linha do pericárdio até a parede dorsal do tórax.

Massas Mediastinais

Biopatologia

Para fins clínicos, o mediastino foi dividido em três compartimentos: anterior, médio e posterior (E-Fig. 99-E3). O compartimento anterior contém o timo, as extensões subesternais da tireoide, os vasos sanguíneos, o pericárdio e linfonodos. O médio contém o coração, os grandes vasos, a traqueia, os brônquios principais, linfonodos e os nervos frênico e vago. O posterior contém as vértebras, a aorta descendente, o esôfago, o ducto torácico, as veias ázigos e hemiázigos, a porção inferior do vago, a cadeia simpática e linfonodos.

Manifestações clínicas

As massas mediastinais normalmente não são acompanhadas por sintomas, e a maioria é incidentalmente encontrada na radiografia ou TC do tórax. Se estiverem presentes, no entanto, os sintomas incluem dor no peito, tosse, rouquidão, estridor, disfagia e dispneia. Um terço dos pacientes com timoma mediastinal tem sintomas ou fraqueza decorrente da miastenia grave (Cap. 422), e os portadores de linfoma do mediastino (Caps. 185 e 186) podem ter sintomas sistêmicos como febre, sudorese noturna e perda de peso. Ocasionalmente, uma massa pode comprimir a veia cava superior, causando edema facial e dilatação das veias do pescoço e tórax (Fig. 99-8).

FIGURA 99-8 Obstrução da veia cava superior no carcinoma broncogênico.
Observe o edema da face e do pescoço e o desenvolvimento da circulação colateral nas veias da parede torácica.

Diagnóstico

Uma vez que a massa é identificada na radiografia ou TC do tórax, uma avaliação adicional é obrigatória. Se houver suspeita de um processo benigno, uma TC de acompanhamento pode ser indicada. Se houver suspeita de processo maligno, a avaliação radiológica pode incluir angiografia, tomografia por emissão de pósitrons ou ressonância magnética. A biópsia pode ser obtida com mediastinoscopia ou mediastinotomia. As abordagens menos invasivas são a aspiração transbrônquica com agulha guiada por ultrassom e a amostragem direta através da aspiração com agulha orientada pela TC transtorácica, que pode ser útil para avaliar as massas mediastinais anteriores ou posteriores. A avaliação e o diagnóstico diferencial das massas mediastinais são orientados pelo compartimento em que surgem (Tabela 99-7). O *compartimento mediastinal anterior* inclui lesões como timomas, tumores de célula germinativa, linfomas e tecido intratorácico da tireoide.[13] Os timomas constituem cerca de 20% das neoplasias mediastinais em adultos, nos quais são as neoplasias primárias mediastinais anteriores mais comuns. Os pacientes com linfoma frequentemente apresentam o envolvimento do mediastino, mas apenas 5% a 10% dos pacientes com linfoma apresentam lesões mediastinais primárias. Quando o câncer de pulmão (Cap. 191) se apresenta com adenopatias mediastínicas, ele se encontra em estágio avançado. Os teratomas, responsáveis por 10% dos tumores mediastinais, podem conter células escamosas, folículos capilares, glândulas sudoríparas, cartilagem e calcificações lineares; cerca de um terço é maligno. O bócio intratorácico (Cap. 226) (Fig. 99-9) pode comprimir a traqueia e causar estridor, tosse, dispneia e, ocasionalmente, obstrução da veia cava superior. As massas anteriores no ângulo cardiofrênico direito, que são raras e podem ser associadas aos defeitos pericárdicos ou obesidade, podem ser decorrentes da herniação do conteúdo do fígado ou intestino através dos forames de Morgagni.

Tabela 99-7

Causas das massas mediastinais

ANTERIOR	MÉDIA	POSTERIOR
Teratoma	Cisto pericárdico	Tumor neurogênico
Timoma	Hiperplasia dos linfonodos	Tumor de esôfago
Tumor de tireoide	Tumor broncogênico	Tumor broncogênico
Bócio	Cisto broncogênico	Cisto broncogênico
Aneurisma	Aneurisma	Aneurisma
Linfoma	Linfoma	Linfoma
Tumor da paratireoide		Meningocele
Lipoma		Cisto entérico
Hérnia de diafragma de Morgagni		Divertículos esofágicos
		Hérnia de diafragma de Bochdalek

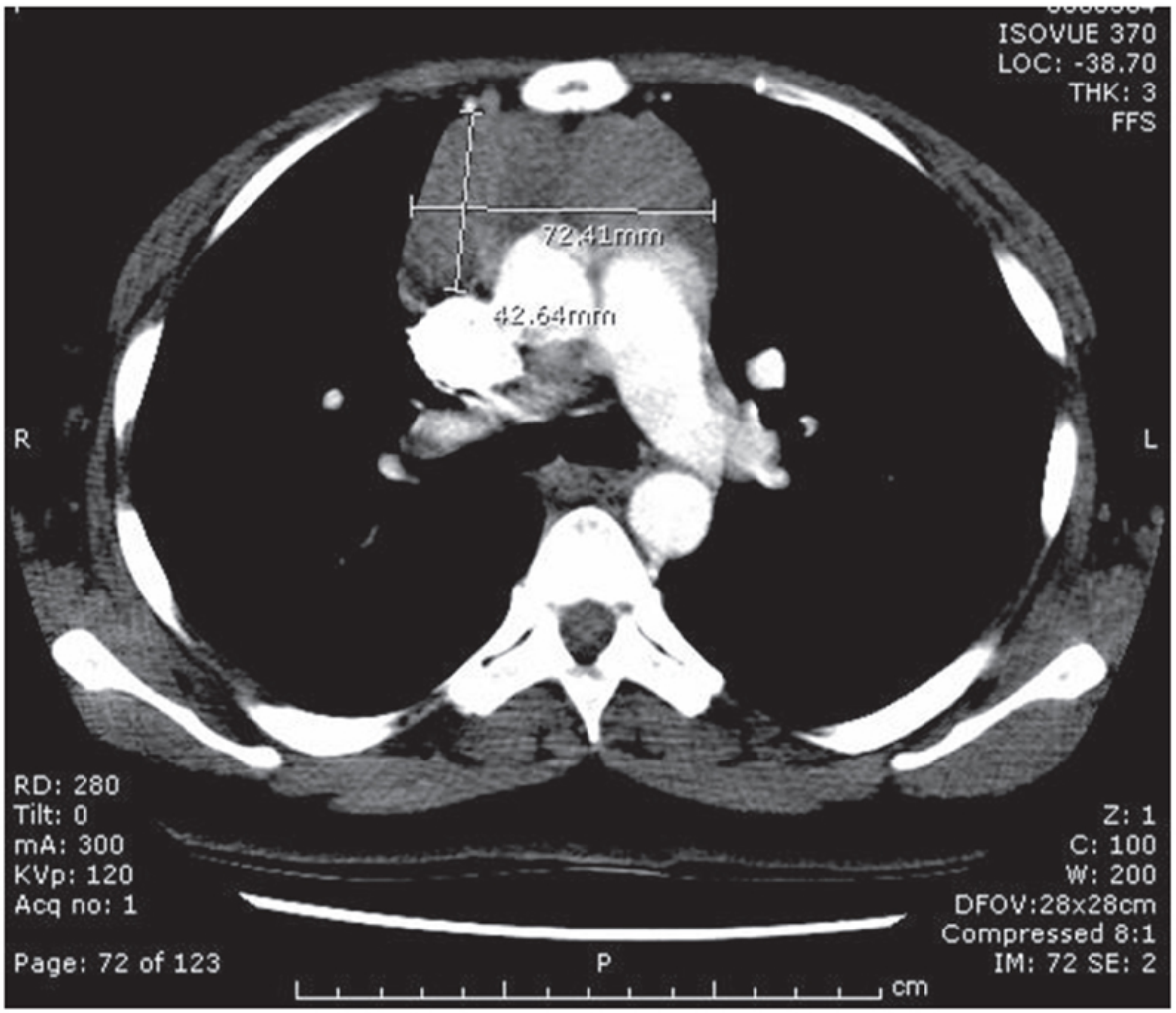

FIGURA 99-9 Tomografia computadorizada do tórax de um paciente com massa mediastinal anterior, que foi comprovada como um bócio subesternal.

No mediastino posterior, os tumores neurogênicos são as lesões mais comuns. Muitos desses tumores são benignos e se originam na bainha de nervos ou nas células do gânglio simpático (ganglioneuroma). As massas mediastinais posteriores também incluem cistos, meningocele, linfoma (Caps. 185 e 186), aneurisma aórtico (Cap. 78) e distúrbios do esôfago (Cap. 138) como divertículos e neoplasma. A herniação do conteúdo abdominal para o tórax pode resultar em massas mediastinais posteriores. A herniação do conteúdo abdominal através dos forames de Bochdalek resulta em uma massa na área posterolateral do diafragma, geralmente no lado esquerdo; esta é a hérnia congênita mais comum e pode conter o baço ou rim. A herniação do estômago através do hiato do esôfago (Cap. 138), que é o tipo mais comum de herniação diafragmática, produz uma massa posterior ao coração, frequentemente com um nível de ar líquido.

Os cistos benignos podem ocorrer nos compartimentos anterior, médio ou posterior. Podem surgir no pericárdio, brônquios, timo, ducto torácico, esôfago e estômago e podem produzir sintomas compressivos. Os cistos pericárdicos, que muitas vezes são localizados no ângulo cardiofrênico, contêm líquido transparente. Os cistos broncogênicos ocorrem no compartimento médio ou posterior e são cheios de líquido e revestidos por epitélio respiratório; eles geralmente se desenvolvem ao redor da área paratraqueal ou carina e não se comunicam com a árvore brônquica.

Tratamento

O tratamento de uma massa mediastinal muitas vezes depende da patologia subjacente. Algumas lesões, como timomas, teratomas, cistos, tumores neurogênicos e hérnias, exigem a ressecção cirúrgica. Outros, como o linfoma, são tratados com radioterapia ou quimioterapia. Alguns podem ser monitorados cuidadosamente com o passar do tempo.

Mediastinite

A mediastinite aguda é mais comumente causada pela infecção bacteriana. As infecções mediastínicas são mais observadas como complicações de procedimentos cirúrgicos cardiotorácicos, como esternotomia ou procedimentos envolvendo o esôfago ou a árvore traqueobrônquica. A ruptura do esôfago ou traqueia por causa de trauma ou necrose do tecido pode causar mediastinite. O tratamento da mediastinite aguda requer antibióticos, drenagem pleural e evacuação do tecido necrótico. A mediastinite crônica (fibrosante) é uma doença progressiva que pode ser idiopática ou causada por infecção granulomatosa, fungos, neoplasia, radioterapia ou fármacos (como a metisergida). Os pacientes com mediastinite crônica permanecem assintomáticos até que as estruturas vasculares ou neurológicas sejam afetadas. Quando as estruturas respiratórias estão envolvidas, o estreitamento traqueobrônquico é a apresentação mais comum. O diagnóstico e o tratamento muitas vezes necessitam de exploração cirúrgica, e tratamento adicional é com frequência desnecessário, a não ser que seja devido a tuberculose (Cap. 324) ou a uma infecção fúngica (Cap. 331).

Pneumomediastino

O pneumomediastino ocorre quando o ar se infiltra nas estruturas mediastinais depois de uma ruptura de esôfago, traqueia ou tecido alveolar. A perda da integridade do esôfago ou traqueia frequentemente resulta do trauma, enquanto o extravasamento a partir dos alvéolos pode resultar de trauma, ocorrer espontaneamente ou como complicação da ventilação mecânica (Cap. 105). Raramente, o pneumomediastino ocorre como complicação de uma exacerbação de asma (Cap. 87), tosse violenta ou êmese. O diagnóstico pode ser firmado com a observação de colunas finas de hiperlucência entre as estruturas mediastinais na radiografia ou TC do tórax. O pneumomediastino pode se apresentar como dor de garganta, torcicolo ou falta de ar. Frequentemente, o ar do mediastino disseca para os tecidos subcutâneos do pescoço e da parede torácica, onde resulta em um enfisema subcutâneo. Uma crepitação característica é palpável quando o enfisema subcutâneo está presente. Raramente o pneumomediastino hipertensivo pode comprimir o ventrículo direito. O pneumomediastino espontâneo geralmente se resolve sem tratamento. Quando ocorre acúmulo mais importante de ar subcutâneo, a descompressão cirúrgica é geralmente indicada.

Referência de Grau A

A1. Cejudo P, Lopez-Marquez I, Lopez-Campos JL, et al. Exercise training in patients with chronic respiratory failure due to kyphoscoliosis: a randomized controlled trial. *Respir Care*. 2014;59:375–382.

A2. Weinstein SL, Dolan LA, Wright JG, et al. Effects of bracing in adolescents with idiopathic scoliosis. *N Engl J Med*. 2013;369:1512–1521.

A3. Slobogean GP, MacPherson CA, Sun T, et al. Surgical fixation vs nonoperative management of flail chest: a meta-analysis. *J Am Coll Surg*. 2013;216:302–311.

A4. Kjeken I, Bo I, Ronningen A, et al. A three-week multidisciplinary in-patient rehabilitation programme had positive long-term effects in patients with ankylosing spondylitis: randomized controlled trial. *J Rehabil Med*. 2013;45:260–267.

A5. Rahman NM, Maskell NA, West A, et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl J Med*. 2011;365:518–526.

A6. Nie W, Liu Y, Ye J, et al. Efficacy of intrapleural instillation of fibrinolytics for treating pleural empyema and parapneumonic effusion: a meta-analysis of randomized control trials. *Clin Respir J*. 2014;8:281–291.

A7. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:2383–2389.

A8. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2008;371:1685–1694.

A9. Chen JS, Chan WK, Tsai KT, et al. Simple aspiration and drainage and intrapleural minocycline pleurodesis versus simple aspiration and drainage for the initial treatment of primary spontaneous pneumothorax: an open-label, parallel-group, prospective, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1277–1282.

Referências Gerais

1. McCool FD, Tzelepis GE. Dysfunction of the diaphragm. *N Engl J Med*. 2012;366:932–942.
2. Hresko MT. Clinical practice: idiopathic scoliosis in adolescents. *N Engl J Med*. 2013;368:834–841.
3. Erken HY, Burc H, Saka G, et al. Disagreements in surgical planning still exist between spinal surgeons in adolescent idiopathic scoliosis: a multisurgeon assessment. *Eur Spine J*. 2014;23:1258–1262.
4. Vana PG, Neubauer DC, Luchette FA. Contemporary management of flail chest. *Am Surg*. 2014;80:527–535.
5. Dehghan N, de Mestral C, McKee MD, et al. Flail chest injuries: a review of outcomes and treatment practices from the National Trauma Data Bank. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76:462–468.
6. Porcel JM, Light RW. Pleural effusions. *Dis Mon*. 2013;59:29–57.
7. Wilcox ME, Chong CA, Stanbrook MB, et al. Does this patient have an exudative pleural effusion? The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA*. 2014;311:2422–2431.
8. Stathopoulos GT, Kalomenidis I. Malignant pleural effusion: tumor-host interactions unleashed. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:487–492.
9. Van Meter MEM, McKee KY, Kohlwes RJ. Efficacy and safety of tunneled pleural catheters in adults with malignant pleural effusions: a systematic review. *J Gen Intern Med*. 2011;26:70–76.
10. Myers R, Michaud G. Tunneled pleural catheters: an update for 2013. *Clin Chest Med*. 2013;34:73–80.
11. Nadolski GJ, Itkin M. Thoracic duct embolization for nontraumatic chylous effusion: experience in 34 patients. *Chest*. 2013;143:158–163.
12. Huang Y, Huang H, Li Q, et al. Approach of the treatment for pneumothorax. *J Thorac Dis*. 2014;6:S416–S420.
13. Shahrzad M, Le TS, Silva M, et al. Anterior mediastinal masses. *Am J Roentgenol*. 2014;203:W128–W138.

100

Apneia obstrutiva do sono

Robert C. Basner

Definição

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma condição crônica com obstrução cíclica das vias aéreas superiores durante o sono, combinada de forma característica com os sinais e sintomas de distúrbios do sono (Cap. 405), sendo os mais comuns a sonolência excessiva durante o dia e o ronco alto. Uma frequência de pelo menos cinco eventos obstrutivos (apneias, hipopneias e/ou despertares relacionados com esforço respiratório; ver Patogênese) por hora de sono é um critério mínimo para diagnosticar a AOS em adultos, embora uma frequência mais alta de eventos obstrutivos seja mais persistentemente correlacionada ao risco elevado de distúrbios cardiovasculares e neurocognitivos. Para que o tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP, do inglês, *continuous positive airway pressure*) seja coberto pela *Medicare* nos Estados Unidos, os pacientes devem ter documentação de pelo menos 15 eventos por hora ou entre cinco e 14 eventos por hora e um dos seguintes: sintomas documentados de sonolência diurna excessiva, alteração da cognição, alterações do humor ou insônia; ou hipertensão documentada, doença cardíaca isquêmica ou história de acidente vascular cerebral.

Epidemiologia

A apneia obstrutiva do sono é subdiagnosticada pelos médicos e não referida pelos pacientes, e a maioria dos adultos com doença moderada a grave permanece sem diagnóstico. Nos adultos, a apneia obstrutiva do sono é encontrada normalmente em pacientes obesos, embora outras alterações anatômicas (primariamente da via aérea superior e craniofaciais) e ventilatórias possam contribuir para essa doença. A presença de pelo menos cinco eventos obstrutivos por hora foi encontrada em 9% a 28% dos adultos sem fatores de risco específicos ou sintomas de apneia obstrutiva do sono, enquanto a prevalência desses eventos obstrutivos e hipersonolência diurna associada se encontra em torno de 3% a 7% em homens adultos e de 2% a 5% em mulheres adultas. Embora a prevalência global pareça ser muito superior nos homens que nas mulheres, as mulheres pós-menopausa e obesas apresentam risco aumentado. As populações com prevalência elevada de apneia obstrutiva do sono incluem pessoas com mais de 60 anos de idade e pacientes com hipertensão arterial sistêmica, particularmente mal controlados (Cap. 67); acidentes vasculares cerebrais prévios (Cap. 407); insuficiência cardíaca (Cap. 58); fibrilação atrial (FA; Cap. 64), particularmente a FA recorrente após cardioversão elétrica; infarto agudo do miocárdio prévio (Cap. 73); síndrome de hipoventilação-obesidade (Caps. 86 e 220); síndrome metabólica (Cap. 229); fibrose pulmonar idiopática (Cap. 92); e epilepsia refratária à terapia médica (Cap. 403). Os afro-americanos, particularmente aqueles com menos de 25 anos e mais de 65 anos, e os asiáticos adultos têm incidência superior e/ou maior gravidade do que os brancos, no que diz respeito à síndrome de apneia obstrutiva do sono, ao passo que os hispânicos adultos apresentam incidência superior de roncopatia comparativamente aos brancos. A presença da síndrome de apneia obstrutiva do sono em um dado paciente mais do que duplica a probabilidade de um dos membros da família sofrer a doença em comparação com indivíduos-controle. Os gastos médios anuais em saúde de pacientes com apneia obstrutiva do sono não tratada quase que duplicam em relação às pessoas saudáveis, sendo que os custos aumentam proporcionalmente com a gravidade da doença.

Biopatologia

Aspectos Genéticos

Apesar da agregação familiar da síndrome de apneia obstrutiva do sono, até o momento não foram identificados genes específicos nem *loci* genéticos relacionados. A maioria dos genes candidatos identificados partilha ligações com doenças biopatologicamente relacionadas, incluindo a obesidade, os dismorfismos craniofaciais, a leptina, a serotonina, a responsividade ventilatória e as isoenzimas da anidrase carbônica.

Patogênese

A AOS envolve o fechamento completo ou parcial de segmentos colapsáveis da faringe, incluindo velofaringe, orofaringe e hipofaringe. A *apneia obstrutiva* é definida pela ausência de fluxo aéreo de pelo menos 10 segundos associada a esforço ventilatório contínuo (Fig. 100-1). *Hipopneia obstrutiva*, a obstrução parcial da via aérea, é reconhecida funcionalmente por um decréscimo discreto, não a cessação, do fluxo aéreo através das vias aéreas superiores por pelo menos 10 segundos, associado a uma redução patológica da saturação de oxigênio da hemoglobina (SaO_2) ou a um despertar abrupto do sono. Normalmente o paciente desenvolverá esforço ventilatório progressivo, aplanação do traçado obtido pelo transdutor de

pressão nasal e/ou roncopatia crescente (E-Fig. 100-1). O esforço respiratório e o despertar relacionado ocorrem quando as limitações no fluxo do ar não são graves o suficiente para causar hipopneia, mas o esforço ventilatório progressivo é, todavia, associado ao despertar abrupto do sono.

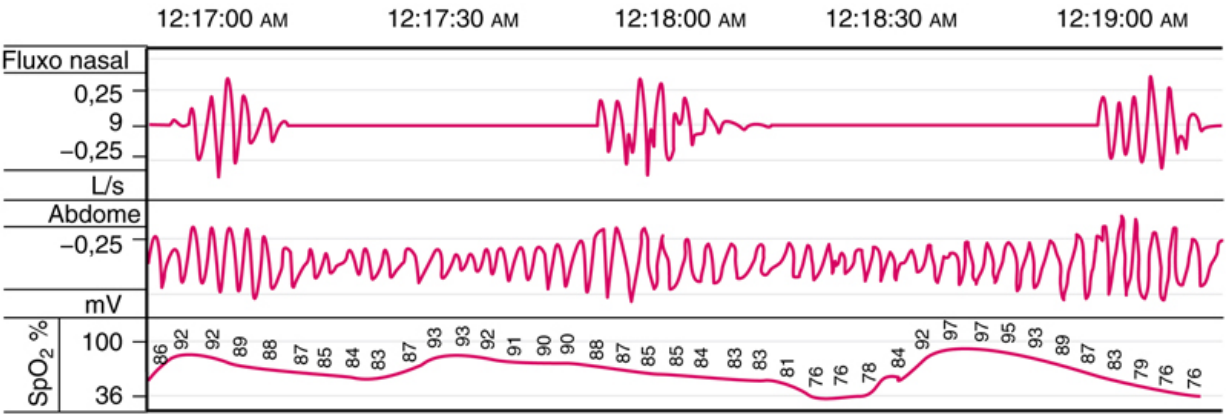

FIGURA 100-1 Traçado polissonográfico de um paciente com apneia obstrutiva do sono durante 2 minutos de sono com movimentos oculares não rápidos. O fluxo aéreo nas vias aéreas superiores ("fluxo nasal") é mostrado, registrado com um transdutor de pressão nasal; esforço respiratório (abdome) registrado pela pletismografia de indutância, e saturação do oxigênio da hemoglobina (SpO_2) registrada com a oximetria de pulso.

Tanto o excesso de peso quanto o aumento de peso são estreitamente ligados ao desenvolvimento e à exacerbação da AOS em adultos. Por outro lado, a perda de peso (cirúrgica ou não) foi associada a uma melhora na AOS (ver Tratamento). Explicações anatômicas e fisiológicas de como o excesso de peso contribui com a AOS incluem restrição do movimento da parede torácica, com o resultante estreitamento mecânico e reflexo da via aérea superior; aumento da complacência e estreitamento da via aérea superior; instabilidade ventilatória; e capacidade comprometida de compensar a resistência elevada da via aérea durante o sono.

O trajeto final em cada evento obstrutivo é a ocorrência da pressão crítica de fechamento da faringe. Após o estreitamento ou o colapso, a faringe é mais difícil de expandir durante o próximo esforço inspiratório, resultando na característica geração de mais esforços inspiratórios forçados contra a via aérea superior obstruída e de excursões cada vez mais negativas da pressão intratorácica. O despertar subsequente é normalmente associado à reabertura da via aérea. Depois de várias respirações hiperpneicas, a retransição ao sono geralmente ocorre. O ciclo dos gases sanguíneos e as transições recorrentes de despertar/dormir interferem na necessidade dos controladores respiratórios de encontrar um ponto de referência durante o sono. A hipopneia ou apneia evidente seguida da hiperpneia é a marca da AOS.

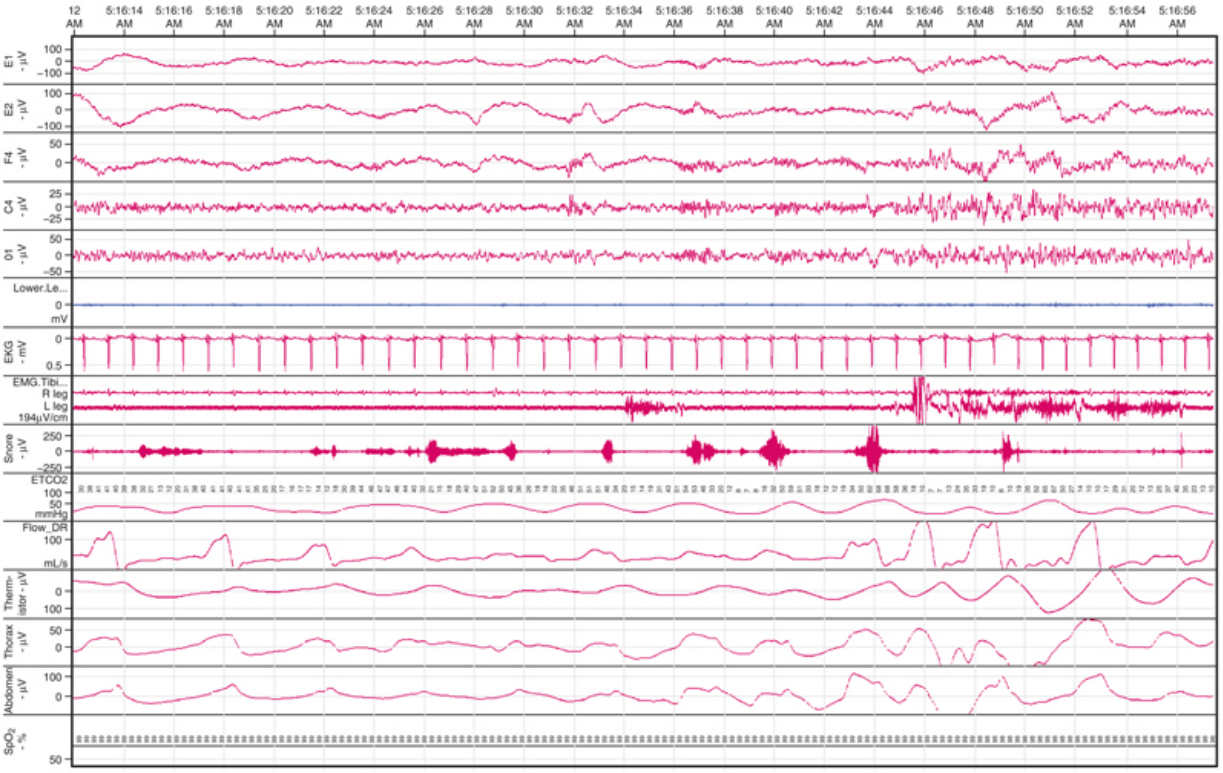

E-FIGURA 100-1 Uma fase de 45 segundos de sono não REM, demonstrando uma hipopneia obstrutiva.
Existe atenuação do fluxo nasal e oronasal, tanto no transdutor de pressão nasal (Fluxo DR) e termistor oronasal (Termistor), acompanhado de achatamento inspiratório/limitação de fluxo de ar (como visto no transdutor de pressão nasal), aumentando o esforço respiratório torácico e abdominal (deflexão para cima na inspiração), e um "crescendo" do ronco. Observe o aumento consistente da Pco_2, no fim da expiração (ETCO2) ao longo da hipopneia. O evento é encerrado com uma excitação eletroencefalográfica abrupta (F4, C4, C3) e movimento abrupto das pernas visto no eletromiograma tibial anterior (EMG Tib).

A importância patogênica da periodicidade respiratória na AOS varia conforme a fase do sono (Cap. 405). A transição nos estágios "leves" do sono, denominados *N1 e N2 do movimento ocular não rápido* (NREM, do inglês, *non–rapid eye movement*), é caracterizada por uma tendência de despertar e pelos ciclos dormir/despertar. Essas fases são mais prováveis de demonstrar os eventos obstrutivos periódicos característicos da AOS. Em contrapartida, o sono NREM profundo, denominado *estágio N3 ou sono de ondas lentas*, é caracteristicamente um período de *output* do sistema nervoso central razoavelmente regular, com tendência a redução de despertar, regularização da respiração e relativa escassez de eventos obstrutivos, mesmo com um aumento geral da resistência das vias áreas superiores quando comparado ao sono N1 e N2. Durante a fase do sono com movimento rápido dos olhos (REM), o estímulo nervoso errático e a inibição nervosa descendente dos músculos acessórios da respiração e dos músculos das vias aéreas superiores podem levar a hipoventilação alveolar grave e apneia. A hipoxemia intensa, causada por uma combinação entre os eventos obstrutivos e o desequilíbrio da ventilação-perfusão, é um achado característico do sono REM em pacientes com AOS.

Fisiopatologia

A cada evento obstrutivo, a combinação de asfixia progressiva, pressão intratorácica negativa crescente e súbito despertar autonômico resulta em alterações cerebrovasculares e cardíacas agudas, incluindo aumento da pós-carga tanto no ventrículo direito quanto no esquerdo, redução da complacência do ventrículo esquerdo, aumento de pressão arterial pulmonar, redução do fluxo sanguíneo arterial coronariano e aumento da demanda miocárdica de oxigênio (Cap. 53). O despertar abrupto ao término da maioria dos eventos obstrutivos é associado à descarga simpática, levando à vasoconstrição periférica e ao abrupto aumento da frequência cardíaca e das pressões arteriais sistólica e diastólica, mesmo quando o débito cardíaco continua a diminuir enquanto a ventilação recomeça com a reabertura das vias áreas superiores. Consequentemente, a pressão arterial sistêmica é caracterizada por flutuações; ela é relativamente baixa durante a apneia e agudamente elevada no final do evento obstrutivo (Cap. 67). As anomalias eletrocardiográficas incluem ritmo sinusal bradicárdico durante os eventos obstrutivos e aceleração ao despertar; no sono REM, que é um momento de tônus vagal aumentado, os bloqueios sinoatrial e atrioventricular podem ser observados. Ectopias ventriculares e supraventriculares e arritmias podem ocorrer na AOS. No final da apneia obstrutiva, o fluxo sanguíneo cerebral e a oxigenação estão reduzidos. O despertar abrupto e recorrente do sono ao final de cada evento obstrutivo está associado ao sono fragmentado e à inabilidade de consolidação do sono restaurador.

Manifestações clínicas

Sintomas e Sinais

As manifestações cardinais da AOS incluem o ronco alto e crônico, excessiva sonolência durante o dia e apneias testemunhadas por terceiros. O ronco reflete a oclusão parcial do tecido mole da faringe com vibrações sonoras desses tecidos moles, principalmente quando a boca está aberta, e normalmente ocorre em um padrão crescente, com um ruído mais alto no final do evento. O ronco alto sem a existência da AOS pode progredir para a AOS, principalmente se o paciente ganhar peso.

A observação mais útil para identificar pacientes com apneia obstrutiva do sono é o engasgamento ou arquejo noturno (um aumento de risco em três vezes). A roncopatia é muito comum em pacientes com apneia obstrutiva do sono, mas não é um fator preditivo, e as pessoas com peso normal com roncopatia leve apresentam baixa probabilidade de sofrer de apneia obstrutiva do sono moderada ou grave.[1]

No cenário hospitalar, a AOS pode ser detectada devido à apneia ou à redução refratária da SaO_2 durante procedimentos cirúrgicos ou endoscópicos que demandam sedação ou anestesia. Em outros casos, o diagnóstico pode ser suspeitado quando a equipe do hospital observa bloqueio cardíaco noturno ou arritmia durante o sono.

Sonolência Diurna Excessiva

Os pacientes com sonolência diurna excessiva (Cap. 405) podem adormecer de modo inesperado; isso é usualmente um microssono, não episódios de sono continuados. A sonolência diurna excessiva pode ser quantificada por testes laboratoriais que monitoram a propensão do indivíduo de adormecer durante o dia ou por questionários ou escalas subjetivas que avaliam a sonolência ou as reduções na qualidade de vida. A resolução da apneia obstrutiva do sono não soluciona necessariamente a hipersonolência diurna, sugerindo a possibilidade de distúrbio neurológico persistente devido à hipoxemia crônica intermitente e destacando a associação da apneia obstrutiva do sono com as doenças metabólicas, neurocognitivas, respiratórias e cardiovasculares. Além disso, muitos pacientes com apneia obstrutiva do sono clinicamente significativa não se queixam de sonolência diurna excessiva, nem tampouco estão cientes do grau de fragmentação do sono. Alterações do humor, incluindo depressão e irritabilidade, assim como alterações na memória visual e na memória no trabalho, parecem relacionadas à intensidade de fragmentação do sono e à hipoxemia.

Obstrução da Respiração

Os companheiros do paciente de AOS normalmente descrevem a interrupção da respiração em vez de obstrução da respiração; uma averiguação mais persuasiva frequentemente revela a natureza obstrutiva da respiração. Os pacientes podem estar cientes do seu próprio ronco ou reclamar de constantes engasgos ou dispneia, particularmente em relação à dificuldade de dormir em decúbito dorsal. A boca seca pela manhã é um sintoma comum, assim como a cefaleia.

Insônia e Parassonia

A insônia, que é a reclamação subjetiva de dificuldade de dormir ou começar a dormir (Cap. 405), está associada a uma interrupção do sono consistente, característica da AOS. Os despertares transitórios durante o sono N3 podem resultar em parassonias confusionais, como o sonambulismo e a fala durante o sono. Os despertares durante o sono e o aumento do trabalho respiratório podem acarretar um sono não repousante e sudorese noturna. A noctúria, possivelmente mediada por receptores natriuréticos atriais, pode se resolver com o tratamento.

Alterações nas Vias Aéreas Superiores

Congestão nasal, rinite, sinusite crônica e alterações anatômicas na nasofaringe são frequentemente associadas à AOS, assim como as anomalias craniofaciais como a micrognatia e a retrognatia. Tonsilas grandes, tecido do palato mole redundante e língua grande podem estar associados a uma "orofaringe congestionada", mas o papel preciso dessas anomalias das vias aéreas superiores na patogênese da doença adulta ainda não é bem definido.

Diagnóstico

Os aspectos dos distúrbios respiratórios relacionados ao sono, exceto a AOS, incluem hipoventilação e alterações na troca gasosa que podem piorar com o sono, incluindo asma noturna (Cap. 87), doença pulmonar obstrutiva crônica (Cap. 88), alterações na caixa torácica e neuromusculares (Cap. 99) e síndrome da obesidade-hipoventilação (Cap. 220), assim como outras doenças nas quais a apneia central (Cap. 405) é proeminente, como apneia central idiopática, respiração de Cheyne-Stokes e hipoventilação alveolar central (Cap. 86). Os pacientes que sofrem apenas de AOS normalmente não hipoventilam enquanto acordados, ao contrário de pacientes com outras alterações de hipoventilação. Em pacientes com suspeita de apneia obstrutiva do sono, os médicos devem considerar também outras doenças que estão associadas a hipersonolência, como a narcolepsia, sono insuficiente, má higiene do sono, distúrbio de movimento periódico dos membros, assim como distúrbios do ritmo circadiano, como o distúrbio do sono relacionado com o trabalho por turnos (Cap. 405). O uso de questionários padrão como o STOP-Bang (Tabela 405-5) e a escala de sonolência de Epworth (Tabela 405-3) permite selecionar os pacientes que beneficiam de testes para diagnóstico definitivo.

Polissonografia

O estudo definitivo para o diagnóstico é a polissonografia (Fig. 100-1),[2] que geralmente envolve um monitoramento durante toda a noite em um laboratório do sono através de eletroencefalografia, eletro-oculografia (principalmente para

determinar os movimentos oculares rápidos, característicos do sono REM), eletrocardiografia, eletromiografia da perna e do queixo e medições do esforço respiratório, fluxo aéreo, SaO_2 e dióxido de carbono alveolar ou arterial (normalmente CO_2 final ou transcutâneo). A gravação audiovisual pode identificar o ronco crescente e o esforço respiratório paradoxal toracoabdominal, para ajudar a diferenciar a hipopneia obstrutiva da não obstrutiva.

A gravidade da AOS é normalmente descrita pelo índice de apneia-hipopneia (IAH), que é o número de apneias obstrutivas somado às hipopneias por hora de sono (Fig. 100-2). O termo *índice de distúrbios respiratórios* inclui as apneias e hipopneias obstrutivas e despertares relacionados com esforço respiratório. Mais diretamente, a dessaturação do oxigênio reflete a hipoxia intermitente crônica que tem sido cada vez mais associada a efeitos e resultados adversos na saúde.

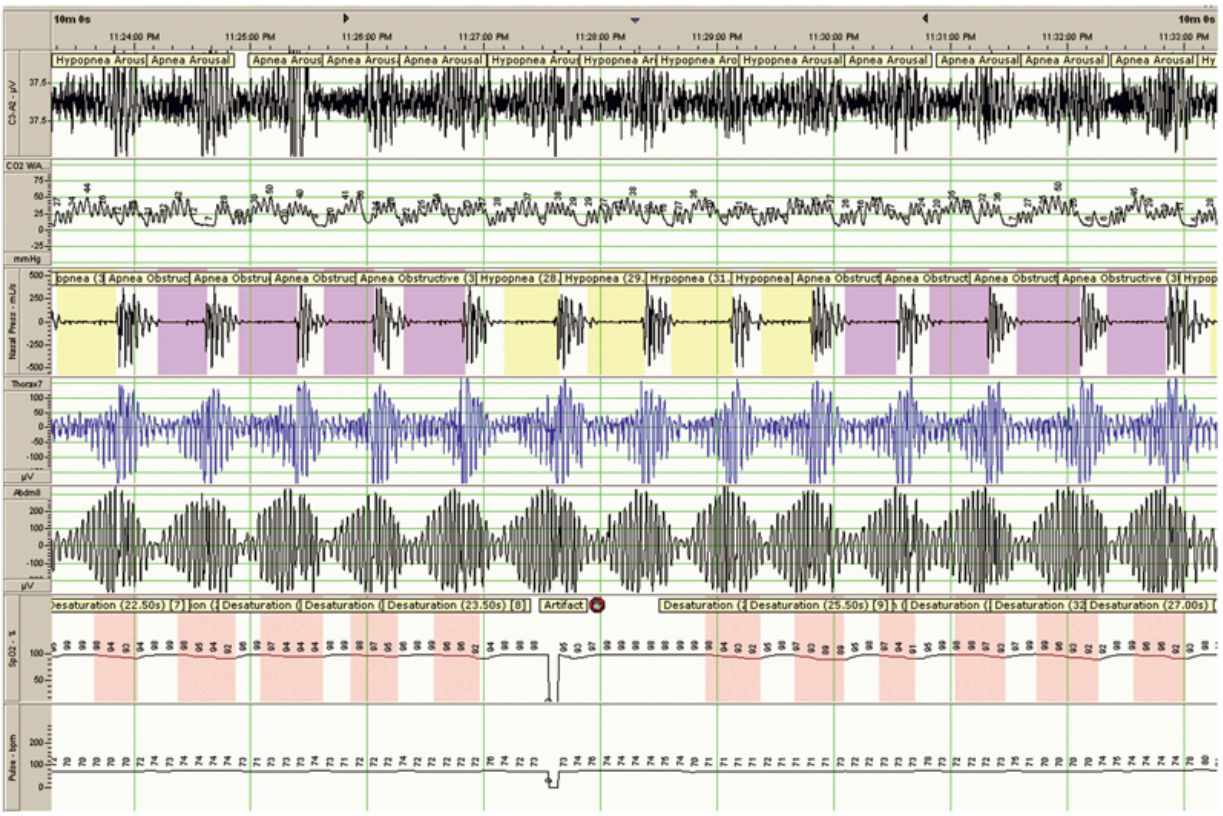

FIGURA 100-2 Traçado polissonográfico contínuo de 10 minutos em um paciente com AOS grave. As 14 apneias obstrutivas repetitivas constituem um índice de apneia/hipopneia de 84/hora. Cada evento obstrutivo é associado a um esforço respiratório cíclico de exacerbação e remissão (observado nos traçados do esforço abdominais e torácicos). Fluxo de ar ausente (no transdutor de pressão nasal), despertar no eletroencefalograma (C3-A2, traçado superior), dessaturação do oxigênio e PCO_2 final elevada.

É possível diagnosticar a AOS por meio de estudos caseiros sem supervisão, que incluem monitoramento cardiorrespiratório e/ou uso de um dispositivo automático de pressão positiva para as vias aéreas superiores (PAP) autoajustável, que se adequa continuamente ao nível de pressão positiva direcionado às vias aéreas superiores a cada respiração do paciente em resposta a mudanças de impedância nas vias aéreas superiores. Essa autotitulação permite diagnóstico imediato e tratamento do paciente com suspeita de apresentar AOS intensa, com resultados equivalentes a mais baixo custo comparativamente aos estudos efetuados em centros de sono.[A1]

Tratamento

O objetivo do tratamento é diminuir a fragmentação do sono, a asfixia repetitiva, o estresse cardiovascular, metabólico e cerebrovascular resultante e o esforço respiratório aumentado associados à AOS.

Terapia Mecânica

Pressão Positiva nas Vias Aéreas (CPAP)

A CPAP, que constitui a terapia atual de primeira linha para a apneia obstrutiva noturna,[3,4] diminui de modo consistente o índice de apneias-hipopneias enquanto diminui também a sonolência diurna, a dessaturação de oxigênio, a pressão arterial diurna e noturna,[A2] além da pressão na artéria pulmonar. A CPAP melhora também a eficiência do

sono, a qualidade de vida e a função mental executiva. A CPAP é superior aos dispositivos orais ou à ausência de tratamento, com um custo aceitável, especialmente em pacientes com índice de apneias-hipopneias superior a 30/hora. Em pacientes com índices de apneia-hipopneia mais baixos, a CPAP está geralmente recomendada para aqueles com dessaturação de oxigênio proeminente, sonolência diurna ou doença respiratória, cardiovascular ou cerebrovascular concomitante. Nesse contexto, a CPAP melhora a função cognitiva e a função do ventrículo esquerdo nos pacientes com insuficiência cardíaca, e reduz o risco de acidentes em veículos motorizados.[5]

O principal equipamento exigido para administrar a CPAP inclui uma interface com capacete, fitas fixadoras, dispositivo nasal e um gerador de fluxo compacto (Fig. 100-3). Com a CPAP, o nível fixo de pressão positiva para as vias aéreas superiores age como um suporte fisiológico durante o ciclo respiratório, levando o paciente a executar ventilações normais, assim como sono mais profundo e contínuo. A CPAP não fornece ventilação acima desse padrão; a pressão expiratória final pode, no entanto, melhorar a oxigenação.

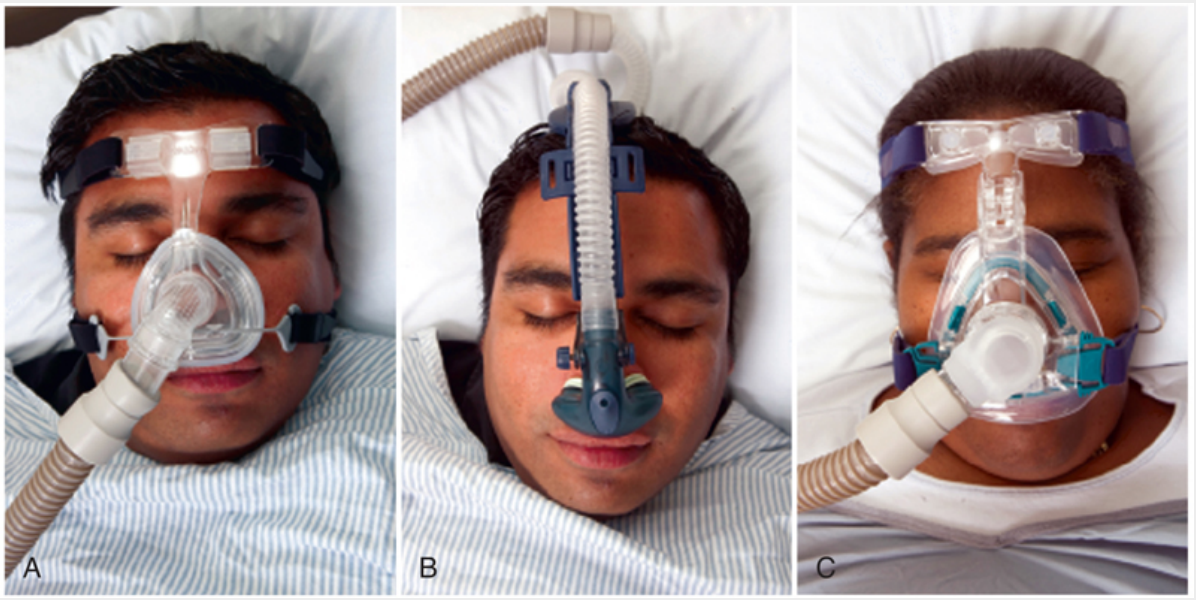

FIGURA 100-3 Pressão positiva da via aérea; interfaces do paciente.
A, Paciente usando uma máscara nasal e capacete com a pressão positiva da via aérea sendo aplicada. A pressão positiva é aplicada apenas na via aérea nasal; a abertura da boca pode causar o vazamento do ar e diminui a eficácia do regime da pressão positiva. **B,** Paciente usando coxins nasais. A pressão positiva é aplicada diretamente nas narinas em vez de cobrir o nariz ou a boca; um capacete mínimo é necessário para ancorar a interface no lugar. **C,** Paciente usando uma máscara facial total. A pressão positiva é aplicada no nariz e na boca com base na partição do fluxo aéreo nasal e oral a cada respiração do paciente.

Prescrição do PAP

O PAP é normalmente prescrito após titulação terapêutica no laboratório do sono, começando com uma CPAP mínima de 2 a 4 cm H_2O e aumentando a cada 1 a 2 cm H_2O até o nível mínimo que elimina eventos obstrutivos em todas as fases do sono. Esse nível deve reduzir outras evidências de resistência de vias aéreas superiores e esforço respiratório (p. ex., ronco, uso de musculatura inspiratória acessória e respiração toracoabdominal paradoxal), bem como melhora da continuidade do sono. Embora usualmente a CPAP seja prescrita no nível entre 8 e 12 cm H_2O, não é incomum em pacientes com AOS grave a necessidade de pressão de até 20 cm H_2O. Porém, quando a pressão se eleva acima de 12 a 14 cm H_2O, aumenta a chance de escape de ar e desconforto. Quando a titulação em laboratório não está disponível, é razoável iniciar a CPAP em um nível de 10 cm H_2O. O acréscimo de uma característica que reduz a pressão expiratória ("alívio da pressão") não melhora os resultados ou a adesão e nem reduz os efeitos colaterais.

A primeira noite de CPAP, em geral, apresenta "rebote" do sono NREM de ondas curtas e REM, associado a uma melhora das flutuações agudas na frequência cardíaca e pressão arterial. A sonolência diurna e a vigília melhoram progressivamente com o uso crônico da CPAP; a pressão arterial diurna e noturna e o nível de catecolaminas diminuem, enquanto a fração de ejeção de ventrículo esquerdo e a função diastólica melhoram. No entanto, a AOS retorna quando a CPAP é removida e, portanto, ela deve ser usada todas as noites durante o sono. O termo *apneia complexa do sono* se refere ao surgimento comumente observado de apneias centrais durante a titulação da CPAP; tal efeito, em geral, não permanece em longo prazo, e a importância desse fenômeno ainda não foi esclarecida.

PAP de Dois Níveis

Em alguns casos, um modo ventilatório específico de fornecimento de pressão — geralmente o PAP de dois níveis (BIPAP), no qual a pressão inspiratória é maior que a expiratória — pode ser útil após ser determinado o nível de pressão positiva expiratória necessário para impedir o fechamento da via aérea durante a expiração. O BIPAP pode ter

frequência respiratória de suporte, similar ao modo de ventilação assist/control. O BIPAP deve ser considerado nos portadores de síndromes hipoventilatórias que se sobrepõem à AOS, como indivíduos obesos que continuam a apresentar hipoventilação ou alteração da ventilação-perfusão com hipoxemia apesar da CPAP. Para a maioria dos pacientes de AOS que começam o tratamento, no entanto, nenhum dado de alta qualidade mostra resultados aprimorados ou a eficácia de custo do BIPAP em comparação à CPAP, mesmo quando usado como terapia secundária quando a CPAP não tem sucesso.

PAP de Autotitulação

A CPAP e o BIPAP podem ser aplicados de maneira que a pressão se ajuste automaticamente à respiração do paciente, com base na detecção de alterações na resistência da via aérea a cada respiração ou no padrão respiratório. Os resultados em curto prazo, incluindo o índice de apneia-hipopneia, a sonolência sintomática e a qualidade de vida, são semelhantes independentemente de a CPAP ser ajustada em um centro de sono ou ser usada uma máquina autoajustável no domicílio que determina uma pressão fixa.[A3] No entanto, o PAP de autotitulação não melhora a adesão ou os resultados, em comparação à CPAP de pressão fixa.

Interface PAP-Paciente

A escolha da interface é importante para se obter eficácia e adesão ótimas. Além de várias formas, tamanhos e consistência de máscaras nasais (Fig. 100-3A), existem coxins ou pinças flexíveis (Fig. 100-3B) que se encaixam diretamente nas narinas, evitando o desconforto da máscara sobre o nariz e evitando dor e pressão sobre a ponte nasal e arcada dentária superior. Embora a CPAP nasal seja mais comum, o compartimento nasal pode não ser efetivo devido a congestão nasal, anormalidades anatômicas nasofaríngeas ou inabilidade em manter a boca fechada, levando a escape de ar pela boca e tornando inefetiva a pressão destinada à via aérea colapsada. Interfaces híbridas macias, que possuem uma peça bucal e pinças nasais para permitir a respiração pela boca e o nariz, podem ser utilizadas nesses cenários. Máscaras faciais totais (Fig. 100-3C) melhoram a eficácia da CPAP nessas situações, mas estufamento gastrointestinal secundário à deglutição do ar é um efeito colateral frequente, e o risco de vômito e aspiração é uma preocupação. Independentemente da interface usada, o paciente deve ficar atento para manter a máscara durante todo o sono, principalmente após mudança de posição. A umidificação fria ou aquecida pode ser adicionada diretamente ao circuito para aumentar o conforto e a adesão, mas a contaminação do umidificador com organismos patogênicos deve ser evitada.

Adesão e Resultados

A adesão ao PAP é similar à de tratamentos para outras doenças crônicas, porém a maioria dos estudos sugere que a CPAP não é otimizada ao máximo para a restauração do sono. A adesão pode ser melhorada por meio de estratégias comportamentais cognitivas e educativas, e também voltadas a aspectos específicos de cada paciente.[A4] O tratamento com PAP pode ser monitorado de forma exata mediante sistemas que controlam a quantidade de tempo que o PAP fisiologicamente efetivo foi liberado.

Oxigênio

Embora o oxigênio suplementar sozinho durante o sono possa melhorar a hipoxemia e a qualidade do sono na AOS, esse tratamento pode prolongar as apneias, causar a exacerbação paradoxal da SaO_2 e deixar de melhorar a fragmentação do sono. Portanto, oxigênio apenas não deve ser usado como tratamento de primeira linha para a suspeita ou comprovação de AOS sem monitoramento noturno.

Quando a SaO_2 do sono permanece baixa apesar dos níveis de CPAP ou BIPAP ideais em outros aspectos, o oxigênio pode ser adicionado diretamente à máscara, a um adaptador perto da máscara ou abaixo da máscara através de cânulas nasais.[6,A5] Taxas mais altas de fluxo do oxigênio podem ser necessárias à medida que os níveis de PAP aumentam, particularmente se o BIPAP for utilizado.

Outras Formas de Melhorar a Obstrução

Os aparelhos orais, geralmente na forma de dispositivos de avanço mandibular ajustados por um especialista, melhoram os sintomas nos pacientes com AOS, em especial na apneia obstrutiva predominantemente em supino.[A6] No entanto, esses dispositivos são geralmente menos eficientes que a CPAP para melhorar o índice de apneia/hipopneia (IHA) e a dessaturação do oxigênio durante o sono. Existe recomendação atual específica para pacientes com apneia obstrutiva do sono de leve a moderada que não se beneficiam da CPAP ou para aqueles que preferem outros dispositivos em vez de CPAP.

Alternativas desenvolvidas recentemente incluem a pressão expiratória positiva, a estimulação do nervo hipoglosso e a terapia de pressão oral, mas existem poucos dados disponíveis sobre sua eficácia.

Princípios Gerais

Posicionamento durante o Sono e Tratamentos Nasais

O posicionamento durante o sono pode beneficiar muitos pacientes que tenham AOS predominantemente na posição supina, embora esse posicionamento não pareça tão efetivo quanto a CPAP na redução do IHA. O tratamento da congestão nasal crônica e inflamação com esteroides nasais, lavagens com solução salina e regime de anti-histamínicos

sistêmicos-descongestionantes, às vezes, pode melhorar a AOS. A consulta ao otorrinolaringologista pode ser útil para identificar os distúrbios nasofaríngeos tratáveis, incluindo o raro neoplasma nasofaríngeo.

Perda de Peso

A perda de peso é um objetivo primário nos pacientes obesos com apneia obstrutiva do sono. Esta não só afeta a gravidade do distúrbio da respiração durante o sono, mas também pode contribuir para a regressão de doenças metabólicas e cardiovasculares associadas.[A7] Os pacientes com obesidade não mórbida que conseguem perder peso sem cirurgia apresentam melhora significativamente superior na apneia obstrutiva do sono do que os controles sem perda de peso. Em pacientes gravemente obesos com apneia obstrutiva do sono pronunciada, a cirurgia bariátrica reduz o peso de forma significativa em comparação à terapia médica convencional, mas a perda de peso adicional não resulta necessariamente na melhora incremental da apneia obstrutiva do sono em si.[7]

Tratamento de Doenças Subjacentes

É importante diagnosticar e tratar condições subjacentes como diabetes (Cap. 229) e insuficiência cardíaca (Cap. 59) nos pacientes com AOS, embora esse tratamento não seja necessariamente ótimo para a AOS. Por exemplo, nos pacientes com AOS e insuficiência cardíaca, a superestimulação atrial cardíaca fornece pequenos aprimoramentos nos IAH e na dessaturação do oxigênio relacionada ao sono, mas não é tão eficiente quanto a CPAP.

Terapia Medicamentosa

Não existe uma terapia farmacológica aceitavelmente eficaz para a AOS.[A8] Estimulantes respiratórios, incluindo medroxiprogesterona e acetazolamida, não provaram ser efetivos em pacientes com $PaCO_2$ normal. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina, incluindo fluoxetina e paroxetina, têm sido associados à diminuição do índice de apneia durante o sono NREM, mas não no sono REM em um pequeno número de pacientes. Antidepressivos tricíclicos mostraram alguma utilidade predominantemente na AOS durante o sono REM, por diminuírem o volume de sono REM, porém efeitos colaterais postergam seu uso. A terapia de reposição hormonal pode melhorar o distúrbio em mulheres pós-menopausa.

Procedimentos Cirúrgicos

A traqueostomia, que ultrapassa o local da obstrução da via aérea, diminui a morbidade e a mortalidade e melhora as anormalidades gasosas na AOS. No entanto, a traqueostomia dificulta a fala e é reservada apenas para os casos mais graves e para pacientes cuja síndrome concomitante de hipoventilação não responde a formas não invasivas de PAP.

Os procedimentos para reduzir o tecido da úvula ou palato, que antigamente eram bastante recomendados, não mostraram um benefício coerente em estudos de alta qualidade.[8] Como resultado, a uvulopalatofaringoplastia, a redução volumétrica de tecido do palato ou da língua (ou de ambos) por radiofrequência, e a uvuloplastia por *laser* não são recomendadas como terapias de primeira linha para tratar os pacientes sintomáticos. Uma abordagem experimental nova consiste na implantação de um estimulador da via aérea superior, que mostrou resultados preliminares promissores, mas que ainda não foram testados em ensaios randomizados.[9]

Prognóstico

Os estudos na população mostraram um risco elevado de mortalidade por todas as causas, e cerebrovascular e coronariana nos pacientes com AOS grave não tratada e com o IAH de 30 ou mais por hora, independentemente de outros fatores de risco importantes. Quando a CPAP é prescrita para pacientes com AOS grave, o índice de sobrevida em 5 anos é significativamente mais alto caso haja uma boa adesão de CPAP (>6 horas/dia) do que naqueles com adesão ruim. Como outros pacientes com distúrbios do sono (Cap. 405), os portadores de AOS apresentam maior risco de morbidade e mortalidade em acidentes em veículos, em comparação aos motoristas que não sofrem de AOS.

Referência de Grau A

A1. Rosen CL, Auckley D, Benca R, et al. A multisite randomized trial of portable sleep studies and positive airway pressure autotitration versus laboratory-based polysomnography for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea: the HomePAP study. *Sleep*. 2012;35:757–767.

A2. Iftikhar IH, Valentine CW, Bittencourt LR, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2014;32:2341–2350.

A3. Berry RB, Hill G, Thompson L, et al. Portable monitoring and autotitration versus polysomnography for the diagnosis and treatment of sleep apnea. *Sleep*. 2008;31:1423–1431.

A4. Wozniak DR, Lasserson TJ, Smith I. Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1: CD007736.

A5. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Mehra R, et al. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014;370:2276–2285.

A6. Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, et al. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:879–887.

A7. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014;370:2265–2275.

A8. Mason M, Welsh EJ, Smith I. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5: CD003002.

Referências Gerais

1. Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea? The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA*. 2013;310:731–741.
2. Qaseem A, Dallas P, Owens DK, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2014;161:210–220.
3. Qaseem A, Holty JE, Owens DK, et al. Management of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2013;159:471–483.
4. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014;383:736–747.
5. Strohl KP, Brown DB, Collop N, et al. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: sleep apnea, sleepiness, and driving risk in noncommercial drivers. An update of a 1994 Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:1259–1266.
6. Mehta V, Vasu TS, Phillips B, et al. Obstructive sleep apnea and oxygen therapy: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2013;9:271–279.
7. Ravesloot MJ, Hilgevoord AA, van Wagensveld BA, et al. Assessment of the effect of bariatric surgery on obstructive sleep apnea at two postoperative intervals. *Obes Surg*. 2014;24:22–31.
8. Aurora RN, Casey KR, Kristo D, et al. Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep*. 2010;33:1408–1413.
9. Strollo Jr PJ, Soose RJ, Maurer JT, et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014;370:139–149.
10. Kendzerska T, Mollayeva T, Gershon AS, et al. Untreated obstructive sleep apnea and the risk for serious long-term adverse outcomes: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2014;18:49–59.

No Brasil

Existem vários dados sugerindo que a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é muito prevalente no Brasil. No estudo epidemiológico realizado na cidade de São Paulo em 2008, onde cerca de 1.100 indivíduos realizaram polissonografia completa, a prevalência da SAOS foi de cerca de 30%. Os indivíduos analisados nesse estudo foram cuidadosamente escolhidos e, portanto, são uma amostra representativa da cidade. Esses números são mais altos do que os anteriormente publicados em outras partes do mundo. Uma possível explicação é que o estudo brasileiro é mais recente e empregou metodologia mais sensível para a detecção de eventos respiratórios. Outro dado alarmante desse estudo foi a constatação de alta prevalência de obesidade na cidade de São Paulo.

Os motoristas profissionais no Brasil e no mundo são um grupo de alto risco para SAOS, pois são na maioria homens de meia-idade, sedentários, com hábitos alimentares inadequados. Nesse grupo a prevalência de obesidade é extremamente alta. Um estudo realizado com mais de 10.000 motoristas profissionais no estado de São Paulo encontrou que 26% apresentavam alto risco de SAOS através do questionário de Berlim, que avalia três domínios: ronco, cansaço e presença de obesidade ou hipertensão arterial sistêmica. Entre os indivíduos com alto risco de SAOS a maioria admitiu que já tinha ao menos uma vez cochilado ao volante. A SAOS é reconhecidamente um fator de risco para acidentes automobilísticos e, portanto, o Brasil não foge desse grave problema. No ano de 2008 surgiu uma lei determinando que os motoristas profissionais, ao renovarem sua carteira profissional, deverão passar por avaliação de risco de SAOS por meio de questionário e exame físico padronizado. Os motoristas com alto risco de SAOS deverão ser encaminhados para avaliação especializada. Um problema é que o país não terá condições de realizar polissonografia completa em todos os motoristas profissionais. Uma perspectiva, estudada em vários países, incluindo o Brasil, é a validação de sistemas simplificados de monitorização portátil realizada na residência para o diagnóstico de SAOS.

Bibliografia

Moreno CR, et al. High risk for obstructive sleep apnea in truck drivers estimated by the Berlin questionnaire: prevalence and associated factors. *Chronobiology International*. 2004;21:871–879.

Santos-Silva R, et al. São Paulo epidemiologic sleep study: rationale, design, sampling, and procedures. *Sleep Medicine*. 2009;10:679–685.

Abordagens intervencionistas e cirúrgicas na doença pulmonar

David J. Feller-Kopman

Malcolm M. Decamp

A pneumologia de intervenção e a cirurgia torácica minimamente invasiva alteraram drasticamente a abordagem diagnóstica e de estadiamento do câncer do pulmão, o tratamento da obstrução central da via aérea e o tratamento de pacientes com doença pleural.

Broncoscopia

A broncoscopia flexível e a ultrassonografia endobrônquica revolucionaram a avaliação das doenças parenquimatosas e das vias aéreas, a abordagem das adenopatias hilares e mediastínicas e o estadiamento do câncer do pulmão. As novas tecnologias permitem tratamentos broncoscópicos para pacientes com asma grave e enfisema.

Ultrassonografia Endobrônquica

A broncoscopia é um componente fundamental da avaliação e do estadiamento de pacientes com tumores torácicos. A ultrassonografia endobrônquica com sonda convexa utiliza sonda ultrassônica curvilínea, que é incorporada na ponta de um broncoscópio, para visualizar as estruturas fora da via aérea, permitindo a realização de biópsia de gânglios linfáticos hilares e mediastínicos com visualização direta e em tempo real. Essa abordagem substituiu amplamente a mediastinoscopia no estadiamento de pacientes com câncer do pulmão[1,2] e no diagnóstico de sarcoidose (Cap. 95) e de determinados linfomas. A associação da ultrassonografia endobrônquica com o estadiamento cirúrgico melhora a sensibilidade para a detecção de metástases ganglionares e pode reduzir as taxas de toracotomia desnecessária de 18% para 7%.[A1] É importante observar que a sensibilidade da ultrassonografia endobrônquica não é de 100%, portanto, as amostras não diagnósticas devem ser confirmadas como verdadeiros negativos através do estadiamento cirúrgico ou da reavaliação radiológica.

Na ultrassonografia endobrônquica com sonda radial, a sonda de ultrassom é passada através de um canal de trabalho do broncoscópio para visualizar as lesões parenquimatosas, assim como para discriminar a invasão tumoral da compressão da via aérea principal. Quando usada com broncoscópios pequenos e tecnologias de navegação avançadas, como a navegação eletromagnética ou a navegação broncoscópica virtual, essa técnica pode aumentar o alcance diagnóstico da biópsia de nódulos pulmonares.

Termoplastia Brônquica

A termoplastia brônquica usa energia de radiofrequência para a ablação de músculo liso das vias aéreas de pacientes com asma grave (Cap. 87) que permanecem sintomáticos apesar de terapia médica. O paciente deve ser submetido a três procedimentos broncoscópicos para tratar todas as vias aéreas visíveis. O lobo inferior direito é tratado durante o primeiro procedimento, o lobo inferior esquerdo, no segundo, e ambos os lobos superiores, no terceiro (o lobo médio direito não é tratado). Embora a asma possa ser exacerbada no período peritratamento imediato, essa abordagem pode melhorar significativamente a qualidade de vida relacionada com a asma, os dias de absentismo laboral ou escolar e as idas ao serviço de emergência, em pacientes cuidadosamente selecionados, durante pelo menos 5 anos.[A2]

Broncoscopia para a Obstrução Central da Via Aérea

Uma variedade de doenças malignas e não malignas pode causar obstrução central da via aérea (Tabela 101-1). As causas malignas incluem carcinoma broncogênico (Cap. 191) ou neoplasias metastáticas nas vias aéreas, assim como compressão extrínseca por adenopatias. As causas não malignas incluem o tecido de granulação que se desenvolve após entubação ou traqueostomia, adenopatias da sarcoidose (Cap. 95), doenças inflamatórias como a policondrite recidivante (Cap. 275), amiloidose (Cap. 188) e causas infecciosas como tuberculose (Cap. 324) e papilomatose respiratória.

Tabela 101-1

Causas de obstrução central da via aérea

NÃO MALIGNAS	MALIGNAS
Alça vascular congênita	Tumores primários da via aérea (p. ex., broncogênicos, mucoepidermoides, carcinoide cístico adenoide)
Cartilagem	Tumores metastáticos para a via aérea (p. ex., broncogênicos, carcinoma de células renais, da mama, melanoma, tireoide, cólon, esôfago)
Policondrite recidivante	Compressão extrínseca
Traqueomalacia	Linfadenopatia secundária a qualquer tumor
Linfadenopatias	Tumores mediastínicos (p. ex., tireoide, timo, células germinativas, linfoma)
Infecciosas (p. ex., histoplasmose, tuberculose)	
Sarcoidose	
Tecido de granulação associado a vias aéreas artificiais, estenose da via aérea, corpos estranhos aspirados, anastomose cirúrgica	
Lesões inflamatórias (p. ex., granulomatose com poliangeíte, amiloidose, papilomatose)	
Compressão extrínseca (p. ex., bócio)	
Internas	
Secreções	
Coágulo sanguíneo	

Adaptada de Feller-Kopman D, Mehta AC, Wahidi MM. Therapeutic bronchoscopy. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, et al, eds. *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; in press (2016).

Manifestações clínicas e diagnóstico

Um alto índice de suspeita é obrigatório, porque a obstrução central significativa da via aérea pode estar presente antes do desenvolvimento de sintomas ou de alterações características nas curvas de fluxo-volume inspiratórias e expiratórias (Cap. 85). Pacientes com obstrução central da via aérea desenvolvem com frequência dispneia de esforço quando o lúmen traqueal é inferior a 8 mm de diâmetro (o normal é cerca de 18 a 20 mm) mas não desenvolvem estridor, que é um sinal indicativo de insuficiência respiratória iminente e de necessidade urgente de intervenção, geralmente quando o diâmetro traqueal é inferior a 5 mm.

A hemoptise (Cap. 83) pode ocorrer nos pacientes com neoplasias mas também ocorre em doenças infecciosas e inflamatórias. Alguns pacientes podem apresentar pneumonia pós-obstrutiva que não responde bem ao tratamento com antibióticos. No entanto, a maioria dos pacientes apresenta sintomas inespecíficos, incluindo dispneia e tosse.

Os pacientes que tenham fatores de risco para a obstrução crônica da via aérea, que apresentem sintomas compatíveis com obstrução e que não respondam à terapia convencional devem fazer uma tomografia computadorizada (TC) da via aérea (Fig. 101-1) e broncoscopia flexível (Fig. 101-2). Uma vez que a perda da patência das vias aéreas pode ser fatal, a avaliação desses pacientes deve ser realizada por indivíduos experientes no manejo das disfunções críticas das vais aéreas.

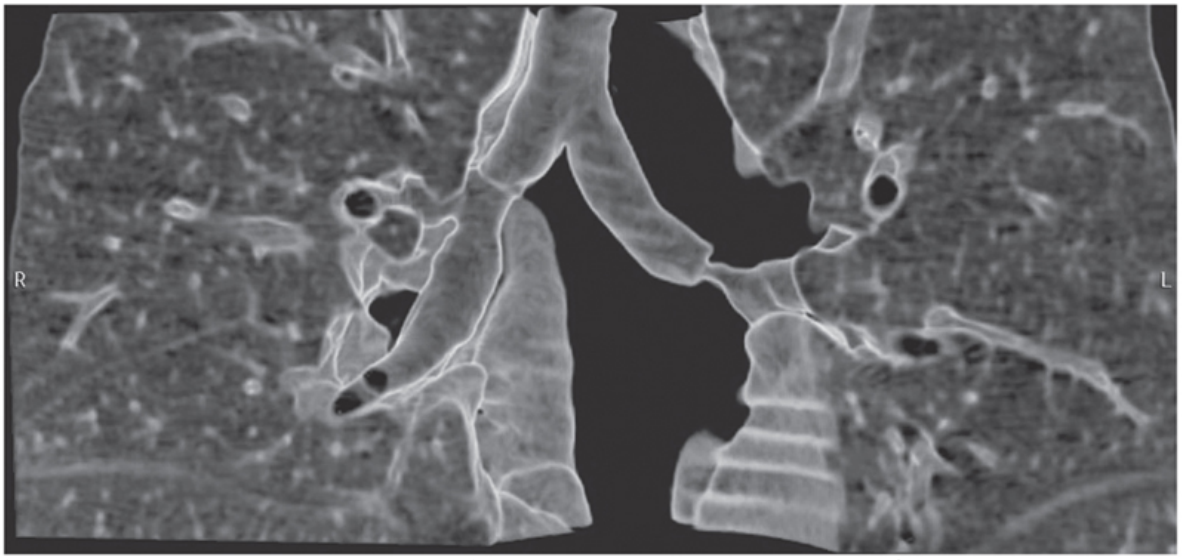

FIGURA 101-1 Reconstrução tridimensional de tomografia computadorizada de uma mulher de 20 anos após transplante pulmonar bilateral.
A imagem mostra claramente a estenose de alto grau no nível da anastomose principal esquerda. As vias aéreas à direita estão normais.

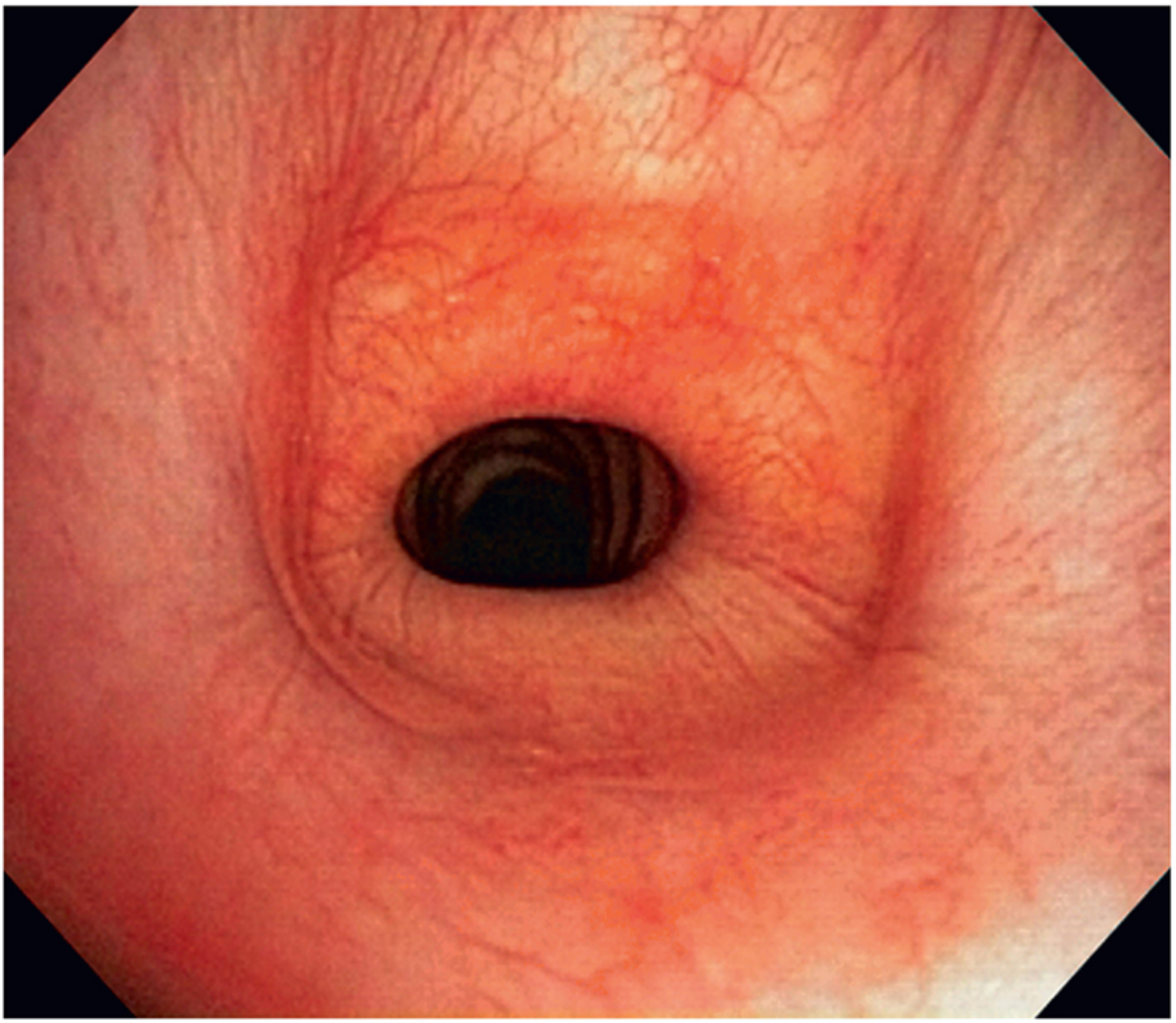

FIGURA 101-2 Visão broncoscópica da traqueia proximal de um homem de 54 anos com falta de ar e estridor.
Observa-se estreitamento circunferencial significativo no espaço subglótico, compatível com estenose subglótica induzida pelo refluxo gástrico.

Tratamento

O alívio da obstrução da via aérea necessita de uma abordagem multidisciplinar por médicos especialistas. As técnicas para garantir a patência da via aérea incluem "enucleação" do tecido com o cilindro do broncoscópio rígido; o tratamento com *laser* pode vaporizar o tecido; o eletrocautério ou a coagulação com plasma de argônio podem carbonizar o tecido, para que se destaque posteriormente; crioterapia; desbridamento mecânico com fórceps ou microdesbridador.[3] Na ausência de ensaios randomizados definitivos, a escolha da modalidade é frequentemente deixada a critério do especialista e dos recursos do broncoscopista.

Diferentemente da doença endobrônquica, a colocação de *stents* na via aérea é o tratamento primário da obstrução da via aérea causada por uma obstrução extrínseca. Uma vez que os *stents* da via aérea podem estar associados a complicações em longo prazo, incluindo fratura do *stent*, formação de tecido de granulação, infecção e migração, eles constituem primariamente uma abordagem paliativa para doenças malignas e devem ser usados com parcimônia nos pacientes com obstrução não maligna da via aérea.

Prognóstico

O tratamento endoscópico bem-sucedido pode melhorar de modo significativo a qualidade de vida de pacientes com obstrução maligna da via aérea e melhorar as taxas de sobrevida para valores equivalentes aos de pacientes no mesmo estágio sem obstrução da via aérea. Os pacientes com doença não maligna apresentam progressos significativos na fisiologia (função pulmonar), capacidade de exercício e qualidade de vida.

Abordagens Cirúrgicas

Cirurgias Abertas

A toracotomia tem sido a cirurgia padrão para avaliação do conteúdo do espaço pleural, parênquima pulmonar, hilo pulmonar, mediastino e diafragma ipolateral. A ventilação pulmonar seletiva, obtida pelo uso de um tubo endotraqueal de duplo-lúmen ou de um bloqueador brônquico, permite que o pulmão seja desinflado e visualizado. Dada a precisão e exatidão da ressonância magnética (RM) e da TC na avaliação pré-operatória, muitas cirurgias podem ser realizadas com incisões menores, com uma técnica que poupa os músculos e permite acesso específico à patologia regional. Muitas doenças pulmonares também podem ser abordadas pela esternotomia mediana, que permite acesso aos dois pulmões, embora o acesso ao lobo inferior esquerdo possa ser difícil por essa incisão.

Cirurgia Toracoscópica Videoassistida

A toracoscopia, ou cirurgia toracoscópica videoassistida (VATS, do inglês, *video-assisted thoracoscopic surgery*), exige duas ou três incisões, chamadas de *portas*, para inserir os instrumentos em qualquer espaço intercostal. Uma configuração comum consiste na colocação de uma porta para o videotoracoscópio e de duas para a instrumentação endoscópica. Na abordagem com VATS, a recuperação é mais curta do que a de uma toracotomia aberta, porque pouco ou nenhum músculo é seccionado, e os espaçadores mecânicos de costelas não são usados.

O tamanho das incisões cirúrgicas depende dos objetivos do procedimento e dos achados anatômicos no momento da exploração. Aderências pleurais inesperadas ou fissuras lobares incompletas podem exigir a extensão da incisão para facilitar a visualização. Em pacientes submetidos à ressecção anatômica, como segmentectomia ou lobectomia, pelo menos uma das incisões de porta é ampliada para 4 a 8 cm de comprimento de modo a permitir a extração do pulmão ressecado do hemitórax.

Cirurgia para doença pulmonar benigna

Várias doenças pulmonares benignas manifestam-se como lesões parenquimatosas focais ou difusas que exigem biópsia tecidual para o diagnóstico. A toracoscopia praticamente substituiu a toracotomia limitada e a ressecção em cunha para esse fim. A VATS fornece uma visão mais completa do hemitórax ipsolateral, incluindo as pleuras visceral, parietal e mediastinal, assim como o acesso a todos os lobos pulmonares. Além disso, os nódulos subpleurais que são muito pequenos para serem visualizados pelos exames de imagem pré-operatórios podem ser identificados, e podem ser obtidas biópsias representativas.

Pneumotórax Espontâneo

Embora a maioria dos pneumotórax espontâneos (Cap. 99) não se compliquem, até 20% dos pacientes desenvolvem complicações como pneumotórax hipertensivo, escape aéreo persistente apesar da drenagem com tubo, ou pneumotórax recorrente ipso ou contralateralmente. Os pacientes que desenvolvem um segundo pneumotórax têm uma probabilidade de 70% a 80% de uma terceira recorrência dentro de 2 anos. A conduta cirúrgica para o tratamento dos pneumotórax recorrentes é a ressecção com VATS dos *blebs* (bolhas) subpleurais responsáveis pelo pneumotórax, normalmente combinada com a abrasão mecânica da pleura parietal ou pleurodese química (p. ex. com 300 mg de minociclina[A3] ou com talco insuflado) de modo a causar uma reação inflamatória que permita a fusão das superfícies das pleuras visceral e parietal, impedindo assim recorrência subsequente.

Bolhas Gigantes

A maioria dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) tem doença parenquimatosa difusa, mas um pequeno número de pacientes com DPOC apresenta bolhas como manifestação predominante ou bolhas gigantes que podem ocupar 50% ou mais do volume do hemitórax, comprimindo o parênquima pulmonar relativamente preservado. As indicações da bulectomia incluem sintomas progressivos com incapacidade física comprovada, espirometria com distúrbio ventilatório obstrutivo (Cap. 85) e uma única lesão bolhosa ou dominante com demonstração radiográfica de compressão de parênquima pulmonar preservado. Tanto a excisão como a plicatura podem remover a lesão bolhosa.

Doença Pulmonar Neoplásica

Nódulos Pulmonares Solitários

A maioria dos nódulos pulmonares solitários (Fig. 191-2) apresenta-se na periferia do pulmão, além do alcance da broncoscopia diagnóstica. Para essas lesões, a biópsia excisional com VATS (Vídeo 101-1) de um pequeno nódulo pulmonar leva a um diagnóstico definitivo em quase todos os casos e geralmente é preferível à biópsia transtorácica com agulha.[4] Além disso, a toracoscopia pode permitir o estadiamento ganglionar concomitante nos casos em que neoplasia primária (Cap. 191) for confirmada. Na ausência de adenopatias regionais, os pacientes com lesões primárias de pulmão malignas podem fazer a ressecção definitiva no mesmo tempo cirúrgico.

Câncer Pulmonar Primário

Nos pacientes com neoplasia primária de pulmão, estadiamento ganglionar negativo e reserva pulmonar adequada, a lobectomia ou pneumectomia é indicada para obter uma maior taxa de sobrevida e reduzir o risco de recorrência local. Podem ser obtidos resultados oncológicos semelhantes com a realização de toracotomia aberta ou com lobectomia por VATS ou assistida por *robot*, sendo que a lobectomia por VATS está geralmente associada a menos complicações, menos dor, duração de internação mais curta e recuperação mais rápida.[5] É importante realizar a lobectomia completa porque a ressecção sublobar (segmentectomia ou ressecção em cunha) para os cânceres do pulmão em estágio I está associada a uma incidência duas a três vezes superior de recorrência locorregional.

Câncer Metastático

O pulmão é um local frequente de recorrência de metástases. As histologias mais comuns incluem câncer colorretal (Cap. 193), carcinoma de células renais (Cap. 197), sarcoma (Cap. 202), melanoma (Cap. 203), câncer de mama (Cap. 198) e câncer da cabeça e do pescoço (Cap. 190). A VATS é frequentemente o procedimento diagnóstico de escolha para localizar e excisão de nódulos que são muito pequenos para a biópsia percutânea.

O papel da metastectomia pulmonar como terapia para a doença avançada continua sendo controverso. Índices de sobrevida em torno de 20% a 30% foram relatados em 5 anos para pacientes selecionados, principalmente se o intervalo livre de doença desde o diagnóstico original até a metástase para o pulmão for superior a 3 anos. Com frequência, esses casos requerem a ressecção de nódulos pulmonares bilaterais, o que por sua vez indica a esternotomia mediana, a incisão em *clamshell* (bitoracotomia anterolateral transesternal), toracotomias estadiadas ou a VATS bilateral.

Cirurgia para doenças pulmonares avançadas: cirurgia de redução do volume pulmonar

O enfisema (Cap. 88) é a doença pulmonar progressiva crônica incapacitante mais comum tratada por pneumologistas e cirurgiões torácicos. Em pacientes selecionados (Tabela 101-2), a cirurgia de redução do volume pulmonar confere benefícios sintomáticos, fisiológicos e de sobrevida duráveis, em comparação com a terapia medicamentosa (Fig. 101-3) para pacientes com enfisema grave, mas que não têm um volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) abaixo de 20% do previsto e distribuição homogênea do enfisema na TC ou capacidade de difusão abaixo de 20% do previsto.[6,7] No entanto, análises de subgrupo sugerem que o benefício ocorre principalmente nos pacientes com doença predominante nos lobos superiores.

Tabela 101-2

Critérios de inclusão e de exclusão para a cirurgia de redução de volume pulmonar

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Evidência radiográfica de enfisema, principalmente envolvendo os lobos superiores
- Hiperinsuflação evidenciada por CPT >100% do previsto e VR >150% do previsto
- VEF_1 >20% e <45% do previsto (após broncodilatador)
- DLCO >20% do previsto
- Dispneia grave
- Restrição nas atividades de vida diária
- Redução da qualidade de vida
- Abstinência tabágica

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Tabagismo ativo
- Bronquiectasias
- Nódulo pulmonar exigindo avaliação
- Broncorreia diária excessiva
- Toracotomia prévia
- Doença pleural óbvia
- Isquemia coronária ativa ou induzível
- Hipertensão pulmonar
- FEVE deprimida (<45%)
- Obesidade (IMC >32)
- Incapaz ou não disposto a participar da reabilitação pulmonar
- Esteroides sistêmicos, ≥20 mg prednisona/dia

Adaptada de DeCamp MM Jr, McKenna RJ Jr, Deschamps CC, et al. Lung volume reduction surgery: technique, operative mortality and morbidity. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:442-446; e DeCamp MM Jr, Lipson D, Krasna M, et al. The evaluation and preparation of the patient for lung volume reduction surgery. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:427-431.

CPT = capacidade pulmonar total; DLCO = capacidade de difusão do monóxido de carbono; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IMC = índice de massa corporal; VEF_1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo; VR = volume residual.

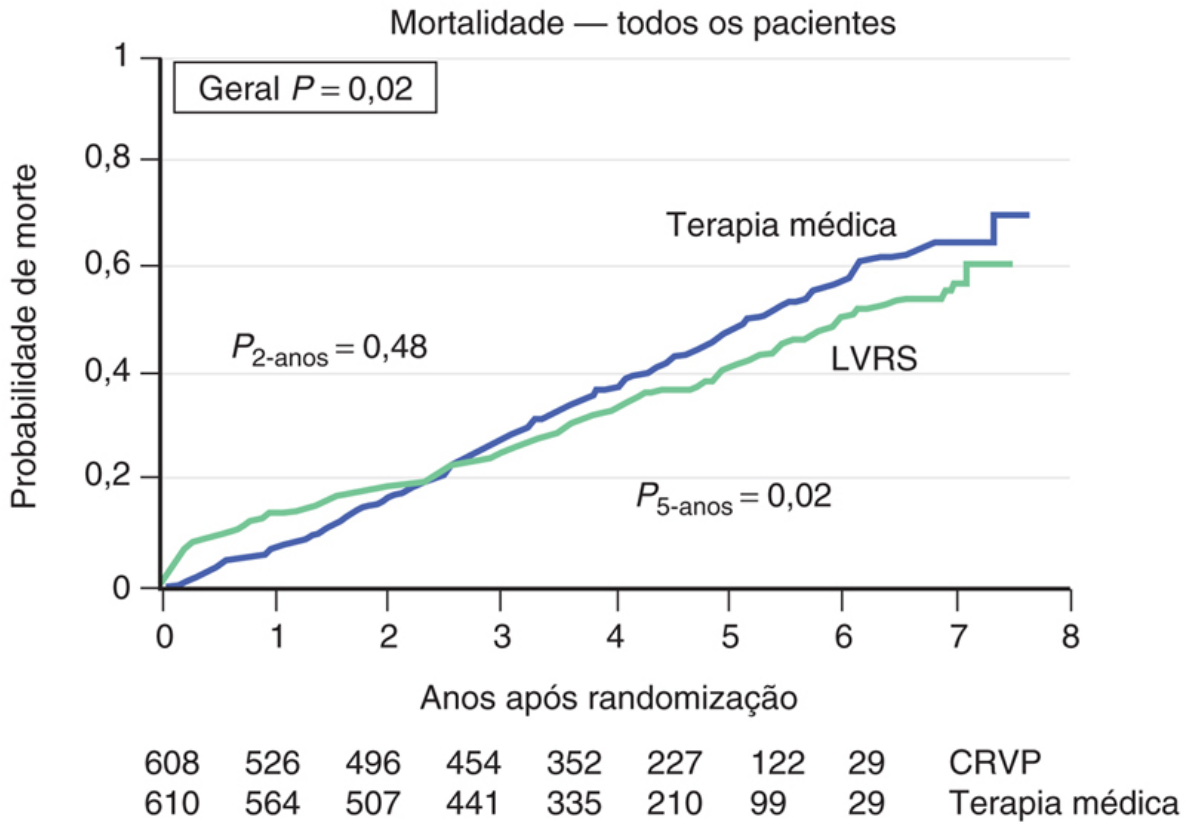

FIGURA 101-3 Mortalidade em longo prazo de todos os pacientes tratados com cirurgia de redução de volume pulmonar (CRVP) *versus* terapia médica otimizada no National Emphysema Treatment Trial. Observe a redução estatisticamente significativa (*P* = 0,02) no risco relativo (RR = 0,85) de morte da coorte cirúrgica.(Adaptada de Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al, for the National Emphysema Treatment Trial Research Group. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema in the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:431-443.)

Para os pacientes elegíveis, a maioria dos programas requer reabilitação pulmonar pré-operatória de 6 a 10 semanas, seguida de teste cardiopulmonar de exercício paraanalisar os riscos e benefícios da cirurgia. Os pacientes com enfisema predominante dos lobos superiores e baixa capacidade de exercício pré-operatório têm um risco quase 50% menor de morte após a cirurgia de redução do volume pulmonar em relação à terapia médica continuada.[A4] Os pacientes de alto risco com obstrução acentuada da via aérea (VEF_1 <20%) devem ser avaliados para transplante de pulmão a menos que a doença seja localizada no lobo superior e as trocas gasosas, avaliadas pela capacidade de difusão, estejam preservadas (Tabela 101-3).

Tabela 101-3

Guia de decisão para a seleção de cirurgia de redução de volume pulmonar *versus* transplante para a doença pulmonar obstrutiva crônica grave

FATORES QUE FAVORECEM A CRVP	FATORES QUE FAVORECEM O TRANSPLANTE
Idade >65 anos	VEF_1 ≤20% do previsto
Doença predominante no lobo superior	DLCO ≤20% do previsto
Condições médicas crônicas	Distribuição homogênea ou no lobo inferior da doença
Hepatites B e/ou C	CPT <100% do previsto
Infecção por HIV	VR <150% do previsto
Insuficiência renal	$PaCO_2$ >60 mmHg
Cirrose	PaO_2 <45 mmHg
Neuropatia	TC6M <140 m ou
Diabetes mal controlado	<3 minutos pedalando num cicloergômetro sem carga
Osteoporose	Hipertensão pulmonar
DRGE grave	Bronquiectasias
Dismotilidade esofágica	Infecções pulmonares recorrentes
Neoplasia	
Incapacidade de manter o acompanhamentoem longo prazo	
Questões psiquiátricas que limitam a adesão	
Apoio social insuficiente	

Adaptada de Patel N, DeCamp M, Criner GJ. Lung transplantation and lung volume reduction surgery versus transplantation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:447-453.

6MWD = distância no teste da caminhada de 6 minutos; CPT = capacidade pulmonar total; CRVP = cirurgia de redução de volume pulmonar; DLCO = capacidade de difusão do monóxido de carbono; DRGE = doença de refluxo gastroesofágico; HIV = vírus da imunodeficiência humana; VEF_1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo; VR = volume residual.

Em centros experientes, a abordagem bilateral com ressecção com uso de grampeador cirúrgico resulta em quase o dobro do benefício fisiológico em relação à cirurgia unilateral de redução do volume pulmonar, sem afetar adversamente a morbidade ou mortalidade operatórias. A cirurgia de redução do volume pulmonar bilateral usando a abordagem da VATS pode, também, reduzir a duração da hospitalização na unidade de tratamento intensivo e de hospitalização global e aumentar a probabilidade de autonomia nas atividades de vida diária 60 dias após a cirurgia, quando comparada com a esternotomia mediana.

Tratamento endoscópico do enfisema

As únicas terapias que comprovaram melhora da sobrevida na abordagem de pacientes com enfisema grave foram o uso de oxigenoterapia e a cirurgia de redução de volume pulmonar.[A5] As abordagens endoscópicas de redução do volume pulmonar podem oferecer formas menos invasivas de alcançar alguns dos benefícios da cirurgia de redução de volume pulmonar.[8] Tal como para a cirurgia de redução de volume pulmonar, os objetivos dessas tecnologias são reduzir a magnitude do tecido pulmonar hiperdistendido e mal perfundido, aumentando assim o recolhimento elástico, diminuindo a hiperinsuflação dinâmica e redistribuindo o fluxo aéreo para áreas mais bem perfundidas do pulmão. As opções broncoscópicas incluem válvulas unidirecionais, espirais, espuma e vapor. Embora alguns desses dispositivos estejam aprovados na Europa, nenhum está atualmente aprovado para uso nos Estados Unidos porque os ensaios randomizados não mostraram benefícios significativos.[A6 A7]

Transplante pulmonar

Aproximadamente 180 centros de transplante de pulmão no mundo realizam mais de 3.700 transplantes por ano.[9] O transplante de pulmão é atualmente considerado uma terapia aceita para todas as formas de doença pulmonar avançada. O uso da perfusão *ex vivo* para ressuscitar os pulmões considerados inadequados para transplante pelos critérios tradicionais de seleção parece aumentar a disponibilidade de órgãos doados.[10]

As indicações mais comuns para o transplante (Tabela 101-4) são doenças ou condições que compartilham das seguintes características: produzem extrema incapacidade nos pacientes afetados, não respondem à terapia médica e são responsáveis por uma expectativa de vida limitada nos pacientes afetados. Com exceção de um pequeno número de casos de sarcoidose e de linfangioleiomiomatose, a doença pulmonar original normalmente não recorre após o transplante pulmonar.

Tabela 101-4

Indicações e contraindicações para o transplante de pulmão

TRANSPLANTE DE PULMÃO UNILATERAL	PACIENTES (%)	TRANSPLANTE DE PULMÃO BILATERAL	PACIENTES (%)
INDICAÇÕES			
DPOC	44	FC, bronquiectasias	30
Fibrose pulmonar, sarcoidose	40	Enfisema	27
Deficit de α_1-antitripsina	65	*Deficit* de α_1-antitripsina	6
HPP, Eisenmenger	1,4	HPP, Eisenmenger	6,2
FC, bronquiectasias	2,4	Fibrose pulmonar, sarcoidose	17
Retransplante	3	Retransplante	2
Outra*	4	Outra*	6
CONTRAINDICAÇÕES ABSOLUTAS			
Disfunção avançada de órgão extrapulmonar intratável (p. ex., coração, fígado, rim)			
DAC não tratável por ICP ou revascularização miocárdica			
Função ventricular esquerda deprimida (possibilidade de considerar o transplante de coração-pulmão)			
Neoplasia nos 2 anos precedentes (exclui carcinoma espinocelular ou basocelular)			
Intervalo preferencial de 5 anos livre de doença			
Infecção extrapulmonar incurável			
Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana			
Positividade para o antígeno da hepatite B			
Hepatite C com evidência histológica de doença hepática ativa			
Abuso ativo de substâncias (incluindo cigarro)			
Doença musculoesquelética grave afetando o tórax			
Má adesão documentada			
Condição psiquiátrica intratável que comprometa a adesão			
Ausência de um apoio social coerente e confiável			
CONTRAINDICAÇÕES RELATIVAS			
Idade fisiológica >65 anos			
Mau estado nutricional (<70% peso corporal ideal)			
Obesidade grave (IMC >30 kg/m^2)			
Osteoporose sintomática			
Colonização por fungos, micobactérias ou bactérias altamente virulentos e/ou altamente resistentes			
Necessidade de ventilação invasiva e/ou suporte circulatório			
Condições médicas crônicas descontroladas (p. ex., diabetes, hipertensão, DRGE)			
Estado funcional gravemente limitado com mau potencial de reabilitação			
Problemas psicossociais potenciais que afetem adversamente o resultado			
Uso de dose alta de corticosteroides (>20 mg de prednisona diariamente)			

Adaptada de Yusen RD, Christie JH, Edwards LB, et al. Twenty-sixth official adult lung and heart-lung transplant report—2013. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:965-978; e Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:745-755.

DAC = doença arterial coronariana; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; DRGE = doença do refluxo gastroesofágico; FC = fibrose cística; HPP = hipertensão pulmonar primária; ICP = intervenção coronária percutânea; IMC = índice de massa corporal; VE = ventrículo esquerdo.

* Outra inclui linfangioleiomatose, bronquiolite obliterante não relacionada com o retransplante e indicações mistas.

Tipos de Procedimentos

Atualmente, são realizados quatro tipos de procedimentos para transplante de pulmão. O *transplante unilateral de pulmão*, que é normalmente realizado através de toracotomia com incisão posterolateral, necessita de três anastomoses: do brônquio principal, da artéria pulmonar e das veias pulmonares e átrio esquerdo. O pulmão contralateral não é removido, de modo que o transplante unilateral de pulmão não é realizado em pacientes com pulmões acometidos por infecção bilateralmente (p. ex., pacientes com fibrose cística ou bronquiectasias) (Tabela 101-3).

O *transplante pulmonar bilateral (ou duplo)* é realizado de maneira sequencial, o que é, funcionalmente, equivalente a dois transplantes unilaterais de pulmão realizadosdurante uma só cirurgia, mais comumente através de esternotomia transversa (incisão em *clamshell* [bitoracotomia anterolateral transesternal, aspecto em "casca de marisco"]). Ela envolve a realização de seis anastomoses: de ambos os brônquios principais, ambas as artérias pulmonares e ambos os conjuntos de veias pulmonares. É o procedimento de escolha em pacientes com pulmões infectados bilateralmente e também em certos pacientes com enfisema, hipertensão pulmonar primária e outras doenças (Tabela 101-3). O transplante bilateral é o procedimento de escolha para quase todas as indicações, porque o receptor de dois pulmões tem expectativa de vida de 6,9 anos em comparação com 4,6 anos para o receptor de um único pulmão. Desse modo, atualmente cerca de 75% dos transplantes de pulmão realizados no mundo são bilaterais.

Nos dias de hoje, o *transplante de coração-pulmão* é realizado em apenas cerca de 75 casos por ano. Trata-se de um procedimento em bloco, com anastomoses atrial direita, aórtica e traqueal distal. Ele é realizado em pacientes com doença pulmonar avançada e cardiopatia irreparável concomitante, normalmente associada a hipertensão pulmonar fixa e síndrome de Eisenmenger (Cap. 69).

O *transplante lobar de doador vivo* envolve a remoção de um lobo inferior de cada dois doadores vivos. Um lobo é implantado em cada hemitórax do receptor, de maneira similar ao transplante pulmonar bilateral.[11]

Avaliação de Potenciais Receptores de Transplante

O candidato ideal para o transplante pulmonar é o portador de doença pulmonar refratária à terapia médica, mas que, no restante, está em boa saúde. Pacientes que apresentam enfermidades graves devido à doença pulmonar muitas vezes também apresentam estado nutricional precário, disfunção orgânica coexistente importante, infecção refratária ou outras contraindicações ao transplante. As recomendações específicas baseadas na evidência com vista à avaliação do paciente para o transplante variam de acordo com a presença da doença de base.

Nos Estados Unidos, o sistema de alocação de pulmões para transplante é baseado na sobrevida estimada específica da doença e do paciente durante o período de espera e após o enxerto do órgão, refletindo assim um benefício global do transplante. As avaliações iniciais do sistema, que foram introduzidas em 2005, indicam tempo de espera menor, aumento no número total de transplantes realizados, diminuição da mortalidade na lista de espera e sobrevida global inalterada após o transplante.

Questões Pós-transplante

A maioria das questões médicas com as quais pacientes e médicos deparam-se após o transplante de pulmão compreende as consequências do transplante e dos medicamentos pós-transplante, independentemente da doença de base que motivou a realização da cirurgia. Exemplos dessas questões incluem a imunossupressão, as infecções e suas profilaxias, a rejeição aguda e crônica do aloenxerto e as complicações não pulmonares do transplante.

Imunossupressão

O esquema quimioterápico padrão para imunossupressão após o transplante de pulmão consiste em um inibidor de calcineurina, como ciclosporina ou tacrolimo, azatioprina ou micofenolato mofetil e corticosteroides. Mais de 50% dos centros acrescentam medicação com anticorpos antilinfócitos nos primeiros dias após o transplante, sendo que essa prática levou a uma melhora, embora pequena mas estatisticamente significativa, da sobrevida em longo prazo.

Infecções e Profilaxia após o Transplante Pulmonar

Os receptores de transplante de pulmão estão sujeitos a um risco elevado de infecções bacterianas, virais, fúngicas e protozoárias; as infecções são a principal causa de morte durante o período pós-transplante inicial. Nos 3 primeiros meses após o transplante, as infecções bacterianas são responsáveis pela maioria dos óbitos. Em aproximadamente um terço dos pacientes, a pneumonia é diagnosticada nas primeiras semanas após o transplante, sendo as bactérias Gram-negativas a causa em 75% dos casos. Os pacientes com rejeição crônica com frequência desenvolvem colonizações e infecções recorrentes, em geral, por *Pseudomonas* spp.

Entre os agentes patógenos virais potenciais, o *citomegalovírus* (CMV, Cap. 376) é o mais importante nos receptores de transplante de pulmão. Os pacientes soronegativos que recebem o enxerto de um doador soropositivo estão sujeitos a um risco particularmente alto de desenvolver infecção clinicamente significativa pelo CMV. Os pacientes soronegativos que têm um doador soronegativo apresentam um risco baixo de infecção se forem tratados com hemoderivados soronegativos. O vírus Epstein-Barr (VEB) está associado ao desenvolvimento de doenças linfoproliferativas pós-transplante.

As espécies de *Aspergillus* são a causa mais comum de infecção fúngica invasiva (Cap. 339). Os pacientes colonizados e aqueles considerados de risco podem receber anfotericina B profilática inalatória.

Devido à natureza do esquema quimioterápico imunossupressor usado, os pacientes estão sujeitos a um alto risco de infecção pelo protozoário *Pneumocystis jirovecii* (Cap. 341). O uso profilático da associação de trimetoprim-sulfametoxazol (um comprimido com dose dobrada três vezes por semana, indefinidamente) praticamente eliminou a pneumonia por *Pneumocystis*.

Rejeição Aguda

Histologicamente, a manifestação inicial da rejeição aguda é uma resposta inflamatória com predominância de linfócitos, em geral, centrada em torno dos vasos sanguíneos, das vias respiratórias, ou de ambos. Por convenção, a rejeição aguda é graduada histologicamente de 0 (normal) a 4 (grave), com subclasses definidas pela presença ou ausência de inflamação das vias aéreas.

O risco de rejeição aguda do aloenxerto é maior nos primeiros meses após o transplante e declina com o passar do tempo. Múltiplos episódios de rejeição aguda são o principal fator de risco para o desenvolvimento subsequente da rejeição crônica.

Clinicamente, os pacientes podem apresentar febre, tosse e dispneia de esforço. A avaliação pode demonstrar estertores ou roncos na ausculta pulmonar, declínio da função pulmonar pela espirometria, leucocitose, opacidades na radiografia de tórax e dessaturação durante o esforço. A apresentação clínica é indistinguível da pneumonia de etiologia infecciosa, e a impressão clínica está correta em apenas 50% dos casos.

O tratamento da rejeição aguda consiste, muitas vezes, em corticosteroides (normalmente, 1 g/dia de metilprednisolona por via intravenosa durante 3 dias).

Rejeição Crônica

Biopatologia

A síndrome da bronquiolite obliterante parece ser a manifestação de rejeição crônica. Os fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome incluem o número de episódios de rejeição aguda e, em alguns estudos, infecção prévia sintomática por CMV. Patologicamente, as lesões "precoces" demonstram inflamação e ruptura do epitélio das pequenas vias aéreas, seguidas pelo crescimento de tecido de granulação no lúmen das vias aéreas que resulta em obstrução completa ou parcial. O tecido de granulação, então, organiza-se em um padrão estereotipado com fibrose que oblitera o lúmen da via aérea.

Manifestações clínicas

Clinicamente, a bronquiolite obliterante apresenta sintomas inespecíficos.[12] De modo característico, os pacientes desenvolvem dispneia de esforço progressiva e os testes de função pulmonar demonstram evidências de obstrução progressiva ao fluxo aéreo (Cap. 85). A bronquiolite obliterante é classificada de acordo com o VEF_1: 0 (sem anormalidades significativas) se o VEF_1 for maior que 80% do previsto; 1 (leve) se o VEF_1 for de 65% a 80% do previsto; 2 (moderada), se o VEF_1 for de 50% a 65% do previsto; 3 (grave), se o VEF_1 for igual ou inferior a 50% do previsto. Nos estágios iniciais, a radiografia de tórax mostra apenas hiperinsuflação, mas bronquiectasias podem surgir à medida que a síndrome progride. Os estágios tardios da bronquiolite obliterante podem evoluir para síndrome de bronquiectasia com tosse produtiva crônica e colonização das vias respiratórias por espécies de *Pseudomonas*.

Diagnóstico

O diagnóstico de bronquiolite obliterante é feito com base na clínica e na histopatologia. A biópsia transbrônquica tem baixo rendimento para demonstrar evidências histológicas de bronquiolite obliterante, mas quando encontradas, são diagnósticas. Em pacientes com suspeita clínica, a exclusão de estenose anastomótica e de infecção pulmonar oculta é suficiente para estabelecer o diagnóstico.

Tratamento

Vários tratamentos foram tentados na rejeição crônica, incluindo pulsoterapia com corticosteroides, anticorpos antilinfócitos, irradiação linfoide total, fotoforese e ciclosporina nebulizada, mas nenhum foi claramente estabelecido como sendo eficaz. A maioria dos pacientes com bronquiolite obliterante apresenta declínio progressivo na função pulmonar, apesar da imunossupressão.

Prognóstico

A bronquiolite obliterante é a principal causa de mortalidade tardia após transplante de pulmão. Metade dos receptores de transplante de pulmão que sobrevivem até 5 anos terá bronquiolite obliterante comprovada na biópsia ou o diagnóstico clínico da respectiva síndrome.

Complicações Médicas Não Pulmonares do Transplante Pulmonar

A maioria das complicações médicas não pulmonares que surgem em pacientes após o transplante de pulmão resulta da terapia imunossupressora. Praticamente todos os receptores de transplante pulmonar desenvolvem uma ou mais dessas complicações.

A osteoporose (Cap. 243) é comum devido ao uso prolongado de corticosteroides e ciclosporina. A densidade óssea deve ser monitorada periodicamente e terapia farmacológica deve ser instituída se houver perda óssea excessiva.

A insuficiência renal crônica (Cap. 130) é comum e resulta da terapia com os inibidores da calcineurina, ciclosporina ou tacrolimo, pois ambos afetam o tônus aferente vascular renal e provocam uma queda média de 50% na taxa de filtração glomerular nos primeiros 12 meses após o transplante de pulmão. A hipertensão arterial sistêmica é comum e causada por corticosteroides e ciclosporina. Os bloqueadores dos canais de cálcio, frequentemente usados para tratar a hipertensão arterial, elevam os níveis séricos de ciclosporina; o monitoramento apropriado e o ajuste da dose são necessários quando se inicia essa terapia. Tanto os corticosteroides quanto o tacrolimo contribuem para o desenvolvimento de diabetes melito e hiperlipidemia.

O transplante de órgãos sólidos está associado a maior incidência de neoplasias, provavelmente devido à imunossupressão farmacológica e à alteração na vigilância imunológica. Os pacientes têm maior risco de desenvolver doenças linfoproliferativas e outros tipos de câncer. As doenças linfoproliferativas pós-transplante ocorrem em cerca de 4% dos pacientes após um transplante de órgão sólido; a maioria é associada ao VEB. Essas síndromes podem ser policlonais ou monoclonais. Por vezes, a redução na imunossupressão é terapêutica naqueles com doença policlonal. O prognóstico em pacientes com doença monoclonal é ruim, com pouca resposta à

modificação do esquema imunossupressor ou quimioterápico antineoplásico. Os pacientes também estão sujeitos a maior risco de neoplasias dermatológicas, vesicais, pulmonares, cervicais e hepatobiliares após o transplante de órgãos sólidos.

Resultados após o Transplante de Pulmão

Atualmente, a mortalidade anual após o transplante de pulmão é de 8% a 10%, principalmente devido à síndrome da bronquiolite obliterante. A sobrevida média após o transplante de pulmão é de aproximadamente 5,5 anos (Fig. 101-4).

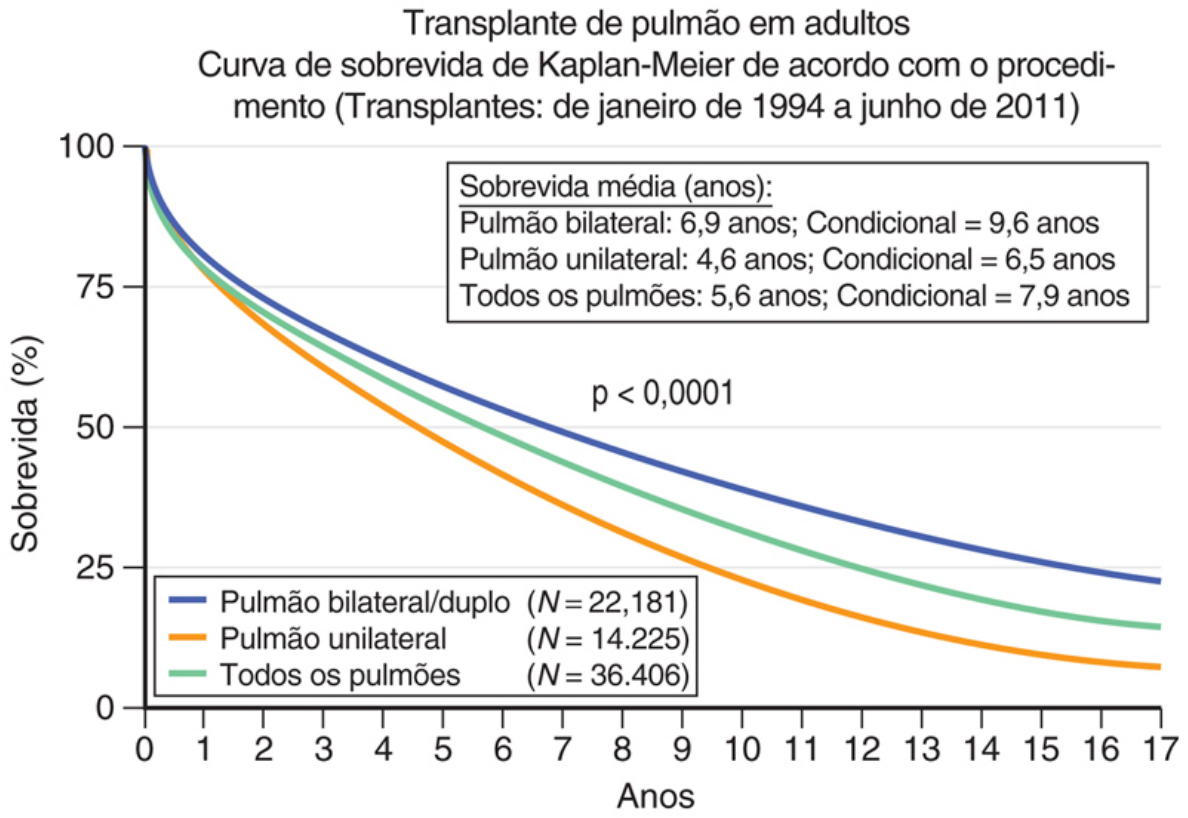

FIGURA 101-4 Estimativas de sobrevida pela curva de Kaplan-Meier para todos os transplantes de pulmão relatados ao International Registry for Heart and Lung Transplantation, entre 1994 a 2011. Observe a grande vantagem de sobrevida estatisticamente significativa conferida pelo transplante bilateral. Uma vez que o declínio na sobrevida é maior durante o primeiro ano após o transplante, a sobrevida condicionada (i.e., quando 50% dos receptores que sobreviveram até 1 ano faleceram) permite uma estimativa mais realista do tempo de sobrevida de receptores que sobrevivem ao período pós-transplante inicial. (Adaptada de Yusen RD, Christie JH, Edwards LB, et al. Twenty-sixth official adult lung and heart-lung transplant report—2013. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:965-978.)

Referência de Grau A

A1. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2010;304:2245–2252.

A2. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1295–1302.

A3. Chen JS, Chan WK, Tsai KT, et al. Simple aspiration and drainage and intrapleural minocycline pleurodesis versus simple aspiration and drainage for the initial treatment of primary spontaneous pneumothorax: an open-label, parallel-group, prospective, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1277–1282.

A4. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:431–443.

A5. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003;348:2059–2073.

A6. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJF, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med*. 2010;363:1233–1244.

A7. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011;378:997–1005.

Referências Gerais

1. Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, et al. Executive summary: diagnosis and management of lung cancer,3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143:7s–37s.
2. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143:e211S–250S.
3. Bacon JL, Patterson CM, Madden BP. Indications and interventional options for non-resectable tracheal stenosis. *J Thorac Dis*. 2014;6:258–270.
4. Ost DE, Gould MK. Decision making in patients with pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:363–372.
5. Paul S, Altorki NK, Sheng S, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139:366–378.
6. Berger RL, DeCamp MM, Criner GJ, et al. Lung volume reduction therapies for advanced emphysema: an update. *Chest*. 2010;138:407–417.
7. Agzarian J, Miller JD, Kosa SD, et al. Long-term survival analysis of the Canadian Lung Volume Reduction Surgery trial. *Ann Thorac Surg*. 2013;96:1217–1222.
8. Cohen E. Bronchoscopic treatment of end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014;27:36–43.

9. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report—2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33:1009–1024.
10. Cypel M, Yeung JC, Liu M, et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med*. 2011;364:1431–1440.
11. Date H, Sato M, Aoyama A, et al. Living-donor lobar lung transplantation provides similar survival to cadaveric lung transplantation even for very ill patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014: [Epub ahead of print].
12. Barker AF, Bergeron A, Rom WN, et al. Obliterative bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2014;370:1820–1828.

SEÇÃO X

Medicina de cuidados críticos

Capítulo 102: Abordagem ao paciente na condição de cuidados intensivos
Capítulo 103: Monitoramento respiratório em terapia intensiva
Capítulo 104: Insuficiência respiratória aguda
Capítulo 105: Ventilação mecânica
Capítulo 106: Abordagem ao paciente em choque
Capítulo 107: Choque cardiogênico
Capítulo 108: Síndromes de choque associadas à sepse
Capítulo 109: Transtornos decorrentes do calor e do frio
Capítulo 110: Envenenamento agudo
Capítulo 111: Aspectos médicos de traumas e queimaduras
Capítulo 112: Envenenamento
Capítulo 113: Rabdomiólise

Abordagem ao paciente na condição de cuidados intensivos

Deborah J. Cook

A equipe multidisciplinar liderada pela intensivista

Os pacientes com uma doença crítica na unidade de tratamento intensivo (UTI) normalmente necessitam de suporte avançado de vida, como ventilação mecânica, vasopressores, agentes inotrópicos ou terapia de substituição renal. A morbidade associada às doenças críticas engloba complicações de patologias agudas e crônicas, nosocomiais e resultantes de iatrogenias, além de deterioração da qualidade de vida entre os sobreviventes. Os pacientes críticos apresentam risco de morte superior a qualquer outra população hospitalar. Assim, os objetivos dos cuidados intensivos consistem em reduzir morbidade e mortalidade, manter as funções orgânicas e restabelecer o estado de saúde. Ao contrário de outras especialidades, a medicina de cuidados críticos não está limitada a determinada população, patologia, diagnóstico ou sistema de órgãos.

A contratação, nas UTIs, de médicos de cuidados intensivos, frequentemente chamados intensivistas, que fazem consultas obrigatórias ou de seguimento, está associada a uma redução significativa da mortalidade da UTI e do hospital, além de redução na duração do internamento na UTI e no hospital. O reforço da equipe de intensivistas à noite parece reduzir a mortalidade em cerca de 38% nas UTIs[A1] com poucos médicos durante o dia, mas não em centros com equipes grandes de intensivistas, tais como as UTIs acadêmicas. Esses achados enfatizam a importância de haver médicos treinados na unidade, dedicados a uma correta triagem, diagnóstico, monitoramento, tratamento e paliação dos pacientes críticos.

As visitas diárias por um médico da UTI que lidera o trabalho coordenado de enfermeiros, farmacêuticos, terapeutas respiratórios, fisioterapeutas, nutricionistas, capelões e outros médicos parecem melhorar os resultados. Estudos observacionais sugerem que uma abordagem padronizada, orientada a objetivos, aos cuidados prestados pela equipe multidisciplinar, com papéis claramente definidos e *checklists* de boas práticas, pode ajudar a melhorar a qualidade assistencial nas UTIs.[1] O tratamento intensivo poderá ser otimizado com base na liderança interprofissional, na comunicação e em uma cultura organizacional positiva.

Ressuscitação por fluidos

Fluidoterapia intravenosa para manutenção ou reposição do volume intravascular é um componente importante da terapêutica na UTI. Soluções cristaloides e coloides são ambas amplamente utilizadas. Cristaloides estão prontamente disponíveis e são baratas, enquanto as coloides, em geral, requerem menor volume para atingir determinado objetivo fisiológico.

A reposição de fluidos com solução salina normal ou albumina a 4% apresenta taxas similares de mortalidade, falência de órgãos e outros resultados clínicos,[A2] mas as soluções cristaloides podem diminuir a mortalidade nos pacientes com lesão cerebral traumática (Cap. 399). A fluidoterapia com hidroxietilamido aumenta a necessidade de terapêutica de substituição renal e também o índice de mortalidade em comparação às perfusões de cristaloide.[A3] Com base nesses dados, a ressuscitação com ambos os fluidos, cristaloides ou coloides, à base de albumina é recomendada para os pacientes mais críticos, enquanto os cristaloides são recomendados no caso de pacientes com traumatismo cranioencefálico, e o amido não está recomendado.

Sedação, analgesia e tentativas de respiração espontânea

Entubação endotraqueal, cateterização venosa central, controle da dor pós-operatória e outros procedimentos da UTI exigem que muitos pacientes recebam sedação, analgesia ou ambas. Sedativos e analgésicos são utilizados para assegurar a tolerância contínua à ventilação mecânica, especialmente nos pacientes em choque ou que apresentam síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) severa. Contanto que a dor e a ansiedade sejam adequadamente tratadas, a injeção em bólus é preferível à perfusão contínua devido à preocupação recente com o *delirium* induzido pelos fármacos e com o atraso no desmame ventilatório. Se os pacientes estiverem recebendo perfusão de fármacos, a interrupção diária de analgésicos e sedativos através de protocolos que fornecem a oportunidade de o paciente ser observado em segurança num estado de menor sedação está associada a uma duração mais curta da ventilação mecânica e do internamento na UTI, no que diz respeito às respectivas perfusões contínuas. Um segundo componente fundamental de administração de sedação e analgesia é a utilização de um protocolo de titulação de fármaco e uma escala de sedação dirigida pela enfermagem; em situações tais, a interrupção diária das perfusões de sedativos pode não conferir benefício adicional.[A4]

A descontinuação da ventilação é prejudicada pela administração de sedativos e analgésicos, e vice-versa. Uma folga diária da sedação seguida de um teste respiratório espontâneo aumenta os dias de respiração não assistida e encurta a permanência hospitalar e na UTI, em comparação com a sedação convencional mais o teste respiratório espontâneo diário.[A5] No ano seguinte após a internação, os pacientes que foram tratados segundo o protocolo "acorde e respire", que associava períodos de interrupção diária da sedação com as tentativas de respiração espontânea diárias, apresentaram uma taxa de sobrevida superior em 32%. Com base nesses dados, uma escala de abordagem à sedação e a analgesia implementada por enfermeiros, com interrupção diária desses fármacos e tentativas de respiração espontânea diárias, são recomendadas no caso de pacientes críticos mecanicamente ventilados.

Resultados no longo prazo para sobreviventes

Biomarcadores de inflamação, disfunção residual de órgão e incapacidade funcional persistem na maioria dos sobreviventes da UTI, mesmo após transferência da UTI. Tratamentos administrados na UTI também provocam sequelas graves. Por exemplo, os bloqueadores neuromusculares e corticosteroides podem contribuir para polineuropatia de doença crítica. Esses problemas têm consequências adversas particularmente graves no caso de idosos em estado crítico que estão descondicionados antes da hospitalização.

Além disso, ansiedade, estresse pós-traumático e grandes desordens do humor são frequentes entre os pacientes e seus cuidadores durante a recuperação. Portanto, apesar de a alta da UTI e a alta hospitalar serem marcos importantes na trajetória do paciente, as sequelas da doença crítica raramente ficam resolvidas quando o paciente se encontra em uma unidade de internamento hospitalar não especializada. Por exemplo, a fraqueza muscular residual é frequente,[2] mesmo cinco anos após a alta da UTI.

O legado do tratamento intensivo e a incapacidade funcional residual resultante aumentam a morbidade e os custos após a alta, sendo encorajadas intervenções de reabilitação com vistas a melhorar os resultados no longo prazo. Em um ensaio randomizado de pacientes que receberam ventilação mecânica durante 72 horas ou menos, associada a fisioterapia especializada e individualizada precoce e terapia ocupacional nos períodos de interrupção diária da sedação, ocorreu melhora da capacidade funcional na data de alta, e os pacientes apresentaram redução na duração do *delirium* e do número de dias de ventilador durante os 28 dias de seguimento.[A6] A descontinuação da fisioterapia como resultado da instabilidade do paciente, usualmente por uma assincronia paciente-ventilador, ocorreu em apenas 4% de todas as seções. Esse ensaio evidencia como a recuperação dos pacientes críticos pode ser potencialmente melhorada por cuidados multidisciplinares coordenados.

Aplicação da evidência para prevenir complicações da doença crítica

Evidência considerável de intervenções preventivas e terapêuticas da UTI surgiu em estudos randomizados durante a década passada. Por exemplo, os cuidados iniciais com base na evidência de um paciente com urossepse e SDRA incluem baixo volume corrente ventilatório,[A7] evicção de oscilações prematuras de elevada frequência,[A8] pressão final expiratória positiva elevada,[A9] administração de inotrópicos ou vasopressores, corticosteroides em baixa dose, nutrição entérica precoce do intestino delgado, evicção de antioxidantes,[A10] cabeceira da cama elevada, antissepsia oral com clorexidina, profilaxia da úlcera de estresse,[3] tromboprofilaxia com heparina de baixo peso molecular[A11] e insulinoterapia com o objetivo de evitar hiperglicemia acentuada, mas sem atingir normoglicemia[A12] (Caps. 104 e 105). Nos adultos mecanicamente ventilados, as radiografias do tórax a pedido fornecem resultados clínicos equivalentes aos das radiografias de rotina, apesar de o número de radiografias ser de cerca de um terço a menos.[A13] Posteriormente, na fase de estabilização e recuperação da doença crítica, a abordagem baseada na evidência inclui um protocolo de sedação direcionado, a interrupção diária da perfusão de sedação, tentativas de respiração espontânea diárias e mobilização precoce.

As potenciais barreiras à implementação da evidência nas UTIs de grande volume de trabalho incluem falta de responsabilidade percebida, autoridade de decisão indefinida e erros de omissão. Em geral, a disseminação passiva de informação, quer escrita, quer verbal, não se mostra efetiva na modificação do comportamento dos médicos. As estratégias mais efetivas para encorajar a implementação das recomendações baseadas na evidência são educação interativa, auditoria e retorno da informação, lembretes (escritos ou computadorizados), envolvimento dos líderes de opinião local e abordagens multifacetadas. No cenário de elevada acuidade da UTI, os pedidos pré-impressos do médico podem ajudar a orientar (mas não ditar) o gerenciamento (Tabela 102-1). Por exemplo, uma intervenção estatal treinou as equipes de segurança locais para empreender uma formação multidisciplinar acerca das estratégias de manuseio de cateter venoso central com vistas à diminuição do risco de infecção, incluindo uma lista de controle de procedimentos que incluía lavagem das mãos, todas as precauções de barreiras para a inserção de cateter, lavagem da pele com clorexidina, evicção dalocalização femoral e remoção de cateteres desnecessários. Essa abordagem multimétodo, que incluiu um relatório periódico local-específico, diminuiu as infecções da corrente sanguínea por cateter de 7,7 por 1.000 cateteres/dia inicialmente para 1,4 aos 18 meses de acompanhamento.[4] Um estudo *cluster*-randomizado numa província, no qual foram abordadas seis práticas de cuidados intensivos, com base na evidência na comunidade de UTIs, uma abordagem multimétodo incluindo videoconferência, formação, provisão de algoritmos, avaliação e resposta, resultou em aumento de três vezes na adoção das seis estratégias de gerenciamento.[A14]

Tabela 102-1

Procedimentos quando da admissão na UTI: exemplo para um paciente com urossepse e SDRA

ESTRATÉGIA DE ABORDAGEM	PROCEDIMENTOS	REAVALIAÇÃO
FASE AGUDA		
Ventilação mecânica	Alvo TV 5 a 7 mL/kg do peso corporal ideal, CP 16 cm, frequência respiratória 12, FIO_2 0,7, PEEP 16 cm, pressão platô < 35 cm	PRN
Fluidoterapia	Ringer Lactato 75 mL/hora IV	PRN
Norepinefrina	Titulação para pressão arterial média > 65 mm Hg	PRN
Corticosteroides	Hidrocortisona 50 mg IV 6h/6h enquanto dependente de vasopressores	Diário
Sedação	Midazolam 2 a 8 mg/hora IV, bólus 2 a 4 mg PRN	PRN
Analgesia	Morfina 1 a 4 mg IV PRN	PRN
Antibióticos	Ampicilina 2 g IV a cada 6 horas	Diário
Cabeceira da cama	Elevação a 45 graus da horizontal	PRN
Antissepsia oral	Clorexidina 15 mL a cada 6 horas	Diário
Nutrição entérica de intestino delgado	10 mL/hora de alimentação comercial equilibrada contendo aproximadamente 1 kcal/mL; aumentar de 20 mL a cada 4 horas para 70 mL/hora	Diário
Profilaxia úlcera de estresse	Pantoprazole 40 mg IV diário	Diário
Tromboprofilaxia	Dalteparina 5.000 U SC diária	Diário
Insulinoterapia intensiva se glicose > 180 mg/dL	50 U insulina em 50 mL NS; começar com 0,5 U/hora, repetir glicose a cada 1 hora durante 4 horas e reavaliar; alvo 110 a 150 mg/dL	Diário
Calibração do glucômetro	Calibrar glicose a partir do glucômetro e do laboratório central todas as manhãs	Diário
Testes	Glicose a cada 4 horas quando estável, GAS a cada alteração do ventilador, outros testes da UTI	PRN
Monitoramento	Cateter arterial para pressão arterial sistólica, cateter venoso central para pressão venosa central e saturação venosa mista de oxigênio, ECG, oximetria, gasometria arterial, escala de sedação, cateter Foley, outros de acordo com os protocolos de monitoramento da UTI	PRN
FASES DE RECUPERAÇÃO E ESTABILIZAÇÃO		
Folga de sedação	Interrupção diária da sedação desde as 7h até as 9h; reiniciar a meio antes da infusão às 9h, se necessário; descontinuar perfusão o mais cedo possível	Diário
Tentativas de respiração espontânea	Tentativa de respiração espontânea quando reunidos os critérios de condição de desmame	Diário
Mobilização precoce	Padronizar fisioterapia e terapia ocupacional	Diário

GSA = gasometria arterial; SDRA = síndrome do desconforto respiratório agudo; ECG = eletrocardiograma; FIO_2 = fração de oxigênio inspirado; UTI = unidade de tratamento intensivo; IV = intravenoso; NS = salina normal; CP = controle de pressão; PEEP = pressão expiratória final positiva; PRN = conforme necessário; SC = subcutâneo; TV = volume (respiratório) corrente.

Previsões, preferências e cuidados paliativos

O prognóstico de muitos pacientes críticos melhora quando são internados na UTI. Para os outros, a resposta ao tratamento é tardia ou não ocorre, surge a disfunção de órgãos, que não se resolve, e também surgem as complicações. Apesar dos esforços da equipe multidisciplinar da UTI, a doença crítica apresenta-se fatal para cerca de 5% a 40% dos adultos. Aproximadamente 2% dos pacientes da UTI que têm alta para a enfermaria são readmitidos dentro de 48 horas, e cerca de 4% dentro de 120 horas.[5]Quando uma tentativa terapêutica nos cuidados intensivos tem início, especialmente quando falha, é fundamental discutir abertamente o prognóstico com os familiares (Cap. 3). Entre os pacientes com patologia médica para UTI com mais de 80 anos em um hospital universitário terciário, o índice de mortalidade na UTI era de

46%, a mortalidade hospitalar era de 55% e mortalidade entre os sobreviventes hospitalares era de 53% em dois anos.[6] Cerca de 15% dos pacientes que são admitidos em uma UTI apresentam evolução clínica que provavelmente deve gerar discussão acerca dos cuidados paliativos.[7] As famílias fornecem informação essencial acerca da capacidade funcional prévia e das preferências dos pacientes.

No modelo partilhado de tomada de decisão, dominante em diversos contextos hoje em dia, essas trocas normalmente resultam em planos para suspender ou retirar o suporte básico ou avançado de vida.[8] A ventilação mecânica é o suporte de vida mais frequentemente administrado ou suspenso nos pacientes críticos. Com frequência, a descontinuação do ventilador precede a morte na UTI. Os pacientes sujeitos à descontinuação do ventilador ou que morrem enquanto mecanicamente ventilados têm permanência mais curta na UTI em relação aos pacientes que realizaram desmame ventilatório bem-sucedido. Quando as modalidades de suporte de vida são suspensas em razão de seu prolongamento ser inútil,[9] cada paciente pode ser descontinuado ou desmamado atendendo a considerações e precauções adequadas (Tabela 102-2). A suspensão deverá ser guiada pela gravidade da doença e por outras características psicológicas, porém é mais fortemente influenciada pelo modelo de suporte de vida contemporâneo, que atende aos valores do paciente e ao prognóstico do médico acerca da futura qualidade de vida do paciente. Essa complexidade subjaz a necessidade de as equipes da UTI integrarem comunicadores experientes, sensíveis a deduzir as preferências do paciente, assertivos ao aliviar o sofrimento e compassivos ao promover a dignidade na morte enquanto administram os cuidados finais, culturalmente competentes e centrados na família. Uma morte com dignidade na UTI implica que, apesar de alguns tratamentos poderem ser esquecidos, os cuidados podem ser amplificados à medida que a morte vai se aproximando. Fundamental para a manutenção da dignidade é a necessidade de se entenderem as perspectivas únicas do paciente acerca do significado da vida em um contexto repleto de dispositivos despersonalizantes. O objetivo é cuidar dos pacientes de maneira consistente com seus valores, num momento de incomparável vulnerabilidade, quando eles não podem exprimir sua própria vontade.[10]

Tabela 102-2

Considerações e precauções na descontinuação do suporte de vida

PARÂMETRO	RISCOS	OUTRAS CONSIDERAÇÕES
Desmame dos inotrópicos ou vasopressores	Sem risco de sofrimento físico	Pode prolongar o processo de morte, particularmente se o paciente necessita de baixas doses e é o único suporte de vida retirado
Descontinuação dos inotrópicos ou vasopressores	Sem risco de sofrimento físico	A morte pode não ocorrer rapidamente se o paciente necessitar de baixas doses, em particular se a ventilação mecânica for mantida A morte pode ocorrer rapidamente se o paciente necessitar de doses altas, com ou sem descontinuação da ventilação mecânica
Desmame da ventilação mecânica	Baixo risco de dispneia	Pode prolongar o processo de morte, em particular se o paciente necessita de baixa pressão ou níveis baixos de oxigênio e é o único suporte de vida retirado
Descontinuação da ventilação mecânica	Risco de dispneia	A morte pode não ocorrer rapidamente se o paciente necessita de baixas pressões ou níveis baixos de oxigênio A morte pode ocorrer rapidamente se o paciente necessita de pressões altas ou níveis elevados de oxigênio Sedação preventiva é normalmente necessária para diminuir a fome de ar devido às rápidas alterações na ventilação mecânica
Extubação	Risco de dispneia Risco de estridor (esteroides) Risco de obstrução da via aérea (colapso da mandíbula) Risco de respiração ruidosa (glicopirrolato)	Evita desconforto e sucção do tubo endotraqueal Pode facilitar a comunicação oral Informar as famílias acerca de possíveis sinais físicos após extubação pode prepará-los e tranquilizá-los Permite uma aparência mais natural Não recomendado se o paciente tiver hemoptise
Descontinuação da terapêutica de substituição renal	Baixo risco de sofrimento físico	A morte pode levar vários dias se este for o único suporte avançado de vida retirado

Reimpresso com permissão de Cook D, Rocker G. Dying with dignity in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2014;370:2506-2514. Copyright © 2014 Massachusetts Medical Society.

Referência de Grau A

A1. Kerlin MP, Small DS, Cooney E, et al. A randomized trial of nighttime physician staffing in an intensive care unit. *N Engl J Med*. 2013;368:2201–2209.

A2. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004;350:2247–2256.

A3. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161:347–355.

A4. Mehta S, Burry L, Cook D, et al. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308:1985–1992.

A5. Girard T, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:126–134.

A6. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1874–1882.

A7. Burns KE, Adhikari NK, Slutsky AS, et al. Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2011;6:e14623.

A8. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:795–805.

A9. Briel M, Meade M, Zhou Q, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and individual patient data meta-analysis. *JAMA*. 2010;303:865–873.

A10. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2013;368:1489–1497.

A11. Cook D, Meade M, Guyatt G, et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;364:1305–1314.

A12. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283–1297.

A13. Hejblum G, Chalumeau-Lemoine L, Ioos V, et al. Comparison of routine and on-demand prescription of chest radiographs in mechanically ventilated adults: a multicentre, cluster-randomized, two-period crossover study. *Lancet*. 2009;374:1687–1693.

A14. Scales DC, Dainty K, Hales B, et al. A multifaceted intervention for quality improvement in a network of intensive care units. *JAMA*. 2011;305:363–372.

Referências Gerais

1. Lane D, Ferri M, Lemaire J, et al. A systematic review of evidence-informed practices for patient care rounds in the ICU. *Crit Care Med*. 2013;41:2015–2029.
2. Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med*. 2014;370:1626–1635.
3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39:165–228.
4. Pronovost PJ, Goeschel CA, Colantuoni E, et al. Sustaining reductions in catheter related bloodstream infections in Michigan intensive care units: observational study. *BMJ*. 2010;340:c309.
5. Brown SE, Ratcliffe SJ, Kahn JM, et al. The epidemiology of intensive care unit readmissions in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:955–964.
6. Roch A, Wiramus S, Pauly V, et al. Long-term outcome in medical patients aged 80 or over following admission to an intensive care unit. *Crit Care*. 2011;15:R36.
7. Hua MS, Li G, Blinderman CD, et al. Estimates of the need for palliative care consultation across United States intensive care units using a trigger-based model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:428–436.
8. Curtis JR, Vincent JL. Ethics and end-of-life care for adults in the intensive care unit. *Lancet*. 2010;376:1347–1353.
9. Huynh TN, Kleerup EC, Wiley JF, et al. The frequency and cost of treatment perceived to be futile in critical care. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1887–1894.
10. Cook D, Rocker G. Dying with dignity in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2014;370:2506–2514.

No Brasil

A resolução n° 1.995 de 2012, do Conselho Federal de Medicina, dispõe sobre as diretivas antecipadas de vontade dos pacientes. Abaixo estão transcritos os artigos dessa resolução:

Art. 1° Definir diretivas antecipadas de vontade como o conjunto de desejos, prévia e expressamente manifestados pelo paciente, sobre cuidados e tratamentos que quer, ou não, receber no momento em que estiver incapacitado de expressar, livre e autonomamente, sua vontade.

Art. 2° Nas decisões sobre cuidados e tratamentos de pacientes que se encontram incapazes de comunicar-se, ou de expressar de maneira livre e independente suas vontades, o médico levará em consideração suas diretivas antecipadas de vontade.

§ 1° Caso o paciente tenha designado um representante para tal fim, suas informações serão levadas em consideração pelo médico.

§ 2° O médico deixará de levar em consideração as diretivas antecipadas de vontade do paciente ou representante que, em sua análise, estiverem em desacordo com os preceitos ditados pelo Código de Ética Médica.

§ 3° As diretivas antecipadas do paciente prevalecerão sobre qualquer outro parecer não médico, inclusive sobre os desejos dos familiares.

§ 4° O médico registrará, no prontuário, as diretivas antecipadas de vontade que lhes foram diretamente comunicadas pelo paciente.

§ 5° Não sendo conhecidas as diretivas antecipadas de vontade do paciente, nem havendo representante designado, familiares disponíveis ou falta de consenso entre estes, o médico recorrerá ao Comitê de Bioética da instituição, caso exista, ou, na falta deste, à Comissão de Ética Médica do hospital ou ao Conselho Regional e Federal de Medicina para fundamentar sua decisão sobre conflitos éticos, quando entender esta medida necessária e conveniente.

Bibliografia

Resolução CFM n 1.995/2012.
http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2012/1995_2012.pdf.

Monitoramento respiratório em terapia intensiva

James K. Stoller

Nicholas S. Hill

O monitoramento do sistema respiratório envolve uma ampla gama de técnicas de avaliação, variando de abordagens de baixa tecnologia, como um exame físico cuidadoso, até tecnologias sofisticadas para monitorar oxigenação e ventilação.

Exame físico

O exame físico pode fornecer informações importantes a respeito de ventilação e oxigenação do paciente. A ventilação pode ser avaliada pelo registro da frequência respiratória (normalmente de 12 a 20 respirações/minuto em adultos), bem como pelo padrão de movimento da parede torácica durante a inspiração, observando-se o uso de músculos inspiratórios acessórios (p. ex., escalenos, trapézio e os músculos esternoclidomastóideos). A hipopneia (respiração lenta) ou uma frequência respiratória baixa (bradipneia) podem indicar diminuição da ventilação. A respiração superficial pode estar relacionada à fraqueza muscular (Cap. 421) ou ao aumento da rigidez pulmonar, que é comumente acompanhado por aumento compensatório na frequência respiratória para manter a ventilação. A bradipneia pode estar relacionada a um *drive* respiratório suprimido (p. ex., excesso de uso de narcóticos diminuindo a frequência respiratória). Por outro lado, a taquipneia contínua (p. ex., > 35 incursões respiratórias/minuto em um adulto) pode indicar aumento do trabalho respiratório, insuficiência respiratória iminente e necessidade de assistência mecânica, como entubação e ventilação não invasiva ou ventilação mecânica, dependendo da etiologia da insuficiência respiratória.

A contração dos músculos esternoclidomastóideos ou músculos escalenos, muitas vezes com uma postura sentada, inclinada, é chamada *sinal de tripé* (E-Fig. 103-1). Essa resposta aponta para uma função diafragmática inadequada, mais comumente no contexto de enfisema associado à retificação diafragmática, o que causa desvantagem de contração diafragmática. Nessas circunstâncias, os pacientes podem demonstrar o sinal de Hoover, que é a retração inspiratória da caixa torácica na zona de aposição, onde o diafragma se insere na parede torácica.

O exame físico dos leitos ungueais e lábios também pode revelar cianose, o que sugere hipoxemia. A cianose ocorre quando a saturação cai, mas requer a presença de 5 g de hemoglobina dessaturada. Como tal, os pacientes policitêmicos podem mostrar cianose com valores de saturação de oxi-hemoglobina relativamente altos, enquanto os pacientes com anemia profunda podem não demonstrar cianose, mesmo em face de baixos valores de saturação da oxi-hemoglobina.

Análise da gasometria arterial sistêmica

A coleta de sangue arterial, pela punção arterial percutânea ou pela retirada de sangue a partir de um cateter arterial, fornece informações importantes sobre o estado de oxigenação e ventilação do paciente, bem como sobre a acuidade e a compensação dos distúrbios. A pressão parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) reflete a ventilação, a eliminação de dióxido de carbono. Em muitos casos mas não em todos, a $PaCO_2$ está próxima à PCO_2 alveolar mista. A $PaCO_2$ no sangue arterial está relacionada à razão da produção metabólica de CO_2 para a ventilação alveolar:

$$\text{Paco}_2 = (\text{K})(\text{taxa de produção CO}_2) / (\text{ventilação alveolar [VA]}) \quad \textbf{(1)}$$

E-FIGURA 103-1 **Este paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) demonstra a postura conhecida como sinal do tripé.** O paciente se senta inclinado para frente com as mãos sobre os joelhos para gerar uma vantagem mecânica para os músculos acessórios da respiração, como o esternocleidomastóideo e trapézio. O achatamento diafragmático que acompanha a DPOC diminui a capacidade de o diafragma gerar pressão, resultando em uma maior dependência dos músculos acessórios da respiração e levando a esta postura.

A pressão parcial de oxigênio (PaO_2) reflete o nível de oxigenação. Os níveis normais de oxigenação são definidos pelo gradiente alvéolo-arterial de oxigênio $P(A\text{-}a)O_2$, que é calculado como:

$$P(A\text{-}a)O_2 = FIO_2\,(PB - PH_2O \text{ a pressão e temperatura corporal normais}) - (Pao_2 + Paco_2 / \text{quociente respiratório}) \quad (2)$$

em que o quociente respiratório é igual ao número de mols de CO_2 produzidos para cada mol de oxigênio consumido (em geral, cerca de 0,8, em condições metabólicas normais de repouso, mas variando de acordo com a ingestão dietética e a taxa metabólica). O valor normal do gradiente de oxigênio alvéolo-arterial varia com a idade e a posição, podendo ser estimado por esta simples equação:

$$P(A\text{-}a)O_2 = (\text{idade} / 4) + 4 \quad (3)$$

Os valores normais de PaO_2 relacionados à idade em posição sentada podem ser determinados pela seguinte equação:

$$PaO_2 \text{ sentada} = 104,2 - (0,27 \times \text{idade em anos}) \quad (4)$$

Os valores normais de PaO_2 estão geralmente na faixa de 70 a 95 mm Hg, dependendo da idade do paciente.

A $PaCO_2$ ajuda a avaliar a adequação da ventilação do paciente. No nível do mar, os valores normais de $PaCO_2$ variam de 35 a 45 mm Hg. Os valores de $PaCO_2$ abaixo de 35 mm Hg indicam hiperventilação, tanto como um evento respiratório primário (p. ex., com ansiedade) ou em resposta a outra lesão (p. ex., hipoxemia, sepse, doença hepática). Da mesma forma, os valores de $PaCO_2$ superiores a 45 mm Hg indicam hipoventilação, hipercapnia e acidose respiratória, que podem resultar da supressão do impulso respiratório (Cap. 86) (p. ex., excesso de narcóticos; Cap. 34) ou de insuficiência respiratória (p. ex., fraqueza dos músculos respiratórios; Cap. 421).

A análise dos valores de bicarbonato do paciente (HCO_3^-) ajuda a definir a cronicidade de alterações na PCO_2 do paciente. O valor de bicarbonato é definido pela seguinte equação de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = 6,1 + \log 10[HCO_3^-] / 0,003\,Paco_2 \quad (5)$$

Os aumentos agudos na $PaCO_2$ direcionam o rim normal para reter bicarbonato (Cap. 118), enquanto as diminuições agudas na $PaCO_2$, como na hiperventilação da ansiedade ou na doença hepática, levam à excreção de bicarbonato pelo rim normal, de modo a preservar o pH do corpo (em geral, 7,35 a 7,45).

O médico também pode determinar se a resposta ventilatória do paciente à acidose metabólica é apropriada ou inadequada através da equação de Winter, que prediz a esperada $PaCO_2$ em face de uma diminuição do bicarbonato na acidose metabólica (Equação 6). Especificamente, uma $PaCO_2$ acima do valor esperado indica uma resposta ventilatória inadequada, enquanto um valor da $PaCO_2$ que cai dentro da variação esperada aponta para uma resposta respiratória apropriada esperada para o distúrbio metabólico (ou seja, acidose).

$$Paco_2 = (1{,}5[HCO_3^-] + 8) \pm 2 \quad (6)$$

Quando o paciente é hipercápnico e hipoxêmico, uma medida útil é calcular P(A-a)O_2 em ar ambiente e determinar se é normal ou se está aumentada para a idade do paciente. Dos seis mecanismos de hipoxemia, apenas dois (hipoventilação e diminuição da concentração de oxigênio ambiente, como em altitudes ou a partir de uma mistura de gases hipóxicos) estão associados a uma P (A-a)O_2 preservada (Tabela 103-1). Em circunstâncias clínicas no nível do mar, uma hipoxemia em face de uma P(A-a)O_2normal indica que a hipoxemia do paciente é causada por hipoventilação, devendo, portanto, ser levado ao médico para se considerarem as várias etiologias do *drive* respiratório suprimido (Cap. 86) ou insuficiência respiratória que impede a resposta ventilatória normal (p. ex., fraqueza dos músculos respiratórios; Cap. 421).

Tabela 103-1

Mecanismos fisiológicos de hipoxemia e acompanhamento dos valores do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio em ar ambiente

MECANISMO/ PROCESSO FISIOLÓGICO	EXEMPLO	GRADIENTE ALVÉOLO-ARTERIAL DE OXIGÊNIO EM AR AMBIENTE
Distúrbio ventilação-perfusão	Pneumonia	Aumentado
Alteração de difusão	Doença pulmonar intersticial	Aumentado
Shunt anatômico direito- esquerdo	Malformação arteriovenosa pulmonar	Aumentado
Hipoventilação	Fraqueza neuromuscular	Normal
Respiração de baixa concentração de oxigênio (condições hipobáricas [p. ex., altitude] ou respiração de uma mistura de gás com baixa fração inspirada de oxigênio)	Exposição a altitude	Normal
Distúrbio de difusão-perfusão	Síndrome hepatopulmonar	Aumentado

Oximetria de pulso

A oximetria de pulso é um método não invasivo para avaliar a oxigenação arterial.[1] A porcentagem de hemoglobina oxigenada é medida pela passagem de dois diferentes comprimentos de onda de luz (660 nm [de desoxi-hemoglobina] e 940 nm [de oxi-hemoglobina]) através da pele (p. ex., dedo, lóbulo auricular, testa), identificando o componente pulsátil (que contém o sangue arterial e os elementos teciduais de fundo) e subtraindo o componente não pulsátil para isolar o componente arterial. O aparelho pode estimar o percentual da hemoglobina oxigenada ao longo da faixa de 100% para cerca de 75%. A maioria dos médicos considera os oxímetros de pulso imprecisos para os valores de saturação menores de 70%, embora a probabilidade de uma baixa saturação não deva ser desprezada (Fig. 103-1). As medições de oximetria de pulso podem ajudar a identificar, de modo significativo, as quedas na PaO_2 abaixo de 60 a 65 mm Hg, mas são relativamente insensíveis às alterações na PaO_2 de 90 a 65 mm Hg. O valor verdadeiro da oximetria de pulso para a tomada de decisão no serviço de emergência permanece indeterminado.[A1]

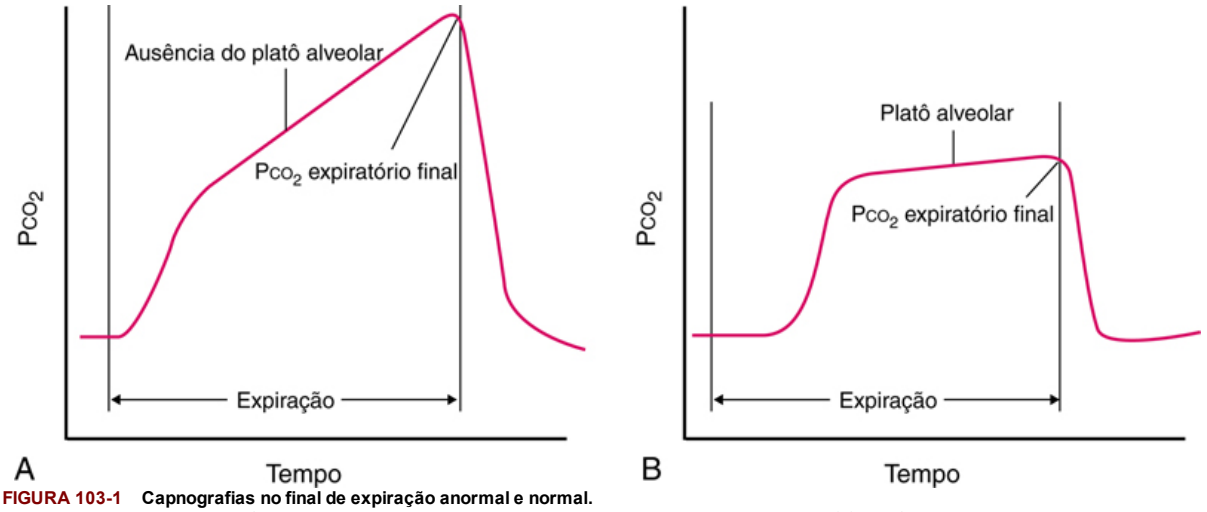

FIGURA 103-1 Capnografias no final de expiração anormal e normal.
A, Ilustração de uma capnografia de um paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica, em que a PCO_2 no final da expiração está aumentada por toda a expiração, conforme a excreção de CO_2 varia de diferentes partes do pulmão. **B,** Ilustração de uma capnografia normal, em que a PCO_2 de final de expiração atinge um platô com excreção de CO_2 mais uniforme. A PCO_2 de final de expiração ($PETCO_2$) é o ponto mais alto do platô alveolar.

Monitoramento de dióxido de carbono: capnometria e medição de dióxido de carbono transcutâneo

A fração de CO_2 no ar exalado pode ser medida em tempo real por capnometria infravermelha.[2] As pressões parciais podem, então, ser calculadas com base no conhecimento da pressão atmosférica. A capnografia expiratória (Fig. 103-1) representa uma ação contínua da PCO_2 expirada *versus* o tempo ou volume expirado, refletindo o aparecimento sequencial de gás dos vários compartimentos (p. ex., tubo endotraqueal, vias aéreas e, finalmente, os alvéolos, onde a PCO_2 está em equilíbrio com o sangue capilar terminal). A forma de capnografia fornece dicas para a presença de doença pulmonar obstrutiva crônica, em que o esvaziamento de áreas pulmonares com espaço morto aumentado (ver adiante) pode fazer com que o capnografia tenha uma curva ascendente (Fig. 103-1A), enquanto a obtenção de um platô alveolar na capnografia normal (Fig. 103-1B) indica que o gás alveolar é composto de uma mistura com contribuição relativamente pequena de áreas de espaço morto aumentado. O valor de $Peco_2$medido no final da expiração no capnômetro (o maior valor registrado) representa a $Petco_2$ expirada final. Notavelmente, o valor de $Petco_2$ é sempre abaixo da $PaCO_2$, porque há um componente normal de ventilação de espaço morto (V_D/V_T) relacionado com o espaço morto anatômico das vias aéreas de condução (ou seja, a traqueia e as vias aéreas sem troca gasosa). A diferença numérica entre a $PaCO_2$ e a tensão de CO_2 exalada mista ($Peco_2$, definida como a

pressão parcial de dióxido de carbono que poderia ser medida em um balão no qual todo o volume expirado é recolhido) está relacionada à magnitude de ventilação de espaço morto (ou seja, as áreas do pulmão que são ventiladas mas não perfundidas, normalmente ~ 0,3 a 0,4), conforme definido pela seguinte equação de Bohr:

$$VD/VT = (PaCO_2 - PECO_2)/PaCO_2 \quad (7)$$

A diferença entre $PaCO_2$ e $Peco_2$ pode ser tão baixa quanto vários milímetros de mercúrio, mas a mudança das condições de ventilação-perfusão (p. ex., com embolia pulmonar [Cap. 98], atelectasia [Cap. 90]) pode alterar o gradiente ao longo do tempo. A medição do $Petco_2$ pode ser clinicamente útil para avaliar as tendências, bem como para ajudar a detectar intubação esofágica, a desconexão do ventilador e a perfusão durante a ressuscitação cardiopulmonar, mas não é um substituto confiável para $PaCO_2$. Além disso, a medição da fração do espaço morto tem valor prognóstico em pacientes com início de síndrome do desconforto respiratório agudo (Cap. 104), em que o espaço morto crescente está linearmente relacionado ao aumento da mortalidade.

A medição da PCO_2 transcutânea usando dispositivos aquecidos sobre a pele representa um método alternativo não invasivo para se estimar a $PaCO_2$. Essa abordagem é menos utilizada clinicamente, pelo menos em adultos, por causa dos requisitos técnicos, tais como rotação do local do dispositivo e calibração repetitiva, e da baixa precisão na estimativa da $PaCO_2$.

Conteúdo arterial de oxigênio e oferta sistêmica de oxigênio

O conteúdo arterial (CaO_2) e venoso (CvO_2) de oxigênio é utilizado para calcular o débito cardíaco através da equação de Fick (Equação 8), que é um método alternativo ao método de termodiluição com o cateter arterial pulmonar de fluxo direcionado (Swan-Ganz) (Cap. 57). A equação de Fick é:

$$\text{Consumo de oxigênio}\,(mL\ O_2/min) = \text{débito cardíaco} \times (CaO_2 - Cvo_2) \quad (8)$$

em que o conteúdo de oxigênio tem as unidades de mililitros de oxigênio por 100 mL de sangue e é calculado como:

$$\text{Conteúdo de oxigênio} = 1{,}34\,(\text{hemoglobina})\,(\%\text{de saturação}) + 0{,}0031\,(Pao_2) \quad (9)$$

Em condições normais (p. ex., com saturação arterial de 95% e uma hemoglobina de 15 g/100 mL e um consumo de oxigênio de 250 mL/minuto), o conteúdo de oxigênio arterial é de cerca de 20 mL/100 mL e, uma vez que a saturação de oxigênio venoso misto é de cerca de 75%, o conteúdo de oxigênio venoso central é de cerca de 15 mL/100 mL. Portanto, a diferença normal do conteúdo arteriovenoso de oxigênio com um débito cardíaco normal é de cerca de 5 mL/100 mL.

O transporte sistêmico de oxigênio define a quantidade de oxigênio liberado para os tecidos e multiplica o conteúdo de oxigênio arterial pelo débito cardíaco:

$$\text{Transporte de oxigênio sistêmico}\,(mL/min) = \text{débito cardíaco} \times Cao_2 \quad (10)$$

cujo valor normal é de cerca de 1.000 mL/minuto.

Medidas de ventilação: ventilação/minuto e ventilação alveolar

A ventilação/minuto (V_M), que é a quantidade de gás exalado das vias aéreas por minuto, é o produto da frequência respiratória pelo volume corrente exalado, medido sob temperatura corporal e padronizado para a pressão barométrica no nível do mar, saturado com o vapor d' água (BTPS). O padrão BTPS (do inglês: *body temperature and pressure, saturated*) é uma condição padrão em que muitas medições são feitas na maioria dos equipamentos de função pulmonar e ventiladores mecânicos. Esses dispositivos utilizam um medidor de fluxo de ar para aferir o fluxo de ar exalado e integrar o sinal de modo a obter o volume corrente. Uma forma alternativa para medir o volume corrente em um contexto de cuidados intensivos é a pletismografia por impedância respiratória, que recorre a espirais magnéticos calibrados em cintos em torno do tórax e abdome para monitorar a frequência respiratória e as alterações no volume torácico.

A ventilação alveolar é a taxa de liberação de gás em litros por minuto para as áreas do pulmão com troca gasosa (ou seja, os alvéolos e os ductos alveolares). A fração da ventilação/minuto não submetida à troca gasosa é a ventilação de espaço morto (V_D), sendo determinada pela Equação 7 anteriormente. As ventilações minuto, alveolar (V_A) e de espaço morto são relacionadas conforme segue:

$$VM = VA + VD \quad (11)$$

Condições como lesão pulmonar aguda ou a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA; Cap. 104), que são patologias associadas a taxas de espaço morto muito elevadas, exigem uma V_M alta para atingir V_A suficiente. Por outro lado, os distúrbios que causam fraqueza neuromuscular (Cap. 421) estão associados a pequenos volumes correntes e têm alta relação V_D/V_T porque o espaço morto anatômico é fixo e constitui uma maior fração do volume corrente diminuído.

Medição da produção de dióxido de carbono

A medição da produção de CO_2 é às vezes referida como a calorimetria indireta, pois fornece um índice de taxa metabólica e permite a estimativa das necessidades calóricas. Os "carts" metabólicos, que medem, simultaneamente, não apenas a produção de CO_2, mas também o consumo de O_2 e o quociente respiratório, são comumente utilizados para estimar as necessidades metabólicas e orientar a prescrição da terapia nutricional (Cap. 216). A produção normal de CO_2 de base está na faixa de 200 mL/minuto, mas está sujeita a uma ampla variação em razão de estados hipermetabólicos comumente encontrados nos pacientes graves, tais como sepse ou síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

O quociente respiratório também fornece informações sobre a composição de alimentos porque os carboidratos produzem um quociente respiratório de 1, ao passo que os ácidos graxos produzem uma proporção de 0,8 e aminoácidos uma proporção de 0,7. Assim, uma nutrição balanceada deve fornecer um quociente respiratório de aproximadamente 0,85. Um quociente respiratório de 1 em combinação com alta produção de CO_2 sugere que a proporção dos carboidratos na dieta está excessiva.

Medição de complacência respiratória

A complacência respiratória é a alteração no volume do sistema respiratório induzida por uma alteração na pressão aplicada (ou seja, pressão inspiratória) e é o inverso matemático da elastância. A complacência diminui em condições como lesão pulmonar e SDRA (Cap. 104) ou fibrose pulmonar (Cap. 92), em que a inflamação difusa e o processo de cicatrização alteram a estrutura pulmonar e contribuem para aumentar a "rigidez" pulmonar. A complacência respiratória estática é medida em pacientes com ventilação mecânica limitada por volume aplicando-se uma breve pausa inspiratória final. Supondo-se que o paciente não apresente esforço respiratório espontâneo, a pressão de vias aéreas medidas quando o fluxo aéreo cessa é referida como pressão de platô ($P_{plateau}$). A diferença entre essa pressão e a pressão expiratória final positiva (PEEP) é tida como uma pressão de disparo necessária para liberar o volume corrente (Fig. 103-2). A complacência estática do sistema respiratório (C_{RS}), então, é calculada como:

$$CRS = \Delta V\,(\text{volume corrente exalado}) / \Delta P\,(P_{plateau} - PEEP) \quad (12)$$

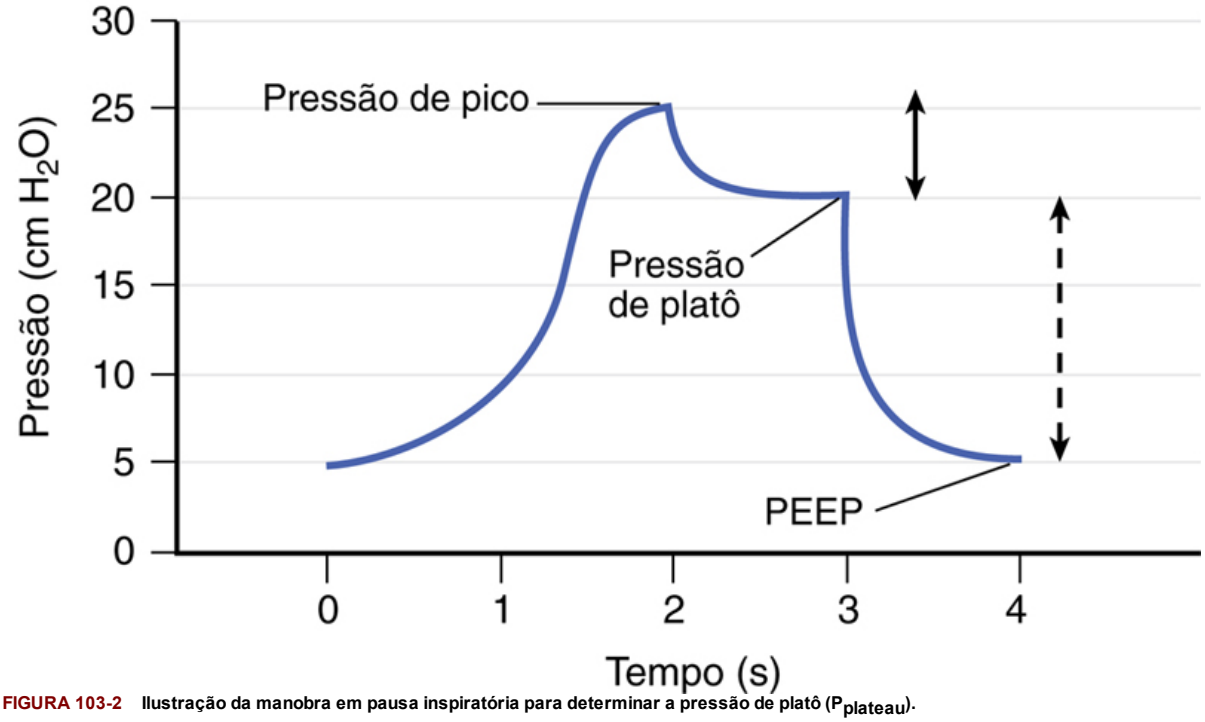

FIGURA 103-2 Ilustração da manobra em pausa inspiratória para determinar a pressão de platô ($P_{plateau}$).
A pressão das vias aéreas durante a ventilação mecânica volume-controlada aumenta quando o volume corrente é liberado e alcança seu pico. Uma pausa inspiratória é iniciada na pressão de pico que previne a expiração, de modo que a pressão cai para o "platô" para cerca de 20 cm H_2O. A queda na pressão reflete a pressão necessária para superar a resistência das vias aéreas. Após pouco mais que 1 segundo, a pausa inspiratória é liberada e a pressão das vias aéreas cai para a pressão expiratória final positiva (PEEP). A diferença entre ($P_{plateau}$) e PEEP é utilizada para se calcular a complacência estática, dividindo-se a diferença pelo volume corrente.

A complacência não apenas reflete o estado do pulmão, mas também inclui a parede torácica e o abdome. Assim, os pacientes com deformidades da parede torácica ou obesidade mórbida apresentam valores mais baixos da complacência respiratória, mesmo na ausência de anormalidades pulmonares (Cap. 99). A complacência respiratória normal está na faixa de 50 a 70 mL/cm H_2O e os pacientes com SDRA geralmente têm valores de C_{RS} de menos de 30 cm H_2O. Se a complacência respiratória está abaixo de 20 a 25 cm H_2O, o desmame da ventilação mecânica (Cap. 105) é difícil ou impossível, devido ao alto trabalho respiratório (ver adiante).

Medição do *drive* respiratório

O centro respiratório, localizado na ponte e na medula, regula o impulso respiratório. A hipercapnia é um forte estímulo para a ventilação (Cap. 86). Essa resposta pode ser bloqueada pela retenção de CO_2 crônica ou por medicamentos como narcóticos. A hipoxemia é um estímulo ventilatório fraco que é potencializado pela hipercapnia e inibido pela hipocapnia.

Assim, o impulso respiratório pode ser avaliado como a resposta ao CO_2 no sangue. Em uma técnica para medir o impulso respiratório, o paciente respira o próprio ar exalado enquanto a ventilação/minuto e $P_{ET}CO_2$ são monitorados; um gráfico relacionando a $P_{ET}CO_2$ com a ventilação/minuto é usado para medir o impulso respiratório. Entretanto, essa técnica é impraticável em uma unidade de terapia intensiva (UTI). Outra técnica consiste em medir a oscilação negativa na pressão das vias aéreas durante os primeiros 100 ms da inspiração (P_{100}). Essa técnica evita o problema da resposta ventilatória diminuída devido à obstrução das vias aéreas, mas ainda está sujeita ao embotamento causado por algumas drogas e ainda subestima os pacientes com fraqueza dos músculos respiratórios, um problema comum em UTIs. Em pacientes que apresentam falha no desmame da ventilação mecânica, uma maneira prática para avaliar a integridade do *drive* respiratório é determinar se existe aumento na frequência respiratória, geralmente em 30 s ou 40 respirações/minuto, quando a $PaCO_2$ aumenta após o paciente ser removido do suporte ventilatório.

Medição da força muscular respiratória

A fraqueza dos músculos respiratórios tem sido reconhecida há muito tempo como um contribuinte para a insuficiência respiratória e o insucesso do desmame da ventilação mecânica na UTI (Cap. 105). Nos últimos anos, esse reconhecimento se intensificou na UTI com o aumento da percepção da fraqueza seguida de uma doença grave. No entanto, a medição da força da musculatura respiratória permanece um desafio por causa da necessidade de se diferenciar entre a fraqueza real e o desempenho muscular reduzido devido à incapacidade de cooperar ou de exercer esforço inspiratório total.

As medidas mais comumente adotadas da força da musculatura respiratória são as pressões inspiratória e expiratória máximas (PI_{max} ou PIM e PE_{max} ou PEM). Esses valores são obtidos pela medição da mudança de pressão com um manômetro quando o paciente inala com força máxima a partir do volume residual e exala com força máxima a partir da capacidade pulmonar total. Em geral, o PIM normal é mais negativo do que −75 cm H_2O, e PEM normal é geralmente mais positivo do que 125 cm H_2O. Quando o valor para PIM é menos negativo do que −20 ou −30 cm H_2O, o desmame da ventilação mecânica pode ser difícil e valores positivos inferiores a 60 cm H_2O sugerem tosse ineficiente.[3] Entretanto, esses valores apresentam um baixo valor preditivo em pacientes mecanicamente ventilados porque muitos deles são incapazes de cooperar. Esse problema pode ser abordado pela ligação de uma válvula unidirecional à extremidade de um tubo endotraqueal que permite a expiração, mas não a inalação, e então mede-se a pressão inspiratória de 20 a 25 segundos.

Medição do trabalho respiratório

O trabalho respiratório é o produto da pressão e do volume de cada respiração (Fig. 103-3). Os componentes incluem: o trabalho necessário para superar o recolhimento elástico do pulmão e deslocar a parede torácica e o abdome, bem como o trabalho necessário para superar a resistência das vias aéreas e a viscosidade pulmonar e o trabalho necessário para superar a inércia. Em doenças pulmonares restritivas, o trabalho inspiratório é aumentado por causa da diminuição da elasticidade do pulmão. Nas doenças obstrutivas, o trabalho respiratório é aumentado por causa do aumento da resistência das vias aéreas.

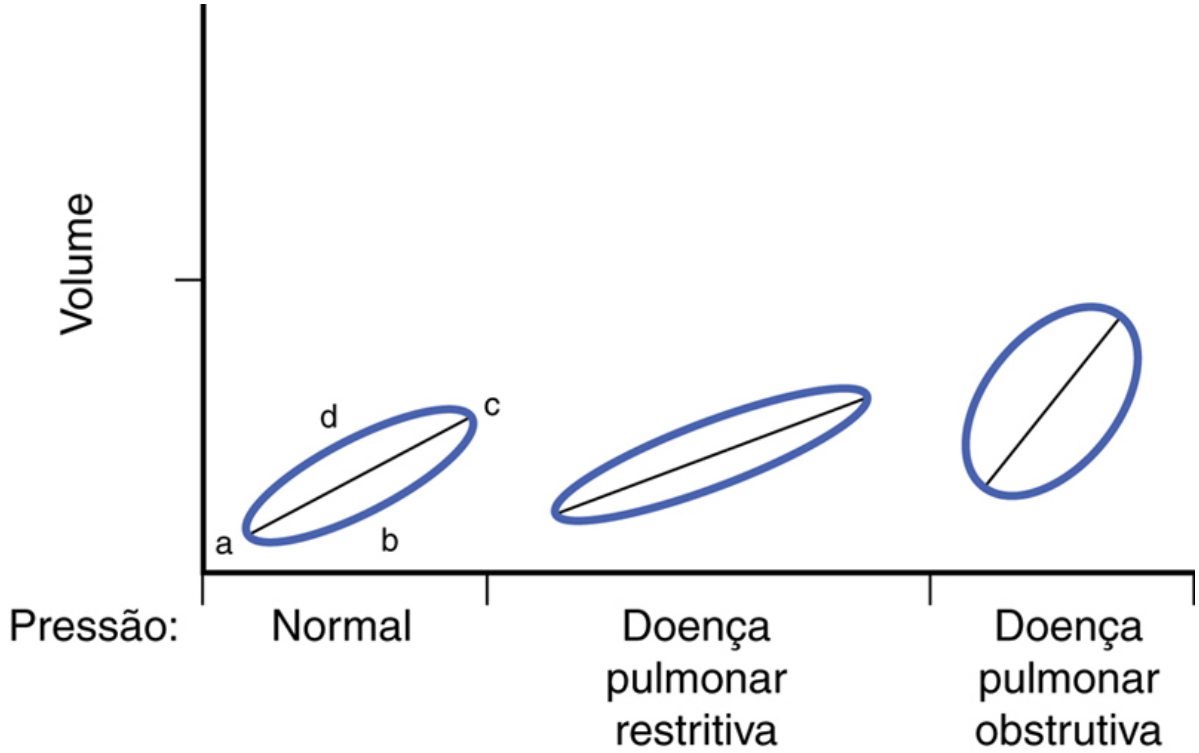

FIGURA 103-3 Curvas de pressão-volume ilustrando os componentes do trabalho em um indivíduo normal e em pacientes com doença restritiva ou obstrutiva. A linha entre *a* e *c* representa um trabalho elástico quando o pulmão se expande, mas o trabalho líquido é zero porque as forças estáticas fazem com que o pulmão volte a uma posição neutra. A curva restritiva é mais estreita que o normal porque o pulmão é mais rígido e o volume varia menos para dada mudança de pressão. A curva obstrutiva apresenta uma inclinação maior (p. ex., no enfisema) porque o pulmão é mais complacente e começa a inalação de um volume maior. A curva *abc* representa um trabalho resistivo durante a inspiração, enquanto a *cda* representa o trabalho resistivo durante a expiração. O trabalho resistente durante a expiração é maior em pacientes com doença pulmonar obstrutiva.

Em situações clínicas, uma maneira mais prática para se avaliar o trabalho inspiratório é calcular o produto pressão-tempo (PTP) em cm H_2O-segundos. O PTP pode ser calculado por meio da diminuição da pressão das vias aéreas durante a inspiração, da pressão esofágica (medida usando-se um balão esofágico com manômetro) ou da pressão transdiafragmática (medida com o uso de manômetros com balão esofágico e gástrico) como um índice de trabalho diafragmático. O trabalho pode ser calculado como trabalho da respiração por incursão respiratória ou como trabalho da respiração por minuto pela multiplicação do trabalho por incursão pela frequência respiratória. Os dispositivos comercialmente disponíveis que usam automaticamente a manometria esofágica calculam o trabalho da respiração inspiratória, que pode ser de algum valor na avaliação da probabilidade do desmame da ventilação mecânica. Se a queda na pressão inspiratória necessária para obter um volume corrente adequado for muito grande, o trabalho da respiração calculado será alto e a probabilidade de sucesso no desmame será reduzida.

Referência de Grau A

A1. Schuh S, Freedman S, Coates A, et al. Effect of oximetry on hospitalization in bronchiolitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:712–718.

Referências Gerais

1. Pretto JJ, Roebuck T, Beckert L, et al. Clinical use of pulse oximetry: official guidelines from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology*. 2014;19:38–46.
2. Ortega R, Connor C, Kim S, et al. Monitoring ventilation with capnography. *N Engl J Med*. 2012;367:e27.
3. McConville JF, Kress JP. Weaning patients from the ventilator. *N Engl J Med*. 2013;368:1068–1069.

Insuficiência respiratória aguda

Michael A. Matthay

Arthur S. Slutsky

Definição

A insuficiência respiratória aguda ocorre quando a disfunção do sistema respiratório resulta em troca gasosa anormal que é potencialmente ameaçadora à vida. É importante entender cada elemento dessa definição. O termo *agudo* significa um surgimento relativamente súbito (de horas a dias) e uma mudança substancial na condição de base do paciente. *Disfunção* indica que a troca anormal de gás pode ser causada por anormalidades em qualquer elemento do sistema respiratório (p. ex., uma anormalidade no sistema nervoso central afetando a regulação da respiração ou uma anormalidade musculoesquelética torácica afetando a ventilação [Cap. 83]), além de anormalidades no pulmão em si. O termo *respiração*, no seu sentido amplo, refere-se à oferta de oxigênio (O_2) para os tecidos metabolicamente ativos com o objetivo de produzir energia e remoção do dióxido de carbono (CO_2) desses tecidos (Tabela 104-1). A insuficiência respiratória é a falência desse processo de distribuir O_2 e/ou remover CO_2 dos tecidos. As anormalidades na periferia (p. ex., intoxicação por cianeto, choque circulatório, distribuição patológica do fluxo sanguíneo dos órgãos na sepse) também podem levar à hipoxia tecidual; embora essas condições representem formas de insuficiência respiratória na amplitude do termo, este capítulo focaliza a insuficiência respiratória secundária à disfunção dos pulmões, da parede torácica e do controle da respiração.

Tabela 104-1

Abreviações comumente utilizadas na função respiratória aguda

GSA	Gasometria arterial ou análise dos gases sanguíneos arteriais
LPA	Lesão pulmonar aguda
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
IRpA	Insuficiência respiratória aguda
cm H_2O	Centímetros de água
CaO_2	Conteúdo de oxigênio no sangue arterial
CCO_2	Conteúdo de oxigênio no sangue capilar final
CO_2	Dióxido de carbono
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas (usada quando a pressão positiva durante a expiração é aplicada com a ventilação espontânea)
CvO_2	Conteúdo de oxigênio no sangue venoso misto
FIO_2	Fração de oxigênio inspirado
g/dL	Gramas por decilitro
HbO_2	Saturação da hemoglobina pelo oxigênio
L/min	Litros por minuto
mL/kg	Mililitros por quilograma
mL/min	Mililitros por minuto
mmHg	Milímetros de mercúrio
VNIPP	Ventilação não invasiva por pressão positiva
O_2	Oxigênio
$P(A\text{-}a)O_2$	Diferença de pressão parcial de oxigênio entre o gás alveolar médio e o sangue arterial médio (diferença de oxigênio de alveolar para arterial)
$PACO_2$	Pressão parcial do dióxido de carbono em gás alveolar
$PaCO_2$	Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
PAO_2	Pressão parcial do oxigênio em gás alveolar
PaO_2	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PaO_2/FIO_2	Relação entre a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e a fração inspirada de oxigênio
PCP	Peso corporal predito
$PCCO_2$	Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue capilar final
P_{CO2}	Pressão parcial de dióxido de carbono
PCO_2	Pressão parcial de oxigênio no sangue capilar final
PEEP	Pressão expiratória final positiva (usada quando a pressão positiva durante a expiração é aplicada com a ventilação mecânica)
P/F	Relação PaO_2/FIO_2
PIO_2	Pressão parcial do oxigênio em gás inspirado
PO_2	Pressão parcial do oxigênio
$PvCO_2$	Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue venoso misto
PvO_2	Pressão parcial de oxigênio no sangue venoso misto
$\dot{Q}$	Fluxo sanguíneo ou perfusão
FR	Frequência respiratória
SaO_2	Porcentagem de saturação da hemoglobina pelo oxigênio no sangue arterial
$\dot{V}$	Ventilação
$\dot{V}/\dot{Q}$	Relação ventilação-perfusão
VC	Volume corrente

Biopatologia

A troca de gás anormal é a marca fisiológica da insuficiência respiratória aguda, que pode ser classificada de diversas maneiras (Tabela 104-2). Embora a troca gasosa possa estar anormal tanto pela oxigenação quanto pela remoção do CO_2, hipoxemia importante está quase sempre presente quando os pacientes com insuficiência respiratória respiram em ar ambiente. Se ocorre retenção de CO_2 em um nível que seja ameaçador à vida nessas condições, deve ser acompanhado por hipoxemia importante (ver adiante). A condição de *ameaça à vida* coloca o grau de anormalidade da troca gasosa em um contexto clínico que requer tratamento urgente.

Tabela 104-2

Sistemas de classificação da insuficiência respiratória aguda

HIPÓXICA *VERSUS* HIPERCÁPNICA-HIPOXÊMICA

Causas de Insuficiência Respiratória Hipoxêmica Aguda

- Lesão pulmonar aguda/SDRA
- Pneumonia
- Tromboembolismo pulmonar
- Atelectasia lobar aguda
- Edema pulmonar cardiogênico
- Contusão pulmonar
- Doença vascular de colágeno aguda (síndrome de Goodpasture, lúpus eritematoso sistêmico)

Causas de Insuficiência Respiratória Aguda Hipercápnica-Hipoxêmica

- Doença pulmonar
  - DPOC
  - Asma: asma avançada, aguda, grave
- Medicamentos que causam depressão respiratória
- Neuromuscular
  - Síndrome de Guillain-Barré
  - Miastenia grave aguda
- Tumores da medula espinal
- Distúrbios metabólicos que causam fraqueza (incluindo hipofosfatemia, hipomagnesemia)
- Musculoesquelética
  - Cifoscoliose
  - Espondilite anquilosante
- Síndrome de hipoventilação por obesidade (muitas vezes sobreposta a anormalidade aguda como causa de insuficiência respiratória aguda)

MECANISMOS ETIOLÓGICOS DE HIPOXEMIA

Normal $P(A\text{-}a)O_2$*

- ↓PIO_2
  - Alta altitude; administração inadvertida de baixa FIO_2
- Hipoventilação
- Consulte as causas de insuficiência respiratória aguda hipercápnica-hipóxica anteriormente

Aumento de $P(A\text{-}a)O_2$*

- Distúrbio de ventilação-perfusão (V·/Q·)
  - Doença das vias aéreas
  - Doença vascular, incluindo tromboembolismo pulmonar
- *Shunt*
  - Lesão pulmonar aguda/SDRA
  - Pneumonia
  - Doença do parênquima pulmonar
  - Edema pulmonar cardiogênico
  - Infarto pulmonar
- Limitação da difusão†

INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA COM E SEM DOENÇA PULMONAR CRÔNICA

Com Doença Pulmonar Crônica

- DPOC
- Asma
- Doenças do parênquima pulmonar
- Doenças pulmonares restritivas/da parede torácica

Sem Doença Pulmonar Crônica‡

- Lesão pulmonar aguda/SDRA
- Pneumonia
- Tromboembolismo pulmonar

INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA POR SISTEMAS DE ÓRGÃOS ENVOLVIDOS

Respiratório (Pulmões e Tórax)

- Obstrução de vias aéreas/fluxo de ar
  - DPOC
  - Asma
- Parênquima pulmonar
  - Pneumonia
  - SDRA
  - Agudização de doença vascular do colágeno crônica (p. ex., síndrome de Goodpasture, lúpus eritematoso sistêmico)

Sistema Nervoso Central

- Depressão respiratória
  - Aumento de sedativos, tranquilizantes com efeito respiratório; opiáceos, álcool
- Envolvimento de tronco cerebral e medula espinal
  - Tumores, trauma, acidentes vasculares

Neuromuscular

- Síndrome de Guillain-Barré

Miastenia grave

Cardiovascular

Edema pulmonar cardiogênico
Tromboembolismo pulmonar

Renal/Endócrino

Sobrecarga de volume
Anormalidades metabólicas

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; FIO_2 = fração inspirada de oxigênio; $P(A\text{-}a)O_2$ = diferença de oxigênio alvéolo-arterial; PIO_2 = pressão parcial de oxigênio inspirado; SDRA = síndrome do desconforto respiratório agudo;$\dot{V}/\dot{Q}$ = relação ventilação-perfusão.

* Cálculo utilizando a equação ar alveolar; consulte o texto para a descrição.

† Consulte o texto para discussões.

‡ Esses também podem ser sobrepostos na doença crônica.

O diagnóstico de insuficiência respiratória aguda requer uma alteração significativa na gasometria arterial de base. Muitos pacientes com problemas respiratórios crônicos podem viver com tensões de gases no sangue que poderiam ser alarmantes em uma pessoa normal. Com o tempo, esses pacientes portadores de insuficiência respiratória crônica desenvolvem mecanismos para compensar a troca gasosa inadequada. Por outro lado, essa condição de cronicidade os torna vulneráveis a lesões que poderiam ser facilmente toleradas por um indivíduo previamente saudável.

Na insuficiência respiratória aguda, o O_2 contido no sangue (disponível para o uso tecidual) está reduzido a um nível no qual a possibilidade de disfunção orgânica final aumenta acentuadamente. O valor da pressão parcial de O_2 no sangue arterial (PaO_2) que demarca essa zona vulnerável é considerado, com frequência, o ponto da curva de dissociação da oxi-hemoglobina no qual qualquer diminuição na PaO_2 resulta em decréscimos agudos na quantidade de hemoglobina saturada com O_2 (SaO_2) e no conteúdo de O_2 do sangue arterial (CaO_2). Assim, a insuficiência respiratória aguda é frequentemente definida na prática como ocorrendo quando a PaO_2 é inferior a 55 mmHg (Fig. 104-1). A curva de dissociação da oxi-hemoglobina do sangue venoso, que representa a pressão parcial à qual o O_2 é descarregado para os tecidos, é um determinante crítico da quantidade de O_2 disponível para as células e suas mitocôndrias. Além das condições de um ambiente de hipoxemia extrema (p. ex., no útero ou no cume do monte Everest), a capacidade aumentada de liberação do O_2 para os tecidos pode compensar pequenas diminuições na quantidade de O_2 captado nos pulmões quando a curva de dissociação da oxi-hemoglobina está desviada para a direita. Com um desvio da curva para esquerda, o O_2 está ligado mais firmemente à hemoglobina, de forma que menos O_2 está disponível para os tecidos.

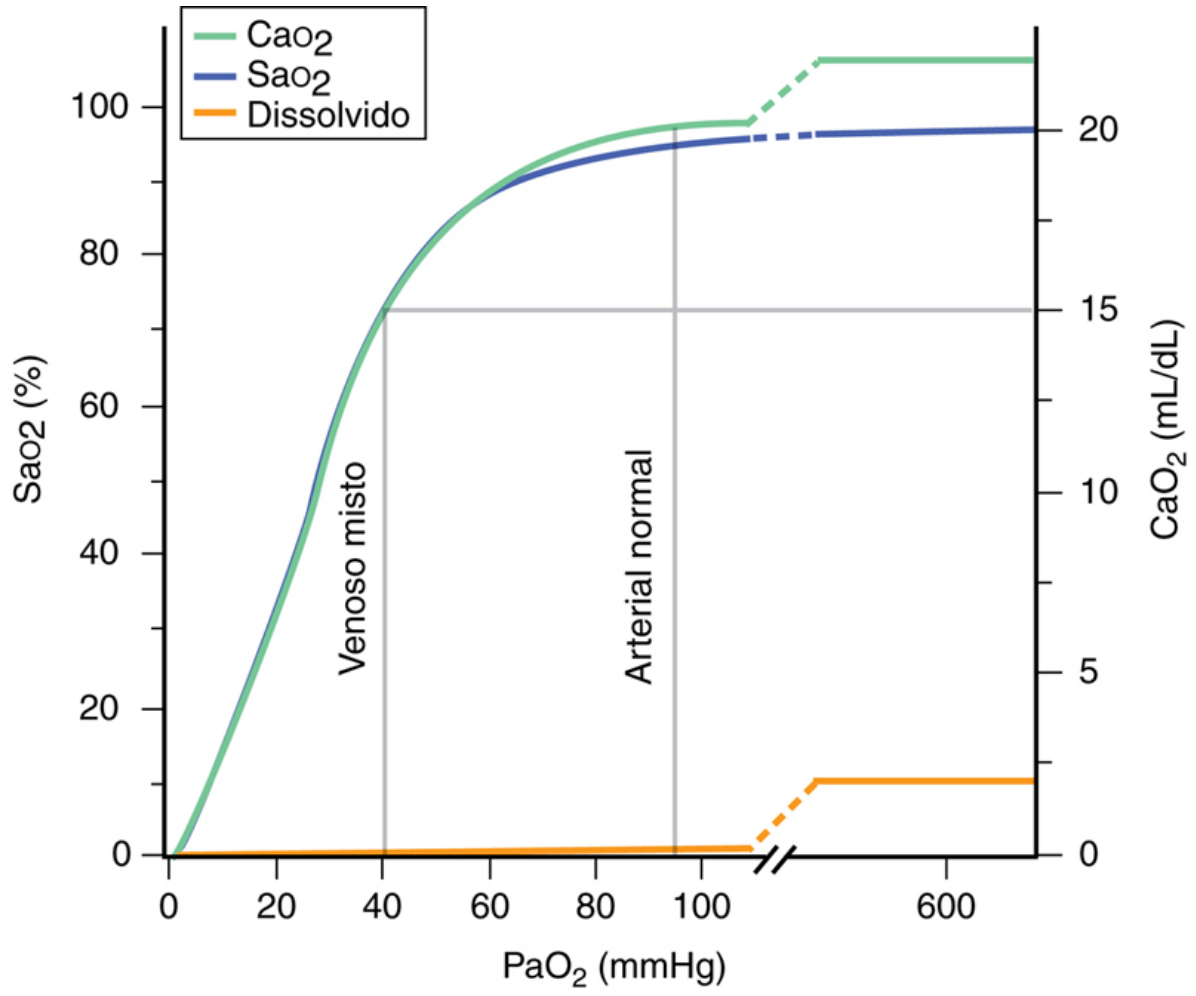

FIGURA 104-1 Curva de dissociação da oxi-hemoglobina.
O eixo da saturação de oxigênio no sangue arterial (SaO_2) está à esquerda e o eixo de conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2) está à direita. O CaO_2 é a soma do oxigênio dissolvido no plasma (denominado "Dissolvido" na figura) com o oxigênio ligado à hemoglobina. Em níveis normais de hemoglobina, a maior parte do oxigênio é transportada em combinação com a hemoglobina, e apenas uma quantidade relativamente pequena de oxigênio é dissolvida no plasma. Quando o valor da pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2) está na porção "chata" da curva (PaO_2 ≥60 a 65 mmHg, pressão parcial de dióxido de carbono arterial normal [PCO_2], e pH normal), um aumento da PaO_2 tem efeito relativamente pequeno no conteúdo total de oxigênio. Os aumentos na temperatura, PCO_2, concentração de íon hidrogênio ou 2,3-difosfoglicerato causam o deslocamento para a direita na curva de dissociação da oxi-hemoglobina.

Essas considerações clínicas indicam que qualquer definição de insuficiência respiratória aguda baseada em um nível absoluto de PaO_2 é arbitrária. Um indivíduo jovem, hígido, condicionado, escalando altas altitudes, pode apresentar uma PaO_2 menor que 50 mmHg devido à redução na pressão de O_2 inspirado.[1] Esse indivíduo não está em insuficiência respiratória aguda mesmo que a PaO_2 esteja por volta de 40. Um paciente que apresente doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e cuja faixa usual de PaO_2seja de 50 a 55 mm Hg não seria considerado em insuficiência respiratória aguda se a PaO_2 estivesse em 50 mm Hg. Se a PaO_2 usual de um paciente for de 80 mmHg, no entanto, uma diminuição repentina para uma PaO_2 de 50 mmHg poderia ser associada a um risco substancial de ameaça à vida se ocorresse uma maior redução na oxigenação; esse paciente deve ser considerado em insuficiência respiratória aguda.

O nível de pressão parcial de CO_2 arterial ($PaCO_2$) que define a insuficiência respiratória aguda tradicionalmente tem sido maior ou igual a 50 mmHg se acompanhado por uma acidose arterial com pH menor a 7,30. A $PaCO_2$ está ligada ao pH nessa definição porque considera-se que a acidose leva à disfunção tecidual e aos seus sintomas. Os pacientes com DPOC grave podem apresentar retenção de CO_2 crônica, porém a compensação renal para a acidose respiratória os protege contra anormalidades relacionadas à elevação do CO_2. Uma maior elevação aguda na $PaCO_2$ pode precipitar sintomas e outras disfunções de órgãos; entretanto, mesmo a acidose respiratória grave (pH de 7,1) parece ser mais bem tolerada do que a acidose metabólica do mesmo pH na maioria dos indivíduos previamente hígidos, se a oxigenação arterial e a tecidual forem adequadas.

Fisiopatologia

Cinco mecanismos podem levar à redução na PaO_2: (1) pressão parcial de O_2 inspirada diminuída (PIO_2) (p. ex., em altas altitudes ou quando respira-se uma mistura com percentual de O_2 diminuído); (2) hipoventilação; (3) distúrbio de ventilação-perfusão (V·/Q·); (4) um *shunt* da circulação pulmonar para a sistêmica, desviando dos alvéolos anatômica ou funcionalmente; e (5) qualquer barreira à difusão de O_2 a partir dos alvéolos para o sangue capilar. Em essência, um *shunt* é um distúrbio V·/Q· extremo no qual o sangue perfunde o alvéolo *sem* ventilação; isso é diferenciado clinicamente de outros distúrbios V·/Q· pela resposta à oferta suplementar de O_2 respiratório (ver adiante).

Para propósitos clínicos, anormalidades da difusão não são uma causa importante de hipoxemia ao nível do mar porque há tempo suficiente para a difusão adequada do O_2 durante o trânsito de uma hemácia através do leito capilar pulmonar, mesmo na presença de doença pulmonar grave. Quando as anormalidades de difusão estão presentes e contribuem para a hipoxemia, o desequilíbrio V·/Q· quase sempre coexiste com o *shunt*, e esse desequilíbrio é uma importante causa de hipoxemia. Exceto em altas altitudes ou quando um indivíduo respira uma mistura pobre em O_2, a hipoventilação, o distúrbio V·/Q· e o *shunt* são as causas dominantes de hipoxemia.

Se apenas a hipoventilação estiver presente, a hipoxemia resultante está associada a diferença entre os níveis calculados de oxigenação alveolar e medidos de oxigenação arterial [$P(A\text{-}a)O_2$]. Nesse cenário, uma $PaCO_2$ elevada sugere alterações que afetam a função respiratória não pulmonar (p. ex., depressão respiratória central resultante de *overdose* de fármacos, doenças neuromusculares como síndrome de Guillain-Barré, ou doença da parede torácica, como tórax instável; Cap. 86). Ao contrário, distúrbio V·/Q· e *shunt* estão associados a uma $P(A\text{-}a)O_2$ elevada, que pode ou não coexistir com a hipoventilação. O valor normal para $P(A\text{-}a)O_2$ varia em função da fração inspirada de oxigênio O_2 (FIO_2), aumentando conforme a FIO_2 aumenta.

Quando o desequilíbrio V·/Q· ou *shunt* são a causa de hipoxemia, algumas regiões alveolares têm níveis aumentados de Pco_2 e níveis reduzidos associados de Po_2; o sangue nos vasos que perfundem esses alvéolos reflete essas tensões gasosas anormais. O aumento da PCO_2 arterial ($PaCO_2$) resultante em geral pode ser revertido através do aumento da ventilação global, mas esse aumento da ventilação geralmente não corrige a diminuição da PO_2 arterial (PaO2).

O distúrbio V·/Q· é distinguido do *shunt* avaliando-se resposta da PaO_2 à administração de O_2 elevada. A hipoxemia causada pelo distúrbio V·/Q· pode ser corrigida a uma saturação de O_2 da hemoglobina quase completa na maioria dos pacientes por meio de um aumento relativamente pequeno na FIO_2, como de 0,24 para 0,28 por máscara facial ou 1 para 2 L/minuto de O_2 pelo cateter nasal em pacientes com exacerbações agudas da DPOC. Se as vias aéreas para alvéolos mal ventilados permanecem abertas e a mistura enriquecida de O_2 é administrada por um período de tempo adequado (variando de poucos minutos a cerca de 20 minutos, dependendo do grau de disfunção V·/Q·), a PIO_2 aumentada é refletida por uma PAO_2 aumentada e por uma PaO_2 aumentada. Quando um *shunt* está presente (sem ventilação, mas com perfusão), um aumento relativamente pequeno na FIO_2 tem pouco ou nenhum efeito na PaO_2, e mesmo grandes aumentos na FIO_2, até 1,0, resultam em moderados aumentos na PaO_2(Fig. 104-2).

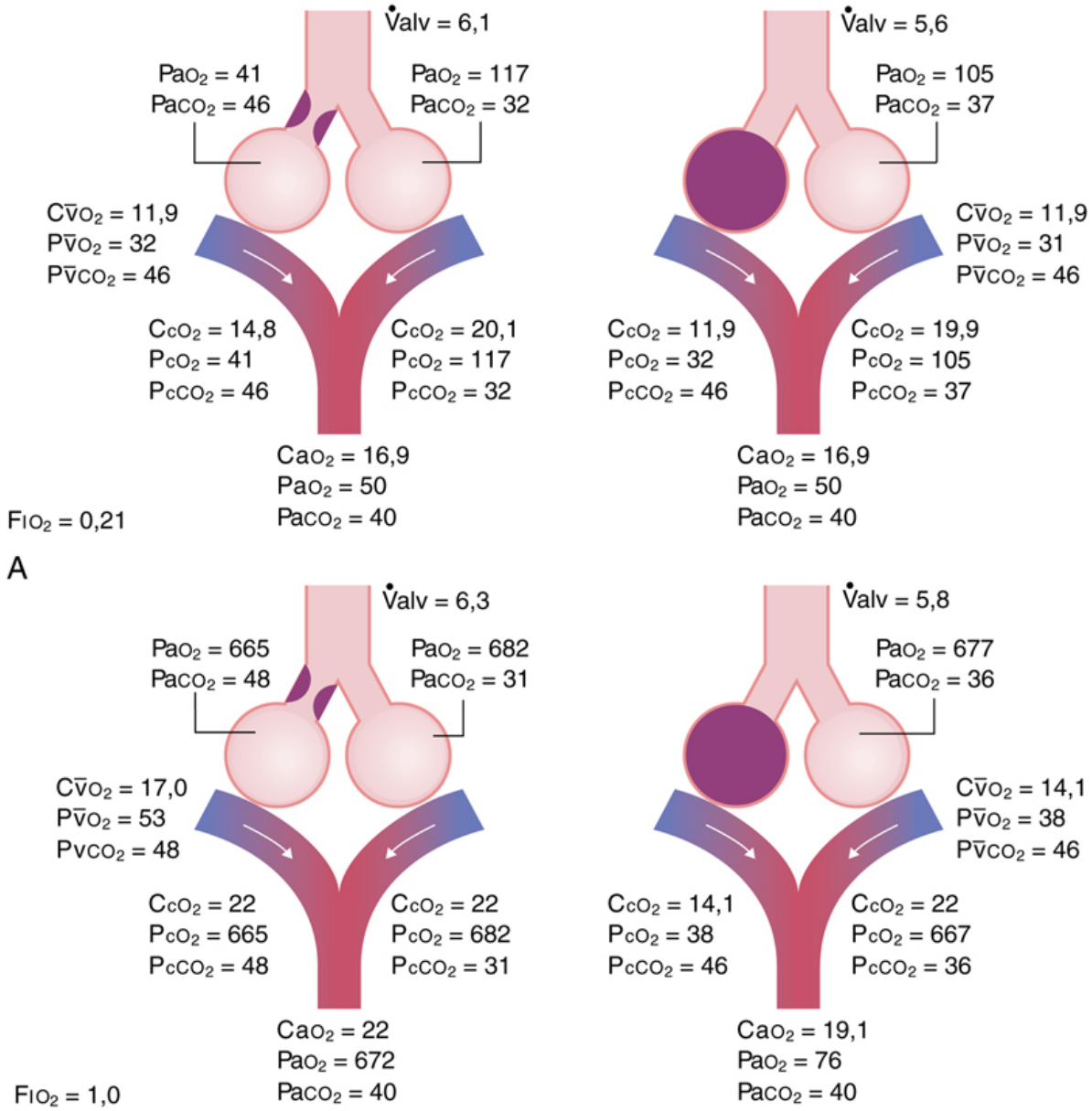

FIGURA 104-2 **Oxigenação arterial.**
Comparação do efeito sobre a oxigenação arterial do aumento da fração inspirada de oxigênio (FIO_2) respirando o ar ambiente (FIO_2 = 0,21) (**A**) e respirando 100% de oxigênio (FIO_2 = 1,0) (**B**) com uma baixa relação ventilação-perfusão (V·/Q·) (*à esquerda*) e um *shunt* (*à direita*), usando um modelo pulmonar de dois compartimentos. *Shunt* e V·/Q· baixa podem levar a gases idênticos no sangue arterial (pressão parcial de oxigênio no sangue arterial [PaO_2] = 50 mmHg; pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial [$PaCO_2$] = 40 mmHg). A resposta à administração de oxigênio suplementar é acentuadamente diferente. A hipoxemia é apenas parcialmente corrigida pela respiração de 100% de oxigênio quando um *shunt* está presente, porque a oxigenação arterial representa uma média do conteúdo capilar final de oxigênio (CcO_2) de várias partes do pulmão, e não uma média da pressão parcial de oxigênio (pressão parcial de dióxido de carbono no sangue capilar final [$PcCO_2$]). Quando os valores de CcO_2 estiverem misturados, a PaO_2 é determinada de um conteúdo resultante do oxigênio no sangue arterial (CaO_2) pela relação da dissociação da oxi-hemoglobina (Fig. 104-1). Com o valor baixo de V·/Q· (conforme é frequente em casos de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica), um aumento na FIO_2 eleva a pressão parcial de oxigênio alveolar (PO_2) da unidade V·/Q· baixa e conduz a um aumento importante na PO_2 arterial. Os valores dessa figura foram gerados a partir de modelos para resultar na mesma $PaCO_2$ (40 mmHg) para todas as quatro situações exibidas: esta é a razão para ligeiras alterações na ventilação alveolar (V·/Q· alv) para algumas dessas condições. Várias premissas são feitas: nenhuma limitação de difusão está presente; o consumo de oxigênio = 300 mL/minuto e produção de CO_2 = 240 mL/minuto; débito cardíaco = 6,0 L/minuto; as regiões com baixa V·/Q· à esquerda do painel representam 60% do débito cardíaco perfundindo alvéolos com V·/Q· a 25% do normal, e os *shunts* à direita do painel representam um *shunt* de 37% (i.e., 37% do débito cardíaco está perfundindo alvéolos sem nenhuma ventilação).

Manifestações clínicas

A principal característica da insuficiência respiratória aguda é a incapacidade de manter oxigenação adequada ou a incapacidade de manter uma $PaCO_2$ apropriada. Os pacientes se apresentam tipicamente dispneicos e taquipneicos, a não ser que a insuficiência respiratória progressiva cause fadiga — às vezes levando à parada respiratória — ou uma *overdose* de fármaco ou condição neuromuscular impeçam uma resposta respiratória apropriada à hipoxemia ou à acidose hipercápnica. A função neurológica pode deteriorar, e isquemia miocárdica ou mesmo o infarto podem ser precipitados pela hipoxemia. Além disso, cada causa possui suas próprias manifestações específicas (ver adiante).

Diagnóstico

Como parte do diagnóstico de insuficiência respiratória aguda, o médico tem três objetivos: (1) confirmar a suspeita clínica de insuficiência respiratória aguda; (2) classificar o tipo de insuficiência respiratória aguda (p. ex., hipoxemia causada por hipoventilação *versus* hipoxemia causada por distúrbio V·/Q· ou *shunt*); e (3) determinar a causa específica (p. ex., síndrome do desconforto respiratório agudo [SDRA] secundária a sepse pulmonar ou não pulmonar ou DPOC descompensada devido a bronquite aguda). Definir o tipo de insuficiência respiratória aguda e a causa específica é um pré-requisito para o tratamento ideal.

A abordagem inicial do diagnóstico considera as informações de quatro fontes: (1) a história clínica e o exame físico; (2) as anormalidades fisiológicas, particularmente as alterações dos gases arteriais, que ajudam a estabelecer os mecanismos da hipoxemia; (3) os achados da radiografia de tórax; (4) outros testes dirigidos para elucidar causas específicas. Em muitos casos, o quadro clínico a partir do histórico é tão claro que o tipo de insuficiência respiratória aguda (e algumas vezes a causa) é óbvio, de

forma que o tratamento pode ser iniciado enquanto os exames laboratoriais confirmatórios são solicitados. Em outros casos, o clínico pode ser chamado para avaliar o paciente devido a uma radiografia de tórax anormal ou uma gasometria arterial anormal que foram solicitadas por outra pessoa e obter o histórico pertinente baseado nesses exames. Quando o grau de hipoxemia é ameaçador à vida, as decisões terapêuticas devem ser tomadas rapidamente, mesmo se os dados forem limitados. O clínico deve obter informações atualizadas continuamente e deve observar a maioria das decisões de tratamento como estudos terapêuticos, com monitoração cuidadosa para avaliar os benefícios desejados e os possíveis efeitos prejudiciais.

Avaliação Clínica

Frequentemente, a apresentação reflete esses três cenários clínicos: (1) os efeitos da hipoxemia e/ou acidose respiratória; (2) os efeitos das doenças primárias (p. ex., pneumonia) ou secundárias (p. ex., insuficiência cardíaca) envolvendo os pulmões; e (3) os efeitos não pulmonares da doença de base. Os efeitos clínicos da hipoxemia e/ou acidose respiratória se manifestam principalmente no sistema nervoso central (p. ex., irritabilidade, agitação, alterações de personalidade, rebaixamento do nível de consciência, coma) e no sistema cardiovascular (p. ex., arritmias, hipotensão, hipertensão) (Tabela 104-3). Nos pacientes com DPOC subjacente (Cap. 88) com surgimento gradual de insuficiência respiratória aguda, as anormalidades do sistema nervoso central podem ser os principais achados. A cianose requer pelo menos 5 g/dL de hemoglobina insaturada para ser detectável e pode não ser percebida antes do desenvolvimento de hipoxia tecidual grave, especialmente nos pacientes com anemia subjacente.

Tabela 104-3

Manifestações clínicas de hipoxemia e hipercapnia

HIPOXEMIA	HIPERCAPNIA
Taquicardia	Sonolência
Taquipneia	Letargia
Ansiedade	Inquietação
Diaforese	Tremor
Estado mental alterado	Fala arrastada
Confusão	Cefaleia
Cianose	Asterixe
Hipertensão	Papiledema
Hipotensão	Coma
Bradicardia	Diaforese
Convulsões	
Coma	
Acidose lática*	

* Geralmente requer redução adicional na oferta de oxigênio em razão do débito cardíaco inadequado, anemia grave ou redistribuição do fluxo sanguíneo.

Os sinais e sintomas pulmonares frequentemente refletem a doença que está causando a insuficiência respiratória aguda. Os exemplos incluem tosse e escarro na pneumonia (Cap. 97) ou dor torácica no tromboembolismo com infarto pulmonar (Cap. 98). A dispneia e o desconforto respiratório são reflexos inespecíficos de uma dificuldade do sistema respiratório em atender ao aumento da demanda de doenças pulmonares ou não pulmonares.

Os achados do exame físico podem estar associados a uma doença pulmonar em particular, como pneumonia (Cap. 97), que muitas vezes apresenta roncos e estertores na ausculta, ou os estertores crepitantes do edema pulmonar cardiogênico (Cap. 58). Os achados anormais do exame físico podem ser mínimos ou ausentes na SDRA ou no tromboembolismo pulmonar (Cap. 98).

Em alguns pacientes, o quadro clínico é dominado pela doença de base, particularmente com doenças que causam SDRA, como a sepse (Cap. 108), a pneumonia grave (Cap. 97), a aspiração de conteúdo gástrico (Cap. 94) e o trauma. Nessas condições, o exame físico frequentemente é inespecífico e não tem sinais óbvios, exceto, por exemplo, febre na sepse ou pneumonia e hipotensão no choque séptico.

Avaliação das Anormalidades Fisiológicas

A suspeita clínica de insuficiência respiratória aguda deve ser investigada pela análise da gasometria arterial a fim de responder a algumas questões.

A hipoxemia está presente? A resposta baseia-se no valor da PaO_2 ou na SaO_2, e o grau de hipoxemia não apenas confirma o diagnóstico de insuficiência respiratória aguda, mas também ajuda a definir a sua gravidade.

A hipoventilação está presente? Se a $PaCO_2$ está elevada, há hipoventilação alveolar.

O grau da hipoventilação explica completamente a hipoxemia? Se a $P(A\text{-}a)O_2$ está normal, a hipoventilação explica completamente a presença e o grau da hipoxemia. Nesse caso, as causas mais prováveis de insuficiência respiratória aguda são as anormalidades do sistema nervoso central ou da parede torácica. Se a $P(A\text{-}a)O_2$ está aumentada, mas a hipoventilação não explica completamente a hipoxemia, outra condição deve estar presente; os diagnósticos comuns incluem DPOC (Cap. 88), asma grave (Cap. 87), pneumonia (Cap. 97) e o estágio inicial da SDRA.

Se a hipoxemia existe sem hipoventilação, um nível elevado da $P(A\text{-}a)O_2$ deve ser confirmado, e a melhora na respiração com uma mistura enriquecida de O_2 deve responder à questão: *O aumento da $P(A\text{-}a)O_2$ é resultado de distúrbio* $\dot{V}/\dot{Q}$ *ou de* shunt? Se a hipoxemia é primariamente devido a um distúrbio $\dot{V}/\dot{Q}$, a causa provável é uma doença da via aérea, como DPOC ou asma grave aguda, ou uma doença vascular, como o tromboembolismo pulmonar. Se o *shunt* é a principal explicação para a hipoxemia, um processo que preenche o espaço aéreo (p. ex., edema pulmonar cardiogênico, edema pulmonar não cardiogênico ou da SDRA, ou secreções pulmonares purulentas na pneumonia aguda) ou, menos comumente, um *shunt* intracardíaco ou intrapulmonar anatômico é a provável causa. As condições clínicas que preenchem os espaços aéreos devem ser confirmadas através de achados anormais na radiografia de tórax; se a radiografia é normal, a possibilidade de *shunt* intracardíaco (Cap. 69) ou tromboembolismo (Cap. 98) deve ser avaliada.

Radiografia de Tórax

A radiografia de tórax na insuficiência respiratória aguda deve demonstrar provavelmente um dos três padrões: (Fig. 104-3): (1) normal (ou relativamente normal), (2) infiltrado alveolar localizado e (3) infiltrado alveolar difuso. Os infiltrados intersticiais difusos também são possíveis, mas as doenças que causam esse padrão habitualmente têm um surgimento mais gradual e são associadas à insuficiência respiratória crônica. Se a radiografia de tórax é normal (i.e., campos pulmonares limpos ou relativamente limpos), doenças das vias aéreas, como a DPOC e a asma, ou doenças vasculares pulmonares, como o tromboembolismo, são mais prováveis. Se um infiltrado alveolar localizado está presente, a pneumonia é a principal hipótese, mas embolia e infarto pulmonares também devem ser considerados. Quando o infiltrado alveolar difuso (bilateral) está presente, o edema pulmonar cardiogênico e a SDRA (p. ex., como a vista na sepse, no trauma, na pneumonia ou na aspiração de conteúdo gástrico) são as principais considerações. A interpretação combinada da radiografia de tórax e da gasometria arterial pode ser útil. O achado de um *shunt* significativo pode sugerir SDRA em um paciente no qual esse diagnóstico não estava clinicamente óbvio; a radiografia de tórax pode ajudar a confirmar essa possibilidade.

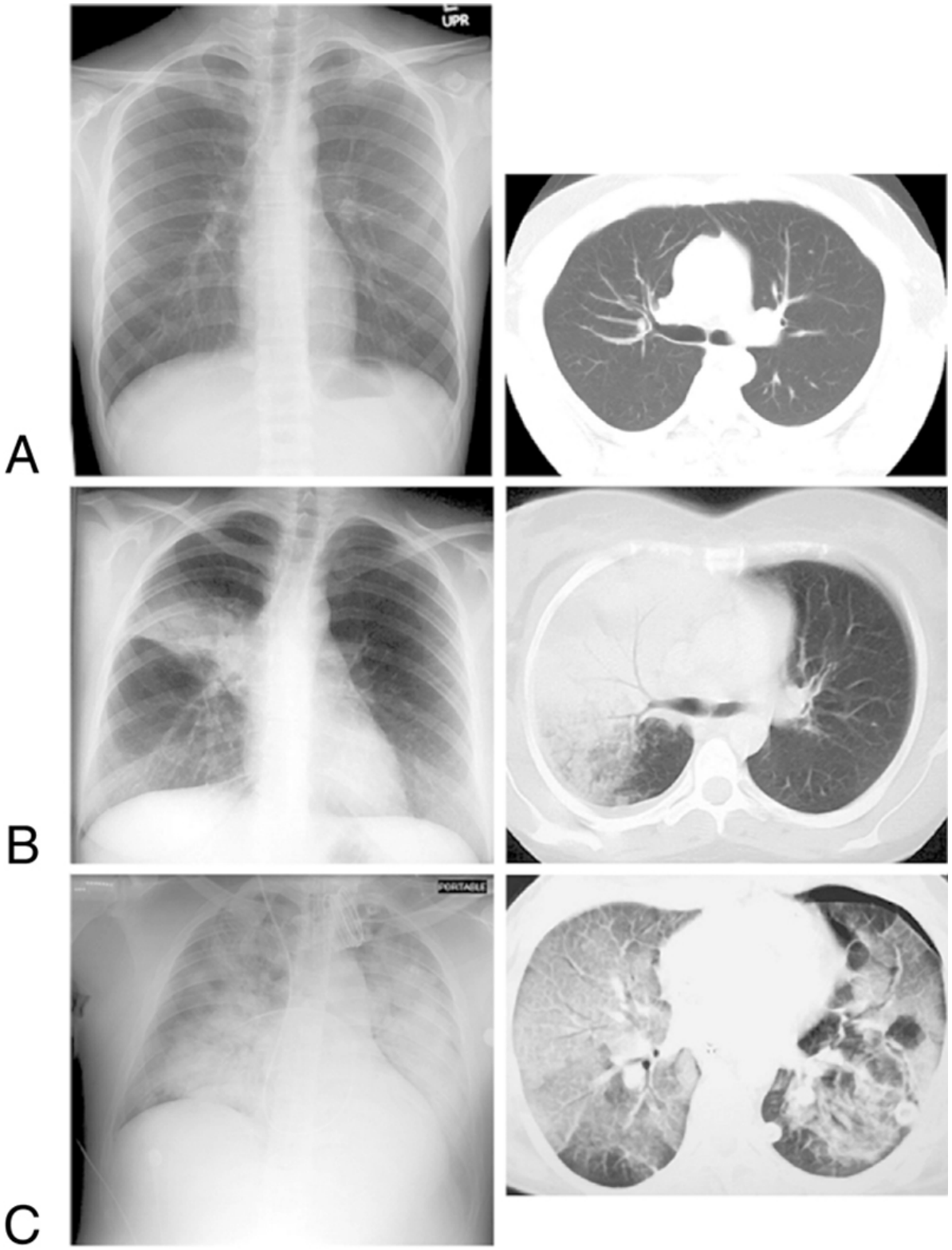

FIGURA 104-3 As radiografias de tórax (*à esquerda*) e a tomografia computadorizada (*à direita*) dos três achados mais comuns em doenças que causam a insuficiência respiratória aguda. A, Tórax relativamente limpo, consistente com uma exacerbação aguda de doença das vias aéreas (p. ex., asma, doença pulmonar obstrutiva crônica) ou doença do sistema nervoso central ou neuromuscular como a causa da insuficiência respiratória aguda. B, Opacidade alveolar localizada, mais comumente observada em pneumonia aguda. C, Opacidades alveolares bilaterais difusas consistentes com lesão pulmonar aguda e síndrome do desconforto respiratório agudo. O exame de tomografia computadorizada em C mostra um pequeno pneumotórax à esquerda e cavidades ou cistos que não são aparentes na radiografia anteroposterior do tórax.

Outras Avaliações

Todos os pacientes com insuficiência respiratória aguda devem realizar um hemograma completo, incluindo contagem de plaquetas, testes bioquímicos de rotina, tempo de protrombina e exame de urina para rastrear possíveis causas de base e comorbidades. Outros testes sanguíneos devem ser direcionados pelo quadro clínico. Os exemplos incluem uma dosagem sérica de amilase, se pancreatite for uma possível causa para a SDRA, e testes tireoidianos, se hipotireoidismo grave for uma possível causa de hipoventilação. As hemoculturas são recomendadas quando uma causa infecciosa como a sepse é suspeitada.

Qualquer coleção líquida anormal, especialmente derrame pleural (Cap. 99), deve ser aspirada com objetivo diagnóstico. A cultura de escarro e a coloração com Gram estão indicadas quando a pneumonia é suspeitada.

Outros testes específicos devem ser direcionados pelo histórico, exame físico, gasometria arterial e radiografia de tórax. Uma tomografia computadorizada (TC) de abdome pode estar indicada para procurar a fonte de infecção de um paciente com sepse e SDRA. Uma tomografia de tórax pode ajudar a definir uma doença pulmonar se a radiografia de tórax não é definidora. Um arteriograma por TC em espiral da circulação pulmonar pode diagnosticar tromboembolismo pulmonar (Cap. 98). Uma tomografia de crânio pode estar indicada se houver suspeita de um acidente vascular cerebral envolvendo o centro respiratório. A bioquímica do sangue pode detectar cetoacidose diabética ou insuficiência renal como causas contribuintes.

Tratamento

Medidas Gerais

O tratamento da insuficiência respiratória aguda depende da sua causa, das suas manifestações clínicas e do estado clínico do paciente. Algumas metas são aplicadas para todos os pacientes: melhorar a hipoxemia para eliminar ou reduzir acentuadamente o risco de morte inicial, melhorar a acidose se esta for considerada ameaçadora à vida, manter o débito cardíaco ou melhorá-lo se ele estiver comprometido, tratar a doença de base e evitar complicações previsíveis.

Os métodos precisos para melhorar a hipoxemia dependem das causas da insuficiência respiratória aguda. Contudo, um aumento da concentração de O_2 inspirado é a pedra angular do tratamento para quase todos os pacientes, apesar de poder não produzir um aumento acentuado na PaO_2 nos pacientes cujo processo fisiopatológico subjacente envolve uma porção de pulmão significativa com baixas razões ventilação/perfusão ou verdadeiro *shunt*.

O nível de acidose que requer tratamento além do tratamento da doença de base é uma questão de debate. Embora a normalização do pH arterial tenha sido sugerida no passado, a acidose respiratória é aparentemente bem tolerada em muitos pacientes com SDRA grave; por isso, um paciente com um pH mínimo de 7,15 pode não requerer tratamento com bicarbonato. Se a acidemia coexistir com complicações clínicas, como arritmias cardíacas ou diminuição do nível de consciência, sem que tenha outra causa óbvia, os tratamentos que aumentam o pH devem ser considerados. O objetivo terapêutico é aliviar ou reduzir as complicações associadas melhorando o nível de acidose; habitualmente não está indicada a normalização do pH (Cap. 118).

A manutenção do débito cardíaco é crucial para a distribuição de O_2 na insuficiência respiratória aguda, especialmente porque a ventilação mecânica e a pressão expiratória final positiva (PEEP) podem comprometer o débito cardíaco. A inserção do cateter de artéria pulmonar permite a medição do débito cardíaco e de pressões de enchimento, mas a maioria dos pacientes que têm esses cateteres não evolui melhor do que pacientes similares tratados sem eles.[A1] Não obstante, o uso seletivo de cateterização diagnóstica da artéria pulmonar pode ajudar a determinar a causa do edema pulmonar (cardiogênico *versus* não cardiogênico) e a base fisiológica do choque (sepse, hipovolemia ou diminuição do débito cardíaco devido a insuficiência cardíaca) em pacientes selecionados, nos quais ambos não são claros.[2]

Muitas intervenções terapêuticas que melhoram variáveis fisiológicas em curto prazo podem piorar, em longo prazo, os resultados clínicos. Por exemplo, a transfusão de todos os pacientes para manter um nível de hemoglobina maior do que 10 g/dL aumenta criticamente a mortalidade em pacientes doentes que não tiveram infarto agudo do miocárdio e não têm angina instável, mesmo que a capacidade de transporte de O_2 do sangue seja agudamente elevada. O uso de um volume corrente relativamente grande (p. ex., 12 mL/kg de peso corporal, que é equivalente a 10 a 10,5 mL/kg de peso corporal medido em pacientes com um pouco de sobrepeso) aumenta a mortalidade em pacientes com SDRA quando comparado com um volume corrente mais baixo (6 mL/kg de peso corporal prognosticado), mesmo que aumente mais a PaO_2 em curto prazo do que um volume corrente mais baixo. O uso conservador de líquidos, quando os vasopressores já não são necessários para manter a pressão sanguínea sistêmica, melhora a função pulmonar e encurta o tempo de ventilação mecânica e de terapia intensiva.[A2]

Correções na oxigenação, no equilíbrio acidobásico e no débito cardíaco são benefícios temporários, a menos que a doença de base seja diagnosticada e tratada apropriadamente. Em pacientes com SDRA, a sepse pode piorar as lesões do pulmão e outros órgãos apesar do cuidado adequado. Da mesma forma, se a causa precipitante de insuficiência respiratória aguda no paciente com DPOC não for identificada e tratada, a terapia de suporte é provavelmente inútil. As complicações podem surgir dos efeitos fisiológicos da insuficiência de troca gasosa, da doença que causa a insuficiência respiratória aguda, ou por ser um paciente grave com distúrbios da homeostase (p. ex., privação do sono) ou pelos efeitos adversos relacionados ao tratamento.

Terapia Mecânica para Melhorar a Oxigenação

Uma PaO_2 acima de 60 mmHg é habitualmente adequada para produzir uma SaO_2 acima de 90%. A PaO_2 pode ser aumentada pela administração de O_2 suplementar, por intervenções farmacológicas, por pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP, do inglês, *continuous positive airway pressure*), por ventilação mecânica com ou sem manobras como PEEP e pela posição prona. PEEP, tratamento farmacológico e posicionamento são usados primariamente em pacientes com SDRA (ver adiante).

A escolha inicial da concentração e da quantidade de O_2 suplementar é baseada na gravidade da hipoxemia, no diagnóstico clínico, no provável mecanismo da hipoxemia e no sistema de oferta de O_2 disponível. Para que a FIO_2 traqueal seja a mesma FIO_2 fornecida, o sistema de oferta de O_2 deve gerar um fluxo que seja capaz de atingir o pico de fluxo inspiratório do paciente com o gás de uma FIO_2 conhecida. Os misturadores de alto fluxo de O_2 podem alcançar esse objetivo fornecendo um fluxo de ar igual ou maior a 80 L/minuto para um paciente não entubado. Entretanto, esses sistemas requerem um grande fluxo de O_2 (de uma unidade de parede ou de um cilindro) e não estão disponíveis de forma universal. Outros sistemas para pacientes não entubados (incluindo cateteres nasais, máscaras faciais simples e máscaras sem reinalação e com reinalação parcial) usam um simples regulador que mistura o ar ambiente com O_2 da unidade da parede ou do cilindro, resultando em fluxos que frequentemente não são capazes de atingir o pico de fluxo inspiratório do paciente. O paciente inspira mais ar do ambiente, e a FIO_2 traqueal resultante ou a pressão parcial de oxigênio no gás inspirado (PaO_2) é desconhecida. A quantidade de ar que entra no sistema depende do padrão inspiratório do paciente e da ventilação-minuto. Embora a FIO_2 resultante seja desconhecida, esses sistemas são satisfatórios se o fornecimento for constante e se ele resultar em uma saturação arterial de O_2adequada, monitorado pela gasometria arterial e pela oximetria. Os cateteres nasais são capazes de fornecer uma FIO_2 traqueal de aproximadamente 0,50, e as máscaras sem reinalação podem fornecer 50% a 100% de O_2, em ambos os casos dependendo do padrão inspiratório e do fluxo. Se somente a hipoventilação ou o distúrbio $V\cdot/Q\cdot$ estiver presente, provavelmente apenas um pequeno aumento na FIO_2 é necessário (p. ex., uma FIO_2 de 0,24 ou 0,28 fornecida por máscara de Venturi ou por ventilação mecânica, ou 1 a 2 L/minuto de O_2 fornecidos por cateter nasal). Por comparação, se um *shunt* importante ou muitas unidades pulmonares com baixo, mas não zero, distúrbio $V\cdot/Q\cdot$ é a causa da hipoxemia, uma FIO_2 consideravelmente alta (p. ex., >0,7) pode ser necessária, e mesmo essa alta em FIO_2 pode não reverter a hipoxemia. Uma prática comum quando um *shunt* significativo é suspeito é dar uma FIO_2 de 1,0, e em seguida ajustar a redução da FIO_2 com base na PaO_2 ou SaO_2 resultante.

A concentração de O_2 que é tóxica para os pulmões nos pacientes em estado grave não é conhecida, mas lesão prévia pode proporcionar tolerância à toxicidade do O_2, enquanto outros agentes combinados, como a bleomicina, podem aumentar a lesão oxidativa. Uma FIO_2 igual ou maior do que 0,7 geralmente é considerada lesiva ao pulmão humano normal. Por não se conhecer abaixo de que concentração é considerado seguro, os pacientes devem receber a menor FIO_2, suficiente para prover uma saturação adequada de SaO_2 (≥90%). Se uma FIO_2 igual ou maior que 0,5 a 0,7 for necessária para uma oxigenação adequada, outras medidas, especialmente PEEP e CPAP, devem ser consideradas. Mesmo uma FIO_2 abaixo de 0,5 pode estar associada a prejuízo do movimento ciliar nas vias aéreas e prejuízo da destruição das bactérias pelos macrófagos alveolares, mas a importância clínica desses efeitos é desconhecida.

Uma concentração baixa de O_2 suplementar pode ser administrada por cateteres ou por cânulas nasais, os quais a maioria dos pacientes acha confortável pois permitem tossir, falar, comer e beber enquanto recebem O_2. Se as vias nasais estão abertas, a PIO_2 não depende muito de se o paciente respira pelo nariz ou pela boca, porque o O_2 entra pela nasofaringe posterior durante uma respiração feita pela boca. O nível de O_2 pode ser ajustado pela taxa do fluxo dos cateteres nasais. Nos pacientes com DPOC, fluxos baixos de 0,5 a 2 L/minuto são habitualmente adequados, a menos que um *shunt* intrapulmonar esteja contribuindo para a hipoxemia, como geralmente ocorre na pneumonia aguda. Em fluxos maiores do que aproximadamente 6 L/minuto, apenas um pequeno aumento na PIO_2 pode ser alcançado. Porque o fluxo de gás tem um efeito de ressecar e irritar a mucosa nasal, uma máscara facial deve ser considerada quando forem necessários fluxos maiores. As máscaras faciais de O_2 que utilizam o princípio de Venturi permitem a regulação da FIO_2 e podem ser úteis particularmente quando se suspeita de DPOC e é importante evitar a retenção de CO_2 associada à administração desregulada de O_2. Uma FIO_2 maior que 0,5 a aproximadamente 1,0 pode ser administrada através de uma máscara facial sem inalação com um reservatório de O_2. Se uma FIO_2 igual ou maior que 0,70 é necessária por mais do que algumas horas, especialmente em um paciente instável, a entubação endotraqueal deve ser considerada de forma que o O_2 possa ser administrado em um sistema fechado com uma manutenção confiável da SaO_2 do paciente. As indicações para o uso de tubo endotraqueal em um paciente com insuficiência respiratória aguda incluem

proteção da via aérea contra aspiração de conteúdo gástrico, oferta de uma FIO_2 alta, facilitação da ventilação mecânica prolongada e possivelmente ajuda na aspiração das secreções respiratórias (Cap. 105).[2]

As manobras ventilatórias que podem aumentar a oxigenação arterial incluem a ventilação mecânica por si própria e a administração de PEEP ou CPAP, pois todas elas permitem a ventilação de áreas do pulmão que previamente eram pouco ventiladas ou não ventiladas. Embora a ventilação mecânica com grandes volumes correntes possa abrir áreas de atelectasia e melhorar a oxigenação inicialmente, esses volumes correntes maiores podem causar lesão pulmonar, particularmente se o pulmão já estiver lesado (Cap. 105).[2]

CPAP refere-se à manutenção da pressão positiva durante o ciclo expiratório no modo ventilação espontânea. PEEP refere-se à manutenção de pressão positiva durante o ciclo expiratório, quando aplicada juntamente com a ventilação mecânica (Cap. 105). CPAP e PEEP podem recrutar regiões microatelectásicas do pulmão que estão perfundidas, mas não estavam previamente ventiladas, contribuindo, assim, substancialmente para a hipoxemia. CPAP e PEEP têm a vantagem teórica de manter algumas dessas regiões abertas durante a expiração, prevenindo fechamento e reaberturas cíclicas das unidades pulmonares, que poderiam gerar estresse e lesão da parede alveolar.

Medidas de Suporte

Todo paciente com insuficiência respiratória aguda está em risco de trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar e ulceração gástrica de estresse. Anticoagulação profilática é recomendada em pacientes que não apresentam alto risco de sangramento; terapia de compressão sequencial das pernas pode ser preferível nos pacientes que apresentam alto risco (Cap. 81). A nutrição é importante para manter a força necessária ao desmame. Nos pacientes com SDRA, a alimentação entérica limitada a até 6 dias tem benefício semelhante à alimentação entérica total em termos de dias sem uso de ventilador, mortalidade em 60 dias e complicações infecciosas, e dietas limitadas induzem menor intolerância gastrointestinal.[A3]

O melhor meio de prevenção de ulceração gástrica de estresse não é conhecido. A evidência atual indica que o uso de um H_2-bloqueador é superior à administração gástrica de sucralfato, baseando-se em um grande estudo controlado randomizado que observou uma incidência mais alta de sangramento importante em pacientes recebendo sucralfato do que aqueles que recebem ranitidina. A evidência também indica que inibidores da bomba de prótons podem ser úteis no tratamento agudo (Cap. 217).

A evidência atual apoia a manutenção da cabeceira do leito do paciente grave em um ângulo de 45° para reduzir aspiração. Deve-se assegurar um padrão normal de sono dia e noite, incluindo minimizar a atividade e reduzir a iluminação direta à noite. O paciente deve mudar de posição frequentemente, inclusive sentando-se em uma cadeira e andando curtas distâncias se possível, mesmo enquanto ainda estiver recebendo suporte ventilatório mecânico. A mobilização pode aumentar a remoção de secreções, ajudar a manter a função musculoesquelética, reduzir o risco de trombose venosa profunda e prover benefícios psicológicos.

Síndromes específicas de insuficiência respiratória aguda

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Epidemiologia e biopatologia

A epidemiologia e biopatologia da DPOC encontram-se no Capítulo 88.

Manifestações clínicas

Quando os pacientes com DPOC desenvolvem insuficiência respiratória aguda, com frequência referem um histórico de aumento da dispneia e da secreção brônquica. Entretanto, a insuficiência respiratória aguda pode se apresentar de forma mais grave, com alterações do nível de consciência, arritmias ou outras anormalidades cardiovasculares. A insuficiência respiratória aguda deve ser considerada toda vez que pacientes com DPOC têm mudanças clínicas inespecíficas significativas.

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser confirmado ou excluído pela gasometria arterial. O pH é útil para avaliar se a hipoventilação é parcial ou exclusivamente aguda: o pH cai aproximadamente 0,08 para cada aumento de 10 mmHg na $PaCO_2$ na acidose respiratória aguda sem compensação renal. Em comparação, na acidose respiratória crônica com compensação renal normal, a queda do pH é de apenas 0,03 para cada aumento de 10 mmHg na $PaCO_2$.

Tratamento

Cuidados Gerais

Assim que a insuficiência respiratória aguda é confirmada em um paciente com DPOC, a atenção deve ser focada para detectar quaisquer fatores precipitantes (Tabela 104-4), incluindo a diminuição do impulso (*drive*) respiratório, geralmente devido a excesso de sedação; redução da força ou da função muscular, frequentemente relacionada a alterações eletrolíticas, incluindo hipofosfatemia e hipomagnesemia; diminuição da expansibilidade torácica, possivelmente associada à fratura de arco costal, derrame pleural, íleo ou ascite; atelectasia, pneumonia ou edema pulmonar; aumento da resistência de vias aéreas, causada por broncospasmo ou aumento de secreção; ou aumento da demanda metabólica de O_2, como pode ocorrer com infecção sistêmica. Muitas dessas anormalidades podem prejudicar o mecanismo de tosse, diminuindo o *clearance* das secreções respiratórias e precipitando a insuficiência respiratória aguda.

Tabela 104-4

Princípios-chave no tratamento de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica com insuficiência respiratória aguda

1. Monitorar e tratar a hipoxemia que ameaça a vida (essas medidas devem ser realizadas simultaneamente).
   a. Avaliar o paciente clinicamente e medir a oxigenação por gasometria arterial e/ou por oximetria.
      (1) Se o paciente é hipoxêmico, inicie a terapia com oxigênio suplementar com cateteres nasais (baixos fluxos [0,5 a 2 L/min] são usualmente suficientes) ou pela máscara facial de Venturi (24% ou 28% de oxigênio liberado).
      (2) Se o paciente necessita de suporte ventilatório, considere a ventilação não invasiva.
      (3) Determine se o paciente precisa ser entubado; isso é quase sempre uma decisão clínica. É exigida a ação imediata caso o paciente esteja em estado comatoso ou muito obnubilado.
   b. Uma meta razoável na maioria dos pacientes é PaO_2 de 55 a 60 mmHg ou SaO_2 de 88% a 90%.
   c. Após mudanças na FIO_2, verifique a gasometria e os sinais de retenção de dióxido de carbono com regularidade.
2. Inicie a correção da acidose que ameaça a vida.
   a. A abordagem mais eficaz é a correção da causa subjacente da insuficiência respiratória aguda (p. ex., broncospasmo, infecção, insuficiência cardíaca).
   b. Avalie a necessidade de suporte ventilatório com base, em grande parte, em considerações clínicas.
   c. Com acidose grave, o uso de bicarbonato pode ser considerado, mas é frequentemente ineficaz e há pouca evidência de um benefício clínico.
3. Se for necessário suporte ventilatório, considere o uso de ventilação mecânica não invasiva.
   a. Os pacientes devem ter os reflexos de vias aéreas superiores intactos e devem estar alertas, cooperativos e hemodinamicamente estáveis.
   b. O monitoramento cuidadoso é necessário; caso o paciente não tolere a máscara, torne-se hemodinamicamente instável ou apresente uma deterioração do estado mental, considere a entubação.
4. Trate a obstrução das vias aéreas e a doença subjacente que desencadeou o episódio de IRpA.
   a. Trate a obstrução das vias aéreas com agentes farmacológicos: corticosteroides sistêmicos e broncodilatadores (ipatrópio e/ou agentes β-adrenérgicos).
   b. Eliminação de secreções: incentive o paciente a tossir; aplique manobras fisioterápicas se a tosse estiver enfraquecida ou se julgar necessário.
   c. Trate a doença subjacente (p. ex., antibióticos, diuréticos).
5. Previna complicações da doença e minimize as complicações iatrogênicas.
   a. Profilaxia de tromboembolismo pulmonar: uso da heparina subcutânea caso não exista nenhuma contraindicação.
   b. Complicações gastrointestinais: administre a profilaxia para sangramento gastrointestinal.
   c. Hemodinâmica: se o paciente está em ventilação mecânica, monitore e minimize o auto PEEP
      (1) Trate a obstrução subjacente
      (2) Minimize a ventilação-minuto; utilize a hipoventilação controlada.
      (3) Utilize pequenos volumes correntes; aumente o fluxo inspiratório para diminuir o tempo inspiratório e fortaleça o tempo expiratório.
   d. Arritmias cardíacas: mantenha a oxigenação e normalize os eletrólitos.

FIO_2 = fração inspirada de oxigênio; PaO_2 = pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; PEEP = pressão expiratória final positiva; SaO_2 = saturação de oxigênio.

Infecção

O evento precipitante específico mais comum é a infecção respiratória, especialmente a bronquite aguda. O papel exercido por agentes virais, *Mycoplasma pneumoniae*, contaminantes crônicos da via aérea inferior, como o *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*, e outros patógenos agudos, é difícil de determinar em uma base clínica ou mesmo microbiológica. As exacerbações agudas da DPOC geralmente resultam de novas infecções mais do que da emergência de uma infecção a partir de uma colonização preexistente. Os antibióticos reduzem modestamente a duração da exacerbação sem um aumento significativo na toxicidade, comparados com placebo; o impacto dos antibióticos no surgimento subsequente de microrganismos resistentes é desconhecido. Entretanto, é uma prática comum utilizar antibióticos para tratar o paciente com DPOC que tem uma exacerbação grave levando à insuficiência respiratória aguda, e que apresenta evidência sugestiva de traqueobronquite aguda (Caps. 88 e 96). A pneumonia pode corresponder a 20% dos casos de insuficiência respiratória aguda em pacientes com DPOC. Comparados com a população geral, os pacientes com DPOC são mais passíveis de ter pneumonia adquirida comunitária por enterobactérias Gram-negativas ou por infecções por *Legionella* e por microrganismos resistentes a antibióticos.

Outras Causas Precipitantes

Outras causas precipitantes comuns de insuficiência respiratória aguda incluem a insuficiência cardíaca e a piora da DPOC, frequentemente relacionada à não adesão à medicação. Menos comum e geralmente difícil de diagnosticar nesse cenário é o tromboembolismo pulmonar.

Local de Tratamento

Muitos pacientes com DPOC e insuficiência respiratória aguda podem ser tratados em uma unidade hospitalar especializada, em vez de em uma unidade de tratamento intensivo, se a causa precipitante da insuficiência respiratória aguda for diagnosticada e for potencialmente responsiva ao tratamento apropriado, se as anormalidades na gasometria responderem à terapia com O_2, se o paciente cooperar com o tratamento, e se cuidados respiratórios e de enfermagem apropriados puderem ser fornecidos (Cap. 88). Um paciente instável que necessite de observação e monitoração próximas deve ser admitido em uma unidade de tratamento intensivo.

Terapia Mecânica

A decisão de usar ventilação mecânica nos pacientes com DPOC e insuficiência respiratória aguda deve ser tomada com bases clínicas e não é ditada por valores gasométricos particulares. Em geral, se o paciente está alerta e é capaz de cooperar com o tratamento, a ventilação mecânica não tende a ser necessária. Se for necessário suporte ventilatório (Cap. 105), a decisão é sobre utilizar ventilação não invasiva de pressão positiva (sem entubação endotraqueal) ou entubação endotraqueal e ventilação com pressão positiva. Vários estudos mostraram que a ventilação não invasiva de pressão positiva é particularmente benéfica para pacientes com DPOC e pode diminuir a mortalidade se aplicada em pacientes apropriados sem fatores que levem a complicações.[A4]

Prognóstico

Insuficiência respiratória aguda em pacientes com DPOC grave é associada a uma mortalidade intra-hospitalar de 6% a 20%. A gravidade da doença subjacente e a gravidade da doença aguda precipitante são determinantes importantes da sobrevida hospitalar. A mortalidade hospitalar é mais alta se a insuficiência respiratória for associada ao pH menor que 7,25 e se o paciente necessitar de ventilação mecânica invasiva. O pH, a $PaCO_2$ e outras características clínicas não são muito confiáveis em prognosticar as chances de sobrevida de um paciente em particular.

Lesão Pulmonar Aguda/Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

Definição

A SDRA é o início abrupto de lesão pulmonar difusa caracterizada por hipoxemia grave (por *shunts*) e infiltrados pulmonares generalizados na radiografia de tórax, na ausência de insuficiência cardíaca no lado esquerdo.[3,4] O termo *lesão pulmonar aguda* foi utilizado oficialmente para incluir a SDRA "tradicional" e formas menos graves de lesão pulmonar. A lesão pulmonar aguda e sua manifestação mais grave, a SDRA, são diagnosticadas por infiltrados pulmonares bilaterais compatíveis com edema pulmonar na ausência de insuficiência cardíaca clínica (usualmente, falta de evidência de pressão atrial esquerda elevada). Um consenso recente na conferência de Berlim recomendou que o termo *lesão pulmonar aguda* não deveria mais ser usado, com o diagnóstico de SDRA com base em uma PaO_2/FiO_2 inferior a 300 mmHg. Com essa nova definição, a gravidade da SDRA é definida com base na PaO_2 dividida pela FiO_2 (PaO_2/FiO_2, também designada por razão P/F) como SDRA leve (200 < P/F ≤300 mmHg), moderada SDRA (100 < P/F ≤200 mmHg) ou grave SDRA (P/F ≤100 mmHg).[5]

Epidemiologia

A SDRA é uma síndrome clínica secundária a alguma outra causa (Tabela 104-5), com uma incidência anual de 80 casos por 100.000 de população adulta. Esse fator precipitante subjacente pode acometer e lesar os pulmões diretamente, como no caso de pneumonia difusa ou aspiração de conteúdo gástrico, ou pode afetar os pulmões indiretamente, como na sepse grave com origem pulmonar ou não pulmonar (Cap. 108) ou no trauma não torácico grave com choque (Cap. 111).[6] Sepse grave é a causa precipitante mais comum de SDRA em todo o mundo. Os microrganismos variam amplamente, desde bactérias Gram-negativas e Gram-positivas e vírus (p. ex., a influenza H1N1 em 2009), a infecções por leptospiras ou a malária. Pode ser difícil determinar se a pneumonia é difusa, com disseminação brônquica comprometendo a maior parte dos pulmões, ou se uma pneumonia localizada precipitou uma síndrome séptica com lesão secundária de outras partes do pulmão.

Tabela 104-5

Distúrbios associados às lesões pulmonares agudas e síndrome do desconforto respiratório agudo

COMUNS

Sepse (bacteriana, Gram-positiva ou Gram-negativa, viral, fúngica ou infecção parasitária)
Pneumonia difusa (bacteriana, viral ou fúngica)
Aspiração do conteúdo gástrico
Trauma (geralmente graves)

MENOS COMUNS

Quase afogamento (água doce ou salgada)
Overdose defármacos
  Ácido acetilsalicílico
  Heroína e outras drogas narcóticas
Transfusão maciça de sangue (provavelmente um marcador de trauma grave, mas também observada com hemorragia gastrointestinal, especialmente em pacientes com doença hepática grave)
Reações de leucoaglutinação
Inalação de fumaça de cigarro ou gases corrosivos (geralmente exige altas concentrações)
Pancreatite
Embolia gordurosa

INCOMUNS

Tuberculose miliar
Intoxicação por paraquat
Lesão do sistema nervoso central ou anoxia (edema pulmonar neurogênico)
Bypass cardiopulmonar

Biopatologia

Patologia

Apesar da variedade de doenças subjacentes que levam à SDRA, a resposta a estes insultos é monotonamente característica, manifestada por achados clínicos, alterações fisiológicas e anormalidades morfológicas semelhantes. As anormalidades patológicas na SDRA são inespecíficas e são descritas como *lesão alveolar difusa* pelos patologistas. O processo inicial é de natureza inflamatória, geralmente com predomínio de neutrófilos no fluido alveolar. Membranas hialinas, semelhantes às vistas em recém-nascidos prematuros com síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido, desenvolvem-se em alguns, mas não em todos os pacientes,[7] presumivelmente relacionadas à presença de proteínas de grande peso molecular que extravasaram para o interior do espaço alveolar. A inundação alveolar leva ao comprometimento do surfactante, o qual está alterado em quantidade e qualidade. O resultado é microatelectasia, que pode estar associada a uma função imune debilitada. Citocinas e outros mediadores inflamatórios estão acentuadamente elevados usualmente, embora com diferentes padrões ao longo do tempo no lavado broncoalveolar e no sangue sistêmico. A resolução da SDRA depende em parte da restauração da barreira funcional alveolar-epitelial, capaz de remover o edema alveolar através do transporte vetorial de fluido dependente de sódio.[8] A reparação pulmonar também está alterada; a evidência precoce de processos pró-fibróticos inclui o aparecimento de produtos de degradação do pró-colágeno no lavado broncoalveolar, seguido por fibrose em alguns pacientes. A função pulmonar melhora com o tempo nos sobreviventes de SDRA, no entanto, a fibrose é frequentemente reversível.

Fisiopatologia

Dentre as anormalidades fisiológicas predominam hipoxemia grave com formação de *shunts*, complacência pulmonar diminuída, aumento do espaço morto pulmonar, capacidade residual funcional diminuída e trabalho respiratório aumentado. Inicialmente, a $PaCO_2$ é baixa ou normal, em geral associada à ventilação-minuto aumentada. Considera-se que as anormalidades iniciais na oxigenação são relacionadas à inundação e ao colapso alveolar. À medida que a doença progride, especialmente em pacientes que necessitam de suporte ventilatório, pode se desenvolver fibroproliferação; os pulmões (incluindo alvéolos, vasos sanguíneos e pequenas vias aéreas) remodelam-se e cicatrizam, com perda da microvasculatura. Em alguns pacientes, essas alterações podem levar à hipertensão pulmonar e ao aumento do espaço morto pulmonar; elevações acentuadas na ventilação-minuto são necessárias para obter uma $PaCO_2$ normal mesmo quando as anormalidades da oxigenação estão melhorando.

Manifestações clínicas

Na maioria dos casos de SDRA, o início coincide com ou ocorre dentro de 72 horas do começo da doença de base; o tempo médio desde o início da causa subjacente até o começo da lesão pulmonar aguda é de 12 a 24 horas. No quadro de apresentação destacam-se desconforto respiratório e os achados laboratoriais de hipoxemia grave e infiltrados ou opacidades generalizados na radiografia de tórax. Alternativamente, podem se destacar as manifestações da doença subjacente, como sepse grave com hipotensão e outras manifestações de infecção sistêmica

Diagnóstico

A chave é distinguir a SDRA de edema pulmonar cardiogênico (Tabela 104-6). Não existe teste bioquímico específico para definir SDRA. Certas anormalidades sanguíneas ou do lavado broncoalveolar (Cap. 85) são frequentes, mas não são suficientemente específicas.

Tabela 104-6

Características associadas ao edema pulmonar não cardiogênico e cardiogênico*

EDEMA NÃO CARDIOGÊNICO (SDRA)	EDEMA CARDIOGÊNICO/SOBRECARGA DE VOLUME
HISTÓRICO ANTERIOR	
Nenhum histórico de doença cardíaca	Histórico anterior de doença cardíaca
Balanço hídrico apropriado (dificuldade em avaliar após a ressuscitação de choque ou trauma)	Hipertensão, dor no peito, surgimento de palpitações; balanço hídrico positivo
EXAME FÍSICO	
Veias "planas" do pescoço	Veias saltadas do pescoço
Pulsos hiperdinâmicos	Dilatação ventricular esquerda, levantar, erguer, discinesia
Galope fisiológico	S_3 e S_4; sopro
Ausência de edema	Edema: flanco, pré-sacral, pernas
ELETROCARDIOGRAMA	
Taquicardia sinusal, alterações não específicas do segmento ST-onda T	Evidência de isquemia anterior ou existente, taquicardia supraventricular, hipertrofia do ventrículo esquerdo
RADIOGRAFIA DE TÓRAX	
Área cardíaca normal	Cardiomegalia
Distribuição periférica de infiltrados	Infiltrados centrais ou basilares; congestão peribronquial e vascular
Broncograma aéreo comum (80%)	Linhas septais (linhas de Kerley), broncograma aéreo (25%), derrame pleural
MEDIDAS HEMODINÂMICAS	
Pressão de oclusão da artéria pulmonar (*wedge*) <15 mmHg, índice cardíaco >3,5 L/min/m^2	Pressão de oclusão da artéria pulmonar (*wedge*) >18 mmHg, índice cardíaco <3,5 L/min/m^2 com isquemia, pode ser >3,5 L/min/m^2 com sobrecarga de volume

SDRA = síndrome do desconforto respiratório agudo.

* Essas características não são altamente sensíveis nem específicas. Embora os achados sejam mais comumente associados ao tipo de edema pulmonar, conforme listado, eles não têm um alto valor preditivo positivo ou negativo.

Tratamento

O tratamento da SDRA consiste predominantemente em suporte respiratório e tratamento da doença subjacente (Fig. 104-4). Sepse, que é uma condição que predispõe ao desenvolvimento de SDRA, deve ser tratada agressivamente (Cap. 108).

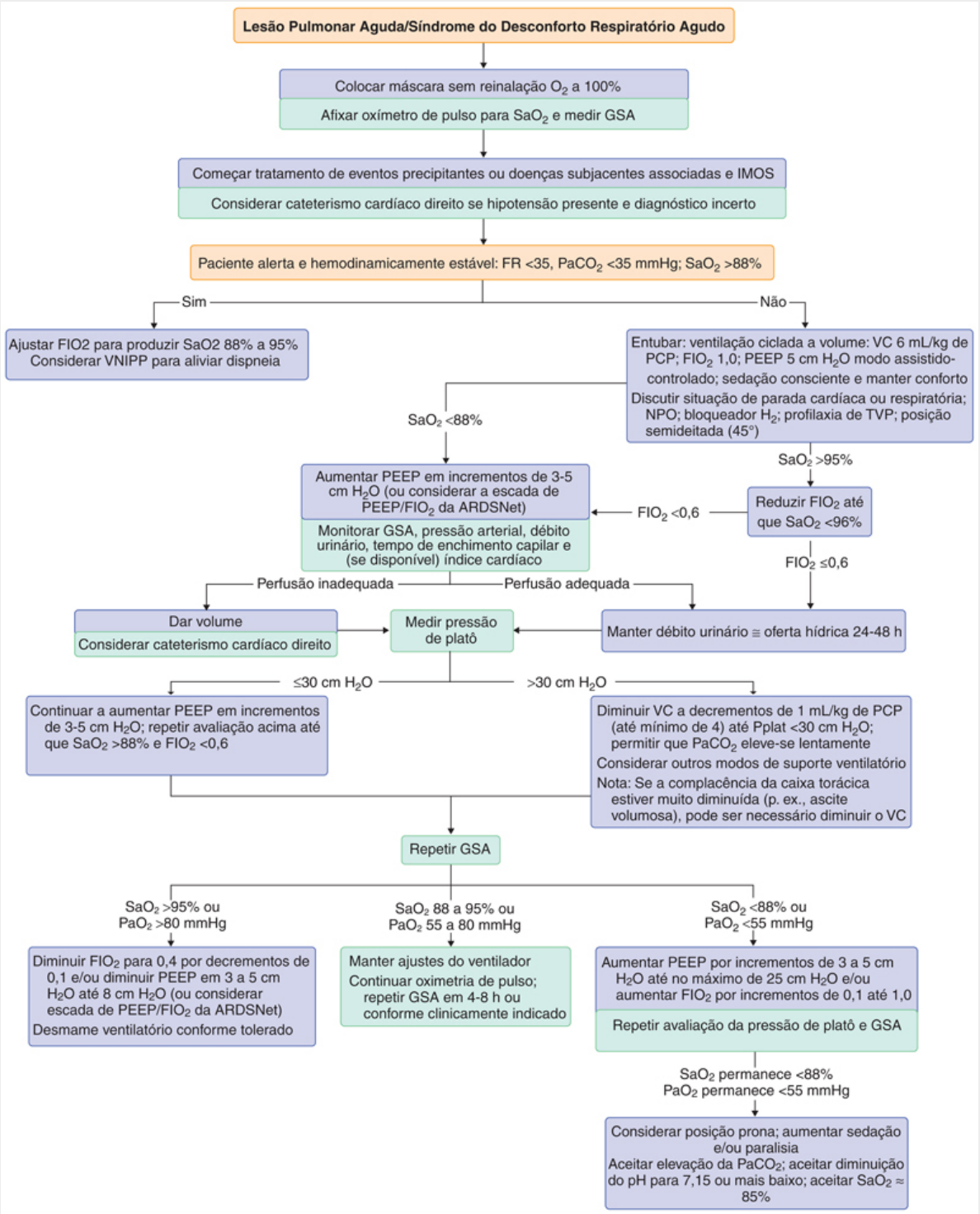

FIGURA 104-4 Algoritmo para o tratamento inicial da síndrome do desconforto respiratório agudo.
CO_2 = dióxido de carbono; FIO_2 = concentração de oxigênio inspirado; FR = frequência respiratória; GSA = análise de gases sanguíneos arteriais; IMOS = insuficiência múltipla de órgãos e sistemas; VNIPP = ventilação não invasiva com pressão positiva intermitente; O_2 = oxigênio; $PaCO_2$ = pressão parcial arterial de dióxido de carbono; PaO_2 = pressão parcial arterial de oxigênio; PCP = peso corporal predito; PEEP = pressão expiratória final positiva; P_{plat} = pressão de platô; SaO_2 = saturação de oxigênio arterial; TVP = trombose venosa profunda; VC = volume corrente.

As recomendações atuais para ventilação mecânica de proteção do pulmão por meio de entubação endotraqueal (Tabela 104-7) enfatizam os volumes correntes mais baixos com base no peso corporal predito do paciente (Cap. 105).[A5 A6] Essa abordagem inclui ainda atingir uma pressão de platô das vias aéreas inferior a 30 cm H_2O. PEEP é um suporte na estratégia respiratória para SDRA, e, embora o método para determinar o seu nível ideal não tenha sido estabelecido, níveis mais elevados de PEEP podem apresentar benefício para os pacientes com SDRA moderada ou grave.[A6-A8] PEEP permite que uma FIO_2 menor possa fornecer oxigenação adequada, reduzindo o risco de toxicidade por O_2. Ela também pode evitar o colapso e a reabertura cíclicos das unidades pulmonares, um processo que é considerado uma causa importante de lesão pulmonar induzida pelo ventilador, mesmo quando oxigenação adequada pode ser obtida com níveis relativamente baixos de FIO_2.[9] Com base em um estudo clínico, o uso precoce de besilato de cisatracúrio (15 mg em infusão rápida seguida por 37,5 mg/hora por 48 horas), um bloqueador neuromuscular, pode reduzir as taxas de mortalidade da SDRA em aproximadamente 25% dos pacientes com SDRA moderadamente grave com uma P/F inferior a 150 mmHg.[A9] Em pacientes com SDRA grave, que não respondem à terapia padrão, mas têm uma expectativa de vida razoável e não apresentam falência de múltiplos órgãos, a oxigenação por membrana extracorpórea é aceitável, embora não esteja completamente comprovada como uma terapêutica de salvamento.[10,A10] Os dados também indicam que o decúbito ventral reduz a mortalidade em pacientes com SDRA moderada a grave (P/F inicial <150 mmHg).[A11]

Tabela 104-7

Protocolo da conduta ventilatória da SDRA para volume corrente e pressão das vias respiratórias de platô

Calcule PCP:
PCP Homem: 50 + 2,3 (altura em polegadas − 60) ou 50 + 0,91 (altura em centímetros − 152,4)
PCP Mulher: 45,5 + 2,3 (altura em polegadas − 60) ou 45,5 + 0,91 (altura em centímetros − 152,4)
Selecione o modo assistido-controlado
Ajuste o VC inicial a 8 mL/kg de PCP
Reduza o VC 1 mL/kg em intervalos <2 horas até que VC = 6 mL/kg de PCP
Ajuste a FR inicial para a ventilação-minuto aproximada da linha de base (máxima FR = 35/min)
Ajuste o fluxo inspiratório mais alto do que a demanda do paciente (geralmente >80 L/min)
Ajuste VC e FR para alcançar o P_{plat} e as metas de pH
Se P_{plat} >30 cm H_2O: diminua VC 1 mL/kg PCP (mínimo = 4 mL/kg PCP)
Se pH ≤7,30, aumente a FR (máximo = 35)
Se pH <7,15, aumente a FR para 35; considere a administração do bicarbonato de sódio ou aumente o VC

FR = frequência respiratória; PCP = peso corporal predito; P_{plat} = pressão de platô (a pressão de vias aéreas ao final de um volume corrente durante uma condição de ausência de fluxo de ar); SDRA = síndrome do desconforto respiratório agudo; VC = volume corrente.

Visite o *site* da ARDSNet (http://www.ardsnet.org) para detalhes adicionais sobre os protocolos, incluindo a abordagem para o ajuste da pressão expiratória final positiva e fração inspirada de oxigênio.

Prognóstico

As taxas de letalidade são de 30% a 50% e são altamente dependentes da gravidade da doença e dos fatores predisponentes subjacentes. Tendo em conta o grau de hipoxemia (leve, 200 mmHg <PaO_2/FiO_2 <300 mmHg; moderada, 100 mmHg <PaO_2/FiO_2 <200 mmHg; e grave, PaO_2/FiO_2 <100 mm Hg), as taxas de mortalidade no internamento são de cerca de 27%, 32% e 45%, respectivamente, não incluindo os pacientes com condições subjacentes graves tais como câncer em estágio terminal.[5] A memória, a fluência verbal e a função executiva estão comprometidas em cerca de 13%, 16% e 49%, dos sobreviventes em longo prazo após SDRA.[11,12] PaO_2 baixa durante a hospitalização está associada à disfunção cognitiva e psiquiátrica.

Insuficiência Respiratória Aguda sem Doença Pulmonar

Insuficiência respiratória aguda sem anormalidades pulmonares (Tabela 104-2) é desenvolvida em pacientes com impulso (*drive*) ventilatório deprimido secundário à disfunção do sistema nervoso central e em pacientes com doença neuromuscular grave. O protótipo de paciente com impulso ventilatório suprimido tomou uma *overdose* de uma medicação sedativa ou tranquilizante (Cap. 110). O protótipo de paciente com doença neuromuscular é portador da síndrome de Guillain-Barré (Cap. 420). O tratamento para esses dois tipos de pacientes é de suporte. Em caso de paciente com *overdose* de sedativo, deve haver um baixo limiar para decidir pela entubação com suporte ventilatório mecânico, porque essa condição temporária é rapidamente reversível quando o fármaco responsável for eliminado. Tal paciente pode necessitar de entubação para proteger a via aérea contra aspiração de conteúdo gástrico.

Os pacientes com síndrome de Guillain-Barré ou outras formas de doença neuromuscular progressiva devem ser monitorados com medições seriadas da capacidade vital. Em geral, quando a capacidade vital diminui para menos de 10 a 15 mL/kg de peso corpóreo, a entubação e o suporte ventilatório mecânico devem ser considerados independentemente da $PaCO_2$ do paciente.

Referência de Grau A

A1. Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354:2213–2224.

A2. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354:2564–2575.

A3. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA*. 2012;307:795–803.

A4. Williams JW, Cox CE, Hargett CW, et al. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation (NPPV) for Acute Respiratory Failure. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews, No. 68. Report No. 12-EHC089-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012.

A5. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, et al. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med*. 2009;151:566–576.

A6. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and metaanalysis. *JAMA*. 2010;303:865–873.

A7. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:637–645.

A8. Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:646–655.

A9. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363:1107–1116.

A10. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1351–1363.

A11. Hu SL, He HL, Pan C, et al. The effect of prone positioning on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2014;18:R109.

Referências Gerais

1. Grocott MP, Martin DS, Levett DZ, et al. Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest. *N Engl J Med*. 2009;360:140–149.
2. Wilson JG, Matthay MA. Mechanical ventilation in acute hypoxemic respiratory failure: a review of new strategies for the practicing hospitalist. *J Hosp Med*. 2014;9:469–475.
3. Del Sorbo L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17:1–6.
4. Matthay MA, Ware L, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2012;122:2731–2740.
5. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307:2526–2533.
6. Villar J, Sulemanji D, Kacmarek RM. The acute respiratory distress syndrome: incidence and mortality, has it changed? *Curr Opin Crit Care*. 2014;20:3–9.
7. Thille AW, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:761–767.
8. Matthay MA. Resolution of pulmonary edema. Thirty years of progress. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:1301–1308.
9. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013;369:2126–2136.
10. Ventetuolo CE, Muratore CS. Extracorporeal life support in critically ill adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:497–508.

11. Herridge MS, Tansey CM, Matte A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364:1293–1304.
12. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1307–1315.

Ventilação mecânica

Arthur S. Slutsky

A ventilação mecânica é uma terapêutica de suporte de vida na qual um ventilador fornece suporte parcial ou total aos pacientes em falência respiratória (Cap. 104). Para ajustar o ventilador, o médico pode usar uma variedade de modos de ventilação e também fazer variar a tensão de oxigênio inspirado, a pressão de abertura das vias aéreas no final da expiração e outras facetas do padrão de volume ou pressão imposto ao paciente.

Os objetivos principais do suporte ventilatório são manter as trocas gasosas adequadas, dar repouso aos músculos respiratórios e diminuir o gasto de oxigênio na respiração. As estratégias de ventilação modernas concentram-se na minimização das suas consequências iatrogênicas, tais como hiperventilação iatrogênica (pressão positiva expiratória final endógena, i.e., auto-PEEP) e lesão pulmonar induzida pelo ventilador. Em alguns pacientes, o médico deve estar disposto a aceitar gases do sangue arterial que não se encontram no intervalo normal para evitar essas complicações, utilizando baixos níveis de ventilação-minuto ou volumes correntes relativamente baixos.

Tipos de respiradores mecânicos

Respiradores de Pressão Negativa

O aporte de gás para os pulmões requer um gradiente de pressão hidrostática entre a abertura dos alvéolos. Durante a respiração espontânea, esse gradiente de pressão é gerado pelo desenvolvimento de uma pressão pleural negativa devido à contração dos músculos respiratórios. Alguns respiradores operam gerando pressão negativa ao redor da caixa torácica (conhecidos como "*iron chest*" ou "*chest respirator*") ou do corpo inteiro abaixo da região cervical (p. ex., pulmão de aço). O cabresto tem a grande vantagem de minimizar as consequências hemodinâmicas prejudiciais, mas é difícil de aplicar, uma vez que o dispositivo deve ter um selamento adequado ao corpo, de modo que a pressão negativa não seja dissipada para o quarto — uma tarefa nem sempre fácil de cumprir de uma maneira que seja confortável para o paciente. O pulmão de ferro torna os cuidados de enfermagem difíceis, porque rodeia todo o corpo do paciente. Apesar de os pulmões de ferro terem sido amplamente usados durante a epidemia da pólio em meados da década de 1950, hoje são raramente utilizados.

Respiradores de Pressão Positiva

A abordagem mais amplamente utilizada de ventilação mecânica é a oferta de gás para os pulmões usando a ventilação por pressão positiva (VPP) aplicada através de um tubo traqueal, traqueostomia ou máscara facial. A abordagem usando máscara é denominada ventilação não invasiva (VNI) e será discutida separadamente.

O modo mais básico de VPP é o de ventilação controlada, no qual um dado volume corrente, numa frequência determinada, é liberado ao paciente independentemente das necessidades ou dos esforços deste. Esse tipo de ventilação geralmente é instituído em um paciente que não pode iniciar incursões respiratórias espontâneas (p. ex., paciente em sedação profunda ou com paralisia) ou naqueles que necessitam de suporte ventilatório completo em função de grave doença pulmonar ou cardiovascular (p. ex., choque grave). Esse modo ventilatório pode ser benéfico quando usado por períodos relativamente curtos (~48 horas) em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) precocemente na evolução clínica, quando eles podem ser tratados com agentes bloqueadores neuromusculares (ver adiante).[A1] No entanto, um paciente paralisado sem capacidade alguma para realizar esforço ventilatório está em risco de asfixia em caso de desconexão inadvertida do ventilador. Se o paciente não vem fazendo nenhum esforço ventilatório, a ventilação controlada pode rapidamente conduzir a atrofia muscular respiratória. Por essas razões, os médicos normalmente tentam limitar o tempo que o paciente está paralisado, recebendo ventilação controlada. Ventilação assistida é o termo usado quando os esforços de ventilação espontânea do paciente fazem disparar o ventilador para iniciar respirações, em vez de as respirações serem realizadas pelo ventilador a um ritmo fixo, sem ter em conta os esforços do paciente.

A ventilação mecânica pode ser aplicada utilizando-se o modo controlado por volume ou o modo controlado por pressão. Na ventilação controlada por volume, o volume corrente e a frequência respiratória desejados são ajustados pelo usuário e a pressão de vias aéreas é a variável dependente. O perfil da pressão das vias respiratórias muda de acordo com as propriedades mecânicas do sistema respiratório do paciente e com o fluxo ajustado no respirador. Na ventilação controlada por pressão, a pressão imposta na abertura das vias aéreas e a frequência respiratória são ajustadas pelo usuário, e o volume corrente se torna a variável dependente.

Pressão Expiratória Final Positiva

Uma característica-chave que pode ser usada com a maioria dos modos ventilatórios é o nível de pressão no final da expiração. A pressão expiratória final positiva (PEEP, do inglês, *positive end-expiratory pressure*) é usada em pacientes com doença pulmonar difusa (p. ex., edema pulmonar, SDRA) para recrutar regiões alveolares colapsadas e mantê-las em estado recrutado, reabrir vias aéreas colapsadas, redistribuir o líquido pulmonar, aumentar a capacidade residual funcional e redistribuir a ventilação para regiões dependentes. Todas essas alterações podem melhorar a correspondência da ventilação em relação à perfusão, conduzindo assim a uma melhoria da oxigenação e permitindo a redução da fração inspirada de oxigênio (FIO_2). A PEEP geralmente não melhora a ventilação alveolar e, de fato, pode aumentar o espaço morto por sobredistensão alveolar, com concomitante redução no fluxo sanguíneo capilar em certas regiões do pulmão. A PEEP também pode ser administrada em pacientes em ventilação espontânea pelo uso da técnica de pressão positiva contínua de vias aéreas. A pressão positiva contínua de vias aéreas e a PEEP podem ser usadas em pacientes com exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) para sobrepor algumas consequências mecânicas da auto-PEEP (ver adiante) e minimizar o trabalho respiratório, desde que a magnitude da PEEP seja baixa o suficiente para não causar hiperinsuflação adicional.

Ventilação Controlada por Volume

A ventilação controlada por volume (ou ventilação limitada por volume) é a ventilação mecânica na qual o volume corrente é determinado. A maior vantagem é que o volume corrente liberado é mantido mesmo que a mecânica pulmonar mude, assegurando, dessa maneira, uma pressão parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) mais constante. A desvantagem potencial é que se a mecânica pulmonar se deteriorar, pressões mais altas podem ser necessárias para alcançar o volume corrente determinado, e regiões de hiperinsuflação com lesão pulmonar podem ocorrer. Apesar de a ventilação controlada, como descrito anteriormente, poder ser limitada por volume (volume corrente determinado) ou limitada por pressão (pico de pressão de vias aéreas determinado) os médicos geralmente usam o termo *ventilação mecânica controlada* para se referir à ventilação limitada por volume com uma frequência ventilatória ajustada. Em ventilação controlada por volume, estipula-se um limite superior para a pressão por razões de segurança.

A forma mais comum de ventilação controlada por volume é aquela na qual o paciente dispara pelo menos algumas das incursões respiratórias. O termo *ventilação mecânica assistida* pode se referir tanto à ventilação limitada por volume quanto à ventilação limitada por pressão, quando o paciente dispara algumas ou todas as incursões respiratórias, mas em ambos os casos o ventilador deve ser programado para disparar incursões respiratórias se houver apneia. Esse modo também é conhecido como ventilação assistida/controlada (A/C).

Ventilação Mandatória Intermitente

A ventilação mandatória intermitente (VMI) é o modo no qual se permite que o paciente respire espontaneamente através de um tubo endotraqueal ou traqueostomia, mas também receba um número preestabelecido (e assim mandatório) de ventilações limitadas por volume a partir do respirador. Nos respiradores usados atualmente, as ventilações mandatórias são disparadas pelo esforço do paciente, estando, dessa maneira, em sincronismo (VMI sincronizada); entretanto, se o paciente for incapaz de apresentar esforço respiratório espontaneamente, o número de incursões respiratórias ajustadas no respirador será executado. A VMI sincronizada é uma forma de

suporte ventilatório parcial, porque algumas respirações são espontâneas, diferentemente do suporte ventilatório total, no qual todas as incursões respiratórias são realizadas pelo respirador. Esse modo permite ao paciente executar um trabalho respiratório variável, mas com uma frequência respiratória mínima de suporte caso as ventilações espontâneas cessem.

Ventilação Controlada por Pressão

A ventilação controlada por pressão é um modo ventilatório no qual o respirador libera para o paciente as respirações limitadas por pressão; o volume se torna uma variável dependente. O início de cada incursão respiratória pode ser feito pelo paciente (ventilação assistida) ou pelo respirador (ventilação controlada). No modo assistido, uma taxa de controle de reserva protege qualquer paciente que pare de fazer esforços inspiratórios por si próprio. O volume corrente depende da pressão determinada, da frequência respiratória, da relação inspiração/expiração e da mecânica respiratória do paciente (resistência, complacência e auto-PEEP). Com a pressão e a relação inspiração/expiração fixadas, o volume corrente se reduz quando há aumento da frequência respiratória. Em pacientes com DPOC, o volume corrente é relativamente alto quando a frequência respiratória é baixa, porém se reduz substancialmente conforme há aumento da frequência respiratória. Por outro lado, em pacientes com rigidez do sistema respiratório (p. ex., SDRA), o volume corrente não varia muito com a frequência respiratória porque os pulmões rapidamente se insuflam com os gases.

Ventilação com Pressão de Suporte

A ventilação com pressão de suporte é um modo ventilatório limitado por pressão que é disparado pelo paciente. Uma vez que o paciente dispare o respirador, por criar uma pequena pressão negativa ou um baixo fluxo inspiratório na abertura da via aérea, o respirador muda para o modo de inspiração e fornece o fluxo de gases necessário para atingir a pressão determinada. Em contraste com o modo de ventilação controlada por pressão, a inspiração termina quando o fluxo inspiratório de gases se reduz a um nível limite (o algoritmo específico varia de respirador para respirador). Esse modo oferece flexibilidade ao paciente em relação ao volume corrente, fluxo inspiratório e tempo inspiratório/expiratório. O volume corrente depende de fatores relacionados ao paciente (esforço), da mecânica do sistema respiratório e do ajuste de pressão de suporte. Durante a ventilação com pressão de suporte, o volume de cada respiração é determinado em parte pelo esforço muscular do paciente e em parte pelo respirador. Esse modo pode compensar o trabalho respiratório adicional imposto pelo tubo endotraqueal. A ventilação com pressão de suporte tem sido utilizada para o desmame do suporte respiratório, porque ela oferece um caminho simples para a redução da magnitude do suporte mecânico, enquanto o paciente assume um trabalho respiratório maior.

Ventilação de Alta Frequência

O termo ventilação de alta frequência refere-se a certos modos ventilatórios que têm a característica em comum de oferecer ventilação com frequências respiratórias substancialmente maiores do que aquelas que ocorrem durante a respiração natural. Durante a ventilação de alta frequência, o volume corrente pode ser menor que o espaço morto, assim o transporte adequado dos gases ocorre por vários mecanismos de convecção e de difusão. O interesse nesses modos de ventilação declinou porque estes não parecem ser superiores ou são mesmo inferiores à ventilação convencional para adultos com SDRA.[A2] [A3]

Ventilação Auxiliar Proporcional e Assistência Ventilatória Neuralmente Ajustada

Uma das dificuldades no fornecimento de ventilação assistida é garantir que haja a sincronia adequada entre a condução respiratória do paciente e a liberação das respirações do ventilador. Essa questão é particularmente problemática para pacientes com grave doença obstrutiva das vias aéreas, especialmente se eles têm auto-PEEP significativa. Os dois mais novos modos de ventilação, ventilação auxiliar proporcional (VAP) e assistência ventilatória neuralmente ajustada (AVNA), foram desenvolvidos e implementados em alguns respiradores em parte para lidar com essa preocupação. Esses dois modos liberam a ventilação na proporção dos esforços instantâneos do paciente, mas os princípios são diferentes. Embora ambos melhorem a sincronia paciente-respirador, os dados são insuficientes para saber se haverá resultados clinicamente importantes.

A VAP tem como base as relações matemáticas entre a pressão das vias aéreas e o fluxo de ar; elas estabelecem que a pressão aplicada pelos músculos respiratórios é usada para superar as perdas elásticas (i.e., complacência) e as perdas de resistência do sistema respiratório. Com a VAP, a pressão que é aplicada durante a inspiração varia de acordo com o esforço inspiratório do paciente e da mecânica do sistema respiratório. Essa forma de ventilação não está atualmente em amplo uso, em parte devido à sua complexidade e à necessidade de estimar a complacência e resistência do paciente periodicamente. Essa última questão é abordada em novas versões da técnica, nas quais medições de complacência e de resistência são realizadas de forma automática e repetitiva.

A AVNA faz o uso da atividade elétrica do diafragma (E_{di}) conforme medido por uma série de eletrodos ligados a um tubo nasogástrico inserido no esôfago. A pressão é então liberada pelo respirador em proporção direta ao E_{di} (praticamente) instantâneo. Em razão de o início e a liberação de respiração pelo ventilador não serem dependentes da medição das pressões no pulmão, a sincronia paciente-ventilador é melhorada em pacientes com auto-PEEP. Uma vez inserido o conjunto de eletrodos, o modo é relativamente fácil de usar; o único parâmetro para ajuste é o fator de proporcionalidade estabelecendo a ligação do E_{di} e da pressão emitida pelo respirador.

Ventilação por Pressão Positiva não Invasiva

VPP pode ser fornecida com máscara em vez de tubo traqueal. Esse método, chamado de não invasivo porque o paciente não está entubado, é conceitualmente simples mas requer implementação apropriada e monitoramento para o sucesso de sua aplicação.[1] De grande importância são a seleção dos pacientes e o treinamento apropriado da equipe hospitalar. Os pacientes devem estar alertas, cooperativos e hemodinamicamente estáveis. Os pacientes devem também apresentar os reflexos de vias aéreas superiores intactos, para não aspirar material das vias aéreas superiores para dentro do pulmão, e não devem apresentar nenhum trauma facial que impeça o uso da máscara. Uma vez que o paciente comece a VNI, ele deve ser cuidadosamente monitorado, e a VNI deve ser interrompida caso a condição clínica do paciente deteriore, se o paciente desenvolver instabilidade cardiovascular ou se existir possibilidade de aspiração. A VNI também pode ser administrada pelo "capacete", que evita alguns dos problemas associados ao uso de máscaras faciais.

A VNI tem vantagens potenciais quando comparada à ventilação invasiva. É relativamente fácil de aplicar e pode ser utilizada por curtos períodos, pois pode ser iniciada e parada facilmente. As principais vantagens são que evita as complicações provenientes da intubação traqueal, é mais confortável para o paciente e reduz a necessidade de sedação. Pacientes com VNI podem se comunicar com a equipe médica e com membros da família, podem até dormir melhor, e comer, caso eles estejam suficientemente estáveis para a remoção da máscara por curtos intervalos de tempo.

Entretanto, a VNI tem várias desvantagens. Inicialmente a implementação da VNI toma mais tempo da equipe de assistência ventilatória, e o tempo para a correção dos gases sanguíneos é maior do que geralmente ocorre quando o paciente está entubado e ventilado. A distensão gástrica é uma complicação incomum; a equipe médica deve estar alerta para essa ocorrência e deve procurar por sinais de distensão abdominal. Os dados da literatura dão suporte consistente para o uso de VNI em pacientes com DPOC (ver adiante)[A4] e é preferível no edema pulmonar cardiogênico,[A5] porém, ainda é incerto se ela oferece um melhor prognóstico em outras formas de insuficiência respiratória.

Complicações da ventilação mecânica

Entubação

A entubação endotraqueal pode ser utilizada para assegurar as vias aéreas do paciente, funcionar como um condutor para liberação de gases do respirador para o pulmão e/ou ajudar na limpeza pulmonar quando há aumento de secreção. Contudo, a entubação pode ser associada a complicações, incluindo o risco de aspiração durante a inserção do tubo endotraqueal, dificuldade de engolir e de se comunicar, disrupção dos mecanismos de defesa naturais do hospedeiro e traumatismo das vias aéreas superiores. A pressão do balonete do tubo, que fornece uma vedação pneumática entre o tubo e a traqueia, pode levar a regiões de isquemia da traqueia e pode, eventualmente, causar estenose de traqueia.

O tubo endotraqueal provoca um aumento na resistência das vias aéreas porque seu diâmetro é menor do que a via aérea onde está inserido. A magnitude do aumento depende da extensão, do diâmetro e da forma do tubo, bem como do acúmulo de secreções e muco que estreitam o diâmetro do tubo. Mais ainda, as vias aéreas superiores são normalmente um meio eficiente de aquecimento e umidificação dos gases inspirados. Esse sistema natural é transposto pela cânula traqueal; umidificação inadequada pode reduzir a atividade mucociliar, podendo levar ao espessamento das secreções traqueais.

A entubação afeta uma série de fatores que aumentam a probabilidade de pneumonia nosocomial (Caps. 97 e 282). Normalmente, a tosse envolve um aumento da pressão das vias aéreas como resultado da contração da musculatura respiratória contra a glote fechada. Quando a glote se abre, o fluxo expiratório aumenta agudamente, resultando em uma compressão dinâmica das vias aéreas principais. A presença do tubo traqueal limita a formação da pressão das vias aéreas e altera a

dinâmica do fluxo expiratório, reduzindo de maneira significativa a eficiência da tosse do paciente. Um tubo traqueal com balonete ajuda a prevenir a aspiração grosseira, mas a secreção da faringe que fica na superfície do balonete geralmente se infiltra para o pulmão. O tubo endotraqueal também pode, muitas vezes, ser colonizado por microrganismos que causam pneumonia associada ao ventilador (Cap. 97). Os tubos revestidos com prata reduzem o risco de pneumonia associado à ventilação, mas são consideravelmente mais caros do que os tubos endotraqueais convencionais e são improváveis de serem usados rotineiramente para entubação inicial. Os tubos endotraqueais com um orifício que permite a aspiração de secreções acima do balonete também podem reduzir a incidência de pneumonia associada à ventilação, embora os resultados dos estudos tenham sido heterogêneos.

Adicionalmente, a entubação endotraqueal é com frequência mal tolerada nos pacientes acordados, e existe sempre o perigo de que o tubo possa ser inadvertidamente deslocado — uma complicação que pode ter consequências trágicas. Por essas razões e para melhorar os cuidados orais e de alimentação, pode ser feita uma traqueostomia. Porém, a traqueostomia está associada a um conjunto de complicações, e realizar uma traqueostomia na primeira semana não é melhor do que esperar até que o paciente permaneça ventilado durante cerca de 10 dias,[A6] [A7] em parte porque os médicos não conseguem prever com precisão quais os pacientes que irão necessitar de suporte ventilatório prolongado. A traqueostomia precoce deverá ser evitada em pacientes em que existe incerteza sobre quando será necessária a ventilação invasiva.

Comprometimento Hemodinâmico

Os principais determinantes da hemodinâmica cardiovascular durante a ventilação mecânica são a pressão intratorácica, as alterações no volume pulmonar e o volume circulatório do paciente. Um aumento no volume pulmonar pode causar uma redução benéfica da resistência vascular pulmonar, se as unidades pulmonares que estavam fechadas forem abertas como resultado da ventilação mecânica, ou pode levar a um aumento deletério da resistência vascular pulmonar relacionado a uma sobredistensão do pulmão com concomitantes compressão e estiramento dos vasos alveolares.

A VPP pode ter impacto na hemodinâmica cardiovascular através de seus efeitos na pressão pleural, um efeito que é diretamente relacionado a alterações no volume pulmonar e não necessariamente se reflete diretamente nas medidas de pressão de vias aéreas; a relação entre pressão alveolar e volume pulmonar depende da mecânica do sistema respiratório. Por exemplo, num paciente com pulmão "duro" (p. ex., SDRA), um dado aumento na pressão das vias respiratórias levará a um aumento muito menor no volume pulmonar do que em um paciente com DPOC, então o aumento na pressão pleural será muito menor em pacientes com SDRA. Como resultado, pacientes com SDRA toleram níveis de PEEP relativamente maiores, enquanto níveis semelhantes de PEEP em pacientes com pulmões normais (p. ex., *overdose* de fármacos) ou em pacientes com DPOC podem reduzir significativamente o débito cardíaco. Em volumes pulmonares muito altos, um efeito direto da pressão pulmonar sobre o coração pode aumentar a pressão pericárdica e, dessa maneira, reduzir o enchimento cardíaco.

Auto-PEEP e Hiperinsuflação Dinâmica

Um fator-chave que afeta a hemodinâmica cardiovascular e outras variáveis fisiológicas durante a ventilação mecânica é o desenvolvimento de auto-PEEP, definida como a diferença entre a pressão alveolar e a pressão de vias aéreas ao final da expiração. A auto-PEEP está associada a uma hiperinsuflação dinâmica, que é um aumento no volume pulmonar no final da expiração maior do que o valor que seria obtido se houvesse exalação completa até a capacidade residual funcional estática. Esse fenômeno acontece sempre que o tempo é insuficiente para ocorrer a exalação completa; dessa maneira, o sistema respiratório não consegue atingir o seu volume estático ao final da expiração. Os principais determinantes da auto-PEEP e, portanto, da hiperinsuflação dinâmica são o aumento da resistência das vias aéreas na expiração, ventilação-minuto elevada, aumento da complacência do sistema respiratório e redução do tempo expiratório.

A auto-PEEP pode não ser detectada por medidas rotineiras de pressão de abertura de vias aéreas, porque a maior queda de pressão ocorre através das vias aéreas. Mais ainda, medidas de auto-PEEP são difíceis de ser realizadas em pacientes com respiração espontânea. Quando o paciente não apresenta esforço respiratório espontâneo, a auto-PEEP pode ser avaliada como a pressão resultante da diferença entre a PEEP ajustada e a pressão obtida quando as vias aéreas são ocluídas no final da expiração (Fig. 105-1). A auto-PEEP também pode ser calculada usando-se a alteração na pressão de platô após uma pausa prolongada durante um ciclo de ventilação por volume. Se for considerado seguro para o paciente, uma estimativa rápida do efeito da auto-PEEP sobre a hemodinâmica cardiovascular pode ser obtida pela desconexão transitória do respirador, permitindo que a auto-PEEP se aproxime do zero durante uma longa expiração. Se a auto-PEEP for menor do que 5 cm H_2O, é improvável que ela cause alterações significativas nas pressões intravasculares.

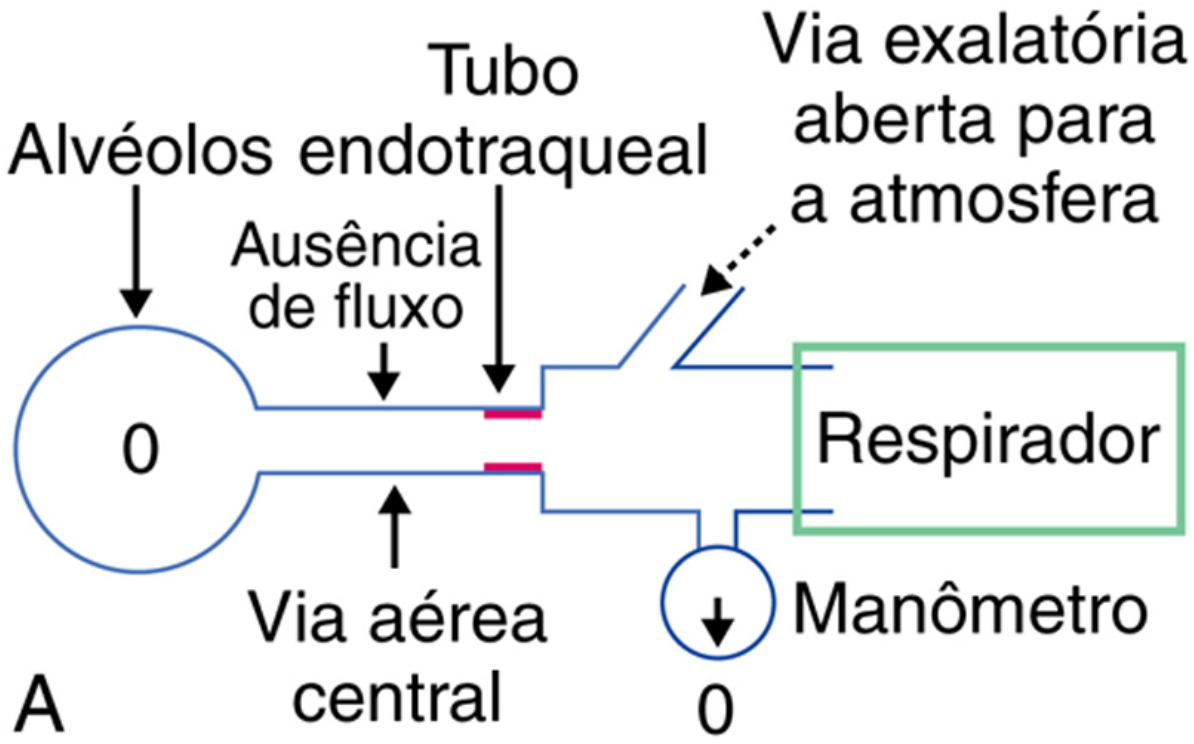
Tubo
Alvéolos endotraqueal
Via exalatória aberta para a atmosfera
Ausência de fluxo
0
Respirador
Via aérea central
Manômetro
A
0

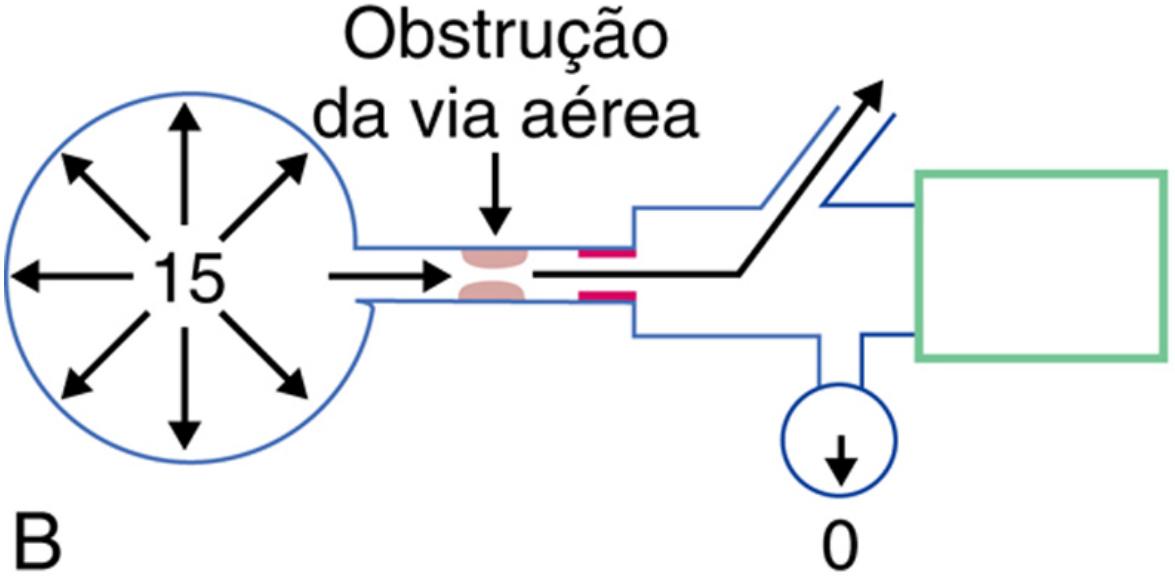
Obstrução da via aérea
15
B
0

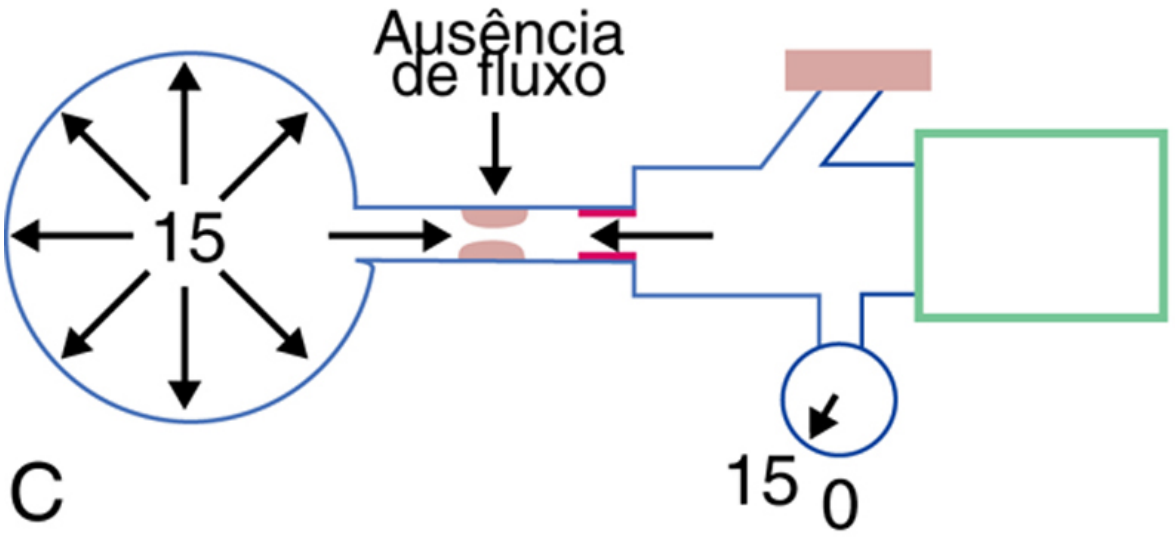
Ausência de fluxo
15
C
15
0

FIGURA 105-1 As relações entre as pressões alveolar, via aérea central e do circuito do ventilador no final da expiração sob as seguintes condições: A, Normal (sem pressão expiratória final autopositiva [auto-PEEP]). B, Grave obstrução dinâmica das vias aéreas, via exalatória aberta. C, Grave obstrução dinâmica das vias aéreas com a via exalatória ocluída ao fim da expiração. A auto-PEEP é identificada pela criação de uma pausa expiratória final, permitindo que as pressões alveolares, das vias aéreas e do circuito do ventilador se equilibrem, pois não há fluxo no circuito. Durante o equilíbrio, o nível de auto-PEEP pode ser lido no manômetro no circuito do ventilador. (Modificada de Pepe PE, Marini JJ. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126: 166-170.)

Se a auto-PEEP não for considerada na interpretação da mecânica respiratória, as medidas da complacência do sistema respiratório serão falsamente baixas. A hiperinsuflação dinâmica pode ser medida como o volume de gás que é liberado quando o tempo expiratório de uma dada incursão respiratória é aumentado de 20 para 30 segundos. As técnicas para medição da auto-PEEP se baseiam no preceito de que nenhum esforço respiratório é feito e o alvéolo se comunica com as vias aéreas abertas, permitindo, dessa forma, o equilíbrio de pressões ou a exalação total dos gases. Entretanto, esse preceito não é necessariamente correto em pacientes com grave obstrução das vias aéreas (p. ex., mal asmático) visto que algumas vias respiratórias podem estar completamente fechadas.

Deve-se suspeitar de auto-PEEP sempre que for detectado fluxo ao final da expiração ou quando o paciente não for capaz de disparar o respirador com o esforço respiratório. A incapacidade de disparar o respirador ocorre porque o paciente precisa gerar pressão suficiente para superar o nível de auto-PEEP antes que uma deflexão negativa de pressão ou geração de fluxo inspiratório (uma ou outra pode ser utilizada pelo respirador para detectar o início da inspiração) seja percebida nas vias aéreas abertas.

A auto-PEEP e a hiperinsuflação dinâmica auxiliar possuem várias consequências deletérias. Em um paciente que não está respirando espontaneamente, a hiperinsuflação dinâmica aumenta a pressão pleural e a pressão de átrio direito, levando, dessa forma, a uma redução da pressão de condução do retorno venoso, com concomitante redução do débito cardíaco. Esse efeito pode ser amplificado nos pacientes com obstrução das vias aéreas imediatamente após a entubação e o início da ventilação mecânica, porque os mecanismos compensatórios para aprimorar o retorno venoso estão prejudicados pelos agentes farmacológicos que geralmente são utilizados na preparação do paciente para a inserção do tubo endotraqueal e que também reduzem o tônus venoso e arterial. Nesses pacientes, a auto-PEEP pode levar a um erro de interpretação das pressões vasculares. Por exemplo, o valor absoluto da pressão encunhada capilar será diretamente afetado pelo aumento da pressão intratorácica durante a auto-PEEP. O médico pode interpretar essa alta (absoluta) pressão como um indicador de enchimento ventricular adequado, quando, de fato, a pressão encunhada capilar transmural está baixa porque a pressão intratorácica também está alta. Essa interpretação errada, juntamente com a redução do débito cardíaco relacionada à alta pressão intratorácica, pode sugerir o diagnóstico de choque cardiogênico, em vez do correto diagnóstico de auto-PEEP.

Em um paciente em ventilação espontânea, a hiperinsuflação dinâmica pode aumentar significativamente o consumo de oxigênio da respiração por dois motivos. Primeiro, devido ao sistema respiratório estar rígido com altos volumes pulmonares, mais energia é necessária para completar cada ciclo respiratório. Segundo, para iniciar o fluxo para dentro do pulmão, o paciente deve gerar uma pressão na zona alveolar que é menor do que a pressão atmosférica. Entretanto, se a hiperinsuflação dinâmica estiver presente, o paciente primeiro deve gerar um esforço inspiratório suficiente para sobrepor a pressão alveolar no final da expiração (positiva) antes que ele comece a reduzir a pressão alveolar para menos do que a pressão atmosférica a fim de iniciar o influxo de ar. O aumento no volume pulmonar associado à hiperinsuflação dinâmica também tem um impacto na eficiência dos músculos respiratórios: com altos volumes, o diafragma está relativamente "plano", de modo que ele está em desvantagem para produzir alterações na pressão pleural.

A auto-PEEP ocorre mais provavelmente em pacientes com obstrução das vias aéreas. Evitar elevados níveis de auto-PEEP através de abordagens tais como hipoventilação controlada — durante a qual a ventilação-minuto é minimizada com a hipercapnia acompanhante — é uma abordagem fundamental a considerar nos pacientes ventilados que apresentam obstrução grave das vias aéreas. O tratamento das consequências hemodinâmicas prejudiciais da auto-PEEP inclui infusão de fluidos e, mais importante, diminuição do nível de auto-PEEP, a qual pode ser normalmente concretizada através do aumento do tempo expiratório, diminuição da resistência das vias aéreas (p. ex., broncodilatadores, quando apropriado) ou diminuição da ventilação-minuto. A última abordagem é normalmente a manobra ventilatória mais efetiva, mas resulta em um aumento da $PaCO_2$.

Lesão Pulmonar Induzida pelo Respirador

A ventilação mecânica pode levar a diversos tipos de lesão pulmonar[2,3] (Fig. 105-2) em adição à toxicidade do oxigênio,[4] quando elevadas concentrações de oxigênio inspirado são administradas. O termo barotrauma refere-se a vazamentos de ar, tais como pneumotórax e pneumomediastino. Entretanto, também pode ocorrer uma lesão muito mais sutil, a lesão alveolar difusa, que se apresenta como edema pulmonar. Para ambos os tipos de lesão, o fator crítico é o grau de sobredistensão do pulmão, mais bem avaliado pela pressão transpulmonar (P_{tp}), a abertura das vias aéreas menos a pressão pleural (P_{pl}). A pressão esofágica, medida usando-se um balão esofágico, estima a pressão pleural, mas não é realizada rotineiramente na prática clínica.

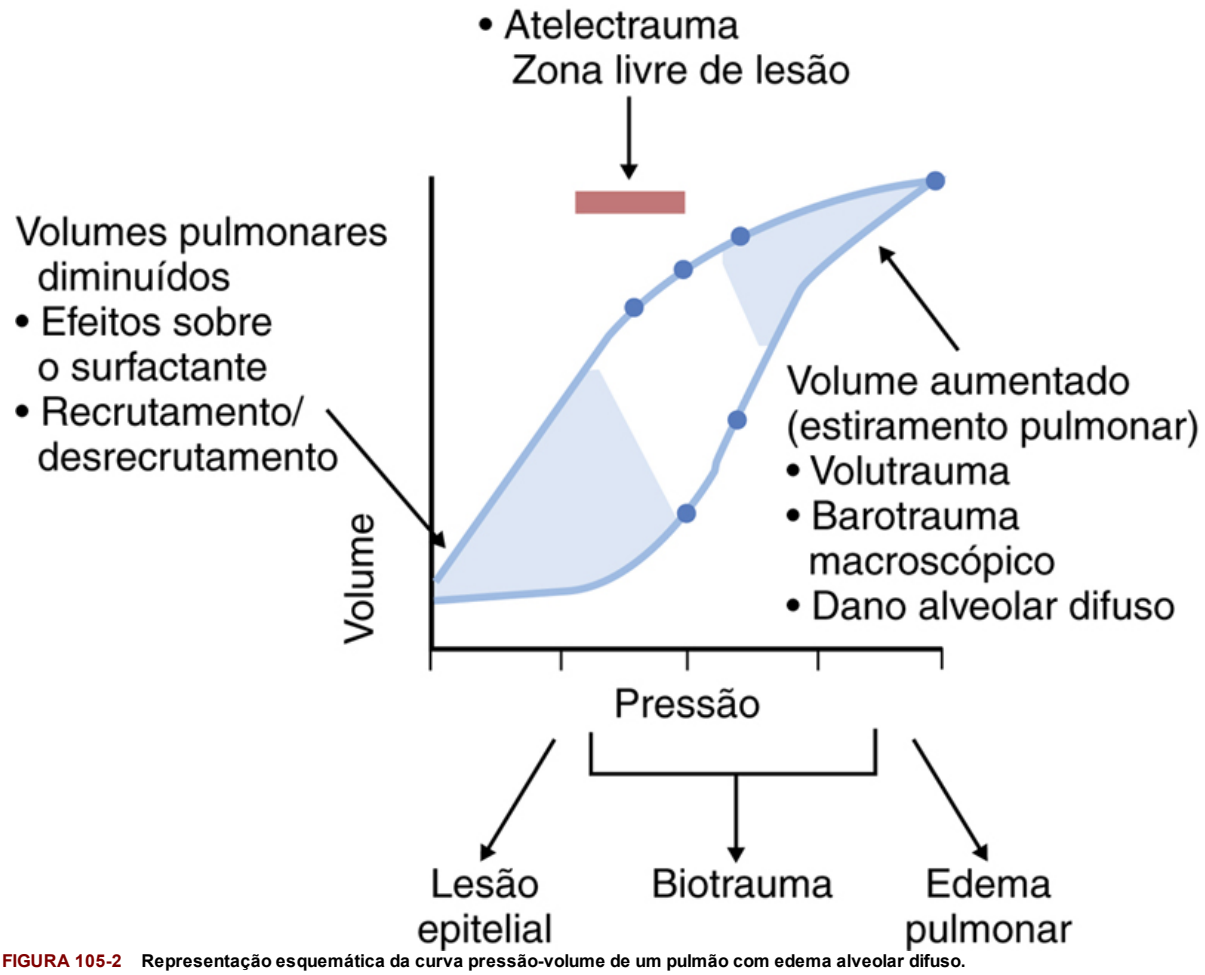

FIGURA 105-2 Representação esquemática da curva pressão-volume de um pulmão com edema alveolar difuso.
A ventilação mecânica pode induzir ou piorar a lesão pulmonar por diversos mecanismos quando a ventilação ocorre em altos volumes pulmonares ou quando a ventilação ocorre em pulmões de volume reduzido. As estratégias de proteção ao pulmão durante a ventilação de pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo devem manter o padrão ventilatório na *zona livre de lesões*. Os dados em pacientes confirmam o benefício de assegurar que a hiperdistensão não ocorra.

As pressões geralmente medidas durante a ventilação mecânica são as pressões de vias aéreas relativas à pressão atmosférica. O pico de pressão inspiratória (PPI) é fácil de medir, mas sua interpretação nem sempre é simples. O PPI representa a pressão necessária a fim de sobrepor a resistência ao fluxo mais a pressão necessária para insuflar os pulmões. Assim, um alto PPI não indica necessariamente uma maior propensão à sobredistensão pulmonar com a subsequente lesão pulmonar induzida pelo respirador. Por exemplo, para um dado fluxo inspiratório, o uso de tubo endotraqueal menor aumentará o PPI, mas o perigo de sobredistensão pulmonar não é maior do que aquele que se verificaria se o paciente estivesse ventilado com um tubo de maior calibre e um PPI menor. A pressão de platô (P_{plat}) é a pressão das vias aéreas no final de uma pausa inspiratória (normalmente >0,5 segundo) e é relativamente fácil de medir à beira do leito se o paciente estiver passivo (p. ex., sob agente paralisante). Dependendo da P_{pl}, ela apresenta alguma relação com o desenvolvimento de sobredistensão. Embora a P_{pl} possa variar grandemente e nenhum valor isolado de P_{plat} possa ser definido como "perigoso" na perspectiva de lesão pulmonar, o valor máximo razoável de P_{plat} em pacientes com SDRA é de 30 cm H_2O.

Certas observações precisam ser levadas em conta na interpretação de P_{plat} e PPI, relacionadas às mudanças na P_{pl}. Se o paciente respira espontaneamente, a P_{pl} será negativa, e a sobredistensão pode ocorrer mesmo com uma P_{plat} muito menor do que 30 cm H_2O. Ao contrário, em pacientes paralisados ou incapazes de efetuar esforço respiratório e que apresentam uma parede torácica rígida (p. ex., devido a ascite, obesidade ou gravidez), conforme a pressão de vias aéreas aumenta, a maior parte da queda da pressão será dissipada através da parede torácica, levando assim a valores de P_{pl} que são positivos. Nesse cenário, uma P_{plat} alta pode não ser indicativa de uma alta P_{tp}, e assim pode não indicar um aumento na distensão pulmonar. Assim, o médico, ao cuidar de um paciente em ventilação mecânica, deve interpretar as pressões medidas de vias aéreas dentro de seu contexto clínico. Como discutido anteriormente, medidas de P_{pl} podem ajudar a resolver essas dificuldades.

Durante a ventilação mecânica, algumas áreas do pulmão podem ser submetidas a recrutamento e desrecrutamento cíclicos. Esse processo, que é de interesse particular para pacientes com SDRA, foi chamado de atelectrauma e pode causar lesões pulmonares significativas. O mecanismo preciso de lesão não está completamente esclarecido, mas parece resultar do estresse de cisalhamento devido a abertura e fechamento das unidades pulmonares, hipoxia em unidades pulmonares atelectasiadas e efeitos sobre o surfactante. A prevenção desse tipo de lesão fornece em parte o substrato para o uso de PEEP, a fim de manter o recrutamento das unidades pulmonares durante a ventilação corrente (Vídeo 105-1).

Finalmente, evidências sugerem que estratégias de ventilação mecânica que promovem sobredistensão e atelectrauma podem levar a uma resposta inflamatória no pulmão, um mecanismo de lesão chamado biotrauma, com a liberação de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas. Conforme esses mediadores se translocam do pulmão para a circulação sistêmica, eles podem potencialmente levar à disfunção de outros órgãos (Fig. 105-3). Esse conceito sugere que estratégias ventilatórias ótimas são importantes não apenas para manter a função pulmonar, mas também para a prevenção do desenvolvimento de disfunção de múltiplos órgãos (Cap. 104), uma condição razoavelmente frequente em pacientes ventilados muito doentes. Essa hipótese pode explicar a redução da mortalidade recém-observada com uma estratégia designada para evitar a sobredistensão em um grande estudo randomizado sobre ventilação mecânica em pacientes com SDRA.

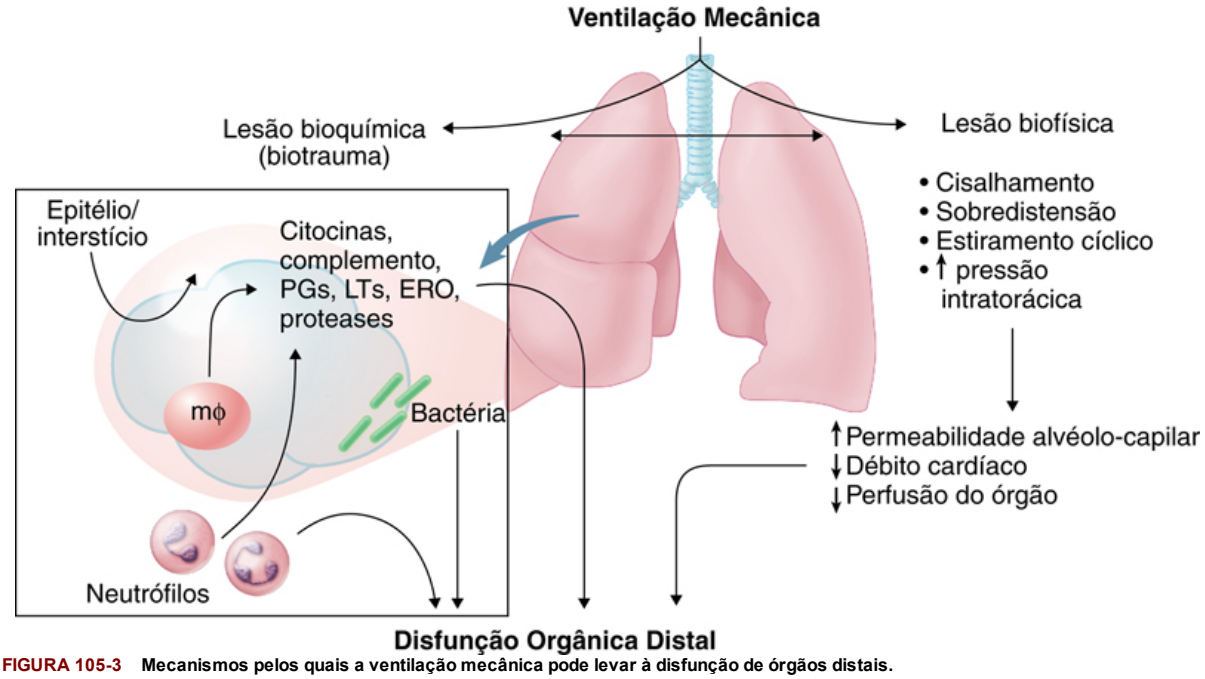

FIGURA 105-3 **Mecanismos pelos quais a ventilação mecânica pode levar à disfunção de órgãos distais.**
EROs = espécies reativas de oxigênio; LTs = leucotrienos; mø = macrófagos; PGs = prostaglandinas. (Modificada de Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1721-1725.)

Tratamento específico em situações comuns

Início da Ventilação Mecânica

O início da ventilação mecânica envolve várias etapas na realização da decisão clínica (Tabela 105-1). Independentemente da utilidade dessas diretrizes, cada paciente deve ser avaliado para fatores específicos que podem modificar a recomendação ou ordenar uma alternativa.

Tabela 105-1

Etapas e diretrizes para início da ventilação mecânica*

1. Modo ventilatório

Pacientes não entubados:
- VNI em pacientes com DPOC e insuficiência respiratória hipercapneica aguda se alerta, cooperativos e hemodinamicamente estáveis
- VNI não é rotineiramente recomendada para insuficiência respiratória hipoxêmica aguda

Pacientes entubados:
- Ventilação assistida/controlada limitada por volume como modo inicial
- Considerar as indicações específicas para VCP ou VAFO (ver o texto) na lesão pulmonar aguda
- VMIS: considerar se existe algum esforço respiratório, dissincronia
- VPS: considerar se o esforço do paciente é bom, se a necessidade ventilatória é moderada a baixa e se o paciente está mais confortável durante um teste clínico com VPS

2. Oxigenação
- Se há infiltrados na radiografia de tórax, então
  FIO_2: começar com 0,8 a 1,0, reduzir de acordo com SpO_2
  PEEP: começar com 5 cm H_2O, aumentando de acordo com PaO_2 ou SpO_2, as exigências de FIO_2 e os efeitos hemodinâmicos; considerar PEEP/FIO_2 "degraus" (Fig. 105-4); objetivo de SpO_2 >90%, FIO_2 ≤0,6
- Nenhuma infiltração na radiografia do tórax (DPOC, asma, TEP),
  FIO_2: começar com 0,4 e ajustar de acordo com a SpO_2 (considere começando pelo maior se a embolia pulmonar for fortemente suspeitada)

3. Ventilação
- Volume corrente: começar com 8 mL/kg PCP; (ver a Fig. 105-4 para fórmulas); diminuir a 6 mL/kg PCP em um período de poucas horas se for lesão pulmonar aguda (Fig. 105-4)
- Frequência: começar com 10 a 20 respirações/min (10 a 15 se não acidóticos; 15 a 20 se acidóticos); ajustar o pH; objetivo pH >7,3 com frequência máxima de 35; pode aceitar um objetivo menor se a ventilação-minuto estiver elevada

4. Modificações secundárias
- Disparo: em modos espontâneos, ajuste dos níveis de sensibilidade para minimizar o esforço
- Taxa de fluxo inspiratório de 40 a 80 L/min; maior se taquipneicos com desconforto respiratório ou se a auto-PEEP estiver presente, menor quando a alta pressão no circuito do ventilador leva a um alarme de alta pressão.
- Avaliação de auto-PEEP, especialmente em pacientes com aumento da obstrução das vias aéreas (p. ex., asma, DPOC)
- Relação I/E: 1:2, conjunto ou como função da taxa de fluxo; maior (1:3 ou maior) se a auto-PEEP estiver presente
- Padrão de fluxo: a rampa de desaceleração reduz a pressão de pico

5. Monitoração
- Clínica: pressão arterial, ECG, observação do padrão respiratório, incluindo a avaliação de dissincronia, esforço ou trabalho pelo paciente; avaliação do fluxo de ar por todo ciclo expiratório
- Ventilador: volume corrente, ventilação-minuto, pressões nas vias aéreas (incluindo a auto-PEEP), complacência total
- Gasometria arterial, oximetria de pulso

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; ECG = eletrocardiograma; FIO_2 = fração inspirada de oxigênio; I/E = relação inspiração/expiração; PaO_2 = pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; PCP = peso corporal predito; PEEP = pressão expiratória final positiva; SpO_2 = saturação arterial de oxigênio pela oximetria de pulso; TEP = tromboembolismo pulmonar; VAFO = ventilação de alta frequência oscilatória; VCP = ventilação controlada por pressão; VMIS = ventilação mandatória intermitente sincronizada; VNI = ventilação não invasiva; ventilação VPS = ventilação com pressão de suporte.

* As decisões dentro desse algoritmo podem ser influenciadas pelas condições específicas do paciente individual.

Os pacientes com SDRA (Cap. 104) apresentam edema pulmonar não cardiogênico, com capacidade residual funcional reduzida e taxa de mortalidade geralmente superior a 25%. Apesar de existir terapia disponível para a doença de base que leva à SDRA (p. ex., antibióticos para uma pneumonia), nenhuma terapia eficaz reverte diretamente o dano alveolar difuso. Esses pacientes necessitam de ventilação mecânica como terapia de suporte para melhorar a oxigenação e reduzir o consumo de oxigênio até que seus pulmões se recuperem da lesão primária que levou à lesão alveolar. O maior objetivo no tratamento desses pacientes é fornecer a troca gasosa adequada enquanto se assegura que os pulmões lesados não são mais prejudicados por nenhuma estratégia ventilatória que seja necessária para fornecer oxigenação suficiente. As abordagens equilibradas para minimizar a lesão pulmonar são designadas estratégias ventilatórias protetoras do pulmão ou protetoras do pulmão.

Estratégias Ventilatórias Protetoras do Pulmão

Os pulmões em um paciente com SDRA são rígidos e se caracterizam, na tomografia computadorizada, por infiltrados irregulares e heterogêneos que consistem em regiões atelectasiadas ou consolidadas. Muitos pacientes têm uma zona dependente que está consolidada, atelectasiada ou preenchida com fluido; uma zona não dependente que parece relativamente normal; e uma zona média apresentando algumas regiões colapsadas que podem ser recrutadas para se assemelhar às regiões não dependentes, se níveis suficientemente elevados de pressão nas vias aéreas forem usados de modo transitório (essas abordagens são chamadas de manobras de recrutamento). A saturação arterial de oxigênio pode ser elevada com o uso de altos volumes correntes, mas à custa de uma sobredistensão regional de unidades pulmonares que não foram afetadas pela doença — uma estratégia de tratamento que pode conduzir, ao longo do tempo, a lesão pulmonar mais grave e a piores desfechos clínicos.

A lesão causada pela ventilação mecânica pode ser reduzida com estratégias que evitem ou minimizem a sobredistensão regional pulmonar: limite da pressão inspiratória para algum nível "seguro" ou utilização de volumes correntes menores para limitar a distensão ao final da inspiração, ou ambos. Entretanto, em alguns pacientes, esses baixos volumes correntes resultam em maiores níveis de $PaCO_2$ (também chamada de hipercapnia permissiva) e um pH mais baixo. Os volumes correntes mais elevados (12 mL/kg de peso corporal predito) acarretaram gases sanguíneos mais próximos do normal, porém os volumes correntes mais baixos (6 mL/kg de peso corporal) reduziram a mortalidade em 22% (de um valor absoluto de 40% para 31%) em um grande estudo clínico (Fig. 105-4).[A8]

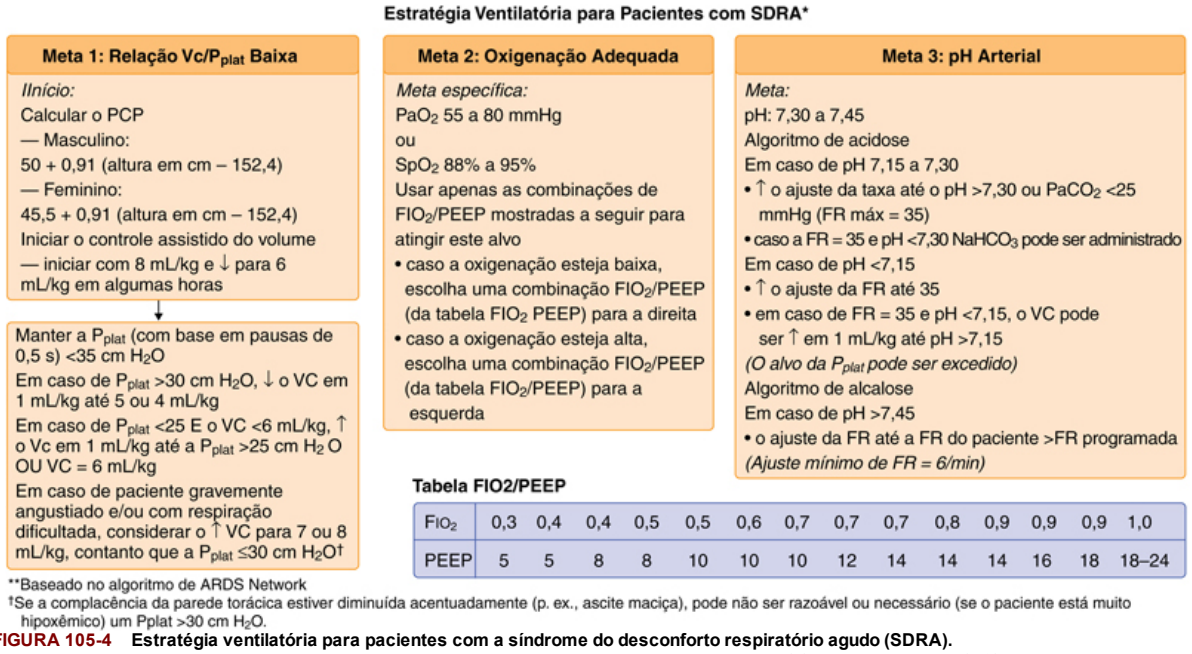

FIGURA 105-4 Estratégia ventilatória para pacientes com a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Várias ressalvas devem ser consideradas quando se utiliza a estratégia de baixo volume corrente: (1) a volume corrente (VC) tem como base o peso corporal predito (PCP), não o peso corporal atual; PCP tende a ser cerca de 20% menor do que o peso corporal real; (2) o protocolo exige a diminuição do VC para 6 mL/kg de PCP se a pressão de platô (P_{plat}) for maior do que 30 cm H_2O e permite pequenos aumentos no VC se o paciente estiver gravemente angustiado e/ou se houver empilhamento de ar, contanto que a P_{plat} permaneça em no máximo 30 cm H_2O; (3) porque os níveis de dióxido de carbono (CO_2) aumentam, o pH cai; a acidose é tratada com estratégias cada vez mais agressivas, dependendo do pH arterial; (4) o protocolo não tem estipulações específicas para pacientes com rigidez da parede torácica, que neste contexto refere-se à caixa torácica e ao abdome; nesses pacientes, parece razoável permitir que P_{plat} aumente até mais do que 30 cm H_2O, mesmo que não seja obrigatória para o protocolo; nesses casos, o limite da P_{plat} pode ser modificado com base na análise da pressão abdominal, que pode ser estimada pela mensuração da pressão vesical. FR = frequência respiratória; SpO_2 = saturação de oxigênio com base na oximetria de pulso.

Os dados também sugerem que limitar o volume corrente em pacientes ventilados que foram entubados por outros motivos além da SDRA previne a lesão posterior no curso da sua internação na unidade de tratamento intensivo.[5] Uma estratégia protetora pulmonar com limitação do volume corrente deve ser considerada em pacientes ventilados que estão em alto risco de desenvolvimento de lesão pulmonar aguda ou SDRA.

Pressão Expiratória Final Positiva

A PEEP tem sido tradicionalmente utilizada para melhorar a oxigenação e ao mesmo tempo permitir a redução da FIO_2 para níveis relativamente não tóxicos. Dentro do contexto do paradigma atual de tentar minimizar as complicações iatrogênicas da ventilação mecânica, a PEEP é uma terapia que potencialmente pode minimizar a lesão causada pelo respirador em pulmões de volume reduzido, por recrutar unidades pulmonares e mantê-las abertas. As questões críticas são como avaliar o nível de PEEP em um paciente individual e como determinar se os procedimentos para recrutar as unidades pulmonares e mantê-las abertas são menos prejudiciais do que permitir que as unidades pulmonares permaneçam desrecrutadas. Uma opção experimental é a tomografia computadorizada de tórax, para avaliar se as áreas pulmonares estão recrutadas, mas essa técnica não é prática para a avaliação de rotina.

Os dados são inconclusivos em relação aos benefícios de níveis de PEEP mais elevados (≈13 cm H_2O) se comparados com níveis mais baixos (≈8 cm H_2O), e os níveis de PEEP são frequentemente individualizados com base na tabela PEEP/FiO_2 (Fig. 105-4). Níveis mais elevados de PEEP parecem estar associados à diminuição da mortalidade nos pacientes com SDRA com PaO_2/FiO_2 inferior a 200 mmHg, mas não nos pacientes com razões PaO_2/FiO_2 mais elevadas.[A9] A PEEP guiada por pressão esofágica medida através de um balão intraesofágico[6] pode aumentar de forma significativa os níveis de PO_2 e a complacência respiratória, se comparada com o tratamento guiado por um protocolo padronizado.[A10]

Abordagens Auxiliares para Ventilação de Pacientes com SDRA

O agente bloqueador neuromuscular cisatracúrio (15 mg em *bolus* intravenoso seguido de perfusão de 37,5 mg/hora) pode diminuir a mortalidade em pacientes com SDRA com razões PaO_2/FiO_2 inferiores a 150 mmHg quando administrado por 48 horas em pacientes com SDRA precoce.[A11] O mecanismo potencial é um decréscimo da lesão pulmonar induzida pelo ventilador.

A posição de pronação em pacientes com SDRA pode melhorar a oxigenação em comparação com a posição supina, por permitir uma distribuição mais uniforme da pressão pleural, reduzindo assim a lesão pulmonar induzida pelo ventilador e a FiO_2. A utilização da posição de pronação diminuiu a mortalidade para um valor absoluto de 9% em pacientes com PaO_2/FiO_2 abaixo de 100 mmHg[A12] e para um valor absoluto de 16% em pacientes com PaO_2/FiO_2 abaixo de 150 mmHg.[A13] Um fator crítico na utilização da posição de pronação é o próprio treino pessoal dos médicos na forma de posicionar os pacientes de forma segura na posição de pronação.

Doenças Obstrutivas das Vias Aéreas

A principal anormalidade fisiopatológica em pacientes com doença obstrutiva das vias aéreas (p. ex., DPOC, asma) é um aumento na resistência das vias aéreas levando a uma limitação do fluxo expiratório; os pacientes podem apresentar também um aumento concomitante na ventilação-minuto. Esses fatores podem levar à hiperinsuflação dinâmica, que está associada a numerosas complicações (ver anteriormente), incluindo comprometimento dos músculos respiratórios, aumento do consumo de oxigênio pelo trabalho respiratório e comprometimento hemodinâmico. Assim, os principais objetivos do suporte ventilatório em pacientes com doenças obstrutivas das vias aéreas são minimizar a auto-PEEP, descansar os músculos respiratórios, manter as trocas gasosas adequadas, reduzir o consumo de oxigênio e, simultaneamente, minimizar as complicações iatrogênicas da ventilação mecânica. Essas estratégias permitem ganhar tempo para a realização do diagnóstico e do tratamento da causa primária da exacerbação (Caps. 87 e 88).

Ventilação não Invasiva

Para pacientes com insuficiência respiratória aguda resultante da exacerbação da DPOC e que necessitam de suporte ventilatório, a abordagem preferida é a VNI se o paciente estiver hemodinamicamente estável, alerta e cooperativo, e não necessitar de entubação para proteção das vias aéreas.[7] É importante escolher uma máscara confortável e acalmar o paciente porque alguns deles têm dificuldade de tolerar a máscara. Essa estratégia pode ser aplicada usando-se vários modos ventilatórios, incluindo pressão de suporte ou isso pressão positiva nas vias aéreas de dois níveis. O ajuste no respirador é feito para melhorar a oxigenação e assegurar o conforto do paciente. A despeito dessa abordagem, alguns pacientes com DPOC necessitam de entubação e ventilação devido a parada cardíaca ou respiratória, agitação, aumento de secreções, agravamento da insuficiência respiratória ou outros distúrbios graves concomitantes.

Entubação e Ventilação

O objetivo-chave após a entubação é minimizar os efeitos deletérios da hiperinsuflação dinâmica. A forma mais efetiva de o fazer é reduzir a ventilação-minuto, mesmo que isso signifique um aumento na $PaCO_2$, uma estratégia conhecida como hipercapnia permissiva ou hipoventilação controlada. O uso prudente de sedação pode reduzir a produção de dióxido de carbono e melhorar o sincronismo paciente-respirador, embora evitar sedação possa reduzir o tempo de ventilação e hospitalização.[A14] Em um estudo randomizado, nenhuma diferença foi encontrada entre dexmedetomidina e midazolam no tempo de sedação-alvo, mas a dexmedetomidina resultou em menos tempo de ventilação mecânica, menos delírio, hipertensão e taquicardia, porém maior incidência de bradicardia.[A15] Deve-se tomar cuidado com o uso de agentes paralisantes, especialmente quando os pacientes com asma também estiverem recebendo corticosteroides, uma vez que estes podem conduzir a fraqueza muscular prolongada e dificuldade resultante na extubação e na recuperação após internamento em unidade de cuidados intensivos.

Aumentar o tempo expiratório usando-se um maior pico de fluxo inspiratório pode ser útil de alguma forma, mas isso não é nem de perto tão eficaz quanto reduzir a ventilação-minuto. Não se conhece com certeza qual o nível de $PaCO_2$ (e pH) que deve ser tolerado, mas manter o pH mais alto do que aproximadamente 7,2 é um objetivo razoável se o paciente não apresenta efeitos adversos (p. ex., arritmias, aumento da insuficiência cardíaca direita), apesar de que valores muito mais baixos têm sido relatados nos estudos clínicos.

Em pacientes com DPOC em respiração espontânea, a adição de PEEP externa em um nível que seja levemente menor do que o necessário para sobrepor-se à auto-PEEP pode reduzir o esforço inspiratório de que o paciente precisa para gerar o início do fluxo inspiratório e não aumentar a P_{plat}. Essa estratégia não parece ser tão eficiente em pacientes com mal asmático, nos quais isso pode causar um aumento na P_{plat}. As medidas de auto-PEEP pela oclusão das vias aéreas podem não ser precisas em pacientes com mal asmático, provavelmente por causa do aprisionamento de gás ao final da expiração com o fechamento de regiões pulmonares que não se comunicam com as vias aéreas centrais.

Descontinuação da ventilação mecânica

Para minimizar as consequências iatrogênicas da entubação e da ventilação mecânica, a descontinuação da ventilação mecânica e a extubação devem ocorrer tão logo seja possível. Entretanto, se a retirada for muito precoce, o paciente pode deteriorar e necessitar de reentubação de urgência.

Desde o início da ventilação mecânica, é importante que o médico comece a planejar a eventual retirada do suporte ventilatório. Um aspecto-chave dessa abordagem é a avaliação seriada, com o tratamento agressivo dos fatores que contribuem para dependência do suporte ventilatório, incluindo fatores relacionados ao sistema respiratório (p. ex., músculos respiratórios), fatores cardiovasculares (p. ex., isquemia do miocárdio), fatores neurológicos (p. ex., fraqueza dos músculos respiratórios) e fatores metabólicos (p. ex., consumo de oxigênio aumentado).

Duas principais estratégias de desmame foram historicamente utilizadas: um modo ventilatório que apresse o processo de desmame e a monitoração diária do paciente com critérios que sugiram a probabilidade de sucesso no desmame e um teste de respiração espontânea para aqueles que tenham probabilidade de sucesso. A pesquisa de modos ventilatórios de desmame tem incluído estudos nos quais se permite que o paciente respire espontaneamente ofertando um suporte de gás ao tubo traqueal (conhecido como tubo T), estudos com VMI e estudos com ventilação com pressão de suporte. Em todas as abordagens, o nível de suporte ventilatório vai sendo gradualmente reduzido até que a extubação seja tolerada pelo paciente. Esses métodos foram comparados em estudos randomizados controlados, com resultados mistos, apesar de o desmame com VMI parecer ser menos favorável na maioria dos estudos. Dessa mesma forma, utilizando-se os critérios ventilatórios de predição de sucesso no desmame, os resultados têm sido desanimadores, principalmente porque alguns pacientes que não atingem os critérios serão extubados com sucesso se lhes for dada a oportunidade de respirar espontaneamente. Uma variável facilmente mensurável é o chamado índice de respiração rápida e superficial, no qual a frequência respiratória é dividida pelo volume corrente (em litros); um valor menor do que 105 sugere a capacidade de desmame; entretanto, resultados falso-negativos e falso-positivos do teste ocorrem com frequência.

Mais recentemente, a abordagem de desmame tem sido baseada no conceito de que um paciente está pronto para ser retirado do suporte ventilatório quando o processo da doença de base que levou à entubação foi resolvido ou melhorou substancialmente. Em vez de serem aplicados rigorosos critérios ventilatórios, o único critério é que o paciente esteja clinicamente estável (i.e., tenha demonstrado melhoras no processo de base), esteja hemodinamicamente estável e que tenha necessidades de oxigênio que possam ser satisfeitas por meio de máscara facial, uma vez que o paciente seja extubado.[8] Se o paciente atender a esses critérios gerais, então um teste de respiração espontânea é recomendado (Fig. 105-5); se o paciente passar no teste, poderá ser extubado. Uma conclusão é que um desmame gradual não é necessário; pelo contrário, pacientes devem ser avaliados diariamente para a possibilidade de desmame do suporte ventilatório, e, se eles não estiverem prontos, um modo ventilatório confortável, que não leve à fadiga, deve ser utilizado entre as avaliações. Modos ventilatórios assistidos são preferidos entre as tentativas de respiração espontânea. Após extubação, a evidência sugere que a ventilação não invasiva pode ser benéfica em pacientes hipercápnicos ou de elevado risco.[9]

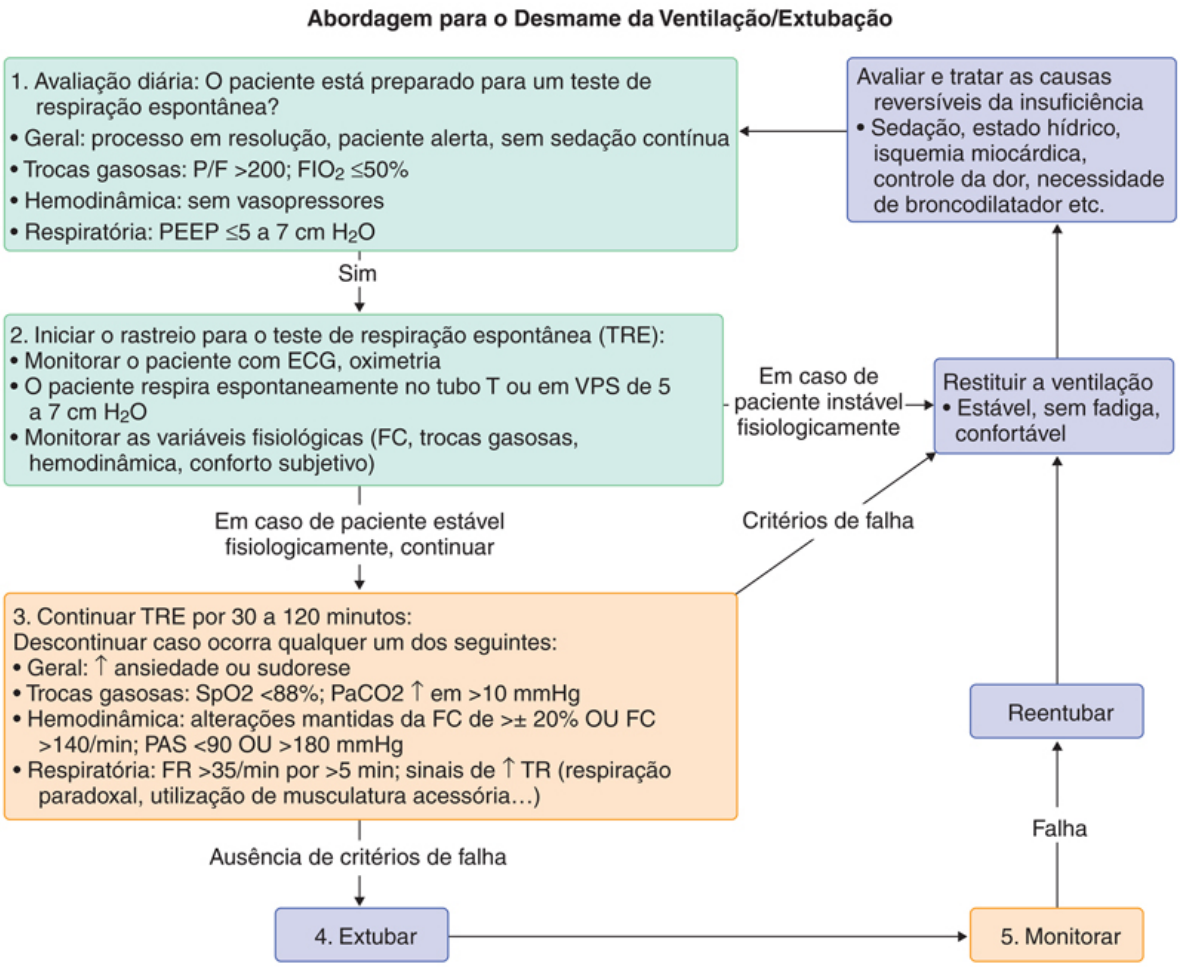

FIGURA 105-5 **Algoritmo para avaliar se um paciente está pronto para ser liberado da ventilação mecânica e extubado.**
ECG = eletrocardiograma; FC = frequência cardíaca; FR = frequência respiratória; PAS = pressão arterial sistólica; P/F = PaO_2/FIO_2; SpO_2 = saturação de oxigênio com base na oximetria de pulso; TR = trabalho respiratório; VPS = ventilação com pressão de suporte.

Uma recomendação importante em relação ao desmame ou retirada da ventilação mecânica é que as unidades de cuidados intensivos devem desenvolver protocolos para serem implementados por outros profissionais de saúde que não médicos. Três grandes estudos randomizados demonstraram que protocolos implementados por profissionais de saúde outros que não os médicos melhoraram o cuidado e foram associados à redução substancial nos custos, comparados com abordagens gerenciadas de maneira padrão, mesmo que as características dos protocolos sejam diferentes. Uma estratégia de despertar espontâneo, com base na interrupção de sedativos, com testes de respiração espontânea melhorou taxas de extubação, reduziu o tempo de permanência na unidade de terapia intensiva e reduziu a mortalidade em 32%.[A16]

Uma questão importante a ser avaliada antes da extubação é a patência das vias aéreas e se o paciente é capaz de eliminar as secreções após a extubação. A avaliação da existência de vias aéreas patentes pode ser conseguida medindo-se o *volume com o balonete vazio*, e observando-se a diferença entre os volumes correntes inspiratórios e expiratórios quando o balonete do tubo está desinsuflado. Se essa diferença for maior do que 110 mL, geralmente é uma indicação de que não haverá grandes obstruções de vias aéreas superiores após a extubação. Apesar de esse teste não ser necessário antes da extubação, um baixo escape de volume com o balonete vazio alerta para cuidados adicionais, como a disponibilidade de equipamento e pessoal para o manejo de uma reentubação difícil, quando da extubação do paciente. Em pacientes que têm sido ventilados por mais de 36 horas, a metilprednisolona (20 mg por via intravenosa) iniciada 12 horas antes de uma extubação planejada e repetida a cada 4 horas até a remoção do tubo, reduz substancialmente o edema laríngeo pós-extubação e a necessidade de reentubação em 50%.[A17]

A despeito do uso de todas essas técnicas, aproximadamente 5% a 25% dos pacientes terão de ser reentubados e ter a ventilação mecânica reinstituída. Uma vez que o paciente é reentubado, é necessário que mais uma vez sejam avaliadas as causas respiratórias e não respiratórias para essa falha.

A escolha de um protocolo de desmame específico deve ser decisão da instituição e deve ser individualizada para um grupo específico de pacientes. Ao instituir esses protocolos, vários pontos-chave devem ser reconhecidos. Primeiro, protocolos são roteiros que não devem substituir o julgamento clínico. Se um médico não seguir alguns aspectos de um protocolo, deve existir um mecanismo para apontar qual parte das recomendações não foi aceita, com uma explicação do motivo; esses dados devem ser conferidos e usados para a reavaliação do protocolo. Segundo, protocolos devem ser vistos como estruturas dinâmicas que estão abertas a mudanças e devem ser reavaliados de maneira regular. Terceiro, a implementação de um protocolo requer recursos adequados, e a instituição deve não só desenvolver protocolos, como também aplicá-los e avaliá-los regularmente.

Referência de Grau A

A1. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363:1107–1116.

A2. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:795–805.

A3. Young D, Lamb S, Shah S, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:806–813.

A4. Williams JW, Cox CE, Hargett CW, et al. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation (NPPV) for Acute Respiratory Failure. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews, No. 68. Report No. 12-EHC089-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012.

A5. Gray A, Goodacre S, Newby DE, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2008;359:142–151.

A6. Terragni PP, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early vs late tracheotomy for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adult ICU patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:1483–1489.

A7. Young D, Harrison DA, Cuthbertson BH, et al. Effect of early vs late tracheostomy placement on survival in patients receiving mechanical ventilation: the TracMan randomized trial. *JAMA*. 2013;309:2121–2129.

A8. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1301–1308.

A9. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010;303:865–873.

A10. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2008;359:2095–2104.

A11. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2013;17:R43.

A12. Hu SL, He HL, Pan C, et al. The effect of prone positioning on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2014;18:R109.

A13. Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:2159–2168.

A14. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet*. 2010;375:475–480.

A15. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009;301:489–499.

A16. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:126–134.

A17. Francois B, Bellissant E, Gissot V, et al. 12-h pretreatment with methylprednisolone versus placebo for prevention of postextubation laryngeal oedema: a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007;369:1083–1089.

Referências Gerais

1. Bello G, De Pascale G, Antonelli M. Noninvasive ventilation: practical advice. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19:1–8.
2. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013;369:2126–2136.
3. Saddy F, Sutherasan Y, Rocco PR, et al. Ventilator-associated lung injury during assisted mechanical ventilation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35:409–417.
4. Kallet RH, Matthay MA. Hyperoxic acute lung injury. *Respir Care*. 2013;58:123–141.
5. Wilson JG, Matthay MA. Mechanical ventilation in acute hypoxemic respiratory failure: a review of new strategies for the practicing hospitalist. *J Hosp Med*. 2014;9:469–475.
6. Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, et al. The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:520–531.
7. Ramsay M, Hart N. Current opinions on non-invasive ventilation as a treatment for chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19:626–630.
8. Macintyre NR. Evidence-based assessments in the ventilator discontinuation process. *Respir Care*. 2012;57:1611–1618.
9. Thille AW, Richard JC, Brochard L. The decision to extubate in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:1294–1302.

No Brasil

Recentemente, a Sociedade Brasileira de Medicina Intensiva e a Sociedade Brasileira de Pneumologia publicaram o documento “Diretrizes Brasileiras de Ventilação Mecânica 2013”, revendo as técnicas e evidências existentes.
(http://itarget.com.br/newclients/sbpt.org.br/2011/downloads/arquivos/Dir_VM_2013/Diretrizes_VM2013_SBPT_AMIB.pdf)

Abordagem ao paciente em choque

Emanuel P. Rivers

Definição

A característica principal do choque é a hipoperfusão tecidual, e não um nível específico de pressão sanguínea arterial sistêmica. O quadro clínico pode ser crítico ou óbvio.

Epidemiologia

Mais de 1,2 milhão de pacientes apresentam-se em choque ou desenvolvem o choque em hospitais americanos a cada ano, com um custo anual ao país de mais de US$ 100 bilhões. O choque pode ser classificado como hipovolêmico, cardiogênico (Cap. 107) extracardíaco/obstrutivo, distributivo ou dissociativo.[1]

Biopatologia

A oferta e utilização de oxigênio são essenciais para a viabilidade celular, e a falha em liberar ou utilizar o oxigênio é essencial ao conceito de choque e sua patogênese (Fig. 106-1). O fornecimento de oxigênio sistêmico (i.e., a quantidade de oxigênio liberado para os tecidos por sangue arterial) depende da concentração de hemoglobina no sangue, da saturação fracional da hemoglobina com oxigênio (SaO_2), da quantidade de oxigênio dissolvido no sangue (PaO_2) e do débito cardíaco. O débito cardíaco é o produto da frequência cardíaca pelo volume sistólico. O volume sistólico é determinado pela pré-carga e a pós-carga ventricular, assim como pela contratilidade do coração do lado direito ou esquerdo. A resistência vascular sistêmica (RVS), a força de resistência à contração cardíaca, pode ser calculada com a equação 1:

$$RVS = (PAM - PVC) * 80 / DC \quad (1)$$

$$PAM = \text{pressão arterial diastólica} + (\text{sistólica} - \text{pressão arterial diastólica}) / 3 \quad (2)$$

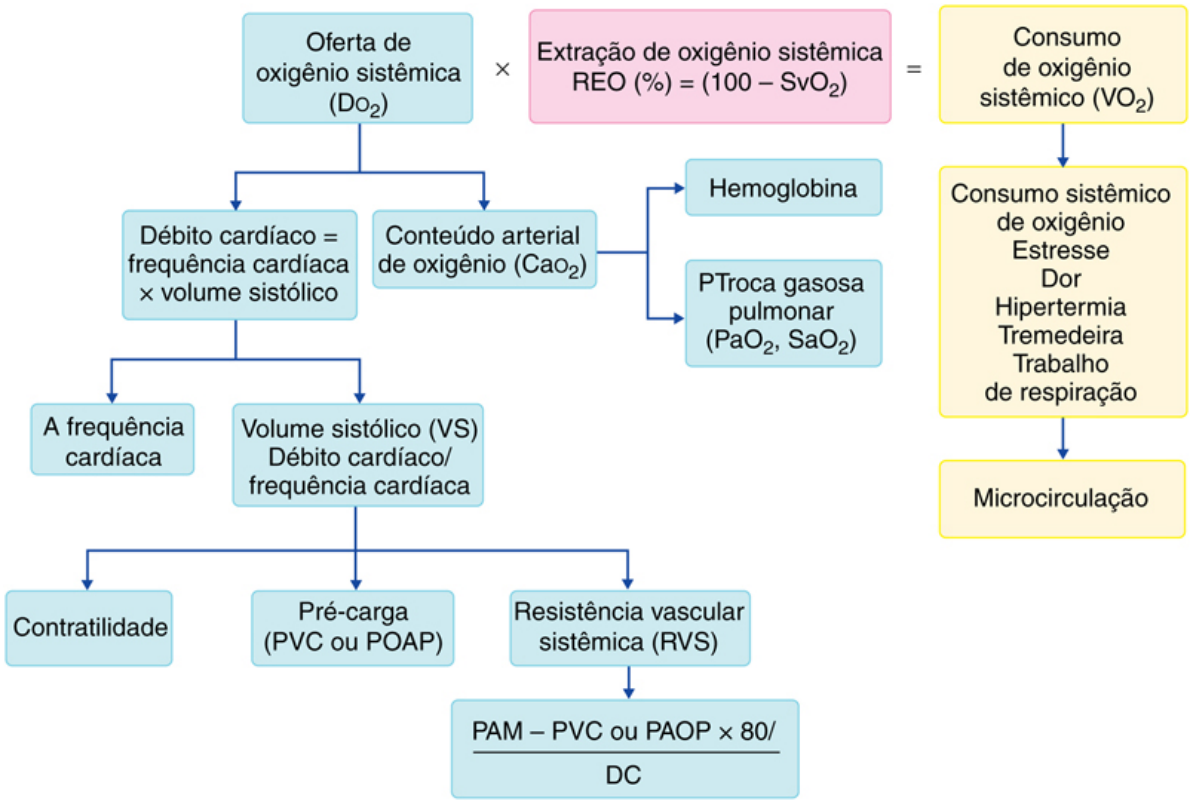

FIGURA 106-1 A hemodinâmica, o transporte de oxigênio e a utilização de componentes de oxigênio do tratamento de choque.
A oferta de oxigênio sistêmico (DO_2) é afetada por débito cardíaco (DC) e o conteúdo de oxigênio arterial. Os determinantes de sangue cardíaco e pulmonar da DO_2 são indicados. PAM = pressão arterial média; POAP = pressão de oclusão da artéria pulmonar; PVC = pressão venosa central; REO = razão de extração de oxigênio.

PAM significa pressão arterial sistêmica média, PVC significa pressão venosa central e DC o débito cardíaco. A RVS é determinada principalmente pelo grau do tônus vasomotor nos esfíncteres pré-capilares de músculo liso.

A circulação sistêmica é normalmente autorregulada, de modo que, quando a pressão arterial sistêmica aumenta, o diâmetro do vaso diminui para manter o fluxo em um nível estável. O significado clínico dessas relações é aparente quando um paciente apresenta uma diminuição no débito cardíaco, mas um aumento compensatório na RVS mantém uma PAM normal. Apesar de a pressão sanguínea estar próxima do normal, no entanto, os pacientes estão em "choque crítico" por causa da hipoperfusão tecidual. Os mecanismos compensatórios são específicos de órgãos. O fluxo sanguíneo para os órgãos, como coração e cérebro, é cuidadosamente regulado e mantido em uma ampla escala de variação das pressões arteriais. No entanto, em outros órgãos, como no intestino ou fígado, a autorregulação não é tão rigorosamente mantida.

O consumo de oxigênio sistêmico, que é a quantidade de oxigênio consumida por minuto, é calculado como a oferta de oxigênio sistêmico multiplicada pela taxa de extração de oxigênio sistêmico. A demanda de oxigênio é a quantidade necessária de oxigênio por tecidos para evitar o metabolismo anaeróbico. Normalmente, a oferta de oxigênio sistêmico é suficiente de modo que o consumo de oxigênio sistêmico não seja alterado ou não seja dependente de modificações na oferta. Entretanto, se a oferta de oxigênio sistêmico cair abaixo de um valor crítico, um aumento compensatório na taxa de extração de oxigênio mantém o consumo de oxigênio sistêmico em níveis adequados para atender às demandas de oxigênio sistêmico. Quando essa resposta compensatória na taxa de extração de oxigênio for inadequada para atender às demandas de oxigênio sistêmico, ocorrerá a troca do metabolismo aeróbico para o anaeróbico, um metabolismo menos eficaz. O resultado é a depleção de trifosfato de adenosina (ATP) e das reservas intracelulares de energia. Ocorre a acidose intracelular, e a glicólise anaeróbica leva à produção de lactato. Abaixo desse valor crítico de oferta de oxigênio sistêmico, o consumo do mesmo é dependente da oferta de oxigênio sistêmico, uma relação chamada de *dependência fisiológica do suprimento de oxigênio.* Esse valor crítico de entrega de oxigênio sistêmico varia substancialmente devido a condições comórbidas ou preexistentes que afetam a taxa de utilização sistêmica de oxigênio.

Existe uma dependência patológica sistêmica de oferta de oxigênio em pacientes portadores de sepse, trauma ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e após a ressuscitação de parada cardíaca prolongada. Esses pacientes têm oferta sistêmica de oxigênio em níveis normais ou elevados, mas um comprometimento da utilização de oxigênio. Essa condição de hipoxia tecidual citopática é o resultado de uma distribuição inadequada do fluxo sanguíneo ou de um defeito na utilização subcelular ou da microcirculação dos substratos. Essa dependência do suprimento patológico é acompanhada por altíssimos níveis de saturação de oxigênio venoso misto ou hiperoxia venosa, bem como por níveis elevados de lactato. Acredita-se que esse processo seja um mecanismo importante de lesão celular nas várias formas de choque.

Respostas Compensatórias

As pequenas reduções na pressão sanguínea arterial e a oferta de oxigênio sistêmico ativam o reflexo barorreceptor via receptores de estiramento ou sensores localizados no seio carotídeo, na vasculatura esplâncnica, no arco aórtico, no átrio direito e no aparelho justaglomerular do rim, assim como em quimiorreceptores sensíveis à concentração de dióxido de carbono ou oxigênio localizados no sistema nervoso central, principalmente na medula oblonga. Essas respostas compensatórias mediadas pela ativação do sistema nervoso simpático incluem as seguintes: (1) liberação de cortisol, aldosterona e epinefrina; (2) ativação do sistema renina-angiotensina; (3) liberação de arginina vasopressina a partir da hipófise posterior; (4) aumento da contratilidade miocárdica e frequência cardíaca; (5) constrição dos vasos de capacitância venosa e arterial, particularmente no leito esplâncnico, aumentando, assim, o retorno venoso; (6) redistribuição do fluxo sanguíneo para longe dos leitos de músculo esquelético e das vísceras esplâncnicas; e (7) a criação de um ambiente tecidual local para aumentar a oferta de oxigênio para os tecidos e melhorar sua extração em razão da acidose, pirexia e do aumento do 2,3-difosfoglicerato das hemácias.

Respostas não Compensatórias

As respostas não compensatórias se desenvolvem quando ajustes fisiológicos são exagerados ou levam a resultados patológicos. O choque vasodilatador resulta de muitas fontes, incluindo a síntese não regulada de óxido nítrico, síntese inadequada de ATP nas células do músculo vascular liso, na ativação da enzima poli(ADP-ribose) polimerase 1, nos mediadores lipídicos e na abertura dos canais de potássio sensíveis a ATP nas células do músculo vascular liso. Esse ataque multifacetado leva ao acúmulo de fluido intersticial e edema celular, que impede a difusão de oxigênio a partir dos capilares, causando uma falha de transporte de íons dependente de energia da célula, uma produção de lactato e uma incapacidade de manter os gradientes transmembranas normais de potássio, cloro e cálcio. As células perdem sua habilidade para utilizar oxigênio disponível como resultado de disfunção mitocondrial, metabolismo anormal dos carboidratos e falha de muitas das reações enzimáticas dependentes de energia.

A acidose comumente acompanha o choque. Quando uma molécula de ATP é hidrolisada a difosfato de adenosina (ADP) e fosfato inorgânico, a reação também gera um próton. O rendimento líquido de prótons é positivo quando o ATP é hidrolisado na célula e, então, regenerado apenas pela quebra anaeróbica de glicose. Assim, durante a glicólise anaeróbica, o uso de ATP para energizar os processos celulares, juntamente com a produção anaeróbica de ATP pelas reações de fosforilação de nível de substrato, resulta em desenvolvimento de acidose.

As células em órgãos como rins, fígado e cérebro podem converter o lactato em glicose pela gliconeogênese ou oxidar o lactato e então, finalmente, o piruvato para dióxido de carbono e água.

Os níveis de lactato são um reflexo da hipoxia tecidual, do *clearance* e das fontes alternativas de produção. Quando a circulação esplâncnica está comprometida no choque, o *clearance* de lactato hepático é prejudicado, contribuindo para o aumento dos níveis de lactato na circulação. Na sepse, entretanto, a taxa de glicólise aumenta, mesmo na ausência de hipoxia tecidual. Esse fenômeno, que tem sido denominado *glicólise aeróbica acelerada*, pode refletir uma mudança na proporção da forma ativa para a inativa de piruvato desidrogenase, que é a etapa limitante da taxa para a entrada de substrato para o ciclo do ácido tricarboxílico mitocondrial.

Quando a oferta de oxigênio sistêmico continua a não atender às demandas de oxigênio sistêmico, o débito de oxigênio se acumula. Podem ocorrer três fases de choque. O primeiro estágio, chamado de inicial, reversível ou em choque compensado, é caracterizado por respostas compensatórias para minimizar a lesão tecidual. Essa fase de choque pode ser autolimitada, com recuperação completa e morbidade residual mínima se a causa for reconhecida e tratada precocemente. Se o débito de oxigênio substancial persistir sem retribuição ou resolução conveniente, a inflamação e as lesões celulares e microvasculares definem o segundo estágio de choque, o qual está associado à recuperação prolongada e geralmente é complicado pela falência de órgãos, incluindo lesão pulmonar aguda e lesão renal aguda. O terceiro estágio é o último, irreversível, ou choque descompensado. Nessa situação, o débito de oxigênio é grande e a retribuição é lenta a inexistente. Quando o choque atinge esse ponto, a lesão celular e tecidual é extensa e basicamente irreversível. A progressão à falência múltipla de órgãos e/ou morte é inevitável independentemente da terapia.

Manifestações clínicas

Os cinco tipos gerais de choque são cardiogênico, distributivo, hipovolêmico, obstrutivo e dissociativo. A distinção entre essas cinco síndromes de choque pode ser feita pela combinação de quadro clínico, histórico e medições hemodinâmicas. O choque cardiogênico (Cap. 107) e as síndromes de choque relacionadas à sepse (Cap. 108) são discutidos com detalhes em outras partes.

A apresentação clínica do choque é variável e depende da causa inicial e da resposta de múltiplos órgãos. O choque normalmente se apresenta como hipotensão arterial sistêmica absoluta ou relativa e evidência de disfunção de órgão final (Tabela 106-1). Mesmo um único episódio hipotensor na admissão hospitalar está associado a mortalidade intra-hospitalar aumentada. As extremidades são frias e pálidas se o choque é associado à vasoconstrição periférica, que é típico de choques hipovolêmicos, cardiogênicos e obstrutivos, mas são tipicamente quentes e rosadas à vasodilatação periférica de choque distributivo e choque dissociativos (envenenamento por cianeto). Pele sarapintada é um achado físico que se correlaciona com comprometimento hemodinâmico, falência de órgão e mortalidade.[2]

Tabela 106-1

Exame físico e sinais laboratoriais selecionados no choque

Sistema nervoso central	Delírio agudo, inquietação, desorientação, confusão e coma, que podem ser secundários à diminuição da pressão de perfusão cerebral (pressão arterial média menos a pressão intracraniana). Os pacientes com hipertensão crônica ou aumento da pressão intracraniana podem ser sintomáticos em pressões arteriais normais. A respiração de Cheyne-Stokes pode ser vista com insuficiência cardíaca descompensada grave. A cegueira pode ser uma queixa de apresentação ou complicação.
Temperatura	A hipertermia resulta em respiração excessiva tecidual e maior requerimento de oferta de oxigênio sistêmico. A hipotermia pode ocorrer quando a diminuição da oferta de oxigênio sistêmico ou a respiração celular enfraquecida diminuem a geração de calor.
Pele	As extremidades distais frias (níveis de bicarbonato sérico baixo e de lactato arterial alto combinados) ajudam a identificar os pacientes com hipoperfusão. Palidez, cianose, sudorese e redução da recarga capilar, extremidades pálidas, escuras, pegajosas ou sarapintadas indicam hipoperfusão sistêmica. Membranas mucosas secas e diminuição de turgor da pele indicam baixo volume vascular. A baixa temperatura dos dedos se correlaciona com a gravidade do choque.
Cardiovascular geral	Distensão das veias do pescoço (p. ex., insuficiência cardíaca, embolia pulmonar, tamponamento pericárdico) ou achatamento (p. ex., hipovolemia), taquicardia e arritmias. A diminuição da pressão de perfusão coronariana pode levar à isquemia, à diminuição da complacência ventricular e ao aumento da pressão diastólica ventricular esquerda. Um sopro cardíaco em "roda de moinho" pode ser ouvido com uma embolia gasosa.
Frequência cardíaca	Geralmente elevada. Entretanto, a bradicardia paradoxal pode ser vista em pacientes com doença cardíaca preexistente e hemorragia grave. A variabilidade da frequência cardíaca é associada a maus resultados.
Pressão arterial sistólica	Na realidade, pode aumentar levemente quando a contratilidade cardíaca aumenta em choque precoce e cai quando o choque avança. Um único episódio de células indiferenciadas, hipotensão com uma pressão arterial sistólica <80 mmHg acarreta uma mortalidade intra-hospitalar de 18%.
Pressão arterial diastólica	Correlaciona-se com a vasoconstrição arteriolar e pode elevar-se inicialmente no choque, e cai quando a compensação cardiovascular falha.
Pressão de pulso	Definida como pressão sistólica menos pressão diastólica e relacionada com o volume sistólico e a rigidez da aorta. Aumenta precocemente em choque e diminui antes de a pressão sistólica cair.
Pulso paradoxal	Uma mudança exagerada na pressão arterial sistólica com a respiração (a pressão sanguínea sistólica declina em >10 mmHg) observada em asma, tamponamento cardíaco e embolia gasosa.
Pressão média arterial	Pressão arterial diastólica + [pressão de pulso/3]
Índice de choque	Pressão arterial sistólica/frequência cardíaca. Normal = 0,5 a 0,7. A elevação persistente do índice de choque (>1,0) indica função ventricular esquerda enfraquecida (como resultado da perda de sangue e/ou depressão cardíaca) e está associada a aumento da mortalidade.
Respiratória	Taquipneia, aumento da ventilação-minuto, aumento do espaço morto, broncospasmo, hipocapnia com progressão para insuficiência respiratória, lesão pulmonar aguda e síndrome do desconforto respiratório em adultos.
Abdome	Os estados de baixo fluxo podem resultar em dor abdominal, íleo, sangramento gastrointestinal, pancreatite, colecistite acalculosa, isquemia mesentérica e choque no fígado.
Renal	Pelo fato de o rim receber 20% do débito cardíaco, o débito cardíaco baixo reduz a taxa de filtração glomerular e redistribui o fluxo sanguíneo renal do córtex renal em direção à medula renal, levando à oligúria. Poliúria paradoxal na sepse precoce pode ser confundida com a hidratação adequada.
Metabólica	A alcalose respiratória é a primeira anormalidade acidobásica, mas acidose metabólica ocorre quando o choque progride. Hiperglicemia, hipoglicemia e hipercalemia podem se desenvolver.

Os achados neurológicos mais frequentes em choque são as alterações do nível de consciência, variando da confusão ao coma. Muitas das manifestações clinicamente evidentes do comprometimento cardíaco no choque resultam da estimulação simpaticossuprarrenal, sendo a taquicardia o indicador mais sensível da presença do choque. A lesão pulmonar aguda, que pode ser imediata ou tardia, causa prejuízo da troca de gás; o trabalho respiratório é aumentado e a fadiga da musculatura respiratória e insuficiência ventilatória necessitam de ventilação mecânica. A hipovolemia com ou sem necrose tubular aguda resulta em oligúria, embora a poliúria possa ser vista em choque precoce.

As manifestações clínicas típicas do comprometimento do intestino durante o choque incluem dor abdominal, íleo, gastrite erosiva, pancreatite, colecistite acalculosa e hemorragia submucosa. Se a integridade da barreira intestinal for comprometida, bactérias e suas toxinas são translocadas para a corrente sanguínea. A manifestação mais comum do comprometimento do fígado no choque é um discreto aumento nos níveis séricos das transaminases e da desidrogenase lática. Na hipoperfusão grave, as alterações hepáticas podem se manifestar por elevações maciças das transaminases e extensa lesão hepatocelular.

A trombocitopenia pode resultar da diluição durante a reposição de volume ou da destruição imunológica das plaquetas, que é especialmente comum durante o choque séptico. A ativação da cascata da coagulação pode levar à coagulação intravascular disseminada (Cap. 175) que resulta em trombocitopenia, diminuição do fibrinogênio, elevação dos produtos de degradação da fibrina e anemia hemolítica microangiopática. O achado de hemácias nucleadas em um esfregaço de sangue periférico está associado a aumento da mortalidade intra-hospitalar.[3]

Choque Hipovolêmico

O choque hemorrágico, seja de hemorragia interna ou externa, é a causa mais comum de choque hipovolêmico (Tabela 106-2). O choque hipovolêmico não hemorrágico pode ser causado por desidratação grave devido à excreção urinária maciça ou de perdas de fluidos gastrointestinais. Tais perdas são comuns em condições como cetoacidose diabética (Cap. 229) ou diarreia de algumas doenças infecciosas como a cólera (Cap. 302). As grandes perdas insensíveis de água ou perspiração podem precipitar o choque em pacientes com grandes queimaduras (Cap. 111) ou internação (Cap. 109). O sequestro de fluido no compartimento extravascular, comumente referido como "terceiro espaço", pode causar choque em pacientes como resultado de uma cirurgia, obstrução intestinal, insuficiência hepática (Cap. 154), inflamação sistêmica, pancreatite aguda (Cap. 141), ou lesões térmicas (Cap. 111).[4] Independentemente de o choque hipovolêmico ocorrer devido à hemorragia ou a perdas de líquido, a velocidade de perda é um componente crítico da apresentação. Se a perda de volume ocorrer em uma taxa lenta, os mecanismos compensatórios são em geral eficazes, e qualquer quantidade de depleção de volume geralmente é mais bem tolerada do que se o mesmo volume for perdido agudamente. Além disso, as doenças subjacentes, especialmente aquelas que limitam a reserva cardíaca, podem influenciar a gravidade clínica de um insulto hipovolêmico. Como a importância da microcirculação continua sendo elucidada, esta pode se tornar um alvo de futuras estratégias de abordagem.

Tabela 106-2

Classificação de choque hemorrágico*

	CLASSE I	CLASSE II	CLASSE III	CLASSE IV
Perda de sangue (mL)	Até 750	750-1.500	1.500-2.000	>2.000
% de Volume	Até 15	15-30	30-40	>40
Pulsação arterial (por min)	<100	>100	>120	>140
Pressão arterial	Normal	Normal	Reduzida	Reduzida
Pressão de pulso	Normal ou aumentado	Reduzida	Reduzida	Reduzida
Frequência respiratória (por minuto)	14-20	20-30	30-40	>35
Produção de urina (mL/h)	>30	20-30	5-15	Insignificante
Status mental	Um pouco ansioso	Ligeiramente ansioso	Ansioso, confuso	Confuso, letárgico
Reposição dos fluidos	Cristaloide	Cristaloide	Cristaloide e sangue	Cristaloide e sangue

De Committee on Trauma of the American College of Surgeons. *Advanced Trauma Life Support for Doctors*. Chicago: American College of Surgeons; 1997:108

* Estimativas com base em um paciente com 70 kg.

Choque Distributivo

A causa mais importante e prevalente do choque distributivo é choque séptico (Cap. 108), mas anafilaxia (Cap. 253), *overdose* de drogas (Cap. 34), lesões neurogênicas e a crise addisoniana (Cap. 227) podem também produzir choque vasodilatador. A sepse pode ser uma combinação de hipovolemia, vasodilatação, supressão do miocárdio e o uso de oxigênio tecidual prejudicado (choque dissociativo). Em aproximadamente 10% a 15% dos pacientes com choque séptico, a disfunção miocárdica resulta em uma forma cardíaca baixa de choque. As intervenções precoces (Cap. 108) podem melhorar os desfechos substancialmente.

Choque Cardiogênico

O choque cardiogênico (Cap. 107) é definido por uma diminuição na oferta de oxigênio sistêmico causada por uma deterioração aguda ou crônica da função cardíaca devido às causas miocárdica, valvular, estrutural, tóxica ou infecciosa. O quadro clínico de choque cardiogênico é variável, dependendo de qual componente estrutural do ventrículo é prejudicado.

Choque Obstrutivo Extracardíaco

Essa forma de choque resulta de uma obstrução ao fluxo na circulação. Os exemplos incluem o enchimento diastólico enfraquecido do ventrículo direito (p. ex., síndrome da veia cava superior; Cap. 179), obstrução do débito ventricular direito (p. ex., embolia pulmonar maciça; Cap. 98) e um êmbolo proveniente de *bypass* cardiopulmonar ou da colocação de um cateter venoso central (Cap. 98). A hipertensão arterial sistêmica (Cap. 67) grave o suficiente para comprometer a função ventricular esquerda ou tamponamento pericárdico agudo ou a pericardite constritiva (Cap. 77) também pode produzir um padrão de choque obstrutivo.

Choque Dissociativo

O choque dissociativo resulta de anormalidades microvasculares, com má distribuição ou *shunt* do fluxo sanguíneo ou hipoxia tecidual citopática. O choque dissociativo inclui distúrbios que inibem a utilização de oxigênio, tais como envenenamento por cianeto (Cap. 110), o uso de nitroprussiato de sódio e sepse.

Estados de Choque Mistos

O choque pode surgir a partir de múltiplas causas. Por exemplo, um paciente com pneumonia e um histórico de cardiomiopatia isquêmica pode apresentar uma hipodinâmica maior do que um estado hiperdinâmico quando combinado com sepse. Assim, uma mistura de choque hipovolêmico, distributivo, cardiogênico, obstrutivo e dissociativo pode ser vista no mesmo paciente.

Diagnóstico

Um elemento-chave na abordagem para o choque é um histórico dirigido de problema e exame físico. Alguns pacientes apresentam poucos sintomas de fraqueza generalizada, letargia ou estado mental alterado. A discussão com o paciente e os membros da família deve abordar especificamente os sintomas que sugerem a depleção de volume, incluindo hemorragia, vômitos, diarreia, micção excessiva, perdas insensíveis devido à febre ou tontura ortostática. O histórico também deve inquirir sobre evidência atual ou prévia de doença cardiovascular, especialmente episódios de dor torácica (Cap. 51) ou sintomas de insuficiência cardíaca (Cap. 58). As doenças neurológicas prévias podem tornar os pacientes mais suscetíveis a complicações de hipovolemia. O uso de medicamentos, tanto daqueles prescritos quanto não prescritos, deve ser averiguado. Alguns medicamentos podem causar depleção de volume (p. ex., diuréticos), enquanto outros deprimem a contratilidade miocárdica (p. ex., β-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio). A possibilidade de uma reação anafilática a uma nova medicação ou a depressão cardiovascular devido à toxicidade medicamentosa deve ser considerada. Um histórico recente ou remoto do uso de esteroides pode sugerir insuficiência suprarrenal (Caps. 35 e 227).

O exame físico pode fornecer a informação crítica para auxiliar no diagnóstico (Tabela 106-1). Tradicionalmente, o choque é definido por uma pressão arterial sistólica abaixo de 90 mmHg ou 40 mmHg menor que a pressão arterial sistólica de linha de base se o paciente tem um histórico de hipertensão. A ultrassonografia pode ser incorporada em um protocolo formal para avaliar a função cardíaca, o enchimento das câmaras cardíacas e determinados aspectos da vasculatura periférica (Tabela 106-3).[5]

Tabela 106-3

Protocolo de ultrassom rápido no choque*

AVALIAÇÃO RÁPIDA	CHOQUE HIPOVOLÊMICO	CHOQUE CARDIOGÊNICO	CHOQUE OBSTRUTIVO	CHOQUE DISTRIBUTIVO
Coração	VE hipercontrátil Tamanho da cavidade VE pequeno	VE hipocontrátil ou dilatado	VE hipercontrátil Derrame pericárdico Tamponamento cardíaco Deformação do VD Trombo cardíaco	VE hipercontrátil na sepse precoce VE hipocontrátil na sepse tardia
Status de volume	VCI achatada Veias jugulares achatadas Líquido peritoneal (perda de líquido) Líquido pleural (perda de líquido)	VCI distendida Veias jugulares distendidas Edema pulmonar Líquido pleural ou peritoneal	VCI distendida Veias jugulares distendidas Pneumotórax	VCI normal ou pequena na sepse precoce Líquido peritoneal ou pleural
Sistema circulatório extracardíaco	Aneurisma abdominal Dissecção aórtica	Normal	TVP	Normal

TVP = trombose venosa profunda; VCI = veia cava inferior; VE = ventrículo esquerdo; VD = ventrículo direito.

* Modificada de Perera P, Mailhot T, Riley D, et al. The RUSH exam: Rapid Ultrasound in Shock in the evaluation of the critically ill. *Emerg Med Clin North Am.* 2010;28:29-56.

Acidose

Um tema comum no choque é que a hipoxia tecidual leva à acidose (Cap. 118), que se desenvolve como consequência de metabolismo anaeróbico e ocorre geralmente em paralelo com a gravidade do choque. As manifestações laboratoriais podem incluir um *deficit* de base, níveis arterial e venoso de pH baixos e um nível elevado de lactato sérico. O *deficit* de base é a diminuição absoluta da concentração sérica de bicarbonato (normal menos o bicarbonato do paciente). Um *deficit* de base de −2 a −5 é leve, de −6 a −14 é moderado, e grave é de −15 mmol/L ou maior. Quando os pacientes são ressuscitados com o uso de grandes volumes de salina normal, a grande carga de líquidos pode causar uma acidose dilucional, e a grande carga de cloreto pode induzir a acidose metabólica mesmo na ausência de hipoxia tecidual e do metabolismo anaeróbico. O *deficit* de base também pode ser causado por cocaína, álcool (Cap. 33) e cetoacidose diabética (Cap. 229). Apesar dessas limitações, o *deficit* de base proporciona ao clínico um indicador rápido para avaliar a gravidade de hiperfusão tecidual e a adequação da ressuscitação em aliviar o metabolismo anaeróbico e débito de oxigênio.

O pH baixo do sangue na acidose metabólica pode resultar de diferentes ácidos. A acidose causada por ânions lactatos e não identificados produz um hiato aniônico (*anion gap*). A concentração de lactato arterial aumenta com a elevação do metabolismo anaeróbico, como é visto no choque, mas também na cetoacidose diabética (Cap. 229), nutrição parenteral total (Cap. 217), convulsões (Cap. 403), deficiência de tiamina (Cap. 218), no tratamento da infecção por HIV com inibidores da protease (Cap. 388) e na administração de metformina, salicilato, isoniazida, propofol e cianeto (Cap. 110). Uma concentração de lactato maior que 4 mmol/L é incomum em pacientes hospitalizados normais e não criticamente doentes e justifica a preocupação. Uma concentração de lactato acima de 4 mmol/L é associada a uma mortalidade intra-hospitalar excedendo 25%, independentemente da causa, e a falha para diminuir os níveis de lactato durante as primeiras 6 horas de choque é associada a aumento da resposta inflamatória, desenvolvimento de insuficiência de órgãos e mortalidade. A diferença arteriovenosa do teor de dióxido de carbono está inversamente relacionada com o débito cardíaco. Quer as amostras sejam obtidas de uma artéria pulmonar ou da circulação venosa central, a relação e a interpretação clínica são as mesmas.

Débito Urinário

Os rins normalmente recebem 20% da oferta de oxigênio sistêmico, e devido a esta grande quantidade de fluxo sanguíneo por grama de tecido, eles são altamente sensíveis a alterações no fluxo sanguíneo renal. O débito urinário é um indicador valioso da perfusão renal e do fluxo de sangue para os órgãos vitais. Embora uma queda significativa na diurese possa indicar a redução do fluxo sanguíneo renal, um débito urinário adequado não indica sempre uma ressuscitação bem-sucedida. De fato, pode ocorrer poliúria paradoxal. Outros fatores que podem afetar o débito urinário incluem o uso de manitol ou diuréticos. As condições preexistentes, como insuficiência renal, também podem limitar a capacidade dessa medição para refletir a adequação de ressuscitação.

Tratamento

O objetivo inicial do tratamento é a restauração global e microvascular para níveis que sustentam a respiração celular aeróbica. Os múltiplos estudos randomizados demonstraram uma redução consistente e significativa na mortalidade quando o choque é revertido agressivamente antes que se desenvolva insuficiência de órgãos. Uma vez que esse tratamento inicial é realizado, o diagnóstico definitivo leva a uma terapia mais específica com base na causa de choque.

Os marcadores de choque servem não somente como ferramentas de diagnóstico para estratificação de risco, mas também como alvos ou objetivo almejado para a restauração precoce da perfusão tecidual adequada. O monitoramento clínico da oxigenação tecidual e a função do órgão envolvem comumente a medição de parâmetros tradicionais de ressuscitação, como frequência cardíaca, pressão arterial, estado mental, débito urinário e perfusão cutânea. Muitos médicos continuam a usar esses parâmetros como indicadores de que os desequilíbrios de oxigenação sistêmica foram corrigidos. Contudo, há evidência crescente de que os parâmetros clínicos podem ser indicadores fracos de que a hipoxia tecidual em curso e a disfunção microcirculatória estão associadas ao aumento da mortalidade.

Tratamento Inicial

O tratamento inicial de choque requer intervenções diagnósticas e terapêuticas, incluindo atenção às vias respiratórias, respiração, circulação, e o diagnóstico definitivo e o tratamento (Cap. 63). O primeiro passo para otimizar a oferta de oxigênio sistêmico é fornecer o oxigênio suplementar para aumentar o conteúdo de oxigênio arterial. Se houver alguma dúvida sobre a patência das vias respiratórias ou a adequação da ventilação, deve ser efetuada entubação endotraqueal e a ventilação mecânica, iniciada (Cap. 105). Ventilação mecânica ajuda a fornecer a oxigenação adequada e a eliminação de dióxido de carbono, além de diminuir na utilização de oxigênio pelos músculos respiratórios, que podem ser responsáveis por até 40% do consumo de oxigênio e produção de lactato.

Embora a entubação endotraqueal e a ventilação mecânica possam ser críticas para pacientes em choque, o aumento súbito na pressão das vias respiratórias pode levar a uma série de complicações hemodinâmicas deletérias, especialmente em pacientes que são hipovolêmicos ou vasodilatados ou têm função cardíaca comprometida. Em tais pacientes, a diminuição resultante do retorno venoso, o aumento da resistência vascular pulmonar e a diminuição da complacência ventricular podem levar à hipotensão e ao colapso cardiovascular.[6,7] Sedação precoce e relaxamento muscular com ventilação mecânica demonstraram um resultado benéfico, especialmente na lesão pulmonar aguda.[A1] No entanto, o uso precoce de agentes sedativos, ansiolíticos ou de indução durante e depois da entubação pode diminuir os níveis de catecolaminas, resistência vascular periférica e cortisol, podendo resultar em hipotensão. Se possível, as preparações devem ser feitas para monitorar as variáveis fisiológicas e assegurar a administração adequada de fluidos; o fornecimento de acesso rápido aos vasopressores deve fazer a pressão arterial sistêmica cair para níveis perigosamente baixos.

Na apresentação inicial, é uma boa prática colocar um ou dois cateteres intravenosos periféricos de amplo diâmetro (≥calibre 16) e administrar uma solução cristaloide (solução salina normal ou solução de Ringer lactato). Caso a PAM esteja abaixo de 60 a 65 mmHg, a pressão arterial sistólica, menor do que 90 mmHg ou evidências de hipoperfusão tecidual, um desafio hídrico intravenoso (20 a 40 mL/kg de cristaloide ou coloide) deve ser administrado rapidamente. Um *bolus* de 500 mL a cada 30 minutos titulado para PAM ou medição da pré-carga é recomendado. Em uma pessoa, o volume intravascular médio é de 5 L. Em estados de choque,

tais como choque séptico, nos quais a hipovolemia intravascular é uma característica predominante, uma quantidade de 5 a 6 L de líquido durante as primeiras 6 horas é considerada como um volume médio de ressuscitação. Se a hemorragia é considerada como causa de choque, o sangue deve ser utilizado para repor o volume. Os fluidos não devem ser suspensos, mesmo em pacientes com doença renal em fase terminal.

O acesso venoso central e o monitoramento da pressão arterial devem ser estabelecidos para administrar vasopressores e monitorar a hemodinâmica da gasometria venosa e da arterial, respectivamente. O monitoramento eletrocardiográfico e a medição contínua de saturação de oxigênio pela oximetria de pulso são coadjuvantes úteis. Em razão de a posição de Trendelenburg poder prejudicar a troca gasosa e promover a aspiração, uma alternativa é elevar as pernas do paciente acima do nível do coração com o paciente na posição supina.

Caso o paciente permaneça hipotenso, devem ser administrados vasopressores como a dopamina ou a norepinefrina (Tabela 106-4) para restabelecer a pressão arterial adequada, enquanto prossegue a avaliação diagnóstica. O tratamento com o uso de vasopressores não deve ser adiado enquanto se tenta obter uma volemia normal pelo uso de *bolus* de líquido, porque os pacientes com doença arterial coronariana e cerebrovascular podem ser intolerantes ao intervalo de hipotensão. No entanto, o uso de vasopressores pode também mascarar a hipovolemia quando aumentam a pressão arterial. Se o *status* do volume permanece indefinido ou a condição hemodinâmica exige desafios de fluidos repetidos ou tratamento com vasopressor, um cateter venoso central deve ser inserido para determinar a saturação de oxigênio venoso central, as pressões de enchimento ventriculares e o *status* de volume intravascular enquanto a ecocardiografia é realizada. Com base nesses dados, geralmente os pacientes podem ser classificados e tratados de acordo com seus padrões de transporte hemodinâmicos e de oxigênio (Figs. 106-2 e 106-3).

Tabela 106-4

Agentes vasopressores

AGENTE	INTERVALO DE DOSAGEM	VASCULATURA PERIFÉRICA		EFEITOS CARDÍACOS			USO TÍPICO
		VASOCONSTRIÇÃO	*VASODILATAÇÃO*	*FREQUÊNCIA CARDÍACA*	*CONTRATILIDADE*	*ARRITMIAS*	
Dopamina	1-4 μg/kg/min	0	1+	1+	1+	1+	"Dose renal" não melhora a função renal; pode ser utilizada com bradicardia e hipotensão
	5-10 μg/kg/min	1-2+	1+	2+	2+	2+	
	11-20 μg/kg/min	2-3+	1+	2+	2+	3+	Intervalo de vasopressor
Vasopressina	0,04-0,1 unidade/min	3-4+	0	0	0	1+	Choque séptico, estado de choque do *bypass* pós-cardiopulmonar, nenhum benefício na sepse
Fenilefrina	20-200 μg/min	4+	0	0	0	1+	Choque vasodilatador, melhor para taquicardia supraventricular
Norepinefrina	1-20 μg/min	4+	0	2+	2+	2+	Vasopressores de primeira linha para choque séptico, choque vasodilatador
Epinefrina	1-20 μg/min	4+	0	4+	4+	4+	Choque refratário, choque com bradicardia, choque anafilático
Dobutamina	1-20 μg/kg/min	1+	2+	1-2+	3+	3+	Choque cardiogênico, choque séptico
Milrinona	37,5-75 μg/kg *bolus* seguido de 0,375-0,75 μg/min	0	2+	1+	3+	2+	Choque cardiogênico, insuficiência cardíaca direita, dilata a artéria pulmonar; cautela na insuficiência renal

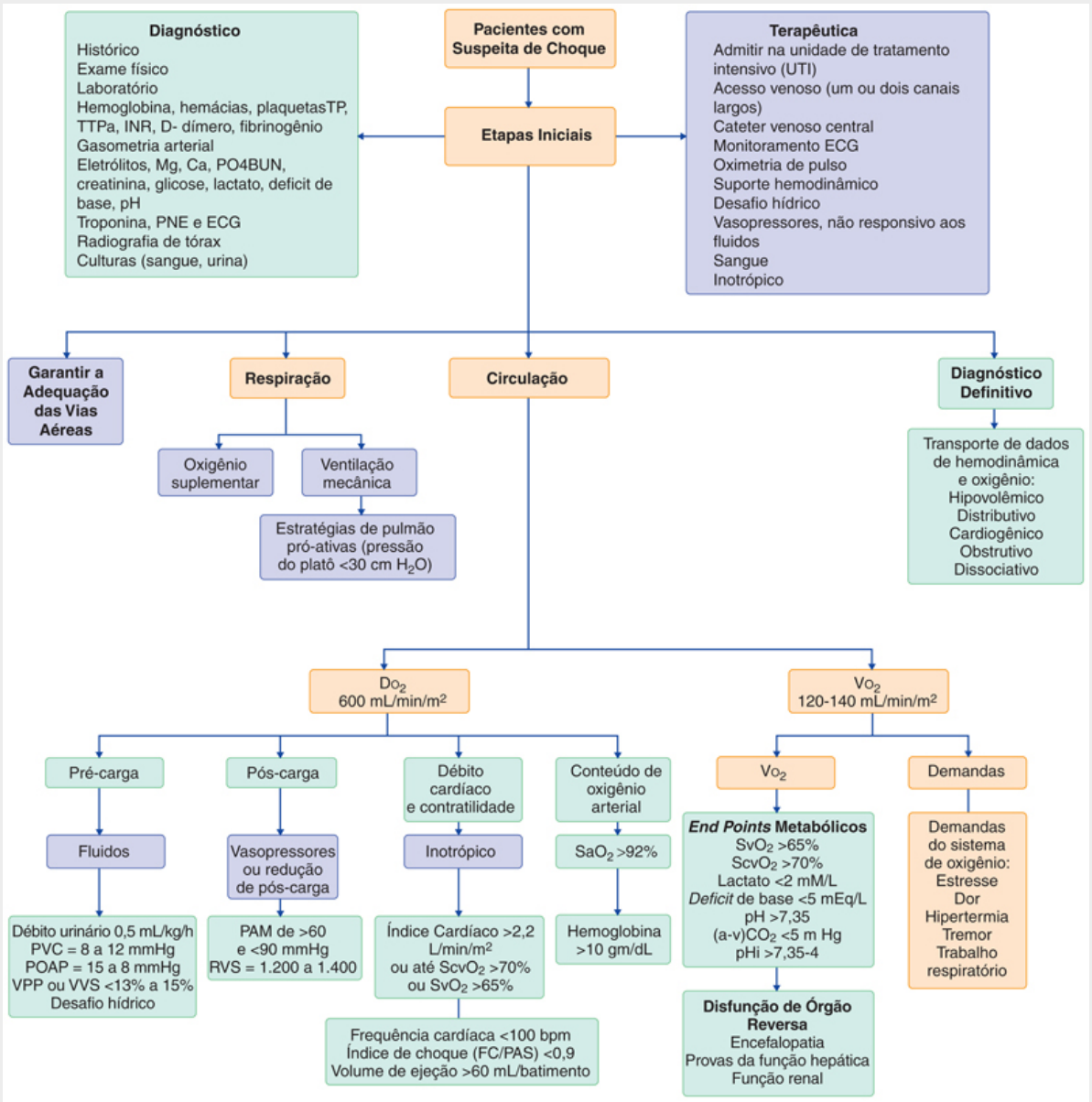

FIGURA 106-2 **Tratamento hemodinâmico geral.**
TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativada; bpm = batimentos por minuto; BUN = nitrogênio ureico sanguíneo; DO_2 = distribuição de oxigênio (sistêmica); ECG = eletrocardiograma; FC = frequência cardíaca; INR = relação normalizada internacional; PVC = pressão venosa central; PAM = pressão arterial média; PAS = pressão arterial sistólica; pHi = pH da mucosa intestinal; PNE = peptídeo natriurético encefálico; POAP = pressão de oclusão da artéria pulmonar; RVS = resistência vascular sistêmica; TP = tempo de protrombina; VO_2 = consumo (sistêmico) de oxigênio; VVP = variação de pressão de pulso; VVS = variação do volume sistólico;

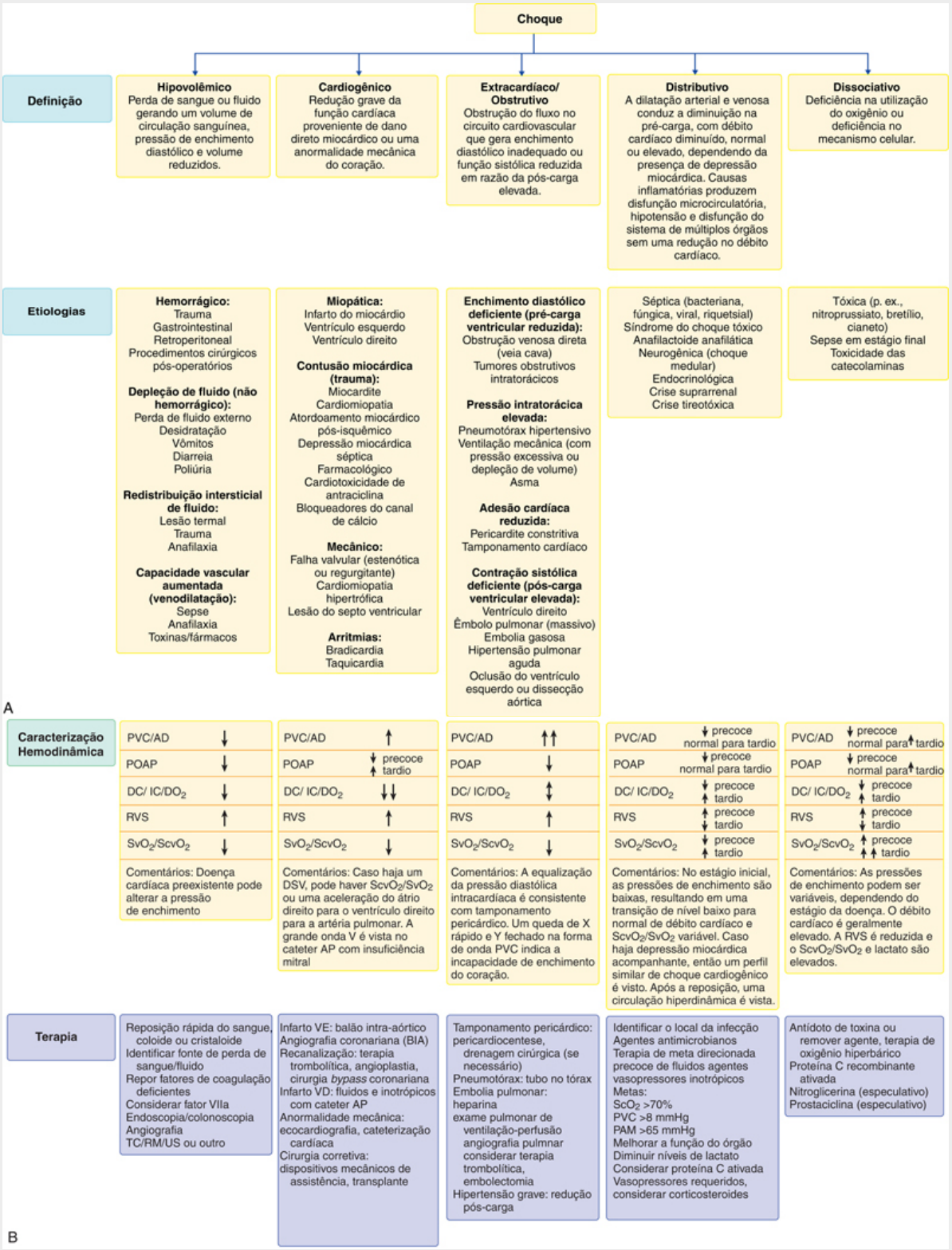

FIGURA 106-3 Definições, etiologia e terapias de vários estados de choque.
AP = artéria pulmonar; AR = atrial direita; DC = débito cardíaco; DO_2 = entrega de oxigênio sistêmico; DSV = defeito do septo ventricular; ECG = eletrocardiograma; IC = índice cardíaco; PAM = pressão arterial média; POAP = pressão de oclusão da artéria pulmonar; PVC = pressão venosa central; RM = ressonância magnética; RVS = resistência vascular sistêmica; TC = tomografia computadorizada; US = ultrassonografia; VD = ventricular direito; VE = ventricular esquerdo.

Reposição dos Fluidos

A restauração rápida e adequada do volume vascular diminui a necessidade de uma terapia de vasopressor, terapia de reposição da suprarrenal e monitoramento invasivo; além disso, ela modula a inflamação que surge quando um paciente progride para choque grave. O objetivo da ressuscitação hídrica não é meramente obter um volume ou pressão predeterminados, mas, em vez disso, titular o fluido para otimizar a oferta de oxigênio sistêmico e atender às demandas de oxigênio.[8]

Para avaliar a adequação da pré-carga cardíaca durante a ressuscitação de um paciente em choque, as decisões baseadas no monitoramento da PVC conduziram aos mesmos resultados que os baseados na medição da equivalência à pressão de oclusão em cunha da artéria pulmonar.[A2] No entanto, a PVC não se correlaciona bem com o volume diastólico final ventricular esquerdo: embora a PVC baixa indique hipovolemia, uma PVC "normal" não exclui uma pré-carga inadequada como uma causa de choque. Um desafio hídrico em um paciente responsivo a volume aumenta o débito cardíaco em aproximadamente 20% para uma variação de 2 cm H_2O na PVC; por comparação, o débito cardíaco não muda se a PVC é elevada em um paciente com volume ventricular esquerdo adequado.

Quando a pressão intratorácica aumenta durante a aplicação de pressão positiva das vias aéreas em um paciente mecanicamente ventilado, o retorno venoso diminui e, como consequência, o volume de ejeção ventricular esquerda também diminui. A variação na pressão de pulso ou no volume sistólico durante a respiração de pressão positiva também pode prever a resposta do débito cardíaco às alterações na pré-carga. A variação de pressão de pulso é definida pela equação 3:

$$100 \times (\text{PPmáx} - \text{PPmin}) / [(\text{PPmáx} + \text{PPmin}) / 2] \quad (3)$$

PPmáx e PPmin são as pressões de pulso máxima e mínima, respectivamente, em um ciclo respiratório; essas medições devem ser efetuadas quando o paciente não se encontra realizando qualquer esforço respiratório por si próprio. Os valores de variação de pressão de pulso de 13% a 15% sugerem que a hipovolemia está presente e que o índice cardíaco vai aumentar por pelo menos 15% após a infusão rápida de 500 mL de cristaloides. A variação da pressão de pulso é um fator preditor razoável do *status* de volume e de resposta aos líquidos, embora as arritmias atriais possam interferir na utilidade dessa técnica.

Tipos de Líquidos

As duas soluções cristaloides mais comumente utilizadas são a solução de cloreto de sódio a 0,9% (salina normal) e a solução de Ringer lactato (Tabela 106-5). Embora essas duas soluções sejam consideradas como essencialmente permutáveis, os dados acumulados sugerem que grandes volumes de salina normal, mas não de solução de Ringer lactato, promovem o desenvolvimento de acidose metabólica hiperclorêmica e coagulopatia. A solução salina hipertônica não é recomendada por rotina em pacientes com traumatismo.[A3]

Tabela 106-5

Fluidoterapia

Salina normal	A solução de salina normal é uma solução hiperosmolar contendo 154 mEq/L de sódio e cloreto. Devido à concentração de cloreto relativamente alta e ao pH baixo, a salina normal provoca um risco de induzir a acidose metabólica hiperclorêmica, quando administrada em grandes quantidades.
Solução de Ringer lactato (RL)	O lactato é metabolizado para dióxido de carbono (CO_2) e água pelo fígado, levando à liberação de CO_2 nos pulmões e à excreção de água pelos rins. RL é preferível à solução salina normal e acidemia por tampões (*buffers*). Em razão de o RL conter uma pequena quantidade de potássio, há um pequeno risco de induzir a hipercalemia em pacientes com insuficiência renal ou falência renal. O RL pode ser incompletamente metabolizado em insuficiência hepática grave.
Albumina	A albumina é uma proteína derivada de plasma humano e está disponível em diversas concentrações de 4% a 25%. Um estudo que compara a reposição de volume com albumina *versus* salina descobriu uma mortalidade semelhante de 28 dias e resultados secundários em cada braço. No entanto, uma análise de subgrupo *post-hoc* de pacientes com sepse e lesão pulmonar aguda ressuscitados com albumina mostrou uma tendência a uma redução na mortalidade. Houve um aumento significativo na mortalidade em pacientes de trauma, particularmente aqueles com lesão craniencefálica.
Hidroxietilamido (HES)	O HES, que é um coloide sintético derivado da amilopectina hidrolisada, causa alteração renal em doses recomendadas e sobrevida prejudicada em longo prazo em altas dosagens. O HES também pode causar complicações da coagulopatia e sangramento reduzido advindos dos níveis do fator VIII e o do de fator de von Willebrand, assim como função plaquetária prejudicada. O HES aumenta o risco de insuficiência renal aguda e reduz a probabilidade de sobrevida em pacientes com sepse.
Dextranas	As dextranas são coloides artificiais sintetizados pela bactéria *Leuconostoc mesenteroides* desenvolvida em meios de sacarose. As dextranas são usadas mais frequentemente para reduzir a viscosidade do sangue do que para expansão rápida do plasma. Elaqs podem causar disfunção renal, bem como reações anafilactoides.
Gelatinas	As gelatinas são produzidas a partir de colágeno bovino. Por terem um pequeno peso molecular, elas não são muito eficazes em expansão do volume plasmático, mas a um custo menor do que outras opções. Elas têm sido relatadas como capazes de causar alteração renal bem como reações alérgicas, variando de prurido e anafilaxia. As gelatinas não estão atualmente disponíveis na América do Norte.

Os coloides são soluções de grande peso molecular que aumentam a pressão oncótica plasmática e são classificados como naturais (albumina) ou artificiais (amidos, hidroxietilamido [*hetarstarch*], *pentastarch*, dextranas e gelatinas). Os coloides são dissolvidos em solução salina normal ou solução balanceada em sal. Permanecem no espaço intravascular significativamente por mais tempo do que os cristaloides, com uma meia-vida intravascular de 16 horas para albumina *versus* 30 a 60 minutos para solução salina normal ou Ringer lactato. Quando titulados ao mesmo *status* de volume, os coloides e os cristaloides restauram a perfusão tecidual à mesma magnitude, mas um volume de duas a quatro vezes maior de cristaloides é necessário para alcançar o mesmo objetivo. Os resultados dos pacientes com choque hipovolêmico são equivalentes para cristaloides e albumina (Tabela 106-5).[A4] [A5] Por comparação, o hidroxietilamido aumenta a insuficiência renal e a mortalidade na unidade de tratamento intensivo (UTI) em pacientes em choque.[A6]

Estratégias de Tratamento com Líquidos

Após ressuscitação agressiva inicial dentro das primeiras 6 horas de apresentação, existe controvérsia no que diz respeito às estratégias de manuseamento de fluidos nos 2 dias seguintes ou mais, especialmente em pacientes com SDRA. A fluidoterapia conservadora iniciada em média 48 horas após a admissão na UTI e 24 horas após diagnóstico de SDRA, para manter a euvolemia, permite melhor função pulmonar e do sistema nervoso central, bem como uma diminuição da necessidade de sedação, ventilação mecânica e cuidados na UTI, quando comparada com fluidoterapia mais agressiva.[A7] No entanto, os pacientes que recebem reposição de volume conservadora podem necessitar transitoriamente de suporte vasopressor adicional. Uma das desvantagens de uma estratégia de ressuscitação por fluidos agressiva, sem término definido e com repetição frequente, é que os pacientes podem desenvolver uma síndrome de compartimento intra-abdominal na qual pressões intra-abdominais elevadas prejudicam a troca de gases, diminuem a perfusão renal, diminuem a perfusão dos órgãos viscerais, prejudicam o retorno venoso e, consequentemente, diminuem o débito cardíaco e a entrega de oxigênio sistêmica.[9]

Hemoglobina

No choque hemorrágico, a administração rápida de concentrado de hemácias e, se indicado, de plaquetas e plasma fresco congelado (PFC) pode salvar vidas. Sempre que possível, são preferíveis as hemácias que foram totalmente verificadas quanto à compatibilidade, mas o sangue de tipo específico precisa ser dado com segurança quando a terapia imediata é garantida (Cap. 177). Em emergências graves, o sangue tipo O Rh- negativo pode ser administrado em mulheres com potencial reprodutivo, e o sangue tipo O Rh- negativo ou Rh-positivo pode ser administrado em homens ou em mulheres na pós-menopausa.

O nível de hemoglobina adequado durante o choque permanece controverso, mas um valor limiar para transfusão ≥7 g/dL é semelhante a um limiar para transfusão de 9 g/dL no choque séptico.[A8] Um valor de hemoglobina de 7 a 10 g/dL é apropriado quando o paciente se encontra em uma fase aguda mas estável de hemorragia gastrointestinal superior.[A9]

Terapia com Vasopressor

Para otimizar a perfusão de órgãos, a segunda fase da intervenção após a administração adequada de líquidos na terapia é manter a pressão de perfusão. A meta da PAM específica não foi estabelecida para todos os estados de choque, mas uma PAM de pelo menos 60 a 65 mmHg é um objetivo razoável.

Os vasopressores mais comuns são agonistas em vários receptores adrenérgicos. Os receptores incluem receptores α-adrenérgicos periféricos que levam à vasoconstrição, β_1-receptores cardíacos com efeitos cronotrópicos e inotrópicos, β_2-receptores localizados na circulação e nas vias respiratórias que medeiam a vasodilatação e a broncodilatação, e receptores dopaminérgicos localizados em toda a circulação cardiovascular, mesentérica e renal. Com base nesses mecanismos, a terapia pode ser adaptada para uma circunstância específica. Por exemplo, um paciente com taquicardia grave deveria ser mais bem atendido por um agente com mais atividade seletiva α e menos atividade β para evitar a taquicardia e o aumento do consumo miocárdico de oxigênio (Tabela 106-4).

A norepinefrina, que é um vasoconstritor e um inotrópico, proporciona melhor utilização de oxigênio esplâncnico em comparação com a dopamina. Ela geralmente é considerada um vasopressor de primeira linha para o tratamento de hipotensão persistente apesar de ressuscitação adequada em pacientes sépticos, e pode ser superior à dopamina no tratamento do choque cardiogênico. Por exemplo, um estudo clínico randomizado comparando a dopamina com a norepinefrina em pacientes com choque não mostrou nenhuma diferença significativa na mortalidade por choques hipovolêmico e séptico, mas um benefício significativo de norepinefrina em choque cardiogênico.[A10] Além disso, houve um significativo aumento de duas vezes nos eventos arrítmicos com dopamina em comparação com a norepinefrina (24,1% *versus* 12,4%).

Os efeitos da dopamina resultam da transdução nos receptores dopaminérgicos nas circulações renal, mesentérica, coronariana e sistêmica. Os efeitos positivos cronotrópicos e inotrópicos da dopamina podem levar a taquicardia e taquiarritmias; esse efeito frequentemente limita a sua dosagem, pois o aumento das necessidades miocárdicas de oxigênio promove o desenvolvimento de isquemia miocárdica, especialmente na presença de doença arterial coronariana.

A fenilefrina é uma catecolamina sintética que é um agonista α-adrenérgico seletivo e ideal em pacientes com taquicardia. Entretanto, o aumento resultante do consumo de oxigênio do miocárdio e a diminuição do fluxo sanguíneo esplâncnico e do débito cardíaco podem ser prejudiciais para pacientes com choque séptico.

A epinefrina, que é um agonista α, β_1 e β_2-adrenérgico potente, aumenta o tônus arteriolar periférico, assim como a contratilidade cardíaca. É o agente de primeira linha para o tratamento de choque anafilático e utilizado para sustentar a contratilidade miocárdica seguida da cirurgia cardíaca. A epinefrina aumenta a contagem de leucócitos e a concentração de lactato sanguíneo por causa da gliconeogênese aeróbica acelerada e/ou da má distribuição do fluxo sanguíneo.

A deficiência de vasopressina acompanha a vasodilatação durante o choque, e a administração de baixas doses de vasopressina (0,03 a 0,04 unidades/minuto) aumenta a pressão arterial em pacientes com sepse com hipotensão intratável. Em pacientes com choque séptico, a adição de baixa dose de vasopressina à norepinefrina não apresenta nenhum benefício adicional,[A11] mas pode beneficiar os pacientes que manifestam formas menos graves de choque e que também recebem glicocorticoides.[10]

Disfunção Suprarrenal

Além de suas funções metabólicas, os glicocorticoides são necessários para manter a resposta a vasopressores, o volume intravascular, a permeabilidade vascular e a contratilidade miocárdica. Se o eixo adrenocortical-hipofisário-hipotalâmico está enfraquecido em choque, os achados clínicos podem incluir febre inexplicada, hipoglicemia, hiponatremia, hipercalemia, acidose metabólica, hipotensão refratária à ressuscitação por fluidos e eosinofilia. Os níveis de cortisol e os resultados do teste de estimulação com cosintropina podem não ser clinicamente úteis.[11] Se a insuficiência suprarrenal for fortemente suspeitada ou se o paciente apresentar hipotensão refratária apesar da otimização de vasopressores e otimização hemodinâmica já realizada, as dosagens de estresse de hidrocortisona intravenosa (p. ex., 50 mg a cada 6 horas) são recomendadas.[A12]

Suporte Mecânico

O suporte hemodinâmico mecânico com um balão intra-aórtico pode estar indicado no choque cardiogênico, mas não melhora a sobrevida em pacientes com infarto agudo do miocárdio.[A13] A oxigenação por membrana extracorpórea é outra opção temporária para suporte cardiopulmonar em pacientes com SDRA até serem realizadas intervenções mais definitivas em longo prazo.[12]

Prognóstico

As características clínicas associadas a um mau resultado incluem gravidade do choque, duração temporal, causa subjacente, reversibilidade e disfunção preexistentes de órgãos vitais. Consumo de oxigênio sistêmico diminuído, níveis de lactato persistentemente elevados, tamanho do *deficit* de base e severidade do hiato aniônico estão associados a aumento de falência de órgãos e são prognósticos no traumatismo, no choque séptico e após parada cardíaca. As medições regionais de pH são resultados altamente preditivos; por exemplo, se o pH da mucosa gástrica permanece abaixo de 7,3 por 24 horas, a taxa de mortalidade hospitalar é de cerca de 50%. Apesar de muitos desses sinais de mau prognóstico serem sugestivos de falência da microcirculação, não existem ainda terapêuticas direcionadas para reverter esse distúrbio. A mortalidade para um paciente não diagnosticado que é encaminhado a uma enfermaria de clínica geral e que desenvolve o choque é três vezes maior do que para um paciente que foi encaminhado diretamente para a UTI.

Referência de Grau A

A1. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363:1107–1116.

A2. Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354:2213–2224.

A3. Wang JW, Li JP, Song YL, et al. Hypertonic saline in the traumatic hypovolemic shock: meta-analysis. *J Surg Res*. 2014;191:448–454.

A4. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161:347–355.

A5. Annane D, Siami S, Jaber S, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA*. 2013;310:1809–1817.

A6. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309:678–688.

A7. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354:2564–2575.

A8. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1381–1391.

A9. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368:11–21.

A10. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362:779–789.

A11. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:877–887.

A12. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:111–124.

A13. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;382:1638–1645.

Referências Gerais

1. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013;369:1726–1734.
2. Ait-Oufella H, Lemoinne S, Boelle PY, et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med*. 2011;37:801–807.
3. Desai S, Jones SL, Turner KL, et al. Nucleated red blood cells are associated with a higher mortality rate in patients with surgical sepsis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2012;13:360–365.
4. Druey KM, Greipp PR. Narrative review: the systemic capillary leak syndrome. *Ann Intern Med*. 2010;153:90–98.
5. Kanji HD, McCallum J, Sirounis D, et al. Limited echocardiography-guided therapy in subacute shock is associated with change in management and improved outcomes. *J Crit Care*. 2014;29:700–705.
6. Funk DJ, Jacobsohn E, Kumar A. The role of venous return in critical illness and shock—part I:physiology. *Crit Care Med*. 2013;41:255–262.
7. Funk DJ, Jacobsohn E, Kumar A. Role of the venous return in critical illness and shock: part II— shock and mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2013;41:573–579.
8. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med*. 2013;369:1243–1251.

9. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med*. 2013;39:1190–1206.
10. Russell JA, Walley KR, Gordon AC, et al. Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock. *Crit Care Med*. 2009;37:811–818.
11. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N Engl J Med*. 2013;368:1477–1488.
12. Abrams D, Combes A, Brodie D. Extracorporeal membrane oxygenation in cardiopulmonary disease in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2769–2778.

107

Choque cardiogênico

Steven M. Hollenberg

Definição

O choque cardiogênico é a síndrome que ocorre quando o coração não é capaz de distribuir sangue suficiente para manter a perfusão tecidual adequada.[1] O quadro hemodinâmico inclui hipotensão sistêmica sustentada, pressão capilar pulmonar em cunha (*wedge*) (PCWP, do inglês, *pulmonary capillary wedge pressure*) maior que 18 mmHg e o índice cardíaco abaixo de 2,2 L/minuto/m^2 (Tabela 107-1). Embora a pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg seja um limiar comumente aceito para choque, uma queda de 30 mmHg a partir da linha de base também pode ser utilizada. O diagnóstico de choque cardiogênico é frequentemente feito em bases clínicas — hipotensão combinada com sinais de má perfusão tecidual, incluindo oligúria, sensório obnubilado e extremidades frias, todas no contexto de disfunção miocárdica. Para fazer o diagnóstico, é importante documentar a disfunção miocárdica e excluir ou corrigir fatores como hipovolemia, hipoxemia e acidose.

Tabela 107-1

Diagnóstico de choque cardiogênico

SINAIS CLÍNICOS

- Hipotensão
- Oligúria
- Sensibilidade obnubilada
- Extremidades frias e mosqueadas

CRITÉRIOS HEMODINÂMICOS

- Pressão arterial sistólica <90 mmHg ou >30 mmHg diminuída dos valores de referência para >30 minutos
- Índice cardíaco <2,2 L/min/m^2
- Pressão capilar pulmonar em cunha (*wedge*) >18 mmHg

OUTROS

- Disfunção miocárdica documentada
- Exclusão de hipovolemia, hipoxia, acidose

Epidemiologia

A causa predominante de choque cardiogênico (Fig. 107-1) é a insuficiência ventricular secundária esquerda a infarto do miocárdio (IM) — um primeiro IM agudo extenso, perda cumulativa da função miocárdica em um paciente com IM prévio ou cardiomiopatia ou uma complicação mecânica do IM (Cap. 73). Entretanto, qualquer causa de disfunção ventricular grave do ventrículo esquerdo (VE) ou direito (VD) pode conduzir ao choque cardiogênico, incluindo cardiomiopatia em fase terminal (Cap. 60), *bypass* cardiopulmonar prolongado, doença valvular (Cap. 75), contusão do miocárdio (Cap. 111), sepse com depressão miocárdica incomumente profunda (Cap. 108) e miocardite fulminante (Cap. 60) (Tabela 107-2). A cardiomiopatia (*takotsubo*) induzida por estresse (Cap. 60), uma síndrome de disfunção ventricular esquerda apical aguda que ocorre após estresse emocional, também pode se apresentar com choque cardiogênico. A regurgitação valvular aguda, mais frequentemente causada por endocardite (Cap. 76) ou ruptura cordal (Cap. 75), pode levar ao choque e ao estresse fisiológico no contexto de estenose valvular grave. O tamponamento cardíaco (Cap. 77) e a embolia pulmonar maciça (Cap. 98) com insuficiência de VD aguda podem causar choque sem edema pulmonar.

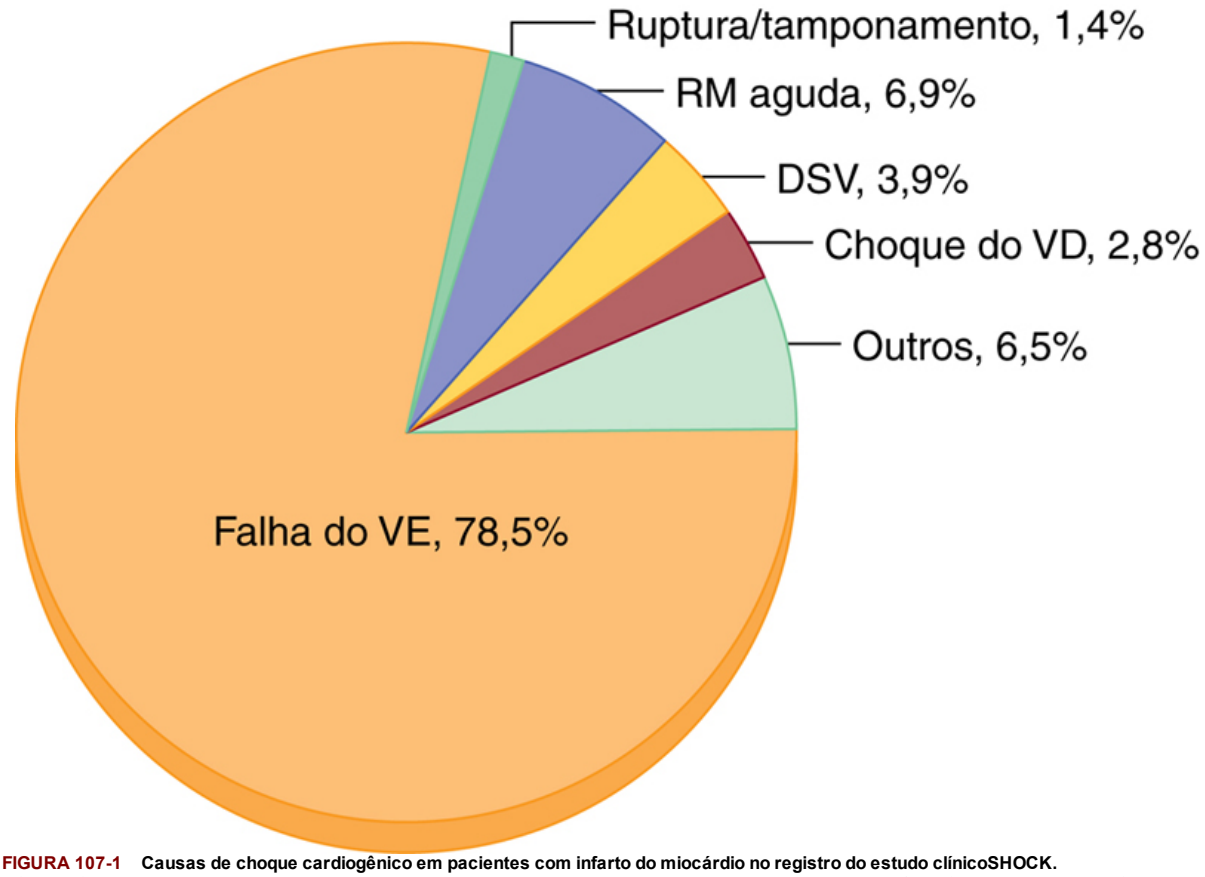

FIGURA 107-1 **Causas de choque cardiogênico em pacientes com infarto do miocárdio no registro do estudo clínicoSHOCK.** DSV = defeito do septo ventricular; RM = regurgitação mitral; VD = ventricular direito; VE = ventricular esquerdo. (Modificada de Hochman JS, Boland J, Sleeper LA, et al. Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality. Results of an International Registry. SHOCK Registry Investigators. *Circulation*. 1995;91:873-881).

Tabela 107-2

Causas do choque cardiogênico

INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO
Insuficiência da bomba
Infarto grave
Infarto leve com disfunção ventricular esquerda preexistente
Extensão de infarto
Reinfarto
Expansão de infarto
Complicações mecânicas
Insuficiência mitral aguda em razão da ruptura muscular papilar
Defeito septal ventricular
Ruptura de parede livre
Tamponamento pericárdico
Infarto ventricular direito
CARDIOMIOPATIA
Miocardite
Cardiomiopatia periparto
Insuficiência cardíaca de baixo débito em fase terminal
Cardiomiopatia hipertrófica com obstrução do trato de fluxo
Cardiomiopatia do estresse
DOENÇA VALVAR CARDÍACA
Insuficiência mitral aguda (ruptura cordal)
Insuficiência aórtica aguda
Estenose aórtica ou mitral com taquiarritmia ou outra condição comórbida que causa descompensação
Disfunção da válvula protética
TAQUIARRITMIAS
OUTRAS CONDIÇÕES
Bypass cardiopulmonar prolongado
Choque séptico com depressão miocárdica grave
Trauma cardíaco fechado ou penetrante
Rejeição do transplante ortotópico
Embolia pulmonar maciça
Tamponamento pericárdico

A incidência e a mortalidade associada a choque cardiogênico parecem estar diminuindo.[2] Nos últimos 30 anos, a incidência caiu para cerca de 8% a 6% dos IMs, devido, em grande parte, ao benefício precoce das estratégias de perfusão (Cap. 73). Paralelamente, a mortalidade com choque cardiogênico diminuiu de 70% a 80% para 50% ou menos, sugerindo que o tratamento precoce cada vez mais eficaz juntamente com a adoção generalizada de revascularização precoce melhorou os resultados de pacientes em que o choque já foi desenvolvido.

Fatores de risco para o desenvolvimento de choque cardiogênico no IM são paralelos àqueles com disfunção VE e à gravidade da doença arterial coronariana (DAC). As características do paciente incluem idade avançada, IM anterior, diabetes, hipertensão, DAC multivascular, IM prévio e doença vascular periférica e cerebrovascular. Os fatores de risco clínicos incluem frações de ejeção diminuída, infartos com danos maiores e falta de hipercinese compensatória em territórios miocardiais distantes da área do infarto. Os indícios clínicos de choque iminente incluem o grau de hipotensão e taquicardia na apresentação do hospital. Os fatores que preveem a mortalidade refletem a gravidade da lesão aguda, assim como as condições de comorbidade.

A angiografia coronariana demonstra mais frequentemente a DAC multivascular. Cerca de 30% dos pacientes têm uma oclusão arterial coronariana principal esquerda, cerca de 60% têm a doença triarterial e apenas cerca de 20% têm doença de um vaso. A DAC multivascular ajuda a explicar a falha ao desenvolver a hipercinesia compensatória dos segmentos miocárdicos remotos, como de um infarto prévio ou estenoses coronarianas de alto grau.

Apenas 25% dos pacientes que desenvolvem choque cardiogênico estão em choque quando se apresentam inicialmente no hospital; em outros, o choque geralmente evolui ao longo de várias horas, sugerindo que o tratamento precoce pode prevenir o choque. A comparação de características clínicas dos pacientes com choque inicial e o tardio mostra as características demográficas, históricas, clínicas e hemodinâmicas semelhantes, mas os choques tendem a se desenvolver antes em pacientes com DAC uniarterial do que naqueles com doença trivascular. Esse achado sugere que o choque inicial no ajuste de IM agudo pode estar mais suscetível à revascularização do vaso envolvido pela trombólise ou pela angioplastia (Cap. 73), enquanto o choque que se desenvolve mais tarde pode necessitar de revascularização mais completa com a intervenção coronariana percutânea (ICP) ou cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) (Cap. 74).

Biopatologia

O choque cardiogênico é caracterizado por uma cascata de eventos na qual a disfunção miocárdica reduz o volume sistólico, o débito cardíaco e a pressão arterial; essas alterações comprometem a perfusão miocárdica, exacerbam a isquemia e deprimem a função miocárdica, o débito cardíaco e a perfusão sistêmica. A disfunção diastólica concomitante aumenta a pressão atrial esquerda, que leva a congestão pulmonar e hipoxemia, além de exacerbar a isquemia miocárdica e comprometer o desempenho ventricular.

Os mecanismos compensatórios incluem a estimulação simpática, a qual aumenta a frequência cardíaca e a contratilidade, e a retenção de fluido renal, que aumenta a pré-carga. Os aumentos na frequência cardíaca e na contratilidade elevam o débito cardíaco, mas também aumentam a demanda miocárdica de oxigênio. Outro mecanismo compensatório, a vasoconstrição para manter a pressão arterial, aumenta a pós-carga do miocárdio, danificando ainda mais o desempenho cardíaco e aumentando a demanda miocárdica de oxigênio. Em face da perfusão inadequada, esse aumento da demanda pode piorar a isquemia e perpetuar um círculo vicioso que, se não desfeito, pode culminar em morte. A interrupção desse ciclo de disfunção miocárdica e isquemia é a base dos regimes terapêuticos para o choque cardiogênico.

Em choque cardiogênico, a disfunção VE não é sempre grave. Em um estudo de grande porte, a fração média de ejeção do VE foi de 30%, indicando que os outros mecanismos diferentes da falha de bomba primária foram operativos. Além disso, a resistência vascular sistêmica não é sempre elevada, sugerindo que a vasoconstrição compensatória não é universal. As respostas inflamatórias podem contribuir para a vasodilatação e disfunção miocárdica em choque cardiogênico.

Os pacientes em choque cardiogênico podem ter áreas de miocárdio viáveis, mas não funcionais, devido ao atordoamento ou hibernação. O atordoamento miocárdico representa a disfunção pós-isquêmica que persiste apesar da restauração de fluxo sanguíneo normal. Os segmentos hibernantes do miocárdio prejudicam persistentemente a função afetada em repouso devido à grave redução do fluxo sanguíneo coronariano. Embora hibernação seja conceitualmente diferente do atordoamento, as duas condições podem não diferir muito clinicamente. Os episódios repetitivos de atordoamento miocárdico podem ocorrer em áreas viáveis de miocárdio subtendidas por uma estenose coronariana crítica. Esses episódios podem recapitular o fenótipo de hibernação, prejudicando a distinção entre atordoamento miocárdico e hibernação. Independentemente do grau de superposição, as implicações terapêuticas são diferentes em pacientes com choque cardiogênico. A função contrátil do miocárdio hibernante melhora com a revascularização, enquanto o miocárdio atordoado retém a reserva inotrópica e pode responder aos estímulos inotrópicos. Além disso, a gravidade do ataque isquêmico antecedente determina a intensidade do atordoamento, fornecendo uma justificativa para restabelecer a patência das artérias coronárias ocluídas em pacientes com choque cardiogênico. Finalmente, a noção de que algum tecido miocárdico pode recuperar a função enfatiza a importância das medidas para suportar o paciente hemodinamicamente e minimizar a necrose do miocárdio em pacientes com choque.

Manifestações clínicas

O exame físico deve ser direcionado para a avaliação de congestão e perfusão sistêmica a fim de caracterizar o perfil hemodinâmico do paciente (Tabela 107-3). Uma avaliação de se o paciente está "úmido" ou "seco" e "frio" ou "quente" é parte integrante do tratamento. Os sinais de congestão (Cap. 58) incluem distensão venosa jugular (Fig. 51-3) e estertores pulmonares, e podem incluir edema periférico e ascite. Se o paciente está "frio" ou "quente" é uma indicação de perfusão sistêmica.

Tabela 107-3

Sinais clínicos de *status* de volume e perfusão

SINAIS E SINTOMAS DE CONGESTÃO
Ortopneia, dispneia paroxística noturna
Distensão venosa jugular
Refluxo abdominojugular
Estertores
Hepatomegalia
Edema
Sensibilidade do quadrante superior direito
POSSÍVEIS EVIDÊNCIAS DE BAIXA PERFUSÃO
Pressão de pulso estreito
Obnubilação
Extremidades frias
Caquexia, perda muscular
Tolerância diminuída ao exercício
Disfunção renal/hepática
Hipotensão com a inibição da enzima conversora de angiotensina

A maioria dos pacientes apresenta choque cardiogênico "úmido" e "frio". Os pacientes com choque são geralmente acinzentados ou cianóticos e têm pele fria e manchada nas extremidades. A hipoperfusão cerebral pode mascarar o sensório. Os pulsos, que são rápidos, podem ser irregulares e fracos na presença de arritmias. A distensão venosa jugular e os estertores pulmonares geralmente estão presentes, mas a ausência não exclui o diagnóstico. Um impulso precordial resultante da discinesia do VE pode ser palpável. As bulhas cardíacas podem ser abafadas e a terceira e/ou quarta bulha cardíaca estão usualmente presentes. Um sopro sistólico de insuficiência mitral ou um defeito septal ventricular pode ser audível, mas qualquer complicação pode ocorrer sem um sopro audível (Cap. 73).

Diagnóstico

Após o reconhecimento de manifestações clínicas de choque cardiogênico aparente, o médico deve confirmar sua presença e avaliar sua causa, enquanto, simultaneamente, inicia a terapia de suporte antes que haja danos irreversíveis aos órgãos vitais. O médico deve ponderar excessiva busca por um diagnóstico etiológico antes de atingir a estabilização com o tratamento empírico em excesso sem estabelecer o processo fisiopatológico subjacente.

Um eletrocardiograma (ECG) deve ser realizado imediatamente. Em choque cardiogênico causado por IM agudo, o ECG mais comum mostra a evolução do segmento ST, mas a depressão do segmento ST ou mudanças não específicas são encontradas em 25% dos casos. Se houver suspeita de infarto do VD, a elevação do segmento ST com diferenças no lado direito pode ser diagnosticada (Cap. 73). O ECG também pode fornecer informações sobre IMs prévios e anormalidades do ritmo. Um ECG relativamente normal ou mostrando apenas as mudanças difusas e inespecíficas em um paciente com choque cardiogênico clínico deve sugerir miocardite (Cap. 60), especialmente se o paciente tem arritmias. Na insuficiência cardíaca em fase terminal, o ECG pode mostrar as ondas Q e/ou bloqueio de ramo, indicativo de doença extensa.

Outros testes iniciais de diagnóstico incluem radiografia de tórax, hemograma completo e medição de gasometria arterial, eletrólitos e biomarcadores cardíacos. Uma radiografia de tórax de alta qualidade pode avaliar os sinais de edema pulmonar e é útil quando os sinais sugerem um diagnóstico alternativo, como um indicativo de mediastino alargado de dissecção aórtica (Cap. 78).

Ecocardiografia

A ecocardiografia deve ser realizada o quanto antes, preferencialmente com Doppler e fluxo em cores, para fornecer uma rápida avaliação do tamanho das câmaras cardíacas, da função do VD e do VE, da estrutura e do movimento valvular, do tamanho atrial e do pericárdio (Cap. 55). A ecocardiografia também pode avaliar e diagnosticar a função sistólica regional e geral, a função diastólica, a ruptura do músculo papilar, o defeito septal ventricular agudo, a ruptura da parede livre, o grau de insuficiência mitral, a presença de infarto do VD, o tamponamento cardíaco e a estenose valvular.

Cateterismo do Lado Direito do Coração

Se o histórico, o exame físico, a radiografia de tórax e a ecocardiograma demonstram hipoperfusão sistêmica, um baixo débito cardíaco e elevação das pressões venosas, o cateterismo cardíaco do lado direito pode não ser necessário para o diagnóstico. Entretanto, a terapia com os agentes vasopressores e inotrópicos é mais bem otimizada utilizando-se medidas hemodinâmicas. O cateterismo cardíaco do lado direito pode excluir as outras causas de choque, tais como depleção de volume e sepse. Um aumento na saturação de oxigênio entre o átrio direito e a artéria pulmonar pode indicar um defeito do septo ventricular (Cap. 69), e grandes ondas em *v* no traçado PCWP podem refletir a insuficiência mitral grave aguda. O infarto do VD deve ser suspeitado quando a PCWP é normal, mas as pressões de enchimento do lado direito são notavelmente elevadas.

O cateterismo do lado direito do coração é mais útil, no entanto, para otimizar a terapia em pacientes instáveis. Nesses pacientes, as estimativas clínicas das pressões de enchimento podem não ser confiáveis, e as alterações no desempenho miocárdico ou intervenções terapêuticas podem mudar o débito cardíaco e as pressões de enchimento. Embora os pacientes com um baixo índice cardíaco (<2,2 L/minuto/m^2) e uma PCWP maior que 18 mm Hg atendam à definição de choque cardiogênico, a pressão ideal de enchimento pode ser maior em pacientes individuais com disfunção diastólica do VE.

Tratamento

Tratamento Inicial

A estabilização inicial do paciente em choque cardiogênico suspeito consiste em acesso venoso, oxigênio suplementar e monitoramento contínuo do ECG (Fig. 107-2).Muitos pacientes precisam de entubação endotraqueal e ventilação mecânica (Cap. 105) apenas para reduzir o trabalho da respiração e facilitar a sedação e estabilização antes do cateterismo cardíaco. As anormalidades dos eletrólitos devem ser corrigidas. A morfina (1 a 2 mg a cada 5 minutos) alivia a dor e a ansiedade, reduz a atividade simpática em excesso e diminui a demanda de oxigênio, pré-carga e pós-carga. As bradiarritmias atriais ou taquiarritmias ou as taquiarritmias ventriculares (Cap. 64) podem reduzir o débito cardíaco e devem ser prontamente corrigidas com fármacos antiarrítmicos (Tabela 64-6), cardioversão ou estimulação (Cap. 66).

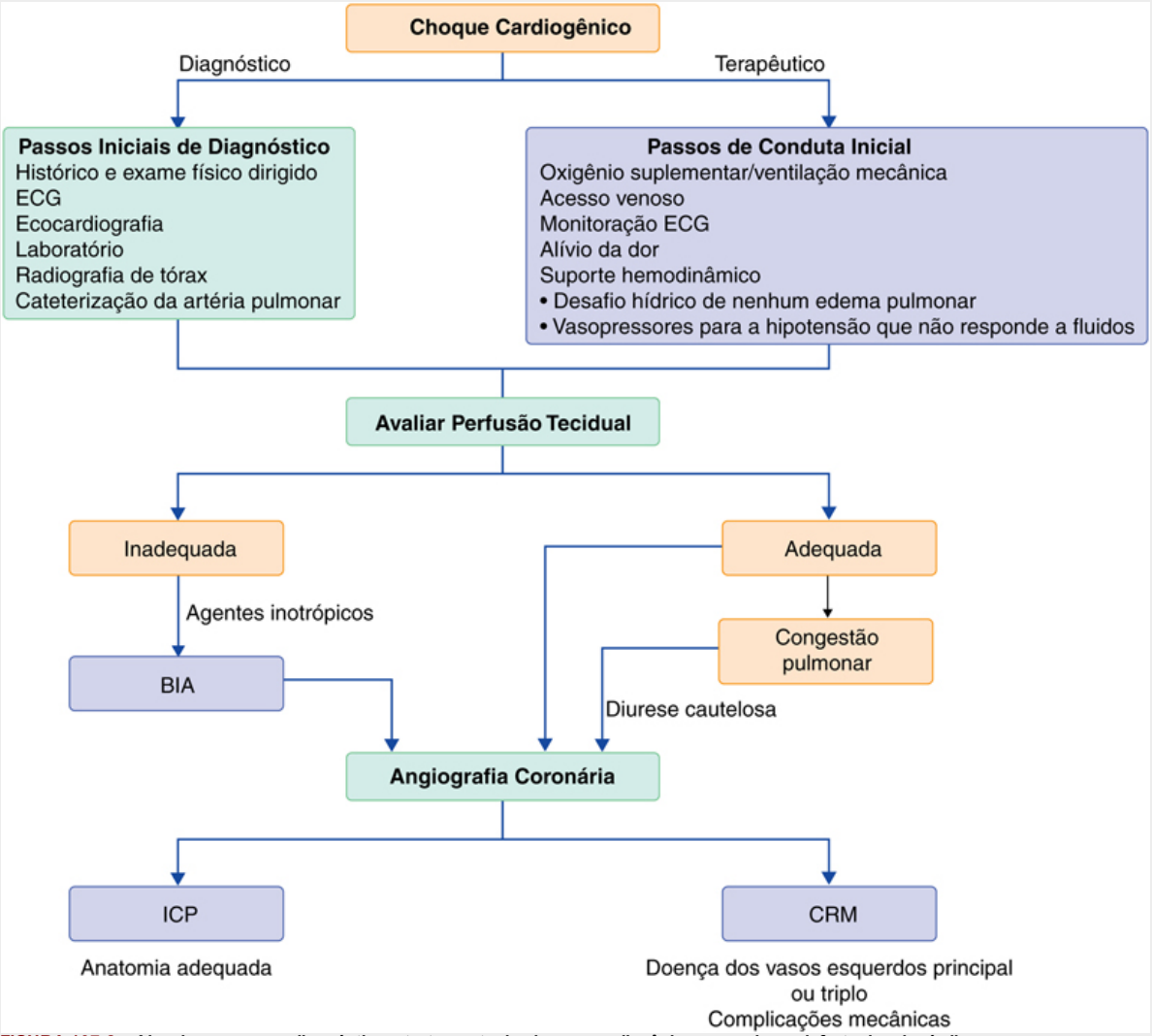

FIGURA 107-2 **Abordagem para o diagnóstico e tratamento de choque cardiogênico causado por infarto do miocárdio.** Infarto ventricular direito e as complicações mecânicas são discutidos no texto. BIA = bomba de balão intra-aórtico; CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; ECG = eletrocardiograma; ICP = intervenção coronária percutânea. (Modificada de Hochman JS, Boland J, Sleeper LA, et al. Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality. Results of an International Registry. SHOCK Registry Investigators. *Circulation*. 1995;91:873-881.)

Se a causa é provavelmente um IM, o ácido acetilsalicílico e a heparina devem ser administrados imediatamente (Cap. 73). Algumas terapias utilizadas rotineiramente em IM agudo (p. ex., os nitratos, os β -bloqueadores, os inibidores da enzima conversora de angiotensina) têm o potencial para exacerbar a hipotensão em choque cardiogênico e foram recentemente associadas a maus resultados em pacientes hipotensos.[3] Por isso, devem ser evitadas em pacientes com estado hemodinâmico tênue até que se estabilizem.

Uma avaliação inicial do estado de hidratação e perfusão sistêmica deve ser realizada. Os pacientes são geralmente diaforéticos, e a hipovolemia relativa pode estar presente. A isquemia desenvolve a disfunção diastólica; então, altas pressões de enchimento podem ser necessárias para manter o volume sistólico em alguns pacientes. Alguns pacientes podem se beneficiar da reposição meticulosa de fluidos com infusões rápidas predeterminadas em *bolus* de 100 a 200 mL de solução salina normal titulada para desfechos clínicos. Os pacientes que não respondem rapidamente ao tratamento inicial devem ser considerados para o monitoramento hemodinâmico invasivo a fim de identificar a pressão de enchimento na qual o débito cardíaco é maximizado. A manutenção da pré-carga adequada é particularmente importante em pacientes com infarto do VD.

Seguindo a estabilização inicial e a restauração da pressão arterial adequada, a perfusão tecidual deve ser avaliada. Se a perfusão tecidual for adequada, mas uma congestão pulmonar significativa permanecer, os diuréticos em baixa dose podem ser usados, tomando-se cuidado para não remover muito líquido. Se a perfusão tecidual permanecer inadequada, suporte inotrópico ou suporte mecânico deve ser iniciado.

Vasopressores e Inotrópicos

A manutenção da pressão arterial adequada é essencial para quebrar o círculo vicioso da hipotensão progressiva e isquemia miocárdica. Quando a pressão arterial permanecer inadequada, a terapia com agentes vasopressores, titulada não apenas para pressão arterial, mas também para índices clínicos da perfusão e de saturação de oxigênio venoso misto, pode ser necessária.[3] Nessa situação, a norepinefrina e a dopamina são consideradas fármacos de primeira linha para a hipotensão. A dopamina age tanto como inotrópico (particularmente em 3 a 10 μg/kg/minuto) quanto como vasopressor (10 a 20 μg/kg/minuto). A norepinefrina (0,02 a 1,0 μg/kg/minuto) atua primariamente como um vasoconstritor, tem um efeito inotrópico leve e aumenta o fluxo coronariano. Em um estudo randomizado de pacientes com choque, não houve diferença significativa geral em mortalidade de 28 dias entre aqueles que receberam dopamina e aqueles que receberam norepinefrina, mas a norepinefrina reduziu a mortalidade em um subgrupo pré-específico de pacientes com choque cardiogênico.[A1] As infusões de vasopressor precisam ser tituladas cuidadosamente em pacientes com choque cardiogênico para maximizar a pressão de perfusão coronariana com o mínimo possível de aumento na demanda miocárdica de oxigênio. O monitoramento hemodinâmico invasivo com uma linha arterial e cateterização do lado direito do coração são aconselháveis durante a titulação inicial dos agentes vasoativos.[4]

Se a perfusão tecidual inadequada permanecer apesar da norepinefrina, o tratamento com inotrópico deve ser iniciado. A dobutamina (2,5 a 20 μg/kg/minuto), um agonista receptor β_1-adrenérgico seletivo, pode melhorar a contratilidade miocárdica e aumentar o débito cardíaco, e é o agente inicial de escolha em pacientes com uma síndrome de baixo débito e pressão arterial sistólica superior a 90 mmHg. A dobutamina pode exacerbar a hipotensão em alguns pacientes devido a seus efeitos vasodilatadores e precipitar as taquiarritmias. A milrinona (0,125 a 0,75 μg/kg/minuto), um inibidor da fosfodiesterase, tem menos efeito cronotrópico e arritmogênico do que as catecolaminas, mas tem uma meia-vida longa e pode causar hipotensão; em pacientes cujo estado clínico é tênue, ela usualmente é reservada para situações nas quais outros agentes têm se mostrado ineficazes. O levosimendan (0,05 a 0,2 μg/kg/minuto) é um sensibilizador do cálcio, que possui as propriedades vasodilatadoras e inotrópicas e não aumenta o consumo miocárdico de oxigênio. O levosimendan é mais eficaz do que a dobutamina no tratamento da

insuficiência cardíaca de baixo débito,[A2] mas pode causar hipotensão e deve ser usado com cautela em pacientes com choque cardiogênico. Um estudo randomizado sobre a inibição do óxido nítrico não mostrou benefício.[A3]

Contrapulsação do Balão Intra-aórtico

Uma bomba de balão intra-aórtico (BIA) reduz a pós-carga sistólica e aumenta a pressão de perfusão diastólica sem aumentar a demanda de oxigênio. Apesar de uma lógica hemodinâmica convincente para sua utilização, porém, um estudo randomizado recente não foi capaz de demonstrar melhoria na mortalidade em 30 dias[A4] ou em 1 ano[A5] com inserção de BIA em pacientes com choque cardiogênico submetidos a revascularização precoce, talvez porque os BIAs não produzem uma melhoria significativa do fluxo sanguíneo distal a uma estenose coronária crítica. Embora esse achado tenha perdido entusiastas para o uso rotineiro, esses resultados do estudo podem não ser aplicáveis a todos os pacientes. A utilização de um BIA pode ainda ser uma medida razoável de estabilização em pacientes apropriadamente selecionados, tal como dar suporte aos pacientes durante um período crítico de choque até ser instituída terapêutica definitiva.

Reperfusão

A terapia de apoio pode melhorar a pressão sanguínea e o débito cardíaco no choque cardiogênico, mas não interrompe o círculo vicioso da disfunção miocárdica e isquemia. A rápida restauração do fluxo sanguíneo miocárdico é a pedra angular da terapia para pacientes com choque cardiogênico decorrente de IM (Cap. 73). A terapia de reperfusão (Tabela 73-3) restaura a patência da artéria infartada e diminui a probabilidade de progressão para choque cardiogênico. Após o choque cardiogênico já ter sido desenvolvido, no entanto, a terapia fibrinolítica é menos eficaz em alcançar e manter a reperfusão, provavelmente devido a uma combinação de fatores hemodinâmicos, mecânicos e metabólicos que impedem a obtenção e a manutenção da desobstrução da artéria relacionada ao infarto.

A revascularização imediata é a única intervenção que consistentemente reduz as taxas de mortalidade em pacientes com choque cardiogênico. Em um estudo randomizado de pacientes com insuficiência VE complicando o IM de ST elevado, o cateterismo cardíaco com ICP ou CRM em até 48 horas da apresentação reduziu a mortalidade de todas as causas marginalmente aos 30 dias (47% no grupo de revascularização *versus* 56% no grupo de terapia médica; $P = 11$) e significativamente em 6 meses, 1 ano[A6] e 6 anos[A7] em comparação com o tratamento clínico, incluindo o BIA, em 86% dos pacientes. A análise do subgrupo também revelou os benefícios em pacientes com menos de 75 anos de idade, naqueles com IM prévio e naqueles randomizados em menos de 6 horas a partir do início do infarto. Outro estudo com um padrão similar que foi interrompido precocemente devido às dificuldades no recrutamento dos pacientes também demonstrou uma tendência a uma redução na mortalidade de 30 dias a 1 ano. Em conjunto, esses estudos sugerem que, para cada 100 pacientes tratados, 13 pacientes serão salvos em 1 ano.[A8]

Com base nesses resultados, a revascularização coronariana emergente, mais frequentemente com ICP e *stents*, é o padrão de cuidado para choque cardiogênico em razão da falha da bomba no IM agudo. Os resultados são melhores quando a ICP é realizada em até 6 horas após o início dos sintomas, mas os benefícios da sobrevida ainda são demonstráveis em até 48 horas após o início do IM e 18 horas após o início do choque. Os pacientes idosos que estão em conformidade com a terapia agressiva também parecem se beneficiar.

É mais provável que a cirurgia de CRM forneça uma revascularização completa e atinja as taxas de sobrevida em longo prazo comparável à ICP, frequentemente com pior anatomia coronariana e uma prevalência maior de diabetes. Na prática, no entanto, a CRM de emergência é realizada em menos de 10% do tempo.

Quando o choque cardiogênico resulta de complicações mecânicas de IM (Cap. 73), a cirurgia é recomendada quando possível. Para insuficiência mitral aguda devido à ruptura do músculo papilar, a terapia de suporte com um BIA e agentes vasoativos é uma medida de contemporização; a terapia definitiva exige um reparo cirúrgico rápido ou substituição valvular (Cap. 75). Embora a mortalidade seja de 20% a 40%, a função de sobrevida e a ventricular são mais bem comparadas com a terapia clínica.

A cirurgia em tempo oportuno também é crítica em pacientes cujo choque cardiogênico é causado por ruptura do septo ventricular e da parede livre. Como as perfurações são expostas a forças de cisalhamento, o local de ruptura pode expandir-se abruptamente. O reparo pode ser tecnicamente difícil devido à necessidade de sutura em áreas necrosadas. A mortalidade cirúrgica é de 20% a 50% e é especialmente alta para rupturas inferoposteriores serpiginosas, que são tipicamente menos bem circunscritas do que as rupturas anteroapicais. A função do VD é um importante determinante do desfecho nesse contexto. O momento da cirurgia tem sido controverso, mas as diretrizes atuais recomendam que o reparo cirúrgico seja realizado cedo, em até 48 horas da ruptura. A colocação de um dispositivo de oclusão do septo pode ser útil em pacientes selecionados.

Suporte Circulatório

O suporte mecânico com um dispositivo de assistência ventricular esquerda (DAVE; Cap. 73) pode interromper a progressiva disfunção do miocárdio em espiral, a hipoperfusão e a isquemia no choque cardiogênico, permitindo assim tempo para a recuperação do miocárdio hibernado ou atordoado. Em choque cardiogênico após o IM agudo, os DAVEs percutâneos podem ser colocados no laboratório de cateterismo. Esses dispositivos fornecem o suporte no curto prazo e geralmente são destinados como uma ponte para a recuperação ou, ocasionalmente, como uma ponte para o transplante. Os DAVEs percutâneos permitem uma melhor hemodinâmica em comparação com os BIAs, com índices cardíacos e pressões arteriais médias mais elevados, bem como pressões de enchimento mais baixas, mas estes não demonstraram melhoria na mortalidade em 30 dias.[A9] O suporte extracorpóreo tem sido utilizado em pacientes selecionados.[5]

Tratamento de Condições Especiais

No estágio final de cardiomiopatia dilatada ou restritiva (Cap. 60), um baixo débito cardíaco pode resultar em choque cardiogênico. Uma pesquisa para as causas precipitantes reversíveis deve ser realizada. Alguns pacientes respondem à terapia inotrópica e têm um breve período de melhora relativa. Os candidatos apropriados devem ser encaminhados para avaliação de um possível transplante cardíaco (Cap. 82). Em pacientes selecionados, um DAVE cirurgicamente colocado, como dispositivo de fluxo contínuo, pode levar a 45% de sobrevida em 2 anos, livres de cirurgia ou AVC incapacitante.[6] Os DAVEs podem ser utilizados tanto como uma ponte para o transplante quanto como terapia de destinação. Uma discussão sobre cuidados para pacientes terminais é também justificada.

A miocardite aguda (Cap. 60) pode ter um curso fulminante, levando ao choque em 10% a 15% dos casos. Os pacientes com miocardite aguda são normalmente mais jovens do que aqueles com choque cardiogênico devido a IM, e eles se apresentam mais comumente com dispneia do que com dor torácica. A ecocardiografia usualmente mostra disfunção global do VE. A terapia de suporte é indicada; alguns pacientes podem necessitar de suporte circulatório e até mesmo da consideração de transplante cardíaco. Nesse contexto, a terapia imunossupressora não aprimora o resultado.

Os pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (Cap. 60) podem se apresentar com obstrução do trato de saída grave e choque. O reconhecimento dessa condição é importante, pois o tratamento com diurético ou inotrópico pode piorar a obstrução. A reposição de volume e o uso de um α − agonista puro, como a fenilefrina (0,1 a 0,3 mg/kg/minuto), pode aumentar a pós-carga e o tamanho da cavidade. Os β-bloqueadores (esmolol 0,05 a 0,2 mg/kg/minuto; metoprolol 2,5 a 5 g IV a cada 2 a 5 minutos, até 15 mg) e/ou bloqueadores dos canais de cálcio com propriedades inotrópicas negativas (p. ex., diltiazem 5 mg IV a cada 2 minutos, até 20 mg) também podem ser úteis.

Alguns pacientes com cardiomiopatia de estresse (*takotsubo*) (Cap. 60) podem ter disfunção VE grave o suficiente para produzir o choque. Porque a apresentação é semelhante àquela de IM agudo, com dor torácica e alterações do ECG, o diagnóstico geralmente é feito no laboratório de cateterismo, quando a obstrução coronariana significativa for excluída e a hipocinesia ou discinesia apical característica for documentada. O tratamento é de suporte e pode incluir um BIA. A maioria dos pacientes tem recuperação da função do VE em dias a semanas, e o prognóstico em longo prazo é excelente.

A regurgitação valvular aguda (Cap. 75) se apresenta com edema pulmonar e diminuição do débito cardíaco anterógrado. O sopro pode ser suave regurgitante ou inaudível, e o diagnóstico é mais bem feito por ecocardiografia. A insuficiência mitral isquêmica aguda é geralmente associada à ruptura do músculo papilar posterior, que tem um suprimento sanguíneo único. Outras causas incluem ruptura cordal espontânea, endocardite infecciosa (Cap. 76), febre reumática (Cap. 290) e trauma (Cap. 111). O controle imediato inclui a redução da pós-carga (Cap. 59) e um BIA como medidas temporárias. A terapia inotrópica ou de vasopressor também pode ser necessária para dar suporte ao débito cardíaco e à pressão arterial. A terapia definitiva, porém, consiste no reparo ou na substituição valvar cirúrgica (Cap. 75).

A regurgitação aórtica aguda resulta mais comumente de endocardite infecciosa (Cap. 76), com destruição do folheto, mas também pode ser causada por lesão traumática (Cap. 111) ou dissecção aórtica aguda (Cap. 78). A pressão de pulso geralmente é estreita e o volume sistólico anterógrado é diminuído, indicando geralmente que pulsos latejantes vistos com regurgitação aórtica crônica geralmente estão ausentes. As medidas de temporização incluem a redução da pós-carga, suporte de vasopressor e inotrópico conforme necessário. O BIA é contraindicado, e a redução excessiva da frequência cardíaca pode piorar a hemodinâmica, prolongando a diástole. A terapia definitiva é a cirúrgica.

Prognóstico

O choque cardiogênico ainda é a causa mais comum de morte em IM agudo. As taxas de sobrevida estão melhorando, entretanto, coincidindo com o aumento do uso de terapia de reperfusão em pacientes selecionados. A hemodinâmica prediz a mortalidade em curto prazo, mas não em longo prazo. Entre os pacientes submetidos à revascularização, a idade, o tempo para a revascularização e a restauração do fluxo sanguíneo coronariano independentemente predizem a sobrevida, mas os benefícios de revascularização são vistos em cada nível de risco com uma média de sobrevida em 1 ano de 50% a 55%. De modo incentivador, o benefício da sobrevida da revascularização precoce é mantido em um acompanhamento de 6 anos, com abordagem de sobrevida em 5 anos de 45%. A qualidade de vida em sobreviventes geralmente é excelente, com 83% assintomáticos ou apresentando apenas uma leve insuficiência cardíaca sintomática.[A7] Para pacientes com doença miocárdica não isquêmica em fase terminal, o prognóstico é muito ruim na ausência de transplante de coração.

Referência de Grau A

A1. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362:779–789.

A2. Unverzagt S, Wachsmuth L, Hirsch K, et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1: CD009669.

A3. Alexander JH, Reynolds HR, Stebbins AL, et al. Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297:1657–1666.

A4. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012;367:1287–1296.

A5. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;382:1638–1645.

A6. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA*. 2001;285:190–192.

A7. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA*. 2006;295:2511–2515.

A8. Jeger RV, Urban P, Harkness SM, et al. Early revascularization is beneficial across all ages and a wide spectrum of cardiogenic shock severity: a pooled analysis of trials. *Acute Card Care*. 2011;13:14–20.

A9. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J*. 2009;30:2102–2108.

Referências Gerais

1. Cooper HA, Panza JA. Cardiogenic shock. *Cardiol Clin*. 2013;31:567–580.
2. Kolte D, Khera S, Aronow WS, et al. Trends in incidence, management, and outcomes of cardiogenic shock complicating ST-elevation myocardial infarction in the United States. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000590.
3. van Diepen S, Reynolds HR, Stebbins A, et al. Incidence and outcomes associated with early heart failure pharmacotherapy in patients with ongoing cardiogenic shock. *Crit Care Med*. 2014;42:281–288.
4. Hollenberg SM. Hemodynamic monitoring. *Chest*. 2013;143:1480–1488.
5. Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M, et al. Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients. *Ann Thorac Surg*. 2014;97:610–616.
6. Teuteberg JJ, Chou JC. Mechanical circulatory devices in acute heart failure. *Crit Care Clin*. 2014;30:585–606.

No Brasil

No Brasil a miocardiopatia dilatada decorrente da doença de Chagas é uma importante causa de choque cardiogênico. A cardiomiopatia chagásica é uma das principais indicações para o transplante cardíaco em nosso país, sendo uma afecção de elevada mortalidade nas fases mais avançadas de comprometimento miocárdico. Por outro lado, apesar dos bons resultados apresentados com o emprego do transplante cardíaco no tratamento da cardiomiopatia chagásica, um número elevado de pacientes portadores dessa afecção evolui em choque cardiogênico, geralmente resultante de um comprometimento biventricular, vindo a falecer durante a espera de um doador. A evolução do choque cardiogênico parece ser mais rápida na cardiomiopatia chagásica, sendo importante a indicação precoce de dispositivos de assistência mecânica como ponte para a realização do transplante cardíaco.

Bibliografia

Moreira LFP, et al. Perspectivas da evolução clínica de pacientes com cardiomiopatia chagásica listados em prioridade para o transplante cardíaco. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2005;20:261–269.

Síndromes de choque associadas à sepse

James A. Russell

Definição

A *sepse* é definida pela presença de pelo menos dois dos quatro sinais da síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS): (1) febre (>38 °C) ou hipotermia (<36 °C); (2) taquicardia (>90 batimentos/minuto); (3) taquipneia (>20 respirações/minuto), hipocapnia (pressão parcial de dióxido de carbono <32 mmHg) ou a necessidade de assistência ventilatória mecânica; e (4) leucocitose (>12.000 células/μL), leucopenia (<4.000 células/μL) ou um desvio para a esquerda (>0% células em banda imaturas) na contagem diferencial de leucócitos circulantes e infecção suspeitada ou comprovada. *Bacteriemia* é definida como o crescimento de bactérias em hemoculturas, mas a infecção não precisa ser comprovada para o diagnóstico de sepse inicial. *Sepse grave* é a sepse associada a disfunção de um ou mais sistemas de órgãos (p. ex., hipoxemia, oligúria, acidose lática, trombocitopenia, diminuição do escore da escala de coma de Glasgow). O *choque séptico* é definido como sepse grave associada a hipotensão (pressão arterial sistólica <90 mmHg ou >40 mmHg inferior à pressão basal) apesar de ressuscitação adequada com fluidos.[1]

Epidemiologia

Aproximadamente 750.000 casos de sepse grave ou choque séptico ocorrem todos os anos nos Estados Unidos. A sepse provoca tantas mortes quanto o infarto agudo do miocárdio, e o choque séptico e suas complicações são as causas mais frequentes de morte nas unidades de tratamento intensivo (UTIs) não coronarianas. Os custos dos cuidados médicos associados à sepse são de aproximadamente US$ 16,7 bilhões por ano só nos Estados Unidos. A frequência do choque séptico está aumentando, uma vez que os médicos realizam cirurgias mais agressivas, à medida que existem organismos mais resistentes no meio, e a prevalência de comprometimento da imunidade devido a doença e fármacos imunossupressores aumenta. Os estudos sugerem que os afro-americanos apresentam uma maior incidência de sepse grave do que os brancos (6,0 *versus* 3,6 por 1.000 habitantes) e maior mortalidade nas UTIs (32,1% *versus* 29,3%; P <0,0001), mesmo após ajustamento para os níveis de pobreza. Os mecanismos dessa aparente diferença no risco de sepse e na mortalidade por sepse não são conhecidos.

Bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, fungos e, muito raramente, protozoários ou riquétsias podem provocar choque séptico. As causas de choque séptico que têm aumentado são por bactérias Gram-positivas, especialmente *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, enterococos resistentes à vancomicina, *Streptococos pneumoniae* resistente à penicilina e bacilos Gram-negativos resistentes.

As infecções mais comuns que causam choque séptico são pneumonia, peritonite, pielonefrite, abscesso (especialmente intra-abdominal), bacteriemia primária, colangite, fasceíte necrosante e meningite. A pneumonia nosocomial é a causa mais frequente de morte por infecção nosocomial.

Biopatologia

Logo no início, o choque séptico ativa a inflamação, conduzindo a um aumento da coagulação, ativação plaquetária, aumento dos neutrófilos e células mononucleares e diminuição da fibrinólise. Após vários dias, uma resposta compensatória anti-inflamatória com imunossupressão pode contribuir para a morte. Diversas vias amplificam-se umas às outras: a inflamação ativa a coagulação e a coagulação ativa a inflamação, resultando numa alça de *feedback* positivo que é pró-inflamatório e pró-coagulante. A hipoxia tecidual no choque séptico também amplifica a inflamação e a coagulação. Muitos mediadores que são críticos para o controle hemostático da infecção podem ser lesivos para o hospedeiro (p. ex., fator de necrose tumoral-α [TNF-α]), logo, as terapias que neutralizam completamente esses mediadores são amplamente ineficazes.

A lesão endotelial difusa é uma característica importante do choque séptico; um endotélio com lesão é mais permeável, aumentando assim o fluxo de líquido rico em proteínas para o interior de tecidos como o pulmão. As células endoteliais lesionadas liberam óxido nítrico, um potente vasodilatador que é o mediador-chave no choque séptico. O choque séptico provoca, ainda, lesão das células epiteliais do pulmão e do intestino. A lesão do epitélio intestinal aumenta a permeabilidade intestinal; isso conduz à translocação epitelial das bactérias intestinais e endotoxinas, o que corrobora o fenótipo inflamatório do choque séptico.

Infecção Precoce, Resposta Imune Inata, Inflamação e o Endotélio

A defesa do hospedeiro está organizada em respostas inata e adaptativa. O sistema imune inato responde por meio de receptores de reconhecimento de padrão (p. ex., receptores *toll-like* [TLRs, do inglês, *toll-like receptors*]) a padrões moleculares associados a patógenos, que são moléculas de microrganismos extremamente bem conservadas. As moléculas de superfície de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (peptidoglicano e lipopolissacarídeos, respectivamente) ligam-se a TLR-2 e TLR-4, por essa ordem (E-Fig. 108-1). A ligação a TLR-2 e TLR-4 inicia uma cascata de sinalização intracelular que culmina no transporte nuclear do fator de transcrição nuclear κB (NF-κB), que ativa a transcrição de citocinas, tais como TNF-α e interleucinas (IL)-6. Citocinas regulam para cima as moléculas de adesão de neutrófilos e células endoteliais, e a ativação de neutrófilos conduz à morte bacteriana. Contudo, as citocinas também lesionam diretamente as células endoteliais do hospedeiro, tais como os neutrófilos, monócitos e plaquetas ativados. A inibição de mediadores precoces de citocinas de sepse, como TNF-α e IL-1β, não demonstrou sucesso, provavelmente devido ao pico de TNF-α e IL-1β e a seu rápido declínio subsequente, antes de essas terapias antagonistas serem aplicadas clinicamente.

Após a resposta inflamatória precoce das citocinas, as células imunes, incluindo macrófagos e neutrófilos, liberam mediadores tardios como a *high-mobility group box 1* (HMGB-1). HMGB-1 ativa os neutrófilos, monócitos e o endotélio. Ao contrário dos antagonistas TNF-α, os inibidores da HMGB-1 diminuem a mortalidade mesmo quando são administrados 24 horas após a indução de peritonite experimental.

Outro efeito adverso da sepse é a lesão endotelial difusa que conduz ao aumento da permeabilidade endotelial com perda de proteínas e fluidos para o espaço intersticial. Essa permeabilidade endotelial é uma via comum final para a lesão tecidual difusa. Citocinas e outros mediadores inflamatórios induzem fendas intercelulares nas células endoteliais, destruindo as junções intercelulares, alterando a estrutura do citoesqueleto ou por dano direto às células endoteliais. Diversas vias de permeabilidade endotelial alterada têm sido implicadas na sepse, incluindo receptor ativado por protease 1 (PAR-1) e disrupção de VE-caderina, β-catenina e complexo catenina p120 intercelulares. A ligação de PAR-1 pela proteína C ativada e trombina em baixa dose é citoprotetora, enquanto a estimulação de PAR-1 pela trombina em alta dose aumenta a permeabilidade endotelial. A ligação de Slit a Robo4 mantém a integridade da VE-caderina, β-catenina e complexos catenina p120 intercelulares e, assim, mantém a permeabilidade endotelial saudável.

Imunidade Adaptativa Confere Especificidade e Amplifica a Resposta Imune

Os microrganismos estimulam as respostas imunes adaptativa humoral específica e mediada por células, que amplificam a imunidade inata. As células B liberam imunoglobulinas que se ligam a microrganismos e, dessa forma, facilitam a apresentação de microrganismos às células *natural killer* e neutrófilos. Na sepse, as células T auxiliares tipo 1 (T_H1) geralmente secretam citocinas pró-inflamatórias (TNF-α, IL-1β), e as células T auxiliares tipo 2 (T_H2) secretam citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10).

Resposta da Coagulação à Infecção

O choque séptico ativa o sistema de coagulação (E-Fig. 108-2) e, finalmente, converte fibrinogênio a fibrina, a qual está ligada a plaquetas para formar trombos microvasculares. Os trombos microvasculares amplificam a lesão endotelial através da liberação de mediadores e a hipoxia tecidual devido a obstrução do fluxo sanguíneo.

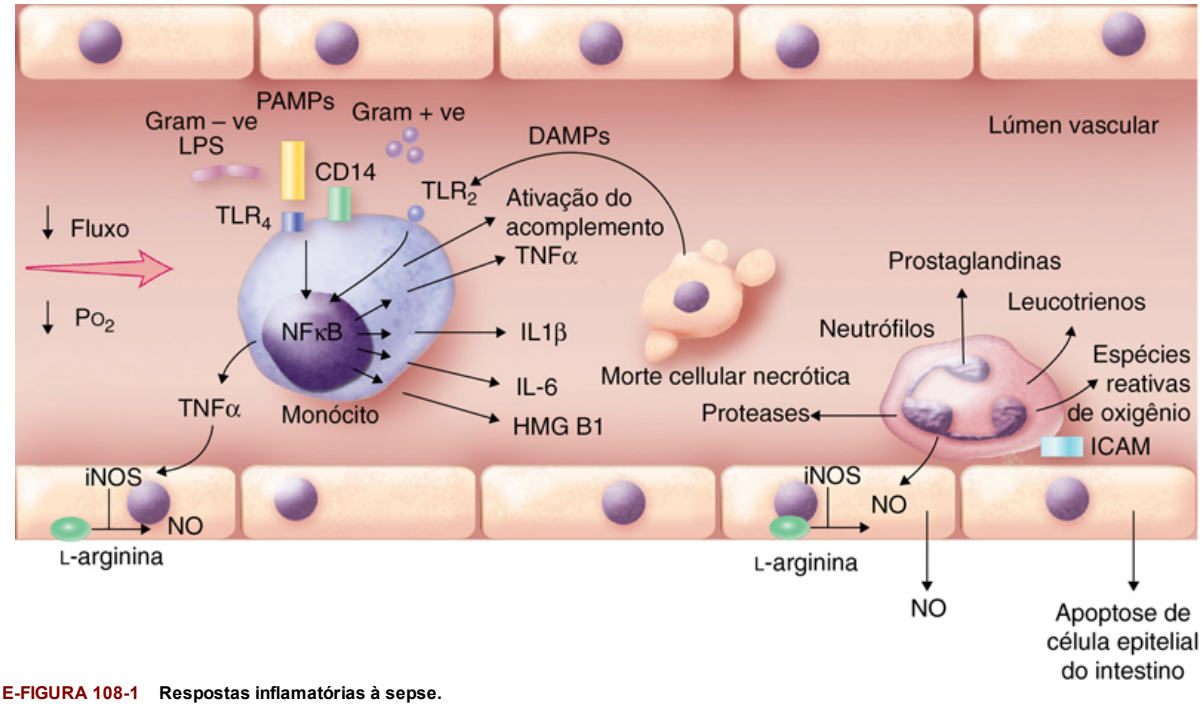

E-FIGURA 108-1 **Respostas inflamatórias à sepse.**
Bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, vírus, e fungos possuem moléculas da parede celular únicas chamadas padrões moleculares associados a agentes patogênicos (PAMPs) que se ligam a receptores de reconhecimento de padrões (receptores chamados *toll-like* [TLRs]) sobre a superfície de células imune, bem como os receptores de lectina tipo C, receptores tipo 1 do ácido retinoico gene induzível e receptores de domínio semelhante à oligomerização de ligação a nucleotídeos. Receptores de domínio semelhante à oligomerização de ligação a nucleotídeos alteram complexos de proteínas no inflamassomo. Os lipopolissacarídeos (LPS) de bacilos Gram-negativos se ligam ao complexo proteína-CD14 de ligação ao LPS. Os peptidoglicanos de bactérias Gram-positivas e os LPS de bactérias Gram-negativas se ligam aos TLR-2 e TLR-4, respectivamente. A ligação ao TLR-2 e ao TLR-4 ativa as vias de transdução de sinal intracelular que conduzem à ativação do fator de transcrição citosólica do fator nuclear kB (NF-kB). O NF-kB ativado se move do citoplasma para o núcleo, liga-se a sítios de início da transcrição e aumenta a transcrição de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral-α (TNF-α), interleucina-1β (IL-1β) e interleucina-6 (IL-6). O aumento da morte celular por necrose libera padrões moleculares associados a danos (DAMPs ou alarminas) que se ligam aos TLRs e fazem *feedback* para amplificar ainda mais a resposta pró-inflamatória. TNF-α, IL-1β e IL-6 são citocinas pró-inflamatórias que ativam a resposta imune adaptativa, mas que também causam lesões diretas e indiretas ao hospedeiro (p. ex., por ativação do complemento). A sepse aumenta a atividade da sintase induzível do óxido nítrico (iNOS), que aumenta a síntese de óxido nítrico (NO), um vasodilatador potente. Citocinas ativam células endoteliais pela suprarregulação dos receptores de adesão, como a molécula de adesão intercelular (ICAM), que lesionam as células endoteliais por ativação e ligação de neutrófilos, monócitos, macrófagos, e plaquetas a células endoteliais. Estas células efetoras libertam mediadores, como proteases, espécies reativas de oxigênio, prostaglandinas, leucotrienos e ICAM. As citocinas também ativam a cascata de coagulação.

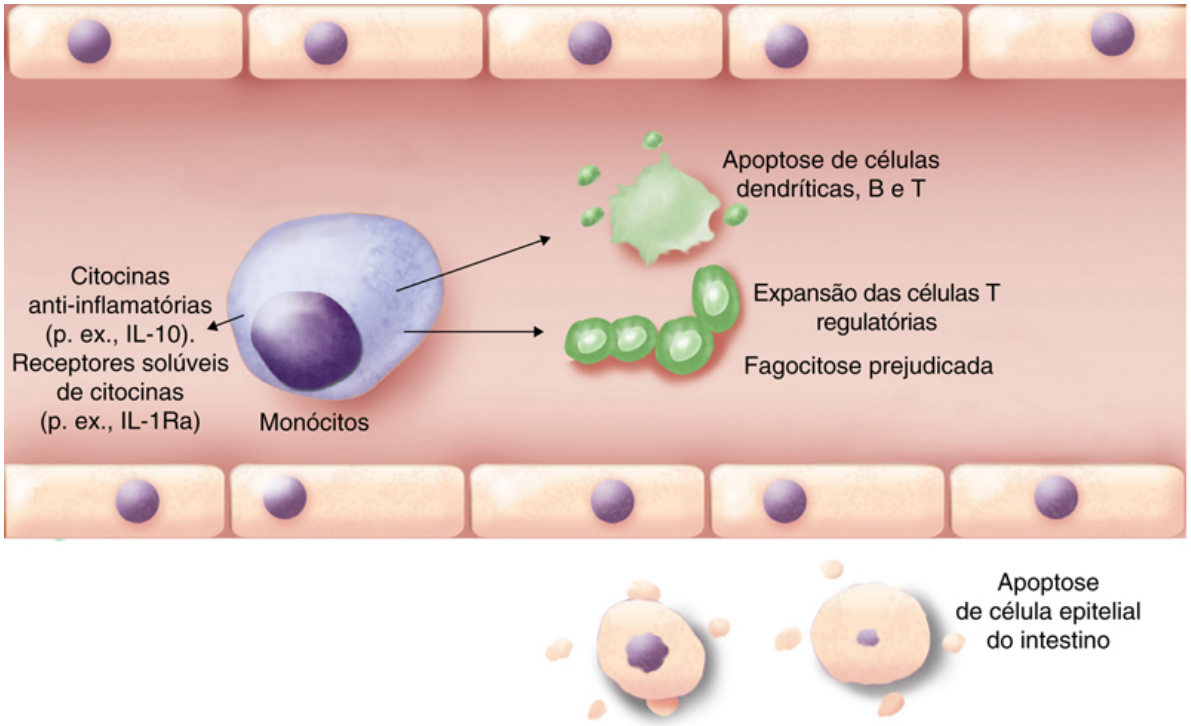

E-FIGURA 108-2 Resposta pró-coagulante na sepse.
A sepse inicia a coagulação por ativação do endotélio ao aumentar o fator tecidual. Receptores ativados por protease (PARs), especialmente o PAR-1, ligam as respostas inflamatórias e de coagulação à sepse. A ativação dos fatores Va e VIIIa conduz à formação de trombina-α, que converte o fibrinogênio em fibrina. A fibrina se liga às plaquetas que aderem às células endoteliais, formando trombos microvasculares. Trombos microvasculares amplificam a lesão pela liberação de mediadores e pela obstrução microvascular, o que provoca isquemia distal e hipoxia tecidual. Normalmente, anticoagulantes naturais —— proteína C (PC), proteína S (PS), antitrombina, e inibidor da via do fator tecidual (TFPI) — reduzem coagulação por fibrinólise melhorando e removendo microtrombos. A trombina se liga à trombomodulina-α nas células endoteliais e ativa a ligação da PC ao receptor endotelial PC (EPCR). PC forma um complexo com o seu cofator PS. A ligação da PC ao EPCR aumenta a ativação de PC para PC ativada (APC). APC inativa proteoliticamente os fatores Va e VIIIa e diminui a síntese do ativador inibidor de plasminogênio 1 (PAI-1). A sepse diminui os níveis de PC, PS, antitrombina e TFPI. Os lipopolissacarídeos e o fator de necrose tumoral-α (TNF-α) diminuem a trombomodulina e EPCR, diminuindo, assim, a ativação de PC. A ligação PAR-1 pela proteína C ativada e por uma concentração baixa de trombina é citoprotetora, enquanto a estimulação de PAR-1 por altas doses de trombina aumenta a permeabilidade endotelial. Os lipopolisacarídeos e o TNF-α também inibem PAI-1, inibindo a fibrinólise.
HIFα = fator -α indutível por hipoxia; NO = óxido nítrico; tPA = ativador do plasminogênio tecidual; VEGF = fator de crescimento endotelial vascular.

Normalmente, os anticoagulantes naturais (proteína C, proteína S, antitrombina e inibidor da via do fator tecidual) amortecem a coagulação, estimulam a fibrinólise e removem os microtrombos. A trombina-α liga-se à trombomodulina, que ativa a proteína C quando esta última está ligada ao receptor da proteína C endotelial (EPCR, do inglês, *endothelial protein C receptor*). A proteína C ativada amortece o fenótipo pró-coagulante uma vez que inativa os fatores Va e VIIIa e inibe a síntese do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1). A proteína C ativada diminui também a apoptose, ativação e adesão leucocitária e a produção de citocinas.

O choque séptico diminui os níveis dos anticoagulantes naturais, proteína C, proteína S, antitrombina e inibidor da via do fator tecidual. Além disso, lipopolissacarídeo e TNF-α diminuem a trombomodulina e EPCR, limitando a ativação da proteína C. Lipopolissacarídeo e TNF-α também aumentam os níveis de PAI-1, inibindo a fibrinólise.

Hipoxia Tecidual no Choque Séptico

A hipoxia tecidual ativa a inflamação de forma independente (através da ativação de NF-kB e citocinas, síntese de óxido nítrico e ativação de HMGB-1), induz a coagulação (através do fator tecidual e PAI-1) e ativa neutrófilos, monócitos e plaquetas. A hipoxia induz o fator indutível por hipoxia 1α (HIF-1α), o qual regula positivamente a eritropoietina e o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF, do inglês, *vascular endothelial growth factor*). A eritropoietina é protetora para o cérebro e outros tecidos. O VEGF inibe a fibrinólise e aumenta a sintase indutível do óxido nítrico, a qual promove a vasodilatação induzida pelo óxido nítrico. O óxido nítrico tem um efeito deletério adicional: excesso de óxido nítrico inibe as ações benéficas do HIF-1α (p. ex., estimulação da síntese de eritropoietina) durante a hipoxia.

Choque Séptico Tardio, Imunossupressão e Apoptose das Células Imunes e Epiteliais

Após cerca de 1 semana de choque séptico, a morte pode resultar da imunossupressão, o que é sugerido pela anergia, linfopenia, hipotermia e infecção nosocomial (E-Fig. 108-3). A disfunção de múltiplos órgãos pode ser um fenótipo anti-inflamatório devido à apoptose de células imunes, epiteliais e endoteliais. Células T $CD4^+$ ativadas participam em ambos os fenótipos, T_H1 pró-inflamatório (TNF-α, IL-1β) ou T_H2 anti-inflamatório (IL-4, IL-10). A sepse conduz à migração de um fenótipo T_H1 para T_H2; por exemplo, a elevação persistente de IL-10 está associada a risco de morte aumentado. A imunossupressão também se desenvolve graças à apoptose de linfócitos. Citocinas pró-inflamatórias, células B e T ativadas e glicocorticoides induzem apoptose linfocitária, enquanto o TNF-α e endotoxina induzem apoptose das células epiteliais do pulmão e intestino. O fato de os glicocorticoides também estimularem a apoptose podia ser a explicação biológica para a observação de que pacientes com choque séptico tratados com hidrocortisona têm mais superinfecções do que os pacientes tratados com placebo.

Mortes por doença infecciosa parecem ser altamente hereditárias. Sepse é o primeiro exemplo de uma doença poligênica relacionada com a interação de múltiplos genes e um insulto ambiental (infecção). Polimorfismos de citocinas com um único nucleotídeo (TNF-α, IL-6, IL-10), fatores de coagulação (proteína C, fibrinogênio-β), a via das catecolaminas (receptor β-adrenérgico) e genes de imunidade inata (CD14, TLR-1, TLR-2) têm sido associados de forma variável a um risco aumentado de morte por sepse.

Disfunção Cardiovascular

A perfusão tecidual inadequada e a hipoxia tecidual são os sinais cardinais de todos os tipos de choque. No choque séptico, inicialmente, a maioria dos pacientes apresenta taquicardia sinusal e, por definição, diminuição da pressão arterial (<90 mmHg sistólica; uma diminuição de ≥40 mmHg da pressão sistólica basal ou pressão arterial média <65 mmHg; Tabela 108-1). O choque séptico é a forma clássica do choque distributivo (Cap. 106), caracterizado por pressão de pulso aumentada (pulsos cheios), resistência vascular sistêmica diminuída (pele quente, ruborizada) e hipovolemia funcional (pressão venosa jugular baixa). Choque distributivo significa que a distribuição do fluxo sanguíneo sistêmico é anormal, de tal modo que existem áreas de baixo fluxo (e saturação venosa de oxigênio baixa) e áreas de fluxo elevado (e saturação venosa de oxigênio aumentada). Apesar disso, cerca de um terço dos pacientes com choque séptico apresenta-se inicialmente com achados mais típicos do choque hipovolêmico (pressão venosa central e saturação venosa central de oxigênio baixas), uma vez que as características clínicas dependem do estágio e da gravidade do choque séptico, bem como do grau de ressuscitação por fluidos a que foram submetidos. Após a ressuscitação por fluidos, os pacientes normalmente desenvolvem as características clínicas e hemodinâmicas do choque distributivo clássico.

Tabela 108-1

Variáveis hemodinâmicas, abreviaturas e valores normais

Pressão arterial: pressão sistólica (PAS) (>100 mmHg), pressão diastólica, pressão de pulso, pressão arterial média (PAM) (>65 mmHg)

Pressão venosa central (PVC): normal, 6 a 12 mmHg

Pressão arterial pulmonar (PAP): normal, 25/15 mmHg

Resistência vascular pulmonar (RVP): normal, 150 a 250 dinas/s/cm

$$\left(= \frac{\text{PAP} - \text{PAOP}}{\text{CO}} \times 80 \right)$$

Pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) ou pressão da artéria pulmonar em cunha (PAPC): normal, 8 a 15 mmHg

Resistência vascular sistêmica (RVS): normal, 900 a 1400 dinas/s/cm

$$\left(= \frac{\text{MAP} - \text{CVP}}{\text{CO}} \times 80 \right)$$

Débito cardíaco (DC): normal, 5 L/min

Índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (ITSVE): normal, (60 a 100 gramas × metros/batimentos) = (SV × [PAM – PAPC] × 0,0136)

Oferta de oxigênio (DO_2): normal, 1 L/min (= DC × [Hg × 1,38 × SaO_2] + [0,003 × PO_2])

Consumo de oxigênio (VO_2): normal, 250 mL/min (= DC × Hg × 1,38 × [SaO_2 – SvO_2] + [0,003 × (PaO_2 – PvO_2)])

Razão de extração de oxigênio: normal, 0,23 a 0,32 (= VO_2/DO_2)

As variáveis hemodinâmicas são frequentemente normalizadas, tendo em conta as diferentes massas corporais, dividindo pela área de superfície corporal (ASC)

Índice de resistência vascular pulmonar (IRVP): normal (= RVP/ASC)

Índice de resistência vascular sistêmica (IRVS): normal (= RVS/ASC)

Índice cardíaco (IC): normal, 2,5 a 4,2 L/min/m^2 (= DC/ASC)

Índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (ITSVE): normal (= TSVE/ASC)

Índice de oferta de oxigênio (DO_2I): normal, 460 a 650 mL/min/m^2 (= DO_2/ASC)

Índice de consumo de oxigênio (VO_2I): normal, 95 a 170 mL/min/m^2 (= VO_2/ASC)

A pré-carga ventricular está frequentemente diminuída no choque séptico precoce, por diversas razões.[2] Primeiramente, os pacientes podem ser depletados de volume devido a ingestão de fluidos diminuída, perda de fluidos aumentada pela febre, vômitos e diarreia, caso a doença gastrointestinal esteja presente. Em segundo lugar, a perda de fluidos do compartimento intravascular para o espaço intersticial (vazamento capilar) é causada por mediadores que induzem lesão endotelial generalizada, que aumenta a permeabilidade capilar. A permeabilidade capilar aumentada conduz à perda de fluido de edema, rico em proteínas, para o espaço intersticial. No pulmão, a permeabilidade aumentada é o componente-chave da lesão pulmonar aguda. A terceira razão pela qual a pré-carga ventricular está diminuída no choque séptico é a venodilatação induzida por mediadores tais como o óxido nítrico. A venodilatação aumenta a capacitância venosa, conduzindo a depleção relativa de volume, o que intensifica a depleção absoluta de volume. A pós-carga ventricular está diminuída devido à liberação excessiva de vasodilatadores potentes, como óxido nítrico, prostaglandina I_2, difosfato de adenosina e outros vasodilatadores.

Adicionalmente à vasodilatação anormal, os pacientes apresentam vasoconstrição microvascular concorrente. A vasoconstrição microvascular pode não ser aparente clínica ou hemodinamicamente, mas pode conduzir a hipoxia tecidual detectada através de concentrações arteriais de lactato aumentadas. A vasoconstrição microvascular é causada pelo aumento de norepinefrina, tromboxanos e outros vasoconstritores locais. A vasoconstrição microvascular causa hipoxia focal, que é exacerbada pela obstrução microvascular por plaquetas e leucócitos.

O desequilíbrio anormal entre o aporte de oxigênio e a necessidade de oxigênio pode perturbar a relação global entre o aporte de oxigênio e seu consumo. Normalmente, o consumo de oxigênio é independente do aporte de oxigênio em larga escala. Quando o aporte de oxigênio diminui para um valor abaixo do nível crítico de aporte de oxigênio, o consumo de oxigênio diminui e leva a um estado em que o consumo de oxigênio depende do aporte de oxigênio. Em níveis abaixo do nível crítico para aporte de oxigênio, o lactato arterial aumenta como resultado da hipoxia tecidual. A implicação clínica é que o aporte de oxigênio deve ser aumentado (p. ex., aumentando o débito cardíaco através da ressuscitação de volume, infusão de dobutamina ou transfusão de eritrócitos) para um nível superior ao crítico.

A função cardiovascular está ainda mais comprometida no choque séptico devido à contratilidade ventricular diminuída.[3] A contratilidade ventricular diminuída pode ser difícil de detectar clinicamente e pode ser diagnosticada apenas pela avaliação hemodinâmica e ecocardiográfica. Numerosos mediadores de sepse em circulação, incluindo endotoxina, citocinas (p. ex., IL-6, TNF-α) e óxido nítrico (liberação local na circulação coronária), diminuem a contratilidade. A endotoxina sinaliza através dos TLRs para regular positivamente a expressão de proteínas tais como S110A8 e S100A9 para formar um receptor para produtos finais glicados avançados (RAGE)-dependentes da diminuição do cálcio, que diminui a fração de ejeção. A isquemia coronária resultante da obstrução microvascular por leucócitos e radicais livres de oxigênio, que são liberados por neutrófilos aderentes ao endotélio capilar coronário, é outro mecanismo de diminuição da contratilidade.

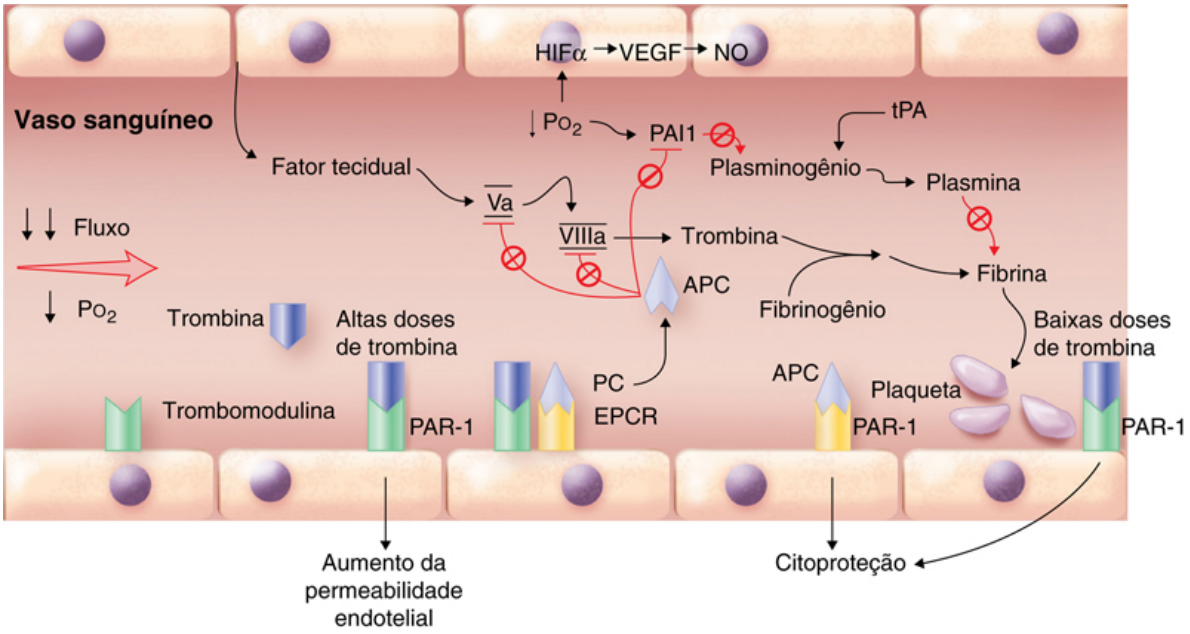

E-FIGURA 108-3 Resposta anti-inflamatória, imunossupressora e proapoptótica na sepse.
Em paralelo com a resposta pró-inflamatória, o hospedeiro gera respostas anti-inflamatórias, imunossupressoras e proapoptóticas. Os neutrófilos estimulados aumentam a transcrição de citocinas anti-inflamatórias tais como a interleucina-10 (IL-10), e a IL-10 inativa macrófagos e tem outros efeitos anti-inflamatórios. A apoptose de células dendríticas, células T e B e células epiteliais intestinais leva a uma imunossupressão, algumas vezes importante, que aumenta o risco de infecções nosocomiais secundárias. Também aumenta a produção de células T-reguladoras que prejudicam a fagocitose dos organismos. Inicialmente, a liberação adrenal de cortisol induzida pelo hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) inibe a resposta pró-inflamatória, regulando a transcrição de muitas citocinas e outros mediadores da inflamação.

No choque séptico precoce, os pacientes que sobrevivem têm aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo, que provavelmente lhes permite manter o débito cardíaco apesar da contratilidade diminuída. Em contraste, os não sobreviventes não apresentam aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo e, assim, o seu débito cardíaco está comprometido. Em alguns pacientes com choque séptico, a lesão pulmonar concomitante e hipertensão pulmonar secundária aumentam a pós--carga ventricular direita, com desvio secundário do septo interventricular da direita para a esquerda. Esse desvio septal diminui o volume diastólico final do ventrículo esquerdo e pode também limitar o débito cardíaco.

Manifestações Clínicas

A disfunção cardiovascular no choque séptico é caracterizada por uma pré-carga diminuída (devido a ingestão diminuída, perda de fluidos, formação de terceiro espaço por permeabilidade aumentada e venodilatação), pós-carga diminuída e, muitas vezes, contratilidade ventricular diminuída. O volume ventricular diminuído é detectado clinicamente por pressão venosa jugular baixa e hemodinamicamente por pressão venosa central diminuída. A resistência ventricular esquerda ou pós-carga está também frequentemente diminuída e é detectada clinicamente por pele quente e ruborizada e hemodinamicamente por resistência vascular sistêmica diminuída.

Diagnóstico

Mesmo no início da avaliação diagnóstica, a avaliação inicial de um paciente crítico deve estar focada imediatamente na via aérea (necessidade de entubação), respiração (frequência respiratória, dificuldade respiratória, oximetria de pulso), circulação (frequência cardíaca, pressão arterial, pressão venosa jugular, perfusão da pele) e início rápido de ressuscitação (Fig. 108-1). Sinais vitais e contagem de leucócitos rapidamente estabelecem se o paciente tem SIRS (dois de quatro critérios). Os gases arteriais e os níveis de lactato são exames complementares úteis. Uma avaliação secundária é recomendada para determinar o foco provável da infecção e o estado funcional dos órgãos. O diagnóstico de pneumonia (Cap. 97) é sugerido por tosse, expectoração e dispneia; empiema (Cap. 99) é sugerido por dor torácica pleurítica. Sinais de peritonite, uma massa abdominal e sensibilidade do quadrante superior direito sugerem sepse abdominal. Pielonefrite (Cap. 284) é provável em pacientes com disúria e sensibilidade do ângulo costofrênico. A avaliação do tegumento para eritema (celulite), eritema em linha (sepse localizada), sensibilidade (fasceíte necrosante), crepitação (mionecrose anaeróbica) e petéquias e púrpura (meningococemia) pode ser esclarecedora. Cefaleia, rigidez da nuca e sinais de meningismo levantam a suspeita de meningite (Cap. 412). Sinais neurológicos focais sugerem abscesso cerebral (Cap. 413).

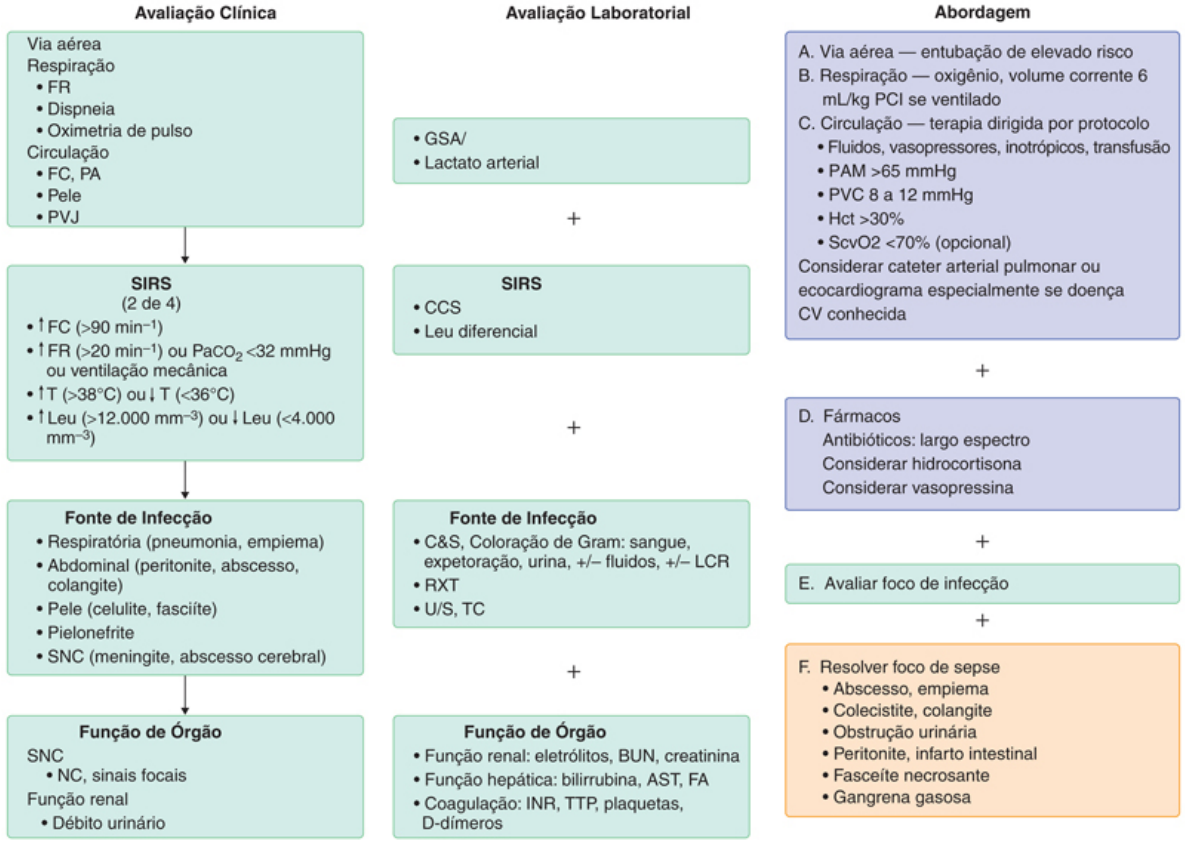

FIGURA 108-1 Algoritmo para avaliação clínica e laboratorial e abordagem do choque séptico.
AST = aspartato aminotransferase; BUN = nitrogênio ureico sanguíneo; CCS = contagem completa de células sanguíneas; C&S = cultura e sensibilidade; CV = cardiovascular; FA = fosfatase alcalina; FC = frequência cardíaca; FR = frequência respiratória; GSAs = análise dos gases sanguíneos arteriais; Hct = hematócrito; INR = relação normalizada internacional; LCR = líquido cefalorraquidiano; Leu = contagem de leucócitos; NC = nível de consciência; PA = pressão arterial; $PaCO_2$ = pressão parcial de dióxido de carbono; PAM = pressão arterial média; PCI = peso corporal ideal; PVC = pressão venosa central; PVJ = pressão venosa jugular; RXT = radiografia de tórax; $ScvO_2$ = saturação venosa central de oxigênio; SIRS = síndrome da resposta inflamatória sistêmica; SNC = sistema nervoso central; T = temperatura; TC = tomografia computadorizada; TTP = tempo de tromboplastina parcial; U/S = ultrassom..

As investigações laboratoriais úteis para identificar o foco da infecção incluem culturas apropriadas e coloração de Gram (sangue, expetoração, urina, fluidos e líquido cefalorraquidiano). As hemoculturas são positivas em 40% a 60% dos pacientes com choque séptico. A radiografia de tórax ajuda no diagnóstico de pneumonia, empiema e lesão pulmonar aguda. Ultrassonografia e tomografia computadorizada abdominais são sugestivas se houver suspeita de sepse abdominal.

A avaliação hemodinâmica do paciente inclui cateterização venosa central ou arterial pulmonar diagnóstica. No choque séptico precoce, a pressão venosa central é usualmente baixa e aumenta em resposta à ressuscitação de volume. A saturação venosa central de oxigênio, o débito cardíaco e a pressão de enchimento ventricular podem ser determinados continuamente. A pressão arterial pulmonar é geralmente normal, mas pode estar aumentada porque o choque séptico pode causar hipertensão pulmonar. A pressão de oclusão da artéria pulmonar (ou em cunha) é habitualmente baixa antes da ressuscitação, mas pode ser normal ou aumentada se o paciente tiver doença cardíaca preexistente (p. ex., insuficiência cardíaca ou doença arterial coronariana com infarto do miocárdio prévio) ou se a contratilidade do ventrículo esquerdo está diminuída pela sepse. O débito cardíaco pode ser baixo ou normal antes da ressuscitação por fluidos e geralmente aumenta para um valor superior ao normal após a ressuscitação por fluidos. Se a ressuscitação por fluidos aumenta a pressão venosa central e a pressão de oclusão da artéria pulmonar, mas o débito cardíaco não aumenta, a disfunção ventricular esquerda está presumivelmente presente.

As características do ecocardiograma de contratilidade ventricular diminuída incluem frações de ejeção ventricular direita e esquerda diminuídas e volumes telediastólico e telessistólico aumentados. Numa fase precoce do choque séptico, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo está diminuída e permanece baixa nos não sobreviventes. Nos sobreviventes, a fração de ejeção ventricular esquerda geralmente regressa ao normal durante 5 a 10 dias. Ecocardiograma no leito pode ser utilizado para avaliar o estado de volume intravascular, que pode ser diagnosticado com base no colapso da veia cava inferior e disfunção valvar.

Os testes das funções renal, hepática e de coagulação são úteis para avaliar a função dos órgãos. Após a determinação da origem da sepse, é crucial dar atenção ao seu foco através da drenagem de abscessos e empiemas; corrigindo a obstrução do trato urinário radiológica ou cirurgicamente; e abordando cirurgicamente peritonite, infarto intestinal, colecistite, colangite, fasceíte necrosante e gangrena gasosa.

Diagnóstico Diferencial

Os principais diagnósticos diferenciais do choque séptico clássico são outras causas não sépticas de SRIS, como pancreatite aguda (Cap. 144), síndrome do desconforto respiratório agudo (Cap. 104), pneumonite de aspiração (Cap. 94), traumatismo múltiplo (Cap. 111) e cirurgia importante recente sem infecção (Cap. 433). Outras causas de choque distributivo são choque anafilático (sugerido por angioedema e urticária; Cap. 440), choque medular (traumatismo recente e paraplegia, Cap. 399), insuficiência suprarrenal aguda ("pele como que queimada de sol", hipercalemia, alcalose metabólica; Cap. 227) e insuficiência hepática aguda ou crônica agudizada (icterícia, ascite, encefalopatia; Cap. 153).

O diagnóstico diferencial de choque séptico deve incluir as outras causas de choque: choques hipovolêmico, cardiogênico e obstrutivo (Caps. 106 e 107). Os pacientes com choque hipovolêmico (por perda interna ou externa de fluidos, hemorragia) apresentam uma história sugestiva e sinais de hipovolemia (pressão venosa jugular baixa) e hipoperfusão cutânea (extremidades frias, úmidas, cianóticas). O choque cardiogênico (resultante de infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca congestiva crônica agudizada ou ocorrendo após cirurgia cardiovascular) é sugerido pelo histórico, sinais de pressão de enchimento aumentada (pressão venosa jugular aumentada, crepitações, S_3, edema pulmonar, cardiomegalia) e hipoperfusão cutânea (Cap. 107). Alguns pacientes que têm infarto agudo do miocárdio e choque cardiogênico apresentam características de SIRS sem infecção. O choque obstrutivo (resultante de tromboembolismo pulmonar, tamponamento cardíaco, pneumotórax) manifesta-se de forma semelhante ao choque cardiogênico.

Prevenção

Medidas para prevenir sepse incluem a lavagem das mãos, elevação da cabeceira da cama, técnicas de esterilização rigorosas para inserção de cateteres e, possivelmente, o uso de cateteres impregnados de antibiótico. Novos locais de inserção para troca de cateteres, isolamento de pacientes que têm organismos resistentes e isolamento de pacientes significativamente imunocomprometidos podem também prevenir infecção.

A prevenção da progressão de sepse para choque séptico necessita de diagnóstico precoce e ressuscitação agressiva.[4] A ressuscitação por fluidos precoce, a ventilação protetora do pulmão e antibióticos são terapias fundamentais no choque séptico precoce (Tabela 108-2).

Tabela 108-2

Regimes potenciais de antibióticos para pacientes com choque séptico*

FOCO DE SEPSE	REGIME INICIAL ANTIBIÓTICO	REGIME ALTERNATIVO ANTIBIÓTICO
Pneumonia adquirida na comunidade	Cefalosporina de terceira geração (cefotaxima 2 g IV a cada 6 horas; ceftriaxona 2 g IV a cada 12 horas; ceftizoxima 2 g IV a cada 8 horas) *mais*	Piperacilina-tazobactam 3,375 g IV a cada 6 horas *mais* Fluoroquinolona *ou*
	Fluoroquinolona (p. ex., ciprofloxacina 400 mg IV a cada 12 horas, levofloxacina 750 mg IV a cada 24 horas, moxifloxacina 400 mg IV a cada 24 horas) *ou*	Macrolídio
	Macrolídio (azitromicina 500 mg IV a cada 24 horas)	
Pneumonia adquirida no hospital	Imipenem 0,5 g IV a cada 6 horas *ou*	Fluoroquinolona (ciprofloxacina 400 mg IV a cada 12 horas) *mais*
	Meropenem 1 g IV a cada 8 horas	Vancomicina 1,5 g IV a cada 12 horas *ou*
		Piperacilina-tazobactam 3,375 g IV a cada 6 horas *mais*
		Tobramicina 1,5 mg/kg a cada 8 horas *mais*
		Vancomicina
Abdominal (mista aeróbica/anaeróbica)	Piperacilina-tazobactam 3,375 g IV a cada 6 horas *ou*	Ampicilina 2 g IV a cada 4 horas *mais*
	Imipenem 0,5 g IV a cada 6 horas (ou meropenem 1 g IV a cada 8 horas)	Metronidazol 500 mg IV a cada 8 horas *mais* Fluoroquinolona (ciprofloxacina 400 mg IV a cada 12 horas)
Trato urinário	Fluoroquinolona (ciprofloxacina 400 mg IV a cada 12 horas)	Ampicilina 2 g IV a cada 4 horas *mais*
		Gentamicina 1,5 mg/kg IV a cada 8 horas *ou*
		Cefalosporina de terceira geração (cefotaxima 2 g IV a cada 6 horas, ceftriaxona 2 g IV a cada 12 horas ou ceftizoxima 2 g IV a cada 8 horas)
Fasceíte necrosante	Imipenem 0,5 g IV a cada 6 horas	Penicilina G (se confirmado estreptococos do grupo A)
Bacteriemia primária (hospedeiro normal)	Piperacilina-tazobactam 3,375 g IV a cada 6 horas *mais*	Imipenem 0,5 g IV a cada 6 horas *mais*
	Vancomicina 1,5 g IV a cada 12 horas	Vancomicina 1,5 g IV a cada 12 horas
Bacteriemia primária (usuário de fármaco intravenoso)	Vancomicina 1,5 g IV a cada 12 horas *mais*	Piperacilina-tazobactam 3,375 g IV a cada 6 horas *mais*
	Fluoroquinolona (ciprofloxacina 400 mg IV a cada 12 horas)	Vancomicina 1,5 g IV a cada 12 horas
Neutropenia febril	Cefepima 2 g IV a cada 8 horas *mais*	Piperacilina-tazobactam 3,375 g IV a cada 6 horas *mais*
	Vancomicina 1,5 g IV a cada 12 horas	Gentamicina 1,5 mg/kg a cada 8 horas *ou*
		Imipenem 0,5 g IV a cada 6 horas *mais*
		Gentamicina 1,5 mg/kg a cada 8 horas
Meningite bacteriana	Ceftriaxona 2 g IV a cada 12 horas *mais*	Cocos Gram-positivos: vancomicina *mais* ceftriaxona 2 g IV a cada 12 horas
	Ampicilina 3 g IV a cada 6 horas *mais*	Diplococos Gram-negativos: cefotaxima 2 g IV a cada 4 a 6 horas
	Vancomicina 1,5 g IV a cada 12 horas *mais*	Bacilos Gram-positivos: ampicilina 3 g IV a cada 6 horas *mais* gentamicina
	Dexametasona 0,15 mg/kg IV a cada 6 horas durante 2 a 4 dias	Bacilos Gram-negativos: ceftazidima 2 g IV a cada 8 horas *mais* gentamicina 1,5 mg/kg IV a cada 8 horas
		Todos os anteriores *mais* dexametasona
Celulite	Ciprofloxacina 400 mg IV a cada 12 horas *mais*	Imipenem 0,5 g IV a cada 6 horas
	Clindamicina 900 mg IV a cada 8 horas	

* A maioria das doses antibióticas deve ser ajustada caso exista insuficiência hepática ou renal. Alguns antibióticos necessitam de ajuste com base nos níveis sanguíneos (p. ex., gentamicina). Na seleção de um fármaco, considere cuidadosamente a história de alergia a antibióticos (especialmente penicilina).

Tratamento

Terapia Respiratória

Todos os pacientes em choque séptico necessitam de oxigênio inicialmente, e muitos precisam de ventilação mecânica. A ventilação mecânica é necessária na maioria dos pacientes em choque séptico porque a lesão pulmonar aguda é a complicação mais frequente. A ventilação protetora do pulmão (ventilação mecânica que minimiza a lesão pulmonar através de volume corrente relativamente baixo, tal como >6 mL/kg do peso corporal previsto) diminui a mortalidade por lesão pulmonar aguda e síndrome do desconforto respiratório agudo (Cap. 105).[A1]

Pacientes que necessitam de ventilação precisam de sedação adequada, mas não excessiva, a qual pode agravar a instabilidade hemodinâmica, ventilação prolongada e aumentar o risco de desenvolvimento de pneumonia nosocomial. A sedação deve ser titulada através de avaliação objetiva. A interrupção diária da sedação diminui a duração da ventilação mecânica e dos cuidados intensivos. O desmame da ventilação mecânica está frequentemente associado a sobrecarga de fluidos devido à ressuscitação por fluidos prévia e à redução na pressão intratorácica. Os pacientes cujo desmame é orientado pelos níveis de peptídeo natriurético encefálico são desmamados mais rapidamente e têm mais dias sem ventilador porque, geralmente, recebem terapia diurética mais agressiva sem um aumento concomitante da necessidade de vasopressores, do risco de disfunção renal ou de mais alterações eletrolíticas.[A2]

Terapia Circulatória

A terapia precoce é a pedra basilar da abordagem de emergência, mas tal terapia não precisa atingir os objetivos hemodinâmicos centrais específicos nem exige a colocação de um cateter venoso central ou a administração de agentes inotrópicos ou transfusões de sangue.[A3] [A4] As terapias padrão devem ter o objetivo de aumentar o aporte de oxigênio aos tecidos, elevando drasticamente a pressão sanguínea baixa, o fluxo sanguíneo inadequado, a baixa saturação arterial de oxigênio e a saturação venosa mista de oxigênio. Apesar de o aporte de oxigênio ser mais elevado nos sobreviventes do que nos não sobreviventes, não está claro que um

objetivo específico de aporte de oxigênio seja mais benéfico do que os aspectos clínicos. Diversos estudos mostraram que um aporte global de oxigênio superior ao normal não diminui as taxas de mortalidade na sepse e no choque séptico.

Um alvo ideal de pressão arterial média de 65 a 70 mmHg não difere de um alvo de 80 a 85 mmHg.[A5] No entanto, um alvo de pressão arterial média superior (80 a 85 mmHg) pode diminuir o risco de lesão renal e a necessidade de terapia de substituição renal em pacientes com hipertensão preexistente. Em pacientes com lesão pulmonar aguda, não se observa diferença nos resultados entre a abordagem utilizando um cateter da artéria pulmonar *versus* um cateter venoso central. Os pacientes cuja lesão pulmonar aguda é abordada após 24 a 48 horas, com uma estratégia de fluidoterapia conservadora (comparada com uma estratégia de fluidoterapia liberal), têm uma melhoria significativa da função pulmonar e duração mais curta da ventilação e estada na UTI.

Os fluidos devem ser usados para manter a pressão venosa central em 8 a 12 mm Hg; no presente, não existem dados convincentes que indiquem que a albumina é melhor do que a solução salina normal.[5,A6] Em pacientes com sepse grave, grandes ensaios randomizados confirmaram que a solução de Ringer lactato modificada ou albumina é preferida ao hidroxietilamido a 10% (um coloide) graças a taxas de lesão renal aguda mais baixas, menor necessidade de terapia de substituição renal e menos mortes.[A7] Como tal, o hidroxietilamido não deve ser utilizado no choque séptico. Se a saturação venosa central de oxigênio é menos de 70%, transfusões concentradas de hemácias devem ser utilizadas para manter o hematócrito superior a 30%.

Vasopressores (p. ex., norepinefrina, 1 a 50 μg/minuto; epinefrina, 1 a 30 μg/minuto) devem ser adicionados se a pressão arterial média é menor do que 65 mm Hg. Dobutamina (2,5 a 20 μg/kg/minuto) é necessária se a pressão venosa central, pressão arterial média e hematócrito estão otimizados, mas a saturação venosa central de oxigênio permanece inferior a 70%. Em um estudo randomizado de pacientes em choque séptico, a combinação de norepinefrina mais dobutamina resultou em mortalidade semelhante àquela com epinefrina sozinha, sem diferenças na disfunção de órgão, tempo de resolução do choque ou efeitos adversos.[A8] Em um outro estudo randomizado, a norepinefrina foi ligeiramente, mas não significativamente, melhor do que a dopamina na redução da mortalidade quando usada como vasopressor de primeira linha em pacientes em choque séptico;[A9] porém, a norepinefrina foi associada a uma taxa menor de arritmias, especialmente fibrilação atrial. Esse conjunto de dados sugere que a norepinefrina pode ser preferível à dopamina como vasopressor de primeira linha no choque séptico.

Os médicos podem usar somente epinefrina, norepinefrina ou norepinefrina mais dobutamina em pacientes com baixo débito cardíaco. Como estratégia de abordagem da hipotensão persistente, apesar de adequada ressuscitação por fluidos, pode ser adicionado primeiramente um vasopressor como a norepinefrina (1 a 50 μg/minuto). Se o índice cardíaco é baixo ou a saturação venosa mista de oxigênio é baixa (<70%) apesar de uma pressão venosa central adequada, um agente inotrópico tal como a dobutamina deve ser adicionado inicialmente a cerca de 2 a 5 μg/kg/minuto e aumentado até a saturação venosa mista de oxigênio ser adequada. Em alguns pacientes em choque séptico, o índice cardíaco é inadequado, traduzido por uma baixa saturação venosa mista de oxigênio apesar de uma pressão venosa central elevada (>12 mmHg) ou pressão da artéria pulmonar em cunha (>18 mmHg), devido a disfunção cardiovascular subjacente ou disfunção ventricular esquerda aguda, em resultado da sepse. Nesses pacientes, o uso precoce de um agente inotrópico, como a dobutamina, deve ser considerado para aumentar a contratilidade ventricular esquerda. O objetivo global é atingir pressão arterial média (>65 mmHg), pressão venosa central e saturação venosa mista de oxigênio adequadas, enquanto são monitorados outros índices de perfusão adequada, tais como débito urinário hora a hora (>0,5 mL/kg/hora), níveis de lactato arterial (<2 mmol/L), estado mental e perfusão cutânea. Para avaliar o ajustamento da ressuscitação precoce na sepse grave e no choque séptico e orientar a terapia subsequente, um alvo ideal de saturação venosa central de oxigênio superior a 70% ou um *clearance* de lactato de pelo menos 10% é uma medida igualmente válida.[A10]

Febre é comum no choque séptico e pode ter alguns efeitos benéficos para resistir à infecção, mas também aumenta a necessidade de oxigênio. Baixar a febre pode diminuir a necessidade de vasopressores e, possivelmente, o risco de encefalopatia séptica. Em um estudo amplo, o resfriamento externo durante 48 horas para manter a temperatura corporal central entre 36,5° e 37 °C era seguro e diminuía a necessidade de vasopressores, bem como as taxas de mortalidade em 14 dias (de 34% para 19%).[A11] Resfriamento para reduzir febre à normotermia é especialmente promissor para os pacientes com choque séptico febril que estão recebendo altas doses de vasopressores, que necessitam de agentes inotrópicos ou apresentam taquicardia acentuada.

Transfusão de Eritrócitos e Eritropoietina

A anemia é comum no choque séptico, mas o nível de hemoglobina ótimo para ressuscitação é controverso. Recentemente, porém, um ensaio randomizado de transfusão em pacientes críticos com choque séptico concluiu que um limiar de hemoglobina para transfusão de 7 g/dL era equivalente a um limiar de 9 g/dL em relação a eventos isquêmicos e à necessidade de suporte de vida ou morte, além de reduzir as transfusões de uma média de quatro unidades para uma média de uma unidade.[A12]

Fármacos

Antibióticos

O local infeccionado e os organismos infecciosos do choque séptico são muitas vezes desconhecidos inicialmente, e os médicos em geral precisam se decidir por um regime antibiótico empírico antes de conhecerem os resultados da cultura em pacientes com choque séptico. Após obtidas amostras adequadas para cultura, devem ser administrados antibióticos de largo espectro intravenosos com caráter de emergência (dentro de 1 hora), tendo em conta fatores do hospedeiro tais como estado alérgico e imunológico (Caps. 280 e 281; Fig. 108-1). A terapia antibiótica empírica em contexto de emergência (Tabela 108-2) deve ser orientada pela maior frequência de bactérias Gram-positivas, pela possibilidade de organismos resistentes e pelas características bacteriológicas locais. Em um grande ensaio, meropenem sozinho foi equivalente à combinação de meropenem e moxifloxacina relativamente às taxas de mortalidade e disfunção de órgão.[A13] A adição empírica de fluconazol ao tratamento não resulta em melhores resultados na doença crítica, em pacientes não neutropênicos.

Uma vez que os resultados em pacientes com choque séptico são piores se os organismos responsáveis pela sepse não forem sensíveis ao regime antibiótico inicial, uma questão central é o valor relativo do uso de apenas um antibiótico comparado com múltiplos antibióticos. Os antibióticos de largo espectro devem ser usados pelo período mais curto possível. Se um organismo responsável for identificado (<20% dos pacientes sépticos têm culturas negativas), o regime antibiótico deve ser rapidamente encurtado para 3 a 5 dias de modo a diminuir o surgimento de organismos resistentes. A duração da antibioterapia deve ser orientada pela causa do choque séptico, mas os pacientes geralmente necessitam de 10 a 14 dias de tratamento.

Corticosteroides

Altas doses de corticosteroides não melhoram os resultados em todo o espectro de pacientes com sepse ou síndrome do desconforto respiratório agudo, mas a evidência que apoia o uso de baixa dose de corticosteroides no choque séptico é controversa. Em um estudo, corticosteroides (hidrocortisona, 50 mg intravenosa a cada 6 horas, mais fludrocortisona, 50 μg comprimido/dia por sonda nasogástrica ou oral durante 7 dias) aumentaram a sobrevida nos pacientes sépticos, cuja resposta do cortisol sérico após estimulação com infusão intravenosa de 250 μg de corticotropina foi de 9 μg/dL ou menos. Contudo, em um ensaio randomizado de hidrocortisona subsequente (50 mg a cada 6 horas intravenosa durante 5 dias) *versus* placebo a mortalidade não foi melhorada, independentemente da resposta dos pacientes à estimulação pela corticotropina.[A14] A adição de fludrocortisona à hidrocortisona não parece ser melhor do que a hidrocortisona sozinha, e insulinoterapia agressiva para combater a hiperglicemia que frequentemente acompanha o tratamento corticosteroide não é melhor do que o controle usual da glicose.[A15] O tratamento com hidrocortisona está muitas vezes associado à duração mais curta do choque séptico, mas pode aumentar o risco de superinfecções. As atuais orientações da sepse sugerem que corticosteroides devem ser considerados apenas em pacientes que são pouco responsivos aos vasopressores.

Os corticosteroides administrados antes dos antibióticos também diminuem as sequelas neurológicas da meningite bacteriana, especialmente pneumocócica (Cap. 412). O entusiasmo com relação à terapia corticosteroide deve ser ponderado tendo em conta o risco de complicações como superinfecção, neuromiopatia, hiperglicemia, supressão da imunidade e cicatrização de feridas comprometida.

Proteína C Humana Recombinante Ativada

No choque séptico, a deficiência de proteína C ativada é quase universal, e baixos níveis de proteína C ativada estão associados a mortalidade aumentada. No entanto, a infusão de proteína C humana recombinante ativada não reduz a mortalidade em pacientes que recebem terapia para o choque séptico segundo as diretrizes,[A16] e este fármaco foi retirado do mercado no mundo inteiro.

Vasopressina

Apesar de a deficiência de vasopressina e a regulação negativa dos receptores da vasopressina serem achados comuns no choque séptico, a infusão de baixa dose de vasopressina adicionada à norepinefrina não é significativamente melhor que a infusão de norepinefrina sozinha, no choque séptico.[A17] É incerto se a infusão de vasopressina poderá ser benéfica em pacientes com choque séptico menos grave.

Hiperglicemia e Insulinoterapia Intensiva

Hiperglicemia e resistência à insulina são frequentes no choque séptico, mas a insulinoterapia intensiva para controle da hiperglicemia não é benéfica em pacientes nas UTIs devido às taxas significativamente mais elevadas de hipoglicemia e, talvez, de mortalidade aumentada.[A18] Assim, a insulinoterapia intensiva não deve ser recomendada em pacientes em choque séptico.

Disfunção Renal e Diálise

A insuficiência renal aguda é uma complicação importante do choque séptico, porque está associada a morbidade, mortalidade e gasto de recursos (Fig. 108-2). Nos pacientes críticos que apresentam lesão renal aguda, hemodiálise seis vezes por semana não é superior à hemodiálise convencional, e a terapia de substituição renal intensiva não é superior à terapia padronizada de um modo geral ou nos pacientes que têm sepse.[A19]

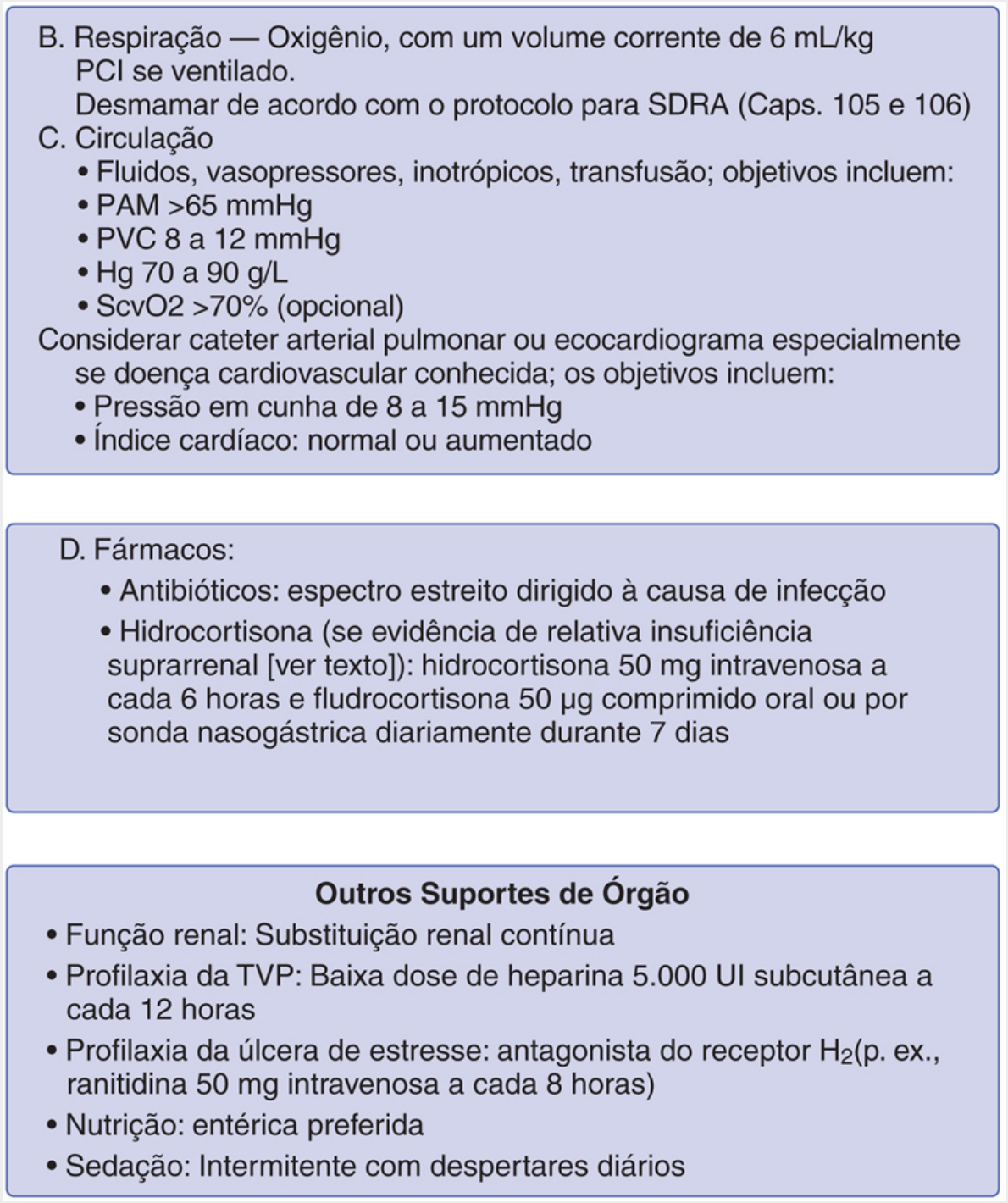

FIGURA 108-2 **Suporte contínuo de cuidados críticos e manejo no choque séptico.**
Hb = hemoglobina; NG = nasogástrica; PAM = pressão arterial média; PCI = peso corporal ideal; PVC = pressão venosa central; $ScvO_2$ = saturação venosa central de oxigênio; TVP = trombose venosa profunda.

Baixa dose de dopamina (2 a 4 µg/kg/minuto) não diminui a necessidade de suporte renal, não melhora os resultados e não é recomendada. A acidose lática é uma complicação frequente do choque séptico, mas a administração de bicarbonato de sódio no contexto de acidose lática não melhora a hemodinâmica ou a resposta a vasopressores.

Um pequeno ensaio controlado randomizado avaliou o uso de hemoperfusão de polimixina B em pacientes com sepse abdominal para reduzir os níveis de endotoxina no sangue. A hemoperfusão de polimixina B aumentou a pressão arterial, diminuiu a necessidade de vasopressores, melhorou a disfunção de órgãos e reduziu a mortalidade para um terço. No entanto, essa intervenção necessita de mais evidência antes de ser recomendada.

Outras Terapias

A profilaxia da trombose venosa profunda com baixa dose de heparina está recomendada em pacientes que não apresentam hemorragia ativa, coagulopatia ou contraindicação à heparina (Fig. 108-2). Heparina de baixo peso molecular não diminui o risco de trombose venosa profunda em comparação com heparina não

fracionada, mas pode diminuir o risco de embolia pulmonar na doença crítica.[A20] A profilaxia da úlcera de estresse com antagonistas do receptor H_2 diminui o risco de hemorragia gastrointestinal. Os inibidores da bomba de prótons podem ser também, efetivos, mas não foram completamente avaliados no choque séptico.

A nutrição entérica é geralmente segura e mais efetiva do que a nutrição parentérica total,[A21] no entanto a nutrição parentérica total é por vezes necessária em pacientes com sepse abdominal, cirurgia ou traumatismo.[6] A alimentação trófica inicial, que fornece cerca de 25% das necessidades calóricas normais, parece ser tão boa quanto a alimentação entérica e é, assim, recomendada após estabilização dos pacientes em choque séptico.[A22] O uso de sedação, agentes bloqueadores neuromusculares e corticosteroides deve ser minimizado, uma vez que pode exacerbar a encefalopatia séptica e a polineuropatia ou miopatia da sepse. Os pacientes neutropênicos podem se beneficiar do fator estimulante de colônias de granulócitos (Cap. 167). O risco de infecção nosocomial é diminuído pela utilização de antibióticos de curto espectro, desmame ventilatório precoce e remoção periódica com substituição de cateteres (Cap. 282).

Prognóstico

A mortalidade em 28 dias tem diminuído durante os últimos 20 anos de cerca de 50% para cerca de 25% a 35%,[7] em especial nos centros acadêmicos,[8] provavelmente devido ao início precoce de terapias apropriadas, nas doses adequadas, por períodos limitados. As mortes precoces (nas primeiras 72 horas) são em geral o resultado do choque refratário, progressivo, apesar da escalada no suporte de vida. As mortes tardias por choque séptico (após o terceiro dia) são normalmente secundárias à disfunção de múltiplos órgãos. O número de órgãos disfuncionais e a progressão ou a ausência de melhoria da disfunção de órgão são indicadores de risco de morte. Outros fatores que prenunciam mau prognóstico são idade avançada, patologias subjacentes, doença mais grave, concentrações elevadas de lactato arterial e a necessidade de altas doses de vasopressores. Além disso, um atraso em atingir a ressuscitação adequada está associado a mortalidade aumentada.

Como o número de sobreviventes do choque séptico tem aumentado, também o número de pacientes com sequelas em longo prazo, incluindo disfunção cognitiva,[9]depressão e distúrbio de estresse pós-traumático, aumentou. Os sobreviventes do choque séptico que também sofreram lesão pulmonar aguda (Cap. 104) podem apresentar fraqueza, fadiga e dispneia em esforço após a alta hospitalar devido a disfunção pulmonar, disfunção neuromuscular ou outra disfunção de órgão persistente. Os pacientes que têm um episódio de lesão renal aguda durante o choque séptico têm sobrevida em longo prazo significativamente mais curta do que os pacientes sem lesão.[10] Acima de tudo, a sobrevida e a qualidade de vida após a alta hospitalar, após o choque séptico, permanecem inferiores às esperadas durante pelo menos 10 anos.[11,12]

Referência de Grau A

A1. Acute Respiratory Distress Syndrome Network Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1301–1308.

A2. Mekontso Dessap A, Roche-Campo F, Kouatchet A, et al. Natriuretic peptide–driven fluid management during ventilator weaning: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:1256–1263.

A3. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1683–1693.

A4. Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1496–1506.

A5. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1583–1593.

A6. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1412–1421.

A7. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161:347–355.

A8. Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomized trial. *Lancet*. 2007;370:676–684.

A9. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of septic shock. *N Engl J Med*. 2010;362:779–789.

A10. Jones AE, Shapiro NI, Trzeziak S, et al. Lactate clearance vs. central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010;303:739–746.

A11. Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, et al. Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1088–1095.

A12. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1381–1391.

A13. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, et al. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:2390–2399.

A14. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:111–124.

A15. Annane D, Cariou A, Maxime V, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:341–348.

A16. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2012;366:2055–2064.

A17. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:877–887.

A18. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283–1297.

A19. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008;359:7–20.

A20. Cook D, Meade M, Guyatt G, et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;364:1305–1314.

A21. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2014;371:1673–1684.

A22. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA*. 2012;307:795–803.

Referências Gerais

1. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;369:840–851.
2. Funk DJ, Jacobsohn E, Kumar A. The role of venous return in critical illness and shock—part I: physiology. *Crit Care Med*. 2013;41:255–262.
3. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013;369:1726–1734.
4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41:580–637.
5. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med*. 2013;369:1243–1251.
6. Desai SV, McClave SA, Rice TW. Nutrition in the ICU: an evidence-based approach. *Chest*. 2014;145:1148–1157.
7. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014;311:1308–1316.
8. Walkey AJ, Wiener RS. Hospital case volume and outcomes among patients hospitalized with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:548–555.
9. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med*. 2013;369:1306–1316.
10. Linder A, Fjell C, Levin A, et al. Small acute increases in serum creatinine are associated with decreased long-term survival in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:1075–1081.
11. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010;304:1787–1794.
12. Linder A, Guh D, Boyd J, et al. Long term (10 year) mortality of younger previously healthy severe sepsis patients is worse than nonseptic patients and general population. *Crit Care Med*. 2014;42:2211–2218.

No Brasil

No Brasil, dados do estudo BASES mostraram que 25% dos leitos das unidades de terapia intensiva são ocupados por pacientes que desenvolveram sepse, e a mortalidade está em torno de 50%. As estimativas nacionais são de que em 2003 houve 398.000 casos, com evolução para choque séptico e óbito em cerca de 227.000 pacientes. Estudos sobre a participação de fatores raciais, sociais e econômicos têm demonstrado que os negros apresentam maior incidência de sepse e pior evolução, independentemente de outros fatores. Contudo, os fatores econômicos e o acesso ao sistema de saúde também são determinantes na evolução clínica quando o paciente desenvolve sepse. Fatores genéticos ligados ao poliformismo de genes das citocinas, como TNF, IL-1 e IL-10, mostraram relação com pior evolução clínica. Esses polimorfismos têm apresentado diferente expressão entre negros e brancos norte-americanos, o que pode explicar as maiores incidência e mortalidade entre os negros. Esses aspectos devem ser realçados no Brasil, tendo-se em vista que nossa população tem um predomínio de negros maior e com elevado grau de miscigenação.

No Brasil o ILAS tem promovido a difusão dos conhecimentos sobre sepse, criando programas com orientações para serem seguidas pelos hospitais e que dispõem de dados coletados de todo o país. Vários dados e resultados de estudo brasileiros sobre sepse podem ser acessados no site do ILAS (http://www.ilas.org.br).

Bibliografia

Sales Júnior JAL, et al. Sepse Brasil: estudo epidemiológico da sepse em Unidades de Terapia Intensiva brasileiras. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2006;18:9–17.

109

Transtornos decorrentes do calor e do frio

Michael N. Sawka

Francis G. O'Connor

Regulação da temperatura

A temperatura corporal é regulada por meio de dois processos paralelos que modificam o equilíbrio do calor corporal: comportamental (vestuário, lar, atividade física) e fisiológico (perfusão cutânea, sudorese, tremor). Os receptores térmicos periféricos (pele) e centrais (cerne) fornecem informação aferente para o sistema nervoso central integrador (centro hipotalâmico termorregulador), e qualquer desvio entre a variável controlada (temperatura corporal) e a variável teórica de referência ("ponto de ajuste" da temperatura) resulta em perda de calor ou resposta conservadora de calor (E-Fig. 109-1).

Os humanos geralmente controlam a temperatura corporal central em cerca de 37° C (98,6 °F), e flutuações dentro da faixa estreita de 35° a 41 °C (95° a 105,8 °F) podem ser toleradas por pessoas saudáveis aclimatadas; temperaturas centrais fora dessa faixa podem induzir morbidade e mortalidade. Não existe uma única temperatura central, uma vez que esta varia em diferentes locais profundos do corpo e durante o repouso e o exercício físico. A temperatura do sangue arterial, que fornece a "melhor" medida invasiva de temperatura central, é ligeiramente mais baixa que a temperatura do cérebro. O índice de temperatura central não invasivo mais preciso é a temperatura esofágica, seguindo-se por ordem de preferência a retal, a do trato gastrointestinal (cápsula de telemetria) e a temperatura oral. A temperatura no ouvido (timpânica e meato auditivo) ou na artéria temporal não deve ser confiável para decisão clínica. As temperaturas retais são mais frequentemente recomendadas porque são fáceis de medir e não são enviesadas pelas condições ambientais.

Doenças provocadas pelo calor

Definição

Transtornos menores relacionados com o calor incluem miliária rubra, síncope pelo calor e cãibras induzidas pelo calor. As doenças graves induzidas pelo calor representam um contínuo desde exaustão pelo calor a lesão pelo calor e insolação.

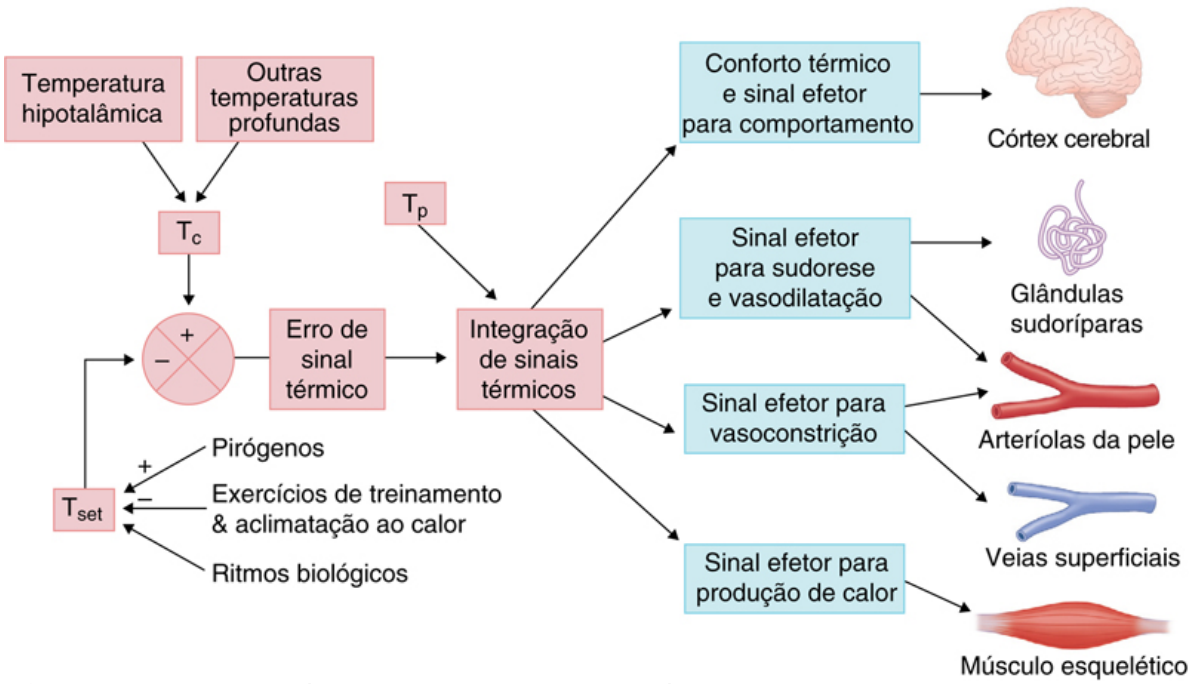

E-FIGURA 109-1 Diagrama esquemático do sistema de controle termorregulatório humano.
Tc = temperatura central; T_p = temperatura da pele; T_{set} = ponto de ajuste da temperatura. (De Sawka MN, Leon LR, Montain S J, et al. Integrated physiological mechanisms of exercise performance, adaptation, and maladaptation to heat stress. *Compr Physiol.* 2011;1:1883-1928.)

Epidemiologia

A doença pelo calor é responsável por morbidade e mortalidade consideráveis no mundo de hoje. O transtorno grave pelo calor está associado a uma variedade de fatores individuais, problemas de saúde, fármacos e fatores ambientais (Tabela 109-1). Doença provocada pelo calor devido ao exercício físico é uma das causas principais de morte nos atletas jovens,[1] e sua incidência parece estar aumentando nos Estados Unidos. Doença provocada pelo calor clássica causada por temperaturas ambientais elevadas permanece um problema, especialmente para pessoas idosas confinadas ao lar sem ar-condicionado.[2] Intoxicação anticolinérgica e simpaticomimética pode induzir hipertermia (Cap. 110). A hipertermia maligna (Cap. 432) é um distúrbio raro que ocorre em indivíduos geneticamente predispostos; contração muscular esquelética rápida e massiva decorrente da exposição a determinados agentes anestésicos, mais comumente halotano e succinilcolina, pode desencadear elevações da temperatura central bem acima dos 43 °C (110 °F). A síndrome maligna dos neurolépticos (Cap. 434) é uma reação hipertérmica idiossincrática causada por rigidez muscular decorrente do tratamento com medicação neuroléptica (p. ex., antipsicóticos, antidepressivos, antieméticos). Tanto a hipertermia maligna como a síndrome maligna dos neurolépticos são potencialmente fatais, na ausência de reconhecimento e intervenção precoces.

Tabela 109-1

Fatores predisponentes a doença grave pelo calor

FATORES INDIVIDUAIS
Falta de aclimatação
Baixa aptidão física
Peso corporal excessivo
Desidratação
Idade avançada
Idade jovem
PROBLEMAS DE SAÚDE
Inflamação e febre
Infecção viral
Doença cardiovascular
Diabetes melito
Gastroenterite
Erupção cutânea, queimadura solar e queimaduras prévias de grandes áreas da pele
Convulsões
Tempestade tireóideia
Síndrome neuroléptica maligna
Hipertermia maligna
Traço falciforme
Fibrose cística
Lesão da medula espinal
FÁRMACOS
Propriedades anticolinérgicas (atropina)
Antiepiléptico (topiramato)
Anti-histamínicos
Glutetimida (Doriden)
Fenotiazinas (uma classe de fármacos antipsicóticos, incluindo clorpromazina
[Thorazine], trifluoperazina [Stelazine] e perfenazina [Trilafon])
Antidepressivos tricíclicos (p. ex., imipramina, amitriptilina)
Anfetaminas, cocaína, *Ecstasy*
Estimulantes ergogênicos (p. ex., efedrina, éfedra)
Lítio
Diuréticos
β-Bloqueadores (p. ex., propranolol e atenolol)
Etanol
FATORES AMBIENTAIS
Alta temperatura
Umidade elevada
Pouco movimento do ar
Falta de sombra
Onda de calor
Exercício físico
Roupa pesada
Poluição do ar (dióxido de nitrogênio)

A doença provocada pelo calor pode também ocorrer em indivíduos de baixo risco que tomaram precauções adequadas relativas a situações às quais estiveram expostos no passado. Historicamente, tais casos inesperados foram atribuídos à desidratação (que prejudica a termorregulação e aumenta a hipertermia e o esforço cardiovascular), mas suspeita-se agora que a exposição prévia ao calor ou evento concorrente (p. ex., doença ou lesão) pode tornar esses indivíduos mais suscetíveis à doença grave pelo calor. Uma teoria é que a lesão do calor prévia, ou uma doença, inicia a resposta de fase aguda e aumenta a hipertermia do exercício, induzindo doença pelo calor grave, inesperada. Outra teoria é que infecção prévia produz citocinas pró-inflamatórias que desativam a capacidade de as células se protegerem contra o choque térmico.

Biopatologia

A temperatura corporal pode aumentar por diversos mecanismos: exposição ao calor ambiental (dissipação do calor impedida); exercício físico (produção de calor aumentada); febre derivada de doença sistêmica (ponto de ajuste elevado com subsequente ativação de tremedeira); e medicações (síndrome maligna dos neurolépticos e hipertermia maligna).

Além disso, indivíduos febris têm elevações acentuadas da temperatura central quando estão expostos a temperatura ambiental elevada, exercício físico, ou a ambos. A temperatura ambiental e umidade, medicações e estresse térmico induzido pelo exercício, por sua vez, desafiam o sistema cardiovascular a fornecer elevado fluxo sanguíneo para a pele, onde o sangue se acumula em vasos mornos e complacentes tais como os encontrados nas extremidades. Quando o fluxo sanguíneo é desviado para a pele, a perfusão reduzida dos intestinos e outras vísceras pode resultar em isquemia, endotoxemia e estresse oxidativo (E-Fig. 109-2). Além disso, as temperaturas teciduais excessivamente altas (choque térmico: >41 °C [105,8 °F]) podem produzir lesão tecidual direta; a magnitude e duração do choque térmico influenciam se as células respondem por adaptação (tolerância térmica adquirida), lesão ou morte (apoptótica ou necrótica). Choque térmico, isquemia e respostas inflamatórias sistêmicas

podem resultar em disfunção celular, coagulação intravascular disseminada e síndrome da disfunção de múltiplos órgãos. Adicionalmente, o fluxo sanguíneo cerebral reduzido combinado com metabolismo local e coagulopatia anormais podem conduzir a disfunção do sistema nervoso central.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A doença suave provocada pelo calor é frequente e pode ser reconhecida pelas suas características clínicas. Miliária rubra (erupção cutânea do calor) resulta de oclusão dos ductos das glândulas sudoríparas écrinas e pode ser complicada por infecção estafilocócica secundária. Síncope pelo calor (desmaio) é causada por insuficiência circulatória temporária como resultado do desvio do sangue para as veias periféricas, especialmente as veias cutâneas e das extremidades inferiores. As cãibras musculares ocorrem com mais frequência durante e após exercício intenso e estão provavelmente relacionadas com desidratação, perda de sódio ou potássio e fadiga neurogênica mais do que com sobreaquecimento por si mesmo.

Doença grave provocada pelo calor inclui exaustão pelo calor, que pode progredir para lesão pelo calor, que consequentemente pode progredir para insolação. Em muitos pacientes, o grau de gravidade da doença do calor muitas vezes não está inicialmente definido. Os pacientes que apresentam sintomas (p. ex., tonturas, marcha instável, ataxia, cefaleia, confusão, fraqueza, fadiga, náusea, vômitos, diarreia) devem ter uma avaliação imediata do seu estado mental, temperatura central (retal) e outros sinais vitais. Até que seja provado o contrário, a insolação deve ser o diagnóstico inicial presuntivo para qualquer pessoa que tenha um problema provocado pelo calor e apresente um estado mental alterado.

A *exaustão pelo calor* é definida como uma síndrome de hipertermia (temperatura no evento normalmente ≤40 °C ou 104 °F) e debilitação que ocorre durante ou imediatamente após esforço ao calor, acompanhada por disfunção do sistema nervoso central não mais do que ligeira (cefaleia, tontura), que se resolve rapidamente com intervenção. É, em primeiro lugar, um evento cardiovascular (débito cardíaco insuficiente) acompanhado muitas vezes por pele sudorética e quente, desidratação e colapso.

A *lesão pelo calor* é um transtorno moderado a grave caracterizado por evidência de dano aos órgãos (p. ex., fígado, renal, intestino) e tecidos (p. ex., rabdomiólise) sem sintomas neurológicos suficientes para ser diagnosticada como insolação. Está geralmente associada a temperatura corporal acima de 40 °C (104 °F).

Insolação é uma doença grave caracterizada por alterações profundas do estado mental com temperaturas corporais elevadas, normalmente mas nem sempre superiores a 40 °C (104 °F). No entanto, pacientes com temperatura central superior a 40 °C não têm universalmente lesão pelo calor ou insolação, e temperaturas corporais centrais tão altas podem ser transitórias após exercício extenuante ao calor. Para estabelecer o diagnóstico de insolação, o aspecto clínico integral, incluindo o estado mental e resultados laboratoriais, deve ser considerado. A insolação é frequentemente categorizada como clássica ou do exercício; a insolação clássica é observada principalmente em indivíduos doentes e comprometidos, enquanto a insolação pelo exercício é observada principalmente em indivíduos aparentemente saudáveis e com condicionamento físico, durante ou após exercício vigoroso (Tabela 109-2).Na insolação, os distúrbios neuropsiquiátricos (p. ex., confusão pronunciada, desorientação, agressividade e convulsões) surgem precoce e universalmente,[3] mas são de pronto reversíveis com o resfriamento precoce. Além disso, a insolação pode ser complicada por dano hepático, rabdomiólise, coagulação intravascular disseminada, desequilíbrio da água e eletrólitos e insuficiência renal. Na insolação fulminante, os pacientes apresentam o espectro completo de anormalidades associadas à síndrome da resposta inflamatória sistêmica (Cap. 108).

Tabela 109-2

Comparação entre insolação clássica e de exercício

CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE	CLÁSSICA	DE EXERCÍCIO
Idade	Crianças pequenas ou idosos	15 a 55 anos
Saúde	Doença crônica	Geralmente saudável
Febre	Incomum	Comum
Tempo prevalente	Frequente em ondas de calor	Variável
Atividade	Sedentário	Exercício vigoroso
Uso de fármacos	Diuréticos, antidepressivos, anticolinérgicos, fenotiazinas	Estimulantes ergogênicos ou cocaína
Sudorese	Frequentemente ausente	Comum
Distúrbios do equilíbrio acidobásico	Alcalose respiratória	Acidose lática
Insuficiência renal aguda	Incomum	Comum (≈15%)
Rabdomiólise	Incomum	Comum (≈25%)
CK	Levemente elevada	Acentuadamente elevada (500-1.000 U/L)
ALT, AST	Levemente elevadas	Acentuadamente elevadas
Hipercalemia	Incomum	Comum
Hipocalcemia	Incomum	Comum
CID	Leve	Acentuada
Hipoglicemia	Incomum	Comum

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; CID = coagulação intravascular disseminada; CK = creatina quinase.

Prevenção e tratamento

A doença pelo calor pode ser prevenida por aclimatação ao calor e tolerância térmica adquirida, manutenção de hidratação adequada e evitando-se a exposição ao calor exagerada. A ingestão adequada de fluidos é fundamental, e soluções de reidratação oral devem ser preferíveis a outras formas de hidratação em pacientes com exaustão pelo calor.[A1]

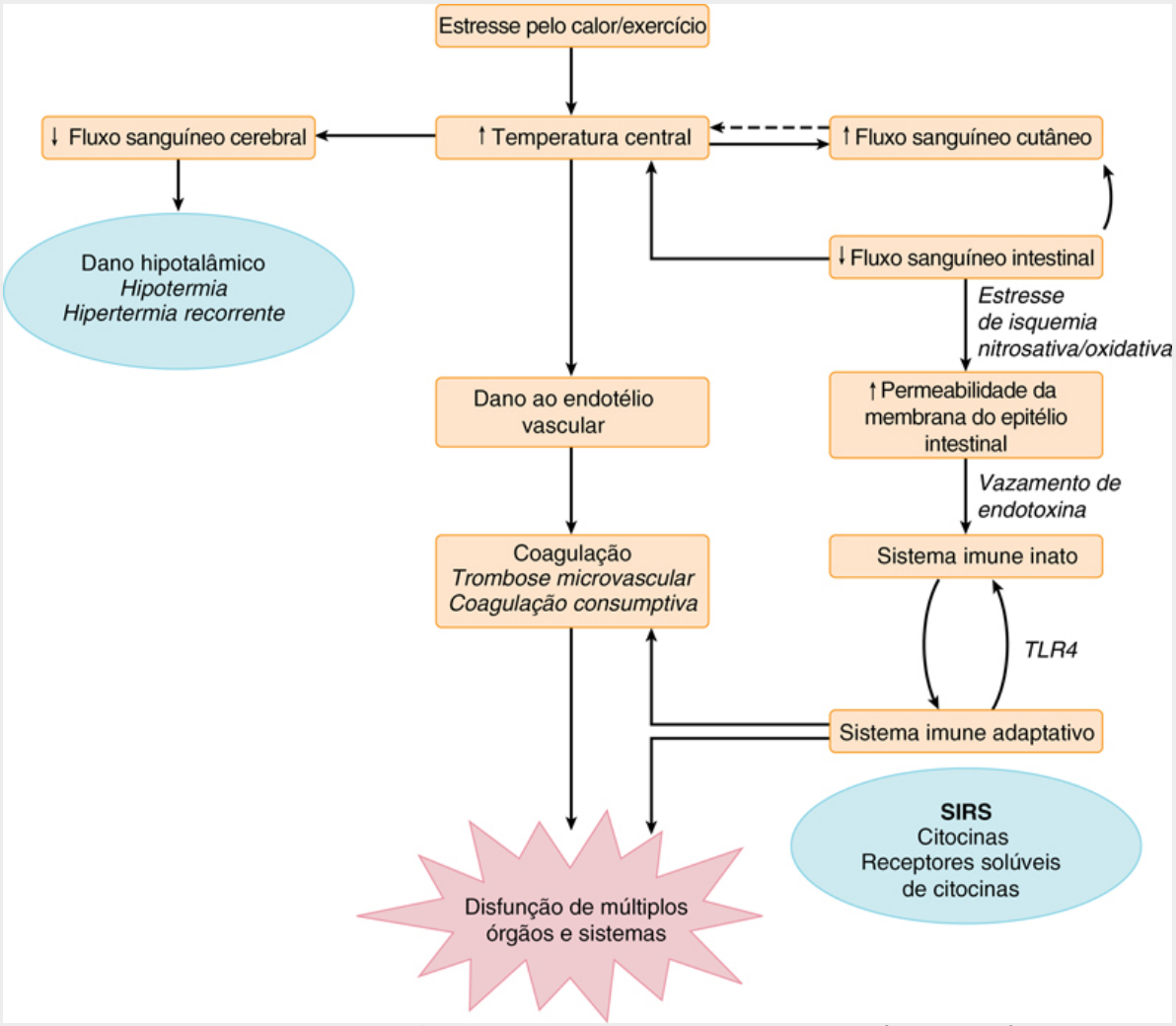

E-FIGURA 109-2 **Resumo do processo fisiopatológico da intermação que culmina em uma disfunção sistêmica multiorgânica e morte.** SRIS = síndrome da resposta inflamatória sistêmica; TLR4 = receptor *toll-like* 4. (De, LR Helwig BG. Heat stroke: role of the systemic inflammatory response.*J Appl Physiol* (1985). 2010;109:1980-1988.)

A abordagem da doença pelo calor grave, que deve ser iniciada já no próprio local do evento, inclui resfriamento,[4] reidratação e monitoramento (Tabela 109-3). A primeira prioridade deve ser iniciar imediatamente o resfriamento do corpo inteiro e continuar o resfriamento até que a temperatura corporal caia abaixo de 38,8 °C (102 °F). O resfriamento corporal baixa a temperatura dos tecidos, facilitando assim a condução e convecção do núcleo corporal para a camada de superfície, reduzindo o estresse cardiovascular através de vasoconstrição arterial e venosa que redireciona o retorno do sangue ao coração. Imersão ou envolvimento da pele em compressas de água fria ou gelada com massagem é o método mais efetivo, mas outros métodos efetivos incluem imersão da pele seguida de evaporação acelerada com ventilador ou uso de lençóis gelados ou compressas de gelo. Esses tratamentos não invasivos podem ser suplementados com a infusão de solução salina normal refrigerada (≈5 °C). O resfriamento pode induzir tremedeira, que não é normalmente suficiente para aumentar a temperatura corporal, e assim, a tremedeira não necessita de tratamento.

Tabela 109-3

Manejo das doenças provocadas pelo calor

EXAUSTÃO PELO CALOR
Repouso e sombra
Afrouxar e remover roupas
Deitar em posição supina e elevar as pernas
Resfriar ativamente a pele
Líquidos por via oral
Monitorar a temperatura central
Monitorar o estado mental
HIPERTERMIA
Proteger a via aérea
Inserir pelo menos dois cateteres intravenosos de grosso calibre
Monitorar a temperatura central; as opções incluem artéria pulmonar, termômetro retal, termômetro esofágico
Resfriar ativamente a pele até que a temperatura central atinja <39 °C (<102,2 °F)
Banho ou imersão com gelo (≈22 °C [71,6 °F])
Molhar com água (evitar fricção de álcool)
Usar ventilador continuamente
Exposição a ambiente frio
Compressas de gelo axilares/inguinais
Infusão de soro fisiológico à temperatura ambiente
Lavagem gástrica/colônica com soro gelado
Lavagem peritoneal com soro frio
Monitorar eletrocardiograma quanto à arritmia
Fazer estudos diagnósticos seriados*

* Eletrocardiograma, radiografia de tórax, hemograma completo com contagem diferencial, contagem de plaquetas, exame de urina, aminotransferases, fosfatase alcalina, bilirrubina, creatina quinase, nitrogênio ureico sanguíneo, creatinina, fosfato, cálcio, glicose, eletrólitos, ácido úrico, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada, produtos de degradação de fibrina, fibrinogênio, gasometria arterial, triagem toxicológica.

No hospital, a prioridade no cuidado ao paciente continua sendo o resfriamento urgente. Os pacientes que estão inconscientes estão em risco de mau controle da via aérea e podem necessitar de entubação endotraqueal para prevenir a aspiração. Os *deficits* de fluidos e eletrólitos devem ser corrigidos; outra prioridade é a restauração do volume plasmático com fluidos isotônicos (p. ex., solução salina normal) suficientes para manter uma perfusão adequada, confirmada pelo monitoramento cuidadoso do débito urinário. A sobrecorreção rápida dos eletrólitos séricos (p. ex., sódio) deve ser evitada. Se rabdomiólise (Cap. 113) e mioglobinúria estão presentes, a manutenção do fluxo urinário ajuda a minimizar a lesão renal.

Para a doença pelo calor induzida pelo exercício e a doença pelo calor induzida pelo ambiente, nenhuma intervenção farmacológica demonstrou aumentar o resfriamento. No entanto, em pacientes com hipertermia maligna, o dantroleno deve ser administrado em *bolus* de 2,5 mg/kg intravenoso, com *bolus* subsequentes de 1 mg/kg intravenoso até que os sinais diminuam.[5]

Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente para que possíveis anormalidades metabólicas possam ser detectadas (p. ex., hipercalemia), insuficiência renal e hepática, coagulação intravascular disseminada, arritmias cardíacas e insuficiência respiratória aguda. Lorazepam (1 a 2 mg administrados intravenosamente durante um período de 2 a 5 minutos, repetidos se necessário) é um sedativo seguro devido à sua baixa hepatoxicidade e ao rápido metabolismo, e pode estar indicado em pacientes que são combativos ou que exibem atividade convulsiva.

Prognóstico

Um episódio único de exaustão pelo calor não implica uma predisposição para doença pelo calor, e a maioria dos pacientes recupera-se dentro de várias horas após resfriamento e reidratação. Contudo, para os pacientes que se apresentam no hospital por insolação, as taxas de mortalidade podem variar de 21% a 63%. A mortalidade em ambas, insolação clássica e por exercício, correlaciona-se diretamente com a magnitude e duração da elevação da temperatura, com o atraso no início do resfriamento e o número de sistemas de órgãos afetados.

Pacientes que sofreram lesão pelo calor ou insolação não devem ser expostos ao calor até que a recuperação esteja completa, o que pode levar muitas semanas ou meses, e cerca de 10% dos pacientes com insolação permanecem intolerantes ao calor. As consequências da insolação em longo prazo provavelmente incluem dano sustentado de órgãos, que presumivelmente explica o porquê de tais pacientes terem mortalidade mais elevada em longo prazo por doenças cardiovasculares, hepáticas e digestivas.

Lesão causada pelo frio

Definição

As lesões causadas pelo frio são classificadas como hipotermia e lesões pelo frio periféricas. Hipotermia é o resfriamento do corpo inteiro, enquanto lesões pelo frio periféricas estão localizadas nas extremidades e pele exposta. Hipotermia é ainda dividida em três categorias: suave (≈33° a ≈35 °C), moderada (≈27° a ≈32° C) e profunda (<27 °C). As lesões periféricas pelo frio podem ser divididas em sem congelamento (pérnio, pé de trincheira) e congelamento (geladura). Ambas, hipotermia e lesões periféricas pelo frio, ocorrem muitas vezes em simultâneo, e a prioridade no tratamento deve ser dada ao reaquecimento na hipotermia moderada e profunda.

Epidemiologia

Uma variedade de fatores individuais, problemas de saúde, medicações e fatores ambientais está associada à predisposição a lesão pelo frio (Tabela 109-4). Nos pacientes com traumatismo (Cap. 111), a hipotermia está associada a morbidade e mortalidade aumentadas.

Tabela 109-4

Fatores predisponentes a lesão pelo frio

FATORES INDIVIDUAIS
Roupa e abrigo inadequados
Magreza e pouca gordura corporal
Baixa aptidão física
Idade avançada
Idade jovem
Raça negra (homens e mulheres)
PROBLEMAS DE SAÚDE
Queimaduras
Diabetes
Hipoglicemia
Lesões neurológicas
Demência
Hipoadrenalismo, hipopituitarismo e hipotireoidismo
Geladura prévia ou pé de trincheira
Fenômeno de Raynaud
Traço falciforme
Trauma
Lesão da medula espinal
MEDICAMENTOS
Álcool
Anestésicos
Antidepressivos
Agentes antitireóideos
Sedativos e narcóticos
FATORES AMBIENTAIS
Temperaturas frias
Intenso movimento do ar
Chuva e imersão
Contato da pele com metais e combustíveis
Exposição repetida ao frio
Fadiga física
Imobilidade
Ambientes em alta altitude e baixa pressão de oxigênio

Biopatologia

A exposição ao frio induz vasoconstrição periférica para reduzir a transferência de calor entre o centro do corpo e a camada externa do corpo (pele, gordura subcutânea). Se suficientemente frios, os tecidos subjacentes (p. ex., músculo) contraem-se para espessar a camada isoladora, enquanto reduzem a área central do corpo. Essa resposta vasoconstritora defende a temperatura central, mas à custa do declínio das temperaturas dos tecidos periféricos, o que contribui para as lesões periféricas pelo frio. Hipotermia deprime a atividade enzimática, interfere com as funções fisiológicas (p. ex., coagulação, respiração, condução e ritmo cardíacos), prejudica a expressão das citocinas e pode induzir lesão ou morte celular.

O mecanismo fisiopatológico da geladura inclui quatro fases patológicas sobrepostas: pré-congelamento, congelamento-descongelamento, estase vascular e isquemia tardia.[6] A fase de pré-congelamento consiste em resfriamento tecidual com vasoconstrição e isquemia acompanhantes, mas não envolve a formação de cristais de gelo. Na fase de congelamento-descongelamento formam-se cristais de gelo intracelulares, causando, dessa forma, desarranjo das proteínas e lipídios, desvios dos eletrólitos celulares, desidratação celular, lise da membrana celular e morte celular subsequente. Na fase de estase vascular, os vasos podem flutuar entre constrição e dilatação; o sangue pode vazar dos vasos ou coagular dentro deles. A fase isquêmica tardia resulta de isquemia tecidual progressiva e infarto devido a uma cascata de citocinas inflamatórias e prostaglandinas, vasoconstrição intermitente com formação contínua de trombo e lesão de reperfusão secundária.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Hipotermia é uma temperatura central abaixo de 35 °C (95 °F), e as manifestações clínicas estão relacionadas com a temperatura central atingida (Tabela 109-5). A onda J clássica no eletrocardiograma (Fig. 109-1) surge a uma temperatura central abaixo de 33,8 °C (93 °F).

Tabela 109-5

Hipotermia: estágios e manifestações clínicas associadas

ESTÁGIO	TEMPERATURA CENTRAL °F	TEMPERATURA CENTRAL °C	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
Normotermia	98,6	37,0	
Hipotermia leve	95,0	35,0	Diurese pelo frio, tremor máximo
	93,0	33,8	Ataxia, raciocínio prejudicado, onda J
	91,0	32,7	Amnésia, pressão arterial difícil de medir
Hipotermia moderada	89,0	31,6	Estupor, pupilas dilatadas
	87,0	30,5	Tremor cessa
	85,0	30,0	Arritmias cardíacas, inativo a insulina
	82,0	27,8	Inconsciência, provável fibrilação ventricular
	80,0	26,6	Ausência de reflexos musculares
Hipotermia profunda	78,0	25,5	Distúrbios acidobásicos, sem resposta à dor
	75,0	23,8	Edema pulmonar, hipotensão
	73,0	22,7	Ausência de reflexos corneanos
	66,0	18,8	Parada cardíaca
	62,0	16,6	Eletrocardiograma isoelétrico
	57,6	14,2	Mais baixa sobrevida em lactente por hipotermia acidental
	48,2	9,0	Mais baixa sobrevida em adultos por hipotermia acidental

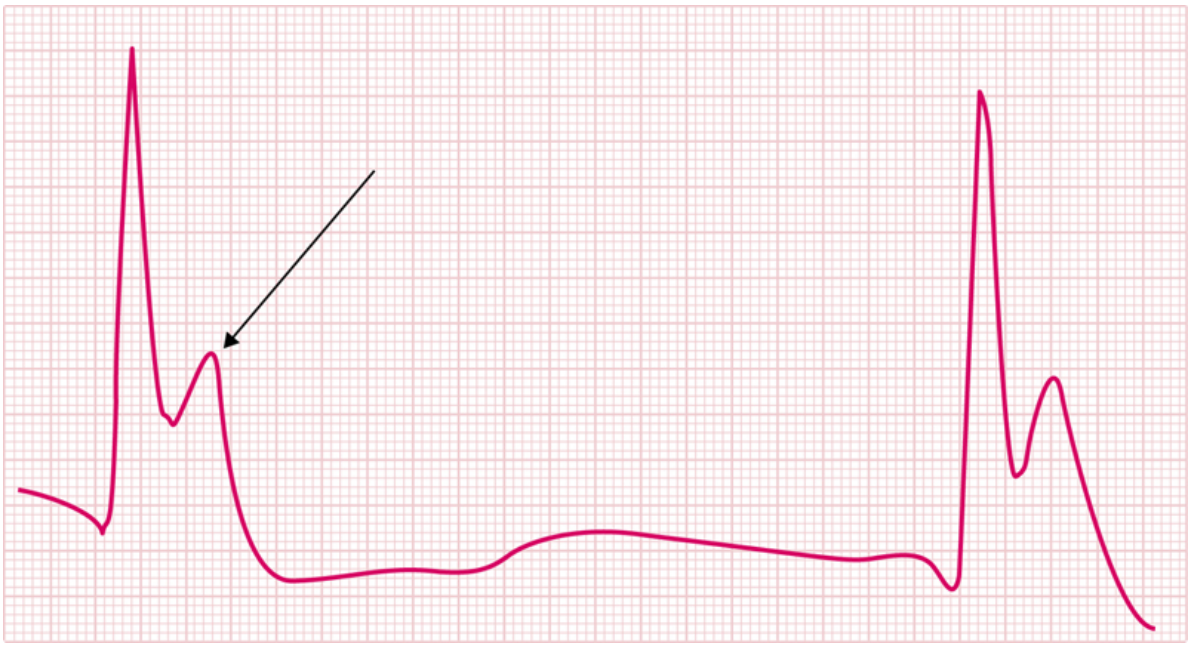

FIGURA 109-1 Onda J (Osborne).

Pérnio (Cap. 80) surge como lesões inflamatórias localizadas da pele, a maioria das vezes envolvendo a superfície dorsal dos dedos, mas também envolvendo as orelhas, a face e pernas expostas. O pé de trincheira é causado por resfriamento prolongado, exposição à umidade (p. ex., meias ou luvas molhadas), que pode causar laceração da pele e danos nos nervos. O pé de trincheira é frequentemente acompanhado por infecção e sensibilidade à dor aumentada.

A geladura, que é na realidade congelamento dos tecidos, tem sido tradicionalmente categorizada como em primeiro grau (superficial, rubefação da pele), segundo grau (pele integral), terceiro grau (tecido subcutâneo) e quarto grau (tecidos profundos e osso). Para os pacientes com geladura é recomendada uma consulta de cirurgia precoce.

Prevenção e tratamento

Os humanos demonstram possuir aclimatação mínima ao frio, portanto, a prevenção depende primeiramente de se evitar a exposição ao frio e da proteção e aporte calórico adequados para suportar o metabolismo. A abordagem da hipotermia depende da temperatura corporal central (Tabela 109-6). As roupas molhadas dos pacientes devem ser removidas e deve-lhes ser fornecido isolamento seco. O tremor é um mecanismo fisiológico de reaquecimento efetivo e não deve ser suprimido farmacologicamente.

Tabela 109-6

Tratamento da hipotermia

ESTÁGIO	TRATAMENTO	REAQUECIMENTO CORPORAL
Hipotermia leve	Monitorar sinais vitais Soro fisiológico intravenoso aquecido Oxigênio Monitorar eletrocardiograma para arritmia	Isolar Tremor Banho quente Cobertor de aquecimento ativo
Hipotermia moderada	Estudos diagnósticos* Terapia intensiva Prever infecção e disfunção de múltiplos órgãos	Evitar perda extra de calor suplementando reaquecimento pela via respiratória Irrigação colônica Diálise peritoneal
Hipotermia profunda	Estudos diagnósticos*	Reaquecimento central

* Consulte a Tabela 109-3. Também lactato desidrogenase, lactato sérico, cortisol, hormônio estimulante da tireoide, T_3 e T_4.

Os pacientes moderada e profundamente hipotérmicos necessitam de reaquecimento ativo. O reaquecimento dos pacientes hipotérmicos inclui ambas as técnicas, passiva (isolamento do paciente para prevenir mais perda de calor) e ativa de aquecimento do cerne corporal (p. ex., solução salina aquecida e oxigênio umidificado) e técnica da parte externa (p. ex., garrafas de água aquecidas, cobertores elétricos). Reaquecimento a uma taxa de 0,5° a 1,0 °C (0,9° a 1,8 °F) por hora é aceitável na maioria dos casos, exceto se o reaquecimento agressivo for justificado em pacientes com trauma importante (porque a coagulação é prejudicada pela hipotermia) ou parada cardíaca.

Complicações geralmente associadas ao reaquecimento do indivíduo hipotérmico incluem tanto *afterdrop* (redução da temperatura central pelo sangue frio que retorna à circulação, vindo da periferia do corpo) quanto *aftershock* (hipotensão causada por vasodilatação periférica). Outra complicação potencial do reaquecimento é fibrilação ventricular, que é mais difícil de tratar na presença de hipotermia moderada a profunda. Se a taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular surge, deve ser tentada a desfibrilação (Cap. 63). Se a taquicardia ventricular ou a fibrilação ventricular persistem após um único choque, tentativas de desfibrilação adicionais devem ser realizadas, concomitantemente com o reaquecimento, mas sem esperar que o paciente aqueça a um determinado alvo de temperatura corporal (Cap. 63). Abordagens padronizadas de ressuscitação devem ser adotadas em seguida.

O resfriamento corporal induz a diurese pelo frio, assim, o volume plasmático deve ser restabelecido para suportar a perfusão adequada. Os pacientes devem receber uma infusão intravenosa de 250 a 1.000 mL de dextrose a 5% em solução salina normal aquecida (40° a 42 °C [104° a 108 °F]). A solução de Ringer lactato deve ser evitada porque o fígado não consegue metabolizar o lactato eficientemente durante a hipotermia. Os pacientes devem ser monitorados para distúrbios do potássio e glicose. Se hipoglicemia, álcool ou intoxicação por opiáceos estiverem contribuindo para hipotermia, glicose intravenosa (50 a 100 mL de dextrose a 50%), tiamina[7] (100 mg) ou naloxona (1 a 2 mg), respectivamente, podem estar indicadas.

Os tecidos congelados devem ser protegidos da fricção ou trauma, mas não devem ser descongelados até que exista confiança na capacidade para manter o calor, pois o recongelamento causa mais lesão. O reaquecimento delicado em banho com água (38° a 43 °C [100° a 108 °F]) está recomendado. Ibuprofeno deve ser iniciado, já no local do acidente, numa dose de 12 mg/kg por dia (dividido em duas doses por dia) para inibir prostaglandinas prejudiciais, e aumentado para uma dose máxima de 2.400 mg/dia (dividida em quatro vezes por dia) se o paciente estiver experienciando dor. A prática comum para tratamento das vesículas é a drenagem seletiva de vesículas lisas, enquanto se deixam as vesículas hemorrágicas intactas. Relatos de caso sugerem que a trombólise intravenosa ou intra-arterial dentro de 24 horas da lesão em centros experientes pode mitigar a morbidade da lesão de geladura.[8]

Prognóstico

Embora a imagem não invasiva com tecnécio pirofosfato ou ressonância magnética possa frequentemente predizer a probabilidade de viabilidade do tecido, pode levar semanas para se determinarem os limites do tecido que necessita de amputação. Como a morbidade pode resultar de intervenção cirúrgica prematura ou desnecessária, deve ser realizada uma consulta com cirurgião experiente no tratamento de vesículas de geladura, de modo a avaliar a necessidade e determinar o momento para quaisquer amputações.

Síndromes Hipotérmicas

O broncospasmo induzido pelo exercício (Cap. 87) pode ser deflagrado pelo exercício ao ar frio, particularmente em pacientes com asma. *Livedo reticularis* é um mosqueado irregular dos membros inferiores com a exposição ao frio. Crioglobulinemia (Cap. 187) ocorre quando as imunoglobulinas (IgM, IgG) precipitam-se de forma reversível após serem resfriadas e contribuem para o fluxo sanguíneo capilar prejudicado nos tecidos hipotérmicos. Urticária do frio (Caps. 252 e 440) é o desenvolvimento generalizado de eritema e placas localizadas na pele exposta ao frio. A hipotermia paroxística é um abaixamento periódico do ponto de ajuste termorregulatório e está frequentemente associada a anormalidades hipotalâmicas. O fenômeno de Raynaud (Fig. 80-7) é uma vasoconstrição intensa com sensibilidade à dor nos membros expostos ao frio.

Hipotermia pelo Trauma

Em pacientes com trauma (Cap. 111), hipotermia não intencional (<34 °C [93 °F]) está associada a morbidade e mortalidade aumentadas devido a coagulação comprometida, vasoconstrição periférica, depressão respiratória e risco aumentado para arritmias cardíacas. O tremor agrava os problemas de perfusão por necessitar de fluxo sanguíneo para suportar o metabolismo aumentado nos músculos contráteis. Os pacientes com trauma tornam-se hipotérmicos devido à perda de calor pelas cavidades expostas, exposição ambiental, infusão de fluidos frios e isquemia, o que depleta as reservas de energia das células. A temperatura corporal deve ser medida, e ações apropriadas devem ser empreendidas para restaurar a normotermia durante o tratamento precoce dos pacientes com trauma.

Hipotermia e hipertermia terapêuticas

Hipotermia Terapêutica

A hipotermia terapêutica teoricamente pode fornecer benefícios por meio de supressão do metabolismo, produção de radicais livres, peroxidação de lipídios, produtos de inflamação, liberação de aminoácidos excitatórios e liberação de cálcio. Entre as crianças com encefalopatia neonatal, a hipotermia do corpo inteiro reduz a morte e o desfecho de morte ou o escore IQ para menos de 70, aos 6 a 7 anos de idade, em cerca de 15%.[A2] Está sendo testada para lesão da medula espinal, mas não demonstrou um benefício consistente em crianças com lesão cerebral traumática.

Na pós-parada cardíaca em adultos, a hipotermia terapêutica melhora a sobrevida e os resultados neurológicos.[A3] Deve ser iniciada logo que possível, através do resfriamento da pele (p. ex., compressas de resfriamento nas axilas, virilha, cabeça e pescoço enquanto simultaneamente se trata do paciente com um cobertor de resfriamento, colchão de água ou ventilador), resfriamento endovascular ou ambos. O resfriamento endovascular pode ser conseguido quer por infusão de fluidos frios (p. ex., 30 mL/kg de cristaloides a 4 °C [40 °F]), quer através de dispositivos de transferência de calor internos. Resfriamento por lavagem peritoneal ou pleural não é geralmente usado. O resfriamento endovascular fornece um resfriamento mais rápido e mais bem controlado do que o resfriamento da pele. As respostas termorreguladoras (tremor e vasoconstrição periférica) irão resistir à hipotermia induzida e aumentar a pressão arterial e devem ser, por isso, farmacologicamente atenuadas. Meperidina em baixa dose (p. ex., 12,5 mg intravenosa) pode atenuar o tremor sem toxicidade excessiva. Por comparação, hipotermia ligeira pré-hospitalar a uma temperatura de 34 °C não melhora a sobrevida ou os resultados neurológicos,[A4] e um alvo de temperatura de 33 °C não é melhor do que um alvo de temperatura de 36 °C entre adultos inconscientes após parada cardíaca fora do hospital.[A5]

Hipertermia Terapêutica

O tratamento da hipertermia (corpo inteiro ou regional) é uma técnica experimental usada como adjuvante da quimioterapia ou radioterapia em pacientes com câncer avançado. Hipertermia (40° a 43 °C [104° a 109 °F]) por si só pode danificar ou matar as células cancerosas, porém, mais importante, a hipertermia pode potencializar a efetividade da quimioterapia e radiação através do amolecimento do tecido tumoral, reduzindo assim a sua pressão intersticial.

O calor radiante aplicado externamente, micro-ondas ou circulação extracorpórea muitas vezes induzem hipertermia do corpo inteiro. As temperaturas-alvo são usualmente atingidas durante 1 a 2 horas e depois mantidas por cerca de 1 hora, seguidas por 1 hora de fase de resfriamento. Os pacientes são normalmente sedados enquanto as temperaturas central e da pele são monitoradas. Na hipertermia regional, a parte do corpo onde o tumor está localizado é aquecida enquanto está sendo perfundida ou banhada por solução aquecida contendo fármacos anticâncer. O benefício potencial da hipertermia regional como tratamento adjuvante do câncer da próstata em fase avançada está atualmente sob investigação.[9]

Referência de Grau A

A1. Ishikawa T, Tamura H, Ishiguro H, et al. Eff ect of oral rehydration solution on fatigue during outdoor work in a hot environment: a randomized crossover study. *J Occup Health*. 2010;52:209–215.

A2. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, et al. Childhood outcomes aft er hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med*. 2012;366:2085–2092.

A3. Arrich J, Holzer M, Havel C, et al. Hypothermia for neuroprotection in adults aft er cardiopulmonary resuscitation. *C ochrane Database Syst Rev*. 2012;9: CD004128.

A4. Kim F, Nichol G, Maynard C, et al. Eff ect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:45–52.

A5. Nielsen N, Wett erslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C aft er cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013;369:2197–2206.

Referências Gerais

1. Boden BP, Breit I, Beachler JA, et al. Fatalities in high school and college football players. *Am J Sports Med*. 2013;41:1108–1116.
2. Heat illness and deaths—New York City, 2000-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62:617–621.
3. Gomez CR. Disorders of body temperature. *Handb Clin Neurol*. 2014;120:947–957.
4. DeGroot DW, Gallimore RP, Thompson SM, et al. Extremity cooling for heat stress mitigation in military and occupational settings. *J Thermal Biol*. 2013;38:305–310.
5. Malignant Hyperthermia Association of the United States. http://www.mhaus.org/; Accessed January 31, 2015.
6. McIntosh SE, Hamonko M, Freer L, et al. Wilderness Medical Society practice guidelines for the prevention and treatment of frostbite. *Wilderness Environ Med*. 2011;22:156–166.
7. Handford C, Buxton P, Russell K, et al. Frostbite: a practical approach to hospital management. *Extrem Physiol Med*. 2014;3:7.
8. Grieve AW, Davis P, Dhillon S, et al. A clinical review of the management of frostbite. *J R Army Med Corps*. 2011;157:73–78.
9. Hurwitz MD, Hansen JL, Prokopios-Davos S, et al. Hyperthermia combined with radiation for the treatment of locally advanced prostate cancer: long-term results from Dana-Farber Cancer Institute study 94-153. *Cancer*. 2011;117:510–516.

Envenenamento agudo

Lewis S. Nelson

Marsha D. Ford

Epidemiologia

A cada ano, mais de 4 milhões de casos de envenenamento, suspeitados ou verificados, e 300.000 admissões hospitalares relacionadas ocorrem nos Estados Unidos. As mortes relacionadas a envenenamento totalizam mais de 30.000 por ano e estão aumentando. Envenenamentos são agora a principal causa de morte relacionada com lesão nos Estados Unidos, onde aproximadamente 90% dessas mortes envolvem fármacos, predominantemente analgésicos opioides por prescrição.[1] No mundo, no entanto, os pesticidas e inseticidas[2] são também causas frequentes, como o são as ingestões intencionais de plantas tóxicas. A incidência de autoenvenenamento proposital recorrente é de 12% a 18%, a maioria ocorrendo em até 3 meses da tentativa original. Os centros de venenos fornecem apoio e recolhem dados de mais de 2 milhões de exposições anualmente.[3] Esses fatos enfatizam a necessidade de medidas de regulamentação para melhorar a prescrição de fármacos, sobretudo analgésicos opioides, incluindo prescrição apropriada e tratamento agressivo dos pacientes envenenados, compreendendo intervenção psiquiátrica precoce para comportamento suicida, a fim de reduzir óbitos e tentativas repetidas (Cap. 397).

Diagnóstico

Apesar do vasto leque de toxinas a que um paciente pode estar exposto, as manifestações clínicas de envenenamento são bastante limitadas. Na maioria dos casos, é menos importante prever exatamente qual a toxina responsável pelo envenenamento agudo do que criar um diagnóstico diferencial baseado na história acurada e no exame físico, bem como em exames laboratoriais básicos. O reconhecimento de uma síndrome tóxica específica, ou *toxídromes*, orienta o clínico em direção ao diagnóstico provável com base em evidência razoavelmente sólida. Nessa base, o tratamento, incluindo estabilização inicial, cuidado intensivo, descontaminação e mesmo administração empírica de antídotos, pode ser orientado pela compreensão da farmacologia e fisiologia da toxídrome do paciente. Cuidados mais avançados tais como métodos para melhorar a eliminação de tóxicos específicos frequentemente requerem exames seriados, história adicional e testes laboratoriais subsequentes. Mesmo depois, no entanto, o quadro clínico pode ser obscurecido por exposição a múltiplos tóxicos e tempo de evolução da doença mal definido desde a exposição inicial.

Histórico

Os detalhes obtidos a respeito das exposições tóxicas incluem os fármacos e toxinas envolvidos e suas quantidades estimadas ou conhecidas, a hora e as vias de exposição, os sinais e sintomas do paciente e qualquer tratamento já administrado. A intoxicação pode resultar de exposição aguda, crônica ou agudização de exposição crônica. Um *tóxico* é definido como um produto químico capaz de prejudicar um organismo biológico; essa definição engloba toxinas, que derivam de organismos vivos, assim como fármacos, drogas de abuso, suplementos dietéticos e outros produtos químicos e industriais. A determinação da cronicidade é importante porque os sinais e sintomas da intoxicação crônica (Cap. 22) podem diferir daqueles da intoxicação aguda e aguda sobre crônica. Por exemplo, um histórico de insuficiência aguda de múltiplos órgãos reduz as possibilidades tóxicas a alguns gases, químicos e fármacos. Uma história das medicações disponíveis (p. ex., medicações do paciente, cônjuge, parente ou amigo), do uso de medicações vendidas sem prescrição, suplementos herbáceos/dietéticos ou remédios caseiros, e das atividades ocupacionais e avocacionais deve ser obtida. As histórias ocupacional e avocacional devem incluir o trabalho e o *hobby* atuais e todos os passados, focalizando substâncias químicas, metais e gases. Condições médicas conhecidas podem sugerir classes de medicações disponíveis ao paciente. O histórico, que pode ser incompleto se o paciente for confuso ou suicida, deve ser correlacionado com apresentação e evolução clínicas. Histórico adicional de parentes e amigos e achados da cena conforme relatados pelo pessoal transportador do serviço médico de emergência podem ser relevantes.

Exame Físico

O exame clínico deve se concentrar nos sinais vitais; no exame de olhos, orelhas, nariz e garganta; e nos sistemas neurológico, cardiopulmonar, gastrointestinal e dermatológico. Achados podem sugerir certas toxídromes, as quais são agregados de sinais e sintomas típicos de envenenamento. Entre as dezenas de toxídromes que auxiliam na avaliação do paciente e orientam o manejo, aquelas derivadas de agentes adrenérgicos, anticolinérgicos, colinomiméticos, opioides e sedativo-hipnóticos são as mais relevantes para o tratamento de emergência de pacientes envenenados (Tabela 110-1). Os pacientes podem apresentar-se com alguns ou todos esses sinais e sintomas; um quadro clínico incompleto não exclui uma toxídrome em particular, mas ainda pode auxiliar o clínico na identificação da categoria correta de toxina envolvida.

Tabela 110-1

Toxídromes e fármacos e tóxicos associados

TOXÍDROME	CARACTERÍSTICAS DAS SÍNDROMES		FÁRMACOS E TÓXICOS COMUNS
	SINAIS VITAIS	*ÓRGÃO FINAL*	
Adrenérgica	Hipertensão, hipertermia, taquicardia, taquipneia	Agitação, arritmias, diaforese, midríase, convulsões	Anfetaminas, cafeína, derivados da catinona, cocaína, efedrina, pseudoefedrina, *Ephedra* sp., fenilefrina,* teofilina
Anticolinérgica	Hipertermia, taquicardia, pressão arterial geralmente normal	Agitação, delírio, sons intestinais diminuídos ou ausentes, pele e membranas mucosas ruborizadas secas, midríase ou visão turva, convulsões, retenção urinária	Antagonistas de primeira geração dos receptores H, (p. ex., difenidramina), alcaloides da beladona (p. ex., escopolamina, atropina) de plantas (p. ex., *Datura* sp. — meimendro, dulcamara), benzotropina, antidepressivos cíclicos, diciclomina, relaxantes musculares (p. ex., orfenadrina, ciclobenzaprina), triexifenidil
Colinomimética	Taquicardia ou bradicardia†	Agitação, delírio, coma; broncorreia, broncospasmo; diaforese; fasciculações, lacrimejamento; miose; micção; diarreia, vômitos; convulsões	Carbamatos, inibidores da colinesterase (p. ex., fisostigmina, neostigmina, edrofônio), compostos organofosforados incluindo pesticidas e gases nervosos (p. ex., soman, sarin) Cogumelo *Inocybe* ou *Clitocybe* sp
Opioide, opiáceo	Bradicardia, bradipneia ou apneia, hipotensão (rara), hipotermia	Depressão do SNC, hipotonia, miose	Codeína, fentanil, fentanis ultrapotentes, heroína, opioides (p. ex., hidrocodona, oxicodona, meperidina, morfina), a_2-agonistas centrais (p. ex., clonidina, imidazolinas)
Sedativo-hipnótico	Geralmente próximo do normal com benzodiazepinas, mas bradipneia ou apneia, hipotensão e hipotermia suaves podem ocorrer	Ataxia, depressão do SNC, hiporreflexia, fala pastosa, estupor ou coma	Barbitúricos, benzodiazepinas, brometos, hidrato de cloral, etanol, etclorvinol, etomidato, glutetimida, meprobamato, metaqualona, metiprilon, propofol, zolpidem

SNC = sistema nervoso central.

* Bradicardia reflexa pode ocorrer como resultado de um efeito agonista α-adrenérgico puro.

† Taquicardia pode ocorrer inicialmente como resultado de um efeito nicotínico pré-ganglionar; à medida que a toxicidade progride, predominam efeitos muscarínicos pós-ganglionares, e se desenvolve bradicardia.

Sinais Vitais

Taquicardia, que pode ocorrer com inúmeros tóxicos, é mais proeminente em pacientes com toxídromes anticolinérgicas e simpaticomiméticas. No entanto, uma vez que a taquicardia também pode ocorrer com ansiedade ou outras condições não toxicológicas, não é geralmente um achado útil. O diagnóstico diferencial de *bradicardia* induzida por toxina está mais limitado e deve incluir antagonistas dos receptores β-adrenérgicos, antagonistas dos canais de cálcio tipo L (diltiazem ou verapamil), esteroides cardioativos, agonistas dos receptores α-adrenérgicos (p. ex., fenilefrina, cujos efeitos são mediados pelos reflexos barorreceptores), ácido γ-hidroxibutírico, opioides, sedativo-hipnóticos, baclofeno, α_2- agonistas centrais como a clonidina, pesticidas organofosforados e carbamatos, cogumelos que contêm muscarina (espécies de *Clitocybe*, *Inocybe*), toxinas derivadas de animais e plantas (p. ex., aconitina, andromedotoxina, ciguatoxina e veratridina, todas responsáveis pela abertura de canais de sódio no miocárdio), inibidores terapêuticos da colinesterase (p. ex., fisostigmina), alguns fármacos antiarrítmicos (p. ex., procainamida, flecainida e outros fármacos classes IA, IC e III, como a amiodarona e o solatol). Bradicardia também é um sinal pré-terminal para muitos tóxicos, como antidepressivos tricíclicos e cianeto.

Muitos tóxicos causam *hipotensão* (Cap. 8). Os mecanismos fisiopatológicos primários são resistência vascular periférica diminuída, contratilidade miocárdica diminuída, hipovolemia secundária à perda gastrointestinal ou dérmica de volume intravascular e, ocasionalmente, arritmias. Causas comuns de *hipertensão* (Cap. 67), geralmente devido à vasoconstrição com ou sem inotropia aumentada, incluem anfetaminas, cocaína, efedrina e agentes similares, ergotamina, fenciclidina, nicotina, fenilefrina, hormônios tireoidianos, ioimbina e intoxicação crônica por chumbo. A pressão arterial pode elevar-se inicialmente no envenenamento por agonistas α_2-adrenérgicos centrais e inibidores da monoamina oxidase, mas hipotensão subsequente deve ser esperada e é mais preocupante.

Hipertermia (Cap. 109) ocorre com tóxicos que causam agitação ou atividade psicomotora excessiva (p. ex., cocaína, fenciclidina, inibidores da monoamina oxidase, estricnina), desacoplam a fosforilação oxidativa (p. ex., salicilatos, 2,4-dinitrofenol), aumentam a taxa metabólica (hormônios tireóideos), prejudicam a sudorese (p. ex., anti-histamínicos de primeira geração, anticolinérgicos, cocaína, fenotiazinas, zonisamida), causam vasoconstrição (p. ex., anfetaminas, efedrina) ou prejudicam a vasodilatação e alteram a percepção do calor (cocaína). Outros estados induzidos por tóxicos associados à hipertermia incluem hipertermia maligna, síndrome neuroléptica maligna, síndrome serotoninérgica, febre de vapor metálico e aspiração. *Hipotermia* induzida por tóxico é normalmente decorrente de sedativo-hipnóticos, opioides, barbitúricos, etanol, fenotiazinas, ou agentes hipoglicemiantes (como insulina, sulfonilureias, meglitinidas) ou mais raramente por fruta *akee* verde. A saturação de oxigênio (Fig. 158-2) medida pela *oximetria de pulso* diminui com hipoxemia verdadeira (Fig. 104-1) ou metemoglobinemia (Cap. 158), mas permanece normal ou pode estar aumentada em pacientes com envenenamento por monóxido de carbono (Cap. 94).

Olhos, Orelhas, Nariz e Garganta

Miose bilateral induzida por toxina (Fig. 110-1) tem um diagnóstico diferencial limitado que inclui α_2-agonistas centrais, como clonidina, guanfacina e as imidazolinas; olanzapina; opioides; organofosforados/carbamatos; inibidores terapêuticos da colinesterase (p. ex., fisostigmina); fármacos oftálmicos mióticos tópicos (p. ex., pilocarpina, carbacol) e, variavelmente, fenciclidina, fenotiazinas, etanol e alguns sedativo-hipnóticos (Cap.424). Hemorragia pontina é o principal diagnóstico não toxicológico a considerar em um paciente comatoso com pupilas mióticas (Cap. 408). Midríase é um achado inespecífico. Uma pupila dilatada unilateral pode ser decorrente de aplicação ocular tópica de simpatomiméticos (p. ex., fenilefrina), anti-histamínicos ou agentes anticolinérgicos (p. ex., anticolinérgicos inalados tais como ipratrópio ou tiotrópio, pó ou seiva de espécies de *Datura*) e pode ser causada por um adesivo retroauricular de escopolamina. A incapacidade de o colírio de pilocarpina a 4% tópico constringir a pupila indica o diagnóstico de dilatação pupilar decorrente de um agente midriático tópico. Perturbações visuais, incluindo cegueira parcial ou total como resultado de toxicidade sistêmica, foram descritas com agentes anticolinérgicos, monóxido de carbono, digital, etambutol, metanol, brometo de metila, quinina e agentes que são associados a pseudotumor cerebral, incluindo antimicrobianos (p. ex., ampicilina, metronidazol, ácido nalidíxico, nitrofurantoína, sulfas e tetraciclina), glicocorticosteroides, chumbo, lítio, anticoncepcionais orais, fenotiazinas, fenitoína e vitamina A. Neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica desenvolveu-se após o uso de sildenafil e outros fármacos relacionados (Cap. 234); a relação causal é desconhecida.

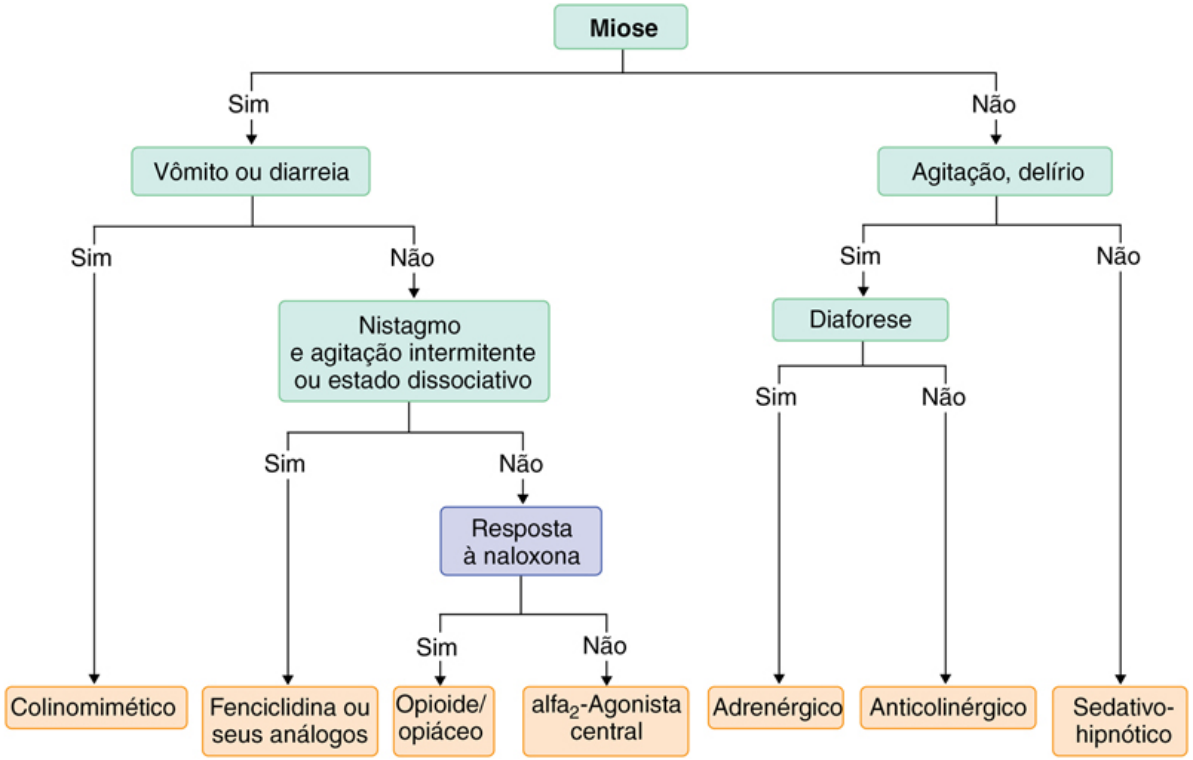

FIGURA 110-1 Algoritmo de diagnóstico usando o tamanho das pupilas.

Perda auditiva aguda (Cap. 428) pode ocorrer como efeito tóxico de aminoglicosídeos, bromatos, cloroquina, cisplatina, carboplatina, diuréticos de alça em alta dose, mostarda de nitrogênio, quinina, opioides, salicilatos, vimblastina e vincristina. Erosões e perfurações do septo nasal podem ser decorrentes da exposição crônica à cocaína intranasal (Cap. 34) ou da inalação de vapores de cromo e níquel (Caps. 93 e 94).

Sinais Neurológicos

Muitas toxinas afetam o sistema nervoso central (SNC) e são capazes de produzir delírio agitado, depressão ou convulsões (Tabela 110-2). Aspectos característicos de várias toxinas podem ajudar a fazer o diagnóstico correto. Pacientes abstendo-se de opioides (em oposição ao uso de naloxona) são alertas e orientados, enquanto pacientes abstinentes de álcool, barbitúricos, benzodiazepínicos e outros sedativo-hipnóticos podem estar desorientados. Depressão do SNC como quadro inicial também pode desenvolver-se com grandes ingestões de acetaminofeno ou ibuprofeno. Isoniazida e teofilina são notáveis por produzir convulsões refratárias às doses usuais de benzodiazepínicos e barbitúricos. Piridoxina trata convulsões induzidas pela isoniazida aumentando o ácido γ-aminobutírico no SNC, o qual é depletado pela isoniazida. Fenitoína é relativamente ineficaz para a maioria das convulsões induzidas por tóxicos, talvez devido à ausência de um discreto foco das convulsões na maioria dos pacientes. Ingestões de plantas ou cogumelos também podem produzir depressão do SNC (p. ex., espécies de *Rhododendron*, *Solanum* [dulcamara], *Taxus* [teixo], *Sophora* [feijão mescal]), estimulação do SNC (p. ex., *Catha edulis* [khat], *Strychnos nux-vomica* [contém estricnina], espécies de *Cicuta* [cicuta aquática] e *Ephedra* [chá mórmon]), efeitos atropínicos (p. ex., *Atropa belladona* [meimendro]), espécies de *Datura* [estramônio]) e efeitos colinomiméticos (p. ex., o gênero *Nicotiana* [tabaco], *Conium maculatum* [cicuta venenosa] e cogumelos *Inocybe* e *Clitocybe*). Convulsões também podem ocorrer com muitas dessas plantas e com cogumelos que contêm giromitrinas (p. ex., espécies de *Gyromitra*) e muscimol (p. ex., *Amanita muscaria*, *Amanita pantherina*).

Tabela 110-2

Efeitos de tóxicos no sistema nervoso central

	EFEITOS NO SNC		
CATEGORIAS DE TÓXICOS E AGENTES	***DELÍRIO AGITADO***	***NíVEL DIMINUÍDO DE CONSCIÊNCIA***	***CONVULSÕES***
CATEGORIAS			
Agonistas adrenérgicos	•		•
Agentes anticolinérgicos	•	•	•
Anticonvulsivos		•	• (Paradoxal com alguns agentes)
Medicamentos antipsicóticos	•	•	•
Antagonistas dos receptores β-adrenérgicos		•	•
Agentes alucinogênicos	•		•
Inibidores da monoamina oxidase	•	•	•
Opioides	• (Meperidina, tramadol)	•	• (Meperidina, tramadol)
Sedativo-hipnóticos		•	• (Raras)
Agonistas da serotonina	•	•	•
AGENTES			
Anfetaminas, cocaína	•	•	•
Antidepressivos	•	•	• (Podem ser adiadas com bupropiona)
Anti-histamínicos (primeira geração, p. ex., difenidramina)	•	•	•
Barbitúricos		•	
Benzodiazepinas		•	
Inibidores da citocromo oxidase (p. ex., monóxido de carbono, cianeto, sulfeto de hidrogênio e azidas)		•	•
Alcaloides da *Ephedra* e agentes similares	•		•
Etilenoglicol, metanol	•	•	•
γ-Hidroxibutirato e precursores	•	•	• (Raras)
Lítio	•	•	•
Compostos organofosforados (p. ex., diazinon, malathion) e carbamatos (p. ex., carbaril)		•	•
Salicilatos	•	•	•
ISRSs/IRSs	•	•	• (Incomuns)
Abstinência de álcool, barbitúricos, benzodiazepinas e outros sedativo-hipnóticos	•	•	•
Abstinência de opioides			• (Descritas apenas em recém-nascidos)

IRSs = inibidores da recaptação de serotonina; ISRSs = inibidores seletivos da recaptação de serotonina; SNC = sistema nervoso central.

Axonopatia distal, uma degeneração primária dos axônios do sistema nervoso periférico com degeneração secundária da bainha de mielina, é o tipo predominante de neuropatia periférica induzida por tóxico. Os agentes causadores incluem monômero de acrilamida, cloreto de alila, arsênico (inorgânico), capsaicina, dissulfeto de carbono, cloranfenicol, cisplatina, colchicina, cianato, dapsona, ddC, ddI, dissulfiram, etambutol, etanol, óxido de etileno, sais de ouro, hexaclorofeno, *n*-hexano, hidralazina, interferon, isoniazida, chumbo, linezolida, mercúrio, brometo de metila, metil *n*-butil cetona, metronidazol, nitrofurantoína, óxido nitroso, alguns organofosforados, fenol, platina, podofilotoxina, bifenilas policloradas, piridoxina, tacrolimo, taxoides, talidomida, tálio, vidarabina, alcaloides da pervinca e cloreto de vinila. Amiodarona, arsênico e tricloroetileno podem produzir uma neuropatia desmielinizante, enquanto a piridoxina pode produzir uma neuronopatia sensitiva.

A transmissão neuronal pode ser alterada por aminoglicosídeos; venenos de *Latrodectus* spp. (aranhas viúvas-negras), escorpiões (só o escorpião da cortiça, *Centruroides sculpturatus,* nos Estados Unidos) e serpentes crotalídeas (p. ex., cascavel) e elapídeas; brevetoxina (crustáceos) e ciguatoxina (vários peixes); fármacos bloqueadores neuromusculares; nicotina e alcaloides correlatos; toxinas de frutos do mar paralisantes; saxitoxina (crustáceos); organofosforados e carbamatos; tetrodotoxina (baiacu, certos polvos, salamandras, salamandras aquáticas e outros); e veratridina (p. ex., falso heléboro). Os nervos cranianos podem ser afetados por dissulfeto de carbono, ciguatoxina, ácido domoico (crustáceos), veneno elapídico, metabólitos do etileno glicol, toxinas de frutos do mar paralisantes, escorpião da cortiça, saxitoxina, tetrodotoxina, tálio e tricloroetileno. Mononeuropatias e neuropatias vasculíticas não tendem a ser induzidas por toxina (Cap. 112).

Efeitos Cardiopulmonares

O exame deve se concentrar na pressão arterial, frequência cardíaca, anormalidades eletrocardiográficas (p. ex., ritmo, condução, despolarização e repolarização) e achados pulmonares, incluindo oximetria de pulso. Fármacos e tóxicos que podem causar arritmias ou anormalidades de condução incluem antagonistas dos receptores β-adrenérgicos, butinofenonas (p. ex., haloperidol), antagonistas dos canais de cálcio tipo L, esteroides cardioativos (p. ex., bufadienolídeos encontrados no veneno tóxico do sapo e incorporados em alguns afrodisíacos ilícitos, além de cardenolídeos, como a digoxina, encontrados em plantas como espirradeira e lírio-do-vale), hidrato de cloral, cloroquina, cocaína, antidepressivos cíclicos, etanol, hidrocarbonetos halogenados (p. ex., halotano, tricloroetileno), magnésio, potássio, propoxifeno, tioridazina/mesoridazina, e antiarrítmicos e outros agentes que afetam os canais de sódio miocárdicos ativados por voltagem (p. ex., bupivacaína, cloroquina, cocaína, antidepressivos cíclicos, flecainida, mexilitina, quinidina, procainamida, propafenona) e canais de potássio (p. ex., cisaprida, citalopram, eritromicina [especialmente quando tomados concomitantemente com inibidores do citocromo P-450 A; Cap. 29], quinidina, sotalol, terfenadina). Ecocardiografia à beira do leito pode revelar contratilidade miocárdica deprimida decorrente de agentes que bloqueiam o canal de sódio miocárdico ativado por voltagem, antagonistas dos receptores β-adrenérgicos, antagonistas dos canais de cálcio, antidepressivos cíclicos, magnésio, arsênico, ciguatoxina, cianeto, etanol, ferro, veneno de escorpião e tetrodotoxina.

Os tóxicos podem produzir uma miríade de efeitos pulmonares, incluindo irritação das vias aéreas, doenças do parênquima e pleura, doenças vasculares e barotrauma. Os efeitos tóxicos imediatos que ameaçam a vida incluem lesão pulmonar aguda e edema pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA; Cap. 104) e fibrose pulmonar de desenvolvimento rápido ou bronquiolite obliterante. As síndromes e agentes etiológicos típicos incluem edema pulmonar (antagonistas dos receptores β-adrenérgicos, antagonistas dos canais de cálcio, antiarrítmicos, daunorrubicina e doxorrubicina), lesão pulmonar aguda/SDRA

(anfetaminas, cádmio, cloro, cocaína, etclorvinol, metotrexato, opioides, heroína, *paraquat*, salicilatos e inalação de fumaça, cloreto de zinco, brometo de metila e cloreto de metila) e fibrose pulmonar de desenvolvimento rápido ou bronquiolite obliterante (dióxido de nitrogênio e *paraquat*).

Efeitos Gastrointestinais

Achados de náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal são inespecíficos e devem ser interpretados no contexto de outros achados. Agentes que produzem toxicidade grave ou ameaçadora à vida com achados gastrointestinais precoces incluem ingestões de ácido ou grandes ingestões de alcalinos; glicosídeos cardíacos, colchicinas e outras toxinas microtubulares (p. ex., podofilina); ferro; metais como arsênico, sais de mercúrio e tálio; cogumelos contendo amanitina (*Amanita phalloides, Amanita virosa, Amanita verna, Lepiota chlorophyllum*), giromitrinas (*Gyromitra esculenta*), orelaninas (*Cortinarius orellanus*) ou norleucina alênica (*Amanita smithiana*); nicotina; organofosforados; e teofilina. Dor abdominal grave e rigidez podem ocorrer com envenenamento por *Latrodectus* spp. (aranhas viúvas-negras). Hepatotoxicidade pode ocorrer como efeito colateral do uso terapêutico de muitos fármacos; nos Estados Unidos, acetaminofeno e etanol são as causas mais comuns de hepatotoxicidade induzida por tóxicos (Cap. 150). Outras hepatotoxinas notáveis incluem aflatoxinas (em alimentos contaminados por *Aspergillus flavus*), arsenicais, tetracloreto de carbono, sulfato de cobre, cogumelos ciclopeptídicos (p. ex., *Amanita phalloides*), espécies de *Ephedra* (p. ex., *ma huang*), ferro, metanfetamina, óleo de poejo, alcaloides de pirrolizidina (várias espécies vegetais usadas em chás herbáceos) e vitamina A em doses excessivas crônicas.

Sinais Dermatológicos

Pele, cabelo, unhas e membranas mucosas devem ser examinados quanto à evidência do uso de droga intravenosa, presença ou ausência de umidade da pele e membranas mucosas, coloração anormal da pele, incluindo eritema e cianose, alopecia e anormalidades ungueais. Lesões cutâneas bolhosas foram descritas com uso crônico de barbitúrico, glutetimida, monóxido de carbono, meprobamato, metadona e ácido valproico. Cianose pode refletir hipoxia ou metemoglobinemia. Agentes comumente usados que podem causar metemoglobinemia incluem corantes de anilinas, benzocaína e outras amidas anestésicas, dapsona, naftaleno, nitratos, nitritos, fenazopiridina, rifampicina e sulfonamidas. Eritema ou ruborização da pele ocorre com agentes anticolinérgicos, ingestão de ácido bórico, glutamato monossódico, niacina, toxicidade por escombrídeos decorrente de ingestão de peixe inadequadamente refrigerado com alto conteúdo de histidina (p. ex., atum, *mahi-mahi*, *amberjack*), vancomicina e interações entre etanol e inúmeros agentes que produzem dissulfiram ou reações tipo dissulfiram (p. ex., dissulfeto de carbono, algumas cefalosporinas, cogumelo *Coprinus atramentarius*, dissulfiram, griseofulvina, metronidazol, herbicidas de tiuram e tricloroetileno).

Tóxicos Específicos

Alguns tóxicos comuns podem ser suspeitados com base nas suas apresentações características (Tabela 110-3). Essas suspeitas devem guiar estratégias diagnósticas e terapêuticas específicas que complementam a descontaminação geral e tratamentos suportivos.

Tabela 110-3

Fisiopatologia, efeitos clínicos e tratamento de fármacos e tóxicos específicos

FÁRMACO OU TÓXICO	FISIOPATOLOGIA	EFEITOS CLÍNICOS	LABORATÓRIO	TERAPIA ESPECÍFICA
Acetaminofeno[7]	NAPQI (metabólito tóxico) liga-se às células hepáticas e tubulares renais; o próprio acetaminofeno induz diminuição transitória no fator VII funcional	Inicial: náuseas, vômitos, coma, acidose lática em casos graves Dias 1 a 3: INR, níveis de aminotransferases elevados; dor à palpação no QSD; nível de creatinina elevado em casos graves Dias 4 a 14: recuperação gradual ou aumento continuado na INR e creatinina, acidose lática, coma, edema cerebral, morte	Nível potencialmente tóxico ≥150 μg/mL 4 horas após ingestão* INR pode estar transitoriamente elevada nas primeiras 24 horas por causa da diminuição do fator VII funcional; aumentos adicionais indicam necrose hepática; níveis elevados de aminotransferases e bilirrubina não são preditivos de insuficiência hepática Creatinina elevada nos casos graves	NAC (ver diretrizes de posologia na Tabela 110-6); NAC pode aumentar a INR, mas não o TTPa†
Anfetaminas	Aumentam a liberação de norepinefrina e dopamina pré-sináptica Aumentam a liberação de serotonina (especialmente MDMA, PMA, DOB, outras anfetaminas sintéticas)	Brandos: euforia, apetite diminuído, comportamento repetitivo Moderados: vômitos, agitação, hipertensão, taquicardia, midríase, bruxismo, diaforese Graves: hipertensão ou hipotensão, arritmias, hipertermia, convulsões, coma, insuficiência de múltiplos órgãos, hiponatremia (SIADH), infarto ou hemorragia cerebral	Não útil, muitos falso-positivos e falso-negativos em testes de triagem (Tabela 110-4)	Cristalioides IV Resfriamento externo Benzodiazepinas para controlar agitação ou convulsões Benzodiazepinas ou fentolamina para hipertensão Ver IRSs/ISRSs para características e tratamento da síndrome serotonínica
Antagonistas dos receptores β-adrenérgicos	Bloqueio das catecolaminas aos receptores β-adrenérgicos Antagonismo aos receptores α e β-adrenérgicos: carvedilol, labetalol Bloqueio da retificadora retardada dos canais de potássio: sotalol	Bradiarritmias (com doses altas), contratilidade miocárdica diminuída; hipotensão; depressão respiratória; consciência diminuída com convulsões ou coma (agentes lipofílicos, p. ex., propranolol); intervalo QT prolongado (sotalol)	ECG Não há testes específicos	Glucagon, 3 a 5 mg IV em período de 2 minutos; se não houver aumento na PA ou FC, pode repetir até 10 mg; se eficaz, imediatamente começar infusão contínua a 2 a 10 mg/h; se ainda instável, opções incluem (1) insulina regular, 1 U/kg por *bolus* IV, seguido por 1 U/kg/h, mais glicose para manter euglicemia; (2) infusão de norepinefrina ou dobutamina titulada para PA e FC desejáveis Marca-passo, BIA ou terapia de emulsão lipídica intravenosa nos casos refratários
Antagonistas dos canais de cálcio tipo L	Bloqueio dos canais de cálcio sensíveis à voltagem tipo L, desse modo diminuindo a entrada de cálcio nas células miocárdicas e no músculo liso vascular Diminuição da liberação pancreática de insulina e aumento da resistência à insulina	Bradiarritmias (verapamil e diltiazem), hipotensão, hiperglicemia Taquicardia e hipotensão (di-hidropiridinas, como amlodipina, nifedipina)	ECG Não há testes específicos	Cloreto de cálcio a 10%, 10 a 20 mg/kg (0,1 a 0,2 mL/kg) IV; pode repetir uma vez; se PA melhorar, infusão contínua a 0,2 a 0,5 mL/kg/h (20 a 50 mg/kg/h) Níveis de Ca^{2+} ionizado não devem exceder 2 × o normal (casos graves serão refratários à terapia com cálcio) Glucagon, insulina em alta dose e glicose, catecolaminas, e milrinona (como para antagonistas β-adrenérgicos) Terapia de emulsão lipídica intravenosa de verapamil e diltiazem não está clara para di-hidropiridinas

FÁRMACO OU TÓXICO	FISIOPATOLOGIA	EFEITOS CLÍNICOS	LABORATÓRIO	TERAPIA ESPECÍFICA
Glicosídeos cardíacos, incluindo digoxina, bufadienolídeos (veneno de sapo tóxico), e cardenolídeos (p. ex., oleandro, lírio-do-vale, apócino)	Inibem Na^+, K^+-ATPase Estimulação simpática do SNC diminuída Sensibilidade diminuída dos barorreceptores Descarga de acetilcolina vagai aumentada	Bradiarritmias incluindo bloqueio AV de segundo e terceiro graus e assistolia Ectopia ventricular, taquicardia, fibrilação Taquicardia juncional, taquicardia atrial paroxística com bloqueio Fraqueza, perturbações visuais, náuseas, vômitos	Nível sérico de digoxina Níveis séricos de potássio (hipercalemia ocorre no envenenamento agudo e tem pior prognóstico sem Fab; hipocalemia pode estar presente no envenenamento crônico devido a medicações concomitantes), magnésio e creatinina	Corrigir hipocalemia e hipomagnesemia; não dar cálcio Fragmento anticorpo digoxina-específico (Fab) indicado se paciente tiver arritmia hemodinamicamente importante, potássio sérico ≥5 mg/L com *overdose* aguda, bloqueio AV Mobitz II ou terceiro grau, ingestão de agentes contendo bufadienolídeo ou cardenolídeo, ou insuficiência renal Dose empírica Crônica: 2 a 5 ampolas Aguda: 10 a 20 ampolas Dose calculada Crônica: número de ampolas = 2 × nível de digoxina sérica (ng/mL) × 5,6 × peso (kg)/1.000 Aguda: número de ampolas = 2 × dose de digoxina oral (mg) × 0,8 Se ocorrer hipocalemia (geralmente sobredosagem crônica), repõe-se potássio sérico
Antidepressivos cíclicos	Bloqueamento dos canais de sódio e potássio miocárdicos Bloqueamento dos receptores α-adrenérgicos e colinérgicos muscarínicos Inibição da recaptação de norepinefrina	Nível diminuído de consciência (pode desenvolver-se rapidamente), mioclônus, convulsões, coma Toxídromo anticolinérgico (Tabela 110-1) Taquicardia sinusal, retardos da condução ventricular, arritmias ventriculares, assistolia Hipotensão	Concentrações séricas não úteis no tratamento	*Bolus* IV intermitentes de $NaHCO_3$ (1 mEq/kg) para estreitar o QRS <100 ms; infusão de $NaHCO_3$ é menos eficaz; manter pH arterial de 7,5 porque alcalemia e íons sódio podem melhorar o desempenho cardiovascular Fármacos contraindicados: agentes antiarrítmicos tipos IA e IC, fisostigmina, flumazenil
Etilenoglicol/metanol (p. ex., anticongelante, limpador de janela, combustível de fogão de acampamento)	Etilenoglicol: metabólitos tóxicos produzem citotoxicidade no SNC, rins, pulmões, coração, fígado, músculos; acidose metabólica é decorrente de acumulação de glicolato; oxalato complexa-se com cálcio, assim pode desenvolver-se hipocalcemia Metanol: metabolizado para ácido fórmico, que é responsável pela acidose metabólica e inibição do citocromo *aa*3; órgãos-alvo incluem retina, nervo óptico, SNC	Etilenoglicol: depressão do SNC, edema cerebral, convulsões, acidose metabólica com hiato aniônico, insuficiência renal com necrose tubular aguda, edema pulmonar, miosite Metanol: náuseas, vômitos, edema cerebral, hemorragia, infartos, necrose do tálamo e putâmen, acidose metabólica com hiato aniônico, perturbações visuais, papiledema, disco óptico hiperêmico, pupilas não reativas	Níveis séricos de etilenoglicol e metanol; concentrações podem ser baixas ou indetectáveis se tiver ocorrido metabolismo importante Etilenoglicol: níveis séricos de cálcio, creatinina eBUN; examinar urina quanto a cristais de oxalato de cálcio; falsa hiperlactatemia ocorre com certos analisadores que usam L-lactato oxidase, que fazem reação cruzada com metabólitos ácidos glicólicos e glioxílicos	Para ambos: fomepizol[8] inibe a álcool desidrogenase e bloqueia a formação de metabólitos tóxicos, 15 mg/kg IV dose de ataque, a seguir 10 mg/kg IV por 4 doses durante as 48 horas seguintes, a seguir 15 mg/kg para doses subsequentes; intervalo de aplicação é a cada 12 horas (a cada 4 horas durante hemodiálise, com ajustes de intervalos de doses ao início e fim); continuar até que etilenoglicol ou metanol não seja mais detectável Uso de etanol não é mais recomendado Hemodiálise: iniciar se houver nível ≥50 mg/dL ou acidose metabólica com toxicidade de órgão final; continuar até acidose se resolver e nível sérico de etilenoglicol ou metanol for indetectável (se disponível) Monitorar quanto a edema cerebral com possível hérnia Etilenoglicol: cálcio IV para hipocalcemia sintomática Metanol: ácido folínico, 50 mg IV a cada 4 horas até metanol não ser mais detectável e acidose desaparecer
γ-Hidroxibutirato (GHB) e seus precursores (γ-butirolactona e 1,4-butanodiol)	Efeito agonista sobre receptores de GHB no SNC; ação indireta com receptores de opioides (pode aumentar pró-encefalinas); metabolizado para GABA, interage com receptores de $GABA_B$ diminui liberação de dopamina	SNC: perda rápida da consciência, com recuperação típica em 2 a 4 horas; mioclônus (possíveis convulsões) Depressão respiratória; bradicardia, náuseas, vômitos	Não há testes específicos	Tratamento suportivo, incluindo suporte respiratório conforme necessário Abstinência assemelha-se à abstinência de sedativo-hipnótico e pode ser tratada com benzodiazepinas ou pentobarbital

FÁRMACO OU TÓXICO	FISIOPATOLOGIA	EFEITOS CLÍNICOS	LABORATÓRIO	TERAPIA ESPECÍFICA
Lítio	Diminui inositol cerebral; altera serotonina, dopamina e norepinefrina no SNC; inibe adenilato ciclases, incluindo aquelas que medeiam a concentração renal induzida pela vasopressina e a função da tireoide	Toxicidade crônica usualmente mais grave que toxicidade aguda: tremor, hiper-reflexia, sonolência, descoordenação, mioclonias, confusão, ataxia, e, nos casos graves, convulsões, coma, morte; recuperação pode levar semanas, e podem persistir *deficits* no SNC Disfunção do nódulo sinusal, prolongamento do QT, anormalidades de onda T, ondas U Diabetes insípido nefrogênico, hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipercalcemia, pseudotumor cerebral Toxicidade aguda: náuseas, vômitos, diarreia, e achados neurológicos mais brandos	Níveis séricos máximos: Dose normal 2 a 3 horas; até 5 horas com lítio de liberação prolongada *Overdose* aguda: pico máximo pode ser retardado ≥4 a 12 horas	Reencher volume intravascular, manter débito urinário em 1 a 2 mL/kg/h Considerar descontaminação gastrointestinal com solução oral de polietilenoglicol em até 1 a 2 horas após *overdose* aguda de fármaco de liberação prolongada Hemodiálise‡ em pacientes com estado mental alterado, ataxia, convulsões ou coma, ou em pacientes com sintomas brandos no contexto de superdose aguda ou insuficiência renal Terapias ineficazes ou contraindicadas incluem carvão ativado oral, diuréticos e aminofilina
Opioides (p. ex., opiáceo [natural]: morfina, codeína; semissintéticos: heroína, oxicodona, hidrocodona; sintéticos: metadona, fentanil)	Efeito agonista no SNC nos receptores de opioides μ, κ e δ; o resultado é hiperpolarização celular e liberação diminuída de neurotransmissor	Depressão do SNC; depressão respiratória, miose (Tabela 110-1) Dextrometorfano aumenta serotonina no SNC e inibe receptores de NMDA, o que causa alucinações Risco de convulsão com tramadol, meperidina Prolongamento do QTc e *torsades de pointes* com metadona	Triagens rápidas de fármacos na urina detectam morfina, detectam mal opioides semissintéticos e não detectam opioides sintéticos; alguns interferentes/irrelevantes (Tabela 110-4)	Ventilar e oxigenar Naloxona IV, 0,04 mg dose inicial e titular a cada 2 a 3 minutos em pacientes com dependência provável de opioides; em pacientes conhecidos como sendo não usuários, iniciar com 0,4 mg; repetir até 10 mg se não houver resposta Infusão contínua para sintomas recorrentes ou ingestão de opioide de liberação prolongada; dar 50% da dose que produz efeito desejado 15 minutos depois que o efeito inicial é obtido, a seguir infundir dois terços dessa dose a cada hora; a velocidade de infusão pode ser aumentada ou diminuída para manter a respiração normal e evitar sintomas de abstinência Terapias contraindicadas: naltrexona não devem ser usados para reversão aguda de opioide[9]
Organofosforados e carbamatos (p. ex., diazinon, mevinphos, fenthion, aldicarb)	Inibem a acetilcolinesterase, desse modo resultando em estimulação excessiva, pela acetilcolina, dos receptores nicotínicos e muscarínicos nos sistemas nervosos autônomo e somático e no SNC	Efeitos mediados nicotínicos: taquicardia, midríase, hipertensão, delírio, coma, convulsões, fraqueza muscular, fasciculações Efeitos mediados muscarínicos: salivação, lacrimejamento, micção, vômitos, defecação, miose, broncorreia, broncospasmo, bradicardia	Atividade no soro (butirilcolinesterase) ou nos eritrócitos (acetilcolinesterase) <50% do normal (Tabela 110-6) Recuperação clínica ocorre antes que as concentrações séricas se normalizem	Atropina 1 a 2 mg por *bolus* IV inicial, duplicar a dose a cada 5 minutos (2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg etc.) até obter secagem das secreções brônquicas, oxigenação adequada; pulso >80 batimentos/min, pressão arterial sistólica >80 mm Hg atingida; infusão contínua a 10% a 20% da dose total de estabilização por hora; suspender infusão quando o paciente desenvolver sinais ou sintomas preocupantes de toxídromo anticolinérgico (Tabela 110-1); reiniciar infusão a baixa taxa quando os sinais ou sintomas diminuírem Cloreto de pralidoxima 30 mg/kg (máximo 2 g) IV *bolus* durante 30 minutos, depois 8 a 10 mg/kg/h (máximo 650 mg/h) infusão contínua; administrar assim que possível após intoxicação; continuar por 12 a 24 horas após atropina já não ser necessária e os sintomas se resolverem§

FÁRMACO OU TÓXICO	FISIOPATOLOGIA	EFEITOS CLÍNICOS	LABORATÓRIO	TERAPIA ESPECÍFICA
Salicilatos	Inibem a ciclo-oxigenase; diminuem a formação de prostaglandinas e tromboxano A_2, estimulam o centro respiratório e zona- gatilho quimiorreceptora bulbares no SNC; prejudicam a função das plaquetas; interrompem metabolismo dos carboidratos, desacoplam a fosforilação oxidativa; aumentam a permeabilidade vascular	Toxicidade aguda Branda: náuseas, vômitos, diaforese, zumbido, audição diminuída, hiperpneia, taquipneia moderada/grave: confusão, delírio, coma, convulsões, hipertermia, SDRA; morte pode ocorrer em horas de uma *overdose* Toxicidade crônica: o mesmo que na aguda, mas pode não haver diaforese ou vômito Considerar o diagnóstico em pacientes com confusão de início recente, acidose metabólica com hiato aniônico ou lesão pulmonar aguda	Nível sérico de salicilato: tóxico ≥30 mg/dL; nível ≥100 mg/dL indica toxicidade ameaçando a vida com possível deterioração clínica súbita rápida; em toxicidade crônica, os níveis podem estar minimamente elevados (>30 mg/dL), e avaliação clínica é mais confiável para aferir o grau de toxicidade Gasometria arterial: alcalose respiratória com acidose metabólica Acidose metabólica com hiato aniônico TP e TTP prolongados, cetonúria, cetonemia	Múltiplas doses de carvão ativado a cada 2 a 3 horas na *overdose* aguda Hemodiálise com sintomas progressivos, principalmente neurológicos, hipertermia, insuficiência renal, SDRA ou nível de salicilato >100 mesmo com achados clínicos mínimos
IRSs/ISRSs	Inibem a recaptação de serotonina IRSs têm efeitos adicionais (p. ex., duloxetina inibe recaptação de norepinefrina, nefazodona inibe receptores serotonérgicos a 5-HT_2, trazodona inibe receptores α-adrenérgicos periféricos, venlafaxina inibe recaptação de norepinefrina e dopamina)	Vômito, visão turva, depressão do SNC, taquicardia Convulsões e coma raros *Torsades de pointes* descritas com citalopram Toxicidade da serotonina: clônus, agitação, tremor, diaforese, hiper-reflexia; hipertermia e hipertonia em casos graves	Não há testes específicos Se suspeitada toxicidade serotonínica: eletrólitos, BUN, glicose, enzimas hepáticas, painel da coagulação, gasometria sanguínea, radiografia de tórax	Suporte respiratório conforme necessário Benzodiazepinas para agitação ou convulsões Toxicidade serotonínica: considerar ciproeptadina, dose inicial 12 mg VO, depois 2 mg VO a cada 2 horas (até um máximo de 32 mg/dia) até os sintomas se resolverem Terapias críticas para hipertermia, rabdomiólise, CID, SDRA, disfunção renal e hepática, *torsades de pointes*

AV = atrioventricular; BIA = balão intra-aórtico; BUN = nitrogênio ureico sanguíneo; CID = coagulação intravascular disseminada; DOB = 4-bromo-2,5-dimetoxianfetamina; ECG = eletrocardiograma; FC = frequência cardíaca; GABA = ácido γ-aminobutírico; INR = relação normalizada internacional; IRS = inibidor da recaptação de serotonina; ISRS = inibidor seletivo da recaptação de serotonina; MDMA = 3,4-metilenodioximetanfetamina; Na^+,K^+-ATPase = adenosina trifosfatase sódico-potássica; NAC = *N*-acetilcisteína; NAPQI = *N*-acetil-p-benzoquinona imina; NMDA = *N*-metil-D-aspartato; PA = pressão arterial; PMA = parametoxianfetamina; QSD = quadrante superior direito (abdome); SDRA = síndrome do desconforto respiratório agudo; SIADH = síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético; SNC = sistema nervoso central; TP = tempo de protrombina; TTP = tempo de tromboplastina parcial; TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativada.

* Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975;55:871-876. Apresenta um nomograma para avaliar a toxicidade potencial dos níveis coletados mais de quatro horas após a ingestão. O nomograma é válido somente para níveis coletados após uma única ingestão aguda.

† *N*-acetilcisteína (NAC) intravenosa tem geralmente substituído NAC oral na maioria dos casos, grandemente devido à conveniência e não à eficácia. O curso completo de 21 horas de NAC intravenosa deve ser administrado na maioria das situações nas quais é usada. NAC oral permanece uma alternativa aceitável, pode ser descontinuada em pacientes com doença não complicada, após uma dose de ataque mais seis doses de manutenção, se os níveis de aminotransferases hepáticas forem normais e o acetominofeno não for detectado; caso contrário, o regime completo deve ser administrado.

‡ Continuar a hemodiálise até que o nível de lítio sérico seja menos de 1 mEq/L. Verificar novamente o nível 4 a 8 horas após diálise, e reiniciar hemodiálise se o nível for mais alto que 1 mEq/L. Repetir esse ciclo até que o nível de lítio sérico permaneça abaixo de 1 mEq/L.

§ Ensaios randomizados controladospor placebo de pralidoxime no envenenamento agudo por organofosforados não encontraram uma diferença significativa nas taxas de mortalidade ou necessidade de entubação.[A3]

Testes Diagnósticos

A pesquisa de fármacos deve ser guiada por histórico e exame clínico, com ênfase em testes que possam influenciar o tratamento. Testes rápidos de triagem qualitativa da urina são facilmente disponíveis na maioria dos hospitais, mas o seu valor clínico é limitado pelo número de fármacos que podem ser testados e a confiabilidade dos próprios testes. Apesar de esse tipo de teste poder ser valioso para a avaliação psiquiátrica subsequente, ele é menos confiável para diagnóstico urgente e terapêutica. Por exemplo, um resultado positivo de teste pode não ser relacionado à condição do paciente porque as substâncias a analisar derivadas de fármacos podem ser detectáveis dias depois do seu uso, dependendo do fármaco, dose e frequência de uso. Além disso, resultados falso-negativos e falso-positivos podem ocorrer (Tabela 110-4), por isso o resultado da triagem deve ser verificado por um segundo método, como espectrometria de massa com cromatografia de gás. Uso variado dos fármacos em uma população deve ser considerado ao determinar os fármacos a serem triados a fim de diminuir a incidência de resultados falso-positivos. Um teste com uma especificidade de 99% para um fármaco com uma prevalência de 0,1% em uma população produziria 10 resultados falso-positivos para cada resultado verdadeiro-positivo. Achados verdadeiro-positivos clinicamente irrelevantes também ocorrem, como quando sementes de papoula produzem um teste positivo para opiáceo. Deixar de considerar essas limitações das triagens de fármacos pode resultar em erro de diagnóstico.

Tabela 110-4

Triagens qualitativas de fármacos na urina: causas de resultados errôneos*

FÁRMACO/TÓXICO	INTERFERENTES/IRRELEVANTES†	COMENTÁRIOS
Anfetaminas	Amantadina, bupropiona, clorpromazina, efedrina/pseudoefedrina, desoxiefedrina, alcaloides de efedra (*Ephedra* sp), mexiletina, fenilefrina, fenilpropanolamina, selegilina, trazodona	Muitos falso-positivos; inalador nasal Vick® (desoxiefedrina) e selegilina também causam achados positivos em CG-EM; conformação quiral é necessária; novos imunoensaios eliminaram os resultados falso-positivos de desoxiefedrina
Benzodiazepinas	Oxaprozina, sertralina	A maioria dos ensaios dirigidos contra oxazepam; fraca detecção de benzodiazepinas sem o metabólito do oxazepam (p. ex., alprazolam, lorazepam, triazolam)
Cocaína	Chá de folha de coca (falso-positivo clínico)	Poucos falso-positivos analíticos; urina é mais confiável para detectar verdadeiro-positivos
Opiáceos/opioides	Sementes de papoula (contém morfina), quinina, quinolonas, rifampicina	Ensaio dirigido contra morfina; detecta fracamente opiáceos semissintéticos e não detecta opiáceos sintéticos (p. ex., fentanis, meperidina, metadona, propoxifeno)
Fenciclidina	Dextrometorfano, difenidramina, doxilamina, ibuprofeno, quetamina, tramadol, venlafaxina	Pode ser usada, apesar de não confiável, para identificar mau uso ou abuso de dextrometorfano ou quetamina
Tetraidrocanabinol	Dronabinol, enfavirenz, inibidores da bomba de prótons	Resultado positivo raras vezes é clinicamente relevante, canabinomiméticos sintéticos (p. ex., *spice*, K2) não são confiavelmente detectados
Antidepressivos tricíclicos	Carbamazepina, ciclobenzaprina, ciproeptadina, difenidramina, fenotiazinas, quetiapina	

CG-EM = cromatografia gasosa-espectrometria de massa.

* Avanços no rastreio de fármacos e nos resultados de variabilidade nos imunoensaios devem ser considerados pelo médico quando interpreta os resultados dos rastreios qualitativos de fármacos. Aconselhamento com o laboratório de testes é recomendável. Os resultados positivos dos rastreios são considerados presuntivos e devem ser verificados por CG-EM.

† Irrelevantes são agentes que causam resultados verdadeiro-positivos, mas clinicamente irrelevantes em testes de triagem laboratorial, e variam dependendo do método de triagem.

Para um número limitado de fármacos e tóxicos, as concentrações no sangue ou urina são úteis para diagnóstico, terapia ou monitoramento (Tabela 110-5). Concentrações limiares de certos tóxicos indicam a necessidade de terapias específicas: acetaminofeno (*N*-acetilcisteína), etilenoglicol (fomepizol e hemodiálise), ferro (desferoxamina), metanol (fomepizol e hemodiálise), metemoglobina (azul de metileno) e salicilatos (alcalinização da urina e hemodiálise). No envenenamento crônico por alguns fármacos, como salicilatos ou teofilina, essas terapias podem estar indicadas com concentrações mais baixas dos fármacos. Em geral, toxicidade de órgãos-alvo que é evidente ou esperada (com base no tóxico, quantidade ingerida e tempo necessário para produzir efeitos tóxicos) é mais importante do que uma concentração específica na determinação da necessidade de tratamento.

Tabela 110-5

Níveis quantitativos de fármacos clinicamente importantes

	NÍVEIS	
FÁRMACO OU TÓXICO	***TERAPÊUTICOS***	***TÓXICOS****
FONTE: SANGUE OU SORO		
Acetaminofeno†	10-30 µg/mL	≥150 µg/mL 4 horas após ingestão‡
Carbamazepina	4-12 µg/mL	>15 µg/mL
Carboxi-hemoglobina	Não fumante: 0,5%-1,5% Fumante: 4%-9%	>20%§
Colinesterase‖		
Sérica (butirilcolinesterase)	3.100-6.500 U/L	<50% do valor normal
Eritrocitária (acetilcolinesterase)	26,7-49,2 U/g de hemoglobina	<50% do valor normal
Digoxina (≥6 horas depois de dose oral para terapia em longo prazo)	0,8-2,0 ng/mL¶	>2,0 ng/mL
Etanol	Nenhuma medida	>80 mg/dL**
Etilenoglicol	Nenhuma medida	>25 mg/dL
Ferro	50-175 µg/dL	>350 g/dL
Chumbo	<10 µg/dL	>25 g/dL
Lítio	0,6-1,2 mEq/L	>1,2 mEq/L††
Metanol	Nenhuma medida	>25 mg/dL
Meta-hemoglobina	1%-2%	>15%
Fenobarbital	15-40 µg/mL	>40 g/mL
Fenitoína	10-20 µg/mL	>20 g/mL
Salicilatos	≤30 mg/dL	>30 mg/dL
Teofilina	8-20 µg/mL	>20 g/dL
Ácido valproico	50-100 µg/mL	>100 g/mL
FONTE: URINA	***NORMAIS***	***TÓXICOS****
Arsênico	<50 µg/dia	>100 g/urina 24 h††
Mercúrio	<20 µg/L	>20 g/L††
Tálio	<5,0 µg/L	>200 g/L††

* O nível "tóxico" é fornecido em perspectiva. Para muitos tóxicos, simplesmente estar acima deste valor não implica uma necessidade específica para terapêutica ou necessariamente um mau prognóstico. Este sugere, no entanto, necessidade de avaliação adicional, observação ou monitoramento.

† Níveis falso-positivos variando de 16 a 28 µg/mL foram descritos em pacientes com níveis de bilirrubina maiores que 17 mg/dL.

‡ Níveis coletados mais de 4 horas após a ingestão devem ser plotados no nomograma fornecido por Rumack e Matthew (Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975;55:871-876) para avaliar o potencial de toxicidade.

§ Concentrações mais baixas podem ser tóxicas em pacientes grávidas e em pacientes expostos a monóxido de carbono durante um tempo prolongado.

‖ Consultar um laboratório de referência para valores normais; resultados dependem do ensaio.

¶ Alguns pacientes podem necessitar níveis acima da faixa terapêutica para controlar os sintomas.

** O valor de 80 mg/dL para o etanol é o limite estatutário para operar um veículo a motor. Os efeitos clínicos tóxicos são incomuns em concentrações inferiores a 200 mg/dL.

†† Valores mais baixos podem indicar toxicidade se achados clínicos apropriados estiverem presentes.

Ingestão oculta de acetaminofeno com níveis séricos tóxicos ocorre em 0,3% a 1,9% das ingestões intencionais. Dado que esses pacientes podem ser assintomáticos até desenvolver-se hepatotoxicidade, e que a administração de um antídoto pode prevenir essa hepatotoxicidade, a recomendação atual é dosear o acetominofeno sérico em todos os pacientes com ingestões intencionais autolesivas de tóxicos.

Outros Exames de Sangue

Acidose metabólica com hiato aniônico (*anion gap*) resultante de uma acidose lática primária pode ser causada por cianeto, sulfeto de hidrogênio, ferro, isoniazida, metformina, inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, fenformina, azida sódica e, raramente, acetaminofeno com altas concentrações séricas. Acidose metabólica com hiato aniônico não relacionada à acidose lática ocorre com dietilenoglicol, etilenoglicol, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), metanol, salicilatos e tolueno. Nas intoxicações resultantes de ibuprofeno, metanol, propilenoglicol e salicilatos, o ácido lático também pode ser produzido, mas a quantidade é insuficiente para representar um hiato aniônico. Acidose metabólica com hiato aniônico também pode se desenvolver em pacientes com agitação incessante, hipertermia e rigidez muscular, como na síndrome neuroléptica maligna (Cap. 434), ou em alguns casos de rabdomiólise (Cap. 113) secundária a tóxicos como doxilamina, fenciclidina, estricnina, cocaína e anfetaminas. Concentrações elevadas de creatinina sérica e nitrogênio ureico sanguíneo, indicadores de função renal declinante, podem ser vistas com inúmeros tóxicos e fármacos. Toxicidade direta ocorre com acetaminofeno, aminoglicosídeos, cádmio, ervas chinesas para perder peso (contendo *Stephania tetrandra* ou *Magnolia officinalis*), cromo, veneno de *Crotalus durissus* dietilenoglicol, *diquat*, etilenoglicol, anestésicos fluorados, ouro, heroína, lítio (diabetes insípido), sais de mercúrio, cogumelos (*Amanita smithiana* e *Cortinarius* sp.), *paraquat*, agentes de radiocontraste, solventes (p. ex., tetracloreto de carbono, tricloroetileno, tetracloroetileno, tolueno) e sulfas. Os agentes que diminuem a perfusão glomerular ao reduzirem o fluxo sanguíneo renal incluem anfotericina, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores de angiotensina, cocaína, ciclosporina, manitol (doses crônicas excessivas), metotrexato e AINEs.

Exames por Imagem

Uma tomografia computadorizada do crânio pode detectar edema cerebral ameaçando a vida devido à insuficiência hepática induzida por toxina, etilenoglicol e metanol, e também sangramento intracraniano causado por anticoagulantes, veneno de escorpião e simpatomiméticos (p. ex., anfetaminas, cocaína, fenilpropanolamina). Uma radiografia do abdome pode revelar comprimidos radiopacos de sulfato ferroso ou metais, como arsênico, chumbo, mercúrio e tálio.

Síndromes Diagnósticas

Dada a miríade de combinações de sinais, sintomas e achados laboratoriais, fazer o diagnóstico correto em um paciente que não se comunica pode ser assustador. Um histórico completo dos circunstantes, amigos e pessoal médico pré-hospitalar pode fornecer informações cruciais. Além disso, as hipóteses diagnósticas podem ser reduzidas através de achados que podem limitar o diagnóstico diferencial com razoável certeza. Por exemplo, consideremos um paciente com perda súbita de consciência, acidose metabólica com hiato aniônico e bradicardia sem hipoxia. Entre as possíveis causas de acidose metabólica com hiato aniônico (ver anteriormente) e perda súbita de consciência incluem sulfeto de hidrogênio, cianeto e envenenamento grave com azida sódica; entretanto, a bradicardia sinusal, na ausência de lesão cardíaca isquêmica aguda, é típica somente de envenenamento por cianeto.

Tratamento

Estabilização Inicial

Entubação e Suporte Respiratório

Manejo apropriado da via respiratória deve ser instituído para corrigir hipoxemia e acidose respiratória e para proteger contra aspiração pulmonar (Fig. 110-2); entubação deve ser considerada se o paciente tiver consciência deprimida e um reflexo de tosse diminuído. Entubação com sequência rápida facilita o manejo da via respiratória. Dificuldades anatômicas devem ser previstas em pacientes com ingestões cáusticas (p. ex., queimaduras hipofaríngeas que podem perfurar-se), angioedema causado por terapia com inibidor da enzima conversora de angiotensina ou envenenamento por certas cascavéis, tais como a *canebrake* (*Crotalus horridus atricaudatus*) e a *diamondback* oriental (*Crotalus adamanteus*; Cap. 112) e edema secundário à lesão tecidual direta (p. ex., inalar hidrocarbonetos compactados, fumar *crack*) ou secundário a reações anafilactoides e anafiláticas. Entubação endotraqueal por meio de nasofaringoscopia com fibroscópio flexível pode estar indicada nesses casos. Hipoxemia pode ocorrer com qualquer tóxico que produza depressão do SNC, como antidepressivos, barbitúricos, sedativo-hipnóticos e agonistas dos receptores α_2-adrenérgicos centrais (clonidina), ou agentes que causam comprometimento neuromuscular periférico, como nicotina, organofosforados, estricnina, tetrodotoxina (baiacu, certos polvos), botulínica ou envenenamento por elapídeo (cobra-coral), cascavel de Mojave ou certos celenterados (certas águas-vivas; Cap. 112).

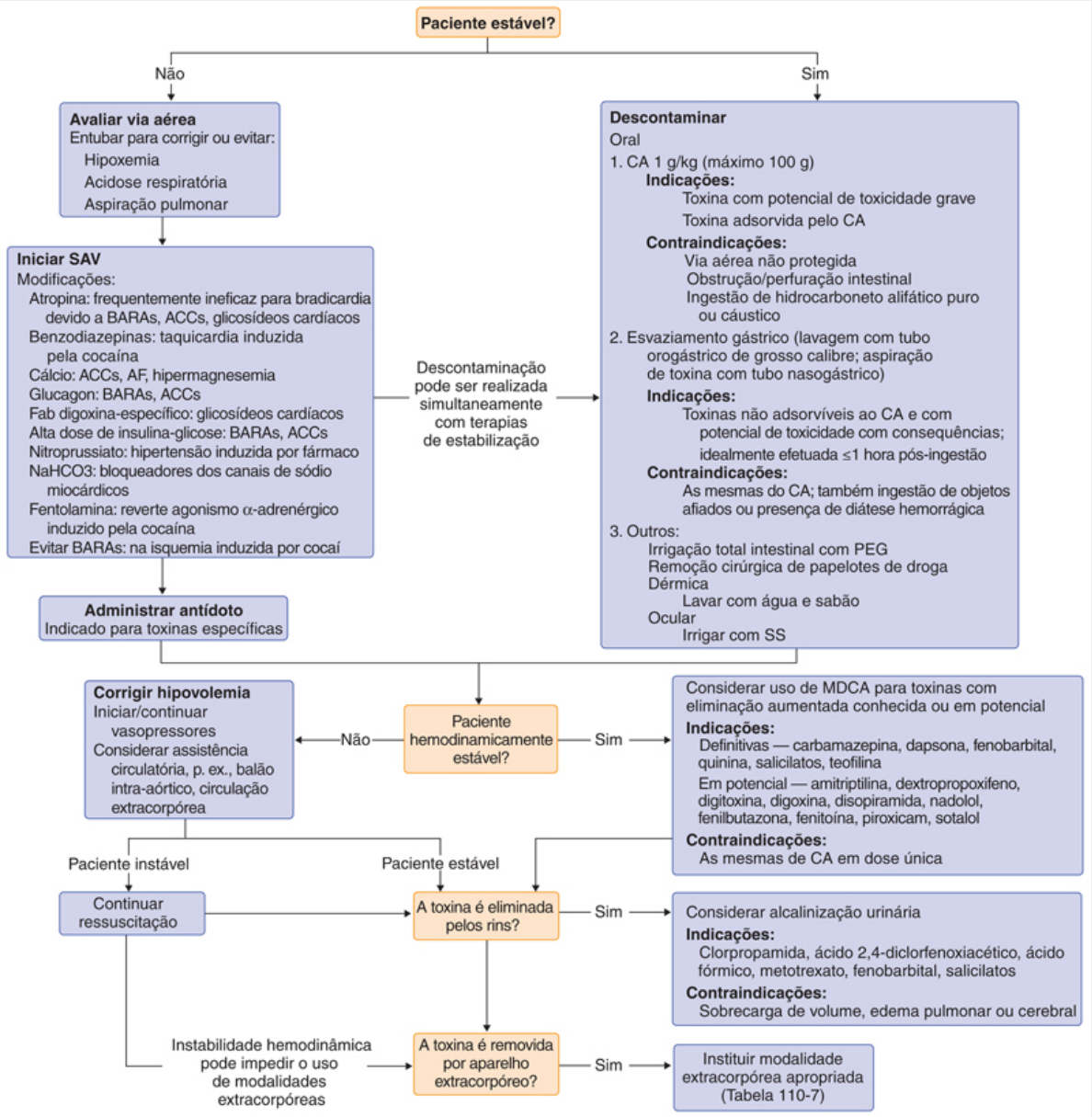

FIGURA 110-2 Algoritmo para o tratamento da intoxicação aguda.
ACCs = antagonistas dos canais de cálcio tipo L; AF = ácido fluorídrico; BARAs = antagonistas dos receptores β-adrenérgicos; CA = carvão ativado; MDCA = múltiplas doses de carvão ativado; PEG = solução de polietilenoglicol não absorvível; SAV = suporte avançado de vida; SS = solução salina a 0,9%.

A acidose respiratória pode agravar rapidamente as toxicidades dos antidepressivos cíclicos e salicilatos; a sedação desses pacientes deve ser acompanhada de suporte imediato da via aérea. Os pacientes intoxicados podem ter um risco aumentado de aspiração pulmonar devido a depressão concomitante do SNC, reflexos atenuados das vias respiratórias, estômago cheio e esvaziamento gástrico retardado.

Succinilcolina pode causar paralisia prolongada em pacientes com envenenamento por organofosfatos e pode exacerbar a hipercalemia por esteroides cardioativos (p. ex., digoxina), ácido fluorídrico ou rabdomiólise (Cap. 113). Rabdomiólise foi descrita com agentes adrenérgicos, doxilamina, fenciclidina, heroína, cogumelos *Tricholoma equestre* e envenenamentos por serpentes crotalídeas, escorpiões ou aranhas viúvas-negras (espécies de *Latrodectus*); agentes não despolarizantes de ação curta, como vecurônio e rocurônio, são preferíveis nesses casos.

Suporte de Vida Avançado

Os algoritmos de emergência cardiovascular padronizados (Cap. 63) devem ser modificados para efeitos causados por venenos específicos. A atropina muitas vezes não reverte a bradicardia a antagonistas do receptor β-adrenérgico, antagonistas do canal de cálcio tipo L ou glicosídeos cardíacos, e pode, na realidade, prejudicar a capacidade de realizar descontaminação gastrointestinal adequada. Nesses casos, terapias mais específicas com cálcio intravenoso (antagonistas dos canais de cálcio), altas doses de glucagon (antagonistas dos receptores β-adrenérgicos, antagonistas dos canais de cálcio) ou anticorpo Fab específico para digoxina (glicosídeos cardíacos) estão indicadas. Terapia com insulina-glicose em alta dose pode reverter a depressão do miocárdio com sucesso e as anormalidades da condução em humanos com intoxicaçãopor antagonistas do receptor β-adrenérgico e antagonistas do receptor de canais de cálcio. Bicarbonato de sódio intravenoso pode reverter retardos da condução cardíaca causados por fármacos antiarrítmicos com velocidades de recuperação de bloqueio dos canais de sódio maiores que 1 segundo (classificação de Vaughn-Williams IA e IC), cocaína, antidepressivos cíclicos, difenidramina e quinina. Antagonistas dos receptores β-adrenérgicos são contraindicados em pacientes com síndromes miocárdicas induzidas por cocaína, uma vez que podem resultar de vasoconstrição α-adrenérgica mediada sem oposição, mas a fentolamina pode reverter os efeitos agonistas da cocaína sobre os receptores α-adrenérgicos. As benzodiazepinas podem reverter taquicardia sinusal significativa de agentes simpaticomiméticos. Cálcio também pode salvar a vida no envenenamento sistêmico por ácido fluorídrico e na hipermagnesemia grave, e é indicado para hipocalcemia sintomática causada por toxicidade por etilenoglicol. Hipertensão induzida por fármacos pode ser transitória; nitroprussiato deve ser administrado se o tratamento estiver clinicamente indicado. Em pacientes com colapso circulatório induzido por tóxico refratário à terapia máxima, incluindo vasopressores, aparelhos de assistência circulatória podem dar suporte ao paciente até que a quantidade de tóxico suficiente seja eliminada (Cap. 107).

Descontaminação

Carvão Ativado

Carvão ativado, ou carvão vegetal, em dose única sem esvaziamento gástrico prévio é o método preferido para ingestões de substâncias que têm o potencial de causar toxicidade moderada a ameaçadora à vida e que são conhecidas por adsorver o carvão ativado. A ausência de sinais e sintomas clínicos não exclui a administração do carvão ativado, porque a absorção e toxicidade dos fármacos podem ser retardadas. Carvão ativado também pode ser administrado quando o tóxico ingerido não pode ser identificado, mas a toxicidade importante é uma preocupação. O carvão ativado consiste em produtos de pirólise que foram limpos especialmente para produzir uma estrutura de poros internos que adsorve substâncias, impedindo assim sua absorção sistêmica, e pode ser administrado com fármacos antieméticos ou dado através de um tubo nasogástrico, quando necessário. A dose oral é de aproximadamente 1 g/kg de peso corporal, com uma dose única máxima de 100 g. A eficácia para prevenir absorção de tóxico declina com o tempo, de modo que o carvão ativado deve ser dado tão logo seja possível após a ingestão. Contudo, a eficácia documentada do carvão ativado para reduzir os níveis tóxicos no sangue não se traduz em mortalidade reduzida nos relatos[4] ou em estudos randomizados.[A1] [A2] A decisão de se administrar carvão ativado deve ser baseada na avaliação do risco/benefício que inclui natureza da exposição, efeitos clínicos manifestados durante a avaliação e habilidades da equipe médica e equipamento. Para os pacientes suscetíveis de apresentar um bom resultado, o risco e o esforço associados à administração de carvão ativado não valem a pena. Seu uso é justificado em pacientes que se apresentam precocemente (1 a 2 horas) após exposição a uma grande quantidade de uma toxina preocupante, que possa ser adsorvida pelo carvão. O carvão ativado não deve ser usado em pacientes com risco de aspiração até que a via respiratória esteja garantida, a fim de prevenir aspiração; a cabeça do paciente também deve estar elevada a menos que seja contraindicado. O carvão ativado é contraindicado em pacientes com intestino perfurado, obstrução intestinal funcional/mecânica, ingestão de um hidrocarboneto alifático puro, como gasolina ou querosene (nenhum benefício e risco aumentado de aspiração), e ingestões de ácido e álcalis cáusticos (nenhum benefício, e obscurecem a endoscopia). Certos agentes, como lítio, ferro, metais e etanol, não são adsorvidos significativamente pelo carvão ativado, mas também não excluem o seu uso se o paciente tiver ingerido concomitantemente tóxicos que são adsorvidos por ele. Aspiração pulmonar e obstrução intestinal pelo carvão ativado são as complicações mais comuns; ambas ocorrem mais frequentemente quando são administradas múltiplas doses de carvão, mas podem ser evitadas restringindo-se o tratamento aos pacientes que têm função intestinal subótima ou eliminação fecal prejudicada.

Esvaziamento Gástrico

Dois métodos de esvaziamento gástrico, xarope de ipeca[5] e lavagem orogástrica por tubo de grosso calibre, não são mais usados rotineiramente. Ambos os métodos são relativamente ineficazes e aumentam o risco de aspiração. Nenhum estudo bem desenhado documentou benefício do esvaziamento gástrico, por lavagem ou xarope de ipeca, em comparação com o uso de carvão ativado unicamente. Esvaziamento gástrico por lavagem ou raramente por xarope de ipeca pode trazer benefício e deve ser realizado em pacientes que ingeriram tóxicos que não são adsorvidos pelo carvão ativado, que são conhecidos por produzirem importante morbidade, ou para os quais a descontaminação agressiva pode oferecer a melhor probabilidade de sobrevida (p. ex., colchicina, azida sódica, fluoroacetato de sódio). A remoção de um tóxico líquido, como etilenoglicol, pode ser realizada por aspiração do conteúdo gástrico com tubo nasogástrico. As contraindicações ao esvaziamento gástrico incluem aquelas do carvão ativado, uma diátese hemorrágica e a ingestão de objetos afiados. A colocação de um tubo endotraqueal antes da lavagem gástrica pode ser necessária para proteger a via respiratória em pacientes que têm um nível diminuído de consciência e reflexo de tosse prejudicado, mas não é necessária em todos os casos. As principais complicações do esvaziamento gástrico incluem aspiração pulmonar, lacerações e perfurações esofágicas e laringospasmo (com lavagem).

Irrigação Intestinal Total

A irrigação intestinal total com uma solução inabsorvível de polietilenoglicol é recomendada para o ferro e medicações de liberação prolongada, para agentes não adsorvidos pelo carvão ativado e para os transportadores corporais (“mulas”, contrabandistas que engolem pacotes de drogas ilícitas). A complicação mais comum é o vômito, e a irrigação intestinal total é contraindicada em pacientes com perfuração intestinal, obstrução, hemorragia ou instabilidade hemodinâmica ou respiratória. Uma dose inicial de 500 mL/hora dada oralmente ou por tubo nasogástrico, com titulação a 2.000 mL/hora conforme tolerado, é recomendada; o tratamento continua até o conteúdo retal apresentar-se claro. Raramente é necessária cirurgia para remover pacotes em contrabandistas que têm sintomas de toxicidade por cocaína ou estão obstruídos; a remoção endoscópica desses pacotes nunca deve ser tentada, em virtude do risco de ruptura dos mesmos.

Antídotos

Poucos tóxicos têm terapias específicas (Tabela 110-6). Embora antídotos possam ser essenciais no tratamento de certos tóxicos, o seu uso não exclui a necessidade de tratamento suportivo continuado e, em alguns casos, de eliminação extracorpórea.

Tabela 110-6

Antídotos e indicações de uso

ANTÍDOTO	INDICAÇÕES DE USO	DOSE*	DESFECHO DO TRATAMENTO	COMENTÁRIOS
Antiveneno, *Crotalidae* (Fab)†	Crotalínea (p. ex., cascavéis ou *copperhead)*	4 a 6 ampolas; repetir para condição clínica persistente ou agravamento; é recomendado repetir doses de 2 ampolas após 6, 12 e 18 horas a seguir à dose inicial de antiveneno	Parada na progressão do edema circunferencial e proximal Resolução dos efeitos sistêmicos	Melhor perfil de segurança do que antiveneno histórico derivado de equino Aplicação repetitiva indicada para edema recorrente de tecido mole Menos eficaz para corrigir distúrbios hematológicos (p. ex., coagulação e plaquetas)
Antiveneno (equino) contra *Latrodectus* †	Aranha viúva-negra (*Latrodectus* sp)	1 ampola diluída em 50 a 100 mL de SF, infundir durante período de 1 hora; pode repetir	Resolução dos sintomas, sinais vitais normais	Diluição e velocidade lenta de infusão são **críticas** para evitar reação anafilactoide Indicações incluem dor grave sem resposta a opioide e hipertensão grave Pode ocorrer doença do soro Cálcio IV é ineficaz
Atropina	Carbamatos Agentes nervosos Compostos organofosforados	2 mg IV; duplicar a dose a cada 5 minutos para obter atropinização e estabilidade hemodinâmica; depois iniciar infusão contínua de 10% a 20% da dose total de estabilização por hora	Cessação de secreções excessivas orais e pulmonares, >80 batimentos/min e pressão arterial sistólica >80 mmHg.	Duplicar a dose a cada 5 minutos (p. ex., 2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg) estimados para alcançar atropinização em 30 minutos Parar infusão quando o paciente desenvolver sinais e sintomas preocupantes de toxídromo anticolinérgico (Tabela 110-1); reiniciar infusão a baixa taxa quando sinais ou sintomas diminuem
Sais de cálcio‡	Antagonistas dos canais de cálcio	Cloreto de cálcio a 10%, 10 mL (1 g) durante 10 minutos; pode ser administrado em 1 minuto se paciente crítico Gluconato de cálcio 10%, 30 mL (3 g) durante 10 minutos; pode ser administrado em 1 minuto se paciente crítico	Reversão da hipotensão; pode não reverter bradicardia	*Todas as indicações*: Monitorar níveis de cálcio ionizado Extravasamento IV causa necrose tecidual, especialmente com cloreto de cálcio Pode-se administrar mais rápido que as velocidades descritas, para condições ameaçadoras à vida (i. e., em 1 minuto) Cloreto de cálcio contém três vezes mais cálcio elementar que o gluconato de cálcio
	Ácido fluorídrico	Toxicidade sistêmica: gluconato de cálcio a 10%, 1 a 3 g (10 a 30 mL) por dose IV a cada período de 10 minutos; repetir conforme necessário a cada 5 a 10 minutos	Reversão de manifestações ameaçadoras à vida de hipocalcemia e hipercalemia	Pode-se diluir e dar intra-arterialmente ou IV com um bloqueio de Bier para exposições de extremidades e queimaduras
	Hipercalemia (exceto glicosídeos cardíacos)	Gluconato de cálcio a 10%, 1 g (10 mL) por dose IV ao longo de período de 10 minutos; repetir conforme necessário a cada 5 a 10 minutos	Reversão da depressão miocárdica e atrasos da condução	Podem precipitar arritmias ventriculares
	Hipermagnesemia	Gluconato de cálcio a 10%, 1 a 2 g (10 a 20 mL) por dose IV ao longo de período de 10 minutos; repetir conforme necessário a cada 5 a 10 minutos	Reversão da depressão respiratória, hipotensão e bloqueios da condução cardíaca	Terapias simultâneas para aumentar eliminação de magnésio devem ser instituídas
	Hipocalcemia (p. ex., etilenoglicol)	Gluconato de cálcio a 10%, 0,5 a 1,0 g (5 a 10 mL) por dose ao longo de período de 10 minutos; repetir conforme necessário a cada 10 minutos	Reversão da tetania	Corrigir hipocalcemia sintomática; evitar administração excessiva que pode aumentar produção de cristais de oxalato de cálcio no envenenamento por etilenoglicol
L-carnitina	Hiperamonemia ou hepatotoxicidade induzida por valproato	100 mg/kg (máximo 6 g) IV durante 30 minutos, depois 15 mg/kg IV durante um período de 30 minutos a cada 4 horas (máximo 6 g/dia)	Tratar até ocorrer melhoria clínica	Levocarnitina é a forma ativa Ajustar a dose para insuficiência renal em estágio terminal

ANTÍDOTO	INDICAÇÕES DE USO	DOSE*	DESFECHO DO TRATAMENTO	COMENTÁRIOS
Kit antídoto para cianeto Nitrito de amilo Nitrito de sódio Tiossulfato de sódio [Hidroxicobalamina é preferível se disponível, ver a seguir]	Cianeto	Nitrito de amilo: pérolas de 0,3 mL, esmagar e inalar durante um período de 30 segundos Nitrito de sódio a 3%: 10 mL IV durante um período de 10 minutos Tiossulfato de sódio a 25%: 50 mL (12,5 g) IV durante um período de 10 minutos	Resolução da acidose lática e sinais e sintomas clínicos moderados a graves: convulsões, coma, dispneia, apneia, hipotensão, bradicardia	Coordenar nitrito de amilo com oxigenação contínua e dar apenas até ser iniciada infusão de nitrito; nitritos podem produzir hipotensão e excesso de metemoglobinemia Dose de nitrito de sódio deve ser ajustada se paciente tiver hemoglobina <12 g/dL Administração de tiossulfato de sódio pode ser repetida
Deferoxamina	Ferro	Iniciar a 5 mg/kg/h, titular para 15 mg/kg/h IV (máximo 8 g/dia) Ligeira a moderada: administrar durante 6 a 12 horas Toxicidade grave: administrar durante 24 horas	Resolução dos sinais e sintomas clínicos Não usar cor da urina, que não é um marcador confiável para a remoção de ferro Testes laboratoriais não são confiáveis enquanto for administrado antídoto	Indicações: pacientes sintomáticos com letargia, dor abdominal grave, hipovolemia, acidose, choque; a qualquer paciente sintomático com nível de ferro sérico máximo >350 g/dL A terapia prolongada pode causar toxicidade pulmonar
Fragmentos de anticorpo digoxina-específicos (Fab)	Digoxina Digitálicos e outras plantas relacionadas (p. ex., oleandro, lírio-do-vale) Outros glicosídeos cardíacos (p. ex., bufodienalídeos [sapo Bufo])	Dose de digoxina ou nível sérico desconhecidos ou fonte vegetal/sapo: toxicidade aguda — 10 a 20 ampolas; toxicidade crônica — 3 a 6 ampolas Dose conhecida de digoxina: número de ampolas = (mg ingeridos × 0,8) ÷ 0,5 Nível sérico de digoxina conhecido: número de ampolas = [nível sérico (ng/mL) × peso (kg)] ÷ 100 Infundir dose durante 30 minutos	Resolução da hipercalemia, bradiarritmias sintomáticas, arritmias ventriculares, bloqueio cardíaco Mobitz II ou de terceiro grau	Cada ampola liga 0,5 mg de digoxina ou digitoxina Monitorar ECG e concentrações de potássio Níveis séricos de digoxina não são confiáveis após administração de antídoto, a não ser que o teste seja específico para digoxina sérica livre

ANTÍDOTO	INDICAÇÕES DE USO	DOSE*	DESFECHO DO TRATAMENTO	COMENTÁRIOS
Dimercaprol (BAL)	Arsênio Chumbo Mercúrio, elementar e inorgânico	Arsênio: 3 a 5 mg/kg IM a cada 4 horas Chumbo: 75 mg/m^2 (4 mg/kg) IM a cada 4 horas durante 5 dias Mercúrio inorgânico: 5 mg/kg IM, seguidos de 2,5 mg/kg IM a cada 12 horas durante 10 dias ou até o paciente melhorar clinicamente	Arsênio: arsênio urinário de 24 horas <50 μg/dL Chumbo: encefalopatia resolvida, nível de chumbo sanguíneo <100 μg/dL, e terapia com succímero pode ser iniciada Mercúrio, elementar e inorgânico: mercúrio urinário de 24 horas <20 μg/L	Formulado em óleo de amendoim, injeção IM dolorosa e perigo de alergia Dose máxima no adulto é de 3 g/dia BAL iniciado 4 horas antes de se iniciar $CaNa_2EDTA$ concomitante para encefalopatia por chumbo Posologia não está bem estabelecida para toxicidade por arsênio e mercúrio elementar ou inorgânico; não usado em envenenamento por mercúrio orgânico Efeitos colaterais: injeções dolorosas, febre, diaforese, agitação, cefaleia, salivação, náuseas/vômitos, hemólise em pacientes com *deficit* de G6PD, quelação de metais essenciais Verificar níveis de metais essenciais se quelação prolongada Succímero está substituindo BAL em muitas indicações, exceto encefalopatia por chumbo Desfechos do tratamento de arsênio e mercúrio incluem melhoria da condição clínica
Edetato de cálcio e sódio ($CaNa_2EDTA$)	Chumbo	1.500 mg/m^2/24 horas (máximo 3 g) por infusão contínua	Tratar durante 5 dias, seguido por intervalo de 2 dias; repetir até resolvida encefalopatia, nível de chumbo <100 μg/dL, e terapia com succímero pode ser iniciada	Usar em pacientes com encefalopatia de chumbo ou nível de chumbo >100 μg/dL Administrar BAL 4 horas antes de iniciar $CaNa_2EDTA$ Hidratar paciente e estabelecer bom débito urinário antes de começar a terapia Evitar tromboflebite diluindo em SF ou glicose a 5% até uma concentração ≤0,5% Substituição de Na_2EDTA pode causar hipocalcemia fatal
Flumanezil	Benzodiazepinas	0,1 mg/min IV até uma dose total de 1 mg	Reversão do coma	Limitar o uso à reversão da respiração inadequada nos pacientes com intoxicação por benzodiazepina A suspensão abrupta de benzodiazepinas pode ocorrer em pacientes dependentes de benzodiazepinas Aumento da pressão intracraniana e risco de convulsões na presença de transtorno convulsivo subjacente ou ingestão de tóxicos produtores de convulsões Monitorar quanto à ressedação até 2 horas depois da última dose
Folinato (ácido tetraidrofólico [leucovorina])	Metanol Metotrexato	Metanol: 50 mg IV a cada 4 horas Metotrexato: 100 mg/m^2 IV durante 15 a 30 minutos a cada 3 a 6 horas; doses mais baixas quando usadas como "resgate" em quimioterapia	Metanol: metanol indetectável, acidose metabólica regredida Metotrexato: nível sérico <1 × 10^{-8} mol/L	Terapia essencial para ambos os tóxicos Pouca preocupação com dose excessiva quando usado para intoxicação por metotrexato Metotrexato: grandes ingestões podem exigir dose aumentada Glucarpidase administrada 2 a 4 horas antes ou após ácido folínico

ANTÍDOTO	INDICAÇÕES DE USO	DOSE*	DESFECHO DO TRATAMENTO	COMENTÁRIOS
Fomepizole 8	Etilenoglicol Metanol	Dose 1 a 15 mg/kg IV Doses durante as 48 horas seguintes: 10 mg/kg IV Todas as doses subsequentes: 15 mg/kg IV Administrar a cada 12 horas, exceto quando efetuada HD: Iniciação da HD: metade da dose seguinte se mais de 6 horas desde última dose Continuação da HD: a cada 4 horas Fim da HD (com base na hora da última dose): < 1 hora, nenhuma dose; 1 a 3 horas, metade da dose seguinte; >3 horas, dose seguinte	Para ambos: nível sérico <25 mg/dL e acidose metabólica resolvida	Começar imediatamente se suspeitado álcool tóxico, sem aguardar por níveis confirmatórios A quantidade das doses não é afetada pela cronologia do intervalo entre as doses
Glucagon	Antagonistas receptor β-adrenérgico Antagonistas dos canais de cálcio	*Bolus* de 3 a 5 mg IV; pode repetir para obter efeito clínico, depois infusão de 2 a 10 mg/h	Reversão da hipotensão e bradicardia; diminuir gradativamente a infusão	Pode precipitar vômito; estar preparado para proteger a via respiratória Ocorre hiperglicemia branda Quantidades de posologia máxima desconhecidas; relatadas doses de *bolus* de até 30 mg Duração do efeito é de 15 minutos; assim a infusão tem de ser começada imediatamente
Hidroxicobalamina	Cianeto	Inicial: 5 g IV durante um período de 15 minutos 2ª dose: 5 g IV durante 15 minutos a 2 horas; a dose total máxima é de 10 g Seguir cada dose de hidroxicobalamina com tiossulfato de sódio a 25%: 50 mL (12,5 g) IV durante um período de 10 minutos	Resolução da acidose láctica e sinais e sintomas clínicos moderados a graves: convulsões, coma, dispneia, apneia, hipotensão, bradicardia	Pode ser administrado IV se paciente em parada cardíaca Não administrar hidroxicobalamina e tiosulfato de sódio através da mesma linha IV Efeitos adversos: descoloração vermelha do plasma, urina, membranas mucosas, pele; hipertensão transitória Interferência com os ensaios laboratoriais colorimétricos: Níveis aumentados: bilirrubinas, creatinina, glicose, hemoglobina; magnésio, co-oximetria Hb total, CO%, MetHb% Níveis diminuídos: AST, ALT, creatinina, co-oximetria O_2Hb%
Oxigênio hiperbárico (OHB)	Monóxido de carbono Experimentais: tetracloreto de carbono, cianeto, sulfureto de hidrogênio	Pressão de 3,0 atm durante 60 min (25 min O_2, 5 min ar, 25 min O_2, 5 min ar), a seguir 2,0 atm por 65 min (30 min O_2, 5 min ar, 30 min O_2), a seguir "superfície" para 1,0 atm	Um tratamento Repetição do tratamento controversa	Monóxido de carbono: protocolos de tratamento podem variar OHB indicado para perda de consciência, convulsões, disfunção cerebelar, *deficit* cognitivo, cefaleia, náuseas/vômitos persistindo após 4 horas de terapia com O_2, independentemente do nível de carboxi-hemoglobina
Insulina-glicose	Antagonistas dos canais de cálcio Antagonistas dos receptores β-adrenérgicos	Insulina regular, *bolus* de 1 U/kg, seguido por 0,5 a 1 U/kg/h Titular glicose a 50% IV para evitar hipoglicemia	Reversão da depressão miocárdica	Iniciar precocemente para reverter depressão miocárdica Monitorar glicose e potássio; hipoglicemia pode ocorrer durante e após a terapia Hiperglicemia resulta de resistência à insulina induzida pelo antagonista dos canais de cálcio, e as necessidades iniciais de glicose podem ser menores que o previsto Recuperação pode ser anunciada pela normalização dos níveis de glicose com necessidade aumentada de glicose para evitar hipoglicemia

ANTÍDOTO	INDICAÇÕES DE USO	DOSE*	DESFECHO DO TRATAMENTO	COMENTÁRIOS
Emulsão de lipídios	Toxicidade cardíaca pelos anestésicos locais (p. ex., bupivacaína, ropivacaína) Experimentais: verapamil, diltiazem, antidepressivos tricíclicos, bupropiona, propranolol e outros tóxicos lipofílicos	Usar a formulação a 20% *Bolus* inicial: 1,5 mL/kg IV durante 1 minuto, seguido imediatamente de infusão de 0,25 mL/kg/min durante 30 a 60 minutos Pode repetir *bolus* na assistolia	Regresso à estabilidade hemodinâmica	Usado em outros além da bupivacaína com base em ensaios em animais e estudos de caso em humanos; vários esquemas foram usados Usado quando as medidas de suporte avançado de vida falham; continuar RCP conforme necessário durante a administração do fármaco
Azul de metileno	Agentes produtores de meta-hemoglobina	Azul de metileno 1 a 2 mg/kg peso corporal (0,1 a 0,2 mL/kg a 1%) é administrado ao longo de período de 5 minutos; repetir a dose para sintomas ou sinais persistentes ou recorrentes	Resolução da dispneia e estado mental alterado	Usar se paciente estiver sintomático (i.e., dispneico, estado mental alterado) Dose máxima não deve exceder 7 mg/kg (0,7 mL/kg) Contraindicado em pacientes com deficiência de G6PD; pode causar hemólise Alguns tóxicos (p. ex., dapsona) podem exigir terapia prolongada
N-acetilcisteína (NAC)[7]	Acetaminofeno Experimentais: tetracloreto de carbono, clorofórmio, óleo de poejo	Oral (total 72 horas): Ataque: 140 mg/kg Manutenção (começando 4 horas após dose de ataque): 70 mg/kg a cada 4 horas × 17 doses IV (total 21 horas): Ataque: 150 mg/kg ao longo de um período de 1 hora Infusão de manutenção: 12,5 mg/kg/h ao longo de um período de 4 horas, a seguir 6,25 mg/kg/h mais de 16 horas como infusão contínua	No final da terapia, repetir níveis de AST e APAP: se AST normal, APAP não detectado, tratamento completo; se AST normal, APAP detectado, continuar NAC; se AST elevado, continuar NAC Após tratamento completo com NAC, se INR ≥2,0 ou hepatotoxicidade grave presente (AST >1.000 U/L), continuar NAC até INR <2,0 e aminotransferases normalizarem	Mais eficaz se iniciada até 8 horas após ingestão; pode ser iniciada a qualquer momento depois da ingestão e é benéfica em estados hepatotóxicos graves Tratamento de longa duração pode ser necessário em pacientes com hepatotoxicidade Desfechos do tratamento simplificados para facilidade de uso Resultado da INR não é indicador válido de PCF se foi administrado recentemente
Naloxona[9]	Opioides	Possível dependência de opioides: 40 a 50 µg (0,04 a 0,05 mg) IV, titulados acima da dose de reversão, enquanto evita suspensão se dependência de opioides Dependência de opioides improvável: 0,4 mg por qualquer via e titular até 10 mg Infusão contínua: estabelecer dose em *bolus* necessária para reverter depressão respiratória; iniciar infundindo dois terços da dose de reversão a cada hora e titular para manter respirações adequadas; repetir *bolus* com metade da dose de reversão 15 minutos depois de reverter a depressão respiratória	Inicial: reversão da depressão respiratória com resolução da hipoxia e hipercapnia Final: resolução da depressão do SNC e respiratória	Pré-ventilar os pacientes com depressão respiratória por máscara de bolsa e válvula ou entubação antes da administração Usar doses menores em pacientes dependentes de opioide Alguns opioides (p. ex., buprenorfina) podem exigir doses maiores de naloxona Usar infusão contínua para sintomas recorrentes e algumas formulações de ação prolongada (p. ex., morfina de liberação prolongada, metadona) Pode ocorrer ressedação Não usar naltrexona para reverter toxicidade aguda
Octreotide	Hipoglicemia induzida por sulfonilureias	50 mg SC a cada 6 horas	Resolução da hipoglicemia e glicose não necessária	Manter infusão de glicose conforme necessário Não para a hipoglicemia induzida por insulina
Fisostigmina	Agentes anticolinérgicos (p. ex., difenidramina, estramônio [*Datura* sp], escopolamina)	1 a 2 mg IV ao longo de um período de 5 minutos, pode repetir em 5 minutos se não fizer efeito e não ocorrem efeitos anticolinérgicos	Reversão dos efeitos anticolinérgicos	Duração do efeito é de 60 a 90 minutos Benzodiazepina usada para tratamento subsequente de agitação e convulsões; fisostigmina adicional raramente usada (p. ex., convulsões ou agitação refratárias) Efeitos colaterais incluem convulsões, secreções orais excessivas e bradiarritmias; contraindicada em toxicidade de antidepressivo cíclico

ANTÍDOTO	INDICAÇÕES DE USO	DOSE*	DESFECHO DO TRATAMENTO	COMENTÁRIOS
Cloreto de pralidoxima	Compostos organofosforados Agentes nervosos: sarin, VX	*Bolus* de 30 mg/kg IV (máximo 2 g) durante 30 minutos, seguido por infusão contínua de 8 a 10 mg/kg/h (máximo 650 mg/h)	Resolução dos sinais e sintomas e atropina não é mais necessária	Pode-se dar dose inicial ao longo de um período de 2 minutos para efeitos clínicos ameaçadores à vida Administrar precocemente quando diagnóstico conhecido ou fortemente suspeitado Eficácia variável, dependendo do organofosforado Organofosforados lipossolúveis podem exigir tratamento prolongado
Piridoxina	Etilenoglicol Isoniazida Monometilidrazina (cogumelos *Gyromitra esculenta*)	100 mg IV 5 g IV, repetir para convulsões refratárias	Uma dose Resolução das convulsões	Eficácia teórica para etilenoglicol para melhorar a eliminação dos metabólitos tóxicos Piridoxina pode ser necessária mesmo com benzodiazepinas para parar convulsões, mas o paciente pode permanecer comatoso (isoniazida, cogumelos *Gyromitra*) Dose excessiva pode causar neuropatia
Bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$)	Reversão de bloqueadores dos canais de sódio miocárdicos (p. ex., antidepressivos tricíclicos, cocaína, antiarrítmicos bloqueadores dos canais de sódio com $\tau_{recuperação}$>1 segundo, fenotiazinas piperidínicas (tioridazina, mesoridazina)	1 a 2 mEq $NaHCO_3$/kg, por *bolus* intermitente; repetir se necessário	Estreitamento do QRS prolongado, resolução de arritmias ventriculares, reversão da hipotensão	Monitorar pH sanguíneo (pH ótimo aproximadamente 7,50); evitar pH >7,55
	Distribuição tecidual alterada ou eliminação aumentada de salicilatos; pode ser usado em herbicidas clorofenóxi, ácido fórmico, metotrexato, fenobarbital	1 a 2 mEq $NaHCO_3$/kg, seguidos por três ampolas (150 mL) $NaHCO_3$ (44 mEq por 50 mL) em 850 mL de glicose a 5%, infundidos em 2 a 3 vezes a taxa de fluido de manutenção normal	Salicilato sérico <30 mg/dL e paciente clinicamente estável	pH sanguíneo alvo: 7,50-7,55 Monitorar pH urinário de hora a hora, ajustar a infusão para manter pH urinário de 7,5-8,0 (evitar pH sanguíneo > 7,55) Monitorar GSA Manter normocalemia
Succímero (DMSA)	Arsênio Chumbo Mercúrio, todas as formas	10 mg/kg/dose a cada 8 horas por 5 dias, seguidos por cada 12 horas durante 14 dias Intervalo de 2 semanas na administração do fármaco, repetir se critério final do tratamento não tiver sido atingido	Arsênio: arsênio urinário de 24 horas <50 μg/L Chumbo: resolução da encefalopatia, sintomas gastrointestinais, neuropatia, nefropatia, artralgias e mialgias, e nível de chumbo sanguíneo <70 μg/dL Mercúrio, elementar e inorgânico: mercúrio urinário de 24 horas <20 μg/L Mercúrio orgânico: desfecho não está bem estabelecido	Quelante oral; efeitos colaterais incluem erupção cutânea, elevações transitórias da AST e fosfatase alcalina e desconforto gastrointestinal; ocorre quelação mínima de metais essenciais Posologia para arsênio e mercúrio não está bem estabelecida Desfecho terapêutico para mercúrio orgânico não estabelecido; neurotoxicidade não responsiva à terapia de quelação; sugere-se quelação até nível de mercúrio sanguíneo dentro da faixa normal do laboratório de referência

ANTÍDOTO	INDICAÇÕES DE USO	DOSE*	DESFECHO DO TRATAMENTO	COMENTÁRIOS
Vitamina K	Anticoagulantes antagonistas da vitamina K (p. ex., varfarina, rodenticidas anticoagulantes de ação longa (RAALs) [notar que este não serve para normalizar INR supraterapêutica em pacientes prescritos com varfarina]	Subcutânea: AquaMEPHYTON (K_1), 10-25 mg, repetir a cada 6-12 h até vitamina K_1oral ser iniciada Oral: 25-50 mg a cada 6 h; doses maiores podem ser necessárias	INR é normal 48 a 72 horas depois de parar terapia com vitamina K_1 Pode também monitorar atividade de fator VII	Reação anafilactoide pode ocorrer com administração IV rápida Sangramento grave também pode exigir PCF ou concentrado de protrombina (*off label*), ou concentrados de fatores Basear decisão de tratar no achado de INR elevada; não administrar vitamina K_1profilática Terapia oral foi necessária durante meses com envenenamento por RAAL porque a lipofilia do tóxico retarda a remoção do organismo

ALT = alanina aminotransferase; APAP = acetil-*p*-aminofenol (acetaminofeno); AST = aspartato aminotransferase; BAL = antilewisita britânica; COHb% = porcentagem de carboxi-hemoglobina; DMSA = ácido 2,3-dimercaptossuccínico; ECG = eletrocardiograma; GSA= gasometria arterial; G6PD = glicose-6-fosfato desidrogenase; Hb = hemoglobina; HD = hemodiálise; INR= relação normalizada internacional; MetHb% = porcentagem de meta- hemoglobina; O_2Hb% = porcentagem de oxi-hemoglobina; PFC = plasma fresco congelado; RCP = ressuscitação cardiopulmonar; SF = soro fisiológico; SNC: sistema nervoso central; $\tau_{recuperação}$= velocidade de recuperação do bloqueio de fármaco.

* Concentrações de doses e tempos de infusão não apresentados. Posologias de fármacos podem exigir ajuste em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

† Administrar antiveneno em um contexto monitorado; antiveneno deve ser reconstituído e em seguida diluído; inicialmente infundir a uma velocidade de 2 a 5 mL/h, e duplicar a velocidade de infusão a cada 5 minutos conforme tolerado para administrar o antiveneno ao longo de um período de 1 hora.

‡ Solução de cloreto de cálcio a 10% = 100 mg/mL (27,2 mg/mL de cálcio elementar); solução de gluconato de cálcio a 10% = 100 mg/mL (9 mg/mL de cálcio elementar).

Eliminação Amplificada

Os métodos utilizados para acelerar a eliminação dos tóxicos ou dos fármacos são as múltiplas doses de carvão ativado, a alcalinização urinária e a remoção extracorpórea. Outro método que usa as resinas orais de troca iônica poliestireno sulfonato de sódio e colestiramina aumentou experimentalmente a eliminação de lítio, digoxina, digitoxina e organoclorados, mas tem limitada utilidade clínica.

Múltiplas Doses de Carvão Ativado Oral

As razões para optar-se pela administração de múltiplas doses de carvão ativado incluem a adsorção de qualquer agente tóxico remanescente no trato gastrointestinal (p. ex., fármacos de liberação retardada, fármacos que retardam sua absorção, tais como os anticolinérgicos); interferência na recirculação êntero-hepática e enteroentérica de tóxicos; e aumento da eliminação de fármacos com meia-vida longa, um volume de distribuição menor que 1 L/kg de peso corporal e baixa ligação à proteína (designada diálise gastrointestinal). A evidência existente mostra eliminação aumentada de carbamazepina, dapsona, fenobarbital, quinina, salicilatos e teofilina, mas múltiplas doses de carvão ativado também podem ser efetivas para amitriptilina, dextropropoxifeno, digitoxina, digoxina, disopiramida, nadolol, fenilbutazona, fenitoína, piroxicam e sotalol. Ainda não foi avaliado adequadamente em grandes estudos clínicos controlados se a eliminação aumentada fornecida por doses repetidas de carvão ativado se traduz em morbidade e mortalidade diminuídas, exceto para ingestão de oleandro amarelo e organofosforados, para os quais não mostrou benefício.[A1] As recomendações usuais são uma dose média de 12,5 g de carvão ativado (após uma dose inicial de 1 g/kg do peso corporal, com uma dose única máxima de 100 g) administrada a cada 4 a 6 horas após a dose anterior. As contraindicações à dose única de carvão ativado também se aplicam à multidose de carvão ativado. As complicações relatadas incluem aspiração pulmonar, obstrução intestinal por carvão compactado e desequilíbrio de fluidos e eletrólitos decorrentes de múltiplas doses de um catártico administrado em simultâneo.

Alcalinização Urinária

A alcalinização da urina, que aumenta a eliminação renal de ácidos fracos, é usada primariamente para aumentar a eliminação de salicilatos, mas a eliminação de clorpropamida, ácido 2,4-diclorofenoxiacético, ácido fórmico, metotrexato, fenobarbital e salicilatos pode ser aumentada com esse método. A alcalinização da urina é realizada por uma infusão intravenosa de 1 a 2 mEq de bicarbonato de sódio por quilograma de peso corporal, seguida por três ampolas (150 mL) de bicarbonato de sódio (44 mEq/50 mL) em 850 mL de glicose a 5% em água, infundidas duas a três vezes a velocidade normal do líquido de manutenção. O pH urinário deve ser verificado a cada hora, e a infusão deve ser ajustada para manter um pH de 7,5 a 8,0. Potássio deve ser administrado simultaneamente para evitar hipocalemia, o que impede a alcalinização urinária, uma vez que o túbulo distal excreta íon hidrogênio em troca de potássio (Caps. 116 e 117). O pH sérico deve ser monitorado e mantido em 7,55 ou menos, para evitar alcalemia excessiva. As contraindicações a essa terapia incluem sobrecarga de volume e edema cerebral ou pulmonar. Acidificação urinária não é recomendada para aumentar a eliminação de bases fracas, como anfetaminas, devido ao perigo de precipitar mioglobina tubular em pacientes com rabdomiólise.

Remoção Extracorpórea

As técnicas extracorpóreas aumentam a eliminação de alguns fármacos e tóxicos, especialmente aqueles que existem no sangue e são, de outro modo, fracamente eliminados. Esses fármacos em geral exibem cinética de compartimento único, um volume de distribuição de menos de 1 L/kg, e um *clearance* endógeno de menos de 4 mL/minuto/kg (Tabela 110-7). Para hemodiálise, a toxina deve ser hidrossolúvel, ter um peso molecular menor que 500 e exibir baixa ligação à proteína. Para terapia de substituição renal contínua, o tóxico deve ter um peso molecular menor que o limite de permeabilidade da membrana filtrante. Como grupo, essas formas tardias de eliminação são lentas e provavelmente de benefício limitado para a maioria dos pacientes com envenenamento agudo.[6] Raramente, remoção extracorpórea foi usada para aminoglicosídeos, atenolol, brometo, carbamazepina, dietilenoglicol, isopropanolol, magnésio, metformina, metotrexato, *N*-acetilprocainamida, fenobarbital, procainamida, sotalol e tricloroetanol (hidrato de cloral).

Tabela 110-7

Tóxicos comuns removidos por hemodiálise

TÓXICO	INDICAÇÕES	COMENTÁRIOS
Etilenoglicol	Nível sérico ≥50 mg/dL ou níveis mais baixos com acidose metabólica concomitante e evidência de toxicidade de órgão final	Não necessário por rotina em um paciente com *clearance* de creatinina e estado acidobásico normal que está recebendo fomepizol
Lítio*	Indicações clínicas	Indicação clínica é toxicidade do SNC (p. ex., estado mental diminuído, ataxia, coma, convulsões) Usar dialisado contendo bicarbonato para diminuir o sequestro intracelular de lítio pelo antiporte Na^+/K^+. Sem anormalidade clínica
Metanol	Nível sérico ≥50 mg/dL ou níveis mais baixos com acidose metabólica concomitante e evidência de toxicidade de órgão final	Usualmente necessária em virtude da meia-vida de eliminação lenta na presença de fomepizol (média, 52 horas; variação, 22 a 87 horas), mesmo em pacientes sem acidose metabólica ou evidência de toxicidade em órgão final
Fenobarbital	Indicações clínicas	Raramente necessário, exceto quando o paciente está hemodinamicamente instável apesar de suporte agressivo
Salicilatos	Toxicidade aguda: nível sérico ≥100 mg/dL sem anormalidade clínica ou <100 mg/dL na presença de uma indicação clínica Toxicidade crônica: qualquer indicação clínica	A ligação às proteínas séricas diminui com níveis tóxicos crescentes, aumentando a quantidade de salicilato livre para remoção por HD; as indicações clínicas são uma ou mais das seguintes: estado mental alterado, convulsões, edema pulmonar, acidose intratável, insuficiência renal
Ácido valproico	Intoxicação grave com concentração sérica >850 mg/L	Indicações clínicas incluem disfunção hepática; coma, especialmente em caso de hiperamoniemia; deterioração do estado clínico apesar de tratamento de suporte agressivo

HD = hemodiálise; SNC = sistema nervoso central.

* Hemofiltração remove lítio; o benefício clínico com esta técnica é desconhecido.

Prognóstico

Não obstante, quase todos os pacientes que chegam ao hospital sobrevivem com tratamento apropriado; foram descritas taxas de mortalidade de 0,2% a 0,5% em pacientes internados.

Referência de Grau A

A1. Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, et al. Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:579–587.

A2. Cooper GM, Le Couteur DG, Richardson D, et al. A randomized clinical trial of activated charcoal for the routine management of oral drug overdose. *QJM*. 2005;98:655–660.

A3. Buckley NA, Eddleston M, Li Y, et al. Oximes for acute organophosphate pesticide poison-ing. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2: CD005085.

Referências Gerais

1. Jones CM, Mack KA, Paulozzi LJ. Pharmaceutical overdose deaths, United States, 2010. *JAMA*. 2013;309:657–659.
2. Koylu R, Dundar ZD, Koylu O, et al. The experiences in a toxicology unit: a review of 623 cases. *J Clin Med Res*. 2014;6:59–65.
3. Mowry JB, Spyker DA, Cantilena Jr LR, et al. 2012 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 30th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013;51:949–1229.
4. Merigian KS, Blaho KE. Single-dose oral activated charcoal in the treatment of the self-poisoned patient: a prospective, randomized, controlled trial. *Am J Ther*. 2002;9:301–308.
5. Höjer J, Troutman WG, Hoppu K, et al. Position paper update: ipecac syrup for gastrointestinal decontamination. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013;51:134–139.
6. Garlich FM, Goldfarb DS. Have advances in extracorporeal removal techniques changed the indications for their use in poisonings? *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011;18:172–179.
7. Hodgman MJ, Garrard AR. A review of acetaminophen poisoning. *Crit Care Clin*. 2012;28:499–516.
8. Brent J. Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. *N Engl J Med*. 2009;360:2216–2223.
9. Boyer EW. Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med*. 2012;367:146–155.

No Brasil

O Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (Sinitox) tem como principal atribuição coordenar a coleta, a compilação, a análise e a divulgação dos casos de intoxicação e envenenamento notificados no país. Os registros são realizados pelos Centros de Informação e Assistência Toxicológica (Ciats), localizados em vários estados brasileiros, parte deles integrantes da Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (Renaciat). As notificações são encaminhadas ao Sinitox, responsável pela consolidação e divulgação anual dos dados em âmbito nacional. Informações sobre intoxicações e envenenamentos no Brasil podem ser obtidas no site do Sinitox (http://sinitox.icict.fiocruz.br/).

Os Centros de Informação e Assistência Toxicológica (Ciats) são unidades que orientam a população e os profissionais de saúde sobre os procedimentos a serem seguidos nos casos de intoxicação. Existem Ciats em todas as regiões brasileiras. Os Ciats que integram a Rede Nacional de Centros de Informação Toxicológica

(Renaciat) atendem pelo número 0800 722 6001.

Aspectos médicos de traumas e queimaduras

Robert L. Sheridan

Pacientes feridos ou queimados são complexos de abordar não apenas pelo vasto número de alterações anatômicas potenciais, mas também devido às cascatas fisiológicas complexas desencadeadas pelo trauma. Apesar de as queimaduras estarem associadas às alterações fisiológicas mais profundas, a maioria dos aspectos clínicos é razoavelmente semelhante em uma grande variedade de lesões. Como resultado, as intervenções necessárias são com frequência previsíveis, independentemente do mecanismo da lesão.

Epidemiologia

O trauma é um enorme problema de saúde pública. Nos Estados Unidos, em cada ano, cerca de 2,5 milhões de pessoas sofrem traumatismo e 40.000 são mortas por acidentes de automóvel, e cerca de 78.000 sofrem traumatismo e 32.000 são mortas a tiro. Queimaduras e quedas são em seguida as mais frequentes. No mundo, lesão por trauma e queimadura é a principal causa de morte em crianças e adultos jovens. Nos adultos de meia-idade e idosos, o trauma vem apenas depois do câncer e da doença cardíaca como causa de morte. Muitos sobreviventes de trauma e queimaduras de longo prazo têm elevados graus de incapacidade, o que cria um problema particularmente difícil dada a idade precoce de muitas vítimas.

Morte após trauma tem uma distribuição trimodal.[1] Pelo menos 50% das mortes ocorrem dentro de minutos após o trauma, como resultado de hemorragia massiva ou lesão cerebral fatal. Uma vez que não são possíveis intervenções médicas em tais casos, a importância da prevenção é soberana. Aproximadamente um terço das mortes ocorre dentro de poucas horas após o trauma, sendo geralmente causadas por hemorragia, anoxia ou traumatismo encefálico progressivo. Esse intervalo fornece uma oportunidade para intervenção emergente. As mortes tardias são normalmente o resultado de disfunção de múltiplos órgãos ou infecção extensa nos dias ou semanas após o trauma.

Biopatologia

Resposta Local Precoce à Lesão

A resposta local ao trauma contuso, penetrante, elétrico, por esmagamento, térmico, explosão ou outros traumas varia conforme a energia transferida. Todos estão associados a algum grau de lesão secundária através de trombose microvascular progressiva, edema progressivo e comprometimento secundário da perfusão. Os mecanismos evitáveis mais frequentes estão relacionados com edema progressivo debaixo de uma escara não elástica ou compartimentos fasciais ou lesão direta ao influxo ou efluxo vasculares.

Resposta Sistêmica Precoce à Lesão

A resposta sistêmica precoce a queimaduras e traumatismo local é guiada pela perda de fluido e liberação de mediadores vasoativos do tecido lesionado. Nas lesões mais graves, incluindo queimaduras superficiais superiores a cerca de 20% da superfície corporal, desenvolve-se edema intersticial na pele não queimada, bem como nos órgãos distantes e tecidos moles. Esses efeitos microvasculares distantes que podem comprometer a função dos órgãos que não foram diretamente lesados explicam a ocorrência frequente de disfunções pulmonares e de outros órgãos em pacientes com queimaduras extensas.

A síndrome do vazamento capilar, na qual o vazamento é normalmente proporcional à natureza da lesão, é causada pela liberação de substâncias vasoativas dos tecidos lesionados e reperfundidos. Como resultado, durante as primeiras 18 a 24 horas após uma queimadura grave, tanto os eletrólitos quanto as moléculas coloides grandes difundem-se livremente para o espaço intersticial.

Resposta Local Tardia à Lesão

Cerca de 72 horas após o trauma inicial, os problemas locais dos ferimentos são particularmente importantes em pacientes que apresentam extenso dano dos tecidos moles, especialmente após queimaduras ou lesões por esmagamento, com volumes extensos de tecido desvitalizado. Mesmo feridas que de início são normalmente limpas podem ser rapidamente colonizadas por bactérias endógenas. Como essas bactérias se multiplicam nos tecidos avasculares durante os sucessivos dias, as proteases liquefazem os tecidos escarificados ou necróticos, que assim se separam e deixam uma cama de tecido de granulação. Nos pacientes saudáveis com pequenas feridas e queimaduras (<20% da superfície corporal), esse processo séptico é normalmente tolerado. Quando as lesões são maiores, porém, surge a infecção sistêmica, que explica a rara sobrevida dos pacientes que têm queimaduras em mais de 40% da superfície corporal ou que têm lesões massivas dos tecidos moles, que foram abordadas sem excisão precoce da ferida.

Resposta Hipermetabólica Sistêmica Tardia à Lesão

Os pacientes ressuscitados de modo bem-sucedido com queimaduras extensas e, em menor extensão, aqueles com trauma grave sem queimadura demonstraram um decréscimo inicial no débito cardíaco e taxa metabólica. Após ressuscitação bem-sucedida, uma resposta hipermetabólica ocorre com aproximadamente o dobro do débito cardíaco e do gasto de energia em repouso durante as 24 a 72 horas seguintes. A magnitude da resposta, que se torna maior nas queimaduras mais extensas e nas lesões mais graves, atinge um máximo de cerca de duas vezes a taxa metabólica normal, em pacientes saudáveis com queimadura envolvendo 60% ou mais da área de superfície corporal. Essa resposta hipermetabólica é caracterizada por gliconeogênese aumentada, resistência à insulina e catabolismo proteico aumentado. Apesar de as causas dessas alterações fisiológicas não serem bem compreendidas, parecem envolver a liberação sistêmica de produtos bacterianos, a disrupção da barreira gastrointestinal com translocação de bactérias e seus produtos na circulação e aumento na secreção de glucagon, cortisol e catecolaminas.

Manifestações clínicas

Todas as lesões evolvem transmissão de energia para os tecidos viáveis. Os mecanismos de trauma clássicos incluem contusão, penetrante, elétrico, térmico, explosão e esmagamento (Tabela 111-1), mas mecanismos combinados são frequentes. Por exemplo, pacientes esmagados em desabamentos de construção muitas vezes sofrem um componente penetrante simultâneo, e pacientes que sofrem de lesão de alta voltagem frequentemente caem de uma altura tal como de um poste. Em todos os mecanismos, edema ou lesão vascular podem comprometer a perfusão e levar a lesão secundária.

Tabela 111-1

Classes de lesão

CLASSE DE LESÃO	IMPLICAÇÕES CLÍNICAS	ERROS COMUNS
Contusa	Lesão graduada dos tecidos moles e osso, edema Lesão oculta vascular ou visceral	Consequências tardias do edema Lesão visceral negligenciada e consequências secundárias
Penetrante	As lesões do tecido mole e osso variam com a energia do objeto lesivo (p. ex., faca *versus* fragmento *versus* bala) Lesão vascular ou visceral oculta	Lesão vascular ou visceral negligenciada Consequências secundárias de lesão vascular negligenciada
Térmica	Lesão graduada do tecido mole (queimaduras de primeiro a quarto grau) Fenômeno de vazamento capilar	Apreciação inadequada do fenômeno de vazamento capilar e consequente sub-ressuscitação Avaliação incorreta da ferida e sobrerressuscitação Progressão local da lesão imprevista
Elétrica	Extensão da lesão do tecido mole com aumento da voltagem e duração do contato e qualidade	Lesão cardíaca e muscular oculta Complicações secundárias da síndrome compartimental
Esmagamento	Lesão graduada do tecido mole, osso e lesão visceral com consequências secundárias de edema e reperfusão	Subvalorização da gravidade da lesão Isquemia muscular não diagnosticada devido a isquemia primária e edema de reperfusão
Explosão	Gravidade da lesão graduada (padrões de lesão primária a quaternária) Lesão visceral oculta	Subvalorização dos componentes secundário, terciário e quaternário da lesão Lesão visceral associada negligenciada
Lesão por fragmentação	Penetrações múltiplas imprevisíveis com lesão visceral e vascular associadas	Lesão visceral e vascular negligenciadas Trauma por explosão associado

A lesão por contusão é normalmente vista em acidentes com veículos a motor e quedas. As lesões são com frequência multissistêmicas. As lesões penetrantes dos tecidos moles variam amplamente (Fig. 111-1), mas a preocupação primordial é a possibilidade de lesão oculta nas estruturas vasculares, ósseas ou viscerais. O grau de trauma está diretamente relacionado com a energia da lesão. Por exemplo, tiros de arma de fogo a elevada velocidade causam maior lesão do que projéteis a baixa velocidade, porque criam um efeito local de explosão chamado cavitação ao longo da sua trajetória.

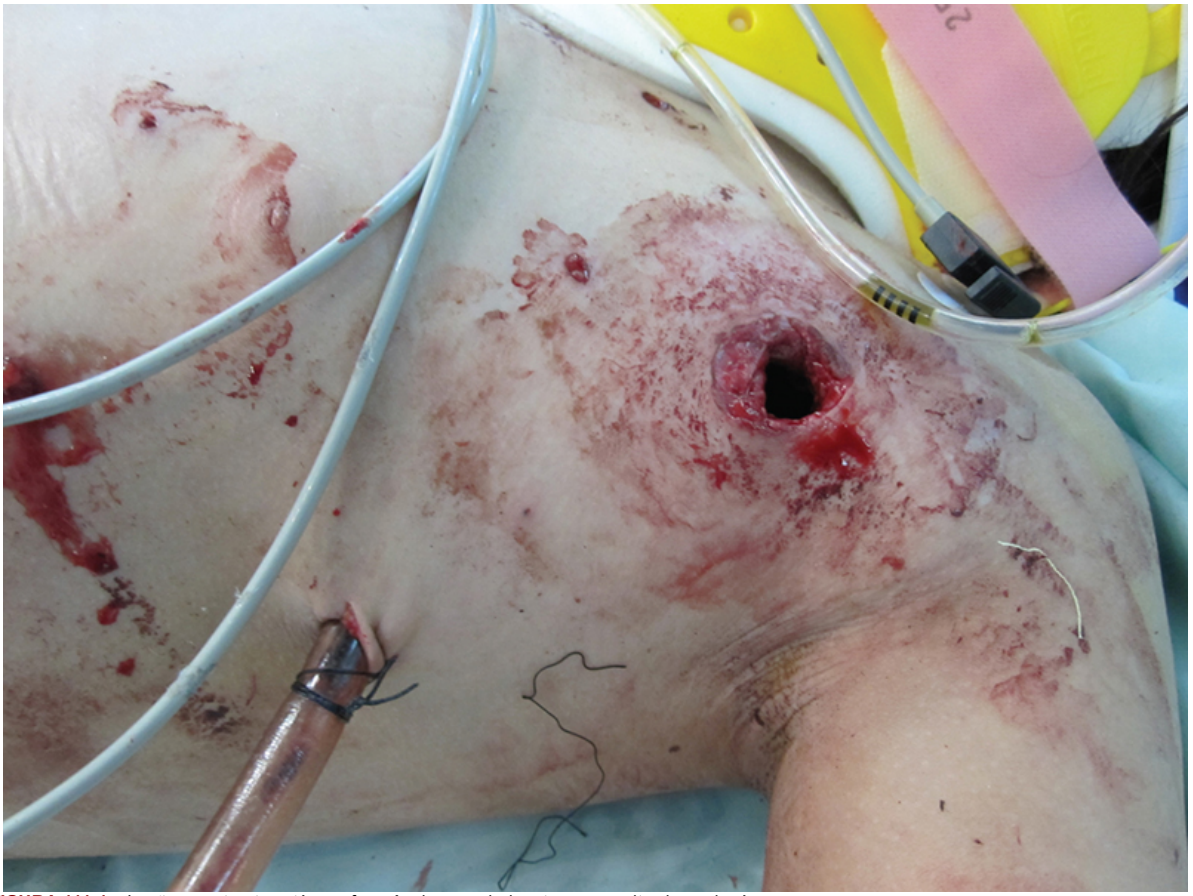

FIGURA 111-1 Lesão penetrante está com frequência associada a trauma oculto visceral e ósseo.

A lesão térmica (Fig. 111-2) por qualquer mecanismo (chama, queimadura, contato) está associada a lesão gradual do tecido mole classificada em graus.[2] À medida que as lesões térmicas aumentam acima de cerca de 15% da superfície corporal, ocorre um fenômeno sistêmico clinicamente importante. Uma manifestação maior de queimaduras graves é um vazamento capilar difuso que continua por 18 a 24 horas após a lesão e envolve ambos os tecidos, queimado e não queimado. Esse fenômeno pode resultar em colapso cardiovascular e é a alteração fisiológica-chave subjacente ao estado de choque que acompanha as queimaduras.

FIGURA 111-2 **Lesão térmica é de profundidade variável.**
A avaliação inicial normalmente subestima essa profundidade.

A gravidade das lesões elétricas (Fig. 111-3) varia com a voltagem, fluxo da corrente e qualidade do contato. As lesões de baixa voltagem raramente estão associadas a sequelas distantes, enquanto lesões de alta voltagem estão em geral associadas a síndromes do compartimento, complicações cardíacas, pigmentúria e outros traumas.

FIGURA 111-3 A lesão elétrica pode estar associada a uma série de sequelas sistêmicas, dependendo da intensidade da corrente e do padrão de fluxo.

As lesões por esmagamento (Fig. 111-4) incluem lesões diretas dos tecidos moles, bem como dano isquêmico secundário devido a síndrome do compartimento ou isquemia-reperfusão. As lesõesósseas, viscerais e vasculares são frequentes. Complicações sépticas maiores são usuais quando tecidos moles necróticos são deixados por

excisar.

FIGURA 111-4 Lesão por esmagamento está frequentemente associada a lesão muscular profunda subvalorizada.

Lesões por explosão (Fig. 111-5) são classificadas como lesões complexas com quatro características: lesão primária às estruturas preenchidas por ar e do sistema nervoso central, lesão secundária decorrente de fragmentos em velocidade, lesão terciária por colisões de objetos estacionários e lesão quaternária por esmagamento associado ou outro trauma. Lesões por explosão de todos os tipos podem ser sutis ou ter apresentação clínica insidiosa, e as lesões viscerais muitas vezes não são diagnosticadas prontamente.

FIGURA 111-5 Lesão por explosão é um complexo de quatro subtipos de lesões. Lesões negligenciadas são comuns.

As lesões por fragmentação (Fig. 111-6) são lesões penetrantes caracterizadas por múltiplos corpos estranhos de tamanho e energia variáveis, bem como trajetórias imprevisíveis. Como nas lesões por explosão, a totalidade da lesão é frequentemente subestimada no início.

FIGURA 111-6 Lesão por fragmentação é uma forma particular de lesão penetrante, muitas vezes associada a lesões negligenciadas.

Queimaduras complexas e trauma são abordados com mais sucesso e custo-efetividade em programas de elevada casuística.[3] Programas centralizados de trauma e queimadura enfatizam a natureza abrangente no cuidado das lesões, incluindo envolvimento da comunidade em programas de prevenção da lesão, cuidado pré-hospitalar rigoroso, ressuscitação e cirurgia precoces, reabilitação em longo prazo e reconstrução. A maioria dos programas inclui unidades de tratamento intensivo incorporadas e salas de cirurgia. A equipe multidisciplinar inclui médicos, médicos-assistentes, profissionais de enfermagem, enfermeiros, fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais, terapeutas respiratórios, psiquiatras, assistentes sociais e enfermeiros-chefes. Coordenação e reuniões agendadas são essenciais.

O cuidado dos pacientes com lesões multissistêmicas graves é complexo e necessita de uma abordagem longitudinal em quatro fases. A Fase Um, que descreve a avaliação inicial e ressuscitação, em geral é completada nas primeiras 24 horas. A Fase Dois inclui excisão da ferida em pacientes queimados e cirurgia de ressuscitação inicial e estabilização de fratura em pacientes com trauma sem queimadura. Essa fase frequentemente sobrepõe-se à Fase Um, mas é normalmente completada dentro de 72 horas. A Fase Três envolve o encerramento definitivo da ferida por queimadura e conclusão da cirurgia em pacientes traumatizados. A duração dessa fase varia amplamente com a lesão, mas é normalmente completada no momento da alta. A Fase Quatro descreve um processo por vezes longo de reconstrução, reabilitação e reintegração. Essa fase de tratamento no geral abrange a última parte da hospitalização aguda, reabilitação em regime de internamento e períodos de tempo variáveis em contexto domiciliar.

Cuidados Pré-hospitalares e Transporte Inter-hospitalar

Quando as transferências pré-hospitalares e inter-hospitalares são realizadas, problemas-chave incluem o controle da via aérea, acesso venoso seguro, colocação de cateteres vesical e nasogástrico, manutenção da temperatura corporal, administração de fluidos se o tempo de transporte for superior a 1 hora, documentação dos eventos da lesão com o pessoal que não estará disponível nas instalações para receber o paciente, esforços para notificar os membros das famílias e documentação clara de todas as intervenções. Hipotermia (Cap. 109) é um problema particular em pacientes queimados devido às suas perdas de calor por evaporação. As áreas de recepção do departamento de emergências e os veículos de transporte devem ser aquecidos antes da chegada do paciente. Os curativos iniciais das queimaduras devem consistir em compressas secas e limpas em vez de curativos molhados. Resfriamento de uma ferida envolvendo menos de 15% da superfície corporal dentro de minutos pode ajudar a limitar a profundidade das queimaduras sem causar hipotermia sistêmica, enquanto resfriamento após poucos minutos é geralmente inútil.

Fase Um: Avaliação Inicial e Ressuscitação

Avaliação Primária

A abordagem organizada à avaliação inicial de pacientes lesionados exige uma avaliação primária e avaliações subsequentes. A avaliação primária é um olhar inicial para as grandes aberrações nas vias aéreas, circulação ou estado neurológico que justifiquem intervenção emergente. A via aérea é controlada com entubação, se necessário. Os pneumotórax clinicamente evidentes (Cap. 99) devem ser descomprimidos, e hemotórax devem ser diagnosticados e drenados. Em casos suspeitos, o tamponamento pericárdico (Cap. 77) pode geralmente ser documentado ou excluído por ultrassonografia portátil à beira do leito. O acesso vascular é obtido, e iniciada a ressuscitação por fluidos. Um exame neurológico sumário (Cap. 396), incluindo o uso da escala de coma de Glasgow, é fundamental.

Avaliação Secundária

A avaliação secundária inclui um exame físico dos pés à cabeça muito mais detalhado depois de o paciente ter uma via aérea confiável e estar estabilizado hemodinamicamente. O exame físico deve avaliar a evidência de traumatismo craniano fechado, fraturas de crânio e face e lesões do olho e ouvido, com um limiar baixo para tomografia computadorizada (TC) da cabeça. O pescoço deve ser estabilizado e avaliado para possíveis lesões. Queimaduras devem ser classificadas em queimaduras de primeiro grau, envolvendo apenas a epiderme; queimaduras de segundo grau, envolvendo extensão variável da derme; queimaduras de terceiro grau, envolvendo toda a derme; e queimaduras de quarto grau, envolvendo gordura, músculo e osso.

Uma preocupação constante é a lesão potencialmente despercebida. No caos do cuidado inicial, problemas maiores podem passar despercebidos se não tiverem uma apresentação inicial dramática. Infelizmente, muitas lesões, como hematoma epidural e perfurações do intestino delgado, são inicialmente sutis e tornam-se catastróficas horas ou dias mais tarde. O melhor caminho para lidar com essa difícil realidade é ter uma abordagem altamente organizada na avaliação inicial, assim todas as potenciais lesões são consideradas e razoavelmente excluídas.

Projéteis seguem normalmente um curso imprevisível através do tecido e osso, aumentado assim a probabilidade de uma lesão despercebida. Uma lesão visceral despercebida é também frequente com lesões de fragmentação, em especial porque a exploração cirúrgica de todos os locais de lesão dos pacientes é muitas vezes impossível. A exploração selecionada é guiada pela avaliação inicial e seriada e por imagem, quando disponível.

Estudos laboratoriais e imaginológicos adequados devem ser obtidos. O objetivo fundamental é considerar cuidadosamente o mecanismo da lesão e excluir todas as potenciais lesões ocultas para um nível de confiança razoável. As lesões de alta energia, tais como queimaduras elétricas, colisões de veículos a motor e explosões, são conhecidas por gerar lesões significativas que não são observadas durante a avaliação inicial. A ultrassonografia à beira do leito tem surgido como um método de rotina, rápido e repetível, para detectar líquido abdominal, normalmente sangue. A TC da cabeça, tórax, abdome e pélvis é justificada se o mecanismo da lesão é consistente com o trauma craniano ou abdominal. A imaginologia rápida tem suplantado largamente a exploração cirúrgica para propósitos diagnósticos, exceto em pacientes instáveis, nos quais a exploração cirúrgica é realizada por conta da hemorragia em curso.

Traumas Torácicos

Pneumotórax hipertensivo ameaçador à vida (Cap. 99), hemotórax massivo, tamponamento cardíaco (Cap. 77), tórax instável, pneumotórax aberto e ruptura da aorta torácica (Cap. 78) podem ser negligenciados na avaliação primária, mas devem ser diagnosticados na avaliação secundária. Todos os pacientes de trauma devem ter uma radiografia de tórax em posição supina para examinar os campos pulmonares, o contorno mediastínico e a parede torácica. A lesão da aorta torácica é habitualmente uma complicação fatal imediata de lesão de aceleração-desaceleração grave, mas alguns pacientes podem ter um hematoma mediastínico contido que necessita de avaliação e reparação urgentes.

A contusão miocárdica deve ser suspeitada em pacientes com traumatismo contuso, em especial se tiverem fratura do esterno ou fratura anterior das costelas. A contusão miocárdica ameaçadora à vida pode manifestar-se por anormalidades eletrocardiográficas, arritmias ventriculares e, mesmo, choque cardiogênico. As lesões das artérias coronárias são incomuns, apesar de as lacerações e dissecções poderem ocorrer e necessitarem de intervenção coronária percutânea urgente semelhante à elevação típica do segmento ST no infarto do miocárdio (Cap. 73).

Commotio cordis é a parada cardíaca súbita (Cap. 63) após traumatismo torácico agudo contuso por *softbol*, bolas de beisebol, discos de hóquei ou colisões. O presumível traumatismo ocorre durante um período eletricamente vulnerável entre 30 a 15 ms antes do pico da onda T e produz fibrilação ventricular. Morte é essencialmente universal, a não ser que a vítima receba ressuscitação imediata.

Lesões Abdominais

O baço é o órgão intra-abdominal mais frequentemente lesionado, e a lesão esplênica é sugerida por fratura de costelas do lado esquerdo, dor ou desconforto no quadrante superior esquerdo e dor referida ao ombro esquerdo secundária à irritação diafragmática. A TC é o exame de escolha. Lesões de alto grau requerem esplenectomia ou, raramente, esplenorrafia para salvação do baço danificado com preservação da função. Fratura de costelas do lado direito e desconforto no quadrante superior direito sugerem lesão do fígado, que pode também ser avaliada por TC. A maioria dos traumatismos fechados isolados do fígado pode ser abordada de forma não cirúrgica. A ultrassonografia abdominal focalizada tem uma sensibilidade de 95% para detecção de sangue livre na cavidade abdominal (Fig. 111-7), mas não é usualmente capaz de identificar a origem. Uma alternativa é aspiração peritoneal diagnóstica ou lavagem. Se for encontrado sangue por qualquer abordagem, é necessária laparotomia a fim de identificar e corrigir a origem. TC abdominal é um determinante fidedigno de ambas as lesões, intraperitoneal e retroperitoneal, em paciente estável (Fig. 111-8). A avaliação por TC pode ainda identificar as fontes de perda de sangue e ajudar a decidir se o problema requer exploração cirúrgica.

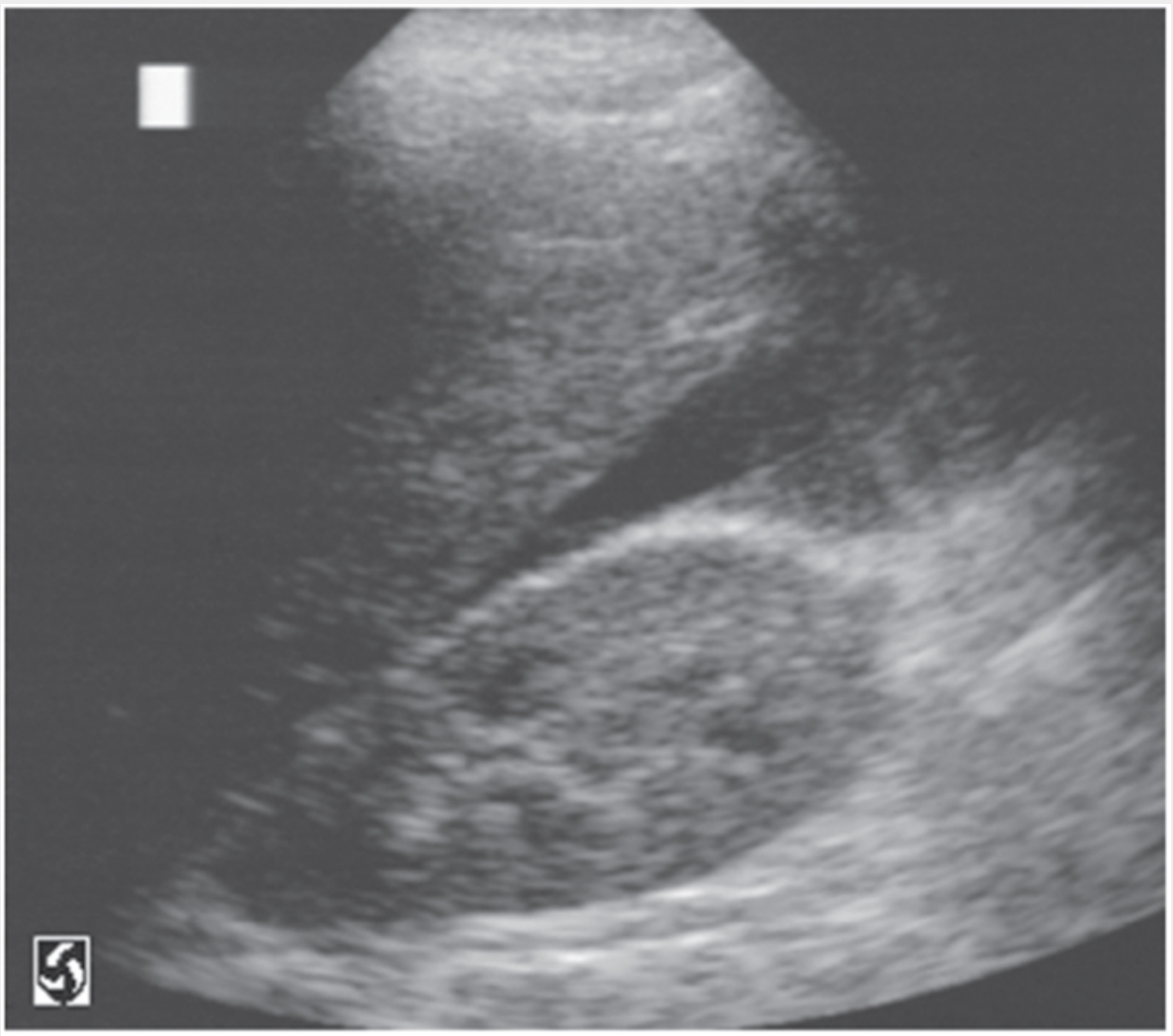

FIGURA 111-7 Ultrassonografia abdominal focal positiva para estudo de trauma (FAST, do inglês, ***focal abdominal sonography in trauma***). Existe uma coleção de líquido evidenciada como uma banda preta entre o fígado e o rim. O aspecto branco é gordura em redor do rim. Esses achados são consistentes com uma coleção de líquido na bolsa de Morison. (Cortesia de Robert H. Demling, MD.)

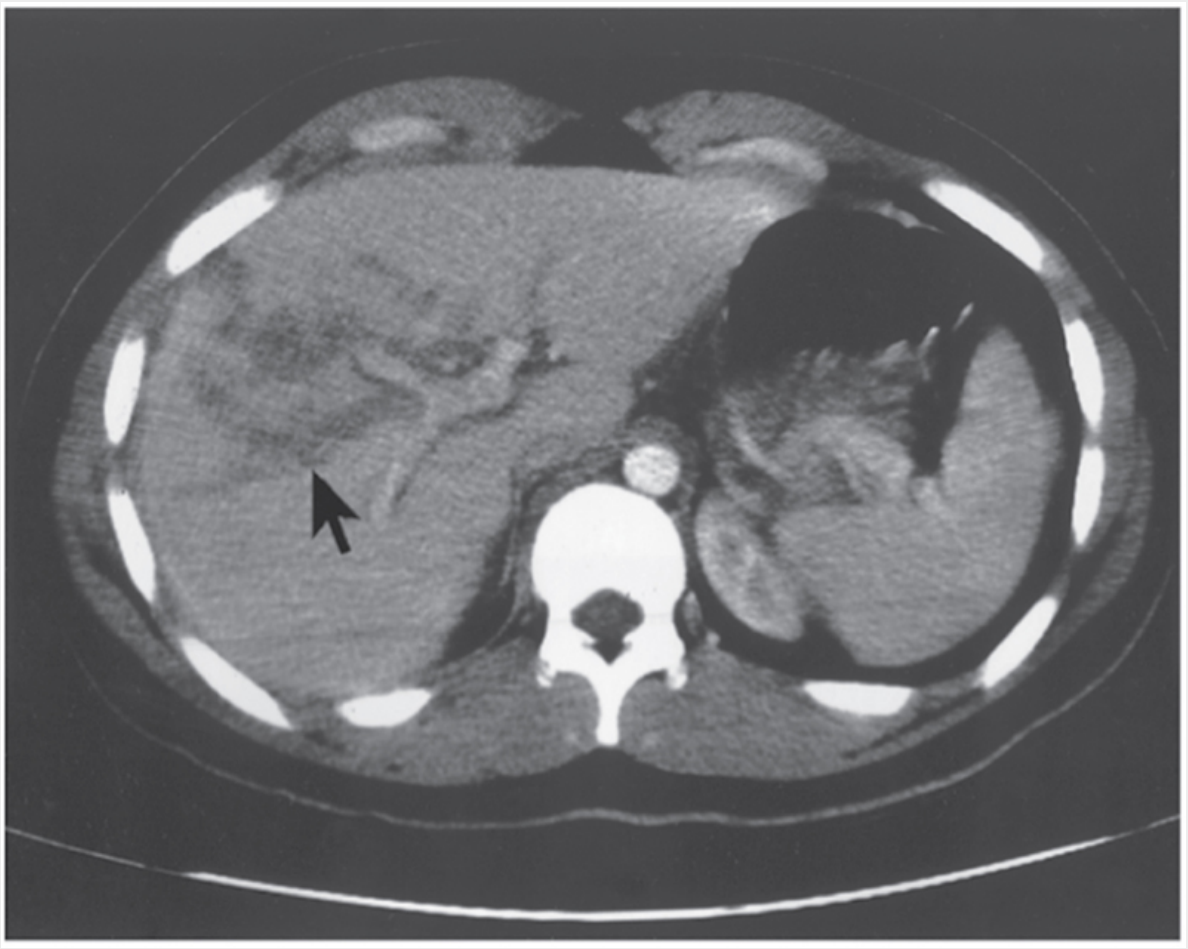

FIGURA 111-8 Lesão abdominal.
Uma tomografia computadorizada abdominal mostra uma lesão no lobo direito do fígado (***seta***). (Cortesia de Robert H. Demling, MD.)

Lesões da Cabeça e Medula

As alterações neurológicas muitas vezes dominam a qualidade do resultado em longo prazo. A avaliação inicial do paciente com neurotrauma concentra-se na detecção de causas reversíveis de pressão intracraniana elevada ou perfusão reduzida (Cap. 399),[4] mas a medição das pressões intracranianas de forma rotineira não melhora o resultado.[A1] Apesar de muitos resultados serem imutáveis desde o momento da lesão, as oportunidades de intervenção precoce não devem ser perdidas. É particularmente importante evitar lesão neurológica secundária, geralmente devido a perfusão reduzida decorrente de hipotensão e edema cerebral.

Prevenção de lesão da medula espinal (Cap. 399) e avaliação da coluna para o osso e ruptura de ligamentos são também componentes importantes da avaliação precoce. Imagens de TC multidetector podem ser obtidas rapidamente para detectar lesões ocultas da medula.

Uma abordagem multidisciplinar na avaliação e controle da dor e ansiedade nos pacientes lesionados tem benefícios importantes em curto e longo prazo.[5] Uma abordagem coordenada facilita o manejo da dor inevitável e ansiedade de uma forma organizada e consistente e permite que a unidade determine a efetividade de novas intervenções.

Avaliação Terciária

A avaliação terciária consiste em um exame físico repetido, planejado e cuidadoso, normalmente 1 a 2 dias após a admissão, muitas vezes acompanhado por exames de imagem específicos. O objetivo, mais uma vez, é excluir as lesões sutis que, caso contrário, possam causar morbidade significativa em longo prazo. Exemplos incluem pequenas fraturas do punho ou pé, pequenas lacerações profundas do escalpe, lesões oculares sutis e algumas lesões abdominais, particularmente perfurações retroperitoneais, duodenais ou do cólon. Tais lesões podem se tornar a origem dominante de morbidade em longo prazo se forem negligenciadas durante a avaliação inicial e o tratamento.

Questões-chave para o Manejo

Ressuscitação por Fluidos e Transfusão

O objetivo clínico é administrar fluidos de forma adequada, mas não excessiva, enquanto asseguramos que os tecidos moles não estão se tornando isquêmicos pelo aumento da pressão por baixo de uma escara inextensível ou de compartimentos musculares tensionados. A gravidade do choque hemorrágico deve ser avaliada e tratada de modo apropriado (Tabela 111-2).

Tabela 111-2

Categorização e tratamento inicial do choque hemorrágico*

	CLASSE I	CLASSE II	CLASSE III	CLASSE IV
Perda de sangue (mL)	≤750	750-1.500	1.500-2.000	≥2.000
Perda de sangue (% do volume sanguíneo)	≤15	15-30	30-40	≥40
Pulsação	<100	>100	>120	≥140
Pressão sanguínea	Normal	Normal	Reduzida	Reduzida
Preenchimento capilar	Normal	Positivo	Positivo	Positivo
Frequência respiratória	14-20	20-30	30-40	>35
Débito urinário (mL/h)	≥30	20-30	5-15	Insignificante
Estado mental	Ligeiramente ansioso	Levemente ansioso	Ansioso e confuso	Confuso e letárgico
Reposição de líquidos (regra 3:1)	Cristaloide	Cristaloide	Cristaloide + sangue	Cristaloide + sangue

* Com base em um adulto de 70 kg. De Demling RH, Gates JD. Medical aspects of trauma and burn care. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2012.

Diversas fórmulas baseadas em peso, área de superfície e extensão da queimadura foram desenvolvidas ao longo dos anos em relação a pacientes queimados. Essas são orientações genéricas, e é necessário monitoramento fisiológico com titulação individual de infusões para atingir as metas estabelecidas de ressuscitação, tais como débito urinário, *deficit* de base e sinais vitais (E-Tabela 111-1).

Na ressuscitação de pacientes queimados, a integridade capilar geralmente retorna se a ressuscitação for bem-sucedida entre as 18 e 24 horas, e as necessidades de fluido diminuem drasticamente para aproximadamente 1,5 vez a dose de manutenção na maioria dos pacientes. A superadministração de fluidos deve ser evitada nessa fase de ressuscitação. Com a redução na taxa de infusão de cristaloide isotônico, o tratamento tópico de grandes feridas terá um grande impacto nos eletrólitos séricos. As feridas tratadas com antimicrobianos tópicos não aquosos, tais como creme de sulfadiazina de prata ou creme de acetato de mafenida, promovem a perda de água através da escara e geram necessidade de água livre, que é geralmente fornecida por dextrose a 5% e água ou água livre adicionada à alimentação entérica, para evitar hipernatremia. Por comparação, as feridas tratadas com agentes tópicos aquosos estão associadas a sucção de eletrólitos e hiponatremia secundária (Cap. 116). Os níveis séricos de potássio, cálcio e magnésio (Caps. 117-119 e 245) devem ser monitorados com frequência e substituídos conforme necessário. Na maioria dos pacientes, a alimentação entérica (Cap. 216) pode ser iniciada.

E-Tabela 111-1

Fórmula de reanimação após queimaduras

PRIMEIRAS 24 HORAS

Adultos e crianças > 20 kg

- Solução de Ringer Lactato: 2-4 mL/kg por porcentagem de área total de superfície corporal (ATSC) queimada por 24 horas (primeira metade nas primeiras 8 horas)
- Coloide: em muitas crianças, particularmente naquelas com pequenas lesões, nenhum coloide é aconselhado nas primeiras 24 horas. No entanto, coloide, geralmente solução de albumina a 5%, é cada vez mais utilizado no início da reanimação de pacientes com lesões por grandes queimaduras. Isto é específico de cada serviço e idealmente deve ser discutido com a unidade para a qual a criança com uma grande lesão será encaminhada.

APÓS 24 HORAS — TODOS OS PACIENTES

- Cristaloides: para manter o débito urinário. Se for utilizado nitrato de prata, a perda de sódio exigirá a manutenção do cristaloide isotônico. Se outro medicamento tópico é usado, então o requisito de água livre é significativo. O nível sérico de sódio deve ser monitorado de perto.
- O suporte nutricional deve começar idealmente pela via enteral.
- Coloide (5% de albumina):
  - 0%-30% de queimadura: não usar
  - Queimadura de 30%-50%: 0,3 mL/kg por porcentagem de ATSC queimada por 24 horas
  - Queimadura de 50%-70%: 0,4 mL/kg por porcentagem de ATSC queimada por 24 horas
  - Queimadura de 70%-100%: 0,5 mL/kg por porcentagem de ATSC queimada por 24 horas

A ressuscitação por fluidos moderna em pacientes com trauma enfatiza a hipotensão permissiva inicial para reduzir a hemorragia precoce (Caps. 104 e 106). Os pacientes com pressões arteriais sistêmicas na margem de 60 a 80 mmHg são ressuscitados inicialmente para hipotensão modesta (i.e., um intervalo de 80 a 90 mm Hg) se estiverem alerta e bem perfundidos. Em seguida, são levados rapidamente para o bloco operatório para controle cirúrgico antes de atingir o estado normotenso. O uso precoce de derivados de sangue, como plasma fresco congelado e hemácias em vez de cristaloides, pode minimizar a coagulopatia e melhorar os resultados nos pacientes com hemorragia extensa.[6] O uso liberal de torniquetes e curativos compressivos antes da cirurgia melhora ainda mais o resultado, reduzindo a perda de sangue. Entre os vários cristaloides, nenhum parece ter qualquer vantagem óbvia ou desvantagem no tratamento da hemorragia.[A2] O ácido tranexâmico (p. ex., dose de ataque de 1 g durante 10 minutos, depois infusão de 1 g durante 8 horas), que inibe a trombólise quando iniciado dentro de 8 horas após a lesão, pode reduzir a hemorragia em pacientes selecionados que necessitem de transfusão massiva.[A3]

Urina pigmentada é frequentemente vista no contexto de alta voltagem, esmagamento, explosão ou lesão térmica muito profunda. Mioglobina e hemoglobina que são liberadas pela lise muscular (Cap. 113) e hemácias causam a pigmentação. Para evitar a lesão tubular renal (Cap. 120), cristaloides devem ser administrados de forma a atingir um débito urinário de 2 mL/kg/hora (Cap. 113).

Procedimentos de Descompressão

Um componente importante da avaliação inicial dos pacientes com trauma e queimadura é encontrar e retificar síndromes compartimentais antes que ocorra isquemia irreversível dos tecidos. A perfusão das extremidades pode estar comprometida pelas queimaduras inelásticas quase circunferenciais, e os envelopes fasciais normais que envolvem os maiores grupos musculares podem causar elevada pressão nos tecidos moles se os músculos forem lesionados por esmagamento, lesão térmica ou elétrica ou em associação com grandes fraturas. Mesmo se as pressões nos grandes vasos forem normais, os tecidos moles edemaciados podem causar isquemia e necrose devido à perfusão capilar comprometida. Extremidades em risco devem ser cobertas por curativos simples para facilitar a avaliação frequente da temperatura, flexibilidade, mobilização voluntária, dor à mobilização passiva, pulsos palpáveis e fluxo de baixa pressão através do preenchimento capilar e sinais de Doppler nos vasos e polpas digitais. Na avaliação do preenchimento capilar é importante elevar a extremidade; mesmo uma extremidade mosqueada não perfundida irá demonstrar preenchimento venoso quando está pendente. Medições seriadas das pressões de compartimento podem ser valiosas em pacientes selecionados; a descompressão é recomendada quando as pressões medidas são de cerca de 30 cm H_2O. Na maioria das situações, o exame clínico seriado é suficiente para determinar a necessidade de escarotomia ou fasciotomia, evitando assim o risco de proliferação bacteriana causada por cateteres de monitoramento de pressão passando através de feridas contaminadas. Extremidades comprometidas devem ser prontamente descomprimidas por escarotomia ou fasciotomia antes que ocorra o desenvolvimento de necrose tecidual irreversível (Fig. 111-9).

FIGURA 111-9 Extremidades apertadas devem ser prontamente descomprimidas por escarotomia ou fasciotomia antes do desenvolvimento de necrose tecidual irreversível.

Síndrome do Compartimento Abdominal

Se as vísceras abdominais se tornarem extremamente edemaciadas, a síndrome do compartimento abdominal pode surgir.[7] Essa síndrome, que é usualmente causada por edema da parede intestinal, ocorre após traumatismo abdominal ou após o intestino ser reperfundido por terapias de ressuscitação. Quando as pressões intra-abdominais excedem 25 mmHg (34 cm H_2O), o fluxo sanguíneo renal, o retorno venoso da veia cava inferior e a excursão diafragmática são prejudicados. Essa síndrome manifesta-se normalmente por oligúria, hipotensão e dificuldade ventilatória. O diagnóstico é dado por exame físico e medição da pressão da bexiga. O tratamento realiza-se por laparotomia com fechamento abdominal temporário.

Fase Dois: Tratamento Cirúrgico Inicial

A Fase Dois inclui excisão inicial da ferida em pacientes queimados e ressuscitação cirúrgica inicial e estabilização de fraturas em pacientes traumatizados não queimados. Essa fase com frequência sobrepõe-se à Fase Um, mas é normalmente completada dentro de 72 horas. Múltiplas equipes de subespecialidades cirúrgicas podem precisar ser coordenadas por um cirurgião de trauma que dirige o atendimento global e reconcilia as prioridades conflitantes.

Excisão Precoce da Ferida

A excisão precoce da ferida dentro das primeiras 72 horas do traumatismo, antes que a colonização microbiana densa ocorra, é importante para os pacientes com queimaduras significativas, esmagamento ou outro trauma dos tecidos moles. A identificação precoce, excisão e fechamento de feridas em toda a sua espessura pode evitar, por outro lado, a sepse inevitável, infecção sistêmica e resposta inflamatória sistêmica. O desbridamento excisional dos tecidos moles não viáveis ou de queimaduras profundas é de fundamental importância.

Cirurgia de Controle de Danos

A cirurgia de controle de danos identifica as tarefas cirúrgicas mais importantes que devem ser realizadas para salvar a vida dos pacientes, e apenas estas são empreendidas inicialmente, permitindo assim maior estabilidade do paciente para regressar ao bloco operatório mais tarde, para uma cirurgia definitiva subsequente e muitas vezes consumidora de tempo.[8] O exemplo prototípico é o traumatismo abdominal, quando hemorragia e contaminação gastrointestinal são tratadas inicialmente mas o abdome é deixado aberto, pois um paciente aquecido e mais estável pode regressar ao bloco operatório em 12 a 36 horas para uma anastomose intestinal definitiva e fechamento abdominal. Esse conceito pode também ser aplicado ao sistema de cuidados de traumatizados. Se múltiplos pacientes necessitam partilhar os recursos limitados do bloco operatório, abreviar as cirurgias individuais permite que mais pacientes sejam tratados em caráter urgente.

Fixação Precoce de Fraturas

A fixação cirúrgica precoce de fraturas dos ossos longos beneficia os pacientes lesionados, reduzindo as complicações da imobilização, promovendo a reabilitação e, provavelmente, reduzindo o estado de inflamação sistêmica e a tendência para complicações trombóticas.[9]

Profilaxia para Complicações Tromboembólicas e Hemorragia Gastrointestinal

O trauma incita o estado de hipercoagulabilidade, e os pacientes com lesões graves são propensos a trombose venosa profunda e embolia pulmonar.[10] A profilaxia farmacológica com heparina de baixo peso molecular é recomendada. A profilaxia mecânica com meias de compressão automática é também rotineira na maioria dos programas de trauma.

Durante a fase hipodinâmica precoce com fluxo sanguíneo esplâncnico reduzido, pode ocorrer hemorragia gastrointestinal no paciente gravemente lesionado e queimado. Essa complicação pode ser bruscamente reduzida com a profilaxia farmacológica de rotina, incluindo inibidores da bomba de prótons ou bloqueadores dos receptores da histamina-2, tais como o omeprazol em suspensão oral de liberação imediata (40 mg duas vezes ao dia no primeiro dia, e depois 20 mg diariamente).[A4, 11]

Cuidado Intensivo dos Pacientes Lesionados e Queimados

Muitos pacientes lesionados necessitam de entubação e ventilação mecânica transitórias (Cap. 105) para facilitar ressuscitação, avaliação e tratamento inicial. Alguns desenvolverão insuficiência respiratória (Cap. 104), requerendo suporte ventilatório prolongado.

Múltiplos fatores mecânicos e da lesão contribuem para a insuficiência respiratória em pacientes com traumatismo, incluindo trauma da parede torácica e contusão pulmonar. Em pacientes com lesões mais graves, incluindo tórax desestruturado, a fixação de costelas é uma intervenção útil.[12]

Em pacientes queimados, a lesão por inalação (Cap. 94) é uma importante causa de insuficiência respiratória. O diagnóstico de lesão por inalação é realizado através do histórico clínico e exame físico revelando cílios nasais chamuscados e detritos de carbono na boca e faringe (E-Fig. 111-1). As radiografias do tórax são

usualmente normais logo no início. A intoxicação por monóxido de carbono (Cap. 94) pode ser vista em conjunto com a lesão de inalação; o padrão de tratamento é oxigênio a 100% à pressão atmosférica normal durante 6 horas, estando o oxigênio hiperbárico reservado para pacientes com um nível de carboxi-hemoglobina acima de 30% ou alterações neurológicas.

Pneumonia (Cap. 97) ou traqueobronquite (Cap. 96) ocorrem em cerca de 30% dos pacientes queimados com lesão por inalação. A síndrome do desconforto respiratório agudo (Cap. 104) é também comum em pacientes com trauma, particularmente naqueles que desenvolvem sepse, pneumonia e falência de múltiplos órgãos. A antibioterapia é orientada pela coloração de Gram da expectoração e culturas e não deve ser prolongada além de 7 a 10 dias de terapia. A lavagem pulmonar vigorosa com broncoscopia dirigida para limpar as secreções em pacientes selecionados é um componente importante da terapia.

Problemas Metabólicos Pós-ressuscitação

Nos dias que se seguem à ressuscitação bem-sucedida, ocorre um estado hiperdinâmico previsível caracterizado por débito cardíaco elevado e resistência periférica baixa. Uma vez que a contaminação da ferida por bactérias e hipoxia tecidual conduz a maior parte da resposta hipermetabólica, excisão precoce do tecido queimado e fechamento das feridas por queimadura com autoenxerto abreviam o tempo de internação hospitalar e melhoram os resultados funcionais em pacientes com queimaduras de derme profunda e em toda a espessura. Prevenção da isquemia tecidual por reparação das lesões vasculares e descompressão dos membros edemaciados por escarotomia ou fasciotomia minimizam o risco do tecido necrótico (E-Fig. 111-2). A excisão precoce do tecido isquêmico ou necrótico irá minimizar a incidência de contaminação da ferida e sepse sistêmica e inflamação.

Diversas fórmulas têm sido elaboradas para prever as necessidades calóricas não proteicas (E-Tabela 111-2). Uma estimativa muito grosseira das necessidades calóricas é um intervalo de 25 a 35 kcal/kg/dia, com o número mais baixo sendo aplicado aos pacientes mais estáveis e mais velhos e o número superior aplicando-se aos pacientes mais gravemente lesionados e mais jovens. A administração de proteínas de 2 a 3 g por kg por dia irá suportar de forma adequada as necessidades dos pacientes mais feridos.

A via de suporte nutricional é idealmente entérica (Cap. 216), com alimentação por sonda iniciada durante a ressuscitação. No entanto, alguns pacientes, particularmente aqueles com lesões abdominais muito graves ou aqueles com sepse sobreposta, não irão tolerar alimentação entérica nos ritmos ideais e necessitarão de nutrição parentérica suplementar para assegurar o aporte de todos os nutrientes necessários (Cap. 217).

A modificação segura e confiável dos componentes adversos da resposta hipermetabólica, em particular o catabolismo proteico, tem-se revelado uma meta distante. Agentes anabólicos, como hormônio do crescimento humano recombinante e esteroides anabólicos, podem ajudar a restaurar o equilíbrio do nitrogênio, mas não são amplamente utilizados devido a complicações, custo e dados controversos acerca da eficácia na maioria dos pacientes. Outras intervenções experimentadas, tais como antipiréticos, bloqueadores β-adrenérgicos, suplementação β-adrenérgica, agentes anti-inflamatórios não esteroides, hormônio do crescimento recombinante, fator de crescimento semelhante à insulina I e esteroides anabólicos, têm sido tentadas, mas os dados disponíveis são inadequados para apoiar qualquer dessas terapêuticas como tratamento padrão.

Complicações Sépticas e Falência de Múltiplos Órgãos

Os pacientes lesionados estão em risco elevado para todos os tipos de complicações infecciosas (Cap. 282). A disfunção de múltiplos órgãos e o choque séptico (Cap. 108) são manifestações de inflamação sistêmica descontrolada para infecção grave.

Fase Três: Tratamento Cirúrgico Definitivo

A Fase Três envolve fechamento definitivo da ferida nas queimaduras e finalização de cirurgia nos pacientes traumatizados. Nos pacientes com trauma sem queimadura, essa fase pode envolver remoção de curativos de vácuo da ferida e fechamento definitivo, fechamento dos locais de fasciotomia e fixação de fraturas faciais. A duração dessa fase varia amplamente com a lesão, mas é habitualmente completada no momento da alta hospitalar. Por exemplo, nos pacientes queimados, essa fase do tratamento é definida pela substituição das membranas temporárias por enxertos permanentes, e o enxerto das mãos e face é importante, mas leva tempo.

Fase Quatro: Reabilitação e Reintegração

A fase quatro descreve o processo, por vezes longo, de reconstrução, reabilitação e reintegração.[13] Essa fase do tratamento pode se iniciar em contexto de internamento de reabilitação e progredir no domicílio. Dependendo da especificidade da lesão, o processo pode levar poucas semanas a meses ou anos. A amplitude dos movimentos passivos diários, colocação de talas, posicionamento antideformidade e fortalecimento podem reduzir a frequência dessas complicações.

O ambiente de recuperação é uma importante consideração terapêutica. Dados sugerem que qualidades específicas da família têm um grande impacto em múltiplos aspectos da recuperação, alguns podendo potencialmente ser modificados. Os recursos da comunidade podem ser usados para melhorar a recuperação e são uma parte importante do planejamento da alta.

Reabilitação do paciente lesionado

Reabilitação do Paciente com Doença Crítica

Movimentos passivos diários, colocação de talas, posicionamento antideformidade irão minimizar a contração capsular e o encurtamento dos tendões e grupos musculares que, caso contrário, ocorreriam com imobilização prolongada.

A recuperação emocional após trauma grave pode ser limitada pela lesão neurológica e estresse pós-traumático. Esses problemas podem ser antecipados e seus efeitos adversos, minimizados, através de envolvimento precoce e contínuo de suporte emocional para o paciente e sua família. De forma ideal, recursos psiquiátricos, serviço social e psicologia estão disponíveis.

Considerações especiais

Lesão Elétrica

A parada cardiopulmonar pode ser causada por lesão elétrica de baixa voltagem,[14] mas é mais comum com lesão elétrica de alta voltagem. A necrose tecidual extensa pode também liberar potássio suficiente para causar disfunção cardíaca. Uma vez que as arritmias cardíacas podem recorrer após ressuscitação ou desenvolver-se 24 a 48 horas depois da lesão, todos os pacientes que sofreram lesão elétrica de alta voltagem devem ser submetidos a monitoramento eletrocardiográfico contínuo durante, pelo menos, 48 horas após a última arritmia documentada.

Um exame neurológico detalhado deve ser realizado em todos os pacientes com lesão elétrica de alta voltagem, porque a disfunção pode ser aparente imediatamente ou pode surgir mais tarde. A recuperação da função após lesão elétrica direta do nervo é rara. Por sua vez, os nervos que não são lesados diretamente, muitas vezes, recuperam-se. A síndrome polineurítica de início relativamente tardio pode causar *deficits* na função dos nervos periféricos à grande distância dos pontos de contato. O início tardio dos *deficits* da medula espinal pode se manifestar como quadriplegia, hemiplegia, *deficit* focal dos nervos com sinais de paralisia ascendente, mielite transversa e, mesmo, síndrome semelhante a esclerose lateral amiotrófica.

Entre os pacientes hospitalizados com lesões elétricas de alta voltagem graves, cerca de 8% morrem e outros 22% ficam com *deficits* neurológicos permanentes apesar do tratamento ótimo. A maioria dos pacientes com lesões de baixa voltagem, tais como as causadas por queimaduras de *flash* elétrico, também desenvolve sequelas em longo prazo, incluindo neurológicas (perda de memória, letargia, cefaleia, dor crônica, fraqueza) e sintomas musculoesqueléticos (dor, amplitude dos movimentos reduzida, contratura).

E-Tabela 111-2

Equação harris-benedict modificada

PACIENTES MASCULINOS
TMB = 88.362 + (13.397 × peso em kg) + (4.799 × altura em cm) - (5.677 × idade em anos)
PACIENTES FEMININOS
TMB = 447.593 + (9.247 × peso em kg) + (3.098 × altura em cm) – (4.330 × idade em anos)

De Roza AM, Shizgal HM. The Harris Benedict equation reevaluated: resting energy requirements and the body cell mass. *Am J Clin Nutr.* 1984;40:168-182.

TMB = taxa metabólica basal.

E-FIGURA 111-1 A lesão por inalação é detectada pela história e achados físicos, incluindo fuligem na boca e nos dentes, como demonstrado aqui.

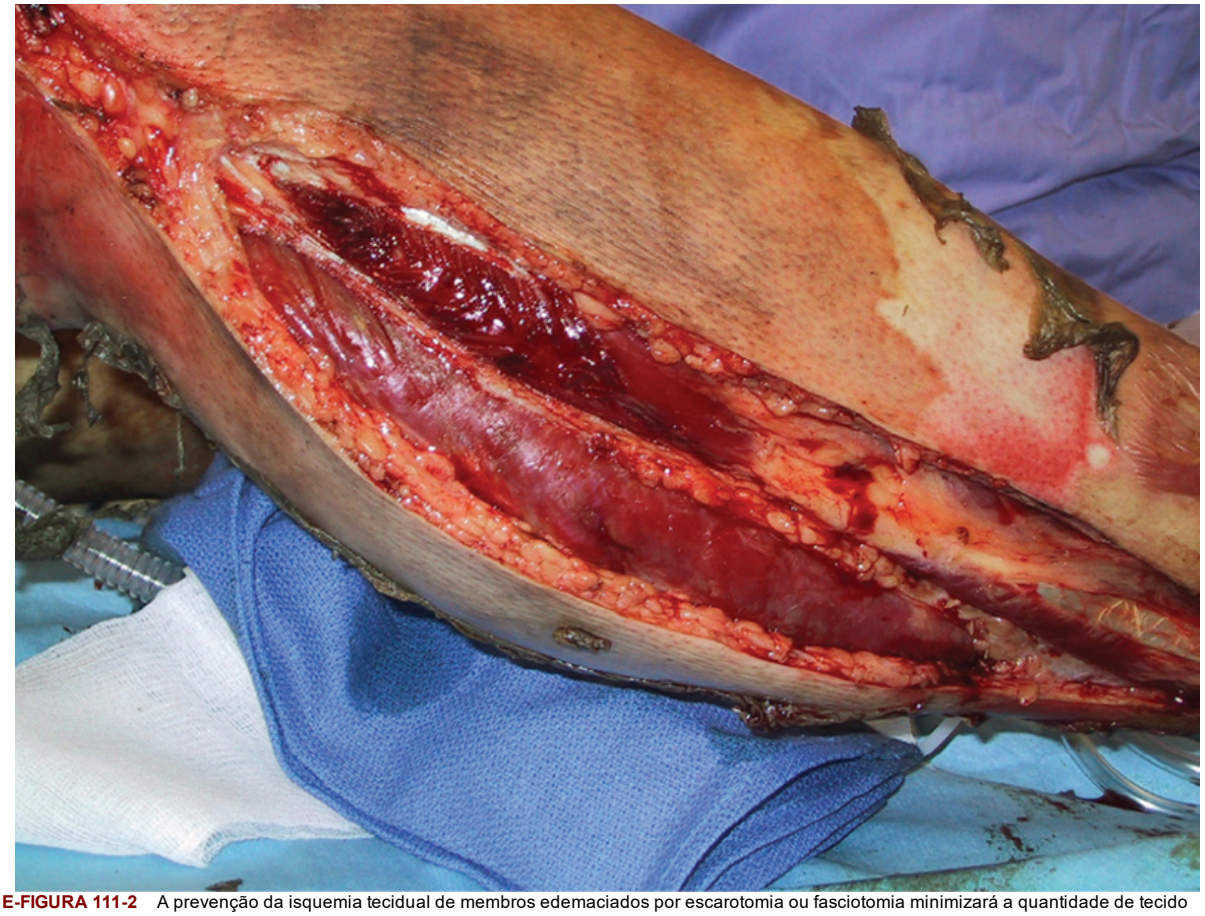

E-FIGURA 111-2 A prevenção da isquemia tecidual de membros edemaciados por escarotomia ou fasciotomia minimizará a quantidade de tecido necrótico.

Lesão por Raio

A parada cardiovascular é frequente em pacientes atingidos por raio.[15] Coma é, da mesma forma, frequente logo após a lesão, mas normalmente se resolve em poucas horas. Ceraunoparalisia, que é paralisia induzida por raio, é caracterizada por parestesias e paralisia, em geral transitórias, que se desenvolvem ao longo de vários dias e normalmente envolvem os membros inferiores. Ruptura da membrana timpânica e perda auditiva também podem ocorrer. Com a ressuscitação cardiopulmonar imediata, cerca de dois terços das vítimas de raio sobrevivem, e *deficits* neurológicos persistentes são relativamente incomuns.

Considerações nos Extremos de Idade

Os pacientes lesionados nos extremos de idade trazem com eles um importante número de problemas psicológicos e psicossociais que afetam diretamente o seu tratamento (E-Tabela 111-3). Os idosos não têm a profundidade de reserva psicológica dos jovens (Cap. 25). A função cardiopulmonar pode estar comprometida e a doença vascular periférica é frequente. Massa muscular e força muscular respiratória estão muitas vezes reduzidas. A reserva renal diminuída aumenta a sensibilidade aos fármacos nefrotóxicos. A pele é relativamente atrófica e, em consequência disso, tolera mal queimaduras e retiradas para enxertos. As necessidades nutricionais não são previstas da forma correta pelas equações padronizadas.

Como resultado, uma lesão maior é habitualmente o evento que altera as condições de vida subsequentes de uma pessoa idosa.[16] Lesões são muitas vezes o resultado de alterações cognitivas e funcionais (Cap. 27) e podem estar associadas a episódios de síncope (Cap. 62), que requerem igualmente avaliação. Ressuscitação deve ser cuidadosamente considerada se as queimaduras forem muito extensas ou o traumatismo for grave. Dados sugerem que a mortalidade é quase de 90% em pacientes com mais de 60 anos, com queimaduras em mais de 40% da superfície corporal e com lesão por inalação concomitante. Os pacientes podem ter deixado normas individuais, indicação de famílias interessadas ou cuidados de proximidade, que devem ser consultados o mais cedo possível com relação aos cuidados desses pacientes (Cap. 3).

Idosos levantam questões psicossociais únicas ao centro de trauma e queimaduras. Podem viver sozinhos ou ter um cônjuge que não consegue assegurar os seus cuidados após a alta no tratamento das feridas, transporte ou apoio geral. Os filhos podem viver longe e ser incapazes de os apoiar. O planejamento da alta pode ser muito abrangente, necessitando de coordenação de muitos recursos da comunidade, e deve ser iniciado precocemente.

E-Tabela 111-3

Considerações psicossociais e fisiológicas em geriatria

- Mecanismos de lesão mais frequentemente envolvem mobilidade ou destreza comprometida.
- Lesões podem refletir uma incapacidade de viver com segurança sozinho.
- As lesões ocorrem durante os episódios sincopais.
- A reanimação deve ser cuidadosamente considerada se as queimaduras forem muito grandes, particularmente na presença de lesões por inalação.
- Os doentes devem ter acesso a diretrizes avançadas, famílias interessadas ou locais de cuidados de saúde que devem ser consultados o quanto antes.
- Os adultos mais velhos muitas vezes não têm a reserva fisiológica dos jovens.
- A função pulmonar pode ser comprometida por anos de tabagismo.
- Doença arterial periférica ou coronariana ocultas ou manifestas podem existir.
- A força muscular, incluindo dos músculos respiratórios, pode ser reduzida.
- A função renal pode ser reduzida, resultando numa maior sensibilidade a fármacos nefrotóxicos ou insultos hipotensivos.
- As necessidades nutricionais dos idosos são mal calculadas pelas equações preditivas padronizadas.
- A pele da pessoa idosa é fina e, portanto, sofre uma lesão de espessura total mais prontamente e não tolera tão bem a coleta repetida de espécimes doadores.
- Os adultos mais velhos podem viver sozinhos ou ter um cônjuge que não possa ajudar nas suas necessidades após a alta.
- O planejamento de alta pode ser trabalhoso e deve ser iniciado precocemente.

Referência de Grau A

A1. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2012;367:2471–2481.

A2. Gruen RL, Brohi K, Schreiber M, et al. Haemorrhage control in severely injured patients. *Lancet*. 2012;380:1099–1108.

A3. Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with signìcant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376:23–32.

A4. Conrad SA, Gabrielli A, Margolis B, et al. Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gas-trointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2005;33:760–765.

Referências Gerais

1. Clark DE, Qian J, Sihler KC, et al. The distribution of survival times after injury. *World J Surg*. 2012;36:1562–1570.
2. Cancio LC, Lundy JB, Sheridan RL. Evolving changes in the management of burns and environmental injuries. *Surg Clin North Am*. 2012;92:959–986.
3. Klein MB, Goverman J, Hayden DL, et al. Benchmarking outcomes in the critically injured burn patient. *Ann Surg*. 2014;259:833–841.
4. Rosenfeld JV, Maas AI, Bragge P, et al. Early management of severe traumatic brain injury. *Lancet*. 2012;380:1088–1098.
5. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013;41:263–306.
6. Campion EM, Pritts TA, Dorlac WC, et al. Implementation of a military-derived damage-control resuscitation strategy in a civilian trauma center decreases acute hypoxia in massively transfused patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;75:S221–S227.
7. Carr JA. Abdominal compartment syndrome: a decade of progress. *J Am Coll Surg*. 2013;216:135–146.
8. Sharrock AE, Midwinter M. Damage control—trauma care in the first hour and beyond: a clinical review of relevant developments in the field of trauma care. *Ann R Coll Surg Engl*. 2013;95:177–183.
9. Nahm NJ, Vallier HA. Timing of definitive treatment of femoral shaft fractures in patients with multiple injuries: a systematic review of randomized and nonrandomized trials. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73:1046–1063.
10. Holley AB, Petteys S, Mitchell JD, et al. Thromboprophylaxis and VTE rates in soldiers wounded in Operation Enduring Freedom and Operation Iraqi Freedom. *Chest*. 2013;144:966–973.
11. Hurt RT, Frazier TH, McClave SA, et al. Stress prophylaxis in intensive care unit patients and the role of enteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36:721–731.
12. Slobogean GP, MacPherson CA, Sun T, et al. Surgical fixation vs nonoperative management of flail chest: a meta-analysis. *J Am Coll Surg*. 2013;216:302–311.
13. Engels PT, Beckett AN, Rubenfeld GD, et al. Physical rehabilitation of the critically ill trauma patient in the ICU. *Crit Care Med*. 2013;41:1790–1801.
14. Alemayehu H, Tarkowski A, Dehmer JJ, et al. Management of electrical and chemical burns in children. *J Surg Res*. 2014;190:210–213.
15. Sanford A, Gamelli RL. Lightning and thermal injuries. *Handb Clin Neurol*. 2014;120:981–986.
16. Staudenmayer KL, Hsia RY, Mann NC, et al. Triage of elderly trauma patients: a population-based perspective. *J Am Coll Surg*. 2013;217:569–576.

Envenenamento

Geoffrey K. Isbister

Steven A. Seifert

Conceitos gerais de envenenamento

Epidemiologia

Envenenamentos terrestres e marinhos resultam em uma vasta gama de síndromes clínicas e permanecem como uma importante e reconhecida causa de morbidade e mortalidade, especialmente no mundo desenvolvido. Uma estimativa de 5,5 milhões de pessoas por ano compreende picadas por cobras, e o envenenamento por cobras é a síndrome de envenenamento mais importante no mundo inteiro, em particular nos países tropicais e subtropicais. A picada de cobra provoca 440.000 casos de envenenamento estimados e 20.000 mortes em cada ano.[1] Escorpiões e aranhas[2], que também causam envenenamento, são discutidos no Capítulo 359.

O envenenamento marinho é menos comum, exceto nas regiões litorâneas, onde centenas de milhares e potencialmente milhões de picadas de pequenas anêmonas ocorrem em cada ano. Também ocorrem picadas de peixes venenosos e lesões provocadas por outras criaturas, como esponjas e ouriços-do-mar, mas a sua incidência anual é desconhecida. Mundialmente, a ciguatera é também uma síndrome clínica importante devido ao grande número de casos e morbidade na região do Pacífico, onde as pessoas dependem do peixe como principal fonte de alimentação. Felizmente, ocorrem poucas mortes. Outros envenenamentos marinhos, incluindo intoxicação por baiacu e intoxicação por frutos do mar, muitas vezes resultam em efeitos graves e potencialmente ameaçadores à vida, mas estes são raros.[3]

Venenos Inoculados, Toxinas e Venenos Ingeridos

Envenenamento inclui qualquer lesão causada por uma criatura venenosa, que produz o veneno em uma glândula especializada e pode transferi-lo para outros organismos por meio de presas (p. ex., serpentes e aranhas), picadas (p. ex., escorpiões e anêmona) ou espinhas (p. ex., peixe). Venenos podem ser qualquer combinação de pró-coagulante, neurotóxico, miotóxico e substâncias citotóxicas, alguns dos quais não afetam os seres humanos porque estes não são as vítimas-alvo do envenenamento. Envenenamento difere de intoxicação, que ocorre sobretudo quando os animais marinhos contendo substâncias tóxicas (p. ex., ciguatera) são ingeridos.

Tratamento do envenenamento

Muito poucas técnicas de primeiros socorros foram demonstradas como sendo clinicamente eficazes nos envenenamentos; assim sendo, o transporte rápido para o hospital para tratamento médico definitivo é de extrema importância. Uma vez que envenenamentos tais como picadas de cobra e queimadura por água-viva vespa-do-mar podem resultar em colapso hipotensivo súbito e parada cardíaca, a ajuda primordial é o suporte básico de vida (Cap. 63).

Muitos venenos de serpentes contêm citotoxinas locais e técnicas que concentram o veneno no local da picada por períodos prolongados, o que pode resultar em maiores danos locais. Apesar disso, a imobilização do membro picado é recomendada a fim de minimizar a propagação do veneno ou absorção sistêmica, cuidando para que a imobilização não atrase o acesso à terapia definitiva. Nos envenenamentos por elapídeos australasianos, *kraits* e cobras-coral, nos quais há a possibilidade de existirem apenas pequenas lesões teciduais locais, deverá ser aplicada uma ligadura de compressão.[4] Agentes farmacológicos que atrasem o fluxo linfático (p. ex., nifedipina tópica ou lidocaína) também podem ser úteis como adjuvantes para retardar a absorção do veneno.[5] Outros tratamentos populares de primeiros

socorros, que são frequentemente encontrados em *kits* de picadas de cobra, podem na realidade causar danos, incluindo torniquetes arteriais ou venosos, incisão, sucção, calor, frio e choque elétrico.

Antiveneno

O antiveneno, que é o principal tratamento para o envenenamento, consiste em uma mistura de anticorpos policlonais, totais ou fracionados, contra as toxinas de um veneno específico. Pelo fato de esses antivenenos serem produzidos em animais que são expostos a um ou mais venenos, eles são geralmente específicos para os venenos e suas espécies locais. A maioria dos venenos nunca foi testada em ensaios clínicos controlados e randomizados, de modo que a sua verdadeira eficácia raramente é conhecida, apesar da eficácia comprovada em estudos pré-clínicos. Os antivenenos também causam um número significativo de efeitos secundários, sendo os mais importantes as reações de hipersensibilidade, que podem variar desde reações cutâneas a anafilaxia (Cap. 253), que não é mediada por imunoglobulina E e é caracterizada, sobretudo, por hipotensão. A contaminação microbiana por antivenenos também pode causar reações piogênicas, que são caracterizadas por febre, rigidez e calafrios e podem estar associadas a cefaleias, sintomas gastrointestinais e raramente a hipotensão. De qualquer modo, de 6% a mais de 30% dos pacientes desenvolvem a doença do soro antiveneno retardada (Cap. 47), com sintomas semelhantes a gripe, febre, artralgia, mialgia, eritema, urticária, linfadenopatia, cefaleia e sintomas gastrointestinais, cerca de 4 a 14 dias após a administração do antiveneno.[6]

A elevada frequência de reações a alguns antivenenos de veneno de cobra induziu o uso de pré-medicação, e um grande ensaio randomizado sustenta a pré-medicação com epinefrina (0,25 mL de solução 1:1.000 subcutânea) para antivenenos com uma taxa de reação elevada.[A1] Por comparação, nenhuma evidência apoia o uso de corticosteroides ou anti-histamínicos como pré-medicação.

Outros tratamentos para envenenamento e intoxicação se concentram nos efeitos clínicos específicos, mas de grande variabilidade, causados pelas várias toxinas, mas não têm por objetivo neutralizar ou eliminar as toxinas. Exemplos incluem entubação e ventilação (Caps. 104 e 105) para a neurotoxicidade que conduz à falência dos músculos ventilatórios, hidratação e terapia de substituição renal na miotoxicidade grave e lesão renal aguda (Cap. 120), substituição de produtos sanguíneos na coagulopatia grave com ou sem hemorragia (Caps. 174 e 175), suporte cardíaco em toxicidades cardíacas (Cap. 63) e alívio da dor (Cap. 30) em síndromes dolorosas mediadas por toxina, como picadas de escorpião e latrodectismo e queimaduras de anêmona.

Envenenamento por cobra

As cobras venenosas pertencem a uma de cinco famílias: Viperidae, com as suas duas subfamílias, *Viperinae,* ou víboras-do-Velho-Mundo (p. ex., víboras *saw-scaled*, *puff adders*), e *Crotalinae* ou jararacas, conhecidas pelo órgão sensível ao calor, entre o olho e a narina, utilizado para caçar presas de sangue quente (p. ex., cascavéis, cobras cabeça-de-cobre); *Elapidae* (p. ex., cobras, *kraits*, cobras-coral); *Hydrophiidae* (hidrofídeos), (p. ex., serpentes-marinhas); *Atractaspididae* (p. ex., áspide); e *Colubridae* (p. ex., *garter snake*, *cobra-do-milho* [*corn snake*], *boomslangs*). Embora todas as cinco famílias contenham espécies venenosas, as duas responsáveis por mais de 90% das picadas venenosas são as *Viperidae* e *Elapidae*.

Síndromes clínicas

O inchaço local e os ferimentos após uma picada são provocados pelo aumento da permeabilidade vascular, como resultado de dano de célula endotelial, e são mediados por hidrolases, proteases, fosfolipase A_2, toxinas polipeptídicas, metaloproteinases e pela liberação de autacoides endógenos, tais como bradicinina e histamina. Alguns venenos (p. ex., algumas cobras) podem provocar lesões necróticas da pele ou extensos inchaços e manchas roxas. Outros venenos (p. ex., de víboras europeias e cascavéis norte-americanas) aumentam a permeabilidade vascular e resultam em inchaço e edemas regionais significativos. Em casos raros, a perda de fluido para os tecidos pode provocar choque hipovolêmico.

Um tipo de toxina geralmente predomina em uma determinada cobra, e a combinação de toxinas resultará numa síndrome clínica um tanto quanto única para cada cobra. Por exemplo, picadas de *Bungarus* spp. (*Kraits*) resultam normalmente em neurotoxicidade, enquanto *Echis* spp. (*saw-scaled* ou víboras *carpet*) causam primeiramente coagulopatia com sangramento espontâneo.

Coagulação Anormal

Coagulopatia (Caps. 175 e 176) é a síndrome de envenenamento por cobra mais importante, e a forma mais comum é a coagulopatia de consumo induzida pelo veneno.[7] A síndrome resulta da ativação da via de coagulação em uma série de pontos específicos, devido a toxinas pró-coagulantes em venenos de cobra. (Ver também http://wikitoxin.toxicology.wikispaces.net/venom+induced+consumption+coagulopathy+VICC). Toxinas pró-coagulantes importantes incluem toxinas fibrinogenolíticas ou enzimas semelhantes a trombina (p. ex., víbora *pit* da Malásia, víboras americanas), ativadores de protrombina (p. ex., elapídeos australianos) e ativadores do fator X (p. ex., veneno da víbora de Russell), todos eles resultando em níveis de fibrinogênio baixos ou indetectáveis.

A coagulopatia de consumo induzida por veneno é uma deficiência adquirida e aguda do fator de coagulação que persiste até que os fatores de coagulação possam ser ressintetizados. A coagulopatia de consumo induzida por veneno

resulta em valores anormais para a relação normalizada internacional (INR), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e o tempo de coagulação da trombina, bem como níveis elevados de D-dímeros e produtos de degradação do fibrinogênio. A coagulopatia pode não resultar em hemorragia, a não ser que seja acompanhada por lesão associada ou trauma. Ao contrário da coagulação intravascular disseminada (Cap. 175), a síndrome tem início e resolução rápidos e não está associada a microtrombos sistêmicos, falência de órgãos-alvo ou maus desfechos clínicos.

Alguns venenos podem causar microangiopatia trombótica, com manifestações clínicas (p. ex., trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiência renal aguda) semelhantes às de outras microangiopatias, como púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítica-urêmica (Cap. 172). Essa síndrome foi reportada nos elapídeos australianos, na víbora de Russell, na víbora escala-de-serra e na víbora chifruda do deserto.

Por outro lado, a coagulopatia anticoagulante induzida por veneno é caracterizada por um TTPa elevado e uma INR ligeiramente anormal. Tem sido relatada no envenenamento por cobra-preta australiana, mas não parece provocar uma coagulopatia clinicamente significativa. Trombocitopenia ocorre em muitas cobras, e é proeminente em *Crotalinae* spp. da América do Norte, devido à diminuição da produção, agregação e sequestro de plaquetas.

Toxicidade Neuromuscular

As neurotoxinas da cobra, que ocorrem principalmente com elapídeos e alguns venenos de víbora, são habitualmente classificadas como neurotoxinas pré-sinápticas (p. ex., β-bungarotoxinas, taipoxinas), que danificam o terminal neuromuscular pré-sináptico e impedem a liberação de acetilcolina, ou toxinas pós-sinápticas (p. ex., α-bungarotoxinas), que se ligam a receptores de acetilcolina na placa motora. Neurotoxinas pré-sinápticas resultam geralmente em neurotoxicidade irreversível, que pode levar dias a semanas para se resolver se não for precocemente tratada com antiveneno. A apresentação clínica é inicialmente com ptose e oftalmoplegia extraocular, que progride para paralisia bulbar e finalmente para paralisia respiratória e dos músculos periféricos.

As síndromes de envenenamento miotóxico estão divididas em dois tipos clínicos, miotoxicidade local e miotoxicidade sistêmica ou rabdomiólise (Cap. 421). A miotoxicidade local é observada com mais frequência quando o envenenamento por víbora afeta os músculos próximo do local da picada. Os sintomas variam desde mialgia local com inchaço e dor até mionecrose. Elevações moderadas (10 vezes) das concentrações de creatina quinase transitórias verificam-se até 48 horas. Na miotoxicidade sistêmica, a lesão muscular múltipla resulta em mialgia generalizada, em concentração elevada de CK de cerca de 100.000 U/L durante vários dias e em mioglobinúria (Cap. 113). A miotoxicidade sistêmica é verificada nas cobras marinhas, nos elapídeos australianos e nas cascavéis *Crotalus durissus* sul-americanas. Contudo, a insuficiência renal aguda é incomum.

Outros Efeitos

Algumas cobras (principalmente víboras e elapídeos australianos) produzem uma síndrome hipotensiva aguda dentro de minutos após a picada, aparentemente devido à liberação de autacoides vasodilatadores. As espécies *Bothrops* inibem a degradação da bradicinina e do angiotensinogênio, que são inibidores naturais e de ação rápida da enzima conversora de angiotensina. Outros efeitos cardiovasculares incluem vasodilatação, permeabilidade vascular difusa, depressão miocárdica (Cap. 58) e bloqueio atrioventricular (Cap. 64), que podem contribuir para a hipotensão causada pelos crotalíneos e elapídeos. A lesão renal aguda (Cap. 120) é incomum, mas pode ser causada por uma toxina renal direta, hipotensão com consequente necrose tubular aguda ou rabdomiólise, ou como parte de microangiopatia trombótica.

Muitos envenenamentos causam sintomas sistêmicos inespecíficos, incluindo náuseas, vômitos, cefaleia, dor abdominal, diarreia e diaforese. Embora esses efeitos não sejam ameaçadores à vida, podem ser marcadores precoces e úteis de envenenamento e podem necessitar de tratamento sintomático.

Diagnóstico

A maioria dos pacientes apresenta uma história óbvia de picada de cobra, mas pode não ter sido envenenada. A avaliação inicial e investigação devem determinar

- se o paciente tem envenenamento por cobra, ou uma picada sem envenenamento;
- que cobra ou tipo de cobra é provável que tenha causado a picada;
- se o antiveneno é indicado; e se for, qual o antiveneno que está disponível e deve ser usado.

Em alguns pacientes, sinais e sintomas de envenenamento podem ser óbvios. No entanto, outros pacientes podem inicialmente não mostrar qualquer evidência de envenenamento e devem ser observados através de avaliação clínica e laboratorial seriada, dependendo da região e do tipo de cobra potencialmente envolvida (p. ex., as víboras podem injetar grandes quantidades de veneno de absorção retardada), bem como da severidade da síndrome clínica dos pacientes.

Investigações Laboratoriais

Se estiverem disponíveis, os estudos laboratoriais mais importantes são os estudos de coagulação: INR, TTPa e contagem de plaquetas. Os aparelhos de medição da INR dos laboratórios são insensíveis às mudanças causadas pela coagulopatia de consumo induzida pelo veneno e não devem ser confiáveis. Se estiverem disponíveis, os doseamentos de fibrinogênio e D-dímeros podem ajudar no diagnóstico de coagulopatia de consumo induzida por veneno.

Uma contagem sanguínea completa pode identificar trombocitopenia e microangiopatia trombótica; leucocitose e linfopenia inespecíficas podem ocorrer no envenenamento por cobra e poderão fornecer suporte ao diagnóstico. Um nível elevado de CK indica miotoxicidade sistêmica, mas apresenta um atraso em relação à lesão muscular de 12 a 24 horas. Um doseamento de creatinina sérica é importante para avaliar uma possível lesão renal aguda. Mensurações de veneno e antiveneno séricos estão disponíveis apenas em contexto de pesquisa científica.

Tratamento

As medidas de primeiros socorros mais importantes na picada de cobra são garantir uma distância segura da cobra, imobilizar o paciente, bem como a parte do corpo picada, e organizar o transporte para os serviços de saúde. As técnicas de socorro não comprovadas e potencialmente perigosas que devem ser evitadas incluem sucção, cortar o local da picada, eletrocução e a aplicação de calor, frio ou torniquetes. Ligadura de pressão com imobilização (com pressões de obstrução linfática de 55 a 70 mmHg) é recomendada para picadas de cobras australianas e outros elapídeos, mas não devem ser utilizadas para a maioria das outras cobras, incluindo todas as cobras *Viperidae*.

Em pacientes cujo envenenamento é manifestado através de coagulopatia, miotoxicidade ou neurotoxicidade, deve ser administrado antiveneno e feito o internamento até que os efeitos clínicos tenham desaparecido. O antiveneno específico, as indicações para sua utilização e os esquemas terapêuticos dependem do tipo de cobra e da sua região geográfica. Diretrizes regionais e nacionais devem ser consultadas.

Lesão do Tecido Local e Miotoxicidade Local

A maioria das lesões locais pode ser tratada com medidas de suporte, incluindo analgesia (p. ex., anti-inflamatório tal como ibuprofeno, 400 a 800 mg, e opioides como morfina, 2,5 a 10 mg, intravenosa titulada para a dor), elevação e tratamento padronizado de feridas. Algumas picadas de Viperidae irão causar inchaços local e regional significativos, com pressão dos tecidos aumentada, mas o tratamento cirúrgico precoce não está indicado e pode estar associado a piores resultados. O desbridamento cirúrgico tardio do tecido necrótico pode ser necessário. Parece não haver um papel especial para o uso de antibióticos profiláticos, os quais devem ser reservados para a infecção documentada.

Coagulação Anormal

O tratamento da coagulopatia de consumo induzida por veneno inclui antiveneno para neutralizar as toxinas pró-coagulantes, medidas de suporte ou interventivas para qualquer hemorragia espontânea ou traumática e transfusão ou substituição de fator. A eficácia clínica do antiveneno é suportada por uma série de estudos observacionais, mas depende do tipo de toxina pró-coagulante e do momento de administração do antiveneno. Em um dos mais impressionantes estudos observacionais, o antiveneno *Echis* corrigiu a coagulopatia dentro de 24 a 48 horas, enquanto pacientes não tratados tiveram distúrbios da hemostasia por 8 a 10 dias.[8] Benefícios idênticos foram relatados para outros antivenenos.[A2] Em um estudo randomizado de picadas por elapídeos australianos, o plasma fresco congelado restaurou a função de coagulação mais rapidamente mas não diminuiu grandes hemorragias ou morte, e pode até piorar a coagulopatia se for dado no prazo de 6 horas após a picada.[A3]

A microangiopatia trombótica (Cap. 172) exige acompanhamento atento e medidas de suporte. O antiveneno pode prevenir a microangiopatia trombótica, contudo, doses repetidas não têm benefício. Grandes hemorragias, tais como a intracraniana (Cap. 408) e o sangramento gastrointestinal (Cap. 135), deverão ser manejados de acordo com protocolos padrão, incluindo transfusão sanguínea, se necessário (Cap. 177). Não há evidências que sustentem a utilização de plasmaférese na microangiopatia trombótica induzida por picada de cobra.

Toxicidade Neuromuscular

O antiveneno é o único tratamento específico para neurotoxicidade, e numerosos estudos demonstraram que um antiveneno administrado precocemente pode prevenir a neurotoxicidade. No entanto, uma vez que a maior parte da neurotoxicidade é pré-sináptica, o antiveneno não reverterá a neurotoxicidade depois de esta estar instalada, e a administração tardia poderá não ter benefício. Para as cobras que causam neurotoxicidade (Caps. 420 e 422), exames repetidos devem procurar ptose, fraqueza dos músculos extraoculares, paralisia bulbar e alterações respiratórias. Entubação e ventilação mecânica podem ser necessárias pela fraqueza dos músculos respiratórios.

A miotoxicidade sistêmica com rabdomiólise (Cap. 113) é irreversível, mas pode ser evitada através da administração precoce de antiveneno. A mensuração seriada do nível sérico de CK é essencial para monitorar a miotoxicidade sistêmica.

Síndromes Específicas das Cobras

A distribuição em todo o mundo das cobras mais comuns, com importância médica, está disponível tanto em www.toxocology.com como em http://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database//snakeframeset.htm.

Cobras norte-americanas

Nos Estados Unidos, estima-se que ocorram anualmente 8.000 picadas por espécies nativas de cobras venenosas, a maior parte por víboras *pit* —cascavéis (*Crotalus* e *Sistrurus* spp.), cobras cabeça-de-cobre e *cottonmouths* (*Agkistrodon* spp); menos de 100 picadas ocorrem por cobras-coral, que é a única *Elapidae* nativa (*Micrurus* spp. e *Micruroides euyxanthus*). Felizmente, o número de mortes causadas primariamente por cascavéis é inferior a 10 por ano. Não há necessidade de capturar ou matar a cobra ofensiva para identificação, uma vez que o antiveneno para crotalíneos nos Estados Unidos (CroFab) é eficaz contra todas as espécies de crotalíneos norte-americanas, porque os envenenamentos são prontamente diagnosticados clinicamente, e porque as cobras-coral são fáceis de reconhecer. Em ambiente pré-hospitalar, a conduta de prioridades inclui evitar mais interação com a cobra, remoção de adereços, retirar roupa muito justa, remover as talas da parte do corpo picada e transporte rápido para uma unidade de cuidados de saúde com capacidade para tratar picadas de cobra.

Envenenamento por viperídeos norte-americanos produz invariavelmente lesão tecidual local, com inchaço progressivo e dor. No entanto, necrose franca ocorre em apenas cerca de 5% dos casos, e as taxas de sinais e sintomas hematológicos (tempo de protrombina/INR e prolongamento do TTPa, trombocitopenia, hipofibrinogenemia), neurológicos, hemodinâmicos e não específicos variam. O tratamento definitivo é o antiveneno mais elevação da parte do corpo picada. Intervenção cirúrgica não é benéfica na fase aguda. A infecção é incomum, e antibióticos profiláticos não são recomendados. Os antibióticos podem também ser adicionados se existir necrose dos tecidos ou sinais de infecção. A não ser que existam sinais de uma reação imediata de hipersensibilidade ao veneno, os anti-histamínicos ou esteroides não têm um papel ativo. Os efeitos locais do veneno podem recorrer durante as primeiras 24 horas. Os efeitos hematológicos podem recorrer depois de vários dias e persistir por dias ou semanas, e cerca de 1% dos pacientes pode desenvolver complicações hemorrágicas tardias.[9] As estratégias de monitoração e tratamento são complexas, sugerindo-se assistência especializada.[10]

Os efeitos clínicos das cobras-coral, principalmente da cobra-coral oriental (*Micrurus fulvius*), incluem neurotoxicidade e efeitos locais mínimos. No envenenamento grave, parestesias periorais, náuseas, vômitos, hipersalivação e euforia progridem para paralisias do nervo craniano (p. ex., ptose, diplopia e disfagia) e insuficiência respiratória. A insuficiência respiratória pode se desenvolver dentro de minutos após o aparecimento dos sinais neurológicos. Devido à escassez de antiveneno, alguns clínicos optam por esperar pelos sinais de envenenamento antes de o administrar. Se essa abordagem for seguida, os pacientes devem tomar o antiveneno aos primeiros sinais de neurotoxicidade e ser observados durante pelo menos 24 horas antes de se concluir que não ocorreu nenhum envenenamento.

Existem aproximadamente 50 envenenamentos provocados por picadas de cobra a cada ano, nos Estados Unidos, por espécies não nativas (exóticas). Os antivenenos para essas cobras, bem como assistência especializada na abordagem dos envenenamentos, podem ser obtidos entrando-se em contato com o centro de veneno adequado (1-800-222-1222).

Américas do sul e central

O envenenamento por cobra nas Américas do Sul e Central está associado a maiores morbidade e mortalidade do que na América do Norte, apesar da disponibilidade de antiveneno para a maioria das espécies venenosas. Uma das razões é a maior variedade de cobras, sobretudo as espécies de cobras viperídeas (*Crotalus, Bothrops* e *Lachesis*) e as cobras-coral (elapídeos), (ver http://wikitoxin.toxicology.wikispaces.net/latin+american+snakebite). Várias víboras das Américas do Sul e Central induzem necrose no local da picada, coagulopatia de consumo e hemorragia. Tal como na América do Norte, o envenenamento por cobra-coral provoca paralisia descendente, mas poucos efeitos locais. Antivenenos polivalentes estão disponíveis nas Américas do Sul e Central para cobrir as diversas víboras em regiões geográficas diferentes. (ver http://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database/snakeframeset.html.)

Cobras Asiáticas

A incidência de envenenamento por cobra na Ásia, particularmente no sul da Ásia, é potencialmente a maior do mundo, com mortalidade e morbidade significativas. (Ver http://wikitoxin.toxicology.wikispaces.net/Asian+snakebite). De modo geral, as víboras causam coagulopatia e os elapídeos causam neurotoxicidade. As víboras de Russell, as víboras *saw-scaled* e as víboras *pit* (p. ex., víboras *pit* malaias) causam coagulopatia de consumo induzida por veneno, apenas diferindo o mecanismo de ação da toxina pró-coagulante (ver http://wikitoxin.toxocology.wikispaces.net/venom+induced+consumption+coagulopathy+VICC). As picadas de víbora também estão associadas a lesão local dos tecidos e a efeitos sistêmicos inespecíficos. A neurotoxicidade, que é o principal problema do envenenamento por *krait* e algumas cobras, resulta em paralisia descendente irreversível que se desenvolve durante horas. Muitas picadas de *krait* ocorrem à noite, quando as cobras estão ativas e as pessoas frequentemente não estão conscientes da picada, sendo, dessa forma, socorridas tardiamente, com neurotoxicidade estabelecida.

Os protocolos de tratamento para picada de cobra diferem ao longo da Ásia e dependem dos recursos locais, da disponibilidade do antiveneno e das presumíveis cobras venenosas. O antiveneno é o principal tratamento e é fabricado em vários países (http://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database/snakeframeset.html). A coagulopatia de consumo induzida por veneno, provocada por cobras asiáticas, parece responder ao tratamento com antiveneno, que pode ser eficaz dias após a picada. A irreversibilidade da neurotoxicidade significa que a entubação e a ventilação mecânica são muitas vezes necessárias, particularmente em pacientes que são socorridos tardiamente, quando já é improvável que o antiveneno seja eficaz. No envenenamento por *krait*, os pacientes podem necessitar de ventilação por dias a semanas.

Cobras Africanas

O envenenamento por cobra é um grande problema na África, (ver http://wikitoxin.toxicology.wikispaces.net/African+snakebite), especialmente em localizações com cuidados de saúde e disponibilidade de antiveneno limitados. Além disso, as espécies de cobra agressoras não são tão bem conhecidas ou classificadas.

A víbora *puff adder* está amplamente distribuída e é provavelmente responsável por muitas picadas, mas muitas das picadas causam apenas inchaço local, vesículas e raramente necrose. O envenenamento sistêmico causa hipotensão precoce, bradicardia, trombocitopenia e, raramente, coagulopatia.

As víboras *carpet* (*Echis*), que são as cobras mais importantes da África do Norte e Ocidental e de todo o Oriente Médio, causam uma coagulopatia significativa que pode persistir de 7 a 14 dias sem antiveneno. As víboras do deserto (*Cerastes*) da África do Norte e de todo o Oriente Médio provocam efeitos locais e ocasionalmente coagulopatiabranda.

As cobras consistem em elapídeos amplamente distribuídos, que são divididos em cobras cuspideiras/citotóxicas (*Naja migricolis, Naja mossambica*) e cobras neurotóxicas. Cobras cuspideiras/citotóxicas podem cuspir veneno para o olho e causar oftalmia venenosa. Picadas de cobras citotóxicas provocam sintomas sistêmicos inespecíficos e necrose. Por outro lado, as cobras neurotóxicas (p. ex., cobras egípcias ou *Naja haje*) provocam paralisia descendente progressiva. *Mambas* são grandes elapídeos que causam neurotoxocidade caracterizada por parestesias, fasciculações musculares e fraqueza associados a efeitos autonômicos e inespecíficos (suores, hipertensão, taquicardia, vômitos). As *boomslang* (*Dispholidus typhus*) são uma *Colubridae* sp. que provoca uma severa coagulopatia de consumo induzida por veneno, que resulta em sangramento espontâneo importante, e raramente microangiopatia trombótica. As áspides *burrowing* são conhecidas por causarem efeitos locais e sintomas inespecíficos.

Apesar de uma variedade de antivenenos de cobra estar disponível para cobras africanas, estes muitas vezes não estão prontamente disponíveis e muitos pacientes não se apresentam no hospital. O antiveneno polivalente da África do Sul abrange muitas das cobras mais importantes. Outros antivenenos estão disponíveis e os detalhes encontram-se em http://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database/snakeframeset.html.

Cobras Europeias

O envenenamento por cobra é incomum na Europa, e as únicas espécies medicamente relevantes são as *Vipera* spp. (víboras verdadeiras), que ocorrem na maior parte da Europa, incluindo Inglaterra, quase toda a Europa continental, descendo para o Mediterrâneo, e também no norte da Ásia e África do Norte (Marrocos, Argélia e Tunísia). As espécies mais importantes são *Vipera berus*, *Vipera aspis* e *Vipera ammodytes*, apesar de a epidemiologia do envenenamento por cobra não estar bem definida em muitos países europeus.

Os principais efeitos das picadas de *Vipera* são o inchaço local e regional, lesão dos tecidos, hematomas e sintomas sistêmicos inespecíficos (vômitos, diarreia, dor abdominal) e hipertensão. Coagulopatia e neurotoxicidade são incomuns. A gravidade do envenenamento pode ser classificada (ver tabela em http://wikitoxin.toxicology.wikispaces.net/european+snakebite). Os antivenenos para as picadas de *Vipera* estão disponíveis em vários países e são encarados como tratamento principal.[11] Cuidados de suporte, incluindo fluidos intravenosos para a hipotensão e elevação dos membros picados, são também importantes.

Cobras Australasianas

Na Australásia, as cobras venenosas medicamente importantes incluem a cobra-marrom (*Pseudonaja* spp.), cobra-tigre (*Notechis* spp.), cobra-preta (*Pseudechis* spp.), *taipan* (*Oxyuranus* spp.) e *death adder* (*Acanthophis* spp.). Todas são elapídeos e parecem semelhantes, exceto a *death adder*. Como resultado, a escolha do antiveneno é habitualmente baseada na geografia e nos efeitos clínicos, e apenas raramente na identificação da cobra.

Cada grupo de cobras provoca uma síndrome clínica característica. A coagulopatia de consumo induzida por veneno é a mais comum a todas, exceto nas cobras-negras e na *death adder*. A miotoxicidade ocorre com as cobras-negras e cobras-tigre, e também ocorre menos frequentemente com as *taipan*. A neurotoxicidade é o único efeito clínico de envenenamento por *death adder*, e é o principal efeito clínico do envenenamento por *taipan*, podendo ocorrer com as cobras-tigre. (Ver http://wikitoxin.toxicology.wikispaces.net/Australian+Snakebite). Os efeitos locais são incomuns; assim, as ligaduras de pressão são o método padrão atual de primeiros socorros.

Na Austrália, cerca de 90% das suspeitas de picadas de cobra são casos sem envenenamento ou picadas secas; dessa forma, o tratamento centra-se na exclusão de envenenamento. Estão disponíveis cinco antivenenos monovalentes, dependendo das características clínicas e da geografia. Um *kit* de detecção de veneno de cobra pode detectar veneno num esfregaço da ferida, de entre os cinco principais grupos de cobras, e pode ajudar a determinar o tipo de cobra. Se o tipo de cobra permanece desconhecido, com base nos efeitos clínicos e na geografia deve-se administrar o antiveneno polivalente. A dose é de uma ampola para todos os antivenenos, não sendo necessário reforço. (Ver http://wikitoxin.toxicology.wikispaces.net/Australian+snakebite.)

Manipuladores de cobras e picada de cobra exótica

Um número considerável de picadas de cobra ocorre nos manipuladores de cobras, incluindo os tratadores do zoológico, colecionadores particulares, equipes de resgate da vida selvagem e nos pesquisadores de venenos. Nos Estados Unidos, por exemplo, foram relatadas picadas de mais de 90 espécies não nativas diferentes, durante um período de 10 anos. A taxa de mortalidade por caso de envenenamento por cobra exótica pode ser de uma ordem de magnitude maior do que para as

espécies nativas, em parte devido à reação anafilática mediada por imunoglobulina E (Cap. 253) ao veneno em indivíduos que lidam com cobras ou que tenham sido previamente picados. Aconselhamento especializado e contato com um centro de venenos, com celeridade, são essenciais para ter acesso à informação e ao antiveneno.

Envenenamento marinho

No mundo inteiro existe uma grande variedade de criaturas marinhas venenosas, incluindo invertebrados e vertebrados. Felizmente, o número limitado de tipos de envenenamento marinho resulta apenas em um reduzido número de síndromes de envenenamento importante, com mais semelhanças do que diferenças.[12] Talvez, as criaturas marinhas venenosas mais importantes sejam as anêmonas, incluindo a grande água-viva vespa-do-mar (*Chironex fleckeri*), que é tida como a criatura venenosa mais tóxica. Outras importantes criaturas marinhas venenosas são os peixes venenosos, equinodermos (incluindo os ouriços-do-mar), cobras-do-mar e esponjas.

Envenenamento por Anêmona

Epidemiologia

Existem em todo o mundo mais de 100 anêmonas (Cnidaria) com importância médica, com uma gravidade de envenenamento que vai desde muito pequena a potencialmente ameaçadora à vida. A epidemiologia permanece obscura, com milhões de pequenas lesões não reportadas ocorrendo em algumas regiões costeiras do mundo desenvolvido, e um número desconhecido de casos em outras partes do mundo. Mortes por queimadura da grande água-viva vespa-do-mar são raras e ocorrem principalmente no norte da Austrália, mas esses eventos podem ser subestimados em países com poucos recursos.

Biopatologia

As anêmonas estão cobertas por milhões de nematocistos (cnidócitos ou células com ferrões), principalmente nos seus tentáculos. Quando esses nematocistos são ativados por estímulos químicos ou físicos, tais como o contato com a pele humana, o veneno liberado pelos cnidócitos resulta numa injeção dérmica e no subsequente envenenamento clínico. A gravidade do envenenamento depende da dimensão do contato do tentáculo e da potência do veneno. Envenenamento por vespa-do-mar, que tem múltiplos longos tentáculos e veneno altamente potente, pode ser ameaçador à vida, enquanto as queimaduras das espécies de *Physalia* tendem a ser menores.

Manifestações Clínicas

Envenenamento por anêmona pode ser amplamente dividido em duas grandes síndromes clínicas. Queimaduras lineares/tentáculo devido ao contato com um ou mais tentáculos de anêmona resultam em dor local de intensidade variável e uma lesão eritematosa linear elevada ou lesão urticariforme, que persiste durante algumas horas a um dia. Raramente essas queimaduras estão associadas a sintomas sistêmicos inespecíficos, como tonturas, náuseas, vômitos e mal-estar. Com as queimaduras tipo Irukanji, existe uma dor local mínima e evidência de queimadura, mas a síndrome de envenenamento resulta em efeitos sistêmicos, incluindo dores nas costas, no peito, abdominal e grandes músculos, intensas e generalizadas, associadas a náuseas, vômitos e cefaleias, dentro de cerca de 20 a 30 minutos após o contato com a anêmona. Efeitos simpaticomiméticos, incluindo taquicardia, hipertensão, ansiedade e agitação, também ocorrem. No envenenamento grave, os efeitos cardíacos provavelmente secundários a esse excesso catecolaminérgico podem incluir alterações eletrocardiográficas (alterações da onda T e depressão do segmento ST), níveis elevados de troponina, depressão miocárdica e, mesmo, edema pulmonar cardiogênico.

Grupos de Anêmonas Frequentes e Importantes e Síndromes

Diversas queimaduras de anêmonas resultam em síndromes específicas. (Ver http://wikitoxin.toxicology.wikispaces.net/Jellyfish.) As espécies de *Physalia* estão espalhadas pelo mundo e têm nomes diferentes, incluindo caravela-portuguesa, guerreiro-do-Pacífico e garrafa-azul. Estas são as queimaduras de anêmona mais frequentes, sendo responsáveis por centenas de milhares de queimaduras na América, Austrália e Europa, a cada ano, apesar de a maioria das vítimas não necessitar de cuidados médicos. As queimaduras de *Physalia* causam reações eritematosas lineares típicas, com dor local moderada a intensa, persistindo por poucas horas. As marcas lineares podem ter uma aparência característica, em escada ou colar de contas, persistindo por vários dias. Reações vesiculares localizadas e cicatrizes podem ocorrer, mas os efeitos sistêmicos são raros e as mortes são extremamente raras. *C. fleckeri*, que é a água-viva vespa-do-mar (cubozoa), é relatada como sendo a criatura mais venenosa no mundo. A *C. fleckeri* foi responsável por mais de 70 mortes no Norte da Austrália, a maioria destas em crianças pequenas, em áreas longínquas. Como todas as águas-vivas, ela tem a forma de cubo, com longos tentáculos ligados a cada canto. Entrar em contato com ela pode resultar em vários metros de envolvimento cutâneo e envenenamento grave. Felizmente, no entanto, a maioria das picadas compreende pequenas queimaduras de tentáculo lineares. Erupções eritematosas lineares são semelhantes a outras queimaduras de tentáculos lineares, mas normalmente mais graves, com dor intensa persistindo por horas e necessitando de analgesia opioide (Cap. 30). Pode ocorrer necrose local ao longo da linha da queimadura, mas cicatriz permanente é rara. O envenenamento grave é caracterizado por hipotensão severa e colapso cardiovascular precoce, que pode resultar em

morte em 20 a 30 minutos. Reações de hipersensibilidade tardia ocorrem em mais de 50% dos pacientes, com lesões papulares urticariformes ao longo das queimaduras. Várias outras anêmonas estão incluídas na espécie urtigas-do-mar (*Chrysaora quinquecirrha*), que são importantes na região da baía americana de Chesapeake, mas também ocorrem no Japão e nas Filipinas. Tem efeitos semelhantes aos da *Physalia*. A água-viva-juba-de-leão causa queimaduras nos olhos e na córnea, uma vez que os tentáculos se partem. *Pelagia* spp. (anêmona-lua) é também frequente em diversas partes do mundo e causa efeitos semelhantes aos da *Physalia*.

Tratamento

O tratamento da maioria das queimaduras de anêmona ocorre fora do hospital. A anêmona é raramente identificada, e assim o tratamento é baseado nas manifestações clínicas e nas anêmonas conhecidas localmente. A maioria das vítimas não recorre a cuidados médicos formais, a não ser que tenham dor intensa e persistente ou efeitos sistêmicos, que necessitem de intervenção médica. Os primeiros socorros podem ser prestados por transeuntes, surfistas, salva-vidas, socorristas ou ambulâncias.

Primeiros socorros incluem lavagem dos tentáculos ou quaisquer resquícios da anêmona, com água do mar ou através da remoção cuidadosa com a mão.[13] O uso de água doce pode causar uma descarga adicional nematocística e, potencialmente, piorar os efeitos. Para algumas vespas-do-mar maiores (*C. fleckeri*), que podem causar envenenamento sistêmico grave, o vinagre, que está frequentemente disponível nas praias onde essas queimaduras de anêmona ocorrem, deve ser aplicado imediatamente. Apesar de evidência limitada, o objetivo do vinagre é prevenir descarga nematocística adicional e envenenamento sistêmico grave por grandes queimaduras de anêmona. O vinagre pode aumentar a dor e não está recomendado nas queimaduras menos graves.

As queimaduras de vespa-do-mar têm potencial para causar envenenamento sistêmico grave dentro dos primeiros 30 minutos. Insuficiência ou parada cardiovascular devem ser tratadas com suporte avançado de vida padronizado (Cap. 63). É improvável que o antiveneno seja eficaz para *C. fleckeri*, mas as diretrizes recomendam ainda o seu uso no envenenamento grave se estiver disponível para ser administrado por via intravenosa. É altamente improvável que os pacientes que chegam ao hospital sem manifestações cardiovasculares desenvolvam envenenamento grave após a admissão.

As queimaduras de *Physalia* devem ser tratadas com imersão em água quente (45° C durante 20 minutos) para tratar a dor local.[A4] Uma alternativa é um banho quente ou fluxo constante de água quente. Analgesia ou curativos locais são raramente necessários para reações locais.

Para as queimaduras mais graves, tais como as de *C. fleckeri*, podem ser necessários opioides orais ou parentéricos (Cap. 30). Vários tratamentos tópicos, como pasta de bicarbonato, urina ou areia, não são sustentados por qualquer evidência nem são recomendados. A maioria das queimaduras não requer nenhum tratamento local, mas pode ocorrer necrose nos casos graves e esta deve ser tratada de forma semelhante às queimaduras (Cap. 111), com curativos apropriados.

A síndrome de Irukandji ou queimaduras tipo Irukandji frequentemente necessitam de tratamento intra-hospitalar por dor intensa e sintomas sistêmicos. Os opiáceos intravenosos titulados (Cap. 30) devem ser administrados em combinação com antieméticos (p. ex., metoclopramida, 10 mg; Tabela 132-5). Benzodiazepinas podem ser úteis para agitação e ansiedade. Todos os pacientes com síndrome de Irukandji devem ser submetidos a eletrocardiograma e medição do nível de troponina sérica devido ao risco de toxicidade cardíaca. Pacientes podem ter alta se tiverem eletrocardiograma e nível de troponina normais e estiverem sem dor. No entanto, pacientes com evidência de envolvimento cardíaco grave devem ser admitidos para monitoramento e realização de ecocardiograma. Edema pulmonar agudo deve ser tratado segundo os protocolos padrão (Cap. 59).

Evidência para o tratamento de outras queimaduras de anêmona é limitada, mas o primeiro auxílio deve incluir lavagem dos tentáculos com água do mar. Água quente pode ser efetiva, mas não foi rigorosamente testada.

Lesões por Peixes Venenosos e Arraias

Epidemiologia

Peixes venenosos existem nos trópicos e, por vezes, em oceanos temperados. Os peixes venenosos importantes que diferem nas diferentes partes do mundo incluem peixe-gato (Siluriformes), peixe-pedra *(Synanceiidae)*, peixe-sapo, peixe-aranha *(Trachinidae)*, peixe-escorpião e peixe-leão *(Scorpaenidae)*. Os peixes venenosos são também mantidos em aquários privados, e muitas lesões na América do Norte se devem ao peixe-leão em cativeiro. Arraias, que variam no tamanho desde menores do que uma mão a maiores do que 1 metro, podem viver nos trópicos ou nos oceanos temperados, bem como em água doce.

Biopatologia

Os peixes venenosos e arraias têm uma espinha coberta por uma bainha tegumentar venenosa, que é formada na espinha dorsal ou ventral do peixe e na cauda de uma arraia. O veneno, que se encontra entre a espinha e a bainha, é injetado à medida que a espinha penetra na pele. No entanto, a maior parte da lesão é simplesmente devido ao trauma penetrante, particularmente no caso das arraias, com seus ferrões muito mais largos. Apesar de os venenos diferirem entre os tipos de peixes venenosos e arraias, parecem ser responsáveis pela dor severa desproporcional ao trauma, e possivelmente contribuem para a recuperação lenta e risco de infecção com algumas feridas.

O local da lesão varia para os diferentes peixes e depende de como eles encontram os humanos. As arraias causam mais comumente lesões nos tornozelos quando são pisadas, peixe-pedra e peixe-sapo causam lesões nos pés quando são pisados, e peixe-gato provoca lesões nas mãos quando é agarrado.

Manifestações Clínicas

Sintomas variam entre os diferentes peixes e arraias (ver http://wikitoxin.toxicology.wikispaces.net/Penetrating+Marine+Envenoming). Os principais efeitos são uma ferida puntiforme ou laceração associada a dor que varia com base no tamanho da lesão e no veneno injetado.[14] A dor local intensa e prolongada pode ocorrer com o peixe-pedra, peixe-sapo, alguns peixes-gato marinhos e peixe-aranha. Além disso, o sangramento local, particularmente com arraias, inchaço ao redor e edema podem ocorrer. As espinhas ou ferrões raramente permanecem na ferida, mas pequenas porções de material estranho muitas vezes representam um risco considerável de infecção marinha secundária. Os efeitos sistêmicos são raramente reportados, mas podem incluir sintomas não específicos, como náusea, vômitos ou mal-estar.

As lesões por peixe-gato ocorrem com mais frequência quando os pescadores os removem das linhas de pesca. A dor pela ferida puntiforme varia de branda, com espinhas não venenosas, a intensa, com espinhas venenosas, como as do peixe-gato riscado (*Plotosus lineatus*). Sangramento e infecção secundária são raros.

Peixe-pedra geralmente causa lesões na planta do pé. A dor é usualmente muito intensa e desproporcional ao trauma local. Inchaço significativo e edema do pé podem estender-se à perna. Efeitos sistêmicos têm sido reportados, mas são incomuns.

A maioria das lesões por peixe-leão, que é a lesão de peixe venenoso mais comum nos Estados Unidos, habitualmente ocorre em aquários privados quando estes estão sendo limpos. As queimaduras provocam dor local intensa que pode estar associada a inchaço e edema. Os efeitos sistêmicos são raros e menores.

As lesões de arraias, que provocam mais trauma do que efeitos mediados por veneno, geralmente ocorrem quando as pessoas pisam nelas em águas rasas, apesar de serem ocasionalmente caçadas e raramente causarem trauma toracoabdominal aos mergulhadores que nadam muito próximo a elas. Laceração, dor local e sangramento são os efeitos principais. A ferida pode-se tornar necrótica, e existe um risco de infecção secundária, que é pior com as feridas mais extensas e aquelas com corpos estranhos.

Tratamento

A primeira ajuda para as lesões penetrantes marinhas venenosas é lavagem do local e imersão em água quente (45 °C) até 90 minutos, se isso melhora a dor. Diferentemente das anêmonas, existe evidência limitada para apoiar o uso de água quente nas lesões penetrantes, e a dor muitas vezes recorre assim que a água quente é removida. É essencial testar a temperatura da água e não imergir o membro por mais do que 90 minutos, pois assim evitam-se queimaduras superficiais.

Se a dor não responde à água quente, uma combinação de ibuprofeno (200 a 400 mg a cada 8 horas), acetaminofeno (1 g a cada 4 a 6 horas) e oxicodona (5 a 10 mg a cada 4 horas) pode ser usada. A dor raramente persiste por mais de 12 a 24 horas. Opiáceos titulados intravenosos (Cap. 30) podem ser necessários, mas infiltração de anestésico local ou locorregional é normalmente mais efetiva e pode ainda ajudar na limpeza da ferida.

O tratamento cuidadoso da ferida, que é a chave em todos os casos de lesões marinhas penetrantes, inclui limpeza e irrigação da ferida. Em alguns casos, imagens radiográficas e ultrassons podem ser úteis para avaliar ou excluir qualquer corpo estranho retido. A maioria das feridas não precisa ser fechada, e as feridas mais extensas irão cicatrizar por segunda intenção, embora possam requerer exploração cirúrgica e desbridamento. O uso de antibióticos profiláticos permanece controverso, com evidência limitada apoiando seu uso. Feridas que penetram em cavidades corporais estéreis (p. ex., articulações) necessitam de exploração cirúrgica. As lesões por arraia no abdome ou tórax devem ser abordadas como trauma importante toracoabdominal (Cap. 111).

Infecções secundárias que raramente podem complicar lesões marinhas penetrantes são usualmente causadas por *Vibrio* spp. (Cap. 302) no ambiente marinho, ou por *Aeromonas* spp. (Cap. 359) na água doce. Ambas estão associadas a morbidade e mortalidade significativas se não forem tratadas agressiva e precocemente. É essencial que todos os casos sejam observados de perto na primeira semana. Se existir qualquer evidência de infecção, esfregaços ou aspirados da ferida para organismos marinhos devem ser enviados para análise e devem ser iniciados antibióticos (p. ex.,

ciprofloxacina, 400 mg duas vezes ao dia) enquanto se espera pelos resultados da cultura e teste de sensibilidade. Drenagem cirúrgica pode, por vezes, ser necessária.

Um antiveneno está disponível para as queimaduras de peixe-pedra se a dor não ceder à analgesia. O antiveneno é dado diluído por via intravenosa.

Envenenamento por Cobra Marinha

Cobras marinhas são encontradas nas regiões tropicais dos oceanos Índico e Pacífico. Diferem das enguias uma vez que têm escamas e não têm barbatanas ou guelras. As cobras marinhas têm pequenas presas semelhantes às dos elapídeos e seu veneno contém miotoxinas e neurotoxinas. Entre o número de diferentes espécies, a serpente-marinha-de-bico (*Enhydrina schistosa*) é a mais importante medicamente.

A picada de cobra marinha provoca dor mínima e o paciente pode não estar consciente da picada. Efeitos sistêmicos, que se desenvolvem durante horas, incluem náusea, vômitos e cefaleia, bem como miotoxicidade com mialgia da face, pescoço, membros e tronco e, por vezes, trismos. O nível de CK aumenta rapidamente e em geral é diagnóstico. Rabdomiólise (Cap. 113) ocorre nos casos graves e pode precipitar lesão renal aguda. Uma picada de cobra marinha rara causa neurotoxicidade predominante.

O primeiro cuidado é compressão e imobilização. Antiveneno polivalente para cobra marinha é manufaturado na Austrália (CSL Ltd, Melbourne). Se estiver disponível, uma dose deve ser administrada precocemente. Fluidos intravenosos devem ser administrados e a função renal deve ser monitorada.

Equinodermos

Os dois principais equinodermos que causam lesão em humanos são ouriços-do-mar e estrelas-do-mar coroa-de-espinhos. Os ouriços-do-mar, que estão distribuídos por todo o mundo, provocam lesões quando são tocados ou, mais frequentemente, quando são pisados. Os espinhos, que variam de material calcário a espinhos mais fortes, são normalmente não venenosos. As estrelas-do-mar coroa-de-espinhos são encontradas na região do Índico-Pacífico e causam lesões semelhantes às dos ouriços-do-mar.

A dor local raramente é intensa e o maior problema é a presença de espinhos retidos, que são frequentemente múltiplos, difíceis de encontrar e podem causar dor prolongada. O tratamento das lesões por ouriço-do-mar é semelhante ao das queimaduras de peixes venenosos, com imersão em água quente e limpeza do local da ferida. No entanto, a remoção dos espinhos pode ser o maior problema devido ao potencial para múltiplos corpos estranhos difíceis de remover. Radiografia e ultrassom podem ajudar a localizar os espinhos. Quaisquer espinhos perto da superfície devem ser removidos, e o paciente deve ser observado atentamente até os sintomas desaparecerem. Se os pacientes tiverem dor prolongada devido a espinhos retidos, é necessária uma avaliação por cirurgia.

Esponjas

Tedania spp. (esponjas-de-fogo) e *Neofibularia* spp. estão entre um número clinicamente importante de esponjas que produzem secreções tóxicas. Dermatite por queimadura por esponja, que é incomum, resulta do contato com a esponja.[15]

A maioria das queimaduras por esponja são pouco importantes, com dor local, parestesia, prurido e dormência. Os sintomas desenvolvem-se durante horas e podem persistir por vários dias. Sintomas estão associados a eritema local e por vezes a reações vesiculares e rigidez. Uma manifestação incomum do contato com a esponja-de-fogo é dor de início tardio, edema e eritema no local de contato 2 a 3 semanas mais tarde, seguidos de descamação.

O local da queimadura deve ser lavado assim que possível. A maioria dos casos pode ser tratada com analgesia (p. ex., ibuprofeno, 400 mg três vezes por dia; ver Tabela 30-3).

Intoxicações marinhas

Intoxicações marinhas são incomuns, exceto a ciguatera, que continua sendo um grande problema em muitas partes do Pacífico, onde o peixe é a principal fonte de proteínas da dieta. Apesar de as intoxicações marinhas serem raras, o transporte aéreo do peixe significa que as intoxicações marinhas podem ocorrer em qualquer local onde o peixe seja servido. A maioria das intoxicações marinhas, incluindo ciguatera, intoxicação por frutos do mar e tetrodotoxina, resultam em efeitos neurológicos.

Ciguatera

Ciguatera é endêmica em partes do Caribe e Indo-Pacífico, mas pode ocorrer em qualquer local para onde o peixe seja transportado. As intoxicações por ciguatera afetam cerca de 60 indivíduos anualmente nos Estados Unidos.[16] Esta resulta de toxinas que são acumuladas em peixes de recife tropical. Um grande número de peixes tem sido implicado, incluindo cavala espanhola, lobo-do-mar, moreias, algumas espécies de bacalhau, truta-coral e imperadores (ver *online* tabela em http://wikitoxin.toxicology.wikispaces.net/Ciguatera). Um grande problema é que não é possível determinar se um prato de peixe específico pode causar sintomas semelhantes aos da ciguatera.

As manifestações clínicas de ciguatera são sobretudo gastrointestinais no Caribe e uma combinação de sintomas gastrointestinais e neurológicos na região indo-pacífica. Os efeitos gastrointestinais, que incluem vômitos, diarreia e cólicas abdominais, têm início dentro de horas e podem persistir por até 24 horas. O principal efeito neurológico é a polineuropatia sensorial (Cap. 420), que é tardia e se desenvolve dentro de 24 horas. A característica quase patognomônica da ciguatera é alodinia com o frio, que é frequentemente referida como reversão pelo calor, mas é de fato um desconforto ou sensação desagradável quando se toca em objetos frios. Outras características neurológicas são parestesia perioral e distal e dormência. Pacientes podem também desenvolver mialgia, artralgia e prurido (ver *online* tabela em http://wikitoxin.toxicology.wikispaces.net/Ciguatera). O diagnóstico clínico é baseado na história de ingestão de peixe combinada com efeitos gastrointestinais e neurológicos.

Não existe antiveneno para ciguatera e o tratamento é alívio sintomático e de suporte. Fluidos intravenosos devem ser administrados para desidratação, mas não existe evidência para a utilização de manitol.[A5] Os agentes anti-inflamatórios não esteroides (ibuprofeno, 200 a 800 mg três vezes por dia) devem ser administrados para os sintomas agudos. Antidepressivos tricíclicos, gabapentina e antagonistas do cálcio foram sugeridos para os sintomas crônicos, mas existe falta de dados acerca da sua eficácia.

Intoxicação por Tetrodotoxina (Baiacu)

Intoxicação por tetrodotoxina resulta da ingestão de uma série de espécies de peixes ósseos, incluindo baiacu e peixe-sapo; também conhecida como intoxicação por fugu no Japão. A tetrodotoxina é um bloqueador dos canais de sódio que interrompe a condução dos nervos e resulta em paralisia (Cap. 420).

A intoxicação por tetrodotoxina causa neuropatia sensório-motora e sintomas gastrointestinais brandos, principalmente náusea e vômitos ocasionais. A velocidade de início da toxicidade é mais rápida com intoxicação mais grave, que normalmente se desenvolve dentro de 1 hora. Os efeitos clínicos são dormência perioral e parestesia, ataxia devido a fraqueza, fraqueza muscular de distal para proximal e paralisia dos músculos respiratórios, que pode ser fatal. Um sistema de classificação clínica está disponível em http://wikitoxin.toxicology.wikispaces.net/Tetrodotoxin+Poisoning.

O tratamento para intoxicação por tetrodotoxina é de suporte, uma vez que não existe antiveneno. A abordagem pré-hospitalar da via aérea e da respiração é necessária nos casos graves. Os pacientes podem necessitar de ventilação mecânica durante 2 a 5 dias.

Intoxicação por Frutos do Mar

Intoxicação por frutos do mar é rara e ocorre esporadicamente quando existe florescimento de algas em áreas onde os frutos do mar estão aglomerados. A intoxicação por frutos do mar é dividida em quatro tipos, três que são neurológicos e um que é gastrointestinal. A intoxicação por frutos do mar paralítica, que é a intoxicação por frutos do mar mais comum, é clinicamente indistinguível da intoxicação por tetrodotoxina, uma vez que se deve a outros bloqueadores de canais de sódio, incluindo saxitoxina e goniautoxinas. Apresenta uma elevada taxa de letalidade devido a paralisia respiratória. O tratamento é igual ao da intoxicação por tetrodotoxina. A intoxicação por frutos do mar neurotóxica é mais rara e é uma síndrome neuroexcitatória semelhante à ciguatera. O tratamento é de suporte.

A intoxicação por frutos do mar encefalopática foi reportada apenas uma vez na América do Norte. Resulta de ácido domoico e não possui tratamento específico. Diarreia devido a intoxicação por frutos do mar causa uma gastroenterite severa, que tem início rápido e pode ser grave, com perda de fluidos e choque hipovolêmico. O tratamento é de suporte com fluidoterapia agressiva.

Escombroide

Escombroide, que é semelhante a uma reação de hipersensibilidade aguda (Cap. 47), resulta da ingestão de peixe que contém concentrações elevadas de histamina.[17] As elevadas concentrações de histamina devem-se à deterioração durante o processo de armazenamento e transporte do peixe após este ser capturado. Os peixes mais frequentemente implicados são da família *Scombridae*, incluindo bonito, cavala, *wahoo* e atum.

As manifestações clínicas que se devem à histamina do peixe podem fazer lembrar uma reação de hipersensibilidade. Sinais e sintomas desenvolvem-se dentro de poucas horas e continuam durante cerca de 6 horas. Estes incluem eritema difuso, rubor, prurido e urticária com náusea, vômitos, dor abdominal e diarreia. Os casos mais graves podem-se manifestar com hipotensão, sibilos e broncospasmo. O diagnóstico clínico é confirmado por mensuração da histamina no peixe ingerido.

O tratamento é de suporte com fluidos intravenosos para desidratação e hipotensão. Antagonistas dos receptores H_1 e H_2 (p. ex., difenidramina, 25 a 50 mg via oral ou intravenosa; ranitidina, 150 mg via oral ou 50 mg intravenosa) devem ser administrados se necessário. Epinefrina raramente é necessária.

Outros Invertebrados Marinhos

O polvo-de-anéis-azuis na Austrália tem saliva que contém tetrodotoxina. As picadas causam efeitos semelhantes a intoxicação por tetrodotoxina. Caracóis são uma causa rara de envenenamento e suas picadas causam dor branda, dormência e, por vezes, paralisia parcial e completa. Em ambos os casos, o tratamento é de suporte, mas pode requerer ventilação mecânica.

Referência de Grau A

A1. de Silva HA, Pathmeswaran A, Ranasinha CD, et al. Low-dose adrenaline, promethazine, and hydrocortisone in the prevention of acute adverse reactions to antivenom following snakebite: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS Med*. 2011;8:e1000435.

A2. Maduwage K, Isbister GK. Current treatment for venom-induced consumption coagulopathy resulting from snakebite. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3220.

A3. Isbister GK, Buckley NA, Page CB, et al. A randomized controlled trial of fresh frozen plasma for treating venom-induced consumption coagulopathy in cases of Australian snakebite (ASP-18). *J Thromb Haemost*. 2013;11:1310–1318.

A4. Loten C, Stokes B, Worsley D, et al. A randomised controlled trial of hot water (45˚C) immersion versus ice packs for pain relief in bluebottle stings. *Med J Aust*. 2006;184:329–333.

A5. Schnorf H, Taurarii M, Cundy T. Ciguatera fish poisoning: a double-blind randomized trial of mannitol therapy. *Neurology*. 2002;58:873–880.

Referências Gerais

1. Kasturiratne A, Wickremasinghe AR, de Silva N, et al. The global burden of snakebite: a literature analysis and modelling based on regional estimates of envenoming and deaths. *PLoS Med*. 2008;5:e218.
2. Isbister GK, Fan HW. Spider bite. *Lancet*. 2011;378:2039–2047.
3. Isbister GK, Kiernan MC. Neurotoxic marine poisoning. *Lancet Neurol*. 2005;4:219–228.
4. Isbister GK, Brown SG, Page CB, et al. Snakebite in Australia: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust*. 2013;199:763–768.
5. van Helden DF, Thomas PA, Dosen PJ, et al. Pharmacological approaches that slow lymphatic flow as a snakebite first aid. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e2722.
6. Venomous snakes and antivenoms search interface. http://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database/snakeframeset.html. Accessed March 1, 2015.
7. Isbister GK. Procoagulant snake toxins: laboratory studies, diagnosis, and understanding snakebite coagulopathy. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35:93–103.
8. Mion G, Larreche S, Benois A, et al. Hemostasis dynamics during coagulopathy resulting from Echis envenomation. *Toxicon*. 2013;76:103–109.
9. Lavonas EJ, Khatri V, Daugherty C, et al. Medically significant late bleeding after treated crotaline envenomation: a systematic review. *Ann Emerg Med*. 2014;63:71–78.
10. Lavonas EJ, Ruha AM, Banner W, et al. Unified treatment algorithm for the management of crotaline snakebite in the United States: results of an evidence-informed consensus workshop. *BMC Emerg Med*. 2011;11:2.
11. Boels D, Hamel JF, Bretaudeau Deguigne M, et al. European viper envenomings: assessment of Viperfav and other symptomatic treatments. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012;50:189–196.
12. Schmitt C, De Haro L. Clinical marine toxicology: a European perspective for clinical toxicologists and poison centers. *Toxins (Basel)*. 2013;5:1343–1352.
13. Li L, McGee RG, Isbister G, et al. Interventions for the symptoms and signs resulting from jellyfish stings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD009688.
14. Clark RF, Girard RH, Rao D, et al. Stingray envenomation: a retrospective review of clinical presentation and treatment in 119 cases. *J Emerg Med*. 2007;33:33–37.
15. Isbister GK, Hooper JN. Clinical effects of stings by sponges of the genus Tedania and a review of sponge stings worldwide. *Toxicon*. 2005;46:782–785.
16. Pennotti R, Scallan E, Backer L, et al. Ciguatera and scombroid fish poisoning in the United States. *Foodborne Pathog Dis*. 2013;10:1059–1066.
17. Hungerford JM. Scombroid poisoning: a review. *Toxicon*. 2010;56:231–243.

No Brasil

Em todo o território nacional são encontrados cinco gêneros de serpentes peçonhentas: *Bothrops, Crotalus, Lachesis, Micrurus e Leptomicrurus*, responsáveis por pouco mais de 20.000 casos notificados anualmente (número provavelmente subestimado, dado que os acidentes por animais peçonhentos não são de notificação compulsória). Destes, 87% são acidentes botrópicos, 9% crotálicos, 3% laquéticos e 1% elapídicos. A letalidade geral, contando-se todas as espécies

peçonhentas, é de 0,3%, sendo maior para o gênero Crotalus (0,7%). Dentre os efeitos causados pela peçonha de elapídeos e crotalídeos, no Brasil não são observados a depressão miocárdica e o bloqueio atrioventricular, que podem estar presentes no envenenamento por serpentes do gênero Lachesis.

Com relação ao quadro clínico descrito para acidentes com serpentes com fosseta loreal, existem diferenças importantes no Brasil. Apenas as serpentes dos gêneros Bothrops e Lachesis, desse grupo, têm quadro clínico local como o descrito (e sistêmico um pouco diferente), sendo que os acidentes crotálicos (gênero Crotalus) do nosso meio não apresentam alteração local. Gengivorragia isolada decorrente de acidentes botrópicos, laquéticos ou crotálicos é comum, e não constitui em sinal de gravidade. No Brasil observa-se uma evolução diferente das alterações da coagulação após o tratamento com um antídoto Fab. A persistência ou a recorrência de distúrbios da coagulação não é esperada nos pacientes tratados com doses suficientes de antídoto, sendo que o tempo de coagulação (TC) constitui inclusive o principal controle do tratamento, devendo estar normalizado 24 horas após o término da administração deste. Essa variação em relação ao que é observado nos Estados Unidos pode se dever a diversos fatores, desde as diferenças existentes dentro de um mesmo gênero de serpentes presentes no Brasil ou nos Estados Unidos até à forma de fabricação e administração dos antídotos.

Em relação aos acidentes crotálicos no Brasil é importante ressaltar que as cascavéis encontradas em todo o território brasileiro provocam quadro clínico diferente do observado nos Estados Unidos, não apresentando alterações no local da picada (ou, no máximo, um discreto eritema e parestesia locais). As principais alterações sistêmicas observadas são: neurotoxicidade pré-sináptica, provocando paralisia muscular progressiva (iniciando-se pelo comprometimento dos pares cranianos, com ptose palpebral e oftalmoplegia) que pode chegar, nos casos mais graves, à insuficiência respiratória; miotoxicidade sistêmica (responsável por mialgia generalizada e mioglobinúria), que é um dos fatores que contribuem para a insuficiência renal aguda frequentemente observada; e incoagulabilidade sanguínea, presente em cerca de 40% dos pacientes.

A classificação de gravidade e a administração de antídotos em nosso meio seguem protocolos diferentes dos descritos para a América do Norte. No Brasil os antídotos (soros antibotrópico, antilaquético, anticrotálico, antielapídico e antibotrópico-laquético, fabricados a partir de frações de anticorpos equinos) são distribuídos gratuitamente pelo Ministério da Saúde aos locais de atendimento médico por todo o país. O Ministério da Saúde disponibiliza em seu site orientações para todos os animais peçonhentos e manuais específicos para o tratamento:

(http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/acidentes-por-animais-peconhentos)

No Estado de São Paulo a lista dos serviços de saúde com antídoto disponível pode ser encontrada na página do CVE na Internet (www.cve.saude.sp.gov.br). Pode-se também obter informações e orientações a respeito de acidentes por animais peçonhentos no Hospital Vital Brasil, do Instituto Butantan (São Paulo), por telefone, 24 horas por dia.

Bibliografia

Animais peçonhentos no Brasil – biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. São Paulo: Editora Sarvier; 2003.

Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos, FUNASA.

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/manu_peconhentos.pdf.

113

Rabdomiólise

Francis G. O'Connor

Patricia A. Deuster

Definição

Rabdomiólise, uma síndrome clínica aguda potencialmente fatal, reflete a dissolução e desintegração do músculo estriado, com liberação do conteúdo das células musculares na circulação sistêmica.[1] Mioglobinemia e mioglobinúria são sequelas frequentes. A destruição do músculo esquelético pode causar efeitos sistêmicos mediados por substâncias liberadas pelas células musculares afetadas (p. ex., mioglobina, cálcio, potássio). Azotemia pré-renal complicada pela toxicidade da mioglobina livre nos túbulos renais pode conduzir a lesão renal aguda (Cap. 120), que exacerba outras anormalidades metabólicas. No extremo, arritmias, causadas pela liberação do potássio intracelular e ácidos orgânicos, juntamente com hipocalcemia, podem ser fatais.

Epidemiologia

Na ausência de uma definição laboratorial amplamente aceita ou de critérios clínicos diagnósticos, a verdadeira incidência de rabdomiólise não é clara, mas cerca de 26.000 casos de internamento por rabdomiólise são vistos a cada ano nos Estados Unidos. O corpo militar norte-americano também reporta cerca de 400 casos anuais derabdomiólise por esforço.[2] Dos pacientes com rabdomiólise, entre 13% e 67% podem desenvolver lesão renal aguda, representando 5% a 10% de todos os casos de insuficiência renal aguda nos Estados Unidos.

Etiologia

Rabdomiólise é um distúrbio clínico complexo e multifatorial, com múltiplas causas potenciais, hereditárias e adquiridas (Tabela 113-1). Nos adultos urbanos, o abuso de álcool e outras drogas, compressão muscular e estado epiléptico são causas frequentes de rabdomiólise. Nos pacientes pediátricos, a causa mais frequente é o trauma, seguido por coma hiperosmolar não cetônico, miosite viral, distonia e hipertermia maligna. No entanto, rabdomiólise por esforço decorrente de exercício repetitivo é também uma preocupação em atletas jovens. De forma importante, reconhece-se cada vez mais que crianças e adolescentes com rabdomiólise recorrente tenham possivelmente distúrbios metabólicos hereditários.

Tabela 113-1

Causas hereditárias e adquiridas de rabdomiólise

HEREDITÁRIAS	ADQUIRIDAS
Glicolíticos/glicogenolíticos, p. ex., doença de McArdle (deficiência da miofosforilase)	Esforço, p. ex., exercício, estado de mal epiléptico, delírio, choque elétrico, estado de mal asmático, ressuscitação cardiopulmonar (ver também Tabela 113-2)
Oxidação de ácidos graxos, p. ex., deficiência de carnitina palmitoiltransferase II	Esmagamento, p. ex., peso externo, imobilidade prolongada, cirurgia bariátrica
Ciclo de Krebs, p. ex., deficiência de aconitase	Isquemia, p. ex., oclusão arterial, síndrome do compartimento, doença falciforme, coagulação intravascular disseminada
Via das pentoses fosfato, p. ex., deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase	Extremos de temperatura corporal, p. ex., febre, golpe de calor pelo esforço, queimaduras, hipertermia maligna, hipotermia, queimaduras por raio
Ciclo dos nucleotídeos de purinas, p. ex., deficiência de mioadenilato desaminase	Metabólica, p. ex., hipocalemia, hipernatremia ou hiponatremia, hipofosfatemia, pancreatite, cetoacidose diabética, acidose tubular renal, hipertireoidismo ou hipotireoidismo, estado hiperosmolar não cetônico
Cadeia respiratória mitocondrial, p. ex., deficiência de succinato desidrogenase	Substâncias químicas ou toxinas, p. ex., anticolinérgicos, anfetaminas, anti-histamínicos, arsênico, etanol, opiáceos, estatinas, cocaína, succinilcolina, halotano, corticosteroides, ciclosporinas, itraconazol, fenotiazinas, sais de banho, canabinoides sintéticos
Suscetibilidade a hipertermia maligna, p. ex., mutações de hipertermia maligna familiar (*RYR1*), distrofia miotônica, distrofias de Duchenne e de Becker	Infecções, p. ex., vírus Epstein-Barr, vírus da imunodeficiência humana, herpes simples, vírus da influenza A e B, *Borrelia burgdorferi*, tétano
Outros, p. ex., mioglobinúria familiar recorrente	Doenças inflamatórias e autoimunes, p. ex., polimiosite, dermatomiosite

Modificada e reproduzida com permissão de Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: a review. Muscle Nerve. 2002;25:332-347.

Drogas e Intoxicações

Entre intoxicações, que são uma causa frequente de rabdomiólise, as causas mais frequentes associadas a drogas ilegais são a cocaína e a heroína (Cap. 34), com quase 20% de *overdoses* de cocaína complicadas por rabdomiólise. Outras drogas recreacionais, tais como "sais de banho" (cujo primeiro ingrediente é a metilenedioxipirovalerona) e canabinoides sintéticos (ou "*spice*"), têm sido associadas a rabdomiólise.[3] Outras substâncias que podem induzir rabdomiólise incluem etanol (Cap. 33), anfetaminas, derivados de fenilalquilamina, cafeína e estatinas. Estatinas (Cap. 206) podem resultar em mialgias em mais de 10% dos pacientes que estão recebendo tratamento, mas as taxas reportadas de rabdomiólise induzida por estatinas variam de 0 a 2,2 casos por 1.000 pessoas/ano, com a cerivastatina sendo associada às taxas mais elevadas.[4] Os suplementos dietéticos, em particular aqueles com combinação de estimulantes, têm sido também associados a rabdomiólise e outras complicações.

Rabdomiólise por Esforço

A rabdomiólise pode, ainda, ser uma consequência do exercício excessivo,[5] exposição prolongada ao calor (Cap. 109), traço falciforme coexistente (Cap. 163) e do uso de suplementos dietéticos (p. ex., éfedra). Em uma série, 35 de 225.000 visitas ao departamento de emergência de um hospital de cuidados terciários foram por rabdomiólise por esforço. O valor médio de creatina quinase (CK) foi de 40.000 U/L, mas nenhum paciente desenvolveu lesão renal aguda. Em outra série de casos, 57% dos participantes de uma ultramaratona tiveram evidência de mioglobinemia, mas nenhum progrediu para lesão renal aguda. A rabdomiólise por esforço tem sido também diagnosticada no contexto de outros esportes (p. ex., beisebol, futebol, *track*, *wrestling*), mas nenhum teve maior frequência do que a observada nas provas de resistência prolongada (*endurance*).

Entre os militares, rabdomiólise aguda por esforço ocorre em 2% a 40% dos indivíduos que realizam treino básico, normalmente durante os primeiros 6 dias. A resolução da mioglobinúria normalmente ocorre após 2 a 3 dias, com melhoria clínica dentro de 1 semana. Fatores de risco consistentes para rabdomiólise por esforço são níveis baixos de preparo físico e introdução precoce de exercícios repetitivos (p. ex., agachamentos, flexões, abdominais). Apesar de a maioria dos casos ser autolimitada, sem evidência em longo prazo de lesão renal ou muscular, pacientes que demonstram sinais sistêmicos, achados clínicos generalizados ou lesão renal aguda com frequência têm miopatia metabólica subjacente. Importante, 25% de todos os casos de insolação (golpe de calor) nos militares, entre 1980 e 2000, foram associados à rabdomiólise; lesão renal aguda desenvolveu-se em 33%. Uma revisão retrospectiva de mortes numa população em estágio de base militar encontrou um risco aumentado para morte súbita devido a exercício, não traumática, em afro-americanos com traço falciforme; várias mortes foram associadas à rabdomiólise fulminante por esforço.

As características do exercício extremo no serviço militar transitam para a população de presos e funcionários públicos socorristas. O exercício repetitivo não supervisionado em populações de prisioneiros pode conduzir a rabdomiólise por esforço. Entre os bombeiros da cidade de Nova Iorque, 32 dos 16.506 candidatos (0,2%) foram hospitalizados por rabdomiólise por esforço após um teste de aptidão física, com quatro precisando de hemodiálise. Em um grupo de 50 futuros agentes da polícia de Massachusetts, 13 estagiários foram hospitalizados por rabdomiólise de esforço e tinham níveis de CK superiores a 32.000 U/L; seis necessitaram de diálise e um morreu 44 dias mais tarde como resultado de complicações de insolação, rabdomiólise por esforço e insuficiência renal e hepática.

Biopatologia

Fisiopatologia

A via final comum para todos os casos de rabdomiólise é a lesão direta ou indireta ou destruição de células musculares, com deslocamento do seu conteúdo intracelular para o fluido extracelular, para a circulação, ou para ambos (E-Fig. 113-1). A função celular é criticamente dependente da relação entre as concentrações intracelulares de cálcio (Ca^{2+}) e sódio (Na^{+}). A Na^{+},K^{+}-ATPase do sarcolema regula as concentrações de Ca^{2+} extracelular pela troca de Na^{+} por Ca^{2+} através do sarcolema. Uma concentração de Na^{+} intracelular baixa cria um gradiente que resulta ativamente em efluxo de Ca^{2+}, que é trocado por íons Na^{+}. Esse processo mantém os níveis de Ca^{2+} intracelular abaixo do Ca^{2+} extracelular em várias ordens de magnitude.

Quando a célula é submetida a estresse mecânico, os canais ativados pelo estiramento no sarcolema podem abrir e causar influxo de Na^{+} e Ca^{2+}. Com Ca^{2+} intracelular excessivo, diversos processos patológicos são iniciados: contração persistente de miofibras, depleção de trifosfato de adenosina (ATP), produção de radicais livres, ativação de moléculas vasoativas, liberação de proteases e, por último, morte celular. Morte celular é seguida por invasão de neutrófilos, que amplificam o dano através da liberação de proteases e produção aumentada de radicais livres. Em vez de necrose simples, desenvolve-se uma reação inflamatória miolítica, autossustentada.

A rabdomiólise pode ser ainda mais complicada por lesão de reperfusão e síndrome de compartimento. Na lesão de reperfusão, a restauração do fluxo vascular após um período prolongado de isquemia resulta na liberação de neutrófilos ativados em combinação com oxigênio em abundância, o que contribui para o desenvolvimento de radicais livres altamente reativos. Visto que a maioria dos grupos musculares está contida dentro de compartimentos fasciais rígidos, a rabdomiólise pode precipitar rapidamente uma síndrome de compartimento aguda secundária. O edema associado ao tecido traumatizado pode também aumentar a pressão intracompartimental, que pode provocar dano adicional, comprometendo o fluxo sanguíneo arterial e venoso. Assim, a síndrome compartimental pode resultar similarmente em rabdomiólise.

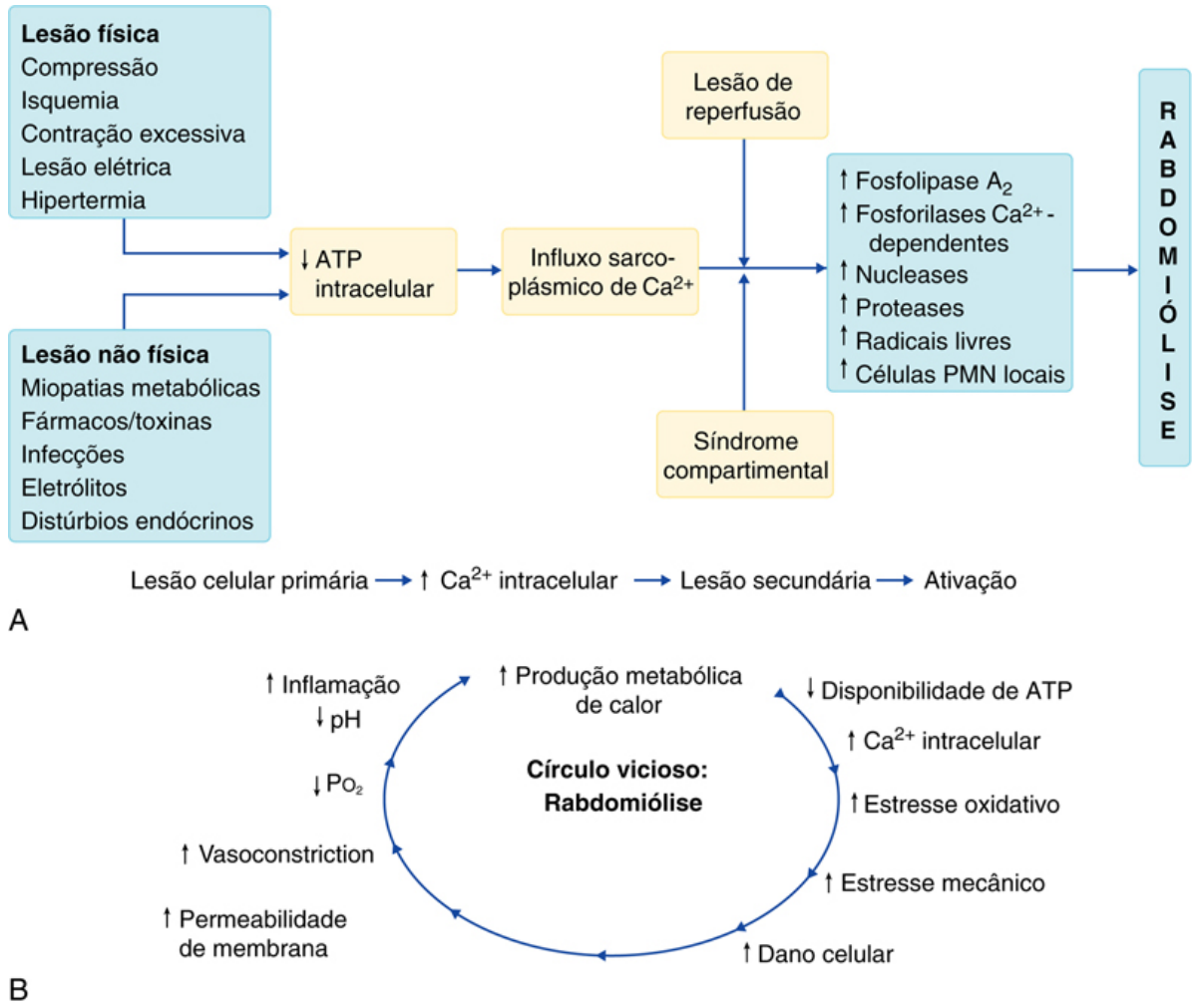

E-FIGURA 113-1 A, Patogênese da rabdomiólise. B, Círculo vicioso da rabdomiólise. ATP = trifosfato de adenosina; PMN = polimorfonuclear.

Rabdomiólise Hereditária e Adquirida

A rabdomiólise pode ser classificada como hereditária ou adquirida (Tabela 113-1). Pacientes que têm episódios recorrentes de níveis elevados de CK no sangue, deflagrados por baixos níveis de estresse ou exercício, devem ser avaliados para miopatia metabólica. Uma série de vias que conduzem à formação de ATP pode ser destruída por defeitos genéticos (p. ex., distúrbios hereditários da glicogenólise, glicólise e metabolismo dos lipídios e purinas). Em uma série de 77 pacientes

submetidos a biópsia por mioglobinúria idiopática, 47% tinham defeitos enzimáticos; os distúrbios mais comuns foram deficiências da carnitina palmitoiltransferase II e miofosforilase. Trabalhos recentes sugerem que deficiências de carnitina palmitoiltransferase, maltase ácida e lipina são causas comuns de rabdomiólise.

Rabdomiólise Hereditária

A hipertermia maligna (Caps. 432 e 434) é um distúrbio farmacogenético potencialmente fatal, heterogêneo, deflagrado por anestésicos voláteis em indivíduos predispostos. O distúrbio é mais frequentemente hereditário, com padrão autossômico dominante. Evidência de estudos moleculares indica que 25% dos pacientes suscetíveis à hipertermia maligna têm mutações do gene receptor rianodina (*RYR1*), que codifica a proteína para um dos primeiros canais de liberação de Ca^{2+} envolvidos na deflagração da contração muscular. Quando um paciente suscetível é exposto a um agente anestésico ativador, a liberação excessiva de Ca^{2+} no mioplasma conduz a um estado hipermetabólico manifestado por hipercapnia, taquicardia e acidose metabólica. Embora uma predisposição genética a hipertermia maligna possa ser relacionada a uma predisposição para rabdomiólise por esforço e lesão pelo calor induzida pelo exercício, essa associação não foi provada.

Rabdomiólise Adquirida

Substâncias Químicas e Toxinas

Substâncias químicas e toxinas são também causas comuns de rabdomiólise, operando através de uma variedade de mecanismos, incluindo toxicidade membranar direta (p. ex., herbicidas), transtorno metabólico indireto (p. ex., anticolinérgicos), isquemia (p. ex., cocaína) e agitação (p. ex., cicuta).[6] As substâncias mais frequentemente citadas que precipitam a rabdomiólise são álcool, estatinas, cocaína, anfetaminas e fenotiazinas, apesar de as novas drogas sintéticas (*spice*, sais de banho) estarem também implicadas. Álcool pode induzir rabdomiólise através da combinação de mecanismos, incluindo imobilização, miotoxicidade direta e distúrbios eletrolíticos. Estatinas, que inibem a 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, podem ser diretamente miotóxicas e parecem desencadear aumentos sustentados do Ca^{2+} intracelular. Embora os mecanismos precisos subjacentes à miopatia induzida por estatinas não sejam muitas vezes compreendidos por completo, podem ser agravados pela administração concomitante dos inibidores do citocromo P-450 3A4 (p. ex., itraconazol, eritromicina, ciclosporina, danazol) e fibratos, bem como por exercício físico, ingestão excessiva de álcool e comorbidades médicas preexistentes. Anfetaminas e fenotiazinas podem conduzir a um quadro clínico de rabdomiólise por meio da síndrome da serotonina (Cap. 434) e síndrome maligna dos neurolépticos (Cap. 418), respectivamente. O mecanismo pelo qual os sais de banho conduzem a rabdomiólise pode ser toxicidade muscular direta, hipertermia grave ou distúrbios eletrolíticos.

Infecções

As infecções virais ou bacterianas podem deflagrar rabdomiólise. Quer a invasão celular quer a produção de várias toxinas podem precipitar rabdomiólise induzida por infecção. Influenza A e B (Cap. 364) são as causas virais mais comuns, seguidas pelo vírus da imunodeficiência humana (Cap. 386), vírus coxsackie (Cap. 379) e vírus Epstein-Barr (Cap. 377). Os organismos bacterianos mais frequentes que induzem rabdomiólise são espécies de *Legionella* (Cap. 314), seguidas por *Francisella tularensis* (Cap. 311) e *Streptococos pneumoniae* (Cap. 289). Lesão renal aguda desenvolve-se em aproximadamente 57% (33% a 100%) e 34% (0% a 100%) de casos bacterianos e virais de rabdomiólise, respectivamente.

Trauma

Trauma é a causa mais comum de rabdomiólise. Guerra, desastres naturais e acidentes de tráfego e ocupacionais são causas frequentes de "síndrome de lesão por esmagamento" induzida por trauma (Cap. 111). Outras causas menos frequentes de rabdomiólise induzida por trauma ou compressão incluem luta contra as restrições, golpes diretos, abuso de crianças, tortura, imobilização prolongada (p. ex., anestesia, coma, estupor induzido por drogas ou álcool) e cirurgia bariátrica e outros tipos de cirurgia. O mecanismo primário da rabdomiólise induzida pela síndrome de esmagamento e compressão é a reperfusão do tecido lesionado após um período de isquemia.

A rabdomiólise por esforço pode resultar de exercício excessivo em indivíduos bem ou mal preparados fisicamente, em particular atividades de base excêntrica (contrações de estiramento, como abaixar um peso), mas pode também ser desencadeada pelo exercício em combinação com o estresse térmico, traço falciforme ou altitude ou pelo uso de medicamentos (p. ex., anticolinérgicos) ou suplementos dietéticos (p. ex., cafeína, éfedra). O espectro de rabdomiólise por esforço é amplo e pode variar desde um evento subclínico a um colapso catastrófico e morte; mecanismos subjacentes podem ser mecânicos ou metabólicos na natureza, mas todos estão associados a concentrações de Ca^{2+} mioplásmico elevadas.

Uma série de poliformismos genéticos subjacentes e distúrbios hereditários esá associada à rabdomiólise por esforço (Tabela 113-2).[7] Múltiplas mutações na carnitina palmitoiltransferase II e em genes da miofosforilase foram encontradas, e apesar de cada mutação ter sido associada a mioglobinúria induzida pelo exercício, as mutações sozinhas podem não explicar os episódios clínicos. Mutações e variantes no gene do receptor da rianodina 1 (*RYR1*), que são comuns na hipertermia maligna (Cap. 432), foram também encontradas em pessoas com rabdomiólise por esforço. Outros polimorfismos de nucleotídeo único associados a rabdomiólise por esforço grave são encontrados em genes codificando isoformas de CK muscular (*CKMM* NcoI), α-actinina-3 (*ACTN3* R577X) ou miosina quinase de cadeia leve (*MYLK* C37885A). No entanto, os dados são insuficientes para utilizar essas ou outras variantes a fim de prever a suscetibilidade clínica individual à rabdomiólise induzida por infecção, toxina, exercício ou por drogas.

Tabela 113-2

Mutações genéticas/variantes associadas a rabdomiólise por esforço

GENE	
Receptor de rianodina 1	*RyR1*
Mioadenilato desaminase	*AMPDA1*
Carnitina palmitoiltransferase II	*CPT2*
Miofosforilase	*PYGM*
Fosfofrutoquinase	*PFKM*
Fosforilase *b* quinase	*PHKA 1*
Acil CoA desidrogenase de cadeia longa	*ACAD9*
Fosfoglicerato mutase	*PGAMM*
Fosfoglicerato quinase	*PGK1*
Lactato desidrogenase	*LDHA*
Citocromo *c* oxidase	*COX I, II* e *III*
Citocromo *b* (complexo III)	*CYTB*
RNAt mitocondrial	*Mt-tRNA*
β-Sarcoglicano	*SGCB*
DNA mitocondrial	*MT-CO2*

Manifestações clínicas

As manifestações clássicas de rabdomiólise incluem mialgia aguda e pigmentúria como resultado de mioglobinúria em associação com enzimas musculares séricas elevadas (CK em particular). No entanto, muitas características clínicas são inespecíficas, e evolução e sinais iniciais, sintomas e alterações laboratoriais são claramente

dependentes da causa subjacente e da gravidade do evento.

A rabdomiólise pode ser acompanhada por características locais e sistêmicas. Características locais, geralmente observadas na área dos grupos musculares traumatizados, podem ocorrer dentro de horas após o trauma e incluem dor muscular, desconforto e edema. As características sistêmicas incluem urina com coloração de chá, calafrios, febre e mal-estar. Nos casos extremos, pacientes queixam-se de náusea e vômitos e demonstram confusão, agitação ou delírio. Quando características sistêmicas como calafrios, febre, mal-estar ou envolvimento muscular generalizado são observadas, uma miopatia metabólica subjacente deve ser considerada.

Achados clínicos podem também incluir síndrome do compartimento, que pode ocorrer em grupos musculares revestidos por fáscia, especialmente da perna, antebraço e grupos musculares comprimidos. Alterações sensoriais causadas por compressão de nervos são uma manifestação precoce de síndrome do compartimento; a perda do pulso como resultado de comprometimento vascular é um achado tardio. Se a síndrome do compartimento não for tratada dentro de 6 a 8 horas, podem ocorrer isquemia muscular e lesão dos nervos irreversíveis.

Os achados laboratoriais estão relacionados com o grau de envolvimento muscular. Achados precoces incluem níveis sanguíneos elevados de CK, mioglobina, potássio, ureia e fósforo. Níveis de CK normalmente atingem o pico 2 a 5 dias após o insulto inicial; níveis superiores a 15.000 U/L têm maior probabilidade de estar associados a lesão renal aguda do que níveis mais baixos.[8] Hipocalcemia causada pelo influxo e deposição de Ca^{2+} no tecido muscular lesionado pode acompanhar a rabdomiólise. Além disso, acidose metabólica com hiato aniônico (*anion gap*) pode-se desenvolver devido à liberação de ácidos orgânicos pelo músculo lesionado. Com a resolução da rabdomiólise, o Ca^{2+} sequestrado pode ser liberado de volta na circulação e causar hipercalcemia.

Diagnóstico

Níveis de Creatina Quinase

Um diagnóstico de rabdomiólise é feito quando existe evidência clínica de mionecrose e liberação do conteúdo das células musculares na circulação sistêmica, incluindo mioglobina, creatinina, CK, ácidos orgânicos, potássio, aldolase, lactato desidrogenase e hidroxibutirato desidrogenase. O subtipo de músculo esquelético CK-MM está abundantemente presente no músculo esquelético, sendo liberado em resultado da destruição muscular. Níveis séricos superiores a 100.000 U/L não são incomuns na rabdomiólise. CK é o marcador mais frequentemente usado para diagnosticar rabdomiólise, uma vez que permanece em circulação por mais tempo do que a mioglobina e pode ser detectado de forma fácil e eficiente. Não existe atualmente uma definição clínica ou laboratorial de rabdomiólise universalmente aceita, mas elevações de CK variando entre mais de cinco vezes a mais de 50 vezes o limite superior do normal, bem como diferentes requisitos para a elevação da creatinina sérica, foram propostas. Sexo, etnia e níveis de atividade física basais afetam os valores de CK individuais basais de forma importante. Por exemplo, homens afro-americanos e jovens atletas têm os níveis basais mais elevados de CK, enquanto mulheres não afro-americanas têm os mais baixos. Assim, os fatores modificadores como sexo, etnia e exercício físico devem ser considerados quando CK é usada para diagnóstico de rabdomiólise. Em geral, níveis excessivos de CK de pelo menos cinco vezes o normal, em combinação com apresentação clínica apropriada, são aceitos como evidência da lise muscular, que pode ser consistente com o diagnóstico de rabdomiólise.

Teste da Mioglobina

Dado que a mioglobinúria não ocorre na ausência de rabdomiólise, a mioglobina deveria ser o marcador mais específico de rabdomiólise. No entanto, mensurar a mioglobina sérica ou urinária é problemático e nem sempre consistente. Uma vez que a mioglobina está normalmente ligada às globulinas do plasma, apenas uma pequena fração da mioglobina que é liberada na circulação atinge os glomérulos. Na presença de dano muscular grave, níveis sanguíneos de mioglobina ultrapassam a capacidade de ligação às proteínas circulantes, e assim a mioglobina livre atinge os glomérulos e eventualmente os túbulos renais. Elevações na mioglobina sérica ocorrem antes da subida da CK sérica, mas a cinética de eliminação da mioglobina sérica é mais rápida do que a da CK, o que torna o aumento frequentemente evanescente da mioglobina sérica um marcador menos confiável de lesão muscular. Além disso, o fígado pode rapidamente metabolizar a mioglobina.

Uma vez que a maioria dos laboratórios testa a mioglobina na urina não mais frequentemente do que uma vez por dia, a mioglobina urinária não é um preditor nem oportuno nem preciso de lesão renal aguda.[9] Apesar disso, o rastreio urinário para rabdomiólise pode ser realizado por fita reagente. A porção ortotoluidina das fitas reagentes urinárias fica azul na presença de hemoglobina ou mioglobina; dessa forma, se o sedimento urinário não contiver eritrócitos, podemos assumir, em contexto clínico apropriado, que uma leitura positiva numa fita reagente reflete a presença de mioglobina.

Outros Testes Laboratoriais

Outros achados laboratoriais associados a rabdomiólise aguda podem incluir hipocalcemia ou hipercalcemia, hiperfosfatemia, acidose metabólica (lática), trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada. A biópsia muscular não é necessária para o diagnóstico de rabdomiólise, mas pode ser confirmatória especialmente em casos de rabdomiólise recorrente ou quando o diagnóstico não é claro. A avaliação histopatológica normalmente demonstra necrose muscular, perda dos núcleos das células e estrias musculares na ausência de células inflamatórias.

Diagnóstico Diferencial

O achado clínico de edema muscular ou fraqueza muscular aguda (ou ambos) com urina marrom-avermelhada nem sempre é resultado de rabdomiólise, e o médico clínico examinador deve ser cuidadoso ao escrutinar toda a informação. O diagnóstico diferencial inclui distúrbios que podem afetar indiretamente os miócitos, tais como síndrome de Guillain-Barré e paralisia periódica. A síndrome de Guillain-Barré (Cap. 420) difere da rabdomiólise na medida em que é caracterizada por polineuropatia fulminante, normalmente após um antecedente de infecção viral. A paralisia periódica (Cap. 421) é muitas vezes associada a distúrbios eletrolíticos transitórios e é distinguida da rabdomiólise, na qual a maioria dos casos se seguem a períodos de repouso ou sono.

Mioglobinúria causa a coloração marrom-avermelhada da urina, mas a urina da coloração do chá ou de refrigerante tipo cola não indica necessariamente presença de mioglobina. Outras condições associadas a descoloração da urina incluem hemoglobinúria decorrente de hemólise, doença renal intrínseca, porfiria, glomerulonefrite aguda, "pseudonefrite atlética" e fatores externos como ingestão de beterraba e diversos fármacos (p. ex., fenitoína, rifampicina, riboflavina ou vitamina B_2).

O diagnóstico de rabdomiólise está completo quando o médico determina a causa. Esse passo, apesar de ser frequentemente estabelecido durante a história e exame físico, pode necessitar de avaliação diagnóstica adicional após iniciação do tratamento clínico durante a fase aguda. Indivíduos com rabdomiólise recorrente, uma história familiar positiva de rabdomiólise ou hipertermia maligna, tolerância baixa ao exercício, ausência de causa aparente ou uma forma fulminante ou explosiva de rabdomiólise parecem requerer mais investigação.

Testes podem incluir teste não isquêmico do antebraço, que envolve exercício isométrico a 70% da contração voluntária máxima durante 30 segundos sob condições não isquêmicas; eletromiografia; análises sanguíneas mais em profundidade para enzimas musculares (p. ex., miopatias mitocondriais [Cap. 421], defeitos no transporte de ácidos graxos [Cap. 421], doença do armazenamento de glicogênio [Cap. 207], doenças associadas a mioglobinúria); biópsia muscular para investigar miopatias metabólicas específicas e outras enzimas ou defeitos genéticos; ou qualquer combinação de tais testes. O teste de exercício do antebraço pode ajudar a identificar as causas genéticas e metabólicas de rabdomiólise. Pacientes que tenham tido um episódio de hipertermia maligna ou doença do calor associada a exercício podem ser candidatos a um teste de contratura muscular com halotano e cafeína, que avalia a força produzida por amostra de músculo biopsiada após exposições separadas a cafeína, halotano e cafeína/halotano no laboratório. Fibras musculares perfundidas isoladas devem demonstrar um aumento na tensão de pelo menos 0,2 g quando expostas a 2 mM de cafeína ou pelo menos 0,7 g de tensão após exposição a halotano a 3%. Adicionalmente, a investigação genética de mutações do gene receptor *RYR1* pode ser necessária.

Prevenção

Abordagens para prevenção da rabdomiólise induzida por infecções, medicações, toxinas, estresse pelo calor ou exercício podem emergir no futuro, mas orientações atuais, não definitivas, podem ser apresentadas. Para prevenir lesão muscular adicional, o fluxo sanguíneo às áreas isquêmicas deve ser imediatamente restaurado a fim de minimizar o dano de isquemia-reperfusão.

Tratamento

O tratamento da rabdomiólise inicia-se com uma história e exame físico cuidadoso para identificar e abordar qualquer doença subjacente. Sinais vitais, débito urinário, eletrólitos séricos e níveis de CK devem ser obtidos assim que possível. Pacientes necessitam de tratamento agressivo precoce para preservar a função renal

(Tabela 113-3). Observação cautelosa e tratamento de potenciais complicações precoces e tardias são críticos, e monitoramento nos cuidados intensivos pode ser necessário.

Tabela 113-3

Passos na prevenção e tratamento da lesão renal aguda induzida por rabdomiólise

Verificar o estado do volume extracelular, pressão venosa central e débito urinário.*
Medir os níveis séricos de creatina quinase. A mensuração de outras enzimas musculares (mioglobina, aldolase, lactato desidrogenase, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase) acrescenta poucas informações relevantes ao diagnóstico ou tratamento.
Medir os níveis de creatinina plasmática e urinária, potássio e sódio, nitrogênio ureico sérico; cálcio total e ionizado, magnésio e fósforo; e ácido úrico e albumina. Avaliar o estado acidobásico, hemograma e a coagulação.
Realizar um teste com fita reagente urinária e examinar o sedimento urinário.
Iniciar a reposição de volume com soro fisiológico imediatamente a uma taxa de cerca de 400 mL/h (200 a 1.000 mL/h, dependendo do peso do paciente, do cenário e da gravidade) e monitorar a evolução clínica ou a pressão venosa central.
Débito urinário-alvo de, aproximadamente, 3 mL/kg do peso corporal/h (200 a 300 mL/h).
Verificar os níveis de potássio sérico com frequência.
Corrigir a hipocalcemia apenas se for sintomática (p. ex., tetania, crises convulsivas) ou se ocorrer hipercalemia grave.
Investigar a causa de rabdomiólise.
Considerar tratamento com bicarbonato. Verificar o pH da urina: se <6,5, alternar cada litro de solução salina normal com 1 L de dextrose a 5% ou solução salina a 0,45% mais 100 mmol de bicarbonato. Evitar soluções contendo potássio e lactato.
Considerar o tratamento com manitol (até 200 g/dia; dose cumulativa de até 800 g). Verificar a osmolalidade plasmática e calcular o hiato osmolar plasmático (Cap. 120). Descontinuar se diurese (>20 mL/h) não for estabelecida.
Manter a depleção de volume até que a mioglobinúria seja eliminada (como evidenciado pela urina límpida ou teste com fita reagente urinária que é negativo para o sangue).
Considerar a terapia de substituição renal se houver hipercalemia resistente (>6,5 mmol/L), sintomática (conforme avaliado por eletrocardiograma), níveis séricos de potássio aumentando rapidamente, oligúria (<0,5 mL de urina/kg/h durante 12 horas), anúria, sobrecarga de volume ou acidose metabólica resistente (pH <7,1).

Modificada de Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2009;361:62-72.

* Em caso de síndrome de esmagamento (p. ex., terremoto, desabamento de construção, cirurgia bariátrica), instituir imediatamente reposição de volume agressiva antes de remover o paciente se o nível de creatina quinase é >15.000 U/L.

Hidratação

Hidratação é a pedra basilar na preservação da função renal em pacientes com rabdomiólise, e o atraso na administração de fluido por mais de 6 horas aumenta o risco de lesão renal aguda. A hidratação em regime de internamento está indicada em vítimas de colapso, trauma ou lesão pelo calor do exercício, bem como para pacientes que têm sintomas moderados precoces, mais do que elevações ligeiras da CK ou níveis séricos anormais de creatinina, potássio, cálcio, fosfato ou bicarbonato. Em adultos, o débito urinário-alvo é de 300 mL/h durante pelo menos 24 horas para prevenir lesão renal aguda. Hidratação é atingida por administração agressiva de fluidos isotônicos intravenosos, a uma taxa que resulta em débito urinário de 200 a 300 mL/h até os níveis de CK começarem a descer. Se a ressuscitação por fluidos falhar em corrigir hipercalemia e acidose intratáveis, deve ser considerada terapia de substituição renal (Cap. 120). Por comparação, adultos com sintomas brandos e níveis séricos de CK inferiores a 3.000 U/L são considerados como estando em baixo risco e podem ser tratados em ambulatório com hidratação oral vigorosa, atividade física limitada e seguimento minucioso.

Medidas Terapêuticas Específicas

A alcalinização da urina diminui a formação de cilindros, minimiza o efeito tóxico da mioglobina nos túbulos renais, inibe a peroxidação dos lipídios e diminui o risco de hipercalemia. No entanto, a terapia com bicarbonato pode causar precipitação de cálcio nos tecidos moles e contribuir para um estado hiperosmolar. Manitol é um diurético osmótico, expansor de volume e varredor (*scavenger*) de radicais livres, mas deve ser usado apenas depois de a função renal adequada ter sido estabelecida, devendo ser utilizado com maior precaução em pacientes com função cardíaca marginal. Até o momento, não existe evidência que demonstre que a adição de bicarbonato de sódio ou manitol é superior à fluidoterapia isolada.[8] O bicarbonato de sódio deve ser utilizado apenas em pacientes com evidência de acidose sistêmica, e o manitol deve ser usado apenas quando é necessário para manter o débito urinário de 300 mL/h.

Deposição de cálcio, que ocorre precocemente na rabdomiólise, está diretamente relacionada ao grau de destruição muscular e à administração de cálcio. Além disso, a reversão precoce da hipocalcemia na evolução do paciente pode piorar a calcificação ectópica e exacerbar a hipercalcemia durante a fase de resolução.[10]Consistentemente, hipocalcemia deve ser tratada apenas quando os pacientes desenvolvem sintomas clínicos, sinais de tetania ou hipercalemia grave.

Manejo da Síndrome do Compartimento

A síndrome do compartimento (Cap. 111) é uma complicação tardia bem descrita, bem como uma causa potencial de rabdomiólise. A síndrome do compartimento pode ocorrer como consequência direta de lesão muscular associada a permeabilidade vascular aumentada, ressuscitação por fluidos agressiva ou restauração da reperfusão. A síndrome do compartimento deve ser suspeitada quando os músculos estão tensos e edemaciados, os níveis de CK previamente diminuídos começam a subir ou ocorre comprometimento neurovascular. Nesses casos, as pressões de compartimento devem ser medidas; se as pressões excederem 30 mmHg, fasciotomia imediata deve ser considerada. No entanto, uma vez que a fasciotomia tardia (>12 horas após o início dos sintomas) pode converter uma lesão fechada numa ferida aberta e, assim, aumentar o risco de infecção incontrolável, a fasciotomia tardia está relativamente contraindicada.

Manejo da Lesão de Esmagamento

Para vítimas de lesão por esmagamento (Cap. 111) é recomendada hidratação agressiva no local com solução salina normal intravenosa. No dano massivo, pode ser necessária amputação de extremidade para proteger a saúde global do paciente. O *Mangled Extremity Severity Score* pode identificar extremidades não viáveis, com base no grau de lesão do esqueleto e tecido mole, pressão sanguínea do paciente, presença de pulso palpável e idade (ver http://www.mdcalc.com/mangled-extremity-severity-score-mess-score/).

Hipertermia Maligna

Rabdomiólise causada por hipertermia maligna (Cap. 432) requer diagnóstico rápido e tratamento agressivo. Anestésicos devem ser descontinuados e o paciente deve ser tratado com dantroleno sódico, 2,5 a 4 mg/kg intravenoso, seguido de cerca de 1 mg/kg a cada 4 horas por mais de 48 horas para evitar recrudescência.

Prognóstico

A consequência mais grave de rabdomiólise é a lesão renal aguda, que ocorre em até 67% de todos os casos, independentemente da causa. Preditores de risco da necessidade de terapia de substituição renal ou morte em pacientes com rabdomiólise incluem idade superior a 50 anos; nível de creatinina sérica inicial de 1,4 mg/dL ou superior; nível sérico de cálcio inicial abaixo de 7,5 mg/dL; nível sérico de fosfato inicial acima de 4,0 mg/dL; nível sérico de bicarbonato inicial abaixo de 19 mEq/L; e outra causa além de síncope, convulsões, exercício, estatinas ou miosite.[11] As taxas do evento variam entre 0% em pacientes com nenhum desses critérios e 20% ou mais em pacientes com quatro ou mais critérios. Na síndrome do compartimento, um período de isquemia com duração superior a 6 horas está associado a mau prognóstico.

O prognóstico dos pacientes com rabdomiólise melhora significativamente quando o tratamento é iniciado logo após o diagnóstico. Com episódios brandos, o prognóstico é usualmente excelente, e o paciente pode regressar às atividades normais dentro de várias semanas após normalização dos níveis de CK. Contudo, alguns pacientes não regressam ao normal e continuam a experienciar fadiga extrema e dor muscular com o exercício. Esses pacientes necessitam de avaliação adicional (teste não isquêmico do antebraço, eletromiografia, painel enzimático para doença muscular, biópsia muscular; Cap. 421) para determinar a existência de miopatia metabólica

subjacente. Os resultados desses testes irão ajudar a determinar recomendações futuras, mas a tolerância e resposta do paciente à luz e ao exercício mais vigoroso são fatores importantes. A maioria das autoridades concorda que a rabdomiólise induzida por estatinas é uma indicação para descontinuação do seu uso.

Referências Gerais

1. Zimmerman JL, Shen MC. Rhabdomyolysis. *Chest*. 2013;144:1058–1065.
2. Update: Exertional rhabdomyolysis, active component, U.S., Armed Forces 2008-2012. *MSMR*. 2013;120:21–24.
3. Ross EA, Reisfield GM, Watson MC, et al. Psychoactive "bath salts" intoxication with methylenedioxypyrovalerone. *Am J Med*. 2012;125:854–858.
4. Auer J, Sinzinger H, Franklin B, et al. Muscle- and skeletal-related side-effects of statins: tip of the iceberg? *Eur J Prev Cardiol*. 2014: [Epub ahead of print].
5. Szczepanik ME, Heled Y, Capacchione J, et al. Exertional rhabdomyolysis: identification and evaluation of the athlete at risk for recurrence. *Curr Sports Med Rep*. 2014;13:113–119.
6. Pasnoor M, Barohn RJ, Dimachkie MM. Toxic myopathies. *Neurol Clin*. 2014;32:647–670.
7. Deuster PA, Contreras-Sesvold CL, O'Connor FG, et al. Genetic polymorphisms associated with exertional rhabdomyolysis. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113:1997–2004.
8. Scharman EJ, Troutman WG. Prevention of kidney injury following rhabdomyolysis: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2013;47:90–105.
9. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2009;361:62–72.
10. Graziani G, Calvetta A, Cucchiari D, et al. Life-threatening hypercalcemia in patients with rhabdomyolysis-induced oliguric acute renal failure. *J Nephrol*. 2011;24:128–131.
11. McMahon GM, Zeng X, Waikar SS. A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1821–1827.

SEÇÃO XI

Doenças renais e geniturinárias

Capítulo 114: Abordagem do paciente com doença renal
Capítulo 115: Estrutura e função dos rins
Capítulo 116: Distúrbios da homeostase do sódio e da água
Capítulo 117: Distúrbios do potássio
Capítulo 118: Distúrbios do equilíbrio acidobásico
Capítulo 119: Distúrbios de magnésio e fósforo
Capítulo 120: Lesão renal aguda
Capítulo 121: Doenças glomerulares e síndromes nefróticas
Capítulo 122: Nefrite tubulointersticial
Capítulo 123: Uropatia obstrutiva
Capítulo 124: Diabetes e rim
Capítulo 125: Doenças vasculares do rim
Capítulo 126: Nefrolitíase
Capítulo 127: Doenças císticas do rim
Capítulo 128: Nefropatias hereditárias e anomalias de desenvolvimento do trato urinário
Capítulo 129: Hiperplasia benigna da próstata e prostatite
Capítulo 130: Doença renal crônica
Capítulo 131: Tratamento da insuficiência renal irreversível

Abordagem do paciente com doença renal

Donald W. Landry

Hasan Bazari

As funções proeminentes do rim incluem a excreção de produtos nitrogenados; a regulação da excreção de água, sódio, potássio e ácidos; e a síntese de uma variedade de hormônios, incluindo a 1,25-di-hidroxivitamina D, eritropoietina e renina. A produção renal de um ultrafiltrado sem proteínas e sem células é unicamente responsável pela excreção de produtos azotados. A abordagem do paciente com doença renal centra-se grandemente no distúrbio da ultrafiltração, e não nos defeitos do processamento tubular renal de cada um dos íons, da água ou dos ácidos. Um paciente pode ter, por exemplo, um defeito isolado na excreção ácida (Cap. 118), mas, neste caso, a "abordagem do paciente" é centrada na avaliação da acidose metabólica, uma alteração para a qual o rim é um dentre as muitas causas que fazem parte do diagnóstico diferencial. Por outro lado, a lesão renal aguda (Cap. 120) e doença renal crônica (Cap. 130) referem-se específica e exclusivamente aos defeitos na função de filtração do rim. No contexto de filtração diminuída, muitas das funções individuais podem também falhar (p. ex., síntese hormonal, homeostasia dos eletrólitos).

As doenças primárias dos túbulos, como a acidose tubular renal (Cap. 120) e a doença tubulointersticial (Cap. 122), também comprometem a taxa de filtração glomerular e causam lesão renal aguda e doença renal crônica. Por outro lado, o comprometimento da ultrafiltração pode, na doença renal crônica inicial, refletir-se apenas por uma diminuição da *qualidade* da filtração glomerular (p. ex., a presença de albuminúria) e não por uma *quantidade* diminuída do filtrado com aumento das concentrações dos produtos azotados. Do mesmo modo, a taxa de filtração glomerular (TFG) pode ser normal na síndrome nefrótica apesar dos defeitos de ultrafiltração que resultam em proteinúria maciça. Os defeitos do filtro podem também permitir a passagem de células, como as hemácias, como acontece na síndrome nefrítica aguda (Cap. 121) com ou sem proteinúria acentuada. O paradoxo da hematúria glomerular sem albuminúria é também possível. Como acontece nas formas leves de nefropatia de imunoglobulina A (IgA) (Cap. 121), relativamente poucos defeitos do filtro glomerular permitem um número detectável de hemácias por campo de grande ampliação na urina apesar de um nível de albumina na urina que permanece dentro dos limites do normal (Fig. 114-1).

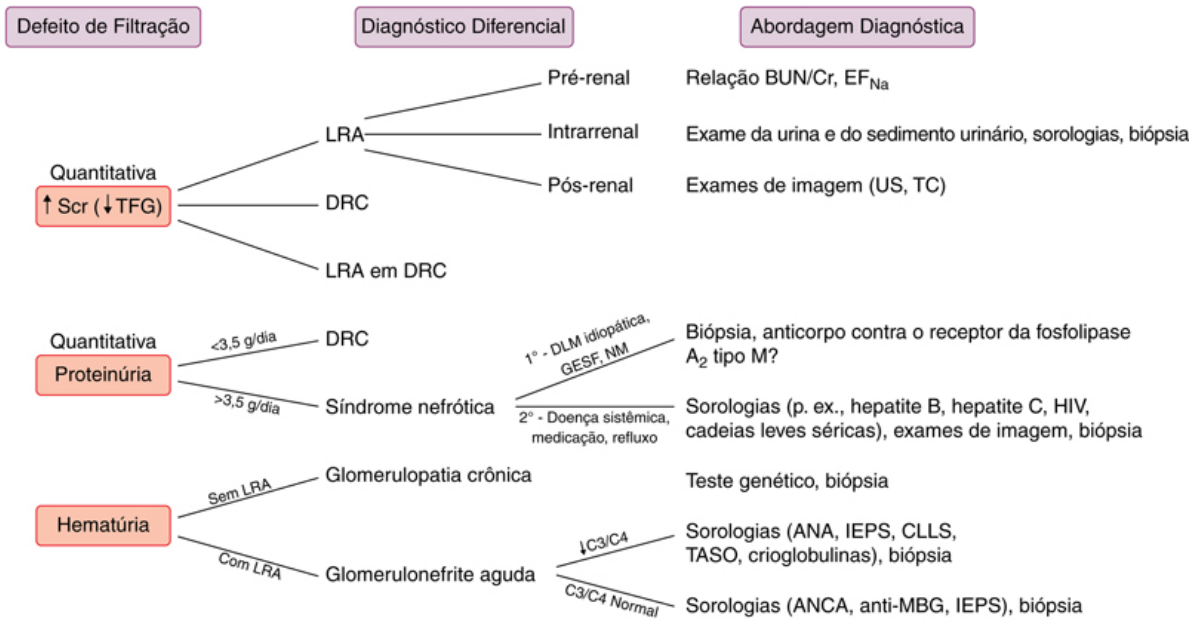

FIGURA 114-1 Visão geral da abordagem da doença renal.
Os defeitos quantitativos na filtração, que se manifestam por uma elevação da creatinina sérica (Scr) e uma redução da taxa de filtração glomerular (TFG), devem suscitar a possibilidade de lesão renal aguda (LRA) *versus* doença renal crônica (DRC). A LRA, por sua vez, pode ser genericamente dividida em pré-renal, pós-renal e secundária a causas intrínsecas. Os defeitos qualitativos na filtração, manifestados por proteinúria ou hematúria, podem ocorrer na ausência de alterações da TFG e frequentemente necessitam de biópsia para o diagnóstico. Proteinúria superior a 3,5 g/dia indica uma síndrome nefrótica, que pode ser idiopática ou secundária a doenças sistêmicas, como a hepatite B ou C, a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou diabetes. A hematúria glomerular sem LRA é compatível com glomerulopatia crônica, como a nefropatia de IgA ou doenças familiares, como a doença da membrana basal fina. Quando a hematúria acompanha a LRA, deve-se suspeitar de glomerulonefrite aguda, que pode ser dividida, em termos diagnósticos, em glomerulonefrites com consumo de complemento (lesões mediadas por imunocomplexos como a nefrite lúpica, glomerulonefrite pós-infecciosa e glomerulonefrite por crioglobulinemias) e glomerulonefrites com complemento normal (classicamente observadas nas glomerulonefrites rapidamente progressivas secundárias a anticorpos contra o citoplasma de neutrófilos [ANCA] e a anticorpos antimembrana basal [anti-MBG]). ANA = anticorpos antinucleares; TASO = título de antiestreptolisina O; BUN= nitrogênio ureico sanguíneo; Cr = creatinina; TC = tomografia computadorizada; DLM = Doença de lesões mínimas; EF_{Na} = Excreção fracionada de sódio; GESF = glomerulosclerose segmentar e focal; NM = nefropatia membranosa; CLLS = cadeias leves livres séricas; IEPS = imunoeletroforese de proteínas séricas; US= ultrassonografia.

Nesse contexto, este capítulo aborda o paciente com lesão renal aguda, as síndromes glomerulares (nefrótica *versus* nefrítica), a doença tubulointersticial, vasculites e doenças vasculares renais, necrose papilar e doença renal crônica.

Biopatologia

Os cerca de dois milhões de glomérulos renais normalmente filtram cerca de 180 L/dia. O glomérulo renal não é simplesmente um filtro, mas um ultrafiltro dependente de carga e tamanho que exclui não somente células, mas também proteínas maiores que 60 kD do ultrafiltrado. Proteínas menores são variavelmente filtradas no glomérulo e sofrem endocitose no túbulo proximal, para que a concentração de proteína da urina seja normalmente bem baixa. A doença renal reflete a falência na quantidade ou qualidade do ultrafiltrado glomerular.

A TFG normal pode cair em horas ou dias na lesão renal aguda ou durante meses a anos na doença renal crônica. Um declínio agudo na filtração glomerular é a condição necessária e suficiente para o diagnóstico de lesão renal aguda, mas achados urinários anormais podem ajudar a elucidar a etiologia da lesão. A proteinúria, variando de microscópica a nefrótica (Cap. 121), e achados urinários, de algumas células por campo de grande ampliação até hematúria franca ou piúria, podem ser as

únicas evidências dos primeiros estágios de doença renal crônica. Conforme a doença renal crônica avança, o declínio no TFG progride até a diálise ou o transplante (Cap. 131) serem necessários para impedir ou tratar a síndrome de uremia.

Diagnóstico

Avaliação da Função Renal

Apesar de o método mais preciso para a avaliação da função renal ser a medição da TFG com iotalamato, io-hexol ou marcadores similares, estes testes são muito onerosos e morosos para serem recomendados para a prática clínica de rotina. Atualmente, os métodos mais utilizados para estimar a TFG são a concentração sérica da creatinina, o cálculo do *clearance* da creatinina e equações estimativas baseadas na creatinina sérica.[1]

A creatinina sérica não é, numa primeira abordagem, nem secretada nem reabsorvida, de modo que a quantidade que aparece na urina por unidade de tempo é uma medida da quantidade que foi filtrada no glomérulo durante aquele período. Como resultado, a taxa de *clearance* de creatinina é uma razoável estimativa aproximada da TFG. Uma diminuição na TFG diminui o *clearance* da creatinina, mas não há nenhum efeito imediato na produção de creatinina pelo músculo; como resultado, a concentração de creatinina sérica aumenta. A mudança na creatinina sérica com o tempo indica o tempo da doença renal e pode diferenciar lesões agudas de doença renal crônica. Os problemas relacionados com o uso isolado do valor da creatinina sérica para estimar a TFG associam-se às diferentes taxas de produção de creatinina nos diferentes indivíduos, principalmente devido às variações das massas musculares. Mulheres e idosos podem apresentar valores séricos de creatinina enganadoramente baixos apesar do declínio significativo na TFG.[2] Além disso, a forma da curva que relaciona a TFG com a creatinina sérica (Fig. 114-2) apresenta uma implicação clínica importante e facilmente desvalorizada, sendo ela o fato de que um pequeno aumento absoluto inicial na creatinina em geral reflete uma queda pronunciada na TFG.

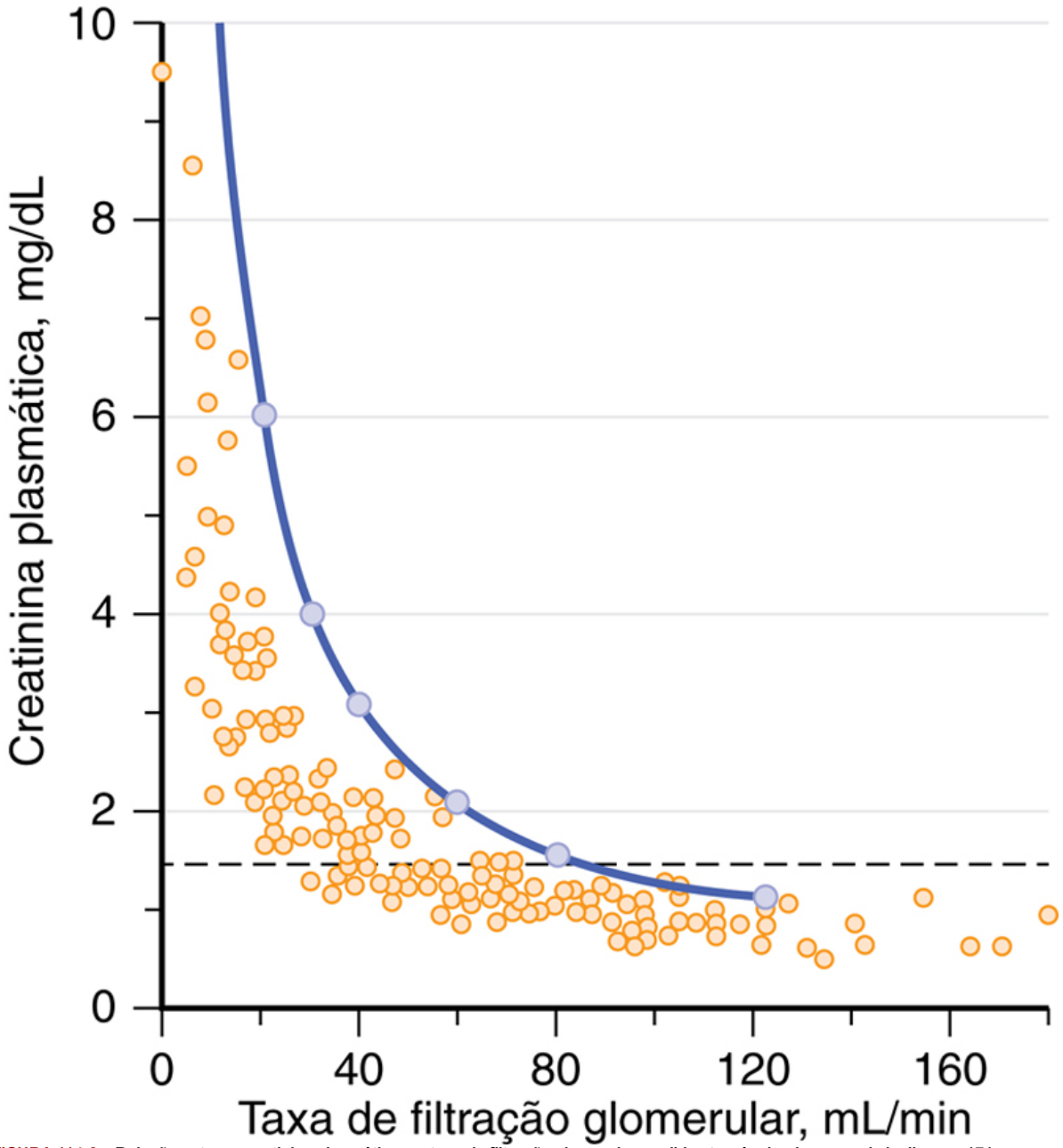

FIGURA 114-2 Relação entre a creatinina plasmática e a taxa de filtração glomerular medida através do *clearance* da inulina em 171 pacientes (*círculos*).
A *linha contínua* reflete a relação idealizada entre estes parâmetros se a creatinina for excretada apenas através da filtração glomerular; a *linha tracejada* representa o limite superior do "normal" para uma concentração de creatinina de 1,4 mg/dL. (Redesenhada a partir de Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985;28:830-838.)

O *clearance* da creatinina pode ser calculado utilizando-se amostra de urina de 24 horas para a determinação da concentração da creatinina. O paciente deve ser instruído para descartar a primeira urina da manhã antes de iniciar a colheita e concluí-la no dia seguinte, incluindo a primeira urina da manhã. A fórmula para calcular ao *clearance* da creatinina é a seguinte:

$$\mathrm{CCr} = (\mathrm{urina\,Cr}\times) / (\mathrm{plasma\,Cr})$$

Onde C*Cr* é o *clearance* de creatinina, *urina Cr* é a concentração de creatinina na urina, *V* é a taxa de fluxo da urina e *plasma Cr* é a creatinina plasmática. O *clearance* da creatinina superestima a TFG em cerca de 10%, devido à secreção tubular de creatinina. O cálculo do *clearance* da creatinina a partir da urina de 24 horas pode ser problemático para os pacientes e é passível de erro devido à colheita inadequada da urina.

Tendo em conta as limitações logísticas e práticas da colheita de urina de 24 horas, foram desenvolvidas várias equações que estimam a TFG com base em dados clínicos e resultados laboratoriais facilmente disponíveis. Até o momento, as equações mais frequentemente usadas são a fórmula de Cockcroft-Gault, a equação do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) e a equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (Tabela 114-1). As estimativas de peso ou de peso ideal podem tornar o cálculo e o registro dos resultados da fórmula de Cockcroft-Gault problemáticos. As equações MDRD (completa e abreviada) usam dados que estão rapidamente disponíveis nos laboratórios, mas as equações subestimam de forma sistemática a TFG para valores mais elevados de creatinina, pelo que podem originar falsos diagnósticos de doença renal crônica. A equação CKD-EPI parece ser mais precisa e certeira do que a equação MDRD, em especial para TFGs mais elevadas.[3] A cistatina C pode fornecer uma medida mais precisa e com maior valor prognóstico do que a medição da TFG em pacientes cujos níveis de creatinina estão no limite superior do normal, mas não substitui as medições estimadas da TFG na maioria das situações clínicas.[4,5]

Tabela 114-1

Equações para estimar a taxa de filtração glomerular

COCKCROFT-GAULT	
Homem	$\mathrm{CCr(mL/min)} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso corporal magro (kg)}}{\mathrm{SCr(mg/dL)} \times 72}$
Mulher	$\mathrm{CCr(mL/min)} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso corporal magro (kg)} \times 0{,}85}{\mathrm{SCr(mg/dL)} \times 72}$
MODIFICAÇÃO DA DIETA NA DOENÇA RENAL 1	
Homem negro	$\mathrm{TFG} = 170 \times \mathrm{SCr}^{-0{,}999} \times \text{idade}^{-0{,}176} \times \mathrm{BUN}^{-0{,}170} \times \mathrm{Albumina}^{0{,}318} \times 1{,}18$
Mulher negra	$\mathrm{TFG} = 170 \times \mathrm{SCr}^{-0{,}999} \times \text{idade}^{-0{,}176} \times \mathrm{BUN}^{-0{,}170} \times \mathrm{Albumina}^{0{,}318} \times 1{,}18 \times 0{,}762$
Homem branco	$\mathrm{TFG} = 170 \times \mathrm{SCr}^{-0{,}999} \times \text{idade}^{-0{,}176} \times \mathrm{BUN}^{-0{,}170} \times \mathrm{Albumina}^{0{,}318}$
Mulher branca	$\mathrm{TFG} = 170 \times \mathrm{SCr}^{-0{,}999} \times \text{idade}^{-0{,}176} \times \mathrm{BUN}^{-0{,}170} \times \mathrm{Albumina}^{0{,}318} \times 0{,}762$
***MODIFICAÇÃO DA DIETA NA DOENÇA RENAL 2* (ABREVIADA)**	
Homem negro	$\mathrm{TFG} = 186 \times \mathrm{SCr}^{-1{,}154} \times \text{idade}^{-0{,}203} \times 1{,}21$
Mulher negra	$\mathrm{TFG} = 186 \times \mathrm{SCr}^{-1{,}154} \times \text{idade}^{-0{,}203} \times 1{,}21 \times 0{,}742$
Homem branco	$\mathrm{TFG} = 186 \times \mathrm{SCr}^{-1{,}154} \times \text{idade}^{-0{,}203}$
Mulher branca	$\mathrm{TFG} = 186 \times \mathrm{SCr}^{-1{,}154} \times \text{idade}^{-0{,}203} \times 0{,}742$
COLABORAÇÃO DA EPIDEMIOLOGIA NA DOENÇA CRÔNICA RENAL	
Homem negro, SCr ≤0,9 mg/dL	$\mathrm{TFG} = 163 \times (\mathrm{SCr}/0{,}9)^{-0{,}411} \times 0{,}993^{\text{idade}}$
Homem negro, SCr >0,9 mg/dL	$\mathrm{TFG} = 163 \times (\mathrm{SCr}/0{,}9)^{-1{,}209} \times 0{,}993^{\text{idade}}$
Mulher negra, SCr ≤0,7 mg/dL	$\mathrm{TFG} = 166 \times (\mathrm{SCr}/0{,}7)^{-0{,}329} \times 0{,}993^{\text{idade}}$
Mulher negra, SCr >0,7 mg/dL	$\mathrm{TFG} = 166 \times (\mathrm{SCr}/0{,}7)^{-1{,}209} \times 0{,}993^{\text{idade}}$
Homem branco, SCr ≤0,9 mg/dL	$\mathrm{TFG} = 141 \times (\mathrm{SCr}/0{,}9)^{-0{,}411} \times 0{,}993^{\text{idade}}$
Homem branco, SCr >0,9 mg/dL	$\mathrm{TFG} = 141 \times (\mathrm{SCr}/0{,}9)^{-1{,}209} \times 0{,}993^{\text{idade}}$
Mulher branca, SCr ≤0,7 mg/dL	$\mathrm{TFG} = 144 \times (\mathrm{SCr}/0{,}7)^{-0{,}329} \times 0{,}993^{\text{idade}}$
Mulher branca, SCr >0,7 mg/dL	$\mathrm{TFG} = 144 \times (\mathrm{SCr}/0{,}7)^{-1{,}209} \times 0{,}993^{\text{idade}}$

BUN = nitrogênio ureico sanguíneo; SCr = creatinina sérica; TFG = taxa de filtração glomerular.

Exame de Urina

A cor normal da urina provém da presença de urocromos, que são pigmentos excretados na urina. A cor ou aspecto anormais da urina podem ser explicados por diversas condições (Tabela 114-2). A análise básica da urina envolve determinações com tiras-teste disponíveis comercialmente ou análises microscópicas.

Tabela 114-2

Aspecto macroscópico da urina

ASPECTO	CAUSA
Leitoso	Urina ácida: cristais de urato
	Urina alcalina: fosfatos insolúveis
	Infecção: pus
	Espermatozoides
	Quilúria
Rosa-esfumado	Hematúria (>0,54 mL sangue/L urina)
Espumoso	Proteinúria
Azul ou verde	Infecção do trato urinário por *Pseudomonas*
	Bilirrubina
	Azul de metileno
Rosa ou vermelho	Coloração de anilina em doces
	Porfirinas (parada)
	Sangue, hemoglobina, mioglobina
	Medicamentos: fenindiona, fenolftaleína
	Antocianinúria (beterraba, "betetúria")
Laranja	Medicamentos: antraquinonas (laxantes), rifampicina
	Urobilinogênio
Amarelo	Mepacrina
	Bilirrubina conjugada
	Fenacetina
	Riboflavina
Marrom ou preto	Melanina (parada)
	Mioglobina (parada)
	Alcaptonúria
Verde ou preto	Fenol
	Lisol
Marrom	Medicamentos: fenazopiridina, furazolidona, L-dopa, niridazola
	Hemoglobina e mioglobina (parada)
	Bilirrubina

De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.

Tiras-teste de Urina

Em geral, a *densidade* da urina está relacionada linearmente à osmolalidade. No entanto, pode ser elevada pela presença de moléculas com peso molecular relativamente alto, tais como a glicose ou produtos de contraste. Uma densidade fixa de 1.010, a chamada isostenúria, é característica de doença renal crônica (Cap. 130).

O *pH da urina* é geralmente 5, devido à excreção diária efetiva de ácido. Com frequência, observa-se um pH alcalino após as refeições, quando uma "maré alcalina" para equilibrar a excreção de ácido gástrico aumenta o pH urinário. Um pH urinário alto também é visto em pacientes que cumprem uma dieta vegetariana. Um pH urinário excepcionalmente alto traduz uma infecção por microrganismos degradadores de ureia, tais como os germes da espécie *Proteus* (Cap. 284). Um pH da urina inapropriadamente alto, na presença de acidose metabólica sistêmica sem hiato aniônico, pode ser observado em certas formas de acidose tubular renal (Cap. 118). Na acidose tubular renal proximal, o pH urinário apresenta-se elevado até que seja alcançado o limiar de reabsorção tubular para o bicarbonato, que está anormalmente baixo. Neste ponto, o pH da urina diminui para 5. Na acidose tubular renal distal, a incapacidade de criar um gradiente suficiente para o íon hidrogênio resulta em um pH urinário que é sempre superior a 5,5. Na acidose tubular renal tipo 4, o pH da urina é frequentemente 5 e a carga efetiva da urina é muitas vezes positiva, confirmando assim a ausência de quantidades significativas de amônia na urina; este defeito é exacerbado pela hipercalemia concomitante.

A *glicose* na urina é detectada por um ensaio que utiliza tiras-teste impregnadas com a enzima glicose oxidase. Observa-se a ocorrência de glicosúria no diabetes melito (Cap. 229), durante a gravidez, que produz alteração do limiar tubular para a reabsorção de glicose, e em doenças tubulares que afetam o túbulo convoluto proximal e provocam glicosúria tubular. Evidência de disfunção tubular proximal global (p. ex., glicosúria, aminoacidúria e fosfatúria) indica a presença da síndrome de Fanconi.

As tiras-teste para *proteína* constituem um ensaio sensível, baseado na mudança de cor produzida pela presença de proteínas em um determinado pH. As tiras-teste são mais sensíveis à presença de albumina e bem menos sensíveis a outras proteínas, como as cadeias leves observadas na proteinúria de Bence Jones (Cap. 187). A presença de 1+ de proteína corresponde a cerca de 30 mg/dL de albuminúria, enquanto uma proteína 3+ corresponde a níveis de proteinúria acima de 500 mg/dL. Como a tira-teste não fornece uma medida quantitativa, as pequenas quantidades de proteinúria no paciente oligúrico podem dar a falsa aparência de proteinúria importante. A excreção de quantidades anormais de albumina abaixo dos níveis detectáveis pela tira-teste de urina é denominada *microalbuminúria*. A excreção normal de albumina, que é inferior a 30 mg/dia, é mais bem detectada por radioimunoensaio ou ensaio imunoenzimático. A microalbuminúria é o estágio clinicamente detectável mais precoce de nefropatia diabética (Cap. 124). A proteinúria de gravidade crescente está associada a um declínio mais rápido da TFG, independentemente da TFG,[6] exceto na doença de lesões mínimas (Cap. 121).

A tira-teste para o *heme* utiliza a atividade semelhante à da peroxidase das moléculas de hemoglobina e mioglobina para detectar a presença do pigmento heme. A reação ocorre com a exposição à hemoglobina, à mioglobina ou a eritrócitos intactos. A presença de mioglobina, que é encontrada em pacientes com rabdomiólise (Cap. 113), ou de hemoglobina livre, que é vista em pacientes com anemias hemolíticas intravasculares (Cap. 160), deve ser suspeitada se a reação de heme for intensamente positiva e houver uma escassez de elementos celulares no sedimento. A presença de hematúria microscópica isolada e persistente em adolescentes e em adultos jovens está associada a um aumento de risco de cerca de 20 vezes para o desenvolvimento de doença renal terminal subsequente.[7]

A tira de detecção de *leucócitos* depende da presença da esterase dos leucócitos. A esterase dos leucócitos está em geral presente nas infecções (Cap. 284) e em condições inflamatórias.

Sedimento Urinário

As células que podem ser observadas na urina incluem hemácias (ou eritrócitos), leucócitos, células tubulares, células de transição e células epiteliais escamosas. Os cilindros são formados nos túbulos e podem conter células ou restos celulares, ou podem ser acelulares.

As *hemácias* podem-se originar dos vasos intrarrenais, dos glomérulos, dos túbulos ou de qualquer parte do trato urogenital (Fig. 114-3). As hemácias dismórficas sãocélulas que foram deformadas pela passagem através do glomérulo e através do interstício medular, ao contrário das hemácias do restante trato geniturinário (Figs. 114-4 e 114-5); essas células são muitas vezes lisadas e menos refráteis do que as hemácias não glomerulares. As hemácias dismórficas fragmentam-se, com frequência, com poiquilocitose e formação de vesículas, dando origem às denominadas "ehemácias em formato de Mickey Mouse". A microscopia de contraste de fase ajuda a identificar as hemácias dismórficas. A presença de um grande número de hemácias dismórficas no sedimento urinário indica hematúria de origem glomerular. Com frequência, a presença de cilindros hemáticos constitui evidência conclusiva de glomerulonefrite.

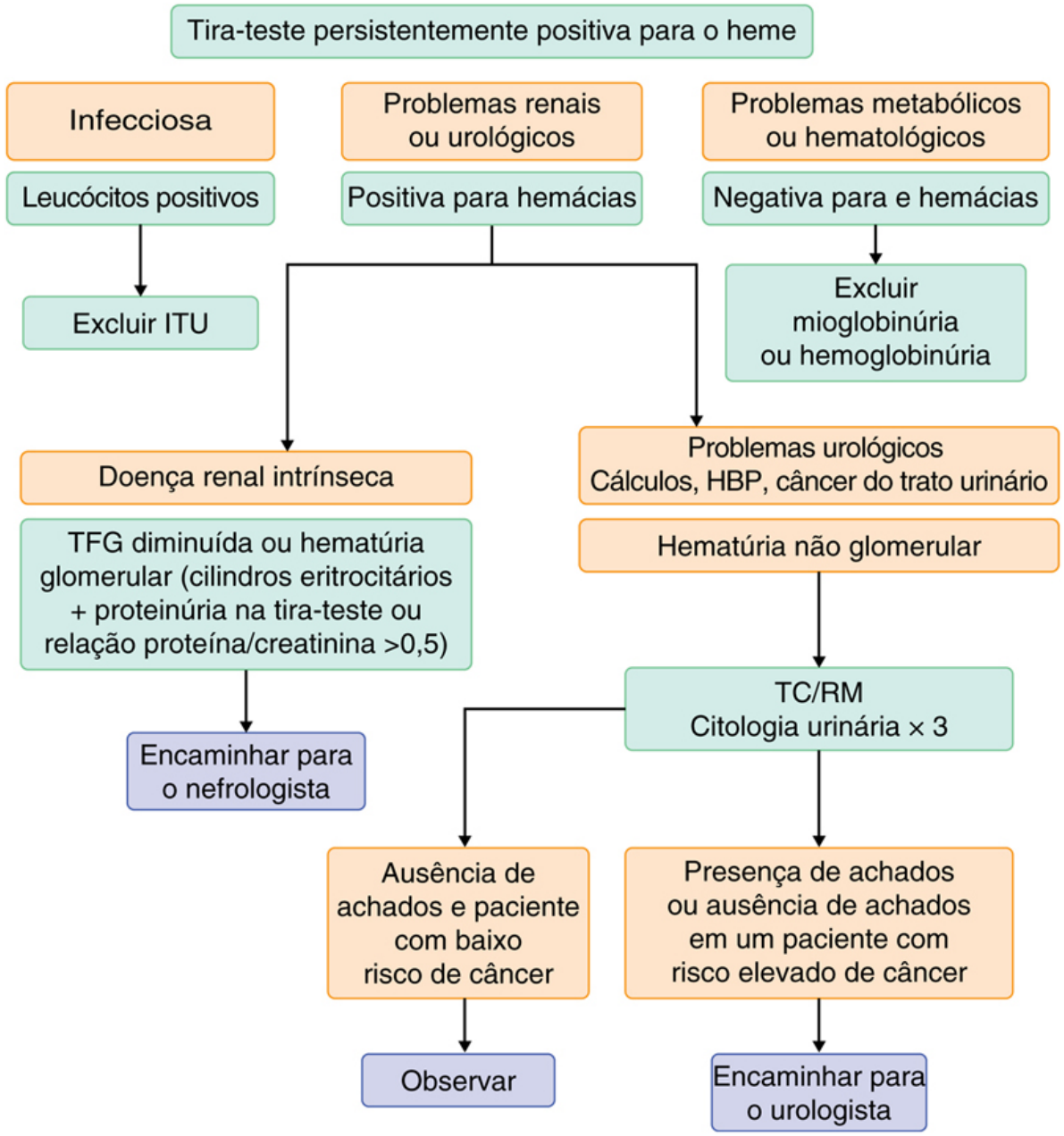

FIGURA 114-3 Algoritmo para a avaliação da hematúria assintomática.
HBP = hiperplasia benigna da próstata; ITU = infecção do trato urinário; RM = ressonância magnética; TC = tomografia computadorizada; TFG = taxa de filtração glomerular. (Cortesia de Ali Gharavi, MD. Modificada de Cohen RA, Brown RS. Microscopic hematuria. *N Engl J Med.* 2003;348:2330-2338.)

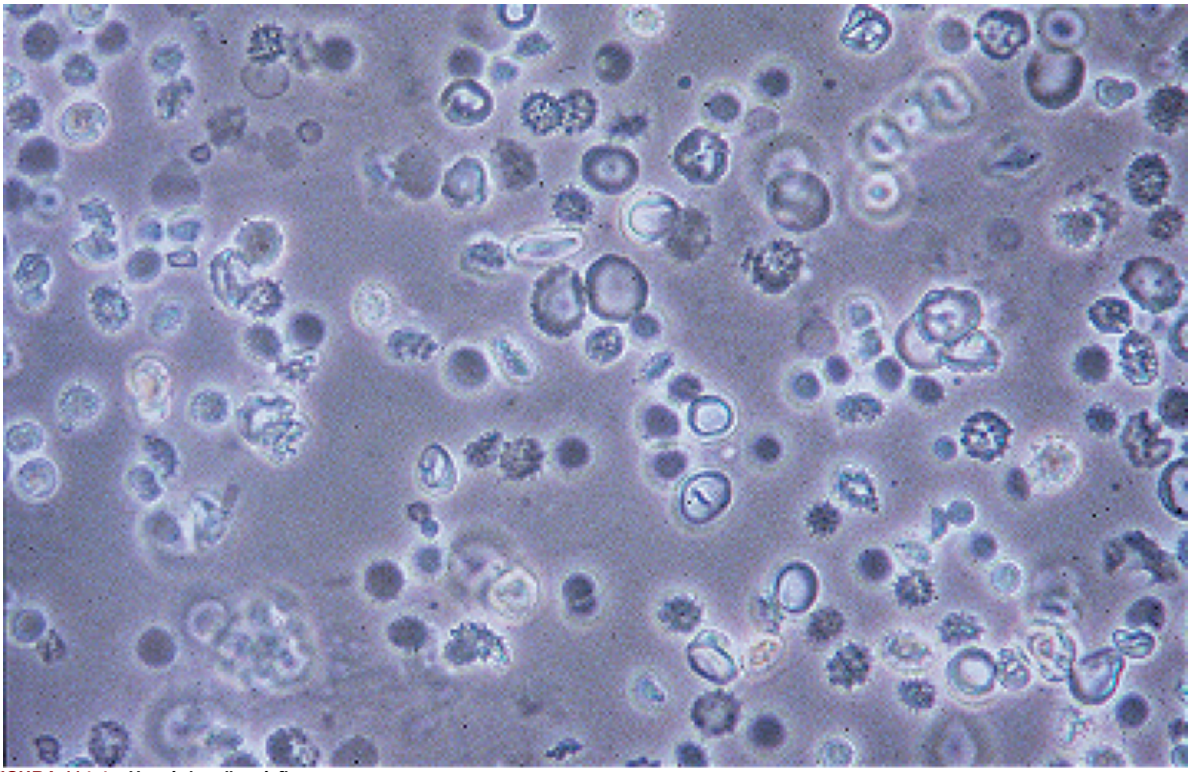

FIGURA 114-4 Hemácias dismórficas.
Essas hemácias dismórficas variam em tamanho, formato e teor de hemoglobina, e refletem hemorragia glomerular. (De Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

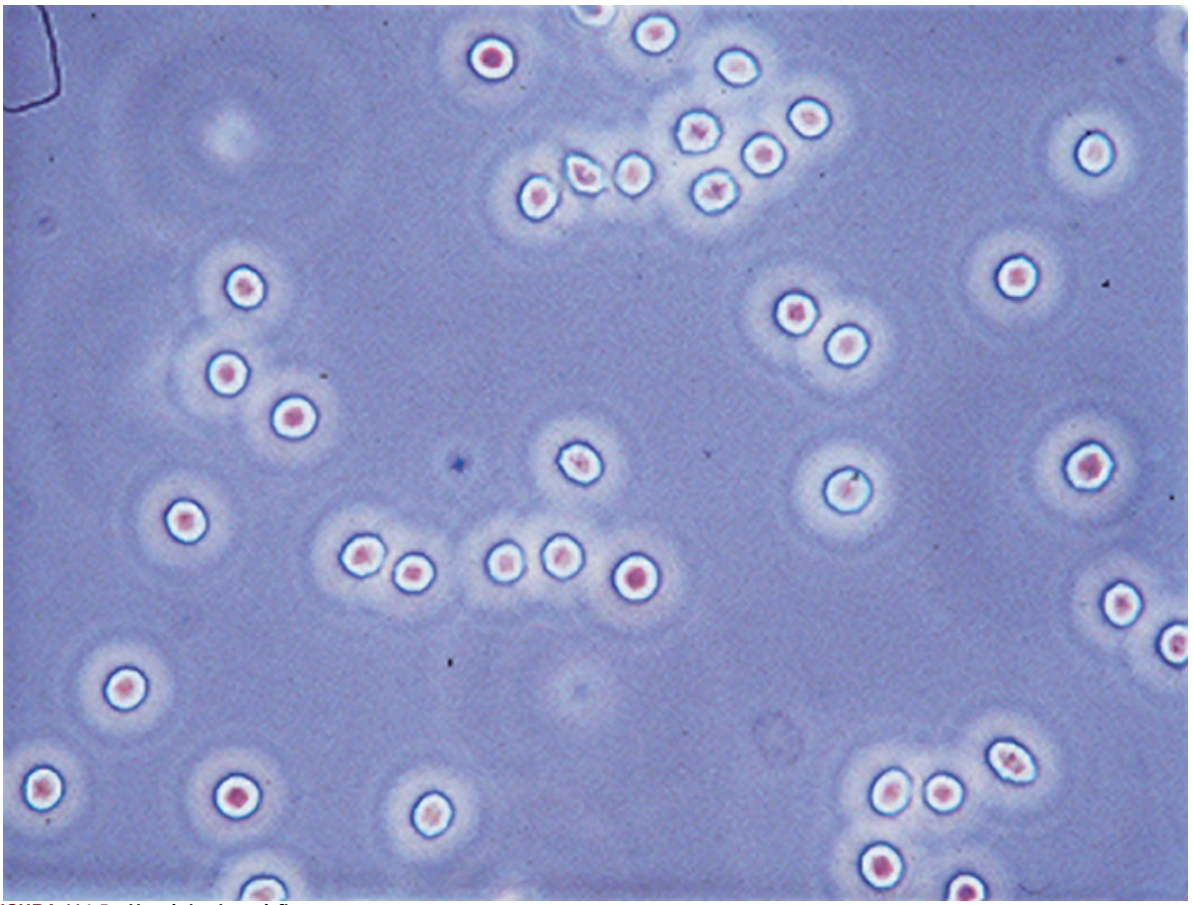

FIGURA 114-5 Hemácias isomórficas.
Essas hemácias são semelhantes em tamanho, formato e teor de hemoglobina. As células isomórficas refletem hemorragia não glomerular de lesões como cálculos ou papilomas ou hemorragias de cistos em doença renal policística. (De Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive Clinical Nephrology. London: Mosby; 2000.)

Os *leucócitos* são mais comumente vistos em infecções do trato urinário, mas também podem ser vistos na nefrite intersticial aguda, nas infecções causadas por *Legionella* (Cap. 314) e *Leptospira* (Cap. 323), em infecções crônicas, como a tuberculose (Cap. 324), na nefrite intersticial alérgica (Cap. 122), em doenças ateroembólicas (Cap. 125) e em doenças granulomatosas, como a sarcoidose (Cap. 95), na nefrite intersticial relacionada com a IgG4 e na síndrome de uveíte e nefrite tubulointersticial. As células mononucleares costumam ser observadas nos casos de rejeição a transplantes. Células tubulares, que são vistas em muitas condições envolvendo as doenças tubulointersticiais, também são vistas em lesões isquêmicas e nefrotóxicas, tais como no rim de mieloma (Cap. 187) ou na nefropatia por cilindros. Os eosinófilos exigem corantes especiais, sendo o método de Giemsa muito menos sensível do que a coloração de Hansel (Cap. 122). Os eosinófilos urinários são classicamente vistos em nefrite intersticial alérgica (Cap. 122), mas também são vistos em doenças ateroembólicas (Cap. 125), prostatite (Cap. 129) e vasculite.

Os *cilindros*, formados nos túbulos, são caracterizados pela disposição das células em uma matriz claramente estruturada, composta pela proteína de Tamm-Horsfall. Como os cilindros são formados no parênquima renal, podem fornecer algum indício quanto à origem dos elementos celulares que os acompanham.

Os *cilindros hialinos* são compostos de proteínas de Tamm-Horsfall, formados normalmente e que aparecem em número aumentado após o exercício (Fig. 114-6). Os *cilindros granulosos* são células tubulares degeneradas e são observados na presença de lesão tubular (Fig. 114-7). Os *cilindros granulosos pigmentados* são observados na rabdomiólise (Cap. 113) com mioglobinúria ou, raramente, na hemoglobinúria. Os *cilindros hemáticos* (Fig. 114-8) são raramente vistos na nefrite intersticial alérgica e na nefropatia diabética, mas são vistos com frequência na glomerulonefrite aguda (Cap. 121). A presença de cilindros hemáticos em um paciente com hematúria microscópica pode direcionar a avaliação para uma lesão glomerular. Os *cilindros leucocitários* são comumente observados na pielonefrite (Cap. 284) e nas infecções não bacterianas agudas e crônicas. Ocorrem também em outras condições nas quais os leucócitos estão associados a processos renais parenquimatosos, como na nefrite intersticial alérgica (Cap. 122), nas doenças ateroembólicas (Cap. 125) e nas doenças granulomatosas como a sarcoidose (Cap. 95). Raramente, os cilindros leucocitários podem ser um achado dominante em muitas doenças que são tradicionalmente consideradas doenças glomerulares, como a nefrite lúpica (Cap. 266) e as glomerulonefrites associadas a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA, do inglês, *antineutrophil cytoplasmic antibody*) (Cap. 270). Os *cilindros de células tubulares* são observados na presença de qualquer lesão tubular aguda e constituem os cilindros predominantes na necrose tubular aguda isquêmica (Cap. 120). Além disso, podem ocorrer também na lesão nefrotóxica, como a causada pelos aminoglicosídeos e pela cisplatina. Alguns cilindros podem apresentar tanto leucócitos quanto células tubulares.

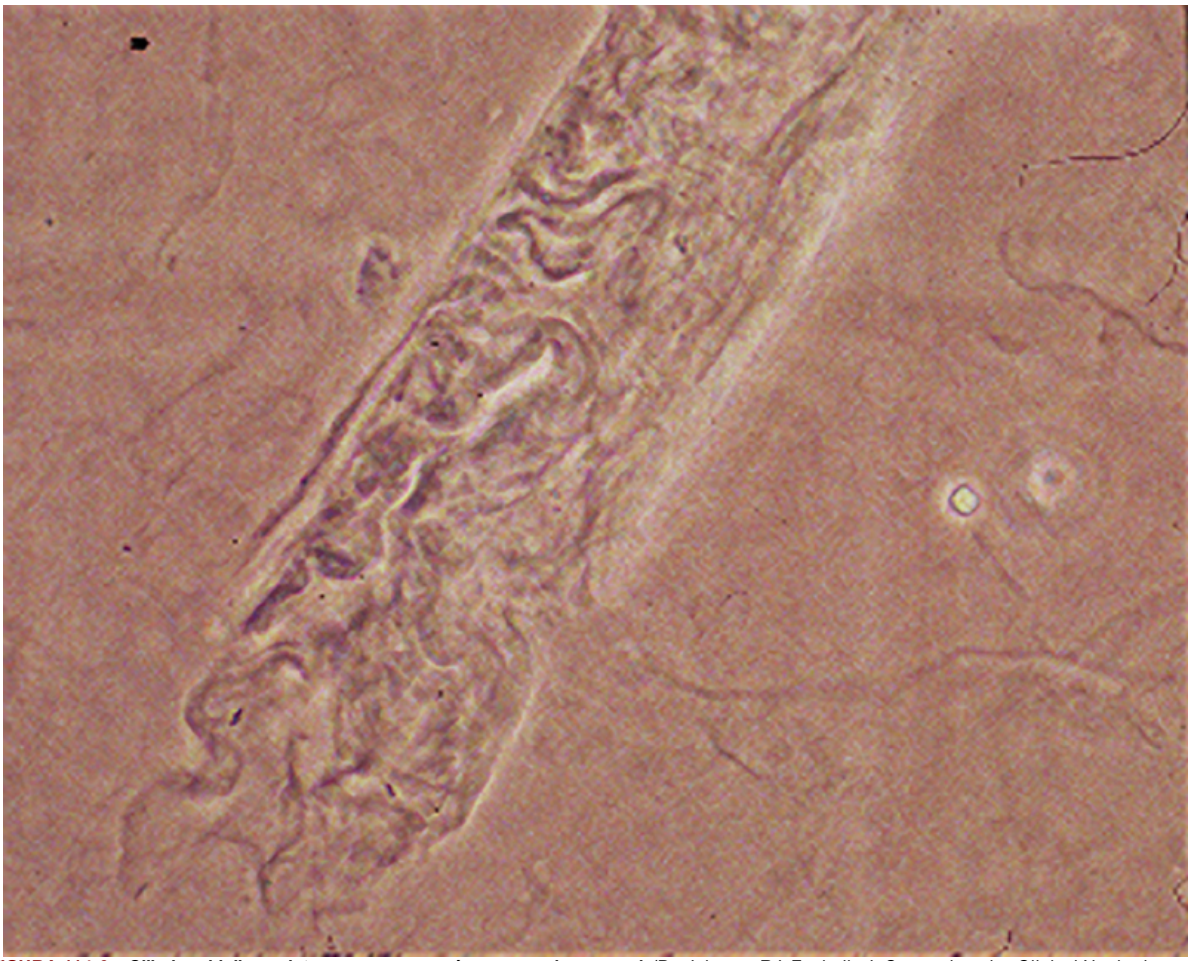

FIGURA 114-6 Cilindros hialinos vistos em pequeno número na urina normal. (De Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

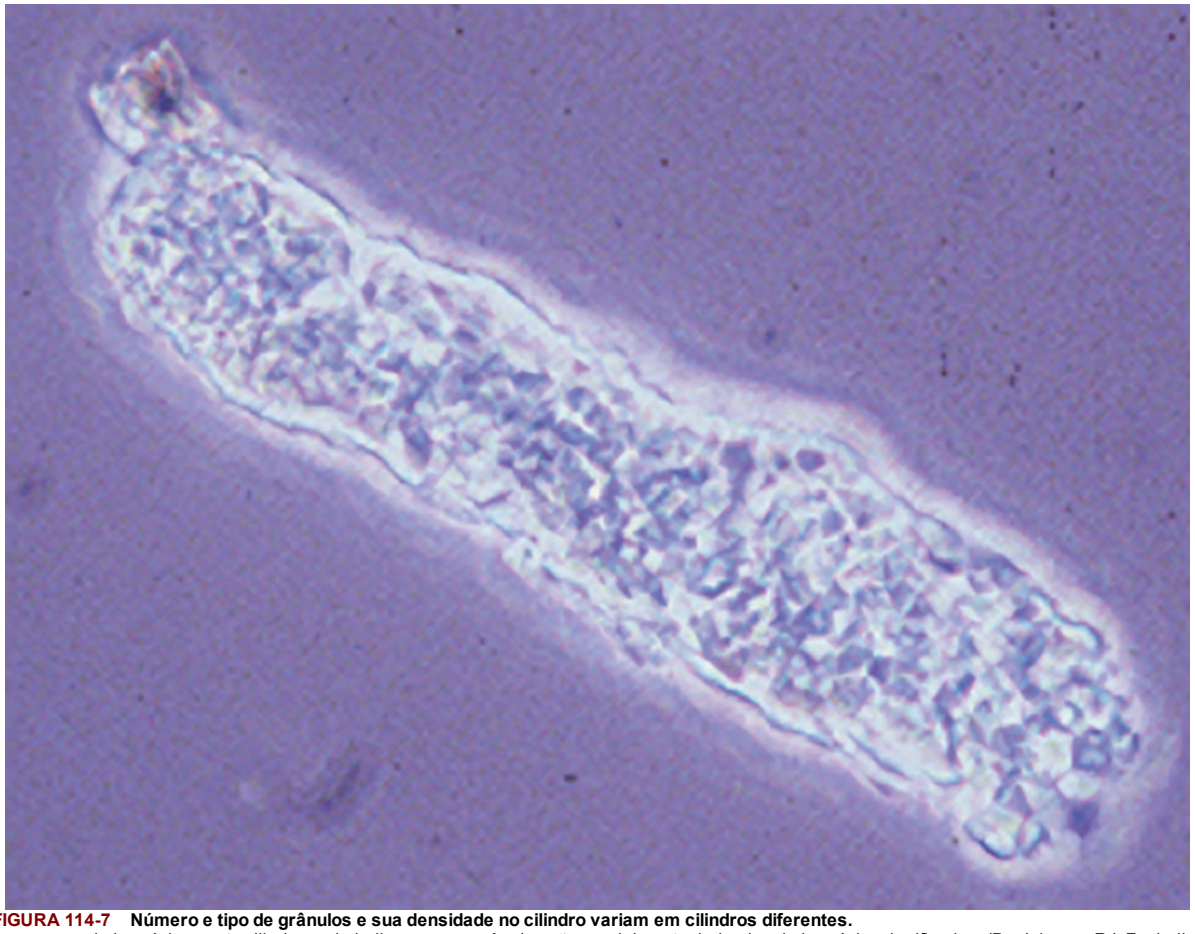

FIGURA 114-7 Número e tipo de grânulos e sua densidade no cilindro variam em cilindros diferentes.
A presença de hemácias neste cilindro pode indicar que os grânulos são parcialmente derivados de hemácias danificadas. (De Johnson RJ, Feehally J.*Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

FIGURA 114-8 Um cilindro composto inteiramente de hemácias reflete hematúria pesada e doença glomerular ativa.
A presença de uma nefrite crescêntica torna-se provável se a densidade do cilindro eritrócito for maior do que 100/mL. (De Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

Os *cristais* podem constituir um achado normal na urina ou servir como indicadores de processos fisiopatológicos. Certos cristais, como os cristais hexagonais observados na cistinúria (Cap. 128), são sempre anormais (Fig. 114-9). Outros, como os cristais de oxalato de cálcio octaedriformes (Fig. 114-10), podem ser um achado normal ou evidência de intoxicação por etilenoglicol (Cap. 110). Os cristais de trifosfato, que são compostos de fosfato de magnésio e amônio (estruvita) e têm a forma de caixão (Fig. 114-11), são vistos em infecções do trato urinário por organismos degradadores de ureia (Cap. 284). Os cristais de ácido úrico, os cristais de urato de sódio (Fig. 114-12) e os cristais amorfos de fosfato de cálcio são comuns e não têm significado patológico.

FIGURA 114-9 Cristal de cistina hexagonal típico.
Um único cristal fornece um diagnóstico definitivo de cistinúria. (De Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

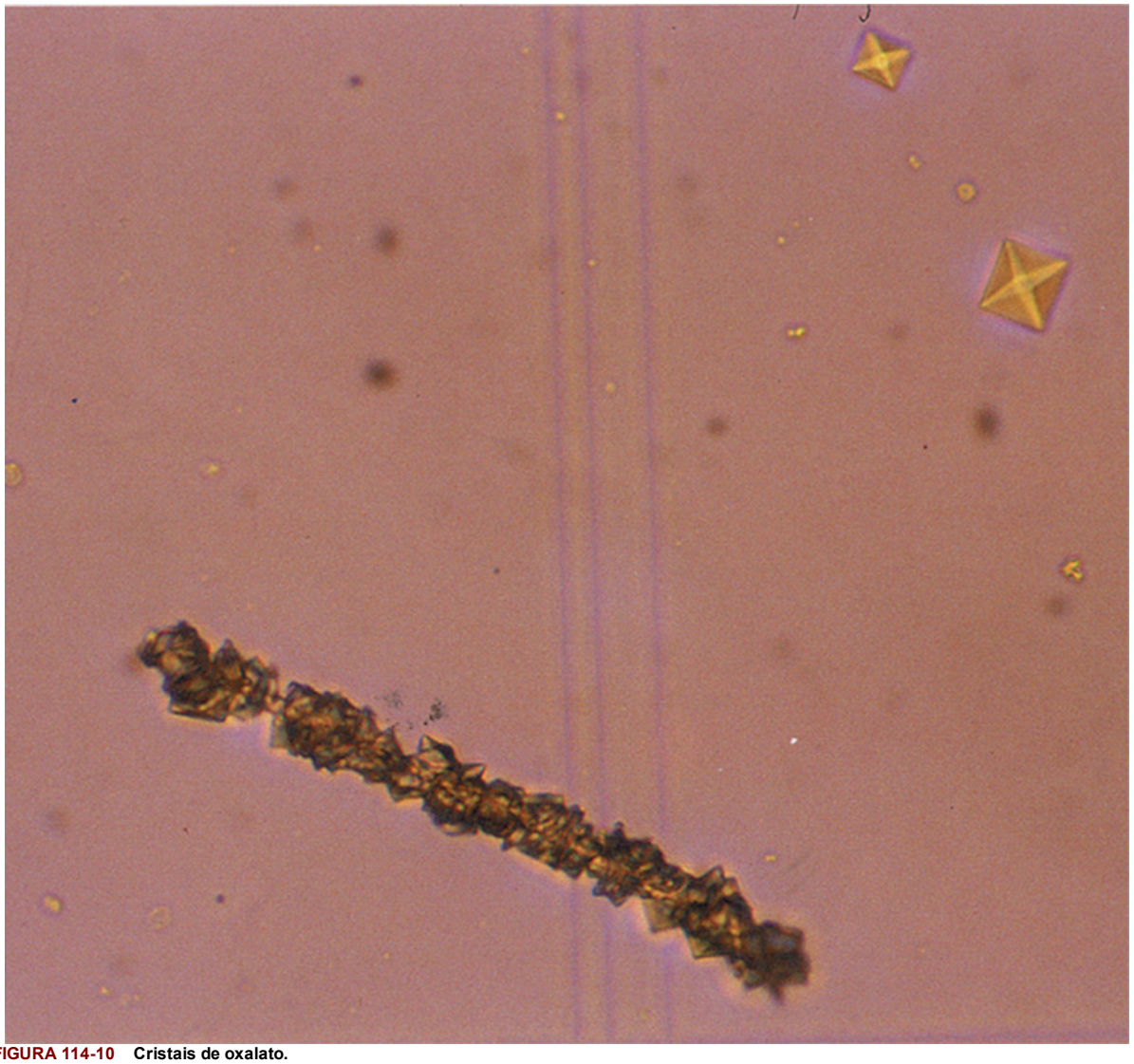

FIGURA 114-10 Cristais de oxalato.
Um pseudocilindro de cristais de oxalato de cálcio acompanhado de cristais de oxalato de cálcio desidratados. (De Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

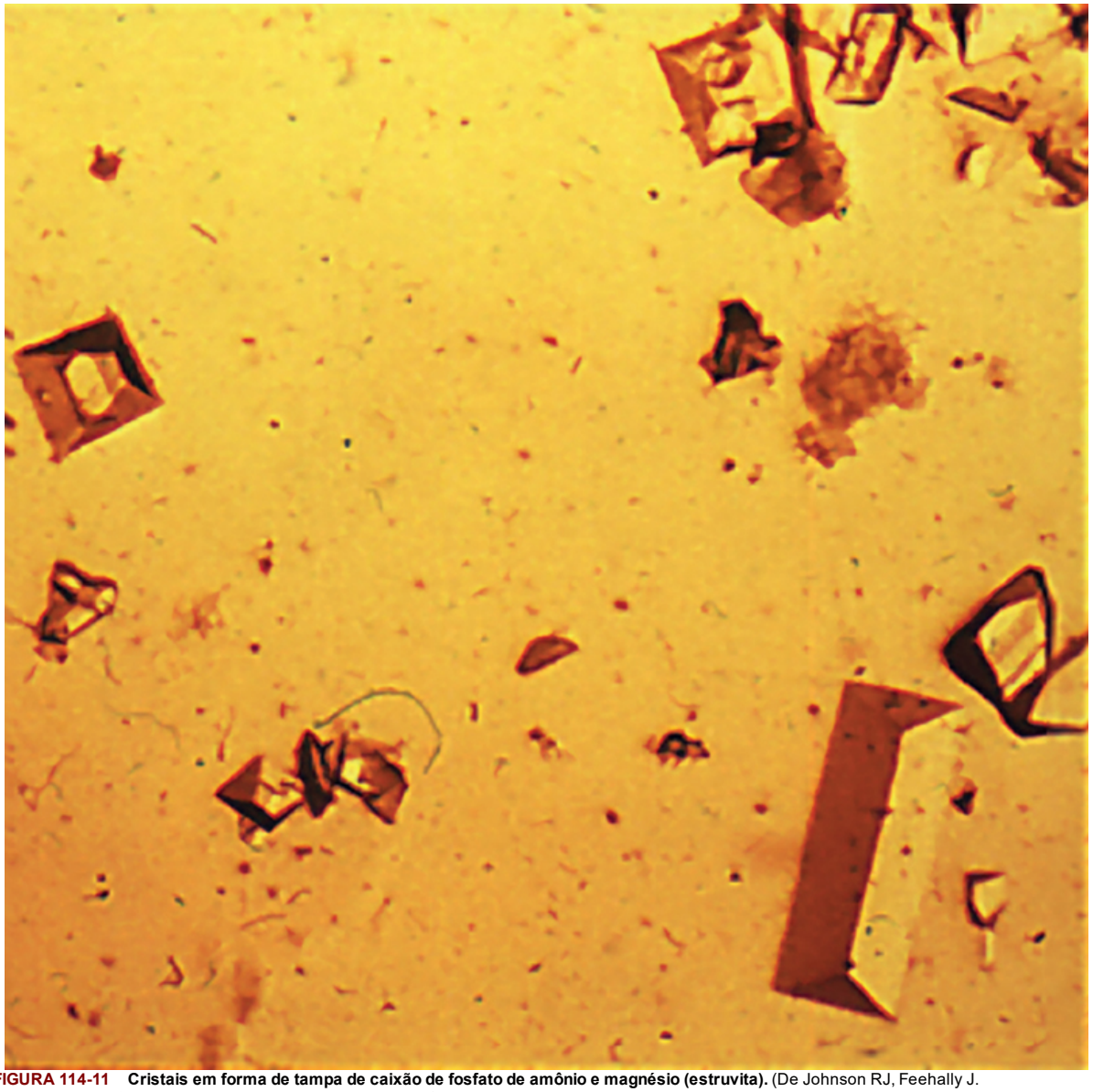

FIGURA 114-11 Cristais em forma de tampa de caixão de fosfato de amônio e magnésio (estruvita). (De Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive Clinical Nephrology. London: Mosby; 2000.)

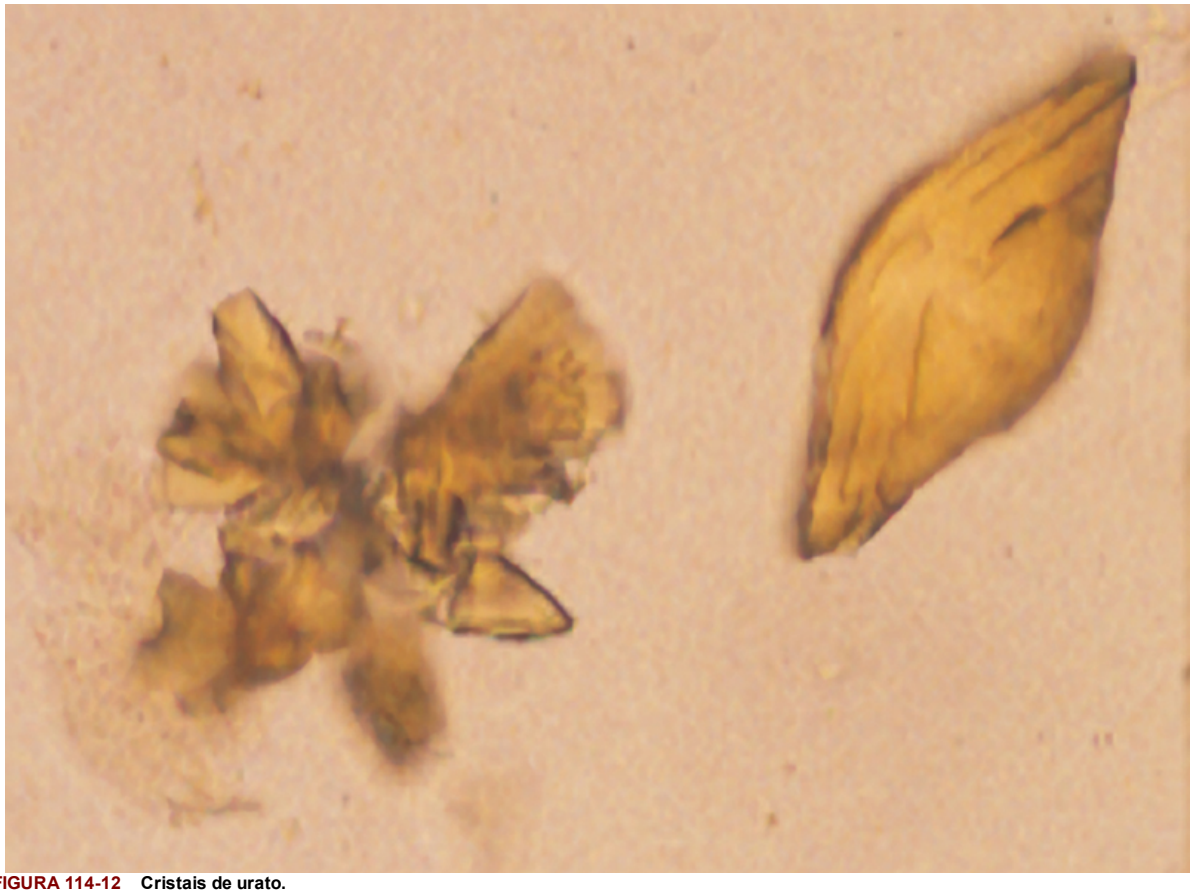

FIGURA 114-12 Cristais de urato.
Cristais complexos sugestivos de nefropatia aguda por ácido úrico ou nefrolitíase úrica. (De Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

Outros Elementos

As bactérias podem ser vistas no sedimento urinário. O sedimento urinário centrifugado pode revelar bastonetes ou cocos em cadeias, mas as bactérias são mais bem identificadas pelo método de Gram no sedimento urinário. No sedimento urinário, pode-se também verificar a presença de formas leveduriformes (que são altamente refringentes), tricomonas e espermatozoides.

Síndromes renais específicas

Este capítulo desenvolve a abordagem do paciente com lesão renal aguda (Cap. 120), as síndromes glomerulares (nefrótica *versus* nefrítica; Cap. 121), doença tubulointersticial (Cap. 122), vasculite e doenças vasculares renais (Cap. 125), necrose papilar e doença renal crônica (Cap. 130).

Lesão Renal Aguda

A lesão renal aguda (Cap. 120) é uma síndrome na qual a filtração glomerular diminui durante um período de horas a dias. A creatinina sérica encontra-se aumentada na doença renal aguda e crônica, mas um nível de creatinina que se eleva rapidamente traduz tanto a existência de uma lesão aguda contra a função renal normal quanto um processo agudo na doença crônica. Como um órgão de filtração, o rim está sujeito a um comprometimento agudo da perfusão arterial renal (Cap. 125), como na lesão renal pré-renal, ou a uma obstrução do fluxo urinário, como na retenção urinária devido a hipertrofia benigna da próstata (Cap. 129). Assim, a melhor abordagem para o paciente com insuficiência renal aguda consiste na investigação das causas pré-renais, renais e pós-renais. As causas intrarrenais de insuficiência renal aguda incluem a necrose tubular aguda (Cap. 120), a nefrite intersticial aguda (Cap. 122), a glomerulonefrite aguda (Cap. 121), a vasculite aguda e a doença vascular (Caps. 121 e 125). A avaliação cuidadosa e sistemática do paciente deve começar com histórico e exame físico minuciosos, seguidos de testes laboratoriais selecionados e frequentemente de um teste de imagem, como ultrassonografia renal. Os casos de insuficiência renal aguda no hospital têm, em sua maioria, etiologia hemodinâmica ou tóxica, de modo que a azotemia pré-renal e a necrose tubular aguda devem ser consideradas de forma minuciosa e distinguidas uma da outra.

Etiologia

Lesão Renal Pré-renal

A lesão renal pré-renal pode ser causada por choque ou hipoperfusão renal secundária a uma variedade de condições, incluindo baixo volume arterial efetivo secundário a estados edematosos (p. ex., insuficiência cardíaca grave, cirrose descompensada) ou, de modo variável, em casos de síndrome nefrótica. História de um estado de hipoperfusão renal relevante, como uma gastroenterite aguda, deve ser inquirida. Os pacientes devem ser também questionados com relação ao uso de anti-inflamatórios não esteroides e de antagonistas do sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ex., inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas dos receptores da angiotensina) que podem exacerbar uma lesão pré-renal. Uma hipotensão relativa comparada com a pressão arterial basal do paciente e alterações ortostáticas da pressão arterial e do pulso indicam diminuição do volume arterial efetivo. Episódios de hipotensão ortostática relativamente pequenos podem explicar uma descompensação aguda da função renal em um paciente com doença renal crônica (Cap. 130) ou estenose da artéria renal (Cap. 125). O edema das extremidades inferiores é comum na cirrose (Cap. 153), na insuficiência cardíaca (Cap. 58) e na síndrome nefrótica (Cap. 121).

Necrose Tubular Aguda

A necrose tubular aguda pode surgir de uma lesão renal isquêmica ou tóxica. A azotemia pré-renal pode progredir para necrose tubular aguda, em particular se ocorrer hipotensão acentuada no contexto de infecção e esta persistir. A transição da insuficiência renal pré-renal para a necrose tubular aguda pode ser revelada pela subida da excreção fracionada de sódio para um valor superior a 1%. Por outro lado, a necrose tubular aguda pode surgir de um efeito tóxico, de maneira que a história medicamentosa e alimentar é fundamental na avaliação de um paciente.

Diagnóstico

Exames Laboratoriais

A concentração de nitrogênio ureico sanguíneo (BUN, do inglês, *blood urea nitrogen*), que é um produto do catabolismo das proteínas, é cerca de 10 vezes superior à concentração da creatinina. Uma vez que a relação BUN-creatinina aumenta frequentemente na diminuição do volume arterial efetivo, o nitrogênio ureico é usado comumente como um marcador do estado do volume vascular efetivo. Classicamente, a relação BUN-creatinina é superior a 15 a 20 na azotemia pré-renal mas apenas 10

ou próximo disso na necrose tubular aguda. Contudo, a concentração deBUN (e, portanto, sua relação com a concentração da creatinina) pode estar inapropriadamente aumentada em outras circunstâncias, como na ingestão elevada de proteínas, hemorragia gastrointestinal ou no uso de esteroides ou tetraciclinas. A concentração de BUN e sua relação com a concentração de creatinina podem ser baixas em pacientes que apresentam uma baixa ingestão de proteínas, desnutrição ou doença hepática.

A excreção de sódio no contexto de oligúria e de insuficiência renal aguda (Cap. 120) permite, muitas vezes, avaliar a função tubular. A excreção fracionada de sódio (FE_{Na}) é calculada segundo a fórmula:

$$FE_{Na} = (\text{urina Na} / \text{plasma Na}) / (\text{urina Cr} / \text{plasma Cr}) \times 100$$

Onde *Na* corresponde à concentração de sódio (em mmol/L) e *Cr* indica a concentração de creatinina (em mmol/L ou mg/dL). No caso de oligúria, uma FE_{Na} inferior a 1% frequentemente indica azotemia pré-renal, enquanto um valor de FE_{Na} acima de 1% indica insuficiência renal intrínseca. Apesar de esta medida ser geralmente útil, uma FE_{Na} menor que 1% pode ser vista sem evidência de um componente pré-renal na nefropatia por contraste (Cap. 120), síndrome hepatorrenal (Cap. 154), uropatia obstrutiva (Cap. 123), nefrite intersticial (Cap. 122), glomerulonefrite (Cap. 121) e rabdomiólise (Cap. 113). Por outro lado, pode verificar-se uma FE_{Na} elevada nos casos em que existe um componente pré-renal, incluindo o uso de diuréticos, a insuficiência suprarrenal (Cap. 227), a perda de sal de origem cerebral e a nefropatia perdedora de sal (Cap. 116). A FE_{Na} deve ser avaliada no contexto da situação clínica, já que pode ser baixa ou alta em um indivíduo normal ou em um paciente com doença renal crônica. Por fim, a avaliação do volume é mais bem verificada à beira do leito do paciente e não pode ser apenas deduzida a partir da mensuração dos eletrólitos.

Exame de Imagem

Aultrassonografia, que é o estudo de imagem renal mais amplamente usado (Fig. 114-13), fornece informações confiáveis em relação a obstrução, tamanho renal, presença de massas e ecotextura renal. Este exame exibe uma sensibilidade de apenas 90% para a detecção de hidronefrose e não é suficiente para a exclusão definitiva de obstrução (Cap. 123). Além disso, a ultrassonografia não é capaz de detectar a existência de cálculos nos ureteres e na bexiga e tem utilidade limitada na avaliação dos cálculos renais (Cap. 126). A ultrassonografia permite detectar a existência de doença vascular e o Doppler permite a avaliação dos vasos renais e do índice de resistência. Os índices de resistência são cruciais para atribuir a disfunção renal à doença vascular detectada (Cap. 125). Um índice de resistência elevado reflete doença parenquimatosa com cicatrização e indica que a intervenção na doença vascular por si só, provavelmente, não melhora a função renal.

FIGURA 114-13 Ultrassonografia renal normal (corte sagital).
O córtex é hipoecoico comparado com a gordura ecogênica contendo o seio renal. (De Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

Uma tomografia computadorizada (TC) com protocolo para litíase renal avaliando os rins, ureter e a bexiga é o exame de escolha para a detecção de cálculos renais (Cap. 126), em virtude de sua capacidade de detectar todos os tipos de cálculos, incluindo os de ácido úrico e os não obstrutivos, bem como os cálculos presentes nos ureteres (Fig. 114-14). Os tumores renais podem ser avaliados utilizando-se TC contrastada ou ultrassonografia renal. A angiografia por TC com contraste radiológico iodado pode avaliar uma possível estenose arterial renal (Cap. 125) com uma precisão comparável à da angiografia por ressonância magnética (Angio-RM).

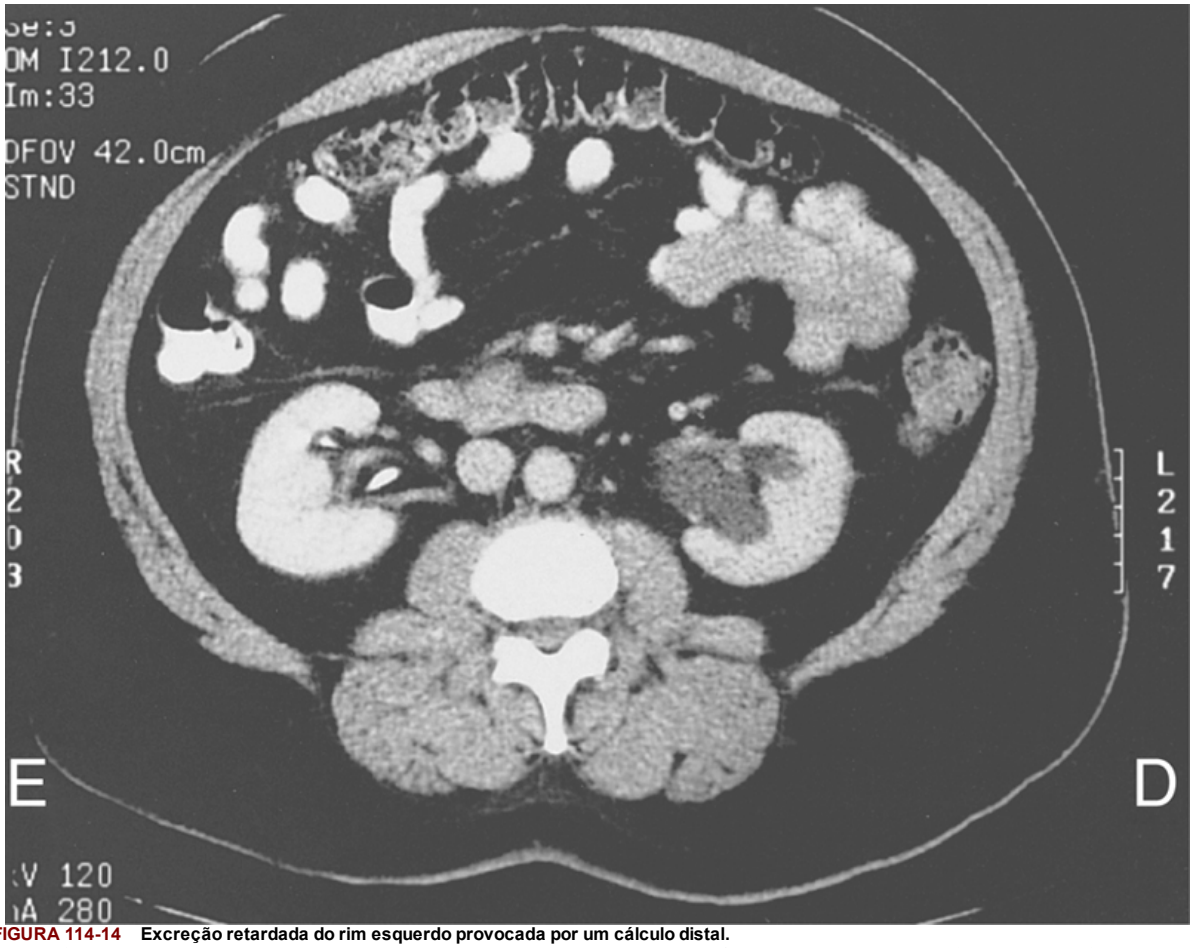

FIGURA 114-14 **Excreção retardada do rim esquerdo provocada por um cálculo distal.**
Tomografia computadorizada com contraste evidencia uma pelve renal esquerda dilatada. (De Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive Clinical Nephrology. London: Mosby; 2000.)

Síndromes Glomerulares: Nefrótica *versus* Nefrítica

A síndrome nefrótica (Cap. 121) caracteriza-se pela presença de proteinúria acima de 3,5 g/dia/1,73m^2, acompanhada por edema, hipertensão e hiperlipidemia. Outras consequências incluem a predisposição a infecção e hipercoagulabilidade. Em geral, as doenças associadas à síndrome nefrótica não causam lesões renais agudas, embora a lesão renal aguda possa ser vista na doença de lesões mínimas, nefropatia associada ao HIV e trombose da veia renal bilateral (Cap. 125). As causas de síndrome nefrótica idiopática primária por ordem decrescente de prevalência são: glomerulosclerose focal e segmentar, nefropatia membranosa, doença de lesões mínimas e glomerulonefrite membranoproliferativa. A nefropatia membranosa tem sido associada aos anticorpos contra os receptores da fosfolipase A_2 tipo M. Causas secundárias de síndrome nefrótica incluem nefropatia diabética (Cap. 124), amiloidose (Cap. 188) e nefropatia lúpica membranosa (Caps. 121 e 266).

A síndrome nefrítica aguda constitui uma manifestação incomum, porém grave, da glomerulonefrite aguda (Cap. 121). O aspecto essencial da síndrome nefrítica aguda consiste na presença de cilindros hemáticos e hemácias dismórficas, apesar de sua ausência não excluir a síndrome. A síndrome nefrítica aguda pode ser causada por qualquer das glomerulonefropatias rapidamente progressivas associadas a vasculites ANCA (granulomatose com poliangeíte, poliangeíte microscópica e granulomatose eosinofílica com poliangeíte), glomerulonefrite associada a anticorpos antimembrana basal (anti-MBG) e glomerulonefrites mediadas por imunocomplexos (incluindo lúpus eritematoso sistêmico, crioglobulinemia, glomerulonefrite pós-infecciosa, endocardite, nefropatia de IgA e púrpura de Henoch-Schönlein). O rápido declínio da função renal exige muitas vezes a avaliação urgente e a internação do paciente.

Diagnóstico

Exames Laboratoriais

A proteinúria (na forma de albuminúria) superior a 3,5 g em 24 horas indica geralmente doença glomerular (Cap. 121). A presença de quantidades menores não afasta a possibilidade de doença glomerular e a eletroforese fornece dados valiosos quanto à composição da proteinúria (Cap. 187). Em certas ocasiões, a proteinúria de transbordamento de proteínas de baixo peso molecular, como as cadeias leves da proteinúria de Bence Jones, pode ser maior do que 3,5 g/dia sem que haja qualquer manifestação ou implicação de síndrome nefrótica; um estudo de eletroforese de proteína urinária é importante para fazer essa distinção. Uma comparação da relação microalbuminúria-creatinina com a relação proteína-creatinina permite avaliar a presença de proteína de Bence Jones, uma vez que existe uma ausência de albuminúria apesar de proteinúria significativa. Para a colheita, deve-se descartar a primeira urina da manhã e colher toda a produção de urina nas 24 horas seguintes, incluindo a primeira micção do dia seguinte.

A colheita da urina de 24 horas para determinar a excreção de proteínas é cansativa e sujeita a imprecisões. Em vez disso, pode-se utilizar uma amostra isolada de urina para determinação das proteínas e creatinina, a fim de estimar a quantidade de proteína excretada. Uma relação de proteína para creatinina de 3 estima que a excreção de proteína em 24 horas é de cerca de 3 g. Esta relação é mais precisa quando se utiliza a primeira urina da manhã e pode ser imprecisa em pacientes com proteinúria ortostática.

A avaliação da disfunção renal com proteinúria, particularmente quando se suspeita de doenças glomerulares, deve ser feita através de etapas progressivas, desde a avaliação sorológica não invasiva até a utilização de métodos diagnósticos definitivos ou confirmatórios, como a biópsia renal.[8] Em algumas situações, é necessário estabelecer um diagnóstico imediato e pode-se efetuar uma biópsia relativamente precoce para a avaliação do paciente.

Sorologias

Um *anticorpo antinuclear* (ANA) pode ser útil para avaliar doença glomerular, com apresentação nefrótica ou nefrítica. Um elevado título de ANA (p. ex., 1:320), especialmente se acompanhado por um achado mais específico tal como o anticorpo anti-DNA de filamento duplo (anti-dsDNA) ou anticorpo anti-Smith, pode ser altamente específico para o diagnóstico de nefrite lúpica (Cap. 266), que geralmente requer uma biópsia renal. Títulos menores (p. ex., 1:80 ou 1:40) não são específicos.

Uma titulação de *fator reumatoide* irá geralmente ser elevada em pacientes com artrite reumatoide (Cap. 264), mas a vasculite é um evento relativamente tardio e raro. O fator reumatoide pode ser detectado em algumas formas de crioglobulinemia (Cap. 187); por exemplo, a imunoglobulina M (IgM), que está presente na crioglobulinemia tipos II e III, tem atividade de fator reumatoide. O fator reumatoide também pode ser visto como um achado não específico na endocardite bacteriana (Cap. 76) e na vasculite sistêmica (Cap. 270).

As concentrações dos componentes C3 e C4 do sistema *complemento* e a dose 50% hemolisante de complemento (CH_{50}) são frequentemente dosadas na avaliação da glomerulonefrite rapidamente progressiva (Cap. 121). Os níveis de complemento costumam ser baixos no lúpus eritematoso sistêmico ativo (Cap. 266), na glomerulonefrite pós-estreptocócica (Cap. 121), na endocardite (Cap. 76), na glomerulonefrite membranoproliferativa, na crioglobulinemia (Cap. 187), na nefrite por *shunt* com infecção de uma derivação atrioventricular e na glomerulonefrite associada a abscessos viscerais. Níveis de C4 particularmente reduzidos em comparação com os de C3 devem levantar suspeita de crioglobulinemia.

A *imunoeletroforese sérica* detecta níveis elevados de IgA policlonal em cerca de 50% dos casos de nefropatia por IgA (Cap. 121) e de púrpura de Henoch-Schönlein (Cap. 121). Em diversas doenças sistêmicas pode ocorrer elevação policlonal da concentração de IgG, o que constitui um achado inespecífico. A presença de proteína monoclonal no soro deve levantar a suspeita de doença associada a gamapatia monoclonal (Cap. 187). O diagnóstico diferencial inclui a gamapatia monoclonal de significado incerto, o rim do mieloma, os linfomas (Cap. 185), a amiloidose (Cap. 188), a doença por deposição de cadeias leves, a doença por deposição de cadeias pesadas, a glomerulonefrite imunotactoide e a crioglobulinemia. A concentração de proteína monoclonal apresenta-se mais elevada quando se estabelece o diagnóstico de mieloma múltiplo, todavia, até mesmo a detecção de pequenas quantidades de proteínas de Bence Jones no soro pode ter significado clínico.

A *imunoeletroforese da urina* deve ser sempre obtida de modo concomitante quando existe suspeita de mieloma. Visto que em uma porcentagem significativa dos casos de mieloma múltiplo a excreção de cadeias pesadas pode não ser verificada, e dada a dificuldade na detecção de pequenas quantidades de cadeias leves na imunoeletroforese do soro, a imunoeletroforese da urina para detectar a proteinúria de Bence Jones complementa a imunoeletroforese sérica. No mieloma de cadeias leves, os pacientes podem ter proteinúria de Bence Jones mesmo na ausência de um componente M na imunoeletroforese sérica. Verifica-se a presença de proteinúria de Bence Jones no rim do mieloma, na amiloidose, na doença por deposição de cadeias leves, no linfoma ou, em certas ocasiões, na gamapatia monoclonal de significado incerto. No entanto, alguns pacientes com amiloidose sistêmica AL (cadeias leves) têm uma imunoeletroforese sérica normal e nenhuma proteinúria de Bence Jones (Cap. 187). Testes mais sensíveis para cadeias leves livres séricas e uma avaliação da razão de cadeias leves κ para λ aumentam a sensibilidade para a detecção de gamapatias monoclonais.

A detecção do *anticorpo anticitoplasma de neutrófilos* (ANCA) permitiu o reconhecimento mais precoce e definitivo das causas vasculíticas de glomerulonefrites rapidamente progressivas (Cap. 270), em especial a granulomatose com poliangeíte, a poliangeíte microscópica e a granulomatose eosinofílica com poliangeíte, quando é confirmada por ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA, do inglês, *enzyme-linked immunosorbent assay*). Os anticorpos produzem dois padrões distintos de coloração: a coloração perinuclear (p-ANCA) e a coloração citoplasmática (c-ANCA). Ambos os antígenos apresentam na realidade uma distribuição citoplasmática, e o primeiro padrão representa um artefato do método de fixação. Na maioria dos casos, o antígeno do p-ANCA é a mieloperoxidase (MPO), enquanto o do c-ANCA é a proteinase-3 (PR3). O anticorpo anti-MPO está associado à poliangeíte microscópica, glomerulonefrite crescêntica idiopática ou síndrome de Churg-Strauss (granulomatose eosinofílica com poliangeíte; Cap. 270). O anticorpo anti-PR3 relaciona-se muitas vezes com a forma clássica da granulomatose com poliangeíte (anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener) (Cap. 270).

Os *anticorpos antimembrana basal glomerular* (anti-MBG) são autoanticorpos contra o antígeno Goodpasture (Cap. 121), que reside em um domínio da cadeia α do colágeno tipo 4. O diagnóstico precoce e preciso da síndrome de Goodpasture pode ser estabelecido por imunofluorescência e confirmado pela análise por *Western blot*. A coloração devido a anticorpos anti-MBG pode ocorrer na presença de um ANCA positivo. Nesses casos, a teoria implica que a exposição do antígeno de Goodpasture, como resultado da lesão glomerular, origina secundariamente a formação de anticorpos anti-MBG.

As *crioglobulinas* (Cap. 187) são imunoglobulinas termolábeis. São do tipo monoclonal na crioglobulinemia tipo I. No entanto, na crioglobulinemia tipo II e tipo III a mistura de imunoglobulinas inclui uma com atividade de fator reumatoide contra IgG. As crioglobulinas tipo I e tipo II têm mais tendência a estar associadas a doença clínica, particularmente quando presentes em títulos mais elevados. A crioglobulinemia tipo III tem com frequência menor tradução clínica. A crioglobulinemia tipo I é observada na macroglobulinemia de Waldenström e no mieloma múltiplo (Cap. 187); o tipo II, na hepatite C (Caps. 148 e 149), na síndrome de Sjögren (Cap. 268), nos linfomas (Caps. 185 e 186) e no LES (Cap. 266); e o tipo III, na hepatite C (Caps. 148 e 149), nas infecções crônicas e nas doenças inflamatórias. Quando a crioglobulinemia está associada à hepatite C, o RNA do vírus da hepatite C (VHC) é concentrado no crioprecipitado; o diagnóstico pode ser obtido por teste de RNA do crioprecipitado a 37 °C.

A nefropatia membranosa está associada à infecção crônica pelo vírus da hepatite B com presença de antígeno de superfície (Cap. 149). Em certas ocasiões, pode-se observar a presença de poliarterite nodosa clássica (Cap. 270) na infecção crônica pelo vírus da hepatite B, frequentemente com antígeno de superfície e antígeno HBe. Os anticorpos contra o receptor da fosfolipase A_2 tipo M têm sido também detectados na nefropatia membranosa idiopática.

A sorologia da hepatite C está associada a uma variedade de entidades renais, incluindo a crioglobulinemia, glomerulonefrite membranoproliferativa e nefropatia membranosa. A avaliação pode incluir a pesquisa de anticorpos, bem como um ensaio para a detecção do RNA do VHC. Ocasionalmente, a análise de RNA do VHC pode ter de ser realizada no crioprecipitado a 37 °C.

A nefropatia associada ao HIV (Cap. 121) está associada a síndrome nefrótica e a insuficiência renal aguda. Dentro do contexto clínico apropriado, a sorologia do HIV e a determinação dos títulos virais constituem exames adequados para ambas as síndromes clínicas.

A infecção estreptocócica pode ser confirmada como causa de glomerulonefrite pós-infecciosa (Cap. 121) com um teste anti-DNase ou antiestreptolisina. Ensaios sorológicos realizados durante a fase aguda e a fase de convalescença da doença são usados para confirmar infecção recente.

A determinação da velocidade de hemossedimentação eritrocitária (VHS) é um exame relativamente inespecífico para a avaliação da doença renal. Contudo, uma VHS elevada indica muitas vezes vasculite sistêmica (Cap. 270), mieloma múltiplo (Cap. 187) e neoplasia maligna como causa de base. No entanto, a VHS está aumentada na síndrome nefrótica (Cap. 121), incluindo nefropatia diabética (Cap. 124).

Biópsia Renal

Não existem diretrizes formais relativas às indicações da biópsia renal. A maioria dos nefrologistas realiza biópsias em adultos com síndrome nefrótica idiopática e em crianças com síndrome nefrótica corticodependente ou corticorresistente. Além disso, a lesão renal aguda sem uma causa identificável constitui uma indicação clara para biópsia. Notadamente, os pacientes com lesão renal aguda desenvolvida no hospital raramente reúnem os critérios para esta indicação. Outros achados clínicos anormais, como a hematúria macroscópica ou microscópica ou a proteinúria subnefrótica, nem sempre levam à biópsia renal. A biópsia renal é geralmente realizada por via percutânea com auxílio de ultrassonografia em tempo real ou guiada por TC. Cerca de 1% a 2% dos pacientes sem coagulopatia subjacente desenvolvem hemorragia com necessidade de transfusão. A abordagem transjugular pode ser usada em pacientes nos quais os riscos de hemorragia são elevados.

A decisão de realizar uma biópsia renal deve ser individualizada para cada paciente, mas a biópsia renal é em geral justificada para a maioria dos pacientes que apresentam dois ou mais dos seguintes quatro achados: hematúria, proteinúria superior a 1 g/dia, insuficiência renal ou sorologias positivas para doenças sistêmicas com potencial comprometimento renal (p. ex., hepatite B ou C, lúpus eritematoso sistêmico e positividade para ANCA). A decisão relativa à realização de biópsia renal em pacientes diabéticos com suspeita de nefropatia diabética deve ser individualizada e é geralmente indicada na presença de um sedimento com características atípicas ou ativo.[9] Além disso, no caso de pacientes transplantados renais (Cap. 131) e com insuficiência aguda ou crônica, a biópsia do aloenxerto renal permite obter informações cruciais para a orientação do diagnóstico e do tratamento.

Doenças Tubulointersticiais

As doenças tubulointersticiais (Cap. 122) variam na sua apresentação, desde a insuficiência renal aguda até a disfunção renal crônica, que se apresenta sob a forma de insuficiência renal leve assintomática (Tabela 114-3). Com frequência, o sedimento urinário contém quantidades e hemácias, células tubulares e cilindros leucocitários. Os cilindros hemáticos são raros na nefrite intersticial aguda e mais característicos de doença glomerular.

Tabela 114-3

Principais causas de doença tubulointersticial

Necrose tubular aguda tóxica e isquêmica
Nefrite intersticial alérgica
Nefrite intersticial secundária a doenças vasculares de colágeno mediadas por imunocomplexos, tais como a doença de Sjögren ou lúpus eritematoso sistêmico
Doenças granulomatosas: sarcoidose, nefrite tubulointersticial com uveíte
Nefrite intersticial relacionada com IgG4
Lesão tubular associada a pigmentos: mioglobinúria, hemoglobinúria
Hipercalcemia com nefrocalcinose
Obstrução tubular: medicamentos tais como indinavir, ácido úrico na síndrome de lise tumoral
Rim de mieloma ou nefropatia de cilindros
Nefrite intersticial associada a infecções: espécies de *Legionella*, *Leptospira*
Doenças infiltrativas, tais como linfoma

Vasculites e Doenças Vasculares do Rim

As doenças vasculares do rim podem ser divididas em obstrução dos vasos de grande calibre e doenças dos vasos de médio e pequeno calibres (Cap. 125). A doença renovascular é uma causa comum de hipertensão, insuficiência cardíaca e insuficiência renal. Cerca de 90% dos casos de estenose arterial renal são ateroscleróticos na sua origem, com a maioria dos casos remanescentes causada pela displasia fibromuscular, que é mais comum em mulheres de 20 a 50 anos. Doenças dos vasos de médio calibre incluem a poliarterite nodosa, que é observada em pacientes com hepatite B (Caps. 148 e 149), infecção por HIV (Cap. 121) ou, raramente, hepatite C (Caps. 148 e 149). Os sintomas consistem em dor abdominal, hipertensão e insuficiência renal leve, frequentemente acompanhados por sedimento benigno; achados diagnósticos incluem microaneurismas na bifurcação das artérias de tamanho médio. Outras doenças envolvendo os pequenos vasos incluem a doença ateroembólica (Cap. 125), que é vista de forma espontânea ou após arteriografia ou cirurgia. Essa síndrome afeta normalmente os rins, o trato gastrointestinal e as extremidades inferiores, mas também pode envolver o sistema nervoso central quando o arco aórtico é afetado.

As microangiopatias trombóticas incluem a síndrome hemolítico-urêmica (SHU) e a púrpura trombocitopênica trombótica (Cap. 172). A púrpura trombocitopênica está associada a um inibidor adquirido ou à ausência hereditária congênita da protease que cliva os multímeros de von Willebrand de grande peso molecular. A SHU é causada por lesão endotelial. Na SHU com diarreia (ou típica), a lesão endotelial é induzida pela toxina Shiga, liberada durante a infecção pela *Escherichia coli* tipo O157:H7. Na SHU sem diarreia (atípica), a desregulação da via alternativa do complemento é a causa por trás da lesão endotelial. A síndrome dos anticorpos antifosfolipídicos (Cap. 176) pode causar trombose dos vasos de grande calibre e estenose, bem como microangiopatia trombótica com proteinúria, hipertensão e insuficiência renal. A crise renal esclerodérmica, que é uma manifestação da esclerose sistêmica (Cap. 267), quando não tratada tem muitas vezes uma evolução inexorável para a insuficiência renal terminal.

Uma vasculite sistêmica pode manifestar-se de várias formas, incluindo manifestações cutâneas como exantemas petequiais, púrpura, gangrena digital e hemorragias "em chama". Otite, sinusite, epistaxes, hemoptise e úlceras do septo nasal são manifestações comuns da granulomatose com poliangeíte (Cap. 270). A hemorragia pulmonar pode ser uma manifestação catastrófica da síndrome de Goodpasture (Cap. 121) ou doença anti-MBG, assim como das vasculites associadas a ANCA (Cap. 270). Dor e desconforto abdominal e hemorragia gastrointestinal podem ser observados na púrpura de Henoch-Schönlein e na poliarterite nodosa clássica (Cap. 270). Os sintomas neurológicos podem ser uma manifestação de vasculite, como a poliangeíte microscópica (Cap. 270) e a crioglobulinemia (Cap. 187).

Diagnóstico

Avaliação Radiológica

A ressonância magnética (RM) com angiografia (Fig. 114-15) é altamente sensível para detectar doenças renovasculares ateroscleróticas (Cap. 125), mas tende a superestimar o grau de estenose. Sua precisão na detecção de displasia fibromuscular, no entanto, está menos validada. A ressonância magnética também pode ser utilizada na avaliação de tumores renais. A RM não requer material de contraste iodado, porém agentes de contraste com base gadolínica para estudos vasculares estão associados à síndrome de fibrose sistêmica nefrogênica em pacientes com insuficiência renal avançada (Cap. 267).

FIGURA 114-15 Angiografia por ressonância magnética.
Imagem tridimensional coronal mostrando estenose arterial renal direita *(seta)*. (De Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

Arteriografia renal, que é o padrão ouro na avaliação da estenose arterial renal (Cap. 125), também é usada para a avaliação de malformações arteriovenosas, poliarterite nodosa e outras lesões vasculares dos rins. Este exame invasivo utiliza um meio de contraste iodado e apresenta um pequeno risco de doença ateroembólica (Cap. 125). A angioplastia terapêutica e a colocação de *stent* podem ser efetuadas durante a angiografia.

Necrose Papilar

A necrose aguda da papila renal está associada a anemia falciforme (Cap. 163), nefropatia por analgésicos (Cap. 122), nefropatia diabética (Cap. 124) e pielonefrite obstrutiva (Cap. 284). Na doença falciforme (Cap. 163),[10] o meio hipoxêmico e hipertônico da medula interna promove a falciformização, e a falciformização crônica nos vasos retos resulta em isquemia medular. Consumo maciço e prolongado de analgésicos, especialmente uma combinação de ácido acetilsalicílico, cafeína e acetaminofeno, está associado a nefrite intersticial crônica e a predisposição à necrose papilar (Cap. 122); acredita-se que a isquemia medular seja causada pela inibição de prostaglandinas vasodilatadoras pelo ácido acetilsalicílico, e a toxicidade direta é atribuída aos metabólitos da fenacetina. De modo semelhante, acredita-se que a perfusão medular seja comprometida na nefropatia diabética (Cap. 124) e na pielonefrite obstrutiva (Cap. 123).

As manifestações clínicas da necrose papilar podem incluir dor nos flancos e hematúria. Se a papila estiver esfacelada, a obstrução pode ocorrer na pelve renal ou no ureter do rim afetado, com dor referida migrando do flanco ao escroto, ou fossa ilíaca. Uma papila esfacelada pode precipitar insuficiência renal franca se a função do rim contralateral estiver prejudicada ou se a obstrução ocorrer ao nível da bexiga ou da uretra (Cap. 123).

Classicamente, a necrose papilar é diagnosticada pela pielografia excretora, como um defeito caliceal após o esfacelamento da papila, mas a TC com contraste é igualmente boa para lesões avançadas. Entretanto, se a papila necrótica for retida, o defeito será mais sutil. O carcinoma de células transicionais (Cap. 197) pode ocorrer de forma concomitante com a necrose papilar ou simular seu aparecimento. A obstrução, se presente, deve ser aliviada, mas o tratamento geralmente está limitado ao controle da dor e hidratação.

Doença Renal Crônica

A doença renal crônica, definida pela presença de lesão renal ou TFG inferior a 60 mL/min/1,73 m^2 durante mais de 3 meses, inclui cinco estágios (Tabela 114-4). A insuficiência renal é definida pela presença de anormalidades patológicas ou marcadores de lesão renal, incluindo anomalias na composição do sangue ou da urina ou alterações observáveis nos exames de imagem. A microalbuminúria é definida pela excreção de 30 a 300 mg de albumina num período de 24 horas. De acordo com as estimativas, 12% da população adulta dos Estados Unidos apresenta excreção urinária anormal de albumina, cuja frequência aumenta com a idade. A insuficiência renal é definida tanto por uma TFG inferior a 15 mL/min/1,73 m^2, a qual é acompanhada de sinais e sintomas de uremia, quanto pela necessidade de instituir a terapia de substituição renal para tratamento das complicações da redução da TFG (Fig. 114-16). A doença renal terminal inclui pacientes tratados com diálise ou submetidos a transplante, independentemente do nível da TFG.

Tabela 114-4

Estágios da doença renal crônica*

ESTÁGIO	DESCRIÇÃO	TFG (mL/min/1,73 m^2)
1	Lesão renal com TFG normal ou ↑	≥90
2	Lesão renal com TFG ligeiramente ↓	60 a 89
3	TFG moderadamente ↓	30 a 59
4	TFG gravemente ↓	15 a 29
5	Falência renal	<15 (ou diálise)

TFG = taxa de filtração glomerular.

* Doença renal crônica é definida como lesão renal ou TFG <60 mL/min/1,73 m^2 durante ≥3 meses. A lesão renal é definida pelas anormalidades patológicas ou presença de marcadores de lesão renal, incluindo anomalias nos exames de sangue ou da urina ou nos exames de imagem.

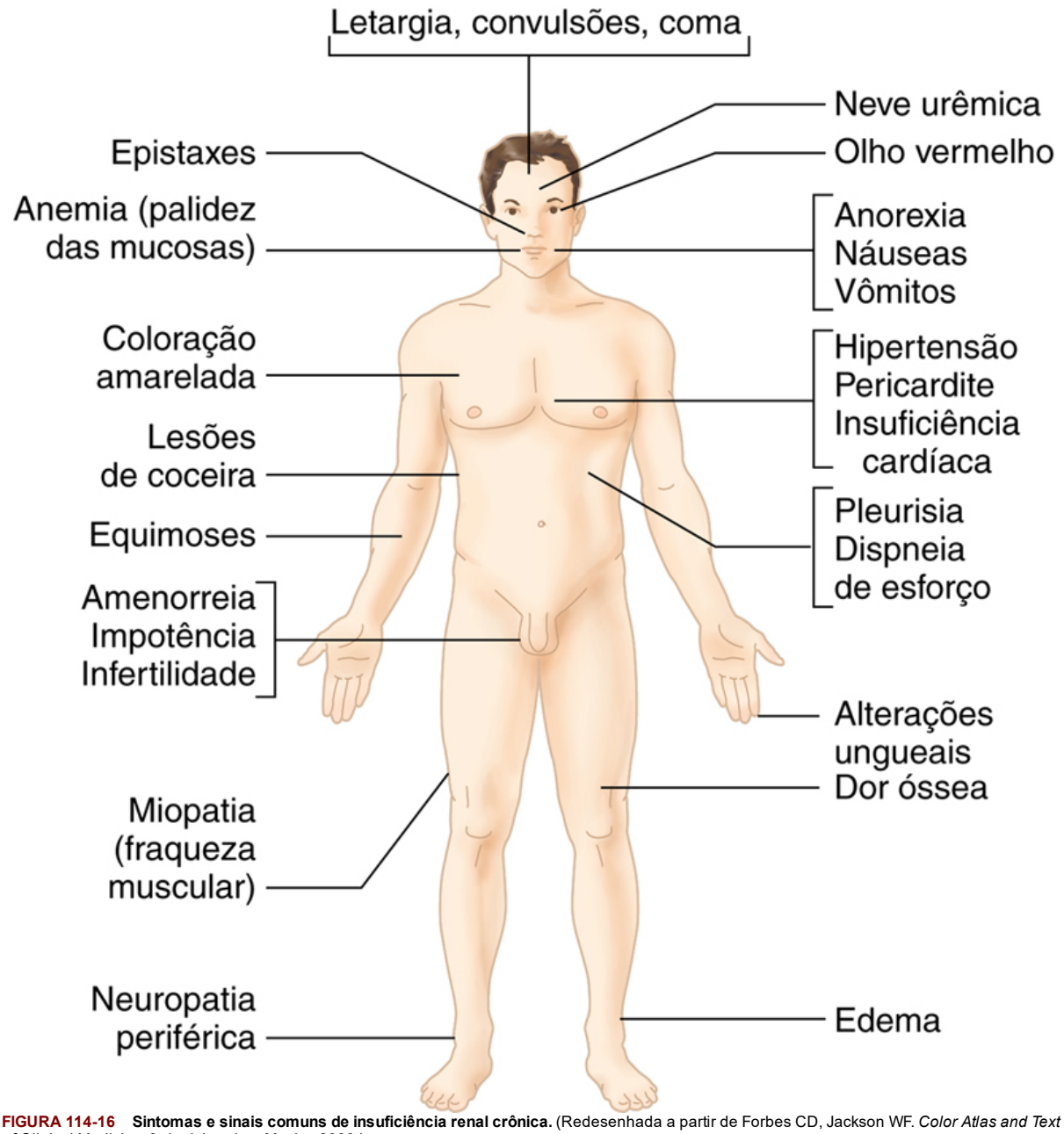

FIGURA 114-16 Sintomas e sinais comuns de insuficiência renal crônica. (Redesenhada a partir de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Os pacientes com doença renal crônica devem ser encaminhados a um nefrologista. A assistência a esses pacientes deve ter por objetivo retardar a evolução da doença, otimizar o tratamento médico e proceder a uma transição suave para a terapia de substituição renal (Cap. 130).[11] Os cuidados devem incluir controle ideal da pressão arterial, uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina, quando indicados, aconselhamento nutricional, controle cuidadoso dos níveis de cálcio e de fósforo, monitoramento dos níveis de paratormônio e tratamento da anemia com eritropoietina e suplementos de ferro. O encaminhamento precoce para a colocação de acesso para diálise e o início da avaliação para transplante (Cap. 131) constituem componentes importantes da assistência a pacientes com doença renal crônica.

Referências Gerais

1. O'Riordan P, Stevens PE, Lamb EJ. Estimated glomerular filtration rate. *BMJ*. 2014;348:g264.
2. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA*. 2012;308:2349–2360.

3. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*. 2012;307:1941–1951.
4. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012;367:20–29.
5. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med*. 2013;369:932–943.
6. Turin TC, James M, Ravani P, et al. Proteinuria and rate of change in kidney function in a community-based population. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:1661–1667.
7. Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y, et al. Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. *JAMA*. 2011;306:729–736.
8. Browne OT, Bhandari S. Interpreting and investigating proteinuria. *BMJ*. 2012;344:e2339.
9. Sharma SG, Bomback AS, Radhakrishnan J, et al. The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1718–1724.
10. Ataga KI, Derebail VK, Archer DR. The glomerulopathy of sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2014;89:907–914.
11. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158:825–830.

Estrutura e função dos rins

Qais Al-Awqati

Jonathan Barasch

O rim regula a composição iônica e o volume dos fluidos corporais, a excreção de resíduos nitrogenados, a eliminação de moléculas exógenas (p. ex., muitos medicamentos), a síntese de vários hormônios (p. ex., eritropoietina) e o metabolismo de proteínas de baixo peso molecular (p. ex., insulina). Compatível com uma variedade de responsabilidades, o rim recebe cerca de 25% do débito cardíaco. A anatomia espessa do rim é notável por meio de um peso de aproximadamente 150 g e um formato característico de feijão, com dimensões aproximadas de 11 × 6 × 2,5 cm. No bisseccionamento, uma estrutura espessa simples é evidente com um córtex externo e uma medula mais central que se afunila em múltiplas papilas nos ápices das chamadas pirâmides (Fig. 115-1).

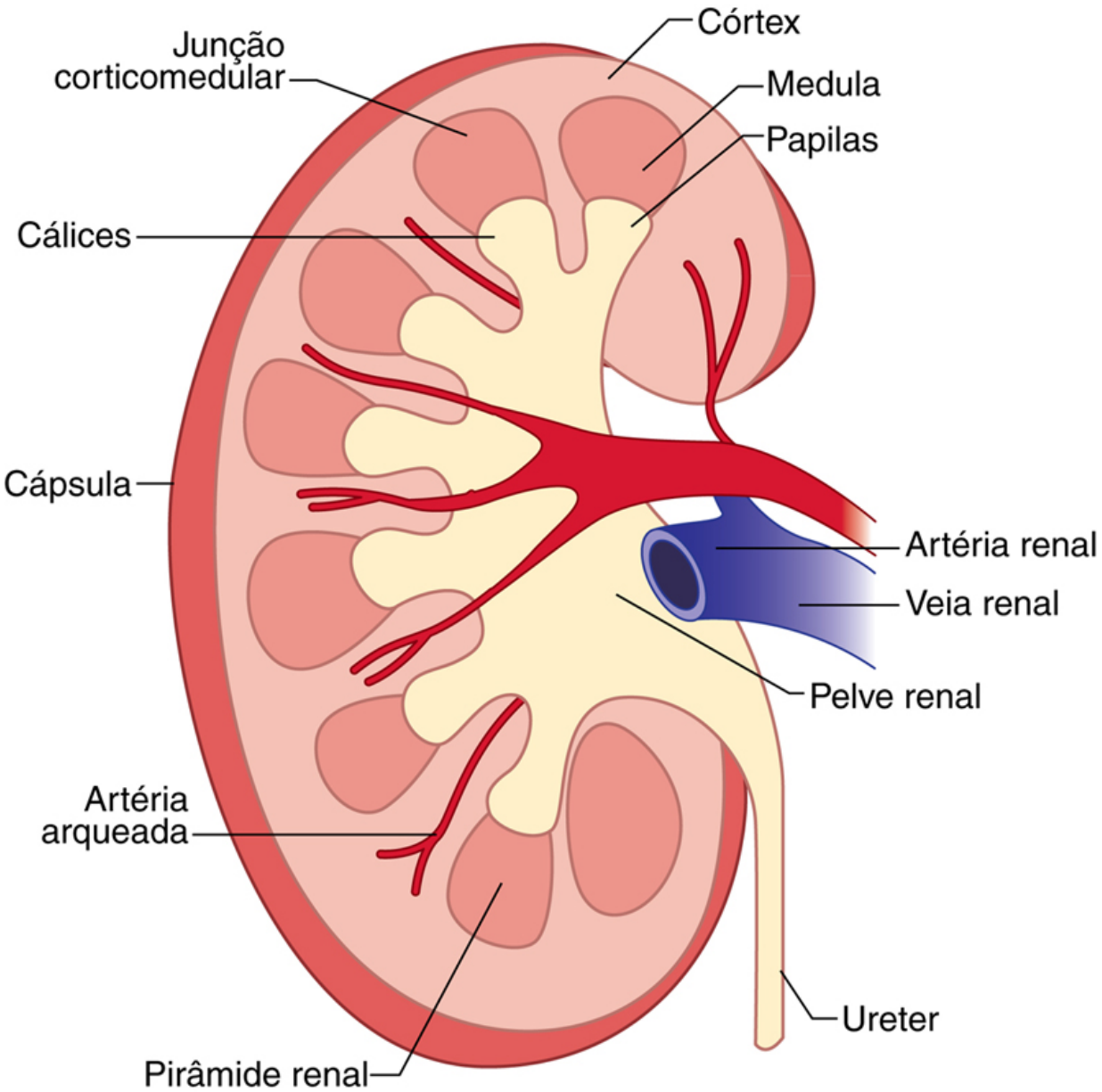

FIGURA 115-1 **Secção sagital do rim humano mostrando a anatomia espessa e a organização.**

Entender o rim, no entanto, requer valorização da intricada microestrutura que suporta suas funções complexas. Embora o rim seja um órgão, o *néfron* é, na realidade, a unidade funcional e independente deste órgão. O rim humano é composto de aproximadamente um milhão de néfrons essencialmente idênticos. Todas as funções do rim são realizadas por cada néfron individual, e, na primeira aproximação, todos os néfrons são independentes uns dos outros, pois têm suas próprias inervações e fornecimento sanguíneo. O néfron é composto de duas subunidades funcionais, o glomérulo e os túbulos e ductos (Fig. 115-2). O glomérulo se inicia com a ramificação das arteríolas aferentes, e uma artéria final correspondente à artéria renal, até um tufo de capilares. Os capilares glomerulares invaginam um epitélio com células epiteliais viscerais adjacentes ao capilar e as células epiteliais parietais fora deste tufo. O espaço entre as camadas epiteliais é o espaço urinário. O endotélio capilar glomerular fenestrado, a membrana basal de intervenção e os processos podocitários do epitélio visceral, os chamados podócitos, compõem a barreira de filtração glomerular. O equilíbrio de pressões hidrostáticas e oncóticas leva à extrusão de um filtrado livre de proteínas através desta barreira para o espaço urinário. O espaço urinário então leva a uma série de túbulos e ductos: o túbulo proximal, a alça fina de Henle, a alça espessa de Henle, o túbulo convoluto distal, o ducto coletor cortical e o ducto coletor medular. O ducto coletor papilar se esvazia através da papila renal para a pelve renal e depois para a uretra. O leito capilar glomerular coalesce para formar a arteríola eferente, um vaso que é muito sensível à angiotensina II, e então os capilares peritubulares (proximais). Esse sistema permite a constrição da arteríola eferente para regular a reabsorção tubular proximal, como descrito adiante.

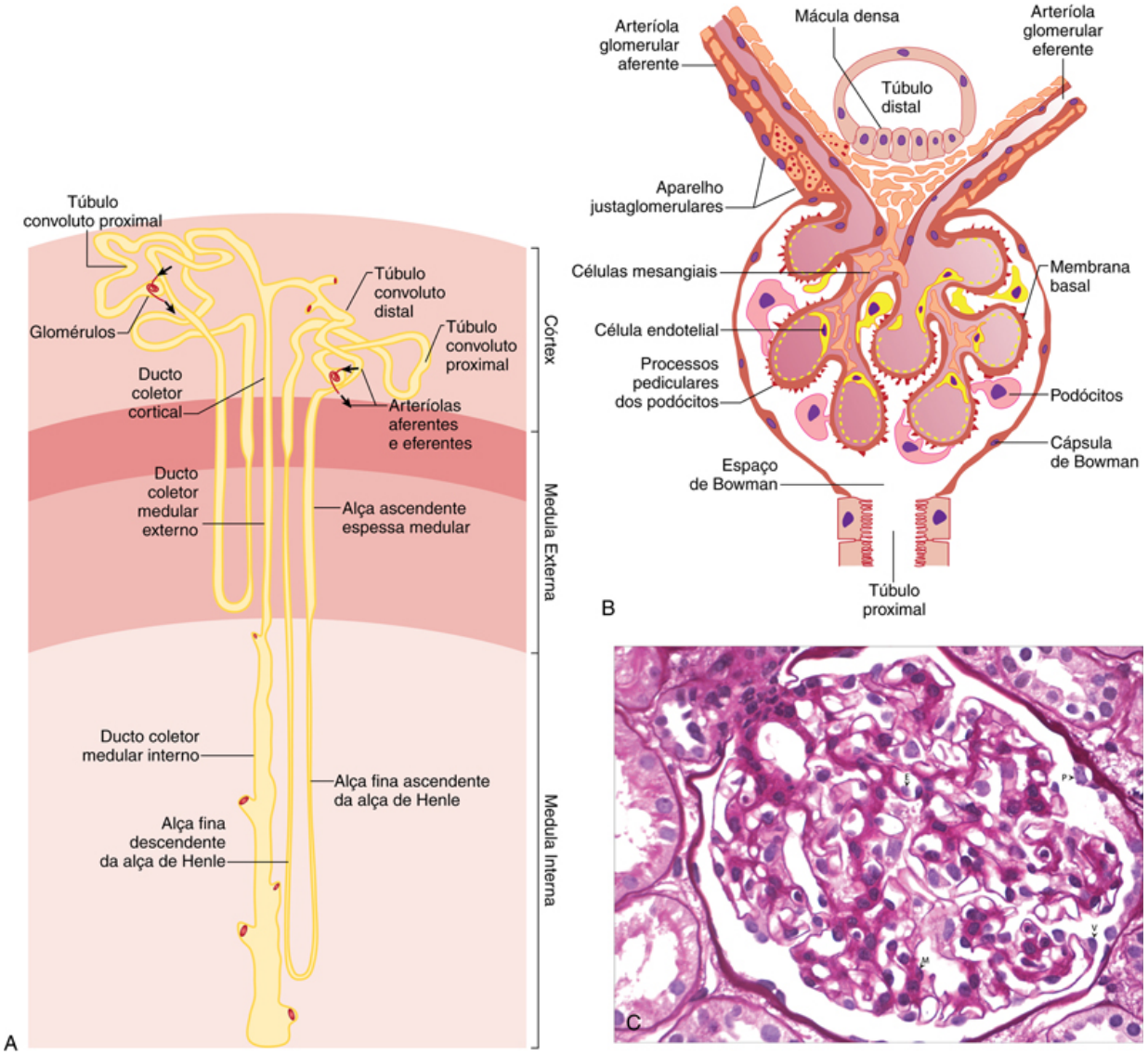

FIGURA 115-2 Estrutura do néfron.
A, Componentes dos néfrons corticais e justaglomerulares. **B,** Anatomia do glomérulo. **C,** Microscopia óptica de um glomérulo humano. E = célula endotelial; M = célula mesangial; P = célula epitelial parietal; V = célula epitelial visceral. (**C,** Cortesia de Dr. Glen Markowitz.)

O néfron regula a homeostase por três ações. Primeiramente, nos glomérulos, os néfrons produzem até 120 mL/min de um ultrafiltrado de sangue. Em segundo lugar, segmentos diferentes do néfron alteram a composição do filtrado pela transferência de quase 99% de seus componentes (p. ex., glicose, NaCl, água) do lúmen ao sangue. Em terceiro, eletrólitos adicionais (p. ex., NH_4^+, K^+, HCO_3^-) são secretados do sangue para o lúmen.

Para realizar essas funções, cada segmento de néfron, com exceção dos ductos coletores, é composto de um único tipo de célula epitelial cuja superfície luminal ou apical (frente à urina) e superfície basolateral (frente ao sangue) expressam de maneira diferente várias proteínas e lipídios. Por exemplo, a membrana apical muitas vezes tem microvilos ou cílios, enquanto a membrana basolateral não tem. A endocitose e a exocitose polarizada apical são muitas vezes importantes na regulação do número de proteínas de transporte na superfície apical. Além disso, epitélios estão conectados um ao outro por junções de oclusão (*tight junctions*), que conferem uma permeabilidade iônica característica na folha epitelial. O transporte transepitelial ocorre em grande parte através da célula, mas o transporte através da junção de oclusão (a *via paracelular*) também pode ser importante em diferentes segmentos do túbulo. Por exemplo, o transporte de sódio começa com a entrada na superfície luminal para baixo através de um gradiente eletroquímico, enquanto sua saída na superfície basolateral é para cima e requer a hidrólise de trifosfato de adenosina (ATP). A Na^+, K^+-ATPase está localizada na superfície basolateral de todos os epitélios, e todo o transporte "ativo" consome energia e é direta ou indiretamente acoplado a ele, com exceção do transporte de H^+. Cada segmento tem uma composição distinta de canais, carregadores e ATPases, e cada segmento é regulado por sensores químicos e físicos diferentes, então a "urina final" contém os componentes que devem ser descartados para manter a constância da composição corporal.

O rim regula o volume de fluido extracelular ao regular seu teor de sódio

A filtração de 180 L/dia contendo 24.000 mEq de sódio é seguida da reabsorção de mais de 99% do sódio filtrado. A reabsorção de sódio é responsável por mais de 90% do oxigênio consumido pelo rim. A reabsorção de sódio é regulada por receptores de volume, que são localizados na artéria carótida e aumentam a produção β-simpática, que, por sua vez, libera renina, uma protease aspartato das células granulares do aparato justaglomerular. As células que liberam renina estão perto das arteríolas aferentes, onde a renina cliva angiotensinogênio em angiotensina I, que é então convertida localmente em angiotensina II. A angiotensina II se liga aos receptores de angiotensina e contrai as arteríolas eferentes, afetando assim a hemodinâmica glomerular. O aumento da pressão hidrostática dentro dos capilares glomerulares leva à formação de um ultrafiltrado do plasma. Conforme a filtração continua, uma solução oncoticamente ativa, rica em proteína no capilar, se opõe à pressão hidrostática capilar glomerular até que um equilíbrio de pressão seja atingido antes de a arteríola eferente ser alcançada. Consequentemente, a angiotensina II pode não transformar muito a taxa de filtração glomerular (TFG), mas pode aumentar a reabsorção proximal reduzindo a pressão hidrostática e aumentando a pressão oncótica nos capilares peritubulares que circundam o túbulo proximal em um plexo, favorecendo assim a reabsorção de água e solutos, tais como a ureia.

O filtrado glomerular, então, entra na porção tubular do néfron, onde o Na^+ atravessa a célula penetrando na membrana apical através de um cotransportador ou de um contratransportador, ou através de um canal de sódio, dependendo dos mecanismos específicos dos segmentos diferentes. Na membrana apical do túbulo proximal, um trocador de Na^+/H^+ (NHE_3), um transportador de glicose acoplado ao sódio e um cotransportador de fosfato e aminoácidos acoplado a Na^+ estão presentes. Subsequentemente, o Na^+ é ativamente transportado pela Na^+, K^+-ATPase basolateral para o espaço paracelular, resultando então em hipertonicidade local, que causa osmose através de junções de oclusão de baixa resistência dos segmentos iniciais do túbulo proximal (Fig. 115-3).

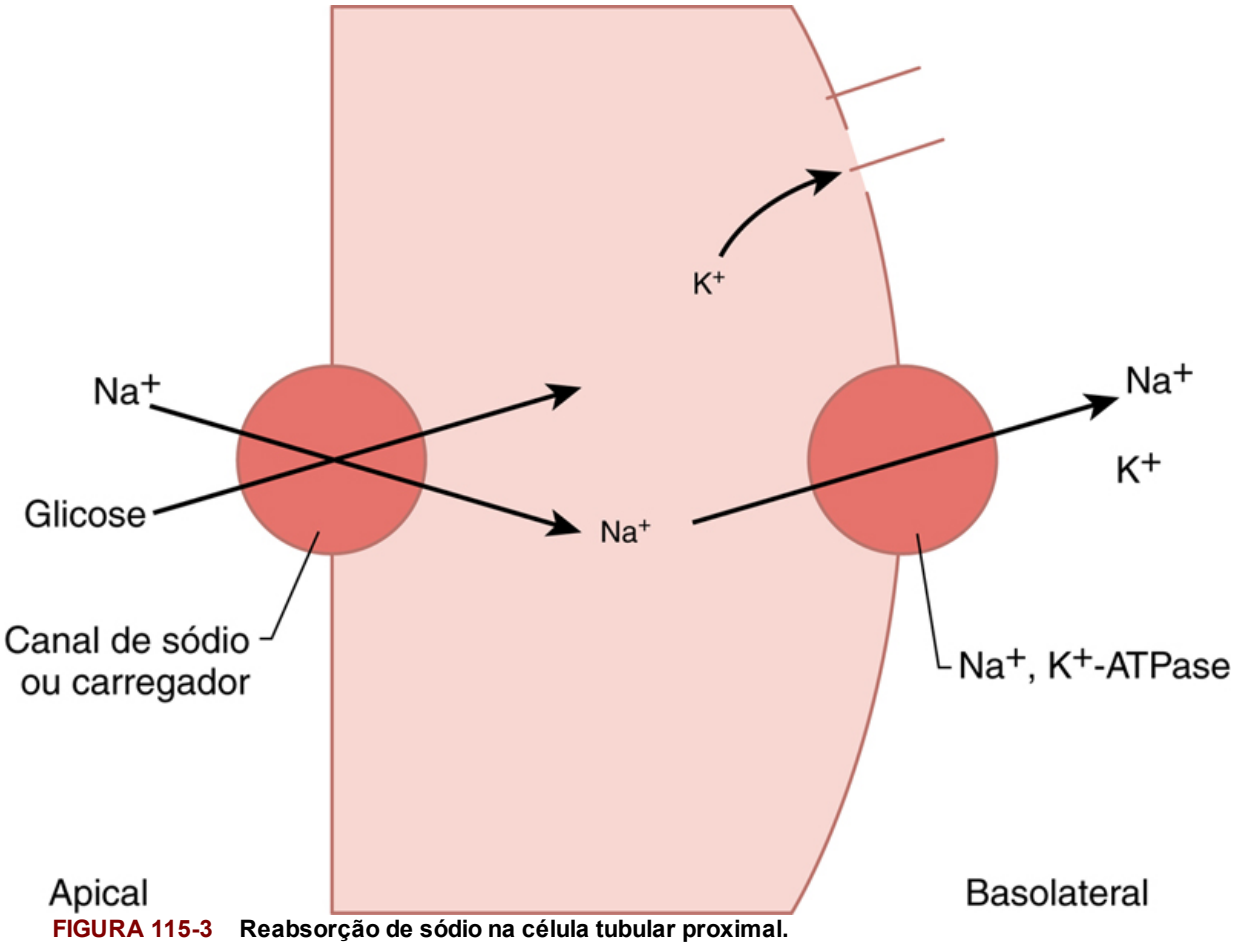

FIGURA 115-3 **Reabsorção de sódio na célula tubular proximal.**

Na porção espessa ascendente de Henle, o Na^+ é reabsorvido por um cotransportador Na-K-2Cl. A força motriz desse carregador neutro permite que o Na^+ e o Cl^- entrem na célula, mas K^+ é então reciclado através da membrana apical, resultando assim na despolarização do potencial da membrana transepitelial. No túbulo convoluto distal, Na^+ é reabsorvido por um cotransportador sensível à tiazida, que conduz Na^+ e Cl^- em uma estreita estoiquiometria 1:1. O Na^+ sai como sempre pela Na^+, K^+-ATPase, mas há também um trocador basolateral Na/Ca. Nesse curto segmento, a mácula densa ajuda a controlar a TFG, ao regular a liberação de renina através da secreção de adenosina e prostaglandinas.

Nas células principais do ducto coletor, a aldosterona, derivada da zona glomerulosa do córtex suprarrenal, aumenta a reabsorção dos últimos 50 a 100 mEq/dia de sódio remanescentes no lúmen, ao aumentar o número de canais de sódio

abertos (ENac), ativando a expressão de subunidades α e aumentando a atividade da Na^+, K^+-ATPase basolateral.[1] A aldosterona é o regulador crítico final do equilíbrio de sódio.

Uma série de passos que regulam a reabsorção de sódio pode ser combatida pelo peptídeo natriurético atrial (PNA), que é liberado do átrio em resposta à sobrecarga de volume. O PNA aumenta a filtração no glomérulo ao dilatar a arteríola aferente, aumentando assim a pressão capilar glomerular e diminuindo a pressão oncótica. Além disso, o PNA aumenta a excreção de sódio ao inibir a liberação da renina, a produção de aldosterona e a reabsorção tubular de sódio no ducto coletor terminal.

O rim regula a osmolaridade do fluido corporal ao regular seu teor de água

A água move-se livremente pelas células e compartimentos do corpo devido à presença de canais que a transportam, denominados aquaporinas.[2] A concentração de água (osmolaridade) é estreitamente regulada para prevenir que as células fiquem edemaciadas ou contraídas. O controle da osmolaridade dos fluidos corporais exige um controle da ingestão (através do mecanismo comportamental da sede) e da sua excreção, pela qual o rim pode modificar a osmolaridade da urina. Este pode diluir a urina ao reabsorver Na^+ sem água na alça ascendente espessa, túbulo distal e ducto coletor. Por outro lado, o NaCl absorvido e a ureia fornecem uma região hiperosmótica na medula, onde o fluxo sanguíneo limitado mantém um gradiente osmótico. Para concentrar a urina, a água é removida do filtrado por esse gradiente osmótico, conforme ela passa através dos túbulos coletores corticais e medulares.

Hormônio antidiurético (ADH, do inglês, *antidiuretic hormone*), também chamado de *vasopressina*, é um componente crítico da reabsorção de água. A neuro-hipófise libera ADH como resultado da ativação de canais TRVP1, que respondem ao encolhimento celular causado por mudanças na osmolaridade inferiores a 1%. No rim, o ADH se liga ao receptor da vasopressina tipo 2, TRVP1, nos túbulos coletores e aumenta a permeabilidade da água ao inserir reversamente um canal de água, chamado *aquaporina-2*, na membrana apical pela fusão de vesículas. Durante os estados de privação de água, a urina diluída gerada pela porção espessa ascendente entra nos segmentos sensíveis à vasopressina no túbulo coletor cortical, onde grande parte da água é absorvida no córtex para aumentar a osmolaridade do filtrado urinário para 300 mOsm, que é a osmolaridade do plasma. Subsequentemente, a urina se torna concentrada quando se equilibra com a osmolaridade da medula, conforme desce pelo ducto coletor medular (Fig. 115-4).

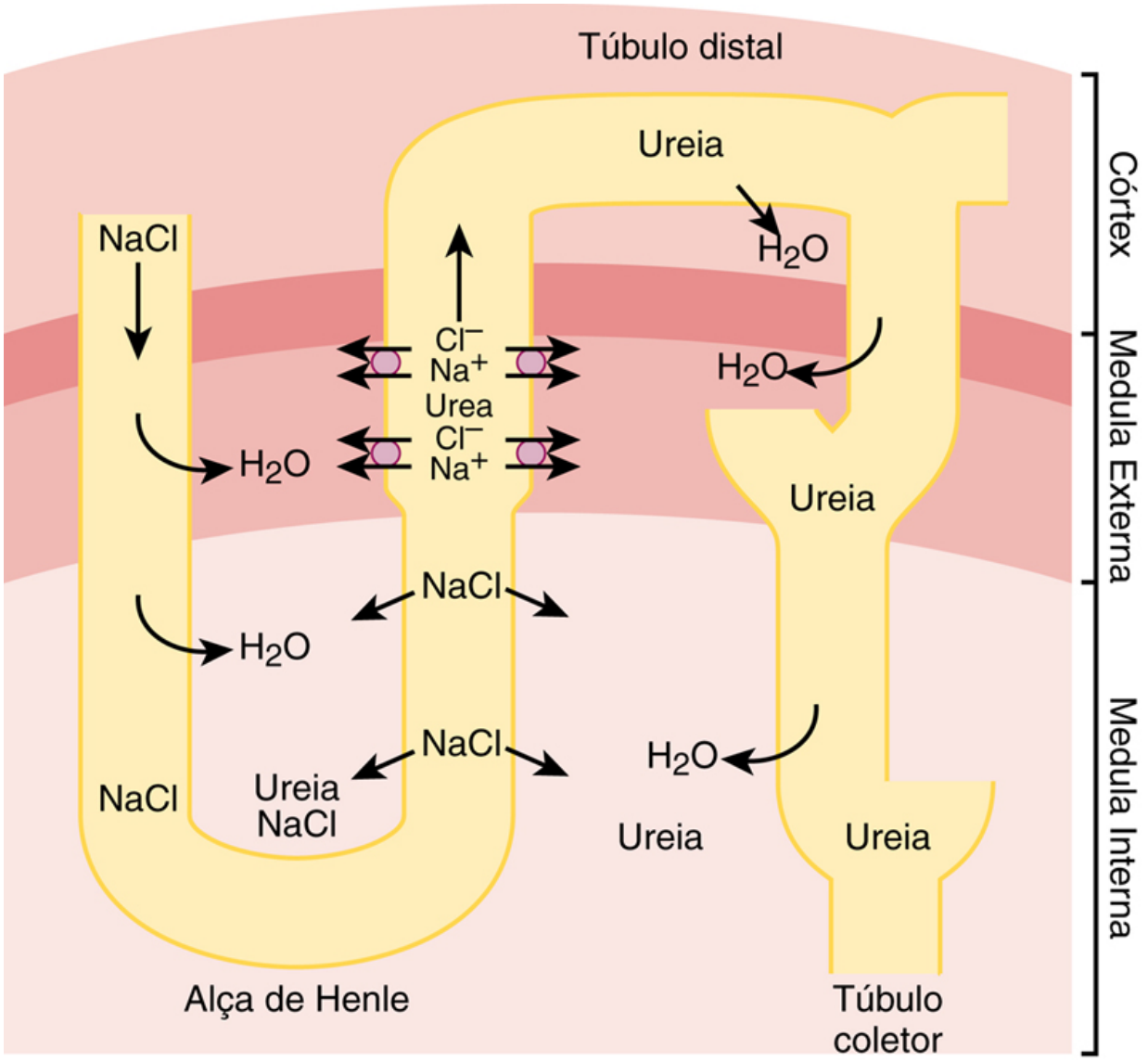

FIGURA 115-4 **Regulação do teor de água.**

O rim regula o PH do plasma ao regular o teor de HCO_3^-

A concentração de H^+ livre nos fluidos intracelular e extracelular é mantida em cerca de 40 nM (pH 7,4) pela excreção diária de ácido ou base em quantias iguais àquelas geradas pela ingestão da dieta e atividade celular. A oxidação completa de carboidratos e gorduras gera aproximadamente 15 a 20 mol/dia de ácido volátil CO_2, e ácidos não voláteis gerados pelo metabolismo de dietas ricas em proteína são responsáveis por 60 a 80 mEq/dia. HCO_3^- é o tampão mais importante, não só por ser consumido por ácidos metabólicos, produzindo, assim, CO_2 que pode ser exalado, mas também porque pode ser regenerado pelo rim. A relação em geral deste sistema tampão é descrita pela equação de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = pKa + \log[HCO_3^-]/\alpha PCO_2$$

onde p*K*a é 6,1 e α representa o coeficiente de solubilidade do PCO_2 (que é 0,03). Como todos os tampões corporais (p. ex., ossos, proteína intracelular) estão em equilíbrio, as mudanças na concentração de HCO_3^- regulam o pH de fluidos corporais.

Embora uma das tarefas do rim seja de repor o HCO_3^- que é perdido como consequência da produção de ácido pelo metabolismo oxidativo, ele deve primeiramente reabsorver os 5.000 mEq/dia de HCO_3^- que são filtrados diariamente. O túbulo proximal reabsorve o HCO_3^- luminal secretando H^+ através de um trocador apical Na^+/H^+, que é diretamente estimulado pela angiotensina II a secretar H^+ em uma troca estrita de 1:1 para Na^+, mediando assim tanto a reabsorção de sódio quanto a secreção de H^+. Uma H^+-ATPase também está presente nos microvilos e vesículas endocíticas

apicais que se fundem com a membrana apical em resposta à PCO_2 sanguínea elevada. A secreção de H^+ titula o HCO_3 filtrado e, catalisado pela anidrase carbônica, converte-o em CO_2 e água, permitindo a reabsorção de CO_2. A secreção de H^+ leva a um excesso de OH^- na célula, onde se combina com este CO_2 para produzir HCO_3^- celular, que então sai através da membrana basolateral através de um cotransportador Na-HCO_3^- (Fig. 115-5).

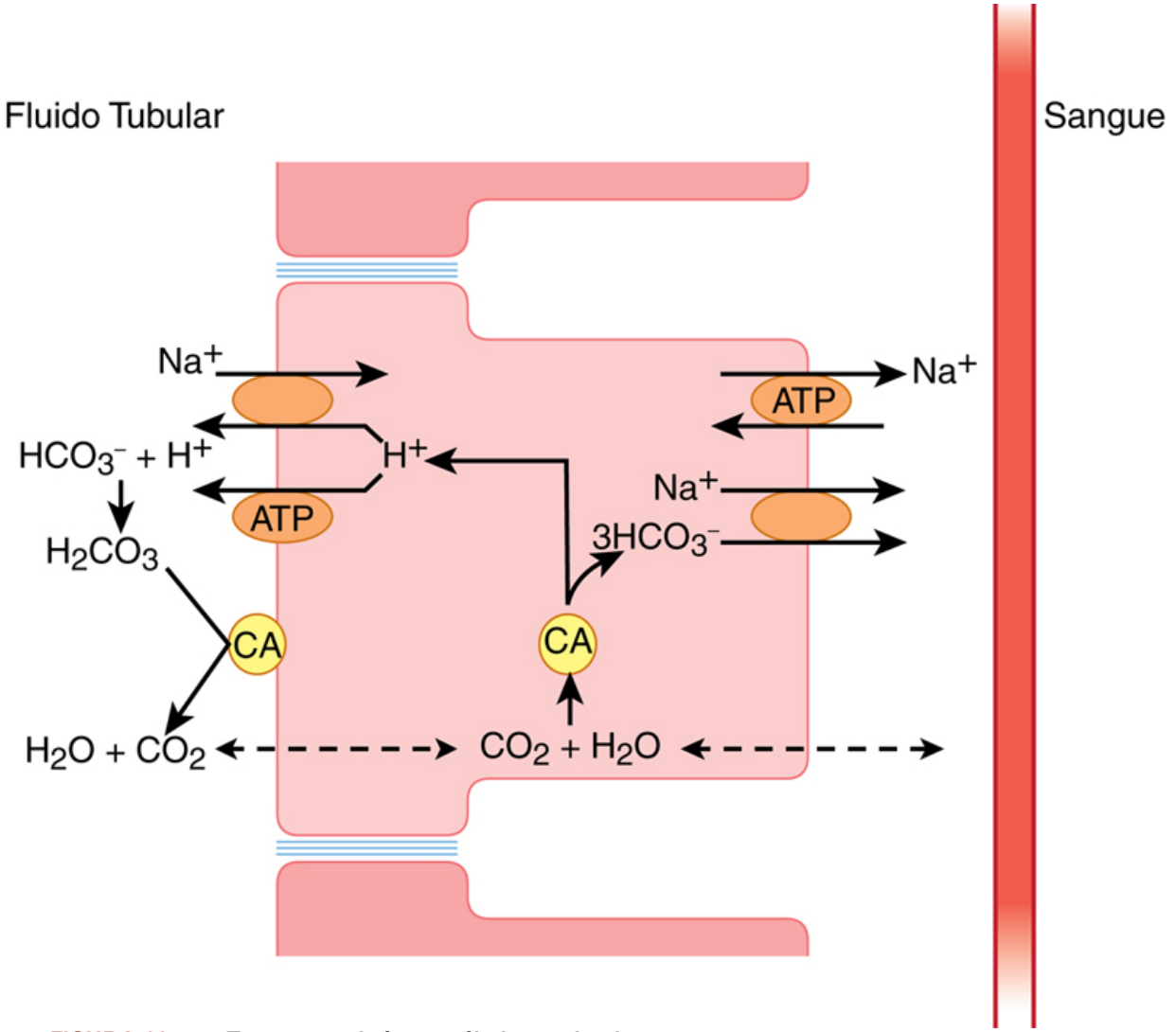

FIGURA 115-5 **Transporte de íon no túbulo proximal.**
ATP = trifosfato de adenosina; AC = anidrase carbônica.

Dado que o túbulo proximal regula a reabsorção de bicarbonato, o ducto coletor deve produzir "novo" HCO_3^- para repor o que é perdido durante a titulação por ácidos não voláteis. Os túbulos coletores corticais contêm células intercaladas que medeiam a secreção de H^+ (células intercaladas α) ou células tipo B que medeiam a secreção de HCO_3^-, enquanto somente células α estão presentes na medula. A secreção de H^+ é mediada pela célula intercalada α, onde a H^+-ATPase é entregue na membrana apical pela fusão de vesículas apicais conforme estimuladas pela PCO_2 ambiente (Fig. 115-6).

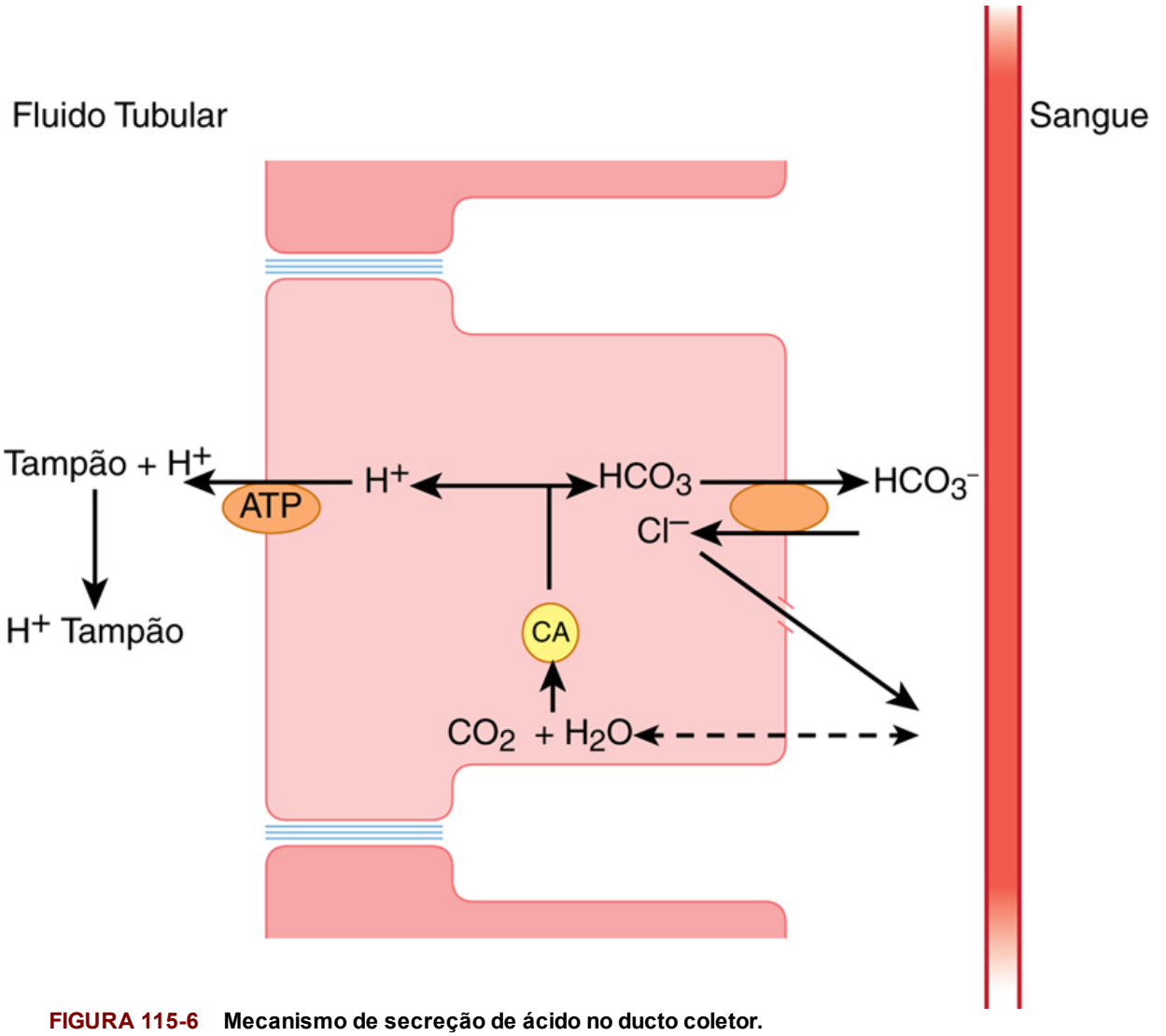

FIGURA 115-6 **Mecanismo de secreção de ácido no ducto coletor.**
ATP = trifosfato de adenosina; AC = anidrase carbônica.

Em uma reação catalisada pela anidrase carbônica II, o OH^- em excesso é carboxilado pelo CO_2 para formar HCO_3^-. O HCO_3^- é subsequentemente transportado através da superfície basolateral na troca por Cl^- por uma forma alternativamente dividida do trocador de ânion da hemácia (banda 3). Por outro lado, as células β secretam HCO_3^- por um trocador de Cl/HCO_3 apical (pendrina) e uma H^+-ATPase basolateral. Uma H^+, K^+-ATPase no túbulo coletor também pode ter um papel na reabsorção de potássio e talvez na secreção de H^+.

O túbulo coletor é um "epitélio cerrado" que pode manter gradientes de concentração e elétricos. A secreção de H^+ reduz o pH do filtrado; o gradiente máximo é de três unidades de pH ou 180 mV, mas tanto o lado do gradiente de pH quanto seu potencial de membrana transepitelial podem ser modificados para regular a secreção de H^+. Por exemplo, a absorção de Na^+ pela célula principal hiperpolariza o epitélio e, assim, controla a secreção de H^+. A aldosterona pode estimular não somente a reabsorção de Na^+, mas também a secreção independentemente de H^+ — portanto, é o principal hormônio que estimula a secreção ácida no túbulo coletor. Finalmente, a acidose metabólica crônica converte as células intercaladas β em células intercaladas α, aumentando assim o número de células que secretam ácido e reduzindo a quantidade de secreção de HCO_3^- neste segmento.[3]

O H^+ secretado titula o NH_3, e HPO_4^{2-} urinários. O NH_3, que é sintetizado pela conversão de glutamina em α-cetoglutarato, é secretado no lúmen proximal. Na alça de Henle e segmentos distais, o íon amônio protonado é transferido para o interstício, de onde ele entra novamente no néfron como gás amônia. Uma vez no lúmen, o gás amônia se torna reprotonado em amônia, e assim aprisiona um próton. A quantidade de NH_3 gerada de glutamina aumenta em até quatro ou cinco vezes em configurações de acidose metabólica. A secreção ácida líquida é consequentemente NH_4^+ urinária, além de ácidos fracos tituláveis (tais como HPO_4^{2-}) menos HCO_3^- urinária. Cada um desses componentes é regulado pelo rim.

O rim regula o potássio plasmático pela excreção e controle do PH extracelular

Devido ao potencial da membrana da maioria das células ser governado pela razão de potássio intracelular para o extracelular, a concentração de potássio plasmático deve ser extremamente regulada. A maioria do potássio dietético é bombeada para a célula pela Na^+/K^+-ATPase, mas cerca de 90% do potássio ingerido eventualmente deve ser excretado na urina. O K^+ é filtrado, mas é reabsorvido pelo túbulo proximal e alça de Henle. O K^+ é então secretado pelo túbulo convoluto distal e as células principais através dos canais ROMK e dos canais de grande condutância de potássio ativados pelo cálcio (BK). K^+ é secretado em resposta ao gradiente, com K^+ celulares maiores que K^+ do lúmen, guiando o K^+ para o lúmen. A secreção é melhorada pela entrada aumentada de K^+ na célula principal como resultado da alta concentração extracelular, pela alcalose metabólica e pela aldosterona. A aldosterona aumenta a síntese de Na^+, K^+-ATPase e a probabilidade de que os canais ROMK sejam abertos. A aldosterona também melhora a reabsorção de Na^+ pelo ENaC hiperpolarizando, portanto, o potencial da membrana transepitelial, que aumenta a força motriz para a secreção de potássio. As altas taxas de fluxo urinário entregam um grande volume de fluido essencialmente livre de K^+, fornecendo assim um gradiente de concentração. No entanto, a taxa de fluxo também ativa os flagelos mecanossensores que levam a um aumento no cálcio celular, que, por sua vez, ativam os canais de BK. A reabsorção de potássio não é regulada na mesma extensão que a reabsorção de sódio, e somente a depleção profunda de potássio pode ser requerida para a excreção de potássio pelos rins ser completamente eliminada.

O rim regula o PO_4 e CA^{2+} no plasma pela excreção e síntese de vitamina D_3

Os níveis de PO_4 também regulam criticamente o Ca^{2+} sérico, pois suas concentrações plasmáticas são próximas a seu ponto de saturação quando a cristalização ocorre. Assim, qualquer aumento significativo em PO_4 resulta na precipitação de $CaPO_4$.

O nível de PO_4 é regulado pela filtração glomerular. Inicialmente, cerca de 85% são reabsorvidos no túbulo proximal através dos cotransportadores NaPi-2a e NaPi-2c. O hormônio paratireóideo e o receptor heteromérico FGFR/Klotho, que liga o fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23), inibem a expressão de NaPi e assim aumentam a excreção de PO_4. Por outro lado, o túbulo proximal gera vitamina D_3 (1,25-di-hidroxicolecalciferol) ao capturar 25-hidroxicolecalciferol, ligado à sua proteína transportadora filtrável da borda em escova megalina (Fig. 115-7), após o qual 1α-hidroxilação é estimulada pelos níveis baixos de Ca^{2+} e PO_4. A 1,25-vitamina D_3 inibe o hormônio paratireóideo e estimula a reabsorção de PO_4 no intestino e rim, combatendo o hormônio paratireóideo e FGF23-Klotho. Mesmo assim, a sinalização de Klotho bloqueia a síntese de 1,25-vitamina D_3, sugerindo que ela domina o controle de PO_4.[4]

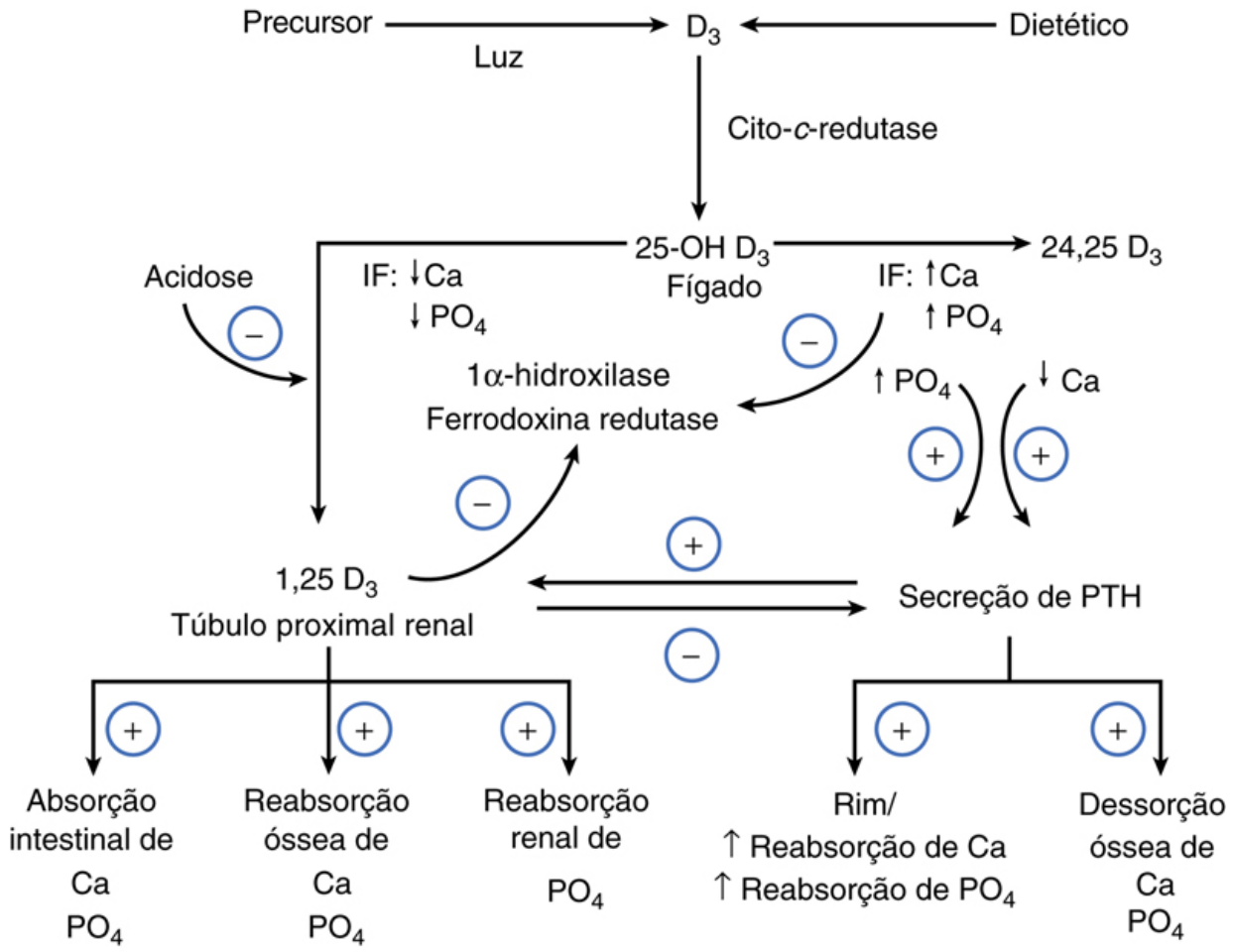

FIGURA 115-7 **Metabolismo de cálcio e fosfato.**
PTH = hormônio paratireóideo.

O nível de cálcio sérico é também regulado pelo rim. Aproximadamente 60% do cálcio sérico é filtrado, após o que se segue a reabsorção de sódio no túbulo proximal e nas alças de Henle, onde a reabsorção de cálcio é guiada pelo potencial de membrana positivo gerado pelo transportador de reciclagem Na-K-2Cl/K. Por outro lado, cálcio e sódio são regulados de maneira independente no túbulo convoluto distal pelo hormônio paratireóideo e Klotho, que aumentam a reabsorção. Os metabolismos de fosfato e cálcio são regulados pela participação do sódio, hormônio paratireóideo, 1,25-di-hidroxicolecalciferol e Klotho nos diferentes segmentos do néfron.

Referências Gerais

1. Hamm LL, Feng Z, Hering-Smith KS. Regulation of sodium transport by ENaC in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19:98–105.
2. Kortenoeven ML, Fenton RA. Renal aquaporins and water balance disorders. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840:1533–1549.
3. Al-Awqati Q, Gao XB. Differentiation of intercalated cells in the kidney. *Physiology (Bethesda)*. 2011;26:266–272.
4. Wolf M, White KE. Coupling fibroblast growth factor 23 production and cleavage: iron deficiency, rickets, and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23:411–419.

Distúrbios da homeostase do sódio e da água

Itzchak Slotki

Karl Skorecki

Homeostase do sódio e da água

Epidemiologia

Os distúrbios no balanço ou na distribuição do sódio e da água, acompanhados por alterações no volume ou na composição dos solutos dos fluidos distribuídos nos compartimentos do corpo, estão entre as mais frequentes anomalias encontradas na clínica médica. As principais manifestações desses distúrbios são *hipovolemia, hipervolemia, disnatremia* (*hiponatremia* ou *hipernatremia*) e *poliúria*. Estima-se que as alterações na tonicidade orgânica, diagnosticadas pela hiponatremia ou pela hipernatremia, ocorram em 15% a 20% dos pacientes hospitalizados, com transtornos graves (>10% de desvio de valores normais) afetando de 1% a 2% dos pacientes. Os índices de prevalência de tais distúrbios na população ambulatorial são menores, e os indivíduos idosos e os pacientes tratados com múltiplos medicamentos são mais suscetíveis ao seu desenvolvimento.

Biopatologia

Cerca de 60% da massa corpórea é constituída por soluções líquidas que contêm solutos e se distribuem entre os fluidos dos compartimentos extracelular (FEC) e intracelular (FIC). A água flui livremente pelas membranas celulares através de canais de água específicos (família de aquaporina de proteínas transmembranas) de acordo com os ditames das forças osmóticas, mantendo assim uma relação equânime entre soluto e água (osmolalidade) no FEC e no FIC. No entanto, a composição dos maiores solutos difere entre o FEC e FIC (Fig. 116-1A). O sódio e potássio são os principais cátions no FEC e FIC, respectivamente. O cloreto e o bicarbonato são os principais ânions que acompanham os cátions no FEC, e as cargas negativas das moléculas orgânicas mantêm a eletroneutralidade com o potássio no FIC. A diferença quanto à composição catiônica dos solutos entre esses dois compartimentos é mantida por um mecanismo de bomba envolvendo a atividade da Na^+, K^+- trifosfato de adenosina (ATPase) operando em conjunto com as vias de condutância de sódio e potássio presentes nas membranas celulares. O livre movimento da água garante que a concentração do sódio no FEC seja praticamente equivalente à concentração do potássio no FIC. A magnitude do movimento de água livre é determinada pela *tonicidade*, que se refere à concentração de solutos que são "efetivos" para permitir o movimento da água entre os compartimentos de fluidos corporais. A tonicidade deve ser distinguida da *osmolalidade*, que se refere à concentração de todos os solutos, alguns dos quais atravessam livremente a maioria das membranas celulares de modo a atingirem um equilíbrio. As moléculas nessa categoria são a ureia e a glicose. Contudo, ureia e glicose contribuem para a medição laboratorial da osmolalidade de um fluido. A adição ou a remoção de solutos efetivos induz um movimento contínuo da água que restaura a quase igualdade das concentrações. A restrição do sódio no FEC devido ao mecanismo da bomba associado à manutenção do equilíbrio osmótico entre o FEC e o FIC garante que o volume do FEC seja determinado principalmente pelo conteúdo total do sódio no organismo que governa a distribuição do fluido entre os dois compartimentos. A adição ou a remoção da água sem solutos resulta, respectivamente, na redução ou na elevação proporcional tanto da osmolalidade quanto da tonicidade de todos os compartimentos dos fluidos corpóreos.

A

Água Intracelular (2/3)		Água Extracelular (1/3)	
		Intersticial (2/3)	Sangue (1/3)
25	Na	140	
150	K	4.5	
15	Mg	1.2	
0.01	Ca	2.4	
2	Cl	100	
6	HCO_3	25	
50	Phos	1.2	

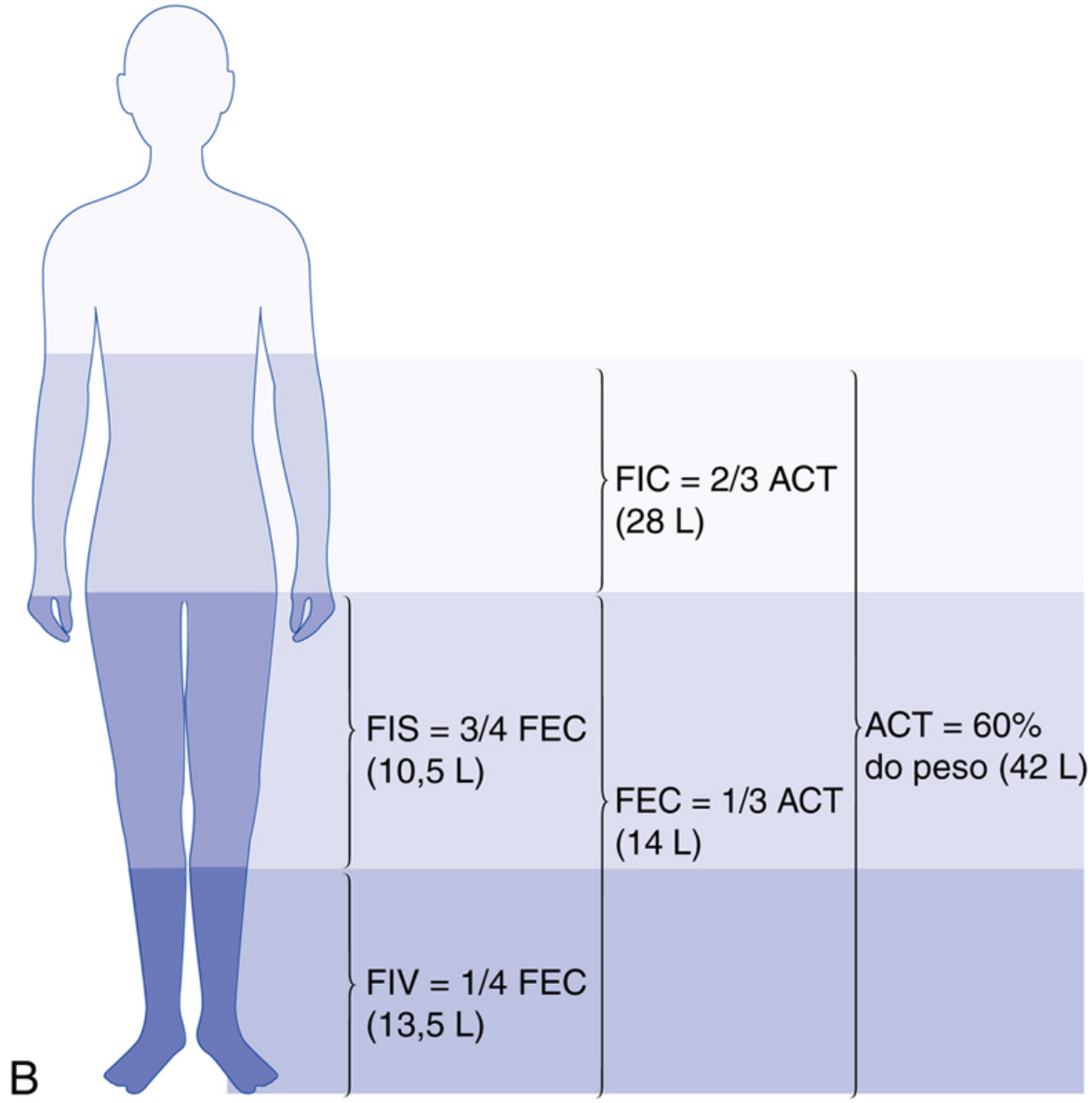

FIGURA 116-1 **Composição dos compartimentos de fluido corporal.**
Representação esquemática da (**A**) composição de eletrólitos dos compartimentos em humanos e (**B**) compartimentos de fluidos corporais. Em **A**, as concentrações de eletrólitos estão em milimoles por litro; as concentrações intracelulares são os valores típicos obtidos nos músculos. Em **B**, as áreas sombreadas representam o tamanho aproximado de cada compartimento em função do peso corporal. Em um indivíduo de porte normal, o teor total de água corporal é de aproximadamente 60% de seu peso corporal. Como o tecido adiposo tem uma menor concentração de água, a taxa relativa de peso corporal total para água é menor em indivíduos obesos. Os volumes relativos de cada compartimento são mostrados como frações; entre parênteses são mostrados os volumes absolutos aproximados dos compartimentos (em litros) em um adulto de 70 kg. ACT = água corporal total; FEC = fluido extracelular; FIC = fluido intracelular; FIS = fluido intersticial; FIV = fluido intravascular. (**B** de Verbalis JG. Body water osmolality. In: Wilkinson B, Jamison R, eds. *Textbook of Nephrology*. London: Chapman & Hall; 1997:89-94. Reproduzida com permissão de Hodder Arnold.)

Os mecanismos que governam a homeostase do fluido corpóreo preservam os volumes dos compartimentos FEC e FIC a uma quase constância apesar das variações na ingestão dietética e das perdas extrarrenais de água e sódio. Além disso, esses mecanismos ajustam o balanço da água e do sódio em resposta a alterações na

capacidade desses compartimentos. Assim, o mais importante princípio da homeostase dos fluidos e dos solutos corpóreos é o balanço de massa entre a ingestão e a excreção total da água no organismo, ou seja, o balanço das partículas osmoticamente ativas. Mesmo as menores perturbações nesses parâmetros ativam os mediadores neurais e hormonais para a restauração do balanço. A restauração do balanço é conseguida através dos ajustes na excreção urinária do sódio e da água em resposta a mudanças detectadas no volume do FEC ou do FIC. A constância do volume do FEC, associada ao controle da capacitância vascular, garante um alto grau de estabilidade circulatória.

Balanço do Sódio

O balanço de sódio se refere à diferença entre a ingestão e excreção. Em condições normais, a ingestão de sódio é regulada pelos hábitos dietéticos. Em situações clínicas, há os ajustes devidos à prescrição pela administração de medicações e pelas soluções contendo sódio, o que resulta na variação da ingestão total deste elemento. Embora a perda não renal de sódio esteja de alguma forma sob influências reguladoras (p. ex., a aldosterona regula a concentração do sódio nas fezes e no suor), o ajuste fino do balanço de sódio em resposta às alterações na sua ingestão é mediado pela regulação da sua excreção urinária. Em condições normais, a excreção urinária de sódio está bastante relacionada à ingestão dietética de sal. Esse balanço depende de uma série de mecanismos aferentes que detectam o volume do compartimento FEC relativo à sua capacidade e disparam os mecanismos efetores que modificam a quantidade de sódio a ser excretada pelo rim, de forma a manter a homeostase do volume do FEC. O funcionamento normal desses mecanismos, por sua vez, é influenciado pela divisão do FEC em dois subcompartimentos: intravascular e extravascular (intersticial) (Fig. 116-1B). A composição e a concentração de solutos não coloidais eletrolíticos pequenos nesses dois subcompartimentos FEC são quase equivalentes, mas há maior concentração de partículas osmóticas coloides, principalmente moléculas de proteínas, albumina e globulina, no compartimento intravascular. Os gradientes da pressão hidráulica transcapilar e coloidal osmótica (oncótica) opostos (forças de Starling) favorecem a transudação do fluido do compartimento intravascular para o intersticial. Ao mesmo tempo, o movimento do fluido linfático, dos sítios intersticiais para a circulação através do ducto torácico, garante que o subcompartimento intravascular seja preenchido e mantenha uma proporção quase constante de cerca de 25% do FEC total, que corresponde a 3,5 L de plasma. Os cerca de 75% restantes do volume do FEC (equivalentes a 10,5 L em um homem normal de 70 kg) são contidos nos espaços intersticiais. Uma vez que o volume intravascular é um dos determinantes principais da integridade circulatória, a preservação da constância do volume do FEC e a apropriada divisão desse volume entre os subcompartimentos intravascular e intersticial são críticas para a estabilidade hemodinâmica.

Também existe um compartimento de líquido intersticial hipertônico na pele, que está associado a uma vasorreatividade aumentada mediada por macrófagos nas arteríolas pré-capilares, os vasos de maior resistência ao nível da pele (Cap. 435). Embora não afete diretamente as respostas do volume do FEC, o aumento resultante na resistência periférica pode contribuir para uma pressão arterial mais elevada na hipertensão sensível ao sal.[1]

Volume Sanguíneo Arterial Efetivo

A rede circulatória é composta por compartimentos venosos centrais e periféricos, assim como por compartimentos arteriais renais e extrarrenais. Cada compartimento reflete uma característica única da função circulatória total (p. ex., o preenchimento cardíaco, a perfusão tecidual e a transudação de fluido no espaço intersticial).

O conceito de volume sanguíneo arterial efetivo (VSAE) é crucial para o entendimento dos mecanismos aferentes que governam a regulação da homeostase do sódio. Diferindo do FIC, FEC e do volume intravascular, o VSAE não é mensurável como um espaço anatomicamente definido, mas é mais bem compreendido em termos funcionais como a integração dos parâmetros hemodinâmicos que emanam dos sítios específicos do circuito arterial que monitoram a perfusão tecidual e estimulam as alterações apropriadas na excreção urinária de sódio. Esses sítios incluem o barorreceptor carotídeo e os mecanismos intrarrenais localizados nas arteríolas glomerulares aferentes, no aparelho justaglomerular e nos capilares peritubulares. O VSAE geralmente, mas não sempre, varia de forma direta de acordo com o volume real do FEC. Os sensores de baixa pressão (p. ex., o estiramento cardíaco atrial transmural e os receptores de tensão) respondem ao estado de preenchimento cardíaco e tendem a proteger contra o transbordamento do compartimento FEC, mas também atuam na retenção renal de sódio nos estados em que se percebe o enchimento abaixo do esperado (Tabela 116-1). Juntos, os sinais integrados dos sensores de volume FCE estimulam uma resposta renal apropriada para modular a excreção urinária de sódio, a fim de manter o volume constante do FEC.

Tabela 116-1

Mecanismos para detectar mudanças regionais no volume de fluido corporal

Sensores de volume cardiopulmonares
Átrios (vias neural e humoral)
Locais de sensores pulmonares e ventriculares
Sensores de volume arterial
Barorreceptores do arco carotídeo e aórtico
Sensores de volume renal
Sensores do sistema nervoso central
Sensores dos tratos gastrointestinal e hepático

A carga filtrada de sódio excede muito a ingestão líquida, então a reabsorção tubular geralmente serve como o principal modulador de excreção urinária de sódio, preservação do equilíbrio sódico e manutenção e um volume constante de FEC. Os transportadores ou os canais específicos do sódio presentes nas membranas luminais em cada segmento tubular medeiam o movimento do fluido luminal para a célula de forma cuidadosamente regulada. Esse movimento é seguido pela extrusão do sódio na superfície basolateral, através da Na^+, K^+-ATPase, e outros transportadores deste elemento. Entre muitos outros, esses transportadores luminais reguladores incluem o trocador de Na/H (no túbulo proximal), o cotransportador Na-K-2Cl (na alça de Henle), o cotransportador de NaCl ao longo do túbulo convoluto distal e o canal epitelial de sódio ao longo do túbulo de conexão e dos ductos coletores corticais. Em alguns sítios do néfron, a reabsorção do sódio é isotônica (p. ex., no túbulo proximal), enquanto em outros, essa reabsorção excede a da água, então o fluido tubular tem uma concentração de sódio menor do que a do plasma (p. ex., no ramo espesso ascendente da alça de Henle). As vias de transporte de reabsorção de sódio estão sujeitas a uma série de influências regulatórias que sentem o VSAE, incluindo a via de renina, angiotensina, aldosterona, peptídeos natriuréticos, endotelinas derivadas do endotélio e óxido nítrico, sistema eicosanoide-prostaglandina, peptídeos guanilina de origem intestinal e urotensinas. A redundância dos múltiplos mediadores hormonais, que agem conjuntamente com o sistema nervoso simpático, a estimulação da inervação renal e os fatores físicos intrarrenais (p. ex., as forças de Starling nos capilares peritubulares, na entrega do cloreto de sódio no lúmen tubular, e no *feedback* tubuloglomerular), salienta a importância evolucionária da regulação da excreção urinária de sódio para manter a homeostase do volume.

Balanço Hídrico

O balanço hídrico se refere à diferença entre a entrada (oral, enteral ou parenteral) e a excreção (perdas insensíveis, gastrointestinal, perspiratória e renal) de água. A manutenção da equivalência entre a entrada e a excreção de água garante a constância da tonicidade do fluido corpóreo (osmorregulação). A osmorregulação garante que o conteúdo dos solutos efetivos em cada compartimento do fluido corpóreo determine o próprio volume do compartimento. O balanço hídrico positivo ou negativo e as respectivas mudanças na tonicidade do fluido corpóreo e no volume celular são sentidos pelo osmorreceptor e pelas células do centro da sede no hipotálamo. Os osmorreceptores estão situados nos núcleos supraópticos e paraventriculares do hipotálamo; o centro da sede está localizado no "*organum vasculosum*" do hipotálamo anterior. Apenas uma mudança de 2% na osmolalidade ou tonicidade efetiva desencadeia uma mudança na liberação do hormônio arginina vasopressina (AVP) da glândula hipófise posterior e na percepção da sede (Fig. 116-2A). A endotelina 1 é também liberada da porção posterior da hipófise em resposta à privação de água, aumentando os níveis plasmáticos de AVP. A estimulação da sede depende da angiotensina II produzida no sistema nervoso central. Uma redução de mais de cerca de 8% do volume do FEC atua como um sinal aferente dominante (carreado pelo nono e pelo décimo nervo craniano) para a liberação não osmoticamente estimulada de AVP (Fig. 116-2B).

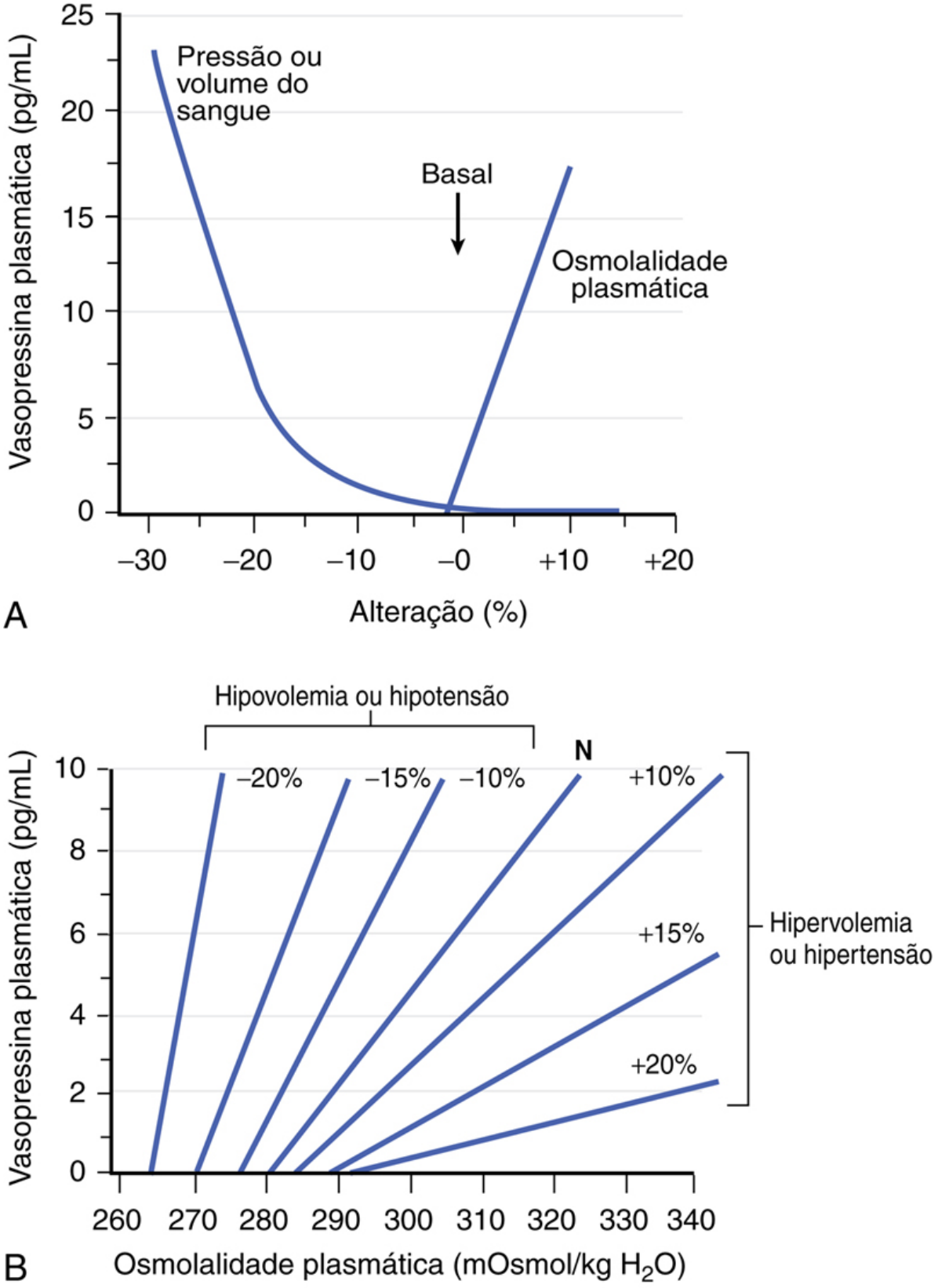

FIGURA 116-2 **Relação entre arginina vasopressina (AVP) e osmolalidade.**
A, Sensibilidade comparativa de secreção de AVP em resposta aos aumentos na osmolalidade plasmática contra as diminuições no volume sanguíneo ou pressão arterial em seres humanos. A *seta* indica as baixas concentrações de AVP no plasma encontradas na osmolalidade plasmática basal. Observe que a secreção de AVP é muito mais sensível a pequenas mudanças na osmolalidade sanguínea do que em mudanças no volume ou pressão. **B**, A relação entre a osmolalidade do plasma e a concentração de AVP no plasma é modulada pelo volume e pressão sanguíneos. A linha chamada de N mostra as concentrações de AVP no plasma através de uma série de osmolalidade plasmática em um adulto com volume intravascular normal (euvolêmico) e pressão sanguínea normal (normotenso). As linhas à esquerda do N mostram a relação entre a concentração de AVP do plasma e osmolalidade plasmática em adultos cujo baixo volume intravascular (hipovolemia) ou pressão sanguínea (hipotensão) é de 10%, 15% e 20% abaixo do normal. Linhas à direita do N são para volumes e pressão sanguínea de 10%, 15% e 20% acima do normal. Note que as influências hemodinâmicas não perturbam a osmorregulação de AVP, mas aumentam ou diminuem o ponto de ajuste e possivelmente também a sensibilidade da secreção de AVP na proporção da magnitude da mudança no volume e pressão sanguínea.

A excreção urinária de água depende da entrega de filtrado isotônico contendo sódio no ramo espesso ascendente da alça de Henle, da reabsorção de sódio e eletrólitos que o acompanham sem água no ramo espesso ascendente da alça de Henle e no túbulo distal, e da reabsorção regulada de AVP de volumes adequados de água livres de soluto através dos canais de água aquaporina-2 nas células do túbulo coletor. O movimento hidro-osmótico da água se faz do lúmen do ducto coletor ao ambiente hiperosmótico da medula renal. Dessa maneira, a excreção urinária do fluido hipotônico gerado no ramo espesso ascendente da alça de Henle e no túbulo distal é minimizada e, portanto, promove o balanço hídrico positivo. Na ausência de AVP, este fluido hipotônico é excretado, e o balanço hídrico negativo ocorre. Os valores considerados normais de osmolalidade urinária podem ser alcançados pelo rim humano através de flutuações na faixa de atividade do AVP entre 50 e 1.200 mOsm/kg, mas esta faixa é menor nos extremos de idade ou na presença de doença renal intrínseca.

Fisiopatologia

Distúrbios no balanço do sódio afetam principalmente o volume do FEC, enquanto as alterações no balanço hídrico afetam a tonicidade do fluido corpóreo. Um balanço cumulativo negativo de sódio (*deficit* de sódio), na ausência de alterações da tonicidade, leva à contração do volume do FEC (hipovolemia), enquanto um balanço cumulativo positivo de sódio (excesso de sódio) resulta na expansão do volume do FEC (hipervolemia). Por outro lado, o balanço hídrico cumulativo positivo (excesso de água) leva à expansão de todos os compartimentos dos fluidos corporais, enquanto o balanço hídrico cumulativo negativo (*deficit* de água) resulta na contração volumétrica de todos esses compartimentos. Porém, uma vez que o volume do FIC é o dobro do FEC basal, a expansão ou contração mais proeminente no volume absoluto envolve o compartimento FIC. Além disso, a manutenção do excesso ou do *deficit* de água em relação aos solutos leva à diminuição ou ao aumento uniforme da tonicidade de todos os compartimentos fluidos. Uma vez que a composição dos solutos do componente plasmático do compartimento FEC pode ser aferida, uma alteração na tonicidade é mais comumente detectada como uma anomalia na concentração plasmática do sódio (hiponatremia no excesso de água e hipernatremia no *deficit* de água). Frequentemente, os distúrbios nos balanços de água e sódio ocorrem juntos e todas as combinações de excesso ou *deficit* podem ser verificadas (Tabela 116-2). A abordagem clínica a um paciente com distúrbios nos balanços de sódio e/ou água pode ser facilitada pela cuidadosa consideração de quais estados se aplicam.

Tabela 116-2

Processos patogênicos que levam a distúrbios de sódio corporal e homeostase de fluido

ESTADO CLÍNICO	VOLUME DE FLUIDO EXTRACELULAR	TONICIDADE DO FLUIDO CORPORAL	PROCESSO PATOGÊNICO
Normal	↔	↔	
Hipernatremia hipovolêmica	↓	↑	Perda líquida de água no excesso de sódio
Normonatremia hipovolêmica	↓	↔	Perda líquida isotônica de sódio e água
Hiponatremia hipovolêmica	↓	↓	Perda líquida de sódio no excesso de água
Hiponatremia normovolêmica	↔	↓	Ganho hídrico líquido ± perda de sódio
Hipernatremia normovolêmica	↔	↑	Perda hídrica líquida ± ganho de sódio
Normonatremia hipervolêmica	↑	↔	Ganho líquido isotônico de sódio e água
Hiponatremia hipervolêmica	↑	↓	Ganho líquido hipotônico de sódio e água
Hipernatremia hipervolêmica	↑	↑	Ganho líquido hipertônico de sódio e água

↔ = Não modificado.

Distúrbios referentes ao balanço do sódio

Hipovolemia

Definição

A hipovolemia é a redução volumétrica do compartimento do FEC em relação à sua capacidade. Em estados de hipovolemia absoluta, um *deficit* de sódio reflete um balanço negativo de sódio atual ou passado. O volume dos subcompartimentos intravascular e extravascular (intersticial) do FEC pode variar em direções iguais ou opostas. O volume do FIC é refletido pela mensuração da osmolalidade plasmática ou da concentração de sódio e pode estar concomitantemente alterado (Tabela 116-2).

Epidemiologia

As causas de hipovolemia absoluta e relativa (Tabela 116-3) podem ser classificadas em renais e extrarrenais. A perda de fluido gastrointestinal e hemorragia considerável são as causas mais frequentes e diretas de redução do volume absoluto do subcompartimento intravascular do FEC (Caps. 106 e 135). A diarreia infecciosa ainda é a maior causa de morte por hipovolemia em muitas partes do mundo. Outra causa extrarrenal de hipovolemia absoluta é a perda de fluidos pelo tegumento e pelo sistema respiratório. As queimaduras (Cap. 111), que permitem perdas de grandes volumes de plasma e fluido intersticial, podem rapidamente levar à hipovolemia profunda semelhante às observadas em hemorragias (Cap. 135). O aumento das perdas evaporativas da água através do trato respiratório pode ocorrer com exercícios, em resposta a estresse por calor (Cap. 109), em estados febris e em pacientes submetidos à ventilação mecânica sem a umidificação adequada.

Tabela 116-3

Causas de hipovolemia relativa e absoluta

EXTRARRENAIS

Absolutas

- Hemorragia
- Perda de fluido gastrointestinal (diarreia, vômito, secreções de ileostomia ou colostomia)
- Perda de fluidos através da pele (queimaduras, suor)
- Perda de fluidos respiratórios

Relativas

- Perda do terceiro espaço
- Sepse

RENAIS

Absolutas

- Diuréticos
- Tubulopatias de perda de sódio hereditárias
- Doenças tubulointersticiais
- Obstrução parcial ou etiologia pós-obstrução
- Distúrbios endócrinos (p. ex., hipoaldosteronismo, insuficiências suprarrenais)

Relativa

- Síndrome nefrótica

Na *hipovolemia relativa*, o volume do FEC não está reduzido em termos absolutos, mas a capacitância do FEC ou do compartimento intravascular está aumentada, levando, desse modo, a manifestações clínicas que podem mimetizar a hipovolemia absoluta. A hipovolemia relativa pode ser classificada em duas categorias: estados de vasodilatação e estados de edema generalizado. A vasodilatação ocorre em resposta a substâncias endoteliais endógenas (p. ex., óxido nítrico) ou exógenas (como fármacos vasodilatadores). A vasodilatação periférica ocorre na sepse (Cap. 108) e na gravidez normal (Cap. 239). As perdas para o "terceiro espaço" dizem respeito a estados nos quais o FEC é sequestrado em compartimentos intracorporais sem uma história evidente de perda de fluidos. Nessa categoria, incluem-se a obstrução

gastrointestinal, o sequestro de fluidos no tecido subcutâneo após traumatismo ou queimaduras (Cap. 111) e o sequestro no espaço retroperitoneal ou peritoneal em pacientes com pancreatite (Cap. 144) ou peritonite (Cap. 142), respectivamente.

As causas renais de hipovolemia absoluta são as situações nas quais a reabsorção tubular da carga filtrada de sódio não corresponde ao resultado deste filtrado somado à ingestão dietética, o que pode produzir um estado renal de perda de sódio. A maioria dos diuréticos (ou, chamados adequadamente, natriuréticos) mais utilizados inibe vias específicas da reabsorção de sódio em vários sítios ao longo do néfron. Os diuréticos de alça (furosemida, bumetamida, torsemida e ácido etacrínico) são os mais potentes e seu potencial de indução de perda de sódio é aumentado quando combinados a outras classes de diuréticos (tiazidas, inibidores da anidrase carbônica, antagonistas da aldosterona, bloqueadores dos canais de sódio presentes no epitélio dos segmentos distais do néfron).A reabsorção tubular de sódio também pode ser prejudicada em algumas tubulopatias renais congênitas ou adquiridas, como as várias formas de tubulopatias proximais e as diferentes manifestações das síndromes de Bartter ou de Gitelman (Cap. 128).

O transtorno da reabsorção de sódio do túbulo renal também pode ocorrer com insuficiência renal aguda e na fase de recuperação após a lesão renal aguda oligúrica ou após a liberação de uma obstrução urinária (Caps. 120 e 123). A doença renal intersticial (Cap. 122) pode levar a anomalias hidroeletrolíticas que podem incluir a perda de sódio pelo rim. Os solutos urinários não eletrolíticos tais como glicose (na hiperglicemia grave) e o manitol causam poliúria e hipovolemia. A deficiência e a resistência de mineralocorticoide, incluindo a insuficiência suprarrenal (Cap. 227), devem sempre ser consideradas em um paciente com evidências de perdas urinárias de sódio se houver hipovolemia. Na síndrome perdedora de sal (também chamada de desperdício de sal renal), a reabsorção de sódio tubular é prejudicada em um ambiente de lesão cranial aguda (Cap. 399) ou hemorragia intracranial.

Biopatologia

Causas Extrarrenais de Hipovolemia Absoluta

O efeito imediato da hemorragia é uma perda total proporcional de plasma e hemácias (ou eritrócitos) e a consequente redução isotônica do volume do FEC. As respostas hemodinâmicas compensatórias incluem a taquicardia e a vasoconstrição, seguidas por um desvio do líquido do compartimento intersticial para o intravascular devido à alteração das forças hidráulicas transcapilares de Starling. As respostas neurais e hormonais, que vêm a seguir, resultam na retenção de sódio e água pelo rim com o intuito de restaurar o volume intravascular e estabilizar a circulação.

Além da ingestão dietética, cerca de 7 L de fluidos isotônicos entram no trato gastrointestinal diariamente, sendo que a maior parte desse fluido é reabsorvida, minimizando então a perda de fluido nas fezes. Uma vez que esse fluido contém concentrações variadas de sódio e dos ânions que o acompanham, a secreção aumentada, ou talvez a reabsorção deficiente, leva à depleção do volume absoluto do FEC. A composição do fluido e a perda de eletrólitos diferem de acordo com a causa e a fonte da perda de fluido gastrointestinal (Caps. 132 e 140).

Dada a grande superfície do sistema tegumentar, não é surpresa que as perdas líquidas através deste sistema possam ser uma causa importante de hipovolemia. Na ausência de intervenção médica, hemoconcentração e hipoalbuminemia ocorrem; no entanto, devido à composição isotônica do fluido perdido, nenhuma mudança na osmolalidade plasmática ou na concentração de sódio é esperada. O exercício em ambientes quentes aumenta as perdas de fluido pela pele sob a forma de suor. As perdas de fluido através da perspiração podem chegar a 1 L/h ou mais, dependendo do exercício e do ambiente. A concentração de sódio no suor varia entre os indivíduos (de 20 a 50 mmol/L). Assim, embora a perda de fluido seja hipotônica, pode ocorrer um *deficit* significativo de sódio e uma contração do volume do FEC. A extensão da hipovolemia e a composição do fluido corpóreo resultante (osmolalidade plasmática ou concentração de sódio) dependerão da reposição hídrica, que é primariamente determinada pela sede e pela disponibilidade de água.

Espera-se que todas as causas extrarrenais de hipovolemia evoquem uma resposta renal cuja principal característica seja a conservação de sódio e água. Obviamente, essa resposta esperada está ausente quando o próprio rim é responsável pela perda de sódio, seja devido ao efeito de influências hormonais ou farmacológicas ou à doença renal intrínseca.

Causas Renais de Hipovolemia Absoluta

Quando a taxa de filtração glomerular (FG) e a concentração plasmática de sódio são normais, cerca de 24.000 mmol de sódio são filtrados por dia. Mesmo quando a TFG está bastante prejudicada, as quantidades de sódio filtradas excedem em muito a ingestão dietética. Assim, as pequenas quantidades de sódio excretadas na urina, relativas à carga filtrada, dependem da integridade dos mecanismos tubulares de reabsorção de sódio para igualar a excreção urinária de sódio à ingestão dietética através dos sensores de volume e dos mecanismos efetores. Deficiências na integridade de um ou mais desses mecanismos da reabsorção de sódio podem levar a um *deficit* profundo deste elemento e à depleção do volume absoluto.

Um quadro clínico bastante desconsiderado, mas cuja ocorrência é frequente em pacientes hospitalizados, é a perda do sódio pelo rim após a administração de grandes volumes de soluções expansoras que contêm sal. Tais pacientes costumam estar em períodos pós-operatórios ou pós-traumáticos e é possível que recebam por vários dias consecutivos a prescrição de muitos litros de solução salina ou de outros líquidos intravenosos de manutenção. Devido à expansão do FEC, a reabsorção tubular de sódio encontra-se inibida. Quando a administração intravenosa de fluidos é interrompida, pode haver um retardo na restauração da capacidade da reabsorção total do túbulo e, portanto, grandes volumes de urina ricos em sódio continuam a ser excretados. Durante essa fase de retardo, o paciente pode ficar levemente, mas transitoriamente, hipovolêmico. Este cenário pode ser evitado pela redução gradual da administração de líquidos contendo sódio, para permitir a estimulação das vias de reabsorção tubular de sódio, restaurando seus níveis normais.

O diabetes insípido representa um espectro de condições resultantes da deficiência ou da resistência tubular da ação do AVP. Porém, uma vez que é a reabsorção tubular de água, e não a de solutos, que está prejudicada, seu impacto no volume do FEC é, em geral, menor, quando comparado ao impacto no FIC ou na tonicidade do fluido corpóreo.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da hipovolemia dependem da magnitude e da velocidade da perda do volume, da composição dos solutos nos fluidos perdidos (levando em consideração os fluidos ingeridos ou administrados) e das respostas vasculares e renais. Um histórico detalhao geralmente irá revelar vômito, diarreia, hemorragia, poliúria, medicações e sudorese excessiva subjacentes.

No entanto, a ausência de sintomas não exclui a hipovolemia branda a moderada, principalmente se a perda de volume tiver ocorrido gradualmente. A contração do volume vascular de menos de 5% não costuma causar sintomas e deixa rapidamente de poder ser verificada ao exame físico. Com graus maiores de hipovolemia absoluta (correspondentes à contração do volume intravascular em uma faixa de 5% a 15%), os sintomas e sinais começam a aparecer. Os pacientes podem apresentar sintomas inespecíficos relacionados à hipoperfusão em órgãos finais, incluindo fraqueza, cãibras musculares e vertigem postural. A sede pode ser uma manifestação inicial, mas reflete mais provavelmente um estado hipertônico concomitante.

Vários quadros clínicos ilustram a relação entre as manifestações clínicas e as causas da hipovolemia. Por exemplo, um paciente com *hemorragia gastrointestinal* (Cap. 135) aguda com perda de 0,5 L do sangue total pode apresentar taquicardia, hipotensão postural, vasoconstrição periférica, extremidades frias, vertigem, oligúria com urina de alta osmolalidade e baixa concentração de sódio. A hemoglobina e a albumina provavelmente permanecerão constantes a princípio e então uma queda nos níveis de hemoglobina se dará após a movimentação do FEC do compartimento intersticial para o extravascular. A composição plasmática dos solutos (concentrações de sódio e potássio, parâmetros acidobásicos) inicialmente não deve se alterar. A concentração plasmática da ureia pode aumentar como resultado do aumento da reabsorção tubular proximal de ureia e o aumento da carga de nitrogênio da destruição de hemácias no trato gastrointestinal. A pressão da veia jugular deve diminuir e a pressão venosa central (PVC) estará geralmente inferior a 5 cm H_2O na ausência de outros fatores. O volume urinário deve ser baixo, com baixa concentração de sódio e altas densidade e osmolalidade.

Em outro cenário, um paciente recebendo inadequadamente potentes *diuréticos de alça* por um período de muitos dias para edema periférico localizado pode sofrer uma perda acumulativa líquida de FEC de 3 L, ou cerca de 20%; aproximadamente um terço deste volume perdido terá se originado do compartimento intravascular, com o remanescente vindo do compartimento intersticial. Esse grau de perda intravascular geralmente induz fraqueza, taquicardia, baixa pressão da veia jugular e hipotensão. Porém, uma vez que o *deficit* pode ter se acumulado com o passar do tempo, um grau de adaptação atenuaria a gravidade dessas manifestações clínicas e levaria o médico a subestimar a extensão da hipovolemia. A concentração plasmática de sódio pode continuar inalterada, uma vez que a inibição do mecanismo de concentração da urina pelos diuréticos de alça atenua a tendência à retenção de água e o mecanismo da sede previne a hipertonicidade. Uma vez que os diuréticos de alça aumentam a excreção urinária de potássio e amônio, espera-se o desenvolvimento de uma alcalose metabólica hipocalêmica. O efeito contínuo do diurético de alça diminuiria a oligúria e levaria a concentrações inapropriadamente altas de solutos, incluindo o sódio e o potássio, na urina. Após a interrupção da administração do diurético de alça, espera-se a instalação de uma resposta renal apropriada, composta por oligúria, alta osmolalidade urinária e concentração de sódio.

Um terceiro cenário é um paciente com relativa hipovolemia devido à vasodilatação que normalmente acompanha a *sepse* (Cap. 108). Nenhuma fonte de perda de fluido deve ser identificada no histórico, mas o paciente geralmente apresenta sintomas de fraqueza e até mesmo prostração, acompanhados de taquicardia e hipotensão.

As extremidades podem estar quentes, mas a perfusão tecidual pode reduzir o nível de consciência e causar oligúria, elevação dos níveis de ureia e creatinina plasmáticas e acidose lática.

Diagnóstico

Os achados físicos mais rapidamente observáveis relacionados à contração do compartimento intravascular incluem a taquicardia, a hipotensão ortostática e a redução da pressão da veia jugular. Embora a baixa PVC costume refletir de forma precisa a contração do volume intravascular, a alta PVC não necessariamente exclui a hipovolemia, devido à possível influência de doenças cardíacas ou pulmonares. Graus graves de hipovolemia (correspondentes à contração do volume intravascular maior que 10% a 20%) causam hipotensão (mesmo na posição supina), cianose periférica, extremidades frias e níveis reduzidos de consciência (que podem até chegar ao coma). O colapso hemodinâmico (choque hipovolêmico; Cap. 106) também ocorre com uma perda de volume mais rápida, condições comórbidas e maiores níveis de hipovolemia. Quando a fonte de perda de volume é puramente extrarrenal, espera-se que ocorra oligúria. Achados físicos como a redução do turgor da pele ou do globo ocular e a secura das membranas das mucosas não são indicadores confiáveis da hipovolemia.

Achados Laboratoriais

Medições laboratoriais são um adjunto à avaliação clínica, mas não substituem sintomas e achados de exames físicos como a ferramenta de diagnóstico primário. Diminuição da *hemoglobina* pode indicar hemorragia passada ou presente, mas uma hemoglobina normal ou estável não exclui hemorragia aguda. Hemoconcentração é observada com frequência quando a hipovolemia não é consequência de uma hemorragia, mas os processos patológicos comórbidos que produzem anemia podem reduzir este aumento.

A concentração de *albumina* pode aumentar com perdas gastrointestinais, urinárias ou tegumentares de fluidos livres de albumina. Por outro lado, as perdas dos fluidos que são acompanhadas por perda de albumina (p. ex., proteinúria, enteropatia com perda proteica) podem reduzir esse aumento ou mesmo resultar em hipoalbuminemia. Da mesma forma, as queimaduras e doenças hepáticas são frequentemente acompanhadas por hipoalbuminemia, como resultado da perda ou extravasamento para o terceiro espaço de fluido rico em proteína.

Níveis séricos de *sódio* e *outros eletrólitos* também podem variar muito. Mesmo os graus sutis e subclínicos de hipovolemia estimulam a retenção urinária de água e levam a um plasma hipotônico hiponatrêmico se o paciente for exposto a solutos mais hipotônicos do que o fluido perdido. Por outro lado, a perda de fluidos hipotônicos associada à ingestão ou reposição inadequada de água leva a uma composição plasmática hipertônica e à hipernatremia.

Mudanças *acidobásicas* (Cap. 118) e no *potássio* (Cap. 117) apontam para causas específicas de hipovolemia. Por exemplo, a hipocalemia com alcalose metabólica frequentemente acompanha o vômito e algumas causas de diarreia (p. ex., adenoma viloso). Com maior frequência, a perda de líquidos na diarreia está associada a uma acidose metabólica com hiato aniônico (*anion gap*)normal. A hipovolemia induzida pelos diuréticos de alça e pela tiazida está muitas vezes associada à alcalose metabólica hipocalêmica, assim como as tubulopatias hereditárias (síndromes de Bartter ou de Gitelman) (Cap. 128), que prejudicam os mecanismos reabsortivos da alça de Henle e do túbulo convoluto distal, respectivamente. Hipovolemia severa com comprometimento circulatório e hipoperfusão tecidual é frequentemente acompanhada por acidose lática.

Os aumentos na concentração *plasmática de ureia* e de *creatinina* são frequentemente observados nos estados hipovolêmicos e refletem a redução do fluxo plasmático renal. Se a insuficiência renal aguda não está presente, o aumento na concentração plasmática de ureia costuma não ser proporcional à elevação dos níveis de creatinina (ver Azotemia Pré-renal no Cap. 120). O aumento nas concentrações plasmáticas de ureia e creatinina é particularmente comum quando a hipovolemia é uma consequência da perda urinária de líquidos. Em tais condições, o paciente não está oligúrico, embora o fluxo plasmático renal e a TFG estejam comprometidos. Outras causas de perda urinária de sódio, como as que ocorrem na insuficiência adrenal ou na falta de resposta à aldosterona, são acompanhadas por uma tendência à hipercalemia e à acidose metabólica branda.

Os *parâmetros bioquímicos urinários* também podem ajudar o médico na determinação clínica dos estados hipovolêmicos.[2] Quando a perda de volume é extrarrenal, há uma resposta renal esperada de conservação da água e do sódio, o que resulta em oligúria, com elevação da densidade específica da urina (>1,020) e da osmolalidade (>400 mOsm/kg) e concentrações de sódio inferiores a 20 mmol/L, devido à maior atividade reabsortiva do túbulo renal. Os índices mais complexos de resposta renal apropriada à hipovolemia incluem a excreção fracional de sódio menor que 1% e de ureia menor que 30% a 35%. A lesão renal intrínseca confunde o valor diagnóstico desses índices urinários.

Diagnóstico Diferencial

A hipovolemia relativa secundária à vasodilatação arterial mimetiza algumas das manifestações clínicas da hipovolemia absoluta. Com a vasodilatação, como visto no exemplo da sepse (Cap. 108), taquicardia e hipotensão são comuns, mas as extremidades podem estar aquecidas. Entretanto, os tecidos estão na verdade subperfundidos, ocorrendo a redução nas funções renais e cerebrais e pela acidose lática.

Tratamento

Hipovolemia Absoluta

O maior objetivo no tratamento da hipovolemia é a restauração da integridade hemodinâmica e da perfusão tecidual. A abordagem de manejo inclui o tratamento da causa de base quando possível, a reposição de fluido no *deficit* de volume e a administração de líquido para a manutenção do volume do FEC caso as perdas sejam contínuas. Independentemente dos cuidados específicos, o ponto principal do tratamento é constituído pela administração de líquidos. As questões importantes referem-se ao volume, à velocidade de administração e à composição dos líquidos de reposição e manutenção. Essas decisões podem variar de acordo com os diferentes estágios do tratamento e devem ser ajustadas conforme a resposta do paciente, determinada pelo cuidadoso monitoramento dos parâmetros clínicos.

A escolha dos líquidos de reposição por via oral ou intravenosa (ou ambas) a serem administrados nos estados hipovolêmicos é ditada pela integridade da função absortiva gastrointestinal, pela magnitude da perda de volume, pelos distúrbios em outros parâmetros acidobásicos e eletrolíticos. A taxa de reposição é dada em função da urgência da ameaça à integridade circulatória e da possibilidade de complicações relacionadas à correção excessiva ou muito rápida.

O tratamento hídrico para os estados hipovolêmicos algumas vezes é iniciado por um teste terapêutico. Nas situações em que os parâmetros clínicos não permitem um diagnóstico consistente de hipovolemia, a resposta ao teste terapêutico pode ser informativa e serve como primeira etapa terapêutica. Um paciente que apresenta uma insuficiência cardíaca diagnosticada há bastante tempo, que se encontra compensada, e está sendo mantido em um esquema terapêutico que inclui diuréticos, por exemplo, pode ter taquicardia, redução da pressão sanguínea, má cognição e disfunção renal. Tal quadro clínico pode ter várias explicações diferentes, incluindo a sobreposição de depleção de volume e a inadequação do volume de preenchimento do ventrículo esquerdo. A PVC, diretamente medida ou avaliada através da pressão venosa da jugular, pode induzir ao erro na presença de disfunção ventricular direita, mas a medição direta da pressão encunhada capilar pulmonar não melhora os resultados clínicos de maneira significativa.[3] Por outro lado, o monitoramento hemodinâmico invasivo para orientar a reposição volêmica tem mostrado, em ensaios randomizados controlados, uma redução da mortalidade e incidência reduzida de lesão renal aguda em alguns contextos pós-cirúrgicos.[A1]

Um outro exemplo é um paciente com hiponatremia e suspeita de depleção de volume. Frequentemente, o grau de depleção volumétrica é muito sutil para ser detectado ao exame clínico, e o teste terapêutico com composição hídrica apropriada pode ser a única opção.

O volume inicial e a velocidade de reposição terapêutica do fluido devem ser determinados pelo monitoramento contínuo dos parâmetros clínicos e não por estimativas prévias do *deficit* volumétrico.[3] Em algumas condições, o estado clínico determinará a rápida reposição hídrica, como em um paciente com choque hipovolêmico e colapso circulatório potencialmente fatal. Em tais casos, os líquidos podem ser administrados na velocidade mais rápida possível, limitada apenas pelo acesso intravenoso, até que a pressão sanguínea e a perfusão tecidual sejam restauradas. Porém, na maioria dos casos, velocidades bem mais lentas são indicadas, principalmente nos pacientes idosos, nos que possuem histórico médico não esclarecido ou naqueles acometidos por comorbidades conhecidas. Os líquidos de reposição de diferentes composições apresentam volumes de distribuição bastante diversos nos compartimentos dos fluidos corpóreos e, portanto, têm eficácias diferentes na restauração do volume do FEC. As *soluções cristaloides* contendo sódio como principal cátion são os pilares do tratamento de reposição hídrica nos estados hipovolêmicos e são indicadas principalmente nos estados desta natureza que são causados pela perda de sódio pelo rim, pelo trato gastrointestinal ou pela via perspiratória. As soluções cristaloides também são úteis como agentes iniciais e adjuvantes ao tratamento na hipovolemia provocada por hemorragias ou queimaduras. A *solução salina isotônica* (soro fisiológico) é confinada ao compartimento FEC (exceto nos casos de disnatremia grave). Assim, a retenção de 1 L de

solução salina isotônica infundida aumenta o volume do plasma em cerca de 300 mL, sendo o restante distribuído no compartimento intersticial do FEC. Por outro lado, a solução de *5% de dextrose em água (SG 5%)* é equivalente à administração de água livre de solutos e se distribui uniformemente por todos os compartimentos dos fluidos corpóreos (um terço do volume retido da infusão permanece no compartimento FEC, e apenas aproximadamente 10% a 15%, no compartimento intravascular). A infusão de um dado volume da solução *salina isotônica ao meio (0,45% de cloreto de sódio mais 5% de glicose)* pode ser considerada equivalente à infusão de metade do volume total de água livre de soluto (distribuída por todos os compartimentos fluidos corpóreos) e de outra metade de solução salina isotônica (confinada ao compartimento do FEC). O volume livre de solutos retido reduz a tonicidade corpórea e a concentração plasmática de sódio, um potencial benefício no acompanhamento de pacientes cuja hipovolemia é seguida por hipertonicidade e hipernatremia, mas não para os pacientes com hipovolemia isotônica ou hipotônica.[4]

Quando a hipovolemia é acompanhada por hipobicarbonatemia (acidose metabólica), pode ser apropriado fazer uma solução em que uma porção de sódio seja acompanhada por bicarbonato (Cap. 118). É possível, por exemplo, adicionar certa quantidade de bicarbonato de sódio hipertônico a uma solução de salina isotônica ao meio (na qual o cloreto é o ânion que acompanha o sódio) para se obter uma solução de reposição isotônica apropriada para o estado acidobásico apresentado pelo paciente. Da mesma forma, em pacientes com depleção de potássio concomitante (Cap. 117), principalmente quando acompanhada por alcalose metabólica, a adição de cloreto de potássio à solução de reposição pode estar indicada. Várias soluções cristaloides com concentrações predeterminadas de potássio, lactato (convertido a bicarbonato pelo fígado) e outros eletrólitos estão disponíveis comercialmente, mas é melhor começar a administração com uma solução contendo cloreto de sódio na concentração apropriada à tonicidade corpórea e então adicionar outros solutos como indicado ou em um acesso venoso separado. Essa abordagem dá flexibilidade máxima à administração personalizada da terapia de reposição hídrica, de acordo com as necessidades do paciente. A administração de fluidos intravenosos pobres em cloro em vez da administração liberal de fluidos intravenosos com cloro pode reduzir a incidência de lesão renal aguda em pacientes críticos.[5]

As *soluções contendo coloides* incluem a albumina ou moléculas de carboidratos de alto peso molecular (p. ex., amido hidroxietílico ou dextrana) em concentração que favorece a pressão coloidal osmótica igual ou maior do que a do plasma. O plasma humano é também considerado uma solução coloidal. Uma vez que as moléculas grandes, como a albumina e os carboidratos de alto peso molecular, não atravessam imediatamente a barreira transcapilar, acredita-se que elas expandam o compartimento intravascular de maneira mais rápida e eficaz do que as soluções cristaloides. No entanto, estudos clínicos randomizados não apresentaram quaisquer benefícios de coloides quando comparados com cristaloides para a reanimação com fluidos.[A2] Além disso, alguns carboidratos de alto peso molecular, como o amido hidroxietílico, parecem ser nefrotóxicos e provavelmente não devem ser usados.[A3] Em pacientes com falência multiorgânica e fuga capilar, a albumina é rapidamente catabolizada e redistribuída para o compartimento intersticial, pelo que pode agravar o edema intersticial sem fornecer um benefício para o aumento do volume intravascular. No entanto, soluções contendo albumina podem ser úteis na hipovolemia associada a queimaduras (Cap. 111), quando perdas de proteína cutâneas são grandes. Além disso, dada a capacidade de rápida expansão do volume intravascular com a administração de apenas uma pequena quantidade de fluido de reposição, as soluções contendo coloides são bastante utilizadas quando uma expansão rápida é desejada, como em locais de trauma fora de ambientes hospitalares. De um modo global, as soluções que contêm cristaloides devem ser a escolha para o tratamento de reposição de volume.

Em teoria, os produtos sanguíneos podem ser usados para restituição de volume em estados hipovolêmicos, e uma unidade de hemácias permanece inteiramente no compartimento vascular. Porém, atualmente, as hemácias são consideradas parte do compartimento intracelular e não contribuem para o fluxo orgânico de plasma. O papel das hemácias concentradas no tratamento das hemorragias é o de restaurar a principal função eritrocitária de carreamento e entrega de oxigênio, e não repor o volume do FEC.

Além dos líquidos de reposição, os líquidos de manutenção devem ser administrados para prevenir as perdas atuais. Essas perdas podem se dar em continuação ao estado patológico da doença de base (p. ex., vômito contínuo, diarreia, estados poliúricos ou queimaduras graves). O volume, a velocidade de administração e a composição dessas soluções de manutenção são mais bem determinados pelas medidas reais das perdas fluidas atuais, com ajustes apropriados de acordo com os parâmetros clínicos apresentados pelo paciente.

Hipovolemia Relativa

A abordagem terapêutica da hipovolemia relativa é mais complexa do que a da hipovolemia absoluta. Quando a hipovolemia relativa é derivada da vasodilatação periférica, o tratamento deve ser dirigido à reversão da causa de base e à restauração da reatividade vascular normal. A manutenção da integridade circulatória até a reversão completa da causa de base pode ser conseguida pela infusão de uma *solução cristaloide isotônica* como a salina normal. Em tais situações, a seleção dos volumes e das velocidades deve ser feita com extrema cautela, já que não há *deficit* absoluto e o volume administrado será excretado ou removido assim que a resistência vascular sistêmica e a capacitância dos vasos retornarem ao normal. Além disso, é mais difícil estimar um aumento na capacitância vascular do que o *deficit* volumétrico absoluto. Ocasionalmente, é apropriado considerar o uso de agentes vasoconstritores.

Hipervolemia

Definição

A hipervolemia se refere à expansão do volume FEC, que varia, mesmo em indivíduos normais, com a ingestão de sódio na dieta. Assim, um indivíduo em condições normais, com baixa ingestão dietética diária de sódio (p. ex., 20 mmol/dia, o que corresponde a cerca de 1,2 g de sal de mesa por dia), apresentará uma excreção urinária de sódio também baixa, equivalente à ingestão dietética subtraída das perdas extrarrenais. Um desvio para uma ingestão de sódio muito maior (p. ex., 200 mmol/dia, o que corresponde a cerca de 12 g de sal de mesa por dia) levará o indivíduo a um outro estado, caracterizado por uma excreção urinária de sódio extremamente alta. Este desvio é acompanhado por um aumento no volume do FEC, que estimula os mecanismos sensores e efetores de aumento da excreção urinária de sódio (descritos anteriormente). Na maioria dos indivíduos, esse aumento no volume do FEC não é clinicamente detectável e não apresenta consequências patológicas. Em alguns indivíduos, no entanto, essa elevação no volume do FEC aumenta a pressão arterial sistêmica. Quando o excesso de sódio expande o volume do FEC acima da faixa necessária ao ajuste da restauração de seu balanço, ocorre um estado de hipervolemia patológica.

Epidemiologia

A retenção de sódio renal primária e secundária (Tabela 116-4) pode levar à hipervolemia. Pacientes com insuficiência renal oligúrica de qualquer causa (Caps. 120 e 130) têm uma habilidade limitada de excretar sódio e água. A retenção urinária de sódio pode ser uma das manifestações cardinais de certas doenças glomerulares primárias (Cap. 121) mesmo quando a TFG está bem preservada. Estados de *excesso mineralocorticoide* (Cap. 227) ou aumento de atividade estão associados à fase de retenção de sódio. Porém, devido a este fenômeno de "escape mineralocorticoide", a manifestação clínica costuma ser de hipertensão, e não de hipervolemia. Tanto a insuficiência cardíaca (Cap. 58) quanto a cirrose (Cap. 153) estão associadas à retenção renal de sódio.

Tabela 116-4

Estados de retenção de sódio renal primários e secundários

PRIMÁRIOS
Insuficiência renal oligúrica
Doença renal crônica
Doença glomerular, incluindo síndrome nefrótica
Obstrução renovascular bilateral severa
Excesso mineralocorticoide
Tubulopatias de retenção de sódio hereditárias
SECUNDÁRIOS
Insuficiência cardíaca
Cirrose
Edema idiopático

Biopatologia

Dois mecanismos fisiopatológicos podem levar a estados patológicos de retenção de sódio com expansão do volume do FEC. O primeiro envolve a retenção renal de sódio, que é primária e não relacionada à ativação dos mecanismos sensores aferentes. Essa categoria inclui as doenças renais primárias e as doenças endócrinas caracterizadas por excesso de ação mineralocorticoide. Na segunda categoria, o VSAE está reduzido e os mecanismos sensores aferentes ativam respostas efetoras que levam à retenção renal de sódio. Nessas condições, o volume do FEC total é expandido, mas o volume intravascular é contraído. Portanto, os mecanismos homeostáticos volumétricos do organismo mimetizam os observados na hipovolemia, já que percebem a redução do VSAE. O grau de retenção da água livre de solutos que acompanha o excesso de sódio tem uma influência relativamente pequena na extensão da hipervolemia, mas influencia o estado de tonicidade associado e determina se a hipervolemia é hipotônica ou isotônica.

Quando o volume do FEC é expandido, a distribuição relativa entre os compartimentos intravascular e extravascular (intersticial) depende de uma série de fatores. Quando as funções cardíaca e hepática são normais e as forças de Starling transcapilares periféricas estão intactas, o excesso de volume do FEC é igualmente distribuído entre os compartimentos fluidos intravascular e intersticial. Em tais casos, o edema não se instala, a não ser que haja um excesso substancial de sódio e a hipertensão seja esperada. Por outro lado, a ruptura concomitante das forças de Starling transcapilares em um dado leito microcirculatório favoreceria o acúmulo de fluido retido em um ou mais sítios intersticiais (p. ex., edema dependente progredindo a anasarca, ascite, efusão pleural, congestão pulmonar).

Retenção de Sódio por Mecanismo Renal Primário

Pacientes que retêm o sódio e água ingeridos ou administrados sofrem expansão do volume do FEC. Em pacientes com doenças renais crônicas, a carga filtrada de sódio permanece muito acima da ingestão na dieta até estágios muito avançados de TFG gravemente reduzida: mesmo quando a TFG é diminuída em até 90%, a carga filtrada diária de aproximadamente 2.400 mmol ainda excede e muito a ingestão na dieta. No entanto, a relação ente a reabsorção tubular e a carga filtrada pode ser rompida com a doença renal.

Doenças monogênicas que causam ou mimetizam a maior atividade mineralocorticoide ou estão associadas à maior atividade das vias reabsortivas de sódio do néfron distal incluem a síndrome de Liddle e o pseudo-hipoaldosteronismo tipo 2 (Caps. 67, 117 e 128). Nessas condições, e em outras causas de excesso de mineralocorticoides, a única indicação de hipervolemia branda pode ser a presença de hipertensão, que pode ser grave. O excesso de mineralocorticoides, a hipertensão tratável por glicocorticoides, o excesso aparente de mineralocorticoides e a síndrome de Liddle estão associados à hipocalemia, enquanto o pseudo-hipoaldosteronismo tipo 2 ou a síndrome de Gordon são muitas vezes acompanhados de hipercalemia.

Retenção de Sódio por Mecanismo Renal Secundário

Com insuficiência cardíaca de baixo ou de alto débito, e disfunção tanto sistólica quanto diastólica, a retenção de sódio é típica (Cap. 58). O baixo débito cardíaco, o desvio do débito cardíaco de locais de sensores volumétricos intravasculares arteriais, ou um alto débito cardíaco que ainda não é suficiente para atingir as membranas teciduais parecem ser necessários e suficientes para iniciar a retenção de sódio renal. Na cirrose com ascite (Cap. 153), a hipertensão intrassinusoidal hepática é uma condição necessária e suficiente para o início da retenção renal de sódio. Esses distúrbios fisiopatológicos nas funções cardíaca e hepática interrompem a sinalização aferente que governa a homeostase normal do sódio e estimulam os mecanismos efetores que aumentam a reabsorção tubular deste elemento em diversos sítios do néfron. Nos estágios muito precoces da doença, a retenção de sódio ocorre de forma independente de qualquer redução mensurável ou detectável no volume dos compartimentos intravasculares ou de qualquer de seus subcompartimentos passíveis de mensuração. Em estágios mais avançados da doença, a redução do volume intravascular serve como estímulo principal à retenção renal de sódio e, portanto, leva a um estado descompensado intratável de acúmulo de volume no FEC. Os estágios mais avançados, que são frequentemente acompanhados por um grau desproporcional de balanço hídrico positivo, e consequente hiponatremia, precedem o iminente comprometimento da TFG. Entre as muitas anomalias neurológicas e hormonais que caracterizam a retenção de sódio associada à insuficiência cardíaca e à cirrose estão a disfunção endotelial, uma maior atividade nervosa simpática, a ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona e a resistência a peptídeos natriuréticos. Na cirrose com ascite (Cap. 153), o *shunt* portossistêmico associado à translocação do volume intravascular para a circulação esplâncnica e venosa compromete ainda mais o VSAE. Além disso, a disfunção de síntese proteica que resulta em hipoalbuminemia favorece a transudação do fluido para o compartimento intersticial. Quanto à hemodinâmica intra-hepática, a hipertensão intrassinusoidal leva ao aumento de formação da linfa hepática. Quando a velocidade na formação da linfa hepática excede a capacidade de retorno do compartimento intravascular pelo ducto torácico, a linfa hepática se acumula sob a forma de ascite e o compartimento intravascular é ainda mais prejudicado.

Manifestações clínicas

Além das manifestações clínicas da doença de base, as manifestações clínicas da *hipervolemia* dependem da quantidade e da distribuição relativa do fluido acumulado nos vários subcompartimentos FEC, incluindo os componentes venosos e arteriais do compartimento intravascular (distensão venosa jugular e hipertensão), os espaços intersticiais das extremidades, os tecidos subcutâneos das regiões lombar e periorbitária (edema periférico que cede à pressão dos dedos, cuja localização predominante depende do posicionamento do paciente), os espaços peritoneal e pleural (respectivamente, ascite e efusão pleural) e o espaço alveolar (edema pulmonar). Quando a função hepática ou cardíaca é normal e as forças de Starling transcapilares não estão rompidas, o excesso de volume é distribuído proporcionalmente através do compartimento FEC. *Hipertensão* pode ser uma manifestação precoce, dependendo da função cardíaca e do estado de resistência vascular sistêmica. Distensão venosa jugular (ver Fig. 51-3) e edema periférico (ver Fig. 51-7) podem estar presentes. Edema periférico depressivo clinicamente detectável geralmente significa que há um acúmulo de pelo menos 3 L de volume excessivo no interstício. Uma vez que o próprio volume intravascular de plasma é de 3 L, qualquer estado de edema periférico generalizado deve significar a expansão do volume do FEC e, portanto, a retenção renal de sódio atual e/ou passada.

Quando a função cardíaca está prejudicada devido a uma doença miocárdica, valvar ou pericárdica, a hipertensão venosa pulmonar ou sistêmica predomina e a pressão arterial sistêmica pode estar baixa devido a um acúmulo desproporcional de volume intravascular na circulação venosa, e não na arterial (Cap. 58). A presença de ascite transudativa (ver Fig. 146-4) significa o acúmulo substancial do excesso de volume do FEC na cavidade peritoneal, mais comumente secundário à ruptura da hemodinâmica intra-hepática devido a uma doença hepática. As efusões pleurais também podem ser uma manifestação da hipervolemia, principalmente nos casos de insuficiência cardíaca e cirrose avançada com ascite.

Diagnóstico

A hipervolemia geralmente é detectada pelo achado de edema generalizado, ascite, pressão venosa jugular elevada, estertores pulmonares inspiratórios ou evidências da presença de efusão pleural. A pressão arterial sistêmica prevalente frequentemente indica se o estado hipervolêmico é secundário a uma redução no VSAE ou devido a uma retenção de sódio por mecanismo renal primário. O histórico e o exame físico costumam ser suficientes para basear o diagnóstico de uma causa de base secundária para a retenção de sódio, como a insuficiência cardíaca ou a cirrose. Os exames laboratoriais que fornecem evidências acerca da disfunção cardíaca ou da doença hepática podem ser úteis. A presença de proteinúria de origem glomerular com hipoalbuminemia indica uma causa glomerular para a retenção de sódio e a

hipervolemia. Os níveis elevados de creatinina apontam para insuficiência renal, que pode ser intrínseca ou ocorrer em associação aos estágios avançados de algumas das doenças já mencionadas, como a insuficiência cardíaca (síndrome cardiorrenal) ou a cirrose hepática (insuficiência hepática). A hipoalbuminemia é característica tanto da cirrose quanto da síndrome nefrótica.

Uma baixa concentração de sódio com baixa fração excretada deste elemento confirma a retenção renal secundária percebida pela diminuição do VSAE nos estados edematosos, mesmo em face da hipervolemia total. Mais recentemente, concentrações elevadas do peptídeo natriurético cerebral foram usadas para sustentar o diagnóstico da hipervolemia, principalmente nos quadros de insuficiência cardíaca e doença renal.

Tratamento

O reconhecimento e o tratamento da causa de base são os passos mais importantes para a melhora da retenção renal de sódio. Assim, a otimização dos parâmetros hemodinâmicos na insuficiência cardíaca (Cap. 59), a melhora da função hepática (Cap. 154) ou a remissão da síndrome nefrótica (Cap. 121) diminuem ou revertem a retenção de sódio. A intervenção terapêutica para redução do volume do FEC sem direcionamento à causa de base é frequentemente prejudicada por complicações, principalmente quando a expansão do volume do FEC está associada à diminuição do volume intravascular ou do VSAE. Ainda assim, três modalidades de tratamento estão disponíveis para reduzir o volume do FEC diretamente, através da indução de um balanço de sódio negativo: restrição de sódio na dieta, diuréticos e remoção de fluido extracorpóreo por ultrafiltração. A modalidade e a velocidade desejadas de remoção de sódio variam de acordo com o quadro clínico e dependem da distribuição relativa do excesso de sódio nos compartimentos dos fluidos corpóreos. Portanto, antes do início de qualquer tratamento, o médico deve identificar os distúrbios específicos que podem ser prejudiciais ao paciente através dos parâmetros clínicos e monitorar sua melhora durante o período do tratamento. As manifestações nocivas de hipervolemia incluem a hipertensão, o edema pulmonar e as efusões pleurais que comprometem a função respiratória, a congestão hepática ou a ascite e os graus de edema periférico que comprometem a integridade da pele e predispõem o paciente à celulite. Uma vez que a redução do volume do FEC tenha removido essas ameaças ao bem-estar do paciente, as velocidades na remoção de sódio devem ser significativamente diminuídas. Assim, um paciente com edema periférico brando, pequenas efusões pleurais, ascite mínima, distensão da veia jugular e pressão sanguínea normal deve ser tratado com restrição de sódio e uso limitado de medicamentos natriuréticos para indução de um balanço de sódio negativo gradual durante um período de vários dias a semanas. Por outro lado, um paciente com anasarca, congestão pulmonar ou hipertensão induzida pela hipervolemia pode necessitar de infusão intravenosa contínua de natriuréticos ou, em alguns casos, de tratamento de ultrafiltração extracorpórea.

Restrição de Sódio

No tratamento da hipervolemia crônica, outras modalidades terapêuticas não são eficazes se não forem acompanhadas pela restrição da ingestão de sódio, já que a avidez do sódio pelo rim resulta em acúmulo do fluido do FEC assim que a influência dos diuréticos acaba. A restrição dietética de sódio, na faixa de 50 a 100 mmol/dia, é frequentemente recomendada e requer abstenção do sal adicionado, bem como dos alimentos ricos neste elemento. Na insuficiência cardíaca descompensada aguda, contudo, a restrição de sódio não aumenta o balanço hídrico negativo que pode ser alcançado pela furosemida isoladamente.[A4] Os substitutos do sódio podem ser úteis, embora seu emprego deva ser feito de forma cuidadosa pelos pacientes com tendência à hipercalemia, já que alguns desses produtos contêm potássio. A ingestão calórica e os parâmetros nutricionais devem ser monitorados para garantir que uma dieta muito restritiva não leve à desnutrição proteico-calórica. Em pacientes hospitalizados, é particularmente importante garantir que a quantidade de sódio dos fluidos administrados por via intravenosa e das medicações seja monitorada e reduzida ao mínimo possível. A prática da infusão de soluções compostas por sódio e o tratamento simultâneo com diuréticos não têm base fisiológica ou terapêutica. Todavia, em um ensaio randomizado, a combinação de altas doses de furosemida com pequenas doses de soro hipertônico foi superior à furosemida de modo isolado para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca refratária[A5] ou com ascite.[A6] A restrição de água não é apropriada nos estados edematosos hipervolêmicos a não ser que a concentração plasmática de sódio seja inferior a 135 mmol/L ou ocorra hiponatremia sintomática.

Diuréticos

Os diuréticos e natriuréticos (Tabela 116-5) aumentam a excreção urinária de fluido contendo sódio ao inibir a reabsorção do túbulo em locais específicos do néfron (Fig. 116-3).

Tabela 116-5

Diuréticos e outros medicamentos natriuréticos

DIURÉTICOS DE USO COMUM	DOSAGEM DIÁRIA	REAÇÕES ADVERSAS	COMENTÁRIOS
Tiazidas (oral)		Erupção, neutropenia, trombocitopenia, hiperglicemia, hiperuricemia	Geralmente não eficiente abaixo de TFG de 30 a 40 mL/mm (metolazona 20 a 30 mL/mm)
Hidroclorotiazida	25 a 100 mg		
Metolazona	2,5 a 5 mg		
Clortalidona	20 a 50 mg		
Diuréticos de alça (orais ou intravenosos)			Início rápido, curta duração Doses divididas na função renal normal, administrar intravenosamente em situações agudas ou se absorção gastrointestinal reduzida; pode usar até 500 mg furosemida (ou equivalente) na insuficiência renal severa
Furosemida	20 a 320 mg	Ototoxicidade em doses altas	
Bumetanida	1 a 8 mg		
Torsemida	20 a 200 mg		
Poupador de potássio		Hipercalemia	Não muito potente
Espironolactona	25 a 400 mg		
Triantereno	25 a 100 mg		
Amilorida	5 a 20 mg		
Eplerenona	25 a 50 mg		

TFG = taxa de filtração glomerular.

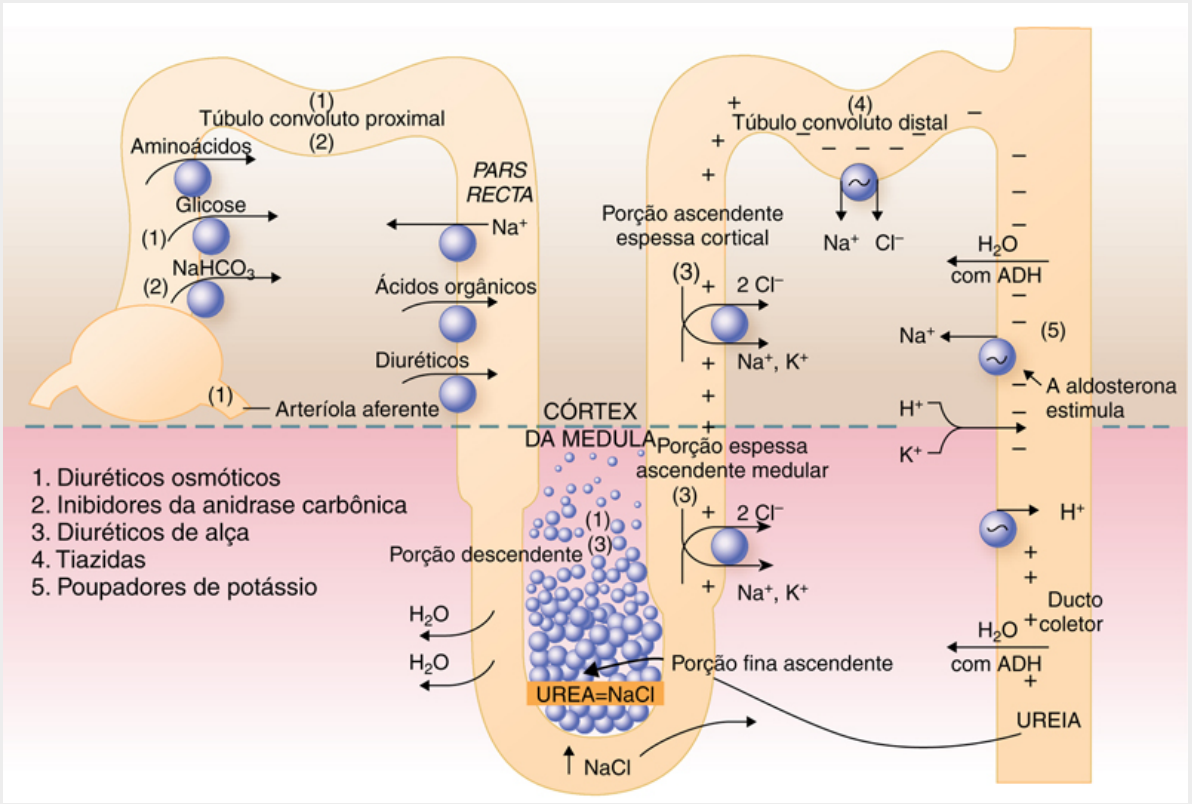

FIGURA 116-3 **Principais processos transportadores ao longo do segmento do néfron e locais primários de ação de diuréticos.** O local de ação dos diuréticos é mostrado pelos números entre parênteses em cada segmento do néfron; os números correspondem àqueles a seguir aos diuréticos listados na seção esquerda inferior da figura. ADH = hormônio antidiurético. (De Kokko JP. Diuretics. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, eds. *The Heart*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1998.)

Natriuréticos de Ação no Túbulo Proximal

O principal exemplo de natriurético de ação no túbulo proximal é a acetazolamida, um inibidor da anidrase carbônica que bloqueia a reabsorção proximal do bicarbonato de sódio. Consequentemente, seu uso prolongado pode levar à acidose hiperclorêmica, ao contrário de todos os outros natriuréticos, que agem em locais

anteriores ao fim do néfron distal. A metolazonna, um congênere da classe das tiazidas de natriuréticos, bloqueia a absorção de cloreto de sódio no túbulo proximal e também no túbulo distal inicial. Uma vez que o maior sítio de reabsorção de fosfato é o néfron proximal, a fosfatúria que acompanha a administração de metolazona excede de forma considerável a observada quando outros diuréticos da classe das tiazidas são utilizados. Os natriuréticos de túbulo proximal raramente são usados como tratamento primário, mas sim como suplementos aos natriuréticos de alça quando os natriuréticos de alça sozinhos não são eficazes.

Natriuréticos de Alça

Os natriuréticos de alça, tais como a furosemida, a bumetanida, a torsemida e o ácido etacrínico, induzem a natriurese ao inibir a entrada combinada de Na^+, Cl^- e K^+pelas membranas plasmáticas apicais no ramo ascendente espesso da alça de Henle, que é responsável pela reabsorção de cerca de 25% do sódio filtrado. Diuréticos de alça, que são os diuréticos mais potentes, continuam a ser eficazes mesmo em pacientes com função renal relativamente comprometida.

Natriuréticos de Ação no Túbulo Distal

Os natriuréticos de ação no túbulo distal, como a hidroclorotiazida, a clortalidona e a metolazona, interferem principalmente na reabsorção do cloreto de sódio nos segmentos iniciais do túbulo convoluto distal. A ação desses diuréticos é de bloqueio do cotransportador do cloreto de sódio existente na face apical das membranas plasmáticas. Os natriuréticos de ação no túbulo distal são usados nas mesmas condições que natriuréticos de alça, mas não em insuficiência renal crônica e em distúrbios de metabolismo de cálcio. Enquanto os natriuréticos de alça são calciuréticos e são valiosos para gerenciar a hipercalcemia aguda (Cap. 245), os natriuréticos de tiazida promovem a hipocalciúria e retenção de cálcio e são úteis no manejo de estados hipercalciúricos. Com exceção da acetazolamida, que prejudica a absorção de bicarbonato, os natriuréticos discutidos até agora podem causar hipocalemia e alcalose metabólica.

Natriuréticos de Ação no Ducto Coletor

Espironolactona e eplerenona competem com a aldosterona e inibem a absorção de sódio no ducto coletor, enquanto suprimem concomitantemente a secreção de potássio e próton. O triantereno e a amilorida bloqueiam diretamente a entrada do sódio nas células do ducto coletor e concomitantemente suprimem a secreção de potássio e próton. Esses agentes são utilizados em combinação com as tiazidas e os natriuréticos de alça para o tratamento da hipocalemia. Porém, a hipercalemia e a acidose metabólica hiperclorêmica podem complicar o uso não criterioso de qualquer um desses agentes. A espironolactona e eplerenona são úteis no manejo de transtornos caracterizados por hiperaldosteronismo secundário (tais como cirrose com ascite), na promoção da natriurese em pacientes hipocalêmicos e no bloqueio competitivo de receptores mineralocorticoides não epiteliais em pacientes com disfunção ventricular esquerda (Cap. 59).

A nesiritida é a versão recombinante de um peptídeo natriurético cerebral ocorrendo naturalmente com ações vasodilatadoras e natriuréticas singulares. Nesiritida isolada pode comprometer a função renal, especialmente quando altos níveis são atingidos após o *bolus* inicial, então sua utilidade parece ser limitada e requer frequente monitoramento da produção de urina, ureia do plasma e concentrações de creatinina. No entanto, um ensaio randomizado recente mostrou um benefício terapêutico com a combinação de um inibidor da enzima conversora de angiotensina (enalapril) com um inibidor da endopeptidase AHU-377 (um pró-fármaco inibidor da neprilisina, que bloqueia a degradação e, assim, aumenta os níveis e a atividade dos peptídeos natriuréticos endógenos) em pacientes com insuficiência cardíaca.[A7]

Os pacientes com graus graves de avidez renal por sódio podem ser resistentes às doses convencionalmente recomendadas de agentes diuréticos de classes individuais. Nesses pacientes, combinações de agentes diuréticos que agem em diferentes locais ao longo do néfron podem suplantar tal resistência e induzir uma resposta natriurética. A infusão intravenosa contínua de furosemida, às vezes associada à infusão intermitente de albumina, também pode suplantar a resistência natriurética em alguns pacientes hospitalizados. A monitoração das concentrações plasmáticas de sódio, potássio, magnésio, cálcio e fosfato é obrigatória em pacientes tratados com doses altas ou frequentes ou infusões contínuas de natriuréticos. Além da tonicidade corporal e perturbações de eletrólitos, outras consequências adversas potenciais incluem a redução da TFG. Respostas adversas idiossincrásicas específicas de fármacos, como as reações alérgicas cutâneas, a nefrite intersticial, a pancreatite e as discrasias sanguíneas, são comuns.

Ultrafiltração Extracorpórea

Em uma pequena parcela de pacientes nos quais a insuficiência renal está presente ou que não estão respondendo à ação do natriurético (resistência ao diurético), pode ser necessária a remoção direta do excesso do volume do FEC por ultrafiltração, hemodiálise ou diálise peritoneal (Cap. 131). A diálise peritoneal crônica ambulatorial tem sido usada nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica que apresentam anasarca e congestão pulmonar sintomática e que não estão respondendo a medicação e não são candidatos a transplante cardíaco.

Distúrbios referentes ao balanço hídrico

Os distúrbios do balanço hídrico geralmente chegam ao cuidado médico devido a uma ou mais das três manifestações clínicas: hiponatremia,[7] hipernatremia[8] ou poliúria.

Hiponatremia

Definição

A hiponatremia é definida pela concentração plasmática de sódio menor que 136 mmol/L e é a anomalia eletrolítica mais frequentemente encontrada em pacientes hospitalizados. A hiponatremia, mesmo que se exclua a causa subjacente, está independentemente associada a uma mortalidade superior.[9]

Epidemiologia e biopatologia

A hiponatremia pode ser hipertônica, isotônica ou hipotônica. A *hiponatremia hipertônica* ocorre quando há um acúmulo de solutos efetivos sem sódio no compartimento FEC, como nas altas concentrações de glicose em pacientes diabéticos ou que receberam manitol ou glicerol. Esses solutos sem sódio produzem um desvio da água do compartimento FIC para o FEC, e o conseguinte encolhimento do FIC. O acúmulo de um soluto como a ureia, que contribui para a osmolalidade plasmática mensurada, mas não para sua osmolalidade efetiva em termos de desvios transcelulares de água, não deve ser incluído na categoria dos estados hiponatrêmicos hipertônicos. A *hiponatremia isotônica* significa o achado laboratorial de hiponatremia em pacientes que não apresentam alterações na tonicidade do fluido corpóreo e quase sempre reflete a interferência de grandes hiperlipidemias ou hiperglobulinemias em certas técnicas laboratoriais usadas na mensuração da concentração plasmática de sódio; essas situações são chamadas *pseudo-hiponatremia* e devem sempre ser excluídas antes de se empreender medidas terapêuticas ou de diagnóstico que alterem o balanço da água ou a tonicidade do corpo.

A verdadeira *hiponatremia hipotônica* sempre reflete um transtorno subjacente importante que leva a retenção de água corporal anormal e indica expansão anterior ou atual do volume de FIC. Mesmo nos estados hiponatrêmicos hipotônicos crônicos, em que o volume celular retornou ao normal através de mecanismos osmóticos adaptativos, a compensação ocorre às custas da perda de solutos intracelulares e comprometimento da função celular.

A *hiponatremia hipotônica* pode ser, ainda, classificada de acordo com o estado volêmico. Insuficiência cardíaca (Cap. 59) e cirrose com ascite (Cap. 153) são exemplos de hiponatremia hipervolêmica. Nessas condições, o VSAE reduzido estimula a liberação de AVP e pode também limitar a entrega do ultrafiltrado glomerular nos segmentos diluidores do néfron, originando, desse modo, uma deficiente excreção de água. A hiponatremia que é vista na insuficiência renal avançada (Cap. 130) devido à diminuição da excreção de água pode também estar associada a hipervolemia.

A hiponatremia hipovolêmica ocorre quando se perde relativamente mais sódio do que água pelo trato gastrointestinal (p. ex., diarreia) ou pela urina (p. ex., diuréticos tiazídicos). Uma tonicidade corporal diminuída pode também ocorrer mesmo quando a perda de fluido é isotônica ou hipotônica (p. ex., suor) se o líquido de reposição ingerido ou administrado for mais hipotônico do que o fluido perdido (p. ex., ingestão de água ou administração intravenosa de SG 5%).

Outro fator importante é a concentração de potássio no fluido perdido. Por exemplo, o fluido de diarreia e a urina poliúrica induzida por medicação natriurética são frequentemente ricos em potássio além de sódio. Uma vez que a água se move livremente através da maior parte das membranas celulares, o FEC e FIC estão em equilíbrio osmótico. Como resultado, a tonicidade do plasma é igual à soma das osmolalidades efetivas do FIC com a água corporal total. Dado que o sódio é o principal determinante da tonicidade do FEC e o potássio, o maior contribuidor da tonicidade FIC, o sódio plasmático é diretamente proporcional à soma das concentrações de sódio e de potássio na água corporal total. Portanto, mesmo se somente a concentração de sódio for menor que aquela no FEC, a perda combinada de sódio e potássio pode causar hipotonicidade.

Manifestações clínicas

O achado da hiponatremia costuma ser incidental nos exames laboratoriais de rotina ou de pacientes sem queixas específicas, ou ainda como parte da investigação de outras síndromes clínicas. Os sintomas da hiponatremia hipotônica dependem de sua duração, gravidade e velocidade de desenvolvimento. Quando a hiponatremia se desenvolve rapidamente (horas a dias), ocorre edema cerebral agudo ou edema cerebral, que se manifesta como cefaleia, letargia, convulsão e uma diminuição progressiva dos níveis de consciência, que podem resultar em coma e morte. Além disso, as mulheres jovens, na faixa etária entre a menarca e a menopausa, são particularmente suscetíveis às manifestações neurológicas potencialmente fatais da hiponatremia aguda, mesmo em grau relativamente leve. Por outro lado, quando a taxa de declínio do sódio plasmático é mais gradual, ocorre adaptação osmótica, e mesmo hiponatremias graves (concentração plasmática de sódio <120 mmol/L) podem induzir algumas poucas ou apenas sutis manifestações clínicas.

Diagnóstico

Após a imediata determinação da urgência clínica da situação, o primeiro passo na abordagem diagnóstica ao paciente com hiponatremia é a confirmação da presença da hiponatremia hipotônica verdadeira. Os eletrólitos plasmáticos, a ureia, a glicose e a osmolalidade devem ser avaliados de modo a permitir a comparação da osmolalidade plasmática mensurada com a calculada de acordo com a seguinte equação:

$$\text{Omolalidade plasmática}(\text{mOsm/kg}) = 2\text{Na}^+(\text{mmol/L}) + (\text{nitrogênio ureico sanguíneo}[\text{mg/dL}]/2{,}8) + (\text{glicose}[\text{mg/dL}]/18)$$

Um histórico cuidadoso, incluindo a pesquisa do prontuário médico à procura das concentrações plasmáticas previamente mensuradas de sódio, ajudará a indicar a taxa de declínio. O histórico e o exame físico geralmente fornecem evidências importantes a respeito das causas de base, estados patológicos ou exposições a medicamentos que possam informar o diagnóstico. Um histórico de ganho ou perda de peso pode ser útil para a determinação de um recente balanço hídrico total. O exame físico também deve se concentrar nas tentativas de estabelecer o estado volumétrico do FEC. A presença de edema generalizado com distensão da veia jugular e ascite, principalmente em casos de doença cardíaca ou hepática, aponta quase que claramente para hiponatremia hipervolêmica. Pelo contrário, a hipotensão ortostática e taquicardia, especialmente em configurações com um histórico de uso de medicação natriurética ou perdas de fluido gastrointestinal, sugerem hipovolemia, mas a ausência desses achados não exclui a hipovolemia.

Testes laboratoriais adicionais devem incluir uma repetição das concentrações de eletrólito do plasma, incluindo níveis de potássio e cloreto, que, em conjunto com a determinação dos parâmetros acidobásicos (pH, PCO_2 e bicarbonato) podem apontar para processos nem sempre detectáveis no histórico, tais como vômito, diarreia ou exposição a medicamentos natriuréticos. Outros exames laboratoriais devem incluir a função hepática e a mensuração das concentrações plasmáticas de ureia, creatinina, ácido úrico, hormônio estimulador da tireoide (TSH) e cortisol e, se indicado, um teste da estimulação do hormônio adrenocorticotrófico. Altos níveis tanto de ureia quanto de creatinina indicam a doença renal intrínseca, enquanto a elevação desproporcional da ureia sobre a creatinina pode sugerir hipovolemia com tendência à azotemia pré-renal (Cap. 120). Por outro lado, níveis muito baixos de ureia e ácido úrico são típicos tanto da síndrome de secreção de hormônio antidiurético inadequado (SIADH, do inglês, *inappropriate antidiuretic hormone secretion*) como da síndrome perdedora de sal cerebral.

Grandes elevações na concentração plasmática de glicose aumentam tanto a osmolalidade plasmática mensurada como a calculada e indicam um estado de hiponatremia hipotônica que deve ser abordado como um estado de hipertonicidade fluida corpórea com encolhimento celular (ver adiante), e não de hipotonicidade. A concentração plasmática de sódio declina em aproximadamente 1,6 mmol/L para cada aumento de 100 mg/dL (5,5 mmol/L) na concentração plasmática de glicose. Porém, essa diminuição no sódio plasmático é variável e é maior em estados de hiperglicemia progressiva grave. Ao contrário da hiperglicemia, uma concentração de ureia aumentada não deve ser considerada como contribuinte da tonicidade do plasma ou do FEC, embora a ureia realmente contribua para a mensuração laboratorial da osmolalidade plasmática. Assim, um paciente hiponatrêmico com mensuração laboratorial elevada ou normal da osmolalidade plasmática, que pode ser completamente atribuída ao aumento da concentração de ureia, deve ser considerado hiponatrêmico hipotônico. Uma discrepância em que a osmolalidade plasmática mensurada excede a osmolalidade plasmática calculada e não pode ser atribuída à glicose nem à ureia indica a presença de um pequeno soluto não identificado (hiato osmolar), incluindo álcoois (p. ex., etanol, metanol, etilenoglicol e álcool isopropílico) e os ânions orgânicos de ácidos fracos, que aumentam o hiato aniônico do plasma. Uma vez que essas pequenas moléculas não são efetivas no que se refere à movimentação da água, o balanço hídrico e o estado de tonicidade do paciente são determinados pela concentração plasmática de sódio. Assim como para a ureia, um paciente com hiponatremia e osmolalidade plasmática mensurada normal ou elevada decorrente de um desses pequenos solutos deve ser tratado da mesma forma que com hiponatremia hipotônica verdadeira, apesar da osmolalidade plasmática mensurada normal ou elevada. Porém, o achado de tal hiato osmolar deve levar à pronta investigação de envenenamento, intoxicação ou acidose orgânica (Cap. 118).

Uma vez que o estado de hiponatremia hipotônica seja estabelecido, a determinação de sua causa e a subsequente abordagem diagnóstica seguem a classificação em uma das três categorias baseadas na determinação do estado volumétrico do paciente (Fig. 116-4). Os resultados anormais da função hepática trazem mais indicações de doença hepática e de um estado hiponatrêmico hipervolêmico. O diagnóstico de insuficiência cardíaca deve ser feito clinicamente, mas pode ser assistido por um nível de peptídeo natriurético cerebral, radiografia do tórax ou ecocardiografia (Cap. 58). Uma radiografia ou tomografia computadorizada do tórax pode ajudar a identificar lesões intratorácicas associadas à SIADH.

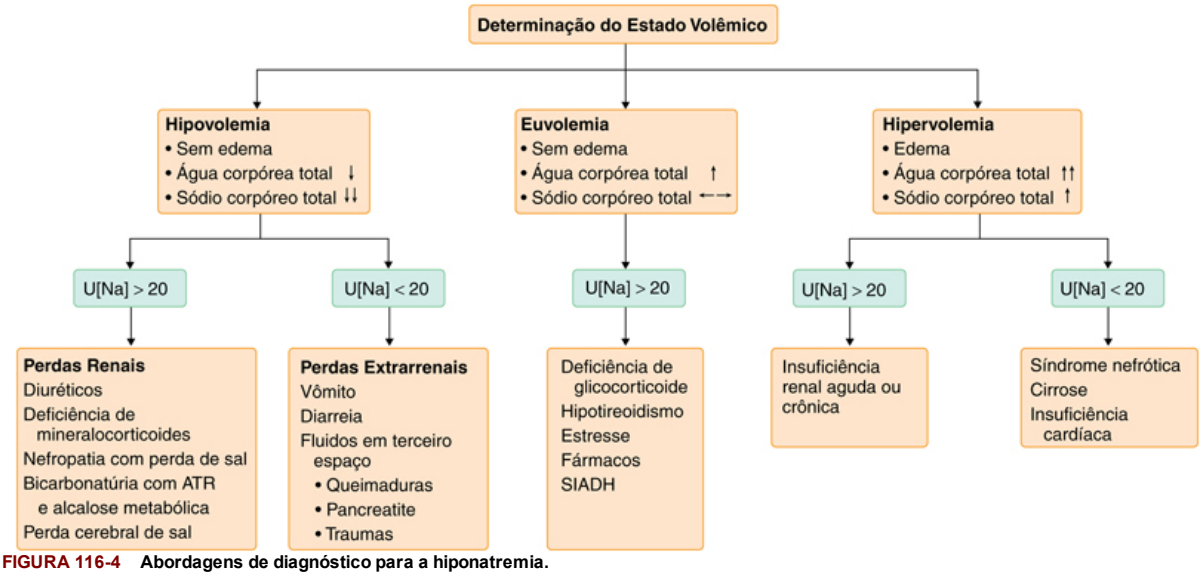

FIGURA 116-4 Abordagens de diagnóstico para a hiponatremia.
ATR = acidose tubular renal; SIADH = síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético. (Modificada de Halterman R, Berl T. Therapy of dysnatremic disorders. In: Brady H, Wilcox C, eds. *Therapy in Nephrology and Hypertension*. Philadelphia: Saunders; 1999:256.)

Aproximadamente 85% dos pacientes hiponatrêmicos têm verdadeira hiponatremia hipotônica. Entre esses pacientes, cerca de 25% são hipervolêmicos, cerca de 25% têm um estado de edema, cerca de um terço é normovolêmico e a maioria do restante sofre de insuficiência renal.

Na ausência de um estado edematoso clinicamente evidente, a baixa concentração urinária de sódio (<20 mmol/L) ou uma baixa excreção fracionária (<1%) confirma o diagnóstico de hiponatremia hipovolêmica secundária a causas extrarrenais ou perdas renais passadas que se reduziram. Se a hipovolemia se deve a perdas renais em andamento, a concentração urinária de sódio continua alta, mas uma baixa excreção fracional de ureia (<35%) ainda pode ser evidente. Altas concentrações urinárias de

potássio apontam para perdas renais persistentes, como as que decorrem do efeito continuado dos fármacos natriuréticos depletores de potássio. Por outro lado, as perdas de potássio devido a diarreia ou a vômitos originam retenção renal de potássio e concentrações urinárias baixas de potássio (<20 mmol/L). Na SIADH, a concentração urinária de sódio costuma refletir sua ingestão, assim como a leve expansão do volume, sendo, portanto, frequentemente igual a 40 mmol/L ou ainda superior a 100 mmol/L. A hiponatremia hipotônica em um paciente sem evidência de hipovolemia ou hipervolemia, associada a baixas concentrações plasmáticas de ureia e ácido úrico, na ausência de hipotireoidismo ou insuficiência renal, sugere fortemente a SIADH. Se houver alguma dúvida a respeito da presença de hipovolemia, um desafio volumétrico cuidadosamente monitorado pode ser benéfico para o diagnóstico ou o tratamento (ver adiante). A ausência de melhora sustentada após uma adequada reposição volêmica contendo quantidades adequadas de sal reforça o diagnóstico de SIADH. Uma vez que o diagnóstico de SIADH tenha sido estabelecido dessa maneira, a causa deve ser investigada, o que inclui uma revisão meticulosa da exposição a medicamentos, a revisão do histórico de sintomas e sinais de cânceres e a ressonância magnética ou tomografia computadorizada do cérebro e do tórax (Tabela 116-6).

Tabela 116-6

Causas da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético

NEOPLASIAS MALIGNAS
Carcinoma: broncogênico, pancreático, duodenal, ureteral, prostático, bexiga
Linfoma e leucemia
Timoma e mesotelioma
DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL
Trauma
Infecção
Tumores
Porfiria
DISTÚRBIOS PULMONARES
Tuberculose
Pneumonia
Infecções por fungos
Abscessos pulmonares
Ventilação mecânica por pressão positiva
INDUZIDA POR MEDICAMENTOS
Carbamazepina
Desmopressina
Oxitocina
Alcaloides da vinca
Agentes alquilantes/antimetabólitos
Interferons
Anticonvulsivantes
Antipsicóticos
Nicotina
Ciclofosfamida
Morfina
Amitriptilina
Inibidores seletivos de recaptação da serotonina
3-4-metilenodioximetanfetamina (*ecstasy*)

Hiponatremia Hipervolêmica

Um paciente com hiponatremia hipervolêmica sofre de um excesso tanto de sódio quanto de água, mas o de água é desproporcional ao de sódio. Uma vez estabelecido o estado hipervolêmico, deve-se determinar a causa do excesso de sódio. As causas mais frequentemente diagnosticadas são insuficiência cardíaca, cirrose descompensada com ascite, e insuficiência renal. A ocorrência de hiponatremia em qualquer dessas condições muitas vezes significa que a doença está avançada, embora possa ser o resultado de excesso de privação de sódio enquanto o paciente está tomando medicações natriuréticas. Pacientes com insuficiência cardíaca ou cirrose com ascite apresentam ávida retenção renal de sódio, com concentrações urinárias deste elemento menores que 20 mmol/L e excreção fracional menor que 1%, dada a evidência clara de expansão do volume do FEC, geralmente com edema generalizado. Porém, esses parâmetros urinários podem ser mascarados pelas influências contínuas dos natriuréticos. O estado edematoso da síndrome nefrótica é menos comumente associado à hiponatremia, a não ser que o paciente seja exposto à severa restrição de sal e à terapia natriurética. A retenção hídrica com hiponatremia é característica da insuficiência renal apenas em seus estágios mais avançados (doença renal crônica de estágios 4 e 5; Cap. 130).

Hiponatremia Normovolêmica e Hipovolêmica

É muitas vezes difícil distinguir entre a hiponatremia normovolêmica e a hipovolêmica, pois uma hipovolemia leve pode facilmente escapar da detecção clínica. O histórico e o exame físico iniciais devem tentar estabelecer ou excluir a causa da hipovolemia. Na hipovolemia extrarrenal, uma concentração baixa de sódio urinário e baixa excreção fracional de sódio são características. Quando a hipovolemia é causada pela perda urinária, a concentração de sódio na urina costuma estar elevada, e não diminuída.

A hiponatremia hipovolêmica sempre indica a perda de sódio atual ou passada (frequentemente com potássio). Essa perda é acompanhada por um grau de perda de água que não é correspondente à perda de eletrólitos, o que ocasiona a hipotonicidade. Os altos níveis de AVP que estão associados à hiponatremia hipovolêmica são geralmente uma resposta apropriada ao estímulo fisiológico da hipovolemia. As causas extrarrenais mais comuns de hipovolemia que leva à hiponatremia são as perdas dos fluidos gastrointestinais e a sudorese excessiva. Nas perdas dos fluidos gastrointestinais, quaisquer náusea e vômitos concomitantes podem ser desencadeados independentemente por uma secreção central de AVP. Em pacientes não acompanhados com alteração da consciência ou disfunção cognitiva, os indícios para vômito incluem os parâmetros bioquímicos urinários e plasmáticos característicos da alcalose metabólica (Cap. 118), muitas vezes maiores que as concentrações urinárias esperadas de sódio e bicarbonato. A hiponatremia é a complicação mais comum da diarreia quando o fluido diarreico é secretório e rico em eletrólitos. A hiponatremia induzida por suor ocorre quando indivíduos ingerem grandes quantidades de líquidos hipotônicos, geralmente água pura, enquanto perdem sódio pelo suor.

As causas renais de hipovolemia hiponatrêmica (Fig. 116-4) incluem a hiponatremia induzida por tiazida e a síndrome perdedora de sal cerebral. A hiponatremia induzida por tiazida ocorre quando os pacientes com capacidade de diluição urinária prejudicada excretam urina concentrada, pois as tiazidas não afetam a habilidade da medula renal de concentrar urina. Pacientes tratados com tiazida são particularmente suscetíveis à hiponatremia quando ingerem ou recebem soluções hipotônicas que excedem a sua capacidade máxima de excreção de água livre de eletrólitos na urina. Na perda de sal cerebral (também conhecida como perda de sal renal), pacientes que sofreram uma lesão cerebral ou hemorragia intracraniana experimentam um estado de equilíbrio negativo de sódio graças à perda renal inapropriada de sal. A depleção consequente do volume do FEC estimula a liberação de AVP, e esses pacientes são suscetíveis a desenvolver hiponatremia se um líquido hipotônico for ingerido ou administrado. A combinação de uma concentração elevada de sódio na urina com hiponatremia torna a síndrome difícil de distinguir da hiponatremia causada pela síndrome de secreção inapropriada de AVP (ver adiante). Contudo, valores persistentemente baixos de ácido úrico plasmático e uma excreção fracionada alta de ácido úrico, mesmo após a correção da hiponatremia, podem ser observados na perda de sal cerebral, mas não na SIADH.

Na hiponatremia hipotônica normovolêmica não há estímulo osmolar ou volumétrico à liberação de AVP. Assim, a urina concentrada, que costuma possuir concentrações de sódio superiores a 40 mmol/L como resultado da ingestão dietética associada aos efeitos da branda expansão do volume do FEC, indica a secreção inapropriada de AVP ou a resposta renal aumentada a ela. As condições que podem resultar em uma secreção de AVP ou uma resposta a ela tão inadequada incluem tumores, lesões ou disfunções no sistema nervoso central, doença intratorácica ou na parede do tórax e várias drogas e medicações (Tabela 116-6). Todas as síndromes nas quais os níveis de AVP ou resposta do rim são inadequadamente altos e não atribuídos a estímulos osmolares ou de volume são coletivamente conhecidas como SIADH (Cap. 225). Padrões de secreção anormal de AVP (Fig. 116-5) incluem a liberação errática do AVP da neuro-hipófise sem nenhuma coordenação aparente com a estimulação volêmica ou osmótica (padrão tipo A), o extravasamento de baixas concentrações, mas de maneira constante da neuro-hipófise (padrão tipo B), um limiar reduzido da liberação osmótica de AVP em uma osmolalidade plasmática menor que a normal (padrão tipo C) e uma resposta renal anormal ao AVP circulante em pacientes cuja regulação neuro-hipofisária está intacta (padrão tipo D). Porém, uma correlação consistente entre esses vários padrões e a causa de base não foi determinada. Uma doença monogênica específica envolve uma mutação na qual o receptor V_2 da AVP é constitutivamente ativado na ausência do ligante. O hipotireoidismo (Cap. 226) e a insuficiência suprarrenal glicocorticoide (Cap. 227) podem estar associados à hiponatremia hipotônica sem hipovolemia clinicamente evidente, e com um perfil clínico e bioquímico que imita a SIADH; a regulação anormal do canal de água aquaporina-2 e um fornecimento tubular distal reduzido podem estar envolvidos. A gravidez, que também está associada à redução tanto do limiar osmótico de AVP quanto da sede, resulta em um grau brando de hiponatremia (Cap. 239). Outro quadro pouco comum da hiponatremia normovolêmica é a síndrome "do bebedor de cerveja". Uma vez que a osmolaridade urinária mínima, mesmo na ausência de AVP, é de 30 a 50 mOsm/L, o limite superior da excreção de água livre de solutos depende da excreção obrigatória total de solutos. A escassez de solutos disponíveis na urina determina um limite superior para a ingestão total de água que pode ser tolerada sem a indução de hiponatremia. Por exemplo, quando os pacientes consomem grandes volumes de cerveja (rica em carboidratos e água, mas pobre em sódio e eletrólitos), a ausência da ingestão de proteína limita a produção e excreção de ureia, limitando, portanto, os solutos urinários não eletrolíticos e então a excreção de água urinária. Juntamente com os grandes volumes de cerveja ingeridos, o resultado é uma combinação incomum de um estado hiponatrêmico hipotônico normovolêmico com uma baixa osmolalidade urinária.

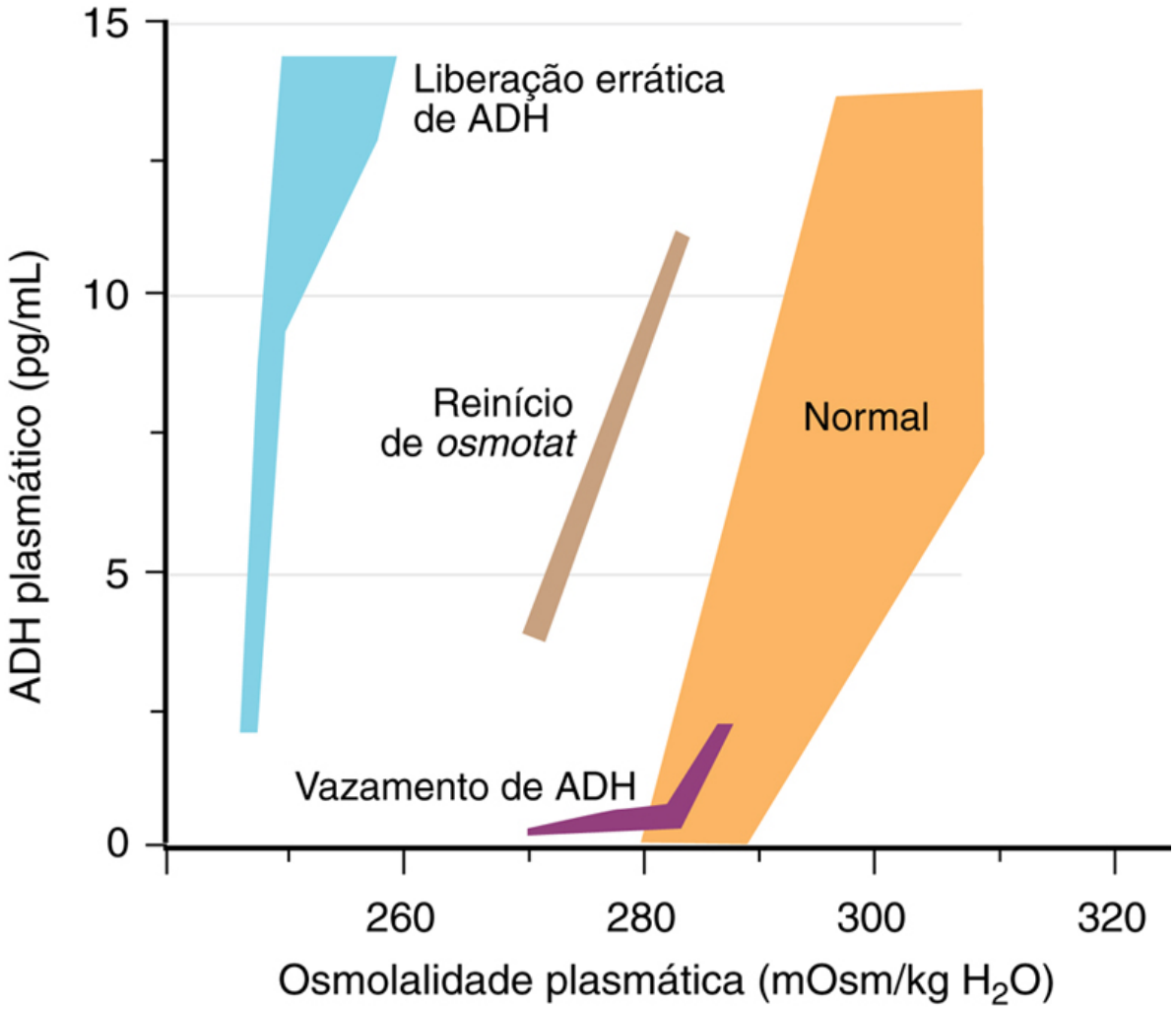

FIGURA 116-5 Padrões de anomalias do hormônio antidiurético sérico (ADH) na síndrome de secreção inapropriada de ADH (SIADH). A área sombreada à direita indica o relacionamento normal entre os aumentos na osmolalidade extracelular efetiva e níveis de ADH; o limiar osmótico normal é menor que a osmolalidade sérica normal. As outras três áreas sombreadas indicam padrões de ADH em SIADH por diversas causas. (Modificada de Zerbe R, Strope L, Robertson G. Vasopressin function in the syndrome of inappropriate diuresis. *Annu Rev Med*. 1980;31:315-327.)

Tratamento

O tratamento da hiponatremia varia de acordo com a urgência da situação clínica, sua causa e o diagnóstico subjacente (Fig. 116-6). A abordagem genérica pode ser dividida em tratamento imediato da hiponatremia hipotônica sintomática e no tratamento em longo prazo da hiponatremia crônica persistente.

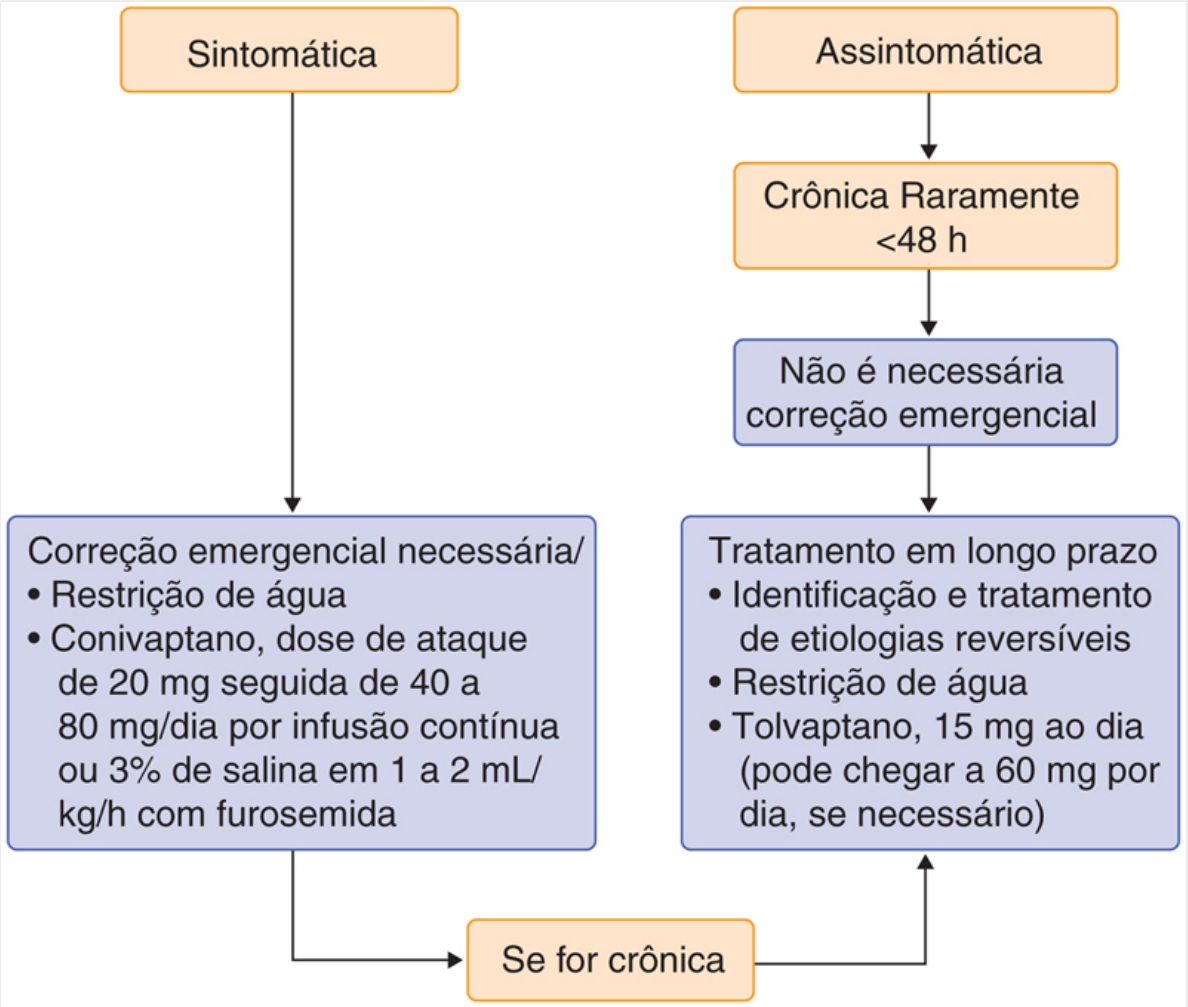

FIGURA 116-6 Tratamento de hiponatremia normovolêmica severa. (De Thurman J, Halterman R, Berl T. Therapy of dysnatremic disorders. In: Brady H, Wilcox C, eds. *Therapy in Nephrology and Hypertension.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2003.)

O primeiro princípio comum a todas as causas de hiponatremia hipotônica, independentemente da causa subjacente, é que a concentração de sódio e a taxa de correção devem ser ditadas pela idade do paciente, gênero e estado neurológico e pelos dados sobre os valores recentes e antigos da concentração de sódio plasmático ou da osmolalidade. O atraso na correção da hiponatremia pode perpetuar o edema cerebral e resultar em lesões neurológicas irreversíveis e morte, especialmente em mulheres em idade fértil e em pacientes cuja hiponatremia se desenvolveu a um ritmo rápido que ultrapassou a taxa de adaptação osmótica das células cerebrais. Por outro lado, as correções extremamente rápidas ou correções para uma concentração de sódio acima do nível necessário para salvaguardar o paciente de sequelas neurológicas de edema cerebral podem resultar na *síndrome de desmielinização osmótica*.[10] Essa síndrome devastadora e muitas vezes irreversível caracteriza-se por flutuações do estado de consciência, paralisia pseudobulbar, ataxia, disartria, dificuldade em engolir e alterações características na região do tronco cerebral vistas na ressonância magnética. A síndrome de desmielinização osmótica pode ser fatal e a recuperação nos casos não fatais é lenta ou incompleta, frequentemente com sequelas neurológicas residuais irreversíveis.

O segundo princípio é a importância da identificação e do tratamento de qualquer causa de base. Assim, em um paciente com hiponatremia hipervolêmica associada à insuficiência cardíaca, as medidas para otimização da função cardíaca são as formas mais apropriadas e efetivas para a restauração da concentração normal de sódio. De fato, essa restauração fornece um dos índices mais confiáveis para o cuidado satisfatório dessa causa de base. Contrariamente, na hiponatremia hipovolêmica a correção apropriada do volume do FEC promove a resolução da hiponatremia.

Hiponatremia Aguda

As orientações atuais sugerem que, se a hiponatremia for sabidamente aguda (<24 a 48 horas) e acompanhada por sintomas neurológicos graves, como convulsões e níveis diminuídos de consciência, a correção deve ser rápida; 4 a 6 mmol/L em 4 a 6 horas devem ser suficientes para reverter os sintomas neurológicos mais graves. O aumento total na concentração de sódio não deve exceder os 9 a 12 mmol/L (alguns peritos recomendam não mais do que 6 a 8 mmol/L) nas primeiras 24 horas ou ultrapassar os 18 mmol/L nas primeiras 48 horas.

Hiponatremia Crônica

Graus mais leves de hiponatremia podem ser tolerados por longos períodos, mas têm sido associados a um aumento do risco de fraturas do quadril.[11] As diretrizes atuais estabelecem que apenas as hiponatremias sintomáticas ou as concentrações de sódio inferiores a 125 a 130 mmol/L necessitam de tratamento específico adicional.

Se a velocidade do declínio da concentração plasmática de sódio é lenta, os neurônios têm a oportunidade de se adaptar osmoticamente ao extruir ou eliminar solutos intracelulares. É este subgrupo de pacientes que é mais suscetível à desmielinização osmótica após a correção muito rápida ou excessiva da hiponatremia. Os pacientes que não possuem um histórico prévio da concentração de sódio ou da osmolalidade devem ser considerados como pertencentes a essa mesma categoria e tratados de acordo. Em tais casos, a taxa-alvo de aumento da concentração sódica não deve exceder 0,5 mmol/L/hora e o aumento total da concentração sódica não deve exceder 8 mmol/L em qualquer período de 24 horas, mesmo se (e especialmente se) a concentração inicial de sódio for extremamente baixa (<110 mmol/L), contanto que a hiponatremia não seja acompanhada por graves sintomas neurológicos. Pacientes com graus graves de hiponatremia crônica por desnutrição, alcoolismo ou doenças crônicas são particularmente suscetíveis à desmielinização osmótica. O monitoramento frequente da concentração de sódio plasmático e da osmolalidade é crucial. Se a taxa de correção-alvo de segurança for ultrapassada, a desmielinização osmótica pode ser prevenida pela redução da taxa de correção, ou mesmo retornando a uma concentração de sódio plasmático mais baixa pela readministração criteriosa de soluções hipotônicas ou administração de análogos de vasopressina (ver adiante).

Tendo estabelecido o objetivo desejado e a velocidade de correção, a abordagem varia de acordo com o diagnóstico subjacente. Na hiponatremia hipervolêmica, há um excesso tanto de sódio quanto de água, mas, em relação à tonicidade, o excesso de água não é proporcional ao de sódio. Assim, o objetivo do tratamento é a remoção da água e do sódio, mas repondo, proporcionalmente, menos água do que sódio. A restrição hídrica é útil mas muitas vezes inadequada ou não muito prática, pois os pacientes têm sede, e sua nutrição adequada requer a ingestão calórica acompanhada pela ingestão obrigatória de água e produção de água metabólica. O antagonista AVP do receptor V_2 tolvaptano (início em 15 mg uma vez por dia, com uma dose máxima de 60 mg uma vez por dia) ameniza a hiponatremia e melhora os sintomas e resultados em pacientes com síndromes hiponatrêmicas hipervolêmicas, incluindo insuficiência cardíaca descompensada e

cirrose hepática.[12] Além disso, em um ensaio randomizado de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada aguda, o tolvaptano isolado apresentou um efeito diurético superior ao da furosemida; a combinação dos dois fármacos produziu uma diurese similar àquela produzida pelo tolvaptano isoladamente.[A8] Em um outro ensaio randomizado controlado com placebo, um novo membro do grupo dos vaptanos, o lixivaptano, também foi eficaz como diurético adicional à terapia-padrão no tratamento da insuficiência cardíaca descompensada aguda.[A9] Os vaptanos são também úteis nos estados de hiponatremia normovolêmica, como na SIADH (ver posteriormente), mas devem ser sempre evitados em estados de hiponatremia hipovolêmica.

Hiponatremia Hipotônica Hipovolêmica

Um dilema diagnóstico frequente é a distinção entre a hiponatremia hipotônica hipovolêmica ou normovolêmica. Quando a hipovolemia é claramente evidente (histórico clínico apropriado, hipotensão ortostática, baixa concentração urinária de sódio no cenário de perdas de fluido extrarrenais, ureia plasmática desproporcionalmente elevada quando comparada com a elevação da concentração de creatinina sérica, bem como elevadas concentrações de ácido úrico), a administração da repleção de volume sob a forma de solução salina isotônica é o tratamento de escolha. O efeito salutar da salina deriva principalmente da repleção do volume que remove o estímulo hipovolêmico à liberação de AVP, o que induz a diurese aquosa, com uma menor contribuição do efeito osmolar do soluto infundido. Porém, deve-se ter muito cuidado na administração da salina isotônica a esses pacientes, pois às vezes a administração de pequenos volumes de salina isotônica pode induzir um declínio brusco e rápido na osmolalidade urinária que acompanha a diurese aquosa. Nessa situação, a correção da hiponatremia é acelerada e os valores da concentração do sódio plasmático poderão elevar-se, havendo o risco da ocorrência da hipernatremia. Dessa forma, sempre que a salina isotônica ou outras formas terapêuticas de repleção de volume são administradas a pacientes com hiponatremia hipovolêmica suspeitada ou conhecida, o cuidadoso monitoramento, de hora em hora, do volume de micção, da osmolalidade da urina, da concentração plasmática de sódio e da osmolalidade plasmática é necessário. Uma rápida queda na osmolalidade urinária acompanhada por diurese aquosa deve levar à interrupção da repleção de volume e, em alguns casos, à administração de soluções hipotônicas ou mesmo análogos da própria AVP (ver adiante) para diminuir ou reverter o rápido aumento na concentração de sódio conforme as orientações recomendadas para prevenir a desmielinização osmótica. Quando a hipovolemia não é claramente evidente, mas não pode ser descartada, a diminuição abrupta da osmolalidade urinária em resposta à infusão de salina confirma a suspeita de hipovolemia e deve-se iniciar o tratamento simultaneamente. Por outro lado, a falha na indução dessa resposta dá suporte ao diagnóstico de hiponatremia normovolêmica.

Hiponatremia Normovolêmica

Em pacientes com hiponatremia normovolêmica, a abordagem terapêutica apropriada é dirigida à causa de base. O hipotireoidismo (Cap. 226) e a insuficiência suprarrenal (Cap. 227) devem ser corrigidos com a terapia hormonal de reposição adequada. A SIADH induzida por medicamentos determina a identificação do fármaco causador e a interrupção de sua administração, quando possível. Se a doença de base não pode ser identificada ou revertida, o tratamento é dirigido para a remoção do excesso de água. O desfecho terapêutico depende da osmolalidade urinária mínima que pode ser atingida, e esta, por sua vez, depende da gravidade da SIADH. Em muitos casos, quando a osmolalidade urinária não pode ser suprimida abaixo de certos níveis altos, a gravidade da restrição de água necessária pode não ser consistente com a necessidade de ingestão calórica ou compatível com as expectativas razoáveis da aderência ao tratamento por parte do paciente. Assim, manobras que geram um balanço hídrico negativo gradual são necessárias. Em tais casos, tolvaptano oral em doses tituladas (começando em 15 mg uma vez ao dia e aumentando para o máximo de 60 mg uma vez ao dia) e a dependência de um mecanismo de sede intacto são cruciais para evitar poliúria ou hipernatremia. Em raros casos com uma necessidade urgente de corrigir a hiponatremia devido a uma emergência neurológica ou documentação definitiva de que a concentração de sódio diminuiu gravemente durante um período de 24 a 72 horas, conivaptano intravenoso (20 mg dose de ataque seguida por 40 a 80 mg/dia em infusão contínua)[13] pode ser usado com cuidado para evitar a correção exageradamente rápida da hiponatremia. No entanto, quando há dúvida acerca da determinação do estado volumétrico de um dado paciente, é melhor evitar a administração desses agentes até que a possibilidade de hiponatremia hipovolêmica seja descartada. A hemodiálise, que pode aumentar rapidamente a concentração de sódio no plasma, deve ser reservada para casos mais extremos de hiponatremia que agudamente colocam a vida em risco, para os quais nenhuma outra solução está disponível (Cap. 131).

Hipernatremia

Definição

A hipernatremia, definida pela concentração plasmática de sódio maior que 144 mmol/L, sempre reflete um estado de hipertonicidade, com um aumento na taxa de concentração de solutos osmoticamente ativos para a água através de todos os compartimentos de fluido corporais.

Epidemiologia e biopatologia

Uma vez que o sódio é um soluto do FEC osmoticamente eficaz, os pacientes hipernatrêmicos passam por um processo em que a água se deslocou do FIC para o FEC, acompanhado pela redução do volume do FIC e pelo encolhimento celular. O encolhimento celular no cérebro está associado a hemorragia intracerebral, que muitas vezes é pontual, mas às vezes se deve aos vasos sanguíneos rompidos, principalmente na superfície cerebral e na interface aracnoide. Em uma tentativa de restaurar seu volume celular, os neurônios se submetem a uma adaptação osmótica ao acumular sódio e outros eletrólitos e subsequentemente produzem pequenos solutos (osmólitos) tais como inositol, taurina, glutamina e glutamato, entre outros. Esse processo reverte parcialmente o encolhimento celular, mas o faz às custas de uma alteração na composição intracelular de solutos com consequente perturbação da função neurológica.

A hipernatremia é o mais frequente estado de hipertonicidade da clínica médica, mas não o único. Glicose, manitol e glicerol podem produzir estados de hipertonicidade que, às vezes, não são acompanhados de hipernatremia, e, na verdade, são frequentemente acompanhados de hiponatremia (ver anteriormente). Em estados de hipertonicidade, a osmolalidade plasmática medida é sempre alta, mas a osmolalidade plasmática alta não está necessariamente associada com hipertonicidade, já que vários solutos que podem contribuir para a osmolalidade mensurada do plasma não são osmoticamente efetivos no que diz respeito à movimentação da água do compartimento FIC para o FEC. Assim, os pacientes com altas concentrações de ureia ou pequenos álcoois (p. ex., metanol, etilenoglicol, etanol) com frequência apresentam alta osmolalidade plasmática, mas não estão em estado hipertônico.

Embora a hipernatremia possa ser diagnosticada como uma anormalidade laboratorial incidental, ocorre mais comumente associada a uma doença de base grave acompanhada por outros distúrbios na homeostase dos fluidos corpóreos (Tabela 116-7).

Tabela 116-7

CAUSAS DE HIPERNATREMIA CLASSIFICADAS POR TEOR DE SÓDIO CORPORAL TOTAL

Hipervolemia	Excesso salino hipertônico
	Soluções de bicarbonato sódico hipertônico
Hipertonicidade com quase normovolemia	Diabetes insípido
	Perda de fluido febril
Hipovolemia	Perda gastrointestinal (diarreia, vômito)
	Perda de fluido cutâneo (queimadura, suor)
	Diuréticos de alça
	Diurese osmótica
	Percepção de sede prejudicada

Na *hipernatremia hipervolêmica*, um excesso desproporcional de sódio em oposição à água expande o volume de FEC, mas devido ao efluxo de água das células numa tentativa de reequilibrar a tonicidade plasmática normal, o volume de FIC é diminuído. A hipernatremia hipervolêmica geralmente ocorre em ambientes hospitalares, por causa da administração inadvertida ou excessiva de salina hipertônica, de soluções hipertônicas de bicarbonato de sódio durante as ressuscitações cardiopulmonares ou da diálise contra um dialisado hipertônico.

Na *hipernatremia normovolêmica*, um *deficit* puro de água sem alteração do conteúdo total de sódio corporal ou diminuição clinicamente perceptível do volume do FEC ocorre devido à perda de água proporcionalmente superior do FIC (cerca de dois terços) do que do compartimento FEC. Assim, por exemplo, um *deficit* puro de água de 3 L consiste na perda de 2 L do FIC, mas apenas de 1 L, clinicamente indectetável, do FEC. Contudo, um *deficit* de 3 L ou superior certamente aumenta a tonicidade dos fluidos corporais e a concentração do sódio plasmático medida. As condições clínicas que se encaixam nessa categoria são os casos em que a perda de fluido possui concentração relativamente baixa de solutos osmoticamente efetivos (principalmente sódio e potássio e seus ânions acompanhantes), como ocorre nas várias formas de diabetes insípido ou no uso de antagonistas dos receptores V_2 da AVP (vaptano) sem o monitoramento adequado. Nessas condições, são excretados volumes profusos de urina com baixa osmolalidade. Ainda assim, a hipernatremia é, na verdade, incomum, desde que a percepção da sede e a disponibilidade de água permaneçam intactas. As principais manifestações clínicas são a poliúria e a polidipsia (ver adiante). Perdas evaporativas insensíveis da pele e do trato respiratório também são uma fonte de perda de fluido hipotônico. Maiores perdas fluidas podem ocorrer em pacientes febris (pele e trato respiratório), pacientes submetidos à ventilação mecânica (trato respiratório) e em pacientes com sudorese profusa. A concentração de sódio no suor diminui com o aumento do volume da transpiração. Essas condições também podem levar à hipernatremia com hipertonicidade do fluido corpóreo se o mecanismo da sede e a disponibilidade de água estiverem prejudicados.

A *hipernatremia hipovolêmica* é, de longe, o estado hipertônico mais comum. Os pacientes com hipernatremia hipovolêmica perderam tanto sódio quanto água, mas a perda de água é desproporcionalmente maior do que a de sódio. A concentração real de sódio no plasma resultante da perda de fluido hipotônico depende não apenas da sua concentração no fluido perdido, mas também dos níveis de outros solutos osmoticamente ativos, como o potássio, e dos solutos presentes nos fluidos concomitantemente ingeridos ou administrados. As causas renais e extrarrenais de tais perdas de fluidos são similares às da hipovolemia isotônica. Entre as causas gastrointestinais de hipernatremia hipovolêmica, a diarreia é mais comum que o vômito, e diarreias osmóticas resultam em perdas hídricas desproporcionalmente maiores do que de eletrólitos, com uma maior propensão à hipernatremia do que para diarreias secretoras. Entre as fontes renais de perda de água e sódio, as duas causas mais comuns são o uso de medicamentos natriuréticos de alça e a ocorrência de diurese osmótica. Os agentes natriuréticos de alça interferem no mecanismo de contracorrente e geram grandes volumes de urina de composição iso-osmolar. Uma vez que alguns dos solutos não são eletrolíticos (como a ureia), pode haver aumento na tonicidade corpórea, a não ser que haja ingestão ou administração concomitante de fluidos hipotônicos. Por outro lado, as tiazidas não interferem no mecanismo de contracorrente e, portanto, raramente promovem hipernatremia. A presença de solutos não eletrolíticos na urina causa diurese osmótica. Tais solutos podem ser endógenos (p. ex., ureia ou glicose) ou exógenos (p. ex., manitol ou glicerol). A presença desses solutos no fluido tubular prejudica a reabsorção tanto do sódio quanto da água, mas a excreção de urina relativamente rica em solutos não eletrolíticos tende a promover a hipertonicidade do fluido corpóreo, a não ser que fluidos hipotônicos sejam ingeridos ou administrados concomitantemente.

A falha na reposição das perdas de fluidos geralmente reflete uma disfunção no mecanismo de sede, uma deficiência ou uma enfermidade que impede o paciente de responder à sede, ou uma falha de reconhecimento, por parte do médico, da necessidade da reposição de fluido hipotônico. Raramente, a disfunção da sede em pacientes despertos e alertas pode ser causada por dano nos osmorreceptores hipotalâmicos que controlam a percepção e a resposta à sede, uma condição conhecida como *hipodipisia primária*. Normalmente, essa condição tende a estar associada a uma anomalia na regulação osmótica da secreção de AVP. Porém, foram descritos casos em que a regulação osmótica da secreção de AVP estava dissociada da regulação osmótica da sede. Tais pacientes sofrem de hipernatremia apenas quando as perdas extrarrenais de fluidos excedem a ingestão normal de água, como pode ocorrer no estresse térmico e no exercício.

Manifestações clínicas

As características clínicas apresentadas pelos pacientes com hipernatremia podem ser divididas entre as associadas à causa de base, a distúrbios concomitantes no volume do FEC e ao aumento da tonicidade do fluido corpóreo. A consequência clínica mais relevante do aumento da tonicidade do fluido corpóreo é a diminuição do volume celular neuronal, concomitante ao risco de hemorragia intracerebral. Assim, os principais sintomas são neurológicos e incluem confusão, convulsões, *deficits* neurológicos focais e níveis progressivamente diminuídos de consciência, podendo até chegar ao coma. Espera-se que o paciente reclame de sede na ausência de um problema ou distúrbio neurológico subjacente no mecanismo de sede, a menos que a lesão neurológica tenha alterado a consciência.

Em pacientes com hipernatremia de duração suficiente para permitir que os neurônios passem pela adaptação osmótica, o risco de hemorragia intracerebral por encolhimento das células é menor. Mas é de se esperar que o ambiente intracelular hipertônico, com acúmulo de novos solutos, perturbe o funcionamento celular normal. Contudo, poucas ou nenhumas manifestações clínicas estão presentes nessa situação.

Diagnóstico

O diagnóstico de hipernatremia é feito por testes laboratoriais de concentração de sódio, que devem sempre ser repetidos para confirmar sua precisão e ser corroborados pela medida da osmolalidade plasmática, a qual deve estar elevada em todos os casos. A causa de base da hipernatremia costuma estar evidente no histórico e no exame físico. O histórico deve incluir uma revisão do uso atual e recente de medicamentos e questões acerca de exercício, exposição ao calor, sudorese, vômito, diarreia, volume de micção, ingestão recente de fluido e presença de sede. O exame físico deve incluir a medida do volume do FEC e uma avaliação neurológica completa. O volume de urina deve ser monitorado, a osmolalidade urinária deve ser mensurada em diversas amostras e a excreção osmolar da urina de 24 horas deve ser medida se houver poliúria. Nas situações não usuais de hipernatremia hipervolêmica, é frequentemente encontrado um histórico de administração de soluções contendo sódio. Além disso, os achados ao exame físico são consistentes com a expansão do volume do FEC. Na ausência de doença renal intrínseca subjacente ou de ação diurética, a osmolalidade urinária deve estar alta, devido ao estímulo hipertônico à liberação de AVP, que sobrepuja o efeito atenuante da hipervolemia. Nesses pacientes, a concentração urinária de sódio deve estar elevada, em resposta à hipervolemia.

Na situação mais comum de hipernatremia hipovolêmica com perda de fluido extrarrenal, o volume de micção deve ser reduzido para menos de 500 mL/dia e a osmolalidade da urina deve ser a máxima esperada para a idade (>1.000 mOsm/kg em adultos jovens, caindo para >600 mOsm/kg a partir da sétima década de vida). A poliúria com osmolalidade urinária submáxima na presença de hipernatremia sugere um problema na habilidade de concentração de urina, tal como ocorre com doença renal intrínseca subjacente ou preexistente ou exposição a agentes diuréticos. Medições de osmolalidades urinárias menores que 100 a 200 mOsm/kg ou poliúria (>3 L/dia), associadas à excreção de soluto da urina de 24 horas menor que 600 mOsm/kg na presença de hipernatremia, sugerem diabetes insípido. Por outro lado, a excreção diária de soluto em mais de 800 a 1.000 mOsm/dia sugere uma diurese osmótica, que pode ser confirmada pela medição de glicose e ureia na urina.

Tratamento

Os principais componentes do tratamento são a correção da causa de base e da anomalia no volume do FEC, reposição do *deficit* de água e o fornecimento de fluidos de manutenção para compensar a perda contínua de fluido, caso seja persistente.

O tratamento da hipernatremia hipovolêmica sintomática grave é desafiador e frequentemente controverso. É melhor dividir a abordagem terapêutica em duas fases distintas: a rápida correção do volume de FEC, seguida da reposição gradual do *deficit* de água, incluindo a provisão para perdas contínuas de fluido. Quando a contração do volume do FEC é grave, como evidenciado pela hipoperfusão tecidual e choque, o fluido administrado deve ter uma concentração de sódio a mais próxima possível da apresentada pelo paciente e deve ser distribuído ao compartimento FEC, especialmente ao compartimento intravascular. A salina isotônica é em geral o fluido de escolha e seu volume e sua velocidade de administração devem ser guiados pelos parâmetros clínicos relacionados à reversão da hipovolemia. Após a perfusão tecidual do paciente ter sido restaurada, a reposição de fluido deve ter o objetivo de corrigir o *deficit* hídrico estimado. Essa estimativa é iniciada por um cálculo simples do *deficit* percentual, com base na concentração mensurada de sódio:

$$\textit{deficit}\,\text{hídrico total} = 0{,}6 \times \text{peso pré-mórbido} \times (1 - [140 / Na^+])$$

A água corpórea total é usada porque a concentração de sódio reflete a tonicidade de todos os compartimentos dos fluidos corpóreos, incluindo o FIC. Diferentemente da reposição fluida isotônica do volume do FEC, a reposição hídrica deve ser administrada gradualmente por um período de horas a dias, a não ser que haja clara evidência de que a hipernatremia em si se desenvolveu em minutos ou horas. A necessidade de reposição gradual é determinada pelo processo de adaptação osmótica previamente descrito e, idealmente, a velocidade de reposição de água deve compensar a velocidade em que os solutos cerebrais intracelulares podem ser extrusados ou removidos de forma adaptativa. Velocidades mais rápidas de administração podem levar ao edema dos neurônios, com concomitantes consequências neurológicas. É recomendado que o volume estimado de *deficit* de água seja reposto em uma velocidade que levará a uma diminuição de aproximadamente 0,5 a 1,0 mmol/L na concentração plasmática mensurada de sódio por hora e não mais do que 10 a 12 mmol/L, mas não menos do que 6 mmol/L

em 24 horas. Além do *deficit* hídrico estimado, a perda hídrica contínua estimada durante a reposição deve incluir pelo menos 1 L por 24 horas de perdas insensíveis de fluidos (volumes maiores em pacientes febris ou mecanicamente ventilados), suplementado com qualquer perda de água em andamento (renal ou gastrointestinal) resultante da continuação do processo patológico subjacente. Dada a necessidade de distribuição da reposição do *deficit* inicial de água (que pode chegar a vários litros) por muitos dias, durante os quais a perda em andamento de água persiste, não é incomum que os pacientes necessitem da administração de grandes volumes de água, que às vezes chegam a 5 a 10 L, durante o período de correção. Esse *deficit* de água, associado às perdas contínuas, pode ser reposto pela ingestão dietética de líquido, se permitido pelo estado geral do paciente ou através do tubo de alimentação enteral. Se uma doença, gastrointestinal ou não, exclui essas vias preferenciais, uma solução hipotônica intravenosa, como a SG 5% ou soro heminormal, pode ser usada. Quando a SG 5% é administrada, a glicose é armazenada como glicogênio ou gordura ou é metabolizada em dióxido de carbono e água, o que efetivamente fornece ao paciente uma reposição de água livre de solutos. De cada litro de soro heminormal administrado, apenas metade pode ser considerada repositora do *deficit* de água, e seu conteúdo de sódio reporá qualquer *deficit* deste elemento que ainda não tenha sido completamente corrigido na primeira parte do tratamento ou será eliminado sem que haja prejuízo em sua excreção urinária. Nos pacientes idosos nos quais há doenças de base possíveis ou conhecidas de natureza cardíaca, hepática ou renal, deve-se ter cautela na provisão de volumes excessivos de soluções que contêm sal. Em todo caso, a concentração de sódio deve ser monitorada a intervalos regulares, não inferiores a 4 horas, para evitar a correção muito rápida ou muito lenta, e os parâmetros volumétricos do FEC devem ser acompanhados para evitar a ocorrência de complicações hipervolêmicas.

Considerações especiais se aplicam aos estados hipertônicos associados ao diabetes descompensado com hiperglicemia (Cap. 229). Os casos incomuns de pacientes hospitalizados com hipernatremia hipervolêmica também necessitam de atenção especial e algumas vezes requerem a infusão contínua de diuréticos de alça associada à administração de soluções hipotônicas ou, em alguns casos, a formas extracorpóreas de remoção do sódio e da água, de maneira controlada, segura e cuidadosamente monitorada, de preferência em unidades de terapia intensiva.

A via de administração deve ser alterada de acordo com a resposta do paciente. Embora inicialmente as rotas parenteral ou enteral nasogástrica (gavagem) possam ser apropriadas quando houver comprometimento do estado neurológico do paciente, o tratamento subsequente pode ser constituído da simples ingestão dietética de água. Se o paciente estiver desperto e alerta e seus mecanismos de sede estiverem intactos, geralmente seu estado hipertônico será corrigido pela ingestão espontânea de líquidos por via oral.

Poliúria

A poliúria (Tabela 116-8), que é definida pelo volume de micção superior a 3 L/dia, deve ser diferenciada da frequência de micção, que pode ocorrer pela eliminação repetida de pequenas quantidades de urina, que totaliza um volume diário inferior. A poliúria ocorre quando os mecanismos de concentração da urina não são usados em qualquer período do dia (diurese aquosa) ou a excreção urinária de solutos é excessiva (diurese com excesso de solutos).

Tabela 116-8

Razões para poliúria

DIURESE AQUOSA
Diabetes insípido
Central (neurogênico)
Hereditário
Adquirido (p. ex., tumores, trauma, hipoxia)
Nefrogênicas
Hipercalcemia
Amiloidose
Medicamentos (p. ex., lítio, foscarnet, cidofovir, vaptanos)
Síndrome de Sjögren
Doença falciforme
Hereditária
Polidipsia
Primária (p. ex., hipotalâmico)
Psicogênica
DIURESE COM EXCESSO DE SOLUTOS
Sódio
Ingestão excessiva de sódio (oral, enteral, parenteral)
Desperdício de sódio renal (p. ex., tubulopatias hereditárias, nefrite intersticial, medicamentos natriuréticos)
Baseado em ânion (geralmente o sódio é o cátion associado)
Excreção de cloreto (p. ex., síndrome de Bartter, diurético de alça)
Excreção de bicarbonato (p. ex., bicarbonato exógeno, inibição de anidrase carbônica)
Glicose/Cetoácidos
Cetoacidose diabética
Síndrome hiperosmolar-hiperglicêmica
Glicosúria renal
Álcoois de açúcar
Carga externa (p. ex., manitol, glicerol)
Ureia
Carga exógena (p. ex., ureia, proteína, aminoácidos)
Fase diurética de lesão renal aguda
Diurese pós-obstrutiva
Estados hipercatabólicos
Guiados por hemoglobina/mioglobina (pós-rabdomiólise ou reabsorção de um hematoma)
Outras
Agentes de radiocontraste

Diurese de solutos

A poliúria associada a uma osmolalidade urinária de 300 mOsm/kg ou mais geralmente indica diurese de solutos (ou osmótica). Em uma dieta ocidental típica, a excreção de solutos (sobretudo sódio, potássio e ureia) é de 600 a 900 mOsm/dia. Por isso, o débito urinário normal máximo não pode ser superior a 3 L (= 900 mOsm/300 mOsm/kg). Assim, se o volume de urina exceder os 3 L/dia na presença de uma osmolalidade urinária superior a 300 mOsm/kg, existem solutos em excesso presentes na urina. Esses solutos em excesso podem ser eletrolíticos ou não. A diurese com excesso de solutos eletrolíticos geralmente ocorre em resposta à administração iatrogênica de grandes volumes de soluções que contêm eletrólitos, que são eliminados pelo rim através de mecanismos fisiológicos normais. A diurese com excesso de solutos não eletrolíticos (glicose ou ureia, resultando de hiperglicemia ou de ingestão aumentada de proteínas, respectivamente) é equivalente à diurese osmótica, na qual a presença de um soluto não eletrolítico e não reabsorvível no fluido tubular evita a reabsorção do sódio e de outros eletrólitos, bem como da água.

Diurese aquosa

Quando a poliúria está associada à osmolalidade urinária inferior a 250 mOsm/kg em 24 horas, é sugestiva de um defeito na habilidade da concentração da urina. Em alguns casos, esse defeito está associado a um estado mais geral de lesão renal intrínseca e pode ser parte de um quadro de lesão intersticial na doença renal crônica. Defeitos mais específicos na habilidade de concentração da urina são classificados na categoria de diabetes insípido (Cap. 225).

Tratamento

A partir do momento em que o paciente com poliúria é diagnosticado com uma diurese de solutos ou de água (Tabela 116-8), as manifestações clínicas e o tratamento serão aqueles da doença de base e as consequências das alterações no volume do FEC e na tonicidade são as mesmas anteriormente discutidas. Dependendo da natureza da ingestão de líquidos e dos medicamentos utilizados quando do aparecimento da poliúria, uma porcentagem significativa dos pacientes poliúricos apresentará alterações no sódio plasmático e no volume do FEC e deverá ter a causa de base tratada e as anomalias hídricas e eletrolíticas corrigidas. Assim, por exemplo, embora o tratamento anti-hiperglicêmico efetivamente corrija a diurese soluta e o estado poliúrico do diabetes melito descompensado, a correção inicial dos distúrbios eletrolíticos e do volume do FEC tem precedência (Cap. 229).

Referência de Grau A

A1. Prowle JR, Chua HR, Bagshaw SM, et al. Clinical review: volume of fluid resuscitation and the incidence of acute kidney injury—a systematic review. *Crit Care*. 2012;16:230.

A2. Roberts I, Blackhall K, Alderson P, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;11: CD001208.

A3. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367:1901–1911.

A4. Aliti GB, Rabelo ER, Clausell N. Aggressive fluid and sodium restriction in acute decompensated heart failure: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1058–1064.

A5. Paterna S, Fasullo S, Parrinello G, et al. Short-term effects of hypertonic saline solution in acute heart failure and long-term effects of a moderate sodium restriction in patients with compensated heart failure with New York Heart Association class III (Class C) (SMAC-HF Study). *Am J Med Sci*. 2011;342:27–37.

A6. Licata G, Tuttolomondo A, Licata A, et al. Clinical Trial: High-dose furosemide plus small-volume hypertonic saline solutions vs. repeated paracentesis as treatment of refractory ascites. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:227–235.

A7. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004.

A8. Udelson JE, Bilsker M, Hauptman PJ, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of tolvaptan monotherapy compared to furosemide and the combination of tolvaptan and furosemide in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail*. 2011;17:973–981.

A9. Ghali JK, Orlandi C, Abraham WT. The efficacy and safety of lixivaptan in outpatients with heart failure and volume overload: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:642–651.

Referências Gerais

1. Titze J, Dahlmann A, Lerchl K, et al. Spooky sodium balance. *Kidney Int*. 2014;85:759–767.
2. Schrier RW. Diagnostic value of urinary sodium, chloride, urea, and flow. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:1610–1613.
3. Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:37–47.
4. Neville KA, Sandeman DJ, Rubinstein A, et al. Prevention of hyponatremia during maintenance intravenous fluid administration: a prospective randomized study of fluid type versus fluid rate. *J Pediatr*. 2010;156:313–319.
5. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012;308:1566–1572.
6. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1527–1534.
7. Adrogue HJ, Madias NE. The challenge of hyponatremia. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1140–1148.
8. Lindner G, Funk GC. Hypernatremia in critically ill patients. *J Crit Care*. 2013;28:216.
9. Kovesdy CP, Lott EH, Lu JL, et al. Hyponatremia, hypernatremia, and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure. *Circulation*. 2012;125:677–684.
10. Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a systematic review. *Eur J Neurol*. 2014;21:1443–1450.
11. Hoorn EJ, Liamis G, Zietse R, et al. Hyponatremia and bone: an emerging relationship. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:33–39.
12. Lehrich RW, Ortiz-Melo DI, Patel MB, et al. Role of vaptans in the management of hyponatremia. *Am J Kidney Dis*. 2013;62:364–376.
13. Peri A. Clinical review: the use of vaptans in clinical endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1321–1332.

117

Distúrbios do potássio

Julian L. Seifter

Definição

A manutenção da concentração plasmática de potássio dentro de um intervalo estreito e normal, geralmente entre 3,5 e 5,0 mmol/L, é fundamental para a saúde. A *hipercalemia* diz respeito ao aumento da concentração plasmática de potássio, e a *hipocalemia,* à diminuição da sua concentração. No corpo humano, o potássio não se encontra distribuído do mesmo modo na água corporal total. Aproximadamente dois terços da água corporal são intracelulares e o potássio é o maior cátion dentro desse compartimento, atingindo concentrações tão elevadas quanto 140 mEq/L. Consequentemente, mais de 98% do potássio encontra-se dentro das células. Um *excesso* de reservas totais de potássio é menos comum do que a *depleção* de potássio, exceto quando existe comprometimento da função renal.

A discordância entre as reservas totais e a concentração plasmática pode causar hipercalemia, apesar de haver uma depleção de potássio, e hipocalemia, mesmo com excesso de potássio. A *adaptação* do potássio é definida pelas alterações nos mecanismos reguladores que ocorrem nos excessos ou nos *deficits* de potássio.

Epidemiologia

O potássio é onipresente nas fontes alimentares vegetais e animais, de modo que é difícil evitar o potássio. No entanto, os distúrbios do equilíbrio do potássio são comuns em pacientes hospitalizados e ambulatoriais. As dietas ricas em potássio e pobres em sódio estão associadas a pressões arteriais mais baixas e à diminuição do risco de doenças cardiovasculares, incluindo o acidente vascular cerebral. Em comparação, a hipocalemia está associada a uma mortalidade aumentada, especialmente em pacientes com doença cardíaca,[1] enquanto os pacientes em diálise com hipercalemia apresentam maior risco de mortalidade cardiovascular.[2] Diminuições ligeiras do potássio plasmático são observadas em atletas de alta competição saudáveis e durante uma gravidez normal. Os pacientes com doença renal crônica (Cap. 130) e diabetes insulinodependente (Cap. 229) apresentam uma tendência para a hipercalemia devido a dietas ricas em potássio ou ao tratamento com medicações que interferem com o equilíbrio do potássio. Jejum prolongado, doença gastrointestinal, diuréticos usados comumente e outras medicações podem causar hipocalemia. Algumas doenças renais, como a obstrução do trato urinário (Cap. 123), podem estar associadas a hipercalemia, enquanto outras, como a lesão renal por aminoglicosídeos, provocam hipocalemia. As doenças endócrinas, incluindo a insuficiência suprarrenal (Cap. 227), causam caracteristicamente hipercalemia, enquanto a hipocalemia é um achado comum em pacientes com adenomas suprarrenais produtores de aldosterona ou tumores com secreção ectópica de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH, do inglês, *adrenocorticotropic hormone*).

Biopatologia

Equilíbrio de Potássio

A maioria das células expressa sódio-potássio adenosina trifosfatase (Na^+, K^+-ATPase) na membrana plasmática celular e, como tal, usa energia metabólica sob a forma deATP para desenvolver gradientes de potássio e sódio. Como resultado, o potássio celular pode exceder as concentrações de potássio extracelular em 35 vezes. Os gradientes eletromecânicos estabelecidos permitem o normal funcionamento muscular e nervoso, bem como facilitam a entrada de nutrientes celulares e o transporte de solutos transcelular no intestino e no rim. A entrada de potássio nas células é equilibrada pela saída através de canais de potássio e de transportadores de modo regulado e coordenado.

A quantidade de potássio total é geralmente cerca de 50 mmol/kg de peso corporal, de modo que um indivíduo de 70 kg apresenta uma reserva de cerca de 3.500 mmol de potássio, a maioria no músculo esquelético. Por comparação, o líquido extracelular total, que corresponde a cerca de 20% do peso corporal total, ou a 14 L em uma pessoa de 70 kg, pode apresentar uma quantidade de potássio de apenas 50 a 60 mmol. Desse modo, a concentração extracelular ou plasmática de potássio reflete mal a quantidade de potássio corporal total. As alterações na distribuição entre as células e o líquido extracelular podem ocorrer rapidamente, em minutos, ao contrário do que acontece com o equilíbrio entre a ingestão de potássio da dieta e sua eliminação pelo organismo, que leva horas. A ingestão de potássio numa refeição pode ser igual a uma grande parte do potássio extracelular. Um consumo diário médio de 50 a 100 mmol causaria uma subida rápida da concentração extracelular de potássio após as refeições se não fosse a capacidade de o potássio se distribuir rapidamente do espaço extracelular para o espaço intracelular. O espaço intracelular, dado seu volume e conteúdo de potássio elevados, pode acomodar, ou tamponar, uma carga de potássio extra sem alterações significativas nas concentrações plasmática ou celular.

A Importância do Potássio

O potássio é essencial para várias funções corporais fundamentais, tais como as reações enzimáticas que regulam a síntese de proteínas e de glicogênio, o crescimento e a divisão celular. A habilidade das células em captar ou eliminar potássio contribui para a regulação do volume celular durante períodos de estresse osmótico. Nas células excitáveis, como os miócitos cardíacos, a relação entre as concentrações intra e extracelulares de potássio é fundamental para o estabelecimento do potencial de membrana de repouso. Devido à magnitude relativa das concentrações celulares e extracelulares, as maiores alterações percentuais tendem a ocorrer na concentração de potássio extracelular, que consequentemente apresenta o maior impacto nas propriedades elétricas transmembranares.

O potássio apresenta efeitos fundamentais em tecidos excitáveis, em especial no músculo cardíaco e esquelético. Uma concentração de potássio sérico baixa não apenas hiperpolariza a maioria das células, levando a um aumento do potencial em repouso, como também altera os canais de potássio necessários para a repolarização (Cap. 61). Assim, a hipocalemia diminui ou reduz a condução do potássio em alguns canais de potássio.

Por causa do aumento da condução do potássio, a hipercalemia antagoniza a normal despolarização lenta do tecido estimulador cardíaco, que está geralmente associada ao aumento da condução do potássio. Alguns agentes anestésicos despolarizantes musculares, como a succinilcolina, podem potencializar os efeitos da hipercalemia, como o faz a gentamicina, particularmente em pacientes com insuficiência renal.

O potássio é um importante osmol dos líquidos corporais tais como o sódio, sendo que as perdas de potássio obrigam o sódio a substituí-lo no espaço intracelular, resultando em hiponatremia (Cap. 116). A hipocalemia contribui para a hiponatremia associada aos diuréticos tiazídicos. As perdas isosmóticas combinadas de sais de potássio e de sódio na diarreia aquosa (Cap. 140) podem originar depleção de volume extracelular isotônico. Do mesmo modo, se o cloreto de potássio for adicionado ao soro isotônico, gera-se uma solução hipertônica, e o potássio pode entrar nas células trocando com o sódio, contribuindo, desse modo, para a hipernatremia.

O potássio é também um importante mediador local do tônus vascular nos leitos musculares. Durante o exercício, a concentração de potássio do líquido intersticial pode aumentar em 10 vezes, causando uma vasodilatação local para permitir uma maior entrega de sangue ao músculo em exercício, mas resultando também na despolarização do sarcolema que origina fadiga muscular. Muito pouco desse potássio entra no líquido extracelular total, de maneira que a hipercalemia grave não ocorre geralmente com o exercício. O atleta treinado desenvolve um aumento adaptativo da Na^+, K^+-ATPase para permitir uma reentrada eficiente de potássio nas células musculares. Por exemplo, os maratonistas experientes sabem que sua dieta deve fornecer as reservas de potássio adequadas para a resistência muscular, dado que um esforço físico extenuante em contexto de depleção de potássio pode originar rabdomiólise (Cap. 113).

A excreção de potássio[3] apresenta um ritmo circadiano. Esse ritmo parece ser um mecanismo de pró-regulação que antecipa o nível mais elevado de excreção urinária de potássio para coincidir com a ingestão de potássio na dieta. Essa relação provavelmente envolve a detecção de potássio ao nível gastrointestinal ou esplâncnico ou na circulação hepática.[4] Em indivíduos saudáveis, a excreção de potássio é maior durante o dia e pode aumentar várias vezes sem que ocorram alterações do nível de potássio sérico. Independentemente da aldosterona, a relação entre o aumento do potássio e a excreção de sódio pode justificar a associação benéfica das dietas ricas em potássio com pressões arteriais mais baixas. A distribuição do potássio nos espaços extracelulares e intracelulares também apresenta uma variação circadiana que pode contribuir para as variações diurnas nas arritmias cardíacas e para morte súbita em pacientes de risco.

Manipulação do Potássio Renal

No rim, a excreção de potássio começa com a filtração. Uma vez que a concentração extracelular de potássio é de cerca de 4 mmol/L e a de sódio é de 140 mmol/L, muito menos potássio do que sódio é filtrado (aproximadamente 3%). O túbulo proximal do rim reabsorve passivamente o potássio, principalmente pela via paracelular, durante a reabsorção de sódio e água. No ramo ascendente espesso da alça de Henle, o potássio é reabsorvido pelo cotransportador de 2-cloreto-sódio-potássio (NKCC) apical e, como o cálcio e o magnésio, pela reabsorção paracelular de cátions. O último mecanismo é uma consequência do lúmen eletropositivo criado pela reciclagem de potássio da célula para o lúmen através dos canais de potássio da medula renal externa (ROMK). O potássio que é reabsorvido na porção ascendente espessa reentra no líquido tubular que é segregado para a porção descendente delgada, num processo conhecido como reciclagem medular de potássio. As concentrações de potássio intersticiais elevadas resultantes podem potencializar a excreção de potássio pelo ducto coletor medular através da limitação do seu escoamento (*backleak*). O amônio luminal (NH_4^+) pode substituir o potássio na porção espessa de NKCC; a elevação resultante nas concentrações de fluido intersticial medular de NH_4^+ aumenta a excreção ácida total do ducto coletor medular. Em estados hipercalêmicos, menos NH_4^+ aparece na urina, pois a alta concentração de potássio luminal compete com o NH_4^+ para a reabsorção na porção espessa. Como resultado, a acidose metabólica pode ocorrer em estados que cursem com hipercalemia, sendo que a redução dos níveis elevados de potássio plasmático ajuda a tratar a acidose.

Na hipocalemia, seja pela acidose intracelular do túbulo proximal ou por outros mecanismos, a concentração de glutaminases aumenta e mais amônia é produzida. Essa amônia aumenta as concentrações no fluido intersticial medular, elevando, portanto, a eliminação ácida. A produção de amônio na hipocalemia é considerada uma adaptação que permite que o potássio seja reabsorvido enquanto o NH_4^+ acompanha os ânions excretados na urina. Esse aumento na produção de amônia pode ter um efeito deletério, já que pode contribuir para a nefrite tubulointersticial crônica associada à hipocalemia crônica.

Quando o fluido tubular alcança o túbulo distal e o ducto coletor, mais de 90% do potássio foi reabsorvido. Na depleção de potássio, um aumento na membrana apical de potássio-hidrogênio ATPase (H^+, K^+-ATPase) do ducto coletor de célula intercalada permite a remoção quase que completa do potássio da urina. Porém, a reabsorção de potássio raramente é tão completa quanto a do sódio. É incomum observar concentrações urinárias de potássio inferiores a 5 a 10 mmol/L. Quando o potássio da alimentação é abundante, a reabsorção de cerca de 90% do potássio filtrado pelo néfron distal e proximal é seguida por sua secreção.

A secreção de potássio ao nível do ducto coletor cortical (E-Fig. 117-1), que pode variar de acordo com a necessidade em cerca de 400%, é controlada por três mecanismos principais: (1) desenvolvimento de uma diferença de potencial transepitelial lúmen-negativa que cria uma força a favor da secreção luminal de potássio, (2) regulação de canais de potássio secretores localizados na membrana apical, e (3) dependência do fluxo de líquido tubular. O potássio urinário reflete intimamente o potássio secretado pelo néfron distal.

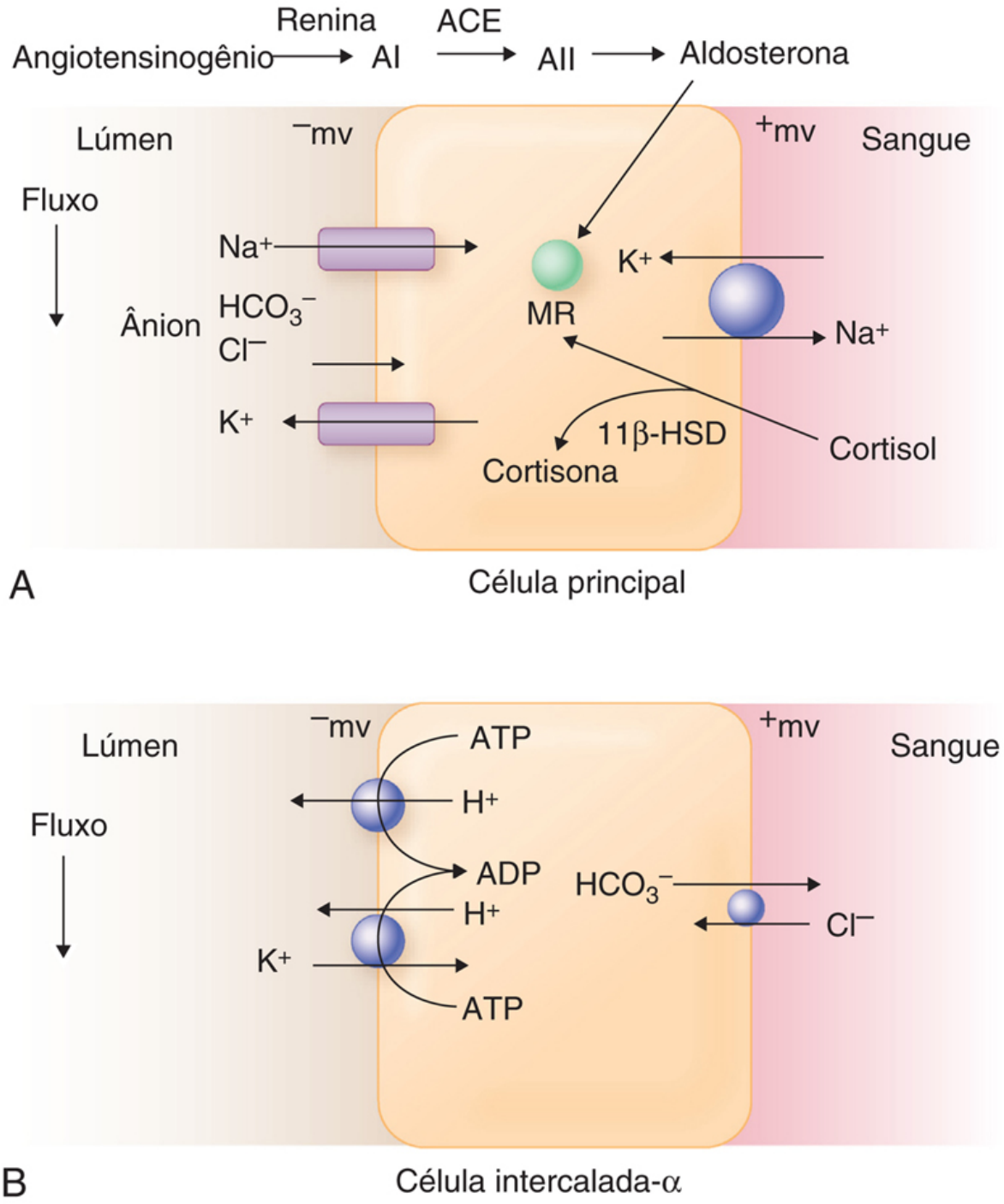

E-FIGURA 117-1 **Dois tipos celulares no ducto coletor cortical.**

A, As células principais fazem a mediação da reabsorção de sódio (Na^+) energizada pela bomba basolateral de Na^+/K^+. A entrada pelo lúmen é feita através do canal epitelial de Na^+ (ENaC), que carrega o lúmen negativamente (–mv). Esta voltagem transepitelial estimula a secreção de potássio (K^+) através de canais ROMK (do inglês, *renal outer medullary potassium*). Ânions reabsorvíveis como o cloreto (Cl^-) diminuem a negatividade do lúmen e a secreção de K^+. O bicarbonato (HCO_3) possui um efeito sobre o aumento da secreção de K^+. Altas taxas de fluxo aumentam a secreção de K^+, ativando grandes canais de K ou maxi-K e evitando o desenvolvimento de altas concentrações de K^+ no lúmen. Os efeitos do eixo renina-angiotensina-aldosterona são demonstrados: aumento da ativação de receptor de mineralocorticoide (MR) aumenta ENaC, a bomba de Na^+/K^+ e os canais de K^+, aumentando assim reabsorção de Na^+ e a secreção de K^+. O cortisol também aumenta a atividade do MR, mas é inativado pela enzima desidrogenase 11β-hidroxiesteroide (11β-HSD). AI = angiotensina I; AII = angiotensina II; ECA = enzima conversora de angiotensina; mv = milivolts. **B**, Células intercaladas são células ricas em anidrase carbônica que secretam ácido e reabsorvem HCO_3^-. A ATPase H^+ secreta H^+ de um modo favorecido pelo o lúmen negativamente carregado juntamente com o efeito da reabsorção de Na^+, estimulada pela aldosterona nas principais células vizinhas. A K^+/H^+-ATPase é uma bomba eletroneutra. O trocador K^+/H^+, reabsorvendo K^+, é importante nos estados de depleção de potássio quando K^+ urinário está reduzido. Células intercaladas também possuem grandes canais apicais de potássio, indicando um papel na secreção de K^+. ADP = difosfato de adenosina; ATP = trifosfato de adenosina.

O Paradoxo da Aldosterona

A visão tradicional sobre a regulação da secreção de potássio e, consequentemente, excreção tem-se concentrado no papel central da aldosterona, um hormônio esteroide sintetizado e segregado pela zona glomerular do córtex suprarrenal.[5] A aldosterona é estimulada pela angiotensina II, predominantemente nos estados de renina elevada, como na depleção de volume extracelular, e de forma independente por uma carga de potássio em geral a partir de um excesso de potássio da dieta. Os efeitos renais da aldosterona evidenciam sobreposição de funções que conservam o sódio e eliminam o potássio. Segundo aquilo que tem sido chamado de *paradoxo da aldosterona*, o rim pode prevenir as perdas indesejáveis de potássio quando a retenção de sódio é necessária para manter o volume extracelular (o estímulo da angiotensina II) e pode também impedir a retenção indesejada de sódio enquanto mantém o equilíbrio de potássio normal quando o estímulo da aldosterona é uma carga de potássio. O mecanismo de retrorregulação que associa a aldosterona com o potássio sérico é importante na regulação do grau de perdas de potássio na urina. Por exemplo, o hiperaldosteronismo resulta em perdas de potássio e a hipocalemia resultante reduz a produção de aldosterona e as consequentes perdas de potássio. A

hipercalemia apresenta um efeito oposto: é um importante estímulo da síntese de aldosterona e da sua liberação. Assim, com a expansão de volume e redução da angiotensina II, a subida do potássio estimula a liberação de aldosterona da zona glomerular do córtex suprarrenal, permitindo, desse modo, que o potássio seja secretado para a urina.

Mecanismo de Reabsorção de Sódio e Forças Eletroquímicas

O principal local regulador da secreção de potássio encontra-se no néfron distal sensível à aldosterona, que é composto pelo túbulo convoluto distal terminal, bem como pelas células principais do túbulo conector e ducto coletor cortical. A aldosterona regula a reabsorção de sódio nesses segmentos: pelo cotransportador NaCl no túbulo convoluto distal terminal e túbulo conector, e pelo canal de sódio epitelial apical (ENaC) nas células principais do túbulo conector e ducto coletor cortical. O cotransportador de NaCl sensível às tiazidas é independente da aldosterona no túbulo convoluto distal inicial.

Para otimizar a secreção de potássio, o sódio precisa ser entregue em grandes quantidades (dependendo da taxa de fluxo e da concentração de sódio no líquido tubular) para promover a reabsorção de sódio através do ENaC nas células principais. Nos estados pré-renais graves de avidez pela reabsorção de sódio, incluindo os estados hipovolêmicos, a síndrome hepatorrenal e a insuficiência cardíaca grave, a entrega de sódio a partir de locais mais proximais pode limitar a taxa de secreção de potássio. Assumindo que a entrega de sódio não é limitante, a reabsorção do cátion sódio cria uma diferença de potencial transepitelial com polo negativo no lúmen. A aldosterona afeta a diferença de potencial transepitelial de várias formas. O receptor intracelular do mineralocorticoide funciona de modo a aumentar a atividade e a densidade do ENaC e da Na^+, K^+-ATPase basolateral. O cortisol, que está normalmente presente em maior concentração do que a aldosterona, apresenta uma afinidade semelhante pelo receptor da aldosterona e pode, portanto, aumentar a atividade do ENaC. Contudo, a enzima 11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 está presente nas células principais e converte o cortisol em cortisona inativa.

A reabsorção de sódio depende das baixas concentrações de sódio intracelular que resultam da Na^+, K^+-ATPase, dependente de energia, presente na membrana basolateral. Tanto a concentração aumentada de Na^+ intracelular quanto o K^+ extracelular também podem estimular a Na^+, K^+-ATPase. A entrada aumentada de Na^+ por um mecanismo apical aumenta a Na^+, K^+-ATPase, trazendo, desse modo, mais potássio para o interior das células para secreção transepitelial, independentemente da aldosterona. Contudo, as cargas orais de potássio ao nível do intestino podem aumentar a secreção de potássio sem incrementos prévios do potássio plasmático.

A maior parte do potássio que entra nas células principais a partir do líquido extracelular através da Na^+, K^+-ATPase é secretado no lúmen devido à voltagem transepitelial com polo negativo ao nível luminal. Algum K^+ é posteriormente reciclado de volta para o líquido extracelular através de mecanismos de transporte basolaterais ou após secreção para o lúmen do ducto coletor cortical, reabsorvido de novo para o sangue através da H^+, K^+-ATPase das células intercalares vizinhas.

Papel dos Canais Secretores de Potássio e Taxa de Fluxo Tubular

A secreção de potássio otimizada necessita de um funcionamento adequado de vários tipos de canais secretores de potássio nas membranas luminais das células distais dos néfrons. Existem dois canais de potássio principais nas membranas apicais das células do ducto coletor.

O canal de potássio da medula renal externa (ROMK), que se localiza na membrana apical da célula principal do túbulo conector e ducto coletor cortical, é sensível à aldosterona, está aumentado com as cargas de potássio alimentar e é, provavelmente, responsável pela secreção constitutiva de potássio em condições basais. O ROMK é sintetizado de novo e sofre uma reciclagem aumentada para a membrana apical sob o controle da aldosterona. A célula principal é também responsável pela reabsorção da água mediada pela vasopressina. Os fatores que regulam os canais ROMK incluem o hormônio antidiurético (ADH) e o pH intracelular. O aumento da atividade do canal ROMK em resposta ao ADH, combinado com o efeito do ADH no aumento do ENaC e do fluxo osmótico da água, permite a existência da maior concentração possível de potássio na urina com o baixo fluxo tubular que acompanha a antidiurese. Quando o ADH está suprimido, as concentrações luminais de potássio são inferiores, favorecendo, desse modo, os gradientes para a secreção de potássio, mas a atividade do ROMK está reduzida devido ao ADH reduzido. A acidificação celular inibe a secreção de potássio através de um efeito no ROMK, originando, assim, um mecanismo renal para diminuir a secreção de potássio eletrogênica quando a secreção de prótons é necessária nas situações de acidose metabólica e respiratória. Na alcalose, a atividade do ROMK está aumentada, favorecendo a secreção aumentada de potássio, mas o resultado pode ser uma perda significativa de potássio.

Outros canais de potássio, conhecidos por maxi-K ou canais grandes de K, são proeminentes nas células principais e nas células intercalares do ducto coletor cortical, implicando, dessa forma, que as células intercalares tenham também um papel na secreção de potássio. Os canais grandes de K são altamente regulados pela taxa de fluxo do líquido tubular. Um mecanismo pelo qual a taxa de fluxo influencia este canal secretor de potássio é através da deformação induzida pelo fluxo dos cílios primários da célula principal, que leva ao aumento secundário do cálcio celular, apresentando efeitos diretos e indiretos para aumentar a secreção de potássio pelos canais grandes de K.

Mecanismos de Excreção e Função Normal

Dado que o local principal da regulação da secreção de potássio situa-se no néfron distal sensível à aldosterona, os mecanismos de transporte do Na^+ e do K^+ em cada um desses tipos de célula são fundamentais para o papel atribuído a uma rede de proteinas quinases, incluindo asquinases "sem lisina" ou WNK no paradoxo da aldosterona. Note que a aldosterona regula a reabsorção de sódio em todos os segmentos: cotransportador NaCl no túbulo convoluto distal terminal e no túbulo conector e o ENaC no túbulo conector e células principais do ducto coletor cortical. O ROMK aumenta sob a aldosterona no ducto coletor cortical.

Na hipovolemia, a reabsorção de sódio é aumentada pela angiotensina II no túbulo proximal, no túbulo convoluto distal inicial e terminal e no túbulo conector, de modo que muito pouco sódio chega às células principais do ducto coletor cortical. As perdas de potássio são minimizadas devido à diminuição da entrega de sódio e a uma troca induzida pela angiotensina II envolvendo as quinases WNK que diminuem a atividade do ROMK. Embora a aldosterona continue a ativar o ENaC das células principais, a diminuição da entrega de sódio e a secreção de potássio diminuída (que favorece a reabsorção de cloro) permitem uma maior reabsorção de NaCl enquanto limitam a reabsorção de potássio.

Quando a aldosterona está presente na ausência da angiotensina II, como acontece em uma carga de potássio, não existe estimulação prévia da reabsorção de sódio, de modo que a entrega de sódio aos segmentos do néfron distal terminal sensível à aldosterona que contêm o ROMK, o cotransportador NaCl e o ENaC está aumentada. Na ausência de angiotensina II, a rede de proteínas quinases WNK favorece o aumento dos ROMK, enquanto a aldosterona aumenta a atividade do ENaC. O resultado favorece a secreção de potássio, mas a reabsorção global de sódio não está aumentada porque a entrega aumentada de NaCl vinda do néfron proximal compensa o aumento da reabsorção de sódio pelos ENaC.

Equilíbrio Interno de Potássio e Distúrbios Associados

Devido à demora de horas antes que a excreção renal compense a ingestão dietética, e uma vez que o potássio primeiro adentra no fluido extracelular a partir do trato gastrointestinal, é fundamental que o processo de tamponamento celular seja eficaz (Tabela 117-1). Essencialmente, aumentos pós-prandiais no potássio sanguíneo são minimizados antes que o potássio seja eliminado do organismo. Um fator principal dessa regulação após as refeições é a alça de *feedback* que envolve a insulina e o potássio. Um aumento no potássio sérico estimula a liberação de insulina das células β das ilhotas pancreáticas. A insulina aumenta a captação de potássio pelas células, principalmente as musculares, independentemente de seus efeitos na captação de glicose. De forma aguda, a absorção de potássio resulta principalmente do aumento da atividade da Na^+, K^+-ATPase, enquanto cronicamente verifica-se um aumento da sua densidade na membrana plasmática dessas células.

Tabela 117-1

Fatores que regulam o equilíbrio interno de potássio

Ritmo circadiano
Insulina
Atividade dos β-adrenérgicos
Equilíbrio acidobásico
Magnésio
Aldosterona
Osmolalidade
Hormônio da tireoide
Potássio extracelular
Sódio intracelular

Outro importante mecanismo regulador da distribuição de potássio entre os espaços extracelulares e celulares envolve o sistema simpático-suprarrenal. A ativação de β-adrenérgicos, especialmente através de β_2-receptores, aumenta a captação de potássio nos músculos e nas células de gordura. Como com a insulina, a captação de potássio é a consequência do aumento da atividade da Na^+, K^+-ATPase associada ao aumento intracelular do monofosfato cíclico de adenosina. O efeito adrenérgico é importante para a regulação da concentração sérica de potássio durante o exercício e é independente do efeito adicional que as catecolaminas podem exercer sobre a glicose sanguínea com os aumentos esperados da insulina. Em um atleta treinado, um aumento crônico da concentração de Na^+, K^+-ATPase nas membranas celulares pode causar uma diminuição transitória dos níveis séricos de potássio após o exercício. Por outro lado, um estresse grave pode contribuir para a hipocalemia por meio de efeitos β_2 diretos e da ação da insulina secundária ao aumento da glicemia.

A fenilefrina, um agonista α-adrenérgico, aumenta o potássio sérico. De maneira importante, a epinefrina, que também possui efeitos α-adrenérgicos, está associada a um aumento transitório da liberação de potássio do fígado antes de um período mais prolongado de diminuição do potássio sérico mediado pelo β_2-receptor.

A acidose metabólica aumenta o nível de potássio mais do que a acidose respiratória; tanto a alcalose metabólica quanto a alcalose respiratória diminuem o nível de potássio. A acidose metabólica devido ao aumento do hiato aniônico (*anion gap*) não aumenta o nível de potássio, provavelmente por causa do movimento do ácido orgânico (p. ex., o lactato) das células para o espaço extracelular com seu próton acompanhante. Entretanto, a ingestão de sais de cloreto exerce um efeito mais profundo no nível de potássio, já que o cloreto é restrito ao espaço extracelular e os prótons entram nas células em troca da saída do cátion de potássio. A ingestão excessiva de sais de cloreto de arginina e lisina está associada à acidose hipercalêmica. O ácido ε-aminocaproicofoi também associado à hipercalemia; acredita-se que esse ácido seja trocado pelo potássio celular, assim como os outros aminoácidos catiônicos.

Da mesma maneira como os diversos distúrbios simultâneos do equilíbrio acidobásico levam a um nível de pH sanguíneo único, muitos processos que afetam a concentração de potássio também podem ser concomitantes. A acidose metabólica pode estar associada às perdas urinárias ou diarreicas de potássio de tal forma que a concentração deste elemento seja baixa, e não alta. A acidose metabólica em um indivíduo diabético pode estar associada à deficiência de insulina e à insuficiência renal; o nível de potássio plasmático pode estar elevado, apesar das maiores perdas urinárias de origem osmótica de potássio e depleção total de potássio corporal.

Outros fatores hormonais que atuam sobre a homeostase do potássio são o hormônio tireoidiano e o hormônio do crescimento, mas os pacientes acometidos por alterações na regulação desses hormônios não costumam ter significativas mudanças nas concentrações sanguíneas do potássio. Alguns pacientes com hipertireoidismo podem apresentar hipocalemia branda, talvez relacionada ao aumento da atividade simpática. Os estados de crescimento são associados a maiores necessidades de potássio; por exemplo, na gravidez normal, a concentração de potássio materna pode cair conforme o feto se desenvolve.

A hipomagnesemia frequentemente acompanha a hipocalemia. Tanto o magnésio quanto o potássio são encontrados predominantemente nas células, mas a Na^+, K^+-ATPase necessita de magnésio para funcionar. Se há deficiência de magnésio, o potássio se distribui mais pelo fluido extracelular, mascarando, assim, o grau de deficiência de potássio. Além disso, a deficiência de magnésio leva à perda renal de potássio; então, até que o magnésio seja reposto, a depleção de potássio é de difícil correção.

Equilíbrio Externo de Potássio e Doenças Associadas

Normalmente, não mais do que 10% a 20% da excreção total de potássio é feita pelo trato gastrointestinal; mas, na insuficiência renal, a excreção colônica deste elemento é aumentada, principalmente por meio da elevação, induzida pelo potássio, da atividade da Na^+, K^+-ATPase epitelial e da aldosterona. Na insuficiência renal, os mecanismos normais de distribuição de potássio adquirem maior importância.

Algumas condições que causam as maiores perdas gastrointestinais de potássio são as diarreias secretoras do cólon, as infecções e o uso de laxantes. As doenças do intestino delgado, que podem levar à eliminação de grandes quantidades de fezes líquidas com baixa concentração de potássio, geram gradientes favoráveis de grande secreção de potássio pelo cólon. Uma síndrome de diarreia aquosa e hipocalemia está associada à ocorrência de tumores neuroendócrinos (Cap. 195) que secretam peptídeos intestinais vasoativos. A secreção rectossigmoide de potássio pode resultar em perdas particularmente altas de potássio, e a deficiência de potássio é vista em pacientes com ureterossigmoidostomias. O potássio pode ser perdido de várias formas, incluindo a sudorese e salivação excessivas, o vômito e a diarreia.

O potássio pode ser perdido pelo vômito ou a diarreia. As perdas urinárias podem exceder a ingestão nas doenças tubulares renais, quando uma quantidade excessiva de produtos osmóticos ou aniônicos é excretada na urina, ou em pacientes usando diuréticos.

É incomum que a hipercalemia seja causada pela ingestão excessiva de potássio, a não ser que o paciente tenha uma doença renal. Porém, os pacientes que apresentam hemólise brusca, hemorragia interna ou rabdomiólise, principalmente se a hemoglobinúria ou a mioglobinúria causarem insuficiência renal aguda, podem desenvolver rapidamente uma hipercalemia potencialmente fatal devido à rápida liberação dos estoques celulares de potássio.

Manifestações clínicas

Hipocalemia

As manifestações clínicas da depleção de potássio são hipertensão, diminuição do crescimento, e sintomas musculares como fraqueza, câibras, fasciculações e até mesmo paralisia. Em casos graves, o diafragma pode ser paralisado, levando à insuficiência respiratória. As arritmias cardíacas são um componente fundamental dos estados de baixa concentração de potássio e são usualmente observadas quando a concentração sérica deste elemento cai para menos de 3 mmol/L ou quando há isquemia, hipercalcemia e/ou uso de medicamentos como a digoxina. Um paciente que apresenta níveis de potássio cronicamente baixos (p. ex., devido ao uso de diuréticos) pode estar particularmente vulnerável às taquiarritmias ventriculares e supraventriculares durante os períodos de estresse, como nos traumas encefálicos ou na síndrome coronariana aguda, para a qual a isquemia cardíaca também contribui. A fase de repolarização cardíaca prolongada da hipocalemia é responsável pelos achados eletrocardiográficos característicos de ondas T largas e achatadas. As ondas U também são indicativas de retardo na repolarização (Fig. 117-1). No intestino, a hipocalemia pode causar paralisia do íleo, o que pode interferir na reposição oral. A hipocalemia pode causar fraqueza aguda da musculatura esquelética e até mesmo paralisia.

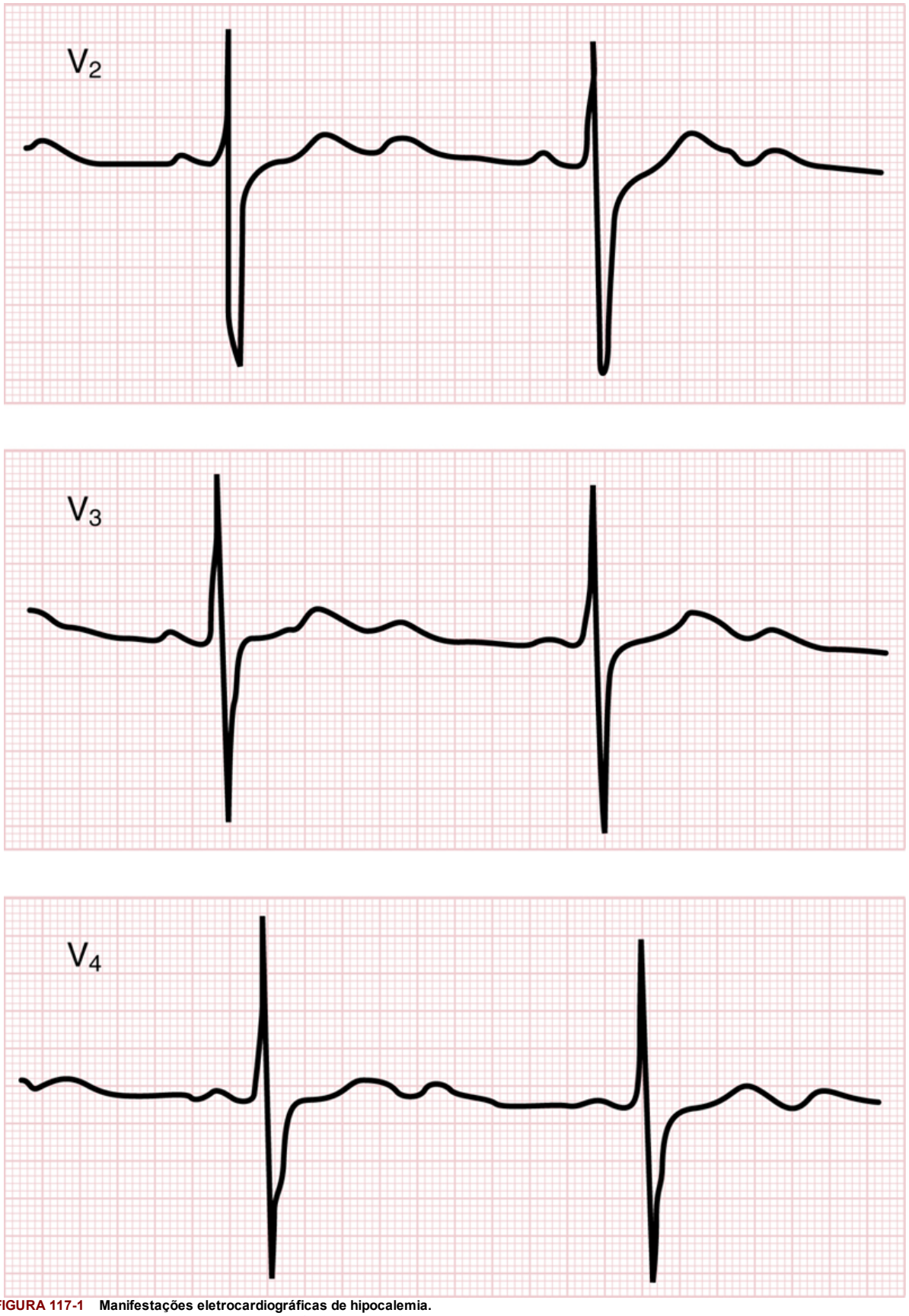

FIGURA 117-1 Manifestações eletrocardiográficas de hipocalemia.
A concentração de potássio sérico era de 2,2 mEq/L. O segmento ST está prolongado, principalmente devido à onda U após a onda T, e a onda T está aplanada.

Além desses efeitos sistêmicos da perda da homeostase do potássio, o rim é particularmente sensível à sua depleção. Mudanças estruturais nos glomérulos e nos túbulos levam a uma diminuição da filtração glomerular, ao aumento da amoniagênese no túbulo proximal, ao aumento da reabsorção de bicarbonato e à excreção ácida, causando, desse modo, alcalose metabólica. Uma doença como o diabetes insípido nefrogênico surge quando a depleção de potássio diminui a expressão de canais de água dependentes de vasopressina (aquaporina 2) no lúmen das membranas plasmáticas do ducto coletor. A hipocalemia diminui a secreção de insulina e pode estar associada à intolerância à glicose.

Hipercalemia

Na hipercalemia, um efeito despolarizante no potencial de membrana em repouso e a condutância do canal de potássio aumentada levam às mudanças eletrocardiográficas clássicas de ondas T com picos hiperagudos associados à rápida repolarização (Fig. 117-2). A hipercalemia comumente causa bradicardia sinusal. O bloqueio cardíaco, a perda de ondas P no eletrocardiograma e os intervalos QRS prolongados são vistos na hipercalemia grave, geralmente com valores acima de 6 mmol/L. O eletrocardiograma, porém, não é um indicador sensível da hipercalemia grave e pode ocorrer parada cardíaca sem aviso prévio. Assim como a hipocalemia, a hipercalemia grave pode causar paralisia da musculatura esquelética; diferentemente da paralisia hipocalêmica, ela é de natureza ascendente.

Derivação V_3

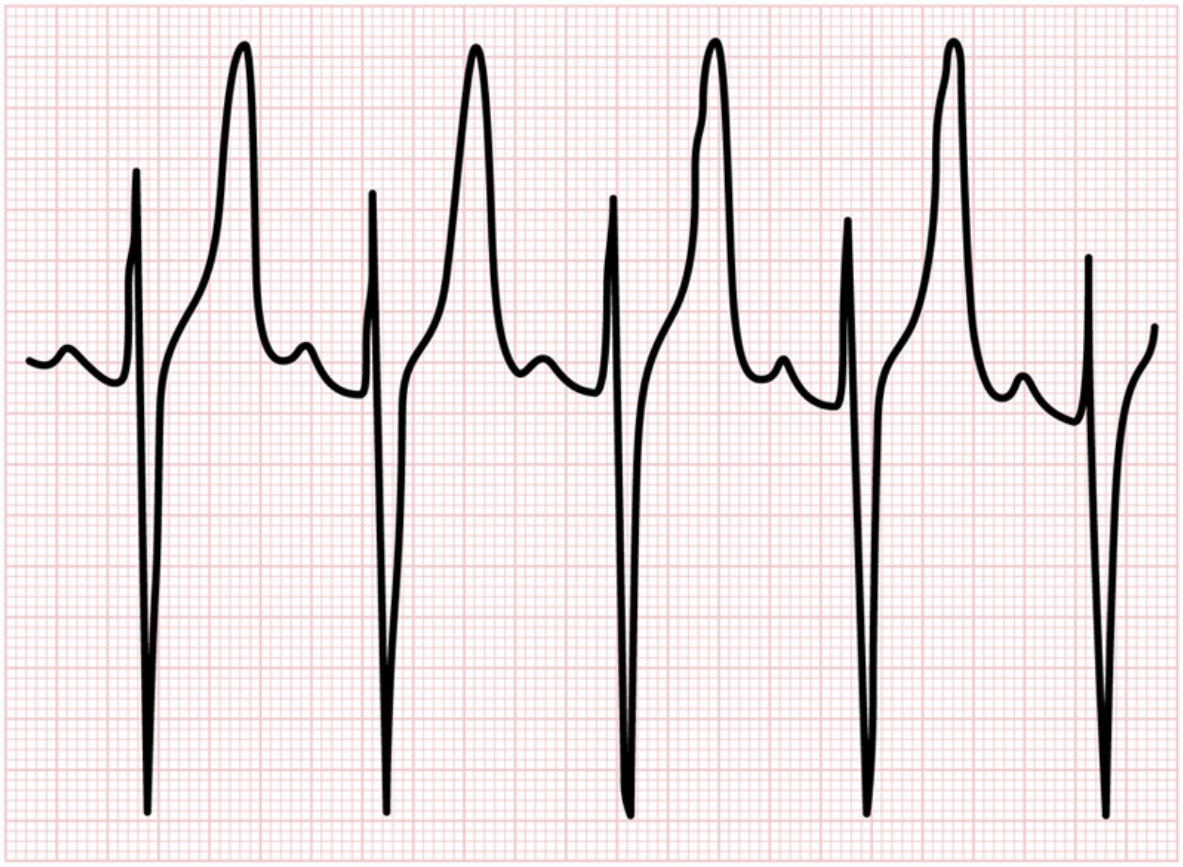

A

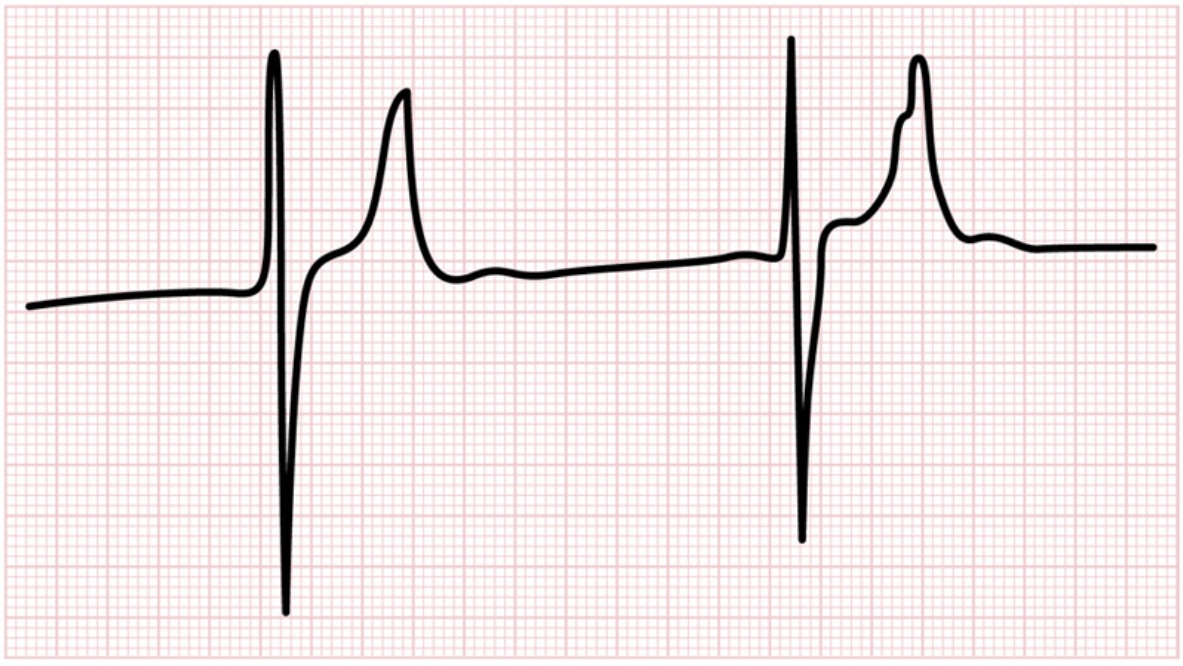

B

C

FIGURA 117-2 Efeitos da hipercalemia progressiva no eletrocardiograma.

Todas as ilustrações dizem respeito à derivação V_3. **A,** Concentração sérica de potássio ($[K^+]$)=6,8 mEq/L; observe as ondas T espiculadas num traçado em ritmo sinusal. **B,** Concentração sérica $[K^+]$=8,9 mEq/L; observe as ondas T espiculadas e a ausência de ondas P. **C,** Concentração sérica $[K^+]$ >8,9 mEq/L; note as ondas sinusais clássicas com onda P ausente, prolongamento acentuado do complexo QRS e ondas T espiculadas.

Diagnóstico

A primeira indicação de um transtorno no equilíbrio de potássio é geralmente uma concentração de potássio sérica anormal obtida como parte de uma avaliação laboratorial, não devido à suspeita de um nível anormal de potássio.[6] Quando a concentração de potássio está elevada, é imperativo excluir artefatos comuns, conhecidos como pseudo-hipercalemia. A hemólise no tubo de ensaio é um artefato comum; em casos de hemólise induzida pelo frio (Cap. 161), é importante coletar o sangue e deixá-lo coagular em um ambiente aquecido. Alguns pacientes têm pseudo-hipocalemia resultante de alta contagem de plaquetas, geralmente em mais de 1 milhão/μL, ou de leucemia mielogênica (Caps. 183 e 184); nesses casos, o potássio é liberado durante a formação do coágulo no tubo de ensaio. Os níveis de potássio sérico devem estar na faixa de normalidade. Às vezes, o nível de potássio sérico pode estar elevado devido à isquemia local relacionada à aplicação de torniquete e ao cerrar do punho.

Um histórico médico detalhado deve focar na medicação, histórico familiar e fontes de excesso ou perda de potássio. Um exame físico completo deve ser feito, com particular atenção aos valores da pressão arterial sistêmica, ao estado do volume extracelular, ao ritmo e à frequência cardíaca, ao tônus muscular e aos reflexos.

Os testes laboratoriais devem incluir um hemograma completo, além dos níveis séricos de sódio, cloreto, bicarbonato, creatinina e ureia sanguínea. Em casos mais sérios, gasometria arterial e níveis de creatina quinase e magnésio devem ser obtidos. Um eletrocardiograma de 12 derivações também deve ser realizado.

Espera-se encontrar um baixo nível de potássio urinário na hipocalemia. Em um paciente hipocalêmico, uma concentração urinária de potássio maior que 30 mEq/L sugere perda renal, enquanto as perdas extrarrenais são frequentemente refletidas por concentrações urinárias de potássio menores que 20 mEq/L. Em um estado de excesso de potássio, a excreção urinária de potássio deve exceder cerca de 35 mEq/L, a menos que sua subexcreção tenha sido a causa da hipercalemia. Um nível alto de aldosterona causa uma alta razão de potássio para sódio, enquanto o hipoaldosteronismo causa o contrário.

Transtornos Hipocalêmicos

A causa mais comum de hipocalemia (Tabela 117-2) na prática médica é o uso de diuréticos tiazidas ou diuréticos de alça.[7] Os pacientes podem ter pressão baixa, normal ou alta, dependendo do estado do volume e de se os diuréticos foram prescritos para hipertensão ou insuficiência cardíaca. As causas agudas mais comuns de hipocalemia são diarreia e vômitos.

Tabela 117-2

Causas da hipocalemia e do aumento da excreção de potássio

CAUSAS DO AUMENTO NA EXCREÇÃO DE K^+ E DA HIPOCALEMIA	RENINA	ALDOSTERONA	VOLUME EXTRACELULAR OU PRESSÃO SANGUÍNEA	ESTADO ACIDOBÁSICO
ENaC aumentado: síndrome de Liddle	Baixa	Baixa	Alto	Alcalose
Diminuição de β-hidroxiesteroide desidrogenase: aparente excesso mineralocorticoide, alcaçuz	Baixa	Baixa	Alto	Alcalose
Tumor suprarrenal ou hiperplasia	Baixa	Alta	Alto	Alcalose
ACTH ectópico; síndrome de Cushing	Baixa	Baixa	Alto	Alcalose
Hiperplasia suprarrenal congênita	Baixa	Alta	Alto	Alcalose
Estenose da artéria renal unilateral	Alta	Alta	Alto	Alcalose
Tumor de secreção de renina	Alta	Alta	Alto	Alcalose
Diuréticos:				
Tiazidas	Alta	Alta	Baixo	Alcalose
Furosemida	Alta	Alta	Baixo	Alcalose
Acetazolamida	Alta	Alta	Variável	Acidose
Síndrome de Bartter	Alta	Alta	Baixo	Alcalose
Síndrome de Gitelman	Alta	Alta	Baixo	Alcalose
Síndrome de Fanconi	Alta	Alta	Baixo	Acidose
ATR distal	Alta	Alta	Baixo	Acidose

ACTH = hormônio adrenocorticotrópico; ATR = acidose tubular renal; ENaC = canal de Na^+ epitelial.

Síndromes Hipocalêmicas Hipertensivas

Se as células principais renais desenvolverem um gradiente elétrico transepitelial que seja mais negativo no lúmen do que o necessário para manter o equilíbrio de potássio, o desperdício de potássio urinário, inadequado para o nível de potássio sanguíneo, ocorre. Como um aumento paralelo na secreção de H^+ irá ocorrer, é comum ver uma alcalose metabólica concomitante. Se a anomalia está relacionada a um aumento primário da reabsorção de sódio, a hipertensão ou a expansão do volume extracelular também se desenvolverão.[8]

A avaliação dos níveis de renina plasmática e de aldosterona pode ajudar a distinguir diagnósticos específicos (Tabela 117-2).[9] O hiperaldosteronismo primário está associado a baixos níveis de renina devido à expansão volêmica. Se for corrigido para o potássio plasmático, uma razão de aldosterona para renina de 30:1 sugere um tumor cortical suprarrenal primário (aldosteronoma) ou hiperplasia (Cap. 227). Contudo, essas razões devem ser usadas com cautela, e o valor absoluto da aldosterona é importante, especialmente quando os valores de renina e de aldosterona estão diminuídos. A oferta tubular de grandes quantidades de cloreto de sódio em uma

configuração de expansão de volume e aldosterona não suprimível resulta em hipocalemia, que melhora após a restrição de sódio e piora com a administração de salina intravenosa. Na hiperplasia suprarrenal congênita (Cap. 227), tal como a deficiência de 11β-hidroxilase, a alcalose hipocalêmica é associada a um excesso de produção andrógena. Em pacientes com tumores que secretam renina ou com estenose arterial renal unilateral, altos níveis de renina estimulam a secreção de angiotensina e então de aldosterona, com um resultante aumento na reabsorção de sódio, hipertensão e alcalose metabólica hipocalêmica.

Em alguns pacientes com superprodução de ACTH, como na produção ectópica do pulmão e outros tumores malignos (Cap. 179), o cortisol pode devastar o receptor de aldosterona e causar alcalose hipocalêmica hipertensiva. O paciente pode não apresentar sinais de síndrome de Cushing, a menos que a síndrome seja prolongada. No aldosteronismo remediável por glicocorticoides, que é um transtorno familiar no qual episódios de hipocalemia e hipertensão se desenvolvem, uma duplicação do gene quimérico pareia o promotor de resposta de ACTH 11β-hidroxilase para a região codificante da aldosterona sintase.

O ácido glicirrízico, que é encontrado em alcaçuz ou anisete, inibe a enzina renal 11β-hidroxiesteroide desidrogenase, e, portanto, causa hipocalemia, alcalose metabólica e hipertensão. Uma doença genética rara, chamada síndrome do excesso aparente de mineralocorticoides, produz o mesmo efeito em decorrência da deficiência de 11β-hidroxiesteroide desidrogenase. A síndrome produz uma alta taxa de cortisol para cortisona; como resultado, a renina e aldosterona são suprimidas pela expansão de volume. Hipocalemia pode ser precipitada pela estimulação do cortisol pelo ACTH.

A ativação das mutações do ENaC causa aumento na reabsorção de sódio (síndrome de Liddle; Cap. 128). A síndrome pode ser distinguida do hiperaldosteronismo primário ou secundário pela diminuição dos níveis de renina e aldosterona.

Síndromes Hipocalêmicas Hipotensivas

Em contraste com as síndromes hipocalêmicas hipertensivas, nas quais um aumento de reabsorção de sódio é um evento primário, muitas alcaloses hipocalêmicas estão associadas à depleção de volume extracelular. Com uma resposta fisiológica para a depleção de volume, as perdas de potássio podem ser um resultado de reabsorção adequada de sódio; sinais de hipotensão na depleção de volume extracelular serão observados. Diarreias secretoras, sejam associadas à alcalose hipoclorêmica ou à acidose hiperclorêmica, levam a uma depleção extracelular e a aumentos secundários na renina e aldosterona; o resultado são perdas gastrointestinais e urinárias de potássio. Contudo, dado que a alcalose aumenta a secreção de potássio, as perdas urinárias de potássio são mais graves na alcalose gástrica ou em outras síndromes com perda de cloro associadas a alcalemia.

O uso de diuréticos, a síndrome de Bartter (Cap. 128) e a síndrome de Gitelman (Cap. 128) são causas tubulares renais de depleção do volume extracelular, hipotensão e alcalose hipocalêmica e hipoclorêmica. Nessas situações, sódio e cloreto são perdidos na urina e ocorrem aumentos secundários nas concentrações de renina e aldosterona. O aumento do fluxo urinário contribui de forma importante para as maiores perdas de potássio em cada um desses exemplos. A síndrome de Bartter afeta a função do ramo ascendente espesso por meio de mutações no transportador NKCC ou nos canais de potássio ou nos de cloro. No entanto, a síndrome de Gitelman é caracterizada pelas mutações ou desregulações do cotransportador K^+-Cl^- no túbulo distal. A hipocalemia na síndrome de Gitelman pode ser causada por hiperaldosteronismo secundário, bicarbonatúria e hipomagnesemia.

A acidose tubular distal clássica tipo 1 (Caps. 118 e 128) frequentemente está associada à hipocalemia, que pode melhorar com a correção da acidemia. Por outro lado, a acidose tubular proximal, quando corrigida com bicarbonato, com frequência piora a hipocalemia devido à grande perda de bicarbonato associada aos aumentos de sua carga filtrada.

A acetazolamida, quando administrada a um paciente com alcalose, é um potente agente caliurético. A depleção volumétrica e o hiperaldosteronismo contribuem para as perdas urinárias de potássio, assim como para a perda urinária de bicarbonato, que parece afetar diretamente a secreção de potássio. Sempre que a urina está alcalina, o potássio estará geralmente presente em quantidades significativas.

As toxinas tubulares que podem estar associadas às graves perdas de potássio incluem os medicamentos como os aminoglicosídeos, a cisplatina e a ifosfamida. A anfotericina B causa uma perda significativa de potássio acompanhada por acidose tubular renal. Em muitas dessas doenças, o uso simultâneo de amilorida pode diminuir as perdas de potássio em até 50%.

Os pacientes que apresentam hipocalemia inexplicada e alcalose com depleção volumétrica devem ser submetidos à mensuração dos eletrólitos urinários para determinar se a concentração de cloreto presente na urina é baixa, como no vômito ou no abuso de laxantes. Se a urina contém cloreto, um teste diurético deve ser considerado; a síndrome de Gitelman e a síndrome de Bartter são outras possibilidades.

Transtornos Hipercalêmicos

Na prática clínica, a hipercalemia aguda é vista mais comumente com insuficiência renal (Cap. 131), com acidose (Cap. 118) e com dano muscular agudo de rabdomiólise (Cap. 113) (Tabela 117-3). A hipercalemia crônica é mais comumente vista com medicamentos que reduzem a secreção de potássio e com distúrbios tubulares renais.

Tabela 117-3

Causas da hipercalemia e da diminuição da excreção de potássio

CAUSA DA DIMINUIÇÃO NA EXCREÇÃO DE K^+ E DA HIPERCALEMIA	RENINA	ALDOSTERONA	VOLUME EXTRACELULAR OU PRESSÃO SANGUÍNEA	ESTADO ACIDOBÁSICO
Diminuição do ENaC: Medicamentos: amilorida, triantereno, trimetoprim, lítio Pseudo-hipoaldosteronismo tipo 1 mutação de ENaC autossômica recessiva	Alta	Alta	Baixo ou normal	Normal ou acidose
Pseudo-hipoaldosteronismo tipo 1 mutação de MR autossômica dominante	Alta	Alta	Baixo	Acidose
Bloqueio do MR: espironolactona, eplerenona, progesterona	Alta	Alta	Baixo	Acidose
Hipoaldosteronismo: insuficiência suprarrenal	Alta	Baixa	Baixo	Acidose
Hiporenina-hipoaldosteronismo: AINEs, β-bloqueadores, neuropatia autonômica	Baixa	Baixa	Baixo	Acidose
Pseudo-hipoaldosteronismo tipo 2	Baixa	Baixa	Alto	Acidose

AINEs = anti- inflamatórios não esteroides; ENaC = canal epitelial de Na^+; MR = receptor mineralocorticoide.

Síndromes Hipercalêmicas Hipotensivas ou Normotensivas

As acidoses tubulares renais tipo 4 (Cap. 118) que são associadas à inabilidade de acidificar a urina são causadas pelos transtornos que perturbam a função do néfron distal, que incluem o lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266), a obstrução do trato urinário (Cap. 123), a amiloidose (Cap. 188), a nefropatia associada a transplante renal e medular (Caps. 131 e 178) e a nefropatia das células falciformes (Cap. 125). Indivíduos do sexo masculino que apresentam hipercalemia e insuficiência renal de origem não conhecida devem ser avaliados para possível obstrução prostática (Cap. 129). Todas essas situações podem estar associadas à falha na concentração urinária (diabetes insípido nefrogênico) ou à acidose metabólica hiperclorêmica devido à anormalidade na secreção de ácidos.

O hipoaldosteronismo seletivo primário ou a deficiência suprarrenal cortical completa (Cap. 227) estão associados ao aumento da renina e à diminuição da aldosterona. O hipoaldosteronismo secundário pode ser visto em estados hiporeninêmicos causados por β-bloqueadores, antagonistas da renina ou medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Os inibidores da enzima conversora de angiotensina e os bloqueadores do receptor da angiotensina aumentam a renina e diminuem a aldosterona. A heparina, incluindo as formas fracionadas e de baixo peso molecular (Cap. 38), pode causar hipercalemia, mesmo nas administrações de pequenas doses subcutâneas.

Entre as doenças que afetam a diferença de potencial transepitelial e podem causar hipercalemia, acidose e depleção do volume extracelular, estão as mutações de inativação do ENaC (pseudo-hipoaldosteronismo recessivo autossômico tipo 1), que podem ser acompanhadas por altos níveis de renina e aldosterona. O canal ENaC também pode ser inibido pelos diuréticos chamados de poupadores de potássio (p. ex., amilorida e triantereno), por certos medicamentos secretados pelos transportadores de cátions orgânicos presentes no túbulo proximal, tais como trimetoprim e pentamidina, e também pelo lítio. A inibição do receptor de aldosterona pode ser causada pela administração de antagonistas como a espironolactona e a epleronona.

Síndromes Hipercalêmicas Hipertensivas

Os AINEs podem causar hipercalemia, especialmente em pacientes com insuficiência renal, diminuindo a entrega de sódio, aumentando a reabsorção de água, e diminuindo a renina e a aldosterona. A hipertensão com os AINEs é mais provavelmente causada por retenção renal de sal e água.

A ciclosporina ou o tacrolimo podem produzir uma forma de acidose hipercalêmica. O mecanismo pode envolver a inibição de ciclo-oxigenase-2 e, portanto, a hiporrenina-hipoaldosteronismo. Há também uma diminuição na secreção de potássio apical no ducto coletor. A síndrome de Gordon é um transtorno genético (pseudo-hipoaldosteronismo tipo 2) associado à hipercalemia, expansão de volume e acidose metabólica; e é altamente responsiva a diuréticos da classe das tiazidas. É causada pela ativação do cotransportador de NaCl do túbulo convoluto distal sensível às tiazidas relacionada com a disfunção do papel regulador das quinases WNK.

Tratamento

Pode ser difícil determinar o estado exato de todos os depósitos de potássio corporal total a partir do nível sérico de potássio, pois até 100 a 300 mmol de potássio podem ser perdidos através do corpo com uma queda no potássio sérico de somente 1 mmol/L.

Hipocalemia

A meta da terapia aguda para hipocalemia é prevenir ou administrar arritmias ou paralisias que têm o potencial de ameaçar a vida. Os pacientes em maior risco são os idosos, aqueles com doença hepática ou transtornos cardíacos, e os que tiveram uma queda abrupta no potássio sérico para menos de 2,5 mEq/L. O potássio deve atravessar o espaço extracelular antes de reabastecer os depósitos intracelulares; então, é perigosamente fácil reabastecer o potássio rápido demais. Potássio oral deve ser administrado, se possível. Se o nível de potássio for maior que 3 mEq/L, aumentar o K^+ na dieta pode ser considerado juntamente com a remoção da causa subjacente de hipocalemia. A reposição oral normal é feita com cloreto de potássio na dose de 40 a 100 mmol por dia. O cloreto de sódio tem a vantagem de tratar a alcalose metabólica concomitante, mas outras formas disponíveis são o citrato de K (no paciente acidótico) e o fosfato de K (em pacientes com um *deficit* de fosfato). A administração do potássio associado a um ânion não reabsorvível, como o gluconato, pode não repor seu *deficit* de forma adequada. O potássio intravenoso é reservado para pacientes com hipocalemia sintomática, paralisia ou arritmias cardíacas que são incapazes de receber potássio enteral. É geralmente administrado como uma solução de 20 a 40 mmol de potássio em 1 L de solução em uma taxa que não exceda 10 a 20 mmol/hora. Em alguns casos de hipocalemia grave (<2,5 mEq/L) e em pacientes sintomáticos, concentrações maiores (até 40 mmol em 100 mL) foram utilizadas. Se o nível de potássio for menor que 3 mmol/L ou for administrado mais que 10 mmol/hora, é melhor tratar o paciente em um ambiente monitorado para observar a ocorrência de complicações cardíacas. Um cateter venoso central pode ser necessário para essas concentrações maiores. Nessas circunstâncias incomuns, é melhor consultar um especialista renal e as recomendações farmacêuticas.

Em pacientes com uremia de origem pré-renal associada à hiperglicemia ou à acidose metabólica grave, a expansão volêmica apenas com soluções de cloreto de sódio pode causar perdas de potássio potencialmente fatais, apesar da melhora do volume extracelular. A administração de potássio deve se antecipar à correção desses eventos.

No paciente hipocalêmico, deve-se ter cuidado ao administrar soluções contendo glicose, já que o aumento resultante da insulina pode diminuir a concentração sanguínea de potássio. A atenção ao volume de micção e às perdas em andamento é crucial. Se as perdas de potássio em andamento forem graves, pode ser necessário administrar um diurético poupador de potássio (p. ex. amilorida, 5 a 10 mg oralmente) e tratar a causa dessas perdas (p. ex., a diarreia). A concentração de magnésio deve ser mensurada e, se necessário, deve-se administrar este cátion em todos os pacientes com hipocalemia.

No paciente hospitalizado, a hipocalemia é uma complicação comum da administração intravenosa de fluidos. Em pacientes com função renal normal, uma dose de manutenção de potássio intravenoso pode evitar a hipocalemia.[10] Em um ambiente ambulatorial, a hipocalemia é um efeito colateral comum da terapia diurética. O nível de potássio sérico deve ser mantido dentro da normalidade (>3,5 mEq/L), especialmente em pacientes de alto risco. A adição de 40 a 100 mmol de potássio por dia na forma de cloreto de sódio é o tratamento comum, dependendo da resposta do paciente.

Hipercalemia

Se a hipercalemia for grave, a meta é atingir uma rápida redução na concentração plasmática de potássio.[11] Se a hipercalemia estiver associada a arritmias cardíacas, no entanto, os efeitos cardíacos da hipercalemia requerem um tratamento provisório em um ambiente monitorado, antes que o nível de potássio sérico diminua, mesmo com um tratamento agressivo. Gluconato de cálcio, 10 mL em uma solução de 10% (8,9 mg de cálcio) durante 10 a 20 minutos, é muitas vezes indicado para estabilizar os efeitos elétricos na excitação cardíaca. O cloreto de cálcio (3 a 4 mL em uma solução de 10%) é usado como alternativa, mas deve ser administrado através de um acesso central, pois a extravasão do sal de cloreto pode resultar em necrose tecidual.

No entanto, o cálcio não diminui a concentração de potássio. β-agonistas nebulizados ou inalados e insulina e glicose intravenosas, sozinhos ou em combinação, são o melhor tratamento.[A1] Para baixar o valor de potássio de forma aguda, as alternativas incluem 100 mL de glicose a 50% isoladamente ou em combinação com 10 unidades de insulina regular; a combinação permitirá, em média, uma redução significativamente superior do potássio sérico (0,8 mmol/L *versus* 0,5 mmol/L) ao fim de 60 minutos, mas cerca de 20% dos pacientes tratados com insulina desenvolverão hipoglicemia.[A2] Em alternativa, 10 mg de insulina regular podem ser dados com uma solução de glicose a 10% durante 1 hora para um total de 30 a 50 g em um paciente normoglicêmico. O nível de glicose sérico deve ser monitorado, uma vez que o aumento abrupto da osmolalidade plasmática com glicose pode agravar a hipercalemia se causar a fuga de potássio das células com fluxo de água osmótico. Albuterol por nebulizador (10 a 20 mg em 4 mL de solução salina durante 10 minutos) pode redistribuir o potássio adequadamente, mas não deve ser o único tratamento, pois alguns pacientes não respondem a ele. Em alguns casos, β-adrenérgicos agonistas intravenosos (p. ex., albuterol, 0,5 mg em 100 mL de dextrose a 5% durante 15 minutos) foram usados para diminuir o nível de potássio sérico em cerca de 1 mmol/L em minutos a horas. O bicarbonato de sódio, como uma mistura isotônica calculada para corrigir o estado acidobásico, deve ser reservado para pacientes acidêmicos que, de outra maneira, requerem alcalinização, tendo cuidado de evitar a hipocalcemia; as complicações causadas pelas infusões de bicarbonato de sódio incluem hipernatremia, expansão volumétrica e diminuição de cálcio ionizado, potencialmente resultando em tetania. Pacientes diabéticos podem ter o potássio depletado mesmo que apresentem hipercalemia; conforme são recarregados de volume, normalmente requerem a substituição de potássio (Cap. 229). A hipercalemia da síndrome de Gordon responde muito bem aos diuréticos tiazídicos.

Em longo prazo, a perda de potássio pode ser sustentada usando-se resinas de troca de cátion, tais como sulfonato de poliestireno sódico dado oralmente ou como enema (Cap. 131).[12] Uma dose de 30 a 50 g pode diminuir as concentrações de potássio por várias horas. Esta resina também irá fornecer uma carga de sódio e ligar o cálcio, resultando, portanto, na expansão volumétrica e na hipocalcemia. Essas resinas podem interferir na absorção de lítio e de tiroxina. Complicações sérias das resinas de sulfonato de poliestireno sódico, quando usadas em conjunto com o sorbitol, são ulceração colônica e necrose. Essas resinas também não devem ser combinadas com antiácidos com base em alumínio, já que as concreções resultantes podem obstruir o trato gastrointestinal. Se o paciente tiver o volume expandido, furosemida (40 a 100 mg), clorotiazida (500 mg) ou, se o paciente também for alcalótico, acetazolamida (250 a 500 mg) podem aumentar o *clearance* de potássio renal. Se o paciente apresentar uma depleção volumétrica, a expansão com salina isotônica pode melhorar o volume de micção e, com isso, a excreção de potássio.

Novas medicações que reduzem os níveis de potássio em pacientes com alto risco incluem o patiromer (uma resina permutadora cálcio-potássio não absorvível que atua no cólon na dose de 4,2 a 8,4 g duas vezes ao dia[A3]) em pacientes com doença renal crônica que estão sob inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, ou o ciclossilicato de zircônio (um agente cristalino oral com alta afinidade para o potássio dentro do trato gastrointestinal na dose de 1,25 a 10 g três vezes ao dia[A4] [A5]). Contudo, a utilidade e a segurança em longo prazo desses agentes permanecem ainda por determinar, e eles não estão atualmente aprovados pelo FDA.

Síndromes Clínicas Específicas

Hipocalemia

Os pacientes com anemia perniciosa que estão recebendo vitamina B_{12} para estimular a eritropoiese podem sofrer depleção do potássio extracelular e hipocalemia às custas da produção de novas hemácias. As leucemias de crescimento rápido (Cap. 183) também podem causar uma queda no nível de potássio sérico, e algumas formas de leucemia mielogênica são associadas a um alto nível de lisozima, que leva a perdas de potássio urinário (Cap. 184).

A paralisia hipocalêmica periódica familiar é uma doença autossômica dominante, em geral, causada por mutações dos canais de sódio do músculo esquelético regulados por voltagem ou dos canais de cálcio tipo L.[13] Normalmente, os ataques periódicos de hipocalemia grave são precipitados por estímulos, tais como a resposta da insulina à ingestão de carboidratos ou o repouso após exercício, que geralmente induz uma hipocalemia leve devido à distribuição de potássio para o interior das células. Em indivíduos com mutações desses canais, o mesmo estímulo causa uma hipocalemia progressiva e grave, suficiente para causar paralisia muscular devido à hiperpolarização do sarcolema. A causa da síndrome é um desequilíbrio entre a corrente de K^+ direcionada para o exterior e as fugas dos cátions Na^+ e Ca^{2+}direcionadas para o interior. Nas mutações familiares, o influxo despolarizante de cátions, normalmente muito pequeno sob condições hiperpolarizantes, está aumentado e, quando balanceado com a corrente de K^+ direcionada externamente, resulta em uma despolarização paradoxal. Por sua vez, a despolarização inativa o canal de sódio necessário para o potencial de ação rápido, de modo que a célula muscular torna-se inexcitável. Na paralisia hipocalêmica periódica não familiar, a perda de função dos canais de potássio direcionados para o exterior (Kir) é responsável pela despolarização paradoxal, inativação dos canais de sódio e diminuição da excitabilidade.

A apresentação clínica da paralisia hipocalêmica periódica ocorre normalmente na adolescência ou no adulto jovem. Em alguns casos familiares, pode ocorrer uma miopatia proximal progressiva (Cap. 421). Os pacientes asiáticos, geralmente homens com hipertireoidismo (Cap. 226), apresentam uma mutação que reduz a função de um canal de potássio direcionado para o exterior, o que leva ao desenvolvimento de paralisia periódica, a qual é precipitada por refeições ricas em carboidratos (secreção de insulina) ou pelo repouso após exercício (quando o potássio plasmático desce devido à reabsorção de potássio pelas bombas ATPase). Na síndrome de Anderson, que é outra forma de paralisia hipocalêmica periódica, os canais de potássio cardíacos são também afetados, e podem surgir arritmias cardíacas potencialmente graves.

A condição é tratada com uma dieta rica em potássio, além de β_2-bloqueadores (p. ex., propranolol, 20 a 40 mg duas vezes ao dia) e inibidores da anidrase carbônica (p. ex., acetazolamida, 125 a 500 mg), que em parte funcionam ao criar uma acidose hiperclorêmica que compense o desperdício de potássio urinário que causam.

Hipercalemia

A distribuição anormal de potássio entre células e o espaço extracelular resulta na hipercalemia que está associada a acidose, deficiência de insulina e bloqueio de β_2-adrenérgicos. Embora não seja sempre possível, é melhor conhecer os níveis séricos de glicose e potássio no paciente diabético inconsciente antes da infusão das soluções glicosadas, já que há risco de agravar uma concentração já elevada de potássio.

A paralisia hipercalêmica periódica familiar é uma miopatia causada por um defeito genético nos canais de sódio dependentes de voltagem presentes na musculatura esquelética. O exercício ou os aumentos induzidos pela dieta na concentração plasmática de potássio levam à leve despolarização da musculatura esquelética, que então desmascara o defeito no canal de sódio, deixando as células em um estado não excitável. O tratamento se dá por meio de refeições frequentes e pelo uso de acetazolamida (125 a 500 mg).

O potássio compete com os sítios de ligação da digoxina na Na^+, K^+-ATPase; assim, se há hipocalemia, a digoxina terá seu efeito intensificado e poderá ser tóxica. Nos casos extremos de intoxicação por digitálicos, ocorre desenvolvimento de hipercalemia grave devido ao bloqueio generalizado da Na^+, K^+-ATPase.

Prognóstico

O prognóstico de pacientes com hipocalemia e hipercalemia depende da gravidade e das doenças subjacentes. A maioria dos casos de hipocalemia é leve (concentração de potássio, 3 a 3,5 mEq/L). No entanto, a mortalidade de pacientes hospitalizados com hipocalemia é aumentada em 10 vezes. A hipercalemia é relatada em 1% a 10% dos pacientes hospitalizados, dos quais 10% têm hipercalemia grave (concentração de potássio >6 mEq/L). A hipercalemia está associada ao aumento de mortalidade (14% a 41%) e é responsável por 2% a 5% das mortes em pacientes com insuficiência renal em estágio final.

Referência de Grau A

A1. Mahoney BA, Smith WA, Lo DS, et al. Emergency interventions for hyperkalaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2: CD003235.

A2. Chothia MY, Halperin ML, Rensburg MA, et al. Bolus administration of intravenous glucose in the treatment of hyperkalemia: a randomized controlled trial. *Nephron Physiol*. 2014;126:1–8.

A3. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med*. 2015;372:211–221.

A4. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med*. 2015;372:222–231.

A5. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:2223–2233.

Referências Gerais

1. Yang Q, Liu T, Kuklina EV, et al. Sodium and potassium intake and mortality among US adults: prospective data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2011;171:1183–1191.
2. Korgaonkar S, Tilea A, Gillespie BW, et al. Serum potassium and outcomes in CKD: insights from the RRI-CKD cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:762–769.
3. Gumz ML, Rabinowitz L. Role of circadian rhythms in potassium homeostasis. *Semin Nephrol*. 2013;33:229–236.
4. Youn JH. Gut sensing of potassium intake and its role in potassium homeostasis. *Semin Nephrol*. 2013;33:248–256.
5. Welling PA. Regulation of renal potassium secretion: molecular mechanisms. *Semin Nephrol*. 2013;33:215–228.
6. Medford-Davis L, Rafique Z. Derangements of potassium. *Emerg Med Clin North Am*. 2014;32:329–347.
7. Lippi G, Favaloro EJ, Montagnana M, et al. Prevalence of hypokalaemia: the experience of a large academic hospital. *Intern Med J*. 2010;40:315–316.
8. Jain G, Ong S, Warnock DG. Genetic disorders of potassium homeostasis. *Semin Nephrol*. 2013;33:300–309.
9. Oram RA, McDonald TJ, Vaidya B. Investigating hypokalaemia. *BMJ*. 2013;347:f5137.
10. Scotto CJ, Fridline M, Menhart CJ, et al. Preventing hypokalemia in critically ill patients. *Am J Crit Care*. 2014;23:145–149.
11. Fordjour KN, Walton T, Doran JJ. Management of hyperkalemia in hospitalized patients. *Am J Med Sci*. 2014;347:93–100.
12. Sterns RH, Rojas M, Bernstein P et al. *Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective? J Am Soc Nephrol*. 2010;21:733–735.
13. Cheng CJ, Kuo E, Huang CL. Extracellular potassium homeostasis: insights from hypokalemic periodic paralysis. *Semin Nephrol*. 2013;33:237–247.

Distúrbios do equilíbrio acidobásico

Julian L. Seifter

Definição

Se o pH arterial for inferior a 7,35, trata-se de uma acidemia. Se for superior a 7,45, trata-se de uma alcalemia. Contudo, vários processos podem simultaneamente aumentar ou diminuir o pH; estes processos individuais são conhecidos por *acidoses* ou *alcaloses*. Uma vez que múltiplos processos podem coexistir, um pH anormal nem sempre significa um distúrbio acidobásico. Dado que o pH está relacionado com a relação HCO^{-}_{3}/PCO_2, o achado de um nível de bicarbonato anormal, de modo isolado, não define acidose nem alcalose.

Epidemiologia

Um distúrbio acidobásico deve alertar o clínico para a possibilidade da presença de uma condição subjacente importante. As acidoses com hiato aniônico (*anion gap*) representam distúrbios metabólicos graves, que variam desde sepse (Cap. 108), uremia (Cap. 130), cetoacidose diabética (Cap. 229) a intoxicações graves (Cap. 110). Alterações renais específicas bem como diarreia (Cap. 140) podem causar acidose hiperclorêmica (Tabela 118-1). As alcaloses metabólicas são comumente causadas por diuréticos ou alterações tubulares renais ou perda de ácidos do estômago devido a vômitos ou a drenagem nasogástrica (Tabela 118-2). A acidose e a alcalose respiratória estão relacionadas com a ventilação, que está aumentada em condições como sepse (Cap. 108) e ansiedade, e diminuída em várias condições pulmonares (Caps. 86 e 104).

Tabela 118-1

Causas da acidose hiperclorêmica

TIPO	CAUSA
Renal com hipocalemia	ATR proximal tipo 2
	ATR distal tipo 1
	Algumas acidoses de hiato aniônico com alto *clearance* de ânion
Renal com hipercalemia	ATR tipo 4; hiporrenina-hipoaldosteronismo
Não renal com hipocalemia	Diarreia
	Derivações urinárias: ureteroileostomia, ureterossigmoidostomia
Não renal com hipercalemia	NaCl, KCl, NH_4Cl, $CaCl_2$, Arg-HCl, Lys-HCl

ATR = acidose tubular renal.

Tabela 118-2

Causas da alcalose metabólica

TIPO	CAUSAS
Alcalose hipoclorêmica renal: responde a cloreto com concentração de cloreto urinário >20 mEq/L	Diuréticos do túbulo distal e de alça
	Síndrome de Bartter
	Síndrome de Gitelman
	Estado pós-hipercápnico
Alcalose hipoclorêmica não renal: responde ao cloreto com concentração de cloreto urinário <20 mEq/L	Vômito, sucção nasogástrica
	Cloridorreia
	Adenoma viloso
Alcalose renal com expansão extracelular: não responde ao cloreto com concentração de cloreto urinário >20 mEq/L	Hiperaldosteronismos primário e secundário a estenose da artéria renal unilateral
	Síndrome de Liddle
Alcalose não renal, não responde a cloreto	$NaHCO_3$, acetato, citrato, lactato
Outras causas da alcalose metabólica	Excreção de ânion não reabsorvível em excesso
	Hipoproteinemia

Biopatologia

Um dos principais requisitos para a sobrevivência celular, juntamente com a manutenção dos gradientes elétricos e o volume celular, é a regulação da concentração de íons H^+, ou pH (definido como o logaritmo negativo da concentração do íon hidrogênio).

O crescimento, a divisão celular, a fertilização e o metabolismo das proteínas e da glicose são exemplos de processos sensíveis ao pH. Os ácidos são gerados dentro das células durante o metabolismo e cada célula deve manter um pH apropriado para esta função. Por exemplo, a contratilidade cardíaca (Cap. 53) está reduzida quando osmiócitos cardíacos estão muito ácidos. O osso e o músculo desenvolvem-se e crescem pouco em um ambiente ácido. O pH intracelular pode ser mais baixo do que o pH extracelular, visto que as células são eletronegativas em relação ao fluido extracelular, mas não são tão ácidas como seriam se o H^+ atingisse um equilíbrio eletroquímico com o fluido extracelular, o que significa que todas as células necessitam de energia para perder ácidos ativamente. As células são capazes de tamponar uma carga de ácidos, e os vacúolos intracelulares podem usar as hidrogênio adenosina trifosfatases (H^+-ATPases) para sequestrar o excesso de ácido antes do transporte a partir da célula. Os processos de transporte localizados nas membranas plasmáticas podem proteger as células das cargas ácidas e alcalinas. Os mecanismos específicos podem divergir de um tipo celular para outro, mas são semelhantes àqueles usados por órgãos excretores que finalmente eliminam os ácidos produzidos pelo organismo para o mundo exterior.[1]

Em um pH arterial normal de 7,36 a 7,45, a concentração de íons hidrogênio se encontra em torno de 40 nanoequivalentes (nEq) por litro, uma concentração muito pequena em comparação com a concentração plasmática normal do sódio de 140 mEq/L. Em estados de doença grave, o pH arterial pode cair para valores tão baixos quanto 6,8 e subir para valores tão elevados quanto 7,7. O exercício físico extenuante com produção metabólica de lactatos pode baixar o pH transitoriamente, mas de modo importante, mesmo em indivíduos saudáveis normais.

A concentração do íon hidrogênio nos fluidos corporais está em equilíbrio com cada um dos múltiplos ácidos fracos ou tampões, como as proteínas e o fosfato, mas os equilíbrios acidobásicos no organismo são frequentemente descritos e analisados através do sistema CO_2/HCO_3^- e da relação da concentração de prótons (*i.e.*, pH) com a razão HCO_3^-/CO_2.[2] A equação de Henderson-Hasselbalch corresponde à expressão logarítmica da relação.

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$
$$pH = pK + \log[HCO_3]/0{,}03(PCO_2)$$

Nesta equação, o p*K*, ou o logaritmo da constante de equilíbrio da reação, é 6,1; 0,03 (mM/mm Hg) é o fator de solubilidade do CO_2 em solução. O produto de 0,03 × PCO_2representa o CO_2 dissolvido; o "CO_2 total" no plasma é a soma de HCO_3^-, normalmente cerca de 25 mM, e 0,03 × PCO_2, normalmente cerca de 1,2 mM. É importante notar que o pH é uma função da *razão* entre HCO_3^-/PCO_2. A concentração de HCO_3^- no numerador é regulada pelos rins e a PCO_2 é regulada pelos pulmões.

Produção de Ácido Carbônico e Eliminação de Dióxido de Carbono pelo Pulmão

O termo *ácido volátil* refere-se aos 20.000 mmol/dia de CO_2 produzido, com uma quantidade equimolar de água, pela respiração celular dos tecidos. Este CO_2 é transportado dos tecidos até os pulmões, onde é eliminado por ventilação alveolar. A PCO_2 arterial no estado de equilíbrio dinâmico é normalmente de 38 a 42 mmHg.

A oxidação dos carboidratos, das gorduras e do esqueleto de carbono dos aminoácidos resulta na produção de água e CO_2. Para manter o equilíbrio, qualquer ácido (ou base) produzido por dia deve ser equivalente ao que é eliminado. Se a produção de CO_2 tecidual excede sua eliminação pelos pulmões, verifica-se o desenvolvimento de um estado de acidose respiratória, que é caracterizado por uma elevada PCO_2. Se a quantidade de eliminação do CO_2 é superior à sua produção, instala-se um estado de alcalose respiratória. A relação inversa entre a ventilação alveolar (depuração de CO_2) e a PCO_2 é demonstrada por:

$$\text{ventilação alveolar} = \text{eliminação de CO2} \div \text{PCO2}$$

A circulação apresenta um papel fundamental no transporte do CO_2 tecidual para os pulmões. O processo depende não apenas da respiração celular, como também do fluxo capilar tecidual e da difusão de CO_2 para o sangue e através das membranas dos eritrócitos, onde pode reagir com a hemoglobina e proteínas para formar compostos carbamino ou combinar-se com a água para conversão em H^+ e HCO_3^-, numa reação catalisada pela anidrase carbônica. O H^+ intracelular pode combinar-se com a hemoglobina (o efeito Bohr) e o HCO_3^- trocado com o Cl^- plasmático através de transportadores permutadores de ânions dos eritrócitos. A maior parte do CO_2 tecidual é levada aos pulmões através do HCO_3^- plasmático venoso. Comparativamente ao sangue arterial, o sangue venoso apresenta as características de uma acidose respiratória. O pH venoso é normalmente de cerca de 0,05 unidades de pH mais ácido do que o pH arterial, sua PCO_2 é 5 a 6 mmHg mais alta do que a do sangue arterial e suas concentrações de bicarbonato são normalmente superiores às concentrações arteriais.

Na doença, a causa das alterações na PCO_2 deve-se com mais frequência às alterações da ventilação alveolar do que à produção de CO_2. Por conseguinte, a acidose respiratória representa, quase sempre, a consequência de uma redução da ventilação pulmonar devido a doenças pulmonares, do músculo esquelético ou do sistema nervoso central (SNC). Contudo, se a ventilação alveolar estiver comprometida, a produção aumentada de CO_2 agravará a retenção de CO_2. De forma semelhante, a alcalose respiratória desenvolve-se mais devido à hiperventilação do que à redução na produção de CO_2. Em ambos os casos, quando a quantidade de eliminação do CO_2 (ventilação alveolar × PCO_2) se iguala à sua produção, uma nova PCO_2 em estado de equilíbrio irá prevalecer, sem retenção nem perda efetiva de ácido carbônico.

Produção de Ácidos e Excreção pelo Rim

Os *ácidos não voláteis ou fixos* são ácidos não carbônicos que são formados principalmente a partir do metabolismo das proteínas. A taxa de formação habitual é de aproximadamente 1 a 2 mEq de H^+ por quilograma de peso corporal por dia. A maioria das dietas que contêm proteínas animais tem uma quantidade líquida positiva de ácidos não voláteis, primariamente sulfatos com origem nos aminoácidos que contêm enxofre cisteína e metionina. Outros aminoácidos são produzidos na forma de fosfatos (de fosfoproteínas, fosfolipídios e fosfonucleotídeos) e ácidos orgânicos não metabolizáveis (p. ex., ácido úrico) e cloretos de sais de lisina, arginina e histidina.

Pela equação de Henderson-Hasselbalch, considere a adição do ácido metabólico HA (onde o ânion A^- pode ser Cl^-, lactato$^-$, HSO_4^- ou $H_2PO_4^-$) ao sangue que contém Na^+ e HCO_3^-.

$$HA + NaHCO_3 \rightarrow Na^+ + A^- + H^+ + HCO_3^-$$

e

$$H^+ + HCO_3^- \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow CO_2 + H_2O$$

O CO_2 produzido por este processo não aumenta a PCO_2 sanguínea se o sistema for bem ventilado, porque a contribuição do ácido metabólico é uma pequena parte da produção diária de CO_2. Note que a adição de prótons aos fluidos corporais por esses produtos finais ácidos consome bicarbonatos ("bicarbonatos perdidos"), que devem depois ser repostos pelo rim à medida que este elimina os prótons e o A^- na urina. O processo de excreção de H^+ e A^- é equivalente à produção de um "novo" bicarbonato para repor o HCO_3^- que é perdido pela adição de HA, o ácido metabólico. O rim deve sempre excretar qualquer carga de ácido não volátil (ou álcali) de modo a manter um estado de equilíbrio da concentração sérica de HCO_3^- entre 22 e 28 mEq/L.

Quando a dieta requer a excreção de ácidos, o pH da urina desce para valores tão baixos quanto 5,0 e a urina torna-se nominalmente livre de bicarbonatos. Com uma carga alcalina, em comparação, o rim rejeitará o excesso de HCO_3^- filtrado, e o pH urinário pode aproximar-se do valor máximo de 8,0 a 8,5. Na maioria dos humanos, em particular naqueles que comem proteína animal ou uma dieta "ácida", a necessidade de *excreção* de ácidos predomina. Contudo, alguns vegetarianos podem apresentar uma dieta globalmente "alcalina", nos quais os álcalis precisam ser excretados para equilibrar a ingestão.

O Bicarbonato e os Rins no Equilíbrio Acidobásico

O principal papel dos rins na obtenção da excreção de ácido consiste em reabsorver todo o HCO_3^- filtrado (E-Fig. 118-1). Com uma taxa de filtração glomerular normal (p. ex., ~180 L/dia em um adulto) e concentração de HCO_3^- plasmático de 25 mEq/L, cerca de 4.500 mEq de HCO_3^- são filtrados em 1 dia. Até mesmo a perda de uma pequena fração daquela quantidade resultaria em acidose metabólica se não fosse reposta por ingestão. Tal como a reabsorção de toda a glicose filtrada não aumenta a glicose no organismo, a reabsorção de todo o HCO_3^- filtrado vai manter o *status quo*, mas não irá cumprir a necessidade de gerar novo HCO_3^-.

Desse modo, o rim deve efetuar duas tarefas: reabsorver todo o HCO_3^- filtrado e eliminar o H^+ adicional o suficiente (produzindo HCO_3^- no processo) para manter o equilíbrio. Sem tampões urinários, o pH urinário não pode ser suficientemente reduzido para excretar a quantidade de ácido necessária para este objetivo.

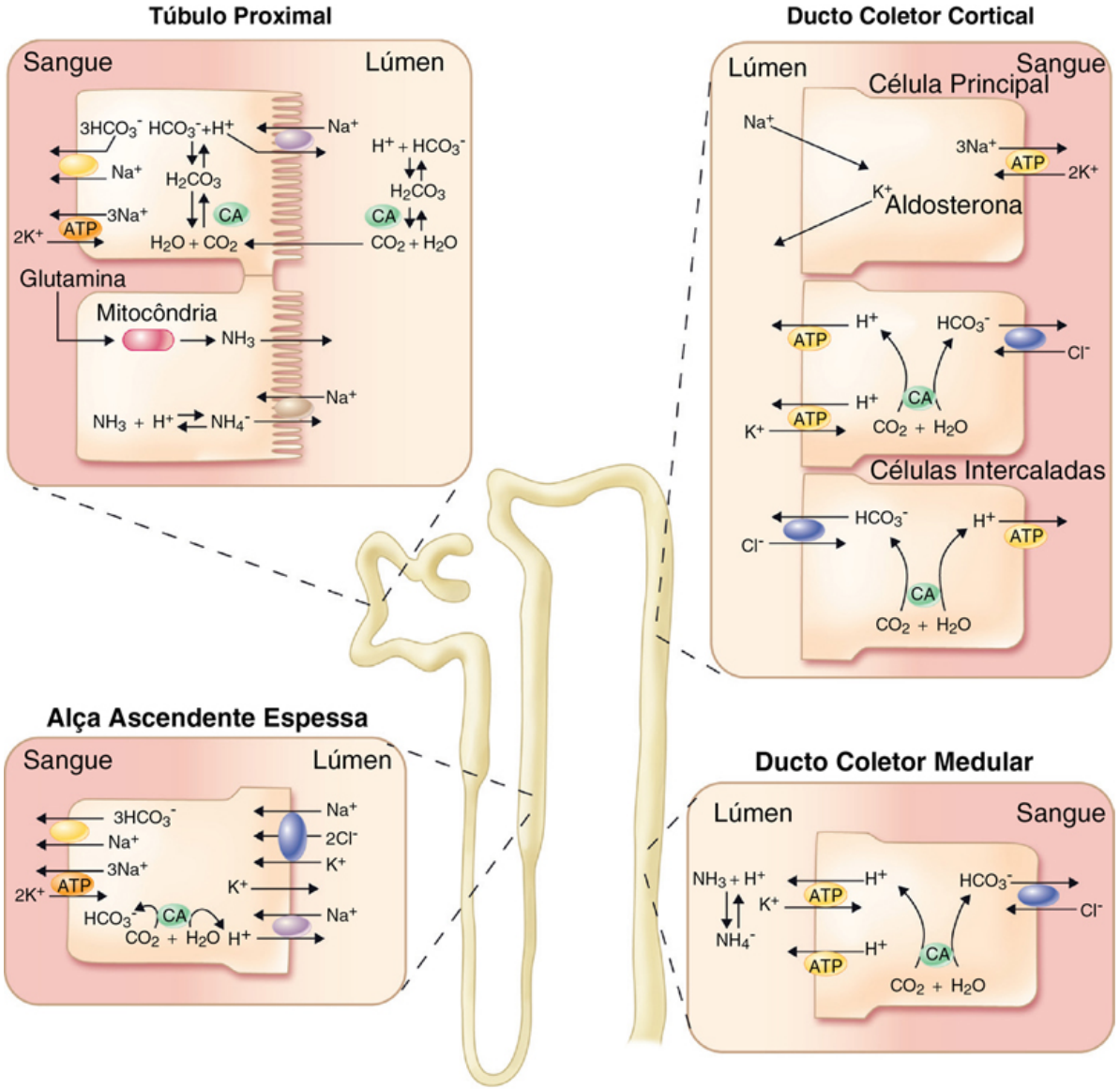

E-FIGURA 118-1 **Mecanismos de acidificação renal.**
AC = anidrase carbônica; ATP = trifosfato de adenosina.

O Túbulo Proximal

Cerca de 80% a 90% da reabsorção de HCO_3^- é obtida no túbulo proximal por um processo secretório de próton que torna o fluido tubular proximal mais ácido (pH ~6,5). As membranas da borda em escova no lúmen da célula tubular proximal contêm transportadores conhecidos como trocadores de Na/H (NHE3), que empreendem a maior parte da acidificação, e H^+-ATPases vacuolares, que apresentam uma contribuição menor. Através da função normal da Na^+,K^+-ATPase da membrana basolateral, o Na^+ intracelular é mantido em baixas concentrações, de modo que o Na^+ filtrado no lúmen tem a sua entrada na célula favorecida em troca de H^+ secretado no lúmen. Este H^+ combina-se rapidamente com o HCO_3^- filtrado, formando H_2CO_3, que sofre então desidratação no lúmen, produzindo CO_2 e H_2O. Este processo é, em grande parte, facilitado pela grande área da superfície das membranas microvilosas e pela anidrase carbônica luminal (CA_{IV}). O CO_2 entra na célula proximal por difusão através de canais de água apicais (aquaporina 1). O CO_2 dentro da célula volta a formar HCO_3^-, uma reação catalisada pela anidrase carbônica intracelular (CA_{II}). A célula, mais alcalina devido à secreção apical de H^+, favorece a reação $OH^- + CO_2$ para formar HCO_3^- catalisada pela anidrase carbônica em um pH celular superior. A seguir, o HCO_3^- é transportado de volta ao sangue por um cotransportador de bicarbonato de sódio (NBC), que acopla 1Na e $3HCO_3^-$, completando, assim, a reabsorção final de Na^+ e HCO_3^-. A estequiometria 1:3 do NBC é necessária para fornecer energia suficiente para combinar o Na^+ e HCO_3^- neste processo eletrogênico, que protege a célula de uma carga alcalina, permite a reabsorção de HCO_3^- e promove a reabsorção crescente de Na^+ sem necessidade direta adicional de trifosfato de adenosina (ATP). Todo o processo necessita de uma fonte de ATP (mitocondrial) para a bomba de Na^+/K^+, para o NHE3 e NBC intactos e para as duas isoformas de anidrase carbônica. Além disso, deve haver gradientes de íons favoráveis para a entrada de Na^+ luminal, para a secreção de H^+ e para o transportador HCO_3^- basolateral. A ocorrência de distúrbio em qualquer um desses locais pode afetar a reabsorção proximal de HCO_3^- o suficiente para causar a perda de HCO_3^- na urina. É também claro que o processo de acidificação no túbulo proximal constitui um mecanismo significativo para a reabsorção de Na^+, compatível com o fato de a reabsorção de HCO_3^- ser aumentada pela angiotensina II e pelo sistema nervoso simpático em defesa do volume extracelular. Outros 10% a 15% de HCO_3^- filtrado são reabsorvidos no ramo ascendente espesso de Henle através de um mecanismo semelhante ao mecanismo do túbulo proximal para que somente pequenas quantidades do HCO_3^- filtrado sejam normalmente entregues para os segmentos mais distais do néfron.

O Ducto Coletor Cortical

O túbulo de conexão cortical e o ducto coletor reabsorvem menos de 10% do HCO_3^- filtrado. Nas células principais, o sódio é reabsorvido do lúmen para as células pelo canal de Na^+ epitelial (ENaC) movido pelo gradiente de Na^+ internamente direcionado e pelo potencial elétrico favorável. Com a reabsorção de Na^+, o lúmen se torna eletronegativo, favorecendo, assim, a secreção tanto de K^+ através dos canais de potássio quanto de H^+ através de H^+-ATPases vacuolares na superfície luminal das células intercaladas α vizinhas, que são células secretoras de ácido. O H^+ secretado combina-se com o HCO_3^- remanescente no lúmen, produzindo CO_2 e resultando em reabsorção de CO_2, nova formação de HCO_3^- celular com o auxílio da anidrase carbônica intracelular (CA_{II}) e, a seguir, troca do HCO_3^- da célula para o sangue e entrada de Cl^- através dos trocadores de Cl^-/HCO_3^- semelhantes aos permutadores de ânions eritrocitários (AE1) que participam no transporte sanguíneo de CO_2. O néfron distal, que apresenta uma necessidade inferior de reabsorção de bicarbonato do que o túbulo proximal, carece de borda em escova e de anidrase carbônica luminal. É neste local distal que o pH do fluido tubular começa a cair para níveis abaixo de 6.

Algumas células do ducto coletor têm polaridade reversa e secretam HCO_3^- no lúmen em troca da entrada de Cl^- na célula. Nessas células, a H^+-ATPase está do lado sanguíneo da célula (células intercaladas β). Uma elevada concentração extracelular de HCO_3^-, como vista em uma dieta de resíduos alcalinos ou alcalose metabólica, irá aumentar a secreção de HCO_3^- por estas células através da pendrina, que é o permutador Cl^-/HCO_3^- apical.

O Ducto Coletor Medular

O ducto coletor medular continua a secretar prótons no fluido luminal, onde o pH atinge seus menores valores, ou seja, perto de 5. Este mecanismo é baseado na função contínua de H^+-ATPases com uma função adicional de um trocador K^+/H^+ dependente de ATP, um membro da família de K^+, H^+-ATPases encontrado no estômago e no cólon.

Uma vez que o HCO_3^- filtrado é totalmente reabsorvido, o rim ainda precisa eliminar uma quantidade efetiva adicional de ácido equivalente à quantidade produzida no metabolismo. A maior parte dessa excreção efetiva de ácido ocorre na forma de amônio (NH_4^+), que é proveniente da síntese renal de amônia a partir da glutamina no túbulo proximal e da titulação do fosfato filtrado em fosfato ácido (acidez titulável).

$$NH_3 + H^+ \rightarrow NH_4^+ \; pK\,9{,}1$$

e

$$HPO_4^{2-} + H^+ \leftrightarrow H_2PO_4^- \; pK\,6{,}8$$

Tampões Urinários

Como as células do ducto coletor continuam secretando H^+ na urina com a concentração luminal decrescente de HCO_3^- e a redução do pH, o H^+ é captado pelos tampões urinários. A consequente alcalinização das células após a saída de H^+ resulta na formação de HCO_3^- celular para ser transportado ao sangue. Esse processo gera HCO_3^- "novo" que não é resultado da reabsorção do HCO_3^- filtrado. A quantidade de HCO_3^- novo é igual à quantidade de ácido líquido eliminado e é também igual a cada um dos seguintes: quantidade de ácido produzido; quantidade de tampão corporal consumido por esse ácido; e quantidade de ânions ácidos fixos, tais como sulfato, fosfato e Cl^- que acompanham o H^+. O resultado é a manutenção do equilíbrio acidobásico normal.

A capacidade de o rim reduzir o pH urinário para valores tão baixos quanto 5 permite a captação de um próton pelos tampões. A excreção efetiva de ácido na urina ocorre não apenas por uma redução do pH urinário, mas principalmente pela titulação desses tampões urinários importantes. Por exemplo, um volume diário típico de 1 L com pH 5 contém somente 10^{-5} de íon hidrogênio molar, ou 0,01 mmol, uma quantidade ínfima comparada com a quantidade de ácido produzida (~1 mmol/kg/dia). Na insuficiência renal crônica, é a incapacidade de produzir amônio em quantidades suficientes que leva à formação de urina inadequadamente tamponada, embora ácida, e à incapacidade de excretar ácido para manter o equilíbrio normal.

Regulação da Acidificação da Urina

Os mecanismos renais de acidificação da urina são adaptáveis. Os processos de transporte, como as H^+-ATPases, a troca de Na^+/H^+ e a troca de Cl^-/HCO_3^-, podem aumentar ou reduzir a sua capacidade de processamento de equivalentes acidobásicos dependendo do estímulo apresentado. Os mecanismos amoniogênicos renais também são fundamentalmente regulados para servir as necessidades acidobásicas do indivíduo. A acidose metabólica e a acidose respiratória aumentam a capacidade de reabsorver HCO_3^-, incluindo a expressão aumentada dos transportadores envolvidos na acidificação da urina. Ao mesmo tempo, a ingestão aumentada de glutamina nas células proximais e a produção de amônia permitem um aumento na excreção de ácido e na geração do HCO_3^- no néfron distal. A alcalose metabólica e a alcalose respiratória exercem efeitos opostos.

A amoniogênese, que é um elemento principal na excreção de ácido urinário, fornece o principal receptor para prótons. A amônia é produzida predominantemente na célula tubular proximal pelas enzimas glutaminases presentes nas mitocôndrias. A produção é aumentada pelo incremento da carga ácida metabólica no corpo, acidose respiratória e hipocalemia. O NH_4^+ pode preservar o potássio existente no estado de hipocalemia servindo como cátion necessário para a excreção de ânions. De forma semelhante, em resposta à acidose metabólica, o rim deve, em condições ideais, excretar cloreto com amônio e preservar a capacidade de retenção do Na^+ e o K^+.

A amônia pode ser secretada por difusão não iônica no fluido proximal, onde capta um próton para formar amônio (NH_4^+), que pode também ser produzido dentro da célula tubular proximal. O amônio é então secretado através de um trocador de Na^+/NH_4^+, uma forma e operação do trocador de Na^+/H^+. O amônio pode ser reabsorvido pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle no transportador de Na/K/2Cl, onde pode substituir o K^+. Pelo mecanismo de multiplicação de contracorrente, o NH_3/NH_4^+ se concentra no fluido intersticial medular em vez de permanecer no fluido do ramo ascendente enquanto alcança o córtex renal altamente perfundido, onde poderia, de outra forma, dissipar-se no sangue venoso renal. O mecanismo de contracorrente também permite que a amônia se difunda no lúmen do ducto coletor medular, onde será aprisionada como amônio no fluido tubular ácido. As células do ducto coletor também secretam NH_3 a partir das glicoproteínas pertencentes à família do fator Rh, transportadoras eritrocitárias de amônia.

A regulação é efetuada em diversos níveis. Hormônios como a angiotensina II e as catecolaminas estimulam a reabsorção de Na^+ no túbulo proximal ao aumentar a troca de sódio-hidrogênio e o cotransporte do $NaHCO_3$. A aldosterona aumenta a H^+-ATPase na célula do ducto coletor e estimula a reabsorção de Na^+, aumentando, assim, a secreção de prótons. O baixo volume de líquido extracelular aumenta a reabsorção proximal de HCO_3^-, assim como a hipocalemia e valores elevados de PCO_2. A hipercalemia (Cap. 117) pode limitar a acidificação urinária através de vários mecanismos, incluindo síntese diminuída de amônia, redução da entrada de NH_3 no sistema multiplicador por contracorrente na alça de Henle e secreção diminuída de H^+ pelas ATPases no ducto coletor, quando predomina a necessidade de secretar K^+.

O fígado também contribui para a excreção urinária de ácidos. A acidose diminui a atividade do ciclo da ureia, que de outro modo consome NH_3 e HCO_3^- para formar fosfato de carbamoil. Na acidose, o NH_3 produz glutamina hepática, que é entregue na célula do túbulo proximal, onde as enzimas mitocondriais produzem $2NH_3$ para auxiliar a excreção urinária de ácidos; o aumento associado de α-cetoglutarato proporciona um substrato para neoglicogênese renal.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A avaliação dos distúrbios clínicos do equilíbrio acidobásico começa com a gasometria arterial (Fig. 118-1 e Tabela 118-3). Em algumas situações, pode-se utilizar o sangue venoso como alternativa.

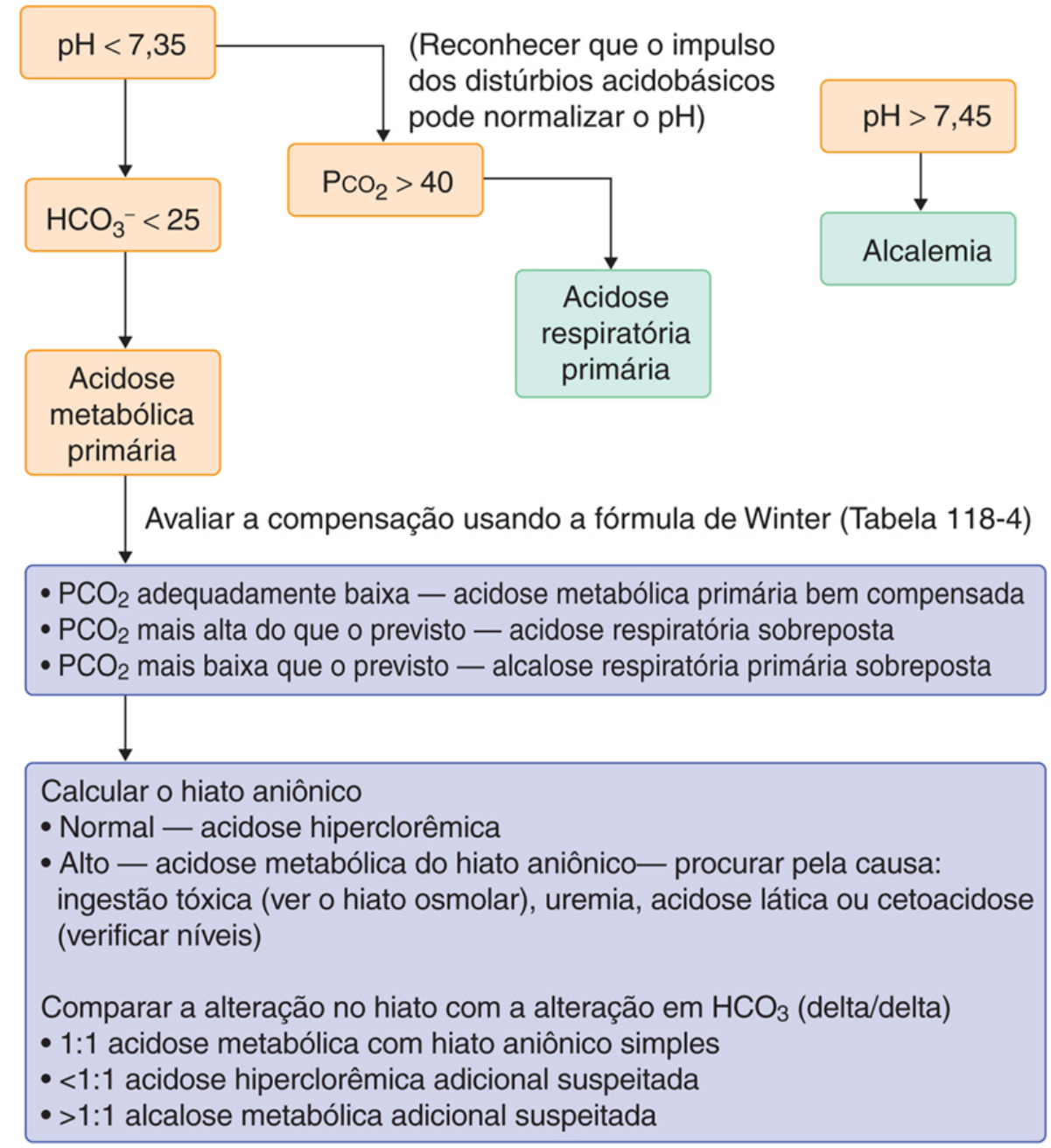

FIGURA 118-1 **Avaliação da acidemia.**

Tabela 118-3

Etapas laboratoriais da identificação dos distúrbios acidobásicos

AVALIAR O PH	ACIDÊMICO	ALCALÊMICO
PCO_2 elevada	Acidose respiratória	Alcalose metabólica
HCO_3 elevado	Acidose respiratória	Alcalose metabólica
PCO_2 diminuída	Acidose metabólica	Alcalose respiratória
HCO_3 diminuído	Acidose metabólica	Alcalose respiratória
AVALIAR A COMPENSAÇÃO ESPERADA		
Atinge as expectativas: transtorno simples com compensação ou pode estar desencadeando alcalose metabólica e acidose. *Não atinge as expectativas:* transtorno complexo, mas o pH indica se a acidose ou a alcalose é dominante. *Caso um transtorno metabólico for dominante*, uma PCO_2 maior do que a esperada indica uma acidose respiratória adicional. Uma PCO_2 menor do que a esperada indica uma alcalose respiratória adicional. *Se o transtorno respiratório for dominante*, uma concentração de HCO_3 maior do que a esperada indica alcalose metabólica adicional. Uma concentração de HCO_3 menor do que a esperada indica uma acidose metabólica adicional.		
AVALIAR O HIATO ANIÔNICO		
Elevado: uma acidose metabólica está presente, seja acidêmica ou alcalêmica. Se for alcalêmica, uma alcalose respiratória metabólica ou respiratória está presente. *Se o hiato for maior que a queda no HCO_3*, considerar uma alcalose metabólica adicional ou acidose respiratória. *Se o hiato for menor que a queda no HCO_3*, considerar uma alcalose não hiato adicional ou acidose respiratória.		

É útil conceitualizar os distúrbios acidobásicos como um desvio da ação das variáveis para a direita ou para a esquerda segundo a seguinte relação:

$$H^+ + HCO_3^- \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow CO_2 + H_2O$$

A adição de CO_2, como na acidose respiratória, aumentará as concentrações de hidrogênio e de bicarbonato (lado esquerdo). A remoção do CO_2, como na alcalose respiratória, diminui o CO_2, os prótons e o bicarbonato (lado direito). A adição de prótons com um ânion diferente do HCO_3^-, como na acidose metabólica, resulta em aumento da concentração de prótons e redução da concentração de bicarbonato. A remoção do HCO_3^- com um cátion como o Na^+, que também constitui uma causa da acidose metabólica, aumenta a concentração de prótons e diminui a concentração de HCO_3^-. A alcalose metabólica pode ser causada pela adição de $NaHCO_3$, com consequente redução na concentração de prótons, ou pela remoção de H^+ com cloreto, resultando em diminuição da concentração de prótons e elevação de HCO_3^-. Devido à relação da acidose e da alcalose metabólica com o ganho ou perda de fluidos e eletrólitos, poderíamos considerar os distúrbios acidobásicos como uma consequência de desequilíbrios eletrolíticos.[3]

Alterações Compensatórias

Poucos pacientes têm um transtorno acidobásico isolado. Em quase todos os casos, uma compensação renal ou respiratória (ou ambas) ocorre em resposta para combater um processo acidobásico primário.

Quando a função é normal, os pulmões podem manter um pH e uma PCO_2 normais durante as mudanças na produção ácida volátil. Os rins também mantêm o equilíbrio acidobásicodurante as mudanças na produção de ácido fixa. Somente excessos além da capacidade de eliminar a carga ácida ou alcalina irão levar a transtornos clínicos. Segue que pacientes com doenças renais ou pulmonares podem ter uma resposta pior aos transtornos metabólicos e respiratórios.

Quando ocorre o desenvolvimento de um distúrbio acidobásico, a resposta inicial para modular a gravidade do processo depende da titulação de vários pares de tampões do corpo. Por exemplo, o fosfato, a hemoglobina e a albumina sofrem alterações em suas concentrações protonadas e não protonadas. O organismo procura corrigir o pH extracelular para valores próximos do normal, porém, de forma geral, não exatamente normais. Para distúrbios metabólicos causados por aumento ou redução do ácido não volátil, a resposta é respiratória; ao passo que, para a acidose e a alcalose respiratórias primárias, a compensação é renal (Tabela 118-4). A direção da alteração do HCO_3^- e da PCO_2 é a mesma quando o distúrbio primário é compensado; a relação entre HCO_3^- e PCO_2 e, portanto, o pH tornam-se mais normais. Essas compensações tendem a levar tempo; portanto, os distúrbios do equilíbrioacidobásico, particularmente os distúrbios respiratórios, são classificados em agudos (com duração de menos de 24 a 48 horas) ou crônicos.

Tabela 118-4

Graus esperados de compensação em distúrbios acidobásicos

DOENÇA	COMPENSAÇÃO ESPERADA
Acidose metabólica	Estado de equilíbrio em 12 a 36 horas
	PCO_2 esperada = 1,5 (HCO_3 medido) + 8 ± 2 (equação de Winter)
Alcalose metabólica	Menos previsível
	Espera-se aumento na PCO_2 de 0,5 mmHg a cada 1 mEq/L de aumento no HCO_3
Acidose respiratória	
Aguda	Espera-se 1 mEq/L de aumento no HCO_3 a cada 10 mmHg de aumento na PCO_2
Crônica, 24 a 36 horas	Espera-se 3 a 5 mEq/L de aumento no HCO_3 a cada 10 mmHg de aumento na PCO_2
Alcalose respiratória	
Aguda	Espera-se 1 a 2 mEq/L de queda no HCO_3 a cada 10 mm Hg de queda na PCO_2
Crônica, após 24 a 36 horas	Espera-se 5-mEq/L de queda no HCO_3 a cada 10 mmHg de queda na PCO_2

O sangue periférico não costuma demonstrar uma compensação completa na maioria dos distúrbiosacidobásicos, com ocasional exceção da alcalose respiratória. A compensação completa da acidose metabólica exigiria muita energia dos músculos respiratórios, o que poderia limitar uma resposta prolongada. A compensação completa da alcalose metabólica pode resultar em hipoventilação excessiva e em efeitos adversos na oxigenação. Por outro lado, o SNC regula estreitamente o seu pH, atingindo uma correção quase completa em 1 a 2 dias. Antes que essa compensação ocorra, a alcalemia aguda pode estar associada à vasoconstrição e isquemia cerebrais, enquanto a acidemia pode levar à vasodilatação e ao edema cerebral. Mudanças bruscas na PCO_2 sanguínea afetam os quimiossensores do SNC de forma mais

rápida do que as alterações no HCO_3^-, já que o CO_2 não iônico se movimenta de maneira mais veloz através da barreira hematoencefálica. Aumentos do CO_2 no SNC levam à acidificação do fluido intersticial central medular e a um aumento no esforço ventilatório. Diminuições do CO_2 no SNC (alcalinização do centro respiratório) levam à hipoventilação. As alterações acidobásicas refletem-se na composição do líquido cefalorraquidiano (LCR).

Na acidose metabólica, os quimiossensores periféricos no corpo carotídeo estimulam o SNC a aumentar a ventilação e reduzir a PCO_2. A queda na PCO_2 periférica irá levar o CO_2 dissolvido a deixar o SNC antes do HCO_3^-; a alcalinização do fluido intersticial do centro medular irá, então, diminuir a resposta hiperventilatória até que um novo estado de equilíbrio de hipocapnia seja atingido. Os pacientes podem sentir dispneia ou falta de ar aguda com respirações rápidas e curtas. Em vários casos de acidemia metabólica, as respirações são profundas e ofegantes, típicas da respiração de Kussmaul.

Quando a concentração de bicarbonato aumenta em consequência da alcalose metabólica, observa-se uma resposta hipoventilatória, elevando a PCO_2. Conforme a PCO_2aumenta, o CO_2 dissolvido irá entrar no LCR e acidificar o centro respiratório medular. O estímulo para respirar irá, em parte, antagonizar o sinal periférico até que um estado de equilíbrio de hipoventilação seja alcançado.

O estímulo agudo da hipercapnia para aumentar a excreção renal final de ácido desaparece na acidose respiratória crônica quando, na presença de PCO_2 elevada, a produção e eliminação de ácido carbônico são novamente iguais. No entanto, a hipocloremia, desencadeada pela excreção precoce compensatória de NH_4Cl e HCO_3^- sérico elevado, mantido pela alta PCO_2, persiste.

Na alcalose respiratória, o evento primário é a queda de PCO_2 devido à ventilação alveolar aumentada. Na transição da alcalose respiratória aguda para a crônica, os mecanismos compensatórios que a princípio ajudaram a manter um pH sistêmico próximo ao normal não são mais necessários conforme a produção e a eliminação de CO_2tornam-se iguais. Por conseguinte, a diminuição compensatória inicial na excreção renal de ácido desencadeada pela perda aumentada de $NaHCO_3$ cessa, mas persiste a manutenção de baixos níveis séricos de HCO_3^- e concentrações séricas elevadas de Cl^-.

Ao identificar se um distúrbio do equilíbrio acidobásico é simples, isto é, um distúrbio isolado com sua compensação, ou complexo (processos primários múltiplos presentes simultaneamente), é conveniente comparar a compensação esperada de um único processo com os parâmetros observados na gasometria (Tabela 118-3). Assim, por exemplo, se a PCO_2 for menor do que a esperada em um paciente com acidose metabólica compensada simples, uma alcalose respiratória adicional deve estar provocando a queda de PCO_2. Se a PCO_2 for mais elevada do que o previsto para os baixos níveis de bicarbonato em um caso de acidose metabólica, a coexistência de acidose respiratória está presente.

Acidose metabólica

Epidemiologia e biopatologia

Na acidose metabólica, a principal alteração consiste na queda do bicarbonato sérico. A resposta compensatória consiste em aumentar a ventilação para reduzir a PCO_2. O agravamento da acidose provoca aumento da ventilação alveolar.

A acidose metabólica primária resulta de um desequilíbrio entre a produção efetiva de ácido (PEA) e a excreção efetiva de ácido (EEA) na forma de amônio urinário e fosfato ácido. Considere a seguinte relação, onde U_x representa a concentração urinária e V·, a taxa do fluxo urinário:

$$NAE = (U_{NH4} \times \dot{V}) + (U_{fos} \times \dot{V}) - (U_{HCO3-} \times \dot{V})$$

No estado de equilíbrio dinâmico normal, a quantidade de excreção efetiva de ácido deve ser igual à quantidade de produção. A produção normal depende da dieta. Se a produção ácida final for normal, pode ocorrer acidose metabólica devido à falha de reabsorver bicarbonato ou à falha em elaborar tampões urinários em quantidades suficientes, como na insuficiência renal e na acidose tubular renal. Pode também surgir uma desigualdade se a PEA for excessiva, ou se as grandes perdas extrarrenais de bicarbonato não forem compensadas por um aumento máximo adaptativo na EEA. As fontes endógenas de ácido incluem a cetoacidose e a acidose lática, enquanto as fontes exógenas consistem em produtos metabólicos ácidos do etilenoglicol ou do metanol ingeridos. Em certas ocasiões, o indivíduo pode ingerir ácidos inorgânicos fortes. Quando o ácido efetivo é retido nos líquidos corporais, a concentração sérica de bicarbonato cai. Entretanto, a manutenção de uma concentração baixa constante de HCO_3^- sérico não assegura a existência de um novo estado de equilíbrio dinâmico em que a PEA é igual à EEA, visto que os tampões corporais, como os sais de carbonato dos ossos, podem sofrer depleção através da retenção inexorável de ácido, como na doença renal crônica e na acidose tubular renal distal.

Em geral, as causas da acidose metabólica são classificadas de acordo com a presença de hipercloremia ou de um hiato aniônico (*anion gap*) aumentado. O hiato aniônico sérico refere-se à diferença de carga efetiva quando a soma do cloreto e do bicarbonato é subtraída da concentração sérica de sódio.[4]

$$\text{Hiato aniônico} = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$$

O hiato aniônico normal deve-se à carga aniônica não medida e associada predominantemente com a albumina. Na presença de acidemia, a albumina encontra-se em uma forma mais protonada, reduzindo em partes a quantidade de H^+ ao se ligar com os outros ânions. Na alcalemia, o efeito do pH consiste em aumentar a possibilidade de tamponamento aniônico em função da quantidade de albumina. Cada 1 g/dL de albumina contribui com cerca de 2,5 mEq/L para um tamponamento normal. O hiato aniônico pode ser baixo na presença de hipoalbuminemia ou em caso de aumento de cátions não medidos, tais como paraproteínas do mieloma de imunoglobulina G, cálcio, lítio ou magnésio. O hiato aniônico pode ser elevado na presença de ânions não mensurados, incluindo sulfatos, brometos, iodetos e cadeias leves de imunoglobulina A secundárias a mieloma. Quando o hiato aniônico apresenta aumento acima do valor normal de aproximadamente 10 a 12 mEq/L por um ânion ácido não clorídrico, existe uma acidose metabólica com hiato aniônico. O próton que acompanha é responsável pela redução da concentração sérica de bicarbonato. O grau de aumento do hiato aniônico, algumas vezes designado como *delta hiato aniônico*, pode ser estimado pela diferença entre o hiato observado e o valor normal de 12 mEq/L. Pode-se efetuar um cálculo semelhante para uma alteração do HCO_3^- ao subtrair o HCO_3^- observado do valor normal de 25 mEq/L (o *delta* HCO_3^-). A comparação dos dois valores (o *delta-delta*) pode ajudar a identificar distúrbios mais complicados do equilíbrio acidobásico. Se a diminuição no hiato aniônico for maior que a diminuição no HCO_3^- sérico, um processo está aumentando o nível de HCO_3^-. O paciente pode ter uma alcalose metabólica coexistente ou ser compensado por acidose respiratória crônica. Se a descida de HCO_3^- no soro for superior ao aumento do hiato aniônico, isso significa que existe outro processo que aumenta o Cl^- enquanto diminui o nível de HCO_3^-, como uma acidose hiperclorêmica ou alcalose respiratória concomitantes. Na maioria das acidoses com hiato aniônico, o aumento do hiato aniônico e a descida do HCO_3^- não ocorrem na relação 1:1 porque a excreção de ânions urinários com Na^+ origina um componente hiperclorêmico para a acidose. Por outro lado, qualquer tamponamento de H^+ sem tamponamento de HCO_3^- diminui a descida de HCO_3^- comparativamente ao aumento do hiato aniônico. Em casos graves de acidose com hiato aniônico, o Cl^- pode ser deslocado para o interior das células, originando um hiato aniônico elevado em comparação à descida do HCO_3^- — acidoses com hiato aniônico hiperclorêmicas.

Manifestações clínicas

Os efeitos da acidose metabólica dependem da velocidade de sua instalação e da sua gravidade.[5] Os pacientes muitas vezes reclamam de fadiga e dispneia, especialmente sob esforço. Náuseas e vômitos são comuns. Ao exame, é possível detectar respirações profundas, frequentemente auxiliadas pelo uso dos músculos acessórios, nos estados agudos; mas a hiperventilação pode ser menos observada na acidemia metabólica prolongada. A acidemia metabólica também pode ser associada a vasodilatação, taquicardia e hipotensão (Cap. 106). O efeito inotrópico negativo da acidemia no coração pode exacerbar o choque séptico (Cap. 108). O estresse de alguma doença subjacente ou o aumento da atividade adrenérgica e dos corticosteroides associado à acidemia podem produzir elevação da contagem dos

leucócitos do sangue periférico e causar hiperglicemia. Outros achados laboratoriais são graus variáveis de hipercalemia, hiperfosfatemia e hiperuricemia, bem como hipocalcemia em função da síntese renal diminuída de 1,25 di-hidroxivitamina D.

Acidoses Metabólicas por Causa da Elevação do Hiato Aniônico

Existe uma variedade de alterações que podem causar acidoses com hiato aniônico. Uma mnemônica para as mais comuns é *gold mark*, para *g*licóis (etileno e propileno), *o*xoprolina, *l*-lactato, *d*-lactato, *m*etanol, *á*cido acetilsalicílico, insuficiência *r*enal e cetoacidose (*k*etoacidosis).[6] Uma vez que algumas causas são potencialmente letais, é necessário um diagnóstico rápido. O hiato osmolar deve ser calculado em todos os casos de acidose com hiato aniônico (Tabela 118-5), dado que os álcoois tóxicos não aniônicos não mensurados que contribuem para a osmolalidade corporal, mas não para acidez, oxidam, originando ânions de ácidos orgânicos não mensurados que contribuem apenas para o hiato aniônico. O hiato osmolar é definido pela diferença entre a osmolalidade sérica medida e calculada. A osmolalidade sérica deve ser medida através de uma técnica de depressão do ponto de congelamento e comparada com a osmolalidade calculada.

$$\text{Osmolalidade calculada} = 2(Na^+) + (\text{Glicose}[mg/dL] \div 18) + (\text{nitrogênio ureico sanguíneo}[mg/dL] \div 2{,}8)$$

Tabela 118-5

Causas do aumento de hiatos aniônicos e osmolares

ACIDOSE METABÓLICA COM HIATO ANIÔNICO	HIATO OSMOLAR
Uremia	Não
Acidose lática	Variável/não
Acidose D-lática	Não
Cetoacidose diabética	Não
Cetoacidose por inanição	Não
Cetoacidose alcoólica	Se o etanol está presente
Etilenoglicol	Sim
Metanol	Sim
Salicilatos	Não
5-oxoprolinúria (acetaminofeno)	Não

Acidose urêmica

A acidose metabólica da insuficiência renal crônica avançada (Cap. 130) pode ser causada pela perda tubular de HCO_3^-; entretanto, ocorre frequentemente quando a produção inadequada de amônia é incapaz de facilitar a excreção da carga normal de ácido metabólico. Muitos pacientes com insuficiência renal são capazes de acidificar a urina; no entanto, a falta de capacidade de tamponamento diminui a excreção efetiva de ácido. Muitos ânions orgânicos e inorgânicos, como fosfatos e sulfatos, são retidos nos indivíduos com filtração glomerular inferior a 25 mL/minuto e por isso apresentam aumento no hiato aniônico em associação com a acidose metabólica. A magnitude da elevação do hiato aniônico é, em geral, inferior a 20 mEq/L, consistindo em sulfatos e fosfatos fracamente filtrados. O paciente renal que produz NH_3 ao máximo para compensar a produção diária de ácidos pode ser incapaz de lidar com uma produção de ácidos adicional, como na acidose metabólica ou respiratória, que necessite de uma amoniogênese aumentada. O paciente com uma taxa de filtração glomerular reduzida vai reter HCO_3^-, agravando, desse modo, a alcalose quer metabólica quer respiratória. O distúrbio acidobásico sistêmico em doenças renais com disfunção tubular proeminente é atribuído à incapacidade do rim de secretar hidrogênio e gerar e reabsorver HCO_3^-. Mostra-se particularmente pronunciado na lesão renal oligúrica aguda, sendo exacerbado por estados hipercatabólicos, como infecção. Uma acidose metabólica significativa em um paciente com transtornos renais crônicos de causa desconhecida deve levantar a possibilidade de obstrução do trato urinário (Cap. 123) ou doenças tubulointersticiais crônicas (Cap. 122), incluindo amiloidose (Cap. 188), mieloma (Cap. 187), transtornos autoimunes e nefropatia analgésica (Cap. 122).

É importante tratar a acidose metabólica das doenças renais crônicas.[7,8] Manter a concentração de HCO_3^- sérico acima de 20 a 22 mEq/L pela administração de $NaHCO_3$ na taxa de 1 mEq HCO_3^-/kg/dia irá reduzir a progressão da doença renal crônica, retardar a insuficiência renal em estágio terminal[A1] e melhorar o estado nutricional.[A2]

Prognóstico

Em estudos populacionais, um nível baixo de bicarbonato está associado a uma maior mortalidade global. O risco relativo de morte é cerca de 2,6 vezes superior nos pacientes com doença renal crônica e cerca de 1,7 vez superior, mesmo sem doença renal.

Produção excessiva de ácidos endógenos

Acidose Lática

Epidemiologia e biopatologia

A produção excessiva de lactato pode ocorrer com exercício extremo, mas a verdadeira acidose lática está frequentemente associada a doenças críticas, a falência multiorgânica e a mortalidade aumentada. O lactato, que é um produto final do metabolismo anaeróbico da glicose, é produzido a partir do piruvato numa reação catabolizada pela lactato desidrogenase:

$$NADH + \text{piruvato} + H^+ \rightarrow \text{lactato} + NAD$$

Uma relação de e nicotina adenina dinucleotídeo reduzida (NADH)/NAD elevada favorece a formação de lactato. A conversão de etanol em acetaldeído e a conversão de β-hidroxibutirato em acetoacetato usa NAD e produz NADH. O metabolismo do álcool pode estar associado a um excesso de β-hidroxibutirato e a acidose lática.

A acidose lática é causada por um desequilíbrio na quantidade de produção de lactato e seu *clearance*, especialmente no fígado. A acidose lática, que aumenta o hiato aniônico, é mais frequentemente causada pela falência circulatória, hipoxia e disfunção mitocondrial que aumenta a glicólise anaeróbica e a taxa de conversão de piruvato em lactato. A sepse (Cap. 108) está associada a uma elevação dos níveis de lactato em consequência da redução de seu *clearance* e de uma diminuição de neoglicogênese. A acidose lática pode, também, ser causada por convulsões (Cap. 403) devido à liberação de lactato das células musculares que passaram por um período de metabolismo anaeróbico. Outras causas incluem deficiência de tiamina (Cap. 214), hipofosfatemia (Cap. 119), toxicidade por isoniazida (Cap. 110) e estados hipoglicêmicos (Cap. 230).[9] A metformina pode causar acidose lática, especialmente em pacientes idosos com disfunção renal, hepática ou cardíaca.

Os antivirais nucleosídeos (Cap. 388), entre os quais a zidovudina, podem causar acidose lática e função renal anormal como resultado de efeitos mitocondriais tóxicos. A função anormal das mitocôndrias também constitui uma característica da toxicidade da *overdose* de ácido acetilsalicílico (Cap. 37) ou da toxicidade com

hipoglicina em consequência da ingestão da fruta *akee* verde (fruta de origem africana, mas cultivada na Jamaica, podendo induzir vômitos junto com acidemia metabólica). O antibiótico linezolida é outra causa de acidose lática.

A acidose lática pode também ser causada pela produção excessiva de lactato, que pode ocorrer por esforço intenso e neoplasias malignas, particularmente aquelas com grande massa tumoral de linfomas ou câncer amplamente metastático. Células malignas podem suprarregular a atividade glicolítica, que pode aumentar sua captação de glicose e diminuir sua dependência de energia derivada de mitocôndria. Esses tumores podem usar uma grande quantidade da glicose disponível e dos fosfatos inorgânicos, levando, desse modo, a uma síndrome de hipoglicemia, hipofosfatemia e acidose lática.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Em qualquer paciente com acidose com hiato aniônico, o nível de lactato sérico deve ser medido diretamente. Os níveis de glicose, de creatinina e de nitrogênio ureico sanguíneo também devem ser obtidos. Nos casos de suspeita de ingestão tóxica (Tabela 118-5), uma triagem para tais toxinas no soro deve ser realizada.

Tratamento

O tratamento da acidose lática tem como objetivo a correção da causa subjacente. A saturação de oxigênio venoso central deve estar aumentada, com um alvo de pelo menos 70%, através da restauração da perfusão tecidual e da ventilação, mas o tratamento específico para aumentar o *clearance* de lactato não apresenta um valor adicional significativo.[A3] Em um ensaio randomizado de pacientes com acidose lática (pH de 6,9 a 7,2 e um nível médio de lactato de 7,8 mM) numa unidade de tratamento intensivo, por exemplo, o bicarbonato de sódio perfundido a um ritmo de 2 mEq/kg durante 15 minutos não melhorou a hemodinâmica, apesar da melhoria do pH, mas reduziu de modo adverso os níveis de cálcio ionizado sérico em comparação com o soro fisiológico.[A4] O bicarbonato sódico deve ser considerado quando o pH arterial estiver abaixo de 7 ou quando a acidemia resultou na inotropia cardíaca diminuída ou vasodilatação sistêmica e choque. É preferível administrar $NaHCO_3$como uma mistura isotônica em dextrose a 5% e água em vez de *bolus* hipertônico, pois este último tem o risco de causar edema pulmonar e hipernatremia. A quantidade de bicarbonato de sódio administrada para elevar o pH arterial para 7,2 deve ser estimada multiplicando-se a concentração de bicarbonato desejada menos a observada por 50% do peso corporal. Correção total deve ser evitada.

Em pacientes com acidose metabólica após convulsões (Cap. 403), o lactato é rapidamente metabolizado ao bicarbonato pelo fígado e pelo rim, e, com frequência, a acidose desaparece em 60 minutos com o aumento do HCO_3^- à medida que o lactato é metabolizado. A administração de HCO_3^- é geralmente desnecessária e pode precipitar um aumento na alcalose metabólica conforme o lactato é metabolizado, o que diminui o limiar de convulsão.

Os pacientes que apresentam proliferação bacteriana intestinal (Cap. 140) podem desenvolver uma síndrome de desorientação, ataxia e acidose metabólica com elevação do hiato aniônico após uma refeição de carboidratos por causa da produção bacteriana de D-lactato. Este isômero do L-lactato dos mamíferos só pode ser medido por meio de ensaio específico para o D-lactato. O distúrbio é tratado com antibióticos orais e dieta apropriada.

Prognóstico

A acidose lática, quando grave, está associada a uma alta mortalidade precoce. Quando o pH é menor que 7,2, somente 17% dos pacientes que são internados em uma unidade de cuidados intensivos recebem alta do hospital.

Cetoacidose Diabética

Epidemiologia e biopatologia

A cetoacidose diabética (CAD) é definida pela presença de hiperglicemia com acidose metabólica em decorrência da produção dos ânions ácidos β-hidroxibutirato (hidroxiácido) e acetoacetato (cetoácido) em resposta à deficiência de insulina e à elevação dos hormônios contrarreguladores como o glucagon. É mais comumente vista nos casos de diabetes melito tipo 1, mas pode ocasionalmente ser vista no diabetes melito tipo 2 (Cap. 229). Em uma população urbana, os afro-americanos com condição socioeconômica baixa apresentaram episódios mais frequentes de cetoacidose diabética.[10]

A falta de insulina aumenta a lipólise no tecido adiposo; ácidos graxos livres são transportados ao fígado, onde a mitocôndria hepática produz corpos cetônicos, incluindo o acetoacetato, a partir da acetilcoenzima A. Na presença de alta taxa de NADH/NAD, a forma mais reduzida de β-hidroxibutirato é produzida.

Manifestações clínicas

Os sintomas consistem em náusea, vômitos, anorexia, polidipsia e poliúria. Com frequência, os pacientes apresentam respiração de Kussmaul e depleção de volume. Entre os sintomas neurológicos, destacam-se a fadiga e a letargia com depressão do sensório. O LCR exibe uma mudança no estado acidobásico com o tratamento da cetoacidose diabética. Mesmo sem a administração de bicarbonato, o pH do LCR cai em consequência da resposta ventilatória à correção da acidose e súbita elevação da PCO_2. Entretanto, não foi estabelecida nenhuma correlação entre o pH reduzido do LCR e a depressão do sensório. A cetoacidose também é vista em casos de inanição, quando é geralmente discreta e não está associada à hiperglicemia.

Cetoácidos na urina podem ser acompanhados de cátions, incluindo sódio e potássio, contribuindo, assim, para a depleção de volume, depleção de potássio, retenção relativa de cloreto, e um hiato aniônico misto e acidose hiperclorêmica. O "delta HCO_3^-" irá exceder o "delta hiato aniônico", especialmente se a taxa de filtração glomerular e a carga filtrada de cetoácidos forem altas. Em geral, o hiato aniônico sérico será maior na presença de insuficiência renal, visto que os ânions adicionais não podem ser depurados do líquido extracelular.

Diagnóstico

O teste de quantificação de nitroprussiato urinário pode subestimar o grau de cetose, pois não detecta o β-hidroxibutirato; na verdade, o teste de cetona pode se tornar mais positivo conforme o tratamento ajuda a metabolizar β-hidroxibutirato em acetoacetato. Esse problema deve ser tratado pela medição direta de β-hidroxibutirato sérico. Os pacientes com diabetes também são mais propensos à acidose lática porque uma elevação do NADH favorece a formação de lactato a partir do piruvato, e o piruvato desidrogenase é inibido na ausência de insulina.

Tratamento

O tratamento da cetoacidose diabética (Cap. 229) consiste em repleção de volume, administração de insulina com glicose, se necessário, para evitar a hipoglicemia, e reposição de potássio (Cap. 117). A administração de bicarbonato só deve ser considerada se a cetoacidose for acompanhada de choque, ou se o pH arterial for inferior a 7 ou 7,1, devendo-se evitar a infusão em *bolus*. A administração de bicarbonato pode ocasionalmente resultar em edema cerebral significativo, levando o indivíduo à perda da consciência e, inclusive, à morte.

Prognóstico

A maioria dos pacientes com cetoacidose diabética se recupera. Em menos de 0,5% dos pacientes que apresentam coma a partir de edema cerebral, a taxa de mortalidade varia de 20% a 90%. O edema cerebral pode ser exacerbado pela administração de bicarbonato, o que é desencorajado nesta situação.

Intoxicação por Salicilato

Epidemiologia e biopatologia

A intoxicação por salicilato pode ser causada por *overdose* acidental ou terapêutica, ou por tentativa de suicídio (Caps. 37 e 110). O salicilato funciona como desacoplador da fosforilação oxidativa, resultando em aumento do consumo de oxigênio e produção de CO_2. Entretanto, o aumento da ventilação alveolar em consequência da estimulação dos quimiorreceptores centrais supera esse aumento do CO_2.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A manifestação clínica mais comum consiste na combinação de acidose metabólica com hiato aniônico e alcalose respiratória, embora o distúrbio possa se manifestar somente com apenas uma dessas formas. Com frequência, as crianças apresentam acidose metabólica, enquanto os adultos muitas vezes exibem alcalose respiratória. Pode haver hipoglicemia, cetoacidose e acidose lática. Outras manifestações da intoxicação consistem em hemorragia, febre, náusea e vômitos, hiperventilação, diaforese, zumbido e, em certas ocasiões, poliúria seguida de oligúria. Os casos graves podem levar a convulsões, depressão respiratória e coma. Algumas vezes, os adultos apresentam edema pulmonar não cardiogênico.

A alcalose respiratória é o resultado do efeito de estímulo direto do salicilato no controle do centro respiratório. A intoxicação por salicilato também aumenta a taxa metabólica. O diagnóstico é suspeitado pela apresentação clínica e confirmado pelo nível de salicilato (Caps. 37 e 110).

O tratamento da intoxicação por salicilato (Cap. 110) tem por objetivo a correção da acidose metabólica e a remoção do salicilato. O bicarbonato de sódio deve ser administrado de acordo com um cálculo estimado do *deficit*, se a acidose metabólica predominar. Os salicilatos são removidos por diurese alcalina, pois o ânion menos reabsorvível de salicilato irá predominar quando o pH urinário aumentar. A alcalinização urinária com acetazolamida deve ser usada com precaução, visto que a inibição da anidrase carbônica pode comprometer o transporte do CO_2 dos tecidos para o sangue e, em teoria, agravar a acidose no centro respiratório. Em intoxicações graves (concentração de salicilato maiores que 35 mg/dL), ou quando a insuficiência renal estiver presente, uma diálise pode ser necessária.

Prognóstico

O prognóstico da toxicidade do salicilato é melhor com o diagnóstico precoce e manejo imediato. Os pacientes que ingerem óleo de metilsalicilato podem sofrer deterioração mais grave, devido à forma solúvel altamente lipídica do medicamento.

Cetoacidose Alcoólica

Epidemiologia e biopatologia

A cetoacidose alcoólica ocorre em um paciente que bebeu muito sem se alimentar. O mecanismo fisiopatológico é baseado na superprodução de β-hidroxibutirato e, em uma menor quantidade, de acetoacetato devido a uma produção aumentada de ácidos graxos livres a partir de tecido adiposo. O álcool inibe a conversão do lactato em glicose no fígado. A oxidação de etanol aumenta a proporção entre NADH e NAD^+, e favorece a produção de β-hidroxibutirato a partir de acetoacetato. A lesão das mitocôndrias provocada pelo álcool pode elevar ainda mais a relação entre β-hidroxibutirato e acetoacetato ao impedir a reoxidação do NADH em NAD. O metabolismo oxidativo do etanol favorece a reação das enzimas desidrogenase a formarem β-hidroxibutirato e lactato (se opondo à produção de glicose).

Manifestações clínicas

A cetoacidose alcoólica ocorre geralmente após consumo exagerado de álcool. Além disso, pode estar associada a sintomas de abstinência (Caps. 33 e 416) e ao consequente estado hiperadrenérgico. A cetoacidose alcoólica é acompanhada de dor abdominal, vômitos, inanição e depleção de volume. Em contraste com a cetoacidose diabética, o coma é raro. Em geral, os níveis de glicemia estão baixos ou normais, e o nível de insulina frequentemente está baixo, com níveis elevados de glucagon (o que favorece a cetogênese) e de cortisol. Alguns pacientes apresentam hiperglicemia em função da resposta aumentada às catecolaminas.

Diagnóstico

Normalmente, os pacientes que consomem álcool apresentam hiato osmolar elevado. Os níveis sanguíneos de álcool podem ser indetectáveis ou elevados na apresentação do distúrbio. Um indício para o diagnóstico de ingestão tóxica de álcool consiste na presença simultânea de acidose metabólica com aumento de hiato aniônico e hiato osmolar. Esse hiato osmolar, se secundário a etanol, deve ser igual à concentração de etanol em miligramas por decilitro dividido por 4,6. Se este cálculo não fornecer o hiato esperado com base na concentração de etanol, deve-se suspeitar da ingestão de outro álcool, tal como metanol, isopropanol ou etilenoglicol (Tabela 118-2).

Se possível, os níveis de etanol, etilenoglicol, propilenoglicol e metanol devem ser diretamente medidos, pois cada um deles está associado à acidose metabólica. Por outro lado, o isopropanol metaboliza-se em acetona e causa cetose sem acidose. Pode estar presente um hiato osmolar.

Tratamento

O tratamento de acidose metabólica alcoólica consiste na repleção do volume com solução salina normal em dextrose; na administração de tiamina (50 a 100 mg intravenosamente) e de glicose suficiente para tratar a hipoglicemia; e na correção de qualquer hipofosfatemia (Cap. 119), hipocalemia (Cap. 117) e hipomagnesemia (Cap. 119) que possam estar presentes. Em geral, o distúrbio acidobásico desaparece após algumas horas. Tanto a hipofosfatemia quanto a deficiência de tiamina, que podem não ser aparentes até 12 a 24 horas após o início do tratamento no paciente desnutrido, são exacerbadas pela administração de glicose e podem contribuir para uma acidose lática associada.

Prognóstico

O prognóstico de cetoacidose alcoólica é geralmente favorável. No longo prazo, está mais envolvida com outras complicações de abuso de álcool contínuo.

5-Oxoprolinúria

A 5-oxoprolinúria, que é uma forma adquirida de acidose metabólica com hiato aniônico, é cada vez mais reconhecida em pacientes que apresentam depleção de glutationa associada a doenças crônicas subjacentes, desnutrição, diabetes, alcoolismo ou câncer, especialmente em contexto de um nível terapêutico elevado ou intoxicação por acetaminofeno.[11] Tem sido observada sem insuficiência hepática concomitante. A glutationa, que é um tripeptídeo formado por glutamato, cisteína e glicina, tem muitas funções, incluindo a proteção de toxinas celulares, combate ao estresse oxidativo e transporte de aminoácidos para o citosol através da via da γ-glutamil transpeptidase. Formas hereditárias de 5-oxoprolinúria estão associadas a deficiências enzimáticas do ciclo da γ-glutamil transpeptidase (5-oxoprolinase e sintetase da glutationa). A produção habitual de 5-oxoprolina ocorre após a liberação do aminoácido transportado pelo dipeptídeo de aminoácidos γ-glutamil. A enzima 5-oxoprolinase volta a produzir glutamato para reentrar no ciclo sob a forma de glutamilcisteína. O acetaminofeno causa mais depleção de glutationa devido à ligação de um metabólito do acetaminofeno, a *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPQI), à glutationa. O tratamento com *N*-acetilcisteína, em doses semelhantes às usadas na toxicidade pelo acetaminofeno (Cap. 110), deve ser considerado para diminuir a depleção adicional da glutationa.

Etilenoglicol

O etilenoglicol (Cap. 110)[12] é comumente encontrado em anticongelantes, e é utilizado como solvente industrial. Tem sabor doce e os pacientes ocasionalmente o ingerem como substituto do etanol. Embora o próprio etilenoglicol não seja particularmente lesivo, seus metabólitos são altamente tóxicos, e consistem em glioxilato, glicolato, ácido oxálico e cetoaldeídos. O ácido glicólico parece ser primariamente responsável pela acidose metabólica observada nessa condição.

A intoxicação caracteriza-se por sintomas profundos do SNC, incluindo diplopia, convulsões e coma, acidose metabólica grave e insuficiências cardíaca, pulmonar e renal. Com frequência, os pacientes estão desidratados e hipernatrêmicos em razão da diurese osmótica da excreção renal de álcool.

Um aumento do hiato aniônico é atribuído aos seus metabólitos. Verifica-se também a presença de hiato osmolar elevado por causa da presença do álcool sem carga elétrica. No entanto, um hiato osmolar pode não estar presente se todo o álcool foi convertido nas formas aniônicas tóxicas. Cristais de oxalato de cálcio na urina podem causar obstrução intratubular e insuficiência renal aguda. O tratamento é voltado para a reidratação com solução salina e correção da acidose com $NaHCO_3$ com base em uma estimativa do *deficit* de bicarbonato. Quando há um hiato osmolar, uma inibição competitiva de desidrogenase alcoólica deve ser iniciada com fomepizol em uma dose de ataque de 15 a 20 mg/kg intravenosamente em 100 mL de solução salina normal durante 30 minutos a 1 hora, seguida de uma dose de manutenção de 10

mg/kg a cada 12 horas (Cap. 110). Se o etanol for usado, uma solução de etanol a 10% em dextrose a 5% pode ser administrada como dose de ataque de 0,6 g/kg intravenosamente seguida de uma dose de manutenção de 150 mg/kg por hora em pacientes alcoólatras, ou 65 mg/kg por hora em pacientes não alcoólatras. O nível de etanol deve ser mantido em 100 a 200 mg/dL. O objetivo do tratamento é o reconhecimento precoce para prevenir o metabolismo de glicol não modificado em produtos acídicos. A hemodiálise é necessária em muitos casos. Se o diagnóstico é feito prontamente e um tratamento adequado é instituído, os resultados são favoráveis. A insuficiência renal pode ser reversível.

Metanol

O metanol, um componente do *shellac* (goma laca) e do fluido de limpador de parabrisa, é altamente tóxico para o SNC após o seu metabolismo a formaldeído e ácido fórmico. Alguns líquidos para automóveis contêm, agora, glicóis de propileno menos tóxicos. A papilite óptica pode causar cegueira. A detecção pode ser mais fácil se a fluoresceína for adicionada ao líquido com metanol.

O tratamento consiste no uso de inibidores competitivos do álcool desidrogenase, incluindo etanol e fomepizol, em quantidades similares às que se usa para o envenenamento por etilenoglicol, para reduzir a formação dos ânions ácidos e de hiato aniônico enquanto são mantidos níveis mais elevados de metanol no sangue (Cap. 110). Pode ser necessário recorrer à hemodiálise para aumentar a eliminação.

O diagnóstico e tratamento precoces estão associados a um resultado favorável, mas a perda visual pode ser permanente. A apresentação tardia está associada a um prognóstico precário, especialmente se a quantidade consumida exceder 30 mL. Como para o etilenoglicol, a presença simultânea de etanol na apresentação pode ajudar a diminuir o metabolismo de metanol e melhorar os resultados.

Álcool Isopropílico

A ingestão tóxica de álcool isopropílico (Cap. 110) não provoca aumento do hiato aniônico nem cetoacidose, visto que o metabólito é a acetona; todavia, os testes para cetonas são positivos, e verifica-se um hiato osmolar elevado.

Propilenoglicol

Em certas ocasiões, os pacientes internados em unidade de tratamento intensivo recebem altas doses de benzodiazepínicos por via intravenosa, como o lorazepam ou o diazepam, que contêm propilenoglicol como diluente. Outros medicamentos intravenosos que também contêm esse diluente são o fenobarbital, a fenitoína, a nitroglicerina e o esmolol. O propilenoglicol também foi usado como um substituto menos tóxico para o metanol em fluidos de parabrisa. Um elevado hiato osmolar pode se desenvolver, pois o propilenoglicol usado como diluente leva a um quadro clínico de sedação, incapacidade de retirada do ventilador e aumento do nível de lactato. O propilenoglicol, um glicol com três átomos de carbono, oxida o lactato e piruvato. O tratamento, que consiste em reconhecimento precoce e remoção do agente ofensor, geralmente resulta em um prognóstico favorável.

Acidose Hiperclorêmica (Hiato Aniônico Normal)

As acidoses metabólicas hiperclorêmicas (Tabela 118-1) podem ser causadas por mecanismos renais ou não renais e podem estar associadas a um nível de potássio sérico elevado, normal ou baixo.

Acidose metabólica hiperclorêmica de origem não renal associada a níveis normais ou elevados de potássio

A acidose metabólica hiperclorêmica com uma concentração de potássio normal ou elevada pode ser produzida pela adição de sais de cloreto, tais como NaCl, KCl, $CaCl_2$, NH_4Cl, arginina e cloridratos de lisina, ou o próprio HCl. Se a quantidade de Cl^- introduzida exceder a capacidade de eliminação renal dos sais de Cl^- na urina, verifica-se o desenvolvimento de hipercloremia. A eletroneutralidade é mantida por uma redução da concentração sérica de HCO_3^-, e ocorre o aparecimento de acidose hiperclorêmica. A produção renal de NH_3 aumenta na tentativa de melhorar a excreção de HCl (NH_4Cl). Pode ocorrer hipercalemia, visto que a acidemia favorece a saída de K^+ das células. A acidemia também inibe a secreção de K^+ no ducto coletor renal.

Acidose metabólica hiperclorêmica de origem não renal associada à hipocalemia

A acidose hiperclorêmica e hipocalêmica pode resultar da perda de líquido corporal com baixa concentração de Cl^- em relação às concentrações de Na^+ e K^+ quando comparadas com a razão entre Na^+ e Cl^- no líquido extracelular. Por exemplo, as perdas de Na^+, K^+ e HCO_3^- na diarreia do intestino delgado ou dos ânions de ácidos orgânicos de origem bacteriana, como o butirato, nas diarreias colônicas resultam em acidose hiperclorêmica (Cap. 140). As secreções pancreáticas (Cap. 195) ou as perdas maciças nos casos de ileostomia podem levar a uma perda de líquidos contendo bicarbonato. A perda de grande quantidade de HCO_3^- nas fezes também pode ocorrer nas neoplasias de pâncreas ou da cadeia do simpático (Cap. 195), às quais o aumento da síntese dos peptídeos vasoativos intestinais (PVI) pode estar associado, ocasionando, então, a acidose metabólica hiperclorêmica e hipocalêmica. A acloridria gástrica concomitante é parte da síndrome conhecida como *diarreia aquosa, hipocalêmica, e acidose hipoclorídrica*. Os desvios urinários, como a ureterossigmoidostomia e as alças ileais, podem aumentar a absorção de cloreto em troca de bicarbonato no segmento intestinal, com consequente desenvolvimento de acidose hiperclorêmica. Na presença de bactérias degradadoras da ureia, a absorção de NH_4Cl pode originar acidose hiperclorêmica e hiperamoniemia.

Acidose tubular renal tipos 1 e 2

Acidose Tubular Renal Proximal

A acidose tubular renal provoca maior perda dos cátions Na^+ e K^+ na urina com HCO_3^- do que com Cl^-, resultando em hipercloremia. A acidose tubular renal proximal (tipo 2) é caracterizada por uma diminuição no limiar da reabsorção de bicarbonato. O desperdício de HCO_3^- e as concomitantes perdas urinárias de potássio ocorrem até um menor nível de bicarbonato sérico reduzir o HCO_3^- filtrado a um nível em que a função combinada do túbulo proximal disfuncionante e do néfron distal possam reabsorver completamente. A esse nível, a urina torna-se ácida (pH <5,3), e a produção de ácido iguala-se à excreção de ácido, com um HCO_3^- plasmático baixo estável.

A acidose tubular proximal isolada pode resultar de mutações dos transportadores específicos do túbulo proximal, como o cotransportador de $NaHCO_3$, ou pela deficiência hereditária da anidrase carbônica. Com mais frequência, a acidose tubular renal proximal está associada a síndrome de Fanconi ou a disfunção generalizada dos túbulos proximais: as causas (Tabela 118-6) incluem doenças genéticas, tais como a deficiência de glicose-6-fosfatase (Cap. 161), cistinose (Cap. 128), intolerância hereditária à frutose (Cap. 205), e doença de Wilson (Cap. 211). Deve-se considerar a possibilidade de mieloma múltiplo (Cap. 187) e da síndrome de Sjögren (Cap. 268) no paciente adulto. O hiperparatireoidismo primário (Cap. 245) resulta em acidose tubular renal proximal e hipofosfatemia por causa da inibição da troca de Na^+/H^+ e do cotransporte de Na^+-fosfato no túbulo proximal pelo paratormônio através do monofosfato cíclico de adenosina. O hiperparatireoidismo é uma das poucas causas de acidose metabólica com hipercalcemia. A relação Cl^-/fosfato plasmática pode estar aumentada. A toxicidade farmacológica com o uso de aminoglicosídeos, cisplatina e ifosfamida pode causar disfunção tubular proximal. O fármaco antirretroviral tenofovir, um análogo dos nucleotídeos inibidor da transcriptase reversa, é uma causa de síndrome de Fanconi. A síndrome também pode ocorrer após o transplante renal (Cap. 131).

Tabela 118-6

Causas da acidose tubular renal*

ATR DISTAL HIPOCALÊMICA (TIPO 1)

- Transtornos do túbulo hereditário
  - Mutações na H^+/ATPase vacuolar do gene da subunidade β
  - Deficiência na anidrase carbônica tipo II
  - Mutações no trocador de Cl^-/HCO_3^- (AE1)
- Causas genéticas
  - Células falciformes
  - Doença de Fabry
  - Doença de Wilson
  - Eliptocitose
  - Hemoglobinúria paroxismal noturna
  - Rins císticos medulares
- Transtornos autoimunes
  - Lúpus eritematoso sistêmico
  - Síndrome de Sjögren
- Mieloma e amiloidose múltipla
- Medicamentos: anfotericina, cisplatina, aminoglicosídeo
- Nefrocalcinose e transtornos hipercalcêmicos
- Transtornos tubulointersticiais
  - Nefrite tubulointersticial aguda
  - Nefropatia de refluxo
  - Nefropatia analgésica

ATR PROXIMAL (TIPO 2)

- Transtornos tubulares hereditários
  - Mutações no cotransporte de $NaHCO_3$ (NBC)
  - Deficiência de anidrase carbônica
- Disfunção tubular proximal generalizada
  - Síndrome de Fanconi hereditária
  - Doenças genéticas: cistinose, doença de armazenagem de glicogênio (deficiência de glicose-6-fosfatase), doença de Wilson
  - Hormonal: hiperparatireoidismo, deficiência de vitamina D
  - Mieloma múltiplo, lisozimúria
  - Síndrome de Sjögren
  - Transplante renal
  - Metais pesados: cobalto, mercúrio, chumbo
  - Medicamentos: ifosfamida, tetraciclina vencida, tenofovir, tacrolimo, aminoglicosídeos

ATR HIPERCALÊMICA (TIPO 4)

- Resistência à aldosterona e doenças renais
  - Diabetes melito
  - Amiloidose
  - Lúpus eritematoso sistêmico
  - Obstrução do trato urinário
- Hiporreninismo
  - Neuropatia autonômica (diabética)
  - Anemia falciforme
- Hipoaldosteronismo primário
- Insuficiência suprarrenal: doença de Addison
- Mutações tubulares: pseudo-hipoaldosteronismo
- Medicamentos: diuréticos poupadores de potássio, amilorida, triantereno, espironolactona, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, lítio, trimetoprim, ciclosporina, tacrolimo, inibidores de renina, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas do receptor de angiotensina II

* A acidose tubular renal (ATR) tipo 3 não está listada separadamente porque é uma sobreposição da disfunção proximal e distal.

Acidose Tubular Renal Distal

Na acidose tubular renal distal (tipo 1), a incapacidade de produzir amônia leva à incapacidade de excreção adequada efetiva de ácido, resultando, assim, na retenção contínua de ácido no organismo. O grau de acidemia é frequentemente grave, com pH atingindo valores tão baixos quanto 7,2, enquanto o pH urinário geralmente excede 5,3.

Foram descritas famílias nas quais as mutações nos genes de H^+-ATPase vacuolar distal causaram uma acidose tubular renal distal autossômica recessiva com surdez. Mutações que resultaram na deficiência da proteína de troca Cl^-/HCO_3^- (AE1) foram associadas a uma forma autossômica dominante autossômica de acidose tubular renal distal.

A acidose tubular renal distal (Tabela 118-6) também está associada a distúrbios autoimunes, entre os quais lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266) e síndrome de Sjögren (Cap. 268), doenças genéticas como anemia falciforme (Cap. 163), doença de Wilson (Cap. 211), doença de Fabry (Cap. 208), doença renal cística (Cap. 127) e eliptocitose hereditária (Cap. 161). A hipercalciúria e a hiperoxalúria podem causar acidose tubular renal distal, e pode-se verificar a presença de nefrocalcinose e nefrolitíase. A reabsorção de citrato aumentada ao nível do túbulo proximal, secundária à acidose crônica, também causa hipocitratúria, que constitui um fator de risco para nefrolitíase cálcica (Cap. 126). Uma urina cronicamente alcalina é um fator de risco para o desenvolvimento de cálculos de $CaHPO_4$ puro (bruxita). A amiloidose (Cap. 188) pode manifestar-se na forma de acidemia grave e de outra disfunção tubular, incluindo diabetes insípido nefrogênico. A doença tubulointersticial crônica do rim (Cap. 122), incluindo nefropatia de refluxo (Cap. 128) e obstrução urinária (Cap. 123), pode resultar em acidose tubular renal com hipo ou hipercalemia. A nefrite tubulointersticial aguda também pode resultar em acidose tubular renal. Fármacos como a anfotericina B podem causar acidose tubular renal distal hipocalêmica. O topiramato, usado no tratamento da enxaqueca, é um inibidor da anidrase carbônica que pode causar uma acidose tubular renal proximal e distal mista.

Acidose metabólica hiperclorêmica de origem renal associada à hipercalemia

A acidose hipercalêmica e hiperclorêmica (tipo 4) sugere disfunção do ducto coletor cortical, onde acidificação da urina e transtornos na secreção de potássio podem ocorrer. Alguns pacientes com alto potássio sanguíneo e acidose hiperclorêmica podem diminuir o pH urinário para abaixo de 5,3, enquanto outros parecem ter defeitos

tanto no equilíbrio potássico quanto na acidificação urinária. A própria hipercalemia pode agravar a acidose metabólica ao diminuir o acúmulo de NH_3 pelo mecanismo de multiplicação por contracorrente no interstício medular.

As causas incluem hiporrenina-hipoaldosteronismo, conforme observado na doença renal diabética (Cap. 124); outras doenças tubulointersticiais (Cap. 122), geralmente com algum comprometimento renal; anemia falciforme (Cap. 163); e o uso de certos fármacos, como β-bloqueadores e anti-inflamatórios não esteroides. Além disso, podem-se observar baixos níveis de renina e de aldosterona nos casos de expansão do volume com hipertensão. A ciclosporina e o tacrolimo podem levar à diminuição de forças motrizes elétricas para a secreção de K^+ e H^+. Ocorre acidose hipercalêmica com níveis elevados de renina e baixos níveis de aldosterona nos casos de insuficiência suprarrenal (Cap. 227), hipoaldosteronismo isolado (Cap. 227), e uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, inibidores de renina e bloqueadores dos receptores de angiotensina II. Pode-se esperar a presença de níveis elevados de renina e de aldosterona quando as células dos ductos coletores renais são insensíveis à aldosterona, como na obstrução do trato urinário, anemia falciforme, amiloidose e lúpus eritematoso sistêmico. A inibição da ação da aldosterona com espironolactona ou eplerenona pode provoca acidose hipercalêmica, assim como a inibição do canal de Na^+ epitelial pela amilorida, triantereno, trimetoprim e lítio.

O pseudo-hipoaldosteronismo do tipo 1 ocorre devido a mutações inativantes recessivas autossômicas do canal de sódio ENaC, enquanto o pseudo-hipoaldosteronismo autossômico dominante do tipo 1 se deve a mutações do receptor mineralocorticoide. Ambos causam hipovolemia, acidose metabólica e hipercalemia com aumento secundário na renina e na aldosterona. Na síndrome de Gordon (pseudo-hipoaldosteronismo do tipo 2), aumentos na reabsorção de Na^+ e Cl^- através do aumento na atividade do transportador distal de NaCl sensível a tiazidas levam à hipertensão, acidose hipercalêmica, expansão volêmica e, consequentemente, renina e aldosterona baixas.

Manifestações clínicas e diagnóstico

O hiato aniônico, ou carga, urinário ajuda a distinguir a acidose tubular renal[13] da perda de bicarbonato extrarrenal (p. ex., por diarreia). Como a resposta renal normal à acidose metabólica consiste em aumento da amoniogênese, a urina, na presença de diarreia, normalmente deve conter grandes quantidades de NH_4Cl enquanto o rim retém sódio e potássio. A carga de hiato urinária, que é $(Na^+ + K^+) - Cl^-$, deve ser fortemente negativa devido ao NH_4^+ não mensurado.

Nas doenças renais tais como a acidose tubular renal distal, entretanto, o hiato aniônico urinário torna-se nulo ou positivo devido à falha da amoniogênese ou à excreção de sódio mais potássio com bicarbonato. Com a acidose tubular renal tipo 2 (proximal), os pacientes muitas vezes apresentam a síndrome de Fanconi com glicosúria, fosfatúria, aminoacidúria e uricosúria. Na acidose tubular renal proximal, o pH urinário em equilíbrio é, em geral, inferior a 5,3; a acidose não é grave (p. ex., HCO_3^- geralmente não menos de 16), e a excreção de ácido pode equilibrar-se com a sua produção.

Em contraste com a acidose tubular renal proximal, a acidose tubular renal distal (tipo I) geralmente é um distúrbio metabólico mais grave que pode ser acompanhado de hipercalciúria, nefrocalcinose, cálculos renais de fosfato de cálcio (Cap. 126) e doença óssea que inclui raquitismo em crianças e osteomalacia em adultos. As acidoses tubulares renais distais geralmente podem ser distinguidas através de uma avaliação clínica cuidadosa (Fig. 118-2). Os achados úteis incluem a presença de pH urinário maior que 5,3 na acidose tubular renal distal, mas não na proximal, durante acidemia; uma excreção fracional de bicarbonato tão alta quanto 10% a 15% na acidose tubular renal proximal; e a diminuição do potássio sérico na correção da acidose tubular proximal, mas não na distal.

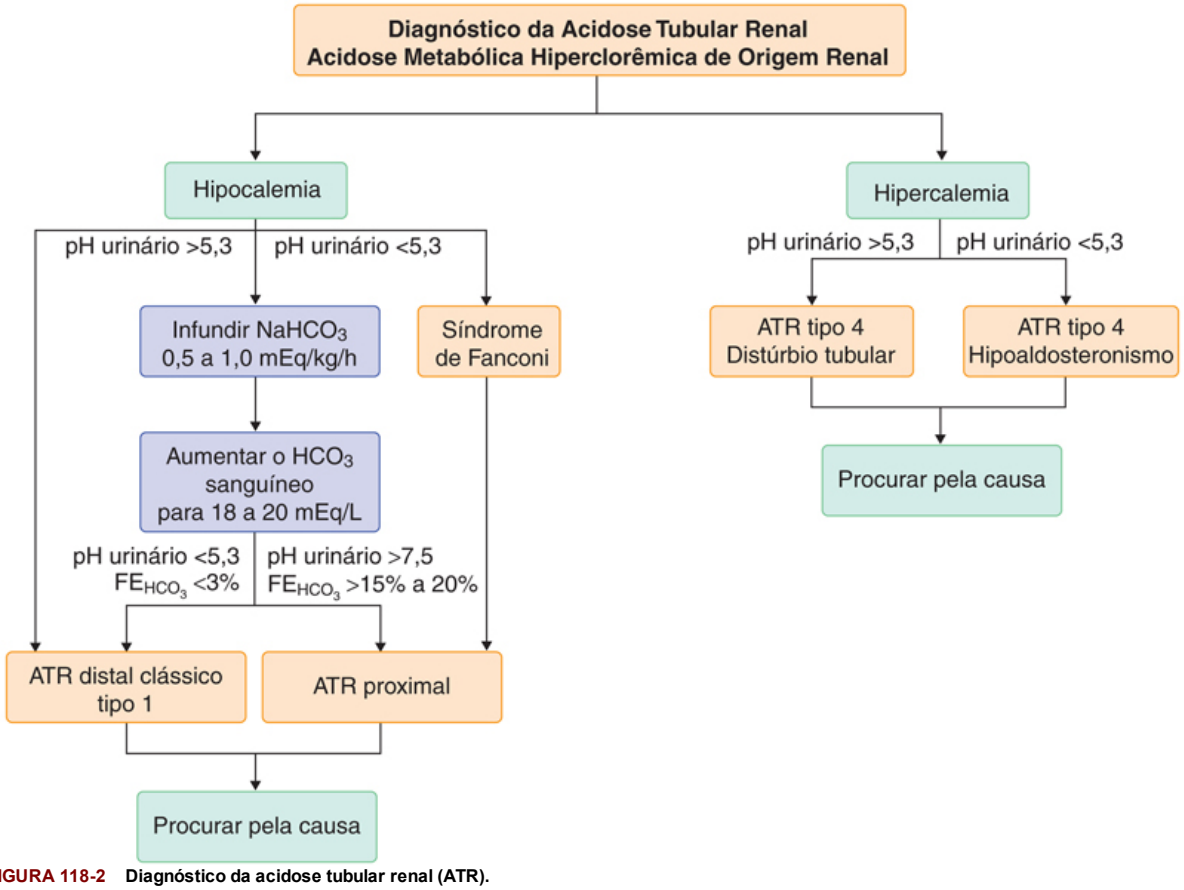

FIGURA 118-2 **Diagnóstico da acidose tubular renal (ATR).**
FE = fração de excreção; $NaHCO_3$ = bicarbonato de sódio.

Em pacientes com um hiato aniônico sérico elevado, ânions não medidos, como cetoácidos e lactato, em vez de NH_4^+, estão presentes na urina; assim, a observação de um hiato aniônico urinário positivo não indica a existência de acidose tubular renal. Às vezes, no entanto, a excreção renal imediata de ânions orgânicos com sódio e potássio pode minimizar o aumento do hiato aniônico sérico. Na acidose metabólica dos indivíduos que cheiram cola, o hipurato, um produto do tolueno, é rapidamente excretado, resultando no aparecimento de acidose metabólica sem hiato aniônico, porém com hiato aniônico urinário positivo. Do mesmo modo, se os cetoácidos forem completamente eliminados na urina, a cetoacidose pode se manifestar como uma acidose hiperclorêmica, e não como uma acidose com hiato aniônico.

Tratamento

Se possível, o tratamento da acidose metabólica deve ser orientado para corrigir a causa subjacente, como a descontinuação do fármaco tóxico, e permitir que os mecanismos homeostáticos do organismo possam corrigir o distúrbio acidobásico. Os pacientes cujo pH for menor que 7,2 são normalmente tratados com infusões de bicarbonato de sódio, guiadas por um *deficit* de base estimado em miliequivalentes, calculado usando-se a concentração sérica de HCO_3^- em miliequivalentes por litro:

$$\text{Quantidade de } HCO_3^- = (25 - [HCO_3^-]) \times \text{peso(kg)} / 2$$

Em geral, a correção da acidemia metabólica deve ser baseada na quantidade calculada com não mais de 50% da estimativa dada antes do recálculo. Além disso, essa equação é usada somente para a correção do *deficit*; as perdas contínuas de 1 a 2 mEq/kg por dia, equivalentes à carga ácida diária, devem ser repostas na acidose tubular renal distal com $NaHCO_3$, $KHCO_3$, ou sais de citrato em doses divididas. A hipocalemia pode acompanhar a acidose tubular renal distal, e pode melhorar com o tratamento. O citrato deve ser evitado como sal alcalinizante em pacientes com baixa taxa de filtração glomerular.

A acidose tubular renal proximal em crianças pode afetar o crescimento e requerer quantidades de bicarbonato em mais de 1 a 2 mEq/kg por dia para corrigir a acidose, pois o alcalino ingerido é prontamente excretado na urina alcalina. Em adultos, o tratamento é muitas vezes desnecessário porque a acidose em estado de equilíbrio permite uma taxa de excreção ácida normal. A hipocalemia pode piorar com o tratamento com bicarbonato da acidose tubular proximal.

Na acidose tubular renal tipo 4, o tratamento de hipercalemia com uma dieta pobre em potássio, tiazida, diuréticos de alça ou sulfonato de polistireno sódico muitas vezes melhora a acidificação urinária sem o uso de sais de bicarbonato.

Prognóstico

O prognóstico da acidose tubular renal geralmente depende da presença de doença sistêmica subjacente, tal como mieloma (Cap. 187). Nas crianças, distúrbios tais como doença renal cística medular (Cap. 127) ou cistinose (Cap. 128) geralmente resultam em insuficiência renal na adolescência. Esses pacientes são candidatos à terapia dereposição renal, inclusive ao transplante. A acidose metabólica crônica em crianças, se não bem tratada, está associada a raquitismo (Cap. 244) e baixa estatura.

Alcalose metabólica

Epidemiologia e biopatologia

Na alcalose metabólica, o evento primário consiste na elevação da concentração plasmática de bicarbonato. Em resposta a um aumento do pH sistêmico, a ventilação alveolar diminui para aumentar a PCO_2 e, portanto, reduzir o pH. Entretanto, a compensação respiratória é, em geral, menos eficaz nos casos de alcalose metabólica do que na acidose metabólica. Os fatores contribuintes podem incluir o fato de que a hipoventilação também diminui a PCO_2, constituindo um potente estímulo para que os quimiorreceptores periféricos aumentem a ventilação alveolar quando a PO_2 cai abaixo de 60 mmHg. Um segundo mecanismo que pode atenuar a compensação respiratória é a acidose intracelular observada no cérebro na presença de hipocalemia. Na alcalose metabólica aguda, observa-se um desvio acidótico paradoxal inicial no pH do LCR, secundário a uma súbita elevação da PCO_2, semelhante ao desvio alcalino que ocorre no pH do LCR na acidose metabólica aguda, que pode ativar os quimiorreceptores centrais e aumentar a força ventilatória apesar do estímulo periférico para diminuir a ventilação alveolar. Na alcalose metabólica crônica, o pH do LCR pode normalizar-se; então, o impulso respiratório é controlado totalmente pelos quimiorreceptores periféricos. O resultado é que a resposta ventilatória à alcalose metabólica é altamente variada: muitos pacientes com alcalose metabólica mantêm níveis quase normais de PCO_2, cujo valor raramente ultrapassa 60 mmHg.

A alcalose metabólica exige uma fase de geração, em que ocorre adição de novo HCO_3^- ao líquido extracelular, bem como uma fase de manutenção por meio da qual as concentrações séricas elevadas do novo HCO_3^- são mantidas. Sem a fase de manutenção, o rim com funções de filtração e tubular normais tem uma elevada capacidade de excretar o HCO_3^-, impedindo, assim, o desenvolvimento de alcalose. Em geral, a manutenção de uma elevada concentração de HCO_3^- deve-se à depleção de volume, a uma redução da filtração glomerular, à hipocalemia ou aos baixos níveis de cloreto.

Alcalose Metabólica de Origem Renal Associada à Depleção de Volume

A alcalose metabólica de origem renal pode resultar da excreção urinária excessiva de cloreto, esta mais comumente relacionada aos diuréticos que inibem a reabsorção de Cl^-. A perda de Cl^- resulta em hipocloremia, com um aumento compensatório no nível plasmático de HCO_3^- e consequente manutenção da eletroneutralidade. A depleção do volume extracelular estimula a via de renina-angiotensina-aldosterona, e os níveis elevados de aldosterona sobrepostos ao aumento do fluxo urinário distal resultam em excreção aumentada de K^+ e hipocalemia. A depleção de volume e a hipocalemia aumentam a reabsorção proximal de HCO_3^-, mantendo a alcalose, e o declínio pré-renal do fluxo glomerular limita a filtração de HCO_3^-.

Síndromes genéticas importantes, mas raras, caracterizadas pelo desperdício de cloreto urinário são as síndromes de Bartter e de Gitelman. A síndrome de Bartter é um estado perdedor de sal de caráter autossômico recessivo que está associado à depleção do volume extracelular e perda urinária excessiva de cloreto, com consequentes hipocalemia e alcalose metabólica hipoclorêmica. Ocorrem aumentos secundários nos níveis plasmáticos de renina e de aldosterona, assim como a hiperplasia celular justaglomerular renal. A síndrome é semelhante aos efeitos da furosemida no ramo espesso ascendente de Henle; mutações genéticas no cotransportador Na--K-2Cl, canal de potássio da medula renal externa (ROMK) e canais de cloro foram descritas. Como a reabsorção de cálcio ocorre no ramo espesso ascendente de Henle, a síndrome de Bartter (Cap. 128), a exemplo da furosemida, provoca hipercalciúria e nefrocalcinose, além de poliúria, devido à diminuição da capacidade de concentração urinária

A síndrome de Gitelman é uma causa autossômica recessiva de depleção do volume extracelular, perda urinária de cloreto e alcalose metabólica hipocalêmica. Essa síndrome deve-se a uma mutação de inativação no gene *SLC12A3* codificando o cotransportador de NaCl sensível a tiazidas no túbulo renal distal. A habilidade de concentração urinária é preservada e os pacientes são hipocalciúricos, pois a diminuição na reabsorção de NaCl no túbulo distal está associada a uma diminuição na excreção de cálcio. A hipomagnesemia também pode ser grave.

Alcalose Metabólica de Origem não Renal com Depleção do Volume Extracelular

A alcalose metabólica pode se desenvolver como resultado de perda gastrointestinal de Cl^- a partir de vômitos, sucção nasogástrica ou diarreia secretória. Nesses casos, ocorre redução do volume extracelular, verifica-se o desenvolvimento de hipocloremia, e o nível urinário de cloreto é geralmente inferior a 20 mEq/L.

Na síndrome de Zollinger-Ellison (Cap. 195), o excesso de gastrina induzindo secreção ácida gástrica pode resultar em fezes ácidas com alta quantidade de cloro. A diarreia não causa alcalose metabólica a não ser que a relação de eletrólitos $[(Na^+ + K^+) - Cl^-]$ nas fezes seja inferior ao HCO_3^- plasmático.

A gastroenterite infecciosa, a cloridorreia congênita e os adenomas vilosos também causam perdas de cloro nas fezes. A cloridrorreia congênita é um distúrbio autossômico recessivo associado ao gene do adenoma no qual o trocador Cl^-/HCO_3^- apical do intestino apresenta-se com regulação diminuída.

Com o vômito, o evento inicial é a perda de HCl. A secreção de HCl no lúmen do estômago pelas células parietais está acoplada à absorção de HCO_3^- em troca de cloreto na membrana basolateral. Quando o ácido gástrico é secretado normalmente, verifica-se um ligeiro aumento dos níveis séricos de HCO_3^-, que se perde na urina, produzindo uma "maré alcalina". Com o vômito, no entanto, a perda líquida de HCl gera a alcalose. Inicialmente, este HCO_3^- aumentado é filtrado pelos glomérulos e excretado na urina juntamente com Na^+ e K^+; a depleção de volume começa a se desenvolver. Conforme o vômito continua, há piora na depleção de volume extracelular, queda na filtração glomerular, a filtração de HCO_3^- é limitada, a depleção volêmica estimula o sistema renina-angiotensina II-aldosterona, há aumento na reabsorção do fluido proximal e HCO_3^-, a reabsorção de Na^+ distal aumenta sob a influência da aldosterona, e uma maior secreção de H^+ também aumenta a reabsorção de HCO_3^-. Esses efeitos reduzem a perda renal de Na^+, mas às custas da manutenção da alcalose metabólica. Perdas significativas de K^+, que ocorrem como resultado de bicarbonatúria e do hiperaldosteronismo, levam à hipocalemia, que é provocada pelas perdas renais, e não gastrointestinais, como consequência das tentativas de manter o volume extracelular. A hipocalemia aumenta ainda mais a reabsorção de $NaHCO_3$ proximal, a secreção de H^+ distal e a

reabsorção de K^+, todas a expensas de uma maior reabsorção de HCO_3^-. No novo estado de equilíbrio dinâmico, após a interrupção dos vômitos ou da aspiração do conteúdo gástrico, a acidúria paradoxal da alcalose metabólica se desenvolve conforme a reabsorção de HCO_3^- se completa, e a urina contém baixos níveis de Na^+, K^+ e Cl^-. O paciente pode apresentar hipovolemia, hipocalemia e alcalemia; entretanto, em função da intrínseca ligação do equilíbrio entre Na^+ e K^+ e do equilíbrio acidobásico, geralmente é possível evitar a depleção de volume potencialmente fatal, a depleção de potássio e a alcalemia.

A maioria das alcaloses metabólicas não renais com depleção de volume deriva de perdas gastrointestinais. No entanto, alguns pacientes com fibrose cística (Cap. 89) podem desenvolver alcalose hipoclorêmica como consequência do excesso de cloreto no suor relacionado à mutação genética de *CFTR*.

A glândula sudorípara, como a célula principal no rim, contém o canal de sódio epitelial sensível à aldosterona, de modo que a absorção de Na^+ pelo ducto glandular torna o lúmen eletronegativo. Quando a absorção de Cl^- está diminuída na fibrose cística (Cap. 89), o lúmen torna-se mais negativo, diminuindo assim o Na^+, o Cl^- e a absorção de fluidos e originando também um suor salgado; as perdas proporcionalmente aumentadas de Cl^- geram uma alcalose metabólica hipoclorêmica.

Alcalose Metabólica de Origem Renal com Expansão de Volume e Hipertensão

As condições renais que provocam a alcalose metabólica e a expansão de volume devem-se mais a um aumento proporcionalmente maior da reabsorção de Na^+ acima do que é necessário para manter a estabilidade do Na^+ em estado de equilíbrio dinâmico do que a uma perda primária do ânion Cl^-. Com a reabsorção do Na^+, a eletroneutralidade é mantida por meio de um aumento dos níveis plasmáticos de HCO_3^-. A concentração plasmática de Na^+ pode aumentar, enquanto o equilíbrio do Cl^- apresenta-se normal; o Cl^- aparece na urina e não ocorre hipocloremia. Nos rins, a perda de ácido efetivo como NH_4Cl superior à produção de ácido gera alcalose metabólica, na qual ocorre geração de novo bicarbonato por causa da secreção de prótons pelo néfron distal através das H^+-ATPases. A seguir, o H^+ combina-se com NH_3, formando NH_4^+ na urina.

O Na^+ é reabsorvido independentemente do Cl^- no ducto coletor cortical através das células sensíveis à aldosterona que contêm o ENaC. Quando o Na^+ é reabsorvido pelas células principais do ducto coletor cortical, o lúmen tubular se torna eletronegativo e estimula tanto a secreção de K^+ quanto de H^+ pelas H^+-ATPases eletrogênicas. Enquanto o HCO_3^- permanece no lúmen, os prótons secretados completam a reabsorção de HCO_3^-. Outros prótons secretados combinam-se com NH_3 e fosfatos, resultando em excreção efetiva de ácido. Qualquer aumento no mecanismo secretor distal de H^+ produzido por alguma doença irá produzir mais ácido na urina; maior quantidade de "novo" HCO_3^- será produzida e deverá retornar ao líquido extracelular expandido, havendo desenvolvimento de alcalose metabólica. O HCO_3^- plasmático aumentado será filtrado; todavia, na ausência de um estímulo para aumentar a reabsorção proximal do HCO_3^-, este irá fluir distalmente, sendo reabsorvido pela secreção aumentada de H^+ pelo ducto coletor. Em um primeiro momento, a alcalose é leve, mas o aumento na reabsorção de Na^+ do ducto coletor cortical irá também levar ao aumento na secreção de K^+ e à hipocalemia. A hipocalemia aumenta a capacidade de reabsorção proximal de HCO_3^-, opondo-se ao efeito da expansão de volume, com consequente redução do suprimento distal de $HCO_3^-HCO_3^-$. A secreção distal de H^+ maior do que o normal titula os tampões urinários, de modo que ocorre maior formação de "novo" HCO_3^-, com agravamento da alcalose. As alcaloses metabólicas nas síndromes hipermineralocorticoides são sustentadas pela hipocalemia.

Alcalose Metabólica de Origem não Renal Associada a um Volume Normal ou Expandido

Se um paciente alcalótico não for hipoclorêmico, a eletroneutralidade deve ser mantida pela depleção de um ânion alternativo ou por uma concentração excessiva de um cátion. Um exemplo de alcalose metabólica associada à depleção de um ânion não cloreto é a alcalose hipoproteinêmica com a presença de hipoalbuminemia e pequena diminuição no hiato aniônico. O equilíbrio do cloreto apresenta-se normal, e o cloreto aparece na urina.

A alcalose também pode resultar da adição de sais de álcali de ânions orgânicos. A resposta normal à ingestão de $NaHCO_3$ consiste em rápida alcalinização da urina por causa do limiar inalterado para a reabsorção de HCO_3^-. No entanto, um grande excesso de HCO_3^-, como o que pode ser administrado na tentativa de alcalinizar a urina de um paciente, expande o volume e causa alcalemia, especialmente na presença de depleção de volume ou baixa filtração glomerular. A síndrome de leite em álcali, geralmente vista quando pacientes com insuficiência renal ingerem leite ou antiácidos de cálcio, está associada a hipercalcemia, alcalemia e Cl^- normal.

Outras situações nas quais a ingestão de sais de álcali resulta em alcalose metabólica incluem a infusão de grandes quantidades de sais de sódio de compostos orgânicos metabolizáveis, como acetato, citrato, lactato ou bicarbonato. A hiperalimentação com sais de acetato, a diálise peritoneal crônica com dialisado de acetato ou lactato, ou as transfusões excessivas ou plasmaférese, em que são administradas grandes quantidades de citrato utilizado como anticoagulante, podem resultar nesse tipo de alcalose metabólica.

Manifestações clínicas

A alcalose metabólica leve até um pH de 7,5 é geralmente assintomática. Quando o pH supera 7,55, no entanto, a própria alcalose e a hipoventilação compensatória estão frequentemente associadas à encefalopatia metabólica. Os sintomas observados consistem em confusão, obnubilação, delírio e coma. O limiar convulsivo encontra-se diminuído e verifica-se a ocorrência de tetania, parestesias, cãibras musculares e outros sintomas que refletem os baixos níveis de cálcio sérico. Em pacientes com hipocalcemia, esses sinais podem ser vistos com valores de pH acima de 7,45. Outros achados são taquiarritmias cardíacas e hipotensão. A produção de lactato aumenta, refletindo elevação da glicólise anaeróbica.

Diagnóstico

No diagnóstico da causa da alcalose metabólica, é importante distinguir se a condição é responsiva ou não responsiva ao cloreto. Em geral, a alcalose metabólica é dividida em duas categorias com base na sua responsividade ao cloreto (Tabela 118-2). A alcalose metabólica responsiva ao cloreto está associada a uma depleção do líquido extracelular e de cloreto, e é vista nos casos de perda de líquido gástrico e uso de diuréticos. Um indício diagnóstico provém dos eletrólitos séricos. O HCO_3^- apresenta-se aumentado, com declínio correspondente dos níveis séricos de cloreto (alcalose hipoclorêmica). A alcalose metabólica não responsiva ao cloreto é observada nos pacientes com expansão do líquido extracelular em casos como aldosteronismo primário e hipocalemia. A entrada de íons hidrogênio no espaço intracelular pode causar alcalose metabólica, como é visto em pacientes com hipocalemia.

Vômito, sucção nasogástrica e diarreia são geralmente fontes óbvias de alcalose metabólica. No entanto, a síndrome de Zollinger-Ellison (Cap. 195), adenomas vilosos (Cap. 193) e VIPomas (Cap. 195) podem ser mais difíceis de serem diagnosticados, a menos que o índice de suspeição seja alto.

Os pacientes que apresentam alcalose metabólica hipocalêmica com pressão arterial normal ou baixa e que têm concentrações de cloreto urinário acima de 25 mEq/L podem estar tomando diuréticos tais como furosemida ou tiazidas furtivamente; uma triagem diurética pode documentar a presença do medicamento. Se o teste for negativo, deve-se considerar a síndrome de Bartter ou de Gitelman (Cap. 128). A síndrome de Bartter é menos comum, geralmente mais grave e se apresenta em pacientes jovens. A presença de hipercalciúria favorece a síndrome de Bartter, enquanto a hipocalciúria e a hipomagnesemia sugerem a síndrome de Gitelman.

As causas específicas da alcalose renal com expansão de volume e hipertensão podem ser classificadas de acordo com os níveis de renina e de aldosterona. Podem-se observar elevações primárias da renina com aumentos secundários de aldosterona em pacientes com estenose unilateral da artéria renal (Cap. 125), tumores secretores de renina do rim (Cap. 67) e hipertensão maligna (Cap. 67). Os baixos níveis de renina e os níveis elevados de aldosterona são características de hiperaldosteronismo primário do adenoma ou hiperplasia suprarrenal (Cap. 227). Um nível alto de cortisol com expansão de volume é visto no hipercortisolismo e nos tumores que secretam hormônio adrenocorticotrópico (Cap. 227). A inibição da enzima intracelular 11-β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2, que normalmente inativa o cortisol para a formação de cortisona na célula principal, também resulta em baixos níveis de renina e aldosterona, e em alcalose hipocalêmica. Ambas as mutações genéticas (a aparente síndrome de excesso mineralocorticoide) e um consumo excessivo de ácido glicirrízico encontrado no alcaçuz e no anis são causas desse bloqueio enzimático. Outra causa de hipertensão com alcalose hipopcalêmica, porém com baixos níveis de renina e de aldosterona, é a síndrome de Liddle (Cap. 128), em que a ocorrência de uma mutação de ativação no canal de sódio do ducto coletor cortical (ENaC) resulta em aumento da reabsorção de Na^+.

Além disso, pode-se verificar o desenvolvimento de alcalose metabólica sem expansão de volume quando um ânion não reabsorvível é apresentado ao lúmen do ducto coletor cortical. Os nitratos, os sulfatos e certos antibióticos, como a nafcilina, a carbenicilina e a ticarcilina, podem obrigar à secreção de K^+ e H^+ à medida que o

Na^+ é reabsorvido. A administração tópica de nitrato de prata nas vítimas de queimaduras pode resultar em alcalose.

Tratamento

Nos *pacientes responsivos ao cloreto* (Tabela 118-2), o tratamento tem por objetivo aumentar a excreção urinária de bicarbonato. Em pacientes com alcalose leve a moderada, liberar a ingestão de sal e administrar cloreto de potássio é eficaz para aumentar a excreção renal de HCO_3^-. O *deficit* de K provavelmente está em um mínimo de 100 mEq para cada 1 mEq/L diminuído no potássio sérico. A não ser que seja também efetuada uma reposição de cloreto de potássio, a melhora na filtração e reabsorção proximal resultará em grave perda de K^+ à medida que ocorre desenvolvimento de bicarbonatúria e persistem os efeitos da aldosterona. Além disso, a resolução completa da alcalose só ocorre com a normalização do potássio. No paciente com insuficiência renal e vômitos, a elevação do HCO_3^- pode ser mais grave em função de sua filtração deficiente. Nos casos de expansão de volume e alcalose, pode-se administrar acetazolamida com cuidado enquanto se monitora seu potencial de perda de K^+. Se essa medida não obtiver êxito, podem-se administrar com cautela soluções diluídas de HCl (0,1N HCl). A quantidade de H^+ em miliequivalentes a ser administrada deve ser calculada como o produto da mudança desejada na concentração sérica de HCO_3^- (mEq/L) multiplicado por 0,5 vez o peso corporal em quilogramas. É provável que esse cálculo irá superestimar a quantidade de ácido necessária para a correção; então, não mais de um terço dessa quantidade deve ser dado antes de recalcular para evitar a acidose metabólica. O objetivo não é a correção total de HCO_3^-. Na ausência de insuficiência renal, acetazolamida intravenosa (250 a 500 mg a cada 8 horas) pode ser eficaz, mas pode também aumentar acentuadamente as perdas de K^+.

Os *pacientes não responsivos ao cloreto* (Tabela 118-2) incluem os que apresentam excesso de mineralocorticoides. Nesses pacientes, a alcalose metabólica pode ser diminuída pela reposição de potássio ou pelo bloqueio da reabsorção de Na^+ com antagonistas de aldosterona, tais como espironolactona, iniciando com 25 mg via oral, ou com amilorida, iniciando com 5 mg via oral. A indometacina trata com eficiência a síndrome de Bartter (Cap. 128), em virtude de sua propriedade de interferir na prostaglandina E_2, permitindo maior reabsorção de NaCl no ramo ascendente espesso. As síndromes de Gitelman e Bartter são mais bem tratadas com combinações de cloreto de potássio, um diurético poupador de potássio e magnésio, caso necessário.

Acidose respiratória

A acidose respiratória caracteriza-se por uma elevação primária da PCO_2, que se reflete na redução do pH arterial com elevação variável na concentração de HCO_3^-. É mais frequentemente causada pela diminuição na ventilação alveolar devido a doença pulmonar (Cap. 104), fadiga muscular respiratória, alterações musculoesqueléticas da parede torácica e anomalias no controle ventilatório (Cap. 86).

Manifestações clínicas

Os achados clínicos na acidose respiratória estão relacionados ao grau e à duração do distúrbio, e à presença ou ausência de hipoxemia. A súbita elevação da PCO_2 pode resultar em confusão, ansiedade, psicose, asterixe, convulsões e espasmos mioclônicos, com depressão progressiva do sensório até a ocorrência de coma em uma PCO_2arterial superior a 60 mmHg (narcose por CO_2). A hipercapnia, que aumenta o fluxo e o volume sanguíneo cerebral, pode resultar em sinais e sintomas de elevação da pressão intracraniana, incluindo cefaleias e papiledema. Outros achados na acidose respiratória aguda incluem sinais de liberação de catecolaminas, como rubor cutâneo, diaforese, e aumento da contratilidade e do débito cardíaco. Os sintomas da hipercapnia crônica consistem em fadiga, letargia e confusão, além dos achados observados na hipercapnia aguda.

Uma vez que essas doenças se instalam de maneira lenta, os rins conseguem adaptar-se para a compensação. À medida que as doenças vão progredindo, a excreção renal de hidrogênio aumenta às custas da eliminação do amônio e da geração e reabsorção do bicarbonato a ponto de restaurar o pH sistêmico próximo aos valores normais. Esse processo compensatório só consegue atingir o seu máximo após 3 a 5 dias do início da acidose respiratória. A retenção crônica de $NaHCO_3$ e o edema muitas vezes acompanham a acidose respiratória crônica.

Diagnóstico

Os distúrbios que causam uma acidose respiratória incluem efeitos centrais de medicamentos, acidente vascular cerebral e infecção; obstrução das vias respiratórias; processos parenquimatosos primários como a doença pulmonar obstrutiva crônica (Cap. 88) e a síndrome do desconforto respiratório agudo (Cap. 104); transtornos de ventilação (Cap. 86); e doenças neuromusculares como a miastenia grave (Cap 422) ou distrofias musculares (Cap. 421). Recentemente, a hipercapnia permissiva tem sido utilizada clinicamente em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo para limitar a lesão pulmonar secundária à ventilação mecânica (Cap. 105).

Tratamento

O tratamento da acidose respiratória tanto aguda quanto crônica tem por objetivo primário corrigir a causa subjacente e assegurar uma ventilação adequada. A acidose respiratória aguda pode ser muito perigosa, e devem-se instituir imediatamente as medidas necessárias para aliviar a hipoxemia grave e a acidemia, incluindo entubação e ventilação mecânica assistida (Cap. 105), se necessário. Os pacientes em coma mixedematoso necessitam de suplementação do hormônio tireoidiano (Cap. 226).

Nos pacientes com acidose respiratória crônica compensada, a correção rápida e completa da hipercapnia também pode resultar em alcalose metabólica pós-hipercapnia. Os pacientes que apresentam hipercapnia e hipoxemia crônicas devem receber o oxigênio necessário, mesmo que a sua PCO_2 suba. A subida não se deve necessariamente à perda do estímulo hipóxico para a ventilação, mas pode sim ser uma consequência da liberação de CO_2 a partir da hemoglobina, na presença de oxigênio ou, ainda, da vasodilatação arteriolar pulmonar induzida pelo oxigênio, que aumenta a perfusão de alvéolos fracamente ventilados. Os pacientes em recuperação de acidose respiratória aguda sobreposta à crônica devem ser cuidadosamente monitorados para corrigir a hipocalemia, a hipocloremia e a hipovolemia, de modo que possa ocorrer excreção renal adequada de bicarbonato.

O tratamento com bicarbonato não é indicado na acidose respiratória, a não ser que haja queda do pH para valores abaixo de 7 e o paciente esteja prestes a ser entubado. O tratamento com bicarbonato também desempenha um papel em pacientes com insuficiência renal (Cap. 130), nos quais não pode ocorrer excreção compensatória adequada de ácido.

Alcalose respiratória

Epidemiologia e biopatologia

Na alcalose respiratória, uma redução primária da PCO_2 se reflete no aumento do pH arterial e em uma redução variável das concentrações plasmáticas de bicarbonato. A causa mais comum é a hiperventilação alveolar, não a subprodução de CO_2.

A hipocapnia aguda resulta em elevação inicial do pH do LCR e do ambiente intracelular do cérebro. Entretanto, esse aumento é rapidamente compensado por uma redução dos níveis de bicarbonato. Na alcalose respiratória aguda, um dos mecanismos primários da queda do bicarbonato parece consistir na geração de lactato como resultado da vasoconstrição, da hipoxia e do aumento da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. A combinação de aumento das demandas de oxigênio e redução da liberação de oxigênio pode contribuir para os resultados clínicos adversos observados na alcalose hipocápnica.

O fluxo sanguíneo cerebral é acentuadamente diminuído pela hipocapnia, que atua como potente vasoconstritor. A exemplo da acidose respiratória, o SNC é imediatamente afetado por reduções da PCO_2 sistêmica por causa da permeabilidade da barreira hematoencefálica ao CO_2. À semelhança da acidose respiratória, o pH do LCR e o pH intracelular exibem uma resposta inicial curta que acompanha o aumento sistêmico do pH.

A compensação renal para a hipocapnia sustentada torna-se completa em 36 a 72 horas. O mecanismo baseia-se primariamente na redução efetiva da excreção renal de íons hidrogênio, que ocorre em grande parte por meio da diminuição da excreção de amônio e de ácido titulável. O limiar para a excreção de bicarbonato também está reduzido, com consequente desenvolvimento de bicarbonatúria. Em consequência, os níveis sistêmicos de bicarbonato diminuem, e ocorre a normalização do pH arterial.

A exposição aguda a altitudes elevadas (Cap. 94) origina hiperventilação induzida pela hipoxia. A compensação necessita, pelo menos, de vários dias e caracteriza-se por um aumento adicional gradual na hiperventilação, uma PCO_2 constantemente decrescente e uma recuperação da PO_2. O efeito do estímulo hipóxico da ventilação é inicialmente modulado pelos efeitos da alcalose, ao nível periférico e central. Contudo, à medida que o HCO_3^- desce no LCR, a inibição do estímulo central da ventilação diminui. Uma vez atingido o equilíbrio, o estímulo ventilatório é determinado pelos efeitos da hipoxemia e alcalemia nos quimiorreceptores periféricos.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da alcalose respiratória dependem do grau e da duração do distúrbio, porém consistem primariamente naquelas do distúrbio subjacente. A hipocapnia crônica não parece estar associada a quaisquer sintomas clínicos significativos.

Os sintomas de hipocapnia aguda são, em grande parte, atribuíveis à alcalemia e consistem em tonturas, parestesias periorais ou dos membros, confusão, asterixe, hipotensão, convulsões e coma. Os sintomas manifestam-se, em sua maioria, apenas quando a PCO_2 cai abaixo de 25 ou 30 mmHg, e podem estar relacionados a uma redução do fluxo sanguíneo cerebral ou a uma diminuição do cálcio livre, visto que a alcalose aumenta a fração do cálcio ligado às proteínas. Falta de ar e dor na parede do tórax, que frequentemente foram vistas em pacientes hiperventilados, devido a dor ou ansiedade, não aparentam estar relacionados à hipocapnia.

Diagnóstico

A hiperventilação alveolar que leva à alcalose respiratória é vista com a hipoxemia de doenças pulmonares (Cap. 83), insuficiência cardíaca (Cap. 58), altas altitudes (Cap. 94) ou anemia. A ventilação mecânica (Cap. 105) também é uma causa comum de alcalose respiratória.

Outra causa comum da alcalose respiratória é a estimulação primária do quimiorreceptor central, conforme observado na sepse (Cap. 108), na cirrose hepática (Cap. 153), na intoxicação por salicilato (Caps. 37 e 110), na correção da acidose metabólica, na hipertermia (Cap. 109), na gravidez e também na hiperventilação cortical em decorrência de ansiedade ou de dor. Nessas situações, os sinais centrais ultrapassam os quimiorreceptores periféricos até que o estímulo primário seja removido.

As doenças neurológicas primárias que podem estimular a hiperventilação alveolar incluem AVC agudo, infecção, trauma e tumores. Dois padrões de respiração são vistos: hiperventilação central e respiração de Cheyne-Stokes (Cap. 86). A hiperventilação central, que está associada a lesões no nível mesoencefálico pontino, é regular, mas com taxa e volume de onda aumentados. A respiração de Cheyne-Stokes, que é caracterizada por períodos de hiperventilação alternados com apneia, é vista nos pacientes com lesões corticais bilaterais e pontina superior com insuficiência cardíaca.

Tratamento

O tratamento da alcalose respiratória deve considerar a causa subjacente do distúrbio. A síndrome de hiperventilação é um diagnóstico de exclusão; entretanto, os pacientes que apresentam sintomas como tetania e síncope, e que não exibem causas mais graves de hiperventilação, podem ser tratados com máscara de respiração. Pode-se observar a ocorrência de hipofosfatemia nesses pacientes; todavia, ocorre geralmente uma melhora com o tratamento da alcalose. Os pacientes com alcalose respiratória associada ao mal das montanhas podem ser pré-tratados com acetazolamida para induzir acidose metabólica, impedindo, assim, uma elevação extrema do pH (Cap. 94).

Referência de Grau A

A1. Susantitaphong P, Sewaralthahab K, Balk EM, et al. Short- and long-term effects of alkali therapy in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Nephrol*. 2012;35:540–547.

A2. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, et al. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2075–2084.

A3. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010;303:739–746.

A4. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, et al. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med*. 1990;112:492–498.

Referências Gerais

1. Brown D, Wagner CA. Molecular mechanisms of acid-base sensing by the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:774–780.
2. Berend K, de Vries AP, Gans RO. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. *N Engl J Med*. 2014;371:1434–1445.
3. Seifter JL. Integration of acid-base and electrolyte disorders. *N Engl J Med*. 2014;371:1821–1831.
4. Kraut JA, Nagami GT. The serum anion gap in the evaluation of acid-base disorders: what are its limitations and can its effectiveness be improved? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:2018–2024.
5. Rice M, Ismail B, Pillow MT. Approach to metabolic acidosis in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*. 2014;32:403–420.
6. Mehta AN, Emmett JB, Emmett M. GOLD MARK: an anion gap mnemonic for the 21st century. *Lancet*. 2008;372:892.
7. Dobre M, Yang W, Chen J, et al. Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: a report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis*. 2013;62:670–678.
8. Yaqoob MM. Treatment of acidosis in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:342–343.
9. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, et al. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:1127–1140.
10. Randall L, Begovic J, Hudson M, et al. Recurrent diabetic ketoacidosis in inner-city minority patients: behavioral, socioeconomic, and psychosocial factors. *Diabetes Care*. 2011;34:1891–1896.
11. Liss DB, Paden MS, Schwarz ES, et al. What is the clinical significance of 5-oxoproline (pyroglutamic acid) in high anion gap metabolic acidosis following paracetamol (acetaminophen) exposure? *Clin Toxicol (Phila)*. 2013;51:817–827.
12. Wiener SW. Toxicologic acid-base disorders. *Emerg Med Clin North Am*. 2014;32:149–165.
13. Gil-Pena H, Mejia N, Santos F. Renal tubular acidosis. *J Pediatr*. 2014;164:691–698.

Distúrbios de magnésio e fósforo

Alan S.L. Yu

Metabolismo do magnésio

O magnésio é um importante componente mineral do esqueleto ósseo, além de ser cofator para muitas enzimas metabólicas, e um regulador dos canais iônicos e dos transportadores nos tecidos excitáveis.

Metabolismo Normal do Magnésio

A maioria do magnésio corpóreo total é intracelular ou ósseo, sendo que apenas 1% está presente no fluido extracelular. A concentração sérica normal de magnésio varia entre 1,8 e 2,3 mg/dL (1,5 a 1,9 mEq/L). A ingestão média diária de magnésio é de 300 mg, sendo suas principais fontes os vegetais verdes, as nozes, os cereais integrais, o leite e os frutos do mar. O magnésio é absorvido principalmente no jejuno e no íleo. Nos rins, entre 70% e 80% do magnésio sérico é filtrado nos glomérulos, sendo a maior parte reabsorvida ao longo do túbulo, principalmente no ramo ascendente espesso da alça de Henle. Nos estados de deficiência ou excesso de magnésio, a reabsorção tubular é finamente regulada para que sua excreção seja ajustada de acordo com as necessidades.

Deficiência de magnésio

Biopatologia

A deficiência de magnésio costuma ser detectada quando a hipomagnesemia se torna evidente. Porém, uma vez que o magnésio é primariamente estocado no compartimento intracelular, uma depleção substancial do magnésio corpóreo total pode ocorrer antes que suas concentrações séricas caiam de forma considerável.

A deficiência de magnésio pode se dever a deficiências nutricionais, má absorção intestinal, redistribuição óssea ou perdas cutâneas, gastrointestinais ou renais (Tabela 119-1). A dose diária recomendada de magnésio é de 420 mg para homens e 320 mg para mulheres. Aproximadamente 25% dos alcoólatras apresentam hipomagnesemia crônica devido à combinação de baixa ingestão nutricional e grande perda renal. A deficiência de magnésio pode, em raras ocasiões, ocorrer na desnutrição proteico-calórica e pode ser associada à hipomagnesemia aguda durante a realimentação pela rápida tomada celular do elemento. A má absorção de gordura em processos como a doença celíaca, a doença de Crohn e a ressecção do intestino delgado causa deficiência de magnésio devido ao acúmulo de ácidos graxos livres no lúmen intestinal, onde se combinam ao magnésio formando saponificações insolúveis. Os inibidores da bomba de prótons também podem causar hipomagnesemia, principalmente em pacientes que usam diuréticos de modo concomitante.[1] Acredita-se que tal se deva à inibição da absorção intestinal. As secreções da porção inferior do trato gastrointestinal são ricas em magnésio; assim, a diarreia de origem colônica é uma causa comum de hipomagnesemia. O suor contém quantidades significativas de magnésio e a hipomagnesemia transitória pode ocorrer após o exercício intenso e prolongado, como nas maratonas. O magnésio também é perdido através das superfícies queimadas da pele, e 40% dos pacientes com queimaduras graves (Cap. 111) são hipomagnesêmicos.

Tabela 119-1

Causas da deficiência de magnésio

Deficiência nutricional
Alcoolismo*
Desnutrição
Síndrome da realimentação
Má absorção intestinal*
Inibidores de bomba de prótons
Menores perdas gastrointestinais
Diarreia colônica*
Fístula intestinal
Abuso de laxantes
Perdas cutâneas
Queimaduras*
Suor induzido por exercícios
Redistribuição para os ossos
Síndrome da fome óssea
Perdas renais
Poliúria (incluindo diabetes melito)*
Expansão volêmica
Hiperaldosteronismo
Síndrome de Bartter e Gitelman
Hipercalcemia
Diuréticos de alça e tiazídicos*
Nefrotoxinas (cisplatina, anfotericina, aminoglicosídeos, pentamidina, ciclosporina)*
Anticorpos monoclonais do fator de crescimento epidérmico (cetuximabe, panitumumabe)*

* Causas comuns.

Em pacientes com hiperparatireoidismo grave (Cap. 245) e alta remodelação óssea, o sequestro contínuo de minerais nos ossos pode continuar por vários dias após a paratireoidectomia e causar hipocalcemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia transitórias. As perdas renais de magnésio podem ocorrer em qualquer estado poliúrico, incluindo a fase de recuperação da necrose tubular aguda ou da obstrução urinária. A hipomagnesemia é comum no diabetes melito (Cap. 229), em que se acredita ser causado por uma combinação de baixa absorção intestinal devido à neuropatia autonômica, diurese osmótica e diminuição da reabsorção no túbulo renal. A falha na reabsorção de sódio no ramo ascendente espesso da alça de Henle, resultante do uso de diuréticos de alça, ou no túbulo convoluto distal, decorrente de diuréticos da classe das tiazidas, inibe a reabsorção tubular de magnésio e leva à sua perda urinária. Medicamentos tóxicos aos túbulos também são causas comuns da perda renal de magnésio. Tais fármacos são a cisplatina, a carboplatina, a anfotericina B e os aminoglicosídeos, que estão comumente associados à hipocalemia e raramente à acidose tubular renal, além dos inibidores de calcineurina tais como ciclosporina e tacrolimo, que também causam hipercalemia. Os anticorpos do receptor de fator de

crescimento epidérmico, tais como cetuximabe e panitumumabe, que são usados para tratar o câncer colorretal metastático, regulam para baixo o canal de magnésio do túbulo distal e são uma causa crescente de hipomagnesemia grave isolada.[2]

A hipomagnesemia hereditária é geralmente causada por perdas de magnésio renal e pode ser dividida em três tipos principais, dependendo da coexistência de outras substâncias eletrolíticas: síndromes de Bartter e Gitelman, que são associadas à perda de sal renal e alcalose metabólica hipocalêmica; hipomagnesemia familiar com hipercalciúria e nefrocalcinose; e hipomagnesemia isolada, que é geralmente associada à hipocalcemia.[3]

Manifestações clínicas

A hipomagnesemia branda ou moderada, ou a deficiência de magnésio, é assintomática. As manifestações de maior excitabilidade neuronal são os sintomas mais comuns, incluindo parestesia, tetania e convulsões. Essas manifestações podem estar associadas ao sinal de Chvostek (contração dos músculos da bochecha em resposta ao toque no nervo facial em frente ao ouvido) ou o sinal de Trousseau (espasmo carpal induzido pela compressão do braço superior com um torniquete ou manguito). Os distúrbios cardíacos também podem ocorrer e variam em gravidade das anormalidades eletrocardiográficas brandas (alterações não específicas das ondas T, ondas U, intervalo QT prolongado e repolarização alternada) à taquicardia ventricular, *torsades de pointes* e fibrilação ventricular (Cap. 65).

A coexistência de hipocalemia é muito comum por dois motivos: muitas das causas da hipomagnesemia também são causas de perda de potássio, e a própria hipomagnesemia também causa perdas renais de potássio. A hipomagnesemia grave também altera a secreção do hormônio paratireoidiano e induz a resistência tecidual de sua ação, levando à hipocalcemia.

Diagnóstico

A causa da deficiência de magnésio é óbvia através da história. Nos casos de diagnóstico difícil, uma amostra de urina ocasional deve ser colhida e a excreção fracionada de magnésio (EF_{Mg}) deve ser determinada.

$$EF_{Mg} = \frac{\text{Magnésio urinário} \times \text{Creatinina sérica}}{0,7 \times \text{Magnésio sérico} \times \text{Creatinina urinária}}$$

Nas perdas extrarrenais de magnésio (geralmente devido à má absorção ou ao abuso de laxantes), a EF_{Mag} é suprimida (<4%). Níveis de EF_{Mag} mais elevados indicam perda renal dessa substância, em geral secundária ao uso inapropriado de diuréticos ou a uma das desordens familiares de perda de magnésio.

Tratamento

Não está esclarecido se a hipomagnesemia branda e assintomática deve ser tratada. A reposição de magnésio é recomendada nos pacientes hipomagnesêmicos que apresentam sintomas, doenças cardíacas ou crises convulsivas subjacentes, hipocalcemia ou hipocalemia profundas, ou hipomagnesemia grave (<1,4 mg/dL). Em casos brandos ou atendidos em ambulatório, os sais de magnésio de administração oral, como o óxido de magnésio (250 a 500 mg quatro vezes ao dia), podem ser usados para a reposição, mas essas substâncias frequentemente causam diarreia, particularmente quando administradas em altas doses. Nos pacientes hospitalizados, o sulfato de magnésio pode ser administrado por via intravenosa (1 a 2 g a cada 6 horas). Uma vez que a redistribuição do magnésio entre o compartimento extracelular e o intracelular é relativamente lenta, a concentração sérica de magnésio pode se normalizar antes que os estoques corpóreos totais de magnésio estejam repletos. Portanto, é prudente continuar a repleção intravenosa de magnésio por mais 1 ou 2 dias após a restauração da normomagnesemia. Em pacientes com função renal normal, qualquer excesso de magnésio é simplesmente excretado por via renal. Os efeitos adversos da administração intravenosa de magnésio são primariamente devidos à hipermagnesemia transitória e incluem rubor, hipotensão e paralisia flácida. A amilorida (10 a 20 mg oralmente uma vez por dia) anula a perda renal de magnésio em alguns pacientes com este problema, mas o mecanismo deste efeito é desconhecido.

Prognóstico

Os pacientes hospitalizados com hipomagnesemia têm permanência hospitalar mais longa e maior mortalidade, presumivelmente porque esta corresponde a um marcador de doença mais grave.[4] Em pacientes com uma causa autolimitada de deficiência de magnésio, a repleção é facilmente conseguida. No entanto, em pacientes com perda de magnésio persistente, tais como na síndrome de Gitelman (Cap. 128), pode ser difícil acompanhar as perdas constantes com a terapia oral. Felizmente, esses indivíduos tendem a adaptar-se à sua hipomagnesemia crônica e tolerá-la bem.

Hipermagnesemia

Uma hipermagnesemia transitória pode ocorrer em pacientes que receberam grandes doses de magnésio pela via intravenosa após, por exemplo, um quadro de pré-eclâmpsia. A hipermagnesemia foi também relatada em indivíduos que receberam altas doses de antiácidos ou catárticos que contêm magnésio, particularmente nos quadros em que a absorção intestinal é aumentada, como na doença intestinal inflamatória e na obstrução intestinal. Porém, o rim possui grande capacidade de excreção do excesso de magnésio. Assim, a hipermagnesemia persistente é vista quase que exclusivamente em pacientes com insuficiência renal crônica (Cap. 130) que estão recebendo altas doses de magnésio sob a forma de antiácidos, catárticos ou enemas.

Manifestações clínicas

A intoxicação por magnésio é uma doença grave e potencialmente fatal. A hipermagnesemia branda (nível sérico de magnésio >4 a 6 mg/dL) causa hipotensão, náusea, vômito, rubor facial, retenção urinária e obstrução não mecânica do intestino. Quando as concentrações séricas de magnésio sobem para acima de 8 a 12 mg/dL, podem ser observadas paralisia musculoesquelética flácida e hiporreflexia, associadas a bradiarritmias, depressão respiratória, coma e parada cardíaca. Um hiato aniônico (*anion gap*) baixo, até mesmo negativo, é ocasionalmente observado.

Tratamento

A hipermagnesemia branda em um paciente com boa função renal geralmente não precisa ser tratada, já que o *clearance* renal do magnésio é rápida e sua meia-vida sérica normal é de cerca de 1 dia. Em intoxicações graves, os efeitos do magnésio podem ser temporariamente antagonizados pela administração intravenosa de sais de cálcio (5 a 10 mL de cloreto de cálcio a 10%). A excreção de magnésio renal pode ser melhorada pela administração de furosemida (20 a 40 mg a cada 4 horas) juntamente com uma infusão salina (NaCl 0,9% a 150 mL/h, titulada para repor perdas urinárias). Em pacientes com insuficiência renal avançada, o método mais eficiente de remoção do magnésio é a hemodiálise.

Prognóstico

A hipermagnesemia grave é potencialmente fatal. Graus menores de hipermagnesemia geralmente respondem bem ao tratamento.

Metabolismo do fósforo

O fósforo desempenha várias funções importantes. É o maior componente mineral dos ossos, dos fosfolipídios nas membranas celulares e dos ácidos nucleicos. O fósforo forma pontes de fosfato de alta energia em compostos como o trifosfato de adenosina (ATP), é ligado pós-transcripcionalmente a proteínas como sinal intracelular e atua como o principal tampão de pH no soro e na urina.

Metabolismo Normal do Fósforo

Do conteúdo corpóreo total de fósforo, 85% estão nos ossos, 14% nos compartimentos intracelulares e apenas 1% no fluido extracelular. A concentração normal de fósforo no plasma varia entre 3 e 4,5 mg/dL (1 a 1,5 mM). A ingestão diária de fósforo é de 800 a 1.500 mg. O fósforo está presente em muitos alimentos, incluindo laticínios, carne e grãos, e é absorvido no intestino delgado. Os rins excretam o excesso de fósforo, sendo este o principal mecanismo pelo qual o organismo regula o balanço extracelular desse elemento. Do fosfato sérico, 90% são filtrados nos glomérulos; e entre 80% e 97% do fosfato filtrado é reabsorvido ao longo do néfron, principalmente no túbulo proximal. O hormônio paratireoidiano aumenta a excreção renal de fosfato através da inibição do cotransportador de sódio e fosfato no túbulo proximal, enquanto a vitamina D aumenta sua absorção intestinal.

Hipofosfatemia

Biopatologia

A hipofosfatemia pode ser causada pela ingestão diminuída, absorção intestinal prejudicada, redistribuição celular ou óssea e perdas renais (Tabela 119-2). A depleção de fosfato é frequentemente observada no alcoolismo (Cap. 33) devido à ingestão de dietas ricas em carboidratos e pobres em fosfato, e pela ocorrência de perda renal desse elemento. Os antiácidos contendo cátions bivalentes se ligam ao fosfato no lúmen intestinal, formando, assim, sais insolúveis e impedindo sua absorção. A deficiência de vitamina D também diminui a absorção intestinal de fosfato, levando à hipofosfatemia. A alcalose respiratória, mas não a metabólica (Cap. 118), pode causar uma hipofosfatemia transitória. Nessa doença, o pH intracelular é aumentado, o que estimula a glicólise, que, por sua vez, depleta o estoque intracelular de fosfato inorgânico e desvia o elemento para as células.

Tabela 119-2

Causas da hipofosfatemia

Deficiência nutricional
Alcoolismo*
Absorção intestinal prejudicada
Antiácidos
Deficiência de vitamina D*
Redistribuição nas células
Alcalose respiratória*
Insulina*
Síndrome da realimentação
Queimaduras*
Redistribuição para os ossos
Síndrome da fome óssea
Inibidores da tirosina quinase (imatinibe, sorafenibe)
Perdas renais
Hiperparatireoidismo*
Tubulopatia renal
Síndrome de Fanconi
Medicamentos (pentamidina, foscarnet, acetazolamida)
Síndrome do excesso de fosfatonina
Osteomalacia oncogênica
Raquitismo hipofosfatêmico familiar

* Causas comuns.

A insulina também é um forte estímulo a este desvio. Os pacientes com cetoacidose diabética (Cap. 229) são frequentemente hiperfosfatêmicos devido à retirada do fosfato das células em condições insulinopênicas; esses indivíduos, porém, apresentam depleção do fosfato corpóreo total, pois sofrem perdas urinárias desse elemento. O tratamento subsequente com insulina pode desmascarar a hipofosfatemia grave. Da mesma forma, em pacientes desnutridos (Cap. 215), em que os estoques totais de fosfato corpóreo podem estar depletados, a realimentação intravenosa excessiva com fluidos ricos em carboidratos pode estimular a liberação de insulina e causar hipofosfatemia aguda. Os inibidores de tirosina quinase, imatinibe, sorafenibe e nilotinibe, que são usados no tratamento de vários cânceres (Cap. 184), podem causar hipofosfatemia profunda, que parece resultar de inibição da reabsorção óssea ou da síndrome de Fanconi parcial.[5]

A perda renal de fosfato geralmente deriva de falhas em sua reabsorção no túbulo proximal. No hiperparatireoidismo primário (Cap. 245), a hipercalcemia costuma estar associada à hipofosfatemia. A síndrome de Fanconi é uma doença generalizada do túbulo proximal caracterizada por hipofosfatemia associada à glicosúria, aminoacidúria, hipocalemia e acidose tubular renal tipo II; essa síndrome pode ser causada por várias doenças metabólicas congênitas, pelo mieloma múltiplo (Cap. 187), pela intoxicação com metais pesados (Cap. 22) e por fármacos como a ifosfamida, o cidofovir e o tenofovir.[6] A fosfatúria também pode ocorrer durante o uso de diuréticos, principalmente os inibidores da anidrase carbônica, e de agentes antimicrobianos, como a pentamidina e o foscarnet.

A osteomalacia oncogênica é uma síndrome paraneoplásica (Cap. 179) primariamente associada a tumores mesenquimais que secretam diversos fatores fosfatúricos, coletivamente denominados fosfatoninas. Um fenótipo semelhante é encontrado nos raquitismos hipofosfatêmicos dominantes autossômicos e ligados ao X; esses transtornos hereditários são caracterizados pelo aumento na fosfatonina circulante chamada de *fator de crescimento de fibroblastos-23*.[7] As fosfatoninas inibem tanto a reabsorção de fosfato tubular renal quanto a 1α-hidroxilação do 25-hidroxicolecalciferol, levando, assim, a hipofosfatemia, raquitismo ou osteomalacia (Cap. 244) e a níveis séricos inadequadamente baixos de 1,25-di-hidroxicolecalciferol.

Manifestações clínicas

Acredita-se que as complicações clínicas, geralmente observadas apenas na hipofosfatemia grave (<1 mg/dL), sejam em consequência da ruptura da composição da membrana celular, à depleção de ATP (que afeta particularmente os tecidos de alto consumo de energia, como os músculos esqueléticos e cardíacos) e à deficiência de oxigenação tecidual causada pela depleção de 2,3-difosfoglicerato nos eritrócitos. As manifestações da hipofosfatemia grave incluem encefalopatia, cardiomiopatia dilatada, fraqueza muscular generalizada que pode levar à falência respiratória, rabdomiólise e hemólise. A hipofosfatemia também prejudica a amoniogênese renal e reduz a disponibilidade do tampão urinário, diminuindo a excreção ácida renal e levando à acidose metabólica. A hipofosfatemia crônica leva à reabsorção óssea e à osteomalacia.

Diagnóstico

A causa da hipofosfatemia costuma ser evidente a partir do histórico e do exame físico. Quando isto não é possível, a medição da excreção de fosfato na urina de 24 horas ou de sua excreção fracional (EF_{PO4}) em uma amostra de urina pode ser elucidativa.

$$EF_{PO4} = \frac{\text{Fosfato urinário} \times \text{Creatinina sérica}}{\text{Fosfato sérico} \times \text{Creatinina urinária}}$$

Em um quadro de hipofosfatemia, a resposta renal normal é a redução da excreção urinária de fosfato em níveis inferiores a 100 mg/dia ou da EF_{PO4} a menos de 5%. Valores maiores sugerem uma das causas de perda renal de fosfato.

Tratamento

Os pacientes com hipofosfatemia assintomática, de intensidade branda a moderada, com estoques totais corpóreos normais de fosfato e perdas em andamento de fósforo mínimas (p. ex., um paciente com hipofosfatemia resultante da alcalose respiratória aguda) não necessitam de tratamento. O fosfato deve ser reposto em pacientes que são sintomáticos, em que há suspeita de depleção grave dos estoques intracelulares de fósforo (nos indivíduos que estão desnutridos ou são alcoólatras), e que apresentam perdas gastrointestinais ou renais em andamento ou hipofosfatemia grave (<1 mg/dL).[8] A reposição oral pode ser realizada com sais de fosfato de sódio ou potássio (1 a 2 g/dia) ou leite desnatado. A reposição intravenosa de fósforo em uma dose de 0,16 a 0,64 mmol/kg, por 4 a 8 horas, é recomendada nos casos graves de hipofosfatemia, mas é contraindicada nos pacientes com insuficiência renal ou hipercalemia. As complicações do tratamento com fosfato incluem hipocalcemia, calcificação metastática, hipotensão, insuficiência renal aguda e arritmias, assim como hipernatremia ou hipercalemia concomitantes, dependendo do sal administrado.

Prognóstico

A maioria dos pacientes com hipofosfatemia responde bem ao tratamento.

Hiperfosfatemia

Biopatologia

A pseudo-hiperfosfatemia pode ocorrer em amostras de sangue hemolisadas ou hiperglobulinêmicas, como as obtidas de pacientes com mieloma múltiplo (Cap. 187). A hiperfosfatemia verdadeira é causada pela ingestão excessiva de fósforo, pela sua maior absorção intestinal, pela redistribuição dos estoques intracelulares ou por uma excreção renal imprópria (Tabela 119-3 e Fig. 119-1).[9] A reposição excessiva de fosfato pode, obviamente, causar hiperfosfatemia. O fósforo presente em alguns laxantes e enemas pode ser absorvido e levar à hiperfosfatemia. A intoxicação por vitamina D ou seus análogos aumenta a absorção intestinal de fósforo e cálcio. Doenças associadas a grandes lises celulares, como a rabdomiólise (Cap. 113) e a síndrome da lise tumoral (Cap. 179), podem liberar o fosfato intracelular no fluido extracelular. Os pacientes com cetoacidose diabética (Cap. 229) são frequentemente hiperfosfatêmicos à avaliação inicial, dada a redistribuição do fosfato para fora das células no estado de deficiência de insulina. A diminuição da excreção de fósforo costuma resultar de insuficiência renal aguda ou crônica (Cap. 130). Com uma dieta normal, os níveis de fosfato sérico podem ser mantidos na faixa normal até que a taxa de filtração glomerular caia para abaixo de 25 mL/min. No entanto, até mesmo graus leves de insuficiência renal podem predispor à hiperfosfatemia, se há uma ingestão excessiva concomitante de compostos contendo fosfato, tais como os laxantes. Finalmente, uma vez que o hormônio paratireoidiano estimula a excreção de fósforo no túbulo proximal, o hipoparatireoidismo primário (Cap. 245) está frequentemente associado à hiperfosfatemia branda combinada com hipocalcemia.

Tabela 119-3

Causas da hiperfosfatemia

Ingestão de fosfato
Reposição de fosfato
Laxantes e enemas contendo fosfato*
Aumento da absorção intestinal
Toxicidade por vitamina D
Redistribuição da armazenagem intracelular
Rabdomiólise
Síndrome da lise tumoral
Cetoacidose diabética
Diminuição da excreção renal
Insuficiência renal*
Hipoparatireoidismo
Pseudo-hipoparatireoidismo
Calcinose tumoral familiar

* Causas comuns.

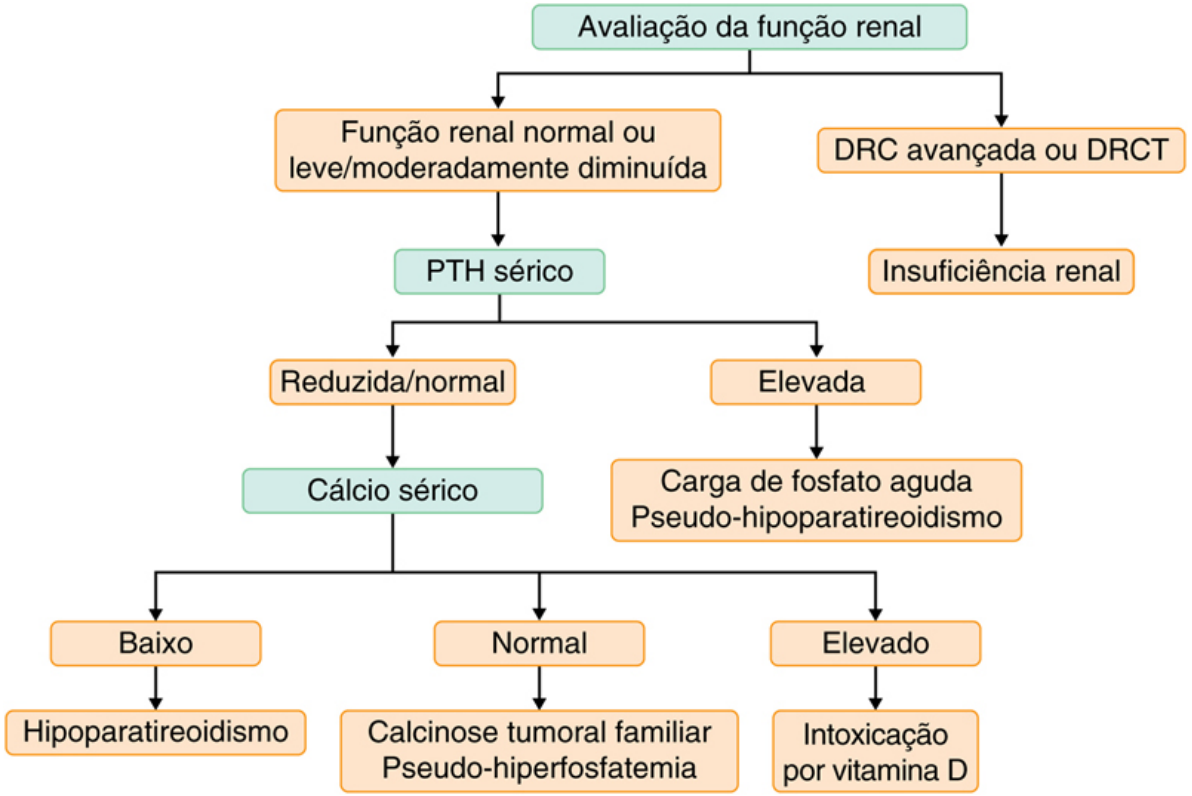

FIGURA 119-1 Abordagem diagnóstica da hiperfosfatemia crônica, um algoritmo diagnóstico baseado no paratormônio (PTH). DRC = doença renal crônica; DRCT = doença renal crônica terminal; PTH = paratormônio. (Redesenhada a partir de Leaf DE, Wolf M. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis.* 2013;61:330-336).

Manifestações clínicas

A hiperfosfatemia aguda aumenta o risco de precipitação do fosfato de cálcio e a subsequente calcificação metastática dos tecidos moles, inclusive dos rins, onde pode causar insuficiência renal aguda. A hipocalcemia resultante (Cap. 245) pode causar tetania, hipotensão, convulsões e arritmias cardíacas. Na hiperfosfatemia prolongada da insuficiência renal crônica, os pacientes com concentrações de fosfato maiores que 6,5 mg/dL apresentam maior mortalidade. A hiperfosfatemia neste ambiente é um fator de risco para calcificação coronária ou outras calcificações vasculares, que estão associadas ao aumento da mortalidade.

Tratamento

A hiperfosfatemia aguda em um paciente assintomático com função renal normal frequentemente se resolve de forma espontânea, com a excreção do excesso de fósforo. Nos indivíduos sintomáticos e naqueles com função renal prejudicada, o fosfato deve ser removido por terapia extracorpórea. Dada a lenta taxa de mobilização do fosfato a partir dos estoques intracelulares, a hemodiafiltração venovenosa contínua é considerada mais eficaz do que a hemodiálise intermitente. A hiperfosfatemia crônica (Cap. 130) pode ser tratada pela minimização da ingestão de fósforo da alimentação e pela administração de ligantes de fosfato oral tais como sais de cálcio (p. ex., 1.334 mg de acetato de cálcio com cada refeição), carbonato de lântano (500 mg com cada refeição) ou de sevelamer (800 a 1.600 mg com cada refeição) (Tabela 119-4).[10] O hidróxido de alumínio (300 a 600 mg com as refeições) também é um ligante de fosfato muito eficaz, mas seu uso prolongado leva ao acúmulo de alumínio, que causa encefalopatia e osteomalacia. O cinacalcete (30 a 180 mg/dia), um calcimimético usado em pacientes com insuficiência renal crônica para tratar o hiperparatireoidismo secundário, também reduz a concentração sérica de fosfato e o produto cálcio-fosfato. Contudo, não reduz de modo significativo o risco de morte por eventos cardiovasculares importantes nos pacientes em hemodiálise.[A1]

Tabela 119-4

Medicamentos para a hiperfosfatemia

MEDICAÇÃO	DOSE USUAL COM CADA REFEIÇÃO	COMENTÁRIOS
SAIS DE CÁLCIO		
Acetato de cálcio	1.334 mg	O nível de cálcio irá aumentar em cerca de 0,5 mg/dL
Carbonato de cálcio	500 a 1.000 mg	O nível de cálcio irá aumentar em cerca de 0,5 mg/dL
SAIS DE MAGNÉSIO		
Hidróxido de magnésio	311 a 622 mg	Pode causar diarreia ou hipermagnesemia
Carbonato de magnésio	63 a 126 mg	Pode causar diarreia ou hipermagnesemia
SAIS DE ALUMÍNIO		
Hidróxido de alumínio	300 a 600 mg	Encefalopatia e osteomalacia com o uso prolongado
OUTROS		
Cloreto de sevelamer	800 a 1.600 mg	Efeitos colaterais gastrointestinais
Carbonato de sevelamer	800 a 1.600 mg	Efeitos colaterais gastrointestinais
Carbonato de lântano	250 a 500 mg	Monitorar os níveis de bicarbonato e cloreto séricos, além dos níveis de ácido fólico e vitaminas D, E e K

Prognóstico

A hiperfosfatemia aguda severa pode trazer riscos de morte devido à calcificação metastática e à falência multiorgânica, mas geralmente responde bem ao tratamento imediato. A hiperfosfatemia crônica em pacientes com doença renal crônica (Cap. 130) é, com frequência, bem resistente ao tratamento, especialmente em indivíduos com baixa adesão, e é associada ao aumento da mortalidade em longo prazo.

Referência de Grau A

A1. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012;367:2482–2494.

Referências Gerais

1. Danziger J, William JH, Scott DJ, et al. Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations. *Kidney Int*. 2013;83:692–699.
2. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Risk of anti-EGFR monoclonal antibody-related hypomagnesemia: systematic review and pooled analysis of randomized studies. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(suppl 1):S9–S19.
3. Ferre S, Hoenderop JJ, Bindels RJ. Role of the distal convoluted tubule in renal Mg2+ handling: molecular lessons from inherited hypomagnesemia. *Magnes Res*. 2011;24:S101–S108.
4. Wolf F, Hilewitz A. Hypomagnesaemia in patients hospitalised in internal medicine is associated with increased mortality. *Int J Clin Pract*. 2014;68:111–116.
5. Ianotto JC, Tempescul A, Amet Y, et al. Imatinib mesylate induces massive and nonspecific aminoaciduria in CML patients. *Am J Hematol*. 2012;87:437–439.
6. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, et al. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis*. 2011;57:773–780.
7. Gattineni J. Inherited disorders of calcium and phosphate metabolism. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26:215–222.
8. Felsenfeld AJ, Levine BS. Approach to treatment of hypophosphatemia. *Am J Kidney Dis*. 2012;60:655–661.
9. Leaf DE, Wolf M. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis*. 2013;61:330–336.
10. Bhan I. Phosphate management in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23:174–179.

Lesão renal aguda

Bruce A. Molitoris

Definição

A lesão renal aguda (LRA) é uma síndrome clínica definida como uma anomalia funcional ou estrutural do rim que se manifesta por um aumento da creatinina sérica (Cr) de 0,3 mg/dL ou superior em 48 horas, um aumento da Cr sérica de 1,5 vez ou superior em relação ao basal em 7 dias ou um volume urinário inferior a 0,5 mL/kg/h durante 6 horas (Tabela 120-1).[1] Em termos diagnósticos, a redução da função renal na LRA é graduada de acordo com o aumento máximo da Cr sérica ou redução do débito urinário com oligúria. O uso da alteração de 50% em relação ao valor de Cr sérica basal não deve ser feito em pacientes com valores basais muito baixos.[2]

Tabela 120-1

Classificação da lesão renal aguda segundo o kdigo

ESTÁGIO	CREATININA SÉRICA	DÉBITO URINÁRIO
1	1,5 a 1,9 vez o valor basal OU Um aumento ≥0,3 mg/dL (≥26,5 μmol/L)	<0,5 mL/kg/h durante 6 a 12 horas
2	2,0 a 2,9 vezes o valor basal	<0,5 mL/kg/h durante ≥12 horas
3	3,0 vezes o valor basal OU Aumento da creatinina sérica ≥4,0 mg/dL (≥353,6 μmol/L) OU Início da terapia de substituição renal OU Em pacientes com <18 anos, diminuição da TFGe para <35 mL/min por 1,73 m^2	<0,3 mL/kg/h durante ≥24 horas OU Anúria durante ≥12 horas

TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; KDIGO = *Kidney Disease Improving Global Outcomes*.

Epidemiologia

A maior parte dos episódios de LRA ocorre no hospital, com uma incidência de 20% nos pacientes hospitalizados[3] e de até 50% em pacientes na UTI. A LRA é o principal motivo de consulta com um nefrologista em pacientes hospitalizados. Por outro lado, a incidência de LRA adquirida fora do ambiente hospitalar não é maior que 1%.

As diversas causas da LRA estão divididas em três categorias anatômicas: pré-renal, intrarrenal ou intrínseca, e pós-renal (Fig. 120-1). Cada uma das três categorias representa um processo fisiopatológico único com parâmetros diagnósticos e prognósticos distintos.

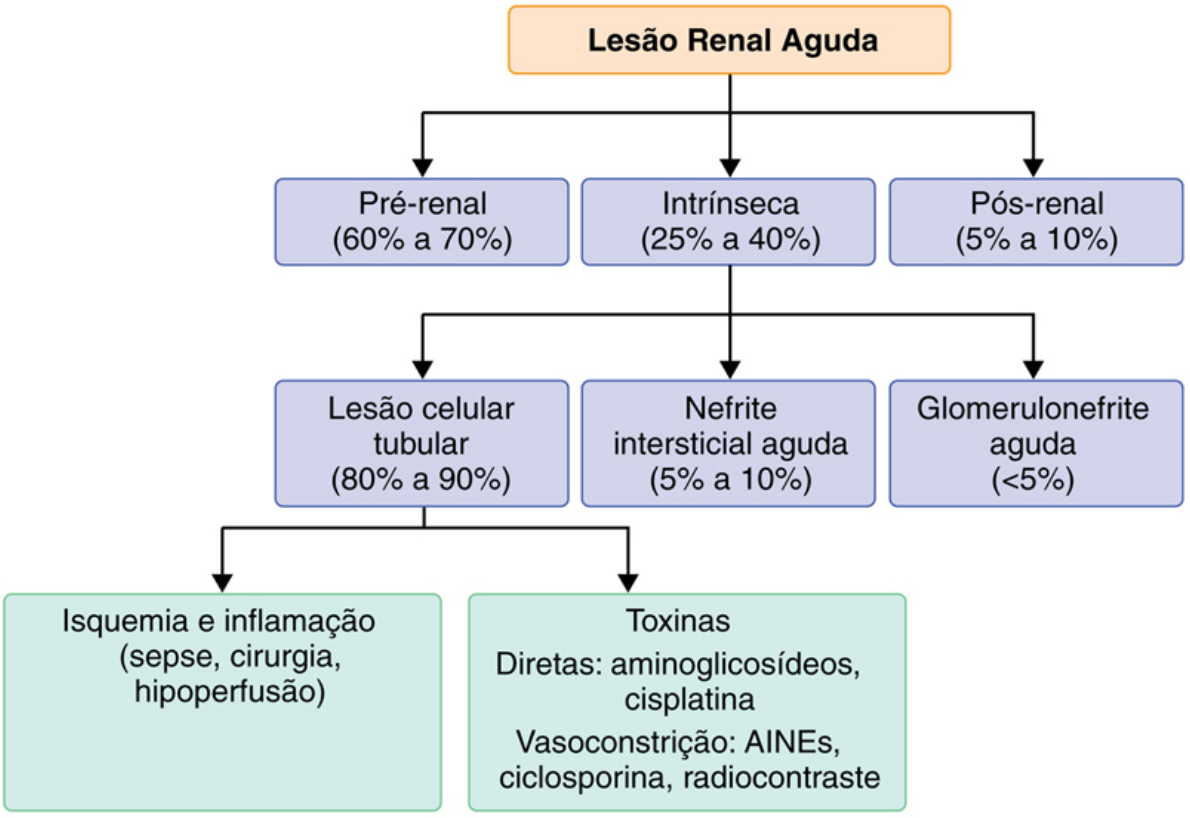

FIGURA 120-1 Principais categorias da lesão renal aguda.
AINEs = anti-inflamatórios não esteroides.

Azotemia Pré-renal

A azotemia pré-renal, a causa mais comum de LRA, é um resultado da hipoperfusão renal. É responsável por cerca de 60% a 70% dos casos adquiridos na comunidade e 40% dos adquiridos no hospital. A hipoperfusão é vista em estados patológicos que reduzem o volume intravascular efetivo, como depleção de volume secundária a hemorragia, diurese excessiva, sepse (Cap. 108), insuficiência cardíaca (Cap. 58) ou insuficiência hepática (Cap. 154). Além disso, as medicações que atuam diretamente para reduzir a perfusão capilar glomerular, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs) e os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), também podem causar LRA pré-renal. O uso desses agentes em pacientes com hipoperfusão renal subjacente deve ser evitado.

Lesão Renal Aguda Intrínseca

A LRA intrarrenal é frequentemente o resultado de estados de hipoperfusão graves intratáveis ou não tratados que originam lesão celular e LRA isquêmica. As causas da LRA intrínseca são variadas e podem envolver qualquer porção da vasculatura renal, néfron ou interstício renal (Fig. 120-2). Lesões sépticas ou isquêmicas são as principais causas. As toxinas renais, como os meios de contraste e os aminoglicosídeos, também podem danificar os túbulos tanto direta quanto indiretamente (Tabela 120-2).Felizmente, a LRA não se desenvolve em todos os pacientes expostos a esses agentes; mas os pacientes idosos, com diabetes melito, hipotensos ou com redução do volume arterial efetivo (insuficiência cardíaca, queimaduras, cirrose, hipoalbuminemia) são os mais suscetíveis à lesão renal tóxica. De fato, a incidência de nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos aumenta de 3% a 5% para 30% a 50% nesses pacientes de alto risco.

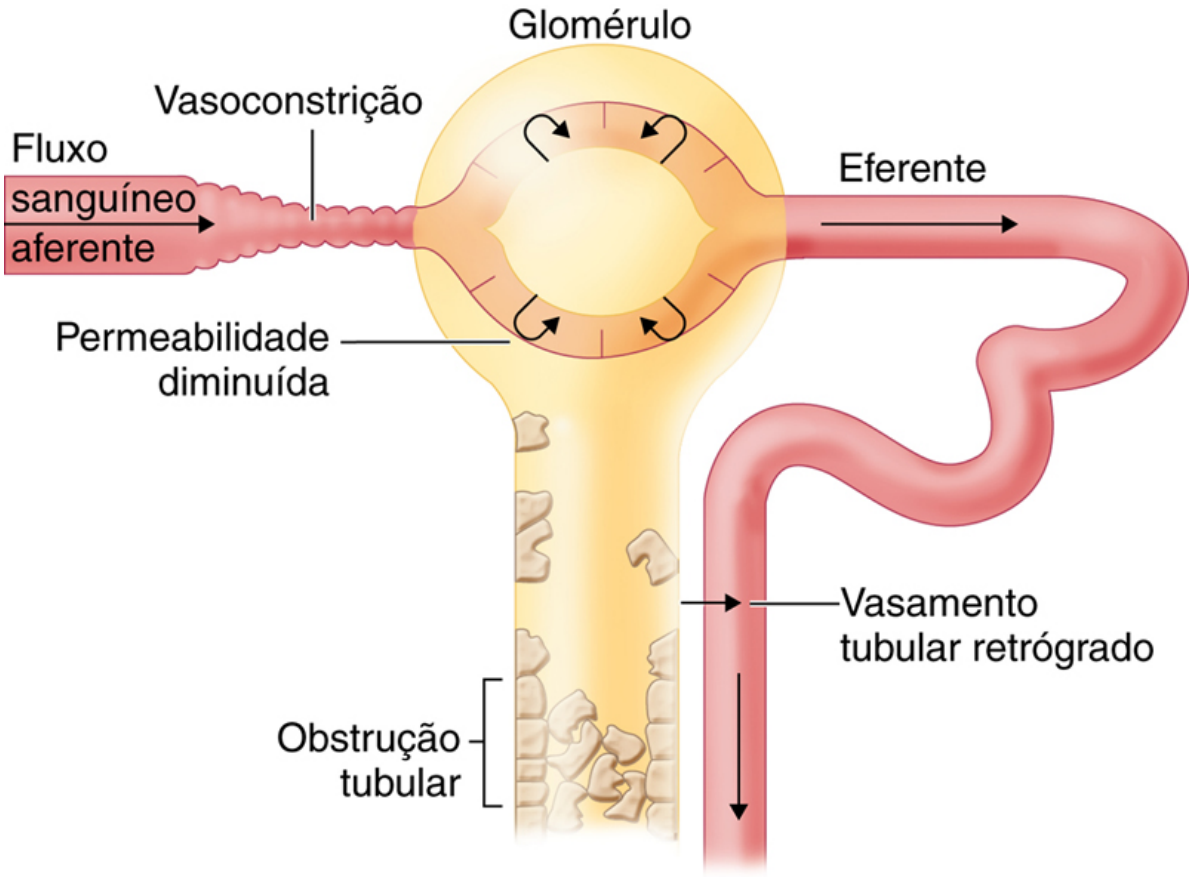

FIGURA 120-2 **Mecanismos da lesão renal aguda intrínseca e pré-renal. Ver o texto para as descrições.**

Tabela 120-2

Toxinas tubulares renais comuns

Aminoglicosídeos
Agentes de radiocontraste
Aciclovir
Cisplatina
Sulfonamidas
Metotrexato
Ciclosporina
Tacrolimo
Anfotericina B
Foscarnet
Pentamidina
Etilenoglicol
Tolueno
Cocaína
Inibidores de redutase HMG-CoA

HMG-CoA = coenzima A 3-hidróxi-3-metiglutaril.

A LRA secundária à lesão no interstício renal é chamada de *nefrite intersticial aguda*. Os medicamentos comumente associados à nefrite intersticial são as penicilinas, as cefalosporinas, as sulfonamidas e os AINEs (Tabela 120-3) (Cap. 122). Infecções bacterianas e virais podem ser os agentes causadores. A nefrite intersticial também está associada a um processo autoimune sistêmico ou confinado aos rins, tal como lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266), síndrome de Sjögren (Cap. 268), crioglobulinemia (Cap. 187) e cirrose biliar primária (Cap. 153).

Tabela 120-3

Medicamentos associados à nefrite intersticial aguda

ANTIBIÓTICOS β-LACTÂMICOS
Penicilina
Cefalosporinas
Ampicilina
Meticilina
Nafcilina
DIURÉTICOS
Furosemida
Hidroclorotiazida
Triantereno
OUTROS ANTIBIÓTICOS
Sulfonamidas
Vancomicina
Rifampina
Aciclovir
Indinavir
AINEs
Ibuprofeno
Naproxeno
Indometacina

AINEs = anti-inflamatórios não esteroides.

Lesão Renal Aguda Pós-renal

A LRA pós-renal pode ocorrer nos quadros de obstrução bilateral do fluxo urinário ou em um paciente com apenas um rim quando o único trato do fluxo urinário é obstruído (Cap. 123). Mais comumente, esse tipo de obstrução de fluxo é observado em pacientes com hiperplasia prostática (Cap. 129), câncer prostático ou do colo cervical (Cap. 199), ou doenças retroperitoneais, incluindo a linfadenopatia. Uma obstrução funcional também pode ser observada nos pacientes com bexiga neurogênica. Além disso, a obstrução intraluminal pode ser vista em pacientes com cálculos renais bilaterais (Cap. 126), necrose papilar, coágulos de sangue e carcinoma vesical, enquanto a obstrução extraluminal está associada à fibrose retroperitoneal, ao câncer de cólon e aos linfomas. Por fim, a cristalização intratubular de compostos como o ácido úrico, o oxalato de cálcio, o aciclovir, a sulfonamida e o metotrexato, bem como as cadeias leves do mieloma, pode causar obstrução tubular.

Biopatologia

As causas da LRA são diversas e podem surgir de inúmeros fenômenos patológicos que lesam os rins e reduzem a taxa de filtração glomerular (TFG). A diminuição da perfusão renal e uma TFG reduzida podem ocorrer com ou sem lesão celular; dano tóxico, isquêmico ou obstrutivo do néfron; inflamação ou edema do interstício tubular; e um processo de doença glomerular primária.

Lesão Renal Aguda Pré-renal

O evento de precipitação da LRA pré-renal é a hipoperfusão do rim (Fig. 120-2), que pode ser causada pela redução no volume do fluido total ou intracelular ou por estados de estresse associados a volumes de fluido total ou intracelular normais, ou até mesmo aumentados, mas com diminuições no volume arterial efetivo, tais como na sepse, na insuficiência cardíaca e na cirrose avançada. Com base na resposta à hidratação, a azotemia pré-renal também é dividida funcionalmente em azotemia de resposta de volume e de não resposta. Por exemplo, na insuficiência cardíaca grave (Cap. 58), o volume intravascular adicional pode não melhorar a perfusão renal, enquanto a redução da pós-carga pode melhorar a perfusão através do aumento do débito cardíaco. No início da LRA pré-renal, o parênquima renal permanece intacto e funcional. Durante essa fase inicial, a TFG permanece amplamente intacta, pois a hipoperfusão do rim inicia uma cascata neuro-hormonal que resulta na dilatação da arteríola aferente e na constrição da arteríola eferente, mantendo assim a pressão de perfusão glomerular. Uma vez que a azotemia pré-renal é, com frequência, facilmente reversível e apresenta baixas taxas de mortalidade, o diagnóstico precoce e a correção da fisiopatologia subjacente são de importância fundamental. Porém, sem uma intervenção médica terapêutica imediata, a azotemia pré-renal progride, a isquemia piora e a lesão resultante nas células epiteliais tubulares diminui ainda mais a TFG. Essa progressão da azotemia pré-renal concomitante à LRA isquêmica é um processo contínuo que depende da gravidade e da duração da agressão fisiológica.

Lesão Renal Aguda Intrarrenal

A LRA intrínseca é classificada de acordo com o sítio histológico primário de lesão: túbulos, interstício, vasculatura ou glomérulos. A lesão celular dos túbulos renais, comumente chamada de *necrose tubular aguda* (NTA), ocorre com maior frequência quando há isquemia, embora os túbulos renais também possam ser danificados por toxinas renais específicas. A isquemia pode se originar de uma série de cenários clínicos diferentes, mas a patogênese subjacente comum é o fluxo sanguíneo renal reduzido (Tabela 120-4) com a progressão da azotemia pré-renal para a LRA isquêmica em quatro fases celulares e clínicas distintas: inicial, extensão, manutenção e recuperação. Cada uma dessas fases apresenta eventos celulares distintos e diminuições na TFG enquanto os rins respondem aos traumas e tentam manter e restabelecer seu funcionamento (Fig. 120-3).[4] A fase inicial, que marca a transição entre a lesão pré-renal e a lesão com disfunção celular tubular, é caracterizada por grave depleção celular de trifosfato de adenosina. Lesão celular epitelial dos túbulos renais, especialmente das células tubulares proximais, é uma característica proeminente dessa fase, mas lesão do endotélio e das células do músculo liso vascular também já foi documentada. Durante essa fase, os processos de sinalização intensos entre as células tubulares proximais e as células endoteliais adjacentes resultam em disfunção endotelial e em uma resposta endotelial inflamatória.[5] Os leucócitos de todos os tipos desempenham um papel na inflamação e na lesão celular em curso. As células dendríticas, macrófagos, neutrófilos e linfócitos podem desempenhar um papel prejudicial ou protetor. Essa evolução poderá variar de acordo com o tipo celular e as alterações do fenótipo dos macrófagos de M1 para M2, que medeiam a conversão da forma pró-inflamatória para uma forma reparadora.

Tabela 120-4

Condições que levam à insuficiência renal aguda isquêmica

MECANISMO	CONDIÇÃO
Depleção do volume intravascular e hipotensão	Hemorragia; perdas gastrointestinais, renais e dérmicas
Diminuição do volume intravascular efetivo	Insuficiência cardíaca, cirrose, síndrome hepatorrenal, peritonite
Vasodilatação sistêmica, vasoconstrição renal	Sepse, síndrome hepatorrenal
Doença vascular renal de grandes vasos	Trombose ou embolismo arterial renal, aplicação de grampos cruzados arteriais intraoperatórios, estenose da artéria renal, embolismo por colesterol
Doença vascular renal de pequenos vasos	Sepse, vasculite, ateroembolismo, síndrome hemolítico-urêmica, hipertensão maligna, escleroderma, pré-eclâmpsia, anemia falciforme, hipercalcemia, rejeição de transplante
Fluxo sanguíneo renal prejudicado	Ciclosporina, tacrolimo, IECA, BRAs, AINEs, agentes de radiocontraste

AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; BRAs = bloqueadores do receptor de angiotensina; IECA = inibidores da enzima conversora de angiotensina.

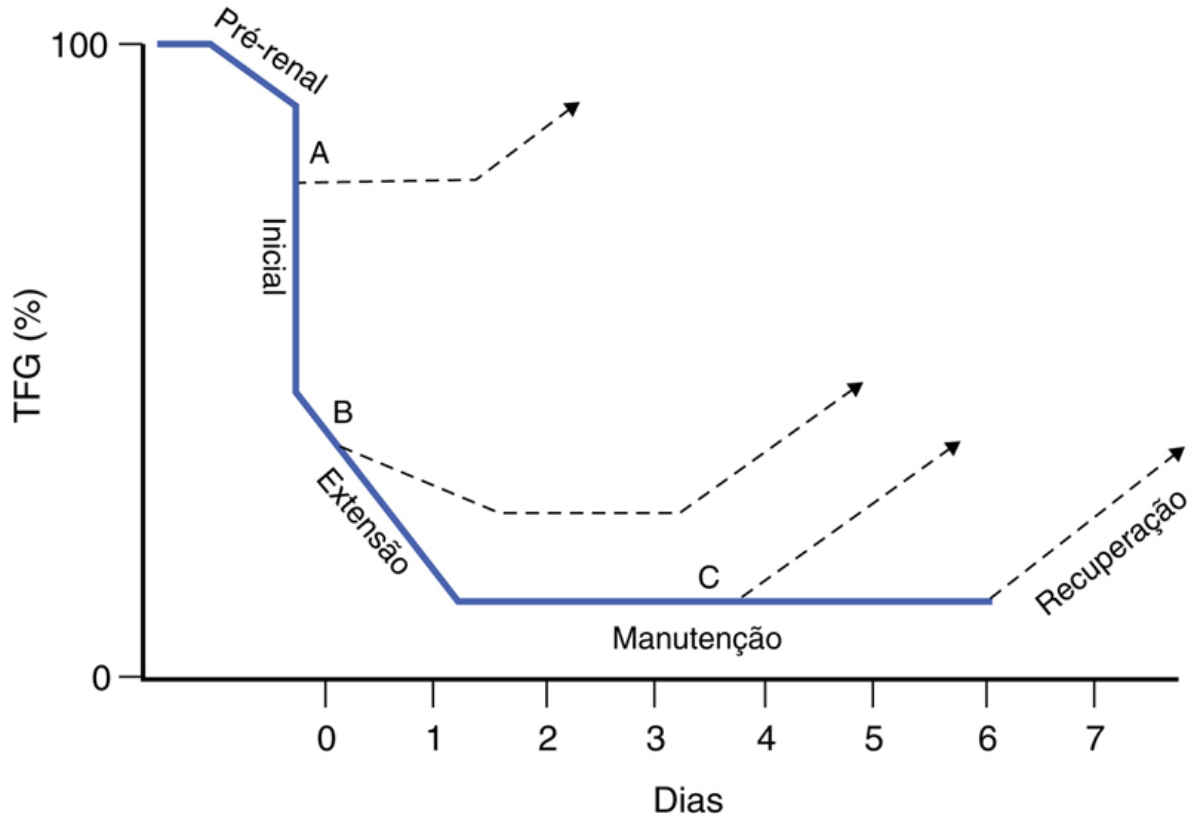

FIGURA 120-3 Fases da lesão renal aguda.
TFG = taxa de filtração glomerular. (De Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure.*Kidney Int.* 2002;62:1539-1549.)

Durante a fase de extensão, a congestão microvascular com inflamação e hipoxia continuada é mais pronunciada na junção corticomedular do rim, onde a reperfusão é limitada devido à disfunção endotelial nos níveis das vênulas capilares e pós-capilares, com a adesão de leucócitos e formação de agregados de hemácias (*rouleaux*).[6] A TFG está em seu limiar mais baixo durante a fase de manutenção; mas as células continuam a reparar, migrar e proliferar enquanto o rim tenta restabelecer a integridade celular e tubular. Finalmente, durante a fase de recuperação, a TFG começa a melhorar, enquanto a diferenciação celular continua e o funcionamento normal das células e dos órgãos se recupera. As células tubulares proximais sofrem um processo de reparação celular e as células epiteliais completamente diferenciadas voltam a exprimir marcadores celulares de células estaminais e dividem-se para repopular o néfron.[7] Essa última fase é muitas vezes anunciada pelo aumento da produção urinária.

O segmento S3 do túbulo proximal está localizado na camada externa da região medular do néfron. Essa região é particularmente suscetível à contínua perfusão reduzida que se dá após o dano, e a hipoxia em andamento ou piorada resulta na manutenção da lesão celular. A lesão celular no túbulo proximal durante a fase inicial da isquemia renal é primeiramente manifestada pela formação de bolhas nas membranas apicais, com perda da borda em escova. As superfícies membranosas das células do túbulo proximal perdem sua polaridade e a integridade das junções de oclusão (*tight junctions*). Com a progressão da lesão, as células proximais, vivas ou necrosadas, desprendem-se e entram no lúmen tubular, onde acabam formando cilindros no túbulo distal. Os cilindros contribuem para a redução da TFG ao obstruir o fluxo urinário tubular, impedindo, assim, uma maior filtração naquele néfron. Além disso, a perda da barreira celular epitelial e das junções fi de oclusão entre as células permite o vazamento do filtrado glomerular de volta para o interstício, comprometendo ainda mais a TFG (Fig. 120-2).

Os agentes comuns que podem causar danos tóxicos às células tubulares (Tabela 120-2) são os antibióticos aminoglicosídeos, os contrastes radiológicos intravenosos e a cisplatina. Outros agentes, como os radiocontrastes, os AINEs e a ciclosporina, induzem vasoconstrição e redução da perfusão renal. A cocaína e os inibidores de redutase da coenzima A 3-hidróxi-3-metilglutaril (HMG-CoA) podem danificar os músculos esqueléticos e causar *rabdomiólise* (Cap. 113), que resulta na liberação da mioglobina que é tóxica ao epitélio tubular. Finalmente, a precipitação de alguns compostos ou seus metabólitos pode causar obstrução intratubular; são agentes desta categoria o aciclovir, as sulfonamidas, o etilenoglicol (metabólito de oxalato cálcio; Cap. 110), o metotrexato e as cadeias leves de mieloma múltiplo (Cap. 187).

A sepse é uma causa muito comum de LRA intrínseca. Embora as causas de LRA séptica sejam muitas vezes multifatoriais, a isquemia devido à perfusão microvascular deficiente é o fator principal. De modo interessante, as células tubulares proximais fazem parte do sistema imunitário inato detectando padrões moleculares associados a perigo e padrões de reconhecimento associados a agentes patógenos através dos receptores *toll-like* (TLRs).[8] Os lipopolissacarídeos são um exemplo da absorção mediada pelos TLR-4 do túbulo proximal que resulta em sinalização subsequente através de citocinas e de estresse oxidativo. A histologia resultante nos humanos é um comprometimento disperso de células com apoptose e necrose celular mínima que não pode explicar completamente a gravidade da

disfunção renal induzida pela sepse. As alterações da coagulação na microcirculação também desempenham um papel importante na disfunção renal e na isquemia em curso.

Na LRA causada por lesão intersticial, é visto um infiltrado inflamatório misto composto por linfócitos T, monócitos e macrófagos. Essas lesões inflamatórias podem ter distribuição difusa. Os granulomas podem ser observados de modo ocasional, principalmente nas reações de hipersensibilidade a medicamentos. A nefrite intersticial aguda que persiste e se torna crônica é caracterizada pela fibrose intersticial e pela atrofia tubular, embora focos de células inflamatórias possam persistir. Esse processo pode levar a doenças renais crônicas, e até mesmo de estágio final, que requerem diálise crônica.

As causas vasculares da LRA intrínseca podem incluir processos microvasculares e macrovasculares. As doenças microvasculares clássicas, como a púrpura trombótica trombocitopênica (Cap. 172), a sepse (Cap. 108), a síndrome hemolítico-urêmica (Cap. 172) e a síndrome HELLP (do inglês, *h*emolysis, *e*levated *l*iver enzymes, and *l*ow *p*latelet count — hemólise, elevação das enzimas hepáticas e baixa contagem de plaquetas; Caps. 146 e 239), causam LRA devido à trombose capilar glomerular e à oclusão microvascular. A doença macrovascular, tal como a aterosclerose, pode causar LRA secundária à ateroembolização (Cap. 125), especialmente durante ou após um procedimento vascular de intervenção ou invasivo em um paciente com doença aterosclerótica preexistente.

Uma causa menos comum de LRA é a glomerulonefrite (Cap. 121), que pode ser vista na nefrite do lúpus sistêmico (Cap. 266), na granulomatose com poliangeíte (Cap. 270), na poliarterite nodosa (Cap. 270), na síndrome de Goodpasture (Cap. 121), na púrpura de Henoch-Schönlein (Cap. 270) e na síndrome hemolítico-urêmica (Cap. 172). A LRA que se origina nessas situações é denominada *glomerulonefrite rapidamente progressiva* e se deve a lesão glomerular ou vascular inflamatória direta.

Lesão Renal Aguda Pós-renal

A LRA pós-renal é causada pela obstrução do fluxo luminal do filtrado glomerular. Essa obstrução resulta em uma fisiopatologia relativamente complexa que se inicia com a transmissão da pressão para a cápsula de Bowman do glomérulo. Intuitivamente, se esperaria que essa pressão reduzisse a TFG. Porém, devido à dilatação da arteríola glomerular aferente, a TFG permanece praticamente inalterada. Infelizmente, tal compressão é apenas transitória, e a TFG começará a diminuir se a obstrução não for rapidamente revertida. Com a obstrução durando por mais de 12 a 24 horas, o fluxo sanguíneo renal e a pressão intratubular diminuem, e grandes áreas não perfundidas e subperfundidas do córtex renal resultam na redução da TFG.

Manifestações clínicas

A LRA, mesmo quando avançada, é com frequência diagnosticada primeiramente pela observação de anormalidades nos exames laboratoriais de um paciente, e não pela apresentação de sinais e sintomas específicos. As manifestações clínicas associadas à LRA são frequentemente protraídas, ocorrem tardiamente e não costumam ser aparentes até que a disfunção renal tenha se tornado grave. Os achados clínicos da LRA também dependem do estágio no qual a doença é diagnosticada. Os pacientes com LRA podem relatar sintomas como anorexia, fadiga, náusea, vômito e prurido, assim como diminuição do volume urinário ou coloração enegrecida da urina. Além disso, se o paciente apresentar sobrecarga de volume, podem ser observadas falta de fôlego e dispneia ao exercício.

Um exame físico meticuloso, com especial ênfase na determinação do estado volêmico e do volume arterial efetivo, é essencial. Se uma sobrecarga de volume estiver presente, podem ser encontrados edema periférico, crepitações pulmonares e distensão das veias jugulares (Cap. 58). Achados tais como asterixe, mioclonias ou atrito pericárdico podem ser vistos na LRA grave.

Diagnóstico

Uma abordagem sistemática que considera cada uma das três principais categorias da patogênese da LRA garantirá a precisão do diagnóstico e o plano terapêutico apropriado a ser instituído. Uma estratégia diagnóstica adequada é, primeiramente, excluir as causas pré-renais e pós-renais, e então, se necessário, começar a avaliação das possíveis causas intrínsecas.

A análise laboratorial de amostras de sangue e urina de pacientes com LRA revela o nível de disfunção, e frequentemente sugere uma causa, podendo também sinalizar a rapidez na qual um tratamento específico precisa ser instituído. Todos os pacientes com achados clínicos de LRA devem ser avaliados com medições séricas de eletrólitos, creatinina, cálcio e fósforo; um nível de nitrogênio ureico sanguíneo; e hemograma completo com diferencial. Além disso, as determinações das concentrações urinárias de sódio, potássio, cloreto e Cr, para o cálculo da excreção fracionada de sódio (EF_{Na}), são importantes. A fórmula para o cálculo da FE_{Na} é:

$$EF_{Na} = \frac{\text{Na urinário} \times \text{Cr plasmática}}{\text{Na plasmático} \times \text{Cr urinária}} \times 100$$

O valor numérico da EF_{Na} pode ser útil na determinação da causa potencial da LRA (Tabela 120-5). Em alguns casos, é melhor usar a EF_{Cl} porque a concentração urinária de sódio pode estar aumentada durante a alcalose sistêmica, quando um alto nível urinário de bicarbonato força uma perda do sódio. A microscopia e o exame de fitas reagentes da urina (Tabela 120-6) devem ser realizados com uma amostra fresca, já que importantes elementos celulares que podem indicar as causas potenciais da doença se degradam com o passar do tempo. Por fim, uma ultrassonografia renal para determinar a presença ou ausência de obstrução da saída da urina deve ser incluída na avaliação inicial. A medição de níveis séricos e urinários de biomarcadores estruturais, tais como a molécula 1 de lesão renal (KIM-1), e de marcadores inflamatórios, como a lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL) e interleucina-18, pode ajudar no diagnóstico de LRA, embora os dados ainda não sejam conclusivos.[9]

Tabela 120-5

Valores da ef_{na} para os vários casos de lesão renal aguda

ETIOLOGIA DA LESÃO RENAL AGUDA	ENA	TAXA DE CREATININA SÉRICA PARA UREIA
Pré-renal	<1%	>20
Intrarrenal		<10 a 15
Necrose tubular	≥1%	
Nefrite intersticial	≥1%	
Glomerulonefrite (precoce)	<1%	
Distúrbios vasculares (precoces)	<1%	
Pós-renal	≥1%	>20

Tabela 120-6

Achados da análise de urina comuns na lesão renal aguda

CAUSAS DA LESÃO RENAL AGUDA	ANÁLISE DA URINA
Pré-renal	Cilindros normais ou hialinos
Intrarrenal	
Lesão celular tubular	Cilindros epiteliais, granulares, marrons
Nefrite intersticial	Piúria, hematúria, proteinúria leve, cilindros epiteliais e granulares, eosinófilos
Glomerulonefrite	Hematúria, proteinúria acentuada, cilindros de hemácias, cilindros granulares
Distúrbios vasculares	Normal ou hematúria, proteinúria leve
Pós-renal	Normal ou hematúria, cilindros granulares, piúria

Azotemia Pré-renal

A azotemia pré-renal, a causa mais comum de disfunção renal, pode, com frequência, ser determinada através do histórico do paciente. São características típicas comumente observadas no histórico do paciente com azotemia pré-renal o vômito, a diarreia e a baixa ingestão oral. A insuficiência cardíaca pode sugerir uma possível causa pré-renal de perfusão renal reduzida a partir da diurese abundante ou com a própria exacerbação da insuficiência cardíaca. Outras medicações que podem atenuar a perfusão renal, como os AINEs, os IECAs e os BRAs, podem causar azotemia pré-renal. Entre os achados físicos, estão a taquicardia, a hipotensão sistêmica e/ou ortostática e a secura das membranas mucosas.

As análises laboratoriais em pacientes com azotemia pré-renal revelam níveis séricos aumentados de ureia e Cr. A EF_{Na} costuma ser inferior a 1%. Porém, nos pacientes que estão recebendo diuréticos como a furosemida, a EF_{Na} pode ser maior que 1% mesmo que o paciente tenha azotemia pré-renal devido à natriurese induzida por diuréticos. Nessas situações clínicas, a excreção fracional de ureia pode ser utilizada e é calculada de maneira similar:

$$EF_{ureia} = \frac{\text{Ureia urinária} \times \text{Cr plasmática}}{\text{Ureia plasmática} \times \text{Cr urinária}} \times 100$$

Uma EF_{ureia} menor que 35% sugere LRA pré-renal. Outras causas de uma EF_{Na} maior que 1% incluem a presença de um soluto não reabsorvível, como o bicarbonato, a glicose ou o manitol. A doença renal crônica, a NTA e a nefropatia obstrutiva tardia estão também associadas a uma EF_{Na} maior que 1%. Portanto, nesses estados patológicos, a EF_{Na} não pode fornecer informações diagnósticas confiáveis com relação à LRA, a menos que a EF_{Na} seja menor que 1%. Além disso, o uso da ef_{ureia} ainda não foi validado nessas entidades clínicas.

Outro parâmetro laboratorial para auxiliar o diagnóstico da LRA pré-renal é a relação entre as concentrações séricas de ureia e Cr. Em um paciente com azotemia pré-renal, esta relação costuma ser maior que 20:1.

Lesão Renal Aguda Intrarrenal

Um histórico de hipotensão ou de exposição a nefrotoxinas ou a medicamentos é um achado comum nos pacientes com LRA intrarrenal. A nefrotoxina pode ser uma toxina tubular específica que causa NTA ou um medicamento que causa uma reação alérgica, como na nefrite intersticial aguda (Tabelas 120-2 e 120-3). O exame físico pode revelar sinais e sintomas de sobrecarga de volume. É importante recordar que a NTA resulta muitas vezes de um estado pré-renal grave persistente e o estado pré-renal deve ser primeiramente corrigido para prevenir a perpetuação ou o agravamento da NTA. Uma erupção cutânea pode acompanhar a nefrite intersticial aguda. O embolismo por colesterol em pacientes com doença aterosclerótica grave (Cap. 125) pode se manifestar classicamente como dedos cianóticos e LRA; este achado é frequentemente visto após cirurgia vascular invasiva ou estudo intervencional.

Os exames laboratoriais mostrarão altas concentrações séricas de Cr e ureia na LRA intrarrenal. NTA e nefrite intersticial aguda estão com frequência associadas a uma EF_{Na} maior que 1, enquanto esta é normalmente menor que 1 na LRA precoce induzida por radiocontraste na sepse, na glomerulonefrite e nos transtornos vasculares. A eosinofilia periférica e os eosinófilos urinários podem estar presentes na nefrite intersticial aguda, embora esta última não seja sensível nem específica para este tipo de LRA. A presença de eosinófilos na urina também está associada à doença microembólica de colesterol (Cap. 125). A LRA intrarrenal possui achados específicos ao exame de urina que podem ser úteis na determinação do diagnóstico e na tomada de decisões terapêuticas (Tabela 120-6).

Lesão Renal Aguda Pós-renal

Um histórico de hiperplasia prostática (Cap. 129), câncer prostático (Cap. 201), linfoma (Cap. 185), câncer cervical (Cap. 199) ou doença retroperitoneal pode ser encontrado com frequência em pacientes com LRA pós-renal. A LRA pós-renal deve sempre fazer parte do diagnóstico diferencial dos pacientes com oligúria grave (volume de urina <450 mL/dia) ou anúria (volume de urina <100 mL/dia). Porém, muitos pacientes com LRA pós-renal não são oligúricos nem anúricos. Além de uma elevação nos níveis séricos de Cr e ureia, os resultados dos exames laboratoriais são benignos. A cateterização vesical pode ser diagnóstica ou terapêutica na LRA pós-renal, aquando da presença de obstrução dita infravesical. Entretanto, a ultrassonografia renal é o exame diagnóstico de escolha, embora possa ser falsamente negativo no início da LRA pós-renal.

Tratamento

Os pilares do tratamento da LRA são seu rápido reconhecimento e as correções de causas reversíveis, como a hipoperfusão, a evitação de qualquer lesão renal posterior, e a correção e manutenção de um equilíbrio eletrolítico e do volume interno. O tratamento preventivo ou as intervenções médicas realizadas durante as fases de iniciação e extensão da LRA fornecem as maiores probabilidades de minimizar o tamanho do trauma (Fig. 120-3, *linhas A* e *B*) e acelerar a recuperação renal (Fig. 120-3, *linha B*); as intervenções realizadas durante a fase de manutenção da LRA não são comprovadamente benéficas (Fig. 120-3, *linha C*). Se a LRA pré-renal não for reconhecida logo ou se o paciente for abordado tardiamente no processo, a LRA pode evoluir e levar a um grande aumento da morbidade e da mortalidade.[10]

A azotemia pré-renal em seus estágios iniciais muitas vezes pode ser rapidamente corrigida pela normalização agressiva de volume arterial efetivo, embora maior cuidado deva ser tomado durante a ressuscitação volêmica em pacientes com um histórico de insuficiência cardíaca, cirrose e sepse. As principais abordagens são a administração de volume (p. ex., solução salina normal) para atingir euvolemia, melhorar o débito cardíaco pela redução da sobrecarga (Cap. 59) ou normalizar a resistência vascular sistêmica.

A LRA pós-renal secundária à hiperplasia prostática pode muitas vezes ser corrigida pela colocação de um cateter vesical. Porém, a obstrução da saída da urina por um processo neoplásico geralmente requer uma consulta urológica para considerar a colocação de um *stent* ureteral (cateter duplo jota) ou de um tubo percutâneo de nefrostomia.

A LRA intrarrenal pode ser mais complexa e de difícil tratamento. A LRA causada pela glomerulonefrite (Cap. 121) ou vasculite (Caps. 266 e 270), com frequência, necessitará de tratamento imunossupressor. Para a suspeita de nefrite intersticial aguda, a medicação ofensiva deve ser determinada e descontinuada; um tratamento rápido de 2 semanas com glicocorticoides, começando com 1 mg/kg de prednisona (até 60 mg) por 3 dias, é geralmente recomendado, apesar da ausência de dados de ensaios clínicos randomizados.

As medidas gerais de suporte incluem evitar a administração de qualquer nefrotoxina e a atenção ao balanço de fluido do paciente pelo monitoramento de seu peso corpóreo e da ingestão e excreção diárias. Além disso, a concentração sérica de eletrólitos, Cr e ureia deve ser monitorada ao menos a cada dia, principalmente se a função renal do paciente parecer tênue. Os pacientes com LRA devem também receber uma dieta com baixos teores de potássio e sódio, que pode ser liberada quando a função renal melhorar. Um ligante de fosfato (p. ex., acetato de cálcio [1.334 mg], carbonato de lântano [500 mg], sevelamer [300 a 1.000 mg], ou hidróxido de alumínio [300 a 600 mg] em cada refeição; Tabela 119-4) também é geralmente útil no controle do nível de fósforo séricopor minimizar a absorção de fosfato dietético.

Uma imediata consulta nefrológica garantirá que o paciente receba o melhor cuidado. Alguns pacientes irão necessitar de hemodiálise urgente devido à acentuada acidose metabólica não responsiva às infusões de bicarbonato de sódio; às anormalidades de eletrólitos, tais como uma hipercalemia que não responde ao tratamento médico; ao edema pulmonar não responsivo à terapia diurética; e aos sintomas urêmicos de encefalopatia, convulsões e pericardite. Na ausência de fortes indicações, no entanto, o momento ideal para iniciar a diálise na LRA é uma questão ainda não resolvida.

Para a LRA, o início precoce da diálise (nível de Cr de 7,5 mg/dL) não é melhor que o início da diálise-padrão com valores de Cr de aproximadamente 10 mg/dL.[A1]Além disso, a terapia de suporte renal dialítica não é melhor que a terapia dialítica-padrão, e a hemodiálise intermitente e a terapia de reposição renal contínua podem levar a resultados clínicos semelhantes aos da insuficiência renal aguda. Contudo, é importante verificar se a diálise prescrita é efetuada e se as medidas padronizadas são alcançadas. Alguns pacientes — especialmente os com um estado catabólico aumentado, com traumatismos e sob corticoterapia — podem precisar de diálise mais do que três vezes por semana para alcançar um tratamento adequado (Cap. 131). Nem a furosemida nem a dopamina em baixa dose melhoram o prognóstico, mesmo que a dopamina em baixa dose possa temporariamente melhorar as medidas da fisiologia renal.

Prevenção

Dado o grande aumento da morbidade e da mortalidade associado à LRA, principalmente nos pacientes gravemente doentes, medidas potenciais para prevenir seu aparecimento são essenciais. O primeiro passo na prevenção, entretanto, é estar consciente dos pacientes que estão em alto risco de LRA devido a doença renal prévia ou a comorbidades tais como doença renal crônica, diabetes, hipertensão, síndrome nefrótica, insuficiência cardíaca, idade, e doença vascular periférica.

De todos os fatores de risco para adquirir LRA, a presença de uma doença renal crônica preexistente é o mais preditivo. Dados recentes documentam um círculo vicioso envolvendo a LRA e a DRC (Fig. 120-4). As medidas adequadas de monitoramento hospitalar incluem evitar medicamentos nefróticos (p. ex., AINEs e aminoglicosídeos); minimizar os procedimentos diagnósticos que requerem material de radiocontraste, especialmente em pacientes pré-renais; e o monitoramento cuidadoso da produção urinária com determinação diária de eletrólitos séricos e níveis de Cr após qualquer procedimento sabidamente indutor de LRA. Além disso, a educação do paciente acerca das nefrotoxinas comuns que não necessitam de prescrição, como os AINEs, pode diminuir o risco de LRA em pacientes ambulatoriais.

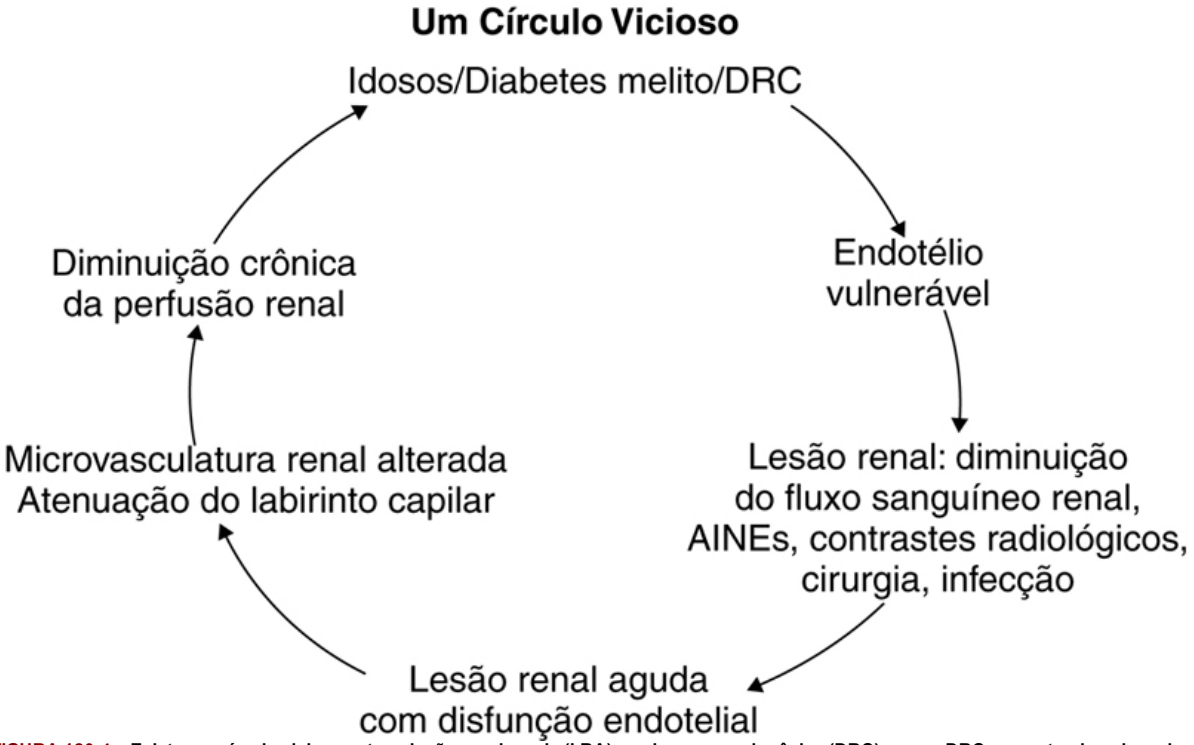

FIGURA 120-4 **Existe um círculo vicioso entre a lesão renal aguda (LRA) e a doença renal crônica (DRC), com a DRC aumentando o risco de desenvolvimento de LRA, e a LRA acelerando a progressão da DRC.**

Antes de uma exposição potencialmente nefrotóxica, uma consulta com um nefrologista é recomendada para este grupo de alto risco, para aconselhamento sobre se uma medicação ou intervenção específica pode reduzir o risco de LRA, ou se uma medicação ou procedimento alternativo, tal como uma ressonância magnética em vez da tomografia computadorizada com agentes de radiocontraste intravenosos, é preferível. Todas as nefrotoxinas potenciais, tais como AINEs, devem ser interrompidas antes de um procedimento potencialmente nefrotóxico e evitados após este. O estado volêmico e hemodinâmico do paciente deve ser maximizado antes e depois do evento.

Em pacientes mais suscetíveis, uma intervenção protetora renal é muitas vezes instituída antes da exposição ao agente. As intervenções que podem ser úteis para prevenir a LRA associada a agentes de radiocontraste intravenosos incluem hidratação com cloreto de sódio intravenoso[A2] [A3] e um curto curso de rosuvastatina (40 mg na admissão, depois 20 mg/dia ou 10 mg/dia durante 2 dias antes e 3 dias após o procedimento).[A4] [A5] A *N*-acetilcisteína não é mais recomendada para este propósito.[A6]

Prognóstico

Normalmente, a LRA secundária a causas renais, se diagnosticada e tratada precocemente, tem o melhor prognóstico de recuperação renal. Os pacientes com LRA pré-renal normalmente retornam a seus níveis basais de função renal e apresentam taxa de mortalidade inferior a 10%. Da mesma forma, os pacientes com LRA pós-renal também apresentam bom prognóstico de recuperação renal, se a obstrução que impede a saída da urina for prontamente diagnosticada e tratada de maneira efetiva.

Por outro lado, os pacientes com LRA intrarrenal têm prognóstico renal menos predizível; a taxa de mortalidade nesse grupo de indivíduos varia entre 30% e 80%, dependendo da gravidade da lesão. As maiores taxas de mortalidade são observadas nos pacientes idosos com LRA adquirida no hospital e admitidos às UTIs. Além disso, a mortalidade dos pacientes com LRA pode ser crescente, e elevações aparentemente pequenas na Cr sérica podem resultar em aumento progressivo da taxa de mortalidade. Até um aumento na Cr sérica de somente 0,3 mg/dL resulta em um aumento significativo do risco de mortalidade.

O curso clínico após a recuperação da NTA é a subsequente regeneração tubular com recuperação da função renal. Porém, esse desfecho é menos assegurado nos pacientes com doença renal preexistente. Além disso, dada a frequente natureza sistêmica de suas doenças, os pacientes com LRA de etiologia glomerulonefrítica, NTA e vasculítica podem não recuperar sua função renal basal. Os pacientes que apresentam um quadro mais grave de LRA e que necessitam de hemodiálise podem não recuperar sua função renal.[11] A recuperação é muitas vezes difícil de se quantificar usando a creatinina sérica, uma vez que a perda muscular por si só causa níveis

reduzidos de creatinina.[12] Os pacientes que apresentam um episódio grave de LRA e que necessitam de hemodiálise podem não recuperar sua função renal e podem precisar de hemodiálise por tempo indefinido (Cap. 131), principalmente se possuem um histórico de doença renal crônica preexistente.[13] A LRA acelera a progressão da doença renal crônica ao estágio final e é com frequência o fator principal que causa tal progressão. É também importante que o nefrologista dê assistência à maioria dos pacientes com LRA adquirida no hospital e os acompanhe no que diz respeito a qualquer progressão, hipertensão ou outras alterações.

Referência de Grau A

A1. Jamale TE, Hase NK, Kulkarni M, et al. Earlier-start versus usual-start dialysis in patients with community-acquired acute kidney injury: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2013;62:1116–1121.

A2. Koc F, Ozdemir K, Altunkas F, et al. Sodium bicarbonate versus isotonic saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with diabetes mellitus undergoing coronary angiography and/or intervention: a multicenter prospective randomized study. *J Investig Med*. 2013;61:872–877.

A3. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383:1814–1823.

A4. Han Y, Zhu G, Han L, et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:62–70.

A5. Leoncini M, Toso A, Maioli M, et al. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:71–79.

A6. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-Induced Nephropathy Trial (ACT). *Circulation*. 2011;124:1250–1259.

Referências Gerais

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group KDIGO clinical practice guide for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:1–138.
2. Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM, et al. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:12–20.
3. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1482–1493.
4. Sharfuddin AA, Molitoris BA. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7:189–200.
5. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012;380:756–766.
6. Molitoris BA. Therapeutic translation in acute kidney injury: the epithelial/endothelial axis. *J Clin Invest*. 2014;124:2355–2363.
7. Kusaba T, Lalli M, Kramann R, et al. Differentiated kidney epithelial cells repair injured proximal tubule. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:1527–1532.
8. Gomez H, Ince C, De Backer D, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock*. 2014;41:3–11.
9. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:1748–1757.
10. Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:37–47.
11. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med*. 2014;371:58–66.
12. Prowle JR, Kolic I, Purdell-Lewis J, et al. Serum creatinine changes associated with critical illness and detection of persistent renal dysfunction after AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1015–1023.
13. Stads S, Fortrie G, van Bommel J, et al. Impaired kidney function at hospital discharge and long-term renal and overall survival in patients who received CRRT. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1284–1291.

No Brasil

Há poucos dados epidemiológicos sobre lesão renal aguda na América Latina e no Brasil. Recentemente, um levantamento patrocinado pelo Comitê de Insuficiência Renal Aguda da Sociedade Latino-americana de Nefrologia e Hipertensão demonstrou que as principais causas de lesão renal aguda nas grandes cidades latinas e em centros universitários são semelhantes àquelas encontradas nos países do primeiro mundo: sepse e lesão renal aguda pós-grandes cirurgias, transplantes de órgãos sólidos, contrastes radiológicos e drogas. Entretanto, os pacientes com lesão renal aguda são mais jovens e apresentam comorbidades e, ainda, encontram-se causas típicas de países em desenvolvimento, como doenças transmissíveis (dengue, malária, leptospirose) e por animais peçonhentos (picadas de cobras, aranhas, abelhas etc.). Verificou-se, também, em relação ao tratamento dialítico, predomínio da hemodiálise, porém ainda se utiliza diálise peritoneal e, menos frequentemente, hemodiálise contínua, esta restrita basicamente aos hospitais privados e universitários.

Biliografia

Lombardi R et al. *Seminars in Nephrology*. 2008;28(4):320–329.

Burdmann E, et al. Epidemiologia. In: Schor N, Boim MA, Pavão OF, eds. *Insuficiência renal aguda. Fisiopatologia, clínica, tratamento*. São Paulo: Sarvier; 1997:1–7.

Doenças glomerulares e síndromes nefróticas

Gerald B. Appel

Jai Radhakrishnan

Doenças glomerulares

Definição

Cada *glomérulo*, a unidade básica de filtração do rim, consiste em um tufo de capilares anastomosados formados pelas ramificações da arteríola aferente. Há aproximadamente um milhão de glomérulos, que representam cerca de 5% do peso do rim e proporcionam uma superfície de filtração capilar glomerular de quase 2 m^2. A membrana basal glomerular (MBG) atua como uma barreira seletiva na passagem de macromoléculas circulantes tanto em relação a tamanho quanto em relação a carga elétrica. As patologias renais que envolvem todos os glomérulos são denominadas *difusas* ou *generalizadas*; por outro lado, quando apenas alguns glomérulos estão afetados, o processo é designado como *focal*. Quando se considera o glomérulo individualmente, o processo é denominado *global* se todo o tufo glomerular estiver acometido, e *segmentar* se apenas parte do glomérulo estiver afetada. Com frequência, são utilizados termos qualitativos, como *proliferativo, esclerosante* e *necrosante* (p. ex., glomeruloesclerose segmentar e focal; nefrite proliferativa global difusa do lúpus). A proliferação extracapilar ou formação de crescentes é causada pelo acúmulo de macrófagos, fibroblastos, células epiteliais em proliferação e fibrina no espaço de Bowman. Em geral, a formação de crescentes em qualquer forma de lesão glomerular está associada a um prognóstico grave. A fibrose do tecido entre os túbulos e os glomérulos, isto é, a fibrose intersticial, também constitui um sinal de prognóstico sombrio em qualquer doença glomerular.

Epidemiologia

No presente, mais de 10% da população dos EUA pode apresentar proteinúria ou disfunção renal, frequentemente causadas por doenças glomerulares. Mais de 500 mil americanos encontram-se em programas de atendimento a doença renal crônica terminal (DRCT), que custam cerca de US$ 33 bilhões de dólares por ano e são responsáveis por aproximadamente 28% de todos os gastos da *Medicare*, em grande parte em resultado do comprometimento renal por doenças glomerulares. A lesão renal diabética por si só afeta muitos milhões de pessoas e é a principal causa de DRCT nos Estados Unidos (Cap. 124). As doenças glomerulares associadas a agentes infecciosos como a malária (Cap. 345), esquistossomíase (Cap. 355), vírus da imunodeficiência humana (HIV) e os vírus das hepatites B e C (Cap. 149) são problemas de saúde importantes ao nível mundial. As manifestações da lesão glomerular incluem desde hematúria microscópica assintomática e albuminúria até o aparecimento abrupto de insuficiência renal oligúrica. Alguns pacientes apresentam grande retenção de líquido (com edema periférico e periorbitário), enquanto outros manifestam apenas os sinais e os sintomas lentos e insidiosos da doença renal crônica (Cap. 130).

Biopatologia

Mecanismos comuns, tais como as rupturas na parede capilar glomerular levando a hematúria e a perda da barreira seletiva a partículas baseadas no tamanho e na carga associadas à proteinúria, são características de doenças glomerulares. No entanto, a natureza dos processos de iniciação varia entre as diferenças doenças glomerulares. Em alguns distúrbios glomerulares, como o diabetes melito e a amiloidose, alterações estruturais e bioquímicas estão presentes na parede capilar glomerular. Em outros, a lesão renal imunologicamente mediada é causada pela deposição de imunocomplexos circulantes, formação *in situ* de imunocomplexos, pelos efeitos localizados de anticorpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG) ou por meio de outros mecanismos. Em outras doenças, os defeitos genéticos ou adquiridos dos podócitos glomerulares estão associados à proteinúria e à disfunção renal progressiva.

Manifestações clínicas

Os achados que indicam a presença de doença renal de origem glomerular incluem cilindros hemáticos e hemácias dismórficas no sedimento urinário, além de grau significativo de albuminúria. A excreção urinária persistente de mais de 500 a 1.000 hemácias por mililitro (ou maior que cinco hemácias por campo de alta magnitude no microscópio) é anormal. Hemácias dismórficas, deformadas como resultado de sua passagem através das paredes e tufos capilares glomerulares, e cilindros hemáticos, que são formados quando estes eritrócitos ficam emaranhados em uma matriz proteica no lúmen dos túbulos, também indicam doença glomerular.

Em uma pessoa normal, a excreção urinária de albumina é menor que 30 mg/dia, e a excreção urinária total de proteína é menor que 150 mg/dia. Embora aumentos na excreção urinária de proteína possam resultar da filtração de proteínas circulantes anormais (p. ex., cadeias leves no mieloma múltiplo) ou da reabsorção tubular proximal deficiente de proteínas de baixo peso molecular normalmente filtradas (p. ex., β_2-microglobulina), a lesão glomerular constitui a causa mais comum de proteinúria e, especificamente, de albuminúria. A proteinúria associada à doença glomerular pode variar desde várias centenas de miligramas até mais de 30 g ao dia. Em algumas doenças, como a síndrome nefrótica por lesão mínima, a albumina constitui a proteína predominante na urina. Em outras afecções, como a glomerulonefrite esclerosante focal e o diabetes melito, a proteinúria não é seletiva e contém muitas outras proteínas de peso molecular maior, embora ainda seja composta em grande parte de albumina.

Diagnóstico

Alguns pacientes apresentam alterações como micro-hematúria ou proteinúria assintomáticas, que são detectadas por meio das avaliações de rotina. A hematúria microscópica associada a hemácias dismórficas e cilindros hemáticos é, provavelmente, de origem glomerular. Os níveis subnefróticos de proteinúria podem se originar de proteinúria ortostática, exercício, hipertensão, doença tubular ou lesão glomerular.

Em pacientes com alterações urinárias assintomáticas de etiologia glomerular, a lesão renal subjacente pode corresponder à fase inicial de uma doença glomerular progressiva ou derivar de uma lesão glomerular benigna não progressiva. Em geral, se os pacientes apresentarem menos de 1 g de proteinúria diária ou micro-hematúria glomerular isolada, mas uma taxa de filtração glomerular (TFG) normal, e nenhuma evidência de doença sistêmica, não é necessário proceder com uma biópsia renal para estabelecer o diagnóstico. A maioria desses pacientes não necessita de tratamento imunossupressor. O paciente pode ser monitorado de perto, e a biópsia é somente necessária em pacientes com proteinúria com aumento progressivo, ou evidência de uma TFG decrescente.

A síndrome nefrótica

Definição

A síndrome nefrótica (Tabela 121-1) é definida pela ocorrência de albuminúria superior a 3 a 3,5 g/dia, acompanhada de hipoalbuminemia, edema e hiperlipidemia. Na prática clínica, muitos médicos referem-se à "proteinúria nefrótica" independentemente de o paciente apresentar as outras manifestações da síndrome completa, que são uma consequência da proteinúria.

Tabela 121-1

Achados típicos de síndrome nefrótica *versus* nefrite

SÍNDROME NEFRÓTICA	NEFRITE
INSUFICIÊNCIA RENAL	
Incomum na apresentação	Comum na apresentação
PROTEINÚRIA	
Normalmente alta (>3 g/dia)	Variável
HEMÁCIAS NA URINA	
Poucas	Proeminente
CILINDROS DE HEMÁCIAS NA URINA	
Improváveis	Prováveis

Epidemiologia

A síndrome nefrótica pode ser primária e idiopática (Tabela 121-2), ou pode ser causada por uma condição subjacente conhecida, como o diabetes, amiloidose ou lúpus eritematoso sistêmico (Tabela 121-3). Embora a doença por lesão mínima seja a causa mais comum de síndrome nefrótica em crianças, a nefropatia membranosa idiopática e a glomerulosclerose segmentar e focal são as causas mais comuns em adultos, sendo a primeira mais comum em brancos e a última em afrodescendentes.

Tabela 121-2

Causas da síndrome nefrótica idiopática em adultos

CAUSA	INCIDÊNCIA (%)
Doença por lesão mínima	5 a 10
Glomerulosclerose segmentar e focal	20 a 25
Nefropatia membranosa	25 a 30
Glomerulonefrite membranoproliferativa	5
Outras glomerulonefrites proliferativas e esclerosantes	15 a 30

Tabela 121-3

Síndrome nefrótica associada a causas específicas (síndrome nefrótica "secundária")

DOENÇAS SISTÊMICAS

Diabetes melito
Lúpus eritematoso sistêmico e outras doenças do colágeno
Amiloidose (associada a amiloide AL ou AA)
Doença vasculítica imunológica (crioglobulinemia mista, poliangeíte granulomatosa, poliangeíte microscópica, glomerulonefrite rapidamente progressiva, poliarterite, púrpura de Henoch-Schönlein, sarcoidose, doença anti-MBG)

INFECÇÕES

Bacterianas (pós-estreptocócica, sífilis secundária e congênita, endocardite bacteriana subaguda, nefrite de *shunt* ventriculoatrial cerebral)
Virais (hepatite B, hepatite C, infecção por HIV, mononucleose infecciosa, infecção por citomegalovírus)
Parasíticas (malária, toxoplasmose, esquistossomose, filaríase)

RELACIONADAS A MEDICAMENTOS

Ouro, mercúrio e metais pesados
Penicilamina
Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo os inibidores de COX2
Lítio
Parametadiona, trimetadiona
Captopril
Heroína
Outros: probenecida, clorpropamida, rifampicina, tolbutamida, fenindiona, pamidronato

ALÉRGENOS, VENENOS E IMUNIZAÇÕES

NEOPLASMAS

Linfoma de Hodgkin e leucemias/linfomas (com lesão mínima)
Tumores sólidos (com nefropatia membranosa)

DOENÇAS METABÓLICAS E HEREDITÁRIAS

Síndrome de Alport
Doença de Fabry
Doença falciforme
Síndrome nefrótica congênita (tipo finlandesa)
Síndrome nefrótica familiar
Síndrome de unha-patela
Lipodistrofia parcial

OUTRAS

Relacionadas à gravidez (incluindo pré-eclâmpsia)
Rejeição de transplante
Doença sérica
Nefrosclerose hipertensiva acelerada
Estenose arterial renal unilateral
Apneia-grande obesidade
Nefropatia de refluxo

COX2 = ciclo-oxigenase-2; HIV = vírus da imunodeficiência humana; MBG = membrana basal glomerular.

Biopatologia

A hipoalbuminemia, que é a consequência principalmente da perda de proteína urinária, pode também resultar do catabolismo tubular proximal da albumina filtrada, da redistribuição da albumina dentro do corpo e da síntese hepática reduzida da albumina. Como resultado, a relação entre a perda urinária de proteína, o nível sérico de albumina e outras consequências secundárias à albuminúria maciça são inexatos.

Na síndrome nefrótica, a retenção de sal e de volume pode ocorrer por meio de, pelo menos, dois mecanismos importantes e distintos. O ensinamento clássico é que a hipoalbuminemia reduz a pressão oncótica do plasma, a depleção volêmica intravascular resultante leva à ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona, e essa ativação aumenta a retenção de sódio e fluido renal. No entanto, a retenção primária de sal no néfron distal também pode ocorrer independentemente do eixo renina-angiotensina-aldosterona.

A trombose venosa ocorre em pacientes com síndrome nefrótica. As causas incluem a perda urinária de antitrombina III, proteína C e proteína S que previnem a trombose, bem como a síntese aumentada de reagentes de fase aguda que a promovem.

Manifestações clínicas

Os pacientes podem apresentar ganho de peso, edema periférico e edema periorbital. A hipertensão é comum e pode mostrar níveis variáveis de hematúria. A urina de 24 horas geralmente mostra uma proteinúria maior do que 3 a 5 mg/kg/dia.

Com frequência, os pacientes nefróticos apresentam um estado de hipercoagulabilidade e estão predispostos à trombose venosa profunda (Cap. 81), à embolia pulmonar (Cap. 98) e à trombose da veia renal (Cap. 125). Os pacientes com síndrome nefrótica têm risco aumentado de complicações ateroscleróticas. Em sua maioria, os pacientes nefróticos apresentam níveis elevados de colesterol total e de lipoproteína de baixa densidade (LDL, do inglês, *low-density lipoprotein*), e valores baixos ou normais de lipoproteína de alta densidade (HDL, do inglês, *high-density lipoprotein*). Os níveis de lipoproteína (a) [Lp(a)] também estão elevados e normalizam-se com a remissão da síndrome nefrótica.

Diagnóstico

A avaliação inicial do paciente nefrótico inclui diversos exames laboratoriais para definir se ele apresenta síndrome nefrótica idiopática primária (Tabela 121-2) ou uma causa secundária relacionada a uma doença sistêmica (Tabela 121-3).[1] As provas de triagem habituais incluem o nível de glicemia em jejum e a determinação da hemoglobina glicosilada para o diabetes melito, teste do anticorpo antinuclear para doença do colágeno, e um nível de complemento sérico que permita o rastreamento de numerosas doenças mediadas por imunocomplexos (Tabela 121-4). Em alguns pacientes, as sorologias para as hepatites B e C, o teste de HIV, a pesquisa de crioglobulinas, de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) e de anticorpos anti-MBG, a proteína sérica e a imunoeletroforese, entre outros exames, podem ser úteis.

Tabela 121-4

Níveis de complemento sérico em doenças glomerulares

DOENÇAS COM NÍVEL DE COMPLEMENTO REDUZIDO
Glomerulonefrite pós-estreptocócica
Endocardite bacteriana subaguda, abscesso visceral, nefrite de *shunt*
Lúpus eritematoso sistêmico
Crioglobulinemia
Glomerulonefrite membranoproliferativa idiopática
DOENÇAS ASSOCIADAS A UM COMPLEMENTO SÉRICO NORMAL
Síndrome nefrótica de lesão mínima
Glomerulosclerose segmentar e focal
Nefropatia membranosa
Nefropatia por imunoglobulina A
Púrpura de Henoch-Schönlein
Doença basal antiglomerular
Glomerulonefrite rapidamente progressiva pauci-imune (p. ex., poliangeíte granulomatosa e poliangeíte microscópica)

Após a exclusão das causas secundárias, uma biópsia renal é muitas vezes necessária no paciente nefrótico adulto. Os resultados da biópsia em pacientes com proteinúria pesada e a síndrome nefrótica irão, provavelmente, fornecer um diagnóstico específico, determinar o prognóstico e guiar o tratamento.

Tratamento

O tratamento varia conforme a causa específica.[2] Níveis elevados de lipídios devem ser tratados (Cap. 206). A anticoagulação não é recomendada de forma rotineira, mas é necessária se ocorrer qualquer complicação trombótica. É, muitas vezes, recomendada em pacientes com fatores de risco adicionais para trombose (p. ex., um evento tromboembólico idiopático prévio, imobilização, insuficiência cardíaca grave ou obesidade mórbida) e pode ser considerada em pacientes que possuem uma nefropatia membranosa e apresentam baixo risco de hemorragia. O edema é tratado com uma dieta pobre em sal e diuréticos. A combinação de um diurético de alça com albumina pode ser mais eficaz do que o diurético de alça isoladamente em alguns pacientes que apresentam edema refratário e evidência de depleção de volume intravascular.[A1] Na síndrome nefrótica da infância recorrente ou corticodependente, o rituximabe (375 mg/m^2 uma vez por semana durante 4 semanas) pode permitir um intervalo livre de recorrência de cerca de 9 meses.[A2]

Síndrome Nefrótica Idiopática

Doença por lesão mínima

A doença por lesão mínima, o padrão mais comum de síndrome nefrótica em crianças, responde por somente cerca de 5% a 10% dos casos de síndrome nefrótica idiopática em adultos. A doença de lesões mínimas também pode ocorrer em associação a medicamentos (como anti-inflamatórios não esteroides [AINEs] e lítio) ou a tumores (p. ex., doença de Hodgkin).

Manifestações clínicas

Normalmente, os pacientes apresentam edema periorbitário e periférico relacionado à proteinúria. A proteinúria em pacientes adultos pode atingir os 10 g/dia, e valores subnefróticos são raros. Aproximadamente 30% dos adultos são hipertensos e 30% apresentam hematúria microscópica. Todavia, um sedimento urinário ativo com cilindros hemáticos não é característico dessa doença. Muitos pacientes adultos apresentam azotemia discreta a moderada, que pode estar relacionada à hipoalbuminemia e à depleção do volume intravascular. Os níveis de proteínas do sistema complemento e os resultados dos exames sorológicos são normais.

Diagnóstico

Na doença por lesão mínima verdadeira, a histopatologia usualmente não revela qualquer anormalidade glomerular à microscopia óptica (Fig. 121-1). Os túbulos podem exibir acúmulo de gotículas de lipídios em consequência das lipoproteínas absorvidas (explicando o termo mais antigo, *nefrose lipoide*). A imunofluorescência e a microscopia eletrônica (Fig. 121-2) não revelam qualquer tipo de depósito imune. Na microscopia eletrônica, a MBG apresenta-se normal, e observa-se o apagamento ou "fusão" dos processos podocitários ao longo de praticamente toda a alça capilar.

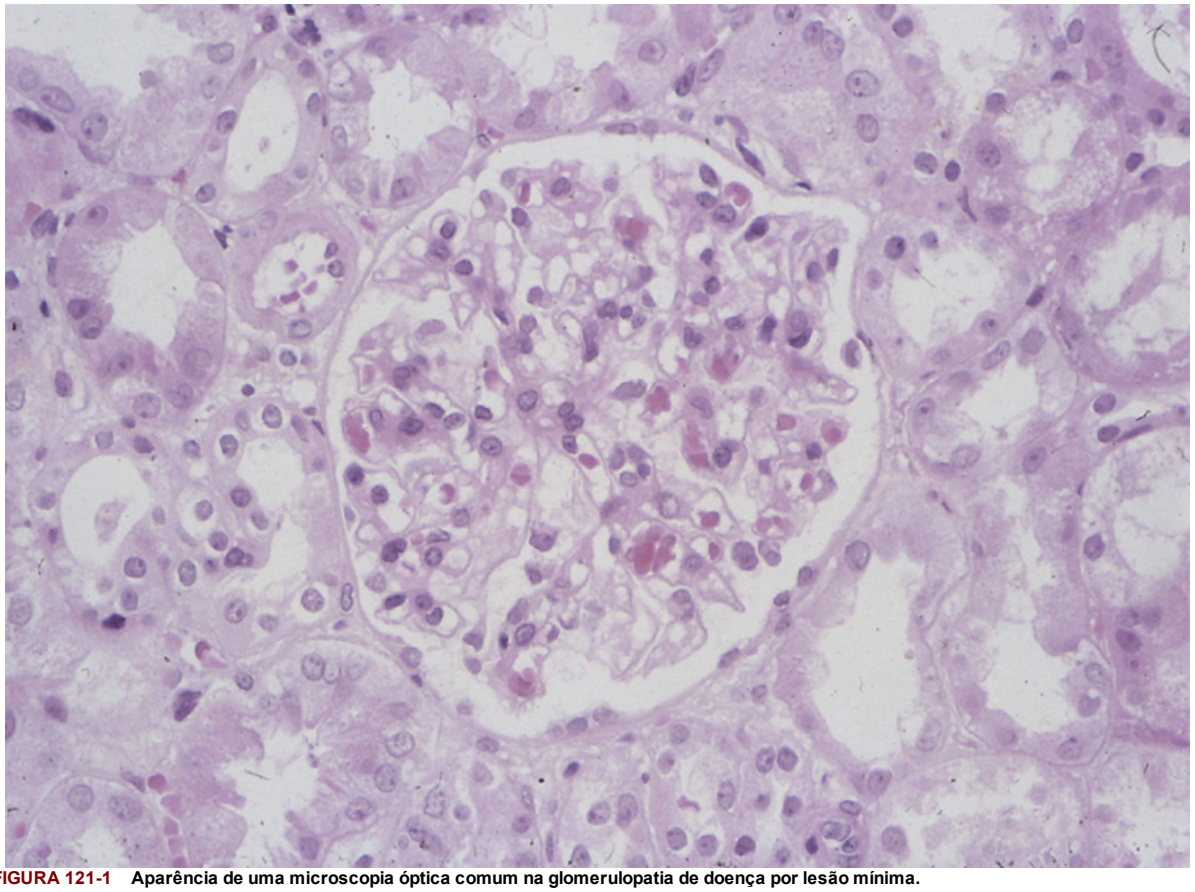

FIGURA 121-1 **Aparência de uma microscopia óptica comum na glomerulopatia de doença por lesão mínima.**
As membranas basais glomerulares são finas, e não há hipercelularidade.

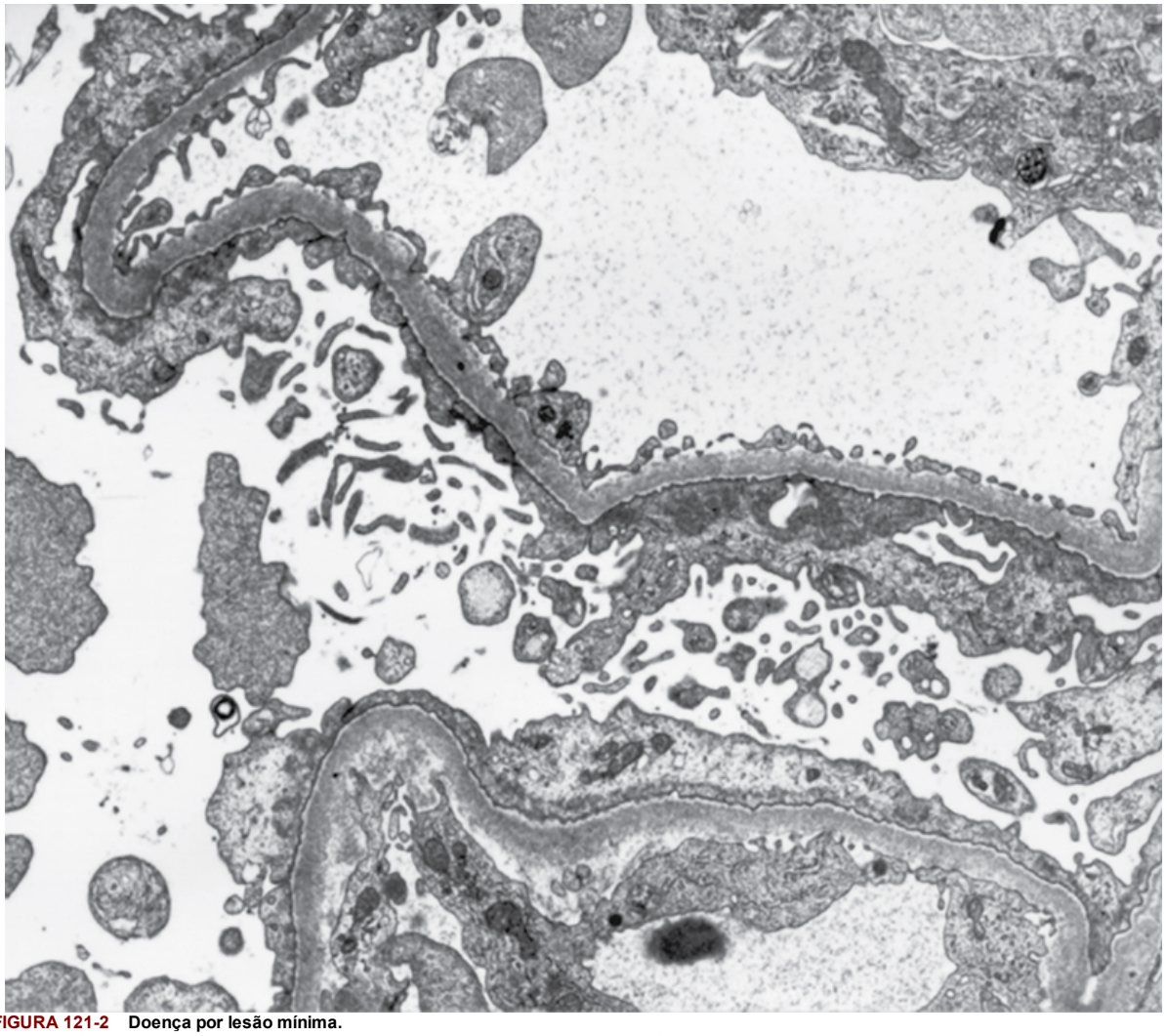

FIGURA 121-2 Doença por lesão mínima.
A micrografia eletrônica mostra esfacelamento dos processos podocitários com transformação microvilosa do epitélio visceral. Nenhum depósito eletrondenso está presente (acetato de uranila, corante de citrato de chumbo; 6.000 ×).

Tratamento

A evolução da síndrome nefrótica por lesão mínima apresenta, com frequência, remissões seguidas de recorrências, que normalmente respondem aos corticosteroides.[3] Quando tratadas com corticosteroides durante 8 semanas, 85% a 95% das crianças apresentam remissão da síndrome nefrótica. Nos adultos, o índice de resposta é ligeiramente menor, e 75% a 85% dos pacientes respondem a esquemas de tratamento com prednisona administrada diariamente (1 mg/kg com máximo de 80 mg) ou em dias alternados (2 mg/kg com máximo de 120 mg), com redução gradual da dose depois de 2 meses de tratamento para um total de 5 a 6 meses de tratamento. O tempo necessário para obter uma resposta clínica é mais demorado nos adultos. Entretanto, esses pacientes só devem ser considerados resistentes aos esteroides quando não se verifica uma resposta dentro de 16 semanas de tratamento. Uma vez obtida a remissão, a redução da dose de esteroides deve ser gradual no decorrer de 1 a 2 meses. Cerca de 40% dos adultos apresentam recidiva dentro de 1 ano. A maioria dos médicos trata a primeira recidiva de modo semelhante ao episódio inicial de síndrome nefrótica. Os pacientes que sofrem recidiva pela terceira vez, ou que se tornam dependentes de corticosteroides (*i. e.*, incapazes de diminuir a dose de prednisona sem haver recorrência da proteinúria), podem ser tratados por 2 a 3 meses com um agente alquilante, a ciclofosfamida, em dose de até 2 mg/kg/dia. Até 50% dos pacientes terão remissão em no mínimo 5 anos, mas as taxas de resposta são menores em pacientes dependentes de corticosteroides. Outros tratamentos para pacientes que frequentemente têm recidivas ou são dependentes dos esteroides são a administração de rituximabe (375 mg/m^2 semanalmente por 4 semanas), baixas doses de ciclosporina (3 a 5 mg/kg/dia por 4 meses), o tacrolimo (0,05 a 0,1 mg/kg/dia) e o micofenolato mofetil (750 a 1.000 mg duas vezes ao dia). Todos fornecem remissão e taxas de recaída aproximadamente equivalentes, mas a ciclosporina e o tacrolimo são potencialmente nefrotóxicos, por isso seus níveis sanguíneos devem ser monitorados.

Prognóstico

O prognóstico da doença por lesão mínima é excelente e a maioria dos pacientes que têm um declínio na função renal, na realidade, apresenta glomerulosclerose segmentar e focal em uma biópsia renal subsequente. No entanto, mais de 50% dos pacientes sofrem recaídas, e de 10% a 20% podem se tornar dependentes de esteroides.

Glomerulosclerose segmentar e focal

Verifica-se a presença de glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) na biópsia de 20% a 25% dos adultos com síndrome nefrótica idiopática.[4] A incidência de GESF está aumentando em todas as raças, mas é especialmente comum em afro-americanos. A GESF pode ser idiopática ou secundária (p. ex., associada a abuso de heroína, infecção por HIV, anemia falciforme, obesidade, refluxo vesicoureteral e rim único). A GESF pode ocorrer em vários membros da família devido a defeitos genéticos em componentes do podócito, que é a célula epitelial visceral. Os defeitos mais frequentes são: um padrão autossômico recessivo causado por mutações na podocina da proteína estrutural; e formas autossômicas dominantes causadas por mutações na proteína estrutural α-actinina 4, o canal TRPC6 associado ao diafragma do espaço glomerular, ou em INF2, que codifica a formina (proteína reguladora da actina). A predisposição de afro-americanos à GESF está relacionada, em parte, aos alelos no gene de apolipoproteína L1.

Manifestações clínicas

Normalmente, os pacientes com GESF idiopática apresentam proteinúria assintomática ou edema. Embora 66% sejam completamente nefróticos quando inicialmente examinados, a proteinúria pode variar de menos de 1 até 30 g/dia. Verifica-se a presença de hipertensão em 30% a 50% dos pacientes e ocorre hematúria microscópica em cerca de metade dos pacientes. A TFG está diminuída na apresentação em 20% a 30% dos pacientes. Os níveis de proteínas do sistema complemento e os resultados de outros exames sorológicos encontram-se normais.

Diagnóstico

Na microscopia de luz, inicialmente, apenas alguns glomérulos exibem áreas de fibrose segmentar (Fig. 121-3). Com o declínio da função renal, a repetição das biópsias revela a existência de mais glomérulos com lesões esclerosantes segmentares e o aumento do número de glomérulos com esclerose global. Na imunofluorescência, nota-se a presença de depósitos de imunoglobulina M (IgM) e C3, comumente retidos nas áreas de esclerose glomerular. A microscopia eletrônica, contudo, não revela nenhum depósito de tipo imune, e observa-se apenas o apagamento dos processos podocitários das células epiteliais viscerais. As variantes histopatológicas de GESF estão associadas a diferenças prognósticas, clínicas e epidemiológicas. Por exemplo, a variante de "lesão de ponta" tem um curso relativamente benigno, enquanto a variante colapsante progride mais rapidamente para a falência renal.

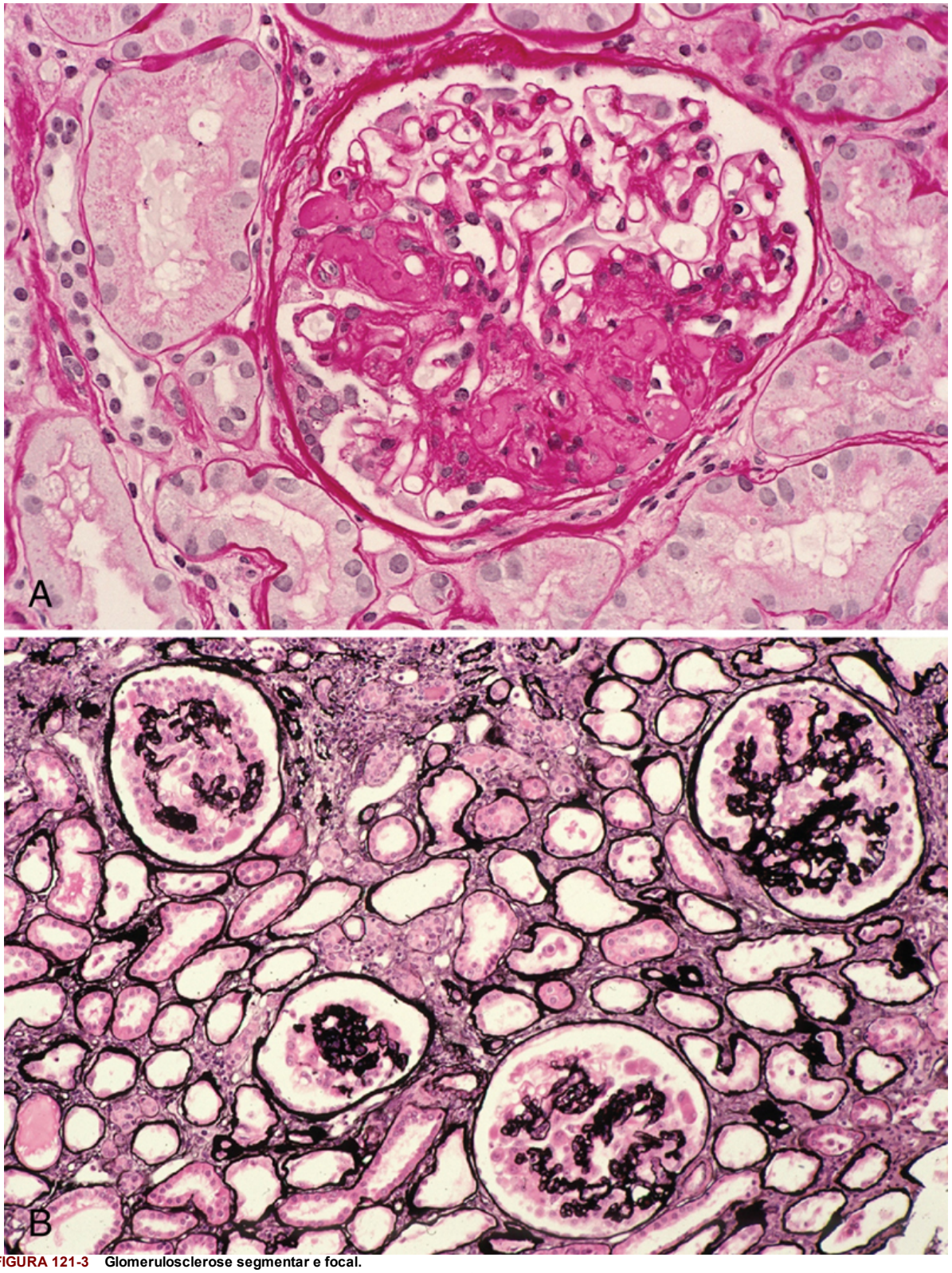

FIGURA 121-3 Glomerulosclerose segmentar e focal.
A, Micrografia óptica de glomerulosclerose segmentar e focal clássica. **B,** Coloração pela prata de glomerulosclerose segmentar e focal mostrando colapso dos tufos glomerulares.

Tratamento

Para a GESF primária (idiopática), são usados corticosteroides como tratamento inicial (p. ex., 1 mg/kg/dia de prednisona com máximo de 80 mg; ou 2 mg/kg em dias intercalados com máximo de 120 mg, conforme tolerado) por no máximo 3 a 4 meses e diminui-se lentamente durante os 3 a 6 meses seguintes, se a remissão for atingida. Uma remissão completa ou parcial pode ser vista em até 40% a 60% dos pacientes, com preservação da função renal no longo prazo. Em pacientes que sofrem uma recorrência após o tratamento inicial ou que são resistentes aos esteroides, a ciclosporina (5 a 6 mg/kg/dia) parece ser tão boa quanto a combinação de pulsos de dexametasona (0,9 mg/kg por dose [máximo de 40 mg] diariamente em 2 dias consecutivos por semana durante as primeiras 8 semanas, em semanas alternadas durante as semanas 8 a 26 e depois a cada 4 semanas até a semana 50) mais micofenolato mofetil (25 a 36 mg/kg/dia, máximo de 2 g/dia).[A3] O tacrolimo (0,05 a 0,1 mg/kg/dia) é tão bom quanto a ciclofosfamida.[A4] Assim, tanto a ciclosporina quanto o tacrolimo são recomendados durante 12 a 24 meses em pacientes resistentes aos esteroides que respondem, com desmame lento posterior. Com esses inibidores da calcineurina, é necessário monitoramento rigoroso da função renal e dos níveis séricos para evitar nefrotoxicidade. O abatacepte, uma proteína de fusão (do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico) com uma imunoglobulina, tem sido usado em um pequeno número de pacientes resistentes.

Prognóstico

Em geral, a evolução da GESF não tratada consiste em proteinúria progressiva e declínio da TFG. Apenas uma minoria de pacientes apresenta remissão espontânea da proteinúria; e, por fim, a maioria dos pacientes não tratados e sem remissão, eventualmente, desenvolve DRCT em 5 a 20 anos após a manifestação inicial da doença. Os pacientes com remissão prolongada da síndrome nefrótica têm baixa probabilidade de evoluir para a DRCT.

A maior parte dos pacientes acometidos pelas formas genéticas da GESF é resistente aos esteroides, apresenta uma enfermidade de curso progressivo e, após ser submetida ao transplante renal, não sofre recidivas de GESF. No entanto, em geral, a recidiva da GESF no rim transplantado ocorre em até 30% dos casos, e especula-se que essas formas estejam associadas à presença de um fator de permeabilidade circulante. Pacientes mais jovens, que progridem rapidamente para a insuficiência renal ou com antecedente de recidivas frequentes, são mais suscetíveis à ocorrência de GESF no enxerto.

Nefropatia membranosa

A nefropatia membranosa constitui a causa mais comum de síndrome nefrótica idiopática em pacientes brancos. Também ocorre em associação a infecções (sífilis [Cap. 319], e hepatites B e C [Cap. 149]), ao lúpus eritematoso sistêmico (LES; Cap. 266), a medicações (sais de ouro, AINEs) e a determinados tumores (tumores sólidos e linfomas). Na maioria dos pacientes com nefropatia membranosa idiopática, o antígeno nos depósitos imunes é o receptor da fosfolipase A_2 tipo M, que está presente nos podócitos. Os anticorpos circulantes combinam-se com este antígeno para formar complexos imunes *in situ* no lado epitelial da membrana basal, originando, desse modo, a proteinúria.

Manifestações clínicas

A nefropatia membranosa normalmente apresenta-se com proteinúria e edema. A hipertensão e a hematúria microscópica não são raras, e a função renal e a TFG estão habitualmente preservadas no exame inicial do paciente. Apesar do achado de depósitos de complemento, os níveis séricos de complemento estão normais. A nefropatia membranosa é o padrão mais comum da síndrome nefrótica associada a estados de hipercoagulabilidade e à trombose da veia renal (Cap. 125). O aparecimento súbito de dor nos flancos, a deterioração aguda da função renal ou a presença de sintomas pulmonares em um paciente com nefropatia membranosa devem levar a uma investigação de trombose da veia renal e de embolia pulmonar.

Diagnóstico

Na microscopia óptica, as alças capilares glomerulares frequentemente aparecem espessadas (Fig. 121-4), mas não há proliferação celular. A imunofluorescência e a microscopia eletrônica revelam depósitos imunes subepiteliais densos ao longo de toda a extensão das alças capilares glomerulares (Fig. 121-5). A presença de anticorpos circulantes do receptor de fosfolipase A_2 tipo M é muito sensível e específica para nefropatia membranosa idiopática.

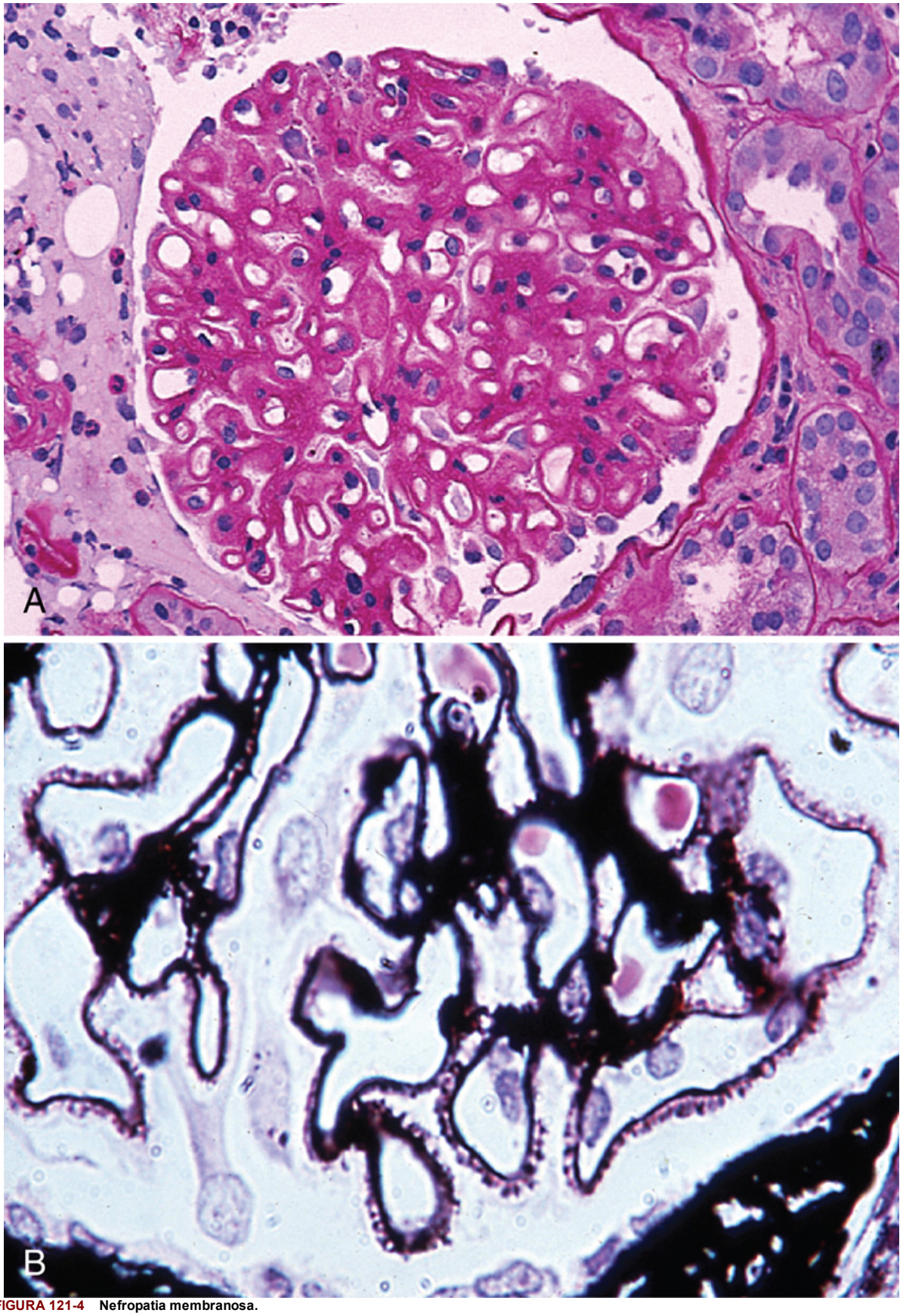

FIGURA 121-4 Nefropatia membranosa.
A, Micrografia óptica de nefropatia membranosa demonstrando o espessamento da parede capilar glomerular, mas sem hipercelularidade. **B,** Coloração pela prata de nefropatia membranosa idiopática mostrando formação de espículas ao longo do aspecto externo da membrana basal glomerular correspondente a projeções da membrana basal entre os depósitos epimembranosos.

FIGURA 121-5 Glomerulopatia membranosa.
No exame ultraestrutural, há inúmeros depósitos eletrondensos epimembranosos apostos separados por espículas de membrana basal (acetato de uranila, corante de citrato de chumbo; 2.500 ×).

Tratamento

A maioria dos estudos em que foram usados corticosteroides apenas para o tratamento da nefropatia membranosa não mostrou benefícios significativos no que se refere à remissão da síndrome nefrótica ou preservação da função renal. Por comparação, a combinação do tratamento com corticosteroides (1 g intravenoso de metilprednisolona por dia, por 3 dias, e depois 0,5 mg/kg/dia de prednisona oral por 27 dias nos meses 1, 3 e 5) e o tratamento citotóxico oral (2 a 2,5 mg/kg/dia de ciclofosfamida por 30 dias nos meses 2, 4 e 6) administradas em meses alternados por 6 meses resulta em mais remissões e melhor preservação da função renal comparada com o tratamento sintomático.[A5] A combinação de ciclosporina (3,5 mg/kg/dia ajustados aos níveis séricos de 125 a 225 μg/L) e prednisona (0,15 mg/kg/dia até o máximo de 15 mg/dia) por 6 meses também é mais provável de induzir remissão da síndrome nefrótica se comparada com placebo ou somente prednisona. O sucesso com tacrolimo tem sido semelhante ao da ciclosporina. Outros agentes usados com sucesso em ensaios não controlados ou pouco controlados na nefropatia membranosa foram micofenolato mofetil, hormônio adrenocorticotrópico e o anticorpo anti-CD20 monoclonal rituximabe. Em um estudo, dois terços dos 100 pacientes consecutivos tratados com rituximabe (375 mg/m^2 semanalmente ou doses subsequentes baseadas na recuperação da contagem de CD20 > 5/μL) atingiram remissão completa ou parcial, com uma média de tempo de remissão de 7,1 meses. Os pacientes com nefropatia membranosa estão em risco aumentado de desenvolver trombose da veia renal, em especial quando os níveis séricos de albumina descem. Recomenda-se uma abordagem com base no risco/benefício; contudo, não existem diretrizes claras sobre quando iniciar anticoagulação.[5]

Prognóstico

Na maioria dos estudos com casuísticas grandes, verificou-se que a taxa de sobrevida renal é superior a 75% em 10 anos[6] e que a taxa de remissão espontânea varia entre 20% e 30%. De forma geral, pacientes mais velhos, do sexo masculino ou que apresentam proteinúria persistente grave são mais suscetíveis ao desenvolvimento de insuficiência renal e, consequentemente, são mais beneficiados pelo tratamento.

Glomerulonefrite membranoproliferativa

A glomerulonefrite membranoproliferativa idiopática era, antigamente, dividida em três tipos (tipos I, II e III) com base na localização dos depósitos eletrodensos. Atualmente, contudo, a classificação é baseada nos achados de imunofluorescência, dividindo-se em glomerulonefrite membranoproliferativa mediada por imunoglobulinas e por complemento. A glomerulonefrite membranoproliferativa mediada por imunoglobulinas está associada a doenças causadas por imunocomplexos, incluindo o lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266), infecções como a hepatite C (Cap. 149) e as gamapatias monoclonais (Cap. 187).[7] A glomerulonefrite membranoproliferativa mediada pelo complemento inclui a doença de depósitos densos e a glomerulonefrite C3. Acredita-se que todos esses agentes estimulem a proliferação das células mesangiais glomerulares, fazendo com que elas cresçam ao longo da parede capilar e causem a fragmentação da MBG.[8]

A entidade anteriormente conhecida como glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II, ou doença de depósito denso, e a glomerulonefrite C3 associada são doenças glomerulares raras, associadas a ativação sistêmica não controlada da via alternativa do complemento. Muitos pacientes têm fator nefrítico C3 (que é um autoanticorpo dirigido contra a convertase C3 da via de complemento alternada), enquanto outros têm deficiências do fator H ou I ou outros inibidores da cascata de complemento da via alternativa. Os depósitos densos também podem estar associados à lipodistrofia parcial. Os pacientes com ativação da via alternativa do complemento podem também apresentar uma glomerulonefrite proliferativa com depósitos eletrodensos diferentes da doença de depósito denso. Esses pacientes

apresentam glomerulonefrite C3. De fato, alguns dos pacientes originalmente classificados como tendo uma glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I apresentam uma patogênese mais próxima da doença de depósito denso e da glomerulonefrite C3.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A maioria dos pacientes com glomerulonefrite membranoproliferativa idiopática compreende crianças ou adultos jovens atendidos por apresentarem proteinúria ou síndrome nefrótica. Níveis séricos intermitentemente baixos de proteínas do sistema complemento são observados na glomerulonefrite membranoproliferativa associada à imunoglobulina, enquanto o nível de C3 está geralmente reduzido na doença de depósito denso. O diagnóstico de doença de depósito denso requer uma biópsia renal que mostra o complemento C3 em um padrão característico de laço ao redor das alças capilares (Fig. 121-6).

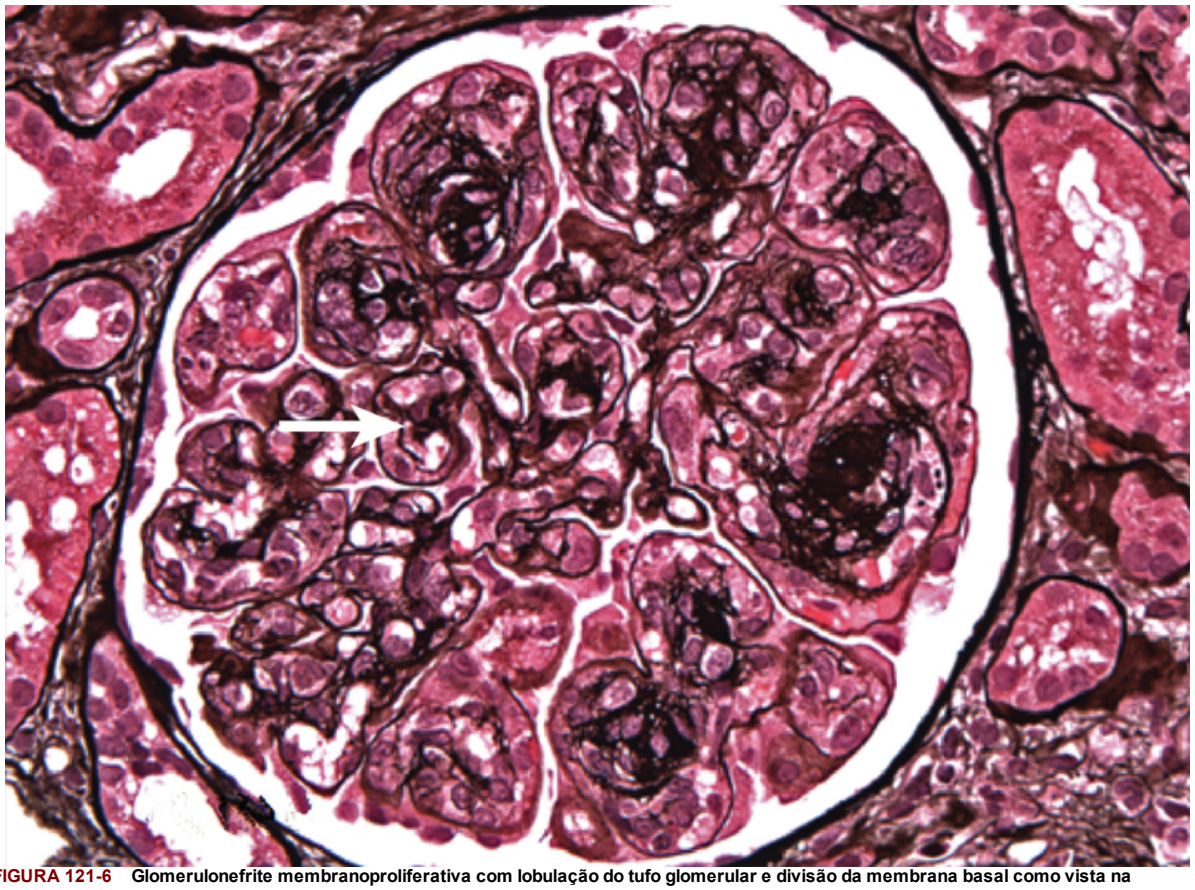

FIGURA 121-6 **Glomerulonefrite membranoproliferativa com lobulação do tufo glomerular e divisão da membrana basal como vista na coloração pela prata.**

Tratamento e prognóstico

As medidas utilizadas para tratar a glomerulonefrite membranoproliferativa idiopática tipo I incluem corticosteroides e outras medicações imunossupressoras, agentes anticoagulantes e antiplaquetários. Nenhum tratamento comprovou ser eficiente em um estudo randomizado em adultos, mas os corticosteroides apresentam algum sucesso em crianças. A doença de depósito denso e a glomerulonefrite C3 foram recentemente tratadas com eculizumabe, um bloqueador do sistema do complemento, com eficácia variável. Alguns podem também responder aos tratamentos imunossupressores.

Glomerulonefrite aguda e síndrome nefrítica

Epidemiologia e biopatologia

As causas conhecidas de incitação de glomerulonefrite aguda incluem agentes infecciosos, tais como cepas "nefritogênicas" tipo 12 e tipo 49 do grupo A de estreptococos, e endocardite causada por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus viridans*. A glomerulonefrite aguda também pode ser causada pela deposição de imunocomplexos em doenças autoimunes, como ocorre no LES (Cap. 266), e pela presença de anticorpos circulantes dirigidos contra a MBG, como ocorre na síndrome de Goodpasture.

Os neutrófilos e monócitos invasores, assim como as células glomerulares residentes, podem lesar o glomérulo por meio da liberação de diversos mediadores inflamatórios, como oxidantes, agentes quimiotáxicos, proteases, citocinas e fatores de crescimento. Alguns fatores, como o fator transformador de crescimento-β (TGF-β), foram relacionados ao desenvolvimento de glomerulosclerose e lesão glomerular crônica.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Com frequência, os pacientes com glomerulonefrite aguda apresentam um quadro nefrítico caracterizado por redução da TFG e uremia, oligúria, hipertensão e sedimento urinário ativo (Tabela 121-1). A hipertensão é comum e causada pela expansão do volume intravascular, embora os níveis de renina possam não estar apropriadamente suprimidos para o grau de expansão do volume. Os pacientes podem perceber uma urina escura, esfumaçada ou com coloração de refrigerantes tipo cola em associação com um sedimento urinário ativo, que é composto de eritrócitos, leucócitos e uma variedade de cilindros, incluindo cilindros hemáticos. Embora muitos pacientes com glomerulonefrite aguda tenham proteinúria, algumas vezes até mesmo na faixa nefrótica, a maioria exibe graus menores de perda de albumina na urina, particularmente quando a TFG sofre acentuada redução. Independentemente da causa, a glomerulonefrite aguda caracteriza-se, à microscopia óptica, por hipercelularidade do glomérulo, que pode ser causada por infiltração de células inflamatórias, proliferação de células glomerulares residentes ou ambos os processos.

Nefropatia por Imunoglobulina A

Epidemiologia e biopatologia

A nefropatia por IgA, que atualmente é reconhecida como a forma mais frequente de glomerulonefrite idiopática em todo o mundo, representa 15% a 40% dos casos de glomerulonefrites primária em regiões da Europa e da Ásia.[9] Em regiões geográficas onde são realizadas biópsias renais mesmo frente a achados urinários discretos, foi constatada uma incidência maior de IgA. Nos Estados Unidos, alguns centros relatam esse diagnóstico como responsável por até 20% das glomerulopatias primárias. Os homens são mais afetados do que as mulheres, e o pico de ocorrência é observado entre a segunda e terceira décadas de vida.

Na nefropatia por IgA, a maioria dos pacientes e dos seus parentes diretos apresenta níveis circulantes de moléculas de IgA que são deficitárias em galactose na região de charneira. A forma de IgA predominante é composta por IgA1 polimérica. Os pacientes, mas não seus parentes, apresentam níveis circulantes de autoanticorpos IgG e de IgA contra a IgA deficiente em galactose. Pensa-se que um fenômeno de segundo "insulto" (p. ex., infecção, estresse oxidativo etc.) estimule a produção desses anticorpos, resultando em depósitos de imunocomplexos nos glomérulos, levando, desse modo, a uma reação inflamatória e à consequente glomerulosclerose e fibrose intersticial.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A nefropatia por IgA muitas vezes manifesta-se na forma de hematúria microscópica assintomática com ou sem proteinúria (mais comum em adultos) ou por meio de hematúria macroscópica episódica após infecção das vias respiratórias superiores ou exercício físico (mais comum em crianças e adultos jovens).[10] Ocorre hipertensão em 20% a 50% dos casos. O aumento dos níveis séricos de IgA, observado em um terço à metade dos casos, não se correlaciona com a evolução da doença. Os níveis séricos de complemento são normais. O diagnóstico de nefropatia por IgA é estabelecido pela imunofluorescência com o achado de depósitos glomerulares de IgA, sendo esta imunoglobulina dominante ou codominante (Fig. 121-7). Com frequência, são também detectados depósitos de C3 e de IgG. O quadro à microscopia óptica varia desde a manifestação mais comum, ou seja, com proliferação mesangial discreta, até a presença de glomerulonefrite crescêntica. À microscopia eletrônica, são normalmente observados depósitos densos do tipo imune nas áreas mesangiais e paramesangiais.

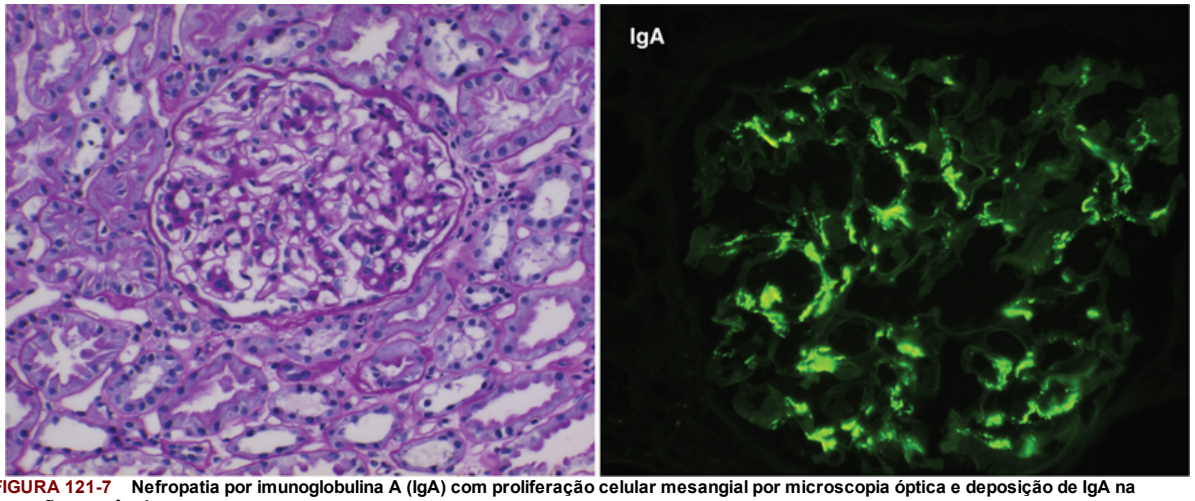

FIGURA 121-7 Nefropatia por imunoglobulina A (IgA) com proliferação celular mesangial por microscopia óptica e deposição de IgA na imunofluorescência.

Rx

Tratamento

A fisiopatologia da nefropatia por IgA pode envolver estimulação antigênica anormal da produção de IgA da mucosa e subsequente deposição de imunocomplexos nos glomérulos. De modo geral, os esforços para tratar a doença ao evitar a estimulação antigênica, incluindo o uso de antibióticos de amplo espectro (p. ex., doxiciclina), a amigdalectomia e as manipulações dietéticas (p. ex., eliminação do glúten), são controversos ou não tiveram sucesso. Estudos empregando óleo de peixe para diminuir a proteinúria e a progressão da doença mostraram resultados conflitantes. Ensaios controlados apoiam o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e de bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs) (Tabela 67-7, no Cap. 67) de modo a diminuir a proteinúria e a proteger a função renal.[A6] Ensaios randomizados sugerem que um curso de 6 meses de corticoterapia (p. ex., 6 meses de prednisona oral, começando com 0,8 a 1 mg/kg/dia durante 2 meses e depois reduzindo para 0,2 mg/kg/dia a cada mês durante os 4 meses seguintes) reduz a proteinúria e o risco de insuficiência renal.[A7] Os IECAs ou os BRAs associados à corticoterapia parecem apresentar benefícios adicionais. Existem dados contraditórios com relação ao benefício de agentes imunossupressores (p. ex., ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato mofetil). Nos poucos pacientes com nefropatia por IgA crescêntica, têm sido usados agentes citotóxicos.

Prognóstico

A evolução da nefropatia por IgA é variável, com pacientes que não sofrem declínio da TFG durante várias décadas enquanto outros desenvolvem síndrome nefrótica, hipertensão e insuficiência renal. Os fatores preditivos de mau prognóstico na nefropatia por IgA incluem hipertensão, proteinúria persistente de mais de 1 g/dia, sexo masculino, elevação dos níveis séricos de creatinina e características histológicas de proliferação mesangial e endotelial e esclerose intensas, lesão tubulointersticial e formação de crescentes. Os níveis de IgA deficiente em galactose e os níveis de autoanticorpos contra esta IgA deficiente em galactose correlacionam-se com o prognóstico renal. A sobrevida renal é estimada em 80% a 85% dentro de 10 anos e em 65% dentro de 20 anos. Uma porcentagem significativa de pacientes transplantados sofre recidiva morfológica no enxerto, mas é rara a perda do mesmo.

Púrpura de Henoch-Schönlein

A púrpura de Henoch-Schönlein (PHS, Cap. 270) caracteriza-se por vasculite dos pequenos vasos com artralgias, púrpura cutânea e sintomas abdominais, assim como glomerulonefrite proliferativa aguda. Predominantemente, a PHS é uma doença da infância, embora sejam observados casos em todas as idades. Tal como com a nefropatia por IgA, os pacientes e seus familiares apresentam níveis elevados de moléculas de IgA circulantes que são deficitárias em galactose. As biópsias renais são idênticas às observadas na nefropatia por IgA. Alguns pesquisadores acreditam que a nefropatia por IgA e a PHS são dois lados do espectro de uma só doença em termos patogênicos. Nenhum agente infeccioso ou alérgeno foi definido como fator etiológico, e os níveis séricos de complemento são normais.

Manifestações clínicas e diagnóstico

As manifestações clínicas da PHS (Cap. 270) incluem achados dermatológicos, gastrointestinais, reumatológicos e renais. Normalmente, o comprometimento cutâneo começa com um exantema macular que coalesce para lesões purpúricas (Fig. 278-2 no Cap. 270) em tornozelos, pernas e, ocasionalmente, em braços e nádegas. Os sintomas gastrointestinais consistem em cólicas, diarreia e vômitos, com melena e diarreia sanguinolenta nos casos mais graves. Embora seja comum a observação de artralgias dos joelhos, punhos e tornozelos, a artrite verdadeira é rara. O acometimento dos diferentes órgãos pode ser concomitante ou não, e não é raro haver episódios recorrentes durante o primeiro ano. A histopatologia renal na PHS assemelha-se àquela da nefropatia por IgA. As biópsias cutâneas normalmente mostram vasculite dos pequenos vasos com vasculite leucocitoclástica com deposição de IgA.

Tratamento e prognóstico

Assim como na nefropatia por IgA, a PHS não possui tratamento comprovado. Em geral, os episódios de exantema, artralgias e sintomas abdominais têm resolução espontânea. Alguns pacientes com manifestações abdominais graves têm sido tratados com corticosteroides em altas doses por períodos curtos. Os pacientes com comprometimento glomerular grave podem beneficiar-se das modalidades terapêuticas utilizadas para tratar pacientes com nefropatia por IgA grave, isto é, IECAs e BRAs, e por um curso com corticosteroides por 6 meses. Embora os pacientes com PHS tenham, em sua maioria, uma recuperação completa, aqueles que apresentam manifestações nefríticas ou nefróticas mais graves e lesão glomerular mais grave na biópsia renal apresentam um prognóstico desfavorável em longo prazo.

Glomerulonefrite Pós-estreptocócica

A glomerulonefrite pós-estreptocócica aguda pode ocorrer tanto na forma epidêmica quanto em casos esporádicos após infecção com cepas nefritogênicas de estreptococos β-hemolíticos do grupo A (Cap. 290). Em grande parte, a glomerulonefrite pós-estreptocócica é uma doença da infância, mas casos graves em adultos já foram bem documentados. A doença é mais comum após episódios de faringite, mas pode ocorrer após infecções estreptocócicas em qualquer local, e os casos com infecção subclínica são numerosos. A glomerulonefrite pós-estreptocócica é uma doença aguda causada por imunocomplexos, e caracterizada pela formação de anticorpos contra estreptococos e pela deposição de imunocomplexos com complemento no rim.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Na maioria dos casos, a manifestação é com hematúria, proteinúria e hipertensão, e de síndrome nefrítica (Tabela 121-1) após 10 dias a várias semanas depois de uma infecção estreptocócica. As culturas de garganta e cutâneas de locais suspeitos de envolvimento estreptocócico podem não ser positivas para estreptococos β-hemolíticos do grupo A. Com frequência, são observados títulos elevados de diversos anticorpos (p. ex., antiestreptolisina O [ASLO], anti-hialuronidase [AHT]) e um painel estreptozímico de anticorpos contra antígenos estreptocócicos (incluindo ASLO, AHT, antiestreptoquinase e antiDNase). Todavia, a ocorrência de uma alteração dos títulos com o decorrer do tempo é mais indicativa de infecção estreptocócica recente. Mais de 95% dos pacientes com glomerulonefrite pós-estreptocócica secundária à faringite e 85% dos pacientes com infecções cutâneas estreptocócicas apresentam títulos positivos de anticorpos. Os níveis séricos de complemento total e de C3 apresentam-se diminuídos em mais de 90% dos pacientes durante a ocorrência de glomerulonefrite aguda.

Em um paciente com caso clássico de um episódio nefrítico agudo após uma infecção estreptocócica documentada, alterações nos títulos de anticorpos antiestreptocócicos e uma redução do nível sérico de complemento, a biópsia renal pouco contribuiu para o estabelecimento do diagnóstico. Em outras situações, entretanto, a biópsia pode ser necessária para confirmar ou excluir o diagnóstico. À microscopia óptica (Fig. 121-8), os glomérulos exibem acentuado aumento e, com frequência, preenchem o espaço de Bowman. Os glomérulos exibem hipercelularidade devido à infiltração de monócitos e de células polimorfonucleares e à proliferação de elementos celulares glomerulares. Os lumens capilares frequentemente estão obliterados. Alguns casos exibem proliferação extracapilar com formação de crescentes. À microscopia por imunofluorescência, constata-se a existência de deposição granular grosseira de IgG, IgM e complemento, particularmente C3, ao longo da parede capilar. A microscopia eletrônica revela grandes depósitos subepiteliais eletrondensos em forma de cúpula que lembram as corcovas de um camelo em intervalos isolados ao longo da MBG.

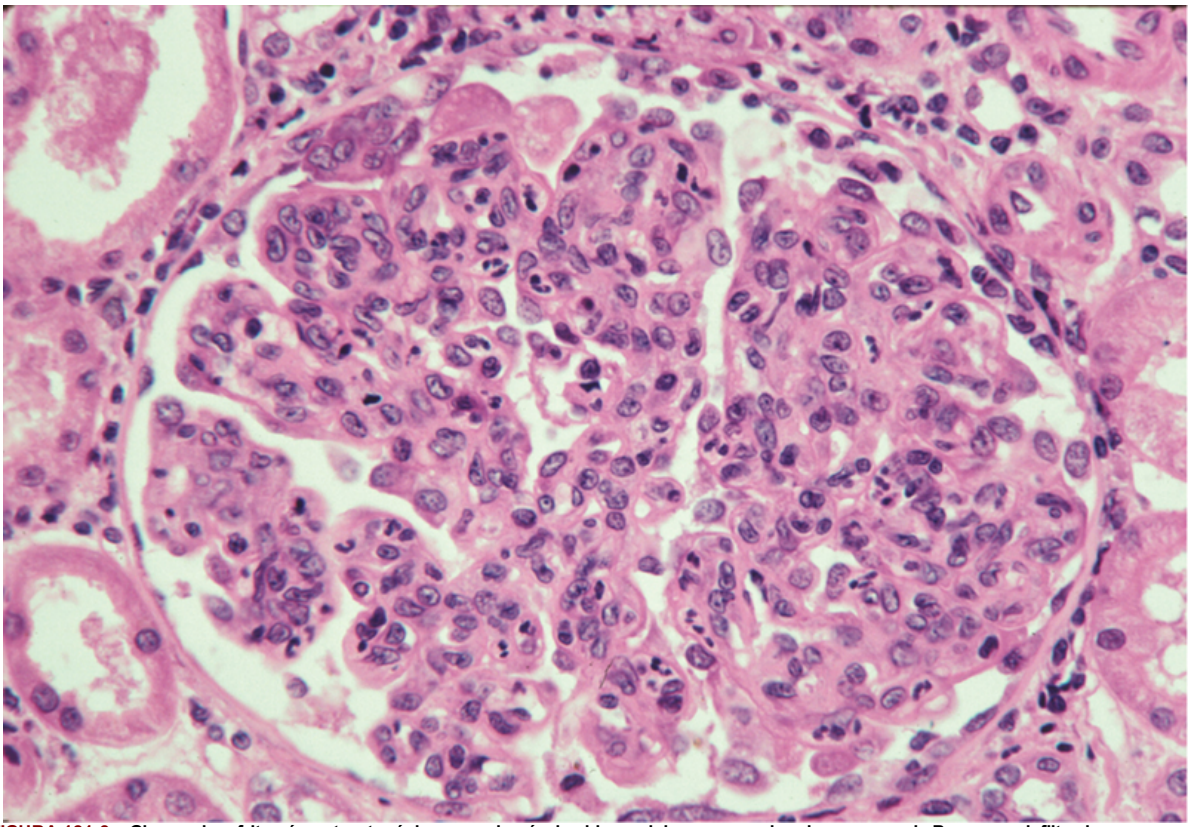

FIGURA 121-8 **Glomerulonefrite pós-estreptocócica com glomérulos hipercelulares preenchendo o espaço de Bowman e infiltrados por células polimorfonucleares e outras.**

Tratamento e prognóstico

O tratamento é sintomático e tem por objetivo controlar a hipertensão e a retenção de líquido por meio de agentes anti-hipertensivos (Tabela 67-7 no Cap. 67) e diuréticos. Na maioria dos pacientes, é uma doença autolimitante com recuperação da função renal e desaparecimento da hipertensão em algumas semanas. No entanto, a presença de doença renal subjacente, especialmente nefropatia diabética, está associada a um prognóstico piorado. A proteinúria e a hematúria podem regredir mais lentamente no decorrer de vários meses.

Glomerulonefrite com Endocardite e Abscessos Viscerais

Diversas formas de lesões glomerulares são encontradas em pacientes com endocardite bacteriana aguda e crônica (Cap. 76). Embora os fenômenos embólicos possam resultar em isquemia e em infartos glomerulares, um achado comum consiste em um padrão de lesão glomerular por imunocomplexos. Com a endocardite por *S. viridans*, tanto a glomerulonefrite proliferativa difusa quanto a focal são comuns. Mais recentemente, com um aumento na incidência de endocardite por *S. aureus*, 40% a 80% dos pacientes apresentam evidências clínicas de glomerulonefrite proliferativa mediada por imunocomplexos. Atualmente, a glomerulonefrite é mais comum na endocardite bacteriana aguda do que na subaguda.

Os pacientes costumam apresentar hematúria e cilindros hemáticos urinários, proteinúria que varia de menos de 1 g/dia até níveis nefróticos e insuficiência renal progressiva. Em geral, os níveis séricos de complemento total e de C3 estão reduzidos. A insuficiência renal pode ser discreta e reversível com a instituição de antibioticoterapia apropriada; ou pode ser progressiva, tornando necessária a realização de diálise e resultando em falência renal irreversível.

A glomerulonefrite proliferativa por imunocomplexos também pode ocorrer em pacientes com infecções e abscessos bacterianos viscerais profundos, como empiema pulmonar (Cap. 99) e osteomielite (Cap. 272). Formas complexas imunes de glomerulonefrite aguda também foram observadas em pacientes com pneumonias bacterianas, incluindo *Micoplasma* (Cap. 317) e pacientes com *shunts* ventriculoatriais cerebrais cronicamente infectados por hidrocefalia. Muitos pacientes apresentam proteinúria na faixa nefrótica e apenas uma discreta disfunção renal. Com o uso da antibioticoterapia apropriada, as lesões glomerulares da maioria dos pacientes resolvem-se, e a função renal é recuperada.

Glomerulonefrite rapidamente progressiva

A glomerulite rapidamente progressiva (GRP) representa doenças glomerulares que progridem para insuficiência renal em cerca de semanas a meses (Tabela 121-5). A biópsia renal em todas as glomerulonefrites rapidamente progressivas mostram extensa proliferação extracapilar, isto é, formação de crescentes. Os pacientes com GRP primária podem ser divididos em três padrões definidos pela patogênese imunológica: aqueles com a doença anti-MBG (p. ex., síndrome de Goodpasture); aqueles com deposição de complexo imune (p. ex., LES, púrpura de Henoch-Schönlein, pós-estreptocócica); e aqueles sem depósitos imunes ou anticorpos anti-MBG (chamada glomerulonefrite rapidamente progressiva pauci-imune, geralmente positiva para ANCA).

Tabela 121-5

Classificação da glomerulonefrite rapidamente progressiva ("crescêntica")

PRIMÁRIA

Doença por anticorpo antimembrana basal glomerular, síndrome de Goodpasture (com doença pulmonar)
Mediada por imunocomplexo
Pauci-imune (geralmente positiva para anticorpo citoplásmico antineutrófilo)

SECUNDÁRIA

Glomerulonefrite membranoproliferativa
Nefropatia por imunoglobulina A, púrpura de Henoch-Schönlein
Glomerulonefrite pós-estreptocócica
Lúpus eritematoso sistêmico

Doença por Anticorpo Antimembrana Basal Glomerular

A doença tem dois picos de ocorrência: na terceira década de vida predominantemente em homens, e após os 60 anos, com mais frequência em mulheres. A doença por anticorpo anti-MBG (Tabela 121-6) é causada por anticorpos circulantes que são dirigidos contra o domínio não colagenoso da cadeia α_3 do colágeno tipo IV. Esses anticorpos danificam a MBG, resultando assim numa resposta inflamatória que provoca ruptura da MBG e leva ao desenvolvimento de glomerulonefrite proliferativa crescêntica. Quando os anticorpos anti-MBG exibem reação cruzada com a membrana basal dos capilares pulmonares, causando sua lesão, o paciente desenvolve hemorragia pulmonar e hemoptise — uma associação denominada *síndrome de Goodpasture*.

Tabela 121-6

Doenças renais comuns associadas com doenças pulmonares

DOENÇA	MARCADOR
Síndrome de Goodpasture	+Anticorpo antimembrana basal glomerular
Vasculite de pequenos vasos (poliangeíte granulomatosa e poliangeíte microscópica)	+Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos
Lúpus eritematoso sistêmico	+Anticorpos antiDNA, complemento baixo
Síndrome nefrótica, trombose da veia renal, embolia pulmonar	+Tomografia pulmonar ou +angiografia por TC
Pneumonia com glomerulonefrite de complexo imune	Complemento baixo, complexos imunes circulantes
Pulmão urêmico	Nível de creatinina elevado

TC = tomografia computadorizada.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os pacientes apresentam-se com um quadro nefrítico (Tabela 121-1). A função renal pode sofrer deterioração para níveis que exigem diálise em questão de dias a semanas. Os pacientes com comprometimento pulmonar podem apresentar hemoptise com dispneia e infiltrado alveolar difuso à radiografia de tórax, quadro potencialmente letal.

A patologia da doença por anticorpo anti-MBG caracteriza-se por glomerulonefrite proliferativa, frequentemente com proliferação crescêntica grave no espaço de Bowman. Observa-se uma deposição linear de imunoglobulina (geralmente IgG) ao longo da MBG na imunofluorescência (Fig. 121-9); entretanto, a microscopia eletrônica não revela quaisquer depósitos eletrondensos.

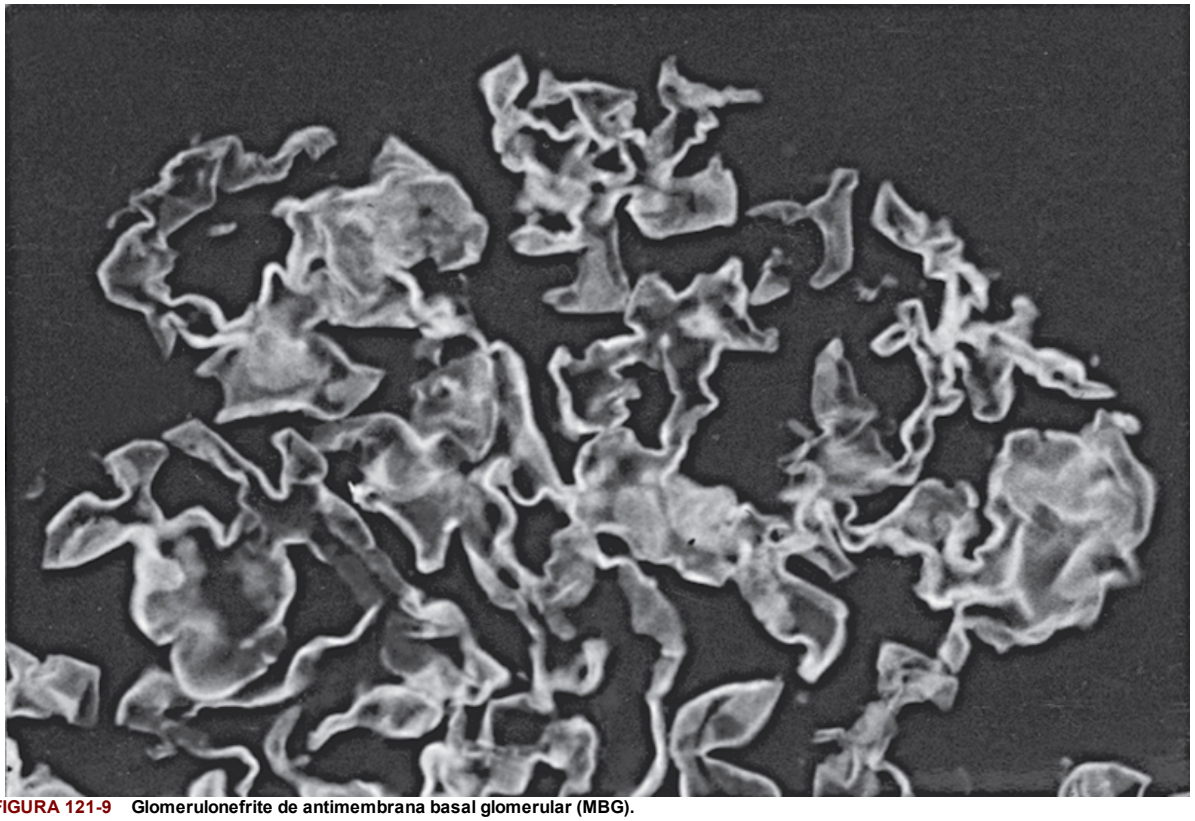

FIGURA 121-9 Glomerulonefrite de antimembrana basal glomerular (MBG).
Uma micrografia por imunofluorescencia de uma porção de um glomérulo com glomerulonefrite anti-MBG mostra colorações lineares de MBG para a imunoglobulina G (IgG) (coloração anti-IgG isotiocianato de fluoresceína, 600 ×). (De Falk RJ, Jennette JC, Nachman PH. Primary glomerular disease. In: Brenner BM, ed.*Brenner and Rector's The Kidney.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2004.)

Embora o tratamento dessa doença rara não tenha sido abordado por grandes estudos controlados, o tratamento imunossupressor intenso com ciclofosfamida (p. ex., 2 mg/kg/dia conforme tolerado) e corticosteroides (p. ex., 15 a 30 mg/kg de metilprednisona de pulso até uma dose máxima intravenosa de 1.000 mg diariamente por três doses, seguidos de 1 mg/kg de prednisona oral por dia em um máximo de 60 a 80 mg/dia e lentamente retirando-se após atingir remissão clínica) para reduzir a produção de anticorpos anti-MBG combinada com plasmaférese diária para remover anticorpos anti-MBG circulantes obteve sucesso em muitos pacientes. É recomendada a rápida instituição do tratamento para impedir a ocorrência de lesão renal irreversível e é necessária em pacientes com hemorragia pulmonar. A duração ideal do tratamentoé incerta, mas a plasmaférese diária deve ser realizada, preferencialmente até que anticorpos anti-MBG não sejam mais detectados, e corticosteroides e ciclofosfamida devem ser continuados até que a remissão clínica seja atingida, o que se dá geralmente entre 3 e 6 meses. Os pacientes que já necessitam de diálise quando o tratamento é iniciado geralmente não conseguem recuperar sua função renal, apesar do tratamento agressivo. Recidivas da doença são raras.

Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva Mediada por Imunocomplexos

A glomerulonefrite rapidamente progressiva associada à lesão glomerular mediada por imunocomplexos pode ocorrer em função de glomerulopatias idiopáticas, como a nefropatia por IgA e a glomerulonefrite membranoproliferativa idiopática, ou com doenças sistêmicas como a glomerulonefrite pós-infecciosa e o LES. Muitos casos de glomerulonefrite pós-infecciosa crescêntica regridem após o tratamento bem-sucedido da infecção subjacente. Para o tratamento da nefrite lúpica grave, veja adiante.

Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva Pauci-imune e Associada à Vasculite

A GRP tipo III pauci-imune é observada em pacientes com e sem evidência de vasculite sistêmica. A maioria dos pacientes exibe anticorpos circulantes (ANCA) dirigidos contra componentes dos grânulos primários dos neutrófilos. Alguns pacientes apresentam uma poliangeíte granulomatosa (anteriormente designada granulomatose de Wegener) com envolvimento dos tratos respiratórios superior e inferior por angeíte granulomatosa (Cap. 270) juntamente com a glomerulonefrite pauci-imune. Outros apresentam poliangeíte microscópica semelhante àquilo que era antigamente chamado de um subgrupo de poliarterite. Finalmente, outros apresentam poliangeíte eosinofílica, anteriormente conhecida por doença de Churg-Strauss (Cap. 270).

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os pacientes muitas vezes apresentam-se com insuficiência renal progressiva e um quadro nefrítico (Tabela 121-1). Os pacientes com poliangeíte microscópica, com frequência, têm ANCA perinuclear (anticorpos dirigidos contra a mieloperoxidase presente nos granulócitos) e um quadro clínico sistêmico (Cap. 270) com artrite, vasculite leucocitoclástica dérmica, doença pulmonar e sintomas constitucionais e sistêmicos. Os pacientes com poliangeíte granulomatosa muitas vezes têm ANCA citoplasmático (anticorpos dirigidos contra uma serina proteinase dos granulócitos — anti-PR3), envolvimento dos tratos respiratórios superior e inferior por angeíte granulomatosa, assim como glomerulonefrite pauci-imune (Cap. 270). No entanto, há considerável sobreposição entre esses grupos, e alguns pacientes têm tanto anticorpos ANCA quanto anti-MBG (Fig. 121-10). Pacientes com poliangeíte eosinofílica geralmente apresentam antecedentes de asma, infiltrados pulmonares e eosinofilia circulante. Se os ANCA estiverem presentes, estes estão frequentemente associados a doença glomerular. Embora não haja correlação direta entre os títulos de ANCA e a atividade da doença, os pacientes com titulação elevada (principalmente os com títulos altos de anticorpos anti-PR3) e aqueles que apresentam um aumento recente importante nos níveis de anticorpo são mais suscetíveis a novos surtos da doença.

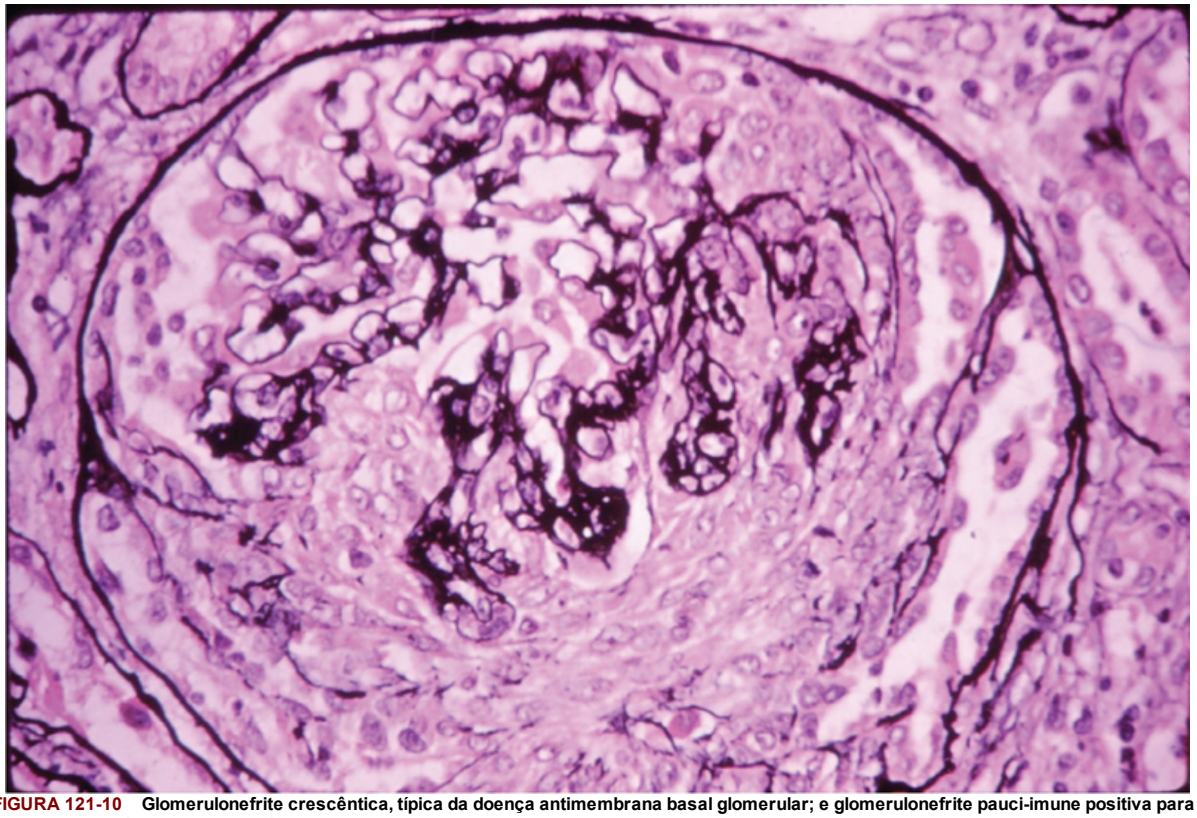

FIGURA 121-10 **Glomerulonefrite crescêntica, típica da doença antimembrana basal glomerular; e glomerulonefrite pauci-imune positiva para anticorpo citoplásmico antineutrófilo.**

Tratamento e prognóstico

Para a terapia de indução, a terapia de combinação de corticosteroides (p. ex., 10 a 15 mg/kg/dia de metilprednisolona de pulso até um máximo intravenoso de 500 a 1.000 mg diariamente por 3 dias, seguidos de 1 mg/kg/dia de prednisolona oral) com ciclofosfamida (p. ex., 15 mg/kg intravenosos a cada 2 ou 3 semanas, ou 1,5 a 2 mg/kg/dia oralmente), com ou sem plasmaférese, melhorou as taxas renais e de sobrevida de pacientes com poliangeíte granulomatosa e poliangeíte microscópica (Cap. 270). O rituximabe, um anticorpo monoclonal contra as células B CD20-positivas (375 mg/m^2 semanalmente durante 4 semanas), é tão eficaz e seguro quanto a ciclofosfamida aos 6 e aos 18 meses.[A8] O metotrexato é tão eficaz quanto a ciclofosfamida para atingir a remissão, mas origina maior taxa de recorrência, pelo que não é uma alternativa inicial à ciclofosfamida ou ao rituximabe na maioria dos pacientes. Na vasculite renal grave, a sobrevida renal, mas não a sobrevida do paciente, é melhorada com a associação da plasmaférese.[A9] Os regimes de manutenção usando o rituximabe (500 mg aos 6, 12 e 18 meses),[A10] a azatioprina (1,5 mg/kg/dia), o micofenolato mofetil (1.000 mg duas vezes ao dia) ou o metotrexato (20 a 25 mg/semana) devem ser administrados durante 12 a 18 meses após se atingir a remissão. Os corticosteroides devem ser descontinuados progressivamente, de acordo com a presença de sintomas clínicos.

Como em todas as formas de GRP, a função renal pode sofrer rápida deterioração. Em GRP pauci-imune, os pacientes de alto risco são os idosos, os com grave envolvimento pulmonar, e aqueles com insuficiência renal grave. As análises não mostraram diferenças no prognóstico de pacientes que apresentam uma vasculite sistêmica em comparação aos que apresentam uma GRP crescêntica isolada.

Doenças glomerulares associadas a defeitos genéticos

Como descrito anteriormente, alguns pacientes com GESF apresentam alterações dos genes que codificam as proteínas dos podócitos ou canais. Outros pacientes, muitas vezes com antecedentes de doença renal clínica em irmãos ou outros familiares, apresentam outras formas de nefrite hereditária.

A síndrome de Alport é uma forma hereditária de glomerulonefrite que costuma ser acompanhada por achados urinários em pacientes assintomáticos. Em cerca de 85% dos casos, é uma doença ligada ao cromossomo X na qual há proteinúria e hematúria, e, muitas vezes, acompanhada por perda da audição de alta frequência e anomalias nas lentes dos olhos (lenticone). A maioria desses pacientes tem uma mutação na cadeia α_5 do colágeno tipo IV (COL4A5). Outras famílias apresentam padrões diferentes de herança, mais frequentemente com mutações nas cadeias α_3 e α_4 do colágeno tipo IV (COL4A3, COL4A4). Embora à microscopia óptica os achados variem de proliferação mesangial leve até lesões esclerosantes avançadas, dependendo do estágio da doença, a microscopia eletrônica costuma mostrar áreas de adelgaçamento da MBG e de separação da membrana basal com formação de lamelas. Outros pacientes com mutações no gene do colágeno tipo IV apresentam hematúria microscópica e proteinúria apenas com áreas de afinamento intenso da MBG visualizadas à microscopia eletrônica (denominada doença da membrana basal fina). Em homens, a síndrome de Alport costuma levar à glomerulosclerose progressiva e à DRCT. O uso de IECA (Tabela 67-7) no momento da instalação da proteinúria pode abrandar a progressão da insuficiência renal.

A doença de Fabry (Cap. 208) é causada por um defeito genético na α-galactosidase, com padrão recessivo ligado ao X, que leva à deposição de ceramida tri-hexose nos rins e em outros órgãos. Pode causar proteinúria progressiva e insuficiência renal em homens e em algumas mulheres portadoras. Está associada com telangiectasias da pele, típicas na área de roupa de banho, acroparestesias, anomalias cardíacas e alterações oculares. A suplementação intravenosa com a enzima recombinante agalsidase β está associada a uma melhora clínica.

A síndrome da unha-patela, associada a deformações esqueléticas e ungueais, é uma causa rara de síndrome nefrótica. Esta doença se deve a uma mutação autossômica dominante no fator de transcrição LMX1B que regula a expressão do gene do colágeno, nefrina e podocina.

Outras doenças glomerulares

Lúpus Eritematoso Sistêmico

O padrão e o grau do comprometimento renal influenciam sobremaneira a evolução e o tratamento do LES (Cap. 266). Embora a incidência de doença renal clinicamente detectável no LES varie entre 15% e 75%, evidências histológicas de envolvimento renal são observadas na maioria das amostras de biópsia.

A classificação da International Society of Nephrology da nefrite de lúpus pode fornecer um guia para o tratamento e prognóstico (Tabela 121-7). Em geral, os pacientes classes I e II apresentam lesões brandas e não necessitam de tratamento renal. Todos os pacientes com lesões classe IV (nefrite lúpica proliferativa difusa) na

biópsia necessitam de tratamento agressivo para a nefrite. Muitos pacientes classe III (nefrite lúpica proliferativa focal), particularmente os que apresentam lesões necrosantes ativas e grandes quantidades de depósitos subendoteliais (Fig. 121-11), também se beneficiam do tratamento intensivo. Para pacientes classe V (nefrite lúpica membranosa), o tratamento ideal não está tão bem definido e as recomendações variam de tratamento intensivo uniforme até reservar esse tipo de tratamento para os pacientes com atividade sorológica ou com síndrome nefrótica mais grave.[11]

Tabela 121-7

Classificação da nefrite lúpica

CLASSE	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
I. NL mesangial mínima	Nenhum achado renal
II. NL proliferativa mesangial	Doença renal clínica leve; sedimento urinário minimamente ativo; proteinúria leve a moderada (nunca nefrótica), mas pode ter sorologia ativa
III. NL proliferativa focal com menos de 50% de glomérulos envolvidos A. Ativa A/C. Ativa e crônica C. Crônica	Mudanças sedimentares mais ativas; sorologia frequentemente ativa; proteinúria aumentada (~25% nefrótica); hipertensão pode estar presente; algumas evoluem para o padrão classe IV; lesões ativas requerem tratamento, as crônicas, não
IV. NL proliferativa difusa (>50% de glomérulos envolvidos); todas podem ter envolvimento segmentar ou global (S ou G) A. Ativa A/C. Ativa e crônica C. Crônica	A maioria com envolvimento renal grave e com sedimento ativo, hipertensão, proteinúria pesada (síndrome nefrótica frequente), muitas vezes com taxa de filtração glomerular reduzida; sorologia muito ativa. As lesões ativas requerem tratamento
V. Glomerulonefrite NL membranosa	Proteinúria significativa (muitas vezes nefrótica) com sorologia lúpica menos ativa
VI. NL esclerosante avançada	Mais de 90% de glomeruloesclerose; nenhum tratamento previne a insuficiência renal

NL = nefrite lúpica.

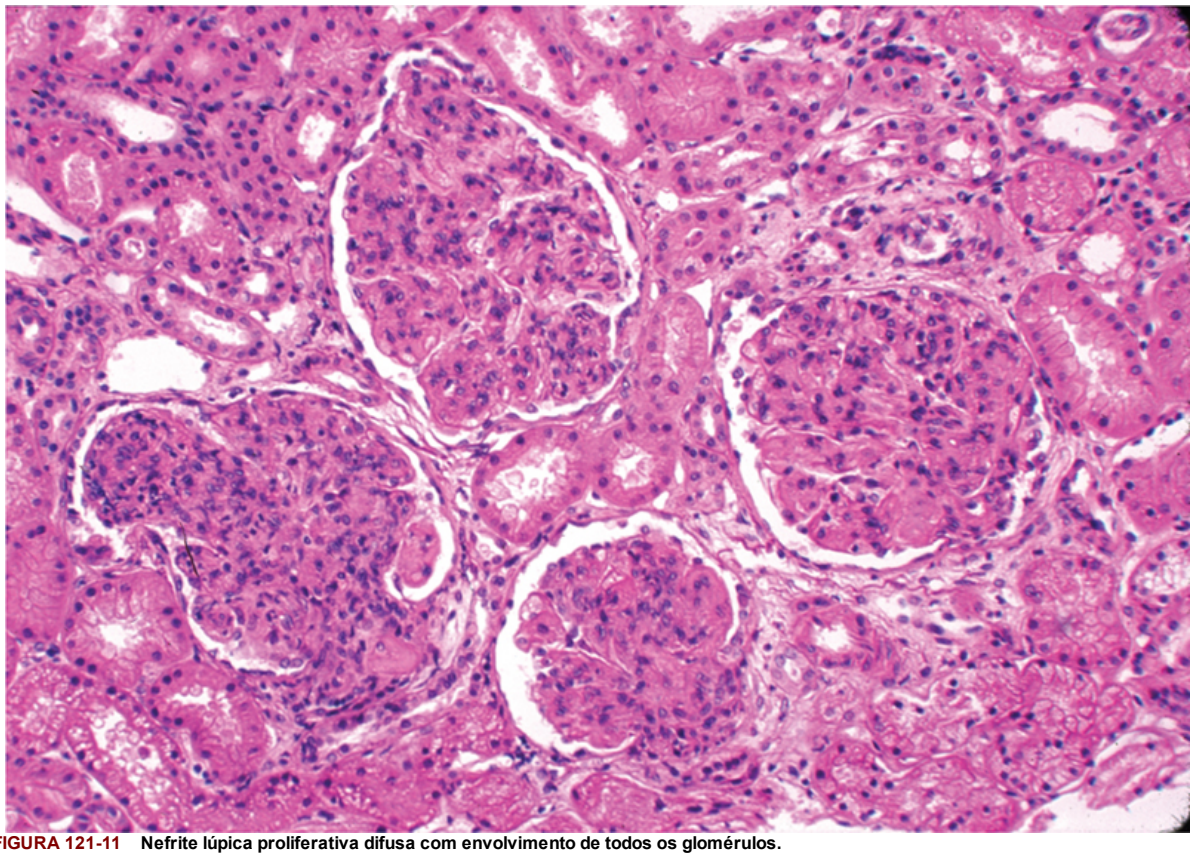

FIGURA 121-11 **Nefrite lúpica proliferativa difusa com envolvimento de todos os glomérulos.**

A terapia de indução para a nefropatia lúpica proliferativa grave (classes III ou IV ativas) inclui um de dois esquemas: corticosteroides (prednisona até 1 mg/kg VO, desmamando de acordo com a resposta clínica durante 6 a 12 meses) com micofenolato mofetil diário (até 1.500 mg VO duas vezes ao dia) ou com pulsos de ciclofosfamida (0,5 a 1 g/m^2 IV/mês durante 6 meses ou 500 mg a cada 2 semanas, perfazendo seis doses) seguidos de um esquema de manutenção para prevenir *flares* da doença ou progressão para insuficiência renal.[A11] A associação da plasmaférese não demonstrou benefícios em relação aos resultados. A terapia de manutenção com micofenolato mofetil (1.000 mg duas vezes por dia) ou azatioprina (2 mg/kg/dia) é mais eficiente e menos tóxica do que a terapia com ciclofosfamida intravenosa após o período de 6 meses de indução.[A12]

O rituximabe, um anticorpo monoclonal anti-CD20, não provou ser benéfico para induzir remissões quando adicionado a doses completas de outros agentes imunossupressores em ensaios controlados de pacientes com nefrite lúpica. Pode desempenhar um papel na doença refratária ou recidivante ou como agente poupador de esteroides. Outros fármacos que estão sendo investigados são os bloqueadores de moléculas coestimulatórias de células B e T, e o tratamento com anti-B LyS.

Muitos pacientes com nefrite lúpica (40% a 50%) produzem autoanticorpos contra certos fosfolipídios, incluindo os anticorpos anticardiolipina. Esses pacientes que exibem coagulação nos glomérulos e nas arteríolas, podem necessitar de tratamento com anticoagulantes e/ou agentes antiplaquetários, bem como de medicações imunossupressoras.

Diabetes Melito

A nefropatia diabética, a forma mais comum de lesão glomerular observada nos países desenvolvidos, é discutida em detalhes no Capítulo 124.

Amiloidose

Depósitos amiloides renais, seja devido ao amiloide AL, AA ou a formas genético-hereditárias, são predominantemente encontrados dentro dos glomérulos, onde frequentemente aparecem como nódulos extracelulares eosinofílicos amorfos (Cap. 188). Todo o depósito amiloide deve-se à formação de fibrilas de proteínas que têm a tendência para assumirem a configuração de lâminas β-pregueadas. Todos coram positivamente com vermelho-congo e mostram birrefringência verde-maçã sob luz polarizada. À microscopia eletrônica, o amiloide aparece como fibrilas rígidas e não ramificadas com 8 a 10 nm de diâmetro. No amiloide AL, a produção excessiva de cadeias leves anormais (λ 80%, κ 20%) pode ser detectada pela imunofluorescência específica para as cadeias leves λ ou κ. A maioria dos pacientes apresenta uma proliferação clonal de plasmócitos que normalmente não atinge os níveis observados no mieloma múltiplo sintomático. No amiloide AA, o antissoro para a proteína AA cora o glomérulo. Alguns pacientes com amiloidose renal apresentam formas geneticamente anormais de proteínas como a transtirretina, a LECT2, e lipoproteínas que originam a fibrilogênese e a deposição de fibrilas de amiloide no rim.

Quase 80% dos pacientes com amiloide AL têm doenças renais. As manifestações renais incluem albuminúria e insuficiência renal. Aproximadamente 25% desses pacientes se apresentam com síndrome nefrótica, que eventualmente é diagnosticada em até metade dos pacientes. O envolvimento extrarrenal por amiloide pode causar doença cardíaca (Cap. 60) ou neuropatia (Cap. 420). O diagnóstico pode ser estabelecido por meio de biópsia de outros órgãos que não o rim (p. ex., biópsia miocárdica, gengival, retal ou do coxim adiposo). As estratégias de tratamento da amiloidose AL renal são semelhantes àquelas para mieloma múltiplo e de outras discrasias celulares plasmáticas (Cap. 187).

O amiloide AA é geralmente associado a condições inflamatórias crônicas tais como a artrite reumatoide (Cap. 264), febre familiar do Mediterrâneo (Cap. 261), doença inflamatória intestinal (Cap. 141), osteomielite (Cap. 272) e outras infecções crônicas. O tratamento é orientado para o processo inflamatório subjacente. Tratamento específico contra a doença inflamatória primária (p. ex., tratamento de fator de necrose antitumor na artrite reumatoide e colchicina na febre familiar do Mediterrâneo) pode prevenir a fibrilogênese em pacientes com amiloide AA. O eprodisato, um composto que inibe a polimerização e a deposição de fibrilas amiloides, pode reduzir a progressão da doença renal em pacientes com amiloidose AA.[A13]

Doença de Cadeias Leves

A doença de cadeias leves, a exemplo da amiloidose AL, é um distúrbio sistêmico causado pela produção excessiva e deposição extracelular de cadeias leves de uma imunoglobulina monoclonal (Cap. 187). Todavia, os depósitos não formam lâminas β-pregueadas, não se coram pelo vermelho Congo e são de natureza mais granular do que fibrilar. Os pacientes com doença de cadeias leves apresentam, em sua maioria, uma doença linfoplasmocítica de células B que se assemelha ao mieloma múltiplo (Cap. 187).

A albuminúria é comum e a síndrome nefrótica é inicialmente observada na metade dos pacientes, frequentemente acompanhada por hipertensão e insuficiência renal. À microscopia óptica, a maioria dos glomérulos exibe nódulos glomerulares mesangiais eosinofílicos. Algumas biópsias apresentam nefropatia por cilindros de cadeias leves e cilindros eosinofílicos laminados e fraturados que obstruem os túbulos, como visto no mieloma. À imunofluorescência, uma única classe de cadeia leve de imunoglobulina (κ em 80% dos casos) cora-se em um padrão linear difuso ao longo da MBG, nos nódulos e ao longo das membranas basais tubulares. O tratamento para a maioria dos pacientes com doenças de cadeias leves é a quimioterapia semelhante àquela para mieloma (Cap. 187).

Glomerulopatia Fibrilar — Glomerulopatia Imunotactoide

Alguns pacientes com doença renal apresentam lesões glomerulares com depósitos de proteínas fibrilares não amiloides cujo tamanho varia de 12 a até mais de 50 nm. Os pacientes com essas lesões são divididos em dois grupos: aqueles com glomerulonefrite fibrilar, com fibrilas de 20 nm de diâmetro; e aqueles com glomerulonefrite imunotactoide, uma doença rara em que as fibrilas são muito maiores (30 a 50 nm). A proteinúria é encontrada em quase todos os pacientes, e, por fim, ocorrem hematúria, síndrome nefrótica e insuficiência renal na maioria deles. Não se dispõe de nenhum tratamento de valor comprovado para a glomerulopatia fibrilar. Em pacientes com glomerulopatia imunotactoide, a procura de um distúrbio subjacente das células B é importante.

Nefropatia pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Cap. 386) está associada a diversos padrões de doença renal, incluindo lesão renal aguda e uma forma peculiar de glomerulopatia atualmente denominada nefropatia associada ao HIV.[12] A nefropatia associada ao HIV é caracterizada por proteinúria maciça e rápida evolução para a insuficiência renal. Na microscopia óptica, a biópsia mostra colapso global difuso de tufos glomerulares, graves mudanças tubulointersticiais com inflamação intersticial, edema, dilatação microcística de túbulos, e mudanças degenerativas tubulares graves. Na microscopia eletrônica, inclusões tubulorreticulares podem ser vistas no endotélio glomerular. O uso de IECA ou BRAs (Tabela 67-7 e uma terapia antirretroviral podem lentificar a progressão para insuficiência renal e diminuir a proteinúria. Os corticosteroides (p. ex., 1 mg/kg de prednisona por 1 mês seguido de uma diminuição durante vários meses) podem ser benéficos em alguns pacientes com nefropatia asso ciada ao HIV.

Crioglobulinemia Mista

A crioglobulinemia (Cap. 187) é causada pela produção de imunoglobulinas circulantes que precipitam no resfriamento e ressolubilizam ao aquecimento. A crioglobulinemia pode ser observada em associação a infecções, doenças vasculares colagenosas, e doenças linfoproliferativas como mieloma múltiplo e macroglobulinemia de Waldenström. Foi constatado que muitos pacientes originalmente descritos como portadores de glomerulonefrite causada por crioglobulinemia mista essencial apresentavam doença renal associada à hepatite C. Alguns pacientes desenvolvem quadro nefrítico agudo com insuficiência renal aguda. A maioria dos pacientes apresenta proteinúria, e cerca de 20% apresentam-se com síndrome nefrótica. A maioria dos pacientes com doença renal tem uma evolução lenta e indolente que se caracteriza por proteinúria, hipertensão, hematúria e insuficiência renal. A hipocomplementemia, particularmente dos componentes iniciais C1q a C4, constitui um achado característico e muitas vezes útil no diagnóstico da glomerulonefrite crioglobulinêmica, seja ela relacionada à hepatite C ou idiopática. O tratamento da crioglobulinemia associada à hepatite C constitui-se em terapia antiviral (Cap. 149). Quando uma doença renal significativa está presente, várias combinações de corticosteroides com ou sem rituximabe ou ciclofosfamida ou plasmaférese podem ser testadas.

Microangiopatias Trombóticas

Diversas doenças sistêmicas, incluindo a síndrome hemolítico-urêmica (Caps. 125 e 172), a púrpura trombótica trombocitopênica (Cap. 172) e a síndrome do anticorpo antifosfolipídio (Cap. 176), bem como a microangiopatia associada ao uso de certos fármacos como mitomicina e ciclosporina, caracterizam-se por microtromboses dos capilares glomerulares e pequenas arteríolas. Os achados renais podem ser dominantes ou apenas constituir parte de um quadro mais generalizado de microangiopatia.

As manifestações renais das microangiopatias trombóticas podem incluir hematúria macroscópica ou microscópica; proteinúria normalmente inferior a 2 g/dia, que pode atingir níveis nefróticos; e insuficiência renal. Os pacientes podem apresentar lesão renal aguda oligúrica ou não oligúrica. Os achados histológicos em todas as microangiopatias são semelhantes e incluem trombose capilar glomerular, áreas de dano isquêmico e proliferação íntima com estreitamento luminal pela trombose de arteríolas e pequenas artérias. Em todas as microangiopatias trombóticas, o tratamento consiste na correção da hipovolemia, no controle da hipertensão e no uso de suporte dialítico para aqueles que apresentam falência renal grave. Na púrpura trombótica trombocitopênica associada à deficiência adquirida ou hereditária da convertase ADAMTS-13 do fator de von Willebrand, assim como em alguns outros casos, a infusão de plasma fresco com plasmaférese tem sido benéfica (Cap. 172). Em alguns pacientes cuja síndrome hemolítico-urêmica não está associada à toxina Shiga, foram encontrados defeitos na via alternativa do complemento. Esses pacientes com síndrome hemolítico-urêmica atípica podem beneficiar-se de um bloqueador monoclonal do quinto componente do complemento, o eculizumabe (Cap. 172). Na síndrome do anticorpo antifosfolipídio, a anticoagulação com heparina e, posteriormente, com varfarina tem sido útil (Cap. 176).

Referência de Grau A

A1. Dharmaraj R, Hari P, Bagga A. Randomized cross-over trial comparing albumin and furosemide infusions in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:775–782.

A2. Iijima K, Sako M, Nozu K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384:1273–1281.

A3. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int*. 2011;80:868–878.

A4. Ren H, Shen P, Li X, et al. Tacrolimus versus cyclophosphamide in steroid-dependent or steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a randomized controlled trial. *Am J Nephrol*. 2013;37:84–90.

A5. Chen Y, Schieppati A, Cai G, et al. Immunosuppression for membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:787–796.

A6. Cheng J, Zhang W, Zhang XH, et al. ACEI/ARB therapy for IgA nephropathy: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2009;63:880–888.

A7. Lv J, Xu D, Perkovic V, et al. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1108–1116.

A8. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:417–427.

A9. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2180–2188.

A10. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371:1771–1780.

A11. Henderson LK, Masson P, Craig JC, et al. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2013;61:74–87.

A12. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2011;365:1886–1895.

A13. Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BP, et al. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356:2349–2360.

Referências Gerais

1. Hogan J, Mohan P, Appel GB. Diagnostic tests and treatment options in glomerular disease: 2014 update. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:656–666.
2. Cybulsky AV, Walsh M, Knoll G, et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis: Management of Glomerulonephritis in Adults. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:363–377.
3. Hogan J, Radhakrishnan J. The treatment of minimal change disease in adults. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:702–711.
4. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365:2398–2411.
5. Lee T, Biddle AK, Lionaki S, et al. Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2014;85:1412–1420.
6. van den Brand JA, van Dijk PR, Hofstra JM, et al. Long-term outcomes in idiopathic membranous nephropathy using a restrictive treatment strategy. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:150–158.
7. Zand L, Fervenza FC, Nasr SH, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with autoimmune diseases. *J Nephrol*. 2014;27:165–171.
8. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: a new look at an old entity. *N Engl J Med*. 2012;366:1119–1131.
9. Yu HH, Chiang BL. Diagnosis and classification of IgA nephropathy. *Autoimmun Rev*. 2014;13:556–559.
10. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;368:2402–2414.
11. Hogan J, Appel GB. Update on the treatment of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22:224–230.
12. Hilton R. Human immunodeficiency virus infection and kidney disease. *J R Coll Physicians Edinb*. 2013;43:236–239.

No Brasil

Obter dados sobre a prevalência e a incidência das diversas causas da síndrome nefrótica e da glomerulonefrite aguda é algo bastante difícil e sujeito a imprecisões, uma vez que são doenças silenciosas, diagnosticadas tardiamente, e seu diagnóstico definitivo depende, quase sempre, de uma biópsia renal. Diversos países criaram registros nacionais de biópsia renal como uma forma de mensurar o comportamento dessas doenças ao longo do tempo.

A prevalência da síndrome nefrótica varia de acordo com a faixa etária analisada; mas, de uma forma geral, responde por 30 a 40% das biópsias renais realizadas no mundo. No Brasil o Registro Paulista de Glomerulopatias (RPG) mostra resultados semelhantes, com 41% das biópsias renais realizadas por síndrome nefrótica, seguida por hematúria e/ou proteinúria isoladas, doença renal crônica, síndrome nefrítica-nefrótica, glomerulonefrite rapidamente progressiva e síndrome nefrítica.

Aproximadamente 50% das biópsias renais correspondem a doenças glomerulares primárias, enquanto 34% se referem às doenças glomerulares secundárias e doenças sistêmicas. Entre as glomerulopatias primárias a glomeruloesclerose focal, a glomerulonefrite membranosa e a nefropatia por IgA são as formas mais frequentes. Apesar de as nefropatias diabética e hipertensiva serem as causas mais comuns de doença renal crônica secundária, a nefrite lúpica é a forma de doença glomerular secundária mais comum em pacientes submetidos à biópsia renal.

Dados semelhantes foram observados em outro grande registro brasileiro com mais de 9.600 biópsias renais, onde se destacaram pela ordem a glomeruloesclerose focal (24,6%), seguida por glomerulonefrite membranosa e glomerulonefrite da IgA.

Bibliografia

Malafronte P, et al. Paulista registry of glomerulonephritis: 5-year data report. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21:3098–3105.

Polito MG, et al. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9617 native kidney biopsies. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;25:490–496.

Nefrite tubulointersticial

Eric G. Neilson

Definição

A nefrite intersticial pode ser primária e se iniciar na área tubulointersticial ou surgir como um evento secundário e se disseminar pelos vasos sanguíneos, incluindo os capilares glomerulares. A lesão aos componentes do interstício tubular pode ser fruto da autoimunidade, de uma lesão tóxica ou da exposição a agentes infecciosos ou medicamentos. Em todos os casos, o processo inflamatório possui um componente imunológico, levando à liberação de citocinas nos tecidos, que atraem os linfócitos T e outros monócitos, que acabam por converter as células epiteliais em fibroblastos, que, por sua vez, geram fibrose.

A nefrite tubulointersticial pode ser arbitrariamente dividida em tipos agudo e crônico. A forma aguda da nefrite intersticial frequentemente se inicia de maneira abrupta. Quando os eventos desencadeantes cessam, a nefrite se resolve, e a taxa de filtração glomerular tende a se normalizar, com pouco dano residual, exceto em pacientes com doenças preexistentes. A nefrite intersticial crônica é persistente e, com o tempo, reduz o número de néfrons funcionantes por encapsulá-los e destruí-los por meio de uma fibrose irreversível. A chamada nefropatia tóxica é semelhante a esta forma de nefrite. Algumas vezes, é difícil fazer a distinção entre a lesão crônica e a aguda, já que a destruição total do interstício tubular pode ocorrer em uma questão de semanas.

Epidemiologia

A nefrite intersticial aguda surge inesperadamente em indivíduos previamente saudáveis por diversas causas. Cerca de 1% dos pacientes com hematúria e proteinúriaapresentam nefrite intersticial aguda, e esta doença é observada em 1% a 15% dos estudos necroscópicos. Nas últimas décadas, sua prevalência tem aumentado em indivíduos com mais de 65 anos, provavelmente devido à sua maior exposição a fármacos.[1]

Embora grande parte dos casos de nefrite intersticial aguda seja decorrente do uso de medicamentos,[2] outras causas importantes são as infecções e as doenças autoimunes idiopáticas (Tabela 122-1). As penicilinas semissintéticas (menos a nafcilina e a piperacilina), as cefalosporinas, as sulfas e seus derivados e os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) encabeçam a lista de fármacos desencadeantes. Os AINEs causam tanto a nefrite intersticial aguda quanto a nefropatia crônica por analgésicos. A difteria em crianças (Cap. 299), a legionelose (Cap. 314), a leptospirose (Cap. 323), a histoplasmose (Cap. 332), a tuberculose (Cap. 324) e os vírus de DNA como o citomegalovírus (Cap. 376) e o vírus Epstein-Barr (Cap. 377) são agentes bem conhecidos da nefrite intersticial aguda. A doença da antimembrana basal tubular é uma causa rara de nefrite intersticial autoimune. Embora a sarcoidose e a síndrome da nefrite tubulointersticial e da uveíte (NTIU) possam se manifestar como nefrite intersticial aguda à biópsia, elas frequentemente evoluem para a doença crônica.

Tabela 122-1

Causas de nefrite intersticial aguda

MEDICAMENTOS

Antibióticos

- Penicilinas
- Rifampicina, etambutol
- Sulfa
- Vancomicina
- Ciprofloxacina
- Cefalosporinas
- Eritromicina
- Trimetoprim-sulfametoxazol
- Aciclovir

Medicamentos Anti-inflamatórios não Esteroides

- Seletivos e não seletivos
- Inibidores da ciclo-oxigenase-2

Diuréticos

- Tiazidas
- Furosemida
- Triantereno

Diversos

- Captopril
- Ranitidina
- Omeprazol
- Fenobarbital
- Fenitoína
- Valproato sódico
- Carbamazepina
- Alopurinol
- Interferon
- Interleucina-2
- Ácido transretinoico

INFECÇÕES

Bactérias

- *Legionella*
- *Brucella*
- *Diphtheria*
- *Streptococcus*
- *Staphylococcus*
- *Yersinia*
- *Salmonella*
- *Escherichia coli*
- *Campylobacter*

Vírus

- Vírus Epstein-Barr
- Citomegalovírus
- Vírus Hantaan
- Vírus do herpes simples
- Vírus da hepatite B

Outros

- *Mycoplasma*
- *Rickettsia*
- *Leptospira*
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Schistosoma mekongi*
- *Toxoplasma*
- *Chlamydia*

DOENÇAS AUTOIMUNES

- Doença da membrana basal antitubular
- Síndrome da nefrite e uveíte tubulointersticial
- Doença de Kawasaki

Todas as formas de lesão renal, independentemente da origem, progridem para um estágio terminal renal através de uma fase terminal de nefrite intersticial crônica. Além das glomerulonefrites (Cap. 121), doenças císticas (Cap. 127) e diabetes (Cap. 229), muitas condições renais começam lentamente no tubulointerstício e muitas vezes não são reconhecidas até atingirem estágios avançados, quando a biópsia mostra nefrite intersticial crônica.

A nefrite intersticial crônica primária pode ser causada por processos tóxicos, metabólicos, hematológicos, obstrutivos e infecciosos. A ingestão de seis ou mais comprimidos por dia de acetaminofeno, ácido acetilsalicílico ou AINEs sozinhos ou em conjunto por, no mínimo, 3 anos, coloca os pacientes em risco de nefropatias analgésicas. Um histórico cuidadoso sobre exposição a toxinas ou medicamentos, uma análise de imagens renais prévias e um histórico familiar positivo podem, muitas vezes, apontar para um diagnóstico provável (Tabela 122-2).

Tabela 122-2

Causas de nefrite intersticial crônica

DOENÇAS HEREDITÁRIAS
Mutações mitocondriais
TRANSTORNOS METABÓLICOS
Hipercalcemia, nefrocalcinose
Hiperoxalúria
Hipocalemia
Hiperuricemia
Cistinose
Acidemia metilmalônica
MEDICAMENTOS E TOXINAS
Analgésicos
Cádmio
Chumbo
Botânica alimentar saudável, ervas
Lítio
Ciclosporina, tacrolimo
Cisplatina, metotrexato
Nitrossoureias
DOENÇAS AUTOIMUNES
Rejeição de enxerto renal
Granulomatose com poliangeíte
Nefropatia tubulointersticial relacionada com a imunoglobulina G4
Síndrome de Sjögren
Lúpus eritematoso sistêmico, vasculite
Síndrome da nefrite tubulointersticial e uveíte
Sarcoidose
TRANSTORNOS HEMATOLÓGICOS
Mieloma múltiplo, cadeias leves
Linfoma
Doença falciforme
INFECÇÕES
Pielonefrite complicada
Vírus da imunodeficiência humana (HIV)
Vírus Epstein-Barr
Malacoplaquia
Pielonefrite xantogranulomatosa
NEFROPATIA OBSTRUTIVA
Tumores
Cálculos
Obstrução
Refluxo vesicoureteral
DIVERSOS
Doença vascular relacionada à idade
Hipertensão
Isquemia
Nefropatia de Balkan (endêmica)
Nefrite de radiação

Biopatologia

Fisiopatologia

Independentemente da origem da inflamação renal, os rins não sofrem falência até que a nefrite intersticial, a fibrose ou a atrofia tubular se desenvolvam. A nefrite intersticial é o equivalente patológico da progressão clínica, já que é a via terminal comum do dano tecidual permanente.[3] O grau de redução na taxa de filtração glomerular se correlaciona com o grau de lesão intersticial. O fluxo urinário é impedido pela obstrução tubular. O aumento da resistência vascular causa lesão tubular e fibrose progressivas. Uma redução total na área transversal dos vasos peritubulares aumenta a resistência pós-glomerular para um nível em que a elevação compensatória na pressão hidrostática glomerular não possa restaurar por completo a filtração em níveis normais. O *feedback* tubuloglomerular assume uma importância maior na transição entre a glomerulonefrite aguda e a crônica quando a autorregulação do fluxo sanguíneo renal é rompida pela fibrose tubulointersticial. A perda da autorregulação do *feedback* tubuloglomerular leva à ausência ou à insensibilidade da arteríola aferente. Talvez ainda mais significativo seja o efeito da pressão intersticial na sensibilidade do mecanismo de *feedback*. A atrofia tubular pode prejudicar o gradiente osmótico renal normal pela redução do transporte de cloreto de sódio ao longo do túbulo proximal ou do ramo ascendente espesso da alça de Henle. O resultado é a baixa reabsorção de água do filtrado, com hipostenúria e poliúria. Tal aumento nas quantidades de soluto e água no fluido tubular resulta na diminuição adaptativa do processo de filtração glomerular.

Os alvos antigênicos que desencadeiam o inflamassomo e o sistema imunitário na nefrite intersticial vêm sendo progressivamente descobertos. Os medicamentos agem como haptenos, mimetizando as estruturas endógenas do interstício, alterando a regulação do sistema imunológico, ou funcionando em algumas combinações dessas ocorrências. Bactérias, fungos e vírus podem infectar o rim e desencadear o aparecimento de um infiltrado de células mononucleares ou ativar receptores *toll-like* no epitélio tubular, o que, subsequentemente, guia a resposta imune adaptativa aos eventos no interstício. As doenças autoimunes, como a doença antimembrana basal tubular ou a nefrite intersticial espontânea, permanecem confinadas ao rim, enquanto as doenças sistêmicas se disseminam para este órgão, onde causam nefrite intersticial crônica e persistente.

Embora a resposta imune adaptativa seja similar à que ocorre em outros tecidos, a ativação de linfócitos T é proeminente na nefrite intersticial. Raramente são observados anticorpos (na doença antimembrana basal tubular) e deposição de complexos imunes localizados ao longo da membrana basal tubular (no lúpus

eritematoso sistêmico). Os antígenos apresentados pelas moléculas do complexo principal de histocompatibilidade classe II presentes em macrófagos, células dendríticas e no epitélio tubular adjacente, em conjunto com as moléculas de reconhecimento associadas, ativam os linfócitos T CD4/CD8. O efeito resultante é a liberação de citocinas e proteases, lesionando os néfrons tubulares e as membranas basais, e levando à formação local de fibroblastos na transição entre o epitélio e o mesênquima e à proliferação. O fator transformador de crescimento-β (TGF-β), o fator de crescimento de fibroblastos 2 e o fator de crescimento derivado de plaquetas são particularmente ativos nessa transição. Se a nefrite persistir, a fibrogênese destrói os néfrons e causa atrofia tubular. Em estágios tardios, a reação inflamatória supera os fatores de sobrevivência, e os linfócitos e os fibroblastos desaparecem devido à apoptose ou deixam uma cicatriz fibrótica acelular.[4]

Há tempos que se suspeita que os vírus, incluindo o vírus Epstein-Barr, possam contribuir para a nefrite intersticial crônica idiopática. A malacoplaquia e a pielonefrite granulomatosa provavelmente não constituem defeitos da nefrogênese, mas respostas destrutivas à inflamação bacteriana no interstício. Anomalias focais na estrutura renal podem ser um ninho para infecções associadas a abscessos peritoneais, no psoas ou perinéfricos. As crianças que apresentam refluxo vesicoureteral podem ter episódios repetidos ou recorrentes de pielonefrite, mas não se sabe se o refluxo ou a infecção é mais importante para a progressão da insuficiência renal. Também não há consenso sobre se é a pielonefrite recorrente em si que causa a insuficiência renal crônica em adultos.

Patologia

Ambos os rins costumam estar envolvidos, exceto nos casos de infecção, obstrução ou trauma unilaterais. A reação inflamatória na nefrite intersticial aguda é constituída principalmente por linfócitos T e monócitos, mas neutrófilos, plasmócitos e eosinófilos podem estar presentes. Os linfócitos T são de fenótipo misto, mas há uma preferência distinta por células $CD4^+$. O processo infiltrativo está associado ao edema intersticial, que afasta os túbulos uns dos outros e leva ao aumento de volume dos rins. Pode ocorrer ruptura da membrana basal tubular em casos mais graves, mas depósitos imunes raramente são observados à imunofluorescência.

Na nefrite intersticial crônica, o rim assume uma aparência irregular ou contraída. Os epitélios tubulares se assentam sobre membranas basais tubulares espessadas ou interrompidas e, com frequência, são obliterados por lumens dilatados; os túbulos acabam sendo desfeitos e atrofiam. O termo *crônico* é relativo, já que as alterações fibróticas surgem em 7 a 10 dias de inflamação contínua. Na nefrite intersticial secundária, os glomérulos normais acabam sendo cercados pela fibrose periglomerular e sofrem esclerose segmentar ou global. O espessamento vascular crônico e as alterações glomerulares estão presentes nos estágios avançados da doença. Desse modo, o diagnóstico pode ser difícil de se obter em algumas amostras de biópsia. A esclerose glomerular progressiva também ocorre com o envelhecimento e deve ser considerada durante a interpretação dos achados da biópsia.

Uma terceira categoria patológica, a formação de granulomas, pode ser observada tanto na nefrite intersticial aguda quanto na crônica. Na nefrite intersticial granulomatosa aguda, os granulomas são esparsos e não necróticos, e as células gigantes são raras. Na nefrite intersticial crônica, os granulomas contêm muitas células gigantes e, naquelas causadas pela tuberculose, podem se tornar necróticos. Os medicamentos são causas comuns dessa lesão em sua forma aguda e considera-se que a maioria dos fármacos associados à nefrite intersticial aguda leva à formação de granulomas. Quando muitos granulomas forem encontrados na ausência de exposição a medicamentos, a sarcoidose (Cap. 95), a granulomatose de Wegener com poliangeíte (Cap. 270), a histoplasmose (Cap. 332) e a tuberculose (Cap. 324), dependendo do contexto, devem ser consideradas. Os granulomas renais vistos na granulomatose com poliangeíte são quase sempre acompanhados por alterações patológicas glomerulares e vasculares.

Nefrite intersticial aguda

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes se apresenta com aumento assintomático no nível de creatinina sérica ou um exame de urina anormal, e é importante considerar a nefrite intersticial aguda em qualquer paciente com uma diminuição precipitada inexplicada da função renal.[5] Uma vez que a lesão é frequentemente assintomática, os pacientes já apresentam insuficiência renal significativa quando da apresentação inicial. Os pacientes também podem se apresentar com sintomas não específicos, tais como letargia ou fraqueza, e muitos pacientes têm febre e oligúria devido à lesão renal aguda severa (Cap. 120).

Várias características podem distinguir a nefrite intersticial aguda da necrose tubular aguda (Cap. 120) ou da glomerulonefrite (Cap. 121) (Tabela 122-3). Febre e ocasional dor nos flancos sobre os rins ocorrem na infecção ou na nefrite intersticial aguda induzida por fármacos. A dor lombar, algumas vezes unilateral, é devido à distensão da cápsula renal. Reações alérgicas estão associadas a erupção macopapular, febre e eosinofilia; mas a tríade completa é observada em menos de 33% dos pacientes, e é ainda mais rara quando os AINEs são a causa da nefrite intersticial aguda. Estes sinais e sintomas de reação medicamentosa têm sido codificados e referidos como síndrome DRESS (do inglês, *drug rash, eosinophilia, and systemic symptoms*; Cap. 440), que está associada a nefrite intersticial em cerca de 40% dos pacientes com exposição persistente a certos fármacos.[6]

Tabela 122-3

Manifestações clínicas típicas da nefrite intersticial aguda

Histórico de hipersensibilidade a medicamentos ou infecção recente e uso de antibióticos
Início súbito de febre durando vários dias a semanas
Níveis variáveis de hipertensão
Aumento na creatinina com EF_{Na} >1; nenhuma necrose tubular aguda ou glomerulonefrite aguda
Tamanho renal normal ou aumentado
Hematúria com leve proteinúria (<1 g)
Presença de cilindros leucocitários e leucócitos no exame de urina; raramente eosinófilos

EF_{Na} = excreção fracional de sódio.

A progressão da insuficiência renal na nefrite intersticial aguda ocorre durante dias a semanas, e segue a cinética da resposta imune primária. No entanto, a insuficiência renal pode ser precipitada, especialmente em pacientes reexpostos a um agente prévio. Raramente, a progressão pode ser prolongada, com a taxa de filtração glomerular diminuindo por um período de meses se o diagnóstico não for reconhecido. Esse curso prolongado é mais comum na nefrite intersticial induzida por diuréticos. A nefrite induzida por fármacos se estabelece dias a semanas após o início do tratamento, e um histórico de alergia prévia é raro. O quadro clássico de reação a medicamentos é o paciente febril com um processo infeccioso que se resolve quando submetido à antibioticoterapia, com desenvolvimento de febre recorrente alguns dias mais tarde.

Diagnóstico

O exame de urina é especialmente útil. A hematúria e a proteinúria, leves ou moderadas, são vistas na maioria dos casos de nefrite intersticial, embora a hematúria maciça seja observada com pouca frequência. O sedimento normalmente apresenta leucócitos e hemácias, e cilindros leucocitários são vistos. Por outro lado, os cilindros hemáticos sugerem um diagnóstico glomerular. O achado de eosinófilos na urina apoia o diagnóstico de nefrite intersticial alérgica, mas o valor preditivo positivo é baixo, mesmo com mais de 5% de eosinófilos na urina, e a ausência de eosinofilúria não exclui o diagnóstico de nefrite intersticial aguda.[7]

Um nível de creatinina sérica elevado é geralmente o primeiro resultado laboratorial anormal na lesão renal. A faixa de normalidade da concentração de creatinina sérica vai de 0,6 a 1,3 mg/dL e varia de acordo com a massa muscular, a idade e o sexo do paciente. O reconhecimento precoce da nefrite intersticial aguda requer um alto nível de suspeita clínica, pois o nível de creatinina sérica pode estar apenas levemente elevado até mesmo após os rins terem perdido suas funções.

A magnitude da proteinúria na nefrite intersticial aguda é quase sempre de menos de 3 g/24 horas e é usualmente menor que 1 g/24 horas. A proteinúria de faixa nefrótica não é vista, a menos que haja uma lesão glomerular coexistente, tal como na lesão mínima concorrente, ou após a exposição aos AINEs. Muitos pacientes com nefrite intersticial aguda também apresentam uma excreção fracionada de sódio (EF_{Na}) maior do que 1%, mas ocasionalmente estes indivíduos podem estar oligúricos.

As imagens são de pouco valor diagnóstico. O rim na nefrite intersticial aguda é geralmente normal ou levemente aumentado em tamanho na ecografia ou nas imagens tomográficas. O aumento na ecogenicidade cortical pode se correlacionar com infiltrados intersticiais difusos na biópsia renal. O escaneamento com gálio não é particularmente útil, já que diversos outros processos renais podem levar ao sequestro deste elemento (incluindo a glomerulonefrite por lesão mínima, a necrose cortical e a necrose tubular aguda); além disso, a nefrite intersticial pode ser encontrada à biópsia naqueles com escaneamento normal.

Diagnóstico diferencial

É difícil distinguir entre necrose tubular aguda oligúrica, glomerulonefrite e nefrite intersticial aguda sem o auxílio de biópsia renal. A exposição a fármacos, particularmente antibióticos e AINEs, é responsável pela maioria dos casos de nefrite intersticial aguda, seguida por infecções e doença autoimune. Os defeitos tubulares seletivos e as síndromes tubulares, como a síndrome de Fanconi adquirida proximal ou a acidose tubular distal renal, podem ser usualmente observados na nefrite intersticial subaguda ou crônica, mas não na nefrite intersticial aguda.

Biópsia

Consequentemente, o diagnóstico pode ser estabelecido com certeza somente pela biópsia renal, que confirma e avalia a extensão da inflamação intersticial aguda. A biópsia deve ser realizada em pacientes com insuficiência renal aguda que apresentem sinais e sintomas sugestivos de um processo intersticial e nos quais a insuficiência renal aguda pré-renal e a necrose tubular aguda evidente não podem ser excluídas com base nos achados clínicos (Tabela 122-4). Na nefrite intersticial aguda primária, a biópsia revela células inflamatórias que costumam poupar o glomérulo até os estágios finais da doença (Fig. 122-1A). As lesões que reduzem a função renal costumam ser difusas, mas a lesão intersticial induzida por medicamentos é, com frequência, desigual, iniciando-se profundamente no córtex antes de se disseminar.

Tabela 122-4

Quando considerar uma biópsia renal para diagnosticar nefrite

O cenário, o histórico ou os achados clínicos não dão suporte a um diagnóstico de necrose tubular aguda ou depleção volêmica
O cenário clínico exige um diagnóstico tecidual para determinar o tipo de lesão, a extensão do envolvimento, ou o grau de fibrose
O paciente está estável o suficiente para ser submetido à biópsia e receber medicamentos imunossupressores
O médico acredita que a escolha do tratamento ou a duração do tratamento são parcialmente determinadas pelo tipo de lesão tecidual.

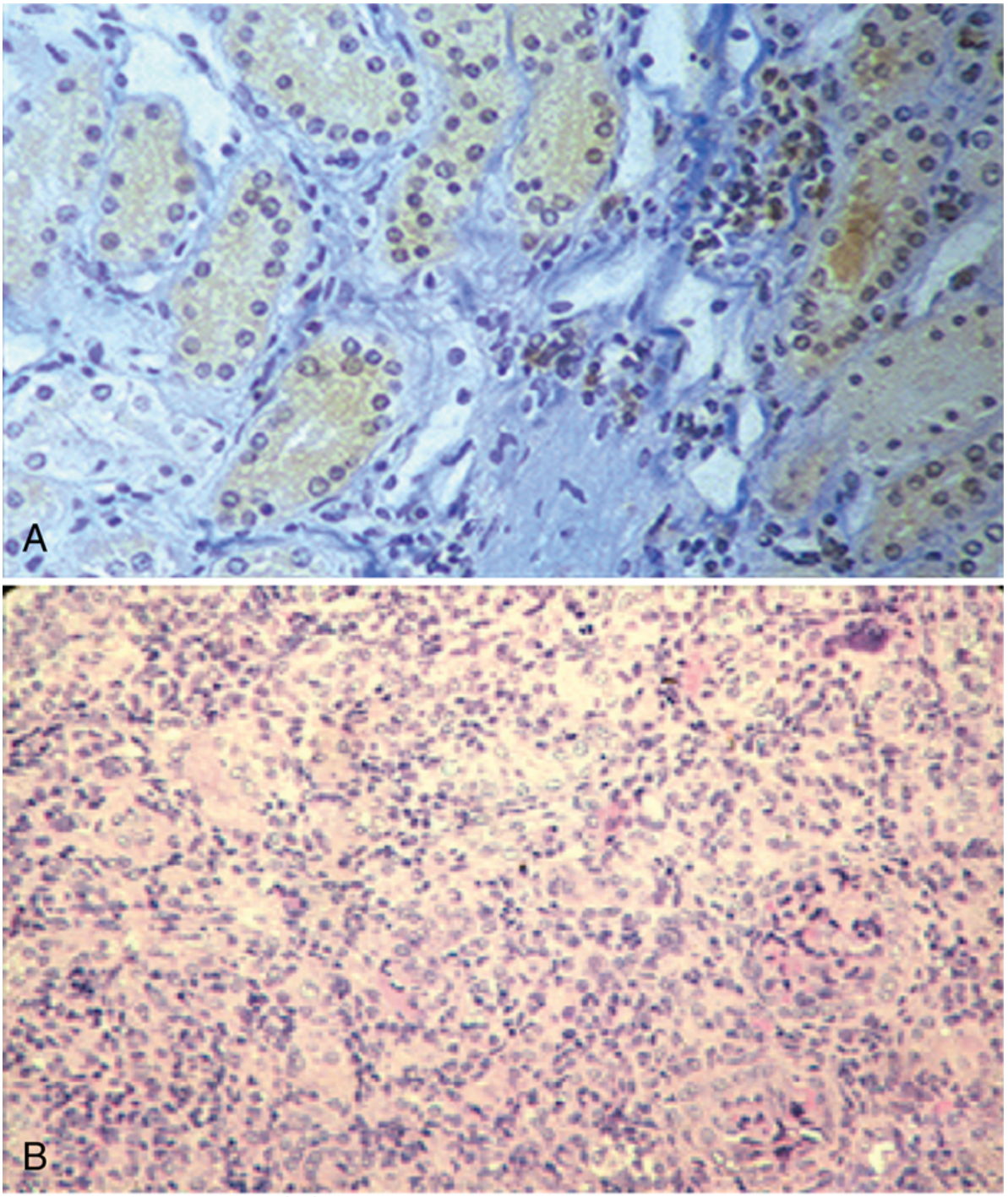

FIGURA 122-1 Nefrite tubulointersticial à biópsia.
A, A nefrite intersticial aguda pode ser mais agressiva quando o interstício está cheio de células mononucleares e células gigantes que destroem quase todos os néfrons tubulares (hematoxilina-eosina). **B,** A nefrite intersticial crônica é um processo mais lento com substancial deposição de colágeno (*cor azul*; tricromo), alterações tubulares e fibroblastos nos espaços intersticiais aumentados por fibrose.

Tratamento

A biópsia é importante para confirmar a nefrite intersticial aguda, pois a fibrose intersticial crônica raramente responde ao tratamento agressivo. A principal intervenção na nefrite intersticial aguda é a remoção do fármaco causador ou o tratamento da infecção. Mudar para derivados diferentes de um medicamento suspeito não é aconselhável. Os esteroides (prednisona em doses de 0,75 a 1 mg/kg por via oral) podem ser tentados por cerca de 1 semana, concomitantemente ou após alguns dias, se a concentração de creatinina sérica não abaixar. Se não ocorrer melhora, a ciclofosfamida (1 a 2 mg/kg/dia VO) pode ser adicionada por várias semanas. Nos pacientes que respondem ao tratamento, a ciclofosfamida pode ser usada em vez dos esteroides, principalmente naqueles indivíduos que apresentam sarcoidose persistente. É importante não continuar mantendo os pacientes com altas doses de imunossupressores sem que haja alguma evidência de benefício, uma vez que a combinação de medicamentos imunossupressores e uremia persistente pode levar a infecções sérias e até mesmo à morte. É melhor reservar esses fármacos para uso com um transplante renal, caso a doença primária não responder.

Prognóstico

O prognóstico da nefrite intersticial aguda é bom se esta for reconhecida precocemente no contexto de fibrose mínima. Em séries observacionais não randomizadas, os pacientes tratados com esteroides tenderam a evoluir ligeiramente melhor.[8] A remoção rápida dos agentes ofensivos ou o tratamento imediato com antibióticos ou medicamentos imunossupressores podem ser renoprotetores.

Nefrite intersticial crônica

Manifestações clínicas

Os pacientes com nefrite intersticial crônica primária normalmente apresentam níveis séricos elevados de creatinina e sinais e sintomas de insuficiência renal, incluindo hematúria, hipostenúria, noctúria, fadiga e náusea. Ao exame de urina, observa-se densidade urinária próxima a 1,010, glicosúria ocasional, proteinúria na faixa não nefrótica (geralmente <1 g/L), eritrócitos, leucócitos e cilindros granulares. Piúria e cultura urinária positiva para bactérias são ocasionalmente vistas, e graus variáveis de acidose metabólica e hiperfosfatemia podem estar presentes. Antes de a taxa de filtração glomerular cair abaixo de 25 a 30 mL/minuto, a acidose tubular é comum. A anemia costuma ser desproporcional ao grau de insuficiência renal e muitos pacientes apresentam hipertensão, geralmente sem edema até estágios avançados da doença. A síndrome de Fanconi adquirida pode ser observada em pacientes com nível sérico de creatinina menor que 2,5 mg/dL nos quadros de exposição a medicamentos, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), intoxicação por chumbo e nefropatia por ervas.

Diagnóstico

A obtenção cuidadosa de um histórico dietético é fundamental. Como com qualquer paciente com evidência de insuficiência renal, a avaliação inclui testes laboratoriais para determinar possíveis causas e gravidade. Esses testes incluem medições da função renal (nível de creatinina sérica e nível de nitrogênio de ureia sanguínea), além dos níveis de eletrólitos séricos, cálcio, fosfato, ácido úrico e albumina. Ao exame de urina, observam-se densidade urinária próxima a 1,010, glicosúria ocasional, proteinúria na faixa não nefrótica (geralmente <1 g/L) com hemácias, leucócitos e cilindros granulares. Dependendo da situação clínica, a busca de causas específicas pode incluir eletroforese de proteínas séricas e urinárias, hemograma e testes sorológicos para doenças autoimunes (p. ex., nível de crioglobulina, anticorpos antinucleares, anticorpo citoplásmico antineutrófilo e níveis de anticorpos de antimembrana basal glomerular [Tabela 272-2]), ou infecção viral, particularmente após o transplante renal (Cap. 131).

Defeitos tubulares seletivos e síndromes tubulares, tais como a síndrome de Fanconi proximal adquirida (bicarbonatúria com uma concentração de dióxido de carbono plasmático [CO_2] <20 mEq/L, aminoacidúria, perda de fosfato, uricosúria e glicosúria) ou acidose tubular renal distal tipo 1 (pH urinário >5,6, concentração de CO_2plasmática <20 mEq/L, com potássio reduzido ou aumentado), podem ser ocasionalmente observados na nefrite intersticial subaguda ou crônica. Os pacientes com síndrome de Fanconi, em particular, apresentam alterações do epitélio tubular proximal que prejudicam de modo variável a função transportadora na área da lesão. Esses defeitos tubulares são observados clássica e ocasionalmente no mieloma de cadeias leves, na cistinose, na síndrome de Lowe, na síndrome NTIU, na cirrose biliar ou após a exposição a determinados fármacos, como o tenofovir ou a ifosfamida. Os pacientes com síndrome de Fanconi rapidamente desenvolvem urina alcalina (pH >7,5) e um aumento da excreção fracionada de bicarbonato urinário quando os níveis de bicarbonato sérico estão aumentados, acima dos 20 mEq/L, devido à sua administração intravenosa.

As imagens da nefropatia analgésica à tomografia são bastante específicas (Fig. 122-2) e mostram diminuição no tamanho total do rim, cicatrizes atróficas e contorno cortical irregular algumas vezes acompanhados por necrose papilar.

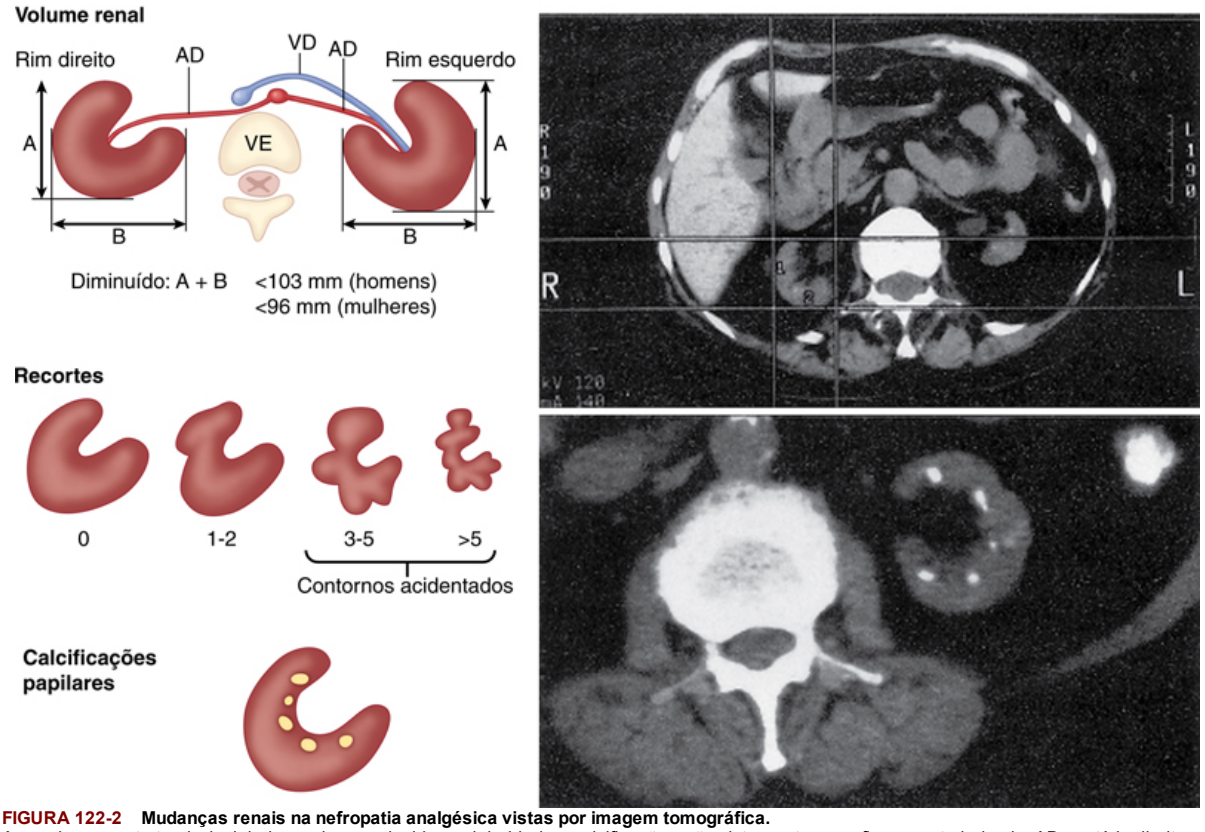

FIGURA 122-2 Mudanças renais na nefropatia analgésica vistas por imagem tomográfica.
As mudanças estruturais, incluindo o volume reduzido, nodularidade e calcificações, são vistas na tomografia computadorizada. AD = artéria direita; VD = veia direita; VE = vértebra espinal. (De Elseviers MM, De Schepper A, Corthouts R, et al. High diagnostic performance of CT scan for analgesic nephropathy in patients with incipient to severe renal failure. *Kidney Int.* 1995;48:1316.)

Na biópsia (Tabela 122-4), a nefrite intersticial crônica é manifestada pelo infiltrado celular, que é eventualmente reposto pela fibrose tubulointersticial (Fig. 122-1B). Os infiltrados linfocitários e os raros neutrófilos são dispersos e menos abundantes do que na nefrite intersticial aguda.

Causas Específicas

Analgésicos

Ácido acetilsalicílico, acetaminofeno e AINEs, isolados ou associados, são uma fonte de metabólitos tóxicos e podem induzir isquemia medular e necrose papilar, algumas vezes com calcificação da papila. A probabilidade de desenvolvimento de nefropatia analgésica pela ingestão de acetominofeno é muito menor do que com outros medicamentos. Os tumores uroepiteliais também ocorrem com maior frequência neste grupo de pacientes.

Nefropatia Ácida Aristolóquica

O ácido aristolóquico foi implicado como a causa da nefropatia de Balkan e na chamada nefropatia por ervas chinesas. Um maior número de pessoas está tomando vitaminas e preparações herbáceas vendidas em lojas de produtos naturais (Cap. 39) e alguns destes compostos contêm plantas que causam nefrite intersticial crônica.[9] Os pacientes que fazem dieta frequentemente tomam estes remédios e são atendidos pela primeira vez quando já apresentam a doença avançada, o que aumenta o risco de doenças uroepiteliais (Cap. 197).

Nefropatia Tubulointersticial Associada ao Vírus da Imunodeficiência Humana

A nefropatia tubulointersticial é responsável por cerca de 25% das lesões renais observadas na biópsia de pacientes infectados pelo HIV. As biópsias mostram duas formas genéricas: uma tubulopatia ou uma nefrite intersticial. Na tubulopatia, a lesão ocorre no túbulo proximal; 80% dos casos estão associados a fármacos, em particular ao tenofovir (Cap. 360), e aproximadamente 30% melhoram com o tempo. Os pacientes com nefrite tubulointersticial apresentam uma infiltração de mononucleares e cargas virais mais persistentes, mas 50% a 60% recuperam-se.[10]

Nefrite Tubulointersticial com Síndrome de Uveíte

Observada em qualquer idade, porém mais frequentemente em mulheres jovens e crianças, a síndrome de NTIU pode ser idiopática, genética ou resultado de uma exposição a fármacos.[11] Pan-uveíte anterior uni ou bilateral (Cap. 423) pode preceder ou suceder a nefrite intersticial que começa agudamente, mas pode persistir como uma lesão renal crônica. Se a função renal não estiver, em grande parte, comprometida, a síndrome de Fanconi concomitante pode sugerir envolvimento tubular proximal. Na ausência de ensaios controlados, o tratamento com doses variáveis de metilprednisolona seguido de prednisona oral pode ser benéfico em alguns pacientes. Diferentes esquemas de imunossupressão adicional ou poupadora de esteroides, como o micofenolato mofetil ou ciclofosfamida, também têm sido usados.

Doença Vascular

Isquemia renal crônica causada por lesão vascular pode levar a nefrite intersticial, nefrosclerose e fibrose, que são as lesões renais clássicas da hipertensão não tratada (Cap. 67). Uma lesão similar é vista no envelhecimento, no diabetes (Cap. 124), na anemia falciforme (Cap. 163) e na nefrite por irradiação (Cap. 20). Essa lesão tubulointersticial causada pelas doenças vasculares é bastante diferente da necrose agressiva vista na vasculite aguda. Em pacientes que estão tomando inibidores da calcineurina, tais como ciclosporina ou tacrolimo, a isquemia renal de vasoconstrição pode causar uma fibrose intersticial que às vezes é difícil de distinguir da rejeição de enxerto crônico (Cap. 131).

Nefrite Tubulointersticial Relacionada com a Imunoglobulina G4

A nefrite tubulointersticial relacionada com a imunoglobulina G4 (IgG4) é uma síndrome sistêmica relativamente recente que se expressa no rim como massas inflamatórias associadas a infiltrados de plasmócitos e de células mononucleares intersticiais. Os pacientes podem apresentar lesões em outros órgãos, como o fígado, o pâncreas, a tireoide e o miocárdio. Eosinofilia e baixos níveis de complemento podem ser observados. Os níveis séricos de IgG4 e de plasmócitos estão aumentados, mas não é claro se os anticorpos IgG4 são um biomarcador ou os agentes causadores. As lesões renais em muitos pacientes respondem drasticamente ao tratamento com corticosteroides.[12] A IgG4 está também associada de forma isolada à nefropatia membranosa (Cap. 121) e à proteinúria nefrótica.

Obstrução

A obstrução urinária significativa (Cap. 123) devido à oclusão de ambos os ureteres causada por tumores vesicais, carcinomas cervicais, doença da valva ureteral ou obstrução da saída da urina da bexiga é causa importante de nefrite intersticial crônica. A obstrução parcial ou completa do trato urinário é acompanhada pelo declínio da filtração glomerular e por diversas anomalias tubulares clássicas, incluindo reabsorção diminuída de solutos, excreção deficiente de H^+ e K^+, e defeito de concentração resistente à vasopressina na medula. Essa oclusão está relacionada à queda da taxa de filtração glomerular causada pela diminuição do fluxo plasmático e da pressão hidráulica associada à liberação de angiotensina II, leucotrienos e óxido nítrico, um processo que leva à infiltração de células mononucleares. Os fatores de crescimento como o TGF-β, liberado pelas células infiltrantes, podem contribuir para a fibrose intersticial e glomerular. A obstrução é mais comum em homens do que em mulheres, e sua detecção é parte da determinação de rotina da insuficiência renal através da análise ultrassonográfica do órgão (Caps. 120 e 123). Praticamente todos os rins obstruídos se tornam infectados se a obstrução não for removida.

Hipercalcemia

A hipercalcemia pode diminuir a filtração glomerular por causar vasoconstrição renal, diminuição no coeficiente glomerular de ultrafiltração, e depleção volêmica resultante do defeito de concentração resistente à vasopressina associado à nefrocalcinose e ao depósito de cálcio ao redor das membranas basais dos túbulos distais e dos ductos coletores. Esa deposição leva à infiltração secundária de células mononucleares e à morte tubular. A nefrocalcinose ocorre nos distúrbios normocalcêmicos em que há maior absorção de cálcio pelo intestino (sarcoidose [Cap. 95], intoxicação por vitamina D [Cap. 245]), em fraturas esqueléticas (neoplasias ou mieloma múltiplo [Cap. 187]) ou na acidose tubular distal renal clássica.

Mieloma

A insuficiência renal crônica do mieloma múltiplo (Cap. 187) é causada por diversos mecanismos que se sobrepõem, o que inclui a nefropatia por cilindros ("rim do mieloma"), a depleção volêmica coexistente, a hipercalcemia (Cap. 245), a nefrocalcinose (Cap. 245) e a nefropatia por ácido úrico.[13] Cilindros proteicos formam-se nos segmentos dilatados e atróficos do néfron distal cercados por um infiltrado intersticial de células gigantes multinucleadas. Os cilindros normalmente contêm tanto a proteína de Tamm-Horsfall quanto a cadeia leve patológica. Estão frequentemente presentes infiltrados intersticiais de plasmócitos e células mononucleares, calcificações no interstício e depósitos amiloides nos vasos e nos glomérulos. As cadeias leves são nefrotóxicas por lesarem diretamente as células tubulares ou por causarem obstrução intrarrenal devido à formação de cilindros. Quando há excesso de produção de cadeias leves, a capacidade reabsortiva do túbulo proximal é superada, o que leva à excreção urinária das cadeias leves como as proteínas de Bence Jones. A pressão intratubular elevada é, em parte, responsável pela diminuição da filtração glomerular na nefropatia experimental por cilindros.

Intoxicação por Chumbo

As análises epidemiológicas confirmam a associação entre o excesso de chumbo (Cap. 22) e a doença renal crônica.[14] Os níveis sanguíneos de chumbo refletem apenas a exposição recente, mas não a crônica, e podem ser normais em pacientes que apresentam quantidade significativa deste metal. O chumbo se deposita preferencialmente no túbulo proximal, e as inclusões nucleares próximas às células deste segmento são características da nefropatia por chumbo.

A ingestão de bebidas alcoólicas clandestinas (como a "Maria Louca"), de alto conteúdo plúmbico, pode ser uma importante indicação do diagnóstico à anamnese. Nos adultos, a nefropatia por chumbo causa nefrite intersticial crônica, fibrose e nefrosclerose. A disfunção tubular proximal pode produzir defeitos tubulares isolados ou a síndrome de Fanconi completa. Os pacientes costumam apresentar gota recorrente, e tanto a hiperuricemia como a hipertensão podem estar presentes. Alguns laboratórios conseguem medir a desidrase do ácido δ-aminolevulênico, que é inibido pelo chumbo. Embora os ensaios de quelação possam confirmar o excesso de chumbo, esses exames são de difícil realização em pacientes com insuficiência renal. As medições fluorescentes com raios X dos estoques esqueléticos *in vivo* de chumbo correlacionam-se bem com os ensaios de quelação realizados com o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e apresentam a vantagem de serem mais rápidas e menos invasivas.

Intoxicação por Cádmio

A nefropatia por cádmio (Cap. 22) é vista em regiões com contaminação por fundições que resultam na exposição prolongada de baixo nível. O cádmio se liga à metalotioneína, formando complexos que sofrem endocitose pelas células. O fígado e o rim são os dois principais órgãos onde o cádmio se acumula. Sua meia-vida no organismo é maior do que 10 anos. Assim como ocorre com os níveis sanguíneos de chumbo, os de cádmio caem após a exposição aguda devido à sua extensa deposição tecidual. Uma vez que o limiar de deposição renal de cádmio é ultrapassado, o elemento em excesso passa a ser excretado na urina. A intoxicação por cádmio leva à disfunção irreversível do túbulo proximal, à hipercalciúria, à nefrolitíase e a uma doença óssea metabólica que provoca dor (chamada no Japão de doença "itai-itai" ["ai-ai", em português]).

Hiperuricemia

A hiperuricemia, especialmente em doenças mieloproliferativas tratadas intensivamente, pode causar insuficiência renal. Muitos pacientes com insuficiência renal crônica têm níveis de ácido úrico sérico maiores que 10 mg/dL, que são atribuíveis à diminuição da filtração glomerular e aos efeitos de diuréticos. No entanto, a maioria dos estudos não demonstrou uma associação independente entre a hiperuricemia e a doença intersticial crônica que não pudesse ser atribuída à hipertensão, à doença vascular, aos cálculos ou ao envelhecimento.

Tratamento

A nefrite intersticial crônica tende a progredir lentamente. Os fatores desencadeantes, como obstrução, infecção, medicamentos ou toxinas, devem, sempre que possível, ser removidos. O tratamento é semelhante ao de outras causas de insuficiência renal crônica. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina ou os bloqueadores do receptor de angiotensina II (Tabela 67-7) são rapidamente usados para diminuir a progressão da doença e têm com meta uma pressão arterial sistólica de 140 mmHg ou menos (Caps. 67 e 130), exceto quando a hipercalemia limita seu uso. O tratamento precoce da acidose com bicarbonato de sódio inicia-se em 600 mg VO três vezes ao dia.[A1] A anemia é tratada com fármacos estimuladores da eritropoiese (p. ex., 0,45 μg/kg de darbepoetina alfa semanalmente para manter a concentração da hemoglobina entre 10 e 12 g/L), a hiperfosfatemia, com ligantes orais e fosfato (Tabela 119-4), e o hiperparatireoidismo, com calcitriol (começando com 0,25 μg/dia), o que pode melhorar o desempenho e proteger contra a perda óssea (Caps. 130 e 131). Não há um papel claro para os medicamentos imunossupressores no tratamento da nefrite intersticial crônica, exceto talvez nos estágios iniciais da sarcoidose (Cap. 95).

Para certas causas específicas da nefrite intersticial crônica, abordagens terapêuticas específicas são recomendadas. Para a nefropatia analgésica, interromper o uso de analgésico pode ajudar a reduzir a progressão. Para a hipercalcemia (Cap. 245), o tratamento é direcionado para a doença primária: redução da concentração de cálcio sérico, quando adequada, e a correção de transtornos acidobásicos.

O tratamento apropriado para a nefropatia por cilindros presumida no mieloma múltiplo inclui a quimioterapia, para melhorar a produção excessiva de cadeias leves (Cap. 187); o tratamento da hipercalcemia (Cap. 245); a alcalinização da urina pela adição de bicarbonato a fluidos hipotônicos; e a não utilização, se possível, de contraste iodado, que pode aumentar a nefrotoxicidade das cadeias leves. Os diuréticos de alça devem ser usados com cautela, principalmente se houver depleção volêmica.

O EDTA é tido como o tratamento de quelação para a intoxicação por chumbo (Cap. 22). O objetivo da quelação é normalizar o exame de mobilização do EDTA. Em alguns pacientes, isto pode atrasar ou reverter a progressão da insuficiência renal.

Prognóstico

O prognóstico para a nefrite intersticial crônica é altamente variável, e depende das condições subjacente e de comorbidade, o que inclui a doença cardiovascular e o diabetes melito, que vêm, com o tempo, se tornando cada vez mais comuns nestes pacientes.

Referência de Grau A

A1. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, et al. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2075–2084.

Referências Gerais

1. Goicoechea M, Rivera F, Lopez-Gomez JM, et al. Increased prevalence of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:112–115.
2. Praga M, Sevillano A, Aunon P, et al. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2014: [Epub ahead of print].
3. Zeisberg M, Neilson EG. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1819–1834.
4. Tampe D, Zeisberg M. A primer on the epigenetics of kidney fibrosis. *Minerva Med*. 2012;103:267–278.
5. Raghavan R, Eknoyan G. Acute interstitial nephritis—a reappraisal and update. *Clin Nephrol*. 2014;82:149–162.
6. Criado PR, Criado RF, Avancini Jde M, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) / drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol*. 2012;87:435–449.
7. Muriithi AK, Nasr SH, Leung N. Utility of urine eosinophils in the diagnosis of acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1857–1862.
8. Raza MN, Hadid M, Keen CE, et al. Acute tubulointerstitial nephritis, treatment with steroid and impact on renal outcomes. *Nephrology (Carlton)*. 2012;17:748–753.
9. Allard T, Wenner T, Greten HJ, et al. Mechanisms of herb-induced nephrotoxicity. *Curr Med Chem*. 2013;20:2812–2819.
10. Zaidan M, Lescure FX, Brocheriou I, et al. Tubulointerstitial nephropathies in HIV-infected patients over the past 15 years: a clinico-pathological study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:930–938.
11. Reddy AK, Hwang YS, Mandelcorn ED, et al. HLA-DR, DQ class II DNA typing in pediatric panuveitis and tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU). *Am J Ophthalmol*. 2014;157:678–686.
12. Cornell LD. IgG4-related kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21:279–288.
13. Sanders PW. Light chain-mediated tubulopathies. *Contrib Nephrol*. 2011;169:262–269.
14. Sabath E, Robles-Osorio ML. Renal health and the environment: heavy metal nephrotoxicity. *Nefrologia*. 2012;32:279–286.

Uropatia obstrutiva

Mark L. Zeidel

Definição

Em um adulto normal, entre 1,5 e 2 L de urina fluem diariamente dos rins em direção à porção final da uretra em um processo que requer o funcionamento apropriado de cada pelve renal, dos ureteres, da bexiga e da uretra. A *uropatia obstrutiva* ocorre quando um defeito estrutural ou funcional no trato urinário bloqueia ou reduz o fluxo de urina. A *nefropatia obstrutiva* ocorre quando a obstrução prejudica a função renal. A maior pressão hidrostática devido à diminuição do fluxo pode causar a dilatação de elementos do trato urinário anteriores à obstrução, *a hidronefrose*. Uma vez que a recuperação da função renal é inversamente relacionada à gravidade e à duração da obstrução, o pronto reconhecimento e o tratamento da uropatia obstrutiva são essenciais para preservar a função renal nessa doença.

Epidemiologia

Embora haja poucos estudos em populações não selecionadas, as necropsias revelaram uma frequência de hidronefrose de 3,1% em todos os indivíduos (2,9% no sexo feminino e 3,3% no masculino). Estudos de necropsia realizados em crianças menores que 16 anos revelam hidronefrose em 2,2% dos meninos e 1,5% das meninas; 80% dos casos de hidronefrose foram observados em crianças com menos de 12 meses de vida. Nos adultos, a hidronefrose ocorre com igual frequência em ambos os sexos naqueles menores de 20 anos; mas, devido à gravidez e ao câncer uterino, é mais comum em mulheres do que em homens entre os 20 e 60 anos. Após os 60 anos, a uropatia obstrutiva é mais comum em homens por causa da doença prostática. A frequência anual de internações por uropatia obstrutiva nos Estados Unidos é de 166 em cada 100.000. A cada ano, os cerca de 2.000 pacientes que iniciam tratamento por doença renal em estágio terminal (DRET) devido a um diagnóstico de uropatia obstrutiva representam, aproximadamente, 2% dos pacientes com DRCT. Entre esses pacientes, 4% são menores de 20 anos, 44% estão entre 20 e 64 anos e os restantes são maiores de 64 anos.

Biopatologia

As contrações rítmicas e coordenadas da pélvis renal "ordenham" a urina da papila renal para a extremidade proximal do ureter. As contrações peristálticas do ureter estão coordenadas com a abertura da junção ureterovesical de modo a progredir a urina para a bexiga. Conforme a bexiga se enche, a distensão é detectada pela sua parede muscular e possivelmente também pelo seu epitélio de revestimento, o urotélio, ativando, assim, reflexos de relaxamento que suprimem a contração da musculatura da parede da bexiga e comprimem o esfíncter uretral para permitir que a bexiga se expanda sem maiores aumentos na pressão intravesical (E-Fig. 123-1; Cap. 26). Quando o enchimento atinge um nível crítico, o reflexo de relaxamento é suprimido e o reflexo urinário é iniciado. A supressão da contração do músculo detrusor termina e o estímulo da contração se inicia enquanto o esfíncter uretral é relaxado, levando ao aumento da pressão necessária para a micção.

A uropatia obstrutiva ocorre como resultado de defeitos funcionais ou mecânicos em todo o trato urinário. As falhas funcionais incluem uma inabilidade da abertura das junções ureteropélvicas ou ureterovesicais, ou um defeito dos reflexos vesicais. Um bloqueio mecânico parcial ou completo do trato urinário em qualquer nível pode levar à obstrução.

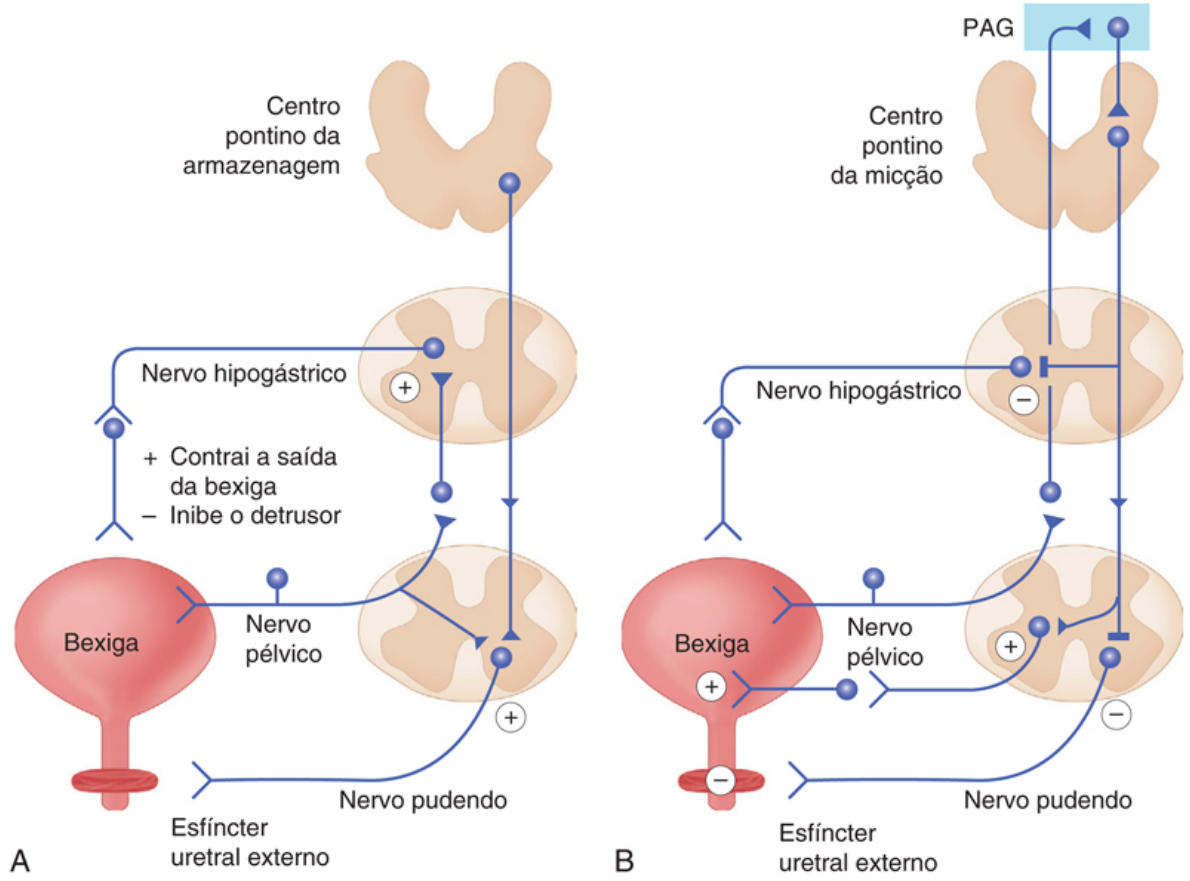

E-FIGURA 123-1 **Circuitos neurais que controlam a continência urinária e micção.**
A, Reflexos mediadores do armazenamento e continência da urina. Conforme a bexiga se enche, a distensão estimula o disparo das vias aferentes vesicais (nervo pélvico), que por sua vez causam o estímulo simpático para a saída da bexiga (nervo hipogástrico na contração do esfíncter interno e inibição da atividade do detrusor) e estimulação do pudendo para o esfíncter uretral externo. Essas respostas ocorrem por vias reflexas espinais que promovem a continência. O centro de armazenamento pontino na região rostral da ponte aumenta o disparo do nervo pudendo aumentando a atividade do esfíncter uretral externo. **B,** Reflexos da micção. Conforme a bexiga se enche, vias aferentes disparam mais intensamente e ativam as vias reflexas espinobulbospinais que passam pelo centro pontino da micção. Esses reflexos estimulam a saída parassimpática para a bexiga e músculo liso uretral (nervo hipogástrico) e inibem o fluxo simpático e pudendo na saída da uretra. A estimulação aferente ascendente a partir da medula espinal pode passar através da substância cinzenta periaquedutal (PAG) antes de atingir a córtex, gerando uma sensação de urgência.

A obstrução funcional ou mecânica pode ocorrer em qualquer ponto do trato urinário, desde a pelve renal e a uretra proximal até o fim da uretra (fimose). Uma vez que o diagnóstico e o tratamento dependem muito da localização da obstrução, essas doenças são mais bem classificadas por este parâmetro e por serem causadas por fatores internos (obstrução intrínseca) ou externos (obstrução extrínseca) ao trato urinário (Tabela 123-1). A obstrução intrínseca pode resultar de causas intraluminais ou intramurais. As causas intraluminais são os cálculos ou o acúmulo de materiais, como coágulos ou papilas esfoliadas na necrose papilar. As causas intramurais podem ser os distúrbios anatômicos (p. ex., estenoses ou tumores) ou funcionais (p. ex., peristaltismo ureteral descoordenado até a abertura da junção ureteropélvica ou ureterovesical). As causas extrínsecas de obstrução estão agrupadas de acordo com o sistema orgânico por ela responsável.

Tabela 123-1

Causas da obstrução do trato urinário

INTRARRENAIS

- Nefropatia de ácido úrico
- Precipitados de sulfonamida
- Aciclovir, precipitados de indinavir
- Mieloma múltiplo

URETERAIS

Intrínsecas

- Intraluminal
  - Nefrolitíase
  - Necrose papilar
  - Coágulos sanguíneos
  - Bolas de fungo
- Intramurais
  - Disfunção da junção ureteropélvica
  - Disfunção da junção ureterovesical
  - Válvula ureteral, pólipo ou tumor
  - Estreitamento ureteral
    - Esquistossomose
    - Tuberculose
    - Cicatriz por instrumentação
    - Medicamentos (p. ex., anti-inflamatórios não esteroides)

Extrínsecas

- Sistema vascular
  - Aneurisma: aorta abdominal ou vasos ilíacos
  - Vasos aberrantes: junção ureteropélvica
  - Venoso: uretra retrocava
- Trato gastrointestinal
  - Doença de Crohn
  - Diverticulite
  - Abscesso do apêndice
  - Câncer de cólon
  - Tumor pancreático, abscesso ou cisto
- Sistema reprodutor
  - Útero: gravidez, prolapso, tumor, endometriose
  - Ovário: abscesso, tumor, remanescentes ovarianos
  - Cisto do ducto de Gartner, abscesso tubo-ovariano
- Doença retroperitoneal
  - Fibrose retroperitoneal: radiação, medicamentos, idiopática
  - Inflamatória: tuberculose, sarcoidose
  - Hematoma
  - Tumor primário (p. ex., linfoma, sarcoma)
  - Tumor metastático (p. ex., cervical, ovariano, bexiga, cólon)
  - Linfocele
  - Lipomatose pélvica

BEXIGA

- Bexiga neurogênica
  - Diabetes melito
  - Defeito da medula espinal
  - Trauma
  - Esclerose múltipla
  - Acidente vascular cerebral
  - Doença de Parkinson
  - Anestesia espinal
  - Anticolinérgicos
- Disfunção do pescoço da bexiga
- Cálculo na bexiga
- Câncer da bexiga

URETRA

- Estreitamento uretral
- Hipertrofia de próstata ou câncer
- Obstrução de instrumentação

Patologia e Fisiopatologia

A obstrução aguda do fluxo urinário do néfron altera reversamente o fluxo sanguíneo renal, a filtração glomerular e a função tubular. A obstrução unilateral aguda pode causar um transtorno clínico sistêmico mínimo, uma vez que, na ausência de outra doença, o rim contralateral compensa a perda de função do rim acometido. A uropatia obstrutiva é mais frequentemente parcial e de duração prolongada; essa obstrução crônica leva à fibrose e a danos permanentes.

Dada a facilidade do estudo em modelos animais, a fisiopatologia da obstrução completa aguda é mais bem compreendida do que a obstrução parcial. Na completa aguda, a filtração glomerular cessa e o transporte tubular diminui muito. Imediatamente após o início de uma obstrução ureteral completa, o bloqueio do fluxo urinário aumenta a pressão intraluminal tubular, que é transmitida de volta aos glomérulos. A filtração glomerular é mantida pela dilatação inicial da arteríola aferente. Porém, a produção local dos potentes vasoconstritores angiotensina II e tromboxano A_2 logo diminui o fluxo sanguíneo renal, a pressão e a taxa de filtração glomerular (TFG). A angiotensina e o tromboxano também contraem as células mesangiais glomerulares, reduzindo a área de superfície do leito capilar glomerular disponível à filtração. Ao mesmo tempo, os níveis das prostaglandinas E_2 e I_2 aumentam, diminuindo o nível de vasoconstrição.

A obstrução também danifica a capacidade dos túbulos renais (inclusive do túbulo proximal, do ramo ascendente espesso da alça de Henle, e dos ductos coletores corticais e medulares) de absorverem sódio, secretarem potássio e ácido, e concentrarem ou diluírem a urina. A redução do transporte tubular resulta na liberação local de mediadores, como a prostaglandina E_2, que inibe o transporte, o acúmulo local de macrófagos e a síntese de mediadores inflamatórios, assim como os mecanismos intrínsecos às células epiteliais tubulares. Quando o fluxo de urina é interrompido ou muito diminuído, o decréscimo do aporte de solutos às células tubulares reduz a taxa de entrada apical de sódio, o que leva à diminuição da síntese e da disponibilidade para a membrana plasmática de proteínas transportadoras cruciais, como a Na^+, K^+-ATPase, e das vias apicais de entrada de sódio, como o canal de sódio e o cotransportador Na/K/Cl. Conforme a obstrução se prolonga, ocorrem fibrose renal e danos permanentes. Além da atenuação da reabsorção de sais, a redução da reabsorção de soluto na porção ascendente espessa leva à perda de altas concentrações de soluto no interstício medular. A obstrução também reduz muito a síntese e o tráfego transmembrana de aquaporinas, especialmente a aquaporina 2. O impacto combinado da ausência de acúmulo medular de soluto com a redução da atividade da aquaporina leva à inabilidade de concentração e diluição da urina.

Durante a completa obstrução bilateral, a perda da função renal leva ao acúmulo de sal, água e toxinas urêmicas, à acidose e à hipercalemia. O acúmulo de sal e água eleva os níveis dos hormônios que causam a perda de sal, como o peptídeo natriurético atrial, as cininas e as prostaglandinas, e reduz os níveis de concentração dos hormônios retentores de sal, como a angiotensina II, as catecolaminas e a aldosterona. Se os rins não são severamente danificados pela obstrução, essas alterações hormonais atuam de forma sinérgica com o estado pós-obstrutivo dos rins, aumentando a filtração glomerular e reduzindo a reabsorção tubular de sal depois de a obstrução ser liberada.

A uropatia obstrutiva diminui muito a habilidade dos segmentos distais dos néfrons de secreção de potássio e ácidos, levando à hipercalemia (Cap. 117) e à acidose metabólica sem hiato aniônico (*anion gap*) (Cap. 118). Com a acidemia, as deficiências de acidificação da urina podem ser reveladas pelo alto pH urinário (>5,5) nos quadros de acidose e pela positividade do hiato aniônico urinário (concentrações urinárias de sódio e potássio maiores do que as de cloreto), que é indicativa da não excreção de amônio na urina. Em pacientes idosos, principalmente naqueles com azotemia, a obstrução parcial crônica está associada ao hipoaldosteronismo hiporreninêmico. Nessa doença, a hipercalemia e a acidose metabólica sem hiato aniônico resultam da combinação de produção de aldosterona inadequada aos níveis de potássio e ao pH sanguíneo e de uma resposta tubular à aldosterona inapropriada secundária à disfunção tubular.

A obstrução uretral crônica parcial, como a causada pela hipertrofia prostática nos homens, pode levar à dilatação e ao remodelamento da bexiga. Sob circunstâncias normais, conforme a bexiga se enche, os receptores de alongamento na parede da bexiga, e possivelmente no epitélio, sentem a repleção. A sinalização através de aferentes aos centros do tronco cerebral transmitem impulsos eferentes para inibir a contração da parede da bexiga, permitindo que ela se encha com um aumento modesto na pressão hidrostática (E-Fig. 123-1). Esses reflexos do enchimento vesical contraem o esfíncter interno do ureter e permitem a manutenção da continência sem que seja necessário contrair voluntariamente o esfíncter externo. Porém, conforme a bexiga se enche, volumes de 200 a 300 mL nas mulheres e de 300 a 400 mL nos homens ativam outros receptores de distensão, estimulando os centros de micção no tronco cerebral (E-Fig. 123-1). Os eferentes desses centros aumentam a contração reflexa da musculatura da bexiga, relaxam o esfíncter interno e alertam o córtex, indicando a necessidade da micção. Conforme a bexiga se enche mais, o reflexo de micção se torna mais forte, a necessidade de micção se torna desconfortável e urgente, e a bexiga começa a se contrair contra o esfíncter externo voluntário, fazendo com que a manutenção da continência seja difícil.

Com a obstrução uretral crônica, a micção requer maior pressão de contração, resultando na hipertrofia do músculo vesical. A bexiga não se esvazia completamente, e os volumes residuais aumentam. Inicialmente, a urina retida devido ao esvaziamento incompleto diminui a capacidade volumétrica da bexiga entre micções, resultando, assim, no aumento da frequência e noctúria. Com o tempo, a remodelagem da bexiga e as mudanças nos reflexos autonômicos resultam em retardo da transição da acomodação vesical ao reflexo de micção, que pode ocorrer mesmo quando os volumes que preenchem a bexiga são cada vez maiores. Quando o reflexo de micção é subitamente ativado em pacientes cujas bexigas estão dilatadas, há urgência, gotejamento e franca incontinência. Algumas dessas mesmas características são observadas em mulheres com distúrbios do assoalho pélvico, que impedem a função vesical normal. A remodelagem da parede da bexiga e as pressões elevadas de micção podem aumentar a pressão na uretra e resultar em mudanças fisiológicas de obstrução crônica, incluindo a diminuição da habilidade de acidificar e concentrar a urina, além da redução de filtração glomerular.

A resposta renal à liberação da obstrução depende de muitos fatores, tais como a uni ou bilateralidade da obstrução, assim como sua extensão e duração. A liberação da obstrução aguda unilateral leva à gradual reversão da vasoconstrição renal e à rápida recuperação da taxa de filtração glomerular. Uma vez que os mecanismos de transporte tubular ainda possam estar inibidos, a perda de sal pós-obstrutiva e a inabilidade de secreção de ácido e potássio e de concentração ou diluição da urina persistem e podem levar à produção de uma alta quantidade de urina isostenúrica (urina de tonicidade similar à do plasma) pelo rim afetado. No entanto, o rim contralateral normal compensa essas anomalias no transporte tubular. A liberação da obstrução bilateral aguda pode levar a altos volumes de micção e grande perda de sal.

Manifestações clínicas

Os sintomas da uropatia obstrutiva dependem da localização, da extensão (parcial ou completa), da duração (aguda ou crônica) da obstrução e do envolvimento (uni ou bilateral) (Tabela 123-2). Os pacientes com obstrução grave podem ser assintomáticos, principalmente se a obstrução se desenvolveu gradualmente.

Tabela 123-2

Manifestações clínicas e achados laboratoriais na obstrução do trato urinário

Nenhum sintoma (hidronefrose crônica)
Dor intermitente (hidronefrose crônica)
Níveis elevados de nitrogênio de ureia sanguínea e creatinina sérica sem outros sintomas (hidronefrose crônica)
Cólica renal (geralmente causada por cálculos no ureter ou necrose papilar)
Alterações na saída urinária
Anúria ou oligúria (insuficiência renal aguda)
Poliúria (obstrução incompleta ou parcial)
Produção urinária flutuante
Hematúria
Massas palpáveis
Flanco (rim hidronefrótico, geralmente em crianças)
Suprapúbico (bexiga distendida)
Hipertensão
Dependente de volume (geralmente causada por obstrução bilateral crônica)
Dependente de renina (geralmente causada por obstrução unilateral aguda)
Infecções do trato urinário repetidas ou infecção refratária ao tratamento
Acidose hipercalêmica e hiperclorêmica (geralmente causada por secreção tubular defeituosa de hidrogênio e potássio)
Hipernatremia (vista em crianças com obstrução parcial e poliúria)
Policitemia (produção renal aumentada de eritropoietina)
Sintomas do trato urinário inferior: hesitação, urgência, incontinência, gotejamento pós-micção, diminuição da força e calibre do jato urinário, noctúria

Sintomas

Em pacientes com obstrução, a distensão vesical aguda causada pela inabilidade de relaxar o esfíncter uretral (p. ex., após cirurgias) é responsável por dor aguda. Pelo contrário, em uma situação de obstrução uretral gradual, como pode ocorrer na hipertrofia prostática (Cap. 129), a bexiga pode ser capaz de suportar grandes volumes sem causar dor significativa.

A cólica renal causada pela distensão abrupta do ureter é uma manifestação comum da passagem de um cálculo renal (Cap. 126) com ou sem obstrução ureteral aguda. A cólica renal é uma dor forte e penetrante localizada nos flancos (quando as pedras estão no terço superior do ureter) ou que se irradia para a virilha ou as estruturas pélvicas (quando as pedras estão localizadas nos dois terços inferiores do ureter).

Os pacientes com obstrução parcial crônica podem não apresentar sintomas ou ter dor intermitente. A obstrução ureteral parcial crônica pode causar dor intermitente nos flancos. A dor abdominal que se irradia aos flancos durante a micção pode indicar refluxo vesicuoureteral. O aumento do volume urinário com a administração de

fluidos ou diuréticos pode aumentar a dor em pacientes com obstrução parcial pela distensão da parede ureteral.

Nos pacientes com obstrução ureteral completa bilateral, obstrução completa ao fluxo urinário abaixo da bexiga ou obstrução completa de um rim único funcional, ocorrem anúria e lesão renal aguda. Os pacientes com obstrução parcial podem apresentar volumes de micção normais ou poliúria. Em alguns casos, a obstrução parcial previne a concentração urinária, levando a poliúria, aumento da sede e, às vezes, hipernatremia. Embora pouco comum, um histórico de oligoanúria alternada com poliúria ou o aparecimento súbito da anúria sugerem fortemente uropatia obstrutiva.

A obstrução completa bilateral ou de um único rim funcional pode causar sinais, sintomas e evidências laboratoriais de lesão renal aguda (Cap. 120) com sobrecarga volumétrica, hipertensão e distúrbios metabólicos. Por outro lado, a obstrução unilateral com o rim contralateral funcional geralmente não leva a manifestações de lesão renal, pois o rim funcional pode compensar em grande parte a falência do transporte tubular do órgão obstruído. Se a obstrução afetar ambos os rins, os pacientes podem apresentar sintomas de disfunção renal, o que inclui noctúria e poliúria, derivadas da falência de concentração urinária, e níveis elevados de potássio, fosfato, creatinina e ureia (Cap. 120).

Dada a complexidade dos fenômenos de enchimento e esvaziamento da bexiga, uma variedade de distúrbios desses processos pode levar a angustiantes sintomas do trato urinário inferior, como incontinência (Cap. 26), urgência, polaciúria e disúria. Essas alterações, que incluem cistite intersticial e sintomas uretrais, estão presentes com gravidade variável em 20% a 40% dos adultos com mais de 50 anos.

Sintomas como a redução da força e do calibre do jato urinário, polaciúria, hesitação, incontinência, noctúria, gotejamento pós-miccional e urgência surgem, muitas vezes, após obstrução uretral. A bexiga neurogênica pode alterar a micção e resultar em polaciúria, urgência e incontinência. A incontinência (Cap. 26) pode ocorrer devido à sensação inadequada de plenitude vesical ou à incapacidade de esvaziar adequadamente, que origina repleção excessiva e esvaziamento reflexo (incontinência por transbordamento).

Exame Físico

Em pacientes acometidos pela obstrução ureteral aguda, o exame físico pode ser normal ou revelar sensibilidade nos flancos, a qual pode indicar obstrução ou pielonefrite (Cap. 284). A cólica renal pode causar distensão abdominal e evidência de redução do peristaltismo com a diminuição dos sons intestinais. Rins aumentados pela hidronefrose crônica podem ser palpáveis ao exame abdominal ou mostrar sensibilidade no ângulo costovertebral e rigidez nos flancos. Nos pacientes que apresentam obstrução aguda abaixo da bexiga, a distensão aguda do órgão pode ser detectável como uma massa suprapúbica e a bexiga pode estar sensível. Nos casos de distensão vesical, o exame retal em homens pode revelar o aumento da próstata, enquanto o exame pélvico em mulheres pode revelar massas pélvicas. A uropatia obstrutiva pode causar hipertensão devido à retenção de sal e água. O exame das vias sensoriais e dos reflexos dos nervos sacrais pode mostrar causas neurológicas para a retenção de urina.

Achados Laboratoriais

Os pacientes com obstrução podem apresentar hematúria grave, principalmente nos quadros em que há cálculos ureterais, que, quando se movimentam, podem lesar o epitélio ureteral (urotélio), causando sangramentos. O exame microscópico da urina revela hemácias redondas e regulares; isso é diferente das hemácias dismórficas características da hematúria da doença glomerular, na qual as hemácias atravessam o glomérulo e permanecem nos túbulos por um longo período. A hematúria grave de qualquer causa pode levar ao aparecimento de coágulos, que também podem causar obstrução.

Uma infecção do trato urinário em homens jovens ou infecções urinárias repetidas em mulheres, sem causa aparente, sugerem uma lesão estrutural no trato urinário (Cap. 128) e costumam estar associadas à obstrução completa ou parcial. A infecção ocorre mais comumente em pacientes com processos obstrutivos na bexiga ou na uretra, provavelmente devido a falhas nas defesas naturais contra o acesso bacteriano ao urotélio vesical. O achado de microrganismos pouco comuns (p. ex., espécies de *Pseudomonas* ou *Proteus*) em pacientes que não sofreram intervenções cirúrgicas sugere novamente deficiências nos mecanismos naturais de defesa e possível obstrução.

Dependendo da extensão e da duração da obstrução, a uropatia obstrutiva pode prejudicar a função renal. Hipercalemia e acidose não aniônica, devido à acidose tubular renal distal (Cap. 118), geralmente se desenvolvem. A obstrução crônica e mais completa pode levar a dano renal permanente e à DRET. Qualquer paciente sem histórico prévio de doença renal que possua uma disfunção renal significativa deve ser examinado à procura de uma uropatia obstrutiva, principalmente se o sedimento urinário estiver pouco alterado (Cap. 120). Além disso, a obstrução deve ser considerada uma causa potencial da deterioração acelerada da função renal nos pacientes com doença renal subjacente. Em alguns rins obstruídos, a vasoconstrição pode reduzir o fluxo de sangue cortical e a tensão de oxigênio, levando a um aumento da produção de eritropoietina e policitemia, que são revertidas com a correção da obstrução.

Diagnóstico

Uma vez que a uropatia obstrutiva pode ser assintomática ou se manifestar em muitas formas diferentes, o diagnóstico pode não ser aparente. No entanto, o diagnóstico precoce (Tabela 123-3) e o tratamento imediato reduzem a extensão de dano renal em longo prazo.

Tabela 123-3

Testes diagnósticos para a uropatia obstrutiva

OBSTRUÇÃO DO TRATO URINÁRIO SUPERIOR
Sonografia (ultrassom)
Radiografias simples do abdome (RUB)
Pielografia intravenosa ou excretória
Pielografia retrógrada
Renografia isotópica
Tomografia computadorizada
Imagem por ressonância magnética
Estudos de pressão de fluxo (teste de Whitaker)
OBSTRUÇÃO DO TRATO URINÁRIO INFERIOR
Tomografia computadorizada
Imagem por ressonância magnética
Cistoscopia
Cistouretrografia de micção
Uretrografia retrógrada
Testes urodinâmicos
Cistometrografia
Eletromiografia
Perfil de pressão uretral

De Klahr S. Obstructive uropathy. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, eds. *The Principles and Practice of Nephrology*. Toronto: BC Decker; 1991:432-441.

RUB = rins, uretra, bexiga.

Idade, sexo e condições concomitantes muitas vezes ajudam a identificar a causa da obstrução. Em crianças, as causas congênitas de obstrução na junção ureteropélvica ou ureterovesical são as principais causas de DRET. Nas mulheres adultas, as complicações da gravidez ou os tumores do sistema reprodutor, como o câncer cervical ou uterino, podem causar obstrução devido à compressão da uretra ou da junção ureterovesical. A obstrução infravesical explica menos de 50% dos sintomas do trato urinário inferior nos homens. Nos homens idosos, a hipertrofia (Cap. 129) ou o câncer prostático (Cap. 201) costumam causar obstrução uretral.[1]

No ambiente ambulatorial, um histórico de cólica renal, dor nos flancos ou hematúria pode sugerir uma doença causada por cálculos que leva à obstrução ureteral. Alterações no volume ou na frequência de micção, incluindo anúria, poliúria ou oligoanúria alternada com poliúria, podem sugerir a obstrução. A disfunção vesical é

sugerida pelos sintomas de frequência, urgência e noctúria. Além disso, um histórico de doenças que predispõem à uropatia obstrutiva, como a anemia falciforme (Cap. 163) ou a ingestão crônica de altas quantidades de analgésicos (necrose papilar; Cap. 125), cálculos prévios (Cap. 126) ou câncer abdominal (que pode levar à obstrução ureteral), deve levar à suspeita de obstrução. Por fim, a presença de um único rim funcional pode levantar a possibilidade de obstrução unilateral que possa estar causando azotemia. No ambiente hospitalar, o monitoramento do padrão de eliminação da urina pode revelar oligoanúria ou poliúria.

Estudos Laboratoriais

A avaliação laboratorial inicial inclui uma análise meticulosa do exame de urina e do perfil bioquímico-padrão. A urina pode apresentar hematúria nos casos de cálculos, bacteriúria e granulócitos numerosos, caso haja obstrução e infecção; ou um pH urinário maior que 7,5, nos casos de infecção crônica por organismos conversores de ureia. A bioquímica sérica pode revelar hipercalemia, acidose e, mais raramente, hipernatremia. A avaliação da bioquímica urinária correspondente pode revelar um pH maior que 5,5, ausência de um hiato aniônico negativo (ver anteriormente) e isostenúria. O sedimento urinário pode conter evidências de cristais (de ácido úrico ou oxalato de cálcio), sugestivos de doença causada por cálculos. Além disso, as mensurações laboratoriais devem incluir as concentrações sanguíneas de ureia e creatinina para determinar a adequação da filtração glomerular.

Exames diagnósticos

Quando há suspeita de uropatia obstrutiva, a ultrassonografia é a melhor modalidade de exame por ser altamente sensível, segura, barata e não expor o paciente a materiais de contraste ou radiações ionizantes. Dada sua segurança e seu baixo custo, a ultrassonografia costuma ser usada em pacientes com lesão renal aguda para "descartar" a obstrução, embora a ecografia realizada na ausência de suspeita clínica de obstrução raras vezes encontre uma nefropatia obstrutiva clinicamente significativa.[2] O ultrassom pode revelar a dilatação dos cálices, da pelve renal e, às vezes, do ureter proximal (Fig. 123-1). Também é o exame preferido para diagnosticar um cálculo renal (Fig. 126-2, Cap. 126). Em pacientes com cálculos, a medição do índice de resistência renal através da ecografia bilateral com estudo Doppler em cores poder ajudar a prever quais os pacientes que irão progredir para dilatação ureteral e obstrução.[3] Os achados falso-positivos (dilatação na ausência de obstrução) ocorrem em pacientes portadores de anomalias congênitas, durante a diurese, e em muitos pacientes com derivação urinária ileal. Os achados falso-negativos ocorrem quando a pelve e os cálices não se dilatam apesar da obstrução, como pode ser observado na fibrose retroperitoneal ou na depleção volêmica. Nessas situações, a realização adicional de um estudo ecográfico com Doppler em cores pode, por vezes, detectar a obstrução e suas causas.[4] Devido à possibilidade de resultados falso-negativos no ultrassom, recomenda-se usar a tomografia computadorizada (TC) quando o quadro clínico for fortemente sugestivo de obstrução e os achados ao ultrassom forem negativos. A TC pode definir a localização anatômica da obstrução em pacientes com hidronefrose ao ultrassom, ou identificar a obstrução em pacientes com resultados negativos ao ultrassom. Nos casos de câncer ou de outras lesões estruturais que obstruem os ureteres ou invadem a bexiga, a tomografia computadorizada pode ajudar a identificar a causa da obstrução. A TC, ou em alguns centros a ressonância magnética (RM), é o método ideal para o diagnóstico da fibrose retroperitoneal (Fig. 123-2), uma condição rara que pode causar obstrução ureteral parcial ou total bilateral.

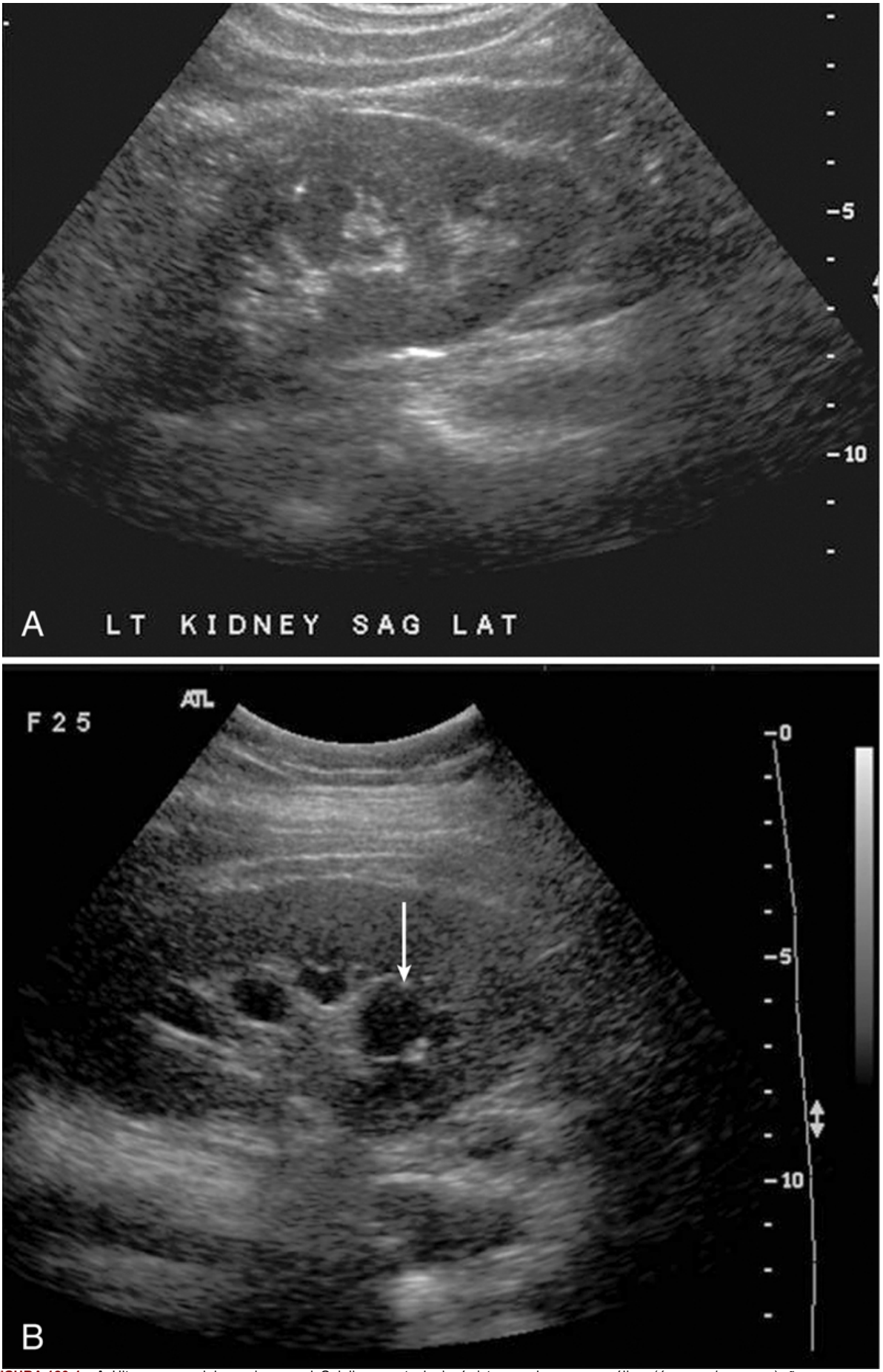

FIGURA 123-1 **A,** Ultrassom renal de um rim normal. O delineamento do rim é visto com clareza, e os cálices (*áreas mais escuras*) são pequenos e meio indistintos. **B,** Ultrassom renal de um rim obstruído. A *seta* aponta diretamente para o cálice renal dilatado. Outros cálices dilatados são vistos como áreas escuras, grandes e arredondadas adjacentes ao cálice apontado pela *seta*. Para orientação, o final da cauda da *seta* está sobre a margem do córtex renal. (Cortesia de Jonathan Kruskal, MD, PhD.)

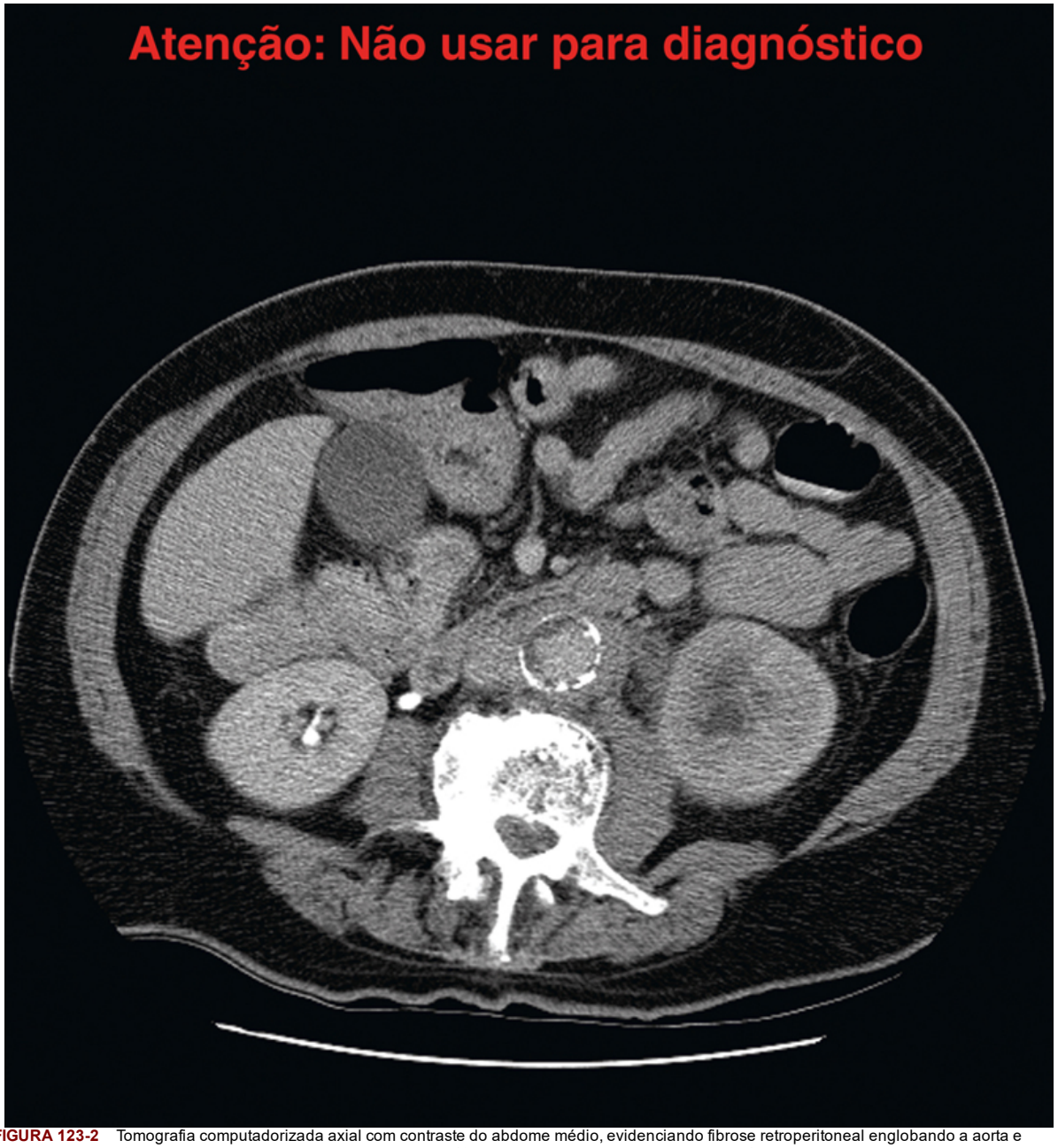

FIGURA 123-2 Tomografia computadorizada axial com contraste do abdome médio, evidenciando fibrose retroperitoneal englobando a aorta e causando hidronefrose à esquerda, devido a obstrução ureteral. (Cortesia de Jonathan Kruskal, MD, P hD.)

As imagens de ressonância magnética com difusão podem detectar de maneira não invasiva as mudanças na perfusão renal e na densidade do tecido que ocorrem durante a obstrução ureteral aguda, e a RM é altamente sensível para a detecção de uma uropatia obstrutiva suspeitada.[5] No entanto, o uso da RM é limitado pelo risco de fibrose sistêmica nefrogênica em pacientes azotêmicos, especialmente se a taxa de filtração glomerular estiver abaixo de 30 mL/min. O diagnóstico definitivo da localização da obstrução pode ser obtido pela pielografia retrógrada, em que o material de contraste é injetado diretamente nos ureteres por meio de cateteres inseridos na uretra e na bexiga; ou pela pielografia anterógrada, em que o contraste é injetado na pelve renal através de um cateter percutâneo. A pielografia retrógrada é realizada quando a obstrução foi diagnosticada ou for fortemente sugerida. Esse procedimento localiza com precisão o local da obstrução e guia o urologista na inserção de *stents* para liberar a obstrução.

Quando a disfunção vesical ou as lesões na bexiga forem identificadas, as cistografias retrógradas podem definir a anatomia do órgão. Além disso, a cistometrografia com exame urodinâmico pode definir a força da função detrusora, determinar a coordenação entre as ações do músculo e do esfíncter (a falta de coordenação é chamada de *dissinergia*), e definir a extensão em que a pressão intravesical é elevada e está causando a obstrução ao fluxo urinário (Cap. 26).

Diagnóstico diferencial

Uma vez que a uropatia obstrutiva pode ter manifestações sutis que mimetizam diversas outras doenças, o diagnóstico diferencial depende dos sinais e sintomas clínicos iniciais. Embora sugestivas de uropatia obstrutiva, a anúria e a lesão renal aguda (Cap. 120) podem ser decorrentes de doenças intrarrenais, como a glomerulonefrite e a necrose tubular aguda. Os pacientes com poliúria, hipernatremia e urina diluída podem ter diabetes insípido nefrogênico ou central (Cap. 225). A uropatia obstrutiva é uma causa rara de diabetes insípido nefrogênico. Os pacientes com acidose metabólica hipercalêmica e hiperclorêmica podem ter hipoaldosteronismo hiporreninêmico, que também está associado à obstrução crônica leve ou a outras doenças tubulares (Cap. 122). A cólica renal pode ser confundida com a dor abdominal secundária a doenças dos tratos gastrointestinal e reprodutor, como apendicite (Cap. 142) ou cistos ovarianos, principalmente quando a cólica está associada a náusea, vômito e diaforese.

Em alguns pacientes, a causa da perturbação por sintomas do trato urinário inferior pode ser difícil de determinar. Os homens devem ser avaliados para doença prostática (Cap. 129), e tanto os homens quanto as mulheres devem ser avaliados em relação à função vesical (Cap. 26).[6]

Tratamento

Uma vez que a nefropatia obstrutiva tenha sido identificada, o tratamento será focado na rápida restauração do fluxo urinário normal, no tratamento de qualquer infecção concomitante e no manejo das complicações pós-obstrutivas. O grau em que a função renal se recupera depende de diversos fatores, incluindo a extensão e a

duração da obstrução e a gravidade da disfunção renal prévia.

Obstrução Aguda

A obstrução completa causa lesão renal aguda. Como a extensão e a taxa de recuperação da função renal dependem da rapidez da reversão, a resolução imediata da obstrução previne as complicações da uremia e a necessidade de diálise em pacientes com obstrução bilateral ou de um único rim funcional. Nos casos em que há um histórico de doença renal prévia, a obstrução parcial pode levar a um dano permanente no órgão; então, a resolução imediata pode evitar a disfunção renal permanente. Em todos os casos de obstrução, a urina deve ser examinada e cultivada para a identificação e o tratamento de possíveis infecções (Cap. 284). Em pacientes com sepse urinária e obstrução, a sepse não pode ser tratada com sucesso até que a obstrução seja resolvida; em tais pacientes, também é crucial procurar abscessos perinéfricos e drená-los.

O local da obstrução e sua causa determinam a abordagem terapêutica. Obstrução na uretra ou devido a uma disfunção vesical pode ser aliviada pela colocação de um cateter uretral. Caso os cateteres não possam ser passados através da uretra, uma cistotomia suprapúbica urgente é necessária, seguida de uma abordagem mais permanente, tal como uma derivação cirúrgica para prevenir a obstrução recorrente. Se a obstrução estiver localizada na porção superior do trato urinário, cateteres ureterais retrógrados com *stents* ou drenos de nefrostomia podem ser necessários para aliviar a obstrução. Os cateteres retrógrados apresentam a vantagem de poderem ser deixados no local como *stents* internos (cateter duplo jota) para restaurar a eliminação normal da urina, evitando a necessidade de manutenção de tubos de drenagem percutâneos.

Obstrução Aguda Causada por Cálculos

Os cálculos (Cap. 126) são a causa mais comum de obstrução ureteral. Os pilares do tratamento são analgesia, alívio da obstrução e tratamento das infecções concomitantes (Cap. 284). Cálculos menores que 5 mm muitas vezes são expelidos sem intervenção, mas cálculos maiores (7 a 15 mm) provavelmente irão causar uma obstrução completa e são cada vez menos suscetíveis de passar sem intervenção. Se o cálculo estiver acima da margem pélvica e tiver tamanho inferior a 15 mm, as ondas de choque extracorpóreas ou a litotripsia ultrassônica são 90% eficientes, com a expulsão dos fragmentos dentro de 3 meses. É importante aumentar o volume do fluxo urinário após essas abordagens para ajudar o paciente a eliminar os fragmentos. Quando os cálculos se localizam abaixo da margem pélvica ou são maiores, a endoureteroscopia com remoção direta pode ser realizada com cateteres passados pela uretra. Em todos os pacientes com doença por cálculos, é crucial identificar a causa e instituir as medidas apropriadas para prevenir sua recorrência (Cap. 126). A prática comum de colocação de um *stent* ureteral após uma ureteroscopia aumenta os sintomas urinários inferiores sem qualquer benefício clínico demonstrável.

Obstrução Parcial Crônica

Embora os pacientes com obstrução parcial crônica possam apresentar bom estado geral por períodos prolongados, o processo obstrutivo deve ser aliviado, já que é uma ameaça em longo prazo para a função renal. O alívio imediato é obrigatório quando a obstrução parcial progride para uma franca retenção urinária, a obstrução estiver acompanhada por sepse urinária ou infecções urinárias de repetição, a obstrução estiver causando dano renal, ou o paciente apresenta sintomas como disfunção à micção, dor nos flancos ou disúria. Com maior frequência, a obstrução parcial crônica é decorrente de lesões na porção inferior do trato urinário, incluindo o bloqueio uretral devido ao aumento prostático (Cap. 129). Nos homens, a hipertrofia prostática benigna, que pode continuar estável por longos períodos, geralmente responde aos medicamentos, mas as decisões terapêuticas, entre as quais a cirurgia, dependem dos sintomas, da presença de infecção, e do risco de disfunção renal ou vesical permanente. A possibilidade de câncer de próstata também deve ser avaliada (Cap. 201).

A fibrose retroperitoneal idiopática, que é uma causa rara de obstrução ureteral crônica, pode progredir para obstrução completa aguda.[7] O tratamento ainda não foi definitivamente estabelecido, embora a prednisona (1 mg/kg/dia desmamada aos longo de 6 meses) [A1] tenha se mostrado eficaz em até 90% dos pacientes, evitando ou atrasando os tratamentos invasivos.

A obstrução crônica na junção vesicouretral ou na uretra pode levar à dilatação e ao remodelamento vesical com contínua persistência da obstrução e dos sintomas mesmo após o alívio da obstrução. Dessa forma, pode ser apropriado aliviar a obstrução antes do desenvolvimento de infecções, de outros sintomas ou da disfunção renal. As estenoses uretrais podem ser tratadas por meio de dilatação ou uretrotomia.[8]

Diurese Pós-obstrutiva

Embora geralmente autolimitada, a diurese pós-obstrutiva pode durar vários dias a 1 semana e causar depleção clinicamente significativa de sódio, potássio e cloreto. Uma vez que a diurese pós-obstrutiva é prolongada e promovida pela reposição excessiva de fluidos, a administração de volume é justificada apenas quando as perdas em excesso geram clara depleção volêmica. A reposição apropriada é guiada pela análise química e da osmolalidade da urina. Uma vez que a urina costuma ser isostenúrica com concentrações de sódio relativamente altas, dada a disfunção tubular residual, a reposição fluida apropriada é, em geral, feita com solução salina a 0,45%, administrada em uma taxa um pouco mais lenta do que a do fluxo urinário. Com o monitoramento cuidadoso dos sinais vitais, do estado volêmico, do volume urinário, e das análises bioquímicas e da osmolalidade da urina e do soro, aliado à reposição meticulosa de fluidos, a diurese pode ser limitada e não irá causar sérias anormalidades volêmicas ou eletrolíticas. À medida que a investigação básica vai desvendando os mecanismos de sinalização que induzem fibrose em vez da reparação dos rins obstruídos, novas abordagens terapêuticas serão possíveis após a obstrução.[9]

Sintomas do Trato Urinário Inferior

Uma vez que os sintomas do trato urinário inferior na ausência de obstrução demonstrável, infecção (Cap. 284) ou doença prostática (Cap. 129) são fracamente compreendidos, o tratamento é empírico e frequentemente ineficaz.[10] As opções nos homens concentram-se nos tratamentos para a hiperplasia prostática.[11] Nas mulheres, os tratamentos tendem a se concentrar na função vesical (Cap. 26) e nas alterações relacionadas com a menopausa ao nível do trato urogenital (Cap. 240).[12]

Prognóstico

A recuperação da função renal depende da duração e do grau da obstrução. Se a obstrução envolver somente um rim e o outro tiver função relativamente normal, o rim preservado irá compensar a perda de função. Se a obstrução for de duração relativamente curta e parcial, a função renal provavelmente irá melhorar, deixando o paciente sem sintomas de disfunção renal. No entanto, se a obstrução for bilateral, completa ou quase completa, e persistir por 1 semana ou mais, um dano renal permanente significativo pode ocorrer, especialmente se a função renal foi prejudicada antes do início da obstrução. A diurese pós-obstrutiva abundante está associada a recuperação renal, mas podem passar semanas até a recuperação da função renal. Cerca de 20% dos pacientes podem apresentar insuficiência renal crônica persistente e 5% a 10%[13]podem precisar de terapia de substituição renal crônica (Cap. 131). Os pacientes com sintomas do trato urinário inferior de causa desconhecida com frequência apresentam sintomas persistentes, apesar dos tratamentos dirigidos às doenças prostática e vesical.[14]

Referência de Grau A

A1. Vaglio A, Palmisano A, Alberici F, et al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:338–346.

Referências Gerais

1. D'Silva KA, Dahm P, Wong CL. Does this man with lower urinary tract symptoms have bladder outlet obstruction?: The Rational Clinical Examination: a systematic review. *JAMA*. 2014;312:535–542.
2. Podoll A, Walther C, Finkel K. Clinical utility of gray scale renal ultrasound in acute kidney injury. *BMC Nephrol*. 2013;14:188.
3. Piazzese EM, Mazzeo GI, Galipo S, et al. The renal resistive index as a predictor of acute hydronephrosis in patients with renal colic. *J Ultrasound*. 2012;15:239–246.

4. Pepe F, Pepe P. Color Doppler ultrasound (CDU) in the diagnosis of obstructive hydronephrosis in pregnant women. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288:489–493.
5. Muthusami P, Bhuvaneswari V, Elangovan S, et al. The role of static magnetic resonance urography in the evaluation of obstructive uropathy. *Urology*. 2013;81:623–627.
6. Mangera A, Chapple C. Modern evaluation of lower urinary tract symptoms in 2014. *Curr Opin Urol*. 2014;24:15–20.
7. Scheel Jr PJ, Feeley N. Retroperitoneal fibrosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39:365–381.
8. Mertens S, Zeegers AG, Wertheimer PA, et al. Efficacy and complications of urinary drainage procedures in idiopathic retroperitoneal fibrosis complicated by extrinsic ureteral obstruction. *Int J Urol*. 2014;21:283–288.
9. Ito I, Waku T, Aoki M, et al. A nonclassical vitamin D receptor pathway suppresses renal fibrosis. *J Clin Invest*. 2013;123:4579–4594.
10. Silva J, Silva CM, Cruz F. Current medical treatment of lower urinary tract symptoms/BPH: do we have a standard? *Curr Opin Urol*. 2014;24:21–28.
11. Fullhase C, Soler R, Gratzke C. New strategies in treating male lower urinary tract symptoms. *Curr Opin Urol*. 2014;24:29–35.
12. Singh S, van Herwijnen I, Phillips C. The management of lower urogenital changes in the menopause. *Menopause Int*. 2013;19:77–81.
13. Hamdi A, Hajage D, Van Glabeke E, et al. Severe post-renal acute kidney injury, post-obstructive diuresis and renal recovery. *BJU Int*. 2012;110:E1027–E1034.
14. Maserejian NN, Chen S, Chiu GR, et al. Treatment status and progression or regression of lower urinary tract symptoms in a general adult population sample. *J Urol*. 2014;191:107–113.

Diabetes e rim

Raymond C. Harris

Epidemiologia

Nos países industrializados, o diabetes melito (DM) representa a principal causa de doença renal em estágio terminal (DRET). Apesar da melhoria dos cuidados prestados aos diabéticos, tanto a incidência quanto a prevalência de DRET secundária ao DM continuam a aumentar. Nos Estados Unidos, a nefropatia diabética é responsável por mais de 30% dos pacientes com DRET submetidos a diálise ou a transplante renal, e 40% dos novos casos (incidentes) de DRET são atribuíveis ao diabetes. Atualmente, mais de 200.000 pacientes recebem cuidados de DRET devido a nefropatia diabética.

Nos Estados Unidos, na Europa e no Japão, mais de 90% dos casos de DM são do tipo 2 e não do tipo 1 insulinopênico (Cap. 229). A incidência da doença renal é equivalente, e mais de 80% da DRET secundária ao diabetes também é vista em pacientes com diabetes tipo 2. Embora se acreditasse previamente que a DRET secundária ao DM tipo 2 era menos comum do que ao DM tipo 1, quando coortes de pacientes com diabetes tipos 1 e 2 são acompanhadas por um longo período de tempo, o grau de envolvimento renal é semelhante. A demografia da DRET secundária ao DM tipo 2 reflete a prevalência dessa doença na população norte-americana, com maior incidência em mulheres e em indivíduos de ascendência africana, hispânica, indígena, asiática, atingindo um pico de incidência entre a quinta e sétima décadas de vida. Grande parte do incremento da mortalidade no diabetes melito tipo 2 está associada à prevalência de nefropatia.[1] Observa-se uma maior incidência de nefropatia diabética dada a epidemia global de obesidade nos países desenvolvidos. O tabaco e a hipercolesterolemia podem ser fatores predisponentes para o desenvolvimento de nefropatia diabética em pacientes com diabetes tipo 2.

Biopatologia

Hiperglicemia

As sequelas metabólicas da hiperglicemia parecem ser o fator etiológico mais importante no desenvolvimento de nefropatia diabética. A hiperglicemia leva ao aumento da geração de espécies reativas de oxigênio; à depleção da forma reduzida da nicotinamida dinucleotídeo (fosfato); à ativação da via do poliol, que pode levar à síntese *de novo* de diacilglicerol e à maior atividade da proteína quinase C; a alterações na via da hexosamina e à glicosilação proteica não enzimática (originando os produtos finais da glicosilação avançada), sendo que todos estes foram implicados no desenvolvimento de nefropatia diabética, bem como de outras microvasculopatias diabéticas. Embora possa haver variações individuais, o controle glicêmico otimizado reduz o risco de nefropatia e de outras complicações microvasculares. Por exemplo, em uma coorte de pacientes que apresentavam mutações da glicoquinase, que estão associadas a hiperglicemia leve (níveis médios de hemoglobina A_{1c} [HbA_{1c}], 6,9%), os pacientes apresentaram muito menos proteinúria, microalbuminúria ou nefropatia do que os pacientes com diabetes tipo 2 de longa duração, com níveis médios de HbA_{1c} em torno de 7,8%.[2] Além disso, estudos clínicos randomizados demonstraram claramente que o controle agressivo da glicemia diminui o desenvolvimento de nefropatia no diabetes tipo 1, e estudos observacionais com biópsias renais repetidas documentaram que as lesões renais de nefropatia diabética podem reverter, em longo prazo, após transplante de pâncreas bem-sucedido.

Hemodinâmica

Os pacientes com DM tipo 1 e, em menor grau, tipo 2, apresentam uma taxa de filtração glomerular (TFG) aumentada, a denominada hiperfiltração, que é mediada por uma vasodilatação preferencial da arteríola aferente em relação à arteríola eferente. Tal hiperfiltração leva ao aumento do fluxo sanguíneo glomerular e à elevação da pressão capilar glomerular. Com o diabetes mal controlado, os pacientes desenvolvem hipertrofia glomerular, com um aumento na área da superfície capilar glomerular. Essas alterações estruturais e da hemodinâmica intraglomerular podem contribuir para o início ou a evolução (ou ambos) da lesão renal diabética. Uma vez que o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e a redução da ingestão de proteína diminuem a pressão capilar intraglomerular em modelos experimentais, a hipótese de hiperfiltração fornece uma base racional para o sucesso dessas intervenções na diminuição da progressão da nefropatia diabética (ver adiante).

Hormônios e Citocinas

Estudos realizados em modelos experimentais animais mostraram o papel desempenhado por citocinas, hormônios e vias de sinalização intracelulares no desenvolvimento ou na progressão da nefropatia diabética, em particular do fator transformador de crescimento-ß (TGF-ß), do fator de crescimento de tecido conjuntivo (CTGF, do inglês, *connective tissue growth factor*), da angiotensina II, do fator de crescimento endotelial vascular, da endotelina, das prostaglandinas e do óxido nítrico (NO). Como esses fatores também se associam a diversas doenças renais não diabéticas, é provável que não sejam específicos da nefropatia diabética. No entanto, agentes que interrompem a produção e sinalização de angiotensina II são muito eficientes em desacelerar a progressão da nefropatia diabética. Além disso, agentes que interrompem as vias intracelulares ativadas por esses fatores ou por outras consequências de hiperglicemia podem fornecer oportunidades terapêuticas futuras.

Genética

Atualmente, é impossível prever quais pacientes desenvolverão nefropatia diabética. Embora o mau controle da glicemia ou da pressão arterial, sem dúvida, contribua para o desenvolvimento da doença, a ocorrência de nefropatia apresenta grande variabilidade interindividual, mesmo após anos de hipertensão e hiperglicemia. Tanto o diabetes tipo 1 quanto o tipo 2 apresentam agregação familiar. Os indivíduos portadores de DM tipo 1 que possuem irmãos que sofrem de nefropatia diabética apresentam um risco superior a 70% de desenvolvimento dessa doença ao longo da vida. Parece também haver uma predisposição hereditária para o desenvolvimento de nefropatia diabética nos pacientes com DM tipo 2.

Contudo, a nefropatia diabética é provavelmente uma doença poligênica, e seu desenvolvimento e progressão estão certamente relacionados com a transmissão de múltiplos polimorfismos com efeitos variáveis.[3] Por exemplo, os afro-americanos com o gene da apolipoproteína-1 não apresentam predisposição aumentada para o desenvolvimento de nefropatia diabética, mas a nefropatia apresentará uma progressão mais rápida nesses pacientes.[4] Além disso, a ausência de nefropatia em pacientes com mutações da glicoquinase pode ser desproporcional àquilo que poderia ser explicado apenas pelos seus níveis relativamente mais baixos de HbA_{1c}. Estudos também sugerem um efeito de programação em longo prazo ou de memória no desenvolvimento da doença renal diabética, de modo que os pacientes cujo diabetes tipo 1 foi mal controlado no passado apresentam uma taxa superior de desenvolvimento de nefropatia mesmo com um excelente controle glicêmico posterior. Estes achados sugerem o possível papel da programação epigenética no desenvolvimento de nefropatia diabética.[5]

Manifestações clínicas

História Natural

Embora uma minoria de pacientes com nefropatia diabética tenha diabetes tipo 1, a história natural da doença é mais bem exemplificada nessa população, pois o início da doença é definido com mais clareza e normalmente acontece numa idade jovem, que permite o seguimento em longo prazo. Além disso, os pacientes com diabetes tipo 1 em geral não apresentam condições de comorbidade associadas ao DM tipo 2, incluindo hipertensão arterial essencial, doença cardiovascular aterosclerótica e obesidade, que podem, de modo independente, produzir lesão renal crônica. Contudo, a semelhança da evolução nefropática nos diabetes tipos 1 e 2 é exemplificada pelos índios Pima, que apresentam uma forte predisposição genética para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 pela quarta década de vida e nos quais a nefropatia diabética progride segundo um padrão semelhante ao observado em pacientes diabéticos tipo 1.

A nefropatia diabética progride em quatro estágios relativamente distintos (Fig. 124-1).

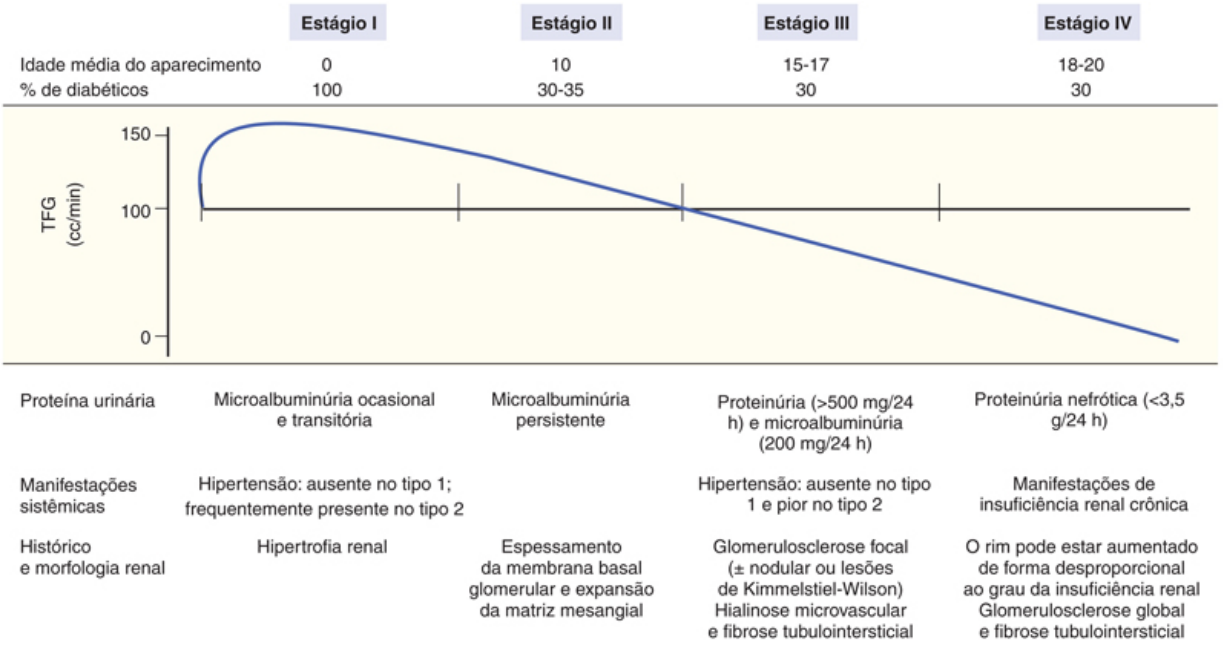

FIGURA 124-1 Estágios da nefropatia diabética.
TFG = taxa de filtração glomerular.

Estágio I

No estágio I, que começa pouco depois das manifestações francas do diabetes, o débito sanguíneo renal e a TFG aumentam cerca de 50% e os glomérulos e túbulos renais sofrem hipertrofia em comparação com os de indivíduos-controle normais, com idade e peso corporal semelhantes. Embora os pacientes com diabetes tipo 2 também tenham propensão para apresentar uma elevação TFG precocemente durante a evolução da doença, os aumentos da TFG geralmente não são tão pronunciados quanto os observados no diabetes melito insulinodependente. Nesse estágio, a macroalbuminúria não é detectável, mas pode ocorrer ocasionalmente microalbuminúria transitória detectável por radioimunoensaio, ensaio imunoenzimático ou com tiras-teste especiais, em particular quando induzida por estresse, esforço físico, doença concomitante ou controle glicêmico precário. A hipertensão está geralmente ausente nos estágios iniciais do diabetes tipo 1, mas está presente em 10% a 25% dos pacientes com diabetes tipo 2à época da sua avaliação inicial.

Estágio II

Cerca de 30% dos pacientes com DM tipo 1 evoluem para o estágio II, caracterizado por microalbuminúria fixa de pelo menos 30 mg/24 h, após uma média de 10 anos dediabetes. Embora a TFG permaneça elevada ou dentro da faixa normal nesse estágio, a histologia renal é anormal e manifesta-se pelo espessamento das membranas basais glomerulares e tubulares e pelo início da expansão da matriz mesangial. A microalbuminúria é mais provável em pacientes que apresentam evidência de outros danos microvasculares, em especial a retinopatia proliferativa. Microalbuminúria é um sinal mais específico de nefropatia diabética no diabetes tipo 1 do que no tipo 2, dada a maior incidência de hipertensão nos pacientes com diabetes tipo 2, que pode, por si só, também levar à microalbuminúria.

Estágio III

A grande maioria dos pacientes que, inicialmente, têm uma microalbuminúria fixa progride dentro de 5 a 7 anos para nefropatia franca (estágio III). Nesse estágio, os pacientes apresentam proteinúria evidente (>500 mg de proteína total por 24 h) e macroalbuminúria (>200 mg/24 h), detectáveis por uma tira-teste para proteína urinária de rotina. Com a evolução para o estágio III, a TFG estimada (TFGe) está geralmente abaixo dos valores normais para a idade e continua diminuindo à medida que a doença progride. A pressão sanguínea começa a elevar-se em pacientes tipo 1 com nefropatia no estágio III. Em pacientes com diabetes tipo 2, que frequentemente têm hipertensão prévia, o controle da pressão arterial torna-se muitas vezes mais difícil.

A biópsia renal revela glomerulosclerose difusa ou nodular (Kimmelstiel-Wilson). Apesar de a lesão de Kimmelstiel-Wilson ser considerada patognomônica de nefropatia diabética avançada, apenas cerca de 25% dos pacientes apresentam essa lesão. Um padrão nodular de glomerulopatia simulando as lesões de Kimmelstiel-Wilson também pode ser visto na nefropatia de cadeias leves (Cap. 187), e descrições históricas de "nefropatia diabética sem hiperglicemia franca" baseadas apenas nas análises de microscopia óptica poderiam, na realidade, corresponder a doença de cadeias leves. As lesões glomerulares nodulares podem também ser observadas na amiloidose (Cap. 188) e na glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II (Cap. 121).

Outro achado patognomônico adicional da nefropatia diabética consiste na hialinose arteriolar tanto aferente quanto eferente, que pode ser distinguida da lesão isolada da arteríola aferente característica da hipertensão essencial. Na nefropatia diabética evidente, a fibrose tubulointersticial progressiva correlaciona-se mais fortemente com o declínio da

função renal. A TFG, que se encontra dentro da faixa normal, começa a declinar, mas o nível sérico de creatinina pode permanecer dentro da faixa normal.

Estágio IV

O estágio IV, ou nefropatia diabética avançada, é caracterizado por um declínio progressivo da função renal, com evolução para DRET. Os pacientes normalmente apresentam proteinúria importante ou na faixa nefrótica (>3,5 g/24 h) e hipertensão arterial sistêmica, porém sem evidência de lesões glomerulares inflamatórias (cilindros eritrocitários) nem tubulointersticiais (leucócitos, cilindros leucocitários). Os rins podem ser inapropriadamente grandes para o grau de insuficiência renal observado. Contudo, um subgrupo de pacientes com diabetes tipo 2 desenvolve doença renal crônica sem proteinúria na faixa nefrótica. Não é claro se essa diferença representa uma diferença fundamental na fisiopatologia das duas condições ou se representa os efeitos sinérgicos de outras lesões renais, como a doença renal hipertensiva.

Outras Complicações Renais

Os pacientes com diabetes também apresentam uma taxa aumentada de outras alterações renais e geniturinárias. A acidose tubular renal tipo IV (hiporreninêmica e hipoaldosteronêmica) (Cap. 118) com hipercalemia é comumente observada nos pacientes com DM e insuficiência renal leve a moderada. Esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados, devido à possibilidade de desenvolverem hipercalemia grave (Cap. 117) em resposta à depleção de volume ou após a administração de fármacos que interferem com o sistema renina-angiotensina, como os IECA, os bloqueadores do receptor AT1 (BRAs), os bloqueadores β-adrenérgicos, os anti-inflamatórios não esteroides não seletivos ou seletivos da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e heparina, bem como os diuréticos poupadores de potássio.

Os pacientes com diabetes têm maior incidência de infecções do trato geniturinário por bactérias e fungos (Cap. 284). Além das infecções do trato urinário inferior, esses pacientes apresentam maior risco de pielonefrite e de formação de abscessos intrarrenais e perinefréticos (Cap. 284).

A estenose uni ou bilateral da artéria renal (Cap. 125) é mais frequente na população de pacientes com diabetes tipo 2 do que em indivíduos não diabéticos com idade semelhante, devendo a sua presença ser considerada se um paciente diabético apresentar hipertensão refratária ao tratamento ou uma rápida elevação dos níveis séricos de creatinina imediatamente após o início do tratamento com IECA ou BRAs. Outras causas de deterioração aguda da função renal incluem necrose papilar com obstrução ureteral devido à descamação das papilas, uropatia obstrutiva (Cap. 123) causada por disfunção da bexiga como resultado de neuropatia autonômica, e necrose tubular aguda induzida por contraste (Cap. 120). Além disso, os pacientes diabéticos podem desenvolver azotemia pré-renal ou necrose tubular aguda em consequência da insuficiência cardíaca ou depleção de volume por vômitos decorrentes da gastroparesia diabética (Cap. 229) ou por diarreia secundária à neuropatia autonômica.

Diagnóstico

O diagnóstico da nefropatia diabética franca é feito por três critérios principais: presença de proteinúria dentro de um determinado espaço temporal, presença de retinopatia (encontrada em 90% a 95% dos pacientes com diabetes tipo 1 e em 60% a 65% dos pacientes com diabetes tipo 2) e ausência de outras causas de síndrome nefrótica ou insuficiência renal. Nos pacientes com diabetes tipo 1, a nefropatia diabética desenvolve-se cerca de 17 ± 6 anos após o diagnóstico de diabetes. Embora a microalbuminúria não progrida sempre para proteinúria franca nesses pacientes, esta precede sempre a proteinúria franca nos pacientes que a desenvolvem. A American Diabetes Association recomenda o rastreio da microalbuminúria em todos os pacientes com diabetes tipo 1 5 anos após o diagnóstico e, posteriormente, uma vez por ano. Nos pacientes com diabetes tipo 2, recomenda-se o rastreio da microalbuminúria no momento do diagnóstico e depois, anualmente.

Prevenção e Tratamento

O controle glicêmico reduz de modo significativo a incidência de nefropatia em pacientes com diabetes tipo 1 por, pelo menos, 20 anos ou mais[A1], mas não elimina por completo o risco (Fig. 124-2). Contudo, o controle glicêmico rigoroso de modo a reduzir a HbA_{1c} para um valor-alvo de 6,5% ou menos em pacientes com diabetes tipo 2 não reduz o risco de nefropatia em comparação com a terapêutica-padrão com um alvo entre 7% e 7,9%.[A2] [A3]

Estágio I	Controle glicêmico rigoroso Controle da PA — considerar uso de IECA ou BRA
Estágio II	Controle glicêmico rigoroso IECA ou BRA Controle da PA Cessação do tabagismo Redução de peso Exercício Exame de vista anual
Estágio III	IECA ou BRA Controle da PA Restrição de proteínas na dieta (0,8 g/kg/dia para um peso ideal) Medicamentos anti-hiperlipidêmicos
Estágio IV	Tratar as manifestações da síndrome nefrótica e da insuficiência renal crônica Preparar-se para terapia de substituição renal, incluindo prevenção das alterações do metabolismo do cálcio e do fósforo, além de profilaxia da anemia por uso precoce de eritropoietina

FIGURA 124-2 Tratamento da nefropatia diabética.
BRA = bloqueador dos receptores da angiotensina; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; PA = pressão arterial.

A pressão arterial elevada é um importante fator de risco para a progressão da nefropatia diabética, e acreditava-se anteriormente que os alvos de pressão arterial deveriam ser inferiores aos da população em geral. Contudo, estudos mais recentes demonstraram efeitos deletérios das pressões arteriais baixas em pacientes com nefropatia diabética, sendo que se defende um controle da pressão arterial moderado com pressões arteriais sistólicas entre 130 e 140 mm Hg.[A4]

Na nefropatia diabética latente (estágio II) e franca (estágio III) a função renal sofre declínio. Com o declínio da função renal, os antidiabéticos orais tornam-se contraindicados. Devido ao risco de hipoglicemia prolongada, as sulfonilureias estão contraindicadas em pacientes com TFGs inferiores a 45 mL/min. Dado o risco potencialmente aumentado de acidose lática secundária à metformina em pacientes com insuficiência renal, as diretrizes de tratamento recomendam atualmente que esta seja evitada em pacientes com valores de creatinina séricos superiores a 1,7 mg/dL, embora esta diretriz rígida esteja atualmente em debate e possa ser alterada no futuro. À medida que a TFG diminui, as necessidades de insulina podem reduzir devido à redução da degradação da insulina e do seu *clearance* pelo rim insuficiente.

As medicações que interferem com o sistema renina-angiotensina, como os IECA ou BRAs, são os fármacos preferidos e parecem apresentar benefícios adicionais além da redução da pressão arterial sistêmica.[A5 A6] Contudo, o tratamento que combina um IECA e um BRA está contraindicado devido ao aumento dos efeitos adversos.[A7]

Os pacientes com nefropatia diabética que são tratados com um IECA ou com um BRA devem ser monitorados de forma estrita com relação ao potássio sérico e aos níveis de creatinina na primeira semana após o início do tratamento em função do aumento da prevalência de acidose tubular renal tipo IV e estenose da artéria renal. Se o controle da pressão arterial não for atingido com o uso desses agentes, podem-se adicionar diuréticos e outros fármacos anti-hipertensivos, incluindo β-bloqueadores cardiosseletivos, α-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos (Cap. 67). Os bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos induzem vasodilatação arteriolar aferente seletiva e podem aumentar a pressão capilar intraglomerular, de modo que devem ser geralmente reservados para pacientes que necessitem deles no controle da pressão arterial, quando os outros fármacos falharam.

Os médicos devem encorajar a cessação do tabagismo (Cap. 32) e prescrever estatinas para pacientes com hiperlipidemia (Cap. 206), uma vez que os pacientes com nefropatia diabética apresentam um risco significativamente aumentado de morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares.[6] A restrição rigorosa de proteínas na dieta a 0,8 g/kg de peso ideal por dia é recomendada pela American Diabetes Association. Embora a restrição proteica adicional possa retardar a progressão da nefropatia diabética, deve-se ter em consideração que essas restrições devem ser balanceadas com as necessidades nutricionais dos pacientes.

Terapia de Substituição Renal

Mais de 80% dos pacientes com nefropatia diabética terminal estão sob diálise como modalidade de substituição renal (Cap. 131), com cerca de cinco vezes mais pessoas sob hemodiálise comparativamente à diálise peritoneal. Visto haver maior associação com doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e doença vascular periférica, bem como um maior risco de infecção, as taxas de mortalidade em pacientes com diabetes que estão sob diálise é 1,5 a 2 vezes superior às dos pacientes não diabéticos, correspondendo a uma taxa de sobrevida em 5 anos inferior a 20% em pacientes com diabetes sob diálise de manutenção. Os resultados são piores em pacientes cujos níveis de HbA_{1c} estão acima dos 8,5%.[7]

Em geral, o tratamento de pacientes com diabetes que se aproximam da DRET é semelhante ao do paciente não diabético (Cap. 130). Os pacientes no estágio III devem ser acompanhados por um nefrologista, e deve ser iniciado um planejamento da modalidade de diálise. Embora a diálise seja geralmente iniciada quando a TFG decresce para menos de 10 mL/min, o início mais precoce da diálise é por vezes necessário em pacientes com diabetes devido à sua hipertensão dependente de volume ou à hipercalemia que não é passível de correção por outras medidas ou quando a uremia e a gastroparesia originam desnutrição ou êmese recorrente incontrolável.

Nos Estados Unidos, cerca de 25% dos receptores de transplante renal são pacientes diabéticos e mais de 90% são diabéticos tipo 1, dada sua menor idade e comorbidades macrovasculares menos graves. A sobrevida em longo prazo e a qualidade de vida são, em geral, superiores após o transplante em comparação com a diálise crônica. Contudo, as outras complicações microvasculares (retinopatia, neuropatia) não são melhoradas pelo transplante renal isolado. O transplante de pâncreas e o transplante combinado de rim e de pâncreas podem melhorar de forma significativa a qualidade de vida de pacientes com nefropatia diabética ao melhorar a neuropatia autonômica, retardar ou, possivelmente, corrigir a retinopatia diabética, e ao evitar as complicações potenciais da administração de insulina. Contudo, todas as opções de transplante continuam sendo limitadas pela disponibilidade de órgãos.

Referência de Grau A

A1. de Boer IH, Sun W, Cleary PA, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2011;365:2366–2376.

A2. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545–2559.

A3. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–2572.

A4. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575–1585.

A5. Lv J, Perkovic V, Foote CV, et al. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12: CD004136.

A6. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f6008.

A7. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369:1892–1903.

Referências Gerais

1. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:302–308.
2. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, et al. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA*. 2014;311:279–286.
3. Reidy K, Kang H, Hostetter T, et al. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *J Clin Invest*. 2014;124:2333–2340.

4. Parsa A, Kao WH, Xie D, et al. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2013;369:2183–2196.
5. Kato M, Natarajan R. Diabetic nephropathy-emerging epigenetic mechanisms. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:518–530.
6. Haynes R, Staplin N, Emberson J, et al. Evaluating the contribution of the cause of kidney disease to prognosis in CKD: results from the Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Am J Kidney Dis*. 2014;64:40–48.
7. Hill CJ, Maxwell AP, Cardwell CR, et al. Glycated hemoglobin and risk of death in diabetic patients treated with hemodialysis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:84–94.

No Brasil

No Brasil, segundo censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia, a prevalência de doença renal crônica dialítica é de 390 pacientes por milhão de habitantes, e há cerca de 73.600 pacientes em programa de diálise. É possível que esse número esteja subestimado pelas condições inadequadas da rede de saúde pública no país, principalmente em regiões mais pobres, onde o acesso à instituição de terapia de substituição renal pode ser limitado (a prevalência de pacientes em diálise nos Estados Unidos é superior a 1.000 pacientes por milhão de habitantes).

A prevalência de nefropatia diabética no Brasil aparenta ser menor do que a observada em outros países, como os Estados Unidos, e é mais semelhante às taxas relatadas na Europa e no Japão.

Apesar de não haver estudos epidemiológicos sistemáticos, o diabetes é responsável por aproximadamente 18% dos pacientes em diálise no país, perdendo em frequência para as glomerulonefrites e a hipertensão arterial. Entretanto, é possível que esteja ocorrendo um aumento na prevalência de doença renal crônica terminal secundária à nefropatia diabética nas últimas duas décadas.

Mais alarmante é o fato de a maioria dos países apresentar aumento na prevalência de obesidade e diabetes. A Organização Mundial da Saúde estima que até 2025 haverá um aumento na prevalência de diabetes no mundo, atingindo o número de 300 milhões de pessoas. Em países desenvolvidos, estima-se que esse aumento será de 42%, enquanto em países em desenvolvimento, incluindo o Brasil, esse aumento será de 170%. O aumento nos casos prevalentes de diabetes no mundo associado ao aumento na expectativa de vida da população em geral pode gerar um número excessivo de pacientes portadores de nefropatia diabética e de doença renal crônica terminal.

Bibliografia

King H, et al. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care*. 1998;21:1414–143131.

Oliveira MB, et al. End-stage renal disease in Brazil: epidemiology, prevention, and treatment. *Kidney International (Suppl)*. 2005;97:S82–86.

Zatz R, Romão Jr JE. End-stage renal failure and national resources: the Brazilian experience. *Renal Failure*. 2006;28:627–629.

Doenças vasculares do rim

Thomas D. Dubose, Jr.

Renato M. Santos

Os distúrbios vasculares que alteram significativamente a perfusão renal podem ter impacto na taxa de filtração glomerular (TFG), na função tubular e, finalmente, na função renal. Estenose, trombose, embolia, aterosclerose, inflamação e hipertensão podem envolver as artérias renais, as arteríolas, a microvasculatura e veias renais.

Estenose da artéria renal

Definição

A estenose da artéria renal é o protótipo da hipertensão secundária. É definida pelo estreitamento das artérias renais que leva à hipoperfusão de um ou ambos os rins. As duas formas mais comuns são a doença aterosclerótica e a displasia fibromuscular, mas existem outras causas como as vasculites (Cap. 270), a neurofibromatose (Cap. 417), as bandas congênitas, a compressão extrínseca e as lesões por radiação (Cap. 20).

Epidemiologia

A prevalência da estenose da artéria renal é estimada em cerca de 2% na quinta década de vida, subindo para 20% a 25% na nona década. A prevalência pode ser ligeiramente superior nos afro-americanos e nos latinos, comparativamente aos brancos.

Cerca de 2% de todos os pacientes com hipertensão sistêmica (Cap. 67) apresentam estenose da artéria renal,[1] embora a prevalência seja muito superior em pacientes cuja hipertensão é resistente a múltiplos fármacos.[2] A doença aterosclerótica, que é a forma mais comum de estenose da artéria renal, corresponde a aproximadamente 90% de todas as lesões. Tal como outras formas de aterosclerose, é mais comum entre idosos e pacientes com fatores de risco cardiovascular tais como hipertensão, dislipidemia, tabagismo e diabetes (Cap. 229). É também mais comum em pacientes com insuficiência cardíaca (Cap. 58), doença coronariana multivascular (Cap. 71) e doença vascular periférica ou da carótida (Caps. 79 e 80).

Por outro lado, a displasia fibromuscular é mais comum nos indivíduos jovens, sendo que 90% dos casos ocorrem em mulheres com uma idade em torno dos 52 anos no momento do diagnóstico.[3] Sua verdadeira prevalência é desconhecida, mas em um estudo com mais de 2.500 indivíduos avaliados como possíveis doadores de rim através de angiografia por tomografia computadorizada (angio-TC), a prevalência foi de 26%, sendo que 31% destes tinham o diagnóstico prévio de hipertensão.[4] É uma causa importante de hipertensão tratável em pacientes jovens que não apresentam fatores de risco cardiovascular e é patológica e angiograficamente distinta da doença aterosclerótica. Sua etiologia permanece desconhecida, mas fatores genéticos, hormonais e mecânicos podem contribuir.

Biopatologia

A biopatologia da estenose da artéria renal aterosclerótica é idêntica àquela da doença aterosclerótica em outros leitos arteriais (Cap. 70). A displasia fibromuscular, por outro lado, inclui quatro tipos histopatológicos distintos: a fibrodisplasia medial, que é o tipo mais comum e é responsável por cerca de 75% a 80% dos casos; a fibrodisplasia perimedial, com espessamento irregular da média; a hiperplasia medial, com hiperplasia muscular lisa sem fibrose; e a fibrodisplasia íntima. Diferentemente da doença aterosclerótica, que se localiza nos segmentos ostial e proximal das artérias renais, a displasia fibromuscular acomete, mais comumente, os segmentos médio e distal das artérias.

A hipoperfusão renal causada pela estenose da artéria renal ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e causa um aumento da pressão arterial sistêmica. Este mecanismo explica a capacidade de os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs) controlarem a hipertensão resultante em modelos animais e em pacientes com displasia fibromuscular. Embora a ativação do SRAA pela hipoperfusão renal seja essencial para iniciar a resposta pressórica, ela é transitória. Com o tempo, a fisiopatologia da doença

aterosclerótica transita para mecanismos pressores independentes do SRAA, incluindo a vasoconstrição devido ao estresse oxidativo, a disfunção endotelial, a liberação de endotelina e a ativação simpática. Fatores de risco que podem causar confusão — tabagismo, idade avançada, dislipidemia, diabetes e hipertensão — podem também contribuir para a lesão vascular. A ativação das vias inflamatórias combinada com os fatores de risco ateroscleróticos típicos contribui para os mecanismos pressóricos crônicos que podem não responder à revascularização.

A nefropatia isquêmica, definida como um comprometimento da função renal além da redução da perfusão típica da estenose da artéria renal hemodinamicamente significativa, é difícil de avaliar. Distintamente de tecidos cerebrais ou cardíacos, a perfusão dos rins é determinada principalmente pela ultrafiltração glomerular e supera suas próprias necessidades metabólicas em mais de 10 vezes. Assim, é necessária uma redução drástica da perfusão de todo o parênquima renal para causar lesão renal. Essa relação é apoiada pela observação de que as lesões hemodinamicamente significativas da displasia fibromuscular raras vezes estão associadas a disfunção renal. Entretanto, um declínio na função renal que é comum na estenose da artéria renal aterosclerótica pode ser causado, em parte, pelo estímulo aterogênico, que pode amplificar o estresse oxidativo e ativar as vias pró-inflamatórias e pró-fibrogênicas. Episódios repetidos de hipoperfusão na doença aterosclerótica podem levar à lesão tubular renal e, com o tempo, levar à fibrose tubulointersticial. Assim, a combinação de insultos repetidos de hipoperfusão sobrepostos aos fatores de risco aterogênicos, e não apenas a hipoperfusão isolada, possivelmente explica a disfunção renal.

Manifestações clínicas e diagnóstico

As características clínicas da estenose da artéria renal estão primariamente relacionadas com a hipertensão renovascular e a nefropatia isquêmica. Os pacientes têm normalmente hipertensão resistente que não responde a altas doses de vários agentes anti-hipertensivos.

Os pacientes com displasia fibromuscular referem muitas vezes cefaleia e acúfenos (tinidos) pulsáteis. A displasia fibromuscular deve ser suspeitada em pacientes jovens, em especial mulheres jovens, que apresentam hipertensão com início recente sem fatores de risco cardíacos ou uma história familiar positiva para hipertensão. Dado que os pacientes com displasia fibromuscular com frequência beneficiam de revascularização da artéria renal, recomenda-se o uso da ecografia renal com Doppler, que é o método de rastreio preferencial nesses pacientes. Se a ecografia da artéria renal sugerir uma estenose significativa, deve ser considerada a angiografia renal (Fig. 125-1).

FIGURA 125-1 Arteriografia renal direita seletiva demonstrando displasia fibromuscular.
As características típicas da displasia fibromuscular tipo medial são ilustradas pelo aspecto em "contas do rosário".

Nos pacientes em risco de estenose da artéria renal aterosclerótica, qualquer entusiasmo em fazer o diagnóstico deve ser mitigado pela falta de eficácia da revascularização da artéria renal na redução da pressão arterial ou melhora dos resultados (Cap. 67). Para o pequeno subgrupo de pacientes cuja estenose da artéria renal aterosclerótica pode se beneficiar de revascularização (ver adiante), o rastreio com Doppler renal ou angiografia por ressonância magnética (angio-RM) é razoável (Fig. 125-2). A angio-RM requer contraste com gadolínio, que pode precipitar uma condição rara mas grave, denominada fibrose sistêmica nefrogênica (Cap. 267), particularmente quando o quelante de gadolínio linear gadodiamida é usado em pacientes com doença renal crônica avançada ou com lesão renal aguda. O gadolínio está contraindicado se a TFG estimada for inferior a 30 mL/min. O risco de fibrose sistêmica nefrogênica limita a utilidade da angio-RM contrastada com gadolínio em pacientes com disfunção renal avançada, mas estes pacientes também apresentam menor probabilidade de beneficiar de revascularização renal. A angio-TC da artéria renal pode ser necessária em alguns casos, mas apresenta a desvantagem de necessitar de produtos de contraste iodados, bem como de expor o paciente à radiação ionizante. A angiografia de subtração digital é usada quando a revascularização é programada (Fig. 125-3). Embora as taxas de complicação sejam reduzidas, os riscos habituais da cateterização devem ser considerados, incluindo traumatismo do local de acesso, reações ao contraste, nefropatia de contraste (Cap. 57) e doença renal ateroembólica (Cap. 29).

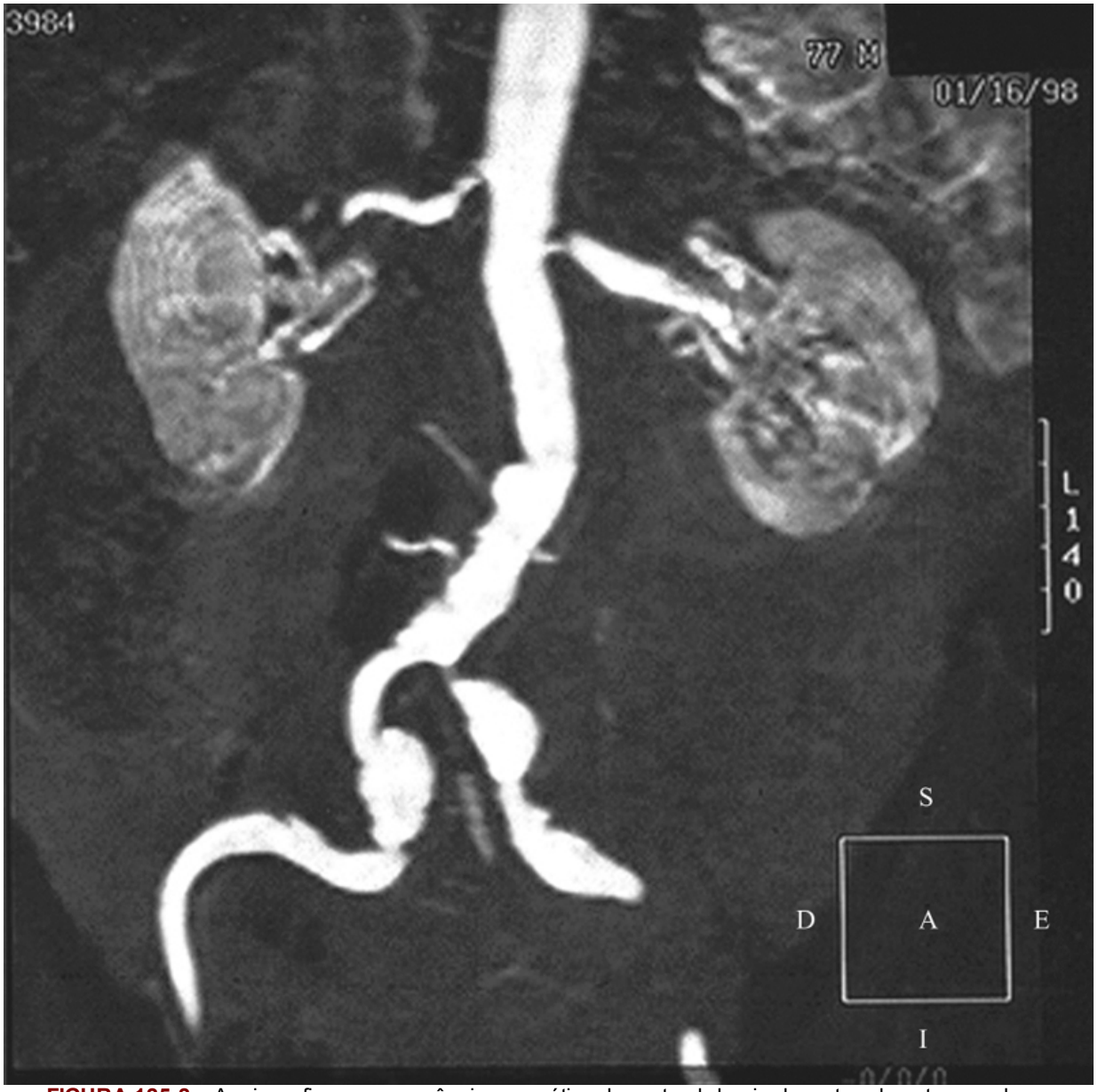

FIGURA 125-2 Angiografia por ressonância magnética da aorta abdominal mostrando estenose da artéria renal bilateral. Demonstra-se, também, uma estenose ilíaca significativa.

FIGURA 125-3 Angiogramas renais de um paciente idoso com insuficiência cardíaca. A cateterização cardíaca revelou artérias coronárias normais, mas, após o início do tratamento com um inibidor da enzima conversora de angiotensina e espironolactona, desenvolveu-se doença renal progressiva com hipercalemia e um difícil controle da pressão arterial. A ecografia renal com Doppler sugeriu uma estenose bilateral das artérias renais, confirmada por angiografia (**A** e **B**). O paciente foi submetido a revascularização percutânea em estágios, levando ao retorno da função ventricular esquerda normal e à melhora do controle da pressão arterial (**C**).

Tratamento

Em pacientes com displasia fibromuscular, a angioplastia com balão é o tratamento de eleição,[5] porque a estenose pode progredir para a oclusão da artéria renal apesar do controle adequado da pressão arterial (Vídeo 125-1). A colocação de um *stent* é raramente necessária e as taxas de reestenose são, em geral, baixas. O acompanhamento rigoroso e seriado das medições da pressão arterial e da avaliação da função renal deve ser realizado a cada 3 a 4 meses.

Em comparação, a revascularização da artéria renal por rotina não é mais recomendada, mesmo em pacientes com estenose aterosclerótica grave da artéria renal,[A1-A3]uma vez que a terapêutica médica, especialmente com um IECA ou um BRA, é superior à revascularização. A estenose aterosclerótica da artéria renal deve ser vista como um marcador biológico da doença cardiovascular e da morbidade cardíaca. Os objetivos do tratamento são o controle da pressão sanguínea, a estabilização da função renal e a redução das complicações cardiovasculares. Esforços para otimizar o tratamento médico de prevenção secundária incluem ácido acetilsalicílico (81 mg/dia), estatinas para tratar a dislipidemia (Cap. 206), tratamento do diabetes (Cap. 229) e o controle da pressão arterial (Cap. 67). O tratamento médico para o controle da pressão arterial deve incluir IECA ou BRA devido ao benefício comprovado da proteção renal. Embora o tratamento com IECA e BRA seja geralmente bem tolerado, a creatinina sérica e TFG estimada devem ser monitoradas atentamente durante as primeiras semanas após o início do tratamento, em especial nos idosos. Um aumento na creatinina sérica de 1,0 mg/dL ou mais sugere estenose arterial renal bilateral significativa, estenose arterial renal em um rim funcional unilateral ou estenose arterial renal de um rim transplantado. Essa complicação, que surge como resultado da inibição da autorregulação, é uma indicação absoluta para descontinuar o tratamento com IECA ou BRA. A interrupção do tabagismo, o controle do peso e o aumento da prática de exercício devem ser universalmente recomendados.

Em determinadas circunstâncias, a intervenção da artéria renal pode ser considerada em pacientes cuja estenose da artéria renal aterosclerótica está associada a episódios recorrentes de edema pulmonar que não podem ser explicados por lesões cardíacas, particularmente se a função ventricular esquerda estiver preservada.[6] A revascularização também pode ser considerada na disfunção renal aguda reversível associada ao tratamento com IECA ou BRA. Finalmente, a estenose crítica da artéria renal bilateral ou a estenose de um único rim funcionante pode constituir uma indicação para intervenção. Esses procedimentos devem ser efetuados em centros com elevado número de casos, com capacidade para angiografia de subtração digital e com operadores experientes para minimizar os riscos de nefropatia induzida por contraste.

Prognóstico

Quando ajustada às variáveis de base, a estenose arterial renal aterosclerótica continua sendo um preditor independente de mortalidade cardiovascular, com uma taxa de mortalidade ajustada em 4 anos de 25% a 40%. Os fatores associados a maior mortalidade incluem um nível basal de creatinina aumentado, estenose arterial renal de maior gravidade, função renal em deterioração, a idade, diabetes avançado, presença de outra doença cardiovascular e insuficiência cardíaca. A melhoria do controle da pressão sanguínea ou da função renal após a revascularização está associada a uma maior sobrevida, embora a revascularização não afete a sobrevida global.

Para a displasia fibromuscular, a angioplastia cura a hipertensão em cerca de 45% dos pacientes.[7] Idade menos avançada, hipertensão leve e menor duração estão associadas a melhores prognósticos. No entanto, é improvável que um rim atrófico (<8 cm) recupere com a revascularização.

Vídeo 125-1

Stent de artéria renal.

Oclusão tromboembólica das artérias renais

Epidemiologia e biopatologia

A oclusão aguda das artérias renais e das ramificações segmentares pode surgir como resultado da patologia intrínseca das artérias renais, trauma abdominal ou embolização de trombos provenientes do coração ou da aorta proximal. A trombose pode surgir como complicação da aterosclerose progressiva, sendo que, neste caso, pode representar uma importante causa de insuficiência renal progressiva. Em outros pacientes, a trombose também pode estar associada a estados trombofílicos (Cap. 176), como na síndrome do anticorpo antifosfolipídio. Trombose também pode ocorrer como consequência de distúrbios inflamatórios, incluindo a arterite de Takayasu (Cap. 78), sífilis (Cap. 319), tromboangeíte

obliterante (Cap. 80) e as vasculites sistêmicas, em especial a granulomatose com poliangeíte (Cap. 270). Foi também reportada após perfusões de infliximabe. A trombose *in situ* foi observada em lesões estruturais das artérias renais, tais como displasia fibromuscular ou aneurismas renais. Em pacientes com menos de 60 anos, a trombose traumática constitui a causa mais comum. Trauma por contusão e lesões por desaceleração podem causar trombose aguda como resultado de lacerações da íntima, contusão contra a coluna vertebral ou compressão por um hematoma retroperitoneal. Causas iatrogênicas incluem a angiografia diagnóstica ou uma intervenção nas artérias renais ou vasos proximais aos rins.

A embolização, que é uma causa mais comum de oclusão da artéria renal do que a trombose *in situ*, em geral é unilateral, mas pode ser bilateral em 15% a 30% dos casos. O infarto renal total é muito menos comum do que o infarto segmentar ou a isquemia. Cerca de 90% dos tromboembolismos das artérias renais têm origem no coração. A fibrilação atrial com embolização do trombo arterial é a causa mais comum (Cap. 64), mas trombose ventricular esquerda (Cap. 73), doença valvar cardíaca (Cap. 75), endocardite bacteriana (Cap. 76), endocardite não bacteriana (asséptica) (Cap. 76) e mixoma atrial (Cap. 60) são outras causas. Fontes não cardíacas incluem o ateroma aórtico (Cap. 78) e a trombose mural, além da embolia paradoxal através de um defeito do septo atrial ou de um forame oval patente (Cap. 69).

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas do infarto renal podem ser várias e o diagnóstico é muitas vezes confundido com transtornos mais comuns, tais como cólica renal ou pielonefrite. A oclusão de um ramo primário ou secundário da artéria renal em pacientes com doença preexistente e circulação colateral estabelecida, como na estenose crônica da artéria renal, pode produzir pouco ou nenhum infarto, com sintomas mínimos. A trombose aguda e o infarto podem causar dor nos flancos de instalação súbita, febre, náusea, vômitos e, em certas ocasiões, hematúria. A dor pode localizar-se no abdome, no dorso ou mesmo no tórax; todavia, está ausente em mais de 50% dos casos. A hipertensão, que ocorre com o infarto, resulta da liberação de renina pelo parênquima renal isquêmico e pode ser grave.

Anúria sugere envolvimento bilateral ou oclusão da artéria de um único rim. Em geral, mas nem sempre, o exame sumário de urina revela hematúria microscópica, e proteinúria leve pode ser observada.

Se houver infarto, é usual verificar-se o desenvolvimento de leucocitose; além disso, os níveis séricos das enzimas aspartato aminotransferase, lactato desidrogenase (LDH) e fosfatase alcalina podem estar elevados. Esses achados laboratoriais não são específicos, mas a elevação do nível de desidrogenase lática urinária é mais específica, pois sua concentração deve ser normal em distúrbios extrarrenais. Normalmente, os níveis sanguíneos de ureia e de creatinina aumentam de modo transitório no infarto unilateral, embora possa ocorrer disfunção renal mais grave e prolongada após o infarto renal bilateral ou o infarto de um único rim.

Diagnóstico

O diagnóstico de oclusão arterial renal é mais bem estabelecido pela tomografia computadorizada (TC) com e sem contraste. A TC é precisa, pode ser feita rapidamente e é capaz de identificar uma lesão traumática associada. Os achados podem incluir defeitos de preenchimento nas artérias renais principais ou segmentares, bem como a ausência de realce do tecido renal, indicando falta de perfusão (Fig. 125-4). A complicação da nefropatia por contraste é uma grande preocupação em pacientes com um nível de creatinina de 2,0 mg/dL ou superior, ou uma TFG estimada menor do que 60 mg/dL. As alternativas à administração de contraste devem ser sempre consideradas em pacientes com doença renal crônica, lesão renal aguda ou diabetes melito e em pacientes idosos. A angio-RM tem uma alta precisão diagnóstica e pode ser preferível à TC com contraste em pacientes idosos ou com diabetes melito, embora esteja contraindicada em pacientes com doença renal. Os renogramas de radioisótopos, urografias excretoras e exames de ecografia dúplex não são recomendados para o diagnóstico de oclusões agudas. A angiografia invasiva tem riscos inerentes, mas é ocasionalmente necessária, se o diagnóstico permanece incerto, ou se tratamento de reperfusão percutâneo for considerado.

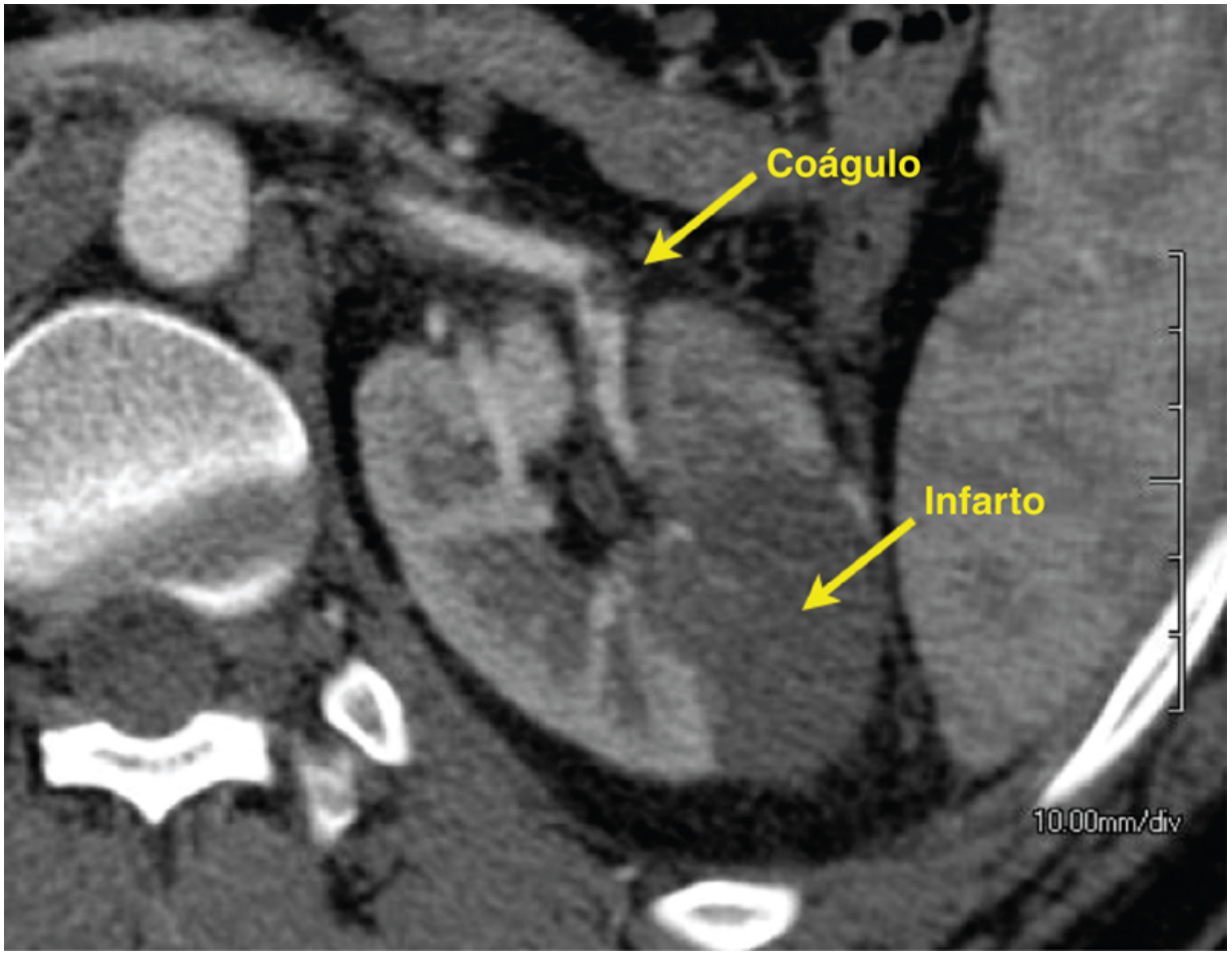

FIGURA 125-4 **Tomografia computadorizada demonstrando um coágulo na artéria renal principal e um infarto renal segmentar.**

Em pacientes com suspeita de oclusão arterial renal embólica, o ecocardiograma é indicado para procurar possíveis trombos intracardíacos. Na oclusão trombótica não traumática, a avaliação de causas de trombofília (Cap. 176), vasculites (Cap. 270) ou aterosclerose progressiva (Cap. 79) deve ser considerada.

Tratamento

O rim humano pode tolerar 60 a 90 minutos de isquemia quente, embora a presença de circulação colateral possa permitir maiores períodos isquêmicos. Como resultado, a trombose arterial renal aguda requer tratamento urgente. As opções de tratamento para oclusão arterial renal não traumática incluem anticoagulação sistêmica com heparina não fracionada (Tabela 81-4, Cap. 81) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) (Tabela 81-3, Cap. 81) durante 7 a 10 dias, com início da varfarina oral no dia 3 e sendo continuada durante 1 ano para manter uma relação normalizada internacional de 2,0 a 3,0. Em alternativa, tratamento intra-arterial trombolítica pode ser considerado. A revascularização cirúrgica está associada a maior mortalidade em relação à ao tratamento médico, sem melhora das taxas de sobrevida renal, de modo que não é recomendada como tratamento primário, podendo, no entanto, ser considerada para pacientes com oclusão arterial renal bilateral ou oclusão da artéria renal de um único rim. As terapias endovasculares percutâneas (p. ex., trombólise local, trombectomia, colocação de *stent*) também tiveram sucesso na oclusão arterial renal aguda, mas não houve estudos comparativos das intervenções endovasculares com o tratamento médico na oclusão da artéria renal.

Na trombose arterial renal traumática, cirurgia é o tratamento de eleição, mas geralmente só pode recuperar a função renal se realizada imediatamente. Para a oclusão iatrogênica da artéria renal, como a que decorre das manipulações angiográficas ou da angioplastia, a colocação de um *stent* intra-arterial pode ser considerada.

Pacientes com trombose arterial renal também requerem tratamento médico rigoroso, com particular atenção para o controle da pressão arterial. Para atingir valores-alvo entre 140/90 e 110/70 mmHg podem ser necessários múltiplos agentes parentéricos, tais como preconizados para a hipertensão maligna, antes de os substituir por agentes orais, de preferência uma combinação de IECA, BRAs e bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos (Cap. 67). Hidratação adequada também é essencial.

Prognóstico

A mortalidade é alta, especialmente em pacientes que necessitam de hemodiálise, e é correlacionada com a gravidade das condições subjacentes. A taxa de mortalidade dos pacientes submetidos a revascularização cirúrgica para o tratamento da oclusão aguda completa da artéria renal é de 11% a 25%. O risco de desenvolver doença renal em estágio terminal (DRET) é variável, e taxas de 0% até mais de 50% foram relatadas. A hipertensão, que pode se desenvolver como uma sequela tardia da oclusão arterial renal, é preferencialmente tratada com IECA, BRAs ou bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos (Tabela 67-7, Cap. 67).

Arteríolas e microvasculatura

Doença Ateroembólica das Artérias Renais

Epidemiologia e biopatologia

A embolização de cristais de colesterol é uma complicação potencial da aterosclerose disseminada. Os fatores de risco são semelhantes àqueles de todas as doenças ateroscleróticas (Cap. 52), incluindo tabagismo, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes e idade avançada. A doença ateroembólica parece ser mais comum em brancos, mas a condição pode ser subdiagnosticada em afro-americanos devido à dificuldade de avaliar a livedo *reticularis* nesta população.

Os eventos desencadeantes mais comuns são a manipulação de um trombo ou das artérias renais ou da aorta abdominal durante uma angiografia ou angioplastia transluminal. Portanto, não é incomum que embolização de cristais de colesterol seja confundida com nefropatia induzida por contraste. Os ateroêmbolos podem estar associados também à terapia trombolítica ou a anticoagulantes e ser acompanhados pelo achado, ao exame físico, de cianose no dedo do pé. O ateroembolismo espontâneo após o descolamento de uma placa mural é incomum. Os cristais de colesterol normalmente não ocluem o fluxo arterial, mas induzem uma resposta inflamatória e subsequente proliferação endotelial; assim, as manifestações clínicas podem ocorrer algum tempo após o insulto inicial.

Manifestações clínicas

Embora todos os sistemas possam ser afetados (Cap. 80), os rins são mais comumente envolvidos, seguidos pelo baço e pelo trato gastrointestinal.[8] Lesão renal aguda e hipertensão, ou ambas, ocorrem normalmente, e muitos pacientes podem evoluir para doença renal crônica e mesmo DRET.[9] Queixas não específicas podem incluir febre, mialgias, dores de cabeça e perda de peso. Evidências de embolização de colesterol podem estar presentes na retina, músculos ou pele, onde livedo *reticularis* (Fig. 80-3, Cap. 80) ou dedos azuis podem ser vistos. A embolização pode também resultar em acidentes vasculares cerebrais, pancreatite aguda, isquemia mesentérica e gangrena das extremidades (Cap. 80).

Diagnóstico

Embora a maioria dos eventos ateroembólicos seja diagnosticada devido a uma mudança clínica aguda, a embolização clinicamente silenciosa, crônica e de baixo grau pode passar despercebida, pois os pacientes em risco desta complicação em geral apresentam outras doenças crônicas associadas a doença renal, hipertensão e aterosclerose. O exame sumário de urina pode não ser útil, visto que geralmente não há cristais de colesterol; entretanto, observa-se com mais frequência a presença de proteinúria discreta, eosinofilúria e aumento na celularidade. Eosinofilia transitória é comum, e uma velocidade de sedimentação eritrocitária (VHS) elevada, hipocomplementemia, anemia e leucocitose podem também estar presentes. Até 80% dos pacientes podem ter um nível de creatinina sérica superior a 2 mg/dL.

Embora a demonstração de cristais de colesterol na microvasculatura renal com subsequente oclusão dos vasos seja considerada uma característica diagnóstica, biópsia do rim geralmente não é necessária para pacientes com características clínicas típicas, incluindo livedo *reticularis* e coloração violácea dos dedos dos pés, eosinofilia e uma VHS elevada. Quando existe incerteza, a biópsia da pele da extremidade inferior, músculo da região gemelar ou coxa, ou mucosa gástrica pode ser diagnóstica em até 80% dos pacientes.

Tratamento

Não existe tratamento curativo para doença ateroembólica, assim, o tratamento de suporte é, muitas vezes, tudo o que pode ser oferecido. O controle agressivo da dislipidemia com estatinas (Cap. 206) é recomendado e pode ter o benefício adicional de estabilizar a superfície endotelial. Anticoagulantes não têm valor e podem retardar a cura de lesões ateroscleróticas ulcerantes; se possível, a terapia anticoagulante deve ser descontinuada. Uma hidratação adequada é importante para manter a perfusão renal. A hipertensão deve ser tratada com antagonistas da angiotensina II e vasodilatadores (Tabela 67-7, Cap.. 67), e o volume deve ser controlado com diuréticos, tomando cuidado para não causar hipotensão. Os procedimentos radiológicos intravasculares e a cirurgia vascular devem ser evitados, se possível.

Prognóstico

Séries recentes sugerem até 80% de sobrevida ao fim de 1 ano. A maioria dos pacientes morre de complicações cardiovasculares. Com o controle adequado da pressão arterial durante vários meses ou anos, a função renal pode ser recuperada o suficiente de modo a evitar a diálise. Os pacientes que desenvolvem DRET têm uma taxa de mortalidade significativamente maior.

Veias renais

Trombose da Veia Renal

Epidemiologia

A trombose uni ou bilateral das principais veias renais ou dos seus segmentos é, muitas vezes, um distúrbio sutil que pode se desenvolver em uma variedade de condições, mas especialmente na síndrome nefrótica[10] (Cap. 121) ou no carcinoma de células renais (Cap. 197). Alguns casos também foram associados a trauma, uso de contraceptivos orais, hipovolemia, transplante renal (Cap. 131) e estados trombofílicos (Cap. 176). A incidência reportada de trombose da veia renal varia de 5% a 62% em pacientes com síndrome nefrótica e está normalmente associada a nefropatia membranosa, mas pode também ocorrer na glomerulonefrite membranoproliferativa, esclerose glomerular focal, nefropatia falciforme, amiloidose, nefropatia diabética, vasculite renal e na nefrite lúpica. Trombose da veia renal espontânea é incomum em pacientes sem fatores de risco subjacentes.

Biopatologia

Os fatores precipitantes são aparentemente anomalias na coagulação ou na fibrinólise. Os níveis de antitrombina III e de plasminogênio podem estar diminuídos como resultado da excreção urinária de antitrombina III em pacientes com síndrome nefrótica. A trombocitose, o aumento da ativação das plaquetas, a hiperfibrinogenemia, a inibição da ativação do plasminogênio e os níveis circulantes alterados das proteínas S e C na síndrome nefrótica contribuem para as complicações tromboembólicas.

A compressão extrínseca das veias renais por elementos retroperitoneais, como gânglios linfáticos, fibrose, abscesso, aneurisma aórtico ou tumor, pode causar trombose da veia renal, devido à diminuição do fluxo venoso renal. A pancreatite aguda, o traumatismo e a cirurgia retroperitoneal também podem predispor à trombose da veia renal. O carcinoma de células renais invade de forma característica a veia renal e compromete o fluxo venoso, levando à trombose da veia renal. Trombose da veia renal no contexto de grave depleção de volume e comprometimento do fluxo sanguíneo renal tem sido descrita em jovens adultos.

Manifestações clínicas

As manifestações da trombose da veia renal dependem da extensão e da velocidade do desenvolvimento da oclusão. Pacientes com trombose aguda da veia renal podemapresentar náuseas, vômitos, dor no flanco, leucocitose, hematúria, comprometimento da função renal e aumento de tamanho dos rins. Essas características podem ser confundidas com cólica renal ou pielonefrite. Os pacientes adultos com síndrome nefrótica e com trombose crônica da veia renal podem apresentar achados mais sutis, como aumento pronunciado da proteinúria ou evidência de disfunção tubular, incluindo glicosúria, aminoacidúria, fosfatúria e comprometimento da acidificação da urina. A trombose de veia renal crônica pode primeiramente apresentar-se associada a uma embolia pulmonar.

Diagnóstico

Para a trombose da veia renal aguda, que é usualmente associada à trombofilia, a TC com contraste mostra rins aumentados, alongamento dos cálices e depressão dos ureteres. Um venograma é raramente necessário, mas pode ser ponderado nos casos de lesão renal aguda em que a trombectomia ou a trombólise forem consideradas. Na trombose da veia renal crônica, um trombo de veia renal descoberto incidentalmente pode ser visto em estudos de imagem solicitados por outros motivos. O trombo tumoral associado ao carcinoma de células renais estende-se frequentemente até a veia cava inferior e, por vezes, até o nível do coração direito. O rastreio de trombose não é recomendado por rotina para aqueles com síndrome nefrótica, mas a TC com contraste é recomendada para pacientes com manifestações clínicas sugestivas.

Tratamento

A forma mais amplamente aceita de tratamento para a trombose de veia renal aguda e crônica é a anticoagulação com HBPM (Tabela 81-3, Cap. 81) ou heparina não fracionada (Tabela 81-4, Cap. 81), durante cerca de 7 a 10 dias, com varfarina oral começada no dia 3 e continuada durante pelo menos 1 ano de modo a atingir uma relação normalizada internacional de 2,0 a 3,0. Em pacientes com manutenção dos fatores de risco, tais como síndrome nefrótica persistente ou trombose recorrente, a anticoagulação deve ser continuada indefinidamente. Em pacientes que apresentam um

carcinoma de células renais, o tratamento com HBPM em longo prazo é preferível à varfarina dado que é superior na prevenção da trombose relacionada com o câncer (Cap. 176). Terapia fibrinolítica pode ser considerada nos pacientes com trombose aguda da veia renal associada a lesão renal aguda.

Prognóstico

O prognóstico dos pacientes com trombose de veia renal depende inteiramente da condição causal ou associada subjacentes. A trombose de veia renal associada a glomerulonefrite membranosa e a síndrome nefrótica (Cap. 121), em geral, se resolve se a condição subjacente responder ao tratamento ou se resolver de forma espontânea. Por outro lado, a trombose de veia renal associada ao carcinoma de células renais (Cap. 197) tem um prognóstico muito ruim. A trombose de veia renal associada a trauma ou hipovolemia pode se resolver após tratamento adequado.

Referência de Grau A

A1. Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2009;361:1953–1962.

A2. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:840–848.

A3. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2014;370:13–22.

Referências Gerais

1. Piecha G, Wiecek A, Januszewicz A. Epidemiology and optimal management in patients with renal artery stenosis. *J Nephrol*. 2012;25:872–878.
2. Benjamin MM, Fazel P, Filardo G, et al. Prevalence of and risk factors of renal artery stenosis in patients with resistant hypertension. *Am J Cardiol*. 2014;113:687–690.
3. Olin JW, Froehlich J, Gu X, et al. The United States Registry for Fibromuscular Dysplasia: results in the first 447 patients. *Circulation*. 2012;125:3182–3190.
4. McKenzie GA, Oderich GS, Kawashima A, et al. Renal artery fibromuscular dysplasia in 2,640 renal donor subjects: a CT angiography analysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24:1477–1480.
5. Chrysant SG, Chrysant GS. Treatment of hypertension in patients with renal artery stenosis due to fibromuscular dysplasia of the renal arteries. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014;4:36–43.
6. Ritchie J, Green D, Chrysochou C, et al. High-risk clinical presentations in atherosclerotic renovascular disease: prognosis and response to renal artery revascularization. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:186–197.
7. Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, et al. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2010;56:525–532.
8. Scolari F, Ravani P. Atheroembolic renal disease. *Lancet*. 2010;375:1650–1660.
9. Quinones A, Saric M. The cholesterol emboli syndrome in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2013;15:315.
10. Barbano B, Gigante A, Amoroso A, et al. Thrombosis in nephrotic syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39:469–476.

Nefrolitíase

David A. Bushinsky

Os cálculos renais são compostos por cristais em uma matriz de proteínas. A maioria dos cristais contém cálcio, que geralmente se combina com o oxalato, o fosfato ou ambos; outros cálculos são compostos por ácido úrico, fosfato de amônio e magnésio (estruvita) ou cistina, isoladamente ou em combinação. Os cálculos renais formam-se quando a saturação urinária dos seus componentes excede a solubilidade da fase sólida.

Epidemiologia

A incidência anual de cálculos renais nos países industrializados é mais de 1 por 1.000 indivíduos, com um risco ao longo da vida de cerca de 7% em mulheres e cerca de 11% em homens.[1] A incidência de formação de cálculos atinge um pico na terceira e quarta décadas de vida e a prevalência aumenta com a idade até aproximadamente os 70 anos nos homens e os 60 anos nas mulheres. Nos Estados Unidos, o aumento do risco de nefrolitíase ao longo da vida, de 3%, no final dos anos 1970, para 9% no ano 2010, foi muito mais rápido do que aquele que poderia ser esperado por alteração no nosso genoma. Essa prevalência crescente sugere que alterações nas dietas e nos estilos de vida podem ser responsáveis pelo aumento da formação de cálculos. O custo econômico anual estimado dos cálculos renais ultrapassa os US$ 5 bilhões de dólares nos Estados Unidos.

Nos Estados Unidos, os brancos são mais propensos ao desenvolvimento de cálculos renais do que os outros grupos étnicos. Os cálculos são mais comuns em climas quentes e secos, provavelmente devido à maior perda de líquidos através da pele e da respiração, originando uma urina mais concentrada. Muitas profissões dificultam o acesso ao banheiro, e esses indivíduos muitas vezes evitam a ingestão de fluidos de modo a evitar as micções, levando, desse modo, à excreção de uma urina concentrada. A reidratação insuficiente entre indivíduos que desenvolvem atividade física e que apresentam grandes perdas insensíveis pode também levar à concentração da urina.

A obesidade correlaciona-se com o risco de formação de cálculos renais. Indivíduos que pesam mais de 99,8 kg ou que apresentam um índice de massa corporal (IMC) superior a 30 apresentam significativamente maior probabilidade de formar cálculos renais do que os indivíduos com peso inferior a 68,0 kg ou com um IMC entre 21 e 22,9.[2]

Os tipos de cálculos variam em todo o mundo. Nos Estados Unidos, a maioria dos cálculos é de oxalato de cálcio ou de fosfato de cálcio (>80%), e menos de 10% são de ácido úrico puro. Em comparação, cerca de 70% dos cálculos no Mediterrâneo e no Oriente Médio são compostos por ácido úrico. Os cálculos de fosfato de amônio e magnésio (estruvita) correspondem a 10% a 25% dos cálculos, e os de cistina correspondem a 2% dos cálculos.

Biopatologia

O esqueleto humano é composto por cálcio e fosfato, principalmente sob a forma de apatita. Quando os humanos atingem sua altura adulta e seus esqueletos atingem a mineralização completa, a quantidade de cálcio que é absorvida tem de ser excretada na urina (com exceção das grávidas). Do mesmo modo, o fosfato absorvido e que não é necessário para a mineralização óssea ou para o crescimento celular deve ser excretado. O oxalato é um produto final do metabolismo, e este também tem de ser excretado na urina. A necessidade de conservar a água pelo homem, que vive fora da água, muitas vezes torna necessária a excreção desses íons em quantidades relativamente diminutas de urina, levando assim ao aumento da saturação no que diz respeito às fases sólidas do oxalato de cálcio e do fosfato de cálcio. O aumento da saturação impulsiona a formação da fase de cristal sólido e é expresso pela proporção da atividade iônica do oxalato de cálcio (ou fosfato) em relação à sua solubilidade. Para proporções superiores a 1, situação denominada *supersaturação*, a fase sólida pode-se formar, mas as substâncias mantêm-se em solução para proporções inferiores a 1. Quando a urina se encontra supersaturada, os íons podem se unir de modo a formar a fase sólida mais estável, que é denominada *nucleação*. A nucleação homogênea refere-se à ligação de íons semelhantes de modo a formar cristais. A nucleação heterogênea mais comum, favorecida termodinamicamente, ocorre quando os cristais se desenvolvem sobre cristais diferentes ou substâncias como os detritos celulares presentes na urina. Embora alguns humanos produzam inibidores da formação de cálculos, como a osteopontina e a proteína de Tamm-Horsfall, a supersaturação pode suplantar esta inibição e a fase sólida acaba por se formar.

Cálculos de Cálcio

Cerca de 70% a 80% dos cálculos renais contêm cálcio, que forma muitas vezes complexos com o oxalato ou fosfato.[3] Os cálculos renais que contêm cálcio são mais frequentemente causados por excreção excessiva de cálcio (hipercalciúria), de oxalato (hiperoxalúria) ou de uratos (hiperuricosúria) ou por uma insuficiente excreção de citrato (hipocitratúria).

Os cálculos que contêm cálcio apresentam um forte componente genético. Pensa-se que a hipercalciúria idiopática possa ser um distúrbio poligênico no qual a desregulação generalizada do transporte de cálcio no rim, no intestino e no osso leva a um excesso de excreção de cálcio na urina.[4]

Um estudo inicial de associação genômica identificou variações de sequências em genes que codificam a claudina 14, que regula a reabsorção de cálcio no ramo ascendente espesso da alça de Henle.

O oxalato urinário deriva do metabolismo endógeno do glioxalato e do ácido ascórbico ou de fontes alimentares, como o cacau, as nozes, o chá e alguns vegetais verdes (p. ex., espinafre). As três principais causas de hiperoxalúria são a ingestão excessiva de oxalatos (oxalúria alimentar), a absorção intestinal excessiva de oxalatos (oxalúria entérica), que ocorre paradoxalmente nos distúrbios de má absorção gastrointestinal (GI), e a produção endógena excessiva de oxalatos, que ocorre em certas deficiências enzimáticas hepáticas (hiperoxalúria primária; Cap. 205). Além disso, o etilenoglicol, um anticongelante de combustível de automóvel, quando ingerido, pode ser metabolizado em oxalato e causar excreção urinária excessiva de oxalato associada a uma acidose metabólica grave e à insuficiência renal (Cap. 110).

A oxalúria entérica origina níveis de oxalato urinários elevados (60 a 100 mg/dia). Nos distúrbios de má absorção GI, como na doença de Crohn (Cap. 141), na doença celíaca (Cap. 140), na derivação jejunoileal (Cap. 220) e na pancreatite crônica (Cap. 144), os ácidos graxos não absorvidos ligam-se ao cálcio alimentar, permitindo que o oxalato esteja disponível para ser rapidamente absorvido pelo cólon. A mucosa cólica torna-se mais permeável ao oxalato devido à exposição aos ácidos biliares.

A hiperoxalúria primária (Cap. 205) tem origem na deficiência de enzimas hepáticas que originam uma produção endógena substancial de oxalato e uma acentuada elevação do oxalato urinário (80 a 300 mg/dia).[5] Os depósitos de oxalato ocorrem em vários órgãos, incluindo o coração, a medula óssea, o músculo e o parênquima renal, onde podem precipitar insuficiência renal, cardiomiopatia e depressão medular em idades jovens. Na hiperoxalúria primária tipo 1, a enzima hepática alanina glioxilato aminotransferase é deficiente em consequência da presença de uma entre várias mutações no gene *AGXT*. Na hiperoxalúria primária tipo 2, menos comum, os pacientes não possuem a D-glicerato redutase e a glioxilato redutase devido às mutações no gene *GRHPR*. O tipo 3 é uma doença pediátrica que resulta de mutações do gene *HOGA1* e não origina insuficiência renal.

A nefrolitíase e a nefrocalcinose podem, também, ser causadas por uma variedade de doenças monogênicas, como a doença de Dent (nefrolitíase recessiva ligada ao X), síndrome de McCune-Albright (Caps. 231 e 248), osteogênese imperfeita tipo 1 (Cap. 260) e a deficiência de lactase congênita (Cap. 140).

O citrato combina-se com o cálcio para formar um complexo solúvel que reduz a disponibilidade de cálcio para se ligar ao oxalato ou ao fosfato. O principal fator de risco para a hipocitratúria é um consumo excessivo de proteínas. Os homens com frequência apresentam concentrações urinárias de citrato inferiores às da mulher. A acidose tubular renal distal (Cap. 118) origina cálculos de fosfato de cálcio devido à desmineralização óssea e a um pH tubular alcalino.

Os cálculos renais de oxalato de cálcio formam-se nos depósitos de fosfato de cálcio, denominados placas de Randall, que se localizam nas papilas renais. A formação das placas de Randall correlaciona-se positivamente com a excreção urinária de cálcio e negativamente com o volume e o pH da urina. Esses cristais de

fosfato de cálcio, sob a forma de apatita, originam-se em torno do ramo delgado da alça de Henle e estendem-se em direção ao interstício sem se introduzirem no lúmen tubular nem danificar as células tubulares. Os cristais movimentam-se em direção ao espaço urinário, onde formam as placas de Randall, que são visíveis na nefroscopia, mas geralmente invisíveis na TC de rotina. Na presença de urina supersaturada, no que diz respeito ao oxalato de cálcio, os cristais de oxalato de cálcio ligam-se a estas placas e aumentam de tamanho. Se os cristais de oxalato de cálcio se destacarem das placas de Randall, o cálculo livre pode entrar, migrar, irritar e possivelmente obstruir o ureter, podendo causar dor importante.

Cálculos de Ácido Úrico

A incidência dos cálculos de ácido úrico nos Estados Unidos parece estar aumentando concomitante com a obesidade, que leva ao aumento da resistência renal à insulina e a um pH urinário muito baixo.[6] A maioria dos pacientes com cálculos de ácido úrico apresenta pH urinário baixo, e alguns apresentam baixos volumes urinários ou elevação dos níveis de ácido úrico urinário. Para um pH de 6,5 existe uma quantidade de ácido úrico dissolvida na urina mais de cinco vezes superior à existente em uma urina com pH de 5,3. A diarreia e as dietas ricas em proteína animal podem contribuir para a acidificação do pH urinário. Os formadores de cálculos de ácido úrico apresentam maior peso corporal e uma incidência superior de insulinorresistência e de diabetes melito tipo 2. A insulinorresistência leva a uma diminuição da excreção de amônio urinário, resultando assim na excreção de mais íons hidrogênio sob a forma de ácidos tituláveis do que sob a forma de amônio e, portanto, a um pH urinário mais baixo.

A hiperuricosúria pode ser observada em pacientes que ingerem grandes quantidades de purinas na dieta, como as que se encontram presentes nas carnes de vísceras, frutos do mar, alguns peixes (p. ex., anchovas, sardinhas, arenque e cavala) e em extratos de carne como os caldos e os consomês e proteínas. Os distúrbios que cursam com hiperuricemia, como a gota (Cap. 273), as síndromes mieloproliferativas, a síndrome da lise tumoral e algumas anomalias metabólicas congênitas, podem também contribuir para o aumento do ácido úrico urinário. Algumas medicações, como os salicilatos e a probenecida, são uricosúricos.

Cálculos de Estruvita

Os cálculos de estruvita, por vezes denominados *cálculos de fosfato triplo, cálculos de fosfato de magnésio e amônio e cálculos infecciosos*, correspondem a cerca de apenas 10% a 25% de todos os cálculos mas constituem a maioria dos cálculos coraliformes, que são cálculos de grandes dimensões que se estendem além de um único cálice renal.[7] Os cálculos de estruvita são muito mais frequentes nas mulheres do que nos homens, em grande parte devido à maior suscetibilidade das mulheres para desenvolverem infecções do trato urinário (ITUs) (Cap. 284). Do mesmo modo, qualquer paciente com estase urinária, como os com bexigas neurogênicas, cateteres urinários e lesões vertebromedulares, estará mais sujeito ao desenvolvimento de cálculos de estruvita.

Os cálculos de estruvita formam-se apenas na presença de íons amônio e de um pH urinário igual ou superior a 7, que ocorre apenas com a presença de bactérias produtoras de urease. *Proteus* spp. (Cap. 305) são bactérias comuns produtoras de urease, mas outras bactérias Gram-negativas e Gram-positivas (p. ex., *Klebsiella* spp. e *Staphylococcus epidermidis*), bem como o *Mycoplasma* spp. (Cap. 317) e espécies de fungos leveduriformes, foram também implicadas na produção de urease. Por outro lado, *Escherichia coli* não produz urease.

Cálculos de Cistina

A cistinúria (Cap. 128), que é uma doença autossômica recessiva causada por mutações do gene *SLC3A1* ou do gene *SCLC7A9*, origina uma redução da reabsorção tubular renal e uma excreção urinária excessiva dos aminoácidos dibásicos cistina, ornitina, lisina e arginina.[8] A resultante excreção urinária de cistina no volume típico de urina excede sua solubilidade em cerca de 300 mg/L, pelo que ocorre formação de cálculos. Embora os indivíduos normais excretem cerca de 30 a 50 mg/dia de cistina, os heterozigóticos para a cistinúria excretam cerca de 400 mg/dia, e os homozigóticos excretam frequentemente cerca de 600 mg/dia. Assim, os homozigóticos devem excretar de modo contínuo 2 L ou mais de urina por dia para evitar a formação de cálculos. A cistinúria não se relaciona com uma doença muito mais grave denominada *cistinose* (Cap. 128), que provoca uma acumulação intracelular de cistina muito acentuada.

Manifestações clínicas

Os pacientes com cálculos renais muitas vezes apresentam dor ou hematúria (ou ambas) e menos frequentemente ITUs (Cap. 284) ou lesão renal aguda (Cap. 120), devido a obstrução uni ou bilateral em um paciente com rim único funcionante (Cap. 123). Os pacientes queixam-se com frequência de cólica ureteral intensa. A dor é de início abrupto e pode intensificar-se até atingir um caráter muito intenso e excruciante ao nível do flanco. A dor pode irradiar-se anteriormente ao longo do abdome e inferiormente até a virilha, testículos ou grandes lábios à medida que o cálculo se desloca para baixo no ureter em direção à junção ureterovesical. A dor se resolve apenas após a passagem do cálculo ou sua remoção. Hematúria, mesmo uma hematúria franca, é comum e os pacientes podem, por vezes, apresentar hematúria assintomática (Fig. 114-1 no Cap. 114), sendo que o achado de um cálculo na radiografia não impede a existência de outra causa. Pelo contrário, mesmo cálculos de grandes dimensões podem ser assintomáticos e ser descobertos durante a investigação de outros sintomas não relacionados. A obstrução causada por cálculos pode ser também indolor e a nefrolitíase deve ser sempre considerada no diagnóstico diferencial da doença renal crônica ou aguda de etiologia indeterminada (Caps. 120, 123 e 130).

Diagnóstico

O exame físico pode fornecer alguns indícios para o diagnóstico de cálculos renais, embora não seja específico. Alguns pacientes apresentam dor no flanco e raramente um paciente com hiperuricemia pode apresentar tofos gotosos (Cap. 273). Contudo, o exame físico é mais útil para a exclusão de outras potenciais causas de dor (Fig. 126-1). A suspeita de um cálculo renal geralmente obriga a uma avaliação radiográfica. No entanto, os estudos radiológicos podem ser postergados em pacientes em que o diagnóstico é claro, que não têm evidência de infecção, que são capazes de comer e beber, e que podem ser tratados com analgésicos orais.[A1]

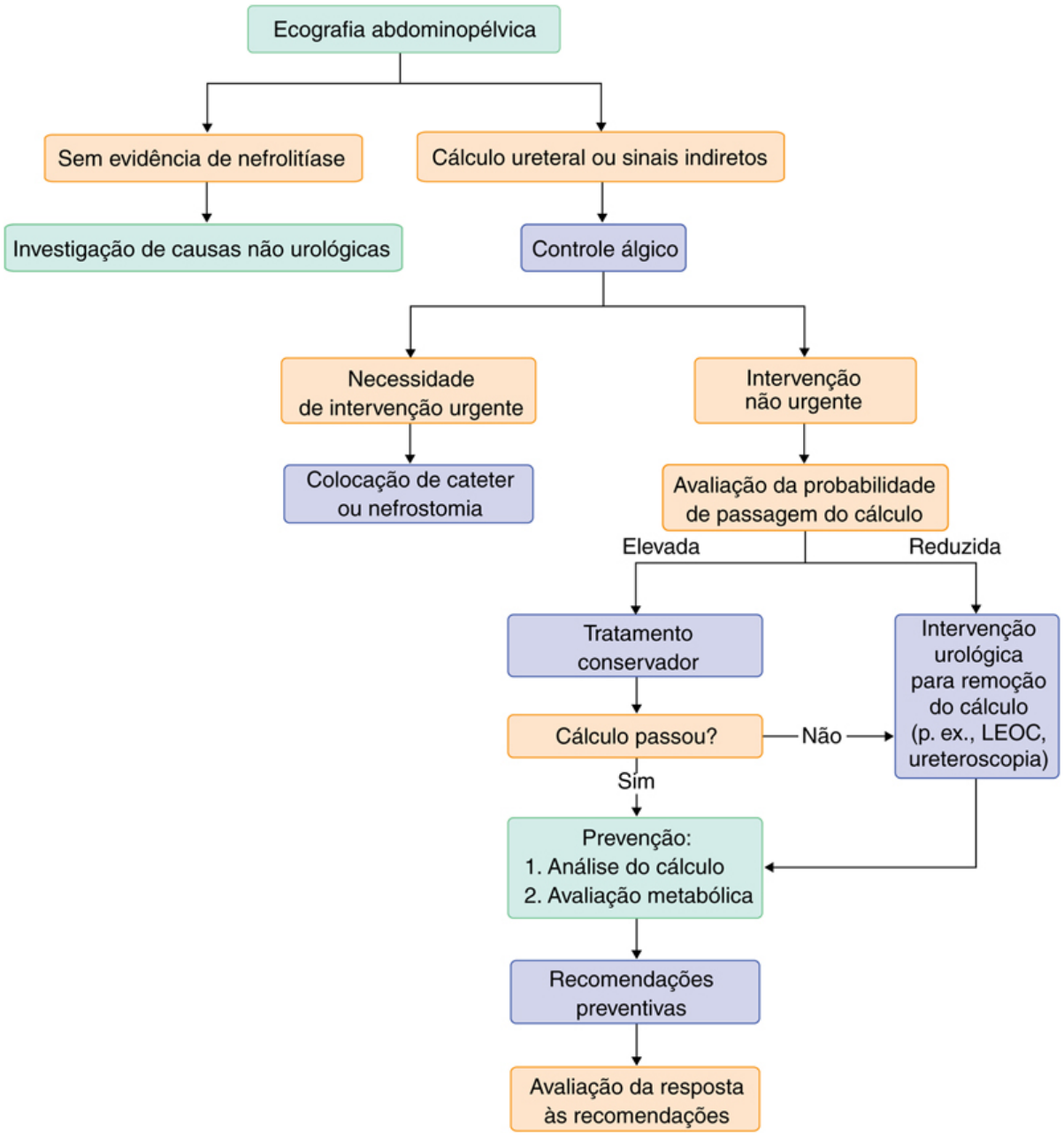

FIGURA 126-1 **Algoritmo para a avaliação de um paciente com suspeita de cólica renal.**
LEOC = litotrpsia extracorpórea por ondas de choque; TC = tomografia computadorizada.

A *ultrassonografia* é um método rápido e fácil de detectar uma possível obstrução urinária. A ultrasonografia pode detectar cálculos renais clinicamente significativos, embora apresente uma sensibilidade de apenas 19% para a detecção de cálculos ureterais que causam sintomas agudos em muitos pacientes. A maior vantagem da ultrassonografia é a ausência de radiação e é claramente a modalidade de eleição quando se pretende minimizar a exposição à radiação.

A tomografia computadorizada (TC) helicoidal sem contraste pode detectar cálculos renais com sensibilidade e especificidade que excedem os 95% (Fig. 126-2). Com base na densidade dos cálculos, pode também frequentemente diferenciar um cálculo de cálcio de um cálculo de cistina ou de ácido úrico. Uma vantagem adicional da TC helicoidal é a possibilidade de determinar uma outra causa de dor abdominal não relacionada com os cálculos.

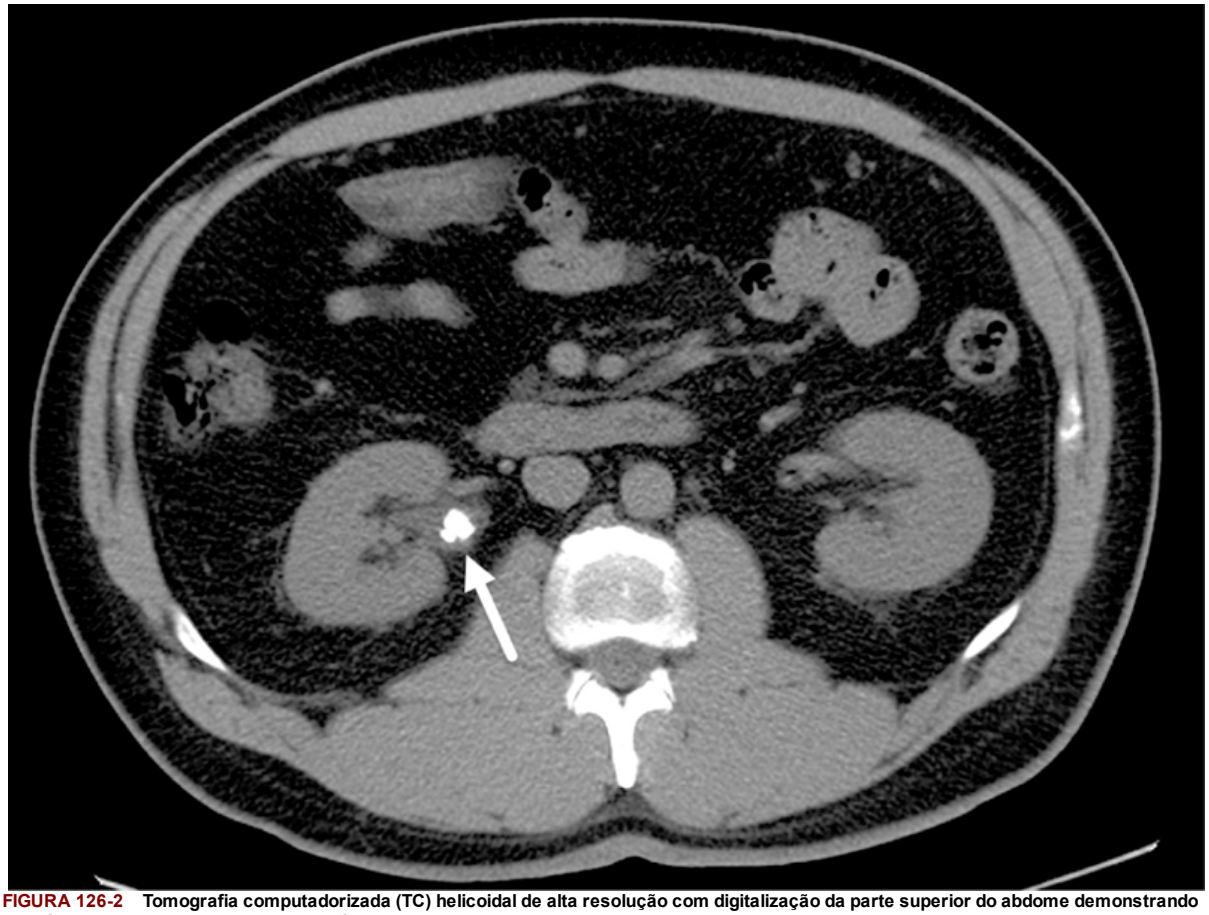

FIGURA 126-2 **Tomografia computadorizada (TC) helicoidal de alta resolução com digitalização da parte superior do abdome demonstrando um cálculo na pelve renal direita e um cálculo menor no rim esquerdo *(seta)*.**
Não há hidronefrose. (Cortesia de Marc Brown, MD, and Lawrence H. Schwartz, MD, Department of Radiology, Columbia University Medical Center.)

Contudo, a TC helicoidal, especialmente quando realizada com e sem contraste, expõe o paciente a radiação ionizante, que aumenta o risco de câncer. Em um estudo recente, a ultrassonografia inicial foi associada a uma menor exposição cumulativa de radiação do que a TC helicoidal inicial, sem diferenças significativas nos diagnósticos de alto risco com complicações.[A2]

Em certas situações, contudo, como nos pacientes com HIV, em que os inibidores da protease podem induzir cálculos (edinavir), a TC helicoidal com contraste éfrequentemente solicitada porque os cálculos não são radiopacos e não causam obstrução do ureter.

Aproximadamente 90% dos cálculos renais são radiopacos e podem ser detectados numa radiografia abdominal simples. Infelizmente, contudo, o cálculo é muitas vezes obscurecido pelas fezes, vértebras ou gás abdominal, de modo que a sensibilidade da radiografia abdominal simples é de cerca de 50% e sua especificidade é de apenas 75%. Os cálculos de ácido úrico são radiotransparentes e não podem ser detectados radiologicamente sem a utilização de contraste.

A pielografia intravenosa (PIV) apresenta uma sensibilidade de cerca de 75% e uma especificidade de mais de 90% para a detecção de cálculos renais. A PIV é também útil na identificação de anomalias estruturais do trato urinário, como a espongiose medular renal (Cap. 127), que predispõe à formação de cálculos. No entanto, a PIV com frequência não detecta os cálculos radiotransparentes não obstrutivos porque estes não criam um defeito de repleção. A PIV expõe o paciente a mais radiação do que uma radiografia simples, mas a menos radiação do que a TC. Acarreta, também, o risco dos materiais de contraste radiográficos, que é superior em pacientes que apresentam um comprometimento renal de base. Com a massificação da disponibilidade da ecografia e da TC helicoidal, a PVI tornou-se raramente indicada.

Tratamento

Tratamento Médico

Dado que a dor da cólica renal pode ser excruciante, o controle da dor é fundamental após o estabelecimento do diagnóstico (Fig. 126-1). Se a existência de náuseas e vômitos impedir o uso de medicação oral, é geralmente necessária a medicação parenteral. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são tão eficazes quantos os opioides e são preferíveis, uma vez que apresentam menos efeitos adversos.[A3] Uma opção intravenosa (IV) é o ceterolaco (30 mg), e o ibuprofeno (200 a 400 mg/dose a cada 4 a 6 horas com uma dose máxima diária de 1,2 g) é uma opção oral comum em pacientes que toleram a medicação oral. A morfina (5 a 10 mg IV) e a hidromorfona (1 a 2 mg IV) são alternativas se o ceterolaco for insuficiente para controlar a dor. A oxicodona oral (5 a 15 mg a cada 4 a 6 horas conforme necessário) pode ser associada ao ibuprofeno para controle álgico em ambulatório. O ondansetron (2 a 4 mg IV) é útil caso sejam necessários antieméticos. Uma vez que os AINEs podem causar insuficiência renal aguda, especialmente em pacientes que estejam desidratados ou que apresentem uma doença renal crônica subjacente, a hidratação adequada (p. ex., soro fisiológico com dextrose a 75 a 150 mL/h) é fundamental, embora nem a fluidoterapia intensiva nem os diuréticos promovam a passagem do cálculo.[A4]

Tratamento Médico Expulsivo

Os cálculos renais com tamanho igual ou inferior a 5 mm apresentam uma probabilidade de cerca de 70% de passar espontaneamente; os cálculos entre 5 e 10 mm apresentam menos de 50% de probabilidade de passar de forma espontânea. O tratamento médico expulsivo através do uso de bloqueadores dos receptores α-adrenérgicos, como a tansulosina (0,4 mg/dia VO), a terazosina e a doxazosina,[A5] ou do bloqueador do canal de cálcio nifedipina (nifedipina XL 30 mg/dia ou duas vezes por dia) reduz o espasmo do músculo liso ureteral, promove a peristalse de modo a deslocar o cálculo de modo mais eficaz e aumenta as taxas de passagem espontânea em cerca de 50%. O tratamento médico expulsivo pode ser usado com cautela para cálculos renais menores do que 10 mm de diâmetro durante 4 a 6 semanas se a dor estiver controlada, a função renal for normal e não houver evidência de ITU nem de obstrução significativa. O paciente deve ser acompanhado regularmente, em geral com avaliações ecográficas seriadas.

Tratamento Cirúrgico Inicial

Os cálculos que causam obstrução, infecção ou dor intratável devem ser removidos rapidamente. Em geral, os cálculos superiores a 10 mm têm menor probabilidade de passar de forma espontânea, mesmo com tratamento médico expulsivo e, muitas vezes, têm necessidade de intervenção mais precoce.

A abordagem para a remoção dos cálculos depende do seu tamanho, localização e composição, bem como da anatomia do trato urinário. As opções incluem litotripsia extracorpórea por ondas de choque, extração ureteroscópica, nefrolitotomia percutânea e, apenas em casos raros, extração cirúrgica.

A litotripsia extracorpórea por ondas de choque faz incidir ondas sonoras sobre o cálculo renal, fragmentando-o, e fazendo com que pequenos pedaços possam passar mais facilmente de modo espontâneo. Os cálculos renais inferiores a cerca de 15 mm, os cálculos ureterais proximais, os cálculos renais dos polos superior e médio e os cálculos que não apresentam cistina nem oxalato de cálcio monoidratado na sua composição respondem melhor. A *ureteroscopia* implica a passagem de um endoscópio semirrígido ou flexível pela bexiga até o ureter. É o tratamento mais indicado de extração cirúrgica de cálculos do polo inferior do rim, inferiores a 1 cm,[A6] na maioria dos cálculos ureterais e especialmente nos cálculos ureterais distais.[A7] A litotripsia endocorpórea pode fragmentar diretamente os cálculos visualizados. A *nefrolitotomia percutânea* implica a colocação de um cateter de fibra óptica com um lúmen oco (nefroscópio) através do flanco dirigido ao sistema coletor. Os instrumentos e os litotritores (*laser* ultrassônico) são inseridos através do lúmen e usados para fragmentar e remover o cálculo. Esta técnica é bastante eficaz para a remoção de cálculos grandes (>2 cm) ou coraliformes, bem como para os cálculos que não fragmentam adequadamente com a litotripsia extracorpórea por ondas de choque.

Avaliação Médica

Após um episódio de litíase inicial, a taxa de recorrência nos pacientes não tratados está estimada em cerca de 50% ao fim de 5 anos. Assim, todos os pacientes que formam cálculos devem ser avaliados com o objetivo de prevenir as recorrências dos cálculos. O histórico deve centrar-se na descoberta da causa que originou a formação de cálculos naquele momento. Todos os cálculos devem ser analisados de modo a definir a alteração metabólica subjacente e a orientar o tratamento.

Uma história alimentar cuidadosa, incluindo uma estimativa da ingestão de líquidos, é essencial para determinar o potencial de contribuição da alimentação para a formação de cálculos. Muitos pacientes formadores de cálculos são erroneamente instruídos a eliminar todas as fontes de cálcio da dieta, uma prática que não só aumenta a formação de cálculos, como também a desmineralização óssea. Deve-se estimar a ingestão de sódio uma vez que a excreção de sódio obriga à excreção de cálcio, levando a uma potencial supersaturação urinária. A ingestão de proteína animal em excesso aumenta a produção metabólica de ácidos, que induz a desmineralização óssea e aumenta a calciúria.

Doenças que cursam com hipercalcemia — incluindo as neoplasias (Cap. 245), o hiperparatireoidismo (Cap. 245) e a sarcoidose (Cap. 95) — frequentemente originam hipercalciúria, aumento da supersaturação urinária e formação de cálculos de cálcio. As doenças GI com má absorção, como a doença de Crohn (Cap. 141) e a doença celíaca (Cap. 140), ou a cirurgia bariátrica (Cap. 220), como a ressecção ileal ou a derivação jejunoileal, causam muitas vezes a formação de cálculos de oxalato de cálcio devido ao aumento da absorção e excreção de oxalato e à depleção de volume.

As medicações que podem causar formação de cálculos de cálcio incluem os diuréticos de alça, que aumentam a excreção urinária de cálcio, bem como os salicilatos e a probenecida, que aumentam a excreção urinária de ácido úrico. Outras medicações que podem *per se* precipitar e formar cálculos incluem o aciclovir IV, a sulfadiazina em altas doses, o triantereno e os agentes antirretrovirais como o indanavir e nelfinavir. Outras medicações, ainda, como a acetazolamida e o topiramato, inibem a atividade da anidrase carbônica tubular, originando acidose metabólica, reabsorção óssea, hipercalciúria, diminuição da excreção de citrato urinário e aumento do pH urinário, sendo que todos estes podem originar formação de cálculos de fosfato de cálcio.

O número e a frequência dos cálculos formados, a idade do paciente no momento do primeiro episódio de litíase, o tamanho do cálculo e a análise da composição dos cálculos são também fatores importantes. Os cálculos que se desenvolvem em uma idade jovem sugerem um distúrbio genético, como a hiperoxalúria primária ou a cistinúria. Os cálculos de grandes dimensões coraliformes nos indivíduos idosos são compatíveis com cálculos de estruvita. A resposta dos cálculos à intervenção é também útil: os cálculos de cistina não se fragmentam bem com litotripsia e os cálculos que recidivam em um rim único sugerem uma alteração anatômica unilateral.

A avaliação básica de um paciente com cálculos inclui a dosagem dos eletrólitos séricos (sódio, potássio, cloro e bicarbonato), creatinina, cálcio, fósforo e ácido úrico, bem como os níveis de 25-hidroxivitamina D e do hormônio estimulante da tireoide (TSH). Se o cálcio sérico estiver acima do valor médio do intervalo normal e o fósforo sérico estiver abaixo do valor médio do intervalo normal, o nível sérico do paratormônio deve ser dosado.

Uma densidade urinária elevada sugere uma ingestão de líquidos inadequada. Os pacientes com cálculos de estruvita apresentam geralmente um pH urinário elevado (>7,4) devido à metabolização da ureia em amônia e bicarbonato, mas um pH urinário baixo (<5,5) levanta a suspeita de cálculos de ácido úrico. A hematúria pode indicar irritação do revestimento urotelial provocada pelos cálculos. Determinados cristais (Fig. 114-10 no Cap. 114) podem ser vistos em pacientes formadores de cálculos com maior frequência do que nos não formadores. A presença de cristais hexagonais (Fig. 114-9 no Cap. 114) obriga à exclusão da cistinúria. A combinação de um pH urinário elevado e bacteriúria (Cap. 284) sugere a presença de cálculos de estruvita. A produção de urease suficiente para estimular a formação de cálculos de estruvita pode estar presente apesar de contagens baixas de colônias bacterianas, de modo que o laboratório deve ser alertado para identificar todas as bactérias e determinar as sensibilidades antibióticas mesmo na presença de baixas contagens de colônias. Se não houver isolamento de bactérias, devem ser solicitadas culturas para o *Ureaplasma urealyticum*. A combinação de um pH urinário elevado (6,5 a 7,2) com um nível sérico de potássio ou de bicarbonato reduzido sugere fortemente a existência de uma acidose tubular renal distal (Cap. 118).

Em pacientes com cálculos recorrentes e em pacientes com fatores de alto risco de recorrência, a colheita de urina de 24 horas pode determinar os níveis de cálcio, oxalato, citrato, sódio, uratos, fósforo e creatinina, bem como a supersaturação relativa ao oxalato de cálcio, fosfato de cálcio e ácido úrico (Tabela 126-1). A presença de supersaturação deve levar o clínico a determinar os componentes urinários individuais que estão causando o aumento da supersaturação e a envidar esforços para corrigir essas alterações. A cistina deve ser, também, medida pelo menos uma vez em todos os formadores de cálculos para excluir a cistinúria e regularmente em pacientes que formam cálculos de cisteína. Os multivitamínicos devem ser descontinuados cerca de 5 dias antes da colheita para evitar qualquer efeito antioxidante na amostra da urina.

Tabela 126-1

Valores ideais na urina de 24 horas em pacientes com nefrolitíase*

PARÂMETRO	VALOR
Volume	> 2 a 2,5 L
pH	>5,5 e <7,0 (não é necessária urina de 24 h)
Cálcio	<300 mg ou <3,5 a 4,0 mg/kg em homens; <250 mg ou <3,5 a 4,0 mg/kg em mulheres
Oxalato	<40 mg
Sódio	<3.000 mg
Ácido úrico	<800 mg em homens <750 mg em mulheres
Fósforo	<1.100 mg
Citrato	>320 mg
Supersaturação relativa ao oxalato de cálcio	<5
Supersaturação relativa ao fosfato de cálcio	0,5 a 2
Supersaturação relativa ao ácido úrico	0 a 1

* A creatinina urinária deve ser medida para garantir a adequada colheita de urina e deve ser >15 mg/kg nos homens e >10 mg/kg nas mulheres. A supersaturação é a razão do produto da atividade do íon com o produto da sua solubilidade.

Prevenção da recorrência de cálculos

O tratamento geral para evitar a formação de cálculos recorrentes (Fig. 126-3) consiste em aconselhar o paciente a aumentar a ingestão oral de líquidos de modo a alcançar um volume urinário superior a 2 L/dia,[9] o que diminui a formação de cálculos recorrentes em cerca de 50%.[A8]

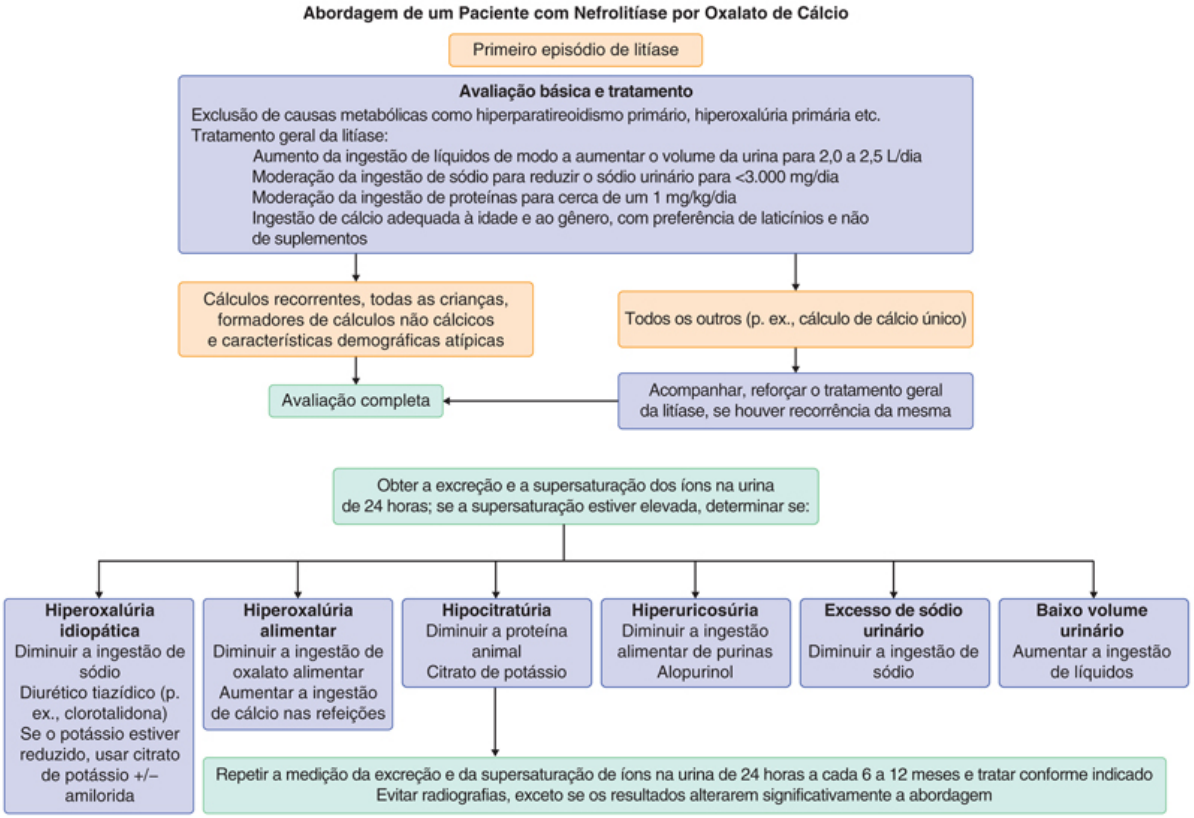

FIGURA 126-3 **Abordagem de um paciente com nefrolitíase por oxalato de cálcio.**

Cálculos de Cálcio

Uma vez que a excreção urinária de sódio está diretamente relacionada com a excreção urinária de cálcio, a redução da ingestão sódio na dieta diminui a excreção de cálciourinária e reduz a supersaturação. Os pacientes com cálculos de cálcio devem ser instruídos a limitar sua ingestão diária de sódio para não mais do que 2 g/dia. Uma vez que o metabolismo da proteína animal origina hipercalciúria, os pacientes devem reduzir a ingestão de proteína animal para 0,8 a 1,0 g/kg/dia.[A9]

A ingestão de cálcio recomendada para homens ou mulheres entre os 19 e 50 anos é de 1.000 mg de cálcio elementar por dia, e uma série de estudos demonstra diminuição da formação de cálculos de cálcio quando as pessoas consomem dietas adequadas em cálcio, presumivelmente porque a ingestão adequada de cálcio é necessária para a ligação intestinal do oxalato alimentar pelo cálcio alimentar. Os laticínios são preferíveis aos suplementos de cálcio, pois estudos sugerem que as mulheres que tomam suplementos de vitamina D e cálcio apresentam uma formação significativamente aumentada de cálculos.

Os pacientes com hipercalciúria persistente beneficiam com frequência de diuréticos tiazídicos (p. ex., clorotalidona [12,5 a 25 mg/dia]), que reduzem diretamente o cálcio urinário e diminuem a formação de cálculos recorrentes em cerca de 50%.[A8] As tiazidas são eficazes apenas em pacientes que fazem restrições do sódio alimentar. Em pacientes com hipercolesterolemia ou hiperglicemia, a indapamida (1,25 a 5 mg/dia) pode ser usada porque apresenta menos efeitos no que se refere a estes parâmetros. Se os pacientes desenvolverem hipocalemia, a ingestão alimentar de potássio deve ser aumentada ou um suplemento de potássio pode ser administrado. O citrato de potássio (10 a 40 mEq/dia) aumenta a excreção urinária de citrato, liga-se ao cálcio urinário e reduz ainda mais a formação de cálculos recorrentes. O citrato de potássio está disponível sob a forma de comprimido com uma matriz de cera. A colheita de urina de 24 horas pode ser repetida após 1 mês ou 2 a fim de avaliar a resposta ao tratamento.

Os pacientes com hiperoxalúria devem ser instruídos a limitar ou evitar alimentos como o cacau, nozes, chá e vegetais verdes folhosos como o espinafre, que apresentam um teor elevado de oxalatos. Como o cálcio alimentar se liga ao oxalato alimentar, os pacientes devem consumir estes alimentos com alimentos que contenham cálcio. No caso da hiperoxalúria entérica, o tratamento é primeiramente direcionado para a doença subjacente e depois para a instituição para a causa da esteatorreia (Cap. 140). O oxalato alimentar deve ser restringido e o cálcio e o oxalato alimentares devem ser ingeridos na mesma refeição. Uma dieta pobre em gordura, rica em frutas, vegetais, laticínios magros, grãos, peixes, aves, feijões, sementes e nozes, e que contém menos doces, açúcares adicionados e carnes vermelhas parece ser uma alternativa razoável a uma dieta pobre em oxalato.[A10] Uma ingestão acrescida de líquidos e de citrato de potássio é muitas vezes benéfica.

Em alguns pacientes com hiperoxalúria primária tipo 1, a piridoxina (vitamina B_6) pode aumentar a atividade enzimática e reduzir a produção de oxalato. Todos os pacientes com hiperoxalúria primária devem ser tratados com medidas que reduzem a precipitação do oxalato de cálcio, como a ingestão ampla de líquidos e de citrato de potássio (10 a 40 mEq/dia). Esses pacientes devem ser observados por um especialista, dado que o tratamento rápido e eficaz pode impedir o desenvolvimento de insuficiência renal. O transplante hepático (Cap. 154) pode ser curativo.

Os cálculos de cálcio podem ser encontrados em pacientes com hiperuricosúria.[10] Esses pacientes frequentemente excretam quantidades excessivas de ácido úrico na urina, mas quantidades normais de cálcio e oxalato urinários. Em comparação aos pacientes com cálculos de ácido úrico puros, estes apresentam geralmente um pH urinário elevado (≈5,5). O mecanismo pelo qual o ácido úrico promove a formação de cálculos é desconhecido. O tratamento consiste, em geral, na restrição de purinas na dieta, no aumento da ingestão de líquidos e na associação de alopurinol (300 mg/dia), se necessário.

Se a moderação da proteína alimentar não for bem-sucedida em pacientes com hipocitratúria, usa-se citrato de potássio oral numa formulação com uma matriz de cera (10 a 40 mEq/dia). Os níveis séricos de potássio e de bicarbonato devem ser monitorados de modo rigoroso, especialmente em pacientes com doença renal crônica.

Cálculos de Ácido Úrico

Os cálculos de ácido úrico são radiotransparentes e são mais frequentemente visualizados através de ultrassonografia ou da TC. O tratamento dos pacientes com cálculos de ácido úrico começa com medidas não específicas, como o aumento da ingestão de fluidos, uma dieta pobre em purinas e redução da ingestão de proteínas animais de modo a aumentar o pH urinário. De modo ideal, o pH urinário deve ser aumentado para valores de 6,5 a 7,0, um valor que não só previne a formação de novos cálculos, como também dissolve os cálculos de ácido úrico existentes sem promover a deposição de fosfato de cálcio. O citrato de potássio, também numa formulação com uma matriz de cera (10 a 40 mEq/dia), pode ser necessário para aumentar o pH urinário de modo suficiente. Se tudo o resto falhar, o inibidor da anidrase carbônica acetazolamida (250 a 500 mg/dia) pode ser iniciado para aumentar o pH da urina. Dado que a hiperuricemia geralmente persiste, o alopurinol (100 a 300 mg/dia) está comumente indicado para reduzir os níveis séricos de ácido úrico.

Cálculos de Estruvita

Os cálculos de estruvita crescem rapidamente, atingindo grandes dimensões, e podem recorrer depressa se não forem completamente removidos. Em consequência disso, o tratamento dos cálculos de estruvita necessita de uma remoção cirúrgica completa associada a uma antibioterapia de longa duração apropriada (Cap. 284), selecionada de acordo com as culturas dos fragmentos dos cálculos recuperados na cirurgia. Os antibióticos devem ser continuados em doses máximas até a esterilização da urina e depois continuados numa dose inferior. Devem ser continuadas as culturas mensais de vigilância até que a urina permaneça estéril por 3 meses consecutivos. Os antibióticos podem, depois, ser descontinuados com urocultura mensal de vigilância durante mais 1 ano.

Cálculos de Cistina

Os cálculos renais de cistina, que geralmente se desenvolvem na segunda ou terceira década de vida, são radiopacos e podem-se apresentar como cálculos coraliformes ou cálculos múltiplos. A doença deve ser suspeitada em todos os pacientes com cálculos de aparecimento em idade jovem, nefrolitíase muitas vezes recorrente, e história familiar de doença. Embora a presença dos clássicos cristais hexagonais de cistina na urina (Fig. 114-9 no Cap. 114) possa sugerir o diagnóstico, qualquer paciente em que se suspeite da doença deve realizar uma medição quantitativa da cistina numa colheita de urina de 24 horas.

O objetivo do tratamento é reduzir a concentração de cistina na urina abaixo do limite de solubilidade. Os pacientes são aconselhados a ingerir quantidades suficientes de água de modo a manter toda a cistina excretada dissolvida. Os pacientes devem moderar os laticínios e os alimentos ricos em proteínas porque estes contêm grandes quantidades de metionina, que constitui um percursor da cistina. Dado que a cistina é mais solúvel num pH mais elevado, a alcalinização da urina com citrato de potássio (10 a 40 mEq/dia) pode ser usada para manter o pH urinário entre 6,5 e 7,0. Os agentes quelantes podem reduzir a concentração de cistina livre através da formação de compostos mais solúveis, mas estes devem ser prescritos apenas por um especialista, devido ao seu alto risco de efeitos secundários.

Prognóstico

A taxa de recorrência da nefrolitíase de oxalato de cálcio é de cerca de 50% ao fim de 5 a 10 anos e a taxa de recorrência é superior para a cistina, o ácido úrico e os cálculos de estruvita. Os pacientes com cálculos renais apresentam um aumento de cerca de duas vezes na mortalidade global devido à idade, ao gênero masculino, à raça e ao nível de pobreza, mas o aumento não se verifica quando se ajusta para estes fatores.[11]

Referência de Grau A

A1. Lindqvist K, Hellstrom M, Holmberg G, et al. Immediate versus deferred radiological investigation after acute renal colic: a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol*. 2006;40:119–124.

A2. Smith-Bindman R, Aubin C, Bailitz J, et al. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. *N Engl J Med*. 2014;371:1100–1110.

A3. Holdgate A, Pollock T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005: CD004137.

A4. Worster AS, Bhanich Supapol W. Fluids and diuretics for acute ureteric colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2: CD004926.

A5. Campschroer T, Zhu Y, Duijvesz D, et al. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4: CD008509.

A6. Srisubat A, Potisat S, Lojanapiwat B, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11: CD007044.

A7. Aboumarzouk OM, Kata SG, Keeley FX, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus ureteroscopic management for ureteric calculi. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5: CD006029.

A8. Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158:535–543.

A9. Escribano J, Balaguer A, Roque IFM, et al. Dietary interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2: CD006022.

A10. Noori N, Honarkar E, Goldfarb DS, et al. Urinary lithogenic risk profile in recurrent stone formers with hyperoxaluria: a randomized controlled trial comparing DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)-style and low-oxalate diets. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:456–463.

Referências Gerais

1. Scales Jr CD, Smith AC, Hanley JM, et al. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol*. 2012;62:160–165.
2. Rendina D, De Filippo G, D'Elia L, et al. Metabolic syndrome and nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of the scientific evidence. *J Nephrol*. 2014;27:371–376.
3. Wu W, Yang B, Ou L, et al. Urinary stone analysis on 12,846 patients: a report from a single center in China. *Urolithiasis*. 2014;42:39–43.
4. Lieske JC, Turner ST, Edeh SN, et al. Heritability of urinary traits that contribute to nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:943–950.
5. Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med*. 2013;369:649–658.
6. Sakhaee K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. *J Nephrol*. 2014;27:241–245.
7. Iqbal MW, Youssef RF, Neisius A, et al. Contemporary management of struvite stones using combined endourologic and medical treatment: predictors of unfavorable clinical outcome. *J Endourol*. 2013: [Epub ahead of print].
8. Sumorok N, Goldfarb DS. Update on cystinuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22:427–431.
9. Xu H, Zisman AL, Coe FL, et al. Kidney stones: an update on current pharmacological management and future directions. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:435–447.
10. Arowojolu O, Goldfarb DS. Treatment of calcium nephrolithiasis in the patient with hyperuricosuria. *J Nephrol*. 2014;27:601–605.
11. Tang J, Mettler P, McFann K, et al. The association of prevalent kidney stone disease with mortality in US adults: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994. *Am J Nephrol*. 2013;37:501–506.

No Brasil

Segundo dados do Data-SUS (compilados por Schor), o número de internações hospitalares em decorrência de urolitíase no Brasil aumentou de 2.000 a 3.000/mês (em 1996) para 6.000 a 7.000/mês (em 2006). Em 2006, houve mais hospitalizações durante o verão (7.000/mês) do que durante o inverno (6.000/mês). Foi observado também um maior número de internações ao longo do ano no Sudeste do Brasil (2.500 a 3.500/mês), seguido pelas regiões Nordeste e Sul (1.000 a 1.200/mês). Este achado talvez possa ser atribuído a uma maior população ou a melhores registros na primeira região. Em um estudo multicêntrico conduzido no Brasil, em 1994, envolvendo 1.320 pacientes distribuídos em 11 centros de oito estados brasileiros, detectou-se uma grande variação na distribuição de distúrbios metabólicos (hipercalciúria, hipocitratúria, hiperexcreção de ácido úrico e infecção do trato urinário) entre São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Bahia, Alagoas, Pernambuco, Paraná e Rio Grande do Sul. A hipercalciúria e a hipocitratúria foram os distúrbios metabólicos mais frequentemente encontrados em quase todas as regiões do país.

Bibliografia

Almeida WS, Schor N. Epidemiological and metabolic evaluation in renal stone patients living in an specific region of Brazil. *Brazilian Journal of Urology*. 2001;27:432–439.

Doenças císticas do rim

M. Amin Arnaout

Definição e epidemiologia

O termo *doenças císticas renais* refere-se a um grupo heterogêneo de distúrbios hereditários e adquiridos, caracterizados pela presença de cistos renais uni ou bilaterais. Quando adquiridos, os cistos renais únicos ou em pequeno número, e na ausência de qualquer outra doença, são denominados *cistos simples* e estão presentes em aproximadamente 50% dos indivíduos com mais de 40 anos, em geral não são loculados e tendem a fazer protrusão a partir da superfície renal (Fig. 127-1). Por outro lado, as *doenças renais policísticas* (DRPs) constituem um grupo clinicamente importante de distúrbios geneticamente mediados, que se caracterizam por cistos renais bilaterais proeminentes e expansivos. As DRPs são classificadas como dominantes, recessivas ou ligadas ao X, com base no seu padrão de hereditariedade. A DRP autossômica dominante (DRPAD), com uma taxa de prevalência entre 1:400 e 1:1.000, constitui a doença monogênica mais comum em seres humanos, sendo responsável por cerca de 8% a 10% de todos os casos de doença renal crônica em estágio terminal (DRET) nos Estados Unidos. A DRPAD ocorre de acordo com a idade, afetando principalmente os adultos. Por outro lado, a DRP autossômica recessiva (DRPAR) é um distúrbio infantil relativamente raro que ocorre em cada 1:6.000 a 1:50.000 nados vivos. Os cistos renais também são observados em diversas outras doenças renais hereditárias raras e em várias DRPs sindrômicas (Tabela 127-1). No seu conjunto, as DRPs hereditárias acometem geralmente ambos os sexos e todas as raças de igual modo, sendo que só nos Estados Unidos estão associadas a um custo anual de mais de US$ 1 bilhão de dólares. A *doença renal cística adquirida* (DRCA) refere-se aos múltiplos cistos renais bilaterais que ocorrem em 90% dos pacientes submetidos a terapia de substituição renal por 8 ou mais anos e que estão associados a uma taxa aumentada de carcinoma de células renais.

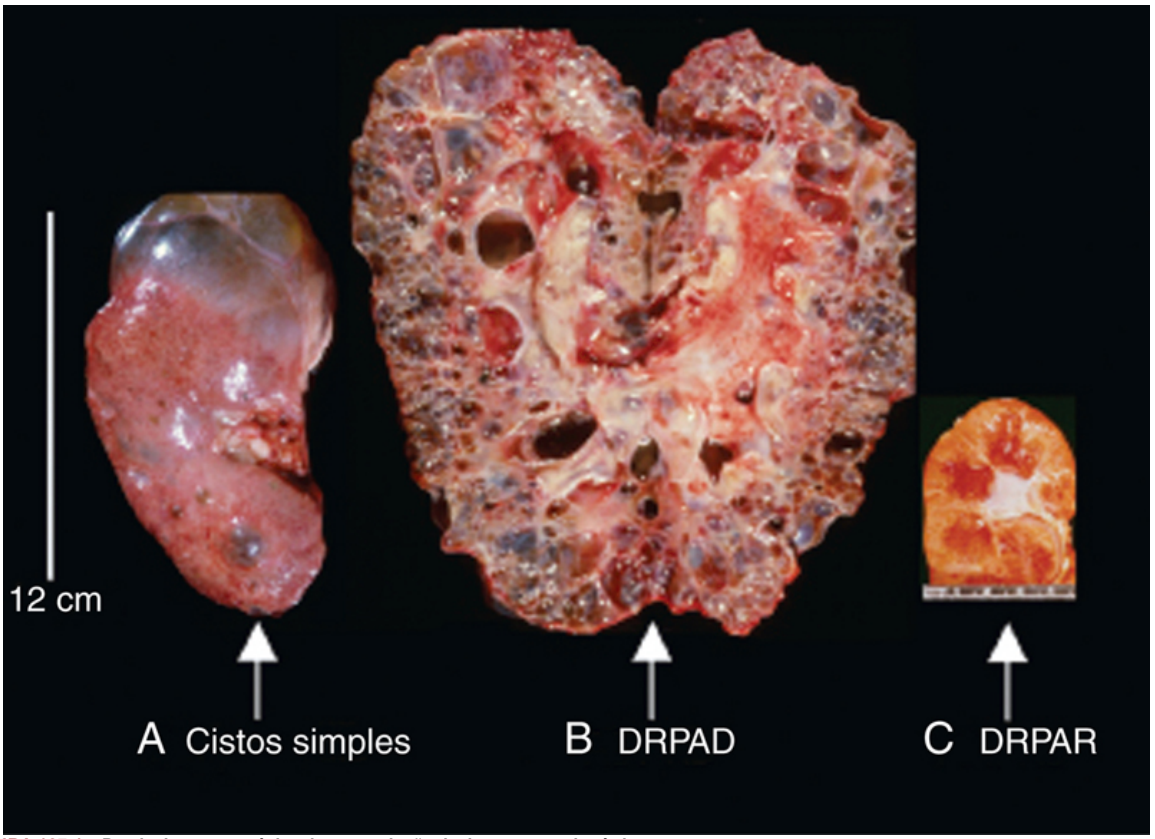

FIGURA 127-1 Patologia macroscópica de uma seleção de doenças renais císticas.
A, Fotografia de um rim com múltiplos cistos simples. Os cistos crescem a partir da superfície de um rim de tamanho normal. **B**, Secção transversal sagital do rim de um adulto com doença renal policística autossômica dominante (DRPAD). Múltiplos cistos macroscópicos originaram aumento do rim, porém ainda reniforme (observe a evidência de hemorragia prévia dentro de alguns dos cistos). **C**, Secção transversal sagital de um segmento renal de um recém-nascido com doença renal policística autossômica recessiva (DRPAR). O rim está aumentado, com numerosos pequenos cistos. (Cortesia do Dr. Robert Colvin, Massachusetts General Hospital.)

Tabela 127-1

Comparação das características clínicas das doenças renais císticas

DOENÇA	HEREDITARIEDADE	FREQUÊNCIA	PRODUTO DO GENE	IDADE DE INÍCIO	ORIGEM DO CISTO	RENOMEGALIA	CAUSA DA DRET	OUTRAS MANIFESTAÇÕES
DRPAD	AD	1:400 a 1.000	Policistina-1 Policistina-2	20 e 30 anos	Em qualquer lugar (incluindo cápsula de Bowman)	Sim	Sim	Cistos hepáticos Aneurismas cerebrais Hipertensão Prolapso da valva mitral Cálculos renais ITUs
DRPAR	AR	1:6.000 a 10.000	Fibrocistina/ poliductina	Primeiro ano de vida	Néfron distal, DC	Sim	Sim	Fibrose hepática Hipoplasia pulmonar Hipertensão
DRCA	Sim	90% dos pacientes com DRET aos 8 anos	Nenhum*	Anos após o aparecimento de DRET	Túbulos proximais e distais	Raramente	Não	Nenhuma
Cistos simples	Não	50% naqueles com mais de 40 anos	Nenhum*	Idade adulta	Em qualquer lugar (geralmente cortical)	Não	Não	Nenhuma
NFF	AR	1:80.000	Nefrocistinas (NPHP1–11)	Infância e adolescência	TCD medular	Não	Sim	Degeneração da retina; malformações neurológicas, esqueléticas, hepáticas e cardíacas
DRCM	AD	Rara	MUC1 e Uromodulina	Idade adulta	TCD medular	Não	Sim	Hiperuricemia, gota
EMR	Não	1:5.000 a 20.000	Nenhum*	30 anos	DC medular	Não	Não	Cálculos renais
Esclerose tuberosa	AD	1:10.000	Hamartina (TSC1), tuberina (TSC2)	Infância	Alça de Henle, TCD	Raramente	Raramente	Carcinoma de células renais Tubérculos, convulsões, angiomiolipoma, hipertensão
Síndrome de VHL	AD	1:40.000	Proteína VHL	20 anos	Néfrons corticais	Raramente	Raramente	Angioma da retina, hemangioblastoma do SNC, carcinoma de células renais, feocromocitoma
Síndrome orofaciodigital	XD	1:250.000	Proteína OFD1	Infância e Idade adulta	Glomérulos renais	Raramente	Sim	Malformação da face, da cavidade oral e dos dedos; cistos hepáticos; atraso mental
SBB	AR	1:65.000 a 160.000	BBS 1-14	Idade adulta	Cálices renais	Raramente	Sim	Sindactilia e polidactilia, obesidade, distrofia retiniana, hipogenitalismo do sexo masculino, hipertensão, atraso mental

AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva; DC = ducto coletor; DRCA = doença renal cística adquirida; DRCM = doença renal cística medular; DRET = doença renal em estágio terminal; DRPAD = doença renal policística autossômica dominante; DRPAR = doença renal policística autossômica recessiva; EMR = espongiose medular renal; ITU = infecção do trato urinário; NFF = nefronoftise; SBB = síndrome de Bardet-Biedl; SNC = sistema nervoso central; TCD = túbulo convoluto distal; VHL = síndrome de von Hippel-Lindau; XD = dominante ligada ao X.

* Sem suscetibilidade genética conhecida.

Doença renal policística autossômica dominante

Biopatologia

A DRPAD é um distúrbio sistêmico caracterizado pela formação de cistos em múltiplos órgãos, incluindo rins, outros órgãos ductais e o sistema cardiovascular. Os cistos renais originam-se como protuberâncias de túbulos e podem afetar qualquer parte do néfron, com até 1% dos néfrons envolvidos. As evaginações aumentam e, por fim, separam-se dos túbulos a partir dos quais surgiram, produzindo cistos (Fig. 127-2). A expansão dos cistos é causada pela proliferação das células de revestimento do cisto e pela acumulação anormal de fluidos que ocorre quando a secreção de fluidos dependente do cloro ultrapassa a absorção.[1] A expansão do cisto e a fibrose (induzida pelas quimiocinas derivadas do epitélio cístico, citocinas e fatores de crescimento que atraem os macrófagos e os fibroblastos) causam compressão e obstrução dos túbulos normais não císticos, originando, desse modo, dilatação tubular a montante. Os rins tornam-se excessivamente grandes e a função renal deteriora-se de forma progressiva.

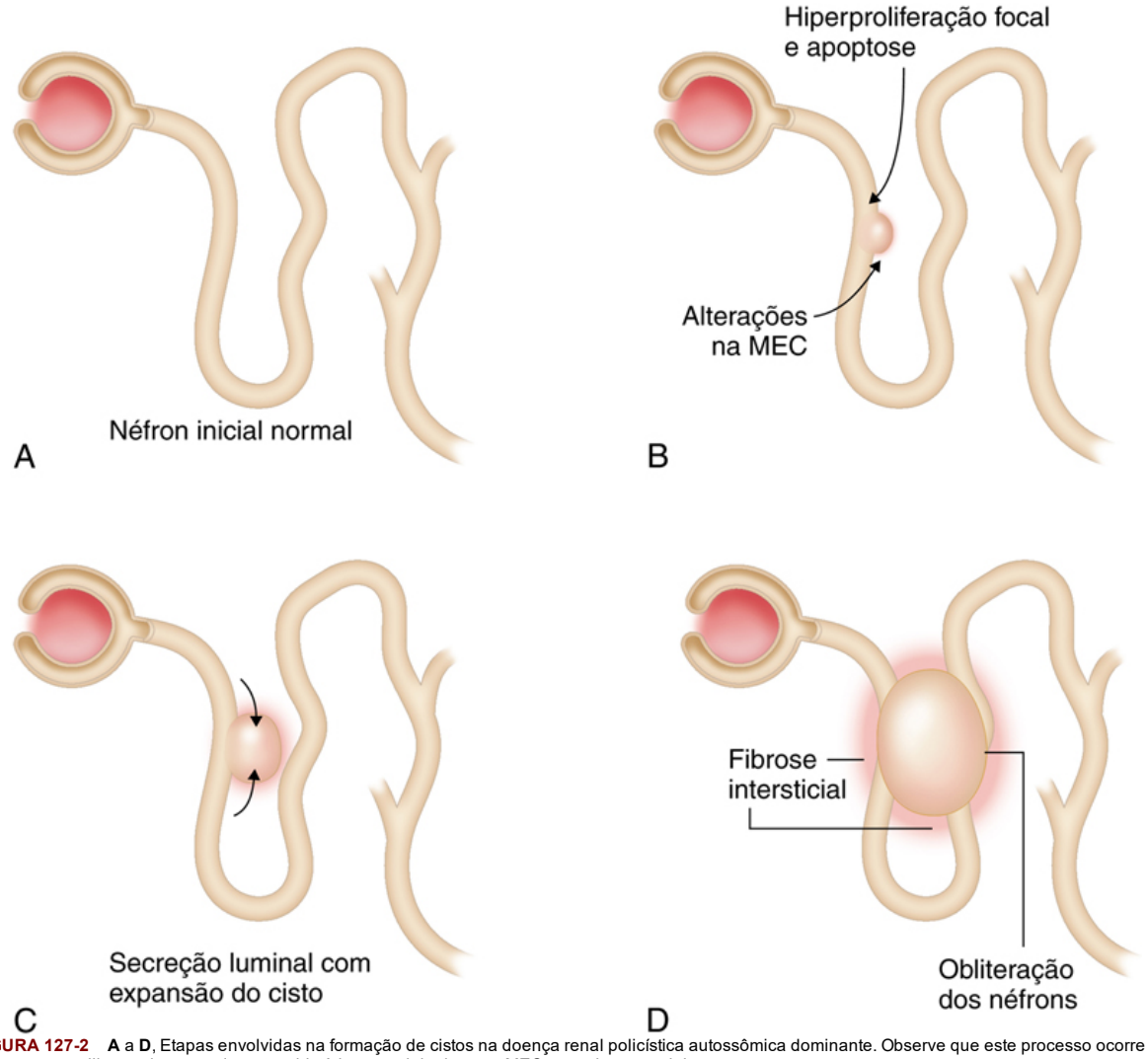

FIGURA 127-2 **A** a **D**, Etapas envolvidas na formação de cistos na doença renal policística autossômica dominante. Observe que este processo ocorre centenas ou milhares de vezes durante a história natural da doença. MEC = matriz extracelular.

Genética

As mutações heterogêneas em dois genes, *PKD1* e *PKD2*, causam a DRPAD. As mutações heterogêneas nos genes *PKD1* e *PKD2* são responsáveis por aproximadamente 85% e 15% dos casos de DRPAD, respectivamente. Em uma minoria de casos de DRPAD não existem mutações demonstráveis nos genes *PKD1* ou *PKD2*, sugerindo que um terceiro gene possa estar envolvido.

O gene *PKD1* tem 54 kb de comprimento e está localizado no cromossomo 16p13.3, adjacente ao gene da esclerose tuberosa 2 (*TSC2*). O gene *PKD1* apresenta 46 éxons, gera um transcrito de 14 kb e codifica uma proteína de 4.302 resíduos, chamada policistina (PC1), o primeiro membro descrito de um grupo em expansão de policistinas. A região 5′ do *PKD1* humano (para éxon 33) é replicada no mesmo cromossomo, resultando em aproximadamente seis cópias de pseudogenes semelhantes ao *PKD1*, que devem ser diferenciadas do gene *PKD1* na análise mutacional direta. Até o momento, mais de 1.923 mutações truncadas foram identificadas em todo o gene (http://pkdb.mayo.edu/), porém especialmente na metade da região 3′. As mutações na metade 5′ do gene estão associadas a doença mais grave, com apenas 19% dos pacientes mantendo função renal adequada aos 60 anos (em comparação com 40% daqueles com mutações na região 3′), estando mais frequentemente associadas à ocorrência de aneurismas intracerebrais e à ruptura de aneurisma.

O gene *PKD2* de 68 kb está localizado no cromossomo 4q13-23, transcreve 15 éxons e gera um transcrito de 5 kb, que codifica uma proteína de 968 resíduos, chamada policistina-2 (PC2). Até o momento, foram identificadas 241 mutações heterogêneas no *PKD2*. O maior número de cistos que ocorre numa idade mais precoce na DRP1 comparativamente à DRP2 deve-se provavelmente à maior frequência de mutações na região codificadora mais comprida do *PKD1* e à presença de seis pseudogenes semelhantes ao *PKD1*, que podem estar envolvidos na recombinação genética com base na conversão e em rearranjos.

Uma vez que os cistos renais se desenvolvem em cerca de 1% dos néfrons, a inativação somática dos alelos *PKD1* ou *PKD2* normais (*somatic second hit model*) tem sido proposta como o mecanismo principal para o início da formação dos cistos. O estado de haploinsuficiência do *PKD1* ou *PKD2* pode produzir flutuações estocásticas importantes no nível do produto final do gene e pode reduzi-lo para valores inferiores a um nível crítico causador de doença na ausência de um segundo evento somático (modelo de haploinsuficiência). A evidência crescente parece apoiar este último modelo. Continua sendo plausível que a instabilidade genômica também associada ao estado haploide *PKD1* ou *PKD2* possa aumentar a probabilidade de segundos eventos somáticos, que contribuem para a progressão da doença através da formação de cistos de maiores dimensões e com maior sobrevivência.

Há uma grande variabilidade no aparecimento e na gravidade da DRPAD, mesmo entre membros da mesma família. Essa variabilidade pode acontecer devido à variação da frequência e do momento da inativação somática do respectivo alelo normal. A variabilidade no aparecimento e na gravidade pode, também, ser causada pela herança bilinear de alelos mutantes de *PKD1* e *PKD2* ou pela herança de variantes hipomórficas ou variantes com penetrância incompleta de ambos os genes. O mosaicismo de um dos pais no qual tenha surgido uma mutação *de novo* pode resultar em um irmão com a doença, enquanto um outro não a apresenta, apesar de compartilharem o mesmo haplótipo hereditário do *locus PKD*. A herança digênica dos alelos mutantes *PKD1*, *PKHD1*, *TSC2* ou *HNF1B* pode causar DRPAD na infância. Paradoxalmente, a inativação condicional das policistinas com ablação dos cílios (através de inativação, por exemplo, os genes ciliopáticos que codificam o componente heterotrimérico da quinesina Kif3a ou o transporte intraflagelar [proteína ift20]) suprime o crescimento dos cistos no rim e fígado em desenvolvimento e no adulto. Existem *loci* modificadores além dos genes conhecidos da doença, bem como fatores de risco não genéticos (p. ex., tabagismo, cafeína e os hormônios masculinos), que provavelmente também influenciam a variabilidade da doença.

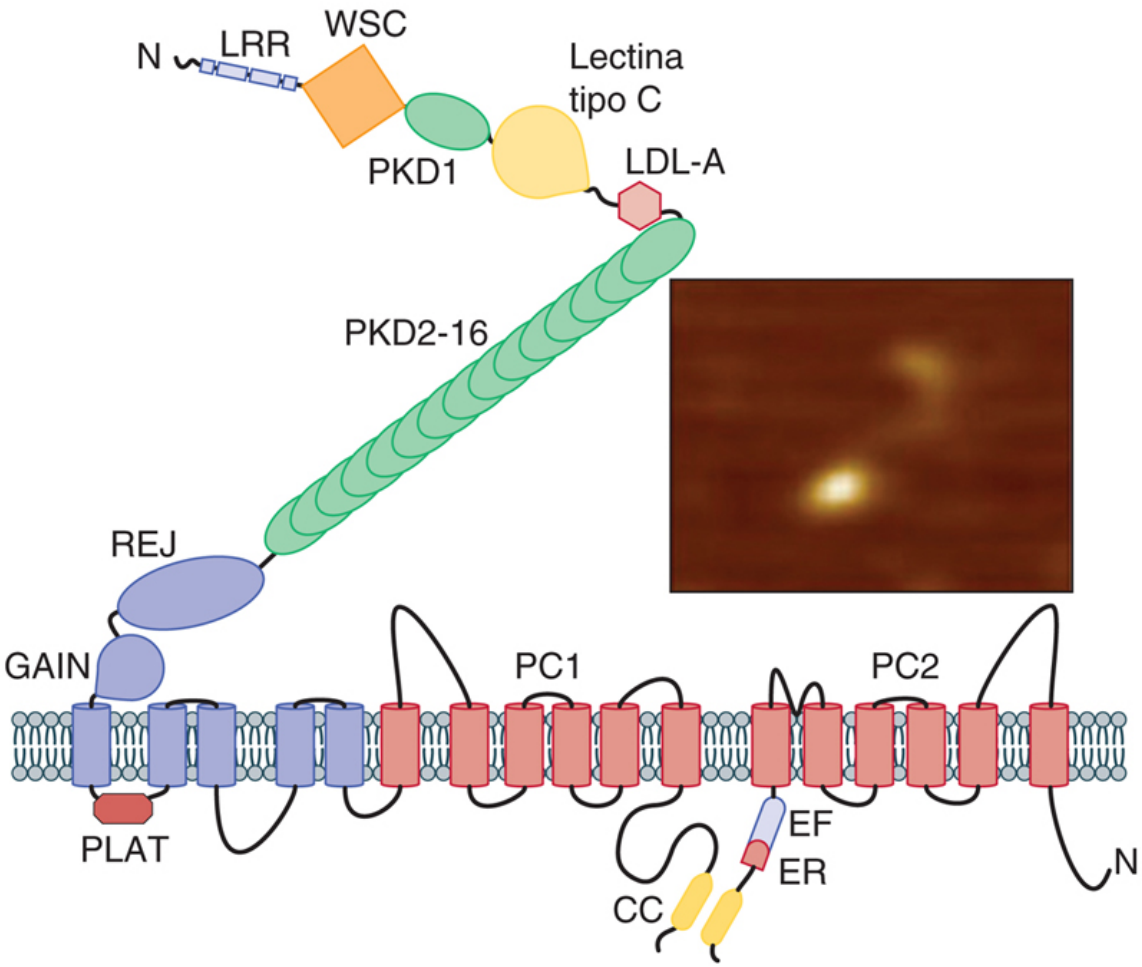

E-FIGURA 127-1 Representação esquemática da policistina-1 (PC1) e PC2. A PC1 é uma glicoproteína de múltiplos domínios com 11 segmentos putativos transmembranas (TM), o C-terminal, seis dos quais (de coloração *laranja*) possuem homologia com os seis segmentos transmembranas de PC2. Os domínios PC1 são formados pela região rica em leucina (LRR); componente de estresse da parede celular (WSC); lectina tipo C; receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDL) do domínio tipo-A (LDL-A); domínio tipo-imunoglobulina (PKD); receptor para o domínio geleia de ovo (REJ); domínio do receptor conjugado da proteína G indutor de autoproteólise (GAIN), que contém o sítio do receptor proteolítico acoplado à proteína G (GPS), necessário para a ativação de PC1; e domínio da toxina PC1-lipo-oxigenase-α (PLAT). ***Destaque***: A representação esquemática de PC1 foi desenhada após imagem de microscopia atômica. Todo o comprimento de PC1 apareceu como duas bolhas de tamanho desigual —a menor representando o N--terminal de LRR, LDL-A, o primeiro domínio PKD, e lectina tipo C, e a maior incluindo REJ, GAIN, todos os domínios de transmembrana e a cauda citoplásmica. A cadeia de 35 nm que liga as duas bolhas provavelmente consiste nos domínios em *tandem* de PKD. O domínio PC2 inclui um *motif* de ligação ao cálcio (EF), um sinal de retenção no retículo endoplasmático (ER) e um domínio espiral-espiral (CC) previsto, que interage com um domínio CC em PC1.

Produtos Genéticos

O gene *PKD1* codifica a PC1, que consiste em um ectodomínio modular extracelular de grandes dimensões seguido de um segmento com 11 partes transmembranares e um pequeno terminal carboxila citoplasmático (E-Fig. 127-1). O ectodomínio da PC1 contém múltiplos motivos funcionais, que estão também presentes nos receptores de adesão celulares, sugerindo, desse modo, um papel nas interações célula-célula ou célula-matriz (ou ambas). A clivagem da PC1 ao nível do local proteolítico da proteína G acoplada ao receptor próximo da membrana, que se localiza dentro do domínio indutor da autoproteólise do receptor acoplado à proteína G, é necessária para o normal funcionamento e origina fragmentos com terminal N e terminal C que permanecem ligados. A PC2, a proteína codificada pela *PKD2*, é um complexo membranar com seis segmentos transmembranares que atua como um canal iônico permeável ao cálcio dependente de voltagem, não seletivo, com terminais amino e carboxila citoplasmáticos. Seu segmento transmembranar com seis elementos apresenta uma semelhança topológica e sequencial ao terminal carboxila do segmento transmembranar com seis segmentos da PC1. A super-hélice enrolada predomina na interação dos terminais carboxila da PC1 e PC2, facilitando, desse modo, a translocação da PC1 para a membrana plasmática e estabilizando a atividade de canal da PC2. Esta última função é regulada pela caseína quinase 2 (CK2β), que se liga ao domínio PLAT intracelular da PC1.

A PC1 e PC2 são amplamente expressas nos tecidos, com alguma sobreposição compatível com sua interação direta. A expressão da PC1 é maior no tecido fetal e diminui progressivamente, tornando-se sobretudo restrita ao ducto coletor no rim adulto normal. A expressão da PC1 é também induzida no rim adulto lesionado. Em comparação, a expressão renal da PC2 mantém-se durante o desenvolvimento e predomina no ramo ascendente espesso medular e nos túbulos corticais distais no rim adulto normal. A PC1 é encontrada em vários locais da membrana, incluindo cílios primários, junções aderentes, desmossomos e adesões focais, bem como nas vesículas intracelulares. A PC2 também é encontrada nos cílios primários, assim como na membrana basolateral, no retículo endoplasmático, no centrossomo e nos fusos mitóticos das células em divisão. Tanto a PC1 quanto a PC2 são, ainda, encontradas em vesículas urinárias semelhantes a exossomos.

Estudos experimentais têm sugerido que os túbulos renais em desenvolvimento com altos índices proliferativos são mais sensíveis à redução dos níveis de PC1 ou de PC2, com a atividade da doença sendo radicalmente alterada dependendo do tempo de inativação genética. Enquanto a inativação do *Pkd1* ou do *Pkd2* em ratos durante a proliferação do epitélio tubular imaturo origina cistos massivos e morte embrionária ou neonatal, a inativação quando o epitélio renal já se diferenciou em segmentos nefrônicos reconhecíveis causa doença leve. A manutenção de índices proliferativos elevados no epitélio do néfron distal relativamente ao néfron proximal pode explicar a predominância de cistos no néfron distal na DRPAD do adulto humano.

Manifestações clínicas

A DRPAD caracteriza-se por uma apresentação altamente variável, até mesmo dentro das famílias acometidas. As características clínicas da DRPAD associadas à *PKD2* são indistinguíveis da doença associada à *PKD1*. No entanto, a doença associada à *PKD2* é mais leve, com uma idade média de aparecimento superior — 74 anos em comparação com 54 anos na doença associada à *PKD1* — devido ao desenvolvimento de menos cistos nas idades jovens, em vez de uma menor taxa de crescimento do cisto.[2]

Apesar de uma penetrância estimada de 100% aos 90 anos, o diagnóstico clínico de DRPAD é estabelecido em apenas metade dos indivíduos com mutações heterozigotas nos genes *PKD1* ou *PKD2*. Entre esses pacientes, a maioria apresenta sintomas atribuíveis à doença renal cística na terceira ou quarta década de vida. Todavia, a DRPAD pode-se desenvolver em qualquer idade, incluindo na infância, e pode possuir uma apresentação não renal. A renomegalia pode dominar o quadro clínico, com distensão abdominal, desconforto ou dor; no entanto, a renomegalia também pode ser descoberta de modo incidental no exame físico ou após exames de imagem do abdome.

A noctúria, um dos sinais mais precoces de função renal anormal na DRPAD, reflete o comprometimento precoce da concentração urinária secundário à destruição da arquitetura renal pelos cistos. A hematúria é típica, porém a proteinúria é menos proeminente do que em várias outras doenças renais. A hemorragia cística e, às vezes, a ruptura de cistos, que pode ocorrer de modo espontâneo ou após trauma, apresentam-se com dor aguda e hematúria. Os sinais de anemia são menos proeminentes do que em outras doenças renais, provavelmente devido à relativa preservação da secreção de eritropoietina. Os cálculos renais (Cap. 126) ocorrem em 20% a 36% dos pacientes, sendo os cristais de ácido úrico mais comuns do que os cálculos de oxalato de cálcio; os fatores predisponentes incluem a estase urinária, a acumulação indevida de ureia na medula,

pH urinário baixo, hipocitratúria, hipercalciúria e hipomagnesúria. A infecção recorrente dos cistos (Cap. 284), em geral por microrganismos patogênicos comuns do trato urinário, caracteriza-se por dor no flanco ou no abdome, febre, calafrios, leucocitose e, por vezes, sepse.

A doença cardiovascular, que é comum na DRPAD, manifesta-se como disfunção diastólica biventricular mesmo em indivíduos jovens com pressão arterial e função renal normais, aneurismas aórticos torácicos e abdominais e aneurismas cervicocefálicos e coronários.[3] A hipertensão arterial está presente em aproximadamente 70% dos casos antes que a disfunção renal seja detectada. O desenvolvimento da hipertensão em idade jovem está associado a um risco quatro vezes maior de DRET e a um aumento da morbidade cardiovascular. O risco de pré-eclâmpsia é também maior do que na população em geral.

Estima-se que 4% a 17% dos indivíduos com DRPAD desenvolvam aneurismas cerebrais saculares (Cap. 408),[4] uma taxa de prevalência quatro a 10 vezes maior do que a da população geral. Esses aneurismas tendem a ocorrer em famílias, fazendo da DRPAD uma de um grupo de doenças caracterizado pela transmissão autossômica dominante de aneurismas cerebrais. Os aneurismas associados à DRPAD tendem a romper com um tamanho menor e em indivíduos mais jovens — em média 10 anos mais jovens do que a população em geral. Apesar de serem, de forma genérica, clinicamente silenciosos, os aneurismas cerebrais intactos podem apresentar-se com sintomas neurológicos focais e cefaleias. Por outro lado, os aneurismas que sofrem ruptura resultam em hemorragia subaracnoide (Cap. 408) e produzem apresentações dramáticas, incluindo cefaleias intensas, convulsões, alteração do sensório e morte. Os aneurismas das artérias coronárias e da aorta também são mais prevalentes em pacientes com DRPAD, e a frequência de insuficiência aórtica está aumentada.

Embora quase nunca sejam graves o suficiente para causar doença hepática terminal, os cistos hepáticos dependentes da idade ocorrem em 30% a 80% dos pacientes com DRPAD, podendo resultar em sinais e sintomas de efeito de massa, infecção, hemorragia e ruptura.[5] A ingestão de estrogênio e a multiparidade em mulheres são fatores de risco para o desenvolvimento de cistos maiores e mais sintomáticos. Os cistos que por vezes se formam em outros órgãos, como o pâncreas, baço, cérebro, ovários, epidídimo e próstata, são geralmente assintomáticos.[6] Podem ocorrer anomalias do esperma e motilidade deficiente, porém raramente são causadoras de infertilidade masculina. As bronquiectasias (Cap. 90) são três vezes mais comuns, as hérnias inguinais podem ser mais prevalentes e a diverticulose cólica e a diverticulite são mais comuns em pacientes com DRET secundária a DRPAD.

Diagnóstico

A renomegalia, normalmente presente na terceira ou quarta década de vida, com uma história familiar positiva e manifestações extrarrenais comuns, como a hipertensão, é um indício útil para o diagnóstico de presunção de DRPAD. Nesses casos, a ultrassonografia renal é frequentemente diagnóstica. Dado que apenas cerca de 60% dos indivíduos apresentam uma história familiar de DRPAD, o rastreio dos pais ou dos avós assintomáticos pode ser necessário para diagnosticar uma DRPAD silenciosa relevante.

O diagnóstico de DRPAD pode ser feito em indivíduos assintomáticos através da ultrassonografia (Fig. 127-3A).[7] Tendo em conta que o aparecimento de cistos simples relacionados com a idade é comum, a DRPAD é diagnosticada se pelo menos três cistos renais (distribuídos por um ou os dois rins) estiverem presentes em indivíduos entre os 15 e 29 anos (sensibilidade, 0,82; especificidade, 1,0) e nos indivíduos com 30 a 39 anos (sensibilidade, 0,96; especificidade, 1,0), se pelos menos dois cistos estiverem presentes em cada rim em indivíduos com 40 a 59 anos (sensibilidade, 1,0; especificidade, 0,99), ou se pelo menos quatro cistos forem detectados em cada rim em indivíduos com 60 anos ou mais (sensibilidade, 1,0; especificidade, 1,0). Menos de dois cistos renais em um indivíduo com 40 anos ou mais de uma família com DRPAD, com um genótipo desconhecido, ou a ausência de cistos renais em um indivíduo com idade entre 30 e 39 anos, é suficiente para excluir a doença, com valores preditivos negativos de 100% e 99,3%, respectivamente. Uma ecografia negativa é menos precisa na exclusão da doença em indivíduos com menos de 30 anos, de modo que se recomenda a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM). Quando um parente jovem é considerado como um potencial doador de rim para um familiar com DRPAD em fase terminal, é necessária uma TC tridimensional com contraste ou uma angiografia por ressonância magnética (angio-RM), pois estes exames podem detectar cistos de 3 mm, em comparação com a capacidade da ultrassonografia em detectar cistos de 10 mm.

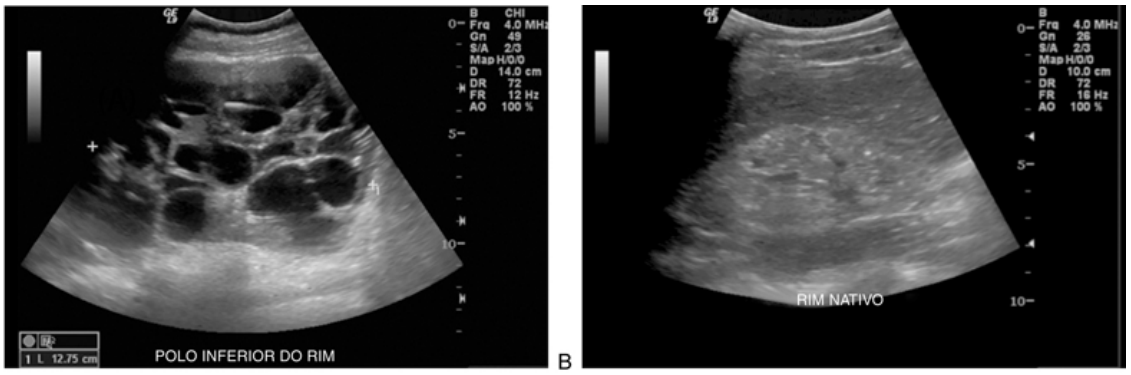

A B

FIGURA 127-3 **A**, Imagens de ecografia do rim de um paciente com doença renal policística autossômica dominante. **B**, Imagens de ecografia do rim de um paciente com doença renal policística autossômica recessiva. (Cortesia do Dr. Javier M. Romero and Jennifer A. McDowell, Massachusetts General Hospital.)

Os aneurismas cerebrais estão sendo detectados de maneira crescente com o recurso da RM em pacientes com DRPAD. A angiografia cerebral de quatro vasos continua sendo o "padrão ouro" e é frequentemente usada no planejamento cirúrgico.

O diagnóstico de DRPAD com base no DNA através do sequenciamento direto está disponível comercialmente e detecta as mutações em mais de 90% dos indivíduos afetados. Os testes de nova geração de sequenciamento do exoma podem apresentar sensibilidade e especificidade muito superiores para o diagnóstico.[8] O teste é recomendado quando os estudos por imagem são duvidosos, em um doador jovem para transplante de uma família com DRPAD, quando os estudos por imagem são negativos ou para facilitar o diagnóstico genético pré-implantação. A acentuada heterogeneidade alélica das mutações nos genes *PKD1* e *PKD2*, assim como a escassa correlação entre genótipo e fenótipo, contribui para a complexidade do diagnóstico baseado nas análises do DNA.

Monitoramento da Progressão da Doença Renal

Apesar da expansão contínua do cisto renal, a taxa de filtração glomerular (TFG) e o nível sérico de creatinina são geralmente mantidos dentro da faixa normal em pacientes com DRPAD até a quarta e sexta décadas de vida. Desse modo, estes marcadores são insensíveis para monitorar a progressão da doença, especialmente em pacientes jovens. A redução do fluxo sanguíneo renal é o indicador prognóstico mais sensível de progressão renal. A estimativa do volume renal total, ajustada para a altura, a partir das medições do comprimento, da largura e da espessura do rim utilizando a RM, a TC ou a ultrassonografia pode também ser usada para monitorar a progressão da doença nos estágios iniciais da DRPAD de forma confiável, quando a TFG está ainda na faixa normal. Um volume renal basal de 600 cm^3 ou mais prediz o desenvolvimento de insuficiência renal com uma precisão de 75% em um período de seguimento de 8 anos. Embora a RM contrastada com gadolínio forneça excelentes detalhes das estruturas renais, a RM sem gadolínio é recomendada para monitorar o volume do rim, especialmente em pacientes com DRPAD com uma redução da TFG, devido à preocupação com a fibrose sistêmica nefrogênica (Cap. 267) e ao comprometimento adicional da função renal associado ao seu uso. O volume do rim em pacientes com DRPAD aumenta progressivamente na maioria dos casos, porém com taxas amplamente diferentes, que variam de menos de 1% a mais de 10% por ano, e a função renal decresce à medida que os rins aumentam de tamanho.[9] Volumes renais superiores a 1.500 mL estão muitas vezes associados a uma diminuição da TFG, a hematúria macroscópica e, invariavelmente, a hipertensão arterial.

Prevenção e Tratamento

As estratégias de tratamento destinam-se ao controle e tratamento das complicações da DRPAD, bem como ao aconselhamento. O controle frequente e o tratamento eficaz da pressão arterial (Cap. 67; Tabelas 67-7 e 67-8) são fundamentais, já que os pacientes hipertensos apresentam um aumento anual do volume renal superior, bem como

uma prevalência superior de hipertrofia ventricular esquerda, doença cardíaca isquêmica e acidente vascular cerebral comparativamente aos pacientes normotensos. Os objetivos do controle da pressão arterial são iguais aos dos outros pacientes com doença renal, incluindo o alcance de uma pressão arterial assintomática de 120/80 mmHg ou menos. Dados experimentais e clínicos sugerem que os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) podem ser o tipo de medicação preferido, uma vez que promovem maior reversão da hipertrofia ventricular esquerda para a mesma redução da pressão arterial em comparação com os bloqueadores dos canais de cálcio em pacientes com DRPAD.

O tratamento da infecção do trato urinário (Cap. 284) e a prevenção de nefrolitíase (Cap. 126) não diferem daqueles utilizados na população em geral, e consistem na terapia antimicrobiana convencional e no aumento da ingestão de líquidos, respectivamente. O tratamento ideal para as infecções dos cistos renais e hepáticos consiste no uso de antibióticos lipofílicos, que têm a capacidade de penetrar nos cistos, incluindo a ciprofloxacina, o trimetoprim, a clindamicina e a vancomicina. A hemocultura ou a urocultura e os testes de sensibilidade são utilizados para orientar a escolha da antibioticoterapia.

Hemorragia e ruptura de cistos, com dor e hematúria consequentes, em geral são tratadas de modo conservador, com repouso e analgésicos; os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são evitados, devido à sua ação antiplaquetária e à potencial toxicidade renal. As alternativas incluem 500 mg de acetaminofeno de 4 em 4 horas para dor leve a moderada; medicamentos não opioides, como 50 mg de tramadol, de 4 em 4 horas para dor moderada a grave; e um opioide oral ou transdérmico (Tabela 30-5), conforme necessário. Os pacientes com rins aumentados devem ser aconselhados a evitar esportes de contato, enquanto aqueles com rins maciçamente aumentados devem evitar o uso de cintos e de cintos de segurança. Alguns pacientes com cistos incomumente dolorosos respondem à aspiração do líquido cístico, ao destelhamento do cisto ou à esclerose induzida por etanol.

A nefrectomia está raramente indicada antes do início de DRET. Terapias de substituição renal, incluindo o transplante renal (Cap. 131), são pelo menos tão eficazes quanto em outras causas de DRET.

A dilatação cística maciça do fígado, geralmente observada em mulheres de meia-idade com DRPAD, torna prudente evitar a ingestão de estrogênios e gestações repetidas. A hepatectomia parcial tem sido bem-sucedida na melhora da qualidade de vida de pacientes com dilatação hepática maciça.

A angiografia por ressonância magnética de rastreio não é recomendada como rotina para pacientes assintomáticos sem um histórico familiar de aneurisma cerebral ou de hemorragia subaracnoide, porém é recomendada para pacientes com um histórico pessoal ou familiar positivo e para aqueles que se queixam de cefaleia intensa recorrente ou de sintomas ou sinais do sistema nervoso central. Pode também ser considerada em indivíduos com profissões de alto risco, como pilotos de avião, e em pacientes com ansiedade incapacitante. O risco de um paciente com um histórico familiar positivo desenvolver um novo aneurisma após uma angiografia por ressonância magnética negativa é de 2,6% após um seguimento médio de 9,8 anos, de modo que um novo rastreio a cada 5 a 10 anos em tais casos pode ser apropriado, especialmente em pacientes com hipertensão de início precoce ou um histórico de tabagismo forte. Indivíduos assintomáticos com história familiar positiva para aneurismas cerebrais e uma angio-RM positiva devem ser acompanhados de perto por um neurocirurgião e monitorados através da realização de angio-RM anual de rastreio. Para a decisão de realizar clipagem cirúrgica ou embolização endovascular devem ser levados em consideração a idade do paciente, o tamanho do aneurisma e sua localização e história de hemorragia cerebral prévia (Cap. 408).

Os pacientes devem ser avisados de que seus filhos têm uma probabilidade de 50% de herdar uma mutação de linhagem germinativa causadora da doença. Os diagnósticos com base no DNA são muito úteis na identificação pré-natal ou pré-implantação da mutação da linha germinativa. À medida que os diagnósticos baseados no DNA se tornam mais disponíveis e menos caros, e à medida que promissoras novas opções de tratamento são desenvolvidas, o aconselhamento tornar-se-á um componente cada vez mais importante na prevenção.

Tratamentos Experimentais

Os esforços terapêuticos atuais têm como alvo a proliferação celular aumentada do epitélio cístico e a secreção anormal de fluidos para os cistos (E-Fig. 127-2). Até o momento, o único tratamento específico eficaz é o tolvaptano oral (45 a 90 mg de manhã e 15 a 30 mg à tarde, conforme tolerado), que reduz o aumento do volume renal total e o declínio da função renal durante um período de 3 anos comparativamente ao placebo.[A1] Contudo, o tolvaptano também está associado a um aumento de quatro vezes de lesão hepática e não foi tolerado por cerca de 25% dos pacientes. Desse modo, o tolvaptano não foi aprovado pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da DRPAD. O octreotide, um análogo metabolicamente estável da somatostatina (na dose de 40 mg a cada 28 dias) pode abrandar a expansão dos cistos renais mas não abranda o declínio da função renal, e também está associado a efeitos secundários substanciais.[A2-A4] Em metanálises, os inibidores do complexo 1 da rapamicina, como o sirolimo e o everolimo, também não apresentaram benefício.[A4] [A5] Esses dados sugerem que o crescimento do cisto pode não ser o elemento determinante no declínio da função renal.

Prognóstico

A velocidade de progressão da doença renal é maior nos homens com hipertensão mal controlada, idade precoce por ocasião do diagnóstico e mutações no gene *PKD1*. Os cistos renais desenvolvem-se mais precocemente na doença associada ao *PKD1* do que na doença associada ao *PKD2*, mas a taxa de expansão é semelhante, indicando que a diferença básica no fenótipo é a iniciação do cisto, e não a expansão. Ao passo que a presença de um familiar afetado que desenvolveu DRET aos 60 anos é altamente preditiva de doença associada a PKD1 (valor preditivo positivo 100%; sensibilidade 75%), o desenvolvimento de DRET após os 70 anos em um familiar é altamente preditivo de doença associada a PKD2 (valor preditivo positivo 95%; sensibilidade 75%). Cerca de 5% de todos os pacientes com DRPAD que apresentam aneurismas cerebrais morrem por ruptura de aneurisma.

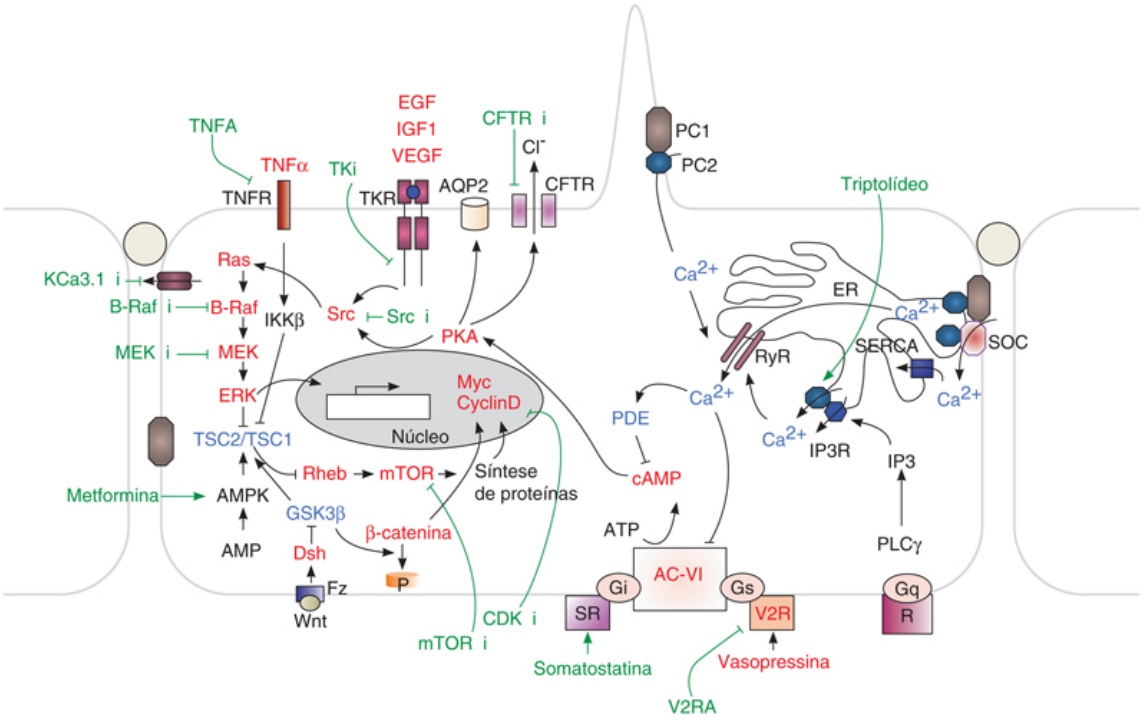

E-FIGURA 127-2 Vias de sinalização que podem reguladas para cima ou para baixo na doença renal policística e atuais locais de intervenções terapêuticas.
As vias reguladas para cima estão em *vermelho*, as reguladas para baixo estão em *azul*, e alvos dos fármacos estão em *verde*. A policistina-1 (PC1) e PC2 fazem a mediação da entrada de cálcio (Ca_2^+) para dentro da célula, o que leva à liberação de Ca_2^+ a partir do retículo endoplasmático (ER) através do receptor da rianodina (RyR). A PC2 interage com a PC1 para regular a atividade do canal de Ca_2^+ operado pelas reservas (SOC) e interage com o receptor de inositol 1,4,5-trifosfato (IP3) (IP3R) para regular a liberação do cálcio pelo RE. A redução do influxo de cálcio mediado pela PC1/PC2 aumenta a concentração intracelular de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), que estimula a via proteína quinase A (PKA), a secreção de cloreto e de água pela membrana luminal através do regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) e canais de aquaporina-2 sensíveis à vasopressina (AQP2), respectivamente, e ativa proteínasquinase ativadas pela sinalização mitogênio/quinases extracelulares reguladas por sinais (MAPK/ERK), que também podem ser ativadas pelos receptores da tirosina quinase (TKR mal localizado). A fosforilação da tuberina pelas ERK, seu direcionamento inadequado para a membrana plasmática causado pela interação defeituosa com a PC1, a regulação para cima do fator de necrose tumoral-α (TNF-α) ou a regulação para baixo da sinalização 5 'AMP = proteína quinase ativada (AMPK) podem dissociar o complexo tuberina-hamartina, que conduz à ativação de homólogo Ras da proteína de ligação trifosfato de guanosina enriquecida no cérebro (Rheb) e alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR). ERK e a ativação de mTOR promovem a transição G1/S e a proliferação celular através de regulação positiva da ciclina D e tradução de proteínas, respectivamente. Regulação para cima da sinalização Wnt também ativa mTOR e a via mitogênica β-catenina. AC-VI = adenilato-ciclase 6, a AC predominante na coleta das células do ducto principal; CDK = proteína quinase dependente de ciclina; DSH = *dishvelled*; Fz = receptor *frizzled*; Gq R = receptores q-acoplados à proteína G; I = inibidor; KCa3.1 = canais de K^+ 3.1 dependentes de Ca_2^+; P = proteossomo; PDE = fosfodiesterase (PDE1 nas células principais do ducto coletor); PKA = proteína quinase A; PLCγ = fosfolipase Cγ; SERCA = bomba de Ca_2^+ do retículo sarcoplasmático; SR = receptor sst2 da somatostatina; TNFA = antagonista do fator de necrose tumoral; TSC = proteínas da esclerose tuberal hamartina (TSC1) e tuberina (TSC2); V2R = receptor da vasopressina V2; V2RA = antagonistas do receptor da vasopressina V2. (Modificada de Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int.* 2009;76:149-168.)

Doença renal policística autossômica recessiva

Definição e epidemiologia

A DRPAR é um distúrbio multissistêmico da infância caracterizado por DRP grave e precoce, dominada por dilatação dos ductos coletores renais, hipertensão sistêmica, disgenesia biliar da placa ductal em recém-nascidos e fibrose do trato portal em crianças maiores.

Biopatologia

A DRPAR associa-se a mutações heterogêneas de um único gene, *PKHD1* (doença policística renal hepática 1). Localizado no cromossomo 6q21, o *PKHD1* contém 67 éxons e estende-se por uma região genômica de aproximadamente 470 kb, a estrutura de leitura aberta mais longa, tendo um comprimento de 12.222 pares de base. O *PKHD1* codifica uma proteína de membrana tipo I única, fibrocistina/poliductina, composta por 4.074 aminoácidos, com um grande segmento extracelular e uma curta porção citoplasmática carboxiterminal. A função fisiológica exata da fibrocistina/poliductina no ducto coletor e no epitélio do ducto biliar não é clara, porém os seus domínios são conhecidos por mediar a motilidade e a invasão celular, a ligação de proteínas e carboidratos extracelulares e a catálise da hidrólise de polissacarídeos. Os transcritos gerados por *splicing* alternativo do *PKHD1* codificam proteínas de membrana com domínios extracelulares variáveis, assim como formas desprovidas do segmento transmembranar. As mutações homozigotas truncadas do *PKHD1* estão associadas à doença renal perinatal, enquanto os pacientes com mutações homozigotas *missense* apresentam a doença mais tarde, pois produzem alguma proteína funcional.

A proteína fibrocistina/poliductina codificada pelo *PKHD1* é expressa principalmente nos ductos coletores corticais e medulares e no ramo ascendente espesso da alça de Henle. É também encontrada no pâncreas, no fígado e nos pulmões, que são igualmente afetados pela DRPAR. Do mesmo modo que muitas proteínas cistogênicas, a proteína fibrocistina/poliductina é encontrada nos corpos basais e nos cílios apicais primários, sugerindo que ela é importante na manutenção da integridade estrutural dos cílios.

A perda da proteína fibrocistina/poliductina infrarregula a PC2. As interações de fibrocistina/poliductina-PC2 podem regular o influxo de cálcio mediado pela PC2. Tem sido proposto que a cistogênese na DRPAD e DRPAR compartilha um mecanismo comum, sendo a variabilidade no fenótipo da DRPAR da responsabilidade do grau de expressão da PC2 entre os pacientes. No entanto, os cistos renais podem surgir a partir de qualquer parte do néfron e são separados do néfron de forma adequada na DRPAD, enquanto se originam e permanecem ligados ao néfron distal na DRPAR, sugerindo que vias de sinalização adicionais específicas para cada doença e o produto genético possivelmente expliquem essas diferenças anatômicas.

Manifestações clínicas

Embora a DRPAR possa se apresentar com cistos renais descobertos radiologicamente no pré-natal ou na vida adulta, ela geralmente manifesta-se como massas abdominais bilaterais e insuficiência renal na infância. Essa doença acarreta uma mortalidade de 30% devido à hipoplasia pulmonar grave; é provável que o oligoidrâmnio, presumivelmente associado à doença renal intraútero, contribua para a hipoplasia pulmonar. A hipertensão é quase universal, normalmente desenvolve-se antes de a doença renal se tornar aparente, e provavelmente acelera o declínio da função renal. Os achados relacionados com a disfunção tubular renal podem estar presentes, incluindo poliúria, enurese, hiponatremia e acidose metabólica hiperclorêmica. Ocorrem também complicações císticas relacionadas com infecção e ruptura, embora a hematúria seja um achado infrequente. A DRET pode levar até 20 anos para se desenvolver e, em casos raros, pode nunca ocorrer.

A fibrose hepática, secundária à dilatação dos ductos biliares intra e extra-hepáticos, manifesta-se como colangite ascendente recorrente (Cap. 155) e hipertensão portal com esplenomegalia e varizes esofágicas. A fibrose pancreática raramente representa um problema clínico.

Diagnóstico

A demonstração por ecografia abdominal (Fig. 127-3, *B*) ou TC de rins policísticos simetricamente aumentados que retêm seu formato reniforme (devido à dilatação microcística uniforme dos ductos coletores) e de fibrose hepática é suficiente para o diagnóstico de DRPAR. Em contraste com os cistos da DRPAD, os cistos da DRPAR tendem a reter suas conexões com o néfron originário. Excetuando a existência de um(a) irmão(ã) afetado(a) ocasional, muitas vezes não se obtém nenhum histórico familiar. A distinção entre DRPAR e DRPAD, em especial em pacientes que se apresentam na infância ou na idade adulta, pode requerer biópsia hepática para documentar a existência de fibrose hepática não documentada por outros meios. Utilizar a análise genética na DRPAR é útil para estabelecer um diagnóstico seguro, especialmente em pacientes com doença de início tardio, e são úteis no diagnóstico pré-natal e pré-transplante.

Prevenção e tratamento

Na ausência de tratamento específico para a DRPAR, os objetivos do manejo centram-se na detecção precoce e no tratamento das complicações da hipertensão, da infecção do trato urinário ou dos cistos, da DRET e da hipertensão portal. O transplante renal pode ser necessário no final da infância em pacientes com DRPAR que apresentam doença renal no período perinatal. O tratamento da hipertensão portal pode exigir transplante de fígado ou uma derivação portossistêmica (Cap. 154). O tratamento da hipertensão inicia-se com IECA e BRAs (Tabelas 67-7 e 67-8), que são geralmente eficazes. Como em todas as crianças que apresentam DRET, é de suma importância dar a devida atenção à nutrição e à osteodistrofia renal (Cap. 130). Com a melhoria da sensibilidade do diagnóstico baseado na análise genética, o aconselhamento genético desempenhará um papel mais ativo na prevenção.

Prognóstico

Para pacientes com DRPAR, as maiores taxas de mortalidade ocorrem durante o primeiro ano de vida. Aproximadamente 50% a 80% dos pacientes sobrevivem até os 15 anos.

Nefronoftise

Definição e epidemiologia

A nefronoftise (NFF) é a causa genética mais comum de DRET na infância e na adolescência, responsável por 5% a 15% dos casos de DRET.[10] É um distúrbio autossômico recessivo causado por mutações em um grupo de genes que codificam nefrocistinas que são expressas no centrossomo e no corpo basal dos cílios primários, sendo algumas também expressas nas junções aderentes ou nas adesões focais do epitélio. As mutações homozigotas e heterozigotas compostas de, pelo menos, 11 genes conhecidos (*NPHP1* a *NPHP11*) são responsáveis por cerca de 30% dos casos. Foram descritas variantes infantis, juvenis e da adolescência de acordo com a idade média de aparecimento da DRET. A NFF infantil caracteriza-se por mutações do gene *NPHP2*. Enquanto a forma juvenil causada por mutações no gene *NPHP1* é a mais comum, a forma da adolescência é causada por mutações do gene *NPHP3*. Como em outras doenças genéticas renais, a taxa de progressão para DRET é determinada, em parte, pelo tipo e gravidade do defeito genético.

A nefronoftise é caracterizada, histologicamente, por fibrose intersticial renal, atrofia tubular com espessamento e ruptura da membrana basal, e cistos e divertículos renais que são altamente restritos às alças de Henle e aos túbulos distais na junção corticomedular. O tamanho do rim é geralmente normal ou reduzido, exceto na forma infantil rara de nefronoftise que leva à DRET aos 3 anos. A expressão dos genes causadores de NFF em sítios extrarrenais é responsável pelas anormalidades retinianas, neurais, hepáticas e esqueléticas associadas. Cada um dos genes de NFF está associado a um fenótipo ligeiramente diferente, embora alguns compartilhem fenótipos comuns, explicados pelas interações proteicas entre duas ou mais nefrocistinas. A maioria das proteínas codificadas localiza-se nos centrossomos ou nos cílios, porém algumas localizam-se nas junções aderentes e/ou adesões focais nos epitélios. As síndromes cerebelo-oculorrenais associadas a NFF podem, por vezes, incluir retinite pigmentar precoce, quando a síndrome é causada por mutações dos genes *NPHP5* e *NPHP6*.

Manifestações clínicas

Os sintomas de apresentação incluem poliúria, atraso de crescimento e anemia. A poliúria ocorre de modo precoce, devido à redução da capacidade de concentração urinária e à perda de sais. A diminuição da taxa de crescimento está relacionada com a desidratação crônica e o atraso de crescimento e anemia que ocorrem com o aparecimento da DRET. A pressão arterial é normal e o edema está ausente antes do início da doença renal. A hematúria e a proteinúria estão ausentes ou são mínimas. Os pacientes com mutações em genes específicos de NFF também podem apresentar defeitos oculares, apraxia oculomotora, amaurose congênita, retinite pigmentar, anomalias neurais, ataxia cerebelar, convulsões, fibrose hepática, defeitos esqueléticos, escoliose, fenda palatina e *situs inversus*.

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na suspeita clínica do distúrbio em um paciente pediátrico ou adolescente que se apresenta com DRET e manifestações extrarrenais, tais como movimentos oculares anormais, cegueira, atraso mental e polidactilia. O diagnóstico diferencial inclui displasia renal, DRPAD de início precoce, obstrução do trato urinário e DRPAR. A ecografia abdominal, a RM (sem gadolínio), o eletrorretinograma e exames neurológicos e oftalmológicos completos devem avaliar as condições renal, hepática, retiniana e neurológica do paciente. Uma ecografia renal mostrando perda da diferenciação corticomedular, aumento da ecogenicidade do parênquima e, ocasionalmente, cistos corticomedulares ou medulares pequenos em rins de tamanho normal ou moderadamente pequenos é altamente sugestiva de nefronoftise juvenil em uma criança com uremia grave. O teste genético pode ser necessário para um diagnóstico conclusivo. Pode ser preciso fazer uma biópsia renal que evidencie nefrite tubulointersticial crônica para confirmar o diagnóstico, caso o teste genético não esteja disponível.

Prevenção e Tratamento

O tratamento é, em grande parte, de suporte, com foco na doença renal progressiva e na necessidade de diálise e transplante. O teste genético pré--natal em famílias com um diagnóstico genético de nefronoftise é possível. Os diagnósticos com base no DNA são muito úteis na identificação pré-natal ou pré-implantação da mutação da linha germinativa.

Doença renal cística medular

A doença renal cística medular é uma doença renal intersticial autossômica dominante que origina doença renal após a quarta década de vida. É mais rara do que a nefronoftise autossômica recessiva, com a qual compartilha uma série de características histológicas, incluindo a desintegração da membrana basal tubular, a formação de cistos tubulares, a inflamação tubulointersticial e a fibrose.

As mutações de dois genes, *MCKD1* e *MCKD2*, causam doença renal cística medular. O gene *MCKD1* codifica a mucina 1 (MUC1), uma proteína transmembranar expressa no rim, mas com uma função desconhecida. Os estudos *knockout* em camundongos mostram que a *Muc1* não é essencial, sugerindo um modo de ação dominante negativo e/ou ganho de função para a proteína mutante nos humanos. O *MCKD2* codifica uma proteína não ciliar de 85 kD, uromodulina, que é expressa no ramo ascendente espesso da alça de Henle e na parte inicial dos túbulos convolutos distais. A uromodulina tem sido associada ao metabolismo dos uratos, à inibição da formação de cálculos e à resposta imunológica renal. A nefropatia hiperuricêmica juvenil familiar e a doença renal glomerulocística, duas doenças raras, mas distintas, são secundárias a variações alélicas do *MCKD2*. A primeira caracteriza-se por cistos glomerulares, artrite gotosa associada a hiperuricemia e a DRET de início precoce, e a última caracteriza-se por uma capacidade diminuída de concentração da urina e excreção reduzida de ácido úrico.

As mutações dos genes *MCKD1* e *MCKD2* originam um quadro clínico semelhante, exceto por um início mais prematuro da DRET e gota precoce, com as mutações no gene *MCKD2*. Em geral, a poliúria e a anemia não estão clinicamente presentes nos estágios iniciais de doença renal. É provável que a hipertensão seja secundária à doença renal.

Os cistos corticomedulares, que estão presentes na maioria dos pacientes adultos, nem sempre são detectados por ecografia ou TC, já que têm a tendência para serem muito pequenos. Exceto o tratamento da gota (Cap. 273), o tratamento é semelhante ao dos pacientes com NFF.

Espongiose medular renal

A espongiose medular renal, que é um distúrbio raro de patogênese desconhecida, é caracterizada por dilatações dos ductos coletores medulares internos e papilares congenitamente adquiridas, hipercalciúria e um ligeiro defeito na concentração e acidificação urinárias devido à disfunção tubular.[11] Os pacientes apresentam hematúria e cálculos renais recorrentes, em geral na segunda ou terceira década de vida. A espongiose medular renal também pode ser um achado incidental na pielografia intravenosa, que mostra um agrupamento característico de contraste nos ductos coletores císticos. DRET é incomum e o prognósticoem longo prazo é excelente.

Outras síndromes císticas adquiridas

A síndrome de Bardet-Biedl (SBB) é um distúrbio autossômico recessivo caracterizado por perda visual, obesidade, hipertensão e distrofia das mãos, dos rins e dos genitais masculinos, atraso no desenvolvimento das capacidades motoras e problemas comportamentais. Foram identificadas mutações em pelo menos 14 genes da SBB envolvidos na manutenção e função dos cílios. Cerca de 45% dos casos resultam de mutações nos genes *BBS1* ou *BBS10*, mas em cerca de 25% dos casos o gene defeituoso permanece por ser identificado. Os cistos caliciais e o baqueteamento calicial predominam na lesão renal e são mais bem diagnosticados por urografia intravenosa do que por ecografia. A disfunção renal é frequente e é uma importante causa de morte.

A síndrome orofaciodigital é uma ciliopatia rara do desenvolvimento neurológico, caracterizada por malformações do cérebro, da face, da cavidade oral e dos dedos. Apresenta um padrão de transmissão dominante ligada ao X e é causada por defeitos no gene *OFD1*, que codifica a proteína OFD1 expressa no centrossomo e nos corpos basais dos cílios primários, mas tem uma função ainda não determinada. Os cistos renais (primariamente glomerulares) são encontrados em até 50% dos pacientes, todos do sexo feminino; os indivíduos do sexo masculino portadores da mutação morrem *in utero*. DRET tem sido relatada em jovens e mulheres com idade variável de 11 a 72 anos.

A formação de cistos renais autossômica dominante também é observada na esclerose tuberosa e na síndrome de von Hippel-Lindau (Cap. 417). Na esclerose tuberosa, a formação de cistos está com frequência associada à hipertensão; esse distúrbio pode-se assemelhar à DRPAD, estando associado a uma incidência de carcinoma de células renais de cerca de 5%. Na síndrome de von Hippel-Lindau, a formação de cistos também pode originar características da DRPAD; mais importante, a síndrome está associada ao carcinoma de células renais com uma incidência de 25%.

Doença renal cística adquirida

A doença renal cística adquirida é altamente confinada à população com DRET em diálise (Cap. 131). Os cistos surgem a partir de dilatações dos túbulos proximais e distais em rins pequenos e em estágio terminal, independentemente da causa, do tipo de diálise ou da presença de um rim transplantado funcionante. Os fatores de risco identificáveis incluem a duração da DRET, idade avançada, gênero masculino, raça negra e hipocalemia crônica.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A doença renal cística adquirida é habitualmente assintomática, porém, às vezes, causa o aumento dos rins, com dor e desconforto abdominal associados. Hemorragia do cisto, que é mais comum do que sua infecção, apresenta-se com dor no flanco, anemia ou hematúria. A complicação mais significativa da doença renal cística adquirida consiste na transformação maligna de cistos em carcinoma de células renais (Cap. 197). Os carcinomas frequentemente apresentam-se com hematúria e são duas a 200 vezes mais comuns em pacientes com doença renal cística adquirida do que na população geral submetida a diálise.

Doença renal cística adquirida é diagnosticada por ecografia ou TC, que demonstram múltiplos cistos renais bilaterais em um paciente com doença renal crônica preexistente ou DRET. Contrariamente à DRPAD e à DRPAR, os rins, em geral, não estão aumentados e não há histórico familiar de DRP. TC ou RM renal são preferíveis para detectar os cistos em rins pequenos e avaliar a transformação maligna.

Prevenção e tratamento

Não existem estratégias para prevenir o aparecimento ou retardar a expansão dos cistos renais em pacientes submetidos a hemodiálise, porém os cistos podem estabilizar ou regredir após um transplante renal bem-sucedido. A hematúria recente ou franca aumenta a possibilidade de carcinoma de células renais (Cap. 197), que deve ser avaliada através de ultrassonografia e TC com contraste. Qualquer evidência de formação de septos, material sólido ou de captação de contraste no interior de um cisto deve ser considerada suspeita para carcinoma, exigindo consideração quanto à necessidade de nefrectomia.

Prognóstico

A doença renal cística adquirida assintomática não afeta a sobrevida. A incidência de carcinoma de células renais em pacientes com doença renal cística adquirida é de aproximadamente 0,18% ao ano. Embora a metástase seja menos frequente no momento do diagnóstico em pacientes com doença renal cística adquirida do que em outros pacientes com carcinoma de células renais, as taxas de mortalidade em 5 anos são maiores, provavelmente devido à coexistência quase invariável de DRET.

Referência de Grau A

A1. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367:2407–2418.

A2. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1052–1061.

A3. Caroli A, Perico N, Perna A, et al. Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2013;382:1485–1495.

A4. Myint T, Rangan G, Webster A. Treatments to slow progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: systematic review and meta analysis of randomized trials. *Nephrology (Carlton)*. 2014;19:217–226.

A5. Liu YM, Shao YQ, He Q. Sirolimus for treatment of autosomal-dominant polycystic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplant Proc*. 2014;46:66–74.

Referências Gerais

1. Rowe I, Boletta A. Defective metabolism in polycystic kidney disease: potential for therapy and open questions. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:1480–1486.
2. Cornec-Le Gall E, Audrezet MP, Chen JM, et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:1006–1013.
3. Ecder T. Cardiovascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Curr Hypertens Rev*. 2013;9:2–11.
4. Niemczyk M, Gradzik M, Niemczyk S, et al. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34:1556–1559.
5. Abu-Wasel B, Walsh C, Keough V, et al. Pathophysiology, epidemiology, classification and treatment options for polycystic liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2013;19:5775–5786.
6. Luciano RL, Dahl NK. Extra-renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): considerations for routine screening and management. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:247–254.
7. Pei Y, Hwang YH, Conklin J, et al. Imaging-based diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2014: [Epub ahead of print].
8. Tan AY, Michaeel A, Liu G, et al. Molecular diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease using next-generation sequencing. *J Mol Diagn*. 2014;16:216–228.
9. Higashihara E, Nutahara K, Okegawa T, et al. Kidney volume and function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18:157–165.
10. Benzing T, Schermer B. Clinical spectrum and pathogenesis of nephronophthisis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21:272–278.
11. Fabris A, Anglani F, Lupo A, et al. Medullary sponge kidney: state of the art. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1111–1119.

Nefropatias hereditárias e anomalias de desenvolvimento do trato urinário

Lisa M. Guay-Woodford

Nefropatias hereditárias

O túbulo proximal é responsável por reabsorver a maior parte da glicose, dos aminoácidos, do ácido úrico, do fosfato, do bicarbonato e das proteínas de baixo peso molecular filtrados. A alça de Henle e o néfron distal reabsorvem 30% do cloreto de sódio filtrado e 50% de cátions divalentes filtrados. O ducto coletor, sob o controle regulatório da aldosterona, faz o controle fino da reabsorção de sódio e secreta íons hidrogênio e potássio. No ducto coletor terminal, o hormônio antidiurético regula a reabsorção de água e a concentração urinária.

Doenças tubulares renais hereditárias formam um grupo de desordens em que a reabsorção tubular renal normal de íons, solutos orgânicos e água (Cap. 116) está prejudicada devido a defeitos em genes individuais.[1] Esses defeitos podem ser classificados de acordo com o segmento do néfron afetado (Tabela 128-1).

Tabela 128-1

Nefropatias hereditárias pelo segmento do néfron

SEGMENTO DO NÉFRON	DOENÇA	HEREDITARIEDADE	OMIM	PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS RENAIS
TÚBULO PROXIMAL				
	Glicosúria renal	AR	233100	Glicosúria isolada
	Acidose tubular renal distal	AR	604278	Acidose metabólica hiperclorêmica e hipocalêmica
	Deficiência de anidrase carbônica II	AR	259730	Acidose tubular renal mista, proximal e distal
	Doença de Hartnup	AR	234500	Aminoacidúria neutra
	Cistinúria	AR	Tipo A: 220100	Cálculos urinários
			Tipo B: 604144	
	Cistinose	AR	Infantil: 219800	Síndrome de Fanconi renal
			Início tardio: 219900	
			Não nefropática: 219750	
	Doença de Dent	Ligada ao cromossomo X	Doença de Dent 1: 300009	Nefrocalcinose, cálculos urinários, proteinúria
			Doença de Dent 2: 300555	
	Síndrome de Lowe	Ligada ao cromossomo X	309000	Síndrome de Fanconi renal
	Intolerância hereditária à frutose	AR	229600	Síndrome de Fanconi renal
	Tirosinemia tipo I	AR	276700	Síndrome de Fanconi renal
	Doença de Wilson	AR	277900	Síndrome de Fanconi renal
ALÇA DE HENLE				
	Síndrome de Bartter	AR	Tipo 1: 601678	Alcalose metabólica hipocalêmica e hipoclorêmica
			Tipo 2: 241200	
			Tipo 3: 607364	
			Tipo 4: 602522	
		AD	Tipo 5: 601199	
TÚBULO DISTAL				
	Síndrome de Gitelman	AR	263800	Alcalose metabólica hipocalêmica e hipoclorêmica
	Hipomagnesemia familiar com hipercalciúria	AR	248250, 248190	Depleção renal grave de magnésio e cálcio
	Hipomagnesemia isolada	AD	154020	Depleção renal de magnésio
DUCTO COLETOR				
	Síndrome de Liddle	AD	177200	Hipertensão de renina baixa
	Aldosteronismo remediável com glicocorticoide	AD	103900	Hipertensão de renina baixa
	Excesso aparente de mineralocorticoides	AR	218030	Hipertensão de renina baixa
	Pseudo-hipoaldosteronismo tipo 1	AR, AD	AR: 264350	Acidose metabólica hiponatrêmica e hipocalêmica
			AD: 177735	
	Pseudo-hipoaldosteronismo tipo 2 (síndrome de Gordon)	AD	114300	Hipertensão de renina baixa com hipercalemia
	Acidose tubular renal distal	AR, AD	AR: 602722, 605239	Acidose metabólica hiperclorêmica e hipocalêmica
			AD: 179800, 611590	
	Deficiência de anidrase carbônica II	AR	259730	Acidose tubular renal mista, proximal e distal
	Diabetes insípido nefrogênico	Ligado ao X, AR, AD	Ligado ao X: 304800	Defeito de concentração urinária
			AR e AD: 125800	

AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva; OMIM = entradas na *Online Mendelian Inheritance in Man*, disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov/omim.

Transtornos de Funcionamento do Túbulo Proximal

Cistinúria

A cistinúria é caracterizada pela reabsorção defeituosa de cistina e de aminoácidos dibásicos pelo túbulo proximal, o que resulta em um aumento da excreção de cistina e no risco de formação de cálculos urinários contendo cistina (Cap. 126).[2] Essa herança autossômica recessiva tem uma prevalência estimada de um em 7.000 indivíduos. Dois genes relacionados à cistinúria foram identificados: *SLC7A9*, que codifica o canal de transporte luminal, e *SLC3A1*, que codifica a subunidade reguladora do transportador. Vários estudos indicam que mutações no gene *SLC3A1* são mais comuns do que as mutações em *SLC7A9*. As mutações em *SLC3A1* causam cistinúria tipo A, as mutações em *SLC7A9* causam cistinúria tipo B, e mutações em ambos os genes (heterozigotos compostos) causam cistinúria tipo AB.

Embora a gravidade da doença seja semelhante em todos os tipos de cistinúrias, a apresentação clínica pode ser variável e o aparecimento da doença pode ocorrer a partir da infância até a sétima década de vida. Cálculos de cistina são radiopacos e frequentemente formam o ninho para o cálculo secundário de oxalato de cálcio. Entre os sintomas está a cólica renal, que pode ser associada à obstrução ou infecção do trato urinário. Crianças afetadas podem ser identificadas pela elevada concentração de cistina na urina, mas o teste deve ser realizado após a maturação completa do transporte tubular (aos 2 anos). O teste genético está disponível, mas neste momento não oferece nenhum benefício terapêutico clínico. O tratamento conservador com débito urinário elevado e alcalinização da urina é suficiente para muitos pacientes com cistinúria.Porém, a formação recorrente de cálculo pode causar danos renais, e o tratamento com agentes tiol, como a penicilamina D (dose pediátrica, 15 a 30 mg/kg/dia em quatro doses divididas; dose adulta, 2 g/dia em quatro doses divididas), α-mercaptopropionilglicina (dose pediátrica, 10 a 15 mg/kg/dia em três doses divididas; dose adulta, 0,8 a 1 g/dia em três doses divididas) ou captopril (dose pediátrica, 12,5 mg/kg/dia em duas doses divididas) para formar dissulfuretos mistos solúveis com a cistina, pode manter os níveis urinários de cistina livre inferiores a 200 mg/g de creatinina.

Cistinose

Cistinose é a causa hereditária mais comum de síndrome de Fanconi renal; também acomete olhos, músculos, sistema nervoso central, pulmões e vários órgãos endócrinos. A cistinose é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no gene *CTNS*, que codifica a cistinosina, um transportador lisossomal de cistina. Defeitos nesse transportador levam ao acúmulo de cristais de cistina dentro do lisossomo e destruição celular generalizada.

Três quadros clínicos distintos foram descritos.[3] O mais grave é a cistinose infantil (clássica), que se manifesta no primeiro ano de vida com acidose tubular renal, retardo de crescimento e evidências de síndrome de Fanconi renal, com aminoacidúria, glicosúria, fosfatúria e proteinúria. É acompanhada por doença renal progressiva, que evolui à doença renal em estágio terminal durante a infância. A forma menos grave, de início tardio (juvenil ou intermediário), causa disfunção renal na adolescência e envolve depósitos de cistina na córnea. A apresentação menos grave, uma forma não nefropática e ocular, cursa com fotofobia, mas não com disfunção renal.

O principal tratamento é a cisteamina oral (dose: 60 a 90 mg/kg/dia ou 1,35 a 1,9 g/m^2/dia dividida a cada 6 horas), um aminotiol que pode reduzir o conteúdo intracelular de cistina em até 90%. Foi demonstrado que, em pacientes adolescentes e adultos jovens bem tratados, a cisteamina retarda o deterioração glomerular renal, aumenta o crescimento, previne hipotireoidismo e reduz a quantidade de cistina nos músculos. Portanto, diagnóstico precoce e tratamento imediato e adequado são críticos na prevenção, ou no retardo significativo, das complicações da cistinose. Em um ensaio randomizado, uma posologia bidiária de bitartarato de cisteamina de liberação retardada (de aproximadamente 70% da dose habitual do paciente) foi tão eficaz como a cisteamina na redução dos níveis de cistina dos leucócitos em pacientes com cistinose nefropática,[A1] sugerindo que se trata de um tratamento igualmente eficaz.

Transtornos de Funcionamento da Alça de Henle e do Túbulo Distal

Doenças de Bartter-Gitelman

As síndromes de Bartter-Gitelman formam um grupo de doenças caracterizado pelo transporte significativamente reduzido de sal no ramo ascendente espesso da alça de Henle (síndrome de Bartter) ou no túbulo convoluto distal (síndrome de Gitelman).[4] A maioria dos pacientes com síndrome de Gitelman tem mutação no gene *SLC12A3*, que codifica o cotransportador sódio-cloreto presente no túbulo distal, NCCT. Entretanto, uma minoria dos pacientes com o fenótipo de Gitelman tem mutações em *CLCNKB*.

A síndrome de Bartter pode ser causada por mutações em um de quatro genes — *SLC12A2*, que codifica o cotransportador sódio-potássio-cloreto, NKCC2; *KCNJ1*, que codifica o canal de íon potássio ROMK1; *CLCNKB*, que codifica o canal de íon cloreto basolateral ClC-Kb; e *BSND*, que codifica a bartina, uma subunidade reguladora necessária para o posicionamento do canal de cloreto na porção basolateral da membrana. Essas mutações causam a síndrome de Bartter autossômica recessiva tipos 1, 2, 3 e 4, respectivamente. Defeitos em qualquer um desses genes comprometem o transporte de sal no ramo ascendente espesso, causando um efeito semelhante ao da furosemida (E-Fig. 128-1). Além disso, mutações severas associadas a ganho de função no gene *CASR*, que codifica o receptor extracelular sensível ao íon cálcio CaSR, podem causar um fenótipo semelhante a Bartter (denominado Bartter tipo 5), que se distingue de outras síndromes pela transmissão autossômica dominante e associação à hipercalciúria hipocalcêmica.

Indivíduos com síndrome de Bartter apresentam perda renal de sal, pressão arterial mais baixa, poliúria, alcalose metabólica hipocalêmica e hipercalciúria, com risco variável de nefrocalcinose. Comparativamente, indivíduos com síndrome de Gitelman apresentam perda renal de sal menor, pressão arterial normal, alcalose metabólica hipocalêmica, hipomagnesemia e hipocalciúria. Tal distúrbio clínico assemelha-se àqueles efeitos associados à administração de tiazídico em longo prazo. As diferenças clínicas entre as síndromes de Bartter e de Gitelman relacionam-se à da perda de sal associada, enquanto as diferenças fenotípicas entre os tipos 1 a 5 de Bartter relacionam-se aos papéis fisiológicos específicos desempenhados por cada transportador ou canal no rim ou em outros órgãos.

O principal tratamento inclui reposição de sal e de água e suplementação de potássio para manter os níveis séricos superiores a 3 mEq/L. Em pacientes com síndrome de Bartter perinatal (tipo 1 ou 2), os inibidores de ciclo-oxigenase (p. ex., indometacina 2 a 4 mg/kg/dia, em duas a quatro doses divididas) podem ser benéficos. Em pacientes com síndrome de Gitelman e em pacientes com síndrome de Bartter tipo 3, suplementação oral de magnésio pode ser necessária para manter os níveis séricos superiores a 1,2 mEq/L.

Transtornos de Funcionamento do Ducto Coletor

Síndrome de liddle (pseudoaldosteronismo)

A síndrome de Liddle é uma forma autossômica dominante de hipertensão sensível ao sal (Cap. 67) causada pelas mutações nas subunidades α, β ou γ do canal de sódio epitelial, o qual é expresso na superfície apical de células do ducto coletor e desempenha um papel notável na manutenção do equilíbrio de sal e pressão arterial. As subunidades tanto β quanto γ regulam a atividade do canal da subunidade α. As mutações dessas subunidades reguladoras resultam no aumento da atividade do canal de sódio epitelial e na síndrome de Liddle.

A hipertensão arterial grave se manifesta normalmente na infância, com sinais de alcalose metabólica hipocalêmica que se assemelha ao hiperaldosteronismo primário. No entanto, a secreção de renina e aldosterona encontra-se suprimida nesse distúrbio. As anormalidades clínicas podem ser atenuadas com uma dieta hipossódica e administração de um diurético poupador de potássio (p. ex., amilorida 5 a 10 mg/dia), que atua como um antagonista do canal de sódio epitelial.

Acidose tubular renal distal

A acidose tubular renal distal (ATRd) resulta da incapacidade das células intercaladas α dos ductos coletores de excretar ácidos fixos (Fig. 118-1). ATRds associadas à herança autossômica dominante ou autossômica recessiva já foram descritas. Essas doenças hereditárias incluem mutações nos genes que codificam a anidrase carbônica II, o trocador de cloreto-bicarbonato AE1 e subunidades da bomba de prótons hidrogênio-adenosina trifosfatase (H^+-ATPase). Mutações no gene *SLC4A1* que codifica AE1 causam ATRd autossômica dominante e raramente estão associadas a formas recessivas da doença. A causa principal de ATRd autossômica recessiva consiste em mutações nas subunidades da H^+-ATPase. As H^+-ATPases vacuolares (ATPases tipo V) são complexos proteicos formados por várias subunidades e ubíquos, que viabilizam o transporte de prótons dependente de ATP. No rim, ATPases tipo V são as principais bombas secretoras de prótons no néfron distal e estão associadas à secreção de prótons (geração de bicarbonato) ou reabsorção de prótons (secreção de bicarbonato). Defeitos em dois genes, *ATP6B1* e *ATP6N1B*, causam ATRd, associada ou não à surdez sensorioneural.

Consequências clínicas incluem acidose metabólica hiperclorêmica e hipocalêmica, retardo de crescimento e hipercalciúria, hipocitratúria, nefrocalcinose, nefrolitíase, raquitismo em crianças, e osteomalacia em adultos. A ATRd clássica pode ser diferenciada de outras acidoses metabólicas pelo pH urinário inapropriadamente alto (>5,5), diminuição da excreção de ácidos, hiato aniônico urinário positivo e baixa concentração urinária de amônio (Tabela 128-2). O tratamento com suplementação alcalina para corrigir a acidose (de 1 a 3 mEq/kg/dia para adultos e de 3 a 6 mEq/kg/dia para crianças) é geralmente efetivo. Ao contrário da ATR proximal, a perda urinária de potássio pode ser melhorada apenas com tratamento alcalino.

Tabela 128-2

Características das acidoses tubulares renais (atrs) hereditárias

DOENÇA	DEFEITO DE TRANSPORTE RENAL	pH URINÁRIO MÍNIMO DURANTE A ACIDOSE	SUPLEMENTAÇÃO DE ÁLCALI	HAU DURANTE A ACIDOSE*
Acidose tubular renal proximal	↓ Reabsorção proximal de bicarbonato	<5,5	Crianças: 10 a 15 mEq/HCO_3^-/kg/dia	0 ou +
Deficiência de anidrase carbônica II	↓ Reabsorção proximal de bicarbonato e ↓ acidificação distal	Variável	Variável	0 ou +
Acidose tubular renal distal	↓ Acidificação distal	>5,5	Adultos: 1 a 3 mEq/HCO_3^-/kg/dia	+
			Crianças: 3 a 6 mEq/HCO_3^-/kg/dia	

HAU = hiato aniônico urinário ($[Na^+] + [K^+] - [Cl^-]$); HCO_3^- = bicarbonato; na acidose tubular renal, o HAU geralmente é 0 ou positivo, ao passo que na acidose metabólica associada à doença diarreica, o HAU é negativo.

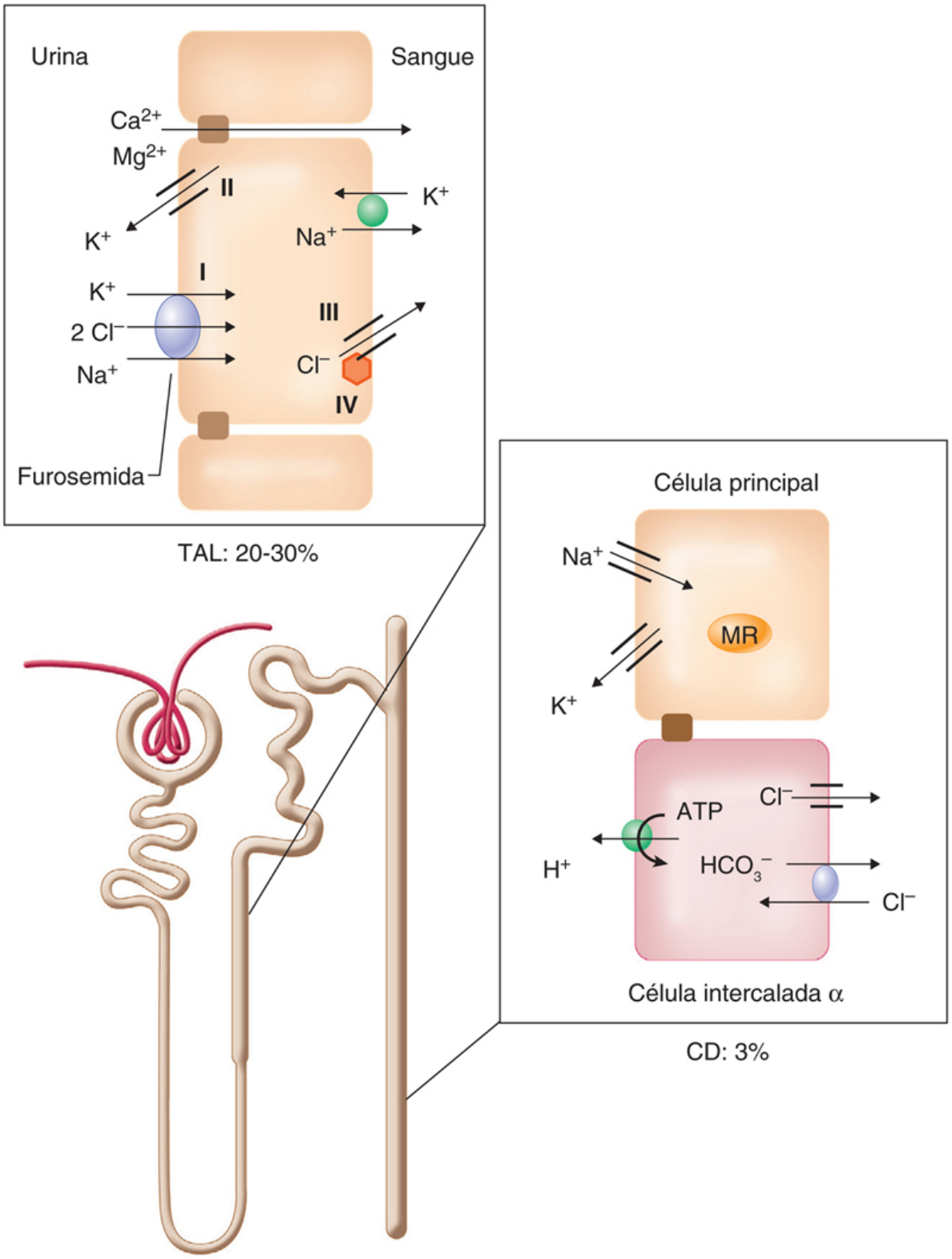

E-FIGURA 128-1 **Transporte na porção ascendente espessa da alça (TAL) e fisiopatologia da síndrome de Bartter.**

Sódio (Na^+), potássio (K^+) e cloreto (Cl^-) são reabsorvidos pela membrana apical através do cotransportador sódio-potássio-cloreto NKCC2 (defeituoso na síndrome de Bartter tipo 1). O NKCC2 pode ser inibido pela furosemida. O funcionamento adequado desse transportador requer a ligação de todos os quatro íons. Devido à baixa concentração de potássio no lúmen, a ligação do K^+ se torna a etapa limitadora da velocidade. Portanto, para garantir um fornecimento adequado no lúmen, o potássio é reciclado através do canal ROMK1 (defeituoso na síndrome de Bartter tipo 2). Esses processos de transporte apical resultam em um excesso relativo de cargas positivas no lúmen tubular, proporcionando a força motriz para a absorção paracelular de cálcio (Ca_2^+) e magnésio (Mg_2^+). Na^+ sai pela membrana basolateral através da bombasódio-potássio adenosina trifosfatase (Na^+, K^+-ATPase), enquanto o Cl^- sai através dos canais de cloreto CIC-Kb (defeituoso na síndrome de Bartter tipo 3) e CIC-Ka. Ambos os canais necessitam de barttina (defeituosa na síndrome de Bartter tipo 4) para a localização adequada da membrana. O TAL reabsorve aproximadamente 25% da carga filtrada de sódio, enquanto o ducto coletor (CD) é responsável pela reabsorção de cerca de 3% da carga de sódio. O profundo defeito na reabsorção do sódio TAL leva à perda de sal, à estimulação do sistema renina-aldosterona e a um aumento induzido pela aldosterona na secreção de íons potássio e hidrogênio no ducto coletor, levando a uma alcalose metabólica hipocalêmica. MR = receptor de mineralocorticoide.

Desenvolvimento do rim e do trato urinário

O rim humano e o trato urogenital se desenvolvem a partir de três principais estruturas embrionárias: mesênquima metanéfrico, ducto mesonéfrico (Wolff) e cloaca (Fig. 128-1). Com 4 a 5 semanas de gestação, o broto ureteral origina-se como um divertículo do ducto mesonéfrico. Interações recíprocas entre o broto ureteral em ramificação e o mesênquima metanéfrico induzem o desenvolvimento do rim, com transformação epitelial do metanéfron, para formar os glomérulos e os túbulos

proximais e distais. O broto ureteral ramifica-se, dando origem aos ductos coletores, à pelve renal, ao ureter e ao trígono vesical. A nefrogênese torna-se completa com 36 semanas de gestação.

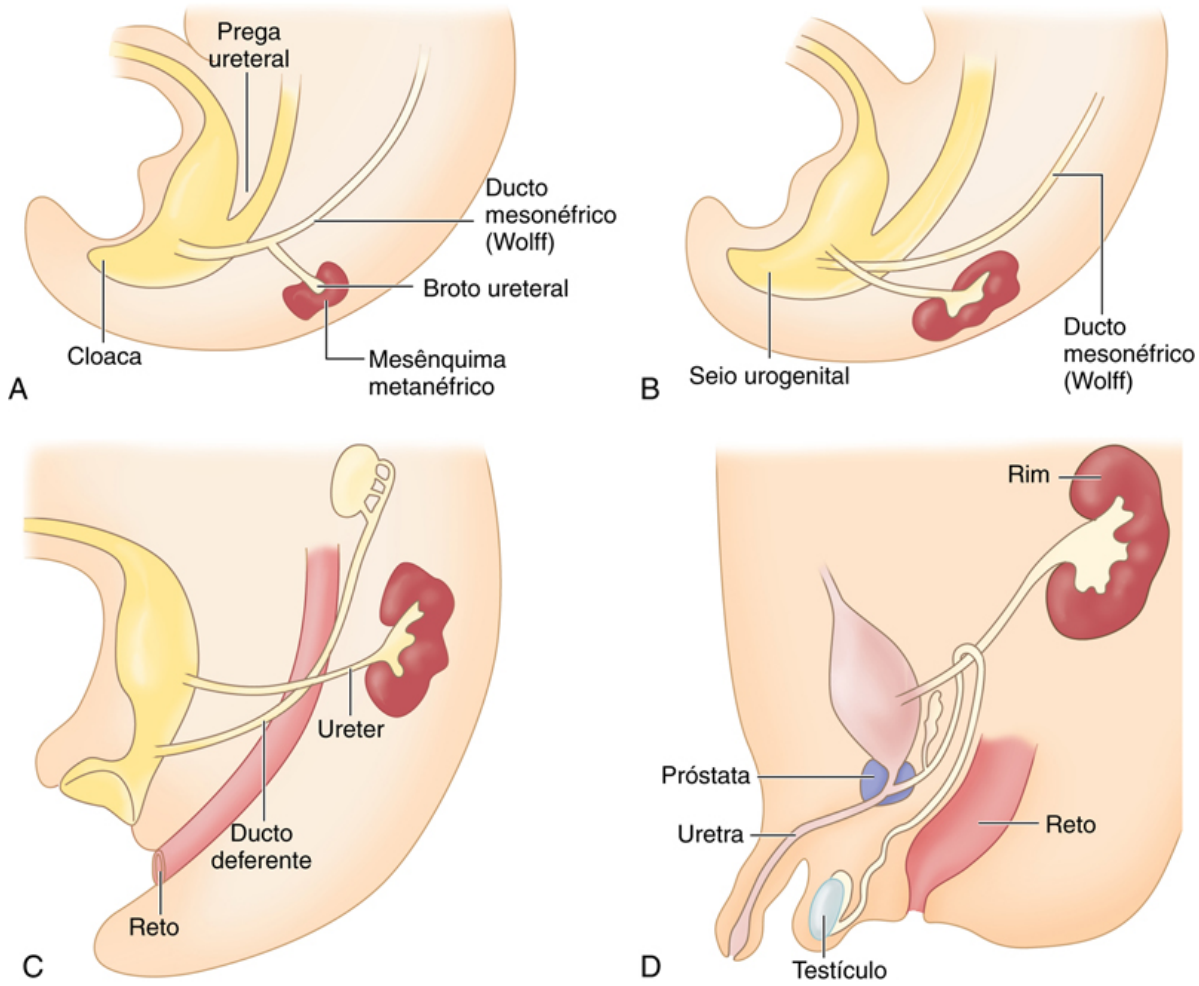

FIGURA 128-1 Principais eventos no desenvolvimento do trato urinário.
No embrião de 4 semanas, o broto ureteral surge do ducto de Wolff (**A**). As interações recíprocas entre o broto ureteral em ramificação e o mesênquima metanéfrico induzem o desenvolvimento do rim. Ao mesmo tempo, a cloaca é dividida pelo septo urorretal no seio urogenital e no futuro reto (**B**). No embrião do sexo masculino de 8 semanas, o ducto de Wolff começa a dar origem ao epidídimo, às vesículas seminais e à parte caudal do canal deferente (**C**). Por volta de 9 semanas, o crescimento axial da coluna fetal leva o rim em desenvolvimento a ascender da pelve até a sua posição lombar final. A genitália externa se desenvolve entre 8 e 16 semanas e o descenso testicular inicia-se em 7 meses de gestação (**D**).

Concomitantemente aos eventos nefrogênicos iniciais, o septo urorretal divide a cloaca no seio urogenital e no futuro reto. A abertura do ducto mesonéfrico na bexiga transforma-se no orifício vesicoureteral do trígono. Entre 5 e 6 semanas de gestação, o segundo ducto genital (ducto de Müller) aparece e segue um trajeto paralelo ao ducto de Wolff. Nos indivíduos do sexo masculino, o ducto de Müller sofre regressão subsequente, o ducto de Wolff prossegue para formar o epidídimo, o ducto deferente, a vesícula seminal e o ducto ejaculador. Nas mulheres, os ductos de Wolff regridem e os ductos de Müller sofrem fusão para formar o primórdio ureterovaginal, que se funde com o seio urogenital, dando finalmente origem ao útero, ovidutos e parte proximal da vagina. Os remanescentes do alantoide formam o úraco, um cordão fibroso que une a bexiga ao umbigo.

As anomalias congênitas do rim e do trato urinário são detectadas em um de cada 500 exames de ultrassom fetal e são responsáveis por aproximadamente 20% a 30% de todas as anomalias identificadas no período pré-natal. Algumas anormalidades do trato urinário são assintomáticas e sem consequência, porém muitas malformações do trato renal constituem causas importantes de mortalidade infantil, bem como a morbidade em crianças maiores e adultos, incluindo evolução para a doença renal.[5]

Anormalidades do trato urinário

Malformações do Parênquima Renal

Os defeitos congênitos no desenvolvimento renal podem resultar na ausência de um rim (agenesia) ou em anormalidades de tamanho, estrutura ou posição. Podem surgir irregularidades do contorno renal devido à persistência da lobulação fetal ou devido a uma depressão no polo médio do rim esquerdo causada pelo baço ("giba de dromedário"). Essas irregularidades não comprometem a função renal.

Agenesia renal

A agenesia renal reflete uma falha completa da nefrogênese. A agenesia unilateral pode ocorrer como anormalidade isolada ou como componente de distúrbios sindrômicos, como a síndrome de Turner (Cap. 233). Como entidade isolada, a ausência completa de um rim ocorre em um a cada 1.000 a 1.500 indivíduos. A incidência é maior no sexo masculino e ocorre um pouco mais frequentemente no lado esquerdo; em cerca da metade dos pacientes, o ureter ipsolateral e o hemitrígono também estão ausentes. Em geral, o rim remanescente está aumentado, devido à hipertrofia compensatória, mas pode exibir ectopia ou má rotação. Em cerca de 30% dos casos, ocorre refluxo vesicoureteral no lado contralateral.

A agenesia renal está comumente associada a anomalias genitais, sugerindo que represente um defeito de desenvolvimento. No sexo feminino, a ausência do oviduto ipsolateral e a malformação do útero e da vagina resultam do desenvolvimento defeituoso do ducto de Müller, ao passo que, no sexo masculino, ocorre frequentemente ausência das estruturas derivadas do ducto de Wolff, como o ducto deferente e as vesículas seminais. Outras anomalias associadas podem atingir o sistema cardiovascular (30%), o sistema musculoesquelético (14%) e a glândula suprarrenal (10%). A agenesia renal unilateral é encontrada em 30% dos pacientes com a síndrome de VATER (anomalias das vértebras, ânus não perfurado, fístula traqueoesofágica e anomalias renais).

A agenesia renal bilateral tem uma incidência estimada de 1 em 4.000 nascimentos e está associada ao fenótipo de Potter, que inclui hipoplasia pulmonar, fácies característica e deformidades da coluna e dos membros. Ao nascimento, esses recém-nascidos apresentam um grau crítico de hipoplasia pulmonar, que é incompatível com a vida. A associação familiar de agenesia renal uni e bilateral, displasia renal e hidronefrose congênita ocorre na síndrome de adisplasia renal hereditária, uma afecção autossômica dominante rara com penetrância variável.

Hipoplasia renal

O termo *hipoplasia renal* descreve rins pequenos com néfrons normalmente diferenciados que são reduzidos em número. A *oligomeganefronia* refere-se a uma forma de hipoplasia renal bilateral, com acentuada redução no número de néfrons e hipertrofia associada de glomérulos e túbulos individuais. Essa anormalidade é observada esporadicamente como um defeito isolado de desenvolvimento que deve ser diferenciado da atrofia renal adquirida e do complexo nefronoftise–doença cística medular. A função renal declina lentamente, com evolução para a doença renal terminal na segunda a terceira décadas de vida.

Displasia renal

A displasia renal, que pode se associar a várias anormalidades de tamanho dos rins, tem como causa uma diferenciação metanéfrica anormal, resultando em elementos renais anormais ou diferenciados de forma incompleta. Rins displásicos pequenos são comumente descritos como *aplásicos*. Os rins displásicos grandes são frequentemente císticos; o tipo mais extremo é referido como *rim displásico multicístico*.

A displasia unilateral pode ser assintomática até a vida adulta. Os rins aplásicos pequenos e os rins displásicos multicísticos grandes não são funcionais e podem ser diferenciados da agenesia renal por meio de técnicas de imagem. Normalmente, ocorre atresia do ureter ipsolateral. É comum a presença de malformações contralaterais, incluindo obstrução e refluxo vesicoureteral. Os rins multicísticos unilaterais evoluem com o decorrer do tempo e, com frequência, desaparecem. A aplasia unilateral e a displasia multicística podem ser manifestações da síndrome de adisplasia renal hereditária. Os rins displásicos multicísticos bilaterais são incompatíveis com a sobrevida neonatal.

Anormalidades Estruturais dos Rins e do Ureter

Má rotação e ectopia renal

O desenvolvimento do rim metanéfrico inicia-se de forma caudal. Com 9 semanas de gestação, o rim já atingiu o seu nível normal em direção à linha mediana (L1-L3), e a pelve renal sofreu rotação de 90°. É comum a ocorrência de anomalias de ascensão e falha da rotação. Mutações no gene da proteína quinase dupla serina-treonina e tirosina (*DSTYK*) são encontradas em 2,3% dos pacientes com anomalias congênitas do rim ou do trato urinário.[6] A ectopia renal bilateral está frequentemente associada à fusão dos rins. A anomalia mais comum de fusão renal consiste no rim em ferradura, que ocorre em 1:500 nascimentos, com predominância masculina de 2:1. A ascendência normal do rim é impedida pela raiz da artéria mesentérica inferior (Fig. 128-2A). Pode ocorrer ectopia renal cruzada, com ou sem fusão. Os rins supranumerários são normalmente ectópicos e variam em sua localização. Embora quase um terço dos pacientes com ectopia renal permaneça assintomático, a má rotação associada da pelve renal aumenta o risco de hidronefrose, infecção e formação de cálculos.

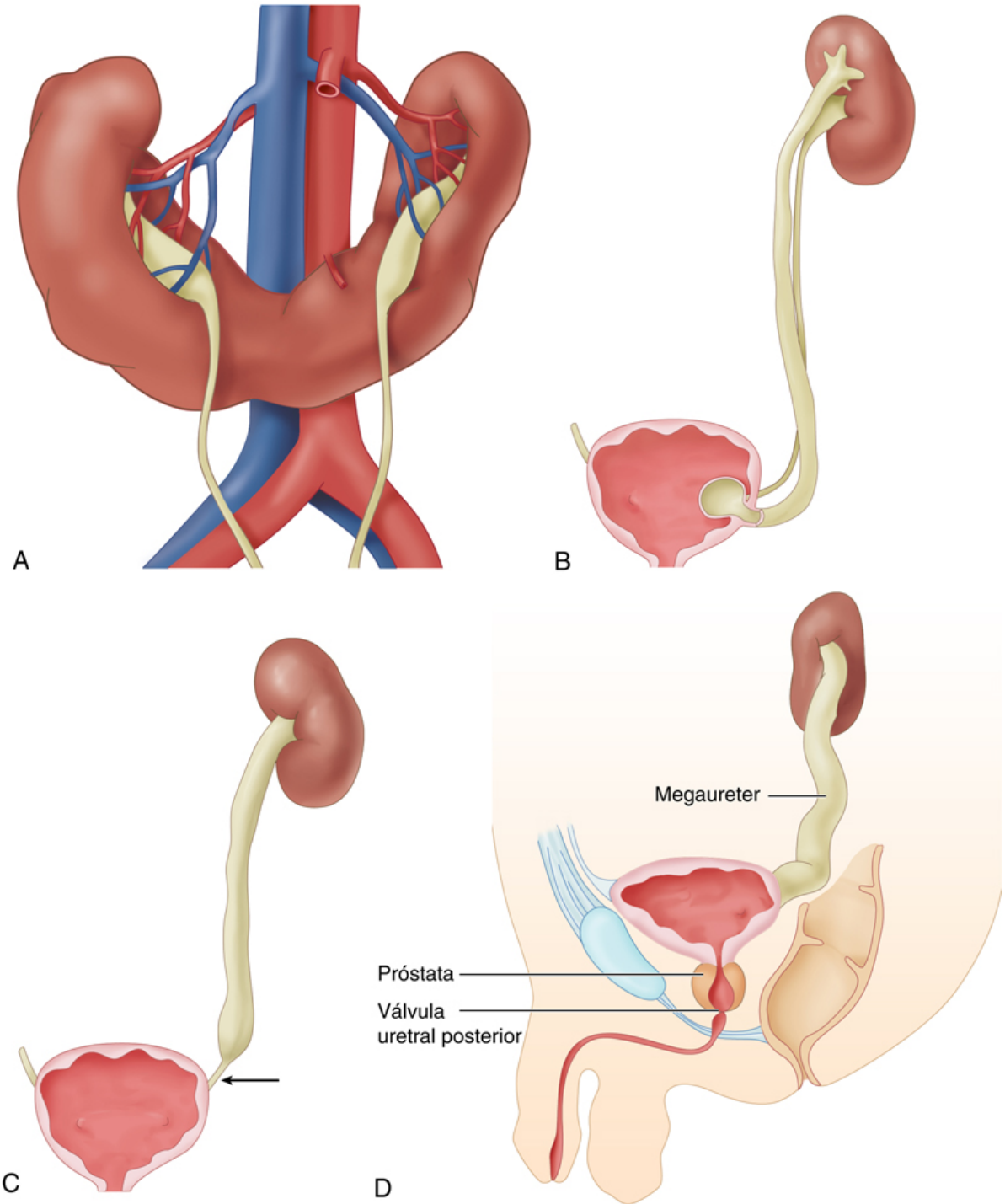

FIGURA 128-2 **Anormalidades do desenvolvimento do trato urinário.**
A, Rim em ferradura. **B,** Ureter ectópico associado a ureterocele. **C,** Megaureter com segmento aperistáltico (*seta*). **D,** Obstrução do colo vesical causada pelas válvulas ureterais posteriores.

Anormalidades pelviureterais

A obstrução da junção ureteropélvica impede o fluxo de urina da pelve renal para o ureter. Trata-se de uma das anomalias mais frequentes do trato urinário em crianças, e ocorre em 1 a cada 500 nascidos vivos. Na obstrução congênita da junção ureteropélvica, é comum a observação de anomalias urológicas no sistema contralateral, incluindo agenesia renal, displasia renal, displasia multicística, obstrução da junção ureteropélvica e refluxo vesicoureteral. A obstrução da junção ureteropélvica pode ocorrer em adultos secundariamente à compressão externa, torção ou estenose do ureter proximal. Indica-se intervenção cirúrgica quando há comprometimento associado da função renal, pielonefrite, cálculos ou dor.

O *hidrocálice* ou *hidrocalicose* refere-se à dilatação de um cálice maior, que ocorre no contexto de obstrução intrínseca, como na estenose infundibular, ou compressão extrínseca da pelve, causada por um vaso ou um cisto parapélvico. Por outro lado, a *megacalicose* representa uma lesão displásica não obstrutiva, primariamente observada no sexo masculino, em que os cálices estão dilatados e, em geral, em número aumentado. A hipoplasia associada da medula renal provoca malformação das papilas renais.

Os divertículos caliciais são estruturas císticas conectadas por um canal estreito a um cálice menor adjacente. Nos estudos por imagem, esses divertículos usualmente se enchem com meio de contraste, distinguindo-se dos cistos do parênquima renal.

A duplicação parcial da pelve renal e do ureter constitui uma anomalia comum, que ocorre com mais frequência em indivíduos do sexo feminino, normalmente unilateral e sem importância clínica.

Anomalias ureterais

Em geral, os ureteres ectópicos refletem duplicações renal e ureteral completas. Cerca de 10% dos casos são bilaterais. Usualmente, o ureter ectópico drena o polo superior displásico de um rim duplo e insere-se abaixo da junção vesicoureteral normal no trígono inferior ou na parte proximal da uretra. Os ureteres ectópicos ocorrem com frequência muito maior em mulheres, e os locais de inserção podem incluir a vagina e a vulva, com consequente incontinência. Com frequência, um ureter ectópico está associado à ureterocele, uma dilatação cística do ureter terminal (Fig. 128-2B). Nas crianças, as ureteroceles podem se associar à infecção do trato urinário e

à obstrução do colo vesical ou até mesmo do ureter contralateral. Nos adultos, a apresentação clínica envolve geralmente uma associação com infecção, cálculos ureterais ou ambos.

O megaureter, ou ureter acentuadamente dilatado, tem múltiplas etiologias possíveis, incluindo obstrução ureteral intrínseca por cálculo, obstrução do fluxo vesical, refluxo vesicoureteral ou compressão externa da parte distal do ureter. Em contraste, o megaureter primário resulta de uma obstrução funcional da parte distal do ureter causada por um segmento aperistáltico (Fig. 128-2C).

Refluxo vesicoureteral

No trato urinário normal, o refluxo urinário da bexiga para os ureteres é impedido por um mecanismo de válvula funcional na junção vesicoureteral. A competência dessa válvula depende de vários fatores críticos, como o comprimento intramural do ureter, a posição do orifício ureteral na bexiga e a integridade da musculatura da parede vesical.

O refluxo vesicoureteral primário resulta da incompetência da junção vesicoureteral, devido ao curto comprimento do segmento submucoso do ureter e à posição ectópica lateral de seu orifício. A incidência estimada é de 1% a 2% das crianças. Fatores genéticos parecem contribuir para a patogênese do refluxo vesicoureteral primário, visto que existe um aumento de 30 a 50 vezes no risco em parentes imediatos de um caso índice. Uma mutação heterozigótica deletéria (T3257I) do gene que codifica a tenascina XB (*TNXB* no 6p21.3), que é expressa no uroepitélio humano que reveste a junção ureterovesical e pode ser importante para a geração de forças tênseis, está associada a refluxo vesicoureteral familiar.[7] Com o alongamento do ureter intramural associado à idade, o refluxo vesicoureteral primário tende a sofrer remissão ou a desaparecer. O refluxo vesicoureteral também pode ocorrer em consequência de desenvolvimento defeituoso do trato urinário inferior nas crianças, como a síndrome de deficiência da musculatura abdominal (tríade) e válvulas uretrais posteriores, ou secundário a massas que obstruem a bexiga ou a uretra (em adultos). No refluxo vesicoureteral, tanto primário quanto secundário, o refluxo intrarrenal pode levar ao desenvolvimento de nefropatia de refluxo, uma lesão tubulointersticial (Cap. 122) associada à fibrose intensa nos polos renais. Além disso, o desenvolvimento de uma lesão glomerular compatível com glomerulosclerose segmentar e focal (Cap. 121) pode causar proteinúria, hipertensão e perda progressiva da função renal.

O refluxo vesicoureteral primário é diagnosticado em cerca de 30% a 40% das crianças que fazem estudos de imagem após infecções do trato urinário (Cap. 284). O tratamento dessas crianças tem sido controverso no que diz respeito à antibioterapia profilática e à correção cirúrgica. No entanto, existe um consenso geral de que infecções frequentes do trato urinário, graus mais elevados de refluxo vesicoureteral e presença de disfunção vesical ou intestinal são fatores de risco importantes para a cicatrização cortical renal e que as taxas de resolução espontânea do refluxo e o sucesso cirúrgico endoscópico dependem da disfunção vesical e intestinal.[8,9] Em um ensaio randomizado, a profilaxia antibiótica reduziu substancialmente as infecções recorrentes do trato urinário, mas não reduziu a cicatrização renal[A2] em crianças com refluxo vesicoureteral.

A correção cirúrgica é o padrão do tratamento atual para as formas mais graves de refluxo vesicoureteral e para as infecções urinárias recorrentes sintomáticas, apesar do tratamento médico, particularmente em pacientes com formas secundárias associadas a malformações do trato urinário inferior. Contudo, a injeção endoscópica do copolímero poliacrilato-poliálcool pode corrigir o refluxo vesicoureteral de grau IV e V com uma taxa de sucesso de 83%, que é comparável à da correção cirúrgica, pelo que esta alternativa deve ser considerada como uma opção de tratamento minimamente invasiva.[10]

Anormalidades do Trato Urinário Inferior

Síndrome de tríade (síndrome de deficiência da musculatura abdominal ou síndrome de Eagle-Barrett)

A síndrome de deficiência da musculatura abdominal ou síndrome de Eagle-Barrett envolve uma constelação de anomalias, incluindo ausência ou deficiência congênita da musculatura da parede abdominal, dilatação ureteral, espessamento da parede da bexiga, hipoplasia da próstata e testículos não descidos bilaterais (criptorquidismo). A síndrome totalmente expressa só é observada em indivíduos do sexo masculino, e normalmente os que sobrevivem são inférteis. Pacientes com uma forma incompleta da síndrome podem apresentar anomalias da musculatura da parede abdominal, da bexiga e do trato urinário superior. Desses, 3% são do sexo feminino. Embora os eventos moleculares específicos ainda não tenham sido definidos, defeitos no desenvolvimento do mesênquima parecem causar diferenciação deficiente da próstata e da bexiga, aplasia do músculo liso ureteral com consequente aperistaltismo ureteral e graus variáveis de displasia renal. Três quartos dos pacientes com a síndrome de deficiência da musculatura abdominal apresentam malformações associadas do sistema cardiopulmonar, do trato gastrointestinal e do esqueleto. No período pós-natal imediato, o prognóstico depende da gravidade das anomalias extrageniturinárias. A evolução em longo prazo baseia-se no grau de displasia renal e no sucesso da abordagem urodinâmica.

Anormalidades da bexiga

A extrofia vesical resulta de um defeito de fechamento na linha mediana, afetando a parede abdominal anteroinferior, a bexiga e a genitália externa. Essas anormalidades foram atribuídas a um defeito primário na diferenciação da membrana cloacal. Entretanto, os eventos moleculares precisos ainda não foram estabelecidos. Nos casos graves, a extrofia vesical pode estar associada a ânus imperfurado e atresia retal. Contudo, outras anomalias congênitas raramente estão associadas. Estudos clínicos indicam a existência de uma correlação entre o sucesso da reconstrução vesical e a preservação da função renal no longo prazo.

Nos adultos, a bexiga neuropática ou neurogênica (Cap. 26) possui numerosos fatores contribuintes etiológicos, incluindo traumatismo do sistema nervoso central, acidente vascular cerebral, distúrbios como doença de Parkinson, traumatismo da medula espinal, esclerose múltipla e lesão de nervos periféricos em consequência de traumatismo ou cirurgia. Nas crianças, a mielomeningocele (espinha bífida) constitui a causa mais comum de disfunção vesical neurogênica. Outras formas de mielodisplasia, como disrafismo espinal (espinha bífida oculta) e agenesia do sacro, constituem causas menos comuns.

Válvulas uretrais posteriores

Nos lactentes do sexo masculino, as válvulas uretrais posteriores podem resultar em hidronefrose bilateral e megaureteres. Todavia, entre todos os lactentes com hidronefrose, apenas 10% apresentam válvulas uretrais posteriores. A obstrução uretral resulta da reabsorção defeituosa das pregas mucosas na uretra posterior, distalmente ao colículo seminal. Em consequência, ocorrem dilatação da uretra proximal, hipertrofia da parede vesical e trabeculação da parede vesical, refluxo vesicoureteral associado e graus variáveis de displasia renal (Fig. 128-2D). As estratégias de tratamento cirúrgico são ditadas pela idade da criança e pelo grau da doença renal associada. A sobrevida e a evolução renal no longo prazo dependem da gravidade da displasia renal associada.

Referência de Grau A

A1. Langman CB, Greenbaum LA, Sarwal M, et al. A randomized controlled crossover trial with delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: effectiveness on white blood cell cystine levels and comparison of safety. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:1112–1120.

A2. Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, et al. The RIVUR Trial Investigators. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*. 2014;370:2367–2376.

Referências Gerais

1. Devuyst O, Knoers NV, Remuzzi G, et al. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives. *Lancet*. 2014;383:1844–1859.
2. Sumorok N, Goldfarb DS. Update on cystinuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22:427–431.
3. Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:51–59.
4. Fremont OT, Chan JC. Understanding Bartter syndrome and Gitelman syndrome. *World J Pediatr*. 2012;8:25–30.
5. Rodriguez MM. Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tract (CAKUT). *Fetal Pediatr Pathol*. 2014;33:293–320.
6. Sanna-Cherchi S, Sampogna RV, Papeta N, et al. Mutations in DSTYK and dominant urinary tract malformations. *N Engl J Med*. 2013;369:621–629.
7. Gbadegesin RA, Brophy PD, Adeyemo A, et al. TNXB mutations can cause vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:1313–1322.
8. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke P, et al. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol*. 2012;62:534–542.

9. Springer A, Subramaniam R. Relevance of current guidelines in the management of VUR. *Eur J Pediatr*. 2014;173:835–843.
10. De Badiola FI, Soria R, Vagni RL, et al. Results of treatment of grades IV and V vesicoureteral reflux with endoscopic injection of polyacrylate polyalcohol copolymer. *Front Pediatr*. 2013;1:32.

Hiperplasia benigna da próstata e prostatite

Steven A. Kaplan

Hiperplasia benigna da próstata

Definição

A glândula prostática é composta por quarto zonas: periférica, central, de transição e o estroma. Também pode ser dividida em lobos: anterior, posterior, lateral e mediano (Fig. 129-1). A hiperplasia benigna da próstata (HBP) é uma doença que pode originar sintomas do trato urinário inferior, que podem apresentar um impacto negativo significativo na qualidade de vida.[1] As queixas associadas à HBP podem estar relacionadas com a dificuldade em eliminar a urina (p. ex., hesitação urinária, fraqueza do jato urinário, esforço ao urinar e micção prolongada) ou dificuldade em controlar o armazenamento da urina (p. ex., urgência miccional, noctúria). A HBP é um diagnóstico histológico definido pela proliferação de músculo liso e de células epiteliais dentro da zona de transição prostática.

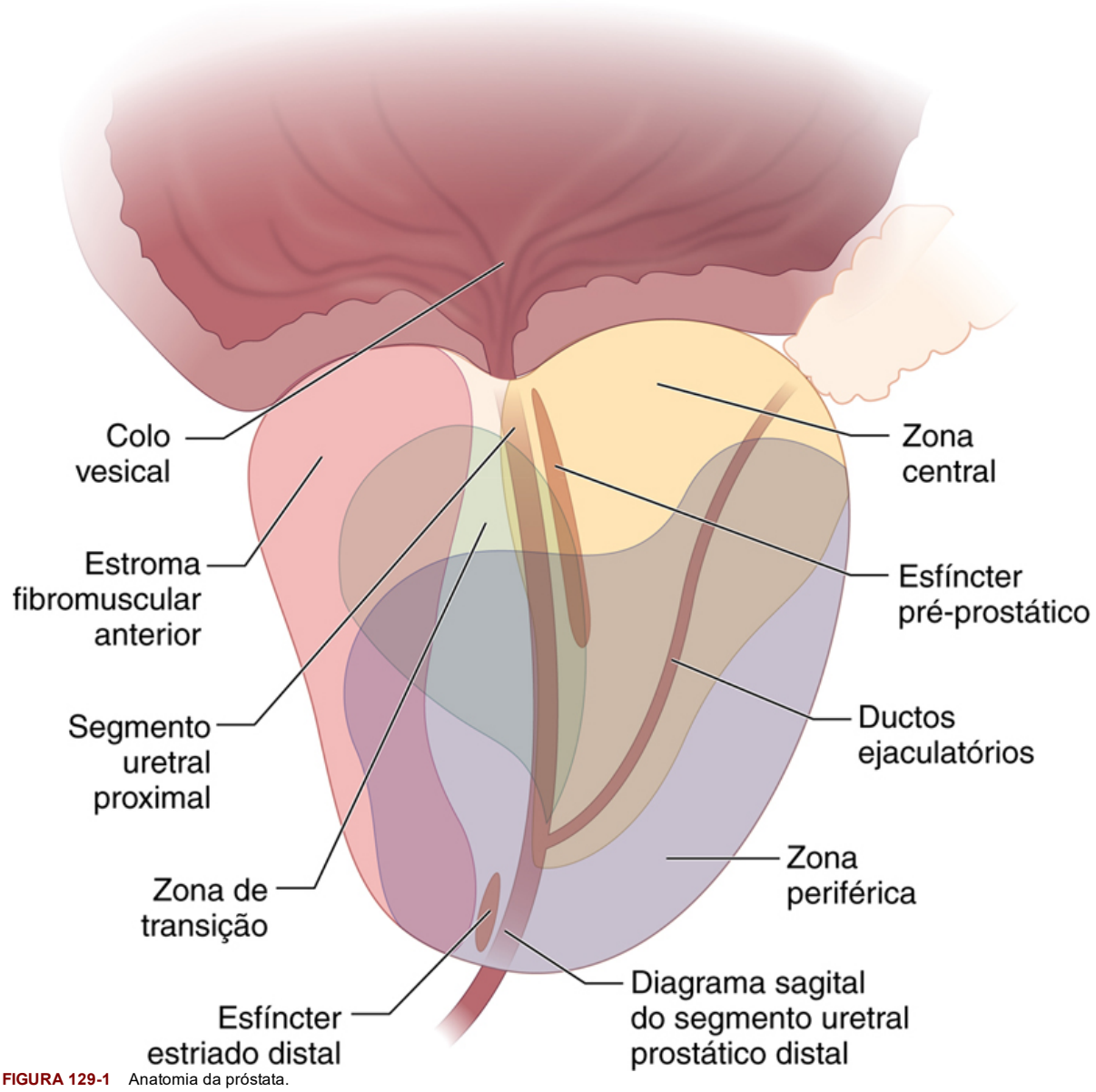

FIGURA 129-1 Anatomia da próstata.

Epidemiologia

A idade é um fator de risco importante para o desenvolvimento de HBP. O diagnóstico histológico de HBP ocorre em aproximadamente 50% dos homens com mais de 40 anos. Dentre estes, cerca de 50% desenvolverão sintomas significativos do trato urinário inferior, cuja prevalência aumenta de forma linear entre os 40 e 80 anos.[2]

Biopatologia

Uma próstata de dimensões aumentadas pode causar sintomas do trato urinário inferior devido à obstrução direta ao fluxo da urina ou devido ao aumento do tônus muscular da próstata. Além disso, as alterações na vascularização da próstata ou da bexiga podem contribuir para o desenvolvimento de sintomas. O grau de hipertrofia/hiperplasia prostática, que pode contribuir e afetar a gravidade dos sintomas, é altamente variável. O aumento prostático corresponde normalmente a uma combinação de hipertrofia estromal e de hiperplasia glandular, principalmente na zona central. Na HBP, o volume calculado excede os 30 mL.

Manifestações clínicas

A presença de sintomas do trato urinário inferior é, com frequência, indicativa de obstrução do trato de saída da bexiga devido à HBP. Os sintomas podem prejudicar de modo significativo a qualidade de vida relacionada com a saúde e são classificados como relacionados com o esvaziamento (hesitação, fraqueza do jato urinário, esforço ao urinar e esvaziamento prolongado), com o armazenamento (polaciúria, urgência, noctúria, incontinência de urgência e esvaziamento de pequenas quantidades) ou pós-miccionais (gotejamento pós-miccional, esvaziamento incompleto). A maioria dos pacientes que apresentam sintomas do trato urinário inferior manifesta uma combinação desses sintomas. Sintomas de bexiga hiperativa (Cap. 26) e sintomas do trato urinário inferior secundários à HBP frequentemente sobrepõem-se.

Diagnóstico

A avaliação deve começar o histórico e com a revisão da medicação do paciente. O histórico deve procurar qualquer causa que possa originar disfunção vesical, como doença cerebrovascular, procedimentos cirúrgicos anteriores e histórico de doença prostática. Diuréticos e medicamentos sem receita médica tais como descongestionantes nasais e anti-histamínicos podem agravar os sintomas urinários dos pacientes. Além disso, fatores alimentares como a água, a cafeína, o álcool e os adoçantes artificiais podem ser importantes agentes para a globalidade das manifestações clínicas sintomáticas, uma vez que atuam como irritantes vesicais e diuréticos. Os sintomas urinários devem ser avaliados de modo padronizado com instrumentos validados como o *International Prostate Symptom Score* (IPSS) (Fig. 129-2) e avaliados ao longo do tempo.

	Nunca	Menos de uma vez em cinco	Menos da metade das vezes	Cerca de metade das vezes	Mais do que a metade das vezes	Quase sempre
1. Ao longo do último mês, com que frequência teve a sensação de não esvaziamento completo da bexiga depois de terminar de urinar?	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
2. Ao longo do último mês, com que frequência teve de urinar novamente depois de menos de 2 horas da última vez que urinou?	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
3. Ao longo do último mês, com que frequência você notou que para e recomeça a urinar diversas vezes enquanto urina?	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
4. Ao longo do último mês, com que frequência teve dificuldade em segurar a urina?	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
5. Ao longo do último mês, com que frequência teve um jato urinário fraco?	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
6. Ao longo do último mês, com que frequência teve de fazer força para começar a urinar?	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐

7. Ao longo do último mês, quantas vezes teve, em média, de se levantar à noite para urinar, desde a hora em que se deitou para dormir até o momento de acordar?

☐ Nenhuma	1 ☐	1 vez	2 ☐	2 vezes	3 ☐	3 vezes	4 ☐	4 vezes	5 ☐ 5 ou mais vezes

Pontuação IPSS Final = soma das perguntas 1 a 7 = _____

Qualidade de vida ligada aos sintomas urinários

Se tivesse de passar o resto da vida com sua condição urinária exatamente da maneira como ela é agora, como se sentiria?

Muito satisfeito	Satisfeito	Parcialmente satisfeito	Indiferente – igualmente satisfeito e insatisfeito	Parcialmente insatisfeito	Infeliz	Muito infeliz
0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐

FIGURA 129-2 ***International Prostate Symptom Score* (IPSS).**
As sete questões sobre sintomas constituem uma escala inicialmente desenvolvida pela American Urological Association. A oitava pergunta sobre a qualidade de vida é pontuada em separado. (De Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia: the Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol*. 1992;148:1549.)

O exame físico abdominal deve ser realizado para identificar a presença de uma bexiga palpável, que pode constituir um sinal de retenção urinária. O exame físico deve incluir o exame prostático para avaliar seu tamanho e a presença de possíveis nódulos. O toque retal fornece apenas um tamanho estimado aproximado, dado que apenas a metade posterior é palpável. Um exame neurológico dirigido é, também, importante para avaliar o estado mental do paciente, a marcha, a função neuromuscular das extremidades inferiores e a tonicidade do esfíncter anal.

Achados Laboratoriais

O exame da urina deve ser sempre realizado para rastrear hematúria e infecção do trato urinário (Cap. 284). O nível sérico do antígeno prostático específico (PSA, do inglês, *prostate-specific antigen*) deve ser medido porque pode detectar um câncer da próstata sintomático (Cap. 201) que irá necessitar de tratamento, mesmo em homens que não seriam candidatos a tratamento se estivessem assintomáticos. No entanto, os resultados devem ser interpretados com cautela, visto os níveis séricos de PSA correlacionarem-se com o volume prostático mesmo na ausência de câncer.[3] Os parâmetros objetivos, como o fluxo urinário máximo quantificado por fluxometria urinária e o resíduo pós-miccional avaliado por ultrassonografia, devem também ser medidos se o diagnóstico for duvidoso.[4] Embora não haja uma correlação direta entre os sintomas do trato urinário inferior e os parâmetros objetivos, como o tamanho da próstata ou a taxa de fluxo, o volume prostático e os níveis séricos de PSA geralmente predizem o agravamento dos sintomas.

Outras causas de disfunção vesical que devem ser consideradas durante a avaliação de homens que se apresentam com sintomas do trato urinário inferior incluem o câncer da bexiga (Cap. 197), o diabetes (Cap. 229), as estenoses uretrais e os cálculos vesicais. A ausência de hematúria torna o câncer da bexiga muito improvável, mas os pacientes com HBP necessitam de cistoscopia se também referirem hematúria. Algumas doenças neurológicas, como a doença de Parkinson (Cap. 409) e a esclerose múltipla (Cap. 411), podem também causar sintomas do trato urinário inferior em homens.

Tratamento

O tratamento da HBP tem como objetivo a melhora dos sintomas subjetivos e da qualidade de vida, bem como a prevenção da progressão da doença. Ao longo do tempo, o tratamento evoluiu de modo a afastar-se do tratamento cirúrgico e dirigir-se, sobretudo, para o tratamento médico.

Os homens que estão ligeiramente sintomáticos, definidos por um escore de 7 ou menos no questionário IPSS, podem ser submetidos a vigilância (Fig. 129-3). As alterações do estilo de vida que podem melhorar os sintomas incluem a restrição de líquidos, a micção programada e a micção dupla. Os pacientes que apresentam sintomas moderados, definidos como tendo 8 a 19 pontos no IPSS, e que não estão seriamente desconfortáveis com seus sintomas podem, da mesma forma, ser vigiados com reavaliações periódicas para monitorar o desenvolvimento de retenção urinária, hematúria refratária, infecções ou outras complicações.

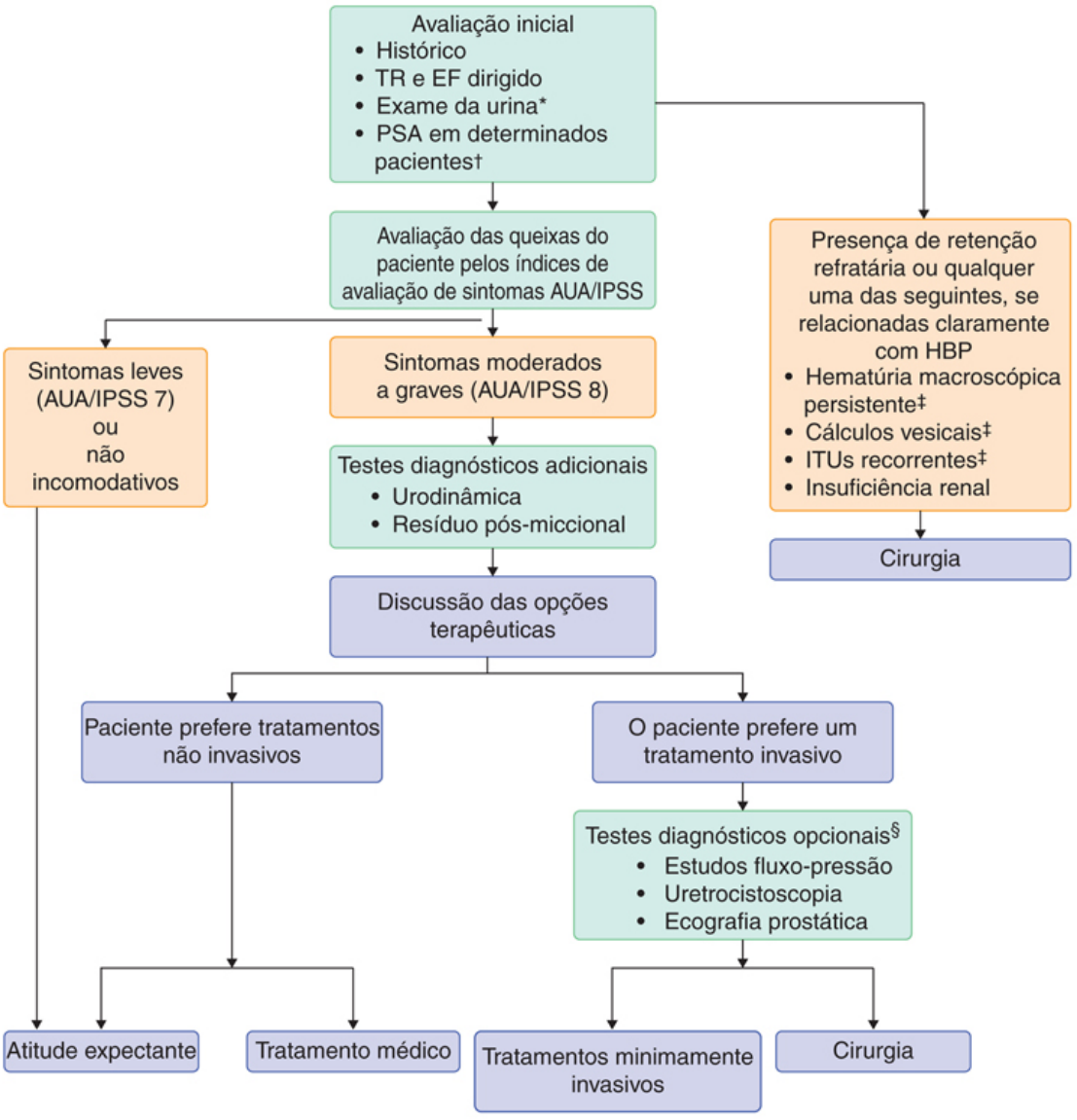

*Em pacientes com hemorragia prostática clinicamente significativa, pode ser efetuado um curso com um inibidor da 5-alfa-redutase. Se a hemorragia persistir, está indicada a cirurgia de ablação de tecido prostático.
†Pacientes com uma expectativa de vida de pelo menos 10 anos nos quais o conhecimento da existência de um câncer da próstata altere o tratamento ou pacientes cuja medição do PSA possa alterar o tratamento dos sintomas de esvaziamento.
‡Após esgotar as outras opções terapêuticas.
§Alguns testes diagnósticos são usados para prever a resposta ao tratamento. Os estudos fluxo-pressão são, sobretudo, úteis em homens previamente à cirurgia.

AUA = American Urological Association; EF = exame físico; IPSS = *International Prostate Symptom Score;* ITU = infecção do trato urinário; PSA = antígeno específico da próstata; RPM = resíduo pós-miccional; TR = toque retal.

FIGURA 129-3 Algoritmo de abordagem da hiperplasia benigna da próstata (HBP). (©2003 American Urological Association Educations and Research, Inc.)

Medicamentos

Os antagonistas α-adrenérgicos, que diminuem a resistência do trato de saída da bexiga através do relaxamento do músculo liso uretral e possivelmente do tônus do esfíncter estriado, são considerados o tratamento de primeira linha dos sintomas do trato urinário inferior no homem[A1 A2] (Tabela 129-1). Seus efeitos secundários incluem hipotensão ortostática e tonturas. Todas as medicações dessa classe devem ser descontinuadas antes da cirurgia de catarata pelo receio da síndrome da íris flácida.

Tabela 129-1

Medicamentos e doses diárias recomendadas para os sintomas do trato urinário inferior nos homens

ANTAGONISTAS α-ADRENÉRGICOS	INIBIDORES DA 5α-REDUTASE	ANTAGONISTAS α-ADRENÉRGICOS E INIBIDORES DA 5α-REDUTASE	ANTICOLINÉRGICOS	ADESIVOS ANTICOLINÉRGICOS	INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE TIPO 5
Alfuzosina 10 mg	Dutasterida 0,5 mg	Dutasterida e tansulosina 0,5/0,4 mg	Darifenacina 7,5, 15 mg	Oxibutinina transdérmica 3,9 mg	Tadalafila 2,5, 5, 10, 20 mg
Doxazosina 1 a 8 mg	Finasterida 5 mg		Fesoterodina 4, 8 mg		Sildenafila 20, 50, 100 mg
Tansulosina 0,4 mg			Oxibutinina 5, 10, 15 mg		Vardenafila 10, 20 mg
Terazosina 1 a 10 mg			Oxibutinina XL 5, 10, 15 LP mg		
Silodosina 4, 8 mg			Tolterodina 1, 2 mg		
			Tolterodina LA 2, 4 LP mg		
			Tróspio 20, 60 mg		
			Solifenacina 5, 10 mg		

LP = liberação prolongada.

Os inibidores da 5α-redutase, finasterida e dutasterida, são também eficazes no tratamento da HBP.[A3] Esses agentes reduzem o tamanho da próstata através da supressão da testosterona e da produção de di-hidrotestosterona. Como resultado, esses agentes diminuem o número de episódios de retenção urinária aguda e a necessidade de tratamento cirúrgico da HBP, sendo particularmente úteis no tratamento de pacientes com volumes prostáticos elevados.[A4] Os efeitos secundários desses medicamentos incluem disfunção erétil, redução da libido e diminuição do volume ejaculatório.

Os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (tadalafila, sildenafila, vardenafila) também melhoram os sintomas do trato urinário inferior e os escores IPSS secundários a HBP,[A5] embora esses agentes não melhorem do mesmo modo o fluxo máximo, e sua eficácia em longo prazo não esteja tão bem estudada quanto a dos antagonistas α-adrenérgicos. Atualmente, apenas a tadalafila está aprovada para o tratamento da HBP.

Os agentes antimuscarínicos, que atuam sobre os receptores colinérgicos na bexiga de modo a reduzir a hiperatividade que decorre das alterações na função do detrusor, são seguros e eficazes no tratamento da HBP. As opções incluem a tolterodina, solifenacina e fesoterodina.[A6] Contudo, os homens com obstrução do trato de saída da bexiga em consequência da HBP apresentam muitas vezes uma hiperfunção do detrusor da bexiga, e os agentes antimuscarínicos bloqueiam essa hiperestimulação, podendo, teoricamente, diminuir a contratilidade do detrusor no contexto de obstrução do trato de saída da bexiga, resultando assim em retenção urinária.

A terapia farmacológica combinada é uma opção quando o tratamento com um único fármaco é insuficiente. Os estudos sugerem que a melhor combinação é adicionar um inibidor da 5α-redutase a um antagonista α-adrenérgico.[A7] A *Serenoa repens*, o agente fitoterápico mais comumente usado, não melhorou os parâmetros urinários ao longo de um período de tratamento de 12 meses em ensaios randomizados[A8] e não é recomendado nem mesmo como tratamento adjuvante.[A1 A2]

Se as medicações orais forem insuficientes para controlar os sintomas, outra opção é a toxina botulínica A (Botox®). A injeção de toxina botulínica na próstata, por via transretal ou transperineal, melhora os escores IPSS e as taxas de fluxo máximo.[A9] Contudo, seu papel no tratamento dos sintomas urinários inferiores secundários a HBP ainda está sendo avaliado.

Tratamentos Cirúrgicos

Estão disponíveis várias opções de tratamento minimamente invasivos para a HBP.[5] A ablação transuretral com agulha usa agulhas intersticiais com radiofrequência para provocar a necrose tecidual. Várias opções com raios *laser* podem ablacionar, coagular, ressecar, enuclear ou vaporizar o tecido. Estudos sugerem que essas técnicas fornecem resultados semelhantes à ressecção transuretral da próstata (RTUP),[A10] mas muitos dos relatos do seu uso derivam de ensaios unicêntricos e sua eficácia necessita de estudos adicionais. O tratamento transuretral com micro-ondas, durante a qual a próstata é aquecida por uma antena de micro-ondas montada num cateter uretral, está associado a menor risco de ejaculação retrógrada, de estenose secundária, de hematúria e transfusões sanguíneas, mas também a maior risco de disúria, retenção urinária e necessidade de reintervenção comparativamente à RTUP.[A11]

A RTUP com base eletrocirúrgica é o "padrão ouro" no tratamento endoscópico da HBP sintomática.[A1 A2] Durante o procedimento, uma antena é inserida na uretra e são emitidas micro-ondas. Essa energia térmica destrói a próstata hipertrofiada sem lesionar o tecido circundante. As complicações potenciais incluem retenção urinária, infecção, incontinência e estenose uretral. Devido aos avanços do tratamento médico e das opções minimamente invasivas, o número de RTUPs realizadas nos Estados Unidos tem diminuído, embora ainda continue a ser um procedimento urológico praticado de forma regular.

A ressecção bipolar transuretral da próstata é outra alternativa. Com o uso do mesmo equipamento usado para a RTUP-padrão, esta faz a ressecção de grande quantidade de tecido prostático da zona de transição e da zona central, mas diminui complicações como a hemorragia perioperatória com necessidade de transfusão. Pode originar resultados comparáveis àqueles da RTUP-padrão, no entanto com menos complicações. Serão necessários estudos em longo prazo para confirmar a durabilidade dos seus resultados em curto prazo. Em pacientes com glândulas prostáticas muito grandes (p. ex., 80 g ou mais) os procedimentos de RTUP podem necessitar de tempos operatórios prolongados e pode ser necessária uma abordagem cirúrgica aberta para a adequada remoção do tecido prostático obstrutivo.

Prognóstico

Com o tempo, os sintomas de HBP aumentam, muitas vezes necessitando de medicação ou de cirurgia. Os pacientes devem ser informados sobre a probabilidade de progressão, da história natural dos sintomas do trato urinário inferior relacionados com a HBP e das opções de tratamento que podem ser oferecidas.

Prostatite

Epidemiologia e biopatologia

A prostatite é geralmente um diagnóstico clínico baseado em sinais e sintomas que decorrem da inflamação da glândula prostática. A prevalência global da prostatite é de aproximadamente 8% e afeta homens de vários escalões etários. O edema e a inflamação da glândula prostática, que podem derivar de várias causas, apresentam, às vezes, um impacto significativo na qualidade de vida. O sistema de classificação atual define vários tipos de prostatite com base no fato de esta ser aguda ou crônica, associada a infecção ou associada a dor pélvica (Tabela 129-2).

Tabela 129-2

Classificação das prostatites

	CATEGORIAS			
	I	**II**	**III**	**IV**
Denominação	Prostatite bacteriana aguda	Prostatite bacteriana crônica	Prostatite crônica/síndrome dolorosa pélvica crônica (PC/SDPC) IIIa. SDPC inflamatória IIIb. SDPC não inflamatória	Prostatite inflamatória assintomática
Características	Infecção aguda da glândula prostática	Infecção recorrente ou recidivante causada pelo mesmo organismo; não aguda	90% dos casos de prostatite crônica são presumivelmente não bacterianos; diagnóstico de exclusão Sintomas característicos Desconforto ou dor na região pélvica durante mais de 3 meses dos 6 meses anteriores Dor pélvica, perineal, peniana ou ejaculatória; sintomas miccionais irritativos ou obstrutivos, disfunção sexual Ausência de documentação de infecções recorrentes do trato urinário; culturas repetidamente negativas A classificação em IIIa ou IIIb é determinada pela presença de leucócitos no sêmen, na urina colhida após massagem prostática ou nas secreções prostáticas	Ausência de sintomas de prostatite Leucócitos ou células inflamatórias presentes no tecido prostático, no sêmen ou nas secreções prostáticas espremidas

Os organismos etiológicos da prostatite bacteriana aguda são, em geral, semelhantes àqueles que causam outras infecções geniturinárias (Cap. 284) e incluem a *Escherichia coli* e o *Enterococcus* spp. Cerca de 60% dos pacientes com prostatite bacteriana crônica apresentam evidência de infecção ativa com base nas análises das secreções prostáticas com reações em cadeia da polimerase (PCR), sendo a *Chlamydia trachomatis*, o *Ureaplasma urealyticum*, o *Mycoplasma genitalium* e o *Mycoplasma hominis* os organismos mais comumente detectados.[6] A patogênese da prostatite crônica/síndrome dolorosa pélvica crônica permanece, contudo, pouco clara.

Manifestações clínicas

A prostatite bacteriana aguda (tipo I) caracteriza-se pela infecção aguda da glândula prostática. Os sintomas incluem dor pélvica, perianal, peniana ou ejaculatória, bem como sintomas irritativos ou obstrutivos da micção e disfunção sexual. Os pacientes com infecções graves podem apresentar febre e arrepios e tornar-se sépticos (Cap. 108). A prostatite tipo II caracteriza-se por infecção recorrente ou recidivante causada pelo mesmo organismo. Esses pacientes tendem a estar muito desconfortáveis durante cada episódio e geralmente apresentam sintomas miccionais e dor.

A prostatite tipo III caracteriza-se por desconforto pélvico ou dor durante mais de 3 meses dos 6 que precederam a avaliação clínica. Os pacientes tipo III apresentam uroculturas repetidamente negativas. A classificação em tipo IIIa ou IIIb depende da presença de leucócitos no sêmen, na urina colhida pós-massagem prostática ou nas secreções prostáticas. Os pacientes com prostatite tipo IV não apresentam quaisquer sintomas de prostatite. Os leucócitos ou células inflamatórias são encontrados no tecido prostático, no sêmen ou nas secreções prostáticas espremidas.

Diagnóstico

O diagnóstico de prostatite necessita de histórico, exame físico e exame de urina rigorosos. O médico deve fazer questões pertinentes sobre a história miccional, sexual, sintomas, dor, doenças neurológicas e cirurgias pélvicas prévias. O *National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index* (NIH-CPSI), que é uma ferramenta padronizada para a avaliação e o estudo da prostatite, consiste em nove partes que cobrem os três principais domínios da prostatite: dor, sintomas urinários e qualidade de vida (Fig. 129-4). O NIH-CPSI não é específico para o diagnóstico de prostatite, mas é muito útil para o monitoramento longitudinal das alterações sintomáticas ao longo do tempo após o diagnóstico de prostatite ter sido estabelecido.[7] O exame físico deve incluir um exame abdominal, genital externo, perineal e toque retal. O foco deve centrar-se na identificação de desconforto da parede pélvica, de anomalias estruturais e de dor prostática no toque retal.

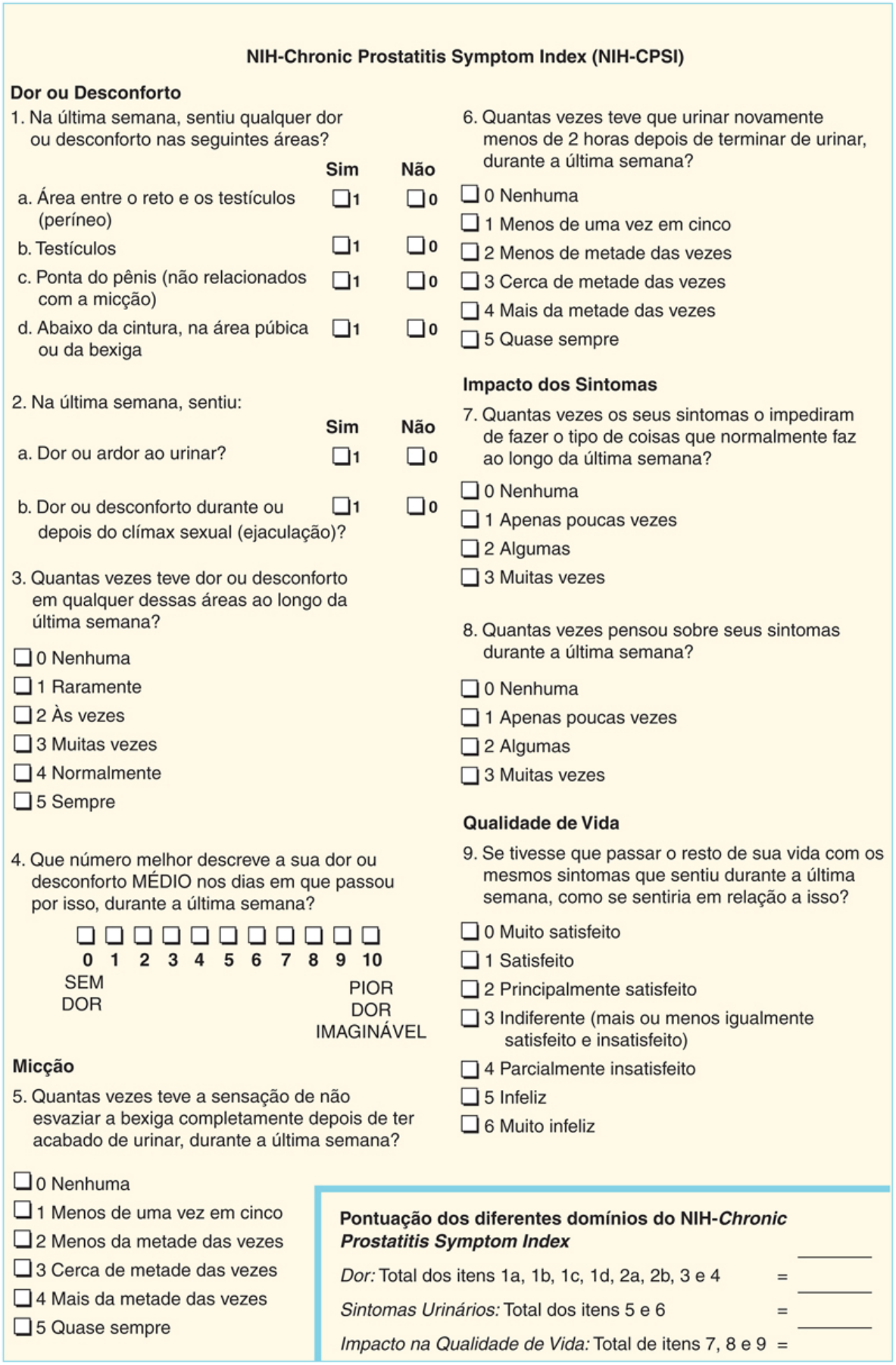

NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI)

Dor ou Desconforto

1. Na última semana, sentiu qualquer dor ou desconforto nas seguintes áreas?

	Sim	Não
a. Área entre o reto e os testículos (períneo)	❑1	❑0
b. Testículos	❑1	❑0
c. Ponta do pênis (não relacionados com a micção)	❑1	❑0
d. Abaixo da cintura, na área púbica ou da bexiga	❑1	❑0

2. Na última semana, sentiu:

	Sim	Não
a. Dor ou ardor ao urinar?	❑1	❑0
b. Dor ou desconforto durante ou depois do clímax sexual (ejaculação)?	❑1	❑0

3. Quantas vezes teve dor ou desconforto em qualquer dessas áreas ao longo da última semana?

❑ 0 Nenhuma
❑ 1 Raramente
❑ 2 Às vezes
❑ 3 Muitas vezes
❑ 4 Normalmente
❑ 5 Sempre

4. Que número melhor descreve a sua dor ou desconforto MÉDIO nos dias em que passou por isso, durante a última semana?

❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
SEM DOR — PIOR DOR IMAGINÁVEL

Micção

5. Quantas vezes teve a sensação de não esvaziar a bexiga completamente depois de ter acabado de urinar, durante a última semana?

❑ 0 Nenhuma
❑ 1 Menos de uma vez em cinco
❑ 2 Menos da metade das vezes
❑ 3 Cerca de metade das vezes
❑ 4 Mais da metade das vezes
❑ 5 Quase sempre

6. Quantas vezes teve que urinar novamente menos de 2 horas depois de terminar de urinar, durante a última semana?

❑ 0 Nenhuma
❑ 1 Menos de uma vez em cinco
❑ 2 Menos de metade das vezes
❑ 3 Cerca de metade das vezes
❑ 4 Mais da metade das vezes
❑ 5 Quase sempre

Impacto dos Sintomas

7. Quantas vezes os seus sintomas o impediram de fazer o tipo de coisas que normalmente faz ao longo da última semana?

❑ 0 Nenhuma
❑ 1 Apenas poucas vezes
❑ 2 Algumas
❑ 3 Muitas vezes

8. Quantas vezes pensou sobre seus sintomas durante a última semana?

❑ 0 Nenhuma
❑ 1 Apenas poucas vezes
❑ 2 Algumas
❑ 3 Muitas vezes

Qualidade de Vida

9. Se tivesse que passar o resto de sua vida com os mesmos sintomas que sentiu durante a última semana, como se sentiria em relação a isso?

❑ 0 Muito satisfeito
❑ 1 Satisfeito
❑ 2 Principalmente satisfeito
❑ 3 Indiferente (mais ou menos igualmente satisfeito e insatisfeito)
❑ 4 Parcialmente insatisfeito
❑ 5 Infeliz
❑ 6 Muito infeliz

Pontuação dos diferentes domínios do NIH-*Chronic Prostatitis Symptom Index*

Dor: Total dos itens 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 3 e 4 = _____
Sintomas Urinários: Total dos itens 5 e 6 = _____
Impacto na Qualidade de Vida: Total de itens 7, 8 e 9 = _____

FIGURA 129-4 **NIH *Chronic Prostatitis Symptom Index*.** (Modificado de Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ Jr, et al. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Urol.*1999;162:369-375.)

Avaliação Laboratorial

O exame de urina e a urocultura devem ser efetuados em todos os pacientes. Historicamente, recomendava-se o teste de quatro amostras, com as amostras obtidas a partir da micção inicial, do jato médio, das secreções prostáticas espremidas durante a massagem prostática e da urina eliminada após a massagem prostática. A presença de leucócitos na terceira amostra sugere o diagnóstico de prostatite. A presença de leucócitos sem bactérias sugere inflamação compatível com prostatite não bacteriana. Contudo, a abordagem de quatro passos é raramente usada nos dias de hoje porque não se provou ser útil como ferramenta diagnóstica ou para orientar o tratamento. Foi substituída pela cultura do sêmen ou pela cultura de urina do jato médio e pelo exame de uma amostra de urina eliminada após massagem prostática.

Os métodos urodinâmicos fornecem dados valiosos nos pacientes que apresentam sintomas predominantemente de esvaziamento. Outras situações, como a obstrução prostática, a obstrução primária do colo vesical, esvaziamento disfuncional, obstrução uretral e dissinergia detrusor-esfíncter, podem ser definidas com a ajuda do resíduo pós-miccional, do estudo urodinâmico com curvas de fluxo-pressão ou da videourodinâmica. Essas situações, comparativamente à prostatite, apresentam várias opções eficazes de tratamento.

A medição do volume do resíduo pós-miccional por ecografia pode ser usada para avaliar o esvaziamento incompleto, uma vez que a retenção urinária pode constituir um fator de risco para infecções recorrentes. Taxas de fluxo urinário máximo reduzidas sugerem obstrução do colo vesical, diminuição da contratilidade do detrusor, ou ambas, como causa alternativa para explicar os sintomas do trato urinário inferior e o fluxo diminuído. Contudo, naqueles que não respondem ao tratamento, a análise por PCR do sêmen para avaliar a presença de possíveis organismos de crescimento lento (p. ex., *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *Mycoplasma* spp., e *Neisseria gonorrhoeae*) pode ser útil para avaliar a existência de uma prostatite crônica. As culturas de esfregaços uretrais podem ser usadas para avaliar pacientes com possíveis doenças sexualmente transmissíveis não diagnosticadas (Cap. 285). Outros testes diagnósticos incluem a análise e cultura do sêmen, que são úteis em pacientes com queixas de sêmen com odor alterado ou infertilidade.

A cistoscopia é um adjuvante da urodinâmica na avaliação da prostatite crônica/síndrome dolorosa pélvica crônica, especialmente antes de qualquer intervenção cirúrgica. A cistoscopia é também efetuada para a avaliação da hematúria ou de achados citológicos anormais, uma vez que o câncer da próstata (Cap. 201) ou o câncer da bexiga (Cap. 197) podem causar sintomas semelhantes aos da síndrome dolorosa pélvica crônica.

A dosagem do PSA deve ser solicitada para rastreio do câncer da próstata (Cap. 201), mas não tem um papel específico na avaliação dos sintomas de prostatite. A prostatite aguda pode aumentar os níveis séricos de PSA, mas estes geralmente voltam a níveis normais com antibioterapia adequada dentro de 1 a 3 meses. O PSA pode estar elevado e pode subir e descer em pacientes com prostatite crônica/síndrome dolorosa pélvica crônica. Os pacientes com prostatite crônica têm uma diminuição menos significativa do PSA após um curso de antibióticos. Qualquer coisa entre um terço e dois terços dos homens que são submetidos a biópsia prostática apresenta inflamação crônica, mas a correlação com os sintomas de prostatite não é clara.

A ecografia transretal pode identificar um abscesso prostático e está geralmente recomendada em pacientes que apresentam prostatite recorrente ou que não respondem ao tratamento. A utilidade potencial da tomografia computadorizada pélvica e da ressonância magnética transretal é incerta.

Tratamento

Prostatite Bacteriana Aguda

Os antibióticos orais ou intravenosos são geralmente eficazes na cura da prostatite aguda, e a progressão para prostatite bacteriana crônica é incomum. Os antibióticos de primeira linha típicos incluem as fluoroquinolonas orais (p. ex., levofloxacina 500 mg uma vez por dia ou ofloxacina 300 mg duas vezes por dia) e as sulfonamidas (p. ex., trimetoprim/sulfametoxazol 160 mg/800 mg duas vezes por dia) durante 6 semanas. Os pacientes que são incapazes de tolerar medicações orais e os pacientes com sinais de sepse podem necessitar de antibióticos intravenosos de largo espectro (p. ex., ampicilina 2 g a cada 6 horas mais gentamicina 1,5 mg/kg a cada 8 horas até apirexia), seguidos de 6 semanas de tratamento oral como descrito anteriormente.[8]

Prostatite Bacteriana Crônica

A terapia antibiótica é o tratamento principal da prostatite bacteriana crônica. Os antibióticos mais lipofílicos, com boa cobertura sobre as bactérias entéricas e com um pK_a elevado, apresentam a melhor penetração prostática. Esses antibióticos incluem as quinolonas, as preparações à base de sulfas, os macrolídeos, as tetraciclinas e os aminoglicosídeos. As fluoroquinolonas (p. ex., ciprofloxacina 500 mg duas vezes por dia, levofloxacina 500 mg duas vezes por dia ou a ofloxacina 300 mg duas vezes por dia) apresentam taxas de sucesso equivalentes em pacientes com prostatite crônica e são geralmente os tratamentos de primeira linha.[A12] Em casos nos quais as bactérias atípicas, como *Chlamydia*, são suspeitadas como causa da prostatite bacteriana crônica os melhores resultados são obtidos com os macrolídeos, como a azitromicina (500 mg duas vezes por dia). A maioria dos estudos demonstra um tratamento eficaz com 30 dias de tratamento, mas alguns médicos prescrevem 6 semanas de tratamento como para a prostatite aguda, uma vez que a taxa de recorrência é elevada, cerca de 40% ao fim de 1 ano. A administração de antibióticos através de injeção intraprostática ou por injeção submucosa anal é raramente usada nos dias de hoje.

Tratamentos para a Prostatite Crônica/Síndrome Dolorosa Pélvica Crônica

O esquema de tratamento ideal da prostatite crônica/síndrome dolorosa pélvica crônica não é conhecido e a resposta ao tratamento é muitas vezes insatifastória.[9] Cursos prolongados de antibioterapia não são geralmente eficazes.[A13] Uma opção é realizar um teste de PCR nas secreções prostáticas espremidas e usar antibióticos apenas se o teste for positivo. O tratamento empírico atual contempla uma combinação de α-bloqueadores, antagonistas adrenérgicos e agentes anti-inflamatórios (p. ex., ibuprofeno 400 mg três vezes por dia ou naproxeno 200 mg duas vezes por dia).[A14] Os neurolépticos, como a gabapentina, têm sido experimentados, mas parecem não ser melhores do que o placebo e apresentam efeitos secundários.[A15] O valor potencial do alopurinol é incerto. Muitas fitoterapias têm sido experimentadas, mas as melhorias não têm sido francas nem consistentes nos diferentes ensaios.

Os tratamentos de suporte conservadores incluem os banhos de acento tépidos e dietas especiais que evitem os alimentos picantes, cafeína, álcool e outros irritantes urinários. Tratamentos comportamentais e de redução de estresse também têm sido usados. Os tratamentos que têm como objetivo a melhora do relaxamento e a redução da função do músculo do assoalho pélvico podem reduzir os sintomas em indivíduos muito ansiosos com esvaziamento disfuncional. As opções incluem o *biofeedback* e o treino vesical. Os tratamentos não comprovados incluem a massagem de pontos de gatilho (*trigger points*) combinada com relaxamento e tratamentos eletromagnéticos do assoalho pélvico, acupuntura e estimulação percutânea do nervo tibial. A massagem prostática pode ser combinada com outros tratamentos, mas sua eficácia tem sido variável.

Prognóstico

Muitos pacientes com prostatite tipo I são tratados de modo eficaz com antibióticos orais ou intravenosos, embora alguns casos não respondam ao tratamento e progridam para prostatite tipo II. A história natural das prostatites tipo II, tipo III e tipo IV permanece indefinida.

Referência de Grau A

A1. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2011;185:1793–1803.

A2. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol*. 2013;64:118–140.

A3. Park T, Choi JY. Efficacy and safety of dutasteride for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH): a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*. 2014;32:1093–1105.

A4. Kaplan S, McConnell J. Combination therapy with doxazosin and finasteride for benign prostatic hyperplasia in patients with lower urinary tract symptoms and a baseline total prostate volume of 25 mL or greater. *J Urol*. 2006;175:217–220.

A5. Gacci M, Corona G, Salvi M, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2012;61:994–1003.

A6. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, et al. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol*. 2006;175:999–1004.

A7. Fullhase C, Chapple C, Cornu JN, et al. Systematic review of combination drug therapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. *Eur Urol*. 2013;64:228–243.

A8. Barry MJ, Meleth S, Lee JY, et al. Effect of increasing doses of saw palmetto extract on lower urinary tract symptoms: a randomized trial. *JAMA*. 2011;306:1344–1351.

A9. Marberger M, Chartier-Kastler E, Egerdie B, et al. A randomized double-blind placebo-controlled phase 2 dose-ranging study of onabotulinumtoxinA in men with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2013;63:496–503.

A10. Lee SW, Choi JB, Lee KS, et al. Transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement: a quality and meta-analysis. *Int Neurourol J*. 2013;17:59–66.

A11. Hoffman RM, Monga M, Elliott SP, et al. Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9: CD004135.

A12. Perletti G, Marras E, Wagenlehner FM, et al. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8: CD009071.

A13. Zhu Y, Wang C, Pang X, et al. Antibiotics are not beneficial in the management of category III prostatitis: a meta analysis. *Urol J*. 2014;11:1377–1385.

A14. Anothaisintawee T, Attia J, Nickel JC, et al. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:78–86.

A15. Aboumarzouk OM, Nelson RL. Pregabalin for chronic prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8: CD009063.

Referências Gerais

1. Sarma AV, Wei JT. Clinical practice. Benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *N Engl J Med*. 2012;367:248–257.
2. Abrams P, Chapple C, Khoury S, et al. Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. *J Urol*. 2013;189:S93–S101.
3. Park DS, Oh JJ, Hong JY, et al. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume and lower urinary tract symptoms in a community-based cohort: a large-scale Korean screening study. *Asian J Androl*. 2013;15:249–253.
4. D'Silva KA, Dahm P, Wong CL. Does this man with lower urinary tract symptoms have bladder outlet obstruction?: The Rational Clinical Examination: a systematic review. *JAMA*. 2014;312:535–542.
5. Bhojani N, Gandaglia G, Sood A, et al. Morbidity and mortality after benign prostatic hyperplasia surgery: data from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. *J Endourol*. 2014;28:831–840.
6. Choi YS, Kim KS, Choi SW, et al. Microbiological etiology of bacterial prostatitis in general hospital and primary care clinic in Korea. *Prostate Int*. 2013;1:133–138.
7. Clemens JQ, Calhoun EA, Litwin MS, et al. Rescoring the NIH chronic prostatitis symptom index: nothing new. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2009;12:285–287.
8. Schiller DS, Parikh A. Identification, pharmacologic considerations, and management of prostatitis. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9:37–48.
9. Cohen JM, Fagin AP, Hariton E, et al. Therapeutic intervention for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2012;7:e41941.

Doença renal crônica

William E. Mitch

Definição

A doença renal crônica (DRC) refere-se a muitas anormalidades clínicas que se agravam progressivamente à medida que a função renal diminui. A DRC é resultante de um grande número de doenças sistêmicas que danificam os rins ou que são intrínsecas ao próprio rim (Tabela 130-1). A gravidade da DRC é determinada pelo nível da diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG); uma TFG persistentemente abaixo de 60 mL/min/1,73 m^2 permite identificar os pacientes que mais provavelmente irão desenvolver manifestações clínicas resultantes da perda progressiva da função renal. A avaliação da TFG é complicada, de modo são usadas estimativas da TFG (TFGe) baseadas na creatinina sérica do paciente e nos seus dados demográficos (Cap. 114) para monitorar a evolução da DRC.

Tabela 130-1

Causas de doença renal crônica

Glomerulosclerose diabética*
Nefrosclerose hipertensiva
Doença glomerular
Glomerulonefrite
Amiloidose, doença de cadeias leves*
Lúpus eritematoso sistêmico, granulomatose com poliangeíte*
Doença tubulointersticial
Nefropatia de refluxo (pielonefrite crônica)
Nefropatia por analgésicos
Nefropatia obstrutiva (cálculos, hipertrofia benigna da próstata)
Rim de mieloma*
Doença vascular
Esclerodermia*
Vasculite*
Insuficiência renovascular (nefropatia isquêmica)
Doença renal ateroembólica*
Doença cística
Doença renal policística autossômica dominante
Doença renal cística medular

* Doença sistêmica que envolve o rim.

Ao contrário da lesão renal aguda (Cap. 120), que pode ser corrigida, com subsequente melhoria da função renal, a lesão renal na DRC raramente é corrigida e, assim, a perda de função persiste. Na realidade, na maioria dos pacientes com DRC, a perda da função renal gera ainda mais lesões renais, e como tal a DRC pode piorar de forma progressiva, mesmo quando o distúrbio desencadeante se torna inativo.

A DRC descreve um espectro de disfunções clínicas que variam desde as anormalidades detectáveis apenas em exames laboratoriais até a síndrome conhecida por uremia. A *uremia*, que literalmente significa "urina no sangue", é resultante da acumulação de íons e de metabólitos não excretados e das alterações metabólicas induzidas por eles. Quando o rim deixa de realizar a maior parte das suas funções, o estado clínico é denominado *doença renal em estágio terminal* (DRET) e a diálise ou o transplante são necessários para a manutenção da vida (Cap. 131). Antes desse estágio, as estratégias de tratamento têm como objetivo abrandar o declínio da função renal, retardando o desenvolvimento de DRET, e melhorar os sintomas de uremia.

Epidemiologia

O método mais difundido para determinar os estágios de DRC é a equação de 2009 da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), que foi modificada para incluir informação relativa ao valor da creatinina ou da cistatina C a fim de determinar os riscos de desenvolvimento de complicações da DRC (Tabela 114-1).[1] Com base nessas equações e em conjunto com dados demográficos e médicos obtidos a partir da *National Health and Nutrition Examination Survey*, do *National Institutes of Health United States Renal Data System*,[2] e do *Kidney Disease Improving Global Outcomes work group*,[3] estima-se que 23,1 milhões de americanos, correspondendo a 11,5% dos adultos com mais de 20 anos não institucionalizados, apresentam evidências de DRC (Tabela 130-2). O maior grupo de pacientes com DRC apresenta uma TFGe abaixo de 60 mL/min/1,73 m^2 (i.e., estágios 3 a 5). Esses indivíduos estão em maior risco de declínio da TFG para valores abaixo do limiar, o que precipitará a DRC progressiva e suas complicações (p. ex., hipertensão, anemia, hiperfosfatemia e acidose). A prevalência global de adultos com DRC em estágio 3 está aumentando, provavelmente devido ao envelhecimento da população, bem como à prevalência crescente de obesidade e de diabetes tipo 2.[4] Felizmente, dados sugerem que o risco individual para o desenvolvimento de DRC não tem aumentado desde 2001. No entanto, o número de adultos com DRET está estimado em cerca de 615.000, sobretudo em função do aumento do número de pacientes com DRC com 70 anos de idade ou mais.

Tabela 130-2

Prevalência dos estágios da doença renal crônica e frequência das complicações

ESTÁGIO	DESCRIÇÃO	TFG* (ML/MIN/1,73 M^2)	PREVALÊNCIA NOS ADULTOS (MILHÕES)	SINTOMAS E SINAIS
1	Lesão renal crônica; TFG normal ou aumentada	>90	4,6	Anemia 4% Hipertensão 40% Mortalidade de 19% em 5 anos
2	Diminuição ligeira da TFG	60 a 89	5,0	Anemia 4% Hipertensão 40% Mortalidade de 19% em 5 anos
3	Diminuição moderada da TFG	30 a 59	12,5	Anemia 7% Hipertensão 55% Mortalidade de 24% em 5 anos
4	Diminuição grave da TFG	15 a 29	0,8	Hiperfosfatemia 20% Anemia 29% Hipertensão 77% Mortalidade de 46% em 5 anos
5	Falência renal	<15 ou diálise	0,2	Hiperfosfatemia 50% Anemia 69% Hipertensão >75% Mortalidade de 14% em três anos

* A fórmula para estimar a taxa de filtração glomerular (TFG) dos adultos com doença renal crônica (DRC) é derivada dos dados obtidos durante o *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES 2001-2008). A equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) de 2009 é

$$\mathrm{TFGe} = 141 \times \min(\mathrm{SCr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\mathrm{SCr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}} [\times 1,018 \text{ se o paciente for do sexo feminino}] [\times 1,159 \text{ se o paciente for negro}]$$

onde SCr é a creatinina sérica (em mg/dL), κ é 0,7 para o gênero feminino e 0,9 para o gênero masculino, α é −0,329 para o gênero feminino e −0,411 para o gênero masculino, min é o mínimo da relação SCr/κ ou 1, e máx é o máximo da relação SCr/κ ou 1.

Além dos idosos, a DRC ocorre com mais frequência em afro-americanos, ame ricanos asiáticos, hispânicos e nativos, como os havaianos e os insulares do Pacífico. Duas doenças são responsáveis por mais de 70% de todos os pacientes adultos com DRC nos Estados Unidos: 44% apresentam diabetes melito (Cap. 229) e 28% apresentam hipertensão. A frequência de DRC está também aumentada em pacientes com albuminúria e em pacientes com um membro da família com DRC. Os dados sobre a epidemiologia genética são limitados, mas os afro-americanos com duas cópias das variantes de alto risco do gene *APO1*, que codifica a apolipoproteína-1, apresentam uma probabilidade duas vezes superior de sofrer um declínio rápido da TFGe e resultados renais adversos.[5] Outros fatores epidemiológicos associados a um risco acrescido de DRC progressiva são a doença cardiovascular, o tabagismo e a dislipidemia.

Biopatologia

A hipótese do néfron intacto permite explicar a importância da TFG como uma medida da função renal remanescente. O néfron é formado pelo glomérulo, pelo túbulo proximal, pela alça de Henle, pelo túbulo distal e pelo ducto coletor. Um indivíduo nasce com 0,75 a 1,25 milhão de néfrons em cada rim, mas se forem perdidos, não são gerados novos. A hipótese do néfron intacto postula que cada um funcione como uma unidade independente, de modo que a soma da função de todos os néfrons remanescentes determina a TFG de todo o rim, ou seja, a estimativa mais precisa da função renal.

As funções fisiológicas e metabólicas dos rins incluem a regulação da pressão arterial, de várias funções endócrinas, das concentrações iônicas nos fluidos extra e intracelular, bem como a excreção dos metabólitos (Tabela 130-3). A amplitude dessas funções dá origem a várias consequências diretas e indiretas da DRC. Por exemplo, uma limitação na capacidade de excretar ácidos provoca hiperventilação e uma diminuição de PCO_2. No músculo, a acidose ativa o processo enzimático da ubiquitina-proteossoma que degrada as proteínas, causando a perda de massa muscular. O osso serve de tampão para os ácidos através da liberação de cálcio e fosfatos, sendo que esta resposta origina desmineralização e hiperparatireoidismo secundário, processos que tornam o osso mais suscetível à fratura.

Tabela 130-3

Funções do rim e comprometimento da função renal em pacientes com doença renal crônica

FUNÇÃO RENAL	CONSEQUÊNCIAS DA DISFUNÇÃO
Manter a concentração e o teor corporal de eletrólitos e o volume de líquido	Hiponatremia, hipercalemia, baixo teor de potássio total, hipocalcemia, hiperfosfatemia, diminuição da tolerância para cargas de eletrólitos ou minerais
Regular a pressão arterial	Hipertensão, doença cardiovascular
Mediador endócrino	Anemia (diminuição da eritropoietina), hipertensão (ativação do sistema renina), doença óssea (hiperparatireoidismo secundário), baixo nível de ativação de vitamina D, meia-vida prolongada de hormônios peptídicos (p. ex., insulina)
Excreção de metabólitos	Anorexia, náusea, deposição nos tecidos moles de oxalatos e fosfatos, disfunção neurológica e perda de proteína muscular

Considerações sobre Balanço e Estado de Equilíbrio

O balanço metabólico é o estado em que a ingestão ou a produção de uma substância é equivalente à sua eliminação. Devido à DRC, a capacidade de excretar sódio diminui à medida que os néfrons são perdidos, mas os remanescentes ajustam-se, pelo menos parcialmente, excretando uma maior fração do sódio filtrado por cada glomérulo. Ocorrem fenômenos de adaptação semelhantes na excreção de outros íons e substâncias, permitindo que o paciente com DRC reduza o acúmulo de íons, o que diminui as consequências adversas como a hipercalemia. No entanto, a capacidade de atingir o equilíbrio entre a ingestão e a excreção possui um limite; se o balanço de sódio for positivo devido a uma ingestão de sódio que excede sua excreção pelo rim, surgirão hipertensão e edema.

Um conceito relacionado é o de estado de equilíbrio. Um paciente encontra-se em estado de equilíbrio quando o ambiente interno permanece constante e a ingestão e produção de um íon ou substância é igual à sua eliminação ou metabolismo. Embora um peso constante indique que a ingestão de sódio está em equilíbrio com a sua eliminação, este estado estável não indica necessariamente um estado normal. Por exemplo, um paciente que está macroscopicamente edemaciado pode ter um peso estável porque a ingestão de sódio iguala sua excreção, mas à custa de um acúmulo de sódio no líquido extracelular.

A Hipótese de *Tradeoff*

Outro princípio importante, a hipótese de *tradeoff*, refere-se à ativação das respostas fisiopatológicas que produzem consequências adversas. Como resultado da DRC, a perda de néfrons reduz inicialmente a excreção de sal, levando à retenção de sódio, à expansão do líquido extracelular e a um aumento do peso e da pressão arterial. A resposta fisiopatológica à retenção de sódio desencadeia adaptações que aumentam a excreção de sódio através do aumento da pressão arterial e da supressão da reabsorção do sódio filtrado. Os *tradeoffs* incluem o desenvolvimento de hipertensão dependente do volume e a persistência da diminuição da reabsorção de sódio pelos túbulos remanescentes. Uma diminuição abrupta da ingestão de sal origina apenas um aumento tênue da reabsorção de sódio, e o resultado será a perda de sódio e a redução do volume extracelular e intravascular, que prejudicará a perfusão renal e diminuirá a TFG.

O *tradeoff* mais extensamente estudado é a adaptação que estimula o hiperparatireoidismo secundário (Fig. 130-1). Na DRC, a perda de néfrons prejudica a capacidade de o rim excretar fosfatos, que se acumulam e levam à formação aumentada de complexos de cálcio-fósforo. A redução resultante dos níveis de cálcio ionizado estimula os receptores sensíveis ao cálcio existentes nas glândulas paratireoides. Essas respostas estimulam a produção e secreção do hormônio da paratireoide, ou paratormônio

(PTH). A liberação de PTH é benéfica, já que suprime o cotransportador de fosfatos Na/Pi tipo II, reduzindo, desse modo, a reabsorção de fosfatos pelo rim e promovendo a excreção dos fosfatos acumulados. Além de estimular a secreção de PTH, um aumento dos níveis de fosfato circulante suprime a produção de 1,25-di-hidroxicolecalciferol (calcitriol), que é a forma mais potente de vitamina D. Finalmente, o aumento dos fosfatos circulantes estimula os osteoclastos ósseos a segregar o fator de crescimento dos fibroblastos 23 (FGF23). O FGF23 pode interagir com o cofator Klotho no túbulo proximal, suprimindo, desse modo, o transportador de fosfato Na/Pi tipo II. O resultado é que o aumento do PTH e do FGF23 estimula a excreção urinária de fosfato. O *tradeoff* para a eliminação de fosfatos é o desenvolvimento de osteodistrofia renal, dado que o aumento do estado de equilíbrio do cálcio ionizado e a redução dos fosfatos circulantes podem ser mantidos apenas se as concentrações circulantes de PTH e FGF23 forem aumentadas de modo a causarem excreção de fosfato (Fig. 130-1). As consequências adversas dessa resposta incluem a estimulação dos osteoclastos mediada pelo PTH e o aumento da mortalidade associado ao nível aumentado do FGF23 (ver adiante).

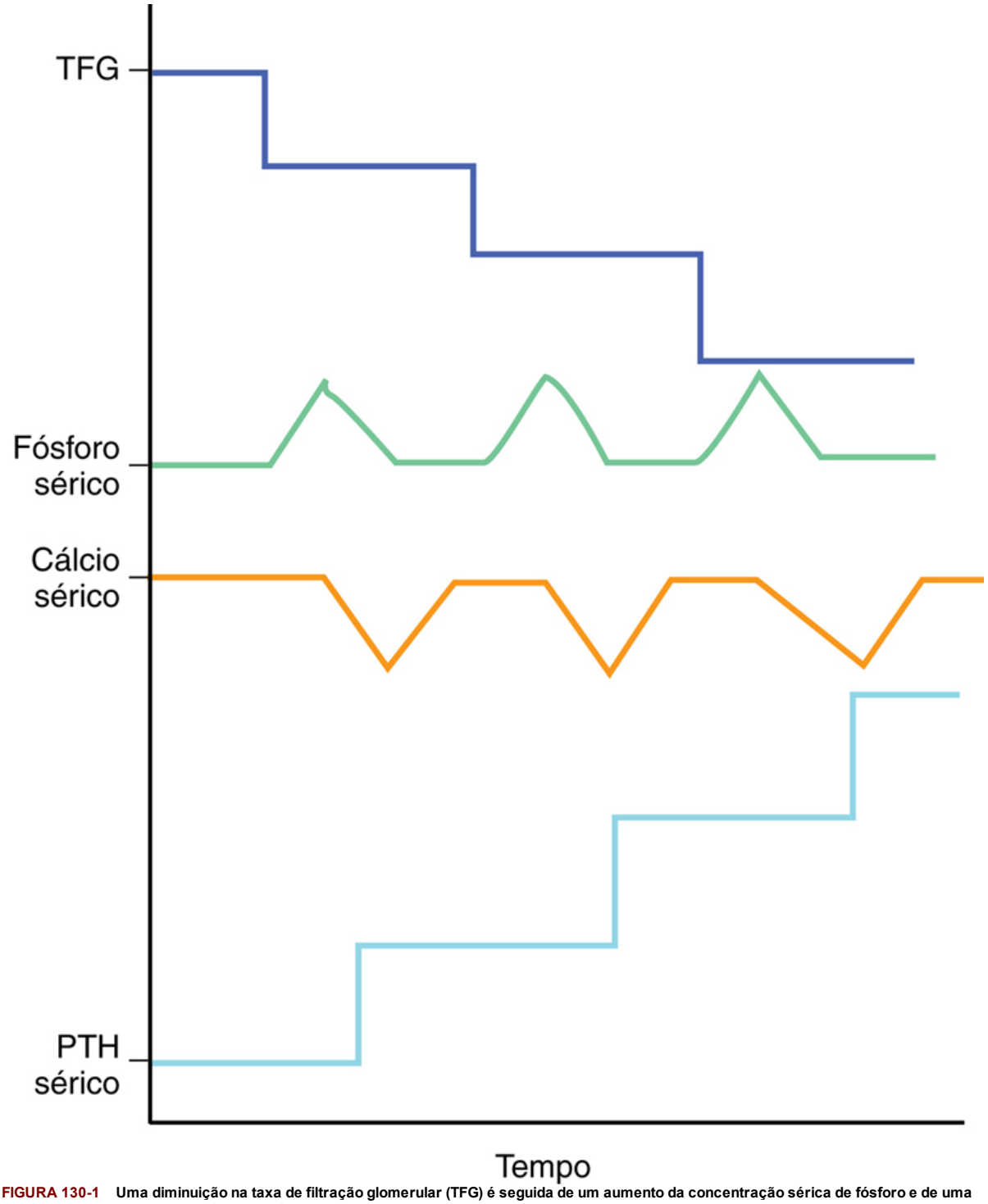

FIGURA 130-1 Uma diminuição na taxa de filtração glomerular (TFG) é seguida de um aumento da concentração sérica de fósforo e de uma diminuição da concentração sérica de cálcio.
Um aumento dos níveis séricos do paratormônio (PTH) faz com que os níveis de fósforo e cálcio regressem ao normal, embora o *tradeoff* seja a doença óssea induzida pelo PTH.

Hipertensão

A hipertensão, assim como a anemia, é quase universal nos pacientes com DRC e, frequentemente, é o primeiro indício clínico de DRC. A concomitância da DRC e da pressão arterial elevada é particularmente importante, já que a hipertensão contribui para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, que são as principais causas de morbidade e mortalidade nos pacientes com DRC. A hipertensão nos pacientes com DRC reflete, em grande parte, a expansão do volume extracelular devido a uma dieta rica em sal em conjunto com o comprometimento da capacidade de excretar sódio; a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona também desempenha um papel. No que se refere ao *tradeoff*, quando a retenção de sódio aumenta o volume extracelular, a pressão arterial e a excreção de sódio aumentam, provocando um equilíbrio entre a ingestão de sódio e sua excreção; o equilíbrio de sal pode apenas ser mantido enquanto a pressão arterial permanecer alta. Duas implicações práticas advêm dessas relações. Em primeiro lugar, o tratamento de pacientes hipertensos com vasodilatadores isolados é, muitas vezes, ineficaz porque a redução inicial da pressão arterial leva à retenção de sódio e à expansão do volume extracelular, que provocam elevação da pressão arterial. Em segundo lugar, uma dieta rica em sal pode anular os efeitos benéficos da administração de diuréticos, mesmo em adultos normais.

Outro mecanismo para o desenvolvimento da hipertensão em pacientes com DRC é a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático. Quando os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs), são administrados a pacientes com DRC, retardam a perda da TFG. As evidências para a ativação do sistema nervoso simpático incluem níveis circulantes mais elevados de norepinefrina, que contribuem para a vasoconstrição e suprimem a produção de óxido nítrico. A inibição desse sistema nos pacientes com DRC, ao contrário do bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, não retarda, contudo, a perda da TFG.

Doenças Endócrinas

A DRC, mesmo em pacientes com valores de creatinina sérica até 2,5 mg/dL, reduz a capacidade de a insulina estimular a captação de glicose pelos músculos e por outros órgãos, uma alteração conhecida como *resistência à insulina* (Cap. 229). A resultante redução da captação da glicose provoca um aumento da glicemia e causa uma elevação compensatória na liberação da insulina, que permite manter a glicemia quase normal. A insulinorresistência em pacientes com DRC não diabéticos está geralmente associada a valores de glicemia dentro da faixa normal, sendo que os níveis de glicose no sangue raramente excedem 200 mg/dL. A insulinorresistência também afeta os processos de sinalização intracelular e interfere com o metabolismo glicídico e proteico, causando, desse modo, perda de proteínas musculares.

A acidose metabólica (Cap. 118) na DRC contribui para o desenvolvimento de insulinorresistência, prejudica a capacidade do hormônio do crescimento em estimular o fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I) e reduz os níveis circulantes de tiroxina e de tri-iodotironina (Cap. 226). Felizmente, a maioria dessas alterações metabólicas, como a perda de densidade óssea e de proteínas musculares induzidas pela acidose, pode ser revertida simplesmente pelo tratamento dos pacientes com DRC com bicarbonato de sódio ou outros agentes alcalinizantes.[A1]

Outro mecanismo que afeta o estado endócrino do paciente com DRC é o comprometimento da capacidade do rim em degradar as proteínas de pequeno porte, incluindo vários hormônios. Por exemplo, os pacientes diabéticos com DRC podem progressivamente perder a capacidade de degradar a insulina, aumentando assim sua meia-vida. Essa resposta pode causar hipoglicemias em pacientes com DRC progressiva se forem tratados com a dose-padrão de insulina. Além disso, a degradação incompleta do PTH pelo rim danificado pode afetar a interpretação da concentração circulante de PTH. Os fragmentos do PTH parcialmente degradado são reconhecidos pelo imunoensaio do PTH, o que pode ser mal interpretado como representando níveis excessivamente elevados de PTH.

Em pacientes com DRC de estágio 4, a anemia normocítica normocrômica (Cap. 158) é quase universal, principalmente em decorrência de uma produção prejudicada de eritropoietina pelas células intersticiais dos rins danificados. Outros fatores que contribuem para o desenvolvimento da anemia em pacientes com DRC incluem uma menor meia-vida dos eritrócitos, hemorragias gastrointestinais e as deficiências vitamínicas e de ferro.

Doença Óssea Renal

A *doença óssea renal,* também denominada *osteodistrofia renal,*afeta praticamente todos os pacientes com DRC em diferentes graus. As biópsias ósseas dos pacientes com doença óssea renal variam, desde características indicativas de aumento de remodelação óssea (*turnover*) (*i. e.*, maior número de osteoclastos, osteoblastos e osteócitos) até alterações que refletem a baixa remodelação óssea (*i. e.*, redução do número de osteoclastos e osteoblastos e acumulação de matriz desmineralizada). O PTH é um estímulo maior para o desenvolvimento da osteodistrofia renal em pacientes, enquanto aqueles com baixa remodelação óssea exibem apenas um ligeiro aumento nas concentrações circulantes de PTH. Um terceiro tipo de doença é a osteodistrofia urêmica mista, que apresenta características de hiperparatireoidismo e mineralização defeituosa. O processo fisiopatológico dessa doença óssea envolve um aumento dos fosfatos circulantes, que aumentam o PTH circulante, o que por sua vez ativa os osteoclastos para reduzir a massa óssea. Além de estimular o PTH, o aumento dos fosfatos circulantes suprime a ativação do calcitriol, e essa diminuição do calcitriol limita a absorção intestinal de cálcio e fosfatos e também suprime a produção de PTH. A interação fisicoquímica entre os fosfatos circulantes e o cálcio "livre" ou ionizado reduz o nível de cálcio ionizado. Consequentemente, a ligação do cálcio ionizado com os receptores de cálcio nas células principais da paratireoide está comprometida, levando, desse modo, à estimulação da produção e secreção de PTH. Além disso, a hiperfosfatemia pode atuar diretamente nas células da paratireoide estimulando a produção de PTH. Outros fatores que contribuem para a doença óssea induzida pela DRC são os defeitos na sinalização celular pelos receptores de cálcio e as alterações no metabolismo da vitamina D. A hiperfosfatemia pode, também, prejudicar a capacidade de os IECA abrandarem o declínio da TFG.

Um receptor da membrana plasmática acoplado à proteína G, presente nas células principais da glândula paratireoide e em certas células tubulares renais, responde diretamente aos íons cálcio. Esse receptor pode interagir com o cálcio ou com o cinacalcet, que é uma pequena molécula disponível por via oral que ativa o receptor de cálcio, suprimindo a expressão e liberação de PTH pelas células principais da paratireoide. Em contraste, a hiperfosfatemia e um nível reduzido de cálcio ionizado circulante aumentam a produção e a liberação de PTH (Fig. 130-1). A estimulação da secreção de PTH é refreada pelo cinacalcet mesmo quando existe hiperfosfatemia e diminuição do cálcio ionizado. Devido à complexidade do seu mecanismo de ação, o uso do cinacalcet exige monitoramento rigoroso a fim de evitar o hipoparatireoidismo e a hipocalcemia.

Outro fator que regula a concentração de cálcio circulante e desempenha um papel no desenvolvimento da doença óssea renal é a vitamina D. Em circunstâncias normais, a ativação da vitamina D ocorre pela hidroxilação repetida da molécula precursora, o colecalciferol (vitamina D_3). A hidroxilação inicial ocorre no fígado, onde a 25-hidroxivitamina D_3 é formada. Esta forma de vitamina D estimula a absorção de cálcio e fosfatos ao nível intestinal, e acredita-se que altere a função e o metabolismo do músculo e, possivelmente, de outros órgãos por mecanismos que são mal definidos. Além disso, valores baixos de 25-hidroxivitamina D_3 circulante em pacientes com DRC estão associados a um aumento no risco de mortalidade por todas as causas.

O calcitriol, a forma mais ativa de vitamina D, é produzido quando a 25-hidroxivitamina D_3 é hidroxilada pela 25-hidroxicolecalciferol 1α-hidroxilase nos túbulos proximais do rim. A atividade da 1α-hidroxilase é regulada por fatores que regulam o metabolismo mineral: por exemplo, sua atividade é diminuída pela hiperfosfatemia, que diminui a produção de calcitriol e consequentemente a absorção intestinal de cálcio e fosfatos. Por outro lado, a β-glicuronidase Klotho é um cofator do FGF23 com especificidade tecidual, secretado localmente. Esta aumenta a excreção de fosfatos pelo rim. Além disso, a combinação Klotho-FGF23 pode-se ligar ao receptor do FGF para diminuir a expressão da 1α-hidroxilase, suprimindo assim a produção de calcitriol. Finalmente, a combinação Klotho-FGF23 interage com o seu receptor na paratireoide e regula negativamente a secreção de PTH. Esses complexos processos reguladores enfatizam o quanto o declínio da função renal interfere no metabolismo e remodelação normais do osso.

Acúmulo de Toxinas Urêmicas

Quando as dietas contêm alimentos ricos em proteínas, a proteína é metabolizada em aminoácidos que podem ser usados na formação das reservas corporais proteicas (E-Fig. 130-1). Os aminoácidos que não são usados para este fim são metabolizados para formar a ureia ou convertidos em produtos potencialmente tóxicos, que são acumulados em pacientes com DRC.[6] Uma vez que a produção de ureia é diretamente proporcional à quantidade de proteínas ingeridas, acontece que o excesso de proteína na dieta aumenta a produção de ureia e de toxinas urêmicas. Uma outra fonte de toxinas urêmicas tem origem nas bactérias do cólon, que metabolizam os aminoácidos em toxinas urêmicas (p. ex., triptofano ou histidina podem ser convertidos em *p*-cresol e indoxil sulfato).

A concentração sérica de creatinina é determinada pelo grau de insuficiência renal e pela taxa de produção de creatinina, que é proporcional à massa corporal magra. Por exemplo, uma concentração sérica de creatinina de 1,4 mg/dL em um adulto com baixa massa muscular significa uma perda muito maior da função renal do que a que ocorre em um indivíduo com uma grande massa muscular. A creatinina é formada a partir da creatina e do fosfato de creatina através de uma reação não enzimática, de modo que a produção de creatinina em indivíduos com um peso estável deve ser constante. A produção de creatinina é afetada pela dieta; a creatina e o fosfato de creatina estão altamente concentrados no músculo, e a prolongada cozedura da carne converte a creatina em creatinina. São necessários pelo menos 4 meses para atingir um novo estado de equilíbrio da conversão de creatina e fosfato de creatina em creatinina quando os pacientes com DRC alteram a quantidade de proteína nas suas dietas. Assim, se a creatinina sérica subir ou diminuir em resposta a um tratamento que altere a função renal, as conclusões relativas ao impacto do tratamento na redução do declínio da TFG devem ser tiradas apenas após 4 meses.

Com a DRC, o acúmulo de peptídeos (também conhecidos como *moléculas intermediárias*) está associado a doenças que vão desde a indução de anorexia até distúrbios neurológicos. Por outro lado, altos níveis de ácido úrico, que estão relacionados a ingestão excessiva de proteínas, podem causar gota (Cap. 273) e podem participar no desenvolvimento de hipertensão e de respostas inflamatórias nos vasos sanguíneos. Outra associação entre as dietas ricas em proteínas e os níveis aumentados de toxinas urêmicas ocorre porque as dietas que contêm alimentos ricos em proteínas aumentam invariavelmente a ingestão de fosfatos, sódio, ácidos, potássio e outros íons.[A2] Estes íons agravam a osteodistrofia renal induzida pelo fosfato, a hipertensão dependente do volume e a perda de proteína muscular induzida pela acidose.

Idealmente, os níveis circulantes das toxinas urêmicas devem ser monitorados, mas tais dosagens não são práticas. Felizmente, o nitrogênio ureico sanguíneo (BUN, do inglês, *blood urea nitrogen*) fornece um índice prático do nível de toxinas urêmicas, pois a produção de ureia é diretamente proporcional à ingestão de proteínas e consequentemente à acumulação de íons e outros metabólitos não excretados (E-Fig. 130-1). A quantidade de proteínas na dieta pode ser estimada pela excreção do nitrogênio ureico na urina de 24 horas, desde que o paciente se encontre em estado de equilíbrio (*i. e.*, se a concentração de BUN e o peso estiverem estáveis; Tabela 130-4).Quando a relação entre as concentrações de BUN e creatinina é cronicamente inferior a 10:1, o paciente apresenta uma dieta com restrição proteica. Se a concentração de BUN for 10 vezes superior à de creatinina sérica, três possibilidades devem ser consideradas. Primeiramente, o paciente pode apresentar uma hemorragia

gastrointestinal ou sofrer de um grave processo catabólico (p. ex., trauma ou administração de altas doses de glicocorticoides), que origina um catabolismo das proteínas endógenas em aminoácidos e consequentemente ureia. Além disso, o paciente pode estar ingerindo altíssimas quantidades de proteína, produzindo mais ureia do que os rins afetados são capazes de excretar. Por fim, a depleção do volume extracelular ou doença hepática ou cardíaca graves pode estimular a reabsorção de sódio e de líquido pelo tubular proximal, com reabsorção passiva concomitante de ureia e elevação do nível de BUN. O corolário é que uma diminuição na produção de ureia está associada a uma diminuição na carga de toxinas urêmicas. Por essa razão, o objetivo da manipulação dietética na DRC é minimizar a síntese de ureia ao mesmo tempo que se assegura uma ingestão adequada para a manutenção das reservas corporais de proteínas. Para atingir essa meta, o teor dietético de proteína deve ser monitorado para limitar a produção excessiva de ureia (ver adiante).

Tabela 130-4

Estimativa da ingestão de proteínas na dieta a partir da excreção de nitrogênio ureico em 24 horas

SUPOSIÇÕES

O paciente encontra-se em estado de equilíbrio, e nem a concentração sérica do nitrogênio ureico nem o peso corporal apresentam variações; não há edema.

O paciente está em equilíbrio de nitrogênio, de modo que a ingestão de nitrogênio é semelhante à sua excreção.

A proteína apresenta 16% de nitrogênio.

A excreção de nitrogênio não ureico (nitrogênio na creatinina urinária, no ácido úrico e nos peptídeos e nas fezes) é de 0,031 g de nitrogênio/kg/dia.

CASO 1

Para um paciente de 50 anos com um peso estável de 70 kg é prescrita uma dieta contendo 0,8 g proteína/kg/dia. Sua excreção de nitrogênio ureico em 24 horas é de 6,8 g nitrogênio/dia. Qual é a ingestão proteica?

Sua dieta deve conter 70 kg × 0,8 g de proteína/kg ou 56 g de proteínas. Sua ingestão de nitrogênio a partir desta dieta é de aproximadamente 9 g (56 g de proteínas × 0,16 = 8,96 g de nitrogênio). Sua excreção de nitrogênio é de 6,8 g de nitrogênio ureico + 2,17 g de nitrogênio não ureico/dia (70 × 0,031 g de nitrogênio não ureico/kg/dia). A excreção total de nitrogênio é de 8,97 g, de modo que o paciente cumpre a dieta prescrita.

CASO 2

Uma mulher de 40 anos com 60 kg de peso crê que ingere uma dieta contendo 0,6 g de proteína/kg/dia. Sua excreção de nitrogênio ureico de 24 horas é de 10 g de nitrogênio/kg/dia. Ela requer investigação adicional?

Sua dieta deve conter 60 kg × 0,6 g de proteína/kg ou 36 g de proteínas. Portanto, sua ingestão de nitrogênio é de aproximadamente 5,8 g (36 g de proteínas × 0,16 = 5,76 g de nitrogênio). Sua excreção de nitrogênio é 10 g de nitrogênio ureico + 1,86 g de nitrogênio não ureico (60 × 0,031 g de nitrogênio não ureico/kg/dia). Sua excreção de nitrogênio total é 11,9 g/dia, o que excede em muito a quantidade de proteína que ela acredita que está ingerindo. Consequentemente, a paciente requer investigação de hemorragia gastrointestinal.

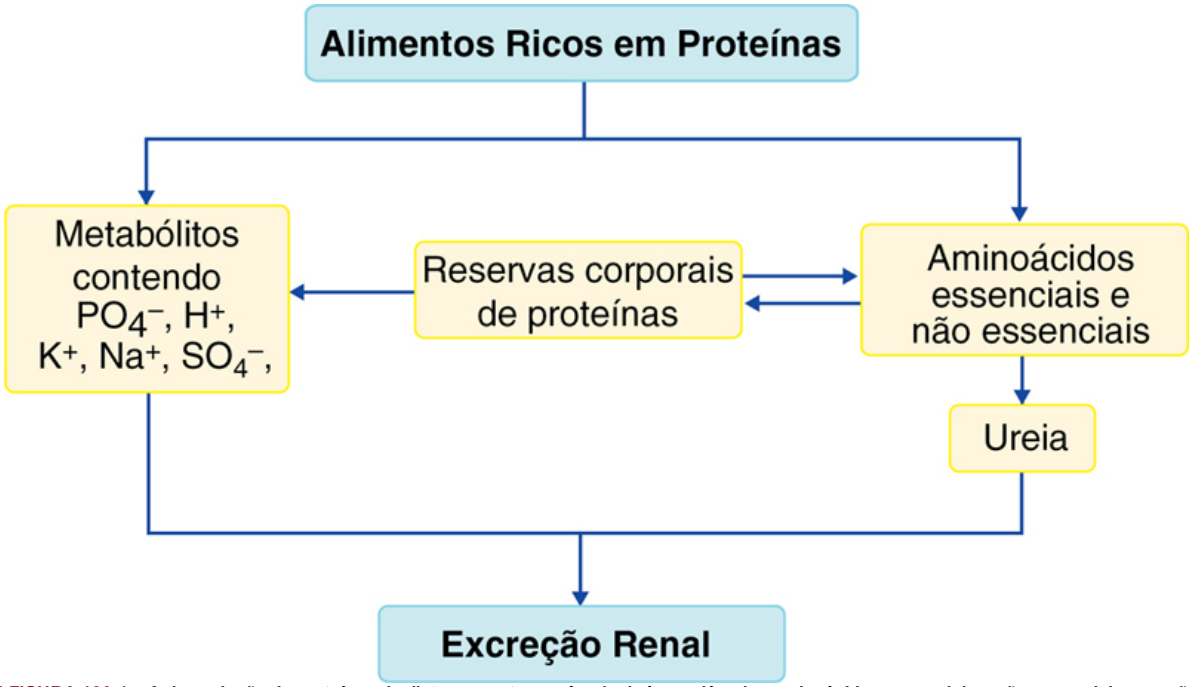

E-FIGURA 130-1 A degradação de proteínas da dieta aumenta o acúmulo de íons, além dos aminoácidos essenciais e não essenciais, que são convertidos em ureia e produtos da degradação ou utilizados para sintetizar proteínas corporais.
A degradação de proteínas também aumenta a produção de ureia e outros produtos da degradação nitrogenados, que, como íons inorgânicos, se acumulam, pois não são excretados pelo rim.

Progressão da Doença Renal Crônica

A persistência de doenças que afetam os rins (p. ex., diabetes ou condições inflamatórias, tais como o lúpus eritematoso sistêmico) não é o único fator que determina a rapidez da perda da função renal. Mesmo quando a doença que inicialmente danificou o rim não está mais ativa, a função renal continua caindo, provavelmente porque a hipertensão sistêmica, a lesão renal hemodinâmica, a proteinúria e a acumulação de nefrotoxinas contribuem para a lesão progressiva.

Não existe consenso quanto ao fato de o tratamento agressivo da hipertensão poder alterar o curso da perda progressiva da função renal. As observações clínicas sugerem que a hipertensão afeta os rins de forma adversa; a hipertensão maligna danifica as células endoteliais das arteríolas aferentes e do glomérulo e pode até causar trombose nesses vasos. A hipertensão crônica está muitas vezes associada a lesão isquêmica dos glomérulos e pode causar glomerulosclerose. Além disso, o grau de hipertensão nos pacientes com DRC está diretamente relacionado com a taxa de declínio da função renal.

De modo empírico, a lesão glomerular progressiva relacionada com a angiotensina II (Tabela 130-5) surge porque esta provoca constrição preferencial da arteríola eferente em relação à arteríola aferente. Esse desequilíbrio aumenta a pressão intracapilar e tende a elevar a filtração glomerular, originando, assim, o mecanismo da hiperfiltração, mas o *tradeoff* do aumento da TFG é a lesão dos capilares glomerulares. Visto que angiotensina II é a mediadora da constrição preferencial da arteríola eferente, os IECAs e os BRAs são usados para prevenir tanto a hiperfiltração quanto o dano renal.

Tabela 130-5

Respostas da angiotensina ii na doença renal crônica*

- Respostas hemodinâmicas
  - Hipertensão sistêmica
    - Vasoconstrição
    - Retenção de sal (aldosterona)
    - Hipertensão intraglomerular
    - Vasoconstrição arteriolar eferente
- Respostas não hemodinâmicas no rim
  - Infiltração de macrófagos e inflamação
  - Acumulação de matriz intersticial
    - Aumento do fator transformador de crescimento-β
    - Aumento do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1
    - Aumento de aldosterona

* Incluem as ações propostas da angiotensina II que podem contribuir para o desenvolvimento de doença cardiovascular e a perda progressiva da função renal.

Os IECAs e os BRAs não apenas reduzem a pressão arterial como também bloqueiam as propriedades de fator de crescimento da angiotensina II e sua capacidade de ativar o fator transformador de crescimento -β, o inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 e outras citocinas que podem contribuir para o desenvolvimento de lesão intersticial no rim (Tabela 130-5). A aldosterona pode também contribuir para o desenvolvimento da lesão intersticial e para a deposição de colágeno no rim. Os IECAs ou os BRAs, em geral, também reduzem a albuminúria, e uma diminuição da albuminúria está altamente associada a uma DRC lentamente progressiva, talvez porque a albumina ou moléculas que se ligam à albumina possam lesionar as células renais de modo direto.

Manifestações clínicas

Infelizmente, a perda progressiva da função renal não produz sinais nem sintomas clinicamente evidentes. Os achados que devem levantar a possibilidade de DRC incluem hipertensão, anormalidades urinárias, tais como hematúria ou infecções urinárias repetidas, e edema.

À medida que a TFG diminui, as alterações clínicas tornam-se mais frequentes, mas os sintomas não são específicos mesmo na DRC em estágio 4 (Tabela 130-2). Alguns pacientes queixam-se somente de intolerância ao exercício, fadiga ou anorexia. Se esses sintomas estiverem presentes, os níveis séricos de creatinina e ureia devem ser medidos, e a urina, examinada quanto à presença de albuminúria. Para essa avaliação, uma amostra ocasional de urina pode ser suficiente se forem medidas as concentrações de albumina e creatinina urinárias; uma relação albumina/creatinina superior a 30 mg/g na urina está associada a um prognóstico mais adverso. Com a progressão da DRC, os pacientes frequentemente desenvolvem anemia (Cap. 158), acidose metabólica (Cap. 118), hipercalemia (Cap. 117), hiperfosfatemia (Cap. 119), hipocalcemia (Cap. 245) e hipoalbuminemia (Cap. 215), sendo que cada uma pode estar associada a sintomas específicos (Tabela 130-6).

Tabela 130-6

Complicações da doença renal crônica

SISTEMA AFETADO	CAUSA OU MECANISMO	SÍNDROME CLÍNICA
Sintomas sistêmicos	Anemia, inflamação	Fadiga, cansaço
Pele	Hiperparatireoidismo, deposição de cálcio-fósforo	Exantema, prurido e calcificação metastática
Doença cardiovascular	Hipertensão, anemia, hiper-homocisteinemia, calcificação vascular	Aterosclerose, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral
Serosite	Desconhecido	Dor e líquido pericárdicos ou pleurais, líquido peritoneal
Gastrointestinal	Desconhecido	Anorexia, náusea, vômitos, diarreia, hemorragia do trato gastrointestinal
Sistema imunitário	Disfunção leucocitária, imunidade celular deprimida	Infecções
Endócrino	Disfunção do eixo hipotálamo-hipófise	Amenorreia, menorragias, impotência, oligospermia, hiperprolactinemia
Neurológico	Desconhecido	Excitabilidade neuromuscular, disfunção cognitiva com progressão para coma, neuropatia periférica (síndrome das pernas inquietas ou *deficits* sensitivos)

Síndromes específicas podem estar associadas a proteinúria e a DRC. Por exemplo, perdas graves de albumina (>3 g/dia) em conjunto com edema e hipercolesterolemia definem a síndrome nefrótica (Cap. 121), a qual pode levar à perda de uma proteína relativamente pequena (59 kD) que se liga à vitamina D acoplada à 25-hidroxivitamina D_3, agravando assim a osteodistrofia óssea. A proteinúria avançada também pode estar associada à perda dos fatores de coagulação IX, XI e XII, causando defeitos da coagulação (Cap. 174). Por outro lado, as perdas urinárias de antitrombina III podem resultar em trombose (Cap. 171), especialmente quando a inflamação aumenta os níveis das proteínas reagentes de fase aguda, incluindo o fibrinogênio.

Alguns pacientes com doença óssea renal queixam-se de dor vaga e mal definida na região lombar, nos quadris, nos joelhos e em outros locais. Na osteodistrofia renal avançada, a dor pode ser tão intensa que prejudica a capacidade de exercício, e a imobilidade resultante pode aumentar o risco de fraturas mesmo com traumatismos mínimos.

Outra síndrome clínica relacionada com a hiperfosfatemia e, consequentemente, com o desenvolvimento de doença óssea renal é a calcificação vascular, que causa rigidez vascular, aumento da pressão arterial sistólica e desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda. Uma manifestação mais incapacitante é o desenvolvimento de calcificações na túnica média dos vasos sanguíneos (*i. e.*,esclerose de Mönckeberg), bem como calcificações que prejudicam a função de múltiplos órgãos, incluindo pulmões, miocárdio e a pele. A calcificação da pele e dos vasos cutâneos é observada na síndrome da calcifilaxia.

Diagnóstico

Caso haja suspeita de DRC, a ênfase deve ser colocada na obtenção de um histórico de hipertensão, de alterações urinárias e de tratamento com medicamentos que possam afetar a função renal (p. ex., IECAs, BRAs e anti-inflamatórios não esteroides; Cap. 120). O histórico familiar deve se concentrar na presença de familiares com doenças renais, cálculos renais ou cirurgia envolvendo o trato urinário, bem como com diabetes e hipertensão. O exame físico deve incluir as aferições da pressão arterial na posição deitada e de pé em ambos os braços e uma pesquisa de achados associados à DRC, tais como anormalidades da pele, prurido persistente, rins policísticos palpáveis (Cap. 127), evidências de diminuição da massa corporal magra, edema periférico e anormalidades neurológicas.

Estadiamento

A gravidade da DRC é dividida em cinco estágios, de acordo com as reduções persistentes na TFG estimada (Tabela 130-2). Duas avaliações de comprometimento da função renal são necessárias: a TFGe e o grau de albuminúria. A TFGe é calculada com base no nível sérico de creatinina ou no nível sérico do inibidor da protease cistatina C, juntamente com a idade, o peso corporal, o gênero e a raça (Tabela 130-2).

As desvantagens do método de avaliação da função renal baseado na creatinina são o fato de a concentração da creatinina ser influenciada tanto pela função renal quanto pela produção de creatinina, sendo esta última diretamente proporcional à massa magra corpórea e também influenciada pela quantidade de carne na dieta.

Outra desvantagem é o fato de a concentração sérica de creatinina poder permanecer na faixa nominal de normalidade até que 50% da função renal seja perdida. A avaliação da TFGe com base na cistatina C apresenta limitações porque o nível dessa proteína é influenciado pela inflamação, pelo tabagismo e pelo excesso de ácido. Além disso, a dosagem da concentração de cistatina C não está padronizada como a da concentração sérica da creatinina. Independentemente disso, uma TFGe baixa avaliada pelo método da cistatina C ou através da combinação dos métodos da creatinina e da cistatina C está intimamente relacionada com o desenvolvimento de complicações da DRC.[7]

A progressão da DRC, que pode ser estimada pelo declínio do inverso do valor da creatinina (1/creatinina sérica), é linear na maioria dos pacientes (Fig. 130-2), e os desvios dessa linearidade sugerem uma alteração do curso da DRC. Outros marcadores não são tão precisos para estimar as alterações na função renal; a concentração de BUN, por exemplo, é determinada não apenas pela função renal remanescente, como também pela quantidade de proteína na dieta.

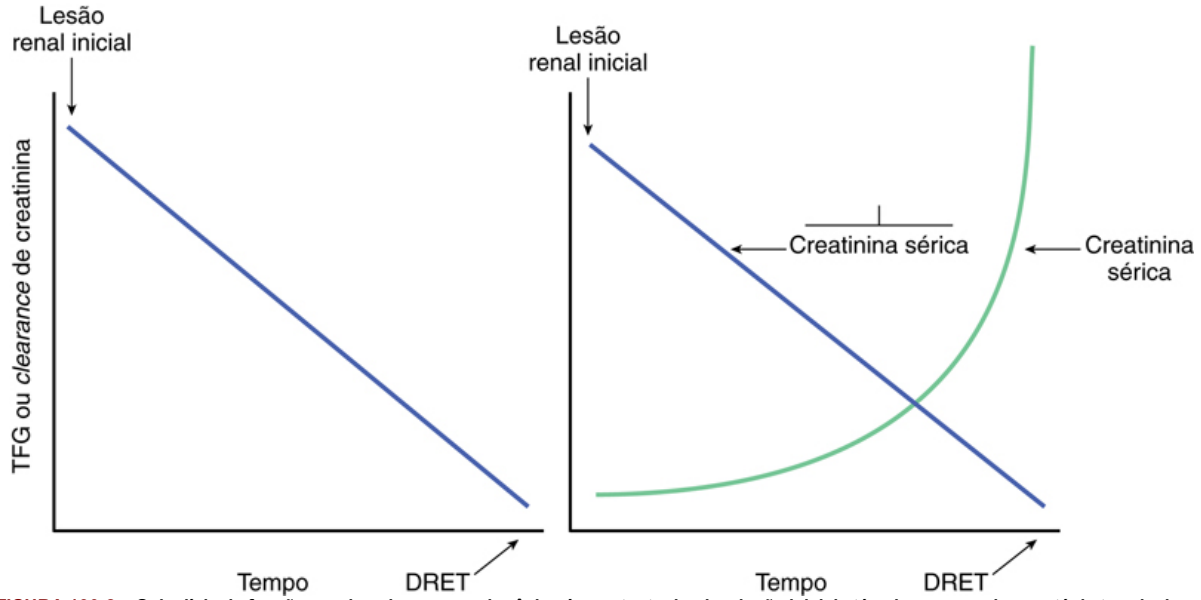

FIGURA 130-2 O declínio da função renal na doença renal crônica é constante desde a lesão inicial até a doença renal em estágio terminal (DRET; *painel esquerdo*).
O declínio constante da taxa de filtração glomerular (TFG) ou do *clearance* de creatinina é mais facilmente estimado através de um diagrama do inverso da creatinina sérica em função do tempo. (Reproduzida com permissão de *Annual Review of Medicine 35*. ©1984 by Annual Reviews, www.annualreviews.org.)

Um criterioso exame microscópico da urina é essencial para o diagnóstico de DRC ou de alterações na sua progressão. Eritrócitos e cilindros hemáticos no sedimento urinário são compatíveis com glomerulonefrite (Cap. 121), cilindros granulares finos em conjunto com proteínas sugerem doença renal diabética (Cap. 124), leucócitos unidos a cilindros granulares finos e espessos sugerem nefrite intersticial (Cap. 122) e eosinófilos na urina sugerem uma reação medicamentosa com dano intersticial (Cap. 122).

A microalbuminúria é definida como a presença de 30 a 300 mg de albumina/24 horas, e esta alteração deve estar presente em pelo menos duas colheitas de urina. Uma relação albumina/creatinina na urina superior a 30 mg/g em pelo menos duas amostras está também associada a maior risco de morbidade e mortalidade em pacientes com DRC. Contudo, não é claro se a albuminúria precede, e potencialmente causa, a perda da TFGe ou se corresponde a um marcador de lesão renal.[8] A albuminúria (>300 mg/24 horas) é definida como taxas de excreção persistentemente maiores do que aquelas da microalbuminúria.

O conteúdo de nitrogênio ureico na colheita de urina de 24 horas também permite o cálculo da quantidade de proteína na dieta, que é composta por 16% de nitrogênio (E-Fig. 130-1 e Tabela 130-4). Quando a quantidade de nitrogênio ureico excretado no estado de equilíbrio (*i. e.*, quando o peso e o BUN estão estáveis) é adicionada ao nitrogênio não ureico excretado diariamente (i. e., 0,031 g de nitrogênio por quilograma de peso corporal ideal por dia, que inclui o nitrogênio presente na proteinúria de 5 g), pode ser calculada a ingestão diária do mesmo. Se a quantidade total de nitrogênio excretado calculada exceder o nitrogênio contido na dieta prescrita, as possibilidades incluem a não adesão à dieta, uma hemorragia gastrointestinal ou um processo catabólico.

Outros Testes Laboratoriais

Os testes bioquímicos do sangue que avaliam as consequências da DRC incluem as concentrações de sódio, potássio, cloreto, bicarbonato, cálcio e fósforo, bem como os níveis de ácido úrico. O nível de glicemia e o nível de hemoglobina A_{1c} devem ser monitorados em diabéticos. Em pacientes com suspeita de glomerulonefrite (Cap. 121), os exames com frequência incluem os níveis de anticorpos antinucleares, os anticorpos contra o DNA de dupla cadeia, os níveis séricos de complemento, os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos e as sorologias dos vírus das hepatites. Os níveis de hematócrito ou hemoglobina devem ser avaliados e monitorados, porque a anemia pode aparecer mesmo na disfunção renal leve e tende a agravar-se com a progressão da DRC, graças à redução da produção de eritropoietina e à deficiência de ferro. Deficiência de ferro pode ser reconhecida se o nível sérico de ferro estiver baixo, a concentração sérica de ferritina for menor que 200 ng/mL, e o nível de saturação da transferrina for menor que 20% (Cap. 159). Esses achados devem levantar a possibilidade de hemorragia gastrointestinal. Para detectar a doença óssea induzida pela DRC, devem ser obtidos os níveis de PTH, fosfatase alcalina, cálcio e fósforo.

Exames de Imagem

A avaliação inicial deve incluir o exame ecográfico dos rins e bexiga para garantir que não há obstrução do fluxo da urina (Cap. 123) ou evidência de doença renal policística (Cap. 127). Os rins aumentados sugerem que a DRC se deve ao diabetes (Cap. 124), à nefropatia associada ao HIV (Cap. 121), a doenças infiltrativas (p. ex., amiloidose; Caps. 121 e 188) ou à doença renal policística. Rins pequenos, especialmente com córtex renal reduzido, sugerem doença glomerular (Cap. 121) ou intersticial (Cap. 122) crônica. Se o tamanho dos dois rins diferir de modo substancial, a estenose da artéria renal (Cap. 125) do rim menor deve ser considerada, principalmente em pacientes hipertensos.

Tratamento

As doenças cardiovasculares são comuns nos pacientes com DRC, em parte porque a hipertensão é praticamente universal. O oitavo Joint National Committee (JNC 8) de 2014, sobre o tratamento da pressão arterial elevada nos adultos, concluiu que os resultados dos ensaios controlados randomizados relativos ao controle da pressão arterial apoiam a redução da pressão arterial para valores de 140/90 mmHg,[9] embora alguns sugiram um alvo inferior de 130/80 mm Hg. A redução da pressão arterial para 140/90 mmHg com IECAs ou BRAs combinada com um diurético deve ser incluída no plano de tratamento inicial para reduzir a perda de função renal e reduzir os eventos cardiovasculares[A3] (Tabela 67-7). A combinação de um IECA com um BRA não fornece benefícios adicionais no que diz respeito à proteção renal e está associada a eventos adversos mais frequentes, de modo que esta combinação não é recomendada. Em pacientes com diabetes tipo 2, uma meta

de pressão arterial sistólica de 135 a 140 mmHg é preferível em relação a uma pressão arterial inferior a 120 mmHg, e o objetivo para aqueles com doenças renais hipertensivas é de cerca de 140/85 mmHg, uma vez que reduzir a pressão arterial para 130/80 mmHg não reduz mais o declínio da TFG.[A4]

Se ocorrer um aumento na concentração sérica de creatinina após o início do tratamento com IECA ou BRA, isso não deve desencadear a descontinuação automática do tratamento, mas sim a procura de outros mecanismos que causem lesão renal (p. ex., um aumento da pressão arterial, infecção urinária, uso de medicamentos que afetam adversamente a função renal ou exacerbação da doença renal subjacente) e uma avaliação para assegurar que o paciente não apresenta uma estenose bilateral da artéria renal (Cap. 125). A hipercalemia também ocorre com os IECAs e os BRAs, pois a redução da angiotensina II diminui a liberação de aldosterona. Outras causas para um aumento da concentração do potássio sérico devem ser consideradas e corrigidas (p. ex., suspensão do tratamento com anti-inflamatórios não esteroides ou diuréticos poupadores de potássio, desenvolvimento de acidose metabólica ou um aumento no consumo de alimentos ricos em potássio). A alteração deve ser corrigida em alguns pacientes com hipercalemia através da redução na dieta de alimentos ricos em potássio e adicionando-se um diurético de alça (p. ex., 40 mg de furosemida quando o nível sérico de creatinina estiver abaixo de 2 a 3 mg/dL e doses mais elevadas em pacientes com DRC mais avançada). Se o tratamento com IECA ou BRA condicionar hipercalemia ou aumento persis tente da concentração, a dose deve ser reduzida em 50% e a anlodipina deve ser iniciada. Se o aumento da concentração de potássio persistir, a resina permutadora de íons Kaiexalato pode ser adicionada a fim de controlar a hipercalemia (Cap. 117).

Para atingir os objetivos de pressão arterial, os pacientes precisam quase sempre de restringir o sal na dieta a 2 g sódio/dia, o que é equivalente a 86 mEq de sódio/dia na urina. A restrição de sal na dieta a 60 a 80 mEq/dia, por si só (aproximadamente 1,5 a 2 g de sódio), pode reduzir a pressão arterial em 10/4 mmHg[A5,10] e é recomendada por rotina. Este objetivo é alcançável se os pacientes forem instruídos a evitar alimentos ricos em sal. Se a pressão arterial permanecer acima dos 140/90 mmHg, deve ser adicionado um diurético de alça, como a furosemida, porque este não compromete o fluxo sanguíneo renal (Tabela 67-11). Uma estratégia fundamental é o monitoramento do peso corporal; um aumento do peso e dos edemas significa retenção salina. Por outro lado, uma perda rápida de peso e dos edemas será um primeiro indício de que a dose do diurético deve ser reduzida.

Apesar da capacidade dos bloqueadores dos canais de cálcio em combater a hipertensão, eles não são tão eficazes quanto os IECAs ou os BRAs na redução da albuminúria e podem causar edema periférico. Os diuréticos de alça são preferíveis em pacientes com DRC mais avançada porque mantêm o fluxo sanguíneo renal, apresentam menores efeitos adversos e, ao contrário dos diuréticos tiazídicos, continuam sendo eficazes mesmo com uma TFG abaixo de 25 mL/min. À medida que a insuficiência renal avança, doses diárias mais elevadas de diuréticos de alça (p. ex., 80 a 160 mg de furosemida por via oral) podem ser necessárias para reduzir o volume extracelular. A relação dose-resposta desses diuréticos é primordial, e uma vez identificada uma dose que seja eficiente na perda de edema e do peso corporal, esta não deve ser reduzida ou administrada em doses divididas, pois sua eficácia será reduzida drasticamente.

Doença Renal Crônica em Estágios 1 e 2

Nos pacientes com DRC em estágio 1 ou 2, os sintomas urêmicos não são comuns, já que a função renal é suficiente para controlar os níveis das potenciais toxinas urêmicas. Portanto, o tratamento centra-se na redução da pressão arterial para valores de 140/90 mmHg juntamente com o tratamento intensivo da doença de base (p. ex., tratamento de infecções, normalização da glicemia em pacientes diabéticos). Os clínicos muitas vezes monitoram as alterações na albuminúria e na taxa de declínio da filtração glomerular (Fig. 130-3), mas não existe um benefício comprovado.[11]

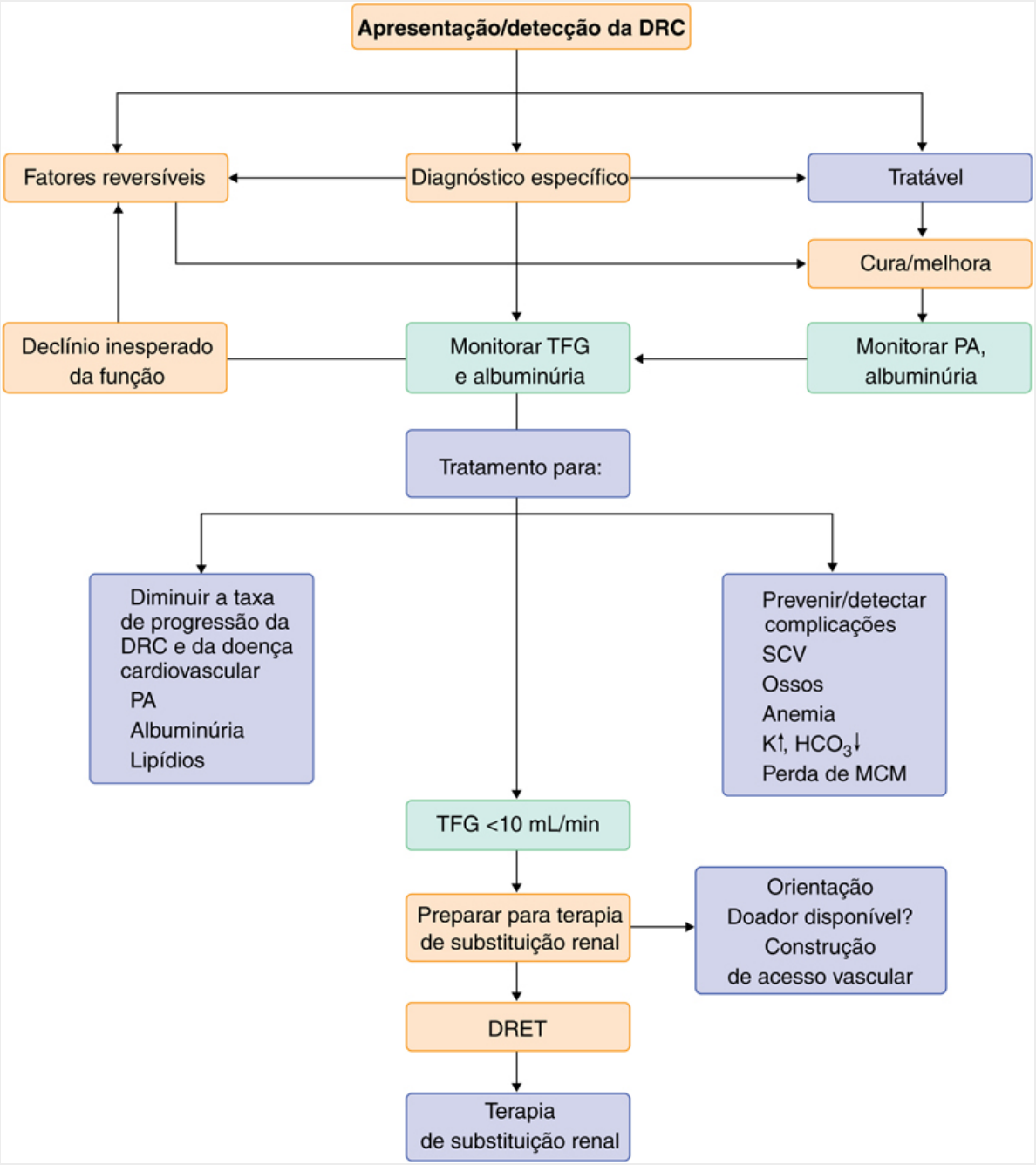

FIGURA 130-3 **Tratamento dos pacientes nos diversos estágios da doença renal crônica (DRC).**
DRET = doença renal em estágio terminal; MCM = massa corporal magra; PA = pressão arterial; SCV = sistema cardiovascular; TFG = taxa de filtração glomerular.

Doença Renal Crônica em Estágios 3 e 4

Os pacientes com DRC em estágio 3 devem ser encaminhados para um nefrologista de modo a maximizar as medidas preventivas e pesquisar as doenças passíveis de tratamento. Quando a DRC atingir o estágio 4, o nefrologista deve orientar os pacientes sobre as vantagens de tratamentos tais como hemodiálise, diálise peritoneal e transplante (Cap. 131).

Na DRC em estágios 3 e 4, as doses de muitos medicamentos excretados por via renal devem ser reduzidas para prevenir a *overdose* (Cap. 29). Complicações tratáveis da DRC, incluindo hipertensão, hiperparatireoidismo secundário, acidose e sintomas urêmicos, devem ser abordadas. Os exames radiológicos com contraste nefrotóxico devem ser evitados, se possível.

O desenvolvimento de muitas complicações da DRC (Tabela 130-6) requer modificações na dieta. Os níveis estimados de ingestão de proteína na dieta dos pacientes com DRC excede substancialmente as quantidades recomendadas.[12] Essas dietas sem restrição de proteínas também aumentam a ingestão de sal, de precursores de ácidos e fosfatos, e podem levar ao desenvolvimento da acidose metabólica, hipercalemia, hiperfosfatemia, edema, hipertensão e sintomas urêmicos. As dietas recomendadas para pacientes com DRC e especialmente para pacientes com complicações da DRC devem conter 0,8 g de proteína/kg de peso corporal ideal/dia, não do peso total, que pode estar influenciado pelo edema e pela obesidade. Essa quantidade mantém as reservas corporais de proteínas e reduz a probabilidade de desenvolvimento de outras complicações. A ingestão calórica deve ser limitada a 30 ou menos kcal/kg de peso corporal ideal/dia para pacientes muito sedentários, com mais calorias para aqueles que executam exercícios mais vigorosos. Se os sintomas urêmicos induzidos pela DRC persistirem, a proteína dietética pode ser restrita a um mínimo de 0,6 g proteína/kg/dia, com uma ingestão calórica de 30 kcal/kg/dia. Para as duas dietas, a obtenção do sucesso requer orientação, aconselhamento e controle rigorosos por um nutricionista, para que se possa tirar partido das preferências alimentares do paciente. A adesão à dieta com restrição de proteínas e sal pode ser monitorada pela medida da excreção do nitrogênio ureico e do sódio nas 24 horas (Tabela 130-4), e a adequação das reservas proteicas requer a avaliação regular através da avaliação do peso corporal e dos níveis séricos de proteínas. Embora as dietas com baixo teor de proteína possam não diminuir a perda da função renal, elas reduzem os sintomas urêmicos e podem retardar a necessidade de diálise sem comprometer a manutenção das reservas proteicas.[A6] A maioria dos pacientes com uma dieta com restrição de proteínas deve receber um multivitamínico para manter os níveis de vitaminas hidrossolúveis (Cap. 218); as vitaminas lipossolúveis devem ser prescritas se se documentarem deficiências.

Doença Óssea Renal

O tratamento bem-sucedido da doença óssea renal depende da correção da alteração principal, que é o acúmulo de fosfatos. Mesmo em pacientes com níveis séricos de fósforo abaixo de 5,5 mg/dL, alterações no metabolismo do cálcio e do fosfato podem ser detectadas através da medição do nível sérico do PTH intacto (i. e., da

fração que não inclui os fragmentos do PTH) ou através da determinação do nível sérico de fósforo após uma refeição normal. Um valor de PTH elevado significa que a lesão renal limitou a capacidade de excretar fosfatos apesar dos hormônios contrarreguladores, PTH e FGF23, sendo que ambos aumentam a excreção renal de fosfato. Nesses pacientes, o conteúdo de fosfatos na dieta deve ser reduzido para menos de 800 mg/dia. Uma vez que o teor alimentar em fosfatos é proporcional à quantidade de proteínas da dieta e dado que os fosfatos estão presentes em muito alimentos, os pacientes com DRC precisam da orientação de um dietista ou nutricionista experiente para interpretar os rótulos dos alimentos processados e alterar sua dieta de forma adequada. A necessidade de modificar a ingestão de fosfatos e de sal é importante porque o excesso de ambos os nutrientes pode bloquear os efeitos benéficos dos IECAs ou BRAs na redução do declínio da TFG. Felizmente, as dietas estruturadas de modo cuidadoso são nutricionalmente equilibradas, mesmo quando seu teor em proteínas está reduzido de forma pronunciada, desde que exista um controle adequado.

Se a restrição dietética for insuficiente para manter a concentração sérica de fósforo abaixo dos 5,5 mg/dL, os "quelantes do fósforo" (Tabela 119-4) podem reduzir os níveis de fosfato.[13] Sua eficácia baseia-se na secreção diária para os intestinos de cerca de 13 litros de líquidos que apresentam um teor de fosfato semelhante ao do sangue. A administração de quelantes orais leva à eliminação de fosfatos nos líquidos intestinais, diminuindo assim os níveis de fosfato. Por outro lado, os quelantes do fósforo são compostos por um cátion (p. ex., cálcio, lântano ou alumínio) que está frouxamente complexado com um ânion (p. ex., carbonato, lactato ou hidróxido), de modo que os fosfatos carregados negativamente nos fluidos intestinais podem-se ligar ao cátion e serem eliminados nas fezes. O hidrocloreto de sevelamer é algo diferente porque é uma resina catiônica que se liga aos fosfatos, promovendo sua eliminação intestinal; o ânion cloreto é tamponado.[14]

Os quelantes de fósforo devem ser usados em pacientes com níveis de fósforo sérico superiores a 5,5 mg/dL, mas inferiores a 6,5 mg/dL. Tradicionalmente, os quelantes à base de cálcio têm sido usados nesses pacientes, dado que são relativamente baratos e podem ser eficazes (p. ex., carbonato de cálcio, inicialmente um ou dois comprimidos de 500 mg a cada refeição, ou acetato de cálcio, inicialmente um ou dois comprimidos de 667 mg a cada refeição). Em geral, os pacientes com DRC e hiperfosfatemia não devem receber suplementos de cálcio com base no risco aumentado de calcificação dos tecidos. A exceção é o uso de cálcio intravenoso para o tratamento da hipercalemia (Cap. 117) ou da irritabilidade neuromuscular (Cap. 245). Mesmo nessas condições, o sinal de Trousseau deve ser demonstrado para confirmar que o nível de cálcio ionizado é baixo. A recomendação para se evitar suplementos de cálcio em pacientes com hiperfosfatemia é apoiada por estudos que demonstram que esses pacientes apresentam um maior risco de calcificação vascular, que pode contribuir para uma taxa de mortalidade 22% mais elevada em comparação com os pacientes tratados com sevelamer ou carbonato de lântano.[A7] [A8] Assim, nos pacientes com níveis séricos de fosfato inferiores a 6,5 mg/dL, o hidrocloreto de sevelamer (em comprimidos de 400 a 800 mg, inicialmente na dose de 1,2 g/dia repartida por várias doses) é preferível aos quelantes à base de cálcio. A experiência em longo prazo com o carbonato de lântano é limitada, mas este também causa menos problemas cardiovasculares quando comparado com os quelantes à base de cálcio. Em pacientes com níveis de fósforo sérico prolongadamente acima dos 8 mg/dL, os quelantes de hidróxido de alumínio são, por vezes, administrados, uma vez que podem baixar rapidamente o nível de fósforo sérico; mas estes compostos são geralmente evitados, pois estão associados ao acúmulo de alumínio, deposição no osso e a potencial neurotoxicidade. Para os pacientes com níveis de fósforo sérico acima dos 8 mg/dL, o hidrocloreto de sevelamer (comprimidos de 800 mg, inicialmente 1,6 g/dia repartidos em várias doses) é preferível, pois evita as respostas adversas dos quelantes à base de cálcio.

O calcitriol é frequentemente administrado aos pacientes com DRC a fim de evitar o desenvolvimento de hiperparatireoidismo. No entanto, este também aumenta a absorção intestinal de cálcio e fosfato, de maneira que não deve ser dado a pacientes que apresentem um nível de fósforo sérico aumentado. Nos pacientes com DRC com níveis séricos de fósforo normais, contudo, o calcitriol ou o paricalcitol podem reduzir a proteinúria em 16% e, desse modo, melhorar o curso da DRC.

Níveis séricos de 25-hidroxivitamina D_3 reduzidos são frequentes em pacientes com DRC e estão associados a mortalidade aumentada. Os pacientes com baixos níveis de calcitriol ou 25-hidroxivitamina D_3 podem ser tratados com 1.000 unidades/dia de colecalciferol. O monitoramento rigoroso pode ser necessário para evitar a hipercalcemia ou valores de cálcio urinário acima de 250 mg/dia, dado que valores deste nível aumentam o risco de desenvolvimento de cálculos renais.

A calcifilaxia, que resulta da deposição de cristais de fosfato de cálcio e de inflamação secundária nos vasos sanguíneos e nos tecidos moles, é uma complicação infrequente dos pacientes com hiperfosfatemia e níveis elevados de PTH. A calcifilaxia é dolorosa, e as opções de tratamento são dirigidas à restrição agressiva dos fosfatos na dieta e à redução do fósforo sérico com quelantes do fósforo. Se o distúrbio persistir apesar da correção do nível sérico de fósforo, pode ser necessário experimentar o cinacalcet (dose inicial de 30 mg, aumentando-se a dose conforme necessário para reduzir o PTH circulante). Contudo, o tratamento bem-sucedido requer paratireoidectomia.

Anemia

Devido à diminuição da absorção de ferro oral nos pacientes com DRC avançada, o ferumoxitol (duas injeções de 500 mg IV separadas por 3 a 8 dias) fornece uma resposta melhor do que os suplementos de ferro oral, com um risco baixo de efeitos colaterais.[A9] Nos pacientes pré-diálise, o tratamento com eritropoietina (p. ex., injeções semanais de darbepoetina alfa de 0,45 μg/kg) corrige a anemia e melhora a qualidade de vida. A concentração da hemoglobina não deve subir além dos 12 g/dL, de modo a evitar o risco aumentado de acidente vascular cerebral.[A10] Consequentemente, os agentes estimulantes de eritropoietina devem ser usados para manter a concentração de hemoglobina entre 10 e 12 g/dL.

Acidose

O tratamento da acidose metabólica na DRC com $NaHCO_3$ (inicialmente com dois comprimidos de 650 mg cada, duas a três vezes por dia) a fim de aumentar a concentração sérica de bicarbonato para valores acima dos 22 mM pode abrandar o declínio da função renal e melhorar o metabolismo muscular e ósseo.[A1,15]

Aterosclerose

A doença cardiovascular é a causa mais comum de mortalidade na DRC. Os fatores contribuidores incluem a hipertensão, o diabetes, o aumento dos níveis de partículas de colesterol com lipoproteínas de baixa densidade e a calcificação vascular. As estatinas apresentam benefício nos pacientes com DRC em estágio 2 ou 3 precoce e possivelmente naqueles com síndrome nefrótica.[A11] Os benefícios do tratamento com antiplaquetários nos pacientes com DRC permanece incerto e é potencialmente ultrapassado pelos riscos hemorrágicos.[A12]

Prognóstico

Uma vez que a taxa de declínio da função renal varia muito, mesmo entre os pacientes que têm o mesmo tipo de doença renal, é fundamental monitorar o curso de declínio da função renal em cada paciente com DRC através da TFG estimada ou do 1/creatinina sérica *versus* tempo (Fig. 130-2). Se o valor da creatinina sérica permanecer inalterado após 4 meses, o tratamento provavelmente abrandou a progressão da DRC. O monitoramento da albuminúria fornece informação prognóstica adicional, uma vez que a microalbuminúria persistente, especialmente a albuminúria, está associada a um risco aumentado de doença cardiovascular e a um declínio mais rápido da função renal.

Embora os dados populacionais sejam de valor limitado para o paciente individual com DRC, estudos epidemiológicos indicam que um terço dos pacientes com DRC em estágio 4 (Tabela 130-2) progredirão para DRET dentro de 3 anos. A diálise ou o transplante são geralmente necessários quando o nível sérico de creatinina atinge 10 mg/dL. No entanto, os pacientes devem ser informados sobre as opções de tratamento bem antes deste estágio de DRC, pois a frequência de complicações aumenta abruptamente quando a diálise é iniciada em caráter de emergência.

Referência de Grau A

A1. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, et al. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2075–2084.

A2. Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:257–264.

A3. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417–2428.

A4. Appel LJ, Wright Jr JT, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010;363:918–929.

A5. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:2096–2103.

A6. Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3: CD001892.

A7. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1407–1415.

A8. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013;382:1268–1277.

A9. Lu M, Cohen MH, Rieves D, et al. FDA report: ferumoxytol for intravenous iron therapy in adult patients with chronic kidney disease. *Am J Hematol*. 2010;85:315–319.

A10. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2019–2032.

A11. Tonelli M, Wanner C. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2014;160:182–189.

A12. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, et al. Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;156:445–459.

Referências Gerais

1. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med*. 2013;369:932–943.
2. United States Renal Data System *2014 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2014.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1–150.
4. Grams ME, Juraschek SP, Selvin E, et al. Trends in the prevalence of reduced GFR in the United States: a comparison of creatinine- and cystatin C–based estimates. *Am J Kidney Dis*. 2013;62:253–260.
5. Parsa A, Kao WH, Xie D, et al. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2013;369:2183–2196.
6. Dobre M, Meyer TW, Hostetter TH. Searching for uremic toxins. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:322–327.
7. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158:825–830.
8. Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J, et al. Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes Care*. 2014;37:226–234.
9. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507–520.
10. Sacks FM, Campos H. Dietary therapy in hypertension. *N Engl J Med*. 2010;362:2102–2112.
11. Qaseem A, Hopkins Jr RH, Sweet DE, et al. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2013;159:835–847.
12. Moore LW, Byham-Gray LD, Scott Parrott J, et al. The mean dietary protein intake at different stages of chronic kidney disease is higher than current guidelines. *Kidney Int*. 2013;83:724–732.
13. Bhan I. Phosphate management in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23:174–179.
14. Carrero JJ, Cozzolino M. Nutritional therapy, phosphate control and renal protection. *Nephron Clin Pract*. 2014;126:1–7.
15. Abramowitz MK, Melamed ML, Bauer C, et al. Effects of oral sodium bicarbonate in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:714–720.

Tratamento da insuficiência renal irreversível

David Cohen

Anthony Michael Valeri

A doença renal crônica (Cap. 130) tende a progredir ao longo do tempo devido à perda progressiva de néfrons, à hipertensão glomerular capilar e à hiperfiltração glomerular, seja esta causada por lesão glomerular primária ou por lesão tubulointersticial ou vascular. A doença renal em estágio terminal (DRET) avançada requer terapia de substituição renal que pode ser genericamente categorizada em hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal.[1] Nos Estados Unidos, cerca de 640.000 pessoas recebem alguma forma de terapia de substituição renal por ano.

A terapia de substituição renal deve ser iniciada quando as alterações da volemia e dos eletrólitos, particularmente a hipercalemia e a acidose, não podem mais ser adequadamente controladas com modificações dietéticas nem com medicamentos (Cap. 130), ou caso sintomas urêmicos, como anorexia, náusea, vômitos, gastrite, pericardite ou encefalopatia, se desenvolvam (Tabela 131-1). A terapia de substituição é geralmente necessária quando a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) é inferior a 10 mL/min, embora possa ser necessária para TFGe entre 10 e 15 mL/min quando algumas comorbidades, em particular a insuficiência cardíaca, tornam o tratamento médico ainda mais desafiador e difícil. Contudo, o início precoce preventivo da terapia de substituição renal com TFGe de 10 a 14 mL/min não é melhor do que o início mais tardio com TFGe de 5 a 7 mL/min ou quando os sintomas urêmicos o exigirem.[A1]

Tabela 131-1

Indicações para diálise na doença renal crônica

Encefalopatia ou neuropatia urêmicas
Pericardite ou pleurite
Sangramento atribuível à uremia
Sobrecarga de fluidos refratária aos diuréticos
Hipertensão refratária à medicação
Hipercalemia persistente, acidose metabólica, hipercalcemia, hipocalcemia ou hiperfosfatemia refratária ao tratamento médico
Desnutrição ou perda de peso
Náusea e vômito persistentes

De Tolkoff-Rubin N. Treatment of irreversible renal failure. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.

A hemodiálise depende da difusão através de uma membrana artificial semipermeável, enquanto a diálise peritoneal coloca o sangue em contato com a solução de diálise através de uma membrana biológica natural. A difusão de solutos de acordo com seus respectivos gradientes de concentração através de membranas semipermeáveis remove as escórias nitrogenadas e corrige os desequilíbrios do potássio, do cálcio, do magnésio, do fósforo e dos ácidos. Além disso, a água plasmática é filtrada através da membrana e, por convecção, arrasta os solutos através da membrana aproximadamente na mesma concentração verificada na água plasmática. As concentrações dos eletrólitos na solução de diálise não são necessariamente fisiológicas, sendo intencionalmente alteradas no que diz respeito às suas concentrações de potássio, cálcio, magnésio e bicarbonato, de modo a favorecer a correção do plasma em direção a um estado fisiológico mais normal. Por exemplo, uma solução de diálise típica pode apresentar uma concentração de potássio de 2 mEq/L e de bicarbonato de 35 mEq/L para produzir gradientes de concentração que favoreçam a correção da hipercalemia e da acidose metabólica urêmica. A convecção através da membrana de diálise é favorecida pelo gradiente de pressão hidrostática através da membrana (hemodiálise) ou pelo gradiente de pressão oncótica, usando concentrações de dextrose elevadas ou de um polímero de hidratos de carbono de grandes dimensões e fracamente absorvido na solução de diálise (diálise peritoneal) para a remoção e filtração do excesso de sal e de água a partir do organismo.[2]

Diálise

Hemodiálise

A hemodiálise convencional é efetuada geralmente em uma unidade de diálise onde os pacientes são tratados em regime ambulatorial, três vezes por semana, durante 3 ou 4 horas por sessão. As medidas usadas para determinar a adequação do tratamento são baseadas não *clearance* da ureia (como um marcador substituto da geração e *clearance* das escórias nitrogenadas de baixo peso molecular, <500 dáltons). A medida mais simples é a taxa de redução da ureia, que é a porcentagem de redução do nitrogênio ureico sérico em cada sessão de diálise, tendo como objetivo uma redução de 65% ou mais no nitrogênio ureico sérico em cada sessão de diálise num plano semanal de diálise com três sessões. Medidas mais precisas podem ajustar a diálise para um paciente em particular.[3] Um protocolo mais intensivo para aumentar o *clearance* da ureia em um plano semanal com três sessões de diálise não melhora a sobrevida dos pacientes,[A2] provavelmente porque aumenta a probabilidade de hipotensão durante a diálise.[4] A hemodiálise mais frequente, quer seja efetuada em um centro de hemodiálise, quer seja efetuada no domicílio, durante o período noturno, seis vezes por semana, melhora alguns resultados, como os marcadores de qualidade de vida específicos do rim, a pressão sanguínea, a regressão da hipertrofia ventricular esquerda e os níveis séricos de fósforo, mas não reduz a mortalidade.[A3] [A4]

Os pacientes em hemodiálise são expostos a um grande volume de solução de diálise (geralmente 36 a 48 L/hora durante a diálise) e devem ser protegidos contra pequenas impurezas, como resíduos minerais, bactérias e endotoxinas bacterianas da solução de diálise. Com este objetivo, as soluções de diálise são preparadas a partir de concentrados diluídos, com água preparada através de sistemas de osmose inversa ou tanques desionizantes para remover resíduos de cátions e ânions indesejados, e depois filtrada através de filtros com pequenos poros de tamanho de mícron, para a remoção de bactérias e de seus subprodutos. A exposição a baixos níveis de bactérias e de subprodutos bacterianos pode contribuir para a inflamação crônica observada em alguns pacientes em hemodiálise.

Nos pacientes críticos que estão hemodinamicamente instáveis, uma alternativa é a hemofiltração venovenosa contínua, que necessita de um acesso venoso central (cateter de duplo- lúmen) e um fluxo sanguíneo entre 150 e 200 mL/min. A água plasmática sob pressão passa através de um lado de uma membrana altamente permeável,permitindo assim que a água e os solutos de até 60 kD possam ser removidos. Contrariamente à hemodiálise, a ureia, a creatinina e os fosfatos são depurados em taxas semelhantes (*clearance* por convecção) durante a hemofiltração. O filtrado é descartado, e o líquido perdido é parcialmente substituído por uma solução contendo os componentes cristaloides mais importantes do plasma em níveis fisiológicos. Contudo, não existe evidência de ensaios randomizados de que a hemofiltração venovenosa contínua ofereça uma vantagem de sobrevida em comparação com a hemodiálise intermitente em pacientes com insuficiência renal aguda.

Novas modalidades de hemodiálise, usadas predominantemente fora dos Estados Unidos, procuraram tirar partido da vantagem da convecção para aumentar o *clearance* de moléculas de médias dimensões através da utilização de membranas de diálise de fluxo elevado e de taxas de ultrafiltração de mais de 20 L de líquido por sessão de diálise. Em um ensaio randomizado de grandes dimensões, essa abordagem, denominada hemofiltração em linha pós-diluição de alta eficácia, reduziu a mortalidade global em 30%.[A5]

As complicações mais frequentes durante a hemodiálise são os problemas do acesso vascular, hipotensão, cãibras musculares, náuseas, vômitos, cefaleias e dor torácica. A remoção excessiva de líquido é a causa mais frequente de hipotensão, mas a hipotensão persistente pode ser causada por sepse (Cap. 108), isquemia miocárdica (Cap. 72), tamponamento cardíaco (Cap. 77), arritmias (Caps. 62 a 65) e hemorragia ativa. Uma complicação rara é a embolia gasosa (Cap. 98), que se manifesta por agitação, tosse, dispneia e dor torácica. O paciente deve receber oxigênio a 100% e ser posicionado em decúbito lateral esquerdo, numa tentativa de sequestrar o ar ao nível do ventrículo direito.

Diálise Peritoneal

A diálise peritoneal, que é uma modalidade alternativa de terapia de substituição renal, é geralmente efetuada no domicílio, pelo paciente ou pela família do paciente. Um cateter de diálise peritoneal é implantado através de um túnel construído cirurgicamente na parede abdominal e inserido dentro da cavidade peritoneal. A ponta do cateter na pelve é usada para instilar e drenar a solução de diálise na cavidade peritoneal. A diálise peritoneal usa a membrana peritoneal, que consiste no peritônio visceral, nos tecidos intersticiais e nos capilares mesentéricos, como um filtro através do qual ocorre difusão de solutos e convecção da água plasmática. Modalidades diversas incluem a diálise peritoneal ambulatorial contínua, que é geralmente efetuada com volumes de 1,5 a 3 L de solução de diálise peritoneal instilados no abdome através de um cateter de Tenckhoff, quatro vezes por dia; a diálise peritoneal automatizada, efetuada com uma máquina de ciclagem com um ciclo noturno de 1,5 a 3 L de solução de diálise peritoneal para dentro e para fora do abdome, quatro a cinco vezes durante a noite; e uma diálise peritoneal cíclica contínua, uma forma híbrida de diálise peritoneal ambulatorial contínua e de diálise peritoneal automatizada, que usa um tratamento de ciclagem durante a noite combinada com uma ou duas trocas manuais durante o dia. A relação *Kt*/*V* da ureia é o volume total do *clearance* da ureia (*Kt*), normalizado para o espaço da ureia, *V*, que é aproximadamente igual à água corporal total.

O *clearance* de pequenos solutos é o preditor-chave de sobrevida nos pacientes submetidos a diálise peritoneal, e a função renal residual assume um papel fundamental. As diretrizes atuais recomendam uma *Kt*/*V* da ureia-alvo mínima de, pelo menos, 1,7 por semana.[A6] Devem envidar-se todos os esforços para manter a função renal residual o maior tempo possível, evitando nefrotoxinas como os anti-inflamatórios não esteroides, os agentes de contraste iodado e os aminoglicosídeos. À medida que a função renal residual diminui ao longo do tempo, a prescrição de diálise peritoneal deverá ser ajustada em conformidade.

Questões médicas

A terapia de substituição renal não diz respeito apenas ao *clearance* adequado dos metabólitos nitrogenados, à restauração do equilíbrio acidobásico e eletrolítico e ao controle do equilíbrio hidrossalino, mas também às questões relacionadas com a preservação adequada dos locais de acesso para a diálise, nutrição e tratamento da anemia, das doenças ósseas e do risco cardiovascular.

Questões Relacionadas com o Acesso

O acesso de diálise ideal para a hemodiálise é a fístula arteriovenosa, confeccionada a partir de uma artéria e de uma veia nativa, como por exemplo a anastomose cirúrgica da artéria radial com a veia cefálica ou da artéria braquial com a veia braquiocefálica ou basílica. Se as veias do paciente não forem apropriadas, pode-se interpor um enxerto sintético entre a artéria radial, braquial ou axilar e a veias braquiocefálica, basílica ou axilar como alternativa. Mais frequentemente, esses enxertos são feitos de um polímero sintético, o politetrafluoroetileno expandido. Com menos frequência, um acesso temporário urgente pode ser obtido com um cateter venoso de diálise de duplo-lúmen que é inserido na veia jugular interna (preferível) ou na veia subclávia (direita preferível à esquerda). O acesso para diálise necessita de monitoramento periódico por Doppler para detectar estenoses que se desenvolvem como resultado de hiperplasia da íntima, secundária a um fluxo altamente turbulento e que pode levar a um fluxo sanguíneo reduzido ou mesmo inadequado e, até mesmo, à recirculação dentro do acesso. Esas estenoses podem ser tratadas com uma angioplastia transluminal percutânea, embora a colocação de *stents* seja por vezes necessária para manter a patência luminal adequada.

Nutrição

Uma nutrição adequada é importante para otimizar o resultado da terapia de substituição renal, e as taxas de hospitalização são reduzidas quando os pacientes ingerem pelo menos 1 g/kg/dia de proteínas. Outro marcador importante do estado nutricional é o nível sérico de albumina, que é geralmente um bom preditor de resultados na terapia de substituição renal.

Anemia

A anemia na DRET se deve à produção reduzida de eritropoietina pelos rins doentes, a uma meia-vida encurtada dos eritrócitos e à perda potencial de eritrócitos no circuito extracorporal de diálise e no trato gastrointestinal (relacionada com hipocoagulação intermitente usada nos procedimentos de hemodiálise). Os agentes estimuladores da eritropoietina devem ter como objetivo evitar transfusões[5] através da manutenção de níveis de hemoglobina acima de 9 g/dL, mas não mais do que 11 g/dL,[A7-A9] uma vez que níveis elevados estão associados a mais complicações cardiovasculares. Os pacientes que apresentam eficiência relativa ou absoluta de ferro, traduzida por uma saturação da transferrina inferior a 20% ou um nível sérico de ferritina inferior a 200, são frequentemente resistentes de modo relativo aos agentes estimuladores de eritropoietina e podem se beneficiar da administração concomitante de 1 g (durante oito a 10 sessões de diálise) de ferro intravenoso (sucrose de ferro, gluconato de ferro ou ferumoxitol).[A10]

Doença Óssea Metabólica

A doença óssea metabólica e os desequilíbrios do fósforo são comuns na DRET. As manifestações clínicas da osteodistrofia renal (Cap. 130) podem variar desde doença óssea adinâmica, osteomalacia (Cap. 244), até hiperparatireoidismo secundário (Cap. 245) e osteíte fibrosa cística. Os objetivos do tratamento são obter um nível sérico de fósforo dentro ou próximo do intervalo fisiológico normal, geralmente cerca de 2,5 a 5,5 g/dL; um cálcio corrigido (0,8 × [4 – albumina sérica] + cálcio sérico) – produto fósforo-cálcio inferior a 55; e um nível de paratormônio intacto dentro de um intervalo menor do que duas a nove vezes o limite superior do normal.[6] O tratamento inclui a restrição do fosfato dietético para 750 a 1.000 mg/dia de fósforo elementar; uso de quelantes do fósforo (carbonato ou acetato de cálcio, carbonato de sevelamer, carbonato de lântano ou, potencialmente, outros agentes catiônicos, íons magnésio ou férricos) com refeições que promovam a ligação do fosfato nos intestinos e reduzam sua absorção (Tabela 119-4); o uso de formas ativas da vitamina D (p. ex., calcitriol [0,25 a 5,0 μg], paricalcitol [1 a 15 μg] ou doxercalciferol [1 a 7 μg] intravenoso a cada sessão de hemodiálise ou 50% desta dose diariamente por via oral) para estimular as células da paratireoide de modo a suprimir a secreção de paratormônio; e cinacalcet (30 a 180 mg diariamente) para reduzir significativamente o hiperparatireoidismo secundário em cerca de 70%,[A11] mesmo que não forneça um benefício em relação à sobrevida comparativamente ao uso isolado da vitamina D ativada.[A12]

Doença Cardiovascular

A doença cardiovascular é a principal causa de morbidade e mortalidade nos pacientes em diálise. O principal objetivo do controle da pressão arterial na terapia de substituição renal é obter o menor peso pós-diálise tolerado para facilitar o controle da pressão arterial e aumentar a sensibilidade do organismo à medicação anti-hipertensiva. A abordagem geral da medicação anti-hipertensiva é semelhante àquela utilizada para os outros pacientes, com exceção de que os diuréticos não são úteis (Tabelas 67-7 e 67-11).

A doença renal crônica dependente de diálise é um indicador para a mesma utilização de ácido acetilsalicílico e de bloqueio β-adrenérgico que se utiliza nos sobreviventes de infarto do miocárdio (Caps. 72 e 73). O tratamento com estatinas (Cap. 206) é frequente mente recomendada, mas as estatinas não apresentam um benefício comprovado na redução de eventos cardiovasculares importantes ou na mortalidade global nos pacientes em diálise apesar das reduções clinicamente relevantes nos níveis de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade.[A13] A adição de espironolactona (25 mg diariamente) pode reduzir o risco de eventos cardiovasculares ou cerebrovasculares em cerca de 50%.[A14] O controle do diabetes (Cap. 229) é importante, mas a mortalidade nos pacientes em hemodiálise não aumenta até que os valores de hemoglobina A_{1c} atinjam 8,5% ou mais.[7]

Amiloidose

A amiloidose associada a diálise (Cap. 188), que é normalmente observada em pacientes submetidos a diálise durante mais de 10 a 12 anos, é causada pela deposição de metabólitos do catabolismo da β_2-microglobulina sob a forma de fibrilas de amiloide. A síndrome clínica inclui a síndrome do túnel cárpico (Cap. 420), artropatia e neuropatia autonômica (Cap. 418).

Infecção

A infecção é a segunda principal causa de morbidade e mortalidade nos pacientes em diálise. Na hemodiálise, os locais de acesso vascular são as principais fontes de bactérias e respondem por cerca de 75% de todos os casos de bacteriemia. Em um paciente com possível bacteriemia associada a cateter, devem ser colhidas hemoculturas a partir do cateter e de uma veia periférica. A maioria das infecções vasculares é causada por estafilococos (Cap. 288) e deve ser tratada empiricamente com 1 g de vancomicina, administrada a cada 3 dias durante pelo menos 2 semanas enquanto se monitoram os níveis séricos, a não ser que haja isolamento de outro agente. Nos pacientes que se apresentam com sepse (Cap. 108) com instabilidade hemodinâmica, o cateter deve ser removido imediatamente e pode ser reinserido apenas quando as hemoculturas forem negativas durante pelo menos 48 horas e o paciente apresentar defervescência. Entretanto, a diálise pode ser feita através de um acesso temporário, como um cateter temporário não tunelizado. Recomenda-se um curso prolongado de antibioterapia (4 a 8 semanas) para as bacteriemias ou fungemias que persistem após a remoção do cateter ou em pacientes com evidência de endocardite (Cap. 76), artrite séptica (Cap. 272), osteomielite (Cap. 272), abscesso epidural (Cap. 413) ou outras infecções metastáticas.

Na diálise peritoneal, a infecção é a razão mais frequente pela qual o cateter precisa ser removido, e o tratamento, descontinuada. A existência de eritema, dor, induração ou drenagem purulenta ou hemática deve levantar a suspeita de infecção. Peritonite deve ser considerada em pacientes com dor abdominal e com dialisado turvo; o exame físico geralmente evidencia dor abdominal, muitas vezes à descompressão. A contagem de leucócitos no líquido peritoneal é, com frequência, superior a 100/μL com um predomínio de neutrófilos, embora os linfócitos possam predominar nas infecções fúngicas ou por micobactérias. As infecções polimicrobianas devem suscitar a possibilidade de um divertículo perfurado (Cap. 142), ruptura do apêndice (Cap. 142), isquemia intestinal (Cap. 143), hérnia encarcerada (Cap. 142), pancreatite (Cap. 144) ou problemas ginecológicos (Caps. 199, 235 e 236) e, ainda, a realização imediata de uma tomografia computadorizada abdominal. O *Staphylococcus epidermidis* (Cap. 288) é a causa mais comum de peritonite, mas as espécies de *Pseudomonas* (Cap. 306) respondem por 5% a 8% dos casos. O tratamento empírico inicial recomendado é intraperitoneal, a não ser que haja evidência de bacteriemia ou disseminação hematogênica da infecção. As opções incluem vancomicina (p. ex., 1 g a cada 5 a 7 dias, de acordo com os níveis séricos, durante pelo menos 2 semanas) ou uma cefalosporina (p. ex., cefazolina, 15 mg/kg numa das trocas do dia) juntamente com a administração de uma cefalosporina de terceira geração com atividade antipseudomonas por via intravenosa ou intraperitoneal (p. ex., ceftazidima, 1 a 1,5 g numa das trocas do dia) ou gentamicina (0,6 mg/kg numa das trocas do dia ou 80 mg intravenosos) durante pelo menos 2 semanas.

O *Staphylococcus aureus* (Cap. 288) é o organismo mais comum nas infecções do local de saída e do túnel. As opções de tratamento incluem a utilização empírica de penicilinas penicilinase-resistentes orais (p. ex., dicloxacilina, 250 a 500 mg duas vezes por dia durante 14 dias), fluoroquinolonas (p. ex., ciprofloxacina, 250 a 500 mg duas vezes por dia durante 14 dias), trimetoprim-sulfametoxazol (p. ex., 40/800 mg durante 14 dias) e cefalosporinas (p. ex., cefalexina, 500 mg duas vezes por dia durante 14 dias). A vancomicina deve ser evitada como tratamento de primeira linha, exceto nas infecções por *S. aureus* meticilinorresistentes. A pomada de mupirocina nasal aplicada no local de saída duas vezes por dia durante 5 dias, a cada 4 semanas, reduz significativamente a incidência de infecções do local de saída por *S. aureus*.

Transplante renal

O sucesso do transplante renal aumentou drasticamente ao longo das últimas décadas devido às melhorias da técnica cirúrgica, do tratamento médico e à existência de medicamentos imunossupressores mais eficazes e seguros. Embora os receptores de transplantes não apresentem uma esperança de vida normal (Fig. 131-1), as taxas de sobrevida em 5 anos atualmente são cerca de duas vezes maiores do que as dos pacientes que permanecem em diálise ou na lista de espera para transplante (Fig. 131-2).Vários dos axiomas de longa data têm sido desmentidos, mais notavelmente a necessidade de tratamento com esteroides em longo prazo, a impossibilidade de transplante face a um *crossmatch* positivo, a impossibilidade de transplante em pares doador-receptor ABO-incompatíveis e a incapacidade de indução de tolerância em longo prazo. Apesar desse progresso notável, o número de pacientes na lista de espera excede largamente o número de rins disponíveis, e as taxas de sobrevida em longo prazo para os rins e para os pacientes continuam desanimadoras.

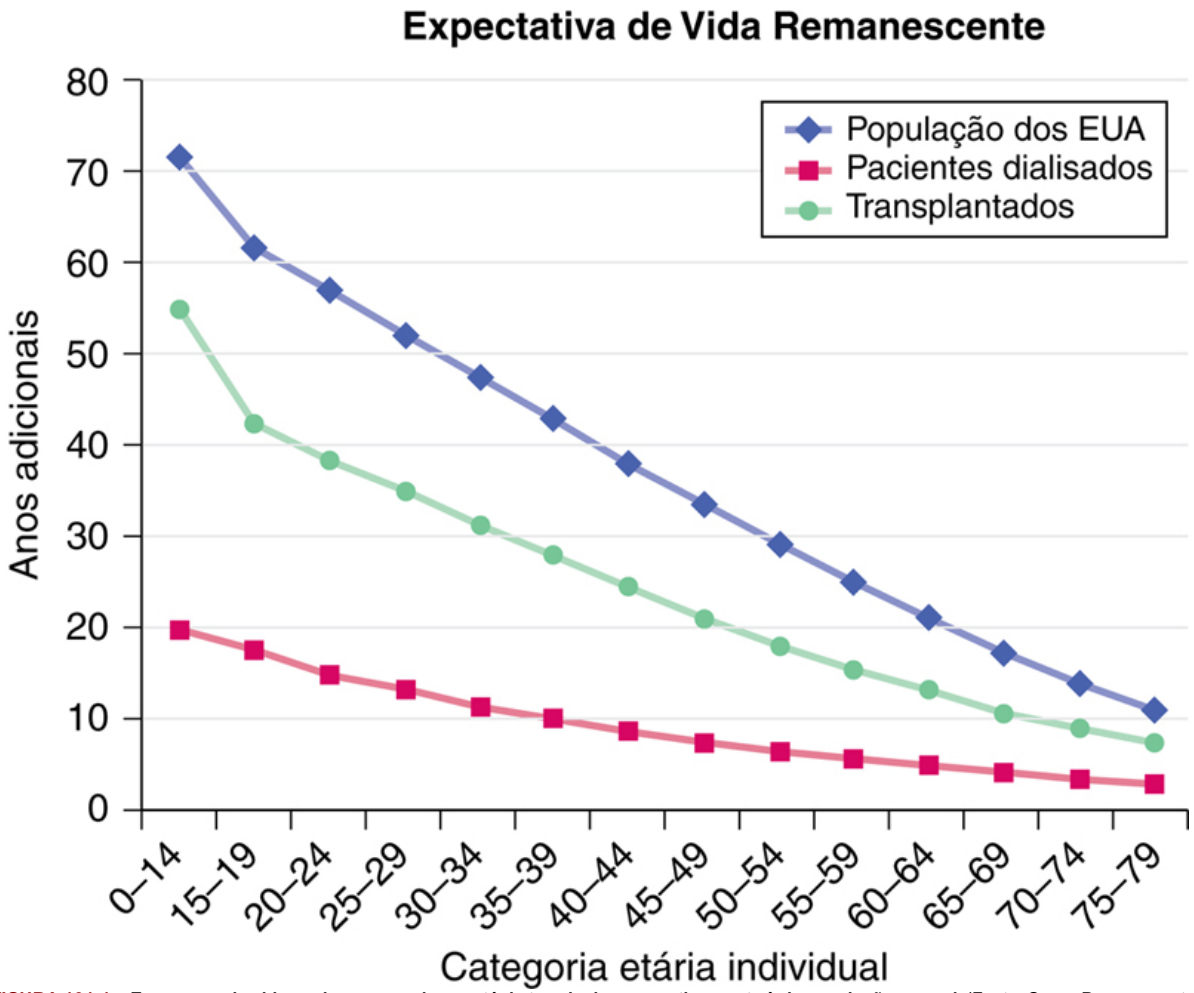

FIGURA 131-1 **Esperança de vida na doença renal em estágio terminal comparativamente à da população normal.** (Fonte: Organ Procurement and Transplantation Network. *Concepts for Kidney Allocation*. http://optn.transplant.hrsa.gov/SharedContentDocuments/KidneyConceptDocument.PDF. Acessado em 2 de fevereiro de 2015.)

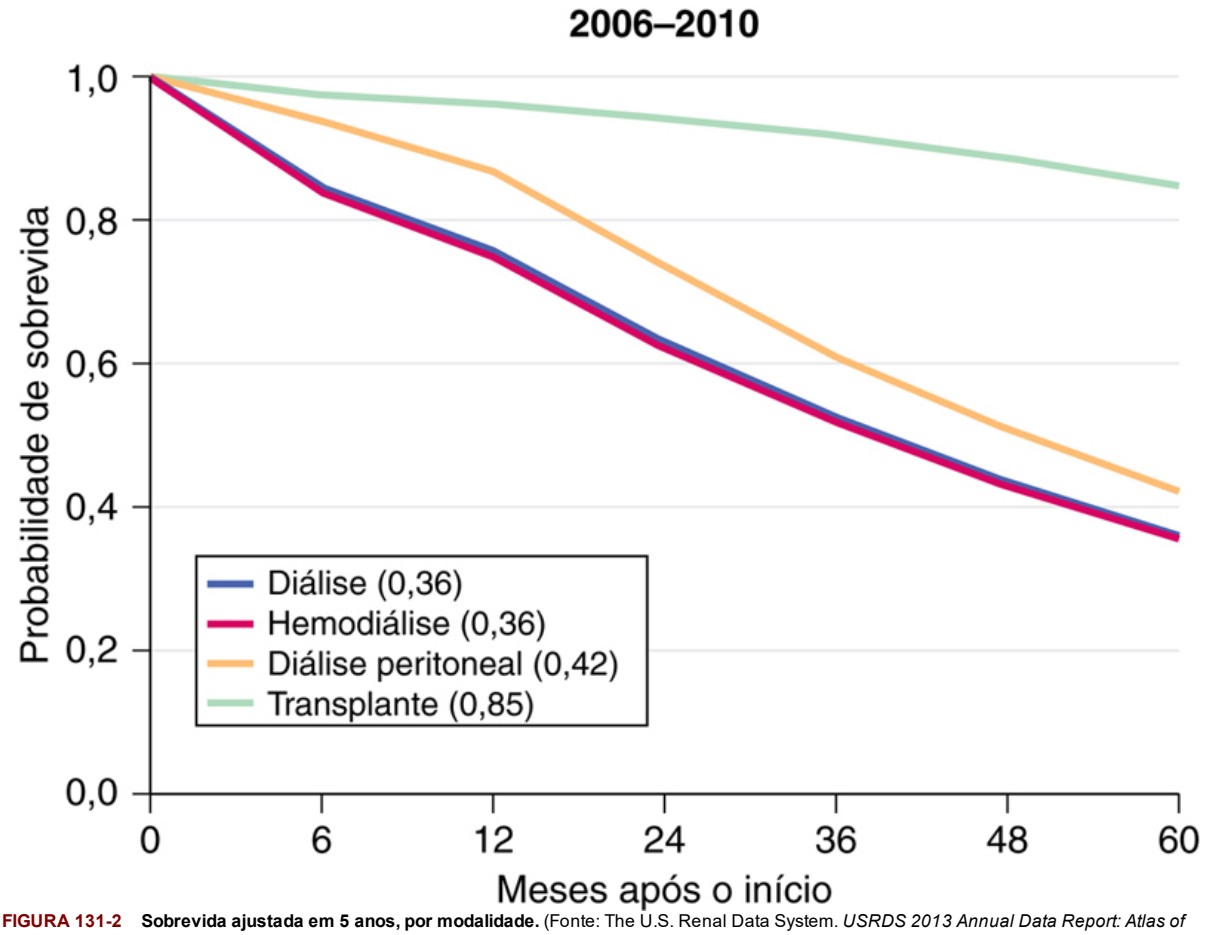

FIGURA 131-2 Sobrevida ajustada em 5 anos, por modalidade. (Fonte: The U.S. Renal Data System. *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2013.)

Epidemiologia e demografia

Anualmente, nos Estados Unidos, são efetuados entre 17.000 e 18.000 transplantes renais totais, incluindo os transplantes combinados pâncreas-rim, fígado-rim e coração-rim. A doença mais comum que leva ao transplante renal é a nefrosclerose diabética (Cap. 124), seguida da nefrosclerose hipertensiva (Cap. 125) e outras formas de glomerulonefrite (Cap. 121). Os receptores de transplante renal variam no que diz respeito à idade, indo desde crianças até indivíduos com mais de 80 anos, sendo que a maioria se encontra entre os 35 e 64 anos. Cerca de 65% dos rins transplantados nos Estados Unidos são de doadores mortos (E-Fig. 131-1), com os outros 35% sendo provenientes de doadores vivos, que incluem os familiares vivos geneticamente relacionados e os doadores não relacionados geneticamente, com mais frequência cônjuges ou amigos. Infelizmente, o número de doadores de rins, quer vivos quer mortos, tem permanecido relativamente constante, enquanto o número de pacientes que esperam por um transplante vem aumentando. O número de pacientes na lista de espera ativa é atualmente três vezes superior à oferta de rins (E-Fig. 131-2), e como tal, o tempo de espera médio para um paciente na lista de esperaé, atualmente, de 4,3 anos. Cerca de 10% dos candidatos que ingressam na lista morrem dentro de 3 anos após entrar na lista sem ter recebido um transplante.[1]

Taxas de Sucesso do Transplante Renal

Nos transplantes de rim de doadores mortos, a taxa de sucesso global ao fim de 1 ano é de aproximadamente 91%, e a taxa de sucesso em 10 anos é de pouco menos de 50%. Nos transplantes de rim de doadores vivos, a taxa de sucesso global ao fim de 1 ano é de 96%, e a taxa de sucesso em 10 anos é de mais de 60% (E-Fig. 131-3).

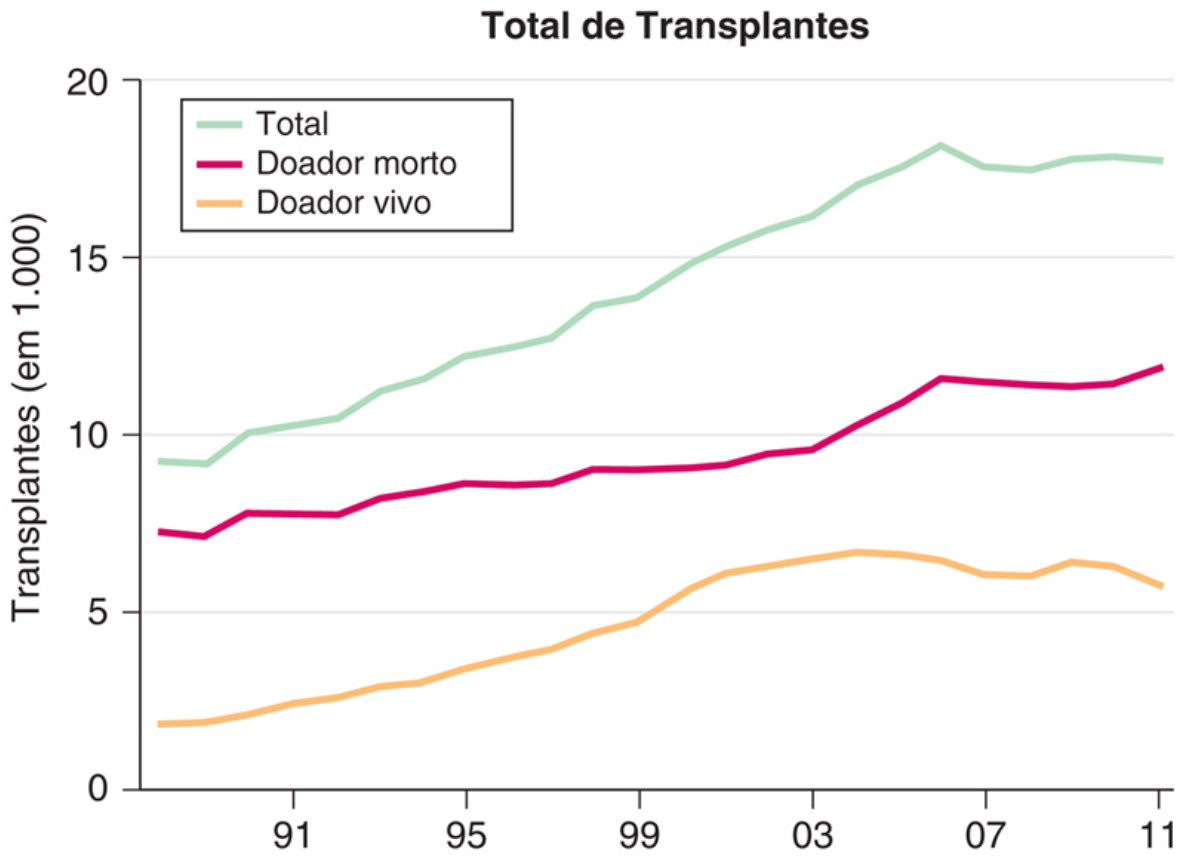

E-FIGURA 131-1 **Volume de transplantes renais nos Estados Unidos.** (De .S. Renal Data System. *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2013.)

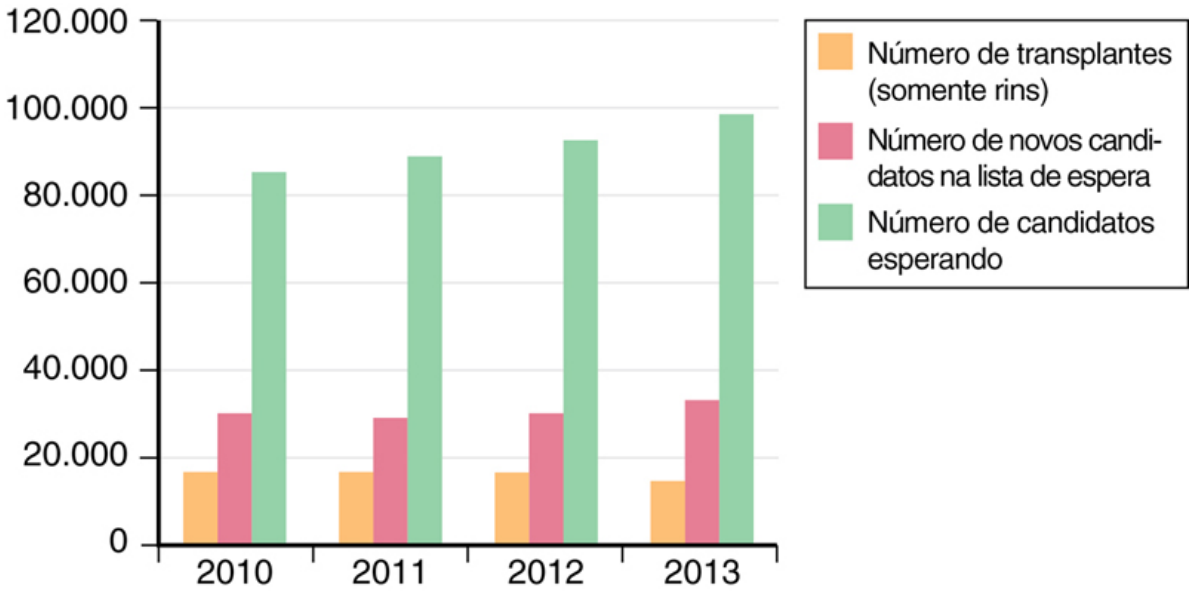

E-FIGURA 131-2 **Suprimento de rins *versus* demanda.** (Fonte: Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients, 2012 Annual Data Report. Based on data from Matas A J, Smith JM, Skeans MA, et al. O PTN/SRTR 2012 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant*. 2014;14(Suppl 1):11-44.)

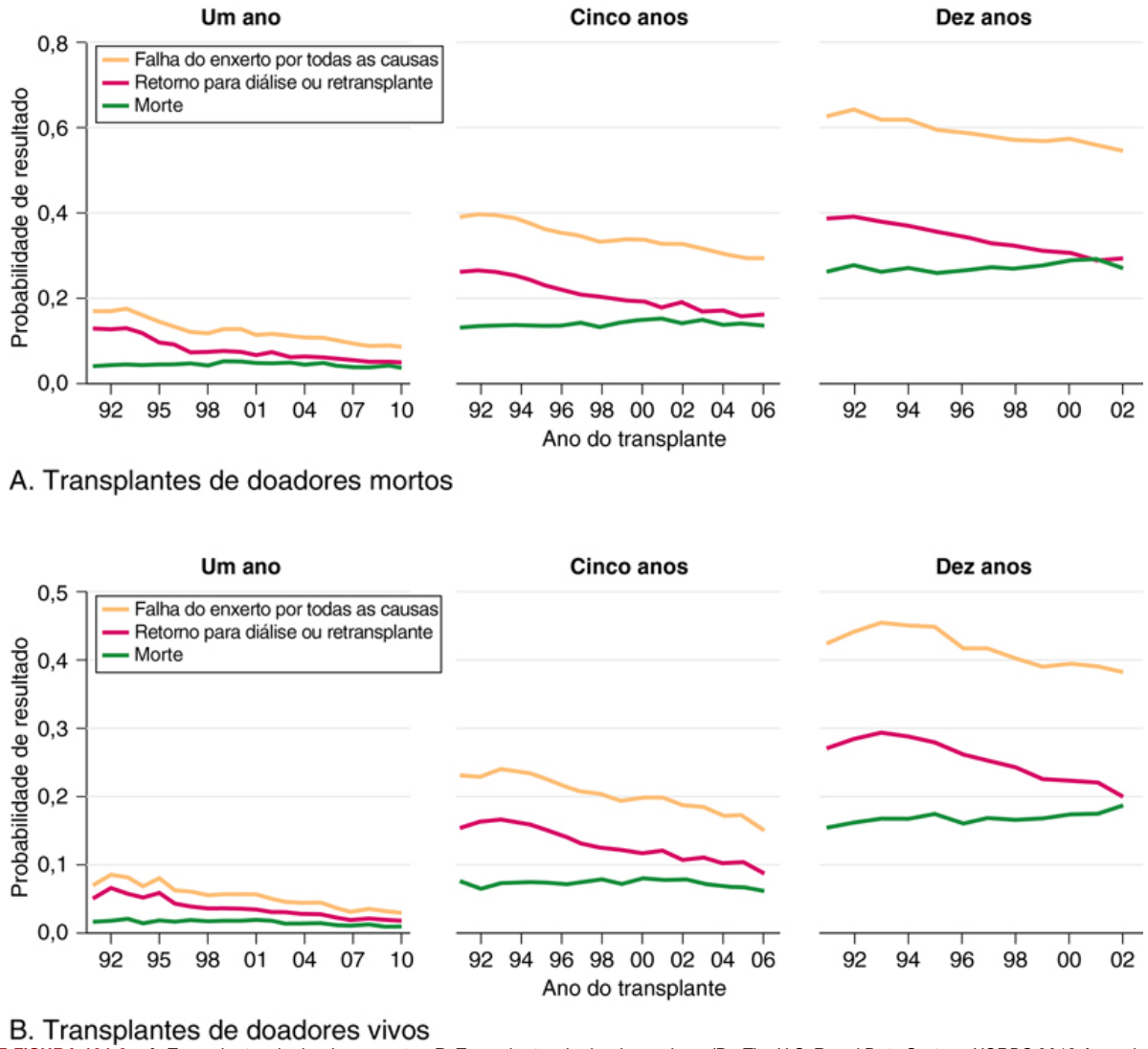

E-FIGURA 131-3 **A,** Transplantes de doadores mortos. **B,** Transplantes de doadores vivos. (De The U.S. Renal Data System. *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, M D: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2013.)

Doação do Rim

Os potenciais *doadores de rim vivos* são submetidos a uma avaliação exaustiva para garantir que a função renal ajustada à idade seja normal, que o risco cirúrgico do doador submetido a nefrectomia seja aceitavelmente baixo e que não existam condições médicas que possam aumentar o risco de doença renal futura no doador. Além disso, todos os doadores são rastreados para infecções transmissíveis ou neoplasias malignas. Os doadores potenciais devem ser capazes de perceber os riscos e os benefícios de doar um rim em vida, não podem ser coagidos a doar e não podem condicionar a doação à recepção de dinheiro ou de outros bens. A legislação federal proíbe a compra e venda de órgãos. Dados recentes sugerem que os doadores de rim em vida apresentam um risco relativo ligeiramente elevado[8] de desenvolver DRET, comparativamente aos não doadores saudáveis, ao fim de 10 anos após a doação, embora o risco permaneça inferior a 1%.

Os potenciais receptores que tenham um doador disponível e médica e psicossocialmente compatível, mas que apresentem anticorpos contra o HLA do doador ou que apresentem incompatibilidade do grupo sanguíneo com o doador, podem ser transplantados com sucesso através do uso de protocolos que envolvem a utilização de imunoglobulinas intravenosas e plasmaférese de modo a reduzir o nível de anticorpos contra o HLA do doador ou isoaglutininas. Apesar do elevado sucesso em curto prazo, a incidência elevada de rejeição mediada por anticorpos tem tornado as taxas de sucesso em longo prazo algo desanimadoras, aproximando-se de 60% a 70% ao fim de 5 anos. Uma alternativa cada vez mais usada é a doação emparelhada de rins, na qual dois pares de doador-receptor vivos são encontrados e cada doador é imunologicamente incompatível com o seu suposto receptor, mas compatível com o receptor da outra parelha. Essas doações emparelhadas representam atualmente quase 10% de todos os transplantes renais de doador vivo nos Estados Unidos. Em algumas situações, cadeias ainda mais complicadas podem envolver três ou mais pares de doador-receptor.

A maioria dos *doadores mortos* apresenta morte cerebral resultante de traumatismo craniano (Cap. 399), catástrofes cerebrovasculares (Cap. 408) ou anoxia (Cap. 63), mas mantém uma circulação normal. O *Uniform Anatomical Gift Act* de 1968 e as revisões subsequentes equiparam morte cerebral a morte (Cap. 2) e permitem a doação de órgãos após a declaração de morte cerebral, desde que exista o consentimento da família do falecido. Os eventos circunstanciais à morte cerebral e o processo de obtenção de órgãos podem originar lesão renal aguda no momento da colheita, e frequentemente efetuam-se biópsias renais antes do implante para avaliar a qualidade do rim e a potencial longevidade.

A escassez de doadores de órgãos disponíveis continua minando o campo dos transplantes clínicos. Tentativas para aumentar o número de doadores de órgãos têm incluído o uso de rins de qualidade inferior, anteriormente designados doadores mortos com "critérios expandidos". As categorias anteriores dos *Standard Criteria Donor* e *Expanded Criteria Donor* foram substituídas pelo sistema de graduação contínua dos doadores mortos — o *Kidney Donor Profile Index* (KDPI). Várias características dos doadores são usadas para calcular o KDPI, incluindo a idade, o peso, a creatinina sérica, antecedentes de hipertensão, antecedentes de diabetes e a causa de morte. Valores de KDPI menores — rins de qualidade superior — estão associados a um menor risco estimado inerente de insuficiência renal (função antecipada após transplante superior), enquanto o transplante de rins com valores de KDPI elevados está associado a um menor tempo de sobrevida estimada para o aloenxerto. Esse prognóstico permite tomar decisões mais bem informadas, quer por parte do paciente, quer por parte do médico. O desenvolvimento de algoritmos que facilitam o uso otimizado de rins subótimos — aqueles com KDPI mais elevados — continuará a ser um desafio. Têm sido desenvolvidos protocolos que permitem a colheita de órgãos a partir de doadores mortos após o término da função cardíaca (Doação após Morte Cardíaca ou doadores DMC). Estes rins funcionam tão bem quanto aqueles que são obtidos a partir da tradicional doação após morte cerebral.

Quem é Candidato a Transplante Renal?

Todos os pacientes com doença renal crônica avançada devem ser informados com relação à opção de transplante. Os candidatos devem ser submetidos a uma avaliação médica e psicossocial global para determinar sua elegibilidade. Dado que a doença cardiovascular é comum em pacientes com DRET, a avaliação cardiovascular é

frequentemente efetuada em pacientes com mais de 50 anos e em pacientes com antecedentes de diabetes (Tabela 431-5).[9] Até 30% dos pacientes nunca completam sua avaliação ou são classificados como candidatos não elegíveis para transplante.

Alocação

O sistema nacional para alocação de órgãos de doadores mortos nos EUA está dividido em 58 áreas de doadores, cada uma com uma organização de colheita de órgãos responsável pela obtenção e pela alocação dos órgãos de doadores mortos. A distribuição desses órgãos é primeiramente local (dentro da área de doação), depois regional e finalmente nacional se não houver receptores locais compatíveis. O sistema de alocação atual (em vigor desde dezembro de 2014) prioriza consideravelmente os candidatos na lista de espera com base no tempo de espera — aquele que tiver um tempo de espera superior —, que é determinado pela data mais antiga de início de diálise ou pela data de colocação na lista de espera. O paciente cuja TFGe atinge um valor <20 mL/min é o primeiro em linha para o próximo rim compatível disponível dentro do mesmo grupo sanguíneo. Além disso, cada paciente na lista receberá um índice de Estimativa da Sobrevida Pós-transplante (ESPT) com base em quatro fatores: tempo que o candidato está em diálise, diagnóstico de diabetes, transplante de órgão sólido prévio e idade. Os pacientes com os melhores índices de ESPT têm prioridade para receber os órgãos de doadores com função antecipada mais longa (menor KDPI), começando, assim, a prática do cruzamento de longevidade na alocação do rim. Outra consideração especial é dada às crianças que foram introduzidas na lista de espera antes dos 18 anos, a pacientes com níveis elevados de anticorpos anti-HLA (para os quais é difícil encontrar um doador compatível) e aos pares de doador-receptor com graus elevados de afinidade para o HLA.[10]

Imunossupressão

Apesar da existência de vários relatos de sobrevida de aloenxertos em longo prazo sem o recurso a medicamentos em um pequeno número de pacientes muito bem selecionados, submetidos a esquemas de condicionamento complicados, a imunossupressão em longo prazo continua sendo obrigatória em quase todos os pacientes que almejam alcançar uma sobrevida em longo prazo para o aloenxerto renal. Os principais controladores da resposta imune contra um órgão alotransplantado e o principal obstáculo para a aceitação do órgão são os antígenos HLA (Cap. 49). Os irmãos que apresentam HLA idênticos usufruem das melhores taxas de sobrevida em longo prazo, e graus crescentes de discordância dos antígenos HLA continuam estando associados a piores resultados em longo prazo (Cap. 49).

O tratamento imunossupressor pode ser dividido em três fases: indução, manutenção e antirrejeição (Tabela 131-2). A indução da imunossupressão consiste em anticorpos antilinfócitos administrados na primeira semana após o transplante. A manutenção da imunossupressão consiste em medicamentos que são dados diariamente enquanto o aloenxerto estiver funcionante. O tratamento antirrejeição é dado para tratar os episódios de rejeição aguda quando estes ocorrem.

Tabela 131-2

Fármacos imunossupressores usados no transplante renal

CLASSE	FÁRMACOS	UTILIDADE	MECANISMO DE AÇÃO	PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS
Esteroides	Prednisona, metilprednisolona	Indução, manutenção, antirrejeição	Múltiplos locais; inibição da produção de múltiplas citocinas	Má cicatrização das feridas, ganho ponderal, diabetes, acne, hipertensão, aspecto cushingoide
Inibidores da calcineurina	Tacrolimo e ciclosporina	Manutenção	Inibe a calcineurina, previne a produção de interleucina-2	Nefrotoxicidade, hipertensão, diabetes melito
Inibidores da síntese das purinas	Azatioprina	Manutenção	Metabolizado em 6-mercaptopurina	Anemia, leucopenia, trombocitopenia
	Ácido micofenólico	Manutenção	Inibe a síntese das purinas através da inibição da inosina monofosfato desidrogenase, específica da via das purinas *de novo*, da qual dependem os linfócitos	Anemia, leucopenia, trombocitopenia; teratogênico
Inibidores do mTOR	Sirolimo, everolimo	Manutenção	Inibe o mTOR (*mammalian target of rapamycin*), bloqueia a resposta dos linfócitos aos fatores de crescimento	Má cicatrização das feridas, proteinúria, hiperlipidemia
Bloqueio da coestimulação	Betalacept	Manutenção	Proteína de fusão recombinante humana que combina a porção extracelular do antígeno-4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4) com o fragmento Fc da IgG humana; este liga-se ao receptor do CTLA-4, prevenindo a ligação do CTLA-4 ao linfócito T, prevenindo a coestimulação	Doença linfoproliferativa pós-transplante do sistema nervoso central
Anticorpos depletores das células T	Timoglobulina	Indução, antirrejeição	Soro antilinfócito policlonal extraído de coelhos	Reação durante a infusão, leucopenia, trombocitopenia
	Alemtuzumabe	Indução	Anti-CD52	
Anticorpos monoclonais anti-IL2R	Basiliximabe	Indução	Bloqueia o receptor da interleucina-2	Raramente, reação durante a infusão

Em cerca de dois terços dos pacientes, o tratamento de manutenção-padrão para a prevenção em longo prazo da rejeição do aloenxerto renal consiste em um esquema triplo: tacrolimo, micofenolato e prednisona. Em um terço dos pacientes, os esteroides são retirados ao fim da primeira semana após o transplante, mas os pacientes mantêm-se com um esquema duplo com micofenolato e tacrolimo. Os resultados parecem ser semelhantes com ambos os esquemas.[A15]

O tratamento de indução consiste na administração de anticorpos antilinfócitos policlonais ou monoclonais durante a primeira semana após o transplante. Aproximadamente 80% dos receptores de transplante renal encontram-se em centros que administram tratamento de indução, a maioria com soro antilinfócito policlonal extraído de coelhos (em geral, uma dose total de 600 mg/kg) e de outros, quer com basiliximabe (20 mg, ao dia 0 e ao dia 4) ou o alentuzumabe (30 mg numa dose única). Os objetivos do tratamento de indução incluem a redução do número de episódios de rejeição aguda nas primeiras semanas ou meses após o transplante, uma redução em longo prazo do número global de episódios de rejeição aguda e uma consequente melhoria das taxas de sucesso em longo prazo.

Rejeição e Seu Tratamento

Apesar da disponibilidade de medicamentos imunossupressores mais eficazes e seguros, a rejeição continua sendo uma ameaça sempre presente, e uma proporção significativa de falências do aloenxerto é causada em última análise por uma lesão mediada imunologicamente. De modo clássico, existem três tipos de rejeição: a hiperaguda, a aguda e a crônica.

A *rejeição hiperaguda* ocorre quando o rim é transplantado para um receptor que está pré-sensibilizado ao doador, isto é, que apresenta anticorpos circulantes pré-formados que reagem contra os antígenos que são expressos pelo rim do doador. Os anticorpos contra o doador que causam uma rejeição hiperaguda podem apresentar como alvos os antígenos HLA, os antígenos do grupo sanguíneo (ABO) ou os antígenos das células endoteliais. O resultado é uma lesão endotelial imediata com

trombose irreversível do transplante. Devido ao rastreio prévio de todos os pares doador-receptor para a presença de tais anticorpos antidoador, a rejeição hiperaguda ocorre em menos de 1% de todos os transplantes renais.

A *rejeição aguda* é caracterizada clinicamente por um aumento do nível sérico de creatinina ao longo de um período de dias a semanas, mais frequentemente na ausência de quaisquer sintomas. Ao exame histopatológico, a rejeição aguda é com mais frequência "celular" e é caracterizada pela infiltração de linfócitos T nos túbulos, no interstício e, por vezes, nas estruturas vasculares em rejeições mais graves. A rejeição aguda ocorre atualmente em apenas 10% a 15% dos pacientes transplantados durante o primeiro ano pós-transplante e em apenas outros 10% no ano seguinte. A maioria das rejeições agudas ocorre nos primeiros 3 a 6 meses após o transplante e é clinicamente leve, tratável e reversível. Outras causas de disfunção do aloenxerto (p. ex., fatores hemodinâmicos como hipotensão e depleção de volume, obstrução do trato urinário, nefrotoxicidade induzida por fármacos e nefropatia induzida pelo poliomavírus BK) devem ser excluídas. A biópsia percutânea do aloenxerto é necessária para estabelecer o diagnóstico com certeza, para determinar o tipo e a gravidade da rejeição e, assim, orientar as decisões terapêuticas. A rejeição celular aguda deve ser tratada de imediato, quer com tratamento com corticosteroides intravenosos para as formas mais leves, quer com soro antilinfócito policlonal nos episódios resistentes aos esteroides ou de rejeição aguda mais grave. Esses tratamentos são geralmente eficazes.

Cerca de 10% a 20% dos pacientes apresentam uma lesão de rejeição aguda mediada por anticorpos, em geral objetivada pela deposição de C4d, que é um metabólito do componente C4 do complemento, nos capilares peritubulares, acompanhada de células inflamatórias nos capilares tubulares. Essa rejeição mediada por anticorpos pode ocorrer[11] de modo isolado ou em combinação com uma rejeição celular. A rejeição precoce mediada por anticorpos é muito mais comum em pacientes com antecedentes de uma exposição prévia a aloantígenos através de transfusões, gravidez ou transplante prévio. O desenvolvimento de reagentes sensíveis para a detecção de anticorpos antidoador circulantes facilitou, em grande parte, o diagnóstico da rejeição mediada por anticorpos. O tratamento da rejeição mediada por anticorpos é mais problemático e geralmente envolve a plasmaférese para remover os anticorpos antidoador e a administração de vários esquemas de imunoglobulinas intravenosas. Embora esse tratamento seja muitas vezes eficaz na reversão da rejeição aguda mediada por anticorpos, a eliminação bem-sucedida de anticorpos antidoador e a prevenção da ressíntese de aloanticorpos são muito mais difíceis, e a rejeição crônica mediada por anticorpos frequentemente ocorre após um episódio de rejeição aguda mediada por anticorpos. Fármacos anticélulas B e antiplasmócitos têm sido também experimentados, mas nenhum destes está atualmente aprovado pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) para este uso. Altas doses de corticosteroides e de soro antilinfócito policlonal são também frequentemente administradas.

Embora a *rejeição crônica* possa ocorrer na ausência de episódios documentados de rejeição aguda e após muitos anos de uma função do aloenxerto adequada, a rejeição aguda precoce é um fator de risco maior para a rejeição crônica posterior e a falência do aloenxerto. A rejeição crônica é caracterizada pelo declínio lento da função do aloenxerto, geralmente ao longo de um período de meses a anos, e com frequência acompanhada de proteinúria. O desenvolvimento de anticorpos específicos contra o doador parece ser um importante fator de risco para a falência subsequente do aloenxerto, sendo que os anticorpos antidoador são detectáveis numa elevada porcentagem de casos de disfunção crônica do aloenxerto. A biópsia normalmente mostra evidência de lesão induzida pelas células T, lesão induzida por anticorpos com depósitos de C4d ou uma combinação dos dois. Contudo, em muitos pacientes com deterioração crônica da função do aloenxerto, os únicos achados são a fibrose intersticial e a atrofia tubular sem evidências precisas com relação à causa. Infelizmente, não existe tratamento que tenha provado ser eficaz para a rejeição crônica.

Outras Complicações do Transplante Renal

A imunossupressão nos receptores de transplante renal está associada a uma série de efeitos adversos, sendo os mais importantes a infecção, a neoplasia maligna e a nefrotoxicidade.

Infecção

As infecções que ocorrem nas primeiras semanas após o transplante são geralmente nosocomiais (Cap. 282), com origem no doador, presentes no receptor no momento do transplante ou resultando de complicações do procedimento cirúrgico, como as infecções da ferida, associadas ao cateter, ou infecções do trato urinário (Cap. 284) (Fig. 131-3).[12] Segue-se um período de 5 a 6 meses durante o qual a infecção oportunista ou a reativação de uma infecção latente, como a infecção por citomegalovírus (CMV) (Cap. 370) ou a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV, do inglês, *Epstein-Barr virus*) (Cap. 370), têm mais probabilidade de acontecer. Posteriormente, quando as doses dos medicamentos imunossupressores são reduzidas, as infecções adquiridas na comunidade são as mais comuns. Esses limites temporais são parcialmente dependentes da profilaxia da infecção, que é dada a todos os receptores de transplantes renais a fim de minimizar as complicações infecciosas durante os períodos de maior risco, incluindo antibióticos no perioperatório para prevenir a infecção da ferida e as infecções do trato urinário (Cap. 284), o trimetoprim-sulfametoxazol para prevenir a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (Cap. 341), a nistatina ou o clotrimazol oral para prevenir a candidíase oral (Cap. 338), e o valganciclovir oral (Tabela 360-4) para prevenir a doença por CMV (Cap. 376). As infecções do trato urinário (Cap. 284) são as infecções bacterianas mais frequentes que levam à hospitalização em receptores de transplante renal, sendo a *E. coli* o organismo mais comum.

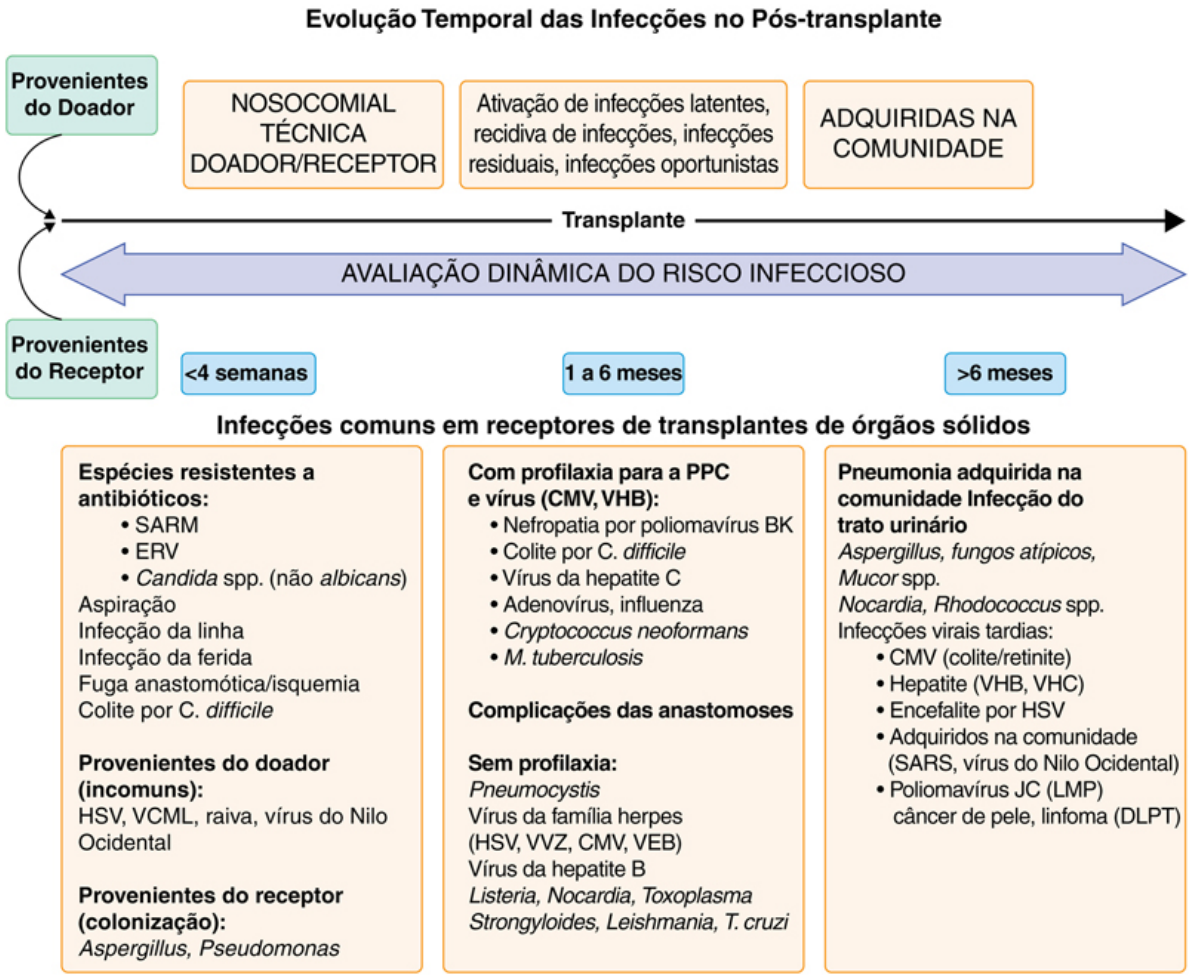

FIGURA 131-3 Evolução temporal das infecções no pós-transplante.
CMV = citomegalovírus; DLPT = doença linfoproliferativa pós-transplante; EBV = vírus Epstein-Barr; ERV = enterococos resistentes à vancomicina; HSV = vírus herpes simples; LMP = leucoencefalopatia multifocal progressiva; PPC = pneumonia por *Pneumocystis*; SARM = *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; SARS = síndrome respiratória aguda grave; VCML = vírus da coriomeningite linfocítica; VHB = vírus da hepatite B; VHC = vírus da hepatite C; VVZ = vírus varicela-zóster. (De Fishman JA. Introduction: infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(Suppl 4):S3-6.)

Até cerca de 30% dos pacientes desenvolvem infecção ativa com o poliomavírus BK,[13] que apresenta tropismo pelo epitélio urinário. Em 5% a 10% dos pacientes, essa infecção origina tubulite e nefrite intersticial, que podem originar lesão significativa do aloenxerto. A nefrite pelo poliomavírus BK é muitas vezes difícil de diferenciar da rejeição aguda sem o uso de um corante especial, o SV40, que identifica o antígeno T de grandes dimensões do vírus BK. Aproximadamente 80% a 90% da população em geral apresenta evidência sorológica de contato com o poliomavírus BK, de modo que a infecção nos receptores de transplante pode-se dever a reativação, superinfecção ou infecção primária. De modo interessante, a nefropatia por BK é muito rara em receptores igualmente imunossuprimidos por outros transplantes. O indicador não invasivo mais importante de uma possível nefropatia viral por BK é a viremia do BK, que pode ser documentada em cerca de 10% a 20% dos receptores de transplante renal. No presente, estima-se que 5% a 10% de membros desse grupo de receptores desenvolvam nefrite induzida pelo vírus BK e disfunção do aloenxerto, que leva à falência do aloenxerto em cerca de metade dos pacientes com nefrite. O monitoramento da viremia ou virúria do BK é fortemente recomendado. A viremia por BK e a nefropatia viral induzida pelo BK são tratadas inicialmente com a redução da imunossupressão, no entanto, ainda não foi descoberto nenhum tratamento antiviral eficaz.

A infecção por CMV (Cap. 370) continua sendo a principal causa de morbidade nos receptores de transplante renal. À semelhança do poliomavírus BK, o CMV está largamente distribuído pela população geral, com taxas de soropositividade que variam dos 40% aos 90%, dependendo da população, de maneira que as infecções podem resultar de reativação, superinfecção ou infecção primária. A doença por CMV pode limitar-se a febre e mal-estar, mas frequentemente causa morbidade significativa e mesmo mortalidade após infectar o trato gastrointestinal, os pulmões ou o fígado. A maioria dos centros de transplante usa valganciclovir oral (Tabela 360-4) para profilaxia do CMV durante 7 meses ou mais após o transplante para todos os pacientes com risco de doença por CMV, especialmente os receptores soronegativos que recebem transplantes de doadores soropositivos. Outra alternativa é o controle pós-transplante frequente, com tratamento reservado apenas para pacientes que desenvolvem viremia. Independentemente da estratégia inicial, cerca de 10% dos pacientes apresentam uma ativação viral posterior e necessitam de tratamento adicional. O tratamento antiviral (Caps. 360 e 370) é, em geral, altamente eficaz.

A infecção pelo EBV (Cap. 370) pode também representar uma infecção primária, uma reativação ou uma superinfecção. O EBV pode causar uma síndrome semelhante à mononucleose, mas o maior perigo nos pacientes transplantados renais é uma forma de linfoma denominada doença linfoproliferativa pós-transplante (Caps. 370 e 185).

Neoplasia Maligna

Os pacientes transplantados renais desenvolvem algumas neoplasias malignas em taxas superiores às da população em geral. Estas incluem a doença linfoproliferativa pós-transplante relacionada com o EBV, o sarcoma de Kaposi (Cap. 392) causado pelo herpesvírus humano 8 (Cap. 374), e os carcinomas do colo do útero (Cap. 199) e anais (Cap. 145) causados pelo papilomavírus humano (Cap. 373). A doença linfoproliferativa pós-transplante atinge mais comumente o aloenxerto renal, mas pode atingir qualquer órgão, incluindo o trato gastrointestinal, o pulmão e o sistema nervoso central.[14] O tratamento geralmente envolve a redução da imunossupressão em conjunto com quimioterapia (Cap. 185). As taxas de sobrevida do paciente em longo prazo aproximam-se dos 75%.

Os riscos relativos de muitos carcinomas sólidos comuns estão aumentados em cerca de duas vezes, mas com exceção dos cânceres da pele não melanomas, o risco absoluto permanece baixo.[15] Para os cânceres da pele não melanomas (Cap. 203), o risco ao longo da vida pode atingir os 70%. O rastreio da pele anual e o uso de cremes cutâneos que bloqueiam os raios ultravioleta são fortemente recomendados.[16] Além disso, os receptores de transplantes devem seguir as mesmas diretrizes-padrão usadas para a população em geral no rastreio do câncer de mama (Cap. 198), do cólon (Cap. 193), da próstata (Cap. 201) e do pulmão (Cap. 191). Não se sabe se a imunossupressão deve ser reduzida em pacientes que desenvolvem neoplasias malignas, à exceção da doença linfoproliferativa pós-transplante.

Nefrotoxicidade Induzida pelos Inibidores da Calcineurina

Os inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimo) — alegadamente os medicamentos antirrejeição mais eficazes usados no transplante renal — ironicamente causam uma deterioração crônica, em geral ligeira e estável, da TFG em virtualmente todos os pacientes que os tomam. Sobreposta, pode ocorrer nefrotoxicidade

reversível aguda pela ciclosporina ou pelo tacrolimo em pacientes que apresentam elevações súbitas dos níveis destes fármacos no sangue. Esses episódios agudos geralmente se resolvem quando a dose de ciclosporina ou de tacrolimo é reduzida. Mais problemática é a nefrotoxicidade crônica, irreversível, induzida pelo inibidor da calcineurina, que pode causar falência do aloenxerto. Esse diagnóstico é, muitas vezes, difícil de fazer porque existem poucos, ou quase nenhum, achados histológicos absolutamente específicos na biópsia. Como resultado, o monitoramento atento dos níveis do inibidor da calcineurina no sangue é essencial para evitar níveis supraterapêuticos (que podem levar a nefrotoxicidade e infecção) ou níveis subterapêuticos (que podem levar a rejeição).

Aparecimento do Diabetes

Ao fim de 36 meses após o transplante, entre 30% e 40% dos pacientes desenvolvem intolerância à glicose e diabetes franco, o que pode ser causado pelos corticosteroides, tacrolimo e, em menor grau, pela ciclosporina. O tratamento é igual ao do diabetes na população geral (Cap. 229), sabendo-se que as doses de insulina e de agentes orais podem precisar ser ajustadas para a função renal. Os pacientes que desenvolvem diabetes apresentam piores resultados, incluindo maiores taxas de eventos cardiovasculares, falência do enxerto e morte.[17]

Tratamento do Paciente após Transplante Renal

Nos primeiros meses após o transplante, os pacientes são vistos, em geral, uma vez por semana. O intervalo é depois gradualmente alargado para uma vez por mês durante o primeiro ano e a cada 2 a 6 meses daí em diante, dependendo do paciente. Os testes de rotina incluem a avaliação da pressão arterial, a determinação da função renal, os níveis séricos dos inibidores da calcineurina, os níveis de lipídios, de glicose, os testes para o poliomavírus BK e a proteinúria. A análise por reação em cadeia da polimerase para o CMV ou EBV estão indicadas em pacientes selecionados. O controle da doença óssea metabólica está também recomendado, através da determinação dos níveis de paratormônio e de vitamina D, bem como através da densitometria óssea. As vacinas antigripal e antipneumocócica são fortemente recomendadas para os receptores de transplantes renais, mas as vacinas vivas estão contraindicadas (Cap. 18).

Prognóstico

Cerca de 6% dos transplantes de longa data sofrem falência a cada ano. A falência do aloenxerto com retorno à diálise ou com necessidade de retransplante responde por cerca de 50% das falências de enxerto de longa data. A perda progressiva da função renal no aloenxerto renal de longa data resulta mais comumente de rejeição crônica, mas pode também dever-se a causas não imunológicas, como a nefrotoxicidade induzida pelos inibidores da calcineurina, hipertensão, diabetes ou doença glomerular recorrente (Tabela 131-3). Uma avaliação padronizada (Tabela 131-4) pode ajudar a estabelecer a causa.

Tabela 131-3

Causas comuns de disfunção do aloenxerto

Depleção de volume: Náusea, vômitos, diarreia, ingestão hídrica reduzida, hemorragia
Induzida por fármacos: Diuréticos, anti-hipertensivos, anti-inflamatórios não esteroides, inibidores da calcineurina, inibidores da enzima conversora de angiotensina
Obstrução do trato urinário: Obstrução do trato de saída da bexiga, obstrução ureteral
Estenose da artéria renal do transplante
Infecção: Bacteriemia, infecção do trato urinário
Rejeição: Mediada por células, mediada por anticorpos

Tabela 131-4

Avaliação da disfunção do aloenxerto renal

Histórico: Ingestão hídrica e perda de fluidos, alterações da medicação, febre
Exame físico: Pressão arterial, frequência do pulso, temperatura, peso, edema, dor ou edema do aloenxerto
Testes laboratoriais: Nível sérico de creatinina, detecção do vírus BK por testes de reação em cadeia da polimerase na urina ou no sangue, níveis dos inibidores da calcineurina, dosagem dos anticorpos antidoador, análise das proteínas na urina, uro e hemoculturas
Ecografia com Doppler para avaliar a possibilidade de obstrução do trato urinário ou de estenose da artéria renal do transplante
Biópsia renal

A importância dos fatores imunológicos (ou dependentes dos aloantígenos) é demonstrada pelo fato de que os transplantes de doador vivo entre irmãos com HLA idênticos apresentam uma sobrevidaa do enxerto em 10 anos de 70% a 80%, comparativamente com os 50% a 60% para os doadores de rins progenitores ou outros menos afins e, globalmente, 40% a 50% para os receptores de rins de doadores mortos. Os doadores de rim mortos com zero ou um *mismatch* do HLA-A, B ou DR apresentam uma taxa de sucesso superior (próxima dos 65% em 10 anos) comparativamente aos doadores de rins mortos com dois ou mais *mismatches* de antígenos, que apresentam taxas de sobrevida absolutas 15% a 30% mais baixas.

Os fatores não relacionados com a imunidade antialoenxerto estão também associados a menores taxas de sucesso em longo prazo. Essas características incluem hipertensão, um rim de um doador mais velho (>50 anos), hiperlipidemia, diabetes melito, nefrotoxicidade por um inibidor da calcineurina, doença glomerular recorrente e uma pior resposta à lesão hemodinâmica, que pode ser causada por elevação do fluxo e pressão glomerulares. A toxicidade crônica por inibidores da calcineurina origina DRET em pelo menos 5% a 10% dos receptores de transplante não renais e é provável que tenha ao menos um impacto comparável em longo prazo nos pacientes transplantados renais. Virtualmente, todas as doenças glomerulares primárias (Cap. 121), incluindo a glomerulosclerose segmentar focal, a nefropatia membranosa, a glomerulonefrite membranoproliferativa e a nefropatia de IgA, podem recorrer após o transplante. A glomerulonefrite recorrente é uma causa comum de proteinúria e de síndrome nefrótica após transplante, e a glomerulonefrite recorrente pode ser responsável por até 10% de todas as falências de enxerto.[18] A biópsia renal é necessária para estabelecer o diagnóstico em um enxerto renal de longa data com deterioração da função ou proteinúria e para distinguir as causas imunomediadas das causas não imunomediadas. Para que as taxas de sobrevida dos aloenxertos aumentem de modo significativo, é essencial que se descubram biomarcadores de lesão ativa ou potencial do aloenxerto.[19]

Nos outros 50% de falências, o paciente morre com um aloenxerto funcionante. A causa mais comum de morte nesses pacientes é a cardiovascular, devido à elevada prevalência de diabetes, hipertensão e hiperlipidemia, bem como ao peso da doença cardiovascular preexistente nos candidatos a transplante. Embora não existam diretrizes específicas para a prevenção, monitoramento ou tratamento da doença cardiovascular após o transplante renal, as diretrizes-padrão para a redução dos fatores de risco são geralmente aplicáveis, incluindo o uso de estatinas (Cap. 206)[20,A16] e de medicamentos anti-hipertensivos de modo a atingir alvos de pressão arterial (Cap. 67).[21] As outras principais causas de morte em longo prazo nos receptores de transplante renal são a infecção, a sepse e a doença maligna.

Referência de Grau A

A1. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med*. 2010;363:609–619.

A2. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 2002;347:2010–2019.

A3. Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, et al. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med*. 2010;363:2287–2300.

A4. Rocco MV, Lockridge Jr RS, Beck GJ, et al. The effects of frequent nocturnal home hemodialysis: the Frequent Hemodialysis Network Nocturnal Trial. *Kidney Int*. 2011;80:1080–1091.

A5. Maduell F, Moreso F, Pons M, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:487–497.

A6. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1307–1320.

A7. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 2006;355:2071–2084.

A8. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006;355:2085–2098.

A9. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2019–2032.

A10. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:975–984.

A11. Parfrey PS, Chertow GM, Block GA, et al. The clinical course of treated hyperparathyroidism among patients receiving hemodialysis and the effect of cinacalcet: the EVOLVE trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4834–4844.

A12. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012;367:2482–2494.

A13. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9: CD004289.

A14. Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, et al. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:528–536.

A15. Woodle ES, First MR, Pirsch J, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg*. 2008;248:564–577.

A16. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1: CD005019.

Referências Gerais

1. United States Renal Data System (USRDS) 2014 Annual Data Report. http://www.usrds.org/adr.aspx. Accessed November 20, 2014.
2. Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2010;363:1833–1845.
3. Daugirdas JT, Leypoldt JK, Akonur A, et al. Improved equation for estimating single-pool Kt/V at higher dialysis frequencies. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:2156–2160.
4. McCausland FR, Brunelli SM, Waikar SS. Dialysis dose and intradialytic hypotension: results from the HEMO study. *Am J Nephrol*. 2013;38:388–396.
5. Gaweda AE, Aronoff GR, Jacobs AA, et al. Individualized anemia management reduces hemoglobin variability in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:159–166.
6. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). www.kdigo.org. Accessed November 20, 2014.
7. Hill CJ, Maxwell AP, Cardwell CR, et al. Glycated hemoglobin and risk of death in diabetic patients treated with hemodialysis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:84–94.
8. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA*. 2014;311:579–586.
9. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. *Circulation*. 2012;126:617–663.
10. Organ Procurement and Transplantation Network. Kidney Allocation System. http://optn.transplant.hrsa.gov/learn/professional-education/kidney-allocation-system/. Accessed November 20, 2014.
11. Mengel M, Sis B, Haas M, et al. Banff 2011 Meeting report: new concepts in antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2012;12:563–570.
12. The American Society of Transplantation Infectious Diseases Guidelines 3rd Edition. *Am J Transplant*. 2013;13(special issue):1–371.
13. Masutani K. Current problems in screening, diagnosis and treatment of polyomavirus BK nephropathy. *Nephrology (Carlton)*. 2014;19(suppl 3):11–16.
14. Green M, Michaels MG. Epstein-Barr virus infection and posttransplant lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant*. 2013;13(suppl 3):41–54.
15. Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y, et al. Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients: an analysis of the U.S. National Transplant Database. *Transplantation*. 2012;94:990–998.
16. Harwood CA, Mesher D, McGregor JM, et al. A surveillance model for skin cancer in organ transplant recipients: a 22-year prospective study in an ethnically diverse population. *Am J Transplant*. 2013;13:119–129.
17. Sarno G, Muscogiuri G, De Rosa P. New-onset diabetes after kidney transplantation: prevalence, risk factors, and management. *Transplantation*. 2012;93:1189–1195.
18. Ponticelli C, Glassock RJ. Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:2363–2372.
19. Suthanthiran M, Schwartz JE, Ding R, et al. Urinary-cell mRNA profile and acute cellular rejection in kidney allografts. *N Engl J Med*. 2013;369:20–31.
20. Wanner C, Tonelli M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014;85:1303–1309.
21. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507–520.

No Brasil

O Brasil, a despeito de ser um país em desenvolvimento, oferece atendimento médico universal à sua população. Incluem-se no rol de atendimentos médicos a terapia de suporte renal e os respectivos medicamentos de alto custo, tais como a eritropoietina, os análogos sintéticos da vitamina D, quelantes de fósforo e medicamentos imunossupressores. O transplante de órgãos, incluindo-se os rins e rim-pâncreas, também é livremente oferecido aos pacientes renais. Segundo os dados do censo realizado em 2007 pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (www.sbn.org.br), havia 73.605 pacientes em programa de diálise no Brasil. No censo de 2015, estimou-se em cerca de 110.000 pacientes em programa dialítico. A maioria (90%) encontrava-se em tratamento hemodialítico e o restante em diálise peritoneal ambulatorial. Mais da metade desses pacientes concentrava-se na região Sudeste do país, onde se localiza grande parte dos 720 centros dialíticos brasileiros. A prevalência de pacientes em diálise passou de 260 pacientes por milhão de habitantes em 1999 para 380 em 2007 e, finalmente, 544 por milhão de habitantes em 2015. A incidência estimada de pacientes novos manteve-se em 181 por milhão de habitantes. A mortalidade anual dos pacientes em diálise foi de 14,3 % em 2007, aumentando para 18,5% em 2015, taxa anual semelhante aos de países desenvolvidos. A maioria desses pacientes em diálise (>90%) foi mantida pelo Sistema Único de Saúde brasileiro, envolvendo gastos anuais superiores a R$ 1,5 bilhão somente com diálise e transplante renal.

O Brasil tem-se tornado nos últimos anos um dos grandes centros transplantadores do mundo, especialmente de rins, de acordo com os dados da Associação Brasileira de Transplante de Orgãos (www.abto.org.br). Em 1997, foram realizados 1.750 transplantes renais, sendo 960 de doador vivo e 790 de doador falecido. Houve um crescimento expressivo ao longo dos anos, alcançando a marca de 3.397 rins transplantados, 50% deles de doadores vivos, em 2007. No ano de 2014 estivemos apenas atrás dos EUA, com a realização de 5.635 transplantes renais. Os transplantes ocorreram principalmente no Sul e Sudeste do país, especialmente na cidade de São Paulo. A despeito desses números expressivos, a fila por um transplante de órgão é grande, causando uma espera de anos por um órgão de doador falecido.

Bibliografia

Associação Brasileira de Transplantes de Orgãos, http://www.abto.org.br.

Sociedade Brasileira de Nefrologia, http://www.sbn.org.br.

SEÇÃO XII

Doenças gastrointestinais

Capítulo 132: Abordagem ao paciente com doença gastrointestinal

Capítulo 133: Procedimentos diagnósticos por imagem em gastroenterologia

Capítulo 134: Endoscopia gastrointestinal

Capítulo 135: Hemorragia gastrointestinal

Capítulo 136: Distúrbios da motilidade gastrointestinal

Capítulo 137: Distúrbios gastrointestinais funcionais: síndrome do intestino irritável, dispepsia e dor torácica de origem esofágica presumida e pirose

Capítulo 138: Doenças do esôfago

Capítulo 139: Doença ácido-péptica

Capítulo 140: Abordagem ao paciente com diarreia e má absorção

Capítulo 141: Doença inflamatória intestinal

Capítulo 142: Doenças inflamatórias e anatômicas do intestino, peritônio, mesentério e omento

Capítulo 143: Doenças vasculares do trato gastrointestinal

Capítulo 144: Pancreatite

Capítulo 145: Doenças do reto e ânus

Abordagem ao paciente com doença gastrointestinal

Kenneth R. Mcquaid

O trato gastrointestinal (GI) luminal (esôfago, estômago, duodeno, intestino delgado e grosso e ânus) e o pâncreas são responsáveis pela digestão, absorção de nutrientes e líquidos e pelo armazenamento temporário e excreção de resíduos não digeridos. O trato GI possui um revestimento epitelial com uma enorme área de superfície que oferece absorção de nutrientes e atua como barreira para os microrganismos. Além disso, o trato GI tem um sistema imunológico inato grande e adaptativo que faz interface com os antígenos luminais dos alimentos, proteínas do hospedeiro, bactérias patogênicas e comensais e parasitas, e deve decidir quais antígenos tolerar e quais necessitam de ativação imunológica.[1] O trato GI também contém um sistema endócrino entérico extenso que regula a ingestão de alimentos, controle de peso e homeostase da glicose, bem como as secreções do estômago, intestino e pâncreas. E, finalmente, possui um sistema nervoso entérico integrado aos sistemas nervosos autônomo e central para controlar o esvaziamento gástrico, motilidade intestinal e defecação.[2]

Várias doenças dentro e fora do trato GI podem alterar o funcionamento normal por meio de danos estruturais (erosão, ulceração, perfuração, estenose ou obstrução), sangramento, inflamação, absorção anormal ou secreção de nutrientes e eletrólitos, ou ainda motilidade anormal. Apesar de sua complexidade anatômica e fisiológica, o sistema GI tem um repertório limitado de sintomas e sinais para expressar condições que podem tanto ser clinicamente sérias quanto insignificantes: dor abdominal, azia, regurgitação, disfagia, odinofagia, dispepsia, náusea e vômito, gases e inchaço, perda de peso, diarreia, constipação, sangramento do trato gastrointestinal visível ou oculto e incontinência.

Abordagem geral aos pacientes com sinais e sintomas gastrointestinais

O histórico apropriado e a avaliação física geralmente afunilam o diagnóstico diferencial de queixas GI. O diagnóstico específico quase sempre pode ser determinado posteriormente pelo uso criterioso de estudos laboratoriais, endoscópicos e de imagens (Tabela 132-1).

Tabela 132-1

Abordagem dos sinais e sintomas gastrointestinais comuns

	DOR ABDOMINAL	SANGRAMENTO GI	DIARREIA	ESTEATORREIA	CONSTIPAÇÃO	NÁUSEA E VÔMITO	DISFAGI
Histórico clínico (verifique o seguinte)	Duração: aguda *versus* crônica Início: repentino *versus* 1-2 h *versus* gradual Caráter: visceral (vago ou opaco, constante ou cólica, difusa) ou parietal (grave, bem localizada, piora com movimentação) Localização: superior, intermediária, inferior; radiação Sintomas associados: vômito, hematêmese, diarreia, hematoquezia, melena, constipação, obstipação, icterícia Episódios anteriores Outras doenças	Aguda *versus* crônica (duração); intermitente *versus* contínua; quantidade; hematêmese, melena ou hematoquezia; dor associada e localização; sintomas de anemia (p. ex., dispneia, dor torácica, vertigem); uso de medicamento (principalmente ácido acetilsalicílico, AINEs, anticoagulantes); episódios anteriores; fatores de risco de doença hepática crônica (álcool, hepatite)	Aguda (<2 semanas) *versus* crônica (duração); febre, perda de peso ou dor abdominal; característica das fezes: quantidade por 24h, líquida ou com sangue, volume grande *versus* pequeno, alteração do volume com a alimentação, gordurosa; histórico alimentar (principalmente lactose); histórico de SII, doença pancreática, cirurgia intestinal, DM; alteração recente nos medicamentos ou uso de antibióticos; surto comunitário ou sintomas semelhantes nos membros da família; exposição a alimentos contaminados; hospedeiro idoso imunossuprimido; risco de doença sexualmente transmitida ou HIV	Duração; perda de peso, quantidade de fezes, consistência (gordurosa), presença de sangue; dor abdominal; flatulência, histórico de consumo de álcool excessivo, doença hepática crônica, pancreatite, dismotilidade intestinal, cirurgia, DM; histórico de contusões fáceis, cegueira noturna, dor nos ossos, osteoporose, dermatite herpetiforme	Aguda *versus* crônica (duração); idade, quantidade de defecações por semana; dificuldade em defecar (esforço, evacuação incompleta, manipulação digital); inchaço ou desconforto; sangue nas fezes, perda de peso; fibra alimentar e ingestão de líquido; doença crônica (DM, neuromuscular, endócrina); cirurgias abdominais; medicamentos, dificuldade de mobilidade	Náusea com ou sem êmese; aguda *versus* crônica (duração); intermitente *versus* constante; presença ou ausência de dor abdominal grave, doença comórbida, principalmente úlcera péptica, endócrina (DM), cardíaca, psiquiátrica; medicamentos; histórico de consumo de álcool excessivo	Disfagia orofar sólido aguda interm sinton ausen histór: alime atópic mãos Rayna
Achados físicos (avalie o seguinte)	Febre, FC, PA Aparência: calma, inquieta, sem movimento Inspecionar: pele, distensão, hérnias Ruídos intestinais: presentes, ausentes, roncos Percussão e palpação: organomegalia, massa (abscesso), sensibilidade focal, proteção Sinais peritoneais: dor aguda com tosse, agitação, percussão, palpação leve	FC, PA, achados ortostáticos; dor abdominal presente ou ausente; sinais de doença hepática crônica e hipertensão portal (que podem indicar varizes); icterícia, angiomas aracneiformes, hepatoesplenomegalia; ascite; examine o aspirado nasogástrico para presença de sangue ("borra de café" *versus* vermelho-vivo); examine as fezes para presença de sangue (oculto) e cor (melena, marrom, vermelho-vivo)	FC, PA, achados ortostáticos; febre; debilitação; presença de sensibilidade ou massa abdominal; doença perianal; sintomas extraintestinais de SII (p. ex., úlceras orais, artrite, eritema nodoso)	Debilitação, presença ou ausência de massa ou sensibilidade abdominal; erupções (deficiência de vitamina) ou contusões excessivas (deficiência de vitamina K); icterícia ou sinais de doença hepática crônica	Avalie a mobilidade e as condições médicas crônicas; distensão abdominal; fezes palpáveis dentro do quadrante inferior esquerdo no intestino; exame retal — fezes impactadas, fissura anal, prolapso retal, assoalho pélvico descendente com esforço, retocele	Dor aguda com abdominal severa: avalie obstrução GI, pancreatite, isquemia mesentérica, cólica biliar, apendicite ou outras condições que causam peritonite Dor aguda sem dor abdominal: avalie gestação, medicamentos, intoxicação alimentar, gastroenterite infecciosa, hepatite, doença SNC, íleo pós-operatório Crônica: avalie por medicamentos, obstrução da saída gástrica crônica (devido à úlcera ou malignidade), deficiência de motilidade GI (gastroparesia), outras condições médicas crônicas, distúrbios intracranianos, doença psiquiátrica (bulimia)	Geralmer orofar verific massa verific escler

	DOR ABDOMINAL	SANGRAMENTO GI	DIARREIA	ESTEATORREIA	CONSTIPAÇÃO	NÁUSEA E VÔMITO	DISFAGI
Testes laboratoriais	CBC, ureia, Cr, glicose, amilase, lipase, testes hepáticos (ALT, AST, bilirrubina, fosfatase alcalina), albumina, RNI, U/A, urina, β-HCG	CBC, ureia, Cr, testes hepáticos, RNI, tipo e cruzamento	CBC, ureia, Cr, glicose, eletrólitos, testes hepáticos, albumina, proteína-C reativa Casos selecionados: considere a cromogranina sérica A, VIP, calcitonina, gastrina, glucagon, 5-HIAA urinário; fezes para cultura, ovos, parasitas; considere o peso fecal, gordura, eletrólitos, laxantes	CBC, glicose, testes hepáticos, albumina, eletrólitos, anticorpos de doença celíaca (anti-tTG ou antiendomisial); avaliação de absorção de vitaminas (A, D) e minerais e RNI (K é lipossolúvel), folato, ferro, cálcio, fosfato, B_{12}; fezes para elastase fecal e gordura qualitativa; fezes para gordura fecal quantitativa; teste de hálito de hidrogênio para sobrecrescimento bacteriano	CBC, Chem-7, cálcio, magnésio, fosfato, TFTs; pacientes selecionados com constipação grave podem passar por estudos do trânsito colônico ou manometria anal com expulsão por balão	β-HCG, CBC, eletrólitos séricos, ureia, Cr, glicose, HbA_{1C}, testes hepáticos, albumina, TFTs, cortisol	CBC; eosi em alg esofag
Endoscopia	EGD, colonoscopia	EGC, colonoscopia, enteroscopia, estudo por cápsula sem fio	Colonoscopia (incluindo inspeção ileal) com biópsias; EGD com biópsias duodenais; estudo por cápsula sem fio	EGD com biópsias duodenais	Colonoscopia, se houver alterações recentes nos hábitos intestinais	EGD para excluir obstrução da saída gástrica	EGD com estud
Imagem	TC ou ultrassom; angiografia; enterografia do intestino delgado	Cintilografia com eritrócitos marcados, angiografia	Enterografia do intestino delgado: TC, RM ou bário (doença de Crohn); cintilografia da somatostatina	TC do abdome (calcificações pancreáticas; dilatação biliar)	Geralmente não é necessária; RM ou defecografia	TC do abdome; se crônica, considere também a TC da cabeça, estudo de esvaziamento gástrico, enterografia do intestino delgado	Esofagog bário) de Sch

Modificado de Proctor DD. Approach to the patient with gastrointestinal disease. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008.

ALT = alanina transaminase; AST = aspartato transaminase; PA = pressão sanguínea; Ureia = ureia-nitrogênio no sangue; CBC = hemograma completo; SNC = sistema nervoso central; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; Cr = creatinina; TC = tomografia computadorizada; DM = diabetes melito; EGD = esofagogastroduodenoscopia; VHS = velocidade de hemossedimentação de eritrócitos; DRGE = doença do refluxo gastroesofágico; GI = gastrointestinal; HbA_{1C} = hemoglobina A_{1C}; HCG = gonadotrofina coriônica humana; 5-HIAA = ácido 5-hidroxindoleacético; HIV = vírus da imunodeficiência humana; FC = frequência cardíaca; DII = doença intestinal inflamatória; RNI = razão normalizada internacional; RM = ressonância magnética; AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; RBC = eritrócitos; TFTs = teste de função da tireoide; tTG = transglutaminase tecidual; U/A = urinálise; VIP = polipeptídio intestinal vasoativo.

Histórico Clínico

O médico deve levantar a natureza da queixa, incluindo a acuidade, gravidade, localização, radiação, duração, padrão (constante *versus* cólicas; início abrupto *versus* gradual) e relações com alimentos, refeições e movimentos intestinais. Os sintomas que surgem do trato GI quase sempre melhoram ou pioram com a alimentação ou movimentos intestinais. Quanto aos sintomas de início recente, é importante avaliar a última ingestão alimentar, histórico de medicamentos, potencial exposição a infecções entéricas ou doenças sexualmente transmissíveis (Cap. 285), bem como viagens recentes. Também é útil determinar se há sinais ou sintomas que sugerem doença sistêmica, incluindo febre, perda de peso, artralgias, fadiga, fraqueza e erupções na pele.

A maioria das doenças GIs não cirúrgicas se manifesta com sintomas leves a moderados e que se desenvolvem gradualmente, não necessitando de atenção imediata. Os sintomas agudos que necessitam de avaliação urgente são dor abdominal severa e sangramento GI visível (Cap. 135), que se manifestam através de hematêmese, melena ou hematoquezia de grande volume. Dor abdominal grave ou drástica que se desenvolve de forma aguda em minutos ou horas necessita de avaliação urgente para determinar se há necessidade de intervenção cirúrgica. Vômito ou diarreia severos com sinais de desidratação também necessitam de atenção urgente.

Sintomas intermitentes ou crônicos leves ou moderados, que estiverem presentes por um longo tempo, podem ser avaliados deliberadamente. Uma parte substancial das queixas GIs crônicas não tem base bioquímica ou orgânica óbvia e foi classificada como distúrbios GIs *funcionais* (Cap. 137). As queixas contínuas, há anos, raramente podem ser atribuídas a distúrbios estruturais imediatamente remediados. Nos pacientes com sintomas GIs crônicos, é importante descobrir e tratar a razão atual por terem buscado uma avaliação médica, que pode incluir preocupação com doença grave subjacente (principalmente câncer), alteração no tipo ou gravidade de sintomas, estressores da vida ou depressão. Perguntar ao paciente o que acha ou teme pode ajudar com perspectivas na proporção da reclamação atribuída a essas questões, independente de o problema ter origem funcional ou estrutural.

Deve-se obter o histórico alimentar (Cap. 214). Para os sintomas agudos de náusea, vômito, diarreia ou dor abdominal, a ingestão das últimas 24 ou 48 horas deve ser revisada para obter dicas de doença relacionada à alimentação, incluindo possível exposição a alimento ou fonte de água contaminada e sintomas semelhantes relatados por outras pessoas (Cap. 283). Para as queixas crônicas e intermitentes, lembrar-se das refeições e tipos de alimentos ingeridos em um-dois dias anteriores fornece uma perspectiva dos hábitos alimentares e as quantidades e tipos de frutas e legumes, grãos integrais, fibras, proteínas, gorduras e produtos lácteos ingeridos. A relação entre alimentos específicos e sintomas pode ser descoberta. Por exemplo, os produtos lácteos (intolerância à lactose), grãos integrais, legumes ou vegetais crucíferos ou refeições gordurosas (má absorção) podem causar dor, flatulência ou diarreia, bem como uma dieta com baixo teor de fibras pode causar constipação crônica. Alterações recentes e no longo prazo do peso corporal devem ser observadas. Perda involuntária de mais de 5% do peso corporal nos últimos 12 meses é preocupante por questões de doenças sérias e desnutrição significativa (Cap. 215).

A quantidade de consistência de movimentos intestinais deve ser observada e qualquer alteração nos hábitos intestinais deve ser explorada. Sinais de sangramento GI agudo (melena ou hematoquezia) ou colite inflamatória (sangue, muco ou pus) devem ser verificados. A melhora dos sintomas após passagem de gases ou movimento intestinal sugere distúrbio do cólon ou anorretal.

Histórico Médico Pregresso

O histórico médico pregresso deve ser revisado para verificar a presença de condições que podem causar sintomas GIs agudos ou crônicos, incluindo distúrbios endócrinos, como diabetes (Cap. 229) ou disfunção da tireoide (Cap. 226), doenças cardiovasculares, como insuficiência cardíaca (Cap. 58) ou doença vascular periférica (Cap. 79), doença hepática crônica e hipertensão portal (Cap. 153), condições neurológicas como doença de Parkinson (Cap. 409) ou distúrbios neuromusculares (Cap. 396) e reumatológicos ou vasculares do colágeno (Cap. 256). Além do impacto na função do trato GI, a gravidade destas condições deve ser considerada quando mensuramos os riscos de estudos diagnósticos, principalmente da endoscopia. Pacientes com insuficiência respiratória avançada ou sintomática (Cap. 104), apneia do sono (Cap. 100), doença cardíaca valvar (Cap. 75), doença arterial coronariana (Cap. 51), insuficiência cardíaca (Cap. 58), cirrose (Cap. 153), doença cerebrovascular (Cap. 406), doença neuromuscular (Cap. 422) ou demência (Cap. 402) apresentam maior risco de complicações relacionadas à sedação durante a endoscopia.

A lista de medicamentos de prescrição e sem prescrição, vitaminas, minerais e outros suplementos nutricionais deve ser obtida, prestando muita atenção nos itens que foram incluídos recentemente. Os suplementos de ervas (Cap. 39) são comumente utilizados, mas raramente são relatados sem questionamento direto. Os medicamentos são causas potenciais de

odinofagia, dispepsia, náusea ou vômito, dor abdominal, diarreia e constipação. O uso de agentes antiplaquetários, incluindo ácido acetilsalicílico e anticoagulantes, deve ser determinado. Os riscos de parar *versus* continuar tais medicamentos deve ser mensurado em pacientes com sangramento GI agudo ou crônico ou que devem passar por um procedimento terapêutico.[3]

Histórico Social

As relações pessoais do paciente, histórico de emprego, qualidade de vida, consumo de álcool (Cap. 33) e tabagismo (Cap. 32) devem ser verificados. Observar as interações verbais e não verbais entre o paciente e seu parceiro ou cuidador durante uma entrevista pode trazer muitas informações. O álcool pode causar pirose, dispepsia, diarreia ou doença hepática crônica. Muitos pacientes relutam em divulgar a totalidade da ingestão de álcool quando questionados diretamente. Portanto, além de perguntar com que frequência bebem (dias por semana ou bebidas por dia), pode ser interessante questionar sobre a bebida favorita e como ela é adquirida (localização, volume e frequência). O tabagismo está associado a um maior risco de pirose, úlcera péptica, doença de Crohn e malignidades do trato GI.

Os médicos devem perguntar sobre o nível em que os sintomas GIs estão perturbando a vida do paciente. A doença GI pode afetar os hábitos alimentares e intestinais, o sono e a sensação de vitalidade. Preocupações sobre as intolerâncias alimentares, incapacidade de comer, incapacidade de ter movimentos intestinais confortáveis, diarreia descontrolada ou urgência fecal ou de flatulências, bem como incontinência fecal, podem afetar a vida social do paciente, suas relações sexuais e pessoais, emprego e sensação de otimismo.

O histórico social também deve ser revisado para verificar os fatores estressantes recentes que podem antecipar ou exacerbar os sintomas GIs, incluindo problemas interpessoais ou conjugais, doença familiar ou pessoal, perdas, pressões financeiras e perda de emprego ou troca de emprego. Para levantar tais informações, pode ser útil dizer ao paciente que o estresse piora muitas condições e perguntar se ele acredita que o estresse possa estar contribuindo para o problema.

Para pacientes idosos, deficientes ou alojados marginalmente, é importante perguntar como obtêm e preparam suas refeições e como têm acesso a sanitários. Quanto aos pacientes que passam por procedimentos GIs, é importante determinar se eles têm problemas mentais, físicos ou sociais que dificultariam o cumprimento das instruções pré-procedimento (incluindo o preparo do intestino), e se há um adulto capaz que possa acompanhá-los durante o procedimento e auxiliá-los em casa, se necessário.

Histórico Familiar

O histórico familiar deve ser revisado para os distúrbios GIs com um componente hereditário, principalmente doença celíaca (Cap. 140), doenças intestinais inflamatórias (Cap. 141) e neoplasias GIs, ginecológicas e geniturinárias.

Exame Físico

Exame Físico Geral

O exame físico geral deve avaliar a situação nutricional (Cap. 214) e os sinais de condições sistêmicas que podem causar os sintomas GIs ou que devem ser considerados quando são avaliados os riscos e benefícios de outros testes, principalmente a endoscopia. Deve-se obter os sinais vitais de todos os pacientes. Febre baixa (<37,5 °C) comum em condições inflamatórias, incluindo gastroenterite, doença intestinal inflamatória, apendicite, colite e diverticulite. Febre alta (>38,5 °C) sugere sepse, infecções pélvicas ou intra-abdominais (colangite, doença inflamatória pélvica, pielonefrite) ou peritonite. A instabilidade hemodinâmica (hipotensão ou taquicardia) sugere depleção intravascular devido à má ingestão oral, sangramento GI agudo ou intra-abdominal, diarreia grave ou peritonite. O índice de massa corpórea inferior a 18 sugere desnutrição.

Uma pesquisa geral deve ser realizada para avaliar os sinais de perda de peso (perda de músculo e gordura), desnutrição (pele seca ou fina, perda de cabelo, edema, anasarca) e deficiências de vitaminas (pelagra, escorbuto). Lesões na pele podem dar dicas de condições sistêmicas, tais como doença hepática (icterícia, telangiectasia aracneiforme, eritema palmar), doença intestinal inflamatória (eritema nodoso, pioderma gangrenoso), doença celíaca (dermatite herpetiforme), vasculite e malignidades GIs raras, síndrome polipoide e tumores endócrinos pancreáticos (Caps. 192, 193 e 195). O exame oral busca candidíase mucocutânea (que pode refletir na imunossupressão), ulcerações (que podem refletir na doença intestinal inflamatória, vasculite, infecção viral ou deficiências de vitamina) e queilite angular ou glossite (que podem refletir nas deficiências de vitaminas). Com exceção dos linfonodos supraclaviculares, os linfonodos periféricos não estão envolvidos nas doenças GIs, mas devem ser examinados quando houver suspeita de infecção sistêmica ou malignidade avançada (Cap. 168). O exame dos pulmões e do sistema cardiovascular deve focar nas evidências de condições que podem aumentar o risco de sedação moderada caso a endoscopia seja necessária (insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca) e de condições que aumentam o risco de isquemia intestinal (fibrilação atrial, doença cardíaca valvar, doença vascular periférica) (Cap. 143). As extremidades devem ser avaliadas quanto à presença de edema e pulsos periféricos. E, finalmente, uma breve avaliação neurológica deve ser realizada para fazer triagem de lesões de massa intracraniana ou outros distúrbios neurológicos que possam se apresentar com os sintomas GIs.

Exame Abdominal

O exame abdominal começa com uma inspeção visual do abdome e região inguinal em busca de cicatrizes (devido a cirurgias anteriores ou trauma), assimetria (sugerindo massa ou organomegalia), distensão (devido à obesidade, ascite ou íleo ou obstrução intestinal), veias periumbilicais proeminentes (sugerindo hipertensão portal) ou hérnias (umbilicais, ventrais, inguinais). O exame prossegue com a auscultação seguida de percussão e termina com palpação leve e profunda.

Em pacientes *sem* dor abdominal, a auscultação dos sons intestinais para avaliar a motilidade intestinal tem utilidade limitada e pode ser omitida. A percussão pode ser realizada antes ou em conjunto com a palpação leve e profunda. A percussão leve, inicial e rápida pelo abdome superior, intermediário e inferior é útil para denotar as áreas de macicez e timpanismo, bem como para levantar as áreas não previstas de dor ou sensibilidade antes da palpação. A percussão mais extensa fornece informações úteis, mas limitadas, sobre o tamanho do fígado e baço, distensão gástrica ou intestinal, distensão da bexiga e ascite (Caps. 146 e 153). A palpação leve a delicada promove relaxamento abdominal e permite a detecção de resistência muscular (proteção), sensibilidade abdominal e massas superficiais da parede abdominal ou abdome. A palpação mais profunda dos órgãos abdominais (fígado, baço, rins, aorta) e cavidade abdominal pode detectar massas maiores ou anormais. As massas superficiais ou profundas devem ser avaliadas quanto ao tamanho, localização, mobilidade, conteúdo (líquido, sólido ou ar) e presença ou ausência de sensibilidade. A consistência da resposta do paciente com a palpação com e sem distração é extremamente útil nos casos de suspeita de desconforto abdominal funcional crônico. As massas superficiais incluem hérnias, linfonodos, abscessos subcutâneos, lipomas e hematomas. Massas abdominais profundas podem ser causadas por neoplasias (fígado, vesícula biliar, pâncreas, estômago, intestino, rim), abscessos (apendicite, diverticulite, doença de Crohn) ou aneurismas aórticos.

O exame do quadrante superior direito deve avaliar o tamanho, contorno, textura e sensibilidade do fígado. O tamanho do fígado é grosseiramente estimado pela percussão das margens superior e inferior da macicez do fígado na linha mesoclavicular. O contorno e sensibilidade de fígado são melhores avaliados quando se segura a inspiração através de palpação profunda pelas margens costais. O exame do quadrante superior esquerdo é útil para detectar esplenomegalia (Cap. 168), embora um baço de tamanho normal, ou mesmo maior, geralmente não possa ser identificado. A percussão do quadrante superior esquerdo próximo à décima costela (posterior a linha hemiaxilar) pode detectar macicez esplênica, distinta da timpania gástrica ou colônica. A ponta de um baço aumentado pode ser palpada durante a inspiração se o examinador apoiar a margem costal esquerda com a mão esquerda enquanto apalpa abaixo da margem costal com a mão direita. Deve-se suspeitar de ascite em paciente com abdome e flanco protuberante. Para verificar a presença de ascite, a percussão dos flancos deve ser realizada para avaliar o nível de macicez. Se o nível de macicez dos flancos parecer maior, o teste mais sensível de ascite é verificar a "alteração" de macicez quando o paciente muda da posição supina para a lateral.

Exames Digitais Pélvicos e Retais

O exame digital retal é intrusivo e desconfortável, e deve ser realizado apenas quando necessário, como em pacientes com sintomas perianais ou retais, incontinência, dificuldade de defecação, suspeita de doença intestinal inflamatória e dor abdominal aguda. O exame digital, com ou sem teste de sangue oculto nas fezes, não é um teste de triagem útil para casos de câncer colorretal (Cap. 193). Entretanto, em pacientes com sangramento GI crônico ou agudo (Cap. 135), é um meio rápido para avaliar as fezes quanto a coloração e sangue oculto. A área perianal deve ser visualmente inspecionada para verificar se há erupções, manchas (sugerindo incontinência ou fístula), fístulas, fissuras, marcas na pele, hemorroidas externa e interna (Cap. 145). Após a inserção digital delicada, o canal anal deve ser avaliado quanto ao tônus de repouso e esforço voluntário. A abóbada retal distal deve ser varrida circunferencialmente para apalpar lesões de massa, sensibilidade e flutuação.

Estudos Laboratoriais

Testes Sanguíneos

Os testes sanguíneos obtidos rotineiramente na avaliação de pacientes com sintomas do trato GI incluem hemograma completo, testes hepáticos (Cap. 147), químicas séricas e, em alguns casos, enzimas pancreáticas e marcadores de inflamação. As causas GIs da anemia incluem perda sanguínea GI crônica ou aguda, doença intestinal inflamatória, má absorção de nutriente (folato, ferro ou vitamina B_{12}) e doença hepática crônica. A microcitose sugere deficiência de ferro devido à perda sanguínea GI crônica ou má absorção. A macrocitose pode ser atribuída à má absorção de folato ou vitamina B_{12}, medicamentos (como os imunomoduladores usados para doença intestinal inflamatória) ou doença hepática crônica. A contagem de plaquetas elevadas sugere inflamação crônica (como a doença intestinal inflamatória) ou perda sanguínea GI com produção de medula compensatória. A baixa contagem de plaquetas pode ser atribuída à hipertensão portal com sequestro esplênico. O baixo nível de albumina sérica pode ser causado por distúrbios GI crônicos que resultam em perda de peso, má absorção de nutrientes, inflamação crônica, perda de proteína através da mucosa GI anormal (p. ex., enteropatia perdedora de proteína) ou diminuição da síntese hepática (p. ex., doença hepática crônica). Os resultados anormais dos testes hepáticos podem se dever às doenças hepáticas crônicas ou agudas, distúrbios do pâncreas ou trato biliar e medicamentos (Cap. 147). A amilase sérica e lipase são obtidas para triagem de pancreatite (Cap. 144) em pacientes com dor abdominal aguda. Os altos níveis de marcadores inflamatórios, como a taxa de sedimentação de eritrócitos elevada, bem como proteína-C reativa, não são específicos, mas são úteis no tratamento de pacientes com doença intestinal inflamatória (Cap. 141).

A ferritina sérica reflete o ferro total do corpo e pode estar menor em pacientes com perda sanguínea GI crônica ou má absorção intestinal (p. ex., doença celíaca). Distúrbios de má absorção que resultam em esteatorreia podem causar deficiências nas vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) (Cap. 140). A razão normalizada internacional sérica pode ser elevada em pacientes com colestase devido à má absorção de vitamina K ou em pacientes com doença hepática crônica devido à diminuição da função sintética hepática. A vitamina B_{12} sérica pode ser menor em pacientes com gastrite autoimunológica (anemia perniciosa), cirurgia de *bypass* gástrico ou má absorção decorrente de superproliferação bacteriana no intestino delgado ou doença do íleo terminal (como a doença de Crohn).

Testes de laboratórios especializados que podem ser úteis para o diagnóstico de doenças específicas incluem antígeno fecal para *Helicobacter pylori* em pacientes com úlcera duodenal ou dispepsia, anticorpos IgA transglutaminase na doença celíaca, anticorpos contra antígenos microbianos ou marcadores de autoimunidade na doença inflamatória intestinal (anticorpo anti-

Saccharomyces cerevisiae, anticitoplasma de neutrófilo perinuclear) e CA19-9 na doença pancreatobiliar maligna. Devido à limitada sensibilidade e especificidade, esses testes não são úteis para triagem, mas podem ser úteis em situações circunscritas nas quais os resultados podem alterar a probabilidade diagnóstica.

Exame de Fezes

O teste de sangue oculto nas fezes é útil para avaliar a anemia por deficiência de ferro e perda sanguínea GI aguda ou crônica. Em pacientes com diarreia aguda, a avaliação dos leucócitos fecais ou cultura dos patógenos comuns é rotina, e em pacientes selecionados, o teste de parasitas (*Giardia, Entamoeba histolytica*), *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* O157:H7, e outros organismos específicos pode ser necessário. Para diferenciar entre as causas de diarreia crônica (Cap. 140), as amostras de fezes podem ser enviadas para avaliação de eletrólitos, leucócitos e gordura fecal.

Endoscopia e Radiologia

A endoscopia (Cap. 134) e os estudos radiográficos (Cap. 133) desempenham um papel importante na avaliação e tratamentos de muitos distúrbios GIs. A manometria esofágica e o monitoramento de impedância e pH esofágico podem ser úteis para a avaliação de pirose, refluxo e outros sintomas esofágicos (Cap. 138). A manometria anorretal pode ser útil em alguns pacientes com incontinência fecal e disfunção defecatória (Cap. 145). Os testes respiratórios são comumente utilizados para diagnosticar a infecção por *H. pylori* (teste respiratório da urease; Cap. 139), intolerância à lactose e superproliferação bacteriana do intestino delgado (um teste de hálito de hidrogênio com lactulose ou glicose; Cap. 140).

O diagnóstico de um distúrbio GI funcional é feito após distúrbios orgânicos terem sido excluídos por avaliação clínica e teste diagnóstico direcionado e limitado. Deve-se evitar o excesso de testes. Posteriormente, a ênfase deve mudar para encontrar a "causa" de sintomas para programar tratamento e comportamentos adaptativos bem-sucedidos.

Dor abdominal

A dor abdominal, que é uma queixa frequente entre os pacientes ambulatoriais nos consultórios e departamentos de emergência, pode ser benigna e autolimitada ou apresentar sintoma de doença grave que ameaça a vida. A dor abdominal crônica que está presente há meses ou anos, na ausência de outras doenças orgânicas, é quase sempre funcional e não necessita de avaliação de urgência. Em contrapartida, a maioria dos pacientes com dor abdominal aguda grave necessita de uma avaliação detalhada, emergencial, que pode rapidamente revelar uma doença cirúrgica aguda (Cap. 142).

Fisiopatologia

A estimulação das vísceras abdominais ocas é mediada pelas fibras aferentes esplâncnicas dentro da parede muscular, peritônio visceral e mesentério, sensíveis à distensão e contração. Os nervos aferentes viscerais são frouxamente organizados, inervam vários órgãos e entram na medula espinhal em vários níveis. Assim, a dor visceral é vaga e opaca, além de difusa. Os pacientes que tentam localizar a dor frequentemente movem toda a mão sobre o abdome inferior, superior e intermediário. A maioria das dores viscerais é constante, mas a dor intermitente e cólicas resultam das contrações peristálticas causadas pela obstrução parcial ou completa do intestino delgado, ureter e tubas uterinas. Ao contrário da inervação visceral, o peritônio parietal é inervado por uma rede densa de fibras nervosas que acompanham a distribuição somática espinhal T6 a L1. As fibras dolorosas do peritônio parietal são estimuladas pelo alongamento ou distensão da cavidade abdominal ou retroperitônio. A irritação direta decorrente de infecção, pus ou secreções (p. ex., causada por uma víscera perfurada) ou inflamação causada por contato entre o peritônio parietal e órgão adjacente inflamado (apendicite). A dor parietal é aguda, bem caracterizada e mostrada pelo paciente em localidade específica do abdome, geralmente apontando com o dedo.

As vísceras GIs (fígado, sistema biliar, pâncreas e trato GI) surgem durante a embriologia de estruturas da linha mediana que possuem inervação bilateral. Assim, a dor visceral GI é tipicamente localizada na linha mediana abdominal.

Dor Abdominal Aguda

Manifestações clínicas

Histórico

O histórico deve determinar o curso da duração, característica, localização e padrão de radiação da dor (Tabela 132-2). A dor abdominal severa que começa repentinamente em alguns segundos ou minutos indica um evento catastrófico, tal como ruptura esofágica, úlcera péptica ou víscera perfurada, gestação ectópica rompida, aneurisma aórtico rompido, isquemia mesentérica aguda ou infarto do miocárdio. Dor que progride em uma a duas horas é consistente com distúrbio inflamatório rapidamente progressivo (p. ex., colecistite, apendicite, pancreatite), obstrução aguda de uma víscera (obstrução do intestino delgado, cólica ureteral) ou isquemia de órgão causada por estrangulamento de suprimento sanguíneo (volvo, hérnia, estrangulada, torção ovariana). A dor menos grave e que se desenvolve no decorrer de horas é mais comumente causada por uma condição médica do que cirúrgica, incluindo distúrbios GI superiores (dispepsia), distúrbios intestinais (gastroenterite, doença intestinal inflamatória), distúrbios hepáticos (hepatite, abscessos), distúrbios urinários (cistite, pielonefrite) e infecções ginecológicas. Entretanto, a lenta evolução dos distúrbios cirúrgicos, como colecistite (Cap. 155), apendicite ou diverticulite (Cap. 142) e abscessos intra-abdominais não devem ser ignorados.

Tabela 132-2

Manifestações típicas das principais causas de dor abdominal aguda e crônica

CONDIÇÃO	LOCALIZAÇÃO	QUALIDADE	INÍCIO	FATORES AGRAVANTES OU DE ALÍVIO	SINTOMAS OU SINAIS ASSOCIADOS	ESTUDOS DIAGNÓSTICOS
Úlcera péptica (Cap. 139)	Epigástrica, às vezes QSD, raramente QSE	Dispepsia: leve a moderada com desconforto, dor, queimação, saciedade pós-prandial	Dias	Alívio variável com antiácidos; pode ser aliviada, piorada ou não relacionada às refeições	Recorrente; fatores associados (p. ex., *Helicobacter pylori*, ácido acetilsalicílico, AINEs)	Anemia, endoscopia alta, teste de *H. pylori*
Pancreatite aguda (Cap. 144)	Epigástrica, irradia para o meio das costas (ocasionalmente QSD ou QSE)	Difusa, constante, pontiaguda, penetrante	1-2h	Agrava por alimentos; melhora quando deita e com narcóticos	Náusea e vômito grave; redução ou ausência de ruídos intestinais; fatores associados (p. ex., álcool, cálculos biliares)	Elevada amilase e lipase, TC
Colecistite aguda (Cap. 155)	Epigástrica, depois move-se para QSD; pode irradiar para a escápula direita	Gradual, aumento constante, moderado a grave	Horas	Pode seguir uma refeição gordurosa; melhora com narcóticos e cirurgia	Náusea, vômito, febre	Contagem elevada de leucócitos, US ou TC
Apendicite aguda (Cap. 142)	Periumbilical, depois move-se para QID	Inicialmente vaga; gradual, aumento contínuo para dor intensa e localizada	Horas	Não provocada; melhora com narcóticos e cirurgia	Anorexia, náusea, obstipação; vômito ocasional, febre tardia	Contagem elevada de leucócitos, US ou TC
Diverticulite (Cap. 142)	QIE ou suprapúbica	Moderada a grave, contínua ou cólica, aguda ou dolorida, localizada	Horas a dias	Não provocada; melhora com narcóticos e antibióticos ou cirurgia	Anorexia, náusea, distensão, constipação ou fezes moles; alívio parcial com a passagem de gases ou MI; febre tardia	Contagem elevada de leucócitos, TC
Víscera perfurada e peritonite (Cap. 142)	Difusa	Intensa	Minutos a horas	Piora com tosse e movimento; melhora quando se deita ou com narcóticos e cirurgia	Febre, anorexia, náusea, vômito; falta de ruídos intestinais; sensibilidade com percussão, toque leve, rebote; proteção e rigidez (tardia); relutante em se movimentar	Contagem elevada de leucócitos, TC
Isquemia intestinal (Cap. 143)	Intestino delgado – periumbilical; cólon proximal (direito) – periumbilical ou QID; cólon distal – QIE	Severa, dor pontiaguda fora da proporção dos achados físicos	Minutos	Isquemia crônica — ocorre após a alimentação; isquemia aguda — geralmente não provocada; melhora com narcóticos, dissolução do trombo, *stent* e ressecção cirúrgica	Náusea, diarreia com sangue; fatores associados (p. ex., hipotensão, arritmia cardíaca)	Contagem elevada de leucócitos, TC ou RM com angiografia ou colonoscopia (isquemia colônica)
Hérnia estrangulada (Cap. 142)	Localizada	Aguda, localizada, intensa; cólica ou constante	Minutos a horas	Histórico anterior de hérnias; não provocada; melhora com narcóticos e descompressão, incluindo cirurgia	Anorexia, náusea, vômito, sem passagem de fezes ou gases se obstruído; ruídos intestinais variáveis — hiperativo inicialmente, se houver obstrução, mas ruídos intestinais ausentes depois, principalmente com peritonite	Contagem elevada de leucócitos, US ou TC
Obstrução do intestino delgado ou grosso (Cap. 142)	Intestino delgado – periumbilical; cólon proximal (direito) – periumbilical ou abdome direito; cólon distal (esquerdo) – QIE	Inicial — difusa, cólica; tardia — constante e melhor localizada	Horas a dias	Agravado pelos alimentos; melhora com narcóticos; descompressão SNG e/ou cirurgia	Distensão, anorexia, náusea, vômito; sem passagem de fezes ou gases; intestino delgado — aumento dos ruídos intestinais hiperperistálticos (início) ou abdome quieto (posteriormente); intestino grosso — ruídos intestinais variáveis; fatores associados (p. ex., hérnia, cirurgia anterior)	TC
Abscesso abdominal (Cap. 142)	Localizada sobre os abscessos, geralmente QIE ou QID	Insidiosa, intensa, constante	Dias	Pode ser agravada pelo movimento; melhora com drenagem do abscesso	Febre, anorexia, náusea, massa abdominal	Contagem elevada de leucócitos, TC
Hepatite aguda (Cap. 148)	QSD	Opaca ou intensa; localizada	Dias	Piora com inspiração profunda	Icterícia, anorexia, náusea; fígado maior e sensibilidade ao apalpar; fatores associados (p. ex., álcool, infecção)	Resultados anormais dos testes hepáticos
DRGE (Cap. 138)	Subesterno ou epigástrico	Queimação, ardência	Dias a anos	Provocada por refeições grandes ou gordurosas ou repouso; alívio com antiácidos	Recorrente; pode apresentar regurgitação, disfagia ou manifestações extraesofágicas (p. ex., asma, tosse crônica, laringite)	Endoscopia alta (geralmente normal), pH ambulatório/sonda de impedância

CONDIÇÃO	LOCALIZAÇÃO	QUALIDADE	INÍCIO	FATORES AGRAVANTES OU DE ALÍVIO	SINTOMAS OU SINAIS ASSOCIADOS	ESTUDOS DIAGNÓSTICOS
Dispepsia não ulcerativa (funcional) (Cap. 137)	Epigástrica	Desconforto leve a moderado, dor, queimação, satisfação pós-prandial	Anos	Pode piorar com as refeições; não pode ser diferenciada das úlceras apenas pelo histórico	Outros sintomas de distúrbios funcionais (SII, fibromialgia, dor pélvica)	EGD normal
SII (Cap. 137)	Variável; geralmente no abdome inferior	Vaga, cólica, sensação de urgência	Anos	A dor pode ser prevista por fatores alimentares ou estresse; associada com alteração das características intestinais (p. ex., frequência, forma, dificuldade com a passagem); alívio com a passagem das fezes	Inchaço e distensão abdominal	Sigmoidoscopia, colonoscopia e TC normais, mas geralmente estes exames não são necessários para o diagnóstico
Pancreatite crônica (Cap. 144)	Epigástrica ou periumbilical, irradia para o meio das costas	Intensa, localizada	Dias a anos	Agravada por alimentos; melhora com narcóticos	Anorexia, náusea, vômito; fatores associados (p. ex., álcool); DM (com doença avançada)	Amilase e lipase podem estar normais; TC pode apresentar calcificações, ducto pancreático dilatado, pseudocisto; gordura fecal aumentada e elastase fecal diminuída, se houver insuficiência pancreática
Enterocolite infecciosa ou inflamatória (Caps. 142 e 283)	Intestino delgado — periumbilical; intestino grosso — lado direito ou esquerdo do abdome sobre o cólon; reto — tenesmo	Cólica	Horas a dias	Melhora com a passagem das fezes e tratamento da causa subjacente	Náusea, vômito, diarreia com sangue; fatores associados (p. ex., transmissão de infecção por alimentos, SII de duração prolongada, histórico familiar)	Estudos das fezes para cultura, colonoscopia com biópsias
Malignidade (Cap. 193)	Variável, depende da localização do câncer	Variável; intensa e cólica se houver obstrução intestinal; constante a vaga, se houver invasão local	Dias	Melhora com narcóticos e tratamento para câncer	Doença primária *versus* metastática	TC e biópsias, PET
Pneumonia/pleurisia (Caps. 97 e 99)	Abdome superior: epigástrica, QSD ou QSE	Localizada; piora com a respiração profunda	Horas a dias	Respiração dolorida; melhora com antibióticos	Tosse, febre, dispneia	RXT
Angina e infarto agudo do miocárdio (Caps. 71-73)	Retroesternal ou epigástrico	Pressão, esforço, pesada ou intensa	Minutos	Piora com esforço, alívio com nitroglicerina	Dispneia, diaforese	ECG, enzimas cardíacas, teste de esforço
Distúrbios geniturinários (Caps. 126, 284 e 285)	Bexiga — suprapúbica; cólica renal — dor abrupta, excruciante no QIE ou QID que irradia para a virilha; próstata — opaca, suprapúbica; rim — ACV	Constante ou cólica; passagem de cálculo — inquietação, não consegue encontrar posição confortável	Minutos a dias	Melhora com antibióticos e medicamentos para dor (pielonefrite ou nefrolitíase)	Hematúria, disúria, sensibilidade prostática, febre	Urinálise, cultura da urina, TC para doenças de cálculos
Cistos ou torção ovariana (Caps. 199 e 235)	QIE ou QID	Constante, intensa	Minutos	Melhor com AINEs ou cirurgia (torção)	Náusea, vômito; pode ser recorrente	US
Gestação ectópica (Cap. 239)	QIE ou QID	Constante, intensa, pontiaguda	Minutos	Melhora com cirurgia	Rebote e proteção presentes, menstruação anormal e amenorreia	Anemia aguda, β-HCG elevado, US
Distúrbios musculoesqueléticos	Grupos musculares específicos	Dor	Dias	Melhora com aquecimento ou AINEs; agrava com movimentação	Histórico de lesão muscular ou esforço	Resultados laboratoriais normais
Herpes-zóster (Cap. 375)	Distribuição nos dermátomos	Queimação, coceira, neuropática, constante	Dias	Agravada ao tocar o dermátomo; melhora com medicamentos para dor e antivirais	Recorrente; pode ou não haver erupções	Cultura da pele ou biópsia
Distúrbios metabólicos (p. ex., DM.; Cap. 229)	Epigástrica ou generalizada	Intensa, constante	Horas a dias	Piora com controle metabólico ruim (p. ex., péssimo controle da glicose)	Recorrente; náusea, vômito, neuropatia diabética	Parâmetros metabólicos específicos anormais (p. ex., glicose elevada em DM)

CONDIÇÃO	LOCALIZAÇÃO	QUALIDADE	INÍCIO	FATORES AGRAVANTES OU DE ALÍVIO	SINTOMAS OU SINAIS ASSOCIADOS	ESTUDOS DIAGNÓSTICOS
Epilepsia abdominal (Cap. 403)	Epigástrica ou umbilical	Constante	Horas a dias	Não provocada; melhora com tratamento anticonvulsivo	Recorrente; pode estar associada com distúrbio convulsivo	EEG
Aneurisma aórtico abdominal dissecante ou extravasado (Cap. 78)	Sobre o aneurisma, irradia para as costas ou virilha	Severa, profunda, constante	Minutos a horas ou dias	Histórico de HTN ou DAC	Choque, massa pulsátil; sopros *nem sempre* presentes	Anemia aguda, TC, angiografia

Modificado de Proctor DD. Approach to the patient with gastrointestinal disease. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008.

MI = movimento intestinal; DAC = doença arterial coronariana; TC = tomografia computadorizada; ACV = ângulo costovertebral; RXT = raios X do tórax; DM = diabetes melito; ECG = eletrocardiograma; EEG = eletroencefalograma; EGD = esofagogastroduodenoscopia; DRGE = doença do refluxo gastroesofágico; HCG = gonadotrofina coriônica humana; HTN = hipertensão; SII = doença do intestino irritável; QIE = quadrante inferior esquerdo; QSE = quadrante superior esquerdo; RM = ressonância magnética; SNG = sonda nasogástrica; AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; PET = tomografia por emissão de prótons; QID = quadrante inferior direito; QSD = quadrante superior direito; US = ultrassonografia.

O caráter da dor fornece informações importantes sobre o fato de os sintomas se deverem a estímulos viscerais ou estímulos parietais (peritonite). Pacientes com peritonite podem relatar dor localizada profunda ou irritação com atividades e manobras que alongam ou movimentam o peritônio parietal, tais como andar, se movimentar na cama e tossir. Como resultado, eles tendem a ficar deitados e quietos para evitar o estímulo da dor. Em contrapartida, os pacientes com dor visceral podem se movimentar ou andar incessantemente, ou ainda tentar evacuar na tentativa de aliviar os sintomas.

A localização da dor na parte superior, intermediária ou inferior do abdome é um indicador grosseiro, mas importante, do diagnóstico (Fig. 132-1). A dor visceral que surge no trato digestório superior (esôfago, estômago, duodeno proximal, ducto biliar, vesícula biliar, pâncreas) normalmente se manifesta no epigástrio. A dor derivada do intestino médio (intestino delgado, apêndice, cólon ascendente, cólon proximal transverso) se apresenta em localização periumbilical. A dor derivada do trato digestório distal (cólon distal transverso, cólon esquerdo, reto) se localiza na linha média inferior, entre o umbigo e a sínfise púbica. Os órgãos intra-abdominais pareados, como rins, ureteres, ovários e tubas uterinas, possuem inervação unilateral que faz com que a dor fique localizada no órgão envolvido. À medida que algumas condições cirúrgicas progridem, o caráter e a localização da dor mudam do padrão de dor visceral para o parietal. Assim, a colecistite na fase inicial do processo (Cap. 155) pode se apresentar como dor na linha mediana epigástrica de leve intensidade, podendo progredir para dor aguda no quadrante superior direito à medida que a irritação peritoneal localizada se desenvolve. Da mesma forma, a apendicite (Cap. 142) comumente começa com dor periumbilical leve e difusa que se desenvolve em dor bem localizada e aguda no quadrante inferior direito conforme a peritonite se sucede.

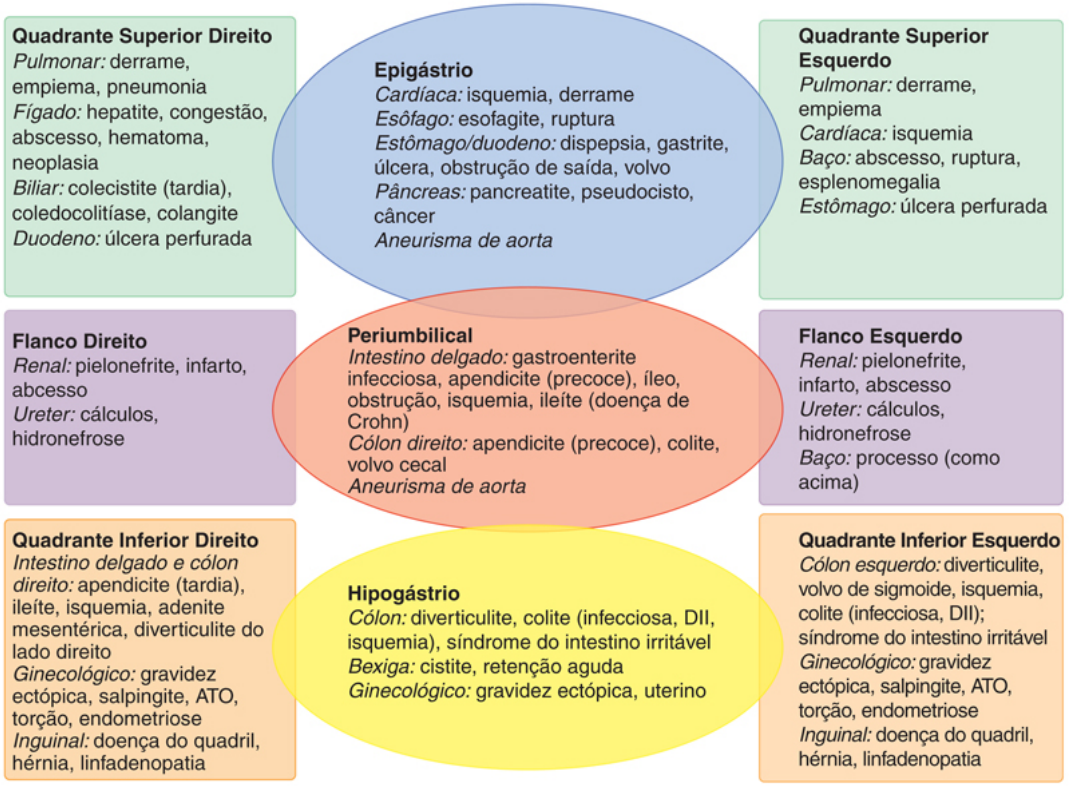

FIGURA 132-1 **Diagnóstico diferencial de dor abdominal pela localização inicial.**
DII = doença intestinal inflamatória; ATO = abscesso tubo-ovariano.

Anorexia, vômito, diarreia, distensão e constipação são comumente observados com a dor abdominal causada por distúrbios médicos e cirúrgicos. Embora não específica, a *ausência* de quaisquer destes sintomas é evidência contra patologia cirúrgica ou médica emergente, pois a doença grave geralmente leva ao estímulo do reflexo ou inibição do peristaltismo gástrico e intestinal. O vômito é comum em distúrbios médicos e cirúrgicos envolvendo o trato GI superior, incluindo gastroenterite aguda, pancreatite, obstrução gástrica e do intestino delgado e doença do trato biliar. A dor que precede o início do vômito é típica de condições cirúrgicas, ao passo que o contrário é verdade para as condições médicas (p. ex., intoxicação alimentar, gastroenterite). A dor abdominal com diarreia proeminente é mais comumente causada por uma condição médica (p. ex., gastroenterite, doença intestinal inflamatória). Embora a constipação sozinha não seja uma queixa específica, a ausência de passagem de fezes e flatulência são consistentes com a obstrução intestinal ou íleo paralítico.

A icterícia que acompanha dor abdominal aguda quase sempre indica um distúrbio hepatobiliar (Cap. 147), incluindo obstrução do ducto biliar (coledocolitíase, carcinoma pancreático, colangiocarcinoma), complicações de colecistite aguda, hepatite aguda (viral, isquêmica) e malignidades hepáticas. A possibilidade de colangite deve ser considerada e excluída em todos os pacientes com dor abdominal aguda e icterícia, principalmente se o paciente tiver febre, calafrios, hipotensão, estado mental alterado ou leucocitose. A hematêmese com dor abdominal superior sugere laceração de Mallory-Weiss, gastrite alcoólica ou úlcera péptica. Hematoquezia com dor abdominal é comumente causada por condições médicas, como gastroenterite infecciosa ou doença intestinal inflamatória, mas também pode ser causada por colite isquêmica ou isquemia mesentérica. A hematúria macroscópica pode ser decorrente de cistite (Cap. 284) ou cálculo ureteral (Cap. 126). A dor abdominal com perda de peso pode ser devido à doença intestinal inflamatória, isquemia mesentérica crônica ou malignidades GI avançadas. Nas mulheres, a ausência de uma menstruação, dor anexial, manchas ou cólicas podem sugerir gravidez, gravidez ectópica ou aborto espontâneo. A dor aguda entre os ciclos pode ser causada pelos folículos ovarianos ou corpo lúteo rompido. Dor pélvica com febre, calafrios ou prolapso cervical sugere doença inflamatória pélvica.

O histórico médico pregresso e uma revisão dos sistemas podem fornecer dicas sobre as condições extra-abdominais e sistêmicas que podem se apresentar com a dor abdominal. As síndromes coronarianas agudas (Cap. 72), insuficiência cardíaca (Cap. 58), pneumonia (Cap. 97) ou empiema podem causar dispepsia, dor epigástrica ou no quadrante superior esquerdo, náusea e vômito. Condições metabólicas como uremia (Cap. 130), diabetes com hiperglicemia ou cetoacidose (Cap. 229), hipercalcemia (Cap. 245) ou insuficiência adrenocortical aguda (Cap. 227) podem causar dor, náusea, vômito e diarreia. A profiria intermitente aguda (Cap. 210) e a febre familiar do Mediterrâneo (Cap. 275) podem causar episódios recorrentes de dor grave e peritonite, que podem ser diagnosticados erroneamente, levando a cirurgias desnecessárias. Outras causas de dor abdominal aguda incluem abstinência de narcóticos (Cap. 34), picadas de inseto ou répteis (Cap. 112) e intoxicação por chumbo ou arsênico (Cap. 22).

Exame Físico

O exame físico deve identificar as doenças que ameaçam a vida e que necessitam de avaliação cirúrgica urgente. No entanto, o exame deve ser organizado, cuidadoso e completo. Se o examinador apalpar imediatamente o local de dor máxima, é improvável que o paciente relaxe e coopere com o restante do exame.

Primeiro, deve-se observar o paciente e inspecionar o abdome. A maioria dos pacientes permanece calmo, cooperativo e capaz de se movimentar durante o exame físico. Os pacientes que estão se contorcendo ou inquietos estão com dor decorrente de distensão visceral (p. ex., cólica renal, obstrução intestinal), enquanto os pacientes que ficam deitados sem se mexer têm peritonite. Chacoalhar a cama levemente ou fazer com que o paciente tussa pode provocar uma dor aguda e bem localizada em pacientes com dor parietal, mas não visceral. A auscultação deve ser realizada antes da percussão ou palpação para que a atividade intestinal não seja perturbada. Um abdome quieto, exceto pelos esforços infrequentes ou ruídos metálicos, sugere peritonite ou íleo. Movimentos peristálticos rápidos e altos que ocorrem simultaneamente com dor abdominal sugerem obstrução do intestino delgado. Percussão leve pelo abdome superior, inferior e intermediário pode determinar qualquer local de sensibilidade focal, sugerindo peritonite. A palpação leve deve ser realizada com um ou dois dedos (não a mão toda), começando longe de onde o paciente localiza a dor e, gradualmente, movendo-se em direção ao local de dor. Posteriormente, a palpação mais profunda e delicada de todo o abdome é realizada gradualmente, incluindo a região de sensibilidade. Deve-se fazer uma tentativa para apalpar um aneurisma aórtico abdominal (Cap. 78). O exame também deve incluir os canais inguinais e femorais, umbigo e cicatrizes cirúrgicas para buscar evidências de hérnias encarcerantes. A presença de sensibilidade focal indica irritação peritoneal parietal. A contração voluntária ou involuntária da parede muscular ("proteção") pode ocorrer durante a palpação. Com uma compressão firme e delicada do abdome com uma mão, a proteção voluntária geralmente diminui, permitindo a continuidade do exame. A proteção involuntária persistente indica peritonite com contração de reflexo da parede muscular. O teste de "descompressão" em pacientes com suspeita de peritonite não é recomendado, pois provoca dor significativa e geralmente não é necessário para estabelecer o diagnóstico. Quando a apresentação sugere um distúrbio GI não muito sério, mas o paciente tem sensibilidade significativa com a palpação, é útil usar o estetoscópio ostensivamente para ouvir os ruídos intestinais e, também, para reproduzir a pressão da palpação. Uma discrepância significativa na sensibilidade descoberta pelo estetoscópio e pela palpação digital pode ser observada em pacientes ansiosos, com queixas funcionais ou que estão buscando um ganho secundário. O exame retal digital deve ser realizado na maioria dos pacientes com dor abdominal aguda, para avaliar a sensibilidade e regiões que sugerem abscessos perirretais, assim como as fezes, em busca de sinais de sangue oculto ou visível. As mulheres com dor abdominal inferior devem passar por um exame pélvico feito por um examinador habilidoso para avaliar a doença ginecológica. Alguns achados dramáticos e específicos apontam para determinado diagnóstico (Tabela 132-3).

Tabela 132-3

Sinais físicos em pacientes com dor abdominal aguda

SINAL	DESCRIÇÃO	DIAGNÓSTICO
Sinal de Murphy	Cessação da inspiração durante o exame do quadrante superior direito	Colecistite aguda
Sinal de McBurney	Sensibilidade localizada no meio, entre a espinha ilíaca anterossuperior e umbigo	Apendicite aguda
Sinal de Cullen	Descoloração azulada periumbilical	Hemorragia retroperitoneal Hemorragia pancreática Aneurisma aórtico abdominal rompido
Sinal de Grey Turner	Descoloração azulada dos flancos	Hemorragia retroperitoneal Hemorragia pancreática Aneurisma aórtico abdominal rompido
Sinal de Kehr	Dor severa no ombro esquerdo	Ruptura esplênica Gestação ectópica
Sinal de obturador	Dor com rotação do quadril direito flexionado	Apendicite
Sinal de psoas	Dor ao levantar a perna esticada contra resistência (lado direito)	Apendicite

Populações Especiais

É necessária uma maior diligência na avaliação de pacientes cujos sinais e sintomas abdominais podem ser mínimos até que o processo da doença tenha avançado. Tais pacientes incluem idosos (Cap. 25) e pacientes com demência (Cap. 402), distúrbios psiquiátricos (Cap. 397) ou lesões na medula espinhal. O diagnóstico de admissão de "estado mental alterado", "atraso de desenvolvimento", "obstipação" ou "febre de origem desconhecida" pode mostrar sérias condições intra-abdominais. Distúrbios que podem ser ignorados nos idosos incluem perfuração intestinal, obstrução intestinal, colecistite, diverticulite, volvo, isquemia mesentérica e aneurisma aórtico abdominal. Em pacientes com doença hepática crônica, a presença de ascite pode mascarar os sinais e sintomas de condições cirúrgicas graves, como colecistite, apendicite e diverticulite. Mesmo na presença de perfuração, os sinais de peritonite podem estar ausentes, pois o líquido da ascite separa o peritônio visceral do peritônio parietal. De forma semelhante, populações imunocomprometidas, que correm risco de doença infecciosa, complicações iatrogênicas e relacionadas a medicamentos, podem manifestar poucos achados físicos ou anormalidades laboratoriais. Devido às limitações da avaliação clínica nessas populações vulneráveis, deveria haver um limiar menor para uso de imagens abdominais.

Dor Abdominal em Desenvolvimento no Hospital

Quando a dor se desenvolve como um novo problema em um paciente hospitalizado, geralmente é causada por um número limitado de condições. Complicações pós--cirúrgicas podem causar perfuração, infecção ou sangramento (intraperitoneal, retroperitoneal ou dentro de órgãos sólidos). Mudanças no fluxo sanguíneo esplâncnico em pacientes clínicos ou cirúrgicos gravemente doentes podem causar gastrite, isquemia mesentérica não oclusiva ou colecistite acalculosa. Íleo paralítico ou pseudo-obstrução colônica aguda é comum em pacientes criticamente doentes ou no pós-operatório e se manifesta como dor abdominal difusa e distensão. Colite por *Clostridium difficile* (Cap. 296) é uma causa comum de dor, diarreia e distensão, principalmente em pacientes tomando antibióticos. A constipação (Cap. 136), que é um problema comum em pacientes hospitalizados, pode passar despercebida até o desenvolvimento de dor e distensão. E, finalmente, muitos medicamentos podem causar dispepsia e dor abdominal.

Diagnóstico

Pacientes com dor abdominal aguda devem passar por um hemograma completo com diferencial; a leucocitose está presente na maior parte das condições cirúrgicas aguda (Fig. 132-2). O teste de gravidez é necessário para as mulheres em idade reprodutiva. Eletrólitos séricos, glicose, nitrogênio-ureia no sangue e níveis de creatinina avaliam a hidratação, condição acidobásica e função renal. As químicas hepáticas e enzimas pancreáticas devem ser obtidas na maior parte dos pacientes, mas principalmente nos pacientes com dor abdominal superior, icterícia ou vômito. Uma elevação nos níveis de aspartato ou alanina aminotransferase pode refletir coledocolitíase com obstrução biliar aguda (Cap. 155), pancreatite aguda por cálculos biliares (Cap. 144) ou processo hepatocelular (Cap. 148). Icterícia dolorosa com aumento significativo no nível de fosfatase alcalina geralmente reflete em colestase causada por obstrução biliar extra-hepática (Cap. 155). Os níveis de amilase e lipase são elevados na maioria dos pacientes com pancreatite aguda, mas elevações menores de amilase também ocorrem com víscera perfurada ou isquemia mesentérica (Cap. 143). A urinálise pode demonstrar piúria, hematúria ou bacteriúria devido a cálculos ureterais (Cap. 126) ou infecção do trato urinário (Cap. 284).

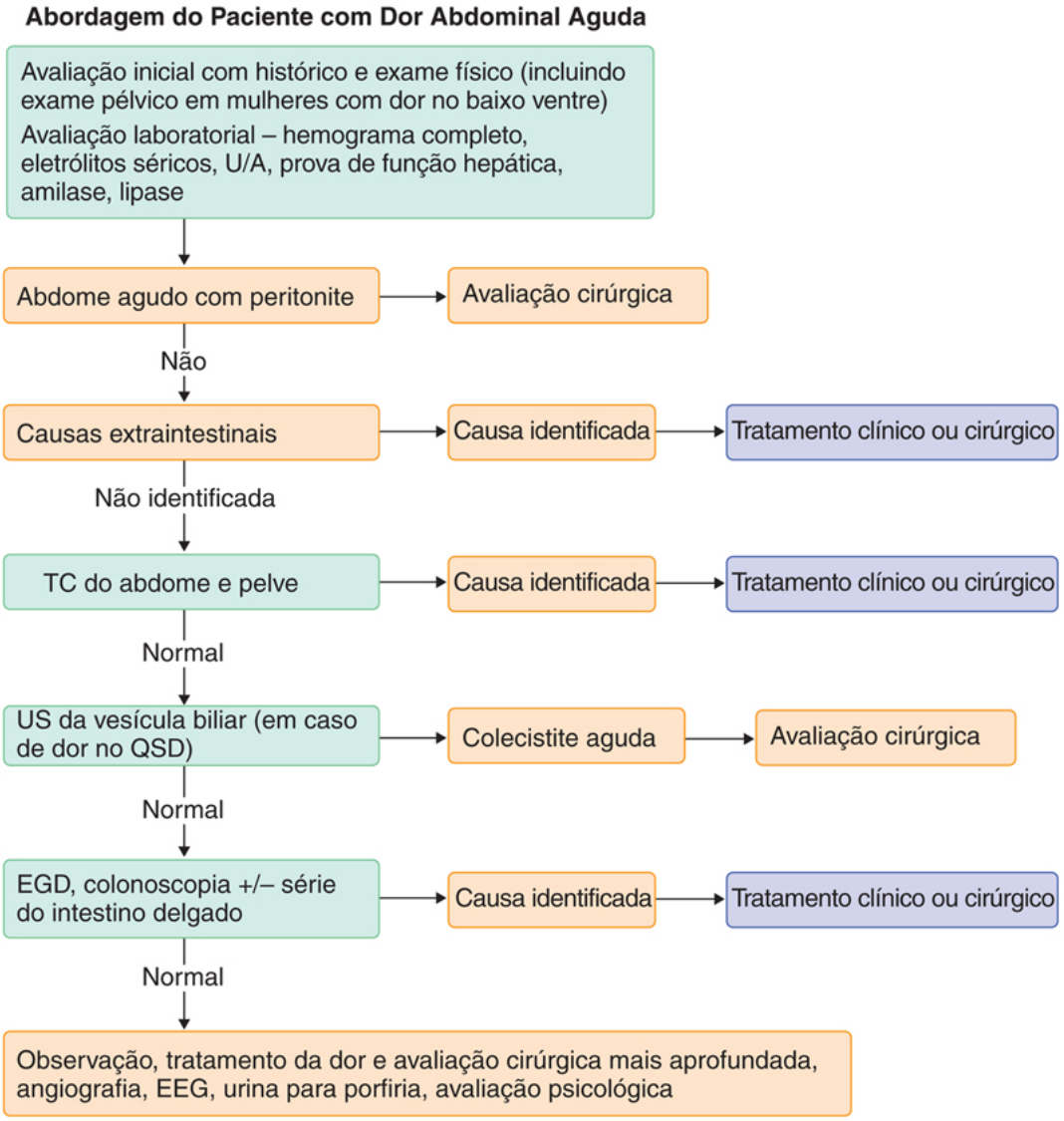

FIGURA 132-2 Abordagem ao paciente com dor abdominal aguda.
CBC = hemograma completo; TC = tomografia computadorizada; EEG = eletroencefalografia; EGD = esofagogastroduodenoscopia; QSD = quadrante superior direito; U/A = urinálise; US = ultrassonografia.

Imagem

O ultrassom é preferível nos casos de suspeita de gravidez e para avaliar outros distúrbios ginecológicos agudos, como abscessos tubo-ovarianos, corpo lúteo rompido ou torção do ovário. Também é o método preferido para avaliação inicial de suspeita de colecistite aguda (Cap. 155) e cálculos ureterais com hidronefrose (Cap. 123), além de avaliação no leito de pacientes instáveis. Na maioria dos outros cenários, a tomografia computadorizada (TC) abdominal com contraste oral e intravenoso (quando possível) é o método preferido e pode fornecer um diagnóstico definitivo em até 90% dos pacientes com dor abdominal aguda grave[A1] (Cap. 133). TC abdominal pode ser falsamente negativa na fase precoce na evolução da pancreatite aguda, isquemia mesentérica, colecistite, apendicite e diverticulite, especialmente se for realizada sem contraste.

Tratamento

Depois de esclarecer o diagnóstico, o tratamento da condição subjacente tem início. Em pacientes com dor abdominal aguda não específica e sem diagnóstico claro, a laparoscopia precoce é útil para o diagnóstico, mas resultados como índice de complicação, índice de readmissão e duração da hospitalização não são melhores do que os realizados com uma estratégia de observação ativa.

Dor Abdominal Crônica

Dor abdominal crônica ou recorrente que está presente há meses ou anos pode ser causada por doença estrutural (orgânica), mas a maioria dos pacientes tem distúrbio funcional, como síndrome do intestino irritável (Cap. 137). As causas orgânicas comuns de dor abdominal crônica incluem medicamentos com efeitos colaterais GIs, úlcera péptica (Cap. 139), doença intestinal inflamatória (Cap. 141), pancreatite crônica (Cap. 144), doença do trato biliar (Cap. 155), cânceres GIs (Caps. 192 e 193) e endometriose (Cap. 236). O clínico deve tentar diferenciar pacientes com sintomas ou sinais de doença orgânica, nos quais a investigação diagnóstica futura é necessária, dos pacientes com provável doença funcional (Fig. 132-3). Embora os distúrbios funcionais ocorram em todas as faixas etárias, os sintomas geralmente começam antes dos 40 anos. Características "alarmantes" que sugerem um distúrbio orgânico e são inconsistentes com um distúrbio funcional incluem febre, dor grave, perda de peso significativa, icterícia, disfagia progressiva, vômito recorrente, dor ou diarreia noturna e fezes com sangue ou com resultado positivo no teste de sangue oculto. Estudos laboratoriais devem estar normais com distúrbios funcionais; portanto, uma avaliação pouco reveladora de anemia, leucocitose e níveis de ferro, albumina, proteína-C reativa e vitaminas A, D ou B_{12} vão contra a doença estrutural ou orgânica.

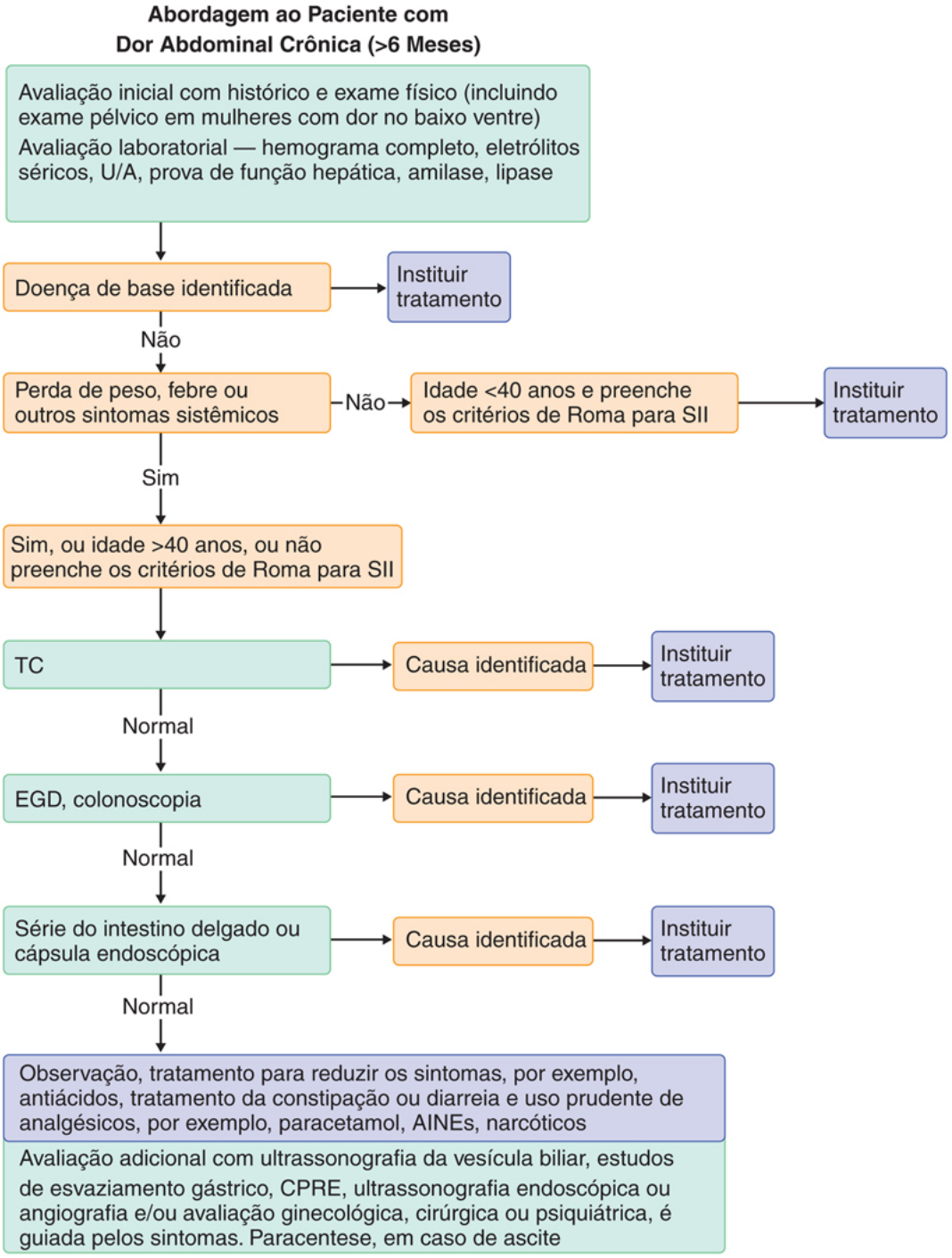

FIGURA 132-3 Abordagem ao paciente com dor abdominal crônica.
CBC = hemograma completo; TC = tomografia computadorizada; EGD = esofagogastroduodenoscopia; CPRE = colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; SII = síndrome do intestino irritável; AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; U/A = urinálise.

Em pacientes com menos de 50 anos e suspeita de distúrbio funcional, sem características alarmantes (p. ex., histórico familiar de câncer de cólon, doença intestinal inflamatória ou anormalidades nos testes sanguíneos), os testes futuros devem ser minimizados e a ênfase deve mudar para tratamento dos sintomas e alterações no estilo de vida (Cap. 137).[A2] Em pacientes com doença orgânica, o teste geralmente inclui uma combinação de endoscopia GI superior, colonoscopia e ultrassom ou TC.

Gases e inchaço

Eructação

A eructação, que é a liberação voluntária ou involuntária de gases do esôfago e estômago, ocorre comumente durante ou após uma refeição. Quase todos os casos de eructação são causados por ar engolido, que pode aumentar ao se comer rápido, beber bebidas gasosas, mascar chiclete e fumar. Os gases também podem ser produzidos dentro do estômago pelos antiácidos, principalmente bicarbonato de sódio, que rapidamente neutraliza o ácido gástrico e libera dióxido de carbono. Raramente a eructação reflete disfunção GI séria, mas pode ser maior em pacientes com refluxo gastroesofágico (Cap. 138), dispepsia funcional (Cap. 137) ou gastroparesia (Cap. 136). A eructação crônica, excessiva, repetitiva é um distúrbio funcional causado por ingestão transitória de ar no esôfago (causado por contração diafragmática subconsciente e relaxamento do esfíncter esofágico superior) e sua subsequente expulsão; é tratada com modificação comportamental.[4]

Flatulência

Flatulência, ou "gases", é um produto residual normal da digestão. Os adultos saudáveis sentem flatulência 10 a 20 vezes ao dia e excretam até 1.500 mL. Assim, é difícil distinguir os pacientes com produção de gases anormal ou excessiva daqueles com pouca consciência ou sensibilidade de produção normal. O aumento da flatulência com a diarreia pode ser sintomático dos distúrbios de má absorção, incluindo doença celíaca (Cap. 140), insuficiência pancreática (Cap. 144) e superproliferação bacteriana do intestino delgado (Cap. 140).

Em adultos normais, a flatulência deriva de duas fontes: ar engolido e fermentação bacteriana colônica de "FODMAP" (oligossacarídeos fermentáveis, dissacarídeos e monossacarídeos e polióis), que são carboidratos de cadeia curta que podem ser absorvidos de forma incompleta no intestino delgado e resultar na produção de dióxido de carbono ou metano. Os FODMAPs incluem lactose (produtos lácteos), frutose, sorbitol, polióis e galacto-oligossacarídeos. A frutose está presente nas frutas, principalmente maçãs e peras, e é um dos principais componentes dos xaropes de milho amplamente utilizados como adoçantes. Polióis incluem sorbitol, que é um açúcar natural em frutas com caroço (pêssego, damasco, ameixa, passas de ameixa) e um açúcar frequentemente adicionado em doces sem açúcar, bem como trealose, que está presente nos cogumelos. Frutanos e oligossacarídeos são encontrados em grandes quantidades nos legumes crucíferos (repolho, brócolis, couve-flor, couve-de-bruxelas, nabo, rutabaga), alho, cebola, legumes (feijão, soja, lentilha, ervilha), macarrão e grãos integrais.[5]

Tratamento

Pacientes com flatulência de longa data na ausência de outros sintomas ou sinais de doença GI podem ser tratados de forma conservadora. Evitar consumo de bebidas gaseificadas, mascar chiclete, adoçantes que contêm sorbitol e frutose, bem como legumes que produzem gases, melhora os sintomas em grande parte dos pacientes.[A3,A4] A deficiência de lactase pode ser confirmada pelo teste respiratório de lactose. A doença GI subjacente foi sugerida pelo início recente de flatulência com outros sintomas de doença orgânica, incluindo perda de peso, dor abdominal, diarreia, distensão e estudos laboratoriais anormais (Cap. 140). A análise de gordura fecal positiva confirma a má absorção e necessita de maiores investigações (Tabela 140-6). A suspeita de superproliferação bacteriana no intestino delgado pode ser confirmada pelo teste respiratório de carboidrato ou tratada empiricamente com antibióticos.

Inchaço e Distensão

Inchaço e distensão são queixas comuns entre pacientes com distúrbios GI funcionais (Cap. 137). Como sintomas crônicos e isolados, quase nunca são causados por doença estrutural séria. O inchaço funcional pode ser causado pelo aumento da sensibilidade aos pequenos aumentos de gases intestinais ou dificuldade de trânsito dos gases, embora o volume total esteja dentro dos limites normais. O início agudo da distensão, juntamente com sintomas alarmantes, como cólica, perda de peso, náusea, vômito, obstipação e diarreia, necessita de maiores avaliações para os distúrbios que causam a obstrução intestinal (Cap. 142) ou má absorção (Cap. 140). Rifaximina (550 mg três vezes ao dia por duas semanas) é eficaz para inchaço funcional, dor e fezes líquidas;[6] mas mudanças comportamentais e alimentares, bem como informações sobre a benignidade da doença, também são úteis.

Perda de peso involuntária

A perda não intencional de mais de 5% do peso de referência dentro de um período de 12 meses frequentemente se deve a sérias doenças médicas ou psiquiátricas subjacentes. A perda de peso raramente é o único sinal que se apresenta em distúrbios médicos, mas frequentemente é revelada durante a avaliação clínica de outras queixas. A perda de peso crônica nos idosos normalmente é causada por depressão, demência, dificuldade de mastigação e deglutição, malignidades, medicamentos, alcoolismo ou limitações físicas e sociais para procurar, preparar e fazer refeições (Tabela 132-4) (Cap. 24). A perda de peso leve e gradual ocorre em alguns pacientes idosos devido à perda de massa corporal magra. Nos pacientes jovens, a perda de peso normalmente é causada por distúrbios alimentares (Cap. 219), distúrbios endócrinos (Caps. 226 e 227) ou condições GI crônicas, como doença inflamatória intestinal (Cap. 141) ou doença celíaca (Cap. 140). Nas condições médicas crônicas, a perda de peso involuntária geralmente é causada por uma combinação de diminuição de apetite (anorexia) e vários graus de caquexia; exemplos incluem malignidades avançadas, infecções crônicas (HIV, tuberculose), insuficiência cardíaca, doença hepática ou renal crônica, doença pulmonar em estágio terminal e insuficiência adrenal. A perda de peso que ocorre na presença de apetite normal ou aumentado sugere aumento do metabolismo e gasto energético causado por distúrbios endócrinos, como diabetes mal controlada (Cap. 229), hipertireoidismo (Cap. 226) ou distúrbios gastrointestinais que resultam na má absorção dos alimentos (Cap. 140). Os distúrbios GIs crônicos que causam estreitamento ou obstrução progressiva do esôfago (câncer, acalasia), estômago (câncer, úlcera péptica com obstrução do piloro), intestino delgado (doença de Crohn) ou circulação arterial (isquemia mesentérica crônica) podem provocar perda de peso devido a disfagia, vômito ou dor pós-prandial que limita a capacidade de ingerir calorias suficientes.

Tabela 132-4

Causas da perda de peso involuntária

CONDIÇÃO	QUALIDADE	DURAÇÃO	FATORES AGRAVANTES OU DE ALÍVIO	SINTOMAS OU SINAIS ASSOCIADOS	ESTUDOS DIAGNÓSTICOS
PERDA DE PESO SECUNDÁRIA ÀS CAUSAS GASTROINTESTINAIS					
Malignidade GI, pancreática ou hepatobiliar (Caps. 192 a 196)	Progressiva, rápida	Meses	Melhor com o tratamento para o câncer (p. ex., cirurgia, TRX, quimioterapia)	Disfagia (esofágica); anorexia, náusea, vômito (obstrução gástrica, do intestino delgado ou grosso); sangue oculto ou visível nas fezes; hábitos intestinais alterados, icterícia ou hepatomegalia (obstrução biliar, tumor hepático, doença metastática); anemia por deficiência de ferro	CBS, TSOF, ferritina, CEA, CA19-9, AFP, EGD, colonoscopia, TC abdominal, PET
Má absorção (Cap. 140) (má absorção de nutrientes devido à insuficiência pancreática, distúrbios da mucosa do intestino delgado ou superproliferação bacteriana)	Progressivo, lento	Meses a anos	Diarreia ou esteatorreia, flatulência excessiva; piora com alimentação e resolve com estado NPO	Geralmente associado com aumento do apetite; pode ter anemia (ferro, B_{12}, folato), osteoporose ou osteomalacia (vitamina D, cálcio, fósforo); queimação fácil (vitamina K), cegueira noturna (vitamina A)	Fezes de 72 horas para gordura fecal; elastase fecal; vitaminas A e D e RNI; cálcio, ferritina, B_{12}, albumina; anticorpos de doença celíaca (p. ex., anti-tTG, anticorpos antiendomísio); EGD com biópsia do intestino delgado; teste respiratório para superproliferação bacteriana
Doença intestinal inflamatória (principalmente doença de Crohn) (Cap. 141)	Progressivo, lento	Meses	Comer provoca dor, cólicas, aumento da diarreia e urgência; melhora com dieta de poucos resíduos ou estado NPO	Fezes com sangue, dor e cólica abdominal, doença perianal, manifestações extraintestinais (p. ex., úlceras orais, uveíte, eritema nodoso, artralgia)	CBC, albumina, VHS, PCR, colonoscopia com biópsias, enterografia por TC ou RM, estudo por cápsula sem fio
Distúrbios de motilidade GI (Cap. 136)	Intermitente, lento	Anos	Piora com a alimentação	Náusea, vômito, distensão, diarreia ou constipação podem estar presentes	EGD e colonoscopia, estudo do esvaziamento gástrico, enterografia por TC ou RM, biópsias intestinais de espessura total
Cirrose (Cap. 153)	Desgaste muscular com edema, o peso pode aumentar	Meses a anos	Piora com ingestão de líquido e sal	Ascite, edema periférico	Biópsia hepática
Isquemia intestinal crônica (Cap. 143)	Progressivo	Meses a anos	Piora com a alimentação	Medo de comer; dor abdominal pós-prandial; náusea; doença aterosclerótica associada	Angiografia por TC ou RM
PERDA DE PESO SECUNDÁRIA ÀS CAUSAS NÃO GASTROINTESTINAIS					
Ingestão calórica ruim ou inadequada devido a fatores sociais (Cap. 215)	Intermitente ou progressiva, aguda (hospitalizado) ou crônica	Dias, meses ou anos	Comum em idosos, adolescentes; exacerbada pela má dentição ou dentaduras que não se encaixam bem	Come se houver comida disponível	Revisão do diário nutricional e de como o alimento é obtido e preparado
Medicamentos	Intermitente ou progressiva	Meses	Piora com medicamentos; resolve com a descontinuação do medicamento causador	Anorexia, náusea, vômito	Revisão do perfil de medicamentos
Malignidade não GI	Progressivo	Meses	Melhora com o tratamento para o câncer (p. ex., cirurgia, TRX, quimioterapia)	Anorexia, náusea, vômito; dor; doença metastática.	Cálcio, cortisol; TC para doença subjacente, PET
Distúrbios endócrinos: DM, hipertireoidismo, insuficiência adrenal (Caps. 226, 227 e 229)	DM — aumento ou diminuição do apetite, saciedade precoce; hipertireoidismo — aumento de apetite	Meses a anos	Piora com a cronicidade da doença	DM: gastroparesia, neuropatia, retinopatia, nefropatia Insuficiência adrenal: náusea, vômito, diarreia, dor abdominal	Glicose sérica, TFT, cortisol
Infecções crônicas, incluindo HIV e TB (Caps. 324 e 390)	Progressiva, rápida	Meses	Melhora com tratamento de dieta, acetato de megestrol (Megace®)	Náusea, anorexia, outras infecções	Teste HIV, PPD, culturas, biópsias se necessário

CONDIÇÃO	QUALIDADE	DURAÇÃO	FATORES AGRAVANTES OU DE ALÍVIO	SINTOMAS OU SINAIS ASSOCIADOS	ESTUDOS DIAGNÓSTICOS
Distúrbios inflamatórios sistêmicos	Progressiva, moderada	Meses a anos	Melhora com tratamento de dieta, acetato de megestrol (Megace®)	Artrite, erupção, vasculite	ANA, FR, VHS, PCR
Insuficiência renal crônica (Cap. 130)	Progressiva, lenta; edema pode aumentar o peso	Meses a anos	Melhora com diálise, acetato de megestrol (Megace®)	Náusea, anorexia, ganho de peso	Ureia, Cr, depuração de creatinina em 24 horas
DPOC estável ou insuficiência cardíaca (Caps. 58 e 88)	Progressivo, lento	Meses a anos	Melhora com tratamento específico e oxigênio	Fadiga, dispneia, edema, debilitação	Teste da função pulmonar ou ecocardiografia bidimensional
Doença psiquiátrica: depressão, doença maníaco-depressiva (Cap. 397)	Progressivo, lento	Meses a anos		Depressão comum em idosos; fase maníaca associada com hiperatividade e diminuição da ingestão	Teste psicológico
Distúrbios alimentares psicogênicos — anorexia nervosa, bulimia (Cap. 219)	Intermitente ou progressiva	Meses a anos	Piora com estressores	Recusa para comer, perda de esmalte do dente, calos e ulcerações cicatrizantes na mão	Teste psiquiátrico
Abuso de substância (álcool, opiáceos, estimulantes do SNC)	Intermitente ou progressiva	Meses	Resolve com a descontinuação	Anorexia, náusea, vômito	Entrevista cuidadosa; pacientes podem negar ou minimizar

Modificado de Proctor DD. Approach to the patient with gastrointestinal disease. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008.

AFP = α-fetoproteína; ANA = anticorpo antinuclear; Ureia = nitrogênio-ureia do sangue; CBC = hemograma completo; CEA = antígeno carcinoembrionário; SNC = sistema nervoso central; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; Cr = creatinina; PCR = Proteína-C reativa; TC = tomografia computadorizada; DM = diabetes melito; EGD = esofagogastroduodenoscopia; VHS = Velocidade de hemossedimentação eritrocitária; TSOF = teste de sangue oculto nas fezes; GI = gastrointestinal; HIV = vírus da imunodeficiência humana; RNI = razão normalizada internacional; RM = ressonância magnética; NPO = nada por via oral; PET = tomografia por emissão de prótons; PPD = proteína purificada derivada; FR = fator reumatoide; TB = tuberculose; TFT = teste de função da tireoide; tTG = transglutaminase tecidual; TRX = tratamento por raios X.

Diagnóstico

A causa da perda de peso (Tabela 132-4) geralmente é evidente a partir do histórico clínico, exame físico e estudos laboratoriais de rotina, incluindo hemograma completo, eletrólitos, químicas hepáticas, hormônio tireoestimulante, urinálise e, quando adequado, sorologia HIV (Fig. 132-4). A radiografia do tórax deve ser obtida em pacientes que fumam, apresentam sintomas respiratórios ou com mais de 40 anos. Sinais de desidratação ou desnutrição grave podem necessitar de avaliação para verificar deficiências nutricionais (Cap. 214) e apoio nutricional (Caps. 216 e 217).

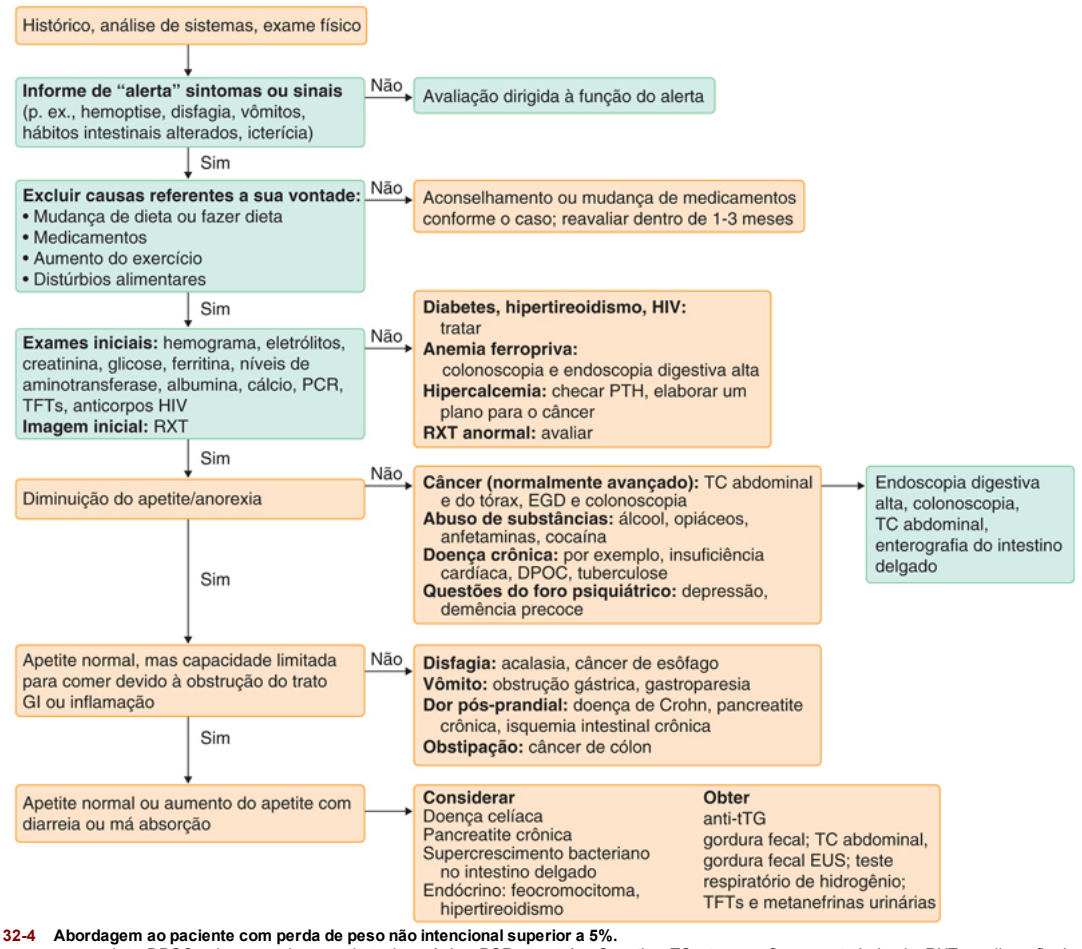

FIGURA 132-4 Abordagem ao paciente com perda de peso não intencional superior a 5%.
CBC = hemograma completo; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; PCR = proteína-C reativa; TC = tomografia computadorizada; RXT = radiografia do tórax; EGD = esofagogastroduodenoscopia; USE = ultrassom endoscópico; GI = gastrointestinal; HIV = vírus da imunodeficiência humana; PTH = hormônio paratireoidiano; TFTs = testes de função da tireoide; tTG = transglutaminase tecidual; U/A = urinálise.

Outros sinais e sintomas requerem consideração através da realização de exames diagnósticos adicionais. A perda de peso com aumento do apetite merece uma avaliação da função da tireoide (Cap. 226), intolerância à glicose (Cap. 229) e má absorção (Cap. 140). A suspeita de má absorção pode ser confirmada com uma análise de gordura fecal positiva. Os sintomas GI

que sugerem malignidade GI oculta ou obstrução podem ser avaliados com endoscopia GI superior, série de radiografias GI superior, colonoscopia ou TC abdominal. A avaliação psiquiátrica pode ser necessária em pacientes com sinais de depressão, demência precoce ou distúrbios alimentares. Em até 25% deles, não há uma causa para a perda de peso.

Náusea e vômito

Náusea é uma sensação desagradável da necessidade iminente de vomitar. *Vômito* é a expulsão oral forçada de conteúdos gástricos como resultado de contração retrógrada do duodeno e antro com compressão da musculatura toracoabdominal. Náusea e vômito podem ser causados por vários distúrbios GI e não GI, mas são melhores categorizados de acordo com a cronicidade e presença de dor abdominal. O início agudo do vômito *com* dor abdominal severa sugere uma doença séria que provavelmente necessita de intervenção cirúrgica, incluindo obstrução GI (Cap. 142), isquemia mesentérica (Cap. 143), pancreatite (Cap. 144), cólica biliar (Cap. 155) e condições que causam peritonite (Cap. 142), como apendicite ou víscera perfurada. O vômito agudo *sem* dor abdominal é comumente causado por medicamentos (incluindo quimioterapia), cinesia (Cap. 428), intoxicação alimentar (Cap. 283), gastroenterite infecciosa (Cap. 283), hepatite (Caps. 148 e 149), sangramento GI superior, íleo pós-operatório ou doença aguda do sistema nervoso central. A náusea e vômito recorrentes ou crônicos *com* dor abdominal normalmente são causados por distúrbios GI que resultam na obstrução intermitente ou parcial do estômago e intestino delgado. A náusea e o vômito *sem* dor abdominal podem ser causados por distúrbios que dificultam o esvaziamento gástrico ou motilidade do intestino delgado e por causas não GI, incluindo medicamentos, gestação, distúrbios intracerebrais, doença cardíaca, doença endócrina, distúrbios do labirinto, doença psiquiátrica (incluindo bulimia) e distúrbios funcionais. Vômito de alimentos não digeridos que foram ingeridos horas antes sugere obstrução gástrica ou gastroparesia. A distensão abdominal ou êmese fecaloide sugere obstrução do intestino delgado.

Diagnóstico

A maioria dos casos de vômito agudo sem dor abdominal é autolimitada e não necessita de avaliação (Fig. 132-5). Os sintomas relacionados aos medicamentos e gestação devem ser excluídos. Nos casos de vômito grave, os eletrólitos séricos devem ser analisados. Hiperglicemia pode causar gastroparesia aguda. Aumento das enzimas hepáticas ou enzimas pancreáticas sugere doença hepatobiliar ou pancreática. Em pacientes com dor abdominal aguda e vômito, as radiografias abdominais simples ou TC procuram evidências de obstrução GI, víscera perfurada ou doença pancreatobiliar. Em pacientes com vômito crônico de causa incerta, o objetivo é distinguir distúrbios GI estruturais, distúrbios de motilidade GI e distúrbios não GI. Esofagogastroduodenoscopia, enterografia, imagens transversais abdominais, estudos de motilidade GI e TC ou RM da cabeça podem ser indicados.

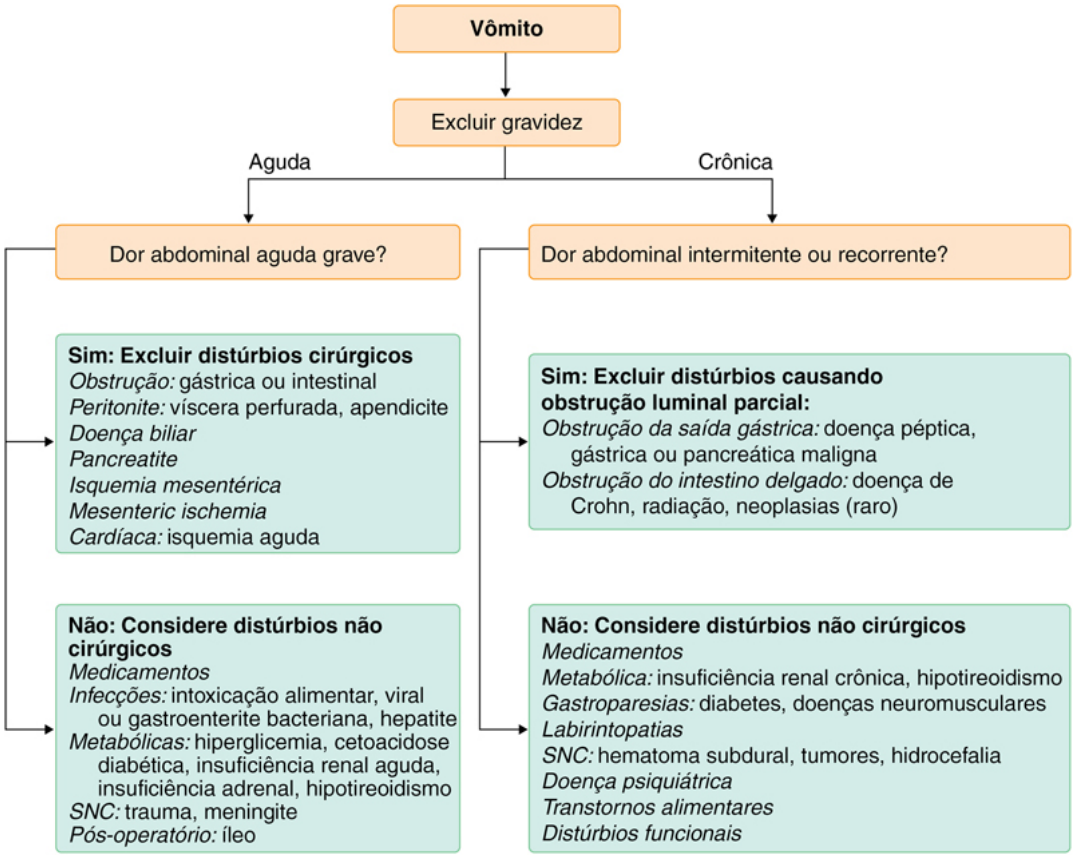

FIGURA 132-5 **Abordagem ao paciente com vômito.**
SNC = sistema nervoso central.

Tratamento

A abordagem ao tratamento médico de náusea e vômito depende da causa (Tabela 132-5). Pacientes que estão recebendo quimioterapia que apresentam potencial moderado de causar vômitos normalmente são tratados com antagonista receptor 5-HT_3 e dexametasona; aprepitante é acrescentado para emergências.[A5] Os pacientes com tratamentos que apresentam potencial leve de causar vômitos ou com vômitos decorrentes de outras causas são tratados com um único agente anticolinérgico, ou uma combinação deles, antagonistas receptores de dopamina ou antagonistas receptores 5-HT_3, que geralmente fornecem alívio sintomático.[7]

Tabela 132-5

Tratamento médico de náusea e vômito

MEDICAMENTO	INDICAÇÕES COMUNS	DOSE COMUM (VARIAÇÃO)	ROTA	COMENTÁRIOS
AGENTES ANTICOLINÉRGICOS-ANTI-HISTAMÍNICOS				Efeitos colaterais: sedação, tontura, delírio, visão embaçada, glaucoma, broncospasmo, taquicardia, retenção urinária Evitar uso concomitante de álcool e depressivos do SNC; use com cuidado em pacientes idosos
Adesivo de escopolamina	C	1,5 mg/72h	Adesivo	
Demenidrinato	C	50 mg (50-100 mg) q4-6h	VO, IM, IV	Máximo 400 mg/24h
Ciclizina	C, GIDz	50 mg q8h	VO, IM	Máximo 200 mg/24h
Meclizina	C, V	25-50 mg q24h	VO	
Difenidramina	GIDz	25-50 mg q6h 50-100 mg q6h	VO, IV IM	
Prometazina	GIDz, VNPO, C	25 mg (12,5-25 mg) q6-12h	VO, PR	Derivado de fenotiazina, mas não possui efeitos antidopaminérgicos significativos
		25 mg (12,5-50 mg) q4-6h	IV, IM	Evite extravasamento perivascular ou injeção subcutânea (necrose tecidual grave)
Trimetobenzamida	GIDz, VNPO	200 mg q6-8h	IM	
ANTAGONISTAS RECEPTORES DE DOPAMINA				Efeitos colaterais: sintomas neuromusculares (extrapiramidais) — agitação, inquietude, movimentos involuntários, distonia, torcicolo, laringospasmo, características semelhantes ao Parkinson
Proclorperazina	GIDz, VNPO, QTX	5-10 mg q6-8h	VO, IV, IM	Dose máxima 20-40 mg/24h; evitar injeção subcutânea (irritação)
		25 mg q12h	PR	
Metoclopramida	GIDz	10 mg (10-20 mg) q6-8h	VO, IV, IM	Eficácia modesta nessas doses
	QTX	1-2 mg/kg antes e 2h depois QTX	IV	Altas doses não são usadas com frequência devido à disponibilidade de regimes QTX mais eficazes e seguros; use com difenidramina para reduzir efeitos colaterais
Droperidol	VNPO	2,5 mg (1,25-5 mg) pré-indução e q4-6 horas, conforme necessário	IV, IM	Pode causar prolongamento QTC e *torsades de pointes*; uso restrito aos pacientes que não respondem a outros agentes
CORTICOSTEROIDES				
Dexametasona	VNPO	4-8 mg uma vez antes da indução	VO, IV	
	QTX	8-20 mg no dia 1; 8 mg nos dias 2-4	VO, IV	Mais benéfico quando utilizado com outros agentes (p. ex., 5-HT_3 RA, neurocinina-1 RA)
BENZODIAZEPINAS				Usada para reduzir a ansiedade e vômito antecipatório
Lorazepam	QTX	1-2 mg q4-6h	VO, IV	
CANABINOIDES				Podem estimular o apetite; efeitos colaterais adversos (sedação, tontura, disforia, boca seca); uso limitado
Dronabinol	GIDz, QTX	5-10 mg q6-8h	VO	
Nabilone	GIDz, QTX	1-2 mg q12h	VO	
ANTAGONISTAS RECEPTORES 5-HT_3	VNPO, QTX			Prevenção de VNPO: administrar IV imediatamente antes da indução anestésica Prevenção de vômito induzido por QTX: administrar 30 min (IV) a 1h (VO) antes da quimioterapia
Ondansetron	VNPO	4 mg uma vez	IV	
		4-8 mg	VO	
	QTX, RadTx	8 mg uma vez, 8 mg duas vezes ao dia	VO	
Granisetron	QTX, RadTx	1 mg duas vezes ao dia	VO	
		1 mg uma vez ao dia	IV	
Dolasetron	QTX, VNPO	100 mg uma vez ao dia	Somente VO	
Palonosetron	QTX	0,25 mg uma vez	IV	
		0,5 mg	VO; 1-3 dias	
	VNPO	0,075 mg	IV	
ANTAGONISTAS RECEPTORES DE NEUROCININA-1	QTX altamente emetogênica			Usado exclusivamente em associação com AR 5-HT_3 ou dexametasona
Aprepitante		125 mg no dia 1 80 mg nos dias 2-3	VO	
Fosaprepitante		115 mg no dia 1	IV	Aprepitante 80 mg VO nos dias 2-3

MEDICAMENTO	INDICAÇÕES COMUNS	DOSE COMUM (VARIAÇÃO)	ROTA	COMENTÁRIOS
TERAPIA COM ANTIEMÉTICOS PARA QUIMIOTERAPIA				
QTX levemente emetogênica	Opção 1	Dexametasona 8 mg	IV ou VO	Uma única dose
	Opção 2	Antagonista receptor de dopamina		Uma única dose
QTX moderadamente emetogênica		Dia 1: AR 5-HT_3 mais dexametasona 8 mg	IV ou VO	Dias 2-3: continuação com AR 5-HT_3 e dexametasona 8 mg para reduzir êmese tardia
QTX altamente emetogênica		Dia 1: AR 5-HT_3 mais dexametasona 12 mg mais AR neurocinina-1	IV ou VO	Dê aprepitante 80 mg VO nos dias 2-3 e dexametasona 8 mg VO nos dias 2-4 para reduzir êmese tardia

Modificado de Proctor DD. Approach to the patient with gastrointestinal disease. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008.

SNC = sistema nervoso central; QTX = quimioterapia; GIDz = distúrbios gastrointestinais associados com náusea e vômito; 5-HT_3 = serotonina 5-hidroxitriptamina$_3$; C = cinesia; VNPO = vômito e náusea pós-operatório; PR = *per rectum*; AR = antagonista receptor; RadTx = náusea e vômito induzido por tratamento de radiação; V = vertigem.

Outras queixas gastrointestinais

Pirose, regurgitação esofágica, disfagia, odinofagia e dor torácica não cardíaca sugerem doença esofágica (Cap. 138). *Dispepsia*, que se refere aos sintomas epigástricos ou abdominais superiores (queimação, dor, saciedade precoce, plenitude pós-prandial) leves a moderados, intermitentes e incômodos, pode ser causada por úlcera péptica (Cap. 139) ou doença esofágica (Cap. 138), ou pode ter origem funcional (Cap. 137). Uma abordagem diagnóstica ordenada (Fig. 132-6) pode ajudar a distinguir entre as várias causas, evitar testes desnecessários e minimizar sintomas.[8,A6]

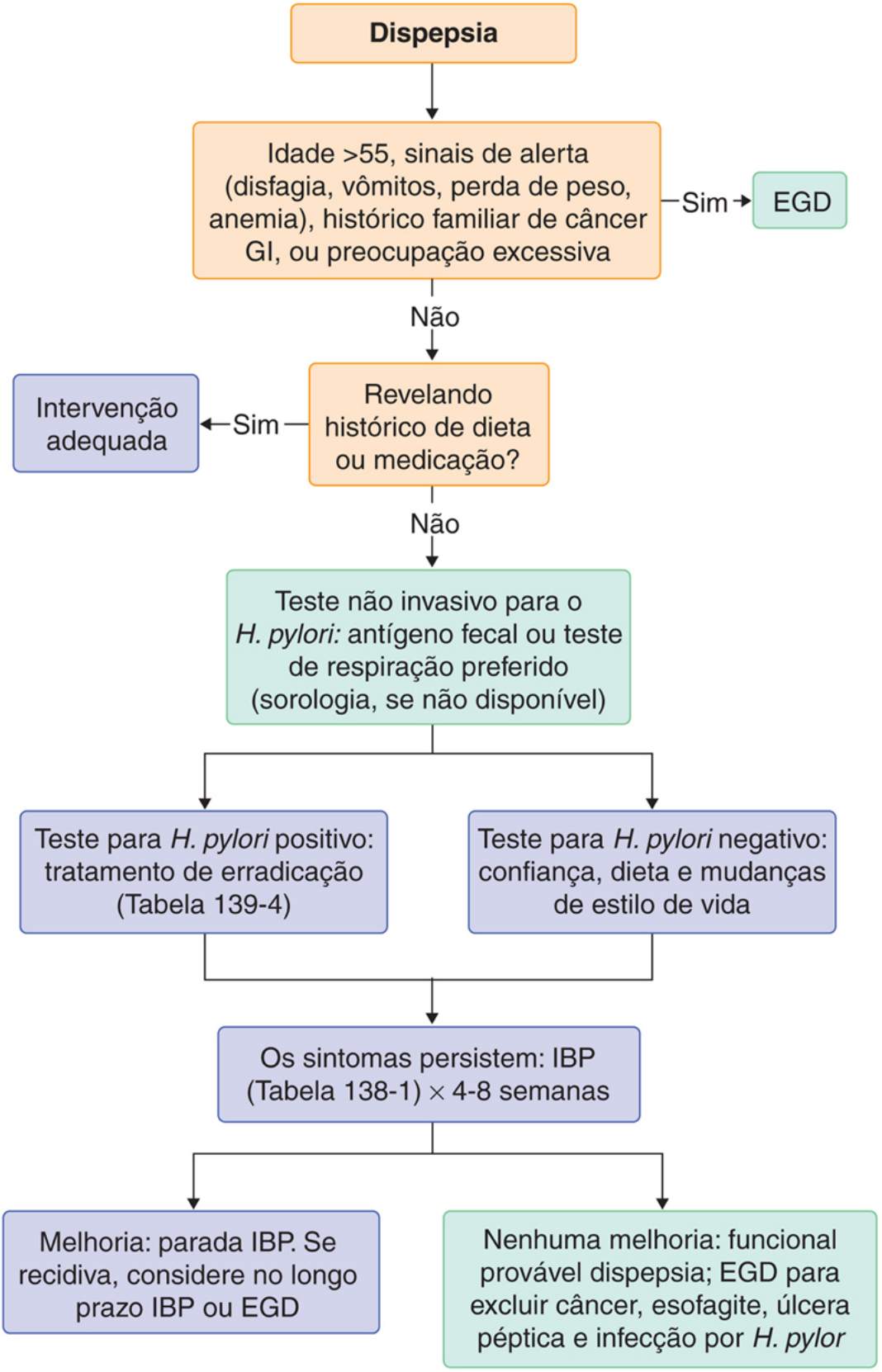

FIGURA 132-6 **Abordagem ao paciente com dispepsia.**
EGD = esofagogastroduodenoscopia; GI = gastrointestinal; IBP = inibidor da bomba de próton.

Diarreia, que é definida fisiopatologicamente como um aumento no peso das fezes para mais de 200 g/dia, pode ser causada por má absorção de substâncias osmoticamente ativas ou pelo aumento da secreção intestinal de eletrólitos e água. Contudo, na prática clínica, o peso das fezes raramente é quantificado e o termo *diarreia* refere-se a um aumento na liquidez das fezes ou frequência (mais de três movimentos intestinais/dia). As diarreias crônica e aguda devem ser diferenciadas, pois a avaliação e tratamento são diferentes[9] (Cap. 140).

A constipação (Cap. 136), que é o sintoma digestivo mais comum, ocorre em 15% da população. Constipação pode se referir a menos de três movimentos intestinais semanais, fezes duras ou dificuldade durante a defecação, caracterizada por esforço, sensação de obstrução ou evacuação incompleta, ou ainda necessidade de utilizar manobras manuais para promover a evacuação. A constipação pode ser causada por condições sistêmicas que diminuem o trânsito colônico, incluindo doença neuromuscular, distúrbios endócrinos e anormalidades de eletrólitos, ou por lesões que obstruem a passagem de fezes pelo cólon distal e anorretal, como neoplasias, fissuras, prolapso e aganglionose (doença de Hirschsprung). Entretanto, a maioria dos pacientes não tem uma causa aparente e é considerada como portadora de constipação funcional.[10]

O sangramento GI (Cap. 135) pode ser agudo e clinicamente aparente (visível) ou crônico, lento e clinicamente invisível (oculto). A localização do sangramento GI agudo é descrita como superior ou inferior, de acordo com a localização da fonte (proximal ou distal ao ligamento de Treitz, duodeno distal). O sangramento GI superior, que é três vezes mais comum do que o sangramento GI inferior, manifesta-se por êmese sangrenta (hematêmese), êmese em borra de café e, na maioria dos casos, fezes pretas (melena). As causas comuns de sangramento significativo são úlcera péptica, varizes esofágicas, laceração de Mallory-Weiss, gastrite erosiva ou esofagite e ectasias vasculares.[11] Os principais sangramentos GI inferiores se manifestam por fezes sangrentas, de coloração vermelho-vivo ou amarronzado, e em grande volume (hematoquezia). Embora 80% a 90% dos pacientes com hematoquezia tenham uma fonte inferior de sangramento, sangramento GI superior massivo também pode causar hematoquezia. Aproximadamente 95% dos grandes sangramentos GI inferiores surgem do cólon e 5% do

intestino delgado. O sangramento GI inferior é maior em pacientes com mais de 50 anos, nos quais a diverticulose é responsável por 60% dos casos. O restante se deve à isquemia, neoplasias, úlceras, ectasias vasculares ou hemorroidas. Em pacientes com menos de 50 anos, o sangramento é mais comumente atribuído a doença intestinal inflamatória, hemorroida ou colite infecciosa.

Sangramento GI oculto refere-se à perda de sangue GI em menor volume e não aparente para o paciente, mas que pode ser detectada por testes de sangue oculto nas fezes. O sangramento oculto crônico pode resultar em anemia por deficiência de ferro. Tanto a endoscopia superior como a colonoscopia devem ser realizadas para buscar a fonte do sangramento oculto, mais comumente gastroesofágica ou neoplasia colônica, esofagite erosiva ou gastrite, úlcera ou ectasia vascular. Em pacientes com deficiência de ferro recorrente e perda de sangue oculto, cuja fonte é encontrada na endoscopia superior e inferior, endoscopia por cápsula ou enteroscopia é realizada para procurar a fonte do intestino delgado (ectasia vascular, úlcera ou neoplasia).

A incontinência fecal (Cap. 145) depende de uma variedade de fatores, incluindo fezes sólidas ou semissólidas, reservatório retal complacente e distensível, capacidade de sentir a plenitude retal, esfíncter anal interno intacto (músculo involuntário inervado pelo sistema nervoso entérico), esfíncter anal externo intacto e puborretal (músculos voluntários inervados pelo nervo pudendo) e capacidade física e mental para chegar ao banheiro quando necessário. A incontinência menor, que ocorre em 10% das pessoas com mais de 70 anos, é caracterizada pela incapacidade de controlar flatulências ou pela perda de fezes que resulta em manchas na área perianal e roupas íntimas. Tende a ser intermitente, ocorrendo após os movimentos intestinais, quando se tosse, ergue peso ou na passagem de gases, ou ainda quando as fezes são aguadas. Incontinência grande é caracterizada pela incapacidade parcial e completa de controlar os movimentos intestinais com confiança, resultando na perda bruta e involuntária de fezes e necessidade de usar uma fralda. Ocorre em menos de 1% da população e é quase sempre causada por um distúrbio do sistema nervoso central que resulta na diminuição da consciência das necessidades intestinais, neuropatia ou danos nos esfíncteres anais.

Referência de Grau A

A1. Kim K, Kim YH, Kim SY, et al. Low-dose abdominal CT for evaluating suspected appendicitis. *N Engl J Med*. 2012;366:1596–1605.

A2. Begtrup LM, Engsbro AL, Kjeldsen J, et al. A positive diagnostic strategy is noninferior to a strategy of exclusion for patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:956–962.

A3. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*. 2013;145:320–328.

A4. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146:67–75.

A5. dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, et al. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1280–1292.

A6. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch Intern Med*. 2011;171:1929–1936.

Referências Gerais

1. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet*. 2012;13:260–270.
2. Farré R, Tack J. Food and symptom generation in functional gastrointestinal disorders: physiological aspects. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:698–706.
3. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med*. 2013;368:2113–2124.
4. Bredenoord AJ. Management of belching, hiccups, and aerophagia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:6–12.
5. Gibson PR, Shepherd SJ. Food choice as a key management strategy for functional gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:657–666.
6. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, et al. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:28–35.
7. Furyk JS, Meek R, McKenzie S. Drug treatment of adults with nausea and vomiting in primary. care. *BMJ*. 2014;349:g4714.
8. Yang JC, Lu CW, Lin CJ. Treatment of infection: current status and future concepts. *World J Gastroenterol*. 2014;20:5283–5293.
9. DuPont HL. Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. *N Engl J Med*. 2014;370:1532–1540.
10. Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology*. 2013;144:211–217.
11. Greenspoon J, Barkun A, Bardou M, et al. Management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:234–239.
12. Shah BJ, Chokhavatia S, Rose S. Fecal incontinence in the elderly: FAQ. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1635–1646.

Procedimentos diagnósticos por imagem em gastroenterologia

David H. Kim

Perry J. Pickhardt

Uma grande variedade de modalidades de diagnóstico por imagem está disponível para avaliação de doenças do trato gastrointestinal (GI) e do sistema hepatopancreatobiliar. Outrora os carros-chefe da radiologia GI, a radiologia convencional e a fluoroscopia ainda permanecem relevantes, mas têm perdido terreno para técnicas de imagem transversais mais avançadas, como a ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM). Muitas das avaliações vasculares viscerais realizadas pela angiografia convencional foram substituídas por essas modalidades não invasivas. Essas tecnologias transversais tornaram-se os métodos preferidos de avaliação, permitindo diagnósticos mais precisos e corretos. Além disso, as técnicas transeccionais podem ser usadas para direcionar uma variedade de procedimentos de intervenção. Com o surgimento de técnicas de imagem molecular, tem ocorrido uma renovação do interesse na medicina nuclear, mais notavelmente na tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a combinação de modalidades de PET/TC e PET/RM.

Radiografia convencional

As radiografias convencionais, normalmente denominadas “filmes simples”, permanecem úteis para uma quantidade limitada de indicações abdominais, mas geralmente são muito menos sensíveis e específicas para patologias quando comparadas com outras técnicas, como a TC. As vantagens da radiografia incluem sua ampla disponibilidade, baixo custo e portabilidade, permitindo a aquisição de imagens em situações clínicas agudas. As radiografias abdominais frontais supina e de pé são capazes de avaliar rapidamente uma obstrução intestinal ou perfuração em contexto de abdome agudo (Fig. 133-1). Radiografias abdominais seriadas continuam sendo uma abordagem prática para a observação de pacientes com um padrão de gás intestinal anormal que sugere o envolvimento de uma pequena obstrução intestinal ou íleo paralítico.[1] As radiografias convencionais podem demonstrar calcificações abdominais anormais e corpos estranhos rádio-opacos. Contudo, em qualquer um desses casos, as modalidades transeccionais, como a TC, aumentaram a sensibilidade e oferecem melhor delineamento do processo da doença. A TC normalmente é realizada quando a avaliação inicial por filme simples é normal ou para fornecer melhores informações quando os achados na radiografia convencional são anormais.

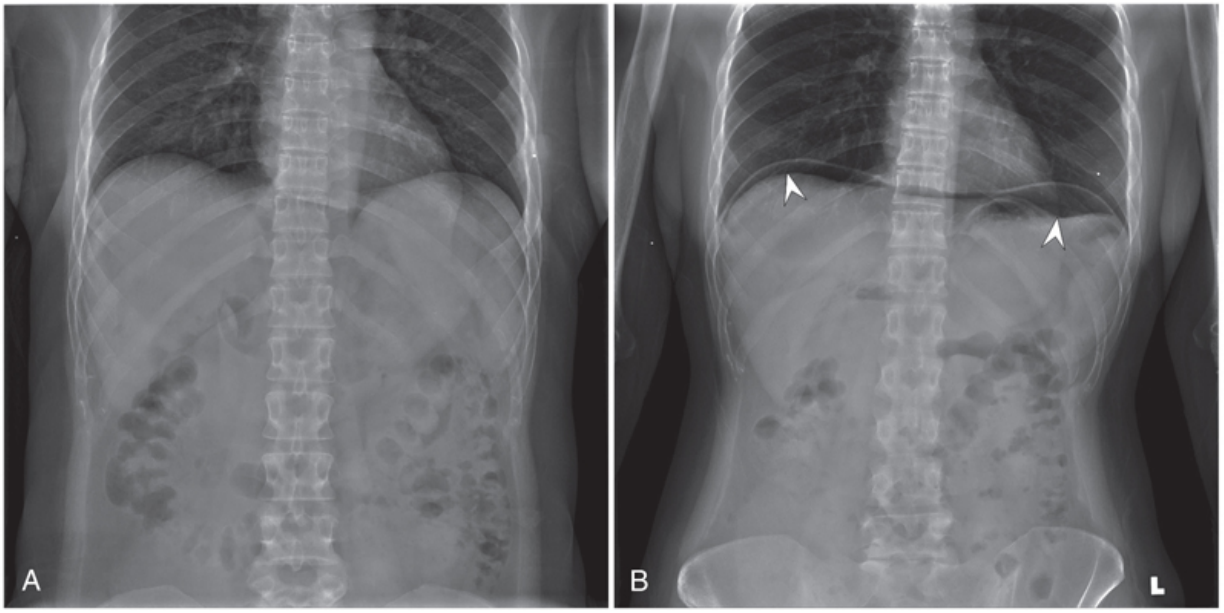

FIGURA 133-1 Pneumoperitônео decorrente de perfuração intestinal em radiografias convencionais.
Um paciente de 36 anos transplantado renal apresenta dor abdominal após colonoscopia. **A**, Radiografia abdominal supina é normal com alças intestinais dispersas não distendidas. **B**, Radiografia em pé centrada sobre o diafragma mostra uma área lucente abaixo do diafragma (*pontas das setas*) consistente com ar intraperitoneal livre. Esta visualização é mais sensível para a detecção de pneumoperitônео, uma vez que o exame em posição supina não mostra ar livre, a não ser que esteja presente em grandes quantidades.

Procedimentos fluoroscópicos

O papel da fluoroscopia de contraste alterou-se de forma drástica durante as duas últimas décadas.[2] Os exames radiográficos com duplo contraste (Fig. 133-2) para ilustrar a mucosa, principalmente do esôfago, estômago, intestino delgado e cólon, têm sido amplamente substituídos pela endoscopia (Cap. 134) e por técnicas radiológicas avançadas. O diagnóstico de uma erosão, úlcera, pólipo ou massa está agora amplamente no domínio da endoscopia, suplementado pelas modalidades transeccionais recentes, tais como enterografia do intestino delgado por TC ou RM (substituindo a enteróclise com duplo contraste do intestino delgado) e colonografia por TC (substituindo enema baritado com duplo contraste).

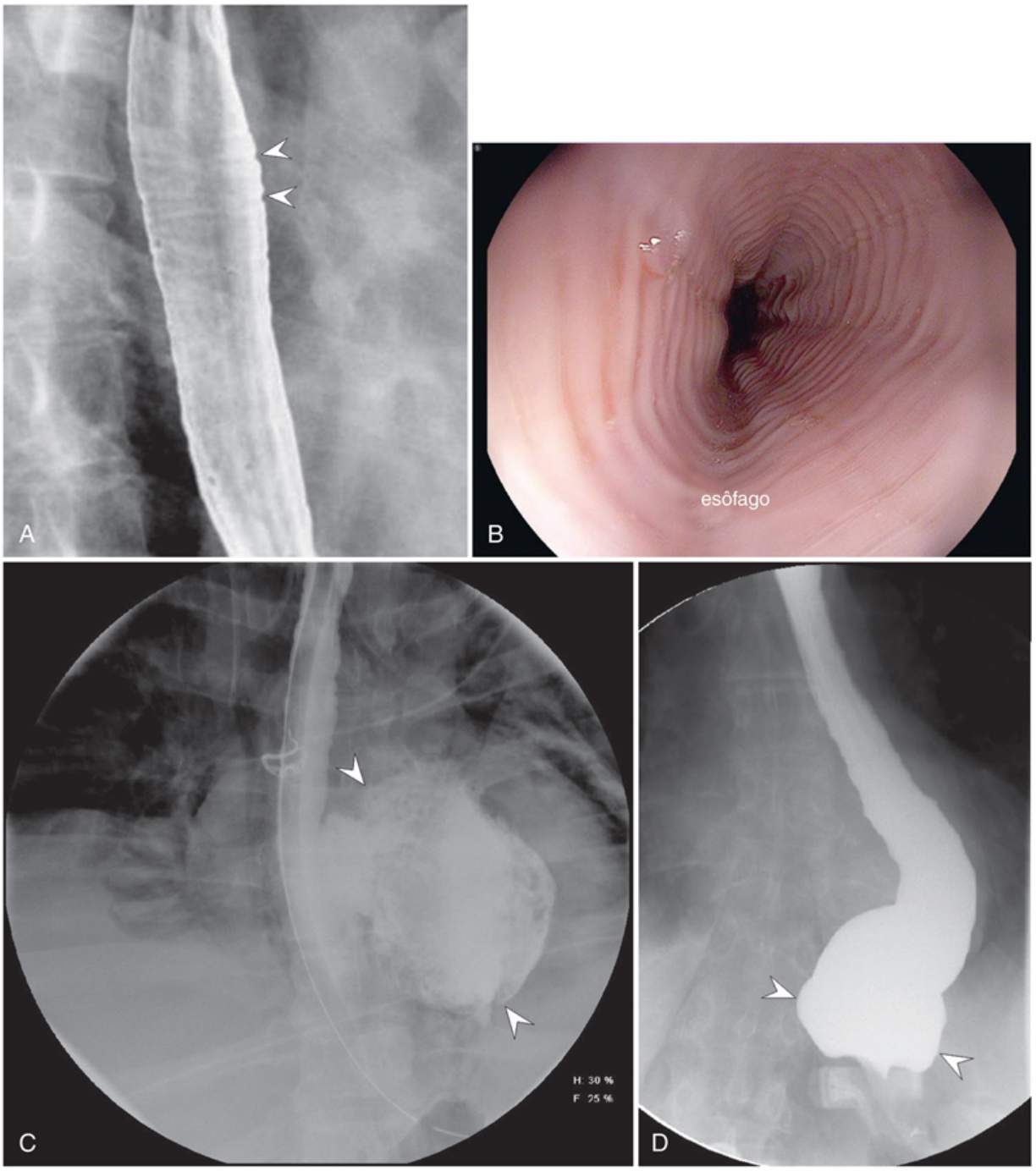

FIGURA 133-2 Natureza evolutiva da fluoroscopia de contraste.
A, Imagem de duplo contraste do esôfago mostra finas constrições mucosas ou anéis (*pontas das setas*) em um adulto jovem com disfagia sugestiva de esofagite eosinofílica. Esta abordagem imagiológica é agora usada com menos frequência. **B**, Fotografia digital de esofagogastroduodenoscopia confirma o diagnóstico (numerosos eosinófilos na biópsia). **C**, Esofagografia de coluna simples é uma técnica radiográfica mais moderna para confirmar o extravasamento do material de contraste hidrossolúvel (*pontas das setas*) através do esôfago após trauma ou para demonstrar obstrução ou dilatação (**D**, *pontas das setas*) do esôfago e estômago proximal acima de uma banda gástrica apertada colocada para perda de peso.

Imagens contrastadas de coluna simples para delinear a estrutura anatômica global e para resolução de problemas constituem agora a maioria dos estudos fluoroscópicos. Nos exames de coluna simples, a estrutura luminal-alvo está distendida pelo material de contraste apenas, quer bário delgado quer agente de contraste iodado hidrossolúvel, para delinear a estrutura grosseira e sem tentar determinar os detalhes finos da mucosa. No esôfago e no estômago, os exames de coluna simples luminais são geralmente usados para avaliar a deiscência anastomótica pós-operatória após esofagectomia, gastrectomia ou cirurgia bariátrica (Fig. 133-2). No intestino delgado, exames de contraste simples (*i. e.*, séries de intestino delgado, seguimento) podem ser usados para realização de mapas anatômicos a fim de delinear fístulas ou orientar a ressecção intestinal na doença de Crohn. Para o cólon e reto, o enema de bário de contraste simples permanece uma importante ferramenta de diagnóstico em situações como obstrução colônica, vazamento pós-operatório ou fístula, e intussuscepção ileocólica em crianças (Cap. 142). Muitas instituições continuam a realizar defecografia fluoroscópica para ajudar a delinear as anormalidades funcionais em pacientes com distúrbios de evacuação (Cap. 145), embora a série de RMs dinâmicas cinematográficas tenha substituído a defecografia em algumas instituições.

Além destes exames de coluna simples, a videofluoroscopia permanece o meio de escolha para avaliação de problemas de deglutição. Neste exame, o paciente engole diferentes consistências de bário, variando desde líquidos finos a sólidos, normalmente na forma de uma bolacha de bário. Esse teste é um excelente meio para avaliar o mecanismo de deglutição dinamicamente e para excluir aspiração.

Ultrassonografia

A introdução de imagens harmônicas e compostas, avanços nos transdutores de alta resolução e melhorias na avaliação com Doppler colorido foram todos associados para melhorar as capacidades diagnósticas do ultrassom portátil. No geral, a ultrassonografia é útil para gerar imagens de órgãos sólidos e estruturas preenchidas por líquidos, mas não consegue penetrar nas estruturas preenchidas por gás. Por exemplo, interposição de gás intestinal frequentemente impede uma avaliação ultrassonográfica completa do pâncreas. O ultrassom é uma técnica de imagem relativamente versátil, no sentido de poder ser aplicado através de diferentes rotas, incluindo acesso transabdominal, endoscópico (como parte da esofagogastroduodenoscopia), transretal, intravascular e endovaginal. Além disso, é excelente para muitas intervenções guiadas por imagem devido à sua avaliação em tempo real.

A ultrassonografia é a técnica inicial usada com maior frequência para avaliar o fígado e sistema biliar. A suspeita de colecistite aguda (Cap. 155) no contexto de dor no quadrante superior direito é uma indicação comum para ultrassonografia do quadrante superior direito; os achados clássicos incluem colelitíase, espessamento da parede da vesícula biliar e o "sinal de Murphy ultrassonográfico" (dor reprodutível quando o transdutor é pressionado contra a vesícula biliar) (Fig. 133-3). A sensibilidade para detecção de cálculos vesicais com ultrassonografia ultrapassa os 95%. A colecistite acalculosa pode ser um diagnóstico mais desafiador pelo fato de os achados se sobreporem a um espessamento inespecífico da parede vesicular em pacientes críticos. A ultrassonografia é, normalmente, o primeiro exame de imagem obtido em pacientes com icterícia de início recente ou achados laboratoriais de colestase; ela oferece uma avaliação rápida e não invasiva da árvore biliar para diferenciar obstruções de outras causas.[3] Se houver dilatação do ducto biliar, o nível e a causa da obstrução algumas vezes podem ser demonstrados no exame de ultrassom; as causas comuns incluemcoledocolitíase e massas na cabeça do pâncreas. Na maioria dos casos de obstrução biliar, exames de imagem adicionais são necessários (p. ex., TC, colangiopancreatografia por RM [CPRM], colangiopancreatografia retrógrada endoscópica [CPRE] ou colangiografia trans-hepática percutânea [CTP]), conforme as circunstâncias específicas.

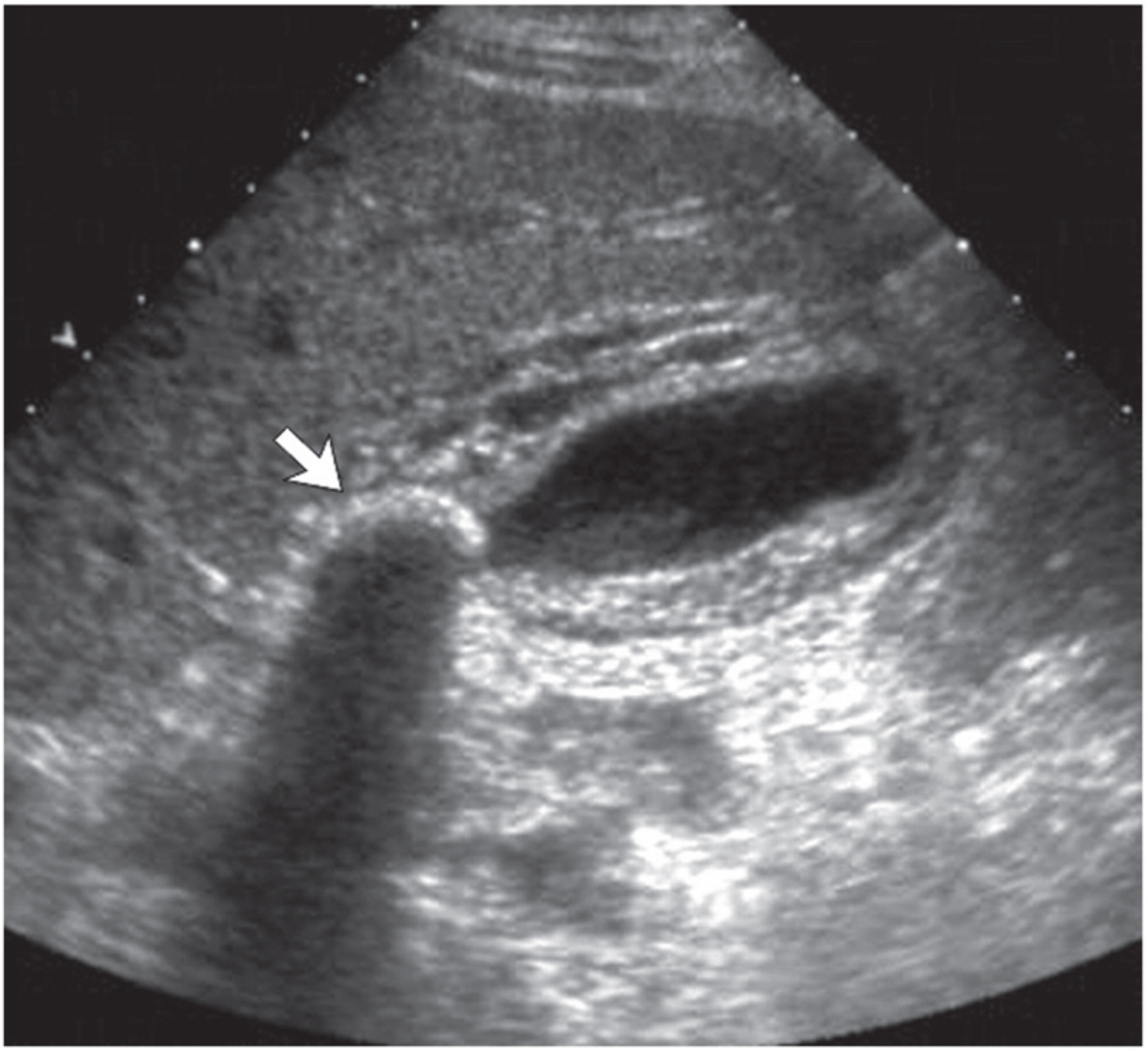

FIGURA 133-3 Colecistite aguda no ultrassom.
Imagem da ultrassonografia do quadrante superior direito apresenta espessamento difuso da parede da vesícula biliar e um sombreamento do cálculo biliar impactado (*seta*). Um sinal de Murphy sonográfico estava presente. Esses achados são diagnósticos de colecistite aguda calculosa.

A ultrassonografia pode ser usada para detectar ou caracterizar lesões hepáticas focais (Caps. 151 e 196), embora usualmente seja menos sensível e específica do que a TC ou RM; é útil para distinguir lesões císticas de lesões sólidas. Embora não estejam aprovados para uso nos Estados Unidos, os agentes de contraste intravenosos para ultrassom foram estudados a fundo em outros países e parecem oferecer vantagens semelhantes às dos agentes de contraste de TC e RM.

Na doença hepática difusa, o ultrassom é uma alternativa à TC e RM no rastreio de pacientes com hepatite viral para possível cirrose e carcinoma hepatocelular (Caps. 153 e 196). Apesar de menos sensível para carcinoma hepatocelular, o ultrassom tem vantagens de ser mais barato, conveniente e não usar radiação ionizante. Os achados ultrassonográficos na cirrose incluem ecotextura parenquimatosa heterogênea e grosseira, contorno nodular da superfície, redução volumétrica do lobo direito e evidências de hipertensão portal, incluindo ascite, esplenomegalia e derivações portossistêmicas. A elastografia ultrassonográfica utiliza um pulso acústico ou vibração mecânica para criar uma onda de cisalhamento que permite avaliar a rigidez do fígado como uma medida inespecífica do grau de fibrose hepática.[4] Os estudos demonstraram concordância entre esta técnica e a histologia, em particular nos extremos (na ausência de fibrose e na fibrose grave). Recentemente, o FibroScan ou elastrografia transitória foi usado na avaliação longitudinal da fibrose hepática, mas ainda não está preparado para ser integrado na prática clínica de rotina.

Ultrassonografia pode ser usada para detectar esteatose hepática (fígado gordo; Cap. 152) quando o parênquima demonstra uma ecogenicidade aumentada e penetração reduzida da onda sonográfica. Os achados que sugerem esteatose podem ser focais, multifocais ou difusos; em último caso, a imagem gerada por RM é mais específica e pode confirmar o diagnóstico.

A análise com Doppler colorido e de potência permite uma avaliação sonográfica não invasiva da patência vascular. A avaliação por Doppler do fígado é normalmente realizada em pacientes com doenças hepáticas terminais (Cap. 154) para avaliar o sistema portal e buscar derivações portossistêmicas. Achados anormais na veia porta incluem fluxo hepatofugal e trombose (Fig. 133-4). O ultrassom com Doppler também é utilizado para avaliação de derivação portossistêmica intra-hepática transjugular (TIPS, do inglês, *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*), antes e após a colocação de *stents*. Em

receptores de transplante de fígado ortotópico, a avaliação por Doppler é muitas vezes realizada para avaliar a vasculatura hepática, com atenção particular ao suprimento arterial hepático.

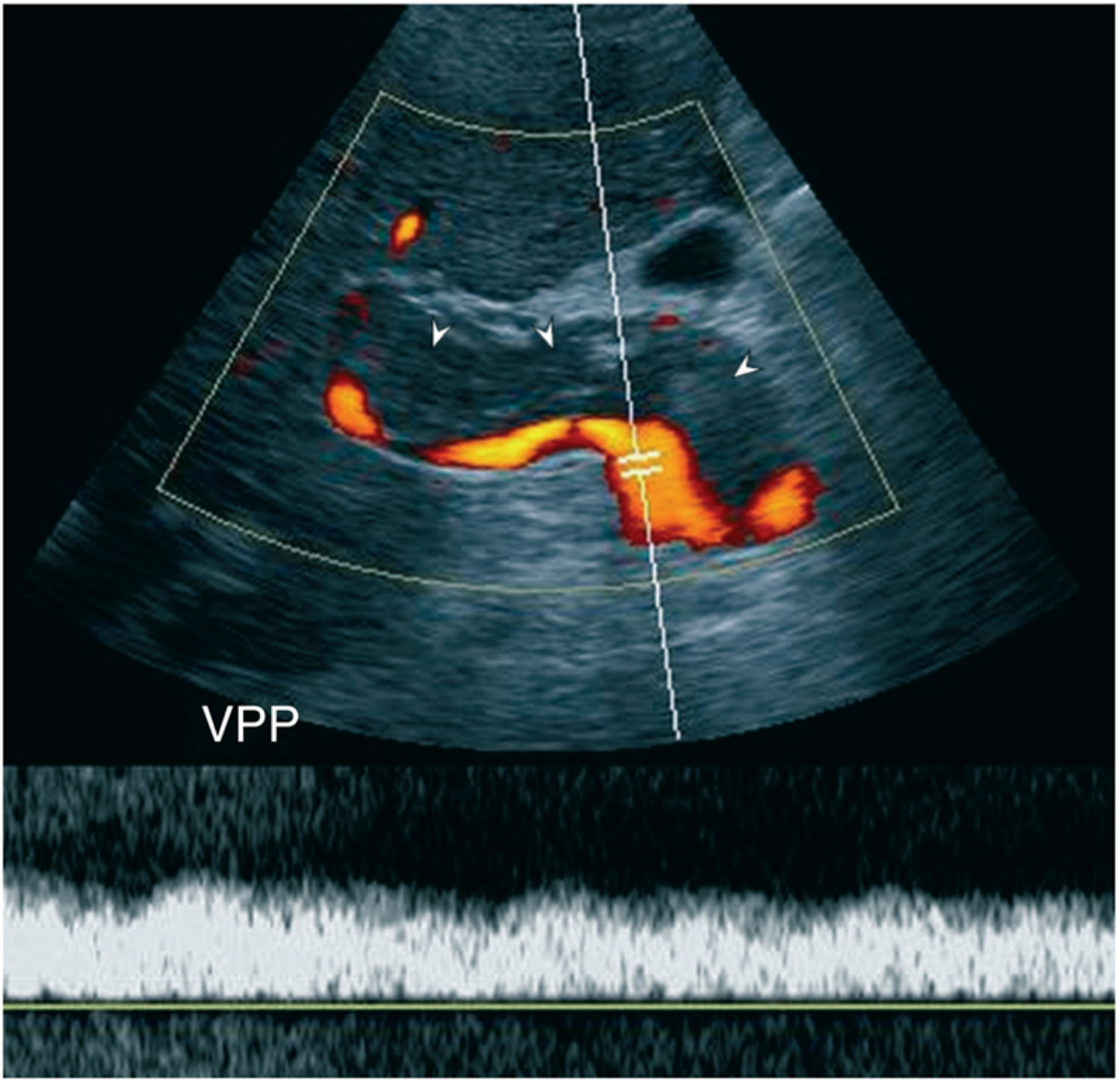

FIGURA 133-4 Trombose da veia porta no ultrassom.
Imagens de ultrassom em escalas de cinza com Doppler colorido de potência e interrogação de Doppler espectral mostra uma estrutura hipoecoica tubular (*pontas das setas*) consistente com trombo não oclusivo preenchendo a maior parte da veia porta principal (VPP). A permeabilidade do fluxo é vista no aspecto periférico profundo do vaso.

Tomografia computadorizada

A TC revolucionou o estudo de imagem da patologia abdominal, oferecendo uma avaliação abrangente, rápida e reproduzível. A introdução da TC espiral ou helicoidal de detector simples, seguida dos *scanners* multidetectores, resultou na melhoria da resolução e aquisição mais rápida de dados volumétricos. Exames de alta resolução de todo o abdome e pelve hoje podem ser facilmente obtidos durante uma única e curta pausa respiratória. Com a injeção rápida automatizada de contraste intravenoso e o processamento avançado, os exames de TC especializados estão substituindo muitas modalidades tradicionais.

Entretanto, um dos principais desafios do TC *scanning* é minimizar as doses de radiação à medida que o uso da TC aumenta, especialmente em pacientes que os realizam pela possibilidade de múltiplos *scans* por indicações não malignas ao longo da sua vida.[5] As mais novas técnicas de reconstrução de imagem mantêm a promessa de redução acentuada da dose de radiação, enquanto conservam a fidelidade das imagens de TC.

As indicações clínicas para a realização de TC abdominal são muito amplas. Um uso comum é a avaliação diagnóstica de abdome agudo não traumático (Cap. 142). Condições inflamatórias comuns, como apendicite[A1] e diverticulite, são imediatamente diagnosticadas pela TC. Outras indicações comuns incluem a avaliação de abscessos intra-abdominais,

pancreatite e obstrução do intestino delgado. Em casos de obstrução intestinal de grau relativamente alto, a TC pode com frequência localizar o ponto de transição, elucidar a causa subjacente e avaliar o comprometimento vascular. No quadro de abdome agudo devido a trauma fechado (Cap. 111), a TC tornou-se inestimável para a detecção imediata de lesões abdominais significativas.

No quadro de doença não aguda, a TC multifásica com contraste intravenoso consegue caracterizar lesões e geralmente resulta em um diagnóstico não invasivo, principalmente em associação com a história clínica (Fig. 133-5). Neoplasias abdominais malignas primárias, como câncer pancreático e carcinoma hepatocelular, são muitas vezes detectadas primeiramente na TC. A TC tornou-se a modalidade de escolha no estadiamento abdominal de doença metastásica, incluindo disseminação hematogênica, linfática, peritoneal e local, assim como na avaliação da resposta a vários tratamentos.

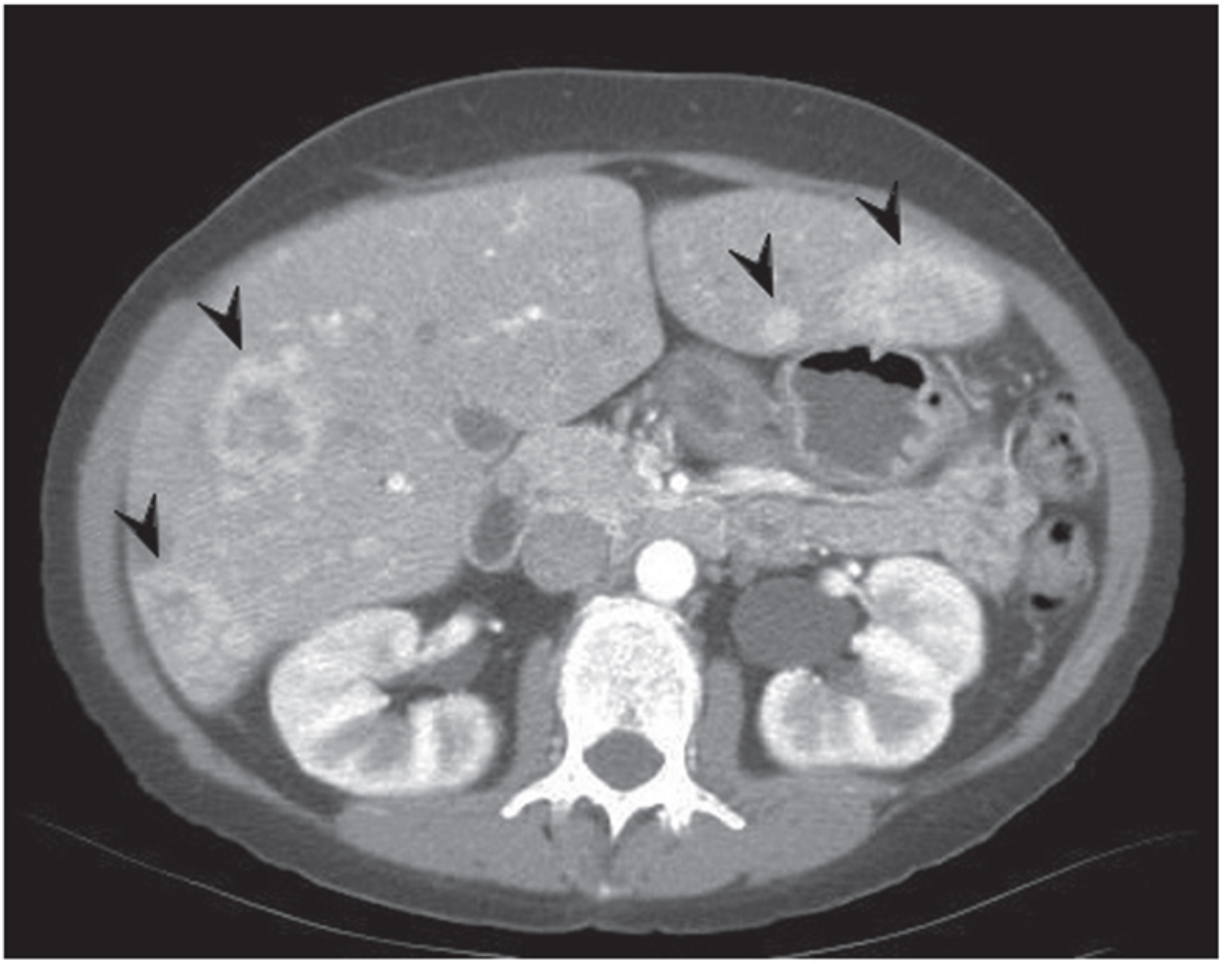

FIGURA 133-5 Lesões hepáticas hipervasculares múltiplas na TC.
Imagens de TC contrastada dinâmica obtidas durante a fase arterial mostram lesões hepáticas hipervasculares múltiplas (*pontas das setas*), que provaram ser adenomas hepáticos em um paciente com doença de von Gierke.

A TC é cada vez mais utilizada para substituir a fluoroscopia tradicional na avaliação diagnóstica de queixas intestinais devido à maior sensibilidade e especificidade. Os protocolos de enterografia por TC em geral combinam agentes de contraste oral neutro (*i. e.*, densidade da água) com imagens dinâmicas de alta resolução para obter uma avaliação multiplanar detalhada do intestino delgado. Indicações incluem avaliação de sangramento GI oculto devido a massas do intestino delgado e obstrução crônica de baixo grau. A enterografia por TC dedicada e a endoscopia por cápsula produzem uma avaliação abrangente e complementar do intestino delgado. Apesar de ser útil e precisa no diagnóstico de doença de Crohn,[6] a enterografia por TC foi largamente suplantada pelo seu homólogo RM para as avaliações de seguimento, assim a exposição à radiação pode ser limitada. Para o intestino grosso, a colonografia por TC, também denominada colonoscopia virtual, geralmente combina avaliações bi e tridimensionais do cólon distendido para detecção de pólipos e massas colorretais (Fig. 133-6; Vídeo 133-1). A colonografia por TC, que substituiu o enema baritado de duplo contraste em muitas instituições, pode ser usada para rastreio do câncer colorretal em indivíduos de risco intermédio, com uma sensibilidade reportada de 90% para detecção de pólipos de 10 mm ou maiores. A colonoscopia óptica ainda é necessária para a polipectomia.

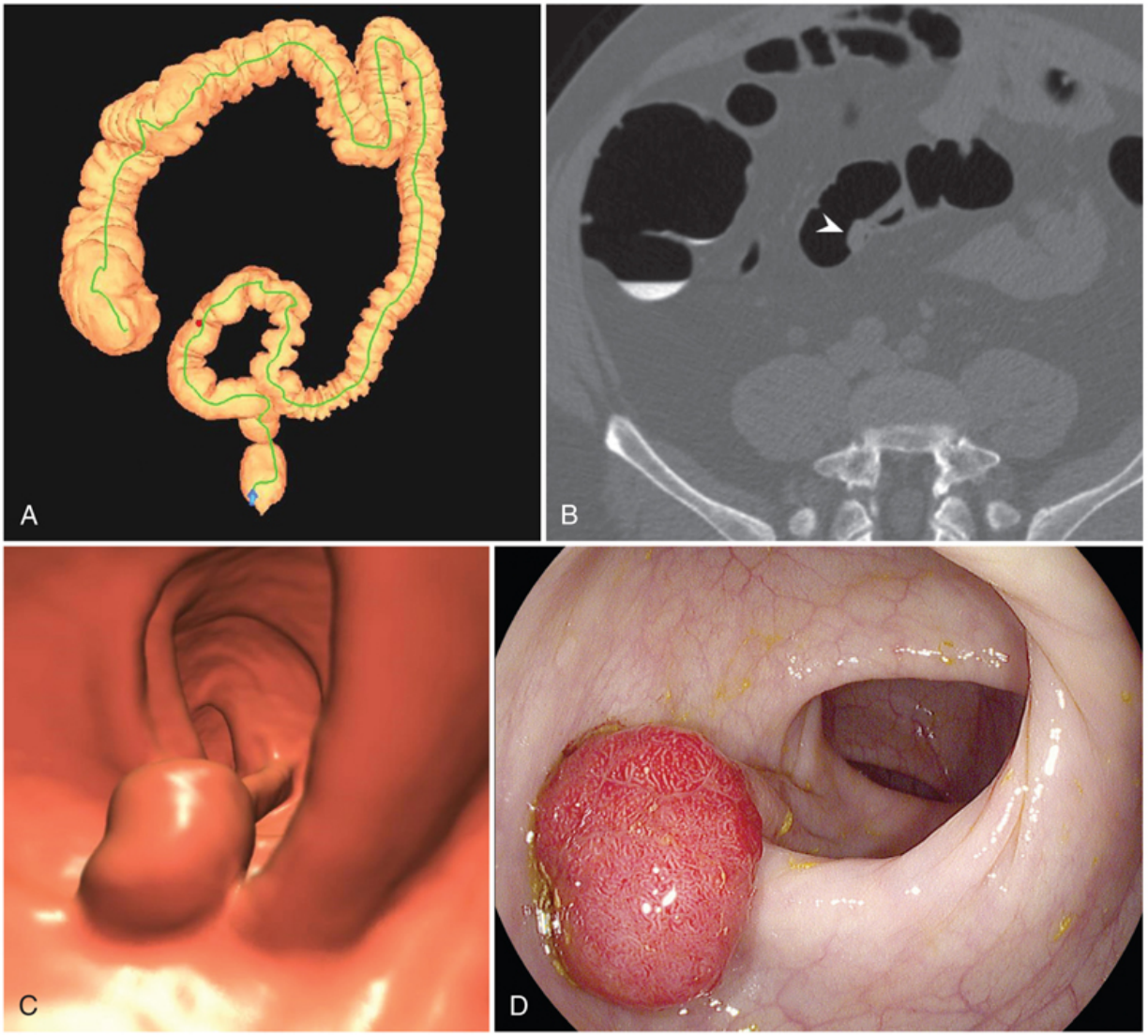

FIGURA 133-6 **Adenoma tubuloviloso pedunculado na colonoscopia virtual (colonografia por TC).** **A**, Mapa do cólon colorido permite uma documentação precisa da localização deste pólipo do sigmoide (*ponto vermelho*). **B**, Imagem transversal bidimensional confirma que a lesão é composta por tecido mole (*ponta da seta*). **C**, Imagem endoluminal tridimensional simula a aparência pedunculada na colonoscopia (**D**).

Os avanços tecnológicos na TC guiam um conjunto de aplicações, sempre em expansão, na imagem abdominal. A angiografia por TC visceral está substituindo amplamente a angiografia diagnóstica convencional. Por exemplo, em muitas instituições, a avaliação da anatomia vascular antes do transplante hepático (Cap. 154) agora é feita por TC ao invés de angiografia direta por cateter. De forma semelhante, a colangiografia por TC pode mapear com precisão o sistema biliar de um doador vivo de transplante hepático, e a análise volumétrica pode ajudar a avaliar se haverá fígado suficiente após a doação (Fig. 133-7).[7]

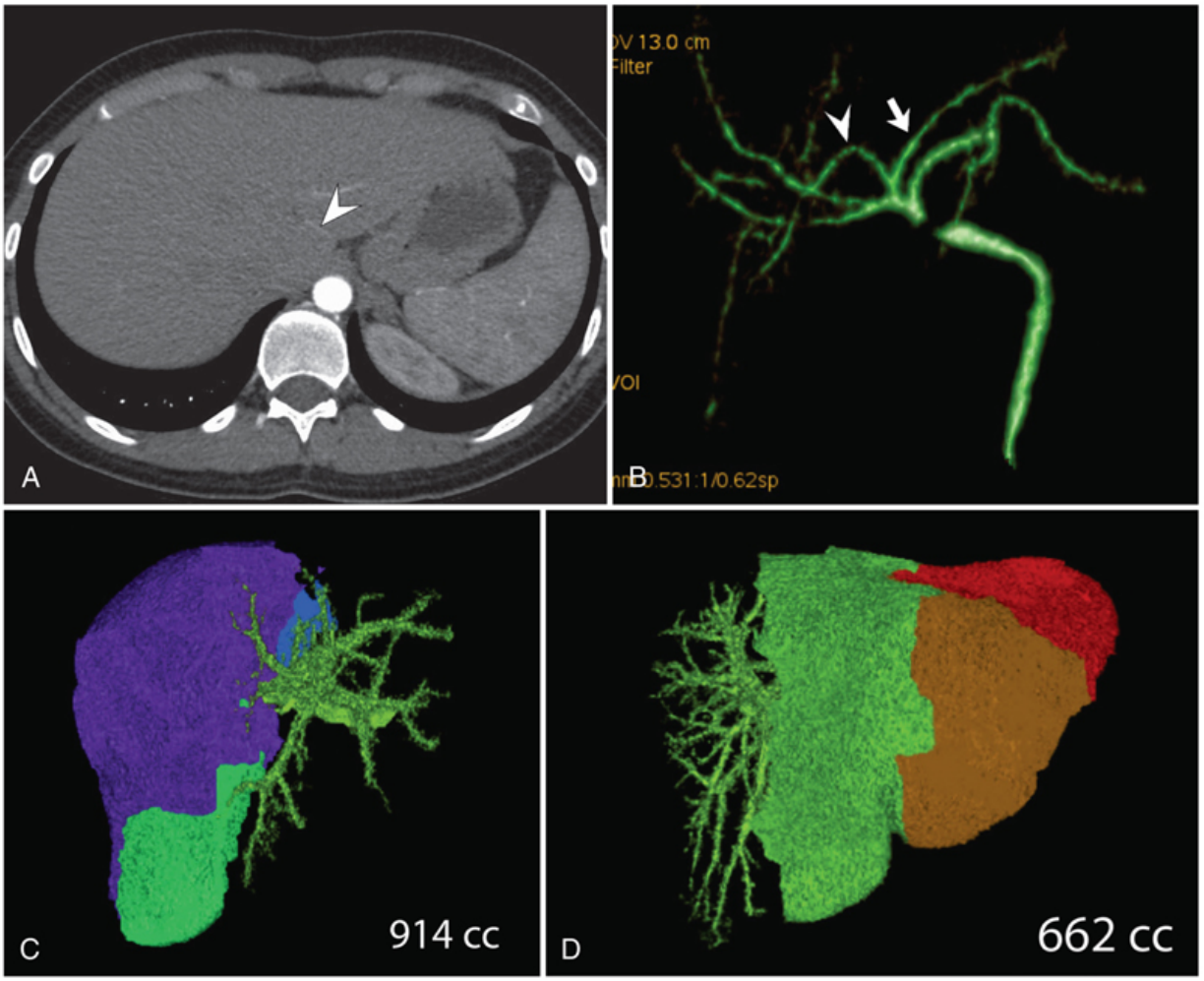

FIGURA 133-7 Avaliação anatômica vascular pré-operatória de potenciais parentes vivos doadores de fígado.
Protocolos de TC especializados com contraste vascular e colangiográfico podem permitir avaliação completa. **A**, Imagem de TC transversal exibe a artéria hepática esquerda acessória de pequeno calibre (*ponta da seta*). Outros níveis (não representados) mostram a arquitetura de ramos normais das artérias intra-hepáticas direita e esquerda na porta hepatis. **B**, Imagem tridimensional com reconstrução colangiográfica mostra uma variante anatômica, na qual o segmento posterior do ducto hepático (*ponta da seta*) não se liga ao segmento anterior, mas, em vez disso, drena anormalmente para o ducto hepático esquerdo (*seta*), influenciando potencialmente a escolha do doador de transplante. **C** e **D**, Volumes de fígado segmentado permitem a predição do fígado adequado para ambos, doador e receptor.

Imagens por ressonância magnética

As vantagens da RM sobre a TC para avaliação abdominal incluem uma resolução de contraste superior em tecidos moles e ausência de radiação ionizante. As desvantagens incluem a diminuta resolução espacial, longos períodos de exame, aumento dos custos, disponibilidade reduzida e impossibilidade de examinar os pacientes com claustrofobia ou com dispositivos implantados, tais como marca-passos cardíacos. Artefatos de imagem também podem tornar a interpretação da RM mais difícil e menos uniforme entre diferentes examinadores. Em muitas instituições, a RM é utilizada primeiramente para avaliar uma determinada condição conhecida. Por exemplo, a RM é normalmente usada para caracterizar uma lesão hepática vista em outra modalidade ou para determinar o estadiamento local do câncer retal em vez de pedidos para avaliar dor abdominal inespecífica ou para detectar possíveis abscessos abdominais em um paciente com febre de origem desconhecida.

Imagens de RM com contraste oferecem uma avaliação dinâmica comparável à TC para órgãos abdominais sólidos. Sua sensibilidade e especificidade para a detecção de lesões focais são superiores à TC quando a qualidade da imagem é boa. Por exemplo, muitas instituições fazem rastreios em populações cirróticas para carcinoma hepatocelular por RM em vez de TC devido à sua elevada precisão e ausência de radiação ionizante. A RM também é um bom exame para avaliar a resposta aos tratamentos ablativos locais (Fig. 133-8). Infelizmente, os fatores do paciente (p. ex., a incapacidade para suster a respiração de forma adequada ou ascite volumosa em pacientes cirróticos) podem muitas vezes limitar a qualidade da imagem por RM, diminuindo assim a precisão.

FIGURA 133-8 Vigilância após ablação por micro-ondas de carcinoma hepatocelular.
Imagem de RM realçada por contraste com supressão de gordura em gradiente eco, mostra o local pós-ablativo suave (*ponta da seta*) com "queimadura" central carbonácea e sem evidência de recorrência estimulada na periferia.

Os agentes intravenosos à base de gadolínio com captação específica pelos hepatócitos aumentam as capacidades diagnósticas da RM na avaliação de lesões hepáticas focais. Por exemplo, as lesões hipervasculares que retêm estes agentes podem ser diagnosticadas como hiperplasia nodular focal benigna sem necessidade de biópsia. Uma vez que estes agentes são excretados no sistema biliar, a avaliação de possível doença biliar é também melhorada. A alta precisão da RM para diagnóstico de esteatose hepática (Cap. 152) pode, às vezes, prevenir uma biópsia desnecessária, particularmente nos casos de infiltração nodular focal de gordura que simulam uma doença metastática. A RM também é sensível para detecção de sobrecarga de ferro no fígado e em outros órgãos relacionados com hemocromatose primária (Cap. 212) e hemossiderose secundária (mais frequentemente devido a múltiplas transfusões). De forma semelhante à TC, a RM consegue fornecer uma angiografia arterial e venosa de qualidade, de modo que a angiografia convencional pode ser reservada para as intervenções terapêuticas.

Pacientes com função renal diminuída não devem receber gadolínio devido ao risco de desenvolver fibrose sistêmica nefrogênica rara (Cap. 267), que é caracterizada por envolvimento da pele, olhos, articulações e órgãos internos. Ainda se encontra em investigação se as novas formulações de agentes de contraste de RM baseadas em gadolínio podem diminuir este risco.

Três exames de RM especializados mudaram significativamente os padrões da prática nos últimos anos. A CPRM, uma técnica ponderada em T2 para avaliação não invasiva dos sistemas ductais biliar e pancreático, baseia-se na não administração de material de contraste mas na presença de fluido estático.[8] A CPRM pode ser uma ferramenta de triagem útil para selecionar candidatos apropriados para procedimentos terapêuticos mais invasivos, como a colangiopancreatografia endoscópica retrógrada e a colangiografia trans-hepática percutânea (Fig. 133-9). A CPRM é útil para diagnosticar obstrução do ducto pancreático e biliar, coledocolitíase, colangite esclerosante primária e condições císticas, como doença de Caroli. A colangiografia por RM ponderada em T1, com administração intravenosa de agentes de contraste que passam pela excreção biliar, pode ser útil para avaliar extravasamentos biliares, analogamente à cintilografia hepatobiliar.

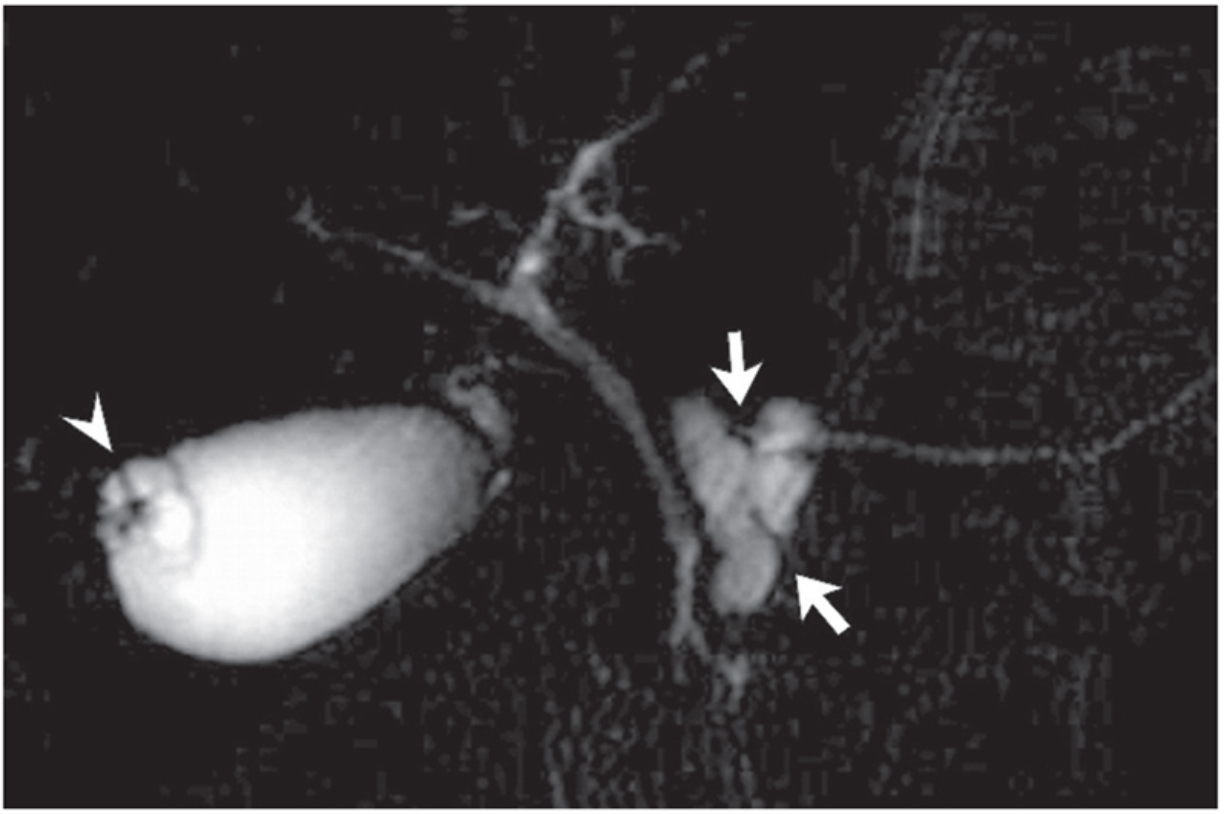

FIGURA 133-9 Neoplasia mucinosa papilar intraductal pancreática na CPRM.
Imagem da RM fortemente ponderada em T2 mostra uma lesão cística lobulada na região da cabeça pancreática (*setas*), que representa um ramo lateral de neoplasia mucinosa papilar intraductal. Observe a irregularidade focal ligeira da vesícula biliar (*ponta da seta*), consistente com a forma original de adenomiomatose. Os ductos biliares intra e extra-hepáticos estão normais.

A enterografia por RM tornou-se a abordagem preferida para avaliação da atividade da doença em pacientes com doença de Crohn (Cap. 141). Considerando a falta de radiação ionizante, é particularmente vantajosa para pacientes jovens que necessitam de vários exames durante toda a vida. Os agentes de contraste oral, tais como polietilenoglicol e preparações de bário de baixa concentração não absorvíveis, são administrados para dilatar o intestino delgado; os antiespasmódicos são normalmente aplicados para diminuir o peristaltismo intestinal. De forma semelhante à TC, estudos de imagens com pausa rápida na respiração com administração de material de contraste intravenoso permitem a avaliação do espessamento ou realce da mucosa e parede, sugerindo doença ativa. Diferentemente da TC, a RM consegue avaliar características de sinal intrínseco em imagens ponderadas em T2 para melhorar a especificidade e diferenciar a inflamação ativa da doença fibroestenótica crônica (Fig. 133-10).

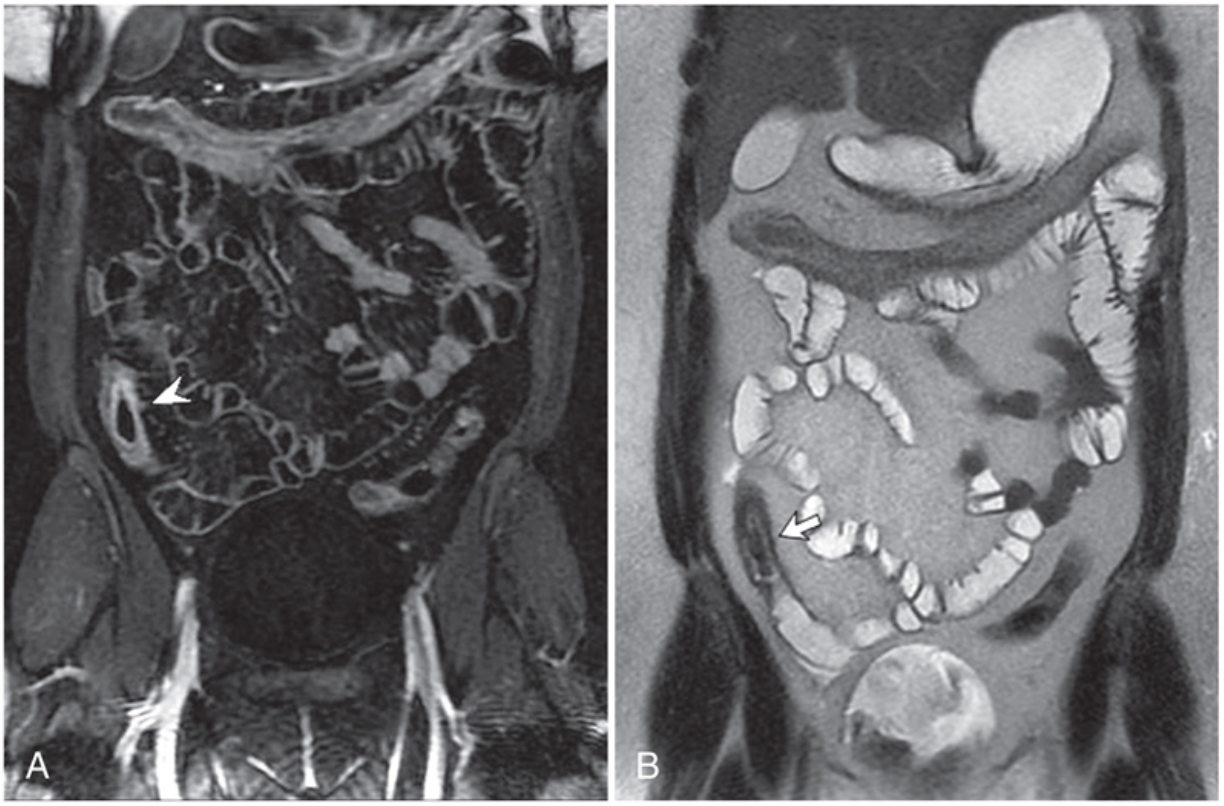

FIGURA 133-10 Doença de Crohn ativa na enterografia por RM.
A, Imagem coronária tridimensional com volume adquirido com pausa na respiração, ponderada em T1 com administração dinâmica de gadolínio e saturação de gordura mostra espessamento da parede e realce (*ponta da seta*) de um segmento anormal do íleo terminal. **B**, Imagem coronária bidimensional de tomada única, *fast spin eco*, ponderada em T2, mostra aumento do sinal nesta região (*seta*), implicando edema e doença ativa.

O uso de quimiorradiação neoadjuvante em vez de adjuvante no estágio II ao estágio IV do câncer colorretal fez do estadiamento por RM um exame pré-operatório importante,[9] antes da ressecção cirúrgica. A RM é preferível à endoscopia retal ultrassonográfica para determinação da relação do câncer com a fáscia mesorretal, bem como para detecção dos nódulos linfáticos pélvicos laterais, que não podem ser visualizados por ultrassonografia devido ao seu campo de visão limitado (Fig. 133-11).

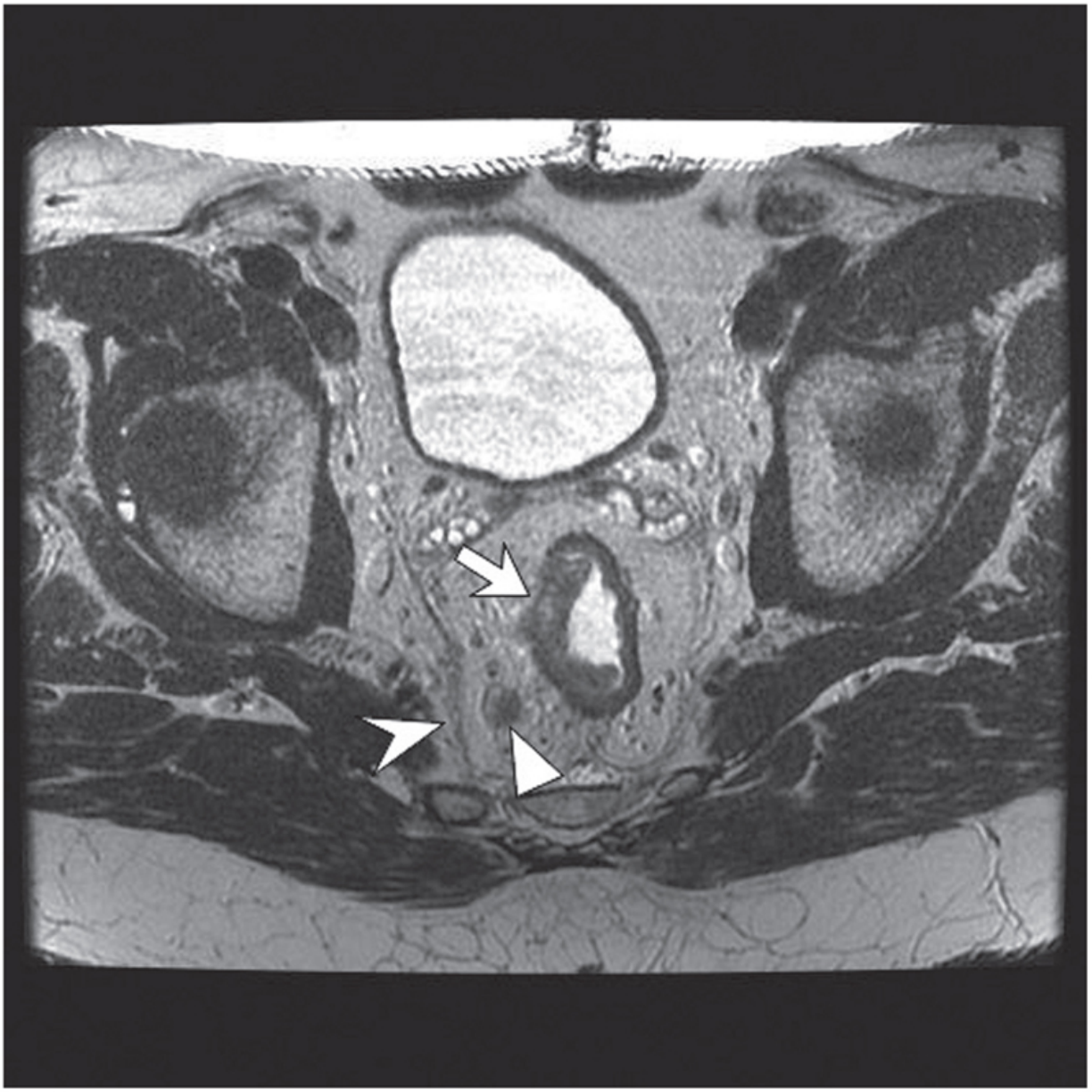

FIGURA 133-11 Estadiamento pré-operatório do câncer retal por RM.
Imagem ponderada em T2 na sequência *fast spin eco* mostra uma clara margem entre a fáscia mesorretal (*ponta da seta*) e o tumor primário (*seta*), bem como um nódulo linfático metastático (*triângulo*).

Procedimentos de intervenção

As técnicas de ultrassonografia, a TC, a fluoroscopia e até a RM têm sido utilizadas para guiar uma grande variedade de procedimentos de intervenção abdominal. A biópsia percutânea guiada por métodos de imagem, tanto pela punção aspirativa com agulha fina quanto pela biópsia com agulhas de corte, é um procedimento relativamente seguro que é comumente realizado para diagnóstico tecidual[10] e tem reduzido drasticamente a necessidade de biópsia cirúrgica aberta. Outros procedimentos não vasculares comuns que utilizam a orientação por imagem incluem drenagem de abscesso, intervenções biliares, gastrostomia e ablação de tumor. No caso de abscessos peridiverticular e periapendicular, a drenagem guiada por TC frequentemente pode simplificar a abordagem cirúrgica final e transformar uma cirurgia de emergência de alto risco em um procedimento eletivo seguro. Intervenções biliares incluem acesso trans-hepático a um sistema obstruído para a colocação de *stents* ou drenagem externa, assim como para a colocação de um dreno de colecistostomia. A ablação percutânea de tumores guiada por TC ou ultrassom é uma técnica de rápido desenvolvimento, particularmente útil em candidatos com más condições cirúrgicas ou em conjunção com a ressecção cirúrgica de outras lesões.[11] Vários métodos de ablação foram utilizados, incluindo radiofrequência, álcool, micro-ondas e crioablação.

A angiografia diagnóstica convencional tem sido amplamente substituída pelas técnicas não invasivas de TC e RM, mas a angiografia direta por cateter permanece um procedimento importante para direcionar vários tratamentos. Intervenções vasculares incluem angioplastia, colocação de *stents*, embolização e trombólise. A colocação de TIPS (Cap. 153) é um procedimento angiográfico comumente realizado em pacientes com hipertensão portal complicada por sangramento varicoso ou ascite intratável. A colocação de *stent* de TIPS cria uma comunicação de baixa pressão entre os sistemas venoso

porta e hepático. A quimioembolização pode fornecer um tratamento paliativo para pacientes com doença maligna hepática avançada, seja ela primária ou metastática.

Medicina nuclear (cintilografia com radionuclídeo)

Devido à emergência da PET/TC para avaliações oncológicas, a medicina nuclear está mais relevante agora do que em qualquer outro momento com relação às imagens abdominais. A PET/TC é uma ferramenta diagnóstica útil que associa imagens funcionais e anatômicas. As imagens da PET são úteis tanto para estadiamento inicial quanto para a avaliação de resposta ao tratamento para uma grande variedade de neoplasias malignas primárias, principalmente quando combinadas com a TC (Fig. 133-12). Hoje em dia, o uso clínico da PET habitualmente emprega ^{18}F-fluordesoxiglicose, mas outros agentes emissores de pósitrons podem ser utilizados para objetivos específicos. PET/RM é também uma nova modalidade combinada.[12]

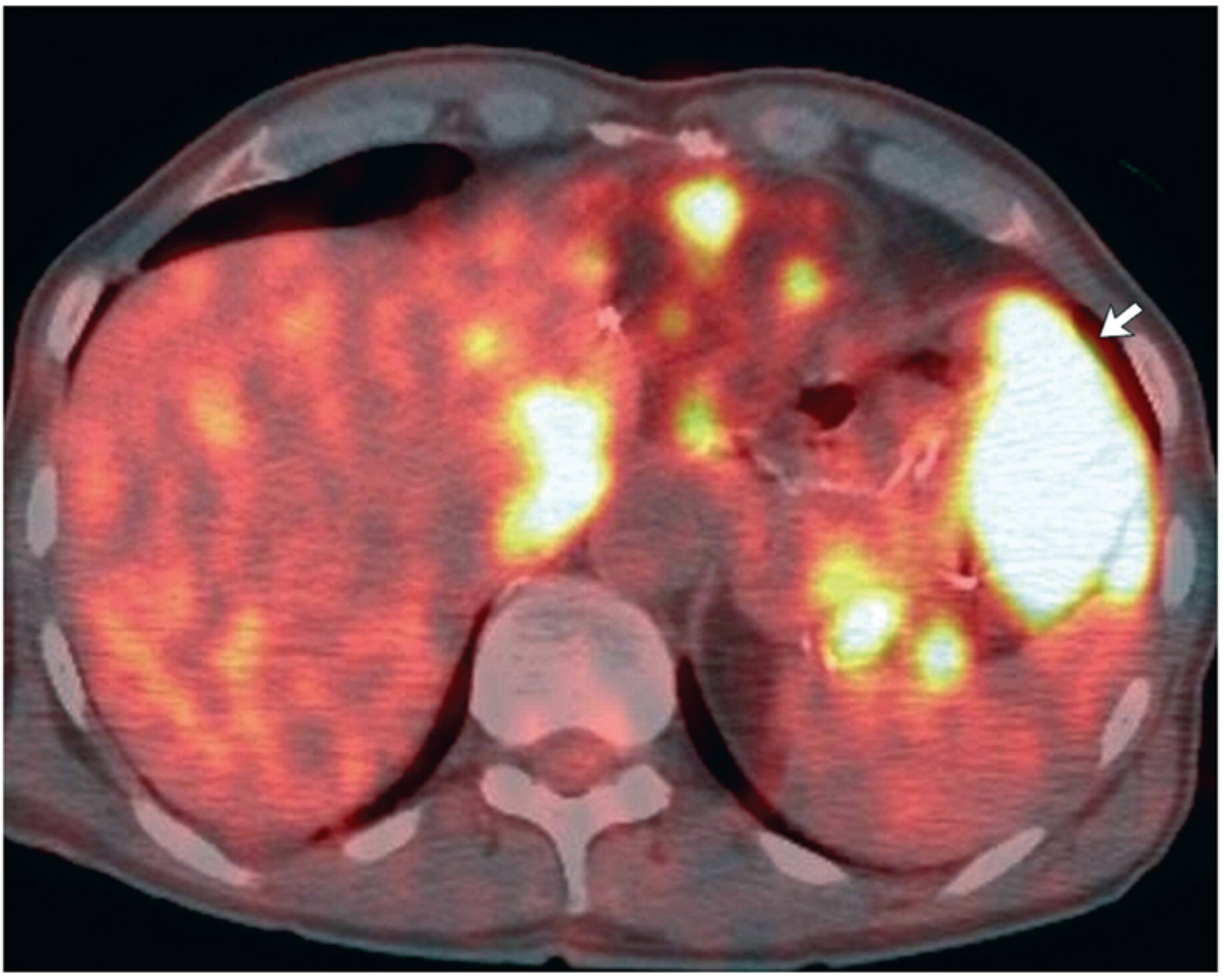

FIGURA 133-12 Tumor estromal gastrointestinal metastático (GIST) em PET/TC combinada. Imagem PET/TC transversal combinada apresenta uma massa hipermetabólica dominante (*seta*) representando um GIST gástrico. Vários focos hipermetabólicos hepáticos e peritoneais menores são consistentes com depósitos metastáticos. Observe a utilidade de combinar as informações funcionais da PET com a localização anatômica da TC.

Vários outros estudos de medicina nuclear são utilizados para avaliar doenças GIs e hepatobiliares. A injeção de eritrócitos marcada com tecnécio-99m é um teste útil para hemorragia GI. As vantagens da realização deste procedimento como estudo de imagens inicial inclui a sua natureza não invasiva, alta sensibilidade para sangramento ativo e capacidade de escanear novamente o paciente, horas mais tarde, sem a necessidade de repetir a injeção. As desvantagens incluem localização anatômica não muito boa e falta de capacidade terapêutica. O uso da cintilografia com eritrócitos marcados para o diagnóstico de hemangioma cavernoso hepático diminuiu significativamente graças aos avanços da TC e RM. A cintilografia hepatobiliar continua sendo uma ferramenta útil em casos duvidosos de colecistite, particularmente em doenças acalculosas, e pode confirmar suspeita de extravasamento biliar. A cintilografia com ^{111}In--octreotídeo marcado é valiosa para diagnóstico, estadiamento e acompanhamento de tumores gastrointestinais neuroendócrinos, tais como tumores carcinoides e de ilhotas pancreáticas.

Referência de Grau A

A1. Kim K, Kim YH, Kim SY, et al. Low-dose abdominal CT for evaluating suspected appendicitis. *N Engl J Med*. 2012;366:1596–1605.

Referências Gerais

1. Taylor MR, Lalani N. Adult small bowel obstruction. *Acad Emerg Med*. 2013;20:528–544.
2. Yeh BM, Carucci LR, Fidler JL, et al. Luminal imaging in the 21st century. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197:28–29.
3. Lalani T, Couto CA, Rosen MP, et al. ACR appropriateness criteria jaundice. *J Am Coll Radiol*. 2013;10:402–409.
4. Zeng J, Huang ZP, Zheng J, et al. Diagnostic accuracy of two-dimensional shear wave elastography for the non-invasive staging of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation. *Eur Radiol*. 2014;24:2572–2581.
5. Costello JE, Cecava ND, Tucker JE, et al. CT radiation dose: current controversies and dose reduction strategies. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201:1283–1290.
6. Fidler JL, Fletcher JG, Bruining DH, et al. Current status of CT, magnetic resonance, and barium in inflammatory bowel disease. *Semin Roentgenol*. 2013;48:234–244.
7. Hahn LD, Emre SH, Israel GM. Radiographic features of potential donor livers that precluded donation. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202:W343–W348.
8. Tirkes T, Sandrasegaran K, Sanyal R, et al. Secretin-enhanced MR cholangiopancreatography: spectrum of findings. *Radiographics*. 2013;33:1889–1906.
9. Kaur H, Choi H, You YN, et al. MR imaging for preoperative evaluation of primary rectal cancer: practical considerations. *Radiographics*. 2012;32:389–409.
10. Howlett DC, Drinkwater KJ, Lawrence D, et al. Findings of the UK national audit evaluating image-guided or image-assisted liver biopsy. Part II. Minor and major complications and procedure-related mortality. *Radiology*. 2013;266:226–235.
11. Ahmed M, Brace CL, Lee Jr FT, et al. Principles of and advances in percutaneous ablation. *Radiology*. 2011;258:351–369.
12. Torigian DA, Zaidi H, Kwee TC, et al. PET/MR imaging: technical aspects and potential clinical applications. *Radiology*. 2013;267:26–44.

Endoscopia gastrointestinal

Pankaj Jay Pasricha

Importância e uso da endoscopia

Avanços tecnológicos nos exames radiológicos e endoscópicos transformaram a medicina nas últimas décadas. Com sua notável acessibilidade, o trato gastrointestinal, provavelmente mais do que qualquer outro sistema de órgãos, beneficiou-se da abordagem endoscópica. Em comparação com os exames radiológicos contrastados, as principais vantagens da endoscopia na avaliação de doenças do trato digestório são a visualização direta, resultando em uma avaliação mais precisa e sensível das lesões mucosas; a capacidade de obter espécimes de biópsia de lesões superficiais e a capacidade de efetuar intervenções terapêuticas. Essas vantagens fazem da endoscopia o procedimento de escolha na maioria dos casos em que haja suspeita de lesões na mucosa. Por outro lado, a tomografia computadorizada (TC) e, ocasionalmente, a radiografia de contraste, podem ser indicadas quando houver suspeita de distorções intrínsecas ou extrínsecas da anatomia, por exemplo, volvo, intussuscepção, estenoses sutis ou alterações pós-cirúrgicas complicadas (Cap. 133).

Na vanguarda do tratamento, a abordagem endoscópica (transoral ou transretal) está em uso crescente para substituir as formas cirúrgicas tradicionais e mais invasivas, uma tendência que se espera que ganhe força nos anos vindouros. Nesse contexto, o endoscópio flexível está se tornando rapidamente uma ferramenta essencial para ambos, gastroenterologistas e cirurgiões.

Instrumentos e procedimentos

Os procedimentos endoscópicos e suas aplicações terapêuticas são descritos na Tabela 134-1.

Tabela 134-1

Procedimentos endoscópicos e aplicações gerais

PROCEDIMENTO ENDOSCÓPICO	APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS
ENDOSCOPIA LUMINAL	
Procedimentos comuns	Hemostasia
Esofagogastroduodenoscopia	Restauração luminal (dilatação, ablação, colocação de *stent*)
Colonoscopia	Remoção da lesão (p. ex., polipectomia, ablação da mucosa)
Sigmoidoscopia flexível	Fornecimento de acesso (gastrostomia endoscópica percutânea e jejunoscopia)
Procedimentos menos comuns Enteroscopia Endoscopia por cápsula	Fortalecimento da barreira (procedimentos antirrefluxo)
ESTUDO DE IMAGENS PANCREATOBILIAR	
Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica	Remoção da lesão (cálculo) Restauração luminal (dilatação, colocação de *stent*) Fornecimento de acesso (esfincterotomia) Drenagem (bile, pseudocisto pancreático)
ESTUDO DE IMAGENS TRANSLUMINAIS	
Ultrassonografia endoscópica	Bloqueio analgésico Transporte dos agentes terapêuticos (experimental)

Endoscopia Luminal: Convencional e Sem Fios

O endoscópio gastrointestinal moderno é um "videoscópio" com um CCD *(charged couple device)* na sua ponta. O endoscópio propriamente dito está ligado a uma fonte luminosa e a um processador de vídeo e a imagem é apresentada em um ou mais monitores. O eixo do endoscópio incorpora não apenas os elementos ópticos para a imagem, mas também contém canais que permitem diversas funções, tais como insuflação de ar, irrigação de água, sucção e passagem de dispositivos diagnósticos e terapêuticos.

A endoscopia já não necessita de ligação a uma fonte luminosa. A cápsula endoscópica, uma cápsula de plástico descartável que tem aproximadamente o tamanho de um comprimido de vitamina grande, contém uma câmera com *chip*, baterias e um transmissor de rádio sem fios que envia imagens para um dispositivo, que o paciente usa como um cinto. No final do procedimento, a informação é baixada para um computador e a cápsula passa entre as fezes sem qualquer dano. A endoscopia por cápsula permitiu uma avaliação de rotina de todo o comprimento do intestino delgado, uma façanha que era desafiadora e muitas vezes impossível com instrumentos convencionais. Variações da cápsula endoscópica foram desenvolvidas para imageamento do esôfago e do cólon, mas a utilidade destas cápsulas na prática clínica de rotina ainda está sendo estabelecida.

Estudos de Imagens Auxiliares de Órgãos: Colangiografia Retrógrada Endoscópica e Pancreatografia

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) utiliza um endoscópio de visão lateral que acessa a segunda parte do duodeno, onde um pequeno cateter é introduzido no ducto biliar ou pancreático para injetar o meio de contraste radiográfico sob monitoramento fluoroscópico. Pode-se conseguir canulação e imagens bem-sucedidas em até 95% dos casos. Em alguns casos, também pode ser introduzido no ducto de interesse um endoscópio de calibre fino (colangioscopia ou pancreatoscopia) para visualizar diretamente a doença intraductal.

Estudo de Imagens Murais e Transmurais: Ultrassom Endoscópico

O transdutor ultrassônico na ponta de um endoscópio flexível ou uma sonda de ultrassom inserida pelo canal de um endoscópio regular pode mostrar imagens de lesões na parede do trato digestório, bem como gânglios linfáticos adjacentes, estruturas vasculares e órgãos vizinhos, como o pâncreas. A ultrassonografia endoscópica (USE) pode guiar aspiração por agulha fina de lesões suspeitas com maior precisão do que a ultrassonografia ou TC abdominal.

Complicações e preparo pré-endoscópico

A endoscopia diagnóstica normalmente é um procedimento bem tolerado e notavelmente seguro.[1] Pode ser realizada com sedação consciente, usando uma combinação de benzodiazepínicos e narcóticos, ou com propofol, cada vez mais utilizado nos Estados Unidos. Apesar de o propofol fornecer uma sedação mais rápida e profunda com recuperação rápida (Cap. 432), representa um custo adicional significativo para o procedimento, principalmente devido à necessidade de cuidados anestésicos monitorados. A aprovação recente pela FDA da injeção semiautomática assistida por computador e sistema de monitoramento para o propofol pode eliminar algumas destas preocupações.

Embora raras, as complicações potenciais (Tabela 134-2) devem ser cuidadosamente explicadas para o paciente como parte do processo de consentimento informado.[2,3]Em geral, testes sanguíneos de rotina, radiografias e eletrocardiogramas não são necessários antes da endoscopia, a menos que o histórico cuidadoso e o exame físico sugiram a possibilidade de problemas hematológicos, cardiovasculares, pulmonares e das vias respiratórias. As mulheres em idade reprodutiva devem ser questionadas quanto à possibilidade de gravidez e passar por um teste se tiverem dúvidas.

Tabela 134-2

Complicações da endoscopia

COMPLICAÇÕES DA ENDOSCOPIA	INCIDÊNCIA (%)	PROFILAXIA ESPECÍFICA
COMPLICAÇÕES GERAIS		
Complicações relacionadas principalmente à sedação (depressão respiratória e cardiovascular, aspiração)	0,6-0,7	Proteção das vias respiratórias com sangramento gastrointestinal superior massivo Pré-procedimento de avaliação médica, monitoramento de intraprocedimento e pós-procedimento Consulta com anestesiologista para pacientes de alto risco
Perfuração	0,1-0,3 (endoscopia superior) 0,14-0,25 (colonoscopia)	Nenhuma (exceto com técnicas cuidadosas)
Sangramento	0,3 (endoscopia superior) 0,7-2,5 (polipectomia)	Avalie cuidadosamente os riscos e benefícios Descontinue ou reduza o uso de anticoagulantes antes de procedimentos de alto risco
Complicações infecciosas e bacteriemia (endocardite, ascite bacteriana)	<0,1	Antibióticos para pacientes com risco de endocardite (pacientes com valvas artificiais, derivações sistêmicas pulmonares, histórico de endocardite) com enxertos vasculares sintéticos e com ascite bacteriana (cirrótica)
Morte	0,6 (endoscopia superior) 0,2 (colonoscopia)	
COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS A PROCEDIMENTOS ESPECIALIZADOS		
Pancreatite (CPRE)	3-20	Indometacina retal
Colangite (CPRE)	0,1-2	Antibióticos pré-procedimento
Infecções de lesões (GEP)	3-4	Antibióticos pré-procedimento

CPRE = colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; GEP = gastrostomia endoscópica percutânea

As endoscopias diagnósticas, incluindo aquelas com biópsias da mucosa, são consideradas de baixo risco, não justificando a descontinuação da medicação anticoagulante. De forma semelhante, pacientes que realizam colonoscopia de rastreio podem continuar o ácido acetilsalicílico ou outros agentes anti-inflamatórios não esteroides. Nos procedimentos eletivos de alto risco, a decisão de suspender os anticoagulantes e agentes antiplaquetários deve ser individualizada. Dependendo do risco tromboembólico subjacente, os pacientes podem necessitar de "ponte" terapêutica com agentes da família da heparina (Caps. 38 e 431). Em pacientes com sangramento agudo, o tratamento inverso ou substituição de plaquetas podem ser consideradas (Caps. 171 a 175).

A CPRE está associada a um risco mais elevado de complicações graves, com cerca de 5% de casos de desenvolvimento de pancreatite. A maioria dos especialistas irá colocar um *stent* pancreático de curta duração em casos de elevado risco, como medida preventiva razoável. A indometacina retal profilática (dois supositórios de 50 mg imediatamente após o final do procedimento) reduz a incidência de pancreatite pós--CPRE em quase 50%[A1] e está se tornando um padrão de cuidado.

Indicações específicas

Quase todas as indicações para endoscopia gastrointestinal baseiam-se nos sintomas de apresentação do paciente (p. ex., disfagia, sangramento, diarreia). Em outras circunstâncias, há a necessidade de endoscopia para avaliar lesões específicas descobertas por outros métodos de imagem diagnósticos, por exemplo, úlcera gástrica ou pólipo colônico descobertos por enema opaco. Finalmente, com frequência, faz-se endoscopia de triagem em indivíduos assintomáticos, com base em seu risco para condições comumente ocorrentes e evitáveis, como câncer de cólon (veja adiante).

Está implícita na decisão de fazer a endoscopia a suposição de que esse procedimento terá algum peso na futura estratégia terapêutica. Ao avaliar os sintomas gastrointestinais, várias questões precisam ser tratadas pelo médico que está encaminhando o paciente e pelo endoscopista: quais pacientes precisam de endoscopia? Quando a endoscopia deve ser realizada? O que o endoscopista está procurando? Que tipo de tratamento endoscópico (se for o caso) deve ser planejado?

Refluxo Gastroesofágico e Pirose (Caps. 138 e 139)

Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é um distúrbio extremamente comum na população geral. O fato de seu sintoma principal, a pirose, ser relativamente específico para esse estado, justifica uma abordagem terapêutica empírica, utilizando uma combinação de modificações no estilo de vida e medicamentos de venda livre, ou mesmo receitados. Portanto, a endoscopia não é necessária para estabelecer o diagnóstico de DRGE. De fato, uma endoscopia negativa não exclui o diagnóstico de DRGE, porque a sensibilidade geral da endoscopia em casos dessa doença é de apenas 70%. Se necessário, pode-se realizar uma manometria esofágica ambulatorial e monitoramento do pH para determinar o diagnóstico. Contudo, há diversas circunstâncias em que se deve considerar a endoscopia para pacientes com refluxo, inclusive com os denominados sinais de alerta associados, como disfagia, odinofagia, regurgitação, perda de peso, sangramento gastrointestinal ou vômito frequente (Fig. 134-1). Esses sintomas implicam desenvolvimento de uma complicação ligada à DRGE (esofagite erosiva, constrição ou adenocarcinoma) ou outro distúrbio simulando DRGE (câncer de esôfago ou lesão gastroduodenal, como por exemplo, câncer ou úlcera péptica). Outros candidatos à endoscopia são os pacientes com sintomas graves ou persistentes, ou frequentemente recorrentes, sugerindo esofagite significativa e, portanto, risco de complicações, como a estenose ou o esôfago de Barrett (metaplasia intestinal do epitélio esofágico).

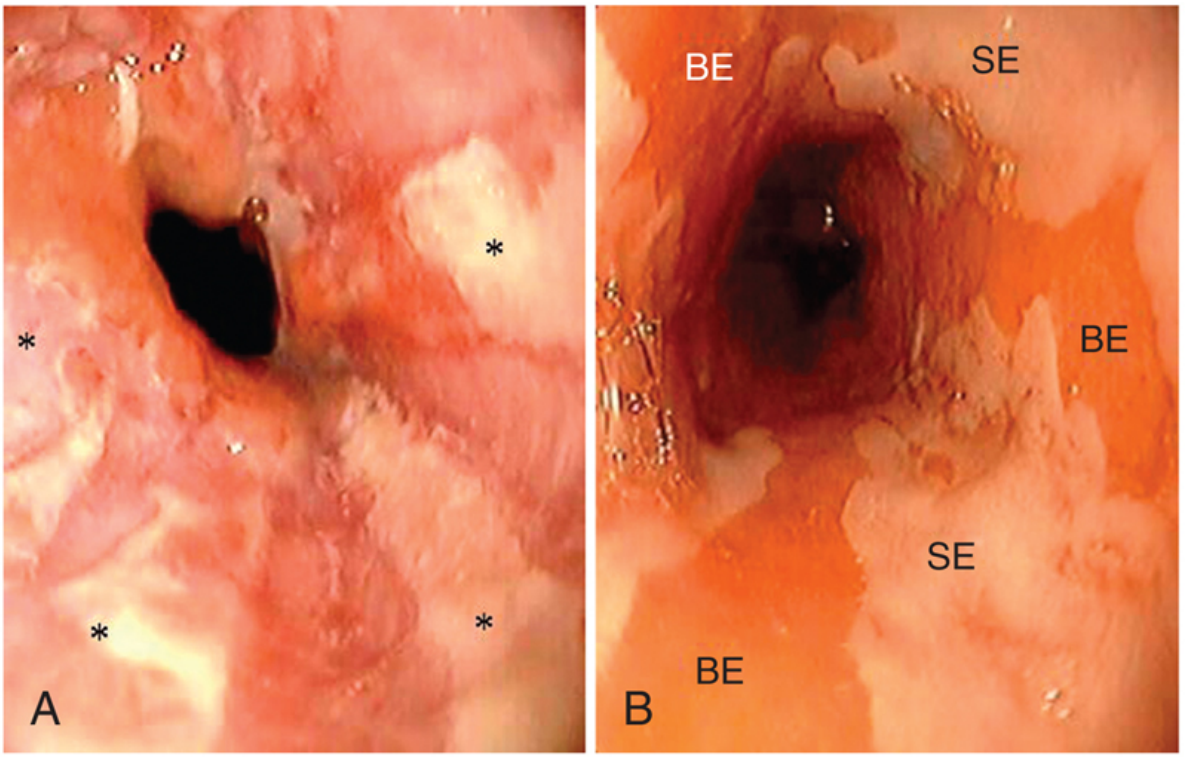

FIGURA 134-1 **Esofagite de refluxo severa (*esquerda*) com eritema da mucosa e úlceras lineares com exsudatos amarelos (*asteriscos*).** Acredita-se que tais alterações eventualmente causem esôfago de Barrett, no qual o epitélio escamoso branco normal (SE) é substituído por epitélio colunar vermelho (BE). Esses exemplos são de pacientes diferentes.

Se for descoberta uma extensão significativa do esôfago de Barrett, principalmente >3 cm (Fig. 134-1), a maioria dos especialistas recomenda endoscopia periódica de vigilância, pois nesses pacientes o risco de ocorrência de adenocarcinoma é maior. O controle do refluxo, tanto por vias farmacológicas quanto cirúrgicas, geralmente não leva à regressão do esôfago de Barrett já estabelecido (Cap. 138).

Para os pacientes em que o alto grau de displasia associado ao esôfago de Barrett apresenta sério risco de câncer, a ablação endoscópica ou ressecção oferece uma alternativa potencialmente curadora à esofagectomia cirúrgica.[A2] A ablação pode ser feita por várias modalidades, incluindo radiofrequência, crioterapia, eletrocauterização, coagulação por plasma de argônio e tratamento fotodinâmico. Uma alternativa para a ablação é a ressecção da mucosa endoscópica, que é uma ressecção em bloco da mucosa que permite uma análise patológica completa e minimiza o risco de novo crescimento do revestimento mucoso anormal.

Várias técnicas endoscópicas são alternativas potenciais à fundoplicatura cirúrgica em pacientes cujo refluxo não é abordado satisfatoriamente por tratamento médico.[4]Isto inclui métodos que fornecem energia térmica para o esfíncter esofágico inferior e outros que servem para estreitar a área da "válvula" gastroesofágica. Outros procedimentos que são apresentados em ensaios clínicos incluem estimulação elétrica através de eletrodos implantáveis.

A pirose em pacientes imunocomprometidos muitas vezes indica uma infecção esofágica por um organismo oportunista, tal como *Candida albicans*, citomegalovírus ou herpes-vírus. Tendo em vista que a maioria dos pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e esofagite tem candidíase, pode ser justificável um período de tratamento antifúngico. Mas para os pacientes que não responderem a essa abordagem, quase sempre haverá necessidade de endoscopia e biópsia, para que possa ser instituído um tratamento mais específico.

Disfagia (Cap. 138)

Frequentemente, a disfagia pode ser categorizada como orofaríngea, com base nos aspectos clínicos de regurgitação nasal, aspiração laríngea ou dificuldade de avançar o bolo alimentar além da boca. Comumente, esses sintomas estão associados a uma lesão no sistema nervoso central ou periférico. Embora frequentemente se faça endoscopia nesses pacientes, o procedimento de escolha é a videofluoroesofagografia (cinedeglutograma ou cine-esofagograma), por permitir uma avaliação quadro a quadro da rápida sequência de eventos envolvidos na transferência do bolo, da boca até o esôfago. São causas comuns de disfagia no corpo do esôfago certos processos malignos e, também, benignos (estenoses pépticas secundárias a refluxo, anéis de Schatzki) e distúrbios da motilidade. Considera-se obrigatório o exame endoscópico em todo paciente com disfagia esofágica. Contudo, o estudo contrastado do esôfago também pode ser útil; esse procedimento pode fornecer orientação para uma endoscopia previsivelmente difícil (p. ex., paciente com estenose ou divertículo complexos), sugerir distúrbio de motilidade e, ocasionalmente, detectar estenoses sutis que não são apreciadas pela endoscopia (geralmente, o diâmetro do endoscópio mede ≤10 mm, enquanto algumas estenoses sintomáticas podem ser consideravelmente mais amplas).

Há opções de tratamento endoscópico para muitas causas de disfagia esofágica. Tumores podem ser submetidos à ablação por meios térmicos (cautério ou *laser*), ou tratados com próteses. A aplicação de endopróteses metálicas expansíveis se tornou o procedimento paliativo de escolha para a maioria dos pacientes com câncer esofágico sintomático. Lesões benignas do esôfago, como estenoses ou anéis, também podem ser dilatadas por endoscopia, habitualmente com excelentes resultados. Finalmente, alguns distúrbios da motilidade, por exemplo acalasia, podem ser endoscopicamente abordados de modo mais apropriado com o uso de balões dilatadores do esfíncter esofágico inferior ou, no caso de pacientes de alto risco, com injeção local de toxina botulínica.

Dispepsia (Cap. 137)

Dispepsia, que consiste na dor ou no desconforto crônico ou recorrente centrado na parte superior do abdome, é condição comum que pode ser causada por diversos distúrbios, incluindo úlcera péptica, esofagite de refluxo, colelitíase, dismotilidade gástrica e, raramente, câncer gástrico ou esofágico. Entretanto, até 60% dos pacientes com dispepsia crônica (>3 meses) pertencem à chamada categoria funcional, em que não existe explicação estrutural ou bioquímica para os sintomas. Embora a gastrite causada por *Helicobacter pylori* seja diagnosticada frequentemente nesses pacientes, não há evidências definitivas de uma relação de causa e efeito entre esses dois achados. Se algum exame diagnóstico for realizado, a endoscopia, em alguns casos com biópsias para detecção de *H. pylori*, é claramente o procedimento de escolha (Fig. 139-2), com uma precisão de cerca de 90% (em comparação com cerca de 65% para a radiografia de duplo contraste). Como a dispepsia é uma condição recorrente e os pacientes que não respondem ao tratamento empírico quase sempre passam por endoscopia, muitos gastroenterologistas optam pela endoscopia no início, apenas pela garantia que o exame normal proporciona.

Sangramento Gastrointestinal Superior (Cap. 135)

Doença ácido-péptica (úlceras, erosões e gastrite), sangramento varicoso e lacerações de Mallory-Weiss são responsáveis pela maioria de todos os casos de sangramento gastrointestinal superior. Outras lesões menos comuns, porém importantes, são angiomas, ectasia vascular gástrica (estômago em "melancia") e a lesão de Dieulafoy (uma artéria superficial que erode através da mucosa do tubo digestório), que é mais rara. Finalmente, em casos ocasionais, cânceres do trato gastrointestinal superior estão associados a sangramento significativo. A endoscopia é obrigatória em todos os pacientes com sangramento gastrointestinal alto, e a rara exceção é o paciente terminal para o qual é improvável uma mudança de resultado. A endoscopia é capaz de detectar e localizar o ponto de sangramento em 95% dos casos, sendo nitidamente superior ao estudo radiológico contrastado (com precisão de apenas 75% a 80%). O aspecto endoscópico das lesões hemorrágicas pode, também, ajudar a prever o risco de ressangramento, facilitando, assim, a triagem e o processo terapêutico. Na maioria dos casos, o sangramento pode ser efetivamente controlado durante

a própria endoscopia inicial. O risco de sangramento recorrente diminui, tendo como consequência menor permanência hospitalar, além de uma redução na necessidade de cirurgia.

Em geral, a endoscopia deve ser efetuada apenas depois de ter sido obtida uma estabilização adequada dos parâmetros hemodinâmicos e respiratórios. O papel da lavagem gástrica antes da endoscopia é controverso; alguns endoscopistas optam por essa prática, chegando mesmo a usar ocasionalmente uma sonda de grande calibre, enquanto outros evitam essa preparação por medo de produzir artefato. O momento da endoscopia subsequente depende de dois fatores: gravidade da hemorragia e condição de risco do paciente. Os pacientes com sangramento ativo, persistente ou grave (>3 unidades de sangue) necessitam de endoscopia urgentemente. Nesses pacientes, a endoscopia será melhor realizada na unidade de tratamento intensivo, por haver risco específico de aspiração e porque talvez haja necessidade de entubação de emergência para proteção da via respiratória e ventilação. Pacientes com sangramento mais lento ou inativo podem ser avaliados por endoscopia de modo "semieletivo" (comumente dentro de 12 a 20 horas), mas pode-se justificar uma endoscopia precoce mesmo naqueles pacientes estáveis (talvez na própria unidade de emergência), para possibilitar uma triagem mais confiável e a utilização eficiente dos recursos.[5]

Vasos hemorrágicos não varicosos podem ser tratados por diversos métodos, incluindo injeções de várias substâncias (epinefrina, solução salina, esclerosantes), coagulação térmica (*laser* ou eletrocautério), ou por métodos mecânicos (aplicação de clipes metálicos). Nos Estados Unidos, a abordagem mais popular da úlcera péptica hemorrágica é uma combinação de injeção com epinefrina diluída e eletrocoagulação. A hemostasia inicial pode ser obtida em 90% ou mais dos casos; o ressangramento, que pode recidivar em até 20% dos casos, responde a um segundo procedimento endoscópico em cerca de metade dos casos. Comumente, pacientes que continuam a sangrar (tipicamente pacientes com grandes úlceras na parede posterior do bulbo duodenal) são tratados por angiografia (com embolização do vaso hemorrágico) ou cirurgia.

O sangramento varicoso também é tratado por via endoscópica com eficácia, apresentando percentual de sucesso semelhante ao das úlceras hemorrágicas (Fig. 134-2). A hemostasia por ligadura elástica (Fig. 134-3) substituiu os métodos mais antigos de escleroterapia graças a um menor número de efeitos colaterais. Mesmo nos casos em que a hemostasia endoscópica inicial foi bem-sucedida, a prevenção no longo prazo do ressangramento torna necessário inserir um programa de sessões endoscópicas até que a obliteração da variz seja completa. Os pacientes que não respondem ao tratamento endoscópico são considerados candidatos para uma derivação portossistêmica intra-hepática transjugular (TIPS). Em pacientes cujas grandes varizes esofagianas nunca sangraram, os β-bloqueadores são considerados como tratamento de primeira linha, mas a ligadura elástica endoscópica pode ser útil em pacientes selecionados.

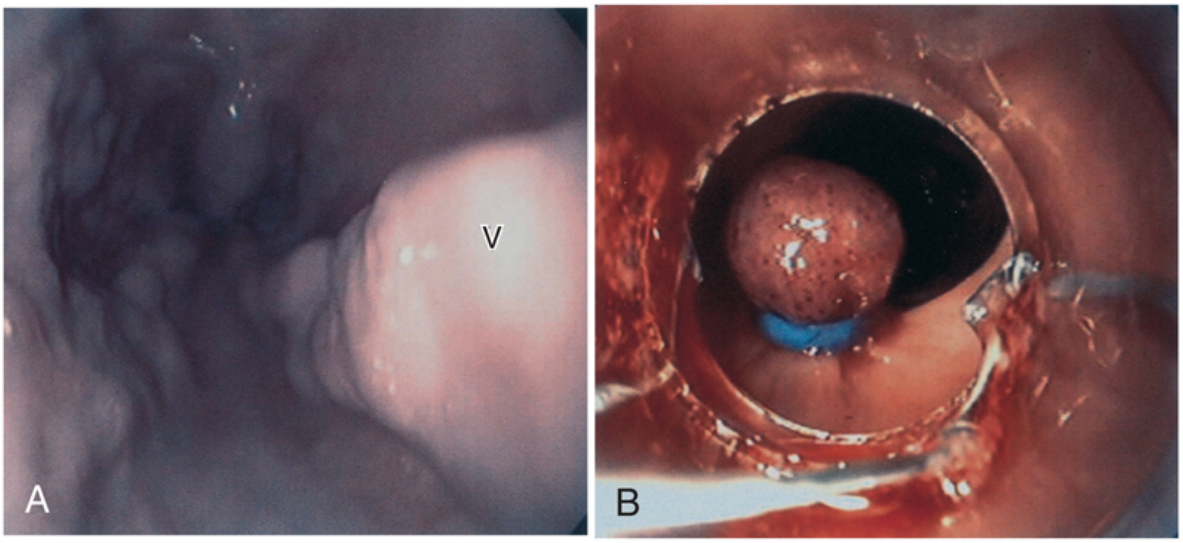

FIGURA 134-2 **Visualização endoscópica das varizes esofagianas (*esquerda*) na parede do esôfago (V). *Direita*, Varizes que foram endoscopicamente ligadas com um elástico.**

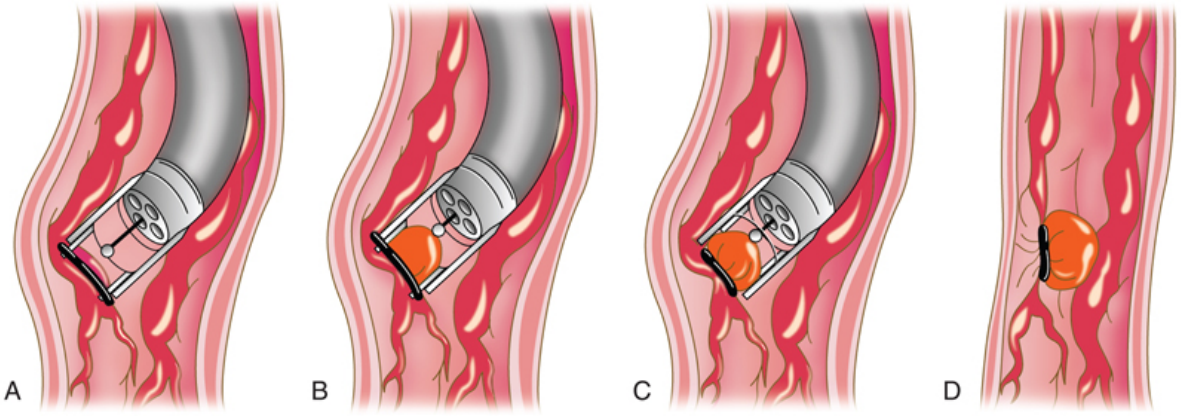

FIGURA 134-3 **Técnica de ligação de varizes esofagianas.**
A, O endoscópio, com um dispositivo de ligadura conectado, é colocado em contato com uma variz bem acima da junção gastroesofágica. **B**, Aplica-se a sucção levando a mucosa que contém a variz para o espaço morto criado no final do endoscópio pelo dispositivo de ligadura. **C**, O fio é puxado, liberando o elástico em torno do tecido aspirado. **D**, Ligadura completa.

Sangramento Gastrointestinal Inferior Agudo

A causa mais comum de sangramento gastrointestinal inferior agudo é a angiodisplasia, seguida por diverticulose, neoplasias e colite. Em cerca de 10% dos pacientes que apresentam hematoquezia, o evento responsável pode ser uma lesão do intestino delgado. Contrastando com o que ocorre no sangramento gastrointestinal superior, não existe um único melhor exame para o sangramento gastrointestinal inferior agudo (Fig. 134-4). Em pacientes jovens (<40 anos) com pequeno sangramento, fatores que são altamente sugestivos de origem anorretal (p. ex., sangue na superfície das fezes ou no papel higiênico) podem justificar apenas a realização de uma retossigmoidoscopia flexível. Por outro lado, em pacientes que se apresentam com comprometimento hemodinâmico, inicialmente pode haver necessidade de uma endoscopia alta para excluir a possibilidade de lesão no trato gastrointestinal superior (normalmente pós--pilórico) que está sangrando tão ativamente a ponto de se evidenciar como hematoquezia. Tradicionalmente, os gastroenterologistas recomendam colonoscopia depois que o sangramento diminuiu ou desapareceu, e depois de ter sido feito um preparo intestinal adequado. Entretanto, uma desvantagem em retardar a colonoscopia é que, quando se observa alguma lesão patológica, como uma malformação arteriovenosa (Fig. 134-4) ou diverticulose, pode ser impossível responsabilizar com segurança a lesão como o local do sangramento (nessa situação, passa

a ser particularmente importante a complementação da informação por radiografia ou cintilografia). Assim, alguns especialistas recomendam exame endoscópico de urgência com pouco ou nenhum preparo para hemorragias gastrointestinais inferiores agudas, tendo sido comunicados percentuais de sucesso. Entretanto, tais recomendações não foram universalmente aceitas e permanecem difíceis de ser implementadas logisticamente na maioria dos hospitais. Se um local de sangramento agudo não pode ser identificado por endoscopia gastrointestinal superior e inferior, endoscopia por cápsula é melhor do que a angiografia para encontrar a fonte de sangramento.[A3]

FIGURA 134-4 Telangiectasia da mucosa (malformação arteriovenosa) no cólon.
O paciente tinha hematoquezia. A lesão foi cauterizada endoscopicamente.

Sangramento Gastrointestinal Oculto ou Anemia por Deficiência de Ferro

Comumente, a perda de sangue fecal normal é inferior a 2 a 3 mL/dia. Quase sempre os testes rotineiros para sangue oculto fecal detectam apenas perdas de sangue de 10 mL/dia ou mais. Portanto, mesmo se o resultado do teste for negativo, pacientes com anemia ferropriva e sem outra origem evidente de perda de sangue sempre devem passar por uma agressiva avaliação gastrointestinal, que, na maioria dos casos, descobrirá uma lesão gastrointestinal. Embora muitas vezes as lesões causadoras de sangramento gastrointestinal evidente também possam causar perda de sangue oculto, de modo geral jamais se deve atribuir o sangramento oculto a uma diverticulose ou a hemorroidas. Na avaliação da perda de sangue oculto ou da anemia ferropriva, a endoscopia é sempre preferível aos estudos radiográficos, devido à sua capacidade de detectar lesões planas, principalmente malformações vasculares, que podem ser observadas em 6% ou mais dos pacientes. Se os achados tanto da endoscopia superior quanto da inferior forem normais, o próximo teste é a endoscopia por cápsula, que pode ser útil na detecção de lesões do intestino grosso, como erosões, tumores e angiomas. Embora seja relativamente contraindicada em pacientes com suspeita de estreitamento ou estenose no intestino delgado, a endoscopia por cápsula tornou-se o procedimento diagnóstico de escolha em pacientes com sangramento gastrointestinal obscuro (com achados normais nas endoscopias superiores e inferiores) e quando há suspeitas de lesões na mucosa do intestino delgado. Os achados da endoscopia por cápsula podem determinar a consideração de enteroscopia (com endoscópios assistidos por balão especializado ou endoscópios com avanço em espiral), que podem teoricamente acessar todo o intestino delgado e possibilitar a realização de biópsia ou tratamento das lesões suspeitas.

Neoplasias Colorretais (Cap. 193)

A colonoscopia é o exame mais acurado para confirmar suspeita de lesão tumoral do intestino grosso ou cólon com base em achados clínicos ou radiológicos. Contudo, o maior impacto da endoscopia na neoplasia colorretal pode se dar na área da triagem e prevenção. Em casos de câncer colorretal, a sequência de progressão de adenoma até carcinoma proporciona uma oportunidade relativamente única de profilaxia. Assim, se programas de triagem puderem identificar pacientes com pólipos, e se esses pólipos forem removidos, poderá ser feita prevenção do câncer em grande escala. Existem várias técnicas para uma polipectomia segura e efetiva, dependendo do tamanho, da presença de pedículo e da localização (Fig. 134-5). Atualmente, recomenda-se a colonoscopia para a triagem de pacientes com risco médio, ou seja, qualquer um com idade superior a 50 anos. Pólipos adenomatosos são removidos, e pacientes são incluídos em um programa de vigilância com colonoscopias de seguimento com intervalos que dependem da natureza e do número de lesões iniciais. Pacientes que não têm quaisquer pólipos geralmente não necessitam de colonoscopias de seguimento mais de uma vez a cada dez anos. Há necessidade de estratégias de triagem mais agressivas para pacientes considerados de alto risco para câncer colorretal, incluindo pacientes com síndromes hereditárias bem definidas, e também para aqueles que têm parente de primeiro grau com histórico de câncer colorretal. Além disso, pacientes com colite ulcerativa (Cap. 141) de longa duração (>8 anos) afetando todo o cólon estão em maior risco de desenvolver câncer de cólon, cerca de 0,5% a 3% depois de 20 anos.

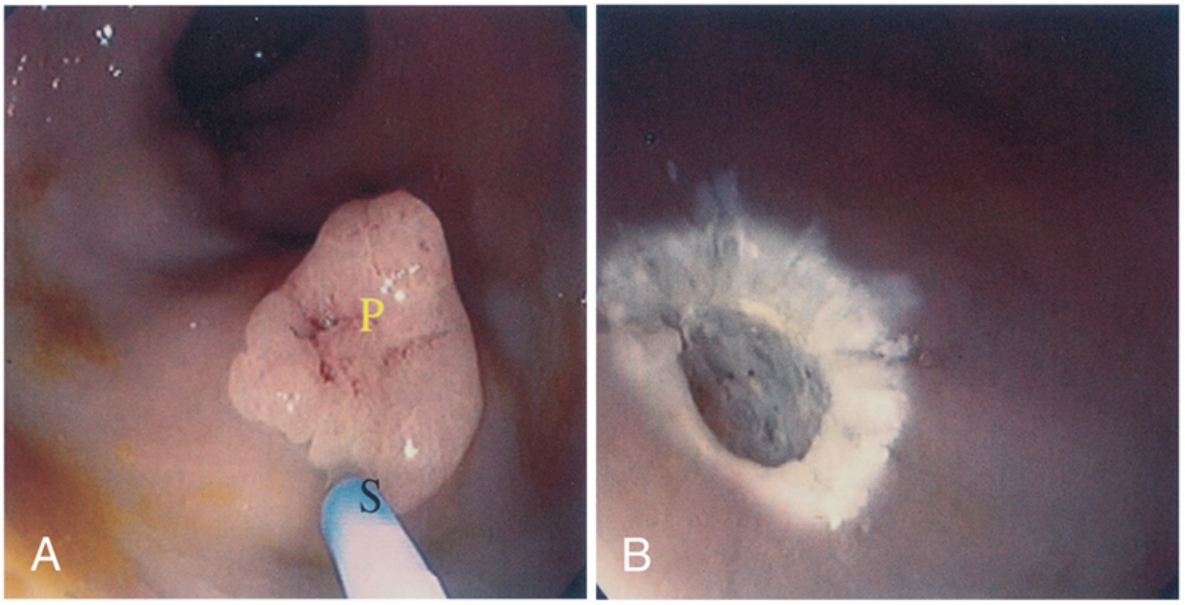

FIGURA 134-5 Polipectomia endoscópica.
Esquerda, Uma alça (S) foi passada pelo endoscópio e posicionada em torno de pólipo (P). *Direita*, Posteriormente foi feita uma cauterização e o pólipo foi guilhotinado, deixando para trás um defeito limpo da mucosa.

Colonografia por TC (Cap. 133), que envolve a construção digital de uma vista endoluminal do cólon com base em dados da TC abdominal, em geral substituiu o enema baritado como um método alternativo para o rastreio do câncer do cólon.[A4] No entanto, não substituiu a colonoscopia, em parte porque falha em encontrar os pólipos menores e em parte porque quaisquer alterações encontradas na colonoscopia por TC necessitam de seguimento por colonoscopia.[A5] Sua maior utilidade é no rastreio de pacientes com uma colonoscopia incompleta. A imagem do cólon através de cápsulas endoscópicas normalmente não é adequada ou não está recomendada.

Diarreia Crônica (**Cap. 140**)

A endoscopia pode ser um meio auxiliar valioso na avaliação de pacientes com diarreia persistente. Frequentemente, o momento da realização da endoscopia nesses pacientes depende dos aspectos clínicos da enfermidade. Pacientes com diarreia sanguinolenta devem ter uma endoscopia inferior como parte da sua avaliação inicial para pesquisa de doença intestinal inflamatória (Cap. 141). Na maioria dos pacientes com diarreia crônica, é frequente a realização da endoscopia quando os resultados dos exames preliminares de rotina não permitem um diagnóstico específico. Pode-se utilizar endoscopia superior ou inferior, dependendo da apresentação clínica. Assim, o paciente com suspeita de ter uma síndrome de má absorção pode requerer uma endoscopia alta com biópsias de jejuno ou duodeno para pesquisa de espru celíaco ou de lesões mais raras, como linfoma ou doença de Whipple uma vez que, em muitos casos, a biópsia endoscópica substituiu as biópsias intestinais às cegas para essas doenças. Por outro lado, pacientes nos quais se suspeita de causa secretória para a diarreia devem ser submetidos à colonoscopia com biópsias, em busca de doença intestinal inflamatória evidente ou de variantes mais sutis, como colite microscópica ou linfocítica; nesses casos, o diagnóstico depende de um exame cuidadoso dos espécimes de biópsia.

A abordagem endoscópica à diarreia em pacientes imunocomprometidos, por exemplo, naqueles com infecção por HIV, é orientada pelo grau de imunossupressão e pela necessidade de descobrir infecções tratáveis. Quando os exames fecais de rotina são negativos, pacientes com contagens de CD4 inferiores a 100/mm^3 devem passar por avaliação endoscópica para detectar patógenos como citomegalovírus (CMV), complexo de *Mycobacterium avium* e microsporidiose. Fezes pouco volumosas acompanhadas de tenesmo sugerem proctocolite; nesses casos, habitualmente, basta uma sigmoidoscopia (e não uma colonoscopia completa) com biópsias. Em pacientes com sintomas gastrointestinais superiores (diarreia de grande volume, timpanismo e dispepsia), inicialmente pode ser tentada uma endoscopia alta com biópsia.

Outras Indicações

A endoscopia alta proporcionou um meio relativamente rápido e não invasivo para remoção de corpos estranhos acidental ou deliberadamente ingeridos. Mas o momento de realização da endoscopia é crítico para a remoção, porque comumente os objetos, ao chegarem ao intestino delgado, ficam fora do campo de recuperação endoscópica. Qualquer corpo estranho sintomático deve ser removido, do mesmo modo que objetos potencialmente perigosos, como pilhas ou objetos cortantes ou pontiagudos. Em geral, é improvável que objetos com mais de 2,5 cm de largura e 13 cm de comprimento prossigam além do estômago; por isso, devem ser removidos. Ocasionalmente, pacientes com alimento impactado no esôfago necessitam de remoção endoscópica (Fig. 134-6). Quase sempre essa condição indica problema funcional ou estrutural subjacente (Cap. 138), devendo motivar uma avaliação diagnóstica completa, depois de resolvido o problema agudo.

FIGURA 134-6 Bolo alimentar impactado em um jovem paciente do sexo masculino que foi diagnosticado com esôfago anelado durante a endoscopia.
Esta apresentação é característica e pode tanto ser congênita quanto adquirida de forma secundária à esofagite eosinofílica ou induzida por refluxo.

Devido à correlação relativamente pequena entre lesões orofaríngeas e lesões viscerais mais distais, é comum recomendar-se urgência na endoscopia alta em pacientes com ingestão de substâncias corrosivas (Cap. 110). Com a instituição de monitoração e tratamento apropriados, a endoscopia permite a divisão dos pacientes em grupos de alto ou baixo risco para complicações.

Atualmente, obstruções malignas do lúmen gastrointestinal, no nível do esôfago (Fig. 134-7), piloro ou duodeno e cólon, podem ser tratadas paliativamente com segurança e eficácia por endoscopia, usando-se *stents* metálicos expansíveis e evitando-se cirurgia nesses pacientes. A colonoscopia também tem utilidade em pacientes com dilatação colônica pseudo-obstrutiva (não obstrutiva) ou síndrome de Ogilvie; nesses pacientes, há o risco de ruptura de cólon em diâmetros acima de 9 a 12 cm, e frequentemente há necessidade de descompressão colonoscópica, como prática de emergência em alguns casos.

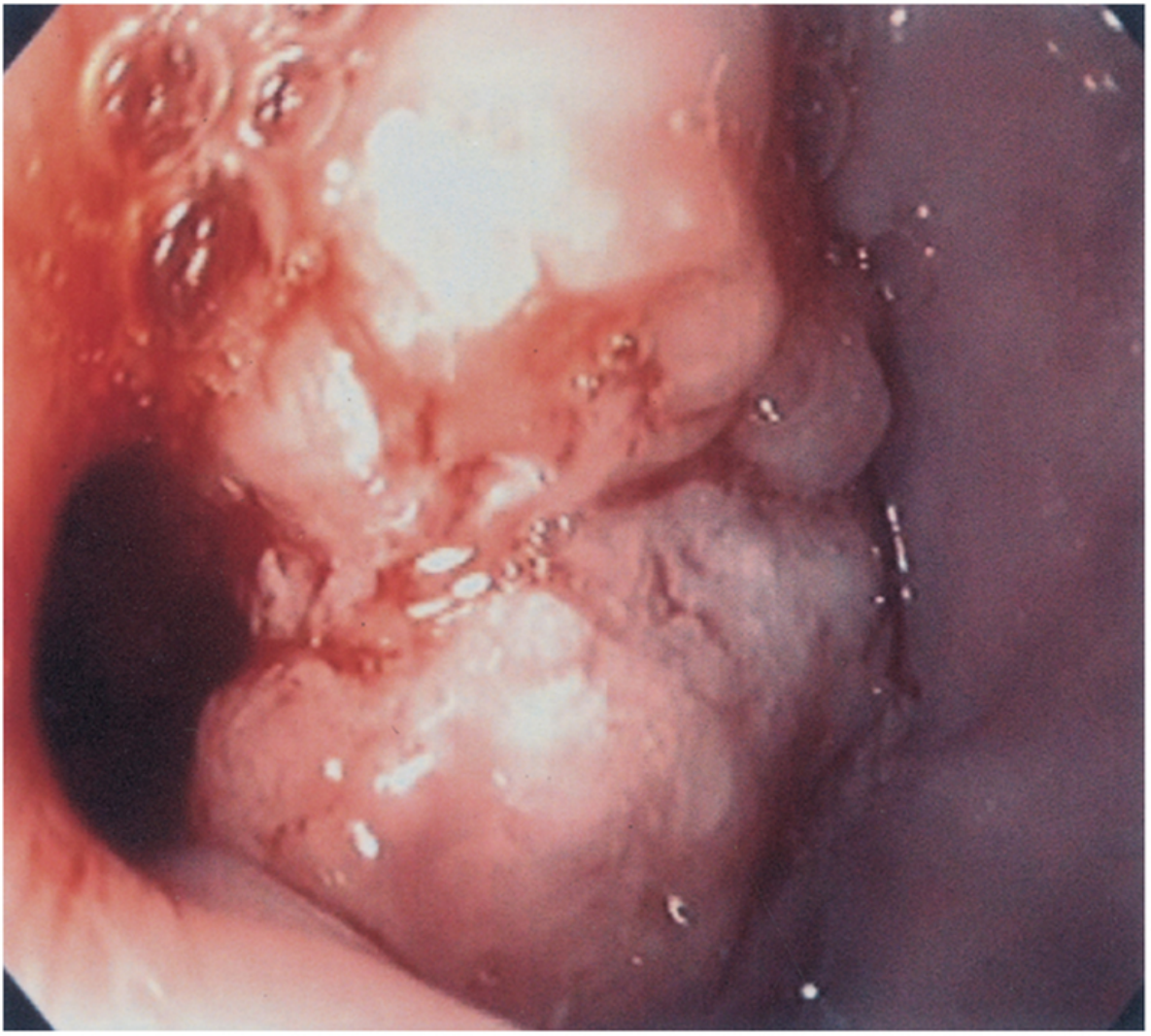

FIGURA 134-7 **Grande massa maligna na junção gastroesofágica, conforme ilustra a endoscopia.**

Um importante avanço na alimentação enteral foi a introdução da gastrostomia endoscópica percutânea (GEP), um procedimento endoscópico relativamente rápido, simples e seguro, que virtualmente eliminou a aplicação cirúrgica de tubos gástricos. A indicação mais comum para esses procedimentos é a necessidade de nutrição contínua em pacientes com comprometimento neurológico da deglutição ou com cânceres da cabeça e do pescoço. Pacientes com expectativa de vida muito curta não são candidatos apropriados para GEP, podendo ser tratados por sondas nasoenterais. Além disso, apesar do seu apelo intuitivo, existe pouca ou nenhuma evidência de que a alimentação pela GEP altere o desfecho clínico ou nutricional ou melhore significativamente a qualidade de vida. Uma variação de GEP é a jejunostomia endoscópica percutânea (JEP), em que um tubo longo é introduzido pelo tubo gástrico, ultrapassando o piloro e chegando ao jejuno. A JEP não impede a aspiração, mas é eficaz em pacientes com deficiência significativa de esvaziamento gástrico. Mas é bastante comum a ocorrência de migração retrógrada do tubo em pacientes tratados com JEP, o que pode exigir frequente reposição do dispositivo.

A endoscopia terapêutica é uma opção em crescimento para pacientes que apresentam vazamentos, perfurações ou mesmo fístulas.[6] No entanto, seu papel específico nestas situações está ainda por ser esclarecido.

Endoscopia pancreatobiliar (imageamento)

Suspeita de Patologia Biliar (Cap. 155)

A abordagem diagnóstica a pacientes com colestase tem início com a tentativa de diferenciar causas obstrutivas de causas hepatocelulares. As causas mais comuns de icterícia obstrutiva são cálculos no ducto biliar comum e tumores dos ductos pancreáticos e biliares. Métodos de imagem convencional menos invasivos com ultrassonografia, TC ou ressonância magnética demonstram dilatação dos ductos biliares e lesões tumorais, mas essas técnicas não são muito sensíveis ou específicas para detecção ou delineamento de patologia do ducto biliar comum distal e do pâncreas, duas regiões onde se localiza a maioria das lesões obstrutivas. Além disso, algumas doenças biliares, por exemplo, colangite esclerosante, não resultam em ductos dilatados, mas têm aspecto característico na colangiografia. Finalmente, a possibilidade de usar instrumentos como escovas citológicas e pinças de biópsia durante a colangiografia significa auxílio adicional no diagnóstico das lesões biliares. Em mãos experientes, técnicas colangiográficas endoscópicas e percutâneas estão associadas a grande percentual de sucesso, mas a abordagem endoscópica permite a visualização da região ampular e a realização da esfincterotomia, e também evita o pequeno risco de vazamento biliar associado à punção da cápsula hepática.

Nos últimos anos, a colangiopancreatografia com ressonância magnética (CPRM), uma técnica de reconstrução digital baseada em um *scan* abdominal por RM, se popularizou como modalidade de imageamento para o sistema pancreatobiliar, com sensibilidade e especificidade excelentes. Graças à sua relativa segurança, esse procedimento deve ser utilizado de forma rotineira para o rastreio de pacientes com baixa probabilidade de doença, porque evita o risco de pancreatite associada à CPRE. Em pacientes com probabilidade mais elevada de apresentar uma lesão definitiva, no entanto, a CPRE é ainda o procedimento de escolha devido às suas opções terapêuticas.

Dos aproximadamente 600 mil pacientes submetidos à colecistectomia nos Estados Unidos, 5% a 10% podem apresentar-se com cálculos no ducto biliar antes ou depois da cirurgia. A remoção endoscópica de cálculos é bem-sucedida em 90% ou mais desses casos, e comumente há necessidade de uma esfincterectomia (Fig. 134-8). O esfíncter de Oddi é uma faixa de tecido muscular que circunda o ducto biliar comum distal e o ducto pancreático na região da ampola de Vater; a secção desse músculo, ou esfincterectomia, é uma das vigas mestras do tratamento biliar endoscópico, sendo efetuada com a ajuda de um instrumento especial chamado papilótomo ou esfincterótomo. Com frequência, esse procedimento é suficiente para o tratamento de pequenos cálculos nos ductos biliares, mas em cálculos maiores podem ser necessários outros procedimentos, como litotripsia mecânica, eletro-hidráulica ou a *laser*, que pode ser realizada endoscopicamente. Além da doença calculosa, a esfincterotomia pode ser curativa em pacientes com estenose papilar. Em outros pacientes com suspeita de espasmo do esfíncter biliar (designado disfunção do esfíncter de Oddi) as pressões do esfíncter podem ser medidas por manometria, apesar de o papel da esfincterotomia no tratamento destes pacientes ser muito mais controverso e associado a alguns dos riscos mais elevados de pancreatite. Finalmente, através do alargamento do acesso ao ducto biliar, a esfincterotomia facilita a passagem de *stents* e outros dispositivos para o ducto biliar.

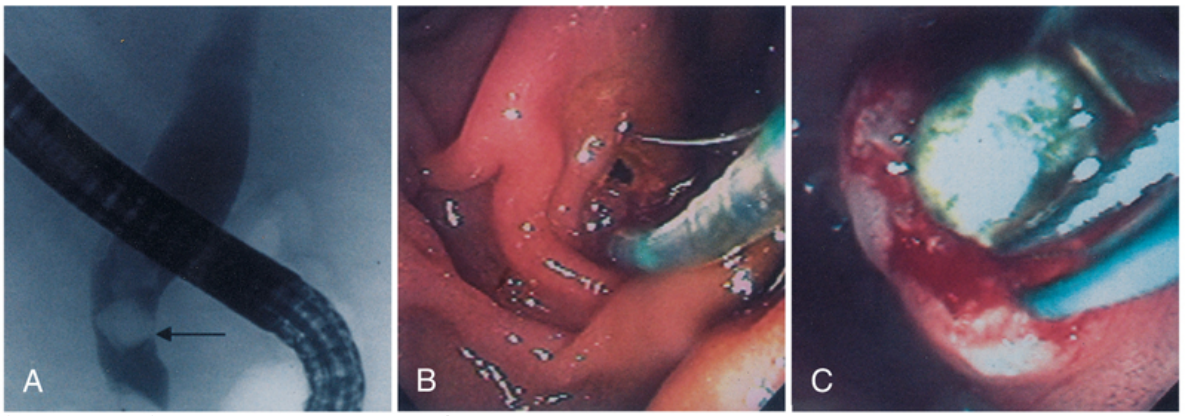

FIGURA 134-8 Esfincterotomia biliar e remoção do cálculo do ducto biliar.
Esquerda, Imagem da colangiografia retrógrada endoscópica mostrando os cálculos (*seta*) no ducto biliar comum distal. *Centro*, Imagem endoscópica da esfincterotomia no ducto biliar, com o fio cortando a cobertura da ampola (esfíncter). *Direita*, Remoção do cálculo do ducto biliar por uma cesta passada endoscopicamente.

A colocação endoscópica de *stents* metálicos no interior da via biliar por obstrução maligna é superior a ambas as técnicas, radiológica e cirúrgica.

Neoplasias Pancreáticas

É provável que a USE seja, isoladamente, o melhor exame para diagnóstico de tumores pancreáticos (Cap. 195), principalmente as variedades endócrinas pequenas, com sensibilidades que se aproximam dos 95% (Fig. 134-9). A USE é também o procedimento de escolha para o estudo de imagens de lesões da submucosa e outras lesões da parede do trato gastrointestinal (precisão geral de 65% a 70%), e também para estadiamento de diversos tumores gastrointestinais (precisão geral de 90% ou mais), principalmente câncer esofágico e pancreático.

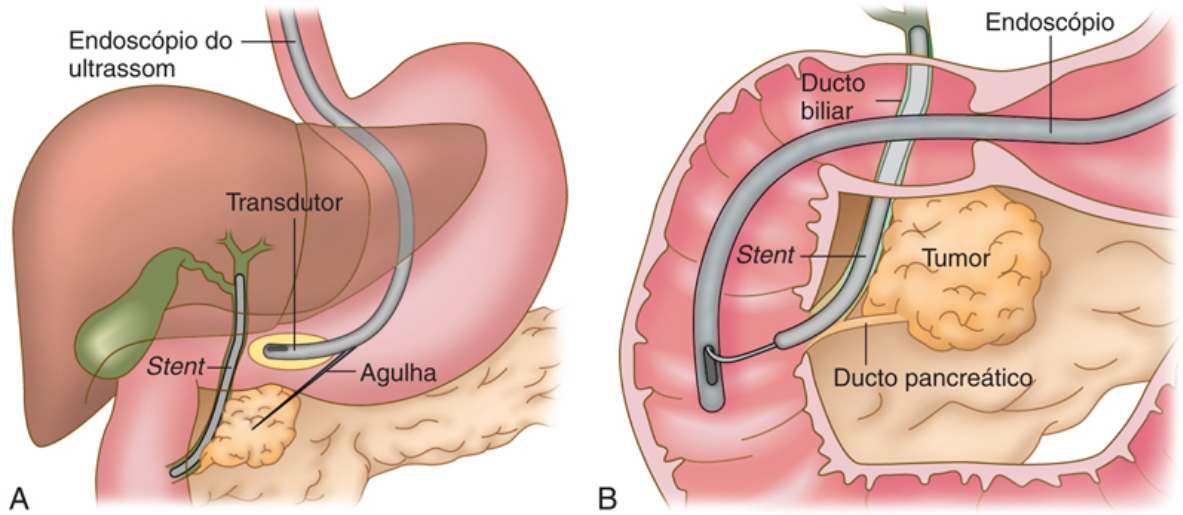

FIGURA 134-9 Biópsia de uma massa pancreática guiada por ultrassonografia endoscópica (A) e a colocação do *stent* em uma estenose maligna do ducto biliar foi realizada através da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (B). (De Brugge WR, Van Dam J: Pancreatic and biliary endoscopy. *N Engl J Med.* 1999;341:1808-1816. Copyright ©1999 Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)

A neurólise do plexo celíaco orientada pela USE parece ser eficaz no tratamento da dor em pacientes com câncer pancreático, embora não pareça funcionar tão bem em pacientes com pancreatite crônica.

Doença Pancreática não Maligna (Cap. 144)

A CPRE substituiu a CPRM como o exame de escolha em pacientes com pancreatite aguda ou recorrente sem fatores de risco óbvios na história ou avaliação laboratorial de rotina. O imageamento do ducto pancreático por qualquer método pode delinear as alterações anatômicas que podem ser responsáveis pela pancreatite, tais como variantes congênitas (pâncreas *divisum*, pâncreas anular) ou tumores intraductais. Em pacientes com pancreatite crônica, mais frequentemente por ingestão excessiva de álcool, a pancreatografia pode confirmar o diagnóstico, fornecer informação útil acerca da gravidade da doença e identificar lesões ductais que podem ser acessíveis ao tratamento pelos meios endoscópico ou cirúrgico. Medidas diagnósticas adjuntas incluem a coleta e análise da bile ou suco pancreático no duodeno. Os cristais do ducto biliar (designados por microlitíase) podem resultar em pancreatite em alguns pacientes, mesmo na ausência de cálculos macroscópicos. Nos casos mais sutis, a coleta e análise do conteúdo eletrolítico do suco pancreático após estimulação com secretina pode ser útil para estabelecer a disfunção exócrina e, consequentemente, para confirmar a lesão pancreática crônica.

CPRE também pode ser válida para alguns pacientes com pancreatite aguda (Cap. 144) causada por cálculos biliares obstrutivos. Pacientes com pancreatite biliar grave podem se beneficiar da CPRE urgente no início de seu processo, com a intenção de detectar e remover cálculos do ducto biliar comum. Analogamente, pacientes com pancreatite aguda latente que não parecem estar melhorando satisfatoriamente com o tratamento conservador podem necessitar de CPRE para identificar e tratar qualquer lesão obstrutiva no ducto biliar distal ou pancreático.

A endoscopia terapêutica para patologia pancreática ainda se encontra em evolução. A liberação da obstrução ductal (p. ex., através da remoção endoscópica dos cálculos pancreáticos ou dilatação da estenose) pode oferecer alívio da dor no curto e médio prazo em alguns pacientes com pancreatite crônica, embora não seja tão eficaz quanto a cirurgia no longo prazo.[A6] A drenagem endoscópica do pseudocisto através de uma variedade de técnicas é bem viável, com resultados que podem ser comparados aos das técnicas cirúrgicas ou radiológicas. Frequentemente, pacientes com rupturas ductais (como ascite pancreática) podem ser tratados pela aplicação endoscópica de um *stent*. A papilotomia pancreática também pode ser útil para casos selecionados de pancreatite recorrente, como pacientes com pâncreas *divisium*.

Técnicas em evolução e direções futuras

Inovações tecnológicas significativas e procedimentais tanto na endoscopia diagnóstica como na terapêutica estão sendo testadas. Muitas destas são designadas técnicas de biópsia óptica, que incluem microscopia confocal (Fig. 134-10), tomografia de coerência óptica e uma variedade de diferentes formas de espectroscopia. Estas técnicas têm a capacidade de fornecer imagens microscópicas de células na superfície bem como em camadas profundas, fornecendo, assim, histologia virtual em tempo real.[7] Além disso, com o uso de sondas dirigidas, é possível captar a imagem da função mas também da forma (E-Fig. 134-1), adicionando assim outra dimensão ao

diagnóstico. Inovações no tratamento endoscópico incluem cirurgia endoscópica transluminal por orifício natural, pela qual o endoscopista ou cirurgião introduz o endoscópio através de um orifício natural (boca, vagina ou canal anal), atravessa a parede da víscera e atinge a cavidade peritoneal para concluir os procedimentos diagnósticos ou terapêuticos. Apesar de esta abordagem ser controversa, ela percorreu o caminho para formas muito mais agressivas de tratamento endoscópico intraluminal. Como tal, a remoção e ressecção de tumores grandes é possível com abordagens endoscópicas, por vezes necessitando de encerramento de vazamentos potenciais ou reais com medidas adicionais, tal como clipagem ou sutura. Outro exemplo é o designado procedimento de POEM (miotomia endoscópica peroral) para acalasia,[8] no qual a miotomia esofágica é realizada através de uma técnica de tunelização submucosa, a partir do interior do esôfago. Ainda outro exemplo será a capacidade de obter amostras por biópsia de toda a espessura do trato intestinal para permitir a análise sistemática de alterações nos nervos ou músculos nos distúrbios da motilidade. Os métodos endoscópicos também podem se tornar alternativas viáveis e menos mórbidas em relação às formas mais tradicionais de cirurgia bariátrica para obesidade e diabetes.

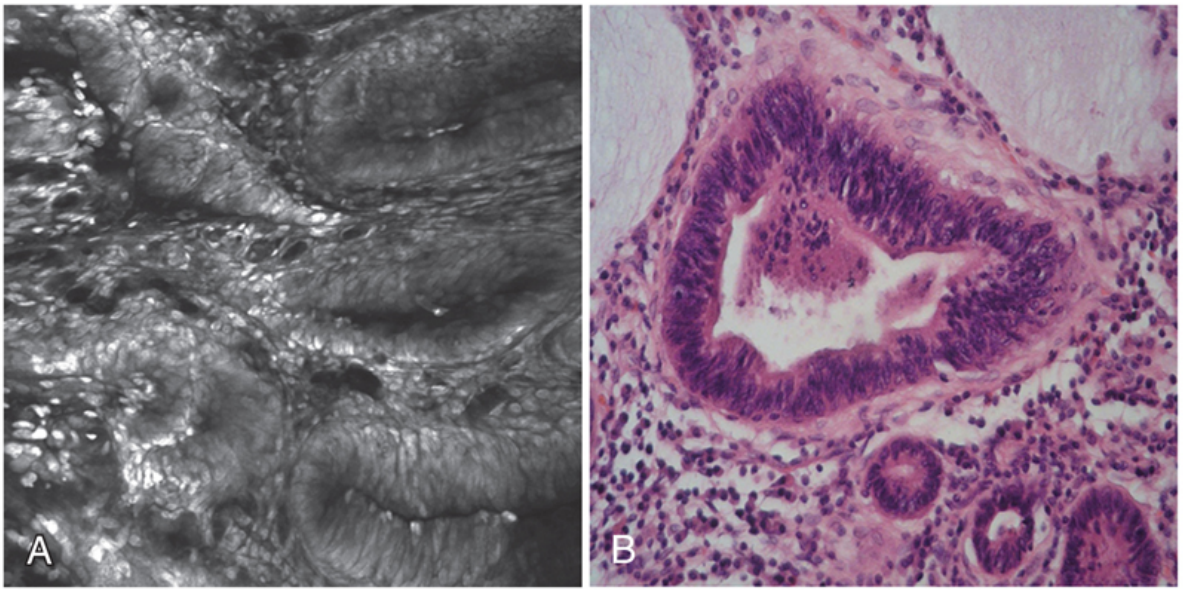

FIGURA 134-10 Microscopia confocal (*esquerda*) mostra neoplasia intraepitelial de alto grau de um pólipo colorretal durante a endoscopia. Foi utilizada acriflavina como agente de contraste (0,02%), destacando a arquitetura celular e nuclear. A ilustração histopatológica da direita é do mesmo pólipo(Cortesia de Dr. Ralph Kiesselich, University of Mainz.)

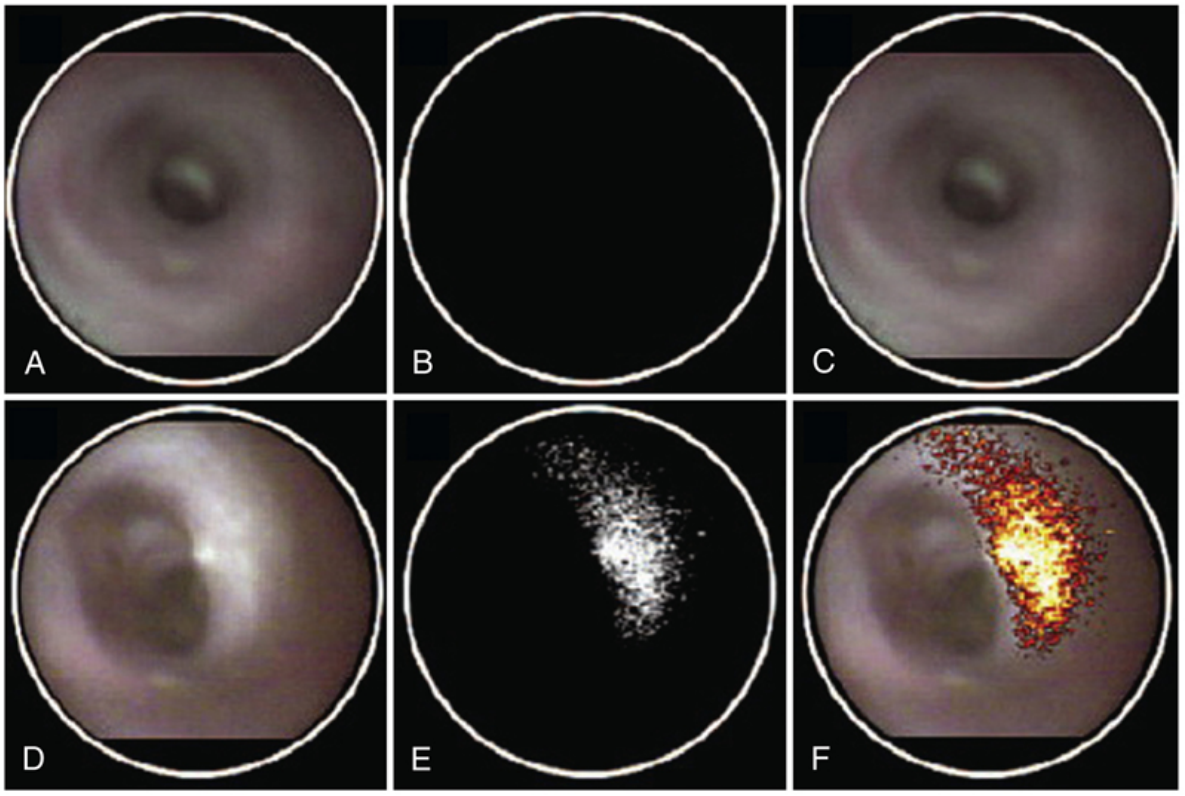

E-FIGURA 134-1 Imagem endoscópica funcional.
Imagem endoscópica quase infravermelha da atividade das proteases em um pequeno modelo animal. O aumento na intensidade da fluorescência quase infravermelha revela a atividade da protease de um adenocarcinoma colônico (*fileira de baixo*) em comparação com uma mucosa colônica normal (*fileira de cima*) em um modelo de camundongo implantado ortotopicamente. **A** e **D**, Imagens endoscópicas com luz branca *in vivo* de uma mucosa colônica murina normal (**A**) e cancerosa (**D**). **B** e **E**, Imagens de fluorescência quase infravermelha após a injeção intravenosa de ProSense 680, uma sonda ativada por proteases sensível à catepsina B, demonstrando uma intensidade elevada no sítio do tumor, mas não na mucosa normal. **C** e **F,** Falsa sobrerposição de cor das imagens com luz branca e as de fluorescência demonstrando a integração dos dados funcionais e estruturais. (De Alencar H, Funovics MA, Figueiredo J, et al. Colonic adenocarcinomas: near-infrared microcatheter imaging of smart probes for early detection—study in mice. *Radiology*. 2007;244:236.)

Referência de Grau A

A1. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med*. 2012;366:1414–1422.

A2. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1209–1217.

A3. Leung WK, Ho SS, Suen BY, et al. Capsule endoscopy or angiography in patients with acute overt obscure gastrointestinal bleeding: a prospective randomized study with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1370–1376.

A4. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, et al. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2013;381:1194–1202.

A5. Halligan S, Wooldrage K, Dadswell E, et al. Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of colorectal cancer or large polyps in symptomatic patients (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2013;381:1185–1193.

A6. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 2007;356:676–684.

Referências Gerais

1. Gorospe EC, Oxentenko AS. Preprocedural considerations in gastrointestinal endoscopy. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:1010–1016.
2. Ben-Menachem T, Decker GA, Early DS, et al. Adverse events of upper GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2012;76:707–718.
3. Day LW, Kwon A, Inadomi JM, et al. Adverse events in older patients undergoing colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2011;74:885–896.
4. Kaindlstorfer A, Koch OO, Antoniou SA, et al. A randomized trial on endoscopic full-thickness gastroplication versus laparoscopic antireflux surgery in GERD patients without hiatal hernias. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2013;23:212–222.
5. Jairath V, Kahan BC, Logan RF, et al. Outcomes following acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in relation to time to endoscopy: results from a nationwide study. *Endoscopy*. 2012;44:723–730.
6. Raju GS. Endoscopic clip closure of gastrointestinal perforations, fistulae, and leaks. *Dig Endosc*. 2014;26(suppl 1):95–104.
7. Liu J, Dlugosz A, Neumann H. Beyond white light endoscopy: the role of optical biopsy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19:7544–7551.
8. Bredenoord AJ, Rosch T, Fockens P. Peroral endoscopic myotomy for achalasia. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:3–12.

Hemorragia gastrointestinal

Thomas O. Kovacs

Dennis M. Jensen

Introdução

A hemorragia gastrointestinal (GI) pode manifestar-se como um sangramento evidente do trato GI superior (esôfago, estômago e duodeno) ou do trato GI inferior (cólon), ou ainda pode surgir em localidades obscuras (geralmente no intestino delgado). Como alternativa, pode se manifestar como sangramento oculto, detectado pela presença de anemia por deficiência de ferro (Cap. 159) ou pesquisa de sangue oculto nas fezes positiva (Cap. 193).

A hemorragia GI é um problema clínico comum no mundo inteiro e continua associada a morbidade e mortalidade significativas. A taxa anual de hospitalização para hemorragia GI superior é de 30 a 100 pacientes por cada 100.000 habitantes ou cerca de 400.000 hospitalizações por ano para hemorragia GI superior aguda não associada a varizes, nos Estados Unidos. Um relatório que usou uma base de dados nacional de pacientes internados mostrou que as hospitalizações por hemorragia GI superior diminuíram mais de 20% entre 2001 e 2009. A hemorragia GI inferior ocorre com menos frequência, com uma incidência de seis a 20 por 100.000, e também diminuiu durante a década passada. A incidência de hemorragia GI inferior aumenta substancialmente com a idade (200 por 100.000 aos 80 anos), e hemorragia GI inferior pode ocorrer mais frequentemente do que a hemorragia GI superior em idosos. De modo geral, nos pacientes hospitalizados por hemorragia GI, 40% destas ocorreram no trato GI superior, 25% no trato GI inferior e 35% em uma localização indeterminada.[1] As taxas de mortalidade por hemorragia GI superior são elevadas, variando de 3,5% a 7% nos Estados Unidos.

Sangramento gastrointestinal superior

Manifestações clínicas

O sangramento GI superior ocorre proximalmente ao ligamento de Treitz. Pacientes com sangramento GI superior em geral apresentam-se com hematêmese (vômito de sangue ou material semelhante a borra de café) ou melena (fezes escuras, pretas). Em grandes estudos, cerca de 50% dos pacientes têm hematêmese e melena, cerca de 30% têm hematêmese apenas e cerca de 20% têm apenas melena. Por vezes, no entanto, a hematoquezia (passagem de sangue ou coágulo pelo reto) pode ser a única manifestação de úlcera hemorrágica, e cerca de 15% de todos os pacientes que apresentam hematoquezia têm uma fonte GI superior.[2] Úlcera péptica é a causa mais comum de hemorragia GI aguda superior, responsável por 40% dos casos.[3] Outras causas comuns são varizes esofagianas ou gástricas (Fig. 135-1) e esofagite erosiva (Fig. 134-1). O sangramento de varizes, que ocorre no quadro de hipertensão portal, será discutido no Cap. 153. Outras condições clínicas tais como lacerações de Mallory-Weiss (Fig. 135-2; Cap. 138), ectasias vasculares, estômago de melancia, tumores e lesão de Dieulafoy ocorrem menos frequentemente do que a úlcera gástrica (Tabela 135-1). A mortalidade por sangramento na ausência de úlcera é comparável à da hemorragia por úlcera em pacientes de alto risco;[4] assim, todas as causas de hemorragia GI superior contribuem para a morbidade e custos dos cuidados associados a esta.

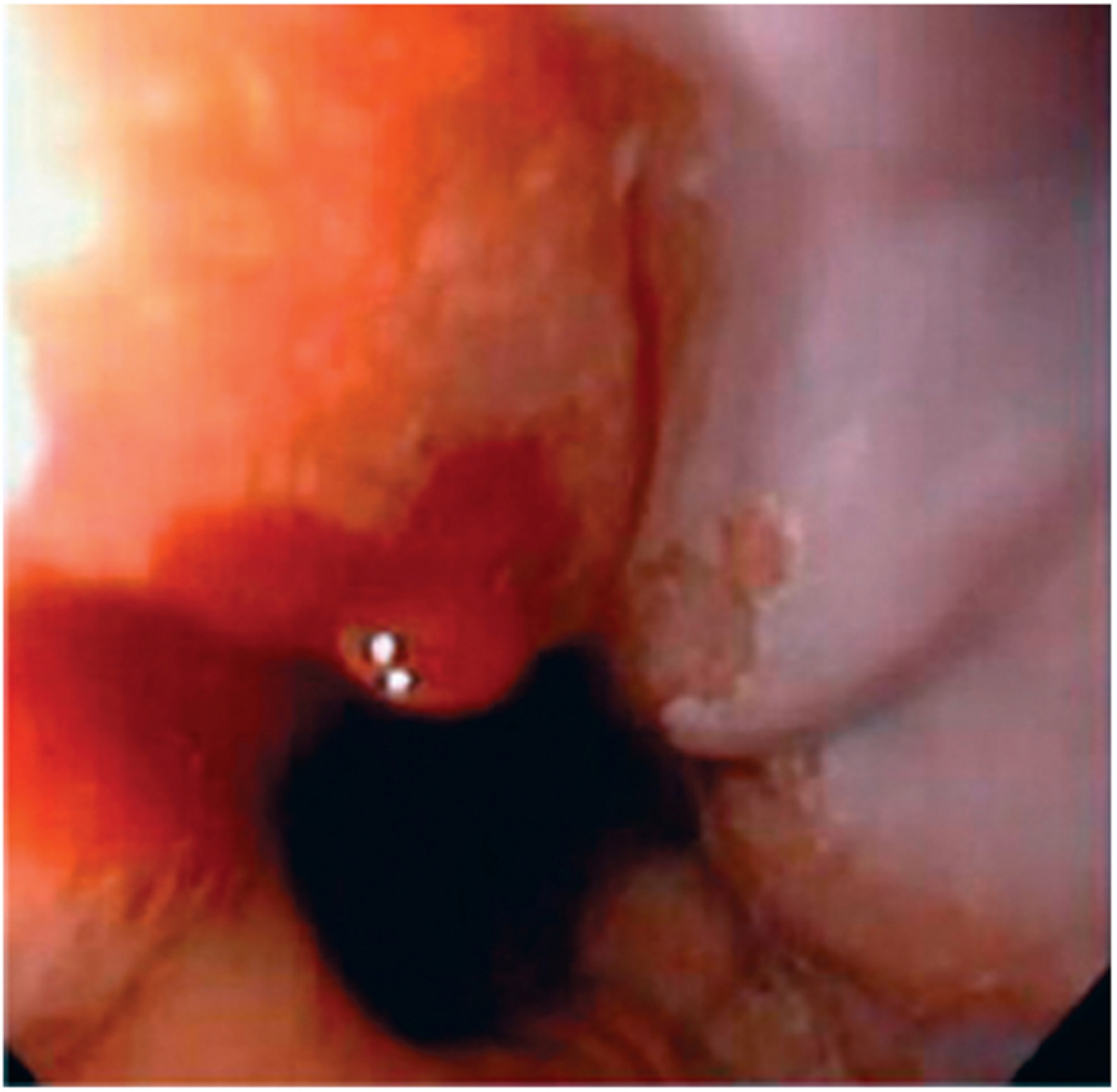

FIGURA 135-1 **Variz esofágica hemorrágica na junção gastroesofágica.** (Cortesia de Pankaj Jay Pasricha, MD.)

FIGURA 135-2 **Imagem endoscópica retrorrefletida de laceração de Mallory-Weiss na junção gastroesofágica.**

Tabela 135-1

Causas de sangramento gastrointestinal (gi) superior grave em um grande estudo

DIAGNÓSTICO	%
Úlcera péptica (gástrica ou duodenal)	38
Varizes esofágicas ou gástricas	16
Esofagite erosiva	13
Tumores no trato GI superior	7
Angiomas no trato GI superior*	6
Laceração de Mallory-Weiss	4
Erosões gástrica ou duodenal	4
Lesão de Dieulafoy	2
Outras†	2
Sem causa GI encontrada‡	8

De Kovacs TO, Jensen DM. Endoscopic therapy for severe ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2011;21:681-696.

* Angiomas gastrointestinais superiores incluem angiectasias múltiplas ou simples, estômago em melancia ou telangiectasia de Osler-Weber-Rendu.

† Outras lesões foram anastomose cirúrgica, úlceras de Cameron, fístulas aortoentéricas e hemobilia.

‡ Não foi encontrada causa no esôfago, estômago ou duodeno, mas 2% tiveram sangramento da boca, nariz ou faringe.

Diagnóstico

A avaliação inicial inclui uma história médica, sinais vitais e um exame físico abrangente, incluindo exame retal digital e lavagem nasogástrica numa tentativa para localizar a fonte de melena ou hematoquezia no trato GI superior. Os pacientes devem responder a questões que ajudam a determinar as possibilidades diagnósticas para a fonte do sangramento. Por exemplo, deve-se suspeitar de sangramento da úlcera péptica (Cap. 139) em pacientes que tomam ácido acetilsalicílico diariamente ou medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Para os pacientes com doença hepática confirmada, ou suspeita desta, o sangramento relacionado a hipertensão portal (tal como varizes ou gastropatia portal hipertensiva) (Cap. 153) deve ser fortemente considerado. Vômito ou grande ingestão de álcool sugere lacerações de Mallory-Weiss (Cap. 138). A presença de sonda para alimentação ou nasogástrica por longos períodos, ou ainda história de refluxo gastroesofágico, levanta a suspeita de esofagite erosiva (Cap. 138).

O médico deve avaliar os sinais vitais, dando especial atenção aos sinais de hipovolemia como hipotensão, taquicardia e estase do ortostatismo. É importante examinar a pele para verificar a presença de petéquias (Fig. 436-5), púrpura (Fig. 436-11), angiomas aracneiformes e eritema palmar (Fig. 146-2), e o abdome para verificar a presença de ascite (Fig. 146-4), hepatomegalia ou esplenomegalia, que podem indicar hipertensão portal. Sensibilidade ou massa podem indicar tumor intra-abdominal.

A colocação de sonda nasogástrica ou orogástrica pode ajudar a localizar o sangramento do trato GI superior, determinar a quantidade de sangue vivo ou material em borra de café ou fluido sem sangue presente. O teste dos aspirados da sonda nasogástrica para sangue não é útil, pois o trauma da colocação da sonda geralmente causa sangramento e resultados falsos-positivos. Os pacientes que vivenciaram êmese semelhante a borra de café ou de sangue vivo não necessitam de sonda nasogástrica para fins diagnósticos, mas podem precisar de uma para ajudar a limpar o sangue gástrico para melhor visualização endoscópica e para minimizar o risco de aspiração.

Sangue periférico deve ser enviado para estudos hematológicos-padrão, químicos, hepáticos e de coagulação, assim como tipagem e reação cruzada para possível infusão de concentrado de hemácias (Cap. 177). A concentração de hemoglobina e o hematócrito podem não refletir com precisão a perda sanguínea, pois o equilíbrio com líquido extravascular necessita de 24 a 72 horas. A baixa contagem de plaquetas sugere doença hepática crônica, diluição, reação ao medicamento ou distúrbio hematológico. No sangramento GI superior, o nível de ureia sanguínea normalmente aumenta mais do que o nível de creatinina devido à incrementação da absorção intestinal de ureia após a quebra das proteínas do sangue. No entanto, este fenômeno pode ser enganoso no quadro de insuficiência renal ou trânsito intestinal rápido. A razão normalizada internacional (INR) elevada pode ser observada em casos de doença hepática crônica ou com o uso de varfarina.

Tratamento

Abordagem Aguda

Os esforços de ressuscitação devem ser iniciados simultaneamente à avaliação inicial no departamento de emergência e continuados no internamento. Recomenda-se o uso de cateteres intravenosos de diâmetro largo (calibre 14 ou 16) para quase todos os pacientes, para que a infusão de solução salina possa ser infundida tão rápido quanto necessário para manter a estabilidade hemodinâmica.[5,6] Uma estratégia de transfusão restritiva é (transfusões de glóbulos vermelhos dadas apenas com nível de hemoglobina <7 g/dL, com um alvo pós-transfusão de 7 a 9 g/dL) é superior à estratégia liberal para reduzir a mortalidade em 45 dias e o sangramento adicional posterior em pacientes com hemorragia GI superior aguda.[A1] No entanto, os resultados não podem ser generalizados em pacientes com sangramento GI superior que se encontram hipotensos devido a hemorragia grave ou têm doença cardiovascular associada, nos quais é recomendado um alvo de hemoglobina de 9 a 10 g/dL. As orientações gerais indicam também o uso de produtos sanguíneos conforme necessário para manter a contagem de plaquetas acima de 50.000/μL e a razão internacional normalizada abaixo de 2. A entubação endotraqueal deve ser considerada em pacientes com hematêmese ativa ou com estado mental alterado, para prevenir a aspiração, que pode causar morbidade e mortalidade consideráveis.

Avaliação Endoscópica e Terapia

A endoscopia pode identificar o local do sangramento e fornecer hemostasia terapêutica na maioria dos pacientes.[7,8] Os pacientes com evidência de sangramento ativo (sangue vivo por lavagem nasogástrica ou hipotensão) devem realizar endoscopia de emergência assim que possível após a ressuscitação médica.[A2] A injeção intravenosa de agente pró-cinético (tanto eritromicina, 250 mg, quanto metoclopramida 10 mg) 30 a 60 minutos antes da endoscopia pode ajudar a mover o sangue para fora do estômago e para dentro do intestino delgado, melhorando assim a visualização endoscópica.[A3]

Além de localizar a fonte do sangramento, a avaliação endoscópica consegue fornecer informações prognósticas e estratificação do risco de ressangramento com base na presença ou ausência de estigmas da hemorragia recente (Tabela 135-2). Além dos estigmas endoscópicos, outros fatores clínicos e laboratoriais que preveem mau prognóstico incluem idade avançada, início do sangramento no hospital, comorbidades médicas, choque, coagulopatia, sangue vivo na lavagem nasogástrica e necessidade de múltiplas transfusões sanguíneas. Os sistemas de classificação clínica, como a classificação de Rockall (Tabela 135-3), usam as informações clínicas e os achados endoscópicos para prever os resultados clínicos. A ultrassonografia endoscópica com Doppler pode também ajudar a estratificar o risco de pacientes com hemorragia por úlcera. A persistência de um sinal Doppler positivo após tratamento endoscópico correlaciona-se com ressangramento.

Tabela 135-2

Estigmas endoscópicos de hemorragia de úlcera recente

APARÊNCIA ENDOSCÓPICA	FREQUÊNCIA (%)	RISCO DE RESSANGRAMENTO (%)	RISCO DE RESSANGRAMENTO APÓS HEMOSTASIA ENDOSCÓPICA (%)*
Sangramento arterial ativo	12	80-90	15-30
Vaso visível não hemorrágico	22	40-50	15-30
Coágulo aderente	10	30-35	0-5
Exsudato sem outros estigmas	14	10-20	0-5
Ponto achatado	10	5-10	—†
Úlcera de base limpa	32	3	—†

De Kovacs TO, Jensen DM. Endoscopic therapy for severe ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2011;21:681-696.

* A redução no risco de ressangramento foi baseada na administração de inibidor da bomba de prótons e hemostasia endoscópica bem-sucedida.

† Hemostasia endoscópica não é recomendada para estes estigmas.

Tabela 135-3

Sistema de classificação de rockall completo para sangramentos gastrointestinais superiores

VARIÁVEL	0 PONTOS	1 PONTO	2 PONTOS	3 PONTOS
Idade (anos)	<60	60-79	>80	—
Choque				
Frequência de pulso (batimentos/min)	<100	>100	—	—
Pressão arterial sistólica	>100	>100	<100	—
Comorbidades	Nenhuma	—	Cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, outras doenças importantes	Insuficiência renal, insuficiência hepática, câncer metastático
Estigmas endoscópicos de hemorragia recente	Sem estigmas ou pontos escuros na base da úlcera	—	Sangue no trato GI superior, coágulo aderente, vaso visível, sangramento ativo	—
Diagnóstico	Laceração de Mallory-Weiss ou ausência de lesões	Todos os outros diagnósticos	Lesões malignas	—
CLASSIFICAÇÃO PRÉ-ENDOSCÓPICA	**MORTALIDADE (%)**	**CLASSIFICAÇÃO PÓS-ENDOSCÓPICA**	**ÍNDICE DE RESSANGRAMENTO (%)**	**MORTALIDADE (%)**
0	0,2	0	4,9	0
1	2,4	1	3,4	0
2	5,6	2	5,3	0,2
3	11	3	11,2	2,9
4	24,6	4	14,1	5,3
5	39,6	5	24,1	10,8
6	48,9	6	32,9	17,3
7	50	7	43,8	27
—	—	8+	41,8	41,1

De Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*. 1996; 38:316-321.

O objetivo do tratamento endoscópico é parar o sangramento agudo e reduzir o risco de sangramento recorrente. A maioria dos tratamentos endoscópicos foi projetada para a hemorragia de úlcera péptica, mas pode ser usada para outras causas de sangramento GI superior não varicoso, no qual as artérias subjacentes são a fonte do sangramento. Os tratamentos disponíveis incluem injeção (epinefrina ou esclerosante), coagulação térmica (com sonda multipolar, bipolar ou termocautério) e compressão mecânica (grampos hemostáticos). O tratamento com injeção é eficaz, seguro e barato, mas às vezes é inadequado para hemostasia definitiva quando usada por si só. Quando a injeção de epinefrina é combinada ou com coagulação térmica ou com grampos hemostáticos, a hemostasia é obtida em mais de 95% dos pacientes com sangramento ativo e as taxas de ressangramento diminuem em mais de 50%.[A4] A terapia endoscópica é reservada para lesões com estigmas de alto risco de ressangramento (p. ex., sangramento arterial ativo, vaso visível sem sangramento ou coágulo aderente) ou estigmas de risco intermédio, como sangue exsudante sem coágulo associado ou vaso visível sem sangramento. Não é garantida para estigmas de baixo risco (úlcera de base limpa ou ponto pigmentado achatado), que apresentam o menor risco de ressangramento (Fig. 135-3). Algumas causas de sangramento GI superior, como erosões e neoplasias gástricas ou duodenais, geralmente não são acessíveis pelo tratamento endoscópico e necessitam de tratamentos cirúrgicos ou médicos adequados, ou de ambos.

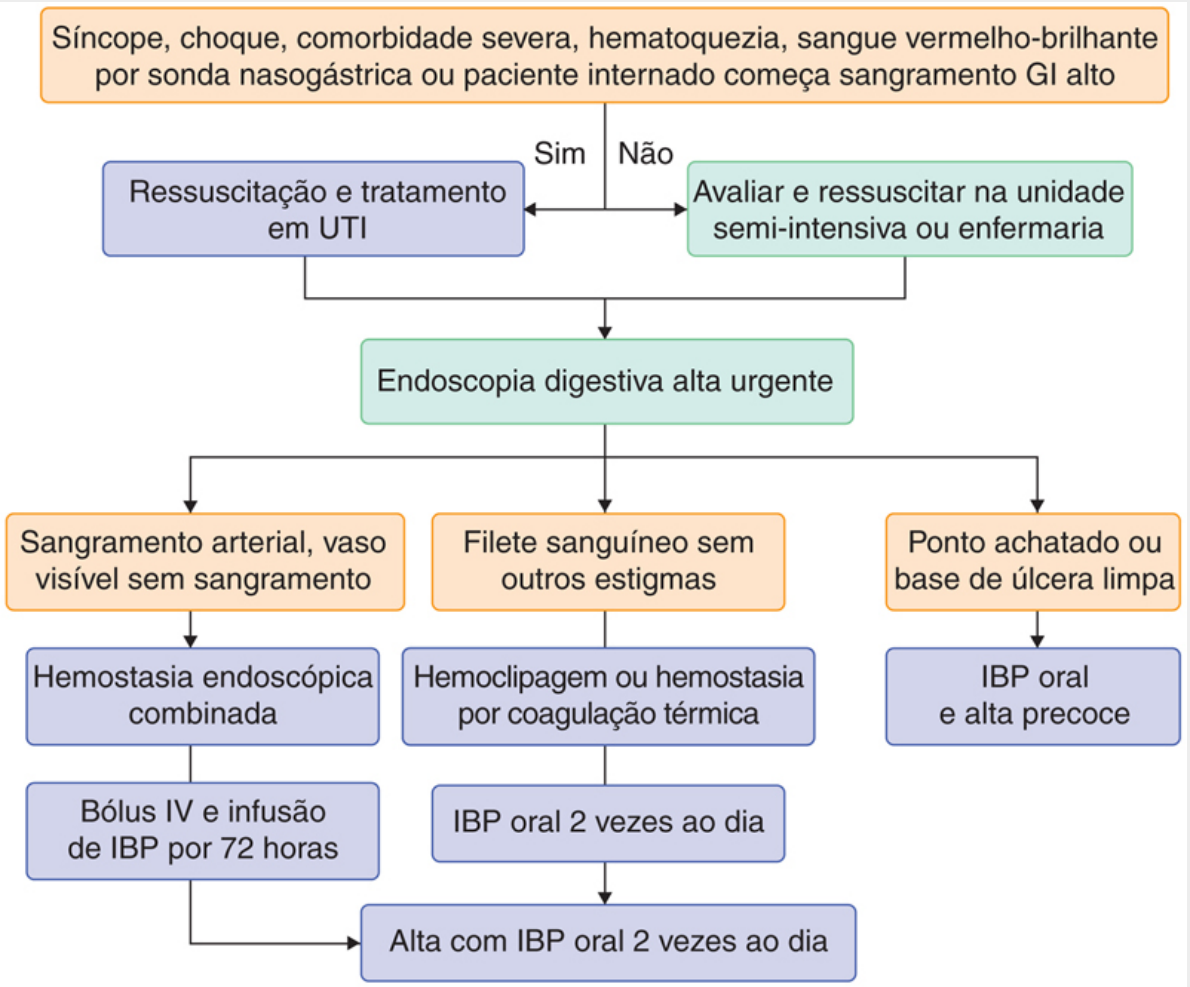

FIGURA 135-3 **Algoritmo de manejo de hemorragia gastrointestinal superior não varicosa.**
IV = intravenoso; IBP = inibidor da bomba de prótons.

Tratamento Clínico

A causa mais comum de sangramento GI superior é a úlcera péptica e a causa mais comum de úlcera péptica é o uso de AINEs (anti-inflamatórios não esteroides). Ácido acetilsalicílico e outros AINEs devem ser descontinuados em pacientes com úlceras pépticas hemorrágicas, a menos que haja contraindicação para tal (p. ex., profilaxia secundária para acidente vascular cerebral). Os pacientes com infecção por *Helicobacter pylori* confirmada devem ser tratados com uma combinação de antibióticos e inibidores da bomba de prótons (Cap. 139).[9] Após documentação da erradicação da *H. pylori*, a manutenção do tratamento antissecretor não é necessária, a menos que o paciente também necessite de AINEs ou tratamento anticoagulante.

Os inibidores da bomba de prótons (Tabela 138-1) são o eixo do tratamento clínico para a hemostasia e cicatrização de lesões pépticas. A supressão de ácidos pode promover agregação plaquetária e formação de coágulo e, ainda, reduzir o risco de ressangramento. Inibidores da bomba de prótons intravenosos em altas doses (bólus, seguido de infusão contínua [como pantoprazol, 80 mg, seguido de 8 mg/hora durante 72 horas]) após hemostasia endoscópica bem--sucedida reduz os índices de ressangramento e mortalidade em pacientes com estigmas de alto risco de hemorragia recente.[A5] Em pacientes com estigmas de alto risco, este mesmo esquema ou tratamento com inibidor da bomba de prótons em alta dose intermitente parece ser igualmente eficaz.[A6] Pacientes com estigmas de baixo risco, ou sem estigmas, podem ser tratados com uma alta dose oral de inibidor da bomba de prótons (p. ex., esomeprazol ou pantoprazol, 40 mg duas vezes ao dia) e são considerados para alta precoce. O tratamento pré-endoscópico com inibidores da bomba de prótons não altera os resultados clínicos,[A7] mas pode reduzir a gravidade da lesão e diminuir a necessidade de intervenção endoscópica. Portanto, em pacientes com suspeita de sangramento ulcerativo, pode-se considerar a aplicação intravenosa de inibidores da bomba de prótons, na forma de bólus, enquanto se espera pela endoscopia, mas este tratamento não substitui a endoscopia e não deve retardá-la.

A abordagem ótima do tratamento de um paciente que desenvolveu sangramento GI relacionado com úlcera péptica enquanto recebia tratamento com anticoagulantes e antiagregantes é controversa. Em um estudo randomizado de pacientes que tiveram sangramento por úlcera péptica enquanto recebiam tratamento com ácido acetilsalicílico em dose baixa, seguida de hemostasia endoscópica bem-sucedida e inibidor da bomba de prótons intravenoso em alta dose, a incidência de sangramento por úlcera recorrente em 30 dias é duas vezes mais elevada (10% *versus* 5%) em pacientes que mantiveram o ácido acetilsalicílico em baixa dose comparados com aqueles que não o fizeram. No entanto, os pacientes que mantiveram o ácido acetilsalicílico em baixa dose tiveram uma taxa de mortalidade significativamente mais baixa se comparados com o grupo placebo, devido a taxas mais baixas de complicações cardiovasculares e cerebrovasculares.[A8] As recomendações atuais sugerem que os pacientes com hemorragia GI superior que necessitam de profilaxia cardiovascular secundária devem retomar o tratamento com ácido acetilsalicílico em baixa dose assim que o risco cardiovascular ultrapasse o risco gastrointestinal, normalmente dentro de sete dias, enquanto continuam os inibidores da bomba de prótons (p. ex., esomeprazol ou pantoprazol, 40 mg por dia).[10] Pacientes com úlceras pépticas idiopáticas (não *H. pylori* e não AINE) devem receber tratamento com inibidor da bomba de prótons no longo prazo.

Sangramento gastrointestinal inferior

Definição e Epidemiologia

A hemorragia GI inferior geralmente refere-se ao sangramento do cólon e anorretal. O sangramento GI inferior grave ocorre com uma incidência anual de 20 para cada 100.000 habitantes, muito menos frequente do que o sangramento GI superior. Os pacientes geralmente têm mais idade e apresentam hematoquezia indolor, normalmente sem ortostase.[11] Se houver ortostase, deve-se suspeitar de rápido sangramento GI superior, que ocorre em 15% a 20% dos pacientes com hematoquezia grave. A causa mais comum de sangramento colorretal grave é a diverticulose (Cap. 142). Outras causas frequentes incluem hemorroidas internas (Cap. 145), colite isquêmica (Cap. 143), úlceras retais (Cap. 145) e sangramento tardio de úlceras pós-polipectomia em média oito dias (varia de cinco horas a 17 dias) após o procedimento (Tabela 135-4; Cap. 134). Na maioria dos pacientes, o sangramento para e não recorre. A taxa de mortalidade global por sangramento GI inferior é de 2% a 4%.

Tabela 135-4

Fontes colônicas mais comuns de hematoquezia grave em um estudo de 486 casos (expresso em porcentagem de fontes colônicas)*

Diverticulose	32%
Hemorroidas internas	13%
Colite isquêmica	12%
Úlceras retais	8%
Angiodisplasia colônica, angiectasia, angiomas ou telangiectasias de radiação	7%
Colite ulcerativa, Crohn, outras colites	6%
Úlcera pós-polipectomia	5%
Outras fontes do trato gastrointestinal inferior	6%

Modificado de Jensen DM. Management of patients with severe hematochezia—with all current evidence available. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2403-2406.

* Causas menos comuns incluem úlceras anastomóticas cirúrgicas (ou suturas), colopatia de agente anti-inflamatório não esteroide, metástase, colopatia hipertensiva portal, linfoma e endometriose.

Diagnóstico

Os pacientes com hematoquezia devem ter uma história clínica cuidadosa, exame físico e avaliação laboratorial análoga àquela para verificar o sangramento GI superior. A história pode ajudar no diagnóstico diferencial. Uma história de diverticulose (Figs. 142-5 e 142-6) deve levantar suspeita de sangramento diverticular (Cap. 142).[12] Cólica abdominal seguida de diarreia sanguinolenta sugere colite isquêmica (Fig. 143-2). Polipectomia recente torna o sangramento pós-polipectomia mais provável.

Após a ressuscitação médica, a maioria dos pacientes precisa de colonoscopia, apesar de a sigmoidoscopia flexível ou anuscopia poderem ser uma alternativa nos casos em que é muito provável que a fonte do sangramento seja anorretal ou do cólon distal (Fig. 135-4). A colonoscopia é fundamental para identificar uma fonte luminal do sangramento, bem como uma potencial hemostasia de lesões acessíveis. A colonoscopia de emergência dentro de 12 horas após a admissão melhora o resultado diagnóstico, mas não provou reduzir a taxa de ressangramento.[A9] Para limpar o cólon e ver a mucosa do cólon de maneira adequada, deve-se administrar um laxante intestinal com 6L ou mais de solução de polietilenoglicol antes do procedimento. O tratamento colonoscópico (Fig. 135-4) de fontes de sangramento focais com estigmas de hemorragia utiliza os mesmos métodos (epinefrina e ambas, termocoagulação ou hemoclipes), tal como para o sangramento GI superior.[13,14] Além disso, a coagulação das angiectasias e biópsia dos locais de sangramento são exequíveis durante a colonoscopia.

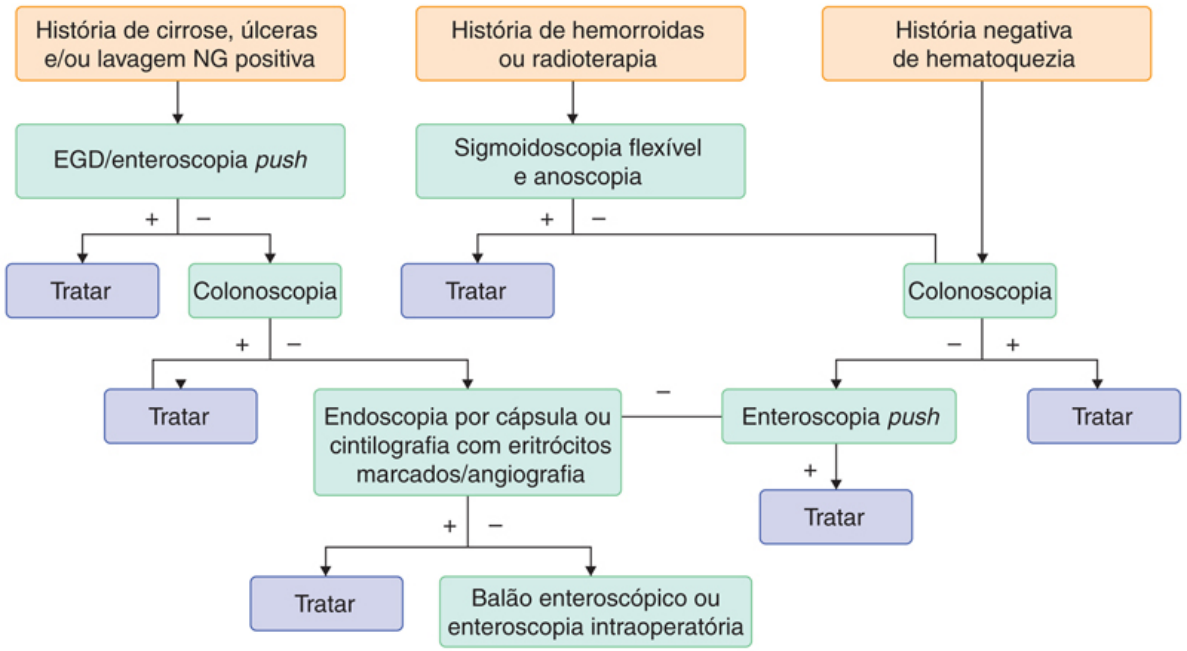

FIGURA 135-4 **Algoritmo de tratamento de hematoquezia severa.**
EGD = esofagogastroduodenoscopia; NG = nasogástrico.

Se a colonoscopia não revelar a fonte do sangramento, deve-se realizar uma avaliação endoscópica GI superior. Se ambas forem negativas, a endoscopia por cápsula (Cap. 134), se disponível localmente, pode ser o melhor método para procurar uma fonte de sangramento no intestino delgado.[A10] Como alternativa, se o sangramento persistir ou se for rápido demais para realizar uma colonoscopia, a cintilografia com eritrócitos marcados ou angiografia podem ajudar a localizar o sangramento.[15] A cintilografia com eritrócitos é útil apenas se o sangramento ocorrer a uma taxa de pelo menos 0,1 mL/minuto. A angiografia tem a vantagem de poder tratar a fonte do sangramento com embolização do vaso hemorrágico. No entanto, necessita de uma taxa de sangramento ainda maior, de pelo menos 0,5 mL/minuto. Nem a cintilografia com eritrócitos nem a angiografia conseguem identificar estigmas não sanguinolentos, muito menos produzir um diagnóstico etiológico.

O tratamento cirúrgico raramente é necessário para hemostasia de sangramento GI inferior, pois a maior parte do sangramento é autolimitada ou pode ser facilmente tratada com tratamento médico ou endoscópico. As principais indicações para cirurgia são lesões malignas (Caps. 145 e 193), lesões sanguinolentas difusas que não respondem ao tratamento médico (tal como isquemia) e hemorragia diverticular recorrente (Cap. 142). Se a fonte do sangramento pode ser localizada em uma determinada área do cólon antes da cirurgia, a ressecção segmentar do cólon pode ser realizada em vez da colectomia subtotal.

Sangramento gastrointestinal oculto e obscuro

Definição e Epidemiologia

O sangramento GI obscuro é o sangramento persistente ou recorrente, apesar de uma avaliação GI inicial negativa incluindo endoscopia, colonoscopia e avaliação radiológica do intestino delgado, tal como seguimento de percurso do intestino delgado. O sangramento GI obscuro pode ser classificado tanto como sangramento evidente (com melena, fezes marrons ou hematoquezia), como sangramento oculto (com teste positivo para sangue oculto nas fezes, geralmente com anemia por deficiência de ferro).

Na maioria dos grandes estudos realizados com pacientes hospitalizados, 5% do sangramento GI visível são considerados obscuros e 75% desses pacientes apresentam sangramento do intestino delgado que vai além do alcance de um endoscópio superior ou colonoscópio. Angiectasias (Fig. 134-4) são a fonte mais comum de sangramentodo intestino delgado, seguidas por úlceras e tumores (Tabela 135-5). Outras causas de sangramento GI obscuro incluem lesões dentro do alcance de endoscópios-padrão, mas não reconhecidas como local de sangramento (p. ex., hérnia hiatal grande com lesões conhecidas como úlceras de Cameron na endoscopia, ou hemorroida na colonoscopia), e lesões de sangramento intermitentes, como a lesão de Dieulafoy (Fig. 135-5), que é um vaso aberrante da submucosa sem uma úlcera.

Tabela 135-5

Lesões do intestino delgado encontradas durante enteroscopia com balão duplo para sangramento gastrointestinal obscuro em 488 pacientes

LESÃO	FREQUÊNCIA (RANGE)
Nenhuma	40% (0-57)
Angiectasias	31% (6-55)
Ulcerações	13% (2-35)
Malignidade	8% (3-26)
Outras	6% (2-22)

De Rajir GS, Gerson L, Das A, et al. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology.* 2007;133:1697-1717.

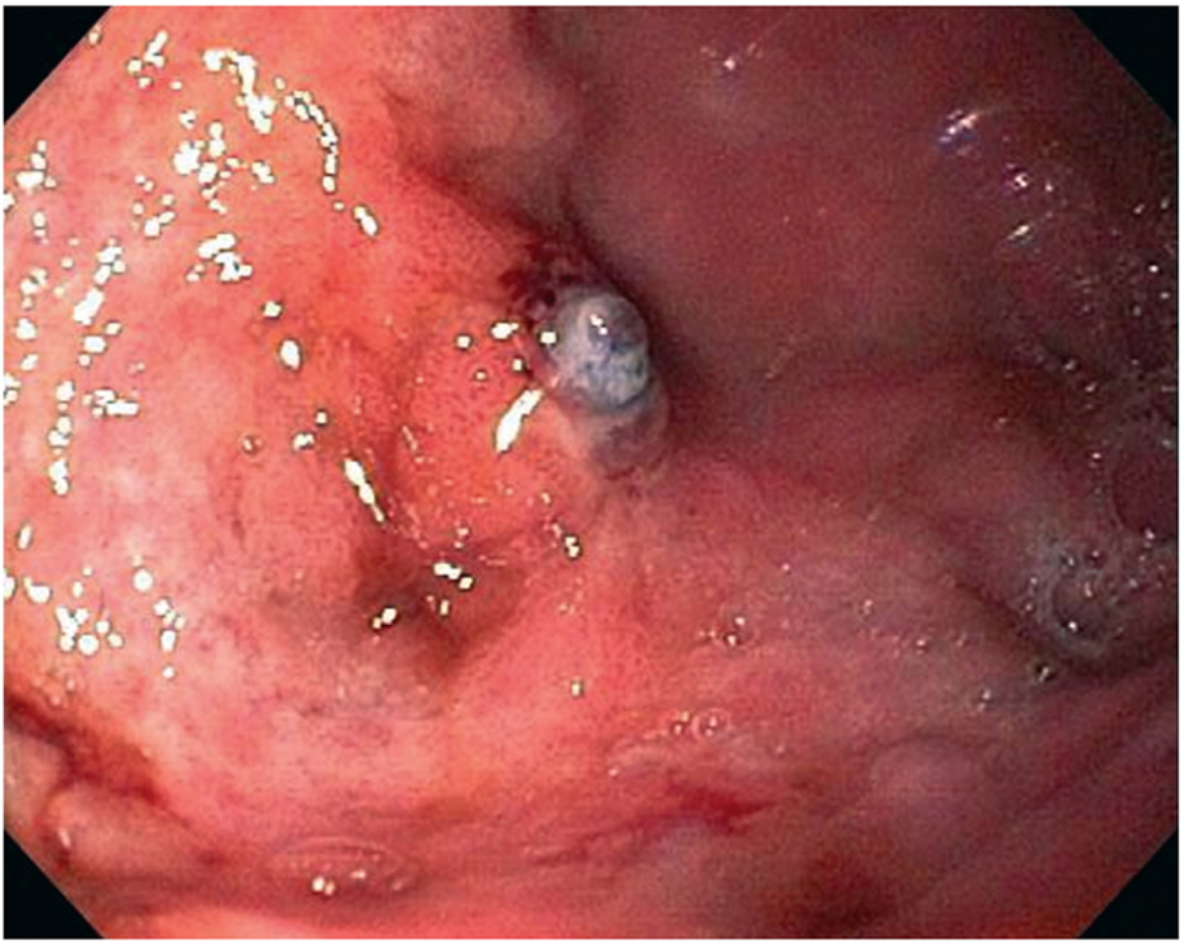

FIGURA 135-5 **Lesão de Dieulafoy.**

A deficiência de ferro (Cap. 159) tem prevalência de 2% a 5% entre os homens adultos e mulheres na pós-menopausa. Pode resultar de perdas sanguíneas visíveis ou ocultas (p. ex., lesões do trato GI, menorragia), má absorção de ferro (doença celíaca, gastrite atrófica) e destruição crônica de glóbulos vermelhos (hemólise). Deve ser suspeitada em pacientes com baixo volume corpuscular médio, baixo nível de ferritina ou baixa saturação de transferrina.

Diagnóstico

As abordagens do sangramento GI obscuro oculto e visível são semelhantes (Fig. 135-6). Nos casos com sangramento visível recorrente, a endoscopia superior e a colonoscopia devem ser repetidas, sendo que o tipo de sangramento deve ditar qual procedimento endoscópico será realizado primeiro. A colonoscopia com anuscopia deve ser realizada primeiramente em pacientes com hematoquezia. Se houver melenas, deve-se realizar a enteroscopia *push* do intestino delgado. Se o primeiro procedimento for normal, a avaliação deve ser feita do lado oposto. Se o segundo teste for negativo, a endoscopia por cápsula deve ser realizada (Cap. 134).[16] Se for observado sangramento do intestino delgado na endoscopia por cápsula, devem ser realizadas novas tentativas para diagnosticar e tratar o sangramento, tanto com a enteroscopia profunda (utiliza um balão que desliza para dentro do intestino delgado) quanto com a enteroscopia intraoperatória. Todos esses enteroscópios longos facilitam o diagnóstico e a hemostasia. Se a endoscopia por cápsula for negativa e houver ressangramento rápido, a cintilografia com eritrócitos marcados ou angiografia podem ser usadas para localizar o local do sangramento e ajudar na enteroscopia intraoperatória subsequente.

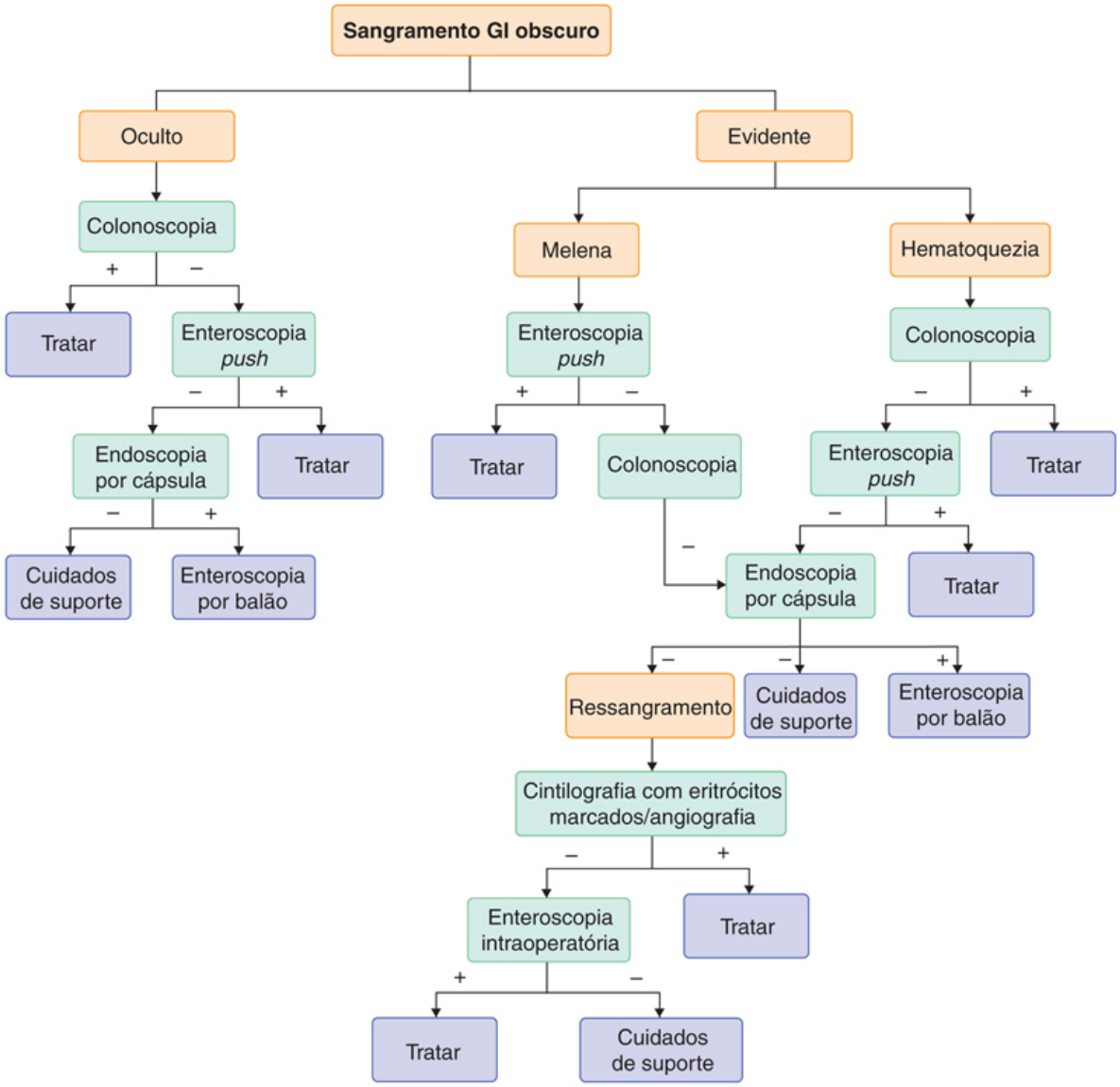

FIGURA 135-6 **Algoritmo de manejo de sangramento gastrointestinal obscuro.**
GI = gastrointestinal.

Quanto ao sangramento GI oculto, a colonoscopia deve ser realizada primeiramente, pois o teste de sangue oculto nas fezes foi projetado para verificar a presença de câncer colorretal (Cap. 193). A endoscopia superior e enteroscopia *push* devem vir a seguir, caso a colonoscopia apresente resultado normal. Depois disso, o algoritmo é o mesmo do sangramento visível: no entanto, se a endoscopia por cápsula for negativa, os esforços devem se concentrar nos tratamentos de suporte em lugar de mais avaliações invasivas.

Anemia por Deficiência de Ferro

A avaliação GI devido a anemia por deficiência de ferro (Cap. 159) é indicada para todos os homens adultos, independentemente da idade, e todas as mulheres na pós-menopausa. As mulheres que ainda não chegaram à menopausa podem necessitar de avaliação GI depois de causas óbvias ou potenciais de deficiência de ferro, como menorragia crônica, terem sido excluídas. A colonoscopia deve ser realizada em primeiro lugar, seguida de endoscopia alta e enteroscopia *push* se a colonoscopia apresentar resultados negativos. Biópsias do duodeno devem ser feitas para procurar evidências de doença celíaca (Cap. 140). Se estes três procedimentos endoscópicos não revelarem nada, a endoscopia por cápsula deve ser realizada. Se o estudo por cápsula for negativo, deve-se realizar investigação de causas não relacionadas ao trato GI de deficiência de ferro (Cap. 159).

Referência de Grau A

A1. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368:11–21.

A2. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 2010;152:101–113.

A3. Barkun AN, Bardou M, Martel M, et al. Prokinetics in acute upper GI bleeding: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2010;72:1138–1145.

A4. Vergara M, Bennett C, Calvet X, et al. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high-risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10: CD005584.

A5. Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, et al. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:455–464.

A6. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1755–1762.

A7. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;7: CD005415.

A8. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152:1–9.

A9. Laine L, Shah A. Randomized trial of urgent vs. elective colonoscopy in patients hospitalized with lower GI bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2636–2641.

A10. Leung WK, Ho SS, Suen BY, et al. Capsule endoscopy or angiography in patients with acute overt obscure gastrointestinal bleeding: a prospective randomized study with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1370–1376.

Referências Gerais

1. Laine L, Yang H, Chang SC, et al. Trends for incidence of hospitalization and death due to GI complications in the United States from 2001 to 2009. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1190–1195.
2. Kim BS, Li BT, Engel A, et al. Diagnosis of gastrointestinal bleeding: A practical guide for clinicians. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5:467–478.
3. Kovacs TO, Jensen DM. Endoscopic therapy for severe ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2011;21:681–696.
4. Marmo R, Del Piano M, Rotondano G, et al. Mortality from nonulcer bleeding is similar to that of ulcer bleeding in high-risk patients with nonvariceal hemorrhage: a prospective database study in Italy. *Gastrointest Endosc*. 2012;75:263–272.
5. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:345–360.
6. Feinman M, Haut ER. Upper gastrointestinal bleeding. *Surg Clin North Am*. 2014;94:43–53.
7. Hwang JH, Fisher DA, Ben-Menachem T, et al. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2012;75:1132–1138.
8. Lu Y, Loffroy R, Lau JY, et al. Multidisciplinary management strategies for acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Br J Surg*. 2014;101:e34–e50.
9. McColl KE. Clinical practice. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med*. 2010;362:1597–1604.
10. Lau JYW, Barkun A, Fan D, et al. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet*. 2013;381:2033–2043.
11. Cavallaro LG, Monica F, Germana B, et al. Time trends and outcome of gastrointestinal bleeding in the Veneto region: a retrospective population based study from 2001 to 2010. *Dig Liver Dis*. 2014;46:313–317.
12. Jensen DM. The ins and outs of diverticular bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2012;75:388–391.
13. Strate LL, Naumann CR. The role of colonoscopy and radiological procedures in the management of acute lower intestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:333–343.
14. Kaltenbach T, Watson R, Shah J, et al. Colonoscopy with clipping is useful in the diagnosis and treatment of diverticular bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:131–137.
15. Lepileur L, Dray X, Antonietti M, et al. Factors associated with diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding by video capsule enteroscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1376–1380.
16. Eliakim R. Video capsule endoscopy of the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29:133–139.

Distúrbios da motilidade gastrointestinal

Michael Camilleri

Definição

Os distúrbios da motilidade são resultantes do controle alterado do aparelho neuromuscular do trato gastrointestinal. Os sintomas associados a esses distúrbios são episódios crônicos ou recorrentes de náusea, vômito, timpanismo, desconforto abdominal e constipação ou diarreia na ausência de obstrução intestinal.

Fisiopatologia

Fisiologia Normal

Controle Neuroentérico

A função motora do trato gastrointestinal depende da contração das células da musculatura lisa e de sua integração e modulação por nervos entéricos e extrínsecos e pelas células intersticiais de Cajal. Controle nervoso extrínseco da função motora gastrointestinal consiste no efluxo parassimpático cranial e sacral (excitatório para músculos não esfincterianos) e da inervação simpática toracolombar (excitatória para esfíncteres, inibitória para músculos não esfincterianos). O efluxo cranial se faz predominantemente através do nervo vago, que inerva o trato gastrointestinal desde o estômago até o cólon direito. A inervação parassimpática do cólon é feita pelas fibras vagais que passam pelos ramos ileocolônicos da artéria mesentérica superior e do suprimento parassimpático S2 e S4 até o cólon distal. Fibras simpáticas aferentes ao estômago e intestino delgado têm origem de T5 a T10 da coluna intermediolateral da medula espinhal. A inervação simpática do cólon surge da altura do T11 ao L3 da medula espinhal. Os gânglios pré-vertebrais desempenham papel importante na integração de impulsos aferentes entre o intestino e o sistema nervoso central, e no controle reflexo das vísceras abdominais.

O sistema nervoso entérico é um sistema nervoso independente, consistindo em aproximadamente 100 milhões de neurônios organizados em plexos ganglionados. O plexo mientérico, ou de Auerbach, que é mais extenso, situa-se entre as túnicas musculares longitudinal e circular da muscular externa; esse plexo contém neurônios responsáveis pela motilidade gastrointestinal. O plexo submucoso, ou de Meissner, controla a absorção, a secreção e o fluxo sanguíneo da mucosa. O sistema nervoso entérico também tem importante papel na função aferente visceral.

As células intersticiais de Cajal são células marca-passos espontaneamente ativas que coordenam a contração muscular e distorção do sentido. Elas formam um sistema de marca-passo não neural predominantemente na interface das camadas musculares longitudinais e circulares do intestino, bem como no interior das próprias camadas intestinais, e funcionam como intermediários entre o sistema nervoso entérico neurogênico e o sistema de controle miogênico. A atividade de controle elétrica propaga-se através dos interneurônios nos segmentos contíguos do intestino através da ativação neuroquímica por transmissores que podem ser excitatórios (p. ex., acetilcolina, substância P) ou inibitórios (p. ex., ácido nítrico, somatostatina).

Motilidade do Estômago e do Intestino Delgado

As funções motoras do estômago e intestino delgado caracterizam-se por padrões distintos de atividade motora nos períodos de jejum e pós-prandial (Fig. 136-1). O período de jejum ou interdigestivo caracteriza-se por um fenômeno motor cíclico, o complexo motor migratório interdigestivo. Em indivíduos saudáveis, um ciclo desse complexo se completa a cada 60 a 90 minutos. O complexo possui três fases: um período de quiescência (fase I), um período de atividade de pressão intermitente (fase II) e uma frente de atividade (fase III) durante a qual o estômago e o intestino delgado se contraem nas frequências mais altas (três por minuto no estômago, 12 por minuto no duodeno, oito por minuto no íleo). Outro padrão motor característico observado no intestino delgado distal é o complexo migratório gigante, ou contração de força, que esvazia os resíduos do íleo até o cólon em transferências de bólus.

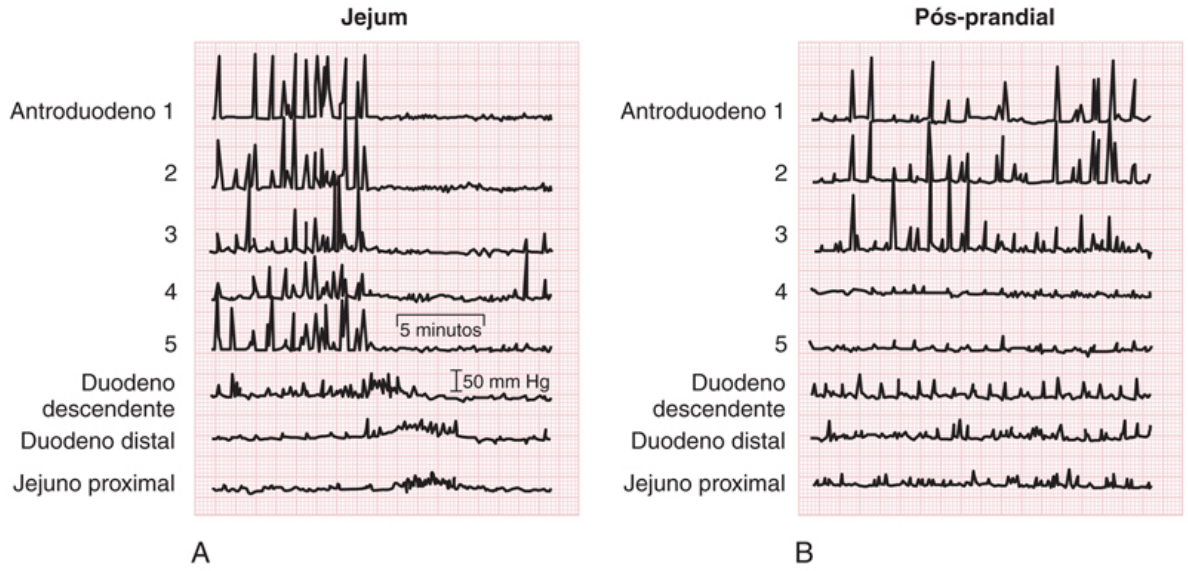

FIGURA 136-1 Registros manométricos gastroduodenais em jejum e pós-prandial de um voluntário saudável.
Uma refeição de 535 kcal foi ingerida durante o estudo. Observe o completo motor migratório interdigestivo cíclico (**A**) e a atividade da pressão irregular, mas de alta amplitude e sustentada, após a refeição (**B**). (De Coulie B, Camilleri M. Intestinal pseudo-obstruction. *Annu Rev Med*. 1999;50:37-55).

Quando uma pessoa come, o estômago proximal acomoda o alimento mediante a redução do tônus, o que facilita a ingestão do alimento sem aumento na pressão. Líquidos esvaziam-se do estômago de maneira exponencial, e a taxa de esvaziamento varia com o conteúdo de calorias e viscosidade. Habitualmente, o tempo de meio esvaziamento (T ½) para líquidos não nutritivos em indivíduos saudáveis é inferior a 20 minutos. Sólidos são seletivamente retidos no estômago, onde sofrem digestão ácida e péptica, assim como "agitação" ou trituração por elevada força de cisalhamento no antro. As partículas de alimentos digeríveis são esvaziadas após o tamanho ser reduzido por trituração para menos de 2 mm. O esvaziamento gástrico de sólidos caracteriza-se por um período de demora inicial, seguido por uma fase de esvaziamento pós-demora linear. A secreção de hormônios que medeiam o processo motor e digestivo (p. ex., gastrina para secreção ácida; colecistocinina para a

contração da vesícula biliar e secreção biliar e pancreática; e insulina, glucagon e incretinas, como o peptídeo semelhante ao glucagon 1, para regulação da glicose) está integrada com a chegada de alimento ou quimo em níveis diferentes do intestino para garantir uma digestão ótima.

O intestino delgado transporta sólidos e líquidos aproximadamente com a mesma velocidade. Como resultado da fase de demora para o transporte de sólidos desde o estômago, normalmente os líquidos chegam ao cólon antes dos sólidos. O quimo se movimenta do íleo para o cólon intermitentemente, em forma de bólus propulsionados por contrações.

No período pós-prandial, o complexo motor migratório interdigestivo é substituído por um padrão irregular de amplitude e frequência variáveis. Esse padrão, que possibilita a mistura, digestão e absorção, é observado nas regiões em contato com o alimento. A frequência máxima de contrações é mais baixa que durante a fase III do complexo motor interdigestivo, e a duração desse período é proporcional ao número de calorias consumidas durante a refeição (cerca de uma hora para cada 200 kcal ingeridas). Segmentos do intestino delgado que não fazem contato com o alimento continuam com padrões motores interdigestivos.

O vômito caracteriza-se por uma sequência estereotipada de eventos motores, como contrações do estômago, músculos abdominais e diafragma. Essa sequência é imediatamente seguida por uma resposta contrátil, rítmica e propagada no intestino delgado proximal, semelhante ao complexo motor migratório.

Motilidade do Cólon

O cólon normal exibe contrações de curta duração (fásicas) e um tônus ou contratilidade de base. Contrações fásicas não propagadas têm função na segmentação do cólon em haustros, que compartimentam o cólon e facilitam a mistura, retenção de resíduos e formação de fezes sólidas. Contrações propagadas de alta amplitude, que se caracterizam por amplitude superior a 75 mm Hg, propagação ao longo de uma distância de pelo menos 15 cm, e velocidade de propagação de 0,15 a 2,2 cm/s contribuem para os movimentos da massa fecal no cólon. Em indivíduos saudáveis, essas contrações ocorrem, em média, cinco a seis vezes por dia, com maior frequência no período pós-prandial e das 6 da manhã às 2 da tarde.

O trânsito colônico é um processo descontínuo, lento na maior parte do tempo e rápido em outras ocasiões. Resíduos podem ser retidos durante períodos prolongados no cólon direito e, em questão de segundos, um movimento da massa fecal pode transportar o conteúdo até o cólon sigmoide. O movimento do conteúdo colônico é estimulado pela ingestão de alimentos (resposta gastrocolônica). No indivíduo saudável, o tempo de trânsito médio entre a boca e o ceco é de cerca de seis horas, e os tempos de trânsito através do cólon direito, cólon esquerdo e cólon sigmoide são de 12 horas cada. Com o aumento do teor de fibra na alimentação, diminui o tempo médio de trânsito no cólon, aumenta a frequência da defecação e as fezes ficam com consistência mais mole. A diminuição da ingestão calórica retarda o trânsito colônico, enquanto a refeição (normalmente >500 kcal, em especial se for uma refeição rica em gorduras) estimula a função motora colônica e propulsão do conteúdo colônico. Com frequência, a obstrução de saída em pacientes com disfunção do assoalho pélvico ou supressão voluntária da defecação está associada a um trânsito colônico lento e à diminuição da resposta motora à alimentação.

A reabsorção de líquido influencia o trânsito gastrointestinal.[1] Aproximadamente 9 L de líquido ingressam no intestino por ingestão oral e secreções endógenas. O intestino delgado fornece 1,5 L de líquido ao cólon, onde a maior parte desse volume é reabsorvida, deixando, no máximo, 200 mL de água excretada nas fezes normais. Até 3 L de líquido podem ser reabsorvidos pelo cólon em um período de 24 horas, a menos que a velocidade do fluxo ileocolônico ou da motilidade do cólon supere a capacidade e/ou possibilidade de reabsorção do cólon.

Defecação e Continência

A defecação normal depende de uma série de ações coordenadas do cólon, reto e dos músculos do assoalho pélvico e dos esfíncteres anais (Fig. 136-2). O indivíduo pode perceber o enchimento do reto por um volume de 10 mL, embora esse órgão possa acomodar 300 mL antes que ocorram sensações de repleção e vontade de defecar. A distensão do reto resulta no relaxamento do esfíncter anal interno (reflexo inibitório retoanal) e na contração simultânea do esfíncter anal externo para manutenção da continência. A zona de transição anal pode perceber a diferença entre fezes sólidas ou líquidas, em comparação com gases.

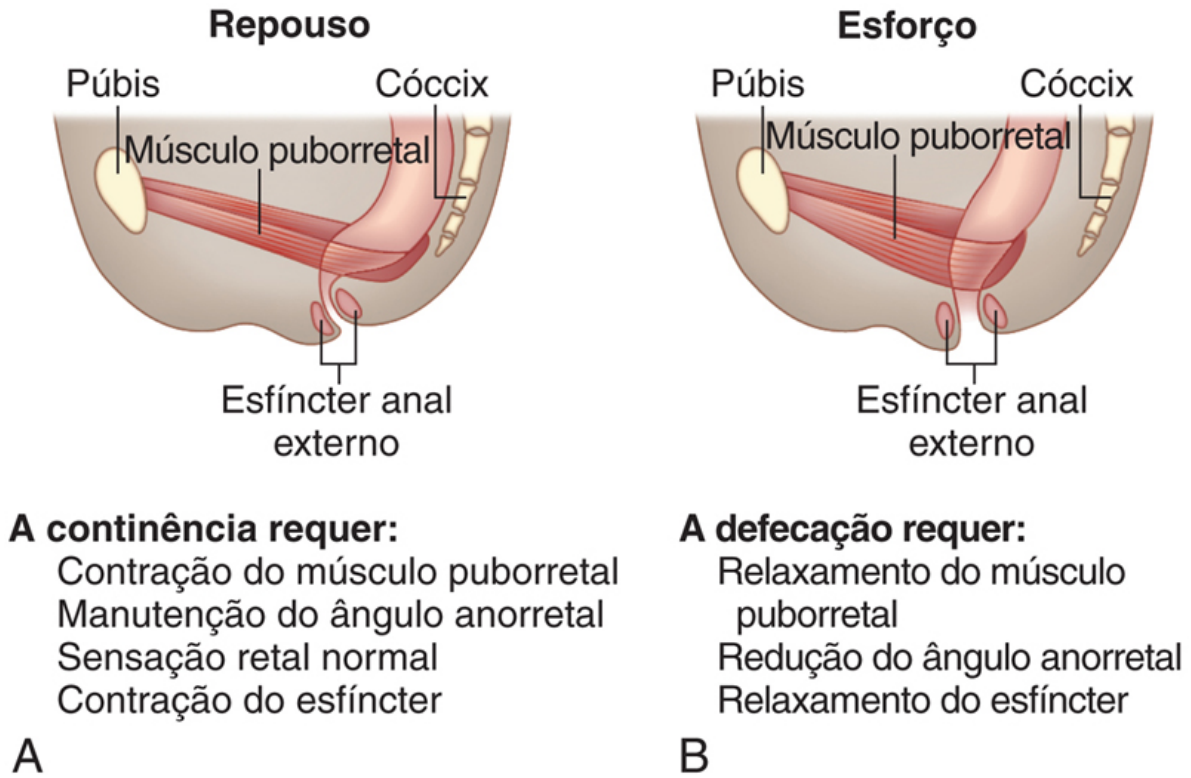

FIGURA 136-2 Assoalho pélvico e funções anorretais durante continência e defecação.
Visualização sagital através da pelve em repouso (**A**) e postura de esforço (**B**). As funções coordenadas do assoalho pélvico (puborretal) e do esfíncter anal são essenciais para a continência e defecação.

Doenças de esvaziamento lento do estômago e intestino delgado

Fisiopatologia

Alterações da motilidade gastrointestinal (Tabela 136-1) são decorrentes de distúrbios do sistema nervoso extrínseco, sistema nervoso entérico, células intersticiais de Cajal (ou marca-passos intestinais) ou musculatura lisa. Padrões neuropáticos são caracterizados por amplitude normal, mas com contrações incoordenadas, enquanto as miopatias são caracterizadas por contrações de amplitude baixa (média menor que 40 mm Hg no antro e menor que 10 mm Hg no intestino delgado). Ocorrem distúrbios combinados na esclerose sistêmica (Cap. 267), amiloidose (Cap. 188) e citopatia mitocondrial (Cap. 421), que a princípio podem apresentar-se com padrões neuropáticos, exibindo mais tarde características miopáticas com a progressão da doença.

Tabela 136-1

Classificação de gastroparesias e pseudo-obstruções

TIPO	NEUROPÁTICA	MIOPÁTICA
Infiltrante	Esclerose sistêmica progressiva Amiloidose	Esclerose sistêmica progressiva Amiloidose Lúpus eritematoso sistêmico Síndrome de Ehlers-Danlos Dermatomiosite
Familiar	Neuropatias viscerais familiares	Miopatias viscerais familiares Miopatias metabólicas
Idiopática	Miopatia visceral oca esporádica	Pseudo-obstrução intestinal idiopática
Neurológica	Porfiria Intoxicação por metal pesado Tumor do tronco cerebral Doença de Parkinson Esclerose múltipla Transecção da medula espinhal	Miotonia Outras distrofias
Infecciosa	Doença de Chagas Citomegalovírus Vírus Norwalk Vírus Epstein-Barr	
Induzida por medicamento	Antidepressivos tricíclicos Agentes narcóticos Agentes anticolinérgicos Anti-hipertensivos Agentes dopaminérgicos Vincristina Laxantes	
Paraneoplasia	Câncer pulmonar de células pequenas Síndrome carcinoide	
Pós-cirúrgica	Pós-vagotomia com ou sem piloroplastia ou ressecção gástrica	
Endócrina	Diabetes melito Hipo ou hipertireoidismo Hipoparatireoidismo	

Defeitos genéticos que resultam em dismotilidades congênitas incluem anormalidades de *RET*, o gene que codifica para o receptor da tirosina cinase; do sistema da endotelina B. As células da crista neural migram da crista vagal e sacral para o intestino em desenvolvimento e, com o passar do tempo, colonizam todo o canal alimentar ainda em crescimento e seus apêndices. A endotelina B atua no retardamento da maturação das células migratórias da crista neural e, assim, facilita a colonização de todo o intestino com células nervosas. Outras anormalidades que resultam em dismotilidade congênita envolvem diferentes fatores de transcrição, tais como o Sox10, que favorece a maturação dos precursores neurais, e Kit, um marcador para as células intersticiais de Cajal. Os defeitos de *RET*, endotelina B e Sox10 estão associados ao quadro fenotípico identificado como doença de Hirschsprung, enquanto defeitos de *KIT* foram associados à estenose hipertrófica idiopática do piloro e megacólon congênito. Mutações *c-KIT* estão associadas a tumores do estroma gastrointestinal (Cap. 192).

Distúrbios Neuropáticos Extrínsecos

São processos neuropáticos extrínsecos: vagotomia, trauma, doença de Parkinson (Cap. 409), diabetes (Cap. 229), amiloidose (Cap. 188) e uma síndrome paraneoplásica comumente associada ao carcinoma pulmonar de pequenas células (Cap. 191). Outro problema "neuropático" comum na prática clínica resulta do efeito de certas medicações (p. ex., agonistas α_2-adrenérgicos, os análogos do peptídeo semelhante ao glucagon 1 e anticolinérgicos) no controle neural.

Lesão aos nervos autônomos por trauma, infecção, neuropatia e neurodegeneração pode levar a distúrbios motores, secretórios e sensitivos, resultando com mais frequência em constipação. Pacientes com lesão de medula espinhal (Cap. 399) acima do nível dos segmentos sacrais exibem demora no trânsito colônico proximal e distal, atribuível à desnervação parassimpática. Nesses pacientes, o tônus e a motilidade do cólon (em jejum) estão normais, mas, em geral, a resposta à ingestão de alimento está diminuída ou ausente. Lesões de medula espinhal envolvendo os segmentos sacrais e lesão a nervos eferentes desses segmentos destroem a integração neural da expulsão retossigmoide e o controle dos esfíncteres anais. Em pacientes com essas lesões, ocorre perda da atividade contrátil no cólon esquerdo e diminuição da sensibilidade e tônus retais, o que pode levar à dilatação colorretal e impactação fecal. Frequentemente, doença de Parkinson (Cap. 409) e esclerose múltipla (Cap. 411) estão associadas à constipação.

Distúrbios Entéricos e Neuropáticos Intrínsecos

Comumente, distúrbios do sistema nervoso entérico ou das células intersticiais de Cajal são resultantes de processo infeccioso, degenerativo, imune ou inflamatório. Gastroparesia induzida por vírus (p. ex., rotavírus, vírus Norwalk [Cap. 380], citomegalovírus [Cap. 376], ou vírus Epstein-Barr [Cap. 377]) está associada à infiltração do plexo mioentérico por células inflamatórias. Na pseudo-obstrução intestinal crônica idiopática, na qual não há distúrbios do controle neural extrínseco, a degeneração das células intersticiais de Cajal, inflamação ou infecção por herpes-vírus podem contribuir.

Distúrbios da Musculatura Lisa

Distúrbios da musculatura lisa podem resultar em perturbações significativas do esvaziamento gástrico e do trânsito através do intestino delgado e cólon. Esses distúrbios são, em ordem decrescente de prevalência, esclerose sistêmica (Cap. 267), amiloidose (Cap. 188), dermatomiosite (Cap. 269), distrofia miotônica (Cap. 421) e distúrbios musculares metabólicos (Cap. 421). Alterações da motilidade podem ser decorrentes de distúrbios metabólicos, tais como hipotireoidismo (Cap. 266) e hiperparatireoidismo (Cap. 245), porém é mais comum que esses pacientes apresentem constipação. Esclerodermia pode resultar em dilatação focal ou generalizada, divertículos de boca ampla e trânsito retardado no intestino delgado e cólon. Há redução da amplitude das contrações, e o supercrescimento bacteriano pode resultar em esteatorreia ou pneumatose intestinal. Encefalomiopatia neurogastrointestinal mitocondrial, ou miopatia visceral familiar tipo II, é uma condição autossômica recessiva que pode apresentar-se com insuficiência hepática em neonatos, convulsões ou diarreia em bebês, e insuficiência hepática ou pseudo-obstrução intestinal crônica em adultos.

Gastroparesia e Pseudo-obstrução

Manifestações clínicas

Os aspectos clínicos da gastroparesia[2] e pseudo-obstrução intestinal crônica[3] são similares, consistindo em náusea, vômito, saciedade precoce, desconforto abdominal, distensão, timpanismo e anorexia. Os casos graves, que ocorrem na maioria das vezes em pacientes com distúrbios do músculo liso, podem ser acompanhados por dilatação considerável, bem como perda de peso com depleção de reservas de vitaminas e minerais. Diarreia e constipação indicam que o distúrbio da motilidade se

estende além do estômago. O vômito pode resultar em pneumonia de aspiração (Cap. 94) ou lacerações esofágicas de Mallory-Weiss (Caps. 135 e 138), e pacientes com distúrbio generalizado da motilidade podem apresentar-se com deglutição anormal ou trânsito colônico demorado.

É essencial obter um cuidadoso histórico familiar e medicamentoso. A revisão dos sistemas pode revelar vasculopatia colagenosa subjacente (p. ex., esclerodermia) ou distúrbios do controle neural autônomo extrínseco, como tontura ortostática, dificuldades com ereção ou ejaculação, infecções recorrentes do trato urinário, boca e olhos secos, vagina seca, dificuldades com a acomodação visual em ambientes muito iluminados e ausência de suor.

No exame físico, um movimento de líquido por sucussão indica estase, normalmente no estômago. As mãos e a boca podem exibir sinais de fenômeno de Raynaud ou esclerodermia (Cap. 267). Testes de respostas pupilares (à luz e à acomodação), movimentos oculares externos, pressão sanguínea nas posições deitada e de pé e características gerais de uma neuropatia periférica podem identificar pacientes com distúrbio neurológico associado (p. ex., neuropatia diabética) ou com a distrofia oculogastrointestinal usualmente observada em casos de citopatias mitocondriais (veja a seção sobre Distúrbios da Musculatura Lisa neste Cap.).

O diagnóstico diferencial inclui obstrução mecânica, distúrbios gastrointestinais funcionais, anorexia nervosa e a síndrome de ruminação. Esta última é uma condição relativamente comum, mas subdiagnosticada, que normalmente se apresenta como regurgitação de alimento não digerido no período pós-prandial imediato (0 a 30 minutos) sem esforço por parte do paciente, virtualmente em seguida a cada refeição.

Diagnóstico

Deve-se suspeitar de distúrbio da motilidade do estômago ou intestino delgado sempre que grandes volumes são aspirados do estômago, particularmente depois de um jejum noturno, ou quando se observa alimento sólido não digerido ou grandes volumes de líquidos durante uma esofagogastroduodenoscopia. O clínico deve avaliar a acuidade dos sintomas e o estado de hidratação e nutrição do paciente. Os objetivos da avaliação são determinar quais regiões do trato digestório são disfuncionais e se os sintomas são decorrentes de neuropatia ou miopatia (Fig. 136-3). As etapas fundamentais são as seguintes:

1. *Suspeite e exclua obstrução mecânica.* Em pacientes sintomáticos com pseudo-obstrução, radiografias de rotina do abdome usualmente revelam dilatação de alças do intestino delgado, com níveis de ar-líquido associados. Obstrução mecânica deve ser excluída por endoscopia gastrointestinal alta e estudos com bário, incluindo acompanhamento de todo o intestino delgado por enterografia por tomografia computadorizada e enteróclise por ressonância magnética. A endoscopia por cápsula deve ser evitada devido ao risco potencial de retenção da cápsula. O estudo com bário pode sugerir a presença de distúrbio motor, particularmente se há dilatação visível, diluição do bário, ou retenção de alimento sólido no interior do estômago. Contudo, esses estudos raramente identificam a causa, exceto pela esclerose sistêmica e citopatia mitocondrial, que são caracterizadas por megaduodeno, múltiplos divertículos no intestino delgado e pneumatose intestinal.
2. *Avalie a motilidade gástrica e do intestino delgado.*[4] Depois que foram excluídos a obstrução mecânica e diagnósticos alternativos como doença de Crohn (Cap. 141), deve ser obtido um perfil do trânsito do estômago ou intestino delgado. O teste preferido é um estudo de esvaziamento gástrico, no qual a ingestão de uma refeição sólida radiomarcada é seguida por cintilografia às 0, 1, 2, 3, 4 e 6 horas. Uma alternativa é a medição do esvaziamento gástrico por um teste de hálito com isótopo estável. Se a causa do distúrbio da motilidade for evidente (p. ex., gastroparesia em um paciente com diabetes melito de longa duração), comumente não haverá necessidade de prosseguir com outros exames diagnósticos. Se o caso for obscuro, a manometria gastroduodenal, usando um tubo multilúmen com sensores nas partes distal do estômago e proximal do intestino delgado, poderá diferenciar entre um processo neuropático (contrações de amplitude normal, mas padrões de contratilidade anormais) e um processo miopático (contrações de baixa amplitude nos segmentos afetados). Uma alternativa que permite avaliar a amplitude da contração é a cápsula de motilidade sem fios.
3. *Identifique a patogenia* (Tabela 136-1). Em pacientes com causas neuropáticas de origem incerta, os exames devem avaliar a disfunção autônoma (Cap. 421) e medir autoanticorpos nucleares antineuronais tipo 1 e outros anticorpos associados a síndromes paraneoplásicas, sendo ainda considerada a possibilidade de lesão de tronco cerebral. Em pacientes com distúrbio miopático de causa obscura, a avaliação deve considerar um teste de amiloidose (eletroforese de imunoglobulinas, aspirado de gordura, ou biópsia retal; Cap. 188), esclerose sistêmica (topoisomerase I; Cap. 267) e patologia tireoidiana (Cap. 226). Em cenários apropriados, talvez haja necessidade de excluir porfiria (Cap. 210) e doença de Chagas (Cap. 347). Em casos refratários, o encaminhamento do paciente a um centro especializado pode resultar na realização de testes genéticos ou biópsia profunda do intestino delgado (Fig. 136-4), para identificar distúrbios musculares metabólicos e citopatias mitocondriais.

O diabetes melito (Cap. 229) está associado a gastroparesia, piloroespasmo, pseudo-obstrução intestinal, diarreia, constipação e incontinência fecal.[5] Todas estas manifestações podem ser causadas por um controle glicêmico deficiente, disfunção autônoma ou mudanças na estrutura e função das células intersticiais de Cajal e do sistema nervoso entérico. Pacientes podem-se tornar malnutridos com deficiências de vitaminas. A prevalência de constipação é de 22% entre pacientes diabéticos com neuropatia, mas de apenas 9,2% em pacientes diabéticos sem neuropatia, uma taxa que não é significativamente diferente daquela de controles não diabéticos.

4. *Identifique complicações do distúrbio da motilidade, incluindo supercrescimento bacteriano, desidratação e desnutrição.* Em pacientes que se apresentam com diarreia, é importante avaliar o quadro nutricional e excluir supercrescimento bacteriano, fazendo uma cultura de aspirados de intestino delgado ou teste de hálito de hidrogênio-glicose (Cap. 140). O supercrescimento bacteriano é relativamente incomum em distúrbios neuropáticos, mas ocorre com maior frequência em distúrbios miopáticos, como esclerodermia, que se associam mais amiúde à dilatação ou contrações de baixa amplitude. Em vez dos testes formais, muitos preferem fazer uma tentativa empírica de antibióticos (ver adiante).

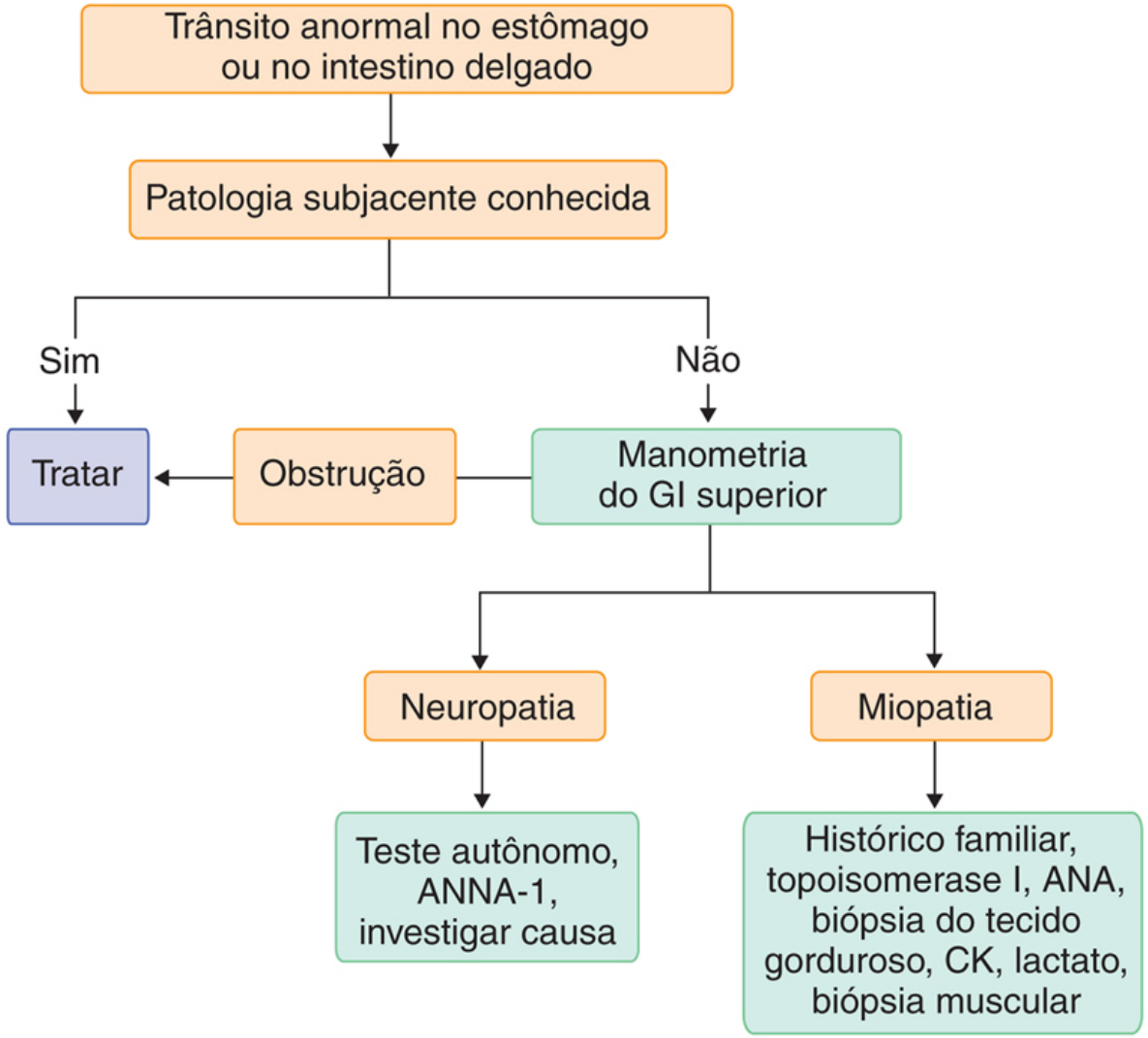

FIGURA 136-3 **Diagrama de fluxo esboça os passos do diagnóstico de gastroparesia idiopática e pseudo-obstrução intestinal.**
ANA = anticorpo antinuclear; ANNA-1 = anticorpo nuclear antineuronal tipo 1; CK = creatina cinase; GI = gastrointestinal.

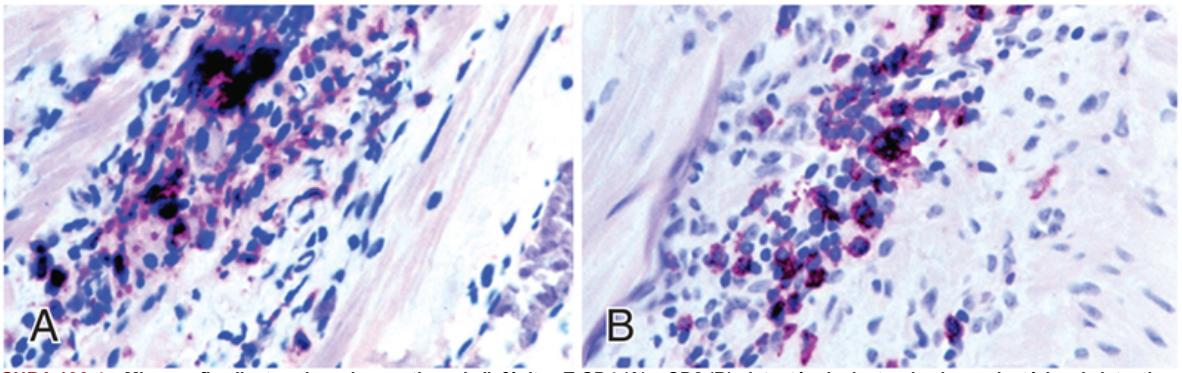

FIGURA 136-4 **Micrografias ilustrando ambos os tipos de linfócitos T, CD4 (A) e CD8 (B), detectáveis dentro do plexo mientérico do intestino delgado (íleo proximal) de um homem de 20 anos com pseudo-obstrução intestinal crônica.**
Observe as imunorreatividades intensas CD4 e CD8 que representam o componente predominante do infiltrado imunológico visto em casos de ganglionite linfocítica. Técnica imuno-histoquímica de fosfatase antialcalina e fosfatase alcalina (120 ×) em A e B. (De De Giorgio R, Camilleri M. Human enteric neuropathies: morphology and molecular pathology. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16:515-531.)

Tratamento

Reidratação, reposição de eletrólitos e suplementação nutricional são particularmente importantes durante exacerbações agudas de gastroparesia e pseudo-obstrução intestinal crônica. Medidas nutricionais iniciais incluem suplementos com baixa quantidade de fibras e adição de ferro, folato, cálcio e vitaminas D, K e B_{12} em níveis diários usuais recomendados. Em pacientes com sintomas mais severos, a suplementação enteral ou parenteral pode ser necessária. Se for percebido que a suplementação enteral pode ser necessária por mais de três meses, é recomendável um tubo de sonda por jejunostomia. Estes tubos podem ser colocados com ajuda da endoscopia. Os tubos de gastrostomia devem ser evitados em pacientes com gastroparesia, exceto com a finalidade de esvaziamento gástrico. A síndrome de ruminação é tratada usando-se abordagens comportamentais, como respiração diafragmática no início do período pós-prandial.

Tratamento Clínico

Os medicamentos vêm sendo largamente utilizados para tratamento de distúrbios neuromusculares de motilidade, mas existe pouca evidência de sua eficácia em distúrbios miopáticos, exceto no caso raro de distrofia miotônica afetando o estômago e para esclerose sistêmica do intestino delgado. Pequenos estudos aleatórios demonstraram benefícios sintomáticos da metoclopramida e domperidona com relação ao placebo em pacientes com gastroparesia. A metoclopramida é um antagonista da dopamina com propriedades pró-cinéticas e antieméticas. Os efeitos antieméticos se devem, em parte, à sua ação antagonista anti-5-hidroxitriptamina tipo 3 (HT_3). A duração do tratamento recomendada com metoclopramida é de três meses; a utilização de longa duração pode resultar em tremor e sintomas tipo parkinsonismo. As formas disponíveis deste medicamento são em comprimido ou preparo parenteral, que normalmente são ingeridos 30 minutos antes das refeições e na hora de dormir. As doses usuais são 5 a 10 mg quatro vezes ao dia, mas pacientes podem apresentar efeitos colaterais (mudanças no temperamento, ansiedade) em doses relativamente pequenas (30 a 40 mg/dia). A U.S. Food and Drug Administration (FDA) recomenda seu uso apenas em pacientes que não respondem aos outros tratamentos e por períodos inferiores a três meses.

Domperidona (10 a 20 mg, três vezes ao dia antes das refeições) é outro antagonista da dopamina que está aprovado em alguns países, mas não nos Estados Unidos, onde pode estar disponível através de uma aplicação de investigação de fármacos para a U.S. Food and Drug Administration e o Institutional Review Board local. Sua eficácia parece semelhante à metoclopramida, com uma incidência mais baixa de sonolência e incidência muito mais baixa de movimentos involuntários. As arritmias cardíacas induzidas pela domperidona podem ocorrer em pacientes que apresentam polimorfismos específicos no gene do citocromo P450 3A4, que codifica a enzima que metaboliza a domperidona. Clinicamente, é importante modificar a dose se o paciente tiver insuficiência renal ou hepática ou tomar medicamentos que inibam a enzima do citocromo P450 3A4 (Cap. 29). O rastreio genético não é recomendado em nenhuma orientação.

A eritromicina, um antibiótico macrolídeo que, em altas doses (250 a 500 mg), estimula os receptores motilina e, em pequenas doses (40 a 80 mg), estimula mecanismos colinérgicos, promove o esvaziamento rápido de sólidos do estômago, acelera o esvaziamento gástrico na gastroparesia, aumenta a amplitude das contrações antrais e melhora a coordenação antroduodenal. A eritromicina é mais eficaz quando é utilizada por via intravenosa (3 mg/kg a cada oito horas por infusão lenta) durante exacerbações agudas de gastroparesia. Para a eritromicina oral, a tolerância e os efeitos colaterais gastrointestinais frequentemente impedem o uso por mais de um mês; entretanto, a eritromicina líquida pode, às vezes, ser tolerada (40 a 80 mg três vezes ao dia) antes das refeições. Devido à disponibilidade limitada de medicamentos aprovados para tratamento no longo prazo, medicamentos mais antigos como a piridostigmina (30 a 60 mg a cada seis horas) são, por vezes, utilizados.

O octreotide (50 μg subcutâneos antes de dormir), um análogo cíclico da somatostatina, induz a atividade do intestino delgado que mimetiza a fase III do complexo motor migratório interdigestivo. Este medicamento retarda o esvaziamento gástrico, reduz a motilidade gástrica pós-prandial e inibe o trânsito no intestino delgado. O octreotide parece ser útil no tratamento das síndromes de esvaziamento rápido associadas ao trânsito acelerado. O octreotide pode ser utilizado à noite, antes de dormir, para induzir a atividade do complexo motor migratório, empurrar os resíduos em direção ao cólon e evitar o supercrescimento bacteriano. Caso este medicamento seja necessário durante o dia, ele normalmente é combinado à eritromicina oral para "normalizar" a taxa de esvaziamento gástrico.

Os antieméticos, incluindo difenidramina (25 mg via oral até duas vezes ao dia por até três meses), prometazina (via oral ou supositório 25 mg até duas vezes ao dia) e metoclopramida (5 a 10 mg via oral até três vezes ao dia por até três meses), podem tratar náusea e vômito em pacientes com gastroparesia e pseudo-obstrução intestinal. Os antagonistas do receptor 5-HT_3 da serotonina (p. ex., ondansetron) ou antagonistas de NK_1 (p. ex., aprepitante) são mais caros e não provaram ser mais benéficos do que alternativas mais baratas. Nortriptilina não é eficaz em pacientes com gastroparesia idiopática.[6]

A antibioticoterapia é indicada para pacientes com supercrescimento bacteriano documentado e sintomático. Apesar de estudos clínicos não terem sido conduzidos, é comum o uso de antibióticos diferentes a cada mês por sete a dez dias, como uma tentativa de se evitar a resistência bacteriana. Os antibióticos mais comuns incluem doxiciclina, 100 mg duas vezes ao dia; metronidazol, 500 mg três vezes ao dia; ciprofloxacina, 500 mg duas vezes ao dia; e trimetoprim-sulfametoxazol dupla dose, dois comprimidos duas vezes ao dia ou, ainda, rifaximina, 275 mg duas vezes ao dia. O uso de antibióticos em pacientes com diarreia e deficiência na absorção de gordura secundária a um supercrescimento bacteriano resulta em alívio sintomático significativo.

Tratamento Cirúrgico

A descompressão cirúrgica é raramente necessária em pacientes com pseudo-obstrução crônica. Entretanto, a enterostomia para drenagem (jejunostomia) é eficaz em aliviar a distensão abdominal e o timpanismo e em reduzir a frequência de entubações nasogástricas e internações hospitalares requeridas para exacerbações agudas em comparação com o período anterior à abertura do orifício para drenagem. O acesso ao intestino delgado através de enterostomia também proporciona um meio para fornecer nutrientes e deve ser considerado em pacientes com sintomas intermitentes. O tratamento cirúrgico deve ser considerado sempre que o distúrbio da motilidade estiver localizado em uma parte ressecável do intestino: gastrectomia total para pacientes com síndrome de estase pós-cirurgia gástrica e colectomia com ileorretostomia para constipação intratável associada à pseudo-obstrução colônica crônica.

A estimulação elétrica gástrica, um tratamento aprovado para uso em seres humanos, pode melhorar os sintomas em alguns pacientes com gastroparesia severa, mas dados a respeito de sua eficácia são inconclusivos e seu uso é restrito a alguns centros nos Estados Unidos. Atualmente, o transplante do intestino delgado é limitado a pacientes com insuficiência intestinal que apresentam doença hepática reversível induzida por nutrição parenteral total ou que apresentam risco de morte ou sepse recorrente relacionada ao cateter. O transplante isolado do intestino delgado está associado a taxas mais altas de enxerto e sobrevida do paciente e a menores complicações relacionadas à rejeição e infecção.

Doenças de esvaziamento rápido do estômago e intestino delgado

Síndrome de *Dumping* e Esvaziamento Gástrico Acelerado

Síndrome de *dumping* e esvaziamento gástrico acelerado normalmente se seguem à vagotomia troncular e a procedimentos de drenagem gástrica (Cap. 139) ou fundoplicatura para doença do refluxo gastroesofágico (Cap. 138). Com o uso difundido da vagotomia superseletiva e o advento de um tratamento efetivo de inibição da secreção de ácido gástrico, esses problemas estão se tornando raros. Um conteúdo altamente calórico (comumente carboidratos) na fase líquida da refeição evoca uma resposta insulínica rápida, resultando em hipoglicemia secundária. O paciente também pode estar com comprometimento da contratilidade antral e estase gástrica de sólidos, o que, paradoxalmente, pode resultar em um quadro clínico de gastroparesia (para sólidos) e esvaziamento rápido (para líquidos).

O tratamento da síndrome de *dumping* e do esvaziamento gástrico acelerado enfatiza as manobras alimentares, tais como evitar bebidas com alto teor de nutrientes e, possivelmente, adicionar goma guar (*Cyamopsis tetragonolobus*) ou pectina para retardar o esvaziamento gástrico de líquidos. Em raras circunstâncias, há necessidade de farmacoterapia com octreotide, 25 a 100 μg por via subcutânea antes das refeições, para retardar o trânsito intestinal e inibir as respostas hormonais que levam à hipoglicemia.

Dismotilidade do Trânsito Rápido do Intestino Delgado

O trânsito rápido de material através do intestino delgado pode ocorrer no cenário da síndrome do intestino irritável – subtipo com predomínio de diarreia (Cap. 137), diarreia pós-vagotomia (Cap. 140), síndrome do intestino curto (Cap. 140), diarreia diabética (Cap. 140) e diarreia carcinoide (Cap. 232). Com exceção da síndrome do intestino irritável, essas condições podem causar diarreia grave, resultando em perdas significativas de líquido e eletrólitos. A ressecção ou doença do íleo ou má absorção idiopática de ácidos biliares pode refletir uma incapacidade do íleo distal em reabsorver ácidos biliares, devido ao trânsito rápido e tempo reduzido de contato com a mucosa ileal; essa condição pode induzir secreção colônica e diarreia secundária. O trânsito acelerado pode ser confirmado por estudos cintilográficos.

Os objetivos terapêuticos são restaurar a hidratação e nutrição e retardar o trânsito pelo intestino delgado. As intervenções alimentares são evitar bebidas hiperosmolares, substituindo-as por soluções reidratantes orais isosmolares ou hipo-osmolares. O conteúdo de gordura da dieta deve ser reduzido para aproximadamente 50 g/dia, para evitar a apresentação de gordura não absorvida ao cólon. Devem ser corrigidas todas as deficiências eletrolíticas e nutricionais de cálcio, magnésio, potássio e vitaminas hidro e lipossolúveis. Em pacientes com menos de 1 m de intestino delgado residual, pode ser impossível manter a homeostasia de líquidos e eletrólitos sem suporte parenteral. Em pacientes cujo segmento residual é mais longo, quase sempre será efetiva uma estratégia de nutrição oral, farmacoterapia e suplementos.

Loperamida, um agente opioide (4 mg, 30 minutos antes das refeições e na hora de dormir, para uma dose total de 16 mg/dia) suprime a resposta motora à ingestão de alimentos e melhora os sintomas, mas pode ser ineficaz ou causar efeitos colaterais (p. ex., hipotensão). A ligação de ácidos biliares (p. ex., com colestiramina (4 g três vezes ao dia) ou colesevelam (1,875 g duas vezes ao dia) é a indicação para pacientes com suspeita de má absorção de ácidos biliares, bem como para casos comprovados. Verapamil (40 mg duas vezes ao dia), clonidina (0,1 mg duas vezes ao dia) ou antagonista 5-HT_3 (p. ex., ondansetron, 4 a 8 mg três vezes ao dia) são usados raramente além da loperamida. Octreotide (50 μg subcutâneos três vezes ao dia antes das refeições) pode ser usado em pacientes cujos agentes orais não sejam eficazes ou mal tolerados. Antagonistas 5-HT_3 (p. ex., alosetron, 0,5-1 mg via oral até duas vezes ao dia) podem ser eficazes para o tratamento da diarreia carcinoide e da

síndrome do intestino irritável com diarreia predominante, devem ser reservados para pacientes com diarreia grave e sem respostas aos tratamentos, e a dose deve ser ajustada para evitar constipação.

Distúrbios da motilidade do cólon

Constipação

Epidemiologia

A constipação é um problema clínico comum, informado por cerca de 20% da população, e 40% dos habitantes dos Estados Unidos reportam a necessidade esforço excessivo para ter movimentos intestinais produtivos.[7]

Fisiopatologia

Na constipação funcional, o trânsito está normal e não há distúrbio da evacuação. Esses pacientes podem sentir dor em associação à constipação, e pode ocorrer superposição com síndrome do intestino irritável com predominância de constipação (Cap. 137). Em pacientes com constipação de trânsito lento adquirida, não associada à dilatação do cólon, há redução no número de células intersticiais de Cajal nas diferentes túnicas do cólon, em comparação com controles.

Megarreto e megacólon idiopáticos podem ser congênitos ou adquiridos; suspeita-se de um defeito do sistema nervoso entérico. No caso de megacólon, o segmento dilatado exibe contratilidade fásica normal, mas redução no tônus do cólon, com hipertrofia da musculatura lisa e fibrose muscular da mucosa, musculatura circular e túnicas musculares longitudinais.

Defeitos adquiridos no sistema nervoso entérico podem resultar em constipação em casos de doença de Chagas (Cap. 347), causada pela infecção com *Trypanosoma cruzi* e resultando na destruição dos neurônios mientéricos. Também tem sido relatada a ocorrência de aganglionose adquirida com anticorpos antineuronais circulantes, com ou sem associação à neoplasia.

Diagnóstico

A distinção de um distúrbio de evacuação, também designado de obstrução funcional de saída (Tabela 136-2), de uma constipação resultante de trânsito lento ou de outras causas, é essencial. Em um centro terciário, cerca de 25% dos 1.411 pacientes com constipação apresentavam evacuação deficiente, e o restante apresentava constipação associada tanto ao trânsito normal (também denominada constipação funcional) como ao trânsito colônico lento (também designada constipação de trânsito lento). A caracterização de pacientes constipados (Fig. 136-5) baseia-se na avaliação do trânsito com marcadores rádio-opacos.

Tabela 136-2

Dicas clínicas que sugerem distúrbio de evacuação

HISTÓRICO CLÍNICO

- Esforço prolongado para expelir fezes
- Fazer posturas incomuns no banheiro para facilitar a expulsão de fezes
- Apoio do períneo ou digitação do reto ou vagina para facilitar o esvaziamento retal
- Incapacidade de expelir o líquido do enema
- Constipação após colectomia total para tratamento da constipação

EXAME RETAL (COM PACIENTE NA POSIÇÃO LATERAL ESQUERDA)

Inspeção

- Ânus "puxado" para fora durante as tentativas de simular esforços durante a defecação
- Borda anal desce <1 cm ou >4 cm durante as tentativas de simular esforços durante a defecação
- Balões de períneo descem durante esforço e a mucosa retal sofre prolapso pelo ânus

Palpação

- Alto tônus do esfíncter anal em descanso impede a fácil entrada do dedo examinador (na ausência de condição perianal dolorida, como fissura anal)
- Pressão do esfíncter anal durante a pressão voluntária é minimamente maior do que o tônus em descanso
- Períneo desce <1 cm ou >4 cm durante as tentativas de simular esforços durante a defecação
- Músculo puborretal palpável através da parede retal posterior é sensível
- Prolapso palpável da mucosa durante o esforço
- "Defeito" na parede anterior do reto, sugerindo retocele

MANOMETRIA ANORRETAL E EXPULSÃO DO BALÃO (COM PACIENTE NA POSIÇÃO LATERAL ESQUERDA)

- Tônus de descanso médio do esfíncter anal >80 cm H_2O ou pressão de esforço >240 cm H_2O
- Falha na expulsão do balão apesar do acréscimo de 200 g de peso

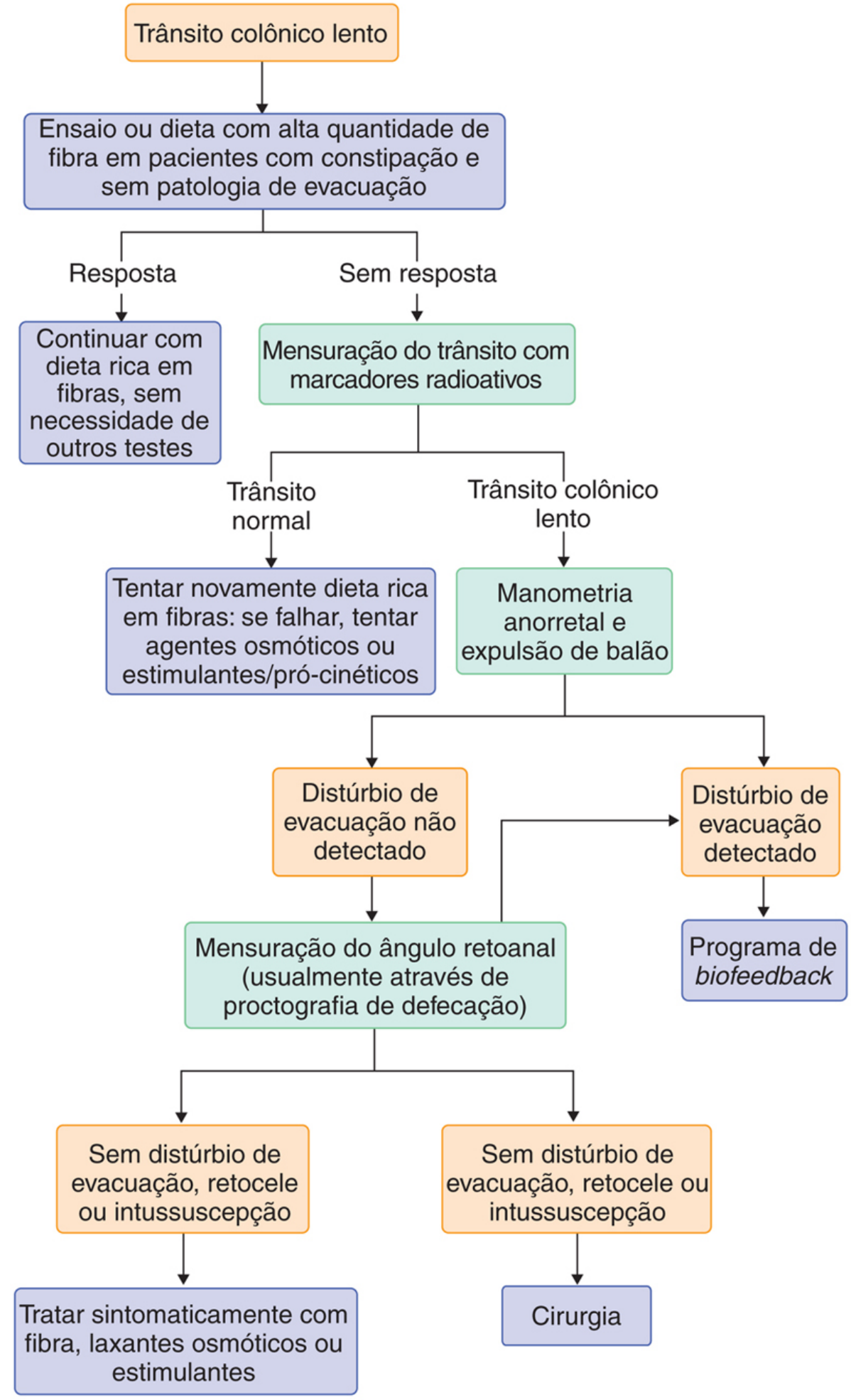

FIGURA 136-5 Algoritmo de tratamento de constipação.

Tratamento

A ingestão média diária de fibras é de cerca de 12 g/dia. Em pacientes com constipação associada a trânsito normal, 12 a 30 g/dia são eficazes no alívio da constipação. Entretanto, em pacientes com constipação associada ao trânsito lento, distúrbios de evacuação, ou constipação induzida por droga, a suplementação de 30 g de fibra por dia não resulta em melhora da constipação. Um segundo passo é adicionar um laxante osmótico, como o sal de magnésio ou solução de polietilenoglicol, para elevar a retenção de fluido no lúmen através da força osmótica, elevar a fluidez e facilitar o transporte aboral de conteúdo colônico. Soluções de polietilenoglicol (como GoLYTELY®, NuLYTELY®, MiraLAX®, solução OCL) são utilizadas frequentemente como um tratamento secundário.[A1] Caso estas medidas não sejam suficientes, um agente pró-cinético ou estimulante, como o bisacodil (5 a 10 mg a cada um ou dois dias), pode ser adicionado.

Medicamentos mais novos que aceleram o trânsito colônico incluem prucaloprida (2 mg diariamente), que é benéfica para a constipação crônica,[A2,A3] e lubiprostona (24 μg duas vezes ao dia), um ativador do canal de cloro; e linaclotide (145 μg ou 290 μg diariamente), um agonista da guanilato ciclase C que induz secreção de fluido e cloro.[A4] Estes fármacos[A5] bem como o naloxegol (antagonista μ-opioide periférico a 12,5 ou 25 mg diariamente)[A6] e metilnaltrexona (0,15 mg/kg subcutânea em dias alternados durante duas semanas) são eficazes em pacientes com obstipação induzida por opiáceos como complicação de doença avançada.[A7]

Quando estas abordagens não funcionam, o paciente deve ser reavaliado para excluir uma patologia de evacuação. Para distúrbios de evacuação, um programa de tratamento por *biofeedback* com relaxamento da musculatura dos esfíncteres anais e do assoalho pélvico resulta em uma taxa de cura de 70% ou mais para a constipação. A resposta a este programa de tratamento é influenciada por comorbidade, como a coexistência de distúrbios alimentares ou um diagnóstico psicológico ou psiquiátrico.

Tratamento Cirúrgico

Em pacientes nos quais a constipação não está associada a uma patologia de evacuação e não responde a tratamentos medicamentosos agressivos (incluindo as combinações descritas anteriormente), a colectomia subtotal com ileorrectostomia é eficaz no alívio da constipação. A colectomia laparoscópica com ileorrectostomia atinge a mesma taxa de sucesso com menor morbidade, comparada a colectomia aberta com ileorrectostomia.

Doença de Hirschsprung

Definição

A doença de Hirschsprung ocorre em um de cada 5.000 nascimentos vivos. Essa moléstia caracteriza-se por um segmento localizado de obstrução do cólon distal, resultante de um defeito no desenvolvimento local de nervos intrínsecos no plexo mioentérico.[8]

Fisiopatologia

Foi descrita uma deficiência relativa de células intersticiais de Cajal positivas para *KIT* em pacientes com doença de Hirschsprung e pseudo-obstrução intestinal crônica. A maioria dos casos de doença de Hirschsprung esporádica ou familiar está associada a mutações do oncogene *RET*, mas mutações de *EDNRB*, *GDNF* e *EDN3* também foram reportadas. A histologia da doença de Hirschsprung é bem caracterizada pela ausência de células ganglionares nos plexos mientérico e submucoso e pela presença de troncos nervosos hipertrofiados no espaço normalmente ocupado pelas células ganglionares. Nas camadas musculares do cólon envolvidas na doença de Hirschsprung, a deficiência de receptores do fator de crescimento dos nervos também contribui para a disfunção. Acredita-se que a estenose e a ausência de relaxamento no segmento agangliônico sejam causadas pela falta de neurônios contendo óxido nítrico sintase.

Manifestações clínicas

A doença de Hirschsprung é geralmente diagnosticada logo após o nascimento devido à falha na passagem do mecônio ou pela presença de megacólon, apesar de também poder ser identificada na infância, devido à retenção fecal, constipação ou distensão abdominal. O início dos sintomas ou o diagnóstico após a idade de 10 anos são raros.

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na típica estenose focal do cólon, na ausência do reflexo inibitório retoanal (o relaxamento da pressão do esfíncter anal em repouso durante a distensão de um balão no reto depende da preservação e maturação naturais dos nervos intrínsecos no intestino distal) e em uma amostra obtida por biópsia retal profunda, demonstrando ausência de neurônios submucosos e hipertrofia dos troncos nervosos.

Tratamento

O tratamento envolve a excisão do segmento intestinal afetado ou um procedimento de liberação pelo qual o intestino normal é anastomosado ao manguito do reto, imediatamente acima dos esfíncteres anais.

Referência de Grau A

A1. Dipalma JA, Cleveland MV, McGowan J, et al. A randomized multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1436–1441.

A2. Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med*. 2008;358:2344–2354.

A3. Shin A, Camilleri M, Kolar G, et al. Systematic review with meta-analysis: highly selective 5-HT_4 agonists (prucalopride, velusetrag or naronapride) in chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:239–253.

A4. Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med*. 2011;365:527–536.

A5. Ford AC, Brenner DM, Schoenfeld PS. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1566–1574.

A6. Chey WD, Webster L, Sostek M, et al. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med*. 2014;370:2387–2396.

A7. Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med*. 2008;358:2332–2343.

Referências Gerais

1. Bharucha AE, Rao SS. An update on anorectal disorders for gastroenterologists. *Gastroenterology*. 2014;146:37–45.
2. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, et al. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:18–37.
3. Gabbard SL, Lacy BE. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Nutr Clin Pract*. 2013;28:307–316.

4. Bredenoord AJ, Smout AJ. Advances in motility testing—current and novel approaches. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:463–472.
5. Shin AS, Camilleri M. Diagnostic assessment of diabetic gastroparesis. *Diabetes*. 2013;62:2667–2673.
6. Parkman HP, Van Natta ML, Abell TL, et al. Effect of nortriptyline on symptoms of idiopathic gastroparesis: the NORIG randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2640–2649.
7. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke 3rd GR. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology*. 2013;144:218–238.
8. Burkardt DD, Graham Jr JM, Short SS, et al. Advances in Hirschsprung disease genetics and treatment strategies: an update for the primary care pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)*. 2014;53:71–81.

Distúrbios gastrointestinais funcionais: síndrome do intestino irritável, dispepsia e dor torácica de origem esofágica presumida e pirose

Emeran A. Mayer

Definições

A síndrome do intestino irritável (SII), dispepsia funcional e dor torácica de origem esofágica presumida e pirose são caracterizadas por sintomas crônicos e recorrentes de dor e desconforto no abdome inferior, abdome superior e epigástrio e retroesternal, respectivamente. Elas pertencem à família de distúrbios gastrointestinais (GI) funcionais que compreendem um amplo espectro de distúrbios GI crônicos comuns na população pediátrica e adulta. Na ausência de biomarcadores específicos da doença, cada uma das síndromes é classificada pelos sintomas e pela ausência de outras condições que podem ser responsáveis pelos sintomas. Apesar do prognóstico benigno, as doenças GI funcionais podem afetar a qualidade de vida no que diz respeito à saúde tanto quanto às doenças orgânicas. Uma vez que os tratamentos farmacológicos eficazes são limitadas, a abordagem da doença pode incluir abordagens cognitivo-comportamentais e de medicina alternativa (Cap. 39).

Fisiopatologia

A fisiopatologia das doenças GI funcionais ainda não é totalmente compreendida, mas essas doenças são caracterizadas por alterações nas interações bidirecionais entre o cérebro e o intestino (eixo cerebrointestinal, E-Fig. 137-1), com contribuições variáveis de fatores periféricos (microbiota intestinal, ativação imunológica da mucosa, motilidade e ácidos biliares) e centrais (percepção elevada de sinais viscerais pelo sistema nervoso central). Além disso, a sinalização alterada do sistema nervoso para o trato GI através da atividade do sistema nervoso autônomo pode modular a função esofagogastrointestinal. Cada categoria diagnóstica da doença GI funcional é definida por critérios sintomáticos que inclui diferentes subconjuntos de pacientes que exibem diferentes padrões de desregulação do eixo cerebrointestinal e que resultam em variadas anomalias da motilidade, secreção, função imunológica e sensibilidade visceral. Apesar desta heterogeneidade, todas as doenças GI funcionais compartilham determinadas características, incluindo maior prevalência nas mulheres, sensibilidade aumentada ao estresse, percepção exacerbada dos sinais viscerais, coexistência frequente de distúrbios dolorosos crônicos e psiquiátricos, e resposta a tratamentos farmacológicos e não farmacológicos dirigidos centralmente.

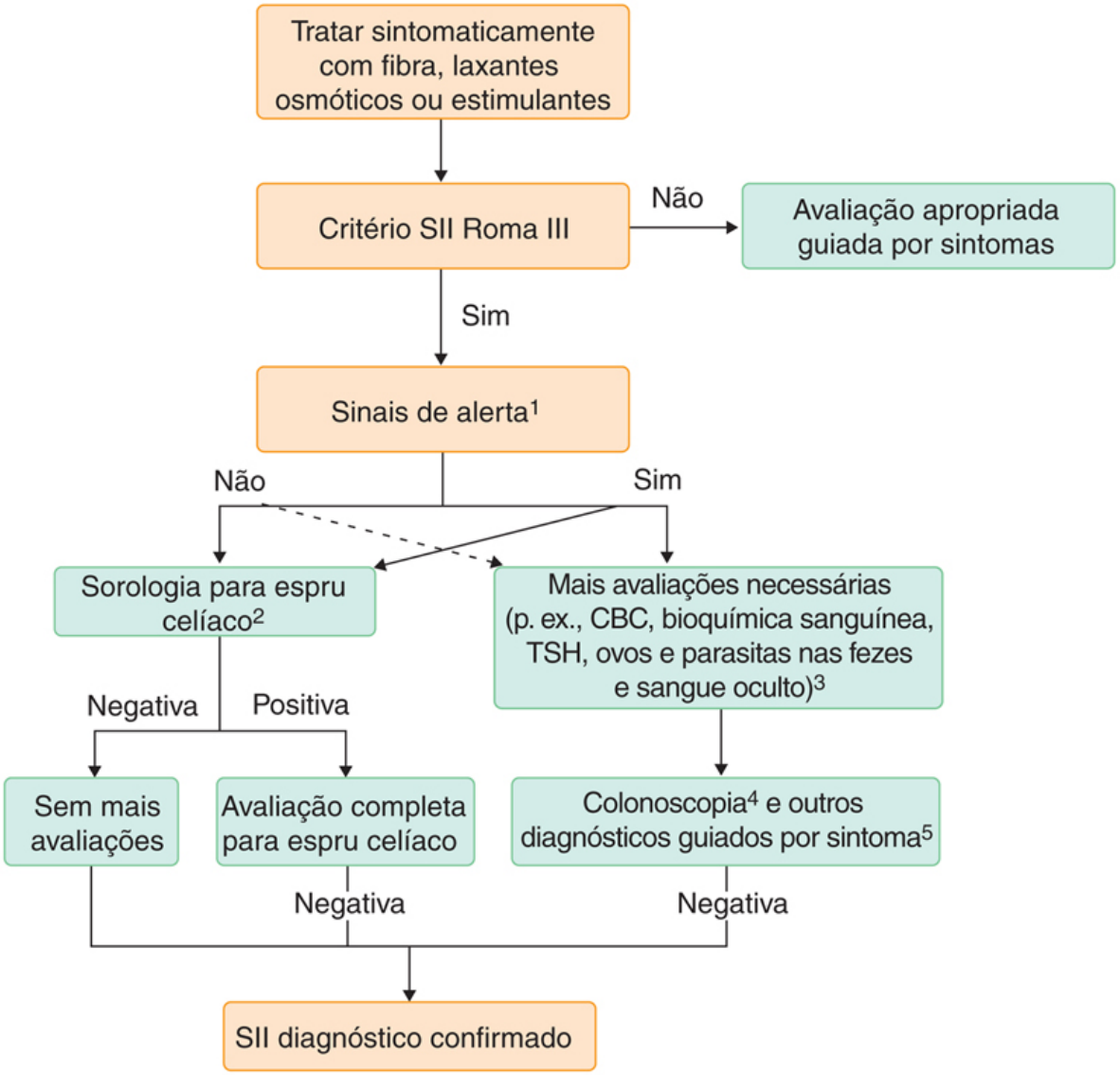

FIGURA 137-1 Algoritmo diagnóstico para síndrome do intestino irritável (SII).
(1) Os sinais de alerta incluem sangramento retal, anemia, perda de peso, febre, história familiar de câncer do cólon, início do primeiro sintoma após os 50 anos ou grande alteração nos sintomas. (2) O teste de espru celíaco pode ser útil em pacientes que satisfazem os critérios do Roma, principalmente nos casos de síndrome do intestino irritável (SII) com diarreia, se houver sinais de alerta, e em populações nas quais a prevalência estabelecida de espru celíaco é alta. (3) Na ausência de sinais de alerta, hemograma completo, bioquímica sérica, teste de sangue oculto nas fezes e ovos e parasitas, bem como os níveis de hormônio tireoestimulante (TSH) são indicados apenas em casos de história clínica que apoie a suspeita. (4) A colonoscopia só é recomendada em pacientes com sinais de alerta positivos. Contudo, de acordo com as diretrizes de triagem do câncer de cólon, a colonoscopia de rotina deve ser realizada em pacientes com síndrome do intestino irritável com idade igual ou superior a 50 anos, independentemente dos sintomas da síndrome. (5) Se houve grandes mudanças qualitativas no padrão dos sintomas crônicos, deve haver suspeita de uma nova condição comórbida que produza tais sintomas, necessitando de uma abordagem diagnóstica mais abrangente.(De Mayer EA. Clinical perspectives: irritable bowel syndrome. *N Engl J Med*. 2008;358:1692-1699.)

Percepção Exacerbada da Dor Visceral

Aproximadamente 30% a 70% dos pacientes com doenças GI funcionais apresentam percepção alterada dos estímulos aferentes viscerais ("hipersensibilidade visceral"), na qual os estímulos inócuos normais, como as contrações fisiológicas, distensões ou estímulos químicos do intestino (sais biliares, moléculas sinalizadoras de microrganismos), estômago ou esôfago (ácido clorídrico, ácidos biliares), provocam a sensação de dor ou desconforto. O estímulo pode ser a atividade peristáltica espontânea ou resultante de distensão pelos conteúdos luminais, como alimentos ingeridos, líquidos, gases ou fezes. A hipersensibilidade visceral pode estar associada a uma referência aberrante de sensações viscerais dirigida a uma determinada área do corpo, e esta referência geralmente tem localização atípica e é maior em comparação com a maioria dos indivíduos. Muitos pacientes têm também percepção aumentada da dor somática devido a alterações do processamento sensorial e sistemas de modulação.

Resposta Alterada ao Estresse

Respostas neuroendócrinas e autônomas anormais a fatores estressores psicossociais são uma característica-chave da doença GI funcional e podem desempenhar um papel importante tanto na causa quanto na exacerbação. Por exemplo, eventos estressantes têm maior probabilidade de causar dor abdominal e alteração no padrão de fezes nos pacientes com SII em comparação com controles saudáveis, sendo que o estresse esteve correlacionado com sintomas intestinais e consulta médica. Pacientes com doença GI funcional relatam maior quantidade de eventos estressantes durante a vida do que controles saudáveis, incluindo maior frequência e gravidade de eventos adversos precocemente na vida.

Síndrome do intestino irritável

Definição

SII é definida como dor e/ou desconforto abdominal recorrentes, associados à defecação ou uma alteração dos hábitos intestinais; o diagnóstico também necessita de ausência de doença orgânica detectável que possa explicar os sintomas[1] (Tabela 137-1). Considerando a alta prevalência de SII na população geral, as síndromes GI orgânicas comórbidas podem coexistir com a SII, incluindo colite ulcerativa (Cap. 141), colite microscópica ou colagenosa (Cap. 140) e doença celíaca (Cap. 140). Como resultado desta comorbidade, alguns pacientes com colite podem reportar gravidade dos sintomas desproporcional ao grau de inflamação da mucosa e podem continuar a ter sintomas GI depois de a doença intestinal inflamatória ou outros tipos de colite terem sido tratados com sucesso. Por exemplo, um pequeno conjunto de pacientes com colite ulcerativa exibiu sintomas semelhantes aos da SII e alterações demonstráveis na motilidade do cólon quando em remissão clínica.

Tabela 137-1

Critérios diagnósticos roma iii para síndrome do intestino irritável

1. Dor abdominal recorrente ou desconforto pelo menos três dias por mês nos últimos três meses (mas com início dos sintomas há pelo menos seis meses) associados com dois ou mais dos seguintes:
   - Melhora com defecação
   - Início associado a alteração na frequência de defecação
   - Início associado a uma alteração na forma de defecação (aparência)

Sintomas que cumulativamente apoiam o diagnóstico de síndrome do intestino irritável
- Frequência de defecação anormal: ≤3 evacuações por semana ou >3 evacuações por dia
- Forma anormal das fezes: fezes duras/granulosas ou fezes aguadas/moles
- Esforço para defecar
- Urgência
- Sensação de evacuação incompleta
- Passagem de muco
- Inchaço ou sensação de distensão abdominal

2. Ausência de sintomas alarmantes:
   - Perda de peso
   - Fezes sanguinolentas
   - Anemia
   - História familiar de doença intestinal inflamatória
   - Câncer de cólon
   - Doença celíaca

Adicionalmente, a SII é subdividida em SII com diarreia, SII com obstipação ou SII com hábitos intestinais mistos, dependendo do padrão intestinal predominante. Outro subconjunto é a SII pós-infecciosa, que inclui pacientes que desenvolveram sintomas de SII persistente apesar da resolução de um ou vários episódios de gastroenterite bacteriana. Quando os pacientes não preenchem os critérios desses subtipos, eles são classificados como tendo SII inespecífica.

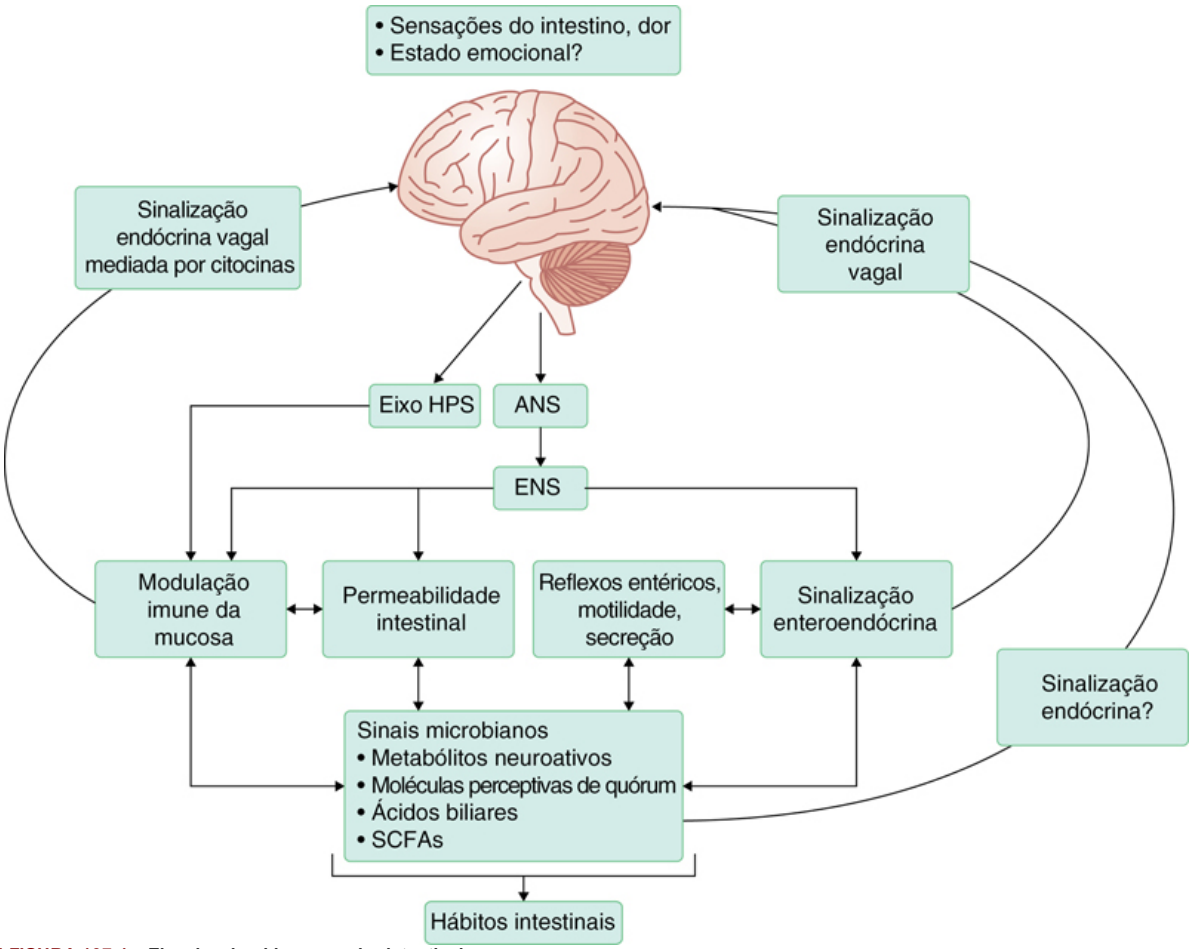

E-FIGURA 137-1 Eixo do microbioma cerebrointestinal.
Sinais sensoriais e relacionados ao sistema imunológico gastrintestinal, incluindo os sinais do microbioma intestinal, são transmitidos por aferentes viscerosensoriais (vagal e espinal), bem como por várias moléculas de sinalização (endócrinas) carreadas pelo sangue para o cérebro (*setas ascendentes à direita e à esquerda*). Na pessoa saudável, a maioria desses sinais não é conscientemente percebida, no entanto contribuem para vários ciclos de *feedback* regulador do cérebro para o intestino, pelo sistema nervoso autônomo (SNA) e do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHS). Esse *feedback* atinge células-alvo específicas no intestino (células imunes, epiteliais, enteroendócrinas, do músculo liso, neuronais), para modular diversas funções do intestino (incluindo a ativação imunitária das mucosas, a permeabilidade intestinal, o peristaltismo, secreção e a liberação de neurotransmissores). Muitas dessas funções do intestino têm uma relação bidirecional com o microbioma intestinal, que por sua vez está em comunicação bidirecional com o epitélio do intestino, através de vários mecanismos de sinalização. Embora a integração dessas interações seja o principal determinante dos hábitos intestinais, os sinais ascendentes para o cérebro também desempenham um papel na geração da dor abdominal e desconforto, bem como no estado emocional. SNE = sistema nervoso entérico; AGCC = ácidos graxos de cadeia curta. (De Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2014;146:1500-1512.)

Epidemiologia

A SII é um distúrbio comum, com prevalência mundial variando entre 5% e 15%. Como ocorre com muitos distúrbios dolorosos funcionais relacionados, é mais comum nas mulheres, com uma proporção mulher:homem de 2:1 a 2,5:1. Em geral, presume-se que a SII se apresente mais comumente entre os 30 e 50 anos, mas também é comum na população pediátrica, na qual os sintomas foram tradicionalmente chamados de dor abdominal recorrente.

A carga socioeconômica da SII é substancial, sendo que os pacientes têm três vezes mais dias de faltas por doença do que os indivíduos sem SII; cerca de 8% dos pacientes se aposentam mais cedo devido aos sintomas. Estima-se que a SII seja responsável por aproximadamente 12% das consultas médicas gerais e 19% das consultas com especialista GI. Nos Estados Unidos, estima-se que a SII seja responsável por US$1,6 bilhão em custos diretos e US$19,2 bilhões em custos indiretos anualmente.

Fisiopatologia

Embora a SII seja a doença GI funcional mais comum e mais bem estudada, não há um consenso geral quanto à sua fisiopatologia. Tanto alterações periféricas quanto centrais estão implicadas no eixo cérebro-intestino, que melhor explica as manifestações clínicas de SII.[2]

Motilidade Gastrointestinal e Secreção Alteradas

A motilidade GI é quantitativamente diferente, mas não qualitativamente, em 25% a 75% dos pacientes com SII em comparação com os controles saudáveis, mas essas diferenças medidas não são suficientemente confiáveis para serem usadas como marcadores diagnósticos. O trânsito colônico está acelerado em cerca de 45% dos pacientes com SII com diarreia, e contrações de alta amplitude propagam-se com maior frequência nestes pacientes do que nos controles. Essas contrações de alta amplitude correlacionam-se com a dor abdominal em cãibra e podem ser o mecanismo subjacente da urgência, diarreia e incontinência fecal associadas a este subgrupo de pacientes. Em contrapartida, um trânsito colônico mais lento foi observado em cerca de 25% de pacientes com SII com constipação. As respostas de motilidade colônica prolongada ou exagerada à ingestão alimentar (resposta gastrocolônica) pode estar presente em aproximadamente 30% dos pacientes que relatam exacerbação de dor abdominal após a ingestão de alimentos. Os prováveis contribuintes para as alterações dos hábitos intestinais incluem anormalidades na secreção e absorção intestinal de líquidos e eletrólitos, bem como síntese e secreção alteradas de ácidos biliares.

A ativação de contrações e secreções do intestino posterior induzida pelo estresse agudo é mediada pelas vias parassimpáticas sacrais, e os pacientes com SII apresentam maior ativação dessas vias em resposta aos estressores laboratoriais graves. A regulação positiva da atividade parassimpática sacral e simpática pode resultar em alterações de neuroplasticidade nos mecanismos periféricos-alvo dentro do intestino, incluindo o sistema nervoso entérico.

A evidência apoia a existência de permeabilidade intestinal aumentada predominantemente em pacientes com SII com diarreia. Metabólitos do microbiota intestinal, infecções GI e estresse psicológico crônico podem diminuir a função da barreira epitelial em indivíduos suscetíveis.

Em resposta a sinais luminais tais como ácidos biliares, conteúdo intestinal em movimento e produtos microbianos, a serotonina é liberada pelas células enterocromafins na membrana basolateral do epitélio intestinal, onde estimula os nervos aferentes vagais e neurônios entéricos envolvidos na secreção e motilidade. Uma liberação aumentada de serotonina a partir destas células, em seguida a uma refeição, pode contribuir para motilidade e secreção aumentadas em pacientes com SII com diarreia.

Dados sugerem uma menor diversidade da flora bacteriana intestinal em pacientes com SII, com aumento de organismos Gram-negativos e diminuição das *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, bem como aumento da razão entre Firmicutes e Bacteroides.[3,4] Metabólitos produzidos pelo microbiota, incluindo ácidos graxos de cadeia curta e substâncias neurotransmissoras, foram implicados na mediação dos efeitos de disbiose do intestino. A superproliferação bacteriana no intestino delgado pode contribuir para os sintomas da SII, principalmente em pacientes com sintomas predominantes do tipo empachamento, nos quais o tratamento com antibióticos não absorvíveis pode reduzir os sintomas.

A síntese e secreção alteradas de ácidos biliares podem resultar em um aumento da secreção de fluidos e nos padrões de motilidade. Determinados alimentos que podem deflagrar os sintomas incluem leite, produtos de trigo e oligossacarídeos fermentáveis, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis (FODMAP).

Genética

A agregação familiar foi demonstrada em vários estudos com pacientes com SII e estima-se que a heritabilidade genética das doenças GI funcionais esteja em torno de 22% a 57%. Estudos de associação de genes candidatos sugerem uma possível associação da SII com polimorfismos em genes relacionados ao sistema de sinalização ao longo do eixo cérebro-intestino, incluindo fisiologia dos ácidos biliares, serotonina, noradrenalina, fator de liberação da corticotropina e canais de sódio ativados por voltagem.[5] Os fatores epigenéticos, incluindo a influência de certos tipos de estresse, têm sido identificados como uma influência importante para o risco de se desenvolver SII.

Manifestações clínicas

Sintomas

A localização dos sintomas abdominais nos casos de SII é muito variável, mas a dor é mais normalmente relatada no abdome inferior. Dor e desconforto que ocorrem principalmente quando o paciente está acordado são muitas vezes agravados pela emoção ou estresse, má qualidade do sono e ingestão de alimentos, mas esses fatores agravantes não podem ser provocados em todos os pacientes. Por definição, os sintomas abdominais são aliviados pela defecação, mas esse alívio pode ser temporário. Os sintomas da SII variam amplamente, de ligeiros a muito graves. A maioria dos pacientes que recorre aos cuidados de saúde primários apresenta sintomas leves, enquanto aqueles que são atendidos por gastroenterologistas apresentam sintomas moderados a graves.

Os sintomas psicológicos e diagnósticos psiquiátricos (Cap. 397), tal como distúrbios de ansiedade (p. ex., transtorno de ansiedade generalizada, transtorno do pânico e síndrome de estresse pós-traumático), depressão, somatização, hipocondria e fobias são mais comuns em pacientes com SII, mesmo nos que apresentam sintomas mais leves. A prevalência de transtornos psiquiátricos coexistentes pode ficar entre 40% e 90% dos pacientes atendidos em centros de referência terciários, mas é mais baixa em pacientes atendidos nos cuidados primários. Mesmo na ausência de comorbidade demonstrável, os estressores psicológicos desempenham um papel importante na exacerbação dos sintomas da SII em pacientes atendidos em todos os contextos.

Os pacientes com SII têm prevalência três vezes maior ou mais de fibromialgia (Cap. 274) e enxaqueca (Cap. 398) em comparação com os pacientes sem SII. A SII também coexiste com a síndrome da fadiga crônica, sendo que 60% ou mais dos pacientes com esta síndrome também têm sintomas de SII. Cistite intersticial, prostatite crônica (Cap. 129) e dor pélvica crônica, e distúrbios temporomandibulares também são comuns em pacientes com SII.

Estas associações da SII com condições de comorbidade e outros sintomas são mais comuns em pacientes do sexo feminino, mas todos os pacientes com SII via de regra visitam o clínico geral por conta de queixas não relacionadas com o trato GI três vezes mais do que indivíduos saudáveis. Os pacientes com SII também se queixam de sintomas extraintestinais, como dispareunia, fadiga, falta de energia, impotência, frequência urinária, dor nas costas e dismenorreia.

Diagnóstico

Os critérios de Roma III (Tabela 137-1) podem estabelecer o diagnóstico de SII sem muitos testes adicionais. Diagnósticos alternativos devem ser considerados se os sintomas acordam os pacientes durante o sono, se não estiverem relacionados com a defecação ou ingestão de alimentos, forem constantes ou não forem aliviados por qualquer intervenção psicológica. A perda de peso é incomum em pacientes com SII, exceto naqueles com depressão (Cap. 397) ou distúrbios alimentares (Cap. 219), e sua presença obriga a investigação de uma causa orgânica subjacente. Outras características alarmantes que suscitam preocupações de um diagnóstico alternativo mais sério incluem fezes com sangue, anemia e histórico familiar de doença inflamatória intestinal, câncer de cólon e doença celíaca.

Uma revisão cuidadosa dos medicamentos e suplementos alimentares pode revelar um agente etiológico, pois muitos medicamentos prescritos podem causar obstipação e alguns suplementos alimentares podem levar à ingestão inadvertida de laxantes. Agentes alimentares específicos raramente são a causa dos sintomas de SII, mas a presença de má absorção de lactose pode ser determinada pela história ou por um breve teste com dieta sem lactose (Cap. 140), e o diagnóstico de doença celíaca (Cap. 140) deve ser excluído. Uma rápida avaliação psicossocial é útil para identificar fatores de risco de dor crônica, como eventos traumáticos no início da vida ou somatização, bem como potenciais desencadeantes de sintomas ou fatores exacerbantes, como ansiedade, depressão e estresse significativo.

O exame físico na SII geralmente é normal, mas pode revelar sensibilidade abdominal, especialmente no quadrante inferior esquerdo ou cólon sigmoide palpável e sensível. Em pacientes com SII com predomínio de constipação e disfunção defecatória associada, o exame retal pode revelar contrações paradoxais do músculo puborretal ou menor descida do assoalho pélvico quando o movimento de evacuação é simulado.

Exames Diagnósticos

Em uma pessoa saudável sob os demais aspectos, com menos de 50 anos e que atende aos critérios de Roma III, a realização de outros testes diagnósticos deve limitar-se ao mínimo e ser direcionada pela apresentação individual (Fig. 137-1). Ainda é controversa a questão de quando pedir um hemograma completo, velocidade de sedimentação ou estudos da tireoide, mas a maioria concorda que não há uma boa relação custo-benefício em se pedir estes testes a todos os pacientes com suspeita de SII. A triagem sorológica para doença celíaca (Cap. 140) deve ser realizada em pacientes com diarreia predominante ou hábitos intestinais alternados de diarreia e obstipação e naqueles com história familiar de doença celíaca, e em pacientes que identificaram os alimentos com glúten como fator desencadeante dos seus sintomas.

Deve considerar-se biópsias do cólon para colite microscópica ou colagenosa (Cap. 140) perante um quadro de diarreia grave e persistente. O início dos sintomas após os 50 anos e a presença de sangramento retal ou perda de peso inesperada são indicações para colonoscopia a fim de avaliar câncer colorretal (Cap. 193). Desconforto abdominal inferior ocorrendo junto com as menstruações ou associado a perda de peso deve desencadear uma avaliação ginecológica. Se a duração dos sintomas da diarreia for curta, pode ser útil fazer uma avaliação para giardíase (Cap. 351) ou infecção por *Campylobacter* (Cap. 303), mas o teste rotineiro de fezes para todos os pacientes com diarreia não é indicado.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial da SII com predominância de diarreia ou hábitos intestinais variáveis inclui doenças intestinais inflamatórias (p. ex., doença de Crohn, colite ulcerativa, colite microscópica ou colagenosa) (Caps. 140 e 141), doença celíaca (Cap. 140), infecção, sobrecrescimento bacteriano no intestino delgado (Cap. 140), síndromes de má absorção (incluindo intolerância à lactose) (Cap. 140), má absorção de sais biliares (Cap. 140) e insuficiência pancreática (Cap. 144) ou malignidade (incluindo tumores neuroendócrinos [Cap. 195] e adenocarcinoma colorretal [Cap. 193]). O diagnóstico diferencial da SII com predominância de obstipação inclui inércia colônica, manifestações GI de doença de Parkinson, pseudo-obstrução, contração paradoxal do assoalho pélvico ou obstrução da saída pélvica decorrente de causas estruturais, como prolapso retal, retocele ou doença de Hirschsprung (Cap. 136).

Tratamento

Princípios Gerais

O tratamento sintomático visa normalizar os hábitos intestinais e diminuir a dor abdominal, em parte fornecendo ao paciente uma explicação biológica plausível para os seus sintomas, bem como garantindo que os sintomas são reais e que o prognóstico é benigno. A intervenção alimentar pode ser útil e medicamentos específicos devem ser direcionados para o tratamento dos sintomas individuais, como obstipação, diarreia e dor abdominal (Tabela 137-2).

Tabela 137-2

Medicamentos usados no tratamento da síndrome do intestino irritável[*]

SINTOMAS E MEDICAÇÕES	DOSE INICIAL (MG/DIA)[†]	DOSE-ALVO (MG/DIA)[†]	EFEITOS COLATERAIS COMUNS OU GRAVES	*GRAU DE EVIDÊNCIA*		*APROVAÇÃO PELA FDA*	
				DO SINTOMA	*DA SII*	*PARA O SINTOMA*	*PARA A SII*
OBSTIPAÇÃO							
Laxantes[‡] e Estimuladores de Secreção							
Polietilenoglicol 3350 (MiraLAX)	17.000	70.000	Diarreia, inchaço, cólica	+++	–		
Lactulose (Kristalose)	10.000 a 20.000	20.000 a 40.000	Diarreia, inchaço, cólica	+++	–		
Lubiprostona (Amitiza)		24, duas vezes por dia	Náusea, diarreia, dor de cabeça, dor e desconforto abdominal	+++	–	Sim[§]	Não
Linaclotida (Linzess)		145.000 (SII-O) 290.000 (Obstipação)	Diarreia, dor abdominal, flatulência	+++	+++	Sim	Sim
DIARREIA							
Loperamida (Imodium)	2	2 a 8	Obstipação	+++	–	Sim	Não
Alosetron (Lotronex)			Obstipação, colite isquêmica (rara)	–	+++	Não	Sim[¶]
INCHAÇO							
Antibióticos							
Rifaximina		400, três vezes por dia	Dor abdominal, diarreia, gosto ruim na boca	–	+	Não	Não
Probióticos[**]							
Bifidobacterium infantis 35624		1 cápsula por dia	Nenhum	+	+	Não	Não
Activia *Bifidus regularis*		1 saqueta, duas vezes por dia	Nenhum	+		N/A	N/A
DOR							
Antidepressivos Tricíclicos[††]			Boca seca, tontura, ganho de peso				
Amitriptilina (Elavil)	10, ao deitar	10 a 75, ao deitar		++	+	Não	Não
Desipramina (Norpramin)	10, ao deitar	10 a 75, ao deitar		++	+	Não	Não
Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina[‡‡]			Disfunção sexual, cefaleia, náusea, sedação, insônia, sudorese, sintomas de abstinência				
Paroxetine (Paxil CR)		10 a 60		–	+	Não	Não
Citalopram (Lexapro)		5 a 20		+	+	Não	Não
Fluoxetina (Prozac)		20 a 40	Sonolência, tontura, cefaleia, insônia	+	–	Não	Não
Inibidores Não Seletivos da Recaptação							
Duloxetina (Cymbalta)	30	60	Náusea, boca seca, cefaleia, tontura	++	-	Sim	Não

[*] Esta não é uma lista exaustiva, mas inclui os principais medicamentos para os quais há evidências de estudos clínicos bem delineados quanto à eficácia nos sintomas da síndrome do intestino irritável (SII) ou sintomas individuais (p. ex., obstipação, diarreia ou dor e desconforto abdominal). Na coluna sobre as evidências, + denota evidências de pelo menos um estudo clínico controlado; ++ apresenta evidências moderadas de estudos clínicos controlados ou de meta-análises de tais estudos; ++ +, forte evidência de estudos clínicos controlados e bem delineados; e –, sem evidências. FDA = U.S. Food and Drug Administration.

[†] As doses são em miligramas por dia, a menos que especificado de outra forma.

[‡] Uma ampla variedade de laxantes irritantes e osmóticos, incluindo produtos de fibra, está disponível sem receita médica.

[§] Lubiprostona foi aprovada pela FDA para tratamento de obstipação crônica. Linaclotida está aprovada pela FDA para o tratamento da obstipação crônica (145 mcg/dia) e SII com obstipação (290 mcg/dia).

[¶] Lotronex é utilizado apenas em mulheres com SII com diarreia grave predominante, sem resposta a outros medicamentos, devido aos efeitos colaterais.

[**] Muitos probióticos estão disponíveis sem receita médica e não estão na lista. Align é um probiótico que apresentou efeito benéfico para os sintomas de SII em um estudo clínico controlado, aleatório e de alta qualidade.

[††] Está disponível uma ampla variedade de antidepressivos tricíclicos com vários efeitos colaterais e perfis de efeitos colaterais. Dois antidepressivos tricíclicos comuns estão na lista.

[‡‡] Há muitos inibidores seletivos de recaptação de serotonina disponíveis. Apenas os que foram avaliados em estudos clínicos de SII encontram-se na lista.

Relação Médico-Paciente e Educação do Paciente

A relação médico-paciente é de extrema importância para o tratamento de SII e outras doenças funcionais GI. Muitos pacientes já receberam a notícia de que seus sintomas estão "todos na sua cabeça" e viram suas preocupações serem descartadas. O médico deve ouvir e determinar a compreensão que o paciente tem da doença e queixas relacionadas, pois os pacientes geralmente procuram validação pelo médico quanto à veracidade dos seus sintomas. Pacientes com doença GI funcional normalmente consultam um médico devido ao agravamento dos sintomas usuais, e é importante identificar tais fatores desencadeantes, principalmente os vários estressores psicossociais ou, de forma menos comum, infecção gastroentérica.

O paciente deve receber uma explicação detalhada dos sintomas e a relação com doença GI funcional, incluindo o histórico natural e o prognóstico benigno da doença. Pacientes que não são adequadamente informados tendem a visitar o médico com maior frequência, enquanto os sintomas geralmente são reduzidos quando

as informações diagnósticas e prognósticas lhes são fornecidas. O médico deve, então, determinar objetivos realistas no curto e longo prazo, incluindo métodos de adaptação aos sintomas que não são tratáveis. Os pacientes geralmente beneficiam do envolvimento com o tratamento, e a manutenção de um diário de sintomas pode ser um exemplo. Além de dar ao paciente a sensação de poder, o diário de sintomas pode ajudar a identificar crenças erradas, assim como fatores alimentares ou relacionados ao estilo de vida que podem exacerbar os sintomas; as modificações do estilo de vida baseadas nestas informações podem oferecer alívio sintomático.

Modificação Alimentar

Alguns pacientes com doença GI funcional, principalmente os pacientes com SII e dispepsia funcional, muitas vezes queixam-se de que certos tipos de alimentos aumentam os seus sintomas. Outros se queixam de que qualquer tipo de alimento, mesmo um gole de água, pode desencadear os sintomas. A percepção da sensibilidade alimentar pode estar relacionada com uma série de fatores, incluindo respostas condicionadas pelo medo, relacionadas com a ansiedade antecipatória, ingestão de alimentos em geral, o tamanho da refeição ou sensibilidade a determinados itens alimentares. Por exemplo, uma dieta pobre em oligossacarídeos fermentáveis, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis (FODMAP) pode efetivamente reduzir os sintomas de SII em alguns pacientes.[A1] Alguns pacientes com SII relatam uma exacerbação dos sintomas com alimentos gordurosos, laticínios, alimentos que produzem gases, alimentos com glúten, bebidas alcoólicas e cafeína. É importante informar o paciente que não existe uma dieta universal bem-sucedida para casos de SII. No entanto, um ensaio terapêutico de uma dieta sem lactose ou dieta sem glúten[6]pode ser benéfico para alguns pacientes, mesmo na ausência de intolerância à lactose óbvia ou doença celíaca documentada. Se, entretanto, tais alterações alimentares não forem eficazes na redução dos sintomas de forma consistente, os pacientes devem retomar o consumo dos alimentos eliminados.

Tratamento Farmacológico

Medicamentos para Anormalidades dos Hábitos Intestinais e Inchaço

Poucos medicamentos provaram ter benefício em pacientes com SII. Em pacientes com SII com obstipação, laxantes osmóticos, como polietilenoglicol ou lactulose, ou estimulantes secretores, como lubiprostona ou linaclotide,[A2] podem ser úteis. Os suplementos de fibras alimentares geralmente aumentam os sintomas de flatulência, gases e inchaço e não devem ser utilizados como tratamento de primeira linha.

No paciente com SII com diarreia, geralmente a loperamida é eficaz na redução dos movimentos intestinais incontroláveis e de urgência. O antagonista do receptor 5-HT_3 alosetron (0,5 a 1 mg por via oral, duas vezes ao dia) é clinicamente eficaz, mas deve ser considerado apenas em pacientes com diarreia severa, que não tiveram sucesso nos outros tratamentos devido aos efeitos colaterais infrequentes, mas potencialmente graves.

A manipulação da flora intestinal com antibióticos (rifaximina 550 mg três vezes ao dia durante duas semanas)[A3] pode ser eficaz em alguns pacientes, principalmente nos que apresentam sintomas de inchaço abdominal. No entanto, esta não deve ser usada como fármaco de primeira linha, porque seus efeitos no longo prazo no microbioma intestinal são desconhecidos. A evidência clínica apoia a utilização de probióticos[A4] em sintomas não dolorosos, mas a taxa de resposta é baixa. Os laxantes à base de plantas, como *aloe*, produtos com raiz de ruibarbo e óleo de menta, podem ser usados em alguns pacientes.

Antidepressivos e Tratamentos Psicológicos

Doses baixas de antidepressivos tricíclicos (p. ex., nortriptilina, amitriptilina ou imipramina, 10 a 50 mg na hora de dormir) são utilizadas para tratar SII, baseando-se em dados de que um em cada quatro pacientes pode se beneficiar. Devem ser iniciados em doses tão baixas como 5 mg uma vez ao dia, e subir gradualmente até um máximo de 50 mg uma vez ao dia, se tolerado. Pode-se esperar o efeito terapêutico dentro de alguns dias até duas semanas após o início do tratamento; se nenhum efeito benéfico for observado com 50 mg uma vez ao dia ou se efeitos colaterais significativos forem sentidos, o medicamento deve ser descontinuado. Amitriptilina pode ser mais útil em pacientes com dor abdominal proeminente e sintomas de diarreia, e naqueles com problemas para dormir, mas outros antidepressivos devem ser tentados se surgirem efeitos colaterais.

Para maximizar a adesão e reduzir os efeitos colaterais, o paciente deve ser informado sobre a lógica do tratamento (*i. e.*, o objetivo é o tratamento da dor e não dos sintomas psiquiátricos) e também sobre o risco bem menor de efeitos colaterais na faixa de pequenas dosagens quando comparada às doses completas usadas em psiquiatria.

Se o objetivo do tratamento for a depressão comórbida ou transtornos de ansiedade, o inibidor seletivo de recaptação de serotonina (SSRI) deve ser tentado. Nestes pacientes, tanto a combinação de uma dose baixa de antidepressivo tricíclico com uma dose terapêutica completa de um SSRI (Tabela 137-2) quanto o uso de um inibidor da recaptação não seletivo (SNRI), tal como a duloxetina, milnacipran ou venlafaxina, devem ser considerados.

O tratamento cognitivo-comportamental, que envolve o relaxamento, mudança de crenças e autocuidado, pode reduzir os sintomas gastrointestinais em pelo menos 50% dos pacientes.[A5] Novas formas de tratamento cognitivo-comportamental, tais como tratamento de contato mínimo e tratamento assistido pela internet, são abordagens custo-efetivas quando disponíveis. Também foi relatado em vários estudos que a hipnoterapia melhora os sintomas.

Prognóstico

A história natural de SII é composta por períodos de exacerbação seguidos por períodos de remissão, mas cerca de 50% dos pacientes com SII tornam-se assintomáticos. Pacientes com doenças psiquiátricas coexistentes têm menor probabilidade de resolução dos sintomas da SII.

Dispepsia funcional

Assim como ocorre com outras doenças GI funcionais, o diagnóstico da dispepsia funcional é baseado nos sintomas específicos (Tabelas 137-3 e 137-4). Acredita-se que a dispepsia funcional tenha origem no trato gastrointestinal superior, mas nenhuma doença orgânica detectável consegue explicar os sintomas. Os sintomas podem incluir dor epigástrica, queimação epigástrica, enfartamento pós-prandial e saciedade precoce. Inchaço abdominal e náusea também podem ser sentidos, mas são menos específicos e não são considerados sintomas cardinais de dispepsia funcional. Os sintomas sobrepõem-se a manifestações atípicas de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE; Cap. 138), sendo que estudos prévios sobre a dispepsia funcional podem ter, inadvertidamente, incluído pacientes com sintomas DRGE atípicos.

Tabela 137-3

Critérios diagnósticos de roma iii para dispepsia funcional*

1. Um ou mais dos seguintes:
   Enfartamento pós-prandial que incomoda
   Saciedade precoce
   Dor epigástrica
   Queimação epigástrica

e

2. Sem evidência de doença estrutural (incluindo endoscopia superior) que possa explicar os sintomas

* Os critérios devem ser satisfeitos em relação aos últimos três meses, com início do sintoma há pelo menos seis meses antes do diagnóstico.

Tabela 137-4

Critérios diagnósticos de roma iii para subgrupos de pacientes com dispepsia funcional*

SÍNDROME DO DESCONFORTO PÓS-PRANDIAL

Um dos seguintes ou ambos:
1. Enfartamento pós-prandial que incomoda, ocorrendo após refeições de tamanho normal e pelo menos várias vezes por semana
2. Saciedade precoce que impede que se termine uma refeição regular pelo menos várias vezes por semana

Critérios de Apoio

1. Presença de inchaço abdominal superior, náusea pós-prandial ou eructação excessiva podem estar presentes.
2. Síndrome da dor epigástrica pode coexistir.

SÍNDROME DA DOR EPIGÁSTRICA

Um ou mais dos seguintes:
1. Dor ou queimação localizada no epigástrio, de gravidade pelo menos moderada e pelo menos uma vez por semana
2. Dor intermitente
3. Dor não generalizada ou localizada em outras regiões abdominais ou torácicas
4. Dor não aliviada pela defecação ou passagem de gases
5. A dor não atende aos critérios para distúrbios do esfíncter de Oddi ou da vesícula biliar

Critérios de Apoio

1. A dor pode ter qualidade de queimação, mas sem componente retroesternal.
2. A dor normalmente é induzida ou aliviada pela ingestão de uma refeição, mas pode ocorrer em jejum.
3. A síndrome do desconforto pós-prandial pode coexistir.

* Os critérios devem ser satisfeitos em relação aos últimos três meses, com início do sintoma há pelo menos seis meses antes do diagnóstico.

Nos critérios de Roma III atuais, os sintomas são divididos entre aqueles relacionados com as refeições (síndrome do desconforto pós-prandial) e não relacionados às refeições (síndrome da dor epigástrica) (Tabela 137-4). A utilidade clínica desses subgrupos é controversa, porque essas duas entidades frequentemente se sobrepõem num mesmo paciente. Além disso, o conceito de fisiopatologias distintas correlacionarem-se com padrões de sintomas distintos não foi confirmado.[8]

Epidemiologia

A dispepsia funcional é um distúrbio comum, com prevalência estimada de 3% a 10% de acordo com os critérios Roma III, e superior a 40% quando são usados critérios menos restritivos. O peso socioeconômico da dispepsia funcional é substancial; pacientes com dispepsia funcional tiram três vezes mais licença médica do que os pacientes com úlceras duodenais. No Reino Unido, estima-se que 2% a 5% das consultas com clínicos gerais e mais de 10% dos gastos com medicamentos nos cuidados primários estejam relacionados com a dispepsia funcional. Aproximadamente um em cada dois indivíduos com dispepsia funcional procura cuidados médicos para os sintomas em algum momento de sua vida. Nos Estados Unidos, o diagnóstico, tratamento e absentismo laboral relacionados com a dispepsia funcional foram estimados num custo de US$18,4 bilhões por ano.

Dor ou desconforto no abdome superior podem, inicialmente, estar associados ao trato GI superior, mas durante uma investigação mais detalhada a "dispepsia" pode estar relacionada com distúrbios intestinais. Um terço dos pacientes com dispepsia funcional tem sintomas concomitantes de SII, e aproximadamente 40% dos pacientes com SII também relatam sintomas de dispepsia funcional. Além disso, as transições entre as duas síndromes no mesmo paciente são comuns ao longo do tempo. No seguimento em um ano de pacientes com SII ou dispepsia, 22% dos pacientes com SII relataram alteração no perfil de sintomas para dispepsia funcional e 16% dos pacientes com dispepsia funcional relataram alteração para o perfil de SII. Essa transição de pacientes entre as diferentes categorias diagnósticas coloca em dúvida o conceito de que estas entidades baseadas em sintomas realmente são síndromes fisiopatológicas distintas. Comparados com pacientes com doença GI orgânica sem ameaça de vida, os pacientes com dispepsia funcional são mais ansiosos, mas sem registros de depressão ou neuroticismo.

Fisiopatologia

A fisiopatologia da dispepsia funcional não é totalmente compreendida, mas já foram propostos mecanismos centrais e periféricos. Embora uma percepção exagerada de estímulos gástricos possa ser um mecanismo central importante, os papéis do ácido gástrico, das infecções da mucosa gástrica aguda e crônica e da dismotilidade gastroduodenal ainda devem ser determinados. Tentativas de classificar os subtipos de dispepsia funcional com base nas anormalidades fisiopatológicas ou sintomas predominantes não foram bem-sucedidas até o presente momento.

Assim como ocorre com os pacientes com SII, a hipersensibilidade visceral é comum na dispepsia funcional, e 34% a 65% dos pacientes com dispepsia funcional relatam dor e desconforto em volumes menores de distensão gástrica do que os controles saudáveis ou pacientes com dispepsia decorrente de causas orgânicas. A sensibilidade química em relação à capsaicina também foi relatada. A amplificação central dos estímulos dolorosos e não dolorosos provavelmente contribui para a hipersensibilidade gástrica observada. Por exemplo, a presença de lipídios no duodeno aumenta a sensibilidade dos pacientes com dispepsia funcional à distensão do balão gástrico em comparação com os controles. Essa modulação anormal dos limiares de percepção gástrica para a distensão por lipídios em local distante apoia o conceito de um mecanismo centralmente mediado, e é consistente com a observação clínica de que os alimentos gordurosos pioram os sintomas nestes pacientes. Além disso, cerca de 50% dos pacientes com dispepsia funcional apresentam padrões de referência viscerossomáticos alterados em resposta à distensão do balão gástrico. Alguns pacientes são hipersensíveis ao ácido intraduodenal ou intra-antral ou sofrem de manifestações atípicas da DRGE.

Em um pequeno subgrupo de pacientes, a infecção crônica por *Helicobacter pylori* (Cap. 139) pode estar relacionada com a dispepsia funcional. Cerca de 20% dos pacientes com dispepsia funcional desenvolvem os sintomas após um episódio agudo de gastroenterite bacteriana ou viral ou infecção por espécies de *Giardia* (Cap. 351).

Alterações na motilidade gastroduodenal, como esvaziamento gástrico tardio, estão presentes em alguns pacientes com dispepsia funcional, mas a baixa concordância entre os sintomas e os achados alterados da motilidade vai contra uma relação fisiopatológica. Ansiedade, depressão, somatização e estresse contribuem para a gravidade dos sintomas e seu impacto na qualidade de vida.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Pode haver suspeita de que a dispepsia seja funcional com base na história clínica, consistente com os critérios de Roma III (Tabelas 137-3 e 137-4), e ausência de características alarmantes (Tabela 137-1). A presença de ansiedade, principalmente a ansiedade relacionada ao sintoma e comorbidade SII, aumenta a probabilidade de dispepsia funcional. Os anti-inflamatórios não esteroides, álcool e certos alimentos podem deflagrar os sintomas dispépticos. A história psicossocial pode revelar estressores subjacentes que contribuem para os sintomas.

O exame físico geralmente é normal, embora a sensibilidade epigástrica possa estar presente. Ao contrário da gastroparesia, o movimento de líquido por sucussão que indica esvaziamento tardio está normalmente ausente. Embora a confirmação do diagnóstico de dispepsia funcional necessite de um exame endoscópico superior normal, os testes invasivos na ausência de características alarmantes devem ser considerados apenas numa minoria de pacientes sintomáticos, como os pacientes com mais de 50 anos com sintomas recorrentes ou alteração dos sintomas, ou mesmo resposta insatisfatória ao tratamento inicial. A avaliação para verificar a presença de *H. pylori* (Cap. 139) deve ser realizada pelo antígeno fecal, teste respiratório com ureia ou biópsia gástrica.

Diagnóstico Diferencial

As causas orgânicas comuns de dispepsia incluem úlcera péptica (Cap. 138) e doença do refluxo gastroesofágico (Cap. 139). O esvaziamento gástrico retardado leve a moderado está presente em cerca de 30% dos pacientes com dispepsia funcional, mas é característico e mais pronunciado em pacientes com gastroparesia diabética ou idiopática (Cap. 136). O vômito postergado de alimentos não digeridos é característico dessas formas de gastroparesia, mas não da dispepsia. Os cânceres gástrico e esofágico (Cap. 192) também podem se apresentar com sintomas de dispepsia, mas são bem menos comuns. Os distúrbios pancreatobiliares (Caps. 144 e 155) (incluindo disfunção do esfíncter de Oddi, pancreatite crônica ou câncer pancreático) também imitam a dispepsia ocasionalmente.

Tratamento

A infecção por *H. pylori*, se presente, deve ser erradicada[9] (Cap. 139), e em seguida os sintomas devem ser reavaliados. Cerca de 10% a 15% dos pacientes com dispepsia funcional respondem ao tratamento de supressão de ácido,[A6] e as opções incluem antagonistas dos receptores de histamina (H_2) (p. ex., famotidina 20 mg duas vezes ao dia) e os inibidores de bomba de prótons (p. ex., omeprazol 20 mg por dia).[10] Pacientes jovens que respondem bem a uma tentativa terapêutica com inibidor da bomba de prótons (Tabela 138-1) ou erradicação de *H. pylori* (Tabela 139-4) não requerem mais investigação, a não ser que sejam identificados sinais de alarme. Se os sintomas persistirem, alguns pacientes respondem ao tratamento com baixa dose de antidepressivos tricíclicos (p. ex., amitriptilina, desipramina ou imipramina 10 a 50 mg todas as noites ao deitar). Em pacientes com comorbidades de depressão ou ansiedade, a combinação de baixa dose de tricíclicos com uma dose completa de SSRI ou SNRI (Tabela 137-2) deve ser considerada.

Os benefícios do tratamento cognitivo-comportamental e hipnose para tratamento da dispepsia funcional não são bem analisados em estudos de alta qualidade, mas estes tratamentos podem ser uma opção razoável em pacientes que não respondem à farmacoterapia. Os procinéticos, como domperidona ou acotiamida, apresentam benefícios incertos e não se encontram aprovados pela U.S. Food and Drug Administration com esta indicação.

Prognóstico

Assim como ocorre com todos os distúrbios funcionais, a dispepsia funcional possui prognóstico benigno com elevada taxa de remissões espontâneas, embora os sintomas possam ser persistentes.

Dor torácica de origem esofágica presumida e pirose funcional

Definição

A dor torácica de origem esofágica presumida (Tabela 137-5) é uma dor torácica crônica inexplicada na linha média, que é considerada de origem esofágica. Para fazer o diagnóstico, devem ser excluídos refluxo gastroesofágico, causas cardíacas e distúrbios de motilidade bem definidos (acalasia, esclerodermia). A pirose funcional é definida como desconforto doloroso em queimação retroesternal que persiste por pelo menos três meses, na ausência de DRGE ou distúrbio da motilidade esofágica.[11]

Tabela 137-5

Critérios diagnósticos de roma iii para dor torácica funcional de origem esofágica presumida*

Deve incluir todos os seguintes itens:
- Dor torácica na linha média ou desconforto, diferente da queimação
- Ausência de evidências de que o refluxo gastroesofágico seja a causa dos sintomas
- Ausência de distúrbios de motilidade esofágica com base na histopatologia

* Os critérios devem ser satisfeitos em relação aos últimos três meses, com início do sintoma há pelo menos seis meses antes do diagnóstico.

Epidemiologia

A dor torácica funcional é bastante comum, com índices de prevalência que chegam a 25%, igualmente distribuídos entre homens e mulheres. A prevalência parece diminuir com o avanço da idade. A maioria dos pacientes que vai ao médico por dor torácica aguda (Tabela 51-2) tem uma causa não cardíaca, e muitos são casos de dor torácica funcional. Os fatores de risco para desenvolver dor torácica funcional não são bem definidos, mas incluem idade jovem, adversidade na infância e história de outras condições gastrointestinais funcionais. Quando os sintomas estão presentes, mais de 50% dos pacientes apresentam sintomas que persistem por mais de seis meses. Entretanto, mesmo após o diagnóstico inicial, muitos pacientes com dor crônica passam por avaliações cardíacas diagnósticas desnecessárias e repetitivas. Os pacientes com dor torácica funcional podem apresentar ansiedade ou ataques de pânico de tipo comórbido, mas o encaminhamento formal para tratamento psicológico é incomum. Quando comparados com os pacientes com dor torácica cardíaca já conhecida, os pacientes com dor torácica funcional relatam maior prejuízo na qualidade de vida relacionada com a saúde nos domínios de saúde mental e vitalidade. Esses achados sugerem uma ligação entre distúrbios psicológicos e dor torácica funcional, pelo menos em um subgrupo de pacientes.

A *pirose funcional* tem sido reportada em cerca de 20% dos pacientes avaliados numa população com encaminhamento terciário por pirose, que é refratária ao tratamento com inibidor da bomba de prótons. No entanto, sua prevalência na população em geral é desconhecida.

Fisiopatologia

A fisiopatologia tanto da dor torácica funcional como da pirose funcional não é compreendida de modo completo, embora a hipersensibilidade visceral, motilidade esofágica alterada e fatores psicológicos estejam todos implicados. Uma parte substancial de pacientes apresenta alta sensibilidade na distensão esofágica por um balão, e muitas vezes, também, respostas perceptuais aumentadas quanto à infusão intraesofágica de ácido. A origem de tais achados não está clara, apesar de alterações no processamento central dos sinais sensoriais do esôfago (amplificação sensorial central) estarem implicadas. Além disso, a motilidade esofágica alterada pode ser observada em um subconjunto de pacientes com dor torácica funcional, com ou sem hipersensibilidade visceral. O aumento da contração do músculo esofágico tem sido considerado uma fonte de dor torácica, embora ainda faltem estudos reproduzíveis que provem tal hipótese.

Manifestações clínicas

Os pacientes com dor torácica funcional podem queixar-se de dor típica de isquemia miocárdica ou dor com uma variedade de características que seriam consideradas atípicas para isquemia (Caps. 51 e 71). A localização da dor é usualmente subesternal, mas a irradiação para o braço e pescoço pode ser observada. Normalmente, a dor não é precipitada pelo esforço e pode persistir por horas. Às vezes, a nitroglicerina pode ajudar em pacientes com espasmo esofágico coexistente. Os pacientes podem descrever um desconforto usando vários adjetivos, e tais descrições podem não ser diferenciáveis da angina.

Pacientes com pirose funcional podem se queixar de sintomas de pirose funcional que normalmente são desencadeados por ingestão de alimentos e estresse psicossocial, mas são refratárias ao tratamento de supressão do ácido com inibidor da bomba de prótons. Por definição, apresentam também avaliação endoscópica e monitoramento do ácido do esôfago negativos.

Diagnóstico

Os pacientes com dor torácica suspeita de angina devem passar por uma avaliação cardíaca imediata (Caps. 51 e 71). Em pacientes com avaliação cardíaca inicial negativa, as causas da dor torácica funcional podem ser categorizadas com base nas características históricas (Tabela 137-6), sendo que a avaliação cardíaca repetida para dor recorrente é pouco profícua. As características clínicas, tais como associação com determinados alimentos ou localização da dor, podem ajudar a melhor diferenciar entre causas induzidas e não induzidas pelo ácido. Pacientes com dor proeminente na parede torácica e sensibilidade à palpação ou com alterações na dor de acordo com o movimento geralmente apresentam dor musculoesquelética em vez de esofágica. Os pacientes restantes podem apresentar uma origem esofágica de dor (Cap. 138) e devem ser divididos em pacientes com e sem sintomas de alarme, tais como perda de peso, disfagia progressiva ou anemia. A endoscopia superior é útil em pacientes com características alarmantes, mas apresenta pouco sucesso nos pacientes sem tais características.

Tabela 137-6

Diagnóstico diferencial de dor torácica funcional

CAUSAS ESOFÁGICAS ORGÂNICAS
Doença do refluxo gastroesofágico
Acalasia
Esofagite viral ou induzida por fármacos
CAUSAS NÃO GASTROINTESTINAIS
Dor torácica cardíaca
Dor na parede torácica
Doença pulmonar
Ataque de pânico

Muitos pacientes com dor torácica funcional ou pirose têm DRGE atípica subjacente e devem ser submetidos a um estudo terapêutico com um inibidor da bomba de prótons (p. ex., omeprazol 20 mg diariamente).[12] Pacientes que respondem ao ensaio de uma a duas semanas com inibidor da bomba de prótons provavelmente possuem sintomas relacionados com o ácido e devem receber tratamento para DRGE. Em pacientes cuja resposta é equívoca, pode-se considerar uma tentativa mais prolongada com inibidores da bomba de prótons, por quatro a oito semanas; endoscopia ou teste de monitoramento do pH por 24 horas devem ser considerados.

Em pacientes que não respondem ao inibidor da bomba de prótons, pode estar presente um distúrbio de motilidade esofágica ou hipersensibilidade visceral. Os distúrbios de motilidade esofágica, como as contrações de alta amplitude ("esôfago em quebra-nozes") ou espasmos esofágicos difusos, podem ser identificados pela manometria esofágica, mas a baixa concordância entre os sintomas e os achados manométricos sugere que tais testes devem ser realizados apenas em pacientes extremamente bem selecionados com base no aconselhamento de um gastroenterologista.

Tratamento

Na dor torácica funcional e pirose funcional, baixa dose de antidepressivos tricíclicos (p. ex., amitriptilina, imipramina ou desipramina, 10 a 50 mg por dia) pode ser útil, principalmente nos pacientes com suspeita de hipersensibilidade visceral.[13] Os sintomas psicológicos comórbidos devem ser tratados tanto com tratamento farmacológico (adição de um SSRI a um antidepressivo tricíclico ou tentativa com um SNRI [Tabela 137-2]) quanto com tratamento cognitivo-comportamental. Mesmo na ausência de um diagnóstico psiquiátrico específico, o tratamento de relaxamento ou tratamento cognitivo-comportamental podem ser benéficos.

Em pacientes com dor torácica funcional, o medo de doença cardíaca deve ser abordado explicitamente, e a significância negativa de uma avaliação cardíaca deve ser reforçada. Se a dor torácica funcional for responsiva a um inibidor da bomba de prótons, os pacientes devem continuar com esse tratamento ou ser tratados com medicamentos supressores de ácido alternativos. A duração ideal do tratamento ainda não está clara, mas é razoável tentar retirar o medicamento e observar os pacientes que permaneceram assintomáticos por vários meses.

Prognóstico

A evolução natural da dor torácica funcional não está claramente compreendida, provavelmente porque a maioria dos pacientes realiza uma avaliação cardíaca mas depois não prossegue com a avaliação dos sintomas. No entanto, a dor torácica funcional e a pirose têm prognóstico benigno, embora os sintomas possam persistir e continuar a diminuir a qualidade de vida.

Referência de Grau A

A1. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146:67–75.

A2. Atluri DK, Chandar AK, Bharucha AE, et al. Effect of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C): a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:499–509.

A3. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, et al. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:28–35.

A4. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2010;59:325–332.

A5. Pajak R, Lackner J, Kamboj SK. A systematic review of minimal-contact psychological treatments for symptom management in irritable bowel syndrome. *J Psychosom Res*. 2013;75:103–112.

A6. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:178–185.

Referências Gerais

1. Barbara G, Cremon C, Stanghellini V. Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: similarities and differences. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30:352–358.
2. Camilleri M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367:1626–1635.
3. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2014;146:1500–1512.
4. Simren M, Barbara G, Flint HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013;62:159–176.
5. Beyder A, Mazzone A, Strege PR, et al. Loss-of-function of the voltage-gated sodium channel NaV1.5 (channelopathies) in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146:1659–1668.
6. Volta U, De Giorgio R. New understanding of gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:295–299.
7. Barboza JL, Talley NJ, Moshiree B. Current and emerging pharmacotherapeutic options for irritable bowel syndrome. *Drugs*. 2014;74:1849–1870.
8. Tack J, Talley NJ. Functional dyspepsia: symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:134–141.
9. Suzuki H, Moayyedi P. Helicobacter pylori infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:168–174.
10. Lacy BE, Talley NJ, Locke 3rd GR, et al. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:3–15.
11. Kumar AR, Katz PO. Functional esophageal disorders: a review of diagnosis and management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7:453–461.
12. Coss-Adame E, Erdogan A, Rao SS. Treatment of esophageal (noncardiac) chest pain: a review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1224–1245.
13. Zerbib F, Bruley des Varannes S, Simon M, et al. Functional heartburn: definition and management strategies. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14:181–188.

No Brasil

No Brasil, a prevalência de dispepsia foi de 27,4% em adultos, em trabalho realizado com 3.934 indivíduos na região sul do país. Os testes de tendência linear mostraram que as prevalências tendem a diminuir com o aumento da idade para a maioria dos subtipos. Tendência semelhante se observou em relação à escolaridade, em que indivíduos com maior nível de escolaridade tendem a apresentar menores prevalências.

Em nosso meio, em áreas com falta de adequado saneamento básico, deve ser realizado o parasitológico de fezes.

Bibliografia

Oliveira SS, et al. Prevalência de dispepsia e fatores sociodemográficos. *Revista de Saúde Pública*. 2006;40:420–427.

Doenças do esôfago

Gary W. Falk

David A. Katzka

Anatomia e fisiologia normais

O esôfago, que mede cerca de 27 cm de comprimento, é um tubo muscular oco formado por mucosa, submucosa e camadas musculares, na ausência de uma camada serosa. A mucosa é um epitélio não queratinizado escamoso estratificado que faz transição para um epitélio colunar na junção gastroesofágica. A camada muscular do esôfago é composta por músculo estriado no terço superior e músculo liso nos outros dois terços. Esses componentes musculares são dispostos como uma camada circular interna e outra longitudinal externa. Localizado entre as camadas musculares circular e longitudinal, temos o plexo de Auerbach (mientérico), enquanto o plexo de Meissner fica localizado na submucosa e inerva as mucosas musculares. O esôfago é delimitado por um esfíncter esofágico superior e esfíncter esofágico inferior distalmente. O esfíncter esofágico superior contém contribuições funcionais do constritor faríngeo inferior proximalmente e cricofaríngeo distalmente. Em contrapartida, o esfíncter esofágico inferior é anatômica e histologicamente indiferenciável do esôfago inferior. O suprimento sanguíneo da parte cervical é derivado dos ramos da artéria tireoide inferior. O segmento intratorácico do esôfago recebe sangue das artérias brônquicas e ramos diretos da aorta, sendo que a parte abdominal do esôfago é suprida pelas artérias frênica inferior e gástrica esquerda. A drenagem venosa acompanha o suprimento arterial nas partes cervical e abdominal, enquanto o esôfago torácico drena no sistema ázigo e hemiázigo. De modo semelhante, a drenagem linfática do esôfago é segmental, com a parte cervical drenando nos linfonodos cervicais, a parte torácica nos linfonodos mediastinais superior e posterior e a parte abdominal nos linfonodos gástrico e celíaco.

As funções motoras do esôfago envolvem transportar o bolo alimentar da orofaringe para o estômago e, depois, impedir que o alimento retorne para o esôfago após entrar no estômago. O esfíncter esofágico superior e o terço proximal do esôfago compõem a primeira parte do esôfago. O esfíncter esofágico superior tem aproximadamente 2 a 4 cm de comprimento. O nervo laríngeo recorrente, inferiormente, e o plexo faríngeo, superiormente, inervam o esfíncter esofágico superior, que tem aproximadamente 2 a 4 cm de comprimento. As camadas musculares fecham o lúmen esofágico e encurtam o esôfago para facilitar o transporte através do esôfago proximal. Após o alimento atravessar o esôfago proximal, é movido para os dois terços distais do esôfago, onde ocorre o peristaltismo através da contração muscular sequencial mediada por uma interação de neurotransmissores inibidores e excitatórios. O peristaltismo pode ser primário, ou seja, iniciado pela deglutição, ou secundário, ou seja, estimulado pelos conteúdos gástricos refluídos. Embora os mecanismos locais controlem grande parte da função motora esofágica, o estímulo vagal é importante no esôfago distal, onde as miopatias do músculo liso e neuropatias autônomas podem provocar disfunção. O esôfago distal é separado do estômago por um esfíncter esofágico inferior, que tem 4 a 5 cm de comprimento e é funcionalmente distinto, pois mantém uma zona de pressão alta tônica. Este esfíncter relaxa quase completamente durante a deglutição para permitir a passagem de alimentos e, depois, reganha sua tonicidade para oferecer uma barreira contra o refluxo. Ele também é relaxado temporariamente durante as funções normais, como eructação e vômito. O nervo vago, acetilcolina e óxido nítrico influenciam o tônus, mas o tônus do esfíncter esofágico interior é influenciado pelo diafragma crural à medida que o esôfago atravessa o hiato diafragmático.

Testes Funcionais do Esôfago

Opções de testes funcionais do esôfago incluem esofagografia com bário, manometria esofágica de alta resolução e teste de impedância esofágica. A esofagografia com bário (Cap. 133) revela informações anatômicas e fisiológicas sobre as lesões luminais, tais como malignidades, ulcerações, divertículos, hérnia hiatal e fissuras; lesões intramurais, como leiomiomas, e lesões extrínsecas, como as decorrentes de invasão vascular (aorta, átrio direito, artéria subclávia) ou lesões sólidas (malignidade pulmonar, adenopatia) que comprimem o esôfago. A radiografia é uma ferramenta excelente para estudar os padrões de motilidade, como o peristaltismo com contraste líquido ou sólido, enquanto se visualiza precisamente como o esôfago lida com o bolo em vez de implicar função da pressão ou alterações de impedância.

A manometria esofágica de alta resolução mede as mudanças de pressão geradas pela contração da parede esofágica e pelas alterações do tônus usando múltiplos sensores que medem simultaneamente a pressão desde a faringe até o esfíncter esofágico inferior. O teste de impedância esofágica detecta o movimento do bolo intraluminal através da medição da condutância entre eletrodos-cateter com base na substância em contato com cada eletrodo. O ar, que é um péssimo condutor de corrente elétrica, produz alta impedância, enquanto os líquidos engolidos ou refluídos, que são excelentes condutores de eletricidade, geram um sinal de baixa impedância. A partir dessas mensurações, a direção e velocidade do transporte de ar e do bolo alimentar podem ajudar a avaliar a função peristáltica e o refluxo de ácidos e conteúdos gástricos não ácidos.

Sintomas de Doença Esofágica

O sintoma mais comum de doença esofágica é a pirose, que é definida como sensação de queimação subesterna. Dor torácica sem pirose típica pode ocorrer em vários distúrbios esofágicos, incluindo refluxo gastroesofágico e distúrbios motores, como acalasia. Entretanto, a dor esofágica e até mesmo a pirose podem ser indiferenciáveis da angina cardíaca (Cap. 51), de modo que é preciso tomar cuidado quando um paciente com risco de doença arterial coronariana se queixa de pirose pela primeira vez.

Disfagia, ou dificuldade de deglutição, é outro sintoma cardinal de doença esofágica. A disfagia com alimentos sólidos apenas tende a ocorrer com lesões estruturais, que causam constrição esofágica, enquanto a disfagia com sólidos e líquidos ocorre com maior frequência em distúrbios de motilidade. Pacientes com disfagia orofaríngea comumente se queixam de sensação de alimento "grudado" na garganta ou incapacidade de impulsionar o bolo alimentar da boca para a faringe. Podem se queixar também da necessidade de movimentos múltiplos de deglutição para limpar o bolo. Como os nervos cranianos que geralmente controlam as fases iniciais da deglutição são responsáveis por outras funções também, os sintomas que podem estar associados com a disfagia orofaríngea incluem baba, disartria (devido à disfunção da língua), regurgitação nasal (devido à incapacidade de vedar a passagem nasal) ou tosse e aspiração (devido à incapacidade de elevar e cobrir o vestíbulo laríngeo). A disfagia que resulta de anormalidades no corpo do esôfago pode estar relacionada ao tórax ou pescoço, então a localização da dor não prevê a localização da doença. A disfagia também pode causar uma variedade de acomodações comportamentais, incluindo manobras como alimentar-se lentamente, ter aversão a alimentos, evitar alimentos sólidos e beber grandes quantidades de líquido com refeições sólidas.

Regurgitação, que é outro sintoma esofágico típico, pode ser descrita como sensação de alimento saindo do tórax ou, mais drasticamente, da boca. Quando a regurgitação ocorre no início da refeição, sugere uma lesão proximal. A regurgitação que ocorre mais tarde durante a refeição sugere anormalidade de motilidade, como acalasia.

A impactação dos alimentos é um sintoma esofágico extremo. Quando a impactação ocorre na orofaringe, os pacientes podem desenvolver a "síndrome da churrascaria", na qual o bolo alimentar impactado causa impactação traqueal ou compressão. Com lesões esofágicas mais distais, a impactação pode ocorrer a qualquer momento durante a refeição, quase sempre decorrente de causa mecânica. Os pacientes vivenciam o início da dor torácica e a sensação de alimento "grudando", normalmente após refeições sólidas como carnes, legumes crus e arroz empapado. Com a impactação completa, os pacientes que não conseguem lidar com as secreções, devido à obstrução do bolo, correm risco de aspiração, ruptura esofágica e perfuração.

Doença do refluxo gastroesofágico

Definição

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) se desenvolve quando o refluxo de conteúdos estomacais no esôfago provoca sintomas complicados ou que incomodam.

Epidemiologia

Estima-se que a DRGE, definida como pelo menos um episódio de pirose ou regurgitação de ácido semanal, tenha prevalência entre 10% e 20% no mundo ocidental e de 5% na Ásia. A prevalência também tende a ser maior na América do Norte do que na Europa, e maior no norte europeu do que no sul. Fatores de risco para o desenvolvimento de DRGE incluem obesidade, em especial a obesidade central, e possivelmente avanço da idade. Um componente genético também pode ter um papel importante, pois a DRGE é mais comum em pacientes com histórico familiar positivo e com gêmeos monozigóticos do que dizigóticos.

Fisiopatologia

O esôfago é protegido dos efeitos nocivos dos conteúdos gástricos refluídos pela barreira antirrefluxo na junção gastroesofágica, pelos mecanismos de liberação esofágica e pelos fatores defensivos epiteliais. A barreira antirrefluxo é formada pelo esfíncter esofágico, diafragma crural, ligamento frenoesofágico e ângulo de His, que causa uma entrada oblíqua do esôfago no estômago. A fixação do esfíncter esofágico inferior no diafragma crural resulta no aumento de pressão durante a inspiração e quando a pressão intra-abdominal aumenta. O rompimento dos mecanismos de defesa normais causa quantidades patológicas de refluxo.[1]

O refluxo de conteúdos gástricos do estômago para o esôfago ocorre em indivíduos saudáveis, mas os conteúdos gástricos refluídos normalmente são liberados em um processo de dois passos: limpeza do volume por função peristáltica e neutralização de pequenas quantidades de ácido residual por saliva levemente alcalina deglutida. Em indivíduos saudáveis, o refluxo fisiológico ocorre principalmente quando o esfíncter esofágico inferior relaxa temporariamente na ausência de deglutição devido ao reflexo mediado vagalmente que é estimulado pela distensão gástrica. Em pacientes com DRGE, o relaxamento temporário do esfíncter esofágico inferior ou da pressão do esfíncter esofágico inferior em descanso pode resultar em regurgitação, principalmente quando a pressão intra-abdominal aumenta.

A hérnia hiatal, que resulta em separação espacial axial e vertical entre os efeitos aumentados do diafragma crural e do esfíncter esofágico interior, predispõe aos eventos refluídos ao ampliar a abertura da junção gastroesofágica e diminuir a pressão do esfíncter esofágico inferior. O resultado é um aumento da exposição do esôfago ao ácido e a conteúdos gástricos, com aumento dos episódios de refluxo durante o relaxamento fisiológico transitório do esfíncter esofágico inferior e/ou aumento da pressão gástrica. As hérnias também atuam como reservatório de conteúdos gástricos quando os mecanismos de liberação esofágica normal resultam em aprisionamento dos líquidos no saco herniário. Esses conteúdos podem causar refluxo no esôfago quando o esfíncter esofágico inferior relaxa durante a deglutição subsequente.

Os indivíduos normais também têm uma bolsa de ácido, não tamponada, na cárdia gástrica, que escapa aos efeitos do tamponamento de uma refeição no período pós-prandial. Esta região é uma origem do refluxo pós-prandial e pode explicar a inflamação crônica frequentemente observada na cárdia e no esôfago distal. Nos pacientes com refluxo, a bolsa de ácido é mais comum e maior no comprimento do que nos indivíduos normais. O deslocamento da bolsa de ácido através de uma hérnia do hiato também parece aumentar o refluxo ácido em pacientes com DRGE.

O aumento da gordura intra-abdominal associada com a obesidade aumenta a pressão intragástrica, que aumenta o gradiente de pressão gastroesofágica e a frequência de relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior, levando assim o conteúdo gástrico a migrar para o esôfago. Além disso, a obesidade aumenta a separação espacial do diafragma crural e do esfíncter esofágico inferior, predispondo os indivíduos obesos a uma hérnia do hiato. A síndrome metabólica (Cap. 229) que está associada à obesidade pode também ter um efeito independente na promoção da lesão esofágica na DRGE.

Os mecanismos de defesa normais baseados no peristaltismo e saliva também podem ser danificados. A disfunção peristáltica está associada ao aumento da gravidade da esofagite, e a liberação peristáltica ineficaz pode ocorrer quando a amplitude das contrações esofágicas for inferior a 20 mm Hg. A produção de saliva pode ser debilitada por uma variedade de mecanismos, como tabagismo e síndrome de Sjögren (Cap. 268).

A mucosa esofágica contém várias linhas de defesa. A barreira pré-epitelial é uma camada aquosa não agitada, associada ao bicarbonato da saliva deglutida e das secreções das glândulas submucosas. Uma segunda defesa epitelial é composta por membranas celulares e junções intercelulares apertadas, tampões intercelulares e celulares e transportadores de íons de membrana celular. A linha pós-epitelial de defesa é composta pelo suprimento sanguíneo do esôfago. As pepsinas acidificadas e ácidos do refluxo são os principais fatores que danificam as junções intercelulares, aumentam a permeabilidade intracelular e dilatam os espaços intercelulares. Se quantidades suficientes de refluxo se difundirem nos espaços intercelulares, podem ocorrer danos celulares. Sinais e sintomas de DRGE ocorrem quando o epitélio defeituoso entra em contato com o ácido refluído, pepsina ou outros conteúdos gástricos nocivos. Além dos efeitos nocivos do ácido, pepsina e bile refluídos, o suco gástrico refluído estimula as células epiteliais esofágicas a secretarem quimiocinas que atraem as células inflamatórias para o esôfago e, assim, danificam a mucosa esofágica.

Manifestações clínicas

Os sintomas clássicos da DRGE são pirose e regurgitação ácida; os sintomas atípicos incluem dor torácica, disfagia e odinofagia. As manifestações extraesofágicas do refluxo podem incluir tosse (Cap. 83), laringite (Cap. 429), asma (Cap. 87) e erosões dentárias, mas esses sintomas podem ser mais facilmente atribuídos à DRGE se vierem acompanhados de sinais e sintomas clássicos de doença do refluxo. Outras associações propostas que não foram claramente estabelecidas incluem faringite, sinusite, otite média e fibrose pulmonar idiopática (Fig. 138-1).

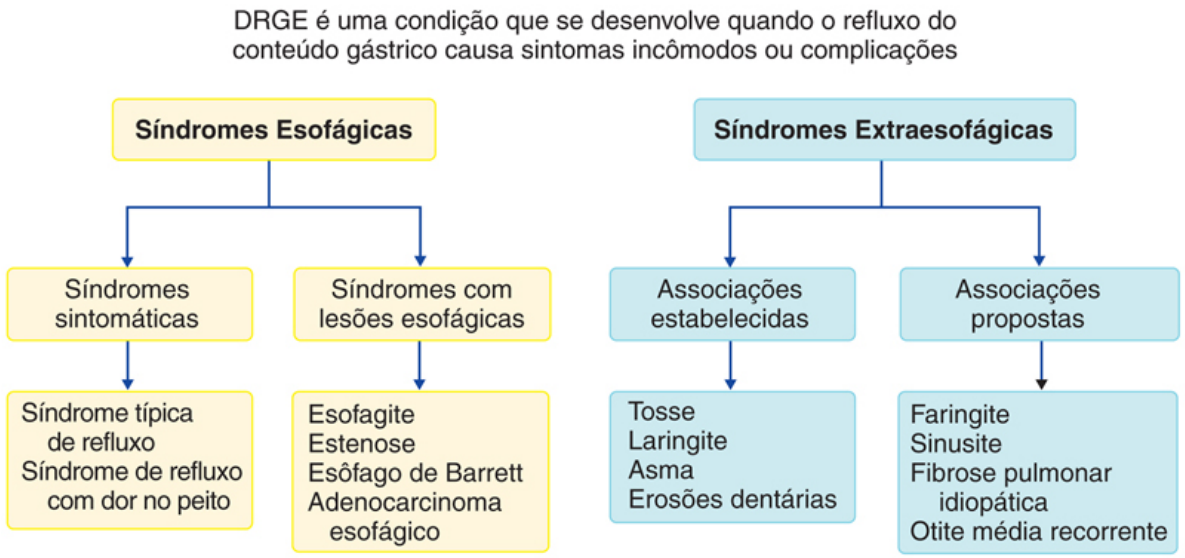

FIGURA 138-1 Classificação de Montreal da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). (De Vakil N, van Zanten S, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1900-1920.)

Quando os conteúdos gástricos superam os fatores protetores da mucosa no esôfago, a esofagite pode se manifestar como erosões ou ulcerações do esôfago e pode causar fibrose com constrição, metaplasia colunar (esôfago de Barrett) ou adenocarcinoma esofágico (Cap. 192). Entretanto, aproximadamente dois terços dos indivíduos com sintomas de refluxo não apresentam evidências de danos esofágicos na endoscopia.

Diagnóstico

Quando a DRGE está associada a sinais e sintomas típicos, como pirose e regurgitação ácida, que respondem ao tratamento antissecretor, nenhuma avaliação diagnóstica é necessária.[2,3] A endoscopia diagnóstica é necessária em indivíduos que não conseguem responder as quatro a oito semanas de tratamento ou que têm sinais e sintomas alarmantes, como disfagia, perda de peso (Fig. 132-4), anemia, sangramento gastrointestinal ou pirose persistente (Fig. 138-2).[4] A endoscopia permite a

detecção de esofagite erosiva e complicações, tais como constrição péptica (Fig. 138-3) e esôfago de Barrett (Fig. 138-4). A biópsia da mucosa, que é crucial nestes casos, também exclui condições que imitam a DRGE, como esofagite eosinofílica. Contudo, a maioria dos pacientes não tem danos na mucosa observados durante a endoscopia, independentemente de estarem ou não em tratamento antissecretor.

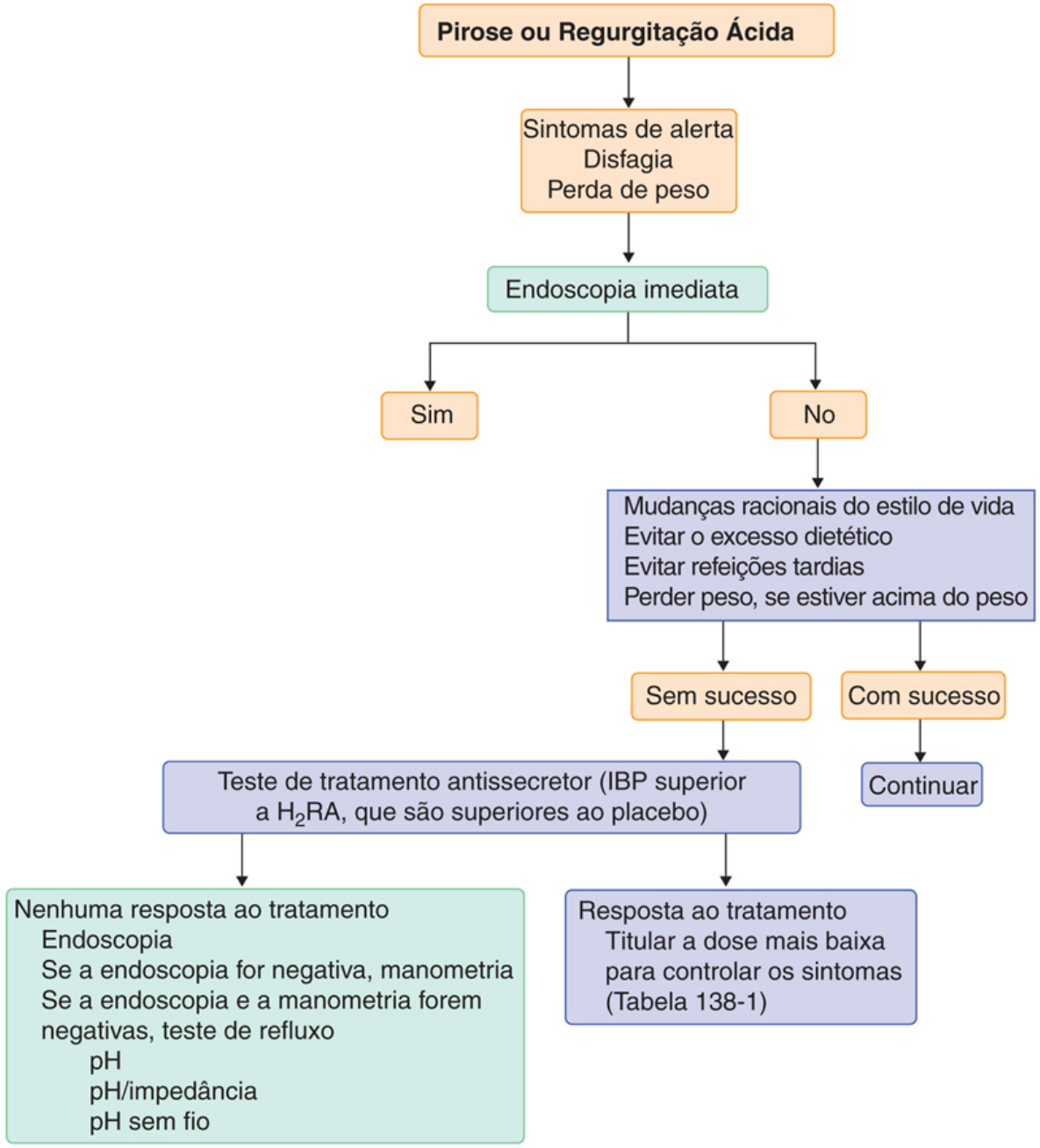

FIGURA 138-2 Algoritmo do tratamento dos sintomas de pirose ou regurgitação.
A cirurgia é indicada apenas para pacientes intolerantes ao tratamento antissecretor ou com sintomas contínuos, principalmente regurgitação, se o refluxo for bem documentado. H_2AR = antagonista receptor de histamina-2; IBP = inibidor de bomba de próton. (Baseado em Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2008;135:1392-1413.)

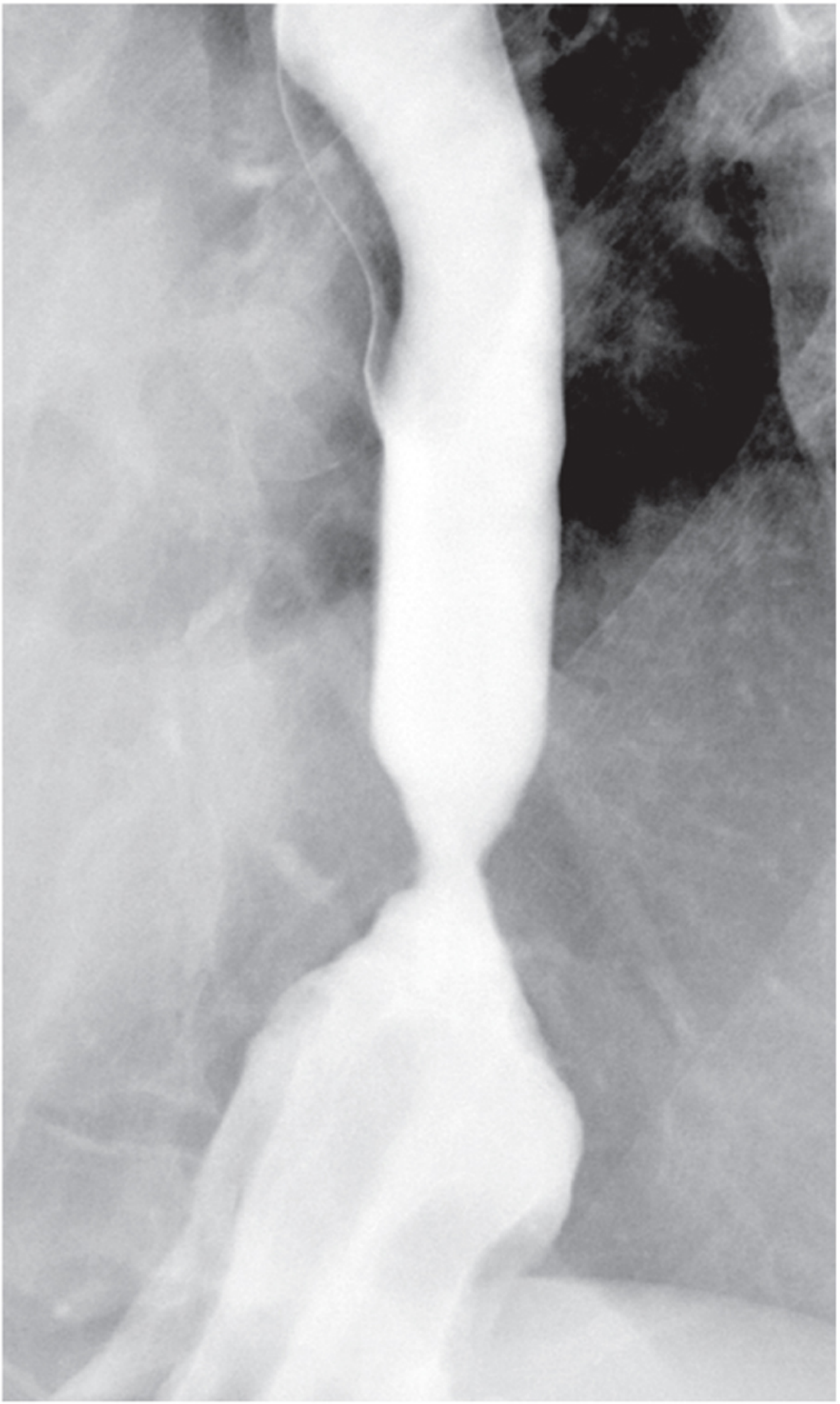

FIGURA 138-3 **Radiografia com bário de constrição péptica.** (Cortesia de Marc Levine, MD.)

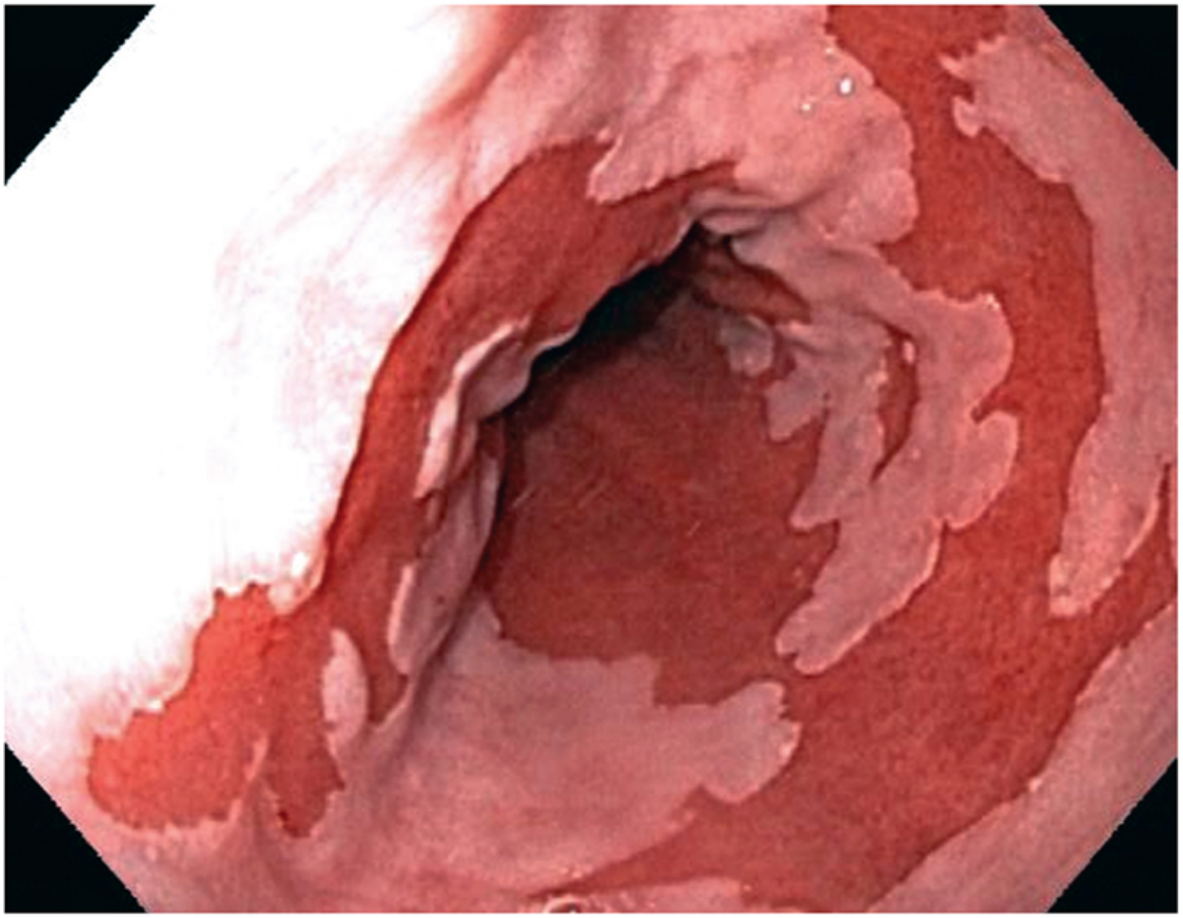

FIGURA 138-4 Aparência endoscópica do esôfago de Barrett.
Observe a mucosa escamosa normal de aparência branca deslocada acima da extremidade real do esôfago. A mucosa circunjacente aparece em rosa-salmão.

A manometria esofágica é útil para excluir acalasia em pacientes com sintomas sugestivos. O teste do refluxo esofágico pode ser realizado com monitoramento do pH transnasal em 24 horas, dispositivos em contato com o lúmen esofágico durante 48 horas ou pela combinação de monitoramento de impedância e do pH durante 24 horas. Testar um paciente que não está fazendo tratamento antissecretor pode documentar exposição anormal ao ácido e estabelecer a relação entre eventos de refluxo e sintomas. A melhor forma de testar um paciente que se encontra sob tratamento é através da combinação de impedância com monitoramento do pH, que pode estabelecer a relação entre eventos de refluxo e sintomas se essa existir, permitindo assim a exclusão de DRGE como causa de sintomas persistentes. A radiografia com bário não tem qualquer papel na avaliação diagnóstica de pacientes com doença do refluxo.

Tratamento

Embora evitar alimentos e bebidas que possam provocar sintomas, como álcool, café, alimentos apimentados e refeições tarde da noite, faça sentido fisiológico, faltam dados de estudos clínicos para apoiar tais manobras. De maneira semelhante, a elevação da cabeceira da cama dos pacientes com regurgitação noturna ou pirose também é lógica. Considerando associação da obesidade e sintomas de DRGE, a perda de peso deve fazer parte de qualquer programa de tratamento para pacientes obesos.

A inibição de secreção de ácido gástrico (Tabela 138-1) é a base do tratamento agudo da DRGE, e os inibidores de bomba de próton (IBP) são superiores aos antagonistas receptores de histamina (H_2) tanto para a cicatrização da esofagite quanto para o controle dos sintomas.[A1] Entretanto, a cicatrização da esofagite é mais previsível do que a melhora dos sintomas da pirose, mesmo com IBP. Não há grandes diferenças na eficácia do tratamento entre os vários IBP, sendo que uma única dose diária é adequada na maioria dos pacientes.

Tabela 138-1

Tratamento com medicamentos para distúrbios esofágicos

AGENTE	DOSE
ANTIÁCIDOS: LÍQUIDO (PARA TAMPONAR ÁCIDO E AUMENTAR PEIE)	
Por exemplo, Mylanta II/Maalox TC (capacidade neutralizadora de ácido, 25 mEq/5 mL)*	15 mL quatro vezes ao dia após refeições e na hora de dormir, ou conforme necessário
GAVISCON (PARA REDUZIR REFLUXO ATRAVÉS DE UMA BARREIRA MECÂNICA VISCOSA E TAMPONAMENTO DE ÁCIDO)	
$Al(OH)_3$, $NaHCO_3$, trissilicato de Mg, ácido algínico	2 a 4 comprimidos quatro vezes ao dia na hora de dormir ou conforme necessário
ANTAGONISTAS RECEPTORES DE H_2 (PARA DIMINUIR A SECREÇÃO ÁCIDA)	
Cimetidina	400 mg duas vezes ao dia ou 200 mg quatro vezes ao dia
Ranitidina	150 mg duas a quatro vezes ao dia ou 10 mL quatro vezes ao dia; dose de manutenção, 150 mg duas vezes ao dia, 10 mL duas vezes ao dia
Famotidina	20 a 40 mg duas vezes ao dia ou 2,5 a 5 mL duas vezes ao dia
Nizatidina	150 mg duas vezes ao dia
INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTON (PARA DIMINUIR A SECREÇÃO DE ÁCIDOS E VOLUME GÁSTRICO)†	
Omeprazol	20 mg/dia; dose de manutenção, 20 mg/dia
Lansoprazol	15 a 30 mg/dia; dose de manutenção, 15 mg/dia
Pantoprazol	40 mg/dia; dose de manutenção, 40 mg/dia
Raberprazol	20 mg/dia; dose de manutenção, 10 a 20 mg/dia
Esomeprazol	20 a 40 mg/dia; dose de manutenção, 20 mg/dia
Dexlansoprazol	30 a 60 mg/dia; dose de manutenção, 30 mg/dia

PEIE = pressão do esfíncter esofágico inferior.

* Pacientes com refluxo geralmente não são hipersecretores de ácido gástrico, de modo que as doses terapêuticas de antiácidos são baseadas na capacidade de tamponar os índices de secreção de ácido basal de aproximadamente 1 a 7 mEq/h (média 2 mEq/h) e picos do índices de secreção de ácido estimulado pela refeição de aproximadamente 10 a 60 mEq/h (média 30 mEq/h).

† Tratamento de alta dosagem é a dose diária recomendada, administrada duas vezes ao dia.

Dada a cronicidade dos sintomas de refluxo, o tratamento de manutenção de longa duração com inibidores da bomba de prótons é normalmente necessário e é mandatório em pacientes com esofagite erosiva. A dose deve ser titulada ao mínimo necessário para controlar os sintomas. Os dados que apoiam o uso de IBP no tratamento de síndromes da DRGE extraesofágicas são fracos, embora alguns pacientes selecionados possam se beneficiar. O perfil de segurança de IBP é excelente, mas os episódios adversos no curto prazo podem ocorrer, como dor de cabeça e diarreia. O uso de IBP no longo prazo está associado a deficiência de vitamina B_{12}^{5} e pode estar associado ao aumento no risco de infecção por *Clostridium difficile*, pneumonia adquirida na comunidade e fratura dos quadris.

Embora os IBP sejam superiores aos antagonistas receptores de H_2 para o tratamento de manutenção no longo prazo, bem como para alívio no curto prazo, os antagonistas receptores de H_2 são superiores ao placebo, úteis em pacientes intolerantes aos IBP. Dados sem muita qualidade estão disponíveis e apoiam a prática comum do uso de metoclopramida tanto como monoterapia quanto como adjuvante para o tratamento de supressão de ácido. Além disso, os efeitos colaterais significativos vão contra o uso deste medicamento em pacientes com DRGE.

A cirurgia antirrefluxo é uma opção em pacientes com esofagite documentada, que são intolerantes aos inibidores da bomba de prótons ou não respondem a estes fármacos, ou que regurgitam grandes volumes. A cirurgia de antirrefluxo laparoscópica é equivalente ao tratamento contínuo com inibidor da bomba de prótons para cicatrização da esofagite e para o tratamento de DRGE crônica em pacientes que inicialmente responderam a inibidor da bomba de prótons.[A2,A3] No entanto, a cirurgia tem um número de complicações graves que podem afetar a qualidade de vida, incluindo disfagia, lesão do nervo vagal, síndrome de distensão por gás e diarreia. Abordagens endoscópicas de DRGE estão sendo estudadas, mas não fazem parte do tratamento de rotina.

Prognóstico

Os pacientes com DRGE geralmente se saem bem com tratamento IBP e medidas antirrefluxo conservadoras. Quando a cirurgia é necessária, o resultado em geral é excelente.

Estenoses Pépticas

As estenoses esofágicas são uma complicação bem reconhecida da DRGE, principalmente em pacientes mais velhos com sintomas de refluxo de longa data, mas estudos populacionais sugerem que a incidência de estenoses novas e recorrentes está diminuindo. As estenoses pépticas são consideradas uma consequência de inflamação grave, que causa fibrose, cicatrizes, encurtamento esofágico e perda de conformidade do lúmen.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sintomas usualmente são de disfagia para sólidos com ou sem sintomas antecedentes de pirose e regurgitação ácida. As estenoses podem ser diagnosticadas com radiografia com bário ou endoscopia superior, mas os esofagramas com bário (Fig. 138-3) apresentam maior sensibilidade para detectar lesões sutis, principalmente se realizados com um meio sólido, como a pílula impregnada com bário. Contudo, as estenoses pépticas devem ser diferenciadas de uma ampla variedade de causas de estreitamento luminal, incluindo pílulas, entubação nasogástrica prévia, neoplasia, infecção, radiação, anastomose cirúrgica, algumas doenças sistêmicas, substâncias cáusticas e compressão extrínseca. Como resultado, a biópsia endoscópica e a citologia são críticas para a diferenciação de causas malignas e benignas das estenoses.

Tratamento

A dilatação endoscópica, que permanece a base do tratamento, deve ser feita gradualmente para atingir o diâmetro luminal suficientemente grande para aliviar os sintomas – normalmente um diâmetro de 13 mm ou maior. Após a dilatação, os pacientes devem receber tratamento com IBP crônica (Tabela 138-1). Para as estenoses pépticas recidivantes, a injeção de triancinolona na estenose é superior à injeção sham em pacientes com dilatação por balão e IBP pós--procedimento.[A4]

Prognóstico

A dilatação endoscópica geralmente alivia os sintomas, mas a dilatação repetitiva é necessária em uma minoria significativa de pacientes.

Esôfago de Barrett

O esôfago de Barrett, que é uma condição adquirida que resulta de lesão grave na mucosa esofágica, é uma alteração metaplásica no revestimento do esôfago tubular distal, onde o epitélio escamoso normal é substituído por epitélio colunar.[6] O esôfago de Barrett teria pouca importância, se não fosse por sua bem reconhecida associação com o adenocarcinoma do esôfago (Cap. 192). Entretanto, o risco de câncer em um indivíduo com esôfago de Barrett é baixo.[7]

Epidemiologia

Estima-se que o esôfago de Barrett é encontrado em aproximadamente 5% a 15% dos pacientes que passam por endoscopia com relação aos sintomas de DRGE. Estudos populacionais sugerem que a prevalência é de aproximadamente 1,3% a 1,6%, mas cerca de 45% dos pacientes afetados não têm sintomas de refluxo. O esôfago de Barrett é uma doença predominante em homens brancos de meia-idade, mas cerca de 25% dos pacientes são mulheres ou têm menos de 50 anos. A prevalência de esôfago de Barrett aumenta até atingir seu patamar entre a sétima e a nona décadas. Os fatores de risco incluem episódios de refluxo frequentes e de longa data, tabagismo, sexo masculino, idade avançada e obesidade de padrão masculino central.

Fisiopatologia

O esôfago de Barrett resulta de lesão grave na mucosa esofágica. Pacientes que desenvolvem esôfago de Barrett normalmente apresentam mais exposição a ácido esofágico e bile, com base no monitoramento do pH em 24 horas, e quase sempre têm hérnia hiatal, que é usualmente mais prolongada e associada com defeitos maiores do que nos pacientes sem Barrett. Entretanto, o porquê de alguns pacientes com DRGE desenvolverem esôfago de Barrett permanece incerto, assim como a célula de origem da metaplasia colunar. Os candidatos incluem indiferenciação do epitélio escamoso em epitélio colunar ou estímulo de células-tronco da camada basal do epitélio esofágico, glândulas submucosas esofágicas ou células-tronco embrionárias residuais ou de medula óssea. A transcrição do fator CDX2, que pode ser induzida por ambos, ácido e sais biliares, parece ter um papel importante na promoção do desenvolvimento de epitélio colunar no esôfago distal e na junção gastroesofágica. Um pequeno subgrupo de pacientes pode ter uma predisposição hereditária para esôfago de Barrett, apesar de a genética da doença ser desconhecida.

Manifestações clínicas

O desenvolvimento de sintomas de refluxo em uma idade mais precoce, o aumento na duração destes sintomas, o aumento na gravidade dos sintomas de refluxo noturno e complicações anteriores de DRGE, como esofagite, ulceração, estenose e sangramento, podem levantar a probabilidade de esôfago de Barrett. No entanto, os pacientes com esôfago de Barrett são difíceis de serem clinicamente diferenciados dos pacientes cuja DRGE não seja complicada por um esôfago revestido por epitélio colunar. Pacientes com esôfago de Barrett podem ter sensibilidade deficiente à perfusão com ácido esofágico em comparação com pacientes com DRGE descomplicada.

Diagnóstico

Endoscopicamente, o esôfago de Barrett é caracterizado pelo deslocamento da junção escamocolunar, de modo que agora seja proximal à junção gastroesofágica, que é definida pela margem proximal das dobras gástricas (Fig. 138-4). O diagnóstico de esôfago de Barrett é determinado se a biópsia mostrar que a junção escamocolunar foi deslocada proximalmente até a junção gastroesofágica e se a metaplasia intestinal, que é caracterizada em parte pelas células caliciformes que contêm muco, for detectada.

A junção exata do estômago e esôfago pode ser difícil de ser determinada endoscopicamente devido à presença de hérnia hiatal, inflamação e natureza dinâmica da junção gastroesofágica. Se a junção gastroesofágica estiver acima do nível da junção esofagogástrica, conforme definido pela margem proximal das pregas gástricas, os espécimes da biópsia devem ser obtidos para confirmar metaplasia colunar.

A metaplasia intestinal ou colunar pode ser vista na cárdia de indivíduos normais, bem como em pessoas com doença do refluxo crônica, sendo que a prevalência de metaplasia intestinal em uma junção gastroesofágica de aparência normal varia de 5% a 36%. Displasias e aumento do risco de carcinoma foram relatados em pacientes com metaplasia intestinal da junção gastroesofágica ou cárdia, mas a magnitude do risco parece ser menor do que a do esôfago de Barrett.

Tratamento

Pacientes que são diagnosticados com esôfago de Barrett necessitam de monitoramento endoscópico em intervalos regulares (Fig. 138-5). De maneira característica, eles se preocupam com o risco de câncer, que normalmente superestimam, encontram maiores prêmios de seguro de vida e podem receber informações conflitantes sobre como melhor tratar esta condição.

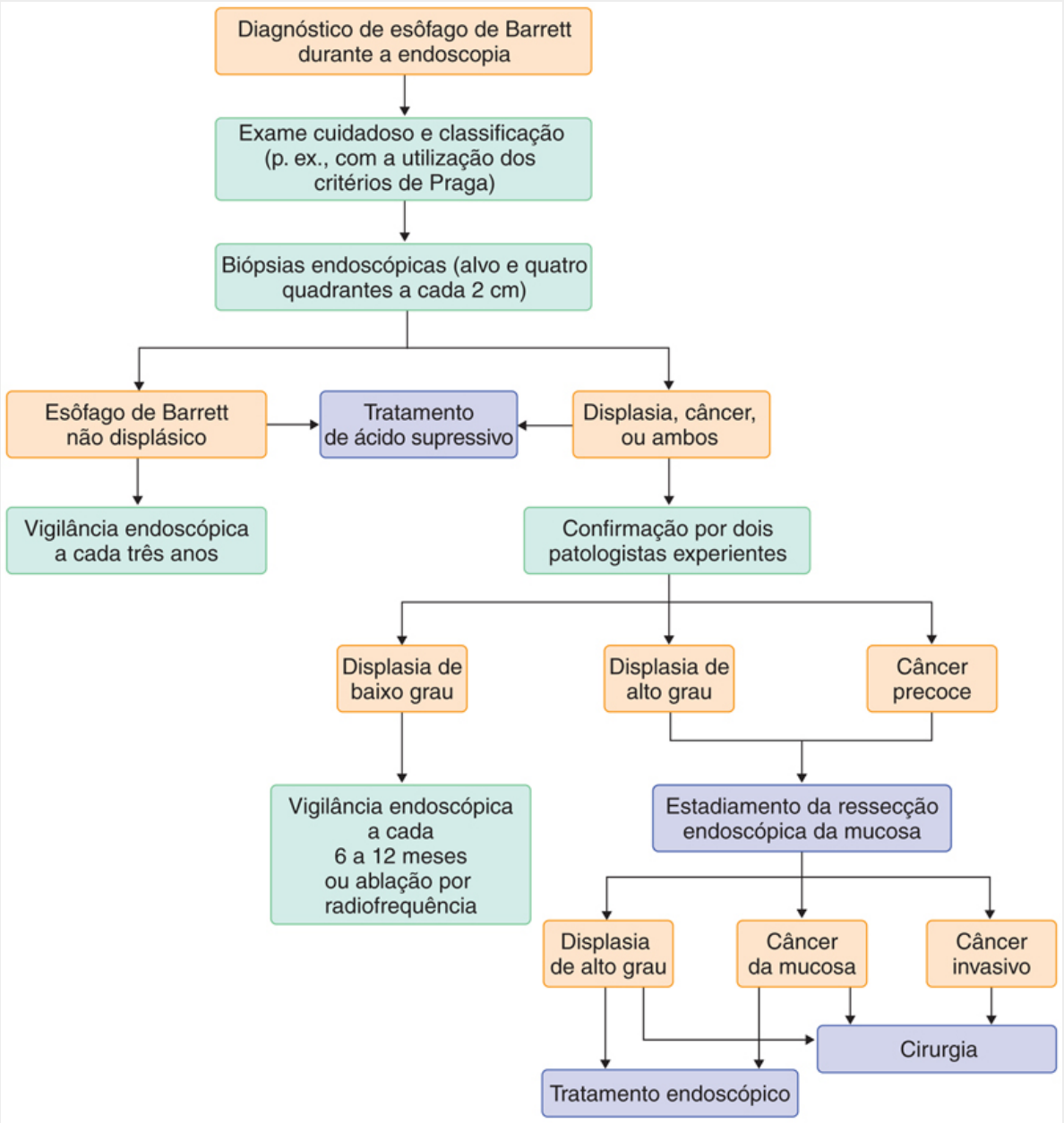

FIGURA 138-5 Algoritmo de tratamento proposto para pacientes com esôfago de Barrett. (De Sharma P. Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2009;361:2548-2556, Fig. 3).

Os IBP (Tabela 138-1), que são a base do tratamento médico de esôfago de Barrett, aliviam os sintomas e cicatrizam a esofagite de modo consistente. Contudo, os IBP, mesmo em doses elevadas, oferecem não mais do que uma simples regressão da histologia de Barrett, talvez porque o alívio dos sintomas de refluxo não seja necessariamente equivalente à normalização da exposição ao ácido esofágico. Na verdade, a exposição anormal ao ácido persiste em aproximadamente 25% dos pacientes com esôfago de Barrett, apesar dos IBP tomados duas vezes ao dia. A importância do controle completo da exposição ao ácido esofágico em pacientes com esôfago de Barrett permanece desconhecida, apesar de dados sugerirem que um tratamento eficaz pode proteger contra o desenvolvimento de câncer.[8] A cirurgia antirrefluxo alivia, de maneira eficaz, os sintomas de DRGE nestes pacientes, e as indicações para cirurgia são as mesmas dos pacientes com DRGE sem esôfago de Barrett. Contudo, a cirurgia não deve ser vista como uma ferramenta melhor de prevenção ao câncer.

As diretrizes práticas atuais, baseadas em dados observacionais, recomendam monitoramento endoscópico de pacientes com esôfago de Barrett documentado em uma tentativa de detectar displasia em um estágio inicial e potencialmente curável.[9] Antes de entrar no programa de monitoramento, os pacientes devem ser aconselhados quanto aos riscos e benefícios, incluindo as limitações do monitoramento endoscópico e a importância da adesão aos intervalos de monitoramento adequados. Outras considerações incluem idade, probabilidade de sobrevida nos próximos cinco anos e capacidade de tolerar intervenções endoscópicas e cirúrgicas para tratamento precoce de adenocarcinoma esofágico.

As biópsias sistemáticas dos quatro quadrantes devem ser obtidas em intervalos de 2 cm por toda a extensão do segmento de Barrett após a inflamação relacionada a DRGE ser controlada com tratamento antissecretório. Anormalidades da mucosa, principalmente no quadro de displasia de alto grau, devem ser ressecadas endoscopicamente. Os intervalos de vigilância determinados pela presença e grau de displasia são baseados numa compreensão limitada da biologia do adenocarcinoma do esôfago. A vigilância em pacientes sem displasia deve ocorrer a cada três a cinco anos após um exame inicial negativo. Se existir uma displasia de baixo grau, o diagnóstico deve ser primeiramente confirmado por um especialista, patologista gastrointestinal, devido à elevada variabilidade interobservador na interpretação destas biópsias. Se confirmado, tratamento agressivo com inibidor da bomba de prótons (Tabela 138-1) está recomendada para diminuir a inflamação e regeneração, o que pode tornar difícil uma interpretação patológica. Uma endoscopia de repetição deve ser realizada dentro de seis meses do diagnóstico inicial. Se a displasia de baixo grau for confirmada, as opções incluem vigilância contínua com intervalos de seis a 12 meses ou ablação por radiofrequência, mas a ablação reduz significativamente o risco de progressão para displasia de alto grau ou adenocarcinoma ao longo dos três anos seguintes.[A5]

Se existir displasia de alto grau, o diagnóstico deve ser confirmado por um patologista gastrointestinal experiente e independente. Para pacientes com displasia de alto grau confirmada, o tratamento endoscópico de ablação por radiofrequência, ressecção endoscópica da mucosa ou uma combinação dos dois está agora recomendando em vez de cirurgia ou vigilância contínua.[A6,A7] Em pacientes com displasia de alto grau com qualquer anormalidade visível, a ressecção endoscópica da mucosa é recomendada para diagnóstico e estadiamento ótimos.[10] A cirurgia com esofagectomia está reservada apenas para pacientes que não respondem ao tratamento de ablação endoscópica.

Prognóstico

O risco de um paciente com esôfago de Barrett desenvolver adenocarcinoma do esôfago é agora estimado em aproximadamente 0,1% a 0,3% anualmente,[11] e assim, a maioria dos pacientes com esôfago de Barrett nunca desenvolverá adenocarcinoma esofágico, mas morrerá por outras causas. Dados observacionais sugerem que ácido acetilsalicílico, anti-inflamatórios não esteroides e estatinas estão associados a um risco reduzido de progressão neoplásica, mas nenhum estudo clínico ainda apoiou seu uso rotineiro.

Esofagite

Esofagite Eosinofílica

A esofagite eosinofílica provavelmente é causada por uma resposta antigênica ou imunológica aberrante aos alimentos e aerolérgenos que desencadeiam inflamação crônica na mucosa esofágica.[12] A doença é mais comum em crianças e adolescentes, mas os adultos também são afetados. Os pacientes geralmente apresentam histórico pessoal e familiar de outros distúrbios alérgicos. A predisposição genética é sugerida pelo achado de perfis genéticos anormais em quase 50% das crianças com este distúrbio.[13]

Manifestações clínicas e diagnóstico

As crianças apresentam sintomas dispépticos, enquanto os adultos apresentam disfagia por alimento sólido, impactação ou dor torácica. A síndrome de Boerhaave (ver adiante) pode também ocorrer com esta doença. O diagnóstico é feito através de achados clássicos na endoscopia, tais como estriação linear, exsudato esbranquiçado e múltiplos anéis (Fig. 138-6), acompanhado por biópsias demonstrando infiltração eosinofílica (Tabela 138-2) na ausência de doença do refluxo gastroesofágico.

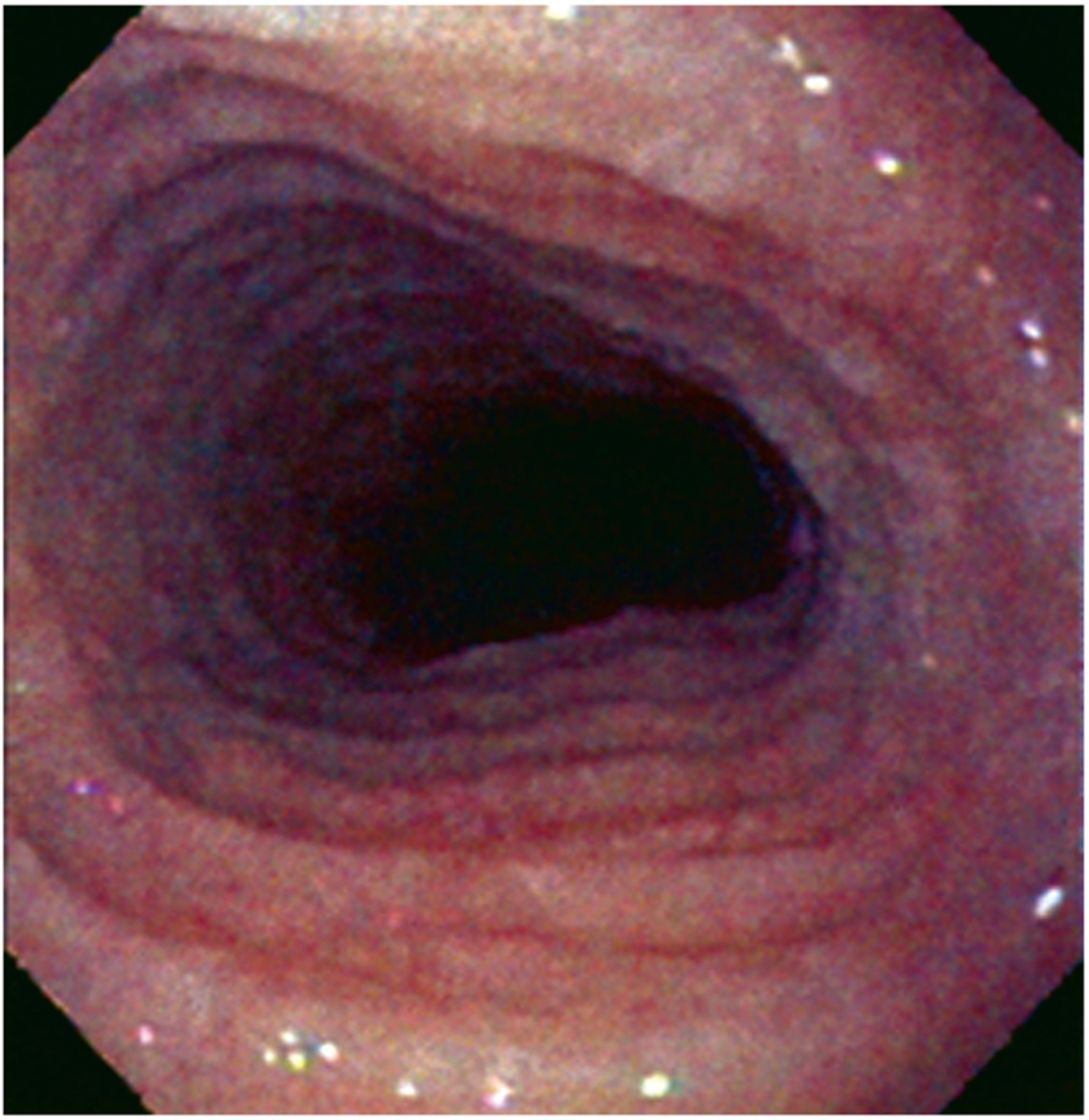

FIGURA 138-6 **Aparência endoscópica enrugada (anelada) do esôfago em esofagite eosinofílica.**

Tabela 138-2

Diretrizes para diagnóstico de esofagite eosinofílica

- Sintomas clínicos de disfunção esofágica
- Pelo menos 15 eosinófilos em um campo de alta tensão
- Falta de resposta ao inibidor de bomba de próton de alta dosagem (Tabela 138-1) ou monitoramento do pH normal do esôfago distal

Tratamento e prognóstico

As opções de tratamento para esofagite alérgica eosinofílica incluem dietas de exclusão de alimentos,[A8] dois meses de esteroides tópicos, como fluticasona (440-880 μg duas vezes ao dia) ou suspensão de budesonida (p. ex., 1 mg duas vezes ao dia, por 15 dias, seguido de 0,25 mg duas vezes ao dia),[A9] ou ocasionalmente um tratamento de um mês com esteroides sistêmicos (p. ex., prednisona, começando com 40 mg e, depois, ajustando). Os pacientes também devem passar por uma avaliação alérgica formal (Cap. 249) para determinar se algum desencadeamento por alimento pode ser identificado e evitado. Outra opção é uma dieta de eliminação de seis alimentos que suprime a proteína do leite de vaca (caseína), soja, trigo, ovo, amendoim e frutos do mar. Uma dieta elementar pode ser usada na doença grave, particularmente em crianças. A maioria dos pacientes passa bem após o tratamento, apesar de a abordagem ótima ao tratamento crônico crônica permanecer incerta.

Esofagite Medicamentosa

As pílulas (Tabela 138-3) podem induzir a lesão esofágica ao gerar uma solução ácida cáustica (p. ex., ácido ascórbico e sulfato ferroso), produzir uma solução alcalina cáustica (p. ex., alendronato), colocar uma solução hiperosmolar em contato com a mucosa esofágica (p. ex., cloreto de potássio) ou provocar toxicidade direta na mucosa esofágica (p. ex., tetraciclina). Como o contato prolongado é uma parte essencial da lesão, os fatores de predisposição da lesão induzida por pílulas incluem barreiras anatômicas, como estenose, arco aórtico proeminente que comprime o esôfago, ou ingestão inadequada de pílula devido a líquidos inadequados ou intoxicação (p. ex., deitar diretamente após tomar a pílula). Os medicamentos mais comuns são tetraciclina e seus derivados, mas outros comumente utilizados incluem anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), bifosfonatos, sulfato ferroso, quinidina e cloreto de potássio.

Tabela 138-3

Medicamentos comumente associados com esofagite ou lesão esofágica

ANTIBIÓTICOS
Tetraciclina
Doxiciclina
Clindamicina
Penicilina
Rifampina
AGENTES ANTIVIRAIS
Zalcitabina
Zidovudina
Nelfinavir
BISFOSFONATOS
Alendronato
Etidronato
Pamidronato
AGENTES QUIMIOTERAPÊUTICOS
Dactinomicina
Bleomicina
Citarabina
Daunorubicina
5-Fluorouracil
Metotrexato
Vincristina
ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES
Ácido acetilsalicílico
Naproxeno
Ibuprofeno
OUTROS MEDICAMENTOS
Quinidina
Cloreto de potássio
Sulfato ferroso
Ácido ascórbico
Multivitaminas
Teofilina

Os pacientes geralmente se queixam de odinofagia grave de início súbito. Os achados radiográficos e endoscópicos variam desde uma ulceração discreta até esofagite difusa. O tratamento geralmente é de apoio, com descontinuação do medicamento até a lesão se resolver. Embora a supressão do ácido seja comumente recomendada, não há evidências que comprovem o benefício. Os pacientes devem receber instruções para evitar deitar imediatamente após ingerir o medicamento e beber líquidos adequados para ajudar e prevenir a lesão. A lesão induzida por pílulas raramente causa estenoses ou fístulas.

Lesão Cáustica

As lesões esofágicas cáusticas potencialmente devastadoras podem ser provocadas por soluções altamente alcalinas, como hidróxido de sódio, ou soluções altamente ácidas, como ácido sulfúrico. Os produtos mais comuns que contêm esta substância são produtos para limpeza de esgoto e produtos industriais, mas outras substâncias corrosivas incluem relaxantes capilares, limpadores de forno e sanitários e pilhas do tipo botão. Os pacientes necessitam de endoscopia emergente para determinar o grau da lesão, que ajuda a prever o prognóstico em longo prazo. Não há evidências claras para apoiar o uso de esteroides ou antibióticos de rotina. Muitos pacientes têm a doença eternamente marcada por estenoses crônicas que frequentemente necessitam de dilatação e até reconstrução esofágica. Em pacientes com lesão inicial grave, o risco de câncer esofágico é significativamente maior.

Distúrbios motores esofágicos

Disfunção Orofaríngea

A cricofaringe e o constritor faríngeo inferior são compostos por músculo estriado e inervados por neurônios motores superiores, tronco cerebral e córtex cerebral. Os distúrbios neuropáticos e miopáticos podem resultar em disfunção. A causa neurológica mais comum de disfagia orofaríngea é o acidente cerebrovascular (Cap. 407). Outros distúrbios neurológicos que também podem afetar a função incluem miastenia grave (Cap. 422), tumores do tronco cerebral (Cap. 189), esclerose lateral amiotrófica (Cap. 419), doença de Parkinson (Cap. 409), doença de Alzheimer (Cap. 402), síndrome pós-pólio (Cap. 379), síndrome de Guillain-Barré (Cap. 420) e botulismo (Cap. 296). Os distúrbios miogênicos que causam disfunção incluem síndromes paraneoplásicas mediadas por anticorpos (Cap. 179), doença da tireoide (Cap. 226), miopatias primárias (Cap. 421), como dermatomiosite e miosite de corpos de inclusão, e medicamentos que causam miopatias, como estatinas e amiodarona.

Os pacientes com anormalidades orofaríngeas têm disfagia, frequentemente acompanhada de tosse pós-prandial, rouquidão e pneumonia por aspiração. O tratamento se concentra na causa neurológica ou miopática subjacente e no tratamento para a deglutição, mas o prognóstico é ruim devido às opções limitadas de tratamento.

Acalasia

Acalasia, que é o protótipo de distúrbio da motilidade esofágica, é caracterizada por relaxamento insuficiente do esfíncter esofágico inferior acompanhado de perda do peristaltismo esofágico.[14]

Epidemiologia e fisiopatologia

A acalasia ocorre em pacientes de qualquer idade, desde infantes até nonagenários, mas se apresenta mais comumente entre os 30 e 60 anos. A prevalência é de dez para cada 100.000 habitantes nos Estados Unidos, afetando todas as raças e apresentado uma distribuição uniforme entre homens e mulheres. A fisiopatologia da acalasia reflete uma plexopatia mientérica autoimune mediada por anticorpos do esfíncter esofágico inferior e uma neuropatia generalizada do corpo esofágico. O evento desencadeador não está claro, mas há sugestões de causas virais. A lesão dos neurônios do esfíncter esofágico inferior provoca uma deficiência seletiva relativa de óxido nítrico. Com esta perda do principal neurotransmissor inibidor funcional, o esfíncter deixa de ter a capacidade de relaxamento. O processo neuroquímico que causa o aperistaltismo não está claro.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sintomas cardinais da acalasia são disfagia de líquidos e sólidos, regurgitação e dor torácica. Alguns pacientes podem ter sintomas mais sutis, incluindo pirose, presumivelmente por causa de estase esofágica de conteúdo alimentar ácido, perda de peso e pneumonia por aspiração. Nesses casos, o diagnóstico geralmente é mais tardio.

O diagnóstico de acalasia baseia-se na manometria esofágica e radiografia com bário. A aparência radiográfica clássica é a dilatação esofágica, estase de material de contraste e aparência de "bico de pássaro" do esfíncter esofágico inferior (Fig. 138-7).[15] A manometria mostra pressões residuais elevadas do esfíncter esofágico inferior e contrações simultâneas ou ausência total de contrações peristálticas. Ainda está sendo estudado se os sistemas de classificação baseados nos achados manométricos poderão predizer a resposta. A endoscopia é recomendada para excluir causas secundárias de acalasia, como câncer da junção gastroesofágica. Os pacientes ocasionais apresentam esôfago extremamente dilatado e retenção alimentar acentuada. Radiograficamente, esses pacientes desenvolvem um esôfago "sigmoide" com imagem radiográfica semelhante à do cólon sigmoide.

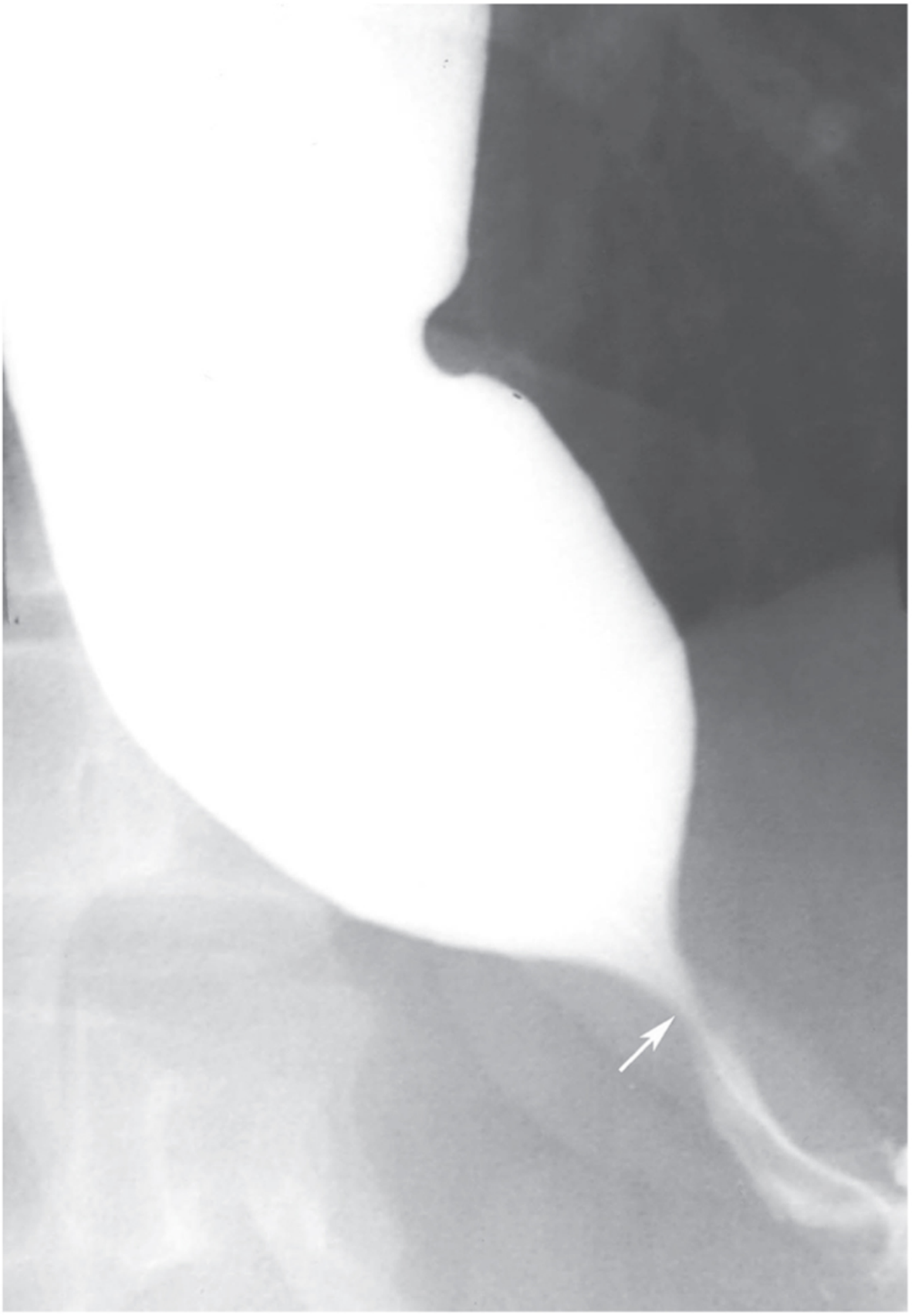

FIGURA 138-7 Esofagograma de um paciente com acalasia idiopática.
Observe o esôfago dilatado com nível de ar-fluido e tamponamento distal formando a deformidade "bico de pássaro" na área do esfíncter esofágico inferior.(Cortesia de Marc Levine, MD.)

A acalasia pode representar uma apresentação paraneoplásica de algumas malignidades, principalmente carcinoma de células pequenas do pulmão (Cap. 191). Nesses pacientes, o tumor produz um anticorpo antineuronal (anti-Hu) que medeia a plexopatia autoimune do esfíncter esofágico inferior e produz uma síndrome idêntica à acalasia primária. Alguns tumores, tais como o câncer gástrico proximal, também pode se metastatizar ou se estender diretamente para dentro do esfíncter esofágico inferior e produzir uma imagem semelhante à acalasia, possivelmente devido à compressão extrínseca ou infiltração tumoral.

Tratamento

As opções de tratamento para diminuir a obstrução funcional na altura do esfíncter esofágico inferior incluem injeção intraesfinctérica de toxina botulínica, dilatação pneumática e miotomia cirúrgica. A injeção de toxina botulínica durante a endoscopia reduz os sintomas e melhora o esvaziamento esofágico em até 90% dos pacientes. Como os sintomas normalmente recorrem dentro de seis a 24 meses, este tratamento é melhor para pacientes que não são candidatos a um dos tratamentos mais definitivos ou para confirmar o diagnóstico de acalasia quando os critérios clínicos, radiológicos e manométricos não forem conclusivos.

Na dilatação pneumática, um balão pneumático de 30 a 40 mm é colocado fluoroscopicamente para alargar o esfíncter esofágico inferior; o balão é inflamado para rasgar as fibras musculares do esfíncter esofágico inferior. Em geral, uma dilatação pneumática alcança cinco anos de remissão sintomática em 70% dos pacientes e três dilatações são bem-sucedidas em 90% dos pacientes. A desvantagem deste procedimento é o risco de perfuração, que ocorre em até 2% dos pacientes, mesmo se realizado por profissional experiente.

A terceira abordagem é a miotomia de Heller, que, atualmente, é realizada por laparoscopia. Essa longa miotomia começa a pelo menos 2 cm abaixo do esfíncter esofágico inferior e se estende por cerca de 6 cm para cima, passando pelo esfíncter. É realizada uma fundoaplicatura frouxa para impedir o refluxo gastroesofágico. O índice de sucesso em cinco anos é de 90%. Estudos controlados e randomizados sugerem que a dilatação pneumática ou a miotomia de Heller fornecerão resultados clínicos comparáveis ao longo de dois anos.[A10]

Uma nova abordagem endoscópica conhecida como miotomia endoscópica peroral (POEM) é uma alternativa à miotomia laparoscópica.[16] Os resultados preliminares são encorajadores, mas esta abordagem ainda não é o padrão da prática clínica.

Em pacientes com dilatação massiva, a disfunção esofágica pode necessitar de esofagectomia total devido aos sintomas ameaçadores, como perda de peso contínua, pneumonia por aspiração recorrente ou compressão traqueal. Em pacientes com malignidade paraneoplásica subjacente, o tratamento do tumor pode ser útil e a toxina botulínica tem sido utilizada com sucesso anedótico.

Prognóstico

Nenhuma abordagem de tratamento é curativa; todas são paliativas. Os sintomas recorrentes podem estar relacionados à miotomia incompleta, herniação ou remoção de fundoaplicatura, estenoses esofágicas, esôfago de Barrett ou apenas o histórico natural da doença. Os pacientes com acalasia também podem ter predisposição ao carcinoma de células escamosas do esôfago, apesar de a evidência atual não apoiar o rastreio de câncer.

Espasmo Esofágico Difuso

O espasmo esofágico difuso é encontrado em menos de 5% dos pacientes que foram submetidos ao exame de manometria por sintomas de dor torácica, disfagia ou ambas. A fisiopatologia do espasmo esofágico difuso não é bem compreendida, mas a deficiência de óxido nítrico no corpo esofágico pode levar a uma perda do controle do peristaltismo esofágico, pressões altas e contrações rápidas.

Manifestações clínicas e diagnóstico

De forma clássica, os pacientes têm sintomas de dor torácica intermitente (Cap. 137), disfagia ou ambos. Ao ultrassom endoscópico, os pacientes podem apresentar espessamento das camadas musculares circular e longitudinal. O espasmo esofágico difuso é definido manometricamente por contrações rápidas precoces em pelo menos 20% das deglutições, acompanhadas por peristaltismo normal. Radiograficamente, o espasmo esofágico difuso é caracterizado por um esôfago “em saca-rolha” com múltiplas contrações simultâneas que obliteram o lúmen (Fig. 138-8).

FIGURA 138-8 **Esofagograma com bário mostrando esôfago em "saca-rolha "** em um paciente com espasmo esofágico difuso. O paciente tinha disfagia, dor torácica e achados endoscópicos normais. (Cortesia de Marc Levine, MD.)

Tratamento e prognóstico

O tratamento desses pacientes é desafiador e os estudos clínicos não demonstraram a eficácia de qualquer tratamento. O tratamento empírico pode ser experimentado com agentes que relaxam o músculo liso ou aumentam o conteúdo de óxido nítrico, como hisociamina (0,125 mg sublingualmente), antagonistas de canal de cálcio (nifedipina, 10 mg sublingualmente), nitroglicerina (0,3 mg sublingualmente) e sildenafil (50 mg por via oral). A injeção de toxina botulínica no corpo esofágico apresentou resultados ambíguos. Antidepressivos, principalmente os tricíclicos de baixa dosagem (p. ex., imipramina 10 a 50 mg antes de dormir), foram bem-sucedidos. Para os pacientes com disfagia, as opções do esfíncter incluem injeção de toxina botulínica e dilatação pneumática, mas a cirurgia não é indicada a menos que haja evidência de acalasia. Em geral, esses distúrbios podem ser difíceis de ser tratados, mas não colocam a vida em risco.

Outros Distúrbios de Motilidade

O esôfago em martelo pneumático e peristaltismo hipertensivo foram recentemente descritos no diagnóstico manométrico, anteriormente chamados esôfago em quebra-nozes. Ambos são caracterizados por contrações peristálticas de grande amplitude e são de significado clínico incerto. O tratamento antissecretor com inibidores da bomba de prótons (Tabela 138-1) é muitas vezes justificado.

Um esfíncter esofágico inferior hipertenso é de significado desconhecido, mas relaxamento incompleto isolado do esfíncter esofágico inferior pode representar uma variante de acalasia e deve ser tratado como tal em pacientes com disfagia. Os pacientes com achados manométricos de contrações de baixa amplitude, contrações malsucedidas ou contrações com grandes pausas apresentam peristaltismo fraco, que é geralmente observado em pacientes com DRGE grave subjacente.

Anormalidades estruturais

Barra Cricofaríngea

A barra cricofaríngea, que é causada por uma impressão proeminente da cricofaringe, reflete a incapacidade de relaxar o esfíncter esofágico superior de forma máxima durante o fluxo de bário, com um decréscimo sustentado na complacência. Provavelmente é causada por fibrose, levando à diminuição da área transversal do esfíncter esofágico superior. Essa condição pode ser assintomática ou acompanhada por sintomas de disfagia orofaríngea para sólidos. O tratamento dos pacientes sintomáticos geralmente é cirúrgico e a resposta, excelente.

Divertículos Esofágicos

Os divertículos esofágicos são encontrados em menos de 1% dos estudos radiológicos gastrointestinais superiores e são responsáveis por menos de 5% dos casos de disfagia. Os divertículos esofágicos podem ocorrer em um dos três locais: acima do esfíncter esofágico superior, no meio do esôfago e acima do esfíncter esofágico inferior.

Divertículo de Zenker é uma excrescência posterior localizada acima do esfíncter esofágico superior (Fig. 138-9). Esta excrescência ocorre através de uma região triangular conhecida como triângulo de Killian, que é superiormente delimitado por fibras do músculo constritor inferior e, inferiormente, pelo músculo cricofaríngeo. É considerado como sendo causado pelo aumento da pressão hipofaríngea que resulta da diminuição da conformidade e dificuldade de abertura do esfíncter esofágico superior. Os divertículos pequenos podem ser assintomáticos, mas o aumento de tamanho está associado a bolo alimentar, disfagia para sólidos e líquidos, regurgitação de alimentos não digeridos, halitose e aspiração. Embora nenhum tratamento seja necessário em pacientes assintomáticos, a cirurgia endoscópica ou aberta é indicada quando os sintomas ocorrem. O prognóstico após a cirurgia é excelente.

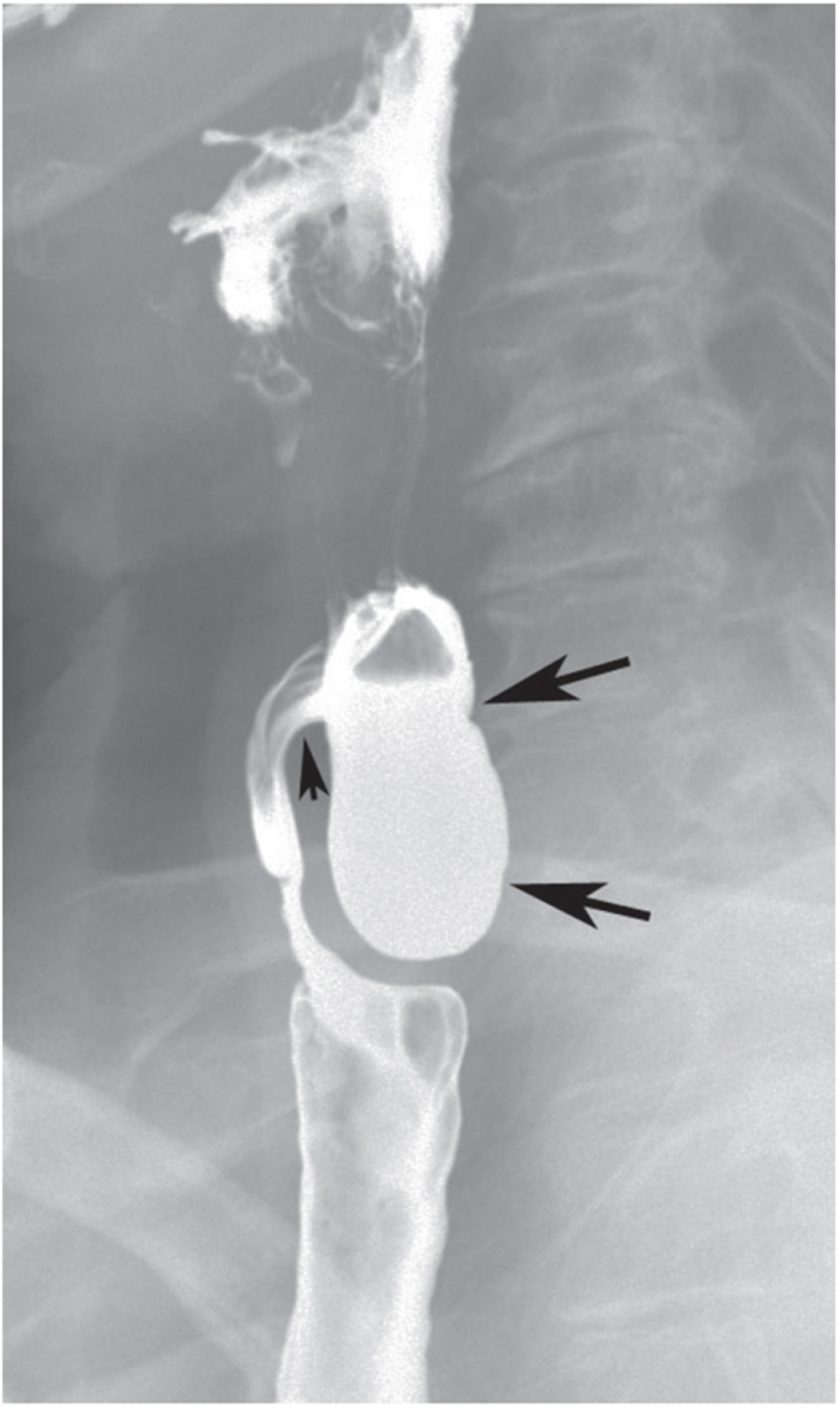

FIGURA 138-9 **Radiografia com bário de um divertículo de Zenker (*seta*) e crico- -faríngeo (*ponta da seta*).** (Cortesia de Marc Levine, MD.)

Divertículo da parte média do esôfago, que são excrescências focais desta localidade, estão relacionados a uma anormalidade subjacente de motilidade esofágica. Tuberculose no passado pode resultar nestes divertículos. Os sintomas usualmente incluem disfagia com ou sem regurgitação e o diagnóstico geralmente é feito com radiografia com contraste de bário. A diverticulectomia com miotomia fica reservada para pacientes com sintomas.

Divertículo epifrênicos são herniações de mucosa e submucosa pelas camadas musculares dos 10 cm distais de esôfago. Normalmente são causados por obstrução funcional do esfíncter esofágico inferior em razão de anormalidades de motilidade subjacentes, como acalasia ou espasmo esofágico difuso, mas também podem estar associados à obstrução mecânica, devido à leiomioma, cirurgia anterior, estenose, estenose tumoral ou rede. Os divertículos epifrênicos podem ser assintomáticos ou podem provocar disfagia, regurgitação, odinofagia, dor torácica, pirose ou aspiração. O diagnóstico normalmente é feito com radiografia com bário (Fig. 138-10), mas a endoscopia é recomendada para excluir a causa estrutural de obstrução e a manometria esofágica é recomendada para avaliar as anomalias de motilidade subjacentes. Nenhum tratamento é necessário em pacientes assintomáticos, mas os pacientes sintomáticos geralmente se saem bem com a diverticulectomia, reparo do defeito da parede esofágica e alívio da obstrução subjacente, geralmente com miotomia e fundoaplicatura parcial.

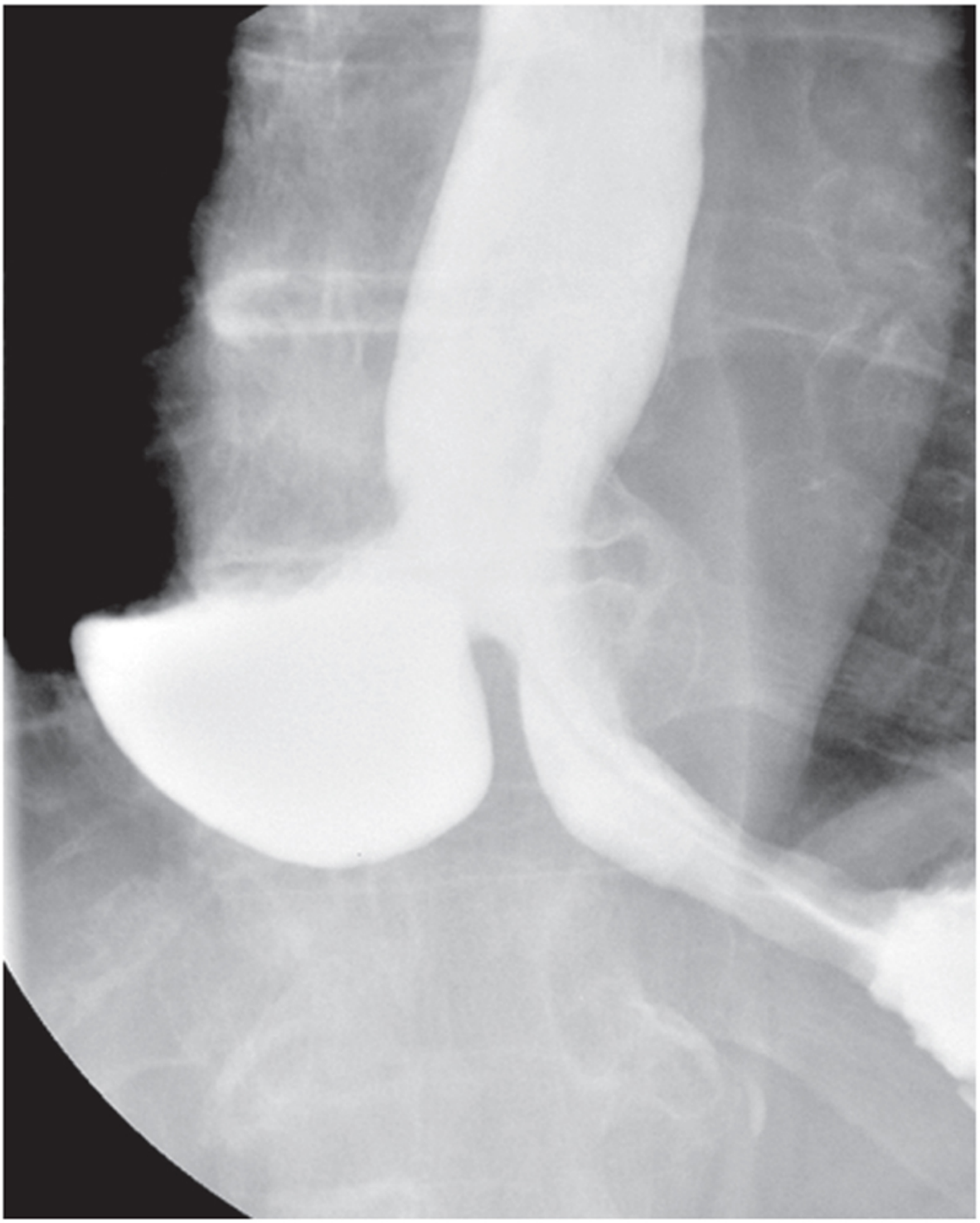

FIGURA 138-10 **Radiografia com bário de um divertículo epifrênico esofágico.** (Cortesia de Marc Levine, MD.)

Anéis e Redes

Os anéis esofágicos são áreas concêntricas de estreitamento, geralmente no esôfago distal. O *anel de Schatzki* (Fig. 138-11) é um estreitamento fino, fixo, circunferencial e semelhante a uma membrana na junção gastroesofágica, normalmente localizado na borda proximal de uma hérnia hiatal. A causa pode ser congênita, secundária a uma prega de mucosa redundante ou relacionada ao refluxo gastroesofágico. Os sintomas ocorrem normalmente se o anel estreitar o lúmen para 13 mm ou menos do seu diâmetro. Os sintomas clássicos são disfagia intermitente para sólidos ou impactação de alimento sólido. O diagnóstico é feito por radiografia com bário, principalmente quando se tratar de anéis com mais de 13 mm de diâmetro, que podem não ser vistos na endoscopia. O tratamento envolve o uso de dilatadores de calibre grande, com pelo menos 18 mm de diâmetro. O tratamento no a longo prazo com IBP (Tabela 138-1) pode impedir recidivas. A maioria dos pacientes apresenta recidiva após uma única dilatação.

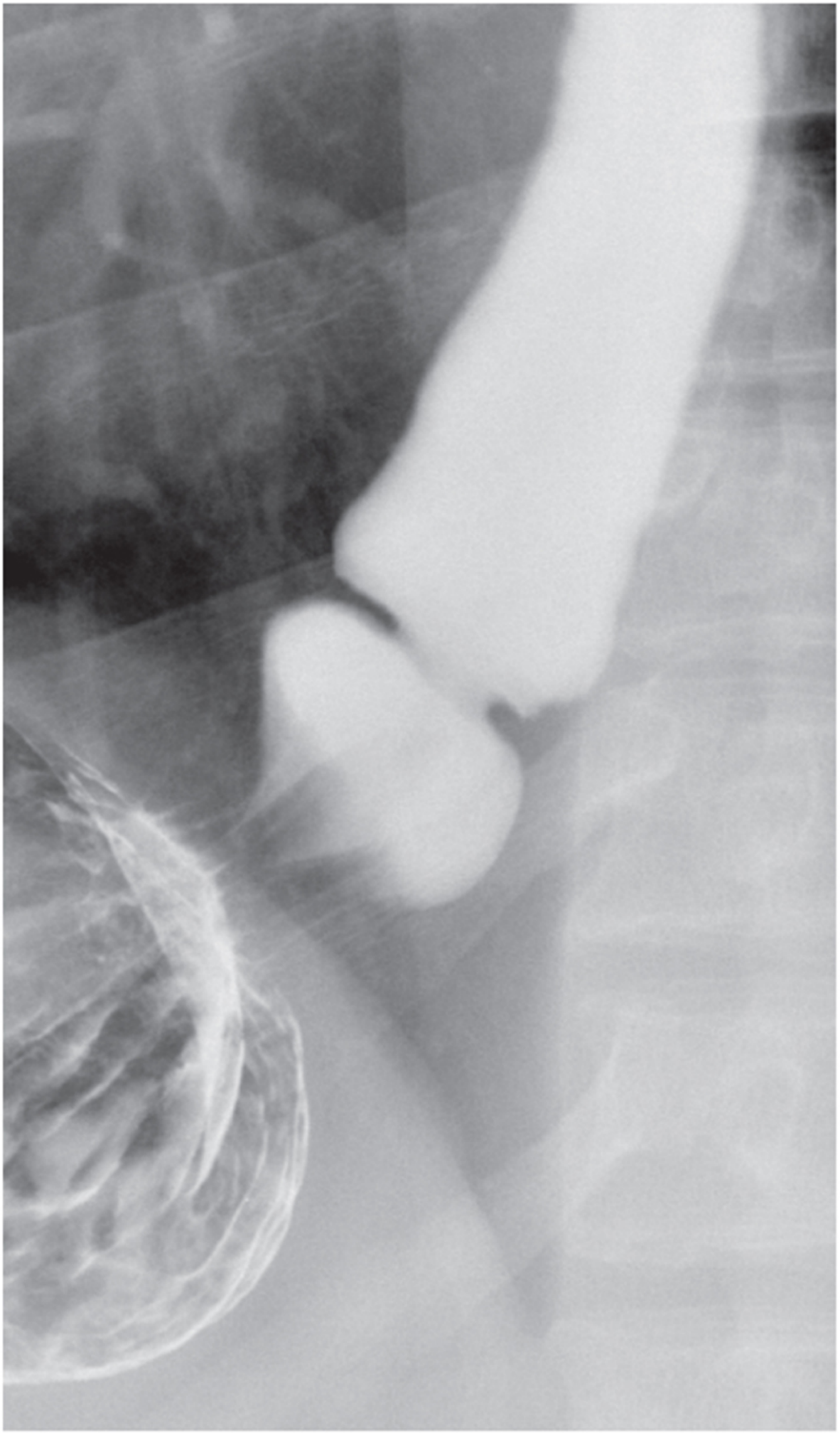

FIGURA 138-11 **Radiografia com bário do anel e Schatzki.** (Cortesia de Marc Levine, MD.)

Anéis musculares, que estão localizados a alguns centímetros acima da junção escamocolunar, são compostos por mucosa, submucosa e músculo. A radiografia com bário e a endoscopia revelam uma constrição focal de diâmetro variável. O tratamento ideal ainda é incerto. A dilatação leva a um alívio apenas parcial ou temporário. Outras modalidades de tratamento incluem injeção de toxina botulínica e agentes anticolinérgicos.

As *redes esofágicas* são áreas membranosas finas e excêntricas de estreitamento que podem ser encontradas no esôfago, mas são encontradas com maior frequência naregião proximal (Fig. 138-12). A patogenia das redes é desconhecida, mas elas estão associadas a várias doenças sistêmicas, incluindo distúrbios bolhosos da pele, doença do enxerto *vs* hospedeiro crônica e anemia por deficiência de ferro.

FIGURA 138-12 **Radiografia com bário de uma rede esofágica.** (Cortesia de Marc Levine, MD.)

Hérnia Hiatal

A hérnia hiatal envolve herniação dos elementos da cavidade abdominal através do hiato diafragmático. A hérnia tipo I, deslizante, na qual a junção gastroesofágica é deslocada para cima do hiato diafragmático, é o tipo mais comum. Hérnias do hiato tipo I normalmente não estão associadas aos sintomas ou estão associadas à pirose ou regurgitação de ácido. O tratamento é o mesmo da DRGE.

Na hérnia paraesofágica verdadeira ou tipo II, que é incomum, a junção gastroesofágica está em sua posição normal, mas o fundo e partes da grande curvatura do estômago entram no mediastino ao lado do esôfago. Já na hérnia paraesofágica mista ou tipo III, a junção gastroesofágica e grande parte do estômago entram no mediastino. Ambos os tipos de hérnia paraesofágica apresentam sintomas de distúrbio pós-prandial, como dor epigástrica, dor torácica, satisfação subesterna, falta de ar, náusea e vômito. A anemia por deficiência de ferro pode ser observada em grandes hérnias hiatais, nas quais pelo menos um terço do estômago está no tórax. As erosões gástricas lineares no topo das pregas esofágicas, na altura do diafragma, foram implicadas como causa de perda sanguínea crônica. As hérnias paraesofágicas assintomáticas não necessitam de cirurgia. As hérnias paraesofágicas sintomáticas necessitam de tratamento cirúrgico devido ao risco de estrangulamento, sangramento, perfuração ou obstrução.

O esôfago em doenças sistêmicas

Esclerodermia

Até 90% dos pacientes com esclerodermia (Cap. 267) apresentam envolvimento esofágico, tornando-o a anormalidade gastroesofágica mais comum da doença. Os achados manométricos clássicos e radiológicos são aperistaltismo dos dois terços distais do esôfago ou esfíncter esofágico inferior hipotenso ou distendido na manometria ou radiografia, respectivamente. Estes achados resultam inicialmente de neuropatia e, numa fase tardia, de miopatia. A principal manifestação clínica é refluxo gastroesofágico grave. Atraso no esvaziamento gástrico também pode ocorrer. Estase esofágica acentuada pode também conduzir a esofagite por *Candida*. Um esfíncter esofágico inferior distendido (na radiografia) ou hipotenso (na manometria) apoia fortemente o diagnóstico. O tratamento com IBP é a base do tratamento (Tabela 138-1). Alterações no estilo de vida, incluindo pequenas refeições frequentes e evitar refeições na hora de dormir, podem reduzir os sintomas gástricos. A cirurgia antirrefluxo pode exacerbar a disfagia criando uma zona de alta pressão funcional no esôfago distal e, portanto, é contraindicada. Infelizmente, muitos pacientes sofrem de DRGE crônica e correm risco de desenvolver esôfago de Barrett, estenoses recorrentes e adenocarcinoma.

Amiloidose

Amiloidose (Cap. 188) pode causar disfunção do sistema nervoso autônomo e músculo liso, envolvendo o esôfago em um padrão semelhante ao da esclerodermia. Os pacientes apresentam tanto disfagia quanto refluxo grave devido ao aperistaltismo esofágico e esfíncter esofágico inferior hipotenso. A disfagia pode ser resultante não apenas de alterações na motilidade, como também da rigidez esofágica difusa e perda de conformidade devido à infiltração amiloide da parede esofágica. Raramente, um padrão semelhante à acalasia pode se desenvolver. Nenhum tratamento melhora as manifestações esofágicas da amiloidose, com exceção do tratamento para a doença subjacente e altas doses de IBP administradas duas vezes ao dia.

Outras Doenças Sistêmicas

Dermatomiosite (Cap. 269) envolve principalmente o músculo estriado da orofaringe e esôfago proximal, mas, às vezes, o esôfago distal pode perder a função peristáltica normal. Os sintomas podem ser orofaríngeos ou esofágicos, dependendo da localização do maior envolvimento muscular. A disfagia pode ser um sintoma que se apresenta logo no início da dermatomiosite, e o esôfago pode estar envolvido em 10% a 50% dos pacientes. O tratamento é direcionado para miosite generalizada, pois não há tratamentos específicos para o esôfago. O tratamento de deglutição pode ser útil. O retorno da deglutição normalmente fica atrás da recuperação de outros sintomas do músculo estriado.

O envolvimento esofágico no *lúpus eritematoso sistêmico* (Cap. 266) não é tão proeminente quanto na esclerodermia, dermatomiosite ou doença do tecido conjuntivo mista. A disfagia ocorre em menos de 15% dos pacientes e pode ser causada por diminuição da salivação decorrente de síndrome de Sjögren secundária ou redução do peristaltismo esofágico. Outras causas de sintomas esofágicos em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico incluem DRGE, úlceras esofágicas, infecção esofágica e esofagite induzida por medicamento. *Doença de Behçet* (Cap. 270) causa úlcera esofágica em menos de 15% dos pacientes afetados. As úlceras estão usualmente localizadas no terço médio do esôfago e são associadas a úlceras no estômago, íleo ou cólon. As lesões esofágicas raras incluem estenoses, varizes e fístulas que se conectam com a traqueia. Essas complicações podem ser debilitantes.

O envolvimento esofágico na *doença de Crohn* (Cap. 141) é incomum, mas já foi relatado em 1% a 2% dos pacientes. Ocasionalmente, pode ocorrer doença esofágica isolada. A ulceração é a manifestação mais comum, mas estenoses, fissuras, fístulas esofagobrônquicas, abscessos mediastinais e lesões aftoides já foram relatados. Os pacientes normalmente reclamam de disfagia e odinofagia. O tratamento e prognóstico são os mesmos da doença de Crohn subjacente.

Na *síndrome de Ehlers-Danlos* (Cap. 260) as hérnias hiatais são comuns e os defeitos esofágicos estruturais, como divertículos epifrênicos gigantes, megaesôfago e rompimento esofágico espontâneo, também são observados.

Distúrbios da Pele que Envolvem o Esôfago

Líquen plano (Cap. 438) envolve o esôfago. Os pacientes geralmente têm entre 40 e 70 anos. Histologicamente, as lesões em até 25% a 50% dos pacientes apresentam um infiltrado inflamatório linfo-histiocítico característico e ceratinócitos basais apoptóticos, conhecidos como corpos de Civatte. As lesões ocorrem classicamente na mucosa bucal e língua, mas a doença pode envolver outras áreas da cavidade oral e esôfago, conjuntiva, nariz, laringe, estômago, bexiga e ânus. A maioria dos pacientes é assintomática ou apresenta sintomas insignificantes, mas os pacientes com líquen plano esofágico grave normalmente desenvolvem estenoses e podem se apresentar com disfagia, odinofagia e perda de peso. As estenoses são normalmente proximais, mas podem variar quanto ao comprimento e localização e, às vezes, envolver grande parte do corpo esofágico. Os pacientes podem apresentar líquen plano esofágico na ausência de doença extraesofágica. Os achados endoscópicos, que podem ser sutis e não específicos, incluem descamação da mucosa, anormalidade focal hiperêmica e placa submucosa ou pápulas. Esteroides sistêmicos em alta dosagem, começando com pelo menos 40 mg de prednisona e, depois, ajustando-se por um a dois meses, geralmente são bem-sucedidos, mas a recidiva é comum quando os esteroides são reduzidos. Esteroides tópicos também foram tentados. A dilatação e os esteroides intralesionais podem aliviar os sintomas associados às estenoses, mas os sintomas frequentemente recorrem em menos de um ano e necessitam de dilatações repetitivas. Raramente as lesões esofágicas do líquen plano podem ter potencial maligno.

Pacientes com *pênfigo vulgar* (Cap. 439) que vivenciam queimações agudas podem ter sintomas gastrointestinais superiores (disfagia, odinofagia ou queimação retroesternal) em 80% dos casos e lesões pênfigas esofágicas comprovadas por biópsia em quase 50% dos casos. Pênfigo vulgar raramente se isola ao esôfago. Pênfigo paraneoplásico (Cap. 439), mais comumente relatado com doença linforreticular, também pode envolver o esôfago. Assim como as lesões da pele, as lesões esofágicas podem ser bolhas flácidas ou erosões, mas também podem surgir como linhas longitudinais avermelhadas ao longo do esôfago. Assim como o pênfigo cutâneo e oral, o pênfigo esofágico geralmente é tratado com corticosteroides.

Na *penfigoide da membrana mucosa* (penfigoide cicatricial, Cap. 439), o esôfago é o local mais comum de envolvimento gastrointestinal, mas a doença esofágica ocorre em menos de 15% dos pacientes. A doença esofágica pode se apresentar até dez anos depois do início da doença e pode ser sua única apresentação. Os pacientes se queixam de disfagia e odinofagia. As imagens usualmente mostram erosões, estenoses, bolhas ou redes. O tratamento é tal como o da doença da pele.

Na *epidermólise bolhosa distrófica* (Cap. 439), aproximadamente 70% a 95% dos pacientes desenvolvem estenose esofágica ou constrições. As constrições são comuns principalmente em crianças com epidermólise bolhosa distrófica recessiva, enquanto menos de 10% dos pacientes com epidermólise bolhosa distrófica dominante desenvolvem estenoses até os 50 anos.

Infecções esofágicas

Vírus Herpes Simples

A esofagite por vírus herpes simples (HSV; Cap. 374), que é causada pelo HSV-1, é uma doença bem reconhecida em pacientes imunocomprometidos mas também pode ocorrer em hospedeiros imunocompetentes. O HSV normalmente se apresenta como odinofagia grave. A endoscopia e radiografia normalmente demonstram várias úlceras e mucosa friável, envolvendo predominantemente o esôfago distal. As biópsias da mucosa apresentam corpos de inclusão intranuclear típica. Dependendo da gravidade da doença esofágica e da saúde do paciente, as opções de tratamento podem incluir aciclovir intravenoso, 5 mg/kg a cada oito horas por sete dias, ou aciclovir oral, 800 mg cinco vezes ao dia por sete dias, combinado com tratamento sintomático.

Candidíase

A candidíase esofágica é comum em pacientes com infecção por HIV ou com imunidade celular debilitada devido a malignidades hematológicas, tratamento imunossupressivo ou diabetes melito. A candidíase esofágica também é vista em pacientes imunocomprometidos com estase esofágica acentuada, tais como os pacientes com acalasia avançada ou esclerodermia. A candidíase esofágica se apresenta com sintomas de odinofagia, disfagia e dor torácica. A endoscopia mostra placas de mucosa amareladas espalhadas ou coalescentes (Fig. 138-13). Considerando a alta prevalência da candidíase esofágica em pacientes com HIV, alguns recomendam tratar

os pacientessintomáticos empiricamente e reservar a endoscopia para sintomas refratários. A candidíase orofaríngea leve pode ser tratada com clotrimazol tópico (10 mg cinco vezes ao dia por sete a 14 dias) ou nistatina (600.000 unidades quatro vezes ao dia por sete a dez dias), enquanto fluconazol oral (100 mg ao dia por sete-14 dias) é reservado para casos moderados ou graves de candidíase esofágica e orofaríngea. Fluconazol intravenoso ou anfotericina B desoxicolato (Cap. 331) são adequados para candidíase esofágica grave ou para pacientes que não toleram o tratamento oral.

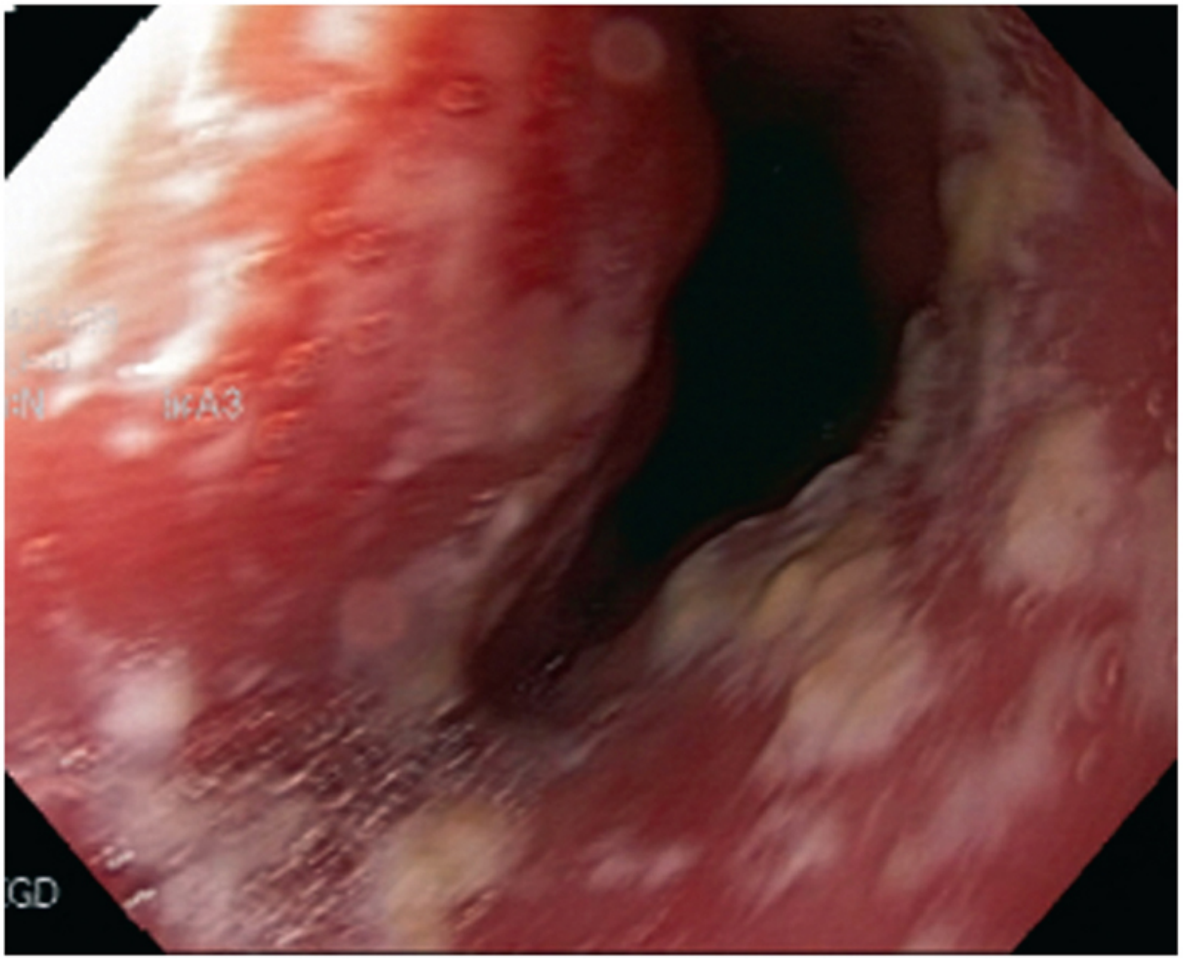

FIGURA 138-13 **Esofagite por cândida.**

Citomegalovírus

A infecção por citomegalovírus (CMV; Cap. 370) do esôfago é exclusivamente encontrada em pacientes imunocomprometidos. Os pacientes infectados com o vírus HIV e baixa contagem de CD4 são os mais comumente afetados, mas o CMV também corre em receptores de transplantes com tratamento imunossupressivo e pacientes imunossuprimidos com malignidades. Os pacientes têm odinofagia grave com evidências de úlceras esofágicas endoscópicas ou radiográficas. O tratamento geralmente é feito com ganciclovir intravenoso (5 mg/kg uma vez ao dia por dez-14 dias) ou foscarnet (90 mg/kg a cada oito-12 horas até resolução).

Esofagite Bacteriana

A infecção bacteriana do esôfago é incomum, mas pode ocorrer em pacientes imunocomprometidos, normalmente nos pacientes com neutropenia e malignidades. Os pacientes têm dor torácica ou odinofagia, ou ambas, e a endoscopia revela erosões extensas, geralmente no esôfago distal. A biópsia e a coloração de Gram revelam inflamação aguda e crônica e bactérias, comumente os organismos Gram-positivos, principalmente estreptococos do grupo *Viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e espécies de *Bacillus*. O tratamento é feito com antibióticos adequados administrados de forma parenteral.

Papilomavírus Humano

As infecções esofágicas com papilomavírus humano (HPV; Cap. 373) geralmente são assintomáticas. As lesões por HPV são mais comumente encontradas no esôfago distal e médio na forma de máculas eritematosas, placas brancas, nódulos ou lesões arborescentes exuberantes. O diagnóstico é feito por demonstração histológica de colecistose (núcleo atípico envolto por um anel), células gigantes ou colorações imuno-histoquímicas. O tratamento geralmente não é necessário, embora as lesões grandes possam necessitar de remoção endoscópica. Outros tratamentos, como interferon, bleomicina e etoposida, produziram resultados variáveis. A infecção por HPV é um fator de risco para o carcinoma de células escamosas esofágico (Cap. 192), mas o valor do monitoramento endoscópico é desconhecido.

Condições esofágicas variadas

Emergências Esofágicas

Síndrome de boerhaave

A síndrome de Boerhaave, ou rompimento espontâneo do esôfago, é uma laceração transmural de espessura total da parede esofágica. A causa mais comum na maioria dos casos é o repentino aumento da pressão intraesofágica durante o vômito. A laceração ocorre mais comumente no terço inferior do esôfago, 2 a 3 cm proximalmente à junção gastroesofágica.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A apresentação clássica envolve vômito, dor torácica inferior e enfisema subcutâneo. Outros achados podem incluir derrames pleurais, principalmente do lado esquerdo, taquipneia, rigidez abdominal, febre e hipotensão. Como a condição é rara e o vômito clássico antecedente nem sempre é relatado, o rompimento muitas vezes é reconhecido após o desenvolvimento de mediastinite.

A radiografia do tórax pode apresentar alargamento mediastinal, derrame pleural unilateral, hidropneumotórax e pneumomediastino. O esofagrama, usualmente com agente hidrossolúvel, revela extravasamento, embora resultados falsos-negativos possam ser observados. A tomografia computadorizada (TC) com agente de contraste oral, que é, talvez, a melhor opção diagnóstica, mostra ar no mediastino.

Tratamento e prognóstico

O tratamento bem-sucedido depende do reconhecimento precoce e da condição subjacente do paciente. A abordagem clássica é o reparo operatório juntamente com antibióticos de amplo espectro e apoio nutricional, principalmente se o diagnóstico for feito nas primeiras 24 horas. O tratamento agressivo e conservador com drenos percutâneos, antibióticos parenterais de amplo espectro e nutrição também é bem-sucedido. Em determinados indivíduos, a inserção endoscópica de *stents* metálicos autoexpansivos é uma opção. O índice de mortalidade pode chegar a 100% sem tratamento.

Laceração de mallory-weiss

A laceração de Mallory-Weiss (Fig. 135-2) é uma laceração da mucosa, geralmente na junção gastroesofágica e causada por vômito ou ânsia. A síndrome é mais comum em pacientes alcoólicos. Em cerca de 85% dos pacientes, está associado ao sangramento gastrointestinal superior agudo, que necessita de transfusão em 70% dos casos e intervenção de urgência em 10%. A mortalidade é de cerca de 5%, semelhante à mortalidade nas úlceras com hemorragia grave.[17] A maioria das lacerações cicatriza espontaneamente dentro de 48 horas.

Perfuração iatrogênica

A perfuração esofágica pode ocorrer como resultado de uma variedade de causas iatrogênicas, incluindo endoscopia, dilatação, endossonografia ou cirurgia, bem como com a ingestão de corpos estranhos. Os sintomas típicos incluem dor torácica com ou sem dor abdominal, enfisema subcutâneo e febre. O diagnóstico pode ser feito imediatamente no momento da endoscopia ou radiografia. As radiografias torácicas podem apresentar pneumomediastino, enfisema subcutâneo, hidrotórax ou hidropneumotórax. A ingestão de Gastrografin® pode mostrar extravasamento e a TC do tórax pode mostrar ar mediastinal. As perfurações agudas são emergências com risco de morte que necessitam de fechamento imediato antes de contaminar o mediastino. Para casos de perfuração aguda causada pela endoscopia, os grampos endoscópicos ou *stents* são uma opção. O tratamento conservador é uma opção para perfurações bem contidas com contaminação mediastinal, pleural e peritoneal mínima, sem sinais aparentes de sepse. O prognóstico geralmente é bom se a perfuração for reconhecida e tratada precocemente, de preferência dentro de 12 a 24 horas.

Corpos estranhos

A impactação do alimento ou corpo estranho é uma emergência gastrointestinal comum. A impactação da carne é comumente observada em adultos, mas outros corpos estranhos que também podem ser ingeridos acidentalmente incluem pilhas, moedas e ossos. Muitos pacientes têm uma anormalidade esofágica subjacente, tal como anel de Shatzki, constrição ou estenose, esofagite eosinofílica, tumor ou acalasia. A apresentação clínica inclui disfagia, odinofia, sensação de corpo estranho, dor torácica, salivação excessiva e dificuldade de lidar com secreções. A extração endoscópica imediata com proteção simultânea das vias respiratórias é recomendada, pois a impactação prolongada pode resultar em penetração da parede esofágica seguida de perfuração e mediastinite.[18]

Varizes esofágicas

As varizes esofágicas foram descritas no Caps. 135 e 153.

Fístulas esofágicas

As fístulas traqueoesofágicas podem surgir de uma variedade de causas diferentes, incluindo trauma, esofagite infecciosa, necrose após entubação endotraqueal prolongada, câncer esofágico e tratamento de radiação. Os pacientes geralmente encontram-se criticamente doentes e podem não aguentar uma cirurgia. Os *stents* metálicos são uma opção de tratamento.

As fístulas atrial-esofágicas são uma complicação rara após a ablação por radiofrequência (Cap. 66) para fibrilação atrial. A apresentação clínica não é específica e inclui características como disfagia, febre, leucocitose, bacteriemia, sangramento intestinal massivo e choque séptico. O diagnóstico requer um alto índice de suspeita e é feito com o auxílio de uma TC. A cirurgia é necessária; o prognóstico é excelente com reconhecimento precoce e tratamento, mas pode ser terrível, se o tratamento for adiado.

Anomalias Congênitas

Atresia esofágica e fístula traqueoesofágica

Crianças com anomalias esofágicas congênitas comumente sobrevivem à vida adulta após uma cirurgia bem-sucedida. Quando adultos, esses pacientes têm refluxo gastroesofágico que necessita de tratamento com IBP. As constrições da anastomose cirúrgica anterior são comuns e os pacientes podem necessitar de dilatação endoscópica periodicamente.

Mucosa gástrica heterotópica

A mucosa heterotópica, que é uma área de epitélio colunar gástrico, está presente em até 4,5% dos adultos e geralmente é encontrada incidentalmente no momento da endoscopia de rotina. De maneira típica, a mucosa colunar vermelha varia de tamanho, desde alguns milímetros até alguns centímetros, e é observada logo abaixo da cricofaringe. A mucosa heterotópica pode estar associada a rouquidão, dor de garganta e sensação de "bolo". Estenoses, úlceras e transformações malignas raras também foram descritas. As opções de tratamento incluem IBP (Tabela 138-1) e ablação endoscópica.

Outros distúrbios esofágicos congênitos

Os cistos de duplicação, que podem estar localizados em qualquer lugar do esôfago, podem ser em continuidade ou virem separados do lúmen esofágico. Os sintomas, que podem inicialmente se apresentar na vida adulta, incluem disfagia, devido à compressão luminal, dor torácica e regurgitação. O tratamento é cirúrgico.

A disfagia lusória é causada por uma artéria subclávia direita aberrante que se origina a partir do arco aórtico direito e provoca uma compressão parcial do esôfago quando cruza para o lado esquerdo. Os pacientes podem se queixar de disfagia. Esta condição é mais comumente detectada de modo incidental durante a radiografia com bário, onde é visualizada como uma impressão diagonal na junção dos terços proximal e médio do esôfago. A cirurgia raramente é indicada devido à complexidade da operação e à dificuldade de estabelecer uma relação clara entre os sintomas e os achados radiográficos.

Referência de Grau A

A1. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD002095.

A2. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al. for the Nordic GEORD Study Group. Seven-year follow-up of a randomized clinical trial comparing proton-pump inhibition with surgical therapy for reflux oesophagitis. *Br J Surg*. 2007;94:198–203.

A3. Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305:1969–1977.

A4. Ramage Jr JI, Rumalla A, Baron TH, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of endoscopic steroid injection therapy for recalcitrant esophageal peptic strictures. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2419–2425.

A5. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1209–1217.

A6. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med*. 2009;360:2353–2355.

A7. van Vilsteren FG, Pouw RE, Seewald S, et al. Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial. *Gut*. 2011;60:765–773.

A8. Arias A, Gonzalez-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;146:1639–1648.

A9. Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2010;139:1526–1537.

A10. Boeckxstaens GE, Annese V, des Varannes SB, et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med*. 2011;364:1807–1816.

Referências Gerais

1. Bredenoord AJ, Pandolfino JE, Smout AJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet*. 2013;381:1933–1942.
2. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008;135:1383–1391.
3. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:308–328.
4. Shaheen NJ, Weinberg DS, Denberg TD, et al. Upper endoscopy for gastroesophageal reflux disease: best practice advice from the clinical guidelines committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2012;157:808–816.
5. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*. 2013;310:2435–2442.
6. Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2014;371:836–845.
7. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2011;365:1375–1383.
8. Kastelein F, Spaander MC, Steyerberg EW, et al. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:382–388.
9. Spechler SJ, Sharma P, American Gastroenterological Association et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011;140:1084–1091.
10. Bennett C, Vakil N, Bergman J, et al. Consensus statements for management of Barrett's dysplasia and early-stage esophageal adenocarcinoma, based on a Delphi process. *Gastroenterology*. 2012;143:336–346.
11. Verbeek RE, Leenders M, Ten Kate FJ, et al. Surveillance of Barrett's esophagus and mortality from esophageal adenocarcinoma: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1215–1222.
12. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: Evidence based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*. 2013;108:679–692.
13. Kottyan LC, Davis BP, Sherrill JD, et al. Genome-wide association analysis of eosinophilic esophagitis provides insight into the tissue specificity of this allergic disease. *Nat Genet*. 2014;46:895–900.
14. Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG clinical guideline: diagnosis and management of achalasia. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1238–1249.
15. Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE. Achalasia. *Lancet*. 2014;383:83–93.
16. Pescarus R, Shlomovitz E, Swanstrom LL. Per-oral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16:369.
17. Ljubicic N, Budimir I, Pavic T, et al. Mortality in high-risk patients with bleeding Mallory-Weiss syndrome is similar to that of peptic ulcer bleeding: results of a prospective database study. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49:458–464.
18. ASGE Standards of Practice Committee, Ikenberry SO, Jue TL, et al. Management of ingested foreign bodies and food impactions. *Gastrointest Endosc*. 2011;73:1085–1091.

No Brasil

No Brasil a prevalência de doença do refluxo gastroesofágico com sintomas típicos é estimada em 11,9% da população adulta.

No nosso meio, a acalasia secundária ainda é frequente e está associada à infecção pelo Trypanosoma cruzi, que leva à doença de Chagas.

Bibliografia

Dantas RO. Comparação entre a acalásia idiopática e acalásia consequente à doença de Chagas: revisão de publicações sobre o tema. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2003;40:126–130.

Moraes-Filho JP, et al. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. *Arquivos de Gatroenterologia*. 2005;42:122–127.

Doença ácido-péptica

Ernst J. Kuipers

Martin J. Blaser

As doenças ácido-pépticas podem envolver o esôfago (Cap. 138), o estômago e o duodeno. Também é possível que ocorram sintomas dispépticos em pacientes que não têm anormalidades endoscópicas, nas quais ela é chamada de *dispepsia não ulcerosa* (Cap. 137).

Definições

As úlceras gástricas e duodenais ocorrem geralmente em uma área de mucosa inflamada. Esta inflamação, denominada *gastrite, duodenite ou bulboduodenite*, algumas vezes pode ser reconhecida durante uma endoscopia por meio de sinais de edema e eritema da mucosa, mas é necessária uma avaliação microscópica de biópsias de amostras obtidas por endoscopia para um diagnóstico definitivo de inflamação da mucosa.

A gastrite geralmente é classificada por critérios endoscópicos e histológicos, com predominância de granulócitos na gastrite ativa e de células mononucleares na gastrite crônica. A gastrite também é classificada pelo segmento do estômago envolvido: gastrite predominantemente antral, gastrite predominante do corpo ou pangastrite. Finalmente, a ausência ou a presença de estágios pré-malignos de danos na mucosa resultantes de uma inflamação antiga define a categoria de gastrite não atrófica ou atrófica, respectivamente. Os aspectos endoscópicos geralmente não são específicos, a menos que a mucosa gástrica tenha ou uma aparência típica de pedras de calçamento em miniatura (*cobblestone*), denominada *gastrite nodular* (encontrada particularmente em crianças colonizadas por *Helicobacter pylori*), ou dobras intensamente aumentadas sem evidência de câncer, denominada *gastrite hipertrófica*.

A *úlcera péptica* é uma falha na mucosa com diâmetro de pelo menos 0,5 cm que penetra na muscular da mucosa. Falhas menores da mucosa são chamadas de *erosões* (Fig. 139-1). As úlceras gástricas são subdivididas em úlceras proximais, localizadas no corpo do estômago, além de úlceras distais, localizadas no antro e no ângulo do estômago. As úlceras gástricas estão localizadas principalmente ao longo da curvatura menor, em particular na zona de transição da mucosa típica do corpo para a antral. Esta zona de transição frequentemente se localiza na área do ângulo, mas pode mudar proximalmente. As úlceras duodenais geralmente estão localizadas na parede anterior ou posterior do bulbo duodenal (Fig. 139-2), assim como ocasionalmente em ambos os lados (*"kissing" ulcers*). As lesões distais ao bulbo duodenal são denominadas *úlceras pós-bulbares*. Pacientes que previamente tenham sido submetidos a uma ressecção gástrica distal (procedimento Billroth I ou II) podem desenvolver ulcerações na anastomose gastroduodenal (úlcera anastomótica). Entretanto, as úlceras que ocorrem após a ressecção Billroth II estão localizadas predominantemente na mucosa jejunal na junção entre as alças aferentes e eferentes. As úlceras anastomóticas também ocorrem após a cirurgia de *bypass* gástrico (Cap. 220), por exemplo, *bypass* gástrico bariátrico em Y de Roux. Outras úlceras pépticas podem ocorrer em locais de mucosa gástrica metaplásica ou heterotópica; p. ex., no divertículo de Meckel, no reto, ou no esôfago de Barrett. Pacientes com grandes hérnias hiatais podem desenvolver ulceração gástrica, conhecida como *úlcera de Cameron*, no nível da herniação. As *úlceras Dieulafoy*, que são pequenos defeitos da mucosa ao longo de uma arteríola intramural, podem levar a sangramentos graves. Embora estas lesões possam ocorrer por todo o trato gastrointestinal, dois terços delas ocorrem no estômago.

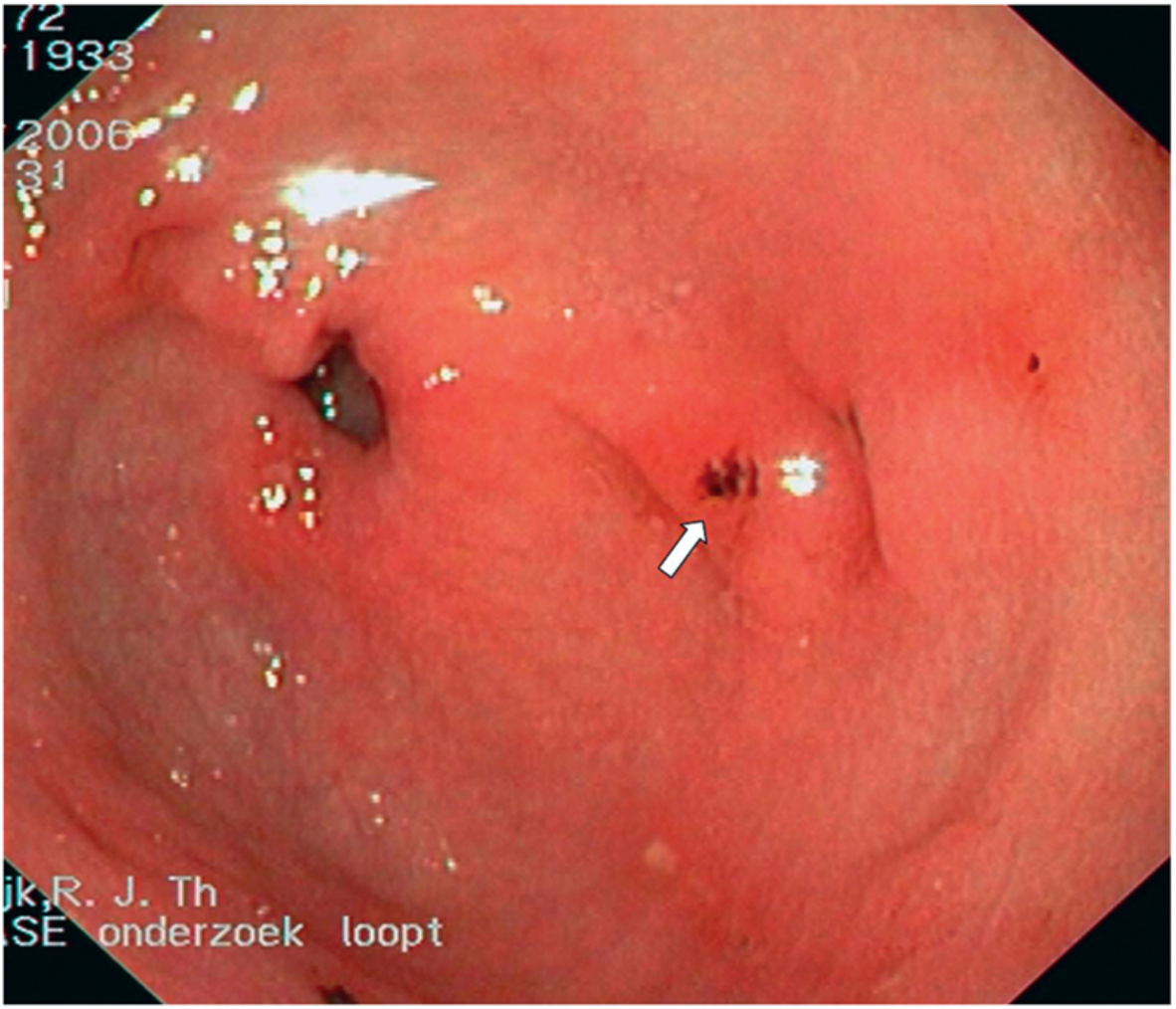

FIGURA 139-1 Visualização endoscópica da gastrite erosiva não complicada.
A erosão aparece como uma pequena redução da mucosa superficial com uma base preta *(seta)*.

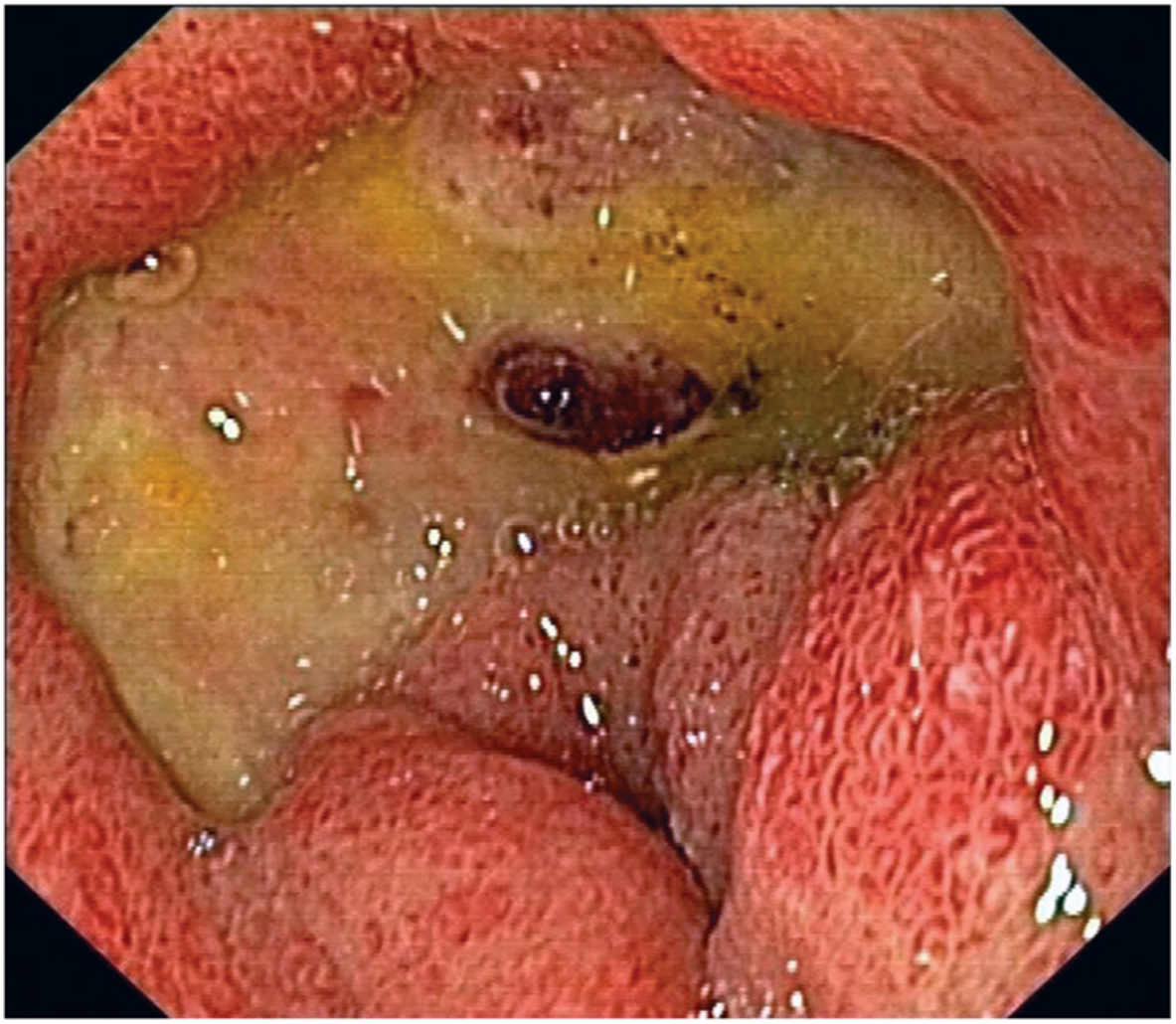

FIGURA 139-2 Visualização endoscópica de uma úlcera na parede anterior do bulbo duodenal.
A úlcera tem uma base limpa, com um vaso visível como uma mancha vermelho-escura, saliente próximo à borda da úlcera inferior. A mucosa circundante é inflamada e edemaciada.

Epidemiologia

A predominância mundial de gastrite reflete a prevalência de *H. pylori*. A colonização por esta bactéria é sempre virtualmente associada à gastrite ativa crônica, que persiste enquanto o indivíduo permanecer colonizado e desaparece lentamente apenas dentro de seis a 24 meses após a erradicação do *H. pylori*. Colonização com *H. pylori* geralmente ocorre na primeira década de vida, e persiste ao longo da vida. Nos países em desenvolvimento, as elevadas taxas de colonização resultam em alta prevalência de gastrite por *H. pylori* (frequentemente ≥80%) em todos os grupos etários, incluindo crianças. Nos países do Ocidente, a pressão de colonização nas crianças tem diminuído drasticamente nas últimas décadas, conduzindo assim a um fenômeno de coorte desde o nascimento para a prevalência de gastrite por *H. pylori* — atualmente menos de 20% nos adultos jovens, mas 40% a 60% nas pessoas idosas. Alguns estudos recentes sugerem que essa diminuição na prevalência de *H. pylori* em crianças abrandou ou parou[1] devido a fatores como o aumento do uso de creches.[2] No entanto, o declínio do *H. pylori* nas populações dos países desenvolvidos tem sido inexorável.

Embora a úlcera péptica esteja fortemente relacionada à gastrite e à duodenite causada por *H. pylori*, a epidemiologia da úlcera tem demonstrado variações seculares mesmo nos períodos em que o *H. pylori* era muito difundido. A incidência da úlcera péptica aumentou nos países ocidentais de forma acentuada no final do século XIX e início do século XX, tendo diminuído nos últimos 40 anos e, atualmente, a ulceração péptica permanece uma enfermidade comum. A diminuição da incidência, associada a um declínio nas internações hospitalares e cirurgias para doenças ulcerosas, parece refletir principalmente a diminuição da prevalência da colonização gástrica por *H. pylori*. O declínio na incidência da doença ulcerosa também é resultado da ampla aplicação do tratamento de erradicação, que reduziu significativamente as úlceras recorrentes em pacientes positivos para *H. pylori*. Outros fatores podem incluir a utilização disseminada de medicamento supressor de ácido. Não obstante, as internações hospitalares de complicações de úlceras e a mortalidade por úlcera têm mostrado um declínio muito menos acentuado nos Estados Unidos e em outros países, porque a redução de úlceras associadas ao *H. pylori* em pessoas mais jovens tem sido contrabalançada por um aumento em úlceras relacionadas ao uso de anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) em pessoas mais idosas.

Nos países ocidentais, as úlceras duodenais ocorrem com mais frequência do que úlceras gástricas. A idade predominante em que ocorre a úlcera duodenal é entre 20 e 50 anos, enquanto a úlcera gástrica é mais comum em pacientes acima de 40 anos. A incidência de doença ulcerosa gastroduodenal é de aproximadamente um a dois por 1.000 habitantes por ano. Apesar de a prevalência de colonização por *H. pylori* ser quase idêntica em homens e mulheres, dois terços dos pacientes com úlcera são homens. O risco de recorrência da doença após a cura inicial é alto; mais de 50% dos pacientes têm úlcera recorrente dentro dos 12 meses de cura na ausência de tratamento. O tratamento supressor de ácido, usada como manutenção, reduz a taxa de recorrência, mas apenas medidas terapêuticas que removam a causa subjacente da úlcera são capazes de prevenir a maioria das recorrências de úlcera.

Fisiopatologia

Helicobacter pylori

A maioria das úlceras pépticas está associada à colonização por *H. pylori* (Fig. 139-3). Os estudos clínicos iniciais sobre a associação entre o *H. pylori* e a doença ulcerosa relataram que aproximadamente 85% dos pacientes com úlcera gástrica e 95% dos pacientes com úlcera duodenal estavam colonizados por *H. pylori*. A maioria das pessoas que eram positivas para *H. pylori* não apresentava nenhuma queixa específica nem desenvolveu doença ulcerosa. O risco estimado para o desenvolvimento de úlcera durante uma colonização persistente por *H. pylori* é de 5% a 15%, ou seja, três a oito vezes maior do que o risco para pacientes negativos para *H. pylori*. O risco de desenvolvimento de uma úlcera na presença de *H. pylori* é determinado por uma combinação de fatores relacionados com o hospedeiro e a bactéria. Os fatores do hospedeiro incluem resposta imune, tabagismo e estresse. Um grande estudo recente de associação do genoma em duas coortes independentes europeias e uma meta-análise subsequente identificaram uma relação entre as variações genéticas específicas do gene do receptor *toll-like*-1 (TLR-1) e a prevalência de *H. pylori*.[3] Esta relação pode explicar em parte a variação do risco de colonização por *H. pylori*, e, assim, o risco de doença associada a *H. pylori*, incluindo úlcera péptica. Os fatores bacterianos

que aumentam o risco para úlcera incluem uma elevada produção do produto do gene *VacA*, que reflete a presença do genótipo s1m1; um nível elevado de indução de citocinas devido à presença de genes na ilha de patogenicidade *cag*, e adesão aumentada, resultando da expressão de *babA* bacteriana.

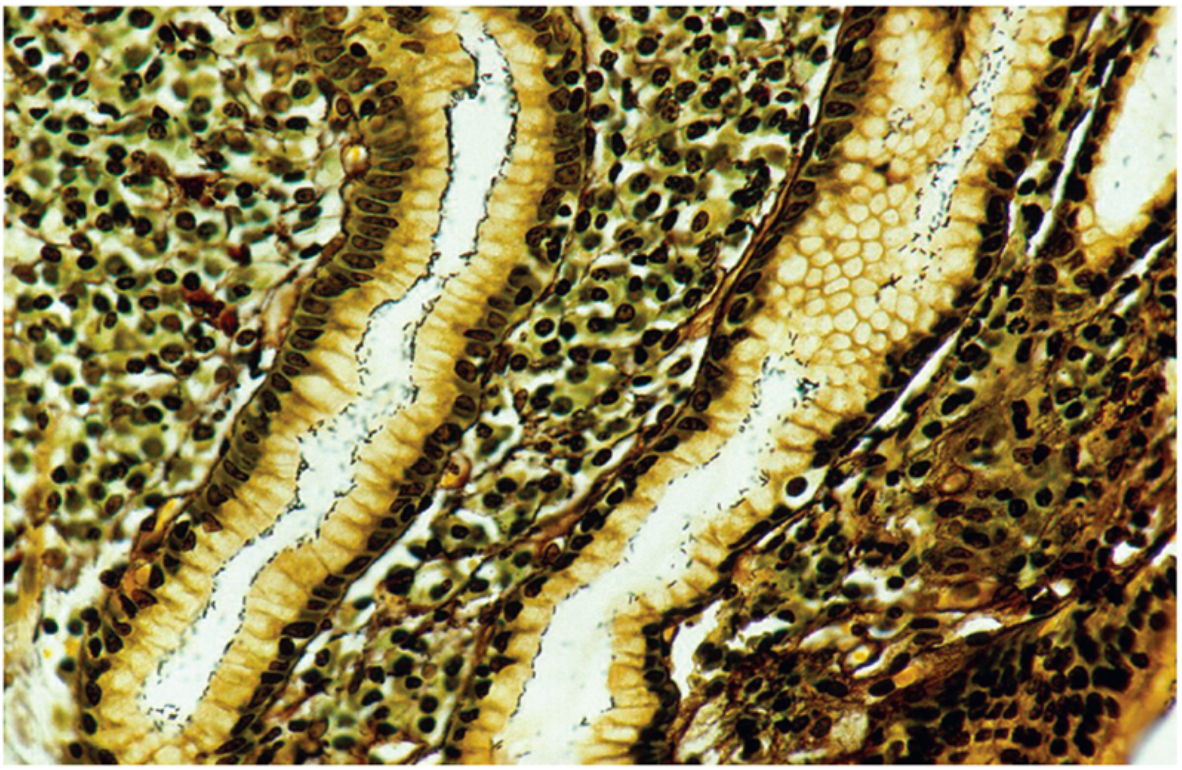

FIGURA 139-3 **Mucosa gástrica colonizada com o *Helicobacter pylori* aparecendo como bacilo curvado sobre a superfície da mucosa.**

Anti-inflamatórios não Esteroides e Ácido Acetilsalicílico

Outra causa comum de úlcera gastroduodenal é a utilização de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Pelo menos 2% a 4% da população em diversos países usam ácido acetilsalicílico, derivados do ácido acético (diclofenaco, indometacina, sulindac), ou derivados do ácido propiônico (ibuprofeno, cetoprofeno, naproxen) em uma base diária. O risco de doença ulcerosa é dependente da dose e duração. Quatorze dias após o início de tal tratamento, cerca de 5% dos pacientes desenvolvem rompimentos na mucosa, ou seja, erosões e úlceras. Em pacientes que continuam o tratamento por quatro semanas ou mais, esta proporção aumenta para 10%, mas muitos são clinicamente silenciosos. A presença concomitante de infecção por *H. pylori* aumenta a incidência de úlceras relacionadas com AINEs.

O risco de desenvolver uma úlcera durante o uso de AINEs é mais elevado em pacientes com mais de 60 anos, pacientes com úlcera prévia, pacientes que utilizam corticosteroides, inibidores seletivos da recaptação da serotonina ou antagonistas da aldosterona[4] e pacientes com comorbidades importantes. Em pacientes que usam anticoagulantes, tais como varfarina e novos anticoagulantes orais (inibidores da trombina e fator Xa) ou que apresentam comorbidades graves, é mais provável que uma úlcera induzida por AINEs provoque hemorragia gastroduodenal ameaçadora da vida.

Com base em suas atividades, os AINEs são divididos em inibidores da ciclo-oxigenase 1 (COX_1) e COX_2 (Cap. 37). A enzima COX_1 está envolvida na produção de prostaglandinas, que desempenham um papel na regulação normal da célula. A enzima COX_2, que também está envolvida na produção de prostaglandinas, é induzida por respostas inflamatórias. A maioria dos AINEs possui efeito inibitório de COX não seletivo, mas os inibidores seletivos de COX_2 estão associados a poucas úlceras gastroduodenais. (Cap. 37). Por causa da grande associação dos AINEs às doenças ulcerosas e o risco de recorrência das úlceras com o uso contínuo, é importante que os pacientes com úlceras sejam avaliados detalhadamente para o uso de AINE.

Doença Ácido-péptica Ulcerosa não *Helicobacter pylori*, Idiopática ou por Anti-inflamatório não Esteroide

O *H. pylori* e AINE respondem, na maioria das vezes, por 80% a 95% dos casos de gastrite e úlcera. Frequentemente, o restante é denominado de doença ácido-péptica *idiopática* ou *H. pylori-negativa, não AINE*. A proporção de úlcera idiopática está aumentando no mundo, enquanto a prevalência do *H. pylori* diminui. Além disso, é provável que algumas úlceras em pacientes *H. pylori*-positivo não tenham sido causadas por *H. pylori.* Compatível com esta ideia é o fato de que alguns pacientes *H. pylori*-positivo desenvolvem úlceras recorrentes após erradicação da bactéria com sucesso, de modo que presumivelmente sua úlcera foi idiopática. Não se sabe se o aumento de diagnósticos de úlcera idiopática é simplesmente proporcional ao decréscimo do número de úlceras associadas a *H. pylori* ou se reflete um aumento verdadeiro na incidência de úlceras idiopáticas.

Em pacientes com úlcera idiopática, indícios específicos para a causa subjacente são frequentemente fornecidos pelo histórico médico, incluindo comorbidade e uso de drogas, a aparência endoscópica da úlcera e as características histológicas das margens da úlcera e proximidades. Na maioria dos casos, estes dados iniciais podem direcionar os estudos diagnósticos posteriores (Tabela 139-1).

Tabela 139-1

Diagnóstico diferencial de úlcera péptica

ORIGEM	CONDIÇÃO	FREQUÊNCIA*	TESTES DIAGNÓSTICOS	ACHADOS
Micróbios	*Helicobacter pylori*	Muito comum	Testes H. *pylori*	Bactérias, enzimas, antígenos anticorpos
			Histologia	Gastrite
	Helicobacter heilmannii	Raro	Histologia	Bactérias em espiral, gastrite
	Treponema pallidum	Bastante rara	Sorologia	Anticorpos
	Infecções micobacterianas	Bastante rara	Histologia, a resposta imune, a radiografia de tórax	Bactérias álcool-acidorresistentes, granuloma, resposta imune, infiltrado pulmonar
	Citomegalovírus, herpes simples, vírus tipo 1; vírus de Epstein-Barr	Raro	Histologia, sorologia	Inclusão de vírus, anticorpos
Uso de drogas	AINEs, ácido acetilsalicílico	Muito comum	Histórico, teste urina	Uso de AINEs
	Bisfosfonato	Raro	Histórico clínico	Uso de bisfosfonato
	Corticosteroides	Raro	Histórico clínico	Uso de corticosteroide, comorbidade
	Anfetaminas, cocaína	Raro	Histórico, teste de drogas	Uso de drogas
	Anticoagulantes, coagulopatia	Raro	Endoscopia	Úlcera pós-sangramento intramural
Malignidade	Câncer gástrico	Comum	Histologia	Malignidade
	Câncer duodenal	Raro	Histologia, TC	Malignidade
	Câncer de pâncreas	Comum	Histologia, TC	Malignidade
	Tecidos linfoides associados à mucosa	Raro	Histologia	Malignidade
	Câncer metastático	Raro	Histologia	Malignidade
Gastrite síndromes	Gastrite eosinofílica	Raro	Histologia	Infiltração eosinofílica
	Gastrite linfocítica	Raro	Histologia, doença celíaca triagem	Infiltração linfocítica, atrofia das vilosidades
Síndromes hiperácidas	Síndrome de Zollinger-Ellison	Raro	Gastrina sérica, teste de secretina	Hipergastrinemia extrema, teste secretina positivo
	Célula Antral-G hiperfunção	Bastante rara	Gastrina sérica, teste de secretina	Hipergastrinemia moderada, teste secretina negativo
	Antro gástrico retido	Bastante rara	Histórico médico, gastrina	Billroth II, hipergastrinemia ressecção
	Mastocitose sistêmica	Bastante rara	Histologia de locais afetados	Infiltração de mastócitos
	Leucemia mieloide crônica	Bastante rara	Avaliação da leucemia	Leucemia
Isquemia	Oclusão vascular mesentérica	Comum	Angiografia	Doença vascular
	Policitemia vera	Raro	Hemograma completo	Policitemia
Tipos específicos de úlcera	Úlcera de Cameron	Comum	Endoscopia	Úlcera na hérnia hiatal grande
	Úlcera marginal	Comum	Endoscopia	Anastomose da úlcera
	Úlcera de Dieulafoy	Comum	Endoscopia	Foco singular de sangramento com mínima perda da integridade da mucosa
Inflamação sistêmica	Doença de Crohn	Comum	Histologia, ileocolonoscopia	Inflamação, granulomas
	Vasculitites	Raro	Histologia, avaliação sistêmica	Vasculite, sinais de doença sistêmica
	Amiloidose gástrica	Bastante rara	Histologia	Deposição de amiloide
Outras condições	Úlceras de estresse	Bastante comuns em pacientes em unidades de tratamento intensivo	Endoscopia	—
	Radioterapia e quimioterapia	Raro	Endoscopia, histórico	—

TC = tomografia computadorizada; AINEs = anti-inflamatórios não esteroides.

* Frequência como causa da úlcera gastroduodenal.

Úlcera Maligna

As úlceras gastroduodenais podem resultar de uma doença maligna subjacente. No estômago, esses tumores estão relacionados com o adenocarcinoma gástrico e, em casos raros, a linfomas do tecido linfoide associado à mucosa (MALT) (Cap. 192). As úlceras malignas no duodeno podem ser resultantes de carcinomas duodenais primários ou de cânceres pancreáticos penetrantes. Cânceres duodenais possuem uma associação com síndromes polipoides, em particular polipose adenomatosa familiar e, em menor extensão, polipose associada à MYH e síndrome Peutz-Jeghers (Cap. 193). No estômago e no duodeno, a úlcera também pode ser causada por tumores metastáticos, incluindo câncer de mama, cólon, tireoide ou rim, ou por melanoma, linfoma disseminado ou sarcoma de Kaposi. As úlceras malignas têm a característica de terem formas irregulares e com bordas preenchidas, mas também podem ser achatadas ou com lesões deprimidas. Atualmente, endoscópios de alta resolução e ampliação permitem a visualização da estrutura alterada da mucosa em torno de uma úlcera, incluindo mudanças no padrão microvascular. Para um diagnóstico definitivo da gravidade, são necessárias múltiplas amostras de biópsia, geralmente das bordas da úlcera.

Distúrbios Inflamatórios Sistêmicos

Poucas úlceras gastroduodenais são causadas por distúrbios inflamatórios sistêmicos, em particular, doença de Crohn (Cap. 141). Pacientes com doença de Crohn afetando o trato gastrointestinal proximal frequentemente apresentam múltiplas úlceras, caracterizadas por formas longitudinais irregulares. As úlceras no duodeno ocorrem no topo das pregas de Kerckring. Invariavelmente, os pacientes com úlceras gastroduodenais resultantes da doença de Crohn não possuem evidências de doença em outros locais do trato digestório, nem os exames de sangue sugerem uma doença inflamatória intestinal ativa. A demonstração de inflamação ulcerativa em outra parte do trato digestório, em particular no íleo terminal e no cólon, suporta fortemente o diagnóstico de doença de Crohn, tal como os granulomas não caseosos na biópsia. Entretanto, a ausência de granulomas não exclui a doença de Crohn, e estas lesões não são específicas para a doença de Crohn, porque são também associadas à gastrite causada por *H. pylori* e a outras condições, particularmente a sarcoidose (Cap. 95). A sarcoidose também pode levar à doença da úlcera gastroduodenal.

Outros distúrbios inflamatórios que podem causar gastrite ou úlceras gastroduodenais incluem várias formas de vasculite que afetam o sistema mesentérico, em particulara doença de Behçet (Cap. 270), púrpura de Henoch-Schönlein (Cap. 270), arterite de Takayasu (Caps. 78 e 270), poliarterite nodosa (Cap. 270), lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266), síndrome de Churg-Strauss (Cap. 270) e granulomatose com poliangeíte (Cap. 270). A gastroduodenite linfocítica, fortemente associada à doença celíaca (Cap. 140), pode levar à ulceração duodenal e subsequente formação de redes estenóticas. A úlcera também pode ocorrer em pacientes com policitemia vera (Cap. 166), possivelmente relacionada com a redução do fluxo sanguíneo na mucosa. A vasculite subjacente à úlcera deve ser considerada em pacientes com ulceração crônica ou recorrente nos quais outras causas tenham sido excluídas. A flebite linfocítica, que é uma vasculite inflamatória rara afetando as veias mesentéricas, pode causar doença gástrica ulcerosa. A amiloidose sistêmica (Cap. 188) afetando a parede do estômago pode levar à doença ulcerosa gástrica. Casos raros de ulceração duodenal têm sido descritos na presença de pâncreas anular ou faixas congênitas obstruindo o duodeno descendente.

Síndromes Hipergastrinêmicas

Úlceras pépticas podem resultar de hiperacidez gástrica crônica relacionada com a hipergastrinemia. A doença hipergastrinêmica mais importante é a síndrome de Zollinger-Ellison (Cap. 195), uma condição de hiperacidez acentuada levando à úlcera péptica causada por um tumor endócrino produtor de gastrina. Estes pacientes geralmente possuem múltiplas úlceras duodenais bulbares e pós-bulbares que são resistentes ao tratamento com supressores de ácido convencionais. O diagnóstico pode ser confirmado pela presença de alto nível sérico de gastrina em jejum (geralmente aumento de ≥10 vezes e >1.000 pg/mL). Algumas vezes podem ser observados níveis similares de gastrina em pacientes tratados para úlcera crônica com altas doses de inibidores da bomba de prótons. Para o esclarecimento, pode ser realizado o teste de secretina: em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison, a injeção de secretina (1 U/kg) aumenta as concentrações séricas de gastrina mais de 50%, ou 120 pg/mL ou mais em pacientes com níveis de gastrina em jejum de menos de dez vezes acima do normal. Técnicas de geração de imagens, como a tomografia computadorizada, imagem por ressonância magnética, exame de isótopo, ultrassonografia endoscópica, endoscopia videocapsular e enteroscopia de duplo balão podem ser usadas para detectar o tumor primário, geralmente localizado ou no pâncreas ou no intestino delgado proximal. Em alguns pacientes, a síndrome de Zollinger-Ellison ocorre como parte de uma neoplasia endócrina múltipla (Cap. 231), particularmente em associação ao hiperparatireoidismo. Outras síndromes hipergastrinêmicas hiperácidas são a síndrome do antro gástrico retido (ver adiante) e hiperfunção das células G antrais. Nesta última, os níveis séricos de gastrina em jejum são aumentados apenas modestamente e não se elevam após uma injeção adicional de secretina, mas respondem de forma exagerada a refeições, levando, por meio disso, a uma hiperacidez. Quando a condição ocorre em um paciente positivo para *H. pylori*, o tratamento de erradicação bacteriana deve ser curativo. Entretanto, alguns pacientes com hiperfunção das células G são negativos para *H. pylori*.

Isquemia

A estenose ou oclusão do tronco celíaco ou da artéria mesentérica superior (Cap. 143) também pode levar a uma ulceração na mucosa do trato digestório proximal (Fig. 139-4). Estas úlceras normalmente ocorrem em pacientes idosos que apresentam aterosclerose grave e fatores de risco conhecidos para tal, mas também podem ocorrer em pessoas jovens sem tais fatores de risco. As úlceras isquêmicas tendem a cicatrizar lentamente e a recorrer. A palidez da mucosa, consistente com a diminuição do fluxo sanguíneo na mucosa, pode ser notada durante a endoscopia. A isquemia mesentérica superior frequentemente é associada à dor abdominal superior, que pode ser desencadeada por uma refeição ou por uma atividade física. Estes sintomas podem levar o paciente a diminuir a ingestão de alimento, causando, desta forma, uma perda de peso antes de sua apresentação clínica. A prevalência da isquemia mesentérica superior com úlcera secundária é desconhecida, em parte devido à sua apresentação variável, frequentemente com um histórico gradual de sintomas, à falta de testes diagnósticos padronizados e confiáveis, e à não familiaridade dos clínicos com a condição. A avaliação diagnóstica inclui o exame de ultrassom duplo *scan* para o fluxo vascular e a angiografia convencional ou por tomografia computadorizada das artérias afetadas. Os testes funcionais validados para perfusão da mucosa gastroduodenal não estão amplamente disponíveis, mas uma técnica para medir diretamente a saturação de oxigênio da mucosa durante a endoscopia é investigativa.

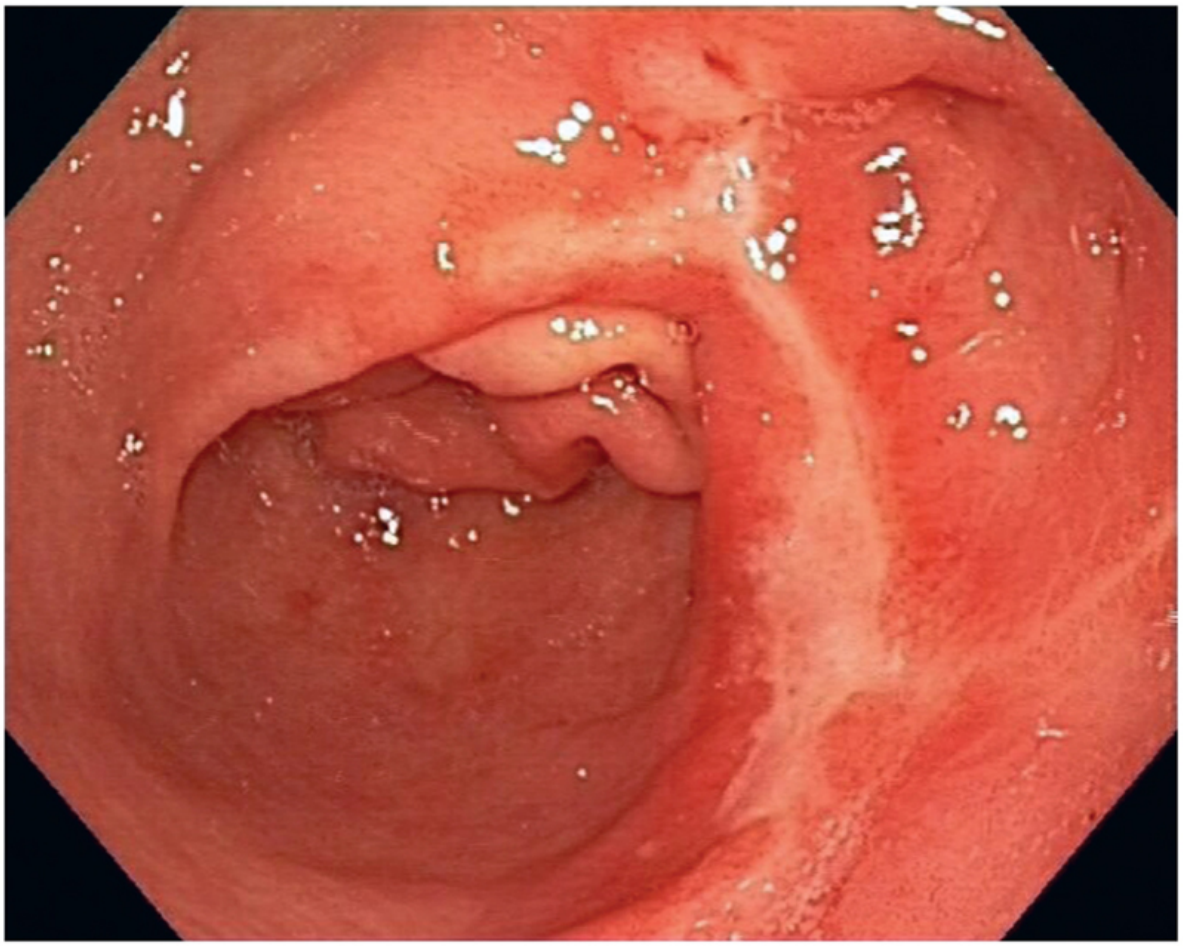

FIGURA 139-4 **Visualização endoscópica de uma úlcera gástrica irregular na parede posterior e menor curvatura em um paciente com isquemia mesentérica crônica devido à estenose subtotal do tronco celíaco.**

Úlceras de Estresse

Pacientes estressados por uma condição clínica severa, como um trauma importante, sepse, queimaduras extensas, lesão cefálica ou insuficiência múltipla dos órgãos, podem desenvolver úlceras de estresse no estômago ou no duodeno. Os principais fatores de risco para a ulceração por estresse em pacientes gravemente doentes incluem ventilação mecânica, coagulopatia e hipotensão, mas fatores como insuficiências hepática e renal e uso de medicação ulcerogênica podem contribuir para o

desenvolvimento de úlceras de estresse. As úlceras de estresse podem ocorrer independentemente de colonização por *H. pylori*. As úlceras associadas à lesão cefálica são conhecidas como úlceras de Cushing, e as associadas a queimaduras extensas são conhecidas como úlceras de Curling. As úlceras de estresse eram comuns em pacientes de unidades de tratamento intensivo, mas as melhorias no manejo em geral, incluindo os cuidados respiratórios e hemodinâmicos, inibição de ácido e ênfase na alimentação adequada, reduziram a incidência destas úlceras. Desta forma, elas atualmente afetam de 1% a 2% destes pacientes. As úlceras de estresse podem ser assintomáticas, mas também podem causar complicações, especialmente sangramentos.

Outros Fatores

Úlcera de Cameron

Pacientes com uma grande hérnia de hiato (Cap. 138) podem apresentar úlcera gástrica proximal, denominada *úlcera de Cameron* no nível do hiato, onde o estômago é comprimido. Estas úlceras normalmente são assintomáticas, mas podem causar sangramentos ocultos ou visíveis. Durante uma endoscopia gastrointestinal alta, os pacientes com uma grande hérnia de hiato e com anemia por deficiência de ferro devem ser cuidadosamente inspecionados nas posições normal e retrovertida, para a presença da úlcera de Cameron.

Ulceração Anastomótica ou Marginal

Os pacientes que foram submetidos à gastrectomia parcial algumas vezes desenvolvem úlceras recorrentes posteriormente, em geral localizadas na anastomose ou na porção do jejuno imediatamente oposta à anastomose. Isquemia e inflamação crônica, em particular resultando de refluxo biliar, podem causar tais úlceras. Se as biópsias excluírem câncer, o tratamento inclui supressão de ácido e erradicação do *H. pylori* se necessário. Úlceras anastomóticas após cirurgia gástrica bariátrica parecem estar relacionadas com isquemia local. Não apresentam correlação clara com *H. pylori*, e a erradicação do *H. pylori* pré-operatória não parece reduzir a incidência de tais úlceras. A úlcera péptica pode estar associada também à síndrome do antro gástrico retido, quando o antro não é completamente excisado a partir do duodeno destacado durante a gastrectomia parcial. Uma vez que este não está exposto ao ácido, e assim não está fisiologicamente sub-regulado, ele continua a secretar gastrina apesar de níveis normais ou elevados de ácido. As úlceras marginais podem também ocorrer após cirurgia bariátrica de *bypass* gástrico em Y de Roux.

Outros Microrganismos

A colonização por *Helicobacter heilmannii*, anteriormente conhecido como *Gastrospirillum hominis* que é provavelmente um organismo zoonótico, está associada a uma gastrite branda e algumas vezes à úlcera transitória. A doença ulcerosa também pode resultar de uma sífilis secundária (Cap. 319), infecção por micobactéria (Cap. 324), infecção pelo vírus herpes simples tipo 1 (Cap. 374), vírus da varicela-zóster (Cap. 375), infecção por citomegalovírus (Cap. 376) ou vírus de Epstein-Barr (Cap. 377).

Álcool

O consumo elevado de álcool por um curto período, ou moderado a alto por um longo período, pode levar a sinais de gastrite aguda e crônica. Nenhuma evidência indica que esta gastrite esteja associada a um risco significativo para ulceração péptica, embora o uso de álcool possa aumentar o risco de sangramento em pacientes com úlcera péptica.

Síndromes Hiper-histamínicas

Similar às síndromes hipergastrinêmicas, uma elevação persistente da histamina também pode levar a uma hiperacidez como resultado de estimulação crônica das células parietais. São observados níveis elevados de histamina em duas síndromes raras. *A mastocitose sistêmica* (Cap. 255) é caracterizada pela proliferação dos mastócitos na medula óssea, pele, rim, baço e trato gastrointestinal, geralmente associada tanto à liberação de histamina e outras substâncias vasoativas de forma espontânea, como induzida por sinais (p. ex., álcool). Pacientes com mastocitose sistêmica frequentemente apresentam sintomas gastrointestinais, incluindo dor, diarreia e perda de sangue. A ulceração resulta de uma hipersecreção de ácido gástrico crônica. Pistas para o diagnóstico incluem sintomas de prurido, urticária ou erupção cutânea. A medula óssea e o órgão afetado pela infiltração de mastócitos carregam uma mutação *C-kit* específica e expressam CD2 e CD25. A hipersecreção de histamina, que leva à úlcera péptica, também pode ocorrer na *leucemia mielógena crônica* (Cap. 184) com basofilia.

Outras Drogas

Os bifosfonatos orais, amplamente usados na osteoporose (Cap. 243), podem induzir erosões gástricas e ulcerações em aproximadamente 3% a 10% dos pacientes tratados. O risco de úlcera pode ser sinergicamente ampliado pelo uso de AINEs, mas provavelmente independe da colonização por *H. pylori*. Embora o tratamento com corticosteroide também possa ser complicado pela úlcera péptica, o risco relativo é apenas levemente aumentado, exceto em pacientes que possuem doenças comórbidas sérias, que utilizam um tratamento por um período longo ou em uma alta dose, ou tenham apresentado úlceras anteriores. Outros pacientes que utilizam corticosteroides não possuem um sério risco de úlcera e, portanto, não requerem medidas de prevenção para elas. De forma semelhante, o uso de antagonistas da aldosterona está também ligado a risco aumentado de úlcera péptica e sangramento de úlcera, provavelmente associado à cicatrização comprometida da mucosa.

Pessoas que utilizam anfetaminas e *crack* (cocaína) (Cap. 34) desenvolvem úlcera mais frequentemente, muitas vezes com perfuração, possivelmente como resultado da insuficiência vascular. A quimioterapia, em particular quando administrada seletivamente como uma infusão de alta dose intra-arterial no sistema celíaco, pode ser complicada pela úlcera. Os pacientes em tratamento anticoagulante e com outras coagulopatias podem raramente desenvolver um hematoma intramural do trato gastrointestinal. Dependendo da localização, esses hematomas podem causar obstrução, mas também podem deixar úlceras grandes quando se rompem para dentro do lúmen. O tratamento com radiação do abdome superior algumas vezes é complicado pela ulceração isquêmica crônica, em especial como uma complicação tardia.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da doença ácido-péptica (Tabela 139-2) nem sempre podem predizer as várias apresentações morfológicas encontradas na endoscopia. Desta forma, a gastrite ou a úlcera podem ser silenciosas e reconhecidas apenas quando se apresentam de forma abrupta com uma complicação, mais comumente perfuração ou hemorragia, ou incidental após um teste diagnóstico realizado por outras razões. No entanto, a apresentação típica da doença ácido-péptica ocorre com episódios recorrentes de dor. A dor é quase que invariavelmente localizada no epigástrio e pode irradiar para as costas ou, com menos frequência, para o tórax ou outras regiões do abdome (Tabela 139-2). Alguns pacientes descrevem a dor como uma queimação ou perfuração, enquanto outros a descrevem como uma sensação desconfortável de estômago vazio, chamada de *dor de fome*. De fato, a dor pode melhorar com a ingestão de alimento, retornando apenas no período pós-prandial. Entretanto, o momento da dor com relação às refeições e os efeitos amenizantes da alimentação são totalmente inespecíficos e também podem ocorrer em pacientes com dispepsia funcional sem úlcera. A dor noturna epigástrica, que acorda pacientes várias horas após uma refeição tardia parece representar uma dor de úlcera.

Tabela 139-2

Sintomas-chave e sinais de úlcera péptica

ÚLCERA DESCOMPLICADA

Ausência de sintomas (“úlcera silenciosa” em até 40% dos casos)
Dor epigástrica
A dor pode se irradiar para as costas, tórax e outras partes do abdome (cefálica mais provavelmente, caudalmente menos provável)
Dor pode ser noturna (mais específica), “fome dolorosa” melhora com alimentação ou contínua (menos específico)
Náuseas
Vômitos
Azia (mimetizada ou associada com reflexo gastroesofágico)

COMPLICAÇÕES DA ÚLCERA

Dor abdominal severa
Choque
Rigidez abdominal (rebote e outros sinais de irritação peritoneal)
Livre ar intraperitoneal
Hemorragia
Hematêmese e/ou melena
Alterações hemodinâmicas, anemia
Histórico anterior de sintomas de úlcera (80%)
Obstrução da saída gástrica
Saciação, incapacidade para ingerir alimentos, eructação
Náuseas, vômitos (e distúrbios relacionados)
Perda de peso

Além da dor durante os episódios sintomáticos, os pacientes podem reclamar de queimação retroesternal (azia) ou regurgitação ácida na garganta, sintomas que refletem refluxo gastroesofágico associado (Cap. 138), agravado por hiperacidez ou esvaziamento gástrico atrasado. Podem ocorrer náusea e vômito também, mas são muito inespecíficos. A presença de uma diarreia significativa deve levantar a possibilidade de ocorrência da síndrome de Zollinger-Ellison (Cap. 195), mas a diarreia também pode ser resultado da utilização constante de antiácidos contendo magnésio. Em pacientes não tratados, os sintomas tendem a ser intermitentes, com episódios de dor diária durando de duas a oito semanas, separados por intervalos assintomáticos prolongados. Durante períodos de remissão, os pacientes podem sentir-se melhor e ser capazes de ingerir alimentos pesados ou picantes sem desconforto aparente.

Exame Físico

O exame físico geralmente é pouco revelador. Se tiver ocorrido um sangramento significativo (Cap. 135), o paciente pode apresentar-se com palidez ou até estar hipovolêmico (Cap. 106). Sempre é útil questionar sobre as características das fezes, porque um sangramento relacionado com a úlcera pode manifestar-se não apenas obviamente na forma de hematêmese, mas também muito insidiosamente como melena (fezes negras). No caso de sangramento de úlcera com a rápida passagem intestinal maciça de sangue, os pacientes também podem apresentar sangramento retal vermelho. Quando um paciente possui uma perfuração aguda, desenvolve-se dor epigástrica e abdominal grave, e o paciente parece aflito. De forma característica, ocorre contração intensa dos músculos abdominais aparente à palpação, juntamente com repercussão e outros sinais de irritação peritoneal. Com grandes quantidades de ar intra-abdominal, a percussão pode revelar fígado hipertimpânico.

Diagnóstico

Em um paciente que apresenta sintomas compatíveis com úlcera, a avaliação diagnóstica deve proceder ao longo de dois diferentes caminhos, mas complementares: a confirmação da anormalidade anatômica e a investigação da causa (Tabela 139- -3). Na maioria dos pacientes, é aconselhável seguir os dois caminhos diagnósticos simultaneamente, mas, algumas vezes, é razoável não dar tanta importância para a verificação anatômica como uma estratégia de economia e proceder ao controle com base na causa provável.

Tabela 139-3

Caminhos de diagnóstico e ferramentas em úlcera

CAMINHO 1: DIAGNÓSTICOS MORFOLÓGICOS

Gastroduodenoscopia
Contraste de bário (alternativa inferior)
Endoscopia ultrassonográfica (apenas em casos selecionados)
Tomografia computadorizada (útil em casos selecionados)

CAMINHO 2: DIAGNÓSTICOS ETIOLÓGICOS

Teste para *Helicobacter pylori*

Exame histológico da mucosa gástrica com colorações apropriadas
Teste de antígenos nas fezes
Teste respiratório com ureia marcada com carbono-13
Anticorpos no soro

Úlceras Associadas ao Uso de Anti-inflamatórios não Esteroides

Histórico de ingestão da droga
Diminuição da aderência de plaquetas
Identificação molecular de fármacos, pró-fármacos, metabólitos (complexos, caros)

Síndromes Ácidas Hipersecretoras

Elevação da gastrina sérica
Exames provocativos de gastrina (secretina intravenosa, alimentação)
Análise gástrica (titulação de ácido)

Diagnóstico Anatômico

Endoscopia gastrointestinal alta (Cap. 134) é a ferramenta de investigação primária em pacientes suspeitos de ter doença péptica ácida. Esta técnica pode detectar gastrite erosiva (Fig. 139-1) ou uma úlcera na parede gástrica ou bulbo duodenal (Fig. 139-2). Por causa da alta prevalência e melhora no alívio dos sintomas dispépticos, a endoscopia não deve ser realizada imediatamente, devendo ser muito restrita a pacientes selecionados com sintomas persistentes ou recorrentes. Entretanto, é indicada a endoscopia imediata em pacientes com sintomas de alarme, em particular com perda de peso, disfagia, anorexia, vômito considerável, anemia ou sinais claros de sangramento.

A endoscopia, que é o padrão-ouro para o diagnóstico, possui tanto alta sensibilidade quanto especificidade para detecção de úlcera. As localizações mais comuns da úlcera péptica são o estômago e o bulbo duodenal, mas as úlceras pépticas podem ocorrer algumas vezes no esôfago, no intestino delgado e no divertículo de Meckel, revertido por mucosa gástrica heterotópica. A endoscopia ultrassonográfica também pode detectar um componente submucoso desconhecido ou linfonodos aumentados, como pode ocorrer na neoplasia gástrica, especialmente linfomas e linite plástica (Cap. 192). As úlceras na parede dorsal do bulbo duodenal, em particular na transição do bulbo para a porção pós-bulbar descendente do duodeno, são mais difíceis de visualizar e, algumas vezes, exigem a utilização de um endoscópio de visualização lateral, particularmente quando for necessário o tratamento endoscópico. Outras regiões, onde as úlceras gastroduodenais podem não ser encontradas com facilidade, são a cárdia e o ângulo gástrico. As lesões de Dieulafoy podem ser de difícil diagnóstico em razão dos pequenos defeitos da mucosa e sangramento intermitente. Alguns pacientes necessitam de mais de uma endoscopia, preferivelmente durante o sangramento agudo, para localizar a lesão. A endoscopia também é útil para determinar a presença de distúrbios concomitantes, incluindo esofagite e duodenite, ou complicações como sangramento ou um vaso visível (Fig. 139-2); para obtenção de amostras de biópsias, como as utilizadas para exames histológicos e avaliação da presença de *H. pylori* (Fig. 139-3), além de possíveis intervenções terapêuticas.

Em casos raros, como a estenose que bloqueia o avanço do endoscópio, são indicadas radiografias convencionais com contraste de bário (Cap. 133). São necessárias investigações adicionais por endossonografia ou tomografia computadorizada quando existe a suspeita de uma doença maligna subjacente. O endoscopista deve obter amostras de biópsias de todas as úlceras, especialmente daquelas com aparência suspeita, para excluir potenciais doenças malignas subjacentes. Como úlceras duodenais são menos prováveis de serem malignas, em geral, não são necessárias biópsias, a menos que uma neoplasia seja especificamente suspeita.

Diagnóstico Etiológico

O diagnóstico deve focar o estabelecimento da causa da úlcera. O primeiro passo é determinar se o *H. pylori* está presente, já que este é o principal fator de risco para úlcera péptica e pode ser um fator adicional nas úlceras causadas por anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e outras causas de precipitação.

Teste para *Helicobacter pylori*

Em populações com uma alta prevalência de *H. pylori*, quase todos os pacientes com doença péptica ulcerosa são positivos para *H. pylori*, de forma que os exames diagnósticos possuem um pequeno valor a acrescentar, exceto quando é necessário um exame de suscetibilidade a antimicrobianos. A prevalência de *H. pylori* permanece alta em imigrantes de países em desenvolvimento, onde a maioria das pessoas se torna *H. pylori*-positiva na juventude. Em países ocidentais, aproximadamente 50% dos indivíduos acima de 65 anos são colonizados por *H. pylori*, mas esta prevalência é menor do que 20% em pessoas abaixo de 30 anos. Nessas pessoas jovens, a proporção de pacientes com úlceras *H. pylori*-negativas aumentou, tornando o exame diagnóstico para *H. pylori*, seguido de tratamento direcionado em pacientes positivos para a bactéria, mais atraente do que o tratamento empírico.

A presença de *H. pylori* pode ser certificada por quatro abordagens possíveis. O *exame histológico* de biópsias da mucosa gástrica (tanto coloração de hematoxilina-eosina de rotina quanto uma coloração específica, tal como coloração de Warthin-Starry), considerado o procedimento-padrão quando a endoscopia diagnóstica é inicialmente realizada, é sensível e específico para *H. pylori.* No entanto, a precisão desta técnica pode ser afetada por erro de amostragem, orientação inadequada da amostra e tratamentos com inibidores da bomba de prótons ou antibióticos.

Uma segunda opção é a *sorologia*, um exame relativamente simples e barato, que possui um valor preditivo reduzido em áreas onde a prevalência de *H. pylori* é baixa. A sorologia não ajuda a verificar se o *H. pylori* foi erradicado com antibióticos, porque pode levar seis meses ou até mesmo um ou dois anos para que os anticorpos contra o *H. pylori* caiam para níveis não detectáveis. Nenhum dos exames diagnósticos que não envolvem a endoscopia pode determinar se uma úlcera está presente.

Uma terceira opção é o *teste de antígeno fecal para H. pylori*, que é semelhante em precisão ao teste sorológico padronizado. Finalmente, o *teste respiratório com ureia marcada com carbono-13*(13C) *ou carbono 14*, que conta com a detecção da atividade da urease do *H. pylori*, é um teste não invasivo e relativamente simples, porém mais caro do que o exame de fezes ou de sangue. Embora o teste se torne normalmente negativo assim que o tratamento é iniciado, é recomendado um intervalo mínimo de seis a oito semanas após finalizar o tratamento com antibiótico para reduzir os resultados falsos-negativos.

Anti-inflamatórios não Esteroides

Os AINEs são geralmente considerados como a possível causa de úlceras com base em informações obtidas do paciente. Uma avaliação do uso de AINE individualmente em um paciente apresentando doença ulcerosa pode ser difícil, tanto porque o uso de AINE é comum, e com frequência intermitente, quanto pela ampla disponibilidade de diferentes AINEs nas prateleiras das farmácias na maioria dos países. A utilização de AINE geralmente é avaliada por um histórico médico detalhado, focando não apenas na droga utilizada atual ou recentemente, e em especial nos tratamentos sem prescrição, mas também nos sintomas de dor, incluindo queixas musculoesqueléticas. As informações adicionais de membros da família, médicos da família e farmacêuticos algumas vezes podem auxiliar. Se há suspeita do uso de AINEs, é viável a sérica direta e exame urinário para dosagem de ácido acetilsalicílico e AINEs, ou o uso de ácido acetilsalicílico pode ser avaliado indiretamente por uma aderência plaquetária; entretanto, esses testes não são comumente utilizados na prática clínica.

Síndromes Hipersecretoras

As síndromes hipersecretoras não relacionadas com o H. pylori ou AINEs são causas raras de úlcera e são diagnosticadas por exames especiais (Tabela 139-3). A síndrome de Zollinger-Ellison deve ser fortemente considerada em pacientes com múltiplas úlceras, em particular em locais atípicos como a região distal ao bulbo duodenal, e quando há diarreia, já que ela é incomum em doença péptica ulcerosa relacionada com *H. pylori*. As síndromes hipergastrinêmicas (síndrome de Zollinger-Ellison, hiperplasia das células G antrais) são mais bem diagnosticadas pela determinação dos níveis séricos de gastrina, tanto basais quanto após estimulação com secretina intravenosa (detecção de gastrinoma) ou por exame de alimentação (detecção de hiperplasia das células G antrais). Quando detectados precocemente, os gastrinomas podem ser ressecáveis (Cap. 195).

A análise gástrica, realizada com colocação de um tubo nasogástrico para aspirar o suco gástrico e quantificar o ácido gástrico produzido, tanto basal quanto após a estimulação com pentagastrina subcutânea, é indicada apenas em duas raras circunstâncias: pacientes com elevados níveis de gastrina sérica, sugerindo síndrome de Zollinger-Ellison ou hiperplasia das células G antrais, mas com respostas duvidosas nos testes-padrão de estimulação de gastrina, e pacientes com sinais indiretos de hipersecreção gástrica, como dobras aumentadas e abundância de líquido limpo na endoscopia, e níveis normais de gastrina e testes estimulatórios de gastrina negativos, mas que ainda podem ser hipersecretores, como em pacientes com úlcera recorrente apesar de uma vagotomia prévia com ou sem uma antrectomia. Um exame positivo seria uma produção de ácido basal maior que 15 mEq/hora ou maior que 5 mEq/hora em um paciente no pós-operatório.

O diagnóstico da síndrome de Zollinger-Ellison é mais bem confirmado por análise gástrica demonstrando uma produção de ácido basal maior que 15 mEq/hora em conjunto com um nível sérico de gastrina em jejum excedendo 1.000 pg/mL na presença de um pH gástrico menor que 2. Para evitar o incômodo da análise gástrica, é adequada a determinação de um pH gástrico mostrando um pH em jejum igual ou menor a 2. Para os níveis séricos de gastrina entre 100 e 1.000 pg/mL e pH intragástrico maior que 2, um aumento na gastrina sérica para mais de 200 pg/mL após o teste de estimulação de secretina sugere o diagnóstico. Apenas um elevado nível de gastrina sérica não é suficiente para permitir o diagnóstico da síndrome Zollinger-Ellison, porque os níveis de gastrina sérica tendem a aumentar ao longo do tempo com a gastrite atrófica e também podem estar muito elevados em pacientes que estão recebendo tratamento com IBP por um longo período.

Outras Causas

Em pacientes nos quais uma úlcera gastroduodenal não pode ser relacionada com a colonização por *H. pylori*, à utilização de AINEs ou a uma síndrome hipersecretora, o estabelecimento de um diagnóstico etiológico definitivo pode requerer uma avaliação mais completa, começando com um histórico médico focando no uso de outros agentes ulcerogênicos e na presença de sintomas que possam sugerir uma doença sistêmica subjacente. O próximo e igualmente importante passo é a avaliação das amostras de biópsias das bordas de úlceras e do antro, corpo e duodeno. As amostras de úlcera podem revelar sinais evidentes ou suspeita de malignidade, em particular adenocarcinoma (Cap. 192) ou linfoma. Nestes casos, a avaliação diagnóstica adicional deve incluir o estadiamento do câncer. Alternativamente, as biópsias podem fornecer evidência de outras doenças infecciosas, tipos específicos de gastrite, doença celíaca, isquemia, amiloidose ou de uma condição inflamatória sistêmica. Estes dados podem ser combinados com pistas fornecidas por uma avaliação endoscópica, incluindo o caráter e a localização da úlcera, sinais de isquemia e sinais de inflamação em outros locais. Avaliações adicionais devem focar na presença de distúrbios sistêmicos e podem incluir uma radiografia de tórax, angiografia, ileocolonoscopia e exame abdominal por tomografia computadorizada.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial dos sintomas de úlcera inclui muitos distúrbios dos órgãos abdominais superiores, como doenças malignas do estômago (Cap. 192), duodeno (Cap. 193), pâncreas (Cap. 194) ou ductos biliares (Cap. 196). O diagnóstico diferencial dos sintomas abdominais superiores também incluem doenças do fígado e da vesícula biliar (Cap. 155), pancreatite (Cap. 144) e distúrbios de motilidade (Cap. 136). Em muitos pacientes com queixas dispépticas abdominais superiores, nenhuma causa subjacente pode ser identificada. Neste grupo “sem úlcera” ou com dispepsia funcional, podem ser proeminentes queixas características de refluxo

gastroesofágico, sintomas de úlcera ou sintomas de dismotilidade. Alguns destes pacientes (geralmente 5%) se beneficiam com a erradicação do *H. pylori*, com uma pequena diminuição das queixas dispépticas durante 12 a 24 meses, mas a dispepsia funcional não é uma indicação comprovada ou amplamente aceita para o tratamento do *H. pylori.* Se o tratamento for considerado em um paciente individualmente, o paciente e o médico devem estar preparados para sintomas persistentes, apesar da erradicação do *H. pylori*, e potencialmente para a emergência de *H. pylori* resistente a antimicrobianos, que pode resultar em uma espiral de múltiplos ciclos de tratamento numa tentativa de eliminar os microrganismos resistentes.

Cenários de Diagnóstico: Apresentação Clínica Aguda ou Inicial

Pacientes jovens (≤45 anos) sem apresentar sintomas de alarme ou sinais como anemia, perda rápida de peso ou outras evidências de doença séria, não necessariamente requerem endoscopia, porque as evidências indicam que é improvável a ocorrência de uma doença gástrica maligna. Quando um médico está tratando um paciente que vive em uma área do mundo com prevalência relativamente alta de infecção por *H. pylori* (>10% da população positiva), pode-se iniciar uma abordagem de exame e tratamento por meio da determinação de antígeno de *H. pylori* nas fezes, um teste respiratório de ureia ou exame sorológico para *H. pylori.* No entanto, apesar de ser normalmente praticada, a abordagem "exame e tratamento" nunca foi documentada na melhoria dos resultados, exceto no contexto de úlcera péptica confirmada endoscopicamente. Se o teste para *H. pylori* for positivo, o paciente pode ser tratado com fármacos apropriados para erradicação de *H. pylori* (ver a seguir) e observado por quatro a seis semanas. Se um paciente com sintomas de dispepsia estiver tomando um AINE, quer oral quer parentérico, a primeira abordagem terapêutica é descontinuar estes fármacos e prescrever um inibidor da bomba de prótons durante quatro a seis semanas. Em pacientes com teste negativo para *H. pylori* e que não estão tomando AINEs ou que não melhoram após a descontinuação destes fármacos, a endoscopia está indicada para determinar se existe úlcera.

Em vez disso, em geral, os gastroenterologistas prosseguem diretamente para endoscopia. Se nenhuma anormalidade aparente é observada ou o estudo endoscópico mostra "gastrite" sem uma úlcera evidente, deve ser obtida uma biópsia para assegurar, por exame histológico ou teste de urease, se *H. pylori* está presente. Se *H. pylori* for encontrado na biópsia endoscópica, o tratamento de erradicação pode ser prosseguido. No entanto, a eficácia da erradicação do *H. pylori* para alívio dos sintomas de dispepsia funcional é apenas cerca de 5% a 13% superior ao placebo,[A1,A2] e o tratamento de erradicação aumenta o risco de refluxo associado aos sintomas (Cap. 138), especialmente em pacientes asiáticos.[5]

Se o exame endoscópico demonstrar uma úlcera, sua localização determinará a abordagem subsequente. Uma úlcera no bulbo duodenal possui apenas uma chance remota de representar uma lesão maligna e não precisa ser examinada por biópsia. Em contraste, a biópsia é obrigatória para lesão gástrica ulcerativa identificada em endoscopia, porque a doença gástrica maligna pode apresentar manifestações clínicas semelhantes e parecer-se morfologicamente com uma úlcera benigna. Mesmo se a avaliação histológica não identificar um processo maligno, é recomendado repetir a endoscopia cerca de um mês após o tratamento para verificar a cura completa ou para uma biópsia da cicatriz.

Tratamento

Úlceras Associadas a *Helicobacter pylori*

As úlceras *H. pylori*–associadas geralmente cicatrizam de forma espontânea, mas o tratamento supressor de ácido acelera a cura e atenua os sintomas. Após quatro semanas de tratamento ácido-supressivo, mais de 70% a 80% das úlceras irão curar-se, e este número aumenta para mais de 90% após oito semanas de tratamento. No entanto, se a infecção por *H. pylori* persiste, as úlceras recorrem em 50% a 90% dos pacientes dentro de 12 a 24 meses; esta frequência pode ser reduzida a 20% a 30% com a manutenção e supressão de ácido para menos de 5% com a erradicação do *H. pylori*.[A3] O tratamento de erradicação é, portanto, obrigatório (Tabela 139-4). O sucesso do tratamento de erradicação depende fortemente da adesão ao tratamento e resistência antimicrobiana. A resistência do *H. pylori* ao metronidazol varia entre 10% a 80% no mundo inteiro. A resistência à claritromicina vem aumentando e varia entre 10% a 30% em muitas regiões, devido a uso difundido de macrolídeos para tratar infecções do trato respiratório superior. Resistência à amoxicilina e tetraciclina é rara, e não é habitualmente relevante na prática clínica. Graças ao aumento universal da prevalência de resistência antimicrobiana, os regimes de erradicação do *H. pylori* continuam em evolução.

Tabela 139-4

Visão geral de antibióticos utilizados para erradicação de *helicobacter pylori*

CLASSES DE MEDICAMENTO	MEDICAMENTO	TRATAMENTO TRIPLA* DOSE	DOSE DE TRATAMENTO QUÁDRUPLO BASEADO EM BISMUTO†	DOSE DE TRATAMENTO QUÁDRUPLO NÃO BASEADO EM BISMUTO†
Supressor de ácido	Inibidor da bomba de prótons	20 a 40 mg duas vezes ao dia§	20 a 40 mg duas vezes ao dia§	20 a 40 mg duas vezes ao dia§
Antimicrobianos-padrão	Composto de bismuto‖		2 comprimidos duas vezes ao dia	
	Amoxicilina	1 g duas vezes ao dia	1 g duas vezes ao dia	1 g duas vezes ao dia
	Metronidazol¶	500 mg duas vezes ao dia	500 mg três vezes ao dia	500 mg duas vezes ao dia
	Claritromicina	500 mg duas vezes ao dia		500 mg duas vezes ao dia
	Tetraciclina		500 mg quatro vezes ao dia	
Antimicrobianos de salvamento	Levofloxacina	500 mg duas vezes ao dia	500 mg duas vezes ao dia	500 mg duas vezes ao dia
	Rifabutina	150 mg duas vezes ao dia		
	Furazolidona	100 mg duas vezes ao dia	100 mg duas vezes ao dia	
	Doxiciclina		100 mg duas vezes ao dia	100 mg duas vezes ao dia
	Nitazoxanida		500 mg duas vezes ao dia	500 mg duas vezes ao dia

* O tratamento triplo consiste em um inibidor da bomba de prótons ou composto de bismuto, junto com dois dos antibióticos listados, geralmente administrados por 7-14 dias.

† O tratamento quádruplo baseado em bismuto consiste em um inibidor da bomba de prótons mais uma combinação de um composto de bismuto e dois antibióticos durante 7 a 14 dias.

‡ O tratamento quádruplo não baseado em bismuto consiste em inibidor da bomba de prótons, mais três antibióticos normalmente administrados por dez dias e por vezes se estendendo a 14 dias. As três formas de terapia quádrupla não baseada em bismuto diferem nos seus esquemas de dose de antibióticos: (1) *tratamento sequencial* consiste em amoxicilina na primeira metade do curso terapêutico, e a seguir metronidazol e claritromicina, na segunda metade; (2) *tratamento híbrida* inicia com amoxicilina na primeira metade, e a seguir continua na segunda metade com amoxicilina, claritromicina e metronidazol; (3) *tratamento concomitante* combina os três antibióticos ao longo dos 10 a 14 dias de tratamento. Outras combinações de antibióticos podem ser utilizadas ocasionalmente.

§ Inibidor de bomba de prótons de dose equivalente a omeprazol 20 a 40 mg duas vezes ao dia. (Ver Tabela 138-1 para doses de outros inibidores da bomba de prótons.)

‖ Subsalicilato de bismuto ou subcitrate.

¶ Uma alternativa é o tinidazol 500 mg duas vezes ao dia.

O regime convencional é o tratamento "triplo" durante sete a 14 dias.[6] O tratamento triplo combina um inibidor da bomba de prótons com dois antibióticos, normalmente combinações de amoxicilina, um nitroimidazol, e claritromicina; o último, por vezes, é substituído por levofloxacina.[A4] O tratamento triplo durante dez a 14 dias tem vantagem de 4% a 8% sobre o tratamento de sete dias,[A5] o que explica o porquê do tratamento de sete dias ter se tornado obsoleto. Além disso, o tratamento com inibidor da bomba de prótons em dose dupla (dose equivalente a omeprazol 40 mg duas vezes ao dia) também aumenta as taxas de erradicação em aproximadamente 10%. Em pacientes nos quais esse tratamento falha, aconselha-se dez dias de tratamento quádruplo. Este regime de segunda linha erradica o *H. pylori* num adicional de 80% dos pacientes.[7]

Devido à prevalência aumentada de resistência antimicrobiana, os tratamentos triplos estão sendo gradualmente substituídos por tratamentos quádruplos de modo inicial.[8,9] O tratamento quádruplo com base no bismuto consiste em inibidor da bomba de prótons, um componente de bismuto, e dois antibióticos, normalmente tetraciclina e nitroimidazol (Tabela 139-4). Este regime conduz à erradicação em 80% a 95% dos pacientes. Os tratamentos quádruplos não baseados em bismuto consistem em inibidor da bomba de prótons mais três antibióticos, normalmente durante dez dias, mas geralmente se estendendo a 14 dias (Tabela 139-4). As três formas de tratamento quádruplo não baseado em bismuto (tratamento sequencial, híbrida e concomitante) diferem no seu esquema de dosagem antibiótica. O tratamento sequencial consiste em inibidor da bomba de prótons com amoxicilina, normalmente durante cinco dias, seguido de um inibidor da bomba de prótons com claritromicina e um nitroimidazol por mais cinco dias. O tratamento sequencial de dez dias é superior ao tratamento triplo de sete a dez dias e igualmente eficaz em relação à terapia tripla de 14 dias.[A6] O tratamento híbrido começa com a mesma combinação de cinco dias de inibidor da bomba de prótons com amoxicilina e, depois, continua com amoxicilina por mais cinco dias junto com claritromicina e metronidazol. O tratamento concomitante administra estes mesmos fármacos todos juntos durante dez a 14 dias. Outras combinações de antibióticos são usadas ocasionalmente (Tabela 139-4). O tratamento concomitante é a mais eficaz, em particular quando administrada por 14 dias com inibidor da bomba de prótons numa dose de 40 mg duas vezes ao dia.[A7]

A continuação do tratamento antissecretor após tratamento com antibióticos é necessária apenas quando os sintomas persistirem e antes da confirmação da erradicação do *H. pylori*. A determinação da eficiência terapêutica deve ser retardada até pelo menos um mês após o término do tratamento para prevenir resultados falsos-negativos relacionados com a supressão temporária, mas não para a erradicação do organismo. Quando for necessária a repetição da endoscopia (p. ex., uma úlcera gástrica que necessite de repetidos exames histológicos para excluir uma malignidade subjacente), a repetição do exame para *H. pylori* pode ser realizada utilizando-se amostras de biópsia gástrica para o exame histológico, cultura, ou teste de urease. Se não existir indicação clínica para repetir a endoscopia, então a situação do *H. pylori* pode ser determinada por meio do teste respiratório com ureia-C13, antígeno de *H. pylori* nas fezes, ou sorologia repetida. A determinação sorológica é baseada em uma diminuição de mais de 40% a 50% dos níveis de anticorpos imunoglobulina G nos primeiros seis meses após o tratamento, comparada com o pré-tratamento naquele paciente; de forma ideal, o pré-tratamento (congelamento) e as espécies pós-tratamento devem ser examinados em simultâneo, pelo mesmo laboratório usando um mesmo ensaio.

Após a erradicação bem-sucedida do *H. pylori*, o risco de infecção recorrente na maioria das populações é pequeno. Em uma minoria de pacientes, as úlceras recorrem devido à reinfecção ou à presença de outro fator ulcerogênico, particularmente o uso de AINEs.

Doença Relacionada com o Uso de Anti-inflamatórios não Esteroides

Em pacientes que foram diagnosticados com doença ácido-péptica enquanto estavam recebendo AINEs ou ácido acetilsalicílico, o primeiro passo é parar tal tratamento. A supressão ácida com IBP (em doses similares àquelas usadas para *H. pylori* leva à cura de 85% das úlceras gástricas induzidas por AINE e mais de 90% das úlceras duodenais em oito semanas de tratamento, enquanto a supressão de ácido com um bloqueador do receptor da histamina-2 (H_2), equivalente a ranitidina 300 mg duas vezes por dia (Tabela 138-1), cura aproximadamente 70% das úlceras em oito semanas. A droga protetora da mucosa misoprostol (200 mg duas vezes ao dia) possui efeito similar ao dos bloqueadores H_2. O tratamento deve ser continuado por pelo menos oito semanas, sendo necessária sua manutenção em pacientes que continuem com o tratamento com AINE. As úlceras gástricas, lesões maiores e lesões recorrentes curam-se mais lentamente.

A ocorrência de úlcera durante o tratamento com AINEs sugere uma relação causal, mas os pacientes também devem ser testados para *H. pylori.* Em pacientes *H. pylori* positivo, o tratamento de erradicação deve ser considerado, porque não há parâmetros clínicos claros para a distinção entre esses fatores etiológicos. Em

pacientes que continuam a utilizar AINEs, o tratamento de manutenção com um inibidor da bomba de prótons (Tabela 138-1) é superior na erradicação do *H. pylori* para a prevenção de úlceras recorrentes,[A8] exceto em pacientes que usam o ácido acetilsalicílico, para os quais a erradicação do *H. pylori* isolada pode ser curativa.

Úlcera Idiopática

Os pacientes com úlcera idiopática, apesar de uma avaliação completa de causas subjacentes, são tratados principalmente com um supressor de ácido, geralmente um inibidor da bomba de prótons, porque eles estão sob risco considerável para úlceras recorrentes. Após a causa subjacente ser identificada e tratada adequadamente, o tratamento supressivo de ácido pode ser retirado se não houver outros fatores de risco para a úlcera, como o tratamento com AINEs ou a infecção por *H. pylori*. Se a causa de ulceração idiopática não estiver clarificada e houver dúvida acerca da adequação dos testes diagnósticos para *H. pylori*, o tratamento de erradicação empírica pode ser considerado, especialmente quando existe evidência histológica de gastrite ativa crônica sem mais explicação. Se relacionada com *H. pylori* não identificado, a gastrite deve desaparecer lentamente após tratamento de erradicação bem-sucedido.

Prevenção

Prevenção Primária

Uma estratégia *test-and-treat* por colonização de *H. pylori* é considerada às vezes para pacientes com sintomas dispépticos, mas não há uma maneira específica para prevenir a úlcera associada ao *H. pylori*. Em contraste, a prevenção primária da úlcera associada aos AINEs é amplamente preconizada para pacientes com alto risco por causa de uma úlcera anterior, doença concomitante grave, o uso de varfarina ou em altas doses corticosteroides, ou idade avançada (>65 anos).[10] Os bloqueadores H_2 (com uma dose equivalente à ranitidina 300 mg duas vezes ao dia; Tabela 138-1) impedem parcialmente a úlcera duodenal durante tratamento com AINEs, mas não têm nenhum efeito na prevenção de úlceras gástricas, a menos que seja administrada uma dose mais elevada (equivalente a famotidina 40 mg duas vezes ao dia). Inibidores da bomba de prótons (a uma dose equivalente de omeprazol 20 mg uma vez por dia; Tabela 138-1) e misoprostol (em doses variando entre 400 e 800 mg/dia) protegem parcialmente contra úlceras gástricas e duodenais durante o uso de AINEs. Misoprostol e inibidores da bomba de prótons são igualmente eficazes,[A9] mas a adesão ao tratamento é mais baixa com misoprostol devido a seus efeitos colaterais. Os pacientes devem ser alertados sobre a importância da adesão, porque abaixo de 80% de adesão para gastroproteção está associado a um risco mais de duas vezes maior de úlcera em comparação com aquelas que aderem totalmente. Durante o tratamento com baixas doses de ácido acetilsalicílico, a prevenção primária de úlceras é aplicada para o mesmo grupo de risco, usando um inibidor da bomba de prótons[A8] ou um antagonista do receptor de H_2.[A10]

Prevenção Secundária

A prevenção secundária de úlceras associadas ao *H. pylori* é obrigatória e consiste em erradicação bacteriana bem-sucedida. Indica-se um exame para confirmação da situação do *H. pylori* após o tratamento para pacientes com úlcera prévia complicada ou com sintomas persistentes ou recorrentes após o tratamento, assim como para aqueles que falharam em completar a série terapêutica.

A prevenção secundária da úlcera relacionada a AINEs é preferencialmente obtida pela retirada dos AINEs. Em pacientes que devem continuar tomando AINEs, recomenda-se uma mudança para um inibidor do COX2 seletivo em combinação com um inibidor da bomba de prótons em uma dose equivalente a esomeprazol 20 mg duas vezes ao dia, especialmente para os pacientes com doença ulcerosa complicada.[11] Essa combinação é associada a um risco menor de complicações secundárias da úlcera péptica do que o tratamento com um inibidor da COX2 isoladamente.

A prevenção secundária de úlceras recorrentes em pacientes que usam o ácido acetilsalicílico pode depender do *H. pylori*. Em pacientes *H. pylori*-positivos, a erradicação do *H. pylori* é tão eficaz quanto um inibidor da bomba de prótons para a prevenção de úlceras recorrentes. Em pacientes *H. pylori*-negativos, deve-se prescrever o tratamento supressivo de ácidos adicionais em uma dose equivalente a esomeprazol 20 mg duas vezes ao dia.[A11] A prevenção secundária da úlcera idiopática consiste primariamente em tratamento de manutenção comum com inibidor da bomba de prótons e tratamento da doença de base. Quando há dúvida acerca da precisão da avaliação diagnóstica para *H. pylori*, um curso de tratamento empírico de erradicação pode ser considerado.

Complicações

Hemorragia

A hemorragia (Cap. 135), que representa a complicação mais comum da úlcera péptica, ocorre em cerca de um em cada seis pacientes com úlceras ao longo da evolução da atividade da úlcera. Úlceras causadas por AINEs são responsáveis por uma proporção maior dessas hemorragias. A úlcera péptica é, portanto, a causa mais comum de sangramento gastrointestinal superior não variceal, sendo responsável por 40% a 60% dos casos na maioria das populações. O sangramento corresponde em 5% a 15% de risco de um novo sangramento e até um risco de 10% de mortalidade. A hemorragia pode manifestar-se tanto como um evento agudo sério associado a choque hemodinâmico e alta mortalidade quanto como uma perda de sangue lenta e intermitente, levando a uma anemia crônica. Cerca de 80% dos pacientes com úlceras hemorrágicas descrevem um histórico anterior de doença sintomática, e cerca de 20% a 30% sofreu uma hemorragia anterior. A avaliação da magnitude do sangramento é de suma importância na determinação da necessidade de transfusão e o manejo subsequente (Tabela 139-5). Os níveis iniciais de hematócritos podem ser enganadores e parecem cair subsequentemente devido à hemodiluição. Um sangramento rápido geralmente é aparente com base nos sinais clínicos (palidez, pressão sanguínea sistólica ≤100 mm Hg, pulso ≥100/minuto); fluidos e transfusão são indicados para prevenir o colapso circulatório. A mortalidade é particularmente relacionada às complicações do sangramento, tais como aspiração e exacerbação de doença subjacente, como pulmonar, cardiovascular, renal e doença hepática. Em raras ocasiões, os pacientes podem sangrar até a morte, especialmente quando uma artéria maior é afetada, como quando uma úlcera na parede posterior do bulbo duodenal perfura a artéria gastroduodenal. A interrupção dessa hemorragia é, por isso, uma emergência médica.[12]

Tabela 139-5

Parâmetros dos sistemas de pontuação de rockall, blatchford e aims65 para sangramento gastrointestinal superior*

CATEGORIAS DE PONTUAÇÃO	PARÂMETROS DE PONTUAÇÃO	*SISTEMA ROCKALL*†		*SISTEMA BLATCHFORD*‡		*AIMS65*§	
		Parâmetro	*Escore*	*Parâmetro*	*Escore*	*Parâmetro*	*Escore*
Idade	Idade (anos)	60-79	1	N/A	—	> 65	1
		≥80	2				
Estado clínico	Pressão arterial sistólica	< 100	2	100-109	1	≤90	1
				90-99	2		
				<90	3		
	Pulso	>100	1	>100	1	N/A	—
	Melena	N/A	—	Presente	1	N/A	—
	Síncope	N/A	—	Presente	1	N/A	—
	Alteração do estado mental	N/A	—	N/A	—	Presente	1
	Comorbidades	Qualquer comorbidade importante	2	Doença hepática	2	N/A	—
		Insuficiência renal ou hepática ou doença maligna disseminada	3	Insuficiência cardíaca	2		
Parâmetros laboratoriais	Ureia sanguínea, mmol/L	N/A	—	6,5-7,9	2	N/A	—
				8,0-9,9	3		
				10-24,9	4		
				>25,0	6		
	Hemoglobina, g/L	N/A	—	Homens; 120-130	1	N/A	—
				Mulheres; 100-120	1		
				Homens; 100-120	3		
				Homens e mulheres; <100	6		
	INR	N/A	—	N/A	—	>1,5	1
	Albumina	N/A	—	N/A	—	<3,0 g/dL	1
Endoscopia	Diagnóstico endoscópico	Sem foco ou laceração de Mallory-Weiss	0	N/A	—	N/A	—
		Doença maligna GI superior	2				
		Todos os outros diagnósticos	1				
	Diagnóstico endoscópico SRH	Nenhum/ponto escuro apenas	0	N/A	—	N/A	—
		Sangue/coágulo/vaso	2				

GI = gastrointestinal; INR = razão internacional normalizada; N/A = não aplicável; DUP = doença ulcerosa péptica; SRH = estigma de hemorragia recente.

* Os sistemas Blatchford (Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR, et al. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. *Lancet.* 2009;373:42-47) e AIMS65 (Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH, et al. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2011;74:1215-1224) são sistemas de escore pré-endoscópico; o sistema Rockall (Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, et al. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut.* 1996;38:316-321) tem um componente pré e pós-endoscópico. O sistema Blatchford é uma ferramenta para selecionar pacientes para alta precoce e endoscopia posterior em horários de rotina. O escore Rockall pode ajudar a avaliar o risco de ressangramento e mortalidade. O AIMS65 prediz a mortalidade.

† Escores antes e após a endoscopia. Baixo risco é definido como escores de ≤2, risco elevado definido como escores ≥6.

‡ Baixo risco definido como escore de 0.

§ Baixo risco definido como escore de ≤1, alto risco como escore ≥2.

O tratamento visa à estabilização hemodinâmica. A endoscopia é o ponto principal do tratamento e deve ser realizada com caráter de urgência dentro de 24 horas da apresentação em casos de alto risco, especialmente os pacientes que são hemodinamicamente instáveis precisam de transfusão, ou que apresentam comorbidade mais grave. A endoscopia pode ser realizada para determinar a origem do sangramento, e, se necessário, fornecer o tratamento adequado para interromper a hemorragia e reduzir o risco de novos sangramentos.

A aparência da úlcera determina a necessidade de tratamento endoscópico e o risco de um novo sangramento (Tabela 139-6) e mortalidade. "Úlcera limpa" e aquelas com manchas pigmentadas implicam um baixo risco de um novo sangramento e não necessitam de tratamento endoscópico. Em contraste, as úlceras com sangramento ativo ou estigmas de sangramento recente, em particular um vaso visível ou coágulo aderente, necessitam de tratamento para interromper o sangramento e reduzir o elevado risco de recorrência.

Tabela 139-6

Resultados dos exames endoscópicos em pacientes com sangramento da úlcera

RESULTADO DA ENDOSCOPIA	CARACTERÍSTICAS DA ÚLCERA*	RISCO DE SANGRAMENTO RECORRENTE (%)
Sangramento ativo	Sangramento arterial	80-90
	Sangramento lento	10-30
Estigmas de sangramento recente	Vaso visível não sangrante	50-60
	Coágulo aderente	25-35
	Mancha pigmentada plana	0-8
Não há sinais de sangramento	Base limpa da úlcera	0-12

* As características da úlcera determinam o risco de sangramento recorrente durante o acompanhamento.

O tratamento endoscópico pode levar a uma redução de três vezes nos episódios de sangramento recorrente e na necessidade de intervenção cirúrgica, assim como a 40% de redução na mortalidade.[A12] As modalidades de tratamento incluem tratamento de injeção com epinefrina ou uma *sclerosant*, termocoagulação e pressão mecânica por meio de grampos. A termocoagulação pode ser realizada por contato direto, como com termocautério ou por um método sem contato, como *argon* coagulação do plasma. A eficácia destes métodos é geralmente comparável, exceto que a injeção de epinefrina sozinha é inferior a outras modalidades, mas pode ser útil quando combinada com qualquer um dos outros.[A13] Se um coágulo aderente é encontrado, deve ser feita uma tentativa de removê-lo por jatos de água ou captura para permitir uma avaliação da base da úlcera e o tratamento de quaisquer vasos visíveis subjacentes para reduzir o risco de novos sangramentos.[A14]

A administração da pré-endoscopia intravenosa de tratamento com inibidores da bomba de prótons (com uma dose equivalente a um bólus de 80 mg esomeprazol, seguida por uma infusão contínua de 8 mg/hora até a endoscopia) reduz o sangramento e a necessidade de tratamento endoscópico de emergência, mas não tem efeito sobre a necessidade de transfusão ou a ocorrência de um novo sangramento ou morte.[A15] Para os pacientes com sangramento ativo ou estigmas de sangramento recente, o tratamento endoscópico deve ser seguido por um inibidor da bomba de prótons administrado em bólus intravenoso com uma dose equivalente a 80 mg de esomeprazol durante 30 minutos, seguido por uma infusão contínua a uma dose equivalente a esomeprazol 8 mg/hora para 72 horas, para reduzir um novo sangramento e evitar a necessidade de outras intervenções.[A16] Outros tratamentos, incluindo ácido tranexâmico, vasopressina, somatostatina e octreotide, devem ser consideradas experimentais (Cap. 135). A endoscopia em um segundo tempo não é indicada rotineiramente, mas pode ser considerada em casos de alto risco, em particular quando há dúvidas sobre a adequação da visualização inicial ou do tratamento.[13]

Cerca de 70% a 80% de *rebleeds* ocorrem nos primeiros três dias e geralmente devem ser manejado por endoscopia de repetição. Se a endoscopia não interromper o sangramento ou prevenir novo sangramento adicional, a cirurgia e radiologia intervencionista são opções equivalentes. A cirurgia inclui a costura da úlcera e a oclusão da artéria nutridora, usualmente a artéria gastroduodenal. A radiologia de intervenção usa angiografia para inserir uma bobina no vaso envolvida no local do sangramento. Testes de experiência observacionais sugerem que cada um destes métodos é igualmente eficaz em mãos de médicos experientes, e a escolha depende da disponibilidade local e da competência.

O risco para um resultado fatal de uma hemorragia gastrointestinal superior pode ser estimado com base em cinco parâmetros clínicos e endoscópicos (Tabela 139-5). Em diversos estudos, a mortalidade em pacientes com uma úlcera péptica hemorrágica foi inferior a 2% entre os que tinham 2 pontos ou menos, 10% naqueles com 3 a 5 pontos e até 46% naqueles com 6 pontos ou mais. O tratamento dos pacientes que se recuperam após uma hemorragia da úlcera péptica é semelhante ao tratamento dos pacientes com úlceras comuns sem complicações. A erradicação do *H. pylori* oferece uma excelente proteção, tanto contra a recorrência quanto contra um novo sangramento de *H. pylori* relacionado à úlcera. As úlceras induzidas por AINEs são preferencialmente tratadas pela retirada de AINEs ou, se não for possível, por uma combinação de um inibidor da COX2 e um inibidor da bomba de prótons em uma dose equivalente a esomeprazol 20 mg duas vezes ao dia. Em pacientes com histórico de sangramento de úlcera e doença cardiovascular concomitante que requer tratamento antiplaquetas, a combinação de baixa dose de ácido acetilsalicílico e um inibidor da bomba de prótons em uma dose equivalente a esomeprazol 20 mg, duas vezes ao dia, é associada a um risco menor de úlcera complicada do que o clopidogrel monoterapia.[A17] Se um paciente que requer tratamento antiplaquetas se apresenta com uma úlcera hemorrágica, o tratamento antiplaquetas deve ser continuada ou reiniciada assim que possível, caso o risco de um evento cardiovascular supere o risco de sangramento recorrente.[A18]

Perfuração

A perfuração pode manifestar-se como um evento agudo, por onde o conteúdo gástrico transborda para a cavidade peritoneal, ou mais insidiosamente, pela penetração lenta da úlcera nos tecidos adjacentes. Uma perfuração aguda livre geralmente provoca uma dor abdominal abrupta e severa, associada a espasmos musculares abdominais que produzem uma rigidez do abdome semelhante a uma tábua, bem como outras manifestações de irritação peritoneal. É comum haver choque hemodinâmico secundário. O diagnóstico clínico pode ser confirmado em aproximadamente 80% dos pacientes por uma radiografia abdominal simples com o paciente em pé, sentado, ou deitado do lado esquerdo (Fig. 139-5); um exame por tomografia computadorizada pode ser obtido se persistirem dúvidas. A leucocitose e a elevação da proteína C-reativa se desenvolvem rapidamente, podendo ocorrer hiperamilasemia branda. O tratamento deve começar pela correção dos desequilíbrios hemodinâmico, de fluidos e eletrolítico. A sucção nasogástrica é útil, e antibióticos profiláticos (p. ex., amoxicilina-ácido clavulânico, 1 g a cada oito horas por via intravenosa) são, geralmente, administrados. A menos que exista alguma contraindicação específica, a cirurgia de emergência é geralmente indicada, embora abordagens mais conservadoras sejam algumas vezes apropriadas. Dado o sucesso em atingir a cura da doença ulcerosa no longo prazo, por meio da erradicação do *H. pylori* e retirada dos AINEs, a sutura da úlcera perfurada pode ser adequada, evitando que o paciente sofra uma vagotomia mais radical com ou sem ressecção gástrica

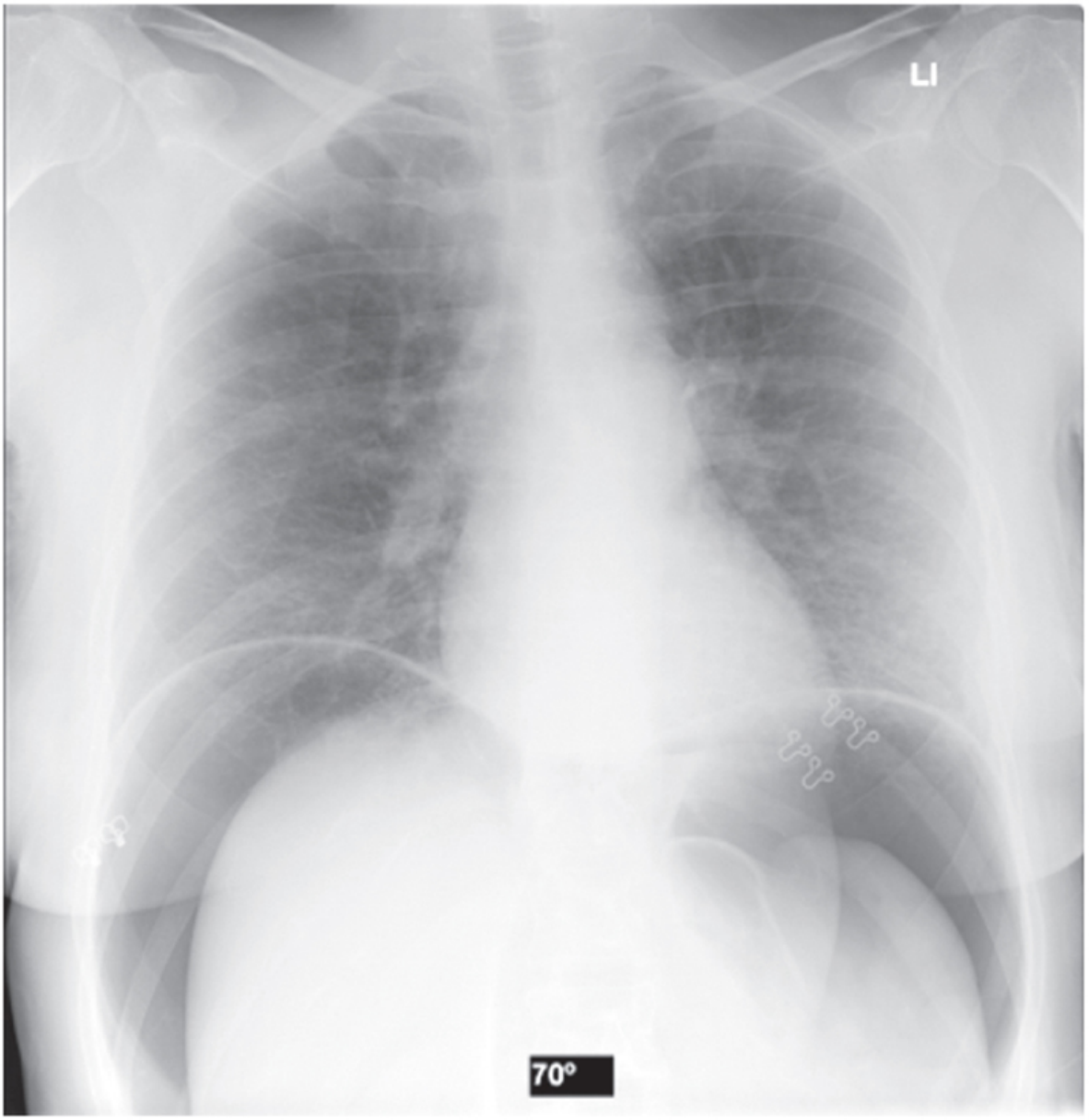

FIGURA 139-5 Radiografia simples em um paciente na posição vertical com uma úlcera perfurada.
A radiografia do tórax mostra ar livre sob o diafragma.

Intratabilidade

Intratabilidade é um termo aplicado estritamente a pacientes com úlcera persistente mesmo após um tratamento com IBP intensiva e prolongada. Pode haver sintomas ou não. Estes casos raros podem resultar de uma má adesão ao tratamento recomendado, uso furtivo de drogas ulcerogênicas, ou outras doenças (p. ex., doença de Crohn, isquemia, infecção bacteriana por outro patógeno que não *H. pylori*, infecções virais). A menos que exista alguma contraindicação específica, a cirurgia de emergência é geralmente indicada, embora abordagens mais conservadoras sejam apropriadas algumas vezes.

Doença ácido-péptica relacionada com álcool ou bisfosfonatos deve ser abordada pela descontinuidade do agente precipitante. O tratamento da síndrome de Zollinger-Elison requer altas doses de IBP e/ou cirurgia (Cap. 195). Essas úlceras raras, causadas pela doença de Crohn (Cap. 141), vasculite (Cap. 270), sarcoidose (Cap. 95), policitemia vera (Cap. 166), amiloidose (Cap. 188) e outras doenças também raras devem ser abordadas por meio do tratamento da doença subjacente. Úlceras de estresse e úlceras de Cameron são tratadas por um tratamento ácido-supressora potente (p. ex., omeprazol, 20 mg, duas vezes por dia).

Estenose

Atualmente, a obstrução do fluxo gástrico é uma complicação rara da doença ulcerosa devido à detecção inicial e ao tratamento da maioria das úlceras. A maior parte dos pacientes que desenvolvem uma obstrução do fluxo gástrico clinicamente relevante apresentava uma úlcera no bulbo duodenal e/ou no canal pilórico. Edema e inflamação desempenham um importante papel e, ocasionalmente, um paciente com doença ativa apresenta sintomas de obstrução de fluxo manifestados por náuseas, vômitos e estase gástrica sem uma estenose crônica estreita. Portanto, o tratamento deve envolver três passos-chave: aspiração do tubo nasogástrico, lavagem gástrica para limpar o estômago de material retido, seguidos por uma endoscopia inicial. Este passo facilita um diagnóstico mais preciso. A sucção nasogástrica pode precisar ser mantida por vários dias, caso o vômito recomece quando o tubo é bloqueado. O segundo passo consiste em tratamento antissecretor intenso utilizando inibidores da bomba de prótons intravenosas em uma dose equivalente a um bólus de 80 mg esomeprazol ao longo de 30 minutos, seguido por uma infusão contínua de 8 mg/hora. Finalmente, a causa da úlcera precisa ser tratada, geralmente por erradicar o *H. pylori* e retirar os AINEs. Se o tratamento inicial resolver a situação clínica e o paciente estiver apto a recomeçar a alimentação, muitas vezes não é necessário submetê-lo a um tratamento adicional para estenose do fluxo; entretanto, uma cicatrização fibrosa estreita pode requerer dilatação endoscópica com balão ou cirurgia.

Prognóstico

A maioria das úlceras pépticas cicatriza espontaneamente, dentro de semanas a meses. No entanto, se a condição subjacente não for tratada de forma conveniente, uma grande proporção de úlceras recorre. Ambas as úlceras, inicial e recorrente, podem dar complicações. As quatro principais complicações são intratabilidade, perfuração, hemorragia e estenose. Cada situação distinta requer uma abordagem específica. Pacientes com úlcera complicada estão em particular risco de complicações recorrentes e necessitam de avaliação cuidadosa para prevenção secundária. Em pacientes que fazem tratamento de supressão ácida no longo prazo com antagonista H_2 ou inibidor da bomba de prótons, o risco de deficiência de vitamina B_{12} (Caps. 164 e 218) está aumentado em cerca de duas vezes.[14]

Referência de Grau A

A1. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2: CD002096.

A2. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, et al. Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch Intern Med*. 2011;171:1929–1936.

A3. Ford AC, Delaney BC, Forman D, et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2: CD003840.

A4. Peedikayil MC, Alsohaibani FI, Alkhenizan AH. Levofloxacin-based first-line therapy versus standard first-line therapy for Helicobacter pylori eradication: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2014;9:e85620.

A5. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, et al. Optimum duration of regimens for Helicobacter pylori eradication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12: CD008337.

A6. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Global eradication rates for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy et al. *BMJ*. 2013;347:f4587.

A7. Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M, et al. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with Helicobacter pylori infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology*. 2013;145:121–128.

A8. Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med*. 2001;344:967–973.

A9. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med*. 2002;162:169–175.

A10. Taha AS, McCloskey C, Prasad R, et al. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;374:119–125.

A11. Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet*. 2007;369:1621–1626.

A12. Barkun AN, Martel M, Toubouti Y, et al. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc*. 2009;69:786–799.

A13. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:33–47.

A14. Kahi CJ, Jensen DM, Sung JJ, et al. Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2005;129:855–862.

A15. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;7:CD005415.

A16. Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, et al. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:455–464.

A17. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med*. 2005;352:238–244.

A18. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152:1–9.

Referências Gerais

1. den Hoed CM, Vila AJ, Holster IL, et al. Helicobacter pylori and the birth cohort effect: evidence for stabilized colonization rates in childhood. *Helicobacter*. 2011;16:405–409.
2. Bastos J, Carreira H, La Vecchia C, et al. Childcare attendance and Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2013;22:311–319.
3. Mayerle J, den Hoed CM, Schurmann C, et al. Identification of genetic loci associated with Helicobacter pylori serologic status. *JAMA*. 2013;309:1912–1920.
4. Masclee GM, Valkhoff VE, Coloma PM, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology*. 2014;147:784–792.
5. Xie T, Cui X, Zheng H, et al. Meta-analysis: eradication of Helicobacter pylori infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25:1195–1205.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61:646–664.
7. Liu KS, Hung IF, Seto WK, et al. Ten day sequential versus 10 day modified bismuth quadruple therapy as empirical firstline and secondline treatment for Helicobacter pylori in Chinese patients: an open label, randomised, crossover trial. *Gut*. 2014;63:1410–1415.
8. Federico A, Gravina AG, Miranda A, et al. Eradication of Helicobacter pylori infection: which regimen first? *World J Gastroenterol*. 2014;20:665–672.
9. Malfertheiner P. Helicobacter pylori infection: management from a European perspective. *Dig Dis*. 2014;32:275–280.
10. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:728–738.
11. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 2010;152:101–113.
12. Lau JY, Barkun A, Fan DM, et al. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet*. 2013;381:2033–2043.
13. El Ouali S, Barkun AN, Wyse J, et al. Is routine second-look endoscopy effective after endoscopic hemostasis in acute peptic ulcer bleeding? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2012;76:283–292.
14. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*. 2013;310:2435–2442.

No Brasil

Existem evidências de que a prevalência de infecção pelo Helicobacter pylori seja elevada; por exemplo, um estudo realizado em doadores do banco de sangue no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo revelou prevalência aproximada de 67%.

O Núcleo Brasileiro para o Estudo do Helicobacter pylori (www.hpylori.com.br), vinculado à Federação Brasileira de Gastroenterologia (www.fbg.org.br), busca obter dados abrangentes com relação à epidemiologia e ao tratamento em nosso meio. O Núcleo Brasileiro para o Estudo do Helicobacter pylori periodicamente publica atualizações sobre os melhores esquemas para a erradicação do Helicobacter pylori no Brasil e as indicações de erradicação.

Bibliografia

Zaterka S, et al. Factors related to helicobacter pylori prevalence in an adult population in Brazil. *Helicobacter*. 2007;12:82–88.

Abordagem ao paciente com diarreia e má absorção

Carol E. Semrad

Definições

A frequência normal das evacuações varia de três vezes por dia até três vezes por semana. Como um sintoma, a diarreia pode ser descrita como a diminuição na consistência de fezes (aumento da fluidez), que causa urgência ou desconforto abdominal, ou um aumento na frequência das evacuações. A consistência é definida como a relação entre a água fecal e a capacidade de retenção de água dos sólidos insolúveis fecais, que se compõem de massa bacteriana e fibra proveniente dos alimentos. Tendo em vista a dificuldade em medir a consistência fecal, considerando também que as fezes são predominantemente constituídas por água (60% a 85%), o peso fecal torna-se uma representação razoável da consistência.

Como um sinal, a diarreia é definida pelo tamanho ou volume de fezes medida ao longo de um período de 24 a 72 horas. Os pesos das fezes diárias de crianças e adultos são inferiores a 200 g, e pesos fecais maiores constituem uma definição objetiva de diarreia; contudo, essa definição exclui 20% dos sintomas diarreicos em pacientes excretando fezes moles abaixo desse peso diário.

Diarreias agudas são aquelas com duração menor que duas a três semanas ou, raramente, seis a oito semanas. A causa mais comum das diarreias agudas é infecção. A diarreia crônica persiste por pelo menos quatro semanas e, normalmente, de seis a oito semanas ou mais. Há quatro mecanismos de diarreia: osmótica, secretora, exsudativa e a motilidade alterada. Como muitas doenças diarreicas se devem a mais de um desses mecanismos, é clinicamente útil categorizar diarreia como má absorção (graxos), aquosa e inflamatória.

Epidemiologia

A diarreia é a segunda maior causa de mortalidade mundial, sendo particularmente problemática em idosos e em crianças abaixo de 5 anos nos países em desenvolvimento. As condições diarreicas infecciosas causam aproximadamente 750.000 mortes infantis anualmente em todo o mundo, apesar da melhor utilização de soluções de reidratação oral, zinco e suplementos de vitamina A. A infecção por rotavírus (Cap. 380) é a causa mais comum de diarreia infantil fatal, mas a introdução da vacina contra rotavírus monovalente oral diminuiu significativamente a sua taxa de mortalidade tanto em países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento.

Nos Estados Unidos, o norovírus ultrapassou o rotavírus como principal causa de gastroenterite necessitando de cuidados médicos.[1] Cerca de 48 milhões de americanos sofrem de doença provocada pela ingestão de alimentos em cada ano, incluindo cerca de 130.000 hospitalizações anuais e 3.000 mortes, a maioria em pessoas idosas. Os principais patógenos que causam diarreia resultam em US$ 14 a 16 bilhões em custos de cuidados de saúde anuais e dias de absentismo laboral.

Fisiopatologia

Transporte de Líquidos e Eletrólitos

Não importa se uma pessoa consumiu uma refeição hipotônica como um bife e água, ou hipertônica como leite e uma rosca, o volume da refeição será aumentado pelas secreções gástrica, pancreática, biliar e duodenal. Em seguida, o duodeno permeável faz com que a refeição fique aproximadamente isotônica, com um conteúdo de eletrólitos semelhante ao do plasma ao alcançar o jejuno proximal. Durante a movimentação do quimo em direção ao cólon, as concentrações de Na^+ no líquido luminal permanecem constantes, mas o Cl^- é reduzido para 60 a 70 mmol/L, e o bicarbonato (HCO_3^-) aumenta até uma concentração similar, como resultado dos mecanismos de transporte de Cl^- e HCO_3^- no enterócito e da secreção de HCO_3^- no íleo (E-Fig. 140-1A e B). No cólon, o K^{2+} é secretado, e o mecanismo de transporte de Na^+do colonócito junto com a baixa permeabilidade epitelial extrai Na^+ e líquido das fezes. Em decorrência disso, o conteúdo de Na^+ nas fezes diminui para 30 a 40 mmol/L; K^{2+}aumenta, de 5 a 10 mmol/L, e no intestino delgado, de 75 a 90 mmol/L; e cátions bivalentes pouco absorvidos, como Mg^{2++} e Ca^{2++}, ficam concentrados nas fezes em valores de 5 a 100 mmol/L. As concentrações aniônicas no cólon mudam drasticamente, porque a degradação bacteriana de carboidratos (*i. e.*, amidos, açúcares e fibra não absorvidos) cria ácidos graxos de cadeia curta que chegam a alcançar concentrações de 80 a 180 mmol/L. No pH do cólon, esses produtos estão presentes como ânions orgânicos, como acetato, propionato e butirato. Na configuração da má absorção do hidrato de carbono, a geração de concentrações elevadas destes ácidos gordos de cadeia curta pode diminuir o pH das fezes a 4 ou inferior. Ao serem eliminadas, as fezes têm osmolalidade aproximadamente igual à do plasma (280 a 300 mOsm/kg H_2O) quando ele é passado.

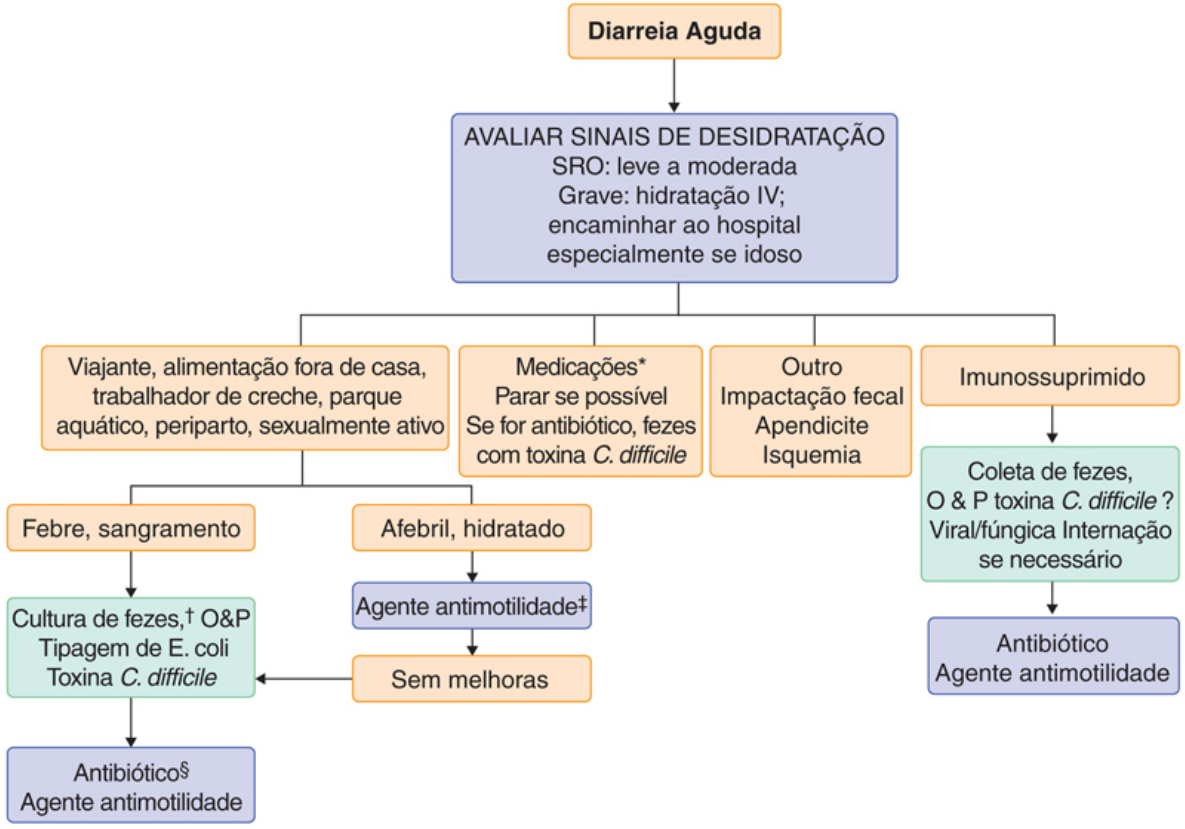

FIGURA 140-1 Abordagem para o diagnóstico de diarreia aguda.
*Mais de 700 medicamentos causam diarreia, incluindo a furosemida, a cafeína, os inibidores da protease, as preparações contendo hormônios tireoidianos, a metformina, micofenolato mofetil, sirolimus, drogas colinérgicas, colchicina, teofilina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, inibidores da bomba de prótons, bloqueadores de histamina-2, 5-ASA derivados, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bisacodil, sene, aloe, antraquinonas e antiácidos contendo magnésio ou medicamentos que contém fósforo. †Especificamente solicita-se cultura para *Yersinia, Plesiomonas, Escherichia coli* sorotipo O157:H7 e *Aeromonas* em caso de suspeita. ‡Se houver alta suspeita de *Clostridium difficile* ou infecção bacteriana invasiva, aguardar cultura de fezes e estudos de toxinas antes de iniciar. Racecadotril tem efeitos antissecretores sem paralisar a motilidade intestinal, podendo ser usado, se disponível. §Não é recomendado para pacientes com diarreia sanguinolenta decorrente de *E. coli* O157:H7. CX = cultura; IV o tratamento antimicrobiano = reidratação intravenosa; O&P = ovos e parasitas; SRO = solução de reidratação oral.

O transporte epitelial de Na^{++} do lúmen até o sangue (por meio do transporte de aminoácidos e açúcares ligados ao Na^{++} no intestino delgado, por proteínas trocadoras de Na^{++}/H^{++} no intestino delgado e cólon proximal, e por canais de $^{+}Na^{++}$ regulados pela aldosterona no cólon distal) cria um gradiente osmótico favorável para absorção (E-Fig. 140-1A e C). O transporte de cloreto através do epitélio do sangue para o lúmen (pela regulação de condutância transmembrana da fibrose cística [CFTR] e o canal de cloreto do regulador de condutância da transmembrana cálcio-ativado no intestino delgado e cólon) cria um gradiente osmótico para secreção (E-Fig. 140-1B). Normalmente, o intestino está em um estado líquido de absorção, regulado por nervos adrenérgicos extrínsecos e pró-absortivos neuropeptídeos e hormônios (E-Fig. 140-1D). A estimulação da secreção por neurotransmissores, hormônios e mediadores inflamatórios (Tabela 140-1) pode compensar esse equilíbrio. Uma mutação *missense* heterozigótica (c.2519G→T) em GUCY2C no cromossomo 12 causa diarreia familiar pelo aumento da sinalização GC-C.

Tabela 140-1

Estimuladores da secreção intestinal

AGENTE	MEDIADORES INTRACELULARES	DIARREIA RELACIONADA
Cólera, *E. coli* toxina termolábil, *Salmonella, Yersinia*	cAMP	Viajantes, endêmico
E. coli toxina estável ao calor	cGMP	
Rotatoxina (NSP4)	?	Gastroenterite viral
Serotonina, PAF	Ca	Inflamatória, alérgica
PG, leucotrienos	cAMP, Ca	Bactérias entéricas invasivas;* doenças inflamatórias intestinais
PG	cAMP	Adenoma viloso
Histamina	Ca	Alergias intestinais, mastocitose, intoxicação por escrombídeos
VIP	cAMP	VIPoma, ganglioneuromas
5-HT, substância P, bradicinina	Ca	Carcinoide maligno
Calcitonina	?	Carcinoma medular da tireoide
Acetilcolina	Ca	Inseticidas, medicamentos colinérgicos
Ácido ricinoleico	cAMP, Ca	Abuso de laxantes†
Cafeína	cAMP	Café, refrigerantes, chá

5-HT = 5-hidroxitriptamina; Ca = cálcio; cAMP = monofosfato de adenosina cíclico; cGMP = monofosfato de guanosina cíclico; PAF = fator de ativação plaquetária; PG = prostaglandina; VIP = peptídeo intestinal vasoativo.

* Espécies de Shigella, Clostridium difficile, E. coli enteroinvasiva, Vibrio parahaemolyticus, Clostridium perfringens.

† Também de fenolftaleína, antraquinonas, bisacodil, dioctil sulfosuccinato de sódio, e senna.

A diarreia é decorrente, principalmente, de alterações de líquido intestinal e transporte de eletrólitos e menos de alteração muscular. A cada 24 horas, 8 a 10 L dos fluidos entram no duodeno. A dieta fornece 2 L desse líquido; o restante provém das secreções salivar, gástrica, hepática, pancreática e duodenal. Normalmente, o intestino delgado absorve 8 a 9 L (80%) desse líquido, apresentando 1,5 L ao cólon para absorção. Do fluido restante, o cólon absorve todos, restando aproximadamente 100 mL. A diarreia pode ser resultado de uma secreção aumentada pelo intestino delgado ou cólon quando a capacidade máxima diária absortiva do cólon (4 L) é excedida. Por outro lado, se o cólon é doente de modo a não poder absorver até mesmo 1,5 L normalmente apresentado pelo intestino delgado, resulta em diarreia.

Diarreia aquosa pode ser decorrente de alteração osmótica, secretora, ou mecanismos inflamatórios. Com a ingestão do pouco absorvido (p. ex., Mg^{2++}) ou não absorvível (polietileno glicol, lactulose ou, em indivíduos deficientes em lactase, lactose) de soluto, a força osmótica do soluto puxa a água e secundariamente os íons de sódio e cloreto para o lúmen intestinal. Uma proporção considerável da osmolalidade das fezes resulta de solutos não absorvidos. Esse hiato entre a osmolalidade fecal e a soma dos eletrólitos nas fezes causa a diarreia osmótica.

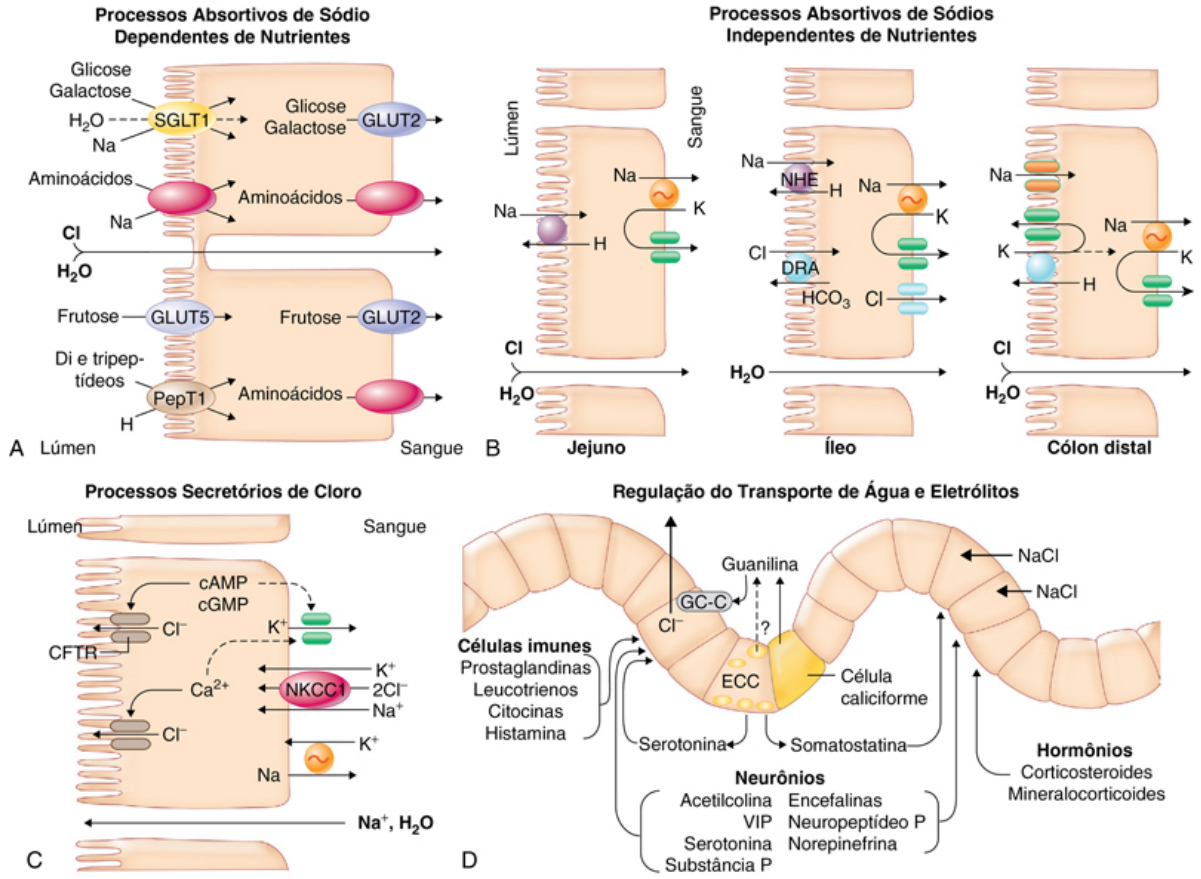

E-FIGURA 140-1 Mecanismos de transporte intestinal de água e eletrólitos.
A, O sódio é também absorvido por processos de transporte independentes de nutrientes no intestino delgado e cólon. Os permutadores de Na^+/H^+ (NHE) e Cl^-/HCO_3^- (DRA) são inibidos por agentes que elevam o monofosfato cíclico de adenosina (*AMPc*), monofosfato cíclico de guanosina (*GMPc*) ou cálcio intracelulares. **B,** Secreção de cloro pelas células das criptas intestinais. O cloro pode ser segregado ativamente por todo o intestino delgado e cólon. Mediadores intracelulares da secreção (AMPc, GMPc, Ca^{2++}) abrem canais apicais de Cl^- (regulador da condutância transmembrana da fibrose cística [*CFTR*], canal de cloro ativado por cálcio [TMEM16]) e canais basolaterais de K^+. O cloro se move das células da cripta para o lúmen intestinal, o que favorece o movimento de Cl^-do sangue para as células pelo cotransportador $N^+/K^+/2Cl^-$ (*NKCC1*). Bicarbonato (HCO_3) também pode ser secretado através do canal CFTR. **C,** Absorção de sódio Intestinal. O sódio é absorvido de forma ativa nas células das vilosidades do intestino delgado e células superficiais do cólon. A sódio-potássio adenosina trifosfatase (Na^+, K^+-ATPase) presente na membrana basolateral de células mantém uma baixa concentração intracelular de Na^+ e o interior celular eletronegativo, favorecendo o movimento de Na^+ através da membrana apical do lúmen na célula. No intestino delgado, a glicose e a galactose são absorvidas com sódio e água na membrana apical pelo transportador de ligação de sódio-glicose (*SGLT1*). Vários transportadores de aminoácidos dependentes de sódio diferentes, alguns com sobreposição de especificidades de substrato, transportam aminoácidos catiônicos, aniônicos e neutros para as células das vilosidades. Dipeptídeos e tripeptídeos são transportados por um transportador de oligopeptídeos acoplado ao hidrogênio, *PepT1*, que é acionado por íons hidrogênio luminais, gerados pelo permutador epitelial Na^+/H^+. A frutose é levada pelo transportador facilitador de glicose (*GLUT5*). **D,** Regulação do transporte de água e de eletrólitos intestinal. Normalmente, o intestino está em estado de absorção em rede sob o controle dos nervos adrenérgicos extrínsecos oriundos do sistema nervoso simpático. Guanilina, o ligante natural para o receptor da toxina estável da *Escherichia coli* (guanilil-ciclase ligada à membrana [*GC-C*]), pode ser importante na regulação da secreção de cloro local. O tônus normal do intestino é modificado pelo sistema nervoso entérico, endócrino, células inflamatórias na mucosa intestinal e hormônios circulantes. O sistema nervoso entérico libera uma variedade de neurotransmissores, alguns estimulantes da secreção de cloro (p. ex., peptídeo intestinal vasoativo [*VIP*], acetilcolina) e outros que promovem a absorção de sódio (p. ex., encefalinas, neuropeptídeo Y). Hormônios produzidos localmente pelas células enterocromafins (*ECC*) no epitélio intestinal, bem como mediadores inflamatórios liberados a partir de células imunes, afetam diretamente enterócitos e nervos próximos. Hormônios circulantes (p. ex., aldosterona, glicocorticoides) aumentam a absorção de sódio pelo intestino. Os glicocorticoides também inibem a liberação de ácido araquidônico e a produção de prostaglandinas pelas células inflamatórias. DRA = regulação para baixo no gene adenoma; NHE = permutador de sódio-hidrogênio.

A secreção de cloreto que ativa ou inibe a absorção de sódio, que também cria um gradiente osmótico favorável para a circulação de fluidos a partir de sangue para o lúmen, explica a fisiopatologia das diarreias secretoras. Agentes que aumentam o monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) (p. ex., a toxina da cólera, prostaglandinas), monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) (p. ex., *Escherichia coli* toxina estável), ou o cálcio ionizado intracelular (Ca^{2++}) (p. ex., a acetilcolina) (Tabela 140-1) inibem a absorção de nutriente não Na^{++} e estimulam a secreção de Cl^- (Tabela 140-1 e E-Fig. 140-1B e D).

Diarreias inflamatórias, que podem ser aquosas ou com presença de sangue, caracterizam-se por lesão e morte de enterócitos, atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas. A membrana danificada do enterócito do intestino delgado diminui a atividade da hidrolase dissacaridase e peptídeo hidrolase, com redução ou ausência dos mecanismos de transporte de açúcares ou aminoácidos ligados ao Na^{++} e redução ou ausência de transportadores de absorção de cloreto de sódio. Por outro lado, as criptas hiperplásicas preservam sua capacidade de secretar Cl^- (e talvez HCO_3^-). Se a inflamação for grave, a lesão vascular imunomediada ou a ulceração permite a perda de sangue, pus e extravasamento de proteína (exsudato) dos capilares e linfáticos, o que contribui para a diarreia. A ativação de linfócitos, fagócitos e fibroblastos libera vários mediadores inflamatórios que induzem a secreção de cloreto intestinal (E-Fig. 140- -1D). Interleucina-1 (IL) e fator de necrose tumoral também são liberados no sangue, causando febre e mal-estar.

Diarreia aguda

Manifestações clínicas

Aproximadamente 80% das diarreias agudas se devem a infecções por vírus, bactérias, helmintos e protozoários. O restante é decorrente de medicações que têm um efeito osmótico, estimulam a secreção de fluido intestinal, danificam o epitélio intestinal ou contêm açúcares mal ou não absorvíveis (p. ex., sorbitol) ou, menos comum, de impactação fecal, inflamação pélvica (p. ex., apendicite aguda [Cap. 142]), ou isquemia intestinal (Cap. 143).

Diarreias Infecciosas por Ingestão de Alimentos e por Ingestão de Água

A maioria das diarreias infecciosas é adquirida por meio da transmissão fecal-oral pela água, alimentos, ou contato interpessoal (Tabela 140-2). Os pacientes com diarreia infecciosa muitas vezes se queixam de náuseas, vômitos e cólicas abdominais associados à má absorção ou diarreia aquosa, sanguinolenta (disenteria) e febre (Caps. 302 a 312, 336, 337, 350 a 352, 356, 357, 379 e 380). Conforme documentado por meio de métodos diagnósticos usando a reação em cadeia de polimerase, quase todos os surtos de gastroenterite aguda não bacteriana nos Estados Unidos e em outros países são causados por norovírus (agente Norwalk; Cap. 380). O rotavírus (Cap. 380) causa diarreia predominantemente em bebês, na maioria das vezes nos meses de inverno; mas também pode causar diarreia aguda não sazonal em adultos, particularmente em idosos. Os mecanismos da diarreia são a diminuição da absorção de líquido, provocada pela destruição de enterócitos nas vilosidades, estimulação da secreção de líquido pela rotatoxina NSP4 e ativação viral do sistema nervoso entérico. O vírus Ebola (*Filoviridae*) infecta células endoteliais, macrófagos e células dendríticas. O mecanismo para diarreia massiva aquosa não é conhecido (Cap. 381).

Tabela 140-2

Epidemiologia da diarreia infecciosa aguda e infecções de origem alimentar

VEÍCULO	PATÓGENOS CLÁSSICOS
Água (incluindo alimentos lavados em água)	*Vibrio cholerae*, norovírus (agente de Norwalk), *Giardia, Cryptosporidium*
Alimento	
Aves	Espécies *Salmonella, Campylobacter*, Shigella
Carne bovina, suco de fruta	*Escherichia coli* ênteto-hemorrágica
Carne de porco	Tênia
Frutos do mar crus e mariscos (incluindo sushis e bolinho de peixe)	*V. cholerae, Vibrio parahaemolyticus*, e *Vibrio vulnificus; Salmonella* e *Shigella*; vírus das hepatites A e B; tênia; anisaquíase
Queijo, leite	*Listeria* sp
Ovos	*Salmonella* sp
Alimentos contendo maionese e tortas de creme	Intoxicação alimentar por clostrídios e estafilocócica
Arroz frito	*Bacillus cereus*
Frutas frescas	*Cyclospora* sp
Vegetais em conserva ou frutas	*Clostridium* sp
Brotos	*E. coli* ênteto-hemorrágica, *Salmonella* sp
Contato de animal a pessoa (animais de estimação e os criados em fazendas)	*Salmonella, Campylobacter, Cryptosporidium*, ênteto-hemorrágico *E. coli*, e *Giardia* sp
Contato pessoa a pessoa (incluindo contato sexual)	Todas as bactérias entéricas, vírus e parasitas
Creche	*Shigella, Campylobacter, Cryptosporidium, e Giardia* sp; vírus; *Clostridium difficile*
Hospitalização, antibióticos ou quimioterapia	*C. difficile*
Piscina	*Giardia* e *Cryptosporidium* sp
Viagem ao exterior	*E. coli* de vários tipos; *Salmonella, Shigella, Campylobacter, Giardia,* e *Cryptosporidium* sp; *Entamoeba histolytica*

Modificado de Powell DW. Approach to the patient with diarrhea. In: Yamada T, Alpers DH, Owyang C, et al., eds. *Textbook of Gastroenterology*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999.

As doenças bacterianas de origem alimentar nos Estados Unidos estão relacionadas principalmente à *Salmonella* (Cap. 308), *Campylobacter jejuni* (Cap. 303) e *E. coli* O157:H7 (Cap. 304), e menos comumente à *Shigella* (Cap. 309). A incidência de infecção por *Vibrio* está aumentando devido ao consumo de frutos do mar crus. Surtos de *E. coli* O157:H7 têm sido associados com carne moída crua e vegetais de folhas verdes. Essas bactérias invadem com mais frequência o intestino delgado distal e o cólon, onde se multiplicam intracelularmente e danificam o epitélio. A diarreia advém da estimulação da secreção intestinal por mediadores inflamatórios, diminuição da absorção, por meio do epitélio danificado, e exsudação de proteína para o lúmen. Espécies de *Shigella* e *E. coli* ênteto-hemorrágica produzem uma toxina semelhante à "toxina Shiga", que é citotóxica para células epiteliais intestinais e causa inflamação, danos celulares e diarreia com sangue e pus.

Surtos de *Cryptosporidium* (Cap. 350) têm sido relatados em parques aquáticos. Estes parasitas causam diarreia, aderindo e fundindo-se com a membrana da célula epitelial no intestino delgado, causando danos celulares. Organismos específicos dos frutos do mar incluem *Vibrio parahaemolyticus* (Cap. 302), que causa diarreia aquosa ou sanguinolenta, e *Vibrio vulnificus* que causa diarreia aquosa especialmente em pacientes com hepatopatia, ocasionando uma septicemia fatal. A ingestão de carne contaminada pelo antraz (Cap. 294) causa febre, dor abdominal difusa e fezes com sangue ou vômito. O antraz invade a mucosa intestinal e o microrganismo ou a toxina do antraz, causa inflamação, ulceração e necrose.

Além de infecções entéricas, determinadas infecções sistêmicas (p. ex., a hepatite viral [Cap. 148], listeriose [Cap. 293], legionelose [Cap. 314]), micoplasma e infecções emergentes (p. ex, hantavírus [Cap. 381], a grave síndrome do desconforto respiratório agudo [SDRA, Cap. 366], a gripe aviária [Cap. 364]) podem causar ou manifestar-se com diarreia importante.

Intoxicações Ambiental e Alimentar

A intoxicação alimentar refere-se à acumulação de toxina em alimentos devido ao crescimento de organismos produtores de toxina, mais comumente *Staphylococcus aureus* (Cap. 288), *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens* (Cap. 296) e *Clostridium botulinum* (Cap. 296). A diarreia geralmente se inicia de maneira rápida, aproximadamente quatro horas após a ingestão, e é muitas vezes associada a vômitos. Toxinas naturais também são responsáveis por envenenamento por cogumelo *(Amanita)* (Cap. 110), que pode também causar insuficiência hepática aguda e insuficiência renal.

Envenenamentos ambientais podem ser causados por metais pesados (arsênico de veneno de rato, ouro, chumbo, mercúrio) que prejudicam a produção de energia celular. O arsênico (Cap. 22) em doses elevadas também induz ao colapso cardiovascular. Intoxicação por inseticidas (organofosforados e carbamatos), que ocorre mais comumente em trabalhadores do campo ou na ingestão de ervas ou chás contaminados (Cap. 110), é seguida de diarreia, excesso de saliva e secreções pulmonares, decorrentes de uma produção de acetilcolina ou secreção de cloreto em intestino e outros epitélios. Os pacientes muitas vezes têm vômitos e cólicas abdominais associados ao quadro.

Frutos do mar são fontes comuns de intoxicação alimentar, especialmente o pescado, crustáceos e moluscos bivalves. A maioria destas toxinas causa diversas combinações gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia) e sintomas neurológicos (formigamento e queimação ao redor da boca, rubor facial, sudorese, dor de cabeça, palpitações, tonturas) dentro de horas após a ingestão de frutos do mar (Cap. 112). Sintomas semelhantes são relatados em pacientes com intoxicação por escombrídeos, causada pela ingestão de carne de peixe de sangue em decomposição (atum, dourado, marlim ou cavala) que liberam grandes quantidades de histamina (Cap. 112).

As algas marinhas (dinoflagelados) produzem toxinas que podem causar intoxicação paralisante por mariscos, diarreia provocada por intoxicação por mariscos e ciguatera (Cap. 112). Surtos esporádicos de diarreia provocados por intoxicação por mariscos "marés vermelhas" ocorrem quando moluscos bivalves ingerem dinoflagelados que produzem saxitoxinas (um bloqueador canal de sódio sensitivo à voltagem) e ácido ocadeico (toxinas lipossolúveis que inibem serina e fosfatases de proteínas treonina 1 e 2A). A ingestão por humanos de moluscos contaminados resulta em diarreia e sintomas neurológicos. As saxitoxinas causam sintomas predominantemente neurológicos (paralíticos, neurotóxicos ou intoxicações marisco amnéstico) e o ácido ocadeico ocasiona sintomas gastrointestinais (diarreia).

A cadeia alimentar na passagem de outras espécies dinoflageladas (*Gambierdiscus toxicus*) para a barbatana dos peixes (cavala, olho-de-boi, vermelho, garoupa ou barracuda) resulta no acúmulo de ciguatoxina (Cap. 112) que causa uma intoxicação por frutos do mar, chamada ciguatera. A ciguatoxina ativa os canais de sódio sensíveis à voltagem e causa sintomas neurológicos e gastrointestinais. Os peixes do estuário do Albemarle-Pamlico (Leste dos Estados Unidos) ingerem dinoflagelados tóxicos causadores de intoxicação por *Pfiesteria piscicida*. As toxinas dos dinoflagelados causam náusea, vômito, dor abdominal, diarreia e sintomas neurológicos como fraqueza, prurido, parestesia perioral, inversão da sensação térmica (bebidas quentes são percebidas como geladas e vice-versa), anormalidades psiquiátricas e perda da memória. Os sintomas neurológicos podem persistir por meses ou anos. A intoxicação do baiacu pela tetrodotoxina, um bloqueador canal de sódio sensível à voltagem produzida pelo peixe, causa sintomas neurológicos, paralisia respiratória e morte.

Diarreia dos Viajantes

Os norte-americanos em viagem para os países em desenvolvimento e passageiros em aeronaves e navios de cruzeiro constituem um grupo de alto risco de apresentar diarreia infecciosa aguda. As causas comuns de diarreia do viajante (Cap. 286) incluem *E. coli*, *Shigella*, giardíase e norovírus enterotóxicas e enteroagregativas.[2,3] A toxina termoestável da *E. coli* liga-se à enzima guanilato ciclase na membrana da borda em escova do enterócito, resultando na elevação do cGMP intracelular. A toxina da *E. coli* termolábil, similar à toxina da cólera, liga-se ao monosialogangliosídeo GM_1 na membrana de borda em escova, resultando na ativação da adenilato ciclase e na elevação do cAMP intracelular. O cAMP e o cGMP estimulam a secreção intestinal de cloreto e inibem a absorção de sódio e cloreto independente de nutrientes. A absorção de sódio-glicose não é afetada, o que forma a base para o tratamento de reidratação oral. A toxina do cólera liga-se permanentemente ao adenilato ciclase (até a renovação natural do epitélio intestinal, em cinco a sete dias), resultando em secreção persistente e diarreia grave. O sequenciamento do DNA para detectar as sequências do genoma de *Vibrio cholerae* isolado sugere a introdução em humanos como causa de surtos recentes. Dentre a média anual de seis casos de cólera reportados nos Estados Unidos, a maioria está associada a viagens.

Diarreias Associadas a Antibióticos

Os antibióticos são uma causa comum de diarreias adquiridas em hospitais ocorridas em cerca de 20% dos pacientes que receberam antibióticos de amplo espectro, cerca de 30% destes são diarreias devido a *Clostridium difficile* (Cap. 296). Cepas que produzem aumento dos níveis de toxinas A e B, além de uma toxina binária, têm aumentado. Estas cepas estão associadas a um aumento na incidência e severidade de infecções pelo *C. difficile*, incluindo colite fulminante pelo *C. difficile* que pode levar à colectomia ou até mesmo à morte. As toxinas A e B produzidas por *C. difficile* podem causar diarreia. Em modelos animais, a IL-8, substância P e leucotrieno B_4 foram associados como mediadores da secreção de líquido intestinal estimulada pela toxina A. O *C. difficile* pode causar diarreia grave, colite pseudomembranosa ou megacólon tóxico.

Diarreias Nosocomiais Hospitalares

A diarreia é a enfermidade nosocomial mais comum entre pacientes hospitalizados e residentes em instituições de tratamento prolongado. As causas mais comuns incluem diarreia associada a antibióticos, infecção pelo *C. difficile*, medicamentos, impactação fecal, alimentação por sonda e doença subjacente. O magnésio contendo laxantes, antiácidos e a lactulose causam diarreias osmóticas. Laxantes como bisacodil causam diarreia secretora. As formulações líquidas de medicamentos (elixir) também podem provocar diarreia por causa do alto teor de sorbitol ou outros açúcares não absorvíveis (p. ex., manitol) usados para adoçar o elixir; os pacientes podem receber medicamentos líquidos prescritos por meio de tubos de alimentação mais de 20 g de sorbitol ao dia. Uma causa importante, porém pouco compreendida, de diarreia é a alimentação enteral (por sonda) (Cap. 216), em particular nos pacientes criticamente enfermos, que frequentemente sofrem de diarreia. Dismotilidade, aumento da permeabilidade intestinal e baixo teor de sódio nas fórmulas enterais podem ser fatores contribuintes.

Os pacientes em instituições de saúde mental e casas de repouso têm alta incidência de diarreia infecciosa nosocomial (p. ex., *C. difficile* e menos comumente *Shigella, Salmonella, E. coli* hemorrágica, *Giardia*, *Entamoeba histolytica*). A diarreia infecciosa, sendo 50% ou mais causada por *C. difficile*, também é comum em hospitais de assistência médica aguda. A infecção por *C. difficile* grave também tem sido relatada entre mulheres no periparto. Se os alimentos não são trazidos de fora para pacientes internados, a probabilidade de uma infecção nosocomial causada por *Shigella* ou por *Salmonella* é extremamente rara. Os pacientes imunodeprimidos são também suscetíveis a infecções virais nosocomiais (rotavírus, norovírus, adenovírus, coxsackievírus).

Diarreia Associada à Medicação do Tratamento do Câncer

Dor abdominal ou radiação de corpo inteiro praticamente sempre causam um aumento da frequência de evacuações que são, em geral, líquidas. A quimioterapia para o câncer com amsacrine, azacitidina, citarabina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, floxuridine, 5-fluorouracil, 6-mercaptopurina, metotrexato, plicamicina, IL-2 e o resveratrol pode causar diarreia leve a moderada. Irinotecano (CPT-11) ou a oxaliplatina e a combinação de 5-fluorouracil mais leucovorin são causas frequentes de diarreia aquosa grave.

Omelsartan, antagonista do receptor da angiotensina II (ARA), causa diarreia severa como resultado de uma enteropatia semelhante a espru. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) podem causar dor abdominal e diarreia resultante de angioedema visceral. Colchicina, neomicina, metotrexato e ácido *para*-aminosalicílico danificam a membrana do eritrócito. Colestiramina, colestipol e colesevelam ligam-se aos sais biliares e podem resultar em diarreia por má absorção, especialmente em pacientes que tiveram uma ressecção do íleo. O tratamento com ouro causa inflamação intestinal e diarreia.

Diarreia das Creches

Mais de sete milhões de crianças nos Estados Unidos frequentam creche, onde a diarreia é extremamente comum, e a infecção secundária de membros da família ocorre em 10% a 20% dos casos. A maioria dos surtos de diarreia ocorre por rotavírus ou norovírus; causas menos comuns são *Shigella* (Cap. 309), *Giardia* (Cap. 351) e *Cryptosporidium* (Cap. 350).

Diarreia dos Corredores

A diarreia ocorre em 10% a 25% dos indivíduos que se exercitam vigorosamente, especialmente mulheres corredoras de maratonas e triatletas. Alguns atletas têm associado ao quadro as cólicas abdominais, urgência, náusea ou vômito. A fisiopatologia da diarreia do corredor é desconhecida. A liberação de secretagogos intestinais, especialmente as prostaglandinas, hormônios ou isquemia, pode estar envolvida.

Diagnóstico

Diarreia aquosa aguda pode ser causada por infecções, toxinas alimentares ou medicamentosas; já a diarreia aguda pode sinalizar a manifestação de uma doença crônica (Fig. 140-1; Tabelas 140-1 e 140-2) (Caps. 302 a 312, 336, 337, 351, 352, 356, 357, 379 e 380). A abordagem diagnóstica em pacientes com febre e diarreia aquosa ou sanguinolenta deverá centrar-se nas culturas de fezes para *Campylobacter, Salmonella*, e espécies *Shigella*. A cultura de fezes de rotina não é indicada quando a diarreia ocorre após três a cinco dias de internação, exceto em pacientes com neutropenia, infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou sinais de infecção entérica. Em pacientes com histórico de uso recente de antibiótico, hospitalização ou periparto, deve-se coletar fezes para pesquisa do *C. difficile*. Organismos que causam diarreia, mas não são rotineiramente testados por laboratórios de microbiologia clínica incluem *Yersinia, Plesiomonas, E. coli* ênteroo-hemorrágica sorotipo O157: H7, *Aeromonas, Cyclospora,* microsporidia e *Vibrio* não colérico. Parasitas como *Giardia, Cryptosporidium,* e *Strongyloides* podem ser difíceis de serem detectados nas fezes, mas ser diagnosticados mediante exame pesquisa do antígeno fecal ou biópsia intestinal. Apesar de todas as técnicas de teste disponíveis, 20% a 40% das diarreias agudas infecciosas permanecem sem diagnóstico.

Tratamento

As metas para o tratamento da diarreia incluem reposição de líquido, agentes antidiarreicos, suporte nutricional e o tratamento antimicrobiano, quando indicado.[4]Considerando que a morte de pacientes com diarreia aguda é causada pela desidratação, a primeira tarefa é avaliar o grau de desidratação e repor os déficits de líquido e eletrólitos.

Reposição dos Fluidos

Pacientes gravemente desidratados devem ser tratados com solução intravenosa de Ringer lactato ou solução salina, com potássio adicional e bicarbonato, conforme necessário. As soluções orais de reidratação, usadas extensivamente para substituir fluido diarreico e as perdas de eletrólitos, são eficazes por conterem sódio, açúcares e, muitas vezes, os aminoácidos que utilizam nutrientes dependentes de transportadores de captação de sódio. Em pacientes de alerta com desidratação leve a moderada, a solução de reidratação oral é tão eficaz como a hidratação endovenosa na reparação de líquidos e eletrólitos perdidos. Soluções de reidratação oral podem ser administradas a lactentes e crianças em volumes de 50 a 100 mL/kg durante quatro a seis horas, os adultos necessitam ingerir 1.000 mL/h. A reduzida osmolaridade de soluções (Na^{++} 75 mmol/L, osmolaridade 245 mmol/L *versus* Na^{++} 90 mmol/L, osmolaridade 311 mmol/L em soluções-padrão) é mais bem tolerada e eficaz na diarreia não colérica, mas pode causar hiponatremia em pacientes com alto volume de diarreia, principalmente em crianças.[5] As soluções contendo glicose, embora eficazes em reidratar o paciente, podem piorar a diarreia. Contrastando com as soluções contendo glicose, soluções de poliméricos à base de arroz diminuem a diarreia em vítimas da cólera; o arroz é digerido até chegar a inúmeros monômeros da glicose que auxiliam na absorção de secreções intestinais. Estas

soluções não podem diminuir a produção de fezes na diarreia aguda, mas reidratarão o paciente apesar da continuidade da diarreia. Após a reidratação ser realizada, administra-se soluções orais de reidratação em velocidades equivalentes à soma das perdas fecais e perdas insensíveis, até que cesse a diarreia.

Redução da Diarreia

Subsalicilato de bismuto (Pepto-Bismol, 525 mg por via oral [VO] a cada 30 minutos a uma hora em cinco doses, podendo ser repetido no segundo dia) é seguro e eficaz nas diarreias por infecção bacteriana. Os opiáceos e anticolinérgicos não são recomendados para bacterianas invasivas de diarreias infecciosas, porque esses medicamentos podem paralisar a motilidade intestinal e predispor à colonização aumentada, invasão e excreção prolongada dos organismos infecciosos. A loperamida é segura na diarreia aguda ou do viajante, desde que não seja administrada em pacientes com disenteria (febre alta, com sangue ou pus nas fezes), e especialmente quando administrada de forma concomitante com antibióticos eficazes. Uma combinação de loperamida (2 mg VO, quatro vezes ao dia) com simeticona (125 mg VO, quatro vezes ao dia) pode reduzir as cólicas abdominais e a duração da diarreia dos viajantes. Racecadotril (100 mg VO, três vezes por dia em adultos, 1,5 mg/kg de peso corporal VO, três vezes ao dia em crianças), um inibidor da encefalinase intestinal que é antissecretora, mas não paralisa motilidade intestinal, é eficaz no tratamento da diarreia aguda em crianças e adultos. A diarreia associada à nutrição enteral (Cap. 216) muitas vezes pode ser controlada com pectina (4 g de peso corporal/kg por dia) ou, se não houver contraindicações, com loperamida (2 mg VO quatro vezes ao dia durante três a sete dias, a dose máxima 16 mg por dia), e a diarreia não é uma razão para parar a dieta, a menos que a alimentação por sonda faça o volume de fezes exceder 1 L/dia.

Os ansiolíticos (p. ex., diazepam 2 mg VO duas a quatro vezes ao dia) e antieméticos (p. ex., prometazina 12,5 a 25 mg VO uma ou duas vezes ao dia) são seguros e reduzem a percepção sensorial, podendo tornar os sintomas mais toleráveis. Alguns alimentos ou substâncias derivadas de alimentos (bananas verdes, pectinas [amido resistente à amilase], zinco) podem reduzir a quantidade ou a duração da diarreia em crianças. Amidos resistentes à amilase não absorvidos são metabolizados no cólon em ácidos graxos de cadeia curta que aumentam a absorção de fluidos. A suplementação com zinco (20 mg de zinco elementar VO uma vez ao dia) é eficaz na prevenção de recorrências da diarreia em crianças desnutridas; a deficiência de cobre é uma complicação potencial do tratamento de zinco prolongada.

Os probióticos podem ser benéficos em crianças com diarreia aguda, principalmente em razão da infecção por rotavírus. *Lactobacillus* GG (10^{10} unidades formadoras de colônias [UFC]/250 mL diariamente até parar a diarreia) adicionado a uma solução de reidratação oral, diminui a duração da diarreia.

Antibióticos

Enquanto o clínico aguarda os resultados da cultura fecal para orientar o tratamento específico (Cap. 287), as fluoroquinolonas (p. ex, ciprofloxacina, 500 mg VO duas vezes ao dia durante um a três dias, ou a levofloxacina, 500 mg VO por dia, durante um a três dias) são o tratamento de escolha quando os antibióticos são indicados (Fig. 140-1). Sulfametoxazol-trimetoprima (um tablete duplo VO duas vezes ao dia por cinco dias ou dois tabletes simples VO, duas vezes ao dia por cinco dias) é tratamento de segunda linha. Se o conjunto de sintomas sugere infecção por *Campylobacter*, deve-se adicionar azitromicina (500 mg/dia VO durante três dias). Independentemente da causa da diarreia infecciosa, os pacientes devem ser tratados com antibióticos se eles são imunodeprimidos; tenham próteses valvares, vasculares ou ortopédicas; anemias hemolíticas congênitas (especialmente se houver suspeita de salmonelose), ou se forem extremamente jovens ou idosos.

Certas diarreias infecciosas devem ser tratadas com antibióticos, incluindo os que estão associados à shigelose (Cap. 309), cólera (Cap. 302), enterocolite pseudomembranosa (Cap. 296), infestações parasitárias (Caps. 350 a 352 e 357), e doenças sexualmente transmissíveis (Cap. 285). O tratamento de *E. coli* sorotipo O157: H7 não é recomendado neste momento, porque os antibióticos atuais não parecem ter utilidade e a incidência de complicações (síndrome hemolítico-urêmica) pode aumentar após a antibioticoterapia. Os antibióticos não são eficazes para a diarreia viral ou criptosporidiose.

Para a diarreia do viajante, a ciprofloxacina (500 mg VO oral duas vezes ao dia durante três dias) é um tratamento eficaz. O antibiótico rifaximina não absorvível (200 mg VO três vezes ao dia ou 400 mg duas vezes ao dia durante três dias) é seguro e eficaz para o tratamento da diarreia dos viajantes no México, mas pode não ser eficaz contra infecções por *Campylobacter* e *Shigella*.

Já surgiram cepas de *Shigella, E. coli, Salmonella, Campylobacter* e *C. difficile*. resistentes à fluoroquinolona e a sulfametoxazol-trimetoprim. A azitromicina (500 mg VO no primeiro dia e 250 mg/dia VO durante quatro dias) pode ser um tratamento alternativo eficaz para cepas resistentes de *Shigella* e *Campylobacter* e diarreia dos viajantes adquirida no México.

Se há suspeita de *C. difficile* por meio de evidência epidemiológica, metronidazol (250 mg VO quatro vezes ao dia, ou 500 mg VO, três vezes ao dia por dez dias) ou vancomicina oral (125 a 250 mg VO quatro vezes por dia durante dez dias) deve ser prescrito.[6] Em pacientes com recorrência da infecção *C. difficile* associada a baixos títulos de anticorpos séricos para a toxina A, a imunoterapia com anticorpos monoclonais contra a toxina A e B[A1] pode diminuir as taxas de recorrência. A bacterioterapia fecal é mais eficaz que a vancomicina no tratamento de recorrências.[A2] A diarreia não *C. difficile* induzida por antibiótico é geralmente leve e autolimitada; em geral ela desaparece espontaneamente ou em resposta ao tratamento com colestiramina (4 g VO quatro vezes ao dia durante duas semanas).

O tratamento para a diarreia induzida por quimioterapia e radiação leve a moderada inclui loperamida (2 mg VO quatro vezes ao dia) e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (p. ex., naproxeno, 250 a 500 mg VO duas vezes ao dia). Octreotide pode ser um tratamento eficaz em pacientes com diarreia grave em doses de até 700 μg/dia por via subcutânea (SC).

Prevenção

A vacinação contra o rotavírus (Cap. 380) reduz o risco de infecção e morte e geralmente resulta em sintomas mais leves entre os infectados.[A3] Viajantes para países de alto risco (América Central e partes da América Latina, África, Ásia, Oriente Médio) devem evitar a ingestão de água da torneira, gelo, carne crua, peixe cru e vegetais crus. Uma vacina oral para cólera contra uma subunidade da toxina B recombinante e célula total morta (rBS-WC) é eficaz na prevenção da infecção pela cepa O1 El Tor e parcialmente eficaz contra as cepas de *E. coli* enterotoxigênicas.[A4] A vacinação contra a cólera é recomendada para trabalhadores e profissionais de saúde que trabalham nos países endêmicos e para os indivíduos que estão imunocomprometidos ou têm doenças crônicas ou hipocloridria. A rifaximina (200 a 600 mg/dia VO durante duas semanas) e as fluoroquinolonas (p. ex., norfloxacina 400/dia VO durante duas semanas) são seguras e eficazes para prevenir a diarreia dos viajantes, no México,[A5,A6] e a combinação de rifaximina com loperamida é melhor do que qualquer um deles sozinho.[A7] O bismuto subsalicilato (525 mg VO quatro vezes ao dia por até três semanas) também é eficaz. A loperamida e AINEs são tomados profilaticamente por muitos corredores suscetíveis à diarreia do corredor, mas não está claro se são eficazes. Probióticos orais (p. ex., lactobacilos e bifidobactéria) não são eficazes na prevenção da diarreia aguda associada a antibióticos.[A8]

Diarreia crônica

É estimado que aproximadamente 5% da população dos Estados Unidos sofra de diarreia crônica e que cerca de 40% desses indivíduos tenham mais de 60 anos.[7] As causas de diarreia crônica incluem infecção persistente ou diarreias inflamatórias, síndromes de má absorção e diarreias aquosas (Tabela 140-3).

Tabela 140-3

Causas de diarreia crônica

- Diarreias infecciosas persistentes (Tabela 140-2)
  - Diarreia de Brainerd
- Síndromes de má absorção (Tabelas 140-4 e 140-6)
  - Causas frequentes
    - Cirurgia de *bypass* gástrico
    - Síndrome de *dumping*
    - Pancreatite crônica
    - Sobrecrescimento bacteriano intestinal
    - Deficiência de lactase
    - Doença celíaca
    - Espru tropical
    - Infecção por *Giardia lamblia*
    - HIV/AIDS
    - Doença de Crohn (Cap. 141)
    - Enterite por radiação (Caps. 20 e 142)
- Diarreia aquosa
  - Diarreia osmótica
    - Magnésio, fosfato de sódio, sulfato
    - Sorbitol, frutose
    - Má absorção de glicose-galactose
    - Deficiência de dissacaridases
  - Trânsito intestinal rápido
- Diarreia aquosa funcional (síndrome do intestino irritável; Cap. 137)
  - Tumores secretores de hormônios (VIPoma, carcinoide, gastrinoma, câncer medular da tireoide)
  - Mastocitose sistêmica
  - Adenoma viloso
  - Diabetes
  - Álcool
  - Factícia
- Idiopática
- Diarreias inflamatórias
  - Doença inflamatória intestinal (Cap. 141)
  - Gastroenterite eosinofílica
  - Colite microscópica (colagenosa ou linfocítica)
  - Alergia alimentar

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; HIV = vírus da imunodeficiência humana; VIP = peptídeo intestinal vasoativo.

Manifestações clínicas

Pacientes com má absorção (Tabela 140-4) podem apresentar uma variedade de manifestações gastrointestinais e extraintestinais (Tabela 140-5). A má absorção significativa de gorduras e hidratos de carbono normalmente causa diarreia crônica, cólicas abdominais, gases, distensão e perda de peso. Esteatorreia (gordura nas fezes) manifesta-se como fezes gordurosas, com mau cheiro, que são difíceis de descarregar do vaso sanitário. As fezes podem ser grandes e volumosas (p. ex., insuficiência pancreática) ou aquosas (p. ex., sobrecrescimento bacteriano, doenças da mucosa). Indivíduos com má absorção também podem se apresentar com manifestações de deficiência de vitaminas e minerais. Dispneia pode ser causada por anemia por deficiência de ferro, cobre, folato ou vitamina B_{12}. Manifestações de má absorção de cálcio, magnésio e vitamina D incluem parestesias e tetania resultando em hipocalcemia ou hipomagnesemia, e dor óssea por osteomalacia ou fraturas relacionadas com osteoporose. Parestesias e ataxia são manifestações de deficiência de cobalamina e vitamina E. Em alternativa, a neuropatia pode se dever à má nutrição ou deficiência de cobre. A dermatite herpetiforme é uma erupção vesiculosa, com queimação e prurido nas superfícies extensoras e nádegas, que está associada à doença celíaca.

Tabela 140-4

Causas de má absorção

MECANISMO DE MÁ ABSORÇÃO	CONDIÇÕES
Interferência no metabolismo	Gastrectomia parcial/total
	Cirurgia de *bypass* pós-gástrico
Deficiência da lipólise	Pancreatite crônica
	Câncer de pâncreas
	Insuficiência pancreática congênita
	Deficiência congênita da colipase
	Gastrinoma
Deficiência na formação de micelas	Doença hepática crônica grave
	Doença hepática colestática
	Supercrescimento bacteriano
	Doença de Crohn
	Ressecção do íleo
	Gastrinoma
Absorção da mucosa comprometida	Deficiência de lactase
	Deficiência congênita de enterocinase
	Abetalipoproteinemia
	Giardíase
	Doença celíaca
	Espru tropical
	Agamaglobulinemia
	Amiloidose
	AIDS (infecções relacionadas, enteropatia)
	Enterite por radiação
	Doença do enxerto *versus* hospedeiro
	Doença de Whipple
	Gastroenterite eosinofílica
	Anemia megaloblástica
	Espru colagenoso
	Doença celíaca refratária
	Linfoma
	Supercrescimento bacteriano
	Enterite autoimune
	Síndrome do intestino curto
Distribuição de alimentos e nutrientes	Linfangiectasia congênita
	Linfoma
	Tuberculose
	Pericardite constritiva
	Insuficiência cardíaca grave
Desconhecido	Hipoparatireoidismo
	Insuficiência da suprarrenal
	Hipertireoidismo
	Síndrome carcinoide

AIDS = Síndrome de imunodeficiência adquirida.

Tabela 140-5

Consequências clínicas de má absorção de nutrientes, água e eletrólitos

NUTRIENTE MAL ABSORVIDO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA
Proteínas	Caquexia, edema
Carboidrato e gordura	Diarreia, cãibras abdominais e distensão abdominal, perda de peso, atraso no crescimento
Líquido e eletrólitos	Diarreia, desidratação
Ferro	Anemia, queilose, estomatite angular
Cálcio e vitamina D	Dor óssea, fraturas, tetania
Magnésio	Parestesia, tetania
Vitamina B_{12} e folato	Anemia, glossite, queilose, parestesia, ataxia (apenas vitamina B_{12})
Vitamina E	Parestesia, ataxia, retinopatia
Vitamina A	Cegueira noturna, xeroftalmia, hiperceratose, diarreia
Vitamina K	Equimoses
Riboflavina	Estomatite angular, queilose
Zinco	Dermatite, hipogeusia, diarreia
Selênio	Cardiomiopatia
Ácidos graxos essenciais	Dermatite
Cobre	Anemia, deterioração mental, neuropatia

As diarreias inflamatórias podem-se manifestar com febre e dor abdominal ou edema, que podem sugerir perda de proteínas crônica. Pacientes podem apresentar múltiplas evacuações de baixo volume, sanguinolentas, com tenesmo, que sugerem proctite ou têm diarreia severa como resultado de doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEVH) ou doença celíaca. Manifestações sistêmicas de doença inflamatória intestinal incluem artrite polimigratória, sacroileíte, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, angeíte leucocitoclástica, uveíte e úlceras aftosas orais.

Diagnóstico de diarreia crônica

Uma história e exame físico detalhados conduzem a um diagnóstico em 25% a 50% dos pacientes com diarreias crônicas (Tabela 140-1 e Fig. 140-2). A adição de coprocultura e exame das fezes para ovos e parasitas, determinação de gordura nas fezes e sigmoidoscopia flexível ou colonoscopia com biópsia eleva a taxa de diagnóstico para aproximadamente 75%. Os restantes 25% dos pacientes com diarreia crônica podem necessitar de exames mais completos e, talvez, hospitalização para fazer um diagnóstico.

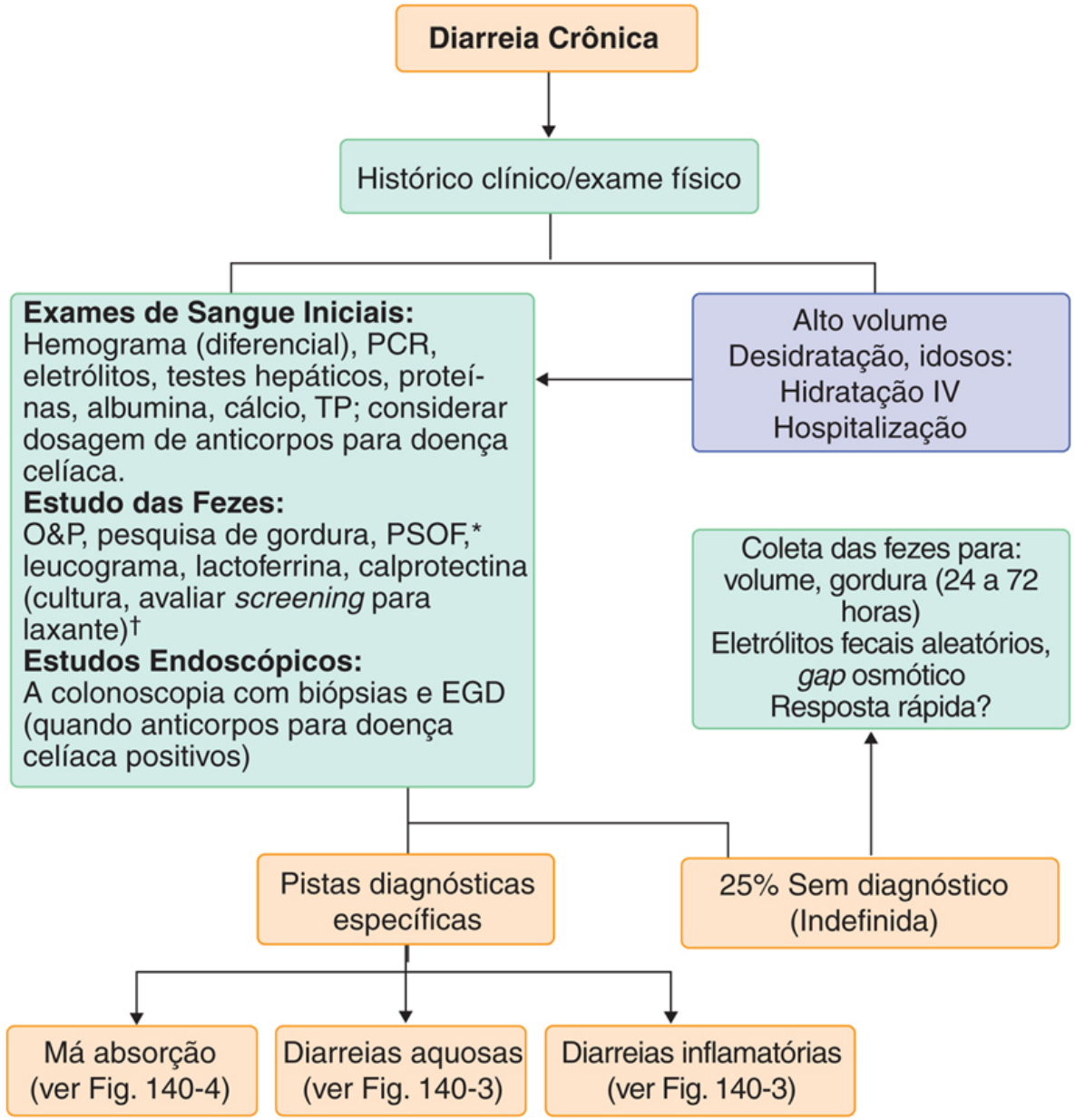

FIGURA 140-2 **Abordagem inicial da diarreia crônica.**

*A pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) é sensível quando inflamação intestinal subjacente. †Realizar cultura de fezes em indivíduos imunodeprimidos; realizar *screening* para laxante, se houver suspeita de abuso de laxantes. HMG = hemograma completo; PCR = proteína C-reativa; EGD = esofagogastroduodenoscopia; IV = intravenosa; O & P = ovos e parasitas; TP = tempo de protrombina.

Uma história de dez a 20 evacuações diárias, que não respondem ao jejum, sugere diarreia secretora (Fig. 140-3). A história de úlcera péptica deve sugerir gastrinoma (Cap. 195) ou mastocitose sistêmica (Cap. 255). O exame físico é útil apenas se tiromegalia do carcinoma medular (Cap. 246), erupção cutânea de tumores neuroendócrinos e mastocitose sistêmica, dermatografismo da mastocitose sistêmica ou eritema necrolítico migratório do glucagonoma (Cap. 195) forem evidentes. A disfunção do sistema nervoso autônomo (p. ex., hipotensão postural, impotência, sudorese gustatória) está quase invariavelmente presente na diarreia diabética.

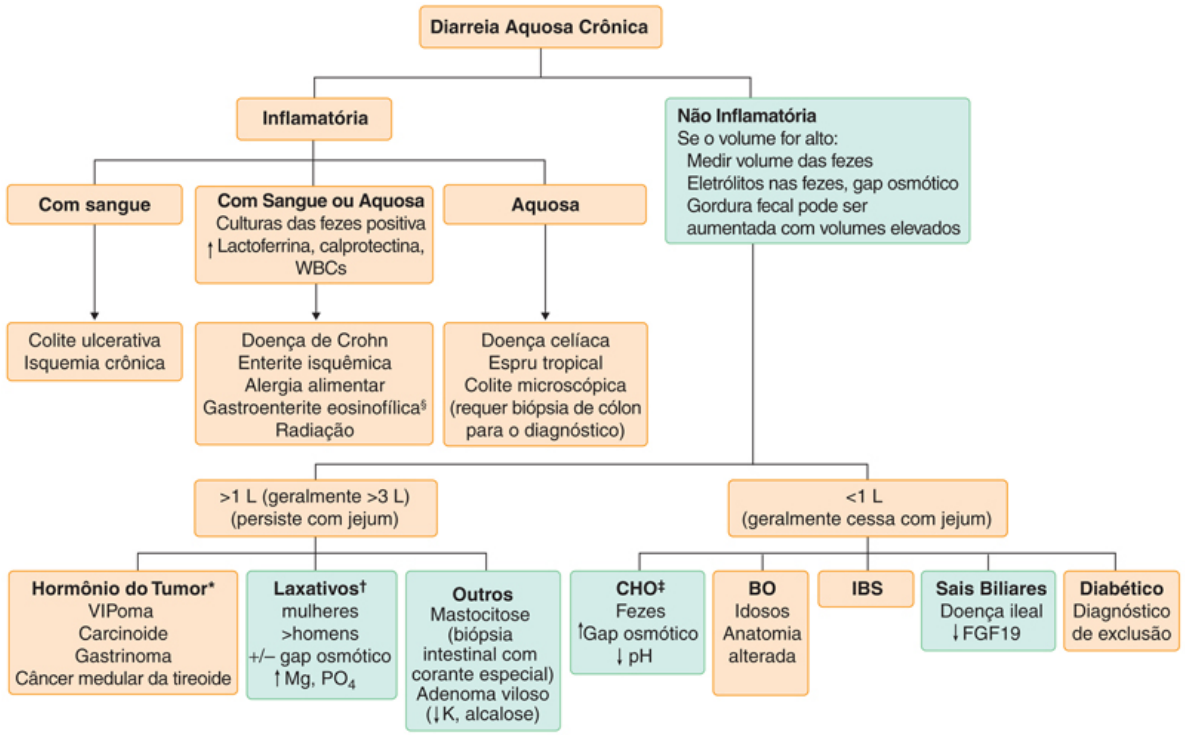

FIGURA 140-3 Abordagem da avaliação de diarreias aquosas.
Muitas diarreias têm mais do que um mecanismo (isto é, osmóticas, secretoras, inflamatórias). Outras causas incluem medicamentos, pós-cirurgias (vagotomia, Nissen, colecistectomia), hipertireoidismo e álcool. *VIPoma: >3 L produção diária "cólera pancreática", elevado nível de VIP. Carcinoide 5-hidroxi-indol: elevada quantidade de ácido acético, OctreoScan positivo. Gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison): elevado nível de gastrina, teste de estimulação de secretina positivo, diarreia decorrente de alto volume de secreção de ácido. Câncer medular da tireoide: níveis elevados de calcitonina. †Pode revelar volume alto ou baixo dependendo da dose ingerida, respondendo rapidamente. ‡Má absorção de carboidratos (CHO) pode ser decorrente de deficiência de lactase, frutose dietética, sorbitol em balas dietéticas ou medicamentos líquidos. §Toda a espessura da biópsia pode ser necessária para o diagnóstico. BO = crescimento bacteriano excessivo; FGF = fator de crescimento de fibroblastos; SII = síndrome do intestino irritável; GBS = células brancas do sangue.

A avaliação da má absorção inicia-se com uma cuidadosa elicitação dos hábitos intestinais e uma descrição das fezes, perda de peso, viagens, tolerância alimentar ou ao leite, doenças gastrointestinais, pancreáticas ou hepáticas subjacentes, cirurgia abdominal, tratamentos de quimioterapia ou radiação, história familiar e uso de álcool ou drogas.

Testes Sanguíneos

Doseamentos séricos (Fig. 140-2) de ferro, ácido fólico, vitamina B_{12}, vitamina D, tempo de protrombina (vitamina K) ajudam a avaliar a má absorção. Testes de anticorpos específicos devem ser pedidos quando se suspeita de doença celíaca (ver adiante). Os achados no sangue periférico de leucocitose, eosinofilia, velocidade de sedimentação de eritrócitos elevada, hipoalbuminemia ou proteínas totais séricas baixas sugerem uma diarreia inflamatória, cuja característica principal é a presença de sangue, quer maciça quer oculta, e leucócitos nas fezes. Não existem testes de rastreio à beira do leito para estabelecer o diagnóstico nas diarreias aquosas.

Exames de Imagem

Má absorção pode ser sugerida se uma radiografia plana do abdome mostrar calcificação pancreática. Algumas doenças (p. ex., cirurgia gástrica prévia, fístula gastrocólica, alças cegas devido a anastomoses intestinais prévias, pequenas contraturas do intestino, divertículos jejunais múltiplos, motilidade intestinal anormal, que pode conduzir a sobrecrescimento bacteriano) podem ser reveladas na tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) do abdome após administração de agentes de contraste orais ou pela tradicional série radiográfica gastrointestinal superior com o trajeto do intestino delgado. O estudo do intestino delgado com bário pode mostrar espessamento das pregas intestinais (p. ex., amiloidose, linfoma ou doença de Whipple), anormalidades uniformes ou heterogêneas (p. ex., linfoma ou linfangiectasia) ou floculação do bário ou ilealização do jejuno que sugerem doença celíaca. As radiografias de contraste de rotina do trato gastrointestinal normalmente não são úteis no diagnóstico de diarreias aquosas, a menos que mostrem ressecção extensa do intestino delgado, a presença de um tumor (carcinoide ou adenoma viloso) ou intestino preenchido por fluido (tumor endócrino). A imagem de contraste abdominal, particularmente enterografia por TC ou RM, que utiliza contraste neutro oral para melhorar a visualização da parede intestinal, pode mostrar evidência diagnóstica de doença inflamatória intestinal avançada ou alterações sugestivas de gastroenterite eosinofílica ou enterocolite por radiação. A cintilografia do receptor de somatostatina com octreotide marcado com índio-111 pode ser útil para localizar gastrinomas, tumores endócrinos pancreáticos e tumores carcinoides.

Endoscopia e Biópsia

A endoscopia alta com biópsia duodenal distal deve ser realizada se os testes sorológicos para doença celíaca forem positivos ou as pistas diagnósticas sugerirem má absorção da mucosa do intestino delgado (Cap. 134). A biópsia do intestino delgado é sempre virtualmente anormal quando o nível de anticorpo tTG imunoglobulina A (IgA) está muito elevado (mais de cinco vezes a variação normal) e o anticorpo antiendomisial (AEM) é positivo. A biópsia pode ser evitada neste contexto se os sintomas gastrointestinais e alelos de risco HLA para doença celíaca estiverem presentes. Alguns pacientes podem ter doença da mucosa em trechos separados e necessitar de enteroscopia com biópsias jejunais para o diagnóstico. A endoscopia com videocápsula sem fios (Cap. 134) e enteroscopia assistida por balão estão sendo usadas com mais frequência no diagnóstico de doenças com origem em locais profundos do intestino delgado. Pacientes com diarreia aquosa severa ou difícil de objetivar deverão realizar colonoscopia para avaliar a existência de adenomas vilosos, colite microscópica, mastocitose ou doença inflamatória intestinal precoce. Colonoscopia pode também mostrar pigmentação marrom sugestiva de melanose cólica devido ao uso crônico de laxantes derivados do antraceno. A biópsia do íleo terminal pode indicar doença intestinal infecciosa ou inflamatória.

Outros Testes Laboratoriais

Má Absorção

Se a diarreia crônica é o sintoma de apresentação, o exame das fezes para ovos e parasitas e um teste fecal de captura de antígeno ligado à enzima, imunoadsorvente (ELISA) para *Giardia* deve ser obtido. Um teste de fezes para gordura durante uma dieta rica em gorduras (70 a 100 g/dia) é o melhor teste de rastreio disponível para má absorção (Tabela 140-6). Se o resultado do teste de gordura fecal for negativo, a má absorção seletiva de hidratos de carbono ou outras causas de diarreia aquosa devem ser consideradas. Se o resultado do teste de gordura fecal for positivo, mais testes devem ser baseados na suspeita clínica de determinadas doenças. Se insuficiência pancreática for suspeitada, devem ser realizados estudos de imagem do pâncreas. Se existir suspeita de sobrecrescimento bacteriano, uma cultura de aspirado intestinal ou um teste de ar expirado devem ser obtidos. Imagem com contraste do intestino delgado é útil na detecção de anormalidades estruturais que predispõem a sobrecrescimento bacteriano (Tabela 140-7). Se o dano da mucosa proximal for suspeitado, devem ser obtidos múltiplos fragmentos de biópsia do intestino delgado. Se não existirem evidências, enterografia por TC ou RM pode ajudar a detectar doenças da mucosa do intestino delgado média e distal. Alguns indivíduos com doença

celíaca apresentam deficiências seletivas de nutrientes sem diarreia. Nestes casos, os testes de anticorpos tTG e biópsia intestinal devem ser realizados. Em pacientes hospitalizados por diarreia severa e má nutrição, uma avaliação mais direcionada normalmente inclui fezes para cultura, ovos e parasitas, e gordura; um estudo de imagem abdominal; e uma biópsia do intestino delgado e cólon.

Tabela 140-6

Testes de avaliação da má absorção*

TESTE	COMENTÁRIOS
TESTE GERAL DE ABSORÇÃO	
Teste quantitativo de gordura nas fezes	Exame "padrão-ouro" de má absorção de gordura, de modo que todos os outros testes são comparados. Requer a ingestão de uma dieta rica em gordura (100 g) por dois dias antes e durante a coleta. As fezes são coletadas por três dias. Normalmente, <7 g/24 horas é excretada em uma dieta com alto teor de gordura. Anormalidades limítrofes de 8 a 14 g/24 horas pode ser vista na fase secretora ou diarreias osmóticas que não são causadas por má absorção. Há achados falsos-negativos se a ingestão de gordura é insuficiente. Resultados falsos-positivos podem ocorrer se a gordura não absorvível olestra for ingerida ou forem administrados ao paciente óleos laxantes minerais ou supositórios retais (p. ex., manteiga de cacau) antes da colheita de fezes.
Teste qualitativo de gordura nas fezes	A coloração de Sudam de uma amostra de fezes para gordura. Inúmeras gotículas de gordura por campo de médio aumento (40 ×) constituem um resultado positivo. Determina-se a porcentagem de gordura nas fezes (normal <20%). O teste depende de uma ingesta adequada de gordura (100 g/dia). Possui alta sensibilidade (90%) e especificidade (90%) com má absorção fecal >10 g/24 horas. A sensibilidade diminui com a gordura fecal em torno de 6 a 10 g/24 horas.
Teste respiratório de hidrogênio	É mais utilizado no diagnóstico de deficiência de lactase. Uma dose oral de lactose (1 g/kg de peso corpóreo) é administrada após mensuração dos níveis basais de H_2 expirado. A única fonte de H_2 nos mamíferos é a fermentação bacteriana; a lactose não absorvida é utilizada pelas bactérias colônicas, resultando em excesso de H_2 expirado. Um *pico tardio* (dentro de três a seis horas) de >20 ppm de H_2 exalado após ingestão de lactose sugere má absorção de lactose. A absorção de outros carboidratos (p. ex., sacarose, glicose, frutose) também pode ser testada.
TESTES ESPECÍFICOS PARA MÁ ABSORÇÃO	
Testes para Função Pancreática	
Teste de estimulação pela secretina	Teste "padrão-ouro" da função pancreática. Requer entubação duodenal com um tubo de duplo lúmen e coleta do suco pancreático em resposta à administração de secretina IV intravenosa. Permite a mensuração do bicarbonato (HCO_3^-) e enzimas pancreáticas. Um teste sensível da função pancreática, mas trabalhoso e invasivo.
Teste da elastase-1 fecal	Teste fecal da função pancreática. Apresenta igual sensibilidade quando comparado ao teste de estimulação pela secretina para o diagnóstico de insuficiência pancreática moderada a grave. Mais específico do que o teste da quimotripsina fecal. Não confiável em casos de insuficiência leve. Resultados falsos-positivos ocorrem com o aumento do volume fecal e doenças da mucosa intestinal
Testes para Supercrescimento Bacteriano	
Cultura quantitativa de aspirado do intestino delgado	Teste "padrão-ouro" para supercrescimento bacteriano. Quantidades maiores que 10^5 unidades formadoras de colônia (UFC)/mL no jejuno sugerem supercrescimento bacteriano. Requer coleta especial de amostra anaeróbica, colocação rápida amostra em placas de anaeróbico e aeróbico e evitar contaminação orofaríngea. Resultados falsos-negativos ocorrem em casos de divertículos jejunais focais e quando o supercrescimento é distal ao local aspirado.
Teste respiratório de hidrogênio	O teste de 50 g de glicose expirada apresenta uma sensibilidade de 90% para crescimento de 10^5 bactérias tipo colônicas no intestino delgado. Se o supercrescimento bacteriano estiver presente, haverá um aumento de H_2 exalado na respiração. Um nível de hidrogênio (dentro de duas horas) de >20 ppm sugere supercrescimento bacteriano. Resultados falsos-negativos ocorrem em casos de organismos não produtores de hidrogênio. A medição concomitante de metano expirado aumenta a sensibilidade do teste.
TESTES PARA DOENÇAS DE MUCOSA	
Biópsia do intestino delgado	Obtida para um diagnóstico específico quando existe um alto índice de suspeita de doença do intestino delgado. Vários espécimes de biópsia (quatro a cinco) devem ser obtidos para maximizar a capacidade diagnóstica. Espécimes de biópsia duodenal distal são, em geral, adequados para o diagnóstico, mas ocasionalmente é necessária a enteroscopia com biópsia jejunal. A biópsia do intestino delgado proporciona um diagnóstico específico em algumas doenças (p. ex., infecção intestinal, doença de Whipple, abetalipoproteinemia, agamaglobulinemia, linfangiectasia, linfoma, amiloidose). Em outras condições, como doença celíaca e espru tropical, os espécimes de biópsia demonstram achados característicos, mas o diagnóstico é feito com a melhora pós-tratamento.
TESTES DA FUNÇÃO ILEAL	
Teste de Schilling	Um teste da absorção de vitamina B_{12} (Tabela 164-4).
Teste ^{75}SeHCAT	Este é um teste de absorção de ácidos biliares. Sete dias após a ingestão de ácido conjugado sintético de selênio-homocólico com taurina (^{75}SeHCAT), é medida a porcentagem de retenção de corpo inteiro por um dispositivo gama contagem. O resultado é expresso como uma fração de ingestão de referência. Os valores de retenção de menos de 10% são anormais e indicam má absorção de ácidos biliares com uma sensibilidade de 80% a 90% e especificidade de 70% a 100%. A dose de radiação é equivalente a uma radiografia simples de tórax. Doença hepática e crescimento bacteriano excessivo podem dar resultados falsos. (Não aprovado para uso nos Estados Unidos.)

* Nem todos esses testes estão prontamente disponíveis. Uma forte suspeita para qualquer doença precedente pode justificar uma extensa investigação e obter o teste com mais rendimento diagnóstico. Em alguns casos, o tratamento empírico, como remoção de lactose da dieta de um indivíduo com intolerância à lactose, é justificado sem qualquer tipo de exame.

Tabela 140-7

Anormalidades que conduzem ao sobrecrescimento bacteriano

ESTRUTURAL

- Disfunção da alça aferente após gastrojejunostomia
- Ressecção de válvula ileocecal
- Anastomoses intestinais terminolaterais
- Divertículos duodenais e jejunais
- Estenoses (doença de Crohn, enterite por radiação)
- Aderências (pós-cirúrgicas)
- Fístulas gastrojejunocólicas

MOTORAS

- Esclerodermia
- Diabetes melito
- Pseudo-obstrução intestinal idiopática

HIPOCLORIDRIA

- Gastrite atrófica
- Inibidores da bomba de prótons
- Síndrome da imunodeficiência adquirida
- Cirurgia para redução do ácido na doença ulcerosa péptica

DIVERSOS

- Estados de imunodeficiência
- Pancreatite
- Cirrose
- Insuficiência renal crônica

Diarreia Aquosa

Testes de ar expirado para medir a excreção respiratória de H_2 e metano após a administração de hidratos de carbono pode avaliar a má absorção de hidratos de carbono ou sobrecrescimento bacteriano (Tabela 140-6).

O diagnóstico de tumores endócrinos, tais como carcinoides, gastrinoma, VIPoma, carcinoma medular da tireoide, glucagonoma, somatostinoma e mastocitose sistêmica, é feito pela demonstração de níveis sanguíneos elevados de serotonina, cromagramina A ou ácido 5-hidroxi-indolacético e níveis séricos elevados de gastrina, peptídeo intestinal vasoativo, calcitonina, glucagon, somatostatina, histamina ou prostaglandinas (Cap. 195). A cintilografia do receptor da somatostatina provou ser sensível e útil no diagnóstico e avaliação da síndrome de Zollinger-Ellison (Cap. 195).

Diarreia Inflamatória

Sangue oculto nas fezes, leucócitos ou lactoferrina e calprotectina (componentes dos leucócitos) são testes úteis para a inflamação intestinal. A endoscopia por cápsula (Cap. 134) do intestino delgado pode detectar ulcerações profundas do intestino delgado, inacessíveis através de endoscopia alta ou baixa e não detectáveis com a radiografia de contraste com bário convencional. No entanto, o risco de retenção da cápsula no intestino delgado é elevado em pacientes com doença de Crohn ou uso de AINEs, particularmente quando existe história de sintomas obstrutivos. O teste mais sensível para enteropatia com perda de proteínas é a medição da perda proteica intestinal através da excreção de fezes em 24 horas ou *clearance* de α_1-antitripsina.

Exame de Fezes na Diarreia Elusiva

Um passo importante no diagnóstico da causa de diarreia é examinar as fezes. As fezes gordurosas volumosas da esteatorreia e as fezes sanguinolentas da inflamação intestinal são características. As coleções de fezes (Tabela 140-6) podem ser analisadas para peso, volume, gordura, eletrólitos ($^{+}Na^{++}$, K^{++}, Cl^{-}), osmolalidade, pH e rastreio de laxantes (SO_4^{2-}, PO_4^{2-}, Mg^{2+}). Fezes e urina podem ser analisadas para emetina (um componente de ipeca), bisacodil, óleo de rícino e antraquinona.

A má absorção de hidratos de carbono baixa o pH das fezes devido à fermentação cólica de hidratos de carbono a ácidos graxos de cadeia curta. Um pH das fezes inferior a 5,3 normalmente significa má absorção pura de hidratos de carbono, enquanto nas doenças de má absorção generalizada, o pH das fezes é superior a 5,6 e normalmente acima de 6,0.

O *gap* osmótico normal das fezes, que é a diferença entre a osmolalidade das fezes (ou 290 mOsm) e duas vezes as concentrações de Na^{++} e K^{++} nas fezes, é 50 a 125.

Nas diarreias secretoras, a capacidade do cólon em ajustar as concentrações dos eletrólitos é ultrapassada, o *gap* osmótico das fezes é inferior a 50 e os eletrólitos das fezes são praticamente semelhantes aos eletrólitos do plasma (concentrações de Na^{++} são geralmente >90 mmol/L, concentrações de K^{+} normalmente <10 mmol/L), exceto para concentrações de HCO_3^{-} superiores (geralmente >50 mmol/L). Na diarreia osmótica, a presença de soluto não carregado ou cátion não mensurável no lúmen do cólon levando água deprime as concentrações de Na^{++} (geralmente <60 mmol/L) e K^{+} nas fezes, o que resulta em um *gap* osmótico fecal >125. Fezes com concentrações de Na^{++}entre 60 e 90 mmol/L e *gap* osmolar fecal entre 50 e 100 podem resultar tanto de anormalidades secretoras ou má absorção. Pacientes com diarreia induzida por Mg^{2++}podem ser diagnosticados por valores fecais de Mg^{2+} superiores a 50 mmol/L. Diarreias induzidas por ânions do sódio (Na_2SO_4, Na_2PO_4) mimetizam a diarreia secretora devido ao alto conteúdo de Na^{++} fecal (>90 mmol/L) e por não haver o *gap* osmótico; essa diarreia pode ser diagnosticada pela determinação da concentração fecal de Cl^{-}, porque estes ânions deslocam o Cl^{-} fecal, resultando em uma depleção de Cl^{-} nas fezes (geralmente <20 mmol/L). Uma baixa osmolalidade das fezes sugere contaminação das fezes com urina ou água, no caso de diarreia factícia.

Causas específicas de diarreia crônica

Diarreias Infecciosas Prolongadas, Persistentes e Protraídas

As diarreias infecciosas prolongadas (>2 semanas) podem ser em decorrência de infecções persistentes ou recorrentes. Essas diarreias ocorrem mais comumente em crianças expostas à água não potável em países em desenvolvimento, em pacientes que têm síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) ou são imunodeprimidos por outras razões, e em viajantes recentes. As causas mais comuns em crianças nos países em desenvolvimento são infecções enteropatogênicas e enteroaderentes *E. coli* (Cap. 304). Outros organismos comuns são *Giardia* (Cap. 351), *Cryptosporidium* (Cap. 350), *Entamoeba* (Cap. 352), *Isospora* (Cap. 390), e *Microsporidium* (Cap. 350). Diarreia infecciosa recorrente ou prolongada pode levar à desnutrição grave e ao óbito (taxa de mortalidade, 50%). O tratamento inclui apoio nutricional com suplemento de vitamina A (200.000 UI duas vezes por ano) e zinco (20 mg elementar diariamente por 14 dias). As doenças graves podem necessitar de nutrição parenteral total.

Em pacientes com AIDS, a diarreia prolongada pode ser causada por agentes tratáveis, como *E. histolytica, Giardia, Strongyloides* ou por organismos como a *Cryptosporidium, Isospora belli* e microsporídeos difíceis de tratar ou intratáveis. O tratamento mais eficaz é o tratamento retroviral para melhorar o sistema imunitário (Cap. 388).

Até 10% dos viajantes que retornam de países em desenvolvimento têm a diarreia infecciosa, que persiste por mais de três a quatro semanas. As fezes devem ser examinadas para a cultura e para pesquisa de ovos e parasitas em pacientes com histórico recente de uso de antibióticos, requerendo inclusive ser enviadas para pesquisa da toxina do *C. difficile*. Quaisquer organismos específicos identificados devem ser tratados. Se o tratamento com sulfametoxazol-trimetoprim ou uma fluoroquinolona não teve sucesso, pode ser tentado tetraciclina (250 mg VO quatro vezes por dia durante sete a dez dias) ou metronidazol (250 mg VO, três vezes por dia durante sete a dez dias). Depois de documentada a diarreia infecciosa, 25% dos pacientes apresentam dor, distensão abdominal, urgência, sensação de evacuação incompleta e incontinência fecal por seis meses ou mais, alguns desses pacientes têm doença celíaca, assim, a triagem (ver adiante) se justifica neste cenário. Quando nenhuma outra causa é encontrada, estes pacientes são considerados como a síndrome do cólon irritável pós-infeccioso (Cap. 137).

Têm sido relatados surtos esporádicos de diarreia grave e prolongada, muitas vezes superior a um ano de duração. Esta forma de diarreia prolongada é chamada de *diarreia Brainerd*. O organismo ainda não foi identificado. A diarreia é difícil de tratar; a colestiramina (4 g VO três vezes ao dia) pode ser útil.

Síndromes de Má Absorção

A má absorção é causada por diversas doenças, medicações (p. ex., o Orlistat — inibidor da lipase; Cap. 220) e produtos nutricionais (a gordura olestra não absorvível) que prejudicam a digestão intraluminal, a absorção pela mucosa ou o transporte dos nutrientes até a circulação sistêmica (E-Fig. 140-2; Tabela 140-4). A gordura proveniente dos alimentos é o nutriente de mais difícil absorção. As fezes gordurosas (esteatorreia) são a característica principal da má absorção; um exame de fezes para a gordura é o melhor teste de triagem. Nem sempre má absorção causa diarreia. Podem ocorrer sinais clínicos de deficiências de vitaminas e minerais sem que haja diarreia. É fundamental que o clínico obtenha um histórico detalhado para orientar o paciente nos exames subsequentes, visando confirmar a suspeita de má absorção, de modo que seja estabelecido um diagnóstico específico (Fig. 140-4). Os objetivos do tratamento são corrigir ou tratar a doença subjacente e repor as perdas de água, eletrólitos e nutrientes.

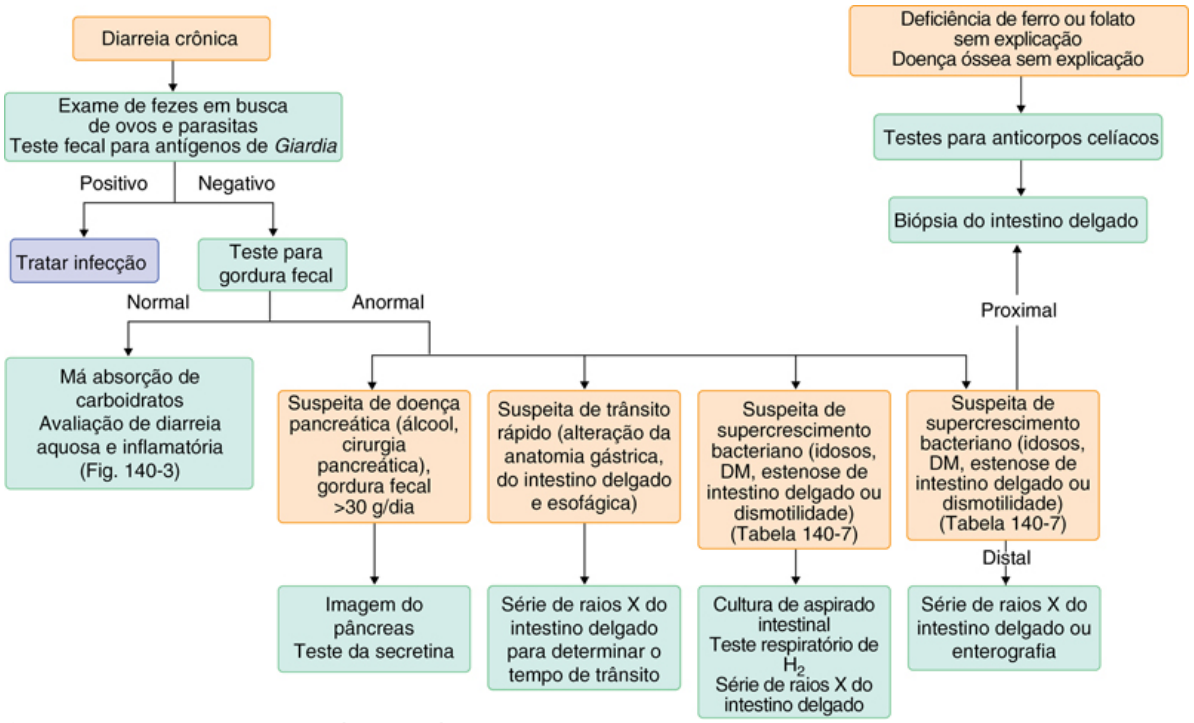

FIGURA 140-4 Abordagem para o diagnóstico da má absorção.
DM = diabetes melito.

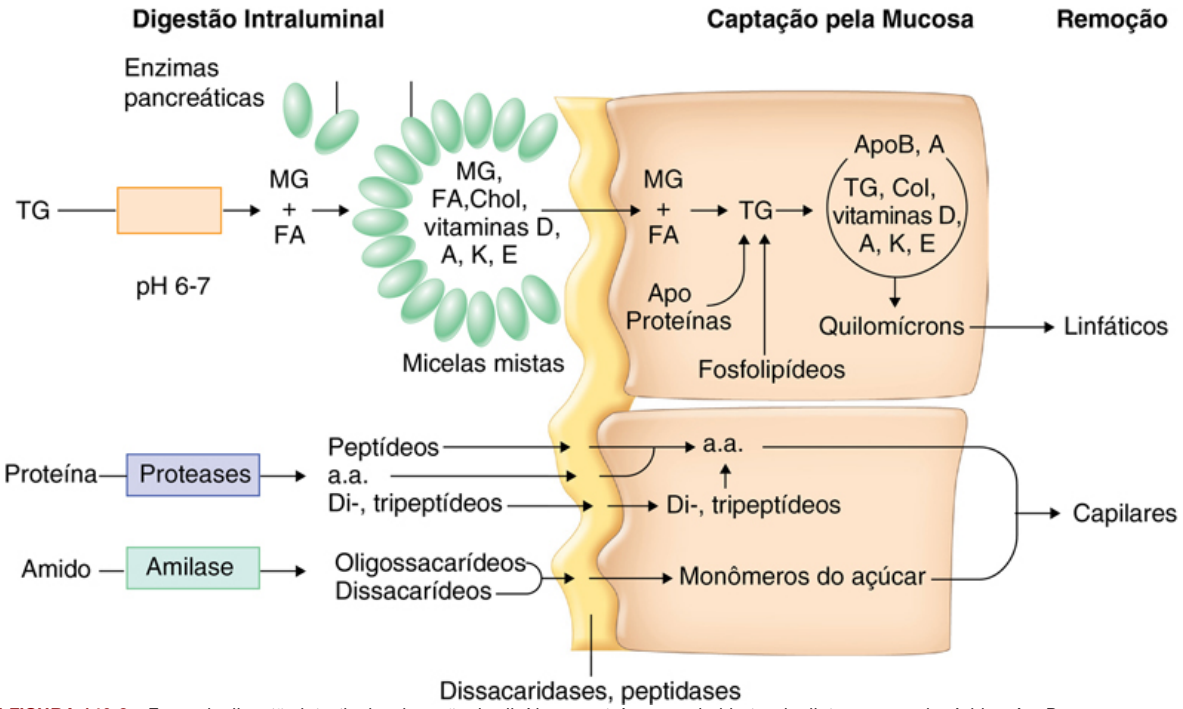

E-FIGURA 140-2 Fases da digestão intestinal e absorção dos lipídeos, proteínas e carboidratos da dieta. a.a. = aminoácidos; ApoB, A = apolipoproteínas B e A; Col = colesterol; AG = ácidos graxos; MG = monoglicerídeos; TG = triglicerídeos.

Condições que Prejudicam a Digestão Intraluminal

A maior parte da digestão e absorção dos nutrientes ocorre no intestino delgado (E-Fig. 140-2). Os carboidratos e a maioria das proteínas provenientes dos alimentos são hidrossolúveis, sendo prontamente digeridos pelas enzimas pancreáticas. Proteases pancreáticas (tripsinogênio, quimotripsinogênio e pró-carboxipeptidases) são secretadasem suas formas inativas pelas células acinares. A clivagem do tripsinogênio até tripsina pela enteropeptidase (enterocinase) da borda em escova da mucosa duodenal permite à tripsina promover clivagem do tripsinogênio remanescente e de outras proteases até suas formas ativas.

Quase todos os lipídios provenientes da alimentação (triglicerídeos de cadeia longa, colesterol e vitaminas lipossolúveis) não são hidrossolúveis, devendo sofrer lipólise e incorporação em micelas mistas antes que possam ser absorvidos através da mucosa intestinal. A lipase pancreática, na presença de seu cofator, colipase, promove clivagem de triglicerídeos de cadeia longa até ácidos graxos e monoglicerídeos. Os produtos da lipólise interagem com os sais biliares e fosfolipídios para formar micelas mistas, que também incorporam colesterol e vitaminas lipossolúveis (D, A, K, E) em seus centros hidrofóbicos. O bicarbonato secretado a partir de células do ducto pancreático é fisiologicamente importante para neutralizar o ácido gástrico, porque a atividade de enzimas pancreáticas e a formação das micelas biliares ocorrem idealmente em um pH luminal de 6 a 8.

Alteração do metabolismo

Alterações cirúrgicas, como gastrectomia parcial com gastrojejunostomia (uma anastomose à Billroth II) ou cirurgias de *bypass* gastrointestinal para obesidade, resultam na liberação de secreções biliares e pancreáticas no intestino, em um local distante do local de entrada do conteúdo gástrico. Esse desequilíbrio pode resultar em lipólise prejudicada e em um defeito na formação das micelas, com subsequente má absorção das gorduras. *Bypass* do duodeno também prejudica a absorção de ferro, folato e cálcio. O trânsito rápido através do jejuno contribui para a má absorção dos nutrientes. Indivíduos com essas condições também têm anastomoses cirúrgicas que predispõem ao supercrescimento bacteriano.

Síndrome de dumping

Depois do esôfago (esofagectomia distal, miomectomia para acalasia), gástrico (Nissan, correção de hérnia hiatal, gastrojejunostomia) e cirurgias bariátricas (Y de Roux e *bypass* gástrico com *switch* duodenal), a liberação não controlada de açúcares e alimentos concentrados para o duodeno e jejuno resulta na regulação alterada de insulina, má digestão, movimento osmótico do fluido para dentro do lúmen intestinal e a rápida transição, de tal modo que o tempo de contato intestinal é insuficiente para a absorção adequada de nutrientes.

O tratamento é dieta pobre em açúcares concentrados dividida em seis pequenas refeições. Administração de pectina (15 g em cada refeição) pode lentificar o esvaziamento gástrico. Em pacientes refratários às medidas dietéticas, um análogo da somatostatina de curta ação (p. ex., octreotide, 25 a 200 μg SC três vezes por dia) ou a preparação intramuscular mais bem tolerada (10 a 20 mg mensalmente) melhora os sintomas de *dumping*. Em pacientes com hipoglicemia reativa predominante uma a três horas após a refeição (*dumping* tardio), um inibidor da hidrolase α-glicosidase (p. ex., acarbose, 50 a 100 mg VO três vezes por dia) que bloqueia a absorção de hidratos de carbono no intestino delgado pode ser benéfico. A alimentação contínua através de sonda é também eficaz.

Lipólise prejudicada

A deficiência na lipase pancreática pode ser decorrente da ausência congênita de lipase pancreática ou da destruição da glândula pancreática em função de pancreatite causada por álcool, fibrose cística ou câncer de pâncreas. A lipase pancreática também pode sofrer desnaturação por excesso de secreção de ácido gástrico (p. ex., síndrome de Zollinger-Ellison; Cap. 195). Nestes casos, a desnaturação da lipase pode ser ultrapassada pelo tratamento com inibidor da bomba de prótons em alta dose (p. ex., omeprazol 60 mg/dia VO) para bloquear a secreção de ácido.

Pancreatite crônica

A pancreatite crônica (Cap. 144) é a causa mais comum de insuficiência pancreática e deficiência de lipase. Nos Estados Unidos, a pancreatite crônica é causada mais comumente por abuso de bebidas alcoólicas; em contraste, a pancreatite tropical (nutricional) é mais comum no resto do mundo. Não ocorre má absorção de gordura até que tenham sido destruídos mais de 90% do pâncreas.

Manifestações clínicas

Indivíduos com causas pancreáticas de má absorção normalmente apresentam fezes volumosas e carregadas de gordura (geralmente >30 g de gordura por dia), dor abdominal e diabetes, embora alguns pacientes apresentem diabetes na ausência de sintomas gastrointestinais. Habitualmente, as fezes não estão aquosas, porque os triglicerídeos não digeridos formam grandes gotículas de emulsão com pouca força osmótica e, ao contrário do que ocorre com os ácidos graxos, não estimulam a secreção de água e eletrólitos no cólon. Apenas raramente observa-se deficiência de vitaminas lipossolúveis; presume-se que isso ocorra, porque a lipase gástrica e pancreática residual gera ácidos graxos suficientes para formação de algumas micelas. Na doença grave, pode ocorrer má absorção subclínica de proteínas (que se manifesta pela presença de fibras de carne não digeridas nas fezes) e de carboidratos (que se manifesta por fezes flutuantes contendo gás). A perda de peso, quando ocorre, se deve, na maior parte das vezes, à redução da ingestão oral para evitar dor abdominal ou diarreia e menos comumente à má absorção. A substituição das enzimas pancreáticas e analgésicos é o pilar do tratamento para a pancreatite crônica (Tabela 144-5, Cap. 144).

Na síndrome do *dumping*, os pacientes podem apresentar diarreia grave, má absorção, dor abdominal, gases e perda de peso. Alguns têm sudorese associada, tonturas e cognição alteradas devido à hipoglicemia pós-prandial.

Diagnóstico

Entre 30% e 40% dos indivíduos com pancreatite crônica secundária ao abuso de álcool exibem calcificações nas radiografias abdominais. Um teste qualitativo ou quantitativo para gordura fecal será positivo em indivíduos com destruição do pâncreas superior a 90%. Os exames não invasivos da função pancreática não são suficientemente sensíveis para detectar uma insuficiência leve a moderada; portanto, a preferência recai sobre o teste de estimulação da secretina, se ela puder ser obtida (Tabela 140-6). O teste modificado de tolerância oral à glicose, que mostra a hipoglicemia (120 a 180 minutos) de atraso e um aumento (30 minutos) no início de hematócrito com um aumento da pulsação sugere a síndrome do *dumping* em pacientes com sintomas consistentes. O estudo de bário do intestino delgado para avaliar o tempo de trânsito pode ser útil no diagnóstico.

Deficiência na formação de micelas

As concentrações de sais biliares no lúmen intestinal podem cair para níveis inferiores à concentração crítica (2 a 3 mmol/L) necessária para a formação de micelas, devido à redução da síntese de sais biliares (hepatopatia grave), diminuição da liberação de sais biliares (colestase) ou remoção dos sais biliares presentes no lúmen (supercrescimento bacteriano, doença ou ressecção de íleo terminal, tratamento com colestiramina, hipersecreção ácida). Em geral, a má absorção resultante da deficiência na formação de micelas não é tão grave como a má absorção resultante de deficiência de lipase pancreática; presume-se que isso ocorra porque ácidos graxos e monoglicerídeos podem formar estruturas lamelares, que – até certo ponto – podem ser absorvidas. Entretanto, a má absorção de vitaminas lipossolúveis (D, A, K, E) pode ser significativa, porque a formação micelar é necessária para a absorção dessas substâncias.

Diminuição da Síntese e Liberação de Sais Biliares

Pode ocorrer má absorção em indivíduos com doença hepática colestática ou obstrução de ducto biliar. As consequências clínicas da má absorção são mais frequentemente observadas em mulheres com cirrose biliar primária, devido à natureza prolongada da doença. Embora esses indivíduos possam apresentar esteatorreia, osteoporose ou, menos comumente, osteomalacia é a apresentação mais comum. A causa da doença óssea nesses pacientes é pouco compreendida e frequentemente não está relacionada com a deficiência de vitamina D. O tratamento da doença óssea se faz com suplementos de cálcio (e vitamina D, se foi documentada deficiência), exercícios com peso e um bisfosfonato (p. ex., alendronato, 10 mg/dia VO, ou 70 mg VO uma vez por semana).

Supercrescimento Bacteriano Intestinal

No indivíduo saudável, apenas pequenas quantidades de lactobacilos, enterococos, aeróbios Gram-positivos ou anaeróbios facultativos podem ser cultivados do lúmen do intestino delgado superior. Motilidade e acidez são os fatores principais que mantêm baixo o número de bactérias nessa parte do intestino. Qualquer condição capaz de produzir estase local ou recirculação do conteúdo luminal do cólon permite o desenvolvimento de uma flora predominantemente "colônica" (coliformes e anaeróbios, como *Bacteroides* e *Clostridium*) no intestino delgado (Tabela 140-7). Bactérias anaeróbicas causam deficiência na formação de micelas pela liberação de colilamidases, que desconjugam sais biliares. Os sais biliares não conjugados, com seu pK_a mais elevado, têm maior probabilidade de ficar em forma de cátions no pH normal (6 a 7) do intestino delgado superior, podendo ser absorvidos passivamente. Como resultado, a concentração de sais biliares decresce no lúmen intestinal e pode cair para níveis inferiores à concentração micelar crítica, causando má absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis. Com o supercrescimento bacteriano generalizado, também podem ocorrer deficiência de vitamina B_{12} e má absorção de carboidratos. Bactérias anaeróbicas usam vitamina B_{12} e liberam proteases que degradam as dissacaridases presentes na borda em escova. Embora as bactérias anaeróbicas usem a vitamina B_{12}, elas sintetizam folato. Indivíduos com supercrescimento bacteriano geralmente têm baixos níveis séricos de vitamina B_{12}, mas níveis normais ou altos de folato, o que ajuda na diferenciação entre supercrescimento bacteriano e espru tropical, em que habitualmente estão baixos tanto os níveis de vitamina B_{12} como os de folato, em decorrência da diminuição da captação pela mucosa.

Manifestações clínicas

Indivíduos com supercrescimento bacteriano podem apresentar diarreia, cólica abdominal, gases e distensão, perda de peso e sinais e sintomas de deficiência de vitamina B_{12} e vitaminas lipossolúveis. A diarreia aquosa ocorre por causa da carga osmótica de carboidratos não absorvidos e pela estimulação da secreção colônica pelos ácidos graxos não absorvidos.

Diagnóstico

O diagnóstico de supercrescimento bacteriano deve ser considerado em pacientes idosos e em indivíduos com predisposição a distúrbios subjacentes (Tabela 140-7).[8] O supercrescimento bacteriano pode estar associado à síndrome do intestino irritável (Cap. 137). A identificação de mais de 10^5 UFC/mL em uma cultura de secreção do intestino delgado é o "padrão-ouro" no diagnóstico, mas não é facilmente disponível. Testes respiratórios de hidrogênio para glicose e para metano são testes não invasivos com sensibilidade e especificidade comparáveis às da cultura intestinal; em indivíduos com níveis baixos de vitamina B_{12}, um teste de Schilling, se disponível, antes e depois da antibioticoterapia pode ser diagnóstico (Cap. 164).

Tratamento

Os objetivos do tratamento são a correção, se possível, do defeito estrutural ou da motilidade, a erradicação das bactérias agressoras e o suporte nutricional. Se for possível, deve-se suspender o uso de agentes redutores da acidez. Também, quando possível, a antibioticoterapia deve basear-se nos resultados da cultura; caso contrário, o tratamento empírico é prescrito. O antibiótico rifaximina (400 mg VO três vezes ao dia) também é eficaz,[A9] mas em menor grau em indivíduos com uma alça intestinal excluída (cega). Deve-se administrar, durante 14 dias, tetraciclina (250 a 500 mg VO, quatro vezes ao dia) ou um antibiótico de amplo espectro contra aeróbios e anaeróbios entéricos (ciprofloxacina, 500 mg VO duas vezes ao dia; amoxicilina/ácido clavulânico, 250 a 500 mg VO, três vezes ao dia; cefalexina, 250 mg VO, quatro vezes ao dia com metronidazol, 250 mg VO três vezes ao dia). Pode ser feita uma tentativa com agentes pró-cinéticos, como metoclopramida (10 mg VO, quatro vezes ao dia) ou eritromicina (250 a 500 mg VO, quatro vezes ao dia), para tratamento dos distúrbios da motilidade do intestino delgado; entretanto, frequentemente tais medicações não são eficazes. Octreotide (50 μg SC, uma vez ao dia) pode melhorar a motilidade e reduzir o supercrescimento bacteriano em indivíduos com esclerodermia. Nos casos em que não é possível corrigir a anormalidade estrutural ou distúrbio da motilidade, há risco de desnutrição e deficiências de vitamina B_{12} e de vitaminas lipossolúveis. Para esses pacientes, pode haver necessidade de tratamento cíclico (uma a três semanas em cada quatro a seis semanas), com alternâncias de antibióticos, para prevenir episódios recorrentes de supercrescimento bacteriano. Se houver necessidade de suplementação calórica, devem ser dados triglicerídeos de cadeia média, porque essas substâncias independem da formação de micelas para sua absorção. Deve-se considerar o tratamento mensal com vitamina B_{12}, juntamente com a suplementação de vitaminas D, A, K e E, além de cálcio.

Doença do Íleo

Doença ileal terminal é causada mais comumente por doença de Crohn (Cap. 141), que também pode levar à ressecção ileal, mas também pode ser decorrente de enterite por radiação, espru tropical, tuberculose, infecção por *Yersinia*, ou má absorção idiopática de sais biliares. Essas patologias causam depleção de sais biliares no cólon.

As consequências clínicas da má absorção de sais biliares estão diretamente relacionadas com o comprimento do íleo terminal doente ou ressecado. Em um adulto, se até 100 cm do íleo são doentes ou ressecados, ocorrerá diarreia aquosa por causa da estimulação da secreção de líquido pelo cólon, pelos sais biliares não absorvidos. A diarreia induzida por ácidos biliares responde à colestiramina (2 a 4 g tomados no café da manhã, almoço e jantar).[9] Quando mais de 100 cm do íleo são doentes ou ressecados, as perdas de sais biliares (>3g/dia) no cólon excedem a capacidade de aumento da síntese de sais biliares no fígado, ocorre redução nas reservas dessas substâncias e a formação de micelas fica comprometida. Como resultado, ocorre esteatorreia, e a secreção intestinal induzida por ácidos graxos entra em sinergismo com a secreção induzida pelos ácidos biliares, causando diarreia. O tratamento consiste na instituição de dieta com baixo teor de gordura, vitamina B_{12} (300 a 1.000 μg SC uma vez por mês, ou 2 mg/dia VO), de suplementos nutricionais de cálcio (500 mg VO duas a três vezes por dia, monitorar a eliminação de cálcio na urina de 24 horas para a adequação da dose) e um suplemento mineral polivitamínico. O paciente deve ser tratado com um agente inibidor da motilidade para a diarreia. Ligantes de sais biliares podem piorar a diarreia. Deve ser feito rastreamento para deficiências de vitaminas lipossolúveis (vitaminas A e E, 25-OH vitamina D e tempo de protrombina) e doença óssea (densitometria óssea, cálcio sérico e hormônio da paratireoide intacto, eliminação de cálcio na urina de 24 horas).

Em longo prazo, podem ocorrer três complicações da depleção crônica de sais biliares e má absorção de gorduras: cálculos renais, doença óssea (osteoporose e osteomalacia) e cálculos biliares. Cálculos renais de oxalato ocorrem como consequência da excessiva absorção de oxalato livre no cólon. Ocorre formação de oxalato livre quando ácidos graxos não absorvidos se ligam ao cálcio luminal que, então, não fica mais disponível para ligação ao oxalato. Em alguns casos, cálculos renais de oxalato podem ser evitados com dieta pobre em gordura e oxalato, somada à administração de suplementos de cálcio. A doença óssea se deve à deficiência na formação das micelas, com resultante diminuição na absorção de vitamina D. A exposição à luz solar ao longo do ano reduz essa complicação. Indivíduos suscetíveis devem receber suplementos de vitamina D (50.000 U VO, uma a três vezes por semana) e cálcio (500 mg VO, duas a três vezes por dia), mas também deve ser feita monitoração dos níveis de vitamina D e cálcio sérico e urinário para resposta ao tratamento, porque a vitamina D em excesso pode ser tóxica. O mecanismo de formação de cálculos biliares é obscuro; cálculos biliares pigmentados são mais comuns.

Condições que Prejudicam a Absorção pela Mucosa

Fisiopatologia

Os nutrientes são absorvidos ao longo de toda a extensão do intestino delgado, com exceção do ferro e folato, que são absorvidos no duodeno e jejuno proximal; sais biliares e cobalamina os quais são absorvidos no íleo distal. A eficiência da absorção de nutrientes na mucosa é influenciada pelo número de células de absorção nas vilosidades, presença de hidrolases funcionais e de proteínas específicas para transporte de nutrientes na membrana da borda em escova, além do tempo de trânsito. O tempo de trânsito determina o tempo de contato do conteúdo do lúmen com a membrana da borda em escova e influencia a eficiência da absorção de nutrientes através da mucosa.

A má absorção pela mucosa pode ser causada por deficiências específicas (normalmente congênitas) da enzima da borda em escova, de transporte de nutrientes ou por doenças generalizadas que danificam a mucosa do intestino delgado ou resultam em ressecção cirúrgica ou *bypass* do intestino delgado. Os nutrientes mal absorvidos nestas doenças de má absorção dependem do local da lesão intestinal (proximal, distal, ou difusa) e da gravidade do dano. O mecanismo principal de má absorção nessas condições é uma redução na área de superfície disponível para absorção. Algumas condições (infecção, doença celíaca, espru tropical, alergias alimentares e doença do enxerto *versus* hospedeiro) são caracterizadas por inflamação intestinal e achatamento das vilosidades; outras são caracterizadas por ulceração (jejunite ulcerativa, AINEs, doença de Crohn), infiltração (amiloidose) ou isquemia (enterite por radiação, isquemia mesentérica).

Os ácidos graxos de cadeia longa são transportados através da microvilos de células epiteliais das vilosidades pelo ácido graxo transportando a proteína FATP4. Os sais biliares provenientes das micelas mistas permanecem no lúmen intestinal e são absorvidos no íleo distal por cotransporte dependente de sódio. Oligossacarídeos e oligopeptídeos maiores (produtos da digestão das enzimas pancreáticas), sacarose e lactose ainda são hidrolisados por enzimas presentes na membrana da borda em escova das células epiteliais das vilosidades antes de serem absorvidos. Embora apenas monômeros de açúcares (glicose, galactose, frutose) possam ser captados na membrana da célula epitelial apical, dipeptídeos e tripeptídeos são rapidamente levados para o interior da célula.

Vitaminas hidrossolúveis são rapidamente absorvidas ao longo de todo o intestino delgado. É mais difícil a absorção de vitaminas lipossolúveis, cobalamina e minerais, por causa da necessária formação de micelas (vitaminas D, A, K, E), uma carga bivalente (magnésio, cálcio, ferro), ou locais selecionados de absorção no intestino (ferro, cobalamina). O cálcio é mais bem absorvido no intestino delgado proximal por um canal de cálcio vitamina D-dependente (TRPV6). O magnésio é absorvido no intestino delgado por membros da família do receptor de potencial transitório (TRPM6 e TRPM7). Mutações no TRPM6 têm sido identificadas no distúrbio hereditário raro de hipomagnesemia. O ferro ferroso é transportado até o interior das células epiteliais intestinais por um transportador iônico-metálico ligado a próton (Nramp2), que tem especificidade por Fe^{2++} e outros cátions divalentes (Zn^{2++}, Mn^{2++}, Co^{2++}, Cd^{2++}, Cu^{2++}, Ni^{2++} e Pb^{2++}). A absorção de cálcio e de ferro não proveniente de heme é favorecida pela solubilização em ácido clorídrico. Compostos intraluminais, como oxalato, fitatos e ácidos graxos de cadeia longa, ligam-se ao cálcio e magnésio, diminuindo sua absorção. Indivíduos com doença grave da mucosa ou com síndrome do intestino curto com grande excreção de líquidos fecais perdem magnésio e zinco provenientes das secreções endógenas.

Folatos (Caps. 164 e 218) são ingeridos na alimentação e produzidos por bactérias no cólon. Folatos de origem alimentar são absorvidos no intestino delgado proximal através de um transportador de folato reduzido (RFC1). A deficiência de folatos pode ser decorrente da pouca ingestão ou de má absorção secundária a alguma doença intestinal ou a medicamentos. As cobalaminas (Caps. 164 e 218) são abundantes em alimentos que contenham proteínas animais (p. ex., carne, frutos do mar, ovos, leite). A deficiência de cobalamina (vitamina B_{12}) nos países industrializados raramente é decorrente da ingestão pobre, mas reflete a incapacidade de absorvê-la. Essa incapacidade pode ser decorrente da falta de fator intrínseco, consumo de cobalamina pelo supercrescimento de bactérias anaeróbicas no lúmen do intestino delgado, doença ou ressecção ileal, ou defeito na transcobalamina II. Grandes quantidades de cobalamina estão presentes no fígado (2 a 5 mg), e a cobalamina é reabsorvida da bile por meio da circulação êntero-hepática, limitando assim as perdas diárias para menos de 1 μg. Normalmente demora de dez a 12 anos para a deficiência de cobalamina se desenvolver após ser eliminada da dieta, mas a deficiência pode ocorrer mais rapidamente (dois a cinco anos) com síndromes de má absorção. Nos casos em que a falta de ácido gástrico causa má absorção de cobalamina alimentar, o tratamento com a suplementação oral, cianocobalamina (Cap. 164) é curativo.

Deficiência de lactase

Epidemiologia

A deficiência adquirida de lactase é a causa mais comum de má absorção seletiva de carboidratos. A maioria dos indivíduos, exceto os de descendência da Europa setentrional, começa a perder a atividade da lactase por volta dos 2 anos. A prevalência de deficiência de lactase é mais elevada (85% a 100%) em asiáticos, negros e nativos americanos.

Fisiopatologia

A persistência ou não persistência da atividade da lactase está associada ao polimorfismo de um único nucleotídeo C/T_{-13910} que é encontrado na parte anterior do gene da lactase no cromossomo 2q21-22. A hipolactasia está associada ao genótipo C/C_{-13910} em diversos grupos étnicos. O mecanismo pelo qual esta variação causa uma *down regulation* no gene da lactase não é conhecido, mas estudos funcionais sugerem alterações dependentes do genótipo nos níveis de RNA mensageiro.

Manifestações Clínicas

Normalmente, adultos com deficiência de lactase se queixam de gases, distensão e diarreia após ingestão de leite ou laticínios, mas não perdem peso. A lactose não absorvida é osmoticamente ativa, arrastando água (que é acompanhada por íons) para o lúmen intestinal. Chegando ao cólon, as bactérias metabolizam a lactose até ácidos graxos de cadeia curta, dióxido de carbono e gás hidrogênio. Os ácidos graxos de cadeia curta são transportados com sódio até o interior das células epiteliais do cólon, facilitando a reabsorção de líquido nessa parte do intestino. Se for excedida a capacidade colônica de reabsorção de ácidos graxos de cadeia curta, ocorrerá diarreia osmótica (ver discussão posterior em Má Absorção de Carboidratos em Diarreias Aquosas).

Diagnóstico

O diagnóstico de deficiência de lactase adquirida pode ser estabelecido pelo tratamento empírico com dieta sem lactose, o que resulta na resolução dos sintomas; ou pela análise respiratória de exalação de hidrogênio, após a administração oral de lactose; ou por teste genético.[10] Muitas doenças intestinais causam, secundariamente, deficiência de lactase reversível; por exemplo, gastroenterite viral, doença celíaca, giardíase e supercrescimento bacteriano.

Deficiência congênita de enteropeptidase (enterocinase)

Enteropeptidase é uma protease da borda em escova que cliva tripsinogênio até tripsina, deflagrando a cascata de ativação das proteases pancreáticas no lúmen intestinal. A rara deficiência congênita de enteropeptidase resulta na incapacidade de ativar todas as proteases pancreáticas, levando à grave má absorção de proteínas. Esse distúrbio se manifesta na infância como diarreia, restrição do crescimento e edema hipoproteinêmico.

Abetalipoproteinemia

É preciso que ocorram formação e exocitose dos quilomícrons na membrana basolateral das células epiteliais do intestino para o transporte de lipídios até a circulação sistêmica. Uma das proteínas necessárias para montagem e secreção dos quilomícrons é a proteína microssômica de transferência de triglicerídeos que, em indivíduos com abetalipoproteinemia, sofreu mutação. Crianças com esse distúrbio exibem má absorção de gorduras e as consequências da deficiência de vitamina E (retinopatia e degeneração espinocerebelar). Testes bioquímicos mostram baixos níveis plasmáticos de apoproteína B, triglicerídeos e colesterol. Anormalidades nos lipídios de membrana resultam em acantose eritrocitária (células espinhosas). A biópsia intestinal é diagnóstica, caracterizando-se por ingurgitamento das células epiteliais com gotículas de lipídios. Calorias são fornecidas pelo tratamento com dieta pobre em gordura, contendo triglicerídeos de cadeia média. Em alguns casos, a má absorção de

ácidos graxos de cadeia longa pode resultar em deficiência de ácidos graxos essenciais. Frequentemente, haverá necessidade de doses altas de vitaminas lipossolúveis, especialmente vitamina E. Mutações no gene da apolipoproteína B (hipobetalipoproteinemia) e retenção intracelular de quilomícrons (doença de Anderson) causam uma síndrome clínica semelhante, embora menos grave, com má absorção rara de gorduras.

Doença celíaca

Definição e epidemiologia

A doença celíaca é uma condição inflamatória do intestino delgado precipitada pela ingestão de trigo, centeio, cevada em indivíduos com certas predisposições genéticas.[11]Estudos de triagem para anticorpos antiendomísio (EMA) e anticorpos antitransglutaminase (anti-tTG), que estão associados à doença celíaca sugerem uma prevalência na população branca de cerca de 1%. São grupos de alto risco para doença celíaca os parentes de primeiro grau e os indivíduos com diabetes melito tipo 1, doença autoimune da tireoide, cirrose biliar primária, síndrome de Turner e síndrome de Down. Cerca de 20% dos pacientes diagnosticados com síndrome do intestino irritável ou colite microscópica (linfocítica) têm doença celíaca.

Fisiopatologia

Fatores ambientais e genéticos são importantes no desenvolvimento da doença celíaca. Aproximadamente 15% dos familiares de primeiro grau de indivíduos afetados têm doença celíaca. Predisposição foi mapeada para antígeno leucocitário humano (HLA) região D no cromossomo 6. Mais de 90% dos europeus do norte com doença celíaca têm heterodímero DQ2 codificado pelos alelos DQA1*0501 e DQB1*0201 em comparação com 20% a 30% dos controles. Um pequeno grupo de celíacos é portador de HLADQ8. Muitos alelos não HLA identificados nos estudos de associação do genoma são responsáveis por uma pequena porção do risco genético. A maioria destes genes está envolvida nas respostas imunes inata e adaptativa. As variantes de sobreposição foram identificadas no diabetes, artrite reumatoide e doença de Crohn.

A fração proteica solúvel em álcool do glúten do trigo, as gliadinas, e prolaminas similares no centeio e na cevada deflagram a inflamação intestinal em indivíduos suscetíveis. Aveia, um cereal que contém prolaminas ricas em glutamina, mas não em prolina, é raramente tóxica. As gliadinas e prolaminas similares, com alto conteúdo de prolina, são relativamente resistentes à digestão por proteases humanas. Muitos peptídeos de gliadina e prolamina têm sido identificados como estimulantes de HLA-DQ2 e DQ8 em clones restritos de células T- intestinais de indivíduos com doença celíaca. Em ensaios abrangentes de linfócitos sanguíneos, três peptídeos de prolamina imunodominantes foram identificados a partir do trigo, cevada e sementes de cereais em indivíduos DQ2 celíacos; os peptídeos dominantes diferem daqueles com DQ8. A proteína DQ2 expressa nas células apresentadoras de antígenos tem sítios de ligação carregados positivamente; o tTG (o autoantígeno reconhecido pelo EMA) pode aumentar a inflamação intestinal pela deamidação de resíduos selecionados de glutamina na gliadina e prolaminas semelhantes para ácido glutâmico carregado negativamente. Na forma deamidada, a maior parte dos peptídeos de gliadina apresentam uma afinidade de ligação mais alta por DQ2 e são estimulantes mais potentes de linfócitos T sensibilizados por glúten. A atrofia das vilosidades pode ser causada pela inflamação deflagrada pela liberação de γ-interferon de células DQ2 ou DQ8 CD4T restritas na lâmina própria. Alternativamente, linfócitos intraepiteliais podem destruir diretamente células epiteliais intestinais sob a influência da IL-15 liberada dos enterócitos alterados.

Manifestações clínicas

Comumente, a doença celíaca se manifesta precocemente na vida do indivíduo, por volta dos 2 anos, depois da introdução do trigo na alimentação; ou, mais tarde, na segunda até a quarta décadas de vida.[12] Ela pode apresentar a primeira manifestação clínica após a cirurgia abdominal ou um episódio de diarreia infecciosa.

A amamentação e o tempo de introdução do trigo na dieta podem reduzir o risco ou atrasar o aparecimento da doença celíaca em crianças sob risco. Adultos com doença celíaca nos Estados Unidos muitas vezes apresentam anemia ou osteoporose, sem diarreia ou outros sintomas gastrointestinais. É provável que esses indivíduos tenham doença proximal, que compromete a absorção de ferro, folato e cálcio, mas com uma área de superfície adequada no restante do intestino para absorção dos demais nutrientes. Outras manifestações extraintestinais da doença celíaca são: *rash* (dermatite herpetiforme), distúrbios neurológicos (neuropatia periférica, ataxia, epilepsia), distúrbios psiquiátricos (depressão, paranoia) e distúrbios da reprodução (infertilidade, abortamento espontâneo), baixa estatura, hipoplasia de esmalte dentário, pancreatite, hepatite crônica ou cardiomiopatia.

Indivíduos com envolvimento significativo da mucosa apresentam diarreia aquosa, perda de peso ou retardo do crescimento e manifestações clínicas de deficiências de vitaminas e sais minerais. Deficiência de cobalamina (10% dos pacientes) é mais comum do que se pensava antes; habitualmente, esse problema é corrigido por dieta com exclusão de glúten. Indivíduos sintomáticos necessitam de suplementação de vitamina B_{12}. A diarreia é causada por muitos mecanismos, incluindo a diminuição da área de superfície para absorção de água e eletrólitos, efeito osmótico dos nutrientes não absorvidos no lúmen intestinal, aumento da área de superfície para secreção de cloreto (hiperplasia da cripta) e estimulação da secreção de líquido intestinal por mediadores inflamatórios e ácidos graxos não absorvidos. Alguns indivíduos se apresentam com deficiência na secreção das enzimas pancreáticas, causada pela liberação diminuída de colecistocinina da mucosa, ou pelo supercrescimento bacteriano que pode contribuir para a diarreia. Indivíduos com sensibilidade ao glúten não celíaca têm sintomas intestinais e extraintestinais relacionados com o trigo semelhantes aos da doença celíaca, mas sem inflamação intestinal ou marcadores sorológicos de doença celíaca. Oligossacarídeos fermentáveis, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis (FODMAPs) ou glúten podem ser os agentes responsáveis.

Diagnóstico

O teste de anticorpos IgA anti-tTG, quando obtido juntamente com um valor sérico de IgA, é uma estratégia custo-efetiva para rastreio em grupos de alto risco; títulos muito elevados de IgA anti-tTG e anticorpos EMA são virtualmente diagnósticos de doença celíaca. Os anticorpos EMA imunoglobulina A (IgA), detectados por imunofluorescência indireta, são altamente sensíveis (90%) e específicos (95% a 99%) para doença celíaca ativa em testes laboratoriais qualificados. O ensaio imunoadsorvente ligado à enzima (ELISA) para detecção de anticorpos contra tTG apresenta sensibilidade semelhante à do teste EMA, porém é menos específico. O ensaio imunofluorométrico de gliadina antideamidada IgA e IgG anticorpos (um peptídeo γ-gliadina sintético biotinilado com ácido glutâmico substituído por glutamina) tem uma sensibilidade e especificidade que se aproximam à do anticorpo IgA anti-tTG.[13]

Pacientes com doença leve podem ter estudos com anticorpos negativos. Os testes para anticorpos IgA anti-tTg, gliadina peptídeo e EMA são negativos em indivíduos com deficiência seletiva de IgA (presente em até 2,6% dos indivíduos com doença celíaca). Nestes pacientes, anticorpos anti-tTG ou anticorpos gliadina peptídicos de IgG podem ser úteis no diagnóstico e monitoramento. Em casos duvidosos (sorologia negativa e biópsia duvidosa ou sorologia positiva e biópsia normal), a genotipagem de HLA é útil para excluir o diagnóstico de doença celíaca nos indivíduos que não apresentam o gene DQ2 ou DQ8.

O diagnóstico da doença celíaca é confirmado por meio de alterações características encontradas em espécime de biópsia do intestino delgado e que melhoram quando é instituída uma dieta sem glúten (Figs. 140-5 e 140-6). A biópsia ainda é necessária para o diagnóstico na maioria dos adultos, que frequentemente se apresentam com sintomas atípicos ou são familiares em primeiro grau assintomáticos detectados por rastreio. Em crianças, a biópsia não é necessária, se o paciente tiver um aumento de anti-tTG superior a cinco vezes, um teste sorológico EMA positivo, genótipo DQ2 e DQ8 e sintomas gastrointestinais típicos.[14] O achatamento da mucosa pode ser observado como pregas duodenais, endoscopicamente serrilhadas ou reduzidas. Características encontradas na biópsia intestinal incluem vilosidades embotadas ou ausentes, hiperplasia de cripta, aumento dos linfócitos intraepiteliais e infiltração da lâmina própria por células plasmáticas e linfócitos. Em alguns indivíduos, o único achado anormal na biópsia é o aumento dos linfócitos intraepiteliais. A mucosa hipoplásica indica irreversível (fase final) doença intestinal.

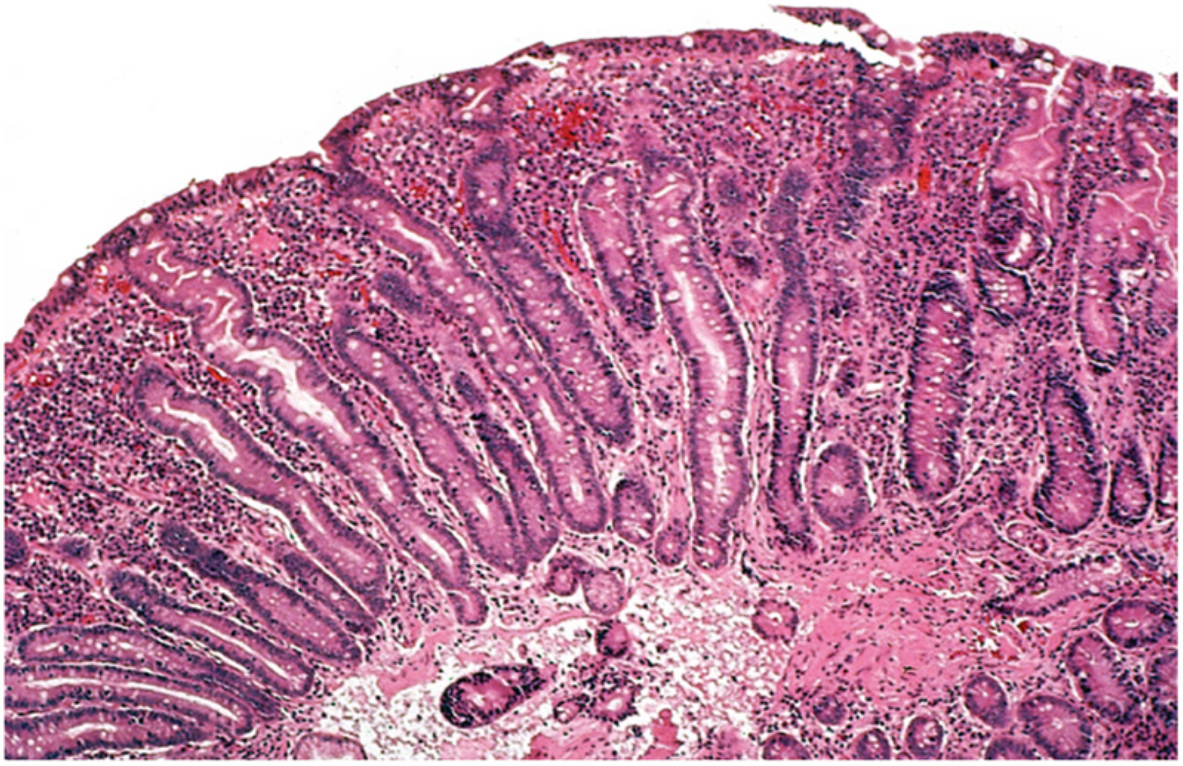

FIGURA 140-5 **Biópsia intestinal demonstrando vilosidade intestinal atrofiada, criptas hiperplásicas e aumento de linfócitos intraepiteliais.** (Cortesia de John Hart, MD.)

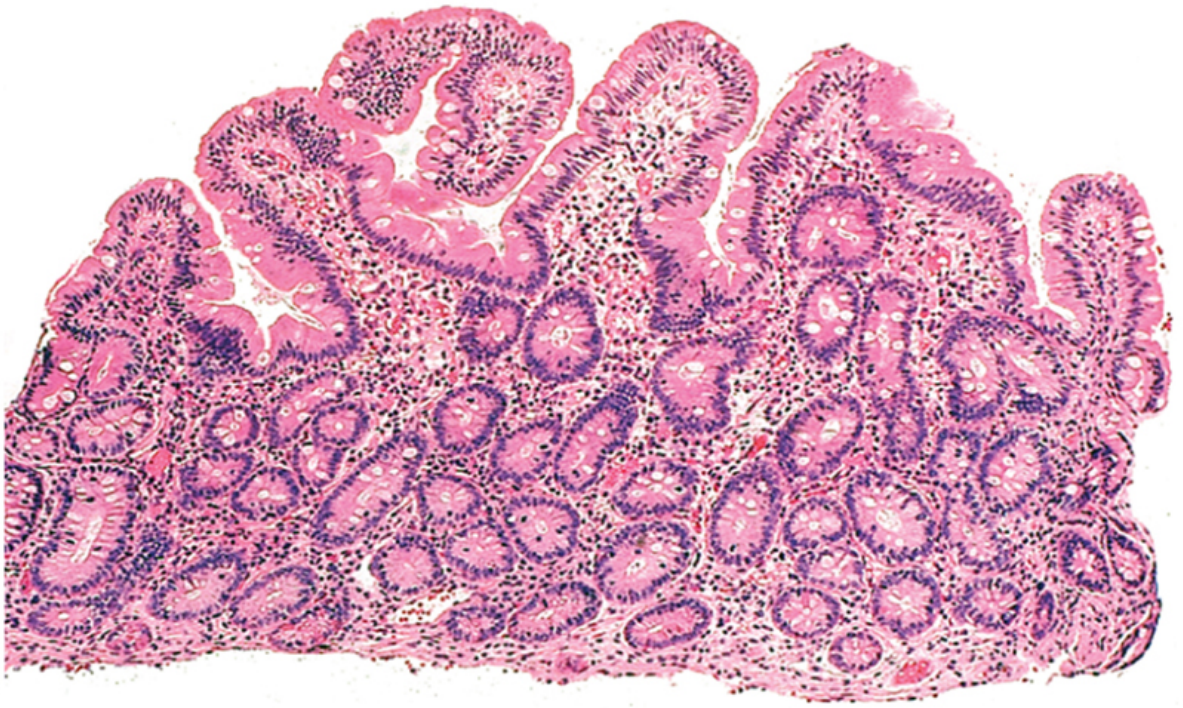

FIGURA 140-6 **Regeneração das vilosidades após início de uma dieta sem glúten.** (Cortesia de John Hart, MD.)

Tratamento

O tratamento consiste em dieta sem glúten,[15] que se prolongará pelo resto da vida do paciente, e mesmo pacientes assintomáticos com EMA positivo se beneficiam.[A10]Os cereais de trigo, centeio e cevada devem ser excluídos da dieta. Arroz e milho são bem tolerados. Aveia (se não estiver contaminada com trigo) é tolerada pela maioria. O encaminhamento precoce a um grupo de apoio de doença celíaca ou mesmo informações pela internet costuma ser útil na manutenção da aderência à dieta. Por causa da deficiência secundária de lactase, deve-se recomendar uma dieta sem lactose até que os sintomas melhorem. A densitometria óssea deve ser realizada em todos os indivíduos com doença celíaca, porque até 70% têm osteopenia ou osteoporose. Os pacientes com diarreia e perda de peso devem ser rastreados para deficiências de vitaminas e minerais. As deficiências documentadas de vitaminas e minerais devem ser repostas (Tabela 140-8), e mulheres em idade fértil devem tomar suplementos de ácido fólico. A massa óssea muitas vezes melhora em uma dieta livre de glúten sozinho. Os pacientes com deficiência de vitamina D ou cálcio devem receber suplementos (Cap. 218) com a dose monitorada por 25-OH níveis de vitamina D e um teste de urina de 24 horas para o cálcio.

Tabela 140-8

Doses de vitaminas e minerais utilizadas no tratamento de má absorção

VITAMINA	DOSE ORAL	DOSE PARENTERAL
Vitamina A*	A hidrossolúvel, 25.000 U/dia†	
Vitamina E	E hidrossolúvel, 400 a 800 U/dia†	
Vitamina D‡	25.000 a 50.000 U/dia	
Vitamina K	5 mg/dia	
Ácido fólico	1 mg/dia	
Cálcio§	1.500 a 2.000 mg de cálcio elementar/dia	
	Citrato de cálcio, 500 mg cálcio/comprimido†	
	Carbonato de cálcio, 500 mg cálcio/comprimido†	
Magnésio	Gluconato de magnésio líquido†	2 mL de uma solução a 50% (8 mEq) IM em ambas as nádegas
	1 a 3 colheres de sopa (12 a 36 mEq de magnésio) em 1 a 2 L de SRO ou bebida isotônica ingerida em pequenas doses ao longo do dia	
	Cloreto de magnésio hexa-hidratado† 100 a 600 mg de magnésio elementar/dia	
Zinco	Gluconato de zinco†	
	20 a 50 mg de zinco elementar/dia‖	
Ferro	150 a 300 mg de ferro elementar/dia	Sacarose férrica¶
	Complexo polissacarídico de ferro†	Complexo de gluconato de sódio férrico¶
	Sulfato ou gluconato de ferro	Dextran férrico (como calculado para anemia (IV ou IM¶; Cap. 159)
Vitaminas do complexo B	1 comprimido do complexo por dia	
Vitamina B_{12}	2 mg/dia	1 mg IM ou SC/mês**
Cobre	Sulfato de cobre 2 a 3 mg/dia	1 a 2 mg IV/dia

IM = intramuscular; IV = intravenoso; SRO = solução de reidratação oral; SC = subcutâneo.

* Monitorar o nível sérico de vitamina A para evitar toxicidade, especialmente em pacientes com hipertrigliceridemia.

† Forma mais bem absorvida ou com menor número de efeitos colaterais.

‡ Monitorar cálcio sérico e níveis de 25-OH vitamina D para evitar toxicidade.

§ Monitorar cálcio na urina de 24 horas para avaliar a adequação da dose.

‖ Se a eliminação intestinal for alta, deve ser administrado zinco adicional. Monitorar para deficiência de cobre com altas doses.

¶ Tratamento parenteral deve ser oferecida em um ambiente ambulatorial supervisionado devido ao risco de reações fatais. Risco reduzido de reações fatais quando comparado ao dextran férrico.

** Para deficiência de vitamina B_{12}, 1 mg IM ou SC duas vezes na semana por quatro semanas, e, então, uma vez ao mês.

Prognóstico

Entre os pacientes com doença celíaca tratados com dieta sem glúten, há melhora dos sintomas em 90%, dentro de duas semanas. A causa mais comum de resposta inadequada à dieta é a continuidade da ingestão de glúten. Outras possibilidades incluem uma infecção intestinal associada (ver adiante), um diagnóstico alternativo (p. ex., ARA utilizada particularmente em pacientes idosos com enteropatia semelhante a espru, mas com achados sorológicos para doença celíaca negativos, agamaglobulinemia [diagnosticada por hipogamaglobulinemia e falta de células plasmáticas na biópsia do intestino delgado] enterite autoimune [diagnosticada por um anticorpo positivo antienterócito e apoptose de cripta ou diminuição de células caliciformes na biópsia do intestino delgado]), supercrescimento bacteriano, insuficiência pancreática, colite microscópica, ou outras alergias alimentares (leite de vaca, proteína de soja). Até 40% dos pacientes com doença celíaca com melhoria sintomática têm recuperação histológica incompleta com uma dieta sem glúten; nestes pacientes, uma dieta estrita pode melhorar os sintomas e a histologia. Em uma pequena porcentagem de pacientes, os sintomas e a enteropatia não melhoram apesar de uma dieta estrita livre de glúten. Em tais pacientes, é indicado repetir a biópsia intestinal. Alguns pacientes poderão apresentar deposição de colágeno abaixo da superfície do epitélio (espru colagenoso) ou uma população policlonal de linfócitos intraepiteliais (doença celíaca tipo I refratária). Outros terão jejunite ulcerativa ou uma população monoclonal de linfócitos T intraepiteliais com fenótipo aberrante ou rearranjos de genes do receptor gama, que são preditivos de enteropatia associada a linfoma de células T (Cap. 185) que prenuncia um mau prognóstico. A videocápsula endoscópica e enteroscopia assistida por dispositivo pode ser útil para estabelecer esses diagnósticos. Os doentes com espru colagenoso, enterite autoimune ou doença celíaca refratária de tipo I frequentemente respondem ao tratamento com prednisona (20 a 40 mg/dia VO) ou budesonida (9 mg VO ao dia).

Pacientes com doença celíaca têm uma probabilidade superior de terem outras condições autoimunes, tais como diabetes tipo 1, tireoidite, artrite reumatoide, doença intestinal inflamatória, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, cirrose biliar primária, hepatite autoimune, vitiligo e pancreatite. Curiosamente, cerca de um terço dos pacientes com ataxia esporádica idiopática têm anticorpos 6-transglutaminase, consistente com doença induzida por glúten.

Indivíduos com doença celíaca têm maior risco de linfoma de células B (Cap. 185),[16] carcinomas do trato gastrointestinal (esôfago, intestino delgado e adenocarcinoma do cólon) e aumento da mortalidade. Uma dieta rigorosa sem glúten para toda a vida pode diminuir esses riscos. É raro o linfoma de células T-intestinal e deve-se suspeitar de linfoma em indivíduos com dor abdominal, recorrência dos sintomas após a resposta inicial a uma dieta livre de glúten ou doença celíaca refratária.

Espru tropical

Espru tropical é uma doença inflamatória do intestino delgado associada ao supercrescimento de bactérias predominantemente coliformes. Ocorre em residentes ou viajantes para os trópicos, em particular Índia, Sudeste Asiático, Porto Rico e partes do Caribe. Com a expansão do turismo e da economia global, essa pode ser uma causa subestimada de enteropatia ou confundida com a doença celíaca.[17] Classicamente, os indivíduos afetados se apresentam com diarreia e anemia megaloblástica secundária à deficiência de vitamina B_{12} e folato, mas alguns exibem apenas anemia. É característico a biópsia intestinal revelar atrofia vilositária não uniforme e subtotal no intestino delgado proximal e distal, podendo ser resultante do efeito de toxinas bacterianas na estrutura intestinal ou de efeitos secundários da deficiência de

vitamina B_{12} no intestino (intestino megaloblástico). O diagnóstico baseia-se no histórico clínico, documentação de deficiência de vitamina B_{12} ou folato, além de presença de um anatomopatológico anormal na biópsia de intestino delgado. O tratamento consiste em um curso prolongado de tetraciclina (250 mg VO quatro vezes por dia) ou doxiciclina (100 mg VO duas vezes por dia), ácido fólico (5 mg/dia VO) e, havendo deficiência coexistente, injeções de vitamina B_{12} (1.000 μg semanalmente) até os sintomas se resolverem. Recidivas ou reinfecção ocorrem em 20%, sobretudo em nativos dos trópicos.

Giardia lamblia

Infecção por *Giardia lamblia* (Cap. 351), a infecção por protozoário mais comum nos Estados Unidos, pode causar má absorção em indivíduos infectados com muitos trofozoítos, especialmente em hospedeiros imunocomprometidos ou com deficiência de IgA. Má absorção ocorre quando muitos organismos recobrem o epitélio e provocam inflamação da mucosa, que resulta em achatamento das vilosidades e redução da área de superfície absortiva. Um exame de fezes para detectar presença de ovos e parasitas neste estágio da infecção é frequentemente negativo devido à fixação dos organismos no intestino delgado proximal. O diagnóstico pode ser estabelecido por um teste ELISA de captura de antígeno fecal, mas pode haver necessidade de biópsias e de um aspirado duodenal.

Vírus da imunodeficiência humana

Diarreia, má absorção e síndrome consumptiva são comuns em indivíduos com AIDS, mas são vistas menos frequentemente com a melhora do tratamento antirretroviral (Cap. 390). Em pacientes que estão recebendo tratamento antirretroviral altamente ativa, é mais provável que a diarreia se deva a inibidores da protease, em vez de infecção entérica.

Comumente, a má absorção se deve à infecção por criptosporídios, organismos do complexo *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Isospora belli* ou microsporídios. Pode-se identificar algum organismo pelo exame de fezes ou biópsia intestinal em cerca de 50% das vezes. *Enteropatia da AIDS* (denominação empregada quando não há identificação de algum organismo) também pode causar má absorção. Os mecanismos de má absorção e diarreia são atrofia das vilosidades, aumento da permeabilidade intestinal, trânsito rápido no intestino delgado (em pacientes com infecção por protozoário) e dano ultraestrutural de enterócitos (na enteropatia da AIDS). Em indivíduos com AIDS e diarreia, frequentemente os resultados dos estudos de absorção da gordura fecal são anormais. A albumina de soro, a vitamina B_{12} e os níveis de zinco são geralmente baixos. A deficiência de vitamina B_{12} se deve principalmente à doença ileal, mas um baixo fator intrínseco e queda da transcobalamina II podem ser fatores contributivos. O tratamento da má absorção deve concentrar-se na restauração do sistema imune pelo tratamento da infecção subjacente por HIV com agentes antivirais. Se possível, o organismo agressor deve ser tratado com antibióticos. Se o organismo não puder ser erradicado, o resultado é diarreia e má absorção crônicas; nesses casos, o tratamento consistirá em agentes inibidores da motilidade e dieta sem lactose e com baixo teor de gordura. Pode-se tentar um tratamento de reposição das enzimas pancreáticas em pacientes com infecção por HIV, em tratamento antirretroviral altamente ativo (HAART) ou com análogos de nucleosídeos, e que demonstram má absorção de gordura de origem obscura. Se houver necessidade de suplementação calórica, serão mais bem tolerados os suplementos orais líquidos pré-digeridos e ricos em triglicerídeos de cadeia média (semielementares). Devem ser verificadas e tratadas deficiências de vitaminas e minerais.

Doença de whipple

A doença de Whipple (Caps. 142 e 275), uma causa rara de má absorção, manifesta-se por queixas gastrointestinais associadas a sintomas sistêmicos, como febre, dores articulares, ou manifestações neurológicas.[18] Cerca de um terço dos pacientes tem envolvimento cardíaco, mais comumente uma endocardite com cultura negativa. Às vezes, indivíduos se apresentam com doença ocular ou neurológica sem sintomas gastrointestinais. Homens são afetados mais comumente que mulheres, em particular os da raça branca. O microrganismo responsável pela doença de Whipple é *Tropheryma whippelii,* um actinomiceto Gram-positivo. Pouco se conhece sobre a epidemiologia e patogênese da doença de Whipple. A prevalência da doença é mais alta em fazendeiros, em comparação com outros trabalhadores, o que sugere que o microrganismo viva no solo. Usando a reação em cadeia de polimerase, o *T. whippelii* já foi detectado nos esgotos e em amostras obtidas por biópsia do duodeno e no suco gástrico, saliva e fezes de indivíduos sem doença clínica. Não se sabe se essa última situação mencionada representa um estado de carreador ou a presença de microrganismo não patogênicos. Defeitos imunológicos, IL-16, e associação ao gene HLA-B27 podem ser fatores na doença. Biópsias do intestino delgado revelam achatamento das vilosidades e infiltração da lâmina própria com grandes macrófagos, que se coram positivamente com o método do ácido periódico de Schiff e estão repletos de microrganismo. É importante diferenciar esses macrófagos dos macrófagos infectados por bactérias do complexo *Mycobacterium avium-intracellulare*, que se coram positivamente por métodos de coloração acidorresistente e são detectados em pacientes com AIDS. O tratamento é feito com um curso prolongado de antibióticos de amplo espectro (p. ex., ceftriaxona 2 g/dia por via intravenosa [IV] ou meropenem, 1 g IV, três vezes ao dia; em seguida 160 mg de trimetoprima e 800 mg VO de sulfametoxazol duas vezes ao dia durante um ano[A11]). Podem ocorrer recidivas, mas o tratamento inicial com a ceftriaxona ou meropenem parece estar associado a uma baixa taxa de recidiva.

Doença do enxerto *versus* hospedeiro

A diarreia ocorre frequentemente após transplante alogênico de medula óssea ou de células-tronco (Cap. 178). Imediatamente após o transplante, a diarreia é causada pelos efeitos tóxicos do tratamento citorredutor no epitélio intestinal. Após 20 a 100 dias do transplante, a diarreia costuma ser decorrente da DEVH ou infecção. Pacientes com DEVH se apresentam clinicamente com erupção cutânea, colestase hepática, mucosite bucal, anorexia, náusea, vômito, cólicas abdominais e diarreia. O diagnóstico de DEVH no trato gastrointestinal pode ser estabelecido por biópsia do estômago, intestino delgado ou cólon. Em casos leves, a mucosa tem aspecto endoscópico normal; mas, nas biópsias, pode-se detectar apoptose de células das criptas ou das glândulas gástricas. Em casos graves, o desnudamento do epitélio intestinal resulta em diarreia e má absorção, e frequentemente há necessidade de suporte nutricional parenteral. Octreotide (50 a 250 μg por via subcutânea, três vezes ao dia) pode ajudar no controle da diarreia volumosa. Pacientes com DEVH são tratados com esteroides e globulina antitimocitária, em combinação com o suporte nutricional parenteral, até que a função intestinal retorne.

Síndrome do intestino curto

A má absorção causada pela ressecção de intestino delgado ou por *bypass* cirúrgico é chamada de síndrome do intestino curto. As causas mais comuns nos Estados Unidos são ressecção massiva do jejuno, devido a intestino estrangulado, volvo ou isquemia (mesentérica ou após cirurgia intra-abdominal), e exclusão jejunal devido a cirurgia de *bypass* gástrico. A síndrome do intestino curto resultante de doença de Crohn e enterite por radiação é agora menos comum devido à melhoria dos tratamentos médico e de radiação. A gravidade da má absorção depende do local e extensão da ressecção; capacidade para a hiperplasia,[19] o alongamento e dilatação; e a função do intestino residual. Os mecanismos de má absorção após ressecção de intestino delgado são: diminuição da área da superfície absortiva, diminuição da concentração luminal de sais biliares, trânsito rápido e supercrescimento bacteriano. Comumente, uma ressecção jejunal limitada é mais bem tolerada, porque a absorção de sais biliares e vitamina B_{12}permanece normal. A ressecção ileal é tolerada menos satisfatoriamente por causa das consequências da perda de sais biliares e da limitada capacidade de hiperplasia adaptativa do jejuno.

A hiperplasia adaptativa no intestino delgado residual após ressecção depende de nutrientes, secreções endógenas (suco pancreático e biliar), fatores locais (peptídeos trevo, prostaglandinas, poliaminas), hormônio do crescimento e fatores de crescimento (fator de crescimento epidérmico [EGF], fator de crescimento semelhante a insulina-1 [IGF1], fator de crescimento transformador α [TGFα], interleucina 11 [IL11]). O peptídeo semelhante a glucagon 2 (GLP2) produzido pelas células L no íleo terminal e cólon é um potente estimulante da hiperplasia adaptativa no jejuno em resposta a uma refeição. Usando a tecnologia de células-tronco intestinais, organoides epiteliais têm crescido com sucesso em sistemas de cultura.

Nos casos em que restaram menos de 100 cm de jejuno, o cólon assume um papel importante na recuperação calórica e na reabsorção de líquidos. Carboidratos mal absorvidos são digeridos por bactérias colônicas até ácidos graxos de cadeia curta, que são absorvidos no cólon.

Tratamento

Pode-se evitar a nutrição parenteral com uma dieta rica em carboidratos complexos, com as soluções de reidratação oral e agentes redutores do ácido e inibidores da motilidade. Em comparação, indivíduos com menos de 100 cm de jejuno e sem o cólon têm altos débitos pela jejunostomia e frequentemente necessitam de líquidos intravenosos ou nutrição parenteral para sobreviverem. Estes indivíduos perdem sódio, cloreto, bicarbonato, magnésio, zinco e água pelo efluente da ostomia. As modificações nutricionais devem incluir uma dieta rica em sal e em nutrientes, administrada em pequenas porções. Uma solução de reidratação oral com uma concentração maior de sódio de 90 mmol/L é melhor absorvida. São necessárias doses de vitamina A oral e doses minerais mais elevadas do que as habituais doses

diárias recomendadas nos Estados Unidos (Tabela 140-8). A vitamina B_{12} deve ser administrada por via parenteral (500 a 1.000 μg SC a cada mês). Frequentemente, é difícil repor as deficiências de magnésio com soluções orais deste mineral, devido a seu efeito osmótico no lúmen intestinal. Uma preparação líquida de magnésio adicionada a uma solução de reidratação oral e ingerida aos poucos ao longo do dia pode minimizar as perdas de magnésio. Frequentemente, é preciso usar agentes inibidores da motilidade potentes, como a tintura de ópio (0,5 a 1 mL VO, quatro vezes por dia), ou morfina líquida 20 mg/mL (1 mL VO quatro vezes por dia), para retardar o trânsito e maximizar o tempo de contato para a absorção de nutrientes. Saídas de alto volume de jejunostomia pode ser reduzida através da inibição de secreções endógenas com um inibidor da bomba de prótons (p. ex., omeprazol, 40 mg VO, de uma a duas vezes por dia, ou lansoprazol, 30 mg VO uma a duas vezes por dia) e, em casos graves, octreotide (100 a 250 μg SC três vezes por dia, se eficaz, converter para uma dose de ação prolongada mensal equivalente). O ganho terapêutico obtido com o octreotide pode ser ofuscado por seu potencial de inibição da adaptação intestinal e pelo comprometimento da secreção das enzimas pancreáticas, com doses superiores a 300 μg/dia.

Nos casos mais graves, o paciente deve receber suplemento calórico via alimentação noturna por sonda, ou via nutrição parenteral. O tratamento com hormônio de crescimento (0,1 mg/kg/dia SC) com ou sem glutamina (30 g/dia VO) durante quatro semanas pode reduzir a nutrição parenteral exigida em pacientes que tiveram grandes ressecções intestinais. Teduglutide (0,05 mg/kg/dia SC), um análogo do peptídeo-2 que estimula a hiperplasia adaptativa no intestino remanescente após a ressecção, reduz a necessidade de introdução de nutrição parenteral.[20] Transplante de intestino delgado deve ser considerado em indivíduos que requerem nutrição parentérica para sobreviver e, assim, desenvolvem doença hepática progressiva ou problemas de acesso venoso.[21]

Prognóstico

Complicações no longo prazo incluem doença óssea, cálculos renais (cálculos de oxalato se o cólon estiver presente; cálculos de urato no paciente com jejunostomia), cálculos biliares, supercrescimento bacteriano, deficiências de vitaminas lipossolúveis, deficiência de ácidos graxos essenciais e D-acidose láctica.

Condições que Comprometem o Transporte de Nutrientes até a Circulação Sistêmica

Lipídios insolúveis (presentes nos quilomícrons) sofrem exocitose através da membrana basolateral das células epiteliais, indo para os linfáticos intestinais. Dos linfáticos, os lipídios insolúveis entram nos linfáticos mesentéricos e na circulação geral por meio do ducto torácico. Monômeros de açúcar, aminoácidos e ácidos graxos de cadeia média são transportados pela membrana basolateral das células epiteliais do intestino até capilares e, em seguida, à circulação portal. Monômeros do açúcar são transportados através da membrana basolateral pelo transportador facilitador isoforma de glicose (GLUT2), já os aminoácidos, por carreadores facilitadores de aminoácidos (E-Fig. 140-1C).

Comprometimento da drenagem linfática

Doenças que causam obstrução linfática intestinal, como por exemplo, linfangiectasia congênita primária (união defeituosa de linfáticos intestinais), e doenças que resultam em linfangiectasia secundária (linfoma, tuberculose, sarcoma de Kaposi, fibrose retroperitoneal, pericardite constritiva, insuficiência cardíaca grave) ocasionam má absorção de gordura. O aumento da pressão nos linfáticos intestinais leva ao vazamento e, em alguns casos, à ruptura de linfa para o lúmen intestinal, com perda de lipídios, gamaglobulinas, albumina e linfócitos. O diagnóstico de linfangiectasia pode ser feito por biópsia intestinal, mas a causa específica pode ser mais difícil de identificar. Indivíduos com linfangiectasia absorvem deficientemente gorduras e vitaminas lipossolúveis e sofrem perda de proteína para o lúmen intestinal. A apresentação mais comum é o edema hipoproteinêmico. O manejo nutricional deve consistir em dieta pobre em gordura e suplementação com triglicerídeos de cadeia média, que são diretamente absorvidos para a circulação portal. Se surgirem deficiências, o paciente deverá receber vitaminas lipossolúveis.

Diarreia aquosa

A diarreia aquosa pode ocorrer em razão do mecanismo secretor, osmótico, inflamatório ou muitas vezes combinado (Fig. 140-3).

Ingestão de Solutos não Absorvíveis ou Mal Absorvíveis

Diarreias Associadas a Fosfato/Sulfatos de Magnésio e Sódio

Magnésio, fosfato e sulfato são minerais mal absorvidos. Os indivíduos que ingerem quantidades significativas de magnésio com base em antiácidos, seja por suplementos de alta potência multimineral e multivitaminas, ou aqueles que insidiosamente ingerem laxantes contendo magnésio, seja por laxantes aniônicos não absorvíveis, tais como Na_2PO_4 (fosfato neutro) ou Na_2SO_4 (sal de Glauber ou Carlsbad), podem desenvolver diarreia aquosa osmoticamente induzida e esta ser com alto volume.

Diarreia associada a Sorbitol e Frutose

Alimentos dietéticos, goma de mascar, doces e elixires de medicação adoçados com sorbitol, que é um hidrato de carbono não absorvível, podem causar diarreia. O consumo excessivo de peras, ameixas secas, pêssegos e suco de maçã, que também contêm sorbitol e frutose, um açúcar que é mal absorvido, pode resultar em diarreia.[22] A maioria dos refrigerantes é agora adoçada com frutose contendo xarope de milho, sendo uma causa da diarreia quando ingeridos em concentrações elevadas.

Má Absorção de Glicose-Galactose e Deficiências de Dissacaridase

A deficiência de lactase primário e secundário é a causa mais comum de deficiência de dissacaridase (ver Má Absorção). Deficiência de lactase congênita causa diarreia no nascimento com a primeira amamentação. A deficiência de sacarose isomaltose congênita é apresentada na infância, quando o açúcar de mesa é introduzido na dieta. A má absorção de glicose-galactose se deve a mutações no gene *SGLT1* e causa diarreia no momento do nascimento. O mecanismo da diarreia nestas doenças é osmótico. As fezes são ácidas devido à conversão de açúcares não absorvidos para ácidos graxos de cadeia curta no cólon. O tratamento é a substituição de frutose para outros açúcares na dieta. Os pacientes que desenvolvem gases, flatulência ou diarreia após a ingestão de cogumelos podem ter uma deficiência na trealose dissacaridase.

Trânsito Intestinal Rápido

Uma pequena quantidade de hidratos de carbono na dieta é absorvida pelo intestino delgado normal. Dietas ricas em carboidratos e pobres em gordura podem permitir esvaziamento gástrico rápido, bem como motilidade rápida no intestino delgado, levando à má absorção de carboidratos e diarreia osmótica. Tempo de rápida transição também ocorre em tireotoxicose (Cap. 226). Por causa da produção de H_2 e dióxido de carbono de gás por bactérias do cólon, o gás abdominal e cólicas podem ser os sintomas predominantes.

Má Absorção de Ácidos Biliares

A má absorção ileal de sais biliares resulta na estimulação da secreção de fluidos do cólon e consequentemente uma diarreia aquosa. Há três tipos de má absorção de ácidos biliares que induzem à diarreia. A diarreia tipo 1 decorre quando há doença grave (p. ex., doença de Crohn), ressecção ou desvio do íleo distal, permitindo que os sais di-hidroxibiliares escapem à absorção (ver anteriormente). A tipo 2 pode ser raramente congênita, em razão de um defeito no transportador apical de sódio do ácido biliar, ou pode ser idiopática mais comumente. O tipo idiopática tem sido associado a níveis diminuídos de FGF19, um fator de crescimento de fibroblastos intestinal que normalmente faz regulação negativa na síntese do sal biliar no fígado e nos níveis aumentados de 7-α-hidroxi-4-colesten-3-um (C4) (um marcador da síntese de ácidos biliares) no sangue. O resultado é o aumento da produção de sais biliares que supera a reabsorção no íleo. A tipo 3 é causada por várias condições, incluindo colecistectomia prévia, doença celíaca, insuficiência pancreática, colite microscópica, supercrescimento bacteriano, cirurgia gástrica ou vagotomia. Mecanismos postulados incluem uma bile com problema de armazenamento de sal, aumento na produção, diminuição na reabsorção ou saturação da absorção.

Tratamento

A diarreia provocada por tipos 1 e 2 algumas vezes responde à colestiramina (2 a 4 g administrada VO de duas a quatro vezes ao dia) ou o mais potente e mais bem tolerado sal biliar ligante, colesevelam (625 mg comprimido por via oral de duas a seis vezes por dia). A deficiência de vitamina lipossolúvel é um risco potencial com o uso crônico de ligantes de sais biliares.

Embora muitos pacientes com tipo 3 respondam à colestiramina ou ao colesevelam, alguns não o fazem. Nestes pacientes que não respondem à colestiramina, medicamentos modificadores da motilidade como opiáceos (p. ex., loperamida 2 a 4 mg VO duas a quatro vezes ao dia) e anticolinérgicos (p. ex., sulfato de hiosciamina 0,125 a 0,250 mg VO duas a quatro vezes ao dia) podem ser benéficos.

Diarreia Aquosa Funcional (Síndrome do Cólon Irritável)

Ver Cap. 137.

Diarreias secretórias verdadeiras

Doenças endócrinas que podem causar diarreias secretoras (Fig. 140-3) incluem tumores carcinoides (Cap. 232), gastrinomas (Cap. 195), VIPomas de pâncreas (Cap. 195) e carcinoma medular da tireoide (Cap. 246). A diarreia também é vista em 60% a 80% dos pacientes com mastocitose sistêmica (Cap. 255). A diarreia provocada por gastrinoma é distinta na medida em que é causada por elevados volumes de secreção de ácido clorídrico, que sobrecarregam a capacidade reabsortiva do cólon, provocam má digestão de gordura devido à inativação pelo pH da lipase pancreática e precipitação de sais biliares.

Adenomas Vilosos

Grandes (4 a 18 cm) adenomas vilosos (Cap. 193), particularmente no reto ou ocasionalmente no cólon sigmoide, podem causar diarreia secretora de 500 a 3.000 mL/24 horas caracterizada por hipocalemia, fezes com excesso de cloreto e alcalose metabólica. O aumento do número de células caliciformes e aumento da prostaglandina E_2 são responsáveis pela diarreia. O excesso de cloreto nas fezes e alcalose metabólica são também encontrados em cloridrorreia congênita, que é causada por um defeito no transportador Cl^- intestinal/HCO_3^-. A alcalose metabólica distingue estas duas diarreias da maioria das outras diarreias que causam acidose metabólica. Um adenoma viloso é geralmente diagnosticado por colonoscopia. A prostaglandina antagonista indometacina (25 a 100 mg/dia VO) reduz a diarreia em alguns pacientes, e a ressecção é curativa.

Diarreia Relacionada a Diabetes Melito

A constipação é mais comum do que diarreia em pacientes com diabetes. Alto volume, diarreia aquosa, muitas vezes com incontinência noturna, ocorre em 20% nos diabéticos tipo 1 mal controlados. É comum que esses pacientes apresentem neuropatia, nefropatia e retinopatia concomitantes. A diarreia pode ser decorrente de várias causas, incluindo a doença celíaca, incontinência anal, supercrescimento bacteriano relacionado com gastroparesia, medicamentos (metformina, acarbose) e neuropatia autonômica. Se nenhuma causa específica for encontrada, a clonidina (dose inicial 0,1 mg VO duas vezes por dia e titulada lentamente a uma dose máxima de 0,5 a 0,6 mg VO duas vezes por dia) pode ser útil. Os pacientes com neuropatia frequentemente demonstram comprometimento da função esfincteriana anal e loperamida (4 mg VO quatro vezes ao dia) pode melhorar a incontinência.

Diarreia Alcoólica

A diarreia relacionada com a ingestão de álcool (Cap. 33) pode ser devido a trânsito intestinal rápido, diminuição da bile e secreção pancreática, deficiências nutricionais, tais como folato ou vitamina B_{12} ou relacionadas com a neuropatia entérica ligada ao álcool. A diarreia pode ser aguda associada à situação de ingestão etílica excessiva, ou pode ser crônica e aquosa e persistir por dias ou semanas. A diarreia lentamente se resolve com abstinência de álcool, alimentação adequada e a reposição de carências vitamínicas.

Diarreia Factícia (Autoinduzida)

Aproximadamente 30% dos pacientes encaminhados a clínicas têm diarreia crônica devido ao abuso de laxantes. A diarreia costuma ser intensa e aquosa, muitas vezes com sintomas noturnos. Alguns pacientes podem ter dor abdominal, perda de peso, náuseas, vômitos, miopatia hipocalêmica e acidose. O volume de fezes pode variar de 300 a 3.000 mL em um dia dependendo da dose de laxante ingerida. Nos Estados Unidos, o bisacodil é a causa mais comum. Outros culpados incluem antraquinona (sena, cáscara, aloe, ruibarbo) ou laxantes osmóticos (fosfato neutro, sais de Epsom e citrato de magnésio). Alguns pacientes abusam de outros agentes que causam diarreia, tais como os diuréticos furosemida e ácido etacrínico.

Mais de 90% dos que abusam de laxantes são as mulheres que têm subjacentes os transtornos alimentares, como a anorexia nervosa ou bulimia (Cap. 219) ou as mulheres de meia-idade que têm históricos clínicos complicados e que muitas vezes trabalham em área de saúde. Em pacientes com diarreia inexplicada, deve ser realizado um *screening* de laxantes nas fezes e urina (ver adiante) para excluir essa síndrome antes de uma ampla avaliação médica ser realizada para outras causas de diarreia crônica.

Diarreia Secretora Crônica Idiopática

Em um pequeno subgrupo de pacientes com diarreia secretora, nenhuma causa é encontrada, apesar de uma extensa avaliação. Estes casos são rotulados como diarreia secretora crônica idiopática. Na maioria dos pacientes, a diarreia se resolve dentro de seis a 24 meses, o que sugere uma possível diarreia pós-infecciosa ou de Brainerd. Caso não seja estabelecido um diagnóstico depois de uma bateria completa de testes e da pesquisa para abuso insidioso de laxantes, justifica-se um teste terapêutico com medicamentos quelantes de sais biliares (p. ex., colestiramina, 4 g VO antes das refeições três vezes ao dia, ou o colesevelam mais potente, 625 mg em comprimido de duas a seis vezes por dia) ou opiáceos (p. ex., loperamida, 2 mg VO quatro vezes por dia, dose máxima 16 mg por dia).

Diarreias inflamatórias

A diarreia devido à inflamação é caracterizada por fezes aquosas ou com sangue, leucócitos fecais e perda de proteínas nas fezes (Fig. 140-3).

Doença Intestinal Inflamatória

Ver Cap. 141.

Gastroenterite Eosinofílica

Gastroenterite eosinofílica é uma condição cada vez mais conhecida, apresentando etiologia não definida, caracterizada por infiltração de eosinófilos na mucosa, músculo ou camadas da serosa do trato gastrointestinal.[23] Aproximadamente 50% dos pacientes têm históricos atópicos. Deve-se excluir a possibilidade de infestação por nematódeos (Cap. 357) antes de estabelecer esse diagnóstico. Diarreia ocorre em 30% a 60% dos pacientes com doença de mucosa. Pacientes com envolvimento da camada muscular, muitas vezes apresentam dor abdominal, náuseas, vômitos e indicativo de estase gástrica ou obstrução intestinal. Há eosinofilia periférica na maioria dos pacientes. A doença pode envolver o trato gastrointestinal inteiro, desde o esôfago até o ânus, ou pode limitar-se a um segmento. Com o envolvimento difuso, os pacientes podem ter esteatorreia, enteropatia que provoca perda de proteína e de sangue.

Colite Microscópica (Colagenosa e Linfocítica)

Estas duas condições, coletivamente conhecidas como *colite microscópica*, podem ou não ser a mesma doença ou variantes da mesma doença.[24] Colite linfocítica é igualmente prevalente em homens e mulheres, enquanto colite colagenosa ocorre dez vezes com mais frequência em mulheres de meia-idade ou idosas. Estas condições

podem estar associadas à doença autoimune ou ao uso de AINEs. Há maior prevalência (15%) de colite microscópica em pacientes com doença celíaca. Essas doenças podem ser categorizadas tanto como diarreias inflamatórias quanto secretórias. Uma relação epidemiológica com medicações como AINEs, bloqueadores do receptor H_2, inibidores da bomba de prótons, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e tabagismo tem sido relatada, além de um aumento dos níveis luminais de prostaglandinas poder causar a diarreia. Já propuseram que infecções entéricas, hipersensibilidade alimentar ou bile intraluminal sejam fatores que desencadeiam a liberação de prostaglandinas dos linfócitos.

Os agentes antidiarreicos, tais como loperamida (2 mg VO quatro vezes por dia), são o pilar do tratamento, e a doença normalmente apresenta uma evolução autolimitada e benigna.[25] Budesonida (9 mg VO diariamente) é o tratamento mais eficaz.[A12] Em pacientes que não toleram ou não respondem a esta, alternativas incluem tratamento com subsalicilato de bismuto (8 comprimidos mastigáveis 262 mg VO diariamente) e 5-aminossalicilatos (p. ex., mesalamina, 400 a 800 mg VO três vezes por dia). Pacientes com doença refratária podem necessitar de corticosteroides (p. ex., prednisona, 40 mg/dia VO), uma tentativa com azatioprina ou anticorpos anti-TNF-α ou, como último recurso, cirurgia de desvio do trânsito fecal.

Alergia Alimentar

As alergias alimentares ou sensibilidades, especialmente ao leite de vaca e proteína de soja, são uma causa bem estabelecida de enterocolite em crianças, com uma frequência estimada de 5%. Os sintomas de cólicas abdominais, diarreia, vômitos, às vezes ocorrem logo após a ingestão do alérgeno (Cap. 253). O papel da alergia alimentar, que causa diarreia em adultos, é menos claro devido à falta de um teste de diagnóstico confiável. Teste de alergia correlaciona mal com alergia intestinal. Os alérgenos alimentares mais comuns são leite, soja, ovos, frutos do mar, nozes e trigo. Dietas de eliminação sequenciais podem ser diagnósticas e terapêuticas.

Enterite por radiação

Pacientes recebendo radiação pélvica para malignidades do trato urogenital na mulher, ou da próstata no homem, podem vir a desenvolver enterocolite crônica por radiação seis a 24 meses após a administração de doses totais de radiação superiores a 40 a 60 Gy (Caps. 20 e 142). Entretanto, os sintomas podem emergir 20 anos após o tratamento. Anormalidades precoces incluem: um aumento nos mediadores inflamatórios, na estimulação colinérgica do tecido intestinal e apoptose das células endoteliais precedendo apoptose das células epiteliais. Esse último achado sugere que o evento primário é a lesão vascular. A diarreia pode ser causada por má absorção dos ácidos biliares se o íleo estiver acometido; por supercrescimento bacteriano se a radiação causar estenoses no intestino delgado; ou por inflamação crônica do intestino delgado e cólon induzida pela radiação. Um trânsito rápido também pode contribuir para a má absorção e diarreia.

Tratamento

Frequentemente, o tratamento é insatisfatório. Houve tentativas de uso de medicamentos anti-inflamatórios (sulfassalazina, corticosteroides) e antibióticos com pouco sucesso. Colestiramina (4 g VO, três vezes ao dia) e AINEs (p. ex., naproxeno 250 a 500 mg VO, duas vezes ao dia) podem ajudar, do mesmo modo que opiáceos (loperamida 2 mg VO, quatro vezes ao dia, ou loperamida-*N*-óxido 3 mg VO, duas vezes ao dia).

Gastroenteropatia resultando em perda de proteína

Grave perda de proteína através do trato gastrointestinal pode ser causada por doenças da mucosa, tais como obstrução linfática, linfangiectasia, infecção bacteriana ou parasitária, gastrites (Cap. 139), câncer gástrico, colite colagenosa, doença inflamatória do intestino (Cap. 141), doença celíaca, sarcoidose (Cap. 95), linfoma (Cap. 185), tuberculose (Cap. 324), doença de Ménétrier (Cap. 192), gastroenterite eosinofílica e alergias alimentares. Uma variedade de doenças extraintestinais, incluindo lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266), insuficiência cardíaca (Cap. 58), pericardite constritiva (Cap. 77), também pode ser causadora. Os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266) pode apresentar-se com enteropatia perdedora de proteínas como a única manifestação da doença. O tratamento se concentra sobre a doença subjacente.

Outras doenças

Embora a trombose mesentérica aguda (arterial ou venosa) se apresente como uma diarreia aguda com sangue, a isquemia vascular mesentérica crônica (Cap. 143) pode apresentar-se como diarreia aquosa. Tuberculose gastrointestinal (Cap. 324) e histoplasmose (Cap. 332) podem apresentar-se com uma diarreia tanto sanguinolenta quanto aquosa, do mesmo modo que certas doenças imunológicas, como síndrome de Behçet ou síndrome de Churg-Strauss. Todas essas doenças podem ser erroneamente diagnosticadas como doença intestinal inflamatória (Cap. 141). Algumas vezes, a enterocolite neutropênica, uma ileocolite que ocorre em pacientes com neutropenia e leucemia, é causada pela infecção por *C. difficile*.

Tratamento da diarreia crônica

Tratamento Antidiarreico

Os agentes antidiarreicos são de dois tipos: aqueles usados para a diarreia leve a moderada e aqueles usados para diarreia secretora grave. A grande falha dos opiáceos, mais comumente agentes antidiarreicos prescritos, é que eles não têm efeito antissecretório. Em vez disso, eles agem reduzindo a motilidade intestinal, permitindo assim um maior tempo de contato com a mucosa para melhor absorção de fluido. A exceção é o racecadotril, um inibidor da encefalinase, que bloqueia a secreção de fluido intestinal sem afetar a motilidade.

Agentes formadores de massa com o *psyllium* (7 g VO até cinco vezes ao dia ou a metilcelulose três a seis comprimidos duas vezes por dia com 300 mL de água) agem por meio da retenção de água, aumentando a hidratação e consistência das fezes. Foi demonstrado que a pectina tem atividade pró--absortiva. Esses agentes podem ser úteis em pacientes com incontinência fecal. Subsalicilatos de bismuto (524 mg VO a cada hora até oito doses por dia) têm efeito antissecretor e antimotilidade leve e os efeitos são eficazes e seguros em diarreias leves.

Os opiáceos podem ter utilidade sintomática em diarreias leves a moderadas. Tintura de ópio, codeína e difenoxilato com atropina foram amplamente suplantados pela loperamida. A loperamida não atravessa a barreira hematoencefálica, tendo metabolismo de primeira passagem no fígado, apresenta índice terapêutico/tóxico mais alto e, essencialmente, não provoca dependência química. É seguro em adultos até uma dose total de 24 mg/dia. A dose usual é de 2 a 4 mg, duas a quatro vezes ao dia. Os opiáceos podem ser prejudiciais em pacientes com diarreias graves, uma vez que pode haver perda de grandes volumes de fluido para o terceiro espaço e, desta maneira, o volume e a quantidade de fezes não ser mais um indicador confiável para estimar as perdas de fluido. Os efeitos inibidores da motilidade são problemáticos em casos de diarreias infecciosas, porque a estase pode aumentar a invasão bacteriana e retardar a eliminação dos microrganismos presentes no intestino. Os opiáceos e anticolinérgicos também são perigosos na doença inflamatória intestinal grave ou por *C. difficile* grave, na qual podem precipitar megacólon.

Agentes antidiarreicos usados para o tratamento da forma secretória grave e em diarreias inflamatórias geralmente têm perfis com efeitos secundários graves. O análogo da somatostatina octreotide (dose inicial de 100 a 600 μg SC em duas a quatro doses divididas diariamente; dose máxima, 1.500 μg por dia) diminui a diarreia na síndrome carcinoide e em tumores neuroendócrinos, porque inibe a secreção de hormônio pelo tumor. É também eficaz no tratamento da síndrome do *dumping* e das diarreias relacionadas com a quimioterapia. As preparações de octreotide de ação prolongada, o octreotide subcutâneo (20 a 30 mg por via intramuscular intraglútea) estão agora disponíveis para administração uma vez por mês. O octreotide pode suprimir a secreção de enzimas pancreáticas e fazer a diarreia piorar, evidenciando utilidade limitada na síndrome do intestino curto e diarreia com AIDS. Agentes como a fenotiazina e os bloqueadores de canais de cálcio têm efeitos antissecretores leves, mas os efeitos colaterais limitam a sua utilização. A clonidina (dose inicial de 0,1 mg VO duas vezes por dia, titulada lentamente a uma dose máxima de 0,5 a 0,6 mg duas vezes por dia) é mais útil para os casos de diarreia nas síndromes de abstinência por privação de opiáceos e às

vezes é útil na diarreia associada a diabetes. A hipotensão postural pode limitar seu uso, particularmente em pacientes com diabetes. Alosetron (0,5 mg VO duas vezes ao dia durante quatro semanas, dose máxima 1 mg VO duas vezes ao dia) pode ser justificada para síndrome do intestino irritável com predomínio da diarreia. Associações com colite isquêmica e constipação grave têm limitado o seu uso. Indometacina (250 a 500 mg VO duas vezes por dia), um bloqueador de ciclo-oxigenase que inibe a produção de prostaglandina é útil no tratamento de diarreias causadas por radiação aguda, AIDS ou adenomas vilosos do reto ou do cólon. Ocasionalmente, pode ser útil em tumores neuroendócrinos e alergia alimentar. Para gastroenterite eosinofílica, corticosteroides (prednisona, 20 a 40 mg/dia VO uma vez durante sete a dez dias) são os pilares do tratamento, mas cromoglicato dissódico (200 mg VO quatro vezes por dia) também pode ser útil. Dietas restritivas não são geralmente eficazes. O tratamento da doença intestinal inflamatória é descrito no Cap. 141.

Referência de Grau A

A1. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile*toxins. *N Engl J Med*. 2010;362:197–205.

A2. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368:407–415.

A3. Richardson V, Hernandez-Pichardo J, Quintanar-Solares M, et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *N Engl J Med*. 2010;362:299–305.

A4. Sur D, Lopez AL, Kanungo S, et al. Efficacy and safety of a modified killed-whole-cell oral cholera vaccine in India: an interim analysis of a cluster-randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1694–1702.

A5. Hu Y, Ren J, Zhan M, et al. Efficacy of rifaximin in prevention of travelers' diarrhea: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Travel Med*. 2012;19:352–356.

A6. Alajbegovic S, Sanders JW, Atherly DE, et al. Effectiveness of rifaximin and fluoroquinolones in preventing travelers' diarrhea (TD): a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2012;1:39.

A7. DuPont HL, Jiang ZD, Okhuysen PC, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin to prevent travelers' diarrhea. *Ann Intern Med*. 2005;142:805–812.

A8. Allen SJ, Wareham K, Wang D, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2013;382:1249–1257.

A9. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, et al. Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: rifaximin versus metronidazole. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009;13:111–116.

A10. Kurppa K, Paavola A, Collin P, et al. Benefits of a gluten-free diet for asymptomatic patients with serologic markers of celiac disease. *Gastroenterology*. 2014;147:610–617.

A11. Feurle GE, Junga NS, Marth T. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. *Gastroenterology*. 2010;138:478–486.

A12. Miehlke S, Madisch A, Kupcinskas L, et al. Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:1222–1230.

Referências Gerais

1. Payne DC, Vinje J, Szilagyi PG, et al. Norovirus and medically attended gastroenteritis in U.S. children. *N Engl J Med*. 2013;368:1121–1130.
2. Zboromyrska Y, Hurtado JC, Salvador P, et al. Aetiology of traveller's diarrhoea: evaluation of a multiplex PCR tool to detect different enteropathogens. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:O753–O759.
3. Zaidi D, Wine E. An update on travelers' diarrhea. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31:7–13.
4. DuPont HL. Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. *N Engl J Med*. 2014;370:1532–1540.
5. Binder HJ, Brown I, Ramakrishna BS, et al. Oral rehydration therapy in the second decade of the twenty-first century. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16:376–383.
6. Iv EC, Iii EC, Johnson DA. Clinical update for the diagnosis and treatment of infection. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2014;5:1–26.
7. Schiller LR, Pardi DS, Spiller R, et al. Gastro 2013 APDW/WCOG Shanghai working party report: chronic diarrhea: definition, classification, diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:6–25.
8. Grace E, Shaw C, Whelan K, et al. Review article: small intestinal bacterial overgrowth: prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:674–688.
9. Wilcox C, Turner J, Green J. Systematic review: the management of chronic diarrhoea due to bile acid malabsorption. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:923–939.
10. Perets TT, Shporn E, Aizic S, et al. A diagnostic approach to patients with suspected lactose malabsorption. *Dig Dis Sci*. 2014;59:1012–1016.
11. Bai JC, Fried M, Corazza GR, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:121–126.
12. Fasano A, Catassi C. Clinical practice: celiac disease. *N Engl J Med*. 2012;367:2419–2426.
13. van der Windt DA, Jellema P, Mulder CJ, et al. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *JAMA*. 2010;303:1738–1746.
14. Lundin KE, Sollid LM. Advances in coeliac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30:154–162.
15. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:656–676.
16. Lebwohl B, Granath F, Ekbom A, et al. Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;159:169–175.
17. Brown IS, Bettington A, Bettington M, et al. Tropical sprue: revisiting an underrecognized disease. *Am J Surg Pathol*. 2014;38:666–672.
18. Puechal X. Whipple's disease. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:797–803.
19. Tappenden KA. Pathophysiology of short bowel syndrome: considerations of resected and residual anatomy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38:14s–22s.
20. Jeppesen PB. Pharmacologic options for intestinal rehabilitation in patients with short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38:45s–52s.
21. DiBaise JK. Short bowel syndrome and small bowel transplantation. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30:128–133.
22. Fedewa A, Rao SS. Dietary fructose intolerance, fructan intolerance and FODMAPs. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16:370.
23. Lucendo AJ. Eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45:1013–1021.
24. Munch A, Langner C. Microscopic colitis: clinical and pathologic perspectives. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;13:228–236.
25. O'Toole A, Coss A, Holleran G, et al. Microscopic colitis: clinical characteristics, treatment and outcomes in an Irish population. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29:799–803.

No Brasil

A prevalência de doença celíaca foi estudada em 4.000 doadores de sangue em hospital universitário na cidade São Paulo. Foram dosados anticorpos (IgA) antitransglutamidase e anti-endomísio. Vinte e quatro voluntários tiveram testes positivos para pelo menos um dos anticorpos. Em 21 dos pacientes foi realizada biópsia duodenal, sendo o diagnóstico de doença celíaca confirmado em 14 pessoas. Foi estimada, então, uma prevalência de 1/286 entre doadores de sangue saudáveis.

Bibliografia

Alencar ML, et al. Prevalence of celiac disease among blood donors in São Paulo – the most populated city in Brazil. *Clinics*. 2012;67:1013–1018.

Doença inflamatória intestinal

Gary R. Lichtenstein

Definição

Doença inflamatória intestinal idiopática crônica refere-se a dois distúrbios inflamatórios: colite ulcerativa e doença de Crohn. As características clínicas, endoscópicas e histológicas são críticas para o diagnóstico destas doenças, mas não existe nenhum achado que isoladamente possibilite o diagnóstico definitivo de uma ou outra doença. Ulceração na doença de Crohn é transmural e pode ocorrer em qualquer parte do trato gastrointestinal, mais comumente no íleo distal e cólon proximal. A característica da colite ulcerativa é a contínua ulceração começando no reto e limitada ao cólon. Aproximadamente 10% dos pacientes com doença inflamatória intestinal possuem colite indeterminada, um termo usado quando a colite de Crohn não pode ser diferenciada da colite ulcerativa.

Epidemiologia

A doença inflamatória intestinal ocorre em todo o mundo, mas a maior incidência é encontrada na América do Norte, no Reino Unido e norte da Europa. Dados sugerem uma incidência e prevalência aumentadas ao longo do tempo e em diferentes regiões à volta do mundo, apesar de a colite ulcerativa permanecer ligeiramente mais prevalente que a doença de Crohn.[1] A incidência de colite ulcerativa na América do Norte é estimada em cerca de 19,3 por 100.000 habitantes/ano e 24,3 por 100.000 pessoas/ano na Europa, com uma prevalência de aproximadamente 250 por 100.000 indivíduos na América do Norte e 500 por 100.000 indivíduos na Europa. A incidência de doença de Crohn na América do Norte é estimada em 20,2 por 100.000 pessoas/ano e 12,7 por 100.000 pessoas/ano na Europa, com uma prevalência de aproximadamente 320 por 100.000 na América do Norte e na Europa.

A doença de Crohn e a colite ulcerativa podem ocorrer em qualquer idade, mas ambas têm a sua incidência máxima na segunda a quarta décadas, com um segundo pico na sétima década. A razão feminino-masculino para ambas, doença de Crohn e colite ulcerativa, sugere que não existe preferência de gênero.

Doença de Crohn e colite ulcerativa são doenças poligênicas, para as quais o histórico familiar é um fator de risco. A doença de Crohn e a colite ulcerativa ocorrem emtodos os grupos étnicos e socioeconômicos, mas a incidência é maior em caucasianos brancos e em judeus da Europa Oriental (asquenazes). Na América do Norte e no Reino Unido, no entanto, a incidência da doença de Crohn em afro-americanos e caribenhos africanos parece estar aproximando-se dos brancos. Estudos de migrantes de países subdesenvolvidos no sul da Ásia para o Reino Unido sugerem um aumento da prevalência da doença intestinal inflamatória em gerações subsequentes, presumivelmente como resultado de influências ambientais.

O tabagismo associa-se a um pior prognóstico em pacientes com doença de Crohn, mas uma melhor evolução na colite ulcerativa. Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) parecem estar associados a um novo início de doença inflamatória intestinal e a exacerbações da doença. A apendicectomia tem sido sugerida como protetora contra o desenvolvimento de colite ulcerativa. A dieta não afeta claramente o curso da doença intestinal inflamatória.

Fisiopatologia

Embora o gatilho para doença intestinal inflamatória não seja conhecido, três vias principais prováveis ativam a doença: uma predisposição genética, desregulação imunológica e um antígeno ambiental. Uma possível explicação é de que a incapacidade do sistema imune inato para limpar os antígenos microbianos, combinada com aumento da permeabilidade epitelial intestinal para antígenos, eventualmente leve a uma resposta imune adaptativa hiperativa.

Genética

Dos pacientes com doença inflamatória intestinal, 5% a 20% têm outro membro da família com doença inflamatória intestinal. Parentes de primeiro grau têm uma média de dez a 15 vezes mais risco de desenvolver doença inflamatória intestinal. A taxa de concordância de desenvolver doença de Crohn em gêmeos idênticos, irmãos ou parentes de primeiro grau é 50%, 0% a 3% e 5% a 10%, respectivamente. Colite ulcerativa segue padrões genéticos similares, mas com taxas de risco um pouco menores. Vinte por cento dos pacientes com histórico familiar positivo de doença inflamatória intestinal terão um tipo de doença: um membro da família com doença de Crohn e outro com colite ulcerativa.

Mais de 163 *loci* de suscetibilidade genética têm sido associados a doença inflamatória intestinal, com pelo menos 30 específicos para doença de Crohn e mais de 20 específicos para colite ulcerativa. Alguns destes genes também podem ser correlacionados com a gravidade da doença. O primeiro gene descoberto associado à doença de Crohn foi o *NOD2/CARD15*, localizado no cromossomo 16 (16q12), sendo expresso em células de Paneth epiteliais intestinais, macrófagos e células dendríticas. Este gene está envolvido na expressão de um receptor intracelular que detecta dipeptídeo muramil, um componente de peptidoglicanos das bactérias Gram-positivas. A ativação de *NOD2* leva à ativação do fator nuclear κB (NF-κB), que medeia a transcrição de numerosas citocinas pró-inflamatórias. Uma mutação no domínio rica em leucina de proteína NOD2, que interage com o lipopolissacarídeo bacteriano, leva à falha na ativação de NF-κB e é associada ao desenvolvimento de doença de Crohn.

O gene *ATG16L1* no cromossomo 2 e o gene *IRGM* no cromossomo 5 também têm sido associados à suscetibilidade aumentada para doença de Crohn. Ambos são membros da família de genes envolvida na autofagia, um processo autônomo que envolve a manutenção da homeostasia celular e renovação de organelas, bem como o processamento de patógenos intracelulares, a apresentação de antígenos subsequente e a regulação da sinalização celular. Polimorfismos dos genes receptor-4 da família TLR são associados tanto à doença de Crohn como à colite ulcerativa. Os polimorfismos do gene do receptor interleucina-23 (IL-23) estão associados à colite ulcerativa e às variações de risco da doença de Crohn. Antígeno do leucócito humano (HLA) classe II, especialmente em moléculas de HLA-DR podem conferir maior risco de polimorfismos, colite ulcerativa e possivelmente também de Crohn. O gene *OCTN1*, localizado no cromossomo 5q31, e o gene *DLG5*, localizado no cromossomo 10, também têm sido associados à doença de Crohn. O *DLG5*, que codifica uma proteína estrutural importante para a manutenção da integridade epitelial em vários órgãos, pode interagir com o *NOD2/CARD15* gene para aumentar a suscetibilidade à doença de Crohn. Gene *OCTN1* codifica um canal de íons e também aumenta o risco de doença de Crohn; mutações nesse gene podem interromper os canais iônicos através de função alterada de transportadores de cátion e sinalização célula a célula no epitélio intestinal.

A doença inflamatória intestinal também tem sido associada à síndrome de Turner (Cap. 233), ao armazenamento do glicogênio tipo Ib (Cap. 207) e à síndrome de Hermansky-Pudlak (tríade de albinismo, defeito de agregação de plaquetas e acumulação de pigmento semelhante a ceroide nos tecidos; e Cap. 173). A doença inflamatória intestinal está associada a várias doenças que têm predisposição genética conhecida, incluindo espondilite anquilosante (Cap. 265), psoríase (Cap. 438), atopia (Cap. 249), eczema (Cap. 438), espru celíaco (Cap. 140), fibrose cística (Cap. 89), colangite primária esclerosante (Cap. 155), esclerose múltipla (Cap. 411), tireoidite autoimune (Cap. 226), anemia hemolítica autoimune (Cap. 160), cirrose biliar primária (Cap. 155), miastenia *gravis* (Cap. 422) e síndrome de Cogan (Cap. 270).

Fisiopatologia

Os micróbios provavelmente desempenham um papel no desenvolvimento da doença inflamatória do intestino. Em vários modelos animais de colite, colite não se desenvolve em um ambiente estéril, mas pode ser induzida após a introdução das bactérias comensais. Desviando o fluxo fecal de inflamação ativo na mucosa, como em uma ileostomia, também ajuda a aliviar a inflamação na doença de Crohn. A doença de Crohn e colite ulcerativa preferencialmente ocorrem no íleo terminal e cólon, que contêm a concentração mais alta de bactérias, na ordem de cerca de 10^{12} organismos por grama de conteúdos luminais. Os antibióticos, particularmente antibióticos de amplo espectro com cobertura anaeróbica, são úteis no tratamento da doença de Crohn. Mais recentemente, diversos polimorfismos genéticos associados à monitoração do ambiente microbiano intestinal e que desencadeiem uma resposta imune, têm sido associados à doença intestinal inflamatória.

Tanto a doença de Crohn como a colite ulcerativa são produtos de uma desregulação do sistema imune inato que desencadeia as células T e uma resposta humoral. As células T_H17, que são ativados na doença de Crohn e na colite ulcerativa, são estimuladas por IL-23, produzida por células apresentadoras de antígenos.

Patologia

Doença de Crohn

Como resultado de uma desregulação do sistema imune, os pacientes com doença de Crohn desenvolvem úlceras aftosas, que são úlceras superficiais da mucosa. À medida que a doença progride, a ulceração se torna mais profunda, transmural, e discreta; pode formar um padrão serpiginoso e pode ocorrer em qualquer lugar do esôfago até o ânus. A localização mais comum para a ulceração é a região ileocecal. Em alguns pacientes, a doença crônica leva à formação de estenoses fibrótica, e aproximadamente 30% dos pacientes podem desenvolver fístulas.

No início da doença de Crohn, os achados histopatológicos são caracterizados por um infiltrado inflamatório agudo na lâmina própria, com criptite e abscessos da cripta. Mais tarde, na evolução da doença, a arquitetura da cripta fica distorcida, com um infiltrado linfocítico e consequente ramificação e encurtamento das criptas. Os granulomas não caseosos presentes em até 15% das amostras de biópsias endoscópicas e até 70% dos espécimes cirúrgicos, não são únicos para doença de Crohn, mas ajudam a confirmar o diagnóstico quando outras características clássicas estão presentes. Espécimes cirúrgicos também podem mostrar inflamação transmural na parede intestinal e penetração de gordura na superfície serosa.

Colite Ulcerativa

Na colite ulcerativa leve, a mucosa é granular, hiperêmica e edematosa em sua aparência. Como a doença se torna mais grave, a mucosa se ulcera e as úlceras podem se estender para a lâmina própria. A colite ulcerativa começa no reto e pode se estender proximalmente em um padrão contínuo, mas ela afeta apenas o cólon. Pseudopólipos podem se formar devido à regeneração epitelial após ataques agudos recorrentes. Com doença crônica, a mucosa do cólon pode perder o padrão de dobras normal, o cólon pode encurtar e parecer mais estreito.

No início da colite ulcerativa, os achados histopatológicos são caracterizados por necrose epitelial, um infiltrado inflamatório agudo na própria lâmina, criptite, abscesso da cripta. Na doença crônica, são vistos um infiltrado linfocítico predominante e uma distorção da arquitetura da cripta.

Manifestações clínicas

Os sintomas da doença intestinal inflamatória são variados e podem ser consequência da localização da doença, da duração da doença e quaisquer complicações anatômicas da doença, como estreitamentos e fístulas em doença de Crohn (Tabela 141-1).

Tabela 141-1

Características clínicas da doença de crohn e colite ulcerativa

CARACTERÍSTICA(S)	DOENÇA DE CROHN	COLITE ULCERATIVA
Pico de idade de início (anos)	15 a 30, segundo pico na sétima década	20 a 40, segundo pico menor além da sétima década
Distribuição por sexo (F/M)	1,2/1	1/1
Os locais potenciais de envolvimento gastrointestinal	Esôfago ao ânus	Cólon
Áreas normais intercaladas com áreas comprometidas	+	–
Inflamação transmural	+	–
Tipo de ulceração	Geralmente isolado	Contínuo
Fístula	+	–
Estreitamento	–	–
Doença perianal (fissura, marcas na pele)	+	–

Sintomas

Doença de Crohn

O íleo terminal é afetado em cerca de 70% dos pacientes com doença de Crohn. Doença ileal primária ocorre em 30% dos pacientes, enquanto a doença ileocolônica ocorre em 40%. Os sintomas podem incluir dor abdominal, geralmente no quadrante inferior direito, diarreia, hematoquezia e fadiga. Em caso mais grave, pode haver febre e perda de peso. Alguns pacientes podem apresentar sintomas obstrutivos, como dor abdominal, distensão abdominal e náuseas.

Apenas cerca de 5% dos pacientes desenvolvem doença de Crohn no trato gastrointestinal superior, e a doença de Crohn esofágica ocorre em menos de 2% dos pacientes. Indivíduos com doença de Crohn comprometendo o gastrointestinal superior podem apresentar disfagia, odinofagia, dor torácica ou azia. A doença gastroduodenal atinge 0,5% a 4% dos pacientes e geralmente ocorre junto com a doença distal. Os sintomas podem incluir dor abdominal superior. A doença jejunal isolada é rara; se o jejuno está envolvido, há também o envolvimento do intestino delgado distal. Até 30% dos pacientes têm doença perianal (Cap. 145), que podem incluir o desenvolvimento de fístulas, abscessos, fissuras e apêndices dérmicos. Os sintomas da doença perianal incluem dor e secreção. A febre pode estar presente se há um abscesso.

As fístulas, que são faixas internas e podem ocorrer em qualquer parte do trato gastrointestinal e conectam-se a vários sítios, ocorrem em 20% a 40% dos pacientes de Crohn. Doença de Crohn penetrante pode, também, causar abscessos intra-abdominais e perianais devido a uma fístula com uma extremidade cega ou perfuração intestinal. Fístulas externas, que se apresentam com sintomas de corrimento de fluido a partir da abertura cutânea, podem ser enterocutâneas ou perianais. Fístulas internas podem ser enteroentéricas, retovaginais ou enterocolônicas. Os pacientes podem apresentar dor abdominal e febre com um abscesso neste local.

Colite Ulcerativa

Assim como com a doença de Crohn, os sintomas e sinais de colite ulcerativa dependem da extensão e gravidade da doença. No momento do diagnóstico, 14% a 37% dos pacientes têm pancolite, 36% a 41% apresentam doença estendendo-se além do reto, e 44% a 49% revelam proctossigmoidite. Os sintomas incluem hematoquezia, diarreia, tenesmo, excesso de produção de muco, urgência para defecar e dor abdominal. No contexto de proctite ou proctossigmoidite, os pacientes podem apresentar constipação com dificuldade para defecar. Com comprometimento colônico mais grave, os pacientes também podem ter perda de peso e febre. Os pacientes também podem ter náusea e vômitos por causa de dor abdominal, fadiga por causa de anemia e edema periférico por causa da hipoalbuminemia.

Exame Físico

Os sinais no exame físico são representativos do tipo de doença, assim como sua localização e severidade. Úlceras orais podem estar presentes na doença de Crohn. A localização de sensibilidade abdominal geralmente reflete a localização de envolvimento intestinal. Na doença de Crohn, a dor à palpação abdominal é classicamente no quadrante inferior direito e pode incluir inchaço ou uma massa dependendo da gravidade da inflamação. Os sinais peritoneais podem ocorrer quando a doença de Crohn penetrante causa perfuração intestinal. O exame retal pode revelar apêndices dérmicos, hemorroidas, fissura e fístulas.

Manifestações Extraintestinais

A artropatia, manifestação extraintestinal mais comum (Tabela 141-2), afeta até 10% a 20% dos pacientes.[2] Artralgias periféricas, artrite, espondilite anquilosante (Cap. 265) e sacroileíte podem exacerbar com sintomas gastrointestinais. Doenças dermatológicas, como eritema nodoso (de 10% a 15%; Fig. 440-24) e pioderma gangrenoso (1% a 2%; Cap. 261), desenvolvem-se em até 15% dos pacientes. Distúrbios oculares, especialmente uveíte e episclerite (Cap. 423), podem ocorrer em 5% a 15%. Os pacientes com doença inflamatória intestinal também têm até 10% de risco de cálculos renais, especialmente os cálculos de oxalato de cálcio (Cap. 126), no contexto de má absorção de gordura com doença de Crohn do intestino delgado. Os cálculos de ácido úrico podem ocorrer no contexto de depleção grave de volume. Pacientes com doença intestinal inflamatória, em particular aqueles com colite ulcerativa, estão em maior risco de colangite esclerosante primária, 2% a 7,5% dos pacientes desenvolvem esse distúrbio, e 70% a 80% dos pacientes com esse distúrbio apresentam doença inflamatória intestinal (Cap. 155).

Tabela 141-2

Complicações extraintestinais de doença inflamatória

COMPLICAÇÕES	DOENÇA DE CROHN	COLITE ULCERATIVA
Distúrbios oculares (uveíte, episclerite)	+	+
Artropatia	+	+
Úlceras orais	+	–
Distúrbios cutâneos (pioderma gangrenoso, eritema nodoso)	+	+
Nefrolitíase	+	+
Colangite esclerosante primária	+	+
Distúrbios ósseos (osteoporose, osteomalacia)	+	–
Doença tromboembólica	+	+
Deficiência de B_{12}	+	–

Complicações Extraintestinais

Os pacientes com doença inflamatória intestinal são suscetíveis a complicações extraintestinais da doença ou a medicamentos usados para tratar doenças. Essas complicações incluem osteoporose, osteomalacia, complicações articulares, eventos tromboembólicos e doença pulmonar, renal, dermatológica e complicações neurológicas. A osteoporose ocorre em cerca de 15% dos pacientes, e o tratamento com esteroides (Cap. 35) é o principal fator de risco; necrose avascular do quadril e artrite séptica são complicações incomuns de esteroides ou outros tratamentos imunossupressores. Queilite pode ser resultado de anemia por deficiência de ferro (Cap. 159). Os pacientes com doença inflamatória intestinal possuem risco aumentado para doença tromboembólica, especialmente no contexto de doença intestinal ativa, mesmo quando comparado com outras doenças autoimunes como artrite reumatoide e doença celíaca. A amiloidose secundária com envolvimento renal pode ser uma consequência de inflamação crônica. Asma é o distúrbio pulmonar mais comum observado em associação com a doença de Crohn. Os pacientes também estão em risco de esclerose múltipla (Cap. 411) e para a neuropatia periférica (Cap. 420) da deficiência de vitamina B_{12}, que pode ocorrer como resultado de má absorção ativa devido à doença do intestino delgado ou a ressecção cirúrgica.

Diagnóstico

Quando a diarreia (Cap. 140) é o sintoma predominante, a avaliação inicial deve incluir uma anamnese completa, teste para colite infecciosa (Cap. 140) e triagem para distúrbios endócrino-metabólicos, tais como hipertireoidismo (Cap. 226) e hipocalcemia (Cap. 245). As infecções por organismos tais como *Shigella* (Cap. 309), *Amoeba* (Cap. 352), *Giardia* (Cap. 351), *Escherichia coli* O157:H7 (Cap. 304) e *Campylobacter* (Cap. 303) podem ser acompanhadas por diarreia sanguinolenta, cólicas abdominais e uma aparência mucosa endoscópica idêntica àquela da colite ulcerativa. São necessários estudos de fezes para diagnosticar ou excluir essas infecções. Se a hematoquezia e a dor abdominal são os sintomas predominantes, o diagnóstico diferencial é amplo (Tabela 141-3).

Tabela 141-3

Diagnóstico diferencial de ileíte e colite

INFECÇÕES	MEDICAMENTOS/TOXINAS
BACTERIANAS	ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTEROIDE
Aeromonas	SUPLEMENTOS DE ENZIMAS PANCREÁTICAS — "COLOPATIA FIBROSANTE"
Campylobacter jejuni	PREPARAÇÕES INTESTINAIS COM FOSFOSODA
Chlamydia (proctite)	RADIAÇÃO
Clostridium difficile	**INFLAMATÓRIA**
Mycobacterium tuberculosis	APENDICITE
Salmonella	DOENÇA DIVERTICULAR
Shigella	GASTROENTERITE EOSINOFÍLICA
Escherichia coli êntero-hemorrágica	JEJUNOILEÍTE ULCERATIVA NÃO GRANULOMATOSA (DOENÇA CELÍACA)
Yersinia	**NEOPLASIA**
VIRAL	CARCINOIDE
Citomegalovírus	CARCINOMA METASTÁTICO OU PRIMÁRIO
Vírus herpes simples (proctite)	LINFOMA
Vírus da imunodeficiência humana	MICOSE FUNGOIDE
FÚNGICA	HISTIOCITOSE MALIGNA
Histoplasma capsulatum	**DIVERSOS**
PARASITÁRIA	AMILOIDOSE
Entamoeba histolytica	SARCOIDOSE
Helmintos	ENDOMETRIOSE
VASCULAR	ABSCESSOS TUBO-OVARIANOS
DOENÇA VASCULAR DO COLÁGENO	
Doença de Behçet	
Síndrome de Churg-Strauss	
Púrpura de Henoch-Schönlein	
Lúpus eritematoso sistêmico	
Poliarterite nodosa	
ISQUEMIA	

Modificado de Aberra FN, Lichtenstein GR. Crohn disease. In Talley NJ, Kane SV, Wallace MD, eds. *Practical Gastroenterology and Hepatology: Small and Large Intestine*. Wiley-Blackwell, 2010:225-235.

Avaliação Diagnóstica

Avaliação Endoscópica

Em um paciente com sintomas sugestivos de doença inflamatória intestinal e nenhuma evidência de infecção para explicar os sintomas, é essencial a avaliação endoscópica. A colonoscopia endoscópica inicial consiste no teste para os pacientes que apresentam menos sintomas gastrointestinais, como diarreia e hematoquezia, exceto na presença de peritonite grave. A colonoscopia para o íleo terminal é importante se houver um diagnóstico potencial de doença intestinal inflamatória. Imagens do intestino delgado (como tomografia computadorizada [TC] do trânsito do intestino delgado ou enterografia) também podem ser necessárias para determinar se há doença do intestino delgado ou para determinar a distribuição da doença. A cápsula endoscópica é útil quando todos os outros exames radiológicos e endoscópicos não são diagnósticos, mas há suspeita de doença de Crohn do intestino delgado. Achados no exame endoscópico devem ser seguidos por endoscopia para obter biópsias. A cápsula endoscópica não deve ser realizada se a doença de Crohn é complicada por uma conhecida estenose de intestino delgado.

Doença de Crohn

A manifestação endoscópica mais precoce da doença de Crohn inclui úlceras superficiais da mucosa, também chamadas de úlceras aftoides. Como a gravidade da doença de Crohn progride, a ulceração se torna mais profunda e pode se tornar redonda, linear ou serpiginosa. O aspecto de paralelepípedos (*cobblestone*) da mucosa é causado por úlceras que se interconectam longitudinal e transversalmente, com áreas normais semelhantes a pavimento com paralelepípedos (Fig. 141-1). Áreas de ulceração, que normalmente são intercaladas com áreas salteadas "normais", podem ocorrer em qualquer lugar do esôfago até o ânus, mas são mais comuns na região ileocecal. A doença colônica isolada ocorre em 25% dos pacientes, e 60% terão envolvimento retal, o que torna este, por vezes, difícil de diferenciar da colite ulcerativa.

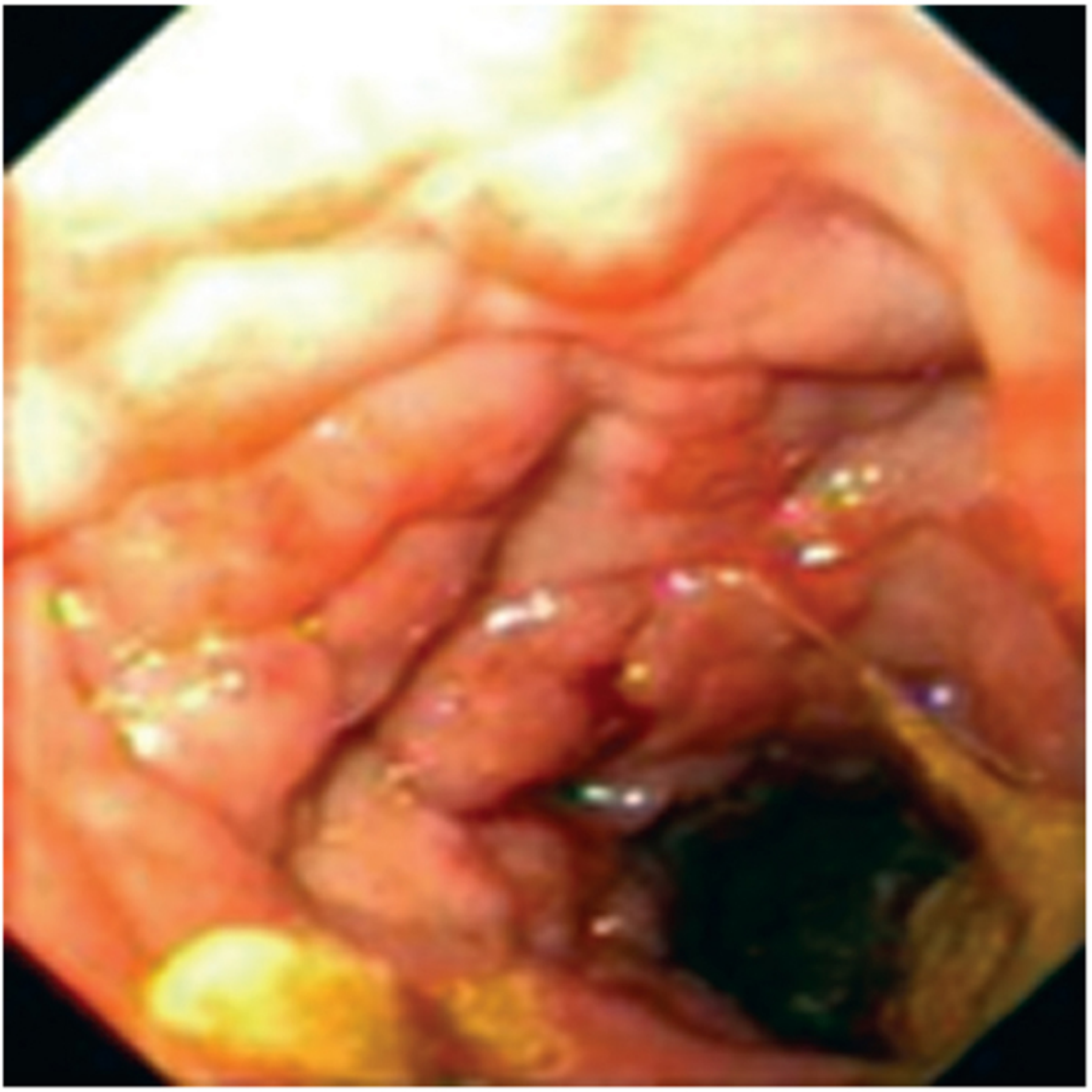

FIGURA 141-1 **Aspecto endoscópico da doença de Crohn com aspecto em paralelepípedo.**

O diagnóstico de doença inflamatória intestinal está dependente dos resultados histopatológicos precisos, assim, a biópsia da área afetada é a chave. Achados de um infiltrado inflamatório na própria lâmina e distorção da arquitetura da cripta sustentam o diagnóstico (Fig. 141-2). O diagnóstico da doença de Crohn pode ser feito apenas pelo exame histopatológico se os granulomas não caseosos são observados, mas os granulomas são raramente encontrados em biópsias endoscópicas. O diagnóstico da doença de Crohn é fundamentado em uma combinação de informação adquirida dos achados histopatológicos, colonoscopia e imagens do intestino delgado. Um alto padrão de ulceração, ulceração no intestino delgado ou do trato gastrointestinal superior, ou a presença de fístulas sustentam o diagnóstico de doença de Crohn. Ulcerações do cólon e do intestino delgado ocorrem em vários outros distúrbios, incluindo infecções que não podem ser detectadas por estudos de fezes de rotina (como *E. coli* ênteroemorrágica), distúrbios vasculares, enterocolite imunorrelacionada, neoplasia, diverticulite, radiação e medicamentos como os AINEs (Tabela 141-3).

FIGURA 141-2 Na colite ulcerativa, a histopatologia de biópsia de cólon mostra as características de distorção da cripta e infiltração linfocítica na mucosa. (Modificado de AGA Institute GastroSlides 2010.)

Colite Ulcerativa

O diagnóstico de colite ulcerativa é baseado em achados endoscópicos e histopatológicos. No início do processo da doença, os pacientes desenvolvem eritema difuso da mucosa, com perda do padrão vascular da mucosa normal. Em doença discreta, a mucosa pode ter uma aparência granular e edematosa. Como a doença se torna mais grave, a mucosa fica mais friável, sangra facilmente quando é tocada e, eventualmente, pode ulcerar (Fig. 141-3). Achados endoscópicos que começam no reto e podem se estender proximalmente em um padrão contínuo, afetam apenas o cólon. O termo "ileíte *backwash*" descreve um efeito de transbordamento da colite ulcerativa e não deve ser interpretado como envolvimento real do íleo terminal por colite ulcerativa. Pseudopólipos podem se formar devido à regeneração epitelial após ataques recorrentes em pacientes com doença de longa duração. Em se tratando de doença crônica, a mucosa colônica pode perder seu padrão de dobras normal, e o cólon encurtar e parecer mais estreito. Um índice endoscópico novo baseado na observação de um padrão vascular, sangramento e ulceração mostra-se promissor para classificar a gravidade da colite ulcerativa e avaliar sua resposta ao tratamento.[3]

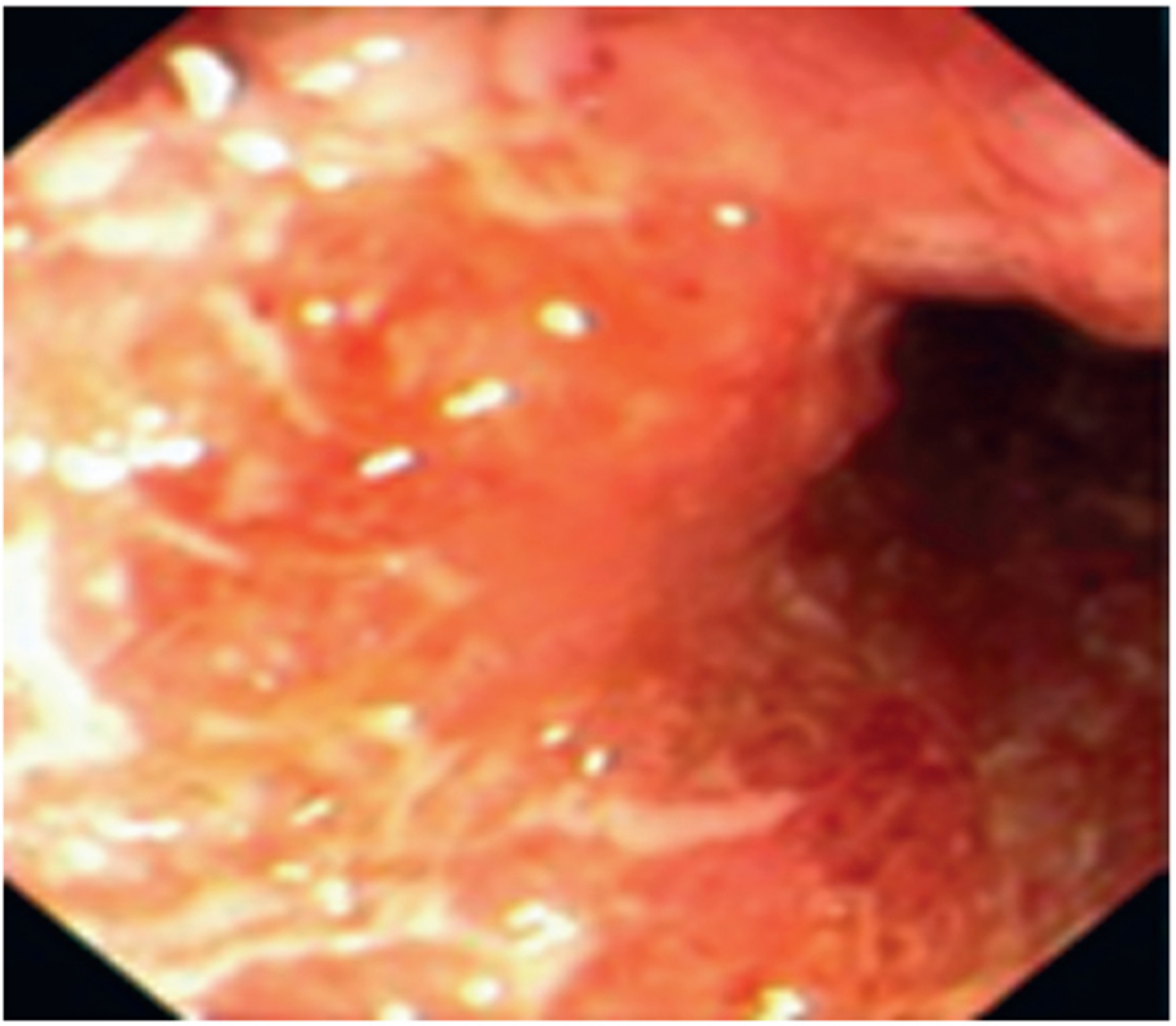

FIGURA 141-3 **Aparência endoscópica da colite ulcerativa.**

Manifestações como distorção da cripta, inflamação da mucosa contínua a partir do reto, ausência de granulomas e ausência de doença do intestino delgado são consistentes com colite ulcerativa. No início do processo da doença, os achados inflamatórios crônicos, como a distorção da cripta, podem não estar presentes, e o diagnóstico pode ser mais difícil de ser confirmado.

Radiologia

Imagem radiológica é vital e deve quase sempre ser obtida quando a doença inflamatória intestinal, particularmente doença de Crohn, é suspeitada. As radiografias contrastadas do abdome superior, exame do trânsito gastroduodenal e enema de bário geralmente são necessários para diagnosticar as estenoses e fístulas na doença de Crohn. Se há suspeita de doença de Crohn pelo exame colonoscópico, um exame do trânsito gastroduodenal geralmente é feito para avaliar a extensão, gravidade e tipo de doença (estreitamentos e fístulas) no intestino delgado. A TC enterografia e a ressonância magnética (RM) enterografia são alternativas para um acompanhamento do intestino delgado. A TC enterografia pode ser preferida para a detecção de abscessos abdominais, enquanto a RM pode ser preferida para a detecção de abscessos perineal e estenoses.

Achados Laboratoriais

Pode resultar anemia a partir de doença crônica, de perda de sangue ou de deficiências nutricionais de ferro, folato ou vitamina B_{12}. Uma contagem de leucócitos discretamente elevada é indício de doença ativa, mas elevações significativas sugerem um abscesso ou outra complicação supurativa. A velocidade de hemossedimentação e a proteína C-reativa são marcadores inflamatórios inespecíficos que normalmente são usados para monitorar a atividade da doença. Hipoalbuminemia é indicação de desnutrição e é comum na doença ativa. Doença ileal ou ressecção de mais de 100 cm do íleo distal resultam em diminuição no nível sérico de vitamina B_{12} devido à má absorção.

Marcadores Sorológicos

Marcadores sorológicos são importantes, mas podem não ser usados de maneira independente para diagnosticar a doença inflamatória intestinal. Os anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), que são anticorpos para levedura, ocorrem em 40% a 70% dos pacientes com doença de Crohn e em menos de 15% dos pacientes com colite ulcerativa. A combinação de ASCA elevado de imunoglobulina A (IgA) e os títulos de IgG é altamente específica para a doença de Crohn, variando de 89% a 100%. Anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos perinucleares (pANCA) estão presentes em 20% dos pacientes de Crohn, em particular na doença cólon-predominante, e em 55% dos pacientes com colite ulcerativa. A doença ASCA-positiva e pANCA-negativa é associada a uma sensibilidade de 55% e especificidade de 93% para doença de Crohn. Os anticorpos antimicrobianos anti-I2 (doença de Crohn – relacionada à proteína de *Pseudomonas fluorescens*), anti-Cbir1 (antígeno do tipo *flagellin*) e anti-OmpC (*E. coli* membrana externa porina C) são também associados à doença de Crohn.

Tratamento

O objetivo do tratamento clínico consiste em reduzir a inflamação e, subsequentemente, induzir e manter a remissão clínica. Os medicamentos usados para tratar a doença intestinal inflamatória incluem as categorias de 5-aminossalicilato (5-ASA), antibióticos, corticosteroides, imunomoduladores, e de biológicos (infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, golimumab, vedolizumabe e o natalizumabe) (Tabela 141-4).[4] O tratamento médico específico é selecionado de acordo com a localização, a extensão (não penetrantes e sem estenose, com estenose e penetrante, além da doença fistulizante), e a gravidade da doença (Fig. 141-4; Fig. 141-3). Devem também ser utilizados tratamento médico de suporte e medicações antidiarreicas e antiespasmódicas.

Tabela 141-4

Tratamento farmacológico para doença inflamatória

MEDICAMENTO	DOSE	LOCAL DE LIBERAÇÃO
5-AMINOSSALICILATOS		
Sulfassalazina (Azulfidine)	2 a 6 g/dia	Cólon
Mesalamina (Azacol, Liada, Apriso)	2,4 a 4,8 g/dia	Íleo distal, cólon
Olsalazine (Dipentum)	1 a 3 g/dia	Cólon
Balsalazide (Colazal)	6,25 g/dia	Cólon
Mesalamina (Pentasa)	2 a 4 g/dia	Duodeno, jejuno, íleo, cólon
Mesalamina (Rowasa), enema, supositório	4 g/dia (enema) 1 g/dia (supositório)	Reto/sigmoide Reto
Mesalamina (Canasa), supositório	1 g/dia (supositório)	Reto
CORTICOSTEROIDES		
Budesonida	Indução: 9 mg via oral ao dia Manutenção: 6 mg via oral ao dia	Intestino delgado
Budesonida (MMX, UCERIS)	Indução 9 mg VO diariamente	Cólon
Prednisona	0,25 a 0,75 mg/kg via oral ao dia	Sistêmica
Metilprednisolona	40 a 60 mg IV ao dia	Sistêmica
IMUNOMODULADORES		
6-Mercaptopurina	1,5 mg/kg/dia	Sistêmica
Azatioprina	2,5 mg/kg/dia	Sistêmica
Metotrexato	Indução: 25 mg SC por semana × 4 meses Manutenção: 15 a 25 mg SC por semana	Sistêmica
Ciclosporina	2 a 4 mg/kg/dia IV	Sistêmica
BIOLÓGICOS		
Infliximabe	Indução: 5 mg/kg IV semanas 0, 2, 6 Manutenção: 5 a 10 mg/kg IV por 8 semanas	Sistêmica
Adalimumabe	Indução: 160 mg SC semana 0, 80 mg semana 2 Manutenção: 40 mg SC todas as outras semanas	Sistêmica
Golimumab	Indução: 200 mg SC semana 0 e 100 mg semana 2 Manutenção: 100 mg SC a cada 4 semanas	Sistêmica
Certolizumabe pegol	Indução: 400 mg SC semanas 0, 2, 4 Manutenção: 400 mg SC por 4 semanas	Sistêmica
Natalizumabe	300 mg IV por 4 semanas	Sistêmica
Vedolizumab	Indução: 300 mg IV semanas 0, 2 e 6 Manutenção: 300 mg IV a cada 8 semanas	Sistêmica

IV = intravenoso; VO = via oral; SC = por via subcutânea.

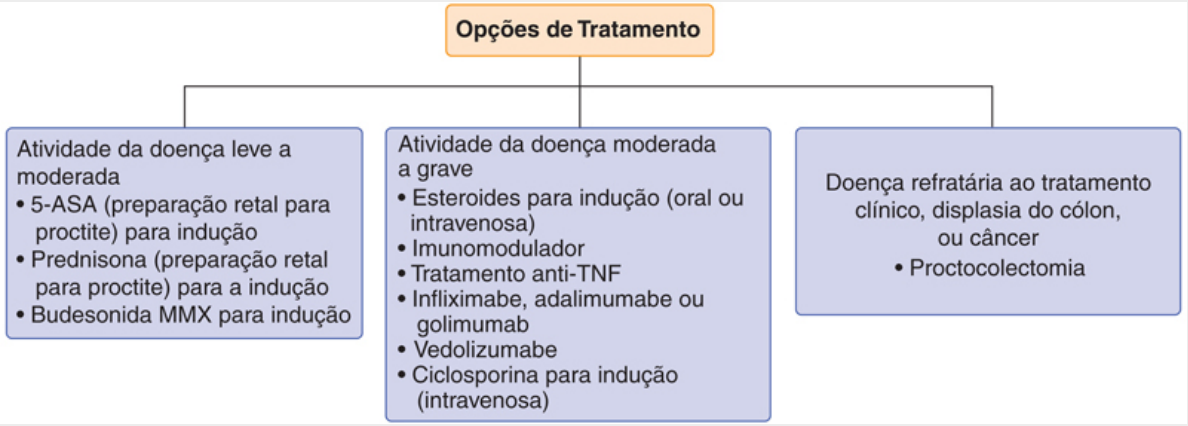

FIGURA 141-4 **Algoritmo de tratamento da colite ulcerosa.**

Categorias do Tratamento Médico

5-Aminossalicilatos

A 5-ASA, que atua como um anti-inflamatório tópico dentro do lúmen do intestino, é usado para tratar colite ulcerativa leve a moderada e como tratamento de manutenção para pacientes em remissão.[A1] A sulfassalazina é a combinação de uma sulfaperidina com 5-ASA; 5-ASA é responsável pela propriedade anti-inflamatória desse medicamento, enquanto sulfaperidina é a substância portadora da medicação 5-ASA que será liberada em nível colônico. Outras formulações orais de 5-ASA podem ser distribuídas para o intestino por diferentes mecanismos. Mesalazina é liberada no intestino com base na mudança do pH, enquanto a sulfassalazina, olsalazine e balsalazide são liberadas no intestino por clivagem bacteriana de uma ligação covalente entre 5-ASA e a forma de uma pró-droga. Na doença retal e sigmoide, os supositórios de 5-ASA e preparações de enema são também eficazes para indução e manutenção da remissão em pacientes com colite

ulcerativa.[A2,A3] Os eventos adversos associados a 5-ASA são raros e podem incluir náusea, dispepsia, perda de cabelo, dores de cabeça, piora da diarreia e reações de hipersensibilidade.

Corticosteroides

Os corticosteroides são usados principalmente para tratar as exacerbações de colite ulcerativa e doença de Crohn. As formulações orais podem ser usadas para a doença leve a moderada, enquanto os corticosteroides sistêmicos são usados para doença moderada a grave.

A budesonida como revestimento entérico, uma formulação de um corticosteroide oral com liberação ileal dependentes de pH, é um corticosteroide oral com atividade tópica alta e baixa biodisponibilidade sistêmica (10%). Indica-se a budesonida como revestimento entérico para o tratamento da doença de Crohn ileocecal leve a moderada. Budesonida MMX é uma formulação de budesonida que é liberada no cólon e está disponível para tratamento da colite ulcerativa leve a moderadamente ativa. Corticosteroides orais como a prednisona e metilprednisolona são usados para doença moderada a grave, começando com doses que variam de 40 a 60 mg/dia. Metilprednisolona intravenosa é usada para doença grave, com a dosagem que varia de 40 a 60 mg/dia. A manutenção com corticosteroides sistêmicos não é recomendada em razão dos seus efeitos colaterais substanciais (Cap. 35).

Imunomoduladores

Em pacientes que continuam sintomáticos, apesar do tratamento a 5-ASA, ou que apresentam doença de Crohn moderada a grave ou colite ulcerativa, análogos tiopurina (6-mercaptopurina e a azatioprina)[A4] podem ser utilizados; metotrexato também pode ser usado para doença de Crohn moderada a grave.[A5] Azatioprina, o pró-fármaco do 6-mercaptopurina, geralmente é prescrito a uma dose de 2 a 3 mg/kg/dia; a dose equivalente de 6-mercaptopurina é 1,5 mg/kg/dia. Uma desvantagem dos análogos tiopurina é a resposta clínica lenta que pode não ser evidente por até 12 semanas. Seus efeitos colaterais incluem reações alérgicas, pancreatite, mielossupressão, náuseas, infecções, hepatotoxicidade e neoplasias malignas, especialmente linfomas.[5] A contagem de leucócitos e enzimas hepáticas deve ser monitorada rotineiramente. O metotrexato, um antagonista do ácido fólico, é administrado a 25 mg por via intramuscular (IM) ou subcutânea (SC) uma vez por semana por 16 semanas para doença de Crohn ativa, e 15 a 25 mg IM ou SC uma vez por semana para manter a remissão.

Antibióticos

O exato mecanismo para o efeito benéfico de antibióticos de amplo espectro no tratamento da doença intestinal inflamatória não é conhecido. Mecanismos potenciais incluem eliminar o crescimento bacteriano excessivo, a erradicação de um gatilho antigênico e propriedades imunossupressoras de potencial mediado de bactérias (p. ex., metronidazol). O papel principal dos antibióticos engloba a doença de Crohn, na qual o metronidazol (10 a 20 mg/kg/dia por quatro a oito semanas), a ciprofloxacina (500 mg via oral [VO] duas vezes ao dia por quatro a oito semanas), ou ambas, são tratamentos indutivos primários para as fístulas perianais e fissuras.[A6] Metronidazol também pode ser um adjuvante útil no tratamento para a doença de Crohn do cólon e igualmente para prevenir a recorrência pós-operatória de doença de Crohn. Além disso, uma nova forma entérica de rifaximina pode ter benefício na doença de Crohn leve a moderada.

Produtos Biológicos

Tratamento de Fator α de Necrose Antitumor

O tratamento com anticorpos monoclonais dirigida contra o fator de necrose tumoral α (anti-TNF-α) inclui infliximabe, que é um anticorpo monoclonal quimérico rato-humano IgG1 que está aprovado no tratamento da doença de Crohn moderada a grave, doença de Crohn fistulizante e colite ulcerativa moderada a grave que não respondeu ao tratamento convencional. Adalimumabe (Humira®) e certolizumabe pegol (Cimzia®) foram aprovados no tratamento da doença de Crohn moderada a grave para aqueles que falharam em responder ao tratamento convencional, e adalimumabe (Humira®) e golimumab (Simponi®) foram aprovados para tratar colite ulcerativa moderada a grave em pacientes que não responderam ao tratamento convencional. Adalimumabe e golimumab são anticorpos IgG1 totalmente humanos que são autoadministrados por via subcutânea. Certolizumabe pegol, que é um fragmento Fab pegilado quimérico para TNF-α, também é administrado por via subcutânea. Antes de o tratamento anti-TNF ser considerada, o risco *versus* benefício necessita ser avaliado em cada paciente, dado o risco potencial para infecção e malignidade.[6]

Moléculas Antiadesão

O natalizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado IgG4, se liga à α_4 subunidade $\alpha_4\beta_1$ e $\alpha_4\beta_7$ integrinas expressa em todos os leucócitos, exceto os neutrófilos. Natalizumabe inibe as interações entre as integrinas α_4 na superfície de leucócitos e moléculas de adesão nas células endoteliais vasculares no trato gastrointestinal, evitando assim a adesão e recrutamento de leucócitos. O natalizumabe é aprovado para o tratamento de doença de Crohn moderada a grave refratária a outros tratamentos, mas existem diretrizes rigorosas para a prescrição de natalizumabe por causa de seu risco associado de leucoencefalopatia multifocal progressiva (Cap. 370).

Outra pequena molécula de adesão, vedolizumabe, está aprovada para pacientes com colite ulcerativa moderada a grave e pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave, quando uma ou mais tratamentos-padrão (corticosteroides, imunomodeladores ou bloqueadores do TNF) não forneceram uma resposta adequada. Uma vez que este agente é seletivo para o intestino e não está associado a comprometimento da vigilância imune do sistema nervoso central, o risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva parece ser muito baixo nesta molécula.

Tratamentos Clínicos para Doença de Crohn

Doença de Crohn Leve a Moderada

Sulfassalazina, 3 a 6 g/dia, é superior ao placebo para o tratamento da doença de Crohn ativa da região ileocolônica e com taxas de resposta variando de 45% a 55% para a doença leve a moderada, embora não seja claramente eficaz para doença do intestino delgado isoladamente (Fig. 141-5).[7] Mesalazina também demonstra um modesto benefício em comparação com o placebo para doença branda a moderada. No entanto, a 5-ASA não é eficaz em manter a remissão na doença de Crohn. Na fase 2 de um estudo randomizado em pacientes com doença de Crohn ativa moderada, 800 mg de rifaximina de liberação prolongada duas vezes por dia durante 12 semanas induziu remissão em 63% dos pacientes em comparação com 43% dos controles, com poucos eventos adversos. Na doença de Crohn leve a moderada envolvendo o intestino delgado distal ou cólon proximal, budesonida (9 mg/dia) fornece uma taxa de resposta de aproximadamente 70% após oito semanas e é significativamente mais eficaz do que a mesalamina (4 g/dia) para a doença do íleo distal e cólon direito.[A7] Como agente de manutenção a 3 ou 6 mg, os efeitos da budesonida esvanecem e desaparecem dentro de um ano.

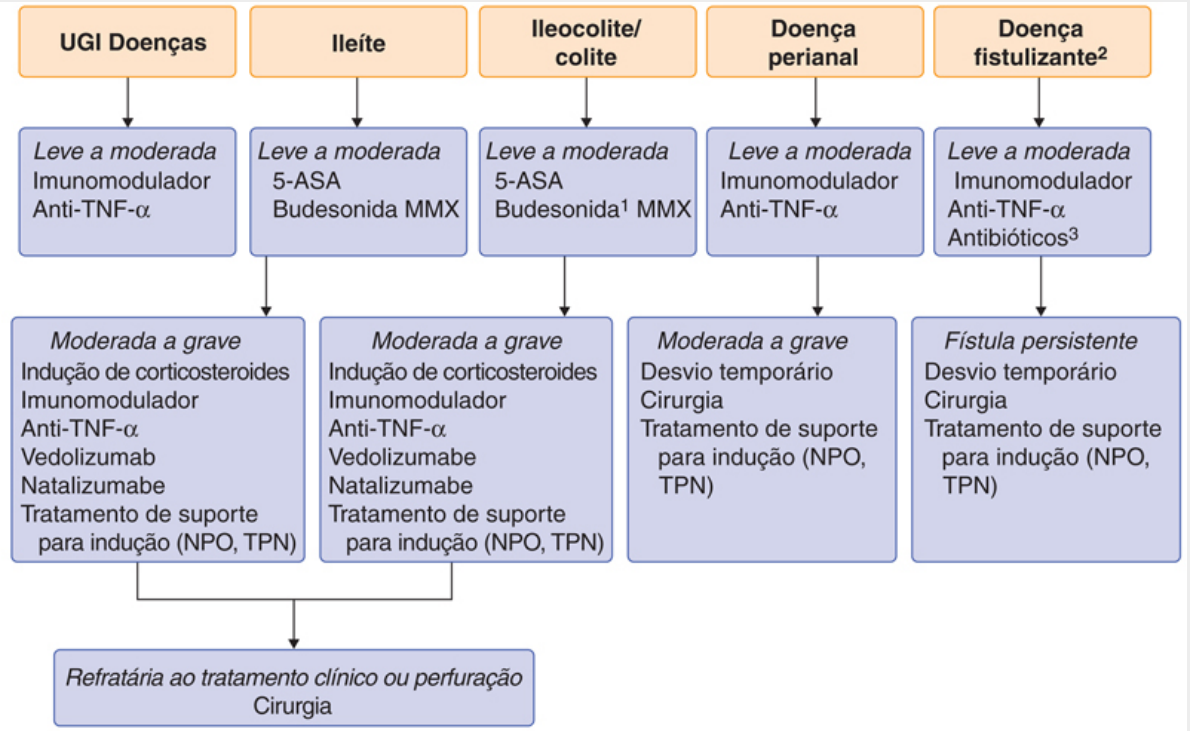

FIGURA 141-5 Algoritmo de Crohn tratamento da doença.
NPO = nada por via oral; TNF-α = fator de necrose tumoral-α; TPN = nutrição parenteral total; UGI = gastrointestinal superior.

Doença de Crohn comprometendo o trato gastrointestinal superior (esôfago, duodeno e jejum) é incomum, e estudos clínicos estão sendo desenvolvidos para avaliar o melhor tratamento para estas regiões. Como os tratamentos locais, tais como 5-ASA e a budesonida, não são liberados nessas localizações; os fundamentos do tratamento são os imunossupressores sistêmicos (azatioprina, mercaptopurina, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol).

Doença de Crohn Moderada a Grave

Os pacientes com doença moderada a grave são inicialmente tratados com corticosteroides sistêmicos, mas estes não devem ser usados como tratamento de manutenção. As opções para induzir uma remissão ou manter uma remissão induzida por esteroides incluem 6-mercaptopurina, azatioprina, metotrexato, infliximabe, adalimumabe e certolizumabe. Infliximabe (5 mg/kg nas semanas 0,2 e 6 e depois a cada oito semanas) sozinho ou infliximabe mais azatioprina (2,5 mg/kg/dia) é mais eficaz do que azatioprina sozinha,[A8] e o tratamento inicial combinada (corticosteroides, azatioprina diária e infliximabe) será preferível apenas para pacientes que não respondem a corticosteroides mais azatioprina ou que apresentam doença agressiva.[8] O tratamento com infliximabe também pode diminuir a necessidade de hospitalização e cirurgia.[A9]

Dos pacientes com doença de Crohn que são tratados durante pelo menos um ano com infliximabe e um agente antimetabólico, aproximadamente 50% irão ter uma recidiva dentro de um ano após descontinuação do infliximabe. Em pacientes que não respondem ao tratamento convencional, incluindo um agente anti-TNF, pode ser considerado o natalizumabe.

Para doença de Crohn grave, o paciente é hospitalizado, permanece em jejum, é reidratado com fluidos intravenosos e medicado com corticosteroides parenterais. Pacientes que respondem aos corticosteroides parenterais passam a ser medicados com altas doses de corticosteroides orais (prednisona 40 a 60 mg/dia), e a dose de prednisona é gradualmente reduzida. Aos pacientes com doença de Crohn grave que não responderem a corticosteroides parenterais dentro de uma semana convém considerar infliximabe ou cirurgia.[9] Um curso total de nutrição parenteral (Cap. 217) pode ser útil como tratamento adjuvante.

Fistulização da Doença de Crohn

As fístulas (Cap. 145) ocorrem em um terço dos pacientes com doença de Crohn, e as fístulas perianais representam a localização mais comum. As fistulas internas assintomáticas raramente precisam de tratamento. Um abscesso concomitante, que pode ocorrer no contexto de uma fístula, deve ser excluído antes de iniciar o tratamento imunossupressor. A cirurgia pode ser necessária. O tratamento clínico depende da localização e complicações associadas.

Fístulas enterocutâneas de alto débito no contexto de envolvimento do intestino delgado proximal podem levar a perdas de mais de 500 mL/dia e causar grave depleção de volume. O tratamento inicial exige a repleção de volume. No contexto pós-operatório, uma abertura é fistulosa, geralmente na área de uma ferida, e é imperativo para proteger a pele de cura de infecção causada pela drenagem de uma bolsa de ostomia ou um cateter usado para uma fístula de alto débito. Fístulas de alto débito raramente se fecharão espontaneamente e, em geral, necessitam de fechamento cirúrgico. Fístulas de baixo débito podem ser tratadas inicialmente com azatioprina (ou 6-mercaptopurina), metotrexato ou o tratamento anti-TNF-α (infliximabe, adalimumabe, certolizumabe).[8]

As fístulas perianais são classificadas em simples e complexas (Cap. 145). Uma fístula simples é localizada mais abaixo da linha dentada (*i. e.*, a maior parte do esfíncter anal) e demonstra um trajeto. Uma fístula complexa passa através da região interesfincteriana (alta), transesfincteriana ou supraesfincteriana e pode ter vários trajetos. Fístulas simples respondem bem ao tratamento clínica, inicialmente com metronidazol (10 a 20 mg/kg/dia VO durante quatro a oito semanas) e ciprofloxacina (500 mg, VO duas vezes ao dia por quatro a oito semanas) para o tratamento concomitante da doença. O tratamento com imunomoduladores ou agentes anti-TNF-α também é benéfico. Pacientes com fístulas, sem doença de Crohn na mucosa retal, podem responder bem à fistulotomia, enquanto os pacientes com envolvimento da mucosa podem se beneficiar da colocação de um material não absorvível em todo o trajeto fistuloso em vez de fistulotomia. Fístulas complexas requerem geralmente uma combinação de tratamento cirúrgico e médico. No contexto de doença colônica pode permitir desvio ileal intratável ou retal, além de cicatrização perianal; em casos graves, pode ser necessário proctocolectomia.

Para doença de Crohn relacionada a fístulas retovaginais, o tratamento médico com tratamento antimetabólito, ou agentes anti-TNFα, é geralmente considerado antes da cirurgia. O tratamento cirúrgico como fistulotomia e dobra da mucosa pode ser considerado.

Fístulas enterovesical ou colovesical podem ser tratadas com agentes antimetabólitos ou tratamento anti-TNF-α, ou ambos, mas infecção recorrente do trato urinário é uma indicação para cirurgia. A cirurgia geralmente envolve ressecção do intestino envolvido e o fechamento do defeito da bexiga.

As fístulas internas assintomáticas, tais como fístulas êntero-entéricas, não necessitam de intervenção cirúrgica, mas pode ser considerado o tratamento com imunomoduladores. Fístulas internas, como cologástrica e coloduodenal, podem causar sintomas substanciais devido ao *bypass* de parte do intestino. Se o tratamento médico falhar ou se formar um abscesso, a cirurgia é recomendada.

Tratamento Clínico da Colite Ulcerativa

A distribuição anatômica da colite ulcerativa orienta o tratamento. As opções incluem supositórios, enemas de retenção, espuma tópica, tratamento oral e o tratamento parenteral. Os supositórios são eficazes para tratar da proctite a 20 cm do cólon. Espuma tópica e enemas são eficazes para colite distal e do lado

esquerdo. Os tratamentos oral e parenteral são eficazes para todos os locais da doença.

Proctite

Para proctite ulcerativa ativa, o tratamento tópico com 5-ASA (enema e supositórios) em combinação com o oral é superior ao tratamento oral isoladamente.[10] O tratamento tópico com 5-ASA é superior a corticosteroides tópicos para o tratamento de proctite, o tratamento com 5-ASA retal produz uma resposta mais rápida quando administrado com 5-ASA oral. Enemas com corticosteroides, supositórios ou espuma podem também ser usados se 5-ASA falhar. 5-ASA ou enemas de retenção de corticosteroides podem ser empregados para doença ativa até a flexura esplênica (*i. e.*, o reto, cólon sigmoide e cólon descendente). Outra abordagem à proctite ou colite distal é a administração de um aminossalicilato por via oral, embora a resposta possa não se evidenciar durante três a quatro semanas. Além disso, budesonida de liberação prolongada uma vez por dia (budesonida MMX) é eficaz em proctossigmoidite ulcerativa ativa ligeira a moderada, com poucos efeitos colaterais relacionados com esteroides em relação aos corticosteroides convencionais.[A10]

Colite Extensa

Para pacientes com colite de atividade leve a moderada e com extensão proximal ao cólon sigmoide, a escolha farmacológica inicial é o aminossalicilato oral; a eficácia aumenta com o aumento das doses. Mesmo com uma doença mais extensa, a suplementação oral de 5-ASA com enemas 5-ASA ou supositórios pode ajudar a reduzir os sintomas de urgência, que resultam de envolvimento retal, e budesonida MMX fornece benefício adicional. Em pacientes com mais de cinco ou seis evacuações por dia, em que o resultado mais rápido é desejado, ou que não responderam a três a quatro semanas de 5-ASA, o tratamento de escolha é a prednisona oral. Em pacientes com diarreia muito intensa, os sintomas sistêmicos ou quantidades significativas de sangue nas fezes devem ser tratados inicialmente com 40 mg/dia de prednisona; a maioria dos pacientes responde a corticosteroides orais dentro de poucos dias. Depois que os sintomas forem controlados, pode-se reduzir gradualmente a prednisona em 5 mg a cada uma a duas semanas. Pacientes que respondem à prednisona oral e nos quais essa medicação pode ser completamente descontinuada, deve-se manter 5-ASA.

Se os pacientes com colite ulcerativa grave não começam a responder aos corticosteroides na equivalente dose de 60 mg de metilprednisolona IV dentro de cinco dias ou não respondem completamente dentro de sete a dez dias, as opções incluem a colectomia, infliximabe ou ciclosporina. Em um estudo de fase 2, tofacitinibe (um inibidor oral da cinase Janus em doses que variam entre 0,5 a 15 mg duas vezes por dia durante oito semanas) melhorou os sintomas em pacientes com colite ulcerativa ativa moderada a grave. Para pacientes cuja doença se exacerba sempre que os corticosteroides são retirados ou sua dose de corticosteroide é reduzida, a continuação do tratamento com altas doses de corticosteroide é o tratamento errôneo mais comum. Em pacientes cuja doença reativa quando a dose de esteroides é reduzida, deve-se fazer uma tentativa com um imunomodelador (azatioprina ou 6-mercaptopurina), infliximabe, adalimumabe, golimumab ou vedolizumab. Se o paciente necessitar de uma dose substancial (>15 mg/dia de prednisona) por mais de seis meses, uma tentativa com um imunomodelador como infliximabe, adalimumabe, golimumab ou vedolizumab deve ser considerada para manutenção da remissão,[A11] e devem ser feitas tentativas de reduzir a dose de esteroide.

A indicação mais comum de hospitalização em pacientes com colite ulcerativa é diarreia intratável, embora a perda de sangue seja também comum. Pacientes com colite ulcerativa ativa grave devem ser avaliados para megacólon tóxico por radiografia abdominal ou TC. Medicamentos anticolinérgicos e antidiarreicos estão contraindicados em pacientes com colite ulcerativa grave por causa do risco de precipitação de megacólon tóxico. Os pilares do tratamento para retocolite ulcerativa grave são reidratação com líquidos intravenosos e corticosteroides intravenosos (hidrocortisona, 300 mg/dia; prednisolona, 60 a 80 mg/dia; ou metilprednisolona, 40 a 60 mg/dia). Em caso de desnutrição, pode haver necessidade de nutrição parenteral total (Cap. 217). Pacientes com sinais de irritação peritoneal ou de infecção sistêmica devem ser tratados com antibióticos parenterais (Cap. 142). Os pacientes que não melhoram em sete a dez dias devem ser considerados tanto para a colectomia, um ciclo de ciclosporina intravenosa, ou infliximabe.

Tratamento de Manutenção

Aminossalicilatos reduzem a doença recorrente em pacientes com colite ulcerativa, e essencialmente todos os pacientes devem receber tratamento de manutenção com original ou preparações 5-ASA mais novos. Corticosteroides não são efetivos como tratamento de manutenção e não devem ser utilizados com essa finalidade. Azatioprina,[A12] 6-mercaptopurina e infliximabe,[A13] adalimumabe (160 mg na semana 0, 80 mg na semana 2, e depois 40 mg em todas as restantes semanas) e golimumabe[A14] são eficazes para tratamento de manutenção em pacientes cuja colite ulcerativa que não respondeu a 5-ASA.

Tratamento Cirúrgico

Doença de Crohn

Considerando que a ressecção cirúrgica não é curativa na doença de Crohn, e levando em conta também serem prováveis as recidivas, a abordagem é mais conservadora no que diz respeito à ressecção intestinal. Após dez anos do diagnóstico, aproximadamente 50% dos pacientes com doença de Crohn são submetidos ao tratamento cirúrgico.[11] A falha de conduta médica é uma causa comum para a ressecção em pacientes com doença de Crohn, mas as complicações (p. ex., obstrução, fístula, abscesso) são muitas vezes as indicações para a ressecção. Para doença de Crohn do intestino delgado, o procedimento cirúrgico mais comum é a ressecção segmentar para obstrução ou fístula; a incidência de uma recorrência suficientemente grave para exigir cirurgia repetida após ressecção ileal ou ileocólica é de cerca de 25% após dez anos e 35% após 15 anos. Para pacientes com doença colônica extensa, inclusive do reto, o procedimento de escolha é proctocolectomia total com ileostomia de Brooke (final). Colectomia total com anastomose ileoanal não é opção apropriada em casos de colite de Crohn, porque a recorrência da doença Crohn no segmento ileal formador da nova bolsa implicaria necessidade de repetir a operação e perda de um longo segmento de íleo.

Colite Ulcerativa

Em casos de retocolite ulcerativa, a colectomia total é o procedimento curativo. Cerca de 40% dos pacientes com colite ulcerativa extensa eventualmente submetem-se à colectomia, porque a doença não respondeu de forma adequada ao tratamento clínico. Pode haver necessidade de colectomia de emergência em casos de megacólon tóxico, ou em um grave ataque fulminante sem megacólon tóxico. A operação de rotina para colite ulcerativa é a proctocolectomia e ileostomia de Brooke. A operação alternativa mais popular é proctocolectomia total com uma anastomose bolsa ileal anal; neste procedimento, uma bolsa é construída a partir do íleo terminal (30 cm), e a extremidade distal da bolsa é puxada por meio do canal anal. Anastomose ileoanal é por vezes complicada devido à inflamação na bolsa ileal (denominada *bursite*), que pode ser tratada com antibióticos (geralmente, metronidazol, 500 mg três vezes por dia ou 20 mg/kg/dia, ou ciprofloxacina, 500 mg duas vezes por dia por um período de duas semanas). A decisão a favor da colectomia ou contra esta, entre tipos de cirurgia, é influenciada pela idade do paciente, as circunstâncias sociais e a duração da doença — esta decisão requer consultas com especialistas. Quando outras indicações são duvidosas, o risco de malignidade (ver adiante) pode ser uma indicação para colectomia.

Complicações

Doença de Crohn

Abscesso

Abscessos, que consistem em complicações comuns na doença de Crohn, são produtos da extensão de uma fissura na mucosa ou úlcera através da parede intestinal até o tecido extraintestinal. O vazamento do conteúdo intestinal através de uma fissura para a cavidade peritoneal resulta na formação de abscesso. Abscessos ocorrem em 15% a 20% dos pacientes com doença de Crohn, sendo especialmente comuns no íleo terminal. A apresentação clínica típica do abscesso intra-abdominal é febre, dor abdominal, dor à palpação e leucocitose. Um exame de TC é a modalidade preferida para diagnosticar o abscesso abdominal. Há indicação de antibioticoterapia de amplo espectro, inclusive com cobertura para germes anaeróbicos. A drenagem percutânea de abscessos em pacientes com doença de Crohn pode melhorar o quadro clínico, mas não é o tratamento adequado, devido à comunicação persistente entre a cavidade do abscesso e o lúmen intestinal. Como tratamento definitivo, geralmente há necessidade de ressecção da parte do intestino envolvido contendo a comunicação.

Obstrução

Obstrução é complicação comum da doença de Crohn, particularmente no intestino delgado, sendo indicação primária de cirurgia. A obstrução do intestino delgado em casos de doença de Crohn pode ser causada pelo espessamento da mucosa em decorrência da inflamação aguda, por hiperplasia muscular e cicatrização resultante de uma inflamação prévia ou por aderências. A obstrução também pode ocorrer com a impactação de um bolo de alimento fibroso em uma estenose estável e existente há muito tempo. A obstrução intestinal se apresenta com dor abdominal tipo cólica e diarreia, que piora quando seguida às refeições, e desaparece com o jejum. Estenoses podem ser avaliadas por TC enterografia, enterografia RM, estudos de contraste orais, enema de bário ou colonoscopia, dependendo da localização anatômica.[12] Os corticosteroides (p. ex., metilprednisolona, 40 a 60 mg/dia IV, ou hidrocortisona intravenosa, 200 a 300 mg/dia IV, por cinco a 14 dias) são úteis se a inflamação aguda é um componente importante do processo obstrutivo, mas não se a obstrução é causada por fibrose. Um erro comum nos

procedimentos terapêuticos para a doença de Crohn é o tratamento com longos períodos de corticosteroides em pacientes com sintomas obstrutivos por lesões anatômicas fixas. Se a obstrução não desaparecer com a drenagem nasogástrica e com corticosteroides, haverá necessidade de cirurgia.

Doença Perianal

A doença perianal é uma complicação potencialmente incapacitante da doença de Crohn. Ulcerações no canal anal podem coalescer e resultar em formação de fístula (Cap. 145). As aberturas fistulosas ocorrem mais comumente na pele perianal, mas podem ser observadas na região inguinal, vulva ou no testículo. As fístulas se apresentam com drenagem de material seroso ou purulento. Se a fístula não está drenando adequadamente, há acúmulo de pus no local (abscesso perianal) acompanhado de rubor, dor e endurecimento. A dor de um abscesso perianal é agravada pela pressão local, que pode resultar de defecação, de sentar ou caminhar. A manifestação física típica de um abscesso é vermelhidão com sensibilidade no exame digital; flutuação também pode estar presente. Geralmente, para que se faça uma avaliação adequada da doença perianal, há necessidade de exame proctológico com o paciente anestesiado (exame sob narcose). O corte transversal TC ou RM pode definir a presença e extensão de abscessos perianais. Os objetivos terapêuticos em casos de doença perianal são o alívio dos sintomas locais e a preservação do esfíncter anal. A doença limitada pode ser abordada com banhos de assento e metronidazol, mas, na maioria dos casos, há necessidade de associação de drenagem externa adequada. Azatioprina, infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe pegol podem ser úteis na cura de doenças perianais, mas a doença pode reativar quando a droga é interrompida. Doença de Crohn perianal grave e persistente pode resultar em destruição do esfíncter anal e em incontinência fecal.

Colite Ulcerativa

Uma das complicações mais significativas da retocolite ulcerativa é o megacólon tóxico, que consiste na dilatação do cólon até um diâmetro maior que 6 cm associada ao agravamento do paciente, da condição clínica e à ocorrência de febre, taquicardia e leucocitose. O exame físico pode revelar hipotensão postural, sensibilidade abdominal sobre a distribuição do cólon e ruídos intestinais ausentes ou hipoativos. Agentes que reduzem a motilidade gastrointestinal, tais como antiespasmódicos e agentes antidiarreicos, iniciam ou exacerbam o megacólon tóxico. O tratamento clínico tem por objetivo reduzir a probabilidade de perfuração e o retorno do cólon à atividade motora normal, com a maior rapidez possível. O paciente fica em jejum, sendo iniciada a drenagem nasogástrica. Líquidos intravenosos devem ser administrados para hidratar e corrigir distúrbios eletrolíticos, antibióticos de amplo espectro (p. ex., ampicilina-sulbactam, em 1 g de ampicilina com 0,5 g de sulbactam, 1,5 a 3 g a cada seis horas durante cinco a 14 dias; levofloxacina, 500 mg/dia IV e metronidazol, 500 mg IV ou oral, duas vezes ao dia; cefazolina, 500 mg IV, três vezes ao dia e metronidazol, 500 mg IV ou VO, duas vezes ao dia; ou sulfametoxazol-trimetoprim 8 a 10 mg/kg/dia IV ou VO em duas a quatro doses divididas somado a metronidazol, 500 mg IV ou VO, duas vezes ao dia por, aproximadamente, sete dias ou até a melhora sintomática) são administrados antes de possível peritonite como resultado de perfuração, e corticosteroides parenterais são administrados em uma dose equivalente a mais de 40 a 60 mg de prednisona por dia. Os sinais de melhora são diminuição do volume abdominal e retorno dos ruídos intestinais. A deterioração fica assinalada pela ocorrência de descompressão brusca, aumento do volume abdominal e colapso cardiovascular. Se o paciente não apresenta sinais de melhora clínica durante as primeiras 24 a 48 horas de tratamento clínico, o risco de perfuração aumenta significativamente, havendo indicação de intervenção cirúrgica e colectomia.

Acompanhamento

Câncer de Cólon, Displasia e Vigilância Colonoscópica

O risco de câncer de cólon e reto é aumentado com o início após oito anos de doença e continua a aumentar nos anos subsequentes.[13] A incidência de adenocarcinoma colorretal é 60% mais elevada em pessoas com doença inflamatória intestinal do que na população em geral e tem-se mantido estável ao longo do tempo. Pacientes com extensa colite ulcerativa têm um risco significativamente maior de câncer de cólon, os pacientes com doença do lado esquerdo demonstram um risco intermediário, e aqueles com colite ulcerativa de longa duração estão em risco de câncer de cólon e reto, mesmo que os sintomas tenham sido relativamente leves ou até mesmo quiescente por dez a 15 anos.

Câncer de cólon é geralmente submucoso podendo não ser diagnosticado durante a colonoscopia. O câncer colorretal em pacientes portadores de retocolite ulcerativa é mais comumente associado a alterações displásicas da mucosa, muitas vezes em vários locais no cólon. Apesar de dados recentes terem demonstrado que a maior parte da displasia é visível, nem toda a displasia pode ser identificada por inspeção visual; assim, é necessário exame microscópico dos fragmentos de biópsia.

Orientações práticas atuais recomendam colonoscopia com biópsias aleatórias em pacientes com retocolite ulcerativa de longa duração começando oito anos após o início da doença e repetida a cada um a dois anos. Se os espécimes apresentam displasia, a colectomia é recomendada.

O risco de câncer de cólon nos pacientes com colite de Crohn é semelhante ao risco em pacientes com um grau semelhante de colite ulcerativa. Uma colonoscopia de acompanhamento também é recomendada em pacientes com colite de Crohn.

Gravidez

A fertilidade em mulheres com doença inflamatória intestinal é normal ou está apenas minimamente comprometida, e a incidência de prematuridade, natimortalidade e defeitos evolutivos em mulheres com doença inflamatória intestinal são semelhantes às incidências na população geral. Proctocolectomia prévia ou presença de ileostomia não constituem impedimentos para a concretização bem-sucedida da gestação, mas as mulheres que tiveram cirurgia da bolsa ileal de anastomose anal com uma proctocolectomia total reduziram acentuadamente a fertilidade.

Se a doença na mulher está inativa por ocasião da concepção, é provável que continue inativa durante a gravidez. Retocolite ulcerativa que esteja ativa por ocasião da concepção tende a piorar. Em pacientes com doença de Crohn ativa no momento da concepção, o grau de atividade continua a ser o mesmo em dois terços das mulheres; o outro terço delas melhora clinicamente ou há piora.

A sulfassalazina não prejudica o feto, mas as gestantes têm uma exigência maior de ácido fólico, e a sulfassalazina interfere com a absorção de ácido fólico por inibição competitiva da enzima jejunal folato conjugase. Portanto, mulheres que estão tomando sulfassalazina e que estão grávidas ou pensando em engravidar devem receber suplementação de ácido fólico (1 mg, duas vezes ao dia) para garantir que o feto receba quantidades adequadas para o desenvolvimento normal. O uso de corticosteroides por mulheres grávidas com doença inflamatória intestinal está associado a um aumento da taxa de ruptura prematura das membranas e uma maior taxa de lábio leporino. Em geral, parece que os riscos do tratamento com sulfassalazina ou corticosteroides na mulher grávida são menores que os riscos decorrentes do não tratamento da doença ativa.

A maioria dos dados sobre a teratogenicidade da azatioprina e 6-mercaptopurina na gravidez é derivada da literatura de transplante e envolve doses mais elevadas do que as comumente utilizadas para a doença inflamatória do intestino. Os efeitos fetais descritos na população transplantada são: malformações congênitas, imunossupressão, prematuridade e retardo do crescimento. Os riscos desses medicamentos na doença inflamatória intestinal na população não são completamente conhecidos, dado que apenas um pequeno número de tais pacientes foi formalmente estudado.

Apesar de a porção Fc do anticorpo IgG1 do infliximabe, adalimumabe e golimumab atravessar a placenta, estes agentes são considerados seguros durante a gravidez. O componente Fc do certolizumabe é IgG4 e não atravessa a placenta na mesma extensão. No entanto, os riscos destes vários agentes não são completamente conhecidos, porque apenas um número relativamente pequeno de pacientes foi estudado formalmente.

Prognóstico

Colite Ulcerativa

Agravamentos recorrentes e remissões caracterizam a colite ulcerativa típica. Um ataque inicial rapidamente progressivo resulta em complicações graves em cerca de 10% dos pacientes. A recuperação completa após uma única crise pode ocorrer em outros 10% dos pacientes, alguns dos quais podendo, na verdade, ter uma infecção não detectada aguda, em vez de colite ulcerativa verdadeira. A probabilidade de que um paciente com doença clinicamente inativa permanecerá em remissão no ano seguinte é de 80% a 90%. Por comparação, os pacientes com doença clinicamente ativa possuem 70% de probabilidade de recidiva durante o ano seguinte.

Os pacientes que têm proctite ulcerativa apresentaram o melhor prognóstico geral, e apenas cerca de 5% dos pacientes com proctite necessitarão de colectomia ao longo de toda a vida. Complicações graves são muito incomuns, mas a doença irá se espalhar mais proximalmente no cólon em até 50% dos pacientes. Colite ulcerativa relacionada à mortalidade diminuiu substancialmente desde a introdução de corticosteroides, e estudos recentes sugerem que as taxas de sobrevida no longo prazo para pacientes com colite ulcerativa são semelhantes às da população geral.

Doença de Crohn

A doença de Crohn classicamente aumenta e diminui. Um paciente clinicamente com doença ativa de Crohn tem 70% a 80% de chance de ter doença ativa no ano seguinte, enquanto 80% dos pacientes em remissão permanecerão assim ao longo do ano seguinte. No decurso de um período de quatro anos, cerca de 25% dos pacientes terão persistentemente doença ativa depois do diagnóstico, 25% deles permanecerão em remissão e 50% têm uma evolução flutuante com anos de remissão ou anos com doença clinicamente ativa. Aproximadamente 75% a 80% de todos os pacientes com doença de Crohn e fistulização necessitarão de intervenção cirúrgica para

a doença, com aproximadamente 50% deles precisando de cirurgia dentro de seis meses do diagnóstico. A taxa de uma segunda cirurgia para doença de Crohn varia de 25% a 38% dentro de cinco anos, e 40% a 70% precisam de reoperação em 15 anos.

Os pacientes com doença de Crohn apresentam maior taxa de mortalidade, cerca de 1,3 a 1,5 vez maior do que a população em geral, não relacionada ao seu envolvimento com intestino delgado ou intestino grosso, ou ambos. Esse excesso de mortalidade, mais evidente nos primeiros anos após o diagnóstico, é mais comumente relacionado a complicações da doença de Crohn (p. ex., o câncer de cólon e reto, choque, depleção de volume, desnutrição proteico-calórica e anemia). Não se sabe se o uso agressivo do tratamento e imunomoduladores biológicos irá alterar o curso natural da doença.

Referência de Grau A

A1. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10: CD000544.

A2. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11: CD004118.

A3. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1: CD004115.

A4. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4: CD000545.

A5. McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, et al. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8: CD003459.

A6. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:661–673.

A7. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:590–599.

A8. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1383–1395.

A9. Costa J, Magro F, Caldeira D, et al. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:2098–2110.

A10. Travis SP, Danese S, Kupcinskas L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut*. 2014;63:433–441.

A11. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160:704–711.

A12. Timmer A, McDonald JW, Tsoulis DJ, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD000478.

A13. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:201–211.

A14. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:96–109.

Referências Gerais

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142:46–54.
2. Zippi M, Corrado C, Pica R, et al. Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol*. 2014;20:17463–17467.
3. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. *Gastroenterology*. 2013;145:987–995.
4. Bryant RV, Brain O, Travis SP. Conventional drug therapy for inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:90–112.
5. Khan N, Abbas AM, Lichtenstein GR, et al. Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort study. *Gastroenterology*. 2013;145:1007–1015.
6. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1409–1422.
7. Kalla R, Ventham NT, Satsangi J, et al. Crohn's disease. *BMJ*. 2014;349:g6670.
8. Lichtenstein GR. Comprehensive review: antitumor necrosis factor agents in inflammatory bowel disease and factors implicated in treatment response. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6:269–293.
9. Cheifetz AS. Management of active Crohn's disease. *JAMA*. 2013;309:2150–2158.
10. Harris MS, Lichtenstein GR. Review article: delivery and efficacy of topical 5-aminosalicylic acid (mesalazine) therapy in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:996–1009.
11. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*. 2013;145:996–1006.
12. Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, et al. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut*. 2013;62:1072–1084.
13. Nieminen U, Farkkila M. Malignancies in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:81–89.

No Brasil

A doença de Crohn e a retocolite ulcerativa são consideradas pouco frequentes nos países em desenvolvimento, sendo escassos os estudos sobre a sua ocorrência no Brasil. A prevalência das doenças inflamatórias intestinais parece ter aumentado nos últimos 20 anos, com a doença de Crohn tornando-se mais comum que a retocolite ulcerativa. Tanto uma como outra das afecções apresentam-se com as características classicamente descritas, destacando-se o predomínio das formas mais graves.

Existem diretrizes brasileiras para o tratamento de doença inflamatória intestinal, publicadas pelo Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal no Brasil (www.gediib.org.br).

Bibliografia

Souza MH, et al. Trends in the occurrence (1980-1999) and clinical features of Crohn's disease and ulcerative colitis in a university hospital in southeastern Brazil. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2002;39:98–105.

Doenças inflamatórias e anatômicas do intestino, peritônio, mesentério e omento

John F. Kuemmerle

Anormalidades estruturais congênitas

Divertículo de Meckel

Um divertículo de Meckel, que é a anomalia congênita mais comum do trato gastrointestinal (GI), está presente em cerca de 2% a 3% da população e é mais comum nos homens.[1] O divertículo de Meckel ocorre quando o ducto onfalomesentérico ou vitelino, que liga o saco vitelino fetal ao intestino primordial, falha em fechar durante o desenvolvimento. Localizado na borda antimesentérica, o divertículo de Meckel é frequentemente encontrado entre os cerca de 100 cm da válvula ileocecal e normalmente tem 1 a 10 cm de comprimento. Tecido heterotópico é encontrado em cerca de 50% dos divertículos de Meckel, mais frequentemente tecido gástrico e pancreático.[2] A presença de tecido heterotópico correlaciona-se com o desenvolvimento de complicações sintomáticas, com um risco de vida de cerca de 6%.

Manifestações clínicas

As complicações de um divertículo de Meckel incluem sangramento, obstrução, diverticulite e perfuração. Sangramento pode ocorrer quando a produção de ácido pela mucosa heterotópica gástrica causa ulcerações ileais. Obstrução pode resultar de volvo ao redor de divertículo, intussuscepção do divertículo no intestino ou herniação do divertículo e intestino adjacente. Hérnias inguinal, femoral e umbilical todas podem ocorrer. Inflamação repetida e crônica do colo do divertículo e próximo do íleo também pode conduzir a fibrose intestinal e obstrução do intestino. As complicações mais comuns são sangramento intestinal em crianças e obstrução em adultos.

Diagnóstico

O diagnóstico de divertículo de Meckel pode ser desafiador. A imagem com radionuclídeo pertecnetato de sódio (^{99m}Tn) pode ser usada nos casos de sangramento, uma vez que tanto a mucosa gástrica normal quanto a heterotópica captam o marcador (Fig. 142-1). Esse teste apresenta elevada sensibilidade e especificidade em crianças, mas taxas mais elevadas de testes falsos-positivos e falsos-negativos em adultos. A doença de Crohn (Cap. 141) e outras doenças inflamatórias ileais podem dar resultados falsos-positivos. A imagem radiográfica com bário do intestino delgado para seguimento normalmente não é útil, porque o divertículo não é preenchido pelo contraste com bário. A angiografia pode visualizar a artéria vitelina vestigial que deriva da artéria mesentérica superior ou um ramo da artéria mesentérica superior que alimenta diretamente o divertículo ou íleo adjacente. Tanto a endoscopia com cápsula do intestino delgado (Cap. 134) como a enteroscopia de duplo balão podem identificar o divertículo de Meckel durante a avaliação do sangramento oculto.

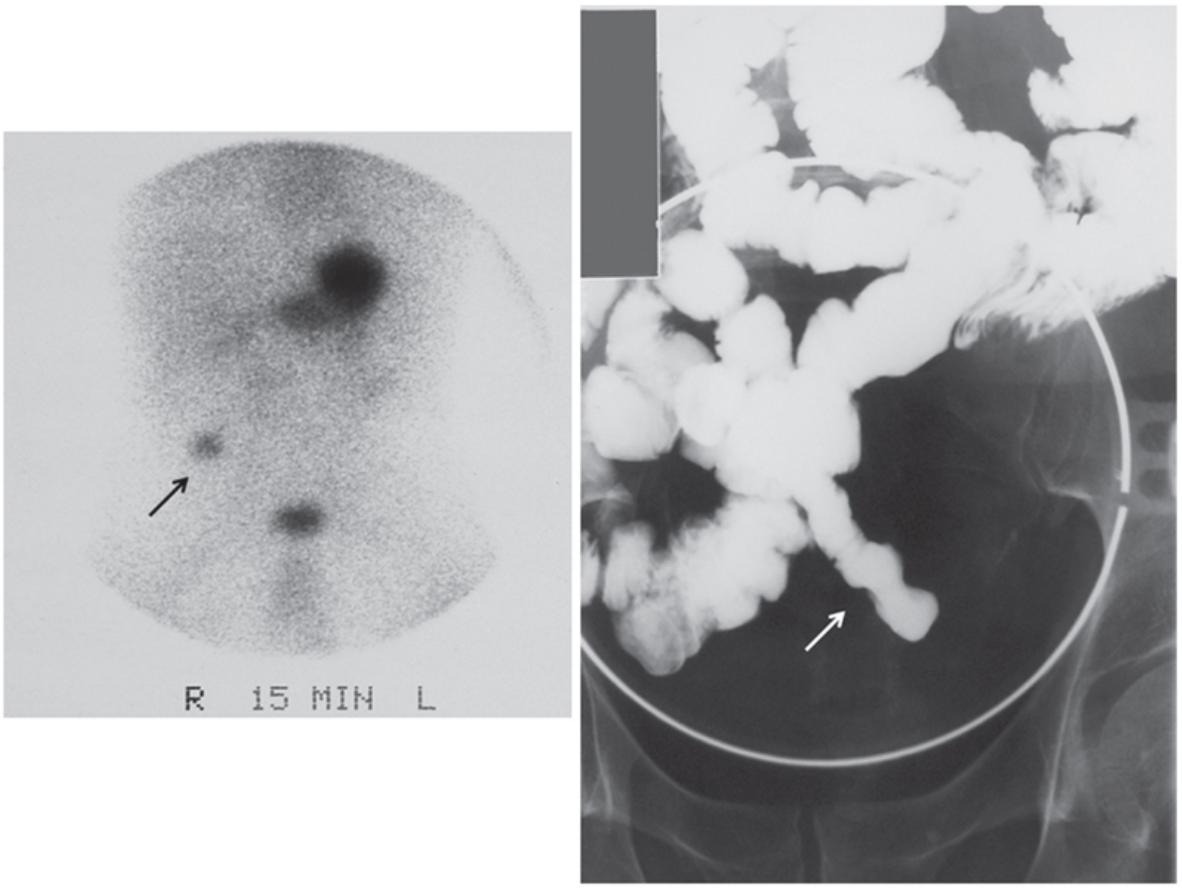

FIGURA 142-1 Divertículo de Meckel.
Imagem de medicina nuclear com ^{99m}Tn pertecnetato mostra a captação do marcador radioativo em um divertículo de Meckel (*seta* do lado esquerdo) e no estômago e na bexiga. Radiografia com bário no mesmo paciente também mostra o divertículo de Meckel (*seta* do lado direito).

Tratamento e prognóstico

A abordagem do sangramento, obstrução ou perfuração que ocorre em associação com o divertículo de Meckel é ressecção cirúrgica por via aberta ou laparoscópica do divertículo e, possivelmente, do íleo ulcerado e hemorrágico adjacente.[3] A ressecção cirúrgica de um divertículo de Meckel incidentalmente identificado durante uma cirurgia por outra causa é controversa, dado o baixo risco de complicações ao longo da vida, mas pode ser considerada em homens adultos, pacientes com grandes divertículos ou pacientes com suspeita de tecido heterotópico. Após identificação e tratamento, o prognóstico é excelente, uma vez que o divertículo de Meckel é removido e o risco de complicações é eliminado.

Atresia Intestinal e Estenose, Má Rotação, Gastrosquise e Onfalocele

Os distúrbios congênitos de atresia e estenose intestinais, distúrbios de má rotação, gastrosquise e onfalocele normalmente apresentam-se precocemente na infância, mas por vezes o diagnóstico de estenose ou má rotação pode ser feito na idade adulta. Morbidade e mortalidade significativas no longo prazo estão associadas a estas anomalias, com exceção da estenose pilórica, mesmo após correção cirúrgica. Pacientes com má rotação ou gastrosquise apresentam-se usualmente com complicações da cirurgia, incluindo adesões, obstrução intestinal ou hérnias da parede abdominal. Pacientes com atresia intestinal e síndrome do intestino curto resultante também apresentam morbidade e mortalidade significativas relacionadas com a falência intestinal.

Distúrbios estruturais adquiridos

Volvo

Volvo intestinal, que é uma torção patológica do intestino ao redor do mesentério, é um possível resultado da obstrução do intestino proximal. O envolvimento mesentérico pode conduzir a comprometimento vascular, necrose do intestino com perfuração resultante e peritonite. As regiões mais suscetíveis para volvo são o cólon sigmoide, ceco e, ocasionalmente, o cólon transverso, com uma incidência anual estimada de dois a seis casos por 100.000 pacientes.[4] As pessoas idosas, especialmente indivíduos institucionalizados, são os de maior risco. O volvo do intestino delgado é incomumente observado nos adultos nos Estados Unidos, mas pode resultar de anomalias preexistentes tais como má rotação ou bandas congênitas de Ladd.

Manifestações clínicas

Volvo pode-se apresentar com sinais e sintomas de obstrução intestinal aguda (Cap. 132), incluindo dor que pode ser desproporcional em relação aos achados físicos. Náuseas e vômitos estão normalmente presentes. A apresentação pode também ser mais insidiosa ou intermitente com obstipação, uso de laxantes e cólon dilatado previamente reconhecido. Achados físicos incluem distensão abdominal, percussão timpânica, contrapressão, defesa e rigidez. A dor crescente e o desconforto podem indicar isquemia cólica e perfuração.

Diagnóstico

O diagnóstico de volvo colônico pode ser feito através de radiografias abdominais, que demonstram cólon distendido, perda de haustrações e sinal típico em "tubo interno curvado", com o ápice no quadrante superior direito do abdome (Fig. 142-2). Nos casos de volvo cecal, o ceco dilatado é observado no epigástrio e no quadrante superior esquerdo. A radiografia realçada por um contraste hidrossolúvel pode identificar o ponto de obstrução devido ao volvo.

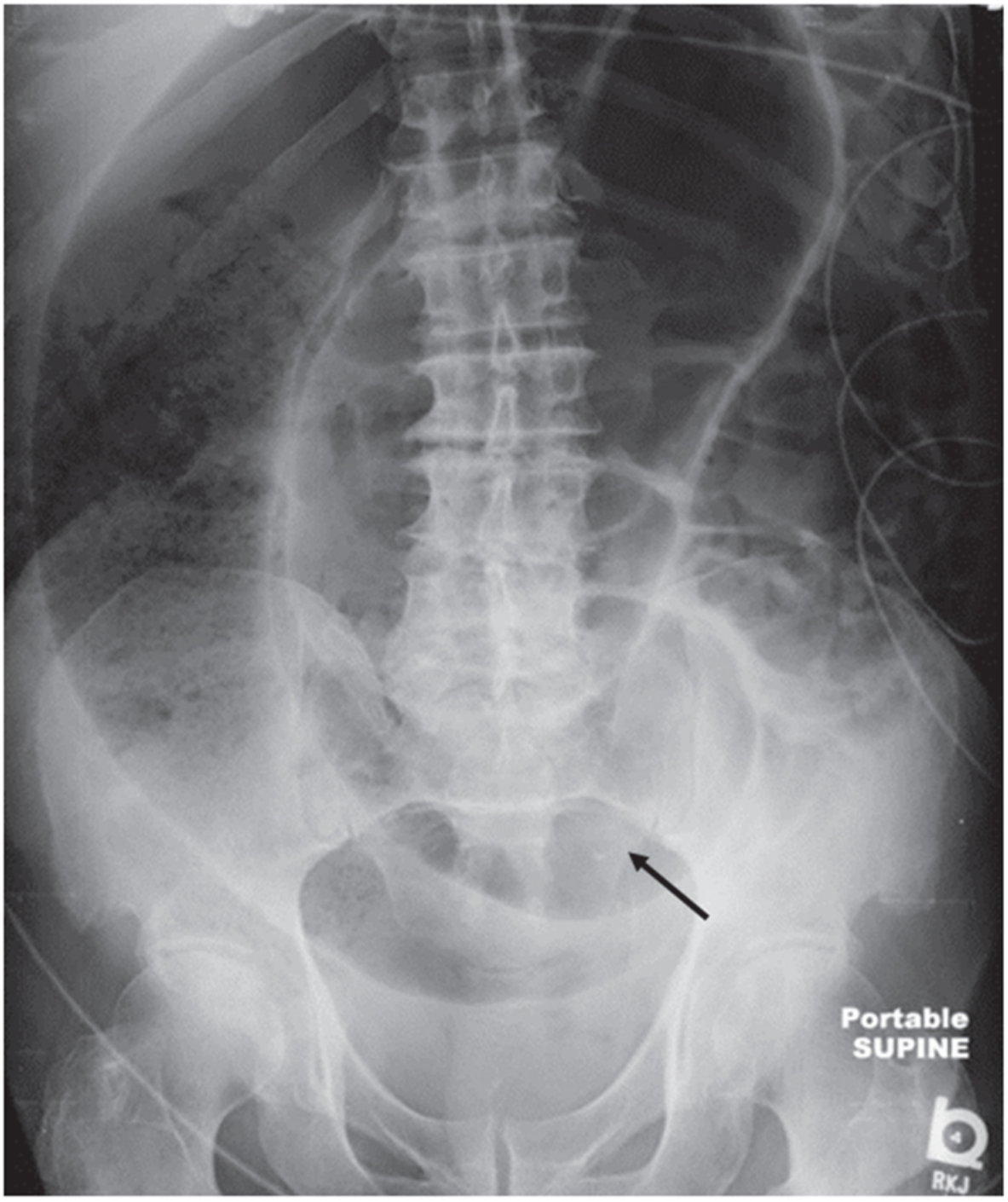

FIGURA 142-2 **Volvo sigmoide.**
Radiografia simples do abdome evidencia a presença de um volvo sigmoide (*seta*).

Tratamento e prognóstico

Pacientes com volvo colônico não devem tomar nada pela cavidade oral (NVO) com descompressão por sonda nasogástrica (NG) e devem receber ressuscitação de volume de fluidos adequada. Na ausência de obstrução completa ou sinais de isquemia ou perfuração, pacientes com volvo sigmoide podem necessitar de colonoscopia urgente e tentativa de redução, que é bem-sucedida em mais de 75% dos casos.[5] A intervenção está indicada para o volvo envolvendo o ceco, cólon transverso ou intestino delgado, bem como após redução colonoscópica de um volvo sigmoide devido ao seu risco de recidiva. A taxa de mortalidade é de cerca de 9% para o volvo sigmoide, 7% para o volvo cecal e cerca de 17% para combinação de volvo sigmoide e cecal ou volvo do cólon transverso.[6]

Intussuscepção

A intussuscepção intestinal ocorre quando um segmento do intestino sofre invaginação para dentro de um segmento intestinal distal adjacente, resultando assim em obstrução e isquemia intestinal. A intussuscepção normalmente envolve apenas o intestino delgado, mas pode se apresentar também como intussuscepção do intestino delgado para dentro do cólon. Apesar de a intussuscepção ser uma causa frequente de obstrução do intestino delgado em crianças, especialmente após vacinação contra o rotavírus (Cap. 380), é rara em adultos e representa apenas cerca de 5% dos casos de obstrução do intestino delgado. A causa de intussuscepção raramente é identificada em crianças, mas uma causa pode ser identificada em cerca de 90% dos casos em adultos.[7] As causas precipitantes típicas em adultos incluem doença inflamatória intestinal (Cap. 141), aderências pós-operatórias, divertículos de Meckel, tubos de alimentação e pequenos pólipos e tumores do intestino delgado (incluindo leiomiomas, neurofibromas e linfomas).

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes apresenta sintomas de obstrução parcial do intestino delgado, incluindo dor abdominal, náusea e vômito, e alguns pacientes têm diarreia com sangramento oculto ou visível. A apresentação clínica pode ser confusa quando o paciente tem sintomas intermitentes de um evento resolvido espontaneamente. Uma massa abdominal pode ser palpável ao exame físico. A passagem de fezes tipo "geleia de groselha" é característica de intussuscepção, especialmente em crianças.

Diagnóstico

O diagnóstico de intussuscepção é normalmente confirmado por tomografia computadorizada (TC), que mostra uma lesão com alternância entre atenuação baixa e alta, em forma de "alvo" ou "salsicha", que representa os segmentos intestinais invaginados. No entanto, devido à apresentação confusa da intussuscepção em adultos, uma combinação de radiografias simples, séries do trato digestório superior e enema de bário é muitas vezes necessária para uma avaliação adequada.

Tratamento e prognóstico

As intussuscepções colônicas no adulto são tratadas cirurgicamente devido à elevada probabilidade de uma neoplasia maligna do cólon ser a lesão culpada.[8] Nas intussuscepções do intestino delgado, a redução pneumática é bem-sucedida em crianças e tem sido tentada em adultos que não apresentam outra lesão causadora significativa.

No entanto, adultos com intussuscepção do intestino delgado com frequência apresentam uma causa patológica subjacente, assim o seu tratamento consiste primariamente em intervenção cirúrgica e ressecção intestinal, que resolve não só a obstrução mas também fornece um diagnóstico da lesão causadora. Se a causa predisponente puder ser diagnosticada e corrigida, o prognóstico é bom e as taxas de recidiva são baixas. Se a causa subjacente não for totalmente corrigível, tal como com a neurofibromatose (Cap. 417) ou adesões, as intussuscepções podem recorrer.

Hérnias

Anatomicamente, hérnias compreendem uma víscera herniada, saco herniário (parede interna da hérnia delimitada pelo peritônio) e o anel herniário. Enquanto uma hérnia externa ocorre quando uma víscera fica fora do abdome, uma hérnia interna ocorre quando uma víscera se encontra em uma localização anormal dentro da cavidade abdominal. As hérnias secundárias podem ocorrer nos locais prévios de incisão ou lesão. Hérnias incisionais, inguinais ou umbilicais compreendem 90% de todas as hérnias.[9] Hérnias são frequentes e ocorrem em cerca de 5% da população durante as suas vidas. Para as hérnias inguinais apenas a incidência cumulativa ao longo da vida é estimada em 43% nos homens e 6% nas mulheres.[10] Por comparação, as hérnias umbilical, femoral e incisional são duas vezes mais frequentes nas mulheres.

Manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento de hérnias específicas

Hérnias epigástricas ocorrem em locais de fragilidade congênita da linha média entre o apêndice xifoide e o umbigo ao longo da linha alba. As pequenas hérnias epigástricas podem ser assintomáticas ou difíceis de identificar. As grandes hérnias epigástricas podem se apresentar como nódulos, por vezes com sensibilidade dolorosa. Hérnias múltiplas podem estar presentes. Podem ser reparadas cirurgicamente se sintomáticas ou se existirem complicações.

Hérnias umbilicais ocorrem em associação a obesidade, em mulheres multíparas e em pacientes com ascite. Apresentam-se como uma massa protuberante palpável na região do umbigo. A encarceração do intestino delgado ou do omento é frequente, e estrangulação ocorre em cerca de um terço das hérnias umbilicais. As hérnias umbilicais podem ser reparadas cirurgicamente se forem sintomáticas ou estiverem associadas a complicações, mas a ascite deve ser controlada para permitir a reparação da hérnia com sucesso.

Hérnias inguinais apresentam-se como uma massa nesta região, particularmente com as manobras de Valsalva. Enquanto as hérnias inguinais diretas ocorrem no local da fraqueza na base do triângulo de Hesselbach, as hérnias inguinais indiretas ocorrem em posição lateral ao triângulo de Hesselbach. Ambas as hérnias inguinais, direta e indireta, se encontram acima do ligamento inguinal. As hérnias femorais ocorrem abaixo do ligamento inguinal no canal femoral. A dor é normalmente leve, mas dor mais severa ou dor abdominal em cólica sugerem encarceramento ou estrangulamento. A palpação pode revelar hérnia inguinal que aumenta de tamanho na posição de pé ou com pressão intra-abdominal aumentada, como com uma manobra de Valsalva, mas a palpação pode ser difícil em pacientes obesos. Nos casos indefinidos, a imagem por TC pode ser útil. O diagnóstico diferencial de uma massa inguinal também inclui adenopatia, lipoma ou outros tumores, torção de testículo não descido e abscesso. As hérnias femorais devem ser reparadas assim que diagnosticadas devido ao risco de estrangulamento, mas a espera vigilante é uma opção aceitável em homens com hérnias inguinais minimamente sintomáticas.[A1] O tratamento das hérnias inguinais sintomáticas é cirúrgico agora frequentemente por técnicas de reparação de malha aberta ou por reparação laparoscópica, que parecem ter resultados equivalentes.[A2] Como a presença de estrangulamento pode ser identificada com confiança apenas através de cirurgia, os sintomas mais graves necessitam de intervenção cirúrgica precoce.

Hérnias pélvicas ocorrem através do pavimento pélvico enfraquecido e são seis vezes mais comuns em mulheres, especialmente em idade avançada. A forma mais comum é uma hérnia do obturador, mas formas menos comuns incluem hérnia ciática através do forame do ciático ou hérnias perineais, através da musculatura do assoalho pélvico. A maioria das hérnias do obturador apresenta-se com obstrução intestinal aguda. Uma massa dolorosa pode ser palpada próximo do canal obturador no exame retal ou vaginal. Dor na porção interna da coxa que ocorre com a rotação interna do quadril pode estar presente em 50% dos pacientes. O diagnóstico pode ser auxiliado pela imagem de TC. O tratamento é cirúrgico.

Hérnias incisionais podem-se desenvolver após 1% a 4% das incisões de laparotomia. Hérnias incisionais podem causar desconforto abdominal crônico, em especial com manobras que aumentam a pressão intra-abdominal. O reparo é normalmente realizado com malha protética.

Hérnias mais raras incluem hérnias lombares (que são mais comuns em homens e após cirurgia de trauma), hérnias de Spigelian, que ocorrem sobre a linha semilunar em pacientes idosos, e hérnias internas quando um órgão intraperitoneal faz protrusão para um compartimento separado dentro do abdome. Algumas hérnias ocorrem em defeitos criados cirurgicamente ou devido a defeitos congênitos (p. ex., paraduodenal, pericecal ou forame de Winslow). Cerca de 15% das hérnias internas ocorrem através dos defeitos mesentéricos ou do omento. A maioria dos pacientes apresenta-se com sintomas intermitentes de dor e obstrução intestinal ou estrangulamento. Estudos radiológicos podem ser de utilidade variável. O diagnóstico diferencial deve incluir volvos, adesões ou tumores. A cirurgia é necessária para reduzir a víscera herniada e encerrar qualquer defeito.

Inflamação do intestino e cólon

Apendicite

A apendicite é a patologia intra-abdominal do abdome mais comum, que requer cirurgia de emergência. A prevalência de apendicite aguda durante a vida é de aproximadamente 8,7% em homens e 6,9% em mulheres. As taxas de apendicectomia ao longo da vida são mais elevadas, 12% em homens e 23% em mulheres, uma vez que o diagnóstico pode ser difícil de confirmar de maneira não invasiva e devido à prática de intervir em pacientes cuja condição é altamente suspeita.

Cerca de um terço dos pacientes têm obstrução luminal do apêndice vermiforme, mais frequentemente causada por um apendicolito (cálculo), mas também algumas vezes por hiperplasia linfoide ou tumores (Cap. 232). Apendicite gangrenosa está quase sempre associada a obstrução luminal.

Manifestações clínicas e diagnóstico

O diagnóstico diferencial de apendicite é extenso (Tabela 142-1).[11] As orientações atuais para diagnóstico incluem história característica e achados físicos de dor abdominal; sensibilidade localizada ou outros sinais de apendicite aguda, incluindo dor no quadrante inferior direito que agrava com a tosse, dor com a flexão e rotação interna do quadril, dor com extensão passiva do quadril direito, aumento da dor no quadrante inferior direito à palpação do quadrante inferior esquerdo. A evidência laboratorial de inflamação inclui leucocitose superior a 10.000/μL, mas normalmente inferior a 18.000/μL, a não ser que tenha ocorrido perfuração com desvio para a esquerda e marcadores elevados (Tabela 142-2), tais como proteína C-reativa ou nível de procalcitonina. No entanto, nenhum destes testes é suficientemente preciso para confirmar ou excluir o diagnóstico de apendicite.[12] O exame diagnóstico preferido é a TC multidetectores (Fig. 142-3), que apresenta sensibilidade e especificidade de pelo menos 94%[A3] e talvez superior, e pode também detectar perfuração (Fig. 142-4). A ultrassonografia é menos sensível e específica, 83% e 93%, respectivamente, mas é útil quando a TC está contraindicada, tal como nas mulheres grávidas ou numa suspeita de gravidez ectópica.

Tabela 142-1

Diagnóstico diferencial de apendicite aguda

CAUSAS CIRÚRGICAS

Obstrução intestinal
Intussuscepção
Colecistite aguda
Adenite mesentérica (especialmente por infecção com adenovírus; Cap. 365)
Diverticulite de Meckel
Diverticulite colônica do lado direito

CAUSAS UROLÓGICAS

Nefrolitíase à direita
Pielonefrite à direita

CAUSAS GINECOLÓGICAS

Gravidez ectópica ou tubária
Ruptura ou torção de cisto ovariano
Salpingite do lado direito ou abscesso tubo-ovariano

CAUSAS MÉDICAS

Enterocolite por *Yersinia* (Cap. 312) ou *Campylobacter* (Cap. 303)
Ileíte de Crohn
Pneumonia
Cetoacidose diabética
Nevralgia herpética (especialmente nos 10.° e 11.° nervos do lado direito)
Porfiria
Colite tuberculosa

Tabela 142-2

Sistema de pontuação para apendicite aguda*

	VARIÁVEL	VALOR
Sintomas	Migração da dor para a fossa ilíaca direita	1
	Anorexia	1
	Náusea ou vômitos	1
Sinais	Sensibilidade no quadrante inferior direito	2
	Dor à descompressão brusca (rebote)	1
	Elevação da temperatura (≥37,3 °C)	1
Laboratorial	Leucocitose (contagem de glóbulos brancos >10.000/μL)	2
	Desvio para a esquerda (>75% neutrófilos)	1
Escore total		10

Adaptado de Alvarado, A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med*. 1986;15:557-564.

* Um escore integrado de 5 ou 6 é compatível com o diagnóstico de apendicite aguda. Um escore de 7 ou 8 indica provável apendicite, e um escore de 9 ou 10 indica apendicite aguda muito provável.

FIGURA 142-3 **Apendicite.**
A tomografia computadorizada mostra um apêndice inflamado com diâmetro superior a 1 cm (*seta*) consistente com apendicite aguda não complicada. (Cortesia de Charlene Prather, MD.)

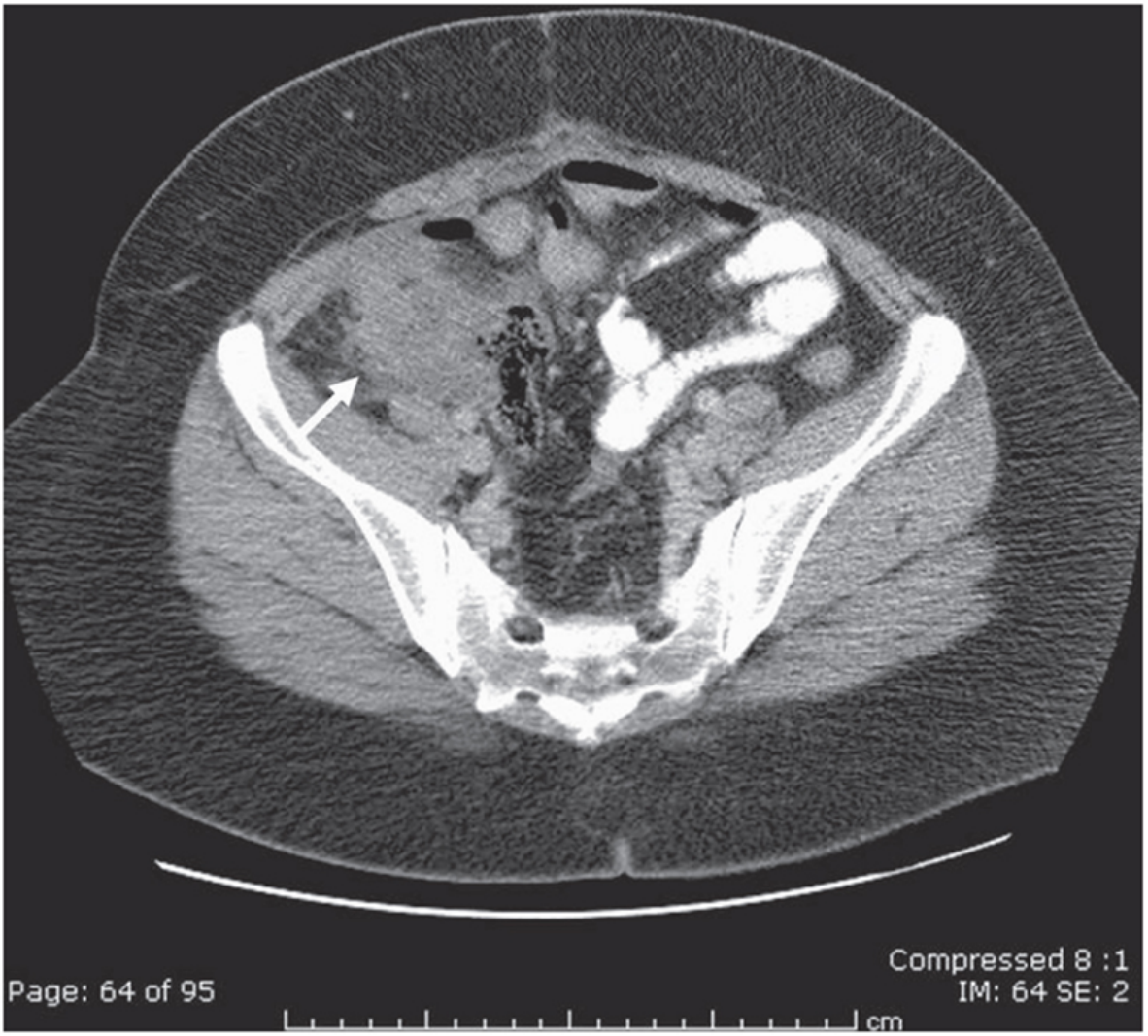

FIGURA142-4 Apendicite.
A tomografia computadorizada mostra apendicite complicada por perfuração com formação de abscesso (*seta*). (Cortesia de Charlene Prather, MD.)

Tratamento e prognóstico

Quando ocorre suspeita de apendicite aguda, estão indicadas consulta cirúrgica e apendicectomia de emergência. A apendicectomia é cada vez mais realizada por laparoscopia em vez da apendicectomia por via aberta devido às taxas mais baixas de complicações pós-operatórias e regresso mais rápido à alimentação e atividadenormais.[A4] Antibióticos pré-operatórios (p. ex., cefotetan, 2 g por via intravenosa, ou cefoxitina, 2 g por via intravenosa, seguido por três doses pós-operatórias ou ticarcilina-ácido clavulânico) reduzem as complicações infecciosas em apendicite não complicada. Visto que a perfuração do apêndice aumenta o risco de mortalidade de 0,0002 para 3% e a taxa de morbidade de 3% para 47%, a abordagem tradicional considera que uma laparotomia negativa é uma troca aceitável entre deixar de operar uma apendicite verdadeira. Uma abordagem não operatória com antibióticos para tratar apendicite não complicada pode reduzir a morbidade cirúrgica de rotina, mas acarreta cerca de 2% de risco de ruptura e 1% de risco de apendicite gangrenosa.[A5] Na presença de apêndice perfurado com abscesso apendicular, a apendicectomia imediata produz resultados semelhantes a uma estratégia de drenagem percutânea ultrassonográfica ou TC-guiada, antibióticos intravenosos (IV) e apendicectomia laparoscópica cerca de dez semanas mais tarde.[A6] Em contexto de perfuração, a posologia de ceftriaxona e metronidazol uma vez ao dia durante sete a dez dias é equivalente ao tratamento triplo.[A7]

Complicações desenvolvem-se em mais de 15% dos pacientes, com uma mortalidade global de cerca de 3% em pacientes com apendicite perfurada. Complicações são incomuns em pacientes com apendicite não perfurada tratada cirurgicamente. Pacientes que realizaram apendicectomia por suspeita de apendicite, mas que não foi confirmada, apresentam prognóstico dependente da existência de uma doença subjacente, tal como Crohn (Cap. 141) ou carcinoide (Cap. 232).

Divertículos do Cólon

Tecnicamente, essas lesões são pseudodivertículos. Estes se formam quando a mucosa e submucosa do cólon herniam-se através da camada *muscularis propria* do cólon. A diverticulose pode originar uma gama de problemas, incluindo diverticulite, que é um divertículo infectado, ou sangramento diverticular, que se manifesta como hemorragia do trato GI inferior (Cap. 135). A doença diverticular (Fig. 142-5 e E-Fig. 142-E1) afeta cerca de 10% dos adultos de meia-idade e aumenta a sua prevalência para mais de cerca de 80% dos adultos idosos.

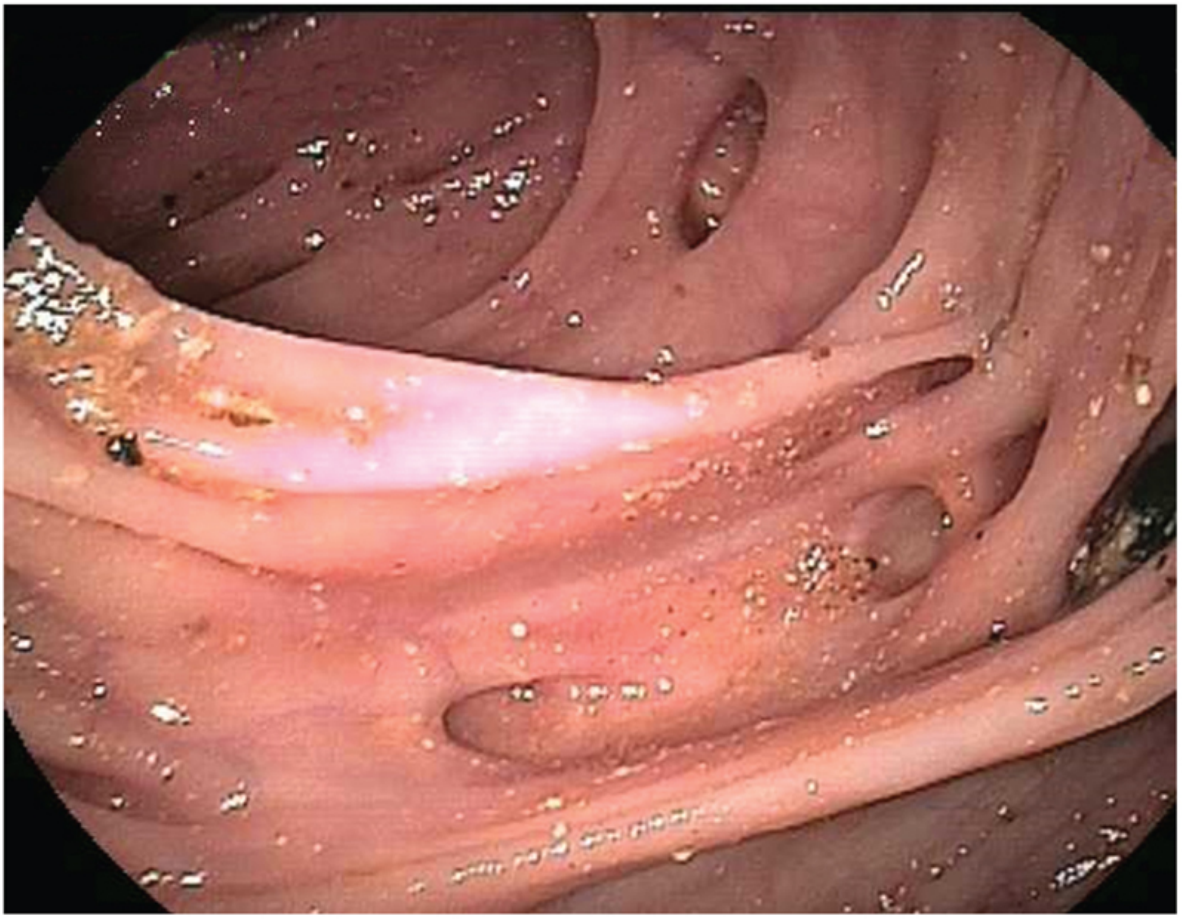

FIGURA 142-5 Diverticulite sigmoide.
Aparência colonoscópica da diverticulose sigmoide cólica.

Os divertículos do cólon ocorrem com mais frequência no local em que a artéria nutriente, a *vasa recta*, penetra a camada *muscularis propria*. Em populações ocidentais, a diverticulose ocorre mais comumente no cólon esquerdo e tem sido associada à dieta ocidental típica, com baixo conteúdo de fibras, apesar de estudos epidemiológicos recentes terem levantado dúvidas acerca dessa hipótese. A diverticulose pode ocorrer em qualquer local do cólon, no entanto, em populações asiáticas, ela é observada com mais frequência no lado direito.

O risco de diverticulite ao longo da vida é superior a 25%.[13] A diverticulite parece ocorrer quando material impactado no divertículo comprime o fluxo sanguíneo, levando assim a uma microperfuração. A diverticulite pode ser ainda mais complicada por perfuração livre, abscesso ou formação de fístula.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes com diverticulose cólica é assintomática. Pacientes com diverticulite muitas vezes apresentam dor localizada, febre e anorexia. A dor pode irradiar para o flanco, dorso ou região suprapúbica. Náuseas e vômitos, diarreia ou obstipação, ou sintomas urinários, podem estar presentes de forma variável. O exame físico normalmente revela sensibilidade no quadrante inferior esquerdo, por vezes com defesa localizada ou uma massa palpável. A presença de sinais peritoneais e sensibilidade de rebote deve sugerir perfuração livre. Sangramento diverticular visível é raro no contexto de diverticulite aguda. Leucocitose está presente. Quando a diverticulite aguda é adjacente à bexiga, pode ocorrer piúria estéril.

Diagnóstico

O diagnóstico de diverticulite aguda pode ser confirmado em contexto apropriado, por leucocitose ou exame de ultrassonografia ou TC mostrando diverticulose cólica com inflamação localizada da parede do cólon e gordura pericólica no local da diverticulite aguda. A TC pode mostrar também perfuração livre, abscesso ou formação de fístula (Fig. 142-6). Graças ao risco aumentado de perfuração, testes invasivos como enema com bário ou colonoscopia estão contraindicados quando um diagnóstico de diverticulite aguda é suspeitado. O diagnóstico diferencial de diverticulite aguda inclui doença inflamatória do intestino (Cap. 141), gastroenterite, apendicite ou câncer do cólon (Cap. 193) com perfuração.

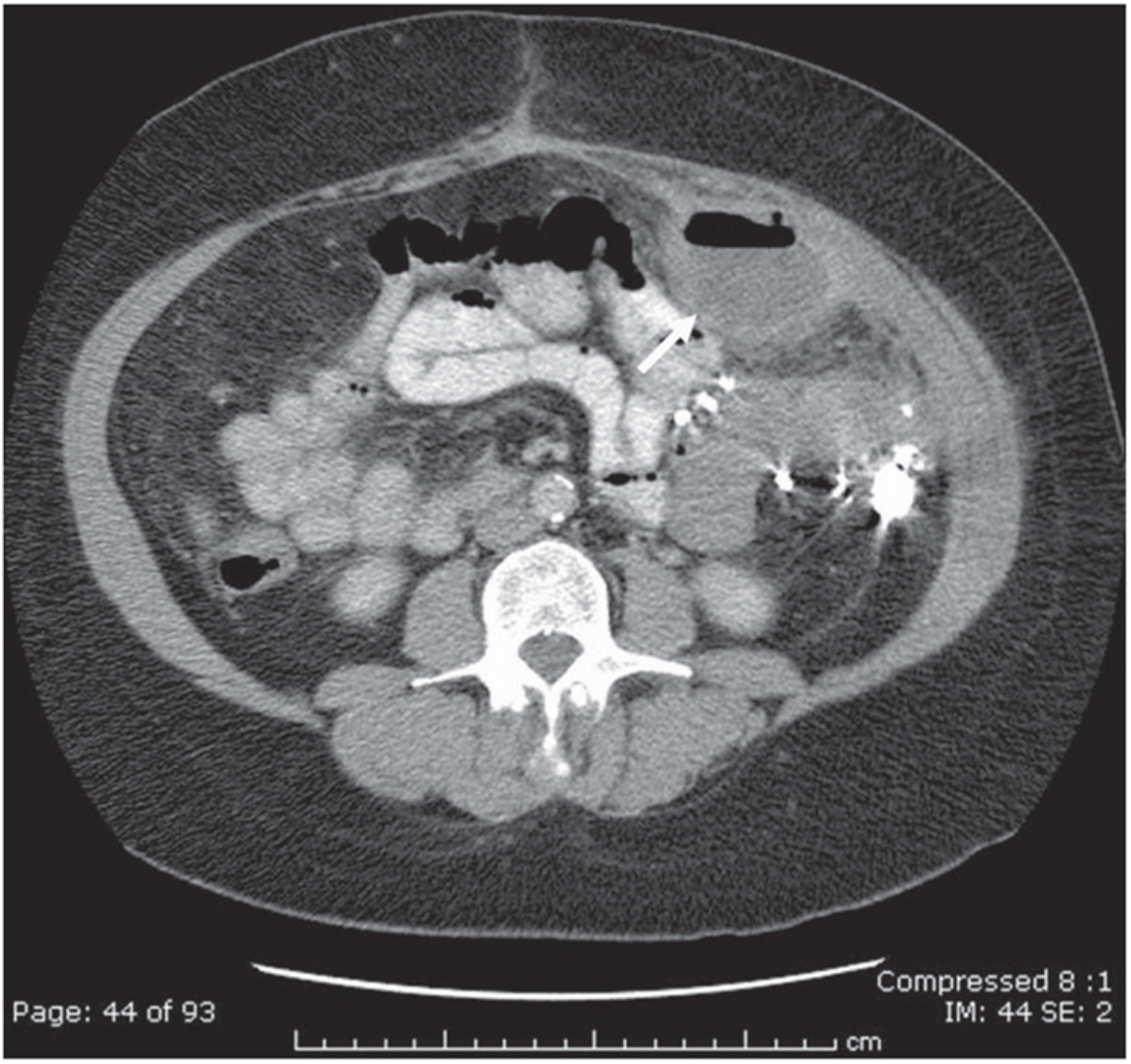

FIGURA 142-6 **Diverticulite.**
A tomografia computadorizada mostra diverticulite aguda com perfuração. Um abscesso (*seta*) é observado como uma coleção contendo ar. (Cortesia de Charlene Prather, MD.)

E-FIGURA 142-1 Divertículos colônicos. Uma radiografia contrastada do abdome demonstra resíduos de bário nos divertículos dispersos por todo o cólon.(Cortesia de Charlene Prather, MD.)

Tratamento

A diverticulite aguda não complicada pode ser tratada com antibióticos. Um curso de antibióticos orais de sete a dez dias (p. ex., ciprofloxacina 750 mg duas vezes por dia e metronidazol 500 mg quatro vezes por dia), talvez após uma dose única IV de antibióticos, é tão efetivo e seguro como a hospitalização para antibióticos IV.[A8] Os pacientes que toleram líquidos claros podem ser tratados em ambulatório com progressão gradual na sua dieta. Pacientes incapazes de manter ingestão oral necessitam de hospitalização para receber fluidos e antibióticos por via IV (p. ex., levofloxacina 750 mg diariamente e metronidazol 500 mg a cada seis horas ou piperacilina-tazobactam 3,375 g a cada seis horas).

Embora os riscos associados a um episódio de diverticulite não complicada sejam baixos, com uma taxa de mortalidade inferior a 1%, a diverticulite complicada é definida como diverticulite com abscesso, formação de fístula, perfuração livre ou obstrução, e está associada a morbidade aumentada no paciente internado em até 25% dos casos, com uma taxa de mortalidade tão elevada quanto 5%. Além disso, estes riscos aumentam com um segundo episódio de diverticulite complicada. A colectomia segmentar eletiva foi recomendada de forma usual em pacientes após dois a três episódios de diverticulite complicada e em pacientes jovens, mesmo após o primeiro episódio. No entanto, evidência recente sugere que o risco de diverticulite complicada após recuperação de diverticulite não complicada é de apenas aproximadamente 5% e é mais baixo, não mais alto, após episódios subsequentes de diverticulite não complicada. Como resultado, a cirurgia profilática não está indicada em pacientes cuja diverticulite é não complicada e pode ser tratada medicamente.[14] Pacientes com diverticulite com formação de abscesso necessitam de drenagem percutânea TC-guiada e cirurgia subsequente, normalmente laparoscópica, usualmente após seis semanas. Diverticulite aguda pode ser complicada por colite e formação de estenose tardia. Cerca de 40% dos pacientes com diverticulite complicada apresentam morbidade significativa, e sua taxa de mortalidade é de cerca de 6%, mas é apenas em torno de 2% nos pacientes sem perfuração. Não existe evidência convincente de que uma dieta com alto teor em fibras previna a doença diverticular[15] recorrente ou que nozes ou quaisquer determinados alimentos devam ser privilegiados ou evitados.

Outras Condições Inflamatórias Intestinais

Úlceras do intestino delgado

A maior parte das úlceras idiopáticas primárias é encontrada no íleo médio a distal, onde elas podem ser solitárias ou múltiplas. Uma história detalhada é necessária para excluir outras causas precipitantes de úlceras do intestino delgado, incluindo exposição a fármacos e outras doenças sistêmicas (Tabela 142-3). Patologicamente, estas úlceras podem ser diferenciadas da doença de Crohn ou jejunoileíte ulcerativa crônica pela ausência de granulomas. Estudos de contraste de bário incluindo enteróclise podem fazer o diagnóstico, e enterografia por TC ou ressonância magnética pode também ser útil. Na ausência de obstrução intestinal, a endoscopia por cápsula sem fios é muitas vezes o exame preferido. Tratamento com fármacos anti-inflamatórios ou imunossupressores não provou ser útil. O tratamento é habitualmente dirigido às complicações, incluindo perfuração e obstrução, com ressecção cirúrgica segmentar. No entanto, o risco de recorrência da úlcera é elevado.

Tabela 142-3

Causas de úlceras do intestino delgado

CATEGORIA	CAUSAS
Acídica	Divertículo de Meckel, síndrome de Zollinger-Ellison
Induzida por fármacos	Cloreto de potássio, AINEs, antimetabólitos
Idiopática	Úlcera primária, doença de Behçet
Infecciosa	Tuberculose, tifoide, infecção por *Yersinia*, sobreinfecção por *Strongiloides*
Inflamatória	Doença de Crohn, LES, jejunoileíte crônica
Metabólica	Uremia
Neoplásica	Histiocitose maligna, linfoma, adenocarcinoma
Radiação	Enterite por radiação
Vascular	Insuficiência vascular mesentérica, vasculite, arterite

AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; LES = lúpus eritematoso sistêmico.

Úlceras induzidas por fármacos são comuns e podem resultar de fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), preparações de cloreto de potássio, medicamentos vasoativos, antimetabólitos e cocaína. A endoscopia por cápsula sem fios pode fazer o diagnóstico (Fig. 142-7). A lesão induzida por AINEs é semelhante à doença de Crohn, com lesão transmural e risco de formação de estenose. O tratamento tem por objetivo evitar o agente prejudicial se possível. Ao contrário da ulceração gástrica, os dados são conflitantes no que diz respeito ao uso concomitante de inibidor da bomba de prótons, se poderá mitigar ou exacerbar esta condição.[16]

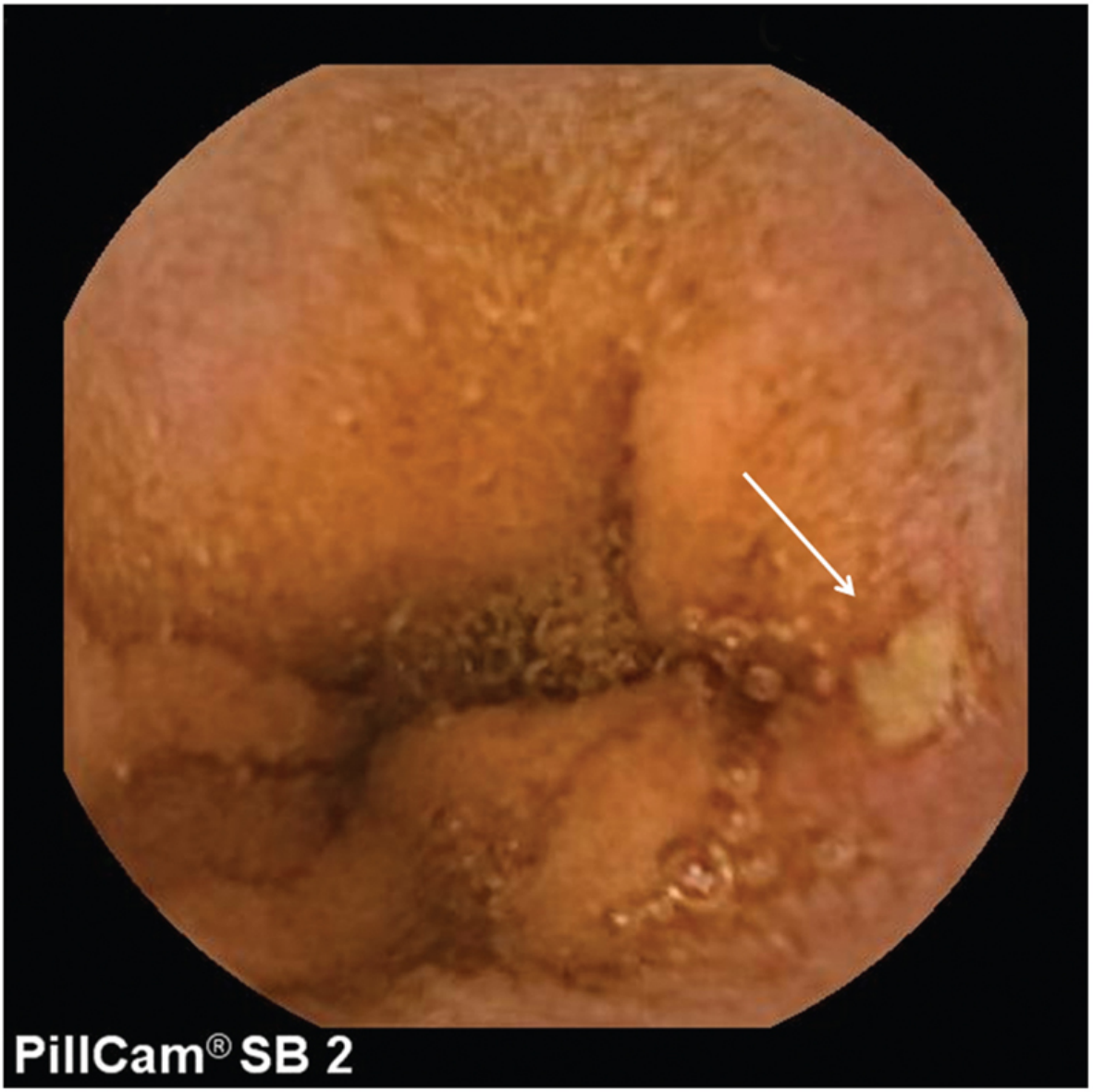

FIGURA 142-7 Enteropatia induzida por anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).
Aparência da úlcera jejunal na endoscopia por cápsula sem fios (*seta*) causada pela utilização de AINEs.

Uma variedade de condições sistêmicas pode também manifestar-se com ulcerações do intestino delgado. Pacientes com doença de Crohn (Cap. 141) podem ter úlceras em qualquer parte do trato GI. Lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266), artrite reumatoide (Cap. 264), esclerodermia (Cap. 267), poliarterite nodosa (Cap. 270) e púrpura de Henoch-Schönlein (Cap. 270) podem apresentar-se com ulcerações do intestino delgado que se supõe serem secundárias a microtrombose e vasculite. A vasculite mesentérica manifesta-se por náusea, vômitos, febre e sangramento GI.

Doença de Behçet (Cap. 270) é um processo sistêmico que causa úlceras intestinais, normalmente na região ileocecal, em menos de 1% dos casos. Apesar de os sintomas serem semelhantes aos da doença de Crohn, patologicamente as úlceras relacionadas com a doença de Behçet são profundas e não apresentam inflamação ao redor ou granulomas. O tratamento ótimo desta doença está ainda por ser determinado. Os pacientes muitas vezes são tratados com imunomoduladores (Cap. 270), e a cirurgia está reservada para as complicações das úlceras.

A *sarcoidose* (Cap. 95) raramente envolve o intestino. Sua apresentação é semelhante à da doença de Crohn, com ulceração e granulomas não caseosos no intestino delgado e grosso. Os pacientes com frequência apresentam náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal e enteropatia com perda de proteínas. O tratamento está direcionado para o controle da doença sistêmica.

Mycobacterium tuberculosis (Cap. 324) habitualmente envolve o íleo distal e o ceco. Um decurso de agravamento e remissão pode mimetizar os sintomas e a localização comumente observada na doença de Crohn. O diagnóstico é suspeitado com base na história de exposição, particularmente em regiões endêmicas, e confirmado por colonoscopia com biópsia, coloração e cultura. O tratamento é idêntico ao da tuberculose disseminada (Cap. 324).

Histoplasma capsulatum (Cap. 332) apresenta-se com ulcerações, lesões polipoides que mimetizam tumores, usualmente em um paciente imunocomprometido. Os granulomas presentes nas biópsias devem ser diferenciados da doença de Crohn, tuberculose e sarcoidose. O tratamento envolve o controle da infecção sistêmica.

A *enterocolite neutropênica* ou tiflite (E-Fig. 142-E2) é uma inflamação do intestino ou cólon, normalmente durante a fase neutropênica após dez a 14 dias de quimioterapia de indução em alta dose.[17] Manifesta-se por dor abdominal no quadrante inferior direito, distensão e diarreia, por vezes com sangramento. Os achados clínicos são inespecíficos e coincidem com os sintomas observados na colite causada por *Clostridium difficile* (Cap. 296), colite isquêmica (Cap. 143) e pseudo-obstrução (Cap. 136). O diagnóstico é baseado em achados típicos da TC que incluem parede intestinal espessada; distensão intestinal, especialmente do ceco, e alterações inflamatórias associadas. O tratamento é conservador, com descanso intestinal e descompressão quando dilatação intestinal está presente, e antibióticos de largo espectro. Agentes de estimulação de neutrófilos são frequentemente usados para correção da neutropenia (Cap. 167). O tratamento do sangramento é de suporte, com transfusões de sangue e correção de qualquer coagulopatia. Cirurgia está indicada em caso de sangramento não tratável ou perfuração. Os sintomas melhoram rapidamente com a resolução da neutropenia.

Angioedema visceral

O angioedema visceral pode ser idiopático ou pode ser uma complicação da deficiência de inibidor de esterase C1 hereditária e adquirida (Cap. 252) ou pode se dever a hipocomplementemia, medicamentos (especialmente inibidores da enzima conversora de angiotensina) ou alimentos. Os pacientes com angioedema do GI apresentam comumente dor abdominal e distensão, náusea, vômitos e diarreia. Alguns pacientes apresentam ainda evidência de inchamento das membranas mucosas, urticárias, sibilos respiratórios ou dispneia. Os achados na TC incluem alças do intestino delgado espessadas, preenchidas por fluido, e ascite também pode ser observada. Os sintomas comumente ocorrem em episódios, persistem de um a três dias e podem recorrer periodicamente. O diagnóstico é estabelecido pela descontinuação do fármaco ou alimento implicados, baixos níveis séricos de C4, baixos níveis quantitativos de esterase C1 ou atividade funcional da esterase C1 reduzida. Deficiência do inibidor de esterase C1 pode ser tratada através de tratamento com inibidor de C1 (Cap. 252).

Enterite por radiação

A lesão por radiação (Caps. 20 e 140) pode ocorrer no intestino delgado ou grosso como resultado do tratamento para tumores ginecológicos, urológicos, retais ou retroperitoneais. Lesão aguda, que pode ocorrer durante o período de tratamento, está associada à náusea, diarreia e desconforto abdominal ou retal. O risco está relacionado com a dose de radiação. A lesão crônica surge normalmente seis meses a dois anos após o tratamento e manifesta-se por obstrução intestinal progressiva devido a inflamação contínua e fibrose.[18] Pacientes com proctite por radiação manifestam dor retal, sangramento e por vezes diarreia.

A lesão aguda por radiação é normalmente autolimitada ao período do tratamento, mas até 5% dos pacientes podem progredir para lesão por radiação crônica ao intestino delgado, e até 15% dos pacientes experimentam proctite por radiação crônica. Enterite por radiação e formação de estenose podem ser vistas em radiografias com bário ou TC. O padrão característico de neovascularização de telangiectasias da proctite por radiação é observado na endoscopia.

Um terço até a metade dos pacientes desenvolvem sangramento, que pode ser em pequena quantidade e intermitente ou mais substancial. Enquanto os pacientes que não necessitam de transfusão têm 70% de probabilidade de remissão, os pacientes com enterite crônica por radiação que requerem transfusão têm uma taxa de remissão baixa (20%) e subsequentes taxas de morbidade e mesmo taxas de mortalidade elevadas. Opções de tratamento menos invasivas incluem enemas de sucralfato. Diversos pequenos estudos sugerem um benefício com coagulação do plasma por endoscopia com argônio.

Uma abordagem algorítmica enfatizando abordagens específicas, como descrito anteriormente, para cada sintoma específico, pode melhorar o resultado em comparação com os cuidados clínicos de rotina.[A9] Cirurgia, que pode ser necessária em até um terço dos pacientes com estenose ou sangramento, está associada a uma elevada taxa de complicações e deve ser evitada, se possível.[19]

Distúrbios peritoneais

Peritonite

A peritonite, que é uma inflamação local ou generalizada que envolve o peritônio visceral e parietal, pode ocorrer como processo primário ou secundário. Peritonite primária em adultos é a infecção espontânea da ascite em um paciente com cirrose (Cap. 153) na ausência de uma fonte intra-abdominal manifesta. O uso de tratamento supressor de ácido parece aumentar em três vezes o risco de desenvolvimento de peritonite bacteriana espontânea em pacientes hospitalizados com cirrose.

A peritonite secundária desenvolve-se quando uma lesão ou doença do intestino resulta em contaminação bacteriana por uma víscera perfurada (p. ex., doença ulcerosa péptica, apendicite, diverticulite, traumatismo penetrante ou iatrogênico), de causas iatrogênicas (p. ex., diálise peritoneal [Cap. 131] ou contaminação cirúrgica), de doença granulomatosa (p. ex., tuberculose ou infecção fúngica) ou de exposições químicas ou assépticas (p. ex., bile, urina ou contraste radiográfico de bário).[20]

Manifestações clínicas e diagnóstico

A dor abdominal é a característica marcante da peritonite. Pode ter início súbito no contexto de uma víscera perfurada ou ser mais insidiosa no contexto de etiologias granulomatosas ou químicas. Pacientes com peritonite usualmente permanecem em posição supina com os joelhos fletidos e exibem respiração superficial. Exame físico revela um abdome distendido com sensibilidade à palpação, defesa localizada ou generalizada e rigidez. Sintomas associados incluem febre, náusea, vômitos e leucocitose com desvio para a esquerda. Alguns pacientes com peritonite bacteriana desenvolvem rapidamente choque séptico (Cap. 108).

Peritonite granulomatosa tem uma apresentação mais insidiosa, e 70% dos pacientes têm sintomas cerca de quatro meses antes do diagnóstico. Os sintomas sistêmicos incluem febre, mal-estar, anorexia e perda de peso. O abdome está difusamente doloroso. Leucocitose pode estar ausente.

Pacientes com peritonite tuberculosa com frequência apresentam um resultado positivo no teste cutâneo ou infiltrados na sua radiografia de tórax. O líquido peritoneal normalmente contém um nível elevado de proteínas (<3 g/dL), glicose baixa (<30 mg/dL) e leucócitos elevados (<250 células/μL); colorações e culturas do líquido são desnecessárias, mas os testes baseados na reação em cadeia de polimerase podem ser diagnósticos. A aparência laparoscópica da peritonite tuberculosa é característica, com massas fibrosas do peritônio parietal e granulomas.

Radiografias simples do abdome podem mostrar evidência de íleo paralítico e ar livre sob o diafragma em vistas verticais confirma a presença de uma víscera perfurada. TC é mais sensível 70% a 100% do que as radiografia planas para detectar ar livre e pode também demonstrar a causa subjacente (Fig. 142-8).

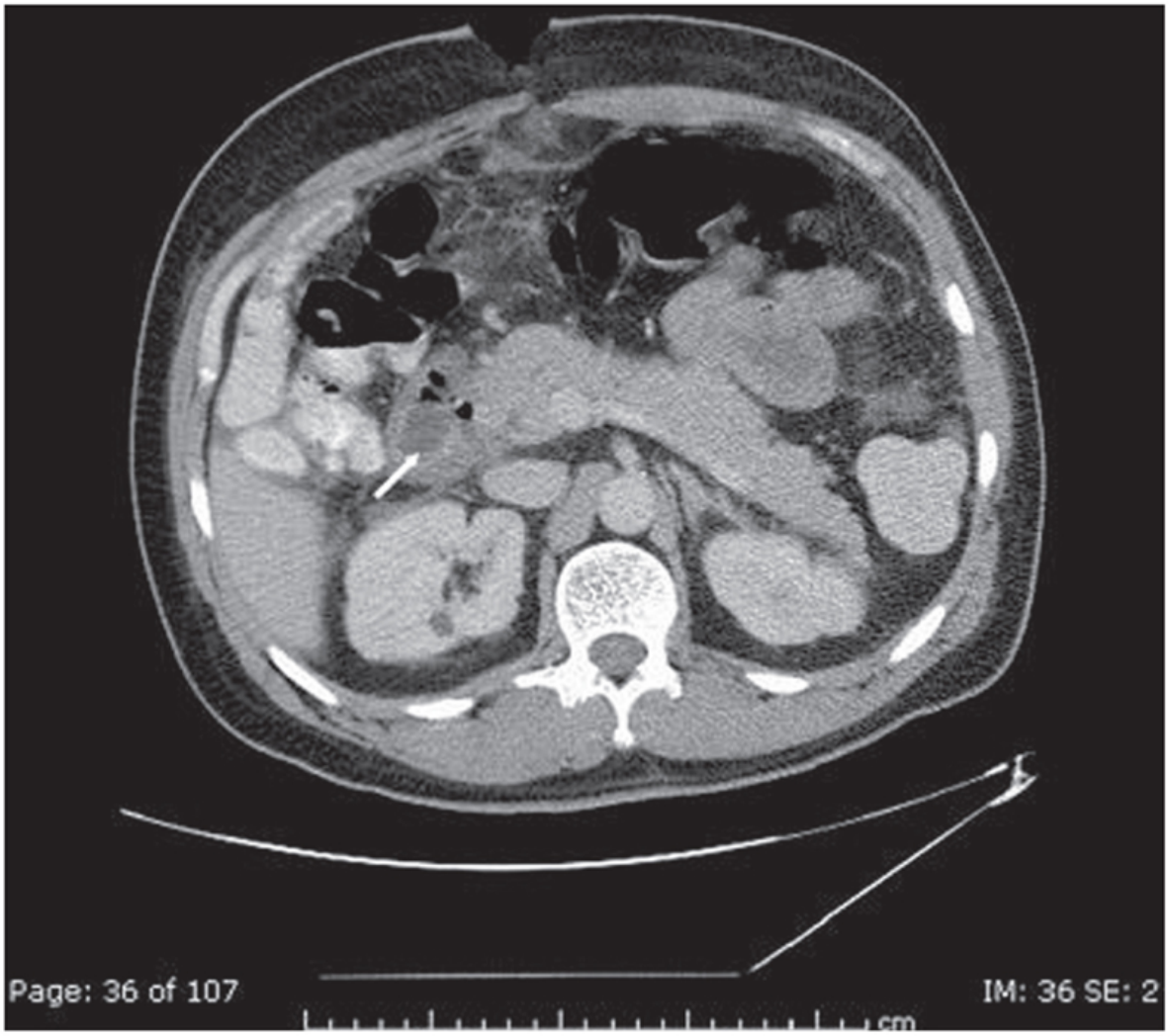

FIGURA 142-8 **Peritonite.**
A tomografia computadorizada em um paciente com peritonite mostra parede duodenal espessada, resultante de úlcera duodenal perfurada encontrada quando da exploração cirúrgica. (Cortesia de Charlene Prather, MD.)

Em pacientes jovens, apendicite e úlcera duodenal perfurada (Cap. 139) são causas comuns. Em pacientes idosos, divertículos perfurados e câncer (Cap. 193) são mais comuns. Nas mulheres jovens, a gravidez tubária e rompimento de um abscesso tubo-ovariano devem ser considerados (Caps. 285 e 299).

A peritonite secundária é muitas vezes causada por uma flora mista contendo *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella mirabilis*, *Bacterioides fragilis*, *Clostridium* spp. e estreptococos anaeróbicos.

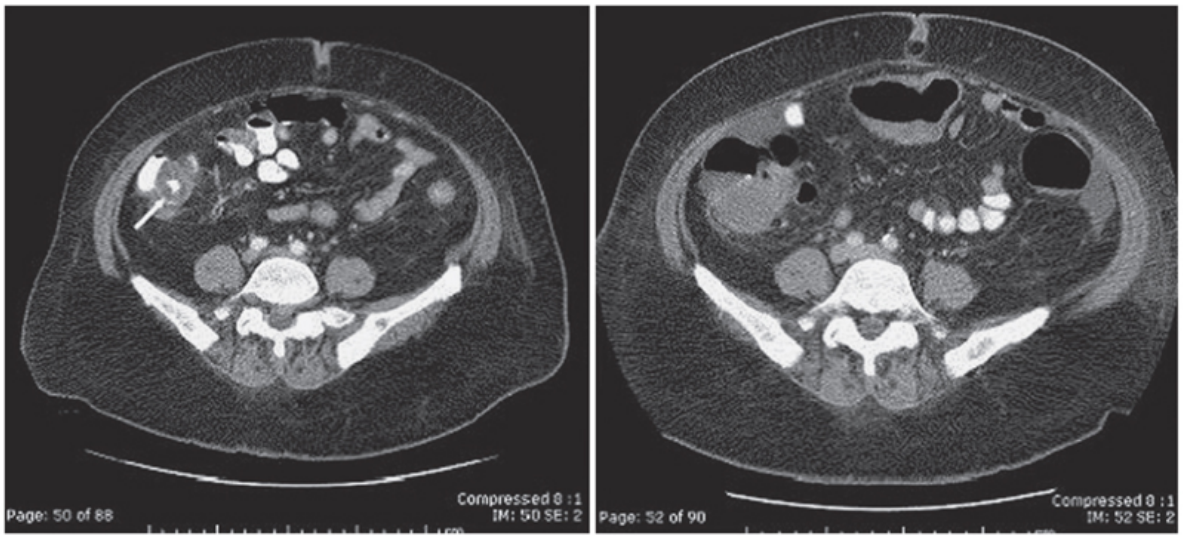

E-FIGURA 142-2 Imagens de tomografia computadorizada demonstrando colite neutropênica. A imagem da *esquerda* demonstra uma parede cecal espessada (*seta*). Oito dias depois, uma imagem de acompanhamento demonstra resolução (*imagem da direita*). (Cortesia de Charlene Prather, MD.)

O tratamento da peritonite aguda supurativa assenta na ressuscitação adequada imediata com fluidos IV e antibióticos de largo espectro IV. Os regimes de tratamento incluem: piperacilina-tazobactam, 3,375 g a cada seis horas; ampicilina-sulbactam, 3,0 g a cada seis horas; ciprofloxacina, 400 mg a cada 12 horas e metronidazol, 1 g a cada 12 horas; levofloxacina, 750 mg a cada 24 horas; cefepime, 2 g a cada 12 horas e metronidazol, 1 g a cada 12 horas; ou imipenem-cilastatina sódio, 500 mg a cada seis horas. O diagnóstico precoce e intervenção cirúrgica para peritonite aguda por víscera perfurada são críticos. A linha mestra do tratamento da peritonite tuberculosa é um regime com múltiplos fármacos durante pelo menos seis meses (Cap. 324).

A peritonite química asséptica pode ser complicada por infecção bacteriana secundária. O tratamento é semelhante ao da peritonite aguda supurativa, com intervenção para controle da fonte de contaminação peritoneal.

O resultado da peritonite depende da sua causa, bem como da rapidez do tratamento. A taxa de mortalidade pode ser tão baixa quanto 15% em pacientes com causas corrigíveis, como apêndice perfurado, e que não desenvolvem falência multiorgânica antes do tratamento, mas tão elevadas quanto 50% para peritonite infecciosa pós-operatória.

Peritonite como complicação de diálise peritoneal crônica em ambulatório

A complicação mais comum da diálise peritoneal crônica em ambulatório é a infecção por contaminação bacteriana (Cap. 131), que resulta frequentemente de má técnica.[21] Ao contrário da peritonite polimicrobiana aguda supurativa, a peritonite como complicação da diálise peritoneal ambulatorial crônica é usualmente monomicrobiana com cocos Gram-positivos na maioria dos casos e espécimes Gram-positivas nos restantes casos. A peritonite fúngica é rara. Os sintomas podem ser mais leves do que em outras formas de peritonite, em que os pacientes muitas vezes apresentam dor abdominal difusa, febre baixa e leucocitose. Os fluidos de troca são caracteristicamente turvos e podem ser o único sinal de infecção. O diagnóstico é baseado nestes achados, dialisado turvo com menos de 100 leucócitos/μL e uma cultura do dialisado que determina o micróbio envolvido. O tratamento é com antibióticos intraperitoneais. O cateter de diálise deve ser removido no contexto de uma resposta inadequada ao tratamento, peritonite fúngica ou tuberculosa ou infecção cutânea concomitante.

Aderências

As aderências peritoneais (bridas), que são a causa mais comum de obstrução intestinal,[22] podem ocorrer a qualquer momento após uma laparotomia. Pacientes que tiveram infecções intra-abdominais, isquemia e peritonite estão em risco aumentado. Os pacientes podem apresentar obstrução intestinal completa ou incompleta, que se manifesta habitualmente por dor abdominal tipo cólica, náusea e vômitos (incluindo vômitos com mau cheiro), distensão abdominal e ausência de flatos ou fezes. A obstrução intestinal pode ser diagnosticada por radiografia simples ou TC abdominal através da presença de intestino dilatado e níveis de ar líquido, com descompressão distal ao local de obstrução (Fig. 142-9). O tratamento das obstruções intestinais é por descompressão com sonda NG e ressuscitação por fluidos. Uma abordagem conservadora pode ser tentada em casos de obstrução intestinal parcial ou em pacientes submetidos a várias laparotomias, o que torna a exploração cirúrgica mais complicada. No entanto, a laparotomia urgente para lise de aderências deve ser realizada antes de se desenvolver isquemia intestinal. Em pacientes com dor abdominal crônica, a exploração cirúrgica com a intenção de lise de aderências sem evidência clara de aderências obstrutivas, deve ser evitada. Pacientes que desenvolvem aderências pós-operatórias podem progredir para obstrução intestinal e desenvolver aderências recorrentes apesar da lise cirúrgica das aderências. Dados sugerem que as barreiras contra as aderências, celulose regenerada oxidada e hialuronato de carboximetilcelulose podem reduzir as consequências clinicamente relevantes das aderências com segurança.[A10]

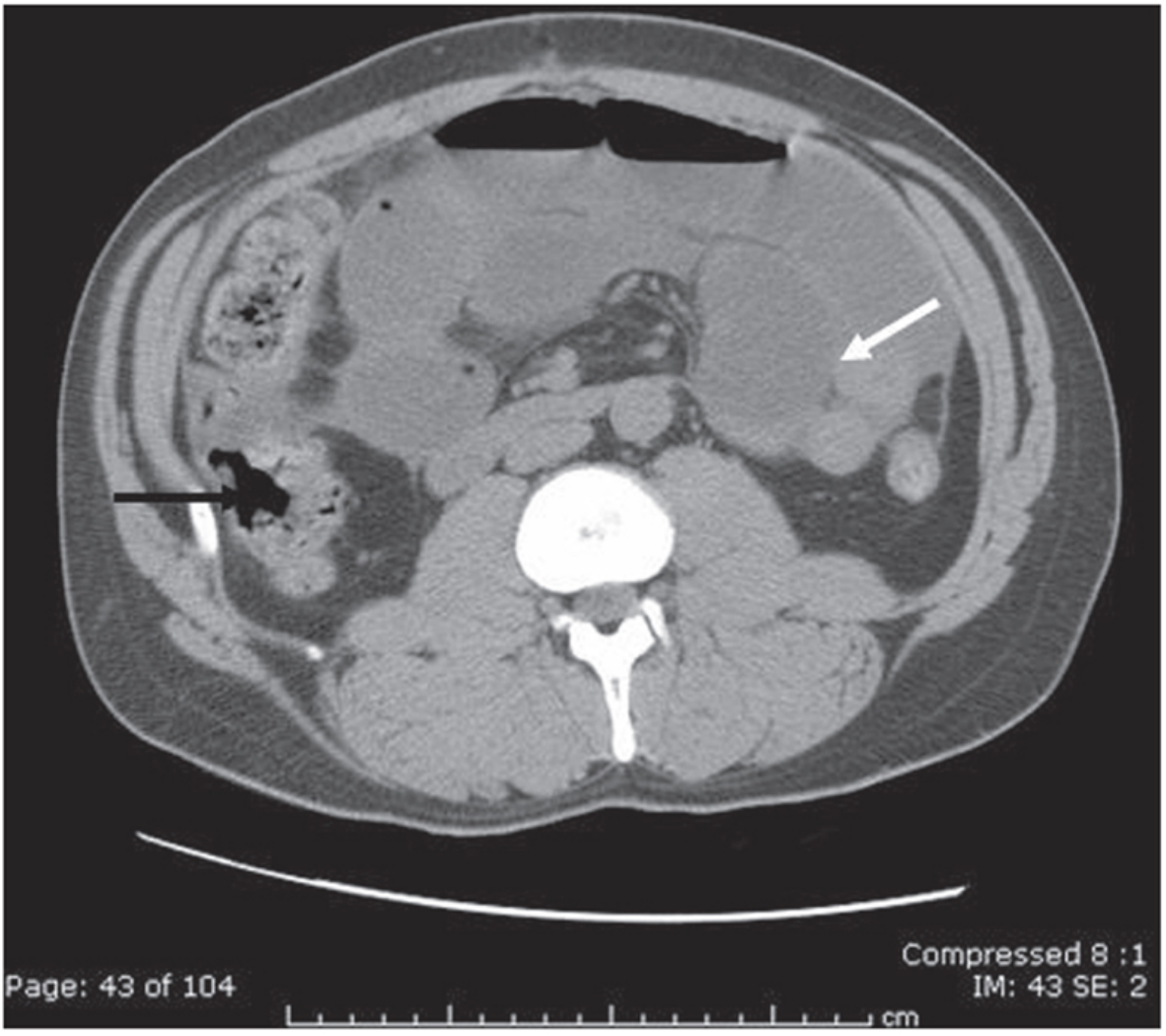

FIGURA 142-9 Obstrução do intestino delgado.
A tomografia computadorizada mostra o intestino delgado dilatado, preenchido por líquido (*seta branca*), e o cólon não dilatado (*seta preta*) em um paciente com obstruções do intestino delgado por aderências no íleo médio encontradas quando da exploração cirúrgica. (Cortesia de Charlene Prather, MD.)

Carcinomatose peritoneal e ascite maligna

A carcinomatose peritoneal dá-se quando a malignidade se espalha por toda a cavidade peritoneal e, eventualmente, enclausura as vísceras. As causas podem ser tumores primários da cavidade peritoneal (p. ex., mesotelioma e sarcoma), disseminação de uma malignidade intra-abdominal (p. ex., gástrica, cólon, pancreática, ovariana ou tumores neuroendócrinos), linfomas, metástases de carcinomas extra-abdominais (p. ex., mama, pulmão ou melanoma) e pseudomixoma do peritôneo (uma condição rara com implantes gelatinosos de neoplasias mucinosas do apêndice ou ovário).

Manifestações clínicas e diagnóstico

A apresentação de carcinomatose peritoneal é inespecífica, com queixas de dor abdominal, anorexia, náuseas, vômitos, mal-estar e perda de peso. Ascite é o achado físico mais comum. A ascite maligna é rara, representando menos de 10% dos casos de ascite.

Embora a ultrassonografia possa documentar a ascite, a TC é preferível para identificar carcinomatose e a origem da causa subjacente (Fig. 142-10). A paracentese diagnóstica pode ser realizada para obter a contagem de células absoluta e diferencial, cultura e exame citológico. A razão albumina soro-ascite inferior a 1,1 mg/dL sugere ascite maligna, mas o diagnóstico diferencial também inclui ascite pancreática (Cap. 144), síndrome nefrótica (Cap. 121) e tuberculose peritoneal. Laparoscopia pode descobrir o típico implante tumoral aparecendo no peritôneo. Biópsia e colorações apropriadas podem verificar a presença de mesotelioma (Caps. 99 e 191) pela detecção de ácido hialurônico na coloração Alcian numa espécie com coloração negativa para antígeno carcinoembrionário e ausência de mucinas na coloração de ácido periódico de Schiff. Em contraste, os carcinomas não apresentam ácido hialurônico, mas sim mucinas e uma coloração positiva para antígeno carcinoembrionário.

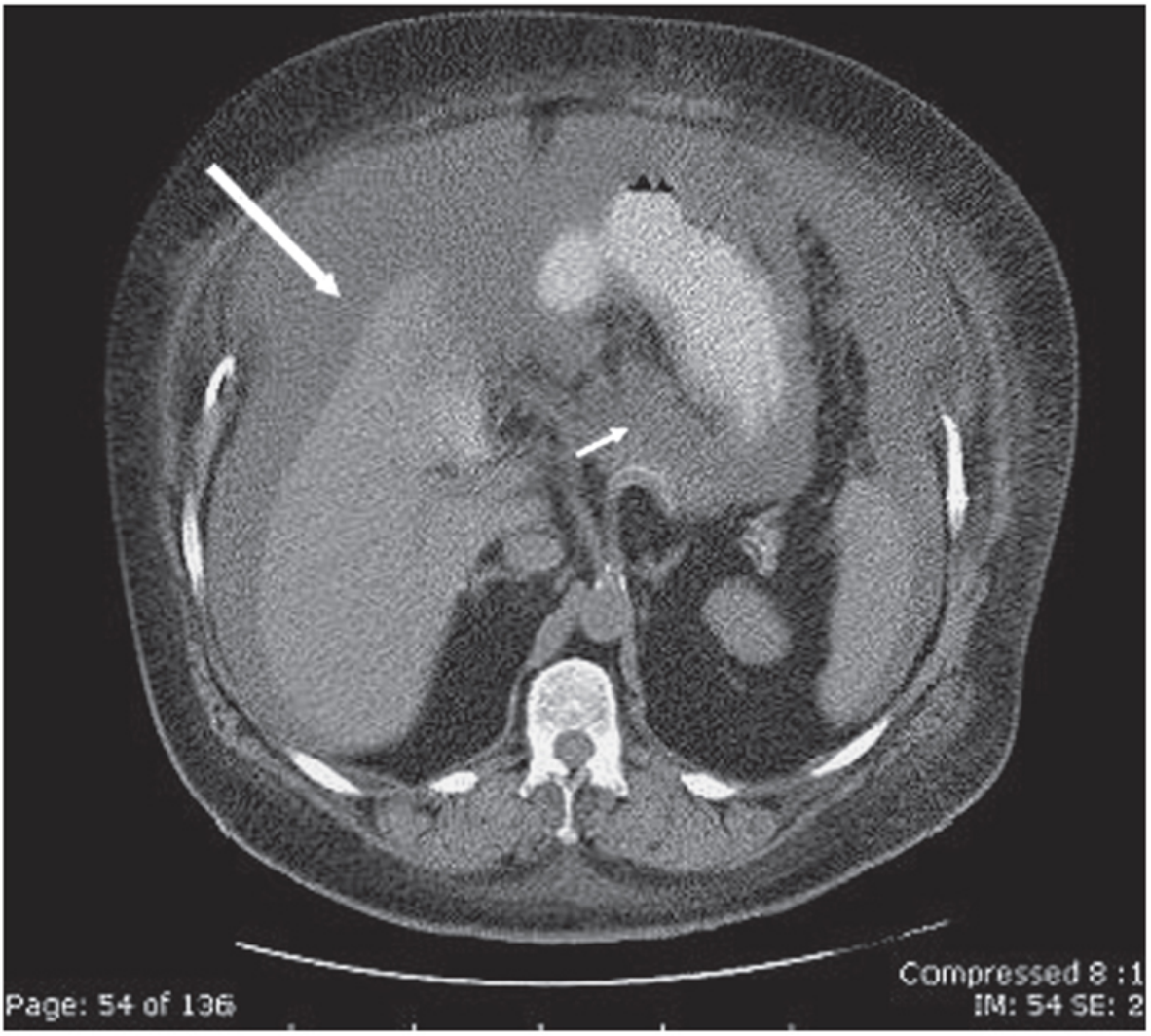

FIGURA 142-10 Ascite maligna.
A tomografia computadorizada mostra ascite (*seta grande*) em uma paciente com câncer gástrico (*seta pequena*). (Cortesia de Charlene Prather, MD.)

Tratamento e prognóstico

O tratamento é normalmente paliativo devido à apresentação tardia da doença. A ascite maligna responde mal ao tratamento com diuréticos, e podem ser necessárias paracenteses terapêuticas repetidas. Dados recentes sugerem algum benefício em relação à cirurgia citorredutora e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.[23]

Doenças do mesentério e omento

O diagnóstico diferencial dos distúrbios do mesentério e omento inclui uma variedade de distúrbios raros, incluindo inflamação, cistos e tumores que podem ser benignos ou malignos (Tabela 142-4).

Tabela 142-4

Doenças mesentéricas

DOENÇA INFLAMATÓRIA PRIMÁRIA

- Paniculite
- Mesenterite retrátil

CISTOS

- De desenvolvimento
- Traumáticos
- Neoplásicos
- Infecciosos

TUMORES

- Tumores benignos
  - Lipoma
  - Leiomioma
  - Hemangioma
- Tumores malignos
  - Lipossarcoma
  - Leiomiossarcoma
  - Rabdomiossarcoma
  - Tumor metastático
- Fibromatose mesentérica

Paniculite mesentérica apresenta-se na meia-idade ou nos idosos, com uma predileção ligeira pelo sexo masculino. Os sintomas usualmente incluem dor abdominal inespecífica, perda de peso, náusea, vômitos e febre baixa, mas os pacientes podem se apresentar por vezes com abdome agudo. Uma massa palpável é sentida na maioria dos pacientes. O diagnóstico pode ser confirmado por TC. As lesões devem ser biopsiadas para excluir malignidade, mas em geral não são suscetíveis a uma completa ressecção. A melhoria significativa dos sintomas deste processo, geralmente autolimitado, foi reportada com o uso de progesterona, corticosteroides, azatioprina ou ciclofosfamida, mas falta evidência para recomendar sua utilização global.

Cistos mesentéricos e do omento e tumores sólidos são distúrbios raros. Pacientes apresentam-se com uma constelação de sintomas inespecíficos. Estes podem ser identificados por TC abdominal. A ressecção cirúrgica irá fornecer um diagnóstico definitivo e determinar se uma condição benigna ou maligna está presente.

Fibromatose mesentérica (tumores desmoides) é uma condição não inflamatória rara, que pode estar associada a adenomatose cólica familiar (Cap. 193) e síndrome de Gardner (Cap. 193). Fibromatoses são tumores agressivos localmente que podem se apresentar como massas intra-abdominais estáveis ou de crescimento rápido. Estas têm uma elevada taxa de recorrência após ressecção cirúrgica incompleta, em pacientes com doença multicêntrica, ou se precipitada pelo trauma cirúrgico em si mesmo.

Referência de Grau A

A1. Fitzgibbons Jr RJ, Giobbie-Hurder A, Gibbs JO, et al. Watchful waiting vs repair of inguinal hernia in minimally symptomatic men: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006;295:285–292.

A2. Karthikesalingam A, Markar SR, Holt PJ, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing laparoscopic with open mesh repair of recurrent inguinal hernia. *Br J Surg*. 2010;97:4–11.

A3. Kim K, Kim YH, Kim SY, et al. Low-dose abdominal CT for evaluating suspected appendicitis. *N Engl J Med*. 2012;366:1596–1605.

A4. Ohtani H, Tamamori Y, Arimoto Y, et al. Meta-analysis of the results of randomized controlled trials that compared laparoscopic and open surgery for acute appendicitis. *J Gastrointest Surg*. 2012;16:1929–1939.

A5. Varadhan KK, Neal KR, Lobo DN. Safety and efficacy of antibiotics compared with appendicectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:e2156.

A6. St Peter SD, Aguayo P, Fraser JD, et al. Initial laparoscopic appendectomy versus initial nonoperative management and interval appendectomy for perforated appendicitis with abscess: a prospective, randomized trial. *J Pediatr Surg*. 2010;45:236–240.

A7. St Peter SD, Tsao K, Spilde TL, et al. Single daily dosing ceftriaxone and metronidazole vs standard triple antibiotic regimen for perforated appendicitis in children: a prospective randomized trial. *J Pediatr Surg*. 2008;43:981–985.

A8. Biondo S, Golda T, Kreisler E, et al. Outpatient versus hospitalization management for uncomplicated diverticulitis: a prospective, multicenter randomized clinical trial (DIVER Trial). *Ann Surg*. 2014;259:38–44.

A9. Andreyev HJ, Benton BE, Lalji A, et al. Algorithm-based management of patients with gastrointestinal symptoms in patients after pelvic radiation treatment (ORBIT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382:2084–2092.

A10. ten Broek RP, Stommel MW, Strik C, et al. Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;383:48–59.

Referências Gerais

1. Park JJ, Wolff BG, Tollefson MK, et al. Meckel diverticulum: the Mayo Clinic experience with 1476 patients (1950-2002). *Ann Surg*. 2005;241:529–533.
2. Uppal K, Tubbs RS, Matusz P, et al. Meckel's diverticulum: a review. *Clin Anat*. 2011;24:416–422.
3. Ruscher KA, Fisher JN, Hughes CD, et al. National trends in the surgical management of Meckel's diverticulum. *J Pediatr Surg*. 2011;46:893–896.
4. Martin MJ, Steele SR. Twists and turns: a practical approach to volvulus and intussusception. *Scand J Surg*. 2010;99:93–102.
5. Tan KK, Chong CS, Sim R. Management of acute sigmoid volvulus: an institution's experience over 9 years. *World J Surg*. 2010;34:1943–1948.
6. Halabi WJ, Jafari MD, Kang CY, et al. Colonic volvulus in the United States: trends, outcomes, and predictors of mortality. *Ann Surg*. 2014;259:293–301.
7. Potts J, Al Samaraee A, El-Hakeem A. Small bowel intussusception in adults. *Ann R Coll Surg Engl*. 2014;96:11–14.
8. Varban OA, Ardestani A, Azagury DE, et al. Contemporary management of adult intussusception: who needs a resection? *World J Surg*. 2013;37:1872–1877.
9. Jensen KK, Kjaer M, Jorgensen LN. Abdominal muscle function and incisional hernia: a systematic review. *Hernia*. 2014;18:481–486.
10. Zendejas B, Ramirez T, Jones T, et al. Incidence of inguinal hernia repairs in Olmsted County, MN: a population-based study. *Ann Surg*. 2013;257:520–526.
11. Rao KS, Prabhakar J, Sudhakar W. Progress in the diagnosis of appendicitis. *Ann Surg*. 2015;261:e88–e89.
12. Yu CW, Juan LI, Wu MH, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis. *Br J Surg*. 2013;100:322–329.
13. Shahedi K, Fuller G, Bolus R, et al. Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1609–1613.
14. Morris AM, Regenbogen SE, Hardiman KM, et al. Sigmoid diverticulitis: a systematic review. *JAMA*. 2014;311:287–297.

15. Unlu C, Daniels L, Vrouenraets BC, et al. A systematic review of high-fibre dietary therapy in diverticular disease. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27:419–427.
16. Chan FK. Proton pump inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drug-related lower gastrointestinal adverse events. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:904–906.
17. Shafi MA, Bresalier RS. The gastrointestinal complications of oncologic therapy. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39:629–647.
18. Theis VS, Sripadam R, Ramani V, et al. Chronic radiation enteritis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22:70–83.
19. Shadad AK, Sullivan FJ, Martin JD, et al. Gastrointestinal radiation injury: prevention and treatment. *World J Gastroenterol*. 2013;19:199–208.
20. Weledji EP, Ngowe MN. The challenge of intra-abdominal sepsis. *Int J Surg*. 2013;11:290–295.
21. Segal JH, Messana JM. Prevention of peritonitis in peritoneal dialysis. *Semin Dial*. 2013;26:494–502.
22. ten Broek RP, Issa Y, van Santbrink EJ, et al. Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and met-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5588.
23. Brucher BL, Piso P, Verwaal V, et al. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC—overview and basics. *Cancer Invest*. 2012;30:209–224.

Doenças vasculares do trato gastrointestinal

Stephen Crane Hauser

Isquemia intestinal

A isquemia intestinal pode ocorrer como resultado de uma variedade de condições que diminuem o fluxo sanguíneo intestinal. Tanto a diminuição do fluxo sanguíneo arterial para o intestino quanto o comprometimento da circulação venosa do intestino podem causar isquemia intestinal ou mesentérica. Várias condições graves, como aderências e malignidade (Cap. 193), podem predispor à isquemia mesentérica, por diminuir secundariamente o fluxo sanguíneo por compressão extrínseca de outras artérias e veias intestinais normais (Tabela 143-1). Esses distúrbios e varizes esofágicas (Caps. 135 e 153) são discutidos em outros textos.

Tabela 143-1

Condições secundárias com predisposição à isquemia mesentérica

Adesões
Herniação
Volvo
Intussuscepção
Fibrose mesentérica
Fibrose retroperitoneal
Síndrome carcinoide
Malignidade (peritoneal e do mesentério, do cólon)
Neurofibromatose
Amiloidose
Trauma

Epidemiologia

A isquemia intestinal é responsável por cerca de uma em cada 1.000 admissões hospitalares. Quando o diagnóstico de isquemia intestinal for considerado, é importante distinguir a isquemia mesentérica *primária* (oclusiva ou não oclusiva) da *secundária* (extrínseca ao vaso sanguíneo), manifestações *agudas* de *crônicas*, *arteriais versus venosas* e *isquemia do intestino delgado versus colônica*. Os fatores de risco para isquemia intestinal incluem idade avançada (todos os distúrbios discutidos) e condições que predispõem à embolia arterial (p. ex., arritmias cardíacas, cardioversão, insuficiência cardíaca, cardiomegalia, discinesia, doença valvar cardíaca, infarto do miocárdio recente, cateterização cardíaca, trombo intracardíaco, embolia ateromatosa por colesterol), oclusão de artérias (aterosclerose, displasia fibromuscular, aneurisma aórtico abdominal, trauma, vasculite), condições que resultam em baixo fluxo mesentérico (apesar de a palavra "mesentérico" não constar no texto em inglês, a não utilização pode gerar confusão, pois essas patologias estão associadas ao alto débito periférico e ao hipofluxo mesentérico) (sepse, diálise, débito cardíaco reduzido, drogas vasoconstritoras) e tromboses patológicas (vasos aumentados; estados de hipercoagulabilidade e hiperviscosidade, hipertensão portal, trauma, malignidade, inflamação).

Fisiopatologia

As doenças arteriais ou venosas do esôfago, estômago, duodeno e reto são muito incomuns por razões anatômicas. O esôfago recebe a maior parte do suprimento de sangue de forma segmentada, através de múltiplos pequenos vasos a partir da aorta, artéria intercostal direita, artérias brônquicas, artéria tireoide inferior, artéria gástrica esquerda, artéria gástrica curta e artéria frênica esquerda. Da mesma forma, o estômago, o duodeno e reto recebem seu suprimento de sangue de numerosas artérias com rica circulação colateral. Pacientes que tenham sido submetidos à extensa ressecção cirúrgica do esôfago, estômago ou duodeno apresentam risco aumentado para isquemia. Vasculites, que podem envolver artérias ou veias maiores ou menores, podem afetar esôfago, estômago, duodeno ou reto.

O suprimento arterial de sangue para os intestinos delgado e grosso é fornecido pela *artéria celíaca, artéria mesentérica superior* (AMS) e *artéria mesentérica inferior* (AMI). Vasos colaterais, que variam de pessoa para pessoa, podem incluir a arcada da artéria mesentérica ou o arco de Riolan na base do mesentério (conectando AMS com AMI), a artéria marginal de Drummond ao longo da borda mesentérica (conectando AMS com AMI), a arcada pancreaticoduodenal (conectando a artéria celíaca e AMS), o arco de Barkow (conectando a artéria celíaca e AMS) e o arco de Buhler (conectando a artéria celíaca e AMS). Essas colaterais podem aumentar rapidamente em resposta à isquemia mesentérica localizada. Em estados de baixo fluxo arterial, como em pacientes com pressão arterial sistêmica baixa, áreas "limítrofes" como a flexão esplênica, a qual está mais distante do fluxo arterial, são acometidas com maior frequência. Em contraste, quando um vaso arterial principal como a AMI é repentinamente ocluído, a flexão esplênica é menos acometida, por causa das colaterais da circulação AMS.

O fluxo sanguíneo intestinal, que responde por aproximadamente 10% do débito cardíaco, aumenta para até 25% do débito cardíaco após a ingestão de uma refeição. O fluxo sanguíneo para o intestino é regulado pelo sistema nervoso simpático e por uma variedade de fatores humorais sistêmicos (angiotensina II, vasopressina) e locais (prostaglandinas, leucotrienos).

A isquemia mesentérica pode ocorrer como resultado do fluxo sanguíneo *arterial* reduzido, e pode ser *oclusiva* (êmbolo arterial, trombo arterial e vasculite) ou *não oclusiva* (estados de baixo fluxo). A obstrução *venosa* (trombose, vasculite) também pode resultar em isquemia mesentérica.

Qualquer que seja a causa da isquemia mesentérica, o intestino é capaz de se adaptar em até 75% de redução em seu fluxo sanguíneo normal por até 12 horas. Aumento no fluxo através de vasos colaterais disponíveis ou recém-abertos e aumento na extração de oxigênio ajudam a compensar. Entretanto, com uma redução do fluxo sanguíneo mais prolongada e mais severa, frequentemente se desenvolve uma vasoconstrição mesentérica arterial generalizada que pode tornar-se irreversível, mesmo com a correção da condição subjacente original (*i. e.*, desobstrução focal da artéria ou solução do estado de baixo fluxo). Hipóxia e lesões causadas por radicais de oxigênio em consequência da reperfusão, síntese reduzida de óxido nítrico endotelial e resposta celular inflamatória aumentada causam danos microvasculares e nos órgãos. O dano aos órgãos ocorre primariamente na mucosa, mas esse dano pode progredir rapidamente para uma necrose transmural (gangrena). Alguns segmentos isquêmicos do intestino cicatrizarão com a formação de fibrose (estenoses).

Manifestações clínicas

Os sintomas de isquemia do intestino delgado em uma avaliação inicial podem ser agudos (súbitos, durando horas),[1] subagudos (dias) ou crônicos (intermitentes, ocorrendo em um período de semanas a meses).[2] Em manifestações agudas e muitas subagudas, frequentemente a dor abdominal é o principal sintoma. Em geral, a dor é severa, persistente e periumbilical ou pouco localizada. No início, a dor é normalmente mais severa do que os achados durante a palpação abdominal (*i. e.*, dor desproporcional aos achados clínicos). Com ou sem dor, outras características iniciais podem incluir febre, alteração do estado mental, distensão abdominal, dificuldade de alimentação, náusea, vômito e diarreia. Em isquemia do intestino delgado, o sangramento gastrointestinal (GI) evidente (Cap. 135) é um achado tardio e sério, que, com frequência, sugere um infarto do intestino delgado.

Achados no exame físico podem incluir hipotensão, taquicardia, distensão abdominal, ruídos hidroaéreos inicialmente aumentados e posteriormente reduzidos, e dor abdominal difusa e inespecífica, frequentemente branda a princípio. Com o passar do tempo, sinais peritoneais, como dor abdominal localizada ou generalizada,

descompressão brusca positiva e rigidez, podem manifestar-se. Sangramento GI oculto pode ser um achado inicial.

Diagnóstico

Mesmo que a avaliação diagnóstica seja iniciada, especial atenção deve ser direcionada ao tratamento de emergência, incluindo reposição de fluido, antibióticos e tratamento invasivo (Fig. 143-1).

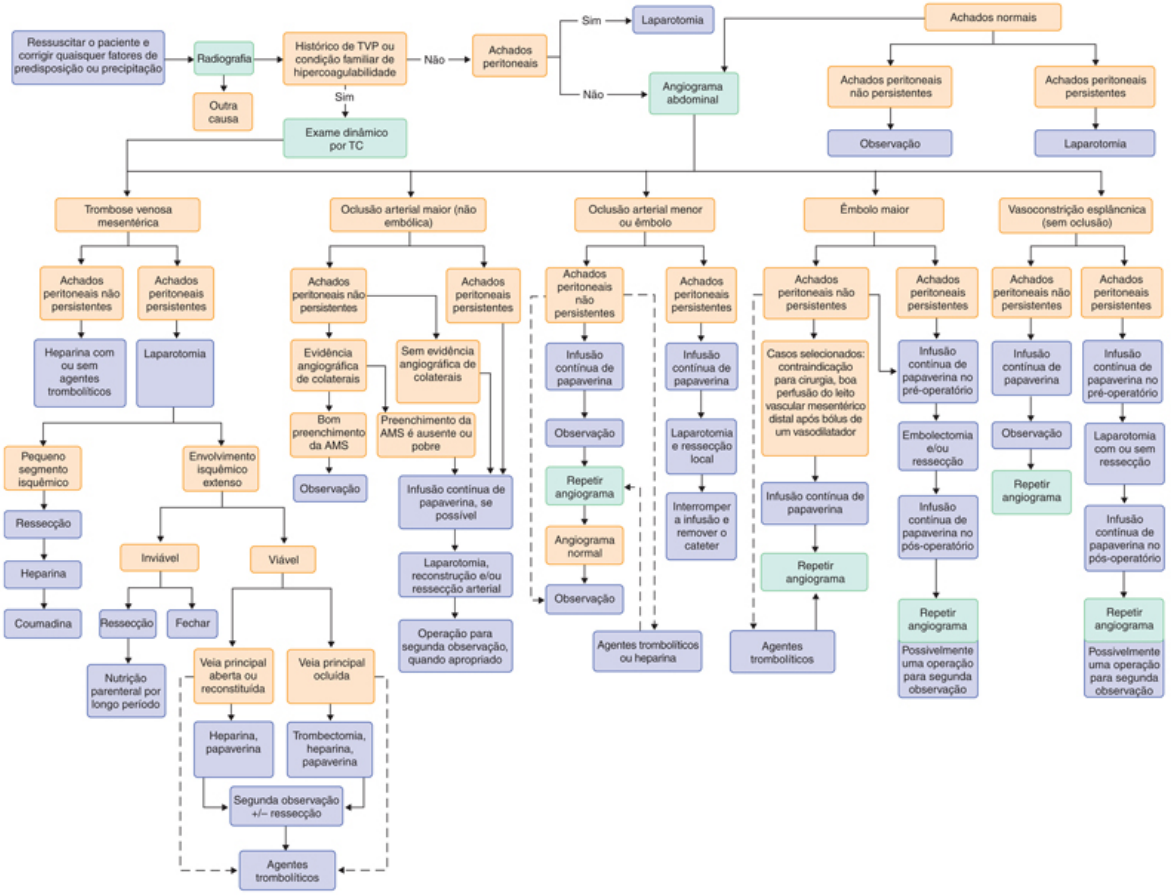

FIGURA 143-1 Algoritmo para tratamento de pacientes com suspeita de isquemia mesentérica aguda: diagnóstico e tratamento.
Linhas sólidas indicam um plano de tratamento aceito; *linhas tracejadas* indicam um plano de tratamento alternativo. TC = Tomografia Computadorizada; TVP = Trombose Venosa Profunda; AMS = Artéria Mesentérica Superior. (De American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on intestinal isquemia. *Gastroenterology* 2000; 118:951-953 [algoritmo corrigido em *Gastroenterology* 2000; 119:281].)

Avaliação Diagnóstica Inicial

Os achados laboratoriais em pacientes com um início agudo de isquemia do intestino delgado podem ser inteiramente normais. É possível observar anormalidades inespecíficas, como leucocitose, com predomínio de neutrófilos e hemoconcentração. Níveis séricos elevados de amilase, lactato, aminotransferases, lactato desidrogenase, creatinocinase e fosfato frequentemente indicam uma isquemia mais avançada (necrótica) no intestino delgado, mas esses achados não têm sensibilidade nem especificidade.

Exames de Imagens não Invasivos

A presença – ou a ausência – de características radiográficas sugestivas de isquemia em pacientes com início agudo de isquemia mesentérica varia e depende da duração e da extensão da isquemia. Radiografias abdominais simples são úteis no diagnóstico diferencial de causas secundárias de isquemia mesentérica e outras causas de dor abdominal aguda, náusea, vômito ou distensão, como obstrução e perfuração. Os achados radiográficos, como "impressão de dedo polegar" (causada por hemorragia da submucosa), padrão do relevo do íleo ou ausência da forma habitual das alças do intestino delgado, ou em uma doença mais avançada, pneumatose intestinal, ou gás no sistema venoso portal (em geral, um sinal de necrose transmural ou gangrena), podem ser observados ocasionalmente. Tomografia computadorizada (TC) abdominal-pélvica com contraste também é útil para excluir outros diagnósticos. A TC pode ser inteiramente normal ou haver achados como espessamento segmentar da parede do intestino, hemorragia da submucosa, sinais de trombose mesentérica venosa, pneumatose e gás no sistema venoso portal (Fig. 143-2). A angiografia por tomografia computadorizada de múltiplos detectores (ATCMD) apresenta maior sensibilidade e especificidade (até 95%) que a TC tradicional (cerca de 65%) e é o exame de imagem preferido para diagnosticar isquemia mesentérica aguda do intestino delgado. A angiografia por ressonância magnética (ARM) é menos sensível para êmbolos mais periféricos. Manifestações subagudas de isquemia intestinal podem ocorrer devido a uma ampla variedade de causas, incluindo trombose mesentérica venosa, que tem melhor diagnóstico por TC. Entretanto, o período necessário para se obter um exame por TC não pode retardar a ressuscitação ou a arteriografia em pacientes muito doentes com suspeita de início de isquemia aguda.

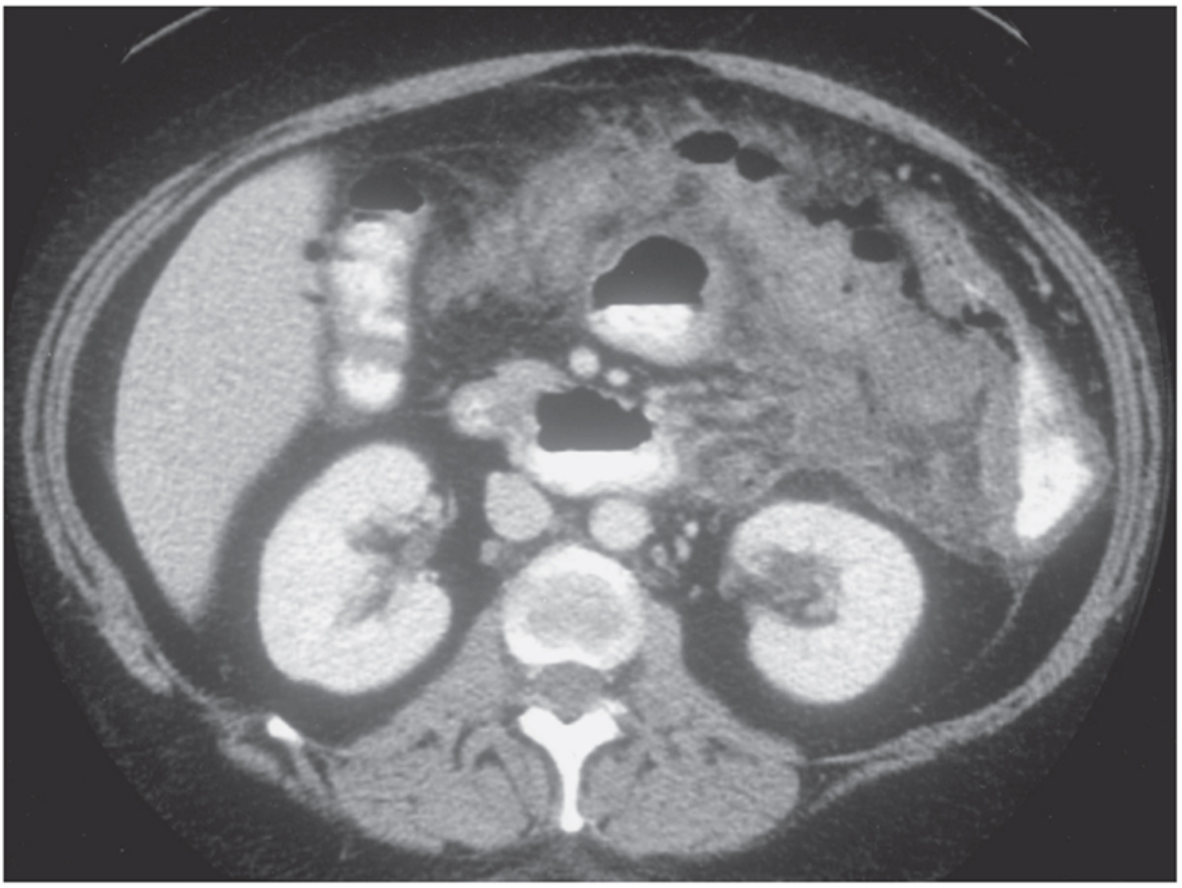

FIGURA 143-2 Tomografia computadorizada do abdome de um paciente com colite isquêmica, como resultado da trombose da veia mesentérica superior.
Uma área segmentar do cólon transverso demonstra uma parede espessada, bem como uma quantidade considerável de líquido e "densificação" dos tecidos moles adjacentes ao mesentério. (De Johnson CL, Schmit GD, eds. *Mayo Clinic Gastrointestinal Imaging Review*. Boca Raton, FL: Mayo Clinic Scientific Press, Taylor and Francis Group; 2005. Com autorização de Mayo Foundation for Medical Education and Research. Todos os direitos reservados.)

Tratamento

Pacientes agudamente doentes necessitam de diagnóstico e tratamento imediatos e definitivos,[3] que, em geral, requerem uma angiografia mesentérica seletiva (Fig. 143-3). Opções de reconstrução arterial em pacientes selecionados adequadamente incluem cirurgia aberta ou tratamento endovascular.[4] Se ocorrer suspeita de necrose transmural intestinal (gangrena), com base em sinais de irritação peritoneal, pneumatose ou gás no sistema venoso portal nos exames de imagem, indica-se a realização de uma laparotomia de emergência. A presença de condições predisponentes (p. ex., arritmias, hipotensão sistêmica) e de suas manifestações extraintestinais (p. ex., insuficiência cardíaca, septicemia, insuficiência respiratória, insuficiência renal aguda, anemia) dita o tratamento inicial: reposição de volume, otimização do débito cardíaco, controle da função respiratória, evitação de vasoconstritores esplênicos como a digoxina e administração de antibióticos de largo espectro (p. ex., meropenem, imipenem/cilastatina, metronidazol e uma cefalosporina de terceira geração, ciprofloxacina e metronidazol, ou piperacilina) até os sintomas desaparecerem para cobrir Gram-negativos aeróbicos e organismos anaeróbicos, e também para prevenir a sepse secundária a uma translocação de bactérias através da mucosa isquêmica do intestino.

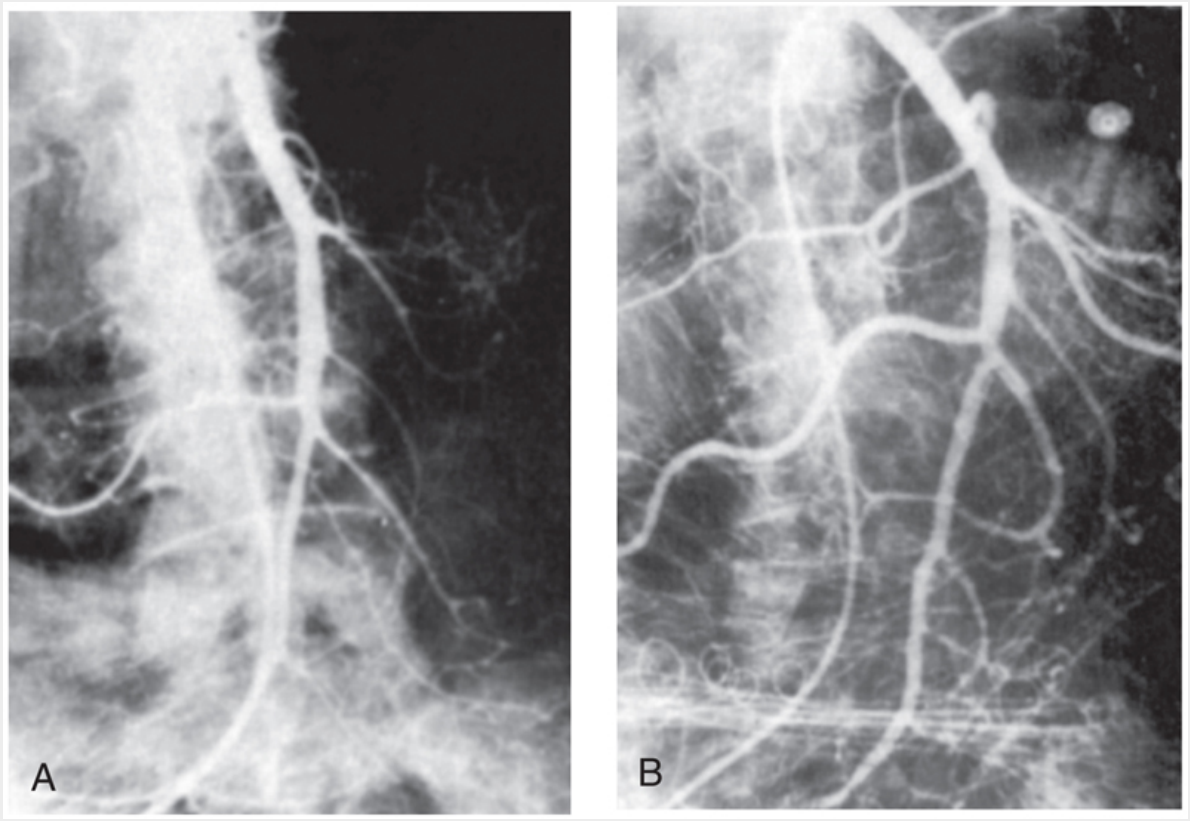

FIGURA 143-3 Radiografias selecionadas de angiografia mesentérica superior.
A, Vasoconstrição difusa, característica da isquemia mesentérica não oclusiva. **B,** Intra-arterial (papaverina infusão de 30 a 60 mg/hora) resultou em vasodilatação.

Prognóstico

Isquemia mesentérica arterial primária aguda envolvendo o intestino delgado é uma condição urgente que, se não for identificada ou tratada, pode, em questão de horas, resultar em morte. As taxas de mortalidade podem ser tão altas quanto 70%, mas são muito menores com o diagnóstico precoce e o tratamento imediato. Em geral, a isquemia colônica tem um prognóstico muito melhor do que a isquemia do intestino delgado. Trombose mesentérica venosa também apresenta um prognóstico melhor do que a isquemia mesentérica arterial primária aguda do intestino delgado.

Síndromes Intestinais Isquêmicas Específicas

Embolia mesentérica superior

Embolização para o intestino através da AMS (*êmbolo AMS*) responde por 5% dos êmbolos periféricos e por aproximadamente 50% dos casos de isquemia mesentérica primária não colônica. Os êmbolos se originam mais comumente do coração, e é menos comum a origem aórtica (Tabela 143-2), tendendo a obstruir após a raiz da AMS.

Tabela 143-2

Condições associadas à embolização para o trato gastrointestinal

Arritmias cardíacas
Insuficiência cardíaca valvar
Insuficiência cardíaca
Infarto do miocárdio
Trombo intracardíaco
Cateterismo cardíaco
Cardioversão
Ateriosclerose da aorta

Manifestações clínicas e diagnóstico

Pacientes avaliados precocemente no curso de sua doença podem apresentar exames por TC completamente normais, ou os achados da TC podem ser consistentes com isquemia mesentérica sem características que possam sugerir diagnósticos alternativos (p. ex., perfuração, obstrução). ATCMD é muito mais confiável para diagnosticar a doença embólica na vasculatura mesentérica arterial do que TC-padrão (convencional). Angiografia mesentérica seletiva oferece possibilidade de tratamento e também diagnósticos.

Tratamento

Pacientes selecionados com quadro agudo de oclusão parcial ou de um pequeno ramo da AMS podem ser candidatos ao tratamento trombolítico (p. ex., estreptocinase, urocinase, ativador de plasminogênio tecidual) infundida através de um cateter arterial diretamente na proximidade do êmbolo; esse tratamento pode lisar o êmbolo e regredir sintomas como dor abdominal. Pelo fato de a oclusão arterial embólica de uma pequena porção do leito vascular da AMS resultar em ampla vasoconstrição arterial visceral esplâncnica – que pode persistir mesmo após o evento incitante original (*i. e.*, um êmbolo) ser corrigido –, a infusão de um vasodilatador como a papaverina (frequentemente administrada como bólus de 60 mg, seguido por uma infusão contínua de 30 a 60 mg/hora por 12 a 48 horas) através de cateter arterial reverte esse reflexo de vasoconstrição e melhora o resultado, inclusive baixando as taxas de mortalidade. O mesmo cenário ocorre com outras lesões arteriais oclusivas (trombos da AMS), doença arterial não oclusiva (isquemia mesentérica não oclusiva) e distúrbios associados à oclusão venosa mesentérica.

Pacientes examinados no curso de doença embólica aguda, com sinais peritoneais, necessitam de laparotomia, com ou sem ressecção e com ou sem embolectomia, que, em geral, é realizada durante a exploração cirúrgica. Pode ser necessário realizar operação para uma "segunda observação 24 horas após a embolectomia, a fim de assegurar que todo o tecido necrótico foi retirado".

Qualquer paciente que receba diagnóstico de embolização da AMS requer uma anticoagulação sistêmica pré-operatória (p. ex., heparina intravenosa) para prevenir a propagação de coágulos em torno do êmbolo e para proteger contra embolizações adicionais no intestino ou em outros órgãos (*i. e.*, cérebro, artérias coronárias, rins, extremidades). Em geral, a anticoagulação é descontinuada antes da cirurgia e, com frequência, é retomada em 24 a 48 horas no pós-operatório, dependendo dos achados operatórios. O índice de mortalidade pode ser alto, de até 70%.

Trombose mesentérica superior

Trombose da AMS (*trombo da AMS*) responde por quase 15% dos casos de isquemia mesentérica não colônica primária. Os fatores de risco incluem idade avançada, aterosclerose (p. ex., hipertensão, diabetes melito, hiperlipidemia, histórico de tabagismo), estados de baixo fluxo, estados de hipercoagulabilidade e, com menor frequência, vasculite e aneurisma aórtico ou mesentérico.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Cerca de um terço desses pacientes tem histórico de isquemia mesentérica crônica sintomática (veja adiante) antecipando a manifestação aguda de trombose da AMS. Oclusões mesentéricas arteriais proximais são bem reconhecidas por ATCMD, ARM e US Doppler, mas anormalidades similares são comuns em pessoas idosas assintomáticas. Similar à embolia aguda da AMS, o diagnóstico é confirmado por angiografia mesentérica seletiva, com infusão intra-arterial de um vasodilatador utilizado para reverter o reflexo de vasoconstrição generalizada.

Tratamento

Embora o tratamento trombolítico seja útil em um número limitado de casos, a trombectomia ou a revascularização, com ou sem ressecção intestinal, são a abordagem terapêutica mais comum. Pelo fato de a maioria desses trombos ocorrer próximo à origem da AMS, a angioplastia pode ser terapêutica em casos muito seletos, mas o risco de reoclusão é elevado. Similar ao embolismo da AMS agudo, a anticoagulação (heparina intravenosa) é importante no pré--operatório e, até certo ponto, no pós-operatório em estados agudos, assim como a administração de antibióticos de amplo espectro.

Isquemia arterial aguda primária não oclusiva e não colônica

Isquemia mesentérica não oclusiva, que responde por cerca de 20% dos casos de isquemia mesentérica não colônica primária, é causada por baixo fluxo de sangue arterial para o intestino. Os fatores de risco incluem idade avançada, diminuição da pressão sanguínea sistólica (p. ex., arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, choque, sepse, queimaduras, pancreatite, hemorragia, falência múltipla de órgãos, diálise, estados perioperatórios), vasospasmo (p. ex., digoxina, vasopressina, anfetaminas, cocaína) e doença aterosclerótica.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Em geral, os achados clínicos são indistinguíveis daqueles de doença vascular embólica ou trombótica, mas os sintomas podem ser menos agudos. Como resultado, os pacientes inicialmente podem ser observados sem dor abdominal aguda, mas, em vez disso, com mais sintomas inespecíficos, como distensão, náusea, êmese, diarreia, febre, estado mental alterado e pressão sanguínea sistólica limítrofe ou baixa. Angiografia mesentérica selecionada estabelece o diagnóstico (ausência de êmbolo ou trombo, áreas alternadas de espasmo e dilatação de vasos, empobrecimento da circulação mesentérica e espasmo vascular).

Tratamento

O tratamento de escolha é a infusão intra-arterial prolongada de um vasodilatador (p. ex., papaverina, frequentemente administrada como bólus de 60 mg, seguido por uma infusão contínua de 30 a 60 mg/h) para reverter o vasospasmo. É crucial evitar medicamentos vasoespásticos e otimizar o débito cardíaco, o volume sanguíneo e a pressão sanguínea. Em geral, a anticoagulação não é necessária, mas antibióticos de amplo espectro (similares aos recomendados anteriormente) devem ser administrados para abranger organismos aeróbicos Gram-negativos e anaeróbicos. Embora muitos desses pacientes apresentem patologias de base sérias que os predispõem a estados de baixo fluxo, os quais determinam o prognóstico final, o diagnóstico e o tratamento da isquemia mesentérica aguda não oclusiva com angiografia terapêutica podem ser essenciais para salvar a vida.

Trombose venosa mesentérica

Doença oclusiva da circulação venosa mesentérica (*trombose venosa mesentérica*) geralmente envolve a veia mesentérica superior (VMS) e pode estar acompanhada de sintomas que, inicialmente, são agudos (horas a dias) ou subagudos (semanas a meses).[5]

Epidemiologia e fisiopatologia

Trombose da VMS responde por cerca de 10% dos casos de isquemia mesentérica não colônica primária. O envolvimento colônico com colite isquêmica é bem menos comum. Em contraste com a doença arterial oclusiva, os fatores de risco e as causas para trombose da VMS são mais numerosos e variados. Indivíduos com histórico pessoal ou familiar de estado de hipercoagulabilidade ou trombose venosa profunda apresentam maior risco para trombose da VMS. Estados de hipercoagulabilidade, síndromes de hiperviscosidade, hipertensão porta, infecções intra-abdominais (p. ex., pieloflebite, diverticulite, apendicite) ou inflamação (p. ex., doença de Crohn, pancreatite), malignidades, vasculite e trauma podem causar trombose da VMS (Tabela 143-3).

Tabela 143-3

Fatores de risco para trombose venosa mesentérica

ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDADE E HIPERVISCOSIDADE

Deficiência de proteína S
Deficiência de proteína C
Deficiência de antitrombina III
Mutação do fator V Leiden
Hiperfibrinogenemia
Síndrome antifosfolipídio
Síndrome mieloproliferativa primária
Doença da célula falciforme
Estrogênio ou progesterona

INFLAMAÇÕES E INFECÇÕES INTRA-ABDOMINAIS

Apendicite
Diverticulite
Doença de Crohn
Abscesso
Pancreatite
Colecistite
Pieloflebite
Onfalite neonatal

HIPERTENSÃO PORTAL

Escleroterapia das varizes

MALIGNIDADE

TRAUMA

VASCULITE

Manifestações clínicas

Em casos de início agudo, os sintomas são similares aos observados em isquemia mesentérica arterial aguda oclusiva e não oclusiva – dor abdominal, anorexia, náusea, vômito, distensão abdominal, diarreia e constipação –, mas tendem a persistir por um período mais longo. Alguns pacientes podem apresentar bacteriemia, especialmente por infecção com *Bacteroides*. Hemorragia GI, se presente, frequentemente é indicativa de infarto. Entretanto, muitos pacientes com trombose da VMS apresentam dor abdominal sintomática mais vaga, náusea, distensão ou diarreia por um período de semanas a meses (subaguda).

Diagnóstico

A tomografia computadorizada abdominal-pélvica com contraste, que é o exame diagnóstico de eleição, geralmente demonstra (>90% sensibilidade) trombose da VMS com ou sem trombose na veia porta ou veia esplênica. Por definição, a trombose venosa mesentérica crônica é assintomática e costuma ser detectada como um achado incidental da TC em pacientes com hipertensão porta, pancreatite (aguda ou crônica) ou malignidade. A presença de vasos colaterais abundantes sugere obstrução venosa mesentérica crônica ou, algumas vezes, subaguda.

Radiografia do intestino delgado pode demonstrar espessamento segmentado da parede intestinal e separação das alças intestinais. Em geral, a angiografia mesentérica seletiva não é necessária.

Tratamento

Tratamento para casos de início agudo pode incluir laparotomia com ou sem ressecção intestinal quando ocorre suspeita de infarto, reposição de fluido, uso de antibióticos de amplo espectro (similares aos recomendados anteriormente para cobrir organismos aeróbicos Gram-negativos e anaeróbicos), bem como evitar vasoconstritores e anticoagulação (p. ex., heparina intravenosa) na ausência de sangramento GI. Pacientes selecionados podem ser candidatos a tratamentos trombolíticos (p. ex., estreptocinase, urocinase, ativador de plasminogênio tecidual), seguidos de anticoagulação. Condições subjacentes, como estados de hipercoagulabilidade, hipertensão portal, infecções intra-abdominais, inflamação intra-abdominal e malignidade, necessitam de diagnóstico e tratamento concomitantes. Indicação para anticoagulação no quadro crônico é incerta e, em geral, evitada em pacientes que têm hipertensão porta, mas não possuem sintomas relacionados a uma trombose venosa mesentérica.

Isquemia mesentérica crônica

Estenose aterosclerótica crônica das artérias viscerais é a causa da maioria dos casos de isquemia mesentérica crônica, algumas vezes denominada *angina intestinal*.

Epidemiologia e fisiopatologia

Os fatores de risco para isquemia mesentérica crônica são principalmente a idade avançada e os mesmos fatores de risco da aterosclerose. Alguns pacientes podemdesenvolver isquemia mesentérica crônica após o tratamento da sua doença maligna com radioterapia, quimioterapia ou ambas. Raramente, vasculite ou um aneurisma aórtico pode ser manifestado como isquemia mesentérica crônica. Em geral, a estenose aterosclerótica envolve as origens de duas ou todas as três principais artérias viscerais que suprem o intestino. Entretanto, muitos pacientes com idade compatível também apresentam lesões ateroscleróticas e não necessariamente apresentam sintomas de isquemia mesentérica crônica.

Manifestações clínicas

Os pacientes costumam reclamar de episódios de dor abdominal. Normalmente, a dor é na região superior ou mediana do abdome com início de 15 a 30 minutos após a refeição, dura de uma a três horas e progride em intensidade e frequência dos episódios com o passar do tempo, ocorrendo após pequenas refeições. Os pacientes podem perder peso como consequência do medo de se alimentar (sitofobia). Náusea, vômito, flatulência, diarreia e constipação também podem ocorrer. Má absorção com esteatorreia, além de ulcerações gastrointestinais inexplicáveis, e achados de atrofia de vilos em biópsias do intestino delgado, achatamento inespecífico da superfície celular e inflamação crônica podem ser observados em alguns pacientes. Mais da metade dos pacientes apresenta sopro ao exame abdominal. Em alguns pacientes com sintomas episódicos, a isquemia mesentérica trombótica aguda irá desenvolver-se repentinamente.

Diagnóstico e tratamento

Em geral, lesões ateroscleróticas podem ser identificadas por ultrassom com Doppler, por serem proximais e demonstrarem velocidade de fluxo aumentada através de áreas com estenose marcante. A ARM e a ATCMD também são úteis para avaliar estenose arterial consistente com isquemia mesentérica crônica em pacientes sintomáticos, mas nenhuma das técnicas é adequadamente sensível para excluir o diagnóstico de isquemia mesentérica crônica quando a probabilidade pré-teste é elevada. Portanto, a angiografia mesentérica seletiva é importante para assegurar que os achados anatômicos são consistentes com o diagnóstico. Os pacientes devem ser avaliados por completo, a fim de excluir outras causas de dor abdominal (*i. e.*, câncer gástrico, gastroparesia, volvo gástrico, obstrução parcial do intestino delgado, estados de supercrescimento bacteriano no intestino delgado, câncer pancreático, doença biliar e hérnias paraesofágicas). Para pacientes sintomáticos com achados característicos na angiografia e sem outras causas para os sintomas, a reconstrução cirúrgica fornece melhores resultados no longo prazo do que angioplastia ou colocação de uma prótese vascular em pacientes que não apresentam risco muito elevado para cirurgia.[6]

Colite isquêmica

Epidemiologia e fisiopatologia

Colite isquêmica, que é a causa mais comum de isquemia mesentérica, responde por aproximadamente 50% de todos os casos e por quase uma em cada 2.000 admissões hospitalares. Muitos casos são agudos e autolimitados e ocorrem em pessoas com mais de 60 anos sem qualquer causa aparente; provavelmente esses casos se devem à hipoperfusão não oclusiva transitória que envolve um segmento do cólon. É controverso se estados sutis de hipercoagulabilidade contribuem para a patogênese dos casos idiopáticos. Oclusão aterosclerótica ou trombótica da AMI ou suas ramificações e condições que levam à redução do fluxo são causas reconhecíveis de colite isquêmica. As causas menos comuns incluem estados de hipercoagulabilidade (especialmente em pessoas jovens), ligação iatrogênica da AMI (p. ex., com cirurgia aórtica), embolia, vasculite e qualquer causa de obstrução colônica – incluindo malignidade, estenose e fecalomas – que possa produzir compressão localizada da vasculatura e isquemia. Outras associações incomuns incluem corridas de longa distância (desidratação, trauma mecânico na vasculatura, geralmente envolvendo o ceco), veneno de jararaca, mergulho e infecções intra-abdominais ou doenças inflamatórias. Uma variedade de medicamentos, drogas ilícitas e produtos químicos também pode resultar em um quadro clínico idêntico ou similar à colite isquêmica (Tabela 143-4), provavelmente secundário à vasoconstrição, que pode afetar outras partes do trato GI, fígado e outros sistemas de órgãos (p. ex., cocaína, anfetaminas, pseudoefedrina), e, às vezes, devido à constipação (p. ex., alosetron), por vezes devido a um efeito de hipercoagulabilidade (p. ex., os estrogênios) e, outras vezes ainda, como resultado de um efeito químico (p. ex., poliestireno sódico com enemas de sorbitol).

Tabela 143-4

Medicamentos associados à colite isquêmica

Digitalis
Vasopressina
Pseudoefedrina
Anfetaminas
Cocaína
Ergot
Sumatriptano
Ouro
Danazol
Estrogênios
Progestinas
Alosetron
Psicotrópicos
Anti-inflamatórios não esteroides
Vários enemas
Tegaserod
Interferon/ribavirina

Manifestações clínicas

A manifestação clínica da colite isquêmica é aguda e, na maioria dos pacientes, inclui dor abdominal (em especial no quadrante inferior esquerdo), frequentemente com urgência, diarreia e eliminação de sangue vermelho-vivo pelo reto.[7] Também podem ocorrer anorexia, náusea, vômito, distensão abdominal e eliminação de material marrom pelo reto. Embora a perda de sangue geralmente não seja suficiente para exigir transfusão, alguns pacientes podem ficar hipotensos em posição ortostática devido à perda de sangue e fluidos. É possível encontrar febre, taquicardia, dor abdominal localizada e distensão ao exame físico.

Diagnóstico

Os achados laboratoriais variam de normais a inespecíficos, como leucocitose e hemoconcentração, até aqueles observados em pessoas com necrose intestinal (ver anteriormente). Avaliação de pacientes com menos de 50 anos deve incluir testes para distúrbios trombofílicos (Cap. 176).

Radiografias simples do abdome podem revelar "impressão de dedo polegar" ou apresentar resultados normais. Similar à isquemia no intestino delgado, o exame por TC pode ser útil para excluir outros distúrbios, especialmente em pacientes mais sintomáticos e mais doentes; os achados podem ser consistentes com edema segmentar colônico e inflamação, com ou sem linha pericolônica inflamatória adjacente. Essas características radiográficas são consistentes com colite isquêmica em conjunto com um quadro clínico compatível, mas são inespecíficas e podem ser observadas em pacientes com outros distúrbios, como diverticulite aguda (Cap. 142), colite infecciosa (Cap. 140) e doença inflamatória intestinal (Cap. 141). Obtém-se melhor diagnóstico por colonoscopia, que deverá fornecer os achados endoscópicos e histológicos consistentes com colite isquêmica aguda: ulceração irregular segmentar, edema, eritema, único sinal faixa roxo-azulada da submucosa e nódulos hemorrágicos (Fig. 143-4).

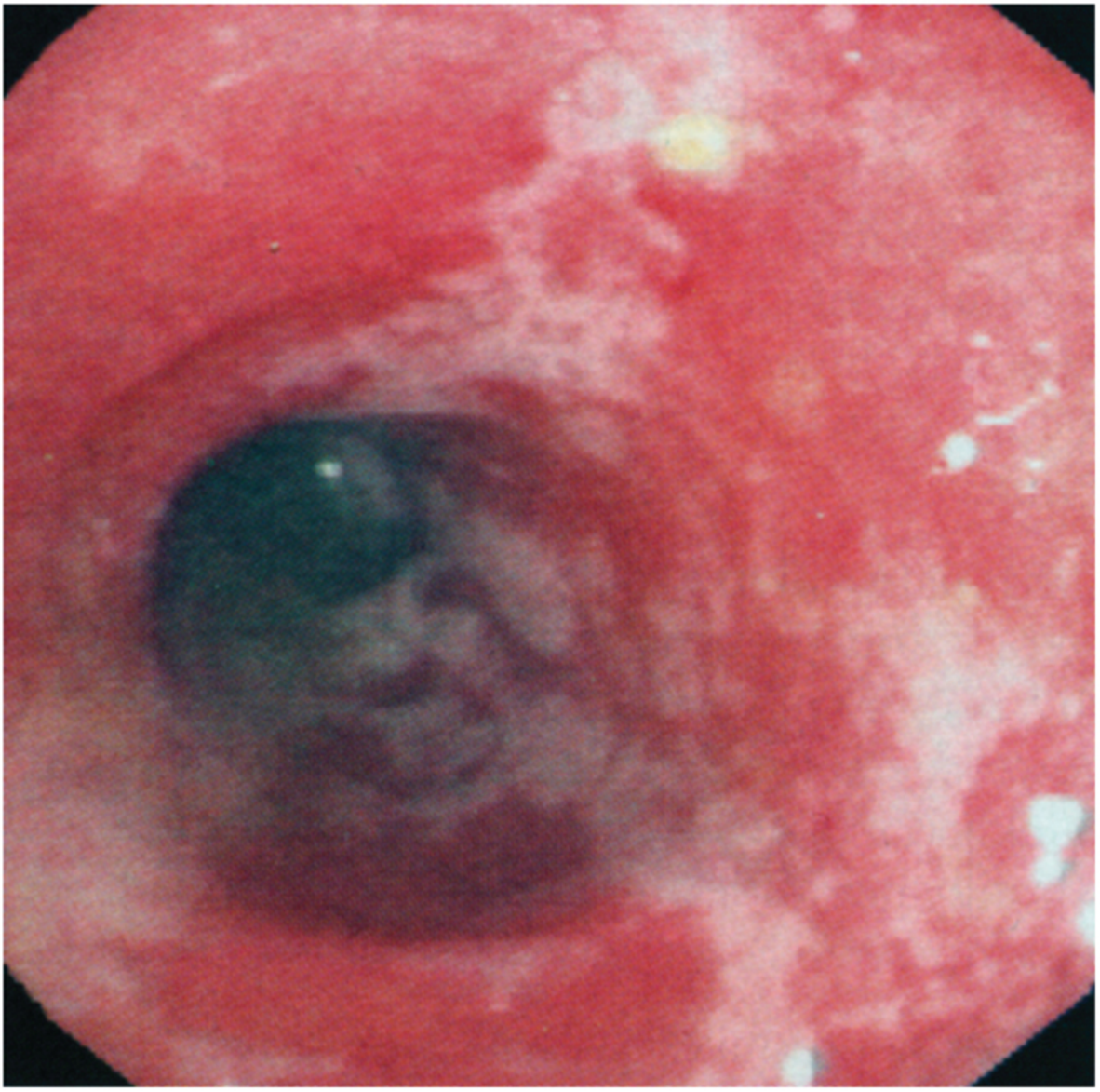

FIGURA 143-4 Endoscopia da flexura esplênica do cólon em um paciente com colite isquêmica.
Observe a úlcera rasa, irregular, exsudativa com eritemas intercalados. (De Emory TS, Carpenter HA, Gostout CJ, et al., eds. *Atlas of Gastrointestinal Endoscopy and Endoscopic Biopsies*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology; 2000.)

Geralmente, a angiografia visceral não é necessária, pelo fato de a maioria dos pacientes com colite isquêmica apresentar envolvimento autolimitado ao cólon esquerdo ou cólon transverso, flexura distal-esplênica, sendo poupado o reto, e a angiografia de urgência nesses pacientes costuma ser normal. Entretanto, cerca de 10% dos pacientes com colite isquêmica aguda têm envolvimento predominante do lado direito do ceco, cólon ascendente, flexura hepática e cólon transverso proximal. Como o suprimento arterial para o cólon direito ocorre através do ramo ileocólico da AMS, pode haver isquemia ileal distal, frequentemente concomitante a condições com baixo fluxo (especialmente pacientes em hemodiálise) ou embolização. Esses pacientes têm mais dor, menos sangramento e um resultado muito pior, correndo risco de necrose do intestino delgado.

Diagnóstico Diferencial

Infecções gastrointestinais, como as que ocorrem por *Escherichia coli* O157:H7, *Clostridium difficile*, *Klebsiella oxytoca* e citomegalovírus (CMV), podem mimetizar clínica e até histologicamente a colite isquêmica. Também pode ser difícil distinguir entre o início agudo de doença intestinal inflamatória envolvendo o cólon e a colite isquêmica. Entretanto, pacientes com dor subaguda ou crônica, diarreia, sintomas obstrutivos, perda de peso ou sangramento podem parecer ter doença diverticular complicada, doença de Crohn, malignidade com estenoses ou lesão isquêmica crônica do cólon, e podem não ser corretamente diagnosticados até depois da realização da cirurgia.

A cultura das fezes pode excluir infecção, especialmente por *E. coli* O157:H7, *C. difficile* e parasitas. Em pacientes imunocomprometidos, pode-se realizar biópsia colônica para diagnosticar infecção por CMV.

Tratamento

Pacientes com colite isquêmica do lado direito necessitam de ATCMD ou angiografia visceral não apenas para diagnóstico, mas também para administração intra-arterial de vasodilatadores (p. ex., papaverina como um bólus intravenoso de 60 mg, seguido por uma infusão de 30 a 60 mg/h). Alguns pacientes podem necessitar de cirurgia de urgência. O curso clínico em pacientes com colite isquêmica do lado direito pode ser subagudo, com a taxa de mortalidade elevada, de 50% ou mais.

Em contraste, colite isquêmica aguda do lado esquerdo, que responde pela maioria dos casos, tende a regredir em questão de horas a poucos dias com tratamento de suporte, incluindo reposição de volume, correção de qualquer estado de baixo fluxo, uso de antibióticos de amplo espectro (similares aos recomendados anteriormente para pacientes com isquemia no intestino delgado), evitação de medicamentos vasoconstritores e, raramente, transfusão de sangue; a cirurgia é necessária apenas em pacientes com sinais e sintomas de necrose transmural, perfuração ou sangramento volumoso. Ocasionalmente, pacientes com início agudo de colite isquêmica do lado esquerdo apresentam sintomas persistentes ou recorrentes de dor, diarreia, sangramento, sepse ou formação de estenoses que se desenvolvem dentro de um período de semanas a meses e podem necessitar de ressecção cirúrgica segmentar.

Prognóstico

Cerca de 10% a 20% dos pacientes podem requerer cirurgia urgente. Colite isquêmica não oclusiva, insuficiência renal aguda, extensão da isquemia intestinal, lactato sérico e duração do tratamento com catecolaminas podem predizer a sobrevida.

Vasculite

Muitas síndromes vasculíticas podem envolver o trato GI – em geral, mas nem sempre, com envolvimento de outros órgãos.

Vasculite de Grandes e Médios Vasos

Arterite de *Takayasu* (Caps. 78 e 270) e *arterite de células gigantes* (Cap. 271), que afetam a camada muscular das artérias de grande a médio calibres, raramente envolvem o trato GI. Raramente, a arterite de Takayasu tem sido associada a doenças inflamatórias intestinais.

Vasculite de Médios a Pequenos Vasos

Normalmente, a *poliarterite nodosa* (Cap. 270) é caracterizada por microaneurismas segmentares que envolvem artérias de pequeno e médio calibres. O intestino delgado está mais comumente envolvido do que o intestino grosso. Muitos pacientes apresentam dor abdominal, febre, hipertensão e envolvimento de múltiplos órgãos. Sangramento GI ou perfuração irão desenvolver-se em alguns pacientes. Vesícula biliar, baço, pâncreas e fígado também podem estar envolvidos. Aproximadamente um terço dos pacientes com poliarterite nodosa está infectado com vírus da hepatite B.

Tanto a *granulomatose* com *poliangeíte* (Cap. 270) quanto a *síndrome de Churg-Strauss* (Cap. 270) afetam artérias de pequeno e médio calibres. Embora o envolvimento GI não seja comum na granulomatose de Wegener com inflamação granulomatosa, em mais de um terço dos pacientes com síndrome de Churg-Strauss pode haver dor abdominal ou sangramento GI como um resultado de isquemia. O envolvimento mesentérico venoso também pode ocorrer na síndrome de Churg-Strauss.

Tromboangeíte obliterante (doença de Buerger; Cap. 80) envolve artérias de pequeno e médio calibres e pode causar múltiplas oclusões distais da circulação arterial mesentérica. Pacientes com *doença de Behçet* (Cap. 270) frequentemente apresentam inflamação linfocítica das artérias e veias de pequeno e médio calibres. Tal como ocorre na doença de Crohn, a região ileocecal frequentemente está envolvida com ulcerações. Pode haver dor abdominal, diarreia, sangramento GI e perfuração.

Doença de Degos, também conhecida como papulose atrófica maligna, é uma condição rara, caracterizada por vasculite das artérias pequenas e médias. Múltiplos sistemas de órgãos podem ser afetados, e perfuração GI devido à isquemia mesentérica representa uma causa importante de mortalidade.

Vasculite de Pequenos Vasos

O envolvimento de pequenos vasos com a deposição de imunocomplexos com imunoglobulina A nas paredes de vasos sanguíneos é típico de *púrpura de Henoch-Schönlein* (Cap. 270). Em geral, esses pacientes apresentam púrpuras palpáveis, artrite, nefrite e dor abdominal, assim como sangramento GI. *Vasculite de hipersensibilidade* (Cap. 270), que afeta pequenas arteríolas, vênulas e capilares, está relacionada a uma variedade de medicamentos, infecções e produtos químicos; ocasionalmente, pode ocorrer envolvimento GI. *Crioglobulinemia* (Cap. 187) com envolvimento de pequenos vasos devido a imunocomplexos pode, algumas vezes, envolver o trato GI. Com frequência, esses pacientes estão infectados com o vírus da hepatite C.

Distúrbios vasculares hemorrágicos

Angiodisplasia

Definição e epidemiologia

Angiodisplasia ou ectasia vascular é uma estrutura vascular avermelhada com parede fina, dilatada, puntiforme, na mucosa ou submucosa do intestino; usualmente, envolve vênulas, capilares e arteríolas adjacentes.[8] A angiodisplasia é encontrada no cólon, especialmente no cólon direito, em mais de 1% das pessoas, e também é encontrada no estômago e no intestino delgado, mas raramente no esôfago. Lesões angiodisplásicas podem ser únicas ou múltiplas, e aumentam em frequência com a idade. Alguns dados sugerem associação com insuficiência renal crônica (Cap. 130), doença de von Willebrand (Cap. 173) e estenose aórtica (Cap. 75); porém, é incerto se a correção desses distúrbios associados diminui uma hemorragia gastrointestinal (Cap. 135) futura a partir de uma angiodisplasia.

Manifestações clínicas

Clinicamente, essas lesões podem produzir sangramento indolor, que pode ser manifestado apenas pela presença de sangue oculto através do método de guaiaco ou anemia por deficiência de ferro, ou o sangramento pode ser evidente, com hematoquezia, fezes amarronzadas, melena e hematêmese.

Diagnóstico

Na maioria das vezes, procedimentos endoscópicos diagnosticam o sangramento secundário à angiodisplasia (Fig. 143-5). Em alguns pacientes, os procedimentos endoscópicos podem demandar repetição, especialmente em pacientes com volume reduzido e após a administração de narcóticos. A angiodisplasia no intestino delgado, além do alcance tanto de uma colonoscopia baixa quanto de uma endoscopia alta com endoscópio mais longo (enteroscopia), pode ser a causa de um sangramento maior (Cap. 135) e requer um exame de cápsula endoscópica (Cap. 134) ou enteroscopia do intestino delgado assistida por balão para diagnóstico e tratamento.

FIGURA 143-5 Endoscopia do cólon sigmoide em um paciente com angiectasia.
A lesão é individualizada e contém um rígido agrupamento radial de vasos da mucosa ectasiados. (De Emory TS, Carpenter HA, Gostout CJ, et al., eds. *Atlas of Gastrointestinal Endoscopy and Endoscopic Biopsies*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology; 2000.)

Tratamento

Tratamento de eletrocoagulação a laser ou coagulação com plasma de argônio podem ser realizados durante a endoscopia. Quando, tecnicamente, um sangramento muito ativo dificulta a colonoscopia de urgência, uma angiografia visceral pode ser diagnóstica e permitir a embolização das lesões hemorrágicas ou a infusão intra-arterial de um vasoconstritor. Raramente, é necessário realizar ressecção intestinal.

Prognóstico

Mais de 90% das angiodisplasias GI nunca sangram. Quando são encontradas angiodisplasias acidentalmente em pacientes sem história pregressa ou concomitante de sangramento, elas normalmente não devem ser tratadas.

Lesão de Dieulafoy

A lesão de Dieulafoy é uma artéria submucosa excepcionalmente grande, encontrada usualmente na porção proximal do estômago dentro de 6 cm da junção gastroesofágica. Lesões similares também podem ocorrer no reto, no cólon, no intestino delgado e, com muito menos frequência, no esôfago. A lesão de Dieulafoy se manifesta clinicamente como um sangramento repentino e massivo, que pode ser recorrente.

Diagnóstico e tratamento

A endoscopia de urgência é necessária para identificar o que, em geral, é uma protuberância vascular muito pequena (Fig. 143-6), mas pode, rapidamente, deixar de ser aparente, uma vez que o sangramento agudo cessa. Não se observa ulceração e, às vezes, é necessário repetir os procedimentos endoscópicos durante o sangramento ativo para se chegar ao diagnóstico. Algumas vezes, o diagnóstico requer que se realize uma angiografia durante um episódio de sangramento. Injeção endoscópica e tratamento de eletrocoagulação costumam ser eficazes, mas também é possível utilizar tratamento endoscópico com ligadura elástica e clipes metálicos, e, algumas vezes, a cirurgia se faz necessária.

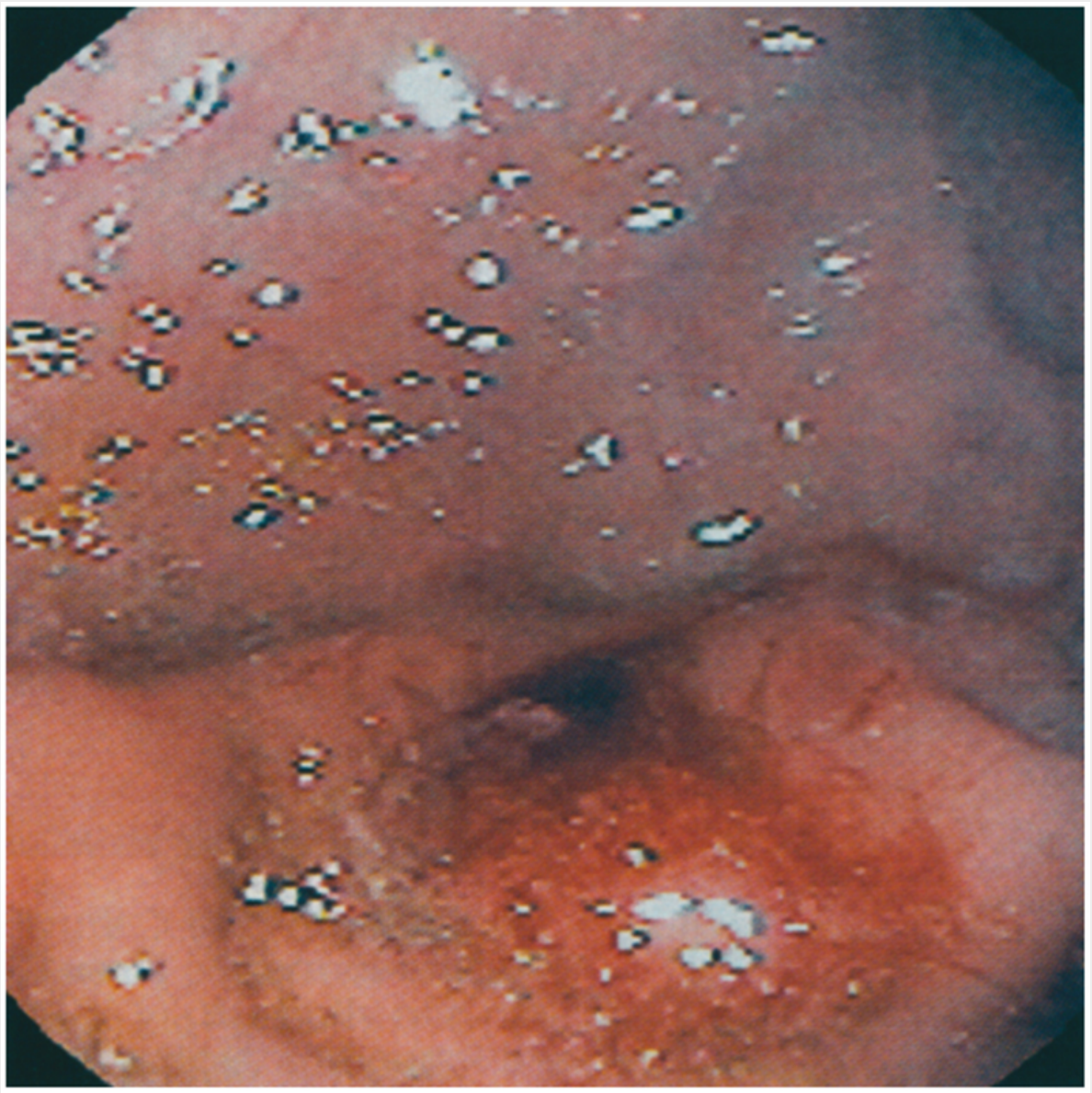

FIGURA 143-6 Endoscopia do estômago em um paciente com lesão de Dieulafoy.
Nota-se o vaso visível, manifestado como uma protuberância pálida rodeada por um coágulo com mucosa de aparência normal adjacente. (De Emory TS, Carpenter HA, Gostout CJ, et al., eds. *Atlas of Gastrointestinal Endoscopy and Endoscopic Biopsies*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology; 2000.)

Prognóstico

O tratamento endoscópico é bem-sucedida no longo prazo em quase 90% dos pacientes.

Outras Ectasias

Telangiectasias são similares a angiodisplasias, mas ocorrem em todas as camadas da parede intestinal, em geral são congênitas e frequentemente ocorrem em outros sistemas de órgãos. *Telangiectasia hemorrágica hereditária* (doença de Osler-Weber-Rendu; Cap. 173) é um distúrbio autossômico dominante com telangiectasias envolvendo os lábios; membranas mucosas, especialmente na boca e no nariz; trato GI, especialmente o estômago e o intestino delgado; fígado; pulmão; retina; e sistema nervoso central. Pacientes com *síndrome de Turner* (Cap. 235) ou *esclerodermia* (Cap. 267) e *síndrome CREST* (Cap. 267) (calcinose, fenômeno de Raynaud, desmotilidade esofágica, esclerodactilia, telangiectasia) também podem apresentar telangiectasias no trato GI.

Também se observam ectasias vasculares envolvendo vênulas e capilares no intestino delgado (*enteropatia congestiva*), no cólon (*colopatia congestiva*) e, mais comumente, no estômago (*gastropatia congestiva*) em pacientes com hipertensão porta (Cap. 153). Em contraste com a angiodisplasia, essas lesões tendem a ser mais difusas, aparecem como múltiplas manchas puntiformes avermelhadas e sutis ou como um padrão de mosaico similar à gastrite causada por *Helicobacter pylori*, e são mais frequentemente encontradas na parte proximal do que na distal do estômago. Tratamentos que reduzem a hipertensão porta podem atenuar ou eliminar essas lesões, bem como o sangramento que advém dessas lesões.

Ectasia vascular gástrica antral (EVGA), ou estômago em melancia, também envolve vênulas e capilares com trombose, assim como ectasia. Normalmente, observam-se traços eritematosos, similares às listras em uma melancia, no antro, irradiando-se em direção ao piloro. A cárdia gástrica pode estar também envolvida. Em geral, pacientes apresentam sangramento oculto e, com menos frequência, melena. A EVGA é associada a doenças do tecido conjuntivo (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico [Cap. 266], doenças de tecido conjuntivo misto [Cap. 267], esclerodermia [Cap. 267]), anemia perniciosa (Cap. 164) e hipertensão porta (Cap. 153). Entretanto, ao contrário da gastropatia congestiva, o tratamento da hipertensão porta não elimina a EVGA ou o sangramento proveniente desta. Fotocoagulação com laser de argônio é o tratamento usual, se apenas a reposição de ferro não se mostrar eficaz. Raramente, é necessária a antrectomia.

Lesões Vasculares Neoplásicas

É incomum observar *hemangiomas*, em geral tumores vasculares benignos que podem ser encontrados por todo o trato GI, frequentemente no reto ou cólon. Podem ser únicos ou múltiplos, de coloração roxo-azulada e sésseis ou polipoides. Em algumas pessoas, essas lesões são múltiplas e estão associadas a lesões cutâneas, como a *síndrome blue rubber bleb nevus* com hemangiomas cutâneos roxo-azulados ou a síndrome de *Klippel-Trenaunay* com hemangiomas cutâneos com coloração de vinho do porto, hemi-hipertrofia e varizes. Neoplasias vasculares malignas raras do trato GI incluem *angiossarcomas* e *hemangioendoteliomas.*

Diversos Distúrbios Vasculares

Fístulas aortoentéricas, que ocorrem com mais frequência após cirurgias de aneurisma aórtico (Cap. 78), podem estar relacionadas a infecções do enxerto e resultar em sangramento GI maciço. Muitas dessas fístulas se comunicam com o duodeno. A avaliação do sangramento em pessoas previamente submetidas a uma cirurgia

abdominal aórtica deve incluir enteroscopia em caráter de urgência, a fim de documentar uma fístula ou diagnosticar outra fonte definitiva do sangramento. Exames angiográficos e radiográficos (TC, ressonância magnética [RM]) são úteis apenas se os achados forem anormais (*i. e.*, se houver evidência de fístula) devido à baixa sensibilidade para fístulas aortoentéricas. Se nenhuma outra fonte alternativa clara para o sangramento puder ser prontamente encontrada, indica-se uma cirurgia exploratória. *Fístulas atrioesofágicas* podem ocorrer como consequência de dano térmico dentro do coração ou do esôfago, tal como após procedimentos de ablação por radiofrequência para fibrilação atrial ou por esôfago de Barrett.

Síndrome de compressão da artéria celíaca (síndrome do ligamento mediano arqueado) é uma síndrome pseudoisquêmica muito rara. Com frequência, os pacientes são jovens e saudáveis e apresentam dor abdominal superior pós-prandial, mais provavelmente causada por compressão extrínseca do eixo celíaco pelo ligamento mediano arqueado do diafragma. A sitofobia pode resultar em perda de peso considerável, e ocorrer um sopro sistólico alto na região epigástrica ao exame físico. A angiografia visceral corrobora o diagnóstico, mas sopros e compressão do eixo celíaco podem ocorrer sem sintomas. Tratamento cirúrgico é indicado após a exclusão de outras possíveis causas dos sintomas dos pacientes.

Pacientes com *síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV* (Cap. 260) podem desenvolver isquemia do intestino delgado e perfuração, bem como ruptura arterial. Podem haver catástrofes vasculares similares à hemorragia GI ou intraperitoneal em pacientes com *pseudoxantoma elástico tipo I* (Cap. 260) ou com *aneurismas em artérias viscerais* (secundários a aterosclerose, fibrodisplasia, hipertensão porta, gestação, pancreatite, vasculite ou trauma).

Doença vascular hepática e esplênica

Síndrome de Budd-Chiari

A síndrome de Budd-Chiari pode ocorrer como resultado de qualquer processo que interfira no fluxo sanguíneo efluente do fígado, incluindo pericardite constritiva (Cap. 77) e doença veno-oclusiva (Cap. 150). A trombose de veia hepática, que é a principal causa da síndrome de Budd-Chiari, pode envolver uma, duas ou todas as três veias hepáticas principais, com ou sem oclusão parcial ou completa da veia cava inferior. Em geral, a síndrome de Budd-Chiari se deve a um estado de hipercoagulabilidade (Cap. 176), como um distúrbio mieloproliferativo crônico (p. ex., policitemia vera [Cap. 166], trombocitemia essencial [Cap. 166], metaplasia mieloide [Cap. 166]), hemoglobinúria paroxística noturna ou outra condição de hipercoagulabilidade (Cap. 176), p. ex., como fator de mutação do gene V [Leiden], síndrome do anticorpo antifosfolipídico, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, ou deficiência de antitrombina III. Uma alta porcentagem desses pacientes apresenta mutações *JAK2* V617F. Praticamente 50% dos pacientes com síndrome de Budd-Chiari apresentam mais de um fator de risco. Malignidades (compressão direta ou invasão das veias hepáticas, estados de hipercoagulabilidade), infecções (abscesso hepático), gestação, doenças inflamatórias (p. ex., síndrome de Behçet, doença inflamatória intestinal, doença do tecido conjuntivo, sarcoidose) e obstrução membranosa (teias) da veia cava inferior também estão associadas à síndrome de Budd-Chiari.

Manifestações clínicas

Em geral, a síndrome é subaguda ou crônica, ocorre no período de semanas a meses e é caracterizada pelo início insidioso de dor abdominal superior, hepatomegalia e ascite. Manifestações fulminantes e agudas, incluindo encefalopatia, icterícia, ascite e insuficiência hepática, são raras.

Diagnóstico

O teste de função hepática costuma ser normal ou apresentar elevações específicas discretas a moderadas nos níveis séricos de aspartato e alanina aminotransferase. A análise da mutação *JAK2* deve fazer parte da avaliação inicial. O US Doppler do fígado é o teste diagnóstico inicial de escolha, mas a ausência de fluxo venoso hepático ou trombose venosa (ou ambos) também é imediatamente aparente em um exame por TC com contraste ou ARM. A venografia hepática pode confirmar o diagnóstico (Fig. 143-7) e, juntamente com a geração de imagens da veia cava inferior, assim como pela mensuração seletiva da pressão venosa, pode auxiliar no direcionamento do tratamento.

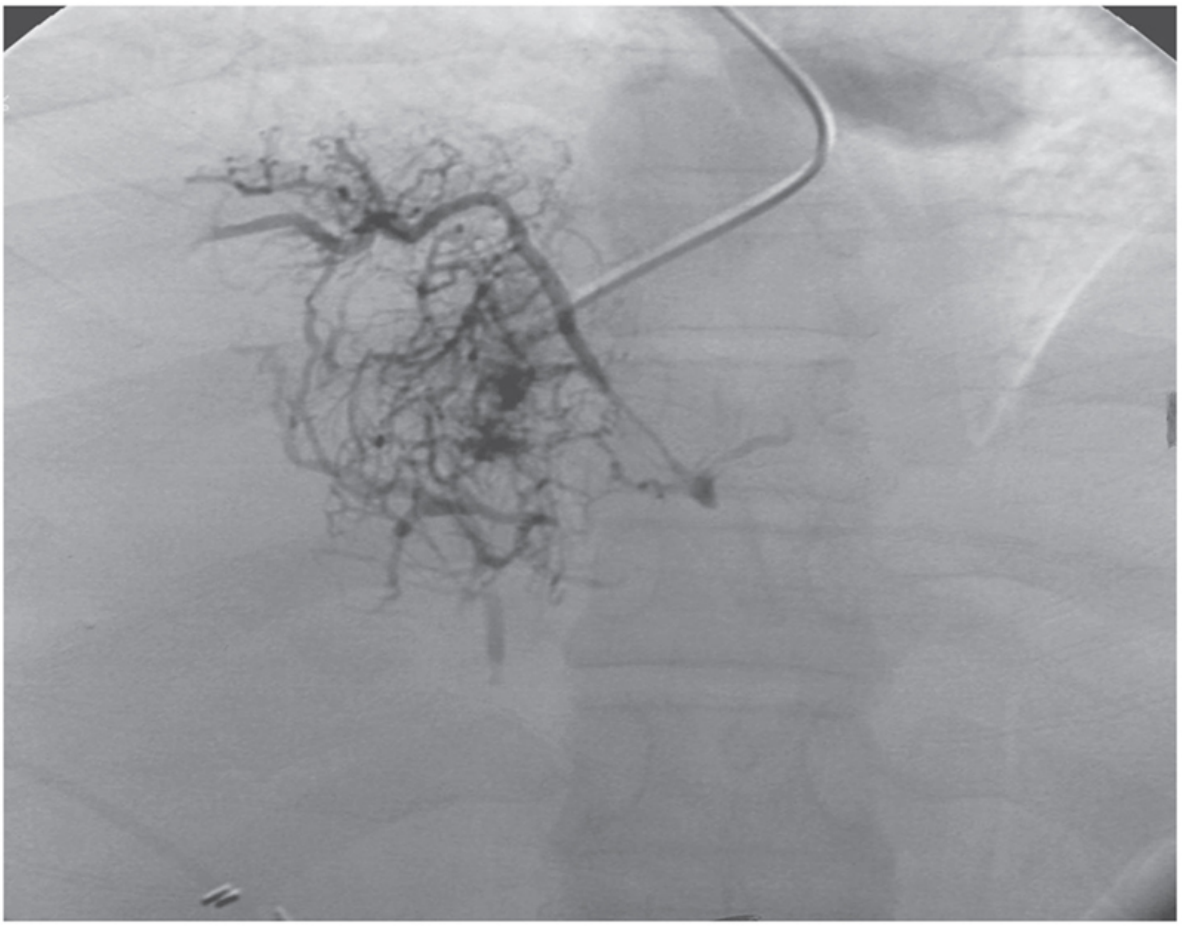

FIGURA 143-7 Síndrome de Budd-Chiari.
Um estudo de veia hepática com contraste representa o padrão rendilhado (de "teia de aranha") de colaterais venovenosos tentando desviar-se de uma veia hepática trombosada. (Cortesia de Patrick Kamath.)

Tratamento

A terapia inclui o diagnóstico e o tratamento das condições subjacentes, anticoagulação (heparina intravenosa; Tabela 81-4, Cap. 81) para prevenir a propagação de trombos e o tratamento de ascite (p. ex., diuréticos; Cap. 153). A fim de descomprimir o fígado congesto, a maioria dos pacientes necessita de procedimentos radiológicos de intervenção, como angioplastia, com colocação de *stent*, ou desvio portossistêmico intra-hepático transjugular, para restaurar o fluxo venoso hepático.[9,10]Procedimentos cirúrgicos como desvios cirúrgicos para drenar o sistema venoso portal ou mesentérico para a veia cava inferior também podem descomprimir o fígado. O transplante de fígado (Cap. 154) deve ser considerado no caso de pacientes com insuficiência hepática fulminante ou cirrose, ou ambos. A maioria dos pacientes – mas não todos – com síndrome de Budd-Chiari necessita de anticoagulação com varfarina por toda a vida (Cap. 38), mesmo após o transplante de fígado. Inibidores seletivos de *JAK2* (Cap. 166) estão sendo testados em estudos pré-clínicos e clínicos.

Prognóstico

Em geral, a taxa de sobrevida de cinco anos dos pacientes com síndrome de Budd-Chiari é superior a 80%. Índices como os níveis séricos de albumina e bilirrubina, a razão normalizada internacional, ascite e encefalopatia, bem como a pontuação de Child-Pugh (Tabela 153-2, Cap. 153) podem ser úteis para determinar o prognóstico. Cerca de 50% dos pacientes irão ter pelo menos um episódio de sangramento grave, metade dos quais relacionada com o tratamento invasivo.

Trombose da Veia Porta

Em adultos, cirrose, estados de hipercoagulabilidade, malignidade intra-abdominal, distúrbios inflamatórios (p. ex., pancreatite, doença de Crohn) e procedimentos médicos (p. ex., esplenectomia, colecistectomia, gastrectomia, transplante de fígado, desvio portossistêmico intra-hepático transjugular) são as causas mais frequentes de trombose da veia porta aguda. Semelhante à síndrome de Budd-Chiari, um número substancial de pacientes apresenta mutações *JAK2* V617F.

Manifestações clínica e diagnóstico

Manifestações clínicas incluem hipertensão portal com sangramento de varizes e ascite. Dor abdominal e diarreia podem indicar a extensão do trombo na VMS com isquemia intestinal. O diagnóstico de trombose da veia porta é confirmado por ultrassom Doppler, ATCMD ou ARM. Imagens de tomografia podem revelar múltiplos abscessos pequenos.

Tratamento

O tratamento com anticoagulação (Tabela 81-4, Cap. 81) é recomendado por pelo menos três meses para pacientes com trombose da veia porta aguda e deve ser continuada em longo prazo nos indivíduos com fatores de risco trombótico permanente que não podem ser corrigidos, assim como em pacientes com extensão do trombo para as veias mesentéricas.

Febre alta, calafrios, sensibilidade no fígado e sepse, que sugerem pileflebite, normalmente requerem tratamento com antibióticos por via parenteral, como piperacilina/tazobactam, ticarcilina/clavulanato, carbapenem, ou uma cefalosporina de terceira geração e metronidazol por pelo menos seis semanas. Hemoculturas podem ajudar a orientar a escolha e o curso de antibióticos, que devem ser administrados por via intravenosa por pelo menos duas semanas.

O tratamento é menos óbvio em pacientes cirróticos com trombose aguda ou crônica da veia porta. A endoscopia para o diagnóstico e o tratamento das varizes (Cap. 134), com ou sem tratamento farmacológico da hipertensão portal (p. ex., β-bloqueador como propranolol; Cap. 153), frequentemente é benéfica e raramente se fazem necessárias derivações cirúrgicas. Antibióticos, como os recomendados anteriormente para pileflebite, devem ser administrados em pacientes com qualquer sinal de infecção.

Trombose da veia porta *crônica* é definida como uma obstrução da veia porta substituída por veias colaterais. Ultrassom Doppler, ATCMD ou MRA podem confirmar o diagnóstico. Os pacientes podem ser assintomáticos, mas frequentemente têm hiperesplenismo e hipertensão portal (p. ex., encefalopatia subclínica, rara ascite). Alguns pacientes podem desenvolver icterícia devido à colangiopatia biliar, o que requer a colocação endoscópica de *stents* biliares. Recomenda-se triagem e tratamento de varizes (Cap. 134), com ou sem tratamento farmacológico da hipertensão portal (Cap. 153). Após o tratamento das varizes, deve-se considerar tratamento de anticoagulação no longo prazo (Cap. 81) em pacientes não cirróticos cujos fatores de risco trombótico permanente não sejam corrigíveis, a menos que haja contraindicação.

Prognóstico

As taxas de mortalidade após o tratamento de trombose de veia porta aguda são inferiores a 10%, e o prognóstico para os pacientes com trombose da veia porta crônica ao longo de cinco anos é semelhante.

Trombose da Veia Esplênica

Em geral, a trombose da veia esplênica é secundária à malignidade (p. ex., câncer pancreático), pancreatite ou trauma. Em muitos desses pacientes, desenvolvem-se varizes gástricas isoladas que são difíceis de tratar por via endoscópica. A função do fígado e a pressão portal são normais. A maioria dos pacientes com trombose de veia esplênica apresenta esplenomegalia (Cap. 168). Ultrassonografia Doppler, IRM e TC ajudam no diagnóstico. Pacientes com trombose venosa sintomática isolada do baço (p. ex., sangramento digestivo de varizes, hiperesplenismo) são mais bem tratados por esplenectomia.

Doença Arterial Hepática e Esplênica

Doença arterial hepática pode ser não oclusiva ou oclusiva. A doença não oclusiva, denominada *hepatite isquêmica*, ocorre quando o fluxo sanguíneo arterial para o fígado é insuficiente, geralmente por causa de hipotensão cardiogênica, redução de volume ou sepse. Usualmente, a aminotransferase sérica aumenta de forma aguda para níveis superiores a 1.000 U/L. Com o restabelecimento do fluxo sanguíneo arterial hepático adequado, os níveis séricos de aminotransferase eventualmente caem de volta para seu limite em cerca de 40% a 60% por dia. A trombose na artéria hepática é extremamente rara, exceto em pacientes após transplante de fígado (Cap. 154), no qual pode manifestar-se como anormalidades brandas nos resultados de teste de função hepática, lesão no ducto biliar (p. ex., constrição biliar, colangite, abscesso hepático) ou insuficiência hepática. Ultrassonografia Doppler e angiografia confirmarão o diagnóstico, e esses pacientes frequentemente necessitam de *stents* biliares, drenagem do abscesso, reconstrução cirúrgica da artéria hepática ou retransplante do fígado.

A artéria esplênica ou a artéria hepática podem estar predispostas ao desenvolvimento de dilatação do aneurisma, geralmente secundária a aterosclerose, trauma, hipertensão portal, pancreatite, gravidez, infecção ou vasculite. As manifestações clínicas comuns incluem dor abdominal e hemorragia intra-abdominal. Hemobilia pode ocorrer com aneurismas da artéria hepática. A angiografia geralmente se faz necessária para o diagnóstico. Quando sintomáticos e apresentando tamanho considerável (1 cm ou mais para um aneurisma hepático e 2 cm ou mais para um aneurisma de artéria esplênica), os aneurismas requerem cirurgia. Aneurismas da artéria esplênica descobertos durante a gravidez são mais propensos a sangrar e devem ser tratados por radiologia intervencionista.

Fístulas da artéria hepática para a veia porta podem ocorrer como resultado de trauma, malignidade ou do distúrbio hereditário telangiectasica hemorrágica. A hipertensão porta resultante pode causar dor abdominal, ascite e sangramento GI, e o envolvimento da artéria hepática pode resultar em estenoses biliares e infecção hepatobiliar. A embolização radiográfica dessas fístulas, cirurgia ou transplante de fígado podem ser necessários.

Referências Gerais

1. Sise MJ. Acute mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am*. 2014;94:165–181.
2. Bobadilla JL. Mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am*. 2013;93:925–940.
3. Acosta S, Bjorck M. Modern treatment of acute mesenteric ischaemia. *Br J Surg*. 2014;101:e100–e108.

4. Beaulieu RJ, Arnaoutakis KD, Abularrage CJ, et al. Comparison of open and endovascular treatment of acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg*. 2014;59:159–164.
5. Singal AK, Kamath PS, Tefferi A. Mesenteric venous thrombosis. *Mayo Clinic Proc*. 2013;88:285–294.
6. Davenport DL, Shivazad A, Endean ED. Short-term outcomes for open revascularization of chronic mesenteric ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2012;26:447–453.
7. Tadros M, Majumder S, Birk JW. A review of ischemic colitis: is our clinical recognition and management adequate? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7:605–613.
8. Sami SS, Al-Araji SA, Ragunath K. Review article: gastrointestinal angiodysplasia—pathogenesis, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:15–34.
9. Seijo S, Plessier A, Hoekstra J, et al. Good long-term outcome of Budd-Chiari syndrome with a step-wise management. *Hepatology*. 2013;57:1962–1968.
10. Tripathi D, Macnicholas R, Kothari C, et al. Good clinical outcomes following transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunts in Budd-Chiari syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:864–872.
11. Plessier A, Rautou PE, Valla DC. Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol*. 2012;56(suppl 1):S25–S38.

Pancreatite

Chris E. Forsmark

Pancreatite aguda

Definição

A pancreatite aguda, que é um episódio discreto de lesão celular e inflamação no pâncreas, é deflagrada pela liberação de enzimas digestivas para o pâncreas e tecidos peripancreáticos. Pancreatite aguda apresenta-se habitualmente com sintomas de dor abdominal, náuseas e vômitos acompanhados por elevação dos níveis séricos de amilase, lipase ou ambas, e pela evidência radiológica de inflamação, edema ou necrose do pâncreas. Embora após o surto agudo possa existir recuperação da estrutura e da função pancreáticas, a recuperação completa é improvável se o dano inicial for substancial, particularmente se o episódio original for associado à necrose pancreática significativa. Com episódios repetidos, pode haver um desvio de inflamação aguda, necrose e apoptose para um ambiente de inflamação crônica, ativação de células estreladas pancreáticas, destruição contínua de tecidos e, por último, a fibrose característica de pancreatite crônica. Cerca de 25% dos pacientes com pancreatite aguda irão ter uma recorrência, e cerca de 10% irão desenvolver pancreatite crônica.[1]

Epidemiologia

Pancreatite aguda, que é a causa mais comum de hospitalização por condição gastrointestinal nos Estados Unidos,[2] representa cerca de 275.000 casos de hospitalizações anualmente. Esta taxa de admissões hospitalares duplicou nas últimas duas décadas. A incidência de pancreatite varia entre 13 a 45 por 100.000 habitantes. O custo total dos cuidados com estes pacientes é substancial, com uma estimativa de US$ 6 bilhões por ano. A incidência de pancreatite aguda está aumentando nos Estados Unidos e em muitos outros países, talvez devido à elevada suspeita clínica para o diagnóstico, à utilização mais ampla de exames séricos e radiológicos e a uma incidência aumentada de cálculos biliares em meio à epidemia de obesidade.

O risco de pancreatite aguda aumenta quatro vezes entre os 25 e 75 anos. O risco é duas a três vezes superior entre a população negra nos Estados Unidos se comparada com os brancos. A adiposidade abdominal aumentada, mas não o índice de massa corporal, aumenta o risco de pancreatite aguda em aproximadamente duas vezes.

Fisiopatologia

Os mecanismos que conduzem à pancreatite aguda incluem exposições a potenciais desencadeadores de doença e polimorfismos genéticos que predispõem a pancreatite aguda. A pancreatite aguda é caracterizada por ativação prematura de enzimas digestivas pancreáticas no interior do pâncreas. Em muitos modelos de pancreatite, a sinalização anormal do cálcio e ativação de proteínas cinase específicas conduzem à geração de mediadores inflamatórios, à ativação de enzimas no interior das células acinares, exocitose mal direcionada e, por fim, a lesão celular e morte, que caracterizam a pancreatite aguda.[3] A ativação de tripsinogênio a tripsina pode ser um passo inicial crítico, tendo a tripsina capacidade para ativar outras proteases no interior da glândula. Estas enzimas ativadas produzem lesão celular e morte. A necrose pode envolver não só o pâncreas, mas também a gordura e estruturas envolventes, conduzindo ao extravasamento de fluido no espaço retroperitonial (perdas para o "terceiro espaço"). Apesar de alguns graus de necrose microscópica poderem estar presentes na maioria dos casos de pancreatite aguda, necrose mais grave (visível numa tomografia computadorizada [TC] realçada com contraste) é designada *pancreatite necrotizante aguda* e é distinguida da *pancreatite intersticial aguda* ligeira, na qual a necrose não é visível na TC *scan*.

Além do dano local, dentro e ao redor do pâncreas, a pancreatite aguda pode estar associada a falência de órgãos a distância. A liberação de citocinas inflamatórias e enzimas digestivas ativadas na circulação sistêmica pode produzir resposta inflamatória sistêmica (SIRS; Caps. 106 e 108) e falência de sistema de órgãos associada. As manifestações mais comuns deste processo na pancreatite aguda grave incluem hipotensão, insuficiência renal e insuficiência respiratória. Cálculos biliares e álcool representam cerca de 70% a 80% de todos os casos de pancreatite aguda, e a causa permanece desconhecida em cerca de 10% dos casos (Tabela 144-1).

Tabela 144-1

Causas de pancreatite aguda

ETIOLOGIA	EXEMPLOS	COMENTÁRIOS
Cálculos biliares	Cálculos biliares	Mais bem detectada pela USE
	Microlitíase	
Fármacos e toxinas	Etil e metil álcool	
	Tabaco	
	Azatioprina, 6-mercaptopurina, pentamidina, didanosina, sulfonamidas, tiazidas, aminossalicilatos, ácido valproico e outros	Normalmente idiossincrática
	Veneno de escorpião	Causada por hiperestimulação da secreção pancreática
	Inseticidas	
Metabólica	Hipertrigliceridemia	Normalmente com um nível de triglicerídeos >1.000 mg/dL
	Hipercalcemia	
Trauma	Pós-CPRE	Risco varia com a indicação e pode ser reduzido por AINEs retais e *stents* no ducto pancreático
	Trauma contuso ou penetrante	
	Pós-operatório	
Obstrução do ducto pancreático	Estenose do ducto pancreático benigna	
	Estenose ampular benigna (p. ex., doença celíaca, divertículo)	
	Adenoma ou adenocarcinoma ampular	
	Adenocarcinoma pancreático ductal	
	Neoplasia mucinosa papilar intraductal	
	Pâncreas *divisum*	Controverso
	Disfunção de esfíncter de Oddi	
Infecções	Citomegalovírus, caxumba, rubéola, Coxsackie B	
	Candida, histoplasmose	
	Ascaris	
Genética	Mutações *PRSS1*	Mutação suficiente para causar doença
	Mutação *CFTR*	Mutações ou polimorfismos predispõem a pancreatite
	Mutação *SPINK1*	
	Outras (quimotripsina C, receptor sensor do cálcio, claudina-2, outros)	
Pancreatite autoimune	Tipo 1 Tipo 2	Elevações nos níveis séricos de IgG4 podem ser vistas no Tipo 1
Pancreatite idiopática		

CPRE = colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; USE = ultrassonografia endoscópica; AINE = anti-inflamatório não esteroide.

Cálculos Biliares e Obstrução

A passagem de um cálculo através da ampola de Vater, com obstrução transitória do ducto pancreático, é o evento inicial na pancreatite por cálculos biliares. Apenas cerca de 5% de todos os pacientes com cálculos biliares desenvolvem pancreatite, e pacientes com cálculos pequenos (≤5 mm), que podem passar para o ducto cístico e chegar à ampola, estão em risco mais elevado. Microlitíase descreve cálculos muitos pequenos que não são facilmente visíveis na ultrassonografia transabdominal-padrão, mas podem causar pancreatite por cálculos biliares.

Além de cálculos biliares e microlitíase, a obstrução do ducto pancreático em consequência de adenocarcinoma do ducto pancreático (Cap. 194), adenoma ou carcinoma ampular ou neoplasia mucinosa papilar intraductal podem causar pancreatite aguda. Estenoses benignas da ampola podem causar pancreatite aguda devido a doenças duodenais, tais como doença celíaca e divertículos periampulares. A disfunção do esfíncter de Oddi, definida por pressões elevadas do esfíncter pancreático, e o pâncreas *divisum*, no qual o pâncreas dorsal maior drena através da papila menor, são causas controversas de pancreatite aguda, uma vez que estes pacientes apresentam frequentemente mutações genéticas subjacentes que contribuem para esta doença.

Álcool

Uso prolongado de quantidade substancial de álcool (Cap. 33), ou seja, normalmente mais de cinco anos de ingestão média de cinco a oito doses diárias ou mais, é necessário antes que a pancreatite se desenvolva. Mesmo assim, o risco absoluto de pancreatite é apenas de 2% a 5%, enfatizando, assim, cofatores importantes como dieta rica em gorduras, variabilidade genética e tabagismo. Curiosamente, o consumo de muito álcool em um curto período de tempo (*binge drinking)* não parece ser um fator de risco para pancreatite, e muitos pacientes desenvolvem o seu primeiro episódio de pancreatite vários dias após parar de beber. O mecanismo pelo qual o álcool causa lesão pancreática é incerto, mas provavelmente envolve uma mistura de toxicidade direta, estresse oxidativo e alteração na secreção de enzimas pancreáticas.

Drogas, Toxinas e Fatores Metabólicos

Níveis de triglicerídeos superiores a 500 mg/dL e normalmente superiores a 1.000 mg/dL podem causar pancreatite aguda (Cap. 206). O mecanismo é desconhecido. Pancreatite pode ser precipitada pela administração de estrogênios, que podem exacerbar uma hipertrigliceridemia subjacente. Hipercalcemia é uma causa extremamente rara de pancreatite aguda. Pancreatite induzida por fármacos é rara e geralmente um evento idiossincrático. Os fármacos implicados incluem 6-mercaptopurina e azatioprina (de uma taxa de ataque de 4%), pentamidina, didanosina, ácido valproico, furosemida, sulfonamidas e aminossalicilatos. Toxinas que podem causar pancreatite aguda incluem álcool metílico (Cap. 110), inseticidas organofosforados e o veneno de alguns escorpiões (Cap. 359).

Trauma

O trauma iatrogênico do pâncreas e do ducto pancreático durante a realização de uma colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE; Cap. 134) é uma causa comum de pancreatite. O risco de pancreatite aguda varia de menos de 5% nos pacientes com coledocolitíase simples e câncer, até 20% para aqueles com suspeita de disfunção do esfíncter de Oddi.[4]

O trauma penetrante e trauma contundente, desde uma contusão na glândula a uma lesão grave por esmagamento, ou mesmo a transecção da glândula, também podem causar pancreatite aguda. A lesão isquêmica da glândula pode ocorrer após procedimentos cirúrgicos, especialmente em pacientes que realizaram *bypass* cardiopulmonar.

Infecções

O *Ascaris lumbricoides* (Cap. 357) pode causar pancreatite pela obstrução do ducto pancreático, com a migração dos vermes adultos através da ampola de Vater. Certos vírus podem infectar diretamente as células pancreáticas acinares, incluindo citomegalovírus (Cap. 376), vírus Coxsackie B (Cap. 379), Echovírus (Cap. 379) e o vírus da parotidite (Cap. 369). As infecções fúngicas do pâncreas são extremamente raras, mas podem ser vistas em situações de imunossupressão.

Causas Genéticas e Autoimunes

Mutações em vários genes predispõem ao desenvolvimento de pancreatite aguda e crônica.[5] A maioria dos pacientes com estas mutações não desenvolverá pancreatite, mas aqueles que o fazem frequentemente desenvolvem pancreatite aguda recidivante e, em último caso, pancreatite crônica.

Mutações com ganho de função no gene do tripsinogênio catiônico (*PRSS1)*, predispõem a pancreatite hereditária, com uma penetrância tão alta que quase todos os indivíduos afetados irão em algum momento desenvolver pancreatite crônica (ver adiante), com um risco 35 vezes mais elevado de desenvolver adenocarcinoma pancreático ductal (Cap. 194) ao chegarem aos 70 anos. Mutações no gene regulador transmembrana da fibrose cística (*CFTR*; Cap. 89) e no inibidor da serinoprotease Kazal tipo 1 (*SPINK1*), quimotripsina C (*CTC*), gene do receptor sensor do cálcio e genes claudina-2 predispõem à ocorrência de ambas, pancreatite aguda recidivante e crônica. Com exceção de *PRSS1*, estas mutações são mais bem descritas como cofatores que interagem com outros fatores de risco e modificadores de doenças para causar pancreatite.

Duas formas de pancreatite autoimune, apresentando-se classicamente como pancreatite crônica (ver adiante), têm sido identificadas.[6] Tipo 1 é uma doença sistêmica que afeta as glândulas salivares, retroperitônio, ductos biliares, rins e outros órgãos e raramente se apresenta como pancreatite aguda. Tipo 2 afeta apenas o pâncreas e pode, por vezes, apresentar-se como pancreatite aguda inexplicada.

Manifestações clínicas

Os sintomas típicos da pancreatite aguda são dor abdominal, náuseas e vômitos. A dor abdominal em geral tem início no epigástrio e, com frequência, irradia para a região dorsal. A dor é de caráter contínuo, atingindo sua intensidade máxima em 30 a 60 minutos, e depois persiste por dias. Esses sintomas característicos podem ser mascarados em pacientes que apresentam delírio, falência de múltiplos órgãos ou coma.

Em geral, o exame físico revela taquicardia, sendo que hipotensão, taquipneia e febre são vistos nos casos mais graves. Confusão, delírio e mesmo coma podem estar presentes. O abdome está muitas vezes distendido, com diminuição dos ruídos intestinais. Sensibilidade à palpação do abdome, tanto localizada ao epigástrio como difusa, é típica, e é possível ver dor de rebote e reação de defesa nos casos mais graves. Pode-se observar macicez à percussão nos campos pulmonares inferiores na presença de derrame pleural. Achados clínicos mais raros, como por exemplo presença de equimoses nos flancos (sinal de Grey-Turner) ou em região periumblical (sinal de Cullen), resultam do extravasamento de fluidos e sangue do retroperitônio para essas regiões. A icterícia pode estar presente se houver obstrução biliar por um cálculo.

A presença de dispneia, taquipneia, queda da saturação de oxigênio, hipotensão ou taquicardia confere mau prognóstico. Pancreatite aguda grave é caracterizada por falência de sistemas de órgãos (normalmente, cardiovascular, renal ou pulmonar) ou pela presença de complicações pancreáticas, como necrose pancreática e peripancreática (Tabela 144-2).[7]

Tabela 144-2

Complicações da pancreatite aguda

COMPLICAÇÃO	EXEMPLOS
Complicações sistêmicas	Hipotensão e choque
	Síndrome do desconforto respiratório do adulto
	Insuficiência renal aguda
	Coagulação intravascular disseminada
	Hipocalcemia
	Hipertrigliceridemia
	Hiperglicemia
	Encefalopatia e coma
Sangramento gastrointestinal	Úlcera de estresse
	Pseudoaneurisma
Complicações locais	Coleção de fluido peripancreático aguda
	Pseudocisto
	Necrose pancreática (infectada ou estéril) Coleção necrótica aguda Necrose pancreática enclausurada
	Obstrução duodenal ou biliar

Diagnóstico

O diagnóstico de pancreatite aguda necessita da presença de duas de três características primárias: dor abdominal e elevação dos níveis séricos de amilase ou lipase, e estudos de imagem consistentes com pancreatite aguda. O diagnóstico mais preciso necessita que outras condições que podem mimetizar a pancreatite aguda, tais como infarto intestinal ou obstrução do intestino delgado, sejam excluídas. É igualmente importante definir a gravidade da pancreatite e a causa mais provável, porque ambas influenciam fortemente a abordagem.

Exames Laboratoriais

Amilase e Lipase

Quase todos os pacientes com pancreatite aguda têm elevação dos níveis séricos de amilase e lipase dentro de poucas horas após o início dos sintomas. Elevações superiores a três vezes o limite superior da normalidade são o teto recomendado para o diagnóstico de pancreatite aguda. A lipase permanece elevada por mais tempo do que a amilase. Raramente, os níveis séricos de amilase e lipase podem estar normais em pacientes com pancreatite aguda, em especial se o doseamento for realizado alguns dias após o início dos sintomas. Além disso, a hipertrigliceridemia acentuada pode interferir no doseamento exato da amilase e lipase. Tanto a amilase quanto a lipase são eliminadas pelo rim, e a insuficiência renal pode elevar o nível dessas enzimas até cinco vezes o limite superior do normal na ausência de pancreatite. A amilase e a lipase também podem estar elevadas em uma variedade de outras condições clínicas, algumas das quais podem mimetizar a pancreatite aguda. Estas incluem isquemia e infarto intestinais (Cap. 143), obstrução intestinal (Cap. 142), colecistite (Cap. 155) e coledocolitíase (Cap. 155). Além disso, a amilase pode estar elevada na gravidez ectópica, na salpingite aguda e em uma variedade de condições extra-abdominais, como parotidite (Cap. 369), câncer do pulmão (Cap. 191), traumatismo craniano (Cap. 399) e outras. Em alguns pacientes, somente a amilase ou a lipase pode estar elevada. Devido à sua maior especificidade, custo e sensibilidade semelhantes, o doseamento sérico da lipase é preferido como teste diagnóstico único da doença.[8] Os doseamentos seriados frequentes de amilase e lipase em pacientes com pancreatite aguda não são úteis para a tomada de decisão clínica.

Outros Testes Laboratoriais

Além dos níveis séricos de amilase e lipase, todos os pacientes devem ter análises sanguíneas da função renal, bioquímica hepática, concentrações eletrolíticas e níveis de cálcio e triglicerídeos. Na pancreatite aguda grave, a leucocitose, a hemoconcentração e a uremia são observadas com mais frequência. A hiperglicemia, a hipocalcemia e a hipertrigliceridemia ligeira podem ser observadas em casos mais severos. A bioquímica hepática pode estar elevada em pacientes com pancreatite aguda por cálculos biliares. A elevação nos níveis séricos da ALT (alanina aminotransferase) em mais de três vezes o limite superior da normalidade sugere cálculos biliares como causa da pancreatite, embora qualquer elevação significativa das enzimas hepáticas possa levantar a hipótese diagnóstica de litíase biliar (Cap. 155).

Estudos de Imagem

Os exames de imagens no diagnóstico da pancreatite aguda são utilizados não somente para estabelecer o diagnóstico mas também para determinar a etiologia e o prognóstico. Na maioria dos pacientes, a ultrassonografia abdominal, a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) são usadas de forma complementar.[9]

A *ultrassonografia abdominal* pode confirmar a presença de pancreatite aguda por mostrar aumento do pâncreas, edema ou coleções fluidas peripancreáticas associadas. A visualização do pâncreas pode ser inadequada em virtude da constituição física do paciente e da interposição de gases intestinais. A ultrassonografia abdominal é mais precisa para a identificação de um cálculo ductal como causa definitiva de pancreatite aguda. Por outro lado, cálculos na vesícula biliar e um canal colédoco comum dilatado sugerem fortemente cálculos biliares como causa de pancreatite aguda.

A *tomografia computadorizada* (TC) é mais precisa do que a ultrassonografia para confirmar o diagnóstico de pancreatite aguda e documentar a presença de necrose pancreática e de coleções fluidas peripancreáticas. TC também é particularmente útil na exclusão de condições intra-abdominais que possam mimetizar pancreatite aguda. Porém, a TC é menos precisa do que a ultrassonografia na identificação de cálculos biliares. Na TC realçada por contraste, o parênquima pancreático que sofre opacificação pelo meio de contraste ainda é considerado viável, mas o parênquima que não opacifica é necrótico (Fig. 144-2). A quantidade da necrose pancreática tem alguma importância prognóstica, mas o grau de necrose não pode ser acuradamente identificado pela TC até três ou mais dias após o início da doença.

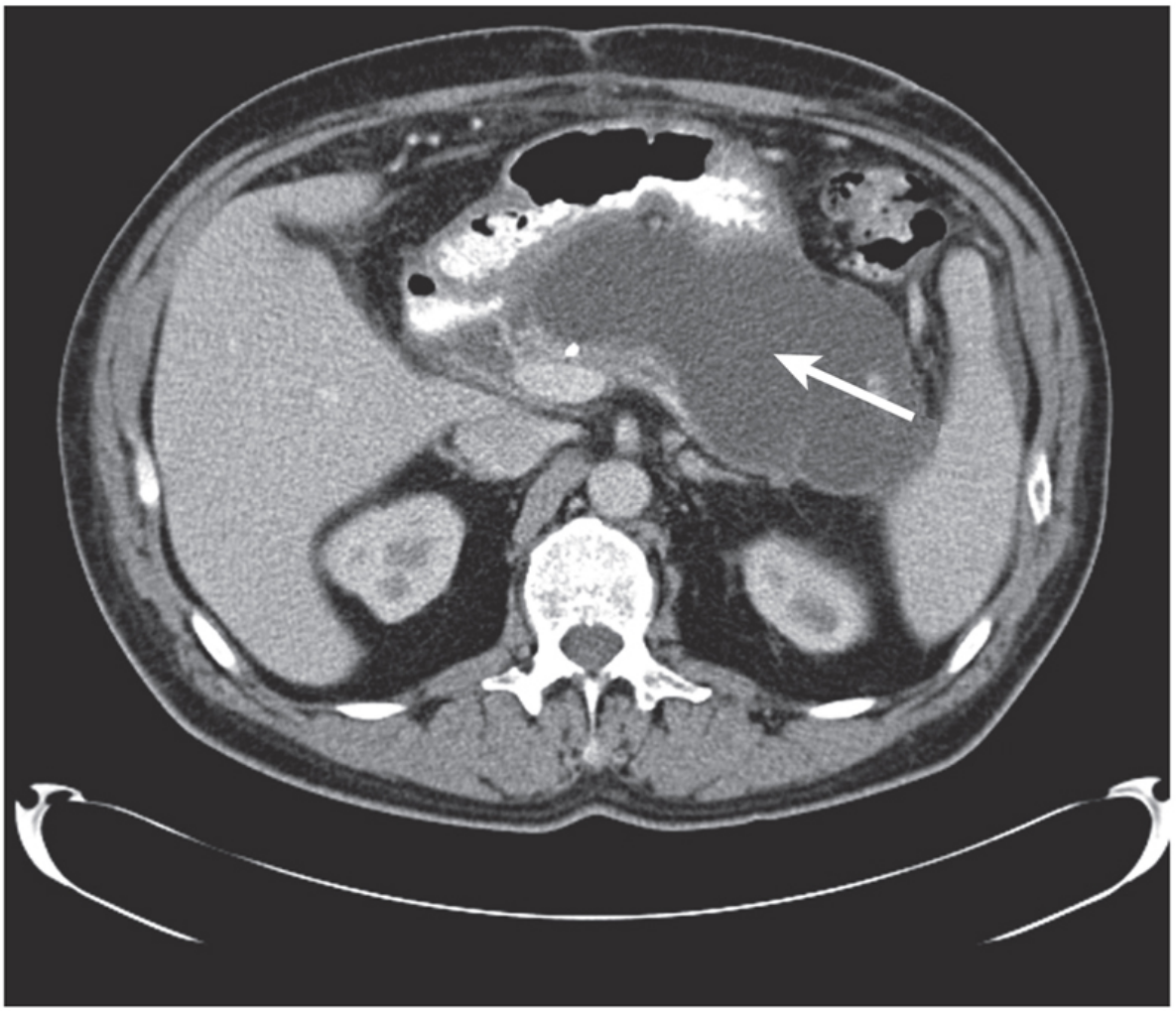

FIGURA 144-1 A tomografia computadorizada demonstra uma grande área do pâncreas que não realça com administração de contraste intravenoso (*seta*), consistente com necrose pancreática.

Exames de TC não são rotineiramente necessários em pacientes com pancreatite aguda, mas devem ser realizados em pacientes na primeira crise de pancreatite aguda, nas formas graves da doença ou quando a doença apresenta melhoria lenta ou há dúvidas acerca do diagnóstico.[10]

A *ressonância magnética nuclear* (RM) é equivalente à TC na sua habilidade em documentar a presença de pancreatite aguda, identificar a presença de necrose e documentar doenças não pancreáticas que possam mimetizar a pancreatite aguda. Além disso, a *colangiopancreatografia por ressonância magnética* (CPRM) é muito melhor que a TC na identificação de cálculos biliares e na avaliação de anormalidades do ducto pancreático, tais como pâncreas *divisum* ou um ducto pancreático rompido. Em pacientes críticos, é mais difícil realizar RM do que TC.

Os *procedimentos endoscópicos*, incluindo CPRE e ultrassonografia endoscópica, são importantes tanto no diagnóstico como no tratamento da pancreatite aguda. Ultrassonografia endoscópica, que é primariamente utilizada para estabelecer a causa quando a avaliação inicial não é elucidativa, mostra-se particularmente precisa na identificação de doenças malignas subjacentes, lesões pré-malignas, como por exemplo adenoma ampular e pequenos cálculos biliares ou microlitíase. Já a CPRE nunca é usada como exame diagnóstico, mas pode ser usada para avaliar causas raras de pancreatite, como o pâncreas *divisum* e a disfunção do esfíncter de Oddi, em pacientes com pancreatite recidivante inexplicada.

Determinação da Etiologia

Para identificar a causa da pancreatite aguda, a história deve se concentrar no uso de álcool e tabaco, antecedentes de cólica biliar, história prévia de medicamentos, história familiar e trauma recente. Às vezes, o consumo de álcool requer confirmação pelos membros da família. Todos os pacientes devem realizar ultrassonografia abdominal, devendo ser considerada TC ou RM para pacientes que têm um primeiro episódio ou um episódio grave, que não apresentam melhorias rápidas ou que não têm um diagnóstico claro. Deverá existir suspeita de cálculos biliares se forem vistos cálculos na ultrassonografia, TC ou RM ou se a bioquímica hepática for anormal, em especial se a bioquímica hepática melhorar ou normalizar dentro de poucos dias. Se estes testes iniciais forem inconclusivos, a ultrassonografia endoscópica é

usualmente realizada para avaliar pequenos cálculos biliares, microlitíase ou malignidade subjacente, particularmente em pacientes com mais de 40 anos. Investigações mais específicas, como CPRE, manometria do esfíncter de Oddi ou teste genético, costumam ser reservadas aos pacientes atendidos em centros de referência após múltiplos episódios de pancreatite.

Na avaliação inicial, cerca de 25% dos pacientes não apresentam uma causa identificada, mas é provável que o abuso de álcool sub-reptício e a microlitíase sejam as causas subjacentes mais comuns nestes pacientes. Após uma avaliação detalhada, 10% dos pacientes são diagnosticados, em última instância, como tendo pancreatite idiopática.

Determinação da Gravidade

A pancreatite aguda grave caracteriza-se pela presença de insuficiência orgânica sistêmica que persiste por mais de 48 horas e por complicações pancreáticas e peripancreáticas locais, como necrose, coleções de líquido agudas ou pseudocistos. A pancreatite moderadamente grave é caracterizada por falência de órgãos transitóriadurante menos de 48 horas, por uma complicação local ou uma complicação sistêmica devido ao agravamento de uma comorbidade subjacente. A pancreatite aguda leve implica ausência destas características.

A falência de órgãos pode ser única ou múltipla, de início precoce ou tardio e de caráter progressivo e persistente ou transitório. Os pacientes podem exibir alteração do estado mental, hipóxia, taquipneia, perda massiva de líquido para o terceiro espaço e depleção do volume intravascular. Na pancreatite aguda grave, a insuficiência renal, a falência pulmonar e a circulatória ocorrem com mais frequência como parte da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS). A falência de múltiplos sistemas de órgãos, especialmente se esta persistir além de 48 horas após a admissão, está associada a hospitalização prolongada, admissão em unidade de terapia intensiva (UTI), necessidade de cirurgia e morte.

A gravidade da pancreatite também pode ser definida pelas complicações locais e peripancreáticas. O grau de necrose pancreática, que é definido na TC de contraste por áreas do pâncreas que não realçam com a infusão de contraste intravenoso, correlaciona-se com um pior prognóstico, em particular se ocorrer infecção desse tecido necrótico desvitalizado. Coleções de fluido podem também acumular-se ao redor do pâncreas, em vários espaços retroperitoniais e peritoniais. A maior parte desse fluido inflamatório usualmente desaparece, entretanto uma parte do fluido poderá formar uma coleção mais circunscrita, denominada *pseudocisto*, durante várias semanas. No entanto, algumas coleções de líquido vistas na TC realçada por contraste podem inicialmente ser classificadas como pseudocistos, embora na realidade contenham material sólido necrótico, assim como fluido, que representam na realidade uma *necrose pancreática infectada*, que irá requerer uma abordagem terapêutica diferente em relação aos pseudocistos simples.

Tratamento

Cuidados Gerais de Suporte

A maioria dos pacientes recupera no intervalo de alguns dias, mas, em geral, não é possível identificar esses pacientes com precisão, no momento da admissão. Os pacientes inicialmente não devem receber nenhum alimento ou fluidos por via oral. Nos pacientes com pancreatite mais grave, admissão em uma UTI é apropriada.[11] O controle da dor usualmente requer narcóticos parenterais (p. ex., hidromorfona 1 a 2 mg, a cada quatro a seis horas, com aumento da dose de acordo com a necessidade do paciente). Agentes antieméticos são normalmente necessários (Tabela 132-5). Hidratação precoce e agressiva (p. ex., ≥250 cc/hora ou mesmo mais) nas primeiras 12 a 24 horas pode ser necessária para normalizar o nitrogênio ureico sanguíneo (NUS), hematócrito, sinais vitais e para gerar um débito urinário adequado.[12] A solução de Ringer lactato pode ser preferível em relação à solução salina normal.[A1] Cuidados devem ser prestados para assegurar que os pacientes recebem fluido suficiente, mas não de modo excessivo, que leve a desenvolver sobrecarga fluida ou uma síndrome de compartimento abdominal.

De início, os pacientes podem começar a ser alimentados com uma dieta sólida pobre em gorduras quando regressarem os ruídos intestinais e as náuseas cessarem, sem necessariamente esperar até que a dor abdominal se resolva.[A2] A alimentação nasoentérica precoce não é melhor do que a dieta oral iniciada 72 horas após a admissão, com alimentação entérica reservada para aqueles que não conseguem tolerar a alimentação oral.[A3] A nutrição entérica com uma fórmula elementar ou semielementar está associada a menos complicações e menor custo em comparação com a nutrição parentérica total.

Tratamento das Complicações

Na maioria dos pacientes que desenvolve pancreatite aguda por calculose biliar, o cálculo causador já passou para o duodeno, mas aqueles com cálculos persistentes ou múltiplos correm maior risco de desenvolver colangite e, possivelmente, uma pancreatite mais grave. CPRE precoce é recomendada para pacientes com pancreatite calculosa biliar e colangite concomitante (febre, icterícia, dor no quadrante superior direito) e nos pacientes com forte evidência de um cálculo biliar ductal 48 horas após a admissão, com base na imagem de um cálculo visível e persistente, icterícia, um ducto biliar persistentemente dilatado ou piora da bioquímica hepática. Por comparação, a CPRE precoce não é recomendada em pacientes com pancreatite grave, evidenciada pela falência orgânica sistêmica precoce e progressiva, mas que não têm colangite ou suspeita de um cálculo biliar persistente.[A4] Quando não há certeza no diagnóstico, a ultrassonografia endoscópica ou CPRM podem ajudar a identificar cálculos biliares ductais persistentes antes de se considerar CPRE.

As complicações sistêmicas que surgem em pacientes com pancreatite aguda grave são semelhantes àquelas comumente encontradas em outros pacientes de UTI, bem como as complicações metabólicas específicas que ocorrem no quadro de pancreatite grave. Hiperglicemia, que se desenvolve particularmente se é usada nutrição parenteral, contribui para uma taxa mais elevada de infecções. Hipocalcemia é comum na pancreatite severa, mas os níveis de cálcio ionizado são usualmente normais e o tratamento não é necessário na ausência de sinais de hipocalcemia (sinal de Chvostek ou Trousseau; Cap. 245). Hipertrigliceridemia leve é comum, mas mesmo níveis de triglicerídeos maiores que 1.000 mg/dL geralmente caem rapidamente assim que o paciente permanece em jejum. No entanto, alguns pacientes com hipertrigliceridemia grave sustentada podem necessitar de plasmaférese.

Coleções agudas de fluidos peripancreáticos são comuns na pancreatite aguda, e a maioria das coleções de fluidos irá se resolver espontaneamente. Alguns, no entanto, organizam-se e amadurecem para pseudocistos capsulados, preenchidos por líquido, fora dos limites do pâncreas. Um pseudocisto também não necessita de tratamento a menos que cause dor abdominal ou obstrução de víscera oca ou esteja associado com infecção ou sangramento; nessas situações o tratamento endoscópico é o preferido.[A5] O sangramento arterial de um pseudoaneurisma causado por um pseudocisto pode ser massivo e necessitar de TC de emergência para diagnóstico seguido de embolização.

Além disso, os pacientes com pancreatite necrosante podem desenvolver necrose pancreática infectada. Normalmente, a infecção de necrose preexistente ocorre entre duas e três semanas após o início da doença e é marcada por febre, leucocitose e agravamento de dor abdominal. Em geral, os organismos responsáveis são bacilos Gram-negativos e outros da flora intestinal, mas o *Staphylococcus aureus* também é um agente importante. Se houver suspeita de necrose infectada, uma TC com realce por contraste deve ser obtida para identificar a extensão da necrose e avaliar evidência indireta de necrose infectada (p. ex., ar na coleção necrótica). Uma punção aspirativa TC-guiada da área necrótica, com uma agulha fina para cultura e coloração de Gram, permite que a antibioticoterapia seja ajustada; por outro lado, antibióticos empíricos de largo espectro podem combater possíveis agentes infecciosos (Tabela 108-2). Antibióticos profiláticos para prevenir infecção em pacientes com necrose pancreática estéril preexistente não estão recomendados, embora muitos pacientes com pancreatite grave ou necrotizante possam, em último caso, receber antibióticos para tratamento de várias infecções adquiridas no hospital. Idealmente, o tratamento conservador é continuado por pelo menos quatro semanas, para permitir que o material necrosado seja demarcado, comece a se liquefazer e se torne encapsulado; e, assim, possa ser mais facilmente drenado. Os procedimentos de drenagem cirúrgica percutânea, endoscópica ou minimamente invasiva são tão eficazes quanto e mais seguros que o desbridamento cirúrgico precoce por via aberta,[A6] que está reservado para casos muito raros, com deterioração clínica progressiva.

Qualquer infecção adquirida no hospital (Cap. 282) agrava o prognóstico de forma dramática. Infecções comuns incluem infecções do trato urinário (Cap. 284), infecções pulmonares (Cap. 97), infecções de cateter e *Clostridium difficile* (Cap. 296).

Prevenção

O uso retal de supositórios anti-inflamatórios não esteroides (p. ex., indometacina 100 mg ou diclofenaco 100 mg), administrados imediatamente antes ou depois da CPRE, reduz o risco de pancreatite pós-CPRE em cerca de 50%.[A7] A colocação de *stent* temporário no ducto pancreático fornece proteção equivalente. Por comparação, a prevenção da pancreatite aguda recorrente é mais desafiante. A abstinência de álcool (Cap. 33) e tabaco (Cap. 32), que reduz os ataques

recorrentes,[A8] deve ser fortemente encorajada. A colecistectomia (Cap. 155) evita os episódios recorrentes de pancreatite por cálculo biliar e deve ser realizada poucas semanas após a alta, no mais tardar. Em pacientes com pancreatite biliar, mas que não são candidatos à cirurgia, a esfincterotomia endoscópica fornece proteção razoável contra ataques subsequentes. Controle de lipídios séricos (Cap. 206) evita os ataques subsequentes de pancreatite hiperlipidêmica. Tratamento de lesões que obstruem o ducto pancreático, como estenose, adenomas ampulares e, possivelmente, disfunção do esfíncter de Oddi e pâncreas *divisum*, também pode prevenir a recidiva.

Prognóstico

A taxa de mortalidade por pancreatite aguda tem diminuído ao longo do tempo e atualmente situa-se em cerca de 1% a 2%. Mais de 80% de todos os pacientes com pancreatite aguda recuperam-se prontamente e têm alta em poucos dias. Em pacientes com pancreatite aguda grave, no entanto, a taxa de mortalidade situa-se entre 10% e 20%. A taxa de mortalidade pode mesmo atingir os 30% em pacientes com comorbidades mais numerosas e graves e em pacientes que desenvolvam necrose pancreática, especialmente necrose infectada e falência de sistemas de órgãos.

Uma variedade de sistemas de classificação e outros métodos foram desenvolvidos na tentativa de auxiliar os clínicos a prever o prognóstico, mas nenhum deles demonstrou ser superior ao raciocínio clínico experiente. Os critérios de Ranson, que têm um interesse histórico apenas, foram substituídos pelos critérios de APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) e por sistemas mais simplificados usando escores de fatores múltiplos. As orientações práticas sugerem um corte de mais de 8 pontos no APACHE II como definição de doença grave, mas esse corte tem uma elevada taxa de falsos-positivos. Os níveis elevados de ureia sérica (NUS) ou hematócrito na admissão, que não normalizam com a administração de fluidos, estão associados a taxas de mortalidade mais elevadas. O nível sérico da proteína C-reativa (PCR) superior a 150 mg/L nas primeiras 48 horas de internamento hospitalar pode ser tão preciso quanto os critérios de classificação multifatoriais na previsão do mau prognóstico. O sistema de pontuação "BISAP" (NUS >25 mg/dL, comprometimento do estado mental, SIRS, idade >60 e derrame pleural), varia entre 0 e 5, consoante o número de critérios presentes. A mortalidade está entre menos de 1% para os pacientes com pontuação BISAP de 0 a 1, e até 27% para uma pontuação BISAP de 5. Para pacientes com pancreatite alcoólica, o risco de progressão para pancreatite crônica é de cerca de 14% em pacientes que pararam de beber e fumar após o primeiro episódio de pancreatite aguda, mas superior a 40% naqueles que não alteraram seus hábitos.

Pancreatite crônica

Definição

A pancreatite crônica, que é uma síndrome de múltiplos fatores de risco predisponentes, culmina numa via final comum de lesão pancreática permanente e irreversível, caracterizada por inflamação crônica, destruição de estruturas celulares (acinares) normais e fibrose. A pancreatite crônica normalmente surge após episódios de pancreatite aguda, alguns dos quais podendo ter sido subclínicos, mas às vezes é difícil identificar a transição entre pancreatite aguda e crônica.

Epidemiologia

Nos países ocidentais, a prevalência de pancreatite crônica sintomática é de cerca de 50 por 100.000 habitantes, com incidência estimada de cinco a 12 casos por 100.000 habitantes. Nos Estados Unidos, a pancreatite crônica é responsável por cerca de 125.000 consultas ambulatoriais e 25.000 hospitalizações por ano. Curiosamente, a prevalência de evidências histológicas de pancreatite crônica em estudos de autópsia é de cerca de 5%. Muitas pessoas aparentemente desenvolvem dano crônico do pâncreas como consequência do envelhecimento, de outras doenças ou da exposição a toxinas (p. ex., consumo social de álcool), mas não desenvolvem quaisquer sintomas ou sinais de pancreatite crônica durante toda a vida.

Fisiopatologia

Múltiplos episódios de inflamação aguda, seja clínica ou subclínica, eventualmente alteram o ambiente inflamatório do pâncreas, com evolução para inflamação crônica, perda celular, ativação das células estreladas pancreáticas e produção de fibrose. Esse processo torna-se autossustentável e produz as características histológicas nas quais a fibrose crônica gradualmente substitui a inflamação aguda.

A fisiopatologia da dor, o sintoma mais frequente na pancreatite crônica, é complexa, envolvendo tanto nocicepção pancreática local quanto respostas do sistema nervoso central. A dor associada à pancreatite crônica produz hiperalgesia visceral, medular e central, e a dor torna-se autoperpetuante mesmo quando o tratamento no pâncreas é bem-sucedido.

Álcool e Tabaco

Nos Estados Unidos e em outros países desenvolvidos, o álcool causa cerca de 40% de todos os casos de pancreatite crônica.[13] Tal como na pancreatite aguda, que pode preceder clínica ou por vezes subclinicamente a pancreatite crônica, é necessária uma ingestão substancial e prolongada de álcool, na ordem de cinco a oito doses diárias, ao longo de mais de cinco anos. O risco de pancreatite crônica é de apenas 2% a 5% em pacientes que consomem esta quantidade de álcool, o que aponta para a ocorrência de cofatores como alterações genéticas e tabagismo. Há evidências também de que apenas o tabaco pode causar pancreatite crônica, e o tabagismo isolado pode ser responsável por até 25% dos casos. A combinação de álcool e tabaco é sinérgica no desenvolvimento da pancreatite crônica.

Genética

A pancreatite hereditária é uma doença autossômica dominante caracterizada pelo início precoce de pancreatite aguda e crônica, desenvolvimento de insuficiência pancreática exócrina e endócrina e alto risco de adenocarcinoma pancreático ductal (Cap. 194). Mutações no gene do tripsinogênio (*PRSS1*) parecem causar um ganho de função, no qual o tripsinogênio mutante, uma vez ativado a tripsina, é difícil de inativar. Essa tripsina, se presente em uma quantidade que supere os mecanismos normais de proteção, pode ativar outras enzimas pancreáticas e levar a um dano do pâncreas e, eventualmente, a uma pancreatite crônica. Um dos mecanismos protetores é um inibidor da tripsina chamado SPINK1. Mutações com perda de função nas mutações do *SPINK1* podem predispor à pancreatite crônica, mas, ao contrário das mutações PRSS1, elas não são por si só suficientes para causar pancreatite crônica. As principais mutações do regulador de condutância da fibrose cística (CFTR) levam à fibrose cística (Cap. 89), que pode estar associada à pancreatite crônica e atrofia pancreática. Algumas mutações no CFTR predispõem à pancreatite crônica sem causar as características manifestações sinopulmonares de fibrose cística. Mutações combinadas de SPINK1 e CFTR podem colocar os pacientes em risco particularmente alto de pancreatite crônica. Outras mutações e polimorfismos associados à pancreatite crônica incluem quimotripsina C e o gene do receptor do sensor do cálcio. Polimorfismos de claudina-2, um gene ligado ao X, trabalham em sinergia com o álcool e podem explicar de modo parcial o risco aumentado de pancreatite crônica alcoólica nos homens.

Outras Causas

A *pancreatite autoimune* é uma doença que, em geral, se apresenta como uma lesão em massa, com icterícia obstrutiva, mimetizando o câncer. Também pode apresentar-se como pancreatite crônica e raramente como pancreatite aguda. A pancreatite autoimune tipo I, que usualmente ocorre na quinta ou sexta décadas de vida, é caracterizada por um inchaço focal ou difuso do pâncreas, elevações da IgG4 sérica e envolvimento de outros órgãos. Estenoses biliares, inflamação da glândula salivar, fibrose retroperitonial e lesões renais são comumente observadas. A histologia mostra infiltração desses órgãos por células inflamatórias crônicas e especialmente por plasmócitos que exibem IgG4 em sua superfície. O alvo do processo autoimune é desconhecido. Pancreatite autoimune tipo 2 é limitada ao pâncreas e ocorre em um grupo etário mais amplo, incluindo crianças.

A *pancreatite tropical* é vista principalmente no Sul da Índia. Os aspectos característicos incluem início na infância, insuficiência exócrina, calcificações pancreáticas difusas e diabetes inevitável. Existe um forte componente genético (SPINK1 e outros), mas cofatores como desnutrição e toxinas existentes na dieta têm sido sugeridos. No Sul da Índia, essa doença está se tornando mais rara, sendo substituída pelo álcool e o tabaco como as causas mais comuns de pancreatite crônica.

Pancreatite aguda severa ou recorrente, em especial uma crise aguda grave que cause necrose pancreática extensa, pode destruir a glândula o suficiente para produzir insuficiência exócrina e endócrina. Além disso, doenças que causam crises repetidas de pancreatite podem levar à pancreatite crônica. Um exemplo é a *hipertrigliceridemia*, que causa pancreatite aguda, mas comumente leva à pancreatite crônica.

Manifestações clínicas

O sintoma mais comum de pancreatite crônica é a dor. A dor pode ser episódica ou constante e, em geral, é sentida no epigástrio, com irradiação para as costas. Se a dor for episódica, o paciente pode ser rotulado como portador de pancreatite aguda ou de uma exacerbação aguda da pancreatite crônica. Quando a dor é severa, podem ocorrer náuseas e vômitos. A dor pode piorar, melhorar ou permanecer estável ao longo do tempo. A dor é o principal sintoma responsável pela procura de cuidados

médicos e que mais afeta a qualidade de vida. Uma pequena porcentagem dos pacientes não tem dor, apresentando, em vez disso, insuficiência pancreática exócrina (esteatorreia, perda de peso) ou endócrina (diabetes).

A maioria dos pacientes apresenta-se inicialmente com um episódio de pancreatite aguda, mas em seguida desenvolve evidência de pancreatite crônica; outros exibem pancreatite crônica óbvia na primeira apresentação. A doença tende a ser progressiva ao longo do tempo, mesmo que a causa (p. ex., álcool) seja removida.

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser suspeitado com base nas características clínicas, mas deve ser confirmado por testes que identifiquem um dano estrutural do pâncreas ou alterações na função pancreática (Tabela 144-3). A pancreatite crônica é uma doença que progride lentamente, e o dano visível para a glândula (p. ex., em uma TC) e a insuficiência funcional (p. ex., esteatorreia ou diabetes) podem não ser aparentes por anos. Todos os testes diagnósticos são mais precisos quando a doença está em estágio avançado e menos esclarecedores nos estágios iniciais da doença. O diagnóstico precoce, quando a dor é severa, mas os resultados dos exames de imagem são normais ou equívocos, é difícil.

Tabela 144-3

Testes diagnósticos para pancreatite crônica

ESTRUTURAL	FUNCIONAL
Biópsia	Teste hormonal (secretina)
Ultrassonografia endoscópica	Usando um tubo oroduodenal
Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica	Utilizando um endoscópio
Imageamento de ressonância magnética com colangiopancreatografia por ressonância magnética	Elastase fecal
Tomografia computadorizada	Tripsina sérica
Ultrassonografia	Gordura fecal
Radiografia simples	Glicose sérica

Nenhuma causa evidente é encontrada em um número significativo de pacientes com pancreatite crônica. Em estudos modernos de centros de referência, quase metade das mulheres e cerca de 25% dos homens são rotulados como tendo *pancreatite crônica idiopática*. Alguns têm mutações genéticas subjacentes que os colocam em risco particular, mas os testes genéticos podem não ser exequíveis ou possíveis. Mesmo se fosse realizado teste genético, muitos *screenings* comercialmente disponíveis (p. ex., gene CFTR) apenas testam uma pequena porcentagem de todas as mutações conhecidas, e o cuidado com o paciente não será necessariamente afetado. O teste genético para *PRSS1* está recomendado se a história familiar for sugestiva de doença autossômica dominante. Outros pacientes podem estar ingerindo álcool subrepticiamente ou ser fumantes.

Exames da Estrutura Pancreática

As radiografias abdominais simples podem demonstrar calcificação pancreática difusa ou focal em pacientes com pancreatite crônica avançada. Embora específicos para a pancreatite crônica, esses achados são bastante insensíveis.

A ultrassonografia abdominal tem precisão limitada devido à sua inabilidade em visualizar o pâncreas inteiro. Um ducto pancreático dilatado, calcificações pancreáticas, atrofia da glândula ou alterações em sua ecotextura são vistos em cerca de 60% dos pacientes.

A tomografia computadorizada (TC) é o teste diagnóstico mais amplamente utilizado na pancreatite crônica. Imagens de alta qualidade do pâncreas e do ducto pancreático podem ser obtidas. Os achados característicos incluem ducto pancreático dilatado, calcificações ductais ou do parênquima e atrofia (Fig. 144-2). Essas alterações estruturais levam anos para se desenvolver, de modo que a TC não é tão precisa na fase inicial da doença ou naquela menos avançada. Tal como a TC, a RM permite imagens detalhadas do pâncreas, e a adição de CPRM permite uma ainda melhor avaliação da morfologia do ducto pancreático. Em alguns centros, a secretina é administrada no momento da CPRM a fim de possibilitar melhor visualização do ducto pancreático.

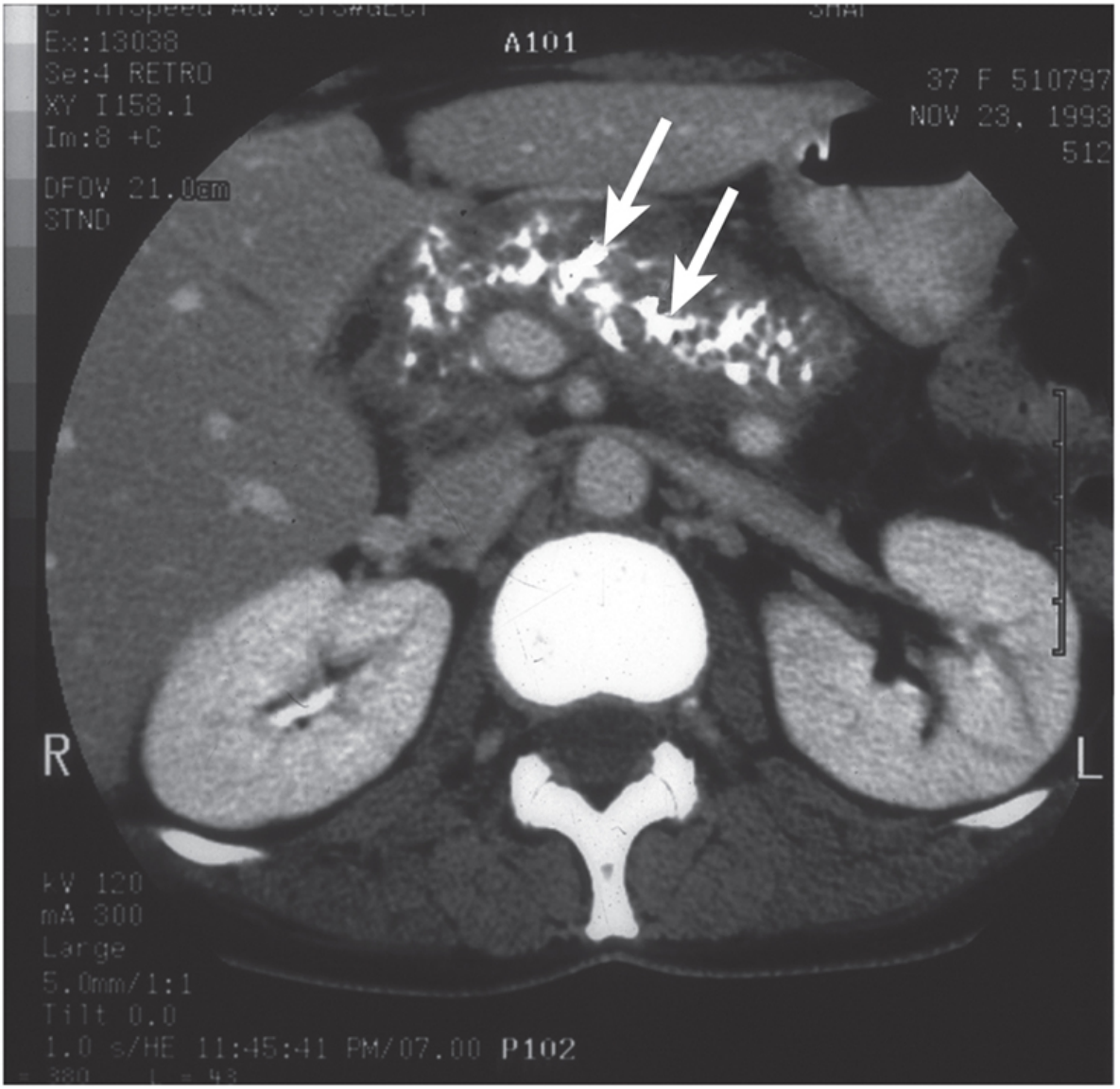

FIGURA 144-2 A tomografia computadorizada demonstra calcificação pancreática difusa em um paciente com pancreatite crônica de longa duração (*setas*).

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) fornece as imagens mais detalhadas do ducto pancreático. Alterações no ducto incluem dilatação, irregularidade, cálculos ductais e estenoses. (Fig. 144-3). Esses achados não são completamente específicos para a pancreatite crônica e podem ser vistos em outras situações, incluindo câncer pancreático, após colocação de *stent* no ducto pancreático e em indivíduos muito idosos. Devido ao seu risco, a CPRE deverá ser realizada apenas quando um tratamento envolvendo o ducto pancreático está indicado. A ultrassonografia endoscópica (USE) permite que se façam imagens muito detalhadas do parênquima e do ducto pancreáticos (Fig. 144-4) sem o risco associado à CPRE. Resultados normais na USE excluem a pancreatite crônica, enquanto uma USE com resultados muito anormais é altamente consistente com pancreatite crônica. No entanto, muitos estudos com USE mostram achados intermediários, que não são específicos para pancreatite crônica.

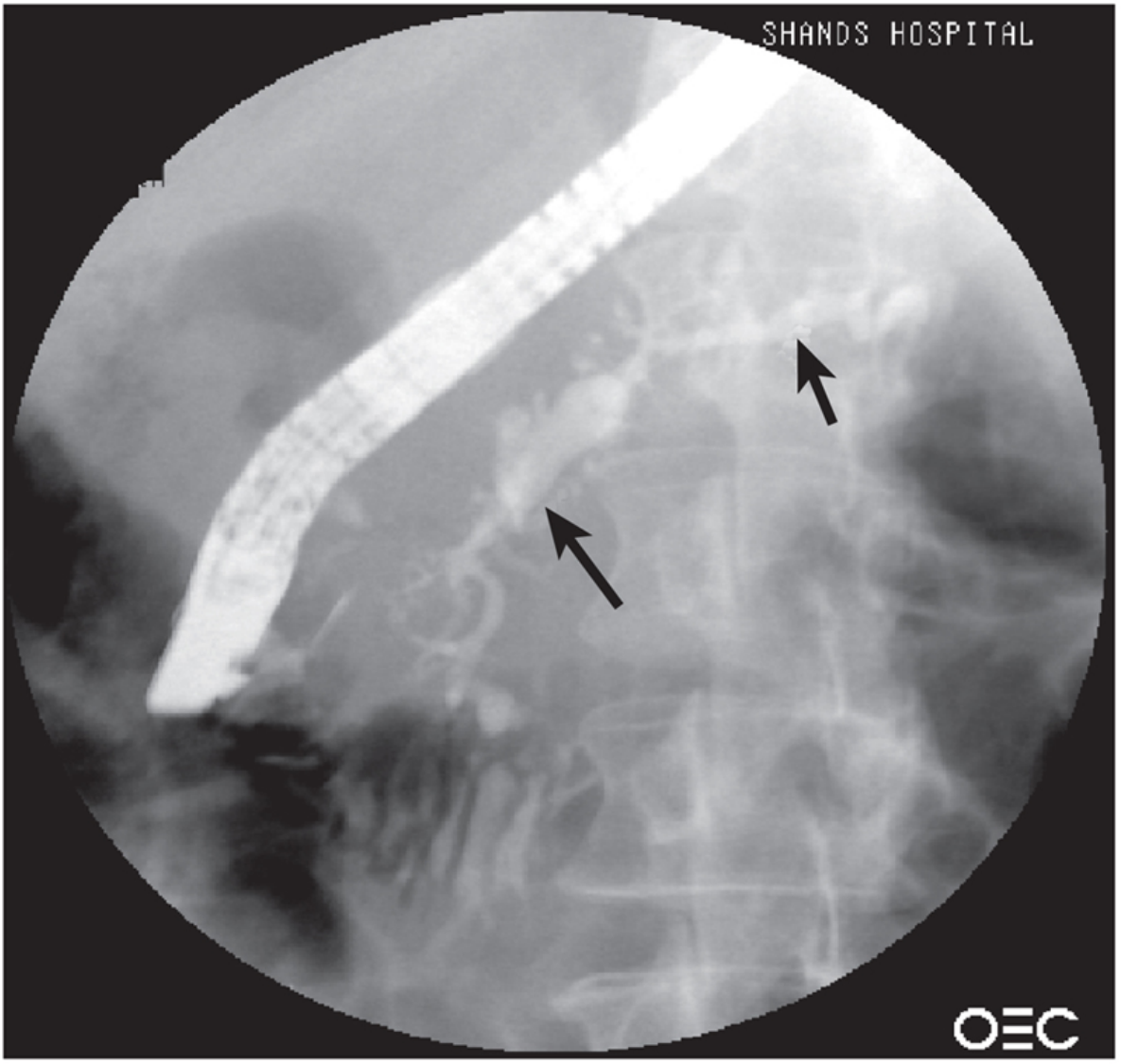

FIGURA 144-3 Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada demonstrando um ducto pancreático muito irregular com áreas de dilatação e estruturação em um paciente com pancreatite crônica (*setas*).

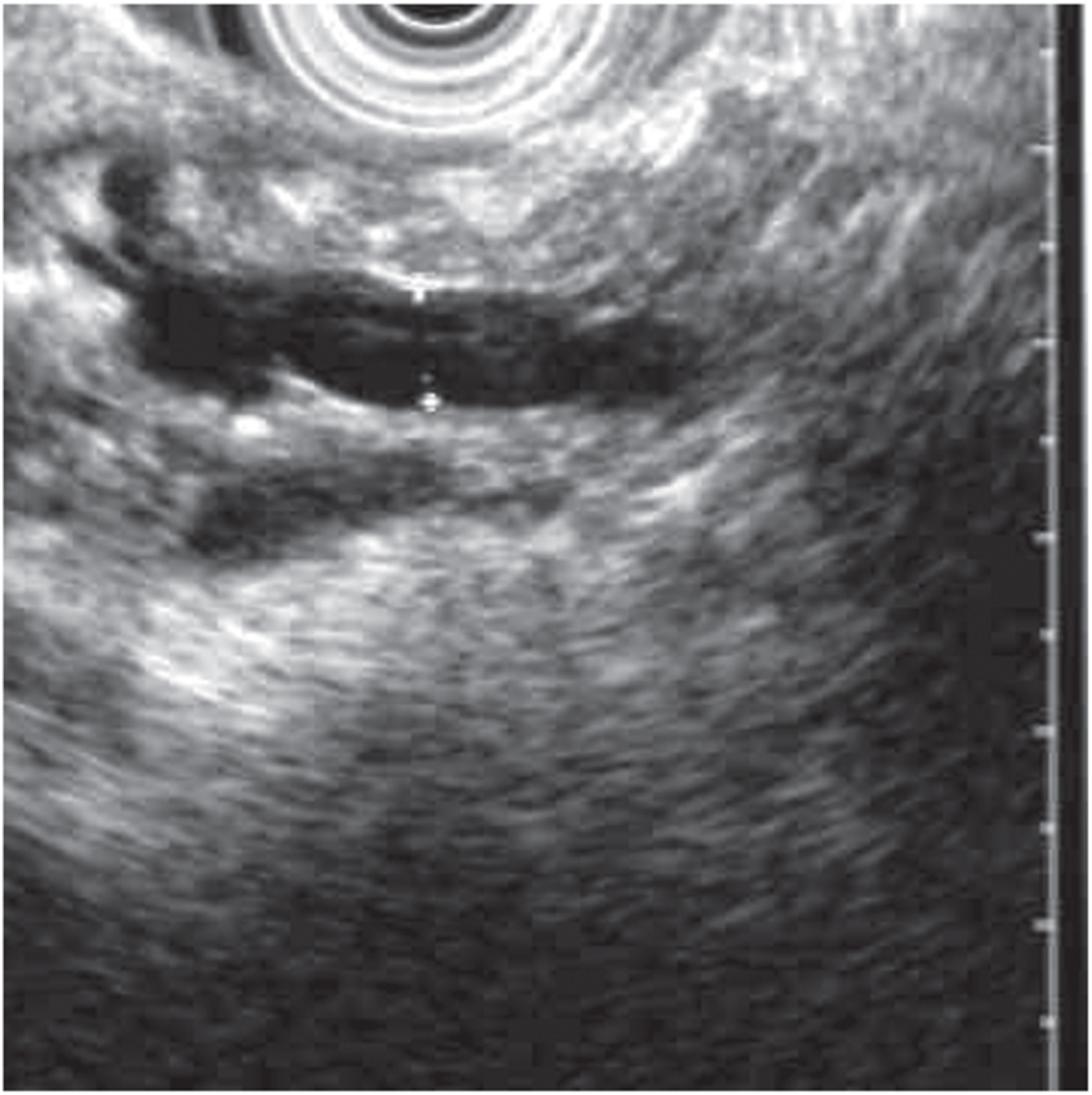

FIGURA 144-4 Ultrassonografia endoscópica em um paciente com pancreatite crônica, demonstrando um ducto pancreático dilatado (*marcas* na margem do ducto principal).

Testes da Função Pancreática

O tripsinogênio sérico é anormalmente baixo em pacientes com grau avançado de pancreatite crônica. Níveis inferiores a 20 ng/mL são vistos em pacientes com pancreatite crônica, suficientes para causar insuficiência exócrina (p. ex., esteatorreia). Os níveis séricos de amilase e lipase são de pequena utilidade diagnóstica para pancreatite crônica. Os níveis séricos de glicose são elevados em pacientes com insuficiência endócrina.

A quantificação de gordura nas fezes durante uma coleta de 72 horas com dieta rica em gordura pode ser usada para documentar a esteatorreia, mas raramente é realizada. A análise qualitativa da gordura nas fezes usando coloração Sudam apresenta pouca sensibilidade e especificidade. Níveis fecais de elastase pancreática estão diminuídos em pacientes com pancreatite crônica avançada e esteatorreia. Elastase fecal pancreática abaixo de 100 mcg/g de fezes é consistente com pancreatite crônica avançada. O teste pode ser realizado em pacientes que estão recebendo enzimas pancreáticas.

Um teste de função pancreática consiste em introduzir uma sonda oroduodenal, na qual as secreções pancreáticas são recolhidas durante uma hora, e analisar a concentração de bicarbonato depois de uma dose suprafisiológica de secretina ser administrada. Um estudo normal é definido por uma concentração de pico de bicarbonato superior a 80 mEq/L. O resultado desse teste é aquele que se torna anormal mais cedo na doença, comparado com outros testes, mas não é um teste largamente disponível. Uma alternativa é usar um endoscópio ao invés de uma sonda para a coleta, mas isso torna o exame um pouco menos sensível.

Abordagem Diagnóstica

À medida que a doença vai avançando, normalmente por vários anos, danos estruturais e funcionais acumulam-se a ponto de todos os testes de diagnóstico serem essencialmente positivos. Na maioria dos pacientes, o diagnóstico pode ser ou já terá sido estabelecido por testes de rotina, como TC ou RM. USE e CPRE raramente são necessários para o diagnóstico em pacientes com pancreatite crônica de longa duração. O desafio diagnóstico reside nos pacientes que apresentam severa síndrome dolorosa sugestiva de pancreatite crônica, mas que têm TC ou RM normal. Nesses pacientes, a USE é a melhor escolha, a menos que o médico tenha acesso ao teste de função pancreática baseado em secretina. A CPRE não deve ser utilizada com finalidade puramente diagnóstica, devido ao risco de complicações, especialmente na pancreatite pós-CPRE.

Tratamento

Dor Abdominal

As causas da dor crônica incluem pseudocisto, quadros obstrutivos de vísceras ocas (p. ex., duodeno ou ducto biliar) ou carcinoma. Em geral, uma TC ou RM de boa qualidade são suficientes para afastar essas possibilidades e auxiliam na escolha do tratamento apropriado. Os pacientes com ducto pancreático dilatado (geralmente >5 mm) são candidatos a tratamentos endoscópico e cirúrgico, de descompressão para alívio da dor. Os pacientes sem dilatação ductal, em geral, não são indicados para tratamento endoscópico e cirúrgico e devem utilizar, ao invés disso, um tratamento médico (Tabela 144-4).

Tabela 144-4

Tratamento para a dor associada à pancreatite crônica

TRATAMENTO	EXEMPLOS
Tratamento médico	Cessação tabágica e alcoólica
	Analgésicos e agentes adjuvantes
	Antioxidantes
	Enzimas sem revestimento entérico
Neurólise	Bloqueio do plexo celíaco ou neurólise USE guiada TC guiada
Tratamento endoscópico	*Stent*
	Remoção de cálculos, litotripsia
Tratamento cirúrgico	Pancreatojejunostomia (operação de Puestow modificada)
	Ressecção pancreática parcial (operação de Whipple, ressecção da cabeça do pâncreas com preservação do duodeno, outros)
	Pancreatectomia total com autotransplante de células das ilhotas

TC = tomografia computadorizada; USE = ultrassonografia endoscópica.

O tratamento médico tem início com tentativas vigorosas e estruturadas para ajudar o paciente a interromper o uso de álcool e tabaco, se aplicável. A maioria dos pacientes necessita de analgésicos. É adequado iniciar, primeiramente, com agentes menos potentes (p. ex., tramadol 50 mg, a cada quatro horas), apesar de muitos pacientes necessitarem de agentes mais potentes (Tabela 30-4) e poderem se beneficiar de um agente adjuvante (p. ex., gabapentina, pregabalina, inibidores seletivos da recaptação da serotonina ou antidepressivos tricíclicos; Tabela 30-3, Cap. 30), para potenciar o efeito narcótico.[A9] Antioxidantes (misturas de selênio, vitaminas E e C, β-caroteno e metionina) foram analisados em dois grandes estudos randomizados, com resultados mistos. O tratamento com enzimas pancreáticas (ver adiante) pode ter algum efeito benéfico sobre a dor.[14]

O tratamento por CPRE pode ser usado para dilatar estenoses ductais e colocar *stents*. Os cálculos ductais, se não forem muito grandes e não estiverem impactados, também podem ser removidos. A litotripsia de cálculos maiores é usualmente necessária para se reduzir o cálculo a fragmentos de mais fácil manejo. Essa abordagem é tecnicamente bem-sucedida em mais de 80% dos pacientes cuidadosamente selecionados, e o alívio da dor pode ser visto em 70% a 80% dos pacientes. Infelizmente, um pequeno subgrupo de pacientes com pancreatite crônica apresenta uma anatomia ductal que não permite este tipo de tratamento.

O bloqueio do plexo celíaco guiado por USE, usando um anestésico local e um esteroide, ou neurólise, com utilização de álcool absoluto, pode reduzir a dor da pancreatite crônica por algumas semanas ou meses. No entanto, a durabilidade destas abordagens ainda não está demonstrada, por isso devem ser consideradas, no máximo, como uma medida paliativa.

A cirurgia para descompressão do ducto pancreático pode fornecer resultados mais eficazes e duradouros do que o tratamento endoscópico para a pancreatite crônica.[A10,A11] O procedimento mais comumente realizado envolve uma incisão longitudinal do ducto pancreático, a partir do corpo do pâncreas o mais próximo possível do duodeno, e este ducto cortado é coberto com um ramo de Roux desfuncionalizado. Durante a cirurgia, as estenoses podem ser incisionadas e os cálculos ductais, removidos. O procedimento é relativamente simples em pacientes com ducto pancreático dilatado (>5 mm) e preserva o parênquima do pâncreas ao máximo. O alívio da dor no curto prazo é bom (>80%), com cerca de 50% obtendo alívio no longo prazo. Procedimentos cirúrgicos alternativos para dor incluem ressecção parcial do pâncreas, geralmente a cabeça da glândula. Procedimentos mais ambiciosos incluem pancreaticoduodenectomia e pancreatectomia total, normalmente combinada com autotransplante das células das ilhotas retiradas, como último recurso, em um pequeno número de centros especializados.

Insuficiência Exócrina

A esteatorreia e a má digestão não ocorrem até que aproximadamente 90% de secreção pancreática sejam perdidos, geralmente após pelo menos cinco a dez anos de doença. Os pacientes podem notar perda de peso e fezes oleosas, mas não costumam queixar-se de diarreia. Os pacientes com pancreatite crônica e insuficiência exócrina apresentam má digestão de gordura, proteína e carboidratos, mas geralmente a má digestão de gordura é mais grave. Além de perda de peso, pode ocorrer má absorção de vitaminas lipossolúveis, particularmente de vitamina D. Uma análise formal de gordura nas fezes (72 horas) é o método mais preciso para se documentar a esteatorreia e se avaliar a eficácia do tratamento enzimático, mas raramente é realizada. Em vez disso, as características clínicas e uma dosagem da elastase fecal nas fezes inferior a 100 mcg/g, associadas a uma resposta apropriada ao tratamento de reposição enzimática, são o melhor substituto para o teste de gordura fecal de 72 horas.

As enzimas pancreáticas (Tabela 144-5) incluem tanto preparações com revestimento entérico (cápsulas) como preparações sem revestimento entérico (comprimidos). As preparações sem revestimento entérico são os agentes de escolha se o objetivo for tratar a dor. Elas também podem ser usadas para tratar insuficiência exócrina mas, no entanto, são usadas com mais frequência para esses casos. Não existem produtos genéricos disponíveis atualmente. O objetivo do tratamento enzimático, que é a administração de pelo menos 10% do débito pancreático normal a cada refeição, traduz-se em cerca de 90.000 USP de lipase em cada refeição. Como a maioria dos pacientes ainda está produzindo algumas enzimas digestivas e tem um aumento compensatório da lípase gástrica, em geral não é necessário o uso da dose total, 90.000 USP de unidades a cada refeição. Uma dose inicial de 50.000 a 70.000 unidades de lipase por refeição, com avaliação subsequente da resposta clínica, é razoável.

Tabela 144-5

Tratamento enzimático para insuficiência pancreática exócrina*

PRODUTO	DOSES DISPONÍVEIS	COMENTÁRIOS
	USP lipase unidades/cápsula ou comprimido	
Zenpep	3.000; 5.000; 10.000; 15.000; 20.000; 25.000	Cápsula com revestimento entérico
Creon	3.000; 6.000; 12.000; 24.000; 36.000	Cápsula com revestimento entérico
Pancreaze	4.200; 10.500; 16.800; 21.000	Cápsula com revestimento entérico
Ultresa	13.800; 20.700; 23.000	Cápsula com revestimento entérico
Pertzye	8.000; 16.000	Cápsula com revestimento entérico com bicarbonato
Viokace	10.440; 20.880	Comprimido sem revestimento entérico

* Para o tratamento da dor, são usadas as formulações sem revestimento entérico. Para a insuficiência exócrina, o tratamento simultâneo com inibidores do ácido é necessário quando se usam preparações sem revestimento entérico.

Se forem utilizadas preparações sem revestimento entérico, então é necessário cotratamento com bloqueadores da H2 ou inibidores da bomba de prótons (Tabela 138-1) para prevenir a desnaturação ácida das enzimas, um ponto de importância crítica. As enzimas devem ser administradas durante ou imediatamente após a refeição. A suplementação com vitamina D e cálcio é apropriada, porque osteoporose e osteopenia são comuns. A suplementação com outras vitaminas lipo ou hidrossolúveis pode também, ser necessária.

O sucesso do tratamento enzimático é geralmente definido como ganho de peso, ausência de gordura visível nas fezes e normalização dos níveis de vitaminas lipossolúveis. A falha do tratamento enzimático deve-se mais frequentemente à dose inadequada. Como um primeiro passo, é apropriado aumentar a dose até 90.000 USP com as refeições e incentivar a adesão. Em pacientes que usam preparações sem revestimento entérico, a dose de bloqueador H2 ou inibidor da bomba de prótons pode ser aumentada para reduzir a destruição ácida das enzimas. Alguns pacientes podem não responder devido à presença de uma segunda doença que também provoca má absorção, como, por exemplo, supercrescimento bacteriano (Cap. 140) do intestino delgado.

Insuficiência Endócrina

O diabetes melito (Cap. 229) é uma complicação bastante tardia de pancreatite crônica. Alguns pacientes irão desenvolver diabetes tipo 2, alguns desenvolvem diabetes tipo 3C, no qual existe uma perda da secreção tanto de insulina quanto de glucagon.[15] Nestes pacientes, o tratamento exageradamente agressivo pode conduzir a hipoglicemia, que não pode ser revertida pelo pico usual de glucagon natural. A hipoglicemia induzida pelo tratamento pode ser fatal nestes pacientes, especialmente se forem também malnutridos. Como resultado, o tratamento deve evitar o controle excessivamente rigoroso da glicose.

Complicações

Pseudocistos, quando diagnosticados em pacientes com pancreatite crônica, são geralmente maduros e apresentam uma cápsula visível ao redor. Como na pancreatite aguda, pseudocistos benignos da pancreatite crônica não necessitam de tratamento se não produzirem sintomas e não estiverem crescendo rapidamente. Por comparação, pseudocistos sintomáticos requerem drenagem por procedimento endoscópico, percutâneo ou cirúrgico.

Os pseudocistos podem drenar para o compartimento peritoneal (ascite pancreática) ou para o tórax (derrame pleural pancreático). Os pacientes normalmente apresentam distensão abdominal ou dispneia, respectivamente, mais do que dor abdominal. O nível de amilase no fluido é normalmente superior a 4.000 U/L. O tratamento endoscópico com colocação de *stent* ao longo da ligação entre pseudocisto e o ducto pancreático é altamente eficaz nesta situação (Fig. 144-5).

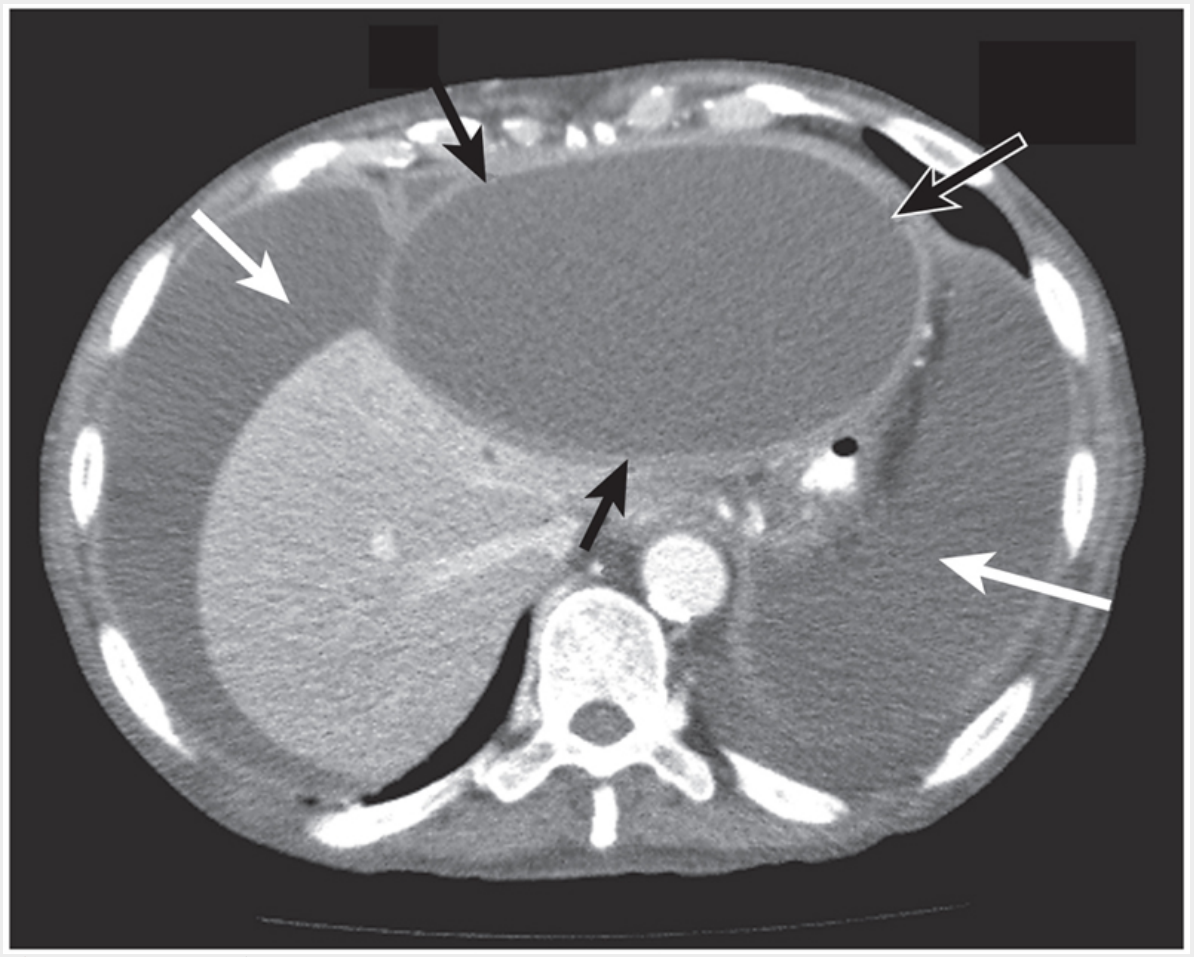

FIGURA 144-5 **Na tomografia computadorizada, observa-se um grande pseudocisto (*setas pretas*).**
Além disso, ascite ao redor do fígado (*seta branca*) é causada por uma fuga a partir do pseudocisto (ascite pancreática).

Neoplasias císticas necessitam de ressecção. As características que sugerem neoplasia cística incluem cisto com uma parede espessa ou nodular, um cisto com múltiplas septações internas ou um cisto que ocorre em um paciente que não tenha história de pancreatite.

A pancreatite crônica é um fator de risco importante para o adenocarcinoma ductal pancreático (Cap. 194), com risco ao longo da vida de cerca de 4% a 5%. O risco é muito maior em pacientes com pancreatite hereditária e nos pacientes que fumam. Igualmente importante é que pode ser difícil distinguir o câncer da doença benigna, particularmente em pacientes com pancreatite autoimune.

Prevenção

Hoje em dia, não existem métodos confiáveis para prevenir pancreatite crônica, embora pacientes que têm menos episódios de pancreatite aguda tenham menor probabilidade de desenvolver pancreatite crônica. Os pacientes em risco para pancreatite crônica e pacientes com episódios recorrentes de pancreatite aguda devem evitar álcool e tabaco. Pacientes com pancreatite autoimune devem ser tratados com esteroides (ver anteriormente) para reduzir o risco de progressão.

Prognóstico

O prognóstico da pancreatite crônica é amplamente influenciado pela causa, bem como pelo tabagismo concomitante e pelo uso contínuo de álcool. Com acompanhamento prolongado de dez a 20 anos, a maioria dos pacientes desenvolverá insuficiência exócrina ou endócrina. A taxa de sobrevida dos pacientes com pancreatite crônica é mais baixa do que a dos participantes controle padronizados para a idade. A morte não decorre da pancreatite em si, mas da malignidade, das complicações pós-operatórias e das complicações advindas do uso de álcool ou tabaco.[16] Em geral, a sobrevida em dez anos se aproxima dos 70%, e a sobrevida em 20 anos é de cerca de 45%. Os pacientes idosos, tabagistas ou que têm o álcool como fator causal da pancreatite estão sob maior risco de mortalidade.

Referência de Grau A

A1. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:710–717.

A2. Larino-Noia J, Lindkvist B, Iglesias-Garcia J, et al. Early and/or immediately full caloric diet versus standard refeeding in mild acute pancreatitis: a randomized open-label trial. *Pancreatology*. 2014;14:167–173.

A3. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 2014;371:1983–1993.

A4. Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus conservative management in acute biliary pancreatitis without cholangitis: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg*. 2008;247:250–257.

A5. Varadarajulu S, Bang JY, Sutton BS, et al. Equal efficacy of endoscopic and surgical cystogastrostomy for pancreatic pseudocyst drainage in a randomized trial. *Gastroenterology*. 2013;145:583–590.

A6. Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:1053–1061.

A7. Sethi S, Sethi N, Wadhwa V, et al. A meta-analysis on the role of rectal diclofenac and indomethacin in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas*. 2014;43:190–197.

A8. Nordback I, Pelli H, Lappalainen-Lehto R, et al. The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2009;136:848–855.

A9. Olesen SS, Bouwense SA, Wilder-Smith OH, et al. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology*. 2011;141:536–543.

A10. Dite P, Ruzicka M, Zboril V, et al. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2003;35:553–558.

A11. Cahen DL, Gouma DJ, Laramee P, et al. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011;141:1690–1695.

Referências Gerais

1. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144:1252–1261.
2. Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012;143:1179–1187.
3. Lerch MM, Gorelick FS. Models of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013;144:1180–1193.
4. Balmadrid B, Kozarek R. Prevention and management of adverse events of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2013;23:385–403.
5. Whitcomb DC. Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterology*. 2013;144:1292–1302.
6. Kamisawa T, Chari ST, Lerch MM, et al. Recent advances in autoimmune pancreatitis: type 1 and Type 2. *Gut*. 2013;62:1373–1380.
7. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62:102–111.
8. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1400–1415.
9. Turkvatan A, Erden A, Turkoglu MA, et al. Imaging of acute pancreatitis and its complications. Part 1: acute pancreatitis. *Diagn Interv Imaging*. 2015;96:151–160.
10. Rogers P, Adlan T, Page G. Non-invasive imaging in pancreatitis. *BMJ*. 2014;349:g5223.
11. Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013;144:1272–1281.
12. Johnson CD, Besselink MG, Carter R. Acute pancreatitis. *BMJ*. 2014;349:g4859.
13. Cote GA, Yadav D, Slivka A, et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:266–273.
14. Forsmark CE. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013;144:1282–1291.
15. Cui Y, Andersen DK. Pancreaticogeneic diabetes: special considerations for management. *Pancreatology*. 2011;11:279–294.
16. Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, et al. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study. *Gastroenterology*. 2014;146:989–994.

No Brasil

No Brasil a principal causa da pancreatite aguda é a litíase biliar, relacionando-se com o alcoolismo, especialmente com o comprometimento crônico da glândula pancreática.

Assim, o consumo alcoólico foi o fator etiológico observado em mais de 90% dos portadores de pancreatite crônica estudados em nosso meio. Além das causas habitualmente mencionadas para a doença, em pacientes com pancreatite crônica sem etiologia definida foram demonstradas alterações genéticas, como mutações nos genes CFTR, SPINK1 e PRSS1 (ligados à pancreatite hereditária). Em estudo recente, a existência de polimorfismos no gene da fibrose cística foi evidenciada mesmo em portadores de pancreatite crônica alcoólica.

Como em outras regiões do mundo, os pacientes brasileiros têm como principais manifestações clínicas das pancreatites crônicas calcificantes dor (93,6%), perda de peso (91,6%), esteatorreia (31,7%) e diabetes (37,8%). No entanto, a incidência de pseudocistos pancreáticos (35,9%) e de derrames cavitários de origem pancreática (13,3%) é elevada, possivelmente pelo alto teor de álcool existente na bebida mais consumida entre nós (a aguardente de cana-de-açúcar) e as graves lesões estruturais do pâncreas observadas em nossos pacientes, quando comparados aos de outros países.

A avaliação de nossos pacientes com pancreatite crônica alcoólica evidenciou, entre outras informações: 1) a possibilidade de resolução espontânea de pseudocistos de pâncreas em 68% dos casos; 2) a maior incidência de úlcera péptica em relação ao restante da população, provavelmente pela menor produção de secreção básica pelo pâncreas associada à hipersecreção ácida gástrica; 3) a ruptura de pseudocistos de pâncreas ou do próprio ducto principal como fator causal para os derrames cavitários; 4) o significativo retardo do esvaziamento da vesícula biliar; e 5) a maior frequência de litíase renal pela alteração da excreção de oxalato nos pacientes com má absorção.

O tratamento cirúrgico é habitualmente utilizado entre nós em situações específicas, como, por exemplo, a existência de dor intratável, de derrames cavitários ou de pseudocistos complicados.

Bibliografia

Bernardino AL, et al. CFTR, PRSS1 and SPINK1 mutations in the development of pancreatitis in Brazilian patients. *Journal of Pancreas*. 2003;4:169–177.

Costa MZG, et al. CFTR polymorphisms in patients with alcoholic chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2009;9:173–181.

Cunha JEM, et al. Surgical and interventional treatment of chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2004;4:540–550.

Dani R, et al. Epidemiology and etiology of chronic pancreatitis in Brazil: A tale of two cities. *Pancreas*. 1990;5:474–478.

Mott CB, et al. Etiology of chronic pancreatitis in São Paulo: a study of 407 cases. *Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo*. 1989;44:214–220.

Doenças do reto e ânus

Robert D. Madoff

Anatomia

O Reto

O reto e o canal anal constituem a porção final do tubo intestinal caudal. Existem várias definições para delinear as fronteiras de cada. Em geral, o reto começa no nível do promontório sagrado, onde a *taeniae coli* se estende para formar uma camada de músculo longitudinal contínua que se estende de 12 a 18 cm distalmente. O peritônio cobre os dois terços superiores do reto anteriormente e é mais limitado lateralmente. O reto e seu mesentério estão recobertos pela fáscia endopélvica, e este conjunto anatômico contém as estruturas linfovasculares relevantes que devem ser removidas intactas na cirurgia do câncer do reto. O reto possui duas ou três curvas dentro do seu lúmen, criadas pelas pregas da submucosa, designadas por válvulas de Houston. A segunda válvula é frequentemente utilizada como orientação grosseira para a cavidade intraperitonial na face anterior.

A irrigação sanguínea do reto provém das artérias mesentérica inferior e ilíaca interna. A artéria mesentérica inferior termina como artéria retal superior (hemorroidária), que irriga o reto e o terço superior do canal anal. Além disso, as artérias ilíacas internas dão origem às artérias retais médias (hemorroidárias) e retais inferiores (porção inferior via artéria pudenda) para irrigar o reto distal e o canal anal. A maior parte do reto drena para o plexo venoso hemorroidário superior e, depois, para a veia mesentérica inferior e sistema portal e hepático. Em contraste, o reto caudal e o canal anal drenam para a circulação venosa sistêmica através das veias retais média e inferior, para as veias ilíacas internas e veia cava inferior. Como regra geral, a drenagem linfática do reto segue o trajeto arterial, via gânglios linfáticos mesentéricos inferiores e ilíacos internos. A inervação do reto envolve os plexos parassimpático e simpático. Enquanto os nervos simpáticos se originam nos primeiros três segmentos lombares da medula espinhal, os nervos parassimpáticos originam-se das três raízes sacrais caudais.

O Canal Anal

O canal anal, que começa no nível do músculo elevador do ânus e se estende até a abertura anal, tem cerca de 2,5 a 5 cm de comprimento, e está cercado pelos músculos do esfíncter anal interno e externo. A junção anorretal, que pode facilmente ser avaliada ao exame digital do reto, é o ponto onde o reto angula posteriormente em relação ao eixo do canal anal. O esfíncter anal interno, o qual é responsável por cerca de 70% do tônus anal em repouso, é uma extensão da camada circular interna do músculo liso do reto. O músculo do esfíncter externo compreende o músculo esquelético e está sob controle voluntário.

A linha dentada (pectínea) fica a cerca de 2 cm proximal à borda anal (abertura). As hemorroidas são classificadas como proximais ou distais à linha dentada.

O revestimento da mucosa altera-se histologicamente ao longo do curso do canal anal. Superiormente, o canal anal consiste em epitélio colunar que espelha o reto. Aproximadamente 1 a 2 cm acima do nível da linha pectínea existe uma zona de transição, onde são encontradas células epiteliais colunares, cuboides, transicionais e escamosas (pavimentosas). Essa mistura de células constitui a origem do termo "basaloide", por estar relacionada com os cânceres do canal anal e marcar a fronteira proximal da vigilância do câncer anal. Distal a essa linha, o epitélio escamoso estende-se até a borda anal e pele perianal, acrescentando eventualmente folículos de cabelo e glandulares que se assemelham à pele em outros locais do corpo. Glândulas anais infectadas são a causa frequente de abscesso perianal e fístulas. A drenagem linfática abaixo da linha pectínea drena para os gânglios inguinais. O esfíncter anal externo é inervado por fibras do S4 e do nervo pudendo interno. A sensação somática do canal anal provém do nervo retal inferior via nervo pudendo. Esta sensação somática cessa 1 a 2 cm acima da linha pectínea, o que explica porque a ligadura de hemorroidas pode ser realizada sem anestesia.

Condições anorretais específicas

Hemorroidas

Epidemiologia e fisiopatologia

Uma estimativa de 10 milhões ou mais de indivíduos nos Estados Unidos apresentam sintomas relacionados com hemorroidas em cada ano, e estes indivíduos geram mais de um milhão de visitas anuais ao médico. A prevalência global de hemorroidas sintomáticas é estimada como sendo de cerca de 5%, mas muitas das queixas anorretais atribuídas às "hemorroidas" são causadas por outras condições, assim as verdadeiras incidência e prevalência das hemorroidas são desconhecidas.[1]

Apesar da noção comumente aceita de que as hemorroidas são sempre anormais, elas são atualmente estruturas normais, identificáveis até em fetos. Hemorroidas são almofadas vasculares que são formadas por tecido conjuntivo, músculo liso e ambas, veias e arteríolas. Funcionalmente, elas podem ajudar na continência geral, servindo como uma junta maleável para otimizar o selamento do canal anal.

Hemorroidas *não* são varizes retais; estas últimas são uma entidade distinta causada por hipertensão portal. A *doença hemorroidal* é um termo mais apropriado para descrever o estado patológico que gera sintomas. O componente arteriolar explica por que o sangramento das hemorroidas é normalmente de cor vermelho-brilhante e pode ser copioso em quantidade. Fatores causais que podem provocar sintomas hemorroidais incluem obstipação, diarreia, idade avançada, gravidez e esforço prolongado para evacuar. Distensão repetida do canal anal também pode danificar o tecido de suporte e resultar em deslocamento inferior das almofadas vasculares. Embora nenhum destes fatores precipitantes tenha sido estabelecido de forma rigorosa, cada um pode causar tanto aumento da pressão abdominal como obstrução do retorno venoso, levando assim ao engurgitamento e ampliação de almofadas vasculares.

Manifestações clínicas e diagnóstico

O sintoma mais comum das hemorroidas internas é o sangramento vermelho-brilhante. Este sangramento é usualmente indolor e é observado com mais frequência no papel higiênico ou no vaso sanitário. A quantidade de sangue é variável, mas alguns pacientes queixam-se de sangue gotejando ou mesmo esguichando no vaso sanitário. A passagem de sangue escuro ou sangue misturado nas fezes sugere uma fonte mais proximal. As hemorroidas internas são classificadas mediante os sintomas que provocam. À medida que as hemorroidas internas aumentam, ficam associadas à mucosa retal redundante que se projeta do ânus com a defecação. As hemorroidas de grau 1 sangram mas não prolapsam. O início da protrusão reduz espontaneamente (grau 2); protrusão mais avançada exige redução manual (grau 3) e o seu grau mais avançado torna-se irredutível (grau 4) (Fig. 145-1). As hemorroidas internas são insensíveis e não causam prurido, mas podem causar prurido devido à sujeira perianal associada ou deposição de muco causado pelo prolapso da mucosa. Adicionalmente, os pacientes podem-se queixar de uma descarga de muco na borda do tecido extra (*i. e.*, prolapso da mucosa) ou uma sensação de evacuação incompleta.

FIGURA 145-1 **Hemorroidas internas e externas não redutíveis grau 4.**

Indivíduos com sintomas anorretais apresentam muitas vezes queixas de "hemorroidas" ou são encaminhados por outros médicos com diagnóstico de hemorroidas. Apesar de as hemorroidas poderem estar presentes, não são frequentemente a fonte das queixas subjacentes. Portanto, é sempre incorreto e por vezes perigoso para o médico fazer este diagnóstico sem completar uma avaliação adequada. Felizmente, a avaliação inicial é simples, e o correto diagnóstico é com frequência baseado na história clínica e confirmado por um exame visual e endoscópico. As hemorroidas internas são mais bem visualizadas através de um anuscópio com fenda. O sangramento retal nunca deverá ser atribuído unicamente às hemorroidas, mesmo que estas sejam visíveis; no mínimo uma sigmoidoscopia flexível é exigida para excluir uma patologia mais proximal. Para sintomas relacionados ou pacientes de alto risco (p. ex., história pessoal ou familiar de câncer colorretal, sangramento persistente apesar do tratamento, indivíduos sem rastreio acima dos 50 anos), uma avaliação completa ao intestino grosso por colonoscopia deverá ser efetuada.

Hemorroidas externas são frequentemente assintomáticas e devem ser diferenciadas de pregas cutâneas perianais que, por vezes, causam dificuldades na higiene. Hemorroidas externas tornam-se sintomáticas quando trombosam e causam dor de início súbito e inchaço (Figura 145-2). Hemorroidas externas trombosadas são diagnosticadas por inspeção simples. Pacientes ocasionais que se apresentam com trombose extensa circunferencial necessitam de avaliação cirúrgica urgente.

FIGURA 145-2 **Hemorroida externa trombosada.**

Tratamento

Hemorroidas de grau 1 respondem muitas vezes à alteração da dieta apenas, incluindo o consumo de uma dieta rica em fibras, adição de um suplemento que contenha fibras e aumento da ingestão de água (Tabela 145-1). O objetivo, que pode não ser imediatamente atingido, é de cerca de 25 a 30 gramas de fibra e oito copos de água por dia. As hemorroidas mais avançadas exigem tratamento específico que é quase sempre baseado em visitas ao consultório médico. A mais simples e popular técnica é a ligadura elástica, em que uma ligadura elástica fina (diâmetro interno ≈1 mm) é colocada em volta de uma porção redundante de mucosa retal e da hemorroida prolapsada, bem acima da linha dentada.[A1] As faixas de tecido caem em sete a 14 dias, um evento por vezes anunciado através de sangramento retal. A ligadura pode ser repetida com intervalos de três a quatro semanas até o sangramento e a protrusão estarem controlados. Ligaduras colocadas muito próximo da linha dentada causam forte dor imediata e devem ser prontamente removidas. Os pacientes que têm alto risco de sangramento em consequência de coagulopatias intrínsecas ou tratamento com agentes anticoagulantes não devem ser submetidos à ligadura elástica devido ao aumento de risco de sangramento após o procedimento. Tratamentos alternativos para hemorroidas internas moderadas incluem escleroterapia injetável e coagulação por infravermelho, ambos os quais são procedimentos clínicos.

Tabela 145-1

Hemorroidas internas: classificação e tratamento

GRAU	SINAIS E SINTOMAS	TRATAMENTO
1	Sangramento	Modificação alimentar*
	Ausência de prolapso	Ligadura elástica
		Coagulação com infravermelho Escleroterapia injetável
2	Prolapso com redução espontânea	Ligadura elástica Coagulação com infravermelho
	Sangramento, escape	Modificações alimentares
		Escleroterapia por injeção Ligação da artéria hemorroidária guiada por Doppler
3	Prolapso necessitando de redução digital	Hemorroidectomia cirúrgica Hemorroidopexia cirúrgica
	Sangramento, escape	Ligadura elástica
		Modificações alimentares Ligação da artéria hemorroidária guiada por Doppler
4	Prolapsada, não pode ser reduzida	Hemorroidectomia cirúrgica
	Estrangulada	Hemorroidectomia urgente

Modificações dietéticas são sempre apropriadas para o controle de hemorroidas e para prevenir a recorrência após ligaduras ou cirurgia (ou ambos).

* Modificações dietéticas incluem aumento do consumo de fibra, farelo ou *psyllium* e água.

Hemorroidectomia cirúrgica é necessária em apenas uma minoria dos pacientes com doença avançada. As indicações para a hemorroidectomia incluem prolapso irredutível, um componente externo substancial e falha de outros tratamentos conservadores. A abordagem mais comum é uma hemorroidectomia excisional, a qual é geralmente realizada em ambulatório. A abordagem mais recente é a técnica de hemorroidopexia por grampeamento, que implica ressecção de um anel da

mucosa retal proximal às hemorroidas internas utilizando um dispositivo de grampeamento circular. Esta técnica está associada à diminuição da dor no pós-operatório e a um período de incapacidade mais curto; contudo, seus inconvenientes incluem uma alta taxa de recorrência, maior do que a da cirurgia convencional, bem como um pequeno mas incômodo risco de complicações significativas, tais como dor crônica, fístula retovaginal e sangramento pela linha de grampos. Outra abordagem alternativa é uma ligação da artéria hemorroidária guiada por Doppler, depois da qual as taxas de recorrência são de 5% a 15%.[A2]

As hemorroidas externas trombosadas são usualmente tratadas no consultório por excisão, sob anestesia local. Contudo, e porque a dor associada à trombose geralmente cede dentro de sete a dez dias, os pacientes que se apresentem com resolução de sintomas são com frequência mais bem abordados de forma conservadora, com doses-padrão de analgésicos sem prescrição, banhos de assento e 25 g/dia de suplementos de fibra.

Abscesso Perianal

Epidemiologia e fisiopatologia

Vários espaços superficiais e profundos à volta do reto e do canal anal contêm normalmente tecido areolar frouxo, mas servem como locais potenciais para infecções perianais. O abscesso perianal é uma condição comum, mas a sua incidência não está bem documentada. Aproximadamente 80% dos abscessos perianais são causados por infecção das glândulas anais que se estendem em direção à pele, mas outras causas incluem infecções simples da pele, traumas, doença inflamatória do intestino, cirurgia anorretal, malignidade e supressão imunológica.[2]

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os pacientes apresentam mais frequentemente queixas de dor perianal e inchaço. Na maioria dos casos, uma área local com eritema, sensibilidade e flutuação pode ser observada através do exame físico. Contudo, estes achados estão muitas vezes ausentes em um abscesso interesfinctérico, que é um pequeno abscesso no plano entre os músculos esfincterianos interno e externo, bem como nos abscessos do elevador e isquiorretais profundos. Esses abscessos podem ser suspeitos com base em uma história de aumento da dor e febre, bem como através de achados físicos de sensibilidade perianal focal.

Tal como acontece com todas as condições anais muito dolorosas, o exame manual deve geralmente ser evitado. Da mesma forma, a instrumentação clínica com um anuscópio ou proctoscópio está contraindicada, porque estes exames causam uma dor substancial e acrescentam pouca ou nenhuma informação de diagnóstico. Quando a causa da dor aguda não pode ser determinada no consultório, deve ser realizado exame imediato sob anestesia. Tomografia computadorizada (TC) adjuvante, imageamento por ressonância magnética (RM) ou ultrassom endorretal podem fornecer informação valiosa na doença oculta, recorrente ou complexa.

Tratamento

O tratamento para o abscesso perianal é a imediata incisão e drenagem,[A3] que pode usualmente ser realizada no consultório. Os abscessos grandes ou profundos (p. ex., pós-anal ou ferradura) são mais bem observados na sala de operações com sedação apropriada. Os antibióticos não penetram adequadamente nas cavidades do abscesso, e a extensão de uma infecção local pode conduzir a sepse e a problemas complexos no longo prazo. Portanto, o tratamento com antibióticos é inadequado e nunca deve ser dado numa tentativa de evitar ou retardar a incisão ou drenagem. Os antibióticos geralmente não são indicados após incisão e drenagem, contudo, as exceções incluem pacientes imunocomprometidos (aqueles com o HIV mal controlado, receptores de transplante, pacientes submetidos à quimioterapia, pacientes com diabetes), pacientes com celulite extensa ou graves sintomas sistêmicos e pacientes com alto risco de infecção endovascular (p. ex., pacientes com *shunts* cardíacos ou próteses valvares). Em pacientes que não conseguem melhorar após incisão e drenagem, a rápida reavaliação cirúrgica é habitualmente necessária porque é provável que o problema seja causado por um abscesso residual que exija drenagem posterior.[3]

Fístula Anal

Epidemiologia

Uma fístula anal, que representa a forma crônica de um abscesso perianal, manifesta-se usualmente por um ou mais trajetos crônicos partindo do canal anal até a pele perianal. A incidência da fístula anal é de cerca de 8,6 por 100.000 indivíduos. As fístulas são duas ou três vezes mais comuns nos homens do que nas mulheres.

Fisiopatologia

Após a drenagem de um abscesso perianal, existem cerca de 30% a 50% de chance de que a abertura interna — o local na linha dentada onde se originou a infecção da glândula — permaneça patente, deixando, assim, uma fonte para infecção recorrente. Fístulas anais múltiplas ou atípicas devem levantar sempre a suspeita diagnóstica da doença de Crohn, que se encontra localizada na área perianal em aproximadamente 10% dos casos.

Fístulas anais são caracterizadas pela sua relação com o complexo esfincteriano. As fístulas mais simples e mais comuns (≈70%) são interesfincterianas — localizadas no plano entre os músculos do esfíncter interno e externo. Fístulas transesfincterianas (cerca de 20% a 25%), que atravessam ambos os músculos do esfíncter interno e externo, são classificadas ou como fístulas baixas, que atravessam apenas o esfíncter externo distal, ou fístulas altas, que atravessam as porções mais proximais do esfíncter externo. Fístulas supraesfincterianas originam-se na linha dentada e dobram-se sobre todo o complexo esfincteriano. Fístulas extraesfincterianas têm aberturas internas remotas à linha dentada; a maioria origina-se de um abscesso pélvico causado por um apêndice rompido (Capitulo 142), diverticulite ou doença de Crohn (Capitulo 141). A fístula em ferradura é uma das que possui abertura externa em ambos os lados do plano mediossagital; estas mais frequentemente têm uma única abertura interna na linha média posterior.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Fístulas anais por vezes apresentam-se como abscessos recorrentes na mesma localização do inicial, ou como drenagem purulenta persistente de um local abcedado que não cicatrizou completamente. Os pacientes podem muitas vezes pensar durante várias semanas ou mais que a área cicatrizou antes de experimentarem a sensação de "furúnculo" na mesma área, ruptura espontânea e alívio dos sintomas.

O diagnóstico de fístula anal é estabelecido pela história e pela visualização da abertura externa na pele perianal. Um trajeto de fístula com fibrose pode por vezes ser palpado ao longo do curso da fístula da pele em direção ao canal anal. Uma abertura interna é ocasionalmente visível na anuscopia, mas não é necessário identificar uma para se fazer um diagnóstico presuntivo.

Tratamento

O tratamento das fístulas anais é cirúrgico. A maioria das fístulas é curada sendo deixada aberta, para eliminar a fonte original da infecção na abertura interna. O trajeto fistuloso cicatriza por segunda intenção. No entanto, essa abordagem divide os músculos do esfíncter e põe o paciente em risco de incontinência fecal em proporção à quantidade de músculo envolvido. Em geral, fístulas interesfincterianas e transesfincterianas baixas podem ser deixadas abertas com segurança, se o paciente tiver continência normal prévia e ausência de fatores predisponentes para diarreia (p. ex., colite) ou fístulas recorrentes (p. ex., doença de Crohn). Porque o mecanismo do esfíncter anterior é relativamente curto e sujeito a dano após parto vaginal, fistulotomia para fístula anterior nas mulheres só deve ser considerada após cuidadosa ponderação.

Quando uma fístula alta é identificada, o primeiro passo é normalmente a colocação de seton, uma sutura ou outro material (agora conhecido como uma alça Silastic®), que é passado através do trato da fístula, fora do ânus e autoatarraxado. O seton garante que a abertura da fístula externa não feche (por cicatrização), assim é muito menos provável que venha a ocorrer um abscesso recorrente. Depois de ser deixado em repouso por várias semanas, o trato muitas vezes forma uma cicatriz em torno do seton e torna-se fibrótico; as opções de tratamento para eliminar a abertura interna incluem reparação por meio de retalho endorretal e ligação

do trato interesfincteriano da fístula. Como as fistulas associadas à doença de Crohn tendem a ser múltiplas e recorrentes, a fistulotomia é evitada, exceto nas fístulas mais superficiais. Em geral, pacientes com doença de Crohn ficam mais bem servidos colocando setons de drenagem no longo prazo e tratamento médico para suas doenças subjacentes (Fig. 145-3).

FIGURA 145-3 Fístula da doença de Crohn.
Setons de Silastic® colocados em linha com vários trajetos adicionais de drenagem e evidência de cirurgia prévia.

Fissura Anal

Epidemiologia

Fissuras anais podem ocorrer em qualquer idade mas afetam com mais frequência adultos jovens. Homens e mulheres são igualmente afetados.

Fisiopatologia

Uma fissura anal é uma laceração longitudinal na anoderme que ocorre apenas dentro da margem anal (Fig. 145-4). A fisiopatologia subjacente às fissuras anais é hipertonia do esfíncter anal interno. As típicas fissuras anais ocorrem na linha média, mais comumente posteriormente, mas cerca de 15% são encontradas anteriormente, ou tanto anteriormente quanto posteriormente. Fissuras "fora da linha média" podem representar uma fissura rotineira, mas, em geral, exigem ser examinadas sob anestesia com cultura, biópsia e avaliação patológica para excluir causas como câncer anal, doença de Crohn, sífilis, HIV, leucemia ou tuberculose.

FIGURA 145-4 **Fissura anal.**
Esta rasgadura longitudinal ocorre logo no interior da margem anal.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Pacientes com fissuras anais geralmente apresentam dor após um ataque de obstipação ou um período de excessiva diarreia. Após sucessivas evacuações, os pacientes queixam-se de forte dor anal, que pode persistir por horas ou continuar até exacerbação pela próxima evacuação. Existe por vezes uma associação da dor com leve sangramento vermelho-brilhante, mais comumente observado em pequenas quantidades nas fezes ou no papel higiênico. Enquanto uma fissura anal aguda aparece como uma fenda superficial na pele perianal e anoderme, as fissuras anais crônicas, definidas por persistência durante pelo menos seis a oito semanas, estão associadas a uma marca "sentinela" na pele (assim denominada pois sua presença pode sugerir a existência de uma fissura subjacente) e a uma papila anal hipertrofiada localizada proximalmente à fissura na linha dentada. Fissuras bem estabelecidas podem ter margens fibróticas e fibras internas do esfíncter anal na sua base.

Muitas fissuras podem ser rapidamente observadas no exame físico através da aplicação de tração oposta às nádegas. Em geral, após a identificação de uma fissura anal clássica, nenhum outro exame é realizado no momento. Normalmente, o exame endoscópico e manual devem ser retardados até que o paciente tenha sido curado para evitar causar-lhe dor. Contudo, os pacientes devem ser alertados de que necessitam de subsequente sigmoidoscopia a fim de excluir patologia proximal.

Tratamento

Todas os tratamentos são dirigidos à hipertonia subjacente do esfíncter anal interno. Aproximadamente 40% das fissuras curam-se com suplementos de fibra e aumento da ingestão de líquidos, incluindo a grande maioria das fissuras agudas. Os pacientes também são advertidos a fazerem banhos de assento quentes para alívio dos sintomas, especialmente após evacuações.

Duas abordagens farmacológicas podem incrementar as medidas dietéticas e os banhos de assento: relaxantes do esfíncter tópicos e injeção de toxina botulínica. Pomada de nitroglicerina (0,2% a 0,8%) ou diltiazem gel (2%) aplicado no orifício anal duas a quatro vezes por dia reduz o tônus do esfíncter e conduz geralmente à remissão. Ambas as drogas têm eficácia semelhante, porém a nitroglicerina tem a desvantagem significativa de provocar dores de cabeça, tonturas ou síncope devido à vasodilatação sistêmica em cerca de 25% dos pacientes. Infelizmente, estas abordagens não cirúrgicas são apenas pouco melhores do que o placebo para a cicatrização de fissuras crônicas, e fissuras recorrentes ocorrem em aproximadamente 50% dos pacientes.[A4]

Para os pacientes que não respondem ao tratamento médico ou que simplesmente estão se sentindo subjetivamente muito infelizes para insistir com ele, a esfincterotomia lateral interna é uma abordagem apropriada e geralmente segura que é facilmente realizada com anestesia local monitorada em ambulatório.[A5] A recuperação é rápida, e a cicatrização da fissura é expectável em mais de 90% dos casos. Esfincterotomia como tratamento de primeira linha fornece taxas mais elevadas de cura, menos recidivas e menos efeitos secundários do que com a nitroglicerina tópica, com menos sintomas, maior satisfação e sem diferenças no seguimento da continência no longo prazo.[A6] Contudo, uma pequena porcentagem de pacientes que realizaram esfincterotomia desenvolveram uma pequena perda anal ou mesmo incontinência, assim a esfincterotomia deverá ser evitada em indivíduos que têm incontinência subjacente, lesões conhecidas no esfíncter ou distúrbios intestinais com diarreia. Quando estes pacientes têm fissuras refratárias, uma tentativa com injeção de toxina botulínica é frequentemente uma boa alternativa.

Pruritus Ani

Epidemiologia

A incidência relatada de taxas de prurido anal varia de 1% a 5% na população em geral, apesar de provavelmente ser mais elevada. Os homens são frequentemente mais afetados do que as mulheres (4:1), e esta condição é mais comum da quarta para a sexta décadas de vida. O prurido primário ou idiopático é responsável por 50% a 90% de todos os casos de prurido anal.

Manifestações clínicas e diagnóstico

O prurido anal ou coceira anal é um sintoma muito comum, mas não é uma doença. A causa mais comum é provavelmente uma higiene perianal inadequada, muitas vezes exacerbada por arranhaduras, o que conduz a escoriações da pele e posterior inflamação. As causas secundárias incluem doença dermatológica, infecciosa, sistêmica e doença gastrointestinal baixa, bem como irritantes locais. Algumas destas fontes incluem prolapso hemorroidário, fístulas anais, incontinência anal, bem como condições dermatológicas específicas tais como dermatites de contato, psoríase, líquen escleroso, neoplasia intraepitelial escamosa (doença de Bowen) e doença de Paget perianal (adenocarcinoma intraepidérmico).

O diagnóstico é usualmente baseado na história de um prurido intratável apesar de tentativas com várias medicações sem prescrição, acompanhadas de exame físico para excluir uma fonte local óbvia.[4] A gravidade da situação pode ser classificada como estágio 0 — pele normal; estágio 1 — pele vermelha e inflamada; estágio 2 — pele liquenificada; estágio 3 — pele liquenificada, assim como pápulas grosseiras e frequentemente ulcerações.

Tratamento

Uma tentativa terapêutica com abordagem sintomática empírica é eficaz em mais de 90% dos pacientes. As opções incluem aumentar a higiene, evitar o contato com potenciais alérgenos (p. ex., sabonetes e os inúmeros tratamentos tópicos) e o uso de talco para absorver o excesso de umidade ou de um creme de barreira, como o óxido de zinco. A arranhadura mecânica perpetuará o ciclo da inflamação e deverá ser estritamente evitada. Alguns pacientes se beneficiam da restrição de certos alimentos, incluindo bebidas com cafeína, álcool, leite, chocolate e tomates. Esteroides tópicos fracos, tais como hidrocortisona a 1%, são por vezes vantajosos, mas preparações de esteroides fortes são frequentemente contraproducentes e devem ser evitadas quando não são indicadas para um diagnóstico dermatológico específico. A colocação de um pequeno tufo de algodão absorvente na borda anal pode ajudar a afastar a umidade e efetuar qualquer drenagem antes que esteja em contato prolongado com a pele. Outros acessórios incluem a secagem da pele perianal com um secador depois do banho e a substituição do papel higiênico por toalhetes hipoalergênicos sem sabão, desodorantes, álcool. As biópsias da pele e consulta dermatológica devem ser obtidas quando se suspeitar de um estado dermatológico primário ou quando a irritação perianal demora a curar com o tratamento conservador.

Incontinência Fecal

Epidemiologia e fisiopatologia

Perdas involuntárias de fezes ou flatos é um problema relativamente comum que, quando grave, pode ser socialmente isolador e debilitante. Cerca de 2% dos indivíduos nos Estados Unidos relatam sintomas de incontinência, mas a prevalência é substancialmente mais elevada em pacientes que vão aos cuidados primários e gastroenterologistas.[5]Quase metade dos pacientes dos lares de idosos sofrem de incontinência fecal. Fatores como constrangimento, negação e o grau de sintomas prejudicam a determinação da verdadeira prevalência. Os pacientes que se apresentam com incontinência fecal possuem muitas vezes concomitante incontinência urinária (Cap. 26), e até 25% das mulheres com incontinência fecal têm pelo menos um distúrbio do assoalho pélvico.

A continência normal envolve a interação coordenada entre múltiplas vias neurais diferentes e as estruturas pélvicas e perianais. Além de vários fatores incluindo motilidade intestinal, consistência das fezes, eficácia na evacuação, estado mental, integridade do esfíncter, todos desempenham papéis na regulação normal. O rompimento do esfíncter relacionado com o parto vaginal é uma causa comum que afeta frequentemente mulheres jovens; muitas mulheres incontinentes mais tarde na vida apresentam uma lesão subjacente no esfíncter, a qual elas não podem compensar. Outras causas da incontinência incluem impactação fecal, lesões cirúrgicas ou traumáticas no esfíncter, prolapso retal, distúrbios neurológicos (p. ex., neuropatias diabéticas, acidente vascular encefálico, escleroses múltiplas, lesões no cérebro ou na medula espinhal), estados de diarreia crônica, demência, mobilidade reduzida e dificuldade de acesso às instalações sanitárias.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Porque a incontinência é um sintoma e não uma doença, o diagnóstico é baseado somente na história. A evolução específica do paciente incontinente pode incluir manometria anal, ecografia anal, testes ao nervo pudendo e defecografia. A ultrassonografia endoscópica anal, que é o exame geralmente mais útil, retrata com precisão a anatomia do esfíncter e identifica com segurança os seus defeitos. Alguns pacientes com incontinência fecal podem ter distúrbios concomitantes tais como evacuação prejudicada, prolapso pélvico ou incontinência urinária; uma avaliação uroginecológica deverá ser realizada quando apropriado.

Tratamento

A incontinência moderada é geralmente tratada com sucesso com o planejamento da dieta, com a adição de um suplemento de fibras e a utilização de um agente antimotilidade, como loperamida 2 a 4 mg até quatro vezes por dia. O *biofeedback* é por vezes bem-sucedido.[A7]

Para indivíduos com ruptura dos esfíncteres, a reparação cirúrgica conduz habitualmente a uma melhoria substancial (Fig. 145-5). Uma alternativa é a estimulação do nervo sacral, que é altamente eficaz na incontinência fecal,[A8] com cerca de 40% dos pacientes recuperando a continência, e observando-se melhoria até 36 meses nos restantes 45%. Uma opção menos invasiva que estimula o nervo tibial posterior tem mostrado resultados precoces encorajadores.

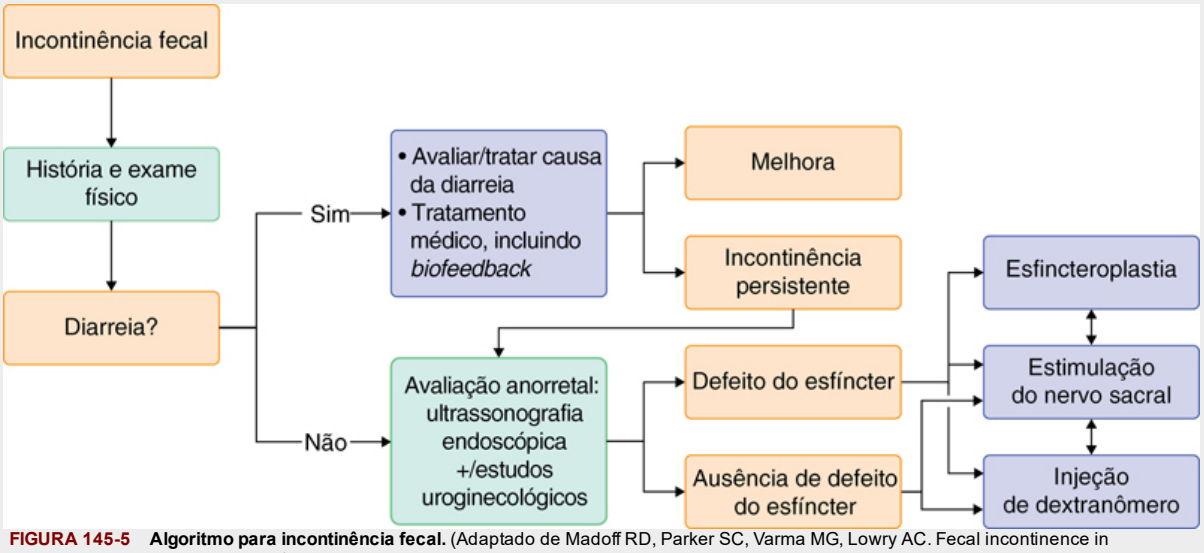

FIGURA 145-5 Algoritmo para incontinência fecal. (Adaptado de Madoff RD, Parker SC, Varma MG, Lowry AC. Fecal incontinence in adults. *Lancet*. 2004;364:621-632)

Em pacientes sem defeitos no esfíncter, a estimulação do nervo sacral é uma opção, mas outra opção é uma injeção submucosa transanal de dextranômero em ácido hialurônico estabilizado.[6] Estas injeções acumulam-se em grandes quantidades nos tecidos perianais, permitindo assim que os tecidos perianais se comprimam. Depois de dois tratamentos de quatro injeções cada, a incontinência fecal baixa em cerca de 50%, mas muitos pacientes necessitam repetir as injeções.[7] Este tratamento não deverá ser utilizado em pacientes imunodeprimidos ou que tenham feito tratamento anterior com radiações, tenham prolapso retal ou doença inflamatória do intestino.

Para pacientes com incontinência refratária grave, a criação de uma colostomia deverá ser fortemente considerada. Não obstante a relutância inicial, muitos pacientes retomam o controle da sua função intestinal e referem uma melhoria substancial na sua qualidade de vida.

Prolapso Retal

Epidemiologia e fisiopatologia

O prolapso retal é uma protrusão da espessura completa do reto para além do esfíncter anal. Ocorre em cerca de 1% dos adultos com mais de 65 anos, e cerca de 90% dos casos ocorrem em mulheres. O prolapso é causado por intussuscepção interna do reto que eventualmente se torna mais grave e se projeta externamente. Os fatores de risco incluem multiparidade, história de cirurgia pélvica, elevado índice de massa corporal, diarreia crônica ou obstipação, distúrbios do tecido conjuntivo e doenças neurológicas. O prolapso não corrigido conduz muitas vezes a incontinência fecal por estiramento mecânico do complexo do esfíncter, provocando uma lesão por estiramento nos nervos pudendos.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A principal manifestação clínica do prolapso retal é uma massa retal saliente (Fig. 145-6).[8] A protrusão ocorre mais frequentemente com as evacuações, mas com o tempo ela pode ocorrer com o tossir ou espirrar, e possivelmente até pode ocorrer de forma espontânea. Cerca de 75% dos pacientes têm queixas pelo menos leves de incontinência fecal, e queixas de "obstipação", que são muitas vezes causadas por tentativas malsucedidas para evacuar o reto intussusceptado, ocorrem em 15% a 65%. Outros sintomas associados incluem uma descarga de muco crônica, desconforto pélvico e pequenos sangramentos. Os pacientes podem raramente apresentar prolapso encarcerado ou estrangulado que exige intervenção urgente.

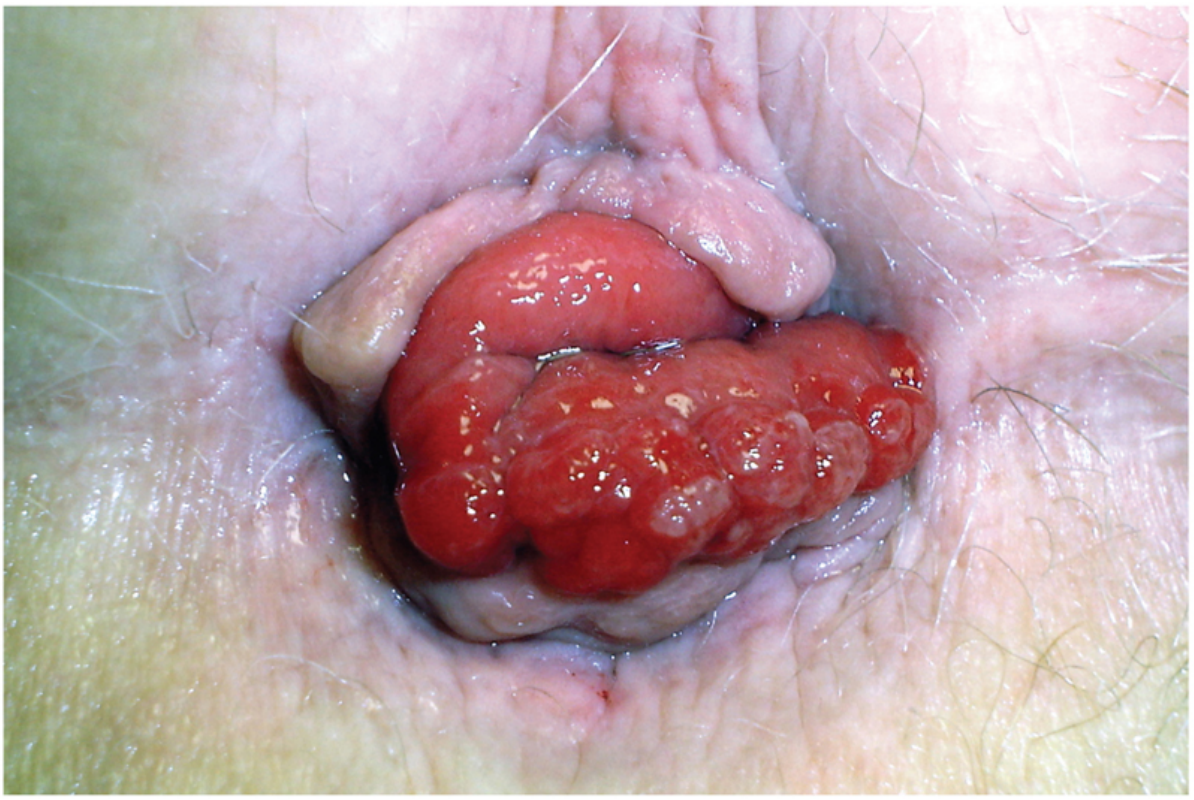

FIGURA 145-6 Prolapso da mucosa retal.
Principal manifestação clínica do prolapso retal é a protrusão da massa retal.

O diagnóstico do prolapso retal é confirmado pelo exame físico. Prolapso em toda a sua espessura, que é caracterizado por pregas concêntricas na mucosa, deve ser diferenciado do prolapso da mucosa circunferencial, que é caracterizado por pregas radiais. O prolapso é frequentemente mais bem demonstrado fazendo-se o paciente forçar uma evacuação sobre um vaso sanitário. Estudos complementares geralmente não alteram o procedimento, mas a colonoscopia pode ajudar a excluir outra patologia. A defecografia é muito útil a diagnosticar intussuscepção retal interna e anormalidades no assoalho pélvico associadas, tais como retocele e enterocele.

Tratamento

Medidas não operatórias não corrigirão o prolapso retal, assim medidas conservadoras só deverão ser consideradas em pacientes que têm prolapso muito leve ou minimamente sintomático ou que têm fracas condições cirúrgicas. As técnicas cirúrgicas utilizam um ou ambos dos princípios básicos da reparação do prolapso retal; fixação retal ao sacro e ressecção e plicatura do intestino redundante. Ambas as abordagens transabdominal (laparoscópica ou aberta, com ou sem malha) e transperineal fornecem bons resultados, mas a abordagem abdominal pode estar associada a taxas de recorrência mais baixas no longo prazo.

Papilomavírus Humano

Epidemiologia e fisiopatologia

O vírus do papiloma humano (HPV), que é a causa mais comum de infecção sexualmente transmissível, é uma causa de displasia anal e câncer. Os aproximadamente 40 subtipos de HPV que podem causar infecções anogenitais estão divididos em dois tipos de baixo risco (p. ex., tipos 6 e 11), que causam verrugas anais (condiloma acuminado), e tipos de alto risco (p. ex., tipos 16, 18 e 33), que podem causar displasia anal e câncer. A infecção por HPV está associada aos cânceres cervical, vulvar, vaginal e do pênis, e alguns pacientes têm displasia ou câncer relacionados ao HPV em múltiplos locais. Aproximadamente 90% dos cânceres anais são atribuídos à infecção por HPV.

A incidência do câncer anal vem crescendo de forma sustentada, de 0,6 por 100.000, em 1973, para 1,0 por 100.000 em 2001. Durante este mesmo período de tempo, a razão mulher/homem desceu de 1,6:1 para 1,2:1. Somente nos Estados Unidos, existe uma estimativa de que 5.000 ou mais indivíduos irão desenvolver câncer anal anualmente, e mais de 700 irão morrer em consequência dele. Estas tendências epidemiológicas foram atribuídas a um rápido aumento do câncer anal entre homens que fazem sexo com outros homens, especialmente homens infectados com HIV. O HPV anal, incluindo os sorotipos de alto risco, é altamente prevalente em populações de risco (trabalhadores do sexo, usuários de drogas intravenosas, receptores de transplantes, homens que fazem sexo com outros homens, e homens e mulheres HIV positivos). Além disso, a displasia anal é frequente nas populações de risco, como evidenciado pela taxa de prevalência de 40% a 60% de displasia anal de alto grau entre homens HIV positivos que fazem sexo com homens, observados em clínicas especializadas em Nova Iorque e São Francisco. Outros fatores de risco associados para displasia e câncer anal incluem história de outras displasias genitais associadas a HPV ou malignidade (cervical, vaginal ou vulvar), doenças sexuais adquiridas previamente, sexo anal passivo, múltiplos parceiros sexuais e tabagismo.

Verrugas anais

Manifestações clínicas e diagnóstico

As verrugas anais podem ocorrer na pele perianal e dentro do canal anal. As lesões são elevadas, epitelizadas (quando externas) e de base estreita. Elas podem aparecer como verrugas individuais dispersas ou como uma massa confluente (Fig. 145-7).

FIGURA 145-7 **Condiloma anal.**
Pode ocorrer como verrugas isoladas ou como massa confluente.

Tratamento

As verrugas externas podem ser tratadas com podofilina ou imiquimod tópico, mas as verrugas extensas normalmente requerem excisão cirúrgica ou fulguração. As verrugas não tratadas raramente podem progredir para formar tumores de Bushke-Löwenstein, que são condilomas acuminados gigantes localmente invasivos que frequentemente contêm câncer *in situ* ou invasivo. As verrugas anais, especialmente em pacientes de alto risco, têm elevado risco de recorrência e muitas vezes necessitam de múltiplos tratamentos para erradicação.

Câncer anal

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sintomas mais frequentes de câncer anal são hemorragia, dor ou uma massa palpável. O câncer pode ser observado externamente como uma massa ulcerada ou pode ser palpado dentro do canal anal. As lesões de displasia anal podem surgir como verrugas anais ou como lesões planas, pigmentadas, ou podem ser invisíveis a olho nu. Elas são mais bem visualizadas usando um microscópio anal após aplicação tópica de ácido acético de 3% a 5% (ver adiante). A biópsia é necessária para fazer o diagnóstico.

Uma palpação completa dos nódulos linfáticos inguinais é importante para detectar a presença de alguma adenopatia clinicamente relevante, mas o estadiamento adequado de malignidades do canal anal necessita de escaneamento por TC das regiões torácica, abdominal e pélvica. O tamanho da lesão primária deve ser medido, por vezes complementado por ultrassonografia endoscópica baixa ou RM para avaliar o tamanho e a profundidade da lesão, bem como determinar se o esfíncter está envolvido.[9]

A terminologia do câncer anal é complexa, mas a grande maioria dos tumores (incluindo epidermoide, cloacogênico e carcinomas basaloides) são variantes de carcinoma de células escamosas ou pavimentosas. A terminologia das lesões escamosas (pavimentosas) anais pré-invasivas é ainda mais confusa, devido aos diversos termos existentes para patologias histologicamente idênticas. Os termos *displasia anal*, *neoplasia intraepitelial anal* (NIA) e *lesão pavimentosa intraepitelial* (SIL) são usados indistintamente. SILs são divididas em grupos de baixo grau e alto grau; NIA é dividida de forma semelhante em NIA 1, 2 e 3, com NIA 2 e 3 sendo classificadas como lesões de alto grau. Carcinoma de células pavimentosas *in situ* corresponde a SIL de alto grau e NIA 3; estes termos são preferíveis a *doença de Bowen*, que foi historicamente atribuído a esta lesão. Outros cânceres anais significativos, mas menos comuns, incluem adenocarcinoma, melanoma e doença de Paget.

O carcinoma de células pavimentosas (escamosas) do ânus é dividido em dois grupos com base na localização do tumor: cânceres da margem anal (que se estendem do orifício anal a uma distância de até 5 cm) e cânceres do canal anal. Tumores visíveis externamente, mas que se estendem para o canal anal, são considerados lesões do canal anal.

Tratamento

A abordagem dos pacientes com displasia anal é controversa. Muitas autoridades advogam o rastreio e tratamento baseado no rastreio do câncer cervical, uma outra doença associada ao HPV. Os indivíduos de alto risco são rastreados com esfregaço anal de Papanicolau, e realiza-se microscopia anal de alta definição (análoga à colposcopia do colo) quando é detectada uma citologia anormal. Usando esta técnica, as lesões displásicas podem ser identificadas e ablacionadas focalmente ou tratadas com imiquimod ou 5-fluouracil tópicos. As taxas de resposta completa relatadas variam significativamente (≈30% a 80%), e efeitos colaterais (dor, irritação e ulceração) podem implicar descontinuação do tratamento.[10] A displasia mais extensa exige ablação por microscopia dirigida na sala de cirurgia.

Quimiorradioterapia é agora o tratamento-padrão de primeira linha para o câncer de células pavimentosas do canal anal. Os protocolos de radiação atuais mais frequentemente usam 45-Gy com feixe externo em 25 frações, com um reforço no tumor primário e gânglios inguinais envolvidos até uma dose total de 54 a 59-Gy. A quimioterapia-padrão utiliza 5-fluorouracil (1.000 mg/m^2 por cada 24 horas de infusão contínua durante 96 horas, começando nos dias 1 e 29), em combinação com mitomicina C (mais comumente 10 mg/m^2 em bólus intravenoso nos dias 1 e 29). Reserva-se uma ressecção abdominoperineal com colostomia permanente aos tumores que não respondem à quimiorradioterapia e àqueles que recidivam. De modo semelhante, a dissecção na virilha é realizada apenas quando linfonodos inguinais envolvidos não respondem a quimiorradiação.

Os cânceres de células escamosas (pavimentosas) precoces da margem anal podem ser excisados localmente, se for possível obter uma margem satisfatória sem prejudicar o esfíncter anal e se não houver nenhuma evidência de disseminação linfonodal. Tumores da margem anal mais avançados são tratados com quimiorradioterapia, como descrito para tumores do canal anal. A quimiorradiação combinada é o tratamento primário para a maioria dos carcinomas de células pavimentosas do canal anal.

Prevenção

Em um estudo randomizado, o uso de uma vacina para HPV reduziu a neoplasia anal intraepitelial em cerca de 50% em homens que tinham sexo com homens.[A9] A vacinação é mandatória nestes indivíduos.

Outras Doenças Anorretais Sexualmente Transmissíveis

Uma série de doenças sexualmente transmissíveis (Cap. 285) do ânus/reto ocorrem com mais frequência em indivíduos que praticam relações anais passivamente. Agentes causadores comuns incluem *Treponema pallidum* (Cap. 319), *Neisseria gonorrhoeae* (Cap. 299), *Chlamydia trachomatis* (Cap. 318), herpes simples (Cap. 374) e HIV (Cap. 384). Outros patógenos sexualmente transmissíveis são *Shigella* (Cap. 309), *Campylobacter jejuni* (Cap. 303), *Haemophilus ducreyi* (Cap. 301), *Calymmatobacterium granulomatis* (Cap. 316), *Entamoeba histolytica* (Cap. 352), *Giardia lamblia* (Cap. 351) e *Isospora belli* (Cap. 353).

Os sintomas variam muito, de uma apresentação assintomática a dor anal, prurido, corrimento, febre, cólicas e diarreia sanguinolenta. A suspeita clínica, seguida por testes específicos e apropriados, é necessária para um diagnóstico correto, e os clínicos devem considerar a possibilidade de haver infecções simultâneas. O tratamento se concentra na infecção específica.

Referência de Grau A

A1. Shanmugam V, Thaha MA, Rabindranath KS, et al. Rubber band ligation versus excisional haemorrhoidectomy for haemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;3: CD005034.

A2. Elmer SE, Nygren JO, Lenander CE. A randomized trial of transanal hemorrhoidal dearterialization with anopexy compared with open hemorrhoidectomy in the treatment of hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 2013;56:484–490.

A3. Malik AI, Nelson RL, Tou S. Incision and drainage of perianal abscess with or without treatment of anal fistula. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;7:CD006827.

A4. Nelson RL, Thomas K, Morgan J, et al. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2: CD003431.

A5. Nelson RL, Chattopadhyay A, Brooks W, et al. Operative procedures for fissure in ano. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;11: CD002199.

A6. Brown CJ, Dubreuil D, Santoro L, et al. Lateral internal sphincterotomy is superior to topical nitroglycerin for healing chronic anal fissure and does not compromise long-term fecal continence: six-year follow-up of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:442–448.

A7. Norton C, Cody JD. Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7: CD002111.

A8. Ratto C, Litta F, Parello A, et al. Sacral nerve stimulation in faecal incontinence associated with an anal sphincter lesion: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2012;14:e297–e304.

A9. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2011;365:1576–1585.

Referências Gerais

1. Jacobs D. Clinical practice. Hemorrhoids. *N Engl J Med*. 2014;371:944–951.

2. Sneider EB, Maykel JA. Anal abscess and fistula. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42:773–784.
3. Steele SR, Feingold D, Kumar R, et al. Practice parameters for the management of perianal abscess and fistula-in-ano. ASCRS Standards Committee. *Dis Colon Rectum*. 2011;54:1465–1474.
4. Nasseri YY, Osborne MC. Pruritus ani: diagnosis and treatment. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42:801–813.
5. Bharucha AE, Rao SS. An update on anorectal disorders for gastroenterologists. *Gastroenterology*. 2014;146:37–45.
6. Roy AL, Gourcerol G, Menard JF, et al. Predictive factors for successful sacral nerve stimulation in the treatment of fecal incontinence: lessons from a comprehensive treatment assessment. *Dis Colon Rectum*. 2014;57:772–780.
7. Maslekar S, Smith K, Harji D, et al. Injectable collagen for the treatment of fecal incontinence: long-term results. *Dis Colon Rectum*. 2013;56:354–359.
8. Melton GB, Kwaan MR. Rectal prolapse. *Surg Clin North Am*. 2013;93:187–198.
9. Steele SR, Varma MG, Melton GB, et al. Practice parameters for anal squamous neoplasms. *Dis Colon Rectum*. 2012;55:735–749.
10. Goldstone SE, Johnstone AA, Moshier EL. Long-term outcome of ablation of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: recurrence and incidence of cancer. *Dis Colon Rectum*. 2014;57:316–323.

SEÇÃO XIII

Doenças do fígado, vesícula e ductos biliares

Capítulo 146: Abordagem do paciente com doença hepática
Capítulo 147: Abordagem do paciente com icterícia ou provas hepáticas anormais
Capítulo 148: Hepatite viral aguda
Capítulo 149: Hepatites crônicas virais e hepatite autoimune
Capítulo 150: Doença hepática induzida por drogas e toxinas
Capítulo 151: Doenças hepáticas bacterianas, parasitárias, fúngicas e granulomatosas
Capítulo 152: Esteato-hepatite alcoólica e não alcoólica
Capítulo 153: Cirrose e suas sequelas
Capítulo 154: Insuficiência hepática e transplante hepático
Capítulo 155: Doenças da vesícula e vias biliares

Abordagem do paciente com doença hepática

Paul Martin

O fígado tem uma variedade de funções-chave incluindo o metabolismo dos produtos alimentares que comemos, a produção de aminoácidos para formar proteínas, a desintoxicação de drogas ingeridas, a conversão de substâncias nitrogenadas em ureia, a formação de fatores de coagulação, o metabolismo da bilirrubina, o processamento dos lipídios absorvidos a partir do intestino e a produção e excreção da bile. O fígado também armazena glicogênio, que é uma fonte de glicose, e ajuda a controlar as infecções bacterianas através da sua remoção da corrente sanguínea. Estas diversas funções refletem a atividade dos hepatócitos, células dos ductos biliares chamadas colangiócitos, células de Kupffer, células endoteliais e fibroblastos portais.

O fígado tem duplo fornecimento de sangue: 70% são distribuídos pela veia porta, que drena o intestino, e o restante vem da artéria hepática. Após a distribuição para o fígado, o sangue portal, rico em nutrientes, passa pelos sinusoides hepáticos em contato próximo com os hepatócitos que estão subjacentes, antes de drenar na veia hepática. Os hepatócitos desintoxicam, metabolizam e sintetizam os produtos da digestão. A bilirrubina, produzida pela quebra das hemácias e outras hemoproteínas pelas células reticuloendoteliais predominantemente no fígado e no baço, é transportada para os hepatócitos ligada à albumina e é solubilizada pelos hepatócitos, para excreção nas vias biliares.

A doença hepática pode causar a perda da atividade hepatocelular, com a diminuição das funções de desintoxicação, excreção e de sintetização. A disfunção hepatócita resulta na diminuição da produção de fatores de coagulação, albumina e outras proteínas, bem como na redução da formação endógena de lipídios. A lesão hepatócita pode ter uma variedade de causas, incluindo vírus, álcool, doenças autoimunes e medicamentos hepatotóxicos, e é acompanhada pelo vazamento das enzimas celulares na circulação sistêmica (Cap. 147). A coagulopatia, diminuição da albumina sérica e hiperbilirrubinemia são observadas na lesão hepatocelular mais grave. A hipertensão portal ocorre em razão da perturbação do fluxo sanguíneo de baixa pressão intra-hepática pela veia porta e em direção à circulação venosa sistêmica, devido à fibrose hepática. Consequências da hipertensão portal incluem o desenvolvimento de colaterais venosos portossistêmicos com *shunt* portossistêmico, resultando na formação de varizes e em encefalopatia hepática. As doenças vasculares, incluindo trombose da veia porta, podem resultar em hipertensão portal na ausência de doença hepática parenquimatosa.

A diversidade das funções do fígado, sua complicada vascularização e sua relação íntima com a árvore biliar contribuem para a manifestação das doenças hepáticas. A queixa inicial frequentemente reflete se a causa é difusa no parênquima hepático, como a hepatite viral aguda com lesão hepatocelular que se manifesta como mal-estar ou fadiga, ou se a causa é localizada, como na obstrução biliar extra-hepática por cálculo, que se manifesta com dor abdominal. Pacientes com doença hepática podem apresentar queixas múltiplas, como náuseas e anorexia devido à doença hepatocelular, podendo ser acompanhada de desconforto no quadrante superior direito, devido ao estiramento da cápsula hepática por edema celular no parênquima e inflamação. Pacientes com doença hepática mais avançada, como cirrose descompensada (Cap. 153), podem ter disfunção hepatocelular acentuada com icterícia e coagulopatia, além de hipertensão portal com ascite e sangramento das varizes esofágicas. Muitos pacientes que apresentam sintomas ou sinais hepáticos podem ter doença extra-hepática; por exemplo, o fígado sensível e aumentado pode ter sua causa em um distúrbio sistêmico, como insuficiência cardíaca com congestão hepática, em vez de uma doença hepática primária. Em pacientes cirróticos, a apresentação inicial da doença hepática não diagnosticada previamente pode ser uma das principais complicações, como hemorragia digestiva alta por ruptura de varizes esofágicas, que, por sua vez, pode precipitar uma encefalopatia hepática e outras características da descompensação hepática.

Histórico clínico

Os pacientes com doenças hepáticas procuram o médico por inúmeras razões, que vão desde a descoberta incidental de testes bioquímicos hepáticos anormais até a cirrose descompensada. Muitas queixas relacionadas à doença hepática, como fadiga, são inespecíficas; a menos que a doença hepática seja considerada no diagnóstico diferencial, o reconhecimento da origem hepática dessas queixas pode ser tardio.

Na prática clínica, uma apresentação frequente de doença hepática assintomática é uma alteração dos testes bioquímicos hepáticos, durante uma solicitação de seguro de vida, exame físico anual ou tentativa de doar sangue.[1] É importante saber sobre ocasiões quando testes bioquímicos hepáticos podem ter sido obtidos para determinar se a disfunção hepática é de longa data ou mais recente. Em um paciente com disfunção hepática, uma investigação deve ser feita sobre a presença de mal-estar, anorexia, fadiga e alteração de peso. A icterícia (Cap. 147) é manifestação de uma possível doença hepática. Um paciente pode notar fezes de cor clara ou urina escura primeiramente, em vez de icterícia na esclera. A ausência dessas alterações sugere que a hiperbilirrubinemia não conjugada se deve à hemólise em vez de doença hepática intrínseca. Não raro, um paciente pode não ter conhecimento da icterícia até que seja observada por outras pessoas.

A dor abdominal (Cap. 132) relacionada à doença hepática pode ter uma variedade de causas. Cálculos biliares sintomáticos (Cap. 155) podem se manifestar com o início abrupto de desconforto epigástrico ou dor em cólica no quadrante superior direito, muitas vezes após as refeições, associado a náuseas e vômitos. A dor pode irradiar amplamente, inclusive para tórax e costas. Alguns pacientes podem não encontrar uma posição que diminua a dor, que pode durar várias horas. A dor mais persistente, especialmente se associada à perda de peso e icterícia, aumenta a preocupação com a obstrução maligna do ducto biliar. A dor é também comum na doença do parênquima hepático na ausência de doença do trato biliar. Muitos pacientes com distúrbios hepatocelulares crônicos, como hepatite crônica C (Cap. 149) ou a doença hepática gordurosa não alcoólica (Cap. 152), se queixam de desconforto vago no quadrante superior direito que não tem nenhum alívio particular ou fatores agravantes. Dor abdominal, que pode ser grave, também é frequente na hepatite viral aguda (Cap. 148), bem como na congestão hepática que resulta do aumento retrógrado da pressão na insuficiência cardíaca ou a oclusão da veia hepática, como na síndrome de Budd-Chiari (Cap. 143).

Fadiga, anorexia e mal-estar podem estar presentes tanto na doença hepática crônica quanto na aguda. Em doenças hepáticas agudas, como hepatite viral aguda (Cap. 148), doença hepática induzida por drogas (Cap. 150) ou uma apresentação aguda da hepatite autoimune (Cap. 149), os pacientes podem relatar fadiga profunda, náuseas e mal-estar com diminuição do apetite e perda substancial de peso associada. Aversão à fumaça de cigarros é dita ser característica da hepatite viral aguda. A fadiga também é proeminente na doença hepática crônica como hepatite C crônica (Cap.149). O prurido é uma característica proeminente de distúrbios colestáticos, como cirrose biliar primária, colangite esclerosante ou colestase por drogas, particularmente quando os pacientes têm icterícia franca; no entanto, o prurido também ocorre na doença hepática parenquimatosa crônica, mais notoriamente a hepatite C crônica, e na hepatite viral aguda. Facilidade de aparecimento das equimoses em pacientes com doença hepática reflete coagulopatia e trombocitopenia.

Febre em um paciente com disfunção hepática é vista no pródromo da hepatite A aguda, bem como na hepatite alcoólica e doença hepática induzida por drogas. Em um paciente com suspeita de obstrução biliar, a febre sugere colangite bacteriana complicada ou colecistite aguda.

A ascite é a evidência mais frequente de cirrose e hipertensão portal em um paciente com doença hepática. Os pacientes relatam aumento da circunferência abdominal, que pode ser precedida por edema do tornozelo. Ganho de peso devido à retenção de líquidos pode ser mascarado pela perda concomitante de massa muscular. O aparecimento de ascite na ausência de um histórico de doença hepática sugere um evento vascular, como a oclusão da veia hepática (Cap. 143), ou uma causa não hepática de ascite, como a síndrome nefrótica ou insuficiência cardíaca. O acúmulo de ascite em um paciente com doença hepática pode ser sutil, com uma circunferência da cintura aumentando lentamente, ou pode ser mais rápida, como em um paciente cirrótico que recebe reposição de líquidos após hemorragia gastrointestinal. Embora a ascite, em um paciente com doença hepática, implique a presença de cirrose, a ascite também pode complicar a doença hepática aguda grave, incluindo hepatite alcoólica e hepatite viral, em que se sugere um mau prognóstico.

A encefalopatia hepática (Cap. 153), que é uma doença neuropsiquiátrica em pacientes com doença hepática, pode variar de disfunção cognitiva sutil a coma profundo. Os sintomas iniciais incluem um padrão de distúrbio do sono, com insônia noturna e sonolência diurna. A encefalopatia mais avançada pode resultar em comprometimento da memória, confusão e dificuldade em completar as tarefas de rotina. No entanto, um novo início de confusão ou coma em um paciente com doença hepática não deve presumir a ocorrência de encefalopatia hepática, a menos que outras explicações, como *overdose* de sedativos ou hematoma subdural, sejam descartadas. Precipitantes importantes de encefalopatia hepática em um paciente cirrótico incluem hemorragia gastrointestinal, infecção bacteriana (p. ex., peritonite

bacteriana espontânea), desequilíbrio eletrolítico e insuficiência renal, os quais devem ser excluídos durante a avaliação clínica inicial. Em um paciente com insuficiência hepática aguda, o coma em decorrência de um edema cerebral pode ser impossível de se distinguir da encefalopatia hepática avançada, a menos que o aumento da pressão intracraniana resulte em papiledema.

A hemorragia gastrointestinal em função de sangramento varicoso geralmente é profusa e muitas vezes de início repentino. Apresenta-se classicamente com hematêmese ou melena (Cap. 135), e, coexistindo com a hipotensão postural e pré-síncope, pode refletir em profunda perda de sangue. O aumento do aporte proteico ao intestino pode causar encefalopatia hepática. Causas não varicosas de hemorragia gastrointestinal em um paciente com doença hepática incluem gastropatia hipertensiva (Cap. 135).

Fatores de risco para doença hepática

Um aspecto importante do histórico é a identificação de possíveis fatores de risco para doenças hepáticas. O histórico deve incluir questionamento dirigido sobre o consumo de álcool, incluindo a frequência e o padrão (Cap. 33). Deve-se fazer uma verificação sobre a idade inicial do uso de álcool e se o seu consumo tem aumentado com a idade. Os membros da família também devem ser questionados sobre sua percepção de uso de álcool pelo paciente e se isso resultou em dificuldades nos relacionamentos pessoais ou no desempenho no trabalho. Outros indícios sobre o abuso de álcool são um histórico de penalidades por dirigir sob a influência de álcool, acidentes de automóveis e sintomas físicos de dependência do álcool (Cap. 33). Um questionamento mais cauteloso pode ser necessário para obter um histórico de uso de drogas recreativas, especialmente dada a desaprovação social desta atividade. Não raro, um paciente com suspeita de hepatite viral admite fumar maconha ou inalar cocaína, mas não reconhece o uso de drogas via intravenosa. Com o aumento da frequência da doença hepática gordurosa não alcoólica como causa de disfunção hepática (Cap. 152), deve-se avaliar condições de comorbidades, como diabetes melito, hiperlipidemia ou ganho de peso.[2]

A ingestão de medicamentos, com ou sem prescrição médica, deve ser avaliada porque a doença hepática induzida por drogas é uma causa importante de disfunção hepática aparentemente criptogênica e não está limitada a drogas terapêuticas (Cap. 150). Cada vez mais, produtos fitoterápicos e "naturais" (Cap. 39) são ingeridos para uma variedade de doenças, e os pacientes podem deixar de relatar seu uso, porque não percebem que esses agentes têm efeitos colaterais ou podem perceber que os médicos não recomendam sua utilização.[3] Como acontece com o álcool, é importante quantificar a medicação ingerida e por quanto tempo está sendo utilizada. O histórico social deve incluir detalhes sobre viagem recente e convivência com indivíduos com hepatite viral através do contato íntimo, familiar e profissional. Também é importante perguntar sobre a atividade física intensa que pode resultar na elevação dos níveis das aminotransferases de origem não hepática.

Avaliação da duração da doença hepática

O diagnóstico diferencial em um paciente com doença hepática é determinado em grande parte pelos sintomas apresentados, como icterícia ou ascite. Em muitos pacientes, no entanto, o momento do início dos achados mais sutis, como transaminases elevadas, é difícil de determinar. Resultados de exames de sangue anteriores devem ser recuperados para determinar se a disfunção hepática é de longa data ou mais recente. A disfunção hepática de duração inferior a seis meses é considerada como aguda e é frequentemente autolimitada, enquanto as anomalias que persistem por mais de seis meses não são curadas espontaneamente. Se o paciente teve uma colecistectomia, é importante determinar a indicação. Cálculos incidentais são, por vezes, considerados a causa de uma bioquímica hepática anormal no paciente com doença hepática parenquimatosa, o que pode levar a uma operação desnecessária. A trombocitopenia em função da hipertensão portal em um paciente com cirrose não reconhecida pode ter sido investigada no passado sem se chegar a uma conclusão definitiva.

Revisão de outros sistemas de órgãos

Apesar do foco apropriado nos sintomas relacionados ao fígado, é importante não esquecer outras manifestações, doenças associadas e complicações. Sintomas de secura, incluindo olhos e boca seca, são comuns na cirrose biliar primária (Cap. 155); características exuberantes de esclerodermia e síndrome CREST (Cap. 267) também são observadas em associação com esta doença hepática. A dispneia em um paciente com disfunção hepática pode refletir insuficiência cardíaca com congestão hepática (Cap. 58). Outras explicações incluem a síndrome hepatopulmonar (Cap. 153), com a queixa característica de platipneia-dispneia (muitas vezes com opressão torácica) que é pior na posição vertical em razão do agravamento do desequilíbrio ventilação-perfusão por causa de *shunt* intrapulmonar. Um hidrotórax na cirrose descompensada pode causar dispneia, assim como enfisema em pacientes com doença hepática causada pela deficiência de α_1-antitripsina. Um histórico de menopausa precoce é comum em mulheres de meia-idade com cirrose, como a diminuição da libido e a potência sexual em homens cirróticos. Artralgias são frequentemente relatadas em hepatites virais e a hemocromatose (Cap. 212) pode apresentar comprometimento das articulações interfalangianas proximais ou condrocalcinose dos joelhos; aumento da pigmentação da pele e diabetes melito estão entre outras características dessa doença. A osteopenia acelerada ocorre em muitas doenças hepáticas, incluindo cirrose primária, colangite esclerosante primária e cirrose alcoólica; a osteopenia pode ser agravada pelo uso de corticosteroide na hepatite crônica autoimune ativa. A neuropatia periférica alcoólica (Cap. 416) pode apresentar dor, bem como parestesia. Tremor e desatenção em um paciente jovem com disfunção hepática sugere doença de Wilson (Cap. 211). Diarreia e sangramento retal em um paciente com doença hepática colestática sugere doença inflamatória intestinal associada (Cap. 141).

Histórico familiar

O histórico familiar deve investigar não apenas sobre os parentes com doença hepática, mas também sobre as condições extra-hepáticas. Condições hereditárias hepáticas (mais adiante), como doença de Wilson e hemocromatose, podem ocorrer em vários membros da família. Na deficiência de α_1-antitripsina, alguns membros da família podem apresentar-se predominantemente com enfisema em vez de cirrose. Da mesma forma, a insuficiência renal em um membro da família de um paciente com cistos hepáticos sugere doença policística do adulto (Cap. 127). Um histórico familiar de doença inflamatória do intestino pode ser um indício de colangite esclerosante primária em um paciente com testes bioquímicos de padrão colestático alterados. Um histórico em pacientes com suspeita de doença hepática alcoólica pode revelar outros membros da família que sofrem de alcoolismo.

Exame físico

Condições Gerais

No paciente com suspeita de doença hepática, é crucial resistir à tentação de palpar o abdome imediatamente, podendo assim ignorar outras pistas diagnósticas potencialmente importantes. Além de notar a icterícia, a observação inicial deve determinar se perda de massa muscular, estigmas cutâneos da doença hepática, distensão abdominal e edema periférico estão presentes. Os sinais vitais podem refletir a circulação hiperdinâmica característica da cirrose, com uma taquicardia de repouso, pressão de pulso ampla e baixa pressão arterial devido à vasodilatação periférica. Hálito hepático, que é descrito como um cheiro de mofo, pode ser detectado quando um paciente cirrótico expira e deve ser distinguido da halitose mais frequente, devido à má higiene dental.

Achados Mucocutâneos

A icterícia (Fig. 146-1) é mais bem confirmada por exame da esclera ou, se necessário, sob a língua, onde a elastina do tecido mantém a bilirrubina. Descoloração acinzentada na pele na hemocromatose pode ser mais evidente nas dobras da pele na virilha ou na axila. A acantose *nigricans* pode ser observada na doença hepática gordurosa não alcoólica (Cap. 152). Um anel de Kayser-Fleischer (Fig. 211-2), causado pelos depósitos de cobre na membrana de Descemet, é um círculo acastanhado em torno da periferia da íris e pode exigir um exame de lâmpada de fenda para detectá-lo; este deve sempre ser procurado em um paciente com suspeita de doença de Wilson (Cap. 211). A dentição pobre é característica em pessoas que sofrem de alcoolismo ou que abusam de drogas, e o excesso de cáries dentárias pode resultar da diminuição da produção de saliva na síndrome *sicca*. Inchaço da glândula parótida é ocasionalmente observado em pacientes que sofrem de alcoolismo. Cianose central e baqueteamento digital são encontrados na síndrome hepatopulmonar. Perda do músculo temporal e pele facial com aspecto de "papel-moeda", devido à atrofia com telangiectasia, são sinais de doença hepática avançada. Xantelasma de depósitos lipídicos pode ser observado nas pálpebras e na pele ao redor das órbitas em pacientes com doença hepática colestática. Nevos aracnoides (*spiders*) na face e tórax não são patognomônicos de doença hepática, especialmente em mulheres, mas são sugestivos se estiverem presentes em maior número. Eritema palmar (Fig. 146-2) pode ser normal em mulheres, mas sugere doença hepática nos homens. Contratura de Dupuytren (Fig. 152-1), a retração da fáscia palmar com contratura posterior das palmas das mãos e dedos, pode ser um sinal de doença hepática alcoólica, embora também seja descrita em pacientes com epilepsia ou diabetes melito, bem como em indivíduos com contraturas relacionadas ao trabalho. Petéquias e equimoses refletem a produção

inadequada de fatores de coagulação e hiperesplenismo na doença hepática avançada e manchas de descoloração branca nas unhas também podem estar presentes nesse caso. Marcas de escoriações do prurido podem ser observadas no tronco e nas extremidades de pacientes com doença hepática; poupar o centro da parte traseira pode levar a uma menor área pigmentada em forma de borboleta, porque os pacientes não podem chegar a essa área com suas unhas.

FIGURA 146-1 **Icterícia na esclera.**

FIGURA 146-2 **Eritema palmar.**

O Exame do Abdome

Distensão abdominal com ascite e dilatação de veias colaterais devido à hipertensão portal são os sinais floridos da doença hepática avançada. *Caput medusae* (cabeça de medusa) (Fig. 146-3) na área periumbilical implica a recanalização da veia umbilical devido à hipertensão portal.

FIGURA 146-3 ***Caput medusae*** **(cabeça de medusa).**
A fotografia mostra uma *caput medusae* acentuada por uma grande quantidade de ascite em um paciente sendo preparado para o transplante de fígado. Um extenso plexo venoso é visto ao redor da região periumbilical e irradiando-se pela parede abdominal anterior. Observe a grande veia que corre inferiormente ao longo do flanco direito *(setas)*. Essa é a veia epigástrica superficial, que drena para a veia ilíaca externa. (De Henseler KP, Pozniak MA, Le FT, et al. Three-dimensional CT angiography of spontaneous portosystemic shunts. *Radiographics*. 2001;21:691-704.)

A percussão abdominal pode confirmar a presença de ascite (Fig. 146-4). A macicez móvel resulta da circulação da ascite para a porção mais dependente do abdome. O indivíduo deve ser examinado em posição supina, e o abdome deverá ser percutido da linha média para o flanco direito ou esquerdo. A variação de som timpânico para som maciço significa uma mudança do meio físico no qual o som se propaga, ou seja, de ar para líquido, e o local onde ocorre essa alteração de som corresponde à superfície da coleção de líquido. Em seguida, o examinador deve percutir abaixo do ponto em que a macicez é induzida e pedir que o indivíduo se vire para ele. Com o indivíduo ao seu lado, o examinador percute novamente no mesmo ponto onde o som timpânico converte-se em som maciço. Se esse ponto estiver agora timpânico, caracteriza-se a macicez móvel como resultado do movimento do limite hidroaéreo; este achado apoia a presença de ascite. Esta manobra deve ser realizada sequencialmente em cada lado para confirmação. Quando se apoia a borda medial de uma das mãos sobre o abdome e, em seguida, percute-se a parede abdominal lateral direita ou esquerda com a outra mão, é possível sentir uma onda de líquido passando sob a mão que está apoiada sobre o ventre (sinal do piparote). Edema escrotal e hérnias da parede abdominal estão frequentemente presentes em pacientes com ascite de longa data. Sensibilidade abdominal de um paciente com ascite sugere peritonite (p. ex., peritonite bacteriana espontânea ou devido a uma víscera perfurada). No entanto, é importante notar que a sensibilidade abdominal é frequentemente ausente, mesmo com peritonite bacteriana espontânea.

FIGURA 146-4 **Ascite.**

O fígado apresenta som maciço à percussão. Percussão do quadrante superior direito pode definir a extensão do fígado, que é normalmente de 6 a 12 cm na linha mesoclavicular. A extensão do fígado pode ser diminuída em um paciente com cirrose, enquanto a hepatomegalia (Fig. 146-5) é detectada na congestão hepática por insuficiência cardíaca, doença hepática gordurosa não alcoólica e as formas colestáticas da cirrose. O fígado é mais bem examinado com o paciente na posição supina, braços paralelos ao corpo e os joelhos dobrados para relaxar os músculos abdominais. A palpação deve começar no quadrante inferior direito do abdome e se mover para cima em direção à caixa torácica de modo que a borda do fígado seja sentida no caminho. A borda do fígado normal é lisa e às vezes um pouco sensível quando palpada. Em geral, uma borda de fígado que é sentida até 2 cm abaixo da margem direita costal é considerada normal, mas um fígado de tamanho normal pode ser deslocado para baixo por outras anormalidades, como enfisema. Em indivíduos magros, a borda do fígado pode ser sentida na inspiração profunda, mesmo que seja de tamanho normal.

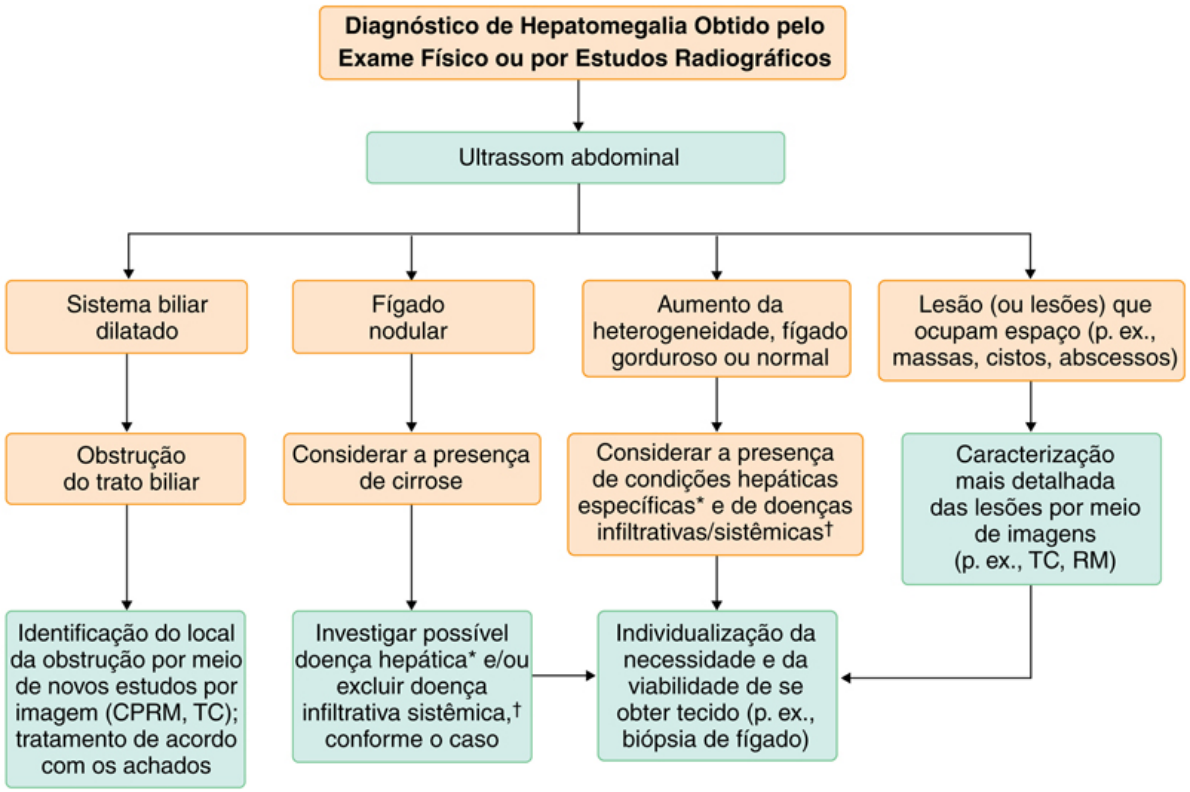

FIGURA 146-5 Abordagem diagnóstica da hepatomegalia.
*As condições que devem ser excluídas compreendem hepatites virais, doença hepática induzida por droga e álcool, esteato-hepatite, doenças hepáticas autoimunes e distúrbios metabólicos como hemocromatose, doença de Wilson e deficiência de α_1-antitripsina. †As doenças infiltrativas e sistêmicas englobam amiloidose, linfoma, sarcoidose e processos infecciosos, como tuberculose disseminada e fungemia. TC = tomografia computadorizada; CPRM = colangiopancreatografia por ressonância magnética; RM = ressonância magnética.

Pode-se sentir o fígado duro e irregular, como na cirrose, ou ligeiramente macio, aumentado e liso, como na hepatite viral aguda, na hepatite alcoólica ou congestão hepática devido à insuficiência cardíaca congestiva. O fígado pode estender-se para além da linha média, e seu lobo esquerdo pode ser palpado no epigástrio. Quando a localização da borda do fígado é incerta, o teste de raspagem pode ser útil. Isto é feito com a campânula deslizada sobre a superfície da parede abdominal em direção ao fígado. O som do deslizamento na superfície da parede abdominal da parte média do abdome em direção o fígado (raspagem) é amplificado na área sob a qual o fígado se encontra.[4] Na presença de ascite, a borda do fígado pode ser detectada através da pressão rápida com as pontas dos dedos abaixo da caixa torácica.

A vesícula biliar palpável sugere obstrução do sistema biliar, enquanto a dor provocada pela palpação durante a inspiração (sinal de Murphy) sugere colecistite aguda. Dor hepática acentuada com hepatomegalia é observada em pacientes com um abscesso hepático (Cap. 151).

A esplenomegalia (Cap. 168) é sugerida pela opacidade à percussão entre as costelas 9 e 11 na linha axilar média esquerda. Uma ponta esplênica palpável implica hipertensão portal em um paciente com doença hepática crônica, apesar de um aumento do baço também poder ser detectado na hepatite viral aguda e em doenças infiltrativas que envolvam tanto o fígado como o baço (Tabela 168-7). O exame retal é obrigatório se houver suspeita de sangramento gastrointestinal por causa de melena, anemia ou encefalopatia hepática inexplicável.

Exame Físico Completo

A presença de estertores e a elevação da pressão venosa jugular sugerem insuficiência cardíaca ou doença do pericárdio como uma causa de congestão hepática. A perda de características sexuais secundárias na doença hepática é refletida pela queda de pelos axilares e pubianos, bem como feminização do biótipo corporal em um paciente do sexo masculino. Atrofia testicular pode também estar presente. Edema periférico é comum na cirrose descompensada e evidentemente pode ocorrer antes da ascite.

Alterações neuropsiquiátricas podem incluir mudanças sutis de personalidade ou encefalopatia hepática mais evidente. A presença de apraxia construtiva (p. ex., incapacidade para desenhar uma estrela de cinco pontas ou para escrever de modo legível) em um paciente totalmente consciente é um achado típico da encefalopatia hepática. A asterixe, que é caracterizada por uma série de movimentos extensores e flexores do punho,[5] pode ser induzida quando o paciente estender os braços, com dorsiflexão dos punhos, enquanto separa os dedos durante pelo menos 15 segundos. Tremores (Cap. 410) são inespecíficos, mas também são comuns na cirrose avançada.

Estudos de testes diagnósticos (Tabela 146-1)

Estudos Laboratoriais

A avaliação inicial de doença hepática envolve uma bateria de testes de sangue que refletem necroinflamação hepática (aminotransferases séricas), colestase (fosfatase alcalina, γ-glutamil-transpeptidase), anormalidades da função excretora (bilirrubina), e da função da síntese hepática (albumina) (Cap. 147). Na disfunção hepatocelular causada por hepatite viral (Cap. 148), os níveis de aminotransferase são elevados, com o nível de alanina aminotransferase sérica (ALT) maior do que o nível de aspartato aminotransferase (AST). Na hepatite alcoólica (Cap. 152), elevação do AST excede a elevação da ALT. Em pacientes com obstrução biliar ou doenças hepáticas colestáticas (Cap. 155), como cirrose biliar primária ou colestase por drogas, a bilirrubina e, geralmente, os níveis de fosfatase alcalina são elevados. O comprometimento da função de síntese hepática leva a uma albumina sérica baixa ao longo de dias ou semanas. O tempo de protrombina, expresso como a razão normalizada internacional (INR), é um ensaio mais sensível da função de síntese hepática e torna-se prolongado dentro de algumas horas após uma lesão hepática grave. A hipertensão portal devido à fibrose hepática avançada ou cirrose resulta em uma diminuição da contagem de plaquetas em razão do hiperesplenismo. Embora esses padrões gerais de disfunção hepática sejam úteis na avaliação inicial de doença hepática, eles são inespecíficos. Por exemplo, um paciente com um processo predominantemente hepatocelular comumente tem bilirrubina e fosfatase alcalina elevadas e um nível baixo de albumina sérica se a lesão for grave. No entanto, estes testes de sangue devem identificar o padrão predominante de anomalia e direcionar a avaliação diagnóstica subsequente com estudos sorológicos e imagens abdominais. Uma variedade de abordagens têm sido experimentadas para incorporar os testes rapidamente disponíveis, tal como a relação AST/ALT, contagem de plaquetas ou os marcadores séricos de fibrose, como o colágeno tipo IV, para avaliar a fibrose hepática, mas nenhuma destas alternativas pode substituir a precisão da biópsia hepática.

Tabela 146-1

Abordagem para queixas hepáticas comuns

APRESENTAÇÃO	SINTOMAS COMUNS	SINAIS FÍSICOS COMUNS	ESTUDOS DIAGNÓSTICOS	DIAGNÓSTICOS COMUNS
Ascite	Distensão abdominal e dor, edema no tornozelo	Abaulamento dos flancos Macicez móvel Sinal de piparote	Ultrassom com Doppler Paracentese diagnóstica Exame de urina	Cirrose Síndrome de Budd-Chiari Insuficiência cardíaca Síndrome nefrótica
Encefalopatia hepática	Desorientação ao acordar, confusão, coma	Asterixe Alteração do estado mental Hálito hepático	Amônia sérica Hemocultura Teste de sangue oculto nas fezes Creatinina sérica e eletrólitos	Cirrose descompensada Insuficiência hepática aguda Outras encefalopatias metabólicas (renal, respiratória)
Massa hepática	Nenhum ou dor abdominal	Sopro hepático e raspagem	α-Fetoproteína Ultrassom Triagem por TC RM Biópsia	Lesões benignas: hemangioma, adenoma, hiperplasia nodular focal Lesões malignas: carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, metástase
Dor abdominal	Náuseas, vômitos, febre	Sensibilidade no quadrante superior direito Vesícula biliar palpável Sinal de Murphy	Ultrassom Cintilografia com HIDA Paracentese para ascite, se presente	Cólica biliar Colecistite aguda Congestão hepática Metástase hepática

TC = tomografia computadorizada; HIDA = ácido hepatobiliar iminodiacético; RM = ressonância magnética.

Imagem Abdominal

A radiografia simples de abdome geralmente não tem um papel importante na avaliação de suspeita de hepatopatia. Uma exceção é um paciente com dor abdominal intensa em que é importante excluir uma víscera perfurada com o ar livre sob o diafragma.

A ultrassonografia deve ser o exame inicial em pacientes com icterícia obstrutiva. Isso pode confirmar ductos biliares dilatados em pacientes com obstrução biliar e, muitas vezes, pode identificar causas como uma massa pancreática ou um cálculo biliar alojado no ducto biliar comum. A ultrassonografia também pode determinar se o parênquima hepático é difusamente anormal, como ocorre em um paciente com hepatite viral aguda e pode, ainda, identificar uma ecotextura hepática brilhante em um paciente com doença hepática não alcoólica, ou pode mostrar uma ecotextura mais grosseira na cirrose. Além de confirmar a presença de ascite, a ultrassonografia pode identificar outros sinais de hipertensão portal, como esplenomegalia ou varizes intra-abdominais. O fluxo de sangue através de vasos hepáticos e portais pode ser avaliado pelo Doppler. A ultrassonografia pode identificar massas hepáticas e distinguir uma massa cística de uma lesão sólida (mais adiante). A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) adicionam mais detalhes à avaliação da vasculatura hepática, massas hepáticas e estruturas vasculares hepáticas. A RM permite a realização de uma colangiografia detalhada, evitando, assim, colangiopancreatografia endoscópica retrógrada que é mais invasiva em muitos pacientes com suspeita de obstrução ou doença do ducto biliar (Caps. 133 e 134). A elastografia hepática avalia a fibrose hepática pela medição da rigidez hepática, através da propagação de ondas no tecido hepático. Em geral, a rigidez hepática correlaciona-se com a fibrose. O *fibroscan*, que usa ondas de cisalhamento de alta frequência, pode predizer a quantidade de fibrose na maior parte dos pacientes, mas é menos preciso em pacientes com elevado índice de massa corporal ou esteatose extensa.[6]

Biópsia Hepática

A biópsia hepática continua a ser o teste definitivo para avaliar a gravidade da inflamação hepática e extensão da fibrose na doença hepatocelular difusa. Além disso, pode confirmar algumas hipóteses diagnósticas estabelecidas por testes não invasivos, por exemplo na hepatite autoimune, ou pode sugerir diagnósticos, como hepatotoxicidade medicamentosa. No entanto, por causa de suas potenciais complicações, como sangramento intra-abdominal, a biópsia é recomendada somente quando testes menos invasivos não definiram um diagnóstico ou prognóstico definitivo ou quando informações adicionais, como a quantificação do cobre hepático na doença de Wilson ou de ferro hepático na hemocromatose, são necessárias para o diagnóstico definitivo (mais adiante).

As medidas da pressão transjugular são indicadas em pacientes com apresentações atípicas de hipertensão portal (p. ex., quando não está claro se a doença hepática é a causa) ou para ajustar as doses de medicamentos para reduzir a pressão portal. O cateter avança sob a fluoroscopia na veia hepática, e a pressão venosa hepática livre é medida. O cateter é então posicionado até ficar mais encunhado em um dos ramos da veia hepática. A veia é ocluída por um pequeno balão, e a pressão da veia hepática, que reflete a pressão hepática sinusoidal, é obtida. O gradiente de pressão portal, que corresponde à diferença de valor entre a pressão livre e ocluída, é normalmente inferior a 5 mmHg. As varizes surgem quando um gradiente apresenta valores acima de 10 mm Hg, enquanto a ascite e a hemorragia varicosa ocorrem apenas quando o gradiente excede 12 mmHg. Uma abordagem transjugular também aumenta a segurança da biópsia do fígado, na presença de ascite, coagulopatia ou trombocitopenia, situação em que a biópsia por via percutânea torna-se perigosa. A endoscopia é indicada para triagem de varizes em qualquer paciente com suspeita de cirrose para determinar a necessidade de profilaxia contra hemorragia.

Abordagem do tumor hepático

Uma massa hepática pode ser descoberta em uma série de circunstâncias diferentes e é frequentemente um achado incidental no exame de imagem abdominal realizado por outra indicação.[7,8] A avaliação inicial é direcionada para determinar se o tumor é cístico ou sólido (Fig. 146-6).

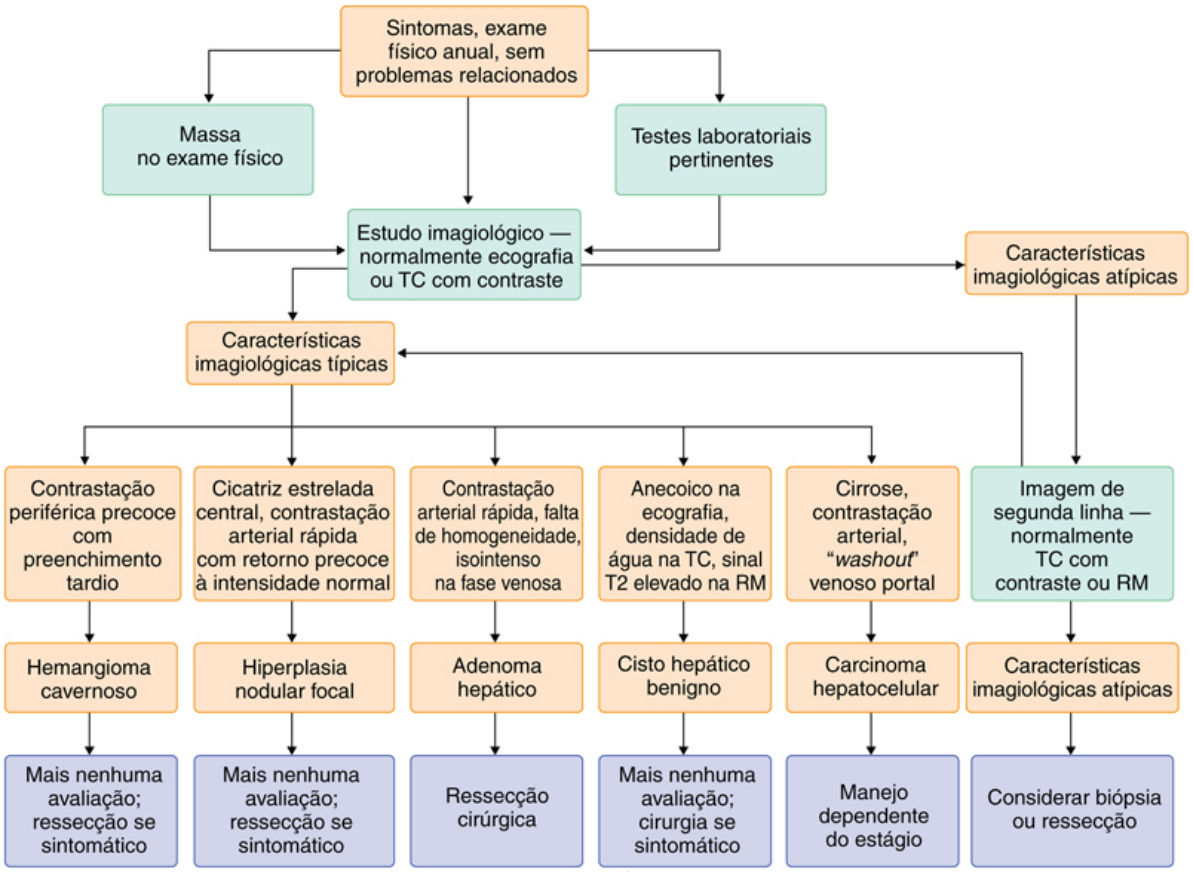

FIGURA 146-6 Abordagem da avaliação do paciente com uma massa no fígado.
Fluxograma mostra o algoritmo para avaliação e manejo de lesões de massa comuns do fígado. TC = tomografia computadorizada; RM = ressonância magnética.(De Roberts LR. Liver and biliary tract tumors. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*, 24th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.)

Cistos Hepáticos

A maior parte dos cistos hepáticos é benigna e incidental. Os cistos hepáticos simples são normalmente solitários e assintomáticos, embora cistos de maiores dimensões possam causar desconforto abdominal. A ultrassonografia, que é normalmente diagnóstica, mostra um espaço anecoico, preenchido por líquido, sem definição da parede e com reforço acústico posterior (Fig. 146-7A e B). Características de suspeição, incluindo a presença de sintomas ou aumento das dimensões, requerem exclusão de um cistadenoma. Na ecografia, um cistadenoma é hipoecoico com paredes irregulares e septações. A ressecção hepática está indicada porque pode ocorrer transformação maligna.

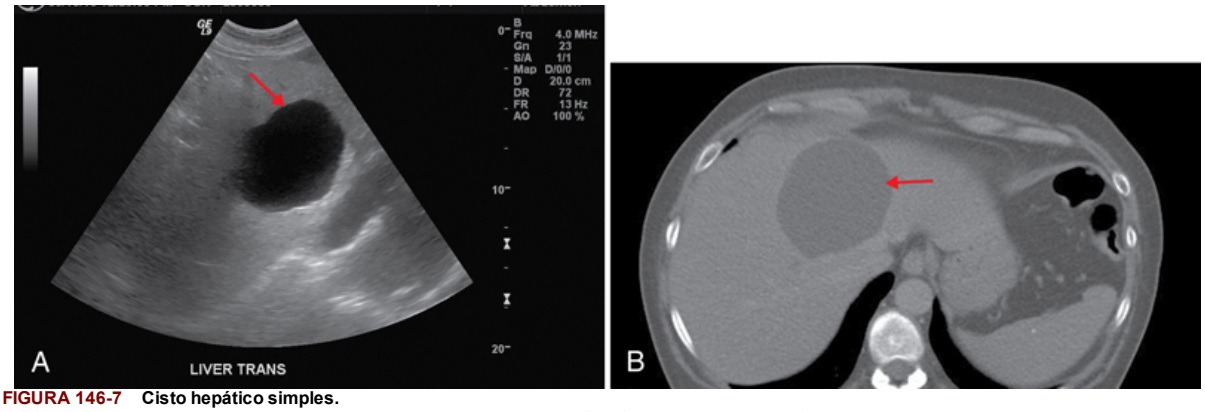

FIGURA 146-7 Cisto hepático simples.
A, A ecografia demonstra conteúdos claros e uma parede imperceptível (*seta*). **B,** Em uma tomografia computadorizada, um cisto hepático simples é caracterizado pela ausência de septação e uma parede imperceptível (*seta*). (Cortesia do Dr. B. Madrazo.)

Múltiplos cistos hepáticos podem sugerir a presença de uma doença policística autossômica dominante do adulto.[9] A doença policística hepática pode ocorrer em conjunto com a doença policística renal (Cap. 127) ou sem ela. A doença policística hepática isolada está associada a mutações no gene *PRCKSCH*, que codifica a subunidade β da enzima glicosidase 2, e no Sec63, que é parte de um grande complexo de proteínas envolvidas na translocação de proteínas no retículo endoplasmático. A doença policística hepática é normalmente assintomática, embora alguns pacientes refiram dor ou sensação de peso no quadrante superior direito do abdome, sensação de plenitude ou aumento do perímetro abdominal. A ruptura de um cisto, hemorragia para o interior de um cisto, infecção de um cisto ou torção de um cisto podem causar dor intensa. O exame físico pode incluir hepatomegalia, caquexia devido à perda de peso e ascite. À medida que os cistos aumentam em número e dimensão com a idade, eles podem tornar-se palpáveis. Na ecografia, estão presentes múltiplos cistos cheios de líquido sem ecos internos, a menos que tenha ocorrido hemorragia ou infecção. As intervenções indicadas para os sintomas incluem aspiração ou ressecção. A doença policística hepática normalmente não resulta em disfunção hepática clínica, e o prognóstico depende da gravidade da eventual doença policística renal concomitante. Em alguns casos, no entanto, cistos grandes, sintomáticos ou hemorrágicos podem suscitar a consideração de transplante hepático, muitas vezes em combinação com transplante renal (Cap. 131) para cistos renais e insuficiência renal associada.

A doença de Caroli, que é uma anomalia congênita rara com dilatação cística da árvore biliar intra-hepática, pode estar associada à colangite e à litíase biliar. Muitos pacientes acabam por desenvolver colangiocarcinoma (Cap. 155). A colangiopancreatografia por ressonância magnética demonstra a presença de dilatações intra-hepáticas intercaladas com ductos normais e uma via biliar principal normal. O tratamento endoscópico está indicado para a colangite, embora a ressecção ou o transplante hepático possam ser necessários.

Tumor Hepático Sólido

A maior parte dos tumores hepáticos são assintomáticos, mas alguns pacientes podem ter desconforto vago no quadrante superior direito. O início abrupto de dor mais intensa sugere uma complicação, tal como hemorragia ou ruptura. A abordagem a um tumor hepático sólido (Fig. 146-8) é influenciada pela presença ou ausência de doença hepática crônica subjacente, tal como hepatite viral crônica, bem como uma doença maligna extra-hepática com possíveis metástases hepáticas. Se doença hepática crônica estiver presente, um tumor sólido deve ser considerado um carcinoma hepatocelular primário (Cap. 196) até prova em contrário. Por outro lado, uma lesão sólida, na ausência de doença hepática subjacente, é mais provavelmente benigna e incidental. Os adenomas hepáticos benignos são com frequência descobertos em mulheres jovens, de meia-idade e não estão associados a disfunção hepática. Com os estudos contrastados modernos, é possível fazer o diagnóstico radiológico acerca da natureza de um tumor hepático sólido. Exemplos importantes incluem o preenchimento periférico inicial e retenção de contraste por um hemangioma (Fig. 146-8A, B e C), o enchimento arterial rápido de um carcinoma hepatocelular com o subsequente "*washout*" do contraste durante a fase venosa portal (Fig. 196-5) ou a cicatriz central típica da hiperplasia nodular focal (Fig. 146-8D), embora a biópsia esteja indicada se não for possível excluir malignidade.

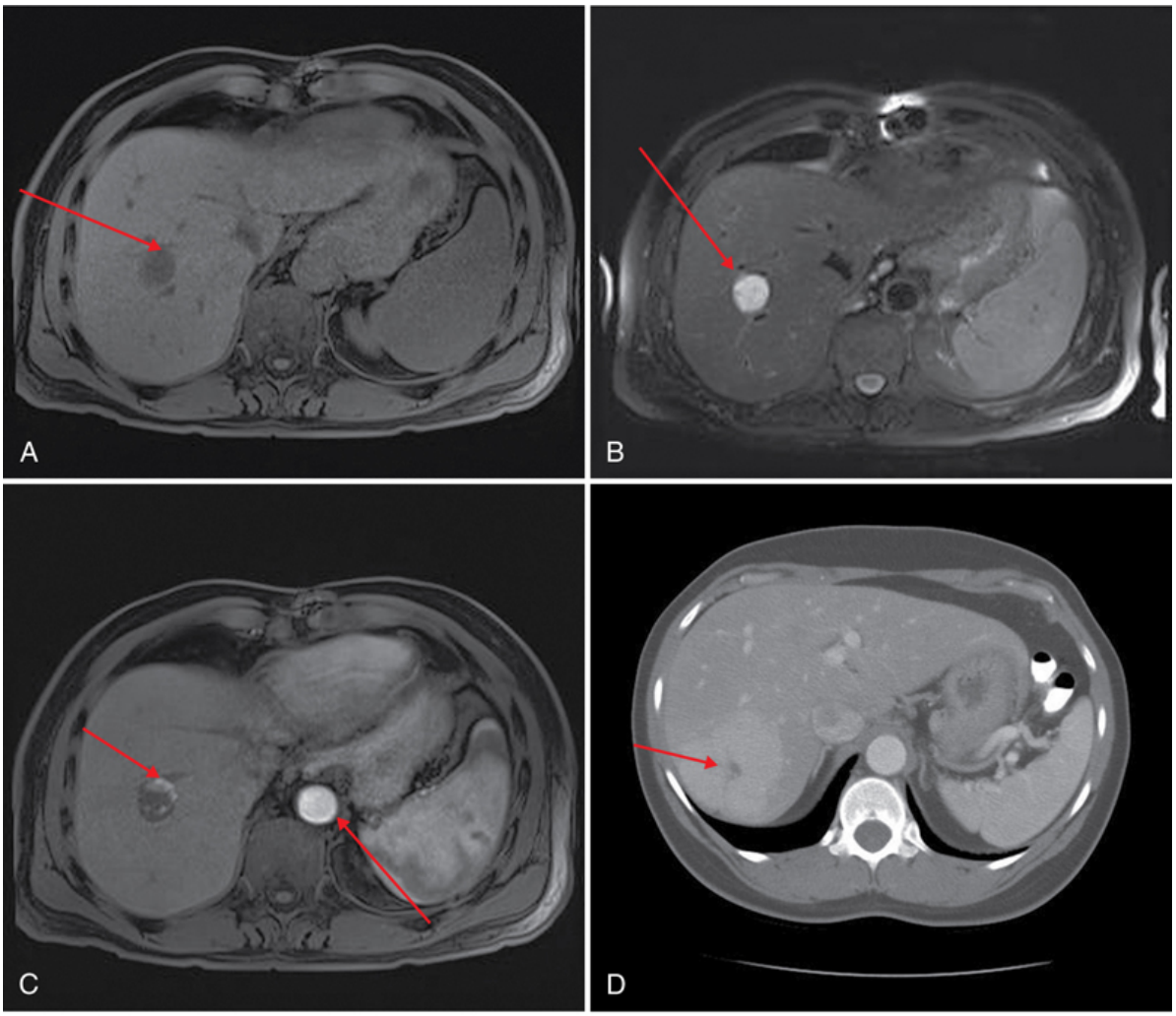

FIGURA 146-8 Massa hepática sólida.
A, Hemangioma visualizado como uma massa sólida (*seta*) na fase T1 de uma ressonância magnética (RM). **B,** Hemangioma na imagem RM T2 caracteriza-se por elevada densidade de sinal (*seta*). **C,** Hemangioma enche lentamente (*seta*) a partir da periferia após a administração do contraste intravenoso (*seta*). **D,** Hiperplasia nodular focal é caracterizada por uma cicatriz central (*seta*) na fase venosa tardia de uma tomografia computadorizada com contraste. (Cortesia do Dr. B. Madrazo).

O hemangioma hepático é o tumor sólido hepático benigno mais comum. Na ecografia, a lesão é hiperecoica. Na TC contrastada ou RM, o hemangioma tem aparência normalmente hipervascular. Em geral, não é necessária nenhuma intervenção, a menos que exista uma associação clara com os sintomas abdominais, aumento das dimensões ou uma complicação como a ruptura.

Os adenomas hepáticos (Cap. 196) são tumores hepáticos epiteliais benignos, associados ao uso de contraceptivos orais com elevado conteúdo de estrogênio. Na ecografia, os adenomas são hiperecoicos devido ao seu conteúdo de gordura, mas tornam-se anecoicos se tiver ocorrido hemorragia. A TC com contraste e a RM mostram constrastação arterial e variação da intensidade do sinal refletindo esteatose e hemorragia se presentes. A biópsia pode ser necessária para o diagnóstico. As potenciais complicações dos adenomas, especialmente se tiverem mais de 5 cm, incluem hemorragia, ruptura espontânea e, raramente, transformação maligna. A descontinuação dos contraceptivos orais pode levar à diminuição das dimensões do adenoma. A ressecção hepática profilática está indicada para adenomas com mais de 5 cm.

A hiperplasia nodular focal é uma lesão benigna caracterizada por uma cicatriz central e pensa-se que represente uma resposta hiperplásica à malformação vascular. A identificação da cicatriz por ecografia, TC ou RM é diagnóstica (Fig. 146-8D). A observação na ausência de sintomas é aconselhada.

A hiperplasia nodular regenerativa caracteriza-se por múltiplos nódulos regenerativos com 1 a 3 mm, agregados à volta das tríades portais. Associa-se uma variedade de doenças sistêmicas, predominantemente autoimunes, incluindo artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, polimialgia reumática e neoplásica, como as síndromes mieloproliferativas, e medicações como as tiopurinas. Os sintomas, se presentes, refletem a hipertensão portal associada. O diagnóstico é realizado por biópsia, que mostra hepatócitos hipertrofiados agregados em torno do centro dos nódulos e atrofia periférica. O manejo terapêutico é dirigido à hipertensão portal associada (Cap. 153).

O carcinoma hepatocelular (Cap. 196) é uma complicação frequente da cirrose de qualquer causa, bem como infecção crônica por vírus da hepatite B, mesmo na ausência de cirrose. Com frequência, os pacientes têm evidência de cirrose e disfunção hepática. Devido à recomendação para vigilância do carcinoma hepatocelular em indivíduos de risco, este tumor é cada vez mais identificado quando assintomático e potencialmente curável.[10] Na ecografia, o carcinoma hepatocelular aparece sólido. Devido à sua vascularização predominantemente arterial em comparação com a do parênquima hepático normal, o contraste intravenoso preenche mais rapidamente o carcinoma hepatocelular que o restante do parênquima na fase arterial, e, também, "lava-se" mais rapidamente na fase portal, durante a TC ou RM (Fig. 196-5). A α-fetoproteína sérica está elevada em cerca de 60% dos casos. As opções terapêuticas dependem das dimensões do tumor e da gravidade da doença hepática associada.

Abordagem ao paciente com doença hepática hereditária

A maior parte das doenças hepáticas herdadas em adultos são hemocromatose, doença de Wilson, fibrose cística e déficit de α_1-antitripsina. Essas doenças podem ser suspeitadas pelas suas manifestações extra-hepáticas, ou podem ser detectadas durante a avaliação de disfunção hepática inexplicada.

A hemocromatose hereditária (Cap. 212) é a doença hepática hereditária mais comum, resultando com frequência de mutações no gene *HFE* (localizado no cromossomo 6p22.2), normalmente nos C282Y e H63D. Aproximadamente um em cada 250 indivíduos de descendência norte-europeia são homozigóticos para o C282Y, a principal mutação do *HFE*, embora apenas uma minoria desenvolva manifestações fenotípicas.[11] As anomalias nos testes hepáticos de sangue, se presentes, são inespecíficas. O diagnóstico definitivo é confirmado pela detecção do homozigoto C282Y ou do heterozigoto composto (C282Y/H63D). A TC e a RM podem confirmar a presença de ferro hepático excessivo. A biópsia hepática é desnecessária para o diagnóstico, mas é aconselhada em casos de ferritina sérica superior a 1.000 μg/L devido à alta incidência de cirrose nestes pacientes. O ferro acumula-se nos hepatócitos, mas não nas células de Kupffer, num gradiente periportal para pericentral (Fig. 146-9). Por outro lado, a sobrecarga de ferro secundária acumula-se nas células de Kupffer em condições como a eritropoiese ineficaz. A medição quantitativa de ferro no tecido hepático, calculada como μmol de ferro/g de fígado seco/idade, pode confirmar o diagnóstico. O tratamento da hemocromatose é a flebotomia (Cap. 212).

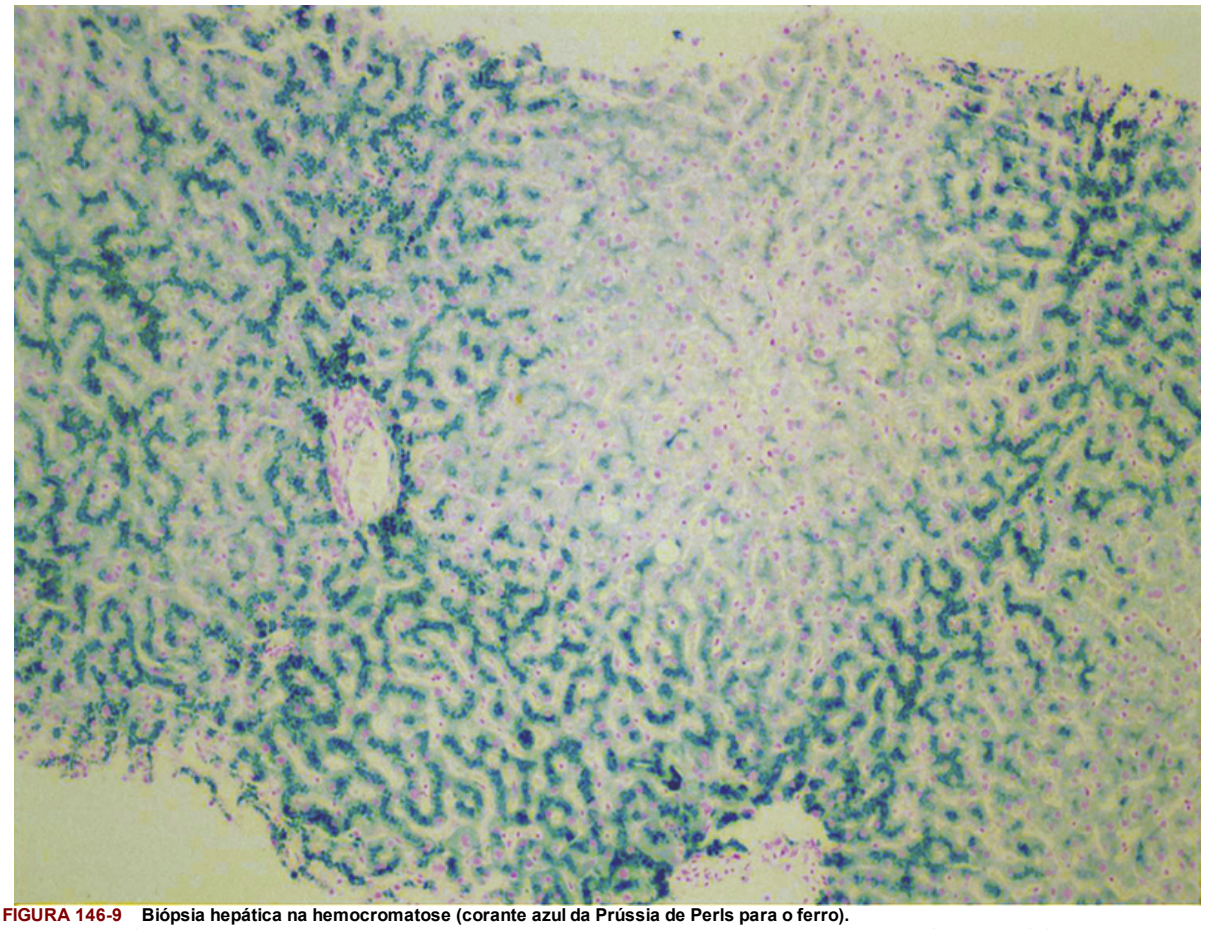

FIGURA 146-9 Biópsia hepática na hemocromatose (corante azul da Prússia de Perls para o ferro).
A deposição de ferro é encontrada numa distribuição periportal, predominantemente nas células parenquimatosas (hepatócitos). (De Bacon BR. Inherited and metabolic disorders of the liver. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*, 24th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.)

O déficit de α_1-antitripsina, que resulta de mutações herdadas neste inibidor da protease da serina, impede a sua eliminação desta protease do interior dos hepatócitos, onde se acumula e causa inflamação hepática, fibrose e cirrose. O déficit de α_1-antitripsina circulante resulta em enfisema panlobular (Cap. 88) mesmo em não fumantes. A doença é mais frequente em pessoas de ascendência europeia. A doença é autossômica recessiva com herança codominante, porque cada alelo fornece 50% de α_1-antitripsina circulante. Um grande número de alelos foi identificado no gene inibidor da protease (Pi), com a MM associada a níveis normais de α_1-antitripsina circulante e os alelos anormais mais comuns, S e Z, associados a níveis reduzidos. Os homozigóticos PiZZ, que têm a forma mais grave de déficit de α_1-antitripsina, têm níveis circulantes de apenas 15% do normal e são propensos a doença hepática e pulmonar. A doença hepática tem uma distribuição bimodal, com a hepatite neonatal e a icterícia colestática manifestando-se na fase inicial da vida e cirrose na vida adulta. Apenas em torno de um terço dos adultos com o fenótipo PiZZ desenvolve cirrose, implicando assim que outros cofatores estejam envolvidos na progressão da doença.[12] Outros fenótipos com déficit de α_1-antitripsina (p. ex., PiMZ ou PiSZ) aumentam o risco de doença hepática, enquanto variantes nulas têm doença pulmonar mas não hepática. A condição pode ser suspeitada por um baixo nível de α_1-globulina numa eletroforese de proteínas de rotina, e o diagnóstico pode ser confirmado pela demonstração de um nível sérico baixo de α_1-antitripsina seguido de teste do Pi para determinar o fenótipo. Os testes de função hepática são geralmente inespecíficos, embora o nível de albumina possa ser baixo e o INR, prolongado se a cirrose estiver presente. A biópsia hepática, que mostra a extensão da fibrose, caracteriza-se por glóbulos diastase-resistentes, ácido periódico de Schiff (PAS)-positivo na periferia do lóbulo (Fig. 146-10). Nenhuma terapia específica está disponível para esta doença hepática, embora a injeção intravenosa semanal de concentrado de α_1-antitripsina, que está aprovada pela U.S. Food and Drug Administration, possa prevenir a progressão da doença pulmonar através do restauro dos níveis séricos e alveolares de α_1-antitripsina.

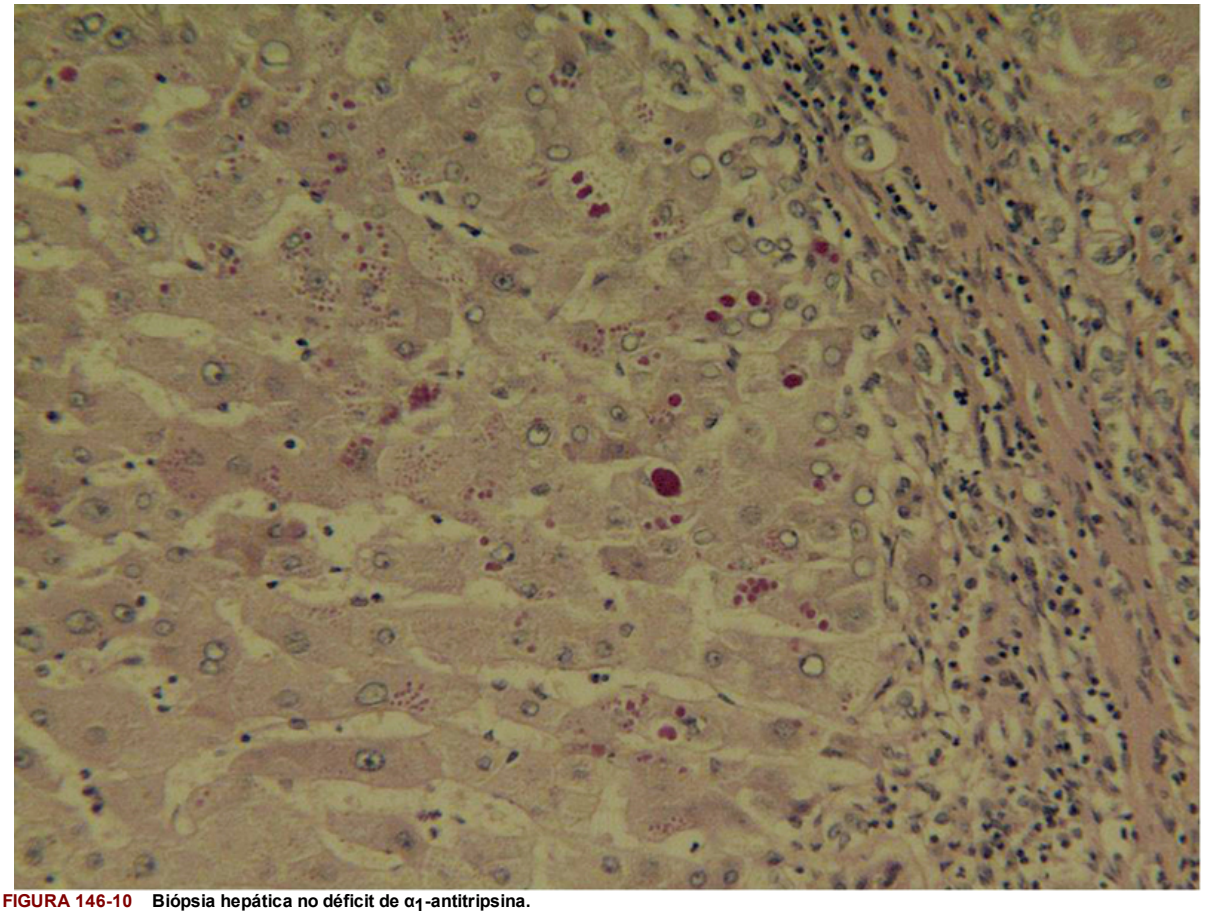

FIGURA 146-10 Biópsia hepática no déficit de α_1-antitripsina.
Em uma marcação com ácido periódico de Schiff diastase-resistente, os glóbulos de α_1-antitripsina, com cor magenta característica, são encontrados na periferia do lóbulo. (De Bacon BR. Inherited and metabolic disorders of the liver. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*, 24th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.)

A doença de Wilson (Cap. 211) consiste no acúmulo excessivo de cobre nos tecidos hepáticos e extra-hepáticos, devido a uma disfunção herdada no transporte de cobre dos hepatócitos para a bile.[13] As manifestações hepáticas incluem hepatite crônica e cirrose, mais usualmente surgindo na quarta década de vida, embora possam se manifestar mais tarde. Um achado característico numa manifestação fulminante de doença de Wilson é a hemólise, com um nível de fosfatase alcalina anormalmente baixo, icterícia e coagulopatia. Mais normalmente, os pacientes têm níveis elevados de aminotransferases sem hemólise na fase inicial. O diagnóstico é normalmente baseado nos níveis elevados de cobre na urina de 24 horas e níveis séricos baixos de ceruloplasmina. Em alguns casos pouco comuns, será necessária a determinação do conteúdo aumentado de cobre hepático na biópsia. A quelação do cobre previne a progressão da doença.

A fibrose cística (Cap. 89) é normalmente dominada por complicações pulmonares, mas a doença hepática é uma causa importante de morbidade e mortalidade em adultos.[14] Em pacientes com níveis elevados de fosfatase alcalina e bilirrubina, a cirrose biliar (Cap. 155) pode-se desenvolver devido à viscosidade biliar anormal. O ácido ursodesoxicólico pode melhorar os resultados dos testes bioquímicos, mas não tem um claro benefício no prognóstico. O transplante hepático (Cap. 154) pode ser necessário quando há cirrose descompensada.

Referências Gerais

1. Lee TH, Kim WR, Poterucha JJ. Evaluation of elevated liver enzymes. *Clin Liver Dis*. 2012;16:183–198.
2. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:524–530.
3. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:3–17.
4. Gupta K, Dhawan A, Abel C, et al. A re-evaluation of the scratch test for locating the liver edge. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:35.
5. Pal G, Lin MM, Laureno R. Asterixis: a study of 103 patients. *Metab Brain Dis*. 2014;29:813–824.
6. Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of supersonic shear imaging with ARFI and Fibroscan. *J Hepatol*. 2014;61:550–557.
7. Wills M, Harvey CJ, Kuzmich S, et al. Characterizing benign liver lesions and trauma with contrast-enhanced ultrasound. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2014;75:91–95.
8. Wills M, Harvey CJ, Kuzmich S, et al. Characterizing malignant liver lesions with contrast-enhanced ultrasound. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2014;75:151–154.
9. Lantinga MA, Gevers TJ, Drenth JP. Evaluation of hepatic cystic lesions. *World J Gastroenterol*. 2013;19:3543–3554.
10. Hennedige T, Venkatesh SK. Imaging of hepatocellular carcinoma: diagnosis, staging and treatment monitoring. *Cancer Imaging*. 2013;12:530–547.
11. Wood MJ, Powell LW, Dixon JL, et al. Clinical cofactors and hepatic fibrosis in hereditary hemochromatosis: the role of diabetes mellitus. *Hepatology*. 2012;56:904–911.
12. Clark VC, Dhanasekaran R, Brantly M, et al. Liver test results do not identify liver disease in adults with alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1278–1283.
13. Kanwar P, Kowdley KV. Metal storage disorders: Wilson disease and hemochromatosis. *Med Clin North Am*. 2014;98:87–102.
14. Rowland M, Gallager C, Gallagher CG, et al. Outcome in patients with cystic fibrosis liver disease. *J Cyst Fibros*. 2015;14:120–126.

No Brasil

Adicionalmente, na investigação etiológica do paciente com doença hepática crônica considera-se também a possibilidade de associação com a doença celíaca. Embora incomum, a intolerância ao glúten pode ocorrer em associação com hipertransaminasemia, hepatite autoimune, cirrose biliar primária, hiperplasia nodular regenerativa e síndrome hepatopulmonar, mesmo na ausência dos sintomas clássicos de má absorção.

Bibliografia

Cancado EL, et al. Celiac disease associated with nodular regenerative hyperplasia, pulmonary abnormalities, and IgA anticardiolipin antibodies. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2006;40:135–139.

Abordagem do paciente com icterícia ou provas hepáticas anormais

Paul D. Berk

Kevin M. Korenblat

Icterícia e hiperbilirrubinemia

Definição

Icterícia (*jaundice*), do francês *jaune* (amarelo), é a descoloração amarelo-alaranjada da pele, conjuntivas e membranas mucosas que resulta de um nível plasmático elevado e bilirrubina. A hiperbilirrubinemia leve pode ser clinicamente indetectável, mas a icterícia torna-se evidente para níveis plasmáticos de bilirrubina superiores a 3 a 4 mg/dL, dependendo da pigmentação cutânea normal do paciente, das condições de observação e da fração de bilirrubina que está elevada. A hiperbilirrubinemia pode resultar da disfunção hepatocelular (hiperbilirrubinemia pura) ou da produção aumentada de bilirrubina ou de defeitos herdados ou adquiridos em aspectos específicos do manejo hepático da bilirrubina.

Fisiopatologia

Metabolismo da Bilirrubina

Produção da Bilirrubina

A bilirrubina é o produto de degradação da porção heme das hemoproteínas, uma classe de proteínas envolvidas no transporte ou metabolismo do oxigênio (Fig. 147-1). Os adultos normais produzem aproximadamente 4 mg de bilirrubina por quilograma de peso do corpo por dia. Entre 70% a 90% da bilirrubina são derivados da hemoglobina dos eritrócitos, que são sequestrados e destruídos pelas células fagocíticas mononucleares do sistema reticuloendotelial, principalmente no baço, fígado e medula óssea. A restante resulta primariamente da troca das hemoproteínas não hemoglobina como a mioglobina, os citocromos P-450, catalase e peroxidase, principalmente no fígado; uma menor fração reflete a eritropoiese ineficaz, que é a destruição prematura de eritrócitos recém-formados na medula óssea. Embora a produção de bilirrubina ocorra principalmente no fígado, estudos recentes sugerem que uma produção limitada, regulada, de bilirrubina a partir da heme pode ocorrer em vários tipos celulares, e contribui para a regulação do ambiente antioxidante intracelular.[1]

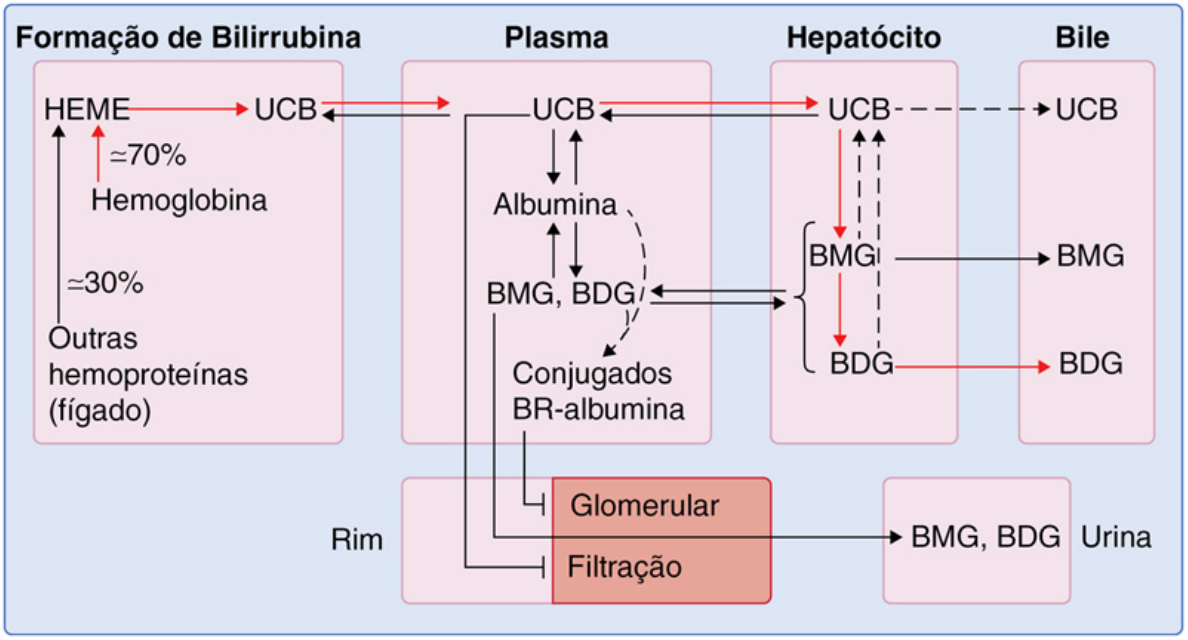

FIGURA 147-1 Visão geral do metabolismo da bilirrubina.
A bilirrubina não conjugada formada a partir da degradação do heme da hemoglobina e outras hemoproteínas é transportada no plasma ligada de forma reversível à albumina e é convertida no fígado a bilirrubina monoglicuronídeo (BMG) e diglicuronídeo (BDG), sendo esta última a forma predominantemente secretada na bile. A BMG e BDG juntas normalmente constituem menos de 5% da bilirrubina sérica normal. Em pacientes com doença hepatobiliar, a BMG e BDG acumulam-se no plasma e aparecem na urina. Os glicuronídeos de bilirrubina no plasma também reagem não enzimaticamente com a albumina e possivelmente outras proteínas do soro para formar conjugados de proteína, que não aparecem na urina e têm uma meia-vida plasmática semelhante à da albumina. BR = bilirrubina.

A conversão em dois passos da heme a bilirrubina começa com a abertura da molécula do heme na sua ponte de carbono α pela enzima microssomal *heme oxigenase*, um processo que resulta na formação de quantidades equimolares de monóxido de carbono e da biliverdina tetrapirrólica verde. Este pigmento hidrossolúvel não tóxico é o principal produto de excreção do heme em pássaros, répteis e anfíbios. No entanto, a biliverdina não atravessa a placenta. Assim, sua redução a bilirrubina em mamíferos por uma segunda enzima, a *biliverdina redutase*, permite a sua remoção transplacentária do feto para a circulação materna. A bilirrubina não conjugada produzida na periferia é transportada para o fígado no plasma. Devido à sua insolubilidade no meio aquoso, é mantida em solução através da ligação forte, mas reversível, à albumina. Uma série de compostos, incluindo sulfonamidas, furosemida e agentes de contraste radiológico, pode deslocar competitivamente a bilirrubina dos seus locais de ligação à albumina, um fenômeno que tem pouco significado clínico exceto em recém-nascidos, nos quais a concentração aumentada resultante da bilirrubina não ligada aumenta o risco de *kernicterus*.

Excreção da Bilirrubina pelo Fígado

A excreção da bilirrubina do corpo é uma grande função do fígado (Fig. 147-1), em que a microanatomia especializada melhora a extração dos compostos fortemente ligados a proteínas da circulação. A translocação hepática da bilirrubina do sangue para a bile envolve quatro passos distintos: (1) aporte da bilirrubina não conjugada, principalmente por um processo de transporte não completamente caracterizado e, em menor extensão, por difusão; (2) ligação intracelular, principalmente a várias proteínas da família da glutationa-S-transferase; (3) conversão da bilirrubina não conjugada a bilirrubina monoglicuronídeo e diglicuronídeo por uma isoforma de uridina 5′-difosfo-glicuronosiltransferase específica (UDP-glicuronosiltransferase) designada UGT1A1, codificada pelo complexo gênico *UGT1*; e (4) transferência dos monoglicuronídeos de diglicuronídeos de bilirrubina para a bile por um transportador canalicular de membrana adenosina trifosfato (ATP)-dependente designada proteína 2 associada à resistência multidrogas (MRP2) ou ao transportador aniônico multiespecífico canalicular (cMOAT). O MRP2/cMOAT é codificado pelo gene *ABCC2*, um membro da superfamília de genes transportadores de cassete de ligação ao ATP (ABC). Os genes ABC transportam moléculas através das membranas intracelular eextracelular. A superfamília divide-se em sete subfamílias. A MRP2/cMOAT pertence à família MRP cujos substratos incluem conjugados de fármacos e fármacos anticâncer não modificados, que são bombeados para fora das células.

A conjugação da bilirrubina não conjugada a monoglicuronídeos e diglicuronídeos de bilirrubina é um processo crítico que amplia grandemente a solubilidade aquosa da bilirrubina, aumentando assim a sua eliminação do corpo enquanto, ao mesmo tempo, reduz a sua capacidade de se difundir através das membranas biológicas, incluindo a barreira hematoencefálica. Em recém-nascidos, uma capacidade diminuída de conjugar a bilirrubina leva a hiperbilirrubinemia não conjugada (icterícia fisiológica do recém-nascido). Se grave, essa hiperbilirrubinemia pode levar à toxicidade irreversível do sistema nervoso central. A fototerapia por exposição à luz azul converte a bilirrubina a fotoisômeros hidrossolúveis que são rapidamente excretados na bile, protegendo assim o sistema nervoso central da toxicidade da bilirrubina. A síndrome de Gilbert e a síndrome de Crigler-Najjar tipos 1 e 2, que resultam de defeitos genéticos na conjugação da bilirrubina, são caracterizadas por hiperbilirrubinemia não conjugada; em contraste, a síndrome de Dubin-Johnson, que resulta de defeitos herdados na MRP2/cMOAT (mais adiante), é caracterizada por hiperbilirrubinemia mista ou conjugada. A descoberta recente de mutações causais na síndrome de Rotor, que também é caracterizada por hiperbilirrubinemia conjugada ou mista, levou ao achado de um passo adicional no transporte de bilirrubina, caracterizado pela exportação dos conjugados de bilirrubina intracelular através da membrana sinusoidal e a sua subsequente reentrada pelos transportadores em hepatócitos a jusante. Acredita-se que o processo, que também está envolvido na excreção de metabólitos de fármacos, previne a saturação local dos hepatócitos a montante com conjugados de bilirrubina e fármacos.[2]

Circulação Êntero-hepática e Excreção de Bilirrubina

A bile humana normal contém uma média de menos de 5% de bilirrubina não conjugada, 7% de monoconjugados de bilirrubina e 90% de diconjugados de bilirrubina. Após a secreção canalicular, a bilirrubina conjugada passa para o trato gastrointestinal sem reabsorção pela vesícula ou pela mucosa intestinal. Embora alguma bilirrubina chegue às fezes, a maior parte é convertida em urobilinogênio e compostos relacionados pelas bactérias no íleo e no cólon, onde o urobilinogênio é reabsorvido, regressa ao fígado pela circulação portal, e é reexcretado na bile num processo de recirculação êntero-hepática. Qualquer urobilinogênio que não entra no fígado chega à circulação sistêmica, sendo depois eliminado pelos rins. A excreção de urobilinogênio urinária normal é de 4 mg/dia ou menos. Com a hemólise, que aumenta a carga de bilirrubina que entra no intestino e, assim, a quantidade de urobilinogênio formado e reabsorvido, ou com doença hepática, que diminui sua excreção hepática, os níveis plasmáticos de urobilinogênio aumentam e mais urobilinogênio é excretado na urina. A colestase grave, obstrução de canal biliar ou antibióticos que reduzem ou eliminam a conversão bacteriana de bilirrubina a urobilinogênio diminuem acentuadamente a formação e excreção urinária de urobilinogênio.

A bilirrubina não conjugada normalmente não chega ao intestino, exceto em recém-nascidos ou através de vias pouco definidas, na presença de hiperbilirrubinemia não conjugada grave (p. ex., Crigler-Najjar tipo 1). Nestas circunstâncias, a bilirrubina não conjugada é reabsorvida pelo intestino, amplificando assim a hiperbilirrubinemia.

Medição da Bilirrubina no Plasma

A concentração total de bilirrubina no plasma em adultos normais é de menos de 1 a 1,5 mg/dL, dependendo do método de medição. As técnicas analíticas modernas mostram que o plasma normal contém principalmente bilirrubina não conjugada, com apenas um vestígio de bilirrubina conjugada. Os laboratórios clínicos normalmente quantificam a bilirrubina plasmática através de uma reação em que a bilirrubina é clivada por um reagente diazo, tal como o ácido sulfanílico diazotizado, a azodipirróis que são rapidamente quantificados por espectrofotometria. Os conjugados de bilirrubina reagem rapidamente (bilirrubina "rápida" ou de reação "direta"). A bilirrubina não conjugada reage lentamente dado o local de ataque do agente diazo estar protegido por ligações internas de hidrogênio. Da mesma forma, a medição precisa da concentração de bilirrubina plasmática total requer a adição de um acelerador, tal como o etanol ou a ureia, para romper estas ligações de hidrogênio e assegurar a reação completa da bilirrubina não conjugada.

A bilirrubina de reação "indireta" é calculada através da subtração da bilirrubina direta da total. Embora os médicos tradicionalmente equacionem a fração de reação direta da bilirrubina no plasma com a bilirrubina conjugada e a fração indireta com a bilirrubina não conjugada, esta abordagem é, na melhor das hipóteses, uma aproximação grosseira. A interpretação não qualificada das frações direta e indireta como refletindo a bilirrubina conjugada e não conjugada, respectivamente, pode levar a erros de diagnóstico, particularmente no diagnóstico de hiperbilirrubinemias hereditárias. Na prática comum, 10% a 20% da bilirrubina no plasma normal dá uma reação diazo imediata (direta) ainda que 95% da bilirrubina total do plasma seja não conjugada. Assim, virtualmente para qualquer concentração de bilirrubina total, uma fração de reação direta de menos de 15% da bilirrubina total pode ser considerada como essencialmente toda não conjugada. Quando a fração de reação direta é superior a 15%, um teste simples para a bilirrubinúria pode clarificar a situação. A bilirrubina não conjugada não é excretada na urina independentemente do nível da sua concentração plasmática, uma vez que a sua ligação à albumina é muito forte para a sua filtração glomerular efetiva e não é secretada pelos túbulos. O mecanismo de transporte canalicular para excreção dos conjugados de bilirrubina é especialmente sensível à lesão. Da mesma forma, na doença hepática parenquimatosa ou obstrução de ducto biliar, os conjugados de bilirrubina dentro do hepatócito ou do trato biliar podem refluir para a circulação sanguínea, resultando em uma hiperbilirrubinemia mista ou, com menos frequência, puramente conjugada. A bilirrubina conjugada, que está muitas vezes fracamente ligada à albumina, é rapidamente filtrada no glomérulo; mesmo graus modestos de hiperbilirrubinemia conjugada resultam em bilirrubinúria, que é *sempre* um achado patológico. Com a hiperbilirrubinemia conjugada prolongada, alguma da bilirrubina conjugada liga-se de forma *covalente* à albumina e produz o que é designado como bilirrubina fração δ. Embora a δ-bilirrubina dê uma reação diazo direta, não é filtrável pelo glomérulo e não aparece na urina; ela desaparece lentamente do plasma, com a meia-vida de 14 a 21 dias da albumina à qual está ligada. A δ-bilirrubina pode ser responsável pelo ritmo lento com que a hiperbilirrubinemia conjugada (direta) se resolve à medida que a hepatite melhora ou a obstrução biliar se resolve. Embora a δ-bilirrubina não seja facilmente medida, sua presença pode ser inferida quando a bilirrubina de reação direta persiste após a resolução da bilirrubinúria.

A bilirrubinometria transcutânea é um método alternativo para medir a bilirrubina em crianças com icterícia neonatal. O método baseia-se na medição da luz refletida da transmissão percutânea da luz visível e é conceitualmente análoga à oximetria de pulso.[3]

Cinética da Bilirrubina

A concentração plasmática de bilirrubina não conjugada ([BNC]) é determinada pelo equilíbrio entre a taxa de produção de bilirrubina (TPB) e a eliminação hepática (*clearance*) de bilirrubina (C_{BR}) de acordo com a relação:

$$[\text{BNC}] \approx \text{TPB} / C_{BR}$$

C_{BR} é análogo ao teste de eliminação da creatinina para a função renal; é uma medida da taxa a que a bilirrubina é extraída do plasma, e é um teste quantitativo da verdadeira função hepática. Enquanto a TPB e o C_{BR} não são facilmente quantificados clinicamente, medições de investigação produziram observações fisiopatológicas úteis. Esta equação indica que a [BNC] é diretamente proporcional a aumentos da TPB e inversamente proporcional ao C_{BR}, originando assim uma base para classificar as hiperbilirrubinemias de acordo com a sua patogênese.

Aumento da Produção de Bilirrubina

Um aumento na produção de bilirrubina e a hiperbilirrubinemia não conjugada resultante podem ser causados por hemólise, destruição acelerada dos eritrócitos transfundidos, reabsorção de hematomas ou eritropoiese ineficaz devido a intoxicação por chumbo, anemias megaloblásticas relacionadas com deficiência de ácido fólico ou vitamina B_{12}, anemia sideroblástica, porfiria eritropoiética congênita ou doenças mieloproliferativas ou mielodisplásicas. Neste contexto, outros testes hepáticos são normalmente normais e a hiperbilirrubinemia é modesta, raramente excedendo os 4 mg/dL; valores mais elevados implicam disfunção hepática

concomitante. No entanto, após transfusão de sangue brusca ou reabsorção de hematomas massivos causados por trauma, o aumento da carga de bilirrubina pode ser transitoriamente suficiente para levar a icterícia franca. As causas de hemólise são numerosas (Caps. 160 a 163). Além das disfunções específicas do sangue, a hemólise leve acompanha muitas doenças adquiridas. No contexto de doença sistêmica, que pode incluir um grau de disfunção hepática, a hemólise pode produzir um componente de hiperbilirrubinemia conjugada em conjunto com o aumento da concentração de bilirrubina não conjugada. A hemólise prolongada pode levar à formação de cálculos de bilirrubina, que pode causar doença do trato biliar (Cap. 155).

Diminuição da Eliminação Hepática de Bilirrubina

Diminuição do Aporte de Bilirrubina

Os estudos de cinética sugerem que o aporte de bilirrubina hepatocelular envolve componentes facilitados e difusores. Vários fármacos (p. ex., rifampicina, novobiocina e vários agentes de contraste colecistográficos) inibem de forma competitiva o aporte hepatocelular de bilirrubina, sugerindo assim a existência de um componente de aporte facilitado. A diminuição do aporte de bilirrubina hepático provavelmente também contribui para a hiperbilirrubinemia não conjugada da síndrome de Gilbert, embora a base molecular principal para essa síndrome seja a redução da conjugação de bilirrubina. A identidade do transportador de bilirrubina permanece controversa.

Disfunção da Conjugação de Bilirrubina

A causa mais frequente de diminuição da eliminação da bilirrubina é uma redução na atividade de conjugação da bilirrubina. A conjugação da bilirrubina com ácido glicurônico é catalisada principalmente por uma UDP-glicuronosiltransferase específica, que é designada UGT1A1 e é codificada pelo complexo de genes *UGT1*. O gene *UGT1A1* é construído por um *splicing* alternativo de uma variação de éxon específica da bilirrubina, designada éxon A_1, com quatro éxons comuns (éxons 2 a 5) que codificam o terminal carboxilo de todas as proteínas codificadas pelo *UGT1*. Sua região promotora normalmente contém uma construção $A(TA)_6TAA$ TATA *box*.

Abordagem ao paciente com hiperbilirrubinemia

A hiperbilirrubinemia e icterícia (Fig. 146-1) podem resultar de disfunções isoladas do metabolismo da bilirrubinemia, doença hepática ou obstrução do trato biliar. A icterícia representa o sinal mais visível de doença hepatobiliar de várias causas (Tabela 147-1).

Tabela 147-1

Diagnóstico diferencial de hiperbilirrubinemia e icterícia

DOENÇAS ISOLADAS DO METABOLISMO DE BILIRRUBINA
Hiperbilirrubinemia Não Conjugada
Aumento da produção de bilirrubina
Exemplos: Hemólise, eritropoiese ineficaz, transfusão de sangue, reabsorção de hematomas
Diminuição do aporte hepatocelular
Exemplos: Fármacos (p. ex., rifampina)
Diminuição da conjugação
Exemplos: Síndromes de Gilbert e Crigler-Najjar, icterícia fisiológica do recém-nascido, icterícia do leite materno, inibidores da protease do HIV
Hiperbilirruninemia Mista ou Conjugada
Diminuição do transporte canalicular: síndrome de Dubin-Johnson
Diminuição do aporte dos conjugados de bilirrubina: síndrome de Rotor
DOENÇA HEPÁTICA
Disfunção Hepatocelular Aguda ou Crônica
Lesão hepatocelular aguda ou subaguda
Exemplos: Hepatite viral A, B, C, E; hepatotoxinas (p. ex., etanol, paracetamol, envenenamento por cogumelos [*Amanita phalloides*]); fármacos (p. ex., isoniazida, α-metildopa), doenças metabólicas (p. ex., doença de Wilson, síndrome de Reye); relacionada com a gravidez (p. ex., fígado gorduroso agudo da gravidez, HELLP); isquemia hepática (p. ex., hipotensão, pós-operatório, trombose da artéria hepática)
Doença Hepatocelular Crônica
Exemplos: Hepatite B, B + D, C e E; hepatotoxinas (p. ex., cloreto de vinil, vitamina A), doença hepática gordurosa alcoólica e não alcoólica; hepatite autoimune; doença metabólica (doença de Wilson, hemocromatose, déficit de α_1-antitripsina)
Patologias Hepáticas com Colestase Premente
Doenças colestáticas familiares
Doenças de gene único
Exemplos: Colestases intra-hepáticas recorrentes benignas tipos 1 a 3; colestases intra-hepáticas progressivas familiares tipos 1 a 3
Patologias colestáticas familiares de patogênese desconhecida
Exemplos: Síndrome de Aagenaes, neuro-hepatopatia de Navajo, colestase dos índios norte-americanos
Doenças infiltrativas difusas
Exemplos: Doenças granulomatosas (p. ex., infecções micobacterianas e fúngicas, sarcoidose, linfoma, fármacos), amiloidose, doenças malignas infiltrativas
Inflamação dos ductos biliares intra-hepáticos e/ou tratos portais
Exemplos: Cirrose biliar primária, rejeição de aloenxerto hepático, doença enxerto *versus* hospedeiro, fármacos (p. ex., cloropromazina, eritromicina)
Outras condições
Exemplos: Apresentações pouco comuns de hepatite alcoólica ou viral, colestase intra-hepática da gravidez, icterícia da contracepção, estrogênios, esteroides anabólicos, colestase pós-operatória, colestase da sepse, nutrição parenteral total, infecções bacterianas, fármacos
OBSTRUÇÃO DOS DUCTOS BILIARES
Coledocolitíase
Exemplos: Cálculos de colesterol, cálculos de pigmento
Doenças dos Ductos Biliares
Inflamação, infecção
Exemplos: Colangite esclerosante primária, colangiopatia da AIDS, quimioterapia hepática arterial, estenoses pós-cirúrgicas
Neoplasias (p. ex., colangiocarcinoma)
Compressão Extrínseca da Árvore Biliar
Neoplasias
Exemplos: Carcinoma pancreático, linfadenopatia metastática, hepatoma
Pancreatite com ou sem formação de pseudocisto
Aumento vascular (p. ex., aneurisma, transformação cavernosa da veia porta)

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; HELLP = *hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets*; HIV = vírus da imunodeficiência humana.

Patologias Genéticas da Conjugação da Bilirrubina

As hiperbilirrubinemias hereditárias (Tabela 147-2) são um grupo de cinco síndromes nas quais a hiperbilirrubinemia ocorre como uma anomalia bioquímica isolada, sem evidência de necrose hepato-ocular ou colestase.[4]

Tabela 147-2

Principais características das patologias hereditárias do metabolismo da bilirrubina

CARACTERÍSTICA	SÍNDROME DE CRIGLER-NAJJAR		SÍNDROME DE GILBERT	SÍNDROME DE DUBIN-JOHNSON	SÍNDROME DE ROTOR
	TIPO I	*TIPO II*			
Incidência	Muito rara	Pouco comum	Em até 12% da população	Pouco comum	Rara
Bilirrubina sérica total (mg/dL)	18 a 45 (normalmente >20), não conjugada	6 a 25 (normalmente ≤20), não conjugada	Normalmente ≤4 na ausência de jejum ou hemólise evidente; essencialmente não conjugada	Normalmente 2 a 5, menos frequentemente ≤25; aproximadamente 60% reação direta	Normalmente 3 a 7, ocasionalmente ≤20; aproximadamente 60% reação direta
Defeitos no metabolismo de bilirrubina*	Atividade de conjugação UGT1A1 da bilirrubina marcadamente reduzida: traço a ausente	Atividade de conjugação UGT1A1 da bilirrubina reduzida: ≤10% do normal	Atividade de conjugação complexa do haplótipo UGT1A1 normalmente reduzida para 10% a 33% do normal; aporte de bilirrubina reduzido em alguns casos; hemólise leve em até 50% dos pacientes	Falha na secreção canalicular de bilirrubina conjugada devido à mutação do MRP2/cMOAT	Falha na secreção ou armazenamento hepático da bilirrubina conjugada devido à falha na recaptação dos conjugados de bilirrubina resultando de mutações espontâneas no OATP1B1 e OATP1B3
Testes hepáticos de rotina	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Ácidos biliares séricos	Normal	Normal	Normal	Habitualmente normal	Normal
Remoção da sulfobromoftaleína plasmática (% retenção de 5 mg/kg dose aos 45 minutos)†	Normal	Normal	Normalmente (<5%); leve 45 minutos (<15%) retenção em alguns pacientes	Diminuição inicial lenta na concentração plasmática (retenção ≤20% aos 45 minutos) com aumento secundário aos 90 a 120 min	Diminuição muito lenta na concentração plasmática (45 minutos retenção = 30% a 45%) sem elevação secundária
Colecistografia oral	Normal	Normal	Normal	Visualização fraca ou ausente da vesícula biliar	Habitualmente normal
Respostas farmacológicas/características especiais	Sem resposta ao fenobarbital	O fenobarbital reduz a bilirrubina em ≤75%	O fenobarbital reduz a bilirrubina habitualmente para o normal	Aumento da concentração de bilirrubina com os estrogênios; padrão de isômero da coproporfirina urinária diagnóstica (total é normal com o isômero I aumentado para ≥80% do total)	Padrão de excreção de coproporfirina urinária característico (total está aumentado ≤2,5 vezes em ~65% dos casos mas o isômero I sempre <80% do total)
Características clínicas principais	*Kernicterus* na infância se não tratado; pode ocorrer mais tarde apesar do tratamento	*Kernicterus* de instalação tardia raro com o jejum	Nenhuma	Hepatoesplenomegalia ocasional	Nenhuma
Morfologia/histologia hepática	Normal	Normal	Normal; pigmento de lipofucina ocasionalmente aumentado	Fígado grosseiramente preto; pigmento centrolobular negro	Normal
Frações de bilirrubina na bile‡	>90% não conjugada	Maior fração (média 57%) monoconjugados	Maioritariamente biconjugados mas os monoconjugados estão aumentados (média 23%)	Conjugados mistos, aumento dos diconjugados	Aumento dos conjugados
Herança (todas autossômicas)	Recessiva	Recessiva	Mutação do promotor é recessiva; mutação *missense* frequentemente dominante	Recessiva; em alguns casos raros dominante	Recessiva
Diagnóstico	Achados clínicos e laboratoriais, falta de resposta ao fenobarbital	Achados clínicos e laboratoriais, resposta ao fenobarbital	Achados clínicos e laboratoriais; genotipagem do promotor; biópsia hepática raramente necessária	Achados clínicos e laboratoriais; biópsia hepática desnecessária se os estudos com coproporfirina estiverem disponíveis; desaparecimento do BSP	Achados clínicos e laboratoriais; análise da coproporfirina urinária; desaparecimento do BSP
Tratamento	Fototerapia ou protoporfirina como terapia de curto prazo; transplante hepático definitivo	Considerar fenobarbital se a bilirrubina de base for ≥8 mg/dL	Nenhum necessário	Evitar estrogênios; nenhuma outra terapia necessária	Nenhum tratamento necessário

* UGT1A1 = isoforma específica da bilirrubina da família UGT1 da uridina difosfato glicuronosiltransferases.

† Estudos com sulfobromoftaleína (BSP): Usados previamente para ajudar a distinguir as síndromes de Dubin-Johnson e Rotor se os estudos com isômeros coproporfirina não estiverem disponíveis. No entanto, a BSP já não está aprovada para uso clínico nos Estados Unidos.

‡ Bilirrubina na bile normal: <5% bilirrubina não conjugada com uma média de 7% de monoconjugados de bilirrubina e 90% diconjugados de bilirrubina.

Síndromes de crigler-najjar e de gilbert

A síndrome de Crigler-Najjar tipos 1 e 2 e a síndrome de Gilbert são formas hereditárias de hiperbilirrubinemia não conjugada, sabendo-se há mais de duas décadas que resultam principalmente de mutações no *UGT1A1*. Na Crigler-Najjar tipo 1, essencialmente nenhuma atividade enzimática está presente, enquanto os pacientes com Crigler-Najjar tipo 2 têm até 10% da atividade normal e pacientes com síndrome de Gilbert têm de 10% a 33% da atividade normal, levando a concentrações de bilirrubina de 18 a 45, 6 a 25 e 1,5 a 4 mg/dL, respectivamente (Tabela 147-2). Como a atividade total da enzima UGT1A1 estará reduzida para menos de 50% do normal na produção de hiperbilirrubinemia não conjugada, a expressão fenotípica de mutações nesta enzima requer homozigotia ou heterozigotia dupla e cada uma destas patologias é herdada de forma autossômica recessiva. Pacientes com Crigler-Najjar tipos 1 e 2 são homozigóticos ou heterozigóticos duplos para as mutações estruturais dentro da região codificante. Nos países ocidentais, os pacientes com síndrome de Gilbert são normalmente homozigóticos para a mutação $A(TA)_7TAA$ da região do promotor; este polimorfismo é designado *UGT1A1*28*. Mutações estruturais no éxon 1 do UGT1A1 causando reduções modestas na atividade enzimática UGT1A1 foram reportadas em alguns pacientes japoneses com síndrome de Gilbert. Até esta data, 130 mutações diferentes no *UGT1A1* associadas a hiperbilirrubinemia foram identificadas, incluindo 59 ligadas à síndrome de Crigler-Najjar tipo 1 e 48 à Crigler-Najjar tipo 2.[5] Estudos recentes identificaram mutações de múltiplas regiões adicionais do *UGT1A* e também da proteína de transporte solúvel SCLO1B1, as quais participam em vários graus na capacidade defeituosa de glicuronidação destas três síndromes.[6] Os genótipos complexos resultantes podem ser um risco não apenas para hiperbilirrubinemia mas também para suscetibilidade à toxicidade de fármacos associados à glicuronidação e, talvez, também para benefícios sutis diversos.[7]

Síndrome de Crigler-Najjar Tipo 1

A Crigler-Najjar tipo 1 é caracterizada por hiperbilirrubinemia não conjugada que surge no período neonatal, persiste ao longo da vida e não responde ao fenobarbital. A maioria dos pacientes (tipo 1A) exibe defeitos na conjugação com glicuronídeos de um espectro de substratos em adição à bilirrubina como resultado de mutações em um dos éxons comuns (2 a 5) do complexo *UGT1*. Em um subgrupo menor (tipo 1B), uma mutação no éxon A1 específico da bilirrubina limita o defeito da conjugação da bilirrubina. Cinquenta e nove mutações *UGT1A1* estruturalmente diversas podem causar Crigler-Najjar tipo 1; sua característica comum é que todas elas codificam proteínas com ausência ou, no mínimo, apenas vestígios de atividade enzimática. Antes da disponibilidade da fototerapia, a maior parte dos pacientes com Crigler-Najjar tipo 1 morriam de encefalopatia a bilirrubina (*kernicterus*) no início da vida ou infância.[8] O tratamento ótimo para o paciente neurologicamente intacto inclui (1) cerca de 12 horas/dia de fototerapia desde o nascimento e durante a infância, talvez suplementada por transfusão de substituição no período neonatal; (2) uso de protoporfirina para bloquear episódios transitórios de hiperbilirrubinemia aumentada; e (3) transplante hepático precoce, antes do início da lesão cerebral.[9] A plasmaférese tem sido usada para controlar temporariamente aumentos abruptos na bilirrubina,[10] e o transplante com hepatócitos alogênicos isolados tem sido avaliado como uma abordagem terapêutica experimental.

Síndrome de Crigler-Najjar Tipo 2

As concentrações de bilirrubina são usualmente mais baixas na Crigler-Najjar tipo 2 e os níveis de bilirrubina plasmática podem ser reduzidos para 3 a 5 mg/dL pelo fenobarbital. Pelo menos 48 mutações diferentes do *UGT1A1* foram associadas à Crigler-Najjar tipo 2; todos codificam uma UDP-glicuronosiltransferase da bilirrubina com atividade enzimática marcadamente reduzida, mas detectável. Embora pouco comum na Crigler-Najjar tipo 2, o *kernicterus* ocorreu em todas as idades, normalmente associado a fatores que aumentam temporariamente a concentração de bilirrubina plasmática acima da linha de base (p. ex., jejum, doença intercorrente). Por esta razão recomenda-se com frequência a terapia com fenobarbital; uma dose única ao deitar normalmente mantém concentrações plasmáticas de bilirrubina dentro de valores seguros.

Síndrome de Gilbert

A síndrome de Gilbert é a forma mais comum de hiperbilirrubinemias hereditárias, com uma prevalência genotípica de aproximadamente 12% e uma prevalência fenotípica de cerca de 7% em brancos. Sua prevalência elevada pode explicar a frequência de hiperbilirrubinemia não conjugada leve em receptores de transplante hepático. As concentrações de bilirrubina plasmática são mais frequentemente inferiores a 3 mg/dL, embora valores elevados e baixos sejam frequentes, com aumentos de duas a três vezes ocorrendo com o jejum e com doença intercorrente. A distinção fenotípica entre a síndrome de Gilbert e um estado normal é muitas vezes mal definida. A capacidade do fenobarbital de induzir a atividade enzimática hepática normaliza tanto a concentração da bilirrubina como o C_{BR}. O metabolismo oxidativo dos fármacos e a excreção de muitos, mas não todos, os xenobióticos que são metabolizados por glicuronidação parecem estar normais na síndrome de Gilbert. Uma exceção crítica é o agente antitumoral irinotecano (CPT-11), cujo metabólito ativo (SN-38) é glicuronizado especificamente pelo UGT1A1. Em pacientes com síndrome de Gilbert, o CPT-11 pode causar diarreia intratável, mielossupressão e outras toxicidades importantes. Não foram descritos eventos adversos significativos quando indivíduos com síndrome de Gilbert tomam muitos outros agentes que são metabolizados por glicuronidação. Embora a síndrome de Gilbert não esteja associada a doença, registros ocasionais demonstraram uma associação do alelo *UGT1A1*28* com diminuição do risco cardiovascular e doenças neoplásicas específicas, uma associação que foi atribuída aos efeitos vasodilatadores e antioxidantes da bilirrubina e heme oxigenase.

Hiperbilirrubinemia não conjugada no período neonatal

A maior parte dos recém-nascidos desenvolve hiperbilirrubinemia não conjugada leve entre dois a cinco dias depois do nascimento devido à imaturidade hepática e a baixos níveis de UGT1A1. Os picos de bilirrubina são normalmente inferiores a 5 a 10 mg/dL, e os níveis normalizam dentro de duas semanas enquanto os mecanismos de excreção de bilirrubina maturam. A prematuridade, com a hemólise, está associada a níveis mais elevados de bilirrubina que podem necessitar de fototerapia. O esteroide progestativo 3α,20β-pregnanediol e certos ácidos graxos que são encontrados no leite materno (mas não no soro) de algumas mães inibem a conjugação de bilirrubina e podem causar hiperbilirrubinemia neonatal excessiva (*icterícia do leite materno*). Em comparação, um inibidor do UGT1A1, que é encontrado no soro materno, causa *hiperbilirrubinemia neonatal familiar transitória* (síndrome de Lucey-Driscoll).

Hiperbilirrubinemia conjugada ou mista

Duas desordens herdadas, fenotipicamente semelhantes mas mecanisticamente distintas, síndrome de Dubin-Johnson e de Rotor, são caracterizadas por hiperbilirrubinemia conjugada ou mista com valores normais para outros testes hepáticos-padrão (Tabela 147-2). A síndrome de Dubin-Johnson resulta de qualquer uma das várias mutações do gene que codifica o transportador canalicular ATP-dependente MPR2/cMOAT (Fig. 147-1). Indivíduos com síndrome de Rotor exibem a disrupção simultânea de dois genes que codificam para os polipeptídeos orgânicos transportadores aniônicos OATP1B1 e OATP1B3, que medeiam a reentrada por hepatócitos a jusante de bilirrubina conjugada secretada nos sinusoides via transportador de efluxo sinusoidal ABCC3 nos hepatócitos mais a montante.[11] Apesar da hiperbilirrubinemia conjugada, pacientes com síndrome de Rotor não são colestáticos e podem ser distinguidos de forma não invasiva de indivíduos normais e pessoas com síndrome de Dubin-Johnson pelo seu aumento em duas a cinco vezes do total de excreção de coproporfirina para a urina (Tabela 147-2). Ambas as síndromes acarretam prognóstico benigno sem terapia específica.

Doença hepática e das vias biliares

A icterícia é um sinal comum de disfunção hepatobiliar generalizada, quer aguda quer crônica. A doença ictérica hepatobiliar é rapidamente distinguida de disfunções isoladas do metabolismo da bilirrubina visto o aumento na concentração de bilirrubina plasmática ocorrer em associação a outros marcadores de doença hepatobiliar (Fig. 147-2). As doenças hepáticas podem ser categorizadas como aquelas nas quais a primeira lesão resulta de inflamação e necrose hepatocelular, inibição do fluxo biliar (colestase) ou uma combinação das duas. As patologias colestáticas podem ser ainda subdivididas naquelas que resultam de obstrução mecânica do fluxo dos ductos biliares e nas que resultam de colestase intra-hepática, de uma multiplicidade de condições que incluem várias síndromes colestáticas familiares; doenças infiltrativas (Caps. 149 a 153), particularmente aquelas que envolvem a árvore biliar intra-hepática; certas outras condições inflamatórias ou neoplásicas; e reações a fármacos (Tabela 147-1 e Caps. 149 a 153).

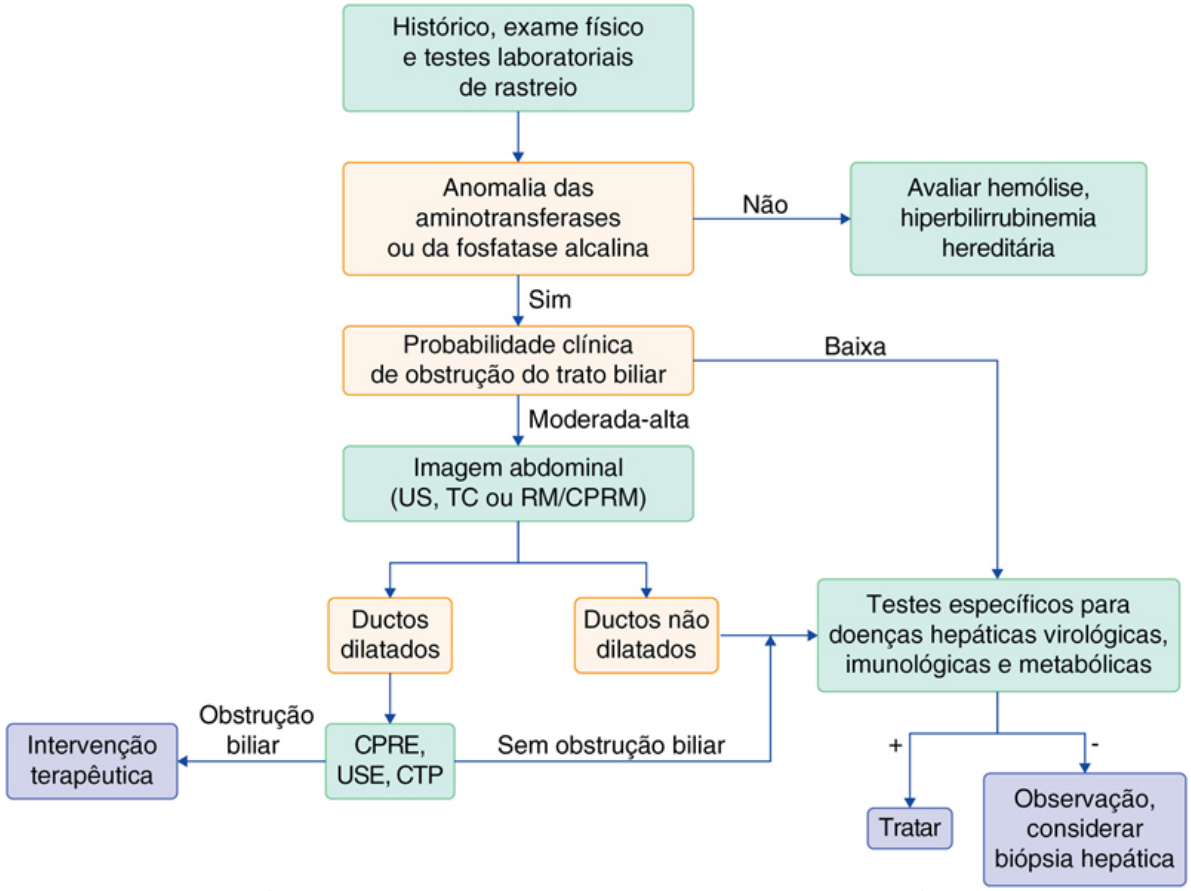

FIGURA 147-2 Algoritmo diagnóstico para avaliação da hiperbilirrubinemia e anomalias de outros testes hepáticos e sinais e sintomas sugestivos de doença hepática.
TC = tomografia computadorizada; CPRE = colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; USE = ultrassonografia endoscópica; CPRM = colangiopancreatografia por ressonância magnética; RM = ressonância magnética; CTP = colangiografia trans-hepática percutânea; US = ultrassonografia. (Modificado de Lidofsky SD, Scharschmidt BF. Jaundice. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998:227.)

Síndromes de Colestase Familiar

A secreção de bile, essencial tanto para eliminação de detritos metabólicos quanto para solubilização e subsequente absorção de nutrientes específicos, é um processo complexo, energia-dependente, no qual três transportadores ABC (ATP8B1, ABCB11 e ABCB4) têm papéis críticos. O ATP8B1, também conhecido como colestase intra-hepática familiar 1 (FIC1) é uma flipase fosfatidilserina que transloca a fosfatidilserina do folheto externo (canalicular) para o interno (citoplasmático) da membrana plasmática canalicular; o ABCB11, também conhecido por bomba exportadora de sais biliares (BSEP) ou a irmã da glicoproteína P (SPGP), transloca os sais biliares do interior do hepatócito através da membrana canalicular para o interior da bile. O ABCB4 (proteína 3 associada a resistências multifármacos [MDR3]) é uma flipase fosfatidilcolina (lecitina) que transloca a fosfatidilcolina do folheto citoplasmático para o folheto canalicular da membrana canalicular.[12] Uma grande função do ATP8B1 e ABCB4 é a de manter um estado fisico-químico apropriado da membrana canalicular através da regulação do equilíbrio de fosfolipídios membranares apropriados. Três formas diferentes de doença hepática colestática pediátrica (designadas colestases intra-hepáticas familiares progressivas tipos 1, 2 e 3) resultam de mutações homozigóticas graves nestes transportadores. Doenças hepáticas colestáticas menos graves, não progressivas (designadas colestase intra-hepática recorrente benigna [BRIC] tipos 1, 2 e 3) resultam de mutações menos graves nestes mesmos genes.

A colestase intra-hepática familiar progressiva descreve três síndromes de colestase fenotipicamente relacionadas durante a infância e doença hepática terminal durante a infância. Todas estas patologias são herdadas de forma autossômica recessiva. Nos tipos 1 e 2, os níveis de γ-glutamil transpeptidase (GGT) são baixos apesar das elevações na fosfatase alcalina; por comparação, elevações na GGT e na fosfatase alcalina ocorrem no tipo 3. Diferentemente do defeito de transporte seletivo da bilirrubina na síndrome de Dubin-Johnson, a hiperbilirrubinemia conjugada nestas síndromes é causada por falha generalizada na secreção de bile. O tipo 1 é o resultado de mutações no gene *FIC1* que também é a causa do BRIC tipo 1. Os tipos 2 e 3 são o resultado de mutações nos genes *ABCB11* e *ABCB4*, respectivamente. O *ABCB11* codifica uma bomba de exportação de sais biliares e o *ABCB4* codifica a proteína 3 de resistência multifármacos (MDR3), uma proteína responsável pela translocação da fosfatidilcolina.

A colestase intra-hepática recorrente benigna é uma patologia rara, autossômica recessiva, caracterizada por crises recorrentes de mal-estar, prurido e icterícia que se iniciam na infância ou na idade adulta e variam em duração de semanas a meses. Os intervalos entre os ataques podem variar de meses a anos. Esta patologia benigna não progride para doença hepática crônica ou cirrose, e existe resolução completa entre episódios. O tratamento durante os episódios colestáticos é sintomático. O tipo 1 resulta de uma mutação no gene *colestase intra-hepática familiar 1 (FIC1)*, que é mais severamente mutado na FIC1 progressiva. Ele codifica a proteína translocase ATP8B1 que transporta aminofosfolipídios do folheto externo para o interno de várias membranas celulares. As colestases intra-hepáticas benignas recorrentes fenotipicamente semelhantes tipos 2 e 3 resultam de mutações no *ABCB11* e *ABCB4*, respectivamente.

Defeitos de Conjugação Adquiridos

Uma redução modesta na capacidade de conjugação de bilirrubina ocorre na hepatite avançada ou na cirrose (Caps. 149 e 153). No entanto, neste contexto, a conjugação é mais bem preservada do que outros aspectos da excreção de bilirrubina, tal como a excreção canalicular. Perturbações metabólicas e farmacológicas podem levar a reduções adquiridas na conjugação de bilirrubina. A hiperbilirrubinemia não conjugada relacionada com a inibição seletiva do UGT1A1 ocorre com vários inibidores da protease do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (p. ex., indinavir, atazanavir). Vários outros fármacos (p. ex., pregnanediol e os antibióticos novobiocina, cloranfenicol, gentamicina) também podem causar hiperbilirrubinemia não conjugada através da inibição da UGT1A1. Em todos os contextos nos quais os inibidores da UGT1A1 causam hiperbilirrubinemia não conjugada, o grau de hiperbilirrubinemia é superior em pacientes com síndrome de Gilbert subjacente.

Icterícia na Gravidez

A icterícia na gravidez (Cap. 239) inclui qualquer doença hepática que ocorre durante a gravidez. Condições únicas à gravidez incluem uma elevação geralmente modesta e autolimitada dos níveis de aminotransferase e bilirrubina durante o primeiro trimestre, frequentemente em pacientes com hiperêmese gravídica. A colestase intra-hepática da gravidez, que ocorre durante os segundo e terceiro trimestres, está associada a fatores intrauterinos e se resolve espontaneamente após o parto. Mutações em genes que codificam transportadores biliares, em especial o *ABCB4*, foram identificadas em alguns casos, mas não em todos. O fígado gorduroso agudo ou a síndrome HELLP (*h*emolysis, *e*levated *l*iver enzymes, and *l*ow *p*latelets) ocorre em associação com pré-eclâmpsia no terceiro trimestre (Caps. 172 e 239). O fígado gorduroso agudo pode-se assemelhar à insuficiência hepática fulminante, com parto precoce sendo um pré-requisito para recuperação materna.

Icterícia Pós-operatória

Esta síndrome multifatorial pode ser causada por produção aumentada de bilirrubina (p. ex., destruição de eritrócitos transfundidos, reabsorção de hematomas), diminuição da eliminação hepática de bilirrubina (p. ex., bacteriemia, endotoxemia, nutrição parenteral, hipóxia perioperatória) ou ambas. A hiperbilirrubinemia, que é a principal característica bioquímica, é frequentemente acompanhada por um aumento de várias vezes na fosfatase alcalina, GGT ou ambas. As aminotransferases estão, no máximo, minimamente elevadas, e a função sintética é quase sempre normal. O diagnóstico diferencial inclui obstrução biliar (Cap. 155) ou lesão hepatocelular relacionada com choque, lesão anestésica (Cap. 150) ou hepatite viral (Cap. 148). A icterícia pós-operatória por si não é uma ameaça para o paciente, e normalmente se resolve em paralelo com a condição global do paciente.

Diagnóstico

O diagnóstico preciso e a distinção entre doença aguda e crônica dependem muitas vezes da seleção e interpretação apropriadas de um espectro de estudos laboratoriais e de imagem. Os testes usados na avaliação inicial da doença hepática caem em duas categorias: testes que indicam lesão, como a liberação de enzimas intracelulares; e testes que medem, ou pelo menos refletem, a função. Os testes que refletem a lesão não medem a função hepática e não devem ser chamados testes de função hepática. Os testes hepáticos devem ser escolhidos com cuidado e interpretados no contexto clínico global. Em situações específicas, determinações seriadas são frequentemente úteis para avaliar o curso da doença ou os efeitos da terapia.

Testes Enzimáticos Séricos

Os níveis de enzimas hepáticas encontrados no plasma são uma medida de lesão ou renovação hepatocelular. Acredita-se que as enzimas liberadas durante a renovação normal sejam a base para os níveis circulantes normais. A lesão e morte celular ativam fosfolipases que criam hiatos na membrana plasmática, aumentando assim a liberação do conteúdo intracelular.

Aminotransferases

As aminotransferases (anteriormente chamadas transaminases) catalisam a transferência do grupo α-amina do aspartato (aspartato aminotransferase [AST]) ou alanina (alanina aminotransferase [ALT]) para o grupo α-ceto do α-cetoglutarato, com o fosfato piridoxal (vitamina B_6) como cofator. Os métodos laboratoriais que avaliam a atividade de aminotransferases requerem suplementação com vitamina B_6 para evitar atividade falsamente diminuída em indivíduos com déficit de vitamina B_6.

Os níveis séricos normais, que são estabelecidos localmente através de amostras obtidas de populações normais, podem variar apreciavelmente em populações diferentes, mas são normalmente de 40 UI/L ou menos (Apêndice). Os valores podem exceder 1.000 UI/L na lesão hepatocelular aguda, por exemplo, na infecção viral (Cap. 148) ou por toxinas (Cap. 150). A ALT é uma enzima puramente citosólica. Isoformas distintas de AST estão presentes no citosol e mitocôndria, e a AST também se encontra na membrana plasmática. A expressão da isoforma mitocondrial e sua exportação fisiológica do hepatócito são estimuladas pelo etanol. Os níveis circulantes de AST e ALT estão elevados na maior parte das doenças hepáticas, e o grau de atividade de aminotransferase encontrado no plasma reflete grosseiramente a atividade corrente do processo patológico. Existem, no entanto, exceções fundamentais. Mesmo nos casos mais graves de hepatite alcoólica, níveis de aminotransferases superiores a 200 a 300 UI/L são pouco comuns (Cap. 152). Na doença hepática gordurosa não alcoólica, valores normais para ALT podem ser encontrados numa fração apreciável de pacientes com esteato-hepatite não alcoólica ativa, fibrose ou mesmo cirrose. Por outro lado, atividades de aminotransferase de 1.000 UI/L ou mais estão frequentemente presentes mesmo na hepatite viral aguda leve (Cap. 148) ou pouco depois da obstrução biliar aguda, por exemplo, durante a passagem de um cálculo biliar (Cap. 155). Da mesma forma, os níveis de aminotransferases podem diminuir durante o curso de necrose hepática maciça porque a lesão hepática é tão extensa que sobra pouca atividade enzimática (Cap. 154). Em circunstâncias raras, anticorpos anti AST resultam em um complexo anticorpo-enzima chamado macroenzima, que tem um atraso na eliminação da circulação.

Os níveis de aminotransferases são úteis de diversas formas. Primeiro, eles fornecem um teste de rastreio relativamente específico para doença hepatobiliar. Embora os níveis de AST possam estar aumentados na presença de doença de outros órgãos (notavelmente músculo cardíaco e esquelético), valores dez vezes acima do limite superior ou mais quase invariavelmente indicam patologia hepatobiliar. Além disso, no contexto clínico total, a fonte de aumento da atividade de aminotransferases é normalmente óbvia. Os níveis de aminotransferases são também usados para monitorar a atividade de uma doença hepática parenquimatosa aguda ou crônica e a sua resposta à terapia. No entanto, os níveis em um dado paciente podem correlacionar-se pouco com a gravidade da doença tal como avaliada pela biópsia hepática, em particular na hepatite C crônica (Cap. 149) e fígado gorduroso não alcoólico (Cap. 152).[13] As aminotransferases também são frequentemente normais apesar da cirrose avançada (Cap. 153), na qual elas têm valor prognóstico limitado. Finalmente, os níveis de aminotransferases podem fornecer pistas diagnósticas. Os níveis de AST aumentados em 15 ou mais vezes dos valores normais são pouco comuns na obstrução crônica dos canais biliares sem colangite, e os níveis de AST de seis ou mais vezes o normal são pouco comuns na doença hepática alcoólica na ausência de outras causas. Na maior parte das doenças hepáticas, a proporção de AST para ALT é normalmente um ou menos; no entanto, as proporções são usualmente dois ou mais no fígado gorduroso alcoólico e na hepatite alcoólica (Cap. 152), refletindo o aumento da síntese e secreção de AST mitocondrial para o plasma e perda seletiva de atividade da ALT devido ao déficit de piridoxina, observado com frequência no alcoolismo. Uma taxa AST/ALT elevada também ocorre na hepatite fulminante relacionada com a doença de Wilson (Caps. 146 e 211).

Fosfatase Alcalina

As fosfatases alcalinas são enzimas amplamente distribuídas (p. ex., fígado, ductos biliares, intestino, osso, rim, placenta e leucócitos) que catalisam a liberação de ortofosfato dos substratos de éster em um pH alcalino. O nível de atividade normal no soro do adulto é altamente dependente do método de medição, idade e sexo. Dois métodos amplamente usados na atualidade têm limites superiores do normal nos adultos de 85 e 110 UI/L (Apêndice). Níveis mais elevados são normais em crianças e na gravidez. Os resultados devem sempre ser comparados com a amplitude normal apropriada. No osso, a fosfatase alcalina participa na deposição de hidroxiapatita no osteoide. Em outros locais, incluindo o fígado, a atividade da sua fosfatase pode facilitar o movimento de moléculas através das membranas celulares. A atividade da fosfatase alcalina sérica reflete principalmente a contribuição das isoformas hepática e óssea; a forma intestinal pode ser responsável por 20% a 60% do total após uma refeição hiperlipídica. Existe uma contribuição placentária substancial para o nível de fosfatase alcalina na fase tardia da gravidez; a isoenzima Regan, uma variante que parece ser idêntica à forma placentária, está associada a câncer hepatocelular (Cap. 196), câncer do pulmão (Cap. 191) e outros tumores.

Elevações na atividade da fosfatase alcalina sérica na doença hepatobiliar colestática resultam de dois mecanismos distintos: aumento da síntese e secreção da enzima e solubilização a partir da superfície apical (canalicular) dos hepatócitos e da superfície luminal das células epiteliais biliares pela concentração local elevada de ácidos biliares que ocorre na colestase. A atividade sérica da fosfatase alcalina pode também estar elevada em doenças ósseas (p. ex., doença de Paget [Cap. 247], osteomalacia [Cap. 244], metástases ósseas [Cap. 202]), durante o crescimento ósseo rápido em crianças, nos estágios terminais da gravidez, com doença renal crônica (Cap. 130) e, ocasionalmente, na presença de doença maligna que não envolve os ossos ou o fígado. A origem é muitas vezes evidente, mas quando não é, técnicas de fracionamento podem distinguir a fosfatase alcalina hepatobiliar das outras formas. Uma alternativa mais simples é a medição dos níveis séricos de GGT ou 5′-nucleotidase (5′-NT), que tendem a ser paralelos aos níveis de fosfatase alcalina na doença hepatobiliar, mas são frequentemente normais na doença óssea. Com uma meia-vida sérica de aproximadamente uma semana, os níveis de fosfatase alcalina sérica podem permanecer elevados durante dias a semanas após a resolução da obstrução biliar. Este atraso pode ser especialmente gerador de dúvida quando é acompanhado por hiperbilirrubinemia de reação direta prolongada devido ao atraso da eliminação da δ-bilirrubina.

Aumentos discretos na atividade da fosfatase alcalina sérica (<3 vezes o normal) ocorrem em muitas doenças parenquimatosas hepáticas, incluindo hepatite e cirrose. Na ausência de doença óssea, aumentos maiores (três a dez vezes o normal) normalmente indicam obstrução do fluxo biliar. Embora os níveis mais elevados normalmente reflitam obstrução da via biliar principal, elevações também podem ocorrer com a obstrução de ductos biliares intra-hepáticos por doenças infiltrativas que se originam em processos granulomatosos (sarcoidose [Cap. 95], infecção por *Mycobacterium avium-intracellulare* [Cap. 325], *Mycobacterium tuberculosis* [Cap. 324]), malignidade (linfoma, colangiocarcinoma ou câncer metastático) ou por amiloidose (Cap. 188).

Outras Enzimas Hepáticas

A 5′-NT é uma enzima da membrana plasmática que cliva o ortofosfato da posição 5′ do açúcar pentose da adenosina ou inosina fosfato. A leucina aminopeptidase (LAP) é uma peptidase celular ubiquitosa. Os níveis séricos de ambas aumentam normalmente na colestase. Da mesma forma, seu principal uso é para confirmar se uma fosfatase alcalina sérica aumentada é de origem hepatobiliar. Ambas as enzimas podem estar aumentadas nos estágios tardios da gravidez saudável.

A GGT está presente em muitos tecidos. Sua atividade sérica aumenta na doença hepatobiliar, mas também após o infarto do miocárdio; nas doenças neuromusculares, doença pancreática (mesmo na ausência de obstrução biliar), doença pulmonar e diabetes; e durante a ingestão de etanol e outros indutores das enzimas microssomais. No entanto, como os níveis séricos de GGT estão frequentemente normais na doença óssea, a enzima pode ser útil para confirmar a origem hepática da fosfatase alcalina. A medição da GGT foi proposta como um teste de rastreio sensível para doença hepatobiliar e para monitoramento da abstinência do álcool. Devido à sua baixa especificidade, muitas pessoas que são positivas não têm doença hepática identificável nos estudos posteriores. A GGT não tem vantagem

clara sobre a LAP ou a 5′-NT para identificar a origem do aumento da atividade da fosfatase alcalina sérica, exceto na gravidez. Os níveis de GGT podem ser normais apesar dos níveis elevados de fosfatase alcalina hepatobiliar em certas doenças raras, incluindo colestase intra-hepática recorrente benigna e colestases intra-hepáticas familiares progressivas tipos 1 e 2 (anteriormente e Cap. 155).

Os níveis de lactato desidrogenase estão frequentemente elevados na isquemia hepática e outras condições que resultam em necrose hepática; de outra forma, a enzima é muito ubiquitosa em outros tecidos do corpo para ser útil para o diagnóstico.

Testes Baseados na Eliminação de Metabólitos e Fármacos

Uma função principal do fígado é a remoção de vários metabólitos e toxinas do sangue (Cap. 150). Na doença hepática, a eliminação dessas moléculas pode estar alterada devido à perda de células parenquimatosas, diminuição da secreção biliar, obstrução biliar, diminuição do metabolismo e aporte celular, ou fluxo sanguíneo hepático reduzido ou heterogêneo. Quando um metabólito é produzido a uma taxa relativamente constante (p. ex., bilirrubina), seu nível sérico pode ser um indicador sensível da função hepática. A taxa de remoção do plasma de certos fármacos e corantes exógenos pode ser interpretada de forma semelhante. No entanto, as taxas de remoção do plasma da sulfobromoftaleína (BSP) e verde de indocianina, outrora amplamente usados como testes de função hepática, foram essencialmente abandonadas.

Bilirrubina

O diagnóstico diferencial da hiperbilirrubinemia (ver anteriormente) inclui doença hepática generalizada, doenças hereditárias do metabolismo da bilirrubina (p. ex., síndromes de Gilbert, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson e Rotor) e condições não hepáticas (p. ex., hemólise). Níveis mais elevados de bilirrubina correlacionam-se com um pior prognóstico na maioria das formas de doença hepática crônica.

Amônia

A amônia, um produto do metabolismo dos aminoácidos, é removida do sangue pelo fígado, convertida a ureia no ciclo de Krebs-Henseleit e excretada pelos rins (Cap. 115). No contexto do *shunting* portossistêmico ou disfunção hepática grave (p. ex., insuficiência hepática fulminante), os níveis de amônia aumentam. As medições da amônia do sangue são principalmente usadas para confirmar um diagnóstico de encefalopatia hepática ou resposta a tratamento da encefalopatia. No entanto, os níveis séricos de amônia não se correlacionam com a gravidade da encefalopatia hepática (Cap. 153). As correlações podem ser um pouco melhores se a medição for realizada rapidamente numa amostra de sangue arterial congelado. Os níveis elevados de amônia também ocorrem quando a produção de amônia está aumentada pela flora intestinal (p. ex., após dieta rica em proteínas ou hemorragia gastrointestinal), pelo rim (em resposta à alcalose metabólica ou hipocalemia) ou em doenças genéticas raras que afetam a via da síntese de ureia (Cap. 205).

Eliminação de Fármacos

A taxa de eliminação hepática de compostos como a lidocaína e aminopirina da circulação pode ser medida quimicamente ou com elementos radiomarcados. Embora esses testes possam quantificar a função hepática, eles são raramente usados na prática clínica.

Testes que Refletem a Função de Síntese Hepática

Testes de Coagulação

Ver também Caps. 38 e 171.

Tempo de Protrombina

O tempo de protrombina (TP) reflete as concentrações plasmáticas dos fatores da via extrínseca e comum, ou seja, fatores VII, X, V, protrombina e fibrinogênio. Um TP prolongado resulta com mais frequência de déficit de vitamina K, doença hepática ou ambos. A vitamina K, uma vitamina lipossolúvel, é encontrada em vários alimentos e também é sintetizada pelas bactérias intestinais (Cap. 174). O déficit de vitamina K pode ser causado por baixo aporte na dieta e estados de má absorção, incluindo a má absorção de lipídios que resulta da colestase, e também ocorre com a supressão antibiótica da flora intestinal, particularmente em pacientes que recebem reposição inadequada de vitamina K.

As meias-vidas dos fatores de coagulação são normalmente de menos de um dia. O fator VII, que é o que tem a meia-vida mais curta, é normalmente o primeiro e mais gravemente deprimido durante os períodos de síntese hepática deficiente. Uma vez que o TP é dependente do nível do fator VII, ele responde rapidamente com alterações na função de síntese hepática; é útil para seguir o curso de doenças hepáticas agudas, nas quais um prolongamento significativo ou progressivo do TP pode indicar pior prognóstico (Cap. 148). Um TP anormal que se deve unicamente a déficit de vitamina K na maioria das vezes torna-se normal nas primeiras 24 a 48 horas após repleção parenteral. No entanto, se a diminuição da síntese dos fatores de coagulação refletir disfunção hepatocelular, pode haver uma resposta limitada ou inexistente à vitamina K.

Embora o prolongamento do TP com a doença hepática seja, em geral, aceito como indicativo de déficit na síntese de fatores de coagulação, a síntese das proteínas pró--coagulantes e anticoagulantes está alterada na doença hepática.[14] As consequências fisiológicas deste reequilíbrio da coagulação pode preservar a resposta da coagulação. O prolongamento do TP pode também refletir coagulação intravascular disseminada (Cap. 175), que deve sempre ser considerada no contexto de insuficiência hepática aguda e doença hepática crônica terminal.

Tempo Parcial de Tromboplastina

Esse teste reflete os fatores da via intrínseca e comum, ou seja, todos os fatores de coagulação clássicos, exceto o fator VII, e é, assim, complementar ao TP. É especialmente útil na detecção dos anticoagulantes circulantes (Cap. 175), mas acrescenta pouco ao TP na avaliação da função sintética hepática.

Albumina

A albumina é produzida unicamente pelo fígado. Sua concentração plasmática reflete um equilíbrio entre a sua taxa de síntese de aproximadamente 100 a 200 mg/kg/dia e a sua meia-vida plasmática de aproximadamente 21 dias. A taxa de síntese é afetada pelo estado nutricional do paciente, níveis de hormônios tireoidianos e glicocorticoides, pressão osmótica coloide plasmática, exposição a hepatotoxinas (p. ex., álcool) e a presença de doenças sistêmicas, doença hepática ou ambas. Muitas condições aumentam as perdas de albumina e diminuem a sua meia-vida plasmática, incluindo a síndrome nefrótica (Cap. 121), enteropatia com perda de proteínas (Cap. 140), queimaduras graves (Cap. 111), dermatite esfoliativa e hemorragia gastrointestinal grave (Cap. 135). Na cirrose com ascite (Caps. 153 e 154), a hipoalbuminemia indica síntese diminuída ou redistribuição para o líquido ascítico. Assim, uma concentração sérica diminuída de albumina pode ser considerada um indicador de diminuição da função sintética hepática apenas quando estes fatores não estão envolvidos.

Testes Hematológicos na Doença Hepática

Em doenças hepáticas agudas moderadas a graves, graus variados de citopenias podem ser observados em todas as três linhagens celulares. O achado mais comum é a trombocitopenia derivada do hiperesplenismo, que pode ser um marcador de hipertensão portal. A anemia pode refletir hemólise de baixo grau ou depressão medular. A supressão da medula óssea pode ser causada por etanol ou fármacos, e a anemia aplásica é uma complicação pouco comum, mas bem conhecida de hepatite viral aguda (Caps. 148 e 165). A síndrome de Zieve (anemia hemolítica e hipertrigliceridemia) é uma complicação rara mas bem caracterizada de doença hepática alcoólica (Caps. 152 e 153). A leucopenia modesta, frequentemente com linfócitos atípicos, também pode estar presente. A doença hepática crônica, especialmente se colestática, pode ser acompanhada por células-alvo no esfregaço de sangue periférico. As células-alvo são eritrócitos com membrana celular expandida que refletem anomalias nos lipídios séricos. Os esporócitos (acantócitos), mais frequentemente encontrados na cirrose alcoólica avançada, refletem um aumento ainda maior no colesterol da membrana.

Testes para Doenças Hepáticas Específicas

Pacientes que se apresentam com um quadro de doença hepática parenquimatosa aguda ou crônica provavelmente caem numa de três categorias: hepatite viral ou tóxica, incluindo doença hepática alcoólica; doença hepática autoimune; ou uma patologia metabólica herdada ou adquirida (Cap. 146). Testes específicos para antígenos virais, ácidos nucleicos e anticorpos estão disponíveis para os vírus convencionais das hepatites, incluindo A, B, C, D (delta) e E, cujas formas crônicas vêm sendo observadas com cada vez mais frequência em pacientes imunossuprimidos (Cap. 148 e 149), bem como vírus Epstein-Barr (Cap. 377), citomegalovírus (Cap. 376) e herpes-vírus (Cap. 374 e 375), que são causas de doença hepática bem estabelecidas, mas menos comuns. As principais doenças autoimunes do fígado incluem cirrose biliar primária (Cap. 155), hepatite autoimune (Cap. 149), colangite esclerosante primária (Cap. 155) e várias síndromes de sobreposição. O ponto de partida para estabelecer um diagnóstico específico dentro desta categoria é a procura de autoanticorpos específicos no soro, incluindo anticorpos antimitocondriais contra epítopos

do complexo da piruvato desidrogenase, que são virtualmente diagnósticos de cirrose biliar primária (Cap. 155), e anticorpos microssomais antinucleares, antimúsculo liso, e antifígado/rim, que sugere um diagnóstico de um dos subtipos de hepatite autoimune (Cap. 149). A mais prevalente de todas as doenças metabólicas hereditárias que afetam o fígado inclui hemocromatose, déficit de α_1-antitripsina e doença de Wilson (Cap. 211). A doença hepática gordurosa não alcoólica é a doença hepática metabólica adquirida mais frequente. A patologia não está associada a nenhum marcador sorológico conhecido, embora elevações inespecíficas no anticorpo antinuclear possam estar presentes (Cap. 152).

Biópsia Hepática

A biópsia hepática pode ser uma grande ajuda no diagnóstico de doenças parenquimatosas difusas ou localizadas, incluindo hepatite crônica, cirrose e doença maligna primária ou metastática do fígado. O valor da biópsia hepática na hepatite aguda ou icterícia colestática aguda pode ser primariamente prognóstico, já que as alterações histológicas neste contexto podem não ser específicas. No entanto, a lesão hepática induzida por fármacos devido a agentes específicos (Cap. 150) pode ter características diagnósticas. A biópsia hepática para avaliação de doença difusa pode ser realizada de forma percutânea após localização do fígado por exame físico ou visualização ecográfica. Quando lesões específicas, como tumores, têm de ser biopsiadas, o procedimento pode ser guiado por imagem radiográfica ou ecográfica ou realizado sob visualização direta por laparoscopia. Contraindicações relativas ou absolutas incluem coagulopatia, obstrução biliar de alto grau, sepse biliar, ascite e doença pleural direita. Embora a biópsia hepática continue sendo o padrão para avaliação de histologia hepática na doença difusa (Cap. 146), a invasividade do procedimento e preocupação com o erro de amostragem geraram interesse em medições não invasivas da fibrose hepática. Estes estudos não invasivos se dividem em duas categorias. Uma categoria usa a ressonância magnética ou ultrassonografia para avaliar a rigidez do fígado como um substituto da fibrose. A segunda categoria compreende painéis de biomarcadores acessíveis através de testes de sangue para predizer a gravidade da necroinflamação e fibrose. Estes painéis sorológicos normalmente incluem medições laboratoriais-padrão de lesão hepática (GGT, bilirrubina total) e outros marcadores sorológicos (p. ex., haptoglobina, ácido hialurônico, apolipoproteína A1). No entanto, a capacidade dos marcadores não invasivos disponíveis atualmente para avaliar a extensão da fibrose hepática de forma fiável ao longo do espectro histológico clinicamente relevante, em especialmente num paciente individual, ainda não foi estabelecida.[15]

Abordagem ao paciente com icterícia ou testes hepáticos anormais

História, Exame Físico e Exames Laboratoriais Iniciais

Pacientes com doença hepática podem apresentar icterícia com ou sem outros sinais ou sintomas, ou a doença pode ser detectada no paciente assintomático através do achado de testes hepáticos anormais durante uma avaliação de rotina. Independentemente de como o paciente chega à atenção do médico, a abordagem diagnóstica (Fig. 147-2) começa com uma história cuidada e exame físico (Cap. 146) e testes laboratoriais de rastreio (contagem celular do sangue completa, medição da concentração plasmática de bilirrubina, avaliação dos níveis de ALT, AST e fosfatase alcalina e TP) para formular um diagnóstico diferencial inicial.[16] A capacidade para distinguir de forma hábil entre doença hepática e obstrução das vias biliares extra-hepáticas é o objetivo principal da avaliação inicial, em parte porque o último pode necessitar de intervenção cirúrgica em tempo útil. A seleção apropriada de testes laboratoriais de segundo nível e estudos de imagem leva a um diagnóstico definitivo na maior parte dos pacientes. O cuidado na seleção dos testes, particularmente testes de imagem, pode maximizar a probabilidade de fazer um diagnóstico correto e proteger o paciente de desconforto, risco e despesa desnecessários.

Se o paciente for assintomático e os testes hepáticos além da bilirrubina forem normais, deve ser considerada hemólise ou uma patologia isolada do metabolismo de bilirrubina. Se os sinais, sintomas ou anomalias laboratoriais indicarem doença hepatobiliar, certos padrões de achados ajudam a diferenciar doença hepática intrínseca de obstrução biliar (Tabela 147-3). A dor no quadrante superior direito acompanhada de um aumento predominante na atividade da fosfatase alcalina sérica sugere obstrução biliar (Cap. 155), tal como uma história de cirurgia biliar, cicatrizes no quadrante superior direito ou um tumor abdominal. A febre, indicadora de colangite, fortalece esta conclusão. As incidências de doença litiásica e neoplasia maligna aumentam com a idade, embora os fatores de risco como a obesidade ou perda de peso induzida pela dieta aumentem o risco de colelitíase. Outros fatores de risco (p. ex., exposição a hepatite, transfusões, uso de fármacos intravenosos, abuso de álcool, certas medicações, obesidade e história familiar de doenças genéticas) e uma elevação predominante nos níveis séricos de aminotransferases favorecem o diagnóstico de doença hepática parenquimatosa. A evidência física de cirrose (p. ex., angiomas em aranha, ginecomastia, ascite, esplenomegalia) suporta o diagnóstico de doença parenquimatosa crônica.

Tabela 147-3

Icterícia obstrutiva *versus* doença hepática colestática

CARACTERÍSTICA	SUGERE ICTERÍCIA OBSTRUTIVA	SUGERE DOENÇA HEPÁTICA PARENQUIMATOSA
História	Dor abdominal Febre, calafrios Cirurgia biliar prévia Fezes acólicas	Anorexia, mal-estar, mialgias, sugestivo de pródromo viral Exposição a infecção conhecida Uso de fármacos injetáveis ou cocaína intranasal Exposição a hepatotoxina História familiar de icterícia
Exame físico	Febre elevada Dor abdominal Massa abdominal palpável Cicatriz abdominal	Ascite Outros estigmas de doença hepática (p. ex., veias abdominais proeminentes, ginecomastia, aranhas vasculares, *asterixis*, encefalopatia, anéis de Kayser-Fleischer)
Estudos laboratoriais	Elevação predominante da bilirrubina sérica e da fosfatase alcalina Tempo de protrombina que é normal ou normaliza com a administração de vitamina K Elevação da amilase sérica	Elevação predominante das aminotransferases séricas Prolongamento do tempo de protrombina que não corrige com a administração de vitamina K Testes de sangue indicativos de doença hepática específica

Apesar da validade geral destes padrões, existem muitas exceções. Em particular, doenças parenquimatosas com colestase proeminente podem mimetizar a obstrução biliar. Tanto a fosfatase alcalina como a GGT estão normalmente elevadas em pacientes com colestase; a combinação de fosfatase alcalina elevada e GGT normal sugere que a fosfatase alcalina tem origem no osso. Por outro lado, uma elevação isolada da GGT pode resultar de certos fármacos (p. ex., difenil-hidantoína) ou consumo de álcool mesmo na ausência de doença hepática. Devido ao risco de infecção potencialmente fatal no contexto de obstrução biliar não aliviada, esta possibilidade deve sempre ser considerada e excluída se um diagnóstico alternativo não estiver definitivamente estabelecido.

Estudos de Imagem

Se houver suspeita de obstrução extra-hepática, seu local e natureza podem agora ser determinados virtualmente em todos os pacientes (Fig. 147-2). Um passo inicial razoável é o uso de estudo de imagem não invasivo (Cap. 133) tal como ultrassonografia e colangiopancreatografia por ressonância magnética para determinar se o sistema biliar intra-hepático, extra-hepático ou ambos estão dilatados, implicando obstrução mecânica. Devido a seu menor custo, portabilidade e conveniência, a ultrassonografia é frequentemente o procedimento de escolha, especialmente se existir suspeita de litíase biliar. A colangiopancreatografia por ressonância magnética pode originar resolução mais precisa, incluindo estenoses dos ductos intra-hepáticos características da colangite esclerosante primária. No entanto, cada uma destas técnicas pode falhar na identificação de ductos dilatados, particularmente em pacientes com cirrose. Por outro lado, um grau modesto de dilatação ductal é comum em um paciente com colecistectomia prévia e não significa necessariamente obstrução atual. Se forem encontrados ductos dilatados, a árvore biliar deve ser examinada por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) ou colangiografia trans-hepática percutânea (CTP) (Cap. 134). A CPRE envolve posicionamento de um endoscópio no duodeno, inserindo um cateter através da ampola de Vater e injeção de contraste na porção distal do colédoco, ducto pancreático ou ambos. A CTP envolve passagem percutânea de uma agulha através do parênquima hepático no interior de um ducto biliar periférico, seguida de injeção de contraste para o interior da árvore biliar através do ducto periférico. A escolha do procedimento baseia-se no local em que se suspeita existir a obstrução (proximal *versus* distal); na presença de coagulopatia; história de cirurgia abdominal que pode complicar CTP ou CPRE; na provável necessidade de um procedimento terapêutico (p. ex., colocação de *stent* ou

esfincterotomia endoscópica); e nas capacidades do pessoal disponível. A ultrassonografia endoscópica (USE) é uma abordagem complementar que permite a análise ecográfica interna do pâncreas, ductos biliares extra-hepáticos e gânglios linfáticos regionais e vasos sanguíneos. A USE combinada com a aspiração com agulha fina permite obter amostras do tecido anormal em áreas como os ductos biliares e pâncreas que normalmente eram difíceis de avaliar por via percutânea.

Seleção dos Testes de Imagem

A ultrassonografia hepática é um teste de rastreio para avaliar a arquitetura do fígado, a superfície para verificar nodularidade e lesões de massa parenquimatosa, e excluir obstrução biliar. A ultrassonografia é relativamente pouco dispendiosa em comparação com outras modalidades de imagem, é amplamente disponível e evita radiação ionizante. A identificação de lesões de massa na ultrassonografia obriga normalmente a avaliação imaginológica por tomografia computadorizada ou ressonância magnética.Se existir evidência de obstrução biliar na imagem ou, se a obstrução ainda for provável apesar dos achados da imagem, a colangiografia direta por CPRE ou CTP, que oferecem capacidades terapêuticas além de diagnósticas, podem ser uma escolha adequada. Se a obstrução for possível mas não extremamente provável, imagem não invasiva com CPRM é um estudo razoável. Baterias radiológicas individuais têm diferentes níveis de perícia para estes procedimentos, e o pessoal de radiologia local pode ser bastante útil na recomendação do procedimento mais adequado para um dado paciente.

O paciente aparentemente saudável com uma anomalia isolada dos níveis de aminotransferase ou fosfatase alcalina requer avaliação cuidadosa para identificar qualquer doença subjacente enquanto evita testes desnecessários. Com frequência, nenhuma doença significativa é encontrada apesar da avaliação extensa. Causas comuns de testes enzimáticos anormais incluem consumo de álcool, infecção por hepatite C, doença hepática gordurosa não alcoólica, doença óssea e lesão muscular.

Elevação Assintomática das Aminotransferases

Dados epidemiológicos sugerem que até cerca de 25% dos americanos adultos assintomáticos apresentam elevação leve a moderada dos níveis de aminotransferases. O achado incidental dessas anomalias é atualmente o meio mais frequente através do qual a doença hepática é reconhecida de início. Enquanto até cerca de um terço desses pacientes não têm elevação em testes subsequentes, muitos outros têm esteato-hepatite (Cap. 152) ou hepatite C crônica (Cap. 149). Avaliações posteriores estão, em geral, indicadas apenas em pacientes com anomalias persistentes (Fig. 147-3). Estudos iniciais devem incluir uma história cuidadosa da exposição a hepatotoxinas (álcool, fármacos prescritos e não prescritos, produtos naturais, químicos e exposições ocupacionais). Se o teste anormal foi a AST, uma origem hepática para elevação da enzima deve ser confirmada com a determinação da ALT. Se a ALT é normal, uma origem muscular é provável ou a elevação pode refletir a presença de uma macroenzima. Se o nível de ALT é anormal, o paciente deve ser avaliado sorologicamente para hepatite B, C e (pelo menos em pacientes imunocomprometidos) E; marcadores de doença hepática autoimune; e marcadores sorológicos de doenças metabólicas herdadas (Cap. 146). Anomalias da AST causadas por lesão induzida por álcool devem se tornar normais após várias semanas de abstinência. Se as anomalias persistem por seis a 12 meses sem causa aparente, biópsia hepática deve ser considerada.

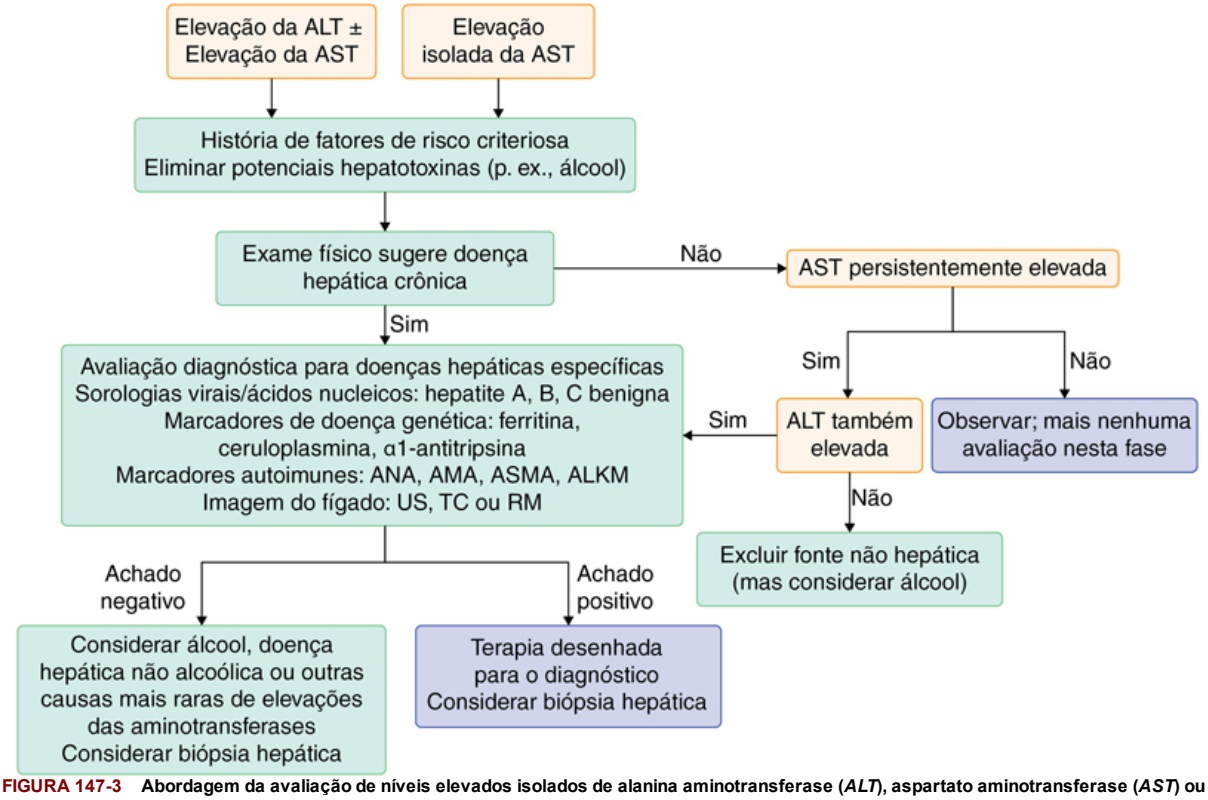

FIGURA 147-3 Abordagem da avaliação de níveis elevados isolados de alanina aminotransferase (*ALT*), aspartato aminotransferase (*AST*) ou ambos no paciente assintomático.
ANA = anticorpo antinuclear; AMA = anticorpo antimitocondrial; ASMA = anticorpo antimúsculo liso; ALKM = anticorpo microssomal antifígado/rim; TC = tomografia computadorizada; RM = ressonância magnética.

Elevação Assintomática da Fosfatase Alcalina

Muitos pacientes com elevação isolada do nível de fosfatase alcalina têm causas não hepáticas como gravidez ou doença óssea. A origem de uma fosfatase alcalina elevadadeve ser confirmada através de uma amostra em jejum, dado que a fosfatase alcalina intestinal pode estar elevada após uma refeição (Fig. 147-4). Uma origem hepática é altamente provável se a GGT é também anormal. Estudos sorológicos deveriam incluir um teste de anticorpos antimitocondriais; um resultado positivo sugere cirrose biliar primária (Cap. 155). Uma história cuidadosa identifica os pacientes em risco de colestase intra-hepática relacionada com fármacos ou toxinas. Essencialmente todos os outros pacientes com fosfatase alcalina persistentemente anormal devem fazer uma ultrassonografia hepatobiliar ou outro teste de imagem não invasivo. A demonstração dos ductos biliares intra-hepáticos ou extra-hepáticos dilatados deve originar visualização direta da árvore biliar por CPRE ou CTP (Caps. 134 e 155). A evidência de uma massa intra-hepática deve originar avaliação precisa para possível malignidade (Caps. 155 e 196). Como o câncer do cólon frequentemente metastiza para o fígado, a colonoscopia pode ser útil em casos adequados (Cap. 193). Doenças infiltrativas, incluindo amiloidose e hepatite granulomatosa (Cap. 151), devem ser consideradas. Na ausência de evidência de obstrução biliar ou de uma causa identificável por métodos não invasivos, a biópsia hepática deve ser fortemente considerada para completar a avaliação das anomalias colestáticas dos testes hepáticos.

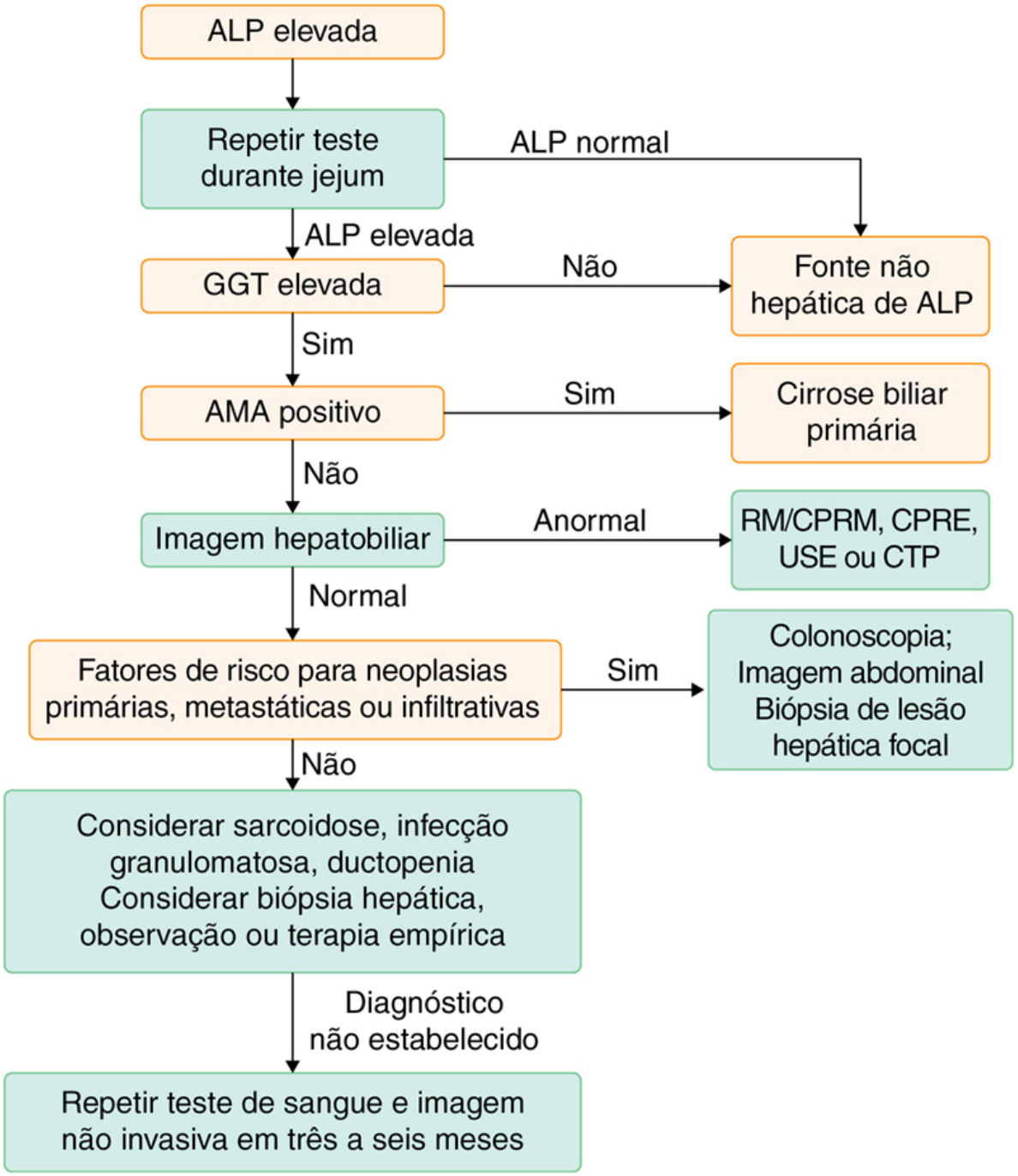

FIGURA 147-4 **Abordagem ao paciente assintomático com níveis elevados isolados de fosfatase alcalina (*ALP*).**
Em casos com um elevado índice de suspeição de doença das vias biliares (p. ex., colangite esclerosante), colangiografia pode ser justificada mesmo com imagem ultrassonográfica normal. AMA = anticorpo antimitocondrial; TC = tomografia computadorizada; CPRE = colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; USE = ultrassonografia endoscópica; GGT = γ-glutamil transpeptidase; CPRM = colangiopancreatografia por ressonância magnética; RM = ressonância magnética; CTP = colangiografia trans-hepática percutânea; US = ultrassonografia.

Referências Gerais

1. Wegiel B, Nemeth Z, Correa-Costa M, et al. Heme oxygenase-1: a metabolic nike. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20:1709–1722.
2. Dhumeaux D, Erlinger S. Hereditary conjugated hyperbilirubinaemia: 37 years later. *J Hepatol*. 2013;58:388–390.
3. O'Connor MC, Lease MA, Whalen BL. How to use: transcutaneous bilirubinometry. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2013;98:154–159.
4. Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology*. 2014;146:1625–1638.
5. Canu G, Minucci A, Zuppi C, et al. Gilbert and Crigler Najjar syndromes: an update of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (*UGT1A1*) gene mutation database. *Blood Cells Mol Dis*. 2013;50:273–280.
6. Skierka JM, Kotzer KE, Lagerstedt SA, et al. *UGT1A1* genetic analysis as a diagnostic aid for individuals with unconjugated hyperbilirubinemia. *J Pediatr*. 2013;162:1146–1152.
7. Strassburg CP. Gilbert-Meulengracht's syndrome and pharmacogenetics: is jaundice just the tip of the iceberg? *Drug Metab Rev*. 2010;42:168–181.
8. Watchko JF, Tiribelli C. Bilirubin-induced neurologic damage: mechanisms and management approaches. *N Engl J Med*. 2013;369:2021–2030.
9. Tu ZH, Shang DS, Jiang JC, et al. Liver transplantation in Crigler-Najjar syndrome type I disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2012;11:545–548.
10. Sellier AL, Labrune P, Kwon T, et al. Successful plasmapheresis for acute and severe unconjugated hyperbilirubinemia in a child with Crigler Najjar type I syndrome. *JIMD Rep*. 2012;2:33–36.
11. van de Steeg E, Stranecky V, Hartmannova H, et al. Complete OATP1B1 and OATP1B3 deficiency causes human Rotor syndrome by interrupting conjugated bilirubin reuptake into the liver. *J Clin Invest*. 2012;122:519–528.
12. Chan J, Vandeberg JL. Hepatobiliary transport in health and disease. *Clin Lipidol*. 2012;7:189–202.
13. Kleiner DE, Berk PD, Hsu JY, et al. Hepatic pathology among patients without known liver disease undergoing bariatric surgery: observations and a perspective from the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) study. *Semin Liver Dis*. 2014;34:98–107.
14. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011;365:147–156.

15. Crespo G, Fernandez-Varo G, Marino Z, et al. ARFI, FibroScan, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: a prospective study. *J Hepatol*. 2012;57:281–287.
16. Woreta TA, Alqahtani SA. Evaluation of abnormal liver tests. *Med Clin North Am*. 2014;98:1–16.

Hepatite viral aguda

Jean-Michel Pawlotsky

Introdução

A infecção com um vírus hepatotrófico provoca um episódio agudo de inflamação do fígado, referida como *hepatite aguda*, o que pode levar a uma eliminação espontânea do agente infeccioso ou a sua persistência, que, por sua vez, leva a uma infecção crônica, para um subconjunto destes vírus. Cinco vírus de hepatite são responsáveis pela maioria dos casos de hepatite aguda (Tabela 148-1): vírus da hepatite A (VHA); vírus da hepatite B (VHB); hepatite C (VHC); hepatite D ou delta vírus (VHD), que é um viroide defeituoso usando o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) como o seu envelope; e hepatite E (VHE).[1] Outros vírus podem causar doença hepática aguda inflamatória, incluindo membros da família Herpesviridae, como o citomegalovírus humano, vírus Epstein-Barr ou vírus herpes simples. Não está claro até que ponto outros vírus, como o parvovírus B19 ou herpes-vírus humano tipo 6, também podem causar hepatite aguda. Os pacientes que se apresentam com uma síndrome de hepatite viral aguda, mas com testes virológicos negativos, são indicados como tendo hepatite não A a E, talvez devido a vírus hepatotróficos que ainda não foram identificados. A incidência mundial de hepatite viral aguda está diminuindo por causa da melhora global das condições de higiene e do desenvolvimento e uso de vacinas eficazes contra VHA e VHB e, talvez, no futuro, VHE.

Tabela 148-1

Vírus responsáveis pela hepatite viral aguda e probabilidade de evolução crônica

VÍRUS	EVOLUÇÃO PARA HEPATITE VIRAL CRÔNICA
Hepatite A	Nunca
Hepatite B	>90% (aquisição perinatal) a <1% (infecção de adultos)
Hepatite C	50% a 80%
Hepatite D ou delta	2% (coinfecção) a 90% (superinfecção)
Hepatite E	Ocasionalmente, em pacientes imunossuprimidos
Outros vírus Citomegalovírus humano Epstein-Barr Herpes simples Herpes-vírus humano 6 Parvovírus B19	Podem estabelecer infecção crônica, não associados à hepatite crônica

Características gerais da hepatite viral aguda

Patologia

A hepatite viral aguda é caracterizada por necroinflamação hepática aguda. Como nenhum dos vírus hepatotróficos é citopático a lesão hepática é mediada por uma forte reação citotóxica das células T contra hepatócitos infectados que expressam antígenos virais na sua superfície. As citocinas pró-inflamatórias, células *natural killer* e citotoxicidade celular dependente de anticorpos também parecem desempenhar um papel na necroinflamação hepática. A eliminação imune bem-sucedida pode levar à depuração viral, que pode ou não estar associada à imunidade ao longo da vida, dependendo do agente infeccioso. A reação imunológica às vezes é tão potente que o paciente desenvolve hepatite subfulminante ou mesmo fulminante que requer transplante hepático (Cap. 154). Em alguns pacientes — a proporção varia, de acordo com o vírus responsável pela hepatite aguda — a resposta imune falha e infecção crônica é estabelecida (Cap. 149).

Manifestações clínicas

Após a infecção, existe um período de incubação de alguns dias a algumas semanas, dependendo do agente causador (Fig. 148-1). Esse período de incubação é geralmente caracterizado por sintomas inespecíficos, incluindo náuseas, fadiga, perda de apetite, sintomas de gripe e/ou dor no quadrante superior direito (Tabela 148-2). Sintomas imunomediados, incluindo erupção cutânea, urticária, artralgias, edema angioneurótico e febre são observados em 10% a 20% dos pacientes durante a fase pré--ictérica. Leucopenia e linfocitose relativa são alterações laboratoriais frequentemente encontradas.

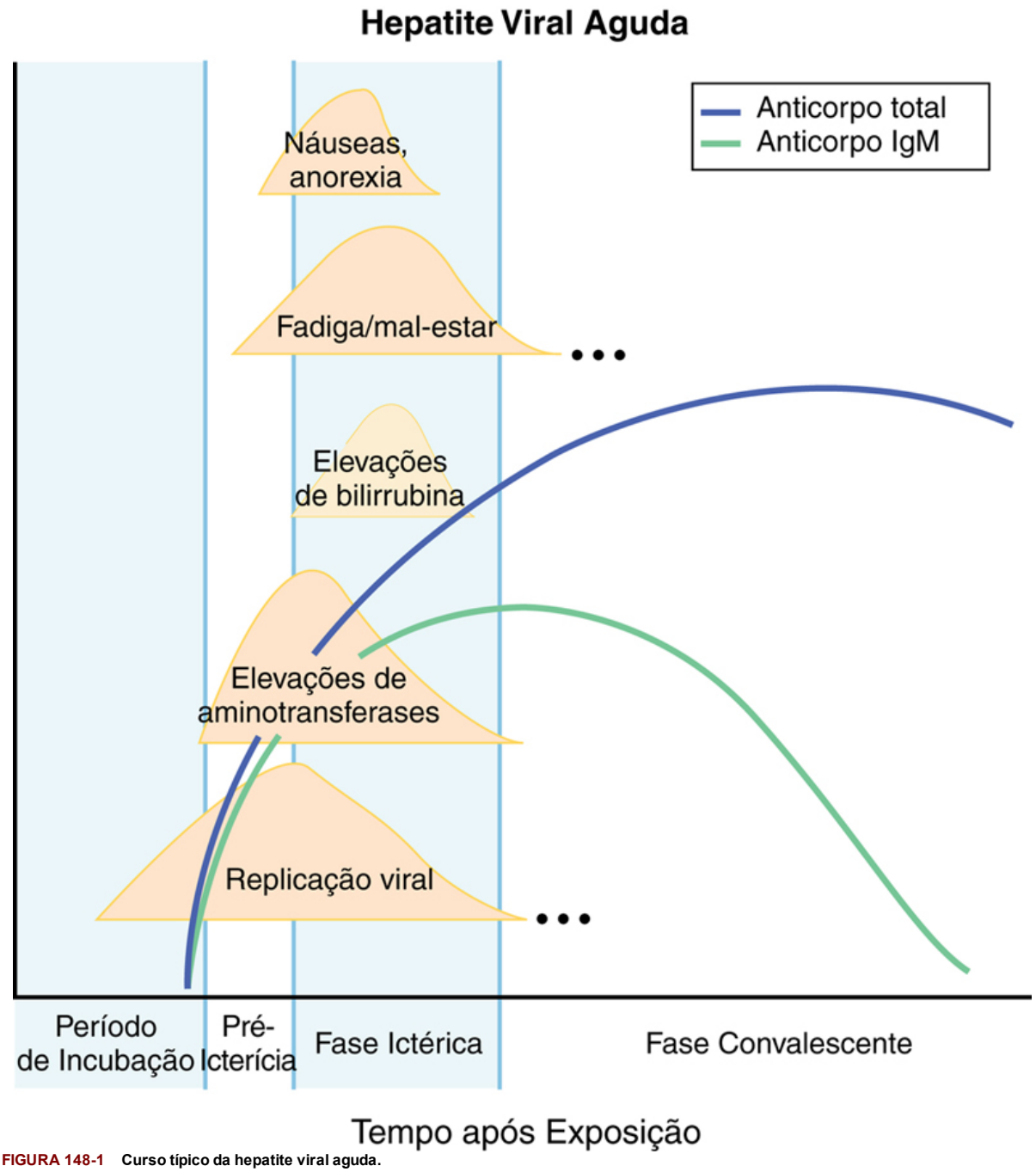

FIGURA 148-1 **Curso típico da hepatite viral aguda.**
IgM = imunoglobulina M.

Tabela 148-2

Manifestações clínicAS de hepatites virais

FASES DE INFECÇÃO	DURAÇÃO*	MANIFESTAÇÕES*
Inoculação	2 a 20 semanas	Vírus detectável no sangue Níveis de aminotransferase e bilirrubina normais Nenhum anticorpo detectável
Pré-ictérica	3 a 10 dias	Sintomas não específicos: fadiga, anorexia, náuseas, dor no quadrante superior direito vago Pico de títulos viral Níveis de aminotransferase começam a subir Reação similar à doença do soro (≈10% a 20% dos casos), com erupções cutâneas, urticária, artralgias, febre
Ictérica	1 a 3 semanas	Aparecimento de icterícia; urina escura e fezes esbranquiçadas Sintomas inespecíficos pioram Podem ocorrer perda de peso, disgeusia e prurido Pode desenvolver hepatoesplenomegalia Níveis de aminotransferase normalmente >10 vezes do que o normal Anticorpos aparecem Declínio de títulos virais Raras manifestações extra-hepáticas (meningite asséptica, encefalite, convulsões, paralisia ascendente flácida, síndrome nefrótica, artrite soronegativa)
Recuperação	Até 6 meses	Os sintomas desaparecem gradualmente Os níveis de anticorpos aumentam Os níveis de aminotransferase e bilirrubina se normalizam
Crônico	Após 6 meses	Capítulo 149

* Varia de acordo com vírus.

Durante a fase aguda da doença, os sintomas podem variar amplamente, desde assintomáticos até subictéricos, ictéricos ou grave e fulminante. A forma ictérica, que não é frequente, é caracterizada por fadiga, anorexia, náuseas, disgeusia, icterícia, urina escura, fezes de cor clara e perda de peso. O exame físico revela icterícia e sensibilidade hepática. Hepatomegalia e esplenomegalia podem estar presentes. Em testes de laboratório, a hepatite viral aguda é caracterizada pela elevação dos níveis bilirrubina sérica total e direta e níveis de aminotransferases que muitas vezes são mais de dez vezes o limite superior da normalidade. A hepatite aguda colestática é frequentemente associada a icterícia e prurido prolongados e flutuantes. Após uma a três semanas, em média, os sinais clínicos e laboratoriais melhoram progressivamente e voltam ao normal. Alguns pacientes, entretanto, podem sofrer uma recaída antes da resolução definitiva.

Formas fulminantes de hepatite viral aguda são caracterizadas por sinais de insuficiência hepática (Cap. 154), incluindo mudanças na personalidade, comportamento agressivo, distúrbios do sono e encefalopatia hepática. Coma pode sobrevir rapidamente, e hemorragia generalizada pode se desenvolver.

Diagnóstico

O diagnóstico da hepatite aguda é suspeitado com base em elevados níveis séricos de aminotransferases, que são geralmente mais de dez vezes o limite superior da normalidade (Tabela 148-3). Os níveis de bilirrubina total e direta são elevados se a hepatite aguda é subictérica ou ictérica. Os níveis de fosfatase alcalina podem estar elevados em casos de hepatite colestática.

Tabela 148-3

Testes de laboratório para suspeita de hepatite viral aguda

AVALIAÇÃO GERAL

Alanina aminotransferase
Aspartato aminotransferase
Fosfatase alcalina
Razão normalizada internacional

TESTES DE DIAGNÓSTICO DE PRIMEIRA LINHA

Anti-VHA IgM
HBsAg, anti-HBc IgM
Anticorpos Anti-VHC
RNA do VHC

TESTES DE DIAGNÓSTICO DE SEGUNDA LINHA

Anti-VHA IgM presente: nenhum
HBsAg presente: HBeAg, anticorpos anti-HBe, DNA do VHB, antígeno de VHD, anticorpos anti-VHD
VHC RNA presente com ou sem anticorpos anti-VHC: nenhum
Sem marcador virológico: Figura 147-3

VHA = vírus da hepatite A; HBc = núcleo da hepatite B; HBeAg = antígeno e da hepatite B; HBsAg = antígeno de superfície da hepatite B; VHB = vírus da hepatite B; VHC = vírus da hepatite C; VHD = vírus da hepatite D; IgM = imunoglobulina M.

O teste sorológico e molecular eventualmente identifica o agente causal. A biópsia hepática, ou uma avaliação não invasiva da inflamação e fibrose hepática, em geral, não é necessária. Todos os casos de hepatite aguda devem ser notificados para o departamento estadual e/ou nacional de saúde o mais cedo possível após o diagnóstico.

Tratamento

Além da terapia específica para o VHC e, espera-se que no futuro, para o VHB, os pacientes com hepatite viral aguda devem evitar o consumo de álcool e paracetamol. O contato sexual deve ser evitado se o parceiro não estiver protegido. Pacientes com hepatite fulminante ou subfulminante devem ser avaliados para possível transplante hepático e encaminhados para uma unidade de terapia intensiva (Cap. 154).

Prognóstico

Prognóstico depende do grau de prolongamento do tempo de protrombina, bem como quão alto estão os níveis de bilirrubina e lactato. Um nível de fator V abaixo de 40% ou quaisquer sinais de encefalopatia são indicações para hospitalização. A morte é extremamente rara e ocorre apenas em casos fulminantes. Outros sinais de prognóstico ruim são agravamento persistente da icterícia, ascite e uma diminuição aguda no tamanho do fígado. Os níveis séricos de aminotransferases e os níveis de viremia não têm valor prognóstico.

Hepatite A

Definição

Patógeno

VHA é um membro da família Picornaviridae, gênero *Hepatovirus*. A partícula viral da hepatite A é um capsídeo icosaédrico não envelopado de 27 nm que expressa o antígeno da hepatite A e contém um genoma RNA de cadeia positiva de aproximadamente 7,5 kb de comprimento. Pelo menos quatro diferentes genótipos VHA foram descritos em seres humanos (genótipos I, II, III e VII), com o genótipo I predominando em todo o mundo. Outros genótipos foram isolados em primatas não humanos. É ainda pouco claro até que ponto os genótipos diferentes estão associados a distintos cursos clínicos de infecção.

Epidemiologia

A infecção pelo VHA tem uma distribuição mundial, e as infecções podem ser esporádicas ou ocorrer em surtos epidêmicos. A incidência de casos agudos e a soroprevalência variam de acordo com higiene, saneamento, habitação e padrões socioeconômicos da região, com soroprevalências tão baixas como, aproximadamente, 13% na Suécia, até 100% em muitos países em desenvolvimento. Nos países em desenvolvimento, a infecção ocorre geralmente em idade jovem, e a maior parte da população foi exposta e está protegida após os dez anos. Nos países desenvolvidos, entretanto, a infecção pode ocorrer em qualquer idade, e a prevalência de indivíduos expostos (imunes) aumenta lentamente com a idade. Nos Estados Unidos, conforme os Centers for Disease Control and Prevention, a incidência de hepatite A aguda diminuiu de 12,0 casos por 100.000 indivíduos em 1995 para 0,5 caso por 100.000 indivíduos em 2012.

O VHA é geralmente transmitido via fecal-oral, na maioria das vezes diretamente de pessoa para pessoa ou através da ingestão de alimentos ou água contaminados com fezes. A transmissão por transfusão de sangue tem sido relatada, e casos isolados de transmissão perinatal aparente têm sido descritos. Grupos de alto risco para hepatite A aguda incluem os viajantes para países em desenvolvimento, crianças em creches e seus pais, homens que fazem sexo com homens, usuários de drogas injetáveis, hemofílicos que recebem produtos de plasma e as pessoas em instituições.

Fisiopatologia

O genoma serve como um RNA mensageiro e contém uma fita aberta de leitura única que codifica tanto as proteínas virais estruturais quanto as não estruturais. Após a ligação a um receptor específico na superfície dos hepatócitos, o vírus penetra nas células e é desenvelopado. Eventos subsequentes que ocorrem exclusivamente no citoplasma incluem tradução da fita aberta de leitura única em uma poliproteína que é posteriormente processada para gerar as proteínas virais maduras; replicação em um complexo de replicação ligada à membrana, que gera novos genomas virais, que são posteriormente utilizados para a produção de proteína viral e montagem de partículas virais; e acondicionamento de genomas recém-formados em partículas novas que são exportadas para fora das células. O vírus é secretado na bile e, em menor extensão, no soro.

Manifestações clínicas

Normalmente, o período de incubação é de 15 a 45 dias (Tabela 148-2). Na maioria dos casos, a infecção aguda leva a um curso leve e muitas vezes não é reconhecida. A incidência de casos sintomáticos ictéricos aumenta com a idade no momento da infecção. Uma hepatite aguda em adultos pode necessitar de hospitalização em até 13% dos casos;[2] cursos prolongados de seis a nove meses foram relatados em 10% dos pacientes adultos com um diagnóstico de hepatite A aguda. A hepatite A é a causa mais comum de hepatite colestática recorrente.

Diagnóstico

O diagnóstico de hepatite aguda A é baseado na detecção de anticorpos anti-VHA da imunoglobulina M (IgM) no soro por ensaios imunoenzimáticos. Os níveis séricos de IgM atingem o ponto máximo durante o segundo mês de infecção (Fig. 148-2). O RNA do VHA pode ser transitoriamente detectado nas fezes e outros fluidos corporais, por reação em cadeia da polimerase (PCR) três a dez dias antes do início da doença e de uma a duas semanas subsequentes; no entanto, geralmente testes de RNA do VHA não são necessários. Quando a infecção é curada, anti-VHA IgM desaparece após quatro a 12 meses, mas anti-VHA IgG persiste por toda a vida e confere proteção definitiva e duradoura contra a infecção.

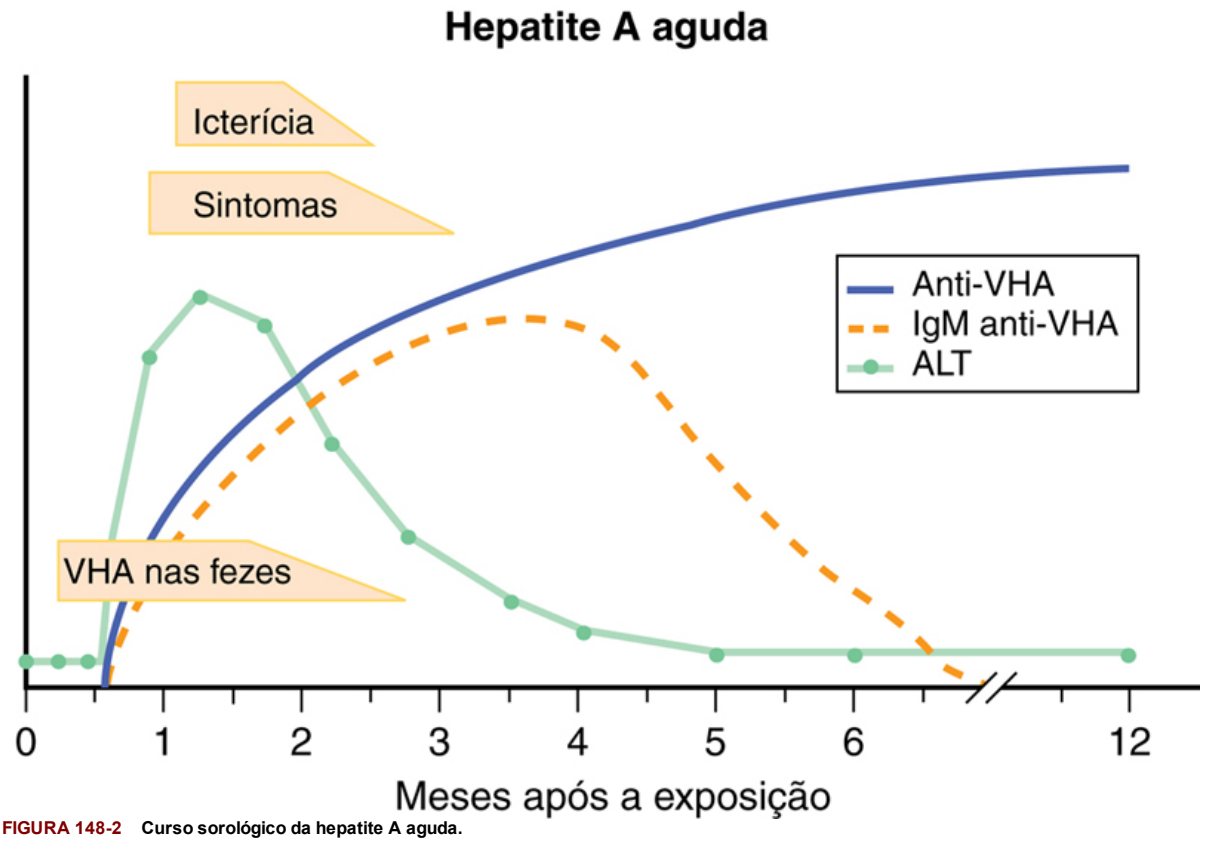

FIGURA 148-2 Curso sorológico da hepatite A aguda.
ALT = alanina-aminotransferase; VHA = vírus da hepatite A; IgM = imunoglobulina M.

Tratamento

Como a infecção pelo VHA é autolimitada, nenhum tratamento antiviral específico é necessário. Em casos graves, os pacientes podem necessitar de hospitalização. Se a função hepática está se deteriorando, os pacientes podem precisar de avaliação para transplante de fígado, que é a única opção terapêutica para insuficiência hepática aguda (Cap. 154).

Prevenção

Vacinas de VHA (Cap. 18) consistem de um antígeno da hepatite A inativado purificado a partir de cultura de células. Duas doses da vacina em um intervalo de seis a 18 meses são recomendadas. Todas as vacinas são altamente imunogênicas, e praticamente todas as pessoas saudáveis que são vacinadas desenvolvem níveis protetores de anticorpos anti-VHA. Pacientes com doença hepática crônica também respondem à vacinação, mas podem apresentar menores títulos anti-VHA. Um esquema vacinal acelerado, com a vacinação nos dias 0, 7 e 21, também é eficaz e pode ser recomendado para aqueles que pretendem viajar para áreas endêmicas. As vacinas contra o VHA são bem toleradas, e nenhum evento adverso grave tem sido relacionado à sua administração, pois ela pode ser seguramente administrada com outras vacinas ou imunoglobulinas, sem comprometer o desenvolvimento de anticorpos protetores. A combinação de vacinas para VHA e VHB também está disponível. As taxas de soroconversão são mais baixas em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e em outros indivíduos imunocomprometidos.

A vacinação contra o VHA é recomendada para indivíduos não imunes que planejam viajar para países endêmicos, profissionais da saúde, homens que fazem sexo com homens, pessoas que estão em contato com pacientes com hepatite A e os indivíduos com doenças hepáticas crônicas. Um programa de vacinação infantil leva a um declínio significativo na infecção pelo VHA, justificando a sua utilização como parte dos esforços de controle em países endêmicos. A sorologia para anti-VHA IgG pode ser feita antes da vacinação em adultos nascidos nos países endêmicos e em indivíduos acima de 50 anos de idade nascidos em áreas industrializadas; pessoas com IgG detectáveis são protegidas e não devem ser vacinadas. Para a profilaxia após exposição, tanto a vacinação para o VHA quanto a imunoglobulina são eficazes. A imunoglobulina confere uma taxa de proteção ligeiramente menor que a vacina,[A1] e, neste contexto, a vacina para o VHA e imunoglobulina devem ser usadas em conjunto.

Um estudo de acompanhamento a longo prazo, após a vacinação completa anti-VHA, mostrou que os títulos anti-VHA declinaram acentuadamente durante o primeiro ano após a vacinação, mas permanecem detectáveis em quase todos os indivíduos por pelo menos dez anos. A proteção de títulos anti-VHA persiste por pelo menos 27 anos após a vacinação bem-sucedida de crianças e adultos jovens (transferido para o final do capítulo).

Prognóstico

A infecção por hepatite A aguda geralmente desaparece sem complicações em três a quatro semanas e nunca evolui para infecção crônica. Elevações prolongadas de níveis séricos de aminotransferase foram relatados. Recaídas algumas semanas após o quadro agudo foram também observadas. Cursos prolongados podem ocorrer em crianças e indivíduos imunossuprimidos.

A hepatite colestática é incomum e tem um bom prognóstico, com recuperação completa em algumas semanas. A hepatite A fulminante é rara, ocorrendo em menos de 0,1% dos casos, mas a sua incidência e mortalidade aumentam com o aumento da idade do paciente no momento da aquisição. Nos Estados Unidos, 4% de todos os casos de hepatite fulminante são causadas por infecção por VHA. Em geral, a mortalidade por hepatite A aguda é de 1,8% em pacientes com mais de 50 anos. Em pacientes com hepatite B crônica, a superinfecção com VHA está associada a uma morbidade e mortalidade seis a 23 vezes mais elevada.

Hepatite B aguda

Definição

Patógeno

O VHB é um membro da família Hepadnaviridae, gênero *Hepadnavirus*. O vírion infeccioso, a partícula de Dane, é de 42 a 47 nm de diâmetro. Possui um envelope e uma cápside ou núcleo que contém o genoma de DNA circular, de fita parcialmente dupla. O genoma do VHB é o menor genoma de vírus humano conhecido, com cerca de 3.000 nucleotídeos.

Epidemiologia

Dois bilhões de pessoas em todo o mundo estiveram em contato com o VHB, e mais de 350 milhões de pessoas têm infecção crônica. Nos Estados Unidos, cerca de 0,5% da população é cronicamente infectada. Os vírions são produzidos e circulam em quantidades muito elevadas em indivíduos infectados pelo VHB, e são altamente contagiosos. Quatro vias principais de transmissão são responsáveis pelas infecções agudas por VHB: (1) transmissão sexual, que é a principal via em áreas industrializadas; (2) transmissão da mãe para o bebê perinatal, que está associado a uma taxa muito elevada (>90%) de infecção crônica e é a causa principal de transmissão do VHB na Ásia; (3) transmissão horizontal através do contato não sexual interindividual, o que é frequente em uma idade jovem na África e está associada à evolução para a cronicidade em cerca de 15% dos casos; e (4) transmissão percutânea por sangue e seus produtos, materiais cirúrgicos ou clínicos perigosos ou uso de drogas injetáveis.

Nos países industrializados, os grupos de alto risco para infecção pelo VHB incluem indivíduos nascidos em áreas onde o VHB é endêmico, incluindo imigrantes e crianças adotadas, os indivíduos que não foram vacinados quando crianças, cujos pais nasceram em regiões onde o VHB é endêmico; contato com familiares e contatos sexuais com indivíduos HbsAg positivos; pessoas que já consumiram drogas injetáveis; pessoas com múltiplos parceiros sexuais ou história de doença sexualmente transmissível; homens que fazem sexo com homens; detentos em penitenciárias; pacientes infectados com VHC ou HIV; pacientes submetidos a diálise renal; receptores de sangue ou hemoderivados antes de 1987; e profissionais de saúde.

Fisiopatologia

O genoma do VHB contém pelo menos quatro fitas abertas de leitura sobrepostas que codificam uma série de proteínas virais estruturais e não estruturais. O gene pré-S/S codifica a superfície de três proteínas pequenas (S), média (M) e grande (L) que expressam HBsAg. O gene pré-C/C codifica o núcleo da proteína que expressa o antígeno do núcleo da hepatite B (HBc) e da proteína e da hepatite B (HBe), uma proteína não estrutural que desempenha um papel na tolerância imunológica para a replicação de VHB. O gene P codifica a polimerase do VHB, cujos dois motivos — motivo da transcriptase reversa e motivo da RNAse H — codificam para duas enzimas envolvidas na replicação do VHB. Finalmente, o gene X codifica a proteína X, que é um transativador envolvido na replicação do VHB que tem propriedades oncogênicas. O sangue de pacientes infectados contém não apenas os vírus infecciosos, mas também um grande excesso de envelopes vazios não infecciosos do VHB.

O ciclo de vida do complexo VHB envolve várias etapas: fixação para um complexo receptor ainda não identificado na superfície dos hepatócitos; internalização; fusão e liberação do nucleocápside contendo o genoma VHB DNA e associação com a molécula da polimerase do VHB no citoplasma da célula; transporte para o núcleo, onde ocorre descapsidação e o genoma da molécula de DNA é liberado; transformação do genoma viral pela polimerase viral em um DNA circular covalentemente fechado (cccDNA), que é a forma episssômica responsável pela persistência do genoma do VHB no núcleo de hepatócitos infectados; geração de RNAs mensageiros e síntese de proteínas virais; geração de um RNA pré-genômico, que serve como um modelo (*template*) para a transcrição reversa, que gera a fita longa de DNA; degradação do RNA pré-genômico pela atividade H de RNAse da polimerase viral; síntese do DNA de cadeia curta complementar nos nucleocápsides recém-formados, pela DNA polimerase dependente de DNA da transcriptase reversa; e, finalmente, o *budding* no retículo endoplasmático, maturação e exportação de vírions recém-formados.

Nove genótipos do VHB (A até I), que diferem em cerca de 8% na sua sequência genômica de nucleotídeos, apresentam diferentes distribuições geográficas e podem estar associados a diferentes manifestações clínicas. O genótipo A predomina no norte e parte ocidental da Europa, enquanto o genótipo D é o genótipo mais frequente na área do Mediterrâneo e no leste da Europa. Em populações não asiáticas nos Estados Unidos, o genótipo A predomina em homens que fazem sexo com homens, enquanto o genótipo D é o mais frequente em usuários de drogas intravenosas. Na Ásia e em imigrantes asiáticos que vivem em países industrializados, os genótipos B e C predominam. O genótipo C tem sido associado a uma maior incidência de doença hepática grave e carcinoma hepatocelular em comparação ao genótipo B na Ásia, talvez porque este genótipo tenha se disseminado mais cedo do que os outros.

Manifestações clínicas

Normalmente, o período de incubação é de 30 a 150 dias. A icterícia tem sido relatada em até um terço dos pacientes adultos com hepatite B aguda, mas a maioria dos casos não é reconhecida.[3] Entre os pacientes sintomáticos (Tabela 148-2), as manifestações são semelhantes às de outras causas de hepatite viral aguda.

Diagnóstico

Quatro marcadores devem ser pesquisados para o diagnóstico de hepatite aguda B: HBsAg, anticorpos anti-HBc total, anti-HBc IgM e anticorpos anti-HBs (Tabela 148-4). A hepatite B aguda é caracterizada pela presença simultânea de HBsAg e IgM anti-HBc (Fig. 148-3). O anticorpo anti-HBc total também está presente, enquanto anticorpos anti-HBs não estão. Durante a fase de convalescença, os pacientes perdem HBsAg antes do aparecimento de anticorpos anti-HBs; eles podem apresentar anticorpos anti-HBc isolados, e o diagnóstico baseia-se na presença de anti-HBc IgM. A recuperação é caracterizada pelo aparecimento de anticorpos anti-HBs. A presença de anticorpos anti-HBc total e anti-HBs caracteriza a recuperação da hepatite B aguda. O anti-HBc IgG permanece em níveis elevados para toda a vida do paciente, enquanto os títulos de anticorpos anti-HBs podem flutuar e, às vezes, tornar-se indetectáveis após vários anos. Avaliação quantitativa de HBsAg pode ser útil durante o curso da hepatite B aguda, porque se o nível de HBsAg não diminuir rapidamente, o paciente está em risco para a evolução crônica. Os pacientes que permanecem com VHB-DNA ou HBeAg após seis semanas do início dos sintomas são suscetíveis a desenvolver infecção crônica.

Tabela 148-4

Perfis sorológicos observados nas diferentes fases da hepatite b aguda de autorresolução

FASE DE INFECÇÃO	HBsAG	ANTI-HBc IgM	ANTICORPOS ANTI-HBc TOTAL	ANTICORPOS ANTI-HBs
Incubação	+	+/−	+/−	−
Hepatite aguda	+	+	+	−
Convalescença	−	+	+	−
Recuperação	−	−	+	+

HBc = núcleo da hepatite B; HBs = superfície da hepatite B; HBsAg = antígeno de superfície da hepatite B; IgM = imunoglobulina M.

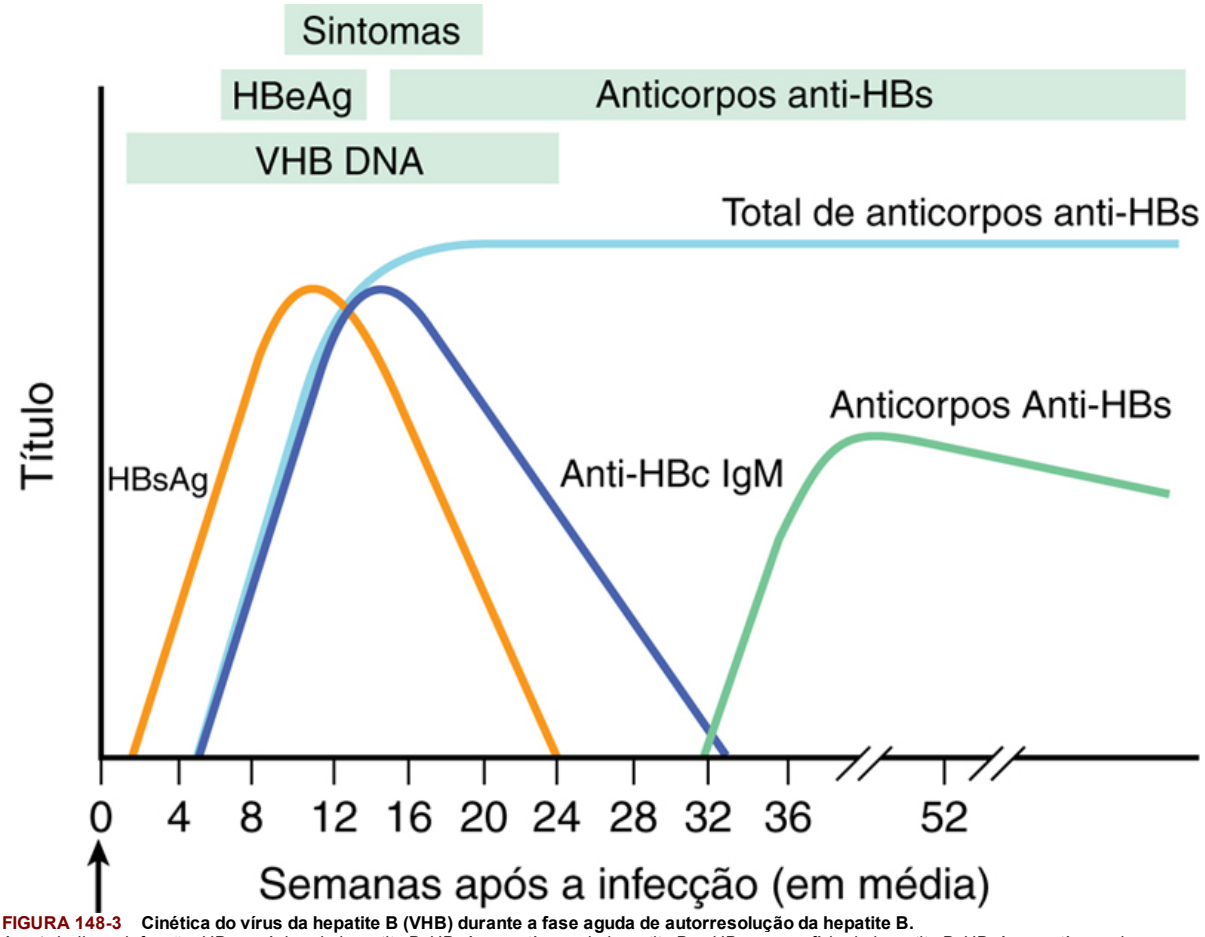

FIGURA 148-3 **Cinética do vírus da hepatite B (VHB) durante a fase aguda de autorresolução da hepatite B.**
A *seta* indica a infecção. HBc = núcleo da hepatite B; HBeAg = antígeno da hepatite B e; HBs = superfície da hepatite B; HBsAg = antígeno da superfície da hepatite B; IgM = imunoglobulina M.

Tratamento

A infecção aguda por VHB geralmente não requer terapia antiviral, e a maioria dos pacientes se cura espontaneamente da infecção. A terapia antiviral com lamivudina pode diminuir os níveis de VHB DNA mais rapidamente, mas não resulta em melhora clínica ou bioquímica e pode estar associada a níveis mais baixos de proteção anti-HBs em um ano.[A2] Em um ensaio pequeno randomizado de pacientes com hepatite B aguda grave não fulminante, a lamivudina (100 mg/dia) levou a uma eliminação viral mais rápida, mas sem diferença nos resultados clínicos.[A3] No entanto, dados não randomizados sugerem que a terapia antiviral precoce é segura e pode reduzir a necessidade de transplante hepático em pacientes com hepatite fulminante B. Embora a maior parte da experiência tenha sido com a lamivudina (100 mg/dia), fármacos mais potentes e sem risco para seleção de resistência para o VHB, como o tenofovir 300 mg/dia ou entecavir 0,5 mg/dia, são recomendados neste contexto.[4]

Prevenção

Como nem todo mundo foi vacinado, os indivíduos que estão cientes de que estão infectados com hepatite B devem tomar medidas para evitar a transmissão da infecção a outras pessoas. Isto é conseguido, garantindo que seus contatos sexuais e os membros da família sejam vacinados; usando proteção durante a relação sexual; não compartilhando instrumentos como escovas de dente, lâminas de barbear e pentes; limpando gotículas de sangue com detergente ou água sanitária; e não doando sangue, órgãos ou esperma.

A prevenção da infecção por VHB baseia-se na vacinação. Programas de vacinação universal infantil foram iniciadas em muitos países. Indivíduos de alto risco (p. ex., trabalhadores da saúde, pacientes de diálise, familiares e parceiros sexuais de portadores do VHB, gestantes e homens que fazem sexo com homens) devem ser rastreados para a infecção VHB por HBsAg e testes de anticorpos anti-HBs, e pessoas soronegativas devem ser vacinadas.[5]

A vacinação consiste na administração de HBsAg recombinante em três injeções em zero, um e seis meses em adultos. Uma dose mais baixa é dada em recém-nascidos, crianças e adolescentes. Adultos em diálise necessitam de quatro injeções nos meses 0, 1, 2 e 6. A vacinação contra o VHB inicia uma resposta neutralizante potente, caracterizada pela presença de anticorpos anti-HBs em títulos elevados. Um título maior do que 10 U/L é considerado protetor. A taxa de soroconversão é superior a 90% em indivíduos saudáveis. As vacinas de VHB são bem toleradas. As reações no local da injeção em um a três dias, bem como leves reações gerais, são comuns e transitórias. Teste pós-vacinação para anti-HBs para documentar soroconversão não é recomendado de rotina. No entanto, pessoas que permanecem em risco para a infecção pelo VHB, como bebês de mães HBsAg positivas, trabalhadores da saúde, pacientes de diálise e parceiros sexuais de portadores do VHB, devem ser testadas para determinar a sua resposta à vacinação. Cerca de 3% a 10% dos indivíduos vacinados respondem mal ou não respondem, em especial os fumantes, obesos e idosos. Não respondedores devem receber outro curso completo de vacinação, muitas vezes com uma dose maior. Outras opções incluem a aplicação intradérmica e a coadministração de adjuvantes e citocinas. Um a dois terços dos indivíduos vacinados perdem os seus anticorpos anti-HBs após 10 a 15 anos. Não está claro se esses indivíduos ainda estão protegidos. Assim, pessoas em situação de risco devem receber imunização de reforço se os títulos de anti-HBs desaparecerem.

Quando as pessoas não imunes ou indivíduos vacinados com um título anti-HBs abaixo de 10 UI/L têm contato com materiais contaminados por VHB (p. ex., agulhas) ou têm relações sexuais com uma pessoa infectada pelo VHB, imunização ativa-passiva (ou seja, a infusão da imunoglobulina da hepatite B — HBIg), além da imunização ativa (vacinação) é recomendada em 48 horas após a exposição. A vacinação por si só é suficiente em pessoas com títulos de anticorpos anti-HBs entre 10 e 100 UI/L, e nenhuma ação é necessária se o título de anti-HBs for acima de 100 UI/L.

Crianças nascidas de mães HBsAg positivas devem receber imunoglobulina contra hepatite B e ser vacinadas no prazo de 12 horas após o nascimento; este regime reduz a taxa de transmissão do VHB vertical de 95% para menos de 5%. As mães com níveis de VHB DNA acima de 5×10^7 UI/mL também devem ser tratadas durante a gravidez com um potente nucleosídeo/nucleotídeo análogo sem risco teratogênico; o fármaco mais seguro e potente nessa definição é tenofovir. A cesárea não é necessária se a imunização ativa-passiva vai ser realizada. Mães de crianças vacinadas podem amamentar, a menos que medicamentos antivirais orais estejam presentes no leite materno.

Prognóstico

A hepatite fulminante é mais frequente na infecção por VHB aguda do que em outros tipos de hepatite viral aguda, com uma incidência de cerca de 0,1%. Fatores associados a prognósticos adversos da hepatite B aguda incluem a idade avançada, o sexo feminino e talvez algumas cepas do vírus. Se a infecção com uma estirpe mutante pré-core está associada a uma doença mais grave ou fulminante ainda é debatido.

Entre os pacientes infectados no nascimento, a taxa de clareamento viral espontâneo após uma infecção aguda por VHB é inferior a 5%, enquanto as infecções em adultos espontaneamente se recuperam em 95% a 99% dos casos. A recuperação espontânea confere imunidade ao longo da vida, a qual é geralmente caracterizada pela presença de anticorpos anti-HBs. Os títulos de anti-HBs podem se tornar indetectáveis vários anos após o clareamento viral, mas os pacientes rapidamente produzem anticorpos protetores se forem novamente expostos ao VHB.

Hepatite C aguda

Definição

Patógeno

O VHC é um membro da família Flaviviridae, gênero *Hepacivirus*. O genoma é uma molécula de RNA positiva, linear de filamento único, cuja extremidade 5′ contém um local de entrada ribossômica interna envolvido na tradução de poliproteína; o genoma também inclui uma fita de leitura aberta única e uma curta região 3′ não codificante envolvidos na replicação. O genoma está contido em uma proteína da cápside ou do núcleo, que em si é rodeado por um envelope de bicamada lipídica em que são inseridas duas glicoproteínas virais mediante fixação da partícula viral em moléculas receptoras na superfície das células-alvo.

Epidemiologia

O VHC está presente em todos os continentes, e cerca de 170 milhões de pessoas estão cronicamente infectadas. Nos países industrializados, a incidência de infecção pelo VHC diminuiu consideravelmente devido à triagem de sangue e medidas para prevenir infecções virais em usuários de drogas intravenosas. No entanto, conforme os Centers for Disease Control and Prevention, cerca de 17.000 novos casos de hepatite C aguda ainda ocorrem anualmente nos Estados Unidos. Na França, cerca de 2.500 novas infecções ocorrem a cada ano. A incidência e prevalência de hepatite são maiores em áreas em desenvolvimento do mundo, onde a principal via de infecção pelo VHC são os procedimentos médicos ou cirúrgicos inseguros, sendo que apenas cerca de 50% dos hemoderivados são testados para anticorpos anti-VHC nestes países e cerca de 40% de todas as injeções são dadas através de equipamento reutilizado. A prevalência estimada no Egito é de 9%, a mais alta em todo o mundo, em decorrência de campanhas inseguras para o tratamento da esquistossomose. Embora a incidência de hepatite C aguda tenha diminuído no Egito durante os últimos 15 anos, até 10% dos casos de hepatite aguda ainda são causados por VHC.

O VHC é transmitido quase que exclusivamente por sangue infectado. Um exame preventivo com imunoensaios enzimáticos altamente sensíveis e, mais recentemente, testes de ácido nucleico têm praticamente eliminado o risco de infecção pós-transfusional de VHC (risco teórico: 1 em 2 milhões de doações nos Estados Unidos, 1 em cada 8 milhões de doações na França). Como resultado, a principal via de transmissão do VHC em países industrializados é agora o uso de drogas por via intravenosa, que é responsável por 60% a 80% de novos casos. A incidência de infecção pelo VHC neste grupo de alto risco é tão alta quanto 39 por 100 pessoas por ano. Neste contexto, o encarceramento em prisão é um importante fator de risco para contrair a infecção pelo VHC nos países industrializados.

Transmissão nosocomial através do uso de materiais indevidamente descontaminados ou as mãos contaminadas ou luvas de profissionais de cuidados de saúde é responsável por um número substancial de novas infecções em todo o mundo. O VHC também pode ser transmitido pelo uso de *piercing*, tatuagens, acupuntura ou se as precauções-padrão não são implementadas. Embora VHC possa ser adquirido após a exposição acidental com agulha, o risco de infecção é baixo (<1%), e os trabalhadores da área da saúde têm uma prevalência de VHC um pouco maior do que a população em geral. O VHC pode ser transmitido para os familiares que compartilham instrumentos como tesouras, lâminas de barbear e pentes. A transmissão sexual é incomum, mas surtos de hepatite aguda foram relatados em comunidades HIV positivas de homens que fazem sexo com homens. O risco de transmissão de mãe para lactentes de VHC é inferior a 5% e está geralmente relacionado à exposição a sangue da mãe no período perinatal. As cesarianas não são recomendadas, e a amamentação não é contraindicada. O risco de transmissão perinatal é maior quando a mãe é coinfectada com HIV. Outros fatores possivelmente associados a altas taxas de transmissão incluem o nível de viremia do VHC e abuso de drogas por via intravenosa materna. Em 10% a 30% dos casos, nenhum fator de risco aparente para a infecção pelo VHC é identificável, sugerindo outras fontes potenciais de transmissão de hepatite C adquirida na comunidade.

Fisiopatologia

A entrada do VHC nas células é seguida por fusão. A decapsidação de nucleocápsides virais libera RNAs genômicos livres para o citoplasma da célula, onde eles servem, em conjunto com RNAs recentemente sintetizadas, como RNAs mensageiros para a síntese da poliproteína do VHC. O processamento pós-translacional da poliproteína de VHC resulta na geração de pelo menos dez proteínas, incluindo três proteínas estruturais (a proteína de núcleo e as duas glicoproteínas do envelope) e sete proteínas não estruturais. A replicação do VHC ocorre no complexo que associa proteínas virais, componentes celulares e cadeias de RNA nascentes, sendo catalisada pela polimerase dependente do RNA. A formação de partículas virais é iniciada pela interação da proteína *core* com o RNA genômico. Partículas virais novas deixam a célula hospedeira através de vias secretoras constitutivas.

Análises filogenéticas de cepas de VHC isoladas em várias regiões do mundo identificaram sete genótipos principais, designados de 1 a 7. Estes tipos de VHC compreendem um grande número de subtipos, identificados por letras minúsculas (1a, 1b etc.). As sequências de nucleotídeos dos genótipos diferem em 31% e 34%, e as suas sequências de aminoácidos diferem em aproximadamente 30%; em contraste, os subtipos das sequências de nucleotídeos diferem entre 20% e 23%, com diferenças marcadas em regiões genômicas específicas. A elevada prevalência e diversidade de cepas de VHC genótipo 3 e 6 na Ásia e do genótipo 1, 2 4 e 5 na África sugerem que esses tipos e subtipos emergiram nestas regiões. Nos países industrializados, um pequeno número de genótipos do VHC, incluindo 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a e 4a, têm sido introduzidos e espalharam-se rapidamente entre as populações expostas. Os subtipos 1a e 1b predominam em todo o mundo. Os genótipos mais comuns nos Estados Unidos são 1a e 1b (~75%), 2a e 2b (~15%) e 3a (~7%). O genótipo 3a é mais prevalente na Europa Ocidental, onde responde por até 35% dos casos, especialmente entre usuários de drogas intravenosas. O genótipo 4 é altamente prevalente no Oriente Médio e África. Sua incidência e prevalência estão aumentando em usuários de drogas injetáveis em países industrializados. O genótipo 5 é raro fora da África do Sul, e o genótipo 6 é raro fora do Sudeste Asiático. Infecções com diferentes genótipos não diferem com relação a manifestações clínicas, evolução ou gravidade da doença (embora isso seja debatido), mas o genótipo do VHC é um determinante importante da resposta a terapias baseadas em interferon-α

Manifestações clínicas

O RNA do VHC torna-se detectável no soro de três a sete dias após a exposição. Níveis de VHC RNA aumentam rapidamente durante as primeiras semanas, seguido dos níveis de transaminases séricas duas a oito semanas após a exposição. Anticorpos anti-VHC surgem no final do curso de hepatite C aguda e podem não estar presentes no início dos sintomas.

Após um período de incubação que varia de 15 a 120 dias, a hepatite C aguda geralmente é assintomática.[6] Sintomas inespecíficos como fadiga, febre baixa, mialgias, náuseas, vômitos, ou coceira podem estar presentes. A icterícia ocorre em apenas 20% a 30% dos pacientes, geralmente duas a 12 semanas após a infecção. Os níveis de aminotransferase sérica comumente atingem níveis dez vezes o limite superior do normal na fase aguda, mesmo na ausência de sintomas. A hepatite C fulminante tem sido relatada, mas parece ser excepcional, na ausência de outra doença hepática crônica subjacente.

Diagnóstico

Quando a hepatite C aguda é suspeita, os pacientes devem fazer testes para os anticorpos anti-VHC por ensaios imunoenzimáticos e RNA do VHC com uma técnica de biologia molecular sensível (*i.e.*, um ensaio de RNA do VHC com um limite inferior de detecção de ≤50 UI/mL). Quatro perfis de marcador podem ser observados, com base na presença ou ausência de qualquer marcador (Tabela 148-5). A presença do VHC RNA, na ausência de anticorpos anti-VHC é fortemente indicativa da infecção pelo VHC aguda, que será confirmada pela soroconversão (*i.e.*, o aparecimento de anticorpos anti-VHC) poucos dias ou semanas mais tarde. Os pacientes com infecção aguda podem ter tanto o VHC RNA quanto anticorpos anti-VHC no momento do diagnóstico; neste caso, é difícil distinguir hepatite C aguda de uma exacerbação aguda de hepatite C crônica ou hepatite aguda de outra causa em um paciente com hepatite C crônica.

Tabela 148-5

Padrões dos marcadores do vírus da hepatite c (vhc) e sua importância durante a hepatite c aguda

ANTICORPOS ANTI-VHC	VHC RNA	DIAGNÓSTICO
–	–	Hepatite C não aguda
–	+	Hepatite C aguda
+	–	Provavelmente hepatite C não aguda (novo teste em poucas semanas)
+	+	Difícil diferenciar a hepatite C aguda da crônica

Hepatite C aguda é muito improvável se ambos os anticorpos anti-VHC e RNA do VHC estiverem ausentes ou se os anticorpos anti-VHC estiverem presentes, sem RNA do VHC (Fig. 148-4). No entanto, os pacientes do último grupo devem realizar os testes novamente em poucas semanas, porque o RNA do VHC pode ser temporariamente indetectável devido a um controle parcial transitório da replicação viral antes de a infecção se tornar crônica (Fig. 148-5). Adicionalmente, a presença de anticorpos anti-VHC, na ausência do RNA do VHC é geralmente observada em pacientes que se recuperaram de uma infecção por VHC anterior. No entanto, este padrão não pode ser diferenciado de um resultado falso-positivo de ensaios imunoenzimáticos, cuja prevalência exata é desconhecida.

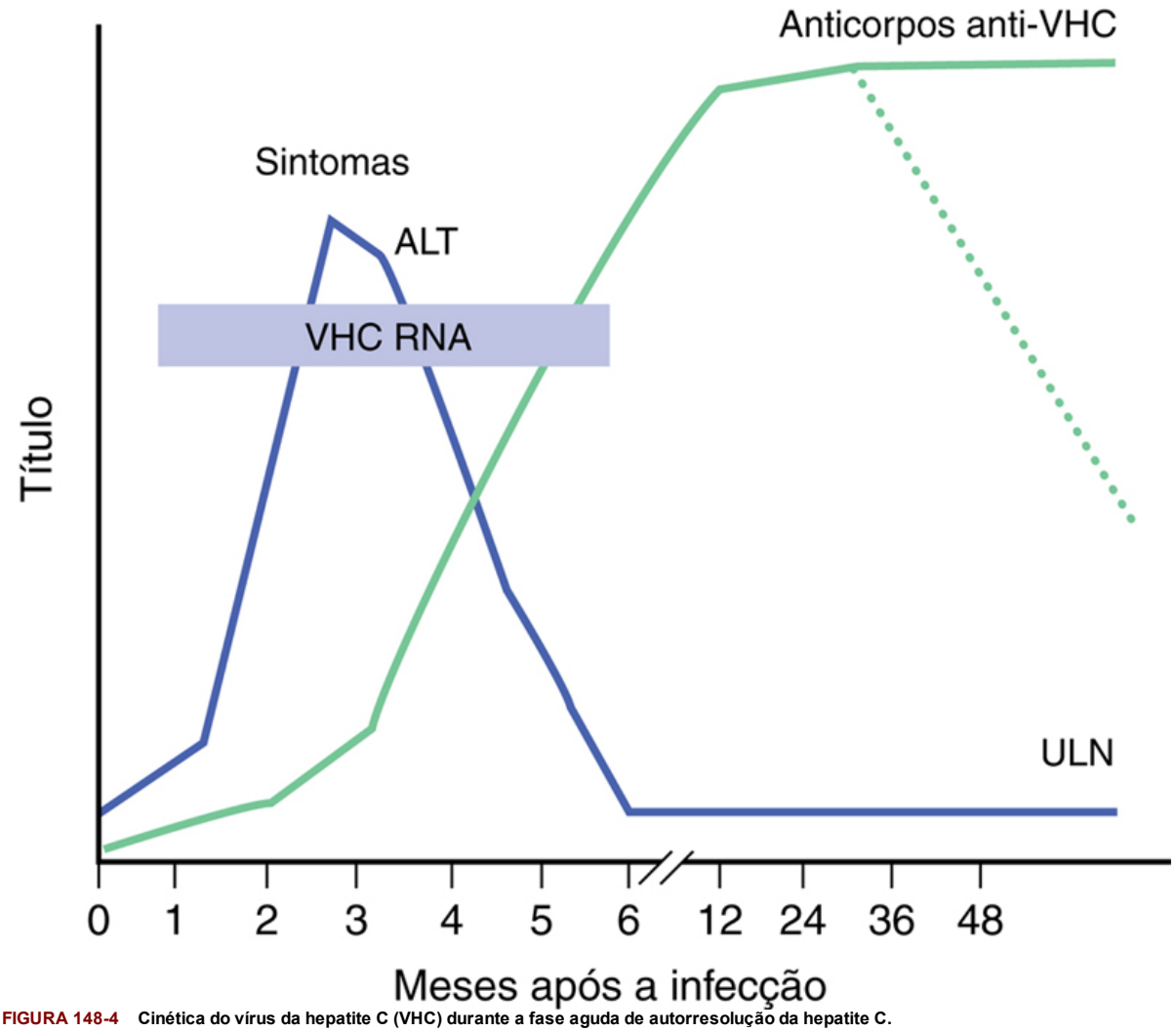

FIGURA 148-4 **Cinética do vírus da hepatite C (VHC) durante a fase aguda de autorresolução da hepatite C.**
ALT = alanina aminotransferase; ULN = limite superior do normal.

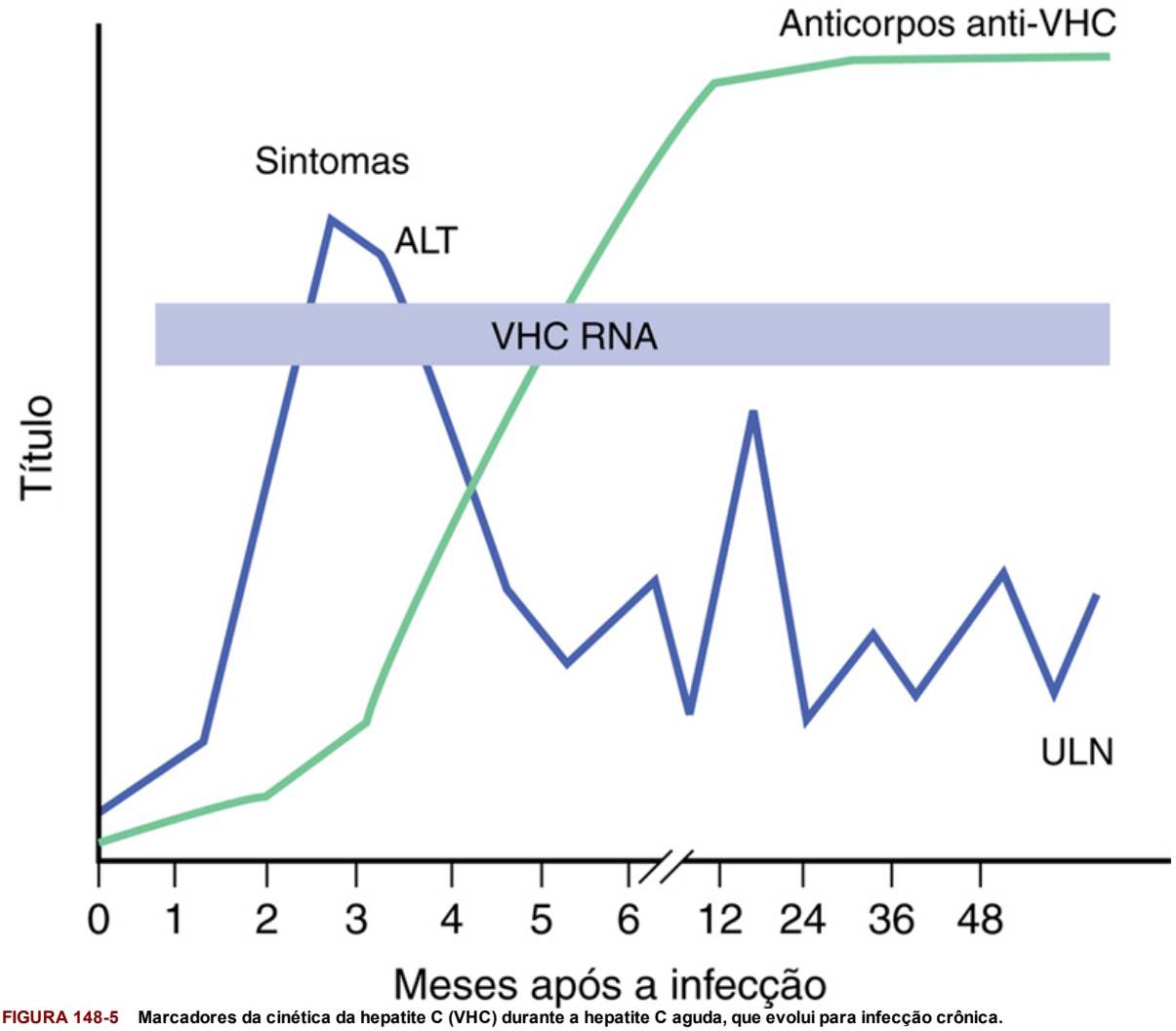

FIGURA 148-5 **Marcadores da cinética da hepatite C (VHC) durante a hepatite C aguda, que evolui para infecção crônica.**
ALT = alanina aminotransferase; ULN = limite superior do normal.

Tratamento

O tratamento da hepatite C aguda deve ser considerado não apenas porque impede a infecção crônica, que pode levar a sequelas clínicas graves, mas também porque a viremia, que está associada a um risco de transmissão do VHC a outras pessoas, pode ter consequências sociais, legais e econômicas, especialmente para os trabalhadores de saúde infectados. Classicamente, o tratamento da hepatite C aguda baseia-se no uso do interferon-α2a ou interferon-α2b peguilados, em doses de 180 μg/semana ou 1,5 μg/kg/semana, respectivamente.[A4] O tratamento dura, em geral, 24 semanas, mas 12 semanas são provavelmente suficientes na maior parte dos pacientes, em especial naqueles com parâmetros basais que predizem uma eliminação viral rápida, como doença sintomática, níveis elevados de alanina aminotransferase e níveis baixos de RNA VHC.[A5] A ribavirina deve ser adicionada em pacientes que têm diminuição lenta ou atrasada de RNA VHC com o tratamento, infecção por genótipo 1, níveis basais de alanina aminotransferase normais ou uma combinação destes. Com este tratamento, 70% a mais de 90% dos pacientes têm eliminação sustentada do vírus. Embora o atraso no tratamento possa evitar os efeitos adversos do tratamento em 20% a 50% dos pacientes que eliminam espontaneamente o vírus, o tratamento imediato proporciona taxas mais elevadas de eliminação viral, principalmente porque os pacientes assintomáticos tendem a aderir menos ao seguimento necessário para monitoração adequada.[A6]

Se o tratamento não consegue eliminar o vírus, os pacientes podem ser tratados novamente com uma combinação de interferon-α2a peguilado (180 μg/semana) ou interferon-α2b (1,5 μg/kg/semana) e ribavirina (0,8 g/dia) durante 48 semanas. Dados randomizados não estão disponíveis para os novos fármacos anti-VHC. No entanto, dada a sua eficácia em pacientes com hepatite C crônica, a combinação oral de sofosbuvir 400 mg/dia e ribavirina (1 ou 1,2 g/dia de acordo com o peso corporal menor ou maior que 75 kg) durante 24 semanas pode ser usada para tratar hepatite C aguda. Mais dados serão gerados brevemente com outras combinações de fármacos antivirais sem ribavirina.

Após a exposição acidental com agulha, nem a imunoglobulina nem a terapia preventiva são recomendadas. Os pacientes devem ser monitorados com VHC RNA e aminotransferases no início, na semana seguinte, e no segundo, quarto e sexto mês após a exposição. Os pacientes que tenham infecção documentada devem ser tratados como citado anteriormente.

Prevenção

A prevenção da transmissão do VHC é baseada em medidas de precauções-padrão, como o rastreio de sangue e seus produtos, a aplicação de procedimentos-padrão de higiene médica e cirúrgica, e a utilização segura de seringas e materiais para a preparação de medicamentos em usuários de drogas. Os programas de troca de seringas e educação sobre os riscos do uso de drogas (incluindo cocaína intranasal) e o risco de transmissão por uso de injeção compartilhada são importantes.

Nenhuma vacina profilática está, ou estará em breve, disponível contra o VHC.

Prognóstico

Aproximadamente 50% a 80% dos pacientes são incapazes de eliminar o VHC de forma espontânea e desenvolvem infecção crônica.[7] A recuperação espontânea é mais frequente se a infecção é adquirida no nascimento (~50%) e se a hepatite aguda é sintomática. Não está claro se o genótipo influencia as taxas de recuperação. Outros fatores associados a melhores taxas de recuperação espontânea incluem sexo feminino, declínio precoce dos níveis de VHC RNA e altos níveis de transaminases ou bilirrubina. Os pacientes que se recuperam espontaneamente podem apresentar anticorpos anti-VHC detectáveis por anos a décadas, mas eles não estão protegidos contra a reinfecção pelo VHC.

Hepatite d aguda ou delta

Definição

Patógeno

O VHD, que é um vírus satélite do VHB, pode ser transmitido apenas para os pacientes que estão aguda ou cronicamente infectados com VHB. Seu genoma de RNA circular de fita negativa única de cerca de 1.700 nucleotídeos dobra-se em condições naturais em uma estrutura complementar semelhante a um bastonete que contém uma ribozima. O genoma VHD codifica uma única proteína estrutural, a proteína da hepatite D (HD), que expressa HDAg. O vírion infeccioso de 36 nm compreende a proteína HD e o genoma, ambos fechados dentro de um revestimento HBsAg derivado de envelopes vazios do VHB.

Epidemiologia

Cerca de 5% de portadores crônicos do VHB, ou 15 a 20 milhões de pessoas em todo o mundo, também estão infectados com VHD. A prevalência da infecção por VHD em pacientes infectados com VHB varia de acordo com a área geográfica, porque é transmitida principalmente através da exposição parenteral. Como resultado, a sua prevalência é relativamente mais elevada em HBsAg positivos usuários de drogas intravenosas em países ocidentais, onde cerca de 8% a 12% dos pacientes HBsAg positivos são infectados com o VHD. Em comparação, a prevalência de VHD diminuiu substancialmente no sul da Europa, provavelmente devido a programas universais de vacinação do VHB, melhora na higiene e condições de vida, e a implementação de medidas de precauções-padrão para evitar a infecção pelo HIV. A incidência de VHD está aumentando na Rússia, Europa Oriental, Japão e Índia.

Fisiopatologia

O VHD utiliza um RNA polimerase II do hospedeiro para a sua replicação, seguindo o modelo de rotação circulante. Dentro das células, RNA do VHD está associado a múltiplas cópias da proteína de HD para formar um complexo ribonucleoproteína. Esse complexo é exportado pelo envelope do VHB, que contém as três proteínas de envelope de VHB, no aparelho de Golgi, antes de ser segregada.

O VHD tem, pelo menos, oito genótipos, que diferem uns dos outros por pelo menos 15% das suas sequências de nucleotídeos. O genótipo I é o mais prevalente VHD em todo o mundo. Genótipos adicionais foram recentemente identificados na África.

Manifestações clínicas

O VHD pode ser adquirido ao mesmo tempo com o VHB (coinfecção) ou por um portador crônico do HBsAg (superinfecção).[8] A coinfecção é caracterizada por um ou dois episódios de hepatite aguda, dependendo das quantidades respectivas de VHB e VHD presentes no inóculo; a hepatite aguda pode variar de leve a fulminante. Em contraste, quando portadores crônicos do VHB são superinfectados pelo VHD, a hepatite D aguda é geralmente grave, muitas vezes fulminante e geralmente se torna crônica.

Diagnóstico

Três marcadores de infecção VHD são anticorpos anti-VHD total, anti-VHD-IgM e VHD RNA; este último pode ser detectado e quantificado por PCR em tempo real. Todos os pacientes HBsAg positivos devem ser testados.

Em pacientes com coinfecção VHB-VHD, o RNA do VHD é apenas transitoriamente presente e muitas vezes passa despercebido. O anti-HBc IgM indica concomitante infecção aguda por VHB.

Na superinfecção por VHD de um portador de HBsAg crônico, nenhum anti-HBc IgM está presente. O RNA do VHD é encontrado no soro ou plasma, antes e durante o episódio agudo, enquanto os anticorpos anti-VHD totais e anti-VHD IgM estão presentes durante a fase aguda. Ambos os marcadores sorológicos permanecem em níveis elevados se a doença se torna crônica.

Tratamento

Nenhum tratamento para a hepatite D aguda tem benefício comprovado.[9]

Prevenção

Os meios mais eficazes de prevenção da infecção pelo VHD é a vacinação do VHB, porque os indivíduos que estão protegidos contra o VHB não podem ser infectados com VHD. Em portadores crônicos de HBsAg, higiene e precauções-padrão de comportamento devem ser praticadas para evitar a superinfecção com VHD.

Prognóstico

Em pacientes que estão agudamente coinfectados com VHB e VHD, apenas cerca de 2% tornam-se portadores crônicos de VHD. Em contraste, quando a infecção VHD é adquirida por portadores crônicos de VHB, cerca de 90% também se tornam portadores crônicos de VHD.

Hepatite e aguda

Definição

Patógeno

O VHE é um membro do *Hepevirus* no gênero na família Hepeviridae. O VHE é um vírus pequeno não envelopado. Seu genoma é formado de fita positiva única de RNA. Cinco genótipos VHE têm sido descritos: os genótipos 1 e 2 parecem ser estritamente humanos, ao passo que os genótipos 3 e 4 parecem ser de origem suína, mas também podem infectar seres humanos.

Fisiopatologia e epidemiologia

A transmissão de VHE é principalmente por via fecal-oral. O VHE é endêmico na maioria das áreas em desenvolvimento do mundo, onde as infecções agudas são esporádicas ou ocorrem durante grandes epidemias relacionadas à contaminação da água potável. O genótipo 1 foi encontrado principalmente na Ásia e Norte da África, enquanto o genótipo 2 foi isolado em casos da América Central e África Ocidental. Nenhum reservatório animal é conhecido por estes genótipos, e transmissão parece estar relacionada à contaminação de alimentos ou água. Nos países industrializados, os genótipos VHE 1 e 2 não estão presentes. Os genótipos VHE 3 e 4 são endêmicos em suínos e a transmissão zoonótica parece ser a principal via de transmissão na Europa, Estados Unidos e Ásia. Casos diagnosticados de hepatite E aguda têm aumentado constantemente na Europa Ocidental e América do Norte nos últimos anos, e soroprevalências VHE elevadas têm sido descritas em especial nas populações de risco, como os açougueiros ou agricultores. A transmissão pode ser favorecida pelo consumo de carne crua e contato direto com animais infectados. Pensa-se agora que esta seja a causa mais comum de hepatite viral aguda no mundo.[10]

Manifestações clínicas

O período de incubação é de três a oito semanas. A infecção por VHE provoca apenas sintomas leves, inespecíficos na maioria dos casos, especialmente se a infecção é adquirida precocemente na vida. Indivíduos imunocompetentes eliminam o vírus de modo espontâneo.[11] O pico de viremia ocorre cedo durante a infecção, enquanto o pico de atividade de aminotransferase é atingido cerca de seis semanas após a infecção. Doença grave é mais frequente em gestantes e em pacientes com doença hepática crônica subjacente, que raramente pode progredir para insuficiência hepática fulminante. Em um registro europeu, 5% dos pacientes com síndrome de Guillain-Barré (Cap. 420) tiveram uma hepatite E aguda precedente.[12]

Diagnóstico

Pacientes com hepatite aguda sem outra explicação devem ser testados para hepatite E. O diagnóstico de hepatite E aguda baseia-se na detecção de anticorpos anti-VHE IgM, que surgem dentro de seis semanas e persistem por três a 12 meses. Infelizmente, os ensaios atuais não têm sensibilidade e especificidade, e nenhum está ainda aprovado pela U.S. Food And Drug Administration. O RNA VHE também pode ser detectado nas fezes, soro ou plasma, onde a sua presença é transitória. A IgG anti-VHE persiste detectável por tempo indeterminado após infecção aguda.

Tratamento

Tratamento da hepatite E aguda não é recomendado porque a maioria dos pacientes se recupera espontaneamente.[13] Casos graves e fulminantes devem ser encaminhados a unidades especializadas, onde a monoterapia com ribavirina pode oferecer bons resultados.

Prevenção

A melhora da higiene pública é a melhor defesa contra a hepatite E nos países em desenvolvimento. Viajantes para áreas do mundo onde a VHE é endêmica, em particular gestantes, devem ser advertidos sobre beber água e comer alimentos crus. Uma vacina eficaz profilática com base nas proteínas recombinantes VHE foi 100% eficaz em um ensaio de fase 3,[A7] e a China aprovou uma vacina contra a hepatite E. No entanto, a duração da proteção é incerta, de modo que a eficácia da vacina para prevenir a propagação do VHE ainda deve ser determinada.

Prognóstico

Casos agudos podem ser graves em pacientes idosos, e os casos fulminantes são frequentes entre as gestantes que são infectadas durante epidemias transmitidas pela água. As taxas globais de fatalidade vão de 0% a 10%, e menos de 1% dos casos fatais de hepatite aguda nos Estados Unidos são atribuídos à hepatite E. Os genótipos VHE 3 e 4 são menos virulentos do que os genótipos 1 e 2. Casos esporádicos em áreas industrializadas são geralmente benignos. O VHE comumente não evolui para infecção crônica, mas os pacientes imunossuprimidos e indivíduos HIV positivos podem tornar-se portadores crônicos.

Outros tipos de hepatite viral aguda

A infecção por membros da família Herpesviridae, como o citomegalovírus (Cap. 376), vírus Epstein-Barr (Cap. 377) e vírus do herpes simples (Cap. 374), deve ser considerada no diagnóstico diferencial de episódios pouco claros de elevação das enzimas hepáticas na ausência de marcadores de infecção aguda pelo vírus da hepatite, especialmente em indivíduos imunocomprometidos. Por exemplo, a infecção por citomegalovírus pode ser associada à perda do enxerto após o transplante hepático (Cap. 154). O parvovírus B19 (Cap. 371) pode persistir no fígado e piorar a doença em pacientes com hepatite B crônica e, talvez, em pacientes com infecção crônica por VHC. O herpes-vírus humano tipo 6 com variante A tem sido associado à hepatite sincicial de células gigantes.

Hepatite não A a E

Raros pacientes desenvolvem hepatite aguda de origem viral presumida, mas não têm marcadores de vírus da hepatite conhecidos. Alguns desses casos podem ser decorrentes de variantes de vírus da hepatite conhecidas, em particular, VHB que não são detectadas pelos métodos habituais sorológicos e moleculares. No entanto, a existência de outros vírus desconhecidos hepatotróficos não pode ser excluída.

Referência de Grau A

A1. Victor JC, Monto AS, Surdina TY, et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med*. 2007;357:1685–1694.

A2. Kumar M, Satapathy S, Monga R, et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:97–101.

A3. Wiegand J, Wedemeyer H, Franke A, et al. Treatment of severe, nonfulminant acute hepatitis B with lamivudine vs placebo: a prospective randomized double-blinded multicentre trial. *J Viral Hepat*. 2014;21:744–750.

A4. Jeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med*. 2001;345:1452–1457.

A5. Santantonio T, Fasano M, Sagnelli E, et al. Acute hepatitis C: a 24 week-course of peg-interferon alpha-2b versus a 12 week-course of peg-interferon alpha-2b alone or with ribavirin. *Hepatology*. 2014;59:2101–2109.

A6. Deterding K, Gruner N, Buggisch P, et al. Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:497–506.

A7. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:895–902.

Referências Gerais

1. Klevens RM, Liu S, Roberts H, et al. Estimating acute viral hepatitis infections from nationally reported cases. *Am J Public Health*. 2014;104:482–487.
2. Tekin R, Yolbas I, Dal T, et al. Evaluation of adults with acute viral hepatitis A and review of the literature. *Clin Ter*. 2013;164:537–541.
3. Squadrito G, Spinella R, Raimondo G. The clinical significance of occult HBV infection. *Ann Gastroenterol*. 2014;27:15–19.
4. Tillmann HL, Zachou K, Dalekos GN. Management of severe acute to fulminant hepatitis B: to treat or not to treat or when to treat? *Liver Int*. 2012;32:544–553.
5. Schillie S, Murphy TV, Sawyer M, et al. CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. *MMWR Recomm Rep*. 2013;62:1–19.
6. Sagnelli E, Santantonio T, Coppola N, et al. Acute hepatitis C: clinical and laboratory diagnosis, course of the disease, treatment. *Infection*. 2014;42:601–610.
7. Bunchorntavakul C, Jones LM, Kikuchi M, et al. Distinct features in natural history and outcomes of acute hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*. 2014: [Epub ahead of print].
8. Alvarado-Mora MV, Locarnini S, Rizzetto M, et al. An update on HDV: virology, pathogenesis and treatment. *Antivir Ther*. 2013;18:541–548.
9. Heidrich B, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment options for hepatitis delta virus infection. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15:31–38.
10. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012;379:2477–2488.
11. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med*. 2012;367:1237–1244.
12. van den Berg B, van der Eijk AA, Pas SD, et al. Guillain-Barré syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. *Neurology*. 2014;82:491–497.
13. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, et al. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:116–138.

No Brasil

No Brasil a Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde, criou em 2002 o Programa Nacional de Hepatites Virais (PNHV), hoje ligado ao Programa de DST-AIDS e Hepatites, com o objetivo de aprimorar ações de controle e prevenção das hepatites por meio do fortalecimento do Sistema Único de Saúde (SUS). Algumas das atribuições desse programa incluem desenvolver ações de prevenção e promoção à saúde, estimular e garantir as ações de vigilância epidemiológica e

sanitária e garantir o diagnóstico e o tratamento das hepatites. As hepatites virais estão incluídas na lista nacional de doenças de notificação compulsória (Portaria GM/MS n° 5, de 21 de fevereiro de 2006). Vem ocorrendo, nos últimos anos, um significativo aumento do número dos casos notificados, mais provavelmente devido à maior observância das regras que tornam a notificação obrigatória do que a um aumento da incidência dessas doenças. Embora ainda aquém do ideal, os dados coletados mostram-se cada vez mais confiáveis no sentido de estimar as atuais incidência e prevalência das várias hepatites virais no território brasileiro.

Um estudo de base populacional sobre as infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais brasileiras encontrou as seguintes prevalências de anti-HCV: 2,1% na Região Norte; 0,7% no Nordeste; 1,3% no Centro-Oeste; 1,3% no Sudeste; 1,2% na Região Sul; e 0,8% no Distrito Federal.

O Brasil não possui um programa de vacinação universal para hepatite A, só garantindo a vacina nos postos de saúde para portadores de doenças crônicas do fígado. Produzimos em nosso país uma vacina para HBV (Butang® - Instituto Butantã), e atualmente todo brasileiro até 29 anos de idade pode receber a vacina gratuitamente em unidades de saúde.

Em relação à hepatite C, a distribuição de genótipos no Brasil é semelhante à observada nos EUA, com 70% dos pacientes infectados pelo genótipo 1; apenas no Rio Grande do Sul o genótipo 3a representa em torno de 45% da população infectada por HCV. A hepatite Delta é endêmica na Amazônia oriental, sendo sua prevalência no estado do Acre de aproximadamente 20% entre os portadores do AgHBs.

Transmissão horizontal através do contato não sexual interindividual é uma forma comum de transmissão do HBV em crianças até 5 anos na Amazônia ocidental brasileira.

Bibliografia

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções/ Brasília, 2015.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral B e Coinfecções. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância e Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Dezembro de 2009.

Pereira LMMB, et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases*. 2013;13:60.

Hepatites crônicas virais e hepatite autoimune

Jean-Michel Pawlotsky

Definição

Hepatite crônica é definida por necroinflamação hepática crônica e pode ser decorrente de diversas causas, incluindo vírus hepatotróficos, autoimunidade, álcool (Cap. 152) e doenças metabólicas (Cap. 146). A infecção crônica pelos vírus da hepatite é, de longe, a causa principal de hepatite crônica em todo o mundo, com mais de 500 milhões de indivíduos cronicamente infectados com o vírus da hepatite B (VHB) ou com o vírus da hepatite C (VHC). As hepatites virais crônicas B e C são a principal causa de cirrose (Cap. 153) e de carcinoma hepatocelular (Cap. 196) em todo o mundo e representam mais de 1 milhão de mortes por ano. A infecção crônica pelo VHB pode estar associada à infecção pelo vírus da hepatite D (VHD). O vírus da hepatite A não causa hepatite crônica. O vírus da hepatite E (VHE) geralmente não provoca hepatite crônica, exceto em pacientes imunossuprimidos.

Manifestações clínicas

Os sintomas clínicos da hepatite crônica viral e da hepatite autoimune são normalmente inespecíficos, e muitos pacientes não têm sintomas. Fadiga, distúrbios do sono e dor no hipocôndrio direito podem estar presentes. Muitas vezes o diagnóstico é feito quando anormalidades hepáticas são identificadas por exames de sangue durante uma avaliação de saúde de rotina ou para apreciação de um problema não relacionado ao fígado ou no momento da doação voluntária de sangue. Sintomas mais avançados incluem falta de apetite, náuseas, perda de peso, fraqueza muscular, prurido, urina escura e icterícia. Os pacientes podem evoluir para cirrose plenamente estabelecida (Cap. 153), com as suas manifestações clínicas típicas. Se a cirrose estiver presente, fraqueza, perda de peso, aumento do volume abdominal, edema, facilidade de aparecimento de equimoses, hemorragia gastrointestinal e encefalopatia hepática com confusão mental podem ocorrer. Outros achados podem incluir aranhas vasculares, eritema palmar (Fig. 146-2), ascite (Fig. 146-4), edema e escoriações da pele.

Diagnóstico

Os níveis de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) são geralmente de duas a cinco vezes o limite superior do normal. O nível de ALT é geralmente maior do que o nível de AST, mas ambos podem ser normais na doença leve ou inativa ou 10 a 25 vezes o limite superior do normal durante as exacerbações agudas. Testes biológicos podem estabelecer o diagnóstico específico (Tabela 149-1).

Tabela 149-1

Diagnóstico das hepatites crônicas

DIAGNÓSTICO	TESTES DE TRIAGEM	TESTES CONFIRMATÓRIOS
Hepatite B crônica	HBsAg	DNA do VHB, HBeAg
Hepatite C crônica	Anti-VHC	RNA do VHC
Hepatite D crônica	Anticorpos Anti-VHD	RNA do VHD
Hepatite autoimune	ANA (anti-LKM1)	Exclusão de outras causas e padrões de doença clínica
Doença hepática induzida por fármacos	História	Reexposição, se necessário, se considerado seguro
Doença de Wilson	Ceruloplasmina	Concentração de cobre na urina
Hepatite criptogênica	Exclusão de outras causas	

ANA = anticorpo antinuclear; anti-LKM1 = anticorpo antimicrossomal a de fígado-rim tipo 1; HBeAg = antígeno e do vírus da hepatite B; HBsAg = antígeno de superfície do vírus da hepatite B; VHB = vírus da hepatite B; VHC = vírus da hepatite C; VHD = vírus da hepatite D

Níveis de fosfatase alcalina e γ-glutamil transpeptidase estão em geral minimamente elevados, a menos que a cirrose se encontre presente. Níveis séricos de bilirrubina e de albumina e do tempo de protrombina são normais, a menos que a doença seja grave ou avançada. Os níveis séricos de imunoglobulinas estão levemente elevados ou normais na hepatite viral crônica, mas podem estar muitos elevados na hepatite autoimune. Resultados que sugerem a presença de fibrose avançada são contagem de plaquetas abaixo de 160.000, níveis de AST mais elevados do que os níveis de ALT, elevação das bilirrubinas séricas, diminuição da albumina sérica, prolongamento do tempo de protrombina, elevação dos níveis de α-fetoproteína e presença de fator reumatoide ou altos níveis de globulinas.

O exame ultrassonográfico do fígado pode determinar a textura e o tamanho do fígado e do baço, excluir massas hepáticas, e avaliar a vesícula biliar, vias biliares intra-hepáticas e fluxo venoso portal. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética do fígado são úteis se um tumor ou outra anormalidade for evidenciada pela ultrassonografia. A elastometria percutânea hepática transitória ou a elastometria por radiação acústica por impulso de força, podem avaliar a rigidez do fígado, sendo preditores do grau de fibrose ou cirrose.

A biópsia hepática é geralmente decisiva para o diagnóstico e para definir o estágio da doença. A necrose hepatocelular é normalmente por degeneração eosinofílica ou por degeneração baloniforme difusa em todo o parênquima, maior na região periportal, com distribuição irregular ou em saca-bocados. A fibrose também começa usualmente nas regiões periportais e pode ligar áreas portais adjacentes ou áreas portais e centrais (fibrose em ponte), pode distorcer a arquitetura hepática e levar à cirrose e à hipertensão portal. O grau histológico de hepatite crônica pode ser determinado mediante combinação de pontuações para necrose e inflamação periportal, necrose e inflamação lobulares, e inflamação portal. Recentemente, métodos baseados em exame ultrassonográfico ou marcadores sorológicos revelaram-se precisos para a avaliação da doença leve e cirrose, mas eles são menos precisos para a identificação de inflamação moderada a grave, exceto em pacientes com hepatite C crônica. Pacientes com suspeita de hepatite crônica viral ou hepatite autoimune devem ser avaliados com cuidado nos casos de esteatose hepática, doença hepática induzida por álcool (Cap. 152) ou por fármacos (Cap. 150), doenças hepáticas metabólicas (Cap. 146), cada qual podendo coexistir com a hepatite viral. A biópsia hepática pode excluir outros diagnósticos que podem ser confundidos com a hepatite crônica, incluindo doença hepática gordurosa alcoólica e não alcoólica (Cap. 152), doença hepática induzida por fármacos (Cap. 150), colangite esclerosante (Cap. 155), sobrecarga de ferro (Cap. 212) e doença veno-oclusiva (Cap. 143).

Tratamento e prognóstico

A infecção crônica pelo VHB não é curável, mas geralmente pode ser controlada por medicamentos antivirais adequados. Infecção por VHC é curável, e cerca de 80% dos pacientes que têm acesso às novas terapias são curados. A hepatite autoimune responde à imunossupressão com corticosteroides e azatioprina.

Hepatite b crônica

Epidemiologia

Mais de 240 milhões de indivíduos (aproximadamente 4% da população mundial) são portadores crônicos do VHB. Dois bilhões de pessoas, ou uma pessoa a cada três, estiveram em contato com esse vírus. Na América do Norte, oeste e norte da Europa e Austrália, menos de 2% da população são portadores crônicos do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg). Nos Estados Unidos, a prevalência é de aproximadamente 0,4%, isto é, cerca de 1,25 milhão de americanos estão infectados. Na Europa Oriental, América do Sul, bacia do Mediterrâneo e no subcontinente indiano a prevalência de portadores crônicos do HBsAg é de 2% a 8%. Áreas de alta endemicidade, com taxa de portador crônico do HBsAg superior a 8%, incluem China, Sudeste da Ásia, África Subsaariana e populações nativas do Extremo Norte da América.

O VHB é a principal causa de câncer primário de fígado (carcinoma hepatocelular, Cap. 196) em todo o mundo, com cerca de 350.000 novos casos atribuíveis ao VHB a cada ano. O carcinoma hepatocelular é mais provável na presença de cirrose subjacente, mas o VHB tem propriedades oncogênicas por si mesmo, e o carcinoma hepatocelular pode ocorrer em pacientes com VHB não cirróticos.

Fisiopatologia

VHB não é um vírus citopático. Em vez disso, a lesão do fígado na hepatite B crônica é uma consequência da resposta imune local na fase de imunoeliminação. Em particular, a lesão do fígado está relacionada a células T citotóxicas que reconhecem e eliminam hepatócitos infectados que expressam antígenos do VHB em sua superfície e com a produção local de citocinas. A inflamação crônica desencadeia fibrogênese pela ativação de células estreladas hepáticas. A proteína X do VHB pode também ativar diretamente a fibrogênese. Como resultado, muitos pacientes com hepatite B crônica têm fibrose progressiva, podendo evoluir para cirrose.

A taxa de cronicidade após uma infecção aguda por VHB é de mais de 95% entre os pacientes infectados no momento do nascimento. Esse risco diminui com a idade em que ocorre a infecção e é inferior a 5% em adultos. A infecção crônica pelo VHB é definida pelo estado do portador do HBsAg por mais de seis meses após o episódio agudo. Os portadores crônicos de HBsAg normalmente evoluem em três fases: imunotolerância, imunoeliminação e inativa.

A fase de imunotolerância é geralmente curta, se a infecção ocorreu durante a idade adulta, mas ela persiste por anos a décadas em pacientes infectados ao nascimento ou durante a primeira infância. Na fase imunotolerante, a resposta imune do hospedeiro "tolera" a infecção pelo VHB e não causa inflamação do fígado ou destruição dos hepatócitos. A fase de imunotolerância é caracterizada pela presença do antígeno e (HBeAg), níveis muito elevados do VHB DNA no sangue, níveis normais de aminotransferases e nenhuma ou mínima atividade inflamatória à biópsia hepática.

A fase de imunoeliminação é caracterizada por uma resposta imune ativa que provoca lesões necroinflamatórias e desencadeia fibrogênese hepática e fibrose progressiva. Os níveis de ALT e AST estão aumentados, mas os níveis do VHB DNA são mais baixos do que durante a fase de imunotolerância e frequentemente flutuam. A fase de imunoeliminação tem duração variável, desde poucas semanas a várias décadas. O HBeAg, quando presente, define a hepatite B crônica; o HBeAg pode ser clareado, tornando o paciente positivo para o anti-HBe, o que é definido como a soroconversão HBe. O HBeAg pode estar ausente, enquanto anticorpos anti-HBe estão presentes, o que define hepatite B crônica HbeAg negativo. Os pacientes com hepatite B crônica HbeAg positivos são infectados com vírus do tipo selvagem e secretam a proteína HBe. Os pacientes com hepatite B crônica HbeAg negativos são infectados com vírus com mutação pré-core, que não produzem a proteína HBe, porque eles têm um códon de parada no gene pré-C, e/ou com vírus com mutação no promotor core, que produzem consideravelmente menor quantidade de proteína HBe. Devido à prevalência do genótipo D do VHB nos países mediterrâneos da Europa e africanos, a hepatite crônica B AgHBe negativa/anti-HBe positiva é sete a nove vezes mais frequente do que a doença AbHBe positiva nesses locais.

A fase inativa de portador do HBsAg é o resultado da eliminação imune bem--sucedida o que leva à soroconversão do HBe. Os níveis de ALT e AST são normais, o VHB DNA é indetectável ou em níveis muito baixos, e pacientes sem cirrose preexistente podem ter histologia do fígado normal.

Manifestações clínicas

A hepatite B crônica é geralmente assintomática. O sintoma mais comum é a fadiga, mas distúrbios do sono, dificuldade de concentração e dor no hipocôndrio direito são frequentemente observados. A hepatite crônica B é caracterizada biologicamente por elevados níveis de aminotransferases e os níveis de ALT podem variar substancialmente durante a fase de imunoeliminação. Colestase moderada, com níveis discretamente elevados de fosfatase alcalina e de γ-glutamil transpeptidase, pode também estar presente, especialmente em pacientes com cirrose.

A hepatite crônica B HbeAg negativo é geralmente mais grave do que a variedade HBeAg positivo. A incidência de soroconversão HBe espontânea entre os pacientes HbeAg positivos é de 8% a 12% ao ano, quando eles estão na fase de imunoeliminação. Após a soroconversão HBe frequentemente se observa elevação transitória da ALT. Alguns pacientes evoluem para o estado de portador do HBsAg inativo, enquanto outros evoluem para forma de hepatite crônica B HBeAg negativo, com níveis elevados de ALT e quantificação do DNA do VHB superior a 2.000 UI/mL.

A incidência anual de cirrose varia de 2% a 10% em pacientes com infecção crônica pelo VHB, com uma incidência cumulativa de cerca de 20% em cinco anos. O risco de cirrose é de duas a quatro vezes maior em pacientes HbeAg negativos em comparação a HBeAg positivos, provavelmente porque eles são mais velhos e têm doença mais grave no momento do diagnóstico. A incidência anual de carcinoma hepatocelular em pacientes com hepatite crônica B varia de 1%, em pacientes sem cirrose, a 2% a 8% em pacientes cirróticos, com taxas mais altas ocorrendo em pacientes mais velhos. Pacientes com cirrose (Cap. 153), carcinoma hepatocelular (Cap. 196) ou ambos têm os sinais típicos associados a essas condições. Raramente, a infecção crônica pelo VHB está associada a manifestações extra-hepáticas, incluindo glomerulonefrite (Cap. 121), mais frequentemente em crianças, e poliarterite nodosa (Cap. 270), principalmente em adultos.

Diagnóstico

Marcadores sorológicos utilizados para diagnosticar a hepatite B crônica (Tabela 149-2) incluem HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total e anti-HBc IgM, HBeAg e anti-HBe. Os marcadores moleculares incluem DNA do VHB e as substituições de resistência do VHB; ensaios com a reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real são a melhor maneira de detectar e quantificar o VHB DNA.

Tabela 149-2

Perfis de marcadores virológicos em pacientes com hepatite crônica pelo vírus b (VHB)

					ANTI-HBc		
	HBsAg	ANTI-HBs	HBeAg	ANTI-HBe	IgM	TOTAL	DNA DO VHB
Hepatite crônica							
HBeAg positivo	+	−	+	−	−*	+	$>2 \times 10^4$ UI/mL
HBeAg negativo	+	−	−	+	−*	+	$>2 \times 10^3$ UI/mL
Portador inativo	+	−	−	+	−	+	$<2 \times 10^3$ UI/mL
Reativação	+	−	+/−	+/−	+/−	+	$>2 \times 10^3$ UI/mL

Ag = antígeno; HBc = antígeno c (*core*) do vírus da hepatite B; HBe = antígeno e do vírus hepatite B; HBs = antígeno de superfície do vírus da hepatite B; VHB = vírus da hepatite B; IgM = imunoglobulina M.

* Anti-HBc IgM pode ser detectado em títulos baixos.

A infecção crônica pelo VHB é definida pela persistência do HBsAg no soro por mais de seis meses após o episódio agudo. A maioria dos indivíduos com anti-HBc isolado não apresenta viremia. No entanto, alguns indivíduos com teste positivo para anticorpos o anti-HBc, mas não para o HBsAg ou anti-HBs, podem ser virêmicos; nesses casos, as substituições de aminoácidos na sequência de HBsAg do vírus tornam o HBsAg indetectável com os imunensaios enzimáticos atuais. Outros indivíduos podem ter níveis tão baixos de replicação do VHB em seus fígados que o DNA do VHB não é detectável no sangue (hepatite B "oculta"). A triagem está recomendada apenas em indivíduos de alto risco.[1]

Os níveis séricos ou plasmáticos da ALT e do VHB DNA são importantes marcadores de gravidade e prognóstico. Tanto para VHB quanto para VHC, a avaliação dagravidade, incluindo o grau de necroinflamação e o estágio de fibrose, baseia-se nas alterações histológicas encontradas na biópsia do fígado (Fig. 149-1). Avaliação não invasiva por meio de marcadores sorológicos, por elastografia hepática transitória ou a elastometria por radiação acústica por impulso de força podem discriminar

cirrose de hepatite discreta e fibrose leve. Embora eles não sejam suficientemente precisos para estágios intermediários, esses métodos no futuro provavelmente irão substituir a biópsia hepática na avaliação da gravidade pré-tratamento da hepatite B crônica em muitos pacientes.

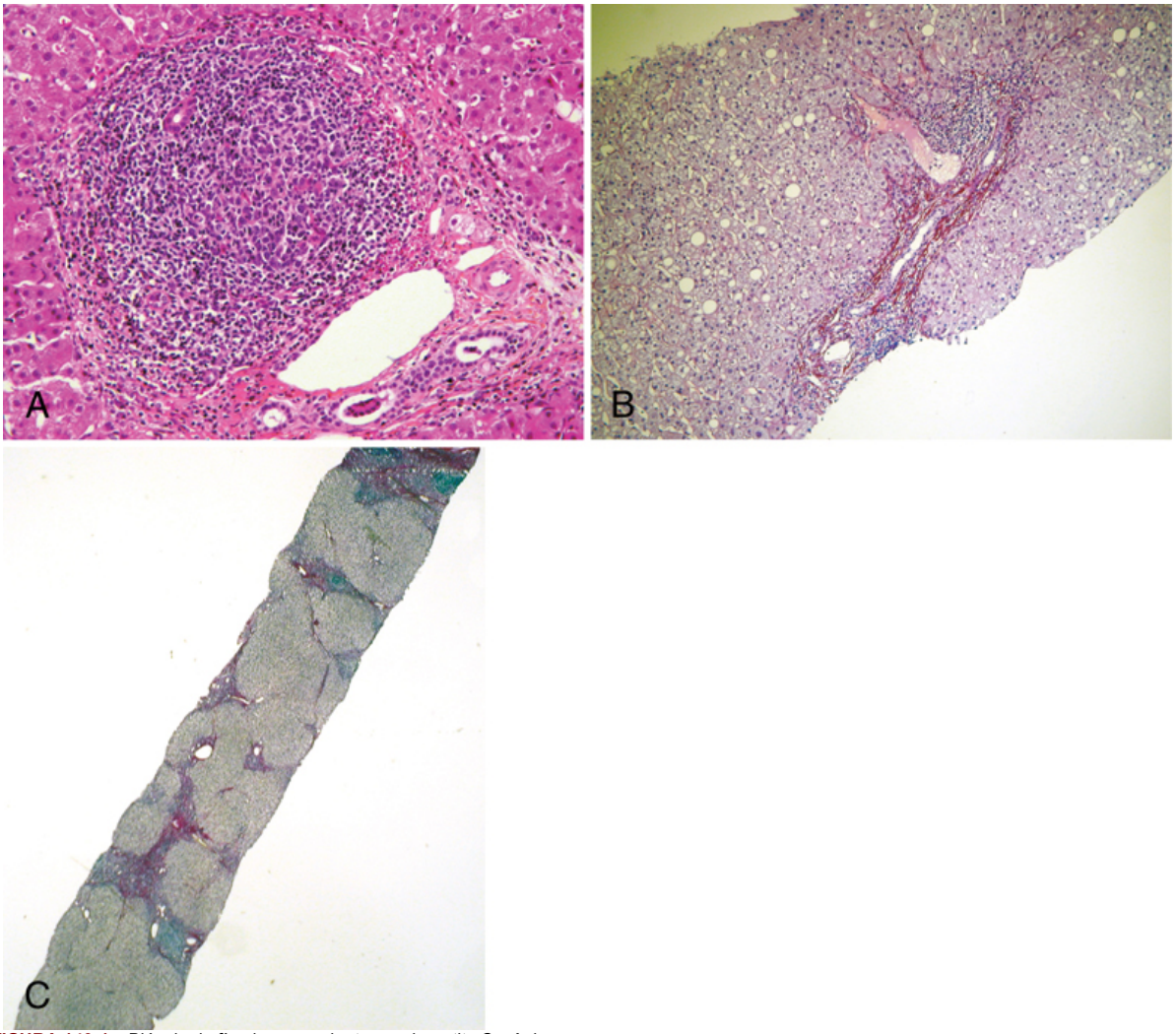

FIGURA 149-1 Biópsia do fígado em paciente com hepatite C crônica.
A, Folículo linfoide, com centro germinativo; hepatite de interface mínima (hemateína-eosina, ampliado 200 ×). **B,** fibrose leve, escore Metavir F1 (*picrosirius-hemalun*, ampliado 100 ×). **C**, Fibrose extensa, escore Metavir F3 (*picrosirius-hemalun*, ampliado 20 ×). (Cortesia do Prof. Elie-Serge Zafrani, Department of Pathology, Henri Mondor Hospital, Créteil, France.)

Prevenção e tratamento

Os pacientes com hepatite B crônica devem ser vacinados contra a hepatite A, abster-se do álcool e evitar terapias imunossupressoras, a menos que sejam absolutamente necessárias. Pacientes com infecção por VHB que necessitam de corticosteroides, rituximabe ou outra quimioterapia para outras condições devem receber entecavir 0,5 mg/dia ou tenofovir 300 mg/dia durante o tratamento, e pelos 12 meses seguintes, como profilaxia contra a reativação da hepatite B.[A1]

Os objetivos da terapia são suprimir a replicação do VHB, reduzir a atividade inflamatória histológica da hepatite crônica e diminuir o risco de cirrose e carcinoma hepatocelular. A infecção pelo VHB não pode ser completamente erradicada por causa da persistência do DNA circular covalentemente fechado (cccDNA) nos núcleos dos hepatócitos infectados. Como resultado, a terapia visa reduzir os níveis de DNA do VHB, de preferência, abaixo do limite de detecção dos ensaios de PCR em tempo real (10 a 15 UI/mL), para garantir um grau de supressão viral que conduza à remissão bioquímica, melhora histológica e prevenção de complicações.

Existem dois tipos diferentes de fármacos para o tratamento de hepatite B crônica; o interferon-α (IFN-α) peguilado e os análogos de nucleosídeos/nucleotídeos. O IFN- α2a peguilado, administrado por via subcutânea na dose de 180 μg/semana durante 48 semanas, melhora vários marcadores de infecção pelo VHB em ambos os grupos de pacientes HBeAg positivos (Tabela 149-3) e HbeAg negativos (Tabela 149-4).[A2] O IFN- α2b peguilado (1,5 μg/kg) é muito semelhante ao IFN- α2a e é usado por muitos hepatologistas, embora não esteja atualmente aprovado para o tratamento do VHB. Os efeitos colaterais mais frequentes de IFN- α são os sintomas gripais após as injeções, fadiga, anorexia, perda de peso e alopecia. Os efeitos colaterais mais preocupantes são neutropenia, trombocitopenia, ansiedade, irritabilidade, depressão e ideação suicida.

Tabela 149-3

Resposta a curto prazo (1 ano) para terapias antivirais aprovadas entre os pacientes sem tratamento prévio com hepatite B crônica HBeAg positivo

	PLACEBO/CONTROLE DE GRUPOS	IFN-α2A PEGUILADO (48 SEMANAS)	LAMI VUDINA (48-52 SEMANAS)	TELBIVUDINA (52 SEMANAS)	ENTE CAVIR (48 SEMANAS)	ADEFOVIR (48 SEMANAS)	TE NOFOVIR (48 SEMANAS)
Perda de RNA do VHB sérico (%)*	0-17	25	40-44	60	67	21	76
Perda de HBeAg (%)	6-12	30/34†	17-32	26	22	24	NA
Soroconversão HBe (%)	4-6	27/32‡	16-21	22	21	12	21
Perda de HBsAg (%)	0-1	3	1	0	2	0	3
Normalização da ALT (%)	7-24	39	41-75	77	68	48	68
Melhora histológica (%)	NA	38‡	49-56	65	72	53	74
Durabilidade da resposta (%)§	NA	NA	50-80	≈80	69	≈90	NA

Modificado de Lok AS, McMahon BJ. American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines: chronic hepatitis B—update 2009, http://www.aasld.org.

Ag = antígeno; ALT = alanina aminotransferase; HBeAg = antígeno e do vírus da hepatite B; HBsAg = antígeno de superfície do vírus da hepatite B; VHB = vírus da hepatite B; IFN = interferon; NA = não disponível.

* Os níveis de DNA do VHB foram avaliados com vários ensaios moleculares, com limites de detecção inferiores diferentes.

† Respostas na semana 48/semana 72 (24 semanas após a interrupção do tratamento).

‡ Biópsias de pós-tratamento na semana 72 (24 semanas após interromper o tratamento).

§ Consolidação do tratamento não realizada ou de curta duração com lamivudina e entecavir; a maioria dos pacientes com adefovir e telbivudina teve o tratamento consolidado.

Tabela 149-4

Resposta a curto prazo (1 ano) para terapias antivirais aprovadas entre os pacientes sem tratamento prévio com hepatite b crônica HBeAg negativo

	PLACEBO/CONTROLE DE GRUPOS	IFN-α2A PEGUILADO (48 SEMANAS)	LAMIVUDINA (48-52 SEMANAS)	TELBIVUDINA (52 SEMANAS)	ENTE CAVIR (48 SEMANAS)	ADEFOVIR (48 SEMANAS)	TE NOFOVIR (48 SEMANAS)
Perda de RNA do VHB sérico (%)*	0-20	63	60-73	88	90	51	93
Normalização da ALT (%)	10-29	38	60-79	74	78	72	76
Melhora histológica (%)	33	48	60-66	67	70	64	72
Durabilidade da resposta (%)	NA	≈20	≈10	NA	3	≈5	NA

Modificado de Lok AS, McMahon BJ. American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines: chronic hepatitis B—update 2009, http://www.aasld.org.

ALT = alanina aminotransferase; HBeAg = antígeno e do vírus da hepatite B; VHB = vírus da hepatite B; IFN = interferon; NA = não disponível.

* Os níveis de DNA do VHB foram avaliados com vários ensaios moleculares, com limites inferiores de detecção diferentes.

Análogos de nucleosídeos (lamivudina, telbivudina e entecavir) requerem fosforilação tripla para serem ativos, enquanto análogos de nucleotídeos (adefovir e tenofovir) só precisam de duas fosforilações. Esses fármacos são administrados via oral (VO) uma vez ao dia nas seguintes dosagens: 100 mg de lamivudina, 600 mg de telbivudina, 0,5 mg de entecavir, 10 mg de adefovir (administrado como o pró-fármaco adefovir dipivoxil), e 300 mg de tenofovir (administrado como o pró-fármaco fumarato de disoproxilo de tenofovir). Todos têm benefícios a curto prazo em vários marcadores da infecção pelo VHB em pacientes HBeAg positivos (Tabela 149-3) e HbeAg negativos (Tabela 149-4). O entecavir e o tenofovir são dois dos inibidores mais potentes da replicação do HBV,[A3,A4] e eles são menos suscetíveis de selecionar variantes resistentes do VHB. Esses fármacos são geralmente bem tolerados. No entanto, o adefovir é nefrotóxico em doses mais elevadas do que aquelas utilizadas para o tratamento do VHB; piora da função renal e diminuição da densidade mineral óssea são raramente vistas com tenofovir; miopatia é uma complicação rara da telbivudina; e neuropatia periférica foi observada quando a telbivudina foi utilizada com IFN- α peguilado.

Os pacientes devem ser considerados para tratamento quando os níveis do DNA do VHB são maiores do que 2.000 UI/mL e/ou os níveis de ALT no soro são anormais e se a biópsia do fígado mostrar necroinflamação ativa moderada a grave e/ou fibrose. Para indicar o tratamento também se deve levar em conta o estado do paciente, a idade e a disponibilidade de antivirais nos serviços de saúde. Pacientes em fase de imunotolerância e aqueles com hepatite leve na biópsia hepática (ou marcadores não invasivos) não devem ser tratados, mas acompanhar os níveis de ALT e do DNA do VHB é obrigatório. Pacientes com cirrose compensada e DNA do VHB detectável podem ser considerados para o tratamento mesmo se os níveis de ALT forem normais e/ou níveis do DNA do VHB estiverem abaixo de 2.000 UI/mL. Pacientes com cirrose descompensada necessitam de tratamento antiviral urgente.

Duas estratégias de tratamento podem ser consideradas: um curso de 48 semanas de tratamento com IFN- α peguilado ou com análogos de nucleosídeos/nucleotídeos a longo prazo. Estudos estão em curso para avaliar se a utilização combinada das duas abordagens melhoraria a taxa de resposta virológica sustentada. O IFN-α peguilado pode proporcionar resposta virológica sustentada, definida como soroconversão HBe sustentada (clareamento do HBeAg, com a detecção de anticorpos anti-HBe) e um nível de VHB DNA que permanece abaixo de 2.000 UI/mL após um curso de 48 semanas de tratamento. Aumento dos níveis de ALT pode ser observado no momento da perda do HBeAg em pacientes nos quais o tratamento é bem-sucedido. O tratamento com IFN-α peguilado deve ser reservado para pacientes com melhor chance de resposta virológica sustentada, por exemplo, pacientes HbeAg positivos, com níveis basais elevados de ALT (mais de três vezes o limite superior do normal) e níveis de DNA do VHB abaixo de $2{,}10^6$ UI/mL. A terapia com IFN-α peguilado está contraindicada em pacientes com cirrose avançada e em pacientes imunossuprimidos. Os pacientes infectados com os genótipos A e B do VHB geralmente respondem melhor à terapia com IFN-α do que os pacientes infectados com genótipos C e D, mas o valor preditivo para resposta terapêutica para o genótipo do VHB é fraco. Os pacientes que não conseguem atingir uma resposta virológica sustentada após um ciclo de IFN-α peguilado são candidatos a terapia com análogos de nucleosídeos/nucleotídeos.

Tratamento a longo prazo com análogos de nucleosídeos/nucleotídeos está indicado na maioria dos pacientes com hepatite B crônica. Tenofovir ou entecavir, que são os fármacos mais potentes e com um perfil de resistência ótimo, são recomendados como primeira linha. O DNA do VHB deve ser suprimido a níveis indetectáveis (<10 a 15 UI/mL) por meio de ensaios de PCR em tempo real. Se os níveis de DNA do VHB são reduzidos, mas ainda detectáveis em um paciente

aderente ao tratamento, outro agente pode ser adicionado; contudo, a segurança do uso combinado a longo prazo de tenofovir e entecavir é desconhecida. Quando pacientes HBeAg positivos soroconvertem para negativos ou pacientes HbeAg negativos perdem o HBsAg, o tratamento deve ser continuado por um período adicional de, pelo menos, seis a 12 meses. Em todos os outros casos, o tratamento deve ser continuado por toda a vida, e a adesão é particularmente importante.

Aumentos do nível do DNA de VHB de 1 Log ou mais acima do ponto do mais baixo nível (*virologic breakthroughs*) em pacientes aderentes são decorrentes da resistência do VHB a medicamentos antivirais administrados. Os níveis do DNA do VHB na maioria das vezes aumentam e retornam aos níveis basais, e esse fenômeno é geralmente seguido, algumas semanas mais tarde, por uma elevação dos níveis de ALT, que poderiam estar previamente normais. As taxas cumulativas de resistência em pacientes recém-tratados são de 70% em cinco anos para a lamivudina, 17% em dois anos para a telbivudina, 1,2% em seis anos para o entecavir, 29% em cinco anos para adefovir e 0% em seis anos para tenofovir. Esses números ilustram a alta barreira genética contra a resistência do entecavir e tenofovir. Em um paciente que desenvolve resistência a qualquer um dos análogos nucleosídeo/nucleotídeo, a adição de um segundo fármaco sem resistência cruzada, ou a alteração para o tenofovir, são as únicas estratégias eficientes, embora a segurança no longo prazo de algumas destas combinações seja desconhecida. Em pacientes com resistência a lamivudina, telbivudina ou entecavir, o tratamento deve ser alterado para tenofovir ou o tenofovir deve ser adicionado. Em pacientes com resistência ao adefovir, deve ser efetuada a troca para o tenofovir e, finalmente, também administrada a lamivudina ou telbivudina ou entecavir. Pacientes que desenvolveram resistência ao tenofovir (nunca relatado até agora) devem ser tratados com a adição de qualquer um desses outros três medicamentos. A combinação de tenofovir e emtricitabina, análogo de nucleosídeo semelhante à lamivudina, em único comprimido (aprovada para o HIV, mas não para a terapia do VHB) é também opção válida em casos de resistência a qualquer uma desses medicamentos.

Em pacientes com cirrose, a terapia com análogos de nucleosídeos/nucleotídeos é a única opção, porque o IFN-α peguilado está contraindicado se a cirrose é descompensada. Como a resistência nessa população pode ser fatal, alguns especialistas recomendam o tratamento com dois medicamentos potentes sem resistência cruzada. Naqueles com doença descompensada, o tratamento antiviral eficaz estabiliza, na maioria das vezes, a condição do paciente e também pode retardar ou evitar a necessidade de transplante do fígado. Se o transplante é necessário, a administração pós-transplante de imunoglobulina hiperimune (anti-VHB) em combinação com análogos de nucleosídeos/nucleotídeos potentes impede recorrência do VHB na maioria dos casos. Com o advento de fármacos potentes e com uma barreira à resistência mais elevada, como o tenofovir ou o entecavir, a utilidade das imunoglobulinas é contestada.

Prognóstico

A cada ano, cerca de 0,5% dos portadores inativos de HBsAg perdem espontaneamente o HBsAg, e a maioria deles desenvolve anti-HBs. Reativações são possíveis em portadores inativos do VHB, especialmente se eles se tornam imunossuprimidos, como quando são tratados para outras doenças com a administração de corticosteroides, rituximabe ou outros agentes quimioterápicos. Reativações do VHB muitas vezes evoluem para formas subfulminantes ou fulminantes.

O risco de cirrose (Cap. 153) em hepatite B crônica é de 2% a 10% ao ano e está significativamente associado a níveis mais altos do DNA do VHB, idosos, consumo de álcool, coinfecção com outros vírus hepatotróficos e coinfecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). A incidência cumulativa de descompensação do fígado é de cerca de 15% a 20% em cinco anos em pacientes com cirrose compensada. As complicações da cirrose, incluindo o carcinoma hepatocelular, estão entre as principais causas de mortalidade em pacientes infectados pelo VHB, e a incidência anual de morte é de cerca de 3% a 4%.

A probabilidade de se desenvolver carcinoma hepatocelular (Cap. 196) é de cerca de 1% ao ano em pacientes sem cirrose e de 2% a 8% ao ano em cirróticos, e está significativamente associada a níveis elevados de DNA do VHB, sexo masculino, idosos, reversão do *status* anti-HBe positivo para HbeAg positivo, coinfecção com outros vírus hepatotróficos. Os portadores do VHB com risco de carcinoma hepatocelular devem ser acompanhados a cada seis a 12 meses, com exame ultrassonográfico do abdome e níveis séricos de α-fetoproteína.

Hepatite c crônica

Epidemiologia

Estima-se que o VHC, que está presente em todos os continentes, cause infecção crônica em cerca de 185 milhões de indivíduos, aproximadamente 3% da população do mundo. A prevalência de infecção crônica pelo VHC, que varia geograficamente, é estimada estar em cerca de 1,3% nos Estados Unidos (afeta 2,7 milhões de indivíduos),[2] 3,5% na Ásia, 1,9% nas Américas em geral, 5,2% na África, 1,7% na Europa e 1,8% na Oceania. A maior prevalência é no Egito (9% da população, mas atinge até 40% em certas zonas rurais), onde a infecção foi inicialmente disseminada por injeções intramusculares para tratamento de esquistossomose durante campanhas de tratamento várias décadas atrás. Em 2007, o vírus da hepatite C ultrapassou o HIV como causa de morte no Estados Unidos.

Fisiopatologia

A infecção aguda pelo VHC evolui para formas crônicas em 50% a 80% dos casos. Mesmo pacientes que espontaneamente se curam e mantêm anticorpos anti-VHC detectáveis não estão protegidos contra a reinfecção. A persistência da infecção está relacionada à resposta alterada qualitativa e quantitativamente de células T auxiliares $CD4^+$ e de linfócitos T citotóxicos que falham em erradicar a infecção. A plasticidade dos genomas virais é responsável pela coexistência de populações virais estreitamente relacionadas, mas geneticamente diferentes, em equilíbrio no ambiente replicativo do paciente. Essa diversidade genética permite que populações virais variantes continuamente geradas sejam selecionadas por mudanças oportunas no ambiente de replicação.

A infecção crônica pelo VHC é responsável por lesões necroinflamatórias de gravidade variável, por vezes associadas à esteatose, que é o acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos. O VHC não é um vírus citopático. A lesão hepática na hepatite C crônica está relacionada à ação de efetores imunes que reconhecem e eliminam os hepatócitos infectados que expressam antígenos do VHC em sua superfície. A inflamação crônica desencadeia fibrogênese mediante ativação de células estreladas hepáticas. A fibrose progride em taxas não lineares, que são geralmente mais rápidas em pacientes mais idosos, no sexo masculino, e na presença de ingestão crônica de álcool, coinfecções virais ou imunossupressão. A gravidade da hepatite crônica é independente do nível de RNA e do genótipo do VHC. Essa inflamação crônica e a progressão da fibrose predispõem os doentes à cirrose (Cap. 153) e ao carcinoma hepatocelular (Cap. 196).

Manifestações clínicas

A hepatite C aguda (Cap. 148) é mais frequentemente assintomática e, portanto, não diagnosticada. O sintoma mais comum associado à infecção crônica pelo VHC é a fadiga, mas pode permanecer inaparente durante anos. Os níveis de ALT estão geralmente moderadamente elevados e flutuam, mas podem permanecer normais por semanas a meses, apesar de a hepatite se mostrar ativa na biópsia hepática. Colestase moderada pode estar presente em pacientes com cirrose. Os pacientes com cirrose (Cap. 153) e/ou carcinoma hepatocelular (Cap. 196) têm sinais típicos associados a essas condições.

O VHC é a principal causa de crioglobulinemia mista dos tipos II e III (Cap. 187). Os baixos níveis de crioglobulinas circulantes, que contêm o RNA do VHC, anticorpos anti-VHC, fator reumatoide e baixos níveis de complemento, podem ser encontrados em 50% a 70% dos casos, enquanto fator reumatoide elevado (Cap. 264) em até 70% dos casos. Menos de 1% dos pacientes infectados pelo VHC desenvolve sintomas de vasculite crioglobulinêmica (Cap. 270) incluindo fadiga, mialgias, artralgias, *rash* (púrpura, urticária e vasculite leucocitoclástica), neuropatia e glomerulonefrite membranoproliferativa. A crioglobulinemia pode ser grave e evoluir com insuficiência renal ou neuropatias graves, e a crioglobulinemia de evolução prolongada tem sido associada a linfomas não Hodgkin de células B (Cap. 185).

Baixos títulos de anticorpo antimúsculo liso podem ser encontrados em pacientes infectados com VHC, mas eles não têm qualquer significado clínico. Tem sido relatado que o VHC pode desencadear sintomas da porfiria cutânea tardia (Cap. 210), e uma associação com o líquen plano (Cap. 438) também tem sido sugerida.

Diagnóstico

A infecção crônica pelo VHC é definida pela persistência do RNA do VHC por mais de seis meses. Em pacientes com sinais clínicos e/ou bioquímicos de doença hepática crônica, a hepatite C é diagnosticada pela presença simultânea de anticorpos anti-VHC e do RNA do VHC. A detecção de replicação do VHC na ausência de anticorpos anti-VHC é observada quase exclusivamente em pacientes que estão profundamente imunossuprimidos, em hemodiálise ou agamaglobulinêmicos. Nos Estados Unidos, o rastreamento do VHC está recomendado em indivíduos de alto risco, e o teste para detecção do VHC é recomendado em todas as pessoas nascidas entre 1945 e 1965 (Cap. 15).[3] O nível de replicação do VHC não se correlaciona com a gravidade da doença do fígado ou com o risco de progressão para a cirrose ou carcinoma hepatocelular.

O genótipo do VHC, que tem importantes implicações terapêuticas, deve ser determinado. Anticorpos anti-VHC IgM, encontrados em cerca de 50% dos pacientes com hepatite crônica, não têm qualquer significado. Exames de laboratório frequentemente revelam níveis elevados de fator reumatoide monoclonal e de crioglobulinas.

Tratamento

A infecção crônica pelo VHC é curável. O objetivo da terapia é alcançar uma resposta virológica sustentada, definida pela não detecção do RNA do VHC após 12 a 24 semanas do fim da terapia utilizando um ensaio sensível de detecção do RNA do VHC com limite inferior de 10 a 20 UI/mL.[4]

A decisão de tratar a hepatite C crônica depende de uma avaliação mais precisa da gravidade da doença hepática, da presença de contraindicações absolutas ou relativas à terapia, e da disposição do paciente em ser tratado. A decisão de tratar o paciente geralmente requer uma biópsia do fígado, mas em grandes séries de pacientes com hepatite C crônica foram validados os marcadores sorológicos de fibrose hepática e/ou fibrogênese e a elastometria hepática transitória ou a elastometria por radiação acústica por impulso de força. Em pacientes sem indicação de tratamento ou com contraindicações para serem tratados, avaliações repetidas dos níveis de aminotransferases são recomendadas periodicamente. Avaliação da inflamação e da fibrose hepática por biópsia ou por testes sorológicos não invasivos ou por exame ultrassonográfico do abdome está indicada em pacientes com níveis de aminotransferases persistente ou intermitentemente elevados.

Estratégias de tratamento para hepatite C crônica estão em permanente evolução. As opções variam em países diferentes com base na disponibilidade de novas medicações.[5,6]

Terapia-padrão Histórica

Por mais de 15 anos, o tratamento-padrão para hepatite C crônica foi a combinação da ribavirina (0,8 a 1,4 g/dia VO) com IFN-α2a peguilado (180 μg subcutâneas [SC] uma vez por semana) ou IFN-α2b peguilado (1,5 μg/kg SC uma vez por semana). Este tratamento origina uma taxa de resposta virológica de cerca de 50% em pacientes infectados com VHC genótipo 1 e 75% a 80% nos afetados com VHC genótipos 2 ou 3. Dois inibidores da protease do VHC, telaprevir (750 mg a cada oito horas ou 1.250 mg a cada 12 horas VO) e boceprevir (800 mg a cada oito horas VO), foram aprovados para uso, em combinação com IFN-α peguilado e ribavirina, exclusivamente em pacientes infectados com VHC genótipo 1, nos quais este regime comporta taxas de resposta virológica sustentadas na ordem dos 65% a 75%. Esses regimes mantêm-se os únicos tratamentos disponíveis em muitas áreas do mundo, onde novos tratamentos ainda não estão disponíveis.

Os efeitos secundários mais comuns do IFN-α são sintomas do tipo gripal (que podem ser prevenidos por acetaminofeno), neutropenia, trombocitopenia, irritabilidade, dificuldade de concentração, distúrbios da memória, tireoidite, queda de cabelo, distúrbios do sono e perda de peso. O principal efeito colateral da ribavirina é a anemia hemolítica. Como resultado desses efeitos secundários, a modificação da dose é frequentemente necessária durante o tratamento. A ribavirina deve ser reduzida em valores aproximados de 200 mg em pacientes com anemia grave. Para efeitos colaterais induzidos pelo IFN peguilado α-2a, a dose deve ser diminuída em etapas, de 180 para 135 e depois para 90 μg/semana, e de 1,5 para 1,0 e depois para 0,5 μg/kg/semana para IFN peguilado α-2b. Em mais de 50% dos casos, a administração de telaprevir está associada ao aparecimento de eritema, que pode ser grave em aproximadamente 5% dos casos, e se manifestar em raras ocasiões como síndrome da hipersensibilidade induzida por droga (reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos) ou síndrome de Stevens-Johnson. O boceprevir induz disgeusia. Tanto o telaprevir como o boceprevir agravam a anemia induzida pela ribavirina.

As principais contraindicações ao tratamento com IFN-α peguilado e ribavirina são doença hepática descompensada, insuficiência renal, imunossupressão importante, transplante de órgão sólido que não o de fígado, citopenias, doença psiquiátrica grave e consumo de drogas. A ribavirina está também contraindicada em pacientes com anemia, doença coronariana ou cerebrovascular significativa, ou insuficiência renal. Em função de a ribavirina ser teratogênica, é essencial que seja instituída uma contracepção adequada durante a terapia de homens e mulheres e, por pelo menos, seis meses após a interrupção do tratamento.

Novos Regimes Disponíveis

Os novos regimes de tratamento (Cap. 360), que originam uma resposta virológica sustentada em 80% a 95% dos pacientes, mudaram a abordagem da hepatite C em países onde estão disponíveis.[7] O simeprevir (150 mg/dia VO), que é um inibidor da protease do VHC, tem atividade antiviral contra os genótipos 1 e 4 e uma barreira baixa para a resistência. O sofosbuvir (400 mg/dia VO), que é um inibidor análogo do nucleotídeo da polimerase do RNA dependente do RNA VHC, é ativo contra todos os genótipos do VHC com uma barreira elevada para a resistência. Ambos os fármacos são bem tolerados. Reações adversas em pacientes que recebem o simeprevir podem ser eritema (incluindo fotossensibilidade), prurido e náusea, bem como hiperbilirrubinemia transitória, não acompanhada por alterações em outros parâmetros hepáticos. Os únicos efeitos colaterais relatados com o sofosbuvir são cefaleia e fadiga.

Em pacientes para os quais a terapia é considerada adequada, o tratamento é guiado pelo genótipo do VHC do paciente e pela elegibilidade para a administração de interferon-α2 peguilado. Os pacientes infectados com o genótipo 1 do VHC devem ser tratados com um de cinco regimes: sofosbuvir diário mais ribavirina baseada no peso mais IFN-α peguilado semanal por 12 semanas; sofosbuvir mais simeprivir diários com ou sem ribavirina baseada no peso por 12 semanas; simeprivir diário mais ribavirina baseada no peso mais IFN-α peguilado semanal durante 12 semanas seguido de 12 semanas de IFN-α peguilado e ribavirina nos pacientes sem tratamento prévio e durante 36 semanas em pacientes já tratados previamente;[A5,A6] a combinação do sofosbuvir com o inibidor NS5A ledipasvir em um único comprimido com ou sem ribarivina baseada no peso durante 12 semanas; ou a combinação do ritonavir melhorado — paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir com ou sem ribavirina com base no peso por 12 ou 24 semanas.[A7] A combinação do simeprevir, IFN-α peguilado e ribavirina não deve ser usada em pacientes que estão infectados pelo subtipo 1a do VHC com uma substituição Q80K detectável na sequência da protease do VHC antes da terapia, e devem se beneficiar de outras opções.

Pacientes infectados com o genótipo 2 do VHC devem ser tratados com sofosbuvir diário mais ribavirina durante 12 semanas (possivelmente combinada com IFN-α peguilado se houver falha terapêutica prévia).[A5,A6,A8] Pacientes infectados com o genótipo 3 do VHC devem ser tratados com um de dois regimes: sofosbuvir diário mais ribavirina com base no peso durante 24 semanas ou sofosbuvir diário mais ribarivina com base no peso mais IFN-α peguilado durante 12 semanas.

Pacientes infectados com o genótipo 4 do VHC devem ser tratados com um de três regimes: sofosbuvir diário mais ribavirina com base no peso mais IFN-α peguilado semanal por 12 semanas; sofosbuvir mais simeprevir diários com ou sem ribavirina com base no peso por 12 semanas; ou simeprevir diário mais ribavirina baseada no peso mais INF-α peguilado semanal por 12 semanas seguido de 12 semanas de IFN-α peguilado e ribavirina em pacientes que não fizeram terapia prévia e 36 semanas em pacientes já tratados previamente. Pacientes infectados com os genótipos 5 e 6 do VHC devem ser tratados com sofosbuvir diário mais ribavirina com base no peso mais IFN-α peguilado semanal por 12 semanas.[6]

Regimes Emergentes

Numerosos novos fármacos anti-VHC estão em desenvolvimento clínico. Eles incluem inibidores da protease, análogos nucleosídeo/nucleotídeo e inibidores não nucleosídeo da polimerase de RNA dependente do RNA VHC, inibidores da proteína 5A não estrutural do VHC e inibidores da ciclofilina A. Os regimes orais com taxa de resposta virológica sustentada superior a 90% estão substituindo rapidamente as terapias baseadas no IFN.[6-8] Os regimes de tratamento que provavelmente se tornarão disponíveis em breve incluem a combinação do sofosbuvir com o inibidor do NS5A daclatasvir; e a combinação tripla do inibidor da protease paritaprevir potenciado pelo ritonavir, o inibidor do NS5A ombitasvir e o inibidor não nucleosídeo da polimerase do VHC dasabuvir, com ou sem ribavirina.[A9-A16]

Doença Terminal

Em pacientes com doença hepática terminal, o transplante hepático (Cap. 154) é a única opção. No entanto, na ausência de tratamento, o enxerto torna-se infectado em 100% dos pacientes que estão virêmicos na época do transplante. O tratamento diário com sofosbuvir e ribavirina até o transplante hepático (até 48 semanas) previne de modo eficiente a infecção do enxerto com o RNA do VHC, devendo este ser indetectável por pelo menos 30 dias antes do transplante.

Prognóstico

O clareamento espontâneo do VHC em pacientes com hepatite C crônica é excepcional. Os níveis de RNA do VHC não têm valor prognóstico na hepatite C crônica.

Estima-se que 20% dos pacientes com hepatite C crônica desenvolvam cirrose (Cap. 153) após uma média de 20 anos de progressão sem tratamento. A cirrose permanece compensada por muitos anos na maioria dos pacientes, mas a descompensação ocorre a uma taxa anual de 2% a 5% em pacientes cirróticos. Depois da primeira descompensação, a taxa de mortalidade relacionada à hipertensão portal, à insuficiência hepatocelular e ao carcinoma hepatocelular é de 10% ao ano, com taxa de sobrevida de 50% em cinco anos. O risco de morte aumenta com o avanço da idade, sexo masculino e a gravidade da cirrose.

O carcinoma hepatocelular (Cap. 196) é raro em pacientes com hepatite C crônica sem cirrose. Em pacientes com cirrose, a incidência de carcinoma hepatocelular é de 2% a 4% por ano, mais frequentemente em pacientes com cirrose compensada. O VHC é a causa mais comum dessa neoplasia na maioria dos países industrializados. No entanto, é menos provável que o carcinoma hepatocelular se desenvolva em pacientes que têm uma resposta virológica sustentada ao tratamento,[9] por isso o risco do carcinoma poderá diminuir agora que estão disponíveis melhores tratamentos.

O acompanhamento a longo prazo demonstra que o VHC não retorna em mais de 99% dos pacientes que obtiveram resposta virológica sustentada, mesmo naqueles que são imunodeprimidos ou que recebem quimioterapia. Entretanto, a doença hepática pode continuar a evoluir, mesmo após a infecção ter sido erradicada. Além disso, os pacientes com hepatite C crônica devem se abster de álcool e, a menos que haja outras contraindicações, devem ser vacinados contra as hepatites A e B (Cap. 18).

Hepatite d crônica

Epidemiologia

A infecção pelo VHD ocorre apenas em portadores do HBsAg. Somente cerca de 2% dos pacientes coinfectados de forma aguda com VHD e VHB desenvolvem hepatite D crônica. Em portadores crônicos do VHB com superinfecção pelo VHD, no entanto, 90% dos pacientes tornam-se portadores crônicos do VHD.

Manifestações clínicas

A hepatite D crônica é geralmente grave, com mais de 80% dos pacientes desenvolvendo cirrose. Em comparação a pacientes que têm apenas hepatite B crônica, os pacientes com infecção crônica por ambos, VHB e VHD, têm probabilidade três vezes maior de desenvolver carcinoma hepatocelular e são duas vezes mais propensos a morrer.

Diagnóstico

Os marcadores de infecção pelo VHD devem ser procurados pelo menos uma vez em cada portador crônico do HBsAg. Os anticorpos anti-VHD total e anti-VHD IgM permanecem em altos níveis na infecção crônica pelo VHD, e o RNA do VHD está presente. Embora todos os portadores crônicos pelo VHD sejam também portadores crônicos do HBsAg, eles geralmente têm níveis baixos ou indetectáveis do DNA do VHB, porque o VHD inibe a replicação do VHB.

Tratamento

Doses elevadas (9 milhões de unidades três vezes por semana durante um ano) de IFN-α convencional não peguilado resulta na normalização sustentada dos níveis de ALT após 24 semanas do final da terapia em aproximadamente 50% dos casos, às vezes por até 20 anos. Alguns pacientes eliminam o RNA do VHD e, finalmente, o HBsAg.

O IFN-α 2b peguilado, 1,5 μg/kg uma vez por semana por 12 meses, fornece uma resposta virológica sustentada em 20% a 40% dos casos.[A17] Embora não haja consenso, a maioria dos especialistas recomenda atualmente um ano de IFN-α peguilado como tratamento de primeira linha da infecção pelo VHD crônica.

Prevenção

A infecção crônica pelo VHD é mais bem evitada prevenindo-se contra a infecção primária pelo VHB, porque os indivíduos que estão protegidos contra o VHB não se infectam com o VHD. Em portadores crônicos do HBsAg, a higiene-padrão e precauções comportamentais devem ser praticadas para evitar a superinfecção com o VHD. Uma vez que a infecção aguda pelo VHD ocorre, nenhuma estratégia de prevenção secundária é bem-sucedida.

Hepatite e crônica

A infecção por VHE é uma doença autolimitada grave, mas em países desenvolvidos causa infecção crônica com cirrose rapidamente progressiva em receptores de transplantes de órgãos, pacientes com doenças malignas hematológicas que requerem quimioterapia e indivíduos imunossuprimidos com infecção por HIV. Isto ocorre por vírus latente reativado por imunossupressão ou por transmissão do vírus na época do transplante. Quase todos os casos de infecção crônica foram em pacientes imunossuprimidos.[10,11]

Manifestações clínicas e diagnóstico

A hepatite E crônica ocorre após o transplante. O diagnóstico é baseado na detecção de anticorpos anti-VHE IgM. O RNA do VHE também pode ser detectado no sangue ou nas fezes, onde a sua presença é transitória. Os receptores de órgãos sólidos transplantados com hepatite E crônica mantêm repetidamente reatividade dos anticorpos anti-VHE e do RNA do VHE no sangue.

Tratamento e prevenção

Não há tratamento validado da infecção crônica pelo VHE. A ribavirina (600 mg/dia),[12] o IFN peguilado, ou uma combinação dos dois, tem sido usada em séries pequenas. A redução do nível de imunossupressão pode resultar na eliminação viral em aproximadamente um terço dos pacientes. Se os candidatos para transplante ou terapias imunossupressoras devem ser vacinados para prevenir a infecção crônica pelo VHE ainda precisa ser determinado.

Hepatite autoimune

A hepatite autoimune é um distúrbio inflamatório crônico do fígado, caracterizado pela presença de autoanticorpos no soro, níveis séricos elevados de imunoglobulinas e uma frequente associação com outras doenças autoimunes.[13]

Epidemiologia e fisiopatologia

A hepatite autoimune apresenta-se normalmente entre as idades de 15 e 25 anos ou entre as idades de 45 e 60 anos, e é mais comum em mulheres. A taxa de incidência é de cerca de 1,7 por 100.000 habitantes por ano.[14] Juntamente com a cirrose biliar primária (Cap. 155) e colangite esclerosante primária (Cap. 155), a hepatite autoimune é uma das três principais doenças hepáticas autoimunes.

Acredita-se que a hepatite autoimune seja causada por reações autoimunes contra hepatócitos normais em pessoas geneticamente predispostas ou em pessoas expostas a agentes não identificados desencadeantes de um processo autoimune contra antígenos do fígado. Associações são vistas com o antígeno leucocitário humano (HLA) de classe I B8 e de classe II DR3 e DR52a. Em asiáticos, a hepatite autoimune está associada ao HLA DR4.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A hepatite autoimune tende a ser mais grave em seu início do que as hepatites crônicas B ou C, e progride para a fase final da doença hepática se não for tratada com imunossupressão. Embora seja ocasionalmente detectada por elevados níveis séricos de aminotransferases em uma avaliação de saúde de rotina, a maioria dos pacientes apresenta fadiga e icterícia. As elevações nos níveis de bilirrubina ou de fosfatase alcalina indicam doença mais grave ou avançada. Os pacientes normalmente têm

elevações importantes nos níveis séricos de γ-globulinas, especificamente nos níveis de imunoglobulina G, bem como de autoanticorpos dirigidos a constituintes celulares não órgão-específicos.

A hepatite autoimune tipo 1 (clássica) é caracterizada pela presença de anticorpos antinuclear, antimúsculo liso com títulos ≥1:80 (>1:20 em crianças), antiactina e antirreceptores de asialoglicoproteína. A hepatite autoimune tipo 2 é caracterizada por elevações similares de anticorpo antimicrossomal de fígado-rim tipo 1 e anticorpo anticitosol hepático tipo 1, usualmente sem anticorpos antinucleares ou antimúsculo liso. A biópsia hepática mostra alterações que são típicas de todos os tipos de hepatite crônica, exceto pelo exuberante infiltrado de células plasmáticas e pela presença de hepatócitos em rosetas.

Tratamento

Os sintomas clínicos e as alterações dos exames hepáticos relacionados à hepatite autoimune geralmente melhoram rapidamente após a administração de prednisona, geralmente na dose de 20 a 30 mg/dia, com diminuição nos níveis séricos de aminotransferases para valores normais ou quase normais em um a três meses. Doses maiores podem ser necessárias em pacientes com doença mais grave. A ausência de resposta bioquímica ou clínica deve levar a uma reavaliação do diagnóstico. A azatioprina na dose de 50 a 100 mg/dia pode ser associada à prednisona desde o início ou adicionada posteriormente para reduzir os efeitos colaterais dos esteroides a longo prazo. As doses de manutenção, que são geralmente necessárias indefinidamente, são 5 a 10 mg/dia de prednisona com 50 a 150 mg/dia de azatioprina. Às vezes os pacientes podem ser mantidos com azatioprina (2 mg/kg/dia) em monoterapia. Depois de três anos ou mais de remissão, a terapia pode ser cuidadosamente retirada, mas exacerbações graves e mesmo fatais podem ocorrer semanas a meses mais tarde.

Prognóstico

O prognóstico está geralmente relacionado à fase histológica da doença. Os pacientes que inicialmente responderam à terapia podem permanecer controlados por muitos anos e os que evoluem para fase final da doença hepática necessitam de transplante de fígado (Cap. 154).[15]

Doença hepática crônica criptogênica

Doença hepática crônica criptogênica refere-se à hepatite crônica ou à cirrose de causa desconhecida, após a exclusão de hepatite B, C, D e E; hepatite autoimune; esteato-hepatite (Cap. 152), doença hepática alcoólica (Cap. 152), hepatite induzida por fármacos (Cap. 150) e doenças hepáticas metabólicas e hereditárias (Cap. 146). Os exames para excluir essas condições incluem os níveis séricos de α_1-antitripsina, de ferro e de ceruloplasmina e, se necessário, as concentrações de cobre na urina e no fígado. Nas suas fases mais avançadas, a esteato-hepatite pode estar associada a pouca ou nenhuma gordura nos hepatócitos.

Referência de Grau A

A1. Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med*. 2008;148:519–528.

A2. Lau GK, Piravisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352:2682–2695.

A3. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354:1001–1010.

A4. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013;381:468–475.

A5. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1878–1887.

A6. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368:1867–1877.

A7. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370:1879–1888.

A8. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014;370:1993–2001.

A9. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370:211–221.

A10. Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med*. 2014;370:222–232.

A11. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370:1889–1898.

A12. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370:1483–1493.

A13. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370:1594–1603.

A14. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370:1604–1614.

A15. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370:1973–1982.

A16. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014;370:1983–1992.

A17. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med*. 2011;364:322–331.

Referências Gerais

1. LeFevre ML. Screening for hepatitis B virus infection in nonpregnant adolescents and adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;161:58–66.
2. Denniston MM, Jiles RB, Drobeniuc J, et al. Chronic Hepatitis C Virus Infection in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey 2003 to 2010. *Ann Intern Med*. 2014;160:293–300.
3. Moyer VA. Screening for hepatitis C virus infection in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2013;159:349–357.
4. Pawlotsky JM. New hepatitis C virus (HCV) drugs and the hope for cure: concepts in anti-HCV drug development. *Semin Liver Dis*. 2014;34:22–29.
5. European Association for the Study of the Liver EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol*. 2014;61:373–395.
6. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, et al. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA*. 2014;312:631–640.
7. American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of American. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. http://www.hcvguidelines.org/full-report-view. Accessed March 5, 2015.
8. Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology*. 2014;146:1176–1192.
9. Morgan RL, Baack B, Smith BD, et al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2013;158:329–337.
10. Pavri TM, Herbst DA, Reddy KR. Chronic hepatitis E virus infection: challenges in diagnosis and recognition in the United States. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49:86–88.
11. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med*. 2012;367:1237–1244.
12. Kamar N, Izopet J, Tripon S, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med*. 2014;370:1111–1120.
13. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, et al. Autoimmune hepatitis. *Lancet*. 2013;382:1433–1444.
14. Grønbæk L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death—a nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol*. 2014;60:612–617.

15. Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol*. 2014;60:210–223.

No Brasil

A prevalência da hepatite B crônica, em razão da grande extensão territorial do país, depende da região analisada. É maior nos estados do Norte e Nordeste, quando comparados com os estados do Sul e Sudeste. A prevalência do HBsAg em doadores de sangue pode variar de 0,3 a 1,3% em São Paulo a 2,8% a 10,3% no Amazonas. A hepatite delta tem importância epidemiológica apenas na região amazônica.

Até o momento os fármacos aprovados para o tratamento da hepatite B crônica no Brasil, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), são interferon-a convencional, lamivudina, adefovir, entecavir e telbivudina. Como são medicamentos de alto custo e fornecidos pelo SUS (Sistema Único de Saúde), sua prescrição segue orientações de portarias estabelecidas pelo Ministério da Saúde, em âmbito federal, e da Secretaria de Saúde de cada estado.

O tratamento da hepatite C crônica é regido por um protocolo clínico e diretrizes terapêuticas estabelecidos pelo Ministério da Saúde publicados em 2015, os quais contemplam os genótipos mais comuns no Brasil. Atualmente aceita-se no Brasil que o estadiamento da hepatite crônica C seja realizado por métodos não invasivos, como elastografia hepática e escores APRI e FIB-4, dispensando-se a realização da biópsia hepática na maior parte dos casos. Para a infecção por HCV genótipo 1 os esquemas terapêuticos são sofosbuvir em associação com simeprevir ou daclatasvir. Esta última combinação é preferível para pacientes com cirrose ou coinfectados com HIV ou previamente tratados com inibidores de protease de primeira geração (boceprevir ou telaprevir). Para tratamento da infecção por HCV genótipo 2, recomenda-se a combinação sofosbuvir com ribavirina, independentemente da presença ou não de cirrose, coinfecção com HIV ou experimentação de inibidores de protease. Pacientes infectados com genótipo 3 podem ser tratados com sofosbuvir, interferon peguilado e ribavirina, na ausência de contraindicações ou cirrose avançada. Nas demais situações recomenda-se o tratamento do genótipo 3 com sofosbuvir associado ao daclatasvir, podendo-se acrescentar ribavirina ao regime terapêutico de pacientes experimentados ou portadores de cirrose, a fim de aumentar a taxa de resposta virológica sustentada. O tratamento do genótipo 4 pode ser realizado com interferon peguilado, ribavirina e daclatasvir ou alternativamente com sofosbuvir e daclatasvir.

A hepatite autoimune tipo 1 no Brasil é a mais frequente, responsável por cerca de 70% dos casos. Tem como principal marcador sorológico o anticorpo antimúsculo liso com especificidade para antígenos presentes nos microfilamentos (actina F, anticorpo antiactina). Embora tenha distribuição em todas as faixas etárias, acomete mais frequentemente indivíduos entre 5 e 25 anos e com HLA DR 13, suscetibilidade genética também observada na Argentina e na Venezuela. O anticorpo antimicrossomal de fígado-rim tipo 1 é responsável por cerca de 15% dos pacientes com hepatite autoimune, e a faixa pediátrica é a mais comprometida, sendo observadas crianças abaixo de 5 anos e preponderância de indivíduos com HLA DR 7. O anticorpo antinúcleo, embora seja frequente e detectado em cerca de 50%, na maioria das vezes está presente em associação com o anticorpo antimúsculo liso e não há relação de suscetibilidade genética com qualquer HLA específico. O anticorpo antiantígeno solúvel/fígado-pâncreas está presente em cerca de 25% dos pacientes com hepatite autoimune tipo 1 e em cerca de um terço dos pacientes com hepatite autoimune que não exibem os marcadores clássicos; é a única situação em que os pacientes com esse marcador apresentam relação de suscetibilidade genética primária com o DR3, como a encontrada em países da Europa Ocidental e EUA.

Em relação ao tratamento, em cerca de 50% dos pacientes há necessidade de substituir o tratamento por outros imunossupressores ou mesmo adicionar outro fármaco ao esquema clássico em razão de intolerância ou resposta terapêutica incompleta. Dessa forma o uso de ciclosporina, tacrolimo, micofenolato e ácido ursodesoxicólico pode se tornar necessário. Após obter a remissão bioquímica e histológica (atividade periportal 0 ou 1), tenta-se suspender a terapêutica com recidiva ocorrendo em cerca de até 75%.

Bibliografia

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite B Viral Crônica e Coinfecções. Brasília, 2009.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília, 2015.

Bittencourt PL, et al. Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2. *American Journal of Gastroenterollogy*. 1999;94:1906–1913.

Terrabuio DRT. Vinte anos de hepatite auto imune no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Dissertação de Mestrado. Disciplina de Gastroenterologia Clínica da FMUSP. 2008.

Cancado ELR, Porta G. Autoimmune hepatitis in South America. In: Manns MP, Paumgartner G, Leuschner U, eds. *Immunology and LiverFalk Symposium 114*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2000:82–92.

Doença hepática induzida por drogas e toxinas

William M. Lee

Definição

A hepatotoxicidade induzida por toxinas e drogas – definida como qualquer grau de lesão hepática causada por medicamentos, drogas, álcool ou outras substâncias tóxicas – é uma causa frequente de lesão hepática aguda, compreendendo mais de 50% de todos os casos de insuficiência hepática aguda com encefalopatia hepática nos Estados Unidos. Hepatotoxicidade tem sido descrita com muitas drogas, embora o número de casos seja baixo em face do número de prescrições realizadas.[1]

Epidemiologia

Poucos dados estão disponíveis sobre a epidemiologia da doença hepática induzida por álcool, medicamentos, drogas e outros produtos tóxicos. O número exato das lesões hepáticas induzidas por estas substâncias nos Estados Unidos é desconhecido, porém dados europeus sobre reações medicamentosas adversas indicam cerca de 20 casos a cada 1 milhão de pessoas/ano.[2] Nos países em desenvolvimento, a doença hepática induzida por medicamentos é bem menos comum e é relacionada a menor número de agentes terapêuticos. Estima-se que menos de 10% dos casos reais sejam relatados, de modo que a verdadeira incidência de doença hepática induzida por toxinas e drogas pode ser difícil de determinar, exceto em populações relativamente fechadas.

Fisiopatologia

O fígado é fundamental para o metabolismo de substâncias exógenas. A maioria dos medicamentos, álcool e xenobióticos atravessa a borda em escova intestinal, porque é lipofílica. A *biotransformação* é o processo pelo qual os agentes terapêuticos lipofílicos tornam-se mais hidrofílicos pelo fígado, resultando em excreção na urina ou na bile. Na maioria das situações, a biotransformação promove a alteração do composto não polar em um composto polar seguindo várias etapas. As mais importantes são as vias oxidativas (p. ex., hidroxilação) mediadas pelos citocromos (CYPs) P-450 (Cap. 29). A próxima etapa é tipicamente a esterificação para formar sulfatos e glicuronatos, um processo que resulta na adição de grupos altamente polares ao grupo hidroxil. Essas duas etapas enzimáticas são denominadas como *fase I* (oxidação dos CYP) e *fase II* (esterificação). Outras importantes vias metabólicas envolvem a glutationa-*S*-transferase, enzimas acetilantes e a álcool desidrogenase, mas as principais vias metabólicas para a maioria dos agentes farmacológicos envolvem os CYPs com esterificação subsequente.

Patogenia

Os detalhes exatos da patogenia da lesão hepática não são totalmente esclarecidos na maioria dos medicamentos.[3] Um único fármaco pode causar efeitos tóxicos de várias maneiras. Uma abordagem bastante abrangente sugere que metabólitos instáveis de alta energia do medicamento original, resultantes da ativação dos CYP, ligam-se a proteínas celulares ou ao DNA e danificam a função celular. Talvez, o melhor exemplo seja o acetaminofeno. Embora usado universalmente para alívio não narcótico da dor, o acetaminofeno quando ingerido em grandes quantidades causa necrose centrolobular intensa. A via metabólica do acetaminofeno envolve as reações de fase I e de fase II, a desintoxicação de glutationa e a formação de intermediários reativos (E-Fig. 150-1). A presença de álcool, que compete para CYP P-450 2E1, não só inibe a formação de *N*-aminoparaquinoneamina (NAPQI), mas também induz a enzima de modo a que a sua meia-vida é retardada e mais enzima está presente. Após a cessação da ingestão de álcool, a formação de NAPQI é aumentada pela presença da enzima induzida e a falta de competição a partir de álcool. A toxicidade é um processo dinâmico e pode ser mais pronunciada nas 24 horas após a cessação do álcool. A glicuronidação e a sulfatação ocorrem em uma etapa desintoxicante inicial, já que o composto original contém um grupo hidroxil. A capacidade de glicuronidação e sulfatação excede grandemente as necessidades diárias, até mesmo os pacientes com doença hepática muito avançada continuam a contar com uma capacidade de glicuronidação adequada, o que explica por que nenhum aumento significativo da toxicidade é observado quando pacientes cirróticos fazem uso do acetaminofeno (paracetamol).

Genética

Polimorfismo Enzimático

Embora a toxicidade do acetaminofeno esteja relacionada à dose, a raridade da toxicidade medicamentosa idiossincrásica (1 a cada 10 mil pacientes) sugere a importância dos fatores ambientais e do hospedeiro (Tabela 150-1). As isoenzimas geneticamente diferentes do CYP podem explicar parcialmente a variação individual observada em respostas aos fármacos. Um exemplo é a debrisoquina, um medicamento anti-hipertensivo comercializado na Europa, hidroxilado pela CYP2D6, uma isoforma que está totalmente ausente em 5% dos indivíduos normais. A falta de CYP2D6 prolonga de maneira significativa a meia-vida do composto original nos indivíduos afetados. Outro exemplo é o fenômeno de acetilação rápida *versus* lenta, o que afeta diferentes grupos étnicos e tem sido implicada no metabolismo diferencial de isoniazida. A maioria das variantes genéticas mais conhecidas, que são relativamente frequentes, no entanto, não consegue explicar a formação de um intermediário tóxico em somente um raro indivíduo.

Tabela 150-1

Fatores que podem influenciar a destruição metabólica de substâncias químicas e fármacos

IDADE	As pessoas idosas parecem ser acometidas mais frequentemente. Os adultos são mais suscetíveis do que as crianças em algumas circunstâncias (acetaminofeno, halotano, isoniazida) e menos suscetíveis em outras (ácido acetilsalicílico, ácido valproico)
ÁLCOOL: INGESTÃO AGUDA E CRÔNICA	A indução do CYP2E1 altera o metabolismo de fármacos metabolizados por essa via, o que inclui acetaminofeno e a isoniazida
GÊNERO	As mulheres são afetadas mais habitualmente do que os homens, mas o mecanismo pelo qual isso ocorre é desconhecido
GRAVIDEZ	Os efeitos de fármacos na gravidez têm sido pouco estudados
DOENÇAS HEPÁTICAS PREEXISTENTES	As doenças hepáticas podem *proteger* contra reações idiossincrásicas e podem *potencializar* a toxicidade de hepatotoxinas dependentes da dose (p. ex., acetaminofeno)
DOENÇA RENAL	A metabolização lenta dos compostos originais produz concentrações mais altas que afetam o P-450 (p. ex., intensificação da toxicidade da tetraciclina na doença renal)
DETERMINADOS ALIMENTOS	A toranja possui uma substância desconhecida que interfere no metabolismo de alguns fármacos
USO CONCOMITANTE DE FÁRMACOS	As interações entre fármacos são causa comum de efeitos adversos (p. ex., valproato e clorpromazina administrados ao mesmo tempo levam à colestase rapidamente)
FATORES GENÉTICOS	Os polimorfismos enzimáticos (p. ex., a fenitoína intensifica a doença hepática em pacientes com atividade deficiente da epóxido hidrolase), fenótipos do HLA (p. ex., suscetibilidade à nitrofurantoína)

Quase todos os medicamentos são compostos orgânicos pequenos, com pouca probabilidade de desencadear uma resposta imunológica. Embora algumas reações medicamentosas tóxicas estejam associadas a uma resposta alérgica óbvia, a maior parte não está. Apesar disso, os mecanismos imunológicos não associados a reações alérgicas sistêmicas do tipo imunoglobulina E (IgE) ou à hipersensibilidade cutânea poderiam estar envolvidos. Estudos sugerem que os produtos do metabolismo do CYP P-450 – intermediários altamente reativos formados dentro dos microssomas – ligam-se covalentemente à própria enzima para formar um composto de adição droga-hapteno do medicamento que bloqueia a enzima e lesa a célula. A haptenização, então, provoca uma resposta imunológica diretamente contra o antígeno recentemente formado ou neoantígeno. Tem sido demonstrado que os citocromos P-450 deslocam-se para a membrana plasmática e, como consequência, permitem que o complexo medicamento-P450 se torne o alvo de ataque citolítico subsequente. Não está claro se os alvos são os adutos ou os peptídeos menores processados e apresentados pelo complexo maior de histocompatibilidade esquemas classe I e classe II. A associação entre neoantígenos, anticorpos e medicamentos hepatotóxicos implica mecanismo imunológico, tal como a latência, que é o atraso entre a primeira ingestão e a evidência de toxicidade.[4]

Independentemente se uma droga isolada causa necrose celular importante, o composto de adição P-450-medicamento pode desencadear uma resposta imunológica. Qualquer complexo subsequente P-450-medicamento presente na superfície do hepatócito desencadearia uma resposta posterior. As respostas podem ser mediadas por anticorpos ou podem ocorrer por ataque citolítico direto dos linfócitos T. Componentes específicos da resposta imunológica geneticamente determinados podem ser importantes. Recentemente, um haplótipo do antígeno leucocitário humano (HLA), associado à hepatite induzida por amoxicilina-clavulanato, e outros polimorfismos que codificam para suscetibilidade aumentada foram identificados. No entanto, é pouco provável que um único polimorfismo seja encontrado para a maior parte das reações hepatocelulares, mesmo quando o fenótipo da lesão é bem caracterizado, tal como para a isoniazida. Para cada paciente com lesão secundária grave decorrente de substâncias químicas e fármacos, existem muitos outros indivíduos com elevações assintomáticas de aminotransferases que não pioram apesar do uso contínuo do medicamento – algumas vezes, isso é descrito como *resposta adaptativa*.

Outros Mecanismos

Na colestase induzida por fármacos, a ruptura de canais de transporte específicos nos hepatócitos ou colangiócitos pode ser o evento-chave. Os esteroides estrogênicos ou androgênicos podem causar múltiplas alterações no transporte membranar canalicular que afetam, entre outros, a bomba canalicular de sais biliares. Para alguns fármacos, um desacoplamento específico da respiração mitocondrial pode levar a esteatose microvesicular e acidose láctica.

Agentes Hepatotóxicos

Embora haja exemplos de toxicidade relacionada à dose, muitos medicamentos envolvidos na doença hepática podem causar toxicidade imprevisível, idiossincrásica.[5] O uso de suplementos naturais e dietéticos, e a toxicidade que resulta deles, tende a aumentar nos Estados Unidos. Os mais comuns são os suplementos de *body building* que contêm esteroides androgênicos que levam a colestase grave; produtos para perda de peso, que podem causar lesão hepatocelular de gravidade variável, incluindo ocasionais fatalidades.[6]

Agentes Intrínsecos (Dependentes da Dose)

O acetaminofeno, ou paracetamol, (mais adiante) parece ter efeito dose-resposta nítido, embora, normalmente, a idiossincrasia também desempenhe um papel (Tabela 150-2). Algumas toxinas, como a α-amanitina produzida pelos cogumelos *Amanita*, causam lesão relacionada à dose. O envenenamento por *Amanita* pode ocorrer após a ingestão de cogumelos *Amanita phalloides* (chapéu ou taça da morte) ou *Amanita virosa* (fungo mortal). O efeito tóxico dependente da dose sobre o fígado é atribuído à amatoxina, um ingrediente dos cogumelos que tem seu efeito tóxico exacerbado pelas características de sua recirculação êntero-hepática. O efeito tóxico ocorre em cada ciclo da recirculação pelo fígado.

Tabela 150-2

Fármacos/toxinas em que o efeito de dose-resposta é observado

FÁRMACO/TOXINA	RESPOSTA
Acetaminofeno	Dose total, única *vs*. doses múltiplas
Amiodarona	Dose total em função do tempo
Bronfenaco	Toxicidade ocorre somente após uso por tempo prolongado
Cocaína	Colapso vascular relacionado à dose
Ciclofosfamida	Relacionado à dose, piora com elevação prévia da ALT
Ciclosporina	Colestase com níveis sanguíneos tóxicos, fenótipo CYP3A
Metotrexato	Aminotransferase/fibrose; dose única/dose total
Niacina	Doses elevadas produzem colapso vascular
Contraceptivos orais	Uso prolongado produz adenomas hepáticos
Tetraciclina	Dose total, disfunção renal
Toxinas (fósforo amarelo, tetracloreto de carbono, toxina *Amanita*, toxinas bacterianas)	Dose total

ALT = alanina aminotransferase.

Reações Idiossincrásicas

A maioria das reações medicamentosas ocorre em 1 em 1.000 a 1 em 200.000 pacientes. Entre as características dessas reações idiossincrásicas incluem-se a sua ocorrência infrequente, os intervalos de tempo variados entre a exposição inicial e a ação, e a gravidade variável das reações entre os indivíduos afetados. Também existem similaridades como os "efeitos de classe" (medicamentos semelhantes exibem características similares) (Tabela 150-3), padrão consistente para cada medicamento e o fato de que a reexposição com um agente responsável geralmente desencadeia reação mais grave, com latência mais curta comparada com a exposição inicial.

Tabela 150-3

Tipos de substâncias tóxicas e reações medicamentosas

TIPO DE REAÇÃO	FÁRMACOS OU TOXINAS IMPLICADOS
Autoimune (ataque aos antígenos de superfície celular)	Lovastatina, metildopa, nitrofurantoína
Colestático (lesão dos ductos biliares)	Esteroides anabólicos, carbamazepina, clorpromazina, estrogênio, eritromicina
Fibrose (ativação das células estreladas desencadeia fibrose)	Metotrexato, excesso de vitamina A
Granulomatosa (estimulação dos macrófagos)	Alopurinol, diltiazem, nitrofurantoína, quinidina, fármacos à base de sulfa
Hepatocelular (lesão ao retículo endoplasmático e à superfície do hepatócito)	Acetaminofeno, intoxicação por *Amanita*, diclofenaco, isoniazida, lovastatina, nefazodona, trazodona, venlafaxina
Imunoalérgica (célula citotóxica ataca determinantes de superfície)	Halotano, fenitoína, sulfametoxazol
Mista (ver anteriormente)	Amoxicilina-clavulanato, carbamazepina, ciclosporina, maconha, metimazol
Oncogênica (formação de adenoma hepático)	Contraceptivos orais, agentes androgênicos
Esteato-hepatite (disfunção mitocondrial: β-oxidação e cadeia respiratória)	Amiodarona, maleato de perexilina, tamoxifeno
Colapso vascular (lesão isquêmica)	Cocaína, *ecstasy*, ácido nicotínico
Doença veno-oclusiva (endotelite de células endoteliais sinusoidais)	Bussulfan, ciclofosfamida

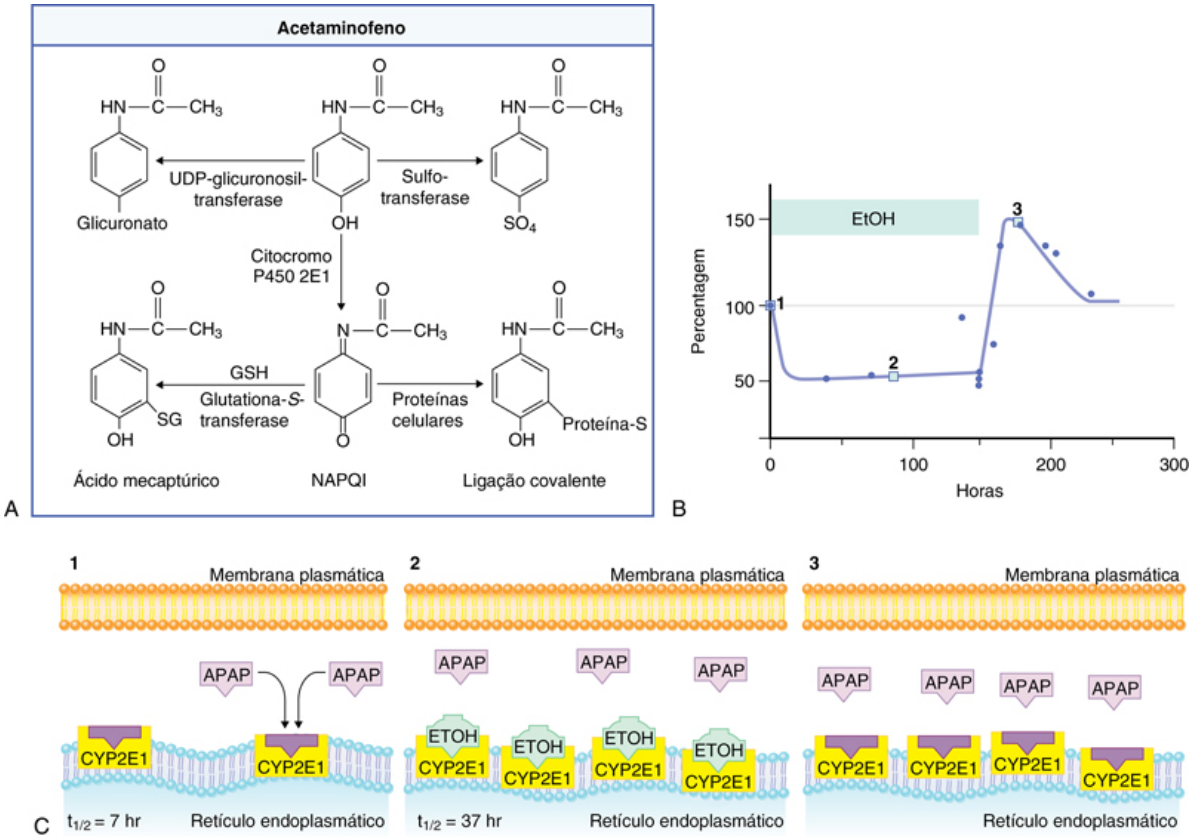

E-FIGURA 150-1 Metabolismo do acetaminofeno.
Apesar de o acetaminofeno (*APAP*) ser metabolizado principalmente por sulfatação ou glicuronidação sob condições normais, uma dose superior à recomendada aumenta a proporção metabolizada pelo citocromo P-450 2E1, que leva ao intermediário altamente reativo N-aminoparaquinoneamine (*NAPQI*) (**A**). Este composto leva à lesão hepática, a menos que a remoção pela glutationa produza o ácido mercaptúrico inerte e solúvel em água. A presença de álcool (EtOH), que compete pelo citocromo P-450 2E1, não somente inibe a formação NAPQI como também induz a enzima de modo que a sua meia-vida é retardada e mais enzima fica presente (**B** e **C**). Sem a presença de álcool, a formação de NAPQI é aumentada pela presença da enzima induzida e pela falta de competição com o álcool. A toxicidade é um processo dinâmico e pode ser mais pronunciada 24 horas após a interrupção do uso de álcool. (Modificado de Thummel KE, Slattery JT, Ro H, et al. Ethanol exposure and acetaminophen hepatotoxicity: inhibition and induction of hepatotoxic metabolite formation. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;67:5991-5999.)

Os medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), antibióticos e anticonvulsivantes estão associados a maior frequência à doença hepática induzida por medicamentos, ao contrário dos hormônios, os fármacos anti-hipertensivos, a digoxina e os fármacos antiarrítmicos, que raramente estão implicados. Em alguns casos, as reações idiossincrásicas são tão raras que uma droga continua a ser utilizada, se a sua eficácia ou a singularidade faz com que o risco seja aceitável. Um exemplo é a isoniazida, um dos poucos medicamentos implicados na lesão hepática induzida por medicamentos nos países em desenvolvimento. Nos indivíduos que recebem isoniazida como agente único para a profilaxia da tuberculose, 15% a 20% podem desenvolver níveis aumentados de aminotransferases, mas apenas 0,1% a 1% desenvolvem necrose hepática grave (Cap. 324) – uma alta taxa comparada com outras reações medicamentosas idiossincrásicas, mas suficientemente baixa, tanto que a isoniazida, em virtude de sua efetividade, continua sendo um medicamento-chave. Fármacos que requerem uma dose relativamente elevada, mais de 100 mg/dia, e que têm elevada lipofilicidade estão associados com a maior parte das lesões hepáticas, e não aqueles em doses mais baixas.[7]

Manifestações clínicas

Frequentemente, os pacientes apresentam poucas queixas ou elas são inespecíficas, a despeito de níveis muito elevados de aminotransferases, em geral desproporcionais aos sintomas relatados. As características clínicas incluem náuseas, fadiga, dor ocasional no quadrante superior direito e sintomas inespecíficos similares a outras formas de hepatite (Cap. 148). Febre ou faringite (tipicamente encontradas nas reações à fenitoína) podem estar presentes. Nenhum achado físico específico é encontrado, exceto possivelmente por erupção cutânea que levante a suspeita de intoxicação medicamentosa. Qualquer paciente que desenvolva icterícia está sujeito a apresentar evolução grave ou fatal da doença; no entanto, os pacientes que continuam o uso do medicamento, apesar da icterícia, possuem esse risco mais alto.

Diagnóstico

Níveis anormais de aminotransferases concomitantes ao uso de um medicamento recém-administrado devem levantar suspeita de reação induzida pelo medicamento e seu uso deve ser interrompido imediatamente, em vez de aguardar por exames diagnósticos que confirmem ou excluam a hipótese inicial. Essa descontinuação imediata do medicamento no primeiro sinal de doença hepática pode prevenir lesões hepáticas potencialmente fatais.

A avaliação de um paciente com suspeita de reação medicamentosa é direcionada para o estabelecimento da relação com todos os medicamentos ou produtos fitoterápicos que o paciente possa ter ingerido. Os medicamentos responsáveis geralmente foram utilizados entre cinco e 90 dias antes do início dos sintomas. Evidências de hepatite viral (Cap. 148), cálculos biliares (Cap. 155), doença hepática alcoólica (Cap. 152), gravidez (Cap. 239), insuficiência cardíaca direita grave (Cap. 58) ou um período de hipotensão (Cap. 106) apontam para essas causas específicas. Com menor frequência, o citomegalovírus (Cap. 376), o vírus de Epstein-Barr (Cap. 377) ou o herpes-vírus (Caps. 374 e 375) podem causar lesões hepáticas, principalmente em indivíduos imunossuprimidos. Se todas essas causas forem excluídas, a relação temporal se adequar e o paciente melhorar após a suspensão do medicamento, o diagnóstico é mais seguro. A biópsia hepática possui valor limitado porque o quadro histopatológico, na maioria das lesões hepáticas induzidas por medicamentos, não é diferente do encontrado na hepatite viral (Cap. 148). No entanto, uma eventual biópsia de fígado em um caso enigmático pode revelar eosinófilos ou granulomas consistentes com uma reação medicamentosa.

Tipos de Reações Medicamentosas

Embora a maioria das lesões hepáticas envolva necrose ou apoptose direta do hepatócito (lesão hepatocelular), alguns medicamentos preferencialmente lesam os ductos ou canalículos biliares, causando colestase sem dano significativo do hepatócito. Outros fármacos lesam as células sinusoidais ou apresentam padrão particular de lesão hepática em que ocorre comprometimento de vários tipos de células (tipo misto). Outro enfoque das reações medicamentosas enfatiza as alterações histopatológicas envolvidas e o tipo de célula (Tabela 150-3 e E-Fig. 150-2).

Reações Hepatocelulares

As reações hepatocelulares representam o tipo mais comum de doença hepática induzida por medicamentos, constituindo 90% dos casos (Tabela 150-4). Elas são caracterizadas por alterações de enzimas hepáticas que refletem lesão hepatocelular. Geralmente, a melhora é rápida com sua suspensão (um a dois meses) e apenas alguns pacientes desenvolvem insuficiência hepática aguda fulminante com encefalopatia hepática.

Tabela 150-4

Sistema de pontuação para estimativa de causalidade para reações hepatocelulares

FATOR	ESCORE*
RELAÇÃO TEMPORAL DE INÍCIO DO FÁRMACO AO INÍCIO DA DOENÇA	
Tratamento inicial: 5 a 90 dias; curso do tratamento subsequente: 1 a 15 dias	+2
Tratamento inicial: <5 ou >90 dias; curso do tratamento subsequente: >15 dias	+1
A partir da interrupção do fármaco: ≤15 dias†	+1
CURSO	
Diminuição de ALT ≥50% do pico em 8 dias	+3
Diminuição de ALT ≥50% do pico em 30 dias	+2
Se o fármaco é continuado, inconclusivo	0
FATORES DE RISCO	
Álcool‡	+1
Sem álcool‡	0
Idade ≥55 anos	+1
Idade <55 anos	0
USO CONCOMITANTE DE FÁRMACOS	
Fármaco concomitante com tempo de início sugestivo	−1
Fármaco concomitante conhecido como hepatotóxico com tempo de início sugestivo	−2
Fármaco concomitante com evidência adicional de envolvimento (reexposição)	−3
NÚMERO DE CAUSAS NÃO MEDICAMENTOSAS	
Exclusão de hepatite A, B ou C; obstrução biliar; etilismo (AST ≥2 × ALT); hipotensão recente; infecção por CMV, EBV ou HSV	+2
4 a 5 causas excluídas	+1
<4 causas excluídas	−2
Causa não medicamentosa altamente provável	−3
INFORMAÇÃO PRÉVIA DE HEPATOXICIDADE DO FÁRMACO EM QUESTÃO	
Referências na bula do medicamento	+2
Relato de casos publicados, mas não na bula	+1
Reação desconhecida	0
REEXPOSIÇÃO	
Positiva (ALT duplica com apenas um fármaco)§	+2
Compatível (ALT duplica, características de composição)§	+1
Negativa (aumento na ALT, mas ≤2 × LSN)§	−2
Não realizada	0

Modificado de Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs. I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:1323-1330; e Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs. II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:1331-1336.

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; CMV = citomegalovírus; EBV = vírus Epstein-Barr; HSV = vírus do herpes simples; LSN = limite superior da normalidade.

* Causalidade altamente provável (pontuação >8), provável (pontuação 6 a 8), possível (pontuação 3 a 5), improvável (pontuação 1 a 2) ou excluída (pontuação escore ≤0).

† Para reações colestáticas, ≤30 dias.

‡ Para reações colestáticas, álcool ou gravidez.

§ Para reações colestáticas, substituição de fosfatase alcalina (ou bilirrubina total) para ALT.

Achados histológicos incluem necrose e infiltração celular. A necrose pode ser circunscrita a uma área, ou zonal, (p. ex., induzida por acetaminofeno ou tetracloreto de carbono), ou difusa (p. ex., induzida pelo halotano), e a resposta inflamatória consiste em linfócitos ou eosinófilos. A necrose maciça pode causar insuficiência hepática aguda e morte.

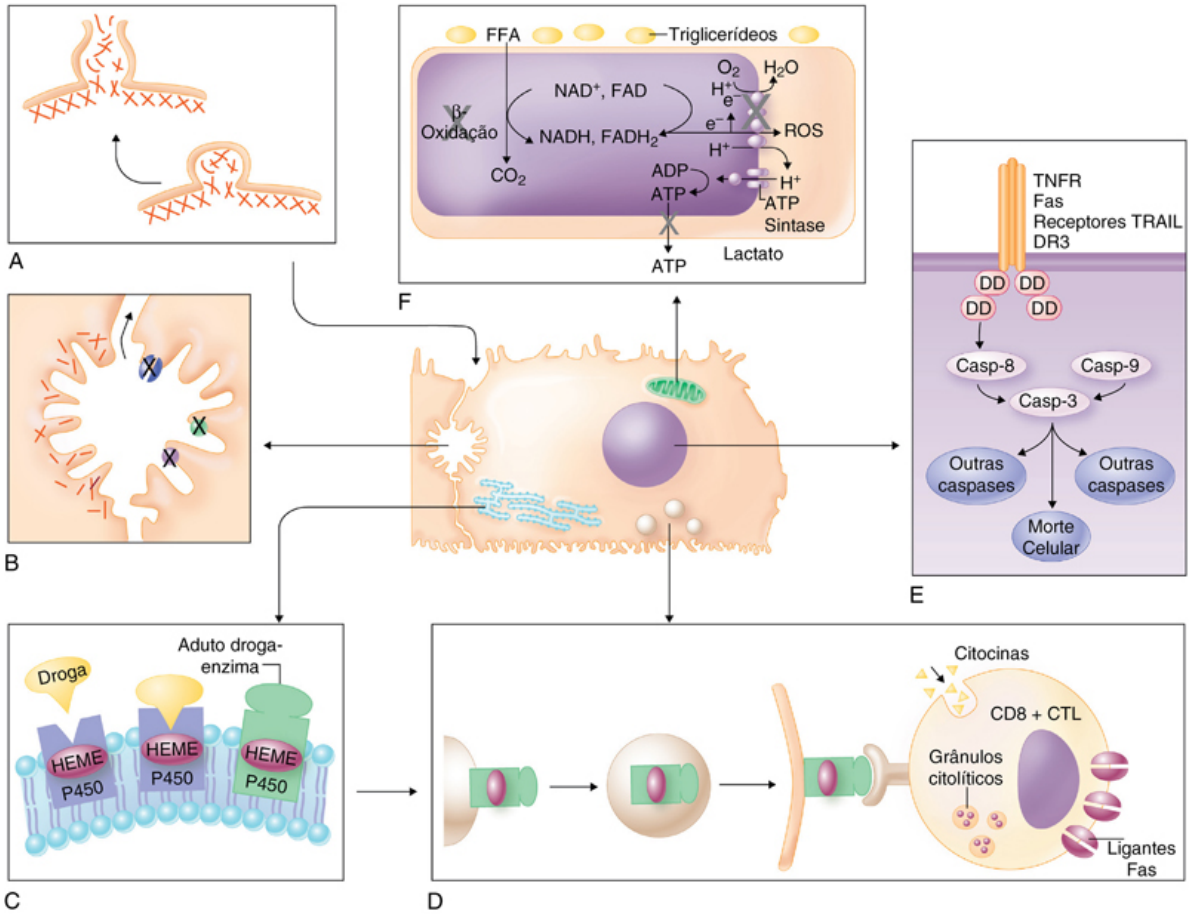

E-FIGURA 150-2 Mecanismos de lesão hepática.
Cada forma de lesão hepática tem como alvo organelas específicas, apesar de várias organelas poderem ser afetadas. O hepatócito no centro pode ser afetado pelo menos por seis formas. **A,** A liberação do cálcio intracelular leva à desmontagem da fibrila de actina na superfície dos hepatócitos, resultando na formação de bolhas de membrana celular, com subsequente ruptura e lise celular. **B,** Nas doenças colestáticas, a ruptura dos filamentos de actina pode ocorrer com a perda dos processos vilosos. A interferência com bombas iônicas limita a excreção de bilirrubina e outros compostos orgânicos. **C,** A maioria das reações hepatocelulares envolve o sistema do citocromo P-450. A reação de alta energia envolvida pode levar a ligação da droga à enzima e criar um novo aduto. **D,** Adutos enzima-droga podem trafegar para a superfície da célula e atuar como imunogênios alvo para ataque citolítico pelas células T. **E,** A ativação de vias apoptóticas resulta em morte celular. **F,** A inibição da β-oxidação ou respiração na mitocôndria resulta no acúmulo microvesicular de gordura e em acidose láctica, um padrão característico de vários de agentes, incluindo os análogos de nucleosídeos, tetraciclina e aspirina. ATP = trifosfato de adenosina; FAD = flavina adenina dinucleotídeo; FFA = ácidos graxos livres; NAD = nicotinamida adenina dinucleotídeo; ROS = espécies reativas de oxigênio; TNFR = receptor do fator de necrose tumoral.

A toxicidade do acetaminofeno é a forma mais comum de insuficiência hepática aguda observada nos Estados Unidos, constituindo o exemplo mais bem compreendido de toxicidade direta ao hepatócito. A incidência de intoxicação por acetaminofeno varia amplamente em todo o mundo, mas está se tornando mais frequente e disseminada. A lesão hepática ocorre previsivelmente após superdosagem com intenção suicida (Cap. 110). Ocorre, também, quando usado em doses excessivas ou, algumas vezes, mesmo em doses terapêuticas para alívio da dor. A toxicidade aumentada ocorre quando os pacientes estão em jejum ou são etilistas crônicos, devido à indução enzimática e depleção da glutationa pelo álcool e jejum; por outro lado, a ingestão aguda de álcool pode proteger o indivíduo da intoxicação do acetaminofeno durante o período em que está bebendo. Subsequentemente, um aumento rebote na CYP2E1 disponível resulta em maior toxicidade nas 12 horas após a ingestão, devido à indução enzimática (E-Fig. 150-1). Pacientes com superdosagem acidental de acetaminofeno podem experimentar pior evolução que pacientes suicidas, porque os primeiros procuram o tratamento mais tardiamente, mesmo que os pacientes suicidas tenham ingerido doses maiores. A melhor evolução após ingestão aguda pode ser explicada pela atenção médica mais precoce e pelo uso de *N*-acetilcisteína, um antídoto eficiente. No entanto, um quinto das tentativas de suicídio usando acetaminofeno está associado à lesão hepática grave com risco potencial para evolução fatal.

Os valores extremamente elevados de aminotransferases (geralmente >6.000 UI/L e, algumas vezes, de até 30.000 UI/L) observados na ingestão suicida e acidental de acetaminofeno ajudam a distinguir esses casos da hepatite viral ou de outra lesão medicamentosa. Esta característica da lesão hepatocelular (níveis elevados de aminotransferases, níveis baixos de bilirrubina) é quase patognomônica de lesão por paracetamol, que pode não ser reconhecida se não for colhida uma história clínica minuciosa.[8] A disponibilidade do antídoto torna este diagnóstico especialmente importante. O antídoto *N*-acetilcisteína (Cap. 110) deve ser administrado por sonda nasogástrica na admissão e nas próximas 72 horas, de modo a oferecer o substrato glutationa. O tratamento-padrão consiste na administração intravenosa de *N*-acetilcisteína, começando com a dose de 140 mg/kg em 300 mL de soro glicosado 5% durante uma hora, seguida pela dose de 70 mg/kg em soro glicosado 5% durante uma hora, administrada a cada quatro horas, por 48 horas. Outro esquema proposto consiste em dose de ataque de 140 mg/kg administrada VO, seguida por 70 mg/kg a cada quatro horas, por 17 doses (72 horas). A sobrevida esperada é superior a 80%, embora ocasionalmente o transplante de fígado seja necessário.

Reações Colestáticas

As reações colestáticas foram descritas para muitos fármacos. A colestase é mais bem definida como o insucesso da bile em alcançar o duodeno, e os sintomas comuns são a icterícia e o prurido. A *colestase pura*, sem sinais de necrose hepatocelular, é quase que exclusivamente observada em pacientes que usam contraceptivos orais, esteroides anabolizantes, antagonistas dos hormônios sexuais, como o tamoxifeno. A *hepatite colestática* aguda é caracterizada histologicamente por colestase (canalículos dilatados, grânulos marrons no citoplasma dos hepatócitos), algum grau de necrose hepatocelular e lesão dos ductos biliares e infiltração inflamatória por leucócitos polimorfonucleares. Os medicamentos que causam esse tipo de reação incluem a carbamazepina, o trimetoprim-sulfametoxazol, o captopril e suplementos dietéticos de *body building*, que contêm compostos androgênicos.

Geralmente, a colestase induzida por fármacos leva mais tempo para regredir do que a hepatotoxicidade induzida por fármacos. Em alguns casos, os segmentos da árvore biliar intra-hepática podem ser destruídos progressivamente, a chamada síndrome de desaparecimento dos ductos biliares (síndrome ductopênica) que ocorre após um tratamento prolongado (>6 meses) de colestase induzida por fármacos. O resultado é um estado de colestase crônica, que lembra a cirrose biliar primária (Cap. 155). Aproximadamente 30 fármacos estão relacionados à síndrome do desaparecimento dos ductos biliares, incluindo a levofloxacina e, ocasionalmente, outros antibióticos. Algumas vezes, síndrome similar à colangite esclerosante, com icterícia causada por estenoses intra-hepáticas e extra-hepáticas dos ductos biliares, é observada em pacientes submetidos à quimioterapia intra-arterial com floxuridina para metástases hepáticas de câncer colorretal.

Reações Imunoalérgicas

Os medicamentos também podem estar associados a reações alérgicas definidas. Um mecanismo tóxico-imunológico combinado está envolvido na lesão hepática causada pelo anestésico halotano, um hidrocarboneto fluorado que causa lesão hepática grave, frequentemente fatal após exposições múltiplas (Cap. 432). Outros

hidrocarbonetos fluorados, incluindo o isoflurano e o desflurano, ocasionalmente acarretam a mesma resposta. Embora o halotano nunca tenha sido retirado do mercado, seu uso ficou limitado pelo advento de agentes mais seguros. As reações de hipersensibilidade, como febre, eosinofilia e erupções cutâneas, são comuns. O halotano pode induzir febre, eosinofilia e anticorpos antimicrossomais. A citotoxicidade direta e a toxicidade mediada por mecanismos imunológicos são observadas, consistentes com a observação clínica que a toxicidade grave pelo halotano ocorre com exposições repetidas. Embora as evidências de lesão geralmente possam ser identificadas dentro de uma semana a partir da primeira exposição, o intervalo para toxicidade é reduzido e o dano torna-se mais grave a cada exposição sucessiva, compatível com uma resposta imunológica.

A fenitoína (Cap. 403) induz o início simultâneo de febre, erupção cutânea, linfadenopatia e eosinofilia. Os mecanismos responsáveis pelas reações alérgica e hepatotóxica combinadas são desconhecidos, mas a lenta regressão da enfermidade sugere que o alérgeno continua na superfície do hepatócito por semanas ou meses. Quadro semelhante à mononucleose normalmente é confundido com enfermidade viral ou faringite estreptocócica. Se a fenitoína não for descontinuada prontamente, apesar dos sinais de hepatite, pode resultar em erupção medicamentosa grave de Stevens-Johnson (Caps. 439 e 440) com febre prolongada. Assim como ocorre com qualquer agente terapêutico, a rápida identificação da presença de reação medicamentosa tóxica e a interrupção imediata do composto são fundamentais para limitar o dano hepático. Características sistêmicas de reação alérgica podem não ser óbvias, mesmo quando a eosinofilia ou o granuloma estiverem presentes na biópsia hepática.

Esteato-Hepatite

A esteatose hepática (Cap. 152) relacionada com síndrome metabólica é cada vez mais evidente nos Estados Unidos e em outros locais. Diferenciar esta condição subjacente da esteatose hepática *de novo*, causada por reações a fármacos, pode ser difícil. Além disso, certos agentes, como as estatinas, podem estar associados a elevações das aminotransferases, independentes da esteato-hepatite. Como uma regra geral, as estatinas muito raramente causam lesão hepática significativa e não devem ser evitadas em pacientes com hipercolesterolemia, mesmo quando a esteatose hepática está presente (Cap. 206). A esteatose hepática (Cap. 152) pode estar presente sob as formas microvesicular ou macrovesicular. A esteatose macrovesicular, a forma mais comum, é caracterizada histopatologicamente por hepatócitos contendo vacúolo único de gordura que preenche o hepatócito e desloca o núcleo para a periferia da célula. A esteatose macrovesicular normalmente é causada por álcool, diabetes ou obesidade. Alguns medicamentos (como os corticoides ou o metotrexato) podem causar essas alterações hepáticas. A amiodarona (Caps. 64 e 65) está associada a quadro que lembra a hepatite alcoólica, algumas vezes com progressão para a cirrose. A fisiopatologia envolve o acúmulo de fosfolipídios no fígado, olhos, tireoide e pele. O tratamento é feito inicialmente com a suspensão do medicamento e observação, embora seja ressaltado que a meia-vida da amiodarona é prolongada. O tamoxifeno, usado em esquemas a longo prazo para prevenção de câncer de mama recorrente (Cap. 198), também está associado a quadro de esteato-hepatite evoluindo para cirrose.

Na esteatose microvesicular, os hepatócitos contêm inúmeras pequenas vesículas de gordura que não deslocam o núcleo. O ácido valproico, um anticonvulsivante (Cap. 403), causa hepatotoxicidade, como resultado de depósito de gordura microvesicular, lembrando a síndrome de Reye, ou de maneira mais indolente associada ao acúmulo de gordura macrovesicular. A toxicidade é mais grave e frequente em crianças. Essas lesões estão associadas à lesão do DNA mitocondrial, resultando em um metabolismo anaeróbico que conduz à acidose láctica em casos mais graves. As lesões macrovesiculares e microvesiculares podem ser observadas concomitantemente em alguns pacientes, e as lesões microvesiculares estão associadas, na maior parte das vezes, a pior prognóstico. A necrose hepatocelular também pode estar presente. A esteatose aguda da gravidez (Caps. 147 e 239) e a síndrome de Reye são dois exemplos de doenças hepáticas graves causadas por esteatose microvesicular.

Entre os medicamentos envolvidos na esteatose microvesicular estão incluídos o ácido valproico, a tetraciclina e a fialuridina. Desde que foram divulgadas as advertências que o uso de ácido acetilsalicílico está associado à síndrome de Reye, a incidência desta doença apresentou significativa diminuição em crianças.

Efeitos dos Esteroides Sexuais

Os esteroides anabólicos, como a metiltestosterona, podem causar colestase. Os androgênios e os estrogênios podem causar peliose hepática e tumores benignos ou malignos. Os contraceptivos orais (Cap. 238) podem acarretar colestase, adenomas hepáticos ou síndrome de Budd-Chiari (trombose da veia hepática). Os antiandrogênios usados para tratar o câncer de próstata (Cap. 201), como a flutamida e a nilutamida, e os fármacos anti-hipofisários, como o acetato de ciproterona, também estão associados à lesão hepatocelular grave.

Outras Reações Medicamentosas

Outras reações medicamentosas menos graves envolvendo o fígado incluem reações granulomatosas, fibrose, lesão isquêmica e lesão hepática crônica autoimune (Tabela 150-3). O tipo de reação observado pode ser útil para determinar o agente provável, porque muitos fármacos têm o perfil de lesão específica.

Padrão de doença veno-oclusiva com obliteração das pequenas veias intra-hepáticas, congestão sinusoidal e necrose são observados habitualmente em pacientes submetidos a transplante de medula óssea (Cap. 178) que recebem quimioterapia com ciclofosfamida (Cytoxan®) ou bussulfan. Os sintomas, incluindo acúmulo rápido de ascite, hepatomegalia dolorosa e icterícia, desenvolvem-se após o início do esquema quimioterápico. A oxiplatina pode causar lesão venular portal, que leva a hiperplasia nodular regenerativa e hipertensão portal no longo prazo. Raramente, agentes fitoterápicos (Cap. 39) como os alcaloides da pirrolizidina (*Crotalaria* e *Senecio* encontrados no chá de ervas da Jamaica) podem causar doença veno-oclusiva.

As toxinas estão associadas à lesão direta aos hepatócitos de forma dose-dependente. Os solventes orgânicos, como o tetracloreto de carbono e o tricloroetileno (Cap. 110), causam lesão centrolobular. O fósforo amarelo, encontrado em estalinhos e venenos para rato, raramente causa lesão hepática, seja por exposição acidental, seja intencional. Os sintomas de envenenamento são similares aos de qualquer outro tipo de hepatite.

O envenenamento por cogumelos (Cap. 110), que se segue à ingestão de *Amanita phalloides* e espécies relacionadas, ocorre mais geralmente em produtores amadores de cogumelos e está relacionado com a dose. Os efeitos muscarínicos predominam nas primeiras horas após a ingestão, com diarreia grave, vômitos e sudorese intensa. A insuficiência hepática ocorre em seguida se não forem administrados antídotos (mais adiante). O prognóstico de recuperação espontânea é ruim; o transplante hepático pode ser a única opção.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial da lesão hepática induzida por fármacos e toxinas deve ser feito com todo o espectro das doenças hepáticas. Alguns casos, previamente atribuídos a fármacos, podem agora ser ligados à hepatite E previamente não suspeitada (Caps. 148 e 149).[9] Como o quadro clínico da lesão hepática induzida por medicamentos varia de hepatocelular puro a colestático puro, um alto índice de suspeita deve ser mantido, mesmo quando a lesão hepática induzida por fármacos e substâncias tóxicas não for óbvia logo de início.

Para hepatotoxinas dose-dependentes, o diagnóstico pode ser mais fácil de estabelecer do que para reações medicamentosas idiossincrásicas. Os níveis séricos de acetaminofeno, uma anamnese detalhada e anormalidades bioquímicas sugestivas (níveis elevados de aminotransferases) geralmente revelam a superdosagem de acetaminofeno, enquanto o diagnóstico de envenenamento por *Amanita* depende da anamnese, sintomas de gastroenterite (reação muscarínica) e da identificação positiva do cogumelo.

Para reações medicamentosas idiossincrásicas, algumas vezes o diagnóstico é mais difícil de estabelecer. Formulário padronizado desenvolvido por um painel internacional oferece sistema valioso de pontuação para avaliação da causalidade, denominado RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method; Tabela 150-4). Estas orientações descrevem as etapas para nortear um médico experiente na avaliação da probabilidade de reações medicamentosas. As avaliações de fatores de causalidade tipicamente incluem a relação temporal, o curso após a interrupção do medicamento, fatores de risco, fármacos concomitantes, relação de causas não farmacológicas (hepatite viral), informação prévia concernente ao medicamento e resposta à reexposição, que tipicamente não é solicitada. Recentemente, a Drug-Induced Liver Injury Network usou um sistema de opinião de peritos que é útil na definição de fenótipos, mas que não é prontamente aplicável para o uso diário.

Tratamento

Interrupção imediata do medicamento suspeito é mandatória. Antídotos disponíveis devem ser usados para o acetaminofeno (*N*-acetilcisteína) e para o envenenamento por *Amanita* (penicilina administrada intravenosamente [IV], na dose de 300 mil a 1 milhão de U/Kg/dia, e ácido tióctico, 5 a 100 mg a cada seis horas, IV, são recomendados, embora não existam estudos controlados). O tratamento geral de suporte varia de reposição de líquidos intravenosos até a monitoração e tratamento intensivo de pacientes com encefalopatia hepática na insuficiência hepática aguda (Cap. 153). A *N*-acetilcisteína é o antídoto-padrão para superdosagem de paracetamol, mas pode melhorar os resultados em alguns casos de insuficiência hepática aguda não relacionada a este, tal como hepatite alcoólica grave.[10] Quase 10% dos pacientes morrem ou necessitam de transplante hepático dentro de seis meses após lesão hepática grave induzida por fármacos, e outros 20% têm evidência

de lesão hepática persistente.[11] O transplante de fígado (Cap. 154) é realizado em mais de 50% dos pacientes com insuficiência hepática aguda idiossincrásica induzida por medicamentos, em virtude da sobrevida nesta circunstância ser inferior a 20% sem o transplante.

Perspectivas futuras

Pesquisa em farmacogenômica pode permitir que informações genéticas do próprio paciente orientem terapias medicamentosas individualizadas e monitorem as reações medicamentosas idiossincrásicas. Provavelmente, a informação genética concentrar-se-ia inicialmente nas enzimas com alelos variantes associados a um metabolismo deficiente, como CYP1A2 ou CYP2C19 para isoniazida, CYP2C9 para o piroxicam, ou CYP2D6 para nortriptilina. Melhor vigilância pós-comercialização de todos os fármacos para identificar aqueles agentes cuja hepatotoxicidade não tenha sido previamente valorizada.

Prevenção

É razoável considerar uma reação medicamentosa sempre que um episódio de hepatite aparente é inexplicável, especialmente se um novo agente foi introduzido nos últimos três meses. É prudente evitar o uso de novos medicamentos durante o seu primeiro ano de lançamento, particularmente se não forem evidenciadas vantagens únicas sobre os medicamentos já conceituados. Os médicos devem alertar seus pacientes com relação à lesão hepática induzida por medicamentos, particularmente para agentes com conhecida hepatotoxicidade. A monitoração mensal dos níveis de aminotransferases é sugerida para hepatotoxinas conhecidas, como a isoniazida ou diclofenaco. Por outro lado, provavelmente não é custo-efetiva quando reação adversa ocorre menos frequentemente, como em apenas um em 50 mil pacientes. Pelo fato de muitas reações medicamentosas surgirem após vários dias da ingestão da primeira dose, a monitoração não oferece garantia. A maioria das reações medicamentosas fatais poderia ser prevenida se o agente causal fosse suspenso ao primeiro sinal de enfermidade.

Referências Gerais

1. Hoofnagle JH, Serrano J, Knoben JE, et al. LiverTox: a website on drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2013;57:873–874.
2. Bjornsson ES, Bergmann OM, Bjornsson HK, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144:1419–1425.
3. Urban TJ, Shen Y, Stolz A, et al. Limited contribution of common genetic variants to risk for liver injury due to a variety of drugs. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22:784–795.
4. Uetrecht J, Naisbitt DJ. Idiosyncratic adverse drug reactions: current concepts. *Pharmacol Rev*. 2013;65:779–808.
5. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:95–106.
6. Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, et al. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology*. 2014;60:1399–1408.
7. Chen M, Borlak J, Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2013;58:388–396.
8. Khandelwal N, James LP, Sanders C, et al. Unrecognized acetaminophen toxicity as a cause of indeterminate acute liver failure. *Hepatology*. 2011;53:567–576.
9. Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ, et al. Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2011;141:1665–1672.
10. Bass S, Zook N. Intravenous acetylcysteine for indications other than acetaminophen overdose. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70:1496–1501.
11. Fontana RJ, Hayashi PH, Gu J, et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. *Gastroenterology*. 2014;147:96–108.

Doenças hepáticas bacterianas, parasitárias, fúngicas e granulomatosas

K. Rajender Reddy

Infecções do fígado

Infecções do fígado podem ser decorrentes de uma variedade de patógenos, incluindo as infecções por bactérias, fungos, amebas, protozoários, helmintos, espiroquetas e riquétsias. As manifestações dessas infecções são variadas; algumas são comuns a todas as infecções, enquanto outras são específicas a determinadas infecções. A epidemiologia pode variar e depender da região geográfica do mundo. Em áreas endêmicas, a *Entamoeba histolytica* é um agente considerado importante no diagnóstico diferencial de um abscesso hepático (Tabela 151-1).

Tabela 151-1

Características de abscessos bacterianos e amebianos

	DEMOGRAFIA	FATORES DE RISCO	SINTOMAS	ACHADOS LABORATORIAIS	CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS	DIAGNÓSTICO	TRATAMENTO
Abscesso hepático bacteriano	50 a 70 anos de idade Homens = mulheres	Infecção bacteriana recente, obstrução biliar, diabetes melito	Febre, calafrios, mal-estar, anorexia, diarreia, tosse, dor torácica pleurítica, dor no QSD	Leucocitose, anemia, elevação da fosfatase alcalina e bilirrubina, albumina baixa, hemoculturas positivas (50%)	Multifocais (50%), geralmente no lobo direito, margens irregulares	Aspirado (70% a 80% positivo)	Drenagem percutânea e antibióticos
Abscesso hepático amebiano	18 a 50 anos de idade Homens > mulheres	Ingestão de álcool, HLA-DR3, sexo oral e anal, aparelho de enema contaminado, viagem para ou residir em área endêmica	Febre, dor no QSD, sensibilidade hepática, anorexia, perda de peso, colite é rara	Leucocitose, sem eosinofilia, anemia leve, fosfatase alcalina elevada, VHS elevado, sorologia positiva	Abscesso único (80%), geralmente no lobo direito, aumento da parede visto na TC com contraste EV	Aspirado (trofozoítos raramente vistos); pode descartar infecção bacteriana sobreposta, sorologia positiva e fatores de risco	Metronidazol e iodoquinol

TC = tomografia computadorizada; VHS = velocidade de hemossedimentação; EV = endovenoso; QSD = quadrante superior direito.

Infecções Bacterianas

Abscesso hepático piogênico

Definição

O abscesso hepático piogênico é uma coleção focal de material bacteriano purulento e resíduos necroinflamatórios. Ele pode ser solitário ou múltiplo e pode ser causado por uma ou mais bactérias aeróbicas e anaeróbicas (Fig. 151-1).

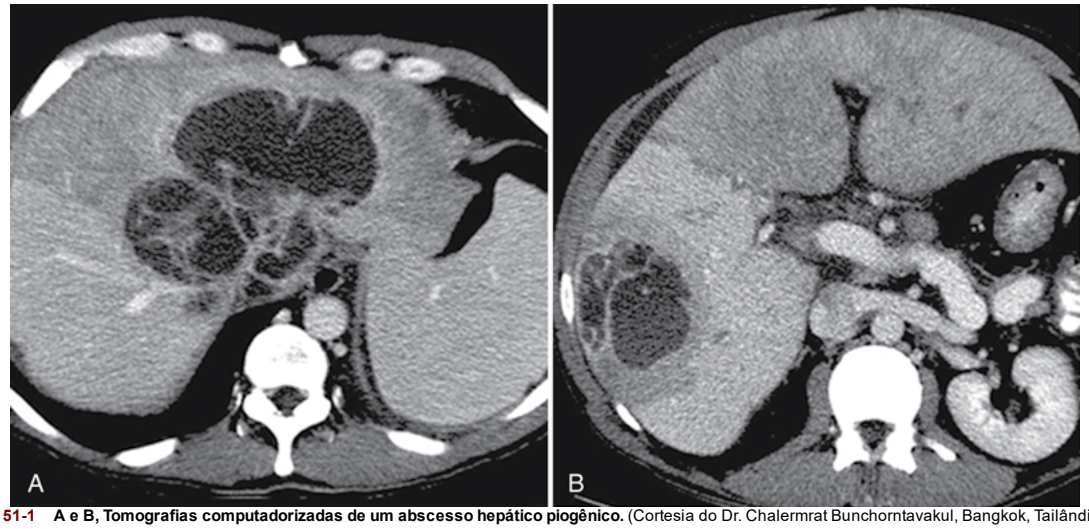

FIGURA 151-1 A e B, Tomografias computadorizadas de um abscesso hepático piogênico. (Cortesia do Dr. Chalermrat Bunchorntavakul, Bangkok, Tailândia.)

Epidemiologia

O abscesso hepático piogênico tem uma incidência global estimada de cerca de 1,1 a 2,3 por 100.000 pessoas por ano, enquanto nos Estados Unidos a incidência relatada é de aproximadamente 3,6 por 100.000 e tem aumentado.[1] Obstrução biliar, causada por uma doença benigna ou maligna, é responsável por 50% a 60% dos abscessos hepáticos piogênicos, enquanto a piemia portal, decorrente de apendicite ou outras infecções intra-abdominais, é responsável por cerca de 20% dos casos. Recentemente, uma série de estudos realizados na Ásia, onde a *Klebsiella pneumoniae* é fonte etiológica primária de abscesso hepático piogênico, sugeriu uma correlação com neoplasias colorretais subjacentes.[2] Alguns casos desta correlação eram evidentes quando do diagnóstico do abscesso, mas também observou-se um risco de cinco a oito vezes maior de cânceres colorretais diagnosticados nos três anos após o diagnóstico.[3] No entanto, ainda está por determinar se estes achados podem ser extrapolados para outras regiões do mundo.

Fisiopatologia

A bactéria pode chegar ao fígado através do sistema portal partindo de infecções em áreas drenadas pelo sistema mesentérico em direção ao sistema portal, como ocorre com a apendicite (Cap. 142). Outros mecanismos fisiopatológicos do abscesso hepático piogênico incluem a colangite bacteriana decorrente de uma obstrução benigna ou maligna e infecção do fígado decorrente de uma bacteriemia sistêmica, como acontece em uma infecção da cavidade oral. O abscesso hepático piogênico também pode ser causado por trauma contuso ou penetrante, incluindo causas incomuns como a ingestão de um palito de dente ou espinha de peixe que pode causar uma perfuração intestinal, fístula para o fígado e subsequente formação do

abscesso. Abscessos hepáticos podem ocorrer em um enxerto transplantado devido ao comprometimento vascular causado por trombose da artéria hepática e estenose isquêmica do ducto biliar.

Vários organismos podem causar abscesso hepático piogênico. O organismo mais comum, *Klebsiella pneumoniae*,[4] frequentemente é associado à doença do trato biliar. Outros aeróbios incluem *Escherichia coli*, estreptococos do grupo D, estreptococos β-hemolíticos e *Staphylococcus aureus*. Infecção anaeróbica é muitas vezes vista com doença do cólon. As causas menos comuns de abscessos hepáticos incluem *Actinomyces*, *Nocardia asteroides*, *Yersinia pseudotuberculosis* e *Yersinia enterocolitica*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter jejuni*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella typhi* ou *Salmonella paratyphi*, *Candida albicans* e *Bartonella henselae*. Mais frequentemente, o organismo isolado da cavidade de um abscesso é único, porém vários organismos podem ser isolados em até um terço dos pacientes. Nenhuma bactéria pode ser isolada do abscesso em função da antibioticoterapia prévia ou da falha em executar culturas anaeróbicas apropriadas.

Manifestações clínicas

Os sinais e sintomas associados a um abscesso hepático geralmente incluem febre, dor no quadrante superior direito do abdome, calafrios, náuseas, vômitos, perda de peso e icterícia. A apresentação pode ser aguda ou indolente. Uma bacteriemia associada é observada em cerca de 50% dos pacientes, mas sepse franca é rara. Cerca de 10% dos pacientes desenvolvem infecção metastática para outros locais.[5]

Diagnóstico

O diagnóstico adequado requer um elevado grau de suspeita clínica e, algumas vezes, é tardio. Em geral, entretanto, o diagnóstico é feito prontamente com a ampla disponibilidade de diversas modalidades radiológicas. Os dois tipos mais comuns de abscessos hepáticos são o abscesso piogênico e o amebiano, e é importante fazer uma distinção uma vez que o prognóstico e o tratamento são diferentes. O abscesso amebiano pode se tornar secundariamente infectado por outras bactérias.

O diagnóstico de um abscesso é baseado em uma constelação de aspectos clínicos, bacteriológicos e radiológicos. Ultrassonografia e tomografia computadorizada (TC) são as modalidades radiológicas mais comuns para o diagnóstico confiável de uma cavidade abscedida, seja como lesão única ou múltiplas lesões (Fig. 151-1). A TC é o melhor exame para diagnóstico de um abscesso, com sensibilidade de mais de 90%. Qualquer obstrução biliar concomitante também pode ser diagnosticada por esses exames de imagem. Aproximadamente 50% dos pacientes têm abscessos múltiplos. Na TC, a lesão é vista como uma coleção líquida com contornos irregulares e edema na parede. Uma das desvantagens deste método de imagem é que não há características específicas que diferenciem um abscesso piogênico de outras causas infecciosas (*i. e.*, amebiana ou fúngica). Outra desvantagem é que um abscesso em estágio muito inicial pode não ser bem formado e pode ter características mais sugestivas de uma massa sólida. Distinguir um abscesso de um tumor (Cap. 196) ou de um cisto simples é fundamental; entretanto, isto pode ser complicado em exames de imagem não invasivos por vários motivos, tal como hemorragia intracística, calcificação, necrose ou hemorragia intratumoral. Um achado de lesões periféricas menores (<2 cm) ao redor de um abscesso central (sinal de constelação) pode ajudar a excluir neoplasia hepática. Calcificação sugere sangramento intratumoral, mas também pode ser vista na parede de um cisto equinocócico. Características radiológicas inespecíficas, incluindo elevação da cúpula diafragmática direita, atelectasia de lobo pulmonar inferior direito e derrame pleural à direita, são vistos em até 30% dos pacientes com abscessos hepáticos piogênicos. A imagem por ressonância magnética (RM) e exames de glóbulos brancos marcados têm pouco a acrescentar ao diagnóstico de um abscesso hepático.

Culturas microbianas são essenciais. Além de hemoculturas, a cavidade de um abscesso deve ser aspirada por via percutânea, guiada por ultrassom ou TC e o aspirado deve ser cultivado para organismos aeróbios e anaeróbios, bem como para amebas se houver qualquer suspeita de um abscesso amebiano. Hemoculturas são positivas em apenas cerca de 50% dos casos. Em aproximadamente 15% a 20% dos casos, múltiplos organismos são identificados na cavidade de um abscesso, mas 20% a 50% dos casos podem ter culturas negativas apesar do uso de técnicas adequadas de cultura.[6]

Tratamento

Cobertura antibiótica imediata de amplo espectro, bem como a rápida identificação e tratamento da fonte da infecção, são essenciais para resultados satisfatórios. Abscessos cuja origem sejam infecções na árvore biliar devem ser tratados em conjunto, obtendo-se, quando indicado, desobstrução da via biliar.

Logo que a bactéria responsável seja identificada, o regime antibiótico pode ser estabelecido de modo adequado. As recomendações devem ser guiadas pela cultura e através dos padrões de resistência bacteriana prevalentes. A monoterapia com um inibidor β-lactâmico ou de β-lactamase, como ampicilina-sulbactam (3 g, por via intravenosa a cada seis horas), piperacilina-tazobactam (4,5 g por via intravenosa a cada seis horas) ou ticarcilina-clavulanato (3,1 g, por via intravenosa a cada quatro horas) pode ser utilizada, ou uma cefalosporina de terceira geração, como a ceftriaxona (1 g por via intravenosa ao dia) *associada ao* metronidazol (500 mg por via intravenosa a cada oito horas) pode ainda ser usada. Outros esquemas potenciais incluem fluoroquinolona (p. ex., ciprofloxacina, 400 mg por via intravenosa a cada 12 horas, ou levofloxacina, 500 ou 750 mg por via intravenosa ao dia) *mais* metronidazol (500 mg por via intravenosa a cada oito horas), e monoterapia com um carbapenêmico, como o imipenem-cilastatina (500 mg por via intravenosa a cada seis horas), meropenem (1 g por via intravenosa a cada oito horas) ou ertapenem (1 g por via intravenosa ao dia).

A duração do tratamento é parcialmente baseada na resposta à terapia. Em média, de quatro a seis semanas de terapia com antibióticos parece razoável e nas últimas duas a quatro semanas do esquema antibiótico, este pode ser administrado por via oral. Abscessos que são difíceis de drenar ou são lentos em demonstrar resolução radiográfica exigem cursos mais longos de tratamento. Importante mencionar, anormalidades radiológicas resolvem-se mais lentamente do que as características clínicas e bioquímicas, de modo que as últimas podem ser utilizadas como um indicador para a otimização do esquema terapêutico.

Os antibióticos isoladamente podem, por vezes, resolver pequenos e múltiplos abscessos piogênicos com êxito, mas, frequentemente, a maioria dos pacientes irá necessitar de drenagem dos abscessos. A abordagem-padrão é a colocação de um dreno por cerca de sete dias. Alternativamente, aspiração por agulha, repetida conforme necessário, quando o abscesso é suficientemente grande para ser drenado percutaneamente, fornece resultados equivalentes.[A1,A2] A drenagem cirúrgica raramente é a primeira opção, exceto em pacientes que também tenham uma lesão precipitante de correção cirúrgica, como apendicite ou obstrução biliar.[7] Com mais frequência, uma obstrução biliar é tratada com a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) ou colangiografia trans-hepática com drenagem biliar. Para abscessos piogênicos em fígados transplantados, tratamento e drenagem biliar adequada podem ser difíceis de alcançar devido à natureza difusa das estenoses biliares.

Prognóstico

Abscessos menores que 10 cm podem levar até 16 semanas para se resolver, enquanto abscessos maiores que 10 cm podem levar, em média, mais seis semanas, além das 16, para se resolver. A mortalidade por abscesso hepático piogênico está associada à idade avançada e comorbidades, como cirrose, diabetes, insuficiência renal crônica e malignidade. A icterícia é um mau sinal. Nos países desenvolvidos, a taxa de mortalidade varia de 2% a 12%.[8]

Infecções hepáticas bacterianas não abscedidas

As infecções bacterianas do fígado também podem causar infecções mais difusas, sem franca formação de abscesso. Organismos implicados incluem *Listeria monocytogenes* (Cap. 293), *Yersinia enterocolitica* (Cap. 312), *Salmonella typhi* e *Salmonella paratyphi* (Cap. 308), *Legionella* (Cap. 314), *Ehrlichia* (Cap. 327) e *gonococci* (Cap. 299). Não há aspectos específicos associados a essas infecções e esses organismos não necessariamente causam abscessos. Pacientes com doença hepática crônica estão mais facilmente em risco de desenvolver infecção por *Listeria*. Pacientes com infecção entérica ativa por *Yersinia* podem ter comprometimento hepático secundário com ou sem abscessos hepáticos. Infecções gonocócicas disseminadas (Cap. 299) podem causar uma peri-hepatite (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis), que pode apresentar-se com dor e sensibilidade no quadrante superior direito.

Bacteriemia sistêmica pode causar uma variedade de anormalidades hepatobiliares, que podem ir desde elevados níveis de aminotransferase e fosfatase alcalina (Cap. 147) até colestase observada na sepse com o desenvolvimento de icterícia. Vários organismos podem interferir na função hepática normal após entrarem na corrente sanguínea, os mais comuns são a *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*. Normalmente, as fontes de bacteriemia em pacientes ictéricos incluem pneumonia, infecção do trato urinário e infecção de tecidos moles, embora os organismos possam ter origem em outros locais. As anormalidades hepáticas bioquímicas associadas à bacteriemia podem estar relacionadas a fatores como instabilidade hemodinâmica e hipoperfusão hepática, bem como à infecção. Insuficiência renal associada, dosagem de bilirrubina derivada de transfusão de sangue e drogas podem complicar o quadro. O curso da colestase pode ser prolongado por vários dias até algumas semanas, mas geralmente se resolve com a cessação da infecção sistêmica. Não há tratamento específico para a colestase relacionada a uma infecção sistêmica, mas é importante excluir colestase induzida por fármacos que pode ser evolução proveniente do uso de um ou mais dos antibióticos.

Doenças Fúngicas do Fígado

Exceto a candidíase hepatoesplênica, as doenças fúngicas clinicamente significativas do fígado são pouco comuns. Normalmente, outras infecções fúngicas também se manifestam como granulomas hepáticos, mas não mostrarão a pirexia elevada e oscilante que é característica da candidíase hepatoesplênica. Culturas teciduais são necessárias para confirmar o diagnóstico.

Candidíase hepatoesplênica

Epidemiologia e fisiopatologia

A candidíase hepatoesplênica é normalmente causada por *Candida albicans*; porém, outras espécies, incluindo *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. krusei*, foram relatadas ocasionalmente. Ela ocorre como parte de candidíase disseminada (Cap. 338), quase exclusivamente em pacientes com leucemia aguda, mas raramente, em pacientes com linfoma, anemia aplástica e sarcoma. Com o atual uso disseminado dos agentes antifúngicos profiláticos no início do curso da doença em pacientes com leucemia aguda, a candidíase hepatoesplênica desenvolve-se em apenas 1% a 2% dos pacientes, mais frequentemente com a leucemia linfoblástica aguda do que com a leucemia mieloide aguda. A candidíase hepatoesplênica

presumivelmente resulta da translocação de *Candida* spp. do trato gastrointestinal para a corrente sanguínea, como resultado da neutropenia prolongada e uma ruptura na integridade da mucosa.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A candidíase hepatoesplênica se apresenta com febre alta persistente e com picos elevados em um paciente que estava anteriormente neutropênico e que voltou recentemente para uma contagem normal de neutrófilos. A febre pode estar acompanhada de dor no quadrante superior direito do abdome, náuseas, vômitos e anorexia.

Os pacientes usualmente têm níveis elevados de fosfatase alcalina e menos comumente de aminotransferases, bilirrubina e leucócitos. A TC, que é a modalidade de imagem de escolha, classicamente mostra múltiplas áreas de lucência representando microabscessos no fígado, baço e rins. Se a TC não for diagnóstica, mas a suspeita clínica permanecer importante, uma ressonância magnética deverá ser realizada. O diagnóstico definitivo é normalmente feito com biópsia hepática, que mostra múltiplos granulomas e que pode mostrar formas de leveduras e hifas com corantes especiais. No entanto, a biópsia muitas vezes não mostra evidência de infecção, especialmente em casos nos quais a terapia antifúngica foi usada. Embora a biópsia seja a única forma de estabelecer um diagnóstico definitivo, é frequentemente desnecessária porque as manifestações clínicas, laboratoriais e radiográficas da doença são quase sempre suficientes para estabelecer um diagnóstico definitivo.

Tratamento e prognóstico

O pilar da terapêutica se faz com o uso de fármacos antifúngicos. Em pacientes clinicamente estáveis, fluconazol (400 mg/dia VO) pode ser usado. Em pacientes com doença aguda, uma formulação lipídica de anfotericina B (3 a 5 mg/kg por via intravenosa diariamente) é recomendada. Se a formulação lipídica de anfotericina B não for usada, outras opções são caspofungina (dose de ataque de 70 mg e após 50 mg por via intravenosa ao dia) anidulafungina (dose de ataque de 200 mg e após 100 mg por via intravenosa ao dia), e micafungina (100 mg por via intravenosa ao dia). Após uma a duas semanas, deve ser iniciado fluconazol por via oral (400 mg por dia). O tratamento deve continuar até que as lesões estejam resolvidas nas TC de seguimento, normalmente dentro de seis meses de tratamento. Pacientes que recebem quimioterapia e transplante de células estaminais estão em maior risco de desenvolver candidíase hepatoesplênica. Nestes casos, o fluconazol (400 mg VO diariamente) deve ser usado de modo profilático em pacientes que têm história de candidíase hepatoesplênica.

Prognóstico

O tratamento prolongado com antifúngicos tem mostrado êxito na terapêutica da candidíase hepatoesplênica.

Outras doenças fúngicas

Embora raramente várias infecções fúngicas adicionais possam afetar o fígado, a *Coccidioides immitis* (Cap. 333) é muitas vezes assintomática, mas pode levar à hepatite fúngica caracterizada por uma dosagem elevada de fosfatase alcalina e ao desenvolvimento de granulomas hepáticos. Infecções hepáticas por *Cryptococcus neoformans* (Cap. 336) são raras, mas têm alta prevalência em pacientes com AIDS, nos quais em geral causa hepatomegalia. Muito mais raramente no paciente não infectado pelo HIV, a criptococose disseminada pode resultar, com menos frequência, em hepatite granulomatosa focal, que pode mimetizar clinicamente a hepatite viral ou pode se apresentar como icterícia obstrutiva secundária à colangite esclerosante. *Histoplasma capsulatum* (Cap. 332) infecta indivíduos que inalam o fungo, porém a maioria dos casos é subclínica. Na histoplasmose hepática sintomática, dois terços dos pacientes apresentam hepatomegalia, com alguns deles mostrando também esplenomegalia. Histologicamente, a histoplasmose pode causar múltiplos granulomas difusamente distribuídos por todo o fígado, embora um achado mais comum seja o infiltrado linfo-histiocitário portal. O *Paracoccidioides brasiliensis* (Cap. 335) mais comumente infecta homens adultos, e séries de necrópsia têm demonstrado comprometimento hepático em até 50% dos pacientes que morrem desta infecção. Alguns indivíduos podem apresentar-se com hepatomegalia ou icterícia, embora esta última seja encontrada em menos de 6% dos pacientes. Os níveis de transaminases são frequentemente elevados nos estágios iniciais da doença, enquanto alterações nos níveis de fosfatase alcalina ou bilirrubina tendem a ocorrer nos estágios mais tardios. A biópsia pode revelar lesões que vão desde pequenos granulomas até infiltração difusa de formas de leveduras e fibrose, muitas vezes com comprometimento do ducto biliar. Em todos estes exemplos, culturas fúngicas são necessárias para estabelecer o diagnóstico definitivo.

Infecções Hepáticas por Parasitas, Protozoários e Helmintos

Abscesso hepático amebiano

Epidemiologia

A *Entamoeba histolytica* (Cap. 352) é encontrada em todo o mundo onde as barreiras entre as fezes humanas, os alimentos e a água sejam inadequadas. Após a malária, é a segunda principal causa de morte por doenças parasitárias em todo o mundo, respondendo por cerca de 40.000 a 100.000 mortes anualmente. Nos Estados Unidos, a maioria dos casos de amebíase surge em imigrantes de áreas endêmicas e pessoas que vivem em estados que fazem fronteira com o México. Viajantes que vão para áreas endêmicas também estão em risco; ingestão de cistos amebianos e colonização do trato gastrointestinal podem ocorrer vários anos antes do desenvolvimento de um abscesso hepático. Abscessos hepáticos amebianos afetam principalmente homens entre as idades de 18 e 50 anos, mas também são mais comuns em mulheres na pós-menopausa, sugerindo, assim, um efeito hormonal protetor. Outros fatores de risco incluem a ingestão de álcool, HLA-DR3, sexo oral e anal e aparelhos de enema contaminados.[9]

Fisiopatologia

E. histolytica tem um ciclo de vida simples, que consiste no cisto (forma infecciosa) e trofozoíto (o estágio móvel associado à doença), infectando apenas humanos e alguns primatas não humanos. Os cistos são ingeridos e amadurecem para trofozoítos no lúmen intestinal. O desenvolvimento de colite amebiana não é essencial para a formação de abscesso hepático. Trofozoítos de *E. histolytica* penetram através dos tecidos da mucosa e submucosa e entram na circulação portal. *E. histolytica* bloqueia as vênulas portais intra-hepáticas. Quando os trofozoítos atingem o fígado, eles criam seus abscessos únicos, que são regiões bem circunscritas de hepatócitos mortos, células liquefeitas e resíduos celulares que estão rodeados por um halo de tecido conjuntivo, algumas células inflamatórias e trofozoítos amebianos. O parênquima hepático adjacente não é afetado. Dadas às pequenas quantidades de amebas em relação ao tamanho do abscesso, sugere-se que a *E. histolytica* pode causar a morte dos hepatócitos sem contato direto.

Manifestações clínicas

Os pacientes podem apresentar abscessos hepáticos amebianos de meses a anos após viajarem para uma área endêmica; portanto, um histórico detalhado de viagem é essencial para o diagnóstico.[10] A doença deve ser suspeitada em pacientes com histórico de viagem compatível, febre, dor no quadrante superior direito do abdome e sensibilidade hepática substancial.[11] Icterícia é extremamente incomum. Os sintomas são geralmente agudos (<10 dias de duração), mas podem ser crônicos, com anorexia e perda de peso. Pacientes com doença aguda têm tendência a ter doença multifocal, enquanto pacientes com um curso mais indolente tendem a ter uma lesão solitária. Os dados laboratoriais tendem a demonstrar uma leucocitose sem eosinofilia, anemia leve, uma dosagem elevada da fosfatase alcalina e da velocidade de hemossedimentação.

Diagnóstico

Embora alguns indivíduos com abscessos hepáticos amebianos tenham colite amebiana concomitante, a maioria não tem sintomas intestinais; portanto, a microscopia das fezes para trofozoítos e cistos de *E. histolytica* é geralmente negativa. O diagnóstico baseia-se na identificação de uma lesão que ocupa espaço no fígado e de uma sorologia amebiana positiva. Ultrassonografia e TC são exames sensíveis (Fig. 151-2), mas não oferecem especificidade absoluta para abscessos hepáticos amebianos. O teste sorológico sanguíneo é altamente sensível (>94%) e específico (>95%). Um teste falso-negativo pode ser obtido dentro dos primeiros sete a dez dias de infecção, mas a repetição do teste geralmente será positiva. O teste com a reação em cadeia da polimerase do aspirado do abscesso provou ser valioso para o diagnóstico em viajantes. Aspiração da lesão pode ser necessária a fim de excluir uma infecção bacteriana primária ou secundária.

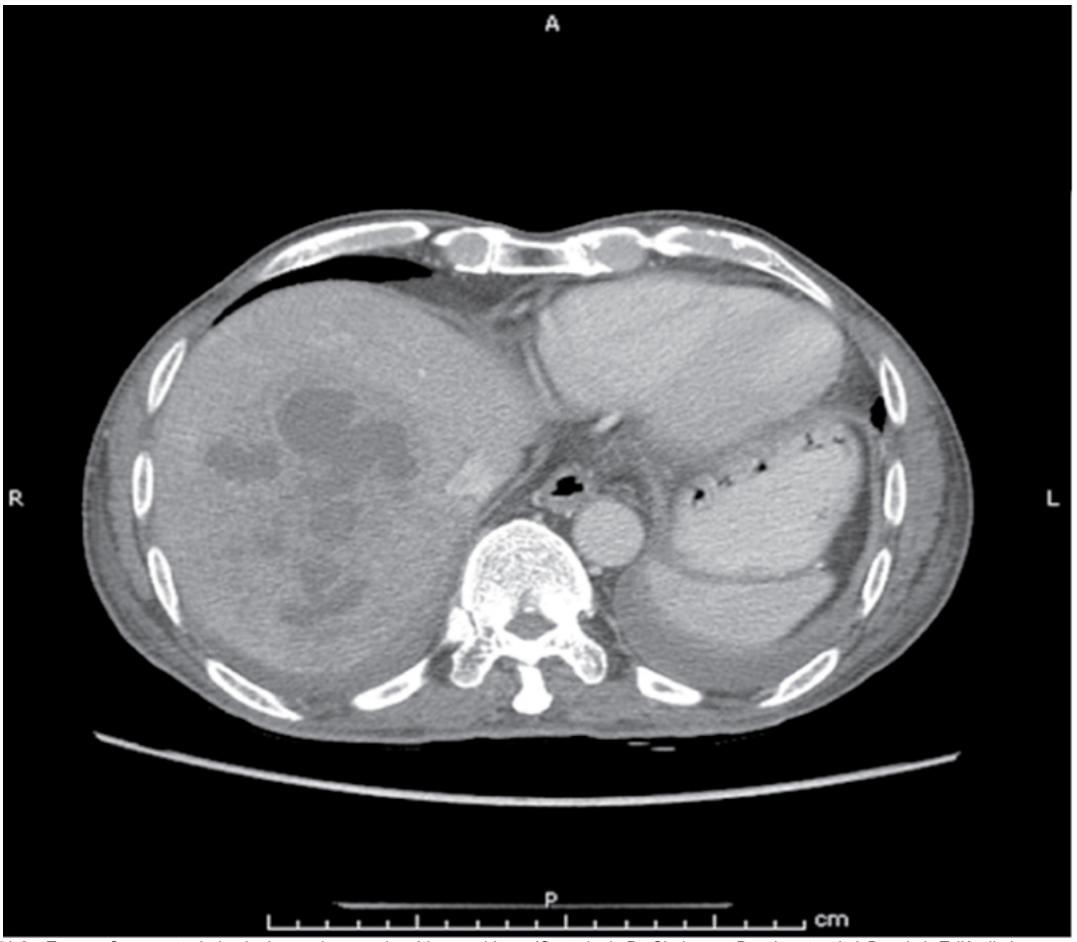

FIGURA 151-2 Tomografia computadorizada de um abscesso hepático amebiano. (Cortesia do Dr. Chalermrat Bunchorntavakul, Bangkok, Tailândia.)

Tratamento e prognóstico

Metronidazol (500 a 750 mg por via oral, três vezes ao dia ou uma dose de ataque de 15 mg/kg seguida por 7,5 mg/kg a cada seis horas, por via intravenosa) geralmente fornece evidência de melhora clínica no espaço de 72 a 96 horas, mas deve ser mantido durante cinco a dez dias. Nitroimidazol tinidazol na dose de 2 g por dia durante cinco dias também é eficaz. Drenagem não é necessária, exceto em pacientes com abscessos maiores que 10 cm ou que não respondem dentro de cinco dias.[12] O abscesso geralmente diminui em cerca de 50% em uma semana, mas o tempo médio para completar a resolução radiológica é de três a nove meses. Exames de imagem repetidos em um paciente evoluindo clinicamente bem podem levar à preocupação injustificada e a tratamentos desnecessários.[A3]

O tratamento também deve abordar a remoção de todos os cistos do lúmen intestinal em pacientes com evidência de infecção intraluminal (Cap. 352). O tratamento recomendado é a di-iodo-hidroxiquinolona (650 mg por via oral, três vezes ao dia durante 20 dias) para prevenir a colonização continuada e possível recorrência do abscesso no fígado. Com diagnóstico rápido e tratamento médico adequado, a taxa de mortalidade causada por abscesso amebiano é de 1% a 3%.

Outras doenças hepáticas causadas por protozoários

Além da *Entamoeba histolytica*, outras doenças causadas por protozoários que afetam o fígado incluem *Cryptosporidium* spp., *Toxoplasma gondii*, *Leishmania*, *Plasmodium* e *Babesia microti* (Tabela 151-2).

Tabela 151-2

Infecções parasitárias que envolvem o fígado

	CARACTERÍSTICAS	ÁREAS ENDÊMICAS	FATORES DE RISCO E ÁREAS ENDÊMICAS	MANIFESTAÇÕES HEPÁTICAS PRINCIPAIS	SINTOMAS E SINAIS	ACHADOS
PROTOZOÁRIOS PRINCIPAIS						
Entamoeba histolytica	Cistos ingeridos transformam-se em trofozoítos invasivos que colonizam o cólon e ocasionalmente se disseminam para o fígado pela circulação portal	México, regiões das Américas Central e do Sul, Índia e regiões da África	Gênero masculino, consumo de álcool, HLA-DR3, sexo oral e anal e aparelhos de enema contaminados	Abscesso hepático amebiano desenvolve-se como uma resposta do tecido à invasão de trofozoítos com manifestações agudas e crônicas (ver texto)	Febre, dor no QSD e sensibilidade hepática substancial	Leucocitose se anemia lev e VHS elev
OUTROS PROTOZOÁRIOS						
Cryptosporidium spp. e microsporidia	Cistos ingeridos evoluem para trofozoítos na mucosa intestinal	Distribuição mundial	AIDS	Infecção do trato biliar com obstrução e colangite	Ver Capítulo 350	Ver Capítulo 3
Toxoplasma gondii	Ingestão de oocistos de solo ou água contaminada ou de carne infectada; disseminação sistêmica de taquizoítos na circulação	Distribuição mundial	Consumo de carne malcozida, contato com o solo e viajar para fora dos Estados Unidos, Europa ou Canadá	Imunocompetentes: infecção assintomática ou hepatomegalia e elevações discretas no teste de função hepática Imunocomprometidos: hepatite ocasional	Ver Capítulo 349	Ver Capítulo 3
Leishmania spp.	Transmissão de promastigotas pela picada do flebotomíneo ("mosquito-palha"); proliferação no sistema reticuloendotelial	Distribuição mundial	Crianças <10 anos e adultos imunocomprometidos Contato com flebotomíneos	Hepatoesplenomegalia meses ou anos após a infecção	Ver Capítulo 348	Ver Capítulo 3
Plasmodium spp.	Transmissão de esporozoítos pela picada do mosquito (*Anopheles*)	Várias regiões de todo o mundo	Exposição a picadas do mosquito *Anopheles*	Proliferação nos hepatócitos causa hepatomegalia, aumento das enzimas e icterícia	Ver Capítulo 345	Ver Capítulo 3
Babesia microti	Picada do carrapato transmite o agente que parasita os eritrócitos	Europa	Asplenia é um risco para insuficiência hepática fulminante, especialmente a babesiose bovina	Elevações discretas das enzimas hepáticas	Ver Capítulo 353	Ver Capítulo 3
HELMINTOS PRINCIPAIS						
Schistosoma spp.	A cercária presente em águas doces penetra a pele e é levada pela circulação às tributárias da veia porta	*S. mansoni* encontrado na América do Sul, África e Oriente Médio *S. japonicum* encontrado no Extremo Oriente (principalmente na China e nas Filipinas)	Contato com água doce contendo cercária de esquistossomos	Obstrução progressiva ao fluxo sanguíneo pré-sinusoidal, fibrose periportal, hipertensão portal, varizes, ascite, esplenomegalia	Infecção inicial apresenta-se como prurido. Posteriormente, as apresentações incluem febre, diarreia, calafrios, dores de cabeça ou urticária. Hematêmese proveniente de ruptura de varizes gastroesofágicas	Eosinofilia e esplenome ocorre den
Echinococcus granulosus	Ovos de pequenos cestoides (3 a 7 mm) (ou tenídeos) nas fezes de hospedeiros canídeos; a ingestão dos ovos produz oncosferas larvais que migram para o fígado e formam cistos na ovelha, seres humanos e outros hospedeiros intermediários	Distribuição mundial, encontrado especialmente em ovelhas de áreas de criação (África, região mediterrânea da Europa, Oriente Médio, Ásia, América do Sul, Austrália e Nova Zelândia)	A ingestão de alimentos ou água contaminados com fezes contendo ovos e contato do homem com cães pastores	Infecção inicial assintomática; Cistos no fígado aumentam de diâmetro em 1 a 5 cm anuais e causam dor abdominal variável, hepatomegalia e eosinofilia variável Ruptura ocasional do cisto, infecção bacteriana secundária	Cisto hidático volumoso pode causar dor abdominal, náuseas, hepatomegalia ou uma massa palpável Dor no QSD leve, urticária e episódios de prurido	Reação de We (falso-nega casos) ou a eosinofilia rotos
Echinococcus multilocularis	Ovos de pequenos cestoides (ou tenídeos) nas fezes de raposas; ovos ingeridos produzem oncosferas no fígado de roedores, seres humanos, e outros hospedeiros intermediários	Endêmico no hemisfério norte	Exposição humana aumentada com o crescimento das populações de raposas	Metacestoides colonizam o fígado como uma massa semelhante a um tumor de pequenas vesículas	Ver Capítulo 354	Ver Capítulo 3

	CARACTERÍSTICAS	ÁREAS ENDÊMICAS	FATORES DE RISCO E ÁREAS ENDÊMICAS	MANIFESTAÇÕES HEPÁTICAS PRINCIPAIS	SINTOMAS E SINAIS	ACHADOS
Fasciola spp.	Parasitas em forma de folhas, maiores que 13 × 30 mm derivados de cistos ingeridos; os parasitas desencistam no duodeno, migram diretamente em direção à parede intestinal e daí para a cavidade peritoneal escondendo-se diretamente no fígado (ou ocasionalmente na pele)	Distribuição mundial	Consumo de água doce ou plantas aquáticas contaminadas por animais de criação colonizados	Parasitas adultos vivem nos ductos biliares comuns e hepáticos causando obstrução e levando a espessamento dos ductos, dilatação e fibrose da árvore biliar proximal	*Aguda:* febre, dor abdominal, eosinofilia *Crônica:* obstrução biliar sintomática, eosinofilia variável	Testes soro hemagl de com contrai Anemia, le eosinof e hiper são mu
Opisthorchis spp. e *Clonorchis sinensis*	Parasitas de 8 a 25 mm derivados de cistos ingeridos; os parasitas desencistam no duodeno e migram para os ductos biliares	*Opisthorchis* sp: Sudeste da Ásia, Europa Central e Oriental (especialmente na Sibéria) *C. sinensis*: China, Japão, Vietnã, Coreia	Consumo de peixes de água doce crus, em conserva, defumados ou lagostins originados do leste da Ásia ou, no caso de *Opisthrochis felineus*, da Rússia e Europa Oriental	*Aguda:* normalmente assintomática *Crônica:* dor abdominal, febre, anorexia, hepatomegalia sensível, algumas vezes eosinofilia *Sequelas tardias:* obstrução biliar intermitente, colelitíase, colecistite, colangite, abscessos bacterianos secundários, colangiocarcinoma	A infecção crônica apresenta-se como dispepsia, dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos, anorexia, perda de peso, febre, hepatomegalia e urticária Apresentação aguda inclui a doença do soro, cálculos do pigmento intra-hepático e edema facialOutras complicações raras são colangite, pancreatite e icterícia obstrutiva	Anemia, leuco FA elevada hipergama
Toxocara spp.	Infecção pelo nematoide que se dissemina para causar larva *migrans* visceral após a ingestão de ovos presentes em solo contaminado com fezes de cães e gatos	Maior prevalência no sudeste dos Estados Unidos	Consumo de alimentos contaminados com solo contendo ovos; distribuídos por todo os Estados Unidos	Frequentemente é uma causa assintomática de eosinofilia (excluindo *Trichinella* spp., *Strongyloides* spp., filarídeos, ancilostomídeos, esquistossomose) Hepatomegalia é comum, mas as manifestações não hepáticas predominam no quadro clínico	Ver Capítulo 358	Ver Capítulo 3
OUTROS HELMINTOS						
Ascaris lumbricoides	Ovos ingeridos se transformam em larvas que migram para os pulmões e são expelidas por tosse ou deglutidas; desenvolvem-se nematelmintos de 15 a 30 mm ao longo do intestino delgado	Distribuição global com maior prevalência na África, América do Sul, Índia e Extremo Oriente; 20% da população do mundo é colonizada	Consumo de alimentos ou água contaminada com fezes, particularmente em crianças pequenas	A colonização é geralmente assintomática com eosinofilia; A migração biliar dos vermes pode causar obstrução biliar sintomática, colangite, colecistite e abscesso hepático bacteriano secundário	Pacientes sensibilizados durante a fase pulmonar apresentam-se com sintomas parecidos com o da asma, hemoptise, dor torácica e cianose. Urticária e outras reações alérgicas, às vezes, são vistas Pacientes na fase intestinal apresentam comprometimento cognitivo e nutricional com dor abdominal, hepatomegalia, colangite e icterícia obstrutiva	Leucocitose co Hiperbilirr ocasionalm
Capillaria hepatica	Ovos ingeridos se desenvolvem em larvas na mucosa intestinal; as larvas migram para o fígado pela circulação portal e se desenvolvem em nematelmintos com prazo de vida curto	A infecção humana é rara	Consumo de alimentos contaminados com fezes de roedores	Febre, eosinofilia e hepatomegalia; focos subsequentes da fibrose do fígado, granulomas e calcificação em áreas envolvidas	Febre persistente, eosinofilia e hepatomegalia são mais comuns. Esplenomegalia, anorexia, náuseas, vômitos, suores noturnos e hábitos intestinais alterados também são vistos	Anemia, eosin hepáticas r elevadas, a hipergama

	CARACTERÍSTICAS	ÁREAS ENDÊMICAS	FATORES DE RISCO E ÁREAS ENDÊMICAS	MANIFESTAÇÕES HEPÁTICAS PRINCIPAIS	SINTOMAS E SINAIS	ACHADOS
Strongyloides stercoralis	Ovos ingeridos se transformam em nematoides de 1,5 a 2,5 mm que invadem a vasculatura hepática, linfáticos e trato biliar	Áreas tropicais e subtropicais, incluindo sudeste dos Estados Unidos e sul e leste da Europa	Consumo de alimentos contaminados com solo contendo ovos, infecção com HTLV-1 e indivíduos imunocomprometidos	Doença hepática no contexto de imunossupressão: icterícia, dor abdominal; eosinofilia é incomum	Urticária recorrente, dor abdominal, diarreia e tosse; icterícia leve e hepatomegalia na ausência de esplenomegalia	Eosinofilia hipoalb Os pacient elevaçã hepátic

Modificado de Neuschwander-Tetri BA. Bacterial, parasitic, fungal, and granulomatous liver disease. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007.

FA = fosfatase alcalina; TC = tomografia computadorizada; ELISA = ensaio imunoenzimático; CPRE = colangiopancreatografia endoscópica retrógrada; VHS = velocidade de hemossedimentação; HTLV = vírus humano T-linfotrópico; TFH = teste de função hepática; RM = ressonância magnética; QSD = quadrante superior direito; US = ultrassonografia.

Infecções helmínticas

Equinococose e Doença do Cisto Hidático

Epidemiologia e fisiopatologia

A equinococose cística humana é uma zoonose causada pela larva cestoide *Echinococcus granulosus*. Ela é muitas vezes denominada doença do cisto hidático por causa dos cistos aquosos que caracterizam a infecção.

A doença ainda é endêmica em áreas do mundo onde é feita a criação de ovelhas, incluindo África, a região mediterrânea da Europa, Oriente Médio, Ásia, América do Sul, Austrália e Nova Zelândia. Os cães são os hospedeiros definitivos para *E. granulosus* e as ovelhas são hospedeiros intermediários importantes, embora iaques, cabras e camelos sejam outros hospedeiros intermediários relevantes. Os seres humanos são apenas hospedeiros acidentais quando ingerem alimento ou água contaminada com fezes que contenham ovos. O contato do homem com cães pastores que estão em convívio frequente com animais de criação é um grande risco para a infecção.

O ciclo da doença começa quando uma tênia adulta infecta o trato intestinal do hospedeiro definitivo (geralmente, cães). A tênia adulta, em seguida, produz ovos que são expelidos nas fezes do hospedeiro. Hospedeiros intermediários são infectados pela ingestão de ovos do parasita em alimentos contaminados com fezes. Dentro do hospedeiro intermediário, os ovos eclodem e liberam pequenos embriões enganchados (chamados oncosferas), que viajam na corrente sanguínea e, por fim, se alojam no fígado, pulmões ou rins, onde eles se desenvolvem para cistos hidáticos. Dentro desses cistos, crescem milhares de larvas de tênias, a próxima etapa no ciclo de vida do parasita.

Manifestações clínicas

A infecção inicial é assintomática, mas um cisto hidático no fígado em crescimento pode causar dor abdominal, náusea, hepatomegalia ou uma massa palpável.[13] Os pacientes podem descrever sintomas de dor leve no quadrante superior direito, erupção urticariforme e episódios de prurido. Se ocorrer a ruptura do cisto, sérias complicações podem se desenvolver. Cistos que perfuram no peritônio podem levar ao desenvolvimento de cistos extra-hepáticos e podem induzir uma reação alérgica, com aumento dos eosinófilos no sangue, urticária pruriginosa e anafilaxia sistêmica. Na maioria dos casos, no entanto, os cistos se rompem nos canais biliares, onde podem provocar icterícia colestática, colangite ou dor biliar.

Diagnóstico

No ultrassom ou TC (Fig. 151-3), os cistos hidáticos muitas vezes são grandes, com uma aparência escamosa denominada como *areia hidática*. A TC também pode mostrar múltiplos cistos-filhos ou um cisto de densidade fluídica com áreas focais periféricas de calcificação. O fluido é de densidade variável, dependendo da quantidade de resíduos proteicos.

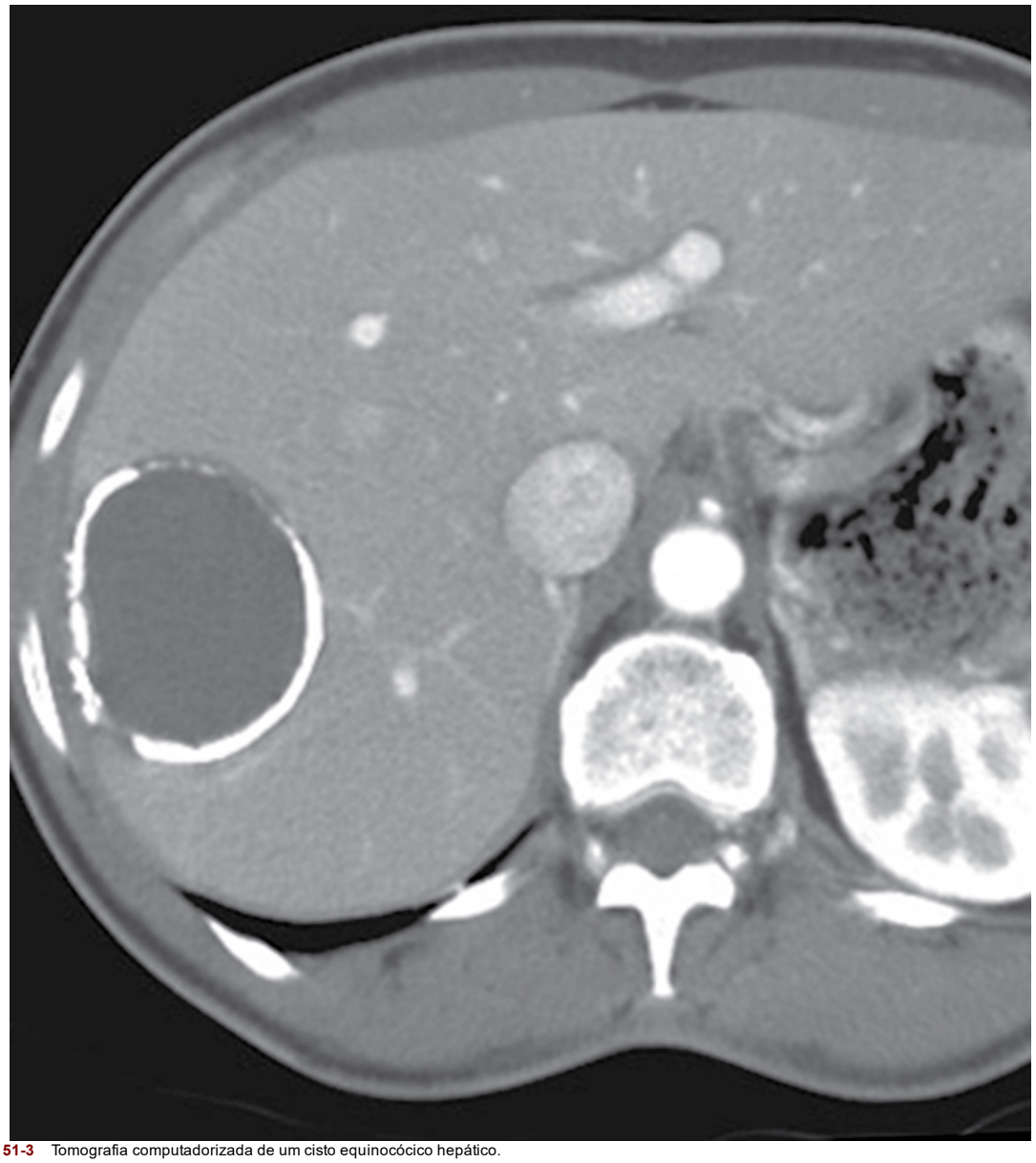

FIGURA 151-3 Tomografia computadorizada de um cisto equinocócico hepático.

Cistos hidáticos do fígado podem ser diagnosticados por um teste sorológico, a reação de Weinberg, mas esse teste pode levar a resultados falsos-negativos em até 38% dos casos. Um ensaio imunoenzimático (ELISA) pode ser mais sensível. Eosinofilia não é uma característica a menos que o cisto se rompa; na verdade, geralmente não há mudanças na bioquímica do sangue.

Tratamento e prognóstico

Terapia medicamentosa inclui albendazol, 400 mg duas vezes ao dia durante três a seis ciclos mensais, mas o tratamento apenas com albendazol não é eficaz, de modo que a drenagem é essencial para a eficácia terapêutica dos cistos hidáticos. Em um estudo aleatório, a drenagem percutânea, consistindo em punção, aspiração, injeção e reaspiração de soluções escolicidas resultou em uma taxa semelhante de desaparecimento do cisto quando comparada com a da drenagem cirúrgica aberta, mas com menos efeitos colaterais, sendo que os pacientes receberam terapia com albendazol pré e pós-procedimento.[A4] A clorexidina, peróxido de hidrogênio, álcool a 80% e cetrimida a 0,5% são os agentes escolicidas preferidos, em vez da solução salina hipertônica ou formalina. Quando o cisto se comunica com a árvore biliar, no entanto, a injeção de agentes escolicidas leva a um risco quase total de desenvolvimento de colangite esclerosante secundária e, por isso, é contraindicada. Em tais casos, o cisto deve ser tratado cirurgicamente, por cistectomia ou ressecção hepática.

O prognóstico é geralmente bom, com cura completa esperada após tratamento percutâneo ou cirúrgico bem-sucedido. No entanto, derrame ocorre em 2% a 25% dos casos, dependendo da localização do cisto e da experiência do cirurgião e a taxa de mortalidade operatória varia de 0,5% a 4%.

Esquistossomose

Epidemiologia e fisiopatologia

A esquistossomose é uma infecção de trematódeos. *Schistosoma* (Cap. 355) causa fibrose periportal e cirrose hepática em decorrência da deposição de ovos nas pequenas vênulas portais. *S. mansoni* e *S. japonicum* levam à doença hepática. A infecção por *S. mansoni* é encontrada em partes da América do Sul, África e Oriente Médio. A infecção por *S. japonicum* é encontrada no Extremo Oriente, principalmente na China e nas Filipinas. Embora a infecção primária não ocorra nos Estados Unidos, 5% da população mundial (200 milhões de pessoas) pode estar infectada, tornando a doença, assim, um grave problema de saúde mundial e altamente prevalente em imigrantes.

Os humanos são infectados após o contato com água que contém o estágio infeccioso (cercária) de esquistossomos. Depois da penetração na pele, as larvas migram para os pulmões e depois para as vênulas do mesentério, bexiga urinária ou ureteres. Elas liberam ovos nas vênulas do mesentério, e os ovos entram no fígado através da veia porta, onde se alojam nos ramos terminais das vênulas portais. Os ovos alojados causam uma inflamação granulomatosa e as lesões cicatrizam por fibrose periportal. *S. japonicum* é mais virulento que o *S. mansoni* pelo fato de suas infecções produzirem dez vezes mais ovos.

Manifestações clínicas

A infecção inicial apresenta-se como prurido que é causado pela penetração de larvas na pele.[14] Várias semanas depois, os pacientes podem se queixar de febre, diarreia, calafrios, dores de cabeça ou urticária. Neste momento, os pacientes terão eosinofilia. Nos próximos cinco a 15 anos, haverá o desenvolvimento da fibrose periportal do fígado que levará à hipertensão portal pré-sinusoidal, esplenomegalia (Cap. 168) e varizes gastroesofágicas (Cap. 138). Com *S. japonicum*, no entanto, a progressão pode ser muito mais rápida, com um pequeno intervalo entre a doença aguda e crônica. A função hepática fica geralmente bem preservada, e os pacientes em geral apresentam hematêmese proveniente da ruptura de varizes gastroesofágicas.

Diagnóstico

Ovos esquistossomóticos normalmente apresentam espinhas laterais ou terminais e são fáceis de ser detectados por exame microscópico das fezes ou em uma biópsia retal. A soroconversão ocorre dentro de quatro a oito semanas de infecção, mas é incapaz de distinguir infecção ativa de um antecedente de exposição. Técnicas imunodiagnósticas específicas mais recentes e mais sensíveis (incluindo a reação em cadeia da polimerase e o teste sorológico ELISA) para a detecção do DNA do esquistossomo nas fezes ou soro têm o potencial para diagnosticar esquistossomose em todos os estágios da doença clínica e não apenas quando as larvas adultas estão produzindo ovos.[15] Exames de imagem podem mostrar extensa calcificação, com septação periférica e calcificação capsular (*turtle-back appearence*) ao longo dos tratos portais, refletindo ovos agrupados e calcificados ao longo das tríades portais. A biópsia hepática pode demonstrar o ovo do *S. mansoni*, bem como alterações granulomatosas intensas no trato portal (Fig. 151-4).

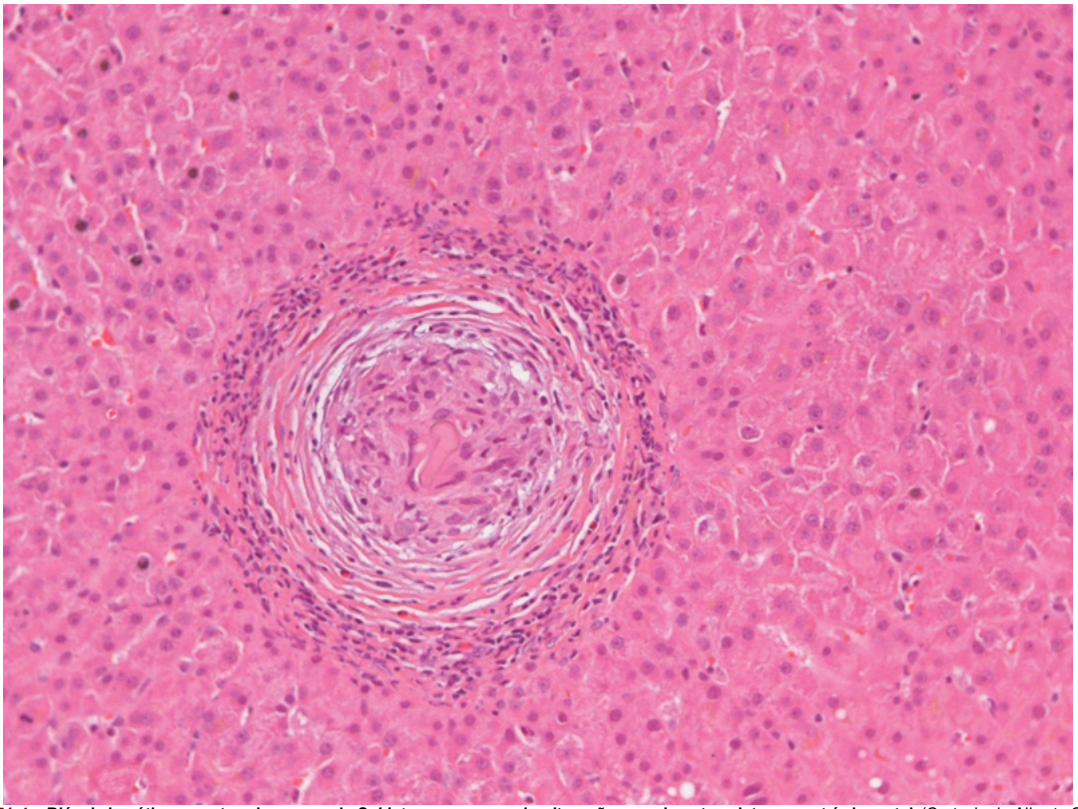

FIGURA 151-4 Biópsia hepática monstrando um ovo do *Schistosoma mansoni* e alteração granulomatosa intensa na tríade portal. (Cortesia de Alberto Q. Farias, MD, São Paulo, Brasil.)

Tratamento e prognóstico

O praziquantel (uma ou duas doses divididas de 40 mg/kg para o *S. mansoni* e duas doses divididas de 60 mg/kg para o *S. japonicum*), é o tratamento preferido,[A5] sendo eficaz em 70% a 100% dos casos, mas uma segunda dose pode ser dada seis a 12 semanas mais tarde, particularmente em pacientes com eosinofilia, titulações de anticorpos elevadas ou sintomas persistentes. O tratamento da hipertensão portal (Cap. 153) pode ser necessário. A taxa de mortalidade é de 0,05% para infecção grave por *S. mansoni* e 1,8% para infecção grave por *S. japonicum*. Sangramento por ruptura de varizes esofágicas é a complicação mais grave. A infecção crônica pode conduzir ao carcinoma hepatocelular.

Doenças granulomatosas do fígado

Os granulomas, que são encontrados em até 15% das biópsias de fígado, podem ser um achado incidental ou podem representar uma grande variedade de doenças do fígado (Tabela 151-3). Um granuloma é um acúmulo de células epitelioides, incluindo macrófagos transformados, células mononucleares e outras células inflamatórias. Granulomas podem ter necrose associada (caseosos) como na tuberculose (Cap. 324) ou podem ser não necrotizantes (não caseosos) como na sarcoidose (Cap. 95). Além disso, os granulomas de anéis de fibrina são caracterizados por um vacúolo envolto por um anel de necrose fibrinoide e rodeado por linfócitos e histiócitos, como visto na febre Q (Cap. 327).

Tabela 151-3

Causas de doenças hepáticas granulomatosas

DIAGNÓSTICO	CARACTERÍSTICAS ÚNICAS E ESPECIAIS
Sarcoidose	Evidência de sarcoidose pulmonar, descendência afro-americana, nível elevado da ECA
Infecções bacterianas	
Mycobacteria tuberculosis	Granulomas caseosos na biópsia, resposta positiva ao teste PPD ou ensaio da liberação do interferon gama, tuberculose pulmonar ativa
Outras micobactérias (*M. avium-intracellulare*, *M. lepra*, *M. mucogenicum*, *M. bovis*)	HIV, histórico de exposição
Outras bactérias (brucelose, listeriose, melioidose, tularemia, yersiniose, bartonelose, febre Q, sífilis, psitacose)	Febre, histórico de exposição
Infecções virais (citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, hepatites A, B e C)	Sorologia para exposição aguda ou recente
Infecções fúngicas (histoplasmose, coccidioidomicose, blastomicose, nocardiose, candidíase)	Febre, imunocomprometidos
Infecções parasitárias (esquistossomose, *Ascaris lumbricoides*, toxoplasmose, leishmaniose visceral)	Viagem para regiões endêmicas, sorologia positiva
Cirrose biliar primária	Sexo feminino, AMA positivo, IgM elevada
Neoplasias malignas (doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, carcinoma de células renais)	Evidência de neoplasia nos rins ou medula óssea
Reações medicamentosas (alopurinol, clorpropamida, fenilbutazona, sulfonamidas, carbamazepina, gliburida, quinidina, quinino, diltiazem, hidralazina, rosiglitazona, fenitoína, metildopa, procainamida, amoxicilina-ácido clavulânico, mebendazol, mesalamina, acetaminofeno, pirazinamida, halotano, isoniazida, norfloxacina)	Histórico de exposição
Toxinas (berílio, sulfato de cobre, Thorotrast [dióxido de tório])	História pregressa de exposição
Diversos (talco, doença de Crohn, granulomatose com poliangeíte, após *bypass* jejunoileal, lipogranulomas de óleos minerais, rejeição a enxerto hepático, doença granulomatosa crônica)	Histórico de uso de droga EV, de transplante de fígado, diarreia

ECA = enzima conversora de angiotensina; AMA = anticorpo antimitocondrial; HIV = vírus da imunodeficiência humana; EV = endovenoso; PPD = proteína purificada derivada.

Um granuloma incidental exige uma avaliação mínima, mas aprofundada. Tuberculose deve ser excluída (Cap. 324). Sarcoidose também deve ser considerada por ser a causa mais comum de granulomas nos Estados Unidos. Um anticorpo antimitocondrial deve ser obtido a fim de excluir cirrose biliar primária. O uso de drogas potencialmente causadoras deve ser interrompido (Tabela 151-3).

Sarcoidose

Sarcoidose (Cap. 95), que é a causa mais frequentemente identificada do granuloma hepático nos Estados Unidos, afeta todos os grupos raciais e étnicos e ocorre em todas as idades. Em pacientes com sarcoidose, o fígado é o terceiro órgão mais comumente envolvido, depois dos linfonodos e pulmões; cerca de 50% a 80% dos pacientes com sarcoidose apresentam granulomas no fígado. O granuloma clássico é encontrado principalmente nas tríades portais, com um aglomerado de grandes células epitelioides e, muitas vezes, com células gigantes multinucleadas.

Manifestações clínicas e diagnóstico

O envolvimento hepático da sarcoidose é frequentemente subclínico e apenas uma minoria dos pacientes apresenta prurido, febre, dor abdominal, hepatomegalia, icterícia colestática ou hipertensão portal. Em alguns pacientes, a lesão granulomatosa e a destruição dos ductos biliares interlobulares acabam causando ductopenia e, portanto, um quadro histológico semelhante à cirrose biliar primária (Cap. 155). Em outros pacientes, as lesões aos grandes canais biliares podem levar a uma síndrome que mimetiza a colangite esclerosante primária (Cap. 155). Outros pacientes ainda podem apresentar lesões hepáticas focais sugestivas de neoplasia maligna.

Os pacientes normalmente têm uma elevação significativa do nível de fosfatase alcalina sérica. Os níveis da enzima conversora de angiotensina (ECA) também ficam caracteristicamente elevados, mas podem não ser úteis na diferenciação entre a sarcoidose e outras doenças crônicas do fígado, como a cirrose biliar primária, em que estes níveis também podem estar elevados. A presença de granulomas não caseosos em um paciente com suspeita clínica de sarcoidose geralmente estabelece o diagnóstico. No entanto, granulomas não se correlacionam com testes de função hepática ou duração da doença.

Tratamento e prognóstico

Em geral, a sarcoidose hepática não necessita ser tratada, exceto em pacientes com outras indicações de tratamento (Cap. 95). Os corticosteroides melhoram os resultados dos testes de função hepática, mas não aliviam a hipertensão portal e biópsias seriadas frequentemente mostram pouca melhora. A sarcoidose que leva à hipertensão portal e fibrose poderá requerer transplante hepático (Cap. 154), embora a sarcoidose possa reaparecer no novo órgão.

Outras Doenças Hepáticas Granulomatosas

Além da sarcoidose, outra causa importante da doença hepática granulomatosa é a tuberculose (Cap. 324). A tuberculose miliar, causada por *Mycobacterium tuberculosis*, geralmente resulta em granulomas hepáticos e os pacientes apresentam hepatomegalia ou testes de função hepática anormais, ou ambos. Uma biópsia revelando granulomas caseosos juntamente com um teste positivo de proteína purificada derivada (PPD) e tuberculose pulmonar ativa pode auxiliar no estabelecimento diagnóstico. Outras micobactérias conhecidas por causarem doença hepática granulomatosa incluem *M. avium-intracellulare*, *M. genavense* e *M. scrofulaceum* (Cap. 325).

Outras causas de doença hepática granulomatosa incluem infecções zoonóticas, como a doença da arranhadura do gato (Cap. 315), febre Q (Cap. 327) e brucelose (Cap. 310). A doença da arranhadura do gato, que afeta principalmente crianças, é causada por *Bartonella henselae*, com os gatos servindo como o principal reservatório para o organismo. Pacientes normalmente se apresentam com linfadenopatia associada à febre persistente de origem desconhecida, dor abdominal e perda de peso. *B. henselae* pode ser identificada pela coloração de Warthin-Starry ou um estudo de imagem pode demonstrar lesões difusas pelo fígado. A febre Q é causada pela bactéria Gram-negativa intracelular, *Coxiella burnetii*. A maioria das infecções é assintomática, mas os pacientes podem ter sintomas semelhantes aos da gripe e autolimitados, pneumonia e hepatite. A biópsia hepática pode demonstrar granulomas em forma de anéis de fibrina em um quadro de hepatite reacional e esteatose. A brucelose, que não é comum nos Estados Unidos, é causada por pelo menos quatro espécies de Brucella: *B. abortus*, *B. suis*, *B. melitensis* e *B. canis*. A doença apresenta-se como febre alta recorrente, sudorese, mal-estar, artralgia, fadiga, dor abdominal, anorexia e cefaleia. Os pacientes muitas vezes têm hepatomegalia e aumento dos níveis séricos de aminotransferases e fosfatase alcalina. Os granulomas formados por esta infecção são geralmente menores do que aqueles causados pela sarcoidose ou tuberculose e, um diagnóstico definitivo pode ser estabelecido através de testes sorológicos.

É importante ter em mente que granulomas hepáticos são formados naturalmente como uma consequência da resposta imunológica, de modo que podem ser vistos em infecções com envolvimento hepático. Muitas das doenças listadas podem se manifestar como doença hepática granulomatosa (Tabela 151-3): listeriose, yersiniose, candidíase, histoplasmose, coccidioidomicose e esquistossomose. As infecções virais (p. ex., citomegalovírus, hepatite A, hepatite B e hepatite C), cirrose biliar primária, doenças malignas e certas reações a fármacos foram ligadas etiologicamente à doença hepática granulomatosa. A Tabela 151-3 lista categoricamente as principais causas dos granulomas hepáticos, e a forma através da qual um diagnóstico diferencial pode ser estabelecido.

Referência de Grau A

A1. Singh O, Gupta S, Moses S, et al. Comparative study of catheter drainage and needle aspiration in management of large liver abscesses. *Indian J Gastroenterol*. 2009;28:88–92.

A2. Yu SC, Ho SS, Lau WY, et al. Treatment of pyogenic liver abscess: prospective randomized comparison of catheter drainage and needle aspiration. *Hepatology*. 2004;39:932–938.

A3. Chavez-Tapia NC, Hernandez-Calleros J, Tellez-Avila FI, et al. Image-guided percutaneous procedure plus metronidazole versus metronidazole alone for uncomplicated amoebic liver abscess. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1: CD004886.

A4. Nasseri-Moghaddam S, Abrishami A, Taefi A, et al. Percutaneous needle aspiration, injection, and re-aspiration with or without benzimidazole coverage for uncomplicated hepatic hydatid cysts. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;1: CD003623.

A5. Danso-Appiah A, Olliaro PL, Donegan S, et al. Drugs for treating *Schistosoma mansoni* infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2: CD000528.

Referências Gerais

1. Meddings L, Myers RP, Hubbard J, et al. A population-based study of pyogenic liver abscesses in the United States: incidence, mortality, and temporal trends. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:117–124.
2. Qu K, Liu C, Wang ZX, et al. Pyogenic liver abscesses associated with nonmetastatic colorectal cancers: an increasing problem in Eastern Asia. *World J Gastroenterol*. 2012;18:2948–2955.
3. Jeong SW, Jang JY, Lee TH, et al. Cryptogenic pyogenic liver abscess as the herald of colon cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27:248–255.
4. Lo JZ, Leow JJ, Ng PL, et al. Predictors of therapy failure in a series of 741 adult pyogenic liver abscesses. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015;22:156–165.
5. Yoon JH, Kim YJ, Jun YH, et al. Liver abscess due to *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for metastatic infection. *Scand J Infect Dis*. 2014;46:21–26.
6. Ali AH, Smalligan RD, Ahmed M, et al. Pyogenic liver abscess and the emergence of *Klebsiella* as an etiology: a retrospective study. *Int J Gen Med*. 2013;7:37–42.
7. O'Farrell N, Collins CG, McEntee GP. Pyogenic liver abscesses: diminished role for operative treatment. *Surgeon*. 2010;8:192–196.
8. Chen YC, Lin CH, Chang SN, et al. Epidemiology and clinical outcome of pyogenic liver abscess: an analysis from the National Health Insurance Research Database of Taiwan, 2000-2011. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014: [Epub ahead of print].
9. Choudhuri G, Rangan M. Amebic infection in humans. *Indian J Gastroenterol*. 2012;31:153–162.
10. Wuerz T, Kane JB, Boggild AK, et al. A review of amoebic liver abscess for clinicians in a nonendemic setting. *Can J Gastroenterol*. 2012;26:729–733.
11. Hoque MI, Uddin MS, Sarker AR, et al. Common presentation of amebic liver abscess—a study in a tertiary care hospital in Bangladesh. *Mymensingh Med J*. 2014;23:724–729.
12. Bammigatti C, Ramasubramanian NS, Kadhiravan T, et al. Percutaneous needle aspiration in uncomplicated amebic liver abscess: a randomized trial. *Trop Doct*. 2013;43:19–22.
13. McManus DP, Gray DJ, Zhang W, et al. Diagnosis, treatment, and management of echinococcosis. *BMJ*. 2012;344:e3866.
14. Gryseels B, Polman K, Clerinx J, et al. Human schistosomiasis. *Lancet*. 2006;368:1106–1118.
15. Cavalcanti MG, Silva LF, Peralta RH, et al. Schistosomiasis in areas of low endemicity: a new era in diagnosis. *Trends Parasitol*. 2013;29:75–82.

No Brasil

No Brasil a equinococose registra casos principalmente na região Sul. A esquistossomose mansônica é endêmica em várias regiões de 19 estados brasileiros. Estima-se que 1,5 milhão de pessoas vivam em áreas de risco de contrair a doença, apesar de progressos obtidos com programas de controle da infecção do hospedeiro intermediário e do tratamento medicamentoso dos infectados. A doença é de notificação compulsória nas áreas não endêmicas. As taxas de internação, assim como a de mortalidade por esquistossomose, diminuíram no país, assim como o surgimento de formas mais graves, como a hepatoesplênica.

Bibliografia

Da Silva LC, et al. Schistosomiasis mansoni-clinical features. *Gastroenterology & Hepatology*. 2005;28:30–39.

Gerken SE. Echinococcus granulosus. In: Neves DP, ed. *Parasitologia Humana*. São Paulo: Editora Atheneu; 2000:216–221.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/esquistossomose.

Esteato-hepatite alcoólica e não alcoólica

Naga P. Chalasani

Doença hepática alcoólica e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), que representam duas das formas mais comuns de doença hepática, podem levar à cirrose, insuficiência hepática e morte. Embora estas duas condições tenham fatores de risco e histórias naturais diferentes, em ambas as condições (Tabela 152-1) os hepatócitos são caracterizados por esteatose macrovesicular, que é o acúmulo de triglicerídeos no citoplasma que desloca o núcleo. Na esteatose microvesicular, o acúmulo citoplasmático de gordura ocorre como vários pequenos glóbulos com um núcleo central.

Tabela 152-1

Causas comuns da esteatose macrovesicular e microvesicular

ESTEATOSE MACROVESICULAR	ESTEATOSE MICROVESICULAR
Obesidade, diabetes tipo 2, síndrome metabólica e dislipidemia (doença hepática gordurosa não alcoólica)	Síndrome de Reye
Consumo excessivo de álcool	Medicações (valproato, medicamentos antirretrovirais, tetraciclina intravenosa)
Hepatite C (genótipo 3)	Insolação
Doença de Wilson	Fígado gorduroso agudo da gravidez
Jejum da lipodistrofia	Síndrome de HELLP
Bypass jejunoileal	Erros inatos de metabolismo (deficiência de aciltransferase lecitina-colesterol, doença do armazenamento de colesterol éster, doença de Wolman)
Nutrição parenteral	
Medicações (amiodarona, metotrexato, tamoxifeno, corticosteroides, antipsicóticos)	

HELLP = *h*emólise, *e*nzimas *h*epáticas elevadas, *p*laquetas *b*aixas.

Doença hepática alcoólica

Definição

O consumo excessivo de álcool (Cap. 33) provoca doença hepática alcoólica e pode piorar significativamente outros distúrbios do fígado, como hepatite viral (Cap. 149) e hemocromatose (Cap. 212). Embora a maioria dos indivíduos que consome álcool não o consuma excessivamente e não desenvolva quaisquer consequências físicas ou sociais, alguns alcoolistas consomem álcool suficiente e, presumivelmente devido a outros fatores predisponentes, desenvolvem doença hepática alcoólica. Doença hepática alcoólica é um espectro de doenças hepáticas crônicas, que vão desde fígado gorduroso alcoólico até hepatite alcoólica e cirrose.

Doença hepática gordurosa alcoólica se desenvolverá em quase 90% dos indivíduos que consomem muito álcool (em média, >6 doses por dia), mas apenas alguns indivíduos desenvolvem as condições mais graves de hepatite alcoólica e cirrose alcoólica. A predisposição genética provavelmente tem um papel na patogênese da hepatite alcoólica aguda e cirrose alcoólica, mas estes fatores genéticos não foram bem definidos.[1] Quase 50% dos pacientes com hepatite alcoólica têm cirrose preexistente (Cap. 153), e os indivíduos que ainda não têm cirrose, correm um risco elevado de desenvolvê-la, especialmente se continuarem a consumir álcool.

Epidemiologia

A real prevalência da doença hepática alcoólica não é conhecida; porém, acredita-se que quase 1% dos adultos norte-americanos tenha doença hepática alcoólica. Mesmo este número é considerado abaixo do real porque formas mais leves de doença hepática alcoólica são assintomáticas e muitas vezes não reconhecidas. Estimou-se que a doença hepática alcoólica representa 40% das mortes por cirrose e 28% das mortes por doença hepática. É a segunda indicação mais comum para o transplante de fígado nos Estados Unidos uma vez estabelecida a abstinência de álcool.

Fisiopatologia

Os mecanismos subjacentes à lesão hepática alcoólica podem ser amplamente classificados naqueles causados pelos efeitos do álcool diretamente sobre os hepatócitos e naqueles causados pelos efeitos mediados por células de Kupffer.[2] Os mecanismos dos hepatócitos incluem o estado de redox alterado induzido por reações ao álcool e aldeído desidrogenase; o estresse oxidativo e peroxidação lipídica causados pela indução de enzimas CYP2E1 e do sistema de transferência de elétrons mitocondriais; e os efeitos do álcool sobre os fatores de transcrição nuclear AMP cinase e SREBP-1c, formação de proteínas aduzidas e metabolismo alterado de metionina e folato com estresse do retículo endoplasmático resultante. O consumo crônico de álcool aumenta a permeabilidade intestinal e a endotoxemia portal, ativando as células de Kupffer. As células de Kupffer ativadas liberam certo número de mediadores pró-inflamatórios, incluindo fator de necrose tumoral-α (TNF-α), fator transformador de crescimento-β1 (TGF-β1), interleucinas 1, 6, 8 e 10 e fator de crescimento derivado de plaquetas (FCDP). TNF-α possui uma multiplicidade de efeitos biológicos e causa apoptose de hepatócitos, enquanto TGF-β1 e FCDP desempenham importantes papéis na ativação de células estreladas, produção de colágeno e fibrose hepática.

Entre os fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de doença hepática alcoólica (Tabela 152-2), a quantidade de álcool consumida é o mais importante. Por razões ainda não esclarecidas, apenas 30% a 35% dos indivíduos que bebem muito e por muito tempo desenvolvem hepatite alcoólica e menos de 20% desenvolvem cirrose. As mulheres correm maior risco; por exemplo, o risco de cirrose alcoólica aumenta após dez anos de consumo de álcool em quantidades de mais de 60 a 80 g/dia em homens, enquanto, em mulheres, ela pode desenvolver-se em quantidades de apenas mais de 20 g/dia. Além disso, o pico de incidência de doença hepática alcoólica em mulheres ocorre aproximadamente uma década mais cedo do que nos homens. O tipo de bebida alcoólica consumida pode não ser tão fundamental, mas destilados e cerveja podem ser mais hepatotóxicos que o vinho. Grupos étnicos afro-americanos e hispânicos podem estar predispostos à lesão hepática alcoólica mais significativa. Obesidade e desnutrição proteico-calórica, em que micronutrientes e capacidade antioxidante estão diminuídos, também são predisposições importantes.

Tabela 152-2

Fatores de risco para doença hepática alcoólica e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)

DOENÇA HEPÁTICA ALCOÓLICA	DHGNA
PRINCIPAIS	**PRINCIPAIS**
Quantidade e duração do consumo de álcool	Obesidade
Sexo feminino	Diabetes tipo 2
Fatores genéticos	Dislipidemia
Desnutrição proteico-calórica	Síndrome metabólica
SECUNDÁRIOS	**SECUNDÁRIOS**
Tipo de bebida	Síndrome dos ovários policísticos
Consumo excessivo de álcool	Hipotireoidismo
Obesidade	Apneia obstrutiva do sono
Etnia afro-americana e hispânica	Hipopituitarismo
	Hipogonadismo

Polimorfismos em genes associados ao metabolismo do álcool (álcool e aldeído desidrogenases e enzimas do citocromo P-450) e produção desregulada de citocinas (p. ex., o TNF-α) também podem influenciar a suscetibilidade genética. Nos pacientes com outras formas de doença hepática crônica (p. ex., hepatite viral B ou C), o consumo de álcool concomitante agrava a lesão hepática significativa.

Manifestações clínicas

Pacientes com doença hepática alcoólica podem ter sinais e sintomas de alcoolismo subjacente, bem como aqueles causados por doença do fígado. Estigmas de alcoolismocrônico incluem eritema palmar (Fig. 146-2), nevos aracnoides, ginecomastia bilateral, atrofia testicular, aumento da parótida bilateral e contraturas de Dupuytren (Fig. 152-1). As características clínicas da doença hepática dependerão do estágio da doença hepática alcoólica, isto é, se o paciente tem fígado gorduroso alcoólico ou doença hepática mais avançada, como hepatite e cirrose alcoólicas.

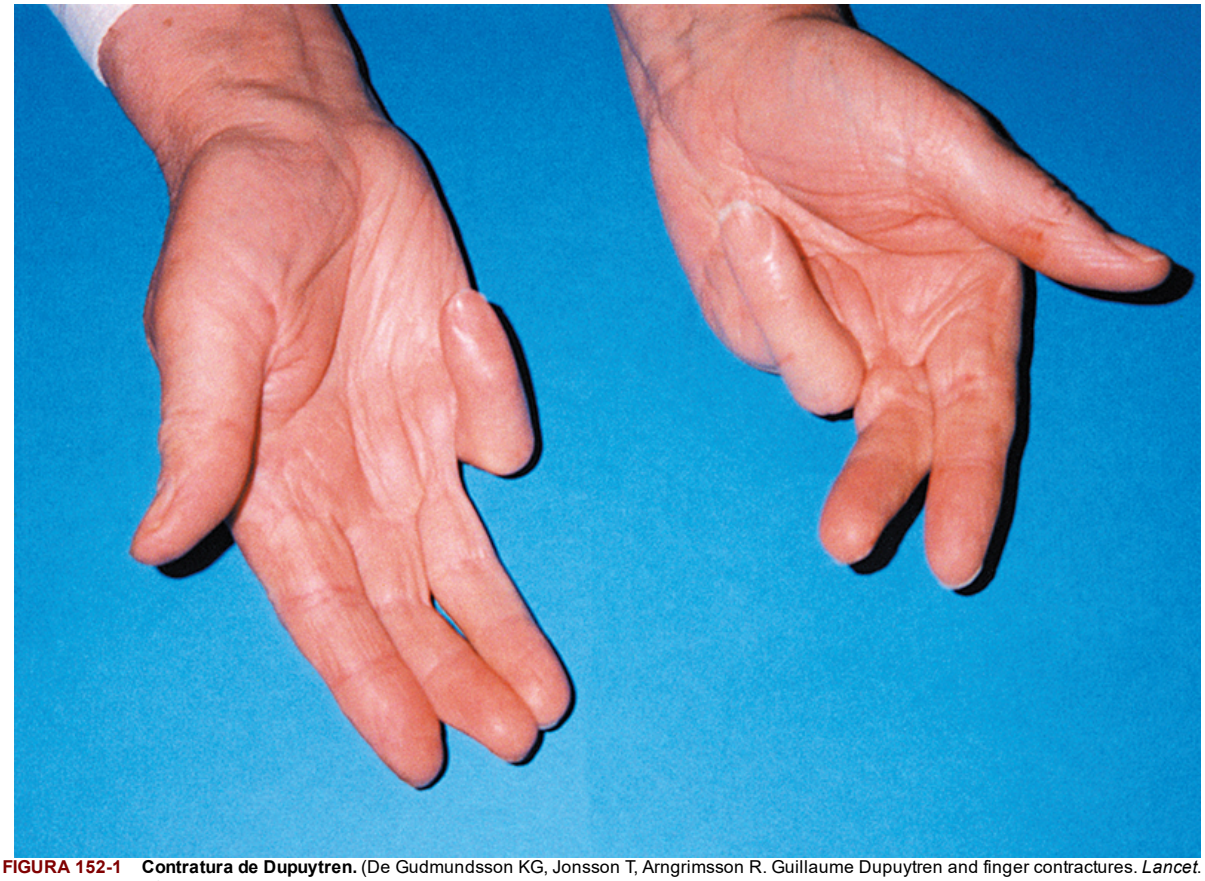

FIGURA 152-1 Contratura de Dupuytren. (De Gudmundsson KG, Jonsson T, Arngrimsson R. Guillaume Dupuytren and finger contractures. *Lancet.* 2003;362:165-168.)

Pacientes com doença hepática gordurosa alcoólica são geralmente assintomáticos, mas alguns podem ter anorexia, fadiga, desconforto no quadrante superior direito e hepatomegalia dolorosa. Esses pacientes podem ter também evidência bioquímica de alcoolismo e doença hepática alcoólica com macrocitose, bem como níveis elevados de aspartato aminotransferase (AST) e γ-glutamil transpeptidase (GGT). Pacientes com doença hepática alcoólica normalmente não têm icterícia, ascite ou esplenomegalia.

Pacientes com hepatite alcoólica podem ter uma apresentação mais dramática com mal-estar grave, fadiga, anorexia, febre, evidência de desnutrição proteico-calórica e características de doença hepática descompensada, incluindo icterícia, coagulopatia, ascite e encefalopatia. No entanto, essas características clássicas da hepatite aguda alcoólica não estão universalmente presentes. O exame físico mostra, invariavelmente, pelo menos algumas características do alcoolismo crônico, e icterícia (Fig. 146-1), ascite (Fig. 146-4) e esplenomegalia são comuns. O exame laboratorial é muitas vezes anormal. Alterações hematológicas comuns incluem leucocitose com predominância de neutrófilos, anemia macrocítica (Cap. 164), trombocitopenia (Cap. 172) e um tempo de protrombina prolongado. Bioquímicas hepáticas (Cap. 147) ficam anormais com AST e proporção de AST para alanina transferase (ALT), fosfatase alcalina, GGT e bilirrubina total elevados, mas níveis reduzidos de albumina sérica. O AST raramente excede 300 UI/L. Anormalidades eletrolíticas séricas, incluindo hipocalemia (Cap. 117), hipomagnesemia (Cap. 119), hipocalcemia (Cap. 245) e hipofosfatemia (Cap. 119) são frequentes. Pacientes com cirrose alcoólica têm as mesmas características clínicas que são comuns a outros tipos de cirrose (Cap. 153), mas também com características marcantes de alcoolismo crônico subjacente.

Diagnóstico

O diagnóstico da doença hepática alcoólica depende fortemente do histórico de consumo excessivo de álcool e da presença de doença hepática. Embora as anormalidades laboratoriais não sejam específicas para doença hepática alcoólica, elas podem ser sugestivas no contexto de consumo excessivo de álcool. Uma

proporção AST/ALT superior a 2 é típica na doença hepática alcoólica, e valores de ALT maiores que 150 a 200 UI/L são muito raros na doença hepática alcoólica. Teste sorológico para hepatite viral crônica coexistente (Cap. 149) é fundamental. Dilemas de diagnóstico surgem quando um paciente nega o consumo excessivo de álcool em face das características clínicas que são sugestivas de doença hepática alcoólica. Entrevistas com os familiares sobre o consumo de álcool específico podem ser úteis na determinação precisa do consumo de álcool. Níveis sanguíneos elevados de transferrina deficiente em carboidratos, que é uma forma de transferrina com menos do que as quatro cadeias de ácidos siálicos presentes na transferrina normal, podem identificar o recente consumo excessivo de álcool. Imageamento hepático por ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) mostrará alterações compatíveis com esteatose hepática ou formas mais avançadas da doença do fígado, como cirrose e hipertensão portal. O imageamento também é importante para excluir outras formas de doença hepática, incluindo malignidade e obstrução biliar. Os achados de imagem específicos para doença hepática alcoólica incluem um lobo caudado aumentado, maior visualização da fossa hepática posterior direita e preservação da gordura focal ou distribuição geográfica da gordura.

Como o tratamento específico para a hepatite alcoólica pode ser prejudicial em pacientes com outras doenças hepáticas, é importante excluir outras doenças do fígado predominantes ou coexistentes, incluindo hepatite viral crônica (Cap. 149) e lesão hepática induzida por fármacos, especialmente por acetaminofeno (Cap. 150), pelo histórico, exames de sangue e biópsia, se necessário. Hiperferritinemia geralmente reflete um reagente de fase aguda, em vez de um transtorno de sobrecarga de ferro, por isso ele geralmente voltará ao normal quando a lesão hepática aguda se resolver.

A biópsia hepática é a chave para caracterizar precisamente a natureza da doença hepática alcoólica e determinar se o paciente tem fígado gorduroso ou hepatite alcoólica mais avançada. Características histológicas de fígado gorduroso alcoólico incluem esteatose macrovesicular, que é predominantemente de natureza centrolobular (zona 3). Na hepatite alcoólica, a biópsia é mais marcante e revela esteatose macrovesicular, infiltração neutrofílica lobular, hialino de Mallory, balonização dos hepatócitos e fibrose perivenular. Em geral, pacientes com hepatite alcoólica também têm evidência histológica de lesão crônica do fígado sob a forma de fibrose mais avançada (fibrose periportal ou em ponte, ou cirrose).

Tratamento

A abstinência total, que é a medida de tratamento mais importante, é obrigatória para a melhora das características clínicas e histológicas da doença hepática alcoólica. Seus benefícios são inequívocos, mesmo em pacientes com descompensação grave. No entanto, a abstinência a longo prazo é difícil de alcançar, então uma abordagem multidisciplinar com aconselhamento e medicamentos que promovam a abstinência deve ser considerada. Disulfiram® não é normalmente usado devido à sua baixa tolerabilidade e hepatotoxicidade. Antagonistas de opioides, como naltrexona (50 mg/dia por até seis meses ou mais), nalmefeno (20 mg/dia, como manutenção) e acamprosato (comprimidos de 333 mg, dois comprimidos três vezes ao dia durante um ano) podem ajudar a promover a abstinência quando usados como parte de uma abordagem multidisciplinar (Cap. 33).

A doença hepática alcoólica não requer nenhum tratamento específico que não seja a abstinência. Os pacientes com hepatite alcoólica, no entanto, têm maior mortalidade a curto e longo prazos e devem ser considerados para intervenções terapêuticas além da abstinência obrigatória.[3] Se os resultados da biópsia de fígado de um paciente forem consistentes com hepatite alcoólica e não houver nenhuma evidência de outras doenças hepáticas inflamatórias, como a hepatite C (Cap. 149), deve ser administrada prednisolona (40 mg ao dia durante quatro semanas) em pacientes com hepatite alcoólica grave cuidadosamente selecionados que tenham uma pontuação superior a 32 na função discriminante de Maddrey (4,6 × [tempo de protrombina do paciente – tempo de protrombina de controle] + nível de bilirrubina total) e encefalopatia, mas que não tenham sangramento gastrointestinal ou infecção sistêmica.[A1] Estudos sugerem que um Model for End-Stage Liver Disease – Modelo de Doença Hepática em Estágio Final – (MELD, na sigla em inglês) (Tabela 153-2) superior a 21 pode substituir a pontuação de Maddrey para orientar o uso de prednisolona. A adição da *N*-acetilcisteína intravenosa (no dia 1, na dose de 150, 50 e 100 mg por quilograma de peso corporal em 250, 500 e 1.000 mL de solução de glicose a 5% durante um período de 30 minutos, quatro horas e 16 horas, respectivamente; e nos dias 2 e 5, 100 mg por quilograma por dia em 1.000 mL de solução de glicose a 5%) à prednisolona parece ser superior à prednisolona isolada. Em relação à mortalidade, a combinação medicamentosa apresentou melhores resultados no primeiro mês (8% *versus* 24%) e no sexto mês (22% *versus* 34%). Entretanto, os resultados no sexto mês não tiveram diferença significativa (P = 0,06).[A2] Embora ensaios randomizados também tenham mostrado benefício da pentoxifilina (400 mg três vezes por dia por 28 dias) para hepatite alcoólica grave,[A3] a prednisolona é mais eficaz do que a pentoxifilina,[A4] e a combinação de pentoxifilina e prednisolona não é melhor do que a prednisolona isolada.[A5]

Os anti-TNF-α, infliximabe e etanercept, não são eficazes e têm efeitos colaterais significativos. Todos os pacientes com hepatite alcoólica e cirrose alcoólica devem ser avaliados e tratados quanto à desnutrição proteico-calórica e deficiência de micronutrientes. Pacientes hospitalizados com descompensação grave devem ser considerados para nutrição enteral (Cap. 216).

Complicações como ascite, peritonite bacteriana espontânea, encefalopatia, sangramento varicoso, síndrome hepatorrenal, osteoporose e síndrome hepatopulmonar podem ocorrer em pacientes com cirrose alcoólica descompensada e devem ser tratadas cuidadosamente (Cap. 153). O transplante de fígado é uma opção razoável para pacientes com cirrose alcoólica descompensada, e dados observacionais sugerem que o transplante hepático precoce pode melhorar a sobrevida em pacientes com hepatite alcoólica grave refratária a medicamentos.[4] Porém, seis meses de abstinência e intenso apoio social geralmente são necessários para a elegibilidade (Cap. 154). Pacientes com cirrose alcoólica correm o risco de desenvolver carcinoma hepatocelular (Cap. 196) e devem ser avaliados com imageamento do fígado e níveis de α-fetoproteína séricos semestralmente. Eles também correm o risco de malignidade extra-hepática, especialmente cânceres de cabeça e pescoço, pulmão e esôfago. Para a contratura de Dupuytren, injeção de colagenase de *Clostridium histolyticum* pode reduzir a gravidade e melhorar a amplitude de movimento de forma significativa.[A6]

Prognóstico

Fígado gorduroso alcoólico é geralmente reversível com a abstinência total durante alguns meses. A hepatite alcoólica relaciona-se à alta mortalidade, com quase 40% dos pacientes morrendo dentro de seis meses após a sua apresentação. Preditores de mau resultado incluem a gravidade da doença, quantificada por abordagens como a pontuação MELD[5] (Caps. 153 e 154), e a gravidade da fibrose e infiltração neutrofílica na biópsia hepática.[6]

Doença hepática gordurosa não alcoólica

Definições

Histologicamente, a DHGNA assemelha-se à doença hepática alcoólica, mas ocorre em indivíduos sem consumo de álcool significativo. Consumo médio de álcool maior do que duas doses por dia em homens e maior do que uma dose por dia em mulheres geralmente não é consistente com um diagnóstico de DHGNA. Além disso, a definição de DHGNA exclui pacientes com um histórico de exposição a medicamentos esteatogênicos, como amiodarona, metotrexato e tamoxifeno.

A DHGNA engloba um espectro de características histológicas hepáticas, indo desde uma simples esteatose até esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) e cirrose. Na esteatose simples, a histologia hepática revela esteatose macrovesicular sem balonização dos hepatócitos ou fibrose do fígado. EHNA, que é uma forma mais avançada da DHGNA, é histologicamente caracterizada por esteatose macrovesicular, balonização dos hepatócitos, inflamação e fibrose sinusoidal.

Epidemiologia

A DHGNA é uma das causas mais comuns de elevação das enzimas hepáticas e doença hepática crônica no mundo ocidental. Sua incidência em adultos e crianças está aumentando rapidamente devido à epidemia de obesidade em curso (Cap. 220), diabetes melito tipo 2 (Cap. 229) e síndrome metabólica. Sua prevalência é elevada em certas populações de pacientes; por exemplo, quase 80% dos diabéticos tipo 2 e 90% dos obesos mórbidos têm evidência de imagem de DHGNA. Estima-se que quase um terço dos adultos dos países ocidentais tenham DHGNA e, aproximadamente, 5% dos adultos possam ter EHNA.[7] Estas porcentagens comparam-se razoavelmente bem a outros dados que sugerem que a prevalência de cirrose decorrente da DHGNA seja de cerca de 2%. Hispânicos e brancos correm maior risco de terem DHGNA, enquanto sua prevalência é curiosamente baixa em afro-americanos.

Fisiopatologia

Os principais fatores de risco para DHGNA incluem obesidade, diabetes melito tipo 2 (Cap. 229), síndrome metabólica e dislipidemia (Tabela 152-2). Outras comorbidades associadas à DHGNA incluem a síndrome dos ovários policísticos (Cap. 235), hipotireoidismo (Cap. 226), hipopituitarismo (Cap. 224), hipogonadismo (Cap. 234) e apneia do sono (Cap. 100).

Dois defeitos fundamentais na DHGNA são a resistência à insulina/hiperinsulinemia e níveis excessivos de ácidos graxos não esterificados dentro dos hepatócitos. Um influxo excessivo de ácidos graxos não esterificados nos hepatócitos resulta em esteatose macrovesicular, que é predominantemente de localização centrolobular.

Além disso, pacientes com DHGNA têm lipogênese intra-hepática aumentada novamente. Embora os pacientes com DHGNA esterifiquem vigorosamente ácidos graxos livres em triglicerídeos neutros, ácidos graxos livres dentro dos hepatócitos são considerados os principais mediadores de lesão celular (lipotoxicidade). No plano de fundo da esteatose hepática, fatores que promovem lesão celular, inflamação e fibrose incluem estresse oxidativo, estresse do retículo endoplasmático, apoptose, adipocitocinas e ativação de células estreladas. As fontes de estresse oxidativo incluem mitocôndrias e microssomos. Adipocitocinas que desempenham um papel importante na patogênese da DHGNA incluem a adiponectina e TNF-α. Não está claro por que alguns pacientes com DHGNA apresentam EHNA, enquanto outros pacientes com um perfil de fator de risco comparável têm apenas esteatose simples. Existe uma relação consistente e significativa dos polimorfismos genéticos *PNPLA3* com a gravidade da esteatose e outras características histológicas da DHGNA. No entanto, os fatores genéticos que desempenham um papel na EHNA e DHGNA não foram completamente elucidados.

Manifestações clínicas

A DHGNA é muitas vezes assintomática, mas pode, raramente, causar fadiga e dor no quadrante superior direito. O exame físico pode revelar hepatomegalia, eritema palmar (Fig. 146-2) e nevos aracnoides. Se a doença hepática estiver avançada, características de insuficiência hepática, como ascite, encefalopatia e vasos colaterais abdominais, estão presentes. A esteatose simples é benigna, com um risco mínimo de cirrose, enquanto a DHGNA é progressiva e pode levar à cirrose (Cap. 153) e insuficiência hepática (Cap. 154). Em até 20% dos pacientes com EHNA, a histologia hepática piorará e cirrose se desenvolverá ao longo de um período de dez a 15 anos. Acredita-se que obesidade grave, idade avançada e diabetes sejam os fatores de risco para a progressão da doença. A progressão da doença durante a fase inicial pode ser identificada apenas com uma repetição da biópsia hepática; porém, em fases posteriores, os sinais e sintomas da hipertensão portal (p. ex., vasos colaterais abdominais e baixa contagem de plaquetas) indicam o desenvolvimento de cirrose. Pacientes com cirrose induzida por EHNA correm risco de desenvolver carcinoma hepatocelular (Cap. 196). Os pacientes com DHGNA têm vários riscos metabólicos que os predispõem à aterosclerose, e doença arterial coronariana é a causa mais comum de morte em pacientes com DHGNA.

Diagnóstico

Geralmente, suspeita-se de DHGNA quando os níveis de aminotransferase estão assintomaticamente elevados em um indivíduo com fatores metabólicos de risco (obesidade, diabetes e síndrome metabólica) ou quando o imageamento do fígado (ultrassom, TC ou RM), obtido por outra razão, mostra infiltração gordurosa (Fig. 152-2).O diagnóstico de DHGNA requer que não haja histórico de consumo significativo de álcool prévio ou atual, nenhuma exposição a medicamentos esteatogênicos e nenhuma evidência de outras causas de doença hepática, como hepatite viral B ou C.[8] Níveis elevados de aminotransferases, embora comuns, não são necessários para o diagnóstico de DHGNA. Diferentemente da doença hepática alcoólica, os níveis de ALT são maiores do que os níveis de AST, mas eles raramente excedem 250 UI/L. Em geral, os níveis de AST e ALT não têm importância diagnóstica ou prognóstica. Hiperferritinemia leve é comum e não deve ser confundida com hemocromatose hereditária (Cap. 212). Do mesmo modo, positividade de baixo grau de autoanticorpos (anticorpos antinucleares, antianticorpos antimúsculo liso) não é incomum e não deve ser confundida com doença hepática autoimune (Cap. 149). Pelo fato de a esteatose ser comum em pacientes com a doença de Wilson (Cap. 211), ceruloplasmina sérica deve ser obtida como parte da avaliação diagnóstica.

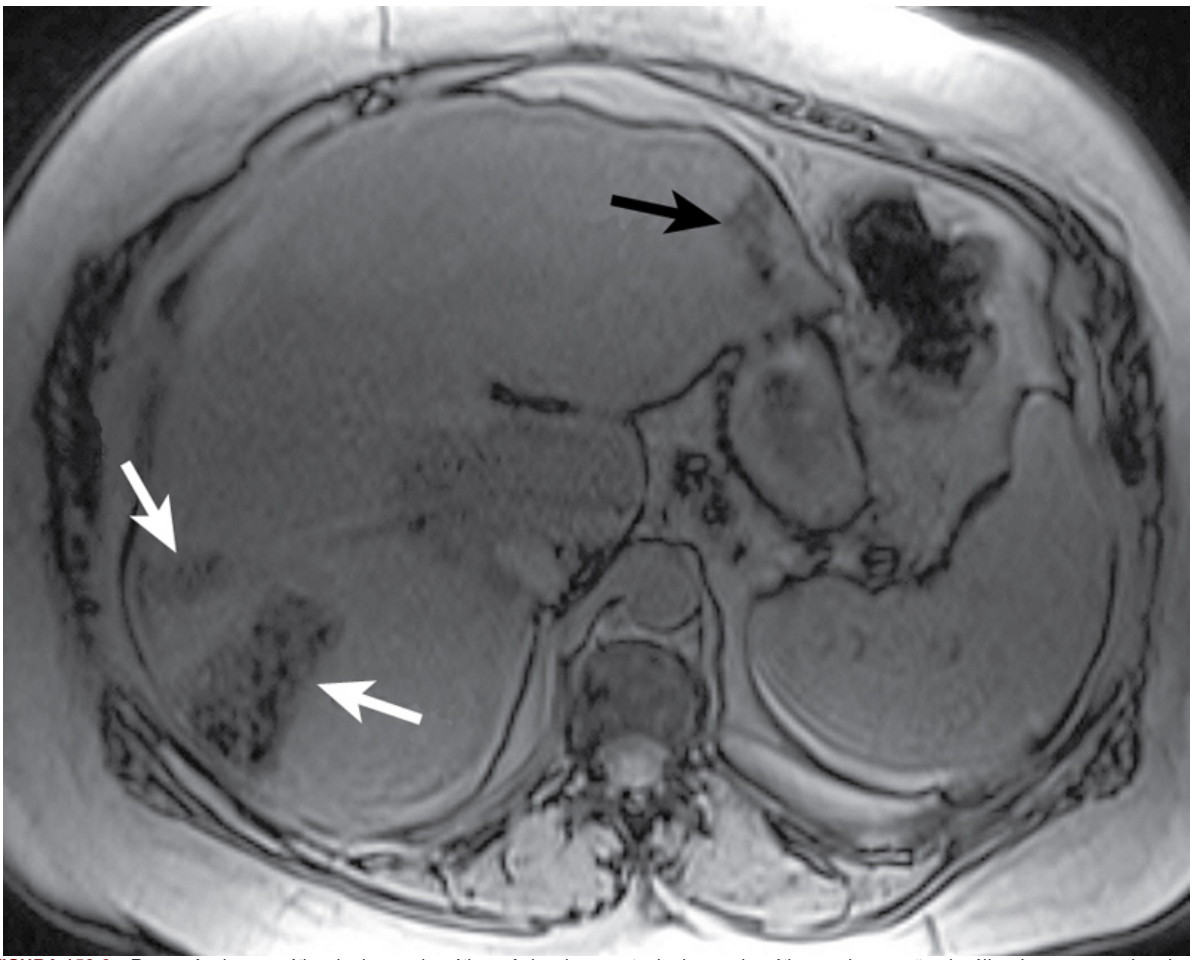

FIGURA 152-2 Ressonância magnética de doença hepática crônica decorrente de doença hepática gordurosa não alcoólica. Imagens ponderadas em T1 fora de fase mostram infiltração de gordura focal de formas variáveis no lobo direito *(setas brancas)* e lobo esquerdo *(seta preta)*. (Cortesia do Professor Kumar Sandrasegaran, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Ind.)

O fígado gorduroso em ultrassonografia tem um valor preditivo positivo de apenas 77% e um valor preditivo negativo de apenas 67% em comparação à biópsia hepática. A ressonância magnética abdominal é mais precisa, mas o seu custo elevado limita a sua utilização na rotina. Como nenhum destes testes de imagem consegue diferenciar a esteatose simples a partir de EHNA ou identificar cirrose até que a fibrose hepática tenha causado fígado nodular ou hipertensão portal evidente, a biópsia hepática é necessária para estabelecer a presença de EHNA ou cirrose. As indicações comuns para biópsia hepática percutânea em pacientes com DHGNA incluem

níveis de aminotransferases persistentemente aumentados, incapacidade para excluir uma causa coexistente ou diferente (p. ex., sobrecarga de ferro ou doença hepática autoimune) e suspeita clínica de EHNA e fibrose avançada. Em pacientes com EHNA, a histologia hepática mostra esteatose, inflamação, balonamento e fibrose (Fig. 152-3). No entanto, a histologia hepática isoladamente não consegue distinguir, com fiabilidade, a EHNA da hepatite alcoólica, porque estas duas entidades têm características microscópicas muito semelhantes.

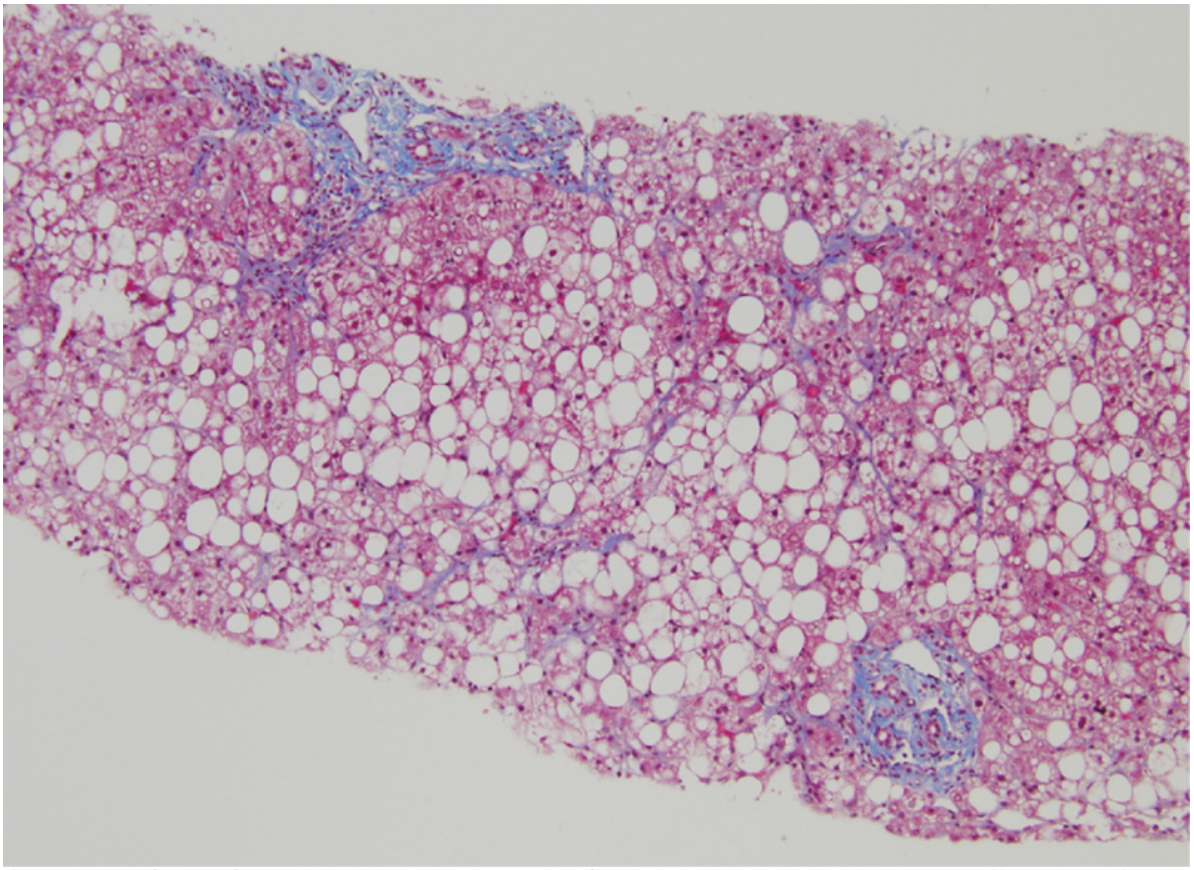

FIGURA 152-3 Biópsia hepática mostrando esteato-hepatite não alcoólica, com aumento da gordura e cirrose inicial. (Cortesia da NASH Clinical Research Network.)

Tratamento

Modificação do estilo de vida com restrição alimentar e exercício físico regular é a primeira escolha de tratamento para a DHGNA.[A7] Perda ponderal e aumento da atividade física reduzem de modo consistente a gordura hepática, melhoram o controle glicêmico e a sensibilidade à insulina e podem melhorar as características histopatológicas.[9] Geralmente, recomenda-se que os pacientes com DHGNA percam 10% do seu peso corporal de forma gradual, mas este objetivo é difícil de alcançar. Se os recursos estiverem disponíveis, uma abordagem multidisciplinar, com terapia comportamental, aconselhamento dietético e acompanhamento por um nutricionista e um especialista em exercícios, é mais bem-sucedida do que uma abordagem prescritiva.[10]

As estatinas (p. ex., atorvastatina 20 mg por dia) com ou sem vitaminas C e E podem melhorar os resultados de testes hepáticos e reduzir a DHGNA subsequente.[A8,A9] Em um grande ensaio, utilizar 800 UI de vitamina E administrada diariamente por dois anos melhorou de modo significativo os achados histológicos hepáticos em adultos,[A10] mas outros ensaios não mostraram benefícios tão convincentes em crianças.[A11] Os sensibilizadores à insulina tiazolidinedionas (pioglitazona e rosiglitazona) melhoraram a esteatose, inflamação, a degeneração com balonamento e, talvez, a fibrose. Como efeito colateral, houve ganho ponderal de cerca de cinco quilos.[A12] Infelizmente, o ganho de peso que é comum com as tiazolidinedionas pode ultrapassar os benefícios histológicos que elas oferecem. O tratamento com pentoxifilina (400 mg três vezes por dia) pode também melhorar as enzimas hepáticas e os achados histológicos em indivíduos com EHNA.[A13]

Pacientes com DHGNA frequentemente têm dislipidemia, que os coloca em risco excessivo para doença arterial coronariana; a dislipidemia (Cap. 206) deve ser tratada de modo agressivo, com estatinas e outros agentes diminuidores dos lipídios, que podem ser administrados de forma segura a pacientes com DHGNA e EHNA. Em indivíduos com obesidade mórbida com EHNA e outras comorbidades metabolicamente significativas, a cirurgia bariátrica pode levar a melhora significativa das características histológicas hepáticas, mas o médico deve excluir a presença de hipertensão portal, antes de sugerir este tipo de operação.[11] Pacientes cuidadosamente selecionados com cirrose descompensada devido à DHGNA podem ser tratados com transplante de fígado (Cap. 154); porém, a recorrência durante o período pós-transplante é comum.

Prevenção

As medidas para prevenir a DHGNA incluem a manutenção do peso corporal ideal, fazer exercícios regularmente e tratar quaisquer comorbidades metabólicas associadas, como diabetes e dislipidemia. Evitar gordura saturada, ingestão de frutose e consumo de álcool pode reduzir o desenvolvimento da DHGNA.

Prognóstico

Esteatose isolada é geralmente benigna, enquanto a esteato-hepatite é geralmente progressiva. Um terço dos pacientes com DHGNA pode ter remissão do quadro dentro de sete anos, dependendo, principalmente, da redução de peso, mesmo que modesta. Por outro lado, no entanto, dados relativos ao risco e aos fatores de risco para a progressão da DHGNA e EHNA para cirrose e insuficiência hepática são escassos.

Pelo fato de muitas vezes a DHGNA coexistir com um ou mais componentes da síndrome metabólica, sua presença reflete um prognóstico geral a longo prazo cuidadoso. As complicações a longo prazo em pacientes com esteatose simples geralmente resultam de doenças cardiovasculares e aterosclerose e não de insuficiência hepática.

Os pacientes com EHNA também correm risco de insuficiência hepática e câncer do fígado (Cap. 196), além de risco significativamente aumentado de doença cardiovascular. Por exemplo, entre os pacientes com EHNA em sua biópsia inicial, um terço ou mais desenvolve fibrose progressiva ao longo de um intervalo médio de acompanhamento de cerca de cinco anos. Idade avançada, diabetes, balonização e fibrose na biópsia hepática são preditores importantes de progressão.

Referência de Grau A

A1. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut*. 2011;60:255–260.

A2. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, et al. Glucocorticoids plus *N*-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2011;365:1781–1789.

A3. Parker R, Armstrong MJ, Corbett C, et al. Systematic review: pentoxifylline for the treatment of severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:845–854.

A4. Park SH, Kim DJ, Kim YS, et al. Pentoxifylline vs. corticosteroid to treat severe alcoholic hepatitis: a randomised, non-inferiority, open trial. *J Hepatol*. 2014;61:792–798.

A5. Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:1033–1041.

A6. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, et al. Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med*. 2009;361:968–979.

A7. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Hepatology*. 2010;51:121–129.

A8. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) study: a post-hoc analysis. *Lancet*. 2010;376:1916–1922.

A9. Foster T, Budoff MJ, Saab S, et al. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St. Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:71–77.

A10. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1675–1685.

A11. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305:1659–1668.

A12. Boettcher E, Csako G, Pucino F, et al. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:66–75.

A13. Zein CO, Yerian LM, Gogate P, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2011;54:1610–1619.

Referências Gerais

1. Stickel F, Hampe J. Genetic determinants of alcoholic liver disease. *Gut*. 2012;61:150–159.
2. Orman ES, Odena G, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis, management, and novel targets for therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(suppl 1):77–84.
3. Singal AK, Kamath PS, Gores GJ, et al. Alcoholic hepatitis: current challenges and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:555–564.
4. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2011;365:1790–1800.
5. Cuthbert JA, Arslanlar S, Yepuri J, et al. Predicting short-term mortality and long-term survival for hospitalized US patients with alcoholic hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2014;59:1594–1602.
6. Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2014;146:1231–1239.
7. Hyysalo J, Mannisto VT, Zhou Y, et al. A population-based study on the prevalence of NASH using scores validated against liver histology. *J Hepatol*. 2014;60:839–846.
8. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Disease, American College of Gastroenterology, and American Gastroenterology Association. *Gastroenterology*. 2012;142:1592–1609.
9. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol*. 2012;56:255–266.
10. Corrado RL, Torres DM, Harrison SA. Review of treatment options for nonalcoholic fatty liver disease. *Med Clin North Am*. 2014;98:55–72.
11. Hafeez S, Ahmed MH. Bariatric surgery as potential treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a future treatment by choice or by chance? *J Obes*. 2013;2013:839275.

No Brasil

Estudo multicêntrico realizado no Brasil em 1.280 pacientes portadores de esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) demonstrou que a epidemiologia no Brasil não é diferente da americana. A média da idade foi de 49,7 ± 13,6 anos, 53,3% eram do sexo masculino e 85% eram assintomáticos. A síndrome metabólica foi observada em 41,3% dos casos. Níveis elevados de ALT, AST e GGT foram observados em 55,8%, 42,2% e 63,1% dos casos, respectivamente. Dos pacientes que tiveram indicação de biópsia hepática, EHNA foi observada em mais de 50% e cirrose em 15% dos pacientes. Esses resultados demonstram a relevância da EHNA no Brasil e a importância do diagnóstico precoce na nossa população.

Bibliografia

Cotrim HP, et al. Brazilian Group for the study of NAFLD. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil: clinical and histological profile. *Annals of Hepatology*. 2011;10:33–37.

153

Cirrose e suas sequelas

Guadalupe Garcia-Tsao

Definição

A cirrose, que pode ser o estágio final de qualquer doença hepática crônica, é um processo difuso caracterizado por fibrose e pela conversão do parênquima normal em nódulos estruturalmente anormais (Fig. 153-1). Esses nódulos "regenerativos" perdem a organização lobular normal e são circundados por tecido fibroso. O processo envolve o fígado e, de uma forma geral, é considerado irreversível. Embora a cirrose seja histopatologicamente um diagnóstico de "tudo ou nada", ironicamente ela pode ser classificada como compensada ou descompensada. A cirrose descompensada é definida pela presença de ascite, sangramento/hemorragia varicosa, encefalopatia hepática ou icterícia, que são complicações resultantes das principais consequências da cirrose: hipertensão portal e insuficiência hepática.

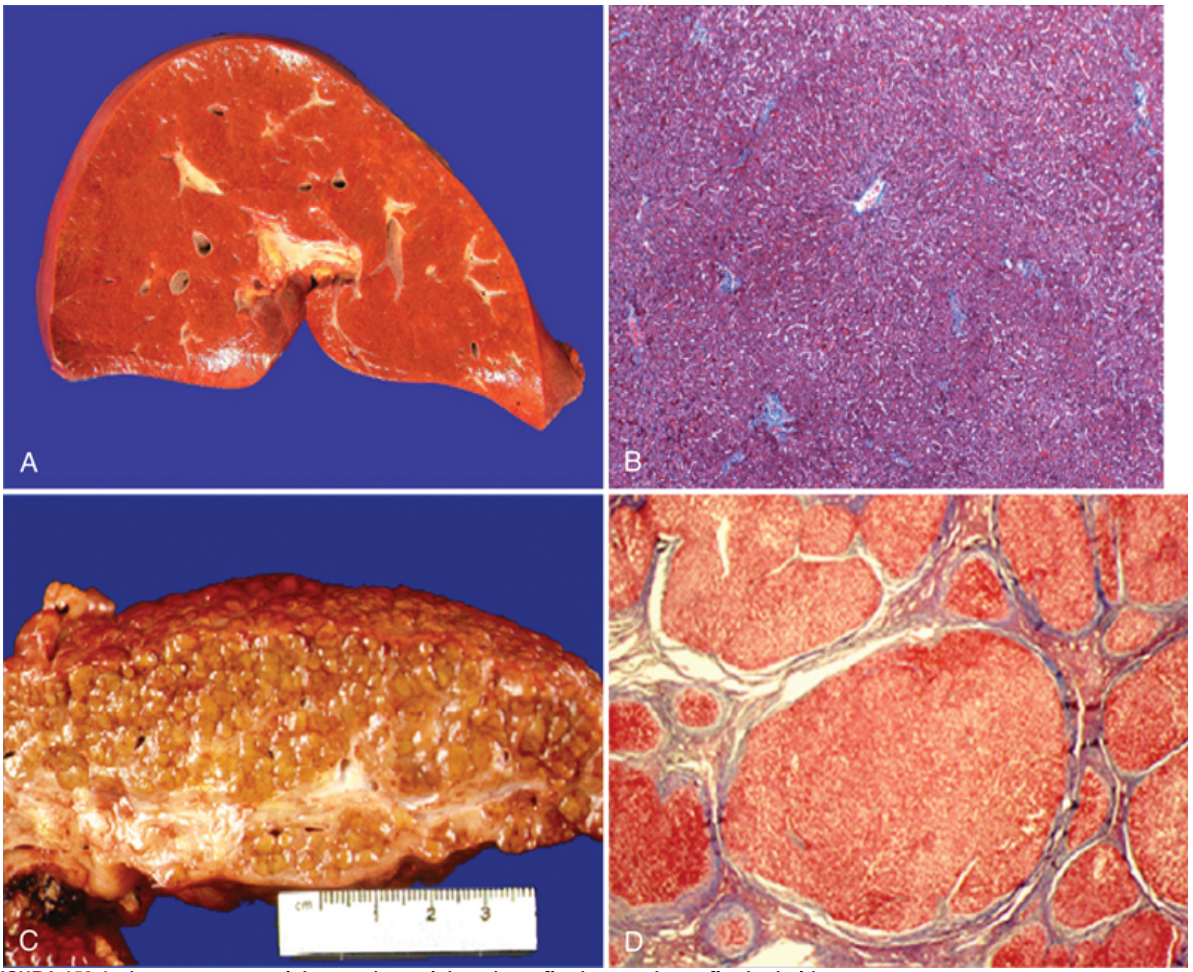

FIGURA 153-1 Imagens macroscópicas e microscópicas de um fígado normal e um fígado cirrótico.
A, Imagem macroscópica de um fígado normal com superfície lisa e textura homogênea. **B,** Microscopicamente, os sinusoides hepáticos estão organizados e as estruturas vasculares estão distribuídas normalmente. **C,** Imagem macroscópica de um fígado cirrótico. O fígado apresenta uma coloração amarelo-alaranjada com superfície irregular e textura nodular. **D,** Microscopicamente, o parênquima está desorganizado e existem nódulos regenerativos circundados por tecido fibroso.

Epidemiologia

É difícil avaliar a prevalência e a incidência real da cirrose na população em geral, porque muitos pacientes com cirrose são assintomáticos quando a descompensação ocorre. Estima-se que a prevalência mundial da doença hepática crônica ou cirrose se situe em torno de 100 (com variação de 25 a 400) por 100 mil pessoas, mas ela varia amplamente de um país para outro e de uma região geográfica para outra.

A cirrose é uma causa importante de morbidade e mortalidade por todo o mundo e nos Estados Unidos. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 800 mil pessoas morrem anualmente em decorrência da cirrose. Nos Estados Unidos, a cirrose é responsável por cerca de 32.000 mil mortes por ano, ou uma taxa de mortalidade de 10,3 pessoas para cada 100 mil, o que a torna a 12.ª causa geral de morte. É importante mencionar que a doença hepática crônica e cirrose são a sexta causa de morte nos Estados Unidos em indivíduos entre 25 e 44 anos de idade e a quinta entre os 45 e 64 anos. Como a doença hepática crônica afeta as pessoas nos anos mais produtivos de sua vida, ela tem um impacto significativo sobre a economia como um resultado da morte prematura, doença e invalidez.

Qualquer doença hepática crônica pode evoluir para cirrose (Tabela 153-1). A hepatite viral tipo C e a doença hepática alcoólica são as causas mais comuns de cirrose, seguidas pela doença hepática gordurosa não alcoólica (em particular, esteato-hepatite não alcoólica) e pela hepatite B crônica (Caps. 149 e 152). No entanto, existem outras causas de cirrose, que incluem doenças hepáticas autoimunes e colestáticas, como cirrose biliar, colangite esclerosante primária (Cap. 155), hepatites autoimunes (Cap. 149) e doenças metabólicas como a hemocromatose, doença de Wilson e deficiência de α_1-antitripsina (Cap. 146). Quando todas as causas possíveis foram investigadas e descartadas, a cirrose é considerada como "criptogênica". Acredita-se, atualmente, que muitos casos de cirrose criptogênica se devam à doença hepática gordurosa não alcoólica (Cap. 152).

Tabela 153-1

Causas da cirrose

PRINCIPAIS FATORES CAUSADORES DE CIRROSE
Hepatite C crônica
Doença hepática alcoólica
Doença hepática gordurosa não alcoólica
Hepatite B crônica
OUTRAS CAUSAS DE CIRROSE (<2% DE TODOS OS CASOS)
Doenças hepáticas autoimunes e colestáticas
Cirrose biliar primária
Colangite esclerosante primária
Hepatite autoimune
Obstrução biliar extra-hepática ou intra-hepática
Obstrução mecânica
Atresia biliar
Fibrose cística
Distúrbios metabólicos
Hemocromatose
Doença de Wilson
Deficiência de α_1-antitripsina
Doenças do armazenamento de glicogênio
Abetalipoproteinemia
Porfiria
Obstrução de fluxo venoso hepático
Síndrome de Budd-Chiari
Doença veno-oclusiva
Insuficiência cardíaca direita
Fármacos e substâncias químicas
Bypass intestinal
Cirrose da criança indiana

Embora a entidade denominada *cirrose biliar primária* evolua para cirrose somente na sua fase final, esse termo atualmente é considerado errôneo. A cirrose biliar primária (Cap. 155) é uma doença hepática crônica colestática mediada pela resposta imune, que é caracterizada pela destruição progressiva dos ductos biliares intra-hepáticos, progredindo de um estágio inicial no qual há uma fibrose mínima (estágio 1) para um estágio final no qual existe uma cirrose bem estabelecida (estágio 4).

Fisiopatologia

Fibrose Hepática e Cirrose

A característica patogênica-chave subjacente à fibrose hepática e à cirrose é a ativação das células estreladas hepáticas. As células estreladas hepáticas, conhecidas como *células de Ito* ou *células perissinusoidais*, estão localizadas no espaço de Disse, entre os hepatócitos e as células endoteliais sinusoidais. Normalmente, as células estreladas hepáticas são quiescentes e servem como principal local de armazenamento de retinoides (vitamina A). Em resposta a uma lesão, as células estreladas hepáticas se tornam ativadas, como resultado da perda dos seus depósitos de vitamina A, proliferam, desenvolvem um retículo endoplasmático granular proeminente e secretam matriz extracelular (colágeno tipo 1 e 3, proteoglicanos sulfatados e glicoproteínas). Além disso, elas se tornam miofibroblastos hepáticos contráteis.[1]

Diferentemente de outros capilares, os sinusoides hepáticos normais necessitam de uma membrana basal. As células endoteliais sinusoidais possuem extensas fenestrações (100 a 200 nm de diâmetro) que permitem a passagem de grandes moléculas, com massa molecular maior do que 250.000 Dáltons. A deposição de colágeno no espaço de Disse, como ocorre na cirrose, leva à perda da defenestração das células endoteliais sinusoidais ("capilarização" dos sinusoides). Dessa maneira, há alteração nas trocas entre o plasma e os hepatócitos, resultando na diminuição do diâmetro do sinusoide, o que é ainda mais exacerbado pela contração das células estreladas.

Complicações da Cirrose

As duas consequências principais da cirrose são a hipertensão portal, acompanhada de um estado circulatório hiperdinâmico, e a insuficiência hepática (Fig. 153-2). O desenvolvimento de varizes e ascite é uma decorrência direta da hipertensão portal e do estado circulatório hiperdinâmico, enquanto a icterícia resulta da incapacidade do fígado de excretar a bilirrubina (p. ex., insuficiência hepática). A encefalopatia se origina tanto da hipertensão portal como da insuficiência hepática. A ascite, por sua vez, pode tornar-se complicada por infecção, quando então é denominada *peritonite bacteriana espontânea* e pela insuficiência renal funcional, que é chamada *síndrome hepatorrenal*.

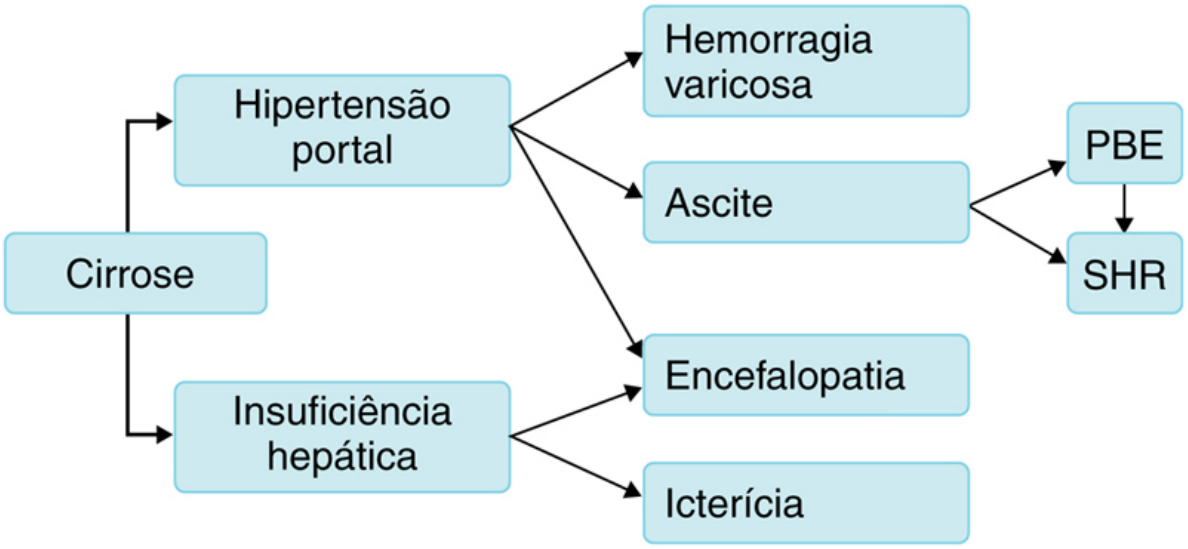

FIGURA 153-2 Complicações da cirrose resultando em hipertensão portal e insuficiência hepática.
As varizes e a hemorragia varicosa são consequências diretas da hipertensão portal. A ascite é resultante da hipertensão portal e pode estar complicada por uma infecção (peritonite bacteriana espontânea [PBE] ou disfunção renal (síndrome hepatorrenal [SHR]). A encefalopatia hepática é resultante do desvio portossistêmico (p. ex., hipertensão portal) e da insuficiência hepática. Icterícia resulta unicamente da insuficiência hepática.

Hipertensão Portal e Estado Circulatório Hiperdinâmico

Na cirrose, a hipertensão portal resulta tanto do aumento da resistência do fluxo portal quanto da elevação do influxo venoso portal. O mecanismo inicial é o aumento da resistência vascular sinusoidal (Fig. 153-3) secundária para (1) deposição de tecido fibroso e subsequente compressão pelos nódulos regenerativos (componente fixo) que poderia, teoricamente, ser elegível para tratamento com agentes antifibróticos e, eventualmente, ser melhorada com a resolução do processo etiológico subjacente; e (2) vasoconstrição ativa (componente funcional), que responde à ação de drogas vasodilatadoras como o nitroprussiato, e é causada pela deficiência de óxido nítrico (NO), bem como pela atividade aumentada dos vasoconstritores.

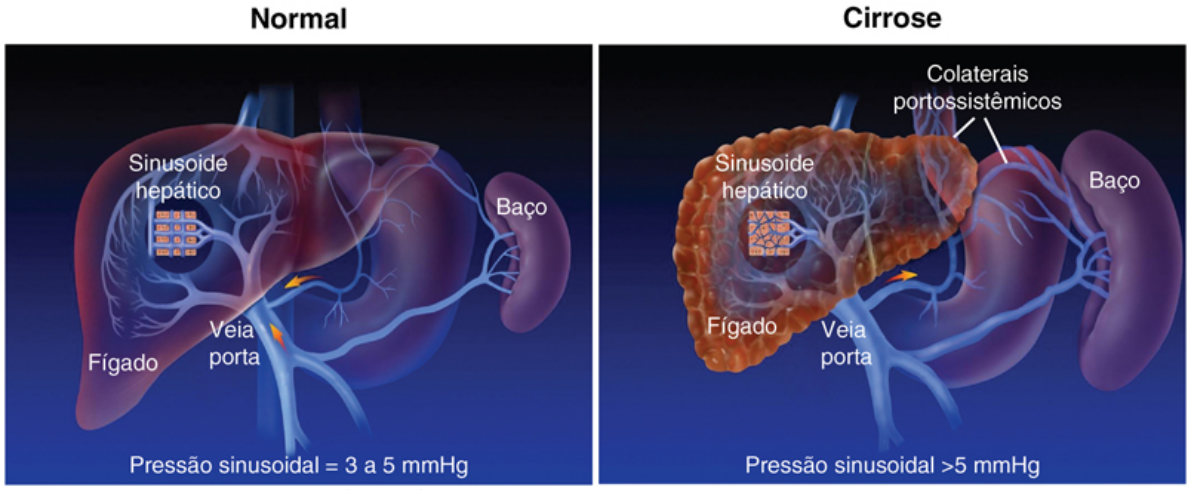

FIGURA 153-3 A pressão sinusoidal hepática está aumentada na cirrose.
No fígado normal (*esquerda*), a vascularização intra-hepática é complacente e o gradiente de pressão venosa hepática, que é uma medida de pressão sinusoidal, é 5 mmHg ou menos. No fígado cirrótico (*direita*), a arquitetura sinusoidal está distorcida pelos nódulos regenerativos e pela fibrose, que levam ao aumento da resistência intra-hepática, hipertensão portal, esplenomegalia e vasos colaterais portossistêmicos; o gradiente de pressão venosa hepática é superior a 5 mmHg. Complicações da cirrose desenvolvem-se quando o gradiente aumenta acima de 10 a 12 mmHg.

Inicialmente, no processo hipertensivo portal, o baço cresce e sequestra plaquetas e outras células sanguíneas, o que leva ao desenvolvimento de hiperesplenismo. Além disso, os vasos que normalmente drenam para o sistema portal, como a veia gástrica esquerda, revertem seu fluxo e, assim, ocorre um desvio do sangue do sistema portal para a circulação sistêmica. Essas vias colaterais portossistêmicas são insuficientes para descomprimir o sistema venoso portal e oferecem resistência adicional ao fluxo portal. À medida que os colaterais se desenvolvem, um aumento no fluxo sanguíneo portal, que resulta da vasodilatação esplâncnica, mantém o estado hipertensivo. A vasodilatação arteriolar esplâncnica, por sua vez, é secundária ao aumento na produção de NO. Assim, o paradoxo na hipertensão portal é que a deficiência de NO na vasculatura intra-hepática desencadeia vasoconstrição e resistência aumentada, enquanto a superprodução de NO na circulação extra-hepática leva à vasodilatação e ao fluxo portal aumentado.

Além da vasodilatação esplâncnica, existe a vasodilatação sistêmica, que, por causar decréscimo no volume arterial *efetivo*, desencadeia a ativação do sistema neuro-humoral (sistema renina-angiotensina-aldosterona), retenção de sódio, expansão do volume de plasma e o desenvolvimento de um estado circulatório hiperdinâmico. Esse estado circulatório hiperdinâmico mantém a hipertensão portal, levando à formação e ao crescimento de varizes e desempenha um papel importante no desenvolvimento de todas as complicações da cirrose.

Varizes e Hemorragia Varicosa

A complicação da cirrose que resulta mais diretamente da hipertensão portal é o desenvolvimento dos colaterais portossistêmicos, dos quais os mais relevantes são aqueles que se formam a partir da dilatação das veias coronárias e gástricas e constituem varizes gastroesofágicas. A formação inicial dos colaterais esofagianos depende da pressão portal, clinicamente estabelecida por um gradiente limiar de pressão venosa hepática de 10 a 12 mmHg, abaixo do qual as varizes não se desenvolvem.

O desenvolvimento de um estado circulatório hiperdinâmico provoca uma dilatação ainda maior e o crescimento de varizes e, eventualmente, a sua ruptura e hemorragia varicosa, uma das complicações mais temidas da hipertensão portal. A tensão em uma variz determina a ruptura varicosa e é diretamente proporcional ao diâmetro da variz e à pressão intravaricosa e inversamente proporcional à espessura da parede da variz.

Ascite e Síndrome Hepatorrenal

A ascite (acúmulo de líquido intraperitoneal), na cirrose, é secundária à hipertensão sinusoidal e à retenção de sódio. A cirrose leva à hipertensão sinusoidal pelo bloqueio do fluxo venoso hepático, anatomicamente pela fibrose e pelos nódulos regenerativos e funcionalmente pelo tônus vascular pós-sinusoidal aumentado. De

maneira similar à formação das varizes esofágicas, o gradiente limiar da pressão venosa hepática necessário para a formação de ascite é de 12 mmHg. Além disso, a retenção de sódio aumenta o volume intravascular e permite a formação continuada de ascite. Retenção de sódio resulta da vasodilatação que é principalmente devido a um aumento da produção de NO pelo fato de a inibição de NO em animais experimentais aumentar a excreção urinária de sódio, reduzir os níveis de aldosterona no plasma e reduzir a ascite. Com a progressão da cirrose e a hipertensão portal, a vasodilatação torna-se mais pronunciada e, assim, há a ativação adicional do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, resultando em uma maior retenção de sódio (ascite refratária), retenção de água (hiponatremia) e vasoconstrição renal (síndrome hepatorrenal).

Peritonite Bacteriana Espontânea

A peritonite bacteriana espontânea, uma infecção do líquido ascítico, ocorre na ausência de perfuração de um órgão oco ou um foco de inflamatório intra-abdominal, como um abscesso, pancreatite aguda ou colecistite. A translocação bacteriana, ou migração de bactérias do intestino para os linfonodos mesentéricos e outros locais extraintestinais, é o principal mecanismo envolvido na peritonite bacteriana espontânea. O local atingido e as defesas imunes sistêmicas são os elementos principais na promoção da translocação bacteriana e, juntamente com o desvio dos vasos sanguíneos das células de Kupffer pela circulação colateral portossistêmica, propiciam à bacteriemia transitória tornar-se mais prolongada, colonizando, dessa forma, o líquido ascítico. A peritonite bacteriana espontânea ocorre em pacientes com mecanismos de defesa reduzidos para ascite, como o baixo nível de complemento no líquido ascítico. Outro fator que promove a translocação bacteriana na cirrose é o crescimento bacteriano excessivo atribuído à diminuição na motilidade intestinal e tempo de trânsito intestinal. As infecções, particularmente de bactérias Gram-negativas, podem precipitar a disfunção renal em decorrência da piora do estado circulatório hiperdinâmico.

Encefalopatia

A encefalopatia hepática é uma disfunção cerebral causada por insuficiência hepática, *shunt* portossistêmico ou ambos.[2,3] A amônia, uma toxina normalmente removida pelo fígado, desempenha um papel essencial na patogenia. Na cirrose, a amônia acumula-se na circulação sistêmica por causa do desvio de sangue realizado pelos colaterais portossistêmicos e do metabolismo hepático diminuído (p. ex., insuficiência hepática). A presença de grandes quantidades de amônia no cérebro danifica as células cerebrais de suporte ou astrócitos e desencadeia alterações estruturais características da encefalopatia hepática (astrocitose tipo II de Alzheimer). A amônia resulta na suprarregulação de receptores benzodiazepínicos do tipo astrocíticos periféricos, os estimulantes mais potentes da produção de neuroesteroides. Os neuroesteroides são os principais moduladores do ácido γ-aminobutírico, o que resulta na depressão cortical e encefalopatia hepática. Outras toxinas, como o manganês, também se acumulam no cérebro, particularmente no globo pálido, onde podem levar à perda da função motora. Outras toxinas ainda a serem elucidadas também podem estar envolvidas na patogenia da encefalopatia.

Icterícia

A icterícia (Cap. 147) na cirrose é um reflexo da incapacidade do fígado de excretar a bilirrubina e é, portanto, o resultado da insuficiência hepática. No entanto, nas doenças colestáticas que levam à cirrose (p. ex., cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, síndrome do desaparecimento do ducto biliar), a icterícia deve-se mais provavelmente à lesão biliar do que à insuficiência hepática. Outros indicadores de insuficiência hepática, como a presença de encefalopatia ou prolongamento da razão normalizada internacional (INR), ajudam a determinar o contribuinte mais provável para hiperbilirrubinemia (Cap. 147).

Complicações Cardiopulmonares

O estado circulatório hiperdinâmico eventualmente resulta na insuficiência cardíaca de alto débito com utilização periférica de oxigênio diminuída, uma complicação que tem sido descrita como *cardiomiopatia cirrótica.* A vasodilatação no nível da circulação pulmonar desencadeia hipoxemia arterial, a marca registrada da síndrome hepatopulmonar. Capilares pulmonares normais têm 8 μm de diâmetro e os glóbulos vermelhos (um pouco menos que 8 μm) passam através deles, uma célula por vez, facilitando, assim, a oxigenação. Na síndrome hepatopulmonar, os capilares pulmonares estão dilatados até cerca de 500 μm, de modo que a passagem dos eritrócitos pelos capilares pulmonares pode ter diâmetro superior ao de muitas células. Como resultado, um grande número de eritrócitos não está oxigenado, o que causa o equivalente a um desvio (*shunt*) direita-esquerda.

De maneira contrária, a hipertensão portopulmonar ocorre quando o leito pulmonar é exposto a substâncias vasoconstritoras que podem ser produzidas na circulação esplâncnica e passar pelo metabolismo hepático; o resultado inicial é uma hipertensão pulmonar reversível. No entanto, como estes fatores resultam na proliferação endotelial, vasoconstrição, trombose *in situ* e obliteração dos vasos, segue-se uma hipertensão pulmonar irreversível.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da cirrose variam amplamente, dependendo do seu estágio, de um paciente assintomático sem sinais de doença hepática crônica a um paciente que se apresenta confuso e ictérico com emaciação muscular grave e ascite. A história natural da cirrose é caracterizada por uma fase inicial, denominada cirrose *compensada*, seguida por uma fase progressiva rápida marcada pelo desenvolvimento de complicações da hipertensão portal ou disfunção e hepática (ou ambas), denominada cirrose *descompensada* (Fig. 153-4).[4] Na fase compensada, a função de síntese hepática é quase, ou totalmente, normal. A pressão portal, embora aumentada, é inferior ao valor limite necessário para o desenvolvimento de varizes ou ascite. À medida que a doença progride, a pressão portal aumenta e a função hepática diminui, o que resulta, consequentemente, no desenvolvimento de ascite, sangramento gastrointestinal, encefalopatia e icterícia. O desenvolvimento de qualquer uma dessas complicações clinicamente detectáveis caracteriza a transição da fase compensada para a fase descompensada. A progressão para a morte pode ser acelerada em decorrência do desenvolvimento de outras complicações, como sangramento gastrointestinal recorrente, insuficiência renal (ascite refratária, síndrome hepatorrenal), síndrome hepatopulmonar e sepse (peritonite bacteriana espontânea). O desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (Cap. 196) pode acelerar o curso da doença em qualquer estágio (Fig. 153-4). A transição do estágio compensado para o descompensado ocorre em uma taxa de 5% a 7% por ano. A média de tempo para a descompensação, o tempo no qual metade dos pacientes com cirrose compensada torna-se descompensada, é de cerca de seis anos.

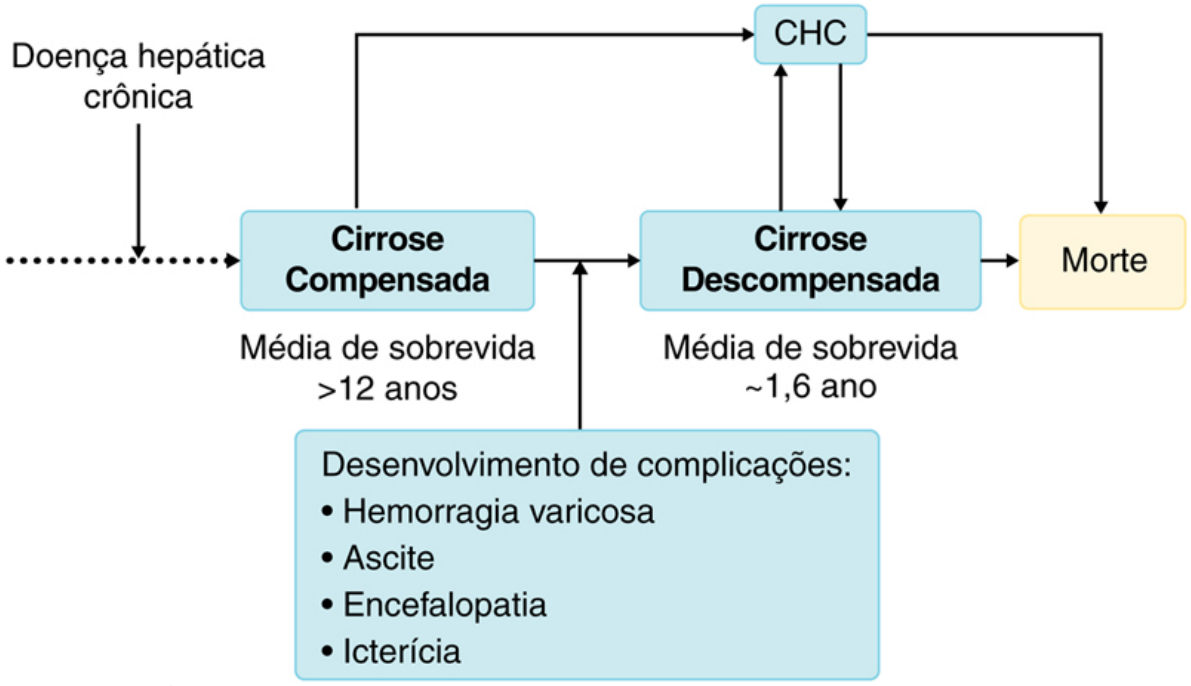

FIGURA 153-4 História natural da cirrose.
Qualquer doença hepática crônica desencadeará cirrose. Inicialmente, a cirrose será compensada (média de sobrevida >12 anos), mas, uma vez que as complicações (ascite, hemorragia varicosa, encefalopatia, icterícia) se desenvolvem, torna-se descompensada (média de sobrevida, 1,6 ano). O carcinoma hepatocelular (CHC) pode desenvolver-se em qualquer estágio e pode precipitar a descompensação e morte.

Cirrose Compensada

Neste estágio, a cirrose é geralmente assintomática e é diagnosticada durante a avaliação da doença hepática crônica ou fortuitamente durante exame físico de rotina, testes bioquímicos, imageamento por outras razões, endoscopia mostrando varizes gastroesofágicas ou cirurgia abdominal na qual o fígado nodular é detectado. Fadiga inespecífica, libido diminuída ou distúrbios do sono podem ser as únicas queixas. Cerca de 40% dos pacientes com cirrose compensada possuem varizes esofágicas. Varizes gastroesofágicas não hemorrágicas são assintomáticas e sua presença (sem sangramento) não denota descompensação.

Cirrose Descompensada

Neste estágio, há sinais de descompensação: ascite, varizes hemorrágicas, icterícia, encefalopatia hepática ou qualquer combinação desses achados. A ascite, que é o sinal mais frequente de descompensação, está presente em 80% dos pacientes com cirrose descompensada.

Hemorragia Varicosa

As varizes gastroesofágicas estão presentes em aproximadamente 50% dos pacientes com cirrose diagnosticada recentemente. A prevalência das varizes correlaciona-se à gravidade da doença hepática e varia de 40% em pacientes cirróticos Child A (Tabela 153-2) a 85% em pacientes Child C.

Tabela 153-2

Os dois sistemas de classificação mais comumente utilizados na cirrose

1. CLASSIFICAÇÃO DE CHILD-TURCOTTE-PUGH (CTP) (VARIAÇÃO, 5 a 15)			
		ATRIBUIÇÃO DE PONTOS	
PARÂMETROS	**1**	**2**	**3**
Ascite	Nenhum	Grau 1 a 2 (ou fácil para tratar)	Grau 3 a 4 (ou refratária)
Encefalopatia hepática	Nenhum	Grau 1 a 2 (ou induzida por um precipitante)	Grau 3 a 4 (ou espontânea)
Bilirrubina (mg/dL)	<2	2 a 3	>3
Albumina (g/dL)	>3,5	2,8 a 3,5	<2,8
Tempo de protrombina (segundos > controle) ou INR	<4 <1,7	4 a 6 1,7 a 2,3	>6 >2,3
Classificação CPT: Child A: pontuação de 5 a 6; Child B: pontuação de 7 a 9; Child C: pontuação de 10 a 15			
2. MODELO DE DOENÇA HEPÁTICA EM ESTÁGIO FINAL (MELD) (VARIAÇÃO, 6 a 40):			
[0,957 × LN (creatinina em mg/dL) + 0,378 × LN (bilirrubina em mg/dL) + 1,12 × LN (INR) + 0,643] × 10			

INR = razão normalizada internacional; LN = logaritmo natural.

Tanto o desenvolvimento como o crescimento de pequenas varizes ocorrem em uma proporção de 7% a 8% por ano. A incidência do primeiro episódio de hemorragia varicosa em pacientes com varizes pequenas é de cerca de 5% por ano, enquanto o sangramento de varizes médias e grandes ocorre em uma taxa de aproximadamente 15% por ano. As varizes grandes, a doença hepática grave e a presença de vergões vermelhos nas varizes são preditores independentes de hemorragia varicosa. O sangramento das varizes gastroesofágicas pode manifestar-se como uma hematêmese evidente, melena ou ambos (Cap. 135).

Ascite e Hiponatremia

A ascite é a causa mais comum de descompensação na cirrose e ocorre em uma proporção de 7% a 10% por ano. Os sintomas mais geralmente associados à ascite são circunferência abdominal aumentada – que é comumente descrita pelos pacientes como aumento da cintura ou que as roupas estão apertadas ao redor da cintura – e ganho de peso recente. A ascite pode ser identificada no exame físico, quando presente em quantidades pequenas ou moderadas, por um flanco protuberante, flanco macio e macicez móvel (Cap. 146).

A hiponatremia, definida como concentração sérica de sódio inferior a 130 mEq/L (Cap. 116), está presente em cerca de 25% dos pacientes com cirrose e ascite. No entanto, pacientes com cirrose normalmente não têm manifestações neurológicas significativas ou hiponatremia porque, presumivelmente, estas se desenvolvem de modo gradual. No entanto, a hiponatremia é um marcador de gravidade da cirrose, associada a pior qualidade de vida e ao desenvolvimento de encefalopatia hepática.[5]

A síndrome hepatorrenal é um tipo de lesão renal pré-renal que ocorre em pacientes com cirrose e ascite.[6] Ela representa o extremo do espectro de anomalias que podem levar a ascite cirrótica, sendo o resultado da vasodilatação periférica máxima, bem como da ativação máxima de hormônios que causam a retenção de sódio, água

e aumentam a vasoconstrição das artérias renais. A síndrome hepatorrenal se divide em dois tipos com base em características clínicas e prognóstico. Síndrome hepatorrenal tipo 1 é uma lesão renal *aguda* rapidamente progressiva na qual o aumento da creatinina sérica ocorre dentro de um período de duas semanas. A síndrome hepatorrenal tipo 2 progride mais lentamente e está associada à ascite, que é refratária a diuréticos. Os pacientes com a síndrome hepatorrenal geralmente possuem ascite tensa que responde pouco aos diuréticos, mas nenhum sintoma ou sinal típico dessa entidade.

Peritonite Bacteriana Espontânea

Cerca de um terço dos pacientes cirróticos são hospitalizados em decorrência de infecções bacterianas, ou as adquirem durante esta fase, das quais a mais comum é a peritonite bacteriana espontânea. Os dois preditores mais comuns do desenvolvimento de infecção bacteriana são a gravidade da doença hepática e o risco de hemorragia gastrointestinal. As manifestações clínicas mais frequentes da peritonite bacteriana espontânea são febre, icterícia e dor abdominal. No exame físico normalmente identifica-se dor abdominal, com ou sem piora à descompressão, ou ileal (ou ambos). No entanto, até um terço dos pacientes com peritonite bacteriana espontânea podem se apresentar sem sintoma abdominal ou de infecção,[7] mas com encefalopatia, lesão renal aguda ou evidência de choque.

Encefalopatia Hepática

A encefalopatia hepática, que é uma manifestação neuropsiquiátrica da cirrose, ocorre em uma proporção de aproximadamente 2% a 3% por ano. A encefalopatia hepática associada à cirrose é de início gradual e raramente fatal. Manifesta-se com um largo espectro de anomalias neurológicas e psiquiátricas, desde alterações subclínicas a coma. Clinicamente, ela é caracterizada por alterações na consciência com variação comportamental de inversão do padrão de sono-vigília e transtornos de memória (grau 1); confusão, comportamento bizarro e desorientação (grau 2); letargia e desorientação profunda (grau 3); coma (grau 4). No exame físico, os estágios iniciais podem demonstrar somente um tremor distal, mas a marca registrada da encefalopatia hepática é a presença de asterixe (Cap. 154). Além disso, os pacientes com encefalopatia hepática podem apresentar hálito com odor adocicado, uma característica denominada *fetor hepaticus*.

Complicações Pulmonares

A síndrome hepatopulmonar está associada à dispneia de esforço, que pode levar à debilitação extrema. Pode-se observar no exame físico baqueteamento digital, cianose e aranhas vasculares. A síndrome hepatopulmonar está presente em aproximadamente 5% a 10% dos pacientes que esperam por transplante.

Hipertensão portopulmonar manifesta-se com dispneia por esforço, síncope e dor torácica. No exame, acentuação da segunda bulha cardíaca e dilatação do ventrículo direito são proeminentes (Cap. 68).

Diagnóstico

O diagnóstico da cirrose deve ser considerado em qualquer paciente com doença hepática crônica.[8] Em pacientes com *cirrose compensada* e assintomáticos, sinais típicos de cirrose podem estar ausentes, e os exames físico e laboratoriais podem ser totalmente normais. O diagnóstico pode muitas vezes necessitar de confirmação histológica por biópsia hepática, que é o "padrão-ouro" para o diagnóstico de cirrose. No entanto, a biópsia hepática é um procedimento invasivo, sujeito a erros de amostragem, e a presença de cirrose pode ser confirmada de forma não invasiva. Esta forma não invasiva é uma combinação de biomarcadores séricos, técnicas de imagem e medições de rigidez hepática.

Exame Físico

No exame físico, o sinal de cirrose consiste em atrofia muscular envolvendo principalmente as regiões musculares bitemporais e as eminências tenar e hipotenar; aranhas vasculares, mais habitualmente no tronco, face e membros superiores; e eritema palmar envolvendo as eminências tenar e hipotenar e as pontas dos dedos. Embora a atrofia muscular seja uma marca de insuficiência hepática, angiomas aracnóideos e eritema palmar são marcas de vasodilatação e circulação hiperdinâmica. Os homens podem ter perda de cabelo no peito e abdome, ginecomastia e atrofia testicular. Petéquias e equimoses podem estar presentes como resultado da trombocitopenia ou tempo de protrombina prolongado. A contratura de Dupuytren, que é um espessamento da fáscia palmar, ocorre mais comumente na cirrose alcoólica. Uma característica patognomônica da cirrose é o achado no exame físico de um lobo hepático direito menor, com extensão de menos de 7 cm na percussão, e o lobo esquerdo palpável, nodular, com consistência mais densa. A esplenomegalia também pode estar presente e é indicativa de hipertensão portal. A circulação colateral na parede abdominal (*caput medusae* ou cabeça de medusa) também pode desenvolver-se como consequência da hipertensão portal. A ausência de qualquer desses achados físicos não exclui a cirrose.

Testes Laboratoriais

Os resultados de testes laboratoriais sugestivos de cirrose abrangem desde níveis séricos de albumina ou bilirrubina anormais, bem como elevação do INR. O achado laboratorial mais sensível e específico sugestivo de cirrose no conjunto das doenças hepáticas crônicas é a contagem baixa de plaquetas (<150.000/μL), que ocorre como resultado da hipertensão portal e hiperesplenismo. Outros marcadores séricos que ficam muitas vezes anormais incluem os níveis de aspartato aminotransferase, γ-glutamil transpeptidase, ácido hialurônico, α_2-macroglobulina, haptoglobina, inibidor da metaloproteinase de tecido 1 e apolipoproteína A. Combinações destes testes foram usadas para prever a presença de cirrose, mas elas não são tão precisas como os estudos de imagem.[9]

Estudo de Imagens

Os exames por imagem confirmatórios incluem a tomografia computadorizada, o ultrassom e a ressonância magnética. Os achados compatíveis com cirrose consistem em contorno hepático nodular, fígado diminuído com ou sem hipertrofia do lobo caudado ou esquerdo, esplenomegalia e, em particular, a identificação de vasos colaterais intra-abdominais indicativos de hipertensão portal (Fig. 153-5). Com o aumento da fibrose, o fígado torna-se rígido e esta rigidez pode ser medida por ultrassonografia (elastografia hepática transitória, imagem de impulso de força de radiação acústica) ou por ressonância magnética. A medição da rigidez hepática, uma nova técnica não invasiva, parece ser útil no diagnóstico de cirrose e na exclusão da sua presença.[10] Estes testes estão se tornando mais amplamente disponíveis, e os achados típicos em qualquer desses estudos de imagem, juntamente com um quadro clínico compatível, são indicativos da presença de cirrose. Uma biópsia do fígado, então, não seria necessária, a menos que o grau de inflamação ou outras características requeiram investigação.

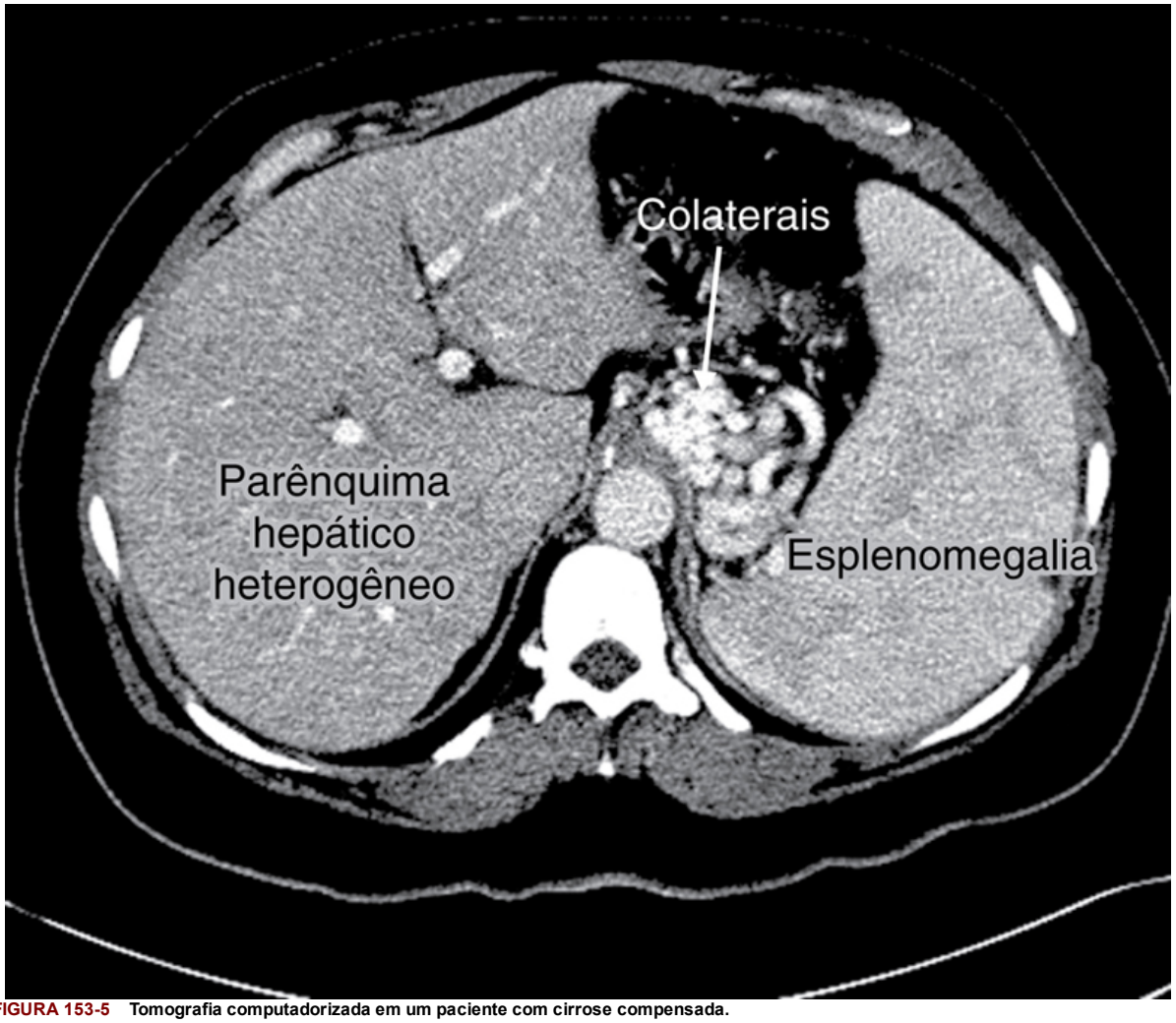

FIGURA 153-5 Tomografia computadorizada em um paciente com cirrose compensada.
O parênquima hepático é heterogêneo, há esplenomegalia e, mais importante, há colaterais portossistêmicos.

Na *cirrose descompensada*, a detecção de ascite, sangramento varicoso ou encefalopatia em um quadro de doença hepática crônica essencialmente estabelece o diagnóstico de cirrose; uma biópsia hepática não é necessária para estabelecer o diagnóstico. Os pacientes com cirrose descompensada frequentemente exibem desnutrição, emaciação muscular grave, numerosas aranhas vasculares, hipotensão arterial e taquicardia resultantes do estado circulatório hiperdinâmico.

Medição da Pressão Portal

As medições diretas da pressão portal implicam a cateterização da veia porta, são incômodas e podem estar associadas a complicações. A cateterização da veia hepática com a medição da pressão encunhada e livre é um método mais simples, mais seguro, reprodutível e mais amplamente utilizado para medir indiretamente a pressão portal. As medidas da pressão portal são expressas como um gradiente de pressão venosa hepática: a diferença entre valores de pressão entre a pressão venosa hepática ocluída, que é a medida da pressão sinusoidal, e a pressão da veia cava inferior ou hepática livre, que é utilizada como um ponto de referência zero interno. Em um paciente com evidência clínica de hipertensão portal (p. ex., varizes), o gradiente da pressão venosa hepática é útil para o diagnóstico diferencial da causa da hipertensão portal: ele estará normal (3 a 5 mmHg) nas causas pré-hepáticas de hipertensão portal, como trombose venosa portal (Cap. 143) e nas intra-hepáticas, com exceção das causas pré-sinusoidais, como a esquistossomose (Cap. 355), mas será anormal (≥6 mmHg) nas causas sinusoidais da hipertensão portal, como a cirrose e em causas pós-sinusoidais, como a doença veno-oclusiva. Em pacientes com cirrose viral ou alcoólica, um gradiente de pressão venosa hepática de 10 mmHg ou maior (hipertensão portal "clinicamente significativa") prediz o desenvolvimento de complicações da hipertensão portal e sua redução com terapia farmacológica prediz um resultado favorável em pacientes com cirrose. Em pacientes com hemorragia de varizes, um gradiente de pressão venosa hepática maior que 20 mmHg prevê possível hemorragia recorrente, que tem alta mortalidade.

Complicações da Cirrose

Varizes e Hemorragia Varicosa

A endoscopia do trato gastrointestinal superior (Cap. 134) permanece como o principal método para o diagnóstico de varizes e hemorragia varicosa. As varizes são classificadas como pequenas (veias minimamente elevadas acima da superfície mucosa esofágica, retas), médias (veias tortuosas ocupando menos do que um terço do lúmen esofagiano) ou grandes (que ocupam mais do que um terço do lúmen esofagiano). O diagnóstico de hemorragia varicosa é feito quando a esofagogastroduodenoscopia diagnóstica mostra um dos seguintes itens: sangramento ativo de uma variz, um "mamilo branco" sobrejacente à variz, coágulos sobrejacentes à variz ou varizes sem outra fonte potencial de sangramento.

Ascite

A causa mais comum de ascite é a cirrose, que responde por 80% dos casos. Malignidade peritoneal (p. ex., metástases peritoneais de tumores gastrointestinais ou câncer de ovário), insuficiência cardíaca (Cap. 58) e tuberculose peritoneal (Cap. 324) juntos respondem por outros 15% dos casos. O método inicial menos invasivo e de melhor relação custo-eficiência para confirmar a presença de ascite é a ultrassonografia abdominal.

A paracentese diagnóstica é um procedimento seguro que pode ser realizado em todos os pacientes com ascite inicial, mesmo naqueles com coagulopatias. A orientação por ultrassom deve ser utilizada nos pacientes em que a percussão não consegue localizar a ascite ou naqueles em que uma primeira tentativa de paracentese não retira o líquido. O fluido em um paciente com ascite recém-estabelecida deve ter sempre os valores de albumina (com avaliação simultânea da albumina sérica), proteína total e contagem de células sanguíneas polimorfonucleares (PMN), e devem ser realizadas cultura bacteriológica e citologia. A contagem de células polimorfonucleares PMN e a cultura bacteriológica são úteis para a exclusão de infecção (peritonite bacteriana espontânea ou secundária) e a avaliação citológica é necessária se houver suspeita de carcinomatose peritoneal. Dependendo do quadro clínico, testes adicionais podem ser realizados no líquido: níveis de glicose e lactato desidrogenase (se houver suspeita de peritonite bacteriana secundária), esfregaço e cultura para bacilos ácido-álcool resistentes (se houver suspeita de tuberculose peritoneal) e nível de amilase (se houver suspeita de ascite pancreática).

O gradiente soro-ascite de albumina e o nível de proteína no líquido ascítico são úteis para o diagnóstico diferencial da ascite (Tabela 153-3). O gradiente soro-ascite de albumina correlaciona-se com a pressão sinusoidal e, portanto, estará elevado (>1,1 g/dL) em pacientes cuja fonte da ascite é o sinusoide hepático (p. ex., cirrose e ascite cardíaca). Os níveis proteicos no líquido ascítico são marcadores indiretos da integridade do sinusoide hepático: sinusoides normais são estruturas permeáveis que

deixam "escapar" proteínas, enquanto os sinusoides cirróticos estão "capilarizados" e não perdem tantas proteínas. As três causas principais de ascite — cirrose, tumores malignos ou tuberculose peritoneal e insuficiência cardíaca — podem, facilmente, ser diferenciadas pela combinação dos resultados do gradiente soro-ascite de albumina e do conteúdo de proteína total no líquido ascítico. A ascite cirrótica normalmente apresenta gradiente soro-ascite de albumina alto e alto conteúdo de proteínas; e a ascite secundária a tumores malignos normalmente apresenta soro-ascite de albumina baixo e conteúdo proteico alto. Um peptídeo natriurético tipo B sérico elevado tem precisão diagnóstica elevada nos casos de ascite devido a insuficiência cardíaca.

Tabela 153-3

Usando gradiente de albumina sérica ascítica e o nível de proteína total para diagnosticar a causa da ascite

CONDIÇÃO	GRADIENTE DE SORO-ASCITE DE ALBUMINA*	NÍVEL DE PROTEÍNA TOTAL ASCÍTICA†
Cirrose	Alto	Baixo
Ascite maligna	Baixo	Alto
Ascite cardíaca	Alto	Alto

* Alta: maior do que 1,1 g/dL; baixa: menor do que 1,1 g/dL.

† Alta: maior do que 2,5 g/dL; baixa: menor do que 2,5 g/dL.

Síndrome Hepatorrenal

A síndrome hepatorrenal, que é um diagnóstico de exclusão, só deve ser confirmada apenas depois de suspensão dos diuréticos, expansão do volume intravascular com albumina e tratamento de qualquer condição que leve a agravamento do estado hemodinâmico do paciente cirrótico. A ascite não responsiva aos diuréticos é universal e a hiponatremia dilucional quase sempre está presente. O diagnóstico diferencial inclui as condições que pioram a vasodilatação, como a sepse, o uso de vasodilatadores e a paracentese de grande volume não acompanhada por infusão de albumina; condições que diminuem o volume de sangue arterial efetivo, como hemorragia gastrointestinal, diurese excessiva ou diarreia (muitas vezes, induzida pelo excesso de lactulose); condições que induzem vasoconstrição renal, como fármacos anti-inflamatórios não esteroides; e lesões nefrotóxicas, como as provocadas por aminoglicosídeos.

Peritonite Bacteriana Espontânea

Índice alto de suspeita e diagnóstico precoce são essenciais no manejo da peritonite bacteriana espontânea. A paracentese diagnóstica deve ser realizada em qualquerpaciente com sintomas ou sinais de peritonite bacteriana espontânea, incluindo encefalopatia sem causa explicada e disfunção renal. Como a peritonite bacteriana espontânea é, muitas vezes, assintomática e geralmente adquirida da comunidade, a paracentese diagnóstica deve ser realizada quando qualquer paciente cirrótico for hospitalizado, independentemente da causa da internação.

O diagnóstico da peritonite bacteriana espontânea é estabelecido pela contagem de PMNs no líquido ascítico maior do que 250/μL. A bactéria pode ser isolada do líquido ascítico em apenas 40% a 50% dos casos, mesmo com métodos sensíveis, como a inoculação diretamente na placa de cultura sanguínea. A peritonite bacteriana espontânea é, na maior parte das vezes, uma infecção monobacteriana, geralmente por organismos entéricos Gram-negativos. No entanto, o uso amplo de profilaxia antibiótica na cirrose levou a uma prevalência aumentada de infecções com organismos resistentes a multifármacos. Micro-organismos anaeróbios e fungos raramente causam peritonite bacteriana espontânea; sua presença, bem como uma infecção polimicrobiana, deve levantar suspeita de uma peritonite bacteriana secundária.

Encefalopatia Hepática

O diagnóstico de encefalopatia hepática evidente é, principalmente, clínico e baseado na história e exame físico que mostrem alterações de consciência e comportamento, bem como a presença de asterixe. Os níveis de amônia são pouco fiáveis e, além disso, existe uma correlação fraca entre o grau de encefalopatia hepática e os níveis de amônia no sangue. Entretanto, níveis elevados (>150 μmol/L) são indicativos de encefalopatia hepática e podem ser úteis na avaliação de pacientes com distúrbios neurocognitivos de origem desconhecida. Testes psicométricos e um eletroencefalograma, que normalmente mostra ondas lentas generalizadas e a presença de ondas trifásicas, são frequentemente usados na pesquisa, mas não para o diagnóstico clínico. A encefalopatia hepática mínima ou subclínica, que está presente em até 80% dos pacientes com cirrose, é diagnosticada apenas com base nos resultados anormais dos testes de atenção psicométricos e neuropsicológicos (p. ex., teste de conexão de números, teste de símbolos de dígitos) e função psicomotora (p. ex., *grooved pegboard*). O rastreio de encefalopatia hepática mínima em pacientes cirróticos não é amplamente recomendado, uma vez que os testes diagnósticos não estão padronizados e os benefícios do tratamento são incertos.

Síndrome Hepatopulmonar e Hipertensão Portopulmonar

Os critérios de diagnóstico para a síndrome hepatopulmonar consistem na hipoxemia arterial com PaO_2 menor do que 80 mmHg ou um gradiente alvéolo-arterial de oxigênio maior do que 15 mmHg, juntamente com a evidência de *shunt* vascular pulmonar no ecocardiograma com contraste (Cap. 55) ou cintilografia com macroagregado de albumina marcada com ^{99m}Tc evidenciando derivação anormal de radioatividade para cérebro.[11] A hipertensão portopulmonar é diagnosticada pela presença da pressão arterial pulmonar média maior do que 25 mmHg na cateterização cardíaca direita, desde que a pressão encunhada dos capilares pulmonares seja menor do que 15 mmHg.

Tratamento

O tratamento da cirrose idealmente deve visar à interrupção ou à reversão da fibrose. Embora fármacos antifibróticos não tenham mostrado reverter a fibrose consistentemente ou melhorar resultados em pacientes cirróticos, a erradicação do vírus da hepatite C ou B foi associada com a reversão da fibrose.[A1] Atualmente, o tratamento da cirrose compensada está direcionado para a prevenção do desenvolvimento da descompensação por (1) tratar a doença hepática subjacente (p. ex., terapia antiviral para hepatite C ou B) para reduzir a fibrose e evitar a descompensação; (2) evitar fatores que possam piorar a doença hepática, como o álcool, fármacos hepatotóxicos e infecções virais sobrepostas; e (3) fazer um rastreamento para detectar varizes (para prevenir hemorragia varicosa) e carcinoma hepatocelular (para que o tratamento seja realizado no estágio inicial) (Fig. 153-6). O tratamento da cirrose descompensada se concentra em eventos descompensatórios específicos e na opção de transplante de fígado. Cada vez mais, pesquisas revelam que diferentes terapias para a mesma complicação podem ser aplicadas a pacientes com diferentes perfis de risco, com base principalmente na gravidade da doença (Tabela 153-2).

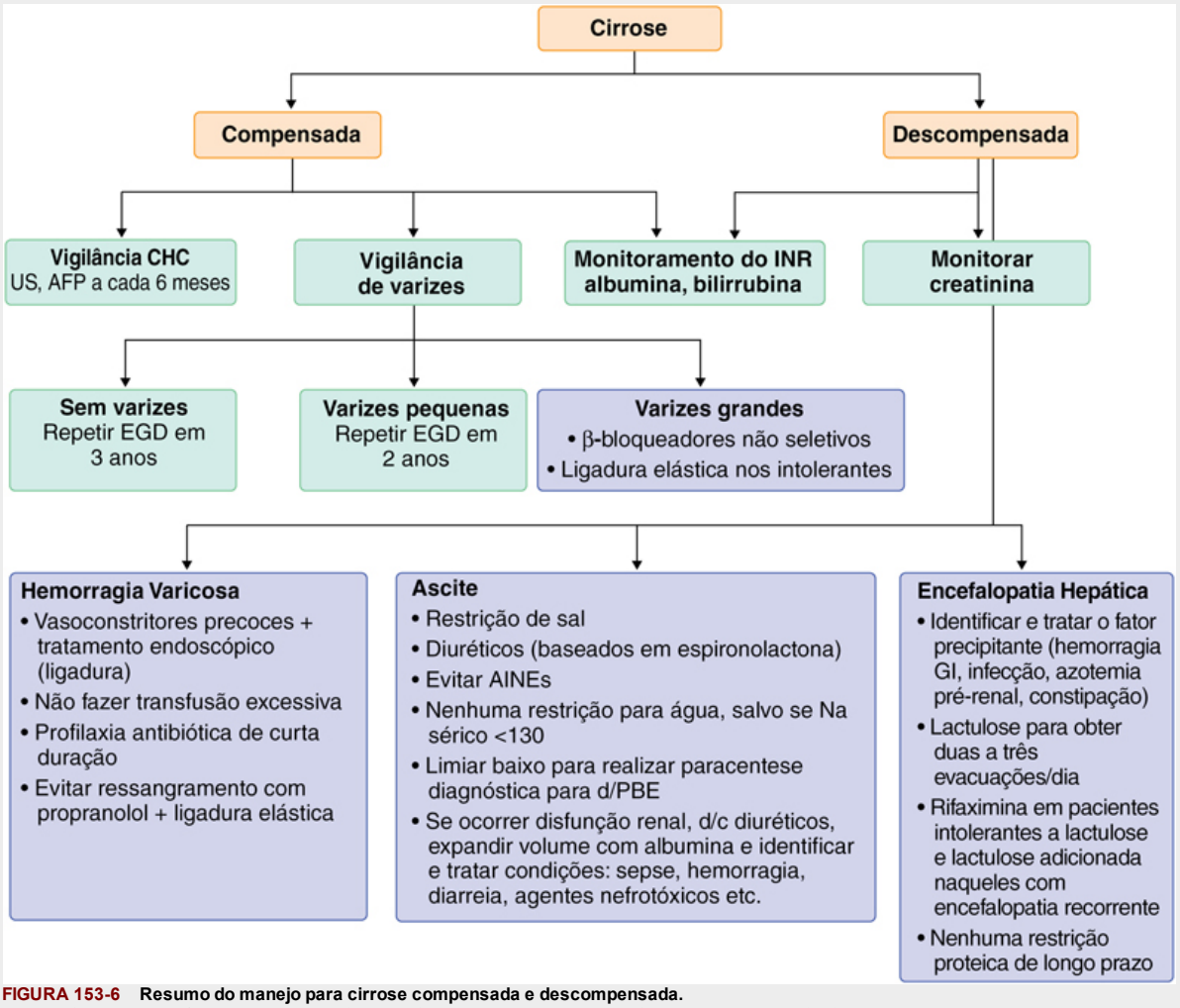

FIGURA 153-6 **Resumo do manejo para cirrose compensada e descompensada.**
AFP = α-fetoproteína; d/c = descontinuar; EGD = esofagogastroduodenoscopia; GI = gastrointestinal; CHC = carcinoma hepatocelular; INR = razão normalizada internacional; Na = sódio; AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; d = descartar; PBE = peritonite bacteriana espontânea; US = ultrassom.

Varizes e Sangramento Varicoso

Reduzindo a pressão portal há a diminuição do risco do desenvolvimento de varizes e hemorragia varicosa, bem como do risco de ascite e óbito. Os β-bloqueadores adrenérgicos não seletivos (propanolol, nadolol) reduzem a pressão portal produzindo vasoconstrição esplâncnica e diminuindo o fluxo venoso portal. Em pacientes com cirrose e varizes médias ou grandes que nunca sangraram, β-bloqueadores não seletivos reduzem significativamente o risco de uma primeira hemorragia varicosa. Opções de tratamento incluíram o propanolol (iniciado numa dose de 20 mg oral duas vezes por dia) e nadolol (iniciado numa dose de 20 mg oral todos os dias), com a dose titulada para produzir uma frequência cardíaca em repouso de cerca de 50 a 55 batimentos/min.[12] Os bloqueadores β-adrenérgicos também reduzem a pressão portal e diminuem o risco para o desenvolvimento de ascite. A ligadura endoscópica de varizes (Fig. 134-3), uma terapia que visa obliterar varizes através da colocação de anéis elásticos nas colunas de varizes, é pelo menos tão útil quanto os β-bloqueadores não seletivos tradicionais para prevenir a primeira hemorragia de varizes.[A2]Essa ligadura não tem efeito na pressão portal e pode levar a hemorragia por úlceras induzidas pela própria ligadura. O carvedilol (um β-bloqueador não seletivo com propriedades vasodilatadoras na dose de 12,5 mg/dia) mostrou ser superior à ligadura[A3] e baixar a pressão portal em pacientes que não respondem ao propanolol;[A4] no entanto, o uso em pacientes com ascite pode não ser aconselhável devido ao seu efeito vasodilatador. Uma abordagem racional é iniciar a terapia com propanolol e nadolol e usar a ligadura em pacientes que não conseguem tolerar β-bloqueadores ou têm contraindicações a estes. No paciente compensado, o carvedilol pode ser usado naqueles que não conseguem tolerar o propanolol ou o nadolol.

Em pacientes sem varizes, os β-bloqueadores não seletivos não evitam o desenvolvimento de varizes e estão associados a muitos efeitos colaterais. Em pacientes com varizes finas, os dados são insuficientes para recomendar o tratamento com β-bloqueadores não seletivos. A endoscopia deve ser repetida a cada dois ou três anos nos pacientes sem varizes e a cada um ou dois anos nos pacientes com varizes finas e o quanto antes em pacientes com doença descompensada, para que uma terapia efetiva possa ser instituída antes de as varizes aumentarem de tamanho e sangrarem.[13]

Pacientes com cirrose e hemorragia varicosa necessitam de ressuscitação em uma unidade de tratamento intensivo. No entanto, transfusão excessiva deve ser evitada porque pode precipitar ressangramento.[A5] Os valores de hemoglobina deverão ser mantidos em cerca de 8 g/dL. Antibióticos profiláticos devem ser usados nesse quadro clínico, não somente para prevenir infecções bacterianas como também para diminuir a chance de um ressangramento e óbito.[A6] O antibiótico recomendado é a norfloxacina oral a uma dose de 400 mg duas vezes ao dia por cinco a sete dias, embora a ceftriaxona intravenosa na dose de 1 g/dia por cinco a sete dias seja preferível em pacientes com doença hepática avançada (desnutrição, ascite, encefalopatia e icterícia) ou naqueles já em profilaxia com norfloxacina.[A7]

A terapia específica mais eficaz para o controle da hemorragia varicosa ativa é a combinação de um vasoconstritor com a terapia endoscópica. Vasoconstritores seguros incluem terlipressina, somatostatina e os análogos da somatostatina, octreotídeo e vapreotídeo;[A8] eles podem ser iniciados na admissão ao hospital e continuados durante dois a cinco dias. Atualmente, o vasoconstritor disponível nos Estados Unidos é o octreotídeo, que é utilizado como um bólus intravenoso de 50 μg seguido de uma infusão de 50 μg/h. A derivação intra-hepática portossistêmica transjugular (TIPS) é geralmente recomendada para pacientes que não respondem à terapia-padrão (Fig. 153-7). Em pacientes com elevado risco de insuficiência hepática, pacientes Child C (pontuação 10 a 13) e pacientes Child B que têm varizes com hemorragia ativa na endoscopia, a colocação profilática de TIPS (24 a 48 horas após a admissão) está associada a reduzida taxa de insucesso e aumento significativo na sobrevida.[A9] Assim, o TIPS "precoce" deve ser considerado nesta subpopulação de pacientes de alto risco e com hemorragia de varizes. Embora os pacientes com cirrose e coagulopatia (prolongamento do INR ou diminuição da contagem de plaquetas) tenham risco superior de não responder à hemostasia para hemorragia de varizes ou hemorragia após procedimentos (ligadura, paracentese, TIPS, cirurgia), nem o fator recombinante VII nem o eltrombopag provaram ser benéficos em ensaios randomizados, e nenhum é recomendado.

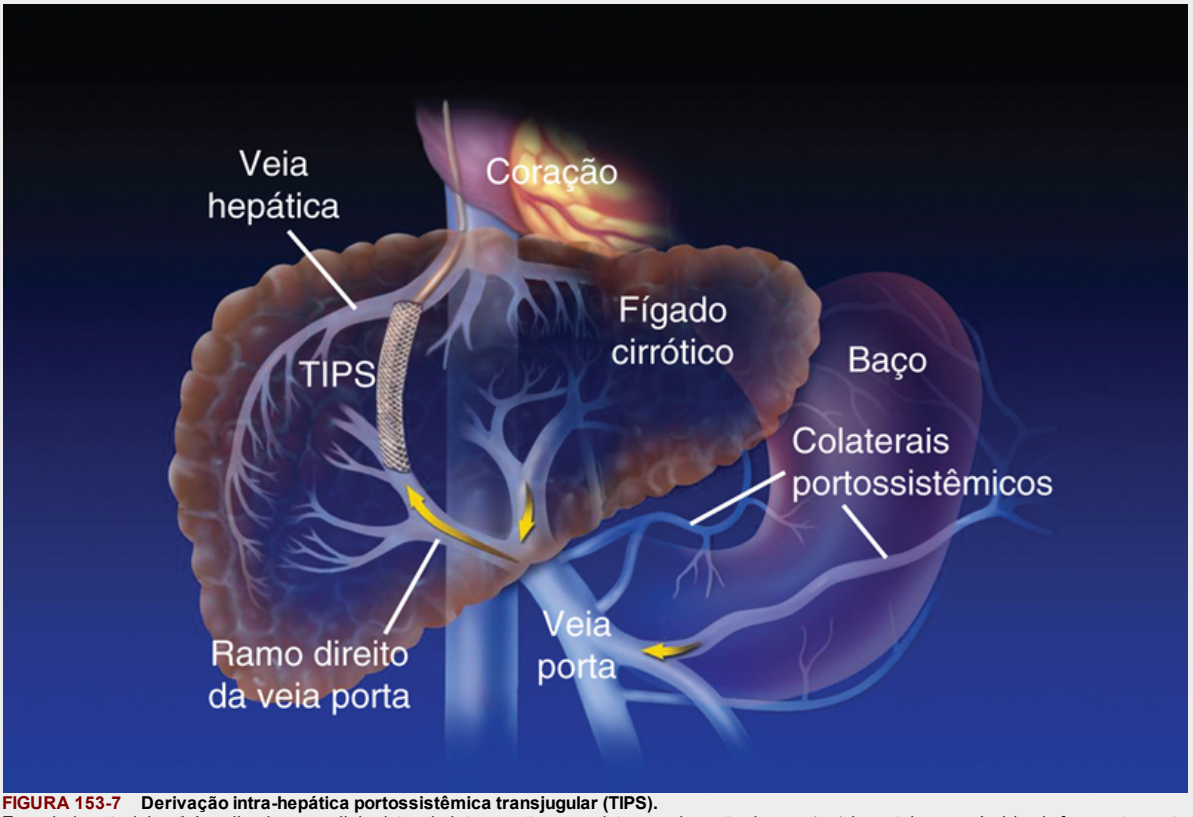

FIGURA 153-7 Derivação intra-hepática portossistêmica transjugular (TIPS).
Essa derivação (*shunt*) é realizada por radiologistas de intervenção e consiste na colocação de um *stent* de metal expansível (mais frequentemente revestido com politetrafluoroetileno) que conecta um ramo da veia porta (veia de elevada pressão) a um ramo da veia hepática (veia de baixa pressão). O *shunt* descomprime o sistema portal e os colaterais portossistêmicos, e assim é usado no tratamento de pacientes selecionados com cirrose e hemorragia de varizes. O *shunt* também descomprime os sinusoides hepáticos, sendo também usado no tratamento da ascite refratária.

Após o controle da hemorragia, a recorrência da hemorragia sem tratamento em um ano é muito alta, cerca de 60%. Além disso, o tratamento para prevenir um ressangramento deve ser instituído antes de o paciente receber alta. O tratamento recomendado é a combinação de β-bloqueadores não seletivos (propanolol ou nadolol), com ou sem mononitrato de isossorbida e a ligadura elástica endoscópica.[A10] A dose dos β-bloqueadores deve ser a dose máxima tolerada e a ligadura elástica endoscópica deve ser repetida a cada duas ou quatro semanas, a menos que as varizes sejam obliteradas. Pacientes que têm TIPS, colocados durante o episódio de hemorragia aguda de varizes, não necessitam de β-bloqueadores ou ligadura, mas necessitam de exame Doppler periódico da derivação para avaliar a sua patência.

A terapia de derivação, cirúrgica ou através da colocação radiológica de TIPS deve ser usada em pacientes com sangramento varicoso persistente ou redicivante, apesar da terapia farmacológica e endoscópica. Ambos os tipos de derivação são igualmente eficazes,[A11] e a escolha dependerá das condições locais. Apesar de os *stents* não revestidos utilizados para TIPS frequentemente ocluírem, *stents* mais recentes, revestidos com politetrafluoretileno, estão associados a taxas menores de oclusão e de encefalopatia hepática.

Ascite

O eixo principal do manejo para ascite consiste na restrição de sal e no uso de diuréticos. A ingestão de sódio a partir da alimentação deve ser restrita a 2 g/dia. Uma dieta mais restritiva não é recomendada e pode comprometer o estado nutricional do paciente.

A espironolactona, que é mais eficiente que os diuréticos de alça, deve ser iniciada em doses de 100 mg/dia (uma vez ao dia, pela manhã). A dose deve ser ajustada a cada três ou quatro dias até a dose efetiva máxima de 400 mg/dia. A furosemida, em dose escalonada de 40 a 160 mg/dia, pode ser iniciada concomitantemente com a espironolactona se a ascite for volumosa ou adicionada subsequentemente se a perda ponderal for inadequada ou se se desenvolver hipercalemia com a espironolactona isolada. A meta é a perda de peso de 1 kg na primeira semana e 2 kg por semana, subsequentemente. No entanto, o uso dos diuréticos deve ser reduzido se a taxa de perda de peso for maior do que 0,5 kg/dia ou maior do que 1 kg/dia em pacientes com edema periférico. Os efeitos colaterais do tratamento com diuréticos incluem hiponatremia hipovolêmica e hipercalemia, disfunção renal, encefalopatia e, com espirolactona, ginecomastia dolorosa.

Nos 10% a 20% dos pacientes com ascite refratária aos diuréticos, a paracentese de grande volume, com objetivo de remover todo ou quase todo o líquido, com infusão de albumina em doses intravenosas de 6 a 8 g por litro de ascite removido (particularmente quando mais de 5 L são removidos de uma só vez) é uma abordagem recomendável. A frequência da paracentese de grande volume é ditada pela rapidez com que a ascite se acumula novamente. O TIPS com *stents* não revestidos é mais eficiente que a paracentese de grande volume com albumina na prevenção da ascite recorrente, mas está associado a uma taxa mais alta de encefalopatia.[A12] Em pacientes que necessitam de paracentese de grande volume frequentemente (mais do que duas vezes por mês), os *stents* revestidos com politetrafluoretileno devem ser considerados. A derivação peritônio-venosa, utilizando um cateter de silicone subcutâneo que transfere a ascite da cavidade peritoneal para a circulação sistêmica, pode ser empregada em pacientes que não são candidatos ao TIPS ou ao transplante hepático. Bombas de fluxo automático, que movem o fluido ascítico para a bexiga, estão sendo investigadas.

Hiponatremia

A restrição de fluidos a 1,5 litro diário está recomendada na vigência de hiponatremia grave (concentração sérica de sódio <130 mEq/L), mas a adesão a esta recomendação é pequena. Embora os antagonistas dos receptores V2, tal como o tolvaptano, sejam eficazes no aumento da excreção de água livre e na elevação do nível de sódio sérico nos pacientes cirróticos hiponatrêmicos,[A13] eles não têm efeito global na sobrevida e não estão aprovados para uso devido à sua hepatotoxicidade. Como a hiponatremia é um marcador de disfunção neurológica e aumento da mortalidade, o uso de tolvaptano por curto período (15 mg/dia, aumentado para 30 a 60 mg/dia se necessário) pode ser indicado apenas como uma ponte para o transplante hepático, em pacientes nos quais o transplante é iminente (Cap. 154).

Síndrome Hepatorrenal

Como a síndrome hepatorrenal é uma lesão renal funcional que resulta de anomalias hemodinâmicas secundárias à doença hepática terminal e hipertensão portal grave, ela está associada a uma mortalidade elevada apesar de terapia específica. Como tal, a síndrome hepatorrenal documentada na ausência de azotemia pré-renal ou necrose tubular aguda é uma indicação para transplante (Cap. 154). Os tratamentos específicos para a síndrome hepatorrenal que têm sido utilizados para conduzir um paciente para o transplante incluem o uso de vasoconstritores (terlipressina, norepinefrina, octreotídeo mais midodrina) juntamente com albumina, TIPS e diálise extracorpórea de albumina, que é um método de diálise de hemofiltração experimental que utiliza dialisado de albumina. A experiência mais amplamente conhecida é com o uso de terlipressina, que a uma dose de 0,5 a 2,0 mg por via intravenosa a cada quatro a seis horas leva a uma maior taxa de reversão da síndrome hepatorrenal em comparação ao placebo.[A14] Em função de a terlipressina ainda não estar disponível nos Estados Unidos, a combinação mais usada é

octreotídeo (100 a 200 μg por via subcutânea três vezes ao dia) mais midodrina (7,5 a 12,5 mg por via oral três vezes ao dia), com a dose ajustada para obtenção de um aumento de pelo menos 15 mmHg na pressão arterial média. Melhora notável pode ser observada clinicamente em sete dias.

Peritonite Bacteriana Espontânea

Uma antibioticoterapia empírica com cefalosporina de terceira geração intravenosa (p. ex., cefotaxima, 2 g intravenosamente a cada 12 horas, ou ceftriaxona, 2 g intravenosamente a cada 24 horas) deve ser iniciada assim que o diagnóstico estiver estabelecido e antes que o resultado da cultura esteja disponível; a duração mínima do tratamento deve ser de cinco dias. A resposta aos antibióticos empíricos recomendados é significativamente mais baixa em pacientes com infecções associadas aos cuidados de saúde (*i. e.*, infecções que ocorrem em pacientes que estiveram numa instituição de saúde nos três meses anteriores), e mais baixa ainda em infecções nosocomiais (*i. e.*, infecções que ocorrem >48 horas após hospitalização),[14] porque mais infecções são causadas por organismos com resistência a multifármacos. Neste contexto, um espectro mais amplo de antibióticos (p. ex., vancomicina-tazobactam, imipenem, ertapenem [Cap. 108]) deve ser administrado inicialmente e depois modificado após os resultados das culturas e antibiogramas serem obtidos. Os aminoglicosídeos devem ser evitados por causa da alta incidência de toxicidade renal em pacientes com cirrose.

A paracentese deve ser repetida dois dias após o início dos antibióticos, tempo no qual o número de neutrófilos PMN no líquido ascítico deve ter diminuído para menos do que 25% dos valores de referência. A falta de resposta deve ser investigada para excluir uma peritonite secundária. A disfunção renal associada à peritonite bacteriana espontânea pode ser evitada por meio da administração intravenosa de albumina, particularmente nos pacientes que possuem alguma evidência de disfunção renal (nitrogênio ureico sanguíneo maior do que >30 mg/dL ou creatinina >1 mg/dL, ou ambos) ou bilirrubina sérica maior do que 4 mg/dL no momento do diagnóstico. A albumina tem sido utilizada em uma dosagem de 1,5 g/kg de peso corporal no diagnóstico, sendo repetida no terceiro dia uma dose intravenosa de 1 g/kg de peso corporal. No entanto, essa dosagem é empírica e provavelmente não deve exceder 100 g por dose.

A administração de antibióticos não absorvíveis (ou pouco absorvíveis) pode evitar o desenvolvimento da peritonite bacteriana espontânea e outras infecções na cirrose e eliminar seletivamente micro-organismos Gram-negativos do intestino. No entanto, o uso disseminado de norfloxacina profilática está associado à alta taxa de infecções por micro-organismos resistentes a antibióticos. A profilaxia antibiótica de longo prazo com norfloxacina oral a uma dose de 400 mg/dia pode ser justificada somente em dois grupos: pacientes que se recuperaram de um episódio anterior de peritonite bacteriana espontânea e pacientes que têm um nível de proteína ascítica menor que 1 g/L com disfunção hepática e circulatória avançada conforme evidenciado pela presença de icterícia, hiponatremia ou disfunção renal.

Encefalopatia Hepática

O diagnóstico da encefalopatia hepática franca começa pela exclusão de outras causas para o estado mental alterado. Uma vez feito o diagnóstico de encefalopatia hepática, o tratamento envolve identificar e tratar o fator precipitante e reduzir o nível sérico de amônia.[15] Os fatores precipitantes podem ser infecções, poliúria, hemorragia gastrointestinal, sobrecarga proteica oral e obstipação. Os narcóticos e sedativos contribuem para a encefalopatia hepática através da depressão direta da função cerebral. O TIPS é um precipitante comum da encefalopatia hepática, e a redução ou oclusão do *shunt* pode ser necessária. Entre os agentes que diminuem a produção de amônia no intestino, a lactulose (15 a 30 mL VO duas vezes por dia ajustada para obter duas ou três evacuações por dia) é a primeira escolha para o tratamento da encefalopatia franca episódica. A solução eletrolítica de polietilenoglicol 3350 (4 L oralmente ou por sonda nasogástrica em quatro horas) pode, no entanto, proporcionar uma resposta clínica mais rápida.[A15] Outros agentes incluem antibióticos não absorvíveis administrados via oral, tal como a rifaximina (550 mg duas vezes por dia), neomicina (500 mg a 1 g três vezes por dia) e metronidazol (250 mg duas a quatro vezes por dia). Fármacos que podem aumentar a fixação de amônia no fígado, tal como a L-ornitina-L-aspartato, benzoato e fenilbutarato de glicerol, estão sendo estudados.

Uma vez que o episódio de encefalopatia franca tenha sido resolvido, a profilaxia secundária com lactulose está recomendada. Se o fator precipitante tiver sido identificado e estiver bem controlado, ou quando a função hepática ou o estado nutricional tiverem melhorado, a terapia profilática pode ser descontinuada. Em pacientes com encefalopatia recorrente, a rifaximina juntamente com a lactulose é útil na prevenção de recidivas.[A16] A alteração de uma proteína dietética animal para uma vegetal pode ser benéfica na encefalopatia recorrente ou persistente, mas a restrição proteica não é necessária e não deve ser usada a longo prazo.[16]

Complicações Pulmonares

A síndrome hepatopulmonar raramente se resolve espontaneamente, e a terapia medicamentosa é desapontadora. O TIPS geralmente não é recomendado. O único tratamento eficaz é o transplante de fígado (Cap. 154).

Comparativamente, o transplante de fígado está indicado somente em um subgrupo de pacientes com hipertensão portopulmonar. Na verdade, uma pressão arterial pulmonar média maior do que 45 mmHg é uma contraindicação absoluta para o transplante hepático. O uso de vasodilatadores deve ser considerado nesses pacientes (Cap. 68).

Terapia Cirúrgica

Transplante Hepático

O transplante hepático ortotópico (Cap. 154), que é um tratamento definitivo para a cirrose, é indicado quando o risco de morte por doença hepática é maior do que o risco de morte pelo transplante, como determinado pela pontuação de Child-Pugh de 7 ou maior (Tabela 153-2) ou uma pontuação de acordo com o Model for End-Stage Liver Disease – Modelo para Doença Hepática Terminal – (MELD) de 15 ou mais. O MELD (Tabela 153-2), que é um modelo matemático que estima o risco de mortalidade dentro de três meses, é utilizado para determinar a prioridade para o transplante hepático (E-Tabela 154-1). O número disponível de doadores de órgãos é menor do que o número de pacientes que esperam pelo transplante; dessa forma, 15% a 20% dos pacientes que esperam pelo transplante de fígado nos Estados Unidos morrem antes de o órgão estar disponível.

Prevenção primária

O tratamento da doença hepática subjacente, bem antes do desenvolvimento da cirrose, é uma estratégia primária de prevenção. Como as causas principais da cirrose estão relacionadas a escolhas no estilo de vida – como o uso de drogas injetáveis (Cap. 34), consumo de álcool (Cap. 33) ou obesidade e sexo sem proteção – os programas de prevenção primária que enfocam a abstinência alcoólica, a redução de comportamento de alto risco para a infecção com os vírus da hepatite, a redução de peso e a vacinação contra hepatite B ainda são as melhores estratégias de prevenção.

Prognóstico

O resultado da cirrose depende do estágio do paciente. Os pacientes com cirrose compensada morrem de doença hepática somente após a passagem para o estágio de descompensação. A taxa de sobrevida dentro de dez anos de pacientes que permanecem no estágio compensado é de aproximadamente 90%, enquanto a dos pacientes descompensados é de 50%. Estudos de coorte iniciais de pacientes com cirrose compensada mostram uma média de sobrevida de cerca de dez anos de todos os pacientes, incluindo aqueles nos quais a descompensação se desenvolveu com o passar do tempo, enquanto a sobrevida média após a descompensação é em torno de dois anos. A sobrevida é ainda mais baixa em pacientes com ascite refratária, hiponatremia ou hemorragia de varizes recorrente. Além disso, é mais baixa ainda em pacientes que estão hospitalizados com um evento descompensador agudo, nos quais a mortalidade aos 28 dias é de cerca de 30% e correlaciona-se com o número de insuficiências de órgão presentes.[17] O carcinoma hepatocelular desenvolve-se em uma taxa regular de 3% ao ano e está associado a um prognóstico pior em qualquer estágio em que se desenvolva.

Os preditores da sobrevida são diferentes nos pacientes compensados e descompensados. Os parâmetros de hipertensão portal (varizes, esplenomegalia, contagem de plaquetas, γ-globulina) assumem grande importância nos pacientes compensados, enquanto disfunção renal, hemorragia e carcinoma hepatocelular são preditores importantes em pacientes com cirrose descompensada. Na prática clínica, a classificação de Child-Pugh é aplicável para todos os pacientes cirróticos, e a classificação de MELD é utilizada nos pacientes descompensados para determinar a prioridade para o transplante hepático.

Referência de Grau A

A1. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013;381:468–475.

A2. Gluud LL, Krag A. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8: CD004544.

A3. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology*. 2009;50:825–833.

A4. Sinagra E, Perricone G, D'Amico M, et al. Systematic review with meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:557–568.

A5. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368:11–21.

A6. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding—an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:509–518.

A7. Fernandez J, Ruiz del Arbol L, Gomez C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology*. 2006;131:1049–1056.

A8. Wells M, Chande N, Adams P, et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:1267–1278.

A9. Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med*. 2010;362:2370–2379.

A10. Thiele M, Krag A, Rohde U, et al. Meta-analysis: banding ligation and medical interventions for the prevention of rebleeding from oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:1155–1165.

A11. Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, et al. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2006;130:1643–1651.

A12. Chen RP, Zhu Ge XJ, Huang ZM, et al. Prophylactic use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt aids in the treatment of refractory ascites: metaregression and trial sequential meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48:290–299.

A13. Dahl E, Gluud LL, Kimer N, et al. Meta-analysis: the safety and efficacy of vaptans (tolvaptan, satavaptan and lixivaptan) in cirrhosis with ascites or hyponatraemia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:619–626.

A14. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, et al. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2010;51:576–584.

A15. Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, et al. Lactulose vs polyethylene glycol 3350-electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: the HELP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1727–1733.

A16. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010;362:1071–1081.

Referências Gerais

1. Novo E, Cannito S, Paternostro C, et al. Cellular and molecular mechanisms in liver fibrogenesis. *Arch Biochem Biophys*. 2014;548:20–37.
2. Weissenborn K. Portosystemic encephalopathy. *Handb Clin Neurol*. 2014;120:661–674.
3. Sturgeon JP, Shawcross DL. Recent insights into the pathogenesis of hepatic encephalopathy and treatments. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8:83–100.
4. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383:1749–1761.
5. Yu C, Sharma N, Saab S. Hyponatremia: clinical associations, prognosis, and treatment in cirrhosis. *Exp Clin Transplant*. 2013;11:3–11.
6. Adebayo D, Morabito V, Davenport A, et al. Renal dysfunction in cirrhosis is not just a vasomotor nephropathy. *Kidney Int*. 2015;87:509–515.
7. Chinnock B, Hendey GW, Minnigan H, et al. Clinical impression and ascites appearance do not rule out bacterial peritonitis. *J Emerg Med*. 2013;44:903–909.
8. Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, et al. Does this patient with liver disease have cirrhosis? *JAMA*. 2012;307:832–842.
9. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology*. 2012;142:1293–1302.
10. Asrani SK, Talwalkar JA, Kamath PS, et al. Role of magnetic resonance elastography in compensated and decompensated liver disease. *J Hepatol*. 2014;60:934–939.
11. Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology*. 2014;59:1627–1637.
12. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2010;362:823–832.
13. Bloom S, Kemp W, Lubel J. Portal hypertension—pathophysiology, diagnosis and management. *Intern Med J*. 2015;45:16–26.
14. Fernandez J, Acevedo J, Castro M, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology*. 2012;55:1551–1561.
15. Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, et al. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:241–253.
16. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol*. 2014;61:642–659.
17. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144:1426–1437.

Insuficiência hepática e transplante hepático

Gregory T. Everson

Nos Estados Unidos, 130 programas realizam cerca de 6.000 transplantes por ano, e cerca de 17.000 pacientes estão em listas de espera, dado que os receptores que necessitam de transplante hepático excedem o número de doadores. A taxa de mortalidade enquanto os pacientes estão na lista de espera é de 116 mortes por 1.000 pacientes/ano.

Desde 1982, a sobrevida após o transplante hepático tem aumentado de forma estável em 20% a 30%, tanto sendo medida nos três meses, um ano, cinco anos ou dez anos, em grande parte devido às melhorias durante o primeiro ano após o transplante (Fig. 154-1). A mudança positiva na sobrevida durante os primeiros três meses após o transplante está relacionada com a melhoria nas técnicas cirúrgicas e cuidados pós-operatórios imediatos. Por outro lado, a ausência de melhoria contínua além dos três meses deve-se a complicações no longo prazo, tais como hepatite C recorrente (Cap. 149), doença autoimune recorrente (Caps. 149 e 155), rejeição crônica do aloenxerto, disfunção renal (Cap. 130), hipertensão (Cap. 67) e diabetes melito (Cap. 229). Por isso, o manejo clínico adequado dessas complicações está diretamente relacionado à melhora contínua na sobrevida no longo prazo após transplante hepático.

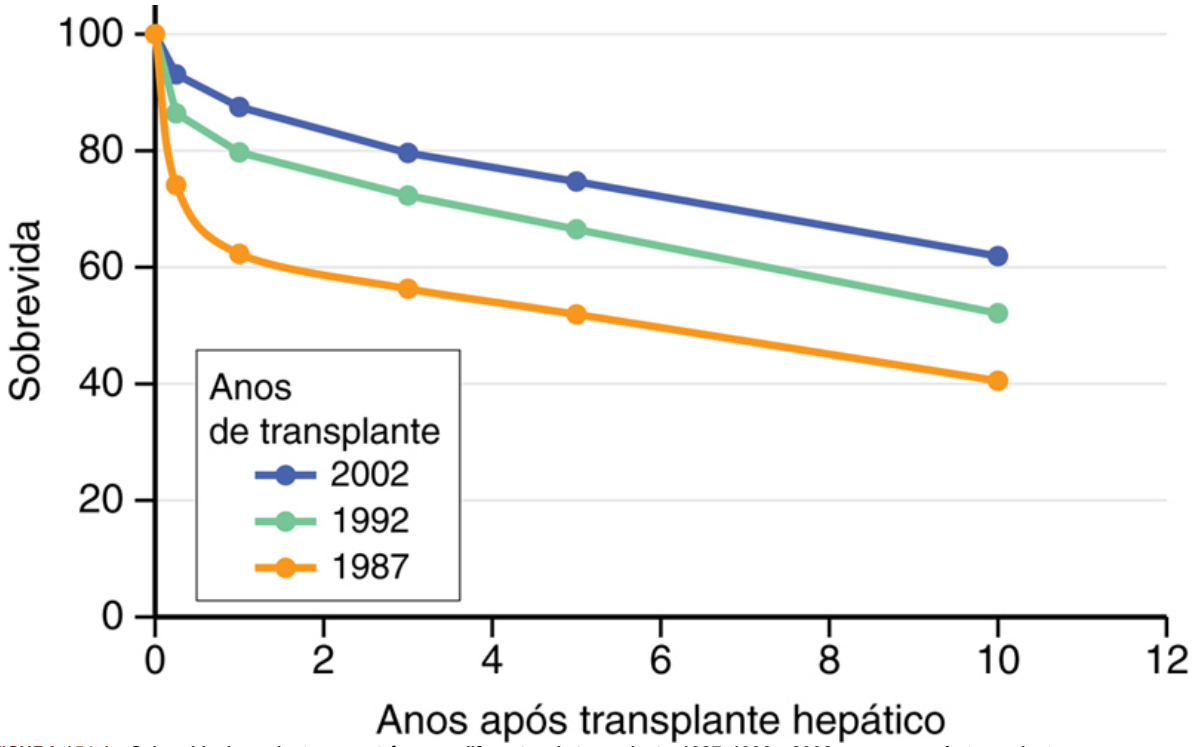

FIGURA 154-1 Sobrevida de pacientes para três anos diferentes de transplante, 1987, 1992 e 2002, por anos após transplante. As curvas divergem precocemente no início do primeiro ano e depois são quase paralelas, sugerindo que a maior parte da melhora na sobrevida atribui-se a melhorias nas técnicas cirúrgicas, manejo na unidade de tratamento intensivo e cuidados precoces pós-transplante. As taxas de mortalidade anual entre um e dez anos foram de 2,4% para a coorte de 1987, 3,1% para a coorte de 1992 e 2,8% para a coorte de 2002. (De Organ Procurement and Transplantation Network and Scientific Registry of Transplant Recipients. *OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report*. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation; 2012).

Critérios gerais de seleção

A indicação mais comum para transplante hepático é a cirrose não colestática (Tabela 154-1). Os fígados podem ser doados a partir de doadores mortos (94%) ou vivos (6%). Independentemente do tipo de transplante, três questões fundamentais devem ser avaliadas.[1]

1. O transplante hepático está indicado? O paciente deve ter insuficiência hepática, complicações da doença hepática ou uma condição metabólica que é mais bem tratada por transplante hepático e para a qual não existem tratamentos alternativos.
2. Existem contraindicações para a realização do transplante (Tabela 154-2)? Comorbidades que poderiam comprometer gravemente o enxerto ou o resultado do paciente devem ser identificadas.
3. O paciente será capaz de tolerar e cumprir as medidas pós-operatórias e imunossupressão pós-transplante? A incapacidade em cumprir com rigor os cuidados pós-transplante pode levar à perda do enxerto e morte do receptor.

Tabela 154-1

Indicações para transplante hepático

CATEGORIA	PORCENTAGEM DE PACIENTES NA LISTA (N TOTAL = 15.748)	
Cirrose, não colestática		72%
Hepatite C	(27%)	
Alcoólica	(18%)	
Hepatite C mais alcoólica	(5%)	
Esteato-hepatite não alcoólica	(9%)	
Criptogênica	(5%)	
Autoimune	(4%)	
Hepatite B	(3%)	
Outras	(1%)	
Doença hepática colestática		9%
Colangite esclerosante primária	(5%)	
Cirrose biliar primária	(3%)	
Outras	(1%)	
Neoplasias malignas (primariamente carcinoma hepatocelular)		7%
Insuficiência hepática aguda		2%
Doenças metabólicas		2%
Atresia biliar		1%
Outras (p. ex., síndrome de Budd-Chiari) ou desconhecida		8%

Baseado nos dados do *Organ Procurement and Transplantation Network* em 30 de maio, 2014. http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData/rptData.asp.

Tabela 154-2

Contraindicações ao transplante hepático

Abuso ativo de substâncias e incapacidade de cumprir com a reabilitação
Suporte social inadequado, disfunção psicossocial extrema, psicose ativa ou outra doença psicossocial subjacente que torna impossível ao paciente o cumprimento dos cuidados peritransplante e manejo pós-operatório
Doença cardiopulmonar instável, ativa
Doença coronariana isquêmica sintomática não passível de revascularização
Hipertensão pulmonar grave (PAP média >45 mmHg apesar de intervenções farmacológicas)
Doença maligna extra-hepática ativa, incurável
Doença maligna metastática não hepática
Hepatoma com invasão macrovascular, metástases extra-hepáticas ou critérios de Milão ou UCSF excedidos e não passíveis de receber *downstage*
Colangiocarcinoma com biópsia transperitoneal percutância (provavelmente semeada pela biópsia), diâmetro tumoral >3 cm, ou disseminação extra-hepática
Sepse não tratável, ativa, descontrolada ou outra doença infecciosa grave
Infecção por HIV ativa com doença definidora de AIDS, RNA HIV de titulação alta, contagem de CD4 muito baixa, não responsivo a HAART
Anomalia anatômica ou tromboses vasculares extensas antes do transplante hepático

PAP = pressão da artéria pulmonar; UCSF = University of California, San Francisco; HIV = vírus da imunodeficiência humana; AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; HAART = terapia antirretroviral altamente ativa.

Avaliação Médica

Determinados componentes da avaliação médica aplicam-se a todos os potenciais receptores. As sorologias virais caracterizam o estado de infecção corrente, exposição prévia ou vacinação relacionada com os vírus da hepatite (Caps. 148 e 149), vírus Epstein-Barr (Cap. 377), citomegalovírus (Cap. 376) e vírus da imunodeficiência humana (HIV; Cap. 388). A colonoscopia está recomendada para todos os pacientes com mais de 50 anos de idade para excluir câncer do cólon ou pólipos (Cap. 193) e em todos os pacientes com colangite esclerosante primária (Cap. 155) para detectar doença inflamatória intestinal (Cap. 141). Avaliação cardiopulmonar (Caps. 51, 71 e 85) é realizada em pacientes com mais de 50 anos e em qualquer paciente com fatores de risco para doença arterial coronariana, tais como hipertensão, hipercolesterolemia, história familiar significativa, tabagismo ou diabetes. A cateterização cardíaca (Cap. 57) é realizada em pacientes com resultados positivos nos testes de estresse cardíaco para confirmar e delinear a extensão da doença coronariana. Ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética são úteis para examinar o trato biliar (Cap. 146), para excluir câncer hepatocelular (Cap. 196) ou colangiocarcinoma (Cap. 196) e para determinar a patência das principais estruturas vasculares, tais como a artéria hepática, eixo celíaco, artéria esplênica, veia porta e veia mesentérica superior (Cap. 143).

O princípio primário para a consideração do transplante hepático é que a sobrevida esperada do paciente com o transplante deve exceder a sobrevida sem transplante. Para o transplante de doador morto, este princípio é preenchido pela pontuação do Model for End-Stage Liver Disease – Modelo para Doença Hepática Terminal – (MELD) de aproximadamente 12 a 15 (Tabela 153-2). Além disso, certas complicações da cirrose (Cap. 153), tais como a ascite, peritonite bacteriana espontânea, encefalopatia, hemorragia de varizes não controlada, perda nutricional, déficit de crescimento e desenvolvimento de hepatoma (Cap. 196), diminuem a sobrevida. A avaliação imediata e colocação na lista para transplante estão indicadas para qualquer paciente com uma pontuação MELD de 15 ou mais, ou qualquer uma destas complicações.

Outras complicações que não são consideradas como ameaçadoras à vida também podem ser indicações para considerar transplante hepático. Exemplos incluem a doença óssea metabólica que resulta em osteopenia e fraturas ósseas (Caps. 243 e 244), nutrição inadequada, perda de massa muscular, fadiga grave, pouca capacidade de concentração e prurido intratável.

A disponibilidade de doadores é limitada, por isso os centros de transplante devem selecionar os pacientes que têm maior chance de um resultado bem-sucedido. Os mais idosos, obesos ou em má condição nutricional, bem como pacientes com doença vascular subjacente ou diabetes melito de longa data são maus candidatos para o transplante hepático.

Avaliação Cirúrgica

As três fases da cirurgia são a dissecção do fígado no receptor, a fase anepática e a revascularização do enxerto. A dissecção do fígado, que se caracteriza por dissecção meticulosa e controle imediato dos vasos sangrantes, pode ser complicada por obesidade mórbida, hipertensão portal significativa, trombose portal, cirurgia de *shunt* portossistêmico prévia ou cirurgia abdominal prévia. A duração desta fase é, normalmente, de uma a duas horas, com perdas sanguíneas entre 0 a 5 unidades de sangue.

Durante a fase anepática, que normalmente dura de 1,5 a 3 horas e está associada a perda sanguínea de 0 a 5 unidades de sangue, o suprimento vascular do fígado é totalmente interrompido, e o fígado doente é retirado. Perto do fim da fase anepática, os vasos são anastomosados, com as veias hepáticas doadoras normalmente enxertadas na veia cava receptora com apenas uma anastomose cava. Os receptores com coagulopatia grave, caquexia e déficits nutricionais podem ser suscetíveis a hemorragia excessiva e complicações metabólicas.

Durante a revascularização venosa do fígado transplantado, os pacientes estão em risco de fibrinólise primária e coagulopatia de consumo. A anastomose arterial é usualmente realizada após o início da revascularização portal para diminuir o período de isquemia quente.

Avaliação Psicossocial

Um paciente encaminhado para o transplante hepático pode ter uma história de abuso de álcool, drogas ou substâncias. A avaliação psicossocial é importante para ajudar a determinar o risco de recidiva dos hábitos citados após o transplante. Hoje, quase todos os centros de transplante requerem um período mínimo de seis meses de abstinência documentada e inscrição em programas de educação ou reabilitação. Os assistentes sociais e psiquiatras podem necessitar que o paciente seja submetido a tratamento para dependência de drogas ou álcool. Outros aspectos-chave da avaliação psicossocial incluem (1) avaliar o paciente para qualquer doença psiquiátrica subjacente (Cap. 397), a sua gravidade e como deve ser manejada; (2) definir e estabelecer suporte social e psicológico para o potencial receptor, incluindo a família, amigos e companheiros; e (3) no transplante de doador vivo, avaliar os potenciais doadores vivos.

Atribuição de Prioridade: Modelo para a Doença Hepática Terminal

A priorização dos candidatos para transplante nos Estados Unidos é baseada na pontuação MELD (Tabela 153-2), que vai de 6 (melhor prognóstico) a 40 (pior prognóstico). A taxa de mortalidade aos três meses aumenta em 10%, com uma pontuação MELD de 20, para 60% com uma pontuação MELD de 35 e para 100% com uma pontuação MELD superior a 40. A sobrevida de um paciente não é melhorada pelo transplante de um doador morto se a pontuação MELD for inferior a 15. Como resultado, os fígados de doadores mortos devem ser disponibilizados de forma mais ampla, se nenhum paciente local tiver uma pontuação MELD de 15 ou mais, e devem estar disponíveis para pacientes locais ou regionais com pontuações de 35 ou mais. Os pacientes com insuficiência hepática aguda ou pacientes pós-transplante com falha no enxerto causada pela trombose da artéria hepática têm uma pontuação MELD de 40 e estado de prioridade superior. Este sistema de atribuição (E-Tabela 154-1) melhorou os resultados após o transplante e não alterou a lista de espera ou a mortalidade pós-operatória.

E-Tabela 154-1

A sequência para alocação de transplantes de fígados de doadores adultos falecidos nos estados unidos

LOCAL E REGIONAL COMBINADA

1. Candidatos *status* 1A, em ordem descrescente de pontuação
2. Candidatos *status* 1B em ordem decrescente

LOCAL E REGIONAL

3. Os candidatos com escore MELD 35 ou superior, em ordem decrescente do escore MELD, com os candidatos locais classificados acima dos candidatos regionais em cada nível do escore MELD

LOCAL

4. Candidatos com escore MELD de 29 a 34, em ordem decrescente de escore MELD

NACIONAL

5. Candidatos para transplante hepático-intestinal em ordem decrescente do *status* e risco de mortalidade

LOCAL

6. Candidatos com escore MELD de 15 a 28, em ordem decrescente de escore MELD

REGIONAL

7. Candidatos com escore MELD de 15 a 34, em ordem decrescente de escore MELD

NACIONAL

8. Candidatos *status* 1A em ordem decrescente de escore MELD
9. Candidatos *status* 1B em ordem decrescente de escore MELD
10. Candidatos com escore MELD 15 ou superior, em ordem decrescente de escore MELD

LOCAL

11. Candidatos com escore MELD 15 ou inferior em ordem decrescente de escore MELD

REGIONAL

12. Candidatos com escore MELD 15 ou inferior em ordem decrescente de escore MELD

NACIONAL

13. Candidatos com Escore MELD 15 ou menos em ordem decrescente de escore MELD

MELD = Modelo para Doença Hepática em Estágio Terminal (do inglês, *Model for End-Stage Liver Disease*)(ver Tabela 153-2).

Em pacientes com cirrose (Cap. 153), a hiponatremia (Cap. 116) está associada a síndrome hepatorrenal, ascite e morte por doença hepática. A hiponatremia é um preditor independente de mortalidade até uma pontuação MELD de 30. Como resultado, a pontuação MELD é agora ajustada para a concentração de sódio sérico na atribuição de doadores de fígado.

A exceção mais comum à atribuição de fígado pela pontuação MELD é para pacientes com o carcinoma hepatocelular (Cap. 196) com um diâmetro tumoral maior que 2 cm. Outras exceções podem incluir pacientes com síndrome hepatorre nal (Cap. 153), síndrome portopulmonar (Cap. 153), colangiocarcinoma (Cap. 155), fibrose cística (Caps. 89 e 146), polineuropatia amiloide familiar (Cap. 188) e hiperoxalúria (Cap. 205) (E-Tabela 154-2).

Indicações para transplante doença-específica

Insuficiência Hepática Aguda

A insuficiência hepática aguda é definida como uma alteração hepática com menos de 26 semanas de duração, uma razão normalizada internacional (INR) de 1,5 ou superior e estado mental alterado na ausência de doença hepática crônica, exceto para a doença de Wilson (Cap. 211), hepatite B de aquisição vertical ou hepatite autoimune (Cap. 149).[2] As principais causas de insuficiência hepática aguda nos Estados Unidos são a toxicidade ao paracetamol (Cap. 110), lesão hepática induzida por fármacos (Cap. 150), hepatite viral (Caps. 148 e 149), hepatite autoimune (Cap. 149), doença de Wilson, envenenamento por cogumelos (Caps. 110 e 150), isquemia hepática aguda (Cap. 143), síndrome de Budd-Chiari, fígado gorduroso agudo da gravidez (por vezes associado com síndrome HELLP — *h*emólise, *e*nzimas *h*epáticas elevadas, *p*laquetas *b*aixas); Capítulos 160 e 239) e infiltração maligna do fígado (Cap. 196).

Tratamento

Pacientes com insuficiência hepática aguda devem ser transferidos para a unidade de tratamento intensivo para monitoramento avançado, e um centro de transplante deve ser contatado para potencial transferência do paciente. Tratamentos específicos incluem a *N*-acetilcisteína para a hepatotoxicidade do paracetamol (Caps. 110 e 150), *N*-acetilcisteína mais silibinina ou penicilina G para o envenenamento por cogumelos (Caps. 110 e 150), *N*-acetilcisteína e remoção do fármaco agressor para a lesão hepática induzida por fármacos (Cap. 150), análogos dos nucleosídeos/nucleotídeos para a hepatite B (Caps. 148 e 149), aciclovir para a hepatite por herpes ou varicela-zóster (Caps. 374 e 375), diálise e quelação do cobre para a doença de Wilson (Cap. 211), corticosteroides para a hepatite autoimune (Cap. 149), parto para o fígado gorduroso da gravidez e derivação intra-hepática portossistêmica transjugular para a síndrome de Budd-Chiari (Cap. 143). Além disso, as causas de insuficiência hepática aguda podem causar um leque de complicações sistêmicas.

Um tema-chave no manejo de pacientes com insuficiência hepática aguda é o controle e tratamento da encefalopatia. A encefalopatia progressiva na insuficiência hepática aguda está, caracteristicamente, associada a edema cerebral e pressão intracraniana (PIC) elevada. A PIC elevada é rara em pacientes com encefalopatia de grau I (confusão leve) ou grau II (estado agitado), mas ocorre em 25% a 35% dos pacientes com encefalopatia de grau III (estupor) e em 65% a 75% dos pacientes com grau IV (coma, mas reativo à dor). A lesão cerebral irreversível é provável quando a PIC é superior a 50 mmHg e a pressão de perfusão cerebral (pressão arterial média menos a PIC) é inferior a 40 mmHg por mais de duas horas. O transplante hepático pode ser contraindicado nestas circunstâncias.

Como a amônia pode desempenhar um papel na patogenia do edema cerebral, lactulose (20 g a cada quatro a seis horas), rifaximina (550 mg duas vezes por dia) ou ambas são recomendadas, especialmente para graus baixos de encefalopatia. Pacientes com encefalopatia de grau III/IV requerem entubação, ventilação mecânica, elevação da cabeceira da cama, sedação (p. ex., propofol, dose inicial de 0,005 mg/kg/min IV, dose de manutenção de 0,005 a 0,05 mg/kg/min IV, que pode ser aumentada em incrementos de 0,005 mg/kg/min a cada cinco minutos) e paralisia (cisatracúrio, dose inicial de 0,1 a 0,2 mg/kg IV, dose de manutenção de 1 a 3 µg/kg/min IV). Convulsões (Cap. 403) devem ser tratadas com fenitoína (dose inicial de 15 mg/kg IV, dose de manutenção de 3 mg/kg a cada 12 horas IV), propofol (dose de ataque de 1 mg/kg IV, manutenção de 3 a 7 mg/kg/h IV), fenobarbital (dose de ataque de 13 mg/kg IV, manutenção de 2 a 3 mg/kg/h IV) ou midazolam (dose de ataque de 0,2 mg/kg IV, manutenção de 0,1 a 0,25 mg/kg/h IV). O levetiracetam (500 [até 1.500] mg a cada 12 horas IV) pode ser usado se a função renal estiver preservada. A colocação de um transdutor intracraniano para monitorar a PIC é desejável, mas a coagulopatia grave subjacente pode impedir a sua colocação. A PIC elevada requer tratamento com manitol (0,5 a 1,0 mg/kg a cada quatro a seis horas IV), solução salina hipertônica (bólus a cada duas a quatro horas de 30 mL de solução salina a 23,4% ou 2 mL/kg de solução salina a 7,5%), hiperventilação (pH-alvo 7,45), fenobarbital (dose descrita anteriormente) e hipotermia (32 °C a 34 °C). O objetivo destas intervenções é manter a PIC inferior a 20 mmHg. Os corticosteroides não melhoram o edema cerebral nem baixam a PIC na insuficiência hepática aguda,[3] e o seu uso não está recomendado.

Pacientes com insuficiência hepática aguda têm um risco aumentado para infecções bacterianas e fúngicas. Infecções comuns incluem sepse, pneumonia (Cap. 97) e infecções do trato urinário (Cap. 284). A ventilação prolongada, diálise, procedimentos invasivos e o uso de múltiplos antibióticos aumentam o risco de infecção fúngica (Cap. 282). As culturas de sangue, urina e expectoração, e radiografias de tórax periódicas são necessárias a cada dois dias. A terapia profilática antibiótica ou antifúngica não está atualmente recomendada.

Muitos pacientes com INR elevado desenvolvem trombocitopenia em decorrência da coagulopatia de consumo (Cap. 175). No entanto, o uso profilático de transfusão de plaquetas ou fatores de coagulação deve ser restrito ao tratamento da hemorragia ou na preparação de procedimentos invasivos.

Pacientes com insuficiência hepática aguda têm resistência vascular sistêmica baixa e uma pressão arterial média baixa. Em pacientes com PIC elevada, a diminuição na pressão arterial média pode comprometer ainda mais a pressão de perfusão cerebral e o fluxo sanguíneo. O objetivo da terapia vasopressora é manter a perfusão cerebral entre 60 a 80 mm Hg. O tratamento da hipotensão para manter uma pressão arterial média acima dos 75 mm Hg pode incluir cristaloides contendo dextrose, albumina, norepinefrina e vasopressina (Cap. 106). O monitoramento cuidadoso do volume de líquidos é fundamental, e deve-se ter cuidado para evitar a sobrecarga de volume, que pode agravar o edema cerebral.

Insuficiência renal aguda (Cap. 120) é comum em pacientes com insuficiência hepática aguda, particularmente quando é causada por acetaminofeno, envenenamento por cogumelos ou doença de Wilson. A terapia de substituição renal, quando necessária, deve ser administrada como diálise venovenosa contínua (Cap. 131). Modos intermitentes de hemodiálise devem ser evitados devido aos seus efeitos hemodinâmicos adversos.

Na insuficiência hepática aguda, a hipoglicemia é uma complicação comum que deve ser evitada e manejada através de infusões de glicose contínuas. Suplementação com fosfato, magnésio e potássio (Cap. 117) pode ser necessária. A alimentação entérica (Cap. 216) deve ser iniciada precocemente e a nutrição parenteral (Cap. 217) deve ser iniciada se a alimentação entérica estiver contraindicada.

Seleção para o Transplante Hepático

As variáveis clínicas associadas a probabilidade diminuída de recuperação espontânea da função hepática incluem encefalopatia grave, idade avançada, certas causas de hepatite (hepatite induzida por fármacos, hepatite esporádica não A/não B/não C, doença de Wilson), duração prolongada da icterícia, necrose intensa na biópsia hepática e volume hepático marcadamente diminuído na imagem radiológica. A sobrevida livre de transplante em pacientes com insuficiência hepática aguda é de aproximadamente 50% para a toxicidade ao paracetamol, hepatite A, fígado de choque e fígado gorduroso agudo da gravidez/HELLP, mas menos de 25% para todas as outras causas.[4] As indicações para inscrição na lista para transplante são baseadas na gravidade da doença, mas variam um pouco entre países (Tabela 154-3).[5]

Tabela 154-3

Critérios para seleção de pacientes com insuficiência hepática aguda para transplante hepático

KING'S COLLEGE, LONDRES, REINO UNIDO
Toxicidade ao paracetamol
Acidose (pH <7,3) ou
INR >6,5 mais creatinina >3,4 mg/dL
Outras causas de insuficiência hepática aguda
INR >6,5 ou
Quaisquer dos três seguintes:
Idade <10 anos ou >40 anos
Hepatite não A, não B ou doença induzida por fármacos
Duração de icterícia antes da encefalopatia >7 dias
INR >3,5
Bilirrubina >17,5 mg/dL
HOSPITAL PAUL-BROUSSE, VILLEJUIF, FRANÇA
Para todas as causas de insuficiência hepática aguda:
Encefalopatia hepática e
Fator V <20% do normal em pacientes com idade inferior a 30 anos ou
Fator V <30% do normal em pacientes com 30 anos de idade ou mais

INR = razão normalizada internacional.

O transplante para a insuficiência hepática aguda é responsável por menos de 5% de todos os transplantes hepáticos. Cerca de 45% dos pacientes com insuficiência hepática aguda estão inscritos para transplante; cerca de 10% morrem na lista de espera, 5% melhoram sem transplante e cerca de 30% são submetidos ao transplante. As

taxas de sobrevida global em um e cinco anos após transplante são de 79% e 71%, respectivamente, mas a sobrevida pós-transplante é melhor para pacientes com sobredosagem aguda de paracetamol e pior para pacientes com encefalopatia grave antes do transplante. O transplante de doador vivo e de fígado auxiliar podem ser considerados, mas seu uso é controverso.

E-Tabela 154-2

Candidatos a transplante hepático com casos excepcionais que não necessitam de revisão pelo *regional review board* nos estados unidos

Síndrome hepatopulmonar. O paciente deve apresentar evidência de *shunt* intrapulmonar e PaO_2 inferior a 60 mmHg em ar ambiente. Esses pacientes são classificados como MELD 22 com aumento de 10% a cada 3 meses, se a PaO_2 permanecer abaixo de 60 mmHg.

Colangiocarcinoma. O centro de transplante de fígado solicitando exceção ao MELD deve apresentar por escrito o protocolo aprovado da *United Network for Organ Sharing*, que inclui quimiorradiação neoadjuvante no preparo operatório pré-transplante para excluir doença metastática. MELD 22 com aumento de 10% a cada 3 meses, enquanto tumor esteja controlado pelo protocolo de tratamento sem nenhuma evidência de metástases.

Fibrose cística. O paciente deve ter VEF_1 inferior a 40% da faixa normal. MELD 22 com 10% de aumento a cada 3 meses.

Polineuropatia amiloide familiar. O paciente deve comprovar ausência de comprometimento cardíaco significativo com ecocardiograma demonstrando fração de ejeção superior a 40%, além de comprovar estado de deambulação, mutação do gene *TTR* apropriada, e amiloide comprovada por biópsia. MELD 22 com aumento de 10% a cada 3 meses.

Hiperoxalúria primária (tipo I). O paciente deve ser portador de insuficiência renal devido à doença por cálculos de oxalato e deficiência de aminotransferase glioxilato:alanina comprovada por biópsia hepática (análise de amostras com medição da atividade enzimática de aminotransferase alanina:glioxilato e/ou a análise genética do gene da aminotransferase alanina:glioxilato). MELD 28 com aumento de 10% a cada 3 meses.

Síndrome portopulmonar. O paciente deve apresentar hipertensão pulmonar diagnosticada por aferições apropriadas da pressão média da artéria pulmonar (PMAP), resistência vascular pulmonar (RVP) e gradiente transpulmonar. Com tratamento, a PMAP deve ser inferior a 35 mmHg e a RVP deve ser inferior a 400 dinas/s/cm^3. MELD 22 com 10% de aumento a cada 3 meses.

MELD = Modelo para Doença Hepática em Estágio Terminal (do inglês, *Model for End-Stage Liver Disease*).

Insuficiência Hepática Crônica

A cirrose (Cap. 153) devido ao vírus da hepatite C (Cap. 149) é a indicação mais comum para transplante hepático nos Estados Unidos. A hepatite C recorre universalmente no alotransplante hepático de receptores que estão virêmicos na época do transplante e está associada à perda precoce do enxerto e morte do paciente. O tratamento pré-transplante (Cap. 149) com um regime livre de interferon, pangenotípico de sofosbuvir (400 mg diariamente) mais ribavirina com base no peso (1,0 a 1,2 g/dia) por 48 semanas elimina o RNA do vírus da hepatite C em quase todos os pacientes em quatro semanas. Pacientes com RNA do vírus da hepatite C indetectável por 30 dias ou mais antes do transplante têm um risco de cerca de 4% de se tornarem virêmicos após o transplante.[6] Um regime semelhante, administrado por 24 semanas após o transplante, pode atingir uma resposta virológica sustentada em cerca de 70% dos receptores com infecção por vírus da hepatite C genótipo 1.[7] A combinação de ledipasvir, sofosbuvir e ribavirina produz taxas de resposta virológica sustentada de aproximadamente 90% em pacientes com cirrose descompensada e em receptores de transplante com hepatite C recorrente e fibrose ou cirrose avançadas.

A cirrose alcoólica (Cap. 152) é uma grande, mas controversa, indicação para o transplante hepático. Muitos pacientes que se abstêm totalmente do álcool podem se recuperar ao ponto em que o transplante já não está indicado.[8] Os candidatos para transplante devem aderir normalmente a, pelo menos, seis meses de reabilitação e documentar a abstinência de álcool através de testes de urina ou sangue. Os fatores de risco para não cumprimento e retorno ao abuso de álcool incluem abuso de várias substâncias, suporte social parco, desemprego e doença psiquiátrica subjacente. No entanto, pacientes selecionados e cumpridores têm resultados pós-transplante excelentes, embora 8% a 33% retornem a algum grau de alcoolismo. As taxas de sobrevida em um, três e cinco anos vão de 81% a 92%, 78% a 86% e 73% a 86%, respectivamente.

O transplante para a hepatite alcoólica é ainda mais controverso. Um estudo não randomizado em unidades francesas de transplante sugeriu que pacientes cuidadosamente selecionados, e com hepatite alcoólica grave, poderiam se beneficiar substancialmente do transplante hepático, com uma sobrevida em dois anos de 77% com o transplante em comparação com 23% sem ele.[9] Não é conhecido se esta experiência pode ser reproduzida em outros centros ou países, e a hepatite alcoólica atualmente é considerada uma contraindicação relativa do transplante hepático na maior parte dos centros dos Estados Unidos.

Pacientes com carcinoma hepatocelular (Cap. 196) são candidatos ao transplante hepático, a menos que eles tenham grandes tumores, tumores multicêntricos, invasão macrovascular ou disseminação extra-hepática. Os critérios de Milão recomendam transplante para carcinoma hepatocelular único com menos de 5 cm de diâmetro ou até três carcinomas hepatocelulares, todos com menos de 3 cm. A sobrevida pós-transplante dos pacientes que satisfazem os critérios de Milão é semelhante à de pacientes transplantados por outras indicações. Os critérios da Universidade da Califórnia, São Francisco (UCSF) recomendam o transplante para tumor único, com menos de 6,5 cm de diâmetro, ou até cinco tumores com diâmetro total cumulativo de menos de 8,5 cm. Pacientes dos critérios da UCSF que são "*downstaged*", após quimioembolização transarterial ou outros tratamentos locorregionais, têm resultados pós-transplante semelhantes aos dos pacientes que cumpriam os critérios de Milão inicialmente.

A rara variante fibrolamelar do carcinoma hepatocelular constitui apenas 0,85% de todos os casos de câncer hepático primário. Se comparados a pacientes com carcinoma hepatocelular típico, os pacientes com carcinoma fibrolamelar são mais jovens (média de idade, 39 anos *versus* 65 anos) e mais provavelmente do sexo feminino (52% *versus* 26%) e brancos (85% *versus* 57%). O carcinoma fibrolamelar é caracterizado por bandas largas de fibrose, sem associação com cirrose, crescimento lento e ressecção mais fácil. Embora as taxas de recidiva pós-transplante do carcinoma fibrolamelar sejam semelhantes às do carcinoma hepatocelular-padrão, a sobrevida em cinco anos é mais elevada em pacientes com carcinoma fibrolamelar.

O colangiocarcinoma (Cap. 196), na ausência de doença biliar ou hepática subjacente, manifesta-se normalmente em pacientes mais idosos, com comorbidades significativas e não é uma indicação para transplante hepático. Por outro lado, o colangiocarcinoma com origem em pacientes mais jovens com doença biliar subjacente, tal como colangite esclerosante primária (Cap. 155), pode ser considerado para transplante se o estadiamento for negativo para invasão vascular, linfática ou neural. As sobrevidas pós-transplante de pacientes com colangiocarcinoma, limitado à região peri-hilar do fígado e tratado com quimiorradioterapia adjuvante, em dois e cinco anos são de 78% e 65%, respectivamente.[10] Os fatores associados a recidiva precoce e diminuição da sobrevida são diâmetro tumoral maior que 3 cm, realização de uma biópsia transperitoneal percutânea, doença metastática diagnosticada próximo à cirurgia e uma história de neoplasia maligna prévia.

Neoplasias Malignas Primárias Raras do Fígado

Outras neoplasias malignas primárias do fígado – hemangioendoteliomas epitelioides, hemangiossarcomas e hepatoblastomas – representam menos de 10% de todos os tumores submetidos a transplante. O hemangioendotelioma epitelioide é geralmente considerado de natureza indolente, e as sobrevidas pós-transplante reportadas têm sido favoráveis. Por outro lado, o hemangiossarcoma recidiva universalmente, portanto o transplante está contraindicado.

Em pacientes com metástases hepáticas de tumores primários endócrinos, tais como tumor carcinoide (Cap. 232), gastrinoma, insulinoma, glucagonoma e VIPoma (Caps. 195 e 230), o transplante hepático deve ser restrito àqueles com metástases confinadas ao fígado e que não respondem à quimioterapia, terapias ablativas locais, ressecção cirúrgica e terapia hormonal.[11] Mesmo em pacientes altamente selecionados, a recidiva tumoral é a regra, com uma sobrevida pós-transplante em cinco anos de 52%, mas uma sobrevida livre de doença em cinco anos de apenas 30%.

Com o advento dos regimes antivirais efetivos,[A1] os resultados pós-transplante em pacientes transplantados por hepatite B (Cap. 149) estão agora entre os melhores, para qualquer indicação,[12] com uma sobrevida em três anos de 87%. Nos Estados Unidos os potenciais receptores são tratados antes do transplante com monoterapia com tenofovir ou entecavir, que é continuado indefinidamente no período pós-transplante.

A esteato-hepatite não alcoólica (Cap. 152) tornou-se uma indicação cada vez maior para o transplante hepático.[13] A probabilidade de sobrevida em um, três e cinco anos é semelhante à de outros receptores, uma vez que o seu elevado risco de morte cardiovascular pós-transplante é ultrapassado por um risco mais baixo de falha do enxerto.

Na cirrose biliar primária (Cap. 153), a sobrevida média para pacientes com um nível de bilirrubina sérica acima de 10 mg/dL é de apenas 1,4 ano. Em comparação, a sobrevida para pacientes submetidos ao transplante hepático é de 83%, 78% e 67% em um, cinco e dez anos, respectivamente.[14] Embora a cirrose biliar primária possa recorrer no aloenxerto, a recidiva raramente leva a falha do enxerto, retransplante ou morte do paciente.

Entre pacientes com colangite esclerosante primária (Cap. 155), as taxas de sobrevida em um, dois, cinco e dez anos após transplante hepático são de 94%, 92%, 86% e 70%, respectivamente. A colangite esclerosante primária recorre após transplante numa taxa de cerca de 4% ao ano, e a colangite esclerosante primária recorrente por vezes pode progredir e necessitar de retransplante.

Até 30% dos pacientes com colangite esclerosante primária irão desenvolver colangiocarcinoma, que infiltra os ductos biliares de forma difusa, o parênquima hepático, elementos neurais, vasos linfáticos e tecidos vizinhos. O colangiocarcinoma complicando a colangite esclerosante primária, antes ou após o transplante, reduz a sobrevida.[15]Entretanto, o resultado é excelente se o colangiocarcinoma for detectado durante a imagem de vigilância, tratado com quimioterapia adjuvante e depois removido durante o transplante.

Em pacientes com hepatite autoimune (Cap. 149), as taxas de sobrevida em um ano após transplante hepático vão de 83% a 92%, com uma sobrevida em dez anos estimada em 75%. A recidiva é observada em 17% dos pacientes após 4,6 ± 1 ano e, ocasionalmente, um paciente com hepatite autoimune recorrente irá necessitar de retransplante.

Para a hemocromatose (Cap. 212), o transplante hepático comporta agora taxas de sobrevida em um, três e cinco anos semelhante às sobrevidas para todos os outros receptores de transplantes. Os pacientes com hemocromatose que são considerados para transplante hepático devem ser rastreados para carcinoma hepatocelular e também ter uma avaliação cardiológica completa. Não é certo se a flebotomia pré- -transplante aumenta a sobrevida.

Pacientes com déficit de α_1-antitripsina ZZ (n = 50) ou SZ (n = 23) (Cap. 146) têm resultados excelentes após o transplante hepático.[16] A avaliação pulmonar é crítica porque um terço dos adultos transplantados pelo déficit de α_1-antitripsina terão doença obstrutiva respiratória subjacente significativa, que, normalmente, estabiliza e depois melhora após o transplante hepático, mas por vezes pode progredir apesar deste.

Em pacientes com doença hepática policística, o transplante hepático é raramente indicado, mas é altamente bem-sucedido no alívio dos sintomas de plenitude abdominal, saciedade precoce e queixas relacionadas. O resultado pós-transplante é melhor para pacientes com doença hepática policística isolada se comparada com o fígado policístico no contexto da doença renal policística (Cap. 127),[17] salientando assim a morbidade e mortalidade mais elevadas com a doença renal cística.

Em pacientes com hiperoxalúria primária,[18] que é herdada de forma autossômica dominante, o transplante hepático é necessário para remover a fonte de superprodução de oxalatos e para suspender a progressão da doença renal. Para pacientes com polineuropatia amiloide familiar, que é uma amiloidose sistêmica herdada e fatal causada por uma mutação pontual no gene da transtirretina, o transplante hepático inibe a produção da variante amiloidogênica transtirretina, impede a progressão da doença e melhora significativamente a sobrevida.[19]

Um número cada vez maior de pacientes com infecção por HIV está sendo considerado para transplante hepático, primariamente devido à coinfecção por vírus da hepatite C.[20] Os critérios de seleção incluem a ausência de AIDS ou doença definidora de AIDS, contagens de CD4 adequadas, níveis baixos de HIV e ausência de resistência a terapias antirretrovirais altamente ativas. A sobrevida global em três anos após transplante é de 60% para a coinfecção HIV/hepatite C em comparação com 79% para monoinfecção por vírus da hepatite C.

Fatores de risco para mau resultado após transplante hepático

Pacientes com mais de 60 anos de idade têm sobrevida cerca de 10% mais baixa causada por infecção, complicações cardíacas, doença neurológica e doença maligna. A sobrevida também é mais baixa em pacientes com doença cardíaca isquêmica, diabetes, tabagismo persistente ou doença pulmonar obstrutiva crônica, embora pacientes que sejam submetidos a transplante hepático para déficit de α_1-antitripsina possam mostrar melhora nos resultados dos testes de função pulmonar.

Transplante hepático de doador vivo em adultos

O transplante de doador vivo é uma opção para acelerar a transplante para pacientes adultos com doença hepática terminal. O transplante de fígado de doadores vivos já é uma forma comum de transplante na Ásia, onde as barreiras culturais limitaram a doação a partir de doadores mortos, mas representa apenas 5% de todos os transplantes de fígado de adultos nos Estados Unidos. Nos adultos, o lobo esquerdo ou direito podem ser usados, mas a maior parte dos peritos dos Estados Unidos prefere o lobo hepático direito. Neste procedimento, todo o fígado nativo do receptor é removido e substituído pelo lobo direito do fígado de um doador vivo (Fig. 154-2).

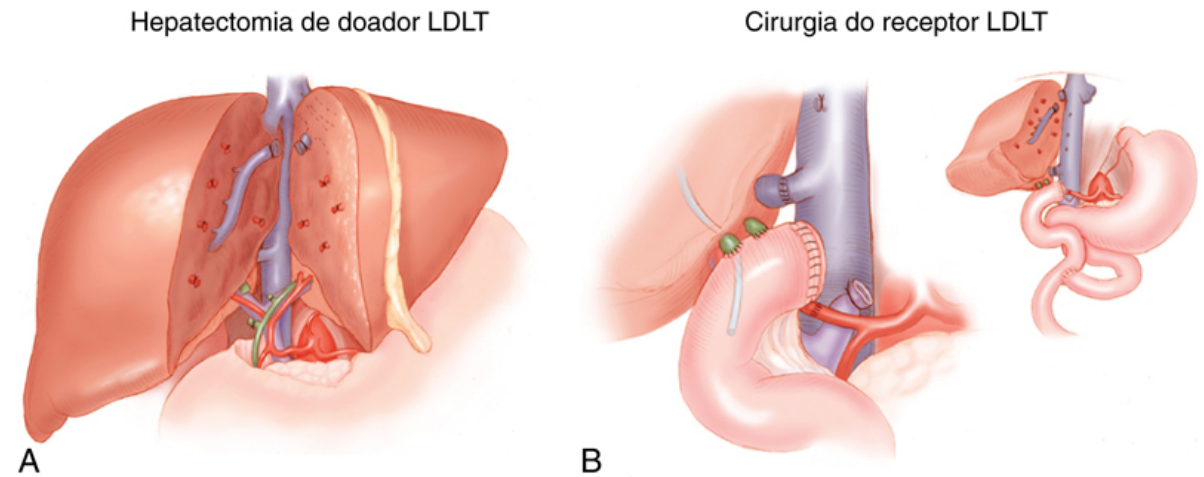

FIGURA 154-2 Hepatectomia de doador vivo familiar (A) e implante ortotópico do enxerto do lobo direito (B).
LDLT = transplante hepático de doador vivo.

A principal vantagem clínica do transplante de fígado de doador vivo é uma redução na mortalidade do receptor, amplamente relacionada com a redução na mortalidade pré-transplante entre pacientes que de outra forma estariam muito tempo em lista de espera. Por comparação, tanto a sobrevida no curto como no longo prazo após o transplante são praticamente idênticas para o transplante de doador vivo ou morto.[21]

A principal desvantagem de um transplante de doador vivo é a segurança do doador. A maior parte dos doadores é submetida a hepatectomia direita bem-sucedida e sem intercorrências, mas complicações significativas como fístula biliar e infecção ocorrem em 10% a 20% dos pacientes, e a taxa de morte entre doadores vivos é de 0,2%.[22] Na maior parte dos doadores, a qualidade de vida retorna ao nível basal em seis meses, embora discretas queixas abdominais e dor sejam comuns. Mais de 90% de pares doador-receptor referem que voltaram às suas atividades originais pré-doação em um ano.

Resultados dos receptores após transplante

Os receptores de transplante hepático de doador vivo ou morto podem apresentar uma série de complicações que ocorrem em momentos diferentes do transplante (Fig. 154-3).[23] A lesão do enxerto nos primeiros três dias deve-se, com mais frequência, a disfunção primária ou trombose da artéria hepática. As causas menos comuns de

disfunção do enxerto durante este período incluem rejeição hiperaguda, trombose da veia porta e obstrução da veia cava inferior. Entre três e 14 dias, a disfunção do enxerto é mais frequentemente relacionada a rejeição celular aguda, hepatite C recorrente, trombose da artéria hepática, fístula biliar ou colangite. Causas infrequentes de disfunção neste período são a trombose da veia porta, hepatotoxicidade a fármacos e colestase funcional. Entre 14 dias e três meses, as causas mais comuns de disfunção do enxerto incluem rejeição do aloenxerto, hepatite C recorrente, complicações biliares, hepatite por citomegalovírus e hepatotoxicidade a fármacos. As tromboses vasculares raramente se manifestam depois dos primeiros três meses, e a hepatite B recorrente (em pacientes não tratados) se apresenta normalmente após um mês.

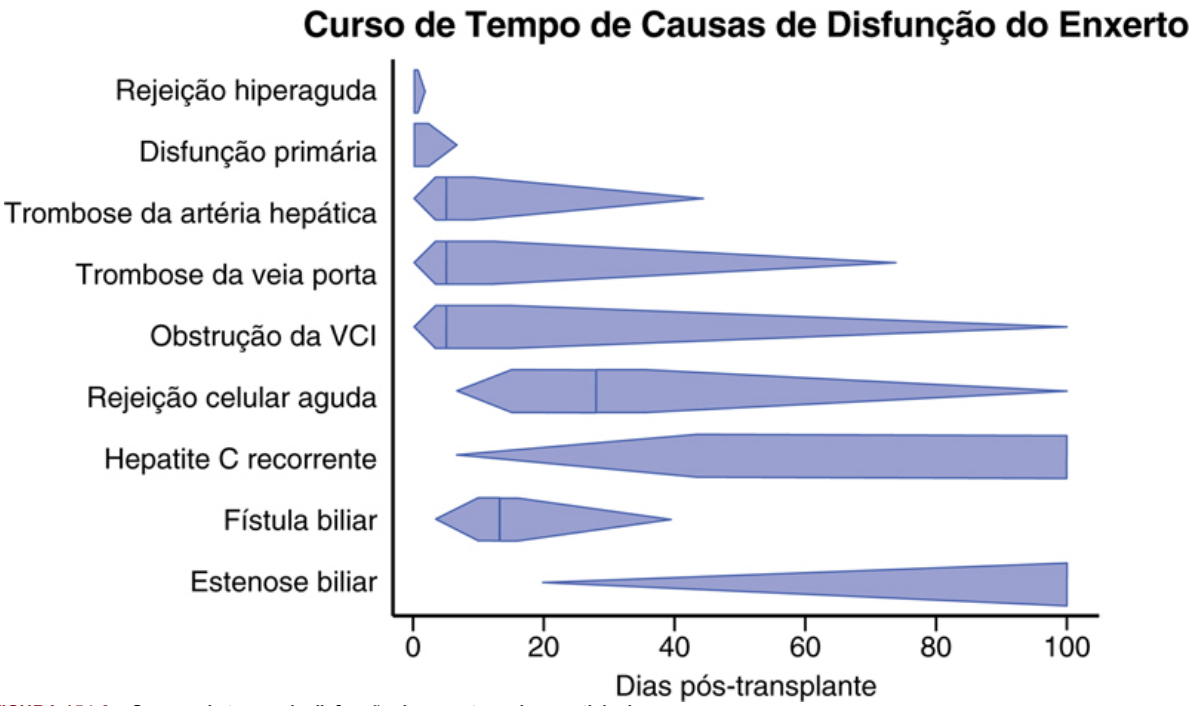

FIGURA 154-3 O curso de tempo da disfunção do enxerto varia por etiologia.
A rejeição hiperaguda é rara (incompatibilidade ABO) mas ocorre nas primeiras horas a dias. A disfunção primária, trombose vascular e fístulas biliares são eventos precoces, e os episódios de rejeição aguda começam após os primeiros sete dias. A hepatite C recorrente pode começar de modo precoce, mas normalmente manifesta-se após as primeiras duas a três semanas após o transplante. As estenoses biliares evoluem de forma mais lenta e tendem a ser eventos tardios. VCI = veia cava inferior.

A forma mais grave de disfunção do enxerto é a não função primária, que se caracteriza por insuficiência hepática aguda (encefalopatia, ascite, coagulopatia, instabilidade hemodinâmica), elevação das enzimas hepáticas e desenvolvimento de insuficiência multiorgânica (insuficiência renal e complicações pulmonares). A disfunção primária é encontrada em apenas 1% dos receptores após o transplante hepático de doadores vivos, visto o enxerto ser implantado rapidamente após ter sido removido do doador. Entretanto, o evento ocorre em 7% a 8,5% dos receptores após transplante de doador morto. Entre 20% a 45% dos receptores têm hemorragia pós-operatória, incluindo 5% a 15% que necessitarão de reoperação pela hemorragia. A hemorragia é precedida apenas por infecção como causa de morte.

A trombose da artéria hepática, que acontece em 3% a 10% dos transplantes hepáticos em adultos, é uma das principais causas de falha do enxerto no período pós- -operatório imediato. Manifesta-se com febre, bacteriemia de origem biliar e elevações súbitas em enzimas hepáticas. A investigação inicial preferida da artéria hepática é a ultrassonografia com Doppler, seguida de angiografia se a primeira for positiva. Em geral, a revascularização precoce é necessária para a sobrevivência do enxerto.

Trombose da Veia Porta

A trombose da veia porta, que é menos comum do que a trombose arterial hepática, manifesta-se como insuficiência hepática e hipertensão portal. A hipertensão portal pode ser tratada por trombectomia radiológica, terapia lítica, *stenting* da estenose subjacente da veia porta ou cirurgia de *shunt* descompressiva, mas os pacientes com disfunção hepática significativa devem ser considerados como candidatos para revascularização ou retransplante.

A obstrução ao fluxo venoso hepático pode-se manifestar clinicamente por disfunção hepática, coagulopatia, icterícia ou até mesmo hepatomegalia e ascite. A obstrução crônica ao fluxo com preservação da função do enxerto pode ser manejada de forma conservadora com terapia diurética, avaliação radiológica das anastomoses venosas, colocação de *stent* ou angioplastia da estenose do fluxo, mas uma obstrução aguda do fluxo pode ser uma condição ameaçadora do enxerto e da vida, que pode necessitar de revisão cirúrgica imediata da anastomose. As complicações biliares, fístulas e estenoses ocorrem após cerca de 5% a 30% de todos os transplantes hepáticos, normalmentenos primeiros três meses. A cintilografia biliar, bem como a colangiografia, podem ser úteis no diagnóstico de fístulas biliares. As estenoses biliares anastomóticas são focais e localizadas à coledococoledocostomia ou coledocoenterostomia, enquanto as estenoses isquêmicas são múltiplas e difusas. Os pacientes podem se apresentar com icterícia, colangite e elevações assintomáticas dos resultados dos testes hepáticos. A coledocolitíase pode complicar as estenoses. A colangiografia é o "padrão-ouro" para o diagnóstico das estenoses biliares, bem como para o seu manejo com dilatação e passagem de *stent*. A revisão cirúrgica está reservada para pacientes nos quais estes procedimentos são malsucedidos, mas as estenoses isquêmicas difusas podem necessitar de retransplante.

A rejeição, que ocorre em cerca de 15% a 30% dos transplantes hepáticos, é vista inicialmente como uma rejeição aguda nos primeiros 30 dias. Qualquer rejeição aguda que ocorra para além dos 30 dias deve levantar a suspeita de níveis subterapêuticos de medicações imunossupressoras, interações farmacológicas que afetam os níveis de imunossupressão ou não adesão do paciente ao regime médico. A maior parte dos pacientes é assintomática, embora febre, mau estado geral, dor abdominal e agravamento da hipertensão portal, com manifestações clínicas associadas, possam ocorrer. A biópsia hepática é essencial para o diagnóstico. Os achados clássicos são um infiltrado inflamatório misto de linfócitos e células plasmáticas, eosinófilos e neutrófilos, e colangite e endotelite destrutiva não supurativa (Fig. 154-4). O tratamento consiste em doses de pulsos de metilprednisolona (1 g IV diariamente durante um a três dias) e prednisona oral. Os pacientes que não respondem ao tratamento com corticosteroides podem ser salvos por terapia anticélulas T, como a timoglobulina. Em alguns casos, nos quais a rejeição aguda pode ser mediada por células B, a plasmaférese e o tratamento anticélulas B (p. ex., rituximabe, 100 a 375 mg/m^2 semanalmente por duas ou três doses) podem ser necessários. A perda do enxerto para a rejeição aguda é rara.

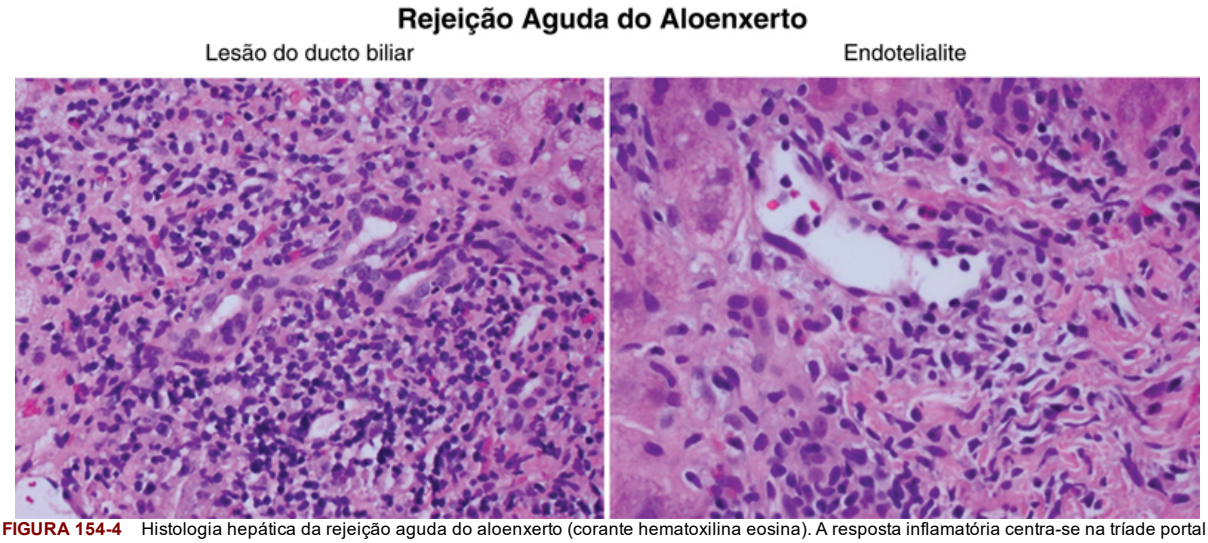

FIGURA 154-4 Histologia hepática da rejeição aguda do aloenxerto (corante hematoxilina eosina). A resposta inflamatória centra-se na tríade portal e as características típicas incluem um infiltrado celular misto (eosinófilos, neutrófilos, plasmócitos, linfócitos), colangite linfocítica e endotelialite.

A rejeição crônica do aloenxerto ocorre em 2% a 3% dos transplantes hepáticos. Os pacientes podem ser assintomáticos no início do curso ou apresentar icterícia ou prurido mais tarde. Os resultados dos testes laboratoriais revelam elevação das enzimas hepáticas de colestase, como a fosfatase alcalina ou γ-glutamiltransferase e bilirrubina. A biópsia hepática revela difusão da inflamação, fibrose portal e perda de ductos biliares intralobulares e interlobulares. A rejeição crônica é pouco suscetível à terapia imunossupressora e, frequentemente, progride para a perda do enxerto, necessidade de retransplante e, por fim, morte.

Infecções

A maior parte das complicações infecciosas do transplante hepático ocorre durante os primeiros três meses após o transplante (Fig. 154-5).[24] As infecções bacterianas e herpéticas mucocutâneas (Cap. 374) ou candidíase (Cap. 338) dominam o período imediato pós-transplante. Outras infecções virais (como o citomegalovírus [Cap. 376], vírus de Epstein-Barr [Cap. 377], varicela-zóster [Cap. 375] e adenovírus [Cap. 365]), *Pneumocystis jirovecii* (Cap. 341) ou infecções fúngicas tendem a ocorrer ou ativar-se após os primeiros 30 dias. A replicação da hepatite C começa imediatamente após o transplante em pacientes que estão virêmicos no momento do transplante, e a hepatite recorrente pode ocorrer tão precocemente como sete dias, mas mais normalmente ocorre após 30 dias. As estratégias atuais com os nucleosídeos/nucleotídeos e imunoglobulina da hepatite B (Caps. 148 e 149) essencialmente eliminaram a hepatite B recorrente.

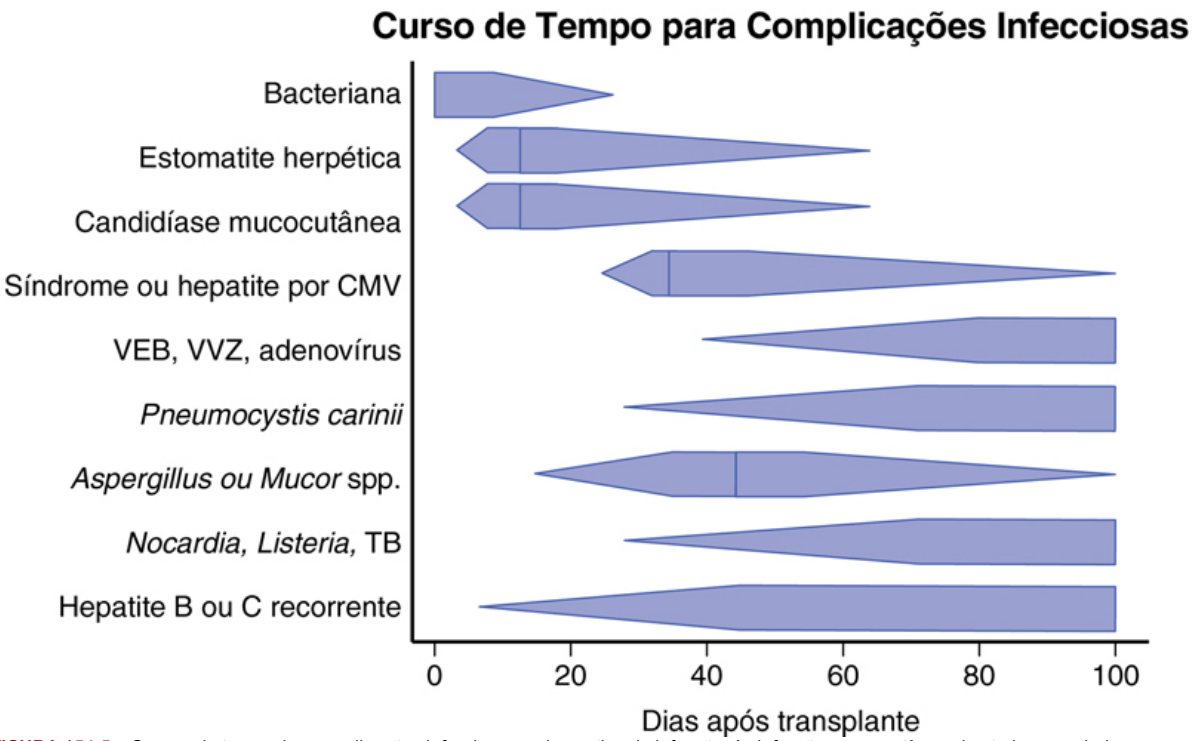

FIGURA 154-5 O curso de tempo das complicações infecciosas varia por tipo de infecção. As infecções mucocutâneas bacterianas e virais ou por *Candida* ocorrem precocemente, e a maior parte das outras ocorre a seguir às primeiras duas a três semanas após o transplante. CMV = citomegalovírus; VEB = vírus Epstein-Barr; VVZ = vírus varicela-zóster; TB = tuberculose.

Cerca de 80% a 90% dos adultos submetidos a transplante hepático têm evidência sorológica de exposição prévia ao citomegalovírus. Os receptores que têm sorologia positiva para citomegalovírus, ou que receberam o fígado de um doador citomegalovírus-positivo, estão em risco para síndrome do citomegalovírus (doença semelhante a *influenza*) ou hepatite por citomegalovírus. A hepatite por citomegalovírus requer biópsia hepática para diagnóstico (E-Fig. 154-1). O maior risco é em um receptor citomegalovírus-negativo que recebe um fígado de um doador citomegalovírus-positivo (risco de aproximadamente 60% para doença do citomegalovírus). A profilaxia com valganciclovir oral (900 mg oral diariamente) durante os primeiros 90 dias após transplante reduz de modo efetivo o risco de doença do citomegalovírus.

Medicação Imunossupressora

As medicações imunossupressoras são manejadas por peritos no centro de transplante hepático. O prestador de cuidados primários, no entanto, deve ter conhecimento dos fármacos típicos de manutenção de imunossupressão, como são monitorados e algumas das toxicidades comuns (Tabela 154-4). O eixo da maior parte dos regimes imunossupressores é um inibidor da calcineurina (ciclosporina e tacrolimo) ou um inibidor da mTOR (sirolimo e everolimo). Esses imunossupressores são metabolizados através da enzima hepática CYP3A4, que é uma via para o metabolismo de cerca de 60% das medicações frequentemente prescritas. A coadministração de inibidores potentes da CYP3A4 (p. ex., ritonavir, eritromicina, telaprevir e boceprevir) com ciclosporina, tacrolimo, sirolimo ou everolimo aumentará as

concentrações plasmáticas dos últimos fármacos, bem como o risco para toxicidade. Potenciadores da CYP3A4 (p. ex., rifampina, fenobarbital, erva-de-são-joão e cetoconazol) diminuirão as concentrações plasmáticas e aumentarão o risco de rejeição.

Tabela 154-4

Medicações imunossupressoras: monitoramento e efeitos adversos

TIPO	DOSE	MONITORAMENTO	EFEITOS ADVERSOS
Ciclosporina[a]	100 a 200 mg duas vezes ao dia	Nível sanguíneo[b]	Nefrotoxicidade[c] Neurotoxicidade[d] Hipertensão
Tacrolimo[e]	1 a 2 mg duas vezes ao dia	Nível sanguíneo[b]	Nefrotoxicidade Neurotoxicidade Diabetes melito[f]
Prednisona	5 a 20 mg uma vez ao dia	Clínica	Hipertensão Diabetes melito[f] Neurotoxicidade Retenção de fluidos
Azatioprina	50 a 200 mg uma vez ao dia	CBC	Neutropenia Trombocitopenia Anemia
Micofenolato[g]	500 a 1.500 mg duas vezes ao dia	CBC	Neutropenia Aumento do risco de HSV, CMV relacionado com a dose[h] Sintomas gastrointestinais
Sirolimo[i]	1-3 mg uma vez ao dia	Nível sanguíneo	Neutropenia Trombocitopenia Hiperlipidemia Trombose vascular
Everolimo[i]	1 a 2 mg duas vezes ao dia	Nível sanguíneo	Neutropenia Trombocitopenia Hiperlipidemia

CBC = hemograma completo; HSV = vírus herpes simples; CMV = citomegalovírus.

[a] Estão disponíveis várias formas diferentes de ciclosporina. Vários efeitos adversos do uso em longo prazo da ciclosporina incluem hirsutismo, hiperplasia gengival e dislipidemia.

[b] Dosagens da ciclosporina são ajustadas primariamente a partir dos níveis plasmáticos. Existem diferentes métodos para medir os níveis de ciclosporina e tacrolimo. Os níveis terapêuticos são diferentes de acordo com o método usado e se se avalia o sangue total ou o plasma.

[c] Nefrotoxicidade está relacionada com as doses e concentrações plasmáticas da ciclosporina e do tacrolimo.

[d] Neurotoxicidade inclui parestesias, neuropatia e convulsões. A neurotoxicidade pode ser mais comum com o tacrolimo do que com a ciclosporina.

[e] Várias formas diferentes de tacrolimo estão disponíveis. Efeitos adversos adicionais do uso no longo prazo de tacrolimo incluem o hirsutismo, hiperplasia gengival e dislipidemia.

[f] A incidência de diabetes melito é reduzida pela suspensão de esteroides. A monoterapia com tacrolimo é mais frequentemente associada a diabetes do que a monoterapia com ciclosporina.

[g] O micofenolato mofetil e o ácido micofenólico são inibidores da inosina 5′-monofosfato desidrogenase e são usados como agentes poupadores de esteroides ou de inibidores da calcineurina.

[h] O risco de infecção por CMV sob imunossupressão com micofenolato mofetil é relacionado com a dose, com o maior risco a doses de 3 g/dia ou mais.

[i] O sirolimo e o everolimo são inibidores da mTOR, o alvo dos mamíferos da rapamicina.

Questões Gerais de Manejo

O receptor do fígado requer monitoramento e manejo progressivos para promover a saúde e o bem-estar gerais. Atenção especial deve ser dada aos fatores de risco cardiovasculares (hipertensão, diabetes, obesidade, dislipidemia, tabagismo), controle da função renal, ajuste de medicações imunossupressoras, atenção a interações farmacológicas, monitoramento da saúde do osso com densitometria óssea a cada dois anos e rastreio ou vigilância de câncer. Pacientes que recebem medicações imunossupressoras estão em risco de infecção no longo prazo, e a febre deve ser avaliada cuidadosamente para infecções por vírus, bactérias, bactérias atípicas (p. ex., tuberculose) e fungos.

A doença linfoproliferativa pós-transplante associada ao vírus de Epstein-Barr é uma complicação pouco comum mas séria, com uma incidência de 0,9% a 2,9% (Caps. 185 e 377). Febre e linfadenopatia são os achados mais comuns. O tratamento inicial é a redução dos fármacos imunossupressores, mas outras terapias incluindo o rituximabe ou quimioterapia podem ser necessárias (Cap. 185).

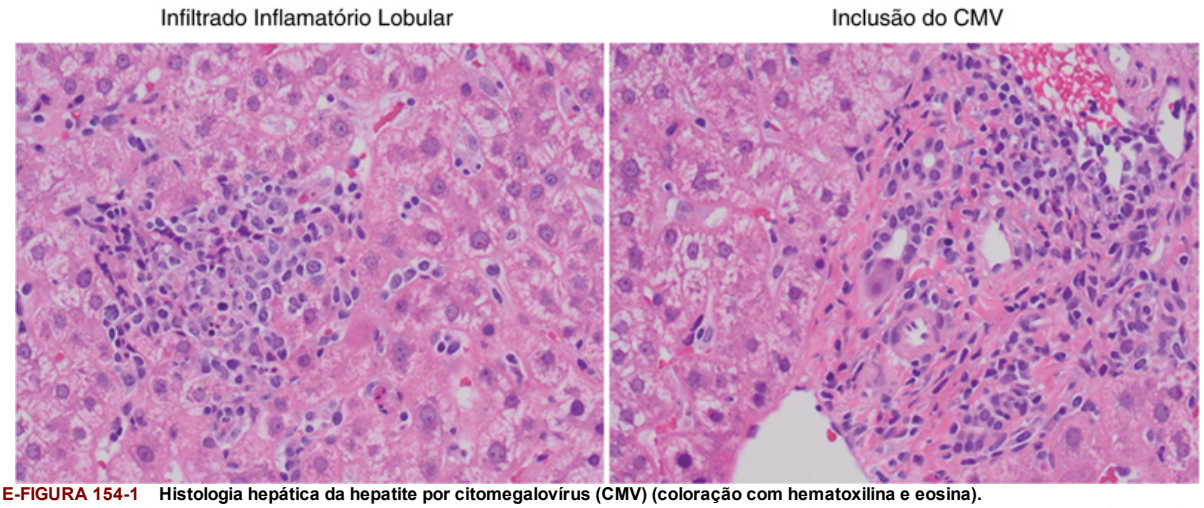

E-FIGURA 154-1 **Histologia hepática da hepatite por citomegalovírus (CMV) (coloração com hematoxilina e eosina).**
O característico infiltrado inflamatório lobular (*à esquerda*) e o corpo de inclusão na cor magenta do CMV em uma célula do epitélio biliar (*à direita*) são demonstrados. (Cortesia de Kalpana M. Devaraj, MD, MHS, Department of Surgical Pathology, Gastrointestinal, Liver, and Heart Transplant Pathology, University of Colorado, Denver.)

Referência de Grau A

A1. Teperman LW, Poordad F, Bzowej N, et al. Randomized trial of emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate after hepatitis B immunoglobulin withdrawal after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2013;19:594–601.

Referências Gerais

1. Martin P, DiMartini A, Feng S, et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014;59:1144–1165.
2. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med*. 2013;369:2525–2534.
3. Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, et al. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology*. 2014;59:612–621.
4. Rutherford A, King LY, Hynan LS, et al. Development of an accurate index for predicting outcomes of patients with acute liver failure. *Gastroenterology*. 2012;143:1237–1243.
5. O'Grady J. Timing and benefit of liver transplantation in acute liver failure. *J Hepatol*. 2014;60:663–670.
6. Curry MP, Forns X, Chung RT, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology*. 2015;148:100–107.
7. Charlton M, Gane E, Manns MP, et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2015;148:108–117.
8. Singal AK, Chaha KS, Rasheed K, et al. Liver transplantation in alcoholic liver disease current status and controversies. *World J Gastroenterol*. 2013;19:5953–5963.
9. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2011;365:1790–1800.
10. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology*. 2012;143:88–98.
11. Le Treut YP, Gregoire E, Klempnauer J, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumors in Europe—results and trends in patient selection: a 213-case European liver transplant registry study. *Ann Surg*. 2013;257:807–815.
12. McCaughan GW. Current management of HBV pre and post liver transplant. *Curr Hepatitis Rep*. 2013;12:119–123.
13. Wang X, Li J, Riaz DR, et al. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:394–402.
14. Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol*. 2014;60:210–223.
15. Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*. 2013;145:1215–1229.
16. Carey EJ, Iyer VN, Nelson DR, et al. Outcomes for recipients of liver transplantation for alpha-1-antitrypsin deficiency–related cirrhosis. *Liver Transpl*. 2013;19:1370–1376.
17. Gevers TJ, Drenth JP. Diagnosis and management of polycystic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:101–108.
18. Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med*. 2013;369:649–658.
19. Barreiros AP, Galle PR, Otto G. Familial amyloid polyneuropathy. *Dig Dis*. 2013;31:170–174.
20. Fox AN, Vagefi PA, Stock PG. Liver transplantation in HIV patients. *Semin Liver Dis*. 2012;32:177–185.
21. Olthoff KM, Abecassis MM, Emond JC, et al. Outcomes of adult living donor liver transplantation: comparison of the Adult-to-adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study and the national experience. *Liver Transpl*. 2011;17:789–797.
22. Abecassis MM, Fisher RA, Olthoff KM, et al. Complications of living donor hepatic lobectomy—a comprehensive report. *Am J Transplant*. 2012;12:1208–1217.
23. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl*. 2013;19:3–26.
24. Fagiuoli S, Colli A, Bruno R, et al. Management of infections pre- and post-liver transplantation: report of an AISF consensus conference. *J Hepatol*. 2014;60:1075–1089.

No Brasil

O Brasil possui um dos maiores sistemas públicos de transplantes do mundo financiados pelo governo. Quinhentos e quarenta e oito estabelecimentos de saúde e 1.376 equipes médicas autorizadas a realizar transplantes estão disponíveis no país. O Sistema Nacional de Transplante (SNT) está presente em 25 estados do país por meio das Centrais Estaduais de Transplante.

Mais de 1.700 transplantes de fígado são realizados anualmente no Brasil. Em termos absolutos o país realiza mais transplantes que qualquer outro da América Latina, e é o terceiro no mundo em volume de transplantes. Entretanto, devido ao aumento crescente da população e a inadequações na oferta de órgãos o país realiza em média 5 a 10 transplantes por milhão de habitantes, quase quatro vezes menos que a necessidade. Há acentuada heterogeneidade nas taxas de doação e na

atividade dos centros transplantadores quando se comparam as diferentes regiões do país. O acesso ao transplante nas regiões norte, nordeste e centro-oeste ainda é limitado.

O regulamento técnico vigente para distribuição de órgãos de doadores é estabelecido pela Portaria n° 2.600, de 21 de outubro de 2009, do Ministério da Saúde, e utiliza o critério de maior gravidade do receptor, segundo a escala MELD, para a alocação de fígado.

Alguns pacientes recebem pontuação especial para ajustar a pontuação calculada pelo escore MELD à gravidade ou à mortalidade estimada de sua doença ou para melhorar a equidade de acesso ao transplante em função da doença de base. Os diagnósticos a serem considerados para situação especial incluem adenomatose múltipla bilobar extensa e irressecável, carcinoma fibrolamelar irressecável e sem doença extra-hepática, doenças metabólicas com indicação de transplante (p. ex., fibrose cística, glicogenoses tipo I e IV, oxalose primária, doença da urina de xarope de bordo), hemangioendotelioma epitelioide primário de fígado irressecável e sem doença extra-hepática, hemangioma gigante irressecável, hemangiomatose ou doença policística com síndrome compartimental (ambos), hepatoblastoma, carcinoma hepatocelular (maior ou igual a 2 cm, dentro dos critérios de Milão e sem indicação de ressecção hepática), polineuropatia amiloidótica familiar (PAF, graus I a III), síndrome hepatopulmonar (com PAO2 < 60 mmHg em ar ambiente), tumor neuroendócrino metastático, trombose arterial hepática. Complicações da cirrose, como ascite refratária e encefalopatia hepática crônica, também são elegíveis para situação especial.

A avaliação dos candidatos é rigorosa e inclui rastreamento de infecções e parasitoses, pelo fato de serem relativamente comuns no Brasil e poderem comprometer o resultado do transplante. Alguns exemplos são a realização de exame parasitológico de fezes para pesquisa de helmintos como *Strongyloides stercoralis* e a realização do teste intradérmico tuberculínico (PPD). A profilaxia com isoniazida por seis a nove meses após o transplante pode ser considerada para os pacientes reatores ao PPD. Nos portadores de polineuropatia amiloidótica familiar realiza-se avaliação neurológica completa, incluindo *test tilt*, pois tais indivíduos apresentam acometimento autonômico e motor de gravidade variável, que pode ser uma contraindicação absoluta para a realização do transplante. Nos portadores de neoplasia hepática incluídos na lista de transplante, devido à longa espera pode-se indicar algum tipo de tratamento para reduzir o crescimento tumoral, como embolização hepática com lipiodol e quimioterápicos, ablação por radiofrequência e alcoolização transcutânea. O objetivo desses métodos é aumentar a possibilidade de que o doente chegue ao transplante com doença ainda restrita ao fígado. Os exames de imagem para seguimento do carcinoma hepatocelular devem ser realizados com intervalo máximo de seis meses, para comprovação da obediência aos critérios de Milão; para fins de estadiamento, nódulos menores que 2 cm são considerados lesões de natureza indeterminada. É obrigatória a realização de tomografia de tórax e cintilografia óssea anuais para comprovar a ausência de metástase a distância.

Bibliografia

Bittencourt PL, et al. Liver Transplantation in Brazil. *Liver Transplantation*. 2016;22:1254–1258.

Ministério da Saúde. Portaria 2.600, 21 de outubro de 2009. Regulamento técnico do Sistema Nacional de Transplantes. bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html.

Doenças da vesícula e vias biliares

Evan L. Fogel

Stuart Sherman

Vesícula biliar

Cálculos Biliares

Epidemiologia

A litíase biliar é uma das doenças digestivas mais comuns e mais dispendiosas, com um custo anual estimado de 15 bilhões de dólares nos Estados Unidos. A doença litiásica diagnosticada *de novo* ocorre em mais de um milhão de pessoas anualmente nos Estados Unidos, e mais de 750.000 colecistectomias são realizadas por ano. A prevalência dos cálculos biliares é de cerca de 10% a 15% em adultos, americanos e europeus, sendo o gênero feminino afetado cerca de duas vezes mais do que o masculino. Os cálculos biliares de colesterol são pouco comuns em indivíduos com menos de 20 anos, mas um aumento acentuado é notado a cada década, até aproximadamente os 70 anos, em particular nas mulheres. Cerca de 20% das mulheres e 10% dos homens têm cálculos biliares por volta dos 60 anos de idade. Em conjunto, cerca de 12% dos americanos ou 36 milhões de homens e mulheres têm cálculos biliares.

Nos Estados Unidos, a prevalência dos cálculos é mais elevada nas mulheres mexicanas-americanas (26%), seguidas por mulheres brancas (17%) e afro-americanas (14%). A prevalência dos cálculos é extremamente elevada em americanos nativos, especialmente em mulheres. Nos chilenos e bolivianos de ascendência indígena, os cálculos também são comuns, e o câncer associado a cálculos biliares é o câncer gastrointestinal mais comum nestes países.

Os fatores ambientais e predisposição genética têm, provavelmente, um papel na formação dos cálculos biliares. A gravidez pode contribuir para o predomínio dos cálculos biliares em mulheres jovens e está associada à alteração do esvaziamento vesicular induzida pela progesterona e ao aumento da saturação da bile com colesterol, mediada pelos estrogênios. A prevalência dos cálculos biliares em mulheres nulíparas é aproximadamente um décimo da observada em mulheres multíparas (1,3% *versus* 13%). A administração exógena de estrogênios na forma de terapia hormonal de substituição e contraceptivos orais está também associada à formação de cálculos. Outras medicações, incluindo análogos de somatostatina, ceftriaxona e clofibrato, foram associadas ao aumento da incidência de cálculos biliares.

A obesidade é um fator de risco importante para o desenvolvimento de cálculos biliares. Indivíduos obesos têm um aumento na secreção do colesterol biliar em relação à secreção de ácidos biliares e lecitina, resultando assim em supersaturação da bile. No entanto, a perda ponderal rápida está também associada ao aumento do risco dos cálculos biliares. A diminuição da absorção ileal de ácidos biliares, devido à ressecção cirúrgica, *bypass* ou a inflamação ativa (p. ex., doença de Crohn), pode também levar a um aumento da probabilidade de formação de cálculos biliares.

Fisiopatologia

Formação de Cálculos Biliares

Os cálculos biliares representam uma falha em manter certos solutos biliares, primariamente o colesterol e os sais de cálcio, em um estado solubilizado. Os cálculos biliares são classificados pelo seu conteúdo de colesterol em cálculos de colesterol ou de pigmento. Os cálculos de pigmento são, ainda, classificados em pretos ou marrons. A maior parte dos cálculos de colesterol contém sais de cálcio no seu núcleo e os cálculos de colesterol puros são pouco comuns (10%). Na maior parte das populações de americanos, 70% a 80% dos cálculos biliares são de colesterol, e os cálculos de pigmento preto constituem a maior parte dos restantes 20% a 30%.

Na bile normal, o colesterol é solúvel na forma de micelas mistas com concentração ótima de sais biliares e fosfolipídios. Com concentrações desproporcionais, a bile torna-se supersaturada, e o excesso de colesterol precipita como cristais mono-hidratados. Esses cristais tornam-se incorporados no gel de mucina da vesícula biliar com o bilirrubinato para formar lama biliar, que pode eventualmente agregar-se em cálculos biliares.

Os cálculos biliares de pigmento preto constituem uma pequena proporção dos cálculos biliares. Esses cálculos consistem em bilirrubinato de cálcio polimerizado precipitado como resultado da excesso da solubilidade do cálcio e da bilirrubina não conjugada. Além do aumento da idade, a formação de cálculos de pigmento preto é mais comum em indivíduos que criam uma quantidade excessiva de bilirrubina não conjugada (p. ex., hemólise crônica nas hemoglobinopatias, cirrose, eritropoiese ineficaz), que estão se alimentando por nutrição parenteral total (Cap. 217) ou que têm doenças ileais. Os cálculos de pigmento preto são usualmente muito antigos, normalmente não estão associados a bile infectada e estão localizados quase exclusivamente na vesícula biliar.

Por outro lado, os cálculos de pigmento marrom são de textura irregular e são primariamente formados no ducto biliar como resultado de infecção bacteriana que libera β-glicuronidase para hidrolisar o ácido glicurônico da bilirrubina. A hidrólise de fosfolipídios também aumenta, levando assim à precipitação de cálcio, bilirrubina e ácidos graxos livres, resultando na formação de cálculos biliares de pigmento marrom. Os cálculos de pigmento marrom, que são responsáveis por 30% a 90% dos cálculos biliares em populações asiáticas, podem também ocorrer ao longo de toda a árvore biliar e estão muitas vezes associados a colângio-hepatite piogênica.

A contratilidade da vesícula biliar está alterada em alguns pacientes com cálculos biliares. Embora a disfunção da vesícula biliar possa ser a consequência de doença litiásica biliar ou de uma infiltração excessiva de colesterol no músculo liso vesicular, a evidência sugere que a estase vesicular por si só pode levar à formação de cálculos biliares. Uma vesícula biliar normal ejeta 10% a 20% do seu conteúdo para o interior do duodeno, em resposta a estimulação nervosa entérica. A presença de lipídios intestinais pós-prandiais também aumenta a contratilidade vesicular, que é mediada pelo sistema nervoso entérico e colecistocinina. A estase da vesícula biliar é frequentemente evidente em pacientes com fatores de risco para formação de cálculos biliares, incluindo obesidade, gravidez, perda ponderal rápida e jejum prolongado (Tabela 155-1). Além disso, a dismotilidade da vesícula biliar é um fator de risco independente para litíase biliar, recorrente em pacientes que foram tratados com litotripsia de onda de choque extracorpórea.

Tabela 155-1

Fatores de risco associados à formação de cálculos biliares

FATORES NÃO MODIFICÁVEIS	FATORES MODIFICÁVEIS
Aumento da idade	Gravidez e paridade
Gênero feminino	Obesidade
Etnia	Dieta pobre em fibras, rica em calorias
Genética, história familiar	Jejum prolongado
	Medicação: clofibrato, estrogênios, octreotídeo
	Baixo nível de atividade física
	Perda ponderal rápida
	Hipertrigliceridemia, baixa lipoproteína de baixa densidade
	Síndrome metabólica
	Estase da vesícula biliar
	Doença ou ressecção ileal terminal
	Nutrição parenteral total, estado de jejum

Colecistite Aguda Calculosa

A complicação mais comum de doença litiásica biliar é a colecistite aguda, que ocorre em 15% a 20% dos pacientes sintomáticos. A colecistite aguda surge quando um cálculo se aloja na junção vesícula-ducto cístico, onde impede o esvaziamento e drenagem vesicular. A extensão da inflamação e a progressão da colecistite aguda estão relacionadas com a duração e o grau de obstrução. Nos casos mais graves, este processo pode levar a isquemia e necrose da parede da vesícula. Mais frequentemente, o cálculo desaloja-se de forma espontânea e a inflamação se resolve gradualmente. A colecistite aguda é, primariamente, uma inflamação em vez de um processo infeccioso, mas cerca de 50% dos pacientes com colecistite aguda têm bacteriobilia secundária, mais frequentemente a *Escherichia coli*.

Manifestações clínicas

O espectro clínico da colelitíase vai do estado assintomático a complicações fatais. Entre pacientes com cálculos biliares assintomáticos, os riscos anuais aproximados são de 1% para dor biliar, 0,3% para colecistite aguda, 0,2% para coledocolitíase sintomática e 0,04% a 1,5% para pancreatite biliar. No entanto, estas baixas porcentagens representam um número grande em uma enorme população de pacientes sintomáticos, dada a frequência dos cálculos biliares. De modo global, cerca de 1% a 2% dos indivíduos assintomáticos com cálculos biliares desenvolvem graves sintomas ou complicações a cada ano relacionados aos cálculos biliares.

A maior parte dos cálculos biliares são assintomáticos e são descobertos nos estudos de imagem realizados por outras indicações. Nesses indivíduos, a vesícula biliar enche e esvazia normalmente, e os cálculos biliares permanecem na vesícula biliar e não obstruem o ducto cístico. Ao longo do tempo, no entanto, os cálculos biliares assintomáticos podem se tornar sintomáticos e manifestar-se como cólica biliar devido a impactação de um cálculo no colo da vesícula ou do ducto cístico. Embora a dor seja muitas vezes chamada cólica biliar, a maior parte dos pacientes na verdade notam dor constante devido à obstrução do ducto cístico e a um aumento progressivo na tensão da parede da vesícula biliar, em vez da dor paroxística da cólica típica. A dor é normalmente localizada no quadrante superior direito ou epigástrico e, com frequência, irradia para o dorso ou a escápula direita. Embora a cólica biliar ocorra classicamente após refeições hiperlipídicas, esta associação com as refeições está presente em apenas 50% dos pacientes, e a dor frequentemente se desenvolve mais de uma hora depois da ingesta. A duração da dor é normalmente de uma a cinco horas, mas pode persistir por até 24 horas. A dor que persiste além das 24 horas sugere que uma inflamação aguda ou colecistite está presente. Os episódios de cólica biliar são, normalmente, menos frequentes do que um episódio por semana. Outros sintomas, com náusea e vômitos, acompanham cada episódio em 60% a 70% dos casos. A distensão abdominal está também presente em 50% dos pacientes. Febre e icterícia podem ocorrer com menos frequência na cólica biliar simples. Causas alternativas devem ser consideradas em pacientes com cálculos biliares e que tenham dor contínua, predominantemente no dorso ou quadrante superior esquerdo, em vez da dor episódica.

Colecistite Aguda Calculosa

Os pacientes com colecistite aguda apresentam, de forma comum, dor no quadrante superior direito semelhante à cólica biliar. Na colecistite aguda, no entanto, a dor é normalmente persistente, pode durar vários dias e está muitas vezes associada a náuseas, vômitos, anorexia e febre. No exame físico, os pacientes normalmente têm uma febre baixa, com dor localizada no quadrante superior direito e defesa abdominal. A presença do sinal de Murphy, uma parada inspiratória devido a dor durante a palpação profunda do quadrante inferior direito, é o achado clássico da colecistite aguda. Um tumor palpável no quadrante superior direito é encontrado em um terço dos pacientes e normalmente representa omento que migrou para a área em torno da vesícula biliar em resposta à inflamação. Icterícia leve (nível de bilirrubina <6 mg/dL) pode estar presente. A icterícia significativa é rara na colecistite aguda, mas, quando existente, sugere a presença de cálculos biliares na via biliar principal, colangite ou obstrução da via biliar principal por inflamação pericolecística grave devido à impactação de um cálculo grande na bolsa de Hartmann, que obstrui mecanicamente o ducto biliar. Febre elevada sugere colangite ascendente, frequentemente com infecção bacteriana (Fig. 155-1). A colecistite aguda pode coexistir com coledocolitíase ou as suas complicações: colangite aguda e pancreatite biliar.

FIGURA 155-1 **Imagem endoscópica de pus saindo pelo orifício biliar em um paciente que se apresentou com colangite ascendente secundária a coledocolitíase (note vários pequenos cálculos no duodeno).**

Diagnóstico

A *ultrassonografia transabdominal* é o procedimento radiológico de escolha para identificar cálculos biliares (Fig. 155-2).[1] As ondas da ultrassom não penetram nos cálculos, por isso a sombra acústica é observada posteriormente aos cálculos, facilitando assim o diagnóstico. Os cálculos biliares com flutuação livre também se movem para uma posição dependente quando o paciente é reposicionado durante a avaliação. Se ambas es características estiverem presentes, o valor preditivo positivo da ecografia aproxima-se de 100%. Os ecos sem sobra isoladamente, no entanto, podem ser causados por pólipos vesiculares. Os cálculos biliares podem não ser visualizados devido a uma bile com falta de contraste em torno dos cálculos, como pode ocorrer com um cálculo biliar impactado ou quando a vesícula está totalmente preenchida por cálculos. Os cálculos pequenos podem não causar uma sombra acústica. Aperistalse intestinal, devido ao processo inflamatório intra-abdominal, causando aumento do gás abdominal, como pode ocorrer com a colecistite ou pancreatite agudas (Cap. 144), pode limitar a visualização da vesícula biliar. Globalmente, a taxa de falsos-negativos da ultrassonografia para a detecção de cálculos biliares é menor que 5% mas pode aumentar para 15% com a colecistite aguda. A ultrassonografia pode também demonstrar dilatação dos ductos biliares intra-hepáticos e extra-hepáticos. Os ductos dilatados podem significar obstrução devido a cálculos na via biliar principal, estenoses distais ou obstrução maligna (Caps. 194 e 196).

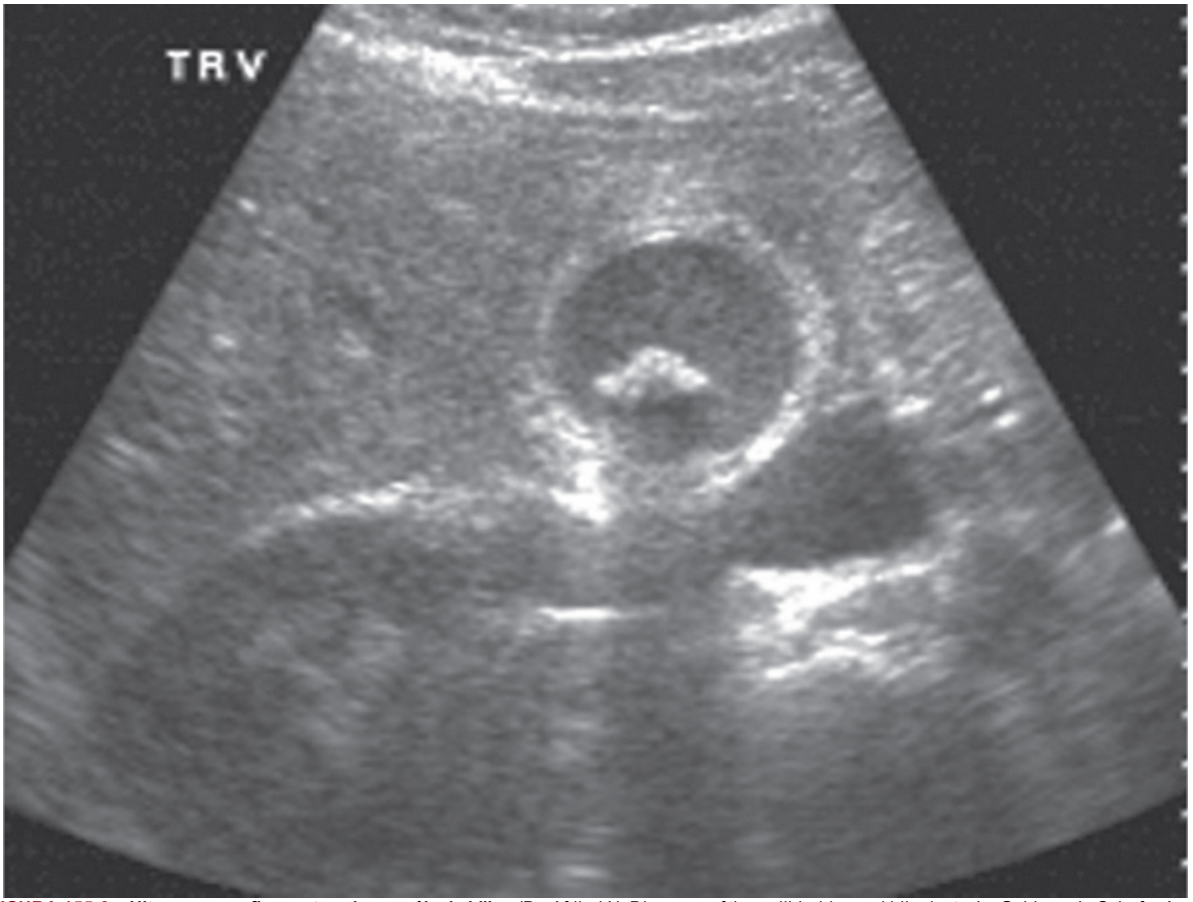

FIGURA 155-2 Ultrassonografia mostrando um cálculo biliar. (De Afdhal N. Diseases of the gallbladder and bile ducts. In: Goldman L, Schafer A, eds.*Goldman's Cecil Medicine.* 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:1017.)

A ultrassonografia tem uma sensibilidade e especificidade de 85% e 95%, respectivamente, para o diagnóstico de colecistite aguda. Além da presença de cálculos biliares, os achados sugestivos de colecistite aguda incluem espessamento da parede da vesícula biliar (>4 mm) e a presença de líquido pericolecístico. A dor focal diretamente sobre a vesícula biliar (sinal de Murphy ecográfico) é também sugestiva de colecistite aguda.

A *colescintilografia* fornece uma avaliação anatômica, funcional, não invasiva do fígado, vesícula biliar, ducto biliar e duodeno, embora tenha sido ultrapassada pela ultrassonografia para este propósito, exceto em certas situações, como a identificação de uma suspeita de fístula biliar após colecistectomia ou uma doença funcional da vesícula biliar (mais adiante). Neste procedimento, os derivados do ácido iminodiacético marcado com tecnécio-99m são infundidos por via venosa. O composto deve ser captado pelo fígado e secretado na via biliar principal e duodeno em uma hora. A não visualização da vesícula biliar uma hora após a injeção do radioisótopo com o enchimento do ducto biliar e o duodeno indica que o ducto cístico está obstruído, e no contexto clínico agudo isso é altamente sensível (95%) e específico (95%) para colecistite aguda. Entretanto, resultados falso-positivos são frequentemente observados no contexto de estase biliar (p. ex., pacientes críticos, nutrição parenteral total). A captação lenta do composto pelo fígado sugere doença hepática parenquimatosa. O enchimento da vesícula biliar e do ducto biliar com atraso ou ausência de enchimento do intestino podem sugerir uma obstrução em nível da grande papila.

A *tomografia computadorizada* (TC) *abdominal* é menos sensível do que a ultrassonografia para o diagnóstico de cálculos biliares e está primariamente indicada para o diagnóstico de complicações da doença litiásica biliar, tal como colecistite aguda, coledocolitíase, pancreatite e câncer da vesícula biliar. Por outro lado, as *radiografias simples do abdome* têm pouco valor na avaliação da doença biliar porque apenas 15% dos cálculos biliares contêm cálcio suficiente para aparecer rádio-opacos. Porém, radiografias simples podem ser úteis para o diagnóstico de outras causas de dor abdominal aguda (p. ex., perfuração de víscera, oclusão intestinal). Raramente, as radiografias abdominais podem mostrar uma parede vesicular calcificada (Fig. 155-3) na colecistite crônica ou achados como pneumobilia ou íleo associado a litíase vesicular na colecistite aguda.

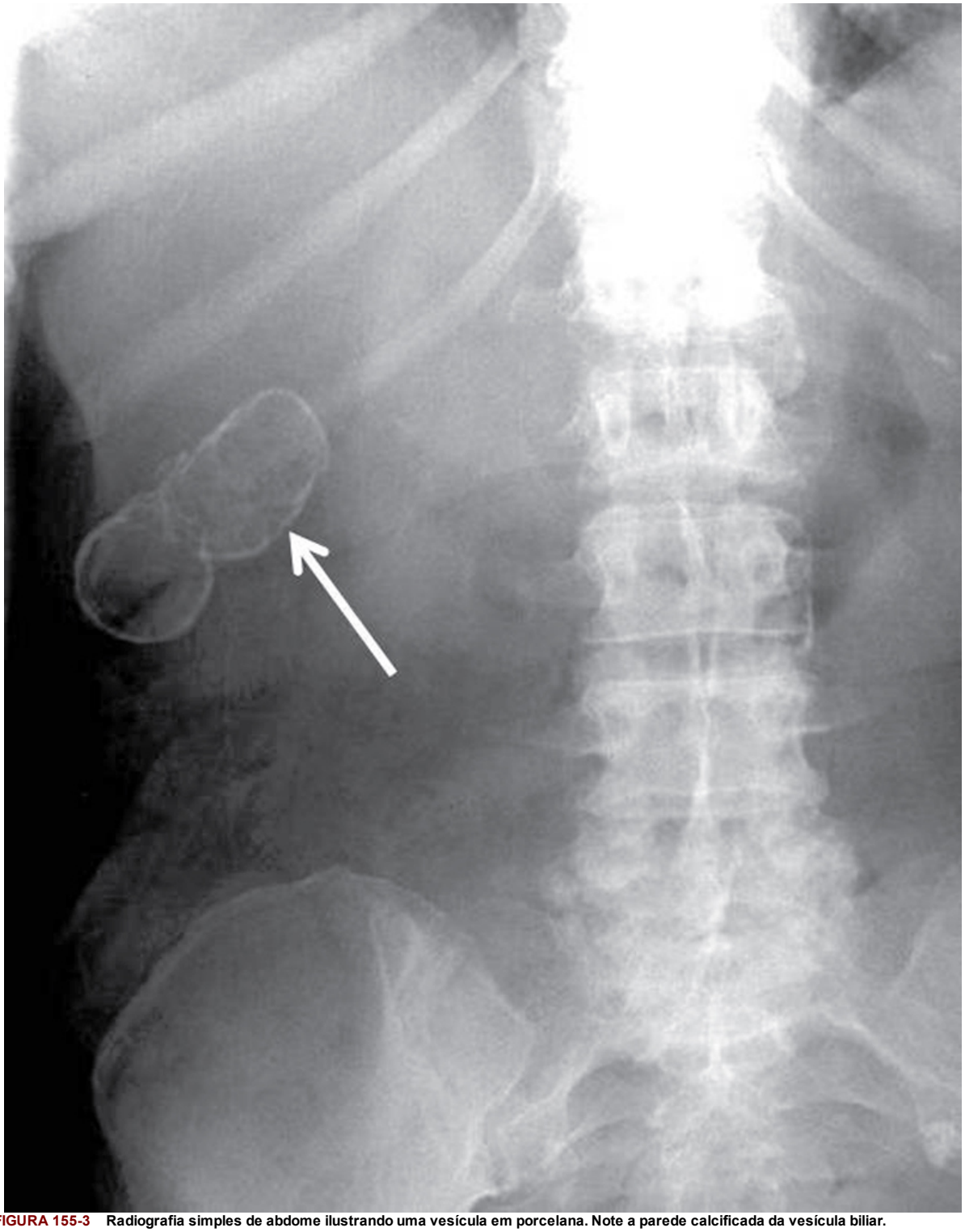

FIGURA 155-3 **Radiografia simples de abdome ilustrando uma vesícula em porcelana. Note a parede calcificada da vesícula biliar.**

A TC pode ser realizada para avaliar o paciente com doença aguda com dor abdominal. A TC pode detectar cálculos biliares, espessamento da parede vesicular, fluido pericolecístico e edema, e ar na vesícula biliar ou na parede da vesícula biliar (colecistite enfisematosa), mas é geralmente menos sensível do que a ultrassonografia para encontrar estas situações.

A ressonância magnética é altamente sensível para o diagnóstico de cálculos da vesícula biliar e da via biliar principal, mas cálculos com menos de 3 mm podem não ser encontrados. A ultrassonografia endoscópica fornece uma excelente imagem da vesícula biliar e da árvore biliar, mas raramente é a modalidade de imagem primária para detecção de cálculo biliar. A coleta endoscópica de bile para análise de cristais pode servir como substituto para diagnóstico de microlitíase não visualizada na ecografia transabdominal.

Na colecistite, a avaliação laboratorial pode mostrar leucocitose leve, com contagem de leucócitos entre 12.000 a 15.000 células/μL. No entanto, muitos pacientes têm uma contagem de leucócitos normal. Leucocitose superior a 20.000 células/μL deve sugerir complicações da colecistite, como a gangrena, perfuração ou colangite. Elevações discretas nos níveis séricos de bilirrubina, fosfatase alcalina, aminotransferases e amilase também podem ser observadas com a colecistite aguda.

Tratamento

Cálculos Biliares Silenciosos

Quanto mais tempo os cálculos permanecerem silenciosos, menos provavelmente irão causar sintomas. Além disso, quase todos os pacientes irão ter doença sintomática antes de desenvolver uma das complicações graves dos cálculos biliares. Assim, a colecistectomia profilática não está, em geral, indicada em pacientes com litíase biliar assintomática.

No entanto, em grupos selecionados de pacientes, a colecistectomia profilática deve ser considerada, mesmo quando não existem cálculos biliares. Uma vesícula em porcelana com a parede vesicular calcificada está associada a um risco de 5% ou superior de transformação maligna, o que é suficientemente elevado para justificar colecistectomia. Pacientes com um ducto biliar longo entre os ductos biliar e pancreático (*i. e.*, junção anômala do ducto pancreaticobiliar; mais adiante) também estão em risco significativo de câncer da vesícula biliar e devem ser submetidos a colecistectomia profilática. A colecistite aguda é uma condição potencialmente fatal em pacientes imunossuprimidos, e como tal a colecistectomia profilática é geralmente recomendada antes ou no momento do transplante de órgãos importante. Dados também suportam a colecistectomia em pacientes que são submetidos a cirurgia bariátrica mesmo na ausência de cálculos biliares porque têm um risco de quase 30% de desenvolver cálculos biliares e necessitar de colecistectomia durante a perda ponderal rápida no primeiro ano após a cirurgia. A colecistectomia profilática adiciona riscos mínimos de morbidade e mortalidade na maior parte das cirurgias bariátricas e está claramente indicada em pacientes com litíase biliar. Alguns pacientes com cálculos biliares silenciosos também podem se beneficiar da colecistectomia profilática. Em pacientes com doença das células falciformes (Cap. 163), por exemplo, a colecistite pode precipitar uma crise com riscos operatórios substanciais. Cálculos biliares grandes (>3 cm) são mais frequentemente associados a colecistite aguda e carcinoma da vesícula biliar, de modo que a colecistectomia profilática pode também estar indicada nestes pacientes.

Cálculos Biliares Sintomáticos

O manejo operatório dos cálculos biliares tem sido o padrão dos cuidados por mais de um século. A cirurgia precoce nas primeiras 24 horas é em geral preferível para pacientes com cólica biliar,[A1] e cirurgia durante o dia é tão segura e eficaz como uma estada noturna em observação.[A2] Mais de 90% destas colecistectomias são realizadas por via laparoscópica, com cerca de 3% dos procedimentos eletivos convertidos a procedimento aberto no bloco operatório. Contraindicações à cirurgia laparoscópica incluem hemorragia significativa e cirrose classe C de Child (Cap. 153). Alguns pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica grave ou insuficiência cardíaca podem não tolerar o pneumoperitônio necessário para cirurgia laparoscópica. Uma operação abdominal superior prévia pode aumentar a dificuldade de realizar a colecistectomia laparoscópica. Complicações graves da colecistectomia laparoscópica são raras, com uma incidência reportada de 0,6% a 1,5% para quaisquer fístulas biliares e 0,3% a 0,6% para uma lesão biliar maior. Embora estes riscos sejam superiores em relação à cirurgia aberta, a taxa de mortalidade global (<0,3%) é mais baixa para a cirurgia laparoscópica, e a recuperação pós-operatória é muito mais fácil.

As opções não cirúrgicas para o tratamento da doença biliar litiásica são raramente usadas hoje em dia devido à sua eficácia limitada e à ampla aplicação da colecistectomia laparoscópica. A terapia de dissolução oral (p. ex., ácido ursodesoxicólico, 15 mg/kg/dia) pode ser considerada em pacientes sintomáticos mas não em assintomáticos que têm cálculos biliares de colesterol numa vesícula biliar funcionante, e dissolve totalmente os cálculos em apenas 40% dos pacientes. Além disso, os cálculos recorrem em cerca de 50% dos pacientes cinco anos após a terapia ser suspensa. Por esta razão, a terapia vitalícia pode ser necessária. A infusão direta de solventes orgânicos (éter metil-*tert*-butil, em infusão contínua e aspirado manualmente, quatro a seis vezes por minuto, por uma média de cinco horas/dia, por um a três dias) para o interior da vesícula biliar também é eficaz apenas para cálculos biliares de colesterol, e a taxa de recidiva é semelhante à da terapia de dissolução oral. A litotripsia por choque extracorpóreo pode ser considerada para um único cálculo de qualquer tipo (*i. e.*, colesterol ou bilirrubinato de cálcio) com 0,5 a 2 cm de diâmetro, mas apenas uma pequena porcentagem de pacientes sintomáticos cumpre estes critérios. Como resultado, esta terapia está limitada a um grupo muito seleto de pacientes.

Colecistite Aguda Litiásica

Após a estabilização médica do paciente com fluidos intravenosos conforme necessário, antibióticos de largo espectro (p. ex., piperacilina e tazobactam, 3,375 mg a cada seis horas; ou ceftriaxona 1 a 2 g uma vez por dia, mais metronidazol, 500 mg a cada seis horas, ou levofloxacina 500 mg uma vez ao dia, mais metronidazol) e analgésicos intravenosos se necessário (Tabela 30-5), o tratamento de escolha para colecistite aguda é a colecistectomia. A duração da terapia antibiótica deverá estar de acordo com a melhora clínica. A colecistectomia laparoscópica reduz de modo significativo a morbidade, a duração do tempo de internação e o tempo de retorno ao trabalho, favorecendo os pacientes quando comparada com a cirurgia aberta. No entanto, a taxa de conversão a um procedimento aberto é de até 25% em comparação com cerca de 3% para cirurgia laparoscópica eletiva.

Ensaios randomizados prospectivos mostraram que a colecistectomia laparoscópica precoce (dentro de três dias após o início de sintomas) pode ser conseguida com uma taxa de morbidade e mortalidade semelhantes às da colecistectomia tardia,[A3] sem diferenças na taxa de conversão em face da colecistectomia aberta. A duração do período de internação e, portanto, os custos são significativamente reduzidos em pacientes que são submetidos a cirurgia precoce. Cerca de 20% dos pacientes em observação para a colecistectomia não estabilizam com terapia médica inicial e necessitam de operação durante a primeira admissão ou antes do final do período de resfriamento planejado. Por isso, a recomendação atual é para prosseguir com colecistectomia laparoscópica para colecistite aguda, a menos que existam contraindicações a esta. Se o nível de bilirrubina for <4 mg/dL e o paciente não tiver evidência de colangite, a exploração da via biliar, provavelmente, não é necessária.[A4]

Em pacientes de alto risco, cujas condições médicas impeçam a colecistectomia, uma colecistostomia percutânea pode permitir a drenagem imediata da vesícula biliar. Se essa drenagem e terapia antibiótica adequada não levarem a uma melhora clara em 24 horas, a laparotomia está indicada, já que a falha na melhora após a drenagem percutânea é, normalmente, causada por gangrena ou perfuração da vesícula biliar. Se a colecistectomia for bem-sucedida e o episódio agudo se resolver, o paciente pode ser submetido a colecistectomia eletiva ou extração de cálculo e remoção do tubo de colecistostomia. Alternativamente, uma colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) com colocação de *stent* pode ser realizada para drenar a vesícula biliar se o ducto cístico estiver patente.

Prevenção

A atividade física moderada e o manejo dietético (aumento do aporte de fibras na dieta, prevenção de ácidos graxos saturados) podem baixar o risco de doença litiásica biliar. A administração diária de colecistocinina (3,5 μg) em pacientes que recebem nutrição parenteral total prolongada pode prevenir a formação de lama biliar. O ácido ursodesoxicólico oral (15 mg/kg/dia) é claramente benéfico na prevenção da doença litiásica biliar durante a perda ponderal rápida[A5] e em pacientes que necessitam de terapia prolongada com somatostatina a longo prazo. Para a prevenção secundária (*i. e.*, em pacientes com litíase biliar já presente), existem dados insuficientes para suportar o uso de qualquer terapia médica.

Complicações da Colecistite Aguda Litiásica

Várias complicações da colecistite aguda incluem empiema da vesícula biliar, colecistite enfisematosa e gangrena levando a perfuração da vesícula biliar. Cada uma dessas complicações pode ser associada a morbidade e mortalidade significativas e, portanto, necessita de intervenção cirúrgica imediata. Em 1% a 2% dos pacientes com colecistite aguda, a vesícula biliar irá perfurar para o interior de uma víscera oca adjacente, criando uma fístula colecistoentérica; o duodeno (79%) e o ângulo hepático do cólon (17%) são os locais mais comuns. O episódio de colecistite aguda geralmente se resolve à medida que a vesícula biliar descomprime espontaneamente após a formação da fístula. Um cálculo biliar grande pode passar da vesícula biliar para o interior do intestino delgado e, eventualmente, causar obstrução intestinal mecânica, chamada íleo biliar. O íleo biliar ocorre em 10% a 15% dos pacientes com uma fístula colecistoentérica. Os pacientes com íleo biliar apresentam-se com sinais e sintomas de obstrução intestinal – náuseas, vômitos e dor abdominal. As radiografias de abdome demonstram distensão do intestino delgado, níveis hidroaéreos e podem dar pistas adicionais para a origem da obstrução (aerobilia ou um cálculo biliar calcificado distante da vesícula biliar). O manejo inicial do íleo biliar inclui alívio da obstrução, que pode ser conseguida a partir da remoção do cálculo biliar através de uma enterotomia. Em alguns casos, e dependendo da localização da obstrução, a remoção endoscópica do cálculo em questão pode ser realizada.

Colecistite Aguda Alitiásica

A colecistite aguda alitiásica é responsável por 5% a 10% de todos os casos de colecistite aguda, sendo mais frequente em pacientes críticos após trauma, queimaduras, nutrição parenteral prolongada e operações não biliares maiores (p. ex., reparação de aneurisma abdominal, *bypass* cardiopulmonar). A causa da colecistite aguda alitiásica permanece pouco clara, embora a estase da vesícula biliar com o aumento da colonização bacteriana e isquemia tenha sido implicada.

Os sintomas e sinais de colecistite aguda alitiásica são semelhantes aos da colecistite aguda litiásica, com dor no quadrante superior direito, dor à palpação, febre e leucocitose. A doença muitas vezes tem um curso mais fulminante do que a colecistite aguda litiásica e mais frequentemente progride para gangrena, empiema ou perfuração. Exceto para a ausência dos cálculos, os achados do ultrassom e da TC são semelhantes aos da colecistite litiásica, incluindo espessamento da parede da vesícula biliar e fluido pericolecístico. Durante a colescintilografia, a vesícula biliar não enche; no entanto, a taxa de falso-positivos (ausência de visualização da vesícula biliar sem colecistite aguda alitiásica) pode ser tão alta quanto 40%.

A colecistectomia de emergência está recomendada se o diagnóstico estiver estabelecido ou mesmo se a suspeita clínica for elevada, uma vez que o risco de gangrena, perfuração ou empiema excede os 50%. A colecistectomia em vez da colecistostomia é normalmente necessária, mas a colecistostomia percutânea

ou *stenting* endoscópico da vesícula biliar estão recomendados em pacientes não aptos para operação. A taxa de mortalidade para a colecistite aguda alitiásica pode ser tão alta como 40%, principalmente devido às doenças concomitantes em pacientes que desenvolvem esta doença.

Distúrbio Funcional da Vesícula Biliar – Discenesia Biliar

Alguns pacientes apresentam-se com sintomas típicos de cólica biliar, mas não têm evidência de cálculos biliares no exame de ultrassom. Nestes casos, se os testes de função hepática, níveis de amilase e lipase, TC e mesmo endoscopia gastrointestinal alta não revelarem alterações, o diagnóstico de distúrbio funcional da vesícula biliar deve ser considerado.[2] A fisiopatologia é pouco compreendida, mas uma possibilidade é a epidemia de obesidade. Nestes casos, há acúmulo de gordura na parede da vesícula biliar – colecistoesteatose – diminuindo assim a capacidade da vesícula de se esvaziar. Alguns pacientes têm obstrução intermitente da saída de bile da vesícula, devido a espasmo do ducto cístico, falta de coordenação entre a contração da vesícula e o esfíncter de Oddi, ou dismotilidade da vesícula biliar. A avaliação pode ser feita com ^{99m}Tc-HIDA, estimulada por colecistocinina. Durante este exame, a colecistocinina é infundida, por via intravenosa, após a vesícula biliar estar cheia de radionucleotídeo marcado com ^{99m}Tc, e a fração de ejeção da vesícula biliar é calculada 20 minutos depois. Uma fração de ejeção menor que 35% aos 20 minutos é considerada anormal, e a maior parte destes pacientes têm evidência histopatológica de colecistite crônica, embora uma fração de ejeção da vesícula biliar baixa não seja específica para distúrbio funcional da vesícula biliar (Tabela 155-2). A eficácia da colecistectomia laparoscópica é controversa neste contexto, mas a Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons a recomenda. Nos últimos 15 anos, a porcentagem de pacientes submetidos à colecistectomia por distúrbio funcional da vesícula biliar nos Estados Unidos aumentou de menos de 5% para mais de 20%.

Tabela 155-2

Contextos nos quais uma baixa fração de ejeção da vesícula biliar pode ser identificada

Doença funcional da vesícula biliar (colecistite crônica alitiásica)
Obstrução do ducto cístico
Disfunção do esfíncter de Oddi
Indivíduos saudáveis, assintomáticos
Diabetes
Gravidez
Cirrose
Obesidade
Doença celíaca
Medicações (analgésicos narcóticos, antagonistas dos canais de cálcio, agentes contraceptivos orais, benzodiazepinas, antagonistas dos receptores H_2 de histamina)

Tumores da Vesícula Biliar

Benignos

Os pólipos da vesícula biliar não são verdadeiras neoplasias, mas, em vez disso, são projeções da mucosa da vesícula biliar que estão cheias de colesterol e que protraem para o interior do lúmen. Esses pólipos, responsáveis por aproximadamente 50% de todas as lesões vesiculares polipoides, são com frequência menores do que 1 cm e são encontrados, de forma incidental em estudos de imagem, como defeitos de preenchimento não móveis. Normalmente são assintomáticos, a não ser que estejam associados a cálculos biliares e, assim, não têm potencial maligno.

A adenomiose consiste em hipertrofia da camada muscular da vesícula biliar, causando divertículos da mucosa, chamados seios de Rokitansky-Aschoff. Esta condição pode afetar a vesícula biliar localmente, particularmente no fundo, onde aparece como uma lesão hemisférica com um ponto central. Esta alteração pode comprometer apenas um segmento da vesícula, causando uma estenose anular, ou comprometer difusamente o órgão, envolvendo toda a parede da vesícula biliar. A causa não é totalmente clara mas pode ser secundária a uma alteração motora da vesícula biliar. A adenomiose isolada pode causar sintomas biliares e pode progredir para câncer da vesícula biliar, por isso a colecistectomia profilática está recomendada.

Os adenomas da vesícula biliar são tumores epiteliais benignos com potencial maligno. Os adenomas normalmente manifestam-se como defeitos de preenchimento solitários não móveis na ultrassonografia. Os pólipos com menos de 0,5 cm, independentemente do número total de pólipos, podem ser observados em estudos de imagem seriados a cada três a seis meses. Pólipos maiores, no entanto, podem conter carcinoma *in situ*, e a colecistectomia está recomendada para pólipos com mais de 1 cm e para quaisquer pacientes com ou sem sintomas biliares.

Malignos

O câncer da vesícula biliar é a neoplasia maligna do trato biliar mais comum e o quinto câncer gastrointestinal mais comum de um modo global, com aproximadamente 7.000 novos casos diagnosticados todos os anos nos Estados Unidos (2,5 casos/100.000 pessoas). A idade habitual de aparecimento é na sexta ou sétima décadas de vida, com uma proporção feminino:masculino de 3:1. O câncer da vesícula biliar é mais comum em americanos nativos, mexicanos, naturais do Alasca, hispânicos americanos, bem como em residentes de Israel, Chile e Norte do Japão.

Talvez devido à inflamação crônica, o câncer da vesícula biliar está fortemente associado à litíase, que é identificada em mais de 90% dos pacientes com carcinoma da vesícula biliar. Por outro lado, apenas 1% dos pacientes com litíase desenvolvem carcinoma da vesícula biliar. Os cistos do colédoco estão associados a um aumento do risco de neoplasias malignas ao longo da árvore biliar, incluindo a vesícula biliar, talvez devido a aumento da estase, inflamação crônica e infecção. Em pacientes com cistos do colédoco, a excisão dos cistos extra-hepáticos está recomendada, a fim de evitar o câncer das vias biliares. Por comparação, a esfincterotomia biliar isolada pode ser adequada para o cisto extra-hepático tipo III.

Cerca de 90% dos cânceres da vesícula biliar são adenocarcinomas (90% cirróticos, 5% papilares, 5% coloides). Os tumores restantes são anaplásicos ou pavimentocelulares. Os cânceres da vesícula biliar disseminam-se por extensão local e invasão direta de estruturas adjacentes, incluindo a via biliar principal, fígado, duodeno e cólon. A drenagem linfática faz-se para os gânglios adjacentes e a doença disseminada faz-se para o fígado e superfície peritoneal.

A maior parte dos pacientes (80%) apresentam dor abdominal com menos de um mês de evolução, o que pode ser difícil de distinguir dos sintomas da cólica biliar ou da colecistite aguda. Náuseas e vômitos (50%) e perda ponderal (40%) estão frequentemente presentes, e a icterícia (30%) é um sinal de mau prognóstico que normalmente significa envolvimento tumoral da *porta hepatis*. Até cerca de 20% dos cânceres da vesícula biliar são encontrados na colecistectomia realizada por colelitíase, enquanto cânceres incidentais são encontrados em 1% das colecistectomias.

O diagnóstico pode ser difícil no pré-operatório porque os resultados dos testes laboratoriais podem ser normais ou inespecíficos, mesmo quando a doença avançada se manifesta por hipoalbuminemia e anemia. Não existe um marcador tumoral fiável. Os resultados dos testes hepáticos são anormais quando o tumor ou a linfadenopatia periportal estão associados a obstrução biliar. A ultrassonografia tem uma sensibilidade de 75% a 80% para detecção de câncer da vesícula biliar, com achados variando desde de uma massa endoluminal complexa, até espessamento da parede da vesícula biliar, massa polipoide ou colelitíase. A TC ou RM podem avaliar a extensão da lesão, incluindo metástases regionais e a distância. A ultrassonografia endoscópica pode ajudar na determinação da extensão da invasão local e no envolvimento nodal, mas raramente é necessária na avaliação pré-operatória. A CPRE está indicada apenas em pacientes que têm evidência clínica de obstrução biliar, com indicação para colocação de *stent* para abrandar a icterícia.

Prevenção e tratamento

Pacientes com cálculos biliares com mais de 3 cm têm risco dez vezes superior para o desenvolvimento de câncer da vesícula biliar, por isso a colecistectomia profilática deve ser considerada mesmo no paciente assintomático. A vesícula em porcelana, com calcificação difusa na parede da vesícula biliar, é uma indicação para colecistectomia no paciente assintomático devido ao risco aumentado de câncer. A colecistectomia está também indicada para qualquer pólipo da vesícula biliar com mais de 1 cm, em pacientes com cistos coledocianos de outro tipo que não o III, na junção pancreaticobiliar anormal e na adenomiose da vesícula biliar.

As taxas de ressecabilidade para o câncer da vesícula biliar vão de 15% a 30%. Quando o tumor não se estende para além da camada muscular da parede da vesícula biliar (T_1), a colecistectomia simples de modo isolado pode ser curativa, com uma taxa de sobrevida em cinco anos aproximando-se dos 100%. Os tumores que se estendem para além da parede da vesícula biliar (estágios II/III) requerem ressecção mais extensa (colecistectomia, hepatectomia parcial e dissecção linfática). Os tumores no estágio II (sem invasão além da serosa da vesícula biliar) podem ter uma taxa de sobrevida em cinco anos de até 60% a 80%, enquanto os tumores de estágio III têm uma taxa de sobrevida em cinco anos de 25%. A sobrevida mediana com doença não passível de ressecção (estágio IV) é de apenas dois a três meses. A radioterapia não é eficaz, enquanto os regimes de quimioterapia para a doença inoperável (normalmente semelhantes aos regimes para o câncer do pâncreas [Cap. 194]) estão associados a taxas de resposta de, aproximadamente, 20%. Devido à apresentação tardia desta doença e disseminação do tumor quando do diagnóstico, a sobrevida global em cinco anos é de menos de 10%.

Vias biliares

Cálculos das Vias Biliares

Fisiopatologia

Os cálculos das vias biliares, ou coledocolitíase, podem ser classificados como primários ou secundários. Os cálculos primários desenvolvem-se *de novo* no interior das vias biliares, enquanto os cálculos secundários se desenvolvem na vesícula biliar e, em seguida, passam para o interior das vias biliares. No mundo ocidental, mais de 85% de todos os cálculos biliares são secundários. Os cálculos biliares primários, com frequência, ocorrem em condições associadas a estase biliar (p. ex., estenoses biliares benignas, colangite esclerosante, cistos do colédoco, divertículos periampulares), o que promove supercrescimento bacteriano com consequente desconjugação da bilirrubina e a quebra de lipídios biliares, resultando assim na formação de cálculos de pigmento marrom.

Manifestações clínicas

Os cálculos das vias biliares são descobertos acidentalmente em 5% a 12% dos pacientes durante a avaliação da colelitíase e suspeita de colecistite. É difícil determinar se os cálculos do ducto biliar existentes são assintomáticos em pacientes que se apresentam com dor biliar isolada, uma vez que a dor pode ter origem nos cálculos da vesícula biliar ou nos cálculos das vias biliares. Mais de 50% dos pacientes com coledocolitíase têm sintomas recorrentes durante um período de seguimento de seis meses a 13 anos, e 25% dos casos desenvolvem complicações sérias.

Sintomas clínicos comuns e sinais de cálculos dos ductos biliares incluem dor epigástrica ou do quadrante superior direito, febre e icterícia (referido como tríade de Charcot). A dor pode ser leve ou grave, e episódios graves devem ser diferenciados de outros eventos potencialmente fatais. Por vezes, o paciente pode se apresentar com icterícia indolor e perda ponderal, mimetizando doença pancreaticobiliar maligna (Cap. 194).

Diagnóstico

Na maioria das vezes, os pacientes com colangite, com ou sem pancreatite associada (Cap. 144), têm níveis de aminotransferases elevados. O nível de bilirrubina sérica normalmente é inferior a 15 mg/dL com a coledocolitíase, pois a maior parte dos cálculos biliares causa obstrução biliar intermitente e incompleta. Em alguns casos, os níveis de aminotransferases séricas podem estar profundamente elevados (até 2.000 UI/L), mimetizando a hepatite viral aguda.

Embora a ultrassonografia seja o teste inicial mais comum para pacientes com suspeita de colelitíase, este exame tem baixa sensibilidade (25% a 60%) para a detecção de cálculos do ducto biliar, em parte porque o ducto biliar pode não estar dilatado na obstrução aguda. A TC pode demonstrar a presença de cálculos biliares ductais calcificados (Fig. 155-4), e sua sensibilidade para este propósito é em geral um pouco melhor. A TC é útil, no entanto, para a identificação de outras potenciais causas de obstrução biliar (p. ex., lesão de massa) e complicações locais como um abscesso hepático (Cap. 151). A colangiopancreatografia por ressonância magnética e a ultrassonografia endoscópica podem detectar cálculos biliares com uma precisão comparável à da CPRE (Fig. 155-5). Devido aos riscos potenciais relacionados com o procedimento, a CPRE está agora reservada para pacientes com doença biliar confirmada ou com elevada suspeita, que provavelmente irão necessitar de intervenção terapêutica.

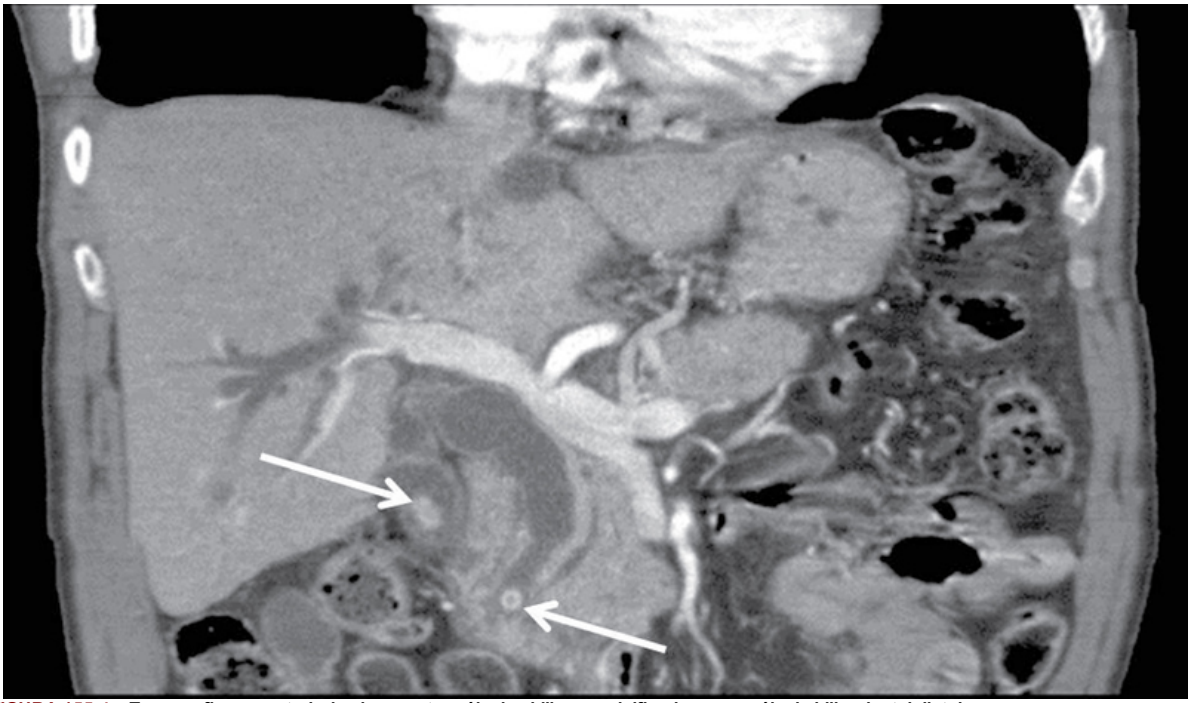

FIGURA 155-4 **Tomografia computadorizada monstra cálculos biliares calcificados e um cálculo biliar ductal distal.**

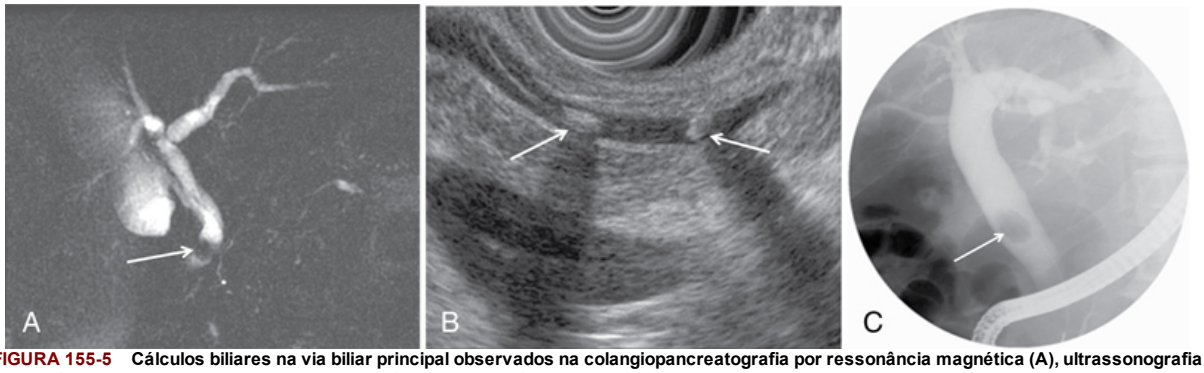

FIGURA 155-5 **Cálculos biliares na via biliar principal observados na colangiopancreatografia por ressonância magnética (A), ultrassonografia endoscópica (B) e colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (C).**

Tratamento

Dadas as graves potenciais complicações dos cálculos biliares ductais (*i. e.*, colangite, pancreatite), a terapia específica é geralmente necessária, independentemente dos sintomas. Cerca de 85% a 90% dos cálculos biliares podem ser removidos pela CPRE por dilatação com balão-padrão e extração com cesto, após esfincterotomia biliar endoscópica, com uma taxa de complicação, incluindo pancreatite, hemorragia, colangite, colecistite e perfuração, de menos de 10%. A dilatação do esfíncter de Oddi por endoscopia sem esfincterotomia pode reduzir algumas das complicações agudas, mas aumenta o risco de pancreatite e pode levar a procedimentos subsequentes.

Os 10% a 15% de cálculos biliares que não podem ser removidos por CPRE-padrão são geralmente maiores do que 1,5 cm, impactados ou localizados acima de uma estenose. Terapias alternativas incluem o uso de balões de dilatação de grande diâmetro (12 a 18 mm) e fragmentação por litotripsia eletro-hidráulica ou mecânica. Sempre que os cálculos não possam ser totalmente removidos endoscopicamente, os *stents* biliares devem ser colocados para assegurar a drenagem biliar adequada e para prevenir os sintomas recorrentes, enquanto se aguarda por terapia posterior. O *stenting* biliar de longo prazo pode também ser usado em pacientes com condições médicas comórbidas que impedem a cirurgia ou intervenções endoscópicas repetidas.

De modo ideal, os pacientes com cálculos biliares vesiculares e ductais concomitantes seriam mais bem tratados com colecistectomia laparoscópica e exploração das vias biliares, o que é preferível à CPRE pós-colecistectomia.[A6] No entanto uma minoria dos cirurgiões consegue realizar a exploração laparoscópica das vias biliares, de modo que a exploração aberta das vias biliares é geralmente realizada se as abordagens endoscópica e laparoscópica forem malsucedidas.

Complicações dos Cálculos das Vias Biliares

A colangite é uma doença potencialmente fatal que resulta da infecção bacteriana da via biliar obstruída. A toxicidade sistêmica ocorre quando a pressão intraductal é tão elevada que pode causar refluxo de bactérias ou endotoxinas para o sangue. Cerca de 80% a 90% das colangites agudas são causadas por coledocolitíase, com os restantes casos causados por estenose biliar benigna (p. ex., colangite esclerosante primária, pancreatite crônica, lesão biliar ductal pós-operatória ou estenose de uma anastomose) ou uma obstrução biliar maligna, normalmente após instrumentação endoscópica prévia e colocação de *stent*. Em certas partes do mundo, a obstrução biliar parasitária (p. ex., *Ascaris*, Cap. 357) pode manifestar-se com colangite. As bactérias mais comuns são bacilos Gram-negativos e *Streptococcus* spp., mas os *Enterococcus* spp. são muitas vezes observados em pacientes com *stents* biliares ocluídos. A terapia antibiótica imediata (p. ex., ceftriaxona intravenosa 1 a 2 g uma vez por dia; ampicilina-sulbactam, 1,5 a 3 g a cada seis horas; piperacilina-tazobactam, 3,375 g a cada seis horas; ciprofloxacina, 400 mg duas vezes por dia; ou levofloxacina, 500 mg oralmente uma vez por dia) é imperiosa e normalmente pode permitir o manejo conservador, com a descompressão biliar endoscópica em 24 a 48 horas.[A7] No entanto, a descompressão urgente está indicada se melhora não for observada em poucas horas. As vantagens da CPRE são que esta pode definir a causa da obstrução, obter bile para cultura e rapidamente descomprimir a árvore biliar através da remoção definitiva do cálculo ou colocação temporária de um *stent* sem remover o cálculo. O *stenting* de rotina não está indicado após a remoção bem-sucedida do cálculo,[A8] a menos que a drenagem biliar adequada não seja certa.

A pancreatite aguda biliar é responsável por cerca de 50% dos casos de pancreatite aguda nos países ocidentais (Cap. 144). A maior parte dos pacientes responde rapidamente à terapia conservadora, mas alguns desenvolvem pancreatite grave. Embora a CPRE precoce com esfincterotomia biliar e remoção do cálculo (Fig. 155-6)pareça uma opção terapêutica atrativa, a CPRE precoce não reduz a mortalidade ou as complicações, exceto em pacientes com obstrução biliar ou colangite.[3] Após a recuperação de um episódio de pancreatite biliar, a colecistectomia laparoscópica com colangiografia intraoperatória está recomendada para prevenir episódios subsequentes, preferencialmente durante a mesma admissão hospitalar.[A9] Se um cálculo da via biliar for encontrado na colangiografia intraoperatória, a exploração da via biliar principal, laparoscópica ou aberta, e a remoção do cálculo podem ser conseguidas com elevadas taxas de sucesso em mãos experientes, ou a CPRE pós-operatória pode remover quaisquer cálculos retidos.

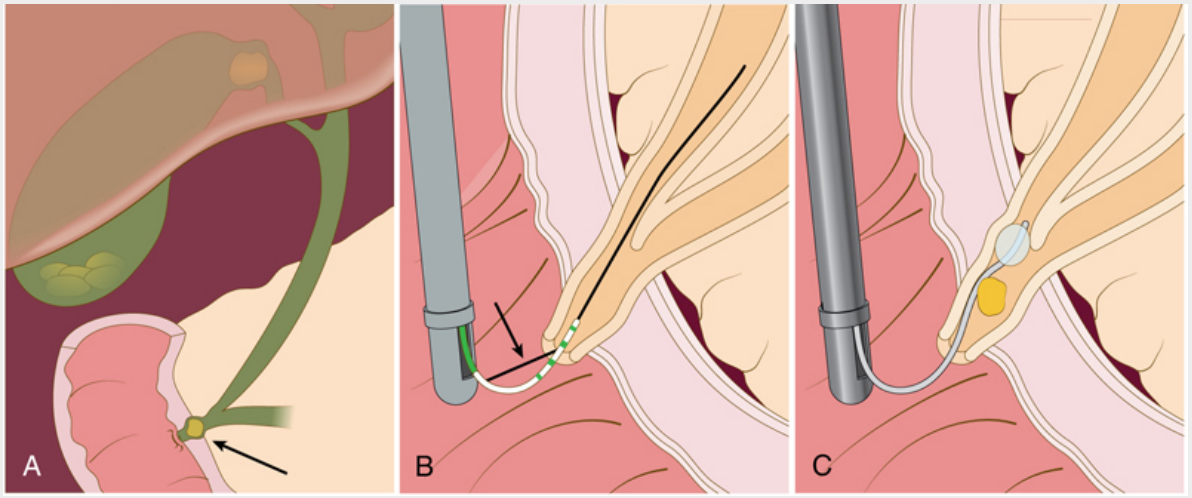

FIGURA 155-6 **A**, Um cálculo impactado na via biliar distal, causando pancreatite biliar. Cálculos também estão presentes na vesícula biliar. **B**, Realização de esfincterotomia endoscópica. **C**, Remoção subsequente do cálculo com balão.

Prevenção

Até 25% dos pacientes podem ter cálculos biliares recorrentes, com ou sem a vesícula biliar. Entretanto, não se sabe ao certo em que proporção esses cálculos são recorrentes ou residuais, não detectados em um evento prévio. A via biliar extra-hepática dilatada (≥13 mm) e divertículos periampulares são fatores de risco para cálculos recorrentes, talvez por aumentarem a estase biliar. A identificação e o tratamento das estenoses biliares, estenose papilar e cálculos biliares em pacientes com a vesícula biliar *in situ* são essenciais para a prevenção dos cálculos recorrentes. Infelizmente, nenhuma terapia de prevenção provou ser eficaz, embora o ácido ursodesoxicólico (15 mg/kg/dia) pareça reduzir o risco de cálculos biliares durante a perda ponderal.[A4]

Estenoses Biliares Benignas

As estenoses biliares extra-hepáticas pós-operatórias ocorrem após cerca de 0,25% a 1% das colecistectomias. A maior parte dessas lesões manifesta-se como resultado de testes hepáticos anormais, icterícia obstrutiva e colangite nos dois a três meses pós- -operatórios, embora a apresentação possa ser mais tardia. A colangiografia mostra, com frequência, uma estenose curta, lisa, perto do coto cístico, com dilatação ductal proximal (Fig. 155-7). As estenoses devem, inicialmente, ser dilatadas com colocação de *stents*. Em seguida, os *stents* devem ser trocados em intervalos de três a quatro meses por oito a 12 meses, até que a estenose esteja quase tão aberta como a via biliar a jusante. Cerca de 80% dos pacientes terão um bom resultado,[4] embora alguns pacientes necessitem de uma derivação biliodigestiva. As estenoses com mais de 2 cm de comprimento, estenoses com clipes colocados através do ducto ou estenoses associadas a segmentos ressecados do ducto necessitam de intervenção cirúrgica. As estenoses biliares após transplante hepático (Cap. 154) são normalmente tratadas de forma semelhante, com bons resultados.

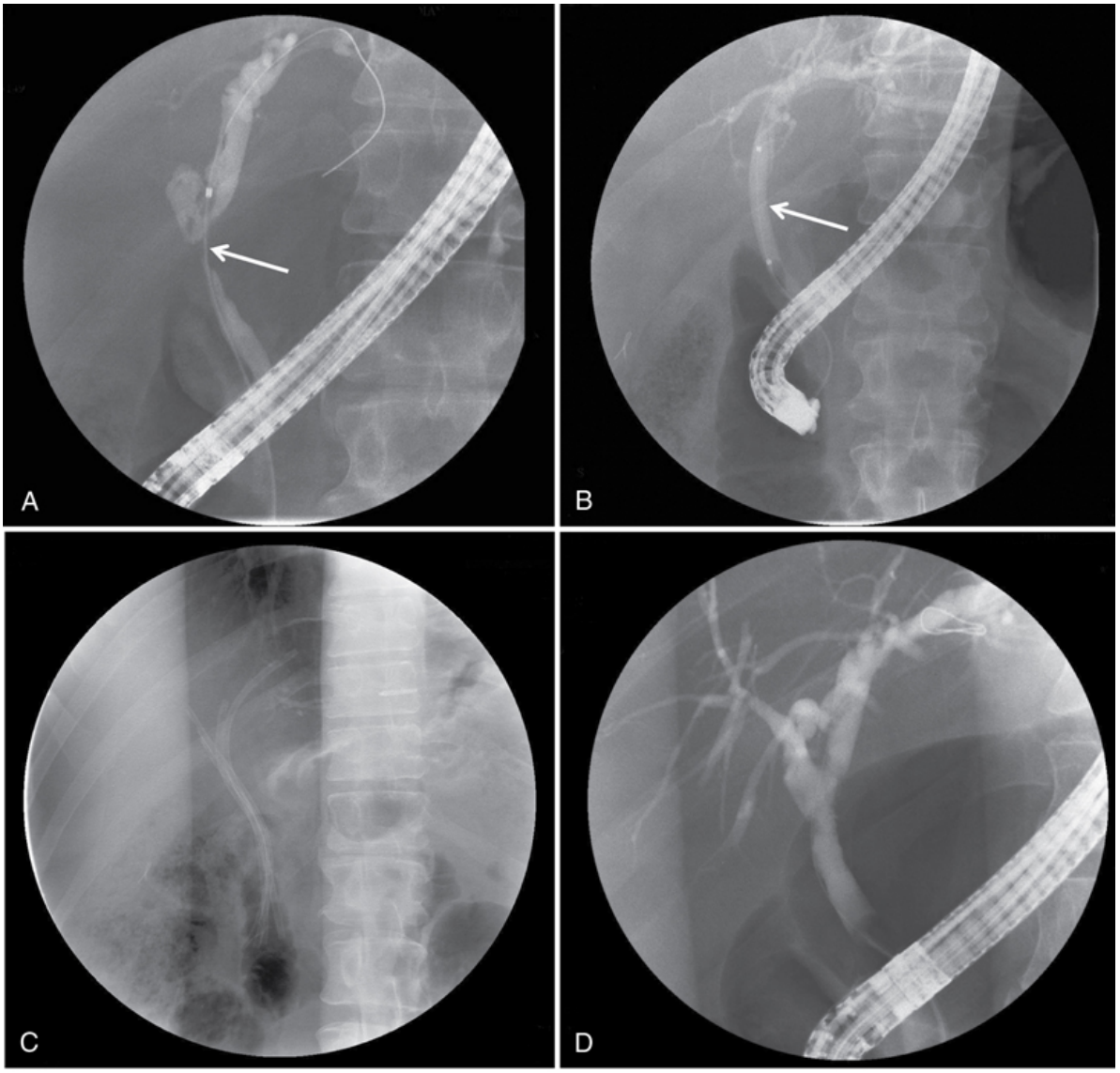

FIGURA 155-7 Imagens de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica obtidas de um paciente que se apresentou com icterícia oito meses após colecistectomia.
A, Estenose benigna da via biliar principal. **B**, Dilatação da estenose com balão. **C**, Múltiplos *stents* colocados. **D**, Resolução da estenose após um ano.

As estenoses intrapancreáticas do colédoco, que podem ocorrer em 3% a 46% dos pacientes com pancreatite crônica, podem levar a cirrose biliar secundária ou colangite recorrente. Na presença de colangite ou icterícia, a intervenção está indicada inicialmente com CPRE e colocação de *stent*. Na ausência de colangite ou icterícia, a reparação cirúrgica ou a descompressão biliar endoscópica com múltiplos *stents* plásticos (Fig. 155-8) é geralmente recomendada quando o nível de fosfatase alcalina permanece em valores maiores que o dobro do limite superior normal, durante um período de observação de seis meses.

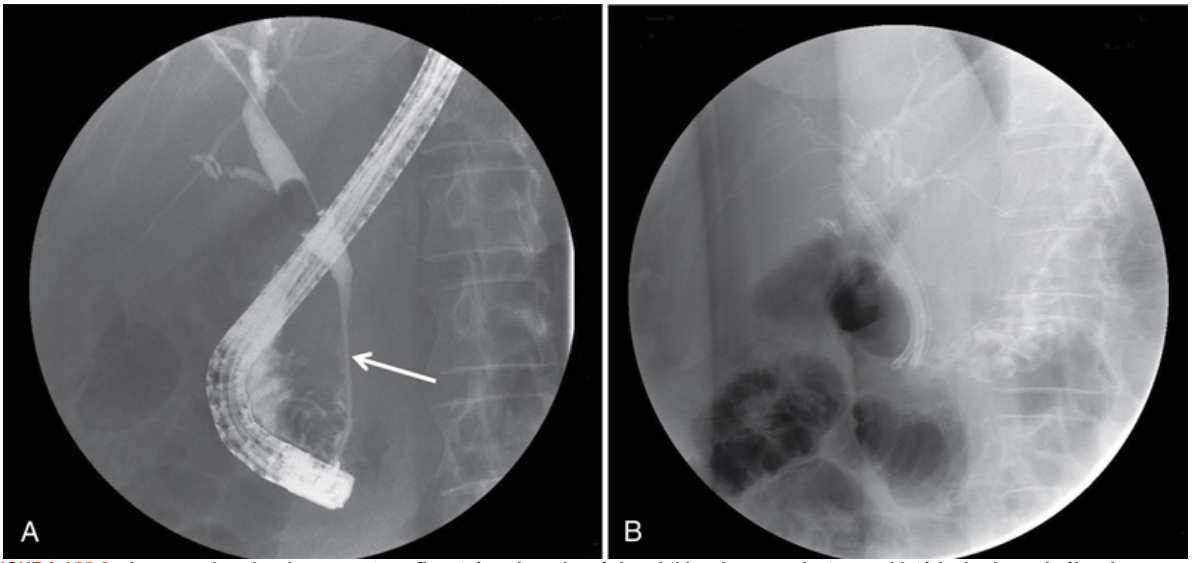

FIGURA 155-8 Imagens de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica obtidas de um paciente com história de abuso de álcool que se apresentou com prurido e fosfatase alcalina marcadamente elevada.
A, Uma estenose lisa da via biliar distal é observada (*seta*). **B**, Quatro *stents* foram colocados através da estenose.

Colângio-hepatite oriental

A colangite recorrente com a hepatolitíase tem uma prevalência de mais de 10% em partes da Ásia oriental, especialmente na Tailândia, devido à infecção com *Ascaris lumbricoides* (Cap. 357) e *Clonorchis sinensis* (Cap. 356). Esta condição resulta em estenoses locais e dilatação da árvore biliar intra-hepática. A estase biliar e infecção bacteriana subsequentes causam a formação de cálculos marrons. A maior parte dos pacientes tem colangite recorrente, mas o colangiocarcinoma pode também seguir-se. A ultrassonografia ou a TC podem estabelecer o diagnóstico. O tratamento inclui fluidos intravenosos e antibióticos. A remoção endoscópica dos cálculos é normalmente o tratamento preferido, mas a ressecção cirúrgica localizada dirigida aos organismos cultivados pode ser necessária.

Colangite esclerosante primária

Definição

A colangite esclerosante primária é uma doença colestática crônica caracterizada por inflamação fibrótica dos segmentos dos ductos biliares intra e extra-hepáticos.[5] Ela resulta em estreitamento progressivo do lúmen ductal e pode se manifestar com episódios recorrentes de colangite ascendente ou, em alternativa, pode progredir para cirrose biliar secundária e suas complicações associadas. O colangiocarcinoma (Cap. 196) é uma complicação temida, com uma incidência reportada de 25% a 40% na autópsia ou transplante hepático.

Epidemiologia

A verdadeira prevalência da colangite esclerosante primária é desconhecida, mas as estimativas atuais são de 0,2% a 8,5% por 100.000 indivíduos nos Estados Unidos. Sua prevalência é muito mais elevada em populações em que a doença inflamatória intestinal (Cap. 141) é mais comum. Os homens afetados ultrapassam as mulheres numa proporção de 2:1, com a média de idade de 32 a 40 anos no momento do diagnóstico. No entanto, a colangite esclerosante primária foi registrada em bebês, crianças e nos idosos.

Fisiopatologia

A causa da colangite esclerosante primária e os mecanismos responsáveis pela sua progressão são desconhecidos.[6] No entanto, causas genéticas e autoimunes são aventadas pela frequente associação com a doença inflamatória intestinal e a prevalência aumentada do haplótipo HLA B8, DR3. Cerca de dois terços dos pacientes com colangite esclerosante primária têm colite ulcerosa ou colite de Crohn, que raramente está associada a doença de Crohn limitada ao intestino delgado. No entanto, apenas 1% a 13% dos pacientes com colite são diagnosticados com colangite esclerosante primária durante a sua vida. Os familiares de primeiro grau de pacientes com colangite esclerosante primária têm um risco nove a 39 vezes superior para o desenvolvimento da doença.

No exame patológico, os segmentos de ductos biliares envolvidos em áreas estenosadas mostram espessamento difuso com infiltrado de células inflamatórias mononucleadas. As características mais típicas na biópsia são a proliferação dos ductos biliares, fibrose periductal, inflamação periductal e perda de ductos biliares. A colangite obliterante com infiltrado celular inflamatório crônico e fibrose em "anel de cebola" periductal está fortemente associada à colangite esclerosante primária, mas é raramente observada nas biópsias. A doença possui natureza segmentar e possível falta de envolvimento intra-hepático significativo; no entanto, a aparência histológica da colangite esclerosante primária é variável e pode assemelhar-se à obstrução biliar extra-hepática, hepatite crônica ativa ou, raramente, cirrose biliar primária.

Manifestações clínicas

A maior parte dos pacientes com colangite esclerosante primária são assintomáticos na apresentação e são identificados após a investigação por nível elevado de fosfatase alcalina (Cap. 147). Em geral, cerca de 90% dos pacientes têm um nível de fosfatase alcalina elevado, com ou sem níveis moderadamente elevados de aminotransferases. O cansaço, anorexia, mal-estar e perda ponderal são comuns, mas podem erroneamente ser atribuídos à doença inflamatória intestinal do paciente. Os pacientes podem exibir sinais e sintomas de doença hepática colestática, incluindo prurido, dor abdominal e febre. A concentração de bilirrubina sérica está elevada em apenas cerca de 40% dos pacientes na apresentação. Alguns pacientes têm anemia, hipoalbuminemia ou hipergamaglobulinemia, e um INR prolongado sugere obstrução biliar ou disfunção de síntese. Quase 90% dos pacientes têm o anticorpo anticitoplasma de neutrófilos perinuclear positivo, mas este anticorpo é também inespecífico e pode ser encontrado na colite ulcerativa (Cap. 141) e hepatite autoimune (Cap. 149). Os anticorpos antimúsculo liso ou antinucleares são encontrados em 25% dos pacientes mas não são específicos, e um anticorpo antimitocondrial positivo sugere cirrose biliar primária como diagnóstico.

Diagnóstico

A colangiografia é necessária para estabelecer o diagnóstico da colangite esclerosante primária (Fig. 155-9).[7] A CPRM é geralmente o teste de escolha,[8] mas a CPRE pode estar indicada se a CPRM for inconclusiva, particularmente quando a doença está confinada aos ductos intra-hepáticos pequenos. O papel da biópsia permanece incerto devido à natureza segmentar da doença e à sobreposição das características histológicas com outros estados patológicos. As estenoses multifocais difusas são normalmente curtas, com segmentos normais e dilatados que dão uma aparência em contas. Outros achados frequentes na colangiografia incluem pseudodivertículos, irregularidades murais e cálculos e lama biliares. Causas secundárias de colangite esclerosante primária incluem obstrução (pós-operatória, colangiopatia autoimune, coledocolitíase e colangite piogênica recorrente), causas isquêmicas (instilação da artéria hepática do agente quimioterápico 5-fluorouracilo, radiação e hemoglobinúria paroxística noturna) e neoplásicas (colangiocarcinoma, carcinoma hepatocelular, linfoma e metástases).

FIGURA 155-9 Colangiopancreatografia por ressonância magnética mostra as características colangiográficas típicas da colangite esclerosante primária.
Note o segmento estreitado da via biliar principal (*seta*) bem como estenoses difusas e segmentos dilatados de vários ductos biliares intra-hepáticos, dando a aparência clássica em "contas".

Tratamento

A colestase crônica da colangite esclerosante primária pode ser tratada com colestiramina (4 a 8 g/dia), ácido ursodesoxicólico (15 mg/kg/dia), rifampicina (300 a 600 mg/dia) ou fenobarbital (30 a 120 mg/dia) com sucesso modesto. Os déficits de vitaminas lipossolúveis (Cap. 218) devem ser corrigidos. A prevalência da osteoporose (Cap. 243) na colangite esclerosante primária é entre 4% e 10%, de forma que a osteodensitometria deve ser realizada quando diagnosticada, e a cada dois ou três anos posteriormente. A suplementação oral com vitamina D e cálcio parece prudente, mesmo na ausência de déficit sintomático. O tratamento com bifosfonatos (Cap. 243) está reservado para pacientes com osteoporose confirmada. Infelizmente, nenhum tratamento médico impede a progressão da doença;[A10] o uso de ácido ursodesoxicólico, D-penicilamina, corticoesteroides, ciclosporina, metotrexato e colchicina não mostraram ser ineficazes para melhorar a sobrevida ou progressão da doença até o transplante hepático. Desconhece-se se o tratamento endoscópico repetido para manter a patência do ducto biliar melhoraria os resultados.

O transplante hepático (Cap. 154) é a única terapia potencialmente curativa. As taxas de sobrevida em um ano e cinco anos normalmente são de 90% a 80%, respectivamente. A colangite esclerosante primária pode recorrer no órgão transplantado em 15% a 20% dos pacientes.

Prognóstico

A história natural da colangite esclerosante primária é variável e não é totalmente compreendida. Os pacientes assintomáticos têm um prognóstico muito melhor do que os pacientes sintomáticos, com taxas de sobrevida em dez anos de 80% e 50%, respectivamente. Em pacientes sintomáticos, o tempo mediano de sobrevida até a morte ou transplante hepático é de nove anos, se comparado com 12 a 18 anos para todos os pacientes com colangite esclerosante primária, independentemente dos sintomas. O nível de bilirrubina sérica aumentado e hepatomegalia parecem estar correlacionados com mau prognóstico, enquanto a aparência colangiográfica, a presença ou ausência de doença inflamatória intestinal e a idade do paciente não. O colangiocarcinoma (Cap. 196) é uma complicação temida da colangite esclerosante primária, e o risco parece ser superior em paciente com cirrose e colite ulcerativa de longo prazo.

Cistos do Colédoco e Junção Anômala do Ducto Pancreaticobiliar

Os cistos do colédoco são anomalias pouco comuns da árvore biliar que se manifestam como dilatação cística dos ductos intra ou extra-hepáticos (ou ambos). A incidência é de 1 em 100.000 a 150.000 nascimentos em populações ocidentais e 1 em 1.000 em populações asiáticas. Existe uma preponderância mulher-para-homem de 3:1 a 4:1. Esses cistos (E-Fig 155-1) normalmente envolvem apenas a árvore biliar extra-hepática, mas eles podem se apresentar com divertículos do ducto biliar extrapancreático, envolver apenas a parte intraduodenal do colédoco ou apresentar-se como múltiplos cistos intra e extra-hepáticos (Tabela 155-3). Uma junção pancreaticobiliar anômala (E-Fig. 155-2) é muitas vezes associada a cistos do colédoco, mas pode ser encontrada em isolado, especialmente em populações asiáticas.

Tabela 155-3

Classificação dos cistos do colédoco

TIPOS	DESCRIÇÃO	PROPORÇÃO DE CISTOS DO COLÉDOCO
I	Dilatação fusiforme segmentar ou difusa do ducto biliar	50% a 80%
II	Divertículo do colédoco	2%
III	Dilatação da porção intraduodenal do ducto biliar	1,4% a 5%
IVa	Cistos intra-hepáticos e extra-hepáticos múltiplos	15% a 35%
IVb	Cistos extra-hepáticos múltiplos	
V (Doença de Caroli)	Dilatações isoladas ou múltiplas dos ductos intra-hepáticos	20%

Com frequência, pacientes com coledococeles têm cólica biliar, colangite, icterícia ou pancreatite inexplicada. O refluxo biliar pode também resultar em pancreatite aguda ou predispor a cânceres biliares.

A colangiografia, preferencialmente por CPRE, é o "padrão-ouro" para o diagnóstico, embora a CPRM também possa delinear a anatomia de forma não invasiva. Devido ao risco aumentado de desenvolvimento de cânceres biliares, a ressecção do cisto (incluindo colecistectomia) é o tratamento geralmente recomendado, embora não elimine totalmente o risco.[9]

Fístula Biliar

Uma fístula biliar representa uma lesão do ducto biliar, mais frequentemente observada como complicação de colecistectomia, exploração da via biliar, lesão operatória inadvertida ou como consequência de infecção local. Raramente, as fístulas biliares resultam de doença das vias biliares prolongada não tratada. Com o uso amplo da colecistectomia laparoscópica, a incidência da lesão das vias biliares, incluindo fístula biliar, aumentou.

As fístulas biliares pós-operatórias manifestam-se dentro de uma semana após a cirurgia, com os pacientes apresentando dor abdominal (90%), dor à palpação (80%), febre (75%), náuseas e vômitos (50%) e icterícia (40%). A ascite clinicamente detectável é rara. Os testes bioquímicos são normalmente inespecíficos, com elevações variáveis nos valores dos testes hepáticos. Os testes bioquímicos são normalmente inespecíficos, com elevações variáveis nos valores de testes hepáticos séricos e contagem de leucócitos.

Frequentemente, os pacientes com suspeita de fístulas biliares são submetidos a ultrassonografia abdominal ou TC para procurar evidência de biloma, bem como avaliação hepatobiliar para diagnosticar a fístula. No entanto, a CPRE é o teste mais sensível para detectar uma fístula biliar. As opções de tratamento das fístulas biliares incluem a colocação percutânea ou endoscópica de drenos ou *stents* biliares, drenagem cirúrgica e reparação da fístula.

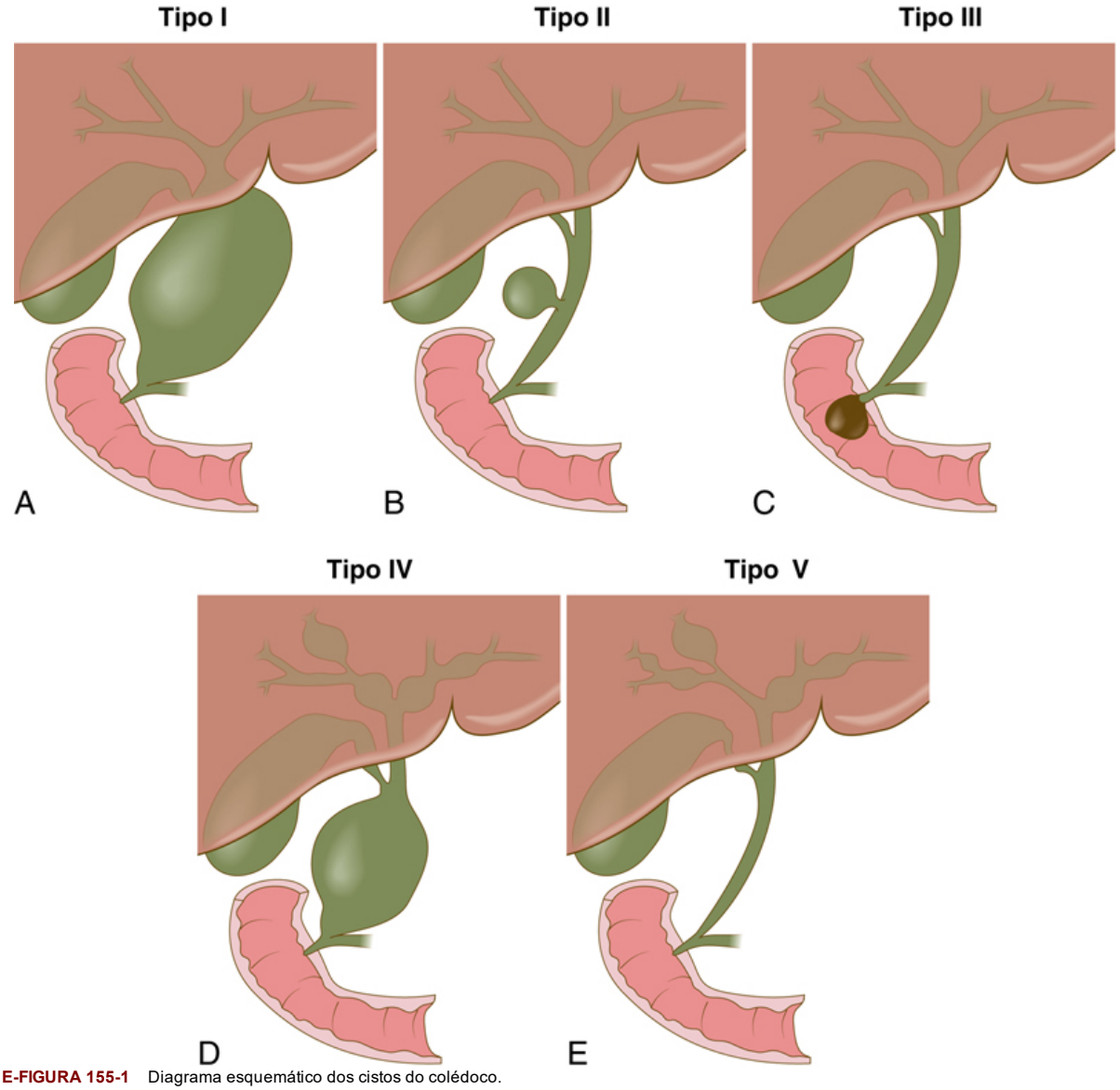

E-FIGURA 155-1 Diagrama esquemático dos cistos do colédoco.

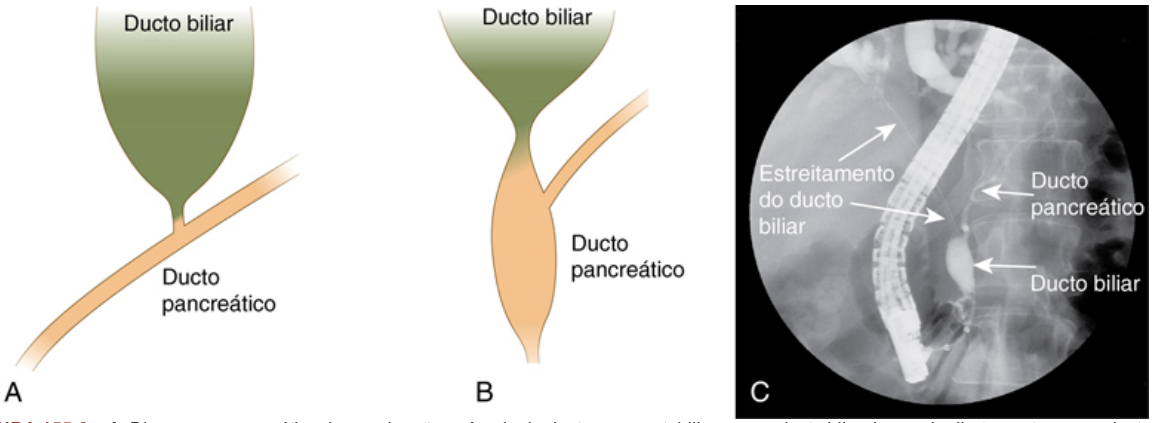

E-FIGURA 155-2 **A,** Diagrama esquemático de uma junção anômala do ducto pancreatobiliar, com o ducto bilar drenando diretamente para o ducto pancreático. (tipo B-P). **B.** Diagrama esquemático da junção anômala do ducto pancreatobiliar tipo P-B. **C,** Imagem de CPRE ilustrando o tipo P-B de junção anômala do ducto pancreatobiliar, com um estreitamento do ducto biliar devido a um câncer da vesícula biliar.

Síndrome de Desaparecimento dos Ductos Biliares

A síndrome de desaparecimento dos ductos biliares é caracterizada por uma diminuição do número de ductos biliares intra-hepáticos, um nível elevado de fosfatase alcalina e colestase. As causas incluem cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, hepatite autoimune (Cap. 149), doença do enxerto *versus* hospedeiro, rejeição crônica do transplante hepático (Cap. 154), isquemia, quimioterapia intra-hepática, toxicidade farmacológica (p. ex., ampicilina, amoxicilina, flucloxacilina, eritromicina, tetraciclina, doxicicilina, cotrimoxazol), infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Cap. 390), sarcoidose (Cap. 95) e histiocitose. O ácido ursodesoxicólico (15 mg/kg), pode aumentar o fluxo de bile, mas a condição inexorável progride para cirrose biliar, que pode requerer transplante hepático.

Cirrose biliar primária

A cirrose biliar primária é uma colangiopatia autoimune obliterante que envolve os ductos biliares pequenos e médios e que, lentamente, progride durante uma década ou quase. À medida que os ductos são obliterados, os pacientes desenvolvem colestase, fibrose e, por fim, insuficiência hepática.[10]

Epidemiologia

Cerca de 95% dos pacientes com cirrose biliar primária são mulheres, e a idade de aparecimento é entre os 20 e 60 anos. A incidência desta doença parece ter aumentado nos últimos anos. Nos Estados Unidos, a incidência anual estimada é cerca de 4,5 por 100.000 por ano para as mulheres e 0,7 para os homens. Em decorrência da limitada esperança de vida dos pacientes afetados, a prevalência ajustada ao gênero e à idade da cirrose biliar primária é cerca de 65 por 100.000 em mulheres e cerca de 12 por 100.000 em homens.

Fisiopatologia

Embora o mecanismo de destruição progressiva dos ductos interlobulares pequenos seja desconhecido, a cirrose biliar primária é considerada uma doença autoimune. Os estudos genômicos globais mostraram uma associação com as variantes HLA, interleucina-12A e interleucina-12RB2, sugerindo que a sinalização pela interleucina-12 pode ser importante. A doença progride lentamente e pode, eventualmente, levar a cirrose biliar, hipertensão portal e insuficiência hepática. Os achados histológicos clássicos são granulomas não caseosos e escassez de ductos biliares dos tratos portais.

Manifestações clínicas

Os sintomas mais comuns são cansaço (50%), que pode ser debilitante e não estar relacionado com o grau de doença hepática subjacente, e prurido (30%), mas cerca de 50% dos pacientes são assintomáticos no diagnóstico. Muitos pacientes são inicialmente observados por dermatologistas por prurido, que pode ser notado inicialmente na gravidez mas persiste após o parto.

As síndromes autoimunes associadas com a cirrose biliar primária incluem disfunção tireoidiana autoimune (Cap. 226), síndrome de Sjögren (Cap. 268), fenômeno de Raynaud (Cap. 267) e doença celíaca (Cap. 140). A má absorção de vitamina D pode também levar a doença óssea metabólica (Caps. 243 e 244).

Diagnóstico

A primeira pista para o diagnóstico da cirrose biliar primária é uma fosfatase alcalina sérica elevada, que deve ser confirmada pelo nível elevado de γ-glutamil tanspeptidase (Cap. 147). O nível de anticorpos antimitocondriais tem uma sensibilidade e especificidade de mais de 95% quando a titulação é superior a 1:40, e pode ser positivo mesmo antes de existir evidência clínica ou bioquímica da doença. Por outro lado, o nível de bilirrubina frequentemente não está elevado até mais tarde no curso da doença, com a maior parte do aumento sendo causada pela elevação da bilirrubina conjugada. As imunoglobulinas totais são geralmente normais, mas os níveis de IgM podem estar elevados.

A avaliação por ultrassom da árvore biliar é fundamental para confirmar a ausência de doença extra-hepática. Uma biópsia hepática é por vezes necessária para confirmar o diagnóstico, particularmente em pacientes com anticorpos antimitocondriais negativos, e para estadiar a doença.

Tratamento

O tratamento com ácido ursodesoxicólico (12 a 15 mg/kg) melhora os níveis de bilirrubina sérica, fosfatase alcalina e colesterol e tem um efeito variável no prurido. Infelizmente não alivia o cansaço, reduz a mortalidade ou atrasa a necessidade de transplante hepático.[A11] A terapia com bezafibrato, em geral, também melhora os resultados da bioquímica hepática, mas não o prurido, a mortalidade relacionada com o fígado ou a mortalidade global.[A12]

Não existe benefício definitivo com uso dos esteroides, colchicina, azatioprina ou metotrexato. Os bifosfonatos (Cap. 243) são frequentemente prescritos para a doença óssea metabólica associada, mas seu benefício é incerto.[A13] O transplante hepático (Cap. 154) está indicado na doença refratária. O prognóstico pós-transplante é excelente, com taxas de sobrevida em dois anos e cinco anos de 80% e 70% respectivamente. No entanto, estudos sugerem uma recidiva de 8% a 40% no fígado transplantado.

Prognóstico

Até cerca de dois terços dos pacientes assintomáticos tornam-se sintomáticos em dois a quatro anos. A fibrose ou cirrose significativas acarretam um pior prognóstico. O prognóstico também é influenciado pelos níveis séricos de bilirrubina e albumina, INR, idade avançada e a presença de edema periférico. A insuficiência hepática desenvolve-se em cerca de 25% dos pacientes nos primeiros dez anos após o diagnóstico, e a sobrevida mediana após o diagnóstico é de 12 a 15 anos.

Tumores das Vias Biliares

Benignos

Os tumores benignos das vias biliares são extremamente raros, comparados com os malignos, e são muito menos comuns do que os tumores benignos da vesícula biliar. Eles podem ser divididos em três tipos histológicos (papilomas, adenomas, cistadenomas), podem ser solitários ou múltiplos e são com frequência encontrados incidentalmente durante a avaliação da dilatação do ducto biliar ou defeitos de preenchimento intraductais. Os pacientes podem ser assintomáticos ou ter sintomas de obstrução biliar. O tratamento consiste na ressecção cirúrgica do ducto biliar com hepaticojejunostomia. Mesmo os tumores benignos tendem a recidivar após a excisão, e alguns sofrem transformação maligna.

Colangiocarcinoma

O colangiocarcinoma é discutido no Cap. 196.

Tumores Ampulares

As lesões ampulares benignas observadas em estudos endoscópicos ou radiológicos incluem mucosa gástrica heterotópica, lipoma ou cálculo biliar impactado. Os tumores primários da ampola de Vater podem ser pré-malignos ou malignos, mas a esmagadora maioria (>95%) são adenomas ou adenocarcinomas. A prevalência dos adenomas ampulares foi estimada em 0,04% a 0,12% em séries de autópsia, mas a prevalência é superior em pacientes com síndromes polipósicas hereditárias (Cap. 193), nas quais os adenomas ampulares ocorrem em até 80% dos indivíduos e progridem para malignidade em 4%.

As lesões ampulares malignas são mais frequentemente adenocarcinomas, embora câncer de mama metastático, cânceres de células renais e melanomas também tenham sido identificados. Os tumores carcinoides (Cap. 232) e outros tumores neuroendócrinos são raros. Os adenomas ampulares provavelmente seguem uma sequência adenoma a carcinoma semelhante ao adenocarcinoma colorretal (Cap. 193), com um risco de transformação em carcinoma de 25% a 85%.

Pacientes com lesões periampulares podem apresentar cólica biliar, icterícia obstrutiva, pancreatite ou dor abdominal superior inespecífica, com ou sem resultados flutuantes dos testes hepáticos séricos, mal-estar e anorexia. No entanto, as lesões ampulares são muitas vezes encontradas incidentalmente em imagem ou durante endoscopia digestiva alta, realizada por uma indicação diferente.[11]

Para os adenomas ampulares, as opções incluem observação com biópsias de vigilância e tentativas de ressecção da lesão completa através da endoscopia ou cirurgia. A vigilância de um adenoma ampular no contexto de polipose adenomatosa familiar é razoável se a lesão for pequena (<1 cm) e assintomática, mas a ressecção é preferível se for identificada histologia avançada (p. ex., características vilosas, displasia). A ressecção cirúrgica tem sido o padrão para tumores ampulares. As modalidades de tratamento incluem pancreaticoduodenectomia, que tem uma taxa elevada de complicações fatais e morbidades, e excisão transduodenal, que está associada a elevada taxa de recidiva. A sobrevida em cinco anos após pancreaticoduodenectomia é de 64% a 80% para pacientes com doença nodal negativa e de 17% a 50% para doença nodal positiva. Existem dados limitados sobre a terapia adjuvante, cujos benefícios são incertos. Uma prática comum é tratar esses pacientes de forma semelhante aos pacientes com adenocarcinomas pancreáticos ressecados (Cap. 194). Os pacientes que apresentam doença sem possibilidade de ressecção tendem a receber uma combinação de quimioterapia de gencitabina (1.000 mg/m^2) mais cisplatina (25 mg/m^2), cada uma administrada nos dias 1 e 8, a cada três semanas por oito ciclos.[A14] A passagem de um *stent* biliar paliativo pode ser realizada em indivíduos que têm uma esperança média de vida curta.

Em pacientes com adenomas ampulares pequenos, localizados, claramente benignos, a ressecção endoscópica representa uma alternativa à terapia cirúrgica em pacientes apropriadamente selecionados (E-Fig. 155-3). É incerto se a ressecção endoscópica é uma boa opção para adenomas maiores ou de maior risco. Além disso, as taxas de recidiva após papilectomia endoscópica aproximam-se de 20%, enfatizando assim a necessidade de vigilância endoscópica no seguimento.

Disfunção do Esfíncter de Oddi

A disfunção do esfíncter de Oddi é uma obstrução benigna, não litiásica, ao fluxo de bile ou suco pancreático através da junção pancreaticobiliar. Pode-se manifestar clinicamente com dor, pancreatite (Cap. 144), resultados anormais de testes hepáticos ou enzimas pancreáticas anormais. A dor pós-colecistectomia semelhante à cólica biliar do pré-operatório do paciente ocorre em, pelo menos, 10% a 20% dos pacientes.

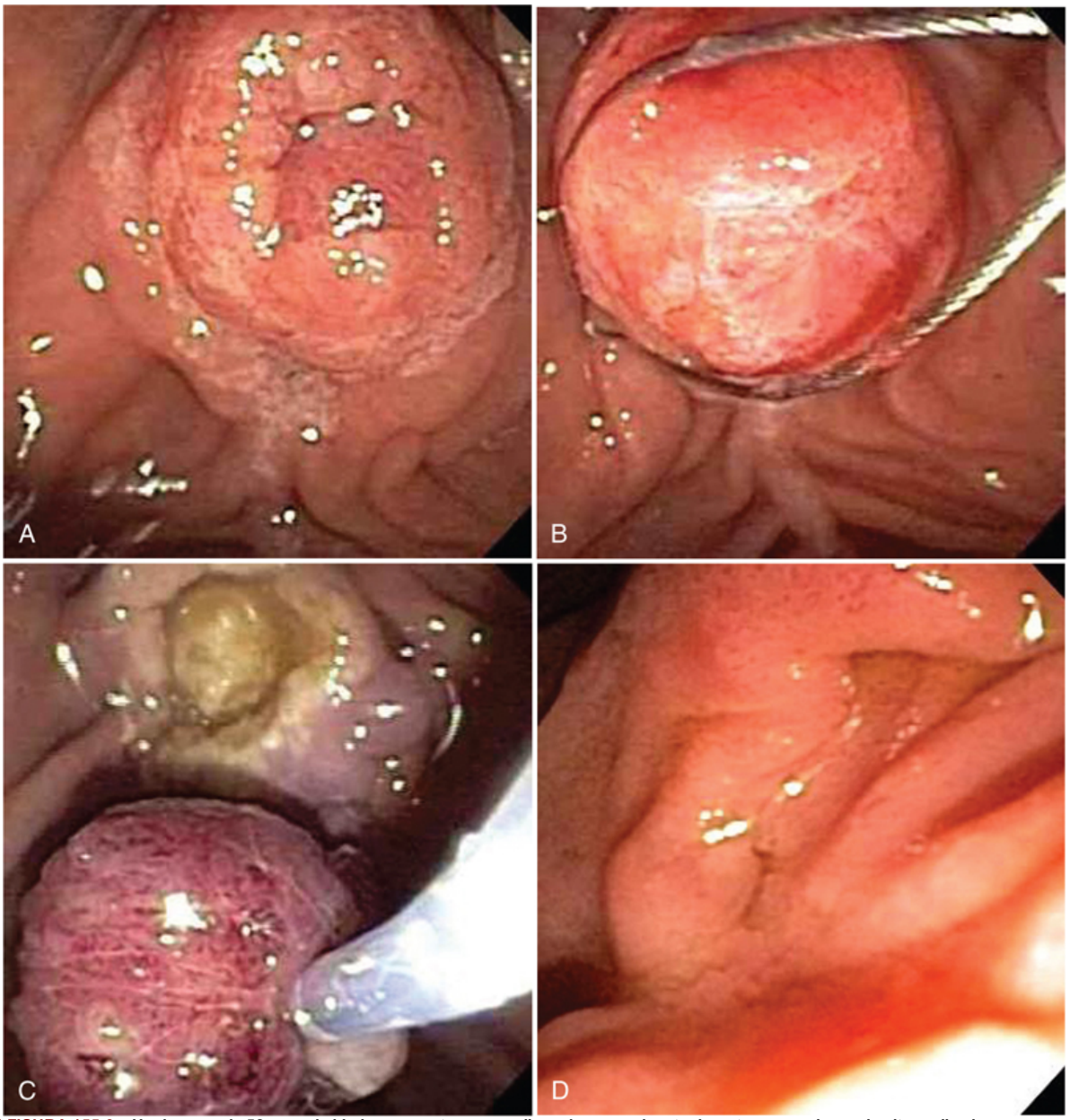

E-FIGURA 155-3 Um homem de 58 anos de idade apresenta uma papila maior proeminente durante uma endoscopia alta realizada para a avaliação de disfagia.
A duodenoscopia confirmou esses achados (**A**) e biópsias revelaram que esta massa era um adenoma tubuloviloso. Este foi capturado por uma alça de polipectomia (**B**), removido em peça única com uso de um eletrocautério e recuperado para análise patológica (**C**). Um *stent* pancreático temporário foi colocado (não demonstrado) e foi administrada indometacina retal para minimizar o risco de pancreatite após o procedimento. Não foi observado adenoma residual na endoscopia realizada após 1 ano (**D**).

A avaliação dos pacientes com suspeita de disfunção do esfíncter de Oddi inclui bioquímica hepática sérica-padrão, níveis de amilase e lipase e um exame de ultrassomabdominal ou TC. Os espécimes para os estudos enzimáticos séricos devem ser obtidos durante os picos de dor, se possível. Elevações leves (menos de duas vezes o limite superior do normal) são frequentes na disfunção do esfíncter de Oddi, enquanto elevações maiores são mais sugestivas de cálculos, tumores e doença hepática parenquimatosa. Os achados na TC e ecografia abdominal são frequentemente normais, mas enzimas hepáticas ou pancreáticas anormais ou dilatação das vias biliares ou ducto pancreático podem ocasionalmente ser encontrados. A CPRE e manometria do esfíncter de Oddi podem ser considerados em pacientes que têm evidência objetiva de doença pancreática ou biliar (enzimas hepáticas ou pancreáticas ou um ducto pancreático ou vias biliares dilatadas) ou sintomas clinicamente significativos ou debilitantes e nos quais a ablação definitiva do esfíncter é planejada se for encontrada função anormal do esfíncter. Em pacientes sem evidência objetiva de doença pancreática ou biliar, a CPRE e a manometria já não estão recomendadas.[A15]

A terapia médica com antiespasmódicos inespecíficos (p. ex., diciclomina, 10 a 20 mg a cada seis horas; hiosciamina, 0,375 mg a cada 12 horas) ou relaxantes do músculo liso (p. ex., nifedipina, 60 mg por dia) por um mês deve ser considerada em pacientes com dor tipo pancreaticobiliar (com ou sem níveis anormais de enzimas hepáticas, amilase ou lipase) ou um ducto pancreático ou vias biliares dilatados. Se os pacientes não responderem de modo satisfatório, a CPRE e a esfincterotomia endoscópica podem melhorar a dor em 55% a 95% dos pacientes com achados anormais nos testes laboratoriais ou imagem abdominal. Alternativamente, apenas 25% dos pacientes em evidência objetiva de doença pancreática ou biliar melhoram após esfincterotomia.

Grau A

Referência de Grau A

A1. Gurusamy KS, Koti R, Fusai G, et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for uncomplicated biliary colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6: CD007196.
A2. Vaughan J, Gurusamy KS, Davidson BR. Day-surgery versus overnight stay surgery for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7: CD006798.

A3. Gurusamy KS, Davidson C, Gluud C, et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for people with acute cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6: CD005440.

A4. Iranmanesh P, Frossard JL, Mugnier-Konrad B, et al. Initial cholecystectomy vs sequential common duct endoscopic assessment and subsequent cholecystectomy for suspected gallstone migration: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:137–144.

A5. Stokes CS, Gluud LL, Casper M, et al. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1090–1100.

A6. Ding G, Cai W, Qin M. Single-stage vs. two-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones: a prospective randomized trial with long-term follow-up. *J Gastrointest Surg*. 2014;18:947–951.

A7. Teoh AY, Cheung FK, Hu B, et al. Randomized trial of endoscopic sphincterotomy with balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy alone for removal of bile duct stones. *Gastroenterology*. 2013;144:341–345.

A8. Zhang RL, Zhao H, Dai YM, et al. Endoscopic nasobiliary drainage with sphincterotomy in acute obstructive cholangitis: a prospective randomized controlled trial. *J Dig Dis*. 2014;15:78–84.

A9. Gurusamy KS, Nagendran M, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9: CD010326.

A10. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2009;50:808–814.

A11. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12: CD000551.

A12. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, et al. Bezafi brate for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1: CD009145.

A13. Rudic JS, Giljaca V, Krstic MN, et al. Bisphosphonates for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;12: CD009144.

A14. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Eng J Med*. 2010;362:1273–1281.

A15. Cotton PB, Durkalski V, Romagnuolo J, et al. Eff ect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2101–2109.

Referências Gerais

1. Yarmish GM, Smith MP, Rosen MP, et al. ACR Appropriateness criteria right upper quadrant pain. *J Am Coll Radiol*. 2014;11:316–322.
2. Hansel SL, DiBaise JK. Functional gallbladder disorder: gallbladder dyskinesia. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39:369–379.
3. Fogel EL, Sherman S. ERCP for gallstone pancreatitis. *N Engl J Med*. 2014;370:150–157.
4. Garcia-Cano J. Endoscopic management of benign biliary strictures. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;15:336.
5. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, et al. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*. 2013;382:1587–1599.
6. Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, et al. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology*. 2013;145:521–536.
7. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2010;51:660–678.
8. Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, et al. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology*. 2010;256:387–396.
9. Ohashi T, Wakai T, Kubota M, et al. Risk of subsequent biliary malignancy in patients undergoing cyst excision for congenital choledochal cysts. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:243–247.
10. Yimam KK, Bowlus CL. Diagnosis and classification of primary sclerosing cholangitis. *Autoimmun Rev*. 2014;13:445–450.
11. El Hajj II, Cote GA. Endoscopic diagnosis and management of ampullary lesions. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2013;23:95–109.

SEÇÃO XIV

Doenças hematológicas

Capítulo 156: Hematopoiese e fatores de crescimento hematopoléticos

Capítulo 157: Esfregaço de sangue periférico

Capítulo 158: Abordagem das anemias

Capítulo 159: Anemias microcíticas e hipocrômicas

Capítulo 160: Anemias hemolíticas intravasculares e autoimunes

Capítulo 161: Anemias hemolíticas: defeitos da membrana e do metabolismo dos eritrócitos

Capítulo 162: Talassemias

Capítulo 163: Doença falciforme e outras hemoglobinopatias

Capítulo 164: Anemias megaloblásticas

Capítulo 165: Anemia aplástica e condições de insuficiência da medula óssea relacionadas

Capítulo 166: Policitemia vera, trombocitemia essencial e mielofibrose primária

Capítulo 167: Leucocitose e leucopenia

Capítulo 168: Abordagem ao paciente com linfadenopatia e esplenomegalia

Capítulo 169: Distúrbios da função fagocítica

Capítulo 170: Síndromes eosinofílicas

Capítulo 171: Abordagem ao paciente com hemorragia e trombose

Capítulo 172: Trombocitopenia

Capítulo 173: Doença de von willebrand e anormalidades hemorrágicas de função plaquetária e vascular

Capítulo 174: Distúrbios hemorrágicos: deficiências dos fatores de coagulação

Capítulo 175: Doenças hemorrágicas: coagulação intravascular disseminada, insuficiência hepática e deficiência de vitamina K

Capítulo 176: Distúrbios trombóticos: estados de hipercoagulabilidade

Capítulo 177: Medicina transfusional

Capítulo 178: Transplante de células-tronco hematopoiéticas

HematopoIese e fatores de crescimento hematopoIéticos

Kenneth Kaushansky

A hematopoiese é o processo pelo qual as células-tronco da medula óssea originam todos os tipos de células presentes no sangue (eritrócito, neutrófilo, eosinófilo, basófilo, monócito, plaqueta, linfócito T, linfócito B, célula *natural killer*) (Fig. 156-1). A regulação dos números de cada tipo de célula é cuidadosamente controlada por fatores de crescimento hematopoiéticos parácrinos e endócrinos, que exercem efeitos antiapoptóticos, proliferativos e de diferenciação sobre as células-tronco hematopoiéticas, células progenitoras e células maduras. Os fatores de crescimento são de grande interesse científico para biólogos moleculares, e muitas destas glicoproteínas são produzidas por tecnologia de DNA recombinante para uso clínico, e têm estado entres as terapias mais bem-sucedidas na medicina moderna.

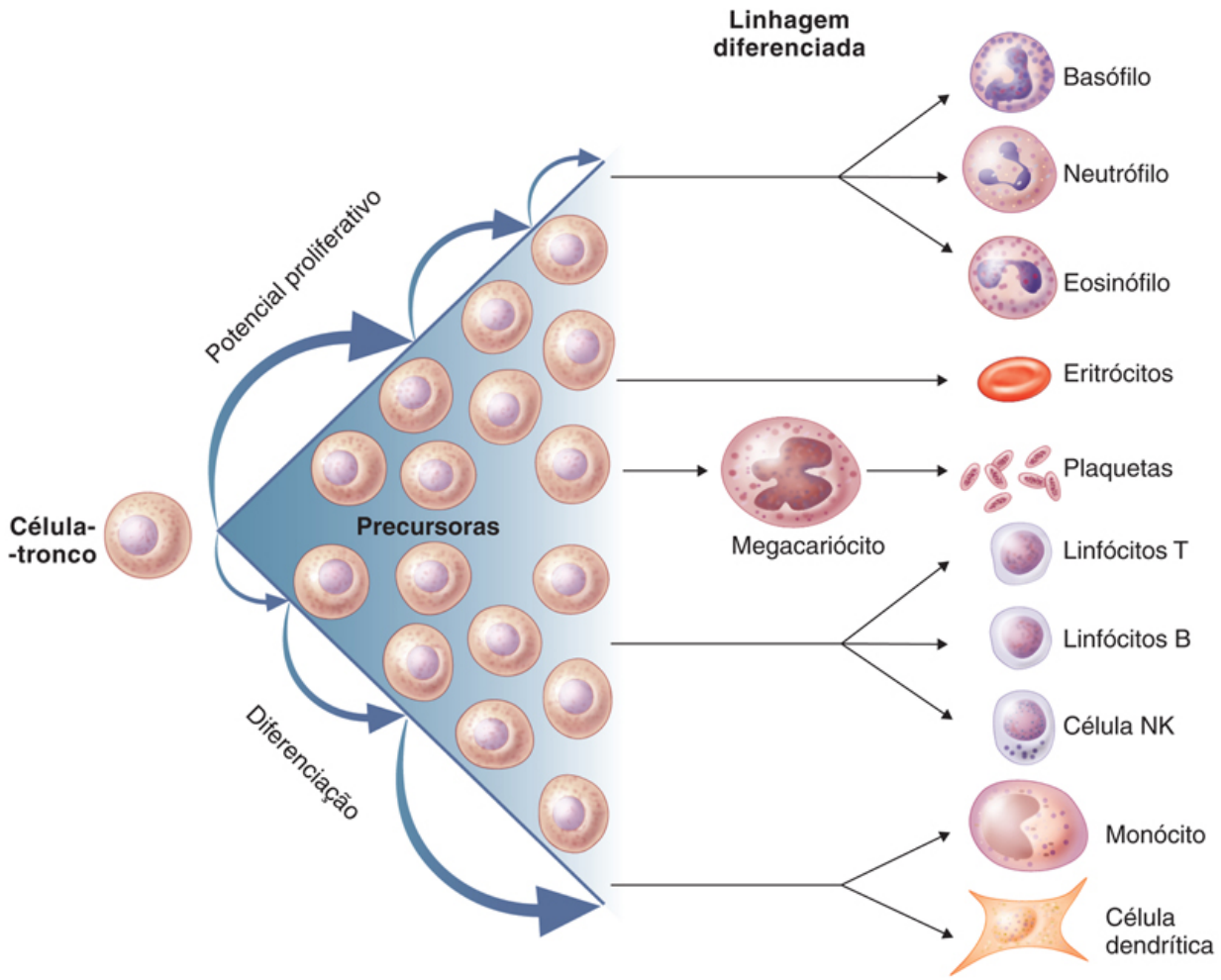

FIGURA 156-1 **Modelo hierárquico de linfo-hematopoiese.**
NK = *natural killer*.

Células-tronco hematopoiéticas e progenitoras

As células-tronco hematopoiéticas representam uma em 10^5 a 10^6 células da medula e não são morfologicamente distinguíveis de outras células progenitoras ou linfócitos pequenos, mas podem ser purificadas e isoladas, utilizando-se características físicas e diferentes combinações de anticorpos monoclonais (incluindo $CD34^+$) direcionados para proteínas da superfície celular.[1] As duas características críticas de uma célula-tronco hematopoiética são sua capacidade de se diferenciar em todos os tipos de células sanguíneas e a sua capacidade de autorrenovação. A decisão de se autorrenovar ou diferenciar é um processo randômico, tanto no estágio de células-tronco como nos subsequentes estágios multipotentes ou unipotentes de diferenciação, e pode ser influenciado por uma série de fatores extrínsecos (fatores de crescimento e proteínas do estroma) e intrínsecos (fatores de transcrição). As células-tronco hematopoiéticas residem em microambientes especializados (nichos) na medula óssea. As complexas e diversas populações de células do estroma que compõem o nicho de células-tronco fornecem sinais que suportam as propriedades críticas das células-tronco como a manutenção, a capacidade de autorrenovação e a capacidade de repovoamento multilinhagem a longo prazo.[2]

Expansão das células hematopoiéticas — fatores de crescimento hematopoiéticos

Um grande número de fatores de transcrição regula a quantidade de células-tronco e o seu estado. Diversos ativadores moleculares, que determinam o destino das células hematopoiéticas, foram identificados.

Igualmente importante para a hematopoiese é um grupo de fatores de crescimento hematopoiéticos que apresenta semelhanças estruturais e se liga a receptores transmembrana tipo I não redundantes que pertencem à família de receptores de citocinas. Muitas destas proteínas são reguladores fisiológicos de uma linhagem específica de células hematopoiéticas (p. ex., eritropoietina, fator estimulante de colônia de granulócitos [G-CSF] e trombopoietina); outras parecem representar atividades redundantes promotoras do crescimento hematopoiético de moléculas essenciais para outras atividades biológicas (p. ex., interleucina-3 [IL-3], interleucina-11 [IL-11], fator estimulante de colônia de granulócitos).

A eritropoietina é produzida predominantemente pelos rins e, em menor grau, no fígado, e age nos progenitores eritroides na medula para melhorar a sua sobrevivência, proliferação e diferenciação. Os níveis de eritropoietina estão inversamente relacionados com as concentrações de hemoglobina no sangue, conforme refletido na tensão renal de oxigênio. Na presença de hipóxia tecidual (renal), o fator de transcrição induzido por hipóxia (HIF) 1α é estabilizado contra a destruição mediada pelo proteassomo e irá induzir a transcrição do gene da eritropoietina ligando-se a um segmento de DNA responsivo à hipóxia localizado em uma região não traduzida 3′ do gene. O nocaute genético da eritropoietina ou de seu receptor resulta em letalidade embrionária, indicando que, embora outras citocinas possam influenciar a eritropoiese, a produção de eritrócitos é absolutamente dependente do hormônio.

O G-CSF estimula a produção de neutrófilos de seus progenitores da medula (Fig. 156-2). Os níveis do hormônio estão também inversamente relacionados com os números de neutrófilos, porém são primariamente regulados por estímulos inflamatórios, incluindo o fator de necrose tumoral α (TNF-α) e a IL-1α, que agem sobre células endoteliais, fibroblastos e macrófagos. De maneira semelhante à ação da eritropoietina em células progenitoras eritroides, o G-CSF age para aumentar a sobrevivência, proliferação e diferenciação das células progenitoras de neutrófilos. Além disso, a citocina age para ativar a função das células maduras que ajuda a produzir. A deleção genética do G-CSF ou de seu receptor em camundongos reduz os níveis de neutrófilos a 25% do normal, o único hormônio conhecido que exerce um impacto tão grande sobre a granulopoiese.

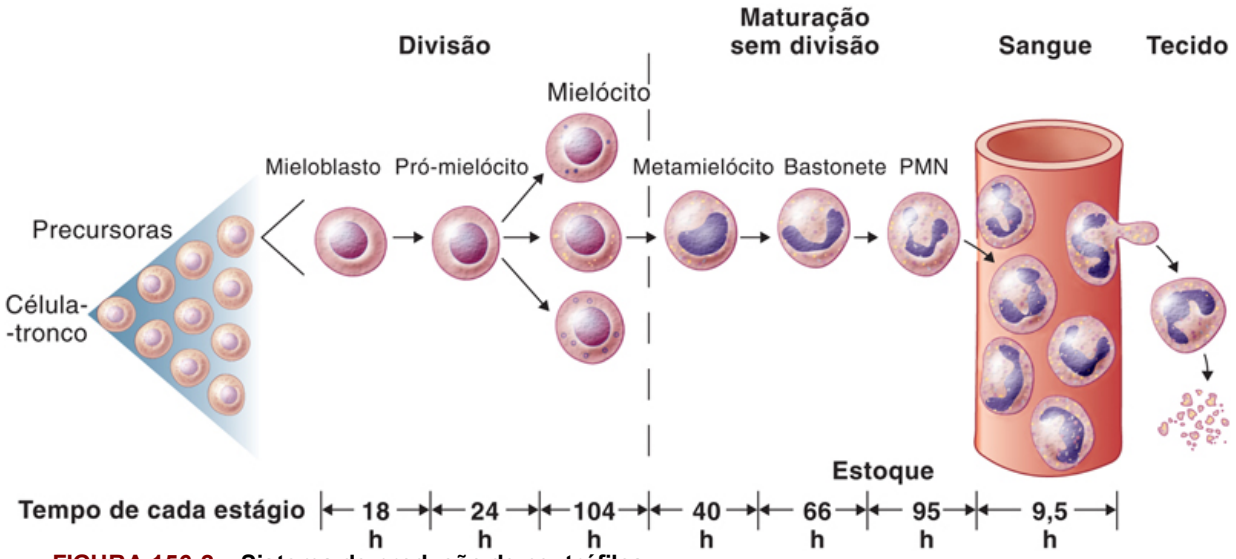

FIGURA 156-2 Sistema de produção de neutrófilos.
PMN = leucócitos polimorfonucleares.

A trombopoietina, o regulador primário da produção de plaquetas, é produzida no fígado e no rim e pelas células estromais da medula, e tem seus níveis regulados pela absorção e destruição mediada por seu receptor presente nas plaquetas e pela inibição do *feedback* de transcrição do gene da trombopoietina em células estromais da medula por proteínas de grânulos de plaquetas.[3] Os níveis plasmáticos de trombopoietina livre normalmente se relacionam de forma inversa com a massa de megacariócitos e plaquetas da medula óssea. Na trombocitopenia hipoproliferativa, portanto, o aumento resultante na trombopoietina plasmática livre que não está ligado aos seus receptores em megacariócitos e plaquetas resultará em aumento compensatório na trombopoiese. Assim como o G-CSF, a trombopoietina estimula a sobrevivência, proliferação e diferenciação de células progenitoras megacariocíticas e seus precursores, e prepara as plaquetas maduras para responderem aos agonistas de ativação plaquetária. O nocaute genético da trombopoietina ou de seu receptor em camundongos e as mutações congênitas *nonsense* ou *missense* no gene do receptor da trombopoietina em seres humanos resultam em níveis de plaquetas de aproximadamente 10% do normal. A eliminação do receptor de trombopoietina em crianças leva ao desenvolvimento de anemia aplástica aos um a dois anos de idade.

Outras citocinas e sistemas de receptores relacionados a eritropoietina, G-CSF e trombopoietina que são essenciais para um ou mais aspectos da hematopoiese incluem a IL-7, essencial para produção de todos os tipos de linfócitos; IL-5, o regulador primário da produção de eosinófilos; IL-4, responsável pela troca de classe de imunoglobulina nos linfócitos B; IL-15, essencial para a diferenciação normal das células *natural killer*; e IL-2, uma citocina ativadora de linfócitos.

Uma segunda classe de citocinas e receptores que influencia a hematopoiese é exemplificada pelo receptor c-kit, um membro da família de receptores de superfície com atividade de tirosina cinase e seu ligante, o fator das células-tronco (também chamado fator *steel* ou *ligante do kit*). Embora o receptor c-kit seja estruturalmente distinto dos membros da família de receptores de citocinas hematopoiéticas, possuindo um domínio com atividade de tirosina cinase intrínseca na sua porção citoplasmática, o fator das células-tronco está estruturalmente relacionado com as citocinas que se ligam aos receptores membros da família de fatores de crescimento hematopoiéticos. A eliminação genética do fator de células-tronco ou do receptor c-kit resulta na quase total eliminação das células-tronco hematopoiéticas, precursores eritroides, basófilos e mastócitos. Dois outros membros desta família de citocinas e receptores são o ligante do Flt3 e o seu receptor Flt3, e o fator estimulante de colônias de monócitos e o seu receptor, c-Fms. Assim como o fator de células-tronco, tanto o ligante do Flt3 quanto o fator estimulante de colônias de monócitos desempenham papéis não redundantes na hematopoiese, induzindo a formação de células dendríticas e monócitos, respectivamente.

Os mecanismos moleculares pelos quais os fatores de crescimento hematopoiéticos afetam a sobrevivência, proliferação e diferenciação das células sanguíneas são cada vez mais bem compreendidos. A ligação do ligante cognato em cada um dos receptores de citocinas hematopoiéticas resulta na ativação de uma ou mais enzimas com atividade de tirosina cinase, sendo elas cinases citoplasmáticas da família Janus (JAK), que estão ligadas na porção intracitoplasmática dos receptores, no caso da família de receptores de citocinas hematopoiéticas, ou receptores que apresentam atividade intrínseca de tirosina cinase (fator de células-tronco, ligante do Flt3 e fator estimulante de colônias de monócitos). Após a ativação, essas cinases fosforilam resíduos de tirosina dentro dos domínios citoplasmáticos de cada receptor, proporcionando locais de ancoragem para proteínas citoplasmáticas de sinalização que possuem domínios de homologia de Src (SH)2. Algumas das proteínas mais bem caracterizadas que contêm o domínio SH2 e se ligam aos receptores hematopoiéticos são fatores de transcrição latentes, como as proteínas transdutoras de sinal e ativadoras da transcrição (STAT), proteínas adaptadoras, incluindo Grb2, Gab1, tensina2 e SHC, fosfatases (p. ex., SHP1 e SHP2) e a subunidade reguladora (p85) da fosfoinositol-3-cinase (PI3K). Uma vez ligada a um ou mais resíduos de fosfotirosina recentemente formados no receptor de citocina ou no receptor de tirosina cinase, estas moléculas secundárias serão fosforiladas pela JAK ou por outras cinases, permitindo a ligação de moléculas adicionais (p. ex., proteínas adaptadoras que ativam o Ras, e a p85 da PI3K, que se liga a sua subunidade cinase [p110]) ou sendo ativadas como fatores de transcrição (p. ex., STATs). As moléculas efetoras a jusante que são ativadas subsequentemente incluem uma série de cinases (p. ex., proteína cinase ativada por mitógeno), moléculas transportadoras (p. ex., GLUT4) e fatores de transcrição, levando por fim a sobrevivência, proliferação e diferenciação de células hematopoiéticas.

Usos clínicos de células hematopoiéticas e fatores de crescimento

O desenvolvimento clínico da eritropoietina, do G-CSF e compostos miméticos de trombopoietina representa alguns dos melhores exemplos de aproveitamento da tecnologia de DNA recombinante para benefício terapêutico. Os pacientes com insuficiência renal, inflamação generalizada ou infiltração/falência medular e aqueles submetidos à quimioterapia para tratamento de câncer sofrem de graus variáveis de anemia, frequentemente muito debilitante. A administração de agentes estimulantes da eritropoiese quase invariavelmente resulta em uma resposta reticulocitária rápida e correção da anemia. A maioria dos pacientes experimenta sensação de bem-estar à medida que a concentração de hemoglobina no sangue aumenta para 10 g/dL. Os ensaios clínicos têm demonstrado a eficácia destes agentes em pacientes com insuficiência renal e com câncer, apesar de recentes análises questionarem a segurança desses agentes em algumas situações.[A1] [A2] Por exemplo, pacientes que recebem doses mais altas do fármaco para a anemia secundária à insuficiência renal progrediram para necessidade de diálise com mais frequência e apresentaram aumento de eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, quando comparados com pacientes que receberam doses inferiores do hormônio suficientes para manter sua Hgb sanguínea a 10 g/dL ou inferior.[A3] E pacientes que receberam eritropoietina para o

tratamento do câncer também apresentaram maior taxa de recaídas dos seus tumores quando comparados com indivíduos que não receberam o hormônio. Os únicos pacientes que demonstram regularmente uma fraca resposta são indivíduos com inflamação grave (Cap. 158). Em geral, agentes estimulantes da eritropoiese são medicamentos seguros e eficazes para pacientes com anemia causada por uma ampla gama de condições, mas sua utilização e a dose devem ser cuidadosamente consideradas.

Muitos pacientes que se submetem à terapia citotóxica contra o câncer apresentam neutropenia grave e estão, desta forma, correndo um risco substancial de infecção potencialmente fatal. Os estudos clínicos de G-CSF recombinante em pacientes que se submeteram à quimioterapia agressiva para leucemia e tumores sólidos resultaram na aprovação do medicamento pela agência U.S. Food and Drug Administration (FDA) para uso em pacientes que se submetem à quimioterapia de intensidade suficiente para produzir uma neutropenia grave (Cap. 167). O uso do medicamento está associado ao retorno mais rápido dos neutrófilos para níveis seguros, se administrado logo após a quimioterapia ser concluída, porém não no nadir da produção de neutrófilos, e resulta em menor risco de infecções graves. No entanto, o uso de G-CSF não melhorou a sobrevida de pacientes com qualquer tipo de tumor.[A4] Assim como o uso de eritropoietina em pacientes com câncer, a administração do G-CSF em pacientes que receberam quimioterapia citotóxica para alguns tipos de neoplasias (p. ex., câncer de mama) tem sido associada a um aumento estatisticamente significativo na recorrência da neoplasia, embora este achado seja controverso.

A trombopoietina foi clonada e caracterizada em 1994 e foi rapidamente desenvolvida para estudos clínicos seguindo o modelo de uso de G-CSF em pacientes submetidos à quimioterapia para câncer. Os resultados iniciais com o hormônio intacto e uma versão truncada que incluía apenas o domínio da ligação do receptor foram variados. Esta prática fez com que ambos os fabricantes de trombopoietina encerrassem os estudos clínicos. Em vez disso, foi desenvolvida uma série de moléculas pequenas que mimetizavam a ligação ao receptor de trombopoietina e a estimulação da trombopoiese. Dois desses medicamentos são aprovados pela FDA para uso em pacientes com trombocitopenia imune grave — um pepticorpo que contém quatro cópias de um peptídeo ligante do receptor da trombopoietina enxertadas em uma estrutura tridimensional de imunoglobulina; e o outro, uma pequena molécula orgânica biodisponível por via oral que se liga a um sítio espacialmente diferente do receptor de trombopoietina. O uso de cada fármaco resulta em uma alta taxa de respostas de plaquetas na faixa normal em pacientes com trombocitopenia imune grave (Cap. 172) que eram refratários às terapias convencionais. No entanto, devido aos compostos miméticos da trombopoietina não afetarem a destruição imune subjacente de plaquetas e megacariócitos em pacientes com esta doença, a descontinuação destes medicamentos resulta na rápida recaída da trombocitopenia. Ensaios clínicos atuais em outros cenários de mielossupressão transitória levaram a uma melhora na recuperação plaquetária, mas essas indicações não estão ainda aprovadas pela FDA.

Bibliografia de Grau A

A1. Palmer SC, Saglimbene V, Craig JC, et al. Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3: CD009297.

A2. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12: CD003407.

A3. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2019–2032.

A4. Gurion R, Belnik-Plitman Y, Gafter-Gvili A, et al. Colony-stimulating factors for prevention and treatment of infectious complications in patients with acute myelogenous leukemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6: CD008238.

Referências Gerais

1. Rector K, Liu Y, Van Zant G. Comprehensive hematopoietic stem cell isolation methods. *Methods Mol Biol*. 2013;976:1–15.
2. Anthony BA, Link DC. Regulation of hematopoietic stem cells by bone marrow stromal cells. *Trends Immunol*. 2014;35:32–37.
3. Deutsch VR, Tomer A. Advances in megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis: from bench to bedside. *Br J Haematol*. 2013;161:778–793.

Esfregaço de sangue periférico

Barbara J. Bain

Com o desenvolvimento de instrumentos automatizados sofisticados para contar e caracterizar as células sanguíneas, os esfregaços de sangue periférico corados com Romanowsky (Wright-Giemsa ou May-Grünwald-Giemsa) – são agora realizados em apenas uma minoria de amostras de sangue recebida em um laboratório de hematologia. Não obstante, o esfregaço sanguíneo permanece importante por uma série de motivos: (1) possibilita verificar o resultado de um instrumento automatizado, (2) fornece diagnóstico específico e imediato e (3) indica uma faixa estreita de possibilidades diagnósticas, permitindo uma investigação focada em vez de uma investigação indiscriminada.[1-3] Um esfregaço de sangue periférico pode fornecer um diagnóstico rápido nos casos em que a velocidade é fundamental, como na leucemia promielocítica, púrpura trombocitopênica trombótica ou linfoma de Burkitt e algumas infecções.[4,5] Às vezes, um esfregaço fornece informação de valor inesperado no tratamento do paciente.

Geralmente, os esfregaços sanguíneos são inicialmente interpretados por um técnico de laboratório. Em alguns países, é habitual os médicos examinarem os esfregaços de sangue de seus próprios pacientes, pois o médico tem a responsabilidade final de integrar todas as informações e fazer um diagnóstico. Entretanto, a interpretação do esfregaço de sangue pode ser difícil, e um hematologista laboratorial ou hematopatologista treinado tem um importante papel na interpretação dos esfregaços, podendo ter sido inicialmente examinados por um técnico de laboratório. É fundamental que, ao solicitar uma contagem de células sanguíneas, o médico forneça todas as informações necessárias para a análise do esfregaço. Independentemente de o médico examinar ou não o esfregaço de sangue, deverá ser capaz de interpretar o laudo por escrito emitido pelo laboratório. Para fazê-lo, o médico deverá estar familiarizado com os termos geralmente utilizados pela equipe laboratorial e os possíveis significados das anormalidades descritas. Os termos mais importantes são ilustrados nas Figuras 157-1 a 157-20.

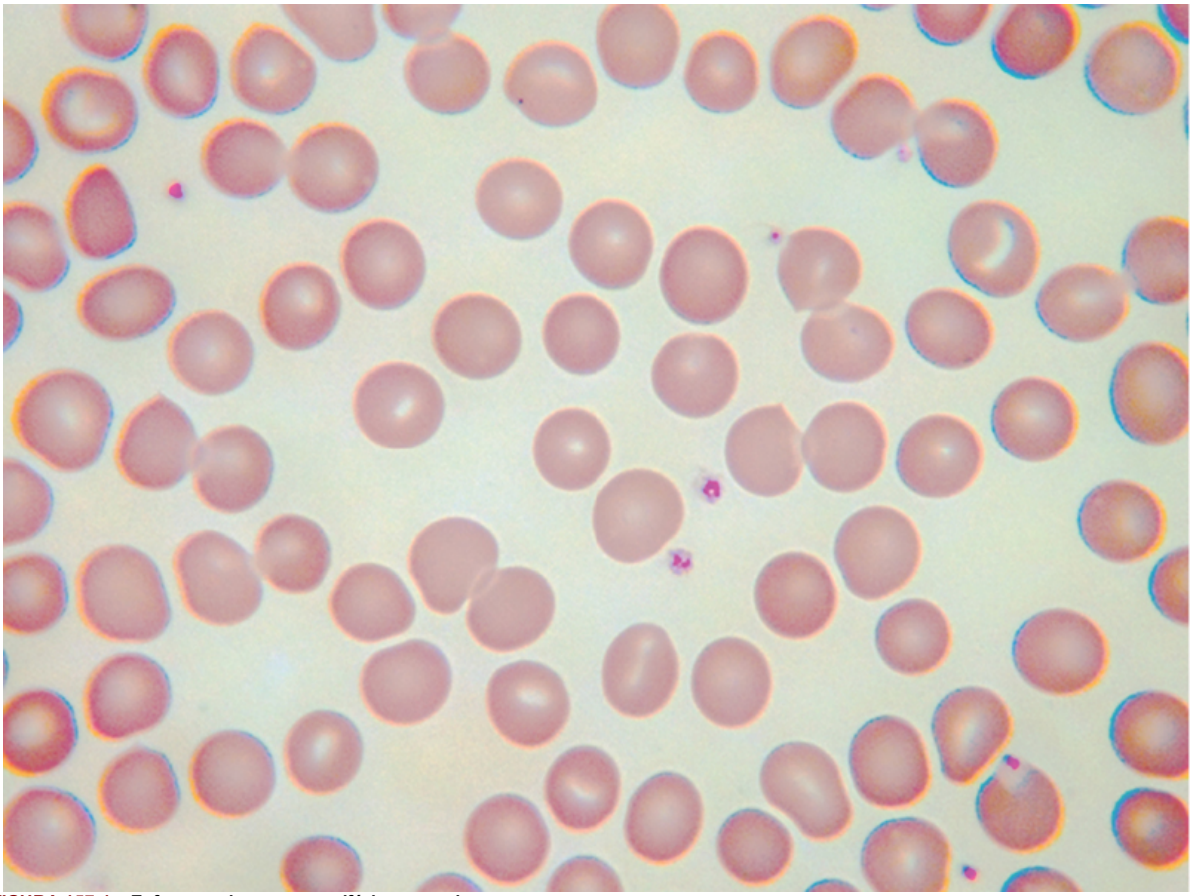

FIGURA 157-1 Esfregaço de sangue periférico normal.
Esses eritrócitos normais são descritos como *normocíticos* (*i. e.*, de tamanho normal) e *normocrômicos* (*i. e.*, coloração de características normal). Os eritrócitos normais são discos bicôncavos, levando-os a ter uma área de palidez central que não excede um terço do diâmetro da célula. Há também plaquetas normais dispersas (×1.000).

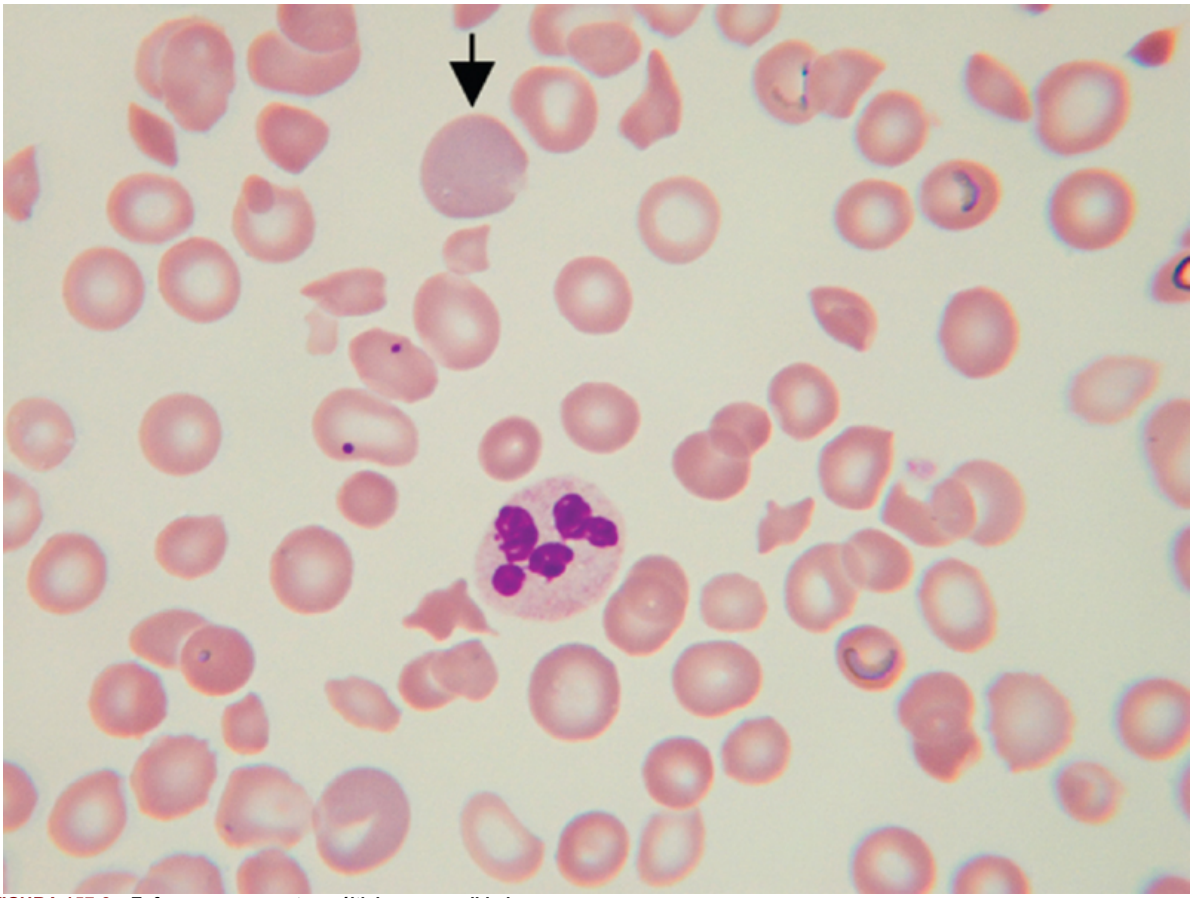

FIGURA 157-2 Esfregaço que mostra múltiplas anormalidades.
Apresenta *anisocitose,* definida como variação no tamanho da célula; *poiquilocitose,* definida como variação no formato celular; e *policromasia,* definida como a presença de eritrócitos com uma tonalidade azulada no seu citoplasma – indicando uma célula jovem recentemente liberada da medula óssea em que a policromasia é decorrente de uma presença de RNA. As *células policromáticas* são eritrócitos com tonalidade azulada; uma vez que as células policromáticas são maiores do que os eritrócitos maduros normais, são conhecidas como *macrócitos policromáticos (seta)*. O esfregaço também mostra duas células contendo *corpúsculos de Howell-Jolly* roxo-azulados; estas inclusões são restos nucleares (×1.000).

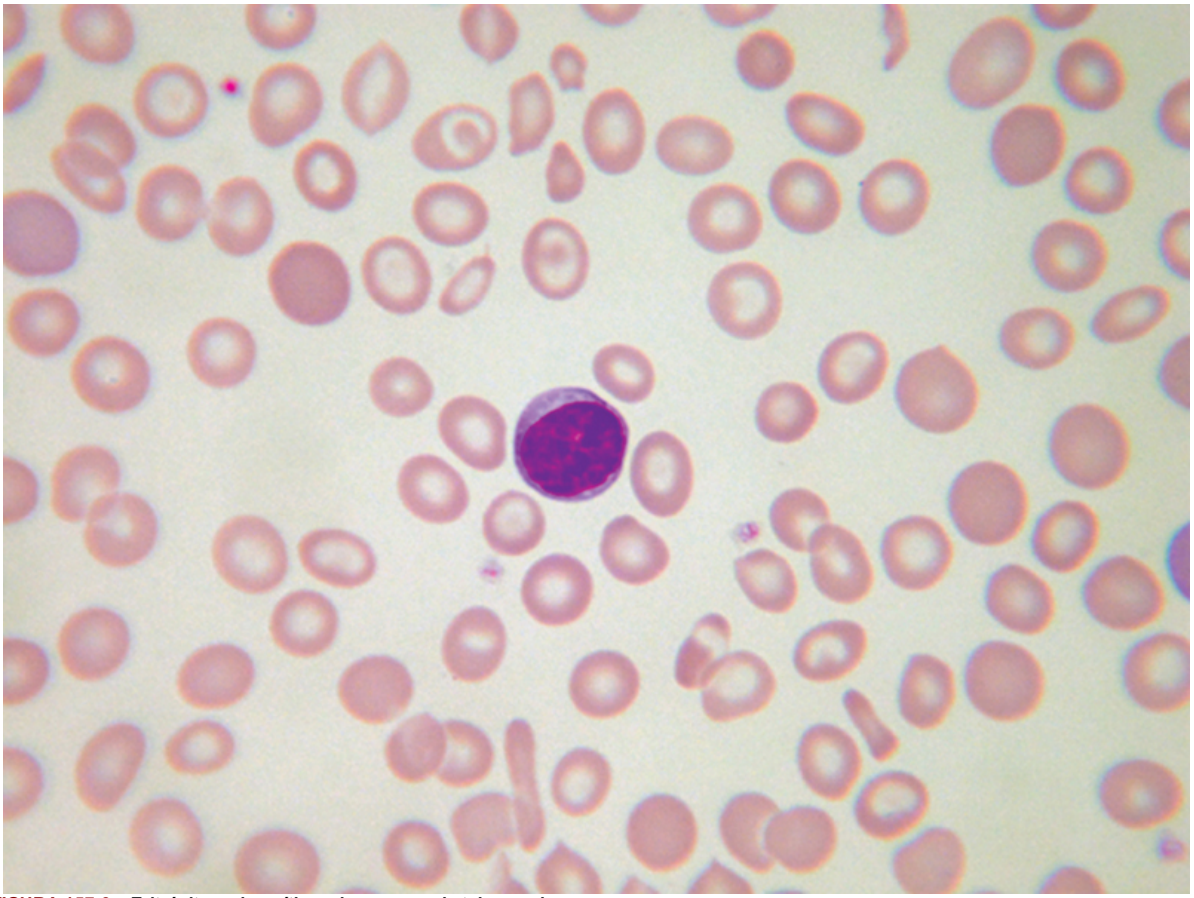

FIGURA 157-3 Eritrócitos microcíticos de um caso de talassemia menor.
Em um esfregaço de sangue, um *micrócito* pode ser definido como uma célula com diâmetro menor que o núcleo de um linfócito pequeno normal. Também há algumas células que mostram *hipocromia*, uma área de palidez central que é maior do que um terço do diâmetro do eritrócito. Além disso, existem duas *células-alvo*, com uma área hemoglobinizada na palidez central (×1.000).

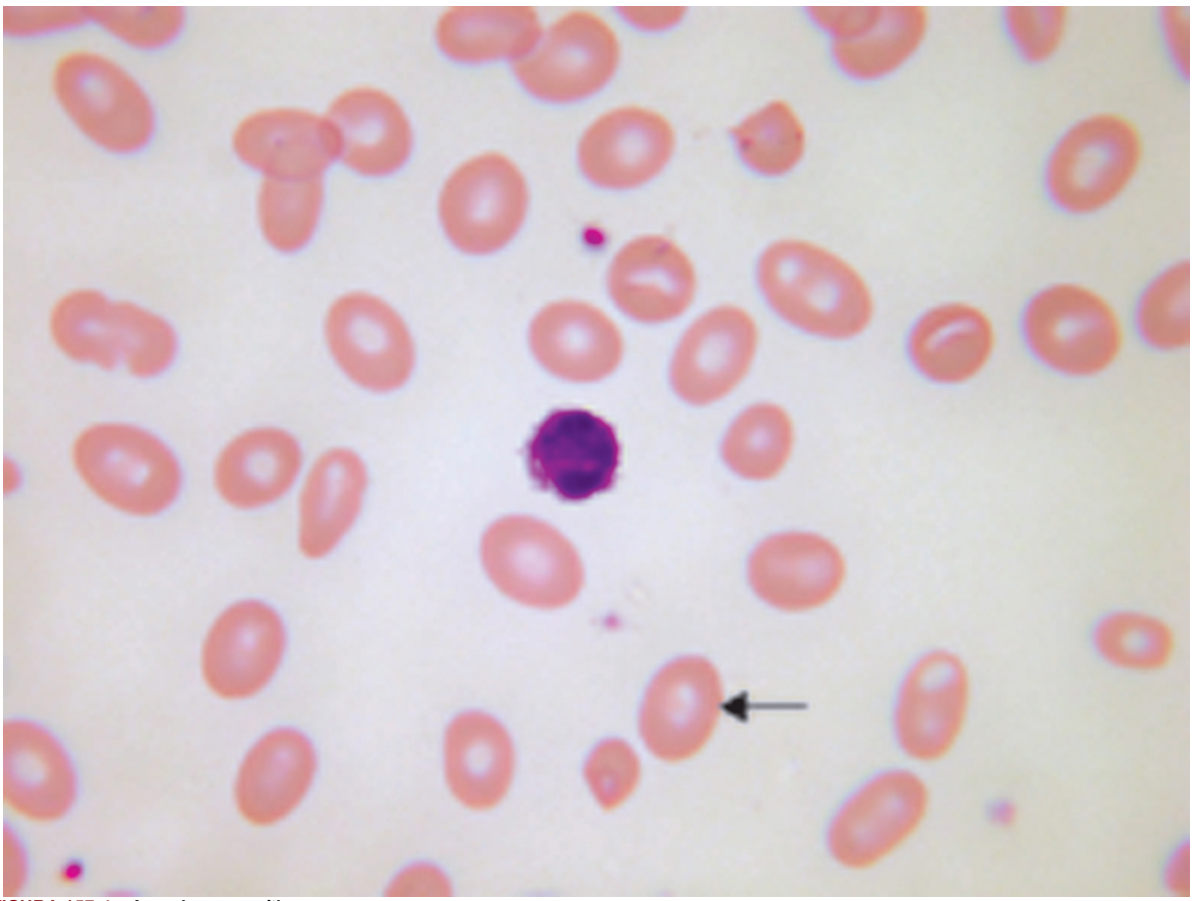

FIGURA 157-4 Anemia macrocítica.
Um *macrócito* é reconhecido em esfregaço de sangue como uma célula com diâmetro que é consideravelmente maior que o núcleo de um linfócito pequeno. Além disso, esse esfregaço mostra *macrócitos ovais* (também conhecidos como *macro-ovalócitos*), definidos como células que são maiores que o normal e de formato oval *(seta)*. Eles são de importância diagnóstica considerável, sendo característicos da anemia megaloblástica; eles também podem ser observados na diseritropoiese (×1.000).

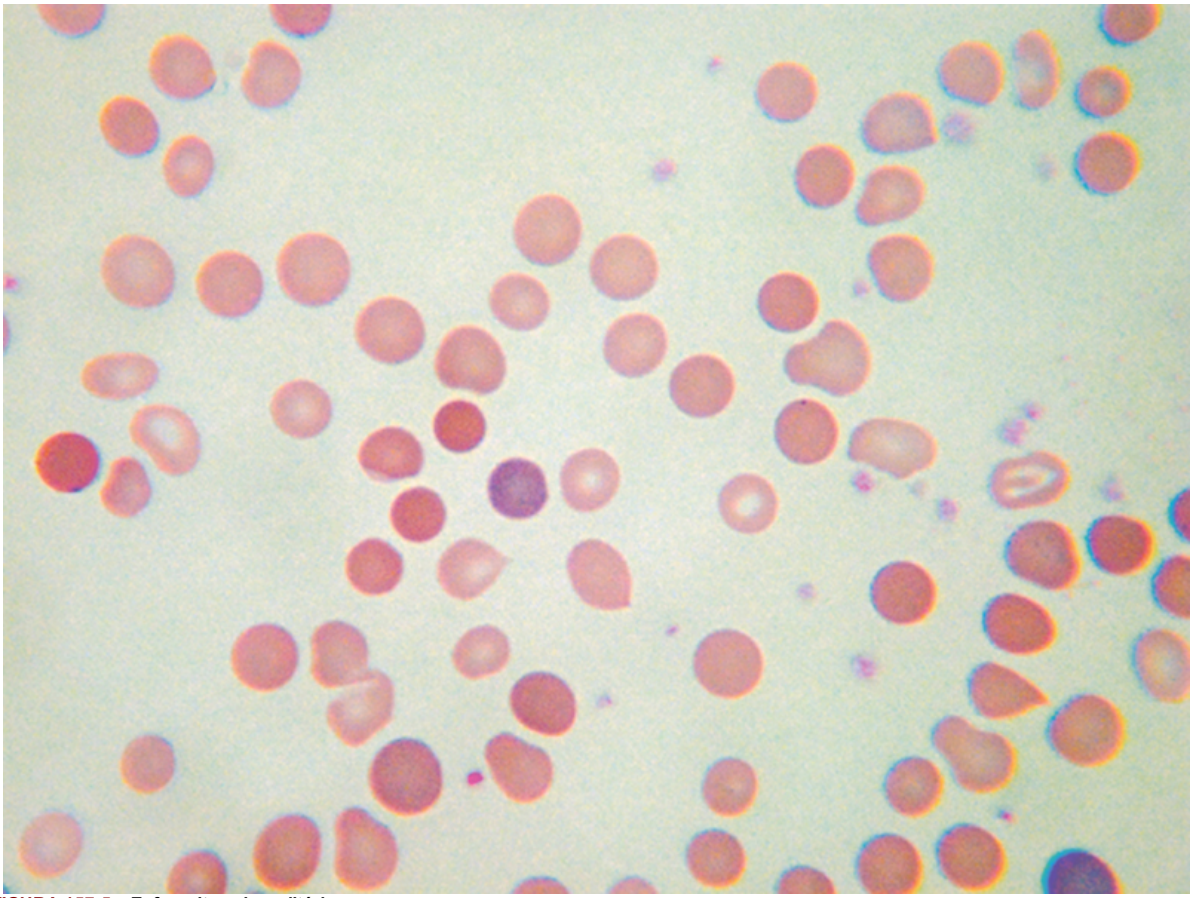

FIGURA 157-5 Esferocitose hereditária.
Um *esferócito* é um eritrócito que não possui palidez central devido ao seu formato esférico. Na esferocitose hereditária, há geralmente células, nas quais a palidez central é reduzida em vez de ausente, e são intermediárias no formato entre um esferócito e um *discócito,* que é um eritrócito com formato normal de disco bicôncavo (×1.000).

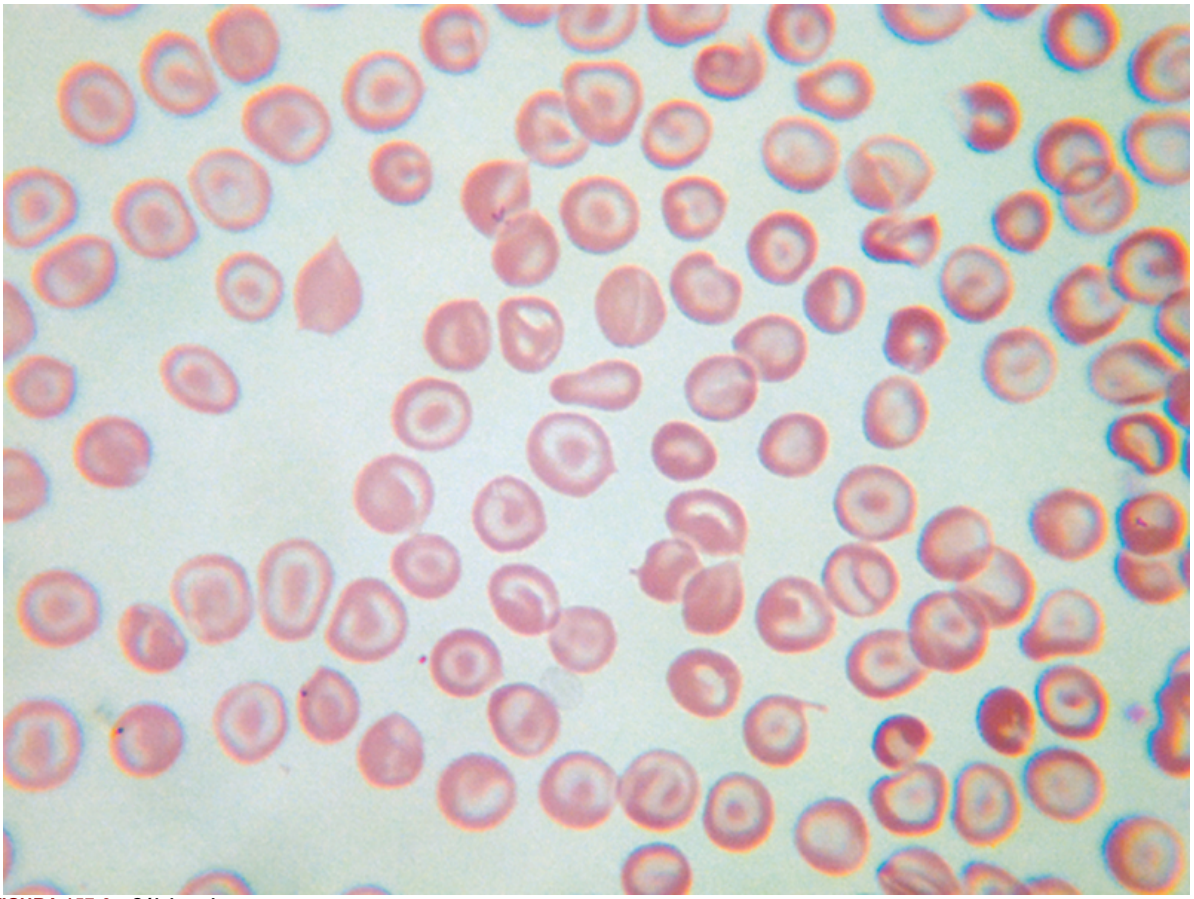

FIGURA 157-6 Células-alvo.
Uma *célula-alvo* é um eritrócito com uma área hemoglobinizada no meio da área normal de palidez central (×1.000).

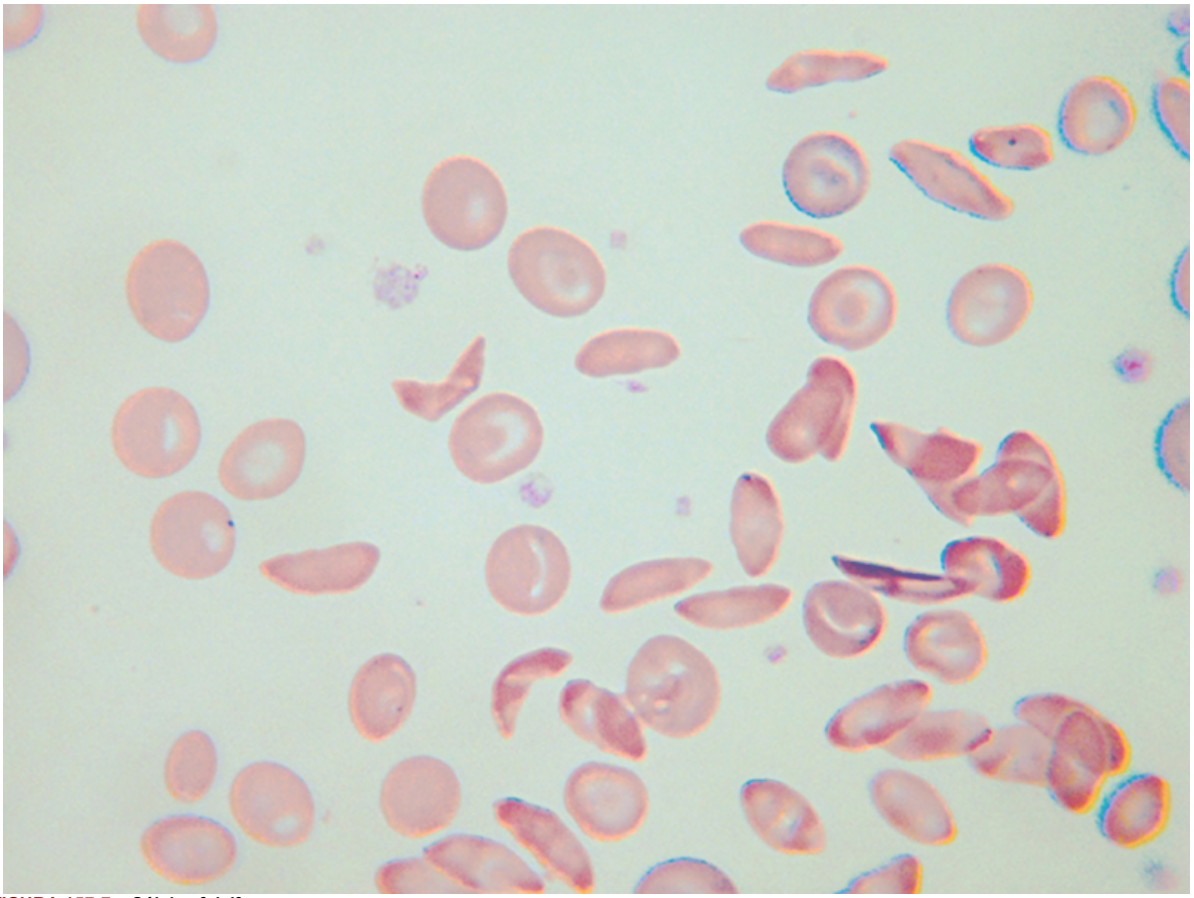

FIGURA 157-7 Células falciformes.
Uma *célula falciforme* é uma célula com formato de foice resultante da polimerização da hemoglobina S. Essas células são observadas não apenas na anemia falciforme (homozigosidade para a hemoglobina S), mas também em condições heterozigotas compostas, como célula falciforme/doença de hemoglobina C e célula falciforme/β-talassemia, que também leva à doença falciforme. Este esfregaço também mostra células-alvo e células em formato de barco com um grau menor de polimerização da hemoglobina S do que em uma célula falciforme clássica (×1.000).

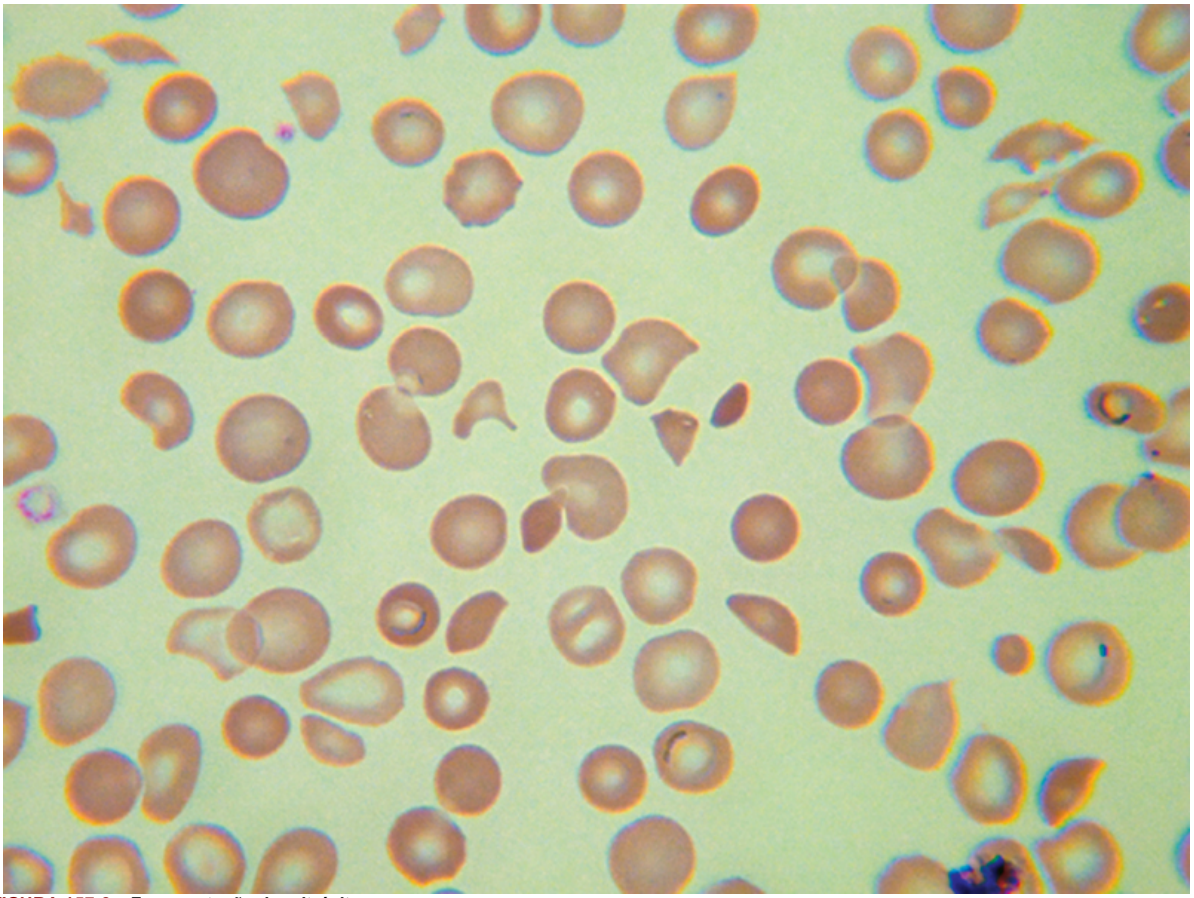

FIGURA 157-8 Fragmentação de eritrócitos.
Os fragmentos de glóbulos vermelhos ou *esquistócitos* são definidos como fragmentos de eritrócitos. Além de pequenos fragmentos angulares, pode haver *microesferócitos,* as células de tamanho reduzido e de formato esférico (também conhecidas como *esferoesquistócitos*) e *ceratócitos,* células com duas projeções semelhantes ao chifre. Ceratócitos podem resultar da remoção de um corpo de Heinz, bem como da fragmentação de glóbulos vermelhos. Alguns esquistócitos são referidos como *células em capacete* devido à sua forma típica. Os esquistócitos são observados em anemias hemolíticas microangiopáticas e na hemólise mecânica (×1.000).

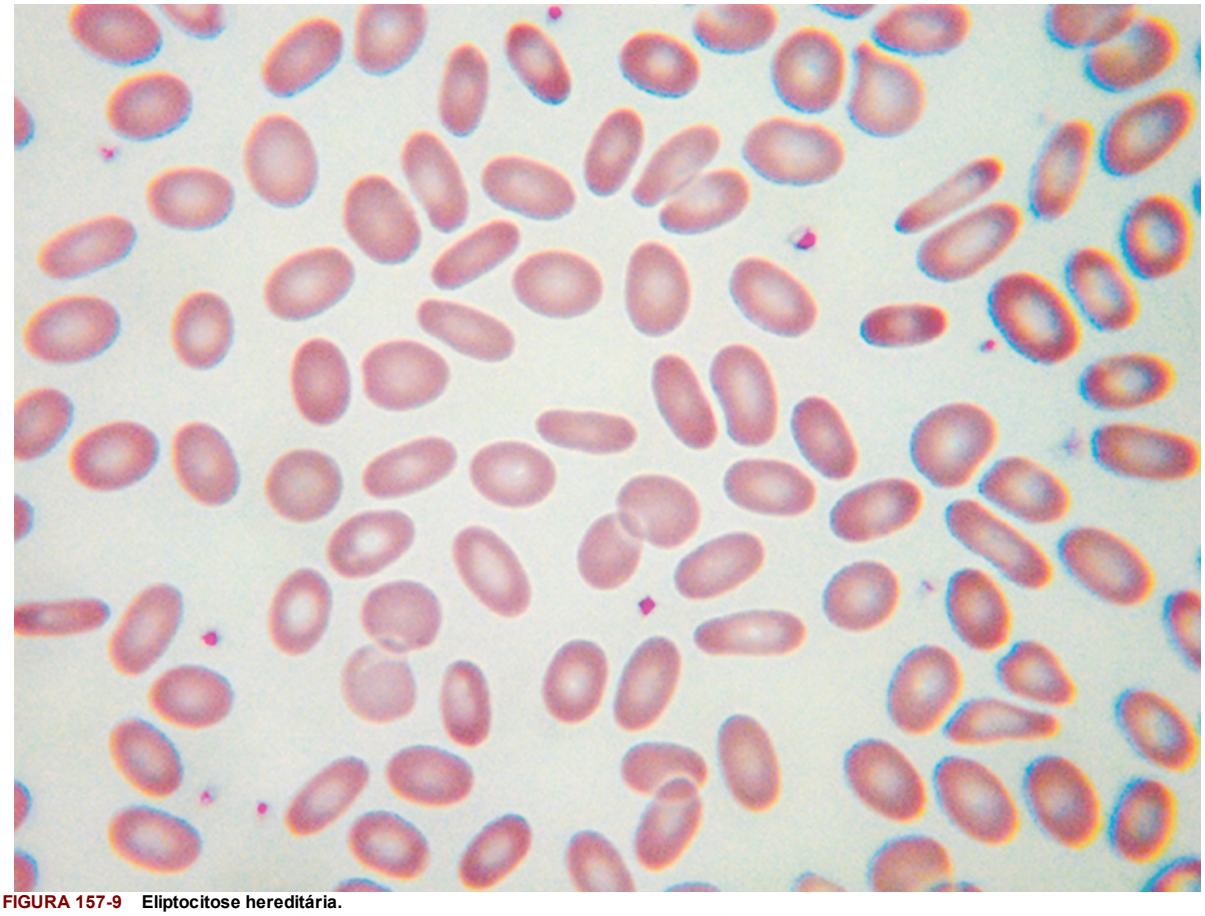

FIGURA 157-9 Eliptocitose hereditária.
Um *eliptócito* é um eritrócito elíptico. Quando observado nos números presentes neste esfregaço, eles são indicativos de eliptocitose hereditária; menores números são observados em outras condições, como anemia ferropriva, na qual são algumas vezes referidas como *células em lápis* (×1.000).

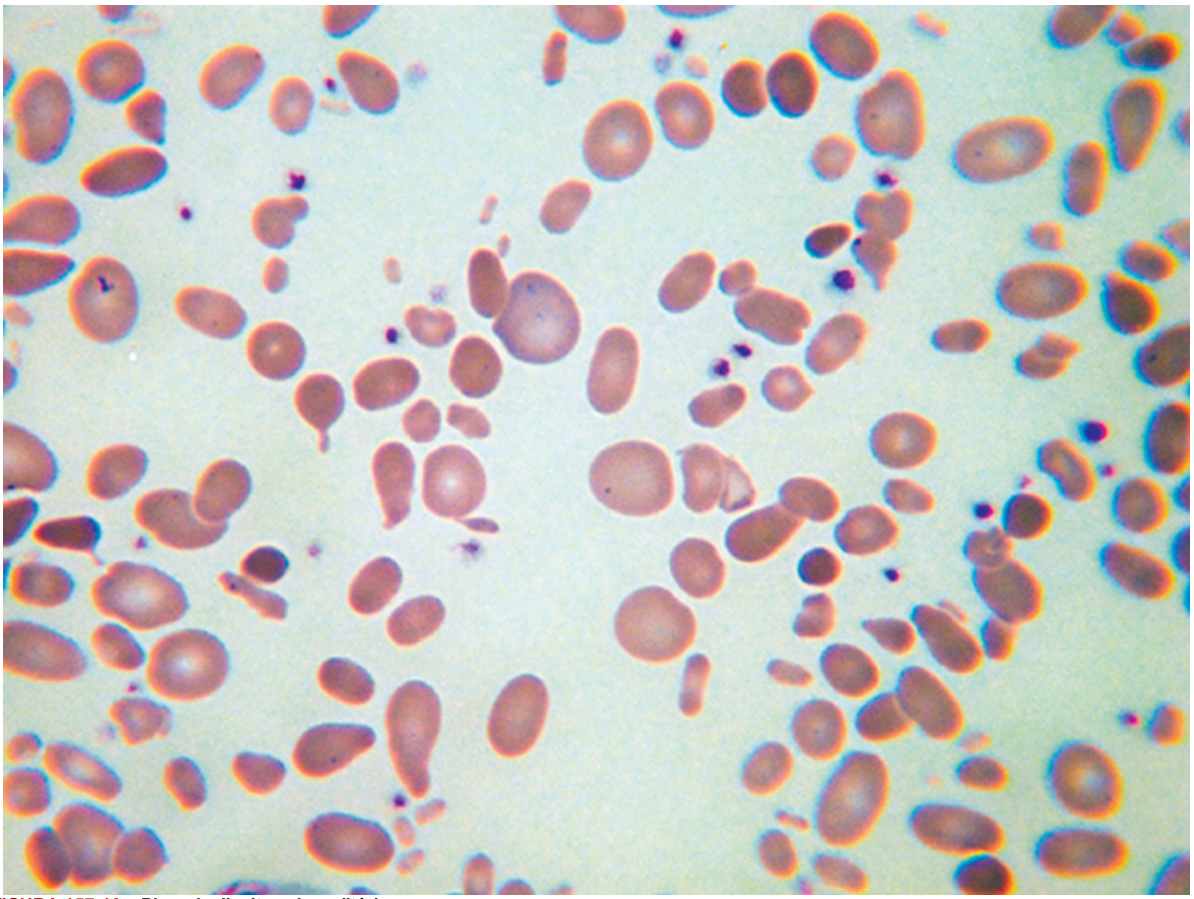

FIGURA 157-10 Piropoiquilocitose hereditária.
Este esfregaço mostra poiquilocitose notável, incluindo eliptócitos, microesferócitos e outros fragmentos, e células em formato de lágrima. Esta condição congênita, que está relacionada com eliptocitose hereditária, geralmente resulta da herança de dois diferentes genes mutados proveniente dos pais e é caracterizada por anemia hemolítica grave (×1.000).

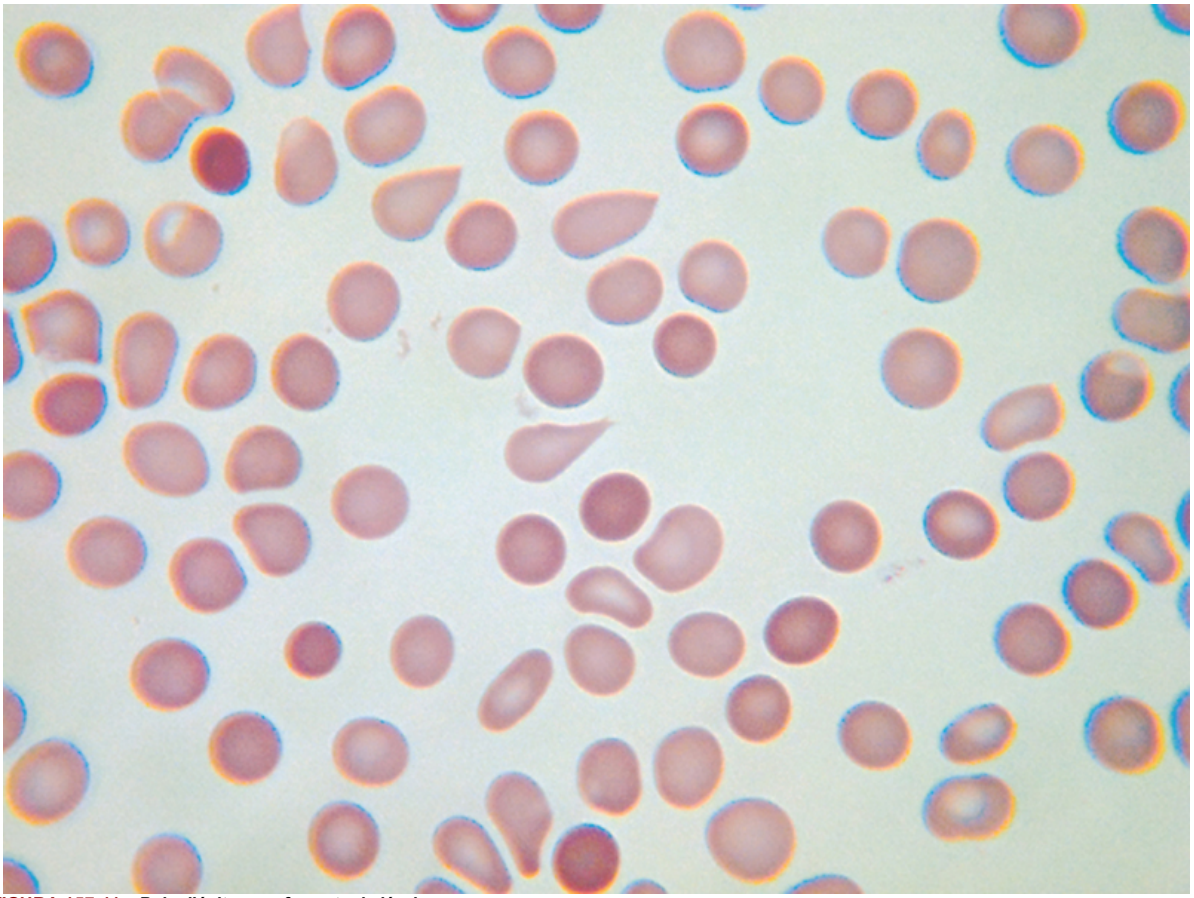

FIGURA 157-11 Poiquilócitos em formato de lágrima.
Os *poiquilócitos em formato de lágrima,* ou *dacrócitos,* são eritrócitos em formato de lágrima característicos de mielofibrose primária, mas também são observados na anemia megaloblástica (×1.000).

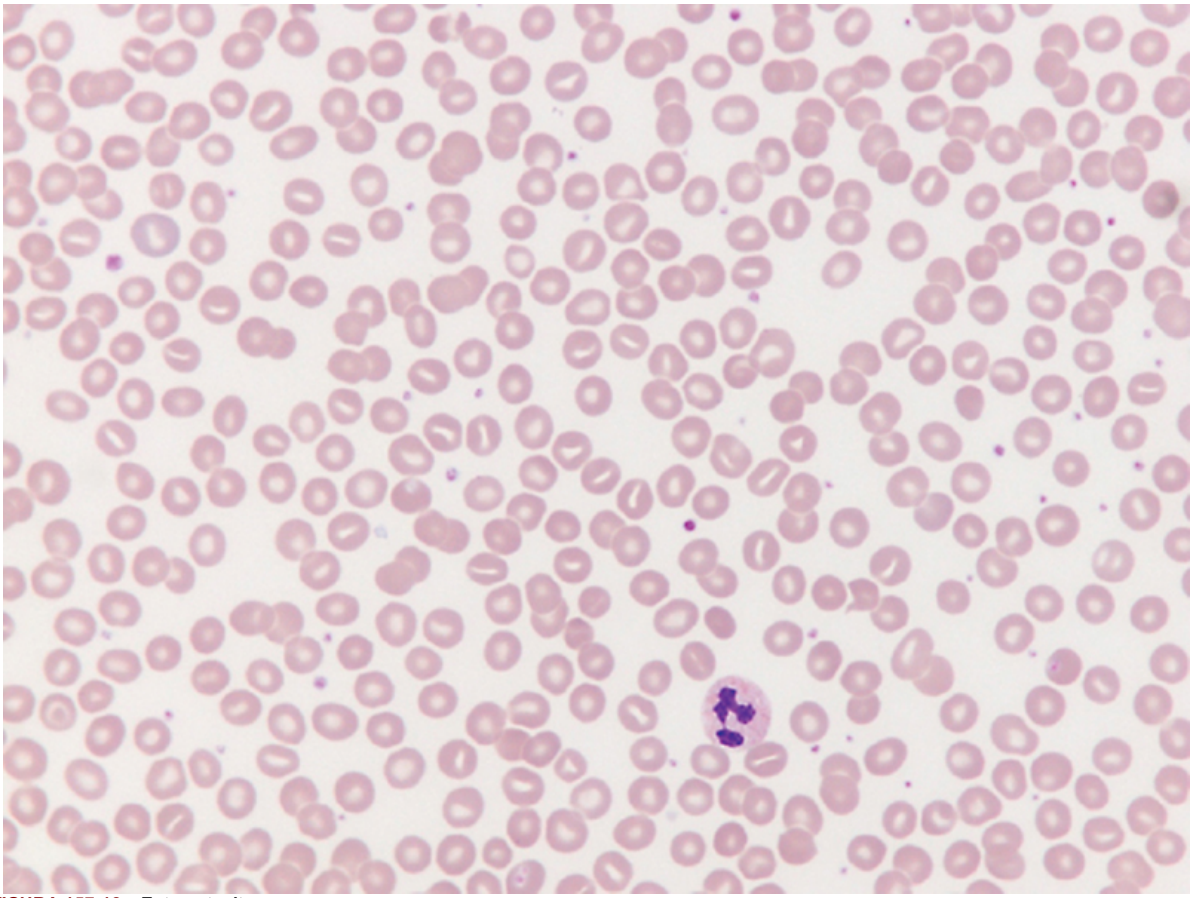

FIGURA 157-12 Estomatocitose.
Um *estomatócito* é uma célula que parece ter um estoma em formato de boca ou semelhante à fenda. Entre as causas menos comuns é a estomatocitose hereditária. O álcool e a terapia com hidroxicarbamida são as causas mais comuns (×400).

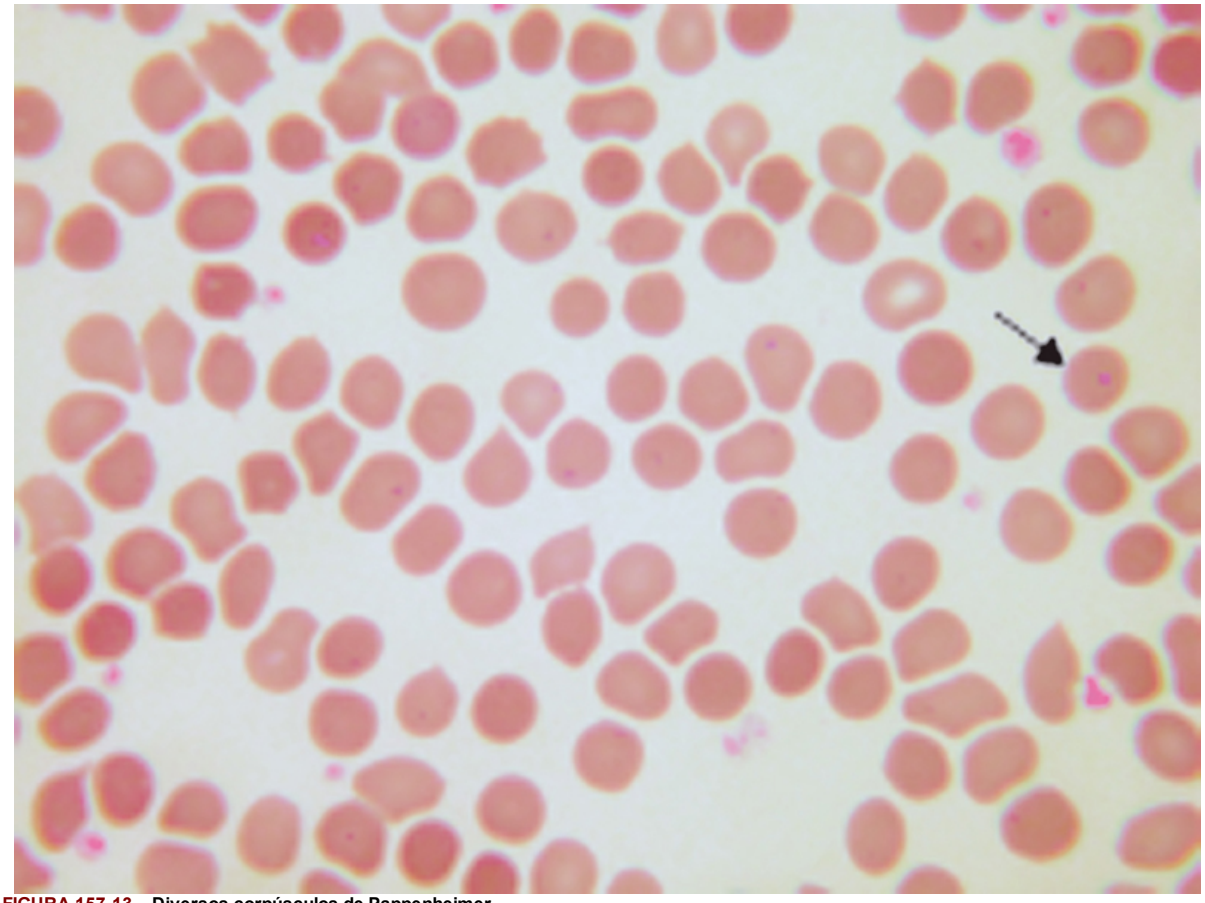

FIGURA 157-13 **Diversos corpúsculos de Pappenheimer.**
Um *corpúsculo de Pappenheimer* é uma inclusão de eritrócito contendo ferro *(seta)*. É menor e mais angular do que um corpúsculo de Howell-Jolly e é corado em azul-marinho em vez de roxo. Os corpúsculos de Pappenheimer são observados após a esplenectomia e em anemia sideroblástica (×1.000).

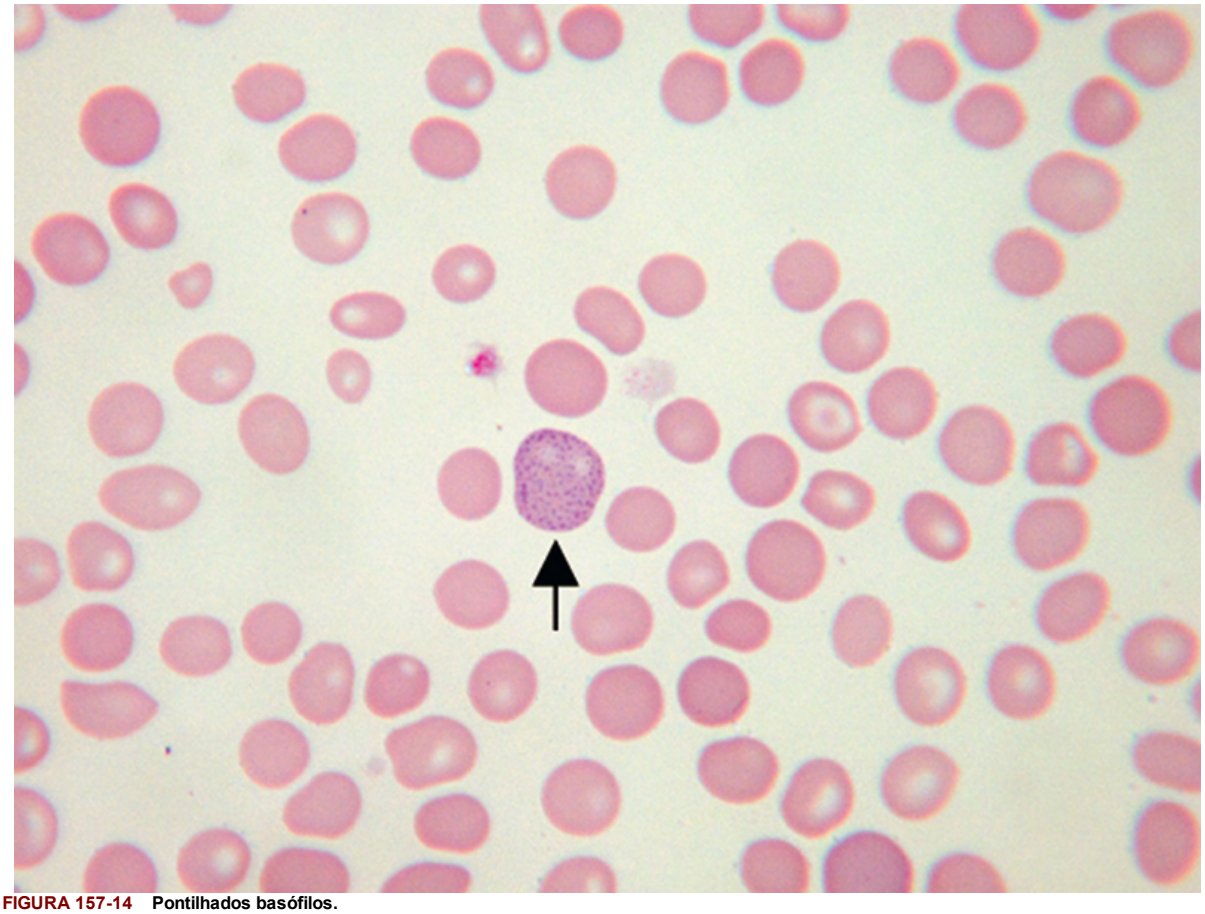

FIGURA 157-14 **Pontilhados basófilos.**
O *pontilhado basófilo* significa que há pontos azul-arroxeados finos (como neste caso) ou grossos dispersos nos eritrócitos *(seta)*. Eles são uma característica não específica ocorrendo no traço talassêmico, intoxicação por chumbo, deficiência de pirimidina 5'-nucleotidase e diseritropoiese em geral (×1.000).

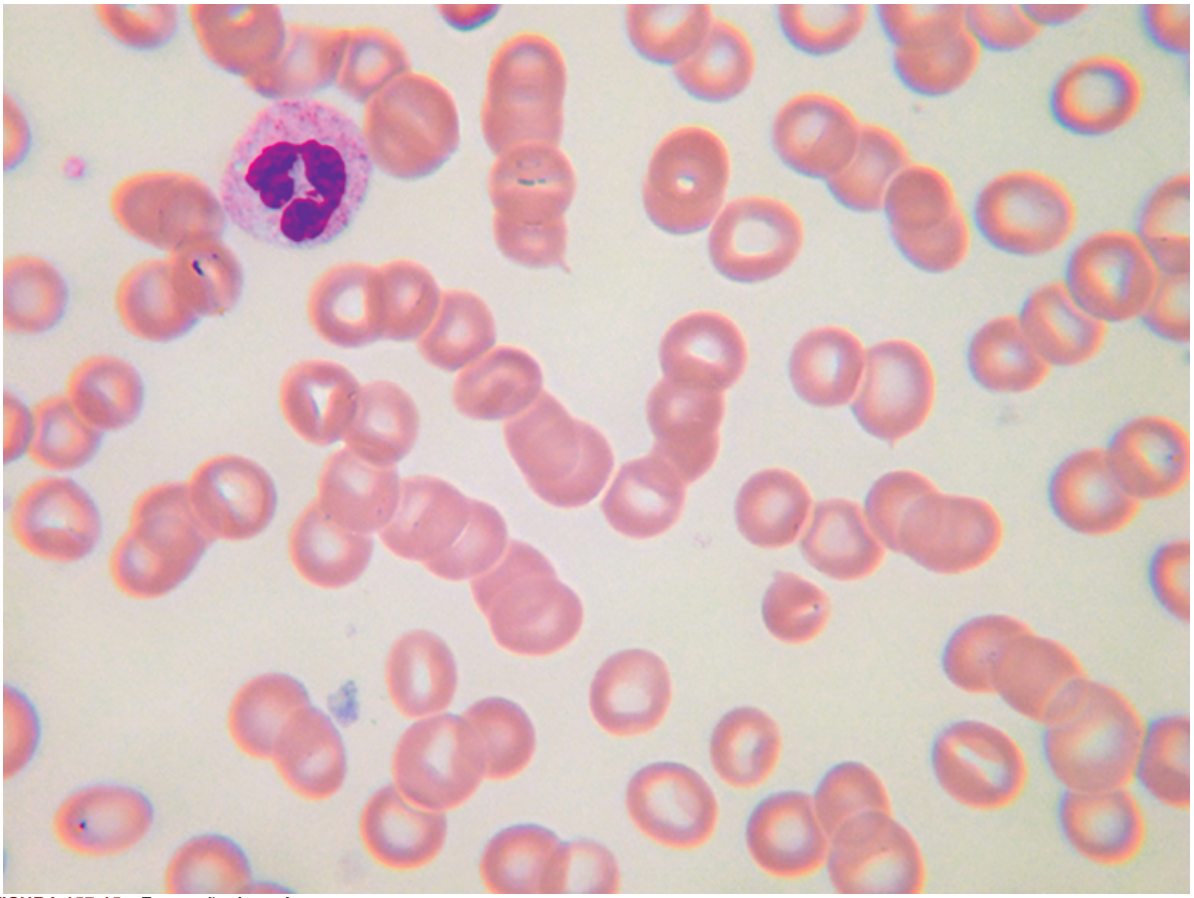

FIGURA 157-15 Formação de rouleaux.
Rouleaux são pilhas de eritrócitos, muitas vezes comparados com pilhas de moedas. Eles resultam de um aumento de globulinas de alto peso molecular no plasma, como alteração reativa ou resultado de secreção de paraproteína em neoplasia de plasmócito (×1.000).

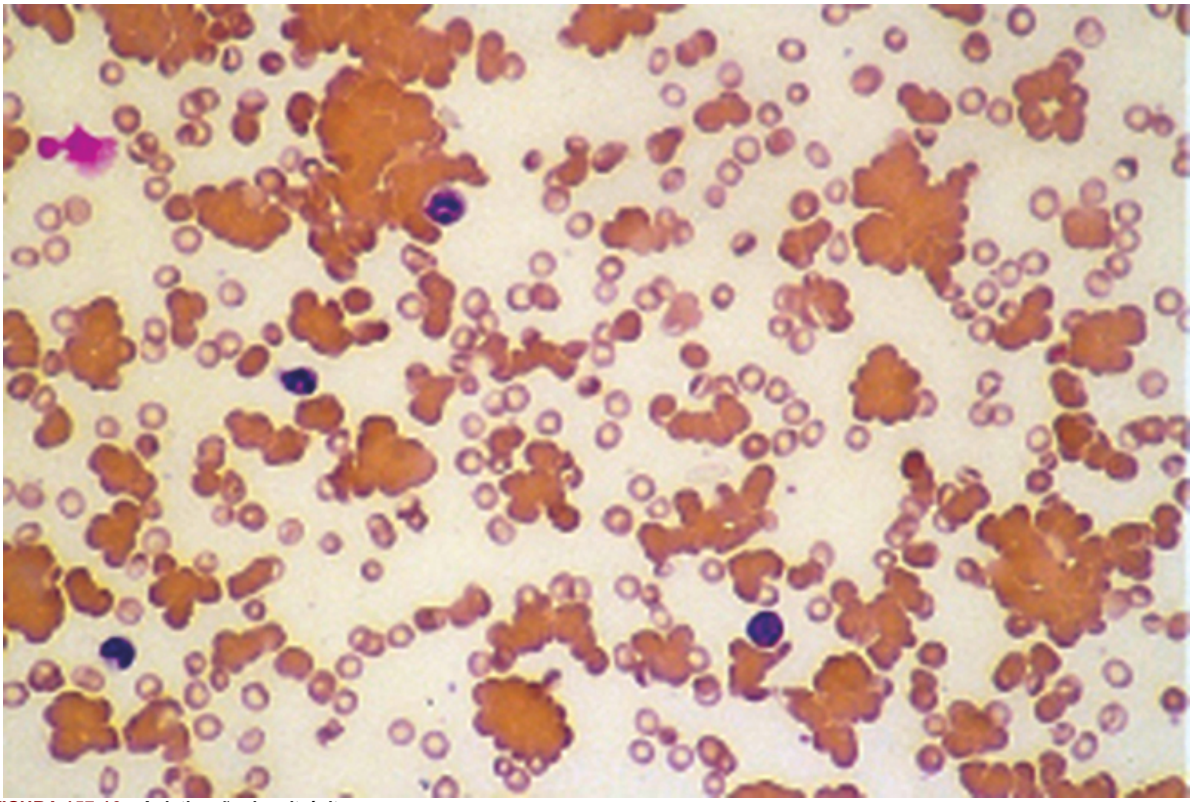

FIGURA 157-16 Aglutinação de eritrócitos.
Os aglutinados de eritrócitos são agregados irregulares de eritrócitos, conforme observados na infecção por *Mycoplasma pneumoniae*. Eles também são observados em outras infecções, como a mononucleose infecciosa e na doença de hemaglutinina fria crônica (×100). (Cortesia de Jean Schafer.)

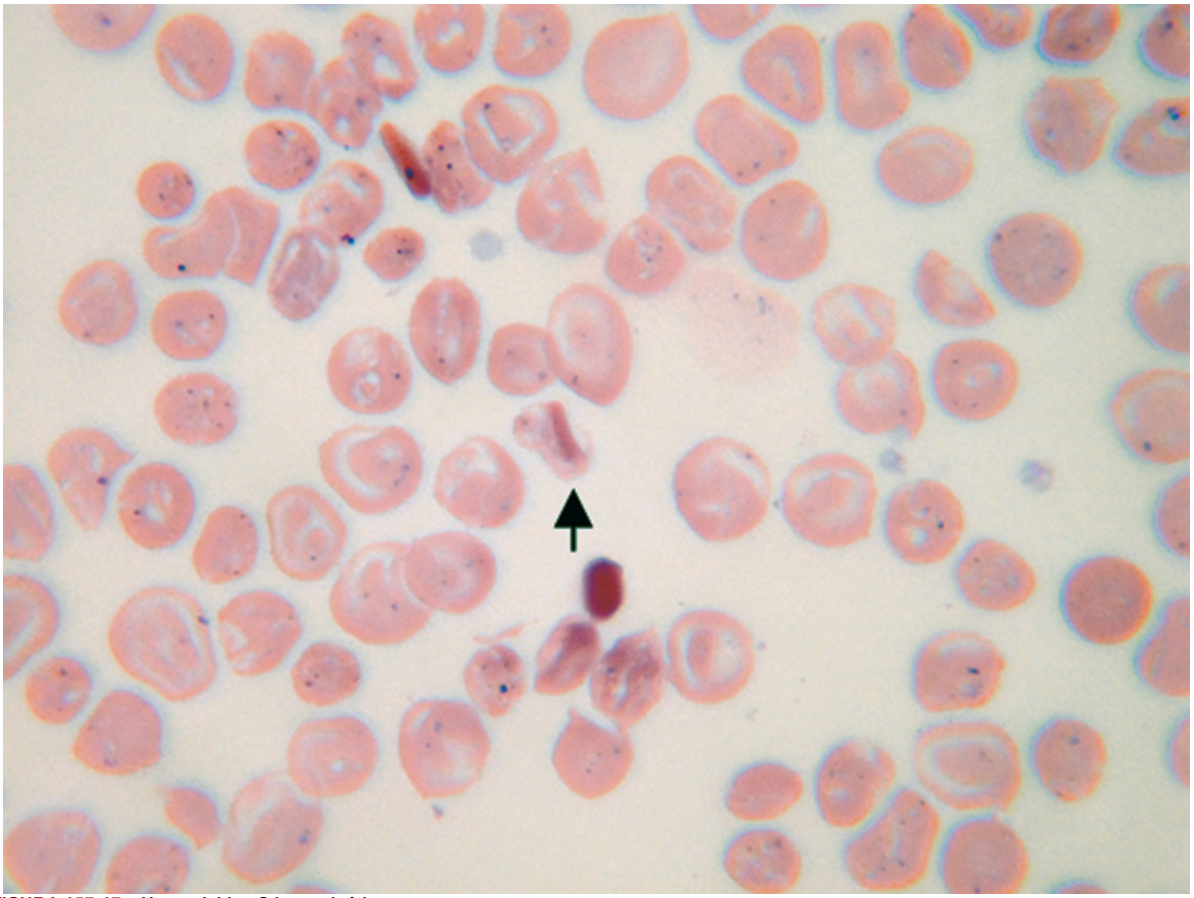

FIGURA 157-17 Hemoglobina C homozigótica.
Três *cristais de hemoglobina C* estão presentes, um indicado por *seta*. Os cristais de hemoglobina C têm geralmente seis lados, com um eixo longo tendo bordas em paralelo (×1.000).

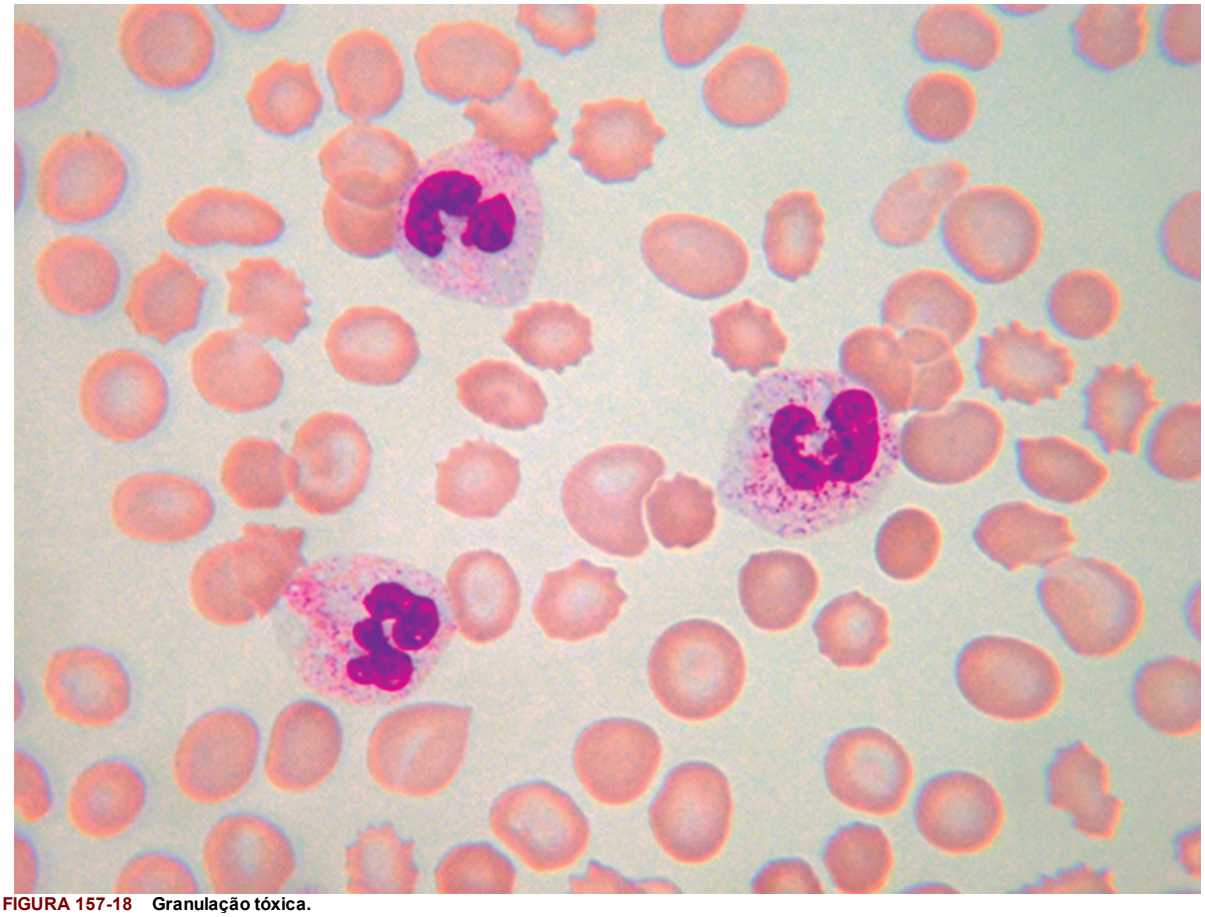

FIGURA 157-18 Granulação tóxica.
A *granulação tóxica* se refere à coloração pesada dos grânulos azurofílicos de neutrófilos. Quando acompanhada por vacuolização de neutrófilos, é muitas vezes indicativa de infecção, porém também pode resultar de inflamação, danos teciduais e gravidez normal (×1.000).

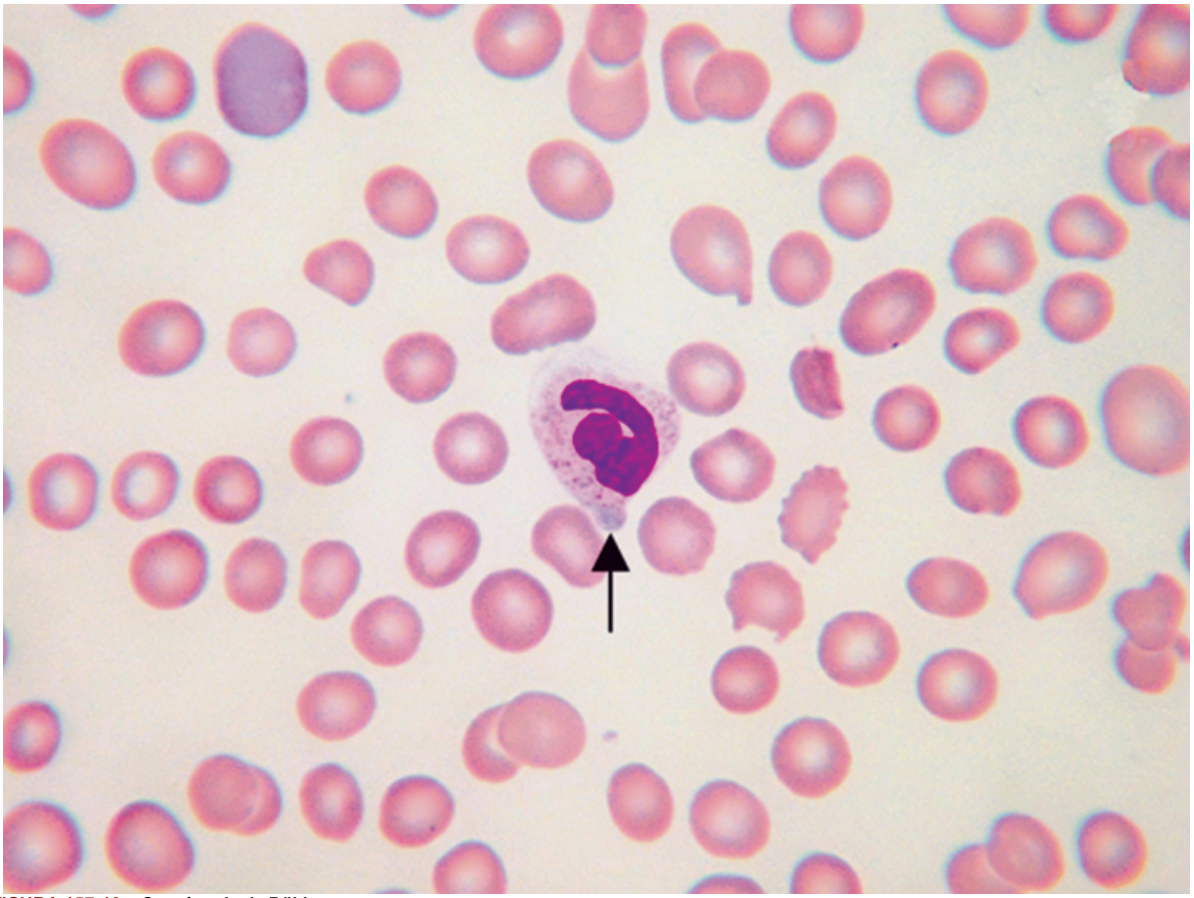

FIGURA 157-19 **Corpúsculo de Döhle.**
Um *corpúsculo de Döhle* (*seta*) é uma inclusão amorfa de coloração azul-acinzentada pálida próxima à membrana celular de um neutrófilo. Os corpúsculos de Döhle podem resultar de infecção e inflamação. As inclusões similares, porém diferentes (maiores e mais angulares), são observadas na anomalia de May-Hegglin (×1.000).

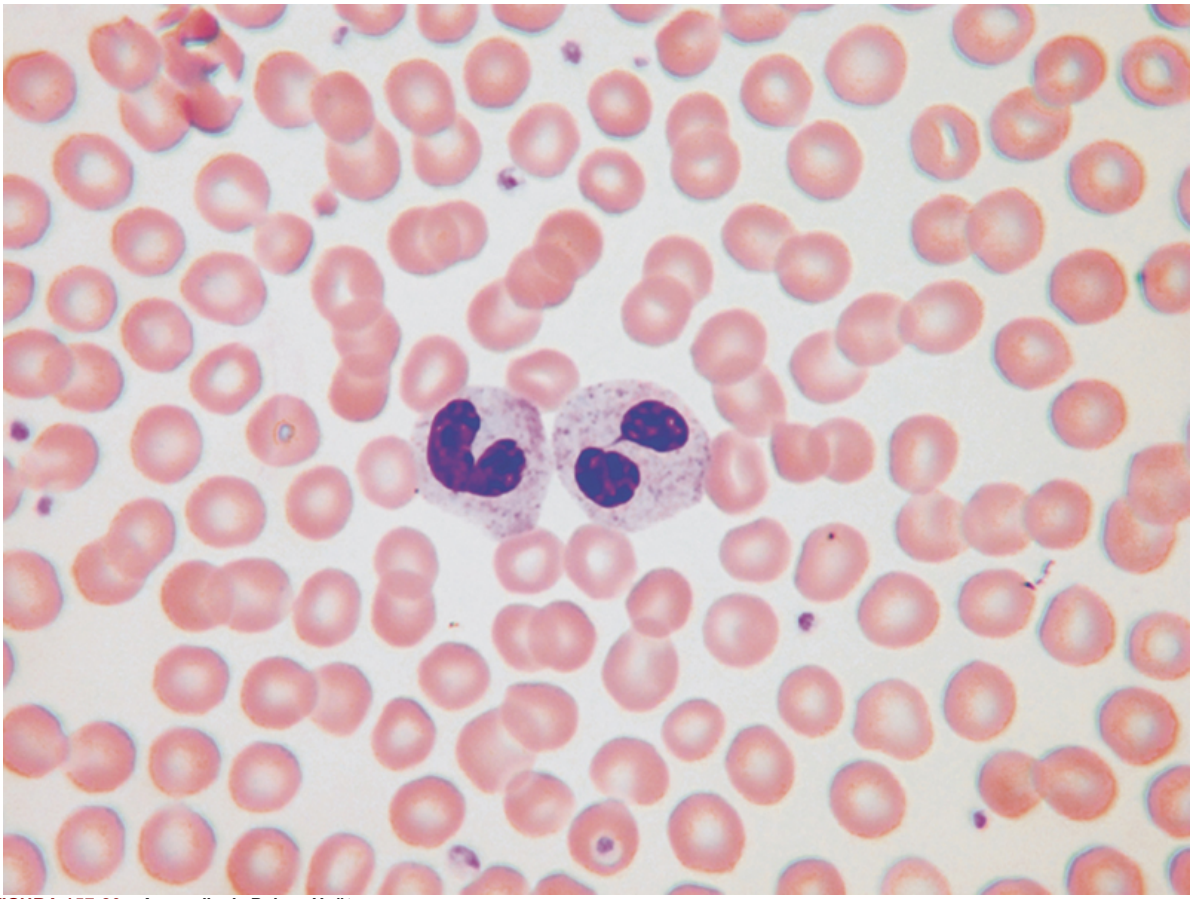

FIGURA 157-20 **Anomalia de Pelger-Huët.**
Pelger-Huët é uma anormalidade citológica de neutrófilos na qual há hipolobulação de núcleos e condensação da cromatina. Os núcleos podem ter formato semelhante a amendoim ou luneta, como nos exemplos mostrados. A anomalia de Pelger-Huët é herdada, porém neutrófilos de Pelger semelhantes são observados em síndromes mielodisplásicas, nas quais os neutrófilos também podem ser hipogranulares (×1.000). Também podem ser vistos como um fenômeno reversível adquirido em resposta a fármacos específicos, incluindo tacrolimo e micofenolato mofetil.

Motivos para a realização do esfregaço de sangue

Um esfregaço de sangue pode ser solicitado por médico ou por técnico de laboratório ou hematologista laboratorial. Os achados clínicos que devem levar o médico a solicitar esfregaço de sangue estão resumidos na Tabela 157-1.

Tabela 157-1

Características clínicas que sugerem necessidade de um esfregaço de sangue

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	MOTIVO PARA REALIZAR UM ESFREGAÇO DE SANGUE
Linfadenopatia ou esplenomegalia	Pode ser indicativo de mononucleose infecciosa ou outra condição reativa, ou de leucemia ou linfoma
Anemia clinicamente evidente	Ajuda no diagnóstico diferencial
Hematomas ou tendência ao sangramento, incluindo hemorragias retinianas inexplicadas	Pode confirmar trombocitopenia ou mostra plaquetas morfologicamente anormais, não funcionantes; às vezes, mostra leucemia aguda ou outra condição causando insuficiência da medula óssea
Insuficiência renal aguda	A síndrome hemolítico-urêmica e púrpura trombocitopênica trombótica devem ser confirmadas ou excluídas
Icterícia e hipertensão em mulher grávida	Pode mostrar esquistócitos, que suportam um diagnóstico da síndrome HELLP
Dor óssea	Pode indicar mieloma múltiplo, infiltração da medula óssea ou doença falciforme
A dor torácica ou abdominal inexplicada ou aumento esplênico agudo em uma criança	Possível doença falciforme
Hiperbilirrubinemia inexplicada	Avaliação de possível hemólise

HELLP = hemólise, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas baixas.

Os técnicos e médicos de laboratórios podem analisar um esfregaço de sangue não solicitado pelo médico se os detalhes clínicos indicarem a possibilidade de uma anormalidade hematológica significativa. Entretanto, eles também estão propensos a avaliar um esfregaço de sangue em resposta a anormalidades reveladas por um instrumento automatizado. Essas anormalidades podem ser quantitativas ou qualitativas. As anormalidades quantitativas que requerem avaliação incluem anemia, policitemia, macrocitose, microcitose, neutrofilia, linfocitose, eosinofilia, trombocitopenia e trombocitose.

Os instrumentos automatizados modernos são capazes de "sinalizar" a presença de anormalidades qualitativas que requerem um esfregaço de sangue a ser examinado para confirmação ou para melhor esclarecimento. Os "sinais ou *flags*" são gerados em resposta à passagem das células pelos canais de impedância elétrica ou pelas características de dispersão da luz que cada célula individualmente provoca. Alguns instrumentos são dependentes de reações citoquímicas ou da capacidade das células de polarizarem a luz, como na citometria de fluxo. A maioria dos instrumentos pode indicar a possibilidade da presença de células blásticas, linfócitos ativados ou atípicos, precursores granulocíticos ou eritroides nucleados. Alguns instrumentos podem contar eritroblastos. Os instrumentos que utilizam uma reação citoquímica de peroxidase para ajudar na identificação dos neutrófilos, eosinófilos e monócitos podem sinalizar com aparência de células grandes, não coradas (*i. e.,* peroxidase negativa); essas células podem indicar deficiência de peroxidase herdada e inofensiva, porém, às vezes, são linfoma, linfócitos reativos ou células blásticas leucêmicas. Os instrumentos, muitas vezes, sinalizam a possibilidade de uma contagem errônea de plaquetas, como quando há uma sobreposição de tamanho entre as plaquetas e as células sanguíneas ou quando as características de dispersão da luz sugerem a presença de agregados plaquetários (uma causa potencial de pseudotrombocitopenia). O aumento na contagem de basófilos também deve ser considerado um *flag*, porque muitas vezes representa uma pseudobasofilia, resultante da presença de células leucêmicas ou de linfoma. Alguns instrumentos alertam o operador do instrumento para a possível presença de parasitas da malária.

Um consenso internacional indica que os resultados dos instrumentos automatizados exigem revisão do esfregaço de sangue. Uma revisão pode ser necessária, em parte, por ser a primeira amostra obtida daquele paciente ou pelo fato de haver uma alteração significativa de um resultado previamente validado, existente previamente e discordante do resultado atual (referida como *verificação delta*). Os computadores laboratoriais podem ser programados para indicar quando um resultado atinge os critérios para revisão de esfregaço.

As determinações automatizadas de eritrócitos podem, até certo ponto, substituir o esfregaço de sangue periférico.[6] Um aumento da amplitude de distribuição dos eritrócitos indica a presença de anisocitose. Uma diminuição do volume corpuscular médio geralmente é um indicador confiável de microcitose. Uma redução na concentração corpuscular média de hemoglobina indica hipocromia (para a maioria dos instrumentos, no entanto, essa dosagem é menos sensível que o olho humano na detecção de hipocromia). Um aumento do volume corpuscular médio geralmente indica macrocitose, porém o exame de um esfregaço é necessário tanto para confirmar que o resultado não é artificial como para elucidar a causa. Alguns instrumentos podem dosar a concentração de hemoglobina nas células individuais e, portanto, sinalizar a presença de células hiperdensas; no entanto, o esfregaço de sangue periférico é ainda necessário para distinguir os esferócitos das células irregularmente contraídas, células falciformes e outras células que possuem um aumento da concentração de hemoglobina. A maioria dos instrumentos produz um histograma da distribuição do tamanho de eritrócitos, alguns fazem o mesmo para a distribuição da concentração de hemoglobina; qualquer uma dessas representações gráficas pode mostrar eritrócitos dimórficos, isto é, duas populações de células.

O esfregaço de sangue no diagnóstico diferencial de anemia

Anemias Microcíticas

Nas anemias microcíticas (Cap. 159), a contagem automatizada é de considerável importância e pode permitir uma distinção entre deficiência de ferro e talassemia em heterozigose. Na deficiência de ferro, apresenta-se inicialmente uma anemia normocítica normocrômica; e somente quando a deficiência torna-se mais intensa a microcitose é observada. Por outro lado, na β-talassemia menor, a concentração da hemoglobina é normal ou próxima do normal, e a contagem de eritrócitos está aumentada na presença de microcitose acentuada (volume corpuscular médio baixo) e há a redução da hemoglobina celular média. O esfregaço de sangue periférico fornece informações complementares que podem favorecer um diagnóstico ou outro. Na deficiência de ferro há hipocromia, microcitose e eliptocitose ("células em lápis"), enquanto na β-talassemia menor há microcitose, hipocromia, células-alvo e pontilhados basófilos. Os indivíduos com α-talassemia, envolvendo a deleção de dois genes α (–α/–α) ou (– –/α α), possuem índices de eritrócitos semelhantes àqueles da heterozigose de β-talassemia; neste caso, o esfregaço de sangue periférico geralmente não fornece informações adicionais, embora os indivíduos com α-talassemia não delecional decorrente da hemoglobina Constant Spring possuam pontilhados basófilos proeminentes. Quando há uma deleção de um único gene α, o hemograma é menos anormal ou é normal, e o esfregaço de sangue é da mesma forma normal. No entanto, o esfregaço de sangue é útil na sugestão do diagnóstico de doença da hemoglobina H (Cap. 162). A contagem mostra anemia, microcitose acentuada (baixo volume corpuscular médio e hemoglobina corpuscular média) e, com frequência, uma redução na concentração de hemoglobina corpuscular média. O esfregaço geralmente mostra poiquilocitose acentuada além da microcitose e pode haver policromasia, correlacionando-se com uma contagem elevada de reticulócitos. A anemia por deficiência de ferro também necessita ser distinguida da anemia de doença crônica. Os hemogramas podem ser bastante semelhantes, porém na anemia de doença crônica, o esfregaço muitas vezes mostra características de inflamação, tais como o aumento da formação de *rouleaux*, coloração de fundo (como resultado do aumento das proteínas plasmáticas) e, às vezes, neutrofilia. Outras anemias microcíticas raras que devem ser distinguidas da deficiência de ferro incluem anemia sideroblástica congênita (Cap. 159) e a intoxicação por chumbo. Na anemia sideroblástica congênita, o esfregaço é dismórfico, com uma população de micrócitos hipocrômicos e outra de células normocíticas normocrômicas. Na intoxicação por chumbo, a presença de pontilhados basófilos e policromasia em um paciente com microcitose podem sugerir o diagnóstico.

Anemias Macrocíticas

Um esfregaço de sangue pode ser importante na distinção de macrocitose real da macrocitose fictícia como resultado da presença de aglutinados de eritrócitos (Fig. 157-16). As características diagnósticas que podem sugerir a causa de macrocitose são mostradas na Tabela 157-2.

Tabela 157-2

Características clínicas para a determinação da causa da anemia macrocítica

CAUSA	CARACTERÍSTICAS DO ESFREGAÇO
Anemia megaloblástica (deficiência de vitamina B_{12} e ácido fólico)	Os macrócitos ovais, poiquilócitos em formato de lágrima, neutrófilos hipersegmentados; quando anisocitose e poiquilocitose acentuada e grave que podem incluir fragmentos de eritrócitos
Etanol em excesso	Células-alvo e estomatócitos; anisocitose e poiquilocitose menos acentuadas do que na anemia megaloblástica
Doença hepática	Células-alvo, estomatócitos
Síndromes mielodisplásicas, incluindo anemias sideroblásticas	Outras características displásicas como neutrófilos hipogranulares e hipolobulados se a eritropoiese for sideroblástica, população de células microcíticas hipocrômicas e corpúsculos de Pappenheimer
Anemia hemolítica crônica	Policromasia; poiquilócitos característicos estão presentes como células irregularmente contraídas se houver hemoglobina instável

Um esfregaço é particularmente importante na avaliação da possibilidade de uma anemia megaloblástica (Cap. 164) (Figs. 157-4 e 157-21). Às vezes, ensaios de vitamina B_{12} e folato são normais apesar de uma deficiência, e apenas as características do esfregaço de sangue sugerem o diagnóstico real e indicam a necessidade de investigação adicional.

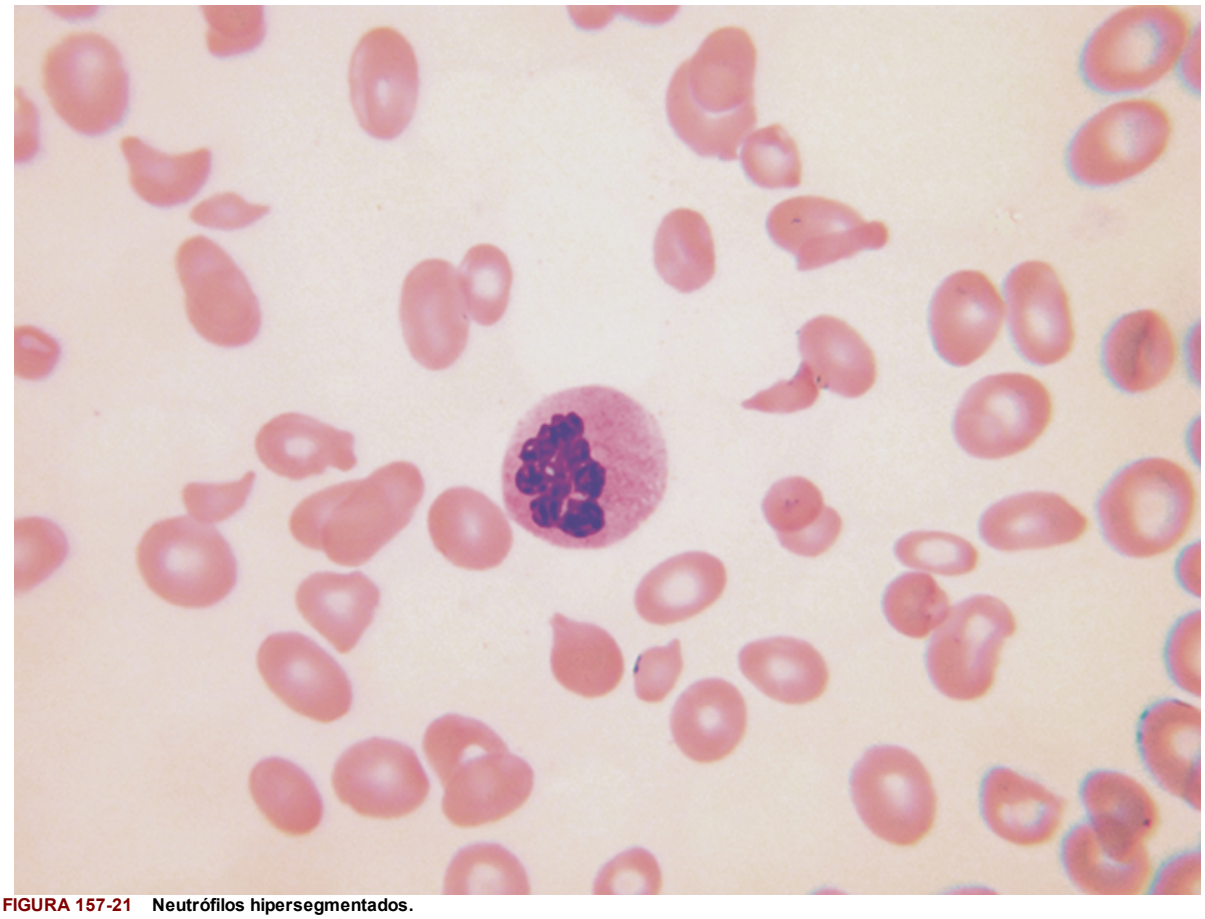

FIGURA 157-21 Neutrófilos hipersegmentados.
Neutrófilos hipersegmentados são neutrófilos com mais de cinco segmentos ou lobos nucleares, como neste exemplo de um paciente com anemia megaloblástica. A hipersegmentação de neutrófilos também é considerada presente quando houver aumento do número de neutrófilos com cinco lóbulos ou quando a contagem mediana de lóbulos for maior (×1.000).

Anemia Normocítica Normocrômica

Às vezes, um esfregaço de sangue é apenas útil na determinação da causa de anemia normocrômica normocítica. Os sinais de inflamação podem estar presentes na anemia de doença crônica. O aumento da formação de *rouleaux* e a coloração de fundo podem também indicar mieloma múltiplo. A policromasia sugere a possibilidade de eritrócitos jovens como resultado da perda de sangue recente ou hemólise. Um pequeno número de acantócitos pode indicar hipotireoidismo ou anorexia nervosa. Características displásicas, tais como neutrófilos hipogranulares ou com pseudoanomalia de Pelger-Huët, sugerem uma síndrome mielodisplásica.

Anemias Hemolíticas

A possibilidade de hemólise é sugerida pela presença de policromatofilia e macrocitose. As causas específicas de hemólise são sugeridas pela presença de vários poiquilócitos, conforme mostrado na Tabela 157-3.

Tabela 157-3

Características de esfregaço de sangue que sugerem uma causa específica de anemia hemolítica adquirida ou hereditária

CARACTERÍSTICAS DO ESFREGAÇO DE SANGUE	CONDIÇÕES SUGERIDAS
Esferócitos	Esferocitose hereditária, anemia hemolítica autoimune, anemia hemolítica aloimune (p. ex., doença hemolítica do recém-nascido, reação transfusional hemolítica tardia), anemia hemolítica imune induzida por medicamentos, sepse por *Clostridium perfringens*
Eliptócitos	Eliptocitose hereditária
Macrócitos ovais e estomatócitos	Ovalocitose do Sudeste asiático
Células irregularmente contraídas	Deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase, dano oxidante por produtos químicos ou medicamentos em indivíduos com enzimas normais de eritrócitos (p. ex., administração de dapsona), insuficiência hepática devido à doença de Wilson (liberação de cobre pelo fígado), hemoglobina instável, homozigosidade de hemoglobina C
As células falciformes e células em formato de barco	Doença falciforme (p. ex., anemia falciforme ou condições de heterozigotos compostos, como S/C, S/D-Punjab, S/O-Arab, S/β-talassemia)
Células-alvo	Homozigosidade de hemoglobina C, outras hemoglobinopatias, xerocitose hereditária
Estomatócitos	Estomatocitose hereditária
Acantócitos	Insuficiência hepática (anemia hemolítica com células em esporão)
Pontilhados basófilos	Intoxicação por chumbo, deficiência de pirimidina 5′-nucleotidase
Fragmentos de eritrócitos (esquistócitos)	Anemia hemolítica microangiopática (incluindo síndrome hemolítico-urêmica, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome HELLP e, algumas vezes, hemólise associada à coagulação intravascular disseminada) e a anemia hemolítica mecânica (p. ex., prótese valvar cardíaca defeituosa e hemoglobinúria de marcha)

HELLP = hemólise, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas baixas.

A distinção entre esferócitos e células irregularmente contraídas é importante; ambas são células densas com ausência de palidez central, no entanto são entidades muito diferentes. O reconhecimento das características de dano oxidante é importante no diagnóstico da deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD), pois, eventualmente, um ensaio de G6PD realizado durante episódio hemolítico agudo é normal (Cap. 161). Além das células irregularmente contraídas, pode haver células fantasmas, células semifantasmas ("células em bolha") e até mesmo o corpúsculo de Heinz que se sobressai aos eritrócitos e pode ser confirmado em uma preparação de corpúsculos de Heinz. A observação dessas características é indicação para a repetição do ensaio quando o episódio hemolítico agudo estiver terminado.

Avaliação de trombocitopenia, trombocitose e morfologia plaquetária

Um esfregaço de sangue é essencial para validar a contagem de células sempre que uma contagem automatizada mostrar trombocitopenia (p. ex., uma contagem <60 × 10^9/L) (Cap. 172). Este deverá ser feito rapidamente antes que o tratamento do paciente seja alterado, como adiar a cirurgia ou iniciar uma avaliação diagnóstica adicional. Uma transfusão de plaquetas nunca deve ser administrada para trombocitopenia inesperada sem confirmação microscópica da contagem. Uma contagem artificialmente baixa de plaquetas é, muitas vezes, o resultado da agregação plaquetária *in vitro* (Cap. 171) e, por vezes, é o resultado de satelitismo plaquetário, possivelmente também com fagocitose das plaquetas. Para detectar os agregados de forma confiável, as bordas e a cauda do esfregaço devem ser examinadas. A presença de filamentos de fibrina também sugere a ativação da coagulação e uma contagem errônea de plaquetas.

Se uma contagem plaquetária reduzida for confirmada, o esfregaço pode fornecer pistas sobre a causa (Cap. 172). As macroplaquetas ou plaquetas gigantes (Figs. 157-22 e 157-23) ocorrem em uma série de trombocitopenias hereditárias, incluindo a síndrome de Bernard-Soulier e distúrbios relacionados com MYH9 (anomalia de May-Hegglin e condições relacionadas). As plaquetas pequenas são menos comuns, mas são uma característica da síndrome de Wiskott-Aldrich e distúrbio plaquetário familiar com propensão para malignidade mieloide. As plaquetas agranulares ocorrem na síndrome da plaqueta cinza[7] e as plaquetas com número reduzido de grânulos são observadas na síndrome de Jacobsen/Paris-Trousseau. A presença de inclusões de May-Hegglin (corpúsculos de Döhle; Fig. 157-19) em neutrófilos indica que a causa da trombocitopenia é uma mutação em *MYH9*. Nas trombocitopenias adquiridas, o aumento da reposição (*turnover*) de plaquetas é muitas vezes acompanhado pela presença de macroplaquetas, enquanto a insuficiência da medula óssea está associada a plaquetas de tamanho normal. É importante procurar fragmentos de eritrócitos para confirmar ou excluir um diagnóstico de púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica atípica em qualquer paciente com recente trombocitopenia; devido às transfusões de plaquetas geralmente serem contraindicadas nessas condições, o esfregaço deverá ser examinado antes da transfusão. O esfregaço de pacientes com recente trombocitopenia grave deve ser examinado com cuidado para evidência de leucemia promielocítica aguda; as células leucêmicas podem ser pouco frequentes no sangue periférico. As manifestações hemorrágicas e uma contagem baixa de plaquetas podem ser indício de septicemia meningocócica; em alguns pacientes, tais alterações são observadas no esfregaço sanguíneo e o diagnóstico é confirmado; e em outros pacientes, são detectadas apenas granulações tóxicas acentuadas em neutrófilos.

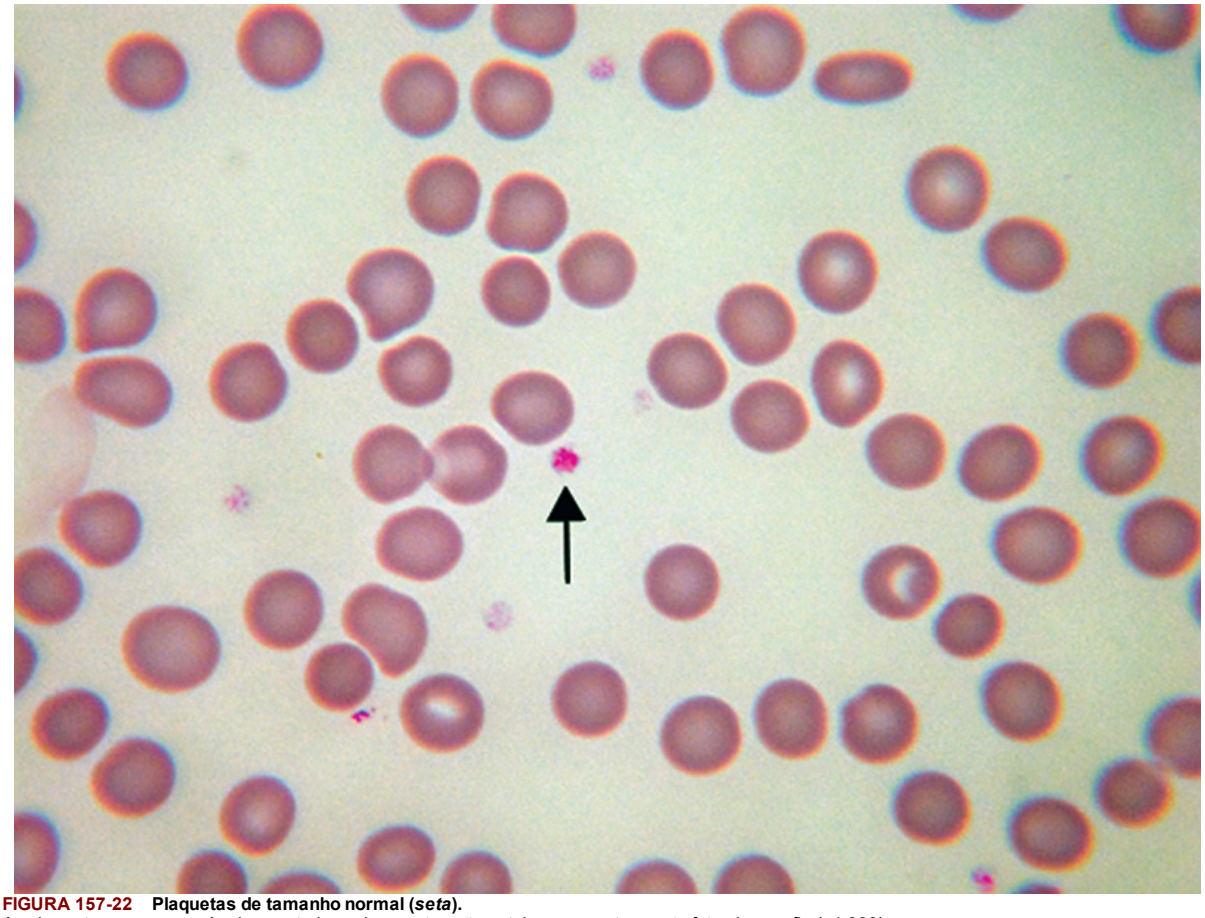

FIGURA 157-22 Plaquetas de tamanho normal (*seta*).
As plaquetas possuem grânulos centrais, embora estes não estejam aparentes nesta fotomicrografia (×1.000).

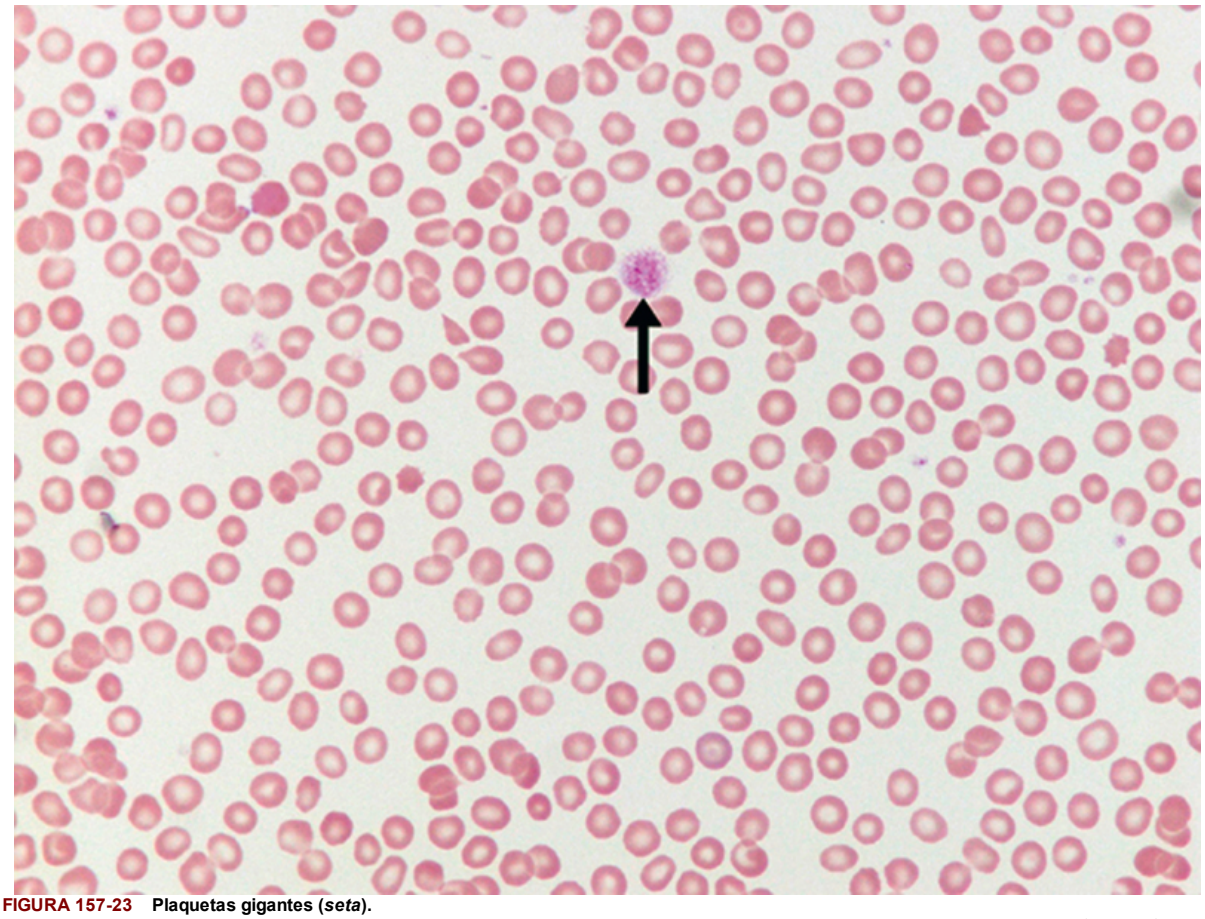

FIGURA 157-23 Plaquetas gigantes (*seta*).
As plaquetas gigantes são tão grandes quanto ou maiores que os eritrócitos normais. As plaquetas gigantes podem indicar reposição (*turnover*) elevada de plaquetas ou um defeito hereditário ou adquirido na trombopoese (×1.000).

A trombocitose também deve ser confirmada no esfregaço. As contagens artificialmente elevadas podem ser o resultado da presença de fragmentos de eritrócitos, como na anemia hemolítica microangiopática ou mecânica, nas queimaduras ou no aquecimento acidental *in vitro* da amostra de sangue; fragmentos de leucócitos nas leucemias agudas e, menos frequentemente, nos linfomas; precipitados de crioglobulina ou micro-organismos, particularmente espécies de *Candida*. Se a contagem for

confirmada, o esfregaço de sangue pode ser útil para indicar uma causa provável (p. ex., características de hipoesplenismo ou a presença de basofilia em um distúrbio mieloproliferativo).

Às vezes, é necessário examinar um esfregaço para confirmar que uma contagem de plaquetas aparentemente normal é válida. Isso deve sempre ser feito em pacientes com leucemia aguda e contagem elevada de leucócitos. A presença de fragmentos de leucócitos de tamanho semelhante às plaquetas pode sugerir que a contagem de plaquetas está em nível seguro enquanto de fato está perigosamente baixa. A determinação da relação de plaquetas com outras partículas de tamanho semelhante permite que a contagem seja corrigida. Qualquer contagem inesperadamente normal deve ser confirmada; por exemplo, a súbita elevação da contagem automatizada de plaquetas em paciente que está sendo tratado por neoplasia hematológica pode ser resultado de fungos que colonizaram um cateter intravenoso de longa permanência e estão sendo derramados na corrente sanguínea.

Leucocitose e leucopenia

O achado de leucocitose não é necessariamente uma indicação para um esfregaço de sangue (Cap. 170). Por exemplo, este achado seria esperado em paciente com infecção ou após cirurgia ou traumatismo; desta forma, não é necessário obter a confirmação de esfregaço do caso. Entretanto, a leucocitose inesperada requer um esfregaço. A elevação artificial é rara, mas pode ocorrer como resultado de crioglobulinemia, hiperlipidemia ou presença de espécies de *Candida*. Distinguir as alterações reativas da leucemia com base na morfologia é geralmente simples para a neutrofilia, mas é mais difícil para a linfocitose.[8] Na leucocitose reativa, geralmente há granulação tóxica e podem estar presentes os corpúsculos de Döhle (Figs. 157-18 e 157-19). A vacuolização é particularmente característica da infecção bacteriana e pode haver alguma desgranulação dos neutrófilos. O hematologista deve estar ciente das alterações induzidas pelo fator estimulador de colônias de granulócitos, de modo que não sejam confundidas com uma resposta à infecção; esta citocina pode causar granulação tóxica, corpúsculos de Döhle, vacuolização e presença de neutrófilos gigantes e precursores circulantes de neutrófilos. As alterações típicas de leucemia serão discutidas posteriormente.

A leucopenia (Cap. 167) geralmente requer um esfregaço para confirmação e esclarecimento. A exceção é quando ela é esperada em determinado contexto clínico, como quando um paciente teve quimioterapia recente. Raramente, uma leucopenia aparente é artificial, devido à agregação dos neutrófilos mediada por um autoanticorpo ou decorrente das alterações induzidas pela infecção nas moléculas de adesão da membrana de superfície dos leucócitos.

Com alguns instrumentos automatizados, é necessário confirmar que a neutropenia é real. Se a contagem automatizada for baseada na citoquímica peroxidase, a presença de uma deficiência herdada irá conduzir a uma neutropenia aparente associada ao aumento de células grandes e não coradas, isto é, peroxidase negativa. O diagrama de dispersão é característico; porém, as mesmas características podem ser observadas nas leucemias agudas com neutropenia e células blásticas circulantes, sendo o esfregaço, nesses casos, necessário para a confirmação.

Leucemias e linfomas

O esfregaço de sangue é fundamental no diagnóstico de leucemias e linfomas. Os linfoblastos da leucemia linfoblástica aguda são geralmente células agranulares de tamanho médio com citoplasma relativamente escasso (Fig. 157-24), enquanto na leucemia mieloide aguda, as células blásticas são geralmente maiores, com citoplasma mais abundante que podem conter grânulos ou bastonetes de Auer (Fig. 157-25). As células blásticas mieloides variam na aparência conforme sejam mieloblastos ou monoblastos. Os mieloblastos são geralmente de tamanho médio e podem ter grânulos abundantes, poucos grânulos ou nenhum grânulo visível e podem conter bastonetes de Auer. Os monoblastos são células muito maiores com citoplasma abundante contendo poucos grânulos e, muito raramente, bastonetes de Auer. Os megacarioblastos estão presentes em alguns pacientes e, algumas vezes, são citologicamente diferentes devido a sua tendência em formar "*blebs*" citoplasmáticas ou desenvolver grânulos do tipo plaquetário.

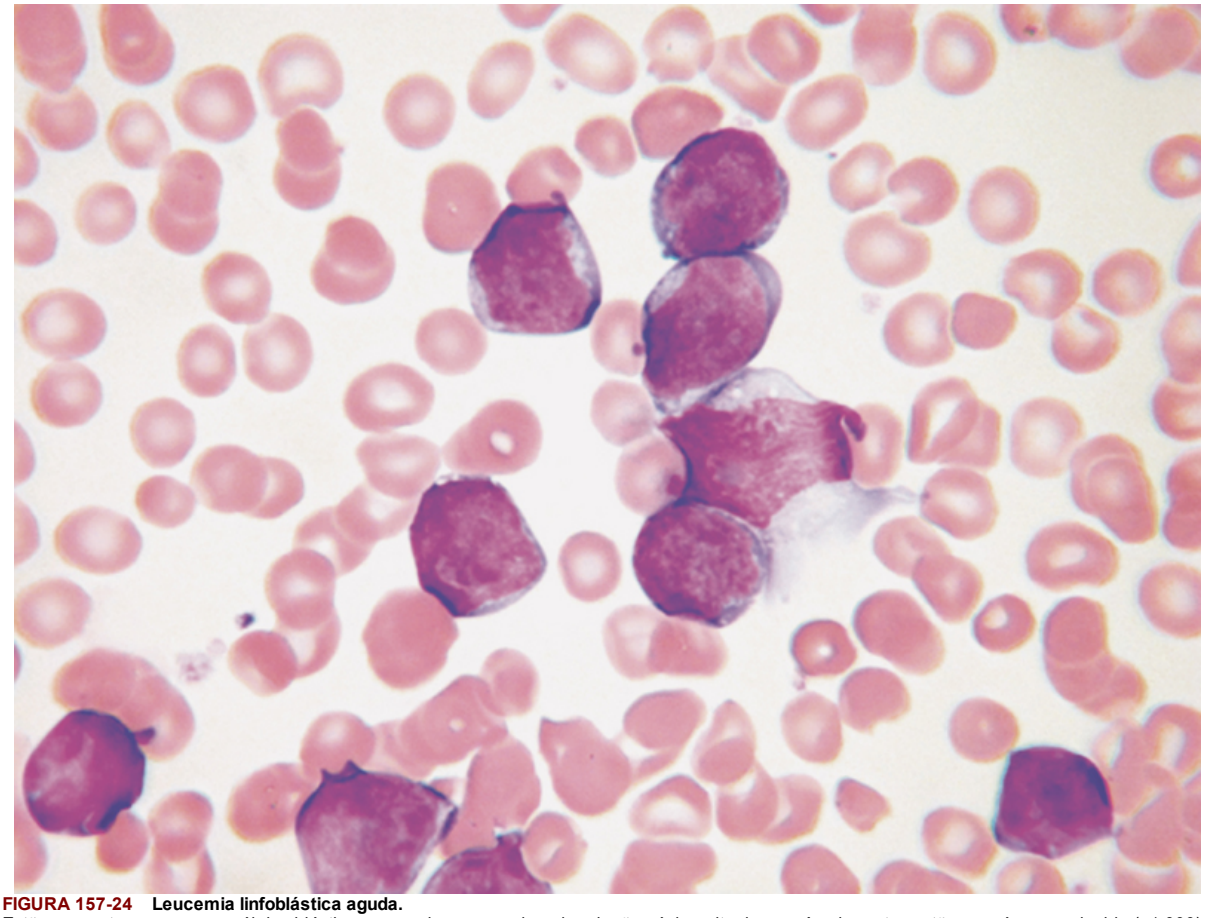

FIGURA 157-24 Leucemia linfoblástica aguda.
Estão presentes numerosas células blásticas agranulares com elevada relação núcleo-citoplasma. As plaquetas estão em número reduzido (×1.000).

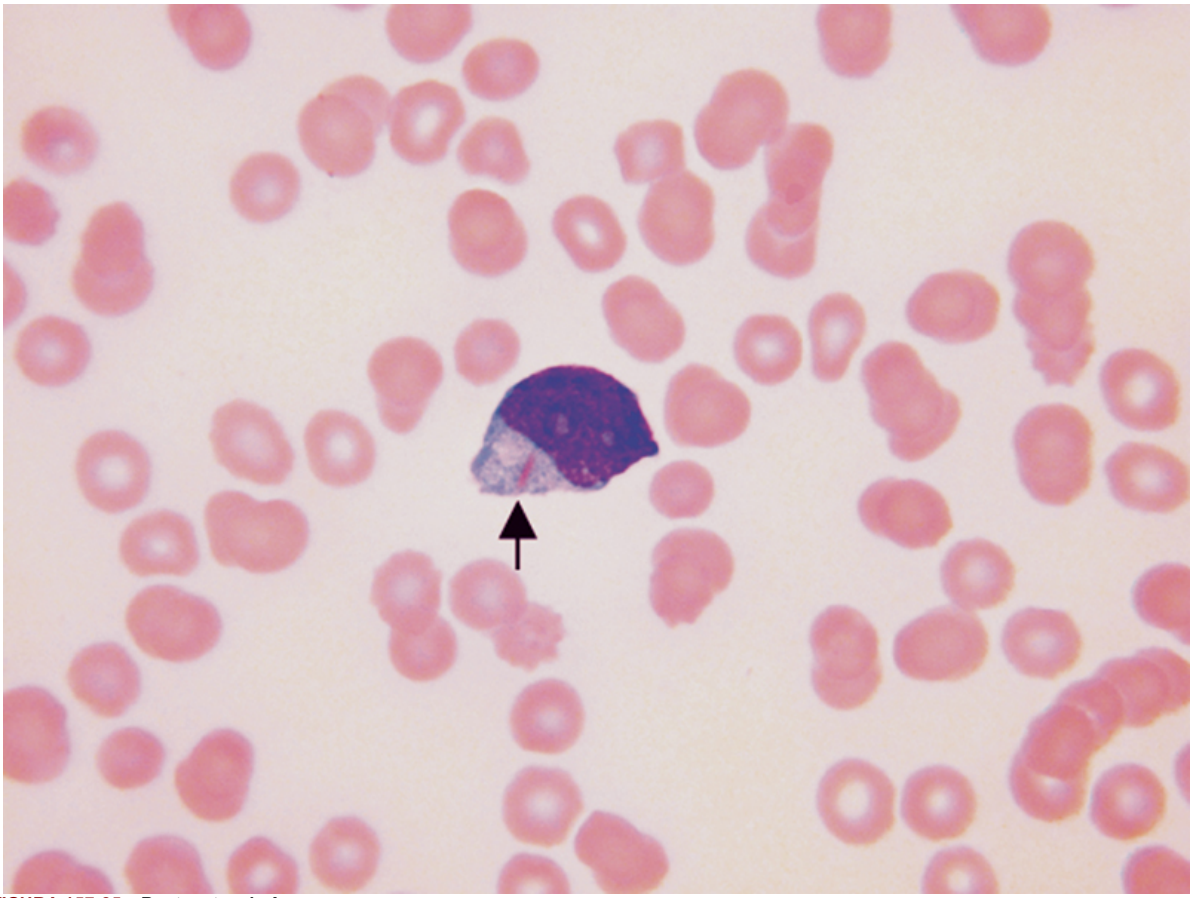

FIGURA 157-25 Bastonetes de Auer.
Um bastonete de Auer (*seta*) é uma inclusão em formato de bastão no citoplasma de células da linhagem mieloide formadas pela cristalização de constituintes granulares azurofílicos. Os bastonetes de Auer são observados somente na leucemia mieloide aguda e síndromes mielodisplásicas de alto grau. Eles geralmente são observados em células blásticas, porém, ocasionalmente, são encontrados nas células em maturação (×1.000).

A leucemia mieloide crônica tem um esfregaço de sangue muito característico (Fig. 157-26), no qual as células mais numerosas são os mielócitos e neutrófilos maduros. Também estão presentes eosinófilos e basófilos. As características displásicas geralmente estão ausentes. Na leucemia mieloide crônica atípica com cromossomo Filadélfia negativo, a monocitose é mais frequente e as características displásicas estão presentes. A leucemia mielomonocítica crônica é caracterizada pelo aumento de monócitos, alguns deles imaturos, com características displásicas pouco notadas e precursores granulocíticos pouco frequentes.

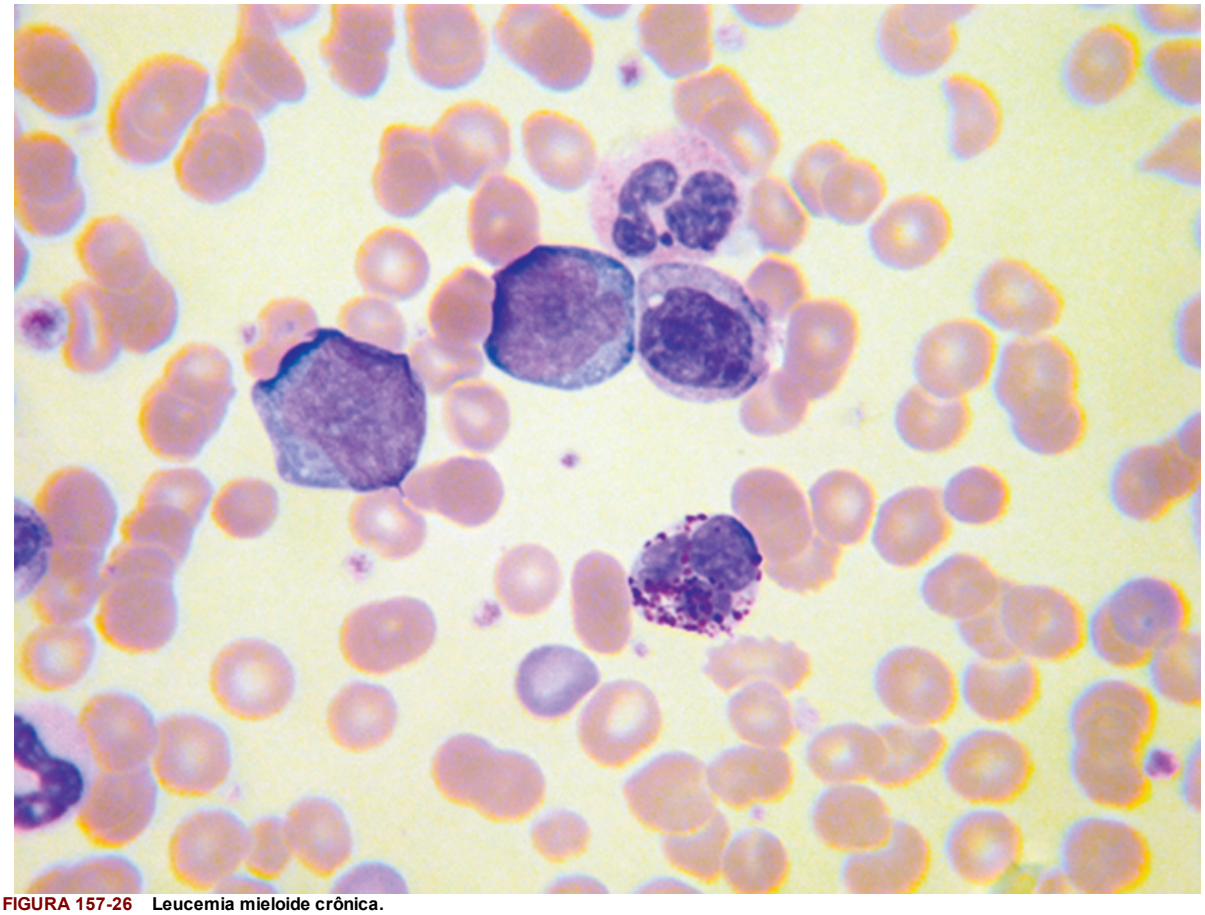

FIGURA 157-26 Leucemia mieloide crônica.
Nessa visão apresentam-se mieloblastos, um mielócito, um basófilo e um neutrófilo segmentado (×1.000).

A leucemia linfocítica crônica também tem um esfregaço de sangue muito característico, com aumento de linfócitos pequenos, maduros e de aparência bastante uniforme. Muitas vezes, a cromatina é irregularmente agregada, criando um efeito de mosaico (Fig. 157-27). As células no esfregaço são elevadas em número e quase sempre patognomônicas.

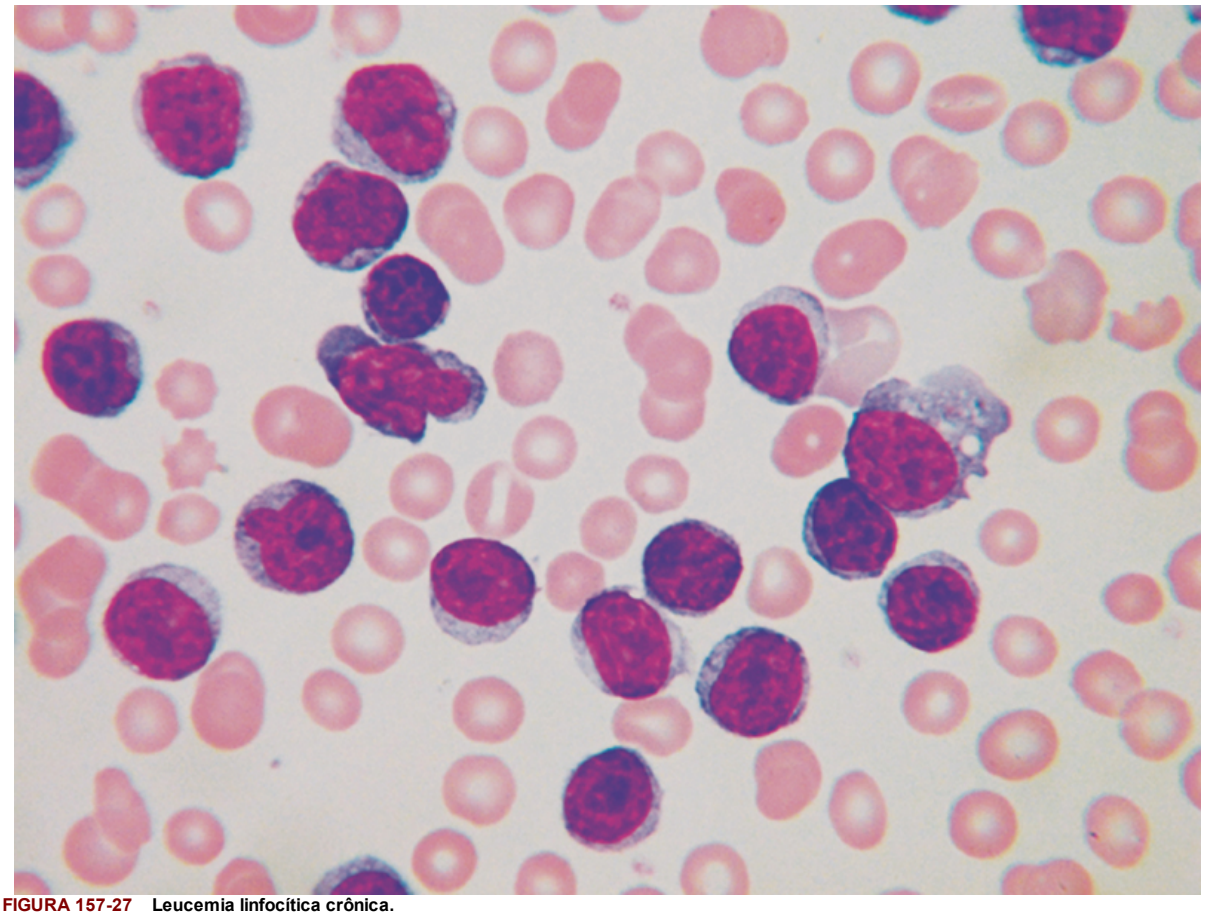

FIGURA 157-27 Leucemia linfocítica crônica.
Há um grande número de linfócitos pequenos, maduros e bastante monótonos com condensação da cromatina. As células de esfregaço, que refletem a fragilidade mecânica das células, são características, porém não são observadas nesta fotomicrografia (×1.000).

O linfoma em fase leucêmica frequentemente tem características citológicas que auxiliam no diagnóstico. O linfoma folicular, o linfoma de Burkitt e o linfoma da zona marginal esplênico podem ser diferentes.

Detecção incidental de anormalidades clinicamente significativas

Às vezes, o exame de um esfregaço de sangue revela informações inesperadas, porém clinicamente significativas. Os exemplos são fornecidos na Tabela 157-4. A detecção de micro-organismos é particularmente provável em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), pacientes hipoesplênicos[9] e pacientes com sepse grave, porém, algumas vezes, eles são detectados em pacientes imunologicamente normais com sintomas inespecíficos. Deve-se notar que os micro-organismos em esfregaço de sangue, às vezes, representam contaminantes, particularmente se as amostras foram obtidas por punção na pele ou cordão umbilical, ou se houver atraso na realização do esfregaço.

Tabela 157-4

Observações incidentais, porém clinicamente relevantes do esfregaço de sangue

OBSERVAÇÃO	POSSÍVEL SIGNIFICADO
Acantócitos	Abetalipoproteinemia, neuroacantocitose (inclui coreoacantocitose, fenótipo de McLeod, doença Huntington-*like* tipo 2 e neurodegeneração associada a pantotenato cinase)
Corpúsculos de Howell-Jolly, células-alvo e acantócitos	Hipoesplenismo (esplenectomia anterior congênita, doença celíaca, amiloidose)
Crioglobulina	Hepatite C, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström
Linfócitos vacuolizados	Doenças metabólicas herdadas
Parasitas (p. ex., parasitas da malária, *Babesia,* microfilárias, tripanossomas, *Leishmania*)	Infecção parasítica
Fungos (*Candida* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Penicillium marneffei*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia furfur*)	Infecção fúngica disseminada ou, no caso de *Candida,* colonização de um cateter intravenoso de longa permanência
Bactérias (p. ex., pneumococo, meningococo, *Capnocytophaga canimorsus*, *Borrelia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Yersinia pestis*)	Infecções bacterianas
Esfregaço leucoeritroblástico de sangue	Infiltração da medula óssea, como câncer metastático

Conclusão

Apesar dos avanços importantes em outros métodos diagnósticos, o esfregaço de sangue continua sendo muito útil no diagnóstico hematológico. Algumas vezes, este é fundamental, seja por produzir um diagnóstico rápido, seja por fornecer informações que não estariam disponíveis de outra maneira.

Referências Gerais

1. Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. *N Engl J Med*. 2005;353:498–507.
2. Barnes PW, McFadden S, Machin SJ, et al. The International Consensus Group for Hematology Review. http://www.islh.org/web/index.php/2009/index.php?page=consensus_preface. Accessed May 28, 2014.
3. Froom P, Havis R, Barak M. The rate of manual peripheral blood smear reviews in outpatients. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47:1401–1405.
4. Prokocimer M, Potasman I. The added value of peripheral blood cell morphology in the diagnosis and management of infectious diseases—part 1: basic concepts. *Postgrad Med J*. 2008;84:579–585.
5. Prokocimer M, Potasman I. The added value of peripheral blood cell morphology in the diagnosis and management of infectious diseases—part 2: illustrative cases. *Postgrad Med J*. 2008;84:586–589.
6. Ford J. Red blood cell morphology. *Int J Lab Hematol*. 2013;35:351–357.
7. Bain BJ, Bhavnani M. The gray platelet syndrome. *Am J Hematol*. 2011;86:1027.
8. Sun P, Kowalski EM, Cheng CK, et al. Predictive significance of absolute lymphocyte count and morphology in adults with a new onset peripheral blood lymphocytosis. *J Clin Pathol*. 2014;67:1062–1066.
9. Tay HS, Mills A, Bain BJ. Diagnosis from a blood film following dog-bite. *Am J Hematol*. 2012;87:915.

158

Abordagem das anemias

H. Franklin Bunn

A anemia é definida como uma redução significativa da massa eritrocitária circulante. Como resultado, a capacidade de ligação de oxigênio do sangue é diminuída. Como o volume sanguíneo é normalmente mantido em um nível quase constante, os pacientes anêmicos têm uma redução na concentração de eritrócitos ou hemoglobina no sangue periférico. Conforme mostrado na Tabela 158-1, os níveis de hemoglobina e hematócrito variam com a idade do indivíduo e, em adultos, com o sexo. Os valores em mulheres em idade fértil são 10% menores do que em homens. Na altitude, são encontrados valores maiores, proporcionais à elevação acima do nível do mar. Os valores dos pacientes anêmicos são mais que um desvio-padrão abaixo dos valores médios para seu gênero. No entanto, em função da ampla variedade de níveis normais de hemoglobina e hematócrito, muitas vezes é difícil documentar a anemia leve. A anemia afeta um quarto da população mundial, com uma maior prevalência em grupos de baixo nível socioeconômico.[1]

Tabela 158-1

Valores normais para determinações de eritrócitos

DETERMINAÇÃO	UNIDADE	VALOR NORMAL (APROXIMADO)*
Hemoglobina	g/dL	Homens: 13,5-17,5
		Mulheres: 12-16
Hematócrito	%	Homens: 40-52
		Mulheres: 36-48
Contagem de eritrócitos (RBC)	$\times 10^6/\mu L$ de sangue	Homens: 4,5-6,0
		Mulheres: 4,0-5,4
Volume corpuscular médio (VCM)	fL	81-99
Hemoglobina corpuscular média (HCM)	pg	30-34
Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM)	g/dL	30-36
Amplitude da distribuição de tamanho de RBC		
RDW-CV†	%	12-15
RDW-SD†	fL	37-47
Contagem de reticulócitos (número absoluto)	N°./μL de sangue	20.000-100.000
Porcentagem de reticulócitos	% de RBCs	0,5-1,5

* Os valores normais reais para muitas dessas referências podem variar ligeiramente, dependendo dos fatores, como a localização e tipo de instrumentos laboratoriais utilizados, altitude acima do nível do mar e idade do paciente.

† Dependendo do instrumento de análise utilizado, o RDW (amplitude de distribuição do tamanho dos eritrócitos) pode ser reportado como coeficiente de variação (CV) e/ou desvio-padrão (SD), RDW-CV e/ou RDW-SD, respectivamente.

Algumas vezes, o diagnóstico de anemia é dificultado por alteração concomitante no volume plasmático. Por exemplo, se um paciente com uma baixa massa eritrocitária apresenta uma perda de volume plasmático por desidratação, diarreia, vômitos ou queimaduras graves, os níveis sanguíneos de hemoglobina e hematócrito serão aumentados e podem até mesmo estar na faixa normal. Outro exemplo importante, discutido em detalhes mais adiante neste capítulo, é a hemorragia aguda, na qual a perda de eritrócitos e plasma resulta em uma falsa elevação de hemoglobina e hematócrito. Por outro lado, os valores de hemoglobina e hematócrito podem estar falsamente baixos em pacientes com um volume plasmático expandido, assim como na gravidez ou na insuficiência cardíaca congestiva.

Fisiopatologia

Impacto da Anemia no Transporte de Oxigênio

Em qualquer órgão ou região do corpo, o transporte de oxigênio é um produto de três variáveis independentes expressos na equação de Fick (Fig. 158-1). A variável média – a capacidade de transporte de oxigênio do sangue – é, por definição, baixa em pacientes anêmicos. As duas outras variáveis na equação de Fick se submetem a alterações compensatórias que, conforme explicado mais adiante, reforçam bastante o transporte de oxigênio.[2]

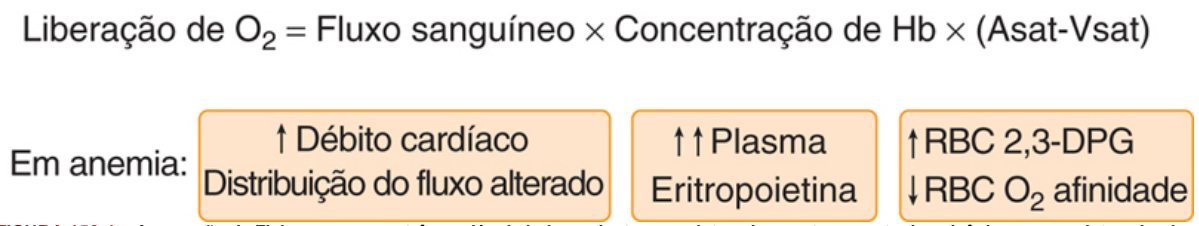

FIGURA 158-1 A equação de Fick expressa as três variáveis independentes que determinam o transporte de oxigênio para um determinado órgão ou tecido.
O impacto da anemia sobre cada uma dessas variáveis é mostrado abaixo da equação. Asat = a saturação de oxigênio do sangue arterial (oxi-hemoglobina/oxi-hemoglobina + desoxi-hemoglobina); 2,3-DPG = 2,3-difosfoglicerato (2,3-bifosfoglicerato); Hb = hemoglobina; RBC = eritrócito; Vsat = saturação de oxigênio do sangue venoso.

Fluxo Sanguíneo

A anemia tem um impacto acentuado sobre o fluxo sanguíneo, a variável do lado esquerdo na equação de Fick. Em todos os indivíduos anêmicos, há fluxo reforçado aos órgãos vitais, incluindo coração, cérebro, fígado e rins, à custa de órgãos não vitais. Os pacientes anêmicos têm aparência pálida, pois o sangue é desviado para longe da pele e membranas mucosas para preservar o suprimento de oxigênio aos órgãos fundamentais. Débito cardíaco em repouso é normal em pacientes com anemia leve ou moderada, mas com o exercício, ele aumenta mais que o do indivíduo normal. Na anemia grave, o débito cardíaco em repouso é aumentado, colocando os pacientes em risco de desenvolver insuficiência cardíaca de alto débito, especialmente aqueles com insuficiência arterial coronária ou outros tipos de doença cardíaca preexistente.

Oxigênio que se Liga à Hemoglobina

A variável do lado direito da equação de Fick é a diferença na oxigenação fracional entre o sangue arterial e venoso. Essa diferença na saturação de oxigênio é determinada pela curva de ligação do oxigênio à hemoglobina. Uma comparação entre um indivíduo normal e um paciente anêmico é mostrada na Figura 158-2. Como mostrado na parte A, a curva está deslocada para a direita em um paciente anêmico. Em qualquer determinada tensão de oxigênio (PO_2), a saturação de oxigênio da hemoglobina é menor. Assim, os eritrócitos de pacientes anêmicos diminuíram a afinidade ao oxigênio. Essa mudança é decorrente inteiramente dos níveis elevados de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) nos eritrócitos. Esse intermediário glicolítico é o principal determinante da afinidade ao oxigênio em eritrócitos humanos. No sangue arterial, a PO_2 normalmente é de aproximadamente 95 mmHg, resultando em quase 100% da saturação de oxigênio. Durante a passagem de eritrócitos de uma artéria através de seu leito capilar até sua veia, o oxigênio é liberado às células captadoras de oxigênio. Em indivíduos normais, com uma PO_2 venosa normal de cerca de 40 mmHg, a saturação de oxigênio é de aproximadamente 80%. Assim, conforme mostrado na Figura 158-2A, são liberados 20% do oxigênio no sangue. Em contraste, em pacientes com anemia e elevados níveis de 2,3-difosfoglicerato dos eritrócitos, menor afinidade pelo oxigênio de seus eritrócitos permite maior fração do oxigênio (até 35%) para ser liberado. Na Figura 158-2B, as curvas de ligação ao oxigênio são descritas com a fração de volume do oxigênio plotado no eixo *y*. Um grama de hemoglobina se liga até 1,34 mL de oxigênio sob condições padronizadas de temperatura e pressão. Assim, em um indivíduo normal que possui um nível de hemoglobina de 15 g/dL, a capacidade de transporte de oxigênio no sangue é de 15 × 1,34 ou 20 mL O_2/dL. Conforme mencionado anteriormente, serão liberados 20% desse oxigênio — isto é, 4 mL O_2/100 mL de sangue durante a passagem arteriovenosa. Por outro lado, um paciente anêmico com hemoglobina de 7,5 g/dL possui uma capacidade de ligação ao oxigênio que é metade do normal ou 10 mL O_2/dL. Se esse paciente apresentava eritrócitos com afinidade normal ao oxigênio, 20%, ou apenas 2 mL de oxigênio, seria liberado por 100 mL de sangue. No entanto, como os eritrócitos do paciente apresentavam menor afinidade ao oxigênio, são liberados 3,5 mL, quase tanto como o normal. Assim, a diminuição na afinidade ao oxigênio é um importante mecanismo pelo qual os pacientes anêmicos compensam o déficit na massa eritrocitária.

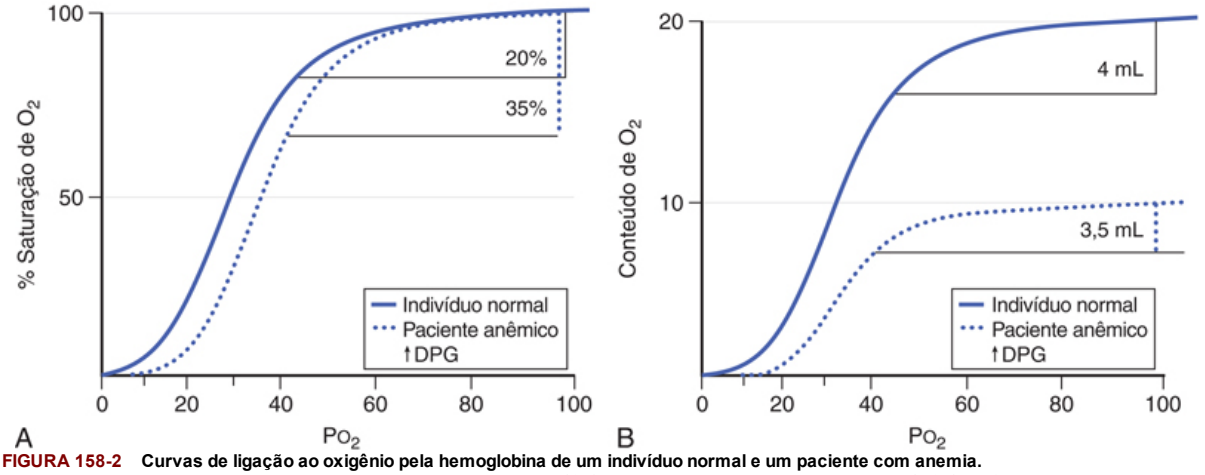

FIGURA 158-2 Curvas de ligação ao oxigênio pela hemoglobina de um indivíduo normal e um paciente com anemia.
A, Plotagem convencional da porcentagem de saturação de oxigênio (O_2) em comparação à tensão de oxigênio (PO_2). **B,** O eixo Y mostra o volume de oxigênio em mililitros por 100 mL de sangue. DPG = difosfoglicerato.

Metemoglobinemia

No momento de a hemoglobina se ligar reversivelmente ao oxigênio, o átomo de ferro na heme deve estar no estado de valência reduzida (Fe^{2+}). À medida que os eritrócitos circulam, o ferro da heme auto-oxida lentamente para Fe^{3+}, formando metemoglobina, sendo incapaz de se ligar ao oxigênio. Os eritrócitos normais são dotados com uma via enzimática muito eficiente composta de citocromo b_5, citocromo b_5 redutase e NADH que reduz rapidamente o ferro na metemoglobina à sua forma funcional Fe^{2+}. Assim, os eritrócitos normais contêm menos de 0,5% de metemoglobina. Entretanto, uma deficiência hereditária de citocromo b_5 redutase ou exposição a um medicamento oxidante ou toxina pode resultar em metemoglobinemia.[3] As amostras laboratoriais do sangue contendo metemoglobina são marrom-escuras, enquanto os pacientes com mais de 10% de metemoglobinemia possuem cianose, uma coloração azulada da pele indistinguível daquela observada frequentemente em pacientes com hemoglobina normal, porém com baixa saturação de oxigênio em decorrência de doença pulmonar ou cardíaca. Em muitos hospitais e grandes laboratórios clínicos, o instrumento que mede a saturação de oxigênio nas amostras de sangue também proporciona uma determinação precisa de metemoglobina.

Os pacientes com metemoglobinemia congênita herdam uma deficiência autossômica recessiva de citocromo b_5 redutase. Os parentes heterozigotos apresentam níveis baixos ou indetectáveis de metemoglobina, enquanto os indivíduos afetados (homozigotos e heterozigotos compostos) geralmente possuem 10% a 35% de metemoglobina. Esses indivíduos são geralmente assintomáticos devido a metemoglobina ser distribuída principalmente na população mais velha de eritrócitos. Ainda assim, muitos indivíduos afetados têm preocupações estéticas. O tratamento com ácido ascórbico ou riboflavina por via oral é eficaz na redução do nível de metemoglobina abaixo do limiar de cianose detectável.

Uma variedade de medicamentos pode causar metemoglobinemia, incluindo acetaminofeno (Tylenol®), dapsona, nitroprussiato, nitrato de amilo, congêneres da procaína usados para anestesia local[4] e drogas recreativas (nitritos voláteis chamados "*poppers*" e cocaína). Não está claro por que apenas uma pequena fração dos indivíduos que usam esses medicamentos desenvolve esta complicação, porém alguns indivíduos afetados têm demonstrado ser heterozigotos para deficiência de citocromo b_5 redutase. Quando estes medicamentos são usados em doses prescritas, a metemoglobinemia raramente atinge níveis suficientemente altos a ponto de causar preocupação clínica.

Por outro lado, os indivíduos expostos a toxinas industriais, tais como nitrito, nitrato ou anilina, podem desenvolver níveis de metemoglobina que ameaçam a vida. O limiar para o qual os sintomas ocorrem é altamente variável. A indução aguda de 20% de metemoglobina pode causar fadiga; em 30%, os pacientes muitas vezes desenvolvem taquicardia. Quando a metemoglobina excede 50%, os pacientes apresentam fraqueza, dispneia e confusão. Em 70% a 80%, podem ocorrer coma e morte. A toxicidade de metemoglobinemia não é apenas causada pela incapacidade da heme oxidada de se ligar ao oxigênio; as hemes funcionais restantes (Fe^{2+}) no tetrâmero da hemoglobina possuem afinidade elevada ao oxigênio e, portanto, conforme sugerido na Figura 158-2, são bem menos eficazes na liberação do oxigênio aos tecidos. Os pacientes com a metemoglobinemia tóxica podem ser tratados de forma eficaz com a infusão intravenosa de azul de metileno (1 a 2 mg/kg).

Regulação da Eritropoiese pela Eritropoietina

A anemia também impacta o componente médio da equação de Fick (Fig. 158-1). Conforme mencionado anteriormente, os níveis de hemoglobina são, por definição, baixos em pacientes anêmicos. A diminuição resultante da capacidade de transporte do oxigênio no sangue causa hipóxia celular. Em todas as células do corpo, um sensor molecular detecta ainda graus modestos de baixa tensão de oxigênio e induz um fator de transcrição induzido pela hipóxia chamada de HIF que estimula o

aumento da expressão do hormônio eritropoietina no rim e, em menor extensão, no fígado. A eritropoietina (Cap. 156) se liga a um receptor específico abundantemente expresso em células progenitoras eritroides na medula óssea e recupera essas células da apoptose, aumentando assim a produção eritrocitária. Os indivíduos normais mantêm níveis quase constantes de eritrócitos circulantes pela regulação finamente sintonizada da produção de eritropoietina. Em pacientes anêmicos, o sinal de hipóxia nos rins e, em menor extensão, no fígado resulta em uma forte indução da expressão de eritropoietina. Enquanto o nível de hematócrito cai, o nível plasmático de eritropoietina se eleva acentuadamente; em pacientes anêmicos, pode ser 1.000 vezes maior do que o normal (Fig. 158-3). Em pacientes com anemia decorrente da produção comprometida de eritrócitos, os progenitores eritroides não respondem a esses altos níveis plasmáticos de eritropoietina. Por outro lado, em pacientes cuja anemia é causada por hemólise ou perda de sangue, os níveis elevados de eritropoietina maximizam a produção eritrocitária.

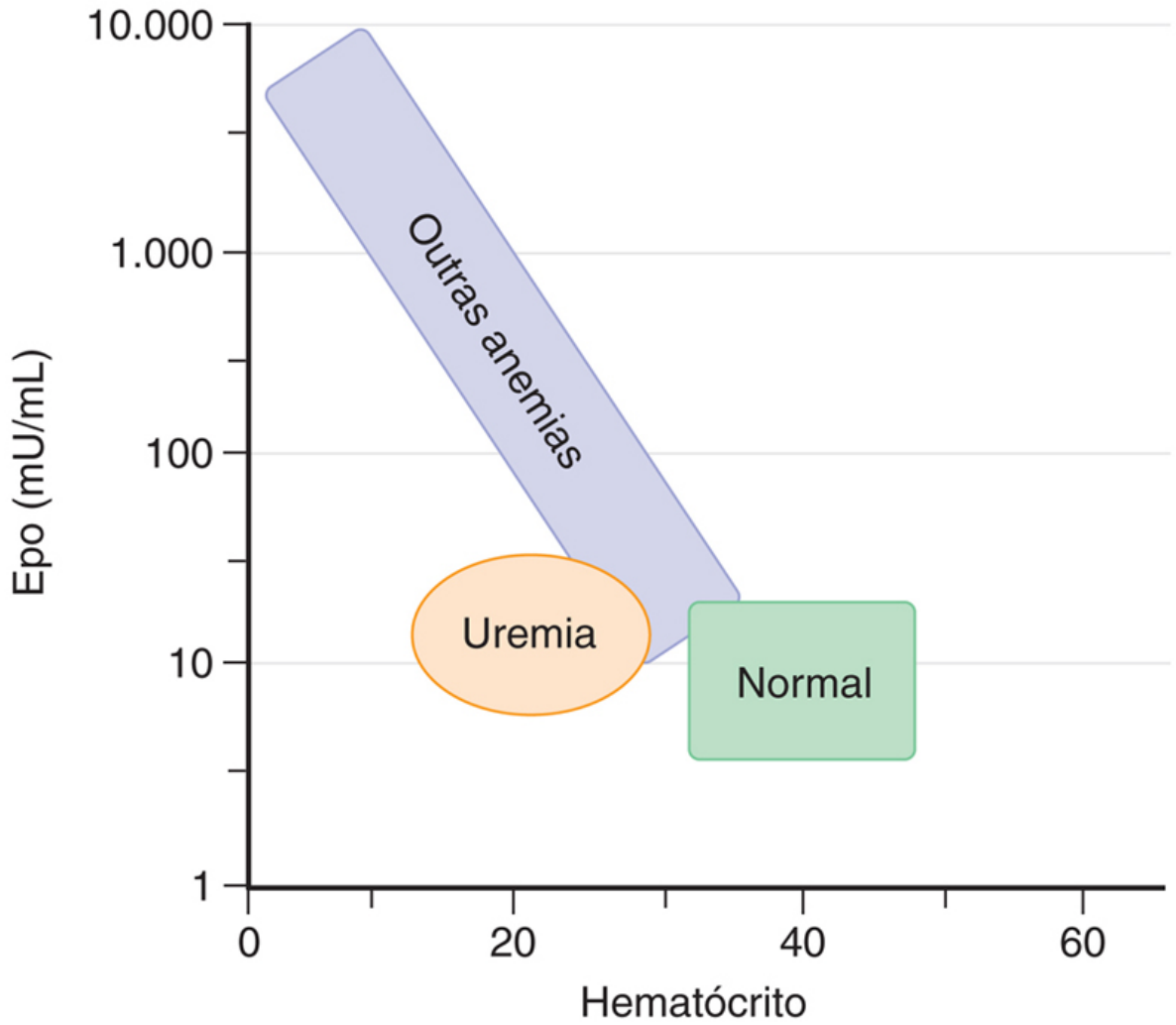

FIGURA 158-3 Níveis plasmáticos de eritropoietina (Epo) em pacientes com diferentes graus de anemia.
O subgrupo de pacientes com doença renal crônica (marcados como "Uremia") apresenta níveis plasmáticos muito menores de eritropoietina do que aqueles com outros tipos de anemia. Também são mostrados valores de indivíduos normais.

Manifestações clínicas

A Figura 158-4 é uma pintura do século XVII de uma jovem mulher pálida que apresentava aperto torácico, aparentemente reclamando de palpitações. Seu médico sentia seu pulso e documentava batimentos cardíacos rápidos e fortes. Estes sinais e sintomas, comuns em pacientes com níveis muito baixos de hemoglobina, podem ser facilmente explicados pelos ajustes cardiovasculares discutidos na seção anterior. Esses achados clínicos dizem respeito à anemia em si, independentemente da causa e dependentes da sua gravidade e cronicidade. O histórico e o exame físico podem revelar achados adicionais peculiares às causas específicas de anemia ou a outras condições de comorbidade. O grau em que os sintomas ocorrem em um paciente anêmico depende de vários fatores contribuintes. Se a anemia se desenvolveu rapidamente, pode não ter havido tempo suficiente para ocorrerem ajustes compensatórios e o paciente pode apresentar sintomas mais acentuados que quando a anemia de gravidade equivalente se desenvolveu insidiosamente. Além disso, as queixas do paciente podem depender da presença de doença vascular local. Por exemplo, os sintomas resultantes da isquemia em pacientes com angina de peito, claudicação intermitente ou episódios cerebrais transitórios podem ser desencadeados pelo desenvolvimento da anemia.

FIGURA 158-4 "The Sick Lady", uma pintura do século XVII atribuída a Caspar Netscher, da Royal Collection, Buckingham Palace.

Sintomas

Muitos indivíduos com anemia leve não apresentam queixas e não percebem que possuem "sangue fraco". Outros podem queixar-se de fadiga, bem como dispneia e palpitações, particularmente após o exercício. Os pacientes com anemia grave são muitas vezes sintomáticos em repouso e são incapazes de tolerar esforços significativos. Se a concentração de hemoglobina cair abaixo de 7,5 g/dL, o débito cardíaco em repouso provavelmente deverá subir, com um aumento tanto no volume sistólico quanto na frequência cardíaca. O paciente pode estar ciente deste estado hiperdinâmico e se queixar de uma sensação de batimentos rápidos no precórdio. Os pacientes com reserva comprometida do miocárdio podem desenvolver queixas devido à insuficiência cardíaca.

Os sintomas da anemia grave muitas vezes se estendem além do sistema cardiovascular. Em determinadas ocasiões, os pacientes podem apresentar tontura e cefaleia e, menos frequentemente, síncope, zumbido ou vertigem. Muitos são irritáveis e têm dificuldade para dormir ou se concentrar. Uma vez que o fluxo sanguíneo é desviado para longe da pele, os pacientes podem se queixar de sensibilidade aumentada ao frio. De maneira semelhante, os sintomas gastrointestinais, como indigestão, anorexia ou até mesmo náusea, são atribuíveis ao desvio de sangue para longe do leito esplâncnico. As mulheres frequentemente desenvolvem menstruação anormal, amenorreia ou sangramento elevado. Os homens podem apresentar impotência ou perda da libido.

Achados Físicos

A palidez é o achado físico mais frequentemente encontrado em pacientes com anemia. Conforme mencionado anteriormente, este sinal é devido ao desvio de sangue para longe da pele e de outros tecidos periféricos, permitindo o aumento no fluxo sanguíneo aos órgãos vitais. A utilidade de palidez como um achado físico é limitada por outros fatores que afetam a aparência da pele. O fluxo sanguíneo da pele pode sofrer grandes flutuações. Além disso, a espessura da pele e textura variam amplamente entre os indivíduos. Aqueles com pele clara podem parecer pálidos embora não sejam anêmicos; enquanto a palidez pode ser difícil de detectar em indivíduos profundamente pigmentados. A quantidade de melanina na epiderme é um importante determinante na cor da pele. A palidez pode ser difícil de detectar em pacientes que apresentam aumento de pigmentação da melanina devido à doença de Addison ou hemocromatose. Apesar disso, mesmo em negros, a presença da anemia pode ser suspeitada pela cor da palma das mãos ou de tecidos não cutâneos, tais como membranas mucosas orais, leitos ungueais e conjuntivas palpebrais. Quando os vincos da palma da mão são tão pálidos quanto a pele circundante, o paciente normalmente apresenta uma hemoglobina inferior a 7 g/dL.

Além de taquicardia, pressão de pulso ampla e precórdio hiperdinâmico, um sopro sistólico de ejeção é frequentemente ouvido sobre o precórdio, especificamente na área pulmonar. Além disso, um ruído venoso pode ser detectado nos vasos do pescoço. Esses achados desaparecem quando a anemia é corrigida.

Diagnóstico

Avaliação Laboratorial do Paciente com Anemia

Na avaliação clínica do paciente anêmico é importante proceder de uma forma sistemática, de modo que o diagnóstico possa ser estabelecido com um mínimo de exames e procedimentos laboratoriais. Um histórico completo e exame físico cuidadoso são fundamentais na avaliação inicial do paciente anêmico. Por exemplo, um histórico familiar que revela um padrão de herança dominante reforçaria o diagnóstico presuntivo de esferocitose hereditária. A presença de febre, um novo sopro cardíaco e a esplenomegalia em um paciente anêmico sugere endocardite bacteriana subaguda.

Na avaliação do paciente anêmico, o médico deve inicialmente se perguntar se a anemia é causada pela diminuição da produção eritrocitária ou pela perda de eritrócitos como resultado de hemorragia ou hemólise (Tabela 158-2). A perda de sangue pode ser a única causa da anemia ou um contribuinte significativo. Portanto, o exame de fezes para sangue oculto é uma parte indispensável da avaliação de todos os pacientes anêmicos.

Tabela 158-2

Avaliação inicial da anemia

Diminuição da produção eritrocitária
Geralmente adquirida
O início é insidioso
A contagem de reticulócitos é inapropriadamente baixa
Os índices hematimétricos (VCM, CHCM) são informativos
O exame da medula óssea é muitas vezes necessário para o diagnóstico
Aumento da destruição de eritrócitos (hemólise)
Muitas vezes herdado
O início pode ser abrupto ou insidioso
A contagem de reticulócitos é elevada
Morfologia do eritrócito no esfregaço de sangue periférico é geralmente informativa
O exame da medula óssea geralmente não é indicado
A perda de sangue deve ser descartada em qualquer paciente com anemia

CHCM = concentração de hemoglobina corpuscular média; VCM = volume corpuscular médio.

Os testes laboratoriais adicionais de anemia incluem um hemograma completo, índices hematimétricos, contagem de reticulócitos e exame microscópico do esfregaço de sangue. Além disso, em muitos casos, um exame da medula óssea é um componente essencial da avaliação laboratorial inicial.

Hemograma Completo

A maioria dos hospitais e laboratórios clínicos utilizam equipamentos que fornecem análises de alto rendimento de eritrócitos, plaquetas e contagens de leucócitos e diferencial de leucócitos, juntamente com as medições do tamanho das células. O volume corpuscular médio (VCM) é normalmente de 81 e 99 fL. Esses instrumentos também fornecem determinações precisas da concentração de hemoglobina. O hematócrito ou fração de concentrado de eritrócitos sobre volume sanguíneo total é determinado indiretamente da contagem de eritrócitos e do VCM. A média de concentração de hemoglobina dentro da população de eritrócitos (CHCM) é o quociente de hemoglobina dividida pelo hematócrito. O VCM é particularmente útil na classificação de anemias causadas pela diminuição da produção eritrocitária. As anemias microcíticas apresentam valor baixo de VCM e valor frequentemente baixo de CHCM. O exame microscópico revela eritrócitos pequenos e frequentemente pálidos. Nas anemias macrocíticas o VCM é elevado e são observadas células grandes e ovais (macro-ovalócitos). Em contraste com as anemias de subprodução, as anemias hemolíticas são normocíticas ou ligeiramente macrocíticas devido à preponderância de eritrócitos jovens relativamente grandes. As formas graves de talassemia (Cap. 162) são uma exceção; nesta condição, os eritrócitos microcíticos podem ser acompanhados por hemólise ativa.

Contagem de Reticulócitos

Este teste simples e com boa relação custo-benefício é extremamente útil para distinguir anemias secundárias à diminuição da produção eritrocitária daquelas causadas pela hemólise. Com a aplicação de uma coloração supravital apropriada, eritrócitos de um a dois dias de idade no sangue periférico revelam uma rede de fitas roxas, que são agregados de ribossomos. A contagem de reticulócitos em indivíduos normais é cerca de 1%, compatível com o tempo de vida de eritrócitos de aproximadamente 120 dias. Uma contagem elevada de reticulócitos reflete a liberação de um número aumentado de células jovens da medula óssea. A taxa de produção eritrocitária pode ser avaliada mais quantitativamente pela determinação da contagem absoluta de reticulócitos, do produto da porcentagem de reticulócitos e da contagem de eritrócitos.

Deste modo, o sangue normal contém cerca de 50.000 reticulócitos/mm^3. Na interpretação deste teste, deve-se considerar a distribuição de reticulócitos entre a medula óssea e o sangue periférico. Quando a eritropoiese é forte, os reticulócitos da medula óssea entram prematuramente na circulação. Estes "reticulócitos desviados" parecem maiores do que a média em um esfregaço de sangue de rotina (corado com Wright) e têm um tom lavanda, chamado de policromatofilia. Devido à circulação dos reticulócitos desviados no sangue periférico ser prolongada, a contagem de reticulócitos deve ser dividida por dois. Essa correção deve sempre ser feita se normoblastos forem encontrados no sangue periférico, pois esse achado indica a liberação prematura dos eritrócitos recém-formados na circulação.

Uma falha na produção dos eritrócitos é refletida em uma contagem de reticulócitos inapropriadamente baixa. Por outro lado, uma elevação significativa de reticulócitos é sugestiva de hemólise. As exceções incluem os seguintes:

- A resposta reticulocitária ativa observada em pacientes com hemorragia.
- A reticulocitose encontrada em pacientes que se recuperam da eritropoiese comprometida (p. ex., um indivíduo com anemia perniciosa que recebeu uma injeção de cobalamina uma semana antes).
- As elevações leves a moderadas nos reticulócitos (3% a 7%) encontradas na anemia mieloptísica (Cap. 157), na qual a liberação ordenada de células é afetada pelas alterações do estroma da medula decorrentes do tumor, da fibrose ou do granuloma.

Essas exceções são geralmente observadas na avaliação inicial do paciente.

Vários testes laboratoriais auxiliares descritos posteriormente na seção Anemias Hemolíticas são úteis na determinação tanto da extensão quanto da causa de hemólise.

Exame do Esfregaço de Sangue

Na avaliação de qualquer paciente com anemia inexplicada, o médico deve levar o tempo necessário para examinar um esfregaço de sangue periférico bem corado (Cap. 157). Muitas sutilezas escapam da atenção do técnico, cujo principal objetivo é confirmar ou refinar a contagem diferencial de leucócitos fornecida pelos contadores automatizado de células. O médico se aproxima da amostra com uma mente preparada e pode examiná-la minuciosamente buscando anormalidades específicas. O exame do esfregaço de sangue pode confirmar o tamanho e a cor dos eritrócitos estimados pelos índices hematimétricos. Em contraste com os valores estatísticos médios fornecidos por contadores automatizados de células, o exame microscópico pode revelar variações no tamanho (anisocitose) ou no formato (poiquilocitose) dos eritrócitos, anormalidades que são úteis no diagnóstico de anemias específicas. O exame do esfregaço de sangue é particularmente importante em um paciente com hemólise. Muitos tipos de anemia hemolítica apresentam anormalidades características na morfologia dos eritrócitos. A presença de leucócitos anormais pode ser a primeira indicação para um distúrbio linfoproliferativo ou primário da medula óssea.

Exame da Medula Óssea

Um exame microscópico da medula óssea (aspirado com ou sem uma biópsia com agulha grossa) é frequentemente útil e pode ser fundamental na avaliação de qualquer anemia *inexplicada*. O estudo da medula óssea é informativo no diagnóstico de anemias de subprodução, especialmente aquelas acompanhadas com anormalidades em leucócitos e/ou plaquetas, sugerindo o distúrbio hematopoético. Quanto mais grave a anemia, maior a probabilidade de o procedimento ser informativo. Uma avaliação da quantidade e qualidade dos precursores de eritrócitos pode identificar um defeito na produção de células devido à hipoplasia ou eritropoiese ineficaz. É necessária uma biópsia de medula para estimar a celularidade total. A razão entre os precursores mieloides (M) e precursores eritroides (E) é normalmente cerca de 2:1, porém pode ser artificialmente aumentada pela inclusão de leucócitos circulantes. A relação é aumentada em pacientes com infecção, uma reação leucemoide ou com proliferação neoplásica das células mieloides. Raramente, uma razão alta de M/E é decorrente de aplasia seletiva dos precursores de eritrócitos. Uma razão diminuída de M/E indica hiperplasia eritroide. A maturação eritroide é normal na hemólise e hemorragia, porém é perturbada quando a eritropoiese é ineficaz, tal como em anemias megaloblástica e sideroblásticas e na β-talassemia maior ou intermediária. O exame da medula óssea é também importante para demonstrar a presença de infiltrados celulares, tais como aqueles encontrados na leucemia, linfoma ou mieloma múltiplo. A demonstração de tumor, fibrose ou granuloma geralmente requer biópsia da medula óssea que forneça informações não disponíveis a partir da aspiração da medula óssea. Uma porção da amostra da medula deve ser corada com azul da Prússia. Além de fornecer uma avaliação das reservas de ferro, esta coloração de ferro é necessária para a identificação de sideroblastos eritroides.

Anemia devido à perda de sangue

A apresentação clínica da anemia decorrente da perda de sangue varia consideravelmente, dependendo do local, gravidade e rapidez da hemorragia. Em extremos opostos estão os sangramentos fulminantes agudos produzindo choque hipovolêmico e a perda oculta crônica de sangue que leva à anemia ferropriva.

Perda Aguda de Sangue

Os pacientes que tiveram uma hemorragia súbita se apresentam com achados clínicos secundários à hipovolemia e hipóxia. Os sinais e sintomas dependem da gravidade do processo. O paciente pode apresentar fraqueza, fadiga, sensação de desfalecimento ou estupor e pode parecer pálido, diaforético e irritável. Os sinais vitais refletem compensação cardiovascular para a perda aguda de sangue. O grau de hipotensão e taquicardia depende da extensão da hemorragia. O investigação de sinais posturais é útil na avaliação inicial de um paciente com perda aguda de sangue. Quando um paciente levanta de uma posição supina para uma posição sentada, um aumento no pulso de 25% ou mais ou uma queda na pressão arterial sistólica de 20 mmHg ou superior significa hipovolemia acentuada (perda de sangue >1.000 mL). A perda aguda de sangue em excesso de 1.500 mL normalmente causa o colapso cardiovascular.

Após uma hemorragia aguda, a massa e o volume plasmático de eritrócitos são diminuídos em paralelo; portanto, não há muitas vezes uma diminuição importante no nível de hemoglobina ou hematócrito no início. Este estresse induz uma leucocitose moderada e um "desvio à esquerda" na contagem diferencial de leucócitos. Tanto na perda aguda quando na perda crônica de sangue, a contagem de plaquetas é frequentemente aumentada, principalmente se o paciente já apresenta deficiência de ferro. Durante os primeiros dias após a perda aguda de sangue, geralmente há um aumento nos reticulócitos. A hipóxia grave pode desencadear a liberação de eritrócitos nucleados da medula óssea ao sangue periférico. Já que os eritrócitos jovens são maiores do que os eritrócitos velhos, o VCM geralmente se eleva ligeiramente. Se a perda significativa de sangue continuar, a reticulocitose irá persistir até que as reservas de ferro tenham se esgotado. O sangramento interno é muitas vezes acompanhado por um aumento na bilirrubina não conjugada, refletindo um aumento no catabolismo da heme de eritrócitos extravasados. Os pacientes com perda aguda de sangue gastrointestinal algumas vezes apresentam uma elevação do nitrogênio ureico sanguíneo devido ao comprometimento do fluxo sanguíneo renal e, talvez, à absorção de proteína sanguínea digerida.

Esses pacientes devem ser avaliados imediatamente e o tratamento deve ser iniciado sem demora. Os pacientes com perda aguda grave de sangue precisam de transfusão de concentrados de eritrócitos, com monitoramento central da quantidade apropriada de reposição de volume. O sítio ou sítios de sangramento deve(m) ser identificado(s) com urgência e controlado(s). Além disso, deve-se obter um coagulograma de emergência. A abordagem para o paciente com choque é discutida em detalhes no Capítulo 106.

Perda Crônica de Sangue

A perda crônica de sangue geralmente é causada por lesões no trato gastrointestinal ou no útero. Os testes de amostras de fezes para sangue oculto são fundamentais, porém frequentemente ignorados como parte da avaliação de anemia. Às vezes, é necessário examinar amostras seriadas durante um período prolongado, pois o sangramento gastrointestinal pode ser intermitente. As manifestações hematológicas de uma perda crônica de sangue são as de anemia ferropriva, discutida em detalhes no Capítulo 159.

Anemias devido à produção diminuída de eritrócitos

Conforme mostrado na Tabela 158-3, as anemias causadas pela subprodução eritrocitária podem ser convenientemente classificadas de acordo com tamanho de eritrócitos: microcíticas, macrocíticas e normocíticas.

Tabela 158-3

Anemias devido à diminuição da produção eritrocitária

Microcítica	Maturação eritroide anormal
Deficiência de ferro	
Talassemias	
(Anemia sideroblástica)	
Macrocítica	
Megaloblástica	
Deficiência de cobalamina	
Deficiência de ácido fólico	
Outros — hemólise, perda aguda de sangue, aplasia, etanol	
Normocítica	Diminuição de células progenitoras eritroides
Insuficiência primária da medula óssea	
Aplasia	
Mieloptise	
Secundário a uma doença crônica	

Anemias Microcíticas

A presença de pequenos eritrócitos (VCM <77 fL) indica um defeito na produção de hemoglobina.[5] Conforme mostrado na Figura 158-5, a hemoglobina é composta por subunidades de globina nas quais a heme é inserida. A heme é produzida pela inserção de um átomo de ferro na porfirina (protoporfirina IX). Um defeito em qualquer um desses três componentes fundamentais pode causar a anemia microcítica. A maioria dos indivíduos com microcitose apresenta anemia ferropriva (Cap. 159) ou

talassemia (Cap. 162). O comprometimento congênito ou, mais frequentemente, adquirido na síntese de porfirina pode levar ao excesso de ferro nas células eritroides, resultando na entidade morfológica de sideroblastos em anel, que são identificados em precursores de eritrócitos na medula óssea (Cap. 159). A maioria dos pacientes com anemia sideroblástica adquirida tem na realidade um VCM normal ou um pouco elevado, porém com uma ampla distribuição de tamanho de eritrócitos, incluindo uma população de micrócitos (devido a esta ambiguidade, a anemia sideroblástica aparece entre parênteses na Tabela 158-3). A anemia ferropriva, as talassemias e a anemia sideroblástica envolvem algum grau de eritropoiese ineficaz.

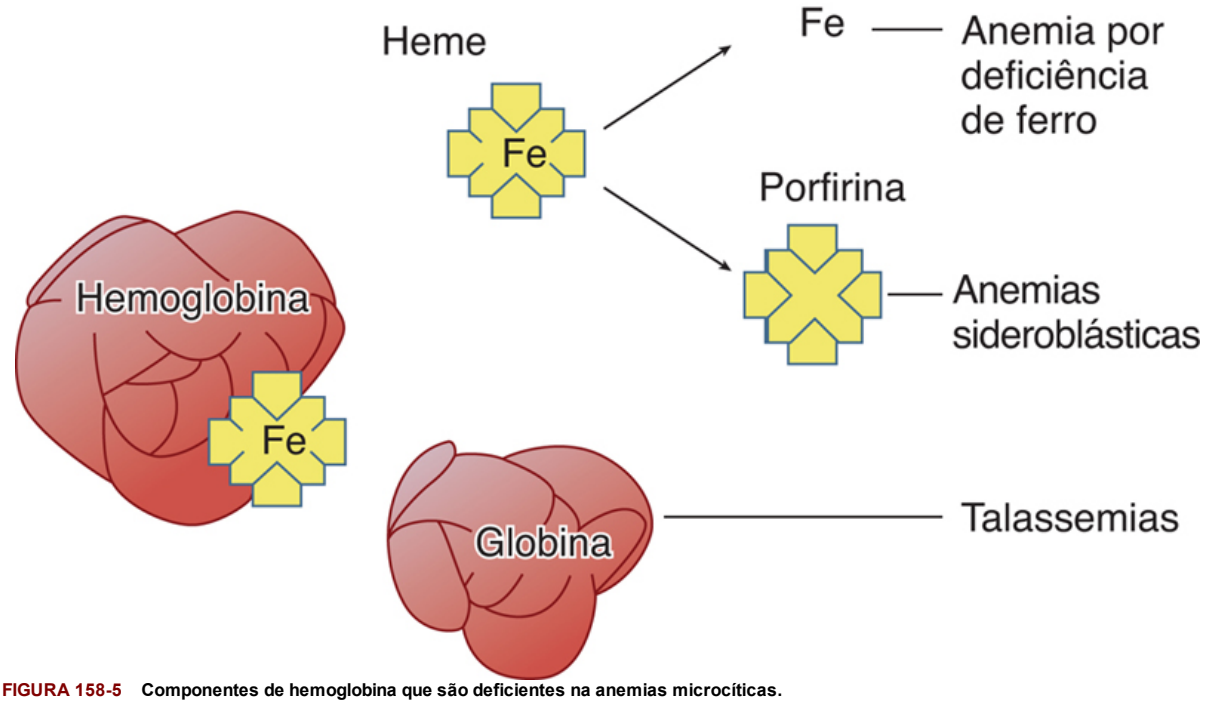

FIGURA 158-5 **Componentes de hemoglobina que são deficientes na anemias microcíticas.**

As anemias da inflamação crônica e neoplasias malignas, descritas em detalhes posteriormente, podem ser levemente microcíticas devido a um defeito na disponibilidade de ferro. Entretanto, estes distúrbios são muitas vezes normocíticos. A determinação dos níveis séricos de ferro e da capacidade de ligação ao ferro (Fig. 158-6A) e a ferritina sérica (Fig. 158-6B) são particularmente úteis na distinção entre a deficiência de ferro e a anemia da inflamação crônica.

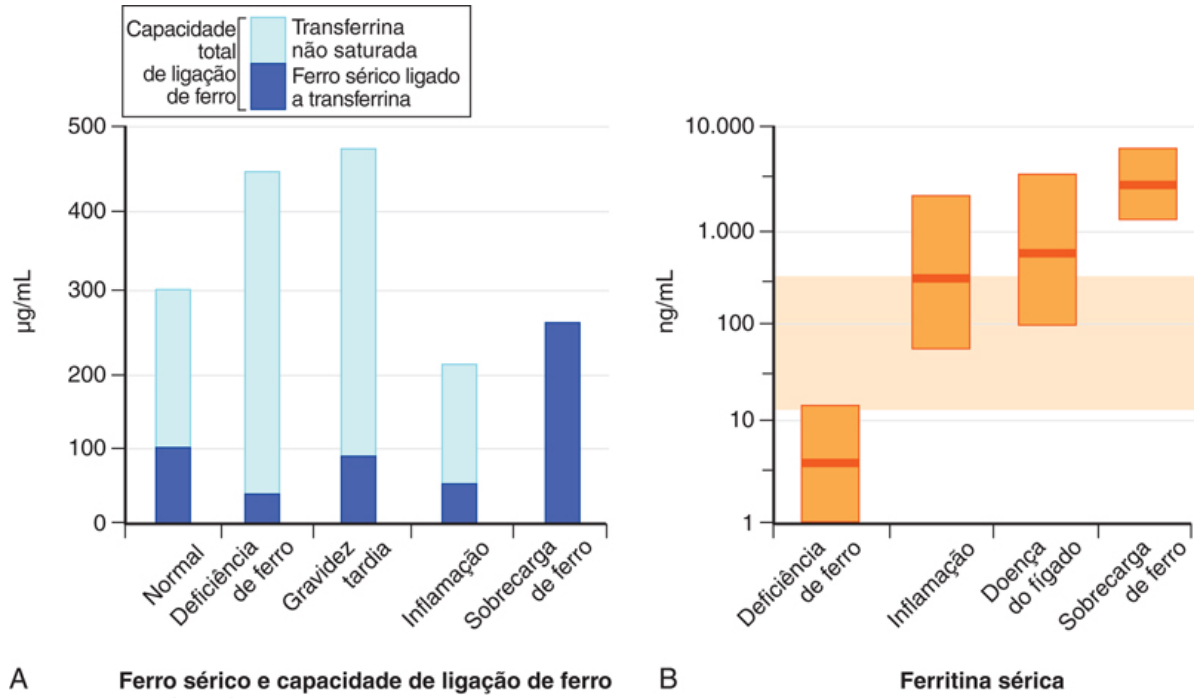

FIGURA 158-6 **A, Níveis séricos de ferro e saturação de transferrina em diferentes condições.**
B, Nível sérico de ferritina em diferentes condições. Observe que o eixo *y* no painel B está em uma escala logarítmica. O intervalo normal (10 a 200 ng/mL) é mostrado pela área sombreada de cor bege.

Anemias Macrocíticas

Um aumento modesto no tamanho de eritrócitos é encontrado em uma variedade de condições, incluindo doença hepática, hipotireoidismo, perda aguda de sangue, anemia hemolítica, anemia aplástica e alcoolismo. Macrocitose é tão comumente vista no alcoolismo que o VCM tem sido utilizado como triagem clínica para a abstinência alcoólica. Mesmo em não alcoólatras, a utilização de álcool pode elevar o VCM. Os macrócitos na doença hepática e no hipotireoidismo podem estar relacionados com um aumento da deposição de lipídios na membrana dos eritrócitos. Se o VCM exceder aproximadamente 105 fL, o paciente é provavelmente deficiente em cobalamina (vitamina B_{12}) ou ácido fólico. A medula óssea revela a morfologia megaloblástica, refletindo o comprometimento da replicação do DNA. Devido à maturação nuclear ser retardada em relação ao desenvolvimento citoplasmático, tendem a ser produzidos grandes eritrócitos na medula óssea. As anemias megaloblásticas são discutidas em detalhes no Capítulo 164. Assim como as anemias microcíticas, estes distúrbios apresentam defeitos de maturação associados à eritropoiese ineficaz.

Anemias Normocíticas

As anemias normocíticas de subprodução são um grupo diverso de distúrbios. Elas podem ser convenientemente divididas em duas categorias: aquelas decorrentes de patologias intrínsecas da medula óssea e aquelas que são secundárias a alguma outra doença subjacente.

Distúrbios primários da medula Óssea

Os distúrbios primários da medula óssea, como leucemias (Caps. 183 e 184), mielodisplasia (Cap. 182), anemia aplástica (Cap. 165) e mieloptise, são mais bem abordados por exame microscópico de um aspirado medular ou biópsia de medula. Este grupo de anemias é muitas vezes acompanhado por leucopenia e trombocitopenia. Um menor grau de pancitopenia também pode ocorrer no hiperesplenismo e na anemia megaloblástica.

Anemias da doença crônica

Entre as anemias mais frequentes e as mais prevalentes em pacientes hospitalizados em unidades clínicas estão aquelas secundárias à doença crônica subjacente. O diagnóstico é geralmente bastante simples. No entanto, em alguns pacientes a doença predisponente pode não ser aparente. Assim, a presença de uma anemia normocítica inexplicada deve provocar a busca pelos distúrbios listados na Tabela 158-4. Mesmo se for estabelecida a presença de uma doença subjacente, o médico deve investigar se outros fatores, tais como perda de sangue ou uma deficiência nutricional, também estão contribuindo para a anemia do paciente. Geralmente, as anemias devido à inflamação crônica, uma endocrinopatia, ou doença hepática são de gravidade apenas moderada. Por outro lado, a anemia da uremia é frequentemente grave.

Tabela 158-4

Anemias secundárias à doença crônica

Inflamação
Infecções crônicas
Câncer
Distúrbios do tecido conjuntivo
Insuficiência renal
Distúrbios endócrinos
Hipotireoidismo
Hipoadrenalismo
Hipopituitarismo
Hipogonadismo – homens
Doença hepática
Envelhecimento

Anemia da inflamação crônica

Se o distúrbio inflamatório sistêmico persistir por mais de algumas semanas, quase sempre é acompanhado pela anemia. Conforme mostrado na Tabela 158-4, as causas mais frequentes de inflamação crônica são infecção, tumor ou um distúrbio do tecido conjuntivo. Muitas infecções crônicas podem ser responsáveis, incluindo tuberculose, abscesso pulmonar, endocardite bacteriana subaguda, pielonefrite e osteomielite. A patogenia é mais complexa em alguns tipos de infecções crônicas. Por exemplo, na AIDS (Cap. 393), o vírus da imunodeficiência humana pode atacar diretamente as células hematopoéticas e suprimir a eritropoiese. Na malária e na babesiose, o parasita invade eritrócitos circulantes e desencadeia a destruição deles.

Existe uma variabilidade considerável na capacidade tumoral de provocar uma resposta inflamatória. Muitos tumores expressam citocinas inflamatórias como parte de seu perfil de expressão gênica anormal. Em alguns casos, o suprimento comprometido de oxigênio ou nutrientes para o interior da massa tumoral pode causar necrose e uma resposta inflamatória. A produção eritrocitária pode ser ainda mais comprometida pela invasão da medula óssea com leucemia, linfoma ou tumor metastático.

A anemia é também uma característica de uma ampla variedade de condições inflamatórias que não estão associadas à infecção ou ao câncer. Em alguns destes distúrbios, o ataque autoimune contra as células e tecidos do paciente é acompanhado por uma forte resposta inflamatória. A artrite reumatoide (Cap. 264) é o distúrbio do tecido conjuntivo mais frequentemente encontrado e é considerada o protótipo de anemia da inflamação crônica. Inflamação mais intensa e, consequentemente, anemia mais grave são observadas na polimialgia reumática e na arterite temporal (Cap. 271). Em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266), a anemia da inflamação crônica é muitas vezes agravada por hemólise imune (Cap. 160) ou insuficiência renal (ver adiante).

Fisiopatologia

Recentemente, o mecanismo subjacente da anemia da inflamação crônica foi esclarecido pela descoberta de que os níveis plasmáticos de hepcidina estão acentuadamente aumentados como resultado de indução por citocinas inflamatórias. Conforme mostrado na Figura 158-7, a hepcidina bloqueia tanto a absorção de ferro pelo intestino quanto a saída de ferro de macrófagos, explicando assim os níveis séricos reduzidos de ferro e reservas aumentadas de ferro.

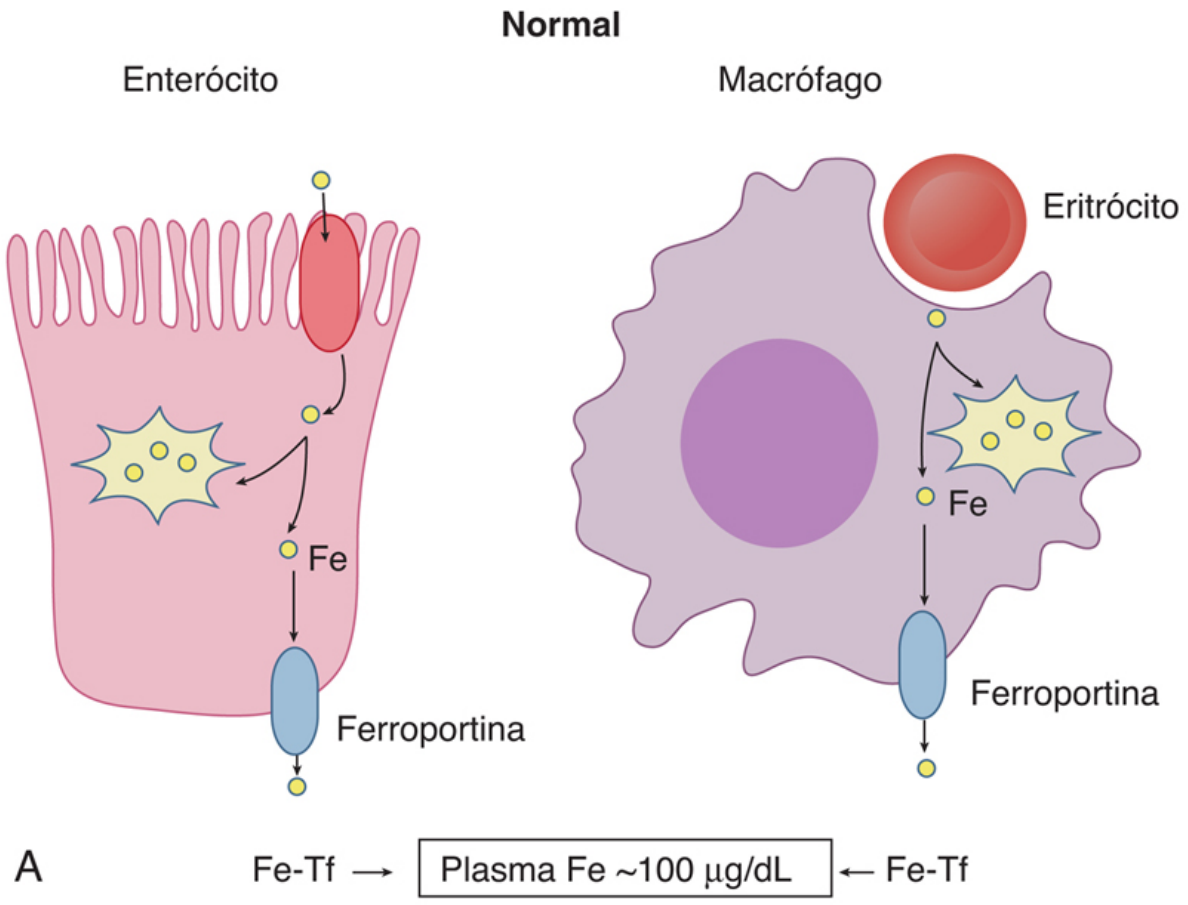

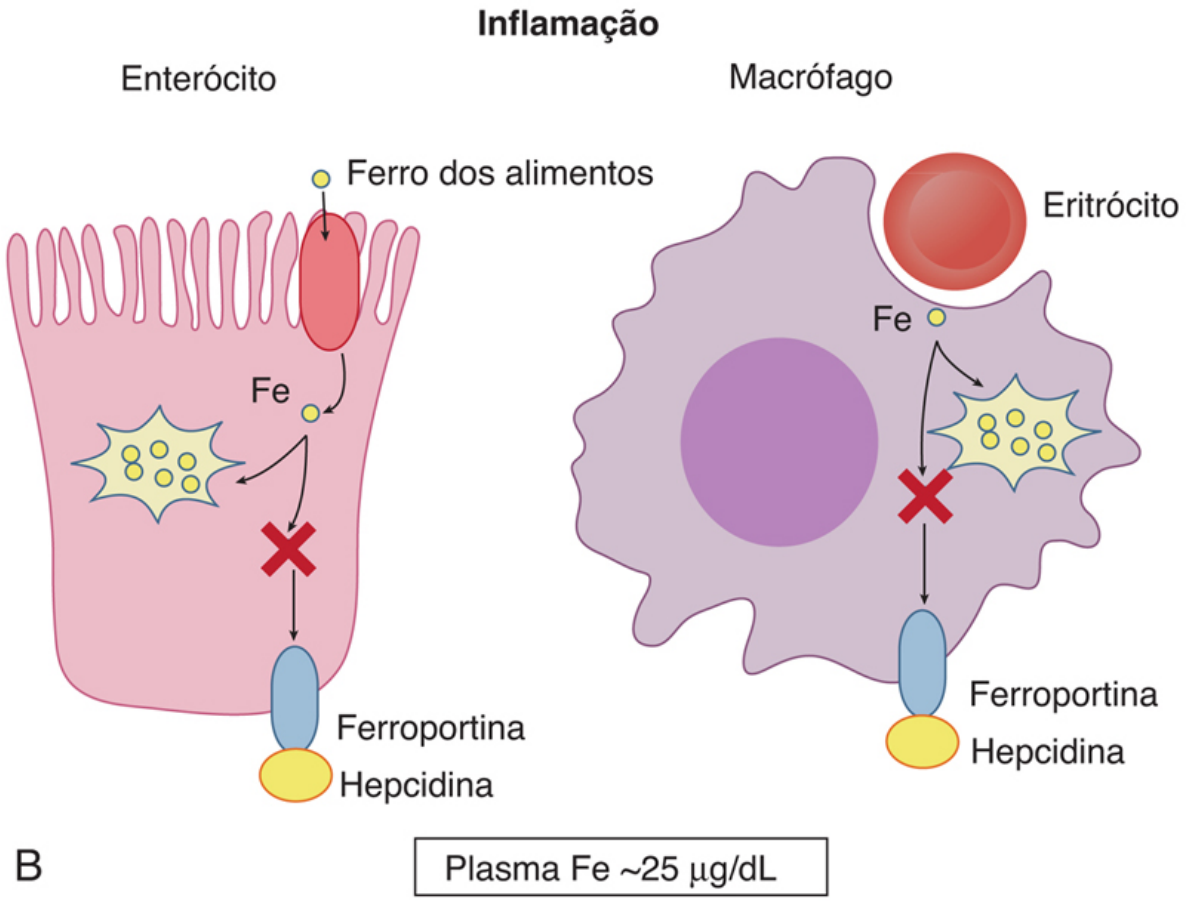

FIGURA 158-7 **Patogenia do bloqueio da disponibilidade de ferro na anemia da inflamação crônica.**
As fontes primárias de ferro no plasma são resultado do colapso de eritrócitos (RBCs) senescentes no interior dos macrófagos e da absorção duodenal. **A,** Na presença de níveis fisiologicamente baixos de hepcidina no plasma, há liberação eficiente de ferro dos enterócitos duodenais e dos macrófagos através da ferroportina. **B,** Em pacientes com inflamação, a indução da hepcidina plasmática por interleucina-6 e outras citocinas resulta na inativação de ferroportina e a perda da saída de ferro pelo enterócito duodenal e do macrófago.

A anemia da inflamação crônica está associada a distúrbios da homeostase do ferro. O aumento do armazenamento de ferro nos macrófagos da medula óssea, do fígado e do baço resulta em níveis elevados de ferritina sérica (Fig. 158-6B). No entanto, devido a um bloqueio na transferência desse excesso de ferro no plasma, o ferro sérico é baixo (Fig. 158-6A). O nível de transferrina total no soro é também baixo por motivos ainda não esclarecidos. Com o desenvolvimento recente de um ensaio confiável para hepcidina, os níveis séricos elevados deste "regulador principal" da homeostase do ferro devem ser úteis no diagnóstico de anemia da inflamação crônica. Devido ao comprometimento da disponibilidade de ferro, a eritropoiese é um pouco "deficiente de ferro". A quantidade citoplasmática de ferro está diminuída em precursores eritroides na medula óssea e os eritrócitos que entram na circulação são levemente microcíticos. Essa supressão da produção eritrocitária é associada a um baixo índice reticulocitário. Como este bloqueio na utilização de ferro é sutil, o grau de anemia é raramente grave em pacientes com distúrbios inflamatórios. Se a hemoglobina é menor que 8 g/dL, é necessário procurar outros contribuintes adicionais, tais como hemólise ou sangramento.

Tratamento

Já que a anemia da inflamação crônica não é grave, os pacientes raramente precisam de transfusões de eritrócitos. Alguns pacientes podem beneficiar-se da terapia com eritropoietina recombinante. Entretanto, a anemia não é completamente corrigida, a menos que a doença primária seja eficazmente tratada.

Anemia da insuficiência renal

A anemia normocítica quase sempre acompanha a uremia (Cap. 130). Embora o nível de hemoglobina seja altamente variável, a gravidade da anemia é aproximadamente proporcional ao grau de comprometimento da função renal. A causa da insuficiência renal geralmente tem pouca influência sobre o grau de anemia. Entretanto, para qualquer nível sérico de creatinina, os pacientes com doença policística tendem a ser menos anêmicos do que aqueles com outros tipos de doença renal. Em contraste com as anemias associadas a outros distúrbios crônicos, a anemia da uremia pode ser muito grave, com níveis de hemoglobina inferiores a 4 g/dL.

O exame da medula óssea raramente revela qualquer anormalidade. A morfologia dos eritrócitos geralmente é normal. Na minoria dos pacientes, o esfregaço de sangue periférico revela células chamadas de espiculadas caracterizadas por uma borda recortada em curvas uniformemente. Nem o grau de anemia nem o tempo de vida dos eritrócitos são influenciados pela presença de células espiculadas. Na maioria dos pacientes, a contagem de reticulócitos corrigida é baixa e a sobrevivência dos eritrócitos é apenas modestamente diminuída. Assim, a baixa massa eritrocitária é decorrente de diminuição da produção eritrocitária.

Fisiopatologia

A principal base para a anemia é a incapacidade dos rins doentes de secretarem quantidades adequadas de eritropoietina. Os níveis plasmáticos de eritropoietina são menores do que aqueles de pacientes não urêmicos com um grau comparável de anemia (Fig. 158-3). A eritropoiese é ainda comprometida, porém não abolida em pacientes que passaram por nefrectomias bilaterais. Além disso, a produção eritrocitária pode ser suprimida pelo acúmulo de substâncias que normalmente são eliminadas pelos rins.

Outros fatores podem agravar a anemia da doença renal. Os pacientes urêmicos possuem uma propensão à hemorragia, devido a um defeito qualitativo na função plaquetária. Assim como em outros pacientes, a perda crônica de sangue gastrointestinal causa a deficiência de ferro. Também pode ocorrer a deficiência de ácido fólico, decorrente da má nutrição de muitos pacientes ou da perda dessa vitamina durante a diálise. Os pacientes cuja insuficiência renal é devido à púrpura trombocitopênica trombótica ou síndrome hemolítico-urêmica (Cap. 172) apresentam uma forma grave de anemia hemolítica microangiopática, com anormalidades características de morfologia dos eritrócitos (Cap. 157).

Tratamento

Em primeiro lugar, o tratamento da anemia da uremia concentra-se em reverter a insuficiência renal. Uma correção rápida e drástica da anemia é acompanhada pelo transplante renal bem-sucedido. Ocasionalmente, a policitemia pode ser encontrada após o enxerto renal e pode ser um precursor da rejeição iminente.

Em pacientes que não são candidatos a transplante renal, o tratamento da anemia da uremia tem sido revolucionado pela administração da eritropoietina recombinante humana (rHuEPO). As respostas rápidas e completas que ocorrem reforçam a importância da eritropoietina na patogenia da anemia. A Figura 158-8mostra a resposta hematológica de um dos primeiros pacientes tratados com rHuEPO. Dentro de poucos dias do início da terapia com rHuEPO, o hematócrito se aproximou ao normal, necessitando de uma redução na dose. Antes do tratamento com rHuEPO, esse paciente foi sobrecarregado com ferro, conforme documentado pelo aumento dos níveis séricos de ferritina e saturação quase completa da transferrina sérica. Visto que a massa eritrocitária aumentou rapidamente após o tratamento, a utilização robusta das reservas de ferro resultou em um declínio nos níveis séricos de ferritina e saturação da transferrina. Em contraste com este paciente com sobrecarga de ferro, muitos pacientes urêmicos em diálise apresentavam reservas de ferro normais ou baixas antes da terapia com rHuEPO e necessitaram de administração concomitante de ferro para maximizar a resposta eritropoética. (Ver Terapia com Eritropoietina na seção Abordagem para o Tratamento da Anemia.)

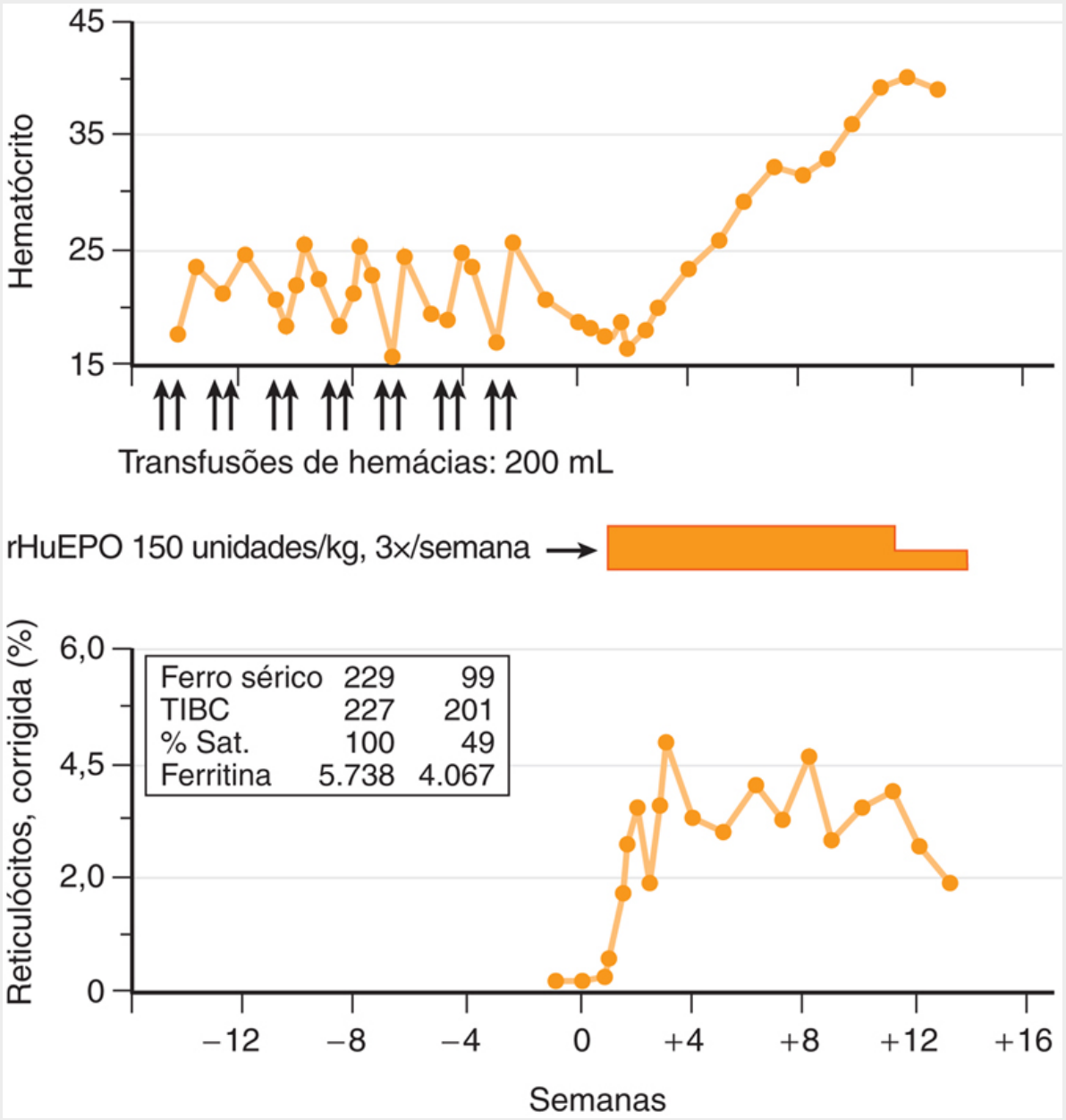

FIGURA 158-8 **Resposta de um paciente urêmico à terapia com eritropoietina humana recombinante (rHuEPO).** Antes da terapia, o paciente estava gravemente anêmico e dependente de transfusão. O tratamento com rHuEPO resultou em uma reticulocitose, seguido de um aumento progressivo de hemoglobina. A dose de rHuEPO teve de ser reduzida para prevenir o aumento excessivo da hemoglobina. Antes da terapia com rHuEPO, o paciente apresentava grave sobrecarga de ferro. O aumento acentuado da massa eritrocitária após a terapia foi acompanhado por uma redução significativa nas reservas de ferro. RBC = eritrócitos; TIBC = capacidade de ligação total ao ferro. (De Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, et al. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med*. 1987;316:73-78.)

Anemia da hipofunção endócrina

A proliferação *in vitro* de células eritroides é estimulada por uma série de hormônios, incluindo tiroxina, glicocorticoides, testosterona e hormônio do crescimento. Portanto, não é surpreendente que uma anemia normocítica leve a moderada geralmente acompanhe as condições de deficiência endócrina, incluindo hipotireoidismo, doença de Addison, hipogonadismo e pan-hipopituitarismo.

Na anemia do hipotireoidismo, a eritropoiese é suprimida e o tempo de vida dos eritrócitos é normal. Uma minoria de pacientes apresenta eritrócitos macrocíticos, às vezes devido à deficiência de cobalamina. Os pacientes com hipotireoidismo possuem uma incidência aumentada de anemia perniciosa. Alguns pacientes, particularmente mulheres com menorragia, desenvolvem deficiência de ferro e anemia microcítica. A anemia do hipotireoidismo pode ser mascarada devido a uma redução no volume plasmático. Em função de os sinais e sintomas de hipotireoidismo serem algumas vezes pouco evidentes (Cap. 226), este diagnóstico deve ser considerado em qualquer paciente com anemia inexplicada.

A anemia da insuficiência adrenal, incluindo a doença de Addison, também pode ser mascarada por uma diminuição no volume plasmático. Os pacientes não tratados apresentam um nível médio de hemoglobina de cerca de 13 g/dL. Após a reposição hormonal, o volume plasmático é rapidamente reconstituído e o nível de hemoglobina cai para 80% de seu valor pré-tratamento. Com a terapia contínua, a massa eritrocitária retorna ao normal.

A testosterona influencia a eritropoiese de uma forma fisiológica. Em homens, o nível médio de hemoglobina aumenta de 13 a 15 g/dL durante a transição da puberdade até a idade adulta. Os homens eunucoides geralmente possuem uma leve anemia (hemoglobina de ≈ 13 g/dL). A disfunção ou ablação pituitária também está associada a uma anemia leve.

As anemias secundárias à insuficiência endócrina são rapidamente corrigidas quando a reposição hormonal adequada é administrada.

Anemia da doença hepática crônica

A doença hepática crônica, independentemente da causa (Cap. 146), geralmente é acompanhada por anemia leve ou moderada, sendo normocítica ou ligeiramente macrocítica. Um aumento do volume plasmático pode reduzir artificialmente o hematócrito, fazendo a anemia parecer pior do que é. A morfologia dos eritrócitos é normal, exceto pela presença de células-alvo (Fig. 157-6) e estomatócitos ocasionais que apresentam uma área em fenda em vez de uma área circular de palidez central. Essas características morfológicas refletem um aumento da área de superfície da membrana eritrocítica devido aos depósitos aumentados de colesterol e fosfolipídio. A medula óssea é geralmente normal. A eritropoiese não consegue compensar um encurtamento moderado do tempo de vida dos eritrócitos. O mecanismo subjacente de anemia de doença hepática crônica não é compreendido. Em geral, a anemia é corrigida se o paciente retornar à função hepática normal.

Em pacientes com doença hepática alcoólica (Caps. 152 e 153), a situação é muito mais complexa. Muitos fatores podem contribuir para o desenvolvimento de anemia. O álcool em altas doses não apenas suprime a eritropoiese, como também a produção dos neutrófilos e das plaquetas. Em alcoólatras que continuam a ingerir bebidas até o momento da avaliação clínica, a medula óssea geralmente revela vacúolos no citoplasma de precursores eritrocitários e leucocitários. Além disso, podem ser observados sideroblastos em anel, especialmente se houver desnutrição. A deficiência de ácido fólico é comum em alcoólatras devido a uma dieta abaixo do ideal e comprometimento da utilização de folato. Além disso, a anemia em alcoólatras é frequentemente complicada por hemorragia gastrointestinal como resultado de erosões gástricas, úlceras duodenais ou varizes esofágicas. O risco de perda de sangue é ainda mais elevado pela presença de trombocitopenia e/ou deficiências de fatores solúveis de coagulação. Embora os alcoólatras geralmente apresentem aumento das reservas de ferro, eles podem se tornar deficientes de ferro após um sangramento gastrointestinal prolongado. Raramente os pacientes com cirrose alcoólica desenvolvem uma anemia hemolítica grave acompanhada pelo aparecimento de células sanguíneas rígidas, com bordas irregulares chamadas acantócitos ou células "em esporão".

Anemia do idoso

À medida que os indivíduos envelhecem, há uma queda leve e gradual nos níveis de hemoglobina e hematócrito. Os indivíduos idosos cujos valores caem abaixo de dois desvios-padrão do normal apresentam morbidade e mortalidade significativamente aumentadas. Com a idade, há também um incremento na incidência de câncer, mielodisplasia, insuficiência renal e distúrbios inflamatórios crônicos, que podem suprimir a produção eritrocitária. Em virtude da alta probabilidade de comorbidades entre os idosos,[6] não é possível afirmar com certeza se o envelhecimento em si é uma causa de anemia. Não obstante, uma queda nos níveis de hemoglobina em qualquer paciente jovem ou idoso deve levar a uma investigação para a possível presença de um desses distúrbios subjacentes. Serão necessários mais estudos para elucidar a patogenia molecular da anemia dos idosos, bem como para determinar as concentrações de hemoglobina adequadas para adultos mais velhos à luz da idade, gênero, raça e comorbidades.

Anemias hemolíticas

Com exceção da doença falciforme (Cap. 163), as anemias hemolíticas são encontradas com frequência muito menor que aquelas causadas pela diminuição da produção eritrocitária. Embora seja um grupo diverso, as anemias hemolíticas partilham uma série de características clínicas e laboratoriais. Os pacientes com hemólise moderada ou grave podem ter icterícia decorrente de uma elevação da bilirrubina não conjugada (indireta). Além disso, os indivíduos com vários tipos de anemia hemolítica muitas vezes apresentam esplenomegalia, o que significa o local primário de destruição eritrocitária aumentada.

Fisiopatologia

A presença de hemólise é estabelecida pelos exames laboratoriais descritos na Tabela 158-5. A avaliação adicional é necessária para estabelecer o diagnóstico específico. O médico poupa tempo e dinheiro utilizando os exames disponíveis de uma forma justificada e ordenada. O diagnóstico da anemia hemolítica é bem facilitado pelo uso de um esquema de classificação com base lógica e fisiopatológica. A Tabela 158-6 agrupa esses distúrbios que vão de fora dos eritrócitos para dentro do citoplasma, bem como pelo fato de o defeito ser hereditário ou adquirido. As anemias hemolíticas devido aos fatores ambientais, tais como a destruição imune ou ruptura traumática (Cap. 160), são adquiridas. As anormalidades das proteínas membranares eritrocíticas também podem causar hemólise. As mutações em proteínas do citoesqueleto de eritrócitos podem causar hemólise de gravidade variável. A mais frequentemente encontrada é a esferocitose hereditária (Cap. 161). Os defeitos membranares adquiridos dos eritrócitos são raros. A hemoglobinúria paroxística noturna é discutida no Capítulo 160, e a anemia de células em esporão foi mencionada anteriormente na seção de anemias secundária à doença hepática crônica. As proteínas presentes no citosol dos eritrócitos incluem a hemoglobina e enzimas. As mutações nessas proteínas podem resultar em anemias hemolíticas herdadas. A doença falciforme (Cap. 163) e as talassemias (Cap. 162) são as hemoglobinopatias mais frequentes. A doença SS homozigota e os estados heterozigotos compostos da doença SC e S/β-talassemia são anemias hemolíticas puras. Em contraste, a anemia nas formas clinicamente significativas de β-talassemia é primariamente causada pela eritropoiese ineficaz. De longe, o defeito enzimático mais frequente dos eritrócitos é a deficiência de glicose-6--fosfato-desidrogenase (Cap. 161).

Tabela 158-5

Características laboratoriais comuns às anemias hemolíticas

Sangue periférico	
Aumento da contagem de reticulócitos	
Policromasia	
Medula óssea – hiperplasia eritroide	
Soro	
Aumento de bilirrubina não conjugada (indireta)	
Lactato desidrogenase elevada (isoenzimas 1, 2 e 3)	
Haptoglobina diminuída ou ausente	
Hemoglobina plasmática:	
Hemólise extravascular: moderadamente aumentada	
Hemólise intravascular: acentuadamente aumentada	
Urina	
Hemoglobinúria	
Hemossiderina no sedimento urinário	Em hemólise intravascular

Tabela 158-6

Classificação das anemias hemolíticas*

Fatores ambientais	Adquiridos
Anticorpo: anemias imuno-hemolíticas	
Trauma mecânico: PTT, SHU, valva cardíaca	
Toxinas, agentes infecciosos: malária etc.	
Defeitos membranares	
Hemoglobinúria paroxística noturna	
Anemia de células em esporões	
Esferocitose hereditária etc.	
Defeitos do interior celular	Congênita
Hemoglobinopatias: doença falciforme, talassemia	
Enzimopatias: deficiência de G6PD etc.	

G6PD = glicose-6-fosfato-desidrogenase; SHU = síndrome hemolítico-urêmica; PTT = púrpura trombocitopênica trombótica.

* Um diagnóstico diferencial mais detalhado das anemias hemolíticas é apresentado na Tabela 160-1 no Capítulo 160.

Diagnóstico

Uma série de testes laboratoriais é utilizada para estabelecer a presença da degradação acelerada de eritrócitos (Tabela 158-5). Conforme mencionado na seção Avaliação Laboratorial do Paciente com Anemia, a contagem de reticulócitos é o procedimento mais simples e a mais custo-efetivo para distinguir entre as anemias hemolíticas e aquelas decorrentes da diminuição da produção eritrocitária. Nesse teste, uma coloração supravital ou uma sonda de RNA revela fitas de polirribossomos que estão presentes por apenas 24 a 48 horas após os eritrócitos saírem da medula óssea. Em uma coloração de rotina de Wright ou Romanowsky, essas células frequentemente parecem relativamente grandes, com uma cor cinza-azulada (chamada de policromasia). A contagem de reticulócitos é quase sempre elevada em pacientes com hemólise (a menos que haja uma supressão concomitante da medula, tal como pela deficiência de ácido fólico ou de ferro). Esse teste é um índice confiável da produção eritrocitária. Assim, em pacientes com anemia hemolítica, a medula óssea quase sempre exibe hiperplasia eritroide. Por este resultado ser previsível, um exame da medula óssea raramente é útil em pacientes com anemia hemolítica, a não ser que haja suspeita de que a hemólise seja decorrente de um linfoma subjacente.

Uma série de testes sorológicos e urinários está disponível para confirmar a presença de hemólise e avaliar a sua magnitude. Conforme mencionado anteriormente, a concentração sérica de bilirrubina não conjugada é elevada em proporção à gravidade da hemólise. As isoformas de lactato desidrogenase (LDH) tipo 1 a 3 são liberadas dos eritrócitos durante a hemólise, resultando no aumento dos níveis séricos de LDH. A maioria dos tipos de anemia hemolítica é extravascular, com destruição eritrocitária mediada por macrófagos no baço, fígado e na medula óssea. Nestes pacientes, uma quantidade relativamente pequena de hemoglobina é liberada pelos eritrócitos fagocitados para o plasma, onde se liga especificamente à haptoglobina. O complexo hemoglobina-haptoglobina é rapidamente eliminado da circulação. A determinação dos níveis séricos de haptoglobina é um teste útil da hemólise. A maioria dos pacientes com hemólise clinicamente significativa apresenta níveis baixos ou ausentes. De forma menos frequente, os pacientes apresentam hemólise intravascular, com níveis muito altos de hemoglobina livre no plasma, suficiente para atravessar glomérulos renais e exceder a capacidade de reabsorção tubular. Esses pacientes apresentam urina vermelha ou marrom que, após a centrifugação, se submetem ao teste positivo com uma "fita reagente" que detecta a proteína da heme. A hemoglobinúria pode ser rapidamente distinguida da mioglobinúria. Na primeira, tanto o plasma quanto a urina são pigmentados. Na última, o plasma permanece incolor, pois a molécula menor de mioglobina atravessa rapidamente os glomérulos. A hemoglobinúria muitas vezes é transitória. Por uma semana ou mais após o episódio ter regredido, o sedimento urinário contém hemossiderina, que pode ser detectada rapidamente com coloração de ferro do azul da Prússia.

Uma vez que estes exames laboratoriais gerais confirmem a presença de hemólise, uma série de testes específicos está disponível para estabelecer a causa específica (Caps. 160 a 163).

Abordagem para o tratamento da anemia

Assim como em outros distúrbios, o tratamento eficaz da anemia é baseado em uma avaliação diagnóstica completa. Os hematínicos, tais como ferro, cobalamina ou ácido fólico, não devem ser administrados, a menos que uma deficiência específica tenha sido demonstrada ou prevista. Embora o tratamento indiscriminado com cobalamina não seja prejudicial por si só, este acalma o paciente e o médico, podendo levar a uma falsa sensação de segurança na ausência de diagnóstico confirmado. Por outro lado, o uso inapropriado de preparações de ferro ao longo de um período prolongado pode ser prejudicial de forma direta, levando a uma condição de sobrecarga de ferro.

Muitos tipos de anemias podem ser corrigidos se uma causa precipitante puder ser descoberta e revertida. Se um medicamento ou toxina for o responsável, sua retirada pode permitir a recuperação completa. A correção da anemia secundária a uma doença crônica geralmente depende de se a condição subjacente puder ser revertida. Uma das vantagens mais drásticas do transplante renal bem-sucedido é a rápida correção da anemia da uremia.

Terapia com Eritropoietina

A administração de agentes estimuladores da eritropoiese (*erythropoiesis-stimulating agents* – ESA) (epoietina alfa e darbepoietina alfa) é extraordinariamente eficaz em determinadas circunstâncias. Além dos indivíduos com anemia da insuficiência renal crônica, os pacientes selecionados com outros tipos de anemia podem se beneficiar de ESA. O tratamento pode reduzir a necessidade de transfusão em pacientes com câncer ou infecção pelo HIV, nos quais a anemia tem sido agravada pela quimioterapia. Em comparação com os pacientes com insuficiência renal, são necessárias doses mais altas para indivíduos com câncer ou AIDS para alcançar o mesmo aumento na massa eritrocitária. O tratamento com ESA também tem sido eficaz em alguns pacientes com distúrbios primários da medula óssea, especificamente a mielodisplasia (Cap. 182). A necessidade de transfusão em pacientes cirúrgicos, tanto no período perioperatório quando pós-operatório, pode ser reduzida através de administração de ESA em curto prazo. O tratamento também pode beneficiar pacientes raros incapazes de receber transfusões de sangue devido à incompatibilidade de antígenos ou convicções religiosas.

Uma nota de precaução surgiu de uma série de grandes estudos sugerindo que altas doses de ESA que estimulam o nível de hemoglobina acima de 12 g/dL estão associadas a um pequeno, porém significativo, aumento no risco de trombose e mortalidade cardiovascular. Revisões sistemáticas e meta-análise do tratamento com ESAs em pacientes com doença renal crônica que visam a níveis mais elevados de hemoglobina mostraram aumento do risco de trombose de acesso vascular e complicações cardiovasculares (Caps. 130 e 131),[A1] [A2] e da mesma forma para eventos tromboembólicos em pacientes com câncer.[A3]

Os distúrbios primários da medula óssea apresentam um excelente desafio terapêutico. A anemia aplástica (Cap. 165) pode ser curada pela terapia imunossupressora e transplante de células-tronco. As remissões duradouras podem ser alcançadas em uma fração cada vez maior dos pacientes com leucemia aguda por quimioterapia, frequentemente associada ao transplante de células-tronco (Cap. 178). Outros distúrbios primários da medula óssea que não respondem a essas intervenções são tratados com medidas de suporte, tais como transfusões de eritrócitos e plaquetas.

Transfusão de Eritrócitos

A decisão de transfundir ou não um paciente anêmico é frequentemente desafiadora. Os riscos e complicações da administração de produtos derivados do sangue são discutidos no Capítulo 177. Os pacientes com anemia crônica ou de longa duração são capazes de compensar em várias formas, discutidas anteriormente neste capítulo. Uma redução considerável da massa eritrocitária pode ser surpreendentemente bem tolerada, especialmente se o paciente for jovem ou sedentário. A transfusão é raramente indicada em um paciente com anemia crônica cuja hemoglobina é igual ou superior a 9 g/dL. Os indivíduos que se espera que respondam à administração de um agente específico, tais como ferro, ácido fólico ou vitamina B_{12}, podem geralmente ser poupados das transfusões.

A evidência atual não suporta o benefício das transfusões liberais em pacientes com anemia assintomática e doença cardíaca. Na verdade, as diretrizes do American College of Physicians no tratamento da anemia em pacientes com doença cardíaca advertem tanto contra a transfusão de eritrócitos como contra o uso de ESAs em pacientes com doença cardiovascular que têm anemia leve a moderada.[7] Entretanto, se a anemia for grave e acompanhada por isquemia do miocárdio ou cerebral ou por insuficiência cardíaca congestiva, indica-se a administração imediata, porém lenta de concentrados de eritrócitos. O sangue total deve ser administrado somente se o paciente for hipovolêmico.

Esplenectomia

A esplenectomia é indicada para o tratamento de anemias hemolíticas. A eficácia da esplenectomia se correlaciona com o grau em que os eritrócitos anormais ou defeituosos são destruídos ou sequestrados no baço. A esplenectomia é curativa em quase todos os pacientes com esferocitose hereditária (Cap. 161). A cirurgia também pode ser benéfica em pacientes selecionados com anemia imuno-hemolítica, esplenomegalia congestiva, anemia de células em esporão e determinadas hemoglobinopatias e enzimopatias. A morbidade e a mortalidade operatória decorrentes da esplenectomia eletiva são muito baixas. O procedimento pode muitas vezes ser realizado através da laparoscopia. Pacientes ocasionais desenvolvem abscessos subfrênicos do lado esquerdo após a cirurgia. Após a esplenectomia, as crianças pequenas apresentam risco de desenvolvimento de septicemia devastadora. Esta complicação pode ser parcialmente prevenida pela vacinação contra pneumococos e meningococos. A sepse pós-esplenectomia ocorre raramente em adultos. O risco de sepse pode ser evitado pela esplenectomia parcial. A trombocitose geralmente se desenvolve rapidamente após a esplenectomia. No entanto, na maioria dos casos é transitória. Em pacientes com hemólise contínua ou com um distúrbio mieloproliferativo (Cap. 166), a trombocitose geralmente persiste e pode ser ocasionalmente associada a complicações tromboembólicas.

Referência de Grau A

A1. Vinhas J, Barreto C, Assuncao J, et al. Treatment of anaemia with erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease does not lower mortality and may increase cardiovascular risk: a meta-analysis. *Nephron Clin Pract*. 2012;121:c95–c101.

A2. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2010;153:23–33.

A3. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12: CD003407.

Referências Gerais

1. Balarajan Y, Ramakrishnan U, Ozaltin E, et al. Anaemia in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2011;378:2123–2135.
2. Bunn HF, Aster JA. *Pathophysiology of Blood Disorders*. New York: McGraw Hill; 2010.
3. Skold A, Cosco DL, Klein R. Methemoglobinemia: pathogenesis, diagnosis, and management. *South Med J*. 2011;104:757–761.
4. Chowdhary S, Bukoye B, Bhansali AM, et al. Risk of topical anesthetic-induced methemoglobinemia: a 10-year retrospective case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013;173:771–776.
5. DeLoughery TG. Microcytic anemia. *N Engl J Med*. 2014;371:1324–1331.
6. Price EA, Mehra R, Holmes TH, et al. Anemia in older persons: etiology and evaluation. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;46:159–165.
7. Qaseem A, Humphrey LL, Fitterman N, et al. Treatment of anemia in patients with heart disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2013;159:770–779.

Anemias microcíticas e hipocrômicas

Gordon D. Ginder

A hemoglobina, molécula transportadora de oxigênio, executa a principal função do eritrócito maduro. A quantidade de hemoglobina dos eritrócitos é determinada pela produção coordenada da proteína globina, do anel porfirínico da heme e pela disponibilidade de ferro. A deficiência de um desses três componentes fundamentais da hemoglobina causa anemia hipocrômica e/ou microcítica (Fig. 158-5).[1] Em geral, a anemia microcítica é detectada inicialmente pelos índices hematimétricos obtidos por processo automatizado. O diagnóstico da anemia hipocrômica e microcítica é confirmado pelo exame do esfregaço do sangue periférico (Fig. 159-1). Os distúrbios que afetam a produção da proteína globina geralmente produzem microcitose, mas não hipocromia, e serão discutidos em outra parte (Cap. 162).

FIGURA 159-1 Anemia ferropriva.
Muitas destes eritrócitos são microcíticos (menor do que o núcleo do linfócito normal, próximo ao centro do campo) e hipocrômicos (com áreas centrais de palidez que excedem a metade do diâmetro das células).

Anemia por deficiência de ferro

Epidemiologia

A deficiência de ferro é de longe a causa mais comum de anemia no mundo inteiro e está entre os problemas mais frequentemente vistos pelos médicos da atenção primária dos Estados Unidos. Mais de 1,6 bilhão de pessoas, quase um quarto da população mundial, é anêmica, e a deficiência de ferro é responsável por cerca de metade da totalidade de casos de anemia no mundo.[2] Estima-se que entre 2% e 5% das adolescentes dos Estados Unidos apresentam deficiência de ferro suficiente para causar anemia. Em outros locais, a prevalência da anemia ferropriva é muito mais alta, e as estimativas indicam que até 10% da população mundial, ou mais de 500 milhões de pessoas, apresentam esse distúrbio. As taxas de prevalência são particularmente elevadas nos países em desenvolvimento onde a carência alimentar e as parasitoses intestinais são prevalentes.

Fisiopatologia

A maior parte dos cerca de 4 g de ferro do corpo humano adulto está incorporada à hemoglobina (cerca de 2.100 mg) nos eritrócitos e à mioglobina (cerca de 300 mg) nos músculos. O restante está principalmente nos depósitos de ferro do fígado (1.000 mg) e no interior dos macrófagos do sistema mononuclear fagocitário da medula óssea e do baço (600 mg) (Fig. 159-2). Apenas uma pequena quantidade de ferro (3 a 7 mg) circula livremente no plasma ligada à transferrina, mas esse *pool* é cineticamente muito ativo, renovando-se a cada três ou quatro horas. Graças aos poderosos mecanismos de conservação de reciclagem do ferro por meio do sistema mononuclear fagocitário, apenas uma média de 1 a 2 mg de ferro é normalmente perdida por dia, em grande parte pela descamação de pele e mucosas e, nas mulheres em idade reprodutiva, pela menstruação.

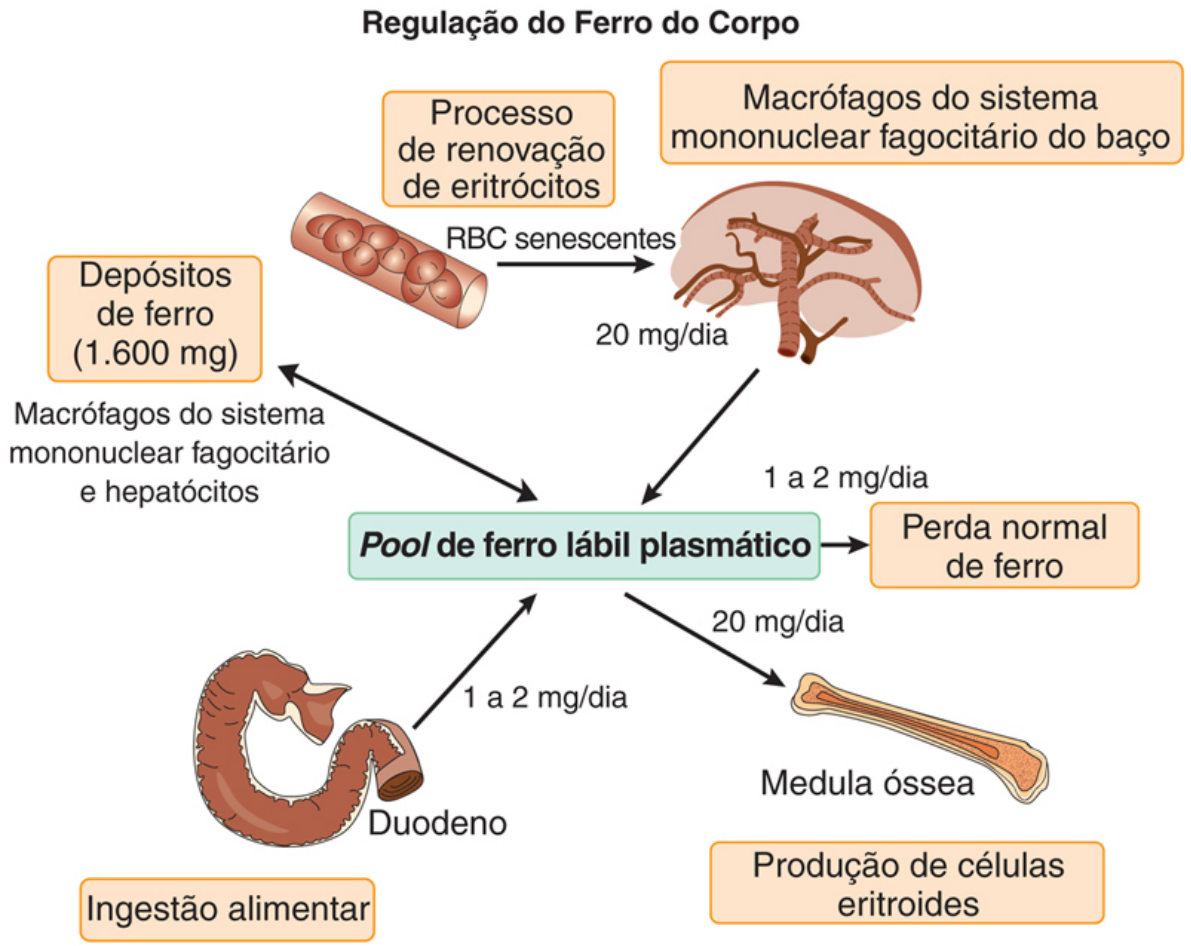

FIGURA 159-2 **Homeostase do ferro em seres humanos normais.**
RBC = eritrócito.

A capacidade do ferro de doar e receber prontamente elétrons por meio da conversão de íons ferrosos (Fe^{2+}) em íons férricos (Fe^{3+}) o torna um componente fundamental dos anéis porfirínicos transportadores de oxigênio da hemoglobina e da mioglobina, bem como dos citocromos e de outras enzimas vitais. O ferro livre é extremamente tóxico em razão de sua capacidade de catalisar a formação de radicais livres, que causam dano celular. Além disso, a maior parte do ferro do organismo que não está incorporada de modo estável aos anéis porfirínicos está associada a proteínas. A transferrina é a principal proteína associada ao ferro plasmático circulante, e a ferritina é a principal proteína associada ao ferro armazenado no interior das células, tanto no citoplasma quanto nas mitocôndrias. Como a taxa normal de perda de ferro é baixa, apenas cerca de 1 a 2 mg/dia de ferro dietético são necessários para manter a homeostase. A dieta ocidental média contém aproximadamente 20 mg/dia e o rendimento do processo de absorção duodenal de ferro é geralmente suficiente para manter da quantidade de ferro necessária para a manutenção do equilíbrio homeostático.

O controle da absorção do ferro pelas células das criptas duodenais é crucial, uma vez que não há um mecanismo fisiológico regulável para a excreção do ferro. Como consequência, a ingestão excessiva de ferro pode levar a uma sobrecarga de ferro deletéria com concomitante lesão de órgãos (Cap. 212). O ferro não hêmico da dieta é dissolvido em parte pelo pH baixo do conteúdo estomacal. Após sofrer redução ao estado ferroso pela ferro redutase, o ferro atravessa a membrana apical das células das criptas com a ajuda do transportador divalente de metais, de tipo 1 (DMT-1). Há vários níveis de regulação envolvidos na absorção do ferro pelo intestino. Um deles é modulado pela ingestão alimentar; portanto, a capacidade absortiva do duodeno é diminuída após um grande afluxo de ferro alimentar. Um segundo mecanismo regulador modula a capacidade de absorção do ferro com base nos depósitos totais de ferro do organismo. Por fim, o chamado regulador eritropoiético modula a capacidade de absorção dos enterócitos com base na quantidade de ferro necessária para a eritropoiese. Um aumento paradoxal na absorção de ferro através desse mecanismo ocorre em certos tipos de anemia caracterizada por destruição predominantemente intramedular de células eritroides (causando a eritropoiese ineficaz): anemia sideroblástica, talassemias (Cap. 162) e anemias diseritropoiéticas congênitas.

Uma vez no interior da célula absortiva intestinal, o ferro é armazenado ligado à ferritina. O ferro plasmático circulante está ligado à proteína transportadora de ferro transferrina. O complexo transferrina-ferro é então captado pelos precursores eritroides via receptor de transferrina. A alta densidade de receptores de transferrina presente na superfície dos precursores eritroides garante a captação preferencial do ferro por essas células e explica por que a eritropoiese prossegue normalmente até que ocorra uma deficiência crítica de ferro ligado à transferrina – o que reflete uma depleção do ferro total do organismo. Os níveis de transferrina, de receptores de transferrina, de ferritina e de outras proteínas importantes do metabolismo do ferro são regulados pelas proteínas reguladoras de ferro IRP-1 e IRP-2.

Acredita-se que a hepcidina, um peptídeo com 25 aminoácidos, é um regulador central da homeostase do ferro que atua sobre a absorção intestinal, a reciclagem do ferro proveniente dos eritrócitos senescentes realizada pelos macrófagos e a mobilização do ferro depositado no fígado.[3] Assim, a hepcidina afeta todos os principais sítios de captação e armazenamento de ferro. É produzida no fígado e age como um regulador negativo da absorção intestinal de ferro e da liberação do ferro armazenado em macrófagos e hepatócitos (Fig. 158-7). Acredita-se que a hepcidina se ligue à ferroportina, o principal transportador de ferro da membrana do enterócito, do macrófago e do hepatócito, provocando assim a internalização e a degradação da ferroportina. Esse processo bloqueia o transporte do ferro através da membrana basolateral das células das criptas, impedindo a incorporação desse metal na forma de ferro plasmático ligado à transferrina. Da mesma forma, a perda da função da ferroportina bloqueia a principal via de exportação do ferro armazenado nos macrófagos e hepatócitos. A produção de hepcidina é suprarregulada pelo ferro e infrarregulada pela hipóxia, o que é compatível com o papel homeostático desse peptídeo. Visto que sua produção também é suprarregulada pelas citocinas da inflamação, acredita-se que a hepcidina desempenhe um papel importante nos casos em que há falta do ferro ligado à transferrina disponível para a eritropoiese em presença de depósitos normais ou mesmo muito aumentados de ferro. Essa deficiência paradoxal do ferro ligado à transferrina é observada na anemia da inflamação crônica (ver adiante; Cap. 158).

Perda de Sangue

A anemia ferropriva resulta de um desequilíbrio entre a quantidade de ferro corporal disponível para a produção de hemoglobina e as quantidades mínimas necessárias para manter a produção normal de hemoglobina durante a eritropoiese (Fig. 159-2). Em razão da eficácia combinada existente entre a absorção de ferro da dieta e a retenção desse metal sob circunstâncias normais, na maioria das vezes esse desequilíbrio resulta de uma perda de sangue, sendo o trato gastrointestinal (GI) o local mais comum (Cap. 135) nos homens e nas mulheres sem menstruação. Nos países desenvolvidos, essa perda é em geral decorrente de lesões benignas ou neoplásicas do trato GI (Caps. 192 e 193) ou ingestão crônica de medicamentos que causam danos na mucosa GI (Cap. 139). Os agentes agressores mais comuns são o álcool e os salicilatos ou outros agentes anti-inflamatórios não esteroides. Nos países em desenvolvimento, as infecções por helmintos, que incluem a ancilostomíase (Cap. 357) e a esquistossomose (Cap. 355), estão entre as causas mais comuns de perda sanguínea pela via GI.

A perda de sangue pelo trato genitourinário que leva à deficiência de ferro é mais comum entre as mulheres que menstruam. Os tumores malignos do trato urinário (Cap. 197) e a hemoglobinúria decorrente de hemólise intravascular (Cap. 160) são causas menos comuns. A perda de sangue pelo trato respiratório também leva à deficiência de ferro, porém é uma causa bem menos comum.

Reprodução e Crescimento

Na maioria dos casos, uma quantidade maior de ferro é em consequência da perda de sangue; outras causas incluem o rápido crescimento na infância e adolescência e a gravidez e lactação na idade adulta. Estima-se que a falha em satisfazer o aumento da necessidade de ferro que surge durante a gravidez com a ingestão de ferro suplementar possa levar a uma deficiência de ferro equivalente a uma perda acumulada de sangue de até 1.500 mL.

Ingestão Inadequada de Ferro

Outra causa importante de deficiência de ferro é a ingestão inadequada desse metal. Apenas as dietas que não têm 1 a 2 mg/dia falham em fornecer quantidade adequada de ferro. Uma refeição ocidental média contém cerca de 6 mg de ferro, portanto a insuficiência alimentar não é uma causa comum de deficiência de ferro. Certas dietas deficientes em ferro ou que contêm grandes quantidades de fitatos, encontrados nos cereais, ou de tanato, presente no chá, – ambas substâncias que inibem a absorção intestinal de ferro – podem levar à deficiência de ferro. Embora na maioria das vezes o ferro seja prontamente absorvido, em especial no duodeno, há estados patológicos capazes de prejudicar esse processo. Entre eles estão a má absorção intestinal generalizada (Cap. 140) e a gastrite atrófica (Cap. 139) acompanhada de acloridria, além das cirurgias gástricas extensas. Por outro lado, o uso crônico de bloqueadores dos receptores de histamina-2 (H_2) ou de inibidores da bomba de prótons não parece acarretar deficiência de ferro. Nos Estados Unidos, a doença celíaca (Cap. 140) é uma causa cada vez mais comum de deficiência de ferro, com anemia resultante.

Manifestações clínicas

Graças aos mecanismos fisiológicos compensatórios, os pacientes com anemia ferropriva de grau leve podem ser assintomáticos. A deficiência de ferro desses pacientes pode ser identificada durante a avaliação de um processo patológico subjacente ou durante exames laboratoriais de rotina. O encontro de microcitose e hipocromia ocorre somente após o hematócrito ter caído para aproximadamente 30%; por essa razão pode não haver sinal da doença nas fases iniciais.

A anemia ferropriva, como outras anemias, manifesta-se por meio de sintomas inespecíficos como fraqueza, palidez, tontura, diminuição da tolerância aos exercícios físicos e irritabilidade. Pelo fato de o ferro ser um componente fundamental do complexo porfirínico muscular, assim como de muitas enzimas metabólicas essenciais, sua deficiência afeta outros sistemas de órgãos além do éritron, muitas vezes resultando em um grau de fadiga, intolerância ao exercício e fraqueza fora da proporção com o nível de hemoglobina. A reposição de ferro em indivíduos deficientes em ferro pode melhorar o desempenho cognitivo e de exercício. Além disso, o tratamento com ferro por via intravenosa em pacientes com insuficiência cardíaca e deficiência de ferro coexistente (à qual os pacientes com insuficiência cardíaca são propensos) pode melhorar os sintomas, capacidade funcional e qualidade de vida, independentemente da presença ou ausência de anemia.[A1]

Em casos raros, mais frequentemente em mulheres idosas, pode haver disfagia pela presença de estreitamento ou membrana esofagianos (síndrome de Plummer-Vinson). A pica é uma manifestação clínica exclusiva da deficiência de ferro e consiste em um desejo intenso e incomum de comer determinadas substâncias não nutricionais. A pica pode se manifestar como um forte desejo de comer gelo (pagofagia) ou, com menor frequência, terra (geofagia) ou amido (amilofagia); acredita-se que a pagofagia seja o tipo de pica mais específico da deficiência de ferro.

Os achados físicos que podem estar associados ao estado ferroprivo incluem a glossite e a estomatite angular. Outros achados menos comuns porém altamente específicos são a presença de curvatura côncava nas unhas das mãos e dos pés (coiloníquia) e de tonalidade azul nas escleras.

Diagnóstico

O diagnóstico de anemia por deficiência de ferro é feito por meio de exame laboratorial. Uma vez que a presença de eritrócitos microcíticos e hipocrômicos é uma condição *sine qua non* desse tipo de anemia, os exames laboratoriais iniciais consistem na determinação dos níveis de hemoglobina, do volume corpuscular médio, da concentração de hemoglobina corpuscular e do número de reticulócitos. Em mãos experientes, um esfregaço de sangue periférico (Cap. 157) é um excelente indicador de anemia ferropriva. Na anemia ferropriva, a maioria dos eritrócitos tem um diâmetro menor que o núcleo de um linfócito típico, e a área da região central pálida é maior que a metade do diâmetro total do eritrócito (Fig. 159-1). A variabilidade do tamanho de eritrócitos distingue a anemia ferropriva de outras condições que causam microcitose; a variabilidade calculada do volume dos GV (a chamada amplitude de distribuição do tamanho dos eritrócitos, ou RDW [*Red cell volume distribution width*, em inglês]), está elevada na fase inicial da anemia ferropriva.

O diagnóstico definitivo da anemia ferropriva é feito por meio de exames que quantificam as reservas de ferro total do organismo: a ausência de reservas de ferro é exclusiva dessa anemia microcítica e hipocrômica. Os níveis de transferrina e de ferro ligado à transferrina podem não ser indicadores confiáveis da carência de ferro, visto que esses níveis também estão alterados na anemia da doença crônica, embora, nessa última condição, as reservas de ferro total do organismo sejam adequadas (Fig. 158-6).

O nível sérico de ferritina é o indicador mais confiável, menos invasivo e com melhor relação custo-benefício que está disponível para uso rotineiro na maioria doslaboratórios clínicos (Tabela 159-1). Em um grande estudo que envolveu 259 pacientes anêmicos, o diagnóstico de deficiência de ferro foi estabelecido diante de níveis séricos de ferritina inferiores a 18 μg/L, que revelaram uma especificidade superior a 95% e uma sensibilidade de 55%. Quando o nível sérico de ferritina é de 45 μg/L, a sensibilidade sobe para aproximadamente 70%; valores superiores a 100 μg/L em populações com prevalência de deficiência de ferro inferior a 40% excluem o diagnóstico de deficiência de ferro e apresentam uma sensibilidade superior a 90%. Embora alguns estudos recentes tenham questionado a precisão da determinação rotineira do ferro corável da medula óssea, esse exame ainda é, em geral, considerado o "padrão-ouro" dos exames para o diagnóstico da deficiência de ferro. Contudo, raramente é necessário quantificar as reservas de ferro total da medula óssea para diagnosticar a anemia ferropriva, exceto quando há algum outro fator complicador.

Tabela 159-1

Achados laboratoriais para estudos de ferro em anemias microcíticas e hipocrômicas

ANEMIA	FERRO SÉRICO	TIBC	SATURAÇÃO DE TRANSFERRINA (%)	FERRITINA SÉRICA	RECEPTOR DE TRANSFERRINA SÉRICA	FERRO RE NA MEDULA	SIDEROBLASTOS EM ANEL NA MEDULA
Anemia ferropriva	Baixo	Alto	0-15	Baixo (<30 μg/L)	Alto	Ausente	Ausente
Anemia da doença crônica	Baixo	Normal ou baixo	5-15	Normal ou alto	Normal	Normal ou alto	Ausente
Anemia sideroblástica	Alto	Normal	60-90	Alto	Normal ou alto	Alto	Presente

RE = reticuloendotelial; TIBC = capacidade total de ligação de ferro (*Total iron binding capacity*).

Os níveis séricos de ferritina podem estar falsamente elevados na inflamação crônica e na doença crônica. Uma meta-análise envolvendo 8.796 pacientes sugeriu que a avaliação da proteína C-reativa (PCR) e glicoproteína ácida α_1 (ACP) para determinar o grau de inflamação pode melhorar a acurácia do nível de ferritina como um indicador da deficiência de ferro.[4] O nível sérico solúvel de receptores de transferrina (sTfR) é uma excelente medida de massa total dos precursores eritroides. O sTfR está aberrantemente elevado na presença da deficiência de ferro, por isso é considerado um teste útil para esta condição. Vários estudos mostraram a utilidade da relação sTfR/ferritina na distinção entre a deficiência de ferro e a anemia da doença crônica. No entanto, a falta de padrões confiáveis e o resultado de uma meta-análise quanto à eficácia do teste, indicando que dados adicionais são necessários para definir a precisão do diagnóstico de sTfR,[5] impediram que este ensaio se tornasse disponível de forma rotineira na prática clínica.

Tratamento

O tratamento da anemia ferropriva consiste na restauração das reservas de ferro do organismo. Entretanto, a causa subjacente sempre deve ser investigada antes de o tratamento ser iniciado, pois em muitos casos trata-se de lesão GI corrigível e potencialmente fatal (Cap. 135).

Administração Oral

A via de administração de ferro preferida é a oral. O ferro oral é absorvido mais rapidamente na ausência de alimentos, principalmente nos casos em que há diminuição da produção de ácido gástrico decorrente de gastrite atrófica, cirurgia gástrica ou supressão crônica do ácido gástrico pelo uso de antagonistas H_2 ou inibidores da bomba de prótons. O principal obstáculo à reposição oral de ferro são os efeitos colaterais indesejáveis, sobretudo o desconforto epigástrico e as náuseas; também podem ocorrer diarreia e constipação em alguns pacientes. A redução da dose frequentemente elimina as náuseas e o desconforto epigástrico. Apesar do desenvolvimento de vários compostos contendo ferro que são eficazes por via oral, o sal original – o sulfato ferroso na dose de 325 mg três vezes ao dia diariamente – ainda é a substância mais conveniente. Embora algumas preparações orais mais recentes, como o gluconato ferroso (300 mg duas ou três vezes ao dia diariamente) e o fumarato ferroso (325 mg duas a três vezes ao dia diariamente), possam provocar menos efeitos colaterais GI por miligrama de ferro, sua absorção é bem menor, de modo que não há vantagem em utilizar essas formulações mais caras, exceto para os pacientes que não toleram o sulfato ferroso. Em virtude da baixa toxicidade e do baixo custo da reposição de ferro por via oral, a administração experimental de ferro é um modo alternativo de confirmar o diagnóstico de anemia ferropriva.

Administração Parenteral

A administração parenteral de ferro é um tratamento alternativo eficaz para as situações nas quais não se consegue controlar a perda de sangue primária, ou o ferro não é absorvido por causa de uma má absorção acentuada, ou o ferro administrado oralmente não é bem tolerado, apesar dos esforços concentrados para minimizar seus efeitos colaterais. A administração intramuscular limita-se a 100 mg/injeção; portanto, recomenda-se a administração intravenosa. A administração intravenosa em uma dose de 125 mg de gluconato férrico de sódio durante dez minutos é a forma parenteral preferida devido à baixa incidência de reações adversas. Um ensaio duplo-cego, aleatório, multi-institucional e controlado com placebo que envolveu mais de 2.500 pacientes revelou eventos adversos similares entre os pacientes que receberam gluconato férrico de sódio e aqueles que receberam placebo. Nesse ensaio, foi registrada a ocorrência de apenas uma complicação potencialmente fatal; em comparação, houve um grupo com controle histórico que envolveu 3.768 pacientes tratados com o complexo ferro-dextrana onde foram registrados 23 eventos potencialmente fatais. O uso do gluconato férrico de sódio apresenta uma limitação: a dose máxima administrada em uma única injeção é de aproximadamente 125 mg, e em geral é necessária uma dose total de 500 a 2.000 mg para o reabastecimento adequado das reservas de ferro. Embora o complexo ferro-dextrana possa ser administrado em doses grandes de ferro em uma única injeção intravenosa, atualmente é reservado para situações nas quais é necessária a reposição rápida do ferro, por causa das reações adversas retardadas e das reações anafiláticas potencialmente fatais que ocorrem em 0,6% e 2,5% dos casos, respectivamente. Quando se pretende administrar por via IV o complexo ferro-dextrana, recomenda-se uma pré-medicação com difenidramina e uma injeção lenta com uma dose-teste de 30 a 40 mg de ferro-dextrana diluídos em soro fisiológico.

Preparações de ferro mais recentes para uso intravenoso incluem carboximaltose férrica, ferro isomaltoside 1.000 e ferumoxitol. Essas preparações permitem a administração de doses muito mais elevadas de ferro intravenoso em tempo mais curto e podem ser usadas com segurança para repor as reservas de ferro, por vezes, em uma única sessão de tratamento.

Em geral, a resposta à terapia de reposição do ferro é bastante rápida, sendo os sintomas eliminados em alguns dias. O aumento da reticulocitose começa geralmente em quatro a cinco dias e, se houver reposição adequada de ferro, o nível de hemoglobina subirá em uma semana e atingirá o nível normal após seis semanas de terapia. Na maioria das vezes, a meta do tratamento, que consiste em atingir um nível sérico de ferritina superior a 50 mg/L, é alcançada após quatro a seis meses. Se a causa subjacente da deficiência de ferro não for reversível, será preciso manter a terapia, mesmo após a restauração adequada das reservas de ferro. Em virtude da avidez dos precursores eritroides ricos em receptores para a transferrina pelo ferro ligado à transferrina, o nível sérico de ferritina geralmente não se eleva até que os níveis de hemoglobina estejam normalizados.

Ausência de Resposta à Terapia com Ferro

Uma resposta incompleta ou ausente à terapia com ferro por via oral, determinada pela ausência de normalização do nível de hemoglobina, geralmente significa que a reposição de ferro não foi suficiente (mais frequentemente devido à não continuidade da terapia de ferro por via oral devido a seus efeitos colaterais) ou que a deficiência de ferro não é a causa primária da anemia (p. ex., anemia da doença crônica coexistente). As causas menos comuns de falha na resposta ao ferro administrado por via oral incluem a má absorção de ferro (p. ex., doença celíaca, gastrite atrófica) ou perda de sangue em excesso da reposição de ferro. Refratariedade ao ferro oral em função de doença celíaca pode ser rastreada por meio de testes de anticorpos antitransglutaminase tecidual (tTG); gastrite atrófica autoimune por gastrina sérica, células parietais ou anticorpos antifator intrínseco; e infecção por *Helicobacter pylori* e gastrite por triagem do anticorpo ou antígeno fecal e teste respiratório da urease.

TMPRSS6, também chamado de matriptase-2, é uma serina-protease transmembrana do tipo II que suprime a produção de hepcidina. Vários tipos de mutações em *TMPRSS6* que são ou esporádicos ou familiares (geralmente autossômicos recessivos) foram recentemente descritos como causas de anemia ferropriva de ferro refratário (IRIDA). Associados a níveis urinários elevados de forma inadequada de hepcidina, o defeito causa comprometimento da absorção de ferro e reciclagem, levando a IRIDA. De forma característica, esses pacientes não apresentam melhora hematológica na resposta à ingestão de ferro por via oral e são somente parcialmente responsivos ao ferro administrado por via parenteral devido à utilização anormal de ferro.[6,7]

Prognóstico

Na maioria dos casos, a anemia por deficiência de ferro pode ser corrigida rapidamente pela reposição oral ou parenteral do metal, mas o prognóstico a longo prazo depende essencialmente do curso clínico da causa subjacente. É fundamental que o paciente se submeta a uma avaliação completa para a determinação da causa subjacente da deficiência de ferro, principalmente porque uma lesão gastrointestinal oculta, na maioria das vezes maligna, pode estar presente, sobretudo nos pacientes com mais de 50 anos de idade (Caps. 192 e 193).

Anemia da doença crônica e inflamação

Definição

A *anemia da doença crônica* (ou *anemia da inflamação crônica*) é a anemia que ocorre nos estados patológicos crônicos, geralmente naqueles associados a níveis elevados de citocinas inflamatórias. Embora a anemia da inflamação crônica se manifeste em geral como um processo normocrômico e normocítico (Cap. 158), em 20% a 50% dos casos os índices hematimétricos revelam microcitose. A anemia é geralmente de grau leve a moderado e pode ser assintomática.

Epidemiologia

A anemia da inflamação crônica acredita-se ser a segunda causa mais comum de anemia, superada apenas pela anemia ferropriva. É o tipo mais comum de anemia encontrado entre os pacientes hospitalizados. No amplo espectro de doenças subjacentes estão as infecções agudas e crônicas, as doenças autoimunes e inflamatórias, os cânceres e as doenças renais crônicas.

Fisiopatologia

Acredita-se que três mecanismos principais responsáveis pela anemia de inflamação crônica resultem dos efeitos causados pelos níveis anormais de citocinas inflamatórias. O primeiro é a homeostase desregulada do ferro, manifestada por baixos níveis séricos de ferro (hipoferremia) na presença de níveis séricos normais ou elevados de ferritina e de reservas abundantes de ferro no interior dos macrófagos do sistema mononuclear fagocitário. A consequência funcional é uma disponibilidade limitada na quantidade de ferro destinado às células progenitoras da linhagem eritroide e a resultante restrição da eritropoiese. Os estímulos pró-inflamatórios, entre eles os lipopolissacarídeos, a interferon-γ e o fator de necrose tumoral, de tipo α, (TNF-α), suprarregulam o DMT-1, que aumenta a captação de ferro pelas células do

sistema mononuclear fagocitário. Ao mesmo tempo, esses estímulos levam à infrarregulação da expressão da ferroportina; a ferroportina é a proteína necessária para a liberação do ferro ferroso das células armazenadoras e para o transporte do ferro da dieta dos enterócitos duodenais para a circulação.

Visto que o peptídeo hepcidina – um reagente da fase aguda que é regulado pelo ferro – bloqueia tanto a captação do ferro pelo intestino quanto a liberação desse metal dos hepatócitos e macrófagos, sua suprarregulação pelos lipopolissacarídeos, pela interleucina (IL)-6 e provavelmente pela IL-1 (indiretamente por meio da indução da IL-6) resulta em outro mecanismo de anemia. Além disso, os pacientes com adenomas hepáticos que secretam grandes quantidades de hepcidina têm anemia refratária ao ferro na presença de valores normais ou elevados de ferritina e de reservas de ferro (macrófagos), embora as concentrações de citocinas inflamatórias não estejam elevadas. As concentrações elevadas de hepcidina urinária correlacionam-se com os níveis de ferritina nos pacientes com anemia da inflamação, sobrecarga de ferro e deficiência de ferro.[8] Essas relações são representadas na Figura 158-7.

Uma terceira característica fisiopatológica da anemia da inflamação crônica é a inibição da expansão do *pool* de células progenitoras da linhagem eritroide. Interferon-γ é o fator inibidor mais potente da eritropoiese, porém acredita-se que a inibição semelhante seja mediada por IL-1, TNF-α e interferon-β. Esses mediadores da inflamação agem para aumentar a apoptose de células progenitoras eritroides, infrarregulam os receptores de eritropoietina e antagonizam os pró-fatores hematopoiéticos. A ação da eritropoietina parece ser antagonizada diretamente por essas citocinas pró--inflamatórias, fato que explicaria por que a responsividade à eritropoietina parece estar inversamente relacionada à gravidade da inflamação crônica subjacente e aos níveis de interferon-γ e TNF-α. Por fim, o aumento da eritrofagocitose na presença de inflamação resulta em um encurtamento moderado da meia-vida dos GV.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas dos pacientes com anemia da inflamação crônica são geralmente dominadas pelo processo patológico subjacente. Na maioria das vezes, essa anemia é leve, e os níveis de hemoglobina permanecem no intervalo de 8 a 10 g/dL. Contudo, uma perda de sangue intercorrente, a deficiência absoluta de ferro ou outros fatores agravantes podem provocar uma anemia potencialmente fatal. Mesmo a anemia de grau leve a moderado acentua os efeitos debilitantes da doença subjacente, afetando negativamente o estado geral e a qualidade de vida do paciente. Além disso, a presença da anemia está associada a um pior prognóstico global em muitas das doenças crônicas subjacentes, embora até o momento não tenha sido provado de modo direto que a correção da anemia melhore a sobrevida do paciente.

Diagnóstico

O diagnóstico clínico da anemia da doença crônica que se manifesta na forma de microcitose e hipocromia é de exclusão e se baseia no encontro de nível sérico baixo de ferro na presença de reservas normais ou aumentadas de ferro total do organismo (Tabela 159-1). A ferritina sérica é o melhor marcador laboratorial para avaliar o armazenamento de ferro e está quase invariavelmente normal ou elevada na anemia da doença crônica. Se o ferro sérico e a saturação da transferrina estiverem reduzidos, refletindo uma desregulação na homeostase do ferro, o diagnóstico de anemia da doença crônica poderá ser feito dentro do contexto clínico apropriado após a exclusão de outras causas de anemia, como perda de sangue coexistente, talassemia (Cap. 162) e supressão da eritropoiese induzida por drogas. Entretanto, quando há inflamação, até 30% dos pacientes com deficiência verdadeira de ferro exibem níveis séricos de ferritina superiores a 100 μg/L, o que obscurece potencialmente o diagnóstico de deficiência de ferro. Exames que quantificam os sTfR são úteis para diagnosticar a deficiência de ferro na presença de inflamação associada à anemia da doença crônica, mas problemas com a padronização desse exame têm limitado sua disponibilidade na prática clínica. A análise da medula óssea com o objetivo de avaliar as reservas de ferro presentes nos macrófagos do sistema mononuclear fagocitário (hemossiderina) e os eritroblastos que contêm grânulos de ferro (sideroblastos) pode fornecer as evidências definitivas da ausência de reservas de ferro nos casos de anemia da inflamação crônica. O encontro de um nível sérico baixo de eritropoietina também é útil para corroborar o diagnóstico de anemia da inflamação crônica, mas apenas quando o nível de hemoglobina estiver abaixo de 10 g/dL.

Tratamento

Tratamento da Doença Subjacente

O tratamento mais eficaz para a anemia da doença crônica é o tratamento bem-sucedido do processo patológico inflamatório subjacente, seja ele uma infecção aguda ou crônica, um câncer tratável, insuficiência renal ou artrite reumatoide. Ainda que o tratamento definitivo não seja possível, a qualidade de vida do paciente e talvez o prognóstico da doença de base poderão melhorar se a anemia sintomática receber um tratamento específico. Infelizmente, a anemia da inflamação crônica permanece subtratada, mesmo em países desenvolvidos.

Transfusão de Sangue

A transfusão de sangue (Cap. 177) leva à resolução imediata da anemia, mas é indicada principalmente quando a anemia é uma ameaça à vida ou limita seriamente as funções do paciente. Essas situações quase sempre envolvem uma perda de sangue intercorrente ou algum outro processo agudo que agrava a anemia da doença crônica. A transfusão não é recomendada para o tratamento a longo prazo da anemia de grau leve ou moderado da inflamação crônica por causa dos riscos secundários, que incluem sobrecarga transfusional de ferro, sensibilização dos antígenos leucocitários humanos (HLA) no caso de possível receptor de transplante renal e outros efeitos colaterais da transfusão.

Terapia Intravenosa com Ferro e Eritropoietina

Se na anemia da inflamação crônica a reposição de ferro for necessária, o reabastecimento das reservas de ferro é feito em geral por meio da administração parenteral desse metal em razão do bloqueio da absorção intestinal (Administração Parenteral na seção Anemia por Deficiência de Ferro). Nos pacientes sob hemodiálise que recebem eritropoietina, a reposição intravenosa de ferro melhora a anemia e aumenta os níveis de ferritina e saturação de transferrina mais do que a substituição oral de ferro; entretanto, quando essa reposição intravenosa eleva a saturação da transferrina para mais de 20%, parece haver um risco maior de bacteriemia, ressaltando a complexa relação existente entre a homeostase do ferro e a imunidade.

Atualmente, está aprovado o uso da eritropoietina nos pacientes com doença renal crônica infectados,[9] naqueles com HIV e nos pacientes com câncer que se submetem a tratamento mielossupressivo. Em pacientes com doença renal crônica, o alvo da concentração de hemoglobina deve ser de 10 a 12 g/dL na doença renal crônica[A2] (Cap. 130) e >9 g/dL mas não >11 g/dL em pacientes com doença renal terminal em diálise[A3] [A4] (Cap. 131).

Os pacientes com deficiência de ferro comprovada devem receber ferro suplementar na forma de gluconato de ferro intravenoso (discussão prévia) durante o tratamento com eritropoietina. Há evidências crescentes de que a adição de ferro neste cenário reduz a necessidade de maiores doses de eritropoietina com seus riscos inerentes.

Em pacientes submetidos a quimioterapia para câncer, cuja hemoglobina é inferior a 10 g/dL, a terapia com eritropoietina melhora a qualidade de vida e o desempenho funcional,[A5] mas aumenta o risco de complicações tromboembólicas e morte.[A6] As recomendações atuais são para uso com cautela durante a quimioterapia e contra o uso na rotina em pacientes que não receberam quimioterapia.

Prognóstico

O prognóstico global da anemia da inflamação crônica é determinado quase exclusivamente pelo curso da doença subjacente. Já se sabe que o grau da anemia se correlaciona bem com a gravidade do processo patológico subjacente e, portanto, com os níveis das citocinas inflamatórias. Na ausência de processo intercorrente, a anemia da inflamação crônica não ameaça a vida do paciente, e não foi demonstrado que o tratamento da anemia *per se* afeta a sobrevida total.

Anemias sideroblásticas

Definição

Essas anemias formam um grupo heterogêneo e se distinguem das demais pela presença de grandes quantidades de ferro no interior das mitocôndrias dos eritroblastos. Evidenciam-se pelo encontro de sideroblastos em anel, repletos de ferro, na medula óssea associado a anemia de grau moderado a intenso. Esses distúrbios resultam de defeitos na biossíntese do anel porfirínico da heme ou no metabolismo do ferro que ocorrem no interior das mitocôndrias. Já foram descritas formas hereditárias e adquiridas da anemia sideroblástica. Embora esses distúrbios se manifestem frequentemente como anemia microcítica e às vezes hipocrômica, os pacientes acometidos

podem exibir eritrócitos normocrômicos e normocíticos; se a anemia estiver associada à mielodisplasia (Cap. 182), os índices hematimétricos poderão acusar macrocitose.

Epidemiologia

Embora as anemias sideroblásticas adquiridas sejam relativamente raras, elas são muito mais prevalentes que as formas hereditárias. A verdadeira incidência da anemia sideroblástica adquirida não é conhecida, em parte por causa da heterogeneidade das causas e das apresentações clínicas. As anemias sideroblásticas hereditárias ligadas ao X geralmente se manifestam na infância ou no início da idade adulta.

Fisiopatologia

Fatores Genéticos

Os mecanismos fisiopatológicos das anemias sideroblásticas hereditárias são muito mais bem compreendidos que os da variedade idiopática adquirida mais comum associado à mielodisplasia.[10,11] As duas principais formas de anemia sideroblástica hereditária ligada ao X já foram descritas, e ambas resultam de defeitos na síntese da heme (Fig. 159-3). O primeiro tipo é causado pelas mutações no gene que codifica o ácido δ-aminolevulínico sintase específico de eritroide, conhecido como *ALAS-2*, no cromossomo X. Essas mutações podem afetar a afinidade da enzima para fosfato de piridoxal ou a sua estabilidade estrutural, sítio catalítico ou suscetibilidade às proteases mitocondriais. Nos casos em que a afinidade da ALAS-2 pelo fosfato de piridoxal está alterada, a suplementação com piridoxina poderá levar a uma melhora do quadro anêmico associado. O outro grupo importante de anemias sideroblásticas ligadas ao X resulta de defeitos na proteína transportadora (do tipo ABC) que se liga ao trifosfato de adenosina conhecida como hABC7. Acredita-se que a proteína hABC7 esteja envolvida na formação dos núcleos de ferro-enxofre [FeS]. Já que as proteínas associadas aos centros [FeS] incluem a ferroquelatase e a IRP-1 citosólica, acredita-se que defeitos na hABC7 levem a uma falha no metabolismo do ferro ou à incorporação inadequada do ferro no anel porfirínico da heme pela ferroquelatase. Esse tipo de anemia sideroblástica ligada ao X está vinculada à ataxia.

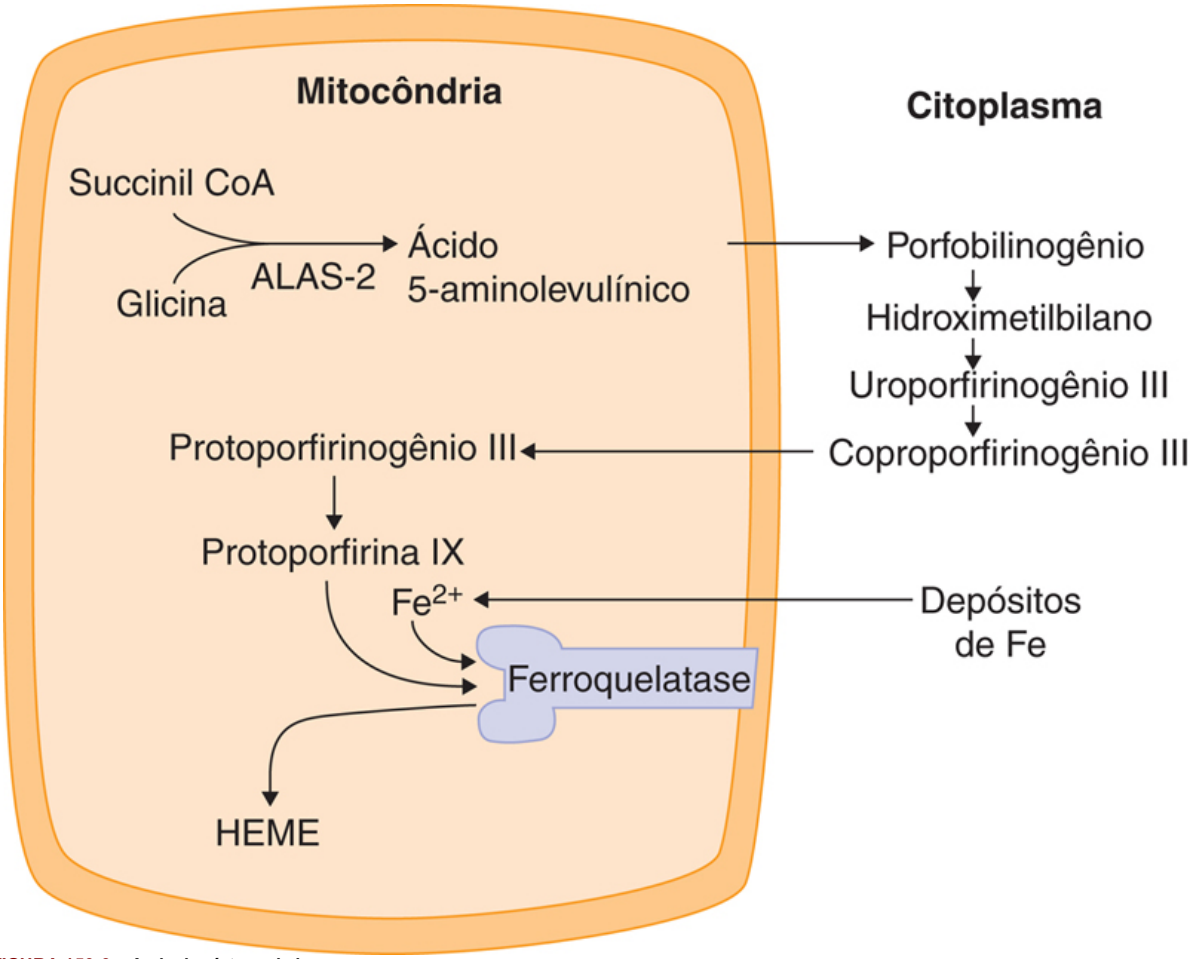

FIGURA 159-3 A via de síntese da heme.
ALAS-2 = ácido δ-aminolevulínico sintase; CoA = coenzima A.

Além das duas causas ligadas ao X, também já foram descritas formas autossômicas dominantes e recessivas da anemia sideroblástica hereditária. Entretanto, os mecanismos exatos envolvidos nesses distúrbios não são conhecidos.

Acredita-se que os outros tipos de anemia sideroblástica hereditária resultem de mutações que afetam o genoma das mitocôndrias, e não os genes nucleares. A herança desses distúrbios é complexa por causa do padrão de herança exclusivamente materno das mitocôndrias; o óvulo é a única fonte de mitocôndrias do embrião.

Exposição a Fármacos ou Toxinas

A forma mais comum de anemia sideroblástica adquirida resulta de deficiência nutricional ou da exposição a fármacos ou toxinas exógenas, sobretudo ao álcool. Embora a anemia sideroblástica não seja um achado comum no alcoolismo, o consumo abusivo de álcool observado nas culturas ocidentais é responsável pela sua alta incidência. O álcool inibe diretamente a eritropoiese, mas em geral a anemia sideroblástica só é vista nos casos de alcoolismo associado a deficiências nutricionais. Outros casos bem documentados de anemia sideroblástica associada a drogas incluem a exposição à isoniazida, ao cloranfenicol e à cicloserina. A anemia sideroblástica também foi atribuída à exposição ao chumbo (Cap. 22), mas não há dados suficientes que sustentem esse vínculo. A deficiência de piridoxina causa anemia sideroblástica em animais e pode ocorrer também nos casos de alcoolismo em seres humanos, embora se acredite que o etanol atue como antagonista da interação do fosfato de piridoxal – um cofator – com o ácido 5-aminolevulínico na primeira etapa da biossíntese da heme. A deficiência de cobre, apesar de rara, também foi associada à anemia sideroblástica, na maioria das vezes em casos de superdose de agentes quelantes de cátions bivalentes, como a penicilamina e a trientina, utilizadas no tratamento da sobrecarga de cobre encontrada na doença de Wilson (Cap. 211).

Formas Idiopáticas

A causa importante de anemia sideroblástica adquirida é a idiopática associada a síndromes mielodisplásicas (Cap. 182). Uma das formas, a anemia refratária com sideroblastos em anel, caracteriza-se pelo encontro de anormalidades nas três linhagens de células hematopoiéticas, além da presença de sideroblastos em anel.[12]

Uma segunda forma, conhecida como anemia sideroblástica pura, apresenta uma associação menor com as anormalidades citogenéticas e caracteriza-se pela presença de displasia somente das células progenitoras da linhagem eritroide e ausência de citopenias, com exceção da anemia. O prognóstico desse tipo de anemia sideroblástica

idiopática adquirida é muito melhor que o observado na anemia refratária com sideroblastos em anel, em parte por causa da baixa incidência de casos (cerca de 10%) que evoluem para leucemia aguda.

Em razão da diferença significativa entre os prognósticos, é imperativa a realização do exame citogenético e da análise da morfologia da medula no momento do diagnóstico. Evidências recentes sugerem que as mutações no DNA mitocondrial e as citopatias mitocondriais resultantes são responsáveis por muitos dos casos, se não forem por todos.

Manifestações clínicas

Em virtude da natureza heterogênea das anemias sideroblásticas, muitas das manifestações clínicas variam de acordo com a causa fisiopatológica subjacente. Na maioria das vezes, essa anemia é moderada a grave, e os níveis de hemoglobina permanecem no intervalo de 4 a 10 g/dL. Frequentemente, o esfregaço de sangue periférico revela hipocromia, muitas vezes com pontilhados basófilos. A microcitose é comum nas formas hereditárias, mas é possível encontrar eritrócitos normocrômicos, normocíticos e mesmo macrocíticos, sobretudo nos casos de mielodisplasia ou em uma forma hereditária rara ligada ao X conhecida como síndrome de Pearson.

Diagnóstico

O exame laboratorial mais útil para o diagnóstico da anemia sideroblástica é a análise da morfologia da medula óssea com o uso do corante azul da Prússia, que evidencia o ferro. Essa coloração revela a presença de siderossomos verde-azulados anormalmente grandes e numerosos no interior de no mínimo 15% dos eritroblastos, o que dá a essas células a aparência característica em anel (Fig. 159-4). A presença de sideroblastos em anel diferencia esse distúrbio da anemia ferropriva e da anemia da inflamação crônica. Nas anemias sideroblásticas idiopáticas adquiridas, as linhagens de células eritroide e/ou mieloide e megacariocítica da medula óssea apresentam características dispoiéticas.

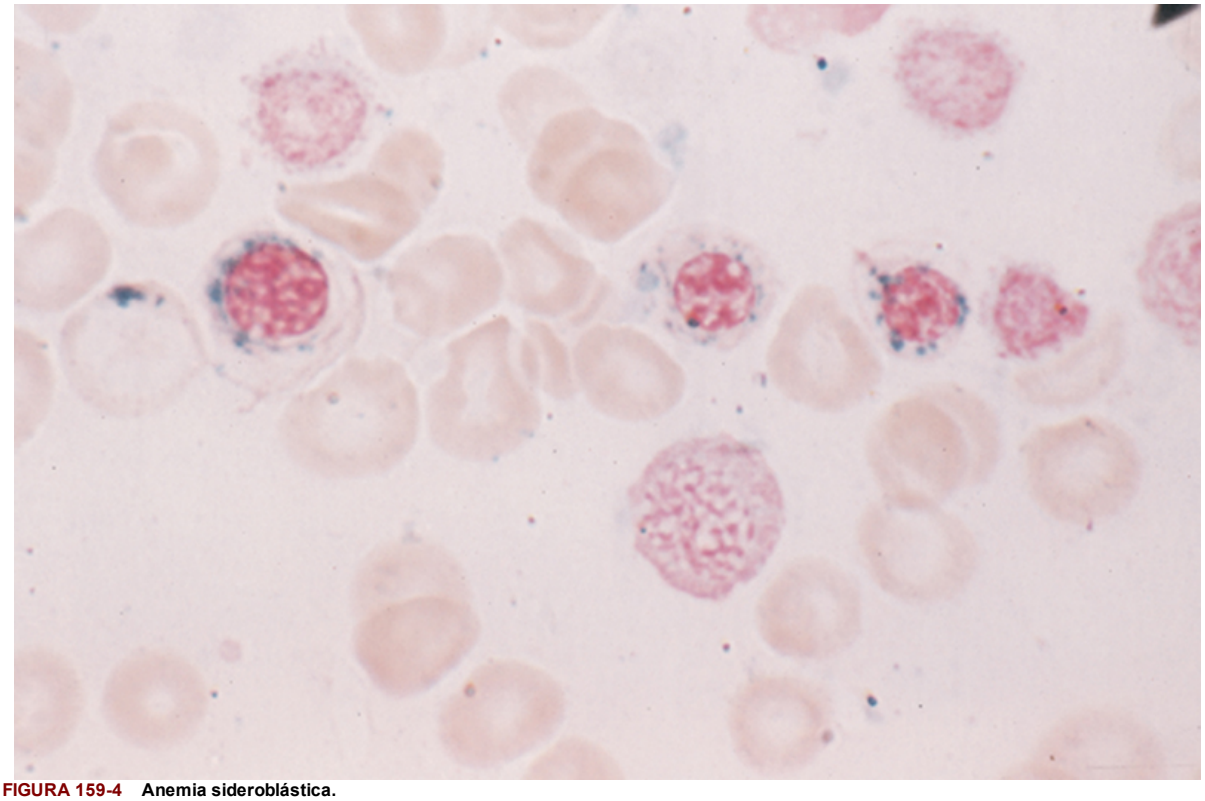

FIGURA 159-4 Anemia sideroblástica.
A coloração de ferro em azul da Prússia da medula óssea mostra sideroblastos em anel, que são precursores eritrocitários nucleados com anéis perinucleares de mitocôndrias carregadas com ferro.

Os exames que quantificam o ferro geralmente revelam a presença de depósitos normais desse metal ou evidências de sobrecarga de ferro, causada pela eritropoiese ineficaz que ocorre na anemia sideroblástica e também pela terapia transfusional frequentemente necessária para o seu tratamento. A anemia sideroblástica pode estar acompanhada de deficiência de ferro, fato que complica seu diagnóstico em razão da ausência dos sideroblastos em anel característicos, especialmente nas síndromes mielodisplásicas, nas quais a trombocitopenia leva à perda de sangue gastrointestinal. Se na anemia sideroblástica apresentar suspeita de deficiência de ferro, a repetição do exame de medula óssea após uma tentativa frustrada de corrigir a anemia por meio da reposição de ferro revela os sideroblastos em anel diagnósticos.

Tratamento

Tratamento da Doença Subjacente

A maioria das formas de anemia sideroblástica não possui um tratamento específico voltado para o mecanismo subjacente. As exceções são aqueles tipos causados pelo álcool ou por drogas, para as quais a remoção do agente agressor geralmente leva à resolução, ou pelo menos à melhora, da anemia. A abstinência de álcool geralmente reverte as alterações da biossíntese da heme em uma a duas semanas, conforme evidenciado pelo desaparecimento dos sideroblastos em anel da medula. A piridoxina melhora de maneira significativa os casos relativamente raros de deficiência nutricional, que na maioria das vezes estão associados ao alcoolismo, e algumas formas de anemia sideroblástica hereditária ligada ao X nas quais há um defeito na ligação da piridoxina com a ALAS-2. Em virtude de sua baixa toxicidade em doses moderadas, o tratamento experimental com 100 a 200 mg/dia de piridoxina por via oral por até três meses é válido para todos os pacientes. Nos casos em que há resposta, ocorre reticulocitose em duas a três semanas, e o nível de hemoglobina melhora com o passar dos meses. Foi constatado que, em alguns pacientes com anemia sideroblástica ligada ao X, a administração de piridoxina em altas doses leva a uma superação do defeito na atividade da ALAS-2, mas o tratamento prolongado com altas doses dessa substância pode estar associado a neuropatia periférica.

Transfusão

As transfusões de hemácias ainda são a base do tratamento para a maioria das anemias sideroblásticas graves. Por causa dos riscos da terapia transfusional a longo prazo, esse tratamento deve visar à obtenção de um bom estado geral, e não de um nível de hemoglobina específico predeterminado. Os depósitos de ferro devem ser monitorados regularmente, e a terapia de quelação do ferro deve ser utilizada nos casos de sobrecarga de ferro.

Eritropoietina

A terapia com eritropoietina, acompanhada ou não de fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), beneficia uma pequena porcentagem de pacientes com anemia sideroblástica adquirida resultante de mielodisplasia. Uma meta-análise de 17 estudos na qual 205 pacientes foram tratados com eritropoietina revelou uma taxa de resposta global de apenas 16%. Contudo, os pacientes que tinham um diagnóstico diferente de anemia refratária com sideroblastos em anel e que não eram dependentes de transfusões de sangue apresentaram taxas de resposta superiores a 50%, enquanto os pacientes que tinham anemia refratária com sideroblastos em anel e nível sérico de eritropoietina superior a 200 U/L não responderam. Os estudos que utilizaram uma combinação de eritropoietina com G-CSF mostraram taxas de resposta um pouco mais altas, embora nenhum deles tenha sido grande o suficiente ou mesmo aleatório. O transplante alogênico de medula óssea (Cap. 178) beneficia os pacientes elegíveis cujas mielodisplasias (Cap. 182) têm um risco alto de evoluir para leucemia aguda.

Prognóstico

Assim como ocorre com a fisiopatologia subjacente, o prognóstico das anemias sideroblásticas é muito variável. As formas secundárias adquiridas da doença resultantes da exposição ao álcool ou a toxinas respondem bem à retirada do agente agressor, com normalização rápida e frequentemente completa da eritropoiese. Na maioria dos casos, a anemia sideroblástica pura – uma variante das anemias sideroblásticas associadas a mielodisplasias – pode ser bem controlada durante vários anos por meio de transfusões e, quando necessário, de terapia de quelação de ferro. As outras anemias sideroblásticas vinculadas a mielodisplasias geralmente têm um prognóstico ruim por causa da coexistência frequente de pancitopenia e da incidência relativamente elevada de progressão para leucemia aguda.

Referência de Grau A

A1. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361:2436–2448.

A2. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2019–2032.

A3. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 2006;355:2071–2084.

A4. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006;355:2085–2098.

A5. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol*. 2009;27:2838–2847.

A6. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12: CD003407.

Referências Gerais

1. DeLoughery TG. Microcytic anemia. *N Engl J Med*. 2014;371:1324–1331.
2. Parischa S-R, Drakesmith H, Black J, et al. Control of iron deficiency anemia in low- and middleincome countries. *Blood*. 2013;121:2607–2617.
3. Ruchala P, Nemeth E. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin. *Trends Pharmacol Sci*. 2014;35:155–161.
4. Thurnham DI, McCabe LD, Haldar S, et al. Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:546–555.
5. Infusino I, Braga F, Dolci A, et al. Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia: a meta-analysis. *Am J Clin Pathol*. 2012;138:642–649.
6. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood*. 2014;123:326–333.
7. De Falco L, Sanchez M, Silvestri L, et al. Iron refractory iron deficiency anemia. *Haematologica*. 2013;98:845–853.
8. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron restricted erythropoiesis. *Blood*. 2010;116:4754–4761.
9. Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA, et al. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a metaregression analysis. *Am J Kidney Dis*. 2013;61:44–56.
10. Harigae H, Furuyama K. Hereditary sideroblastic anemia: pathophysiology and gene mutations. *Int J Hematol*. 2010;92:425–431.
11. Donker AE, Raymakers RA, Vlasveld LT, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of microcytic anemias due to genetic disorders of iron metabolism or heme synthesis. *Blood*. 2014;123:3873–3886.
12. Malcovati L, Cazzola M. Refractory anemia with ring sideroblasts. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26:377–385.

No Brasil

Uma revisão sistemática de publicações entre 1996 e 2007 teve como objetivo estimar a prevalência de anemia ferropriva no Brasil em crianças de até cinco anos. A mediana resultante foi de 53%, sendo a ocorrência de anemia mais importante em menores de dois anos de idade. Há tendência de aumento na frequência da anemia ferropriva em pré-escolares quando comparamos estudos das décadas de 1980 e 1990 (aumentos de 35,6% para 46,9% em São Paulo e 19,3% para 36,4% na Paraíba). Esta maior prevalência pode ser decorrente das mudanças nos hábitos alimentares que acompanham a transição nutricional no país. Estima-se que 4,8 milhões de crianças pré-escolares sejam acometidas pela doença.

A ocorrência de anemia ferropriva em mulheres adultas foi estimada em estudo transversal realizado no Rio Grande do Sul e publicado em 2007, com estimativa de prevalência de 19,2% entre mulheres saudáveis e assintomáticas. Foi observado um acometimento maior em mulheres negras (54%), com risco três vezes maior do que nas caucasianas, mesmo após correção para fatores confusionais. Efeito protetor foi observado na população de mulheres acima de 50 anos quando comparadas com aquelas entre 20 e 29 anos, provavelmente associado à menopausa.

Foi realizado estudo com 1.948 idosos residentes em São Paulo, com prevalência de anemia de 10,4% na população estudada. A maioria dos indivíduos (69,2%) apresentava hemograma com normocitose e normocromia. Em 28,6% dos casos foi feito exame com microcitose e hipocromia e em 2,2% macrocitose. A anemia de doença crônica e a insuficiência renal foram as etiologias mais frequentes de anemia nesta faixa etária.

Bibliografia

Jordão RE, et al. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. *Revista Paulista de Pediatria*. 2009;27:90–98.

Fabian C, et al. Prevalência de anemia e fatores associados em mulheres adultas residentes em São Leopoldo, Rio Grande do Sul. *Brasil. Cadernos de Saúde Púbica*. 2007;23:1199–1205.

Santos IS. *Prevalência de anemia em idosos, causas de persistência ou recorrência e sua relação com demência: resultados do São Paulo Ageing and Health Study [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina; 2009: Disponível em: http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5159/tde-05022010-164250/.

Anemias hemolíticas intravasculares e autoimunes

Marc Michel

Definição

A anemia hemolítica (AH) é definida como a anemia causada pela redução no tempo de vida útil dos eritrócitos maduros (RBCs) do sangue na circulação periférica. A hemólise e a destruição acelerada dos RBCs podem ter lugar dentro da vasculatura (*i. e.*, hemólise intravascular) ou principalmente no fígado e no baço (*i. e.*, hemólise extravascular). A AH pode ser a consequência de um defeito intrínseco e, muitas vezes, geneticamente determinado da membrana do RBC (Cap. 161) ou um constituinte do RBC (estrutura da hemoglobina [Hb] [Caps. 162 e 163] ou do mecanismo enzimático [Cap. 161]), ou a AH pode resultar de um distúrbio extrínseco, e geralmente adquirido, da membrana do RBC (imune, infeccioso, tóxico) (Tabela 160-1).

Tabela 160-1

Principais causas de anemias hemolíticas

INTRACORPUSCULARES	EXTRACORPUSCULARES
DISTÚRBIOS DA MEMBRANA DOS RBCs	**IMUNOLÓGICAS**
Hereditárias	• AH autoimune
• Esferocitose hereditária	• Aloimunização
• Eliptocitose	• AH induzida por fármacos
• Estomatocitose hereditária	**MECÂNICAS**
Adquirida	• Púrpura trombocitopênica trombótica
• Hemoglobinúria paroxística noturna	• Síndrome hemolítico-urêmica
HEMOGLOBINOPATIAS	• Outras microangiopatias
Defeitos qualitativos na hemoglobina	• Síndrome HELLP
• Anemia falciforme	• Disfunção da valva cardíaca protética
• Hemoglobinas instáveis	• Acantocitose
Defeitos quantitativos na hemoglobina	**INFECCIOSAS**
• Talassemia β	• Malária
• Talassemia α	• Babesiose; *Clostridium perfringens*; bactérias Gram-positivas
ANORMALIDADES ENZIMÁTICAS DOS RBCs	**TÓXICAS**
• Deficiência em G6PD	• **Exógenas**: queimaduras térmicas; cobre industrial, arsênio, envenenamento por chumbo, picada de aranha, picada de cobra, intoxicação por cogumelos
• Deficiência em piruvato cinase	• **Endógenas**: Doença de Wilson
• Outros: deficiência em pirimidina 5′-nucleotidase	• **Relacionadas com fármacos**

AH = anemia hemolítica; HELLP = hemólise, testes de função hepática elevados, plaquetas baixas; RBCs = eritrócitos.

A *anemia hemolítica autoimune* (*AHAI*) é uma doença autoimune adquirida, na qual os autoanticorpos dirigidos contra antígenos autólogos da membrana do RBC levam à sua destruição acelerada. O diagnóstico de AHAI baseia-se, assim, na presença de um resultado positivo no teste da antiglobulina direto (TAD), também conhecido como o teste de Coombs direto, e na ausência de qualquer outra causa hereditária ou adquirida de hemólise. Na AHAI, a hemólise é majoritariamente extravascular, mas algumas características de hemólise intravascular podem também estar presentes de forma concomitante, no início. Além da AHAI, outras causas de AH imunomediada que não envolvem autoanticorpos podem ocorrer, tal como com algumas drogas indutoras de AH ou com uma reação hemolítica pós-transfusional devido à presença de aloanticorpos ou outros mecanismos mais complexos (Cap. 177). A *hemoglobinúria paroxística noturna* (*HPN*) é uma doença hematológica clonal adquirida, rara e potencialmente fatal com manifestações multiformes na qual as membranas dos RBC são altamente vulneráveis aos danos causados pelo complemento ativado. A hemólise intravascular crônica resultante é a marca da forma hemolítica clássica da doença, e a liberação de Hb livre contribui para a maior parte das suas manifestações clínicas.

Anemia hemolítica autoimune

Epidemiologia

A anemia hemolítica autoimune pode afetar tanto crianças (principalmente antes dos 5 anos) quanto adultos e estima-se ter uma incidência anual global (não ajustada para a idade) de cerca de 1 a 3 por 100.000 indivíduos. Enquanto os meninos tendem a ser mais afetados que as meninas, a razão do sexo feminino para o masculino é de 1,5 para 2 em adultos. Entre adultos, a maioria dos pacientes tem mais de 40 anos, e o pico de incidência ocorre em torno da sétima década de vida. Essa distribuição etária pode estar relacionada com o aumento da frequência subjacente de doenças malignas linfoproliferativas em adultos idosos, resultando no aumento relacionado com a idade de AHAI secundária causada por linfoma. A maioria dos casos de AHAIs desenvolve-se de modo esporádico; casos familiares são muito incomuns. A AHAI geralmente ocorre como uma "citopenia" imune isolada, mas por vezes pode ser associada simultânea ou sequencialmente à trombocitopenia imune (PTI), como a síndrome de Evans ou a neutropenia autoimune. Entre as AHAIs, a chamada AHAI quente (wAHAI; seção de Diagnóstico e Classificação) é responsável por 70% a 80% de todos os casos em adultos e quase 90% dos casos em crianças. Enquanto a *hemoglobinúria paroxística a frio* (*HPF*) é um subtipo AHAI muito raro observado quase que exclusivamente em crianças, a *doença da aglutinina fria* (*DAF*) ocorre quase exclusivamente em adultos com mais de 50 anos de idade. A AHAI pode ser primária (ou idiopática), ou pode ocorrer em associação com ou evidenciar uma doença subjacente (AHAI secundária).

Fisiopatologia

A patogenia da AHAI é um processo complexo de múltiplos passos envolvendo não só autoanticorpos, mas também vários efetores do sistema imune, incluindo o sistema do complemento, macrófagos e linfócitos B e T. Uma vez que os mecanismos que conduzem à hemólise foram parcialmente elucidados (são principalmente envolvidos a dependência de anticorpos, citotoxicidade mediada por células e citotoxicidade dependente do complemento), os mecanismos que conduzem à quebra da autotolerância estão longe de ser completamente compreendidos.

Anticorpos Eritrocitários

Os autoanticorpos IgG anti-RBC medeiam a destruição dos RBCs, principalmente por um processo de hemólise extravascular. Em contraste, quando os componentes líticos do sistema de complemento participam no processo, a destruição dos RBCs ocorre em geral diretamente dentro da circulação (hemólise intravascular). A participação dos componentes do complemento lítico na AHAI IgG-mediada é rara.

Na AHAI quente (ou quente-reativa), o autoanticorpo direcionado para RBCs é principalmente do isótipo IgG1. É capaz de se ligar aos macrófagos através dos seus receptores Fc-γ, fazendo, assim, que a hemólise extravascular ocorra principalmente no baço. Os autoantígenos nas membranas dos RBCs visados pelos autoanticorpos são, em ordem decrescente de frequência, os seguintes: (1) peptídeos do sistema Rhesus (~ um terço dos casos); (2) proteína de banda 3; e (3) glicoforina A, uma glicoproteína de membrana dos RBC. Em outros casos, os anticorpos têm especificidade para os antígenos do sistema de grupo sanguíneo Kell ou Duffy (muito raramente, antígenos ABO), e em menos de 10% dos casos de wAHAI nenhuma especificidade pode ser encontrada. As aglutininas frias são anticorpos IgM que reagem com polissacarídeos na superfície do RBC, principalmente com os antígenos I/i ou menos comumente com a glicoproteína Pr e polissacarídeos sialilados. Enquanto as aglutininas frias associadas à infecção por *Mycoplasma pneumoniae* têm uma especificidade anti-I, as relacionadas com a mononucleose infecciosa têm uma especificidade anti-i. Na DAF, os autoanticorpos frios são quase sempre anticorpos IgM monoclonais anti-I com uma cadeia pesada VH4-34, uma forma de cadeia pesada da superfície de ligação ao antígeno que favorece a fixação a polissacarídeos.

Mecanismo de Destruição dos Eritrócitos Mediado por Anticorpos

Os autoanticorpos IgG anti-RBC são opsoninas; quando ligados a autoantígenos nas membranas dos RBCs estimulam a fagocitose das células pelos macrófagos. Usando os seus receptores Fc-γ, os macrófagos podem ingerir um eritrócito completamente revestido por IgG ou transformá-lo em um esferócito (microesferócito) ao mordiscar sua superfície. Os esferócitos revestidos por anticorpos são mais vulneráveis às forças osmóticas que os RBCs normais, não sensibilizados e, finalmente, cedem aos macrófagos, especialmente nos sinusoides esplênicos, onde o sangue flui lentamente. A taxa de hemólise na AHAI depende da quantidade de autoanticorpos na superfície do RBC, da afinidade e avidez dos autoanticorpos para o autoantígeno do RBC e do número de macrófagos no ambiente do eritrócito revestido por anticorpo. Populações de autoanticorpos com alta avidez causam uma maior taxa de destruição de RBCs do que populações com baixa avidez. A IgG livre (monomérica) compete com RBCs revestidos por anticorpos para interação com os receptores Fc dos macrófagos, mas a IgG normalmente presente no plasma tem apenas uma influência menor na taxa hemolítica. A importância das subclasses de IgG é pouco clara, mas os anticorpos IgG3 parecem mais potentes do que os anticorpos IgG1 na promoção da fagocitose.

A base da destruição de RBCs na DAF é a capacidade dos anticorpos IgM para fixar o complemento, com cada molécula de IgM tendo dois locais de ligação para o C1q. Quando o sangue esfria o suficiente nas extremidades, permite que as aglutininas frias se liguem aos RBCs. A aderência de IgM atrai o C1q, que inicia a geração de C3b eC4b na superfície do RBC. Ao entrar na circulação visceral mais quente, o RBC libera a aglutinina fria, mas os fragmentos C3 permanecem ancorados ao CR1 dos macrófagos, permitindo, assim, a fagocitose do RBC.

A eficiência deste processo depende da quantidade de aglutinina fria na superfície do RBC e da amplitude térmica da aglutinina fria. Estes fatores contribuem para a grande variabilidade de gravidade na DAF. A produção anormal de autoanticorpos dirigidos contra antígenos do RBC poderia ser em consequência de mecanismos diferentes e não mutuamente exclusivos: uma resposta imune para alguns antígenos crípticos ou mimetismo molecular com reatividade cruzada entre antígenos externos e autoantígenos. É provável que a ativação policlonal das células B e T desempenhe um papel na wAHAI. Um resultado positivo do TAD é mais frequentemente observado em pacientes com infecções crônicas com hipergamaglobulinemia, tais como HIV (Cap. 393) ou leishmaniose (Cap. 348). Em outros cenários não infecciosos com hipergamaglobulinemia e desregulação imune, como na *síndrome linfoproliferativa autoimune* (*ALPS*) ou no *linfoma de células T angioimunoblástico*, uma proporção significativa de pacientes têm resultado TAD positivo com ou sem hemólise ativa. Em relação à ativação das células T, existe um desequilíbrio do balanço T CD4+ auxiliares 1 (Th1)/Th2 em pacientes com AHAI ativa em comparação com os controles saudáveis, com um aumento das subpopulações de células Th2, uma expressão aumentada seja de interleucina-4 (IL-4) seja IL-10 e uma expressão reduzida de interferon-γ e IL-12. Este "padrão Th2" promove a indução e proliferação de clones de células B autorreativas. Mais recentemente demonstrou-se que a produção da citocina efetora IL-17 está fortemente associada à AHAI em comparação com doadores saudáveis e correlaciona-se com a gravidade da doença. Esta observação sugere um potencial futuro terapêutico para o uso de anticorpos monoclonais de anti-IL-17 na AHAI.

O papel de um defeito das células T reguladoras (Tregs) na perda de tolerância na wAHAI foi sugerido principalmente através do estudo de modelos animais (p. ex., camundongos *New Zealand Black*). Em humanos, poucos dados estão disponíveis sobre o papel potencial das Tregs na AHAI. Algumas Tregs específicas para antígenos do sistema Rhesus são capazes de inibir a resposta efetora imune Th1 *in vitro* através de um mecanismo dependente de IL-10. As evidências indiretas que sugerem que uma diminuição no número ou função das Tregs provavelmente desempenha um papel na AHAI em humanos provêm da **síndrome da imunodeficiência, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X** (IPEX) (Cap. 250). A síndrome IPEX é uma doença hereditária rara associada à disfunção do fator de transcrição FOXP3, amplamente considerado o principal regulador da linhagem de células T reguladoras. Pacientes diagnosticados com síndrome IPEX têm um alto risco de desenvolver uma série de manifestações autoimunes (enteropatia; endocrinopatias, incluindo diabetes), abrangendo ainda, em menor grau, AHAI.

Manifestações clínicas

Os sintomas clínicos da AHAI são os de anemia (fadiga incomum, dispneia, taquicardia) ou aqueles atribuíveis à hemólise ativa (icterícia com ou sem urina escura). Além disso, especificamente em pacientes com aglutininas frias de elevada afinidade, a exposição ao frio pode precipitar episódios de acrocianose ao induzir a aglutinação em massa de eritrócitos na circulação capilar das mãos, pés ou ambos. A esplenomegalia leve pode estar presente, especialmente na wAHAI; a esplenomegalia é incomum na DAF a menos que haja um linfoma de células B subjacente. A AHAI está associada a um risco aumentado de tromboembolismo venoso.[3]

As características clínicas e biológicas usuais da AHAI são mostradas na Tabela 160-2. Níveis séricos elevados de bilirrubina indireta e lactato desidrogenase (LDH) e uma concentração reduzida de haptoglobina sérica são sinais habituais não específicos de AH. Sinais laboratoriais de destruição intravascular de RBCs (hemoglobinemia, hemoglobinúria e hemossiderinúria) são incomuns na definição da AHAI. Depois de a AH ter sido reconhecida, o diagnóstico de AHAI é geralmente bastante fácil. Baseia-se, em primeiro lugar, na identificação de autoanticorpos anti-RBC por meio do TAD, também conhecido como teste de Coombs, e, em seguida, na exclusão de outras causas de AH. Para descartar outras causas de hemólise hereditária ou adquirida, a etnia deve ser levada em conta, e a história também deve se concentrar em episódios anteriores pessoais de anemia inexplicada, com ou sem icterícia e qualquer história familiar de AH ou esplenectomia. Além disso, uma análise cuidadosa do esfregaço de sangue periférico é essencial, tendo em conta que o aumento no número de esferócitos pode ser observado em aproximadamente 30% a 40% das AHAIs.

Tabela 160-2

Principais características dos vários tipos de AHAI

TIPO DE AHAI	EPIDEMIOLOGIA/ TIPO DE HEMÓLISE	FORMAS SECUNDÁRIAS	AUTOANTICORPO ISÓTIPO	TEMPERATURA ÓTIMA	PADRÃO TAD	ELUADO	ESPECIFICIDADE DO ANTICORPO (ANTÍGENOS-ALVO DO RBC)
AHAI quente	~70% a 80% de todas as AHAIs; adultos > crianças (média de idade, 3 anos); hemólise EV; início subagudo (raramente abrupto com hemólise IV associada)	~50% dos casos (Tabela 160-3)	IgG >>IgA, IgM	37 °C	IgG ± C3d	IgG	Antígenos do sistema Rh, banda 3, glicoforina A
Síndrome da aglutinina fria	~20% a 30% de todos os casos AHAI em adultos; idade >50 anos; hemólise EV	DAF associada a gamopatia IgM κ monoclonal em 90% dos casos ± características de distúrbio linfoproliferativo de células B clonal definitivo	IgM >> > IgA ou IgG; título de aglutinina fria >1/500	4 °C	C3	Negativo	Antígeno I >i >> Pr
AHAI transitória fria	Crianças, adultos jovens; hemólise IV	Infecções (*Mycoplasma pneumoniae*, VEB, outros vírus)	IgM policlonal; título de aglutinina fria ≥1/64	4 °C	C3	Negativo	Antígenos I > i
Hemoglobinúria paroxística a frio	Crianças (raro); excepcional em adultos; hemólise IV aguda	Infecções (*M. pneumoniae*, vírus)	IgG (hemolisina de Donath-Landsteiner)	>30 °C	C3	Negativo	Antígenos P + c (hemolisinas bifásicas)
AHAI do tipo misto	Adultos; principalmente hemólise EV	Principalmente linfoma de células B	IgG, IgM	Ampla variação (4 ° a 37 °C)	IgG ± C3	IgG	Polirreatividade

AHAI = anemia hemolítica autoimune; DAF = doença da aglutinina fria; TAD = teste da antiglobulina direta; VEB = vírus Epstein-Barr; EV = extravascular, Ig = imunoglobulina; IV = intravascular

Diagnóstico

Teste da Antiglobulina (Coombs) Direto

O TAD que revela RBCs revestidos por anticorpos é central para o diagnóstico de AH autoimune. O teste da antiglobulina (Coombs) indireto foi concebido para testar a presença de anticorpos incompletos no soro do paciente, e não na superfície do RBC. Tal como presentemente utilizado, o reagente de antiglobulina-padrão contém anticorpos contra todas as quatro classes de IgG e componentes do complemento (geralmente C3 e C4).

Um resultado positivo TAD requer interpretação cautelosa quando não existem outras características da AHAI. Resultados de testes falso-positivos não são incomuns. A incidência de TADs positivos em doadores de sangue normais e na população em geral de pacientes internados varia muito, de 1 em 100 para 1 em 15.000. Diferenças na técnica usada para executar o teste contribuem para essa variação. A razão usual para um resultado TAD falso-positivo é a adesão inespecífica e de baixa avidez da IgG para os RBCs. Em casos raros, no entanto, o resultado não é um resultado falso-positivo, mas um prenúncio do desenvolvimento da AHAI. Um resultado TAD falso-negativo na AHAI verdadeira é muito raro e geralmente se deve a autoanticorpos de baixa afinidade que fracionam de modo espontâneo dos RBCs *in vitro* ou para quantidades de eritrócitos revestidos de anticorpos que estão abaixo do limite de detecção pelo teste de antiglobulina. Antes de considerar o diagnóstico de AHAI DAT negativo[4] como uma possibilidade, todas as outras causas potenciais de AH têm de ser excluídas. A distinção entre um resultado TAD verdadeiro-positivo e um falso-positivo pode ser feita através da eluição do anticorpo dos RBCs e testando a capacidade para se ligarem a RBCs normais. Numa reação falso-positiva, o anticorpo eluído não se liga aos RBCs normais, mas a ligação ocorre em um teste verdadeiro-positivo.

Classificação de AHAI: Anemia Hemolítica Autoimune Quente *versus* Fria (Tabela 160-2)

Após o diagnóstico de AHAI ser feito, a classificação do tipo de AHAI é essencial.

De acordo com o padrão de TAD e a temperatura ótima a que os autoanticorpos reagem com os RBCs humanos, as AHAIs são em geral subdivididas em quatro subtipos principais: (1) wAHAI, (2) AHAI fria (incluindo a DAF crônica), (3) AHAI de tipo misto e (4) a excepcional HPF. A grande maioria dos autoanticorpos reativos ao frio são as chamadas "aglutininas frias", hemolisinas frias sendo de fato muito menos comuns. Uma pequena proporção (~5%) dos pacientes pode exibir autoanticorpos reativos ao frio e ao quente, definindo a AHAI do tipo misto. A distinção entre frio e wAHAI é muito importante, porque os mecanismos de lesão do RBC, o principal local de hemólise e especialmente as abordagens terapêuticas são significativamente diferentes. A Tabela 160-2 resume as principais características dos diferentes tipos de AHAI.

Nas wAHAIs, que representam 70% a 80% de todas as AHAIs em adultos, o padrão TAD é ou exclusivamente IgG positivo ou IgG e C3 positivo, os autoanticorpos são do isótipo IgG (principalmente IgG_1), e ligam-se e reagem de forma ideal com os RBCs a uma temperatura de 37 °C (intervalo, de 35 ° a 40 °C). Na wAHAI, a hemólise é principalmente extravascular e ocorre predominantemente no baço. Por outro lado, nas AHAIs causadas por autoanticorpos frios, que correspondem a 15% a 20% das AHAIs, o padrão TAD usual é o de IgG negativa e C3 positivo, e aglutininas frias circulantes são detectáveis no soro a um título significativo (*i. e.*, >1/64). Os autoanticorpos frios que são também aglutininas frias são quase exclusivamente do isótipo IgM. No entanto, as próprias imunoglobulinas IgM reativas contra o antígeno RBC que são capazes de ativar a via clássica do complemento em membranas de RBC *in vivo* raramente são encontradas ancoradas à membrana dos RBCs em testes de laboratório, porque elas são fragmentadas rapidamente *ex vivo*. Os anticorpos frios normalmente reagem com RBCs a temperaturas inferiores a 30 °C (ótima, 4 °C) e conduzem a vários graus de hemólise extravascular, predominantemente no fígado. Em casos raros de AHAIs (~10%), conhecidas como AHAIs de tipo misto, os autoanticorpos (principalmente do isótipo IgM) podem reagir com os RBCs dentro de uma ampla gama de temperaturas (amplitude térmica de 4 ° a 37 °C). Por último, a HPF é um subtipo muito incomum de AHAI que é quase exclusivamente observado em crianças. Ela é causada por uma hemolisina IgG que reage com os RBCs autólogos somente a baixas temperaturas (2 ° a 10 °C) e pode ser detectada apenas por meio do teste de Donath Landsteiner, um teste disponível apenas em alguns laboratórios de referência. Além desses quatro subtipos distintos de AHAIs, a AH induzida por fármacos deve ser considerada como uma entidade distinta.

Adicionalmente à distinção entre AHAI quente e fria, que é um passo essencial para o diagnóstico, pois influencia a estratégia terapêutica, as AHAIs são também classificadas como (1) primárias (ou idiopáticas) ou (2) secundárias, dependendo da presença ou ausência de uma doença subjacente ou condição promotora da desregulação imune. Em média, 50% a 60% das wAHAIs são secundárias (Tabela 160-3 para as condições associadas); por conseguinte, uma investigação mínima tem de ser realizada no momento do diagnóstico em cada paciente de forma a procurar doença subjacente ou condição (Tabela 160-4). É importante enfatizar que, presumivelmente, uma forma primária de wAHAI pode preceder, por muitos anos, a ocorrência de um linfoma não Hodgkin, e, portanto, os pacientes com wAHAI devem ser seguidos mesmo após obtenção da remissão da AHAI.

Tabela 160-3

Principais distúrbios ou patologias associados a anemias hemolíticas autoimunes quentes secundárias

Distúrbios hematológicos e doenças linfoproliferativas
• Leucemia linfocítica crônica,* leucemia linfoblástica aguda,† leucemia LGL
• Linfoma de células B,* linfoma de Hodgkin
• Linfoma de células T angioimunoblástico
• Doença de Castleman
• Mielodisplasias, mielofibrose
Tumores sólidos
• Timoma
• Cisto dermoide ovariano
• Carcinomas
Doenças autoimunes e inflamatórias
• Lúpus eritematoso sistêmico, síndrome antifosfolipídio
• Artrite reumatoide
• Doença inflamatória intestinal
• Anemia perniciosa, tireoidite
• Miastenia *gravis*
• Hepatite autoimune, hepatite de células gigantes*
• Sarcoidose
• Fasciite eosinofílica
Infecções
• Vírus: VEB,* hepatite C, CMV
• Bactérias: tuberculose, brucelose, sífilis
Fármacos
Imunodeficiências primárias
• Imunodeficiências variáveis comuns
• Síndrome de hiper-IgM,† ALPS†
• Síndrome IPEX,† síndrome APECED†
Outros
• Gravidez
• Após transplante de medula óssea alogênico ou transplante de fígado ou intestino delgado*
• Doença de Rosai-Dorfman

ALPES = síndrome linfoproliferativa autoimune; APECED = poliendocrinopatia autoimune com candidíase e distrofia ectodérmica; CMV = citomegalovírus; VEB = vírus Epstein-Barr; IPEX = imunodeficiência, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X; LGL = linfócitos granulares grandes.

* Doenças que também podem ser associadas a anemia hemolítica autoimune fria e doença da aglutinina fria.

† Visto quase exclusivamente na infância.

Tabela 160-4

Tratamento recomendado na anemia hemolítica autoimune quente

1. Anticorpos antinucleares (± anti-DNA Acs se ANA-positivo)
2. Anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico*
3. Eletroforese sérica de proteínas e imunoeletroforese
4. Imunofenotipagem de linfócitos periféricos
5. TC do tórax, abdome e pelve (na ausência de LES ou SAF óbvia)
6. Biópsia da medula óssea: recomendada apenas na presença de hipogamaglobulinemia, gamopatia monoclonal ou linfadenopatia anormal na TC

Acs = anticorpos; ANA = anticorpos antinucleares; SAF = síndrome antifosfolipídio; TC = tomografia computadorizada; LES = lúpus eritematoso sistêmico.

* Especialmente em caso de episódio anterior de trombose venosa e/ou arterial ou em caso de aborto recorrente em mulheres, e sistematicamente antes de esplenectomia.

Em relação às AHAIs devido a autoanticorpos frios, em crianças e adultos jovens, são principalmente secundárias a infecções bacterianas (infecção por *M. pneumoniae*) ou virais (vírus Epstein-Barr [VEB] ou citomegalovírus). Em adultos com mais de 50 anos de idade, embora rara, a DAF crônica é de longe a causa mais comum de AHAI causada por autoanticorpos frios.[5] Embora a DAF crônica em adultos mais velhos tenha sido considerada como uma forma primária (*i. e.*, idiopática) de AHAI, reconhece-se agora que, em cerca de 90% dos casos, ela está associada a um anticorpo monoclonal IgM κ e a outras características de um distúrbio linfoproliferativo clonal de células B em aproximadamente 75% dos casos. Assim, a DAF crônica deve ser vista mais como uma doença linfoproliferativa verdadeira caracterizada por expansão clonal de células B, na maioria das vezes com características de linfoma linfoplasmocítico na medula óssea. A AH é raramente muito grave no cenário de DAF crônica, e que é classicamente exacerbada pela exposição ao frio ou a infecções.

Tratamento

O tratamento da AHAI é, independentemente do subtipo, principalmente empírico ou baseado em estudos não controlados retrospectivos. Muito poucos estudos prospectivos têm sido relatados (principalmente na DAF), e apenas dois estudos randomizados controlados foram realizados em wAHAI até esta data.

Cuidados de Suporte e Transfusão

Independentemente do tipo de AHAI, a suplementação com ácido fólico (5 a 10 mg/dia) é inevitável em pacientes com AHAI ativa para evitar uma maior depleção das reservas de folato (causada pelo aumento da eritropoiese), o que pode ser mal interpretado como um insucesso do tratamento. As transfusões de RBC também são indicadas em pacientes com sintomas incapacitantes de anemia ou de uma condição cardiovascular subjacente pobre (*i. e.*, doença arterial coronariana ou insuficiência cardíaca). Embora pacientes mais jovens possam tolerar um nível estável de Hb tão baixo quanto 6 g/dL, em pacientes com comorbidades, a manutenção de um nível de Hb de pelo menos 8 g/dL é geralmente recomendada. É importante para o médico entender que a nenhum paciente com AHAI sintomática devem ser negadas transfusões sanguíneas devido a uma "*crossmatch* incompatível". O banco de sangue deve ser informado sobre o estado do paciente. Com efeito, o resultado positivo do TAD do paciente quase sempre interfere nos testes de compatibilidade, de modo que o papel do banco de sangue é fornecer

RBCs que são os "menos" incompatíveis possível no que diz respeito à especificidade dos autoanticorpos do paciente. É possível que os métodos baseados no DNA possam se tornar clinicamente viáveis para substituir os testes de hemaglutinação nessas situações no futuro.[6] A comunicação e cooperação estreita entre o clínico e o especialista em medicina transfusional são, portanto, essenciais para reduzir os riscos associados à transfusão em pacientes com AHAI. Uma vez que os RBCs transfundidos podem ser destruídos pelos autoanticorpos do paciente, a transfusão rápida de grandes volumes de RBCs deve ser evitada porque pode ter consequências graves. Este risco está aumentado se o paciente também tem aloanticorpos induzidos por transfusões ou gravidez anteriores. As unidades de RBCs não devem, por conseguinte, ser administradas a uma taxa que excede 1 mL/kg/h. Não há evidências fortes que suportem a eficácia da troca de plasma ao aumentar a resposta às transfusões sanguíneas.

Embora não seja suportado por dados baseados em evidências fortes, na AHAI a frio, é geralmente recomendado transfundir os RBCs pré-aquecidos (a uma temperatura próxima de 37 °C) através da utilização de um dispositivo específico de aquecimento a fim de minimizar o risco de hemólise.

Tratamento de Anemias Hemolíticas Autoimunes Frias Agudas

Em casos de AHAIs frias transitórias induzidas por uma infecção, o início é geralmente abrupto, e o grau de anemia pode ser profundo e, por vezes, ameaçador da vida, requerendo transfusões de RBCs pré-aquecidos, o que não deve ser adiado. Além dos cuidados de suporte, a utilização de antibióticos é justificada no caso de pneumonia causada por infecção por *M. pneumoniae*. Um ciclo curto de corticosteroides pode, às vezes, ser considerado no caso de AHAI fria grave secundária a uma infecção viral (p. ex., VEB) para reduzir a duração da anemia, mas esta abordagem não tem base na evidência e não é uniformemente recomendada.

Tratamento da Aglutinina Fria Crônica

O tratamento da DAF tem sido apenas de suporte e sintomático. Não ter contato com o frio ainda é a pedra angular do tratamento da DAF, especialmente para evitar os sintomas circulatórios induzidos por este, mas esta medida não é muitas vezes suficiente para conter episódios de hemólise. Com a exposição ao frio, em casos de infecção e de reações de fase aguda, os níveis tanto de C_3 quanto de C_4 aumentam devido à produção ampliada, resultando em exacerbação de citotoxicidade dependente do complemento causada por autoanticorpos dirigidos para RBCs autólogos, levando a um aumento da hemólise, bem como a aglutinação. Como consequência, o tratamento imediato de infecções ou doenças febris, bem como a prevenção da infecção por *influenza*, com ou sem a administração de vacinas pneumocócicas, é fortemente recomendado em pacientes com DAF. Em caso de exacerbação da hemólise e anemia grave, a transfusão de RBCs pré-aquecidos deve ser considerada, pois os pacientes com DAF são muitas vezes idosos com comorbidades. Enquanto a DAF é geralmente considerada uma doença linfoproliferativa bastante indolente e lentamente progressiva, com um prognóstico relativamente bom, a dependência de transfusão pode ser observada em alguns pacientes com episódios recorrentes de hemólise ativa.

Em pacientes com DAF que têm hemólise ativa e precisam ser tratados, uma série de terapias únicas mostrou pouca ou nenhuma eficácia, e seu uso deve ser evitado, pois todas elas têm uma toxicidade significativa. Estas incluem os corticosteroides, agentes alquilantes, interferon-α, imunossupressores e cladribina. A ciclofosfamida e o clorambucil orais demonstraram respostas favoráveis em uma minoria de pacientes com DAF. Pelo fato de a hemólise ocorrer principalmente no fígado na DAF, a esplenectomia deve ser evitada nestes indivíduos, porque é notoriamente ineficaz. Em pacientes dependentes de transfusão com contagens normais ou ligeiramente elevadas de reticulócitos, a utilização transitória de um agente estimulante da eritropoiese (indicação não formalmente aprovada) pode ser útil como estratégia poupadora de transfusão. As trocas plasmáticas podem ser temporariamente úteis em casos de hemólise grave ou na preparação para a cirurgia que exige exposição ao frio, como a cirurgia pulmão-coração. Para pacientes com episódios sintomáticos ativos ou intermitentes de AH, o rituximabe administrado em isolado ou em combinação com a fludarabina pode ser uma opção, especialmente em pacientes com linfoma de células B subjacente. Um algoritmo para o tratamento de AHAIs frias é proposto na Figura 160-1. Por último, tendo em conta que a atividade hemolítica das crioaglutininas é dependente do complemento, a eficácia do eculizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado anti-C5 licenciado na PNH (seção Hemoglobinúria Paroxística Noturna, mais adiante), parece teoricamente promissora. Uma vez que apenas poucos estudos de casos demonstraram a eficácia do eculizumabe, essa abordagem deve ser considerada como opção de último recurso em caso de exacerbação do risco de vida da AH não controlada por transfusões de RBCs.

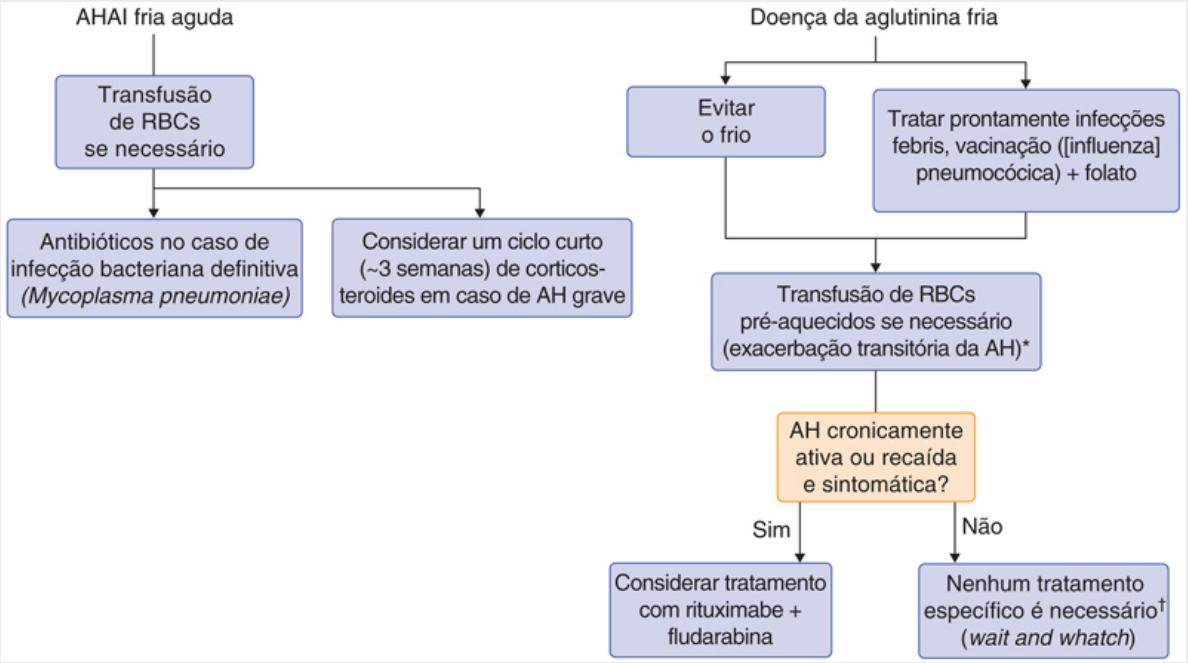

FIGURA 160-1 Algoritmo proposto para o tratamento de anemias hemolíticas autoimunes (AHAIs) frias.
AH = anemia hemolítica; RBC = eritrócitos. *O uso a curto prazo de um agente estimulador da eritropoiese pode ser considerado recomendação não aprovada; †A menos que a doença linfoproliferativa clonal de células B subjacente requeira qualquer tratamento específico.

Tratamento de Anemias Hemolíticas Autoimunes Primárias Quentes

Tratamento de Primeira Linha: Corticoides

As wAHAIs primárias têm geralmente uma evolução crônica e, à exceção de alguns poucos pacientes que são raros por terem uma hemólise compensada leve com um nível de Hb normal ou quase normal, o tratamento é necessário na maioria dos casos para melhorar a sobrevida dos RBCs e aumentar de forma significativa e duradoura o nível de Hb (Fig. 160-2). Os corticosteroides são a pedra angular da terapia nas wAHAIs, e devem ser dados como tratamento de primeira linha. Como observado mais tarde sob a discussão do rituximabe, um estudo randomizado reportado recentemente mostrou que o rituximabe e a prednisolona combinados, comparados com a prednisolona isoladamente, aumentou a taxa e a duração da resposta como tratamento de primeira linha das AHAIs com anticorpo reativo a quente.[A1] A imunoglobulina intravenosa (IgIV) tem apenas pouca eficácia nas wAHAIs, e devido ao seu custo, ela deve ser considerada (a uma dose total de 2 g/kg ao longo de dois dias) apenas em pacientes com AHAI grave e dependente de transfusão e na ausência de resposta aos corticosteroides. O regime de corticosteroide é, em geral, baseado na prednisona ou prednisolona oral, com dose diária inicial de 1 a 2 mg/kg. Por analogia a outras doenças autoimunes, a utilização de metilprednisolona intravenosa a uma dose de 250 a 1.000 mg/dia, durante um a três dias, pode ser considerada em pacientes com anemia profunda, embora não estejam disponíveis estudos clínicos que sustentem sua maior eficácia. A dose inicial de prednisona oral é geralmente mantida durante três a quatro semanas e em

seguida diminuída de forma progressiva no caso de resposta inicial pelo menos parcial. Não há consenso sobre a duração total do tratamento, mas uma vez que a probabilidade de recidiva precoce é elevada quando o tratamento é interrompido prematuramente, os corticosteroides devem ser mantidos por pelo menos três meses após a obtenção de uma resposta completa (definida pelo aumento do nível de Hb de volta ao normal e sem hemólise ativa). Exceto para as crianças, não é recomendado o uso de prednisona em dias alternados antes de parar o tratamento. O efeito dos corticosteroides pode levar alguns dias a duas semanas, e uma ou várias transfusões sanguíneas podem ser necessárias no início da AHAI, especialmente no caso de anemia grave em crianças jovens ou adultos idosos, para a manutenção de um nível "seguro" de Hb. Após duas a três semanas de tratamento com corticosteroides, uma resposta clinicamente significativa é observada em 80% a 85% dos casos. Excetuando casos nos quais alguns pacientes são realmente refratários aos corticosteroides, o principal problema com o qual os médicos têm de lidar no tratamento de pacientes com wAHAI é que cerca de 50% a 60% destes acabam por se tornar dependentes de corticosteroides. Assim, aumentos de recidivas ou wAHAI tanto podem ocorrer dentro de semanas depois da suspensão de corticosteroides ou mesmo durante o tratamento, quando a dose de prednisona diária é diminuída abaixo do limiar, geralmente entre 10 a 15 mg, uma dose que está associada a vários eventos a longo prazo. Em geral, apenas um terço dos pacientes está em remissão completa e sem tratamento um ano após o início da doença.

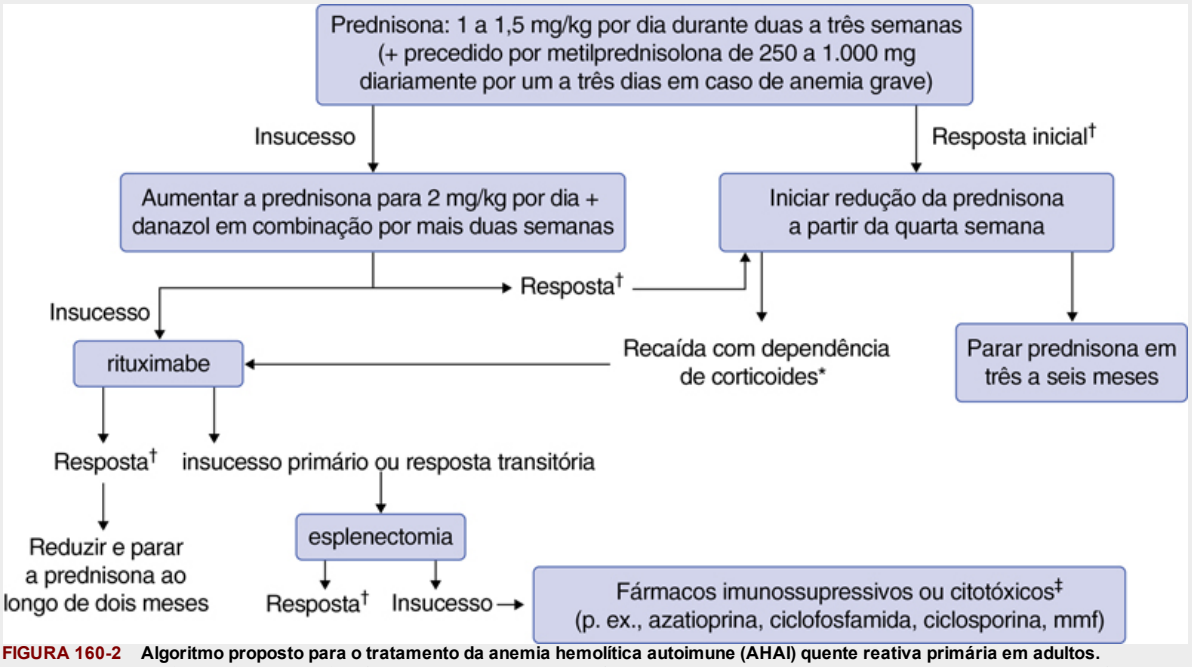

FIGURA 160-2 Algoritmo proposto para o tratamento da anemia hemolítica autoimune (AHAI) quente reativa primária em adultos.
IV = intravenoso; mmf = micofenolato mofetil. *Dose de prednisona ≥10 mg/dia necessária para manter pelo menos uma resposta parcial (*i. e.*, nível de Hb >10 g/dL, com pelo menos um aumento de 2 g a partir da linha de base, sem transfusão recente). †Resposta parcial definida como um nível de hemoglobina >10 g/dL, com pelo menos um aumento de 2 g a partir da linha de base e resposta completa definida como o nível de hemoglobina normal sem hemólise. ‡Em ordem alfabética (nenhuma evidência para preferência de qualquer um destes fármacos).

Tratamento de Segunda Linha

Danazol

Em pacientes dependentes de corticosteroides, o uso de danazol, um análogo androgênio atenuado, 400 a 800 mg/dia, pode ser útil como estratégia poupadora de corticosteroides em adultos requerendo uma dose diária de prednisona superior a 15 mg para manter a remissão. No entanto, por causa de seus efeitos colaterais masculinizantes comuns, sua utilização é geralmente bastante limitada nas mulheres, e sua potencial toxicidade hepática torna o seu uso a longo prazo também problemático em homens.

Rituximabe

A eficácia do rituximabe, um anticorpo monoclonal quimérico bem conhecido que tem como alvo o antígeno CD20 nos linfócitos B, foi demonstrada pela primeira vez em wAHAIs refratárias em crianças com uma taxa de resposta atingindo os 100% em alguns estudos. Em adultos, o rituximabe também demonstrou (tanto através de estudos retrospectivos mas também em alguns prospectivos, incluindo um ensaio clínico randomizado) ser altamente eficaz nas wAHAIs primárias, com uma taxa de resposta de 80% a quase 100% em um ano. O rituximabe pode ser eficaz em pacientes que não tenham respondido à esplenectomia (discussão mais adiante),[7] e, por outro lado, pacientes que não respondem ao rituximabe são capazes de alcançar uma resposta após a esplenectomia. A dose usual de rituximabe é de 375 mg/m^2 por infusão intravenosa, uma vez por semana durante quatro semanas, mas outros esquemas podem ser usados. O perfil de segurança é normalmente aceitável, embora a neutropenia e infecções oportunistas de início tardio, como a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, possam ocorrer raramente. Portanto, a utilização sistemática de profilaxia antibiótica primária deve ser considerada em pacientes com AHAI tratados com rituximabe. Em conjunto, os dados da literatura apoiam claramente, sempre que possível, o uso de rituximabe (indicação sem autorização) em pacientes com wAHAI crônica ativa ou recidivante que necessitam manter uma dose diária de prednisona (ou prednisolona) de 15 mg ou superior conservando, pelo menos, uma remissão parcial. Se o rituximabe for administrado antes da esplenectomia, a vacinação contra o *Streptococcus pneumoniae* com ou sem o *Haemophilus influenzae* tipo B ou *Neisseria meningitidis* deve ser administrada de modo sistemático, sempre que possível, duas semanas precedendo o rituximabe porque a esplenectomia pode ser necessária posteriormente.

Esplenectomia

Esplenectomia foi durante muito tempo a opção de segunda linha principal e de preferência para o tratamento das wAHAIs primárias. A taxa de resposta sustentada após esplenectomia é de aproximadamente 60% a 70%, de acordo com os dados mais recentes da literatura, mas os fatores preditores de resposta ainda estão em falta. O risco perioperatório da esplenectomia laparoscópica é baixo e aceitável, com uma taxa de mortalidade inferior a 1%. A complicação mais temida continua sendo o risco raro, mas imprevisível, de sepse violenta. A laparoscopia não reduz o risco de complicações tromboembólicas pós--operatórias, em especial na circulação portal. Um ciclo perioperatório sistemático de heparina de baixo peso molecular é, portanto, recomendado em pacientes com wAHAI que se submetem a esplenectomia e, particularmente, naqueles que têm anticorpos antifosfolipídios positivos. A melhor época para a esplenectomia é controversa, agora que alternativas como o rituximabe estão disponíveis, pelo menos em alguns países. Em crianças menores de cinco a sete anos, este procedimento deve ser evitado e atrasado pelo maior tempo possível. Em adultos, deve ser considerado no início do curso da doença em pacientes que não respondem aos corticosteroides (ou necessitam de doses elevadas e inaceitáveis para manter, pelo menos, uma remissão parcial) e ao rituximabe.

Outras Linhas de Tratamento

Agentes Imunossupressores e Citotóxicos

Em pacientes com wAHAI refratária que não apresentaram melhora com a esplenectomia e o rituximabe, o tratamento é baseado principalmente na experiência individual do hematologista e nos poucos dados retrospectivos disponíveis na literatura, em oposição a estudos prospectivos. A eficácia da azatioprina, ciclofosfamida e, em menor medida, da ciclosporina e do micofenolato mofetil tem sido relatada em pequenas séries de casos. A escolha dependerá da relação eficácia-segurança para cada paciente, e estes medicamentos devem ser reservados a pacientes que não responderam ao rituximabe e à esplenectomia ou que, por causa de comorbidades, não são candidatos adequados à esplenectomia.

Anemia hemolítica imune induzida por fármacos

Existem vários mecanismos pelos quais um fármaco pode induzir AH, e verdadeiras AHAIs induzidas por fármacos são raras.[8] Muitos fármacos ou metabólitos de fármacos têm o potencial de induzir anticorpos antifármacos. Fármacos que formam ligações covalentes com as proteínas na membrana do RBC podem ligar anticorpos antifármaco à superfície do RBC, originando um resultado TAD positivo e, em alguns casos, iniciando uma destruição mediada por anticorpos de RBCs. Outros fármacos, tais como as cefalosporinas, podem se ligar às membranas do RBC e ligar-se de forma não específica às IgG do plasma. Nestes casos, não existe um anticorpo antifármaco. O diagnóstico de AH imune mediada induzida por fármacos deve ser considerado quando o paciente tem uma história de uso do fármaco suspeito, existe hemólise aguda mediada pelo complemento, apenas componentes de complemento são detectáveis na superfície do RBC ou o soro do paciente reage com RBCs na presença do fármaco suspeito. Alguns fármacos podem induzir verdadeiros autoanticorpos contra os RBCs. A fludarabina, um análogo de nucleosídeo da purina utilizado no tratamento da leucemia linfocítica crônica, e anticorpos monoclonais contra o fator de necrose tumoral-α (infliximabe e adalimumabe), células T (alemtuzumabe), integrina α4 (natalizumabe) e o receptor da IL-2 (daclizumabe) também têm essa propriedade, cuja causa é desconhecida. Notavelmente, não existe nenhuma maneira definitiva de distinguir AHAI induzida por fármacos de AHAI primária.

Hemoglobinúria paroxística noturna

Definição

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é um distúrbio clonal hematológico raro e potencialmente fatal com manifestações multiformes causadas por uma mutação somática adquirida no gene fosfatidilinositol glicano *(PIG)-A*. Nas células estaminais hematopoiéticas pluripotentes, a mutação no *PIG-A* conduz a uma deficiência de glicosilfosfatidilinositol (GPI) e proteínas da membrana ancoradas ao GPI, incluindo as proteínas reguladoras do complemento CD55 e CD59, que são normalmente expressas nas superfícies dos RBCs (e outras células sanguíneas). Os RBCs na HPN são, portanto, altamente vulneráveis à ativação do complemento (especialmente em períodos de febre, acidose ou hipóxia) e à formação desregulada do complexo de ataque à membrana (MAC). A hemólise intravascular crônica resultante é a imagem de marca da forma hemolítica clássica da doença, e a liberação de Hb livre contribui para a maior parte das suas manifestações clínicas (fadiga, disfagia, dor abdominal recorrente, disfunção erétil).

Epidemiologia

A hemoglobinúria paroxística noturna pode-se apresentar em qualquer idade, mas é mais comum entre os 10 e 50 anos. A média de idade no momento do diagnóstico é de cerca de 34 anos (idade mediana é de cerca de 40 anos), e a proporção do sexo feminino para masculino está próximo de 1. O tempo médio de sobrevida após o diagnóstico é de cerca de 20 anos. É uma doença rara, com prevalência estimada na população de 1 em 10^5 para 1 em 10^6. História familiar de HPN é incomum.

Fisiopatologia

Genética

A hemoglobinúria paroxística noturna é causada por uma mutação somática que origina um defeito na membrana do RBC.[9] A doença começa em uma única célula-tronco hematopoiética, na qual o gene *PIGA* no braço curto do cromossomo X ativo adquire uma mutação somática. O gene *PIGA* codifica PIG-A, uma enzima que é essencial para a síntese de glicosilfosfatidilinositol (GPI). O lipídio GPI forma uma ligação peptídica com o aminoácido C-terminal de numerosas proteínas, normalmente ancorando-as à membrana do RBC. A mutação somática em uma célula-tronco hematopoiética afeta o *PIG-A* nas células sanguíneas de todas as linhagens. Quase 150 mutações diferentes de *PIG-A* foram identificadas. A maioria delas inativa o *PIG-A* e provoca a perda total da âncora GPI nos descendentes da célula-tronco hematopoiética afetada. Os RBCs com deficiência completa do GPI são denominados *eritrócitos HPN III*, e aqueles com deficiência parcial são chamados *eritrócitos HPN II*. A coexistência de RBCs HPN III e II no mesmo paciente indica a presença de dois clones mutantes. Um pequeno número de células-tronco hematopoiéticas em pessoas normais suporta a mutação *PIG-A*; elas não têm nenhuma vantagem proliferativa e persistem em pequenas quantidades. No sangue normal, a frequência de células deficientes em PIG-A é de 1 em 50.000 RBCs. Em contraste com aqueles com HPN, no entanto, as células deficientes em indivíduos normais surgem a partir de células hematopoiéticas comprometidas. A presença de células deficientes em PIG-A em indivíduos normais sugere que a HPN envolve não só a mutação *PIG-A* mas também um segundo passo, talvez uma outra mutação, que permite a expansão competitiva do clone mutado.

Consequências Funcionais da Deficiência em GPI

O inibidor da membrana da hemólise reativa (CD59, ou protectina) e o CD55, um inibidor da C3 convertase, são duas das muitas proteínas que o GPI ancora ao RBC em circunstâncias normais. Previnem a polimerização do C9, o passo final na montagem do MAC que começa com a clivagem de C5 a C5b. Assim, deficiências de CD59 e CD55 nas membranas de RBC HPN permitem a montagem sem entraves do MAC na superfície do eritrócito (e nas superfícies de outras células sanguíneas derivadas do clone da célula-tronco hematopoiética mutado), iniciando-se, desta forma, a hemólise intravascular. Uma variedade de fatores não específicos tais como a diminuição do pH sanguíneo podem ativar o complemento. A hemoglobinúria matinal da HPN é provavelmente o resultado da acidificação sutil do sangue durante o sono.

Manifestações clínicas

Classicamente, um paciente com HPN apresenta urina escura pela manhã. O paroxismo típico, mas na verdade raramente descrito, de hemoglobinúria ocorre sobre um cenário de hemólise intravascular crônica e leve, o que causa hemossiderinúria constante na HPN. Cerca de um terço dos casos evolui para anemia aplástica (Cap. 165). A transformação em leucemia mieloide aguda é um evento raro. Dor abdominal, disfagia e disfunção erétil são características clínicas adicionais. A base desses sintomas é provavelmente a captura, pela Hb livre no plasma, do óxido nítrico, um regulador vasomotor e tônus do músculo liso. Em cerca de um terço dos casos, a trombose venosa ocorre em locais incomuns e pode causar síndrome de Budd-Chiari pela obstrução das veias hepáticas, trombose da veia porta ou, menos frequentemente, trombose venosa cerebral (Cap. 143). Esplenomegalia é incomum; hepatomegalia e ascite sugerem a complicação da trombose da veia hepática e da hipertensão portal resultante. Hemossiderinúria é o resultado da hemólise intravascular crônica. Sinais sutis ou evidentes de dano da medula óssea (leucopenia e trombocitopenia coexistentes) são frequentes. A extensão da destruição do RBC na HPN depende do número de RBCs HPN (*versus* normais) no sangue, do nível de GPI na membrana do RBC (células HPN III são desprovidas de GPI) e do grau de ativação do complemento na superfície das células. A anemia é muitas vezes agravada pela deficiência de ferro causada por perda de ferro urinária crônica na forma de hemossiderinúria. A longo prazo, episódios repetidos de hemoglobinúria podem conduzir à deficiência de ferro. Portanto, a AH TAD negativa associada à deficiência de ferro deve levantar a suspeita de HPN. A base da tendência para desenvolver trombose venosa[10] não é clara. Hipercoagulabilidade causada pela liberação de substâncias pró-trombóticas de RBC e membranas plaquetárias (sendo esta última também anormal na HPN) e fibrinólise diminuída foi implicada. A captura de óxido nítrico pela hemoglobina livre no plasma também pode causar vasoconstrição e disfunção das células endoteliais, levando à ativação e agregação plaquetária.

Diagnóstico

Muitas vezes, o quadro clínico é praticamente diagnóstico. O diagnóstico pode ser estabelecido pela demonstração, através de citometria de fluxo, de uma deficiência de CD59 nos eritrócitos. Outro reagente com utilidade em citometria de fluxo é a aerolisina, uma proteína bacteriana que se liga à âncora de GPI. A variante fluorescinatada de aerolisina (FLAER) é também um reagente muito bom e confiável para estudar antígenos ligados ao GPI nos leucócitos, úteis para o diagnóstico da HPN. A citometria de fluxo também pode medir as proporções de RBCs HPN III e HPN II no sangue, dando informações sobre a gravidade da doença. Sendo o valor de corte a presença de mais de 5% de células polimorfonucleares com deficiência em GPI-AP no sangue periférico, o tamanho do clone está geralmente correlacionado com o grau de hemólise intravascular.

Tratamento

O eculizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado contra o C5 que é essencial para a formação do MAC, pode reduzir os sinais de hemólise intravascular, a necessidade de transfusões e a tendência para a trombose. Em um estudo randomizado,[A2,A3] a dose de anticorpo foi de 600 mg a cada semana durante quatro

semanas, seguida de, uma semana mais tarde, uma dose de 900 mg e 900 mg a cada duas semanas durante um período total de tratamento de 52 semanas. Um evento trombótico é uma forte indicação para o tratamento com eculizumabe. A base molecular para a má resposta ao eculizumabe foi recentemente elucidada em uma pequena população de pacientes japoneses, na qual se encontrou uma mutação *missense* no gene que codifica o C5, que torna o complemento incapaz de se ligar ao eculizumabe e ser bloqueado por ele.[11] Os inibidores peptídicos da ativação do C3 demonstraram evitar hemólise e a opsonização por C3 dos RBCs HPN, sendo potenciais candidatos terapêuticos.[12]

A varfarina também pode ser utilizada em pacientes com história de trombose. O ferro oral pode corrigir a deficiência de ferro; o tratamento com ferro não agrava a hemólise. As transfusões são úteis no tratamento de suporte. A anemia aplástica (Cap. 165) tem sido tratada com sucesso com agentes imunossupressores (globulina antitimócito, geralmente a uma dose de 1,5 mg/kg/dia durante sete a 14 dias) com ou sem ciclosporina (3 a 5 mg/kg durante pelo menos três meses). O transplante de medula óssea alogênico (Cap. 178) é arriscado, mas pode ser curativo.

Outras anemias hemolíticas extracorpusculares

Reações Transfusionais Hemolíticas

A causa de reações transfusionais hemolíticas (Cap. 177) é a lise intravascular dos RBCs do doador por anticorpos (aloanticorpos ou isoanticorpos) do receptor, que se ligam a um ou mais antígenos de grupo sanguíneo nas células transfundidas. Isoanticorpos do receptor podem ser anticorpos naturais anti-A ou anti-B, ou podem ser induzidos por transfusões ou gravidezes anteriores. IgM ou IgG, os isoanticorpos desencadeiam a cascata dos componentes do complemento lítico na superfície do RBC do doador. A rápida formação de grandes quantidades dos fragmentos de C3a e C5a provoca hipotensão e espasmo brônquico e do músculo liso. A insuficiência renal é uma consequência da hipotensão grave e prolongada; a lesão renal principal é a isquemia cortical renal secundária a desvio da circulação sanguínea para longe dos rins. A Hb por si só não é nefrotóxica. Os sinais e sintomas de uma reação transfusional hemolítica são inespecíficos e incluem febre, dor lombar, urticária, dispneia, hipotensão e evidência de coagulação intravascular disseminada. Esses sinais inespecíficos aparecem e pioram durante a administração da transfusão. Devem ser tomadas medidas imediatas para parar a transfusão, submeter o sangue transfundido e uma amostra de sangue do paciente ao banco de sangue, e avaliar a Hb livre plasmática e na urina. O tratamento é discutido no Capítulo 177.

Outras Causas de Hemólise Intravascular

Condições nas quais anomalias vasculares, toxinas, infecções ou fármacos danifiquem os RBCs e façam com que estes percam porções de membrana e, finalmente, se segmentem em fragmentos contendo Hb, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de hemólise intravascular (Tabela 160-3). A maioria dessas condições são facilmente visíveis a partir da história e do exame físico. O tratamento visa à causa subjacente da hemólise.

Referência de Grau A

A1. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2013;163:393–399.

A2. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355:1233–1243.

A3. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008;111:1840–1847.

Referências Gerais

1. Bass GF, Tuscano ET, Tuscano JM. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmun Rev*. 2014;13:560–564.
2. Xu L, Zhang T, Liu Z, et al. Critical role of Th17 cells in development of autoimmune hemolytic anemia. *Exp Hematol*. 2012;40:994–1004.
3. Yusuf HR, Hooper WC, Beckman MG, et al. Risk of venous thromboembolism among hospitalizationsof adults with selected autoimmune diseases. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;38:306–313.
4. Segel GB, Lichtman MA. Direct antiglobulin ("Coombs") test-negative autoimmune hemolytic anemia: a review. *Blood Cells Mol Dis*. 2014;52:152–160.
5. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood*. 2013;122:1114–1121.
6. El Kenz H, Efira A, Le PQ, et al. Transfusion support of autoimmune hemolytic anemia: how could the blood group genotyping help? *Transl Res*. 2014;163:36–42.
7. Maung SW, Leahy M, O'Leary HM, et al. A multi-centre retrospective study of rituximab use in the treatment of relapsed or resistant warm autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2013;163:118–122.
8. Garratty G. Immune hemolytic anemia caused by drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11:635–642.
9. Parker CJ. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Curr Opin Hematol*. 2012;19:141–148.
10. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013;121:4985–4996.
11. Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, et al. Genetic variant in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med*. 2014;370:632–639.
12. Risitano AM, Ricklin D, Huang Y, et al. Peptide inhibitors of C3 activation as a novel strategy of complement inhibition for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;123:2094–2101.

No Brasil

Em estudo retrospectivo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, entre 1996 e 2006, foram avaliados 246 pacientes com anemia hemolítica autoimune (AHAI). O anticorpo mais frequentemente identificado foi o IgG (anemia por anticorpos quentes) em 77% dos casos. Cerca de 80% dos pacientes eram do sexo feminino, e em 62% dessas mulheres foi diagnosticada alguma doença autoimune (principalmente lúpus eritematoso sistêmico). A doença por crioaglutininas foi diagnosticada em 19% dos pacientes, e em 2/3 dos casos houve relação com infecção por Epstein-Barr e Mycoplasma. No terço restante houve associação com linfomas na maioria dos casos. Em 4% dos pacientes foi diagnosticada hemoglobinúria paroxística noturna. Aproximadamente 57% dos pacientes com anemia hemolítica autoimune por anticorpos quentes apresentam um teste da antiglobulina direto positivo, e este pode ser a primeira evidência laboratorial da doença.

Estudo realizado na Universidade Federal de Minas Gerais avaliou 17 pacientes com até 15 anos e diagnóstico de AHAI, e os anticorpos mais comumente encontrados foram IgG (31,3%), seguido pela IgM (12,5%). Três pacientes (18,9%) apresentaram padrão misto. Em 23,5% dos casos a anemia hemolítica era secundária a alguma doença de base. Hepatite autoimune, linfoma de Hodgkin, LES e histiocitose de células de Langerhans foram implicados como agentes causais.

Bibliografia

Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: anemia hemolítica autoimune - http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-anemia-hemol-autoimune-livro-2013.pdf.

Oliveira MCL, et al. Clinical course of autoimmune hemolytic anemia: an observational study. *Jornal de Pediatria*. 2006;82:58–62.

Anemias hemolíticas: defeitos da membrana e do metabolismo dos eritrócitos

Patrick G. Gallagher

O eritrócito maduro se diferencia de todas as outras células do corpo. Na falta de um núcleo, DNA, RNA e ribossomos, ele não pode sintetizar RNA, DNA ou proteína. Ele não se divide, não tem mitocôndrias, não pode realizar o ciclo de Krebs e carece de um sistema de transporte de elétrons para a fosforilação oxidativa. Após enucleação, o reticulócito, o precursor do eritrócito maduro, deixa a medula óssea e entra na circulação equipado com um completo arsenal de enzimas, transportadores, moléculas de sinalização e todas as outras proteínas necessárias para executar as funções essenciais do eritrócito durante o seu tempo de vida.

A membrana eritrocítica representa apenas cerca de 1% do peso total de um eritrócito, mas desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase normal de eritrócitos por meio de uma série de mecanismos. Estes incluem a retenção de compostos vitais e remoção de resíduos metabólicos, regulação do metabolismo de eritrócitos e pH e importação de ferro necessário para a síntese da hemoglobina (Hb) durante a eritropoiese. A membrana mantém um exterior escorregadio, para que os eritrócitos não se agreguem ou se liguem às células endoteliais. O esqueleto de membrana, uma rede de proteínas na superfície interna do eritrócito, fornece a força e a flexibilidade necessárias para manter a forma normal e deformabilidade do eritrócito.

As principais funções de metabolismo eritrocitário no eritrócito maduro incluem a manutenção de suprimentos adequados de trifosfato de adenosina (ATP), a produção de substâncias redutoras para agir como antioxidantes e o controle de afinidade da Hb ao oxigênio pela produção de quantidades adequadas de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). Em função de o eritrócito maduro ter perdido sua capacidade de realizar a fosforilação oxidativa, a sua energia é fornecida por glicólise anaeróbica através da via Embden-Meyerhof, pela glicólise oxidativa por meio do desvio da hexose monofosfato (HMP) e por intermédio das vias de recuperação de nucleotídeos.

Membrana eritrocitária

Composta por uma dupla camada lipídica e um esqueleto cortical subjacente (Fig. 161-1), a membrana eritrocitária fornece deformabilidade e estabilidade necessárias para suportar as suas passagens pela circulação. Em um ciclo circulatório por todo o corpo, o eritrócito é submetido ao estresse de cisalhamento elevado no sistema arterial, alterações drásticas de tamanho e formato na microcirculação com diâmetros capilares tão pequenas quanto 7,5 μm, e flutuações acentuadas na tonicidade, pH e PO_2.

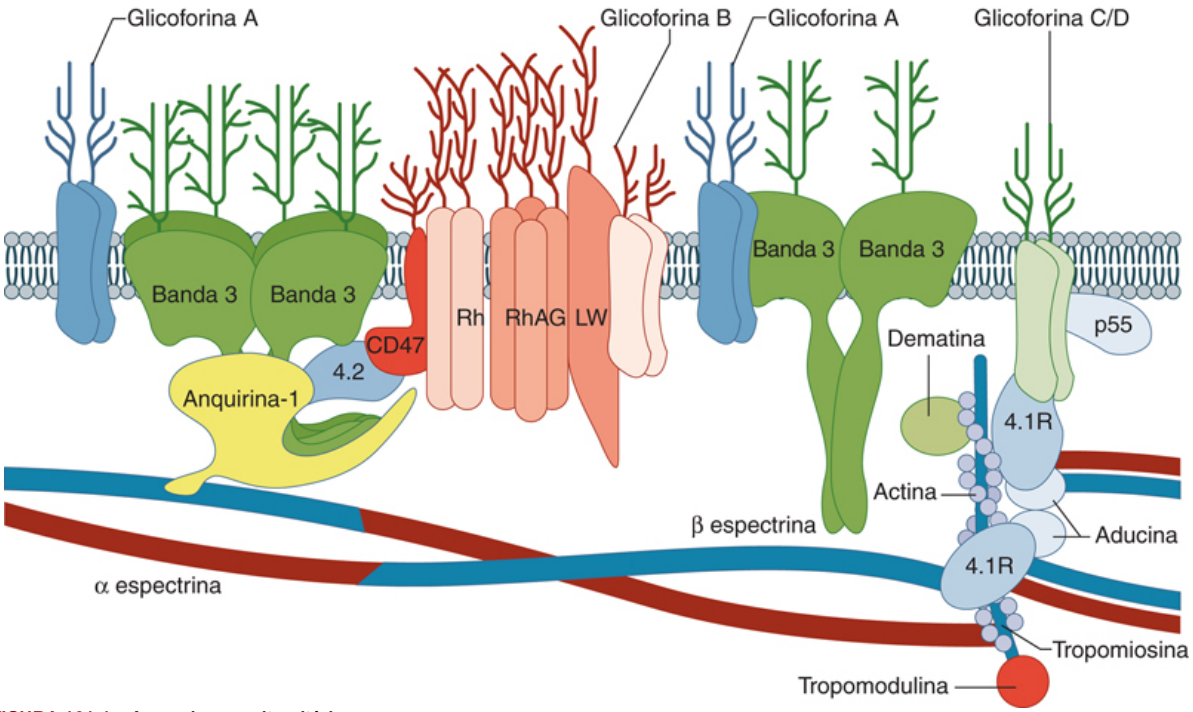

FIGURA 161-1 A membrana eritrocitária.
Um modelo das proteínas principais da membrana eritrocitária é mostrado: α e β espectrina, anquirina, banda 3 (a trocadora de ânions), 4.1 (proteína 4.1) e 4.2 (proteína 4.2), actina e glicoforina. (De Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet*. 2008;372:1411-1426.)

Lipídios da Membrana

Os lipídios da membrana dos eritrócitos são assimetricamente distribuídos através da membrana de dupla camada, refletindo um estado de equilíbrio, que envolve uma troca constante de fosfolipídios entre os dois hemifolhetos da dupla camada. Os glicolipídios e o colesterol são intercalados entre os fosfolipídios na dupla camada com os seus eixos longos perpendiculares ao plano da dupla camada. Os glicolipídios, localizados na metade externa da bicamada com as suas porções de carboidratos que se estendem até a fase aquosa, transportam vários importantes antígenos eritrocitários e desempenham outras funções importantes. Os fosfolipídios são organizados de forma assimétrica, com os fosfolipídios colina, fosfatidilcolina e esfingomielina, principalmente na face exterior, e os fosfolipídios fosfatidiletanolamina e fosfatidilserina (PS) na face interna da dupla camada. Em condições patológicas, tais como talassemia, doença falciforme e diabetes, a perda de assimetria fosfolipídica com externalização de PS leva à ativação da coagulação sanguínea através da conversão de protrombina em trombina e facilitação da fixação de macrófagos aos eritrócitos, marcando-os para a destruição. Os eritrócitos maduros não são capazes de sintetizar novos ácidos graxos, fosfolipídios ou colesterol e dependem da troca lipídica e acilação de ácidos graxos como mecanismos para a reparação e renovação de fosfolipídios.

Proteínas da Membrana

As proteínas da membrana são classificadas como *integrais*, que penetram ou atravessam a dupla camada lipídica e interagem com o núcleo lipídico hidrofóbico, ou *periféricas*, que interagem com as proteínas ou lipídios integrais na superfície da membrana, porém não penetram no núcleo da bicamada. As proteínas integrais incluem as glicoforinas, as proteínas Rh, antígenos Kell e Duffy, e proteínas de transporte, como a banda 3 (AE1, trocadores de íons 1 SLC4A1), Na^+,K^+-ATPase, Ca^{2+}-ATPase e Mg^{2+}-ATPase. Numerosos receptores e antígenos estão presentes nas proteínas integrais. As proteínas periféricas estão na face interna da membrana citoplasmática e incluem enzimas, tais como gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase e as proteínas estruturais do esqueleto da membrana à base espectrina-actina.

Proteínas Integrais da Membrana

A banda 3, a principal proteína integral do eritrócito, possui duas funções principais: transporte de íons e manutenção das interações proteicas. A banda 3 serve de mediadora para a troca de cloreto-bicarbonato e fornece um local de ligação para enzimas glicolíticas, Hb e proteínas esqueléticas anquirina, proteína 4,1 e proteína 4,2. Uma única cadeia de *N*-glicano ligado a uma cadeia de Asn no domínio de expansão de membrana da banda 3 é composta por unidades *N*-acetil-D-lactosamina dispostas em uma forma não ramificada e linear em eritrócitos fetais (antígeno i) e em uma forma ramificada em células adultas (antígeno I).

As glicoforinas são a segunda família mais abundante de proteínas integrais da membrana. Elas fornecem a maior parte da carga de superfície negativa requerida pelos eritrócitos para evitar que se liguem entre si e à parede vascular. Elas estão envolvidas na sinalização transmembranar e transportam receptores para *Plasmodium falciparum*, uma série de vírus e bactérias e antígenos de vários grupos sanguíneos.

Proteínas Periféricas da Membrana

A espectrina é o principal componente do esqueleto da membrana. É composta por duas subunidades, α e β espectrina, que estão estruturalmente relacionadas, mas são funcionalmente diferentes. A espectrina é altamente flexível e assume uma variedade de conformações, uma propriedade incomum que pode ser crítica para a flexibilidade da membrana normal. O esqueleto de membrana à base de espectrina está ligado à membrana plasmática através do complexo juncional actina-proteína 4,1, por meio das interações espectrina-anquirina e da ligação de um complexo multiproteico contendo proteínas Rh, glicoproteínas associadas ao Rh, CD47, LW, glicoforina B e proteína 4,2 com anquirina. A proteína 4,1, uma proteína necessária para a estabilidade da membrana normal, interage com espectrina, actina entre outras proteínas da membrana do eritrócito. A anquirina serve como a proteína de ligação primária para a ligação de alta afinidade da espectrina à membrana interna através de interações com o domínio citoplasmático da banda 3. A proteína 4,2 é uma proteína membranar periférica que ajuda na ligação do esqueleto à bicamada lipídica através de interações com anquirina e banda 3.

Os distúrbios da membrana dos eritrócitos resultam das alterações na quantidade e/ou qualidade das proteínas individuais e as suas interações dinâmicas entre si. O rompimento das interações proteicas verticais da membrana, isto é, a ligação de espectrina-anquirina-banda 3 ou a interação de banda 3-proteína 4,2, causa o desacoplamento do esqueleto da membrana da dupla camada lipídica. Isto leva à instabilidade da membrana com perda de lipídios e algumas proteínas integrais, resultando na perda de área da superfície membranar e fenótipo de esferocitose. O rompimento das interações horizontais das proteínas da membrana do esqueleto, incluindo perturbação da autoassociação de espectrina ou interações proteicas do complexo juncional, causa a instabilidade da membrana, deformabilidade alterada da membrana e propriedades mecânicas, e o fenótipo de eliptocitose.

Distúrbios da membrana eritrocitária

As anemias hemolíticas, causadas por defeitos na membrana eritrocitária, compreendem um importante grupo de anemias hereditárias. Esferocitose hereditária (EH), eliptocitose hereditária (EIH) e piropoiquilocitose hereditária (PPH) são os distúrbios mais comuns entre este grupo.[1] Os estudos clínicos detalhados realizados anos atrás já foram complementados por estudos bioquímicos e genéticos, proporcionando uma melhor compreensão da patogenia destes distúrbios e um melhor entendimento da biologia normal da membrana eritrocitária.

Esferocitose Hereditária

Definição

EH refere-se a um grupo de distúrbios caracterizados por eritrócitos esféricos no esfregaço de sangue periférico. A heterogeneidade clínica, laboratorial e genética caracteriza este grupo de distúrbios.

Epidemiologia

EH afeta aproximadamente 1 em 2.000 e 3.000 indivíduos com descendência do norte da Europa. Encontrada mundialmente, ela é muito mais comum em brancos do que em indivíduos com ascendência africana.

Fisiopatologia

O defeito primário na EH é a perda de área de superfície da membrana eritrocitária em consequência dos defeitos nas proteínas da membrana de eritrócitos incluindo α espectrina, β espectrina, anquirina, banda 3 e proteína 4,2. Os defeitos qualitativos ou quantitativos de uma ou mais dessas proteínas causa a instabilidade da membrana, a qual, por sua vez, leva à perda de membrana. Em aproximadamente dois terços dos pacientes com EH, a herança é autossômica dominante. Nos demais pacientes, a herança é não dominante devido a uma nova mutação ou herança autossômica recessiva. Os casos com herança autossômica recessiva são devido aos defeitos na α espectrina ou proteína 4,2. Foram relatados casos raros de EH homozigota, resultando em morte fetal ou anemia hemolítica grave. Na maioria dos casos, as mutações de EH são "particulares", isto é, cada indivíduo possui uma única mutação, o que implica que não há nenhuma vantagem seletiva para EH.

O baço desempenha um importante papel, embora secundário, na fisiopatologia da EH. A destruição esplênica de esferócitos pouco deformáveis é a principal causa de hemólise apresentada por pacientes com EH. Os eritrócitos anormais são retidos na microcirculação esplênica e ingeridos por fagócitos. Além disso, o ambiente esplênico é hostil para os eritrócitos, com pH baixo, glicose baixa e concentrações baixas de ATP e concentrações locais elevadas de radicais livres tóxicos produzidos por fagócitos adjacentes, os quais contribuem para danos na membrana.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas das síndromes de esferocitose variam amplamente.[2] A tríade clássica de EH é anemia, icterícia e esplenomegalia. Raramente, os pacientes podem sofrer de anemia hemolítica grave apresentada no útero ou logo após o nascimento, continuando até o primeiro ano de vida. Estes pacientes podem necessitar de múltiplas transfusões de sangue e, em alguns casos, de esplenectomia no primeiro ano de vida. Muitos pacientes com EH escapam da detecção durante toda a infância. Nesses pacientes, o diagnóstico de EH não pode ser feito até que eles sejam avaliados para doenças não relacionadas posteriormente na vida ou quando ocorram complicações relacionadas à anemia ou hemólise crônica. Embora o tempo de vida do eritrócito nesses pacientes possa ser reduzido para apenas 20 a 30 dias, eles compensam adequadamente a hemólise com o aumento da eritropoiese na medula.

A hemólise crônica causa a formação de cálculos biliares de bilirrubinato, a complicação mais frequentemente relatada em pacientes com EH. Embora os cálculos biliares possam ser observados no início da infância, a maioria aparece em adolescentes e adultos jovens. Deve ser realizada a ultrassonografia de rotina que detecta cálculos biliares, mesmo quando os pacientes são assintomáticos.

Outras complicações da EH incluem crises aplásticas, hemolíticas e megaloblásticas. As crises aplásticas ocorrem após a supressão da medula óssea induzida por vírus e apresentam anemia, reticulocitopenia, icterícia, febre e vômito. O agente etiológico mais comum nestes casos é o parvovírus B19 (Cap. 371). As crises hemolíticas, geralmente associadas a doenças virais e que ocorrem antes dos seis anos de idade, são geralmente leves e apresentam icterícia, tamanho aumentado do baço e diminuição de hematócrito. As crises megaloblásticas ocorrem em pacientes com EH com demandas elevadas de folato, como pacientes grávidas, crianças em crescimento ou pacientes em recuperação de uma crise aplástica.

As manifestações incomuns da EH incluem ulceração cutânea perimaleolar, gota, dermatite crônica em membros inferiores, cardiomiopatia, disfunção da medula espinhal, distúrbios do movimento e eritropoiese extramedular. Em pacientes com EH grave não tratada, pode-se encontrar crescimento insuficiente e achados atribuíveis à hematopoiese extramedular, como deformidades ósseas da mão e do crânio.

Diagnóstico

Os pacientes com EH podem apresentar, em qualquer idade, anemia, hiperbilirrubinemia ou um esfregaço de sangue anormal. Ao avaliar um paciente com suspeita de EH, atenção especial deve ser dada ao histórico familiar, incluindo perguntas sobre anemia, icterícia, cálculos biliares e esplenectomia. A investigação laboratorial inicial deve incluir um hemograma completo com um esfregaço de sangue periférico, contagem de reticulócitos, teste de antiglobulina direta (teste de Coombs) e bilirrubina

sérica. Quando o esfregaço de sangue periférico ou histórico familiar é sugestivo de EH, deve-se obter um teste de fragilidade osmótica incubada ou análise por citometria de fluxo dos eritrócitos marcados com eosina-5-maleimida (ligação EMA) (discutido mais adiante). Raramente, testes adicionais especializados são necessários para confirmar o diagnóstico.

Em geral, os achados laboratoriais na EH são heterogêneos. A morfologia eritrocitária é diferente, porém não é considerada como diagnóstico (Fig. 161-2, *A*). Os pacientes com EH típica apresentam esfregaços de sangue com esferócitos facilmente identificáveis, com falta de palidez central. Alguns pacientes apresentam apenas alguns poucos esferócitos no esfregaço de sangue periférico, enquanto outros apresentam numerosos esferócitos pequenos e densos e morfologia eritrocitária bizarra. Achados morfológicos peculiares foram identificados em pacientes com defeitos específicos de proteínas da membrana, como eritrócitos pinçados ou em forma de champignon (banda 3) ou acantócitos esferocíticos (β espectrina). Ao examinar um esfregaço, em caso de suspeita de esferocitose, é importante ter um esfregaço de alta qualidade com os eritrócitos bem separados e algumas células com palidez central no campo do exame, pois os esferócitos são um artefato comum em esfregaços de sangue periférico. A presença da esferocitose em esfregaço de sangue periférico não é considerada um diagnóstico de EH. Outros distúrbios com esferócitos no esfregaço de sangue periférico são listados na Tabela 161-1.

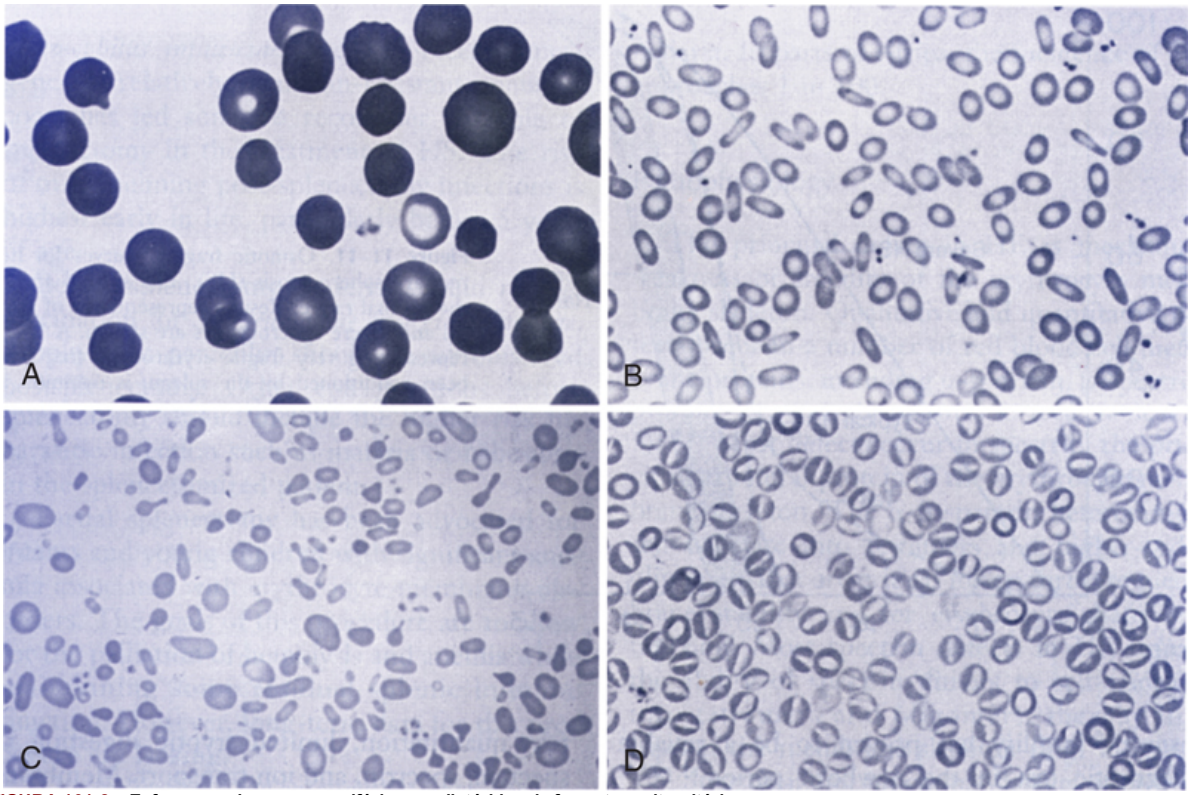

FIGURA 161-2 Esfregaços de sangue periférico em distúrbios de formatos eritrocitários.
A, Esferocitose hereditária. São observados esferócitos característicos que carecem de palidez central. **B,** Eliptocitose hereditária. São observados os eliptócitos lisos, em forma de charuto. **C,** Piropoiquilocitose hereditária. São observados microcitose acentuada, poiquilocitose, fragmentação dos eritrócitos e eliptócitos. **D,** Estomatocitose hereditária.

Tabela 161-1

Distúrbios com esferócitos sobre esfregaço de sangue periférico

Esferocitose hereditária
Anemia hemolítica autoimune
Lesões térmicas
Anemias hemolíticas microangiopáticas e macroangiopáticas
Doença hepática
Septicemia clostridial
Reações transfusionais com hemólise
Envenenamento com determinados venenos de cobra, aranha e *Hymenoptera*
Hipofosfatemia grave
Anemias de corpúsculos de Heinz
Incompatibilidade ABO (em neonatos)

A concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) é aumentada (entre 34,5 e 38) devido à desidratação celular relativa.[3] O volume corpuscular médio (VCM) é geralmente normal ou ligeiramente diminuído.[4] Muitos contadores de células fornecem um histograma de CHCMs preciso o suficiente para identificar quase todos os pacientes com EH.

No eritrócito normal, uma redundância da membrana celular dá à célula seu formato discoide característico e fornece uma área de superfície abundante. Nos esferócitos, há uma diminuição na área de superfície relativa ao volume celular, resultando no seu formato anormal. Esta alteração é refletida no aumento da fragilidade osmótica encontrada nessas células. A fragilidade osmótica é testada pelo contato dos eritrócitos com concentrações cada vez mais hipotônicas de solução salina. Os eritrócitos normais são capazes de aumentar o seu volume pelo inchaço, porém os esferócitos, que já estão no volume máximo quanto à área de superfície, se rompem em concentrações salinas maiores do que o normal. Aproximadamente um quarto de indivíduos com EH pode apresentar fragilidade osmótica normal quando o teste é realizado de imediato. No entanto, após a incubação a 37 °C durante 24 horas, os eritrócitos do EH perdem a área de superfície da membrana mais rápido do que o normal, pois suas membranas tornaram-se permeáveis e instáveis. Assim, a incubação acentua o defeito em eritrócitos da EH e apresenta o defeito na fragilidade osmótica, fazendo com que a fragilidade osmótica incubada seja o teste-padrão no diagnóstico de EH (Fig. 161-3, *painel inferior*). Quando o baço está presente, uma subpopulação de eritrócitos muito frágeis que foram condicionados pelo baço formam a cauda da curva de fragilidade osmótica. Essa cauda desaparece após a esplenectomia. O teste de fragilidade osmótica sofre de pouca sensibilidade, com até 20% dos casos leves de EH ausentes após a incubação. É pouco confiável em pacientes que têm pequenos números de esferócitos e em pacientes que tenham sido recentemente transfundidos. É anormal em outras condições em que esferócitos estão presentes.

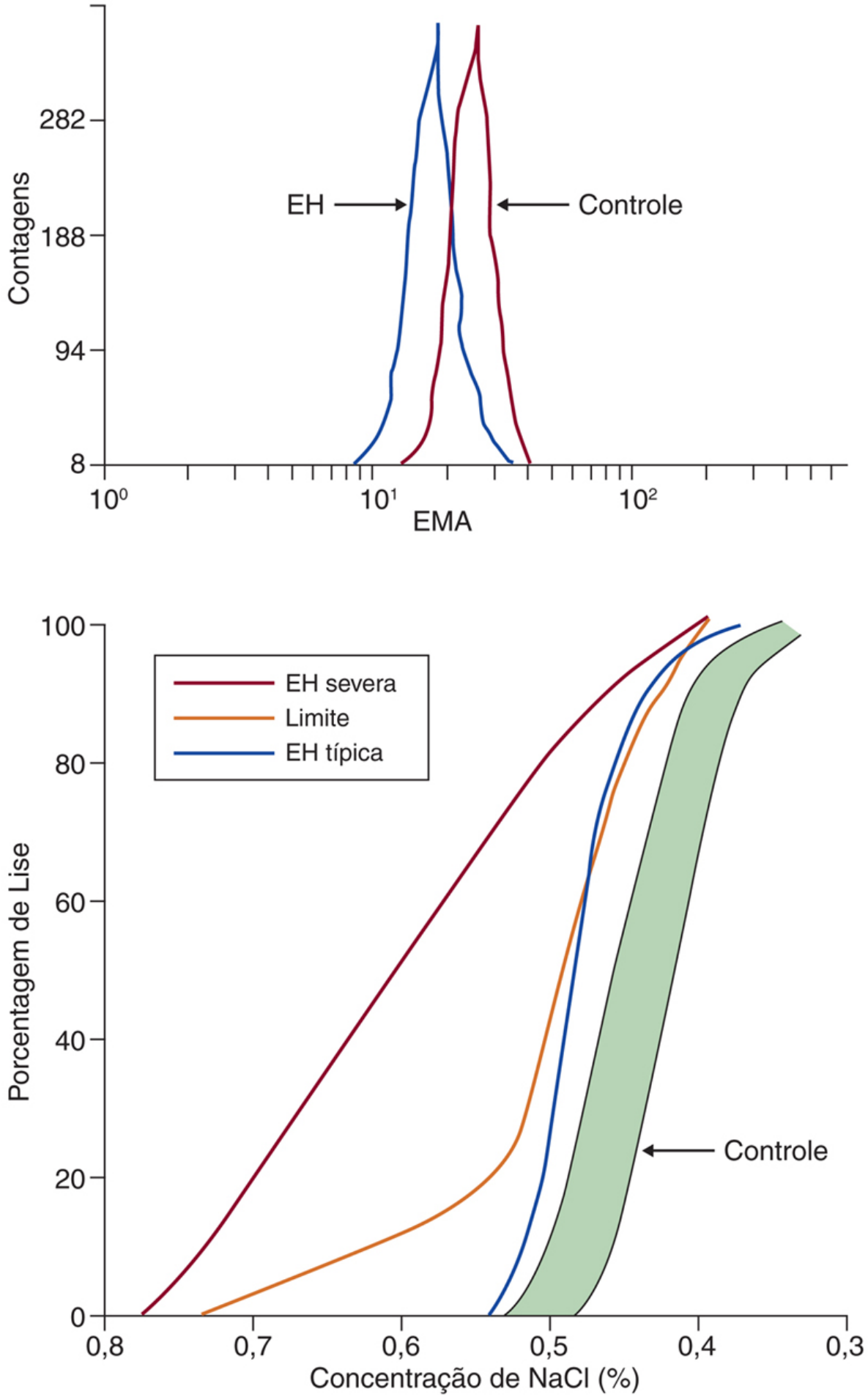

FIGURA 161-3 **Testes na esferocitose hereditária.**
Painel superior, Ligação eosina-5-maleimida (EMA). Histograma de fluorescência de eritrócitos EMA-marcados de um controle normal e de um paciente com esferocitose hereditária típica. Diminuição da fluorescência observada a partir de eritrócitos EH. *Painel inferior*, Curvas de fragilidade osmótica na esferocitose hereditária. A *região sombreada* representa o intervalo normal. Os resultados representativos da esferocitose típica ou grave são demonstrados. O limite, representando eritrócitos frágeis condicionados pelo baço, é comum em pacientes com esferocitose antes da esplenectomia. (De Gallagher PG. Abnormalities of the erythrocyte membrane. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:1349-1352.)

A ligação eosina-5-maleimida é um teste baseado em citometria de fluxo usado no diagnóstico de EH.[5] A EMA é um corante fluorescente que se liga às proteínas banda 3 e relacionadas ao Rh na membrana eritrocitária. Na EH, a fluorescência média dos eritrócitos marcados com EMA é mais baixa em comparação com o controle, devido à redução da banda 3 e de proteínas relacionadas, normalmente diminuídas para cerca de 65% do normal (Fig. 161-3, *painel superior*). Embora os defeitos primários da proteína banda 3 sejam observados em apenas cerca de 25% dos pacientes com EH, a diminuição da intensidade de fluorescência também é observada nas membranas eritrocitárias de pacientes com EH com defeitos em outras proteínas de membrana, tais como a espectrina e anquirina. Acredita-se que isso seja atribuível à transmissão, em toda a estrutura da membrana, dos efeitos de longo alcance dos defeitos da proteína mutante, influenciando, em última análise, a quantidade de ligação da EMA à banda 3. A ligação EMA tem boa sensibilidade e especificidade e é simples e rápida de executar.

Alguns testes especializados estão disponíveis para o estudo de casos difíceis ou casos em que são desejadas informações adicionais. Os testes úteis para estes fins incluem estudos estruturais e funcionais das proteínas da membrana de eritrócitos, como quantificação de proteínas, digestão tríptica limitada de espectrina, espectrina e transporte de íons. A rigidez e a fragilidade da membrana podem ser examinadas por ectacitometria. As análises de DNA complementar e DNA genômico estão disponíveis quando um diagnóstico molecular for desejado.

Outras manifestações laboratoriais na EH são manifestações inespecíficas de hemólise. A bilirrubina sérica elevada, a desidrogenase láctica elevada, o urobilinogênio urinário e fecal elevado e a haptoglobina sérica diminuída refletem o aumento da destruição eritrocitária.

Após diagnosticar um paciente com EH, os familiares devem ser examinados quanto à presença de EH. Isto pode ser de grande importância epidemiológica, particularmente para pacientes muito idosos e muito jovens. O diagnóstico pré-natal de EH foi realizado em alguns casos, porém isso raramente é necessário.

Tratamento e prognóstico

O sequestro e a destruição esplênica são os principais determinantes da sobrevivência de eritrócitos em pacientes com EH. A esplenectomia cura ou alivia a anemia na maioria dos pacientes, reduzindo ou eliminando a necessidade de transfusões. O risco de colelitíase também é reduzido a níveis quase basais. Após a esplenectomia, os esferócitos permanecem no sangue periférico, porém o seu tempo de vida torna-se quase normal.

No passado, a esplenectomia era realizada rotineiramente em todos os pacientes com EH. No entanto, o risco de infecção fulminante após a esplenectomia, o aparecimento de pneumococos resistentes à penicilina e o reconhecimento crescente do aumento de risco de doença cardiovascular pós-esplenectomia, especificamente trombose e hipertensão pulmonar, têm levado à reavaliação do papel da esplenectomia no tratamento de EH. Além disso, com a crescente globalização, o importante papel do baço na proteção de indivíduos que vivem ou viajam para regiões geográficas onde ocorrem doenças parasitárias, tais como malária ou babesiose, emergiu. Quando a esplenectomia é considerada, os profissionais da área da saúde, o paciente e os familiares devem analisar e pesar os benefícios da esplenectomia contra os riscos imediatos e de longo prazo do procedimento. Considerando os riscos e benefícios, uma abordagem razoável é esplenectomizar todos os pacientes com esferocitose grave e todos os pacientes que sofrem de sinais ou sintomas significativos de anemia, incluindo insuficiência de crescimento, alterações esqueléticas, úlceras na perna e tumores hematopoiéticos extramedulares. Outros candidatos para esplenectomia são pacientes mais idosos com EH que sofrem de comprometimento vascular de órgãos vitais. A questão se os pacientes com EH moderada e compensada e anemia assintomática devem ser submetidos ou não a esplenectomia é controversa.[6]

Quando a esplenectomia for indicada, a esplenectomia laparoscópica tem se tornado o método de escolha. Esta técnica resulta em menos desconforto pós-operatório, um retorno mais rápido à dieta pré-operatória e atividades, hospitalização em um período menor, custos reduzidos e cicatrizes menores. Mesmo os baços muito aumentados podem ser removidos por laparoscopia, pois o baço é colocado em uma bolsa grande, cortado de forma intraoperatória e eliminado através de cateteres de sucção. A esplenectomia parcial, preconizada inicialmente para lactentes e crianças jovens com anemia significativa associada aos distúrbios da membrana eritrocitária para permitir a paliação de hemólise e anemia, mantendo alguma função imunológica esplênica residual, já está sendo sugerida por alguns para a maioria dos pacientes com EH. Diretrizes recentes do Reino Unido,[7] que refletem mudanças na opinião atual sobre o tratamento cirúrgico, incluem (1) preferência por uma abordagem laparoscópica, (2) realização de esplenectomia idealmente após a idade de seis anos, (3) nenhuma indicação para manutenção da profilaxia da trombose após esplenectomia por EH e (4) evitação da esplenectomia em pacientes com algumas formas de estomatocitose hereditária devido ao aumento do risco de tromboembolismo venoso.

Antes da esplenectomia, os pacientes devem ser imunizados com vacinas contra o pneumococo, *Haemophilus influenzae* tipo B e meningococo. Os cuidados pós-esplenectomia incluem o aconselhamento de pacientes ou pais em buscar assistência médica imediata em caso de doença febril. O uso de antibióticos de rotina após a esplenectomia para a prevenção da sepse pneumocócica é controverso. Estão faltando dados para indicar ou refutar sua prescrição. Antes da esplenectomia e, em casos graves, depois da esplenectomia, os pacientes com EH devem tomar ácido fólico (1 mg/dia por via oral) para evitar a deficiência de folato.

Eliptocitose Hereditária e Distúrbios Relacionados

Definição

EIH é caracterizada pela presença de eritrócitos elípticos ou ovais em formato de charuto em esfregaços de sangue periférico de indivíduos afetados (Fig. 161-2, *B*).

Epidemiologia

Estima-se ocorrer em aproximadamente 1 em 2.000 a 4.000 indivíduos. A real incidência da EIH é desconhecida, já que sua gravidade clínica é heterogênea e muitos pacientes são assintomáticos. É comum em afro-americanos e pessoas com ascendência mediterrânea, presumivelmente porque os eliptócitos conferem alguma resistência à malária. Em partes da África, a incidência de EIH se aproxima de 1 em 100.

Fisiopatologia

O defeito principal na EIH é fraqueza ou fragilidade mecânica do esqueleto de membrana eritrocitária. Defeitos qualitativos e quantitativos em uma série de proteínas da membrana dos eritrócitos têm sido descritos na EIH, incluindo α espectrina, β espectrina, proteína 4,1 e glicoforina C. A maioria dos defeitos ocorre na espectrina, a principal proteína estrutural do esqueleto de membrana eritrocitária. α e β heterodímeros de espectrina se autoassociam em tetrâmeros e oligômeros de ordem maior que são essenciais para a estabilidade da membrana eritrocitária, bem como o formato e função dos eritrócitos. A maioria dos defeitos de espectrina na EIH prejudica a capacidade dos dímeros de espectrina em se autoassociarem em tetrâmeros e oligômeros, rompendo assim o esqueleto de membrana. Os defeitos estruturais e funcionais da proteína 4,1 parecem romper o contato espectrina-actina no esqueleto da membrana. As variantes de glicoforina C também são deficientes em proteína 4,1. A fisiopatologia exata de como eliptócitos são formados nestas síndromes não está esclarecida.

Geneticamente, EIH é heterogênea com vários *locus* genéticos. Uma grande variedade de mutações tem sido descrita nos genes de α espectrina, β espectrina, proteína 4,1 e glicoforina C, incluindo mutações pontuais, deleções e inserções de genes e defeitos de processamento do RNA mensageiro. Diversas mutações foram identificadas em vários indivíduos na mesma base genética, sugerindo um "efeito promotor" para estes mutantes, que sustenta a hipótese de que houve seleção genética para eliptocitose, pois estes eritrócitos conferem alguma resistência à malária. A maioria dos casos de EIH é herdada em um padrão autossômico dominante, com raros casos de novas mutações.

Manifestações clínicas

A apresentação clínica da EIH é heterogênea, variando de portadores assintomáticos até pacientes com anemia grave com risco de vida. A maioria dos pacientes com EIH é assintomática e é diagnosticada incidentalmente durante avaliações para condições não relacionadas. Foram identificados portadores assintomáticos que possuem o mesmo defeito molecular que um parente afetado com EIH mas que têm esfregaços de sangue periférico normais. O tempo de vida dos eritrócitos, normal na maioria dos pacientes, está reduzido em cerca de apenas 10% dos pacientes. É este subgrupo de pacientes com EIH com tempo de vida reduzida de eritrócitos que apresenta hemólise, anemia, esplenomegalia e icterícia intermitente. Muitos desses pacientes têm pais com EIH típica e, portanto, são homozigotos ou heterozigotos compostos para defeitos hereditários de cada um dos pais. Os sintomas podem variar entre os membros da mesma família; na verdade, podem variar no mesmo indivíduo em momentos diferentes.

Piropoiquilocitose Hereditária (PPH)

PPH é uma causa rara de anemia com morfologia eritrocitária característica no esfregaço de sangue periférico (Fig. 161-2, *C*) com um quadro semelhante ao observado em pacientes que sofrem queimaduras graves. Na infância, os pacientes geralmente se apresentam com anemia grave e achados de esfregaço de sangue periférico de eliptocitose, poiquilocitose, picnocitose e fragmentação. A microesferocitose é comum e o VCM é geralmente muito baixo (50 a 70 fL). A maioria dos pacientes são de ascendência africana e, pelo menos, um terço dos pacientes com PPH têm um pai ou irmão com EIH típica. Pacientes com PPH tendem a apresentar hemólise grave e anemia na infância que melhoram gradualmente, evoluindo para EIH típica ao longo da vida.

Diagnóstico

Os eliptócitos em forma de charuto no esfregaço de sangue periférico são a marca registrada de EIH (Fig. 161-2, *B*). Esses eliptócitos normocrômicos e normocíticos variam em número, de alguns a 100%, com possibilidade de não haver correlação do número de eliptócitos com o grau de hemólise. Pode-se também observar ovalócitos, esferócitos, estomatócitos e células fragmentadas. Em alguns casos, os picnócitos podem ser proeminentes. Os eliptócitos podem ser observados em associação de outros distúrbios, incluindo anemias megaloblásticas, anemias hipocrômicas microcíticas (anemia ferropriva e talassemia), síndromes mielodisplásicas e mielofibrose; no entanto, os eliptócitos geralmente compõem menos de um terço dos eritrócitos nestas condições. Histórico e testes laboratoriais adicionais geralmente esclarecem o diagnóstico desses distúrbios. Nos casos típicos, a fragilidade osmótica incubada é normal, mas na EIH e PPH graves, a fragilidade osmótica incubada está aumentada, e a ligação EMA está diminuída.

Outros achados laboratoriais na EIH são semelhantes aos encontrados em outras anemias hemolíticas e são marcadores não específicos de produção e destruição aumentadas de eritrócitos. A contagem de reticulócitos é geralmente inferior a 5%, mas pode ser mais elevada quando a hemólise for grave.

Assim como na EH, procedimentos laboratoriais especializados estão disponíveis para estudar as membranas eritrocitárias de pacientes com EIH e PPH. Esses estudos não são rotineiramente necessários para fazer o diagnóstico de EIH ou PPH, porém podem ser úteis no estudo de casos problemáticos e no esclarecimento de defeitos moleculares subjacentes.

Tratamento

Tratamento é raramente necessário para pacientes com EIH. Em casos raros, transfusões de eritrócitos ocasionalmente podem ser necessários. Em casos de EIH grave e PPH, a esplenectomia tem sido paliativa, pois o baço é o local do sequestro e destruição de eritrócitos. Muitos profissionais consideram que as mesmas indicações para esplenectomia na EH devem ser aplicadas aos pacientes com EIH sintomática ou PPH. Após a esplenectomia, os pacientes com EIH ou HPP apresentam elevação do hematócrito, diminuição da contagem de reticulócitos e melhora nos sintomas clínicos.

Os pacientes devem ser observados quanto aos sinais de descompensação durante processos agudos. Deve ser realizada a ultrassonografia abdominal periódica para a detecção de cálculos biliares. Em pacientes com hemólise significativa, folato deve ser administrado diariamente.

Síndromes de Estomatocitose Hereditária

A hidratação dos eritrócitos é primariamente determinada pela concentração intracelular de cátions monovalentes. Um aumento de íons sódio e potássio promove a entrada de água, formando *estomatócitos* (Fig. 161-2, *D*) ou *hidrócitos*, enquanto a perda de sódio e de potássio produz eritrócitos desidratados, ou *xerócitos*. Numerosas descrições de anemias hemolíticas congênitas ou familiares associadas à permeabilidade anormal de cátions e, em alguns casos, com distúrbios da hidratação de eritrócitos têm sido relatadas,[8] abrangendo uma ampla variação de hidrocitose grave a xerocitose grave. Em muitos casos, as bases moleculares deste grupo de distúrbios são desconhecidas. Uma característica incomum das síndromes de estomatocitose é uma predisposição à trombose após a esplenectomia. Estomatocitose adquirida tem sido associada ao alcoolismo agudo e doença hepatobiliar, administração de alcaloides da vinca, neoplasias e doença cardiovascular. Às vezes a estomatocitose é também observada como um artefato de processamento.

Estomatocitose hereditária hiper-hidratada (hidrocitose)

Este grupo de distúrbios é caracterizado por estomatócitos, eritrócitos com palidez central em formato de boca (estoma) no esfregaço de sangue periférico (Fig. 161-2, *D*), hemólise grave, macrocitose (110 a 150 fL), concentração elevada de sódio em eritrócitos, concentração reduzida de potássio e teor aumentado de Na^+ e K^+. Os cátions em excesso elevam a água celular, produzindo células grandes e osmoticamente frágeis com um CHCM baixo (24% a 30%). A gravidade clínica da estomatocitose hereditária hiper-hidratada é variável; alguns pacientes apresentam hemólise e anemia, enquanto outros são assintomáticos. Mutações *missense* na glicoproteína Rh-associada (RhAG) foram identificadas em um subgrupo de pacientes com hidrocitose.

Estomatocitose hereditária desidratada (xerocitose)

Os esfregaços de sangue de pacientes com estomatocitose hereditária desidratada apresentam eritrócitos contraídos e espiculados, dessicitos, um número variável de estomatócitos e células-alvo. A maioria dos pacientes tem morfologia eritrocitária quase normal, com apenas poucas células-alvo e um equinócito ocasional ou estomatócito. O VCM (95 a 115 fL) e o CHCM são aumentados e a fragilidade osmótica é diminuída (*i. e.*, a resistência à lise osmótica). A anormalidade bioquímica característica é uma concentração reduzida de potássio e do teor de cátions monovalentes totais. Mutações dominantes hereditárias em PIEZO1, codificado pelo gene *FAM38A*, foram identificadas em pacientes com xerocitose. As proteínas PIEZO são proteínas recentemente identificadas que constituem as subunidades de canais formadoras de poros que medeiam a mecanotransdução nas células de mamífero. Associação de variantes PIEZO com alterações na hidratação de eritrócitos sugere que essas proteínas desempenham um papel importante na homeostase do volume eritrocitário.

Síndromes intermediárias e variantes de estomatocitose hereditária

A hidrocitose e a xerocitose representam os extremos de um espectro de defeitos de permeabilidade dos eritrócitos. Foi relatada uma série de famílias com características de ambas as condições. Alguns pacientes com defeitos de permeabilidade grave têm pouca ou nenhuma hemólise. A proporção de estomatócitos e o grau de influxo de sódio não se correlacionam entre si e nem com a quantidade de hemólise ou anemia.

Metabolismo eritrocitário

As funções primárias do eritrócito, transporte e trocas gasosas, são mantidas sem alteração nas condições de energia. No entanto, várias funções críticas do eritrócito dependem da produção e gasto de energia. À medida que os eritrócitos envelhecem, a utilização de glicose e os níveis de ATP caem, levando à diminuição da deformabilidade da membrana e, finalmente, encurtamento de tempo de vida. Em hemácias envelhecidas, deficientes de ATP, também são observados níveis mais baixos de potássio, níveis mais altos de sódio e diminuição de lipídios da membrana.

Os eritrócitos não sofrem fosforilação oxidativa e não armazenam glicogênio; portanto, eles devem constantemente catabolizar glicose da corrente sanguínea através da via de Embden-Myerhof e do *shunt* da hexose-monofosfato como uma fonte de energia (Fig. 161-4). Os eritrócitos incorporam glicose do plasma através da transferência facilitada, com níveis eritrocitários de glicose equilibrando-se rapidamente com as alterações nos níveis sanguíneos de glicose. A glicose é o carboidrato preferido do eritrócito, porém a frutose e a manose são também metabolizados quase tão rapidamente. Dentro do eritrócito, a glicose é convertida em glicose-6-fosfato ou em frutose pelo sorbitol. A glicose-6-fosfato segue uma das três vias: (1) a maioria (~90%) entra na via de Embden-Meyerhof, onde é convertida em lactato, piruvato e ATP; (2) alguns (~5% a 10%) entram no *shunt* da hexose-monofosfato para produzir intermediários reduzidos e ribulose 5-fosfato, dos quais este último finalmente entra na via de Embden-Meyerhof; e (3) uma pequena fração (<1%) é convertida em glicose-1-fosfato e, em seguida, em glicogênio.

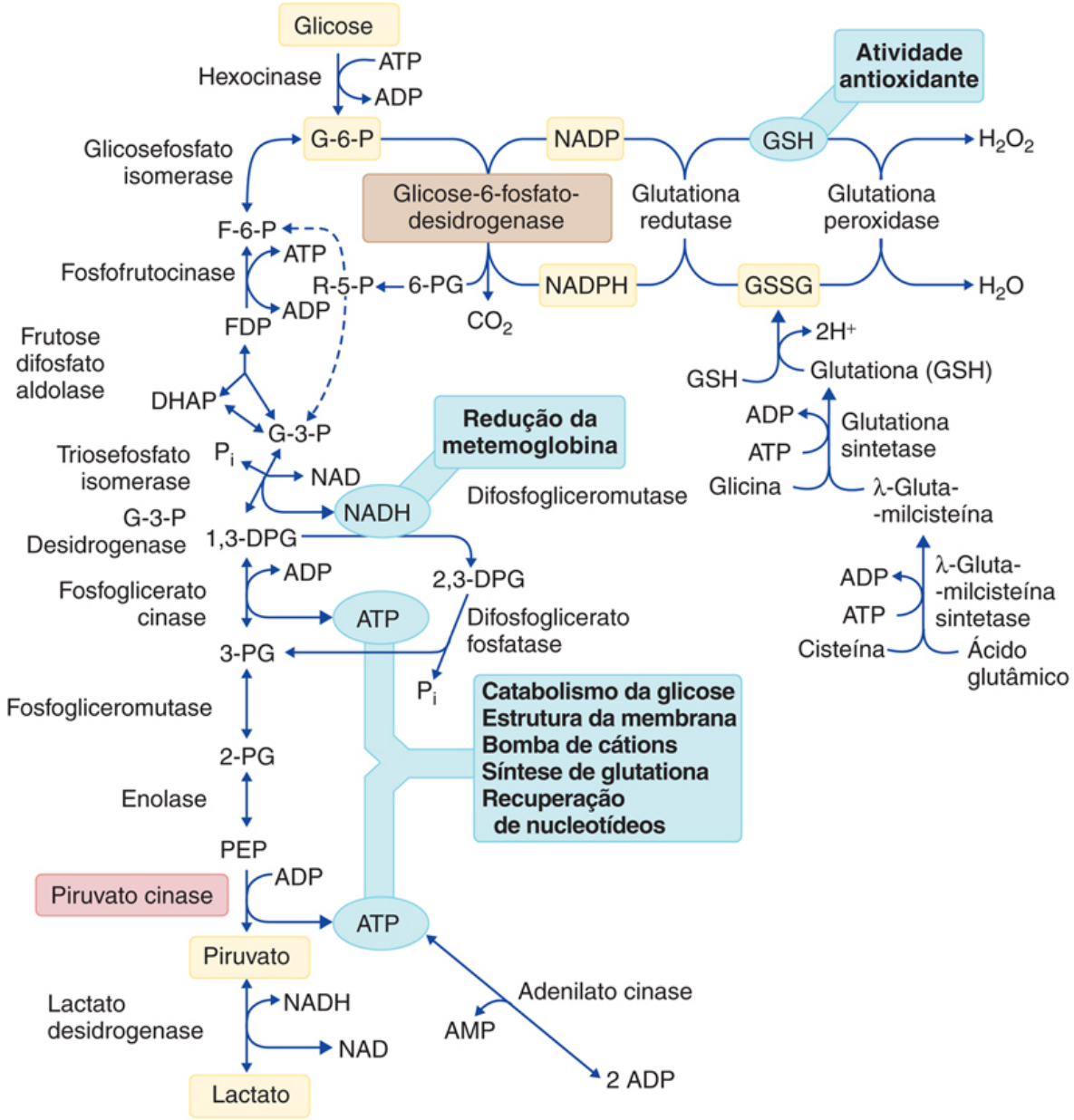

FIGURA 161-4 **Vias do metabolismo energético no eritrócito.**
A glicose 6-fosfato pode ser degradada anaerobicamente em lactato pela via de Embden-Meyerhof ou oxidativamente pelo *shunt* da hexose-monofosfato. A pentose fosfato (R-5-P) pode reentrar na glicólise anaeróbica como frutose-6-fosfato (F-6-P) e gliceraldeído 3-fosfato (G-3-P) após a conversão por enzimas da via terminal da pentose fosfato ou como um produto de degradação de adenosina ou inosina. 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) pode ser gerado em vez de trifosfato de adenosina (ATP) pelo desvio de triose através do desvio de Rapoport-Luebering. A glutationa pode ser sintetizada diretamente de aminoácidos constituintes; a passagem da glutationa de formas oxidadas (GSSG) para formas reduzidas (GSH) depende da redução da geração do cofator de piridina (NADPH). ADP = difosfato de adenosina; DHAP = di-hidroxiacetona fosfato; FDP = frutose 1,6-difosfato; NAD = nicotinamida adenina dinucleotídeo; NADP = nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato; NADPH = nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato, forma reduzida; PEP = fosfato de poliestradiol.

Via de Embden-Meyerhof

A via de Embden-Meyerhof da glicólise é a fonte primária de ATP, 2,3-DPG e nicotinamida-adenina-dinucleotídeo, forma reduzida (NADH) no eritrócito (Fig. 161-4). A maior parte da energia gerada por eritrócitos é através da via de Embden-Meyerhof, seguida por armazenamento como fosfatos de alta energia, tais como ATP, ou de baixa energia sob a forma de nucleotídeos de glutationa ou piridina (NADH e nicotinamida-adenina-dinucleotídeo fosfato, forma reduzida [NADPH]). Esta via metaboliza cerca de 90% da glicose nos eritrócitos com o catabolismo de um mole de glicose rendendo 2 moles de ATP e 2 moles de lactato. Dois moles de ATP por mole de glicose metabolizado parece insignificante em comparação ao ciclo de Krebs do metabolismo intermediário, onde 1 mole de glicose metabolizado produz 38 moles de ATP. No entanto, esta produção de ATP é adequada para renovar 150% a 200% do ATP total dos eritrócitos a cada hora.

A via de Embden-Meyerhof também é a fonte primária de NADH, um cofator necessário para NADH metemoglobina redutase, que mantém o ferro da heme na condição reduzida. Sem esta reação, o ferro da heme seria oxidado à metemoglobina, a qual não é um transportador funcional de oxigênio.

Finalmente, o desvio de Rapoport-Luebering da via de Embden-Meyerhof (Fig. 161-4) produz 2,3-DPG, um composto encontrado em altas concentrações nos eritrócitos, porém em baixas concentrações nas outras células. Uma vez formado, sob condições fisiológicas de pH e concentrações de soluto, 2,3-DPG se liga reversivelmente aos tetrâmeros de desoxi-hemoglobina com maior afinidade do que a oxi--hemoglobina. Ao ligar-se à desoxi-hemoglobina, ele suprarregula alostericamente a liberação do oxigênio restante ligado à Hb, aumentando a capacidade dos eritrócitos em liberar o oxigênio próximo aos tecidos que mais necessitam.

Desvio da Hexose-Monofosfato (Via das Pentoses-Fosfato)

No desvio de HMP (Fig. 161-4), a glicose-6-fosfato sofre oxidação seguida de uma série de reações para produzir frutose-6-fosfato e gliceraldeído-3-fosfato, intermediários na via glicolítica. O desvio da HMP é a fonte primária de NADPH nos eritrócitos, com 2 moles de NADPH produzidos por cada mole de glicose metabolizada. NADPH é necessária para a redução da glutationa oxidada e alguns grupos sulfidrilo de proteínas.

Os eritrócitos maduros sintetizam grandes quantidades de glutationa reduzida (GSH). GSH protege os eritrócitos de oxidantes, incluindo peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ânions superóxido (O_2^-) e radicais hidroxilo (OH), que são produzidos como subprodutos da oxidação da heme pelo oxigênio. Oxidantes também são produzidos por fagócitos ativados (p. ex., durante infecções) e por eritrócitos após a exposição a determinados agentes. Quando oxidantes se acumulam, eles danificam as proteínas celulares e lipídios. A detoxificação de H_2O_2 é significativamente reforçada pela glutationa peroxidase. GSH é convertido em glutationa oxidada (GSSG) e a dissulfetos mistos com tióis proteicos. Os níveis de GSH são restaurados através da glutationa redutase. Neste processo, NADPH é oxidado a nicotinamida-adenina-

dinucleotídeo fosfato (NADP), que estimula o desvio da HMP para regenerar NADPH.[9] Após estresse oxidativo, hipóxia ou acidose, os eritrócitos podem aumentar a quantidade de glicose metabolizada através do desvio da HMP até 10 a 20 vezes para gerar quantidades aumentadas de glutationa reduzida. A forte ligação do metabolismo da glutationa com o desvio de HMP protege o eritrócito maduro do estresse oxidativo.

Distúrbios do metabolismo eritrocitário

A anemia hemolítica congênita não esferocítica (*AHCNE*) tradicionalmente inclui distúrbios de eritrócitos não decorrentes de defeitos da membrana eritrocitária ou da Hb, doença imune mediada ou outras doenças, como hemoglobinúria paroxística noturna. A AHCNE é um grupo heterogêneo de distúrbios associados a diversas anormalidades metabólicas do eritrócito, incluindo enzimopatias do metabolismo da glicose, da glutationa e de nucleotídeos. Assim como os distúrbios de membrana, as enzimopatias apresentam heterogeneidade clínica, bioquímica e genética. A hemólise pode desenvolver-se como um resultado de qualquer deficiência enzimática ou antioxidativa, ou disfunção (p. ex., o substrato anormal ou cofator de ligação), alteração de ativação ou características de inibição, ou diminuição de estabilidade ou atividade específica.

Os esfregaços de sangue periférico na AHCNE, com exceção da deficiência de pirimidina 5′-nucleotidase (P5N), são incaracterísticos. A fragilidade osmótica de eritrócitos frescos é normal. A resposta à esplenectomia é variável. A herança é heterogênea. É importante um histórico familiar minucioso, e pode ser útil na determinação do diagnóstico. As manifestações do defeito metabólico são normalmente restritas ao eritrócito, mas podem ocasionalmente envolver células não eritroides.

O diagnóstico definitivo das anormalidades metabólicas do eritrócito depende de ensaios qualitativos ou quantitativos da atividade enzimática específica ou identificação da mutação genética específica através da análise de DNA. Os resultados de ensaios enzimáticos devem ser interpretados com cautela, pois (1) eles apenas apresentam amostras de eritrócitos sobreviventes no sangue periférico e o meio metabólico das células não é necessariamente comparável às células já hemolisadas; (2) as condições dos ensaio enzimáticos *in vitro* podem não refletir com precisão o ambiente *in vivo*; (3) as transfusões antes do ensaio podem obscurecer o defeito metabólico subjacente; e (4) a contaminação de leucócitos pode causar resultados falsos. Por fim, a atividade enzimática média pode não refletir com precisão a atividade em subpopulações de eritrócitos. Isto é particularmente real quando há reticulocitose, que pode produzir atividade enzimática média artificialmente elevada devido aos níveis enzimáticos mais elevados encontrados em reticulócitos.

Distúrbios da Via de Embden-Meyerhof

Os defeitos da via de Embden-Meyerhof são herdados de forma autossômica recessiva e geralmente a hemólise é observada apenas em homozigotos ou heterozigotos compostos.[10] Os heterozigotos, cujos eritrócitos contêm quantidades menores que as normais de enzima mutante, são clinicamente normais.

Uma exceção é a deficiência de fosfoglicerato cinase, um distúrbio ligado ao X com hemólise encontrada apenas no sexo masculino. Neste grupo de distúrbios, a hemólise é crônica, geralmente não influenciada por medicamentos ou outros agentes incitantes e é atribuída a um nível insuficiente de ATP nos eritrócitos. A esplenomegalia decorrente do aprisionamento de eritrócitos mutantes é comum. O ambiente esplênico hostil contribui para o tempo de vida encurtado dos eritrócitos. Ao realizar os ensaios enzimáticos específicos de diagnóstico, a mensuração de intermediários glicolíticos pode ajudar no diagnóstico, pois as concentrações de intermediários é aumentada antes de um defeito e diminuída após um defeito.

Deficiência de piruvato Cinase

A deficiência de piruvato cinase (PK) representa aproximadamente 90% dos defeitos hereditários da via de Embden-Meyerhof, sendo a segunda enzimopatia eritrocitária hereditária mais comum associada à anemia, após a deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) (mais adiante). A deficiência de PK é encontrada em todo o mundo, porém é mais frequente em indivíduos com ascendência do norte da Europa.

Fisiopatologia

PK catalisa a conversão de fosfoenolpiruvato (PEP) para piruvato, gerando ATP. PK deficiente ou defeituosa causa a diminuição dos níveis eritrocitários de ATP, perturbando muitos processos celulares, como sinalização e manutenção de água e teor de íon, levando à insuficiência da energia e desidratação. Os catabólitos a montante acumulam-se no eritrócito, incluindo 2,3-DPG, que desloca a curva de dissociação de oxigênio para a direita, reforçando a oxigenação de tecidos e melhorando alguns dos efeitos fisiológicos da anemia. Os reticulócitos jovens deficientes de PK retêm a capacidade de utilizar a fosforilação oxidativa para produzir ATP, contornando o defeito. Esta capacidade é perdida à medida que os reticulócitos amadurecem, isso sendo acentuado no ambiente hipóxico do baço.

A deficiência de PK é herdada de forma autossômica recessiva. Os indivíduos afetados são homozigotos ou heterozigotos compostos para defeitos da PK. Os heterozigotos são clinicamente normais ou apresentam hemólise muito pequena.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da deficiência de PK são heterogêneas, variando de assintomáticas a anemia hemolítica dependente de transfusão.[11] Os pacientes mais gravemente afetados apresentam anemia, icterícia e esplenomegalia desde a infância. Ocasionalmente, os pacientes podem escapar da detecção até mais tarde, ao longo da vida, quando as complicações relacionadas à anemia e hemólise crônica ocorrerem, como colelitíase ou crise aplástica ou quando o diagnóstico é feito durante a avaliação do paciente para uma outra condição.

Diagnóstico

O esfregaço de sangue periférico demonstra eritrócitos normocíticos e normocrômicos, às vezes com especulações (Fig. 161-5, *A*). Também podem-se observar poiquilócitos e acantócitos. A reticulocitose é comum. A fragilidade osmótica de eritrócitos frescos geralmente é normal. Pacientes ocasionais exibem uma população de células osmoticamente frágeis após a incubação.

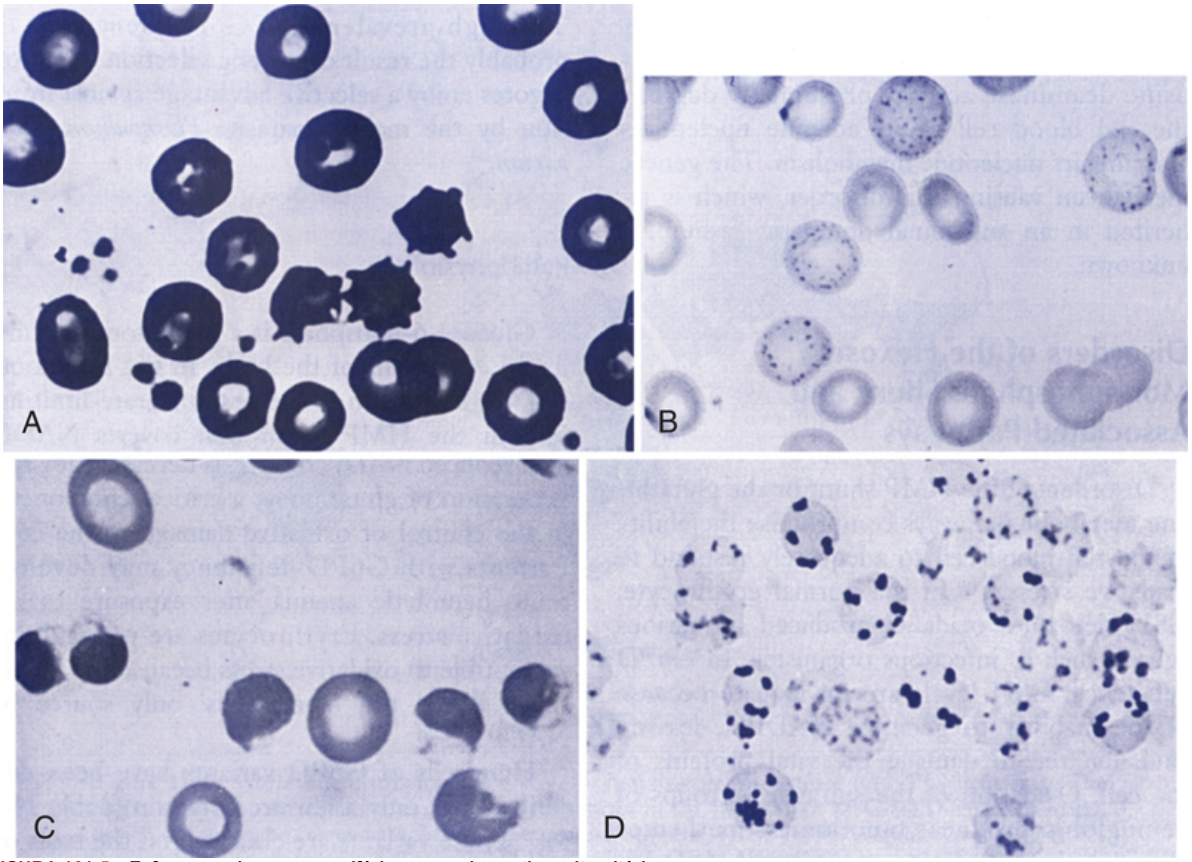

FIGURA 161-5 Esfregaços de sangue periférico em enzimopatias eritrocitárias.
A, Deficiência de piruvato cinase. **B,** Deficiência de pirimidina 5'-nucleotidase; **C,** Deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD). **D,** Corpúsculo de Heinz em deficiência de G6PD. (**B** de Paglia DE. Disorders of erythrocyte glycolysis and nucleotide metabolism. In: Handin RI, Lux SE, Stossel TP, eds. *Blood: Principles and Practice of Hematology*. Philadelphia: JB Lippincott; 1995:1877-1896.)

A fluorescência de NADH sob luz ultravioleta é um teste de rastreio frequentemente utilizado para a deficiência de PK. PEP e NADH são misturados com o sangue do paciente, incubados e manchados em papel de filtro e a fluorescência é medida. O ensaio enzimático direto, o qual utiliza PEP como substrato para PK, pode ser realizado em hemolisado de leucócitos livre para confirmar os testes anormais de fluorescência. Os leucócitos devem ser cuidadosamente depletados das amostras, já que contêm mais de 300 vezes a atividade de PK dos eritrócitos.

Rx

Tratamento

A maioria dos pacientes requer apenas tratamento expectante, com raras transfusões, como durante um episódio aplástico. Em casos graves, os pacientes podem ser dependentes de transfusão. Nestes casos, a esplenectomia geralmente diminui a hemólise e melhora a anemia. Após esplenectomia, alguns pacientes desenvolvem reticulocitose acentuada, até 50% a 70%. Essa reticulocitose paradoxal é atribuída a um aumento da sobrevida dos reticulócitos após a remoção do ambiente esplênico hostil.

Outros distúrbios da via de embden-meyerhof

Foram descritas outras anormalidades da via de Embden-Meyerhof. A deficiência de hexocinase é bastante rara, com grande variabilidade fenotípica nos casos relatados. Os pacientes gravemente afetados apresentam anemia desde o início da infância e podem requerer transfusão de sangue. A deficiência de glicose fosfato isomerase (GPI) é a terceira enzimopatia hemolítica mais comum. A deficiência de GPI geralmente se manifesta na infância, com anemia hemolítica moderada a grave. Raros casos de deficiência de GPI também podem ser complicados por sintomatologia neurológica. A deficiência de fosfofrutocinase pode envolver eritrócitos, músculo ou ambos. A apresentação é geralmente na adolescência com miopatia de esforço. Anemia hemolítica tem sido descrita em casos isolados de deficiência de 2,3-bifosfoglicerato mutase e deficiência de fosfoglicerato cinase.

Distúrbios do Metabolismo de Nucleotídeos

Os eritrócitos maduros não têm a capacidade de sintetizar novos nucleotídeos de purina e pirimidina. No entanto, são capazes de formar alguns nucleotídeos através de vias de recuperação.

Deficiência de pirimidina 5'-nucleotidase

A pirimidina 5'-nucleotidase degrada os nucleotídeos de pirimidina de RNA para citidina e uridina, que podem difundir-se para fora da célula. Na deficiência de P5N vai ocorrer acúmulo de RNA parcialmente degradado e não difusível, levando a acentuado pontilhado basófilo, característico de eritrócitos deficientes de P5N (Fig. 161-5, *B*). Esses nucleotídeos acumulados de pirimidina inibem o transporte de GSSG (glutationa oxidada) para fora dos eritrócitos, levando a níveis eritrocitários elevados de glutationa. Clinicamente, o paciente apresenta anemia hemolítica leve a moderada e esplenomegalia. A causa da hemólise permanece pouco clara. Normalmente, a esplenectomia não melhora a hemólise e a anemia.

Distúrbios do Desvio de Hexose-Monofosfato (Via das Pentoses-Fosfato) e Vias Associadas

Os distúrbios do desvio da HMP ou das vias metabólicas de glutationa (Fig. 161-4) comprometem a capacidade dos eritrócitos em responder adequadamente ao estresse oxidativo. Nos eritrócitos normais, GSH desintoxica os oxidantes produzidos por vários agentes e infecção. Nos eritrócitos deficientes de G6PD, devido à incapacidade de gerar NADPH, os níveis de GSH são inadequados, deixando a célula suscetível ao estresse oxidativo. A oxidação de grupos sulfidrilo da Hb leva à produção de precipitados de metemoglobina e de Hb intracelular chamados corpúsculos de Heinz. Os corpúsculos de Heinz (Fig. 161-5, *D*), normalmente visualizados em esfregaços de sangue periférico com colorações supravitais, como violeta de metilo, unem-se à membrana e a danificam. Elas induzem ao agrupamento de imunoglobulinas e proteína banda 3, marcando o eritrócito para opsonização pelos fagócitos e eventual remoção da circulação. Os *corpúsculos de Heinz* são pinçados das células circulantes pelo baço e geralmente são observados em esfregaços de pacientes após a esplenectomia. As "*células mordidas*", os eritrócitos com invaginações localizadas, possivelmente no local de lesão ou remoção do corpúsculos de Heinz, são observadas durante episódios hemolíticos agudos. Além dos danos causados pela formação

dos corpúsculos de Heinz, os eritrócitos deficientes de GSH são submetidos a peroxidação dos fosfolipídios da membrana e a ligação cruzada oxidativa de espectrina, diminuindo a deformabilidade da membrana e promovendo ainda mais o aprisionamento esplênico.

Deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase

A deficiência de G6PD é o distúrbio hereditário mais comum do metabolismo eritrocitário, afetando mais de 400 milhões de pessoas em todo o mundo.[12] Acha-se que a alta prevalência da deficiência de G6PD é decorrente de seleção genética, pois os eritrócitos deficientes de G6PD têm uma vantagem seletiva contra a invasão pelo parasita da malária *Plasmodium falciparum*.

Epidemiologia e fisiopatologia

A G6PD é a etapa inicial e limitante da velocidade do desvio de HMP (Fig. 161-4), que converte NADP em NADPH. NADPH é necessária para a geração de glutationa, um constituinte essencial na prevenção de danos oxidativos para a célula. Os pacientes com deficiência de G6PD podem desenvolver anemia hemolítica aguda após a exposição ao estresse oxidativo. Apesar de a G6PD ser uma enzima ubíqua, as células eritroides são particularmente suscetíveis ao estresse oxidativo, pois o desvio de HMP é sua única fonte de NADPH.

Foram descritas centenas de variantes de G6PD, porém apenas algumas são comuns. As variantes são classificadas com base nas características bioquímicas, mobilidade eletroforética, capacidade de usar substrato análogo, Km para NADP e G6PD, o perfil da atividade de pH e estabilidade térmica. A enzima normal, Gd^{B}, está presente em 99% dos americanos brancos e 70% dos afro-americanos. Uma variante normal, Gd^{A+}, encontrada em 20% dos afro-americanos, tem uma mobilidade eletroforética mais rápida do que Gd^{B}. Gd^{A-}, a variante mais comum associada à hemólise, é encontrada em cerca de 10% dos afro-americanos e em muitos africanos. Gd^{A-} apresenta capacidade catalítica diminuída em comparação à Gd^{A+}. Gd^{Med}, a segunda variante mais comum associada à hemólise, é comum na área do Mediterrâneo, na Índia e no Sudeste da Ásia, com uma prevalência de 5% a 50%. Gd^{Med} apresenta redução acentuada da atividade catalítica. Gd^{Canton}, uma variante comum em populações asiáticas, produz uma síndrome clínica semelhante ao Gd^{A-}.[13,14]

A atividade de Gd^{B} diminui à medida que as células normais envelhecem, com uma meia-vida de aproximadamente 60 dias. Apesar dos níveis baixos de G6PD ou de nenhuma G6PD ativa, os eritrócitos mantêm a capacidade de produzir NADPH e manter uma resposta de GSH ao estresse oxidativo. A variante de Gd^{A-} tem uma meia-vida de apenas 13 dias, de modo que as células jovens tenham uma quantidade normal de atividade enzimática, enquanto os eritrócitos mais velhos são extremamente deficientes. Devido a esta heterogeneidade nos níveis de G6PD, os indivíduos com a variante de Gd^{A-} apresentam apenas hemólise limitada após a exposição oxidativa.

Foram descritas mais de 100 mutações no gene *G6PD*, localizada em Xq28. A maioria das mutações são substituições de aminoácidos que influenciam a cinética enzimática, a estabilidade, ou ambas, além de algumas descrições de raras deleções e de mutações por *splicing*. Por ser ligada ao X, a deficiência de G6PD afeta principalmente os homens. Os homens têm apenas um alelo de G6PD e expressam apenas um tipo de G6PD. As mulheres podem expressar um ou dois tipos de G6PD. A hipótese de Lyon especifica que apenas um cromossomo X está ativo nas células; portanto, em uma mulher heterozigota a célula ou é normal ou é deficiente. Em mulheres que são heterozigotas para a deficiência de G6PD, a atividade média de G6PD pode ser normal ou leve, moderada ou gravemente reduzida, dependendo do grau de lionização. Os eritrócitos deficientes de G6PD em mulheres heterozigotas são suscetíveis ao mesmo estresse oxidativo que as células deficientes de G6PD em homens, porém o grau total de hemólise é geralmente menor, pois existe uma população menor de células vulneráveis.

Manifestações clínicas

A deficiência de G6PD é dividida em cinco classes, com base na gravidade clínica e no grau de deficiência enzimática. A classe I é caracterizada por AHCNE como causa precipitante e pela deficiência grave de G6PD. A classe II é caracterizada pela hemólise intermitente e deficiência grave de G6PD. A classe III é caracterizada pela hemólise após o estresse oxidativo e deficiência leve de G6PD. A classe II e III em conjunto representam mais de 90% das variantes de G6PD. As classes IV e V são clinicamente assintomáticas. As síndromes mais clinicamente significativas de deficiência de G6PD são anemia hemolítica aguda (AHA), icterícia neonatal (INN) e, raramente, AHCNE.

AHA é a apresentação clínica mais drástica da deficiência de G6PD com hemólise intravascular aguda após a exposição a um estresse oxidativo.[15] O estresse oxidativo inclui a ingestão de certos medicamentos, tais como compostos contendo primaquina ou sulfa, a exposição ao naftaleno (naftalina), ingestão de feijão fava ou infecção, sendo este último a causa mais comum de hemólise. A Tabela 161-2 lista medicamentos que devem ser evitados em pacientes com deficiência de G6PD. Os sintomas apresentados incluem irritabilidade, febre, náuseas, dor abdominal e diarreia dentro de 48 horas de exposição oxidante. Ocorrem hemoglobinúria, icterícia e anemia. O baço e o fígado podem estar aumentados e macios. Os casos de anemia grave podem precipitar insuficiência cardíaca congestiva. Os achados laboratoriais incluem anemia normocítica com anisocitose e reticulocitose. Podem ser observados poiquilócitos e células mordidas. Os corpúsculos de Heinz, um achado clássico na G6PD, podem ser observados, porém são um achado inconsistente em função de estas células danificadas serem rapidamente retiradas da circulação no baço. Os resultados laboratoriais adicionais podem incluir hemoglobinúria e a presença de Hb livre no sangue.

Tabela 161-2

Agentes a serem evitados por pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase*

ANTIMALÁRICOS

Primaquina (pessoas com a variante A africana podem tomá-lo em doses reduzidas, sob vigilância)

Pamaquina

Cloroquina (pode ser usado sob vigilância quando necessário para a profilaxia ou tratamento de malária)

SULFONAMIDAS E SULFONAS

Sulfanilamida

Sulfapiridina

Sulfadimidina

Sulfacetamida (Albucid®)

Sulfisoxazol acetil (Gantrisin®)

Salicilazosulfapiridina (Salazopyrin®)

Dapsona

Sulfoxona

Glicosulfona sódica (Promin®)

Sulfametoxazol-trimetoprima (Septrin®)

OUTROS COMPOSTOS BACTERIANOS

Nitrofuranos — nitrofurantoína, furazolidona, nitrofurazona

[Ácido nalidíxico]

Cloranfenicol

p-Ácido aminossalicílico

ANALGÉSICOS

Ácido acetilsalicílico (aspirina): pode ser usado doses moderadas

Acetofenetidina (Fenacetina)

Alternativa segura: Paracetamol

ANTI-HELMÍNTICOS

β-Naftol

Estibofeno

Niridazol

DIVERSOS

Análogos da vitamina K (1 mg de menaftona pode ser administrado a bebês)

Naftalina (bolas de naftalina)

Probenecida

Dimercaprol (BAL)

Azul de metileno

Arsina†

Fenil-hidrazina†

Acetilfenil-hidrazina†

Azul de toluidina

Mepacrina

* Os medicamentos em negrito devem ser evitados por pessoas com qualquer forma de deficiência glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD). Os medicamentos em impressão normal devem ser evitados, além disso, por pessoas com deficiência de G6PD do Mediterrâneo, do Oriente Médio e de origem asiática. Os itens de impressão normal e dentro de colchetes só se aplicam a pessoas com a variante A africana.

† Estes medicamentos ou substâncias químicas podem causar hemólise em pessoas normais, se administrados em doses grandes. Muitos outros medicamentos podem produzir hemólise em determinados indivíduos.

Outra síndrome clinicamente significativa de deficiência de G6PD é a INN. A icterícia está raramente presente ao nascimento, com a incidência máxima de aparecimento entre os segundo e terceiro dias de vida. A gravidade da hiperbilirrubinemia é variável. Pode ser grave, resultando em *kernicterus* ou até mesmo em morte. Na maioria dos casos, no entanto, a hiperbilirrubinemia é adequadamente tratada com fototerapia. Em INN, é importante notar que a anemia é grave muito raramente. A etiologia de INN permanece controversa. INN é aumentada em crianças com deficiência de G6PD que também portam um polimorfismo do gene de uridina-difosfato-glicoronil transferase *(UDPGT1)* associado à síndrome de Gilbert.

A anemia hemolítica não esferocítica crônica está associada às variantes raras de deficiência de G6PD, geralmente enzimas mutantes incapazes de manter a produção basal de NADPH. A apresentação pode ser no período neonatal quando a INN é acompanhada por anemia em um indivíduo do sexo masculino. O grau de anemia crônica na AHCNE devido a deficiência de G6PD tem sido variável. Alguns pacientes têm hemólise compensada, enquanto outros requerem transfusões intermitentes. A dependência de transfusão ocorre em casos mais graves.

Diagnóstico

A reação de G6PD (glicose-6-fosfato + $NADP^+$ → 6-fosfogliconolactona + NADPH + H^+) reduz $NADP^+$ para NADPH. A formação de NADPH e NADH pode ser observada diretamente devido à fluorescência no espectro visível quando iluminada com comprimento de onda de luz ultravioleta. Com base nesta observação, foram concebidos vários testes simples de triagem realizados utilizando luz ultravioleta de onda longa de baixo custo. Esses testes são semiquantitativos, classificando uma amostra como normal ou deficiente. Eles não são confiáveis após um episódio hemolítico agudo e normalmente não detectam heterozigotos femininos. Os testes de triagem com resultado positivo devem ser confirmados por ensaio espectrofotométrico ou estudos de DNA.

O ensaio definitivo da enzima depende de medição espectrofotométrica direta da produção de NADPH. Embora mais sensível do que os testes de triagem, este ainda requer 20% a 30% de células com deficiência de G6PD para se obter um resultado anormal. A sensibilidade pode ser aumentada através da comparação do nível de deficiência de G6PD com os níveis de outras enzimas eritrocitárias dependentes da idade, especialmente quando o teste é realizado temporalmente em proximidade estreita com um episódio hemolítico agudo. O teste de ascorbato-cianeto mede a capacidade de eritrócitos em evitar a oxidação da Hb por ascorbato. Ao empregar eritrócitos intactos, pode-se detectar tão pouco quanto 10% a 15% das células deficientes, tornando este teste útil para a detecção de heterozigotos femininos e masculinos após um episódio hemolítico. Esse teste também detecta outras perturbações do desvio de HMP ou do metabolismo da glutationa.

Tratamento

O melhor tratamento para o indivíduo com AHA é a prescrição cuidadosa de medicamentos e a prevenção de agentes precipitantes de hemólise (Tabela 161-2). Fora dos episódios hemolíticos agudos, estes pacientes não necessitam de qualquer tratamento especial. Os episódios da AHA são tratados com especial atenção às complicações hematológicas, cardiopulmonares e renais da hemólise. O tratamento da INN não difere do que se recomenda para outras causas de hiperbilirrubinemia neonatal. Na AHCNE, o tratamento é expectante. A exposição aos estresses oxidativos deve ser evitada. As transfusões de sangue podem ser necessárias durante os episódios hemolíticos agudos. Em casos graves de AHCNE, a esplenectomia pode melhorar a anemia.

Distúrbios do Metabolismo de Glutationa

Os defeitos do metabolismo de glutationa pode estar associados à hemólise. Os eritrócitos de pacientes com ausência de glutationa sintetase ou γ-glutamilcisteína sintetase, enzimas envolvidas na síntese da glutationa, apresentam níveis muito baixos de GSH. Clinicamente, estes distúrbios se assemelham à deficiência de G6PD. Há anemia hemolítica crônica leve a moderada, com aumento da suscetibilidade ao estresse oxidativo.

Referências Gerais

1. Da Costa L, Galimand J, Fenneteau O, et al. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders. *Blood Rev*. 2013;27:167–178.
2. Gallagher PG. Abnormalities of the erythrocyte membrane. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60:1349–1362.
3. Brugnara C, Mohandas N. Red cell indices in classification and treatment of anemias: from M.M. Wintrobes's original 1934 classification to the third millennium. *Curr Opin Hematol*. 2013;20:222–230.
4. Liao L, Deng ZF, Qiu YL, et al. Values of mean cell volume and mean sphered cell volume can differentiate hereditary spherocytosis and thalassemia. *Hematology*. 2014;19:393–396.
5. King MJ, Zanella A. Hereditary red cell membrane disorders and laboratory diagnostic testing. *Int J Lab Hematol*. 2013;35:237–243.
6. Casale M, Perrotta S. Splenectomy for hereditary spherocytosis: complete, partial or not at all? *Expert Rev Hematol*. 2011;4:627–635.
7. Bolton-Maggs PH, Langer JC, Iolascon A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis—2011 update. *Br J Haematol*. 2012;156:37–49.
8. Gallagher PG. Disorders of red cell volume regulation. *Curr Opin Hematol*. 2013;20:201–207.
9. Manganelli G, Masullo U, Passarelli S, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: disadvantages and possible benefits. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2013;13:73–82.
10. Climent F, Roset F, Repiso A, et al. Red cell glycolytic enzyme disorders caused by mutations: an update. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2009;9:95–106.
11. Rider NL, Strauss KA, Brown K, et al. Erythrocyte pyruvate kinase deficiency in an old-order Amish cohort: longitudinal risk and disease management. *Am J Hematol*. 2011;86:827–834.
12. Luzzatto L, Seneca E. G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications. *Br J Haematol*. 2014;164:469–480.
13. Howes RE, Dewi M, Piel FB, et al. Spatial distribution of G6PD deficiency variants across malariaendemic regions. *Malar J*. 2013;12:418.
14. Howes RE, Battle KE, Satyagraha AW, et al. G6PD deficiency: global distribution, genetic variants and primaquine therapy. *Adv Parasitol*. 2013;81:133–201.
15. Monteiro WM, Franca GP, Melo GC, et al. Clinical complications of G6PD deficiency in Latin American and Caribbean populations: systematic review and implications for malaria elimination programmes. *Malar J*. 2014;13:70.

No Brasil

A esferocitose hereditária é a causa mais comum de anemia hemolítica por defeito de membrana eritrocitária. É também a anemia hereditária mais comum no norte da Europa. Não há dados epidemiológicos brasileiros, mas é possível que esta deficiência seja encontrada com mais frequência nos estados do sul do Brasil graças à imigração de famílias europeias.

A eliptocitose hereditária também não dispõe de dados epidemiológicos nacionais. As referências hoje disponíveis citam uma incidência variando entre 1:2.500 em populações caucasianas, chegando até 1:100 em algumas regiões africanas. Os casos encontrados no Brasil podem também ter herança na migração dos negros africanos no período colonial.

A deficiência de G6PD é a enzimopatia hereditária mais frequente do mundo, tendo alta prevalência também no Brasil. A maioria dos pacientes não apresenta sintomas fora de condições de estresse. Estudos epidemiológicos apontam prevalência de 1-10%, com maiores índices entre homens de descendência africana. Em estados do Nordeste a prevalência gira em torno de 3,5%. O "teste do pezinho" inclui a pesquisa da deficiência de G6PD, proporcionando hoje à população o diagnóstico precoce e adequado acompanhamento clínico, quando necessário.

Bibliografia

Silva RT *et al*. Deficiências de glicose-6-fosfato desidrogenase em adultos. Newslab [Internet]. 2005;79:96-102. Disponível em: http://www.newslab.com.br/ed_anteriores/79/art03/art03.pdf.

Mauricio CRF *et al*. Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase: dados de prevalência em pacientes atendidos no Hospital Universitário Onofre Lopes, Natal - RN. RBAC [Internet].2006[citado 2009 maio 24];38(1):57-9. Disponível em: http://www.sbac.org.br/pt/pdfs/rbac/rbac_38_01/rbac3801_14.pdf.

Talassemias

Maria Domenica Cappellini

Definição

As talassemias – ou, de forma mais global, as síndromes talassêmicas – são um grupo heterogêneo de anemias hemolíticas herdadas caracterizadas pela deficiência ou ausência da produção de uma das cadeias de globina da hemoglobina. Isto leva a uma síntese da cadeia da globina desequilibrada, que é a marca registrada de todas as síndromes talassêmicas.

Epidemiologia

Em conjunto, as talassemias são os distúrbios gênicos isolados mais comuns na população mundial. O número estimado de portadores excede aos 270 milhões, e mais de 300.000 crianças nascem a cada ano com uma das síndromes de talassemia ou uma das variantes estruturais de hemoglobina. A frequência extremamente alta dos distúrbios de hemoglobina em comparação a outras doenças monogênicas reflete seleção natural mediada pela resistência relativa de portadores contra malária por *Plasmodium falciparum*. Outros fatores que podem estar envolvidos incluem a prática amplamente difundida da união consanguínea, idade materna elevada nos países mais pobres e genes variantes. Por estes motivos, as talassemias são mais frequentes nos países do Sudeste e Sul da Ásia, do Oriente Médio, Mediterrâneo e Norte e Centro da África. Entretanto, como resultado da migração em massa de populações africanas de áreas de alta prevalência, as talassemias agora são encontradas em todo o mundo.

Fisiopatologia

Os eritrócitos adultos normais contêm 97% hemoglobina adulta (HbA: $\alpha_2\beta_2$), com aproximadamente 2,5% do componente minoritário HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$) e uma pequena quantidade de hemoglobina fetal (HbF:$\alpha_2\gamma_2$). Em função de o tetrâmero estável $\alpha_2\beta_2$ ser o principal componente da hemoglobina após o nascimento, há duas formas principais de talassemia: a talassemia α e a talassemia β. Devido à síntese da cadeia β ser totalmente ativada somente após o nascimento, segue-se que as talassemias β não são expressas como doença na vida intrauterina; elas se manifestam como declínios da síntese da cadeia γ durante o primeiro ano de vida. Ao contrário, devido às cadeias α serem partilhadas tanto pela hemoglobina fetal quanto pela adulta, as talassemias α se manifestam tanto na vida fetal quanto na vida adulta.

À medida que o conhecimento sobre sua base genética e mecanismos fisiopatológicos evoluíram, as síndromes talassêmicas podem agora ser classificadas em níveis clínicos e genéticos (Tabela 162-1).[1]

Tabela 162-1

Classificações genética e clínica das talassemias

	GENÉTICA	CLÍNICA
Talassemias α	α^0	α-Menor
	α^+	Doença de HbH
	Deleção ($-\alpha$)	Hidropisia fetal
	Não deleção (α^T)	
Talassemias β	β^0	β-Menor
	β^+	Talassemia intermédia
	Variante com HbA_2 alta	Talassemia maior
	HbA_2 normal	
	Silenciosa	
	Dominante	
	Não ligado ao agrupamento do gene β	
Talassemia $\delta\beta$	$(\delta\beta)^0$	$\delta\beta$-Menor
	$(\delta\beta)^+$	Talassemia intermédia
	$(^A\gamma\delta\beta)^0$	
PHHF	Deleção	Aumento silencioso de HbF
	Não deleção	
	Não ligado ao agrupamento do gene β	

HbA = hemoglobina adulta; HbF = hemoglobina fetal; HbH = hemoglobina H; PHHF = persistência hereditária da hemoglobina fetal.

Fatores Genéticos

Seis tipos diferentes de cadeias de globina (α, β, γ, δ, ε, ζ) são encontrados na hemoglobina humana normal em diferentes estágios de desenvolvimento. No embrião na fase inicial, a síntese de hemoglobina é restrita para o saco vitelino e para a produção de hemoglobina Gower 1 ($\zeta_2\varepsilon_2$), Gower 2 ($\alpha_2\varepsilon_2$) e Portland ($\zeta_2\gamma_2$). Subsequentemente, em cerca de oito semanas de gestação, o fígado fetal assume o controle, sintetizando predominantemente HbF ($\alpha_2\gamma_2$) e uma pequena quantidade (<10%) de HbA. Entre aproximadamente 18 semanas e o nascimento, o fígado é progressivamente substituído pela medula óssea como o principal local de produção de eritrócitos. Isto é acompanhado nos últimos estágios da gestação com a troca recíproca na produção de HbF e HbA; continuando até que, ao final do primeiro ano, a produção de HbF cai para menos de 2%. Os genes da globina são codificados em agrupamentos separados de genes. O agrupamento de α (ζ, α_2, α_1) situa-se no telômero do cromossomo 16 e o agrupamento β cluster (ε, $^G\gamma$ e $^A\gamma$, δ, β) situa-se no cromossomo 11p15.5. Em ambos os agrupamentos, os genes são alinhados 5′ para 3′ na ordem na qual eles são expressos durante o desenvolvimento. Ambos os conjuntos de genes estão sob a regulação de elementos como intensificadores (local hipersensível [EH]-40 para o agrupamento α e região de controle de *locus* para o agrupamento β) que se situa um pouco longe na extremidade 5′ do agrupamento. A deleção desses elementos intensificadores resulta na inativação de qualquer gene relacionado da globina. Há dois genes/alelos α (α_2 e α_1) que

diferem por alguns nucleotídeos no íntron 2 e a região 3′ não traduzida, mas produzem produtos proteicos idênticos. A produção do gene α_2 excede a do gene α_1 por duas a três vezes. O agrupamento α também contém genes pseudo-ζ e pseudo-α que não são traduzidos em produtos proteicos. A região em torno de um local hipersensível da DNase I, a 40 kilobases (kb) a montante do gene da globina ζ (HS-40), é o principal regulador da expressão gênica de globina α. O agrupamento β contém um único gene pseudo-β; o agrupamento β intensificador é composto por cinco elementos marcados por local hipersensível da DNase I eritroide-específica que se situa 6-20 kb a montante do gene da globina ε, cada um dos quais contém vários sítios de ligação para fatores de transcrição específicos eritroides e outros. Juntos, estes elementos são conhecidos como região de controle de *locus*, e cada elemento contribui para a atividade da região de controle de *locus*. Além disso, existe um local hipersensível específico do elemento eritroide situado a aproximadamente 20 kb a jusante do gene da globina β; quando o agrupamento é ativado os locais hipersensíveis a montante e a jusante são trazidos à proximidade dos genes promotores para ativar a sua transcrição.

Os genes individuais da globina partilham muitas características gerais: eles consistem em três éxons sequência de codificação separados por dois íntrons em posições idênticas, mas de comprimento variável, para um comprimento total de aproximadamente 1.500 nucleotídeos. Esta estrutura foi altamente conservada ao longo da evolução. As regiões a montante que flanqueiam o primeiro éxon contêm uma série de modelos de sequência que são necessários para especificar a iniciação correta da transcrição. Uma caixa TATA é encontrada em 30 pares de bases a montante do local de iniciação, em conjunto com um ou mais sítios CCAAT em 70 pares de bases a montante. Os promotores do gene também contêm uma caixa CACCC ou CCGCCC que se liga ao fator eritroide tipo Krüppel (EKLF)-1 e alguns possuem sítios de ligação para fator de transcrição eritroide GATA-1. Nos sistemas de modelo, as mutações introduzidas em tais sequências causam uma redução no nível de transcrição.[2]

Todas as talassemias têm um padrão semelhante de herança: na maioria dos casos, os defeitos genéticos são transmitidos em uma forma autossômica mendeliana. Assim, as variedades sintomáticas graves geralmente resultam da interação de mais de um dos determinantes genéticos. A herança de talassemia α é mais complicada, pois envolve os produtos dos pares ligados dos genes α ($\alpha\alpha$) (Manifestações Clínicas, mais adiante).

Base Molecular das Talassemias

As talassemias α e β são divididas em distúrbios nos quais não são produzidas cadeias dos cromossomos afetados (α^0 e β^0) e aquelas em que a produção de cadeia é reduzida (α^+ e β^+). Para as α-talassemias, os defeitos moleculares mais comuns são deleções de um ou ambos os genes α, que são designados $-\alpha$ e $--$, respectivamente. Acredita-se que o único gene α tenha surgido por cruzamento entre dois genes α desalinhados no cromossomo homólogo, que podem dar origem aos cromossomos com genes individuais ($-\alpha$) ou triplicados ($\alpha\alpha\alpha$) de globina α. Dependendo do ponto de cruzamento, as deleções podem remover entre 2,5 e 5,3 kb de sequência, com perda de 3,7 ($-\alpha^{3,7}$) ou 4,2 ($-\alpha^{4,2}$) kb, sendo mais prevalente. A duplicação completa do *locus* do gene da globina α, incluindo o elemento regulador a jusante, também tem sido relatada em indivíduos de ancestrais diferentes, sugerindo que esse tipo de recombinação genética homóloga ocorre com relativa frequência em *locus* de globina. Até o momento, foram relatadas mais de 20 deleções diferentes que envolvem ambos os genes α, resultante da recombinação ilegítima ou não homóloga. Os comprimentos de deleção variam de 5,2 a mais de 40 kb, sendo os mais comuns aqueles do Sudeste da Ásia, Mediterrâneo e Filipinas, designados $--^{SEA}$, $--^{MED}$ e $--^{FIL}$, respectivamente. Os tipos de não deleção da talassemia α (α^{α}) são muito menos frequentes do que as formas de deleção e, na maioria dos casos, resultam de mutações individuais de oligonucleotídeos em regiões da sequência do gene α que são fundamentais para a expressão normal. Uma vez que a expressão do gene α_2 é duas a três vezes maior que a do gene α_1 não é surpreendente que a maioria dos mutantes de não deleção afetem predominantemente a expressão do gene α_2. As mutações podem afetar o códon de iniciação ou sinais de *splicing*, causar deslocamento do quadro de leitura ou introduzir códons de parada prematura. Pelo menos cinco variantes de nucleotídeo único afetam o códon natural de terminação (TAA) do gene da globina α_2. Entre estes, a hemoglobina Constant Spring ($\alpha^{CS}\alpha$) é a mais comum e extensamente estudada. Em última análise, há diversas variantes de globina α que são tão instáveis que sofrem degradação rápida pós-síntese. Em tais situações, as cadeias β permanecem em excesso no interior do eritrócito, e os portadores destas variantes da cadeia α, por definição, possuem talassemia α. Até o momento, 17 variantes instáveis α mostraram produzir o fenótipo de talassemia α em maior ou menor extensão.[3]

Assim como para as talassemias α, talassemias β são classificadas como β^0 (em que não é produzida a globina β) e β^+ (em que são produzidas algumas globinas β, porém em quantidade menor do que o normal). Em alguns casos, os defeitos da produção de cadeia β são tão leves que são designados β^{++}. Até agora, foram descritas mais de 200 mutações talassêmicas diferentes do gene da globina β; a maioria é de mutações pontuais no gene ou sua sequência de flanqueamento imediata. Algumas mutações de talassemia β que se segregam, independente do agrupamento do gene da globina β, têm sido descritas, presumivelmente envolvendo fatores transacionais reguladores. A distribuição dos alelos é altamente variável de uma população a outra, porém, dentro de cada população, apenas alguns alelos são comuns. As formas de não deleção da talassemia β são responsáveis pela maioria de alelos talassemia β. Uma lista atualizada destas mutações pode ser acessada no site Globin Gene Server (http://globin.cse.psu.edu). Eles incluem mutações de transcrição, mutações de processamento do RNA e mutações que afetam a tradução.

As deleções do gene da globina β são raras, variando o tamanho de 290 pares de base até mais de 60 kb. A deleção do par de base 619 na extremidade 3′ do gene β é relativamente comum entre as populações do Sind e Punjabi na Índia e Paquistão. As deleções restantes são restritas a determinadas famílias e são necessariamente β^0talassemias; curiosamente, elas são associadas a níveis anormalmente altos de HbA_2 em heterozigotos. Grandes deleções que afetam todo o agrupamento do gene da globina β ($\varepsilon\gamma\gamma\delta\beta)^0$ são raras e restritas a determinadas famílias. Finalmente, algumas variantes β altamente instáveis podem se manifestar como uma forma dominante da talassemia β.[4]

As talassemias δβ e a persistência hereditária da hemoglobina fetal (PHHF) são o resultado de deleções que afetam várias partes do *locus* de globina β. Essas deleções são parcialmente compensadas por um aumento da expressão dos genes γ, aumentando o nível de HbF. O comprimento de deleção é responsável por diferentes formas de talassemia δβ, incluindo tanto o gene $^{G}\gamma$ quanto o gene $^{A}\gamma$ ou apenas o gene $^{A}\gamma$, e varia de 9 a 100 kb. Hb Lepore é um híbrido das cadeias δ e β resultante de uma reação cruzada entre os dois genes desalinhados; essa hemoglobina é sintetizada de modo ineficiente e dá origem a uma forma de talassemia δβ. As deleções dos genes δ e β também constituem as bases moleculares para muitas formas de PHHF, que, no entanto, geralmente apresentam níveis mais elevados de produção compensatória de HbF do que as talassemias δβ. Outras PHHF são causadas por mutações pontuais na região promotora a montante do sítio de iniciação da transcrição nos genes $^{G}\gamma$ ou $^{A}\gamma$ que alteram a ligação de um ou mais fatores de transcrição; elas são conhecidas como PHHF por mutação de não deleção. Estudos genéticos identificaram três principais *locus* de traço quantitativo que são responsáveis por 20% a 50% da variação comum nos níveis de HbF em pacientes com talassemia β e doença falciforme, bem como em adultos saudáveis.

Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas (expressão fenotípica) das síndromes talassêmicas são extremamente variáveis e dependem do grau de desequilíbrio da cadeia da globina.

Talassemias α

Conforme mencionado anteriormente, há duas classes principais de talassemias α: α^0, em que ambos os genes α são inativados ($--/$), e gene α^+, nas quais apenas um dos pares é defeituoso devido a uma deleção α ou uma mutação ($-\alpha$ ou $\alpha\alpha^T$).[5] O espectro clínico das talassemias α correlaciona-se bem com o número de genes α afetados – isto é, de normal à perda de todos os quatro genes. A herança de um alelo normal ($\alpha\alpha$) com um dos alelos α^+ ou α^0 resulta, mais frequentemente, na talassemia α menor ($--/\alpha\alpha$, $-\alpha/\alpha\alpha$, $-\alpha^T/\alpha\alpha$, $\alpha^T\alpha/-\alpha$, $-\alpha/-\alpha$). Em geral, os portadores de tais genótipos têm níveis mais baixos de hemoglobina total, volume corpuscular médio e hemoglobina corpuscular média, porém uma contagem de eritrócitos maior do que a normal. Diferenças mais importantes são observadas na hemoglobina celular média, que geralmente é inferior a 26 pg. O esfregaço de sangue periférico é variável, mostrando diferentes graus de hipocromia, com algumas células-alvo e poiquilócitos ocasionais (Cap. 157). Em portadores de talassemia α^0 ($--/\alpha\alpha$), é possível gerar algumas inclusões de eritrócitos HbH (β_4). Os portadores de formas não delecionais ($\alpha\alpha^T/\alpha\alpha$) mostram alterações hematológicas ligeiramente mais acentuadas do que os portadores de formas de deleção. A constituição de hemoglobina de portadores adultos da talassemia α^+ ou α^0 é indistinguível da normal, porém mostra níveis ligeiramente baixos de HbA_2. Traços de hemoglobina de Bart (γ_4) no período neonatal são detectáveis em uma grande proporção de recém-nascidos com talassemia α, e os níveis declinam durante os primeiros seis meses após o nascimento. As talassemias α são comuns em áreas onde as talassemias β também são encontradas em uma alta frequência. Assim, a co-herança de traços de talassemia α e β pode ocorrer e até mesmo melhorar os parâmetros hematológicos. Em alguns casos, para fornecer aconselhamento genético às famílias em que tanto as talassemias α quanto as β estão presentes, a determinação do genótipo é essencial. O mutante instável Hb^{CT} causa uma redução grave na expressão de globina α_2 do

cromossomo afetado; portanto, os portadores e particularmente os homozigotos têm um fenótipo mais grave que a talassemia α menor, porém não tão grave quanto a maioria dos casos de doença de HbH.

Doença de HbH resulta mais frequentemente da interação da talassemia α^+ e α^0 e, não surpreendentemente, a maioria dos pacientes se originam do Sudeste da Ásia, Mediterrâneo e Oriente Médio. A doença de HbH é um diagnóstico atribuído aos indivíduos mais velhos que seis meses com um desequilíbrio suficiente de globina para produzir níveis detectáveis de HbH (>1% a 2%) no sangue periférico, juntamente com corpúsculos de inclusão (tetrâmeros β_4) em seus eritrócitos. Os fenótipos clínicos englobam um largo espectro, desde manifestações clínicas leves a talassemia intermédia, e estão incluídos nas chamadas talassemias não dependentes de transfusão.[6] As características predominantes da doença de HbH são anemia microcítica hipocrômica, com icterícia e hepatoesplenomegalia. Como o mecanismo principal da anemia é hemólise em vez de diseritropoiese, somente poucos pacientes têm evidência clínica de uma expansão do éritron. A complicação mais comum da doença de HbH é o desenvolvimento de hiperesplenismo devido à esplenomegalia grave. Outras complicações incluem cálculos biliares, úlceras na perna, aumento do risco de infecção, deficiência de ácido fólico e aumento do risco de trombose venosa, principalmente após a esplenectomia. Os níveis de hemoglobina variam de 3 a 12 g/dL em diferentes séries, e as flutuações podem ocorrer após a exposição a um medicamento oxidativo, infecção ou aplasia transitória possivelmente em consequência de infecção viral intercorrente. Raramente, os pacientes com doença de HbH necessitam de transfusões de sangue regulares. A anemia está associada a reticulocitose e alterações talassêmicas típica dos índices hematimétricos. A quantidade relativa de HbH varia de 1% a 40%. Os valores de HbA_2 são sempre reduzidos. O esfregaço de sangue periférico mostra hipocromia periférica com anisopoiquilocitose variável, células-alvo e pontilhados basófilos. O aspecto característico da doença de HbH é que ela possibilita gerar múltiplas inclusões nos eritrócitos após a incubação com o azul de cresil brilhante. A medula óssea exibe hiperplasia eritroide acentuada.[7]

A forma mais grave de talassemia α é hidropisia fetal, na qual todos os quatro genes da globina α são deletados (genótipo − −/− −). Ela é incompatível com a vida. Em função de as cadeias de globina α estarem ausentes durante a gestação, a hemoglobina de Bart (γ_4) se torna a hemoglobina dominante. Devido à sua afinidade muito alta ao oxigênio, a hemoglobina de Bart é incapaz de entregar oxigênio aos tecidos, e as consequências intrauterinas são anemia grave progressiva, eritropoiese ineficaz, com eritropoiese extramedular acentuada, organomegalia maciça, insuficiência cardíaca grave, hipoalbuminemia grave e edema. Os lactentes com síndrome de hidropisia fetal morrem no útero (30 a 40 semanas de gestação) ou logo após o nascimento. Os níveis de hemoglobina variam de 3 a 20 g/dL; o esfregaço de sangue periférico é caracterizado por anisopoiquilocitose acentuada, grandes macrócitos hipocrômicos e muitos eritrócitos nucleados. A hemoglobina é composta quase inteiramente por hemoglobina de Bart (80% a 90%), com alguns HbH e Portland restantes. As mães desses lactentes muitas vezes têm um histórico de óbitos neonatais prévios. Sem assistência médica, as mulheres que carregam esses fetos podem ter complicações de parto e pós-parto (p. ex., retenção de placenta, eclampsia, sepse) (Cap. 239).

Há vários relatos que descrevem a talassemia α associada ao retardo mental (denominado síndrome de ATR-16). Essas condições são principalmente devido a grandes deleções (1 a 2 megabases) da ponta do cromossomo 16, incluindo o agrupamento do gene da globina α. Entretanto, vários casos não possuem deleções ou outras anormalidades aparentes do agrupamento do gene da globina α. Tem sido demonstrado que esses pacientes, com um fenótipo peculiar caracterizado por retardo mental grave, dismorfias faciais, anormalidades genitais e talassemia α, apresentam um distúrbio que mapeia para o cromossomo X (síndrome de ATR-X).

Talassemias β

As talassemias β incluem um grupo consideravelmente heterogêneo de distúrbios da síntese da hemoglobina, todos caracterizados por produção reduzida das cadeias β de hemoglobina adulta.[8] A classificação clínica inclui a talassemia maior ou *major* (TM; dependente de transfusão), talassemia intermédia (TI, de gravidade intermediária, não dependente de transfusão) e talassemia menor (assintomática) (Fig. 162-1 e Tabela 162-1). A gravidade das manifestações clínicas se correlaciona bem com o grau de desequilíbrio das cadeias de globina: dependendo dos defeitos genéticos da globina β e sua interação, a produção de cadeias de globina β é quantitativamente reduzida em diferentes graus, enquanto a síntese de globina α continua normal, resultando no acúmulo do excesso de cadeias de globina α nos precursores eritroides. As cadeias livres de globina α são incapazes de formar tetrâmeros estáveis; portanto, eles se precipitam nos precursores eritroides, formando os corpúsculos de inclusão que danificam a membrana eritrocitária, causando assim a destruição prematura dos precursores eritroides na medula óssea (eritropoiese ineficaz). A eritropoiese ineficaz pode levar a uma sequência de eventos responsáveis pela expansão da medula óssea, anemia, hemólise, esplenomegalia e aumento da absorção de ferro. Qualquer fator que reduz o grau da cadeia de desequilíbrio e a magnitude da cadeia α em excesso, como a co-herança da talassemia α ou uma capacidade inata de aumentar a hemoglobina fetal, irá melhorar a expressão clínica da doença (Fig. 162-2).

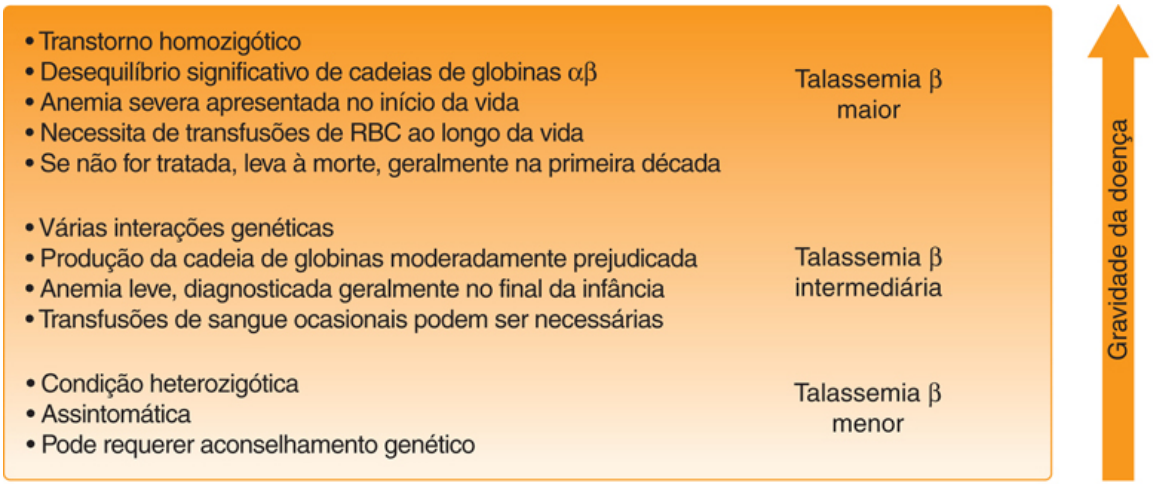

A

	Talassemia maior mais provável	Talassemia intermediária mais provável
Clínica		
Apresentação (anos)	<2	>2
Nível de Hb (g/dL)	<7	7-10
Aumento do fígado/baço	Grave	Moderada a grave
Hematológica		
HbF (%)	>50	10-50 (pode ser de até 100%)
HbA_2 (%)	>3,5	<4-4,5
Genética		
Pais	Ambos os transportadores de talassemia β HbA_2	Um ou ambos os transportadores: talassemia β HbF elevada, limítrofe HbA_2
Molecular		
Tipo de mutação cadeia β	Grave	Suave/silenciosa
Co-herança de talassemia α	Não/rara	Sim
Persistência hereditária de hemoglobina fetal	Não	Sim
δβ-talassemia	Não	Sim
Polimorfismo Gy XmnI	Não	Sim

B

FIGURA 162-1 **A,** Classificação clínica das talassemias β, da talassemia β menor para a talassemia β maior, de acordo com a gravidade da doença. Os indivíduos com talassemia β menor são assintomáticos, enquanto no extremo mais grave, os indivíduos com talassemia β maior são dependentes de transfusão. Entre eles existe um amplo espectro de fenótipos clínicos denominados talassemia intermédia por causa das diferentes interações genéticas caracterizadas por anemia moderada a grave independente de transfusão. **B,** Critérios experimentais para diferenciar a talassemia maior da talassemia intermédia na apresentação. HbA = hemoglobina adulta; HbF = hemoglobina fetal; RBCs = eritrócitos.

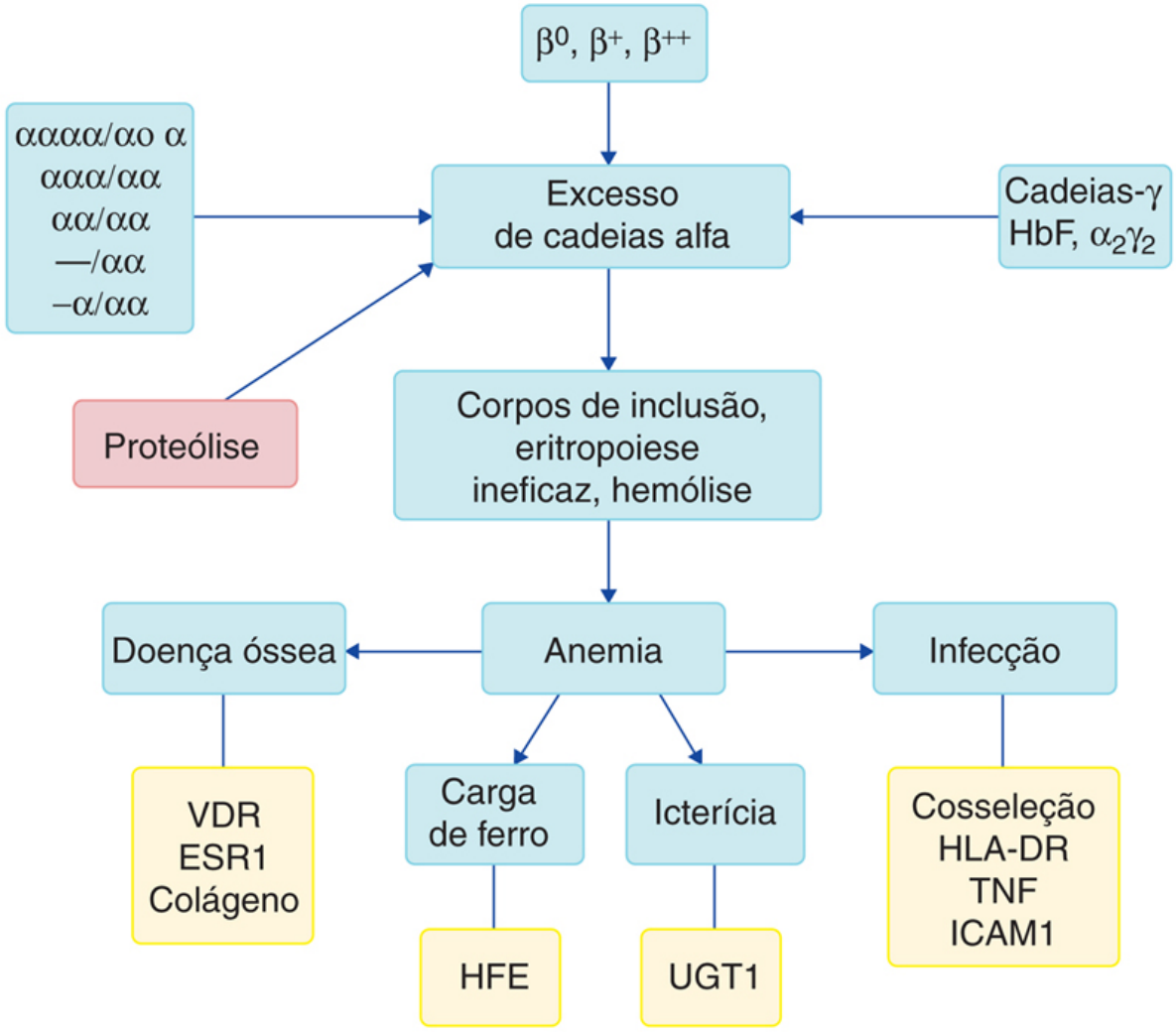

FIGURA 162-2 Fisiopatologia de talassemias β e modificadores do desequilíbrio da cadeia de globina.
A gravidade da eritropoiese ineficaz é dependente do grau de excesso de cadeias α livres que resultam principalmente de três mecanismos diferentes: (1) herança de mutações da cadeia β graves, leves ou silenciosas; (2) co-herança de determinantes associada ao aumento da produção da cadeia γ; e (3) co-herança da talassemia α. Um fenótipo de talassemia intermédia pode resultar do aumento da produção das cadeias de globina α por um genótipo triplicado (ααα) ou quadruplicado (αααα) α associado a heterozigosidade β. Herança de polimorfismos ou mutações do genes envolvidos no metabolismo ósseo, de ferro e de bilirrubina, bem como na infecção, pode contribuir para modificar a evolução clínica da doença. ESR1 = receptor de estrógeno 1; HbF = hemoglobina fetal; HFE = gene da hemocromatose hereditária; HLA = antígeno de leucócitos humanos; ICAM1 = molécula de adesão intercelular-1; TNF = fator de necrose tumoral; UGT1 = UDP glicose: glicoproteína glicosiltransferase 1; VDR = receptor de vitamina D.

As principais formas de talassemia β (ainda algumas vezes chamadas de anemia de Cooley) são distúrbios nos quais a vida pode ser mantida apenas por regulares transfusões de sangue. Esta situação geralmente resulta da condição homozigota ou condição heterozigota composta para as mutações graves do gene β (β^0). As formas típicas da TM se manifestam durante o primeiro ano de vida, durante o qual as cadeias γ são desligadas, mas não substituídas pela síntese da cadeia β. Esses lactentes, deixados sem tratamento, são incapazes de manter um nível de hemoglobina acima de 5 g/dL e mostram deformidades ósseas acentuadas e retardo do crescimento. Eles desenvolvem fácies talassêmicas devido à protuberância frontal do crânio e protrusão da maxila e a mandíbula e bochechas. A magnitude do aumento da eritropoiese pode resultar em massas extramedulares, originando-se geralmente do esterno e costelas. A hepatoesplenomegalia progressiva é um achado constante, levando à pancitopenia. O início da infância de pacientes com TM não tratada ou inadequadamente tratada inclui diversas complicações, como infecções recorrentes, fraturas espontâneas, cálculos biliares e úlceras na perna. A taxa de mortalidade nesses pacientes já foi alta durante a puberdade. Felizmente, este não é mais o caso em crianças com TM bem-tratada. As crianças com TM que são transfundidas para manter um nível de hemoglobina superior a 9 g/dL apresentam crescimento e desenvolvimento relativamente normal e a futura evolução depende de terem recebido uma quelação adequada de ferro (seção Tratamento). Muitas crianças que são adequadamente transfundidas e totalmente aderentes com a terapia de quelação de ferro se desenvolvem normalmente, entram na puberdade e se tornam sexualmente maduros. No presente, estamos lidando com uma população adulta de pacientes com TM que podem sofrer dos efeitos colaterais do tratamento a longo prazo – isto é, infecções associadas à transfusão (particularmente hepatite B e C e, em algumas populações, infecção por HIV) e lesão de órgãos (fígado, coração, glândulas endócrinas) devido à quelação insatisfatória de ferro a longo prazo. As principais causas de morte em pacientes adultos com TM continuam sendo as complicações cardíacas, embora cirrose hepática também tenha aumentado devido ao prolongamento da vida.[9]

A insuficiência cardíaca nestes pacientes é multifatorial, envolvendo anemia crônica, sobrecarga de ferro, miocardite, pericardite e, provavelmente, outros mecanismos. Além disso, em adição ao grau de desequilíbrio da cadeia de globina, que é dependente dos fatores genéticos relacionados aos genes da globina (co-herança de talassemia α, aumento da síntese inata de HbF), há muitos outros modificadores genéticos que podem afetar secundariamente e de diversas formas a evolução das complicações. Por exemplo, a presença de uma variante polimórfica no promotor UGT1A1 responsável pela síndrome de Gilbert (Cap. 147) pode aumentar a predisposição à colelitíase, que já é uma complicação comum na talassemia. Da mesma forma, os polimorfismos nos genes envolvidos na homeostase do ferro ou metabolismo ósseo podem influenciar negativa ou positivamente o grau sobre a sobrecarga de ferro ou osteopenia e osteoporose, respectivamente (Fig. 162-2). Os fatores ambientais, incluindo condições sociais, nutrição e disponibilidade de assistência médica, também foram implicados na gravidade variável das manifestações clínicas da TM.

A TI pertence ao grupo de distúrbios talassêmicos não dependentes de transfusão; é um termo clínico usado para descrever os pacientes com anemia e esplenomegalia, porém sem o espectro completo da gravidade clínica da TM.[10] Os fenótipos clínicos de TI situam-se entre aqueles da talassemia menor e maior, que abrange um amplo espectro clínico. Os pacientes levemente afetados são quase completamente assintomáticos até a vida adulta, apresentando apenas anemia leve e mantendo espontaneamente os níveis de hemoglobina entre 7 e 10 g/dL. Os pacientes com TI mais grave geralmente apresentam entre dois e seis anos; embora sejam capazes de sobreviver sem terapia regular de transfusão, o crescimento e o desenvolvimento podem ser retardados. A maioria dos pacientes com TI são homozigotos ou heterozigotos compostos para mutações genéticas β leves a moderadas (β^+/β^+, β^0/β^+); menos frequentemente, apenas um único gene da globina β é afetado. Devido à gravidade clínica da doença ser ditada pela extensão de desequilíbrio da cadeia da globina, pelo menos três mecanismos diferentes podem promover características clínicas leves de TI em comparação àqueles de TM: herança de mutações genéticas leves ou silenciosas β mutações gênicas; co-herança de determinantes associada ao

aumento da produção da cadeia γ, que contribui para neutralizar grande proporção das cadeias α livre; e a co-herança da talassemia α, que reduz a síntese de cadeias α, diminuindo assim o desequilíbrio da cadeia α/não α.

Três principais fatores são responsáveis pelas sequelas clínicas em pacientes com TI: taxa de eritropoiese ineficaz, anemia crônica e sobrecarga de ferro. A eritropoiese ineficaz depende principalmente dos defeitos moleculares subjacentes (conforme já mencionado) e deve-se à precipitação de cadeias α livres em precursores eritroides na medula óssea, causando dano na membrana e a morte celular prematura na medula. O grau da eritropoiese ineficaz é o determinante primário da anemia de TI; a hemólise periférica de eritrócitos circulantes, maduros e uma redução total na síntese de hemoglobina são secundárias. A hemólise e os eritrócitos danificados que expõem resíduos de membrana de fosfatidilserina carregados negativamente foram associados ao desenvolvimento de condição hipercoagulável e o risco elevado de hipertensão pulmonar na população de pacientes com TI.[11]

Anemia crônica e eritropoiese ineficaz crônica podem levar a um aumento inadequado da absorção gastrointestinal de ferro, resultando em sobrecarga de ferro. Por outro lado, na TM, a sobrecarga de ferro resulta principalmente de infusão de ferro transfusional. Tem sido demonstrado que a anemia crônica e a eritropoiese ineficaz, características de TI, estão associadas à redução da expressão de hepcidina, um peptídeo hepático que desempenha um papel central na homeostase do ferro (Cap. 212). Além disso, o fator de crescimento e diferenciação 15 (GDF15), secretado pelos precursores eritroides e superexpresso na presença de eritropoiese ineficaz, pode suprimir a síntese de hepcidina. Mais recentemente, uma molécula chamada eritroferrona, secretada por eritroblastos, foi identificada e pode também desempenhar um papel na regulação da hepcidina na TI. Juntos, a eritropoiese ineficaz (levando ao aumento de GDF15) e a anemia/hipóxia crônica resultam na supressão de hepcidina, na absorção intestinal aumentada de ferro dietético e na liberação aumentada de ferro reciclado do sistema reticuloendotelial, causando uma situação de sobrecarga de ferro semelhante àquela observada em pacientes com síndromes de hemocromatose hereditária (que são caracterizadas por comprometimento da produção de hepcidina)[12] (Cap. 212).

Assim como consequência desses processos fisiopatológicos, várias complicações têm sido identificadas como únicas em pacientes com TI em comparação com pacientes com TM, especialmente em pacientes esplenectomizados não tratados anteriormente. A colelitíase é muito mais comum em TI do que na TM, devido à eritropoiese ineficaz e hemólise periférica. A hematopoiese extramedular, um mecanismo compensatório, leva à formação de massas teciduais eritropoiéticas que afetam primariamente o baço, fígado, linfonodos e vértebras. Essas massas podem causar problemas neurológicos, tais como compressão da medula espinhal (às vezes causando paraplegia) e massas intratorácicas. Estas lesões são raras em pacientes com TM bem transfundidos, porém são bastante comuns em pacientes adultos com TI; elas permanecem sem esclarecimento do porquê de, na presença da mesma hemoglobina e de níveis de HbF, alguns pacientes desenvolverem úlceras nos membros inferiores e outros não. O risco trombótico é definitivamente elevado em pacientes com TI. Vários estudos têm demonstrado coletivamente que a incidência de eventos tromboembólicos é maior em pacientes esplenectomizados com TI. Embora o acidente vascular seja raro em TI, dano cerebral assintomático, incluindo a isquemia, foi documentado por imagem em ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada em pacientes com TI. A hipertensão pulmonar (Cap. 68) é prevalente em pacientes com TI (aproximadamente 60%) e acredita-se que seja a causa primária de insuficiência cardíaca nesta população de pacientes.[13] A doença hepática em função da infecção viral é menos frequente do que em TM; no entanto, as enzimas hepáticas anormais são frequentemente observadas em pacientes com TI, principalmente devido à lesão de hepatócitos resultante das sobrecarga de ferro. Em alguns dos pacientes mais velhos com TI (>40 anos), casos de carcinoma hepatocelular (Cap. 196) foram detectados devido ao acúmulo de ferro não tratado a longo prazo com cirrose resultante no fígado, como a encontrada na hemocromatose hereditária (Cap. 212).[14]

Hipogonadismo, hipotireoidismo e diabetes melito são raros. Embora os pacientes com TI geralmente apresentem a puberdade tardia, eles possuem o desenvolvimento sexual normal e geralmente são férteis. Mulheres com TI podem ter gestações espontâneas bem-sucedidas, embora possam acontecer complicações durante a gestação.[15]

A talassemia menor ou *minor* é a condição heterozigota de talassemia β. Os indivíduos com talassemia menor são "portadores" de um único defeito genético da globina β e geralmente são assintomáticos, exceto por uma leve anemia da gravidez. Os portadores são geralmente identificados como parte de um estudo familiar, incidentalmente durante uma doença intercorrente, ou como parte de um levantamento de população. A anemia é leve, hipocrômica e microcítica, e está associada a um nível elevado de HbA_2. O esfregaço de sangue mostra microcitose e hipocromia de forma característica, com alguma variação no tamanho e formato dos eritrócitos. A presença de células-alvo é muito variável. As manifestações hematológicas são notoriamente semelhantes entre diferentes grupos étnicos. Os portadores de talassemia β com HbA2 normal têm sido observados nas condições em que um indivíduo com TI leve foi encontrado tendo um genitor com talassemia β menor típica com níveis elevados de HbA_2 enquanto o outro apresenta mínima ou nenhuma anormalidade hematológica e HbA_2 normal. Indivíduos com HbA_2 normal geralmente são portadores de mutações silenciosas β^{++} (β^{++}). A deficiência de ferro simultânea pode diminuir os níveis elevados de HbA_2 para o intervalo normal.

Talassemia δβ e Persistência Hereditária da Hemoglobina Fetal

As manifestações clínicas das talassemias $(\delta\beta)^0$ são semelhantes àquelas de TI, enquanto os heterozigotos são distinguidos dos heterozigotos com talassemia β pelos níveis séricos normais de HbA_2 e os níveis de HbF aumentada de 5% a 20%. Os homozigotos para Hb_{Lepore} podem apresentar fenótipos semelhantes à TM ou TI. Os indivíduos afetados pelas formas de deleção ou não deleção de PHHF geralmente são assintomáticos.

Qualquer um dos defeitos de talassemia β pode ser co-herdado com variantes da cadeia β (HbS, HbC, HbE), causando um fenótipo de talassemia β clinicamente significativo relevante de gravidade diferente. Essas variantes ilustram que as síndromes talassêmicas β apresentam um amplo espectro clínico e que as abordagens terapêuticas podem alterar completamente a evolução clínica e o histórico clinico destes distúrbios (Fig. 162-3).

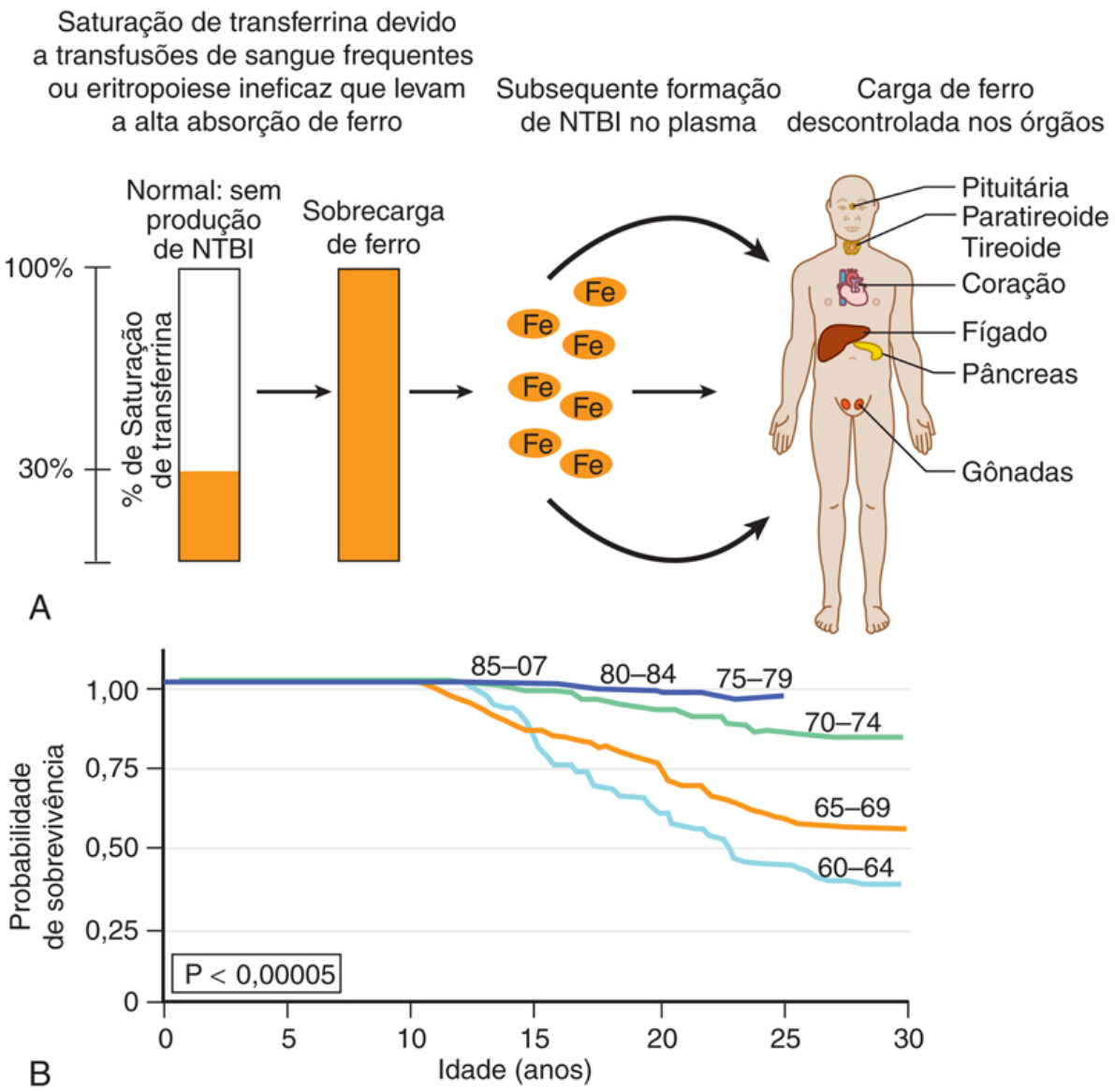

FIGURA 162-3 **A,** Sobrecarga de ferro transfusional e carga específica do órgão. **B,** Sobrevida de pacientes italianos com talassemia maior por grupo de nascimento. NTBI = sem ferro ligado à transferrina.

Hemoglobina E e Hemoglobina E Talassemias

A hemoglobina E (HbE) é causada por uma substituição de ácido glutâmico por lisina no códon 26 do gene da globina β. É uma mutação comum, especialmente no subcontinente indiano e no Sudeste asiático e entre pessoas que emigraram daquelas regiões. A frequência de HbE aproxima-se de 60% em muitas regiões da Tailândia, Laos e Camboja. A HbE resulta na síntese reduzida da cadeia β-E e, portanto, tem o fenótipo de uma forma leve de talassemia β. O traço HbE tem pouco significado clínico; pode estar associado a uma leve microcitose sem anemia, mas pode ser confundido com a deficiência de ferro sem testes de laboratório apropriados. Indivíduos HbEE homozigotos têm anemia leve e microcitose, esplenomegalia ocasional e esfregaços de sangue periférico que mostram alterações dos eritrócitos semelhantes às observadas em traços talassêmicos, incluindo células-alvo.

A HbE interage com diferentes formas de talassemia α para produzir uma ampla variedade de distúrbios clínicos. Sua co-hereditariedade com talassemia β, uma condição denominada HbE/talassemia β, é a forma grave mais comum de talassemia β na Ásia e representa globalmente cerca de 50% das talassemias β clinicamente graves.[16]

Diagnóstico

O diagnóstico da talassemia pode ser necessário em um paciente com quadro clínico sugestivo ou para a identificação de um indivíduo heterozigoto como parte de um estudo familiar ou programa de rastreio populacional. A abordagem diagnóstica geral é comum a qualquer forma de talassemia, independentemente da apresentação. Avaliação primária é baseada nas alterações hematológicas: índices hematimétricos obtidos por contadores eletrônicos de células e a morfologia eritrocitária examinada em um esfregaço de sangue bem corado são suficientes para direcionar novas investigações. Os indivíduos com um volume globular médio inferior a 80 fL e hemoglobina corpuscular média inferior a 27 pg com parâmetros normais de ferro precisam de uma investigação adicional. O número de eritrócitos é geralmente mais alto que o normal. Na presença da anemia com alterações de eritrócitos talassêmicos, a próxima etapa é a avaliação das frações de hemoglobina (HbA, HbA_2, HbF ou variantes da hemoglobina), por eletroforese em acetato de celulose em pH alcalino ou, ainda melhores, por cromatografia líquida de alto desempenho, o que permite a mensuração precisa de HbA_2, HbF e HbA e identificação provisória de um grande número de variantes de hemoglobina, incluindo a HbE. Um nível de HbA_2 superior a 3,5% associado a eritrócitos microcíticos e hipocrômicos é diagnóstico de talassemia β menor. Os valores de HbA_2 entre 3,2% e 3,5% (limítrofe) devem ser interpretados com cuidado, pois podem ser devido à interação de mais de um defeito talassêmico (α e β), uma mutação silenciosa β ou deficiência de ferro concomitante. Se a deficiência de ferro estiver presente, ela deve ser corrigida e a estimativa de HbA_2 deve ser repetida. A maioria dos indivíduos com índices hematimétricos talassêmicos e HbA_2 normais ou baixos com HbF normal é portador de talassemia α^0 ou homozigotos de talassemia α^+. Os portadores de talassemia α^0 podem ter alguns eritrócitos com inclusões de HbH. A microcitose com níveis de HbA_2 baixos ou normais e HbF elevado (2% a 20%) indica heterozigosidade para a talassemia δβ. Os pacientes com PHHF geralmente apresentam índices hematimétricos normais, mas níveis elevados de HbF com uma distribuição intercelular diferente (homogêneo ou pancelular, com exceção da PHHF heterocelular) em comparação à talassemia δβ (desigual ou heterocelular).

O método radioativo para medir a relação de síntese da globina α/β foi introduzido do meio para o final da década de 1960 e foi bastante direcionado para diagnóstico pré-natal na era pré-DNA. Embora forneça uma avaliação quantitativa da produção da globina, atualmente seu uso é limitado para casos difíceis causados pela interação de diferentes defeitos cadeia da globina. O diagnóstico definitivo das síndromes de talassemia envolve identificação das mutações subjacentes através da análise de DNA. Há diversos métodos disponíveis para diagnóstico de qualquer mutação específica, tais como a análise da reação em cadeia da polimerase (PCR) por

enzima de restrição, oligonucleotídeos específicos de alelo por PCR, PCR-*gap*, e o sequenciamento direto, que na atualidade provavelmente é o método mais fácil e confiável. Para formas de deleção da talassemia α, o MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) é um método útil e recentemente introduzido.

Durante sua evolução clínica, os pacientes afetados por diferentes formas de talassemia desenvolvem diversas complicações, principalmente devido à sobrecarga de ferro, que devem ser monitoradas para direcionar a terapia de quelação de ferro. Os métodos principais de determinação dos níveis corporais de ferro (Cap. 212) são as medições do nível sérico de ferritina e avaliação da concentração hepática de ferro do tecido da biópsia ou, como uma método não invasivo alternativo, pela ressonância magnética (RM) R2. Altos níveis séricos de ferritina (>2.500 μg/L) e uma alta concentração hepática de ferro (>15 g/peso seco) indicam um alto risco de morbidade e mortalidade significativa. O ferro cardíaco pode ser medido por um procedimento de RM T2* que permite a estimativa da carga cardíaca de ferro. RM T2* inferior a 10 ms está sempre associada a carga grave de ferro e a um alto risco de insuficiência cardíaca dentro de um ano. IRM T2* superior a 20 ms é considerada normal, significando que não há ferro no coração. Ecocardiografia também pode ser útil para avaliar as alterações funcionais. Para outras complicações, incluindo endocrinopatias, doença hepática, doença pulmonar, trombofilia e doença óssea, as abordagens diagnósticas são semelhantes às utilizadas na prática clínica, levando em consideração o custo do teste, características de desempenho e preferências do paciente, como descrito nos capítulos correspondentes.

Tratamento

Tratamento Convencional

Nenhum tratamento específico é necessário para heterozigotos de talassemia α ou β (portadores, talassemia menor), mas eles devem receber aconselhamento genético apropriado. Durante a gravidez, as mulheres portadoras de talassemia podem tornar-se mais anêmicas, de modo que devem ser monitoradas cuidadosamente e mantidas com ácido fólico particularmente durante o segundo e o terceiro trimestre. Quando real deficiência de ferro está associada a traços talassêmicos, a suplementação com ferro deve ser fornecida, enquanto a saturação da transferrina e a ferritina são monitoradas. Foram relatados poucos casos de transfusões de sangue *in utero* com síndrome de hidropisia fetal com hemoglobina de Bart; a maioria destes bebês nasceram prematuramente por cesariana, subsequente desenvolvimento tem sido anormal e os sobreviventes precisaram de transfusões regulares de sangue após o nascimento. No geral, os pacientes com HbH têm níveis mais altos de hemoglobina (8 a 9 g/dL) e não precisam de transfusão regular de sangue. A suplementação com ácido fólico (2 a 5 mg/dia) geralmente é recomendada, especialmente em pacientes pediátricos. As principais complicações na doença de HbH são crises hemolíticas, podendo ocorrer durante ou após infecções agudas; nesses casos, intervenção imediata, incluindo transfusões de sangue e tratamento para infecção, deve ser rapidamente administrada.

O tratamento clínico da TM e TI permanece a principal questão. A qualidade e o tempo de vida dos pacientes com TM e TI melhoraram muito neste século, com expectativa de vida aumentando bem na terceira e quarta décadas. Não obstante, o prolongamento da vida é acompanhado por diversas complicações, em parte devido à doença subjacente e parcialmente como consequência de tratamento com transfusões de sangue e sobrecarga de ferro. Além disso, temos que lidar com complicações relacionadas com o envelhecimento no contexto de uma doença que afeta múltiplos órgãos que exige tratamento por uma equipe de médicos com conhecimento específico de talassemias em adultos, trabalhando juntos com diferentes especialistas e enfermeiros bem treinados. O tratamento convencional para pacientes com TM inclui terapia transfusional regular e quelação de ferro. A definição do regime de transfusão ideal e quelação do ferro tem sido o avanço mais importante no tratamento de pacientes com TM, com o principal objetivo de controlar a eritropoiese ineficaz, suas consequências e a carga de ferro corporal. O esquema ideal envolve transfusões regulares de sangue, geralmente administrada a cada duas a cinco semanas, para manter os níveis pré-transfusionais de hemoglobina acima de 9 a 10,5 g/dL. A decisão de iniciar a terapia transfusional ao longo da vida deve ser baseada em um diagnóstico definitivo de talassemia grave, levando-se em conta os defeitos moleculares, a gravidade da anemia sobre medidas repetidas, o nível de eritropoiese ineficaz e critérios clínicos, como falha no desenvolvimento ou alterações ósseas. Para pacientes com TM, aconselha-se receber concentrado de eritrócitos leucorreduzido para reduzir as reações a transfusões e transmissão de patógeno. As reações adversas para transfusões de eritrócitos podem ocorrer durante ou após a transfusão, e elas podem ser hemolíticas e não hemolíticas. A lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão é rara, porém grave e deve ser tratada imediatamente (Cap. 177).

Muitos pacientes com TM requerem esplenectomia devido ao hiperesplenismo. No entanto, um manejo clínico ideal pode retardar ou mesmo evitar a esplenectomia, que era uma prática comum no passado. A esplenectomia deve ser considerada para pacientes cujo consumo anual de sangue aumenta progressivamente, sendo responsável por aumentos significativos nas reservas de ferro, apesar da boa terapia por quelação ou naqueles que apresentam sintomas devido ao aumento do baço. Os problemas clínicos relacionados à leucopenia ou trombocitopenia decorrentes do hiperesplenismo também podem ser outros motivos para se considerar esplenectomia.[17] A principal complicação da esplenectomia é a infecção generalizada grave e por vezes fatal. Em função de a remoção do baço poder reduzir a resposta imune primária para microrganismos encapsulados, é aconselhável adiar a esplenectomia até que os pacientes tenham, pelo menos, cinco anos. A taxa de mortalidade para infecção generalizada pós-esplenectomia em pacientes com talassemia é de aproximadamente 50%, apesar de terapia intensiva de suporte; portanto, as medidas preventivas são obrigatórias, incluindo imunoprofilaxia (vacinação contra *Streptococcus pneumoniae*, pneumococo e meningococo), quimioprofilaxia e as instruções aos pais e paciente para reconhecer e relatar as doenças febris.

A sobrecarga de ferro é uma complicação inevitável e grave da terapia de transfusão de sangue a longo prazo e hiperabsorção dietética de ferro, e requer tratamento adequado para prevenir a morte precoce, particularmente por doença cardíaca induzida pelo ferro. A terapia ideal de quelação estende a sobrevida livre de complicações (Fig. 162-3). Por mais de 40 anos, a terapia-padrão de quelação foi a deferoxamina (DFO), administrada por 10 a 24 horas ao dia como uma infusão subcutânea contínua de cinco a sete dias por semana.[A1] A eficácia a longo prazo de DFO tem sido extensivamente documentada em grandes grupos de pacientes na Itália e em outros lugares. Infelizmente, a adesão ao regime diário rigoroso de infusões subcutâneas é um sério fator limitante, e em pacientes não complacentes, a expectativa de vida não é diferente do que a da era pré-DFO. Esta tem sido a justificativa atrás do esforço intenso para identificar quelantes alternativos de ferro e eficazes por via oral. Atualmente, estão no mercado dois agentes quelantes de ferro por via oral: deferiprona (DFP) e deferasirox (DFX). A DFP é registrada na Europa, e mais recentemente nos Estados Unidos. De acordo com as diretrizes dos países EMEA (Europa, Oriente Médio e África), o tratamento com DFP em doses de 75 a 100 mg/kg/dia é restrito aos pacientes incapazes de usar DFO ou àqueles com uma resposta insatisfatória ao DFO conforme avaliado pelos níveis séricos de ferritina e concentrações hepáticas de ferro. Estudos indicam que o DFP pode ser mais eficaz do que o DFO na proteção do coração pelo acúmulo de ferro.[A2] [A3] Observou-se um benefício potencial da terapia combinada de DFO/DFP, e, de acordo com as diretrizes da Thalassemia International Federation, o tratamento de combinação (DFO/DFP) deve ser considerado em pacientes com níveis cardíacos elevados de ferro ou disfunção cardíaca.[A4] O novo quelante de ferro, DFX, por via oral demonstrou ser eficaz e seguro na remoção do excesso de ferro de diferentes órgãos, inclusive do coração.[A5] O DFX atualmente está disponível como tratamento de primeira linha na maioria dos países. Sua utilização demonstrou claramente que a quelação de ferro não é um tratamento-padrão, mas deve ser individualizado de acordo com a idade, história de adesão à quelação anterior e outros fatores. O monitoramento e ajuste da quelação de ferro com base nas mensurações repetidas de ferritina, cálculo de ingestão de ferro por transfusões e, sempre que possível, a medição do ferro cardíaco e hepático pela RM, pelo menos uma vez, são obrigatórios.

O tratamento de pacientes com TI é mais complicado devido à ampla heterogeneidade de fenótipos de TI. Várias opções estão disponíveis atualmente para tratar pacientes com TI, incluindo terapia transfusional, esplenectomia, modulação da produção de HbF e transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Entretanto, a evidência crescente é o delineamento do benefício da terapia transfusional na redução da incidência de complicações. Assim, embora fosse prática comum no passado, iniciava-se transfusão quando as complicações surgiam, pode valer a pena iniciar a terapia transfusional precocemente, como uma abordagem preventiva e com medidas para minimizar o risco da aloimunização com início precoce da terapêutica transfusional. O início da terapia de quelação de ferro em pacientes com TI depende não apenas da quantidade de excesso de ferro, mas também da velocidade de acúmulo de ferro, da duração da exposição ao excesso de ferro e de vários outros fatores de cada paciente.[18]

Transplante de Células-tronco e Terapias Experimentais

O TCTH alogênico (Cap. 178) nas síndromes talassêmicas tem sido cada vez mais bem-sucedido nas últimas duas décadas, principalmente na talassemia β maior.[19] Os preditores de resultados insatisfatórios do transplante são hepatomegalia, um histórico de quelação irregular e fibrose hepática. Os pacientes são classificados em três classes de risco. Os pacientes de classe 1 não possuem nenhum desses fatores de risco adversos, os pacientes de classe 2 possuem um ou dois fatores de risco adversos e os pacientes de classe 3 apresentam todas os três. Na atualização mais recente da experiência do grupo Pesaro, a probabilidade de sobrevida livre de talassemia para pacientes com menos de 17 anos no momento do TCTH que receberam o enxerto de um parente HLA-idêntico foi de 87% e 85%,

respectivamente, em pacientes pertencentes à classe 1 e classe 2 e muito mais baixa em pacientes jovens na classe 3. O ajuste progressivo dos regimes de condicionamento para pacientes da classe 3 e adultos (>17 anos) tem reduzido significativamente a incidência de mortalidade relacionada ao transplante em pacientes da classe 3. Apenas 25% a 30% dos pacientes com doenças potencialmente curáveis por TCTH têm um irmão com HLA compatível adequado. O transplante de medula óssea a partir de doadores não relacionados aumenta de forma significativa a incidência de doença do enxerto *versus* hospedeiro aguda e crônica, particularmente na talassemia. Um estudo do Eurocord Cooperative Group relatou o resultado de 33 pacientes com talassemia pertencentes às classes 1 e 2 (classificação de Pesaro) que receberam células estaminais hematopoiéticas do cordão umbilical de um irmão com HLA idêntico; nenhum paciente morreu de complicações relacionadas ao transplante, sugerindo que o TCTH do cordão umbilical de um familiar relacionado é um procedimento seguro para pacientes com talassemia.[20]

Um tratamento alternativo de talassemia β consiste na estimulação farmacológica da síntese de HbF. Em humanos, o deslocamento da hemoglobina de HbF para HbA ocorre no período em torno do nascimento como resultado do deslocamento do gene da globina γ para β. Foi identificada uma série de agentes farmacológicos com a capacidade de reativar a síntese de HbF, incluindo agentes hipometilantes, inibidores da histona desacetilase e hidroxiureia. Embora o efeito destes tratamentos farmacológicos (particularmente a hidroxiureia) na doença falciforme esteja esclarecido (Cap. 163), seu benefício sobre a evolução clínica da talassemia β é atualmente limitado. A discrepância nessas duas doenças na resposta aos indutores HbF pode estar relacionada principalmente ao maior nível de HbF necessário para obter resultados clínicos na talassemia β em comparação aos observados na doença falciforme. A resposta clínica limitada aos indutores da globina γ observada na maioria dos pacientes com talassemia β pode ser um reflexo dos efeitos desfavoráveis desses agentes nos outros genes da globina (p. ex., aumento da síntese de globina α). Demonstrou-se recentemente que uma nova molécula, sotatercepte (ACE-011), uma proteína de fusão do receptor da activina-tipo IIA, aumenta a liberação de eritrócitos maduros para a circulação, atuando principalmente na fase final da eritropoiese. Dados clínicos em voluntários saudáveis mostraram que o tratamento com o sotatercepte resultou na elevação de parâmetros dos eritrócitos. Está em andamento um estudo de fase IIa, multicêntrico, aberto, de determinação da dose para avaliar a dose segura e ativa de sotatercepte em pacientes adultos com talassemia β intermédia.

A terapia gênica (Cap. 44) é uma abordagem atraente para as síndromes talassêmicas; entretanto, esta estratégia impõe principais desafios em termos de controlar a expressão do transgene, que deve ser específica para linhagem eritroide e sustentada ao longo do tempo. O tratamento de talassemia ß, doença falciforme e outros distúrbios através de transferência de gene mediada por lentivírus tem sido relatado em modelos murinos e primatas, mas até agora poucos pacientes foram tratados.

Hemoglobinopatias instáveis

Mais de 80 hemoglobinas mutantes raras foram relatadas como causa da anemia hemolítica devido a substituições ou deleções de aminoácidos que baixa significativamente a solubilidade. Essas hemoglobinas mutantes formam precipitados intracelulares que podem ser detectados chamados de corpúsculos de Heinz quando o esfregaço de sangue é exposto a uma coloração supravital. As anormalidades estruturais incluem mutações que enfraquecem a ligação entre a heme e a globina, interrompem estruturas secundária (helical α) ou introduzem um grupo lateral carregado ou polar do no interior hidrofóbico da subunidade da globina.

Esse distúrbio congênito, às vezes chamado de anemia hemolítica com corpúsculos de Heinz é herdado de uma maneira autossômica dominante. Os indivíduos gravemente afetados apresentam icterícia, esplenomegalia e, ocasionalmente, uma urina marrom-escura devido à liberação de heme e conversão de aberrantes em dipiroles. A instabilidade de alguns destes mutantes de globina é tão extrema que não pode ser detectada por métodos laboratoriais de rotina. Isso resulta em um fenótipo talassêmico com microcitose e eritropoiese ineficaz. Assim como os indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (Cap. 161), aqueles com mutantes instáveis da hemoglobina, muitas vezes não apresentam sintomas e sinais clínicos de hemólise até que desenvolvam uma infecção ou estejam expostos a um medicamento oxidante.

O diagnóstico pode ser estabelecido pela combinação de uma preparação positiva de corpúsculos de Heinz e também a demonstração de eletroforese de hemoglobina anormal ou a demonstração de um precipitado após a exposição do hemolisado ao calor ou isopropanol. Algumas clínicas têm acesso a um laboratório de referência que pode identificar a mutação específica por sequenciamento de DNA da globina α e β.

A maioria dos indivíduos com este distúrbio não precisa de tratamento; alguns são sintomáticos devido à anemia grave. A esplenectomia geralmente resulta em um aumento significativo na massa eritrocitária. No entanto, a fração de eritrócitos positivos com a presença dos corpos de Heinz aumenta significativamente após a esplenectomia, e esses pacientes estão agora em risco significativo de desenvolver hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*.

Referência de Grau A

A1. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, et al. Desferrioxamine mesylate for managing transfusional iron overload in people with transfusion-dependent thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8: CD004450.

A2. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*. 2006;107:3738–3744.

A3. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, et al. Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8: CD004839.

A4. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. A randomized placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2007;115:1876–1884.

A5. Taher AT, Porter J, Viprakasit V, et al. Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood*. 2012;120:970–977.

Referências Gerais

1. Forget BG, Bunn HF. Classification of the disorders of hemoglobin. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3:a011684.
2. Katsumura KR, DeVilbiss AW, Pope NJ, et al. Transcriptional mechanisms underlying haemoglobin synthesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3:a015412.
3. Higgs DR. The molecular basis of α-thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3:a011718.
4. Thein SL. The molecular basis of β-thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3:a011700.
5. Piel FB, Weatherall DJ. The α-thalassemias. *N Engl J Med*. 2014;371:1908–1916.
6. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, et al. Non–transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica*. 2013;98:833–844.
7. Karimi M, Cohan N, De Sanctis V, et al. Guidelines for diagnosis and management of Beta-thalassemia intermedia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014;31:583–596.
8. Joly P, Pondarre C, Badens C. Beta-thalassemias: molecular, epidemiological, diagnostical and clinical aspects. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2014;72:639–668.
9. Kountouras D, Tsagarakis NJ, Fatourou E, et al. Liver disease in adult transfusion-dependent betathalassaemic patients: investigating the role of iron overload and chronic HCV infection. *Liver Int*. 2013;33:420–427.
10. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, et al. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica*. 2013;98:833–844.
11. Cappellini MD, Poggiali E, Taher AT, et al. Hypercoagulability in β-thalassemia: a status quo. *Expert Rev Hematol*. 2012;5:505–511.
12. Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Iron overload in β-thalassemia intermedia: an emerging concern. *Curr Opin Hematol*. 2013;20:187–192.
13. Derchi G, Galanello R, Bina P, et al. Webthal Pulmonary Arterial Hypertension Group. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in a large group of β-thalassemia patients using right heart catheterization: a Webthal study. *Circulation*. 2014;129:338–345.
14. Maakaron JE, Cappellini MD, Graziadei G, et al. Hepatocellular carcinoma in hepatitis-negative patients with thalassemia intermedia: a closer look at the role of siderosis. *Ann Hepatol*. 2013;12:142–146.
15. Thompson AA, Kim HY, Singer ST, et al. Pregnancy outcomes in women with thalassemia in North America and the United Kingdom. *Thalassemia Clinical Research Network. Am J Hematol*. 2013;88:771–773.
16. Fucharoen S, Weatherall DJ. The hemoglobin E thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2:a011734.

17. Piga A, Serra M, Longo F, et al. Changing patterns of splenectomy in transfusion-dependent thalassemia patients. *Am J Hematol*. 2011;86:808–810.
18. Cappellini MD, Taher A, Musallam K. Guidelines for the clinical management of non–transfusion dependent thalassaemias. 2013. http://www.thalassaemia.org.cy/educational-programme/publications.shtml. Accessed February 6, 2015.
19. Mathews V, Srivastava A, Chandy M. Allogeneic stem cell transplantation for thalassemia major. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28:1187–1200.
20. Locatelli F, Kabbara N, Ruggeri A, et al. Outcome of patients with hemoglobinopathies given either cord blood or bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling. *Transplantation (EBMT) group. Blood*. 2013;122:1072–1078.

No Brasil

No Brasil, dados recentes do Ministério da Saúde estimam que haja uma prevalência de até 1,5% de talassemia beta menor na população caucasiana de algumas regiões. A frequência elevada de portadores seria atribuível à imigração de italianos, gregos, árabes, portugueses, sírios e libaneses, especialmente nas regiões Sul e Sudeste do país.

Em levantamento realizado entre 2013 e 2015 estimou-se o número de portadores de formas graves de talassemias que realizam tratamento nos principais serviços de hematologia do país. Há registro de 593 brasileiros, dentre os quais 305 (51,4%) são portadores de talassemia beta maior, 256 (43,2%) de talassemia beta intermediária e 32 (5,4%) de doença da hemoglobina H (talassemia alfa). As regiões com maior número de pessoas acometidas são a Sudeste (60%) e a Nordeste (17%), seguidas pelas regiões Sul (10,4%), Centro-Oeste (7,3%) e Norte (5,3%).

É possível que esses números estejam subestimados, já que a OMS prevê cerca de 1.000 pessoas com síndromes talassêmicas em território brasileiro. Na Região Nordeste, o estado de Pernambuco possui o maior número de pessoas com talassemia intermediária. Os principais serviços que prestam atendimento aos pacientes com talassemias são os hemocentros.

O Ministério da Saúde criou em 2012 uma comissão de assessoramento técnico chamada CAT-Talassemias, composta por hematologistas e hemoterapeutas de diversos serviços de saúde brasileiros. O objetivo desta comissão é promover, juntamente com outros órgãos do governo ligados à saúde, a implantação de políticas e ações com o objetivo de melhorar a assistência primária e secundária do SUS aos pacientes portadores de talassemia.

Bibliografia

Ministério da Saúde – Orientações para o diagnóstico e tratamento das Talassemias Beta (2016). Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_diagnostico_tratamento_talassemias_beta.pdf.

Doença falciforme e outras hemoglobinopatias

Martin H. Steinberg

Doença falciforme

Definição

A doença falciforme, causada por uma mutação no gene da β-globina (*HBB*), compreende um grupo de anemias hemolíticas crônicas, todas caracterizadas por fenômenos vaso-oclusivos, vasoculopatia, amplas lesões agudas e crônicas de diversos órgãos e mortalidade prematura.

Epidemiologia

As prevalências das várias formas de doença falciforme e do traço falciforme (HbAS), que não é verdadeiramente uma forma desta doença,[1] variam nos Estados Unidos e no resto do mundo (Tabela 163-1; Fig. 163-1). A mutação falciforme da hemoglobina se tornou mais prevalente na África equatorial, no Oriente Médio e na Índia há milhares de anos, quando o desmatamento, a agricultura e o acúmulo de água parada permitiram que a infecção por *Plasmodium falciparum* se tornasse endêmica. Os indivíduos com HbAS apresentavam maiores chances de sobreviver até a idade reprodutiva, possuindo uma vantagem seletiva quando a malária falcípara estava presente. O tráfico de escravos e as guerras transmitiram essa mutação da África e outros locais de origem para as Américas, por toda a bacia do Mediterrâneo e para o leste do subcontinente indiano. Em algumas localidades africanas, metade da população tem HbAS. A proteção parcial fornecida para a malária grave pela HbS, HbC, HbE, talassemia α e talassemia β, juntamente com outras características dos eritrócitos, é a fonte da pressão seletiva que mantém a alta prevalência destes estados de portadores.

Tabela 163-1

Características genéticas e laboratoriais das hemoglobinopatias falciformes comuns*

GENÓTIPO	ASPECTOS GENÉTICOS	PREVALÊNCIA ENTRE AFRO-AMERICANOS†	HEMATÓCRITO (%)	MCV (fL)	HBS (%)	HBA_2(%)	HBF (%)	GRAVIDADE‡
Anemia falciforme (HbSS)	HbS Homozigota	1 : 600	18-28	85-95	>85	2-3	2-15	4
HbSS-α-talassemia	HbS α^+-talassemia homozigota	30% dos pacientes de HbSS	25-33	70-85	>85	4-6	2-15	4
Doença de HbSC (HbSC)	Composto heterozigoto HbS, HbC	1 : 800	28-40	70-85	50	2-3	1-8	2
HbS-β^0-talassemia (HbS-β^0-Tal)	Composto heterozigoto HbS, β^0-talassemia	1 : 1.600	20-30	65-75	>85	4-6	5-15	4
HbS-β^+-talassemia (HbS-β^+-Tal)	Composto heterozigoto HbS, β^+-talassemia	1 : 1.600	30-40	60-70	70-95	4-6	2-10	1-3
Doença de HbSC (HbSE)	Composto heterozigoto HbS, HbE	Rara§	30-45	70-80	60	2-3	1	1-2
HbS-HPFH	Composto heterozigoto HbS e deleção do gene HPFH	Raro	38-45	70-80	70	2	20-30	0
Traço falciforme (HbAS)¶	HbS Heterozigota	1 : 12	38-50	80-90	35-40	2-3	<1	0
Normal (HbAA)	HbA Homozigota	—	38-50	80-90	0	2-3	<1	—

Hb = hemoglobina; HPFH = persistência hereditária de HbF; MCV = volume médio corpuscular.

* Muitos outros genes anormais da globina podem ser encontrados como compostos heterozigotos com o gene HbS. Os mais comuns deles são α-talassemia, HbD, HbO (Arábia), HbG (Filadélfia), HPFH, Hb Hope, e Hb Lepore. Os valores médios das taxas laboratoriais são exibidos, mas estes podem variar de acordo com a idade do paciente.

† Estas figuras diferem dependendo da prevalência dos genes em questão na população estudada. No Oeste e região central da África, onde a doença é mais comum, aproximadamente 2% de todos os recém-nascidos apresentam doença falciforme. A prevalência do traço HbC em afro-americanos é de 3%, e aquela do traço β-talassemia é 1%. Cerca de 30% de afro-americanos são portadores de um gene α-talassemia, que pode alterar o fenótipo da doença falciforme, causando microcitose, densidade celular reduzida e menos hemólise.

‡ Gravidade da doença comparada com a anemia falciforme, clinicamente o genótipo mais grave. Esta é uma classificação qualitativa da gravidade clínica de cada genótipo; dentro de cada genótipo, há grande heterogeneidade clínica.

§ Embora esta combinação ainda seja um genótipo raro, o crescimento da população asiática nos Estados Unidos (HbE é um gene proveniente do Sudeste da Ásia) aumentará sua frequência com o tempo. Com poucos casos relatados de comparação aos outros genótipos, o fenótipo da doença de HbSE não está completamente definido. Ele pode se assemelhar à HbS-β^+-talassemia com sintomas se apresentando principalmente em adultos.

¶ O traço falciforme não deve ser classificado como uma forma de doença falciforme. Cerca de 8% de afro-americanos são portadores de HbS. Portadores são hematologicamente normais com uma expectativa de vida normal. As poucas anomalias rastreáveis quanto à presença de HbS além de lesões renais (Tabela 163-3) incluem um risco quatro vezes maior de embolismo pulmonar, um risco elevado de infarto esplênico em alta altitudes e um risco maior de morte durante o curso da doença provocada por esforço térmico.

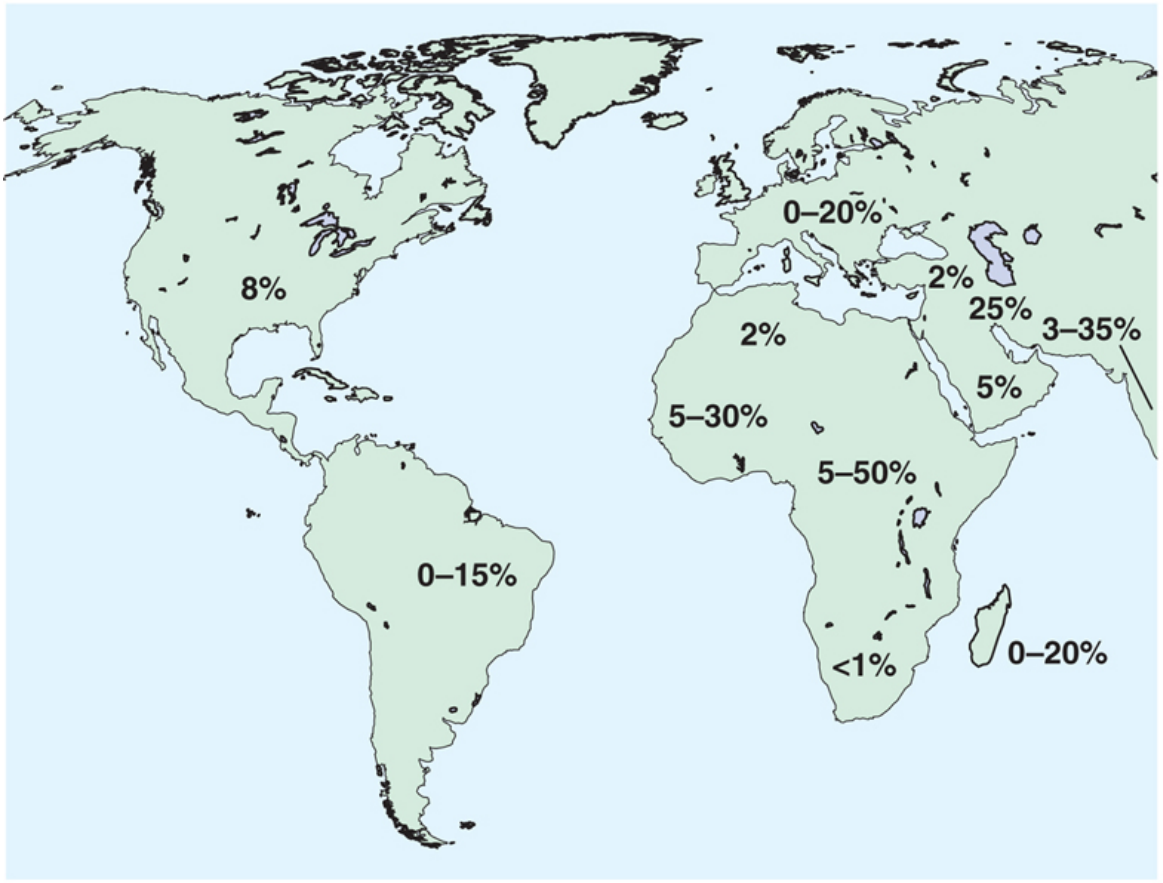

FIGURA 163-1 Prevalência mundial do traço falciforme.
A figura mostra as porcentagens de indivíduos com traço falciforme em regiões do mundo onde o gene da hemoglobina S (HbS) está frequentemente presente. Em cada área geográfica, a prevalência do traço falciforme pode variar acentuadamente de acordo com o grupo racial ou étnico, padrões históricos de migração, e mesmo de vilarejo para vilarejo. Não é exibida a alta concentração do gene HbS em áreas da Europa como Londres, Manchester e Paris, onde imigrantes da África ou populações afro-caribenhas se estabilizaram.

Fisiopatologia

A globina, a porção da proteína de hemoglobina, abriga o anel heme da porfirina contendo ferro e permite à molécula operar de forma eficiente no transporte de oxigênio e em suas outras funções fisiológicas (Fig. 163-2). As mutações podem alterar a sequência primária de aminoácidos do peptídeo da globina, o que algumas vezes resulta em doenças clinicamente importantes, chamadas hemoglobinopatias, um exemplo delas sendo a anemia falciforme. A hemoglobina falciforme (HbS: $\alpha_2\beta_2^S$) é causada pela substituição de adenina (A) por uma timidina (T) (GAG → GTG) no códon 6 do gene da β-globina (*HBB*), o que leva à substituição de um resíduo normal de ácido glutâmico por um de valina (Glu6Val) (Fig. 163-3). A HbS se polimeriza quando desoxigenada; esta propriedade é exclusiva das variantes de hemoglobina que possuem a substituição de *HBB* Glu6Val. Quantidades elevadas de polímeros de HbS dentro dos eritrócitos falciformes causam dano celular e levam ao fenótipo da anemia falciforme, reconhecível pela presença de anemia hemolítica e de vaso-oclusão. Outras variantes da hemoglobina, como a HbE e a HbC, também são comuns. Mais de 1.000 mutações da hemoglobina são conhecidas; algumas vezes essas mutações afetam a estabilidade e o funcionamento da hemoglobina, causando anemias hemolíticas (Cap. 158), alterações no transporte de oxigênio (Cap. 166), ou metemoglobinemia (Cap. 158). Porém, a maioria das mutações das globinas é clinicamente insignificante. As talassemias (Cap. 162) também são causadas por mutações nos genes das globinas, mas estas afetam a expressão gênica de tal forma que a síntese da globina é diminuída ou ausente, embora a estrutura da globina produzida seja geralmente normal, independentemente de sua quantidade.

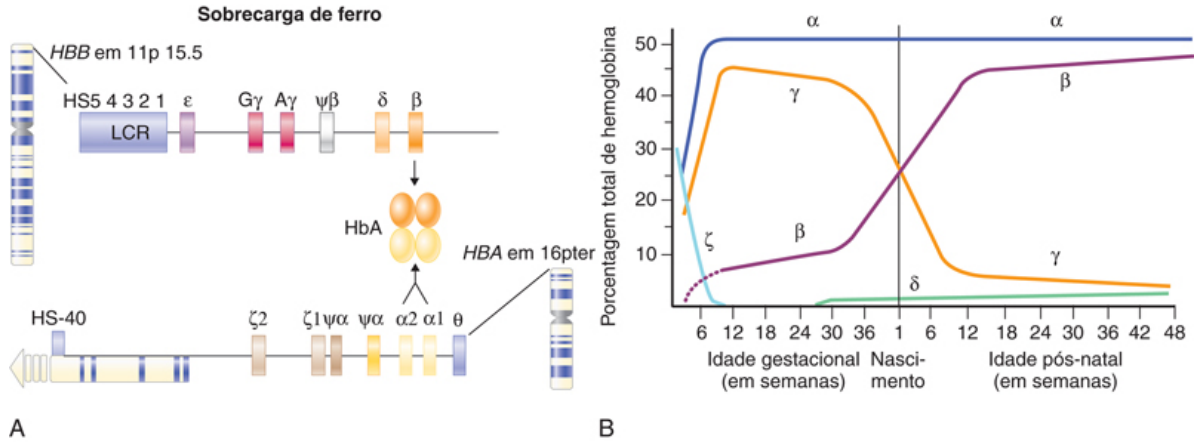

FIGURA 163-2 Genes da globina humana.

A, É exigido o agrupamento genético da globina de tipo β no cromossomo 11 (*acima*) e o agrupamento genético da globina de tipo α (*abaixo*). Duas cadeias de globinas de tipo β e duas cadeias de globinas de tipo α se combinam para formar o tetrâmero normal da hemoglobina A (HbA), representada entre os genes da globina. Cada cadeia de globina contém um grupo heme, e o transporte de oxigênio ocorre de forma sequencial nos quatro grupos heme que contêm ferro. A hemoglobina fetal (HbF) é composta de duas cadeias de globina α e duas cadeias de globina γ; a hemoglobina secundária dos adultos, HbA_2, contém duas cadeias de globina α e duas δ. Normalmente presente a um nível de apenas 2% a 3%, a concentração de HbA_2 é aumentada em 4% a 6% na maioria dos portadores de β-talassemia. Os genes ζ *(HBZ)* e ε *(HBE1)* são normalmente expressos somente no embrião. O gene 5' ψα se expressa a um nível muito baixo e é chamado agora de gene da globina-μ *(HBM)*. O gene da globina-θ *(HBQ1)* também se expressa em baixos níveis. Nem o gene θ nem o gene μ foi encontrado na hemoglobina funcional. Qualquer uma das cadeias globinas que participam na formação da hemoglobina pode sofrer uma mutação que altera sua sequência de aminoácido. Mutações de HbS, HbE, e HbC afetam o gene da globina-β *(HBB)*. Outras mutações podem afetar os genes das globinas α *(HBA1, HBA2)*, γ *(HBG1, HBG2)* e δ *(HBD)*. LCR = região de controle do *locus*. **B,** Expressão dos genes da globina durante o desenvolvimento. Cadeias α se expressam ao longo de toda a gestação e vida adulta, cadeias de globina fetal γ se expressam predominantemente no útero, e os genes da globina β e δ se expressam principalmente após o nascimento. Esta alteração de padrões de expressão genética é responsável pelas diferentes hemoglobinas presentes no embrião, feto e adulto. Ela também é a responsável pela observação de que distúrbios de globinas-α podem afetar tanto o feto quanto o adulto, enquanto as doenças de cadeia de globina-β não costumam ser clinicamente aparentes nos primeiros meses de vida, quando os níveis de HbF ainda estão altos.

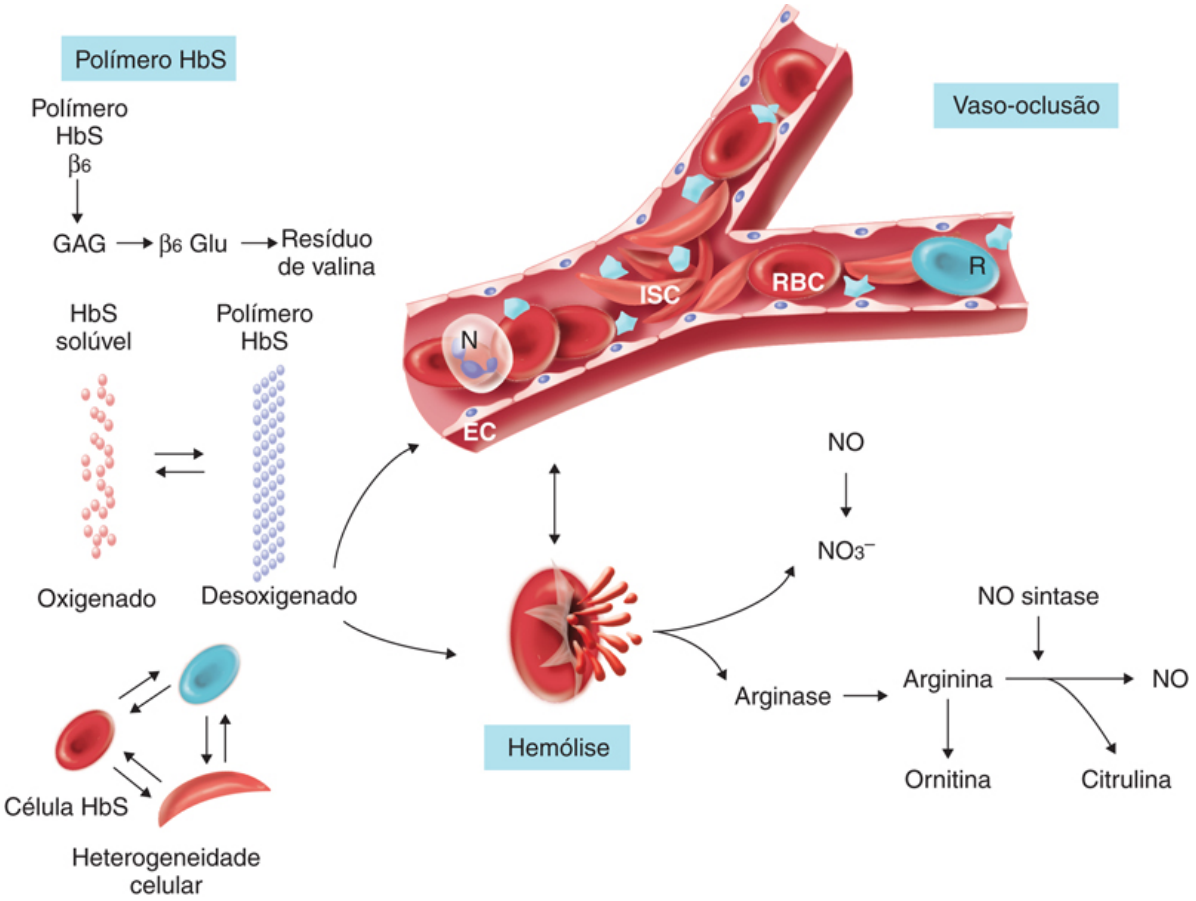

FIGURA 163-3 **Fisiopatologia da doença falciforme.**
Uma transversão de adenina (A) a timidina (T) (A6T) no códon 6 no gene da β-hemoglobina no cromossomo 11 *(HBB)* leva a uma substituição de um códon de ácido glutâmico por um códon de valina. A valina β^6 permite que a molécula de hemoglobina S (HbS) ($\alpha_2\beta_2^S$) polimerize quando é desoxigenada. O polímero de desoxiHbS lesa o eritrócito, gerando uma população heterogênea de células falciformes com membrana citoesquelética danificada, com reduzido conteúdo de cátions e água, e distribuição alterada dos lipídios de membrana. Na vasculatura, as células falciformes interagem com o endotélio e outras células do sangue para causar a vaso-oclusão. Alguns eritrócitos lesionados são hemolisados de forma intravascular, liberando assim a heme no plasma para varrer o óxido nítrico (NO) e reduzir a hemoglobina a metemoglobina e nitrato. Por meio da ligação de guanilato ciclase solúvel, o NO converte o trifosfato de guanosina cíclico em monofosfato de guanosina, relaxando, portanto, o músculo vascular liso, e levando à vasodilatação. Um estado de biodisponibilidade de NO endotelial reduzida na doença falciforme permite as funções vasculares homeostáticas do NO, como a inibição da ativação de plaquetas e agregação e repressão transcricional de genes transcrevendo moléculas de adesão celular. Hemoglobina, heme e ferro da heme catalisam a produção de radicais de oxigênio e nutrição de proteína, limitando potencialmente a biodisponibilidade futura do NO e ativando o endotélio. Eritrócitos lisados também liberam arginase, que destrói L-arginina, o substrato para a produção de NO, fornecendo outro mecanismo para a deficiência de NO endotelial. O equilíbrio normal entre a vasoconstrição e a vasodilatação é, portanto, distorcido para a vasoconstrição, assim como a ativação e proliferação endotelial. EC = célula epitelial; ISC = célula falciforme irreversível; N = neutrófilos; R = reticulócito; RBC = glóbulos vermelhos.

A anemia falciforme é notável por sua heterogeneidade clínica (homozigose para HbS) Qualquer paciente pode apresentar quase todas as complicações conhecidas da doença; alguns quase não têm nenhuma complicação, mas morrem subitamente; outros não apresentam uma ou mais complicações da doença, mas sofrem intensamente com outras. Assim, esta doença mendeliana, protótipo de gene único, tem variabilidade fenotípica excepcional. A compreensão da fisiopatologia da doença sugere muitos *loci* onde o fenótipo da doença pode ser influenciado por modificação dos genes. Esses genes afetam a patogenia da anemia falciforme pela modulação da concentração da hemoglobina fetal (HbF) e concentração da HbS média corpuscular, e polimorfismos também foram observados em alguns genes que afetam a inflamação, lesão oxidante, a biologia do óxido nítrico (NO), vasorregulação, interação célula a célula, coagulação sanguínea e hemostasia.[2]

As concentrações de HbF variam entre os pacientes com anemia falciforme e entre os eritrócitos de cada indivíduo.[3,4] Porque a HbF reduz a concentração de HbS e também inibe diretamente a polimerização de HbS, sua concentração dentro de cada célula e sua distribuição entre todas as células influenciam a heterogeneidade celular. A mutação falciforme é encontrada em vários diferentes haplótipos do *cluster* do gene da globina β, refletindo diferentes origens da mutação na África e no Oriente Médio; esses haplótipos estão associados a diferentes níveis de HbF. O haplótipo do Senegal está associado a níveis mais elevados de HbF do que outros haplótipos africanos. O haplótipo árabe-indiano, reflexo da mutação HbS que se origina fora da África, está associado a níveis médios de HbF duas a cinco vezes maiores do que nos haplótipos africanos. De modo geral, os pacientes com níveis superiores de HbF são mais propensos a ter um curso clínico menos grave. Por outro lado, o haplótipo de Bantu, com níveis mais baixos de HbF, pode estar associado a mais complicações da doença. No entanto, há uma grande heterogeneidade fenotípica dentro de um grupo particular de haplótipos.

Na doença falciforme, os eritrócitos são heterogêneos como resultado da distribuição celular altamente variável e concentração de HbF e de incrementos variáveis dos danos de membrana. A homeostase dos cátions está prejudicada em algumas células falciformes.[5] A menor capacidade das células falciformes na manutenção dosgradientes normais de potássio é mediada pela ativação do canal de Gardos, K^+/Cl^- e outros canais de cotransporte. Em consequência, os eritrócitos falciformes apresentam densidade e deformabilidade variáveis. As células irreversivelmente falcizadas (Fig. 163-4) sempre aparecem deformadas devido a danos permanentes em suas membranas, embora possam não conter o polímero HbS. Em algumas células densas, as concentrações corpusculares médias de hemoglobina atingem 50 g/dL (normal, 27 a 38 g/dL), e a polimerização da desoxiHbS é extremamente sensível à concentração de hemoglobina corpuscular média. Indivíduos com maiores números de células falciformes irreversíveis e células densas têm maior grau de hemólise e anemia, mas não necessariamente a maior incidência de eventos agudos vaso-oclusivos, tais como episódios dolorosos.

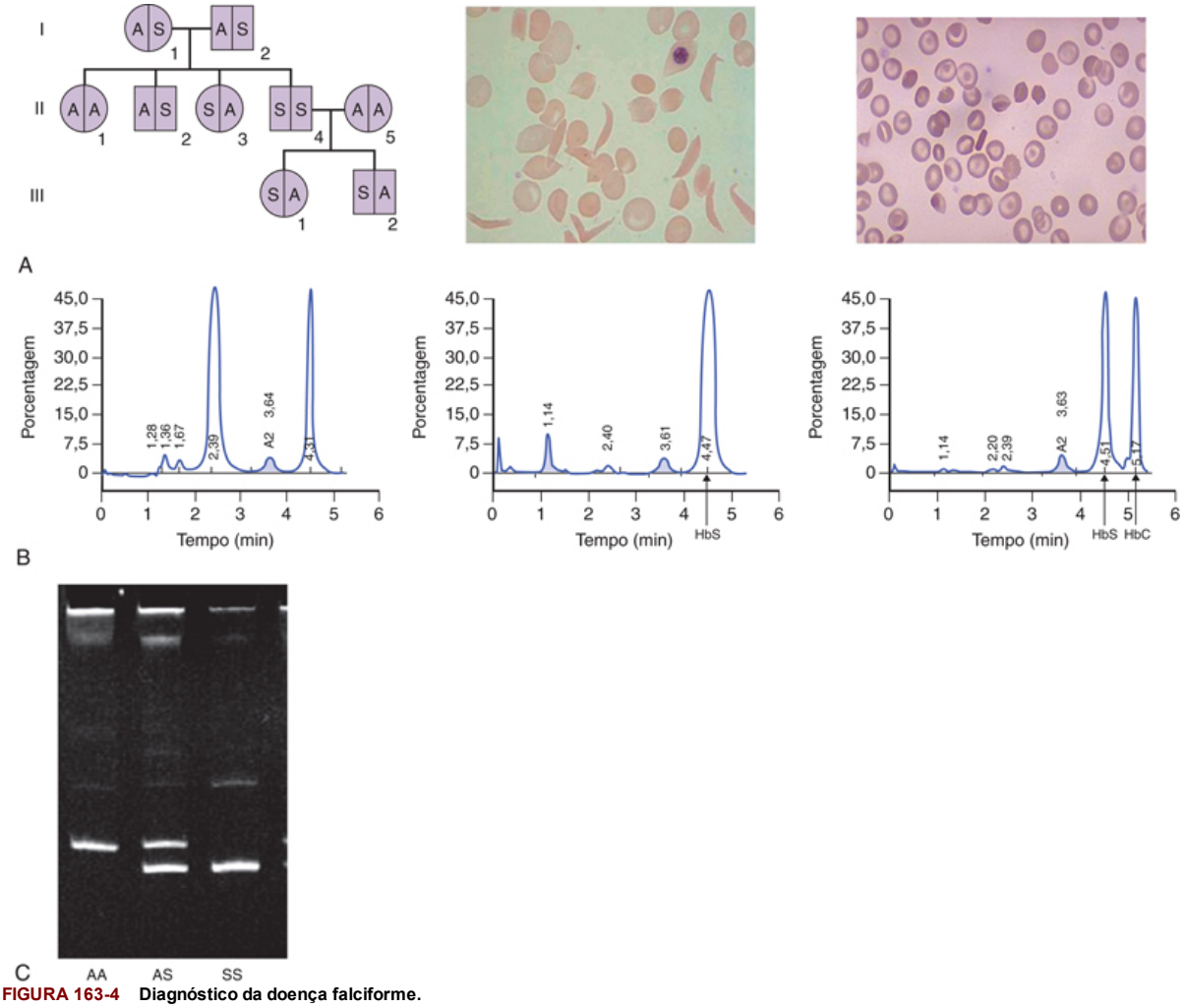

FIGURA 163-4 **Diagnóstico da doença falciforme.**
A, Uma estrutura familiar prototípica na qual ambos os pais (I) tenham traço falciforme e cada filho (II) tenha uma chance de 25% de apresentar anemia falciforme (SS). Cada criança de um pai afetado (III) apresentará traço falciforme (SA) se o outro pai tem um genótipo de hemoglobina (AA) normal. Os filmes do sangue (*centro e direita*) são de pacientes com anemia falciforme e doença de HbSC, respectivamente. Note as células falciformes irreversíveis no primeiro, e os cristais de hemoglobina C (HbC) e células-alvo no último. **B,** Perfis de cromatografia líquida de alto desempenho de pacientes com traço falciforme (*esquerda*), anemia falciforme (*centro*) e doença de HbSC (*direita*). **C,** Separação com base em sistema de amplificação de mutação refratária dos gene da globina-β de um sujeito normal (AA), um portador de traço falciforme (AS) e um paciente com anemia falciforme (SS).

A hemólise é principalmente extravascular devido à eritrofagocitose por macrófagos que reconhecem o eritrócito falciforme danificado. Uma quantidade variável de hemólise é intravascular, e esta libera quantidades excessivas de hemoglobina na circulação, levando assim à depleção de haptoglobina e remoção de NO. Este processo promove um fenótipo vasoconstritor e pró-inflamatório (Fig. 163-3). Algumas das complicações da anemia falciforme, como a hipertensão pulmonar, o priapismo, as úlceras nos membros inferiores, a nefropatia e o acidente vascular cerebral, estão fortemente associadas à intensidade da hemólise intravascular, enquanto outras complicações, como os episódios dolorosos, a síndrome torácica aguda e a osteonecrose, estão ligadas à alta viscosidade do sangue e às interações entre as células falcizadas, os leucócitos e o endotélio. A vaso-oclusão falcêmica e a hemólise são indissociáveis.

Os eventos vaso-oclusivos provavelmente dependem de fatores intrínsecos aos eritrócitos falciformes, como o conteúdo de polímeros e o grau de dano celular, das interações com fatores do ambiente celular, como a lesão endotelial, o tônus vascular e outras células sanguíneas. Nas primeiras horas do episódio doloroso, o número de eritrócitos densos diminui, aumentando novamente quando a dor cessa. Estas observações sugerem a possibilidade de que células mais deformáveis e aderentes podem iniciar a vaso-oclusão, enquanto as células densas são sequestradas ou destruídas na microvasculatura. As células endoteliais são responsivas a muitos modificadores biológicos que podem ser gerados durante episódios vaso-oclusivos e inflamação. Sua ativação e o dano resultante podem ser provocados por células falciformes aderentes e estresses agudos que levam à liberação de radicais oxidantes, à expressão de endotelina e ao distúrbio do equilíbrio de NO. A lesão celular possibilita interações de adesão entre as células falciformes, as células endoteliais e os leucócitos. Os danos relacionados à reperfusão podem também induzir a ativação endotelial e a inflamação. A associação entre as células falciformes e as endoteliais por meio de diversas moléculas de adesão e seus ligantes pode diminuir a passagem celular a ponto de a polimerização da HbS, a falcização celular e a vaso-oclusão ocorrerem antes que o trânsito pela microvasculatura seja completado. Os reticulócitos, que são prematuramente liberados da medula óssea, expressam ligantes de adesão que facilitam sua interação celular com o endotélio. Os indivíduos com hemólise mais intensa apresentam as maiores contagens de reticulócitos; e estas células aderentes também fornecem uma ligação entre a hemólise e a vaso-oclusão. Os neutrófilos, moduladores da inflamação e do dano tissular são encontrados em maior número em pacientes que apresentam síndrome torácica aguda, priapismo ou acidente vascular cerebral, e seus valores na linha de base constituem um fator de risco à sobrevivência.

Manifestações clínicas

A doença falciforme é um fenótipo que resulta de diferentes genótipos. A maioria dos pacientes tem anemia falciforme, doença HbSC ou HbS-β-talassemia (Tabela 163-1). Embora as complicações da doença sejam encontradas em todos os genótipos, os genótipos com uma maior concentração celular de HbS são clinicamente mais graves. Dentro de milissegundos a segundos após a desoxigenação da HbS, dependendo da concentração intracelular de HbS, um polímero de HbS aparece no eritrócito falciforme. Na HbAS, cada célula contém apenas 30% a 40% de HbS, de tal forma que o polímero não é encontrado na maioria das condições (Fig. 163-4). Portanto, os portadores têm apenas anormalidades sutis e uma expectativa de vida normal.

As características da anemia falciforme se alteram com o tempo (Tabela 163-2). A mudança de HbF para HbS explica a alteração clínica observada na primeira década da vida. Este tempo é tipificado por problemas agudos: alto risco de infecções graves e potencialmente fatais, sequestro esplênico e acidente vascular cerebral isquêmico. Danos crônicos em órgãos (insuficiência renal, hipertensão pulmonar e efeitos tardios de doença cerebrovascular prévia) são mais importantes em adultos.

Tabela 163-2

Características da anemia falciforme

Episódios dolorosos: associados a hemoglobina mais alta e beneficamente afetados pela HbF elevada
Síndrome torácica aguda: associada a hemoglobina mais alta e beneficamente afetada pela HbF elevada
AVC: associado a hemoglobina mais baixa e pouco afetado pela HbF
Osteonecrose: associada a hemoglobina mais alta e beneficamente afetada pela HbF elevada
Priapismo: associado a hemoglobina mais baixa e pouco afetado pela HbF
Retinopatia proliferativa: associada a hemoglobina mais alta e doença HbSC
Infarto e sequestro esplênico, mais comuns na doença HbSC
Úlceras dos membros inferiores: associadas a hemoglobina mais baixa e beneficamente afetadas pela HbF elevada
Cálculos
Crise aplástica
Osteopenia — hiperplastia da medula óssea
Deficiências nutricionais — ácido fólico, zinco, calorias
Doença pneumocócica e sepse
Insuficiência placentária

A maioria dos pacientes com anemia falciforme apresenta anemia moderada e hematócrito entre 25% e 30%. Alguns pacientes parecem apresentar hemólise mais grave, com hematócritos inferiores a 20%, reticulocitose acentuada e grande elevação da desidrogenase láctica sérica. Os pacientes com hemólise mais grave parecem ser mais suscetíveis a AVC, hipertensão pulmonar, priapismo e úlceras nos membros inferiores (Fig. 163-5). Muitos pacientes com hemoglobinopatia SC, principalmente homens adultos, apresentam hematócritos normais e podem ser mais acometidos por retinopatia falciforme, talvez decorrente de maior viscosidade sanguínea. Sintomas de anemia, como fraqueza e dispneia, não são as características principais do traço falciforme, ainda que a concentração de hemoglobina possa ser um indicador prognóstico de certas complicações (Tabela 163-2). Uma consequência da hemólise é o maior *turnover* dos pigmentos biliares, em parte regulado pelo promotor de polimorfismos no gene da uridina difosfatase-glicuronosiltransferase 1A (*UGT1A*), que também está associado à hiperbilirrubinemia não conjugada e à síndrome de Gilbert (Cap. 147). Consequentemente, mais da metade de todos os adultos apresenta colelitíase (Cap. 155). A anemia hemolítica torna os pacientes mais suscetíveis ao desenvolvimento de anemia aguda quando a eritropoiese é temporariamente interrompida pela infecção pelo parvovírus B19 (Cap. 371), que constitui a principal causa da crise aplástica. Na crise aplástica, são normalmente observadas queda vertiginosa do hematócrito, reticulocitopenia e ausência de progenitores eritroides na medula óssea. Este é um processo transitório, mais comum em crianças e que frequentemente demanda transfusão sanguínea para manter a competência circulatória até que o processo se cure de forma espontânea. Raramente, se a dieta do paciente é inadequada, o *turnover* acelerado da hemólise induzida provoca deficiência de ácido fólico e anemia megaloblástica (Cap. 164).

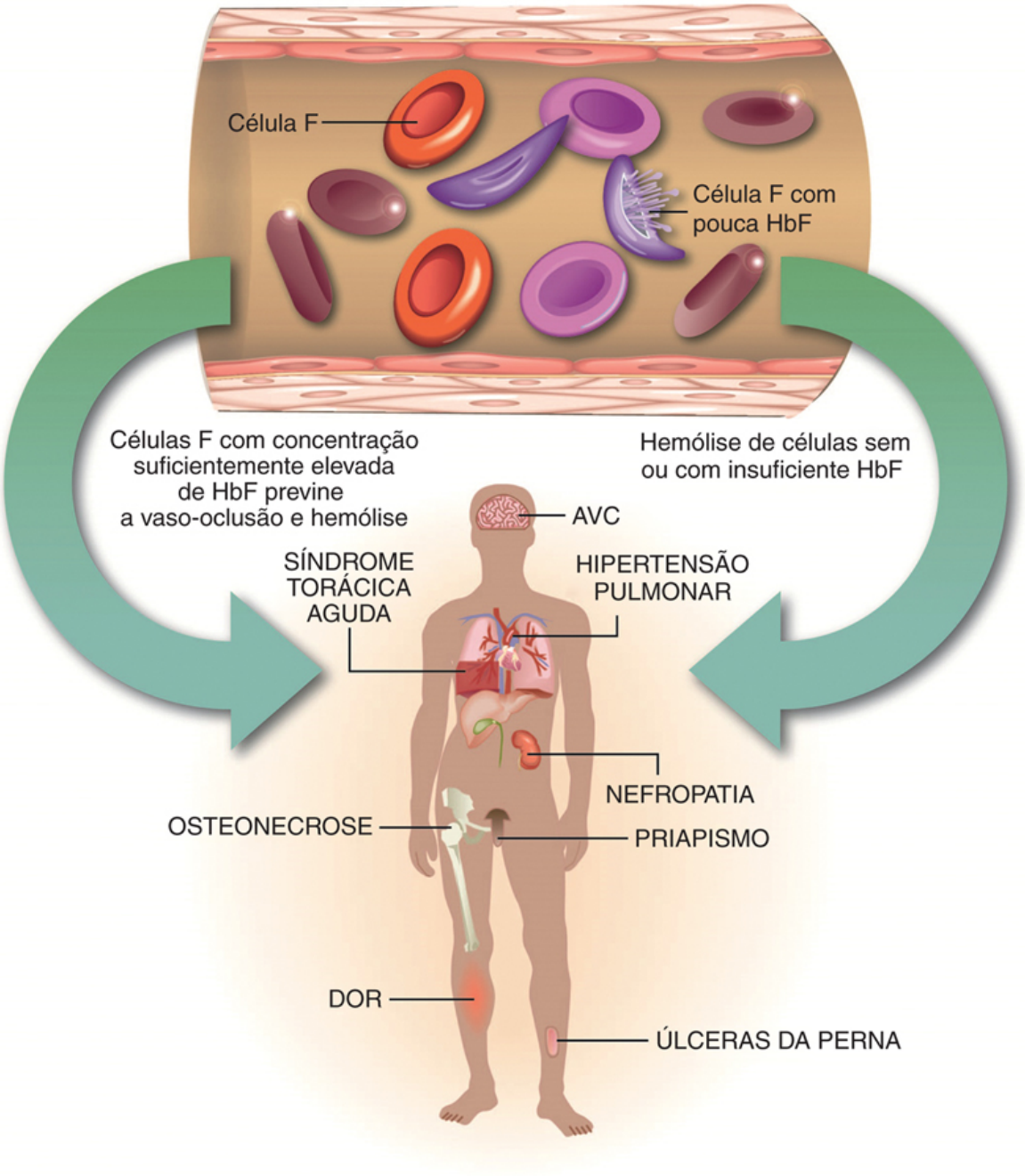

FIGURA 163-5 **Células F e os subfenótipos da anemia falciforme.**
A quantidade de HbF/células F e a distribuição das células F variam entre pacientes. No exemplo mostrado, algumas células F têm concentração suficientemente alta de HbF (células F magenta e vermelho-brilhante), e sua HbS não irá polimerizar ou contém pouco polímero a saturações de oxigênio fisiologicamente relevantes. Em algumas células F (mais escuras e vermelho-amarronzadas), a polimerização da HbS ocorrerá na saturação de oxigênio venoso. Outras células com pouca ou nenhuma HbF terão polímeros de HbS e células em foice para altas saturações de oxigênio; algumas dessas células irão hemolisar por via intravascular. Tais células, ao liberar a sua hemoglobina intravascularmente, podem provocar certos subfenótipos de doença falciforme. HbF = hemoglobina fetal.

Grande parte dos dados epidemiológicos sobre a taxa de complicações na doença falciforme discutidos aqui antecede o uso generalizado de hidroxiureia em adultos e sua crescente utilização em crianças muito jovens, que ainda não desenvolveram complicações desta doença. Isto, mais o uso de transfusões crônicas para prevenção de AVCs em muitas crianças, irá mudar o fenótipo da doença à medida que estes indivíduos avancem para a idade adulta.

Dos 20 aos 40 Anos

Embora qualquer uma das complicações possa ocorrer em qualquer idade, alguns eventos tendem a predominar em alguns grupos de diferentes faixas etárias. Na ausência do tratamento com hidroxiureia ou transfusão crônica, as primeiras décadas de vida são caracterizadas por episódios agudos dolorosos, síndrome torácica aguda e AVCs. O crescimento e desenvolvimento sexual mais lento são mais graves em pacientes com anemia falciforme do que nos pacientes HbSC, tornando-se questões importantes para os adolescentes, mas a maturidade sexual acaba sendo alcançada.

Problemas psicossociais são comuns em adolescentes com anemia falciforme. As dificuldades para o corpo clínico costumam se iniciar quando o paciente atinge a adolescência e frequentemente se referem ao tratamento da dor e às internações.

O Episódio Doloroso

A dor, que se presume seja causada pela vaso-oclusão, costuma começar a ser vista em crianças sob a forma da síndrome de mão e pé, ou dactilite, caracterizada por edema nas mãos e nos pés decorrentes da inflamação do periósteo metacárpico e metatársico. Os episódios dolorosos agudos são os eventos vaso-oclusivos mais comumente encontrados em pacientes de todas as idades, mas seus desencadeantes costumam ser desconhecidos. De modo geral, os episódios dolorosos começam com pouco aviso; alguns pacientes, porém, podem sentir sua aproximação. Esses episódios, que podem estender-se por horas a até muitos dias, podem aumentar e diminuir de intensidade e migrar de local para local. Nenhum exame laboratorial é útil na determinação da ocorrência de um episódio vaso-oclusivo e o histórico do paciente ainda é a melhor pista. A dor na anemia falciforme é descrita como pior do que a pós-operatória ou a traumática. Algumas mulheres relatam que a dor do parto é menos intensa do que a sentida durante um episódio doloroso. Tais ataques agonizantes de dor aguda devem ser separados da dor crônica, que pode ser pela osteoporose da espinha, bem como da dor associada à osteonecrose dos quadris e dos ombros, da dor neuropática, da hiperalgesia induzida por opioides e das dores brandas e da sensibilidade frequentemente presente entre os episódios dolorosos.

Quase todos os pacientes têm episódios dolorosos agudos, mas há grande variação no número, na gravidade e na frequência. Tais episódios costumam ser estereotipados, afetando os indivíduos da mesma maneira a cada vez. Os pacientes costumam saber diferenciar a dor que estão sentindo daquela presente em um episódio doloroso típico e um clínico criterioso deve prestar atenção a uma sugestão, por parte do paciente, sobre a necessidade de internação ou da probabilidade de a dor ter outra explicação.

Em estudos anteriores ao uso generalizado de hidroxiureia (mais adiante), cerca de 40% dos pacientes não apresentam dor que justifique uma ida ao hospital em um dado ano, enquanto 3% têm mais de seis episódios dolorosos neste mesmo período. A ocorrência de mais de três episódios dolorosos que levam à internação em um ano está associada à maior mortalidade entre os pacientes com mais de 20 anos de idade. Estudos baseados em diários de dor sugerem que a dor está presente em cerca de metade dos dias e que a maioria dos episódios é tratada em casa e não no contexto médico, por isso as visitas a hospitais subestimam a frequência da dor.

Grande parte dos estudos mostram que os níveis de HbF são inversamente relacionados à frequência de episódios dolorosos. A talassemia α concomitante pode incrementar a taxa de dor, por estar associada ao aumento do hematócrito. O manejo diário da anemia falciforme costuma ser equacionado entre o cuidado da dor crônica e da dor aguda.

A dor que acompanha a síndrome torácica aguda, a colecistite aguda, o infarto esplênico ou a síndrome do quadrante superior direito pode algumas vezes ser confundida com um episódio doloroso não complicado. Os episódios dolorosos agudos costumam preceder a síndrome torácica aguda em 24 a 72 horas e, ocasionalmente, terminam em falência múltipla de órgãos. A morte inexplicada pode ocorrer durante episódios de dor aguda, talvez em consequência de uma arritmia secundária a danos miocárdicos irreconhecíveis ou sequelas de hipertensão pulmonar. Atualmente, não é possível predizer se um episódio doloroso "comum" vai ter um desfecho fatal inesperado ou preceder a síndrome torácica aguda, mas a presença de dores atipicamente graves ou uma contagem leucocitária anormalmente alta, hematócrito baixo e trombocitopenia devem ser razão para maior cuidado.

Doença Cerebrovascular

Uma das principais complicações da anemia falciforme no início da vida é a doença cerebrovascular que inclui infarto cerebral silencioso e AVC causado por estenose e oclusão de grandes vasos (Cap. 407).[6] Eritrócitos falciformes e velocidade de fluxo sanguíneo elevada relacionada a anemia levam a danos vasculares. O AVC hemorrágico em adultos resulta da ruptura de aneurisma ou doença de moia-moia, uma proliferação de pequenos vasos secundários a lesões estenóticas (Cap. 407), e está associado a uma taxa de mortalidade de mais de 20%. O AVC é mais comum em homozigotos HbS, com taxas muito mais baixas nos portadores de doença HbSC ou HbS-β^+-talassemia. Na era pré-hidroxiureia e pré-rastreio por Doppler transcraniano, a incidência de AVC na anemia falciforme era de aproximadamente 0,5 evento por 100 pacientes/ano até a idade de 40 anos, e o risco de ter um primeiro AVC era de 11% aos 20 anos de idade, 15% aos 30 anos e 24% aos 45 anos de idade. Estas estatísticas foram alteradas como resultado do uso da transfusão para reduzir a ocorrência de AVCs em crianças consideradas de alto risco pelo rastreio por Doppler transcraniano. Anemia grave, síndrome torácica aguda e pressão arterial sistólica elevada estão associadas a AVCs isquêmicos, ao passo que uma contagem elevada de leucócitos é um fator de risco para AVCs hemorrágicos. A talassemia α concomintante pode proteger os pacientes com anemia falciforme do AVC, talvez porque esses pacientes têm menos hemólise e um hematócrito superior. Eventos neurológicos subclínicos e infarto cerebral silencioso são ainda mais comuns do que o AVC e estão associados à diminuição da inteligência e a uma maior probabilidade de AVC declarado. Adultos neurologicamente intactos sem história de AVC têm desempenho cognitivo mais pobre do que o de controles saudáveis.[7]

Síndrome Torácica Aguda

A síndrome torácica aguda, caracterizada por febre, dor torácica, respiração ruidosa, tosse, hipóxia e um novo infiltrado pulmonar, é uma complicação algumas vezes fatal que afeta mais da metade dos pacientes com anemia falciforme.[8] Esta é a segunda causa mais comum de internação e é frequentemente responsável pela morte de pacientes adultos. A síndrome é mais comum em crianças, nas quais seu curso costuma ser brando, do que em adultos, nos quais tende a ser mais grave.

Normalmente, a síndrome torácica aguda se desenvolve após vários dias em indivíduos internados por causa de episódios dolorosos agudos (anteriormente). A síndrome torácica aguda também costuma ocorrer em pós-operatórios, mesmo em pacientes apropriadamente preparados com transfusões de hemácias. Outras causas incluem infarto de costela com atelectasia e hipóxia regional; embolia gordurosa da medula óssea (Cap. 98); infecção por clamídia, parvovírus B19 ou outros vírus; trombose microvascular ou em grandes vasos; tromboembolias;[9] e lesão vascular ou inflamação. A embolia gordurosa pode ser identificada pelo achado de lipídios nos macrófagos pulmonares obtidos por meio de lavagens broncopulmonares, mas este método não padronizado não é recomendado.

Na maioria dos casos de síndrome torácica aguda, não se pode encontrar uma causa a tempo de direcionar o tratamento.

Anemia Aguda

A anemia aguda é decorrente do sequestro de sangue no baço ou no fígado, de uma crise aplástica causada pela infecção pelo parvovírus B19 (Cap. 371), ou por um evento vaso-oclusivo grave, como a síndrome torácica aguda ou a falência múltipla de órgãos. Transfusões podem ser necessárias. A suspensão da eritropoiese com desenvolvimento de anemia megaloblástica é incomum se a dieta contiver níveis adequados de ácido fólico.

Infecção

Uma vez que os pacientes com anemia falciforme são hipoesplênicos no início da vida e funcionalmente asplênicos mais tarde, eles têm maior suscetibilidade a infecções por bactérias encapsuladas. A esplenomegalia persistente com anomalias funcionais do baço é comum em pacientes com anemia falciforme na África, onde está relacionada à malária endêmica, e na Arábia Saudita, onde a metade da população com doença falciforme tem talassemia α. A esplenomegalia e a função do baço geralmente persistem em pacientes com a doença de HsSC — desta forma, há menor incidência de infecção, mas risco maior de sequestro e infarto esplênicos em adultos. A prevenção da mortalidade por infecção pneumocócica é fundamental na triagem neonatal para pacientes falciformes, para definir o uso profilático de penicilina oral nos indivíduos acometidos. A vacina pneumocócica (Cap. 18) também é recomendada.

Gravidez

Não há, em absoluto, nenhuma contraindicação à gravidez nas pacientes com anemia falciforme e sua fertilidade é, provavelmente, normal. Todos os métodos de contracepção podem ser usados de maneira satisfatória.

Estas são gravidezes "de alto risco", e uma estreita cooperação entre o hematologista e o obstetra geralmente atinge bons resultados; mas as taxas de pielonefrite, hipertensão induzida pela gestação (Cap. 239) e de cesarianas são maiores, e os recém-nascidos são mais suscetíveis a apresentar baixo peso ao nascimento. Alguns dados limitados sugerem que, desde que o cuidado pré-natal seja bom, as transfusões não melhoram o curso gestacional.

Osteonecrose e Doenças Ósseas

A osteonecrose de cabeça do fêmur e dos ombros (Cap. 248) afeta cerca de metade de todos os pacientes com anemia falciforme ou hemoglobinopatia. Seu aparecimento é insidioso, mas progressivo e a maioria dos pacientes em estágio inicial da doença apresenta colapso da cabeça do fêmur em dois anos. A osteonecrose do quadril geralmente se manifesta com dor na articulação acometida e ao seu redor ou, ocasionalmente, como espasmos da musculatura adjacente. Os pacientes com hematócrito alto e anemia falciforme associada à α-talassemia apresentam a maior prevalência de osteonecrose. A osteonecrose pode ser detectada de forma bastante precoce por meio de ressonâncias magnéticas, mas em radiografias comuns apenas a doença avançada pode ser observada.

A osteomielite (Cap. 272) costuma ser difícil de distinguir do infarto ósseo. A osteomielite é frequentemente provocada pela infecção estafilocócica, mas a salmonelose é uma causa particular desta afecção na osteomielite falciforme.

Úlceras nos Membros Inferiores

Cerca de 5% a 10% dos pacientes com anemia falciforme com mais de 10 anos desenvolvem úlceras nos membros inferiores, mas estas lesões são raras na hemoglobinopatia SC, na HbS-β^+-talassemia, na doença falciforme na Arábia Saudita e em crianças com menos de 10 anos. Nos trópicos, as úlceras nos membros inferiores são mais comuns. Essas úlceras, pequenas e superficiais, curam-se espontaneamente com repouso e higiene local cuidadosa. O controle da inflamação e da infecção local é o principal ponto do tratamento. O uso de bota de Unna protege a área envolvida e é um método razoável de manejo conservador. Caso as úlceras sejam profundas, grandes e dolorosas, a administração de analgésicos narcóticos pode ser necessária, associada a repouso, e até mesmo cirurgia.

Priapismo

O priapismo, uma ereção prolongada e dolorosa, pode ser vista em cerca de 40% dos homens com anemia falciforme. O priapismo na anemia falciforme é geralmente bicorporal, com apenas os corpos cavernosos a serem afetados. O fluxo venoso é obstruído, mas o arterial não é aumentado. No priapismo bicorporal, a glande continua amolecida e a micção é normal. Ataques recorrentes e autolimitados podem durar várias horas e gerar desconforto tolerável. Estes episódios foram denominados

priapismo intermitente e costumam se iniciar à noite. A função erétil, entre os ataques, costuma estar preservada. No entanto, os episódios mais graves de priapismo com frequência ocorrem em pacientes com histórico de ataques intermitentes, duram dias e podem ser muito dolorosos; e frequentemente culminam em impotência. Os pacientes acometidos apresentam maiores incidências de AVC, hipertensão pulmonar, insuficiência renal, úlceras nos membros inferiores e morte prematura do que indivíduos que não sofrem de priapismo, talvez refletindo a gravidade da vasculopatia.

Doenças Digestivas

Hepatopatia falciforme, crise hepática e síndrome do quadrante superior direito são termos aplicados às doenças hepáticas relacionadas à anemia falciforme.[10] A doença hepática pode estar associada à colestase intra ou extra-hepática, à hepatite viral (Cap. 148), à cirrose, à hipóxia, ao infarto, ao sequestro de eritrócitos, à sobrecarga de ferro (Cap. 212) ou às reações a fármacos (Cap. 150). Os níveis de bilirrubina podem atingir 60 mg/dL, e níveis tão elevados são um sinal de alarme para insuficiência hepática iminente. A diferenciação entre estas causas potenciais pode ser difícil. Níveis aumentados de bilirrubina (Cap. 147) são frequentemente uma manifestação de anemia hemolítica e estão relacionados com o polimorfismo do promotor UGT1A1.

Cálculos Biliares

A colelitíase (Cap. 155), uma consequência do rápido *turnover* do pigmento biliar típica da anemia hemolítica, pode aparecer na primeira década de vida e acomete mais da metade de todos os adultos com anemia falciforme. Dependendo do grau de calcificação, os cálculos biliares pigmentados podem ser rádio-opacos ou radioluminescentes. A ultrassonografia é o método de detecção preferido e a colecistectomia laparoscópica é a melhor técnica a ser utilizada em cálculos sintomáticos. Episódios documentados de colecistite aguda e icterícia obstrutiva típica são bem menos frequentes do que a presença de cálculos. Se os cálculos forem assintomáticos ou se os sintomas e os achados laboratoriais forem incertos, a observação cuidadosa pode ser a melhor atitude a ser tomada.

Depois da Quinta Década

Hipertensão Pulmonar

Estudos ecocardiográficos mostram que 30% a 43% dos adultos com anemia falciforme têm uma velocidade de regurgitação tricúspide de mais de 2,5 m/s (Cap. 55), e 5% a 10% dos pacientes terão hipertensão pulmonar documentada por cateterismo cardíaco (Cap. 68). Tanto a velocidade de regurgitação tricúspide elevada quanto a hipertensão pulmonar verdadeira estão associadas a um aumento de seis a dez vezes do risco de mortalidade.[11] O aumento da velocidade de regurgitação tricúspide e a coexistência de hipertensão arterial sistêmica relativa, doença renal e alterações proliferativas da íntima e da musculatura lisa em vasos condutores sugerem a presença de uma vasculopatia mais generalizada, que pode ser responsável pelo risco de mortalidade observado. Os pacientes com anemia falciforme com hipertensão arterial pulmonar têm hemodinâmica e sintomas mais leves em comparação com pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática, particularmente no início do curso da doença, mas a sua sobrevida é similar.

Nefropatia

A hipostenúria está presente em quase todos os pacientes com anemia falciforme e até mesmo na maioria das pessoas com HbAS (Tabela 163-3). Clinicamente, a perda da capacidade de concentração urinária não é importante a não ser que o acesso a líquidos seja restrito. Isostenúria, acidose renal tubular distal e deficiências na excreção de potássio são sinais de disfunção medular.

Tabela 163-3

Anomalias renais na doença falciforme*

Néfron distal
Habilidade comprometida da concentração da urina (hipostenúria)
Acidificação comprometida da urina — acidose tubular renal incompleta
Excreção comprometida de K^+
Hematúria
Necrose papilar
Túbulo proximal
Reabsorção elevada de fosfato
Reabsorção elevada de β_2-microglobulina
Secreção elevada de ácido úrico
Secreção elevada de creatinina
Alterações hemodinâmicas
Taxa elevada de filtração glomerular
Fluxo elevado de plasma renal
Fração de filtração reduzida
Anomalias glomerulares
Proteinúria
Síndrome nefrótica com esclerose glomerular focal
Insuficiência renal crônica

* Em portadores de traço falciforme, devido a sua hipertonicidade e teor de oxigênio, a HbS pode polimerizar na medula renal e levar à hipostenúria, um possível aumento do risco de infecção do trato urinário durante a gravidez, necrose papilar e hematúria. Um tumor raro, o carcinoma medular, surge de néfrons distais e está associado ao traço falciforme.

A hiperfiltração glomerular, o aumento na concentração de creatinina e o nível bastante baixo desta molécula no soro são caracteristicamente encontrados em pacientes jovens com anemia falciforme; desta forma, a disfunção renal pode estar presente mesmo que os valores de creatinina sérica sejam normais. A glomerulopatia aparece ainda na juventude, mas a maior prevalência de insuficiência renal é uma característica do envelhecimento da população acometida pela anemia falciforme. Cerca de 4% dos pacientes com anemia falciforme e 2% dos acometidos pela hemoglobinopatia SC desenvolvem insuficiência renal, em idades médias de 23 e 50 anos, respectivamente. Entre os acometidos pela anemia falciforme, 60% dos maiores de 40 anos apresentam proteinúria e 30% têm insuficiência renal. A síndrome nefrótica é encontrada em 40% dos adultos, com níveis de creatinina superiores a 1,5 mg/dL. O tempo de sobrevida dos pacientes com anemia falciforme após o diagnóstico de insuficiência renal é de quatro anos, mesmo com diálise.

Doença Ocular

A retinopatia proliferativa falciforme está presente em menos de 20% dos pacientes com anemia falciforme, mas em mais de 40% dos acometidos pela hemoglobinopatia na terceira década de vida. A hemorragia vítrea e o descolamento de retina podem ocasionalmente levar à perda de visão, mas as lesões proliferativas podem regredir de forma espontânea. A pesquisa da retinopatia proliferativa por meio de angiografia fluorescente é comumente recomendada em pacientes com hemoglobinopatia para orientar uma possível fotocoagulação a *laser*.

Complicações Cardiovasculares

As complicações cardíacas da doença falciforme são complexas e podem se manifestar tanto como disfunção diastólica e sistólica ventricular direita como esquerda, débito cardíaco elevado, cardiomegalia e isquemia miocárdica. Os danos cardíacos progressivos podem ser resultado da sobrecarga de ferro em pacientes intensamente transfundidos e pobremente quelados, embora isso pareça ser muito menos comum do que na talassemia β.

O coração costuma estar aumentado, com impulsos precordiais hiperativos e sopro sistólico. O infarto miocárdico é raro e quando presente sugere a doença dos pequenos vasos.

Os pacientes com anemia falciforme costumam apresentar pressão sanguínea dentro dos limites normais, mas inapropriadamente alta quando comparada com a observada em controles com níveis similares de anemia. A hipertensão "relativa" na anemia falciforme pode refletir o dano celular endotelial e a remoção do NO pela hemoglobina plasmática. A sobrevida é diminuída e o risco de AVC é aumentado com a elevação da pressão sanguínea. O tratamento, que visa mantê-la em níveis menores ou iguais a 120/80 mmHg, costuma ser o mesmo prescrito a outros pacientes (Cap. 67).

Diagnóstico

Anemia normocítica ou microcítica hemolítica com reticulocitose, aumento dos níveis de lactato desidrogenase e de aspartato aminotransferase e um histórico clínico compatível devem sugerir a presença de anemia falciforme. No entanto, devido à multiplicidade de genótipos e a considerável heterogeneidade de cada um deles, casos brandos podem não ser diagnosticados por muitos anos.

O Sangue Periférico

Na anemia falciforme, os eritrócitos são normocíticos ou macrocíticos, dependendo da contagem de reticulócitos. A microcitose, em casos raros de anemia falciforme, pode ser vista precocemente na juventude, quando houver coexistência da HbS com deficiência de ferro, β-talassemia ou α-talassemia. As células falciformes costumam estar presentes na anemia falciforme e na HbS-β^0-talassemia (Fig. 163-4A), mas são menos comuns nas outras formas de doença. Na hemoglobinopatia SC, as células-alvo são comuns e a HbC se cristaliza em algumas células (Fig. 163-4A). O número de células irreversíveis falcizadas permanece relativamente constante com o passar do tempo, e sua presença não estabelece a ocorrência de um evento vaso-oclusivo.

Frações de Hemoglobina no Sangue

Após o primeiro ano de idade, as frações hemoglobínicas são suficientemente estáveis para basear o diagnóstico, mas as altas concentrações de HbF em bebês costuma tornar difícil a interpretação das análises de hemoglobina neste período. Em pacientes com anemia falciforme, exceto bebês, a HbS quase sempre compõe mais de 80% do hemolisado. A HbS é mais bem detectada pela cromatografia líquida de alto desempenho, que é também o método preferido para a quantificação das frações de hemoglobina em neonatos e adultos (Fig. 163-4B). A cromatografia líquida de alto desempenho apresenta excelente resolução das frações de hemoglobina, dá resultados quantitativos e é automatizada. Os níveis de HbF em adultos ficam em 6% mas podem variar entre 1% e 20%. Os métodos de detecção de HbS baseados na pesquisa de DNA são específicos, mas em geral desnecessários em casos não complicados. No entanto, eles são usados no diagnóstico pré-natal e, às vezes, no aconselhamento genético (Fig. 163-4C).

Estudos Familiares

As hemoglobinopatias são herdadas como traços codominantes (Fig. 163-2), o que implica a expressão tanto do alelo normal quanto do mutante, que são facilmente identificados. Porém, o fenótipo da doença falciforme (Tabela 163-1) está presente apenas nos homozigotos para HbS e em heterozigotos compostos, como a doença HbSC. Estudos familiares (Fig. 163-4) podem sugerir o genótipo hemoglobínico de um paciente.

Prevenção e tratamento

Prevenção Primária

Em populações nas quais a prevalência do gene HbS é alta, a detecção heterozigótica é simples, mas a pesquisa ampla para detecção de portadores de traço é pouco benéfica. Uma abordagem preferível consiste em programas educacionais acerca da anemia falciforme e da HbAS, seguidos pelo aconselhamento de casais que planejam constituir famílias. A esses casais deve ser oferecida a oportunidade de realização dos exames, após o que se pode discutir o risco de geração de fetos acometidos e apresentar a possibilidade de diagnóstico pré-natal.

Medidas Gerais

A anemia falciforme é uma doença crônica, para a qual a boa nutrição e as imunizações periódicas são críticas. O paciente deve ser encorajado a trabalhar.

A profilaxia contínua com antibióticos não costuma ser necessária de forma rotineira em crianças acima de cinco anos. A tomografia neonatal para detectar recém-nascidos com doença falciforme permite a administração precoce da penicilina profilática e imunização antipneumocócica. Essas medidas reduzem a incidência e mortalidade em consequência de bacteriemia pneumocócica em crianças menores de cinco anos.

Devido às altas taxas de produção de eritrócitos e à nutrição inadequada, o ácido fólico, em doses de 1 mg ao dia, é recomendado, mas pode não ser necessário se a ingestão desta vitamina na dieta for adequada. Não há evidências de que a inalação de altas concentrações de oxigênio tenham valor preventivo.

A transição do cuidado pediátrico para o adulto é um momento de maior vulnerabilidade, e este período deve ser manejado conjuntamente pela equipe de saúde pediátrica e adultos responsáveis, num programa estruturado.

Hidroxiureia

A hidroxiureia, o único fármaco aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da anemia falciforme, aumenta a HbF na maioria dos pacientes. Em um estudo multicêntrico em adultos com anemia falciforme, a hidroxiureia reduziu a incidência de dor e síndrome torácica aguda em quase 50%, com pouco risco durante mais de 17,5 anos de observação.[A1] Em estudos de acompanhamento, a mortalidade cumulativa foi reduzida em quase 40%, e o resultado favorável estava relacionado à habilidade do fármaco em aumentar a HbF e reduzir episódios dolorosos e a síndrome torácica aguda.[A2] As crianças têm uma resposta de HbF mais robusta à hidroxiureia do que os adultos, e um estudo em crianças com uma média de idade de 13 meses mostrou resultados clínicos semelhantes aos do estudo multicêntrico do adulto, ao passo que os níveis de concentração de hemoglobina e de HbF foram maiores do que os dos controles tratados com placebo.[A3] Câncer e leucemia foram relatados em adultos com doença falciforme tratada com hidroxiureia, mas não se sabe se a incidência é maior do que na população em geral. A hidroxiureia deve ser usada em quase todos os adultos e crianças com anemia falciforme e HbS-β^0-talassemia (Tabela 163-4).[12] Porém, nem todos os pacientes que poderiam ser beneficiados pela terapia a recebem. Um ensaio clínico controlado de hidroxiureia na doença HbSC ainda não foi realizado.

Tabela 163-4

Tratamento da hidroxiureia na anemia falciforme*

AVALIAÇÃO BASAL

Contagens de sangue, índices de RBC, nível de HbF, bioquímica sérica, teste de gravidez, disposição em aderir a todas as recomendações de tratamento, sem receber transfusões crônicas de RBC

TRATAMENTO INICIAL

Hidroxiureia 10-15 mg/kg/dia ou, para adultos, 500 mg todas as manhãs por 6-8 semanas

CONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO

Se as contagens são aceitáveis quanto à CBC a cada duas duas semanas (granulócitos, ≥2.000/mm^3; plaquetas, ≥80.000/mm^3), aumentar a dose em incrementos de 200 a 500 mg a cada seis a oito semanas.

Quando uma dose estável não tóxica de hidroxiureia é alcançada, a CBC pode ser feita em intervalos de quatro a oito semanas.

A maior parte das respostas positivas exigem 1.000 a 2.000 mg/dia e uma dose final de 30 mg/kg/dia deve ser o máximo.

OBJETIVOS DO TRATAMENTO

Menos dor, aumento na HbF (geralmente medida a cada seis a oito semanas) ou MCV, aumento de hematócritos se gravemente anêmico, toxicidade aceitável.

Insuficiência no aumento de HbF pode ser o resultado da incapacidade biológica em responder ao tratamento ou, mais frequentemente, da submissão incompleta ao tratamento. Se a submissão é documentada, a dose pode ser aumentada cuidadosamente para 2.000 a 2.500 mg/dia (dose máxima, 30 mg/kg).

CBC = hemograma completo; HbF = hemoglobina fetal; MCV = volume corpuscular médio; RBC = glóbulos vermelhos.

* Atenção especial deve ser dada com relação aos pacientes com função renal ou hepática comprometida, e àqueles que estão acostumados com narcóticos. A contracepção deve ser praticada tanto para homens quanto mulheres. Sem transfusões crônicas de RBC ou doença intercorrente que suprima a eritropoiese, um período de estudo de seis a 12 meses é provavelmente adequado.

Tratamento das Complicações Comuns

Episódios Dolorosos

A decisão sobre a necessidade de internação pode ser feita após a determinação da duração e da gravidade da dor e da resposta ao tratamento. Fatores associados, como taquicardia excessiva, hipotensão, temperatura corpórea acima de 38,3 °C, leucocitose acentuada, queda no hematócrito e no número de plaquetas, hipóxia ou o achado de um novo infiltrado em radiografias de tórax devem levar à internação imediata.

Ao exame físico pode haver algumas vezes dor ou edema localizado nas proximidades de um osso afetado. Febre baixa e aumento discreto na leucocitose, além do valor basal, podem acompanhar episódios dolorosos não complicados, mas as grandes elevações na temperatura corpórea podem indicar infecção ou dano tecidual extenso.

Os pilares do manejo da dor (Cap. 30) são a reposição de líquidos e a analgesia com opioide. Uma vez que quase todos os pacientes são hipostenúricos, o volume urinário nos acometidos pela anemia falciforme pode exceder 2 L/dia, tornando-os suscetíveis à desidratação. A dor frequentemente é acompanhada pela redução da ingestão de líquidos e aumento da perda de água; assim, é essencial aumentar a ingestão de líquidos. A reposição hídrica deve ser iniciada pela administração de 5% de dextrose em água ou 0,25 a 0,5 de salina normal. Embora as necessidades variem, a hidratação e os níveis séricos de eletrólitos devem ser bem monitorados para prevenir insuficiência cardíaca iatrogênica ou o desequilíbrio eletrolítico; a ingestão diária de líquidos deve ser de aproximadamente 3 a 5 L em adultos e de 100 a 150 mL/kg em crianças. O oxigênio deve ser reservado aos pacientes que estão hipóxicos ou que apresentam desconforto respiratório agudo. A ocorrência de infecções deve sempre ser considerada e, caso tais afecções sejam identificadas, o tratamento deve ser instituído o mais precocemente possível. O tratamento com sulfato de magnésio por via intravenosa em adição à terapia-padrão para episódios vaso-oclusivos em crianças de 4 a 18 anos revelou não ter qualquer efeito sobre o tempo de internação, os escores de dor ou a analgesia cumulativa.[A4]

A administração analgésica pressupõe que outros tratamentos, como hidratação, oxigênio e agentes antimicrobiais, sejam usados se necessário. A chave para o manejo bem-sucedido da dor é o tratamento e dosagem individualizados, levando em consideração o manejo da dor anterior, e uso prévio de opioides. Analgesia controlada pelo paciente e um regime agendado de dosagem farmacológica são preferíveis, e analgésicos PRN deve ser evitados. A frequente reavaliação dos efeitos do tratamento é fundamental para que as doses opioides possam ser tituladas para alívio da dor e descontinuadas quando o alívio for obtido. A morfina e a hidromorfona são os principais opioides utilizados; a meperidina deve ser evitada, porque seus metabólitos (p. ex., normeperidina) pode causar excitação do sistema nervoso central. O manejo da dor (Cap. 30) é complicado pela influência do comportamento doloroso aprendido, pelas memórias da dor e pela dor induzida pela terapia. Esse manejo é extremamente difícil em cerca de 10% dos pacientes e, frequentemente, doses enormes de opioides são necessárias para o alívio da dor. Altas doses de opioides estão associadas a alodinia (dor produzida por um estímulo não nocivo na pele), hiperalgesia induzida por opioides e dor neuropática.

AVC

Em novos casos de AVCs devido a infarto cerebral, após a estabilização inicial e transfusão, a transfusão de eritrócitos crônica reduz a possibilidade de recorrência. O manejo a longo prazo do AVC hemorrágico não é claro, e desconhece-se se a transfusão reduz sua recorrência. O aumento da velocidade do fluxo intracraniano, mensurável pela medição do fluxo por Doppler transcraniano apenas em crianças, aumenta o risco de AVC, mas sua sensibilidade é de apenas 10%, com uma especificidade muito longe do ideal. Nas crianças nas quais o risco de AVC for evidenciado por velocidades de fluxo aumentadas por Doppler transcranianos, as transfusões crônicas devem ser instituídas, mas não se sabe por quanto tempo ou se estas podem ser interrompidas.

Síndrome Torácica Aguda

Os tratamentos rotineiros para a síndrome torácica aguda incluem, inicialmente, broncodilatadores (p. ex., nebulização com albuterol, 0,25 mL em 2,5 mL de salina normal; ou inalação com dose mensurada de albuterol durante o episódio agudo), espirometria, terapia antibiótica empírica nos pacientes com febre, usados em pneumonias adquiridas na comunidade (p. ex., ceftriaxona ou azitromicina ou levofloxacina por cinco a sete dias [Cap. 97]), e suplementação com oxigênio quando a hipóxia for observada através do monitoramento contínuo ou frequente da saturação de oxigênio. Os opioides são frequentemente necessários, mas suas dosagens devem ser tituladas com cuidado, para prevenir a depressão respiratória e a piora da hipóxia.

A transfusão de sangue é o pilar do tratamento quando o paciente sofre de hipóxia, desenvolve desconforto respiratório, apresenta uma queda clinicamente significativa no hematócrito ou na contagem plaquetária ou mostra algum sinal de falência múltipla de órgãos, como distúrbios na atividade mental, rabdomiólise e insuficiência renal ou hepática. Tanto as transfusões simples quanto as exsanguinotransfusões parecem reverter os vários achados adversos da síndrome torácica aguda, mas estudos controlados nunca testaram a superioridade de qualquer um destes procedimentos. Embora a taxa de mortalidade na síndrome torácica aguda seja inferior a 10%, alguns poucos pacientes apresentam rápida piora, com desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório agudo (Cap. 104), manifestada por aumento das necessidades de oxigênio, extensa opacificação pulmonar e falência múltipla de órgãos. A hidratação excessiva e a embolia gordurosa são potenciais causas contribuintes nestes casos. O sucesso do manejo da síndrome torácica aguda e da síndrome do desconforto respiratório agudo exige a coordenação próxima entre médicos e enfermeiros. Alguns pacientes apresentam episódios repetidos de síndrome torácica aguda; as transfusões crônicas podem reduzir as taxas de recorrência. A hidroxiureia também reduz as taxas de ocorrência de síndrome torácica aguda em cerca de 50%.

Osteonecrose e Doença Óssea

A redução da carga, o uso de anti-inflamatórios não esteroides e a fisioterapia são os pontos principais do tratamento conservador, mas não retardam a progressão da osteonecrose e da doença óssea. A artroplastia total do quadril pode ter sucesso, mas cerca de um terço das próteses falham em quatro ou cinco anos.

A osteoporose difusa (Cap. 243) costuma estar presente e a osteomalacia (Cap. 244) devido à deficiência de vitamina D é comum tanto em adultos quanto em crianças. Se houver deficiência de vitamina D, o tratamento com cálcio (1.000 mg VO diariamente) e vitamina D (50.000 UI VO por semana durante dois meses, passando a 50.000 UI VO a cada duas semanas) é suficiente.

Priapismo

O tratamento conservador do priapismo inclui analgésicos e hidratação. Nenhuma evidência suporta o uso de transfusão. A aspiração e irrigação dos corpos cavernosos devem ser realizadas se mais de quatro horas se passaram desde o início da ereção, se o episódio diferir de episódios anteriores de priapismo intermitente. O tratamento cirúrgico, que deve ser considerado após 24 a 48 horas de priapismo, inclui a criação de desvios entre os corpos cavernosos e corpo esponjoso. Agonistas α-adrenérgicos orais, tais como etilefrina e pseudoefedrina, e inibidores da 5-fosfodiesterase, como o sildenafil e tadalafil, têm sido utilizados com sucesso na prevenção de ataques agudos graves, mas não são úteis para o tratamento do priapismo maior agudo uma vez que este já tenha ocorrido.[13]

Hipertensão Pulmonar

A hipertensão pulmonar arterial pode ser determinada em definitivo apenas por cateterização cardíaca direita, embora a ecocardiografia ou a medição dos níveis da porção *N*-terminal do pró-peptídeo natriurético encefálico sanguíneo possa sugerir sua existência. Como estes pacientes são muitas vezes assintomáticos no início do curso de sua doença, um grupo de consenso convocado pela American Thoracic Society recomenda a ecocardiografia para estratificação do risco em adultos com doença falciforme a cada um a três anos.[14]

O tratamento de pacientes com poucos sintomas e velocidade minimamente elevada do jato regurgitante da tricúspide não está validado por ensaios clínicos. Para os indivíduos sintomáticos, a otimização de hidroxiureia, transfusões, anticoagulantes, bosentana e epoprostenol foram utilizados. Um estudo controlado de sildenafil com base na velocidade de jato de regurgitação da tricúspide e baixa capacidade de exercício foi interrompido precocemente devido ao aumento de hospitalização por dor[A5](Tabela 163-5).

Tabela 163-5

Complicações pulmonares da doença falciforme

SÍNDROME TORÁCICA AGUDA
Diagnóstico: dor torácica, febre, sibilos da tosse, novos infiltrados na radiografia torácica, hipoxemia
Tratamento: transfusões simples ou de troca, alívio da dor, oxigênio se hipoxêmico, broncodilatadores, espirometria, antibióticos (cobertura ampla)
HIPERTENSÃO PULMONAR
Avaliação de rastreio: ecocardiografia com velocidade de jato de regurgitação da tricúspide ≥2,5 m/s; *N*-terminal do pró-peptídeo natriurético encefálico elevado (≥160 pg/mL); distância da caminhada de seis minutos reduzida (≤350 m)
Diagnóstico definitivo: rastreio por ecocardiografia iniciando aos 18 anos de idade; repetir a ecocardiografia periodicamente de acordo com os sintomas ou a cada um a três anos. Se a velocidade de jato de regurgitação da tricúspide >3,0 m/s, encaminhar para cateterização cardíaca direita que fornece um diagnóstico definitivo
Tratamento: considerar anticoagulação, tratamento de sobrecarga de ferro e hipoxemia noturna. Otimizar hidroxiureia, considerar transfusões crônicas e terapia pulmonar vasodilatadora
ASMA
FUNÇÃO PULMONAR ANORMAL

Doença Renal

Em um pequeno estudo aleatório, o tratamento com 25 mg/dia de captopril por seis meses levou a uma redução de 37% da microalbiminúria, comparada a um aumento de 17% nos pacientes tratados com placebo; esse tratamento deve ser suficiente em pacientes com microalbiminúria conhecida, mas não se sabe se a pesquisa desta afecção ou o tratamento a longo prazo com o fármaco são benéficos.[A6] Os anti-inflamatórios não esteroides reduzem a taxa de filtração glomerular na anemia falciforme e seu uso deve ser evitado em pacientes mais idosos com níveis de creatinina iguais ou superiores a 1,2 mg/dL. A diálise e o transplante renal são usados no estágio final da nefropatia falciforme, mas apresentam desfechos menos favoráveis do que em outros tipos de insuficiência renal.

Cirurgia e Anestesia

A transfusão de sangue deve ser usada antes de todas as cirurgias que exigem anestesia geral, assim como em alguns outros procedimentos cirúrgicos. A transfusão simples para que um hematócrito acima de 30% seja atingido antes da cirurgia é tão eficaz na prevenção de complicações pós-operatórias quanto a exsanguinotransfusão e causa menos complicações relacionadas ao procedimento transfusional.[A7] Em algumas cirurgias de baixo risco, a transfusão pré-operatória pode não ser necessária.

Os acessos implantáveis e os cateteres apresentam altos riscos de complicação na anemia falciforme, incluindo trombose dos grandes vasos e bacteriemia. Baixas doses de varfarina podem retardar a trombose nestes dispositivos.

Transfusão de Eritrócitos e Terapia de Quelação de Ferro

As transfusões agudas de concentrado de hemácias podem ser tidas como tratamento de emergência, e as transfusões crônicas reduzem a incidência de AVC[A8] e a gravidade da maioria das complicações da doença falciforme. No entanto, transfusões repetidas produzem sobrecarga de ferro, aloimunização, perda de acessos venosos e infecções virais. Ensaios clínicos ainda não testaram se a transfusão de troca é preferível à transfusão simples na síndrome torácica aguda ou em outras complicações agudas. Para a anemia sintomática grave e profilaxia do AVC, as transfusões simples são preferidas. O nível habitual isolado de anemia estável crônica raramente indica uma transfusão. Com o envelhecimento e o desenvolvimento de insuficiência renal, a anemia piora e pode tornar-se sintomática. As transfusões podem vir a ser necessárias, embora o uso criterioso de eritropoietina (p. ex., darbepoietina, 0,45 μg/kg a cada duas semanas ou em doses maiores, se preciso) podem frequentemente restaurar o hematócrito aos níveis pré-natais de insuficiência e não devem ser maiores devido aos potenciais efeitos adversos da hiperviscosidade.

É aconselhável que os pacientes realizem fenotipagem eritrocitária para determinar os antígenos presentes nestas células antes que entrem em um programa de transfusão crônica. Do contrário, o risco de aloimunização ocorre em cerca de um quarto dos pacientes que recebem transfusões frequentes. Na presença de múltiplos aloanticorpos, pode ser difícil encontrar um sangue compatível.[15]

Com a repetição das transfusões, a sobrecarga de ferro inevitavelmente se desenvolve e pode levar à insuficiência cardíaca ou hepática e a muitas outras complicações (Cap. 212). A ferritina sérica é um meio impreciso de estimar as reservas de ferro tecidual. Para decidir quando começar a quelação de ferro e observar os efeitos da quelação, a ressonância magnética é agora o padrão, deixando pouca indicação para a biópsia hepática na avaliação da concentração de ferro.

A quelação de ferro excessivo pode ser alcançada através da utilização do deferasirox (20 mg/kg por via oral diariamente).[A9] Aumentos na concentração da creatinina sérica e proteinúria ocorrem em cerca de 40% dos pacientes. A desferroxamina é um quelante parenteral e é normalmente iniciada com 25 a 30 mg/kg, administrada de forma subcutânea cinco vezes por semana em infusões contínuas de 8 a 12 horas (Cap. 212). Seus efeitos colaterais incluem reações gastrointestinais e cutâneas, ototoxicidade, toxicidade retiniana, anomalias nos ossos e no crescimento e infecção por *Yersinia* resultante da súbita mobilização de ferro. Outro quelante oral, a deferiprona, é menos potente que o deferasirox ou a desferroxamina, mas é especialmente útil quando a ressonância magnética mostra altos níveis de ferro cardíaco. Os efeitos colaterais que levam à descontinuação do tratamento com deferiprona, vistos em 5% a 10% dos pacientes, incluem agranulocitose, neutropenia, artropatia e sintomas gastrointestinais.[16]

Transplante de Célula-tronco Hematopoiética

O transplante de célula-tronco hematopoiética bem-sucedido (Cap. 178) pode curar a anemia falciforme, mas apenas cerca de 10% dos pacientes possuem doadores compatíveis. O transplante mieloablativo de células-tronco apresenta de 5% a 10% de taxa de mortalidade e é deficientemente tolerado nos adultos. Um regime não mieloablativo que usou irradiação total e tratamento com alentuzumabe e sirolimo levou ao quimerismo misto estável em cerca de 50% dos adultos

transplantados com um doador da família HLA-idêntico, sem a observação de doença do enxerto *versus* hospedeiro.[17] Em outro pequeno estudo, foram observados resultados semelhantes para transplantes com HLA-haploidênticos, ampliando assim o número de pacientes a quem este tratamento poderia ser oferecido.[18]

Direções Futuras

Tratamentos experimentais para induzir níveis mais elevados de HbF (reduzindo assim o polímero HbS), diminuir a aderência de eritrócitos falciformes ao endotélio e modular a afinidade da hemoglobina para o oxigênio na célula falciforme estão em fase de ensaios clínicos. Onde a malária é endêmica, a profilaxia contra a malária reduz os episódios de malária e aumenta os níveis médios de hemoglobina. A terapia gênica, tentada em alguns pacientes com síndromes β-talassêmicas com algum sucesso inicial, ainda não foi descrita na doença falciforme, mas os ensaios devem começar em breve.

Prognóstico

A expectativa média de vida para pacientes com anemia falciforme nos Estados Unidos foi referida como sendo entre os 50 e 60 anos, mas esses números não refletem um melhor tratamento de suporte ou utilização generalizada de hidroxiureia; pacientes com doença HbSC vivem normalmente até 60 a 70 anos. Os pacientes com HbS-β^0-talassemia tendem a apresentar expectativas de vida semelhantes às de pacientes com anemia falciforme e a sobrevida de pacientes com HbS-β^+-talassemia da doença pode lembrar a observada nos acometidos pela hemoglobinopatia SC. A morte costuma ser causada por doença pulmonar e infecção, e outros 20% da mortalidade estão relacionados à falência de órgãos. Porém, as mortes em adultos são frequentemente inesperadas, e acontecem durante um evento agudo como um episódio doloroso agudo nas primeiras 24 horas de internação. Em áreas do mundo em desenvolvimento, nas quais o cuidado médico moderno não é acessível, a morte na infância ainda é comum.

Outras hemoglobinopatias

As hemoglobinopatias não associadas a HbS, HbE (Cap. 162) e HbC apenas em raras ocasiões causam doenças passíveis de reconhecimento clínico. A HbC (*HBB* Glu6Lys) e a HbE (*HBB* Glu26Lys) são variantes comuns da β-globina. A HbC está presente em cerca de 2% de afro-americanos, e a HbE é vista no Sudeste da Ásia, onde, em algumas áreas, a frequência genética pode chegar a 50%. HbE é uma variante da hemoglobina β, que é produzida a uma taxa discretamente diminuída e, portanto, leva ao fenótipo de uma forma leve de talassemia β.[19] Heterozigotos para HbC ou HbE são assintomáticos, embora o sangue dos portadores do traço HbC contenha células-alvo e indivíduos com o traço HbE possam apresentar anemia muito branda e microcitose. Mesmo os homozigotos para HbC ou HbE praticamente não apresentam doença clínica, apenas pequenas alterações hematológicas, como microcitose, células-alvo e anemia branda. O teste de rastreio pode ser realizado por cromatografia líquida de alto desempenho.

Os heterozigotos compostos para HbE e β-talassemia geralmente apresentam o fenótipo de transfusão dependente β-talassêmico, embora as correlações entre genótipo e fenótipo sejam difíceis de estabelecer dada a probabilidade de que outros genes afetem a expressão da doença. Devido à imigração do Sudeste asiático, a doença HbSE é cada vez mais comum na América do Norte e Europa. Assemelha-se à HbS-β^+-talassemia.

Algumas raras hemoglobinopatias podem modificar a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, deixando-a suscetível à oxidação ou causando instabilidade molecular. A substituição de aminoácidos relacionados aos resíduos heme podem levar à oxidação irreversível do ferro, à metemoglobinemia e à cianose (Cap. 158). Os pacientes que apresentam tais condições possuem pseudocianose congênita, mas costumam ser assintomáticos e não necessitam de tratamento.

As substituições nos contatos entre as subunidades de globina podem alterar a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. Quando essa afinidade é aumentada, menos oxigênio está disponível nos tecidos, a produção de eritropoietina é aumentada e há eritrocitose (Cap. 166). Em geral, não há necessidade de tratamento, já que a eritrocitose é branda. A afinidade da hemoglobina pelo oxigênio também pode estar reduzida em algumas mutações, o que leva à anemia ou à cianose. A instabilidade da hemoglobina, produzida por vários mecanismos moleculares (incluindo a introdução de resíduos de prolina na α-hélix, substituições próximas ao anel heme e deleção ou adição de aminoácidos), frequentemente causa a perda da heme da molécula e anemia hemolítica. A hemoglobina Köln é o exemplo mais frequente desta classe de hemoglobinopatias, mas mais de 200 variantes instáveis foram descritas. Ocasionalmente, as drogas oxidantes provocam aumento da hemólise. A esplenectomia é um tratamento que costuma ser eficaz quando a anemia é grave.

Referência de Grau A

A1. Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 1995;332:1317–1322.

A2. Steinberg MH, Barton F, Castro O, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA*. 2003;289:1645–1651.

A3. Wang WC, Ware RE, Miller ST, et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet*. 2011;377:1663–1672.

A4. Goldman RD, Mounstephen W, Kirby-Allen M, et al. Intravenous magnesium sulfate for vaso-occlusive episodes in sickle cell disease. *Pediatrics*. 2013;132:e1634–e1641.

A5. Machado RF, Barst RJ, Yovetich NA, et al. Hospitalization for pain in patients with sickle cell disease treated with sildenafil for elevated TRV and low exercise capacity. *Blood*. 2011;118:855–864.

A6. Sasongko TH, Nagalla S, Ballas SK. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors for proteinuria and microalbuminuria in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3: CD009191.

A7. Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, et al. The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2013;381:930–938.

A8. DeBaun MR, Gordon M, McKinstry RC, et al. Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 2014;371:699–710.

A9. Meerpohl JJ, Schell LK, Rucker G, et al. Deferasirox for managing transfusional iron overload in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5: CD007477.

Referências Gerais

1. Goldsmith JC, Bonham VL, Joiner CH, et al. Framing the research agenda for sickle cell trait: building on the current understanding of clinical events and their potential implications. *Am J Hematol*. 2012;87:340–346.
2. Steinberg MH, Sebastiani P. Genetic modifiers of sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2012;87:824–826.
3. Akinsheye I, Alsultan A, Solovieff N, et al. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. *Blood*. 2011;118:19–27.
4. Steinberg MH, Chul DH, Dover GJ, et al. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: a glass half full? *Blood*. 2014;123:481–485.
5. Gallagher PG. Disorders of red cell volume regulation. *Curr Opin Hematol*. 2013;20:201–207.
6. Connes P, Verlhac S, Bernaudin F. Advances in understanding the pathogenesis of cerebrovascular vasculopathy in sickle cell anaemia. *Br J Haematol*. 2013;161:484–498.
7. Vichinsky EP, Neumayr LD, Gold JI, et al. Neuropsychological dysfunction and neuroimaging abnormalities in neurologically intact adults with sickle cell anemia. *JAMA*. 2010;303:1823–1831.
8. Desai PC, Ataga KI. The acute chest syndrome of sickle cell disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:991–999.
9. Lim MY, Ataga KI, Key NS. Hemostatic abnormalities in sickle cell disease. *Curr Opin Hematol*. 2013;20:472–477.
10. Gardner K, Suddle A, Kane P, et al. How we treat sickle hepatopathy and liver transplantation in adults. *Blood*. 2014;123:2302–2307.
11. Mehari A, Gladwin MT, Tian X, et al. Mortality in adults with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *JAMA*. 2012;307:1254–1256.

12. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*. 2014;312:1033–1048.
13. Olujohungbe A, Burnett AL. How I manage priapism due to sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2013;160:754–765.
14. Klings ES, Machado RF, Barst RJ, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:727–740.
15. Chou ST, Liem RI, Thompson AA. Challenges of alloimmunization in patients with haemoglobinopathies. *Br J Haematol*. 2012;159:394–404.
16. Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood*. 2012;120:3657–3669.
17. Hsieh MM, Fitzhugh CD, Weitzel RP, et al. Nonmyeloablative HLA-matched sibling. *JAMA*. 2014;312:48–56.
18. Bolanos-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. *Blood*. 2012;120:4285–4291.
19. Fucharoen S, Weatherall DJ. The hemoglobin E thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2:a011734.

No Brasil

Acredita-se que a inserção do gene HbS no Brasil ocorreu durante o período colonial, juntamente com a imigração forçada dos povos africanos. A incidência de doença falciforme (DF) no Brasil varia desde 1:13.500 nascidos vivos em Santa Catarina e no Paraná, chegando até 1:650 na Bahia. Estima-se que 25.000-30.000 brasileiros vivam hoje com doença falciforme.

Em relação ao traço falciforme (TF), a incidência média brasileira é de 1:35 dentre os nascidos vivos, variando desde 1:65 no Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná, até 1:17 na Bahia. A prevalência aproximada de TF no Brasil é de 7.200.000 pessoas. O programa de triagem neonatal, presente em 18 estados brasileiros, garante o diagnóstico precoce em boa parte da população.

A DF traz consigo grande morbimortalidade. Até 80% das crianças com menos de cinco anos de idade irão falecer, caso não recebam os cuidados de saúde necessários. Desde 2005a legislação brasileira instituiu a Política Nacional de Atenção Integral aos portadores de DF e outras hemoglobinopatias, com o objetivo de organizar a rede assistencial e melhorar a qualidade e a expectativa de vida desta população.

Cerca de 82% dos pacientes com DF têm a forma homozigota da doença (HbSS), e dois terços do total de pacientes apresentam reincidência de crises dolorosas, a despeito do uso de hidroxiureia. O perfil epidemiológico dos pacientes com DF revela um predomínio de crianças e adultos jovens, do sexo feminino e portadores do genótipo SS. As crises dolorosas são hoje a causa mais comum de internação hospitalar nesta população. No Brasil a sobrevida média das pessoas com DF é de 48 anos.

Bibliografia

Ministério da Saúde *Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Doença falciforme: condutas básicas para tratamento*. Brasília: DF; 2012.

Felix AA, et al. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2010;32:203–208.

Doença falciforme: *diretrizes básicas da linha de cuidado. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência*. Brasília: DF; 2015.

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_diretrizes_basicas_linha_cuidado.pdf.

Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2007;29:204–206.

Chung SMK. Morbimortalidade em doença falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2010;32:378–383: 2010.

Anemias megaloblásticas

Aśok C. Antony

Definição

As anemias megaloblásticas, um grupo de distúrbios caracterizados por um padrão morfológico distinto nas células hematopoiéticas, em geral resultam da deficiência de vitamina B_{12} (cobalamina) ou folato. Essas anemias são globalmente prevalentes e acarretam uma carga significativa de morbidade. O folato e a cobalamina são ambos necessários para sustentar o metabolismo dos monocarbonos, que envolve a transferência de grupos carbono tais como metil-, formil-, metileno-, metenil- e formimino- em reações enzimáticas essenciais para a biossíntese das pirimidinas e purinas, incluindo a síntese de três dos quatro nucleotídeos do DNA. Assim, a deficiência em cobalamina ou folato resulta na característica bioquímica comum de um defeito na síntese de DNA, junto com alterações menores na síntese de RNA e proteínas, conduzindo a um desequilíbrio no crescimento celular e à divisão celular prejudicada. A maioria das células megaloblásticas tem valores de DNA entre 2 e 4 N por causa da divisão celular lentificada. Isto é morfologicamente expresso como núcleos "imaturos" maiores do que o normal com cromatina finamente particulada, enquanto a síntese relativamente não prejudicada de RNA e proteínas deriva em células grandes com citoplasma "maduro" maior e aumento do volume celular. O aspecto microscópico desta assincronia núcleo-citoplasmática (ou dissociação) é morfologicamente descrito como *megaloblástica*. A hematopoiese megaloblástica apresenta-se comumente com anemia, a manifestação clínica mais facilmente reconhecida de um defeito global na síntese de DNA que afeta todas as células rapidamente proliferativas. A identificação precisa da deficiência vitamínica e a causa da deficiência (Tabela 164-1) determinam a dose e a duração da terapia de reposição.

Tabela 164-1

Classificação etiofisiopatológica das deficiências de cobalamina e folato

DEFICIÊNCIA DE COBALAMINA

Deficiência nutricional de cobalamina (ingestão insuficiente de cobalamina): vegetarianos, pobreza imposta próxima do vegetarianismo, lactentes de mães com anemia perniciosa

Eventos intragástricos anormais (proteólise inadequada da cobalamina alimentar): gastrite atrófica, hipocloridria, inibidores da bomba de prótons, bloqueadores H_2

Perda/atrofia da mucosa gástrica oxíntica (deficiência de moléculas de fator intrínseco): gastrectomia total ou parcial, anemia perniciosa adulta e juvenil, destruição cáustica (água sanitária)

Eventos anormais no lúmen do intestino delgado

- Protease pancreática inadequada (cobalamina ligada ao fator R não degradada, cobalamina não transferida para o fator intrínseco)
  - Protease pancreática insuficiente: insuficiência pancreática
  - Protease pancreática inativada: síndrome de Zollinger-Ellison
- Usurpação luminal de cobalamina (ligação da cobalamina ao fator intrínseco inadequada)
  - Por bactérias: síndromes de estase (alças cegas, bolsas de diverticulose, estenoses, fístulas, anastomose), comprometimento da motilidade intestinal (esclerodermia), hipogamaglobulinemia
  - Por *Diphyllobothrium latum* (tênia do peixe)

Distúrbios da mucosa ileal/receptores do fator intrínseco-cobalamina (fator intrínseco-cobalamina não ligado aos receptores do fator intrínseco-cobalamina [também conhecidos como receptores cubam])

- Receptores cubam diminuídos ou ausentes: *bypass* ileal, ressecção, fistula
- Função ou arquitetura da mucosa anormal: espru tropical/não tropical, doença de Crohn, ileíte tuberculosa, amiloidose
- Defeitos nos receptores cubam: síndrome de Imerslund-Gräsbeck, anemia megaloblástica hereditária
- Efeito de fármacos: metformina, colestiramina, colchicina, neomicina

Distúrbios dos transportadores de cobalamina plasmáticos (TCII-cobalamina não entregues aos receptores TCII): deficiência congênita de TCII, ligação defeituosa de TCII-cobalamina aos receptores TCII (raro)

Distúrbios metabólicos (cobalamina não utilizada pelas células)

- Erros enzimáticos inatos (raros)
- Distúrbios adquiridos (cobalamina funcionalmente inativada pela oxidação irreversível): inalação de óxido nitroso

DEFICIÊNCIA DE FOLATO

Causas nutricionais

- Ingestão dietética diminuída: pobreza e fome, institucionalização (serviços psiquiátricos, lares), doenças debilitantes crônicas, alimentação prolongada de lactentes com leite de cabra, alimentos especiais de dieta ou da moda (ausência de consumo de alimentos ricos em folatos), técnicas de cozinha culturais ou étnicas (folato alimentar destruído)
- Ingestão dietética diminuída e aumento das necessidades
  - Fisiológica: gravidez e aleitamento, prematuridade, hiperêmese gravídica, infância
  - Patológica
    - Doenças hematológicas intrínsecas envolvendo hemólise com eritropoiese compensatória, hematopoiese anormal ou infiltração da medula óssea por doença maligna
    - Doença dermatológica: psoríase

Má absorção de folato

- Com mucosa intestinal normal
  - Fármacos: pirimetamina, inibidores da bomba de prótons (por inibição dos transportadores de folato próton-acoplados); anticonvulsivantes (absorção reduzida e indução das enzimas hepáticas microssomais)
  - Má absorção hereditária de folato (mutações com transportadores de folato próton-acoplados) (rara)
- Com mucosa intestinal anormal: espru tropical e não tropical, enterite regional

Transportador de folato no LCR defeituoso: deficiência de folato cerebral (mutação ou anticorpos para receptores de folato) (raro)

Utilização celular inadequada

- Antagonistas de folato (metotrexato)
- Deficiências enzimáticas hereditárias envolvendo o folato

Fármacos (múltiplos efeitos no metabolismo de folato): álcool, sulfasalazina, triantereno, pirimetamina, trimetoprim-sulfametoxazol, fenitoína, barbitúricos

ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS DIVERSAS NÃO CAUSADAS POR DEFICIÊNCIA DE COBALAMINA E FOLATO

Distúrbios congênitos da síntese de DNA

- Acidúria orótica
- Síndrome de Lesch-Nyhan
- Anemia diseritropoiética congênita

Distúrbios adquiridos da síntese de DNA

- Deficiência: anemia megaloblástica responsiva à tiamina (mutação no transportador 1 de tiamina)
- Eritroleucemia; anemias sideroblásticas refratárias (piridoxina responsiva?)

LCR = líquido cefalorraquidiano; TCII = transcobalamina II.

Epidemiologia

Cobalamina

Nutrição

A cobalamina é uma vitamina vermelha, solúvel em água, com uma estrutura complexa que se assemelha geralmente à molécula heme, mas com a substituição do ferro por cobalto no centro do anel pirrólico. A dose diária recomendada de cobalamina é de 2,4 μg para homens e mulheres não grávidas, 2,6 μg para as mulheres grávidas, 2,8 μg para as mulheres lactantes e entre 1,5 e 2 μg para crianças dos 9 aos 18 anos de idade. A cobalamina é produzida na natureza apenas por microrganismos, e os seres humanos adquirem a cobalamina unicamente a partir da dieta. A carne de órgãos parenquimatosos é mais rica em cobalamina (>10 μg/100 g de peso úmido); os músculos de peixes e animais, produtos lácteos e gemas de ovos têm de 1 a 10 μg/100 g de peso úmido. Uma dieta média ocidental não vegetariana com carne abundante, leite e outros produtos lácteos e ovos contém 5 a 7 μg/dia de cobalamina, o que é adequado para sustentar o equilíbrio normal da cobalamina. Os herbívoros podem receber quantidades minúsculas de cobalamina de bactérias do solo fixadoras de nitrogênio (do gênero *Rhizobium*) presentes nas raízes e nódulos de leguminosas; a partir de produtos frescos contaminados por insetos minúsculos ou estrume rico em cobalamina; a partir de variedades de algas secas (nori, clorela e

spirulina); e de *tempeh* (massa de soja fermentada). No entanto, estes não são fontes confiáveis de cobalamina. Para os vegetarianos, o consumo de ovos, leite e produtos lácteos em geral proporciona menos de 0,5 μg/dia de cobalamina e, por conseguinte, não pode sustentar o balanço desta.[1] Os semivegetarianos, que raramente consomem alimentos de origem animal (muitas vezes por causa da pobreza), também têm um estado de cobalamina que é apenas marginalmente melhor do que o dos ovolactovegetarianos e também estão em risco de deficiência de cobalamina.

A cobalamina é armazenada excepcionalmente bem em tecidos. Do conteúdo corporal total de 2 a 5 mg em adultos, metade está no fígado. Com uma perda diária de 1 μg, a deficiência de cobalamina na dieta pode levar de cinco a dez anos para se tornar aparente. No entanto, demora cerca de três a quatro anos para esgotar as reservas de cobalamina se a cobalamina da dieta for abruptamente mal absorvida (p. ex., ressecção ileal), interferindo, assim, em uma circulação êntero-hepática eficiente, que representa o *turnover* de 5 a 10 μg de cobalamina por dia e pela reabsorção de 75% da cobalamina secretada na bile. Embora a cobalamina resista ao cozimento a altas temperaturas, ela é instável na exposição à luz e pode ser convertida em análogos inativos.

Folatos

Nutrição

Os folatos são sintetizados por microrganismos e plantas. Fontes de alimentos ricos incluem vegetais de folhas verdes (espinafre, alface, brócolis), feijão, frutas (banana, melão, limão), leveduras, cogumelos e proteína animal (músculo, fígado, rim). A dose diária recomendada de ácido fólico é de 400 μg para homens adultos e mulheres não grávidas, 600 μg para as mulheres grávidas, 500 μg para as mulheres lactantes e 300 a 400 μg para crianças dos 9 aos 18 anos de idade. Uma dieta ocidental equilibrada pode prevenir a deficiência de folato, mas a ingestão líquida de ácido fólico em muitos países em desenvolvimento é, de forma frequente, grosseiramente insuficiente para sustentar o balanço de ácido fólico. Os folatos são suscetíveis à decomposição durante o cozimento prolongado (fervura durante mais de 15 minutos), o que pode destruir 50% a 95% do ácido fólico.

Fisiopatologia

Cobalamina

Fisiologia Normal

Há proteínas *chaperones* especializadas que se ligam de forma sequencial, sequestram, e, assim, protegem a cobalamina através do seu longo trajeto – desde o momento que se dissocia do alimento no estômago até o seu destino final dentro das células como cofator para reações enzimáticas cruciais.

Absorção e Transporte

A cobalamina em alimentos está geralmente sob a forma de coenzima (como deoxiadenosilcobalamina e metilcobalamina) e ligada a proteínas (Fig. 164-1). No estômago, a digestão péptica em pH baixo é um pré-requisito para a liberação de cobalamina da proteína alimentar. Uma vez liberada, a cobalamina liga-se preferencialmente a uma proteína de ligação específica de alta afinidade chamada proteína R, a qual é secretada na saliva e suco gástrico. Estes complexos de proteína R-cobalamina, juntamente com o fator intrínseco livre, que é segregado pelas células gástricas parietais, passam para o duodeno, onde as proteases pancreáticas degradam as proteínas R. Isso permite a transferência de cobalamina para o fator intrínseco.

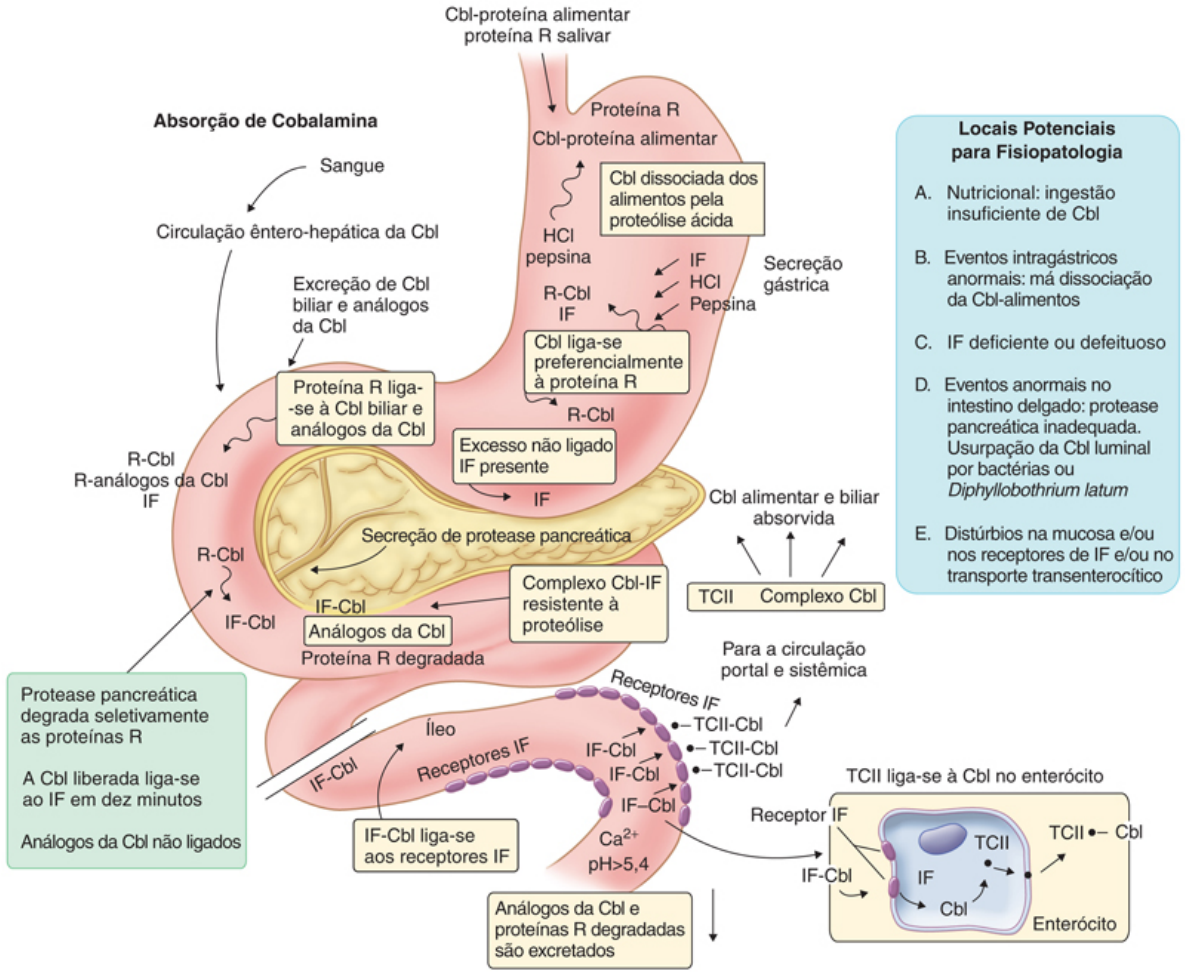

FIGURA 164-1 Componentes e mecanismo da absorção de cobalamina, com indicação do local de má absorção.
Cbl = cobalamina; IF = fator intrínseco; TCII = transcobalamina II. (A partir de Antony AC. Megaloblastic anemias. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, et al, eds. Hematology: Basic Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013:473-504.)

Os complexos estáveis de fator intrínseco-cobalamina, então, passam através do jejuno para o íleo, onde se ligam especificamente a receptores de fator intrínseco-cobalamina (também chamados receptores cubam – um complexo de duas proteínas, cubilina e *amnionless*) nas microvilosidades das células da mucosa ileal. Dentro dos enterócitos, a cobalamina é transferida para a transcobalamina II; este complexo é então liberado para a circulação, a partir da qual se liga de forma eficiente aos receptores de alta afinidade de transcobalamina II na superfície das células. Quando o estado de cobalamina está comprometido esta é a fração primariamente reduzida. Existe, no entanto, outra proteína, a transcobalamina I, que se liga à maior parte (cerca de 75%) da cobalamina no plasma, mas não a entrega às células, portanto funciona como uma proteína de armazenamento para a cobalamina no sangue. Uma vez que a cobalamina a partir deste compartimento de transcobalamina I-

cobalamina – que é relativamente constante no plasma – também é medida em ensaios de cobalamina no plasma, isto justifica a insensibilidade relativa do teste, que tem como objetivo descobrir se há uma redução na funcionalmente relevante transcobalamina II-cobalamina.[1,2] Uma terceira proteína, de menor importância, a transcobalamina III, liga-se a um vasto espectro de análogos de cobalamina que são rapidamente eliminados pelo fígado na bile, para uma excreção fecal eficiente.

Processamento Celular

Mais de 95% da cobalamina intracelular está ligada a duas enzimas intracelulares: metilmalonil coenzima A (CoA) mutase e metionina sintetase. Nas mitocôndrias, a deoxiadenosilcobalamina é uma coenzima para a metilmalonil-CoA mutase, que converte a metilmalonil-CoA em succinil-CoA de modo que pode ser facilmente metabolizada. No citoplasma, a metilcobalamina é uma coenzima para metionina sintetase, que catalisa a transferência de grupos metil da metilcobalamina para a homocisteína para formar a metionina. O grupo metil do 5-metiltetra-hidrofolato (metil-THF) é doado para regenerar a metilcobalamina, formando, desse modo, o THF que é essencial para sustentar o metabolismo dos monocarbonos. A metionina assim formada pode ser adenilada a S-adenosilmetionina, que doa o seu grupo metil a uma série de reações de metilações biológicas críticas envolvendo mais de 80 proteínas, fosfolipídios, neurotransmissores, RNA e DNA. A inter-relação funcional estreita entre a cobalamina e o folato no interior das células (que envolve a enzima comum metionina sintase, uma reação enzimática única que é um passo metabólico para o qual a cobalamina e o folato são essenciais) explica por que a deficiência de cobalamina conduz a uma deficiência funcional de folato e é igualmente a base para as semelhanças nas manifestações clínicas (hematológicas) envolvendo DNA alterado.

Patogenia da Deficiência de Cobalamina

Deficiência Nutricional de Cobalamina

É provável que uma deficiência grave de cobalamina no Ocidente seja por anemia perniciosa.[2] No entanto, o vegetarianismo e a pobreza imposta próxima ao vegetarianismo são as causas mais comuns em todo o mundo, em todos os grupos etários. Até três quartos da população em países de recursos limitados (particularmente mulheres e crianças), que subsistem com uma dieta monótona pobre em alimentos de origem animal, têm evidência sutil de deficiência de cobalamina; muitos também têm deficiência em ácido fólico e ferro.[3] Um baixo estado materno de cobalamina compromete a quantidade de cobalamina entregue ao feto; além disso, o baixo teor de cobalamina no leite materno predispõe um terço dos bebês à deficiência de cobalamina, estabelecendo assim um círculo vicioso de deficiência de cobalamina (e múltiplos nutrientes) entre gerações. Como grandes faixas da população estão expostas à guerra ou fome, aqueles próximos da deficiência de cobalamina (e folato) acabarão por se manifestar clinicamente.

Dissociação Inadequada de Cobalamina da Proteína Alimentar

Nos países ricos, a incapacidade de liberar totalmente a cobalamina dos alimentos devido à atrofia gástrica crônica e acloridria é comum entre um terço até a metade dos indivíduos idosos com baixo estado de cobalamina. Esta é estimada como sendo dez vezes mais comum do que a anemia perniciosa.

Ausência de Secreção Ácida e Fator Intrínseco

A gastrectomia total invariavelmente leva à deficiência de cobalamina em dois a dez anos, necessitando, assim, de substituição profilática de cobalamina (e ferro). Após a gastrectomia parcial ou cirurgia bariátrica de *bypass* gástrico (Cap. 220) e naqueles que utilizam bloqueadores de H_2 a longo prazo ou inibidores da bomba de prótons, a deficiência de cobalamina multifatorial pode resultar na diminuição da secreção do fator intrínseco, hipocloridria ou supercrescimento bacteriano intestinal de organismos que consomem a cobalamina.

Na anemia perniciosa, a gastrite autoimune que envolve a destruição da massa de células parietais gástricas conduz à atrofia do fundo e do corpo do estômago, à ausência de fator intrínseco e ácido clorídrico, e eventualmente, à má absorção de cobalamina e deficiência grave. A anemia perniciosa é encontrada em pessoas de todas as idades, raças e origens étnicas; no entanto, a incidência global exata não é conhecida porque os estudos de base populacional, que se baseiam no achado diagnóstico de anticorpos antifator intrínseco séricos (encontrados no plasma de 60% e suco gástrico de 75%), irão perder um número substancial de pacientes. No entanto, com esta abordagem, cerca de 2% dos indivíduos saudáveis com mais de 60 anos no Sul da Califórnia tiveram anemia perniciosa não diagnosticada, com manifestações clínicas mínimas de deficiência de cobalamina; significativamente, nesta coorte, 4% das mulheres brancas e afro-americanas tinham anemia perniciosa. Cerca de 30% dos pacientes têm uma história familiar positiva, e existe uma associação a outras doenças autoimunes (p. ex., síndrome autoimune poliglandular, doença de Graves, tireoidite de Hashimoto, vitiligo, doença de Addison, hipoparatireoidismo idiopático, miastenia *gravis* e diabetes tipo 1).

Eventos Anormais que Impedem a Absorção de Cobalamina

Embora a insuficiência pancreática (Cap. 140) possa impedir a transferência da cobalamina ligada às proteínas R para o fator intrínseco, com a utilização precoce de reposição da protease pancreática, a deficiência de cobalamina é incomum. A protease pancreática endógena pode, no entanto, ser inativada por hipersecreção gástrica massiva resultante de um gastrinoma na síndrome de Zollinger-Ellison (Cap. 195). Além disso, se o pH do conteúdo do lúmen do íleo for inferior a 5,4, a ligação do complexo de fator intrínseco-cobalamina para receptores cubam será impedida.

O supercrescimento bacteriano no intestino delgado (decorrente de estase, motilidade deficiente e hipogamaglobulinemia; Cap. 142) favorece a colonização por bactérias, o que pode usurpar a cobalamina livre antes que ela possa se ligar ao fator intrínseco. Isto pode ser revertido com um curto ciclo de antibióticos. Indivíduos fortemente infestados com a tênia do peixe, *Diphyllobothrium latum* (adquirida pelo consumo de peixe cru ou parcialmente cozido), podem tornar-se deficientes em cobalamina quando, no jejuno, estes vermes adultos longos (10 m) avidamente usurpam a cobalamina. Após a expulsão dos vermes (com uma dose oral de praziquantel 10 a 20 mg/kg), a reposição de cobalamina é curativa.

Distúrbios dos Receptores do Fator Intrínseco ou da Mucosa

Uma vez que o íleo distal tem a maior densidade de receptores cubam, a remoção por *bypass* ou disfunção de apenas 30 a 60 cm de íleo terminal irá resultar em má absorção de cobalamina. Entre os fármacos (Tabela 164-1), a metformina, quando usada em doses completas para o diabetes tipo 2, induz notoriamente a má absorção de cobalamina e baixos níveis de cobalamina após cinco anos ou mais.[4] Embora seja prevenida pelo cálcio (1,2 g/dia), muitos indivíduos com baixos níveis de cobalamina induzidos pela metformina irão evoluir para deficiência de cobalamina, justificando sua reposição e profilaxia.

Deficiência Adquirida de Cobalamina

O óxido nitroso (N_2O) inativa irreversivelmente a cobalamina e resulta em estado de deficiência de cobalamina intracelular funcional, que pode ser contornado pela administração de 5-formil-THF (leucovorina). A exposição ao N_2O pode induzir a megaloblastose naqueles com reservas de cobalamina marginais ou baixas, mas a exposição crônica intermitente (ilícita, acidental ou ocupacional) leva, com mais frequência, a manifestações neuromielopáticas. As cápsulas usadas para fazer chantili são uma fonte barata e disponível de N_2O, permitindo utilização abusiva na comunidade.

Folatos

Fisiologia Normal

Também existem mecanismos especializados para assegurar a digestão, absorção e captação de folatos para as células – e ao longo da placenta para o feto ou do plexo coroide para o sistema nervoso – a fim de manter enzimas intracelulares que são críticas para a síntese de DNA.

Absorção e Transporte

Em geral, apenas metade do folato dos alimentos, o qual está essencialmente na forma de poliglutamilada, está nutricionalmente disponível (biodisponível), enquanto 85% do ácido fólico adicionado aos alimentos ou ingerido como suplemento está biodisponível. O intestino delgado pode absorver o ácido fólico inalterado, mas os poliglutamatos de folatos alimentares têm de ser hidrolisados a monoglutamato pela folato poliglutamato hidrolase presente na borda em escova antes de serem transportados aos enterócito; logo, a preparação dos alimentos (em cubos, em purê) pode facilitar a absorção. Um transportador de folato próton-acoplado, presente na superfície luminal do jejuno, que tem um pH ótimo baixo, facilita o transporte eficiente de folato para os enterócitos, onde é reduzido a THF e metilado antes da liberação por uma proteína exportadora celular para o plasma como metil-THF.[5] O nível de folato sérico é mantido pela ingestão de ácido fólico na dieta e uma circulação êntero-hepática eficiente. A partir do plasma, há uma absorção rápida de folatos para os tecidos por receptores de folato associados à membrana, que se ligam ao metil-THF, ácido fólico fisiologicamente relevante e a alguns novos antifolatos de alta afinidade nas concentrações detectadas no soro. Após a endocitose mediada por receptor de folato, um transportador de folato próton-acoplado auxilia na exportação de folato a partir de endossomos acidificados para o citoplasma das células. A

função sequencialmente coordenada dos receptores de folato e transportadores de folato próton-acoplados do plexo coroide também é necessária para manter a proporção de folato do líquido cefalorraquidiano (LCR) e do plasma de até 3:1. Após a filtração glomerular, os receptores de folato das membranas da borda em escova das células tubulares renais proximais ligam-se ao folato luminal e o transportam de volta para o sangue. As células têm um mecanismo molecular requintado para detectar e responder à deficiência de folato por *upregulation* dos receptores de folato de modo a restaurar a homeostase do folato. Transportadores de folato-reduzidos são também transportadores de folato que medeiam principalmente a absorção de folatos farmacológicos (metotrexato e ácido folínico) para as células. A difusão passiva opera também para transportar o folato através das membranas biológicas, em concentrações de folato suprafisiológicas.

Metabolismo Intracelular e Interações Folato-Cobalamina

Após a captação celular, o metil-THF deve, primeiro, ser convertido em THF pela metionina sintase. Só então é que o THF pode ser poliglutamilado pela folato poliglutamato sintase, o que permite que seja mantido intracelularmente para desempenhar um papel central no metabolismo dos monocarbonos. O THF pode ser convertido em 10-formil-THF (para a biossíntese *de novo* de purinas) e metileno-THF.

O papel central do metileno-THF é que ele pode ser usado tanto no ciclo da timidilato via timidilato sintase para a síntese de timidina e DNA ou no ciclo da metilação via metionina sintetase (mas apenas após a sua conversão para metil-THF pela metileno-THF redutase). A inativação da metionina sintase durante a deficiência de cobalamina resulta no acúmulo do substrato metil-THF, que não pode ser poliglutamilado e assim escapa para fora da célula resultando em uma deficiência intracelular de THF e no comprometimento do metabolismo dos monocarbonos (E-Tabela 164-1).

Patogenia da Deficiência de Folato

A deficiência de folato pode surgir a partir de um fornecimento diminuído (redução da ingestão, absorção, transporte ou utilização) ou aumento das necessidades (consumo metabólico, destruição ou eliminação). Um indivíduo pode ter múltiplas causas de deficiência de folato, mas testes específicos para definir cada mecanismo não estão disponíveis clinicamente. A insuficiência de folato nutricional é a causa mais comum de deficiência de folato em todo o mundo e em todos os grupos etários, com as mulheres e crianças de países de recursos limitados (em desenvolvimento) estando em maior risco. Na verdade, mais de 90% das mulheres grávidas em países de recursos limitados consomem menos do que a necessidade média estimada de folato, cobalamina e ferro. Embora a fortificação de alimentos com folato tenha reduzido drasticamente a prevalência de deficiência de folato nos Estados Unidos, esta ainda pode ser encontrada entre alguns alcoólicos crônicos e idosos, pacientes ou indivíduos socialmente isolados que consomem dietas desequilibradas.

Causas Nutricionais (Diminuição do Aporte ou Aumento das Necessidades)

Com uma redução abrupta do consumo de folato, as reservas corporais de ácido fólico são adequadas por aproximadamente quatro meses. No entanto, essas reservas são esgotadas mais rapidamente em indivíduos com balanço negativo crônico de folato que, muitas vezes, têm múltiplas deficiências nutricionais (e doenças) que os levam a uma deficiência franca de folato. A redução sazonal em alimentos ricos em folato, pobreza, dietas culturais ou étnicas que são intrinsecamente pobres em folatos, técnicas de cozinha que destroem o folato e a anorexia que acompanha doenças crônicas estão entre as muitas razões para a deficiência de folato.

Os pacientes com doenças hematológicas intrínsecas que envolvam um aumento da proliferação celular ou com eritropoiese compensatória aumentada em resposta à destruição crônica dos eritrócitos do sangue periférico têm exigências aumentadas de folato. Na verdade, a deficiência de folato em face da hemólise crônica pode levar a uma crise reticulocitopênica (aplástica) aguda, ao aumento inesperado das necessidades transfusionais ou à trombocitopenia. Doenças cutâneas esfoliativas (Cap. 436) também originam deficiência de folatos quando existe um aumento da demanda por excessiva perda de células epiteliais.

Gravidez e Infância

A ingestão pobre em folato durante a gravidez é uma causa comum de anemia megaloblástica nos países em desenvolvimento, porque a gravidez e lactação exigem folato adicional para o crescimento do feto e tecidos maternos. O transporte transplacentário fisiológico de folato por receptores de folato depende da ingestão contínua e adequada de ácido fólico na dieta pela mãe; se for comprometida por má nutrição ou aumento das necessidades (intervalos curtos entre gestações, gestações gemelares), ocasionará resultados desfavoráveis na gravidez. Isso pode se manifestar por bebês prematuros com baixo peso e outras anormalidades da linha média de desenvolvimento no feto que variam de defeitos do tubo neural (tais como anencefalia, encefalocele, meningocele e espinha bífida) para neurocristopatias (como defeitos septais ventriculares, lábio leporino e fenda palatina). Estudos de suplementação de folato periconcepcional sugerem que as mães que não conseguem consumir ácido fólico suficiente durante a gravidez têm crianças que apresentam alterações sutis que se manifestam na infância; estas incluem anormalidades comportamentais (hiperatividade/desatenção com problemas com os pares, emocionalmente reativas, agressivas, sintomas ansiosos/depressivos e queixas somáticas ou de abstinência[6] e distúrbio autista[7]), bem como disfunção cognitiva,[8] baixo rendimento escolar e aquisição tardia da linguagem.

A deficiência de folato cerebral pode ser causada tanto por uma mutação congênita nos receptores de folato quanto por autoanticorpos para os receptores de folato, o que perturba o transporte de folato no LCR, levando a um retardo grave de desenvolvimento na primeira infância associado a distúrbios do movimento, epilepsia e leucodistrofia. O bloqueio de autoanticorpos para os receptores de folato, que se desenvolvem contra proteínas ligantes de folato presentes no leite de vaca consumido que compartilham epítopos com receptores de folato humanos, também podem ser encontrados em dois espectros do autismo: a síndrome de Rett e autismo infantil de baixo funcionamento com anormalidades neurológicas. Quando é diagnosticada precocemente, a deficiência de folato cerebral responde a altas doses de ácido folínico, que normaliza os folatos no LCR e induz uma recuperação parcial a completa em 12 meses. Quando é induzida por autoanticorpos, uma dieta livre de leite bovino também vai ajudar a diminuir o título dos autoanticorpos.

A má absorção hereditária de folato, que se deve a uma mutação no transportador de folato próton-acoplado, resulta no comprometimento da absorção intestinal de folato e sua transferência no LCR. Os pacientes apresentam-se com anemia por deficiência de folato, hipoimunoglobulinemia com infecções recorrentes, diarreia crônica, anormalidades neurológicas (convulsões ou atraso mental) e níveis baixos a indetectáveis de folato no LCR. Doses parenterais elevadas de ácido folínico podem garantir a difusão passiva no LCR e levar a uma melhora clínica significativa dessas crianças.

Espru Tropical e Não Tropical (Celíaco)

Com o desenvolvimento de anormalidades na mucosa intestinal, os pacientes estão em maior risco para má absorção de folatos. No espru tropical (Cap. 140), uma resposta dramática a um ciclo de quatro a seis meses de ácido fólico oral (5 mg/dia) e de tetraciclina (250 mg quatro vezes por dia) pode efetuar uma cura em 60% ou mais dos pacientes. Quando isto é prolongado (>3 anos), uma má absorção de cobalamina pode desenvolver-se em conjunto com a deficiência de ferro (Cap. 159), pelagra e beribéri (Cap. 218).

Fármacos

O consumo de álcool em excesso associado a uma dieta desequilibrada é uma causa comum de deficiência de folato nos Estados Unidos. A inibição da di-hidrofolato redutase pelo trimetoprim e pirimetamina ou metotrexato pode ser agudamente revertida pelo ácido folínico. A pirimetamina e os inibidores da bomba de prótons inibem o transportador de folato próton-acoplado, enquanto os anticonvulsivantes podem reduzir a absorção de folato e induzir as enzimas hepáticas microssomais. Os antinucleosídeos antineoplásicos e antirretrovirais também podem induzir megaloblastose, perturbando a síntese de DNA.

Manifestações clínicas

O achado de macrocitose (aumento do volume corpuscular médio [VCM]) em hemograma de rotina pode ser a primeira manifestação clínica. Em outros pacientes, os achados podem ser orientados pela condição que causa a deficiência de cobalamina ou folato, tais como má absorção, alcoolismo ou desnutrição (Tabela 164-1).

As manifestações clínicas da deficiência de folato podem incluir sintomas hematológicos (pancitopenia com medula óssea megaloblástica), cardiopulmonares (secundários à anemia), gastrointestinais (megaloblastose com ou sem má absorção), dermatológicos (hiperpigmentação da pele, envelhecimento precoce), infertilidade (esterilidade) e sintomas psiquiátricos (principalmente a ausência de expressão emocional). Se tais pacientes têm achados neurológicos adicionais, a deficiência em cobalamina associada e outras doenças que predispõem à deficiência de folato devem ser consideradas, tais como alcoolismo com deficiência de tiamina, que pode resultar em neuropatia periférica (beribéri seco) com a síndrome de Wernicke-Korsakoff, com ou sem insuficiência cardíaca por doença cardiovascular (beribéri úmido) (Caps. 218 e 416). Uma vez que a megaloblastose devido à deficiência de folato ou de cobalamina resulta em deficiência de folato funcional, as manifestações hematológicas de ambas as deficiências, incluindo pancitopenia com medula óssea megaloblástica, são indistinguíveis. No entanto, apenas a deficiência de cobalamina resulta em um processo desmielinizante irregular mas difuso, que é expresso clinicamente como anomalias cerebrais e degeneração combinada subaguda da medula espinhal (Cap. 416). Tanto as manifestações hematológicas como as neurológicas podem dominar o quadro clínico.

E-Tabela 164-1

Níveis séricos de folato estão paradoxalmente elevados na deficiência de cobalamina e na malária, que são comuns em locais de recursos limitados.[*,†]

	NÍVEL SÉRICO DE FOLATO	NÍVEL DE FOLATO NAS HEMÁCIAS	NÍVEL DE COBALAMINA SÉRICA
Deficiência pura de folato	Baixo	Baixo	Normal/baixo[*]
Deficiência pura de cobalamina	Normal/alta[*,‡]	Baixo[*,‡]	Baixo
Deficiência de folato e cobalamina	Normal[*]	Baixo	Baixo
Malária pura	Normal[*]/alto[*,§]	Alto[*,‖,¶]	Normal
Malária e deficiência de folato	Normal[*]	Normal[*]/alto[*]/baixo	Normal
Malária e deficiência de cobalamina	Normal[*]/alto[*,§]	Normal[*]/alto[*,¶]	Baixo
Malária mais deficiência de folato e de cobalamina	Normal[*]/alto[*,§]	Baixo/normal[*,¶]	Baixa

[*] O *asterisco* indica valores enganosos nos ambientes clínicos apresentados à esquerda.

[†] Tanto deficiência de cobalamina como malária clínica e outros estados hemolíticos podem complicar o diagnóstico de deficiência de folato nos testes de folato no soro ou nas hemácias.

[‡] A deficiência de cobalamina é acompanhada pela incapacidade de usar folato, de modo que o folato das hemácias escapa para o soro.

[§] A liberação do excesso equivalente a 30 vezes de folato a partir das hemácias durante a hemólise eleva os níveis séricos de folato. Uma quantidade ainda desconhecida de ácido fólico é liberada no sangue quando hepatócitos, ricos em folato, são destruídos durante a fase hepática exoeritrocítica da malária.

[‖] A hemólise induz uma reticulocitose compensatória; estes reticulócitos são mais ricos em folato do que hemácias maduras.

[¶] O *Plasmodium falciparum* pode sintetizar folato em culturas de hemácias *in vitro* e eleva o folato de hemácias em modelos animais com níveis elevados de parasitemia; por outro lado, o folato das hemácias foi normalizado após tratamento com cloroquina. A reticulocitopenia na malária grave por *Plasmodium falciparum* — devido à deficiência de cobalamina combinada à deficiência de folato, que pode desencadear uma crise reticulocitopênica (megaloblástica), outra deficiência de nutrientes ou inibição da hematopoiese induzida por citocinas — evitará um aumento do folato nas hemácias.

A hiper-homocisteinemia crônica (Cap. 209) é um fator de risco para diversas doenças (Tabela 164-2), muitas das quais são beneficiadas pela suplementação de ácido fólico ou terapia de redução da homocisteína com a combinação de ácido fólico, cobalamina e piridoxina. Assim, por inferência, os pacientes podem apresentar alguma destas condições decorrentes da hiper-homocisteinemia de longa data ou um estado pobre de folato.

Tabela 164-2

Efeitos da terapia de redução da homocisteína em sistemas não hematopoiéticos

SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO FÓLICO, COBALAMINA E PIRIDOXINA

Redução em fratura de quadril[A1]

Redução na progressão da espessura íntima-média da carótida (um marcador substituto de arteriosclerose subclínica precoce)[A2]

Redução da degeneração macular relacionada com a idade[A3]

Redução na taxa de atrofia cerebral[A4]

Redução na taxa de declínio cognitivo (apenas folato mais cobalamina)[A5]

SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO FÓLICO

Redução do AVC[A6]

Redução na perda auditiva relacionada com a idade (neurossensorial)[A7]

Redução na hiperplasia gengival induzida por fenitoína[A8]

ENRIQUECIMENTO ALIMENTAR COM ÁCIDO FÓLICO (ESTUDOS DE BASE POPULACIONAL)

Redução dos defeitos do tubo neural (anencefalia, espinha bífida, encefalocele, meningocele, iniencefalia)

Redução de lábio leporino com ou sem fenda palatina

Redução nas doenças cardíacas congênitas graves (defeitos do coxim endocárdico, defeitos conotruncais)

Redução na estenose pilórica congênita, estenose da junção pélvica-ureteral, defeitos da redução dos membros, onfalocele

Redução na mortalidade por AVC

Diminuição dos riscos de nascimentos prematuros, bebês de baixo peso e pequenos para a idade gestacional

Sem evidência de aumento de câncer[A9]

EFEITOS DELETÉRIOS DA TERAPIA DE REDUÇÃO DA HOMOCISTEÍNA

Nefropatia diabética[A10]

Diagnóstico

Abordagem Diagnóstica do Paciente

A abordagem geral para um paciente com anemia megaloblástica é primeiramente reconhecer que a anemia megaloblástica está presente; em seguida, distinguir se foi a deficiência de folato, cobalamina ou a combinação de folato e cobalamina que conduziram à anemia; e, finalmente, diagnosticar a doença de base e o mecanismo responsável pela deficiência[9] (Tabela 164-1).

Embora as deficiências de cobalamina e folato sejam apenas duas das muitas causas de macrocitose (Fig. 164-2), estas se tornam cada vez mais prováveis à medida que o VCM aumenta. Uma vez que a síntese alterada de DNA por qualquer causa (incluindo deficiência de folato e cobalamina) resulta em megaloblastose das células precursoras da medula óssea, os eritrócitos liberados para a circulação têm um VCM muitas vezes maior do que 110 fL; no esfregaço de sangue periférico, estas células grandes têm forma ovalada (macro-ovalócitos). Em comparação com os eritrócitos maduros, que normalmente têm uma área central de palidez que ocupa cerca de um terço do diâmetro da célula, a palidez central dos macro-ovalócitos é significativamente reduzida. Em contraste, macrócitos finos, que contêm uma superfície celular

aumentada sem um aumento proporcional no volume, têm uma área de palidez central muito maior (mais de um terço do diâmetro da célula). Quando os reticulócitos, que são normalmente 20% maiores do que os eritrócitos maduros, são liberados prematuramente da medula óssea durante o estresse da perda de sangue aguda ou hemólise, os chamados reticulócitos de estresse, são ainda maiores. Assim, a avaliação da contagem de reticulócitos corrigida é um bom ponto de partida para distinguir se a anemia macrocítica se deve a reticulocitose aumentada (Fig. 164-2); se a reticulocitopenia é evidente, os dados da história, achados físicos e esfregaço periférico mostrando tanto macrócitos finos quanto macro-ovalócitos irão ajudar a estreitar o diagnóstico diferencial. A frequência na qual um elevado VCM é encontrado depende da população de pacientes estudados. Nos hospitais americanos, até dois terços dos casos de macrocitose (VCM ≥100) podem ser devido a quimioterapia ou terapia antirretroviral, alcoolismo ou doença hepática. Em regiões de recursos limitados, a ingestão insuficiente de cobalamina, folato e ferro pode resultar em anemia dimórfica (com uma grande amplitude da distribuição dos eritrócitos, graças a uma mistura de células macro-ovalócitos e microcíticas).

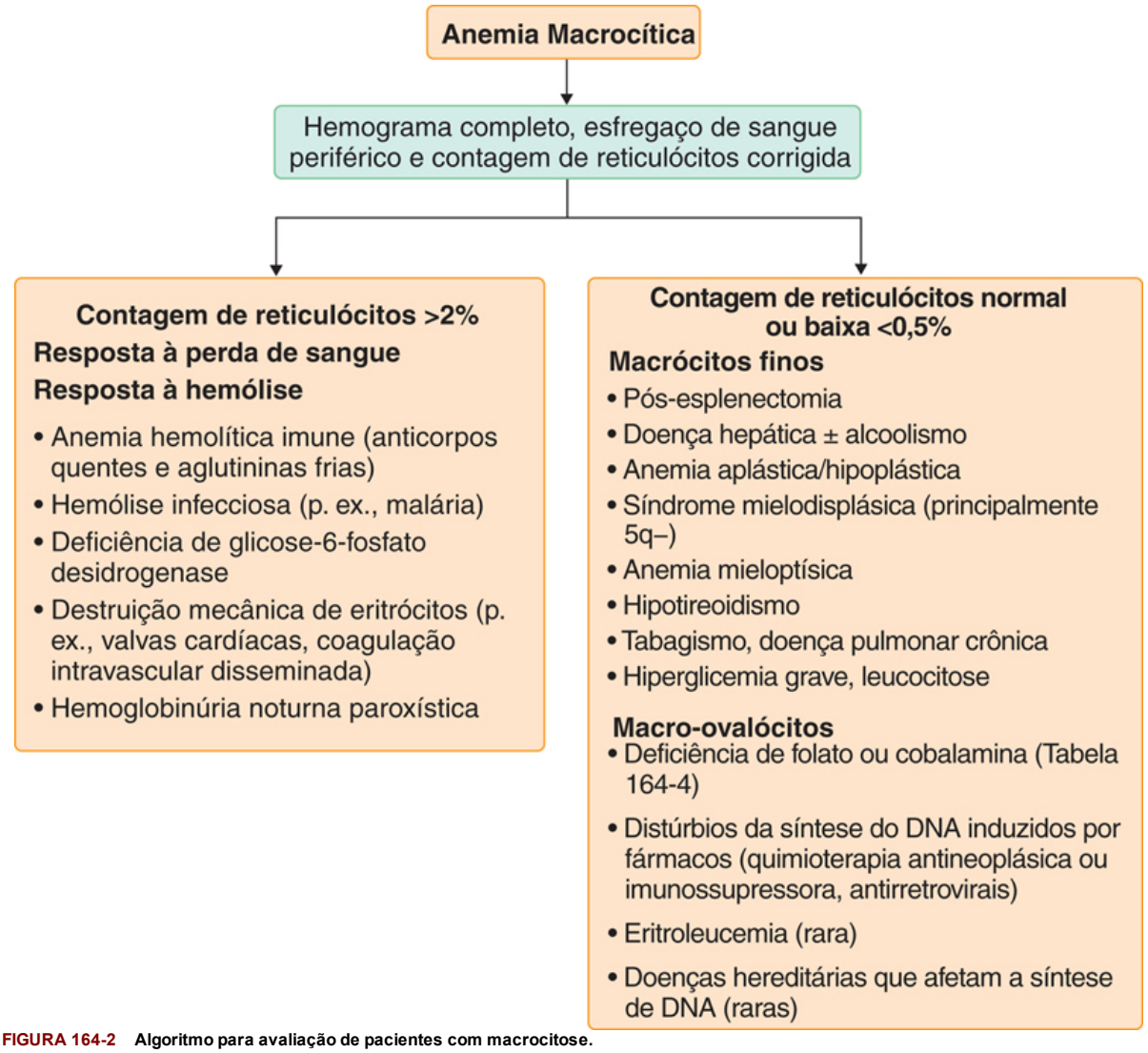

FIGURA 164-2 **Algoritmo para avaliação de pacientes com macrocitose.**

História e Exame Físico

A condição subjacente que predispõe à deficiência de folato geralmente começa nos seis meses anteriores e, muitas vezes, domina o quadro clínico geral. Em contraste, a deficiência de cobalamina demora vários anos para se manifestar clinicamente. Portanto, a condição subjacente é mais crônica e os sintomas desenvolvem-se de maneira mais insidiosa; definir a causa é um desafio clínico que exige uma história detalhada, achados físicos, e o uso criterioso de estudos de laboratório.

A história alimentar pode ser reveladora (modismos alimentares, vegetarianismo), enquanto a história médica ou familiar pode descobrir uma sensibilidade ao glúten, doenças autoimunes, epilepsia tratada com anticonvulsivantes, uso de drogas ilícitas, anemia hemolítica, cirurgia anterior (p. ex., gastrectomia, fístula, ressecção intestinal), inalação de N_2O ou história de viagens, sugestiva de espru tropical.

O exame físico de vegetarianos com deficiência em cobalamina ou pessoas com anemia perniciosa pode revelar indivíduos bem nutridos. Por outro lado, pacientes com deficiência de folato são malnutridos e podem ter outros estigmas de deficiências múltiplas de má absorção (Cap. 140). A deficiência associada de ferro e vitaminas A, D e K ou desnutrição proteico-calórica, ou ambas, pode dar origem a queilite angular, sangramento das membranas mucosas, dermatite, osteomalacia e infecções crônicas. Diferentes graus de palidez com icterícia amarelo-esverdeada (uma combinação de palidez e icterícia mais bem observada em indivíduos de pele clara) são características comuns de megaloblastose. A pele pode apresentar pigmentação amarronzada difusa ou manchas escurecidas. O aparecimento prematuro de cabelos grisalhos é observado em indivíduos de cabelos claros ou escuros. O exame da cavidade oral pode revelar glossite, língua lisa (depapilada), de coloração vermelha, com ulcerações ocasionais na superfície lateral. O aumento da tireoide pode ser observado na anemia perniciosa e doenças autoimunes da tireoide associadas. A insuficiência cardíaca por anemia grave pode ser acompanhada de esplenomegalia leve refletindo hematopoiese extramedular.

Na deficiência de cobalamina prolongada, o exame neurológico revela evidência de envolvimento das colunas posteriores, bem como do trato piramidal, espinocerebelar e espinotalâmico. A disfunção do funículo posterior resulta na perda da capacidade de percepção da posição do segundo dedo dos pés (antes do comprometimento do hálux) (Cap. 416) e perda da capacidade de discernir a vibração de frequências elevadas (256 ciclos/s) através do diapasão. A diminuição da sensação vibratória e propriocepção das extremidades inferiores são os sinais objetivos iniciais mais comuns. O envolvimento neuropático das pernas precede o dos braços. Os sinais dos neurônios motores superiores podem ser modulados pelo envolvimento posterior dos nervos periféricos. Um sinal de Romberg e um sinal de Lhermitte podem ser provocados. A perda de controle esfincteriano intestinal ou o envolvimento dos nervos cranianos, como a neurite óptica, podem ser acompanhados por outras disfunções do córtex cerebral, incluindo demência, psicoses e perturbações do humor. O comprometimento cognitivo não é incomum entre vegetarianos com deficiência de cobalamina; um estudo relatou que metade tinha memória prejudicada e teste do "*serial sevens*" prejudicado e um quarto tinha comprometimento da nomeação. Os achados objetivos de potenciais evocados anormais (pelo paradigma "*oddball*" auditivo com latência de P300) são vistos em metade desses pacientes. A coexistência de deficiência de folato com doença neurológica deve levar a investigações para excluir deficiências nutricionais de cobalamina e outras deficiências nutricionais decorrentes da insuficiência dietética ou má absorção.

A deficiência nutricional de cobalamina em países subdesenvolvidos pode ser manifestada como pancitopenia florida, hepatoesplenomegalia leve, febre e trombocitopenia, com a síndrome neuropsiquiátrica desenvolvendo-se tardiamente. Muitos destes indivíduos terão deficiência associada de folato e ferro. No entanto, as doenças neurológicas relacionadas com a cobalamina também foram encontradas em pacientes com apenas leve a moderada anemia por deficiência de cobalamina quer nos países desenvolvidos quer naqueles em desenvolvimento. De fato, nos Estados Unidos, 25% a 50% dos pacientes que têm anomalias neuropsiquiátricas atribuíveis a deficiência de cobalamina podem ter um hematócrito e VCM normal. Muitas vezes existe uma correlação inversa entre o hematócrito e doença neurológica na deficiência de cobalamina; a maioria dos indivíduos tem déficits neurológicos leves, e 25% têm apenas déficits moderados, tendo como sintomas iniciais parestesias ou ataxia.

Testes Laboratoriais

Megaloblastose

Para estabelecer o diagnóstico de megaloblastose, a avaliação começa com um hemograma completo, VCM (que frequentemente revela um aumento constante durante um período de vários meses ou anos), exame do esfregaço periférico e contagem de reticulócitos; uma baixa contagem de reticulócitos com macro-ovalócitos sugere anemia megaloblástica subjacente (Fig. 164-2). A megaloblastose clássica da deficiência de cobalamina ou folato pode ser acompanhada por um nível de hemoglobina inferior a 5 g/dL. A neutropenia e trombocitopenia ocorrem com menos frequência do que a anemia e geralmente não são graves. Ocasionalmente, contagens de neutrófilos inferiores a 1.000/μL e níveis de plaquetas abaixo de 50.000/μL podem ser observados. Anomalias adicionais que suportam a hemólise intramedular incluem níveis elevados de lactato desidrogenase sérica e bilirrubina, bem como níveis de haptoglobina sérica diminuída.

Esfregaço de Sangue Periférico

No sangue periférico, a primeira manifestação de megaloblastose é um aumento do VCM com macro-ovalócitos (até 14 μm). A hipersegmentação nuclear de neutrófilos, diagnosticada se mais do que 5% dos leucócitos polimorfonucleares tiverem cinco lóbulos ou se 1% tiverem seis lóbulos no esfregaço (Fig. 164-3), sugere fortemente megaloblastose, especialmente em associação com macro-ovalocitose. No entanto, a presença de neutrófilos hipersegmentados não é sensível para o diagnóstico de deficiência de cobalamina leve, e a macrocitose está ausente em quase 50% dos casos. Pode haver eritrócitos em forma de lágrima e anisocitose com leucopenia e trombocitopenia.

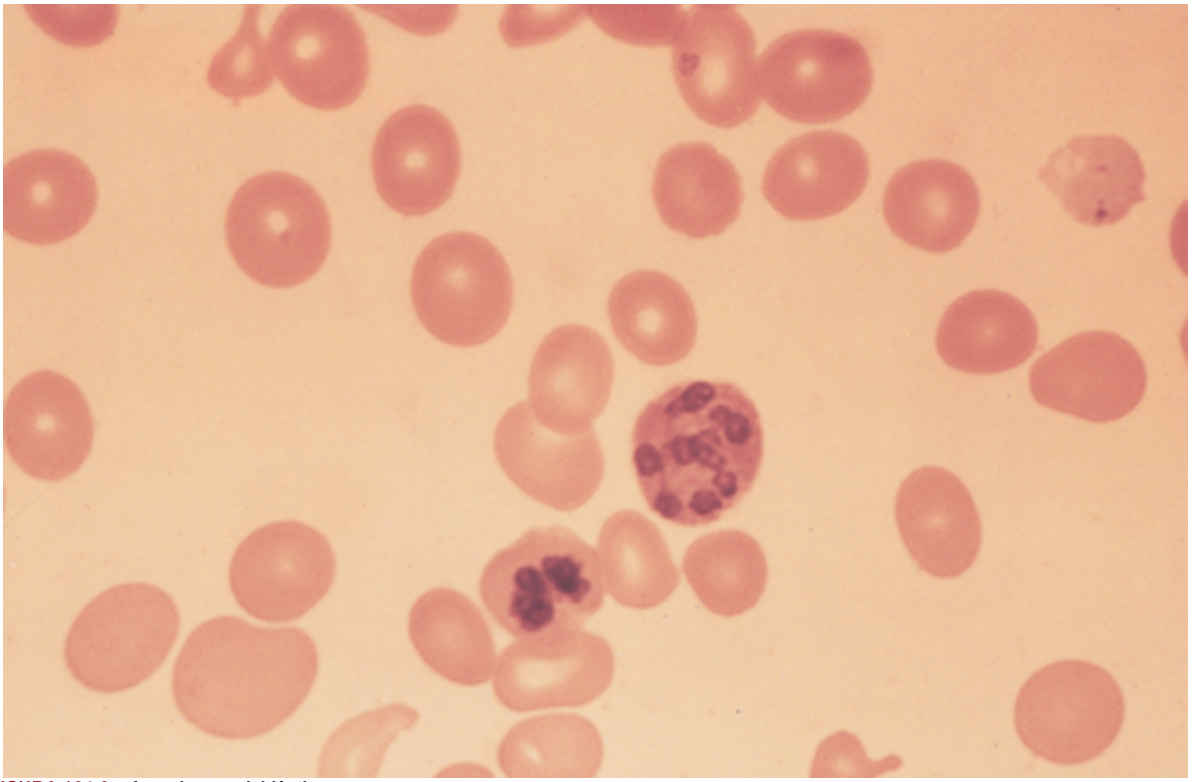

FIGURA 164-3 Anemia megaloblástica.
O sangue periférico tem macro-ovalócitos (hemácias grandes) e acentuada hipersegmentação de neutrófilos.

A anemia megaloblástica pode estar mascarada (Tabela 164-3) quando existe uma condição coexistente que neutraliza a tendência para formar células grandes, tais como a deficiência de ferro (Cap. 159) ou talassemia (Cap. 162). Nestas situações, mielócitos e metamielócitos gigantes na medula óssea e neutrófilos hipersegmentados na medula óssea e sangue periférico (Fig. 164-3) são pistas importantes para uma megaloblastose dissimulada. Este problema é clinicamente relevante, pois a reposição adequada com cobalamina ou folato provoca uma resposta hematológica máxima apenas quando qualquer deficiência de ferro associada seja corrigida. Por outro lado, se a deficiência combinada de ferro e cobalamina (após gastrectomia) ou de ferro e folato (com a gravidez) é tratada com ferro isoladamente, a megaloblastose será desmascarada.

Tabela 164-3

Condições comuns que predispõem à megaloblastose dissimulada

Ingestão dietética inadequada de cobalamina, folato e ferro
Vegetarianismo
Próximo do vegetarianismo (em contexto de recursos limitados)
Deficiência de cobalamina *mais* ferro
Pós-gastrectomia
Anemia perniciosa
Doença celíaca (manifestação tardia)
Deficiência de folato *mais* ferro
Doença celíaca (manifestação precoce)
Gravidez em mulher sem suplementação de ferro e folato
Alcoolismo com doença hepática e hemorragia gastrointestinal
Combinações clínicas comuns diversas
Artrite reumatoide com AINEs e hemorragia gastrointestinal com metotrexato
Talassemia com deficiência de folato ou cobalamina
Qualquer paciente com câncer recebendo quimioterapia e com hemorragia crônica ou deficiência de ferro
Terapia antirretroviral mais deficiência de ferro/talassemia

AINEs = anti-inflamatórios não esteroides.

Níveis de Cobalamina e Folato

A avaliação laboratorial da suspeita de deficiência de cobalamina ou folato começa com a determinação dos níveis séricos dessas vitaminas. Se qualquer um destes resultados está no limite inferior, pode-se proceder a sondagens confirmatórias testando os níveis séricos dos metabólitos (homocisteína e ácido metilmalônico) (Tabela 164-4). O uso de informações clínicas irá melhorar a probabilidade pré-teste de níveis séricos baixos de cobalamina e folato no diagnóstico de deficiência. De fato, sem informação clínica detalhada, os resultados combinados de cobalamina sérica, folato e testes de metabólitos não são suficientemente claros para diagnosticar a deficiência de cobalamina e distingui-la da deficiência combinada de cobalamina e folato.

Tabela 164-4

Abordagem por etapas para o diagnóstico de deficiência de cobalamina e folato

ANEMIA MEGALOBLÁSTICA OU MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICO-PSIQUIÁTRICAS CONSISTENTES COM DEFICIÊNCIA DE COBALAMINA *MAIS* RESULTADOS DE TESTES DE COBALAMINA E FOLATO SÉRICOS			
COBALAMINA[*] (PG/ML)	**FOLATO[†] (NG/ML)**	**DIAGNÓSTICO PROVISÓRIO**	**PROSSEGUIR COM OS METABÓLITOS?[‡]**
>300	>4	Deficiência improvável de cobalamina ou folato	Não
<200	>4	Consistente com deficiência de cobalamina	Não
200-300	>4	Descartar deficiência de cobalamina	Sim
>300	<2	Consistente com deficiência de folato	Não
<200	<2	Consistente com deficiência combinada de cobalamina mais folato ou deficiência isolada de folato	Sim
>300	2-4	Consistente com deficiência de folato ou com anemia não relacionada com deficiências vitamínicas	Sim
RESULTADOS DOS TESTES DE METABÓLITOS: ÁCIDO METILMALÔNICO E HOMOCISTEÍNA TOTAL SÉRICOS			
ÁCIDO METILMALÔNICO (NORMAL = 70 A 270 NM)	**HOMOCISTEÍNA TOTAL (NORMAL = 5 A 14 μM)**	**DIAGNÓSTICO**	
Aumentado	Aumentada	Deficiência de cobalamina confirmada; a deficiência de folato ainda é possível (*i. e.*, possível deficiência combinada de cobalamina mais folato)	
Normal	Aumentada	Provável deficiência de folato; <5% poderão ter deficiência de cobalamina	
Normal	Normal	Deficiências de cobalamina e folato excluídas	

[*] Níveis de cobalamina séricos: anormalmente baixos, <200 pg/mL; intervalo normal a baixo clinicamente relevante, 200 a 300 pg/mL. O ácido metilmalônico é geralmente superior a 1.000 nM na deficiência de cobalamina clínica.

[†] Níveis de folato sérico: anormalmente baixos, <2 ng/mL; intervalo normal a baixo clinicamente relevante, 2 a 4 ng/mL. A homocisteína é geralmente superior a 25 μM na deficiência de folato clínica. Consulte a E-Tabela 164-1 para limitações adicionais na interpretação clínica das concentrações de folato sérico.

[‡] Qualquer amostra congelada da determinação de cobalamina ou folato séricos pode ser submetida a testes de metabólitos.

Níveis Séricos de Cobalamina

Um nível sérico baixo de cobalamina (<200 pg/mL) é um indicador clínico valioso da deficiência de cobalamina tecidual verdadeira em cerca de 90% dos pacientes. É, no entanto, relativamente menos sensível em comparação com os níveis de metabólitos. Mesmo entre os 173 pacientes com deficiência clara de cobalamina, cerca de 5% tinham níveis normais de cobalamina. A cobalamina sérica é inferior a 300 pg/mL em 99% dos pacientes com manifestações clínicas hematológicas ou neurológicas de deficiência de cobalamina, ao passo que um nível de cobalamina acima de 300 pg/mL sugere a deficiência de folato ou outra causa de macrocitose ou doença neurológica. Recentemente foram reportados vários relatos de pacientes que tiveram a evidência clínica florida de deficiência de cobalamina, mas cujos níveis séricos de cobalamina (por ensaios de luminescência de ligação competitiva) foram normais ou no limite superior da normalidade[10]; isso aparentemente se deve à interferência com o teste graças a títulos elevados de anticorpos antifator intrínseco associados a anemia perniciosa, uma ocorrência séria de um resultado de teste falso-negativo. Isso irá levar a manifestações clínicas, se for não corrigido. Portanto, se o cenário clínico é fortemente sugestivo de deficiência de cobalamina, mas o resultado do teste é normal, o paciente merece um ensaio terapêutico com cobalamina. A confirmação da deficiência de cobalamina com metabólitos e detecção de anticorpos antifator intrínseco pode permitir o diagnóstico retrospectivo da anemia perniciosa. Indivíduos com distúrbios neuropsiquiátricos atribuídos à deficiência de cobalamina podem não ter anemia e níveis de cobalamina apenas minimamente suprimidos. A concentração sérica de cobalamina pode estar falsamente diminuída na ausência de deficiência verdadeira de cobalamina em pacientes com deficiência de folato (um terço dos pacientes), gravidez, mieloma múltiplo, deficiência de transcobalamina I e terapia com doses elevadas de vitamina C.

Um aumento nos níveis de cobalamina pode ser uma descoberta inesperada em pacientes testados para a deficiência de cobalamina, por exemplo, com níveis de transcobalamina I e II elevados (em neoplasias mieloproliferativas, tumores hepáticos ou doença hepática ativa) e quando macrófagos produtores de transcobalamina II são ativados (em doenças autoimunes, leucemias monoblásticas e linfomas). Cerca de 10% da população dos Estados Unidos, em especial os idosos, provavelmente tem evidência metabólica de deficiência de cobalamina verdadeira.

Níveis Séricos de Folato

Em combinação com um quadro clínico de anemia megaloblástica e medição da cobalamina sérica, o nível de folato sérico é o teste mais barato e mais indicado para o diagnóstico inicial de deficiência de folato. Embora os níveis de folato dos eritrócitos por ensaios microbiológicos precoces se correlacionem bem com as reservas de folato hepáticas, os ensaios atuais para os folatos dos eritrócitos não são confiáveis para uso clínico de rotina.

O nível de folato sérico é altamente sensível à ingestão de uma única refeição rica em folato. A deficiência nutricional de folato leva inicialmente a um declínio no nível de folato sérico abaixo do normal (<2 ng/mL) em cerca de três semanas; assim, é um indicador sensível do balanço negativo de folato. A redução isolada de folato sérico na ausência de megaloblastose (*i. e.*, um resultado falso-positivo) ocorre em um terço dos pacientes hospitalizados com anorexia e consumo agudo de álcool, durante a gravidez normal e naqueles que utilizam anticonvulsivantes. Visto que esses grupos também são de alto risco para a deficiência de folato, testes adicionais com metabólitos ou um ensaio terapêutico empírico são indicados. Tanto a deficiência de cobalamina quanto a malária, que são comuns em países subdesenvolvidos, podem elevar falsamente os níveis de folato sérico e mascarar o diagnóstico de deficiência de folato. Neste cenário, a história dietética de ingestão de folato é um melhor indicador da deficiência de folato (mais adiante).

Níveis de Metabólitos: Homocisteína e Ácido Metilmalônico

Os níveis séricos de ácido metilmalônico (MMA) e de homocisteína são ensaios altamente sensíveis, ambos se elevam em proporção da gravidade da deficiência de cobalamina; pelo contrário, o nível de homocisteína sérica por si só aumenta com a deficiência de folato (Tabela 164-4). Por conseguinte, um aumento em ambos os metabólitos não pode diferenciar entre a deficiência de cobalamina isolada e a deficiência de cobalamina combinada com a deficiência de folato. Estes são muito dispendiosos para serem utilizados como testes de rastreio iniciais. Os níveis séricos de MMA estão elevados em mais de 95% dos pacientes com deficiência de cobalamina clinicamente confirmada (com valores médios de 3.500 nM). As concentrações de homocisteína sérica estão elevadas tanto na deficiência de cobalamina (valores médios de 70 μM) como de folato (valores médios de 50 μM). A homocisteína e o MMA elevam-se com a desidratação ou insuficiência renal. O ácido propiônico, derivado do metabolismo bacteriano fecal anaeróbico, pode aumentar o MMA, que pode ser reduzido com um ciclo de metronidazol. Os metabólitos anormalmente elevados voltam ao normal em uma semana com a reposição da vitamina apropriada (deficiente).

Os médicos podem usar os níveis séricos de MMA e homocisteína para auxiliar no diagnóstico de pacientes com o seguinte: níveis limítrofes de cobalamina e folato (Tabela 164-4); existência de condições conhecidas por interferir nos testes de folato e cobalamina, levando a dificuldades na interpretação dos resultados; baixos níveis da cobalamina e do folato, nos quais um nível elevado de MMA é útil para confirmar a deficiência de cobalamina (em vez de atribuir a uma condição de deficiência de folato isoladamente); e níveis séricos baixos de cobalamina quando existe uma explicação alternativa para a síndrome que conduziu ao teste (p. ex., um paciente diabético ou alcoólico com neuropatia periférica, ou um paciente alcoólico com um VCM elevado e nível baixo de cobalamina, sem anemia).

Exame de Medula Óssea

Em um cenário clínico plausível para um paciente com doença hematológica grave, a identificação de eritrócitos nucleados com características megaloblásticas no esfregaço periférico e macro-ovalócitos clássicos e neutrófilos polimorfonucleados hipersegmentados – que reflete a morfologia na medula óssea – pode ajudar a fechar o diagnóstico de megaloblastose. Se não forem encontrados, um aspirado da medula óssea pode ser precioso para o diagnóstico rápido da megaloblastose em paciente com anemia grave nos quais achados clássicos não são vistos. No contexto ambulatorial, quando há menos urgência e a anemia é apenas leve a moderada, em paciente com um esfregaço periférico sugestivo ou quando a apresentação clínica é principalmente neuropsiquiátrica, a sequência de exames diagnósticos pode ser feita sem a aspiração da medula óssea e com a medição dos níveis séricos de vitaminas ou metabólitos (Tabela 164-4 e Fig. 164-2).

No aspirado de medula óssea (Fig. 164-4), que é preferível à biópsia para observar a megaloblastose, as células estão, na verdade, proliferando muito lentamente, apesar de a proliferação celular parecer exuberante com inúmeras figuras de mitose. Na deficiência precoce de cobalamina ou folato, os normoblastos podem dominar a medula, com apenas alguns megaloblastos observados, mas o espectro completo da hematopoiese megaloblástica é observado na deficiência grave e é acompanhado por vários graus de pancitopenia. Em contraste com a cromatina normalmente densa de normoblastos comparáveis, precursores eritroides megaloblásticos têm um padrão reticular, aberto, finamente pontilhado, em crivo. Os megaloblastos ortocromáticos, com o seu citoplasma hemoglobinizado, continuam mantendo os seus grandes núcleos reticulados imaturos, em nítido contraste com a cromatina densa dos normoblastos ortocromáticos. Até 90% das células megaloblásticas morrem na medula óssea, com os restos das células apoptóticas dando a impressão de síndrome mielodisplásica. Estas são eliminadas por macrófagos num processo chamado eritropoiese ineficaz ou hemólise intramedular. Existe um aumento da produção de glóbulos brancos, com os leucócitos megaloblásticos exibindo também padrão de cromatina reticulada. Metamielócitos gigantes (de 20 a 30 μm) e em forma de "banda" são patognomônicos de megaloblastose. Leucócitos polimorfonucleares hipersegmentados serão vistos na medula e sangue periférico. Os megacariócitos podem ser normais ou aumentados em número e podem exibir hipersegmentações complexas, com a liberação de fragmentos de citoplasma e plaquetas gigantes para a circulação. A produção geral de plaquetas está diminuída na megaloblastose grave.

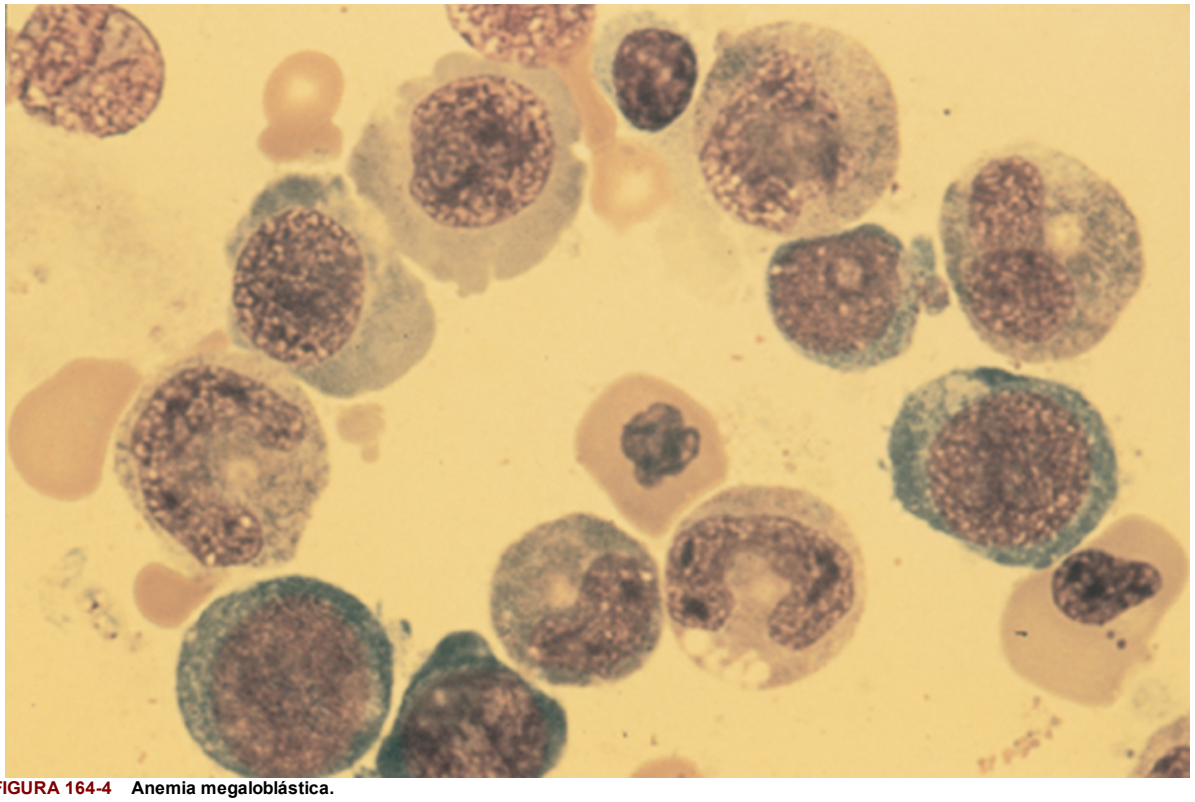

FIGURA 164-4 Anemia megaloblástica.
Um aspirado de medula óssea mostra precursores eritrocitários que são megaloblastos gigantes com dissociação núcleo-citoplasmático (maturação nuclear atrasada em relação à maturação citoplasmática). As alterações megaloblásticas na série dos leucócitos são representadas pelo "metamielócito gigante."

Determinação da Causa da Deficiência Vitamínica

No momento em que a anemia megaloblástica está estabelecida, a causa da deficiência de folato geralmente é clara a partir da história, exame físico e ambiente clínico. Com raras exceções, os adultos com deficiência de cobalamina têm má absorção de cobalamina ou insuficiência de cobalamina na dieta. Enquanto a insuficiência de cobalamina alimentar é diagnosticada por uma história dietética e é facilmente prevenida por pequenas doses profiláticas de cobalamina oral diária, todas as outras causas de má absorção de cobalamina respondem tanto à cobalamina parenteral (múltiplas doses de ataque seguidas por manutenção mensal) quanto a altas doses diárias orais de cobalamina (1 a 2 mg/dia). Isto suscita uma questão fundamental: Por que precisamos investigar a causa da má absorção de cobalamina? Uma razão prática é determinar a necessidade de testes diagnósticos adicionais (p. ex., biópsia intestinal, exame de fezes para a má absorção ou infestação *D. latum*) a fim de instituir terapia específica (p. ex., dieta livre de glúten, folato, antibióticos, anti-helmínticos). Essa avaliação, por sua vez, determina se a reposição de cobalamina deve ser por toda a vida.

O teste de Schilling, que foi descontinuado em 2003, fornecia informações valiosas sobre o local e o mecanismo de má absorção da cobalamina. Hoje em dia, sem esse teste, a baixa sensibilidade dos anticorpos antifator intrínseco séricos permite que apenas 60% dos pacientes com anemia perniciosa possam ser confiavelmente identificados através desta medição. Características de desempenho ainda inferiores tornaram os anticorpos de células antiparietais séricos de menor utilidade diagnóstica. Embora o aumento dos níveis da gastrina de jejum e baixos níveis de pepsinogênio I (uma combinação que sugere lesão da mucosa gástrica oxíntica, como atrofia e hipocloridria) careçam de especificidade, sua sensibilidade para a detecção da anemia perniciosa é de 90% a 92%. Por isso, alguns hematologistas combinam o teste específico mas pouco sensível de anticorpos antifator intrínseco sérico, com os testes sensíveis mas pouco específicos de gastrina ou pepsinogênio I para descartar anemia perniciosa em pacientes com deficiência de cobalamina, tendo em conta a perda da disponibilidade do teste de Schilling.[11]

Dado que a maioria das condições que predispõem para a deficiência de cobalamina (Tabela 164-1) devam ser clinicamente evidentes no momento em que a deficiência de cobalamina é clara, é possível identificar várias condições através de uma história dietética detalhada ou história médica prévia. Tal exercício pode apontar para doença esofagogastroduodenal, insuficiência pancreática, motilidade intestinal deficiente ou outras doenças autoimunes. O exame físico também pode fornecer pistas adicionais e sugerir testes direcionados para condições mais raras (ovos nas fezes; anticorpos antitransglutaminase tecidual, lípase ou gastrina; biópsia intestinal ou estudos de contraste radiográfico para estase, estenoses ou fístulas). Assim, com essa abordagem médica clássica, deve ser possível identificar a base da má absorção de cobalamina e a duração do tratamento na maioria dos casos (mesmo sem o teste de Schilling). Para o paciente mais jovem com anemia megaloblástica, a distinção da anemia perniciosa juvenil da deficiência congênita do fator intrínseco é feita pela medição no suco gástrico do fator intrínseco e acloridria, e a síndrome de Imerslund-Gräsbeck requer estudo do DNA para detectar mutações nos genes do receptor cubam (*amnionless*, cubilina) (Tabela 164-1).

A utilidade da determinação dos níveis sanguíneos de holotranscobalamina (transcobalamina II ligada à cobalamina) para avaliar a deficiência de cobalamina requer maior validação clínica.

Tratamento

Se um paciente com anemia grave está descompensado ou a descompensação é iminente, após o sangue ser coletado para estudos de diagnóstico, o paciente é transfundido lenta e inicialmente com apenas 1 U de concentrado de hemácias com cobertura diurética, e tanto a cobalamina como o folato são imediatamente iniciados em doses plenas (cobalamina 1 mg/dia com ácido fólico 1 mg/dia, parenteral), mesmo antes de o tipo de deficiência de vitamina ser estabelecido. Se o paciente é apenas moderadamente sintomático, as transfusões devem ser evitadas pois é provável que ocorra uma melhora drástica no bem-estar dentro de dois a três dias a partir da reposição completa vitamínica, mesmo antes da melhora hematológica. Se o paciente está bem compensado ou no ambulatório, os testes de diagnóstico devem proceder numa sequência ordenada (Fig. 164-2 e Tabela 164-4), antes de a terapia ser iniciada.

Dosagem do Fármaco

Deficiência Estabelecida de Cobalamina

Para pacientes com deficiência de cobalamina grave de qualquer causa, um esquema agressivo para repor a cobalamina rapidamente compreende 1 mg/dia de cianocobalamina por via intramuscular ou por via subcutânea (semana 1), 1 mg/duas vezes por semana (semana 2), 1 mg/sem durante quatro semanas e, em seguida, 1 mg/mês por toda a vida. Para a deficiência leve de cobalamina, pode-se administrar cobalamina 2 mg/dia, por via oral, durante três meses, o que tira partido da difusão passiva do intestino, através da qual 1% a 2% da dose oral é absorvida. Uma vez que as reservas estejam totalmente reabastecidas, aqueles com má absorção de cobalamina podem manter a dose mensal ou alterar para uma administração oral diária de 2 mg/dia de cobalamina. Para deficiência nutricional de cobalamina, a

cobalamina oral diária ao longo da vida (5 a 10 μg), em comprimidos ou alimentos equivalentes enriquecidos com cobalamina, deve ser instituída, mas apenas após as reservas de cobalamina serem repostas. Vale a pena lembrar os pacientes de que a ingestão de alimentos reduz a absorção de cobalamina oral em 50%.

Na deficiência de cobalamina associada à anemia perniciosa ou com má absorção alimentar, a má absorção de ferro (devido a acloridria) requer a coadministração do ferro com ácidos orgânicos (p. ex., ácido ascórbico) ou reposição de ferro parenteral total (p. ex., ferro-dextrano de baixo peso molecular) (Cap. 159) para induzir uma resposta hematológica completa.

Uma resposta incompleta deve desencadear a busca por condições adicionais (Tabela 164-5).

Tabela 164-5

Causas de anemia megaloblástica não responsiva à terapia com cobalamina ou folato

Diagnóstico errado
Deficiência combinada de folato e cobalamina sendo tratada com apenas uma vitamina
Deficiência associada de ferro
Hemoglobinopatia associada (p. ex., doença falciforme, talassemia)
Anemia associada de doenças crônicas
Hipotireoidismo associado

Deficiência Subclínica de Cobalamina

A entidade de deficiência subclínica de cobalamina é encontrada quando um paciente aparentemente assintomático tem valores de cobalamina séricos que permanecem inalterados ou flutuam acima ou abaixo dos valores de referência normais por muitos meses e, algumas vezes, voltam inexplicavelmente à normalidade. Pode ser, por vezes, devido a uma deficiência de transcobalamina I, que se liga à cobalamina sérica, mas que tem pouco significado clínico. Alguns especialistas solicitam o estudo dos metabólitos e ignoram os valores de cobalamina se o nível de MMA é normal. Outros observam periodicamente esses pacientes e os tratam com cobalamina apenas quando estes apresentam sintomas ou sinais francos de deficiência de cobalamina. No entanto, outros mais cautelosos preferem repor de forma preventiva as reservas esgotadas de cobalamina e, assim, evitar qualquer potencial de o paciente desenvolver um função cognitiva alterada, o que pode ser detectado apenas através de testes neurofisiológicos especializados, ou mesmo atrofia cerebral franca, que possa ser documentada por ressonância magnética.[A4] Por conseguinte, tratam empiricamente aqueles pacientes com níveis de cobalamina limítrofes durante seis meses com cobalamina oral (1 a 2 mg/dia) e reavaliam os níveis séricos de cobalamina para garantir que estes regressaram para valores medianos ou no limite superior do intervalo normal. Essa abordagem exige testes repetidos dos níveis de cobalamina seis a 12 meses mais tarde para avaliar se houve uma queda intercalar nos níveis de cobalamina. Chegado a esse ponto, as opções de instituir a cobalamina a longo prazo ou alternar o tratamento de seis em seis meses com cobalamina podem ser discutidas com o paciente.

Deficiência Estabelecida de Folato

O folato oral (ácido fólico) na dose de 1 mg/dia resulta em absorção adequada, apesar de má absorção intestinal do folato alimentar fisiológico. O tratamento deve ser continuado até ser documentada a recuperação hematológica completa; a duração subsequente do tratamento é ditada pela causa. O ácido folínico ultrapassa qualquer bloqueio no metabolismo dos monocarbonos induzido pelo metotrexato, trimetoprim-sulfametoxazol ou N_2O.

Profilaxia com Cobalamina e Folato

Várias condições são prevenidas com tratamento específico idealizado tanto para reduzir a homocisteína ou para melhorar o estado do folato (E-Tabela 164-2; Tabela 164-2). Por exemplo, em indivíduos idosos com comprometimento cognitivo leve, a redução da homocisteína por uma combinação que incluía cobalamina e folato durante dois anos fez diminuir a taxa de atrofia cerebral em quase 30%.[A4] Para os vegetarianos, alimentos enriquecidos com cobalamina (bebidas de soja ou arroz, cereais fortificados, fermento nutricional) ou comprimidos orais de cobalamina de 5 a 10 μg/dia devem ser suficientes. Para aqueles com má absorção de cobalamina por qualquer outro mecanismo (Tabela 164-1), a reposição de cobalamina é atingida com 1 a 2 mg, administrados diariamente por via oral.

A suplementação periconcepcional de folato para todas as mulheres normais (400 μg/dia de ácido fólico) e para mulheres que tenham previamente dado à luz um filho com defeitos do tubo neural (4 mg/dia de ácido fólico) é atualmente padrão e previne quase três quartos de defeitos do tubo neural. Mulheres em idade fértil que tomam medicamentos anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) têm também risco aumentado de dar à luz bebês com defeitos do tubo neural e devem rotineiramente ser suplementadas com 1 mg de ácido fólico por dia. Além disso, a administração de ácido fólico antes do início da fenitoína pode eliminar o risco de hiperplasia gengival.[A8] A suplementação de folatos durante a gravidez também ajuda a prevenir o parto prematuro de bebês com baixo peso e é recomendada para recém-nascidos prematuros e mães lactantes. Os suplementos de ácido fólico (1 mg/dia oralmente) são prescritos a pacientes com hemólise ou doenças mieloproliferativas e também para reduzir a toxicidade do metotrexato em pacientes com artrite reumatoide e psoríase. Esses indivíduos, nos quais a deficiência de cobalamina se desenvolve enquanto estão em reposição a longo prazo de folato, se apresentarão com uma síndrome neurológica pura e não necessariamente anemia.

A fortificação obrigatória de alimentos (farinha, macarrão enriquecido, farinha de milho, alimentos de cereais), com 140 e 150 μg de ácido fólico por 100 g nos Estados Unidos e Canadá, respectivamente, levou a vários efeitos benéficos (Tabela 164-2). De fato, 94% dos adultos norte-americanos que não consomem suplementos ou consomem menos de 400 μg/dia de ácido fólico a partir de suplementos não excedem o limite superior de ingestão para o ácido fólico (>1 mg/dia), o qual pode potencialmente mascarar a deficiência de cobalamina. Estudos que investigaram os efeitos adversos da fortificação sobre o desenvolvimento ou a progressão do câncer não identificaram a suplementação como um problema.[A9] Além disso, a anemia relacionada com a deficiência de folato foi praticamente eliminada nos Estados Unidos em adultos mais velhos após a fortificação com folatos.[12]

Profilaxia em Contexto de Recursos Limitados

As crianças de mães com deficiências nutricionais de folato e cobalamina procedentes de países com recursos limitados estão em risco de disfunção cognitiva tais como lactentes e crianças pequenas;[13] portanto, merecem profilaxia precoce com folato e cobalamina. O problema grave e crônico da deficiência de ferro, ácido fólico e cobalamina, especialmente entre as mulheres no Norte da Índia, devido à ingestão alimentar pobre e a alta incidência de defeitos do tubo neural,[14] torna obrigatória a melhoria da sua nutrição através do uso suplementar de ferro, folato e vitamina B_{12}. Além disso, todas as mulheres grávidas que vivem em áreas pobres e endêmicas de malária estão em risco de deficiência de ferro, ácido fólico, vitamina B_{12}[15] e de contrair malária, logo devem receber de modo rotineiro tratamento preventivo intermitente de acordo com as últimas diretrizes; recomenda-se atualmente o uso de sulfadoxina-pirimetamina (Cap. 345) em conjunto com redes mosquiteiras tratadas com inseticida, mais 1 mg de ácido fólico, vitamina B_{12} profilática (~10 a 25 μg), e doses de reposição de ferro oral. Da mesma forma, as mulheres que necessitem de tratamento antimalárico devem também receber ferro, ácido fólico e vitamina B_{12} para permitir uma hematopoiese ideal. Finalmente, embora o *Plasmodium falciparum* possua duas proteínas transportadoras de folato, em estudos *in vitro* e clínicos a utilização de ácido fólico em baixas doses (1 mg/dia) em 467 mulheres grávidas com malária, tem demonstrado benefício; em contraste, altas doses (5 mg/dia) de ácido fólico podem "alimentar o parasita", o que é contraindicado. Finalmente, otimizar a nutrição das cerca de 500 milhões de meninas adolescentes antes de engravidarem é uma prioridade porque a morte materna é uma das causas mais comuns de morte entre adolescentes dos 15 aos 19 anos de idade.

Prognóstico

A reposição de cobalamina leva a uma melhora drástica no bem-estar, com agilidade, bom apetite e resolução da inflamação da língua. A hematopoiese megaloblástica volta ao normal dentro de 12 horas e se resolve em 48 horas; a única evidência persistente pode ser a presença de metamielócitos gigantes na medula óssea e neutrófilos hipersegmentados no sangue por até 14 dias. A contagem de reticulócitos atinge o máximo em cinco a oito dias, seguida por um aumento na contagem de eritrócitos, valores de hemoglobina e hematócrito. No final da primeira semana, a contagem de glóbulos brancos aumenta, por vezes com um desvio transitório à esquerda, assim como as plaquetas; todas as três linhagens celulares devem se normalizar em dois meses.

Com a reposição da cobalamina, o grau de reversão dos danos neurológicos é, em geral, inversamente relacionado com a extensão da doença e a duração dos sinais e sintomas. A maioria das anomalias neurológicas melhora em até 90% dos pacientes com degeneração subaguda combinada documentada, e a maioria dos sinais e

sintomas com duração inferior a três meses é reversível. Com sinais e sintomas com duração mais longa, invariavelmente permanece alguma disfunção neurológica residual. A resposta máxima muitas vezes demora até seis meses, mas a recuperação além dos 12 meses é incomum.

O tratamento incorreto da deficiência de cobalamina com folatos não melhora as anomalias neuropsiquiátricas, que continuarão a progredir; no entanto, melhorias hematológicas ocorrem com frequência. Alternativamente, pode haver deficiência de ferro ou hipotireoidismo associado que necessita de reposição específica ou hemoglobinopatia (p. ex., anemia falciforme, talassemia) que limita a normalização dos valores de hemoglobina (Tabelas 164-3 e 164-5).

Em pacientes com anemia perniciosa, pode-se desenvolver subsequente anemia por deficiência de ferro (Cap. 159), osteoporose (Cap. 243) com fraturas da extremidade proximal do fêmur e vértebras, gastrinoma e câncer gástrico (Cap. 192) e câncer da cavidade bucal e faringe. Alguns especialistas recomendam vigilância periódica com endoscopia digestiva alta.

Prática clínica em Contexto de recursos limitados

Dissimulação da Deficiência de Folato com Deficiência de Cobalamina Associada ou Malária

Em contexto de recursos limitados no qual o vegetarianismo ou a pobreza imposta próxima do vegetarianismo é comum, a deficiência de cobalamina nutricional, bem como de folato e hemólise que acompanha a malária, muitas vezes coexistem. Em tais situações, o nível de folato sérico está artificialmente elevado na deficiência de cobalamina e retorna à linha de base apenas após a reposição da cobalamina; da mesma forma, o nível de folato sérico está aumentado durante a hemólise, que libera para o plasma concentrações eritrocitárias 30 vezes mais elevadas. Neste cenário, a determinação da concentração de folato sérico irá revelar valores normais a elevados, previsivelmente subestimando o estado do folato tecidual, e poderá ignorar o diagnóstico de deficiência de folato leve a moderada (E-Tabela 164-1). Por outro lado, a história dietética ou uma avaliação mais formal por vários métodos (como o registro diário de 24 horas, registro do peso estimado ou questionários locais validados de frequência alimentar), que são métodos estabelecidos para avaliar a qualidade e quantidade de nutrientes consumidos, podem prever a ingestão de folato e cobalamina de uma população e identificar aqueles com risco de insuficiência nutricional.[15] De fato, o conhecimento da ingestão de folato e cobalamina na dieta supera os resultados dos exames de sangue convencionais para a deficiência de folato, que têm falhas graves neste quadro clínico. Em resumo, a todos os indivíduos em risco de anemia nutricional devido à deficiência de ferro, folato e cobalamina (adultos e crianças) deve ser administrada profilaticamente reposição oral de cobalamina, folato e ferro; e em zonas de malária, estes devem ser combinados com antimaláricos e redes mosquiteiras tratadas com inseticida.

E-Tabela 164-2

Indicações para a profilaxia com cobalamina ou folato

PROFILAXIA COM COBALAMINA
Lactentes em dietas especializadas*
Lactentes prematuros
Lactentes de mães com anemia perniciosa*
Lactentes e crianças de mães com deficiência nutricional de cobalamina
Vegetarianismo e quase vegetarianismo imposto pela pobreza*
Gastrectomia total†
PROFILAXIA COM ÁCIDO FÓLICO‡
Todas as mulheres contemplando gestação (pelo menos 400 µg/dia)
Gestação e lactação, lactentes prematuros
Mães em risco de parto de crianças com defeitos do tubo neural
Anemias hemolíticas/estados hematológicos hiperproliferativos
Pacientes com artrite reumatoide ou psoríase recebendo terapia com metotrexato§
Pacientes recebendo medicamentos antiepilépticos
Pacientes com colite ulcerativa

* Para vegetarianos, a profilaxia somente com cobalamina oral (5 a 10 µg/dia) deve ser suficiente. Em todas as outras condições de má absorção de cobalamina, comprimidos de 1.000 µg/dia devem ser administrados para atingir as necessidades diárias.

† Considerar desenvolvimento tardio de deficiência de cobalamina e má absorção de ferro (profilaxia com cobalamina oral e ferro)

‡ Assegurar que o paciente não apresenta uma deficiência de cobalamina antes de iniciar profilaxia de longo prazo com folato

Referência de Grau A

A1. Yang J, Hu X, Zhang Q, et al. Homocysteine level and risk of hip fracture: a meta-analysis and systematic review. *Bone*. 2012;51:376–382.

A2. Qin X, Xu M, Zhang Y, et al. Effect of folic acid supplementation on the progression of carotid intima-media thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2012;222:307–313.

A3. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, et al. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Arch Intern Med*. 2009;169:335–341.

A4. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2010;5:e12244.

A5. Walker JG, Batterham PJ, Mackinnon AJ, et al. Oral folic acid and vitamin B-12 supplementation to prevent cognitive decline in community-dwelling older adults with depressive symptoms—the Beyond Ageing Project: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:194–203.

A6. Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;369:1876–1882.

A7. Durga J, Verhoef P, Anteunis LJ, et al. Effects of folic acid supplementation on hearing in older adults: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:1–9.

A8. Arya R, Gulati S, Kabra M, et al. Folic acid supplementation prevents phenytoin-induced gingival overgrowth in children. *Neurology*. 2011;76:1338–1343.

A9. Vollset SE, Clarke R, Lewington S, et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals. *Lancet*. 2013;381:1029–1036.

A10. House AA, Eliasziw M, Cattran DC, et al. Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:1603–1609.

Referências Gerais

1. Pawlak R, Lester SE, Babatunde T. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68:541–548.
2. Stabler SP. Clinical practice. *Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med*. 2013;368:149–160.

3. Torheim LE, Ferguson EL, Penrose K, et al. Women in resource-poor settings are at risk of inadequate intakes of multiple micronutrients. *J Nutr*. 2010;140:2051S–2058S.
4. Beulens JW, Hart HE, Kuijs R, et al. Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin. *Acta Diabetol*. 2015;52:47–53.
5. Zhao R, Diop-Bove N, Visentin M, et al. Mechanisms of membrane transport of folates into cells and across epithelia. *Annu Rev Nutr*. 2011;31:177–201.
6. Steenweg-de Graaff J, Roza SJ, Steegers EA, et al. Maternal folate status in early pregnancy and child emotional and behavioral problems: the Generation R Study. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:1413–1421.
7. Suren P, Roth C, Bresnahan M, et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA*. 2013;309:570–577.
8. Strand TA, Taneja S, Ueland PM, et al. Cobalamin and folate status predicts mental development scores in North Indian children 12-18 mo of age. *Am J Clin Nutr*. 2013;97:310–317.
9. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014;166:496–513.
10. Carmel R, Agrawal YP. Failures of cobalamin assays in pernicious anemia. *N Engl J Med*. 2012;367:385–386.
11. Carmel R. Subclinical cobalamin deficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28:151–158.
12. Odewole OA, Williamson RS, Zakai NA, et al. Near-elimination of folate-deficiency anemia by mandatory folic acid fortification in older US adults: Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke study 2003-2007. *Am J Clin Nutr*. 2013;98:1042–1047.
13. Nguyen CT, Gracely EJ, Lee BK. Serum folate but not vitamin B-12 concentrations are positively associated with cognitive test scores in children aged 6-16 years. *J Nutr*. 2013;143:500–504.
14. Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid food fortification—its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients*. 2011;3:370–384.
15. Samuel TM, Duggan C, Thomas T, et al. Vitamin B12 intake and status in early pregnancy among urban South Indian women. *Ann Nutr Metab*. 2013;62:113–122.

No Brasil

No Brasil o diagnóstico tardio da anemia megaloblástica por deficiência de vitamina B12 é comum, ocasionalmente levando à instalação de dano neurológico irreversível. Há ainda o custo elevado devido a exames complementares desnecessários e diagnósticos incorretos durante a investigação clínica.

Em estudo realizado em 2001 foi evidenciado que a deficiência de vitamina B12 é frequente em adultos brasileiros, chegando a 6% de prevalência por ensaio imunológico e até 11% quando a quantificação de ácido metilmalônico foi utilizada. A deficiência de folato foi inexistente nos 500 pacientes estudados, e supõe-se que a suplementação de ácido fólico na farinha brasileira tenha ligação direta com esse fato.

A deficiência de vitamina B12 é um problema de saúde pública no Brasil. Há relação documentada entre a deficiência de cobalamina e a prevalência de infecção por *H. pylori* em grande número de casos, levantando uma hipótese de relação causal. A infecção crônica pela bactéria leva à atrofia da mucosa gástrica e à consequente redução da absorção de cobalamina. A prevalência da infecção por *H. pylori* no Brasil é extremamente elevada, variando de 65,3% em São Paulo até 86-97% na Amazônia.

Bibliografia

Xavier JM, et al. High frequency of vitamin B12 deficiency in a Brazilian population. *Public Health Nutrition*. 2010;13:1191–1197.

Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil (ANVISA). *In*: Resolução RDC n° 344. 2002 - http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/rdc0344_13_12_2002.html.

Parente JML. Contexto epidemiológico atual da infecção por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterologia Endoscopia Digestiva*. 2010;29:86–89.

Anemia aplástica e condições de insuficiência da medula óssea relacionadas

Grover C. Bagby

Definição

A anemia aplástica é uma síndrome com risco de vida caracterizada por falha da medula óssea em produzir células sanguíneas periféricas e suas precursoras. Diversas doenças e fatores ambientais podem causar essa síndrome, mas sua principal característica é a medula óssea hipocelular e hipoplasia das linhas eritroide, mieloide e megacariocítica (Fig. 165-1).

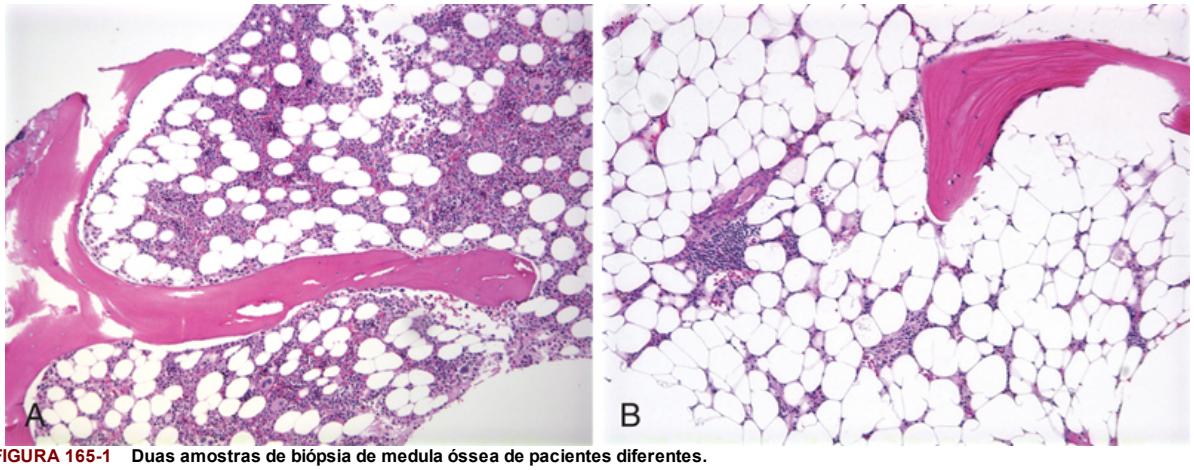

FIGURA 165-1 Duas amostras de biópsia de medula óssea de pacientes diferentes.
A, Esta amostra, de uma pessoa normal, mostra uma abundância de células hematopoiéticas, incluindo precursores eritroides e mieloides e megacariócitos de aparência normal. **B,** Uma amostra de um paciente com anemia aplástica grave mostra poucas células hematopoiéticas detectáveis e aquelas que podem ser vistas (um pequeno ninho) são na maior parte linfócitos. Células linfoides são frequentemente detectáveis e provavelmente desempenham um importante papel fisiopatológico em muitos casos de anemia aplástica idiopática adquirida, um distúrbio que é mais frequentemente mediado imunologicamente. (Cortesia do Dr. Ken Gatter, Oregon Health and Science University.)

Epidemiologia

Na Europa e América do Norte, a incidência anual é de 2 por 1 milhão de pessoas, e na Ásia, 4 a 7 por 1 milhão. Nenhum grupo etário está excluído, e embora a síndrome ocorra mais frequentemente em adultos jovens, a distribuição etária de pacientes recém-diagnosticados é bimodal, com picos em 15 a 25 anos e entre 60 a 65 anos de idade.

Fisiopatologia

Patologia

A pancitopenia em sangue periférico está universalmente presente em pacientes com anemia aplástica, mas porque outras doenças podem causar pancitopenia, a biópsia de medula óssea é necessária para estabelecer o diagnóstico. O diagnóstico será evidente se a amostra da biópsia for de tamanho suficiente e tenha sido obtida de um sítio anatômico que nunca tenha sido exposto a extenso trauma ou radiação. Como mostra a Figura 165-1B, algumas populações de células linfoides residuais podem ser encontradas em amostras de medula. Embora essas células linfoides possam ser de importância fisiopatológica, é a ausência de células *hematopoiéticas não linfoides* o fator mais importante para o estabelecimento do diagnóstico dessa síndrome. Entretanto, se a medula hematopoiética estiver suprimida (ou "substituída") pela infiltração de células neoplásicas ou fibroblastos, o diagnóstico de anemia aplástica não pode ser feito. Portanto, o diagnóstico exige não apenas uma escassez de células hematopoiéticas na medula óssea, mas também uma medula óssea "vazia".

Algumas síndromes de insuficiência da medula óssea afetam somente uma linhagem. Nesses casos, apenas os precursores de medula óssea daquela linhagem estão faltando. Em pacientes com agranulocitose, por exemplo, existem raros neutrófilos e precursores neutrófilos presentes e a relação de células eritroides para células mieloides é muito alta. Da mesma forma, em pacientes com o distúrbio conhecido como aplasia pura de glóbulos vermelhos poucas células eritroides são detectáveis na medula óssea, mas outras linhagens são bem representadas e funcionais. Essas duas desordens são exemplos de síndromes de insuficiência da medula óssea, mas não são exemplos de anemia aplástica, que envolve a supressão global de todas as linhagens hematopoiéticas.

Fisiopatologia

Em uma minoria dos pacientes (10% a 15%), a aplasia medular pode ser atribuída a síndromes hereditárias de falência medular,[1] mas a maioria dos casos é adquirida. Em todos os casos, é evidente que os fatores causais, genéticos ou ambientais, agridem as células-tronco hematopoiéticas pluripotentes. Diferentemente, nos distúrbios restritos a uma só linhagem celular, os agentes e fatores causadores suprimem o crescimento e o desenvolvimento de células progenitoras unipotentes, já comissionadas para aquela linhagem especificamente. Radiação, doenças virais, fármacos citotóxicos e produtos químicos são causas conhecidas de anemia aplástica, mas a forma mais comum de anemia aplástica adquirida é mediada imunologicamente. Evidências recentes sugerem que alguns estados de insuficiência medular normalmente atribuídos à infecção viral ou a reações medicamentosas idiossincrásicas, podem também resultar de supressão imunológica da hematopoese. A patogenia das principais causas de anemia aplástica e estados de insuficiência medular relacionados estão descritos na Tabela 165-1.

Tabela 165-1

Causas principais de anemia aplástica e estados de insuficiência da medula óssea relacionados

Anemia aplástica autoimune
Adquirida
Induzida por medicamentos
Infecções
Hepatite
Vírus Epstein-Barr
Falência de linhagens hematopoiéticas isoladas mediada por autoimunidade
Agranulocitose
Aplasia pura de glóbulos vermelhos
Toxicidade direta das células-tronco
Radiação
Químicos
Medicamentos
Outros estados aplásticos
Gravidez
Hemoglobinúria paroxística noturna
Síndromes de insuficiência medular hereditárias

Patogenia

Anemia Aplástica Autoimune

Anemia Aplástica Adquirida

Em pacientes com a forma mais comum de anemia aplástica adquirida, linfócitos autólogos suprimem a atividade de replicação e induzem à morte as células-tronco e células progenitoras hematopoiéticas. Evidências que apoiam esse modelo são encontradas em estudos que demonstraram o seguinte: a remoção de linfócitos T de culturas de células da medula óssea aumenta a hematopoese *in vitro*; pacientes com anemia aplástica podem ser tratados efetivamente apenas com terapia imunossupressora;[2] células T oligoclonais da medula e do sangue de pacientes com anemia aplástica contêm altos níveis intracelulares de citocinas mielossupressoras: interferon-γ e fator de necrose tumoral-α; as populações de células T interferon-γ/fator de necrose tumoral-α positivo são suprimidas em pacientes que respondem à terapia imunossupressora, mas não são suprimidas em pacientes que não respondem; e a síndrome pode ser provocada em modelos com camundongos pela infusão de linfócitos alorreativos, induzindo a insuficiência medular. Os mecanismos pelos quais surgem os clones de células T autoinibitórios não são claros, mas a perda de função na população de células T reguladoras pode desempenhar um papel.[3]

Induzida por Medicamento

Apesar de uma ampla variedade de fármacos ter sido associada à anemia aplástica, a associação é fraca. Muito da evidência é circunstancial e, com a exceção de fármacos que são reconhecidos por serem diretamente tóxicos à medula (p. ex., agentes quimioterápicos; Tabela 165-2), os casos não estão relacionados com a dose total do agente suspeito. Essas "reações idiossincráticas" são provavelmente autoimunes. Alguns agentes, sendo o cloranfenicol o exemplo clássico, são capazes de induzir ambos os tipos de lesões. Altas doses podem levar à mielossupressão em todos os pacientes tratados (que regride após a interrupção do fármaco), mas mesmo baixas doses podem também causar raras respostas aplásticas idiossincráticas (que não entram em remissão após a descontinuação do agente). Fármacos que têm sido repetidamente associados à anemia aplástica estão listados na Tabela 165-2.

Tabela 165-2

Medicamentos e toxinas associados à anemia aplástica

DOSE-DEPENDENTES

Agentes Antineoplásicos

Antimetabólitos: fluorouracil, mercaptopurina, 6-tioguanina, metotrexato, arabinosil-citocina, gencitabina, fludarabina, cladribina, pentostatina, hidroxiureia

Agentes alquilantes: bussulfano, ciclofosfamida, clorambucil, mostarda nitrogenada, melfalano, cisplatina, carboplatina, ifosfamida, nitrosureias (BCNU e CCNU), mitomicina C

Antibióticos citotóxicos: daunorrubicina, doxorrubicina, mitoxantrona

Alcaloides de plantas: vimblastina, paclitaxel

Inibidores de topoisomerase: etoposide

Agentes Antimicrobianos

Cloranfenicol, dapsona, fluorocitocina

Agentes Anti-inflamatórios e Antirreumáticos

Colchicina

Inseticidas

Clordano, clorofenotano (DDT), lindano, parathion

Outros Químicos

Benzeno

Produtos químicos contendo benzeno: querosene, clorofenóis, tetracloreto de carbono

INDEPENDENTES DE DOSAGEM

Idiossincráticas, provavelmente imunomediada

(*Nota:* a maioria dos agentes nesta lista deve ser considerada como possivelmente associada à anemia aplástica).

Agentes Antimicrobianos

Cloranfenicol, dapsona, sulfonamidas, tetraciclina, meticilina, anfotericina, quinacrina, cloroquina, pirimetamina

Anticonvulsivantes

Hidantoínas, fenacemidas, primidona, etossuximida, carbamazepina

Agentes Anti-inflamatórios

Fenilbutazona, indometacina, ibuprofeno, oxifenbutazona, sulindaco, naproxeno

Medicamentos Antiarrítmicos

Quinidina, procainamida, tocainida

Metais

Ouro, mercúrio, arsênico, bismuto

Anti-histamínicos

Cimetidina, ranitidina, clorfeniramina, pirilamina, tripelenamina

Diuréticos

Acetazolamida, furosemida, clorotiazida, metazolamida

Agentes Hipoglicemiantes

Clorpropamida, tolbutamida

Fármacos Antitireoidianos

Propiltiouracil, perclorato de potássio, metiltiouracila, metimazol, carbimazol

Agentes Anti-hipertensivos

Metildopa, captopril, enalapril

Sedativos

Clordiazepóxido, clorpromazina, meprobamato, proclorperazina

Infecções

Hepatite

Cerca de 2% a 5% dos pacientes com anemia aplástica grave tiveram hepatite viral (Caps. 148 e 149). Alguns casos foram associados à hepatite A ou B, mas a maioria dos pacientes com a síndrome hepatite-aplasia apresenta hepatite de tipo indeterminado (hepatite não -A, -B, -C, -E, ou -G). A maioria dos pacientes com esta síndrome tem menos de 20 anos. O curso natural é rápido, com uma mortalidade de mais de 90% em um ano. O sistema imune está provavelmente envolvido no mecanismo fisiopatológico desta síndrome, porque os clones de células T são partilhados entre os pacientes com este tipo de aplasia[4] e a terapia imunossupressora tem demonstrado induzir remissões significativas.

Vírus epstein-barr

Em raros pacientes com anemia aplástica, evidências de infecção ativa pelo vírus Epstein-Barr (VEB) foram descobertas (Cap. 377). Como o vírus não infecta as células progenitoras ou células-tronco, é mais provável que induza uma resposta imune aberrante que gere a supressão da hematopoiese, mediada por imunoglobulinas ou linfócitos T. Como apenas uma minoria dos pacientes descreve um histórico de mononucleose infecciosa típica, é igualmente provável que o estado aplástico seja a primeira alteração e que a infecção pelo VEB ou reativação seja um evento secundário.

Falência de Linhagens Hematopoiéticas Isoladas Mediada por Autoimunidade

Agranulocitose

A agranulocitose é caracterizada por neutropenia grave e supressão da granulopoiese (Cap. 167). Este distúrbio pode ser uma reação idiossincrática a certos fármacos e, provavelmente, envolve causas imunológicas levando a supressão de células progenitoras granulopoiéticas. A doença quase sempre regride quando o fármaco agressor é descontinuado. A agranulocitose também ocorre em pacientes com doenças autoimunes estabelecidas, incluindo lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren e artrite reumatoide. Em alguns casos, o distúrbio é causado por anticorpos mielossupressores e, em outros, por linfócitos T, que suprimem a granulopoiese. A terapia imunossupressora é geralmente eficaz em tais pacientes e deve ser usada em pacientes cuja agranulocitose for grave e associada a infecções recorrentes.

Aplasia Pura de Glóbulos Vermelhos

Anemia normocítica normocrômica grave (Cap. 158), com uma acentuada redução no número de reticulócitos está algumas vezes associada à hipoplasia eritroide seletiva de medula sem perda de megacariócitos e células precursoras mieloides. Nos pacientes imunocomprometidos e com doenças hemolíticas crônicas, este distúrbio, conhecido como aplasia pura dos glóbulos vermelhos, pode ser causado por infecção pelo parvovírus B19 (Cap. 371), um agente que infecta células precursoras eritroides, e provavelmente gera uma resposta imune supressora. Esta doença também pode ser mediada por linfócitos T ou células *natural killer*, que suprimem células da linhagem eritroide e, em mais casos menos comuns, pela supressão da eritropoiese dependente de anticorpos. A aplasia pura de glóbulos vermelhos também pode desenvolver-se como uma complicação de timoma (Cap. 99) e, nessas circunstâncias, também é causada pela expansão de células T oligoclonais que suprimem especificamente as células progenitoras eritroides. Esse distúrbio também pode ser associado à exposição a medicamentos (p. ex., isoniazida, clorpropamida e fenitoína), neoplasias linfoides (leucemia linfocítica crônica; Cap. 184), e mielodisplasia (Cap. 182). Raramente, adultos com anemia de Diamond-Blackfan apresentam supressão da produção de eritrócitos, mas o grau da supressão do componente eritroide nestes pacientes não se assemelha à gravidade da supressão profunda vista em casos adquiridos de aplasia pura de glóbulos vermelhos imunomediada.

Toxicidade Direta à Célula-tronco

Radiação

A gravidade de mielossupressão induzida pela radiação e o grau em que a medula óssea pode se recuperar daquela lesão dependem da dose de radiação, do tempo de exposição e da fração de tecidos hematopoiéticos exposta. Baixas doses de irradiação corporal total causam uma supressão transitória da medula. Altas doses de irradiação corporal total (700 a 1.000 cGy) induzem lesão grave no contingente de células-tronco, levando à falência medular persistente e, às vezes, fatal. No passado, os danos causados pela radiação direta a células-tronco hematopoiéticas foi a explicação aceita para a lesão de células-tronco, mas evidências recentes indicam que a lesão a outros tecidos (especialmente o intestino) resulta na liberação de fatores endógenos que suprimem a hematopoiese eles próprios.[5] Quando sítios limitados de medula óssea são irradiados com doses muito altas (4.000 cGy ou mais), as células estromais da medula óssea, que são relativamente radiorresistentes, são erradicadas; e posteriormente, aquele espaço medular não será mais capaz de sustentar a atividade hematopoiética.

Químicos

O benzeno suprime a medula óssea de maneira dose-dependente, e a exposição crônica a ele tem sido associada a anemia aplástica e leucemogênese mieloide. O benzeno e muitos de seus catabólitos são diretamente tóxicos para as células progenitoras, danificam o DNA, suprimem a função de suporte do microambiente da medula óssea e acentuam a responsividade de células progenitoras hematopoiéticas para sinais apoptóticos intramedulares que surgem durante a resposta inflamatória. Querosene, tetracloreto de carbono e clorofenol contêm benzeno, assim como muitos outros produtos similares usados em removedores de tinta e desengordurantes (Tabela 165-2).

Medicamentos

Muitos agentes em uso para o tratamento de doenças malignas são previsivelmente mielossupressores e podem induzir a anemia aplástica, porque eles são diretamente tóxicos às células progenitoras e células-tronco na medula óssea (Tabela 165-2). Essas respostas mielossupressoras são completamente previsíveis e dependentes da dose. Em termos práticos, a menos que o paciente receba uma superdose de medicamento ou tenha um distúrbio genético não diagnosticado que o predisponha a responder ao agente de forma exagerada [p. ex., anemia de Fanconi (AF)], a maioria dos pacientes tratados para doenças neoplásicas desenvolve aplasia reversível ou hipoplasia da medula óssea e recupera a função da medula óssea em questão de dias.

Outros Estados Aplásticos

Gravidez

A anemia aplástica pode ser diagnosticada na gravidez. Além disso, alguns pacientes com anemia aplástica engravidaram após o diagnóstico. O prognóstico, em ambos os casos, é ruim, e a maior causa de desfechos fatais se deve a complicações hemorrágicas. Algumas mulheres, afortunadas o suficiente para recuperar a função da medula óssea após o parto, desenvolvem anemia aplástica em uma gravidez subsequente. A patogenia e a relação causal entre gravidez e anemia aplástica permanecem desconhecidas, mas podem refletir um nível alto de ativação imunológica durante a gravidez.

Hemoglobinúria Paroxística Noturna

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença adquirida que resulta da expansão de um clone de células-tronco hematopoiéticas cuja progênie é incapaz de ancorar proteínas essenciais a suas membranas (Cap. 160).[6] O defeito é causado por uma mutação somática inativadora de *PIGA*, um gene ligado ao X que codifica uma proteína essencial para a síntese da âncora de glicosil fosfatidilinositol (GPI) na membrana celular. Algumas das proteínas ancoradas ao GPI (p. ex., CD55 e CD59) são importantes nos eritrócitos normais para protegê-los do complemento ativado. Consequentemente, a perda de CD55 e CD59 resulta em hemólise intravascular crônica. Duas características menos claramente definidas de HPN são seu risco relativamente elevado de tromboembolismo (Cap. 176) e a anemia aplástica. O surgimento de "clones HPN" não é incomum em pacientes com anemia aplástica adquirida, e evidências experimentais sustentam a ideia de que a evolução das células-tronco deficientes de *PIGA* é uma resposta adaptativa ao ataque imune. Como as células deficientes em *PIGA* evitam o ataque de células T citotóxicas não está tão claro, mas é provável que seja esta a razão da expansão do *pool* destas células. O modelo mais razoável é um em que, no contexto de um ataque imunológico, as células-tronco deficientes em *PIGA* são mais adaptadas que as células-tronco normais, mas os eritrócitos sensíveis ao complemento a que dão origem, como resultado desta "*trade-off*", têm uma sobrevida curta não usual.

Síndromes de Insuficiência Medular Hereditárias

Algumas síndromes hereditárias de insuficiência da medula óssea podem se manifestar na adolescência ou na vida adulta. Elas incluem: disceratose congênita, AF e anemia de Diamond-Blackfan. A patogenia molecular da falência da medula óssea observada nestas doenças está sob ativa investigação.[7] Embora a base genética desses distúrbios tenha sido bem definida na década passada, as funções das proteínas codificadas por esses genes são distintas (Tabela 165-3) para cada doença. Por exemplo, na disceratose, as mutações ocorrem em genes que codificam proteínas e RNAs envolvidos na manutenção dos telômeros. Na AF, as mutações envolvem proteínas envolvidas na resposta a danos no DNA, e na anemia de Diamond-Blackfan, mutações inativadoras envolvem proteínas ribossômicas envolvidas na biogênese do ribossomo.[8] Ainda não está claro se a perda dessas funções está diretamente associada à patogenia da insuficiência medular. Na verdade, estudos em células hematopoiéticas revelaram que algumas funções secundárias destas proteínas podem estar envolvidas neste processo. Algumas das proteínas AF, por exemplo, participam direta ou indiretamente nas vias de sinalização de sobrevida das células hematopoiéticas. Curiosamente, algumas das vias interrompidas nas células mutadas resultam na precisamente hiperativação das mesmas vias de sinalização de citocinas envolvidas na patogenia de anemia aplástica autoimune adquirida.[9]

Tabela 165-3

Características clínicas específicas das síndromes de insuficiência medular hereditárias que podem ser diagnosticadas na idade adulta

CARACTERÍSTICAS	*DOENÇAS*		
CLÍNICAS ESPECÍFICAS	**ANEMIA DE FANCONI**	**DISCERATOSE CONGÊNITA**	**ANEMIA DE DIAMOND-BLACKFAN**
Histórico clínico	Malformações esqueléticas e renais, pancitopenia, baixo peso ao nascer, membro da família com insuficiência da medula óssea, mielodisplasia (SMD), leucemia mieloide aguda (LMA), ou carcinoma de células escamosas em idade precoce. Membro da família com anemia de Fanconi	Retardo do crescimento intrauterino, atraso no desenvolvimento e baixa estatura. Histórico familiar de SMD, LMA, falência da medula óssea, anormalidades ungueais, leucoplaquia, câncer de cabeça e pescoço, ou fibrose pulmonar	Baixo peso ao nascer, deformidades nos braços e polegares ao nascimento
Achados físicos	Malformações do rádio e dos polegares, lesões cutâneas hiperpigmentadas (manchas "café com leite", baixa estatura, SMD, LMA, carcinoma de células escamosas em idade jovem, malformações renais e cardíacas, microcefalia, hipogonadismo	Rendilhado e pigmentação reticular da pele, unhas distróficas das mãos e dos pés, cabelos prematuramente grisalhos, queda de cabelo, baixa estatura, leucoplasia oral, câncer de células escamosas de cabeça e pescoço, fibrose pulmonar, osteopenia, hipogonadismo	Polegares trifalângicos, baixa estatura, anomalias dos braços
Genes inativados	*FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1* (também conhecido como *BRCA2*), *FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG* (também conhecido como *BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF, XRCC9*), *FANCI, FANCJ* (também conhecido como *BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF BACH1 e BRIP1), FANCL* (também conhecido como *PHF9 e POG*), *FANCM* (também conhecido como *Hef*), *FANCN* (também conhecido como *PALB2*), *FANCO* (também conhecido como *RAD51C*) e *FANCP* (também conhecido como *BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF SLX4*) Esses genes codificam proteínas conhecidas por protegerem o genoma do excesso de lesão induzido por agentes indutores de quebra cromossômica. Esses genes são responsáveis pela maioria dos casos de anemia de Fanconi	*DKC1, TERC, TERT, TINF2, NOLA2* (também conhecido como *NHP2*) *e NOLA3* (também conhecido como *NOP10*) e *WRAP53* Esses genes codificam proteínas conhecidas por participarem da manutenção dos telômeros. Eles são responsáveis por apenas metade dos casos de disceratose, portanto existem outros genes a serem descobertos	*RPS7, RPS10, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPL5, RPL11, RPL26* e *RPL35A* Esses genes codificam as proteínas ribossômicas. Eles são responsáveis por apenas metade dos casos, portanto existem outros genes a serem descobertos
Triagem e testes diagnósticos	1. Teste de quebra cromossômica em fibroblastos cutâneos ou linfócitos do sangue periférico (em resposta à mitomicina C ou diepoxibutano) 2. Análise por complementação (análise por citometria de fluxo da parada em fase G_2 em células expostas ao melfalano após transdução com vetores retrovirais expressando genes de anemia de Fanconi normais) 3. Sequenciamento do gene	1. A análise quantitativa do comprimento dos telômeros ("*flow* FISH") nos linfócitos 2. Sequenciamento do gene	*Nota:* A insuficiência isolada de glóbulos vermelhos é mais comum do que a anemia aplástica completa 1. Não há testes de triagem, embora o nível sérico de ADA seja frequentemente elevado. 2. Sequenciamento do gene

ADA = adenosina deaminase; FISH = hibridização fluorescente *in situ*.

Fatores Genéticos

A base genética das síndromes de insuficiência medular hereditárias está sendo rapidamente elucidada. Algumas dessas síndromes (p. ex., síndrome de Shwachman-Diamond, trombocitopenia amegacariocítica e neutropenia congênita grave) são quase sempre diagnosticadas nos primeiros anos de vida. No entanto, algumas podem ser diagnosticadas pela primeira vez na idade adulta (p. ex., disceratose congênita, AF e anemia de Diamond-Blackfan). É extremamente importante considerar esses três distúrbios no início da avaliação de adultos com anemia aplástica, porque o tratamento de tais pacientes com esquemas de transplante de células-tronco convencional é associado a altas taxas de mortalidade (especialmente na disceratose congênita e AF). Além disso, a terapia imunossupressora atual, uma importante opção terapêutica em pacientes com anemia aplástica adquirida, não desempenha nenhum papel nestas doenças. As manifestações clínicas e laboratoriais destas três doenças e os resultados que devem levar a testes genéticos em tais pacientes estão resumidos na Tabela 165-3. Enquanto os defeitos das células-tronco podem ser identificados durante o desenvolvimento fetal, os adultos que apresentam tais doenças não nasceram com anemia aplástica. Em vez disso, a aplasia desenvolve-se ao longo do tempo e pode dar origem a sintomas na idade adulta. Estudos prospectivos em crianças e adultos que apresentaram insuficiência de medula óssea mostram que quase 10% têm AF não suspeitada previamente. A consideração de uma forma hereditária de anemia aplástica ao diagnóstico não deve se limitar às crianças.

Manifestações clínicas

O curso natural da anemia aplástica é influenciado por sua gravidade. Pacientes com medula óssea hipoplásica têm anemia aplástica grave se atenderem a dois dos seguintes critérios laboratoriais: contagem absoluta de neutrófilos inferior a $0{,}5 \times 10^9$/L, contagem de plaquetas menor que 20×10^9/L ou contagem de reticulócitos abaixo de 20×10^9/L. Pacientes que não têm anemia aplástica grave muitas vezes progridem para aplasia grave, mas o ritmo é lento (cerca de 40% terão progressão em cinco anos). A anemia aplástica grave é uma condição ameaçadora à vida, que, se não tratada, é associada a uma taxa de mortalidade de 80% em 24 meses após o diagnóstico. O tratamento de qualquer grupo de pacientes com anemia aplástica grave irá prolongar o tempo de vida, e muitos pacientes, particularmente aqueles que receberam transplantes de células-tronco, serão curados.

Histórico Clínico

Os sintomas desta síndrome, a despeito das causas, quase sempre refletem baixas contagens sanguíneas. Os sintomas de apresentação mais comuns são aqueles associados à trombocitopenia e à anemia. Baixa contagem de plaquetas está associada a sangramento, muitas vezes com pouco ou nenhum trauma, epistaxe e sangramento gengival, hematomas e menorragia. A anemia é responsável por sintomas quase sempre presentes, de fadiga e dispneia aos pequenos esforços. Alguns pacientes com anemia aplástica podem apresentar infecções bacterianas ou fúngicas (devido à neutropenia grave), mas estes casos são menos comuns. Histórico familiar incluindo qualquer um dos aspectos listados na Tabela 165-3 deve levantar a suspeita de uma síndrome de insuficiência medular hereditária.

Exame Físico

Palidez e taquicardia em repouso são sinais comuns de anemia, mas podem estar ausentes ou não serem notados em pacientes mais jovens ou em pacientes cuja aplasia é de início recente. Frequentemente, as manifestações hemorrágicas clássicas da trombocitopenia são encontradas: petéquias (cutâneas ou palatinas), equimoses e epistaxe. A forma mais comum de anemia aplástica, a autoimune, raramente é associada a hepatoesplenomegalia ou linfadenopatia e, quando tais achados estão presentes, diagnósticos alternativos devem ser considerados e meticulosamente descartados. Da mesma forma, o achado de baixa estatura, endocrinopatias, osteopenia, anomalias do desenvolvimento da pele, unhas, mãos ou braços, ou malformações do coração, fígado ou geniturinárias (Tabela 165-3) devem levantar suspeita de uma doença de falência da medula óssea hereditária.

Achados Laboratoriais Iniciais

A pancitopenia (anemia, leucopenia e trombocitopenia) é um achado de apresentação universal. A morfologia de neutrófilos, plaquetas e eritrócitos no esfregaço de sangue periférico geralmente é normal, a não ser na presença de ferropenia decorrente de sangramentos.

Diagnóstico

Avaliação de pacientes pancitopênicos exige primeiro o exame do esfregaço de sangue periférico. Se houver sinais clínicos ou morfológicos de deficiência de vitamina B_{12} ou ácido fólico (p. ex., neutrófilos hipersegmentados e macrócitos ovais), estes distúrbios devem ser excluídos, já que o aspirado e a biópsia de medula óssea não são necessários nestas condições. Na anemia aplástica grave, o esfregaço de sangue periférico não mostra glóbulos vermelhos nucleados ou outros sinais de que a medula possa ter sido infiltrada com células anormais. Todos os pacientes nos quais a deficiência de vitamina B_{12} e folato (Cap. 164) foi descartada necessitam de um aspirado e de biópsia da medula óssea. A obtenção de ambos os tipos de amostras é importante. A biópsia avalia melhor a celularidade medular óssea global e fornece evidências mais sensíveis de alguns processos infiltrativos. O aspirado (mielograma) analisado microscopicamente pode revelar a presença de células anormais, e também fornece amostra para análise citogenética (que pode fornecer evidências no diagnóstico de mielodisplasia hipoplásica e leucemias agudas). Raramente, nos estágios iniciais da aplasia, a constatação da biópsia pode ser um pouco celular. Uma repetição da biópsia em uma a duas semanas pode ser necessária para estabelecer o diagnóstico com clareza. Conforme resumido na Figura 165-2, uma vez que o diagnóstico de anemia aplástica foi feito, uma série de testes adicionais devem ser obtidos. À luz da natureza dessa doença potencialmente fatal, os testes devem ser obtidos simultaneamente e servem para três propósitos diferentes.

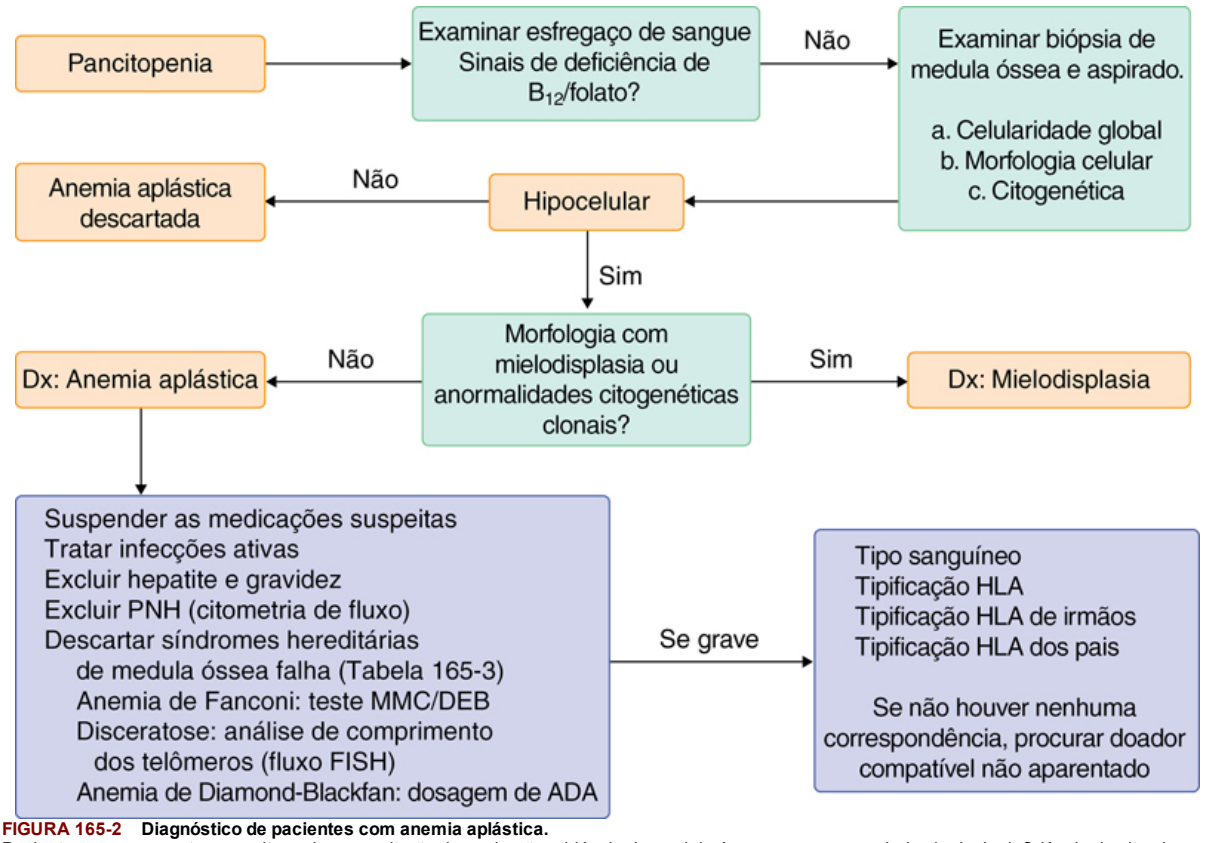

FIGURA 165-2 Diagnóstico de pacientes com anemia aplástica.
Pacientes que apresentam pancitopenia necessitarão de aspiração e biópsia de medula óssea, a menos que haja sinais de deficiência de vitamina B_{12} ou folato. Se a medula óssea é celular como a medula exibida na Figura 165-1A, o diagnóstico de anemia aplástica tem sido efetivamente excluído, porque o diagnóstico requer medula óssea hipocelular (Fig. 165-1B). Em todos os pacientes, independentemente da gravidade, as medicações suspeitas devem ser descontinuadas, infecções ativas devem ser tratadas sem demora e a hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) deve ser excluída, assim como a gravidez e a hepatite. Evidências microscópicas na amostra de medula óssea de alterações mielodisplásicas e de uma anomalia cromossômica clonal indicam que o paciente tem mielodisplasia "hipoplástica" e deve ser tratado como tal. Para pacientes com históricos familiares positivos ou para qualquer um dos achados listados na Tabela 165-3, e todos os pacientes com menos de 40 anos, síndromes de insuficiência medular hereditárias devem ser excluídas com exames de triagem. Pacientes com anemia aplástica grave são aqueles que apresentam pelo menos dois dos seguintes: contagem absoluta de neutrófilos de menos de $0,5 \times 10^9$/L, contagem de plaquetas menor que 20×10^9/L ou contagem de reticulócitos inferior a 20×10^9/L. Esses pacientes devem ser tratados com terapia definitiva e avaliados para o transplante de células-tronco com tipagem de antígeno leucocitário humano (HLA) (paciente e membros da família) e, se necessário, uma pesquisa de doadores compatíveis não relacionados. ADA = adenosina deaminase; DEB = diepoxibutano; FISH = hibridização *in situ* fluorescente; MMC = mitomicina C.

Excluindo as Variantes da Anemia Aplástica que Devem Ser Tratadas Diferentemente

A melhor opção terapêutica para muitas das causas de aplasia é o transplante de células-tronco de um irmão doador compatível, mas existem alguns estados aplásticos que são tratados de modo diferente. Por exemplo, uma criança com uma síndrome de insuficiência medular hereditária pode ter um irmão HLA (antígeno leucocitário humano) idêntico, que também tenha o mesmo defeito genético. Se tal diagnóstico tiver sido negligenciado no receptor e doador, o receptor provavelmente irá morrer porque as células do doador são impróprias para o transplante e o regime de condicionamento será muito tóxico. Por exemplo, os pacientes com AF são altamente intolerantes à radiação e aos agentes quimioterápicos usados nos regimes de condicionamento convencional e pacientes com disceratose sofrem excessiva morbidade e

mortalidade pós-transplante. Pacientes com disceratose congênita e crianças com a síndrome de Schwachman-Diamond também são intolerantes aos esquemas de transplantes convencionais e frequentemente sofrem grave toxicidade pulmonar e hepática. Embora os pacientes com anemia de Diamond-Blackfan sejam mais tolerantes aos esquemas de condicionamento-padrão, eles são mais suscetíveis a responder à terapia com glicocorticoide, e se forem transplantados com células-tronco de um irmão afetado não diagnosticado, também não obterão boa resposta ao tratamento. Por fim, pacientes com HPN devem ser identificados usando a quantificação de células hematopoiéticas deficientes em CD55 e CD59 por citometria de fluxo, já que mais da metade dos pacientes com anemia aplástica grave pode ter clones de HPN, e, sob terapia imunossupressora, o clone HPN frequentemente se expande causando hemólise e trombose.

Testes Úteis no Tratamento de Suporte

Em algum momento durante o curso da doença, transfusões de hemácias e plaquetas serão necessárias. Produtos sanguíneos irradiados e filtrados são usados para prevenir a doença do enxerto *versus* hospedeiro associada à transfusão (GVHD), para diminuir a aloimunização e reduzir a complicação de infecção por citomegalovírus (CMV). A tipagem ABO e HLA é necessária. As infecções podem ser de origem bacteriana, viral ou fúngica e devem ser rapidamente diagnosticadas e tratadas, não apenas porque os pacientes são muitas vezes neutropênicos, mas também porque, após o início da terapia definitiva, o paciente será imunossuprimido. Na vigência de infecção aguda no paciente gravemente neutropênico, assim que as amostras para cultura e biópsia forem obtidas a terapia antibiótica empírica deve ser introduzida sem esperar pelos resultados da cultura. A infecção por CMV pós-transplante é mais facilmente contornada em receptores soronegativos através da utilização de hemocomponentes CMV-negativos (Cap. 177).

Avaliação do Paciente Candidato a Transplante de Células-tronco

O momento do tratamento depende da gravidade da anemia aplástica e da idade do paciente (Tabela 165-4). Pacientes com hipoplasia medular leve e sem supressão de medula óssea importante podem ser observados de perto para determinar qual o ritmo do aparecimento da aplasia. Em pacientes de até 40 anos com anemia aplástica grave adquirida ou dependência de transfusão, providências devem ser tomadas para avaliá-los prontamente para a terapia de transplante de células-tronco HLA-idênticas, através da procura de doadores entre os irmãos e, em casos adequados, procurando doadores compatíveis não relacionados.

Tabela 165-4

Recomendações de tratamento para pacientes com anemia aplástica idiopática adquirida grave*

	IDADE < 20 ANOS		IDADE 20-40 ANOS		IDADE > 40 ANOS	
Irmão HLA-idêntico?	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Primeira linha de tratamento	MSBMT	IST	MSBMT	IST	IST	IST
Segunda linha de tratamento	IST ou segundo MSBMT	IST ou MUDT ou CBT	IST	IST, eltrombopag ou MUDT	MSBMT	IST. Para insucessos, considerar eltrombopag, ensaios clínicos, MUDT

CBT = transplante de sangue de cordão umbilical; HLA = antígeno leucocitário humano; IST = terapia imunossupressora; MSBMT = transplante de medula óssea de irmão compatível; MUDT = transplante de doador compatível não aparentado.

*Adaptado de Bacigalupo A, Passweg J. Diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23:159-170.

* Este conjunto geral de recomendações não pode ser aplicado a pacientes com síndromes de insuficiência medular hereditárias porque eles não respondem à terapia imunossupressora

Diagnóstico Diferencial

A maioria dos pacientes com anemia aplástica clássica tem doença imunologicamente mediada. Evidências que suportam esta hipótese têm sido estudadas por muitos laboratórios de pesquisa durante os últimos 30 anos, porém ainda não existe nenhum teste de triagem ou um já validado capaz de confirmar ou excluir definitivamente a doença imunomediada, sendo um fator agravante a evidência de que alguns casos de doença induzida por vírus ou medicamentos também são imunomediados. Portanto, a anemia aplástica autoimune idiopática continua sendo um diagnóstico de exclusão. Por esta razão, a obrigação do médico que faz o diagnóstico é descartar doença induzida por agentes químicos ou virais, radiação e doença associada à gravidez. Também é muito importante descartar a presença de clone HPN e síndromes de insuficiência medular hereditárias (Fig. 165-2).

Fármacos Citotóxicos, Químicos e Radiação

É importante obter um histórico minucioso de medicações utilizadas. Qualquer medicamento com o potencial de induzir anemia aplástica deve ser descontinuado. É igualmente importante perguntar aos pacientes sobre terapias alternativas que possam não ser consideradas "medicamentos". Alguns medicamentos fitoterápicos são conhecidos por conter moléculas (p. ex., fenilbutazona) não listadas no rótulo, porém associadas à aplasia (Tabela 165-2). Um histórico de exposição à radiação ou substâncias químicas com capacidades mielossupressoras (Tabela 165-2) também deve ser obtido. Testes para os metabólitos de benzeno detectam apenas a exposição aguda e não são indicadores confiáveis de exposição cumulativa em pacientes individuais. Embora seja intuitivamente evidente e prudente descontinuar o uso de agentes que possam ter infligido grave lesão às células-tronco, no momento em que a lesão já progrediu a ponto de manifestar-se como uma anemia aplástica grave, a maioria dos pacientes necessita dos mesmos tipos de terapia prescritos para os pacientes com anemia aplástica autoimune.

Respostas Idiossincráticas aos Medicamentos

Se um histórico farmacológico evidencia uma exposição a um agente reconhecidamente associado a respostas idiossincráticas (não relacionadas à dose), o agente deve ser descontinuado da mesma forma. Uma vez que é provável que essas respostas sejam mediadas imunologicamente, o paciente deve ser tratado da mesma maneira que os pacientes com anemia aplástica idiopática grave e deve ser avaliado como um candidato ao transplante de células-tronco. Se durante a avaliação diagnóstica do paciente e doadores potenciais há sinais de que a medula está se recuperando sozinha, uma abordagem mais conservadora pode ser adotada.

Hemoglobinúria Paroxística Noturna

A HPN pode ser excluída por triagem de CD55 e CD59 na superfície de granulócitos, monócitos e glóbulos vermelhos, usando a citometria de fluxo. O diagnóstico apropriado de HPN requer a ausência destas ou outras proteínas ancoradas por GPI em pelo menos dois tipos de células hematopoiéticas. Outras manifestações típicas desta síndrome podem ser: um alto nível de LDL, aumento de bilirrubina indireta, haptoglobina baixa e teste de hemossiderina positiva na urina.

Anemia de Fanconi

A AF deve ser considerada em qualquer adulto de qualquer idade com um histórico familiar de anemia aplástica, leucemia mieloide aguda ou mielodisplasia, ou carcinoma de células escamosas em uma idade incomumente jovem. Esta doença também deve ser considerada em qualquer paciente com qualquer achado médico listado na Tabela 165-3 ou em pacientes com um membro da família que apresente qualquer um dos achados descritos. Infelizmente, alguns pacientes com AF não atendem a nenhum desses padrões, de modo que alguns hematologistas, incluindo este autor, recomendam o teste para todos os pacientes com anemia aplástica que tenham menos de 40 anos. Esta doença pode ser excluída com a obtenção de um teste de quebras cromossômicas (Tabela 165-3). Nesse teste, linfócitos ou fibroblastos cutâneos são expostos a agentes clastogênicos (p. ex., mitomicina C ou diepoxibutano) por um período de dois a três dias, após os quais os cromossomos em metáfase são examinados para quebras cromossômicas e formas quadrirradiais (estruturas intercromossômicas de quatro braços). Se o contexto clínico é sugestivo (Tabela 165-3), mas os resultados do teste de quebra cromossômica de linfócitos são negativos ou duvidosos, exames dos fibroblastos cutâneos são necessários para afastar o diagnóstico. Uma vez que o diagnóstico é feito, o histórico, exame físico, exames de sangue e testes de quebra cromossômica devem ser realizados em todos os membros da família imediata.

Existem pelo menos 15 diferentes genes de AF (Tabela 165-3), e sequenciar todos eles utilizando células de cada paciente não é nada prático até o presente momento. Felizmente, o gene envolvido pode ser primeiramente identificado por testes de complementação, atualmente mais acessíveis. Neste tipo de teste, genes normais de AF são introduzidos nas células do paciente *in vitro*, e o gene que, quando introduzido, corrigir o defeito (*i. e.*, reduzir a hipersensibilidade aos agentes indutores de quebra [melfalan, mitomicina C, ou diepoxibutano]), representa o gene de interesse. Esse gene pode, então, ser completamente sequenciado para identificar a mutação precisa, informações que vão ser de valor para os membros da família. Em casos raros, a identificação da mutação também pode auxiliar na aplicação do diagnóstico genético

pré-implantação do embrião. Nestas situações, por meio de fertilização *in vitro*, pode-se gerar filhos não afetados e até doadores de células-tronco de cordão umbilical, ideais para o transplante de um irmão afetado.

Disceratose Congênita

A disceratose congênita deve ser considerada em qualquer adulto aplástico de qualquer idade com um membro da família que já teve anemia aplástica. Também deve ser considerada se o paciente ou um membro da família teve leucemia mieloide aguda, mielodisplasia, distrofia ungueal, alteração da pigmentação da pele, fibrose pulmonar, leucoplasia oral, carcinoma de células escamosas em idade incomum (jovens), ou qualquer outro achado físico listado na Tabela 165-3. Esta doença pode ser frequentemente excluída pela quantificação do comprimento dos telômeros em leucócitos circulantes usando um método de citometria de fluxo. Como alguns dos achados físicos se sobrepõem, a AF deve ser excluída em todos os pacientes avaliados por disceratose congênita. O teste de disceratose quantifica o comprimento do telômero também utilizando fluorescência por hibridização *in situ* (FISH). Linfócitos de pacientes com disceratose têm telômeros extremamente curtos (*i. e.,* igual ou menos do que o 1° percentil). Se dois ou três tipos de leucócitos de um dado paciente estão acima do 1º percentil, o diagnóstico da disceratose é improvável. Se os telômeros estão dentro da faixa diagnóstica, o teste genético é justificado. Ainda não se sabe se este teste irá se tornar um "*gold standard*" teste confiável, como o teste de quebra cromossômica é para a AF, porque alguns investigadores relatam que telômeros muito curtos também podem ser encontrados em pacientes que apresentam outras causas de insuficiência de medula óssea. Diferentemente da estratégia genética empregada com a AF (pelo menos atualmente), análises de complementação não são rotineiramente realizadas na disceratose. O diagnóstico molecular baseia-se no sequenciamento do gene. Uma vez que o diagnóstico seja feito e mesmo antes do estabelecimento de um diagnóstico genético molecular (Tabela 165-3), todos os membros da família imediata do paciente devem ser vistos individualmente, seu histórico, exame físico realizado, juntamente com contagens de sangue periférico e análise do comprimento do telômero.

Anemia de Diamond-Blackfan

A anemia de Diamond-Blackfan é uma síndrome de insuficiência medular hereditária que exibe, mais frequentemente, insuficiência seletiva de eritroides, sendo, portanto, uma causa incomum de anemia aplástica grave completamente desenvolvida. Embora alguns pacientes possam apresentar a doença na idade adulta, a maioria é descoberta durante o primeiro ano de vida e apresenta-se com anemia, mas menos comumente com neutropenia e trombocitopenia. Anomalias fenotípicas, como baixa estatura e defeitos esqueléticos, são exceções nesta doença. Causada por mutações em uma de pelo menos dez proteínas ribossomais, não há testes de triagem simples tão confiáveis como aqueles usados para AF e disceratose congênita. No entanto, em pacientes com insuficiência eritroide inexplicada, a descoberta de um nível elevado de adenosina-desaminase no soro, embora não explicado, é fortemente sugestiva da doença, e o diagnóstico genético deve ser considerado. Como ainda não existe nenhum teste de rastreio validado, não há testes de complementação confiáveis e padronizados, e o diagnóstico genético requer a aplicação de métodos de sequenciamento genético (Tabela 165-3).

Outras Considerações Diagnósticas

Foi relatada anemia aplástica em receptores de aloenxertos de órgãos, nos quais células T incompatíveis (tanto de enxertos doados quanto de produtos sanguíneos que não tenham sido irradiados) induziram aplasia grave, em pacientes portadores de mielodisplasia (Cap. 182), pacientes com imunodeficiências congênitas e adquiridas (Cap. 250) e pacientes com doenças autoimunes estabelecidas, incluindo lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266) e fasciite eosinofílica[10] (Cap. 440), uma doença caracterizada por uma tumefação dolorosa da pele e tecido subcutâneo.

Tratamento

Para os pacientes com formas mais leves de anemia aplástica, a terapia agressiva pode não estar indicada. Uma abordagem passiva é mais problemática em pacientes com AF e disceratose congênita, porque o transplante em idade precoce é mais bem tolerado, a terapia imunossupressora é ineficaz e o transplante de células-tronco oferece a única esperança para a cura da falência da medula óssea. Se existe evidência de uma doença autoimune mediada subjacente (p. ex., granulopoiese isolada ou falência eritroide em pacientes com doenças reumáticas ou timoma), a terapia imunossupressora isolada é com frequência altamente eficaz. De fato, para a anemia aplástica grave é necessária terapia imunossupressora isolada ou associada ao transplante de células-tronco. Fatores de crescimento hematopoiéticos isolados têm sido lamentavelmente ineficazes até há pouco tempo em estudos utilizando eltrombopag, uma pequena molécula agonista do receptor de trombopoietina (Cap. 172). Em um estudo de fase II (dose inicial de 50 mg por dia e aumentando à medida do necessário para um máximo de 150 mg por dia, num total de 12 semanas), este agente induziu respostas em pelo menos uma linhagem de células em 44% dos pacientes com anemia aplástica refratária grave,[11] e alguns respondedores permaneceram bem durante dois anos ou mais.[12] Devido ao potencial teórico deste agente para induzir a evolução clonal, seu papel no tratamento de pacientes continua por ser elucidado, havendo ensaios clínicos em curso orientados para esse fim. O eltrombopag também pode restaurar a hematopoiese das três linhagens em um subgrupo de pacientes que são refratários à terapia imunossupressora.

Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas: Irmão Doador Compatível

Para os pacientes com anemia aplástica grave, o transplante de células-tronco oferece as vantagens da imunossupressão, uma infusão de células-tronco novas "saudáveis" e a expectativa de que as células linfoides que suprimiram a medula em primeiro lugar serão substituídas por células mais normais sem capacidade mielossupressora. Essa expectativa é suportada por grandes estudos retrospectivos sugerindo que o transplante de células-tronco é superior à terapia imunossupressora isolada para o tratamento de anemia aplástica grave, especialmente em pacientes com idade inferior a 40 anos. No passado, essa abordagem era relevante para uma minoria de pacientes, pois apenas 25% a 30% teriam um irmão HLA-compatível, mas melhorias substanciais nos resultados para os receptores de transplantes de células-tronco não aparentados compatíveis tornaram razoável considerar tais fontes de células-tronco, particularmente em pacientes que não responderam à terapia imunossupressora.[13] Não foi conduzido nenhum estudo perfeitamente desenhado comparando a terapia imunossupressora como terapia inicial com o transplante de células-tronco, logo os pacientes precisam ser informados de modo franco sobre os riscos e benefícios de cada abordagem. Para os pacientes que estão considerando o transplante como terapia de primeira linha, os riscos únicos de mortalidade precoce relacionados com o tratamento e o risco tardio de GVHD devem ser revistos (Cap. 178). Os pacientes considerados para terapia imunossupressora sem transplante devem estar cientes dos riscos de recorrência e de evolução clonal tardia fatal para mielodisplasia ou leucemia aguda.

A menos que o doador seja um gêmeo (nesse caso, podem ser preferíveis os derivados de células-tronco de sangue periférico[14]), células derivadas da medula óssea, e não do sangue periférico, devem ser a fonte de células do doador.[15] Estudos que testam a eficácia comparativa do sangue periférico como fonte de células-tronco têm descrito que a fonte de sangue periférico está associada a um excesso de mortalidade resultante de um aumento da incidência de GVHD crônica. O receptor (no qual as síndromes de insuficiência medular congênitas foram descartadas) recebe inicialmente doses elevadas de ciclofosfamida juntamente com globulina antitimocítica de cavalo (ATG) ou alemtuzumabe[16,17] como regime preparatório. A terapia imunossupressora começa dois a quatro dias antes da infusão de células-tronco. A imunossupressão pós-transplante comum combina ciclosporina e metotrexato. A complicação de falência do enxerto com essa abordagem é raramente observada (<5%), GVHD aguda de graus II a IV é observada em 30% a 50% dos receptores, 25% têm GVHD crônica, e a sobrevida em curto prazo (dois anos) após o transplante é de cerca de 90%. As taxas de sobrevida em dez anos são altamente dependentes da idade: 83%, 73% e 68% para receptores na primeira, segunda e terceira décadas de vida, respectivamente. Em pacientes com 40 anos ou mais, a taxa de sobrevida em dez anos é de apenas 51%. Opções de tratamento ajustado à idade do paciente são apresentadas na Tabela 165-4.

Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas: Doador Não Aparentado Compatível

A utilização de medula óssea de um doador HLA não aparentado compatível deve ser considerada para pacientes que não têm irmãos HLA-idênticos, não responderam à terapia imunossupressora e são refratários ao transplante de plaquetas. Tal como com doadores aparentados compatíveis, a utilização de células-tronco derivadas do sangue periférico está associada a mortalidade mais elevada do que a observada com células-tronco derivadas da medula. Os resultados não foram tão favoráveis como os que estão associados à utilização de medula óssea de irmãos HLA-idênticos, mas essa estratégia tem melhorado desde a década passada, em parte por causa da seleção mais precisa de doadores HLA-compatíveis e em parte devido a ajustes feitos nos regimes de condicionamento pré-transplante. Na verdade, em algumas populações pediátricas, alguns centros reportam, agora, resultados idênticos em crianças transplantadas com células da

medula de doadores irmãos HLA-idênticos e não aparentados compatíveis. Os regimes de condicionamento que excluem ATG estão associados a resultados inferiores, e os regimes de condicionamento menos tóxicos parecem ter melhorado a sobrevida (65% para pacientes com mais de 16 anos e 75% para 16 anos ou menos). As melhorias têm sido animadoras o suficiente para recomendar fortemente que a busca por doador não aparentado deva ser iniciada no momento do diagnóstico para qualquer paciente com menos de 30 anos. Adultos com mais de 30 anos devem ser considerados candidatos ao transplante de células-tronco de doador alternativo se houver falência de duas tentativas de terapia imunossupressora, dado que os regimes de condicionamento mais recentes baseados em fludarabina melhoraram substancialmente os resultados de transplantes de doadores não aparentados compatíveis.

Terapia Imunossupressora

O tratamento com ATG em isolado prolonga a sobrevida em comparação aos cuidados de suporte isoladamente, e para pacientes com anemia aplástica leve (não grave), nenhum tratamento ou ATG isoladamente é suficiente. Em pacientes com anemia aplástica grave, no entanto, a combinação de ciclosporina e ATG é superior ao tratamento apenas com ATG.[A1] A combinação reduz a mortalidade e induz taxas de resposta global mais rápidas e superiores do que com ATG como agente único. As doses variam de centro para centro, mas a ATG é administrada em doses de 12 a 40 mg/kg/dia durante quatro a cinco dias, e as doses de ciclosporina de 5 a 10 mg/kg/dia (nível-alvo sanguíneo de 150 a 250 ng/mL) são prescritas para seis meses, após os quais a ciclosporina é reduzida lentamente, durante o período de um ano ou mais. O tempo médio de resposta é de 120 dias. A resposta completa é definida através da resolução da pancitopenia e do desenvolvimento de contagens sanguíneas normais. As recaídas são incomuns na resposta completa (10%). Os respondedores parciais são aqueles cujas contagens não normalizam, mas que já não necessitam de suporte transfusional. Quarenta a 60% desses pacientes irão recair em cinco anos, mas a maior parte irá responder à repetição de um ciclo de terapia imunossupressora. Alguns irão exigir terapia imunossupressora crônica com ciclosporina para permanecerem livres de transfusão. Aqueles com recaídas que não respondem têm um mau prognóstico. O anticorpo monoclonal humanizado anti-CD52, alemtuzumabe, também é eficaz na anemia aplástica grave adquirida, embora os melhores resultados sejam obtidos nos cenários refratários ou de recidiva. Sua atividade tem sido atribuída às propriedades linfocitotóxicas. Em um regime de condicionamento em ensaios de transplante, este reduziu a incidência de GVHD crônica, motivo pelo qual a sua utilização está aumentando na prática clínica, tanto para terapia imunossupressora isoladamente como para o transplante de células-tronco.

Todas as faixas etárias podem se beneficiar da terapia imunossupressora. As taxas de sobrevida a longo prazo variam com a idade da população tratada. Em pacientes com idades inferiores a 20 anos, as taxas de sobrevida em dez anos são de 80%, mas essas taxas se reduzem gradualmente para 25% em pacientes acima de 70 anos. No entanto, quando ajustado para a sobrevida de uma população com correspondência de idade pela razão de mortalidade padronizada, o risco corrigido para morte é maior em pacientes jovens e diminui à medida que aumenta a idade. A idade avançada não é uma contraindicação para a prescrição de terapia imunossupressora.

Há algumas limitações importantes relacionadas com a utilização de terapia imunossupressora em pacientes com anemia aplástica. Primeiro, os pacientes podem experimentar reações alérgicas durante infusões de ATG. Isso não deve necessariamente dissuadir a continuação da terapia com este agente. A infusão lenta após a pré-medicação com glicocorticoides e anti-histamínicos muitas vezes resolve o problema. Febre e tremores podem ser sinais de liberação de citocinas de células danificadas pelo grupo de células T, e como tal não devem ser razão para parar o tratamento. Em segundo lugar, se um paciente responsivo tem posteriormente uma recaída, um segundo ciclo de ATG é frequentemente eficaz e pode ser utilizado, embora o alemtuzumabe também seja eficaz em pacientes recidivados. Em terceiro lugar, parece claro que um intervalo longo entre o diagnóstico de anemia aplástica e o início da terapia imunossupressora é um preditor negativo de resposta. O tratamento deve começar o mais cedo possível, de preferência dentro de três semanas do diagnóstico inicial. Em quarto lugar, a inclusão de fatores de crescimento hematopoiéticos durante a terapia imunossupressora não oferece nenhum benefício.

Uma abordagem para o tratamento da anemia aplástica grave é mostrada na Figura 165-3, que complementa a Tabela 165-4.

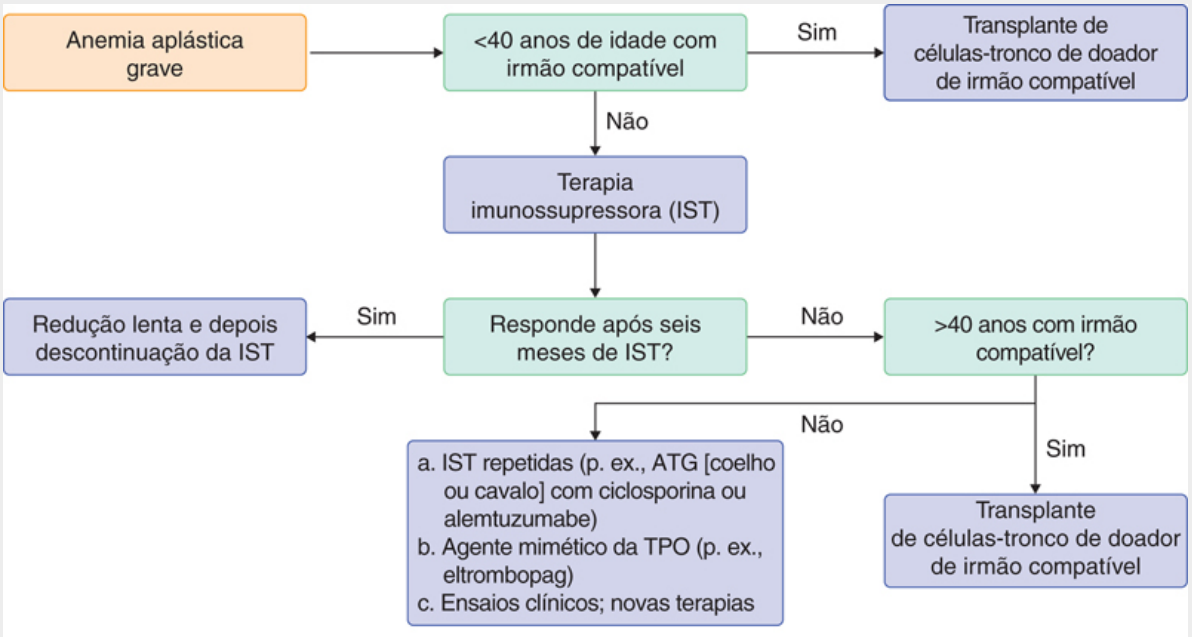

FIGURA 165-3 Abordagem terapêutica para tratamento da anemia aplástica grave.
Não há resultados publicados que esclareçam se o tratamento de primeira linha com terapia imunossupressora (IST) isoladamente é inferior ao transplante de células-tronco para pacientes com anemia aplástica. Uma abordagem aceitável[18] leva em consideração a elevada incidência de complicações em pacientes mais velhos que receberam transplantes e sugere transplantes de células-tronco de irmão doador compatível para qualquer paciente com menos de 40 anos. Os restantes receberão IST. Dado que as remissões podem ocorrer tardiamente, são necessários seis meses de tratamento. Se não houver nenhuma resposta em um paciente com mais de 40 anos de idade, que também tem um irmão compatível, o transplante de células-tronco pode ser considerado nessa fase. Para aqueles sem um doador compatível, alternativas razoáveis são IST repetidas, eltrombopag e inscrição em ensaio clínico de novos tratamentos. Uma abordagem semelhante incidindo sobre a idade do paciente como elemento-chave na árvore de decisão é descrita na Tabela 165-4. ATG = globulina antitimocítica; TPO = trombopoietina.

Anemia de Diamond-Blackfan

Embora o mecanismo pelo qual os glicocorticosteroides induzem remissões em pacientes com anemia de Diamond-Blackfan seja desconhecido, quase 80% dos pacientes respondem inicialmente. O tratamento com prednisona é iniciado com 2 mg/kg/dia e é reduzido lentamente após a hemoglobina aumentar para 10 g/dL. A maioria dos pacientes necessita de uma dose baixa em dias alternados, mas 15% permanecem em remissão completa sem esteroides. Nesses casos, a sobrevida aos 40 anos é quase universal. Dos pacientes que necessitam de suporte de esteroides contínuo, 75% atingem a idade de 40 anos. Apenas metade dos pacientes com anemia grave resistente a esteroides sobrevive à idade de 40 anos. A aplasia pura eritrocitária pode responder a um agonista do receptor da eritropoietina sintético.

Cuidados de Suporte

Transfusões de Plaquetas

Na ausência de hemorragia ou infecção, as transfusões de plaquetas são normalmente administradas apenas quando a contagem de plaquetas é reduzida para 10.000/mL ou menos (Caps. 172 e 177), mas na presença de infecção ativa ou hemorragia, os limiares de transfusão são muitas vezes fixados em 20.000/mL ou

superiores. Se hemorragia e infecção coexistirem, é prudente descartar a coagulação intravascular disseminada, porque plasma fresco congelado ou crioprecipitado pode ser necessário juntamente com a transfusão de plaquetas. Fármacos que inibem a função plaquetária (p. ex., ácido acetilsalicílico) devem ser evitados, assim como atividades que possam resultar em trauma. O ciclo menstrual deve ser suprimido com contraceptivos orais ou outros agentes.

Transfusões de Eritrócitos

As hemácias filtradas devem ser fornecidas para atender às necessidades das atividades diárias do paciente. Dado que há uma substancial variação interindividual e porque as comorbidades influenciam a tolerância ao exercício, não há um valor de hemoglobina-alvo formalmente estabelecido para todos. Como regra geral, no entanto, o valor é mais elevado em pacientes idosos do que em pacientes jovens. As crianças com níveis de hemoglobina tão baixos quanto 6 g/dL podem compensar de forma razoável. Os adultos com doença cardiopulmonar subjacente podem ter anemia sintomática com 8 g/dL. Se a terapia de transfusão crônica for necessária, o desenvolvimento de sobrecarga de ferro pode necessitar de terapia de quelação.

Manejo de Infecções

Os principais desafios infecciosos resultam da imunossupressão utilizada (quer como tratamento primário ou como um componente de um regime de transplante de células-tronco) mais do que o devido à neutropenia. Por essa razão, a profilaxia antibacteriana, antiviral e antifúngica é rotineiramente utilizada em receptores de transplante. Em muitos centros, os pacientes com terapia imunossupressora isolada são tratados de forma semelhante durante um período de dois a três meses após a administração de ATG. Merece destaque o fato de o início de febre requerer avaliação clínica imediata e tratamento com antibióticos, conforme descrito no Capítulo 281.

Prevenção

Além das medidas de saúde pública que controlam a exposição ao benzeno, hidrocarbonetos aromáticos e à radiação, pouco pode ser feito para prevenir a anemia aplástica adquirida. Nas síndromes de insuficiência medular hereditárias, a prevenção é possível. Uma vez que o paciente número 1 seja identificado, outros membros da família afetados, portadores e irmãos sem alelo mutante podem também ser identificados, e os resultados genéticos podem ser aplicados no planejamento familiar mesmo com extensão para o diagnóstico genético pré-implantação seguido por fertilização *in vitro*. Visto que todas as células somáticas de crianças e adultos com AF são hipersensíveis a agentes alquilantes e estresse oxidativo, estes não devem receber doses-padrão de radiação ou agentes alquilantes, tanto para condicionamento para transplante quanto tratamento de carcinoma de células escamosas.

A evolução clonal (p. ex., mielodisplasia e leucemia aguda) ocorre em 10% a 20% dos pacientes com anemia aplástica adquirida e em até 40% das crianças e adultos com disceratose congênita e AF. Esta complicação provavelmente evolui através de um processo de seleção clonal e adaptação e por isso é observada com menos frequência em pacientes com respostas completas ao tratamento do que naqueles com menos do que respostas completas (que, portanto, têm a supressão permanente da hematopoiese). Isso sugere que estratégias mais eficazes de terapia imunossupressora podem controlar melhor o dano em curso da medula e diminuir a incidência da evolução clonal.

Prognóstico

Anemia Aplástica Idiopática Adquirida

A gravidade da anemia aplástica e a idade são os principais determinantes da sobrevida a longo prazo. Estes dois fatores influenciam a escolha do tratamento (Tabela 165-4). A intervenção precoce é associada a um melhor prognóstico, o que deve ditar o ritmo da avaliação diagnóstica. Transplantes de irmãos doadores compatíveis estão associados a taxas mais elevadas de resposta, menores taxas de recaída, taxas de sobrevida a longo prazo de aproximadamente 80% e menor incidência de evolução clonal. O tratamento imunossupressor está associado a taxas de sobrevida a longo prazo (dez anos) de 70% a 75% em respondedores. A infecção representa a causa mais comum de morte em pacientes de qualquer idade tratados com imunossupressão isolada ou transplante de células-tronco. As mutações somáticas podem identificar pacientes com risco acentuadamente aumentado de progressão para síndrome mielodisplásica.[19]

Síndromes de Insuficiência Medular Hereditárias

Os pacientes com disceratose congênita e AF não irão responder à terapia imunossupressora. O transplante de células-tronco com abordagens não mieloablativas tem o potencial de curar o componente da falência da medula destas doenças, mas não reduz a outra complicação fatal comum de carcinoma de células escamosas. Há boas razões teóricas para antecipar que o transplante bem-sucedido irá reduzir a probabilidade de evolução clonal para mielodisplasia e leucemia aguda. Infelizmente, a decisão de optar pelo transplante é influenciada por outros fatores-chave, como descrito anteriormente. À luz dessas complexidades, nenhuma regra clara de quando transplantar pode ser aplicada a todos os pacientes com estas doenças, mas é geralmente aceito que o transplante precoce na infância está associado a menos complicações a curto e longo prazo. Levando-se em consideração estas difíceis questões, todos os pacientes devem ser avaliados precocemente em centros de transplante especializados e os membros da família devem ser rastreados por hematologistas, geneticistas e especialistas em aconselhamento genético com uso de laboratórios especializados.

Em pacientes com disceratose, estudos de pequenas séries de casos relatam bons resultados após regimes de condicionamento não mieloablativos contendo fludarabina, mas estudos com número suficiente não estão disponíveis para permitir recomendações concretas, exceto que os pacientes devem ser encaminhados para um centro experiente à luz dos outros sistemas de órgãos em risco (p. ex., pulmão). Em pacientes com AF, submetidos a transplante de irmão compatível e com regimes de condicionamento adequados, esperam-se taxas de sobrevivência em três anos de cerca de 85%; para receptores de transplante de doadores não aparentados compatíveis (quando abordagens não mieloablativas contendo fludarabina são utilizadas) esperam-se taxas de sobrevida em três anos de 50%. Em pacientes com anemia de Diamond-Blackfan, um receptor de transplante de irmão doador tem taxas de sobrevida em três anos de cerca de 80%, mas as taxas de sobrevida livre de doença após transplante de doadores não aparentados compatíveis têm sido ruins (20% a 30%).

Tratamentos Futuros

Para os pacientes com anemia aplástica adquirida, os estudos destinados a atingir seletivamente os clones de células T responsáveis pela supressão hematopoiética podem fornecer estratégias mais eficazes e menos tóxicas para a terapia imunossupressora. Para todos os pacientes com anemia aplástica, novas melhorias no transplante não aparentado compatível devem tornar esta modalidade mais amplamente disponível para os pacientes que agora não são considerados candidatos ideais. O controle da GVHD vai continuar a melhorar. Para as crianças com anemia aplástica não grave, a taxa de sobrevida livre de progressão em dez anos é de apenas cerca de 25%, sugerindo que estudos prospectivos de intervenção precoce são fundamentais. Para pacientes com síndromes de insuficiência medular hereditárias, cujos genes responsáveis têm sido amplamente identificados, a possibilidade de terapia genética de células-tronco representa uma grande promessa teórica e foi bem validada em modelos murinos da doença.

Referência de Grau A

A1. Gafter-Gvili A, Ram R, Gurion R, et al. ATG plus cyclosporine reduces all-cause mortality in patients with severe aplastic anemia: systematic review and meta-analysis. *Acta Haematol*. 2008;120:237–243.

Referências Gerais

1. Schneider M, Chandler K, Tischkowitz M, et al. Fanconi anaemia: genetics, molecular biology, and cancer—implications for clinical management in children and adults. *Clin Genet*. 2014: [Epub ahead of print].
2. Shin SH, Lee JW. The optimal immunosuppressive therapy for aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2013;97:564–572.
3. Kordasti S, Marsh J, Al-Khan S, et al. Functional characterization of CD4+ T cells in aplastic anemia. *Blood*. 2012;119:2033–2043.
4. Krell PF, Reuther S, Fischer U, et al. Next-generation-sequencing-spectratyping reveals public T-cell receptor repertoires in pediatric very severe aplastic anemia and identifies a β chain CDR3 sequence associated with hepatitis-induced pathogenesis. *Haematologica*. 2013;98:1388–1396.

5. Guinan EC, Barbon CM, Kalish LA, et al. Bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI21) and fluoroquinolone mitigate radiation-induced bone marrow aplasia and death. *Sci Transl Med*. 2011;3(110):ra118.
6. Parker CJ. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Curr Opin Hematol*. 2012;19:141–148.
7. Garayoechea JI, Patel KJ. Why does the bone marrow fail in Fanconi anemia? *Blood*. 2014;123:26–34.
8. Horos R, von Lindern M. Molecular mechanisms of pathology and treatment in Diamond Blackfan anaemia. *Br J Haematol*. 2012;159:514–527.
9. Garbati MR, Hays LE, Keeble W, et al. FANCA and FANCC modulate TLR and p38 MAPK dependent expression of IL-1β in macrophages. *Blood*. 2013;122:3197–3205.
10. de Masson A, Bouaziz JD, Peffault de Latour R, et al. Severe aplastic anemia associated with eosinophilic fasciitis: report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92:69–81.
11. Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2012;367:11–19.
12. Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe plastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood*. 2014;123:1818–1825.
13. Bacigalupo A. Matched and mismatched unrelated donor transplantation: is the outcome the same as for matched sibling donor transplantation? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:223–229.
14. Gerull S, Stern M, Apperley J, et al. Syngeneic transplantation in aplastic anemia: pretransplant conditioning and peripheral blood are associated with improved engraftment—an observational study on behalf of the Severe Aplastic Anemia and Pediatric Diseases Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2013;98:1804–1809.
15. Bacigalupo A, Socie G, Schrezenmeier H, et al. Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for bone marrow in all age groups. *Haematologica*. 2012;97:1142–1148.
16. Marsh JC, Pearce RM, Koh MB, et al. Retrospective study of alemtuzumab vs ATG-based conditioning without irradiation for unrelated and matched sibling donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a study from the British Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49:42–48.
17. Gandhi S, Kulasekararaj AG, Mufti GJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation using alemtuzumab-containing regimens in severe aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2013;97:573–580.
18. Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*. 2012;120:1185–1196.
19. Kulasekararaj AG, Jiang J, Smith AE, et al. Somatic mutations identify a subgroup of aplastic anemia patients who progress to myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2014;124:2698–2704.

No Brasil

O LATIN foi um estudo caso-controle publicado em 2009 com o objetivo de identificar fatores de risco para agranulocitose e anemia aplástica em países latino-americanos; 224 pacientes foram avaliados e pareados com quatro controles saudáveis. A incidência média de anemia aplástica foi de 1,6 por 1.000.000/ano. No Brasil a maior incidência foi observada em Recife (2,57 casos por 1.000.000/ano), e a menor em Minas Gerais (1,54 caso por 1.000.000/ano). Após análise multivariada, o uso prévio de azitromicina e cloranfenicol apresentou associação estatisticamente significativa com maior risco de desenvolver anemia aplástica. Na análise de solventes e pesticidas, o contato com químicos utilizados na agricultura ou a elevada exposição a piretroides e benzeno também demonstrou associação com aplasia medular. Os riscos atribuíveis à exposição frequente ao benzeno (≥30 exposições por ano) foram de 5,4%, enquanto o da azitromicina foi de 1,4%.

É possível que os dados brasileiros estejam subestimados, haja vista que ainda há grande número de casos diagnosticados e não reportados, além da existência de regiões de difícil acesso aos centros de saúde especializados.

Através da portaria N° 490 de 2010, o Ministério da Saúde estabeleceu um protocolo nacional de tratamento para anemia aplástica adquirida com ciclosporina, imunoglobulina antitimocítica e transplante de medula óssea. Contudo, muitos centros não dispõem de infraestrutura para oferecer o tratamento de forma adequada. A demora entre o início dos sintomas clínicos e a chegada ao centro de referência faz com que muitos pacientes recebam um grande número de transfusões de concentrados de hemácias (>20 unidades), o que não só pode levar à aloimunização e à sobrecarga de ferro mas também eleva a dificuldade técnica do transplante de medula, exigindo um condicionamento de maior intensidade a fim de evitar a rejeição, e com isso confere maior morbidade ao tratamento.

Dentre as causas hereditárias de falência medular, a anemia de Fanconi é a mais frequente. Não há dados epidemiológicos brasileiros que estimem incidência e prevalência, e o diagnóstico nem sempre é possível nos centros menores, muitas vezes sem acesso aos exames específicos (DEB, mitomicina C, pesquisa de grupos de complementação). Contudo, cabe destacar a grande experiência do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná em anemia de Fanconi, em especial na área de transplante de medula óssea, sendo hoje um centro de referência internacional.

Bibliografia

Maluf E, et al. Incidence and risk factors of aplastic anemia in Latin American countries: the LATIN case-control study. *Haematologica*. 2009;94:1220–1226.

Ministério da Saúde – Portaria N° 490, de 23 de setembro de 2010-m http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0490_23_09_2010.html.

Policitemia vera, trombocitemia essencial e mielofibrose primária

Ayalew Tefferi

Definição

A policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (TE) e mielofibrose primária (MFP) pertencem à categoria das neoplasias mieloproliferativas (NMPs), no âmbito do sistema de classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2008 para neoplasias hematológicas (Tabela 166-1). Estes distúrbios representam uma mieloproliferação clonal derivada da célula-tronco hematopoiética com uma propensão para evoluir para leucemia mieloide aguda (LMA), também chamada NMP em fase blástica. A PV, TE e MFP, em conjunto com a leucemia mieloide crônica (LMC), são referidas como "distúrbios mieloproliferativos." Uma vez que a LMC está invariavelmente associada à translocação do cromossomo Filadélfia (*i. e., BCR-ABL1*), as outras três são operacionalmente denominadas "NMPs *BCR-ABL1*-negativas."

Tabela 166-1

Classificação das neoplasias mieloides da organização mundial da saúde

1. Leucemia mieloide aguda (LMA) e neoplasias de células precursoras relacionadas* (Cap. 183)
2. Neoplasias mieloproliferativas (NMP)
   - 2.1. NMPs clássicas
     - 2.1.1. Leucemia mieloide crônica, *BCR-ABL1*-positiva (LMC)
     - 2.1.2. Policitemia vera (PV)
     - 2.1.3. Mielofibrose primária (MFP)
     - 2.1.4. Trombocitemia essencial (TE)
   - 2.2. NMPs não clássicas
     - 2.2.1. Leucemia neutrofílica crônica (LNC)
     - 2.2.2. Leucemia eosinofílica crônica, sem outra especificação (LEC-SOE)
     - 2.2.3. Mastocitose
     - 2.2.4. Neoplasia mieloproliferativa, não classificável (NMP-U)
3. Síndromes mielodisplásicas (SMD) (Cap. 182)
   - 3.1. Citopenia refratária† com displasia unilinhagem (CRDU)
     - 3.1.1. Anemia refratária (sideroblastos em anel <15% dos precursores eritroides)
     - 3.1.2. Neutropenia refratária
     - 3.1.3. Trombocitopenia refratária
   - 3.2. Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA; displasia limitada à linhagem eritroide e sideroblastos em anel ≥15% dos precursores eritroides da medula óssea)
   - 3.3. Citopenia refratária com displasia multilinhagem (CRDM; com qualquer contagem de sideroblastos em anel)
   - 3.4. Anemia refratária com excesso de blastos (AREB)
     - 3.4.1. AREB-1 (2% a 4% blastos circulantes ou 5% a 9% na medula)
     - 3.4.2. AREB-2 (5% a 19% blastos circulantes ou 10% a 19% na medula ou presença de bastonetes de Auer)
   - 3.5. SMD associada a del(5q) isolada
   - 3.6. SMD, não classificável
4. SMD/NMP
   - 4.1. Leucemia mielomonocítica crônica (LMMC)
   - 4.2. Leucemia mieloide crônica atípica, *BCR-ABL1*-negativa
   - 4.3. Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ)
   - 4.4. SMD/NMP, não classificável
     - 4.4.1. Entidade provisória: anemia refratária com sideroblastos em anel associada a trombocitose (ARSA-T)
5. Neoplasia mieloide e linfoide com eosinofilia e anormalidades de *PDGFRA*,‡ *PDGFRB*‡ ou *FGFR1*‡ (Cap. 170)
   - 5.1. Neoplasias mieloide e linfoide com rearranjo *PDGFRA*
   - 5.2. Neoplasias mieloides com rearranjo *PDGFRB*
   - 5.3. Neoplasias mieloide e linfoide com anormalidades *FGFR1*

* Neoplasias de células precursoras relacionadas a leucemia mieloide aguda incluem "síndrome mielodisplásica relacionada à terapia" e "sarcoma mieloide."

† Mono ou bicitopenia: nível de hemoglobina <10 g/dL, contagem absoluta de neutrófilos <1,8 × 10^9/L ou contagem de plaquetas <100 × 10^9/L. Contudo, contagens superiores não excluem o diagnóstico na presença de evidência histológica ou citogenética inequívoca para síndrome mielodisplásica.

‡ Rearranjos genéticos envolvendo o receptor α/β do fator de crescimento derivado das plaquetas (*PDGFRA/PDGFRB*) ou receptor 1 do fator de crescimento dos fibroblastos (*FGFR1*).

Epidemiologia

De acordo com uma revisão sistemática recente, as taxas de incidência anual relatadas variaram entre 0,01 a 2,61, 0,21 a 2,27 e 0,22 a 0,99 por 100.000 para a PV, TE e MFP, respectivamente.[1] As taxas de incidência anuais combinadas para PV, TE e MFP são 0,84, 1,03 e 0,47 por 100.000, respectivamente. Estudos de base populacional sugerem uma idade mediana no momento do diagnóstico de aproximadamente 71 anos, quando todas as três variantes de NMPs são consideradas em conjunto, e uma relação homem-mulher de aproximadamente 50%. Outros estudos indicam uma distribuição etária mais baixa para TE e um leve predomínio do sexo masculino para a MFP. Estudos familiares sugerem um risco de cinco a sete vezes maior de NMP entre parentes de primeiro grau de pacientes com NMP *BCR-ABL1*-negativas e a possibilidade de um componente hereditário de suscetibilidade à doença foi reforçada por estudos do haplótipo de *JAK2*. A MFP tem sido associada à exposição à radiação ionizante (p. ex., em sobreviventes de Hiroshima), a exposição pesada aos derivados do petróleo e ao meio de contraste dióxido de tório (Thorotrast), mas, na grande maioria dos casos, não existe histórico de exposição.

Fisiopatologia

Estas doenças são de natureza clonal, derivando de uma célula-tronco hematopoiética da medula óssea geneticamente transformada, que resulta em mieloproliferação clonal. Em 2005, uma mutação de ganho de função na *JAK2* (*JAK2*V617F) foi relatada nas NMP *BCR-ABL1*-negativas. Estudos posteriores utilizando ensaios sensíveis revelaram a presença desta mutação em aproximadamente 95% dos pacientes com PV e 60% daqueles com TE ou MFP. A maioria dos 5% restantes dos pacientes com

PV possui outra mutação de *JAK2* (*JAK2* éxon 12). Em outras palavras, virtualmente todos os pacientes com PV apresentam uma mutação de *JAK2*. Cerca de 5% a 10% dos pacientes *JAK2*V617F-negativos com TE ou MFP possuem a mutação *MPL*W515, que é igualmente relevante para a via JAK-STAT (Tabela 166-2). Em 2013, mutações da calreticulina (*CALR*) foram descobertas na maioria dos pacientes com TE ou MFP que não expressam mutações *JAK2* ou *MPL*.[2] As mutações *CALR* são relativamente específicas para TE e MFP e apresentam frequências de mutação de aproximadamente 20% e 25%, respectivamente. Mutações adicionais observadas nas NMP estão listadas na Tabela 166-2. A maioria dessas últimas mutações origina-se no nível das células progenitoras, mas não representam necessariamente o evento clonogênico primário, não são mutuamente exclusivas e nem seguem uma hierarquia previsível.

Tabela 166-2

Mutações somáticas nas neoplasias mieloproliferativas (NMP) *bcr-abl1*–negativas, incluindo policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (TE) e mielofibrose primária (MFP). as frequências mutacionais na doença em fase blástica (FB) também são fornecidas*

MUTAÇÕES	LOCALIZAÇÃO CROMOSSOMAL	FREQUÊNCIA MUTACIONAL	RELEVÂNCIA PATOGENÉTICA
JAK2 (Janus cinase 2): *V617F*	9p24	PV: ~96% TE:~55% MFP: ~65%	Contribui para mieloproliferação anormal e hipersensibilidade das células progenitoras a fatores de crescimento
Mutação *JAK2* éxon 12	9p24	PV: ~3%	Contribui para mieloproliferação primariamente eritroide
CALR (Calreticulina): deleções e inserções no éxon 9	19p13.2	MFP: ~25% TE: ~20% PV: 0%	A *CALR* tipo selvagem é uma proteína *chaperone* de ligação Ca^{2+} multifuncional principalmente localizada no retículo endoplasmático
MPL (oncogene do vírus da leucemia mieloproliferativa): mutações *MPL* associadas a NMP envolvem o éxon 10	1p34	TE:~3% MFP: ~10%	Contribui para a mieloproliferação primariamente megacariocítica
LNK (como em *links*) ou *SH2B3* (uma proteína adaptadora ligada à membrana): mutações associadas a NMP são monoalélicas e envolvem o éxon 2	12q24.12	PV: raro TE: raro MFP: raro NMP-FB: ~10%	O *LNK* tipo selvagem é um regulador negativo da sinalização JAK2
TET2 (membro da família 2 do oncogene TET): mutações envolvem vários éxons	4q24	PV: ~16% TE: ~5% MFP: ~17% NMP-FB: ~17%	As proteínas TET catalisam a conversão do 5mC a 5hmC, que favorece a desmetilação do DNA. Ambos TET1 e TET2 apresentam esta atividade catalítica. As mutações *IDH* e *TET2* podem compartilhar um efeito patogenético comum
ASXL1 (*additional sex combs-like* 1): mutações do éxon 12	20q11.1	TE: ~3% MFP: ~13% NMP-FB: ~18%	O *ASXL1* tipo selvagem é necessário para a hematopoiese normal e pode estar envolvido na coativação de fatores de transcrição e repressão transcricional
IDH1/*IDH2* (isocitrato desidrogenase): mutações do éxon 4	2q33.3/15q26.1	PV: ~2% TE: ~1% MFP: ~4% NMP-FB: ~20%	As mutações *IDH* induzem perda de atividade de conversão do isocitrato a 2-KG e ganho de função na conversão do 2-KG a 2-HG. 2-HG pode ser o mediador da função TET2 deficiente nas células com expressão de *IDH* mutante
EZH2 (*enhancer of zeste homolog* 2): mutações envolvem vários éxons	7q36.1	PV: ~3% MFP: ~7% SMD: ~6%	O *EZH2* tipo selvagem é parte da histona metiltransferase (complexo repressivo policomb 2 associado a trimetilação H3 Lys-27). Mutações *EZH2* associadas a NMP podem ter atividade supressora de tumor, que contrasta com a atividade de ganho de função das mutações *EZH2* associadas a linfomas
DNMT3A (DNA citocina metiltransferase 3a): as mutações mais frequentes afetam o aminoácido R882	2p23	PV: ~7% MFP: ~7% NMP-FB: ~14%	DNA metiltransferases são essenciais no estabelecimento e manutenção dos padrões de metilação em mamíferos
CBL (proto-oncogene do linfoma da linhagem Casitas B): mutações do éxon 8/9	11q23.3	PV: raro TE: raro MF: ~6%	CBL é uma ligase E3 ubiquitina que marca as cinases mutantes para degradação. A atividade transformante requer a perda desta função
IKZF1 (IKAROS *family zinc finger* 1): maioria de deleções incluindo intragênicas	7p12	NMP-FC: raro NMP-FB: ~19%	IKZF1 é um regulador da transcrição e um reputado supressor de tumor
TP53 (proteína tumoral p53): éxons 4 a 9	17p13.1	MFP: ~4% NMP-FB ~27%	Uma proteína supressora tumoral que tem como alvo genes que regulam a interrupção do ciclo celular, apoptose e reparação do DNA
SF3B1 (fator *splicing* 3B subunidade 1): maioria éxons 14 e 15	2q33.1	MFP: ~7%	SF3B1 é um componente do spliceossomo do RNA. As mutações *SF3B1* estão associadas aos sideroblastos em anel
SRSF2 (fator 2 *splicing* rico em serina/arginina): éxon 2	17q25.1	MFP: ~17%	SRSF2 é um componente do spliceossomo do RNA, cuja disfunção promove defeitos no *splicing* alternativo
U2AF1 (fator 1 auxiliar do RNA nuclear U2)	21q22.3	MFP: ~16%	U2AF1 é uma subunidade do fator auxiliar da ribonucleoproteína nuclear U2 pequeno envolvida no processamento do pré-mRNA

NMP-FB = NMP em fase blástica; NMP-FC = NMP em fase crônica; TE = trombocitemia essencial; 5hmC = 5-hidroximetilcitocina; 5mC = 5-metilcitocina; MF inclui a MFP e mielofibrose pós-TE/PV; NMP = neoplasias mieloproliferativas; MFP = mielofibrose primária; PV = policitemia vera; 2-KG = 2-cetoglutarato; 2-HG = 2-hidroxiglutarato.

* Consulte o texto para referências.

As alterações moleculares anteriormente listadas nas NMPs *BCR-ABL1*-negativas induzem alterações biológicas que são demonstradas em modelos animais ou *ex vivo*. Por exemplo, as mutações *JAK2* ou *MPL* induzem doenças semelhantes a PV, TE ou MFP em ratos por manipulação experimental da carga alélica mutante. Também se acredita que essas mutações contribuam para a independência de fatores de crescimento e hipersensibilidade das células progenitoras formadoras de colônias eritroides ou de megacariócitos. Acredita-se atualmente que a fibrose da medula óssea, a osteosclerose e a angiogênese na MFP sejam reativas e mediadas por citocinas.

Trombocitemia Essencial

Na apresentação, os sintomas microvasculares e vasomotores são encontrados em 25% a 50% dos pacientes com TE. A trombose maior é observada em 11% a 25% dos pacientes no momento do diagnóstico e em 10% a 22% durante o acompanhamento, e o sangramento maior observado em 2% a 5% ao diagnóstico e em 1% a 7% durante o acompanhamento. Os distúrbios vasomotores (p. ex., dores de cabeça, tonturas, sintomas visuais como turvação e escotomas, palpitações, dor torácica, eritromelalgia e parestesias distais) não são raros na TE e podem ser resultado de interações anormais plaquetas-endotélio. A eritromelalgia (Fig. 166-1) é o sintoma vasomotor mais dramático, caracterizado por eritema, calor e dor nas extremidades distais; esse sintoma é raro, mas não inteiramente específico da TE. Complicações da TE ameaçadoras da vida incluem trombose de grandes vasos (tanto arterial quanto venosa), hemorragia e transformação da doença tanto para uma fase fibrótica que se assemelha à MFP como para LMA. A trombose venosa na TE ocorre em locais comuns a outras diáteses trombóticas (p. ex., embolia pulmonar e trombose venosa profunda dos membros inferiores com embolia pulmonar) e também em locais menos habituais (p. ex., trombose do seio cerebral, trombose de veia retiniana e trombose da veia hepática e da veia porta).

FIGURA 166-1 **Eritromelalgia: coloração avermelhada e dolorosa das mãos ou, mais comumente, dos dedos dos pés.**

A hemorragia maior na TE é mais comum no trato gastrointestinal (GI) e pode ser precipitada pela utilização do ácido acetilsalicílico (ASA) ou de fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). O sangramento também ocorre no sistema nervoso central (SNC) e na retina, mas tais eventos são, felizmente, incomuns. De modo paradoxal, os pacientes com trombocitose extrema podem estar especialmente em risco de hemorragia, em parte relacionado com o desenvolvimento da síndrome de von Willebrand adquirida, que se pensa estar relacionada com a adsorção dos grandes multímeros da proteína de von Willebrand às plaquetas (Cap. 173). As transformações fibrótica e leucêmica da TE são eventos raros (<5% dos pacientes) durante os primeiros dez anos após o diagnóstico, mas o risco aumenta com o tempo.

Policitemia Vera

A Tabela 166-3 lista as características clínicas e laboratoriais típicas da PV. O aumento da massa eritrocitária na PV pode resultar em hiperviscosidade sanguínea, que leva a uma variedade de sintomas e sinais. As dores de cabeça são frequentes, mas visão turva, audição alterada, sangramento de mucosas, dispneia e mal-estar também são observados. Pelo menos dois terços dos pacientes com PV têm esplenomegalia. A trombose ocorre, mais comumente trombose arterial, em cerca de 40% dos pacientes. Como na TE, a trombose venosa pode ocorrer em locais não usuais, tais como nas veias mesentérica, portal ou hepática (sendo a última também chamada de síndrome de Budd-Chiari). Sangramento, especialmente do trato GI, é observado na PV mas com menos frequência do que a trombose. O prurido é comum na PV e pode ser provocado por água morna (“aquagênico”). A eritromelalgia (descrita anteriormente na TE) pode também acometer alguns pacientes com PV, assim como outros sintomas vasomotores tais como parestesias e cefaleias.

Tabela 166-3

Características clínicas e laboratoriais da policitemia vera

Leucocitose persistente
Trombocitose persistente
Microcitose secundária à deficiência de ferro
Aumento da massa eritrocitária
Mutações *JAK2*
Aumento da fosfatase alcalina leucocitária
Esplenomegalia
Prurido generalizado (usualmente após o banho)
Trombose arterial e venosa, incluindo tromboses incomuns (p. ex., síndrome de Budd-Chiari)
Eritromelalgia (disestesia acral e eritema; Fig. 166-1)

Mielofibrose Primária

A maioria dos pacientes com MFP apresenta-se com anemia e acentuada esplenomegalia. A anemia da MFP é multifatorial. Os fatores contributivos incluem a hematopoiese ineficaz e o hiperesplenismo. O aumento esplênico e hepático na MFP é secundário à hematopoiese extramedular (HEM) e pode estar associado a sintomas hipercatabólicos, incluindo fadiga importante, perda de peso, sudorese noturna e febre baixa. Os pacientes também apresentam edema periférico, diarreia, saciedade precoce e, ocasionalmente, complicações da hipertensão portal, incluindo sangramento de varizes e ascite.

A esplenomegalia na MFP pode ser complicada por infarto esplênico manifestado por dor abdominal no quadrante superior esquerdo e dor referida no ombro esquerdo. A TC nesses casos pode ser normal ou pode mostrar lesões de baixa atenuação em forma de cunha ou arredondadas no baço. A HEM ocorre numa grande diversidade de locais em todo o corpo. Os lugares mais comuns, além do baço e do fígado, incluem linfonodos, pele, pleura, peritônio, pulmão e espaços paravertebral e

peridural. Este último pode resultar na compressão da medula espinhal ou de raiz nervosa, o que é uma emergência médica que requer corticosteroides para reduzir o edema e radioterapia imediata. Outras características clínicas da MFP incluem dores óssea e articular difusas e, por vezes, localizadas.

Diagnóstico

Atualmente, os critérios da OMS de 2008 são utilizados para o diagnóstico da TE, PV e MFP (Tabela 166-4). Esses critérios são baseados na morfologia e em estudos citogenéticos e moleculares (Fig. 166-2). Quase todos os pacientes com PV possuem uma mutação *JAK2* (*JAK2*V617F ou *JAK2* éxon 12). A *JAK2*V617F não é, no entanto, específica para a PV e é também encontrada na TE (~60% dos casos), MFP (~60% dos casos) e outras neoplasias mieloides (normalmente <5% dos casos). As mutações *JAK2* éxon 12 são relativamente específicas para a PV *JAK2*V617F-negativa e ocorrem em aproximadamente 3% de todos os pacientes com PV. Os pacientes com PV com mutações *JAK2* éxon 12 são caracterizados por mielopoiese predominantemente eritroide, níveis séricos de eritropoietina (Epo) subnormais e menor idade ao diagnóstico. Portanto, a presença de uma mutação *JAK2* exclui uma mieloproliferação secundária (p. ex., policitemia secundária ou trombocitose reativa; discussão posterior) e sua ausência torna o diagnóstico de PV muito improvável. Entre os 30% a 40% dos pacientes com TE ou MFP que não possuem mutações *JAK2*, a maioria (60% a 70%) possui mutações *CALR* e 5% a 10% têm mutações *MPL*. Em outras palavras, 80% a 90% dos pacientes com TE ou MFP apresentam uma das três mutações específicas das NMP: *JAK2*, *CALR* ou *MPL*.

Tabela 166-4

Critérios de diagnóstico de 2008 da organização mundial da saúde para policitemia vera, trombocitemia essencial e mielofibrose primária

CRITÉRIOS	POLICITEMIA VERA*	TROMBOCITEMIA ESSENCIAL*	MIELOFIBROSE PRIMÁRIA*
Critérios maiores	1. Hb >18,5 g/dL (homens); >16,5 g/dL (mulheres) *ou* Hb/Hct >99° percentil do intervalo de referência *ou* Hb >17 g/dL (homens) ou >15 g/dL (mulheres) se associada a aumento sustentado de ≥2 g/dL do basal, não explicado de outra forma *ou* Massa eritrocitária elevada >25% acima do valor médio normal previsto	1. Contagem plaquetária ≥450 × 10^9/L	1. Proliferação megacariocítica e atípica† acompanhada por fibrose de reticulina ou colágeno *ou* Na ausência de fibrose, alterações megacariocíticas acompanhadas de aumento da celularidade medular e proliferação granulocítica
	2. Presença de mutação *JAK2*V617F ou similar	2. Proliferação megacariocítica com morfologia grande e madura; pouca ou nenhuma proliferação granulocítica ou eritroide	2. Não satisfaz os critérios da OMS para LMC, PV, SMD ou outras neoplasias mieloides
		3. Não satisfaz os critérios da OMS para LMC, PV, MFP, SMD ou outra neoplasia mieloide	3. Demonstração de *JAK2*V617F ou outros marcadores clonais *ou* Sem evidência de fibrose reacional de medula óssea
		4. Demonstração de *JAK2*V617F ou outros marcadores clonais *ou* Sem evidência de trombocitose reacional	
Critérios menores	1. Mieloproliferação trilinhagem na medula óssea		1. Leucoeritroblastose
	2. Níveis séricos subnormais de Epo		2. Aumento de LDH sérico
	3. Crescimento de CEE		3. Anemia
			4. Esplenomegalia palpável

Com permissão de Patnaik MM, Tefferi A. The complete evaluation of erythrocytosis: congenital and acquired. *Leukemia*. 2009;23:834-844.

LMC = leucemia mieloide crônica; CEE = colônias de eritrócitos endógenos; Epo = eritropoietina; Hct = hematócrito; Hb = hemoglobina; LDH = lactato desidrogenase; SMD = síndrome mielodisplásica; OMS = Organização Mundial da Saúde.

* O diagnóstico de policitemia vera (PV) requer o cumprimento de dois critérios maiores e um critério menor ou o primeiro critério maior e dois critérios menores. O diagnóstico de trombocitemia essencial requer o cumprimento de todos os quatros critérios. O diagnóstico de mielofibrose primária (MFP) requer o cumprimento de todos os três critérios maiores e dois critérios menores.

† Megacariócitos pequenos a grandes com uma relação núcleo-citoplasma aberrante e núcleos hipercromáticos e irregularmente dobrados e agrupamento denso.

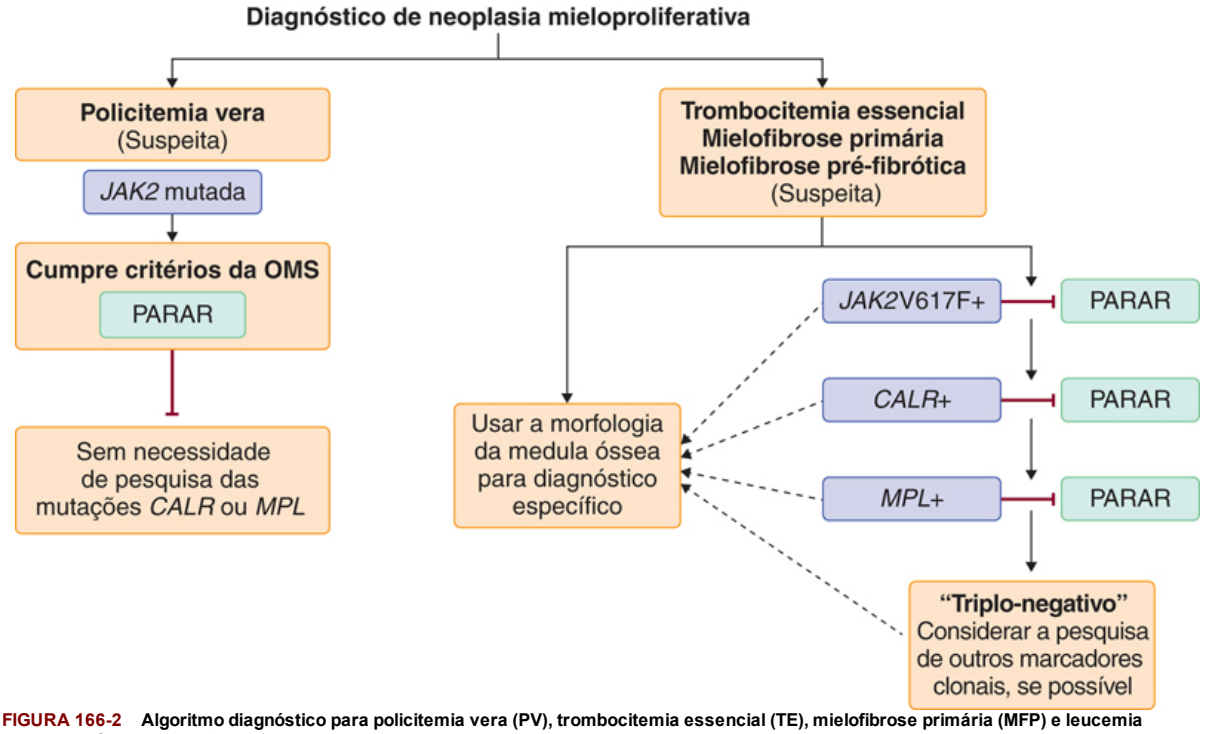

FIGURA 166-2 Algoritmo diagnóstico para policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (TE), mielofibrose primária (MFP) e leucemia mieloide crônica (LMC). (Com permissão de Tefferi A, Pardanani A. Genetics: CALR mutations and a new diagnostic algorithm for MPN. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11:125-126.)

Conforme descrito na Figura 166-2, a avaliação diagnóstica na suspeita de NMP, incluindo PV, TE e MFP, deve começar com a triagem da mutação *JAK2*V617F no sangue periférico.[3] A presença da mutação confirma a existência de uma NMP subjacente, mas não é específica para qualquer uma das três variantes de NMP. Na ausência de *JAK2*V617F, o próximo passo é o rastreio da mutação *JAK2* éxon 12 para a PV e da mutação *CALR* para TE e MFP (Fig. 166-2). As mutações *MPL* são estudadas apenas quando as mutações *JAK2* e *CALR* estão ausentes em casos suspeitos de TE ou MFP. O exame da medula óssea é recomendado para confirmar o diagnóstico em casos triplo-negativos (*i. e.*, com os tipos selvagens de *JAK2*, *CALR* e *MPL*) e para distinguir entre TE e MFP pré-fibrótica. Clinicamente, os pacientes com TE e PV apresentam trombocitose e eritrocitose, respectivamente. Pacientes com MFP geralmente apresentam leucoeritroblastose do sangue periférico (*i. e.*, presença de eritrócitos nucleados, metamielócitos ou mielócitos [Fig. 166-3] e fibrose da medula óssea com megacariócitos morfologicamente atípicos [Fig. 166-4]). A morfologia da medula óssea também pode ajudar a distinguir a mieloproliferação clonal da reativa (Fig. 166-5).

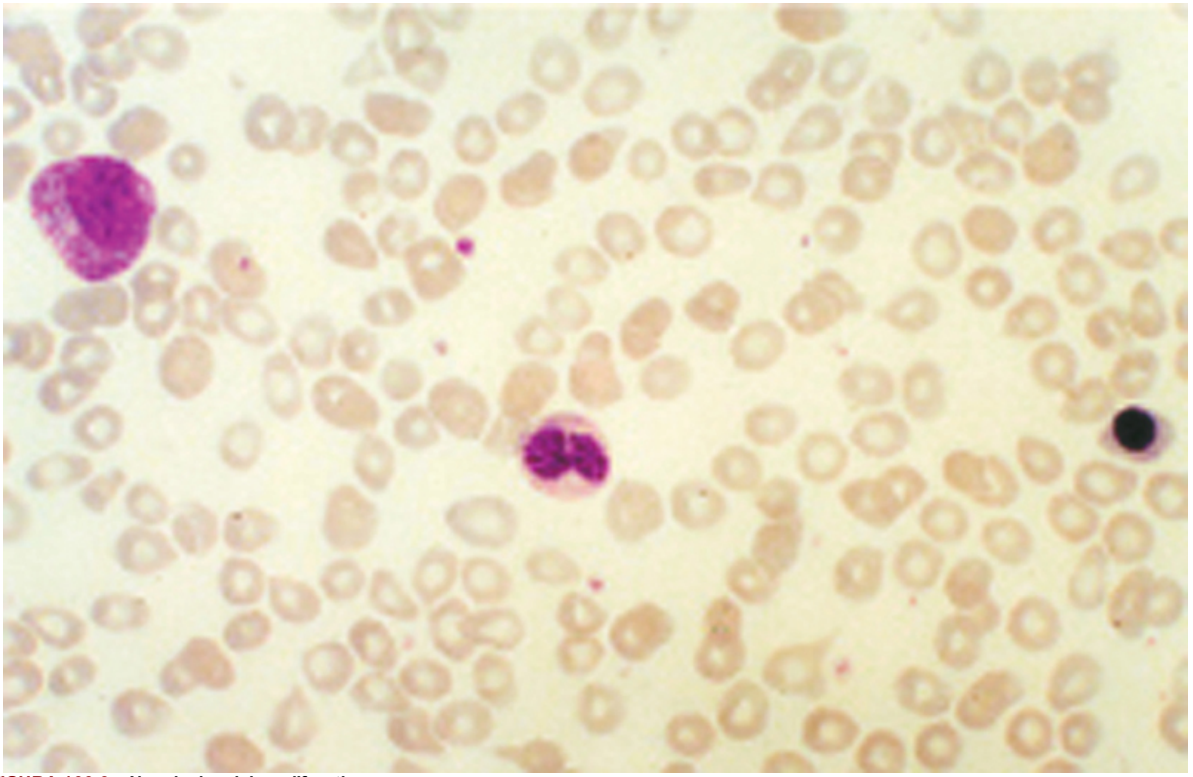

FIGURA 166-3 Neoplasia mieloproliferativa.
O esfregaço de sangue periférico de um paciente com metaplasia mieloide agnogênica mostra um padrão leucoeritroblástico. Os achados característicos são eritrócitos em forma de lágrima (dacriócitos), eritrócitos nucleados (eritroblastos) e precursores granulocíticos imaturos.

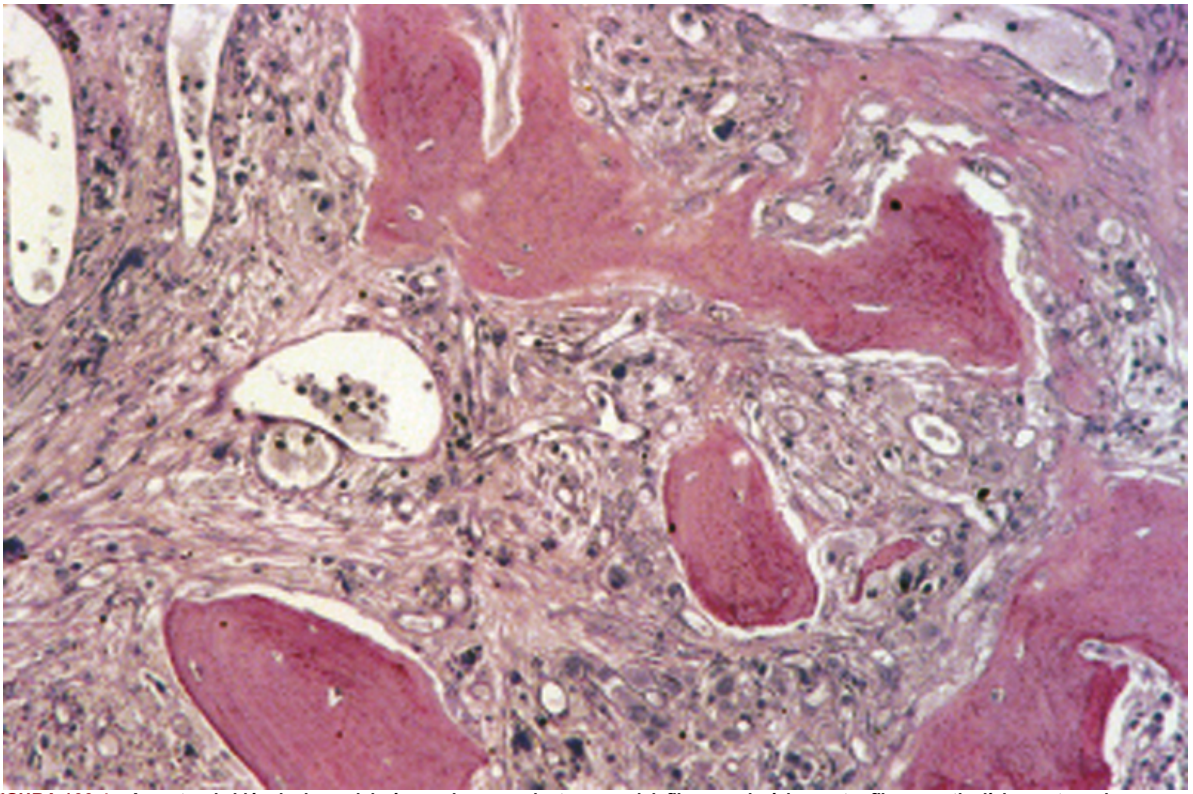

FIGURA 166-4 **Amostra de biópsia da medula óssea de um paciente com mielofibrose primária mostra fibrose reticulínica, osteosclerose e hematopoiese intrassinusoidal.**

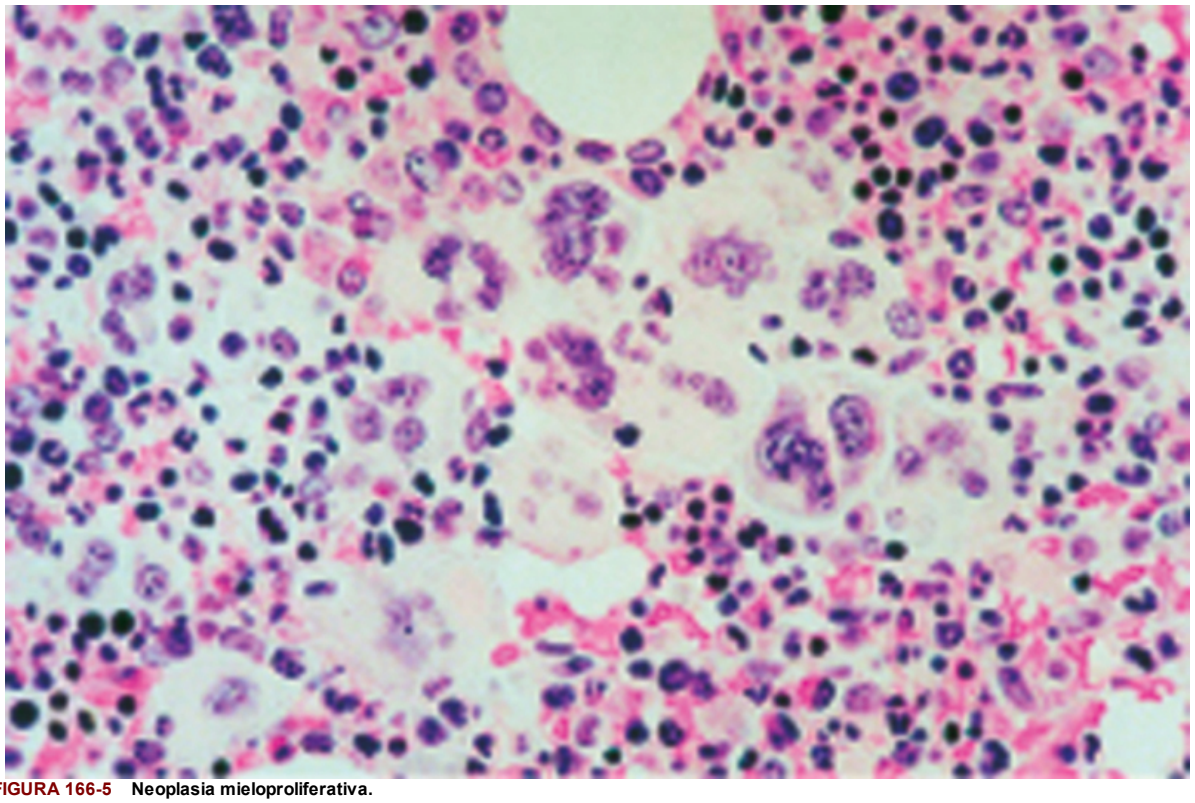

FIGURA 166-5 **Neoplasia mieloproliferativa.**
A medula óssea mostra agrupamentos de megacariócitos observados na trombocitemia essencial e outras condições associadas com trombocitose clonal. Estes não são normalmente encontrados na medula óssea de indivíduos com outros tipos (secundários ou reacionais) de trombocitose.

A Tabela 166-5 inclui uma lista abrangente das causas de eritrocitose,[4] incluindo policitemia congênita e secundária. A abordagem de diagnóstico para policitemia congênita deve começar com a determinação do nível sérico de Epo. A presença de um nível sérico de Epo subnormal, na ausência de PV, sugere a existência de uma mutação germinativa do receptor da eritropoietina. Se o nível sérico de Epo é normal ou elevado, o próximo passo é medir a p50 (a tensão de oxigênio em que a hemoglobina está saturada a 50%). Uma diminuição da p50 sugere presença de hemoglobinopatia com alta afinidade de oxigênio ou deficiência de 2,3-bifosfoglicerato (2,3-BPG). Se o p50 é normal, então a possibilidade de mutações *VHL* (geralmente associadas a um nível de Epo sérico aumentado) deve ser considerada em primeiro lugar porque estas constituem as mutações mais frequentes em policitemia congênita. Estudos de expressão gênica podem identificar duas expressões fenotípicas diferentes da policitemia vera com relação a duração da doença, níveis de hemoglobina, esplenomegalia e risco de tromboembolismo.[5]

Tabela 166-5

Classificação da eritrocitose

1. Eritrocitose congênita
   a. Associada a P50 reduzida (pressão parcial de oxigênio na qual 50% da hemoglobina está saturada com oxigênio)
      i. Hemoglobinopatia de alta afinidade pelo oxigênio (usualmente autossômica dominante)
      ii. Deficiência de 2,3-bifosfoglicerato (usualmente autossômica recessiva)
      iii. Metemoglobinemia
   b. Associada a P50 normal
      i. Mutações *VHL*, incluindo policitemia de Chuvash (usualmente autossômica recessiva)
      ii. Mutações *PHD2*
      iii. Mutações *HIF2-α*
      iv. Mutações *EPOR* (usualmente autossômica dominante)
2. Eritrocitose adquirida
   a. Clonal (policitemia vera)
   b. Secundária
      i. Estimulada pela hipóxia
         (1) Doença pulmonar crônica
         (2) *Shunts* cardiopulmonares direita-esquerda
         (3) Habitação em alta altitude
         (4) Uso de tabaco ou envenenamento por monóxido de carbono
         (5) Apneia do sono ou síndrome de hipoventilação
         (6) Estenose da artéria renal
      ii. Independente de hipóxia
         (1) Uso de preparações androgênicas ou injeções de eritropoietina
         (2) Após transplante renal
         (3) Hemangioblastoma cerebelar ou meningioma
         (4) Feocromocitoma, leiomioma uterino, cistos renais ou adenoma de paratireoide
         (5) Carcinoma hepatocelular ou carcinoma de células renais

Com a permissão de Patnaik MM, Tefferi A. The complete evaluation of erythrocytosis: congenital and acquired. *Leukemia*. 2009;23:834-844.

A Tabela 166-6 descreve as diferentes causas de trombocitose e a Figura 166-5 fornece uma abordagem algorítmica para o seu diagnóstico. A Figura 166-6 ilustra o valor do exame do esfregaço de sangue periférico no diagnóstico diferencial de trombocitose. Outras causas de fibrose medular são indicadas na Tabela 166-7. O diagnóstico de mielofibrose pós-PV ou pós-TE requer documentação completa de um diagnóstico morfológico anterior de PV ou TE, respectivamente.

Tabela 166-6

Causas de trombocitose em coortes não selecionadas de pacientes consecutivos

	Contagem de Plaquetas (% Aproximada de Pacientes)	
CONDIÇÃO	**ADULTOS, >500.000/ML**	**>1 MILHÃO/ML**
Infecção	22	31
Trombocitose de rebote	19	3
Dano tecidual (cirurgia)	18	14
Inflamação crônica	13	9
Malignidade	6	14
Distúrbios renais	5	<1
Anemia hemolítica	4	<1
Estado pós-esplenectomia	2	19
Perda de sangue	NS	6
Trombocitemia essencial (primária)	3	14

NS = não mencionado.

De Tefferi A, Gilliland DG. Classification of chronic myeloid disorders: from Dameshek towards a semi-molecular system. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006;19:365-385.

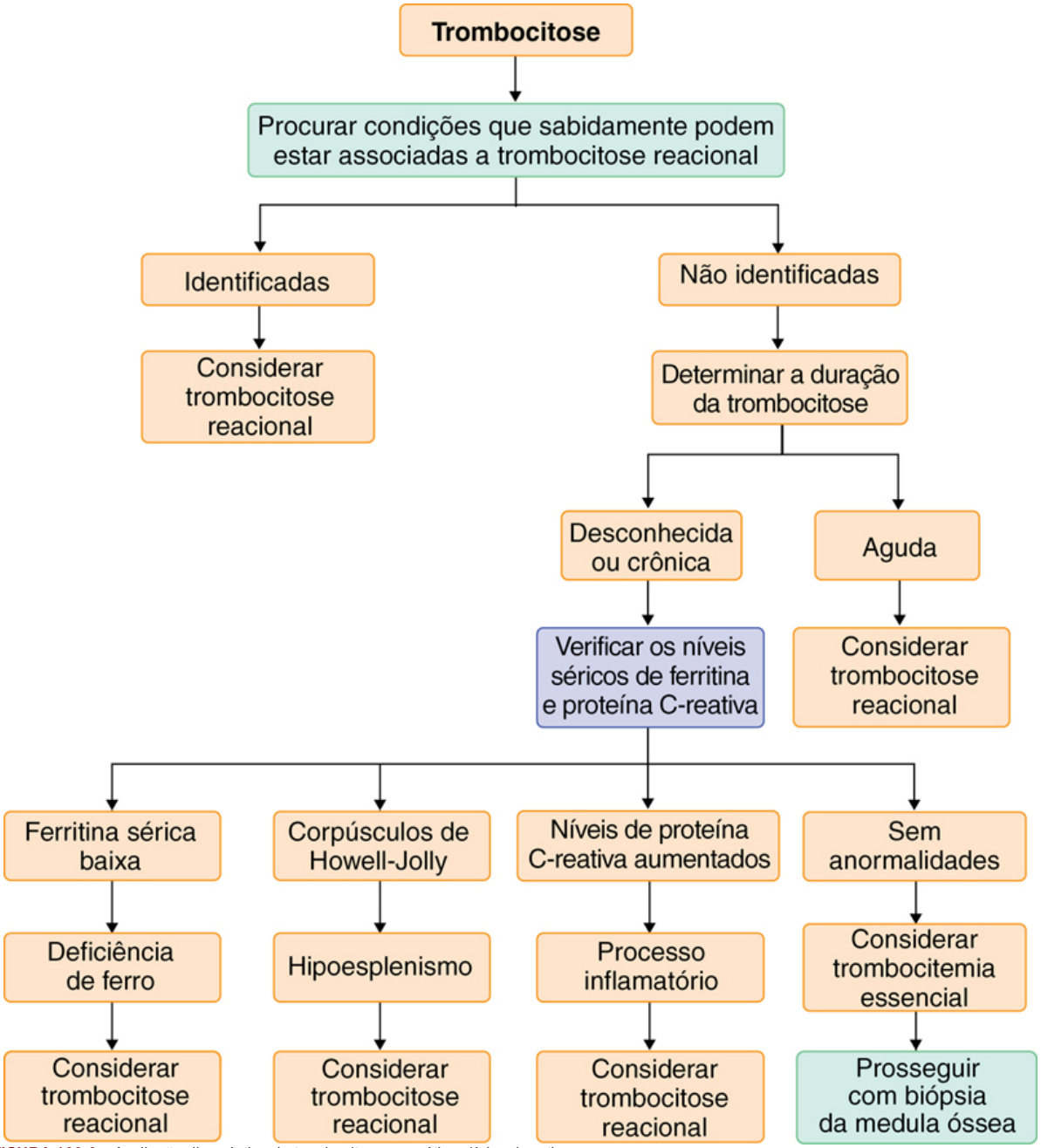

FIGURA 166-6 Avaliação diagnóstica da trombocitose na prática clínica de rotina.

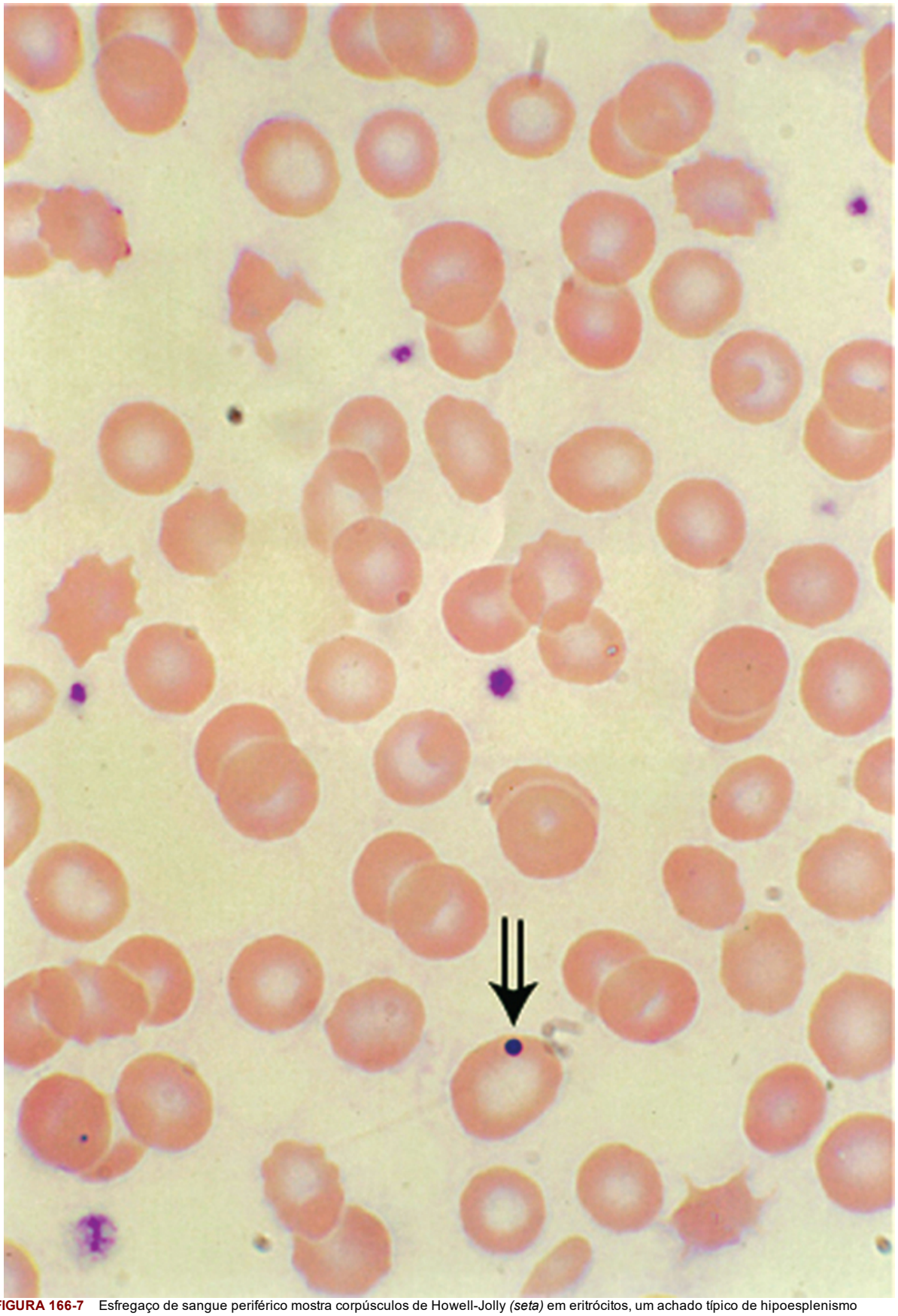

FIGURA 166-7 Esfregaço de sangue periférico mostra corpúsculos de Howell-Jolly *(seta)* em eritrócitos, um achado típico de hipoesplenismo funcional ou cirúrgico.

Tabela 166-7

Causas de fibrose medular

DISTÚRBIOS MIELOIDES
Mielofibrose primária
Câncer metastático
Leucemia mieloide crônica
Síndrome mielodisplásica
Doença mieloide atípica
Leucemia megacariocítica aguda
Outras leucemias mieloides agudas
Síndrome da plaqueta cinza
DISTÚRBIOS LINFOIDES
Leucemia de células pilosas
Mieloma múltiplo
Linfoma
DISTÚRBIOS NÃO HEMATOLÓGICOS
Distúrbios do tecido conjuntivo
Infecções (tuberculose, calazar)
Raquitismo por deficiência de vitamina D
Osteodistrofia renal

Tratamento

Trombocitemia Essencial e Policitemia Vera

A terapia medicamentosa na TE ou PV não tem demonstrado melhora na sobrevida ou impedimento da transformação da doença em MF pós-TE ou pós-PV ou NMP em fase blástica. Em vez disso, o principal objetivo da terapia específica na TE ou PV é tanto prevenir a trombose em pacientes de alto risco (*i. e.*, idade 60 anos ou superior ou presença de história de trombose) como aliviar sintomas não ameaçadores à vida, incluindo distúrbios microvasculares (p. ex., cefaleias, parestesia acral, eritromelalgia), prurido ou esplenomegalia sintomática. Os sintomas microvasculares são geralmente tratados de forma eficaz com doses baixas de ácido acetilsalicílico (81 mg/dia). A causa do prurido associado a NMP é pouco compreendida, mas a sua resposta dramática à terapia com inibidores da JAK (ver discussão adiante) sugere uma relação causal com as citocinas que utilizam a sinalização JAK-STAT. Outras terapias para o prurido associado a NMP incluem anti-histamínicos, inibidores da recaptação da serotonina, interferon-α (INF-α) e fototerapia. A esplenomegalia sintomática geralmente é manejada com tratamento com hidroxiureia (dose inicial de 500 mg por via oral duas vezes ao dia).

Observação por si só é aceitável em pacientes jovens assintomáticos com TE sem história de trombose[6]; a presença de sintomas microvasculares, fatores de risco cardiovascular ou a mutação *JAK2*V617F justifica o uso da terapia com ácido acetilsalicílico uma vez por dia. A terapia citorredutora para a prevenção da trombose é indicada apenas na doença de alto risco (Tabela 166-8). Estudos randomizados têm demonstrado o valor de uma dose baixa de ácido acetilsalicílico (40 a 100 mg/dia) na PV[A1] e da hidroxiureia (dose inicial, 500 mg por via oral duas vezes ao dia)[A2] ou anagrelide (a partir de 1 mg por dia)[A3] em pacientes de alto risco com TE. Com base em evidência prospectiva mas não controlada, a maioria dos especialistas concorda que a terapia com baixa dose de ácido acetilsalicílico (81 mg/dia) também deve ser considerada para TE e a terapia com hidroxiureia, para a PV de alto risco (Tabela 166-8). Além disso, o tratamento com flebotomia é necessário para todos os pacientes com PV e o hematócrito-alvo em pacientes tratados com ácido acetilsalicílico deve ser inferior a 45%, com base na mais recente informação a partir de um estudo controlado.[A4]

Tabela 166-8

Estratificação do risco e terapia adaptada ao risco na trombocitemia essencial, policitemia vera e mielofibrose primária

GRUPOS DE RISCO: PV E TE	MANEJO: TE	MANEJO: PV	MANEJO: MFP	GRUPOS DE RISCO IPSS: MFP
Baixo risco (idade <60 anos *e* ausência de história de trombose)	Ácido acetilsalicílico em baixa dose	Ácido acetilsalicílico em baixa dose + flebotomia§	Observação	Baixo risco (sem fatores de risco¶)
Baixo risco com trombocitose extrema*	Ácido acetilsalicílico em baixa dose†	Ácido acetilsalicílico em baixa dose†+ flebotomia	Tratamento convencional‖	Risco intermediário-1 (um fator de risco¶)
Alto risco (idade ≥60 anos *ou* história de trombose)	Ácido acetilsalicílico em baixa dose + hidroxiureia‡	Ácido acetilsalicílico em baixa dose + flebotomia + hidroxiureia‡	Allo-SCT se idade <65 anos ou terapia experimental	Risco intermediário-1 com transfusões ou cariótipo desfavorável
			Allo-SCT se idade <65 anos ou terapia experimental	Risco intermediário-2 (2 fatores de risco¶)
			Allo-SCT se idade <65 anos ou terapia experimental	Alto risco (≥3 fatores de risco¶)

Allo-SCT = transplante alogênico de células-tronco; TE = trombocitemia essencial; MFP = mielofibrose primária; PV = policitemia vera.

* Trombocitose extrema é definida como contagem de plaquetas >1.000 × 10^9/L.

† Síndrome de von Willebrand adquirida clinicamente significativa (atividade do cofator ristocetina <30%) deve ser excluída antes da utilização do ácido acetilsalicílico em pacientes com trombocitose extrema devido aos riscos de sangramento.

‡ Em pacientes intolerantes ou resistentes à hidroxiureia, o interferon-α (idade <60 anos) ou bussulfano ou pipobromano (idade superior a 60 anos) podem ser utilizados.

§ Na presença de terapia com ácido acetilsalicílico, o alvo do hematócrito pode variar entre 38% e 50% e é mantido a um nível que mantenha o melhor estado de desempenho.

‖ Preparações androgênicas ou talidomida com prednisona para anemia; hidroxiureia para esplenomegalia sintomática.

¶ O International Prognostic Scoring System (IPSS) utiliza cinco fatores de risco para sobrevida inferior: idade superior a 65 anos, hemoglobina <10 g/dL, contagem de leucócitos >25 × 10^9/L, blastos circulantes ≥1% e presença de sintomas constitucionais.

Em pacientes com TE de alto risco nos quais a terapia citorredutora é indicada, um alvo plaquetário inferior a 400 × 10^9/L é razoável e apoiado por dados de estudos retrospectivos. A hidroxiureia continua sendo o fármaco de primeira escolha tanto para a TE e quanto para a PV de alto risco. Pacientes com PV ou TE de alto risco que são intolerantes ou resistentes à hidroxiureia podem ser controlados de forma eficaz com INF-α ou bussulfano.

O entusiasmo em relação ao uso de IFN recombinante nas NMPs foi atenuado pela toxicidade dos fármacos, muitas vezes levando à sua interrupção. A adição de polietilenoglicol (PEG) ao IFN-α resultou numa meia-vida mais longa, permitindo uma administração menos frequente, maior estabilidade do fármaco, menor imunogenicidade e menor toxicidade, que levou ao aumento da utilização de PEG-IFN-α ao invés de IFN recombinante.

Entre os dois medicamentos de segunda linha, este autor prefere o uso de INF-α para pacientes com menos de 65 anos e bussulfano no grupo de idade mais avançada. Como os efeitos do INF-α na saúde a longo prazo e o seu impacto na sobrevida e nas complicações da doença são desconhecidos, é necessário um estudo controlado antes da recomendação do INF-α como terapia de primeira linha na PV e na TE. O bussulfano é iniciado na dose de 4 mg/dia por via oral e suspenso na presença de contagem de plaquetas inferior a 100 × 10^9/L ou contagem de leucócitos abaixo de 3 × 10^9/L, e a dose é reduzida para 2 mg/dia se os níveis são inferiores a 150 × 10^9/L e a 5 × 10^9/L, respectivamente.

Há um medo infundado relativo à leucemogenicidade farmacológica com o uso de hidroxiureia ou bussulfano; não existem estudos controlados nem na PV nem na TE, que demonstrem que este seja o caso. Um grande estudo retrospectivo recente em PV, envolvendo mais de 1.500 pacientes, não demonstrou nenhuma evidência para leucemogenicidade ligada à hidroxiureia ou ao bussulfano. A gravidez na TE está associada a risco aumentado (~35% *versus* cerca de 15% na população de controle) de aborto espontâneo no primeiro trimestre. Não existe nenhuma associação entre o aumento do risco de aborto espontâneo e do grau de trombocitose. Pacientes grávidas de baixo risco com TE ou PV são tratadas da mesma forma que as suas homólogas não grávidas, e o uso de ácido acetilsalicílico em baixas doses tem sido associado a uma menor prevalência de abortos no primeiro trimestre em estudos retrospectivos. Mulheres grávidas de alto risco com TE (*i. e.*, mulheres com trombose anterior) necessitam de terapia citorredutora tal como qualquer outro paciente de alto risco. Nessas pacientes, há escassas evidências sobre a segurança do uso do IFN-α.

Os sangramentos graves ocorrem em menos de 10% dos pacientes com TE. A trombocitose extrema (*i. e.*, contagem de plaquetas >1 milhão/μL) parece ser um fator de risco para sangramento, em parte por causa da síndrome da doença de von Willebrand adquirida. Como tal, tem sido recomendada a determinação da atividade do cofator ristocetina em pacientes com trombocitose extrema e evitar a utilização da terapia com ácido acetilsalicílico se o valor for inferior a 30%.

Mielofibrose Primária

A terapia convencional para a MFP é paliativa em sua grande parte, e não foi demonstrada melhora na sobrevida. A anemia e a esplenomegalia sintomática são as principais indicações para o tratamento da MFP. Os fármacos convencionais utilizados para o tratamento da anemia associada à MFP incluem preparações androgênicas (p. ex., fluoximesterona por via oral, 10 mg duas vezes ao dia), danazol (400 a 600 mg/dia por via oral), prednisona (30 a 40 mg/dia) e fatores estimuladores da eritropoiese (ESA).[7] O uso de ESAs pode exacerbar a esplenomegalia associada à MFP, e é ineficaz em pacientes dependentes de transfusão. O rastreio do câncer da próstata em homens é necessário quando se considera o tratamento com preparações androgênicas. As taxas de resposta à prednisona, preparações androgênicas ou danazol estão perto dos 20% e a média de duração de resposta é de cerca de um a dois anos.

Estudos recentes têm demonstrado o valor da talidomida e de fármacos semelhantes à talidomida, tais como lenalidomida, no tratamento da anemia na MFP. A talidomida como agente único (50 a 200 mg/dia via oral) não é tão eficaz quanto o fármaco combinado com a prednisona (30 mg/dia), em que as taxas de resposta relatadas variam de 20% a 62% para a anemia, 25% a 80% para a trombocitopenia e 7% a 30% para a esplenomegalia. As taxas de resposta com lenalidomida são semelhantes, mas a droga funciona melhor na presença da anomalia citogenética del (5q) (Consulte o Cap. 182 sobre síndrome mielodisplásica.) A ocorrência de neuropatia periférica com a talidomida e de pancitopenia grave com a lenalidomida tem limitado sua utilização na maioria dos pacientes com a doença.

O fármaco de escolha para a esplenomegalia sintomática na MFP é a hidroxiureia (dose inicial de 500 mg por via oral, duas vezes ao dia). Casos refratários à hidroxiureia foram muitas vezes controlados com esplenectomia no passado, uma vez que o valor de outros fármacos convencionais a este respeito era limitado (seção a seguir sobre a terapia farmacológica experimental). As indicações para a esplenectomia na MFP incluíam desconforto mecânico, hipertensão portal sintomática (*i. e.*, associada com ascite ou sangramento de varizes) e transfusões frequentes de hemácias. A taxa de mortalidade perioperatória na esplenectomia em MFP é entre 5% e 10%. Complicações pós-esplenectomia ocorrem em aproximadamente 50% dos pacientes e incluem sangramento, trombose, hepatomegalia, trombocitose extrema, leucocitose e aumento dos blastos circulantes. A terapia profilática com hidroxiureia tem sido aconselhada para evitar a trombocitose pós-esplenectomia. O *shunt* portossistêmico intra-hepático transjugular pode ser considerado para aliviar os sintomas de hipertensão portal.

A hematopoiese extramedular é a principal causa de hepatoesplenomegalia na MFP e MF pós-PV ou pós-TE. A HEM não hepatoesplênica também ocorre na MFP e pode envolver a coluna vertebral (compressão da medula espinhal), linfonodos, pulmões (hipertensão pulmonar), pleura (derrame), intestino delgado, peritônio (ascite), trato urogenital, pele ou coração. O diagnóstico é geralmente baseado em biópsias de tecidos, mas os estudos de imagem às vezes são utilizados; a hipertensão pulmonar associada a MF pode ser confirmada por cintilografia com enxofre coloidal marcado com tecnécio-99m, que mostra a captação pulmonar difusa.

A radioterapia tem sido uma opção de tratamento para a HEM hepatoesplênica ou não hepatoesplênica. A irradiação esplênica (100 a 500 cGy em 5 a 10 frações) induz a redução transitória no tamanho do baço, mas pode ser associada a pancitopenia potencialmente fatal. Estudos mais recentes sugerem uma relativa segurança

e valor do tratamento de mais baixa dose (dose total de 100 cGy em quatro frações diárias de 25 cGy). A radioterapia funciona melhor para a HEM não hepatoesplênica. O fracionamento único (100 a 400 cGy) de campo envolvido tem demonstrado beneficiar pacientes com hipertensão pulmonar ou dor de extremidades associada à MF.

Sintomas relevantes para a qualidade de vida na MF incluem fadiga intensa, sudorese noturna, perda de peso, prurido, dor óssea e tosse não produtiva. A terapia farmacológica convencional é inadequada para o manejo desses sintomas. Estudos recentes da terapia com inibidor de JAK na MFP ou MF pós-PV ou pós-TE sugerem um benefício importante em relação ao controle de sintomas constitucionais e caquexia.

Terapias Farmacológicas Experimentais em Neoplasias Mieloproliferativas

Os inibidores da JAK-ATP miméticos representam atualmente a terapia de investigação farmacológica mais popular na MF.[8] O ruxolitinibe está atualmente aprovado pela U.S. Food and Drug Administration para uso na MF e o momelotinibe está sendo comparado com o ruxolitinibe em um estudo randomizado fase 3. O ruxolitinibe é um inibidor da JAK1/JAK2. Dois estudos randomizados que comparam o ruxolitinibe com placebo ou com tratamento de suporte foram agora publicados. No ensaio COMFORT-1, que compara o fármaco com placebo,[A5] a taxa de resposta de redução do tamanho do baço foi de aproximadamente 42% para o ruxolitinibe *versus* menos de 1% para o placebo. Além disso, cerca de 46% dos pacientes apresentaram melhora substancial dos seus sintomas constitucionais, tais como sudorese noturna, prurido e fadiga. No entanto, a utilização do fármaco *versus* placebo foi associada a anemia (31% *versus* 13,9%) e trombocitopenia (34,2% *versus* 9,3%). O ensaio COMFORT-2 compara o ruxolitinibe com a "melhor terapia disponível."[A6] A resposta de redução do tamanho do baço foi de 28,5% com o ruxolitinibe *versus* 0% com a outra terapia, e a utilização do fármaco foi associada a trombocitopenia (44,5% *versus* 9,6%), anemia (40,4% *versus* 12,3%) e diarreia (24,0% *versus* 11,0%). O desfecho a longo prazo do ruxolitinibe é associado a altas taxas de descontinuação do tratamento e a ocorrência de sintomas de abstinência graves durante a descontinuação do tratamento ("síndrome de abstinência do ruxolitinibe"), caracterizada por recaída aguda dos sintomas da doença, esplenomegalia acelerada, agravamento de citopenias e ocasional descompensação hemodinâmica. As informações de acompanhamento de três anos no COMFORT-2 sugeriram uma taxa de descontinuação do fármaco de 55% e uma leve mas significativa melhora na sobrevida sem qualquer evidência do efeito da droga na carga alélica de *JAK2*V617F ou fibrose da medula óssea.[A7] Além disso, os relatos agora têm associado a terapia a ruxolitinibe a infecções oportunistas graves.

O momelotinibe (MMB, GS-0387, CYT387) é um inibidor da JAK1 e JAK2. Entre os primeiros 60 pacientes tratados em um estudo de fase 1 e 2,[9] toxicidades limitantes da dose incluíam cefaleia de grau 3 e hiperlipasemia (lipase elevada). As respostas da anemia e do baço foram 59% e 48%, respectivamente. A maioria dos pacientes teve melhora dos sintomas constitucionais. O fármaco está atualmente em estudo de fase 3 e está sendo comparado com o ruxolitinibe. Claramente, existe a necessidade de avaliar mais fármacos antes de tirar quaisquer conclusões sobre o valor da terapia anti-JAK2 na MF ou NMP relacionadas. Também é cada vez mais evidente que alguns dos efeitos salutares desses fármacos poderiam ser resultado de uma potente atividade anticitocina.

Transplante Alogênico de Células-tronco

O transplante alogênico de células-tronco é uma modalidade de tratamento razoável na MFP, especialmente na presença de doença de alto risco.[10] No entanto, existe um risco importante de mortalidade e morbidade associadas ao tratamento. Em um estudo, por exemplo, a sobrevida livre de doença em cinco anos e a taxa de mortalidade relacionada com o tratamento foram de 33% e 35% para transplantes relacionados e 27% e 50% para transplantes não relacionados, respectivamente. As respectivas taxas de doença do enxerto *versus* hospedeiro crônica e de recaída para transplantes relacionados foram de 40% e 32%, respectivamente. O resultado não pareceu ser favoravelmente afetado pelo condicionamento de intensidade reduzida (RIC). Em um outro estudo de transplante com RIC, a taxa de sobrevida livre de doença em cinco anos foi estimada em 51%, a doença do enxerto *versus* hospedeiro crônica em 49% e recaída em 29%. A esplenectomia antes do transplante pode não afetar o resultado. Há atualmente muito interesse em avaliar o uso dos inibidores da JAK antes do transplante, com experiências favoráveis e desfavoráveis reportadas por diferentes investigadores, justificando a necessidade de mais estudos antes de recomendar tal estratégia.

Prognóstico

Trombocitemia Essencial e Policitemia Vera

Nem a TE nem a PV são doenças curáveis atualmente, e a terapia corrente não tem mostrado prolongar a sobrevida. Em um estudo de 1.545 pacientes com PV, a sobrevida foi negativamente afetada pela idade avançada, leucocitose, cariótipo anormal e trombose venosa.[11] Os três primeiros fatores também predizem transformação leucêmica, que foi de 2,3% em dez anos e 5,5% em 15 anos. A transformação leucêmica foi associada a exposição ao tratamento com pipobromano ou P32/clorambucil, mas não com hidroxiureia ou bussulfano.

Na TE definida pelos critérios da OMS, um estudo internacional identificou a idade de 60 anos ou mais, história de trombose, fatores de risco cardiovasculares (RCV), contagem de leucócitos superior a 11 × 10(9)/L e a presença de *JAK2*V617F como preditores independentes de trombose arterial, e o sexo masculino como preditor de trombose venosa.[12] Em um modelo prognóstico subsequente,[13] o risco de trombose foi menor na ausência desses fatores de risco e intermediário ou alto na sua presença. Na TE, as mutações *CALR* foram correlacionadas com o sexo masculino, idade mais jovem, menor contagem de leucócitos, menor nível de hemoglobina, maior contagem de plaquetas e maior sobrevida livre de trombose.[14] A transformação fibrótica ou leucêmica na TE ou PV é relativamente pouco frequente (uma taxa combinada de <10% nos primeiros 15 anos de doença).

A estratificação atual do risco na PV e TE é projetada para estimar o risco de trombose (Tabela 166-8). Idade de 60 anos ou mais e história de trombose são os dois principais fatores de risco usados para classificar os pacientes com PV ou TE em grupos de risco baixo (sem fatores de risco) e alto (um ou dois fatores de risco). Além disso, devido ao potencial risco de sangramento, pacientes de baixo risco com trombocitose extrema (contagem de plaquetas >1.000 × 10^9/L) são considerados separadamente. Com a recente descoberta das mutações *CALR* e sua associação a um menor risco de trombose, o efeito trombogênico da *JAK2*V617F está sendo cada vez mais reconhecido. Assim, estudos mais recentes têm identificado a presença de *JAK2*V617F ou fatores de risco cardiovascular como fatores de risco adicionais para trombose na TE.

Mielofibrose Primária

O modelo de prognóstico mais robusto para a MFP é o Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS)-plus, que engloba oito parâmetros adversos: idade superior a 65 anos, hemoglobina inferior a 10 g/dL, contagem de leucócitos superior a 25 × 10^9/L, 1% ou mais de blastos circulantes, sintomas constitucionais, cariótipo desfavorável, necessidade de transfusões de hemácias e contagem de plaquetas inferior a 100 × 10^9/L. As quatro categorias de risco DIPSS-plus com base nesses fatores de risco são baixo (sem fatores de risco), intermediário-1 (um fator de risco), intermediário-2 (dois ou três fatores de risco) e alto (quatro ou mais fatores de risco), com os respectivos períodos de sobrevida mediana de 15,4, 6,5, 2,9 e 1,3 anos. Mais recentemente, as mutações *ASXL1* têm sido identificadas como um fator de risco independente do DIPSS-plus. Além disso, as mutações *CALR* na MFP foram associadas a menos idade, maior contagem de plaquetas e menor incidência de anemia, leucocitose e mutações de spliceossomos e maior tempo de sobrevida global. A melhor sobrevida na MFP foi encontrada na presença de *CALR* e ausência da mutação *ASXL1* (*i. e.*, $CALR^+ASXL1^-$) e pior sobrevida em pacientes com estado mutacional $CALR^-ASXL1^+$.[15]

Comentários finais

Apesar das produtivas descobertas das mutações *JAK2*, *MPL* e *CALR*, a patogenia das NMP *BCR-ABL1*-negativas permanece complexa e pouco compreendida. É cada vez mais evidente que a *JAK2* não representa toda a explicação destas doenças, e, assim, devemos reduzir as nossas expectativas em relação às estratégias de tratamento anti-JAK2, mas, em vez disso, prestar atenção em conhecimentos patogênicos adicionais provenientes de estudos de laboratório correlacionados. Por fim, é preciso reconhecer a história natural relativamente indolente da TE e PV e evitar tratamentos desnecessários, especialmente em pacientes de baixo risco. Atualmente há uma necessidade não resolvida de tratamento para a MFP, e é aí que está o verdadeiro desafio e onde são necessários progressos. Espera-se que o sequenciamento de nova geração ajude a identificar novas mutações adicionais e assinaturas moleculares de prognóstico relevante em NMP.

Referência de Grau A

A1. Squizzato A, Romualdi E, Passamonti F, et al. Antiplatelet drugs for polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4: CD006503.

A2. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005;353:33–45.

A3. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood*. 2013;121:1720–1728.

A4. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013;368:22–33.

A5. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:799–807.

A6. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:787–798.

A7. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2013;122:4047–4053.

Referências Gerais

1. Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol*. 2014;89:581–587.
2. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013;369:2379–2390.
3. Tefferi A, Pardanani A. Genetics: CALR mutations and a new diagnostic algorithm for MPN. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11:125–126.
4. Keohane C, McMullin MF, Harrison C. The diagnosis and management of erythrocytosis. *BMJ*. 2013;347:f6667.
5. Spivak JL, Considine M, Williams DM, et al. Two clinical phenotypes in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2014;371:808–817.
6. Tefferi A, Barbui T. Personalized management of essential thrombocythemia-application of recent evidence to clinical practice. *Leukemia*. 2013;27:1617–1620.
7. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2014;89:915–925.
8. Rosenthal A, Mesa RA. Janus kinase inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15:1265–1276.
9. Pardanani A, Laborde RR, Lasho TL, et al. Safety and efficacy of CYT387, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *Leukemia*. 2013;27:1322–1327.
10. Salit RB, Deeg HJ. Role of hematopoietic stem cell transplantation in patients with myeloproliferative disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28:1023–1035.
11. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27:1874–1881.
12. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHOdefined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood*. 2011;117:5857–5859.
13. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012;120:5128–5133.
14. Rumi E, Pietra D, Ferretti V, et al. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood*. 2014;123:1544–1551.
15. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. CALR and ASXL1 mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: an international study of 570 patients. *Leukemia*. 2014;28:1494–1500.

No Brasil

Em estudo de 2007, realizado na Universidade Estadual de Campinas, foi estimada a relação entre as síndromes mieloproliferativas e a presença da mutação *JAK2* V617F. Foram incluídos 103 pacientes no estudo. Houve positividade em 47 de 49 (96%) pacientes com policitemia vera, 14 de 25 (56%) dos casos de mielofibrose idiopática e 8 de 29 (28%) daqueles com diagnóstico de trombocitemia essencial. Estes números sugerem frequências da mutação no Brasil semelhantes àquelas observadas nas populações de outros países.

Estudo retrospectivo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, realizado em 2008, avaliou 66 pacientes com policitemia vera. Características clínicas e demográficas observadas revelaram uma população com mediana de idade de 61 anos ao diagnóstico, média de Hb de 18,8 mg/dL e plaquetometria média de 593 mil/mm^3. Em relação ao tratamento instituído, 88% dos pacientes receberam hidroxiureia, com ou sem flebotomia. Após acompanhamento de 77 meses, 22 pacientes (33,3%) tiveram evento trombótico novo, principalmente arterial. A incidência de leucemia e mielofibrose foi de 0,42% por paciente-ano e 1,06% por paciente-ano, respectivamente. A sobrevida após sete anos foi de 77,8%. Apesar da pequena amostra populacional, as características clínicas e os desfechos observados neste estudo foram semelhantes àqueles citados em trabalhos americanos e europeus.

Um estudo de 2015 da Universidade Federal de São Paulo, em conjunto com a Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, avaliou 65 pacientes com neoplasia mieloproliferativa. Destes, 36 (55,4%) tinham positividade para *JAK2*V617F, um (1,5%) para MPLW515L e 18 (27,7%) para mutação da calreticulina (CALR). A mutação da CALR foi positiva em 38,1% dos pacientes com mielofibrose, 12,5% dos casos de trombocitemia essencial e 33% dos pacientes com mielofibrose pós-trombocitemia essencial. Pacientes com mutação da CALR tiveram maior contagem plaquetária e menor incidência de esplenomegalia do que aqueles com *JAK2*V617F. Dentre os pacientes com mielofibrose primária (21/65), aqueles com mutação da CALR sofreram menos eventos trombóticos. Este resultado está em concordância com estudos prévios, que sugerem um melhor prognóstico para pacientes com mutação da CALR em comparação com os portadores de *JAK2*V617F.

Bibliografia

Monte-Mór BCR, et al. JAK2 V617F prevalence in Brazilian patients with polycythemia vera, idiopathic myelofibrosis and essential thrombocythemia. *Genetics and Molecular Biology*. 2007;30:336–338.

Linardi CCG, et al. Diagnosis and treatment of polycythemia vera: Brazilian experience from a single institution. *São Paulo Medical Journal*. 2008;126:52–57.

Nunes DPT, et al. CALR mutations screening in wild type JAK2V617F and MPLW515K/L Brazilian myeloproliferative neoplasm patients. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2015;55:236–240.

Leucocitose e leucopenia

Nancy Berliner

A contagem periférica normal de glóbulos brancos (CGB) varia entre 4.500/μL e 10.000/μL, com uma média de 7.500/μL e é composta de neutrófilos, linfócitos, monócitos, basófilos e eosinófilos. Como os neutrófilos geralmente representam cerca de 60% dos leucócitos periféricos, a alteração na CGB normalmente reflete na elevação ou redução da contagem absoluta de neutrófilos. A leucocitose, uma CGB elevada, e a leucopenia, uma CGB reduzida, podem ser secundárias a uma doença subjacente, à exposição a medicamentos ou manifestações de um distúrbio hematológico primário. Este capítulo esboça as causas primárias e secundárias de leucocitose e leucopenia, concentrando-se particularmente na neutrofilia e neutropenia.

Dinâmica neutrofílica normal

Os neutrófilos se originam de células progenitoras multipotentes na medula óssea que também formam os eritrócitos, megacariócitos, eosinófilos, basófilos e monócitos. Os precursores de neutrófilos na medula amadurecem em seis a dez dias para formar um *pool* de armazenamento de neutrófilos maduros (Fig. 167-1). Conjuntamente, a população medular constitui cerca de 95% do total da massa de granulócitos do corpo (20% de precursores de neutrófilos, 75% de bastonetes maduros e neutrófilos). Assim, o *pool* de neutrófilos circulantes representa apenas aproximadamente 5% do total de neutrófilos do corpo, dos quais um pouco mais da metade são aderentes, em dado momento, ao endotélio vascular e ao baço, um fenômeno chamado *marginação*. Esses neutrófilos marginais são posicionados para liberação imediata na circulação durante momentos de estresse. Os neutrófilos remanescentes circulam livremente no sangue. Pensava-se que a meia-vida dos neutrófilos no sangue periférico era muito curta, apenas seis a 12 horas; no entanto, estudos *in vivo* mais recentes sugerem que estes circulam por até três a quatro dias,[1] subsequentemente migrando para os tecidos, onde podem sobreviver por um a quatro dias. Mudanças no número de neutrófilos refletem estas dinâmicas. A neutrofilia ocorre como resultado do aumento da produção medular, do aumento da liberação de neutrófilos do grupo de armazenamento ou da mobilização de neutrófilos do grupo marginal. A neutropenia, por outro lado, pode resultar da diminuição da produção, do aumento na marginação com ou sem sequestro pelo baço ou do aumento da destruição das células periféricas.

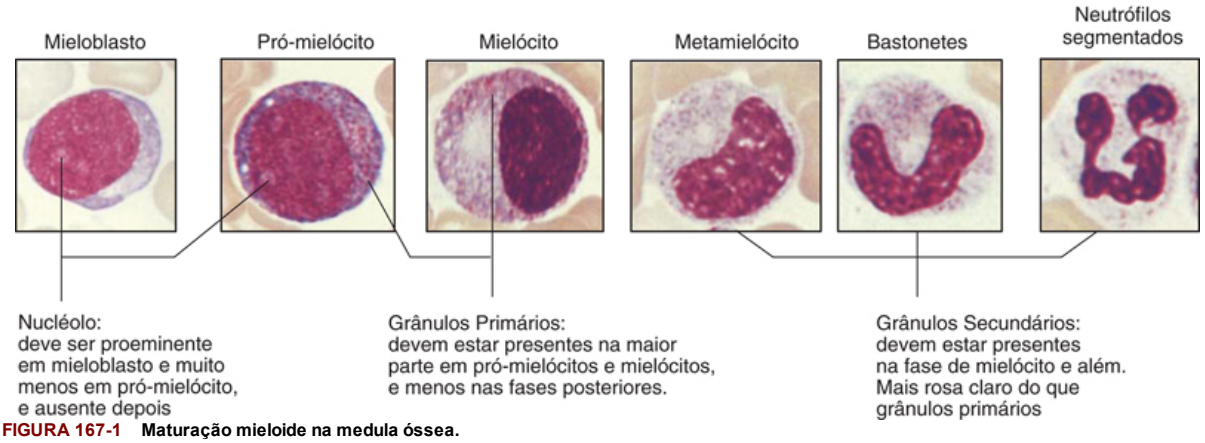

FIGURA 167-1 Maturação mieloide na medula óssea.
Nucléolos são proeminentes nos mieloblastos, muito menos frequentes em pró-mielócitos e ausentes em formas mais maduras. Grânulos primários estão presentes no citoplasma de pró-mielócitos e mielócitos e grânulos secundários predominam além do estágio de mielócito.

Neutrofilia

A maioria dos casos de neutrofilia é reacional ou secundária a um processo inflamatório subjacente. Isso inclui a neutrofilia causada por infecção, inflamação crônica, estresse, drogas, neoplasia não hematológica, estimulação da medula (como na hemólise ou púrpura trombocitopênica idiopática) ou após esplenectomia. As causas primárias de neutrofilia podem ser congênitas, incluindo neutrofilia hereditária, síndrome de Down e deficiência de adesão leucocitária (LAD), ou adquiridas, como no caso da leucemia mieloide crônica e outras doenças mieloproliferativas (Tabela 167-1).

Tabela 167-1

Diagnóstico diferencial de neutrofilia

- Etiologias hematológicas primárias
  - Neutrofilia congênita
    - Neutrofilia hereditária
    - Neutrofilia idiopática crônica
    - Síndrome de Down
    - Deficiência da adesão leucocitária (LAD)
      - LAD-1
      - LAD-2
  - Neoplasmas hematológicos adquiridos
    - Neoplasia mieloproliferativa
      - Leucemia mieloide crônica
      - Policitemia vera
- Secundária a outras entidades de doença
  - Infecção
    - Liberação de via aguda de grupos marginais e de armazenamento
    - Aumento crônico da mielopoiese (p. ex., tuberculose, infecção fúngica, abscesso crônico outras infecções crônicas)
  - Inflamação crônica
    - Doença reumática: artrite reumatoide juvenil, artrite reumatoide, doença de Still e outras
    - Doença inflamatória intestinal
    - Doença granulomatosa
    - Hepatite crônica
  - Tabagismo
  - Estresse
  - Induzida por medicamentos
    - Corticosteroides
    - β-agonistas
    - Lítio
    - Administração de citocina recombinante
- Malignidades não hematológicas
    - Tumores secretores de citocina (pulmão, língua, rim, tumores uroteliais)
    - Metástase de medula (mieloftise)
- Estímulo da medula
    - Anemia hemolítica, trombocitopenia autoimune
    - A recuperação da supressão da medula
    - Administração de citocinas recombinantes
- Pós-esplenectomia

Etiologia

Causas de Neutrofilia Secundária

Infecção

Muitas das infecções bacterianas agudas se apresentam com uma leucocitose discreta com "desvio à esquerda", ou seja, com circulação de células mieloides imaturas. Esse desvio à esquerda é comumente associado à liberação de um número maior de bastonetes; entretanto, no estresse grave, observa-se metamielócitos circulantes e até mesmo as células anteriores (Fig. 167-1) no sangue periférico. A leucocitose ocorre em minutos a horas da infecção devido à liberação de neutrófilos da medula óssea e de grupos marginais. O exame desses neutrófilos em esfregaço de sangue periférico pode demonstrar granulação tóxica (Fig. 157-18), corpúsculos de Döhle (Fig. 157-19) e vacúolos citoplasmáticos. Certas infecções (p. ex., *Clostridium difficile* ou tuberculose em particular) são conhecidas por causarem elevações nos leucócitos para níveis superiores a 30.000/μL em um a cada quarto pacientes infectados e pode resultar em uma *reação leucemoide*, definida como uma contagem de leucócitos maior que 50.000/μL com um acentuado desvio à esquerda (Fig. 167-2).

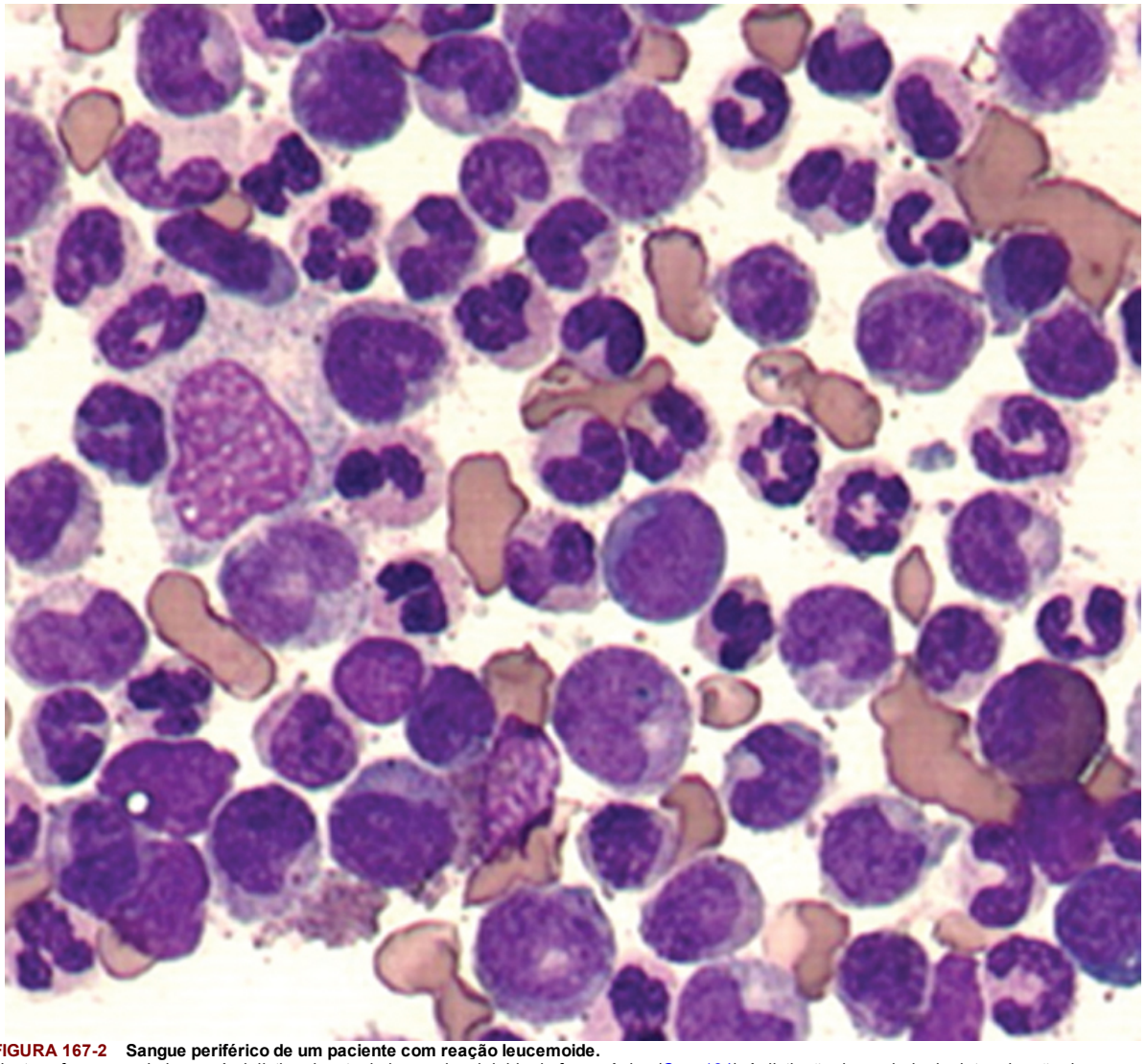

FIGURA 167-2 Sangue periférico de um paciente com reação leucemoide.
Neste esfregaço seria impossível distinguir esta da leucemia mieloide de fase crônica (Cap. 184). A distinção dependeria da determinação da presença ou ausência de fusão *BCR-ABL*.

Inflamação Crônica

A leucocitose ocasionada pela inflamação crônica resulta de um aumento na produção de leucócitos (especificamente neutrófilos e monócitos) em oposição à alteração na distribuição de neutrófilos. Grupos de neutrófilo maduro são depletados com a inflamação e o setor mieloide da medula se expande para aumentar a produção neutrofílica. Uma enorme quantidade de citocinas, incluindo o fator de necrose tumoral-α (TNF-α), o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), o fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), a proteína inflamatória do macrófago (MIP-1), a interleucina-1 (IL-1), IL-6 e IL-8 estão envolvidos nessa estimulação medular (Cap. 156). Condições inflamatórias crônicas que estão particularmente associadas à leucocitose e à neutrofilia incluem artrite reumatoide juvenil, artrite reumatoide, doença de Still, doença de Crohn, colite ulcerativa, infecção granulomatosa e hepatite crônica. A elevação da contagem de leucócitos e neutrófilos nestes casos é normalmente mais moderada do que aquela observada na infecção aguda ou inflamação.

Tabagismo

O tabagismo pode causar leucocitose e neutrofilia em cerca de 25% a 50% dos fumantes crônicos, que podem persistir por no máximo cinco anos depois do abandono do tabagismo. O mecanismo pelo qual isso ocorre é desconhecido, embora existam evidências recentes de que a fumaça do cigarro diminui a apoptose dos neutrófilos.[2]

Estresse

Após minutos de exercício, cirurgia ou estresse, pode-se observar uma elevação no número de neutrófilos circulantes. Presume-se que isto ocorra devido aos efeitos das catecolaminas sobre os neutrófilos marginais, com a liberação de neutrófilos para a circulação. Alguns casos de neutrofilia induzidos por estresse podem ser prevenidos pelo pré-tratamento com antagonistas adrenérgicos-β (p. ex., propranolol), sustentando o papel das catecolaminas no processo. A neutrofilia induzida por exercício, no entanto, não é bloqueada pelo propranolol, sugerindo que ela ocorra pelo fluxo e perturbação mecânica dos neutrófilos nos pulmões. Um aumento na contagem de leucócitos também se observa no contexto do infarto agudo do miocárdio, mas não se sabe se este é um fator de risco para isquemia cardíaca ou resultado de inflamação.

Induzida por Medicamento

Provavelmente, entre os fármacos mais conhecidos e amplamente utilizados, os corticosteroides são os que mais se associam a leucocitose. Outros fármacos que estão associados a elevações da contagem de neutrófilos incluem os β-agonistas e o lítio. O lítio causa neutrofilia através da elevação da produção endógena de fatores estimuladores de colônias (CSFs). Tratamento com G-CSF ou GM-CSF também resulta em neutrofilia e, embora este seja o efeito desejado, a neutrofilia pode ser bastante pronunciada se não monitorada adequadamente.

Malignidades Não Hematológicas

A leucocitose pode ser vista em uma série de malignidades não hematológicas. Alguns tumores (pulmão, língua, rins, bexiga) parecem secretar G-CSF como um fator decrescimento hematopoiético ectópico. Outros tumores (pulmão, estômago, mama), na vigência de metástases ósseas e da medula óssea, podem ocasionar uma *reação leucoeritroblástica*, caracterizada por leucocitose com desvio à esquerda, trombocitose e anormalidades incluindo hemácias nucleadas e hemácias em forma de lágrima (Fig. 167-3). A presença de entidades não hematopoiéticas invadindo a medula óssea (câncer metastático, fibrose, doença granulomatosa) é denominada *mieloftise*.

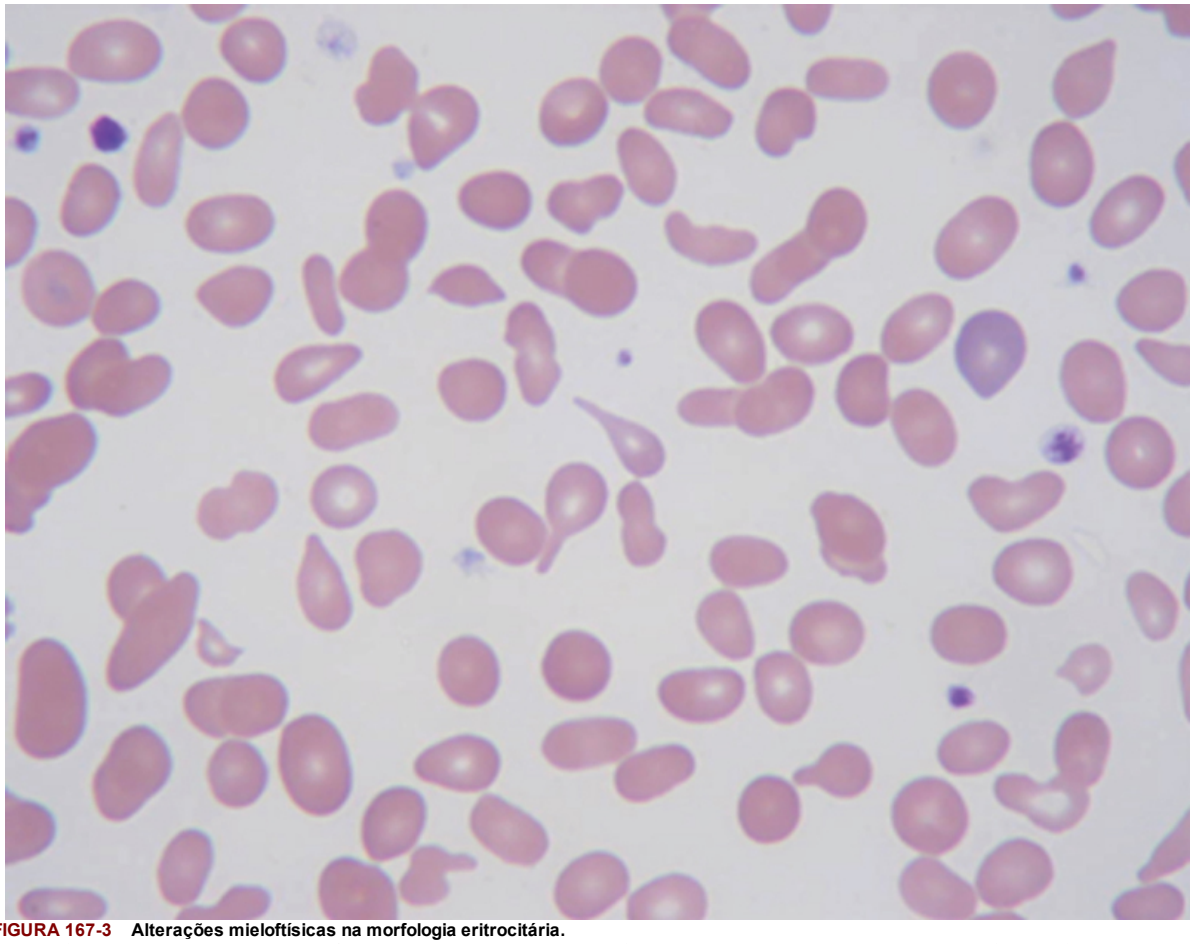

FIGURA 167-3 Alterações mieloftísicas na morfologia eritrocitária.
Observe formas proeminentes de lágrima. (De Rose M, Berliner N. Disorders of red blood cells. In: Andreoli TE, Benjamin IJ, Griggs RC, et al, eds. *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine*, 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2010:522, Fig. 49-2.)

Estímulo da Medula

A destruição periférica de hemácias e plaquetas, como visto na anemia hemolítica e púrpura trombocitopênica idiopática, pode estimular a medula óssea e se refletir em leucocitose. A recuperação das contagens celulares após supressão da medula, como no caso da quimioterapia, pode resultar em uma leucocitose rebote que pode durar por várias semanas.

Causas Primárias da Neutrofilia

Neutrofilia Hereditária

A neutrofilia hereditária é uma doença genética autossômica dominante caracterizada por uma contagem elevada de leucócitos na faixa de 20.000 a 100.000/μL com esplenomegalia e alargamento da diploe do crânio. Os neutrófilos nesta doença parecem funcionar normalmente, e os pacientes não apresentam risco aumentado de infecção bacteriana ou outras sequelas. A neutrofilia hereditária causada por uma mutação autossômica dominante do gene *GCSF3* tem sido relatada, causando ativação constitutiva do receptor G-CSF.

Neutrofilia Idiopática Crônica

Neutrofilia crônica idiopática é uma condição marcada por leucocitose na faixa de 11.000 a 40.000/μL com biópsia normal da medula óssea. Em uma série de 20 anos de acompanhamento, os pacientes com esta condição não tinham nenhuma consequência por esta contagem elevada de leucócitos.

Anomalia de Pelger-Huët

Pacientes com a anomalia de Pelger-Huët (APH) são muitas vezes diagnosticados incorretamente como uma CGB com desvio à esquerda, pois muitos neutrófilos maduros são erroneamente interpretados como bastonetes. Embora esses pacientes não tenham, de fato, leucocitose, a alteração frequentemente traz a suspeita de uma infecção aguda ou processo inflamatório devido a este aparente desvio à esquerda. A APH se deve a uma mutação no gene do receptor da lamina B e se manifesta com neutrófilos maduros de cromatina condensada e aglomerada com núcleo bilobulado (Fig. 157-20). Esses neutrófilos, entretanto, funcionam normalmente. Vários fármacos podem reversivelmente induzir pseudo-APH, incluindo colchicina, sulfonamidas, ibuprofeno, taxoides e valproato. A pseudo-APH também é vista em alguns pacientes portadores de mielodisplasia (Cap. 182). A deficiência de vitamina B_{12} ou folato pode aumentar a lobulação nuclear de neutrófilos em pacientes com APH, prejudicando talvez o diagnóstico. Com a correção da deficiência vitamínica, no entanto, a morfologia aberrante do núcleo do neutrófilo retorna.

Síndrome de Down

Até 10% dos pacientes com síndrome de Down desenvolvem uma doença mieloproliferativa transitória (DMT) relacionada à leucocitose de sangue periférico com os blastos e acúmulo de megacarioblastos no sangue, fígado e medula óssea. Reações similares também são relatadas em pacientes com trissomia do 21 em mosaico que são fenotipicamente normais. A DTM se resolve espontaneamente na maioria dos pacientes, mas pode progredir para leucemia megacarioblástica aguda (LMK) em 23% a 30% dos pacientes afetados. Esta desordem é atribuível à aquisição de mutações no gene *GATA1*, que codifica um fator de transcrição-chave para a regulação hematopoiética, levando à perda de expressão GATA-1 normal e a expressão de uma proteína truncada GATA-1. Evidências sustentam que estas mutações são adquiridas durante a vida fetal, e os pacientes apresentam DTM na primeira infância. A patogênese de progressão para LMK requer presumivelmente novos eventos genéticos e alterações epigenéticas sequenciais, e é foco de intenso estudo.[3,4]

Deficiência da Adesão Leucocitária

Pacientes com deficiência da adesão leucocitária (DAL) (Cap. 169) apresentam leucocitose, defeitos de ativação de neutrófilos dependente de estímulo, infecções recorrentes e separação tardia do cordão umbilical. A DAL é uma anormalidade da adesão leucocitária como reflexo da perda de moléculas de adesão da superfície. A DAL-1 se deve à ausência ou redução acentuada na cadeia comum β de integrinas β_2, resultando em perda da expressão de leucócito associado à função antígeno 1 (LFA-1), o receptor C3bi e GP150;95. Isso resulta em uma falha em ingerir e matar microrganismos opsonizados por C3bi. Na DAL-2, neutrófilos não possuem sialil Lewis-X, o ligante para a L-selectina expressa nas células endoteliais. Neutrófilos parecem morfologicamente normais, mas apresentam defeitos na quimiotaxia, adesão e fagocitose.[5]

Urticária Familiar ao Frio

A urticária familiar ao frio é caracterizada pela presença de febre, leucocitose, urticária, eritema, conjuntivite e dor à palpação da pele e músculo na exposição ao frio. A erupção é composta pelo infiltrado neutrofílico. A síndrome parece estar relacionada à diminuição dos níveis do inibidor de C1-esterase e está associada a mutações no gene *CIAS1* ou cromossomo 1q.

Leucemia Mieloide Crônica e Outros Distúrbios Mieloproliferativos

A leucemia mieloide crônica (LMC), leucemia neutrofílica crônica (LNC) e outras neoplasias mieloproliferativas (ou seja, policitemia vera [PV] e trombocitemia essencial [TE]) são discutidas em detalhe nos Capítulos 184 e 166, respectivamente. Eles são os principais distúrbios hematológicos primários adquiridos associados à neutrofilia caracterizados pela expansão clonal de precursores mieloides e aumento da liberação de células mieloides imaturas e maduras para o sangue periférico. A LMC em sua apresentação deve ser geralmente diferenciada de uma reação leucemoide. Em contraste com uma reação leucemoide, a LMC é caracterizada pela presença de anormalidades de outras linhagens de células sanguíneas ("panmielose") e pela presença de anormalidades específicas. Portanto, o esfregaço de sangue periférico na LMC (mas não reação leucemoide) demonstra números aumentados em todas as células das séries neutrofílicas, classicamente com uma proporção maior de metamielócitos e mielócitos, mas podem exibir basofilia, eosinofilia, anemia e trombocitose concomitantes. A LNC, uma rara neoplasia mieloproliferativa, é caracterizada por hepato/esplenomegalia e leucocitose de pelo menos 25.000/μL, com mais de 80% dos leucócitos sendo o percentual de neutrófilos segmentados/bastonetes e menos de 10% de granulócitos imaturos, em contraste com a LMC.[6] A LMC é caracterizada pela presença diagnóstica do cromossomo Filadélfia [t(9;22)], que pode ser identificado no sangue periférico através da detecção de translocação de *BCR-ABL* por hibridização *in situ* fluorescente (FISH) ou reação em cadeia da polimerase para transcriptase reversa (RT-PCR). Em contraste, pelo menos 50% dos pacientes com LNC contêm mutações no receptor do CSF-3 (*CSF3R*; *GCSFR*).[6] PV e TE, por outro lado, são marcadas por um aumento da massa dos glóbulos vermelhos e uma trombocitose, respectivamente, que muitas vezes é acompanhada por leucocitose.

A contagem de fosfatase alcalina leucocitária (FAL) era historicamente usada na avaliação laboratorial de granulocitose como marcador diagnóstico para neoplasia mieloproliferativa. A contagem de FAL é muito baixa (normalmente 0) no contexto da LMC e elevada na PV. A contagem de FAL tem uma ampla faixa normal e, em termos práticos, era definitivamente útil apenas no contexto da LMC, porque contagens "altas" de FAL também podem ser observadas em ambientes infecciosos e inflamatórios. Com a disponibilidade de diagnóstico genético molecular direto da LMC pelo ensaio para o gene da fusão *BCR-ABL*, ela pode não ser mais recomendada como um teste de diagnóstico.

Pós-esplenectomia

Os pacientes desenvolvem leucocitose após a esplenectomia, e isso pode ser de longa duração, em função da perda de um importante local de marginação neutrofílica. Isso não tem importância clínica, exceto porque leva à avaliação desnecessária para outras patologias.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Como descrito anteriormente, a leucocitose adquirida é mais comumente o resultado de uma infecção aguda ou crônica, ou inflamação. Quando ocorre na ausência de febre, aberrações em reagentes de fase aguda, derrames e edema ou outros sinais e sintomas de inflamação, ela ainda pode ser secundária a fármacos ou neoplasia não hematológica subjacente. Como tal, deve ser vista como um sinal de um sistema hematopoiético saudável, respondendo a um estresse externo. A avaliação da medula óssea é, portanto, raramente indicada. No entanto, a persistência de leucocitose na ausência de sinais e sintomas de inflamação ou infecção, neoplasias não hematológica e drogas agressoras deve ser avaliada para uma doença mieloproliferativa primária ou neoplasia hematológica clonal, particularmente quando há evidência de uma reação leucoeritroblástica. LMC e outras neoplasias mieloproliferativas podem ser excluídas por diagnóstico molecular no sangue periférico como foi descrito previamente e no Capítulo 166. Neste contexto, o exame da medula óssea é indicado, para avaliar quanto à infiltração da medula óssea por infecção, tumor ou fibrose, e deve incluir culturas para tuberculose e infecção fúngica, bem como citogenética e citometria de fluxo (Fig. 167-4).

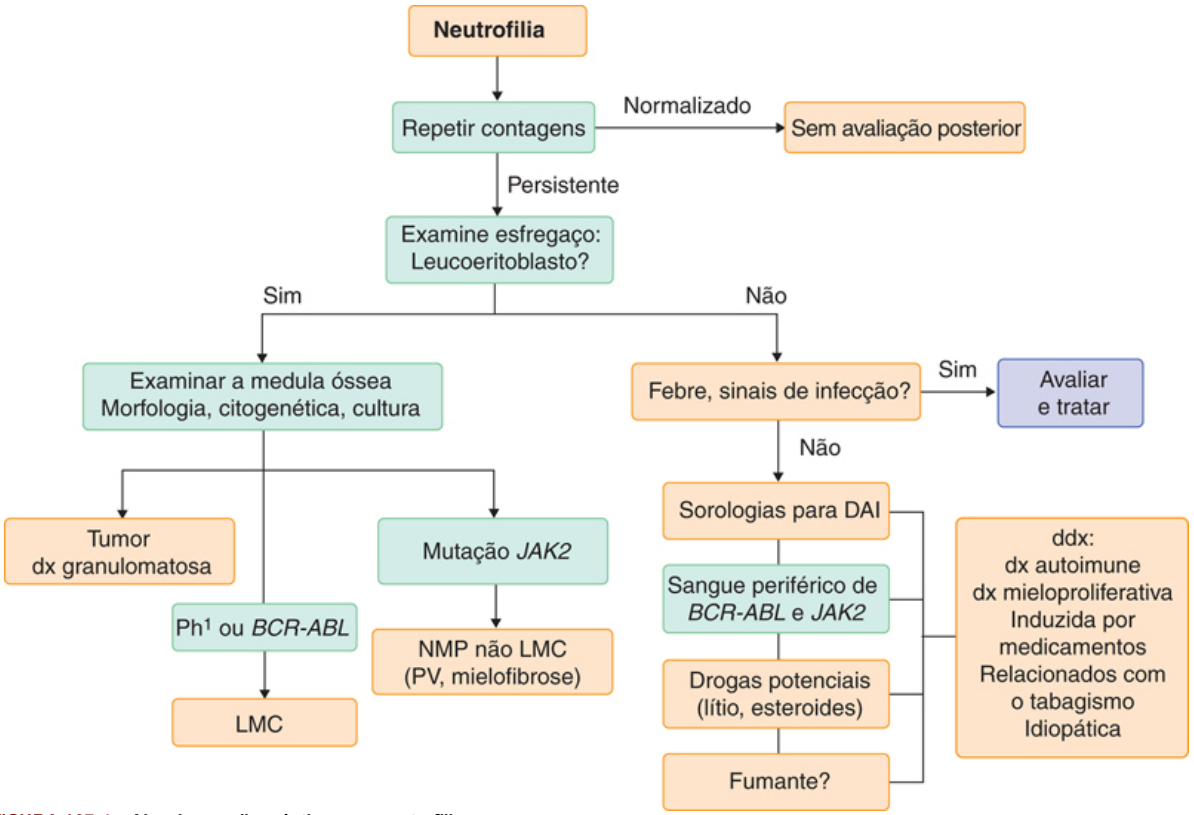

FIGURA 167-4 Abordagem diagnóstica para neutrofilia.

DAI = doença autoimune; LMC = leucemia mieloide crônica; ddx = diagnóstico diferencial; dx = doença; NMP = neoplasia mieloproliferativa; Ph^1 = cromossomo Filadélfia; PV = policitemia vera; TE = trombocitemia essencial.

Leucocitose Decorrente de Expansão de Outras Linhas Celulares

Monocitose e linfocitose também podem levar a elevações da contagem de leucócitos. A monocitose é definida por uma contagem de monócitos absolutas acima de 500/μL, e geralmente ocorre no contexto de inflamação crônica resultante de infecções como tuberculose, sífilis ou endocardite bacteriana subaguda, doença autoimune ou por doença granulomatosa e sarcoidose. Ela também pode ser observada em estados pré-leucêmicos, incluindo neoplasias, como leucemia não linfocítica mielomonocítica aguda e leucemia monocítica, histiocitose, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin e em vários carcinomas. Finalmente, ela pode ser observada no quadro de neutropenia crônica, após a esplenectomia, e no contexto de recuperação de supressão da medula (Tabela 167-2).

Tabela 167-2

Diagnóstico diferencial de monocitose

- Infecção
  - Doença granulomatosa (tuberculose, doença fúngica)
  - Endocardite
  - Sífilis
- Doenças autoimunes
  - Lúpus, artrite reumatoide
  - Arterite de células gigantes
  - Vasculite
- Doença inflamatória intestinal
- Sarcoide
- Malignidade
  - Malignidades hematológicas primárias
    - Leucemia mielomonocítica crônica
    - Leucemia mielomonocítica aguda
    - Linfoma
  - Tumores sólidos
- Neutropenia
  - Associada à neutropenia crônica
  - Recuperação da supressão da medula
- Pós-esplenectomia

A linfocitose é definida por uma contagem absoluta de linfócitos de mais de 5.000/μL. As causas mais comuns de elevada contagem de linfócitos são as infecções virais, como vírus Epstein-Barr e vírus da hepatite. Embora a maioria das infecções bacterianas possa causar neutrofilia, pertússis e doença da arranhadura do gato em função do *Bartonella henselae* podem causar uma impressionante linfocitose. Outras infecções que podem causar linfocitose secundária são a toxoplasmose e a babesiose. Reações de hipersensibilidade a fármacos ou doença do soro também se associam a linfocitose. Transtornos primários que causam uma linfocitose incluem leucemia linfocítica crônica (LLC) e linfocitose monoclonal de células B (Tabela 167-3 ; Tabela 184-2 e Cap. 184).

Tabela 167-3

Diagnóstico diferencial de linfocitose

- Infecção
  - Infecção viral
    - Vírus Epstein-Barr
    - Citomegalovírus
    - Hepatite
  - Infecções bacterianas
    - Coqueluche
    - Bartonela
    - Tuberculose
    - Sífilis
    - Riquétsia
    - Babésia
- Reações de hipersensibilidade
  - Doença sérica
  - Hipersensibilidade a fármacos
- Doença hematológica primária
  - Leucemia linfocítica crônica
  - Linfocitose de células B monoclonais
  - Linfoma não Hodgkin

A eosinofilia é definida por uma contagem de eosinófilos absolutos de mais de 400/μL. Eosinófilos proliferam sob a influência da IL-5 e desempenham um papel na fagocitose e na modulação da toxicidade decorrente da desgranulação do mastócito em reações de hipersensibilidade. A eosinofilia é, portanto, mais frequentemente observada no contexto de reações a fármacos, alergia, atopia e asma. Uma variedade de infecções, particularmente infecções parasíticas e, em menor grau infecções fúngicas, podem ser associadas a um grande número de eosinófilos circulantes. A eosinofilia também pode ser o resultado de condições inflamatórias e autoimunes, como na vasculite de Churg-Strauss. Doença ateroembólica e insuficiência da adrenal também podem causar eosinofilia. Há vários cânceres que têm sido associados à expansão politípica de eosinófilos, incluindo linfomas e tumores sólidos. Existem também inúmeros distúrbios clonais de eosinófilos que ocorrem no contexto de algumas leucemias. Finalmente, há um grupo heterogêneo de distúrbios denominados *síndromes hipereosinofílicas*. Uma fusão de genes *FIP1L1-PDGFRA* confirmou que alguns desses são distúrbios clonais primários de eosinófilos; a clonalidade de outras síndromes hipereosinofílicas pode ser difícil de estabelecer (Tabela 170-1).

Neutropenia

O risco de infecção na configuração da neutropenia é altamente dependente do tamanho do grupo de armazenamento de neutrófilos. Embora a neutropenia seja definida por uma contagem absoluta de neutrófilos de menos de 1.500/μL, pacientes com contagens de neutrófilos abaixo deste número podem ter diferentes riscos e taxas de infecção dependendo da causa da neutropenia. Por exemplo, pacientes neutropênicos, devido a quimioterapia, falência da medula óssea ou exaustão da medula óssea experimentam infecção em taxas muito maiores do que aqueles com síndromes neutropênicas crônicas e neutropenia imunomediada. A neutropenia pode ser congênita ou adquirida. As seções seguintes discutirão primeiro os distúrbios neutropênicos congênitos, cujo estudo tem fornecido importantes esclarecimentos sobre a mielopoiese normal e, então, as causas secundárias de neutropenia (Tabela 167-4).

Tabela 167-4

Diagnóstico diferencial de neutropenia

- Neutropenia congênita
  - Neutropenia étnica e benigna familiar (constitucional)
  - Neutropenia congênita grave
    - Autossômica dominante (mutação *ELANE*)
    - Autossômica recessiva (síndrome de Kostmann; [mutação *HAX2*])
    - Ligada ao cromossomo X (mutação *WASP*)
    - Outros defeitos raros (mutação *G-CSFR*, desconhecida)
  - Neutropenia cíclica
  - Síndrome de Shwachman-Diamond
  - Anemia de Fanconi
  - Disceratose congênita
  - Doença de armazenamento de glicogênio tipo Ib
  - Mielocatexia
  - Síndrome de Chédiak-Higashi
  - Síndrome de Griscelli tipo II
  - Síndrome de Hermansky-Pudlak II
  - Síndrome de Barth
- Neutropenia adquirida
  - Infecção
  - Pós-infecção
  - Induzida por fármacos
  - Neutropenia imune
    - Neutropenia imune primária
    - Secundária à doença autoimune
      - Artrite reumatoide
        - Síndrome de Felty
        - Doença do linfócito granular grande
      - Lúpus eritematoso sistêmico
      - Granulomatose de Wegener
      - Hipertireoidismo
    - Aplasia pura de glóbulos brancos associada à timoma
    - Doença do linfócito granular grande
  - Insuficiência primária da medula óssea
    - Anemia aplástica
    - Síndrome mielodisplásica
    - Leucemia aguda
  - Marginação e hiperesplenismo
  - Deficiência de vitaminas e minerais (como B_{12}, folato, cobre)
  - Neutropenia crônica idiopática em adultos (NCIA)

ELANE = elastase dos neutrófilos; G-CSFR: receptor do fator estimulador de colônias de granulócitos; WASP = proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich.

Etiologia

Causas Primárias da Neutrofilia

Neutropenia Étnica e Benigna Familiar (Constitucional)

A faixa de normalidade da contagem de neutrófilos é geneticamente determinada e pode ser variável. Vários grupos raciais e étnicos foram observados com uma proporção relativamente alta dos membros que são neutropênicos em comparação com as faixas normais publicadas, geralmente são jovens, e em grande parte, indivíduos brancos. Isto é chamado de *neutropenia constitucional* e é observada entre uma variedade de grupos étnicos, inclusive afro-americanos, judeus iemenitas, judeus falasha e beduínos africanos. Polimorfismos de um único nucleotídeo no gene para o receptor antígeno de quimiocina Duffy (*DARC*) demonstraram estar associados à raça e são um candidato postulado para explicar as diferenças raciais e étnicas nas contagens de neutrófilos.[7] Há também uma condição chamada de *neutropenia familiar benigna* hereditária autossômica dominante que é caracterizada por contagens de neutrófilos na faixa de 800 a 1.400/μL. Ambas as neutropenias familiar benigna e étnica não têm sido associadas a *nenhum* risco elevado de infecção.

Neutropenia Congênita Severa

Primeiro descrita por Rolf Kostmann em 1956, a neutropenia congênita severa (NCS) é um distúrbio de neutropenia grave com contagens de neutrófilos de menos de 500/μL, apresentando-se no período neonatal com infecções bacterianas recorrentes. Essas infecções podem ocorrer precocemente logo nos primeiros meses de vida e muitas vezes incluem onfalite e abscessos perirretais. Muitas vezes há um aumento em outras linhagens de células mieloides, incluindo monócitos e eosinófilos. A biópsia de medula óssea revela uma "parada de maturação" em pacientes de NCS com ausência de elementos neutrófilos maduros. A NCS pode seguir os padrões de herança autossômica dominante e recessiva ligada ao cromossomo X e tem sido demonstrada em associação com mutações em uma variedade de genes resumidos na Tabela 167-5 .

Tabela 167-5

Síndrome da neutropenia congênita

SÍNDROME	PADRÃO DE HERANÇA	GENE
SCN	Autossômica dominante	*ELANE* (~60%)
	Autossômica recessiva	*HAX1* (~5%)
	Ligada ao cromossomo X	*WASP* (~5%)
	Ligada ao cromossomo X	*TAZ* (rara)
	Autossômica recessiva	*G6PC3* (~2%)
	Autossômica dominante	*Gfi1* (rara)
	Autossômica dominante	*G-CSFR* (rara)
NEUTROPENIA CÍCLICA	Autossômica dominante	*ELANE*
OUTRAS SÍNDROMES CONGÊNITAS		
Síndrome de Shwachman-Diamond	Ligada ao cromossomo X	*SBDS*
Anemia de Fanconi	Autossômica recessiva	*FANCA-FANCO*
Disceratose congênita	Variável	Telomerase e genes relacionados
Doença de armazenamento de glicogênio tipo 1b	Autossômica recessiva	*G-6-PT*
Mielocatexia	Autossômica dominante	*CXCR4*
Síndrome de Chédiak-Higashi	Autossômica recessiva	*LYST*
Síndrome de Griscelli tipo 2	Autossômica recessiva	*RAB27A*
Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 2	Autossômica recessiva	*AP3B1*

ELANE = elastase dos neutrófilos; G6PC3 = glicose-6-fosfatase, subunidade catalítica 3; G-6-PT = glicose-6-fosfatase translocase; G-CSFR = receptor do fator estimulador de colônias de granulócitos; LYST = gene regulador lisossômico de tráfego; SBDS = Síndrome de Shwachman-Bodian-Diamond; SCN = neutropenia congênita grave; WASP = proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich.

Elastase de neutrófilos (ELA2, agora ELANE) é uma serina protease que é sintetizada em altos níveis no estágio promielocítico da maturação neutrofílica e é acondicionada em grânulos primários. Originalmente, a hipótese era de que as mutações em ELANE levam a um tráfego celular defeituoso e ao acúmulo citoplasmático, desencadeando subsequente apoptose de neutrófilos. Evidências mais recentes, no entanto, sugerem um mecanismo pelo qual o acúmulo de elastase mutante dos neutrófilos no retículo endoplasmático ativa a resposta da proteína desdobrada, levando à apoptose. A NCS resultante destas mutações é herdada de modo autossômico dominante. A Hax-1 é uma proteína mitocondrial com homologia fraca ao bcl-2, e sua ausência resulta em apoptose dependente das mitocôndrias. Ela é a proteína mutável implicada nos casos originais autossômicos recessivos de NCS descritos por Kostmann. Embora todos os casos de NCS fossem originalmente referidos como *síndromes de Kostmann*, o termo é reservado agora a este subgrupo de NCS autossômica recessiva. A proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP) regula a polimerização da actina em células hematopoiéticas e a deficiência dessa proteína resulta na síndrome de Wiskott-Aldrich, caracterizada por pequenas plaquetas em baixo número, infecções sinopulmonares e eczema. Outro fenótipo de mutação WASP, no entanto, é a trombocitopenia ligada ao X e neutropenia. Mutações na subunidade catalítica 3 da glicose-6-fosfatase (*G6PC3)* são as causas mais recentemente descobertas em um subconjunto de pacientes de NCS; perda homozigota dessa enzima metabólica também parece levar à ativação da resposta da proteína desdobrada e ao aumento da apoptose de seus precursores.[8]

A NCS era anteriormente uma doença da infância e começo da infância porque poucos, ou nenhum, paciente sobrevivia até a idade adulta. Entretanto, o advento da disponibilidade de G-CSF recombinante e a observação de que o G-CSF é capaz de elevar a contagem de neutrófilos e evitar infecções na maioria dos pacientes têm permitido que estas crianças sobrevivam. Alguns pacientes necessitam de doses muito altas de G-CSF, mas as respostas são vistas em 80% a 90% dos indivíduos. O aumento da sobrevida conduziu à emergente percepção de que a NCS predispõe ao desenvolvimento de mielodisplasia e leucemia aguda (SMD/LMA), com o desenvolvimento da SMD/LMA em uma taxa de aproximadamente 2% ao ano, e um risco cumulativo de cerca de 30% em dez anos.[9] Pacientes refratários ao G-CSF, ou aqueles que necessitam de altas doses, parecem apresentar um maior risco de transformação leucêmica. Como discutido adiante, o desenvolvimento de SMD/LMA é frequentemente associado à aquisição de uma mutação no gene que codifica o receptor de G-CSF. Há considerável controvérsia sobre a potencial contribuição da administração de G-CSF para o risco de transformação maligna em crianças com NCS que recebem tratamento por toda a vida com G-CSF (mais adiante em Displasia Tratamento).

Duas classes de mutações do receptor de G-CSF foram associadas à NCS e hiper-responsividade ou hiporresponsividade do receptor. Estudos iniciais visando demonstrar que a NCS foi causada por mutação do gene do G-CSF ou do receptor de G-CSF não implicam que tais mutações estejam presentes na patogenia de um número significativo de pacientes com NCS. Entretanto, um pequeno número de pacientes têm demonstrado que a presença de mutações no gene receptor de G-CSF que bloqueiam a união ao ligante produzem uma forma resistente ao G-CSF de NCS. Mais importante, contudo, estudos identificaram uma mutação *missense* que introduz um códon finalizador e leva à deleção da porção distal do domínio intracelular do receptor sabidamente responsável pela sinalização de diferenciação. Isto tem sido presumido como a causa da proliferação de progenitores hematopoiéticos à custa de maturação, e passou a ser associado à hipersensibilidade ao G-CSF, sugerindo que essa mutação pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento da SMD/LMA no contexto de NCS. Entretanto, se essa mutação possui de fato importância patogênica para o desenvolvimento da SMD/LMA e se o G-CSF influencia o risco de desenvolvimento da mutação e de transformação leucêmica não se sabe ainda.

Neutropenia Cíclica

A neutropenia cíclica é definida como períodos de neutropenia (≤200/μL) que duram de três a cinco dias e ocorrem em intervalos de aproximadamente 21 dias. Esses períodos de neutropenia podem ser marcados por febre recorrente, feridas na boca e infecções da pele, do trato respiratório superior e orelhas. O distúrbio pode ser herdado, predominante ou esporádico. A neutropenia cíclica congênita também tem demonstrado ser associada às mutações no gene da elastase neutrofílica em praticamente todos os casos testados até o momento.[10] O diagnóstico anteriormente exigia a demonstração de neutropenia transitória por meio de contagens sanguíneas frequentes durante um período de seis semanas, mas agora pode ser estabelecido por sequenciamento do gene da elastase neutrofílica. Ela é tratada com sucesso com G-CSF e não está associada a um maior risco de transformação leucêmica. Casos raros de neutropenia cíclica adquiridos na idade adulta têm sido associados a doenças sistêmicas como linfocitose granular grande ou linfoma das células T.

Outras Síndromes Associadas a Neutropenia Congênita

Uma série de outras síndromes congênitas está associada à neutropenia como uma das constelações de anormalidades associadas a doenças. Essas incluem a síndrome de Shwachman-Diamond, anemia de Fanconi, disceratose congênita, doença de armazenamento de glicogênio Ib, mielocatexia, síndrome de Chédiak-Higashi, síndrome de Griscelli II e síndrome de Hermansky-Pudlak II.[11]

Síndrome de Shwachman-Diamond geralmente começa como uma neutropenia isolada, mas progride para insuficiência medular e está também associada à disfunção pancreática e anormalidades esqueléticas. O gene responsável, o gene da síndrome de Shwachman-Bodian-Diamond (*SBDS*), está envolvido na regulação de RNA ribossomal. Esses pacientes são portadores de um risco maior para transformação leucêmica.

A anemia de Fanconi se deve a mutações em genes envolvidos no reparo do DNA e, como tal, leva mais tempo para desenvolver a insuficiência medular nestes pacientes (média de idade, sete anos). Pacientes com anemia de Fanconi apresentam frequentemente, em adição à insuficiência medular, baixa estatura com anomalias dos membros superiores e manchas hiperpigmentada acastanhadas, embora cerca de um terço não apresente qualquer anormalidade física. A triagem é feita pelo teste

de fragilidade cromossômica após a exposição ao DEB ou à mitomicina C, bem como a avaliação direta para mutações conhecidas do gene de Fanconi. O transplante de células-tronco é curativo, porém apresenta uma alta morbimortalidade devido à toxicidade de regimes de condicionamento.[12]

Disceratose congênita (DC) é uma síndrome de distrofia ungueal, leucoplasia e anomalias da pigmentação da pele com neutropenia associada ou anemia aplástica, ou ambas. Ela pode ser uma herança autossômica recessiva ou dominante ou ligada ao cromossomo X e presume-se que esteja associada às mutações em vários genes de manutenção do telômero. Ela geralmente não se apresenta até a segunda década de vida. Estudos recentes têm demonstrado que a DC é uma das várias doenças associadas com anomalias dos telômeros, com manifestações bastante variadas, incluindo fibrose pulmonar e cirrose hepática, bem como insuficiência da medula óssea.

A doença de armazenamento de glicogênio Ib é herdada de modo autossômico recessivo e caracteriza-se por uma neutropenia intermitente secundária a falhas na atividade oxidativa, com subsequente apoptose dos neutrófilos circulantes. Hepatomegalia e crises metabólicas também são as marcas dessa doença e se devem a mutações no gene para a enzima glicose-6-fosfatase translocase.

A neutropenia de *mielocatexia* é causada pela retenção de neutrófilos maduros na medula óssea, apesar de uma baixa contagem periférica de neutrófilos. Durante a infecção, no entanto, pacientes com mielocatexia normalmente possuem uma súbita elevação na contagem de neutrófilos, o que torna sua evolução clínica relativamente mais benigna. Há uma associação entre esta condição e hipogamaglobulinemia e verrugas, a síndrome de WHIM (*v*errugas (*w*arts, em inglês), *h*ipogamaglobulinemia, *i*munodeficiência e *m*ielocatexia). Ela tem demonstrado ser ocasionada por mutações heterozigotas no gene que codifica o receptor de quimiocina CXCR4.

A síndrome de Chédiak-Higashi, a síndrome de Griscelli II e *a síndrome de Hermansky-Pudlak II* são todas síndromes de albinismo e a neutropenia ocorre devido a defeitos no tráfego vesicular. A síndrome de Chédiak-Higashi se deve a mutações em um gene regulador lisossômico de tráfego (*LYST*) e é caracterizada por albinismo oculocutâneo, sangramento, doença neurológica progressiva e aumento da suscetibilidade à síndrome hemofagocítica. Pacientes com síndrome de Griscelli II também apresentam uma suscetibilidade aumentada à síndrome hemofagocítica, bem como albinismo e neutropenia periódica; a síndrome de Griscelli II é causada por mutações no gene que codifica o pequeno guanosina trifosfatase RAB27A, que está envolvido na liberação de mieloperoxidase de grânulos primários dos neutrófilos. A síndrome de Hermansky-Pudlak II é causada por mutações no gene *AP3B1*, que codifica uma parte de uma proteína de transporte complexo que está envolvida no tráfego vesicular em muitos tipos de células e parece estar envolvida no tráfego de elastase neutrofílica. Ela também é marcada por albinismo, anormalidades plaquetárias e fibrose pulmonar.

A *síndrome de Barth* é uma doença autossômica recessiva ligada ao X caracterizada por neutropenia, cardiomiopatia e retardo de crescimento, com uma alta taxa de mortalidade durante a primeira infância devido a doença cardíaca. A mutação causadora é no gene *TAZ*, que codifica a proteína tafazzin, a qual é fundamental para a remodelação da cardiolipina na membrana mitocondrial.

Causas Secundárias de Neutropenia

Neutropenia Relacionada à Infecção

Várias infecções virais podem causar uma neutropenia transitória que normalmente se resolve à medida que a viremia desaparece. Estas incluem varicela, sarampo, rubéola, hepatite A e B, vírus Epstein-Barr, influenza, parvovírus e citomegalovírus. Os mecanismos são variados e podem envolver redistribuição, produção diminuída e destruição imunológica de neutrófilos. O vírus de imunodeficiência humana e a síndrome da imunodeficiência adquirida podem causar leucopenia e neutropenia multifatorial da mesma forma (Cap. 393). Os pacientes muitas vezes têm esplenomegalia com o aumento do sequestro, mas mais comumente a neutropenia reflete destruição imunomediada. Inúmeras outras infecções atípicas como *Mycobacterium tuberculosis*, erliquiose, riquétsias, tularemia, brucelose e algumas infecções estafilocócicas podem causar neutropenia moderada. Qualquer infecção ocasionando uma sepse grave pode causar neutropenia, mas isso geralmente ocorre através do consumo da reserva neutrofílica medular e é vista normalmente em recém-nascidos e pacientes idosos, e não em indivíduos com uma medula saudável e madura. Durante a sepse, há também o aumento da marginação de neutrófilos pela ativação do sistema complemento, exacerbando a neutropenia.

Neutropenia Induzida por Medicamento e Neutropenia Devido à Lesão Medular

Neutropenia induzida por medicamento é a causa mais comum de neutropenia. Inúmeros fármacos têm sido implicados em neutropenia e agranulocitose, em ambos ospadrões são previsíveis e idiossincráticos. A neutropenia induzida por medicamento pode refletir tanto supressão da granulopoiese medular como aumento da destruição ou eliminação dos neutrófilos periféricos. Muitos fármacos causam supressão direta da medula dose-dependente, que é previsível e, muitas vezes, leve. Outros incitam uma destruição imunomediada idiossincrática que pode se apresentar com profunda agranulocitose. O padrão típico de neutropenia induzida por fármacos é um declínio acentuado na contagem de neutrófilos que ocorre depois de cerca de uma a duas semanas a seguir à exposição ao fármaco com uma recuperação que começa dentro de alguns dias após cessar a utilização do fármaco. Entretanto, em casos atípicos a apresentação pode ocorrer muito depois do início da utilização do medicamento, e outros podem estar associados a maiores intervalos para a recuperação da contagem de neutrófilos (Fig. 167-5). Pacientes com agranulocitose induzida por medicamentos podem apresentar sepse aguda, e é associada a um risco significativo de mortalidade aguda. A recuperação geralmente é precedida pelo aparecimento de monócitos e formas imaturas de neutrófilos. Quanto mais hipercelular é a medula óssea ao diagnóstico, maior é a recuperação precoce da medula óssea. Alguns medicamentos conhecidamente podem causar neutropenia, além dos antineoplásicos, antivirais e agentes imunossupressores, estes incluem a clozapina, as tioamidas antitireoide incluindo carbimazol, metimazol e propiltiouracil, quinidina, procainamida, sulfasalazina e levamisol, que é amplamente usado como adulterante da cocaína, causando neutropenia associada à cocaína. A recuperação neutrofílica é acelerada pelo G-CSF, embora não existam dados definitivos que comprovem que ela melhore a sobrevida nesta situação.

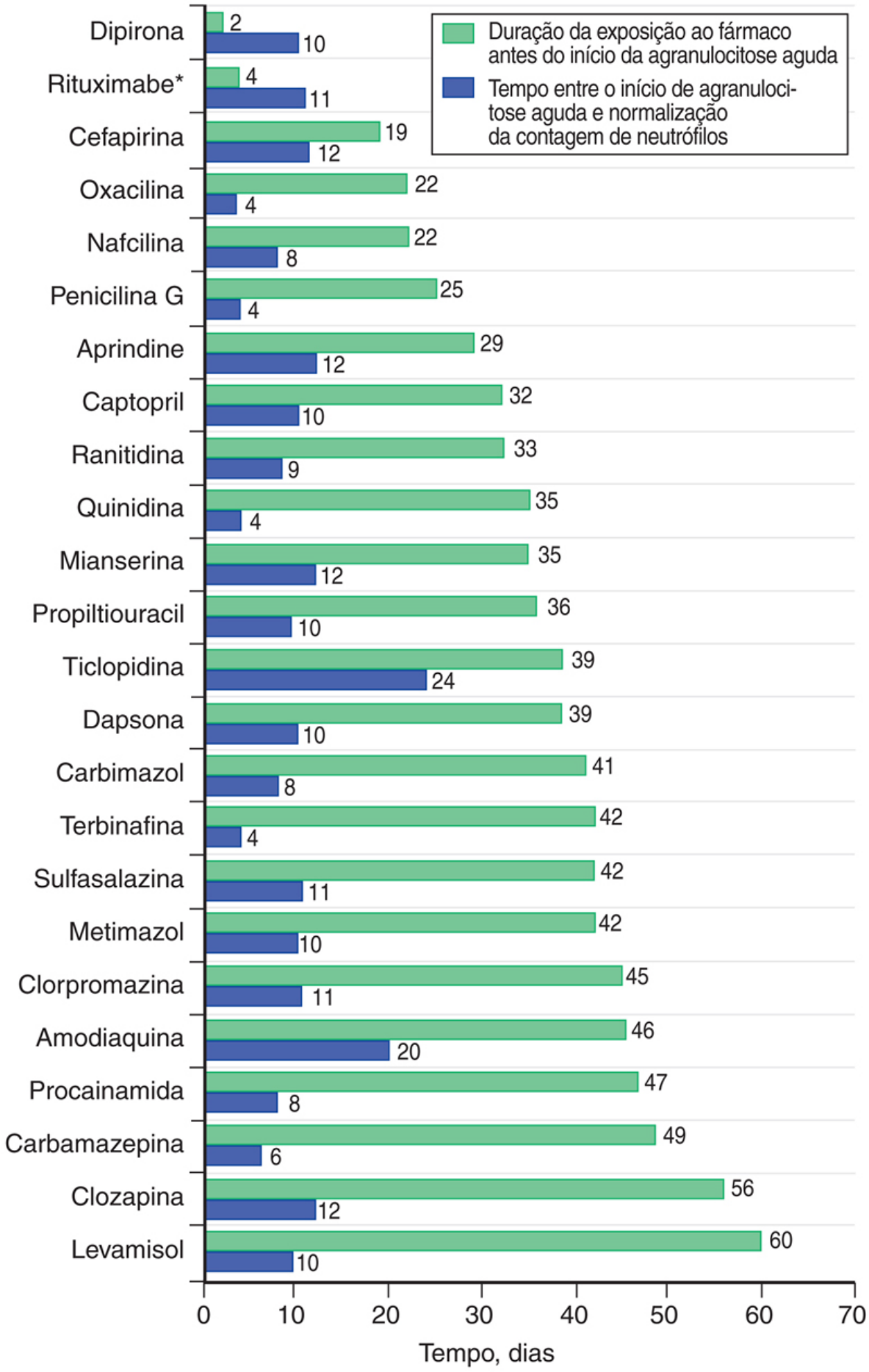

FIGURA 167-5 **Duração média do tratamento e neutropenia.**
Somente fármacos com mais de três relatos definitivos ou prováveis sobre o tempo entre o início da agranulocitose aguda e a normalização da contagem de neutrófilos e a duração do tratamento antes do início de agranulocitose aguda eram considerados. (De Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med.* 2007;146: 657-665.)

A radiação pode ocasionar lesão medular levando a um estado de insuficiência medular aguda ou crônica; em altas doses, é também um fator de risco para o desenvolvimento de mielodisplasia e leucemia. Essas neoplasias hematopoiéticas podem, por si só, causar insuficiência medular, isto porque as células malignas proliferam dentro da medula óssea ocupando este espaço, assim como podem causar fibrose, ambas levando a citopenias. Estas doenças são discutidas com mais

detalhes nos Capítulos 182 e 183, respectivamente. Da mesma forma, o carcinoma metastático do osso também pode causar insuficiência medular, pois a medula óssea é cada vez mais substituída pelas células metastáticas.

Neutropenia Imune

Infecção e medicamentos causam uma destruição imunomediada de neutrófilos. No entanto, a neutropenia imune também pode ocorrer como um fenômeno isolado (neutropenia imune primária) ou como uma manifestação de uma doença autoimune sistêmica subjacente (neutropenia imune secundária). A neutropenia autoimune primária é principalmente uma doença de crianças com menos de quatro anos; a mediana de idade é de seis a 12 meses. Embora o risco infeccioso seja aumentado, o tratamento é restrito aos antibióticos profiláticos, com G-CSF reservado para episódios de infecção aguda. Noventa e cinco por cento dos pacientes têm remissão espontânea em dois anos. Quase todos esses pacientes possuem anticorpos antineutrófilos dirigidos contra os antígenos derivados do receptor de FcγIIIb; estes anticorpos medeiam a destruição de neutrófilos por sequestro no baço ou por lise mediada por complemento.

A *neutropenia autoimune secundária* é uma doença de adultos e pode ser vista em associação com hipertireoidismo, granulomatose de Wegener, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico (LES). O papel de anticorpos antineutrófilos nesses pacientes é menos claro. Mais de 50% dos pacientes com LES, por exemplo, têm anticorpos antineutrófilos, porém muitos possuem as contagens de neutrófilos normais, e há uma fraca correlação entre a presença de anticorpos e o número de neutrófilos.[13]

A *síndrome de Felty* e a *síndrome de grandes linfócitos granulares* merecem menções separadas. Síndrome de Felty ocorre em associação à artrite reumatoide de longa duração (AR) (Cap. 264), e é caracterizada por esplenomegalia e neutropenia profunda. A síndrome de grandes linfócitos granulares muitas vezes ocorre no contexto da AR, mas também pode ocorrer como um fenômeno isolado. Tanto a síndrome de Felty quanto a síndrome de grandes linfócitos granulares estão associadas a uma proliferação de linfócitos granulares grandes, com fenótipo de superfície característico ($CD3^+$, $CD8^+$, $CD16^+$ e $CD57^+$). No contexto da AR, essas duas síndromes foram originalmente compreendidas como doenças separadas, com a síndrome de Felty sendo policlonal e a síndrome de grandes linfócitos granulares representando uma proliferação monoclonal de grandes linfócitos granulares, mas, com o aumento da sensibilidade de detecção de populações de linfócitos monoclonais, essa distinção não é nítida. Foi observado que mais de 90% dos pacientes de AR com síndrome são positivos para antígeno leucocitário humano (HLA)-DR4, postulando que as duas entidades representam extremos de um único espectro da doença. Esta restrição HLA não é encontrada entre os pacientes sem AR com linfócitos granulares grandes. Ambas as síndromes causam a destruição imunomediada de neutrófilos por uma ampla série de mecanismos, incluindo anticorpos antineutrofílicos e destruição mediada por células. Alguns pacientes também podem ter resistência a G-CSF mediada por anticorpos inibitórios de G-CSF.[14]

Existem outras formas raras de neutropenia imune. A neutropenia neonatal isoimune é uma neutropenia moderada a grave do recém-nascido causada pela passagem transplacentária de anticorpos da imunoglobulina G materna contra alelos herdados do pai, resultando em neutropenia de maneira similar ao desenvolvimento de anemia em doença hemolítica de Rh. Aplasia pura dos glóbulos brancos é uma doença rara e associada a infecções piogênicas graves, como também ao timoma em mais de dois terços dos casos. Ela também ocorre após a terapia com ibuprofeno. No exame de medula óssea os precursores mieloides estarão ausentes. Ela é imunomediada, mas a remoção do timoma em casos associados a timoma pode não ser suficiente para remissão. A terapia adjuvante com ciclofosfamida, corticosteroides, ciclosporinas e imunoglobulina intravenosa pode ser necessária.

Neutropenia Relacionada ao Aumento da Marginação e Hiperesplenismo

A ativação do complemento pode resultar em neutropenia aguda e crônica, como resultado do aumento da marginação do grupo de neutrófilos circulantes. Isso é atribuído ao fato de que C5a torna os neutrófilos mais aderentes e, assim, propensos a agregação dentro dos vasos pulmonares. Isto é observado em pacientes queimados e com reações transfusionais. A ativação de complemento pode também levar à destruição neutrofílica, como na hemoglobinúria paroxística noturna. O grupo de neutrófilos circulantes também pode estar reduzido na associação com hiperesplenismo, embora isto seja normalmente menos comum e menos pronunciado do que a anemia e trombocitopenia observadas em pacientes com baço aumentado.

Neutropenia por Deficiência Nutricional

Várias deficiências de vitaminas e minerais, particularmente B_{12}, folato (Cap. 164) e cobre, são associadas à neutropenia. A deficiência de cobre é uma causa particularmente sub-reconhecida de neutropenia (em geral observada em conjunto com a anemia), encontrada especialmente em situações clínicas como a nutrição parenteral total sem suplementação de cobre, enteropatias perdedoras de proteína, doença celíaca, cirurgia de *bypass* gástrico e pós-gastrectomia, síndromes de má absorção e toxicidade do zinco. Associadas aos baixos níveis plasmáticos de cobre e ceruloplasmina, alterações morfológicas distintas incluem a hipogranularidade e hipolobulação (APH) em esfregaço periférico e vacuolização citoplasmática tanto dos precursores mieloides como eritroides e sideroblastos em anel.

Deficiências dessas vitaminas e minerais resultam em mielopoiese ineficaz, na interrupção da maturação e em alterações megaloblásticas com dissincronia núcleo-citoplasmática. O achado característico no contexto de anemia megaloblástica é a hipersegmentação de neutrófilos (Fig. 167-6).

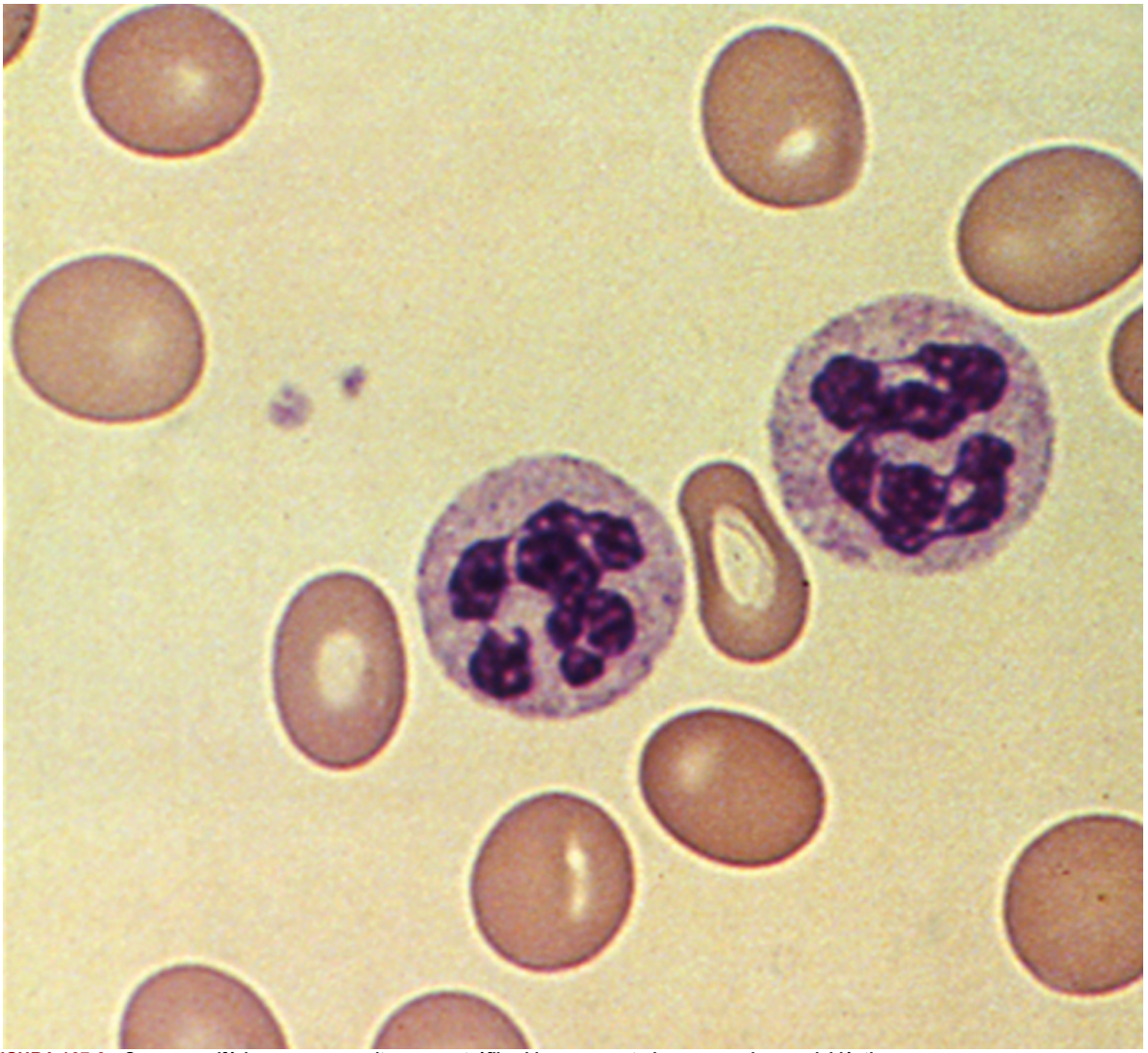

FIGURA 167-6 **Sangue periférico com macrocitose e neutrófilos hipersegmentados na anemia megaloblástica.**

Neutropenia Crônica Idiopática

A neutropenia crônica idiopática em adultos (NCIA) tem sido descrita como um distúrbio adquirido de granulopoiese caracterizada por neutropenia prolongada na ausência de qualquer etiologia subjacente aparente.[15] Os pacientes apresentam neutropenia crônica que muitas vezes é um achado incidental em exames de sangue de rotina, tornando impossível saber há quanto tempo a neutropenia estava presente. Não há evidência de doença autoimune, deficiência nutricional ou mielodisplasia. A síndrome é heterogênea, com uma ampla gama de contagem de neutrófilos. Em um grupo de pacientes da Grécia com NCIA, foi originalmente descrito um aumento da produção de fator de transformação do crescimento-β (TGF-β) e consequente supressão da granulopoiese pela medula óssea. Esses pacientes tendem a ter neutropenia muito leve, com uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN) raramente inferior a 800. Esses pacientes podem ter uma predisposição étnica à neutropenia, e de fato a neutropenia tem demonstrado estar vinculada a um polimorfismo genético no *locus* TGF-β. Parece provável que esses pacientes devam ser distinguidos dos outros pacientes de NCIA, muitos dos quais têm uma CAN abaixo de 200. A etiologia da neutropenia nesses pacientes é totalmente desconhecida. Entretanto, a história natural da NCIA, mesmo em face de uma contagem muito baixa de neutrófilos, é geralmente benigna. A maioria dos pacientes não necessita de terapia, embora aqueles com contagens muito baixas devam ser tratados com G-CSF quando desenvolvem febre no contexto de infecções. Alguns pacientes com infecções recorrentes ou úlceras aftosas incômodas necessitam de tratamento crônico com G-CSF. Esses pacientes geralmente respondem a doses bastante baixas de G-CSF, e não há nenhum relato de aumento do desenvolvimento da SMD/LMA.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Neutropenia por si só não é associada a muitos sinais clínicos e sintomas outros do que aqueles da condição causal. Ela se torna clinicamente evidente, no entanto, quando resulta em infecção. Embora os pacientes com uma CAN abaixo de 1.000/μL apresentem um risco levemente aumentado de infecção, o risco é substancialmente maior quando a contagem de neutrófilos cai abaixo de 500/μL. Dada a falta de neutrófilos, os sinais e sintomas da infecção podem estar atenuados; como tal, a pneumonia pode estar presente com um mínimo infiltrado na radiografia de tórax ou infecção do trato urinário com apenas uma leve piúria. Dado isto, a febre em qualquer paciente neutropênico deve ser considerada uma emergência com pronta coleta de culturas e administração da terapia antibiótica empírica.

Quando a febre, infecção ou sepse e neutropenia se apresentam concomitantemente e, pela primeira vez, pode ser difícil determinar se a neutropenia é anterior à infecção ou, se, em vez disso, é o resultado da infecção. O exame do esfregaço de sangue periférico pode ser útil em relação a isto, pois uma elevação de bastonetes e a evidência de granulação tóxica sugerem a última.

Como a neutropenia induzida por medicamento é a causa mais comum de neutropenia adquirida, uma história cuidadosa de todas as exposições a fármacos e toxinas é recomendada.[16] Da mesma forma, deve haver uma avaliação cuidadosa para condições inflamatórias e malignas subjacente como o fator precipitante da neutropenia. O tempo de evolução da neutropenia e infecções podem fornecer pistas para a etiologia da neutropenia (aguda *versus* crônica, persistente *versus* cíclica, neonatal *versus* infância *versus* adulta). Deve-se prestar atenção a pele, ossos, anexos e as unhas porque anormalidades podem apontar para uma das síndromes de neutropenia congênita. Avaliação do hemograma completo, esfregaço de sangue periférico, e níveis de vitamina B_{12} e níveis de folato também devem ser realizados.

Quando a neutropenia não é grave e está associada à anemia e à trombocitopenia, deve-se considerar a possibilidade de hiperesplenismo. Em muitos casos, o diagnóstico pode ser feito pelo achado de esplenomegalia palpável. Entretanto, especialmente em pacientes obesos, exame de imagem abdominal deve ser usado para avaliar o tamanho do baço. A ultrassonografia abdominal permite a avaliação do fluxo venoso portal com estudos de Doppler. Se o aumento do baço é confirmado, a etiologia da esplenomegalia (Cap. 168) deve ser determinada. Isto pode refletir uma esplenomegalia congestiva secundária à hipertensão porta (como resultado da cirrose, esteatose hepática ou insuficiência cardíaca congestiva, entre outros) ou esplenomegalia infiltrativa devido a um processo maligno ou benigno; síndrome de Felty deve ser considerada no contexto de AR.

Em pacientes com neutropenia crônica, na ausência de um histórico de infecção ou exposição a medicamento ou toxina, ou deficiência evidente de folato ou vitamina B_{12}, o exame da medula óssea deve ser realizado para excluir mielodisplasia, com avaliação da morfologia, citometria de fluxo para síndrome de grandes linfócitos

granulares e citogenética. Uma vez que a medula normal tenha sido obtida, subsequentes exames da medula óssea não são indicados em pacientes com NCIA (Fig. 167-7).

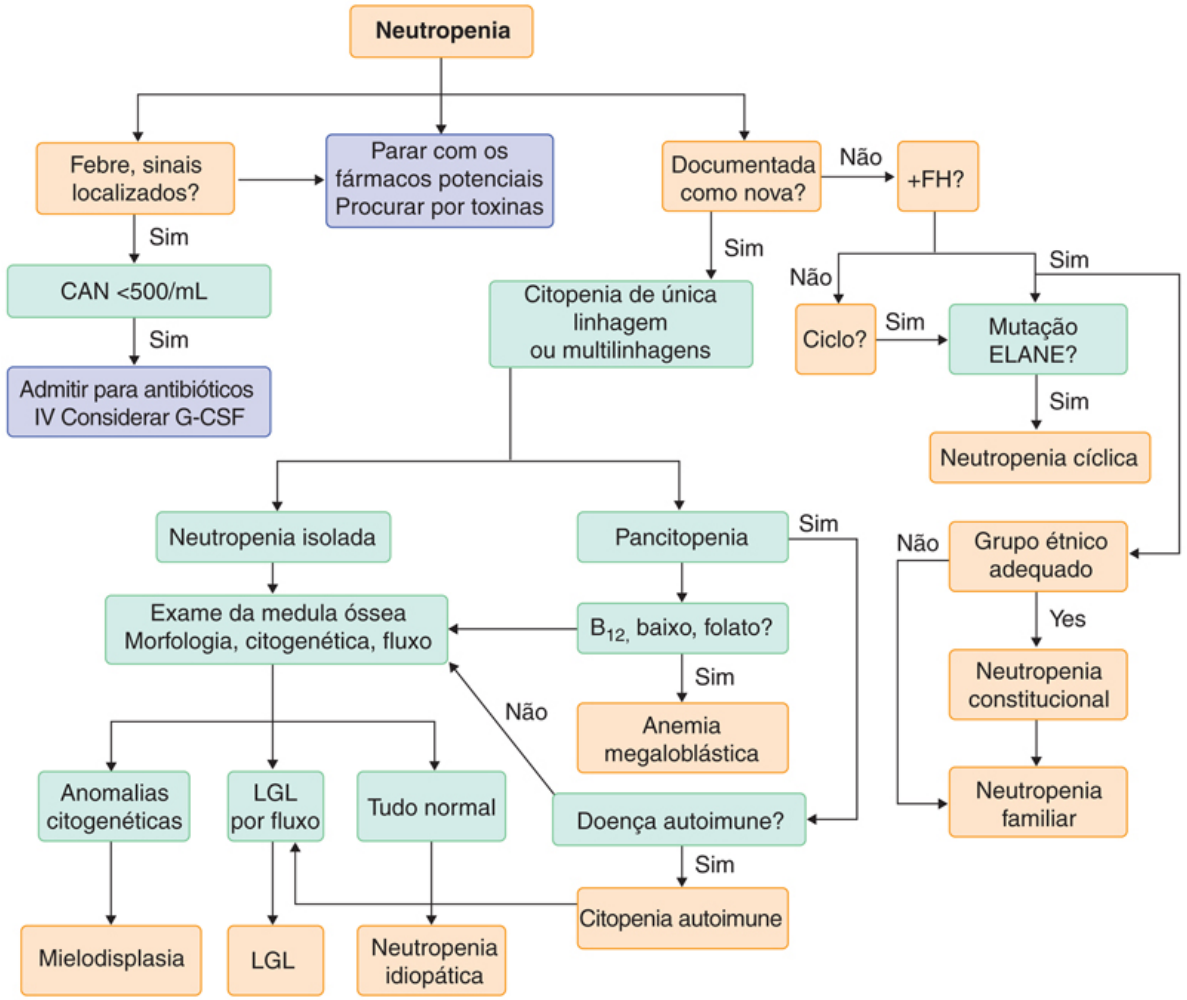

FIGURA 167-7 Abordagem diagnóstica para neutropenia.
CAN = contagem absoluta de neutrófilos; ELANE = gene da elastase neutrofílica, HF = história familiar; G-CSF = fator estimulador de colônias de granulócitos; IV = intravenoso; LGL = leucemia de grandes linfócitos granulares.

Tratamento e manejo

O manejo da neutropenia é dependente da etiologia da depressão da contagem de neutrófilos, bem como de sua gravidade, e da presença ou ausência de febre ou infecção.[17] A abordagem ao paciente com febre e neutropenia é discutida com mais detalhe no Capítulo 281. A neutropenia febril é uma emergência clínica, porque estes pacientes estão em risco de instabilidade hemodinâmica e choque séptico. Portanto, esses pacientes devem ser avaliados minuciosamente com coleta de culturas prontamente, e os antibióticos devem ser administrados dentro de 30 a 60 minutos da apresentação, antes da obtenção dos resultados de culturas. A pronta administração empírica de uma combinação de antibióticos antipseudomonas em pacientes com neutropenia no início de febre resultou em um benefício clínico, tanto com relação à resposta quanto à sobrevida. Com o advento das cefalosporinas de nova geração, estudos têm mostrado que a monoterapia com uma cefalosporina de terceira ou quarta geração logo no início da febre pode ser suficiente. Uma revisão sistemática foi recentemente atualizada a fim de avaliar a evidência para a terapia combinada *versus* monoterapia em pacientes com câncer com neutropenia febril em ensaios clínicos.[A1] Ensaios clínicos randomizados demonstraram haver sobrevida superior com monoterapia com β-lactâmicos em comparação com a terapia combinada de β-lactâmicos e aminoglicosídeos.

A adição de um segundo agente antipseudomona, vancomicina ou agente antifúngico é justificada em pacientes considerados de risco para infecção por pseudomonas resistentes, infecção por Gram-positivo resistente ou infecções fúngicas, respectivamente, ou em face de uma falha em se tornarem afebris dentro de três a cinco dias da administração de antibiótico. Essas considerações são discutidas em mais detalhes no Capítulo 281.

A forma de lidar com o paciente neutropênico afebril não infectado é mais sutil e dependente da etiologia da neutropenia. Pacientes com neutropenia imunomediada são normalmente tratados com terapia imunossupressora, incluindo os corticosteroides, globulina antitimocítica ou ciclosporina, ou uma combinação destes, objetivando principalmente o tratamento da doença autoimune subjacente. Pacientes em geral respondem bem ao G-CSF, embora no contexto da AR, isto pode induzir uma exacerbação dos sintomas articulares. Pacientes com a síndrome de grandes linfócitos granulares, muitas vezes, respondem à terapia com uma dose baixa de metotrexato (10 mg/m^2 por via oral [VO] uma vez por semana), ciclosporina (100 a 600 mg ou 2 a 10 mg/kg VO por dia) ou baixas doses de ciclofosfamida (50 a 100 mg VO por dia).[18]

Pacientes com neutropenia congênita, incluindo idiopática, congênita grave ou neutropenia cíclica, são geralmente tratados com sucesso com G-CSF durante anos. Antes do uso do G-CSF, a média de idade de óbito dos pacientes com neutropenia congênita grave era de dois a três anos. Desde o advento do G-CSF, no entanto, a expectativa de vida foi estendida por décadas até a idade adulta. A terapia é diária e crônica, administrada por injeção subcutânea, com doses variando por tipo de neutropenia e capacidade de resposta do indivíduo à terapia. É geralmente é bem tolerada, embora acelerada perda óssea tenha sido observada. O crescimento e o desenvolvimento não parecem ser afetados. Pacientes com NCS, normalmente necessitam das doses maiores, enquanto aqueles com neutropenia idiopática requerem menores, e os pacientes com neutropenia cíclica, ficam em algum lugar entre elas. Um aumento na taxa da SMD/LMA foi descrito com o uso de G-CSF em pacientes com NCS, mas isso tem ocorrido coincidentemente com a melhora da sobrevida. A maior incidência da SMD/LMA pode, então, resultar do fato de que os pacientes vivem mais e com uma doença cuja história natural inclui um risco de desenvolvimento da SMD ou LMA. Certamente, a observação de que mutações adquiridas no receptor de G-CSF estão presentes em 65% a 80% dos pacientes com NCS que desenvolvem a SMD ou a LMA sugere um potencial mutagênico em direção à leucemogênese, mas não se sabe se esta é aumentada ou acelerada pela administração de G-CSF. Pacientes com neutropenia idiopática e cíclica não

desenvolvem a SMD ou a LMA, apesar da terapia com G-CSF. Entretanto, evidências recentes sugerem que o risco para a SMD/LMA nos pacientes com NCS é muito maior naqueles que necessitam de altas doses de G-CSF (>10 μg/kg/dia), e pacientes com neutropenia idiopática e cíclica geralmente respondem a doses muito menores de G-CSF.

Em pacientes com NCIA, o G-CSF deve ser reservado para episódios febris agudos, a menos que o paciente tenha infecções recorrentes. Pacientes com NCIA tratados com G-CSF podem apresentar efeitos colaterais significativos, incluindo febre, sintomas gastrointestinais e esplenomegalia. Consequentemente, em pacientes com NCIA que necessitam da administração crônica de G-CSF, a citocina deve ser administrada na mais baixa dose necessária para prevenir infecções; geralmente suficiente para manter a CAN no intervalo de 300 a 500.

Para pacientes com neutropenia inflamatória, infecciosa ou induzida por medicamento, a recomendação é tratar a condição subjacente ou interromper o agente agressor. Isso, porém, não é sempre possível imediatamente, como nos casos de pacientes infectados pelo HIV com infecções oportunistas ou na terapia antirretroviral, no uso de imunossupressor em receptores de transplante de órgãos sólidos e medula óssea no tratamento e na profilaxia antiviral, e nos pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia. O uso profilático do G-CSF nesses pacientes mostrou ser eficaz para melhorar a CAN e diminuir as taxas de infecção e a neutropenia febril, mas não tem sido associado a uma vantagem comprovada ou consistente de sobrevida.[A2] Frente a esses achados, muitas diretrizes de sociedades oncológicas profissionais recomendam o uso profilático de G-CSF em pacientes que estão recebendo quimioterapia, que possuem um risco de 20% ou mais de desenvolver a neutropenia febril com base na idade, comorbidades, características de doença e mielotoxicidade do esquema quimioterápico. Além disso, ela é recomendada para uso durante transplante hematopoiético da célula-tronco, para pacientes que estão recebendo quimioterapia para linfoma não Hodgkin ou quimioterapia de dose intensificada e para os pacientes com um histórico de neutropenia febril que recebem nova quimioterapia.

O uso de antibióticos profiláticos também tem sido pesquisado, predominantemente em pacientes neutropênicos recebendo quimioterapia. Estudos iniciais na década de 1980 e da década de 1990 demonstraram uma melhor evolução infecciosa, mas não na sobrevida relacionada a infecção ou global. Mais recentemente, diversos estudos aleatórios com quinolonas profilática em pacientes que estão recebendo quimioterapia demonstraram uma melhora nas taxas de infecção e neutropenia febril. Uma meta-análise de estudos avaliando o uso profilático de quinolonas em pacientes que estão recebendo quimioterapia foi o primeiro a documentar benefício para sobrevida global, apesar de a maioria desses pacientes possuir neoplasias hematológicas em oposição a neoplasias sólidas.[A3] As diretrizes atuais da Infectious Diseases Society of America não recomendam o uso de antibióticos profiláticos em pacientes submetidos à quimioterapia mielossupressora, com exceção de trimetoprim-sulfametoxazol em pacientes em risco de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. A profilaxia antibiótica não é geralmente utilizada fora do contexto do transplante de células-tronco. O uso de antibióticos para prevenir a infecção em pacientes com neutropenia relacionada a outras causas não tem sido extensivamente estudado, mas não é normalmente recomendado e deve estar baseado no contexto clínico.

O transplante de medula óssea (Cap. 178) pode ser curativo para uma série de neutropenias congênitas e síndromes de insuficiência medular. Ele não é, no entanto, livre de riscos e deve, portanto, ser reservado a pacientes com neutropenia grave complicada por infecção recorrente, demonstrando estar definitivamente relacionada à insuficiência medular.

Leucopenia por Deficiência de Outras Linhas Celulares

A produção de linfócitos ocorre em uma variedade de locais anatômicos e o tráfego de linfócitos daqueles locais é bidirecional, dificultando a compreensão da dinâmica linfocitária, assim como com os neutrófilos. Apesar disso, a contagem de linfócitos periféricos parece ser mantida em uma faixa estreita em 2.000 a 4.000/μL, 20% das quais são células B e 70% das quais são células T. A linfocitopenia é uma contagem total de linfócitos abaixo de 1.500/μL. Ela pode ser o resultado de produção diminuída, defeitos de tráfego ou perda ou destruição aumentada. A diminuição da produção pode ocorrer como resultado de desnutrição calórica e de proteína; dano ao grupo de linfócitos progenitores secundário à radiação, quimioterapia ou agentes imunossupressores; e imunodeficiência congênita. Excesso de glicocorticoides endógenos ou exógenos pode causar linfocitopenia, alterando o tráfego de linfócitos. Isto também pode ocorrer como resultado de infecções agudas bacterianas ou fúngicas, certas infecções virais e doença granulomatosa. Por fim, muitos vírus podem causar destruição direta de linfócitos, assim como os anticorpos antilinfocíticos observados em pacientes com doenças autoimunes. Os linfócitos também podem ser perdidos pelo sistema linfático intestinal nos casos de enteropatia com perda de proteínas, doenças primárias dos intestinos ou do sistema linfático intestinal ou edema intestinal secundário à insuficiência cardíaca grave. Quando a linfocitopenia é descoberta, uma avaliação abrangente do sistema imune deve ser realizada, incluindo a subtipagem de linfócitos, imunoglobulinas quantitativas e o teste cutâneo para detectar deficiência da imunidade mediada por células. O tratamento é, normalmente, direcionado à doença subjacente, mas a imunoglobulina intravenosa pode ser administrada em pacientes que são hipogamaglobulinêmicos, e o transplante pode ser realizado em pacientes com deficiências graves da imunidade mediada por células relacionado ao comprometimento da produção e função de linfócitos.

Monocitopenia, eosinopenia e basofilopenia podem ser vistas no contexto de síndromes de insuficiência medular ou como resultado de infecção aguda, malignidade ou lesão grave. Acredita-se que isso se deva a elevações em glicocorticoides, prostaglandinas e epinefrina. A elevação desses fatores humorais tem maior impacto sobre os eosinófilos, de modo que a falta de eosinopenia em qualquer destas situações deve levantar a suspeita imediata de insuficiência adrenal, síndrome mieloproliferativa primária, infecção parasítica ou síndrome hipereosinofílica primária. A monocitopenia é vista com menos frequência, provavelmente devido aos diversos papéis que os monócitos desempenham na fisiologia humana normal; neutropenia prolongada e extrema pode não ser compatível com a vida.

Referência de Grau A

A1. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, et al. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6: CD003038.

A2. Cooper KL, Madan J, Whyte S, et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2011;11:404.

A3. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med*. 2005;142:979–995.

Referências Gerais

1. Pillay J, den Braber I, Vrisekoop N, et al. In vivo labeling with 2H2O reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days. *Blood*. 2010;116:625–627.
2. Xu Y, Li H, Bajrami B, et al. Cigarette smoke (CS) and nicotine delay neutrophil spontaneous death via suppressing production of diphosphoinositol pentakisphosphate. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:7726–7731.
3. Gamis AS, Smith FO. Transient myeloproliferative disorder in children with Down syndrome: clarity to this enigmatic disorder. *Br J Haematol*. 2012;159:277–287.
4. Malinge S, Chlon T, Doré LC, et al. Development of acute megakaryoblastic leukemia in Down syndrome is associated with sequential epigenetic changes. *Blood*. 2013;122:e33–e43.
5. Harris ES, Weyrich AS, Zimmerman GA. Lessons from rare maladies: leukocyte adhesion deficiency syndromes. *Curr Opin Hematol*. 2013;20:16–25.
6. Gotlib J, Maxson JE, George TI, et al. The new genetics of chronic neutrophilic leukemia and atypical CML: implications for diagnosis and treatment. *Blood*. 2013;122:1707–1711.
7. Paz Z, Nails M, Ziv E. The genetics of benign neutropenia. *IMAJ*. 2011;13:625–629.
8. Boztug K, Klein C. Genetics and pathophysiology of severe congenital neutropenia syndromes unrelated to neutrophil elastase. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27:43–60: vii.
9. Beekman R, Touw IP. G-CSF and its receptor in myeloid malignancy. *Blood*. 2010;115:5131.
10. Germeshausen M, Deerberg S, Peter Y, et al. The spectrum of ELANE mutations and their implications in severe congential and cyclic neutropenia. *Hum Mutat*. 2013;34:905–914.
11. Sokolic R. Neutropenia in primary immunodeficiency. *Curr Opin Hematol*. 2013;20:55–65.
12. Kee Y, D'Andrea AD. Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia. *J Clin Invest*. 2012;122:3799–3806.

13. Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, et al. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus—old and new. *Autoimmun Rev*. 2013;12:784–791.
14. Liu X, Loughran Jr TP. The spectrum of large granular lymphocyte leukemia and Felty's syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2011;18:254–259.
15. Gemetzi C, Mavroudi I, Koutala H, et al. Lymphopenia in patients with chronic idiopathic neutropenia is associated with decreased number of T-lymphocytes containing T-cell receptor excision circles. *Eur J Haematol*. 2012;88:210–223.
16. Hay D, Hill M, Littlewood T. Neutropenia in primary care. *BMJ*. 2014;349:g5340.
17. Gibson C, Berliner N. How we evaluate and treat neutropenia in adults. *Blood*. 2014;124:1251–1258.
18. Zhang D, Loughran Jr TP. Large granular lymphocytic leukemia: molecular pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:652–659.

Abordagem ao paciente com linfadenopatia e esplenomegalia

James O. Armitage

Philip J. Bierman

Linfadenopatia

Fisiologia e anatomia

Os linfonodos estão difusamente distribuídos no corpo ao longo do curso dos vasos linfáticos e estrategicamente localizados de modo a permitir a filtragem da linfa e a neutralização de microrganismos e proteínas anormais. A linfa entra no nódulo pelos vasos linfáticos aferentes que terminam no seio subcapsular. O fluido então atravessa o nódulo para sair por um único vaso linfático eferente. Ao fazê-lo, a linfa e o seu conteúdo são expostos às células imunologicamente ativas ao longo do linfonodo. Os linfonodos são formados predominantemente por macrófagos, células dendríticas, linfócitos B e linfócitos T. Os linfócitos B estão localizados principalmente nos folículos e nas áreas perifoliculares, enquanto os linfócitos T são encontrados em especial nas áreas interfoliculares ou paracorticais do linfonodo. Essas células funcionam juntas para proporcionar o processamento, a apresentação e o reconhecimento do antígeno e a proliferação dos linfócitos B efetores e dos linfócitos T como parte da resposta imune normal a microrganismos ou proteínas heterólogas.

Como a resposta imune normal leva à proliferação e expansão de um ou mais componentes celulares dos linfonodos, ela também muitas vezes leva a um aumento significativo no linfonodo. Em crianças pequenas, que são continuamente expostas a novos antígenos, a linfadenopatia palpável é comum. Na verdade, a ausência de linfadenopatia palpável seria considerada anormal. Em adultos, os linfonodos maiores que 1 a 2 cm de diâmetro geralmente são considerados anormais. Entretanto, linfonodos entre 1 e 2 cm de diâmetro na virilha são suficientemente frequentes para serem considerados "normais".

A proliferação linfoide é uma resposta normal à exposição a antígenos heterólogos. O local dos linfonodos aumentados muitas vezes reflete o lugar de invasão. Por exemplo, a linfadenopatia cervical seria típica em um paciente com faringite. A linfadenopatia e a proliferação imune generalizada podem ocorrer com um distúrbio sistêmico do sistema imune, com uma infecção disseminada ou com uma neoplasia disseminada. As neoplasias do sistema linfoide podem ser manifestadas como linfadenopatia localizada ou disseminada.

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial da linfadenopatia (Tabela 168-1) é vasto, sendo as causas subjacentes responsáveis tanto pela proliferação de células imunologicamente ativas quanto pela infiltração de células ou substâncias heterólogas no linfonodo. Na prática, a causa de linfonodos aumentados muitas vezes é incerta mesmo quando analisadas em retrospecto; nesses casos, culpam-se geralmente os processos infecciosos não reconhecidos.

Tabela 168-1

Causas de linfadenopatia

Infecção
Bacteriana (p. ex., todas as bactérias piogênicas, doença da arranhadura do gato, sífilis, tularemia)
Micobacteriana (p. ex., tuberculose, hanseníase)
Fúngica (p. ex., histoplasmose, coccidioidomicose)
Clamídias (p. ex., linfogranuloma venéreo)
Parasitárias (p. ex., toxoplasmose, tripanossomíase, filariose)
Viral (p. ex., vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, rubéola, hepatite, HIV)
Distúrbios benignos do sistema imune (p. ex., artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, doença do soro, reações a fármacos como a fenitoína, doença de Castleman, histiocitose sinusoidal com linfadenopatia maciça, histiocitose de células de Langerhans, síndrome de Kawasaki, doença de Kimura)
Distúrbios malignos do sistema imune (p. ex., leucemia mieloide e linfoide aguda e crônica, linfoma não Hodgkin, doença de Hodgkin, linfoma de células T angioimunoblástico, macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiplo com amiloidose, histiocitose maligna)
Outras neoplasias (p. ex., carcinoma de mama, pulmão, melanoma, câncer de cabeça e pescoço, tumores malignos gastrointestinais, tumores de células germinativas, sarcoma de Kaposi)
Doenças de depósito (p. ex., doença de Gaucher, doença de Niemann-Pick)
Endocrinopatias (p. ex., hipertireoidismo, insuficiência adrenal, tireoidite)
Diversas (p. ex., sarcoidose, amiloidose, linfadenite dermatopática; doença relacionada com a IgG4)

As infecções por bactérias, micobactérias, fungos, clamídias, parasitas e vírus são as principais causas de aumento de linfonodo. Os linfonodos na área de drenagem de essencialmente todas as infecções piogênicas podem estar aumentados. Em certas infecções, como a peste bubônica, causada pela *Yersinia pestis*, um aumento drástico regional do linfonodo com linfonodos flutuantes (ou seja, bubões) pode ser uma característica da doença (Cap. 312). Outras infecções bacterianas têm o aumento dos linfonodos como uma característica proeminente (p. ex., doença da arranhadura do gato, Capítulo 315) e podem mimetizar distúrbios linfoproliferativos. A linfadenopatia mediastinal é vista no antraz inalatório (Cap. 294). Em algumas partes do mundo, a linfadenopatia cervical é uma manifestação da tuberculose com frequência suficiente para levar à instituição da terapia antituberculose antes de se fazer a biópsia. A linfadenopatia disseminada pode ser vista em casos de infecção por uma variedade de organismos, como *Toxoplasma*, vírus Epstein-Barr (*i. e.*, mononucleose infecciosa), citomegalovírus e vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Diversos distúrbios não malignos do sistema imune podem levar a uma linfadenopatia localizada ou disseminada. As doenças autoimunes, como a artrite reumatoide (Cap. 264) e o lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266), que muitas vezes acompanham a linfadenopatia, podem causar um desafio diagnóstico em função do aumento da incidência de linfoma em pacientes com esses distúrbios. Na linfadenopatia que ocorre como uma reação a medicamentos como a fenitoína, os achados na biópsia do linfonodo às vezes podem ser confundidos com os do linfoma. Dentre as doenças proliferativas benignas do sistema imune que também podem ser confundidas com o linfoma estão a doença de Castleman (Caps. 185 e 393; hiperplasia de linfonodo angiofolicular), histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça e distúrbios vistos com mais frequência na Ásia, como a síndrome de Kawasaki (Cap. 439) e doença de Kimura.

Todas as células do sistema imune podem tornar-se malignas. Várias dessas neoplasias normalmente se manifestam como linfadenopatia, e podem ser vistas em todas elas. Linfadenopatia como manifestação inicial é a regra para a doença de Hodgkin e para o linfoma não Hodgkin, sendo comum na macroglobulinemia de Waldenström e na leucemia linfocítica crônica de células B, mas é vista apenas ocasionalmente em leucemias mieloides (Caps. 183 a 186) e é rara no mieloma múltiplo. As neoplasias de todos os sistemas do organismo podem causar metástase nos linfonodos e linfadenopatia, que normalmente é vista na área de drenagem do tumor primário, por exemplo, nos linfonodos axilares em pacientes com câncer de mama, linfonodos broncopulmonares e mediastinais em pacientes com câncer de pulmão e

linfonodos cervicais em pacientes com cânceres de cabeça e pescoço. Entretanto, a linfadenopatia disseminada também pode ocorrer. Entre os outros distúrbios que podem ter a linfadenopatia como achado inicial estão as doenças de depósito, como a doença de Gaucher (Cap. 208); endocrinopatias, como o hipertireoidismo (Cap. 226); sarcoidose (Cap. 95); e linfadenite dermatopática. A amiloidose (Cap. 188) pode causar linfadenopatia em pacientes com mieloma múltiplo, amiloidose hereditária ou amiloidose associada a estados inflamatórios crônicos.

Entre os pacientes com linfadenopatia atualmente vistos em práticas no Estados Unidos os diagnósticos não são determinados em uma proporção elevada (Tabela 168-2).Nesses casos, a linfadenopatia é normalmente vista como reacional à infecção. Quando a linfadenopatia estiver em um local de drenagem de uma infecção conhecida (p. ex., linfadenopatia cervical em pacientes com faringite) ou o paciente tiver uma infecção conhecida associada à linfadenopatia (p. ex., mononucleose infecciosa; Capítulo 377), essa suposição infecciosa normalmente estará correta. De outro modo, caso o paciente tenha um distúrbio imunológico que sabidamente cause linfadenopatia, como artrite reumatoide, isto é normalmente uma explicação aceitável; no entanto, a linfadenopatia progressiva nesses pacientes deve desencadear uma biópsia, pois eles têm um risco aumentado de linfoma. A linfadenopatia localizada e progressiva, particularmente quando associada a febre, sudorese ou perda de peso, requer uma biópsia para excluir linfoma.

Tabela 168-2

Causas mais frequentes de linfadenopatia em adultos nos estados unidos

Infecção inexplicada
Infecção
Em área de drenagem de infecção (p. ex., adenopatia cervical com faringite)
Disseminada (p. ex., mononucleose, infecção por HIV)
Distúrbios imunes (p. ex., artrite reumatoide)
Neoplasias
Neoplasias do sistema hematológico (p. ex., leucemias, linfomas)
Carcinoma ou sarcoma metastáticos

Avaliação do Linfonodo

A avaliação de um paciente com linfadenopatia inclui uma história clínica cuidadosa, um exame físico completo, testes laboratoriais e, às vezes, estudos de diagnóstico por imagens para determinar a extensão e o caráter da linfadenopatia. A idade do paciente e quaisquer sintomas sistêmicos associados podem ser dicas importantes na avaliação (Tabela 168-3). A linfadenopatia cervical em crianças é muito menos preocupante que uma linfadenopatia igualmente proeminente em um adulto com 60 anos. A ocorrência de febre, sudorese ou perda de peso aumenta a possibilidade de neoplasia do sistema linfoide. A explicação para a linfadenopatia pode ficar aparente com a identificação do local da infecção, um medicamento específico, uma história de viagem ou uma malignidade prévia.

Tabela 168-3

Fatores a considerar no diagnóstico de linfadenopatia

Sintomas sistêmicos associados
Idade do paciente
História de infecção, trauma, medicamentos, viagens recentes, neoplasias prévias
Localização: cervical, supraclavicular, epitrocleares, axilar (intratorácica hilar *versus* mediastinais), intra-abdominal (retroperitoneal mesentérica *versus* outro), inguinais, femorais, ilíacas
Localizada *versus* disseminada
Presença de dor ou inflamação
Tamanho
Consistência

O exame físico permite a identificação da linfadenopatia localizada *versus* disseminada. Os locais particulares de envolvimento podem ser dicas importantes para o diagnóstico, considerando que é provável que as infecções e os carcinomas causem linfadenopatia na drenagem linfática do local do distúrbio. Em geral, os linfonodos dolorosos têm mais probabilidade de serem devidos a processos infecciosos, enquanto a adenopatia indolor aumenta a preocupação por malignidade. A consistência de linfonodos também pode auxiliar no diagnóstico: normalmente, os linfonodos acometidos por carcinoma metastático têm consistência pétrea; os linfonodos acometidos por linfoma são firmes e elásticos, e os linfonodos aumentados em resposta a um processo infeccioso são macios.

Quanto maior o tamanho do linfonodo, maior é a probabilidade de haver uma causa séria subjacente; linfonodos maiores que 3 a 4 cm de diâmetro em um adulto são bastante preocupantes. O exame físico para avaliar o tamanho do linfonodo é apenas marginalmente preciso e reproduzível, embora seja de longe o método mais amplamente utilizado. Existem métodos muito mais precisos usando diversas técnicas de diagnóstico por imagem.

Imagem

Estudos de diagnóstico por imagem usando radiografias de rotina ou tomografia computadorizada (TC), ultrassonografia, imagens de ressonância magnética (RM) e tomografia de emissão de pósitrons (PET), podem ser usados para avaliar a extensão da linfadenopatia no tórax e no abdome (Tabela 168-4). As radiografias torácicas são o método mais econômico e fácil de avaliar a linfadenopatia mediastinal e broncopulmonar, mas não são tão precisas quanto a TC do tórax. A TC e a ultrassonografia constituem as maneiras mais úteis de se avaliar a linfadenopatia abdominal e retroperitoneal. Na maioria dos pacientes, a TC é provavelmente a abordagem mais precisa, mas a ultrassonografia tem a vantagem de ser menos cara e não submeter o paciente à radiação. A RM e a PET não são estudos de primeira linha para a avaliação da linfadenopatia. Embora, até esta data, poucos ensaios clínicos randomizados tenham sido publicados com relação à precisão diagnóstica da PET,[1] esta é aplicada na avaliação de pacientes com linfoma tanto à apresentação como após o tratamento.[2] A PET é muitas vezes positiva em pacientes com doença de Hodgkin e linfomas não Hodgkin agressivos, podendo avaliar a presença do linfoma ativo em pacientes com linfadenopatia e um diagnóstico comprovado; essas imagens são especialmente úteis para reavaliar pacientes após a terapia, pois os linfonodos nem sempre regridem ao tamanho normal após o tratamento, particularmente no mediastino e no retroperitônio, mesmo que a neoplasia tenha sido erradicada.

Tabela 168-4

Métodos de avaliação do linfonodo

Exame físico
Imagem
Radiografia torácica
Ultrassonografia
Tomografia computadorizada
Ressonância magnética
Tomografia por emissão de pósitrons
Amostragem
Aspiração por agulhas
Biópsia por agulha tipo core
Biópsia excisional

Procedimentos para Avaliação Intervencionista

A aspiração ou biópsia do linfonodo muitas vezes é necessária para um diagnóstico preciso da causa da linfadenopatia. Mesmo assim, os achados morfológicos de modo isolado podem não ser capazes de distinguir claramente entre alterações reativas da linfadenopatia benigna e neoplasias, em especial o linfoma; estudos especiais nestas amostras são necessários para tal.[3] A aspiração com agulha fina é popular nos dias de hoje e é uma maneira precisa de diagnosticar infecção ou carcinoma envolvendo um linfonodo. Embora os linfomas às vezes possam ser diagnosticados com essa abordagem, ela é inadequada como manobra diagnóstica inicial para linfoma. A biópsia por agulha grossa (*core biopsy*) fornece, muitas vezes, material suficiente para um diagnóstico inequívoco e a subtipagem do linfoma. Em geral, contudo, a biópsia excisional, que é a que tem mais probabilidade de fornecer ao patologista material adequado para realizar estudos histológicos, imunológicos e genéticos, também é a abordagem mais adequada para se obter o diagnóstico histológico preciso.

Abordagem ao Paciente com Linfadenopatia

Os pacientes com linfadenopatia (Tabela 168-5) procuram os cuidados médicos de diversas maneiras. Talvez a mais comum seja o paciente que tenha percebido um linfonodo no pescoço, na axila ou na virilha e, então, procura uma opinião médica. A linfadenopatia também pode ser um achado inesperado em exames físicos de rotina ou como parte de uma avaliação de outra queixa. Por fim, pode-se descobrir que os pacientes têm linfadenopatia inesperada em estudos de diagnóstico por imagem do tórax ou do abdome. Quando os nódulos forem múltiplos ou maiores que 2 a 3 cm, muitas vezes a biópsia é requerida para diagnóstico usando mediastinoscopia, incisão paramediastinal, laparoscopia ou laparotomia.

Tabela 168-5

Abordagem ao paciente com linfadenopatia

O paciente tem uma doença conhecida que cause linfadenopatia? Tratar e monitorar a resolução.
Há uma infecção óbvia para explicar a linfadenopatia (p. ex., mononucleose e infecciosas)? Tratar e monitorar a resolução.
Os linfonodos são muito grandes e/ou muito firmes e, portanto, sugestivos de neoplasia? Realizar uma biópsia.
O paciente está muito preocupado sobre malignidade e é incapaz de ser tranquilizado quanto à improbabilidade de malignidade? Realizar uma biópsia.
Se nenhuma das opções é verdadeira, realizar um hemograma completo e, se normal, monitorar por um determinado período (geralmente duas a oito semanas). Se os linfonodos não regridem ou se eles aumentam em tamanho, realizar uma biópsia.

A abordagem à queixa de um paciente que tenha recém-descoberto linfadenopatia no pescoço, na axila ou na virilha depende do tamanho, da consistência e do número de linfonodos aumentados, assim como da saúde geral do paciente. Em geral, linfonodos muito grandes ou muito firmes na presença de sintomas sistêmicos, como febre inexplicada, sudorese ou perda de peso, devem levar a uma biópsia dos linfonodos. A abordagem de pacientes com linfonodos na área de drenagem de uma neoplasia tratada previamente (p. ex., nódulos no pescoço de um paciente com história de câncer de cabeça e pescoço) pode ser melhor pela aspiração do linfonodo. O carcinoma muitas vezes pode ser diagnosticado dessa maneira, embora seja uma abordagem inadequada para o diagnóstico de neoplasias linfoides. Para linfonodos cervicais,[4] a biópsia excisional deve ser retardada nos pacientes para os quais seja considerado o diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço (Cap. 190). Esses pacientes devem inicialmente ser submetidos a exames cuidadosos de ouvido, nariz e garganta para evitar a realização de uma biópsia que complique a terapia subsequente. Algumas possibilidades diagnósticas para linfadenopatia localizada são apresentadas na Tabela 168-6.

Tabela 168-6

Algumas considerações diagnósticas para a linfadenopatia

LOCAL	INFECÇÕES	NEOPLASIAS	OUTROS
Cervical	Faringite, outras infecções de cabeça e pescoço, mononucleose, toxoplasmose, TB	Cânceres de cabeça e pescoço, câncer de tireoide, linfoma	
Supraclavicular		Câncer intra-abdominal (particularmente do lado esquerdo), câncer de pulmão, linfoma	
Axilar	Doença da arranhadura do gato, infecções distais, peste	Câncer de mama, melanoma, linfoma	Implantes de silicone
Mediastinal	TB, infecção fúngica, antraz	Linfoma, câncer de pulmão, tumores das células germinativas	Sarcoidose
Retroperitoneal	TB	Linfoma, câncer testicular, câncer de rim, neoplasias do TGI superior	Sarcoidose
Mesentérica	Apendicite, colecistite, diverticulite, doença de Whipple	Linfoma, câncer do TGI	Doença inflamatória intestinal, paniculite
Inguinais	Infecção distal ou genital, peste, DSTs	Linfoma, melanoma, câncer vulvar	

TGI = trato gastrointestinal; DST = doença sexualmente transmissível; TB = tuberculose.

Para a situação mais comum, na qual o linfonodo é macio e não maior que 2 a 3 cm e o paciente não apresenta doenças sistêmicas óbvias, a melhor abordagem é normalmente a observação por um breve período. A realização de um hemograma completo e de exame do esfregaço periférico pode ser útil no reconhecimento de doença sistêmica (p. ex., mononucleose infecciosa). Antibióticos são frequentemente prescritos a esses pacientes. Se o linfonodo não regredir ao longo de algumas semanas ou se ele aumentar de tamanho, deve ser realizada uma biópsia.

Parte dos cuidados desses pacientes envolve a arte da medicina e as necessidades particulares do paciente. Por exemplo, a biópsia pode ser feita com mais rapidez em um paciente que esteja muito ansioso sobre a malignidade ou que precise de um diagnóstico definitivo rapidamente.

Esplenomegalia

Definição

O baço é o maior órgão linfático do corpo e às vezes sua abordagem clínica é feita como se fosse um linfonodo muito grande. Embora também participe da resposta imune primária à invasão de microrganismos e proteínas heterólogas, o baço possui muitas outras funções. Ele funciona como filtro para o sangue e é responsável por remover da circulação as hemácias senescentes, assim como células do sangue e outras células cobertas por imunoglobulinas. O sangue entra no baço, é filtrado pelos cordões esplênicos e é exposto a células imunologicamente ativas no baço.

A polpa vermelha esplênica ocupa mais da metade do volume do baço e está no local onde as hemácias senescentes são identificadas e destruídas, e os fragmentos dessas hemácias são removidos por meio de um processo conhecido como *pitting*. Na ausência da função esplênica, inclusões basofílicas conhecidas como *corpúsculos de Howell-Jolly* são vistas nas hemácias circulantes. A presença de corpúsculos de Howell-Jolly (Fig. 168-1) no sangue periférico indica que o paciente passou por uma esplenectomia ou por um processo que fez com que o baço ficasse não funcional (p. ex., anemia falciforme com infartos esplênicos repetidos ou doença do enxerto *versus* hospedeiro crônica).

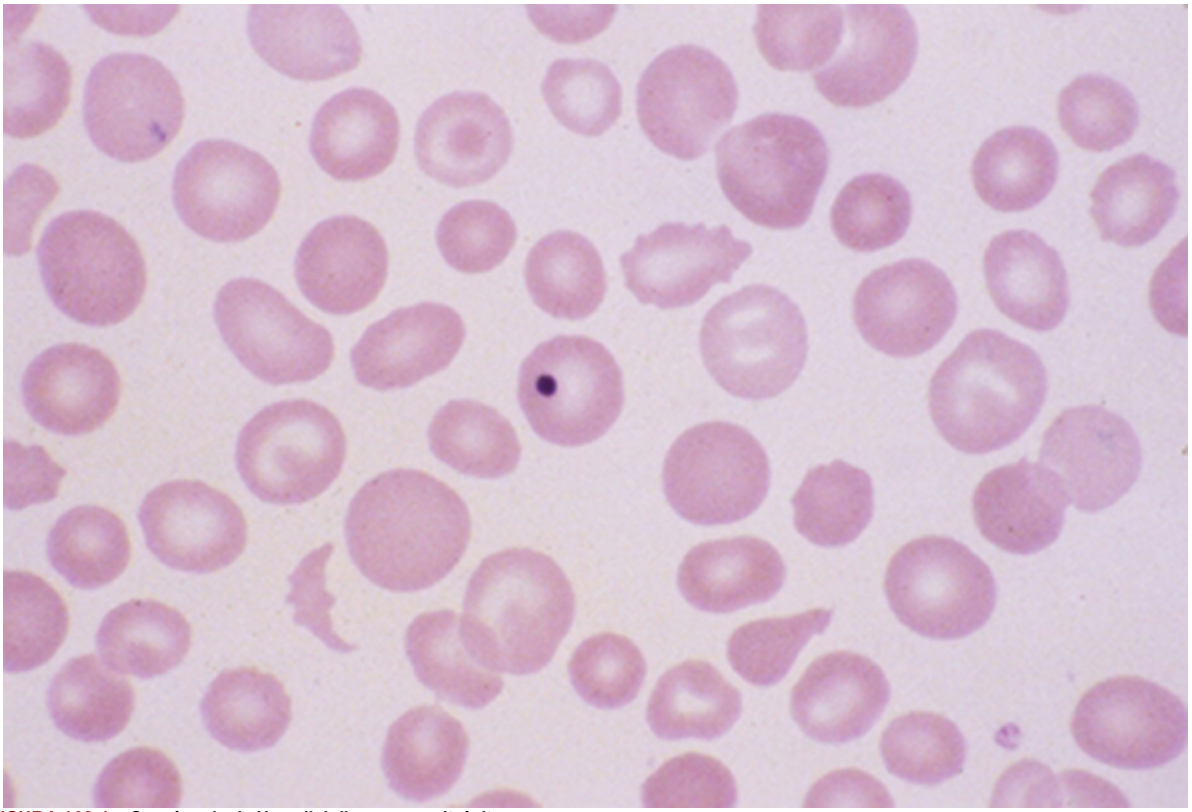

FIGURA 168-1 Corpúsculo de Howell-Jolly em um eritrócito.
Esta é uma evidência de esplenectomia ou um baço não funcional.

A polpa branca esplênica contém macrófagos, linfócitos B e linfócitos T, participa do reconhecimento de microrganismos e proteínas heterólogas e está envolvida na resposta imune primária. A ausência de função esplênica torna os indivíduos particularmente sensíveis a determinadas infecções, incluindo sepse por organismos encapsulados, como o *Streptococcus pneumoniae*. O risco de sepse grave está relacionado com a idade quando da esplenectomia ou com as outras causas de perda da função esplênica. Crianças e adultos jovens correm maior risco. Se possível, todos os pacientes devem ser vacinados contra o *S. pneumoniae* e talvez *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis* antes da esplenectomia. Alguns médicos receitam penicilina oral (penicilina fenoximetil 250 mg duas vezes ao dia) indefinidamente a seus pacientes que foram esplenectomizados na infância ou na adolescência.

Fisiopatologia

Assim como com a linfadenopatia, as condições associadas à esplenomegalia são extremamente numerosas (Tabela 168-7). Certas infecções bacterianas, como a endocardite (Cap. 76), a brucelose (Cap. 310) e a febre tifoide (Cap. 308) têm a esplenomegalia como manifestação frequente. A tuberculose disseminada (Cap. 324) é muitas vezes associada à esplenomegalia, e a esplenomegalia também pode ser vista em casos de histoplasmose (Cap. 332) e toxoplasmose (Cap. 349). A esplenomegalia é quase constantemente observada na malária (Cap. 345). As doenças causadas por riquétsia, como a febre maculosa das Montanhas Rochosas, estão frequentemente associadas à esplenomegalia. Uma ampla variedade de infecções virais normalmente causa esplenomegalia, incluindo a mononucleose infecciosa associada ao vírus Epstein-Barr (Cap. 377) e à hepatite viral (Caps. 148 e 149). A esplenomegalia pode acompanhar a infecção pelo HIV. Os abscessos esplênicos, que normalmente são resultado da disseminação hematogênica de organismos piogênicos, representam uma causa incomum e difícil do diagnóstico da esplenomegalia.

Tabela 168-7

Causas de esplenomegalia

Infecção
Bacteriana (p. ex., endocardite, brucelose, sífilis, febre tifoide, abscesso piogênico)
Micobacteriana (p. ex., tuberculose)
Fúngicas (p. ex., histoplasmose, toxoplasmose)
Parasitárias (p. ex., malária, leishmaniose)
Riquétsia (p. ex., febre maculosa das Montanhas Rochosas)
Virais (p. ex., vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, HIV, hepatite)
Distúrbios benignos do sistema imunológico (p. ex., artrite reumatoide com síndrome de Felty, lúpus eritematoso sistêmico, reações a fármacos como a fenitoína, histiocitose de células de Langerhans, doença do soro)
Distúrbios malignos do sistema imunológico (p. ex., leucemia linfoide ou mieloide aguda ou crônica, linfomas não Hodgkin, linfoma de Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenström, histiocitose maligna)
Outras neoplasias (p. ex., melanoma, sarcoma)
Esplenomegalia congestiva (p. ex., hipertensão portal secundária à doença hepática, trombose esplênica ou da veia porta)
Distúrbios hematológicos (p. ex., anemia hemolítica autoimune, esferocitose hereditária, talassemia major, hemoglobinopatias, eliptocitose, hematopoiese extramedular)
Doenças de depósito (p. ex., doença de Gaucher)
Endocrinopatias (p. ex., hipertireoidismo)
Diversos (p. ex., sarcoidose, amiloidose, esplenomegalia tropical, cistos)

A esplenomegalia também pode ser encontrada em diversos distúrbios benignos do sistema imune, incluindo artrite reumatoide (Cap. 264); sendo que alguns pacientes podem ter síndrome de Felty e granulocitopenia associada. A esplenomegalia é frequentemente vista em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266), em determinadas reações a fármacos e na doença do soro.

As neoplasias do sistema hematológico e de órgãos não imunes também podem levar à esplenomegalia. A esplenomegalia normalmente é vista em pacientes com leucemia mieloide crônica e é frequente na leucemia linfoide crônica (Cap. 184). Ela pode ser encontrada em pacientes com leucemia linfoide ou mieloide aguda, linfoma não Hodgkin, linfoma de Hodgkin e macroglobulinemia de Waldenström, mas é rara no mieloma múltiplo (Cap. 187). A esplenomegalia isolada (ou seja, sem o aumento dos linfonodos) é característica de certos tumores malignos do sistema linfoide, incluindo a leucemia de células pilosas (Cap. 184), a variante pró-linfocítica da leucemia linfocítica crônica (Cap. 184) e o linfoma da zona marginal esplênica (Cap. 185). A metástase de carcinomas e sarcomas para o baço é incomum, exceto no melanoma maligno; mesmo no melanoma, contudo, a esplenomegalia palpável é um achado inusitado.

A esplenomegalia pode-se desenvolver por causa do aumento da pressão na circulação esplênica, especialmente na hipertensão portal, causada por uma variedade de distúrbios hepáticos, incluindo cirrose alcoólica (Cap. 152). Entretanto, ela também pode ocorrer devido a trombose esplênica ou da veia porta. A primeira manifestação

da esplenomegalia na hipertensão portal pode ser a trombocitopenia.

Dentre os distúrbios hematológicos que podem levar à esplenomegalia palpável estão a anemia hemolítica autoimune (Cap. 160), a esferocitose hereditária (Cap. 161) e várias outras anemias. As neoplasias mieloproliferativas, policitemia vera (frequentemente), trombocitemia essencial (por vezes) e a mielofibrose idiopática (geralmente), podem apresentar-se com esplenomegalia. Em casos de mielofibrose idiopática, o baço é frequentemente um local de hematopoiese extramedular (Cap. 166).

Diversas condições menos comuns podem causar esplenomegalia. O distúrbio de depósito conhecido como doença de Gaucher (Cap. 208) normalmente apresenta esplenomegalia. A esplenomegalia pode ser vista em endocrinopatias, como o hipertireoidismo (Cap. 226). A sarcoidose (Cap. 95) e a amiloidose (Cap. 188) podem se manifestar como esplenomegalia. A *esplenomegalia tropical* é um termo utilizado para descrever os baços palpáveis descobertos em pacientes que vivem em áreas tropicais, podendo ter inúmeras causas.

Diagnóstico

Avaliação do Tamanho e da Função Esplênica

Exame Físico

A capacidade de realizar um exame físico preciso e determinar a presença do baço aumentado (Tabela 168-8) é uma habilidade importante, mas não facilmente aprendida. O exame físico do baço pode ser realizado com o paciente na posição supina ou em decúbito lateral direito. Inspeção, percussão, auscultação e palpação são todas partes importantes de uma avaliação precisa. É raro que um baço seja tão grande que seja visível, e cujo movimento possa ser percebido com a respiração. Entretanto, em pacientes com essa condição, é possível não encontrar a esplenomegalia se não se iniciar a palpação baixa o suficiente para encontrar a borda. Ocasionalmente, a percussão do quadrante superior esquerdo auxilia na identificação de uma área de macicez que se mova com a respiração e possa levar à identificação da esplenomegalia. O tamanho esplênico é normalmente registrado como a quantidade de centímetros que o baço desce abaixo do arco costal esquerdo na linha mesoclavicular durante a inspiração. Embora a auscultação não seja parte regular do exame esplênico, a existência de um atrito esplênico na inspiração pode levar ao diagnóstico de infarto esplênico. No exame físico, o rim esquerdo às vezes é confundido com o baço, mas sua incapacidade de se mover com a respiração da maneira típica do baço em geral permite a distinção.

Tabela 168-8

Métodos para a avaliação do baço

Exame físico
Imagem
Ultrassonografia
Tomografia computadorizada
Tomografia do fígado-baço
Tomografia por emissão de pósitrons
Biópsia
Aspiração com agulha
Esplenectomia
Laparotomia (esplenectomia total ou parcial)
Laparoscopia

Avaliação Laboratorial

Os estudos laboratoriais muitas vezes são valiosos na verificação da função esplênica. Em pacientes com baço ausente ou com um baço não funcional,[5,6] os corpúsculos de Howell-Jolly serão vistos nas hemácias circulantes (Fig. 168-1). Hiperfunção esplênica (uma condição conhecida como *hiperesplenismo*) está associada às citopenias: o baço é o reservatório normal para uma proporção significativa de plaquetas, e a função desse reservatório pode levar à trombocitopenia em pacientes com esplenomegalia. Pacientes com anemia hemolítica autoimune normalmente têm esplenomegalia palpável, ao contrário dos pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática (imune).

O diagnóstico por imagem do baço pode ser feito por ultrassonografia, TC,[7] varreduras tradicionais com radionuclídeo e PET (Fig. 168-2). A ultrassonografia pode oferecer uma determinação precisa do tamanho esplênico, sendo fácil de ser repetida. A TC normalmente fornece uma visão melhor da consistência do baço, além de poder identificar tumores ou abscessos esplênicos que seriam ignorados de outra maneira. A PET pode auxiliar na avaliação de lesões focais no baço. A varredura de fígado/baço com tecnécio pode ser importante na identificação de doenças hepáticas como causa da esplenomegalia; em pacientes com cirrose criptogênica, uma varredura de fígado/baço com tecnécio que mostre uma atividade maior no baço que no fígado pode ser a dica inicial de doença hepática.

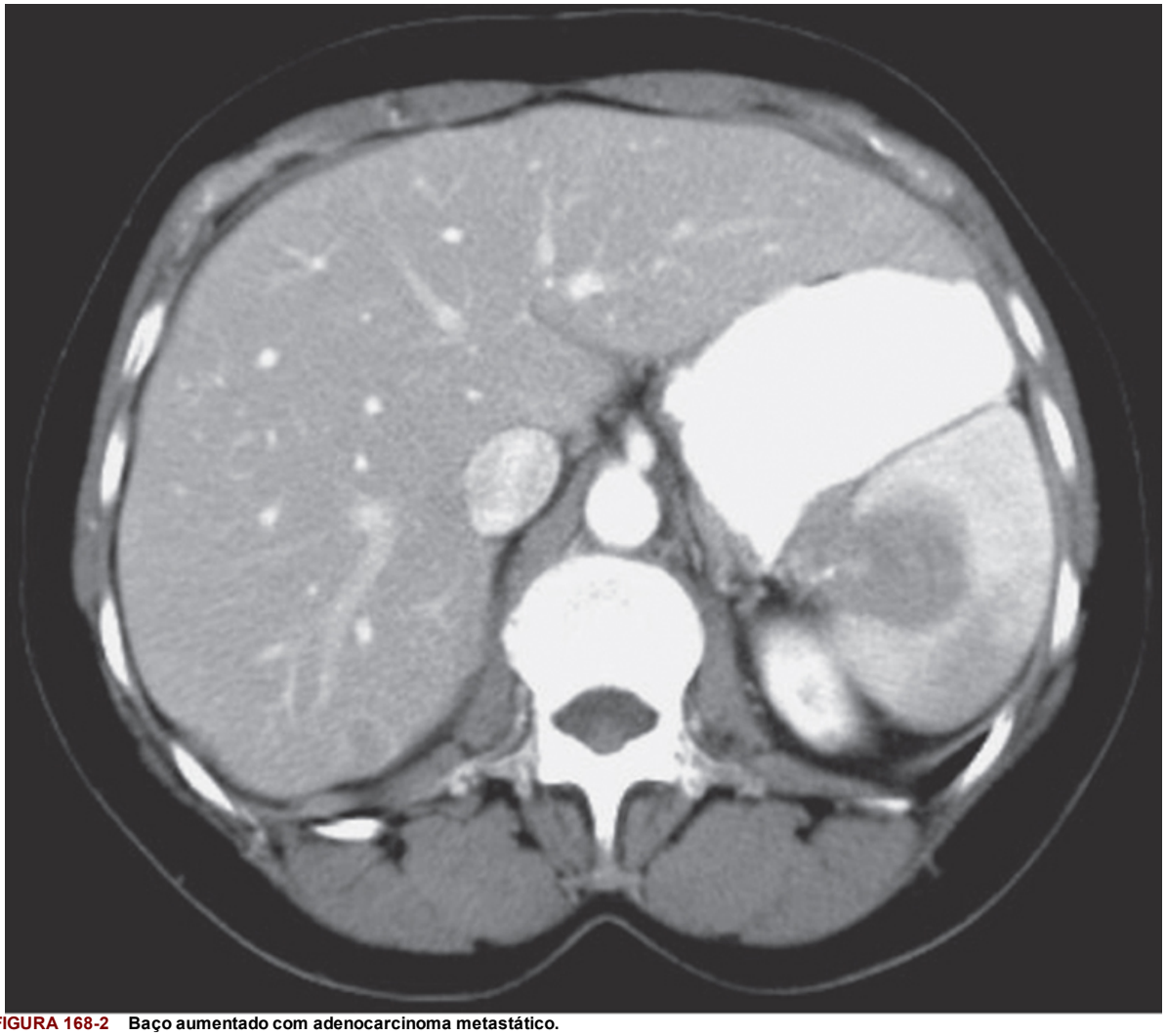

FIGURA 168-2 **Baço aumentado com adenocarcinoma metastático.**

Em função do local do baço e de sua propensão à hemorragia, a aspiração com agulha ou a biópsia por agulha tipo core do baço raramente são realizadas. Em geral, uma "biópsia" esplênica envolve esplenectomia, que pode ser realizada no momento da laparotomia ou com laparoscopia. Contudo, uma esplenectomia feita por via laparoscópica leva à maceração do órgão, podendo diminuir as informações para o diagnóstico. Em crianças muito novas, nas quais a esplenectomia causa um alto risco de infecções sérias, como infecções pneumocócicas, a esplenectomia parcial às vezes pode ser realizada. Os pacientes que são submetidos à esplenectomia no momento do trauma e ruptura esplênicos podem ter células esplênicas distribuídas para outros locais do abdome (*i. e.*, esplenose). Alguns pacientes têm ainda baços adicionais, pequenos ou acessórios. Um tecido esplênico funcional e persistente pode ser a explicação para a trombocitopenia imune recorrente após a esplenectomia e pode ser reconhecido pela ausência de corpúsculos de Howell-Jolly nas hemácias circulantes. Os pacientes cujo baço foi removido têm, muitas vezes, trombocitose.

Abordagem ao Paciente com Esplenomegalia

Os pacientes com esplenomegalia (Tabela 168-9) podem chegar aos cuidados médicos por diversas razões. Os pacientes podem queixar-se de dor ou sensação de preenchimento do quadrante superior esquerdo ou de saciedade prematura. O infarto esplênico, que normalmente se manifesta com dor no quadrante esquerdo superior e às vezes irradiada para o ombro esquerdo, pode ser a primeira pista para a existência de baço aumentado. Raramente, a esplenomegalia pode-se manifestar inicialmente com sintomas catastróficos de ruptura esplênica. Descobre-se que alguns pacientes têm esplenomegalia como resultado da avaliação de citopenias inexplicadas. A esplenomegalia também pode ser descoberta incidentalmente no exame físico. Nos últimos anos, a esplenomegalia foi frequentemente descoberta em estudos de diagnóstico por imagem do abdome realizados para outros fins.

Tabela 168-9

Abordagem ao paciente com esplenomegalia

O paciente tem uma doença conhecida que cause esplenomegalia (p. ex., mononucleose infecciosa)? Tratar e monitorar a resolução
Pesquisa de uma infecção oculta (p. ex., endocardite infecciosa), alterações hematológicas (p. ex., esferocitose hereditária), doença hepática oculta (p. ex., cirrose criptogênica), doença autoimune (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico), ou doença de depósito (p. ex., doença de Gaucher). Se encontrada, tratar adequadamente
Se sintomas sistêmicos estão presentes e sugerem malignidade, a substituição focal do baço é vista em estudos de imagem, e nenhum outro local está disponível para biópsia, a esplenectomia é indicada.
Se nenhuma das situações anteriores é verdadeira, monitorar de perto e repetir os estudos até que a esplenomegalia se resolva ou um diagnóstico se torne aparente.

A presença de baço palpável no exame físico é quase sempre anormal. A única exceção a essa regra é uma ponta esplênica palpável em jovens magros. Em geral, a presença de baço palpável deve ser considerada um achado sério, devendo-se buscar uma explicação. É menos claro se as mesmas regras se aplicam à esplenomegalia limítrofe descoberta incidentalmente em estudos rotineiros de diagnóstico por imagem.

O tratamento de um paciente com baço aumentado deve se concentrar inicialmente na exclusão de uma doença sistêmica que possa explicar a esplenomegalia. Mononucleose infecciosa, leucemia ou linfoma, artrite reumatoide, sarcoidose, cirrose hepática, malária ou diversas outras doenças seriam aceitas como uma explicação razoável para a esplenomegalia. A condição sistêmica deve ser tratada, e então o baço deve ser reavaliado. Caso a doença sistêmica possa ser tratada com êxito, o baço deve regredir ao tamanho normal com o tempo.

Os pacientes sem explicação óbvia para o baço aumentado apresentam um difícil problema de diagnóstico. Um seguimento cuidadoso desses pacientes às vezes revela uma doença hepática oculta ou um processo autoimune que inicialmente desafia o diagnóstico. Preocupações sobre neoplasias às vezes são indicações de esplenectomia, particularmente em pacientes com sintomas sistêmicos, como febre, sudorese ou perda de peso ou em pacientes nos quais os estudos de diagnóstico por imagem mostram uma anormalidade focal. Contudo, na ausência desses achados, em geral se prefere monitorar estreitamente os pacientes com tentativas repetidas de estabelecer o diagnóstico por meio de abordagens alheias à esplenectomia. É particularmente importante evitar a esplenectomia em um paciente com doença hepática oculta e hipertensão portal.

A esplenectomia já foi realizada rotineiramente como parte do estadiamento do linfoma de Hodgkin ou de outros linfomas. Hoje em dia, esse procedimento raramente é necessário para se escolher a terapia correta, e em geral deve ser evitado. A esplenectomia[8,9] pode ser uma terapia eficaz para a púrpura trombocitopênica imune (Cap. 172) e a anemia hemolítica autoimune (Cap. 160), e pode ocasionalmente ser uma terapia adequada para aliviar citopenias em outras condições, como na mielofibrose avançada (Cap. 166). A ablação por radiofrequência é uma alternativa à remoção cirúrgica.[A1] Pacientes esplenectomizados têm risco aumentado de infecções, especialmente infecções por organismos Gram-positivos, e requerem acompanhamento cauteloso[10,11] (Cap. 281).

Referência de Grau A

A1. Feng K, Ma K, Liu Q, et al. Randomized clinical trial of splenic radiofrequency ablation versus splenectomy for severe hypersplenism. *Br J Surg*. 2011;98:354–361.

Referências Gerais

1. Scheibler F, Zumbé P, Janssen I, et al. Randomized controlled trials on PET: a systematic review of topics, design, and quality. *J Nucl Med*. 2012;53:1016–1025.
2. Ramsay AD. 30 Years of lymph node pathology: biomarkers and other advances. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2013;21:103–109.
3. Weiss LM, O'Malley D. Benign lymphadenopathies. *Modern Pathol*. 2013;26:588–596.
4. Bryson TC, Shah GV, Srinivasan A, et al. Cervical lymph node evaluation and diagnosis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2012;45:1363–1383.
5. Lammers AJJ, de Porto APNA, Bennink RJ, et al. Hyposplenism: comparison of different methods for determining splenic function. *Am J Hematol*. 2012;87:484–489.
6. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet*. 2011;378:86–97.
7. Harris A, Kamishima T, Hao HY, et al. Splenic volume measurements on computed tomography utilizing automatically contouring software and its relationship with age, gender, and anthropometric parameters. *Eur J Radiol*. 2010;75:e97–e101.
8. Zhan XL, Ji Y, Wang YD. Laparoscopic splenectomy for hypersplenism secondary to liver cirrhosis and portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2014;20:5794–5800.
9. Fan Y, Wu SD, Kong J, et al. Feasibility and safety of single-incision laparoscopic splenectomy: a systematic review. *J Surg Res*. 2014;186:354–362.
10. Rubin LG, Schaffner W. Clinical practice. *Care of the asplenic patient. N Engl J Med* . 2014;371:349–356.
11. Yong M, Thomsen RW, Schoonen WM, et al. Mortality risk in splenectomised patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med*. 2010;21:12–16.

169

Distúrbios da função fagocítica

Michael Glogauer

Os neutrófilos e os monócitos/macrófagos são os mais importantes fagócitos do sistema imunológico inato. Seu principal papel imunológico inato é o reconhecimento e a eliminação de microrganismos que ultrapassaram as barreiras físicas primárias, como o epitélio e as secreções orgânicas que protegem as superfícies externas e de revestimento do corpo. A interação neutrófilo-patógeno gera mediadores antimicrobianos que levam à destruição eficiente dos patógenos.[1] Os fagócitos identificam invasores estranhos por meio de uma série de receptores de padrões de reconhecimento, a maioria pertencente à família dos receptores *toll-like* (Caps. 45 e 48). Enquanto os macrófagos atuam como sentinelas à procura de microrganismos nos tecidos sadios e fazem a ponte entre os sistemas imunológicos inato e adaptativo, os neutrófilos aparecem apenas em locais infectados ou lesados após terem sido recrutados por mediadores inflamatórios secretados por macrófagos ativados ou células endoteliais ou por sinais químicos liberados pelos próprios microrganismos invasores (Tabela 169-1). Após o acúmulo destas importantes células imunológicas nos locais de infecção, os micróbios são eliminados pelo processo de fagocitose, que é definido pela deglutição, pela internalização e pela degradação do material extracelular.

Tabela 169-1

Funções imunológicas primárias dos monócitos-macrófagos e dos neutrófilos

FUNÇÕES DOS FAGÓCITOS MONONUCLEARES
Eliminação de patógenos invasores
Eliminação de resíduos celulares de locais com tecidos danificados e da corrente sanguínea
Cicatrização de feridas — remodelamento do tecido normal
Amplificação da resposta imunológica inata: liberação de reguladores imunológicos
Ponte para o sistema imunológico adaptativo: apresentação de antígenos para os linfócitos
FUNÇÕES DOS NEUTRÓFILOS
Eliminação dos patógenos invasores

Neutrófilos

Os neutrófilos se desenvolvem na medula óssea de precursores mieloides, migram para a circulação e, quando necessários, se dirigem aos tecidos infectados ou lesados (Fig. 169-1). Suas migrações são essencialmente unidirecionais, já que uma vez que deixam um compartimento, não mais retornam. Após sua liberação do compartimento medular, um neutrófilo maduro apresenta uma meia-vida de dez horas no sangue, podendo sobreviver por mais 48 horas no tecido infectado ou danificado.

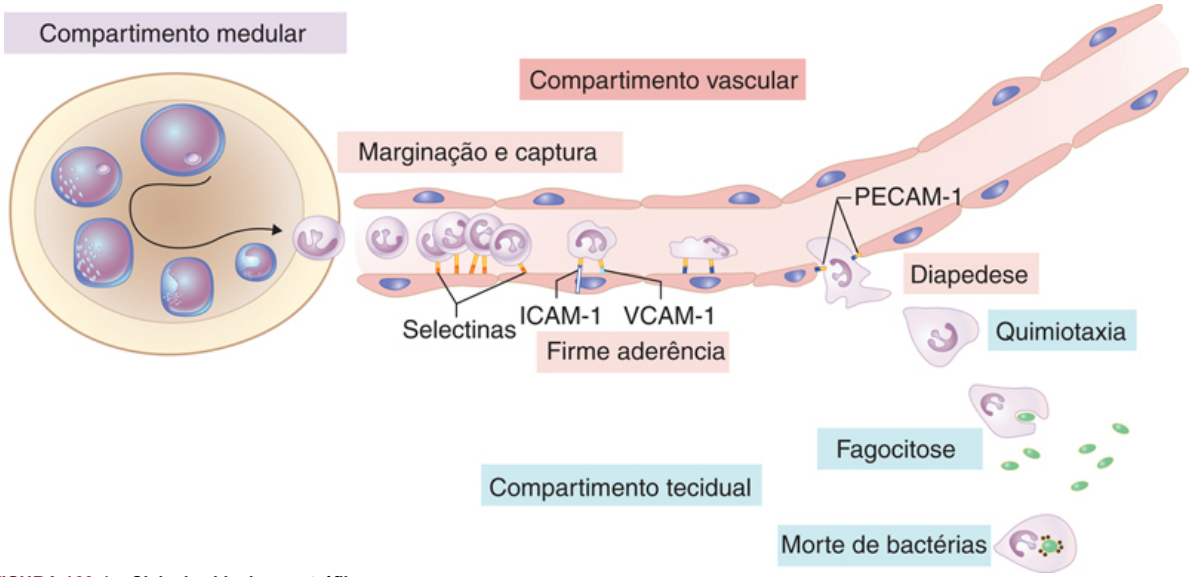

FIGURA 169-1 Ciclo de vida dos neutrófilos.
Os três maiores compartimentos neutrofílicos (compartimentos medular, vascular e tecidual) e as várias etapas envolvidas no recrutamento dos neutrófilos para os locais de infecção são mostrados. ICAM = molécula de adesão intercelular; PECAM = molécula de adesão celular endotelial-plaquetária; VCAM = molécula de adesão celular vascular.

O Compartimento da Medula Óssea: O Local da Granulopoiese

Os neutrófilos são os leucócitos mais abundantes, correspondendo a mais de 70% dos leucócitos circulantes. Os números de neutrófilos podem aumentar rapidamente até cinco a dez vezes durante os períodos de infecção aguda, com uma taxa de fornecimento contínuo pela medula óssea de $5 \times 10^{10} - 10 \times 10^{10}$ neutrófilos/dia. Uma vez que estas células apresentam uma meia-vida bastante curta no sangue, o compartimento medular fornece um constante suprimento de neutrófilos maduros e é capaz de aumentar a produção dessas células rapidamente durante as infecções. Os neutrófilos se originam na medula óssea de uma população comum de células-tronco hematopoiéticas, através de um processo de dez a 14 dias de proliferação, diferenciação e maturação (Cap. 156).

Etapas da Granulopoiese

Os estágios da granulopoiese neutrofílica (Fig. 169-2) são identificados pelas transições mais importantes de uma célula-tronco pluripotente a neutrófilo maduro. O *mieloblasto* é o primeiro progenitor celular comprometido com a granulopoiese que pode ser reconhecido. Esta célula proliferante caracteriza-se por possuir grande núcleo e citoplasma agranular. O *promielócito* vem a seguir e mostra o desenvolvimento inicial dos grânulos primários. Os *mielócitos* ocupam o terceiro estágio da maturação neutrofílica e são caracterizados pelo desenvolvimento dos primeiros grânulos específicos ou "secundários" (peroxidase-negativos). Os *metamielócitos*, que se seguem aos mielócitos, não mais se dividem por mitose e são imediatamente identificados por seus agora numerosos grânulos citoplasmáticos. A maturação funcional dos metamielócitos leva ao desenvolvimento de *bastonetes*, que costumam ser um pouco maiores que os neutrófilos maduros e apresentam núcleos em forma de "ferradura" e um suprimento entre moderado e abundante de grânulos específicos. Os bastonetes podem ser encontrados na circulação em períodos de infecção aguda. O *neutrófilo* maduro final, que é liberado na circulação, apresenta um diâmetro de aproximadamente 10 μm e um núcleo característico, segmentado e multilobulado, que ocupa cerca de 20% do volume celular; o restante do citoplasma é ocupado pelos grânulos. As características dos grânulos se associam a diferenças no seu conteúdo; como resultado, os grânulos formados nas diferentes fases transportam tipos específicos de proteínas de matriz e de membrana.

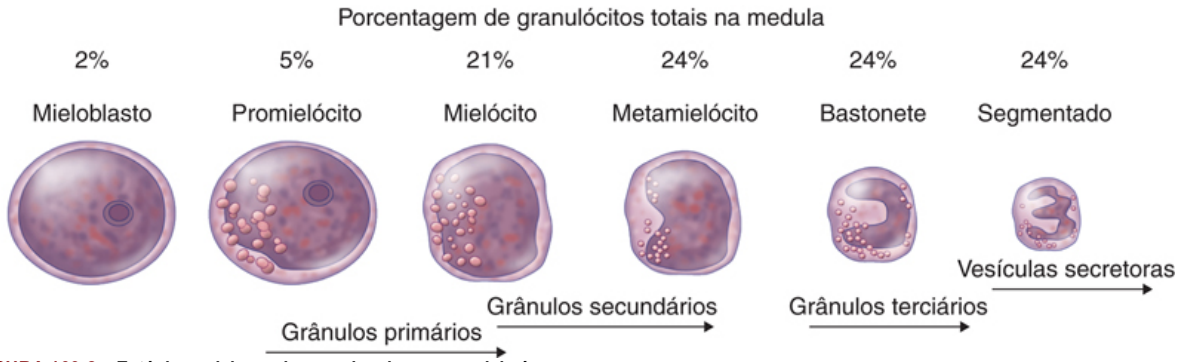

FIGURA 169-2 **Estágios celulares da granulopoiese na medula óssea.**

Os defeitos na granulopoiese são manifestados clinicamente como níveis de circulação baixa de neutrófilos (neutropenia; Cap. 167). A verificação do estágio no qual a ocorrência da interrupção do desenvolvimento dos neutrófilos pode ser determinada por uma biópsia da medula para acessar a celularidade e as características dos precursores neutrófilos presentes no espaço medular.

Regulação da Granulopoiese

A granulopoiese é determinada pelos fatores de crescimento hematopoiéticos (Cap. 156). Esses fatores, que são sintetizados por várias células, incluindo os fibroblastos e as células endoteliais, são conhecidos por atuar de forma conjunta com outras moléculas reguladoras, como as citocinas, na regulação da hematopoese. Fatores de crescimento hematopoiético como a *interleucina-3* (IL-3), o *fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos* (GM-CSF) e o *fator estimulador de colônias de granulócitos* (G-CSF) ligam-se às suas células-alvo através de receptores específicos e são críticos para a rápida resposta do sistema hematopoiético às infecções ou inflamações aumentando drasticamente a produção de leucócitos.

O G-CSF é uma potente citocina que influencia a proliferação, a sobrevida, a maturação e a ativação funcional das células da linhagem granulocítica neutrofílica. Em indivíduos normais, os níveis circulantes de G-CSF são muito baixos (<100 pg/mL). Porém, em condições de estresse, suas concentrações podem se elevar 20 vezes, o que resulta em um rápido aumento dos números de neutrófilos circulantes. Alguns estudos mostraram que o G-CSF regula esta maior granulopoiese aumentando o *pool* mitótico nos estágios de promielócito e mielócito diminuindo o tempo de trânsito dos neutrófilos na medula óssea.

Grânulos Neutrofílicos

Um dos principais mecanismos usados pelos neutrófilos na eliminação de bactérias é um arsenal surpreendente de proteínas antimicrobianas contidas nos grânulos citoplasmáticos (Tabela 169-2). Essas proteínas antimicrobianas são contidas de forma segura dentro de seus grânulos respectivos e são liberadas apenas quando estes se fundem aos fagossomas ou diretamente à membrana plasmática. A granulogênese se inicia no desenvolvimento neutrofílico entre os estágios de mieloblasto e promielócito e se estende durante os processos de diferenciação e maturação das células. Os grânulos *azurofílicos*, que correspondem a 30% dos grânulos de um neutrófilo maduro, são os primeiros a aparecer, no estágio de promielócito; eles contêm enzimas hidrolíticas, peptídeos microbicidas e mieloperoxidase. Durante a fagocitose, a desgranulação dos grânulos azurófilos é restrita aos vacúolos fagocíticos internalizados. Os grânulos *secundários*, ou específicos, aparecem mais tarde, a partir do estágio de metamielócito; eles são duas vezes mais abundantes no citoplasma que os grânulos azurofílicos e contêm proteínas como a colagenase e a lactoferrina. Os grânulos *terciários*, que *contêm gelatinase*, também aparecem no estágio de metamielócito. Uma quarta categoria de grânulos, as *vesículas secretórias*, surgem nos estágios finais da maturação neutrofílica, imediatamente antes da liberação das células na circulação. Todos estes tipos de grânulos contêm receptores para proteínas de membranas, como CR1, CR3, CD45, CD11c e fMLP (*N*-formil-metionil-leucil-fenilalanina), que são rapidamente transportados para a membrana plasmática durante a ativação para aumentar o potencial microbicida dos neutrófilos.

Tabela 169-2

Componentes de membrana e de matriz dos grânulos neutrofílicos

COMPONENTE	GRÂNULOS AZUROFÍLICOS (PRIMÁRIOS; PEROXIDASE-POSITIVOS)	GRÂNULOS ESPECÍFICOS (SECUNDÁRIOS; PEROXIDASE-NEGATIVOS)	GRÂNULOS DE GELATINASE (TERCIÁRIOS; PEROXIDASE-NEGATIVOS)	VESÍCULAS SECRETORAS
Proteínas antimicrobianas	Defensinas	Lisozima	Lisozima	
	Lisozima	Lactoferrina		
	Elastase			
	Mieloperoxidase			
	Catepsina G			
Proteínas e receptores da membrana	CD63	CD11b	CD11b	CD11b
	CD68	fMLP-R	fMLP-R	fMLP-R
	Fosfatase alcalina	Citocromo b_{558}	Citocromo b_{558}	Citocromo b_{558}
		CR3	CR3	CR1
			CD45	CD14
				CD16
Proteínas da matriz	β-Glicuronidase	Colagenase	Gelatinase	Albumina
		Gelatinase		
		Laminina		

Modificado de Edwards SW. *Biochemistry and Physiology of the Neutrophil.* Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2005:55.

Várias condições clínicas são resultantes de defeitos específicos no desenvolvimento e na formação dos grânulos dos neutrófilos. A avaliação inicial dos defeitos granulares pode ser feita pela observação microscópica de um esfregaço de sangue periférico (Cap. 157). Um exemplo de diagnóstico clínico óbvio feito do esfregaço é a deficiência específica de grânulos, caracterizada pela presença de núcleo bilobulado em mais de 80% dos neutrófilos e uma diminuição significativa da granulosidade citoplasmática. Grânulos citoplasmáticos anormalmente grandes são vistos em indivíduos acometidos pela síndrome de Chédiak-Higashi.

O Compartimento Vascular

Os neutrófilos maduros são liberados do compartimento medular pós-mitótico para a circulação, na qual apresentam meia-vida média de oito a 12 horas e podem tanto circular pelo centro do vaso sanguíneo quanto se ligar ao revestimento endotelial, em um processo chamado *marginação*. Os neutrófilos marginais às paredes dos vasos são capazes de se desprender e entrar novamente na circulação quando necessário. Os corticosteroides e a epinefrina, por exemplo, induzem um rápido aumento nos números de neutrófilos circulantes por liberá-los do *pool* marginal. Os neutrófilos circulam até serem recrutados para um local de infecção. A fase inicial do recrutamento envolve mudanças nos receptores da superfície das células endoteliais que revestem o leito capilar próximo aos locais de infecção ou dano tecidual. Estas críticas mudanças nas células endoteliais são mediadas por reguladores imunológicos liberados pelos macrófagos tissulares, que detectam o dano tecidual ou a invasão bacteriana em seu início. A migração dos neutrófilos circulantes da vasculatura para os locais de infecção ou dano tecidual é feita em três etapas (Fig. 169-1): captura e marginação, adesão firme para a parede endotelial e diapedese.

Marginação e Captura

O *pool* marginal de neutrófilos é formado pelas células transitoriamente retidas nas paredes dos capilares pulmonares e das vênulas pós-capilares. Nos 20 μm de diâmetro de uma vênula pós-capilar, os eritrócitos, menores e mais rápidos, deslocam os neutrófilos, maiores e mais lentos, que se dirigem às margens dos vasos, nos quais uma interação molecular de baixa afinidade ocorre entre as moléculas adesivas de superfície presentes nos neutrófilos e nas células endoteliais. Esta interação leva ao rolamento e à captura dos neutrófilos pelas paredes dos vasos, um evento que exige receptores neutrofílicos específicos chamados *leucócitos-selectinas* (L-selectinas) e seus ligantes endoteliais correspondentes, os sialil Lewis (sLe). A L-selectina é constitutivamente expressa pelos neutrófilos; sua expressão é maior em células circulantes jovens e declina com o envelhecimento das células, provavelmente devido aos eventos de marginação prévios que depletam o receptor. O ligante endotelial da L-selectina, o sLe, é um carboidrato sialilado ligado a uma molécula semelhante à mucina, que pode ser regulado pelo lipopolissacarídeo bacteriano ou outros mediadores da inflamação. As interações entre a selectina e seu ligante são reversíveis e servem para promover e manter o acúmulo de neutrófilos circulantes no endotélio inflamado.

Aderência à Parede Endotelial

As interações transitórias e de baixa afinidade mediadas pela selectina devem ser substituídas por contatos adesivos e de alta afinidade entre os neutrófilos e as células endoteliais. Durante um processo inflamatório agudo, os mediadores derivados de bactérias, de células danificadas do hospedeiro, da ativação do sistema complemento ou de outras células imunes são liberados do local da infecção e difundidos pelo leito capilar, no qual induzem uma resposta vascular imediata e transiente que leva ao extravasamento vascular, que, por sua vez, encoraja a marginação neutrofílica. As células endoteliais adjacentes ao local de inflamação, assim como os neutrófilos que estão a elas aderidos, expressam receptores de integrinas que levam a ligações de alta afinidade entre os neutrófilos e as células endoteliais. Estas conexões de alta afinidade ocorrem entre as *integrinas β2* dos neutrófilos e seus ligantes nas células endoteliais, as moléculas de adesão intercelular (ICAMs). As integrinas, que são uma família de glicoproteínas heterodiméricas transmembrânicas formadas por subunidades α e β, são essenciais para a adesão celular. As integrinas β2 dos neutrófilos são compostas por três diferentes subunidades α (CD11a, CD11b e CD11c) que se ligam a uma β-subunidade comum (CD18). As caudas citoplasmáticas destes receptores transmembrânicos possuem locais de fosforilação para a ligação das proteínas constituintes da transdução do sinal e do citoesqueleto. As integrinas dos neutrófilos que medeiam esta etapa da adesão são o *antígeno macrofágico 1* (Mac-1; CD11b/Cd18) e o *antígeno associado à função linfocitária 1* (LFA-1; CD11a/CD18). Os receptores são estocados nos compartimentos granulares dos neutrófilos para facilitar sua rápida transferência para a membrana plasmática durante a estimulação celular. As integrinas se ligam ao ICAM-1 ou ICAM-2 endotelial e à *molécula de adesão celular vascular 1* (VCAM-1), que tem sua expressão aumentada nas membranas das células endoteliais quando estas são expostas às citocinas inflamatórias. Os receptores de L-selectina nos neutrófilos concentram-se nas projeções em microvilos da membrana celular, enquanto as integrinas são restritas ao corpo da célula. Assim, logo após o contato inicial durante as interações de rolamento, as projeções se retraem, permitindo que as integrinas interajam com seus ligantes.

Diapedese

A firme aderência conseguida através da interação da L-selectina com os receptores de integrinas facilitam a migração transendotelial, ou diapedese, que marca o "ponto sem retorno" do processo de recrutamento de neutrófilos para o local da lesão. Diferentemente do rolamento e da adesão firme, que requerem interações heterofílicas entre uma classe de moléculas nos neutrófilos e outra classe de moléculas nas células endoteliais, a diapedese envolve interações homofílicas entre a mesma classe de moléculas em ambas as populações celulares – a *molécula de adesão celular endotelial-plaquetária 1* (PECAM-1 ou CD31). A PECAM-1 é expressa uniformemente na superfície dos neutrófilos e de forma concentrada nas junções das células endoteliais. Uma vez ligados firmemente à superfície da célula endotelial, os neutrófilos migram entre as junções da célula endotelial tricelular mais próximas por meio de interações com os receptores PECAM-1. O neutrófilo agora entrou no compartimento tecidual, onde é preparado para o seu papel final crítico na eliminação dos microrganismos e resíduos celulares.

Avaliação Laboratorial da Marginação e da Adesão Firme

Um defeito na marginação ou na adesão neutrofílica ao revestimento endotelial do compartimento vascular resulta em neutrofilia (aumento dos números de neutrófilos circulantes). Esta condição é geralmente associada à deficiência de adesão leucocitária (LAD), que é o resultado da ausência da expressão de receptores CD11/CD18 na

superfície dos neutrófilos do sangue periférico. Se há suspeita de LAD, a expressão desses receptores nas superfícies celulares pode ser mensurada por citometria de fluxo utilizando anticorpos específicos antirreceptores CD11, CD18 e CD15.

O Compartimento Tecidual

Quimiotaxia

A quimiotaxia corresponde ao movimento de células em direção a um gradiente de concentração química de uma molécula *quimiotática*. As substâncias quimiotáticas são proteínas ou peptídeos solúveis, incluindo produtos bacterianos, fatores do complemento e quimiocinas produzidas por células inflamatórias ou não inflamatórias, que são liberadas dos tecidos danificados ou infectados. Uma diferença de concentração de 1% entre as extremidades dos neutrófilos é suficiente para ativar a quimiotaxia destas células. Uma vez que o quimiotático se liga a seu receptor correspondente na membrana neutrofílica, uma série de vias sinalizadoras citoplasmáticas levam à ativação do citoesqueleto neutrofílico. Esta ativação gera um estado polarizado nos neutrófilos, que é caracterizado por lamelas condutoras ou pseudópodes ricos em actina que direcionam a motilidade celular.

O movimento celular direcionado, a base intrínseca da quimiotaxia, pode ser dividido em processos menores, incluindo a extensão da membrana celular, a adesão à matriz extracelular e a contração do corpo celular de uma maneira organizada e reversível. A protrusão dependente de actina da extremidade condutora, que é uma estrutura folhada rica em filamentos de actina, é importante para a motilidade neutrofílica normal. Os filamentos de actina dentro destas regiões lamelares são reunidos em estruturas altamente organizadas que empurram a membrana para a frente. Essas estruturas são formadas por diferentes agrupamentos de proteínas que se ligam à actina sob a regulação de cascatas específicas de transdução de sinais que conectam os receptores quimiotáticos ao movimento celular. Defeitos nos agrupamentos de actina também resultam em defeitos na quimiotaxia e em infecções recorrentes.

Biologia dos Agrupamentos de Actina

Os filamentos de actina são estruturas polares, com cada extremidade diferindo quanto a sua constante de ligação e equilíbrio com os monômeros de actina (Fig. 169-3). Os filamentos crescem na extremidade de alta afinidade ou filamentosa, enquanto a despolimerização ocorre na extremidade pontiaguda ou de baixa afinidade. Esta diferença, gerada pela capacidade de ligação e hidrólise da adenosina trifosfato da actina, fornece uma polaridade física que as proteínas reguladoras usam para direcionar os filamentos dinâmicos com grande precisão temporal e espacial. Três classes de proteínas regulam a disponibilidade dos filamentos finais de actina de alta afinidade: as proteínas de nucleação do filamento (p. ex., nucleação ARP2/3 *de novo*), de revestimento do filamento (p. ex., gelsolina) e de divisão do filamento (p. ex., cofilina). Os fatores de nucleação da actina se ligam aos monômeros desta proteína por outro lado desfavoráveis ao agrupamento e geram um novo filamento com uma extremidade de alta afinidade livre disponível ao agrupamento. As proteínas de revestimento do filamento ligam-se a esta extremidade de alta afinidade e regulam a adição de monômeros pela sua presença ou ausência nesta porção. As proteínas de ligação da actina são reguladas por vários segundos mensageiros, incluindo o cálcio. Sob estímulo, as alterações localizadas na concentração de Ca^{2+} intracelular levam ao rápido início dos agrupamentos e desagrupamentos de actina. As mudanças no comprimento dos filamentos de actina e na extensão das ligações cruzadas entre os filamentos podem ser responsáveis pela extensão direcional das lamelas ricas em actina e pela contração do urópodo caudal na outra extremidade da célula. O movimento dos neutrófilos é, portanto, o resultado das protrusões lamelares advindas do crescimento dos filamentos de actina. As lamelas ricas em actina continuarão a ser mantidas enquanto os neutrófilos detectarem o gradiente quimiotático.

Regulação do Agrupamento de Actina: Regulação da Extremidade Filamentosa

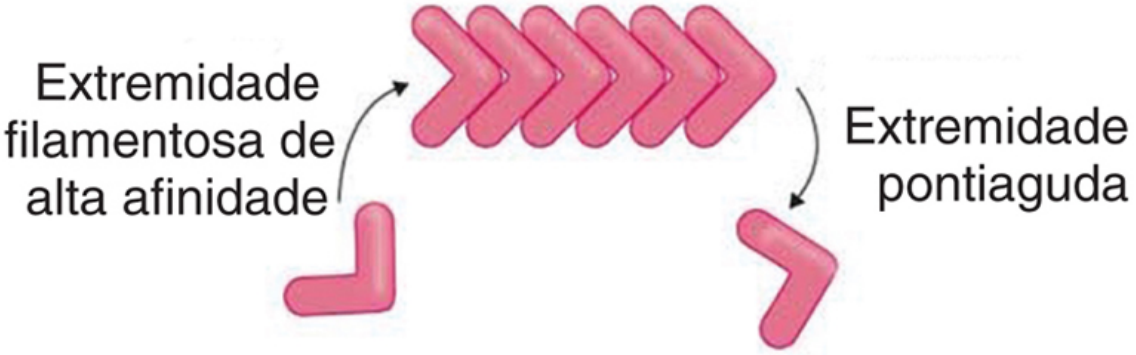

Nucleação ARP 2/3 *de novo*

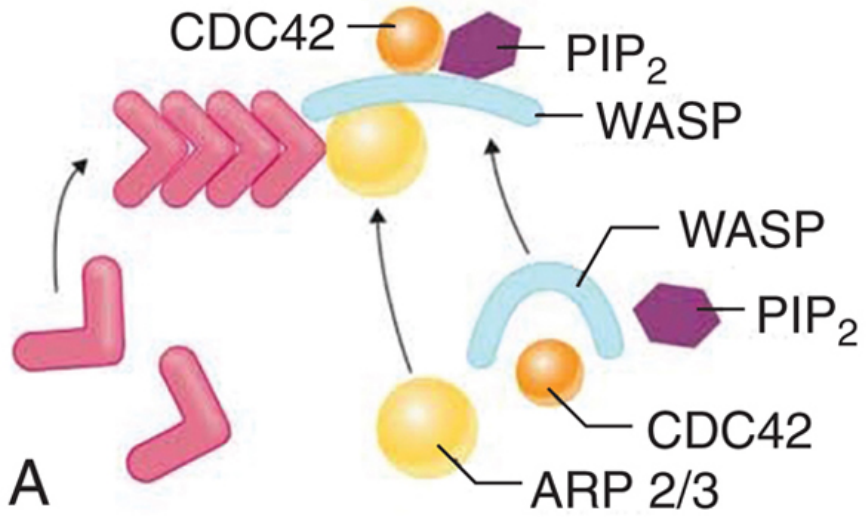

Extremidade filamentosa recoberta

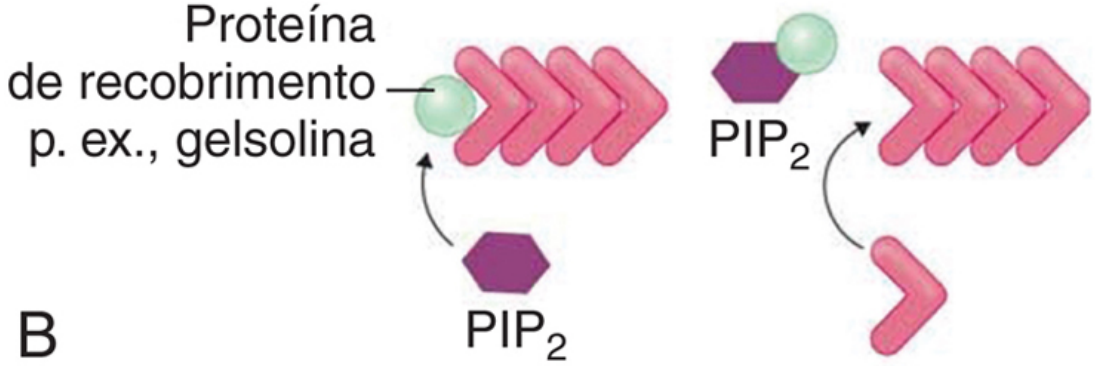

Quebra mediada pela cofilina

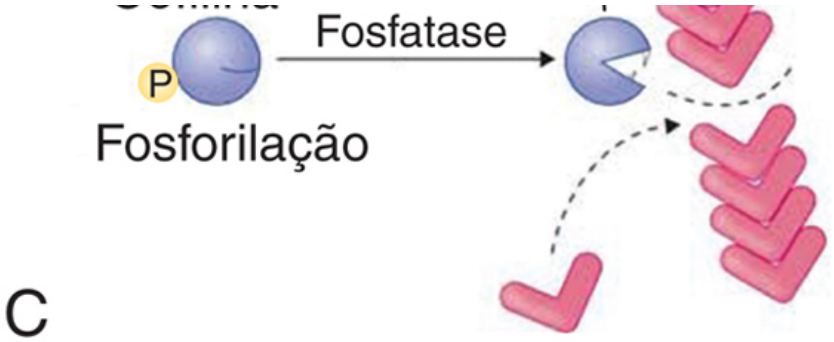

FIGURA 169-3 Regulação do agrupamento de actina através da geração de extremidades filamentosas livres pelas proteínas ligantes de actina.
A, Os componentes abaixo se unem para formar um complexo de nucleação (acima). **B,** O PIP_2 se liga à proteína de revestimento, levando a sua remoção da extremidade alta afinidade e permitindo a adição e o crescimento do filamento. **C,** Uma fosfatase remove o (P) da cofilina, permitindo que ela quebre o filamento de actina e deixando uma extremidade de alta afinidade livre. PIP_2 = fosfatidilinositol 4,5-bifosfato; WASP = proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich.

Avaliação Laboratorial da Quimiotaxia

Um defeito na quimiotaxia dos neutrófilos pode ser mensurado em laboratório com uma câmara de Boyden, que usa uma membrana porosa para separar os neutrófilos purificados de um quimiotático. Um gradiente químico se desenvolve pela membrana porosa e ativa os neutrófilos, que atravessam a membrana até o compartimento que contém o quimiotático. Os defeitos na quimiotaxia podem ser determinados pela ausência de transmigração neutrofílica pela membrana quando comparada com neutrófilos controles de um doador saudável.

Fagocitose

A fagocitose é um processo no qual os neutrófilos deglutem e internalizam patógenos em compartimentos membrânicos chamados *fagossomas*. Alvos bacterianos são "destacados" ou opsonizados por anticorpos (imunoglobulina G) ou produtos da via clássica do sistema complemento que recobrem o alvo e medeiam a adesão fagocitária. A fagocitose neutrofílica envolve duas classes separadas de receptores: os *receptores Fcγ* (CD32 e CD16) para alvos recobertos por anticorpos e os *receptores de complemento* (CR1 e CR3) para alvos recobertos por complemento. O CD32 e o CR3 são receptores funcionais diretamente envolvidos na fagocitose neutrofílica, enquanto o CD16 e o CR1 são correceptores que auxiliam outros receptores para que haja a ligação completa e a internalização. A ativação dos receptores Fcγ leva à fosforilação de sua *sequência de ativação de imunorreceptores baseados em tirosina* (ITAM) através da ativação da *família das cinases Src*; isto causa a transdução de sinais que induzem a extensão dos pseudópodes, incluindo a sinalização para a diminuta família Rho de pequenas guanosinas trifosfatases (GTPases). Essas GTPases são responsáveis pelo agrupamento dos filamentos de actina, levando ao remodelamento da membrana plasmática e à formação de pseudópodes ricos em actina, que são essenciais para a ingestão de partículas e a formação dos fagossomas.

Avaliação Laboratorial da Fagocitose

Os neutrófilos podem ser incubados com bactérias marcadas com moléculas fluorescentes após a opsonização com o soro do paciente ou um soro controle. A fagocitose é aferida por citometria de fluxo, que mede o aumento da fluorescência neutrofílica após a ingestão das bactérias fluorescentes.

Morte Bacteriana

Os fagócitos usam dois mecanismos potentes para matar bactérias em seus fagossomas membranosos. O primeiro envolve a fusão dos já descritos grânulos ao fagossoma para a liberação de enzimas microbicidas e líticas no compartimento de membrana que contém o microrganismo ingerido. O segundo mecanismo usa um complexo enzimático multiproteico que gera oxidantes microbicidas através da redução parcial do oxigênio. O complexo enzimático multiproteico conhecido como nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido (NADPH) oxidase gera oxidantes por meio do consumo de oxigênio, daí o termo *explosão (burst) respiratória*.

O sistema enzimático NADPH é formado por quatro subunidades polipeptídicas essenciais que são indicadas pelos seus pesos moleculares (kD) e pelo sobrescrito phox, correspondente à oxidase fagocitária. Na membrana citoplasmática, as subunidades $p22^{phox}$ e $gp91^{phox}$ ligam-se aos componentes carreadores de elétrons da oxidase (NADPH, uma flavina adenina dinucleotídeo e duas hemes não idênticas) e formam o citocromo b_{558} redox, que ocupa o centro do complexo da oxidase. A ativação celular pelos mediadores inflamatórios leva à adição de dois componentes citosólicos, $p47^{phox}$ e $p67^{phox}$, ao complexo, juntamente com a pequena GTPase Rac.

A cadeia de transporte de elétrons ligada à membrana NADPH oxidase catalisa a redução do oxigênio molecular em superóxido (O_2^-). O superóxido gerado neste processo, por sua vez, é cataliticamente convertido em peróxido de hidrogênio e serve como cossubstrato para a mieloperoxidase na oxidação de haletos e produção do ácido hipocloroso (HOCl), um potente agente antimicrobiano. Estes oxidantes são capazes de matar as bactérias dentro dos fagossomas por oxidar seus constituintes celulares.

Avaliação Laboratorial da Explosão Respiratória e da Morte Bacteriana

A citometria de fluxo, um método rápido e eficaz de avaliar quantitativamente a explosão respiratória, mensura a fluorescência gerada por sondas citoplasmáticas fluorescentes como a di-hidrorrodamina, que é convertida em rodamina pelo H_2O_2. O teste do tetrazólio nitroazul (NBT) é ainda usado na rápida avaliação da explosão respiratória quando a citometria de fluxo não está disponível.

Os testes de morte bacteriana usando os neutrófilos de um paciente, soro do próprio indivíduo ou um soro controle e bactérias, como o *Staphylococcus aureus* ou a *Escherichia coli*, são métodos definitivos de definir se as células de um determinado paciente possuem um defeito no mecanismo de morte intracelular. Os neutrófilos de um indivíduo controle sadio fagocitam e matam cerca de 95% das bactérias em duas horas. Em ensaios nos quais um defeito neste mecanismo está presente, os neutrófilos matam menos de 10% das bactérias no mesmo período. É necessário confirmar se não há nenhum defeito fagocítico antes de se realizar o teste de morte bacteriana, para se garantir que qualquer defeito não se deva a falhas na internalização.

Armadilhas Extracelulares Neutrofílicas

Os neutrófilos usam um processo extracelular recém-identificado para conter e eliminar bactérias. As armadilhas extracelulares neutrofílicas (NETs) são formadas pela liberação de cromatina e proteínas antimicrobianas do citoplasma neutrofílico e dos grânulos. A cromatina cria uma malha trabecular em forma de rede que prende as bactérias e as traz para mais próximo dos elementos antimicrobianos para serem aderidas na cromatina. A ativação da formação NET exige ativação simultânea por, pelo menos, dois receptores diferentes e as espécies que reativam o oxigênio são essenciais para o processo. IL-8 mostrou ser um potente ativador da formação NET. A importância das NETs foi destacada pelo trabalho mostrando que as cepas que expressam de DNase de GAS e do *Streptococcus pneumoniae* são mais virulentas que suas equivalente que não expressam DNase por causa da habilidade em escapar das NETs.

Manifestações Clínicas

Além da febre e das infecções recorrentes, os achados mais comuns em pacientes com defeitos fagocíticos são as infecções orais resultantes da inflamação gengival, a perda óssea peridontal, a presença de dentes móveis ou soltos e a perda dentária prematura (Tabela 169-3). O exame da cavidade oral deve ser realizado na avaliação inicial, seguido por um exame dentário completo, dependendo dos achados. A história e os exames laboratoriais podem diferenciar as várias causas clínicas de distúrbios na fagocitose (Tabela 169-4).

Tabela 169-3

Sintomas sugestivos de um distúrbio fagocítico

Infecções recorrentes que não curam com a terapia convencional
Infecções recorrentes de gravidade incomum
Infecções recorrentes nos pulmões, no fígado ou nos ossos
Identificação de bactérias ou fungos normalmente não patogênicos sem culturas de material obtido de locais infectados
Úlceras aftosas
Doenças periodontais graves, incluindo gengivite
Linfadenopatia ou hepatoesplenomegalia
Infecções cutâneas recorrentes graves por *Staphylococcus aureus*
Infecções micobacterianas recorrentes

Tabela 169-4

Distúrbios da função fagocítica

DOENÇA	ETIOLOGIA	FUNÇÃO COMPROMETIDA	CONSEQUÊNCIA CLÍNICA
ANORMALIDADES DE DESGRANULAÇÃO			
Síndrome de Chédiak-Higashi	Autossômica recessiva; distúrbio da coalescência dos grânulos lisossômicos. Gene responsável encontrado em 1q42-45. A proteína codificada (LYST) possui características estruturais homólogas da proteína vacuolar	Diminuição da quimiotaxia, da desgranulação e da atividade bactericida de neutrófilos; defeito no *pool* de armazenamento plaquetário; função comprometida de NK; falha na dispersão de melanossomas	Neutropenia, infecções piogênicas recorrentes, propensão ao desenvolvimento de hepatoesplenomegalia intensa na fase acelerada, albinismo parcial
Deficiências de grânulos específicos	Autossômica recessiva; regulação anormal de vários genes de grânulos mieloides por um fator de transcrição	Quimiotaxia e atividade bactericida comprometidas; núcleos bilobulados em neutrófilos; redução dos conteúdos neutrofílicos de defensinas, gelatinase, colagenase, proteína ligante de vitamina B_{12} e lactoferrina	Infecções recorrentes, principalmente sinopulmonares e cutâneas
ANORMALIDADES DE ADESÃO			
Deficiência da adesão leucocitária tipo 1	Autossômica recessiva; ausência das glicoproteínas adesivas de superfície CD11/CD18 (integrinas β2) nas membranas dos leucócitos, mais comumente como resultado da falha de expressão do mRNA do CD18	Diminuição da ligação de C3bi aos neutrófilos e adesão comprometida de ICAM-1 e ICAM-2	Neutrofilia, infecção bacteriana recorrente associada à falta de formação de pus
Deficiência da adesão leucocitária tipo 2	Autossômica recessiva; ausência de sialil-Lewis^X nos neutrófilos	Diminuição da adesão ao endotélio ativado que expressa ELAM	Neutrofilia, infecção bacteriana recorrente sem pus
Deficiência da adesão leucocitária tipo 3	Autossômica recessiva; defeitos na ativação das integrinas β1, β2 e β3	Disfunção grave na adesão leucocitária; agregação anormal de plaquetas	Neutrofilia, infecção bacteriana recorrente com pus, tendência ao sangramento grave
Disfunção da actina neutrofílica	Polimerização alterada da actina citoplasmática neutrofílica, talvez originária da presença de um inibidor da formação de F-actina	Deficiência da adesão neutrofílica, da quimiotaxia e da eliminação bacteriana	Neutrofilia, infecção bacteriana recorrente sem pus
DISTÚRBIOS DA QUIMIOTAXIA CELULAR			
Quimiotaxia Hiperativa			
Febre familiar do Mediterrâneo (FFM)	O gene autossômico recessivo responsável pela FFM está localizado no cromossomo 16 e codifica uma proteína chamada "pirina", que pode modificar a ativação dos neutrófilos	Acúmulo excessivo de neutrófilo sem locais inflamados	Febre recorrente, peritonite, pleurite, artrite, amiloidose
Quimiotaxia Deprimida			
Defeitos intrínsecos dos neutrófilos, por exemplo, deficiência de adesão leucocitária, síndrome de Chédiak-Higashi, deficiência de grânulos específicos, disfunção da actina neutrofílica, neutrófilos neonatais	Nos neutrófilos neonatais, há diminuição da habilidade de expressão das integrinas β2 e deficiência qualitativa da função na integrina β2	Diminuição da quimiotaxia	Propensão ao desenvolvimento de infecções piogênicas
Inibição direta da mobilidade dos neutrófilos, por exemplo, mediada por fármacos	Etanol, glicocorticoides, AMP cíclico	Deficiências da locomoção, ingestão e aderência	Causas possíveis de infecções frequentes; neutrófilos vistos após a administração de epinefrina resultam da liberação de AMP cíclico do endotélio
Complexos imunes	Ligação aos receptores Fc nos neutrófilos de pacientes com artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e outras doenças inflamatórias	Deficiência da quimiotaxia	Infecções piogênicas recorrentes
Síndrome da hiperimunoglobulina E	Distúrbios da sinalização da citocina, mais comumente em função das mutações autossômicas dominantes no gene *STAT3*	Deficiência da quimiotaxia e da opsonização do *Staphylococcus aureus*	Infecções sinopulmonares e cutâneas recorrentes
DEFEITOS DA ATIVIDADE MICROBICIDA			
Doença granulomatosa crônica (DGC)	Autossômica recessiva e ligada ao X; falha na expressão de gp91^{phox} funcional (na membrana do fagócito) e de p22^{phox} (autossômica recessiva). Outras formas recessivas de DGC se originam da falha de expressão das proteínas p47^{phox} ou p67^{phox}	Falha na ativação da explosão respiratória neutrofílica que leva a deficiências na morte dos micróbios catalase-positivos	Infecções piogênicas recorrentes por micróbios catalase-positivos
Deficiência de G6PD	Menos de 5% da atividade normal de G6PD	Falha na ativação da oxidase dependente de NADPH	Infecções por micróbios catalase-positivos

DOENÇA	ETIOLOGIA	FUNÇÃO COMPROMETIDA	CONSEQUÊNCIA CLÍNICA
Deficiência de mieloperoxidase	Autossômica recessiva; falha no processamento do precursor proteico modificado advindo de uma mutação em sentido contrário	A atividade antimicrobiana dependente de H_2O_2não é potencializada pela mieloperoxidase	Nenhuma
Deficiências de glutationa redutase e glutationa sintase	Falha ao desintoxicar o H_2O_2	Formação excessiva de H_2O_2	Problemas mínimos com infecções recorrentes
FUNÇÃO MACRÓFAGA COMPROMETIDA			
Defeitos no eixo interferon-γ–IL-12	Cadeia ligante do receptor de interferon-γ, cadeia sinalizadora do receptor de interferon-γ, cadeia β1 do receptor da IL-12, deficiência de IL-12 p40; as anomalias no receptor de interferon-γ podem ser autossômicas dominantes ou recessivas; as anomalias de IL-12 ou de seu receptor são autossômicas recessivas	Deficiência na morte de microrganismos. Infecção fatal por BCG secundária à inabilidade de produção de IL-12 por células dendríticas e macrófagos ou à atividade bactericida deprimida de macrófagos que não apresentam receptor de interferon com função normal	Infecção por micobactérias atípicas *Salmonella* e *Listeria*
Linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) e síndrome de ativação macrofágica (MAS)	Forma hereditária primária com mutações no gene da perforina e genes envolvidos na exocitose; formas secundárias adquiridas associadas a infecções, neoplasias e (na MAS) distúrbios reumatológicos	Estado hiperinflamatório e hipercitoquinemia; comprometimento da função das células NK e células T citotóxicas	Febre, hepatosplenomegalia, pancitopenia, complicações pulmonares e neurológicas, aumento da ferritina sérica e dos triglicerídeos

AMP = adenosina monofosfato; BCG = bacilo de Calmette-Guérin; ELAM = molécula de adesão leucocitária endotelial; G6PD = glicose-6-fosfato-desidrogenase; ICAM = molécula de adesão intracelular; IL-12 = interleucina-12; NADPH = nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfatase; NK = *natural killer*; phox = oxidase fagocitária.

Modificado de Boxer LA. *Quantitative abnormalities of granulocytes*. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al, eds. Williams Hematology, 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:836.

Defeitos na adesão leucocitária

Um defeito na adesão neutrofílica ao revestimento endotelial leva à neutrofilia – um acúmulo de neutrófilos na circulação, com pouquíssimos neutrófilos nos locais de infecção. Os defeitos na adesão neutrofílica podem ser induzidos por fármacos ou causados por defeitos genéticos. Fármacos, como os corticosteroides e a epinefrina, causam um defeito transitório na adesão leucocitária que resulta em um aumento aparente drástico no número de neutrófilos circulantes devido à liberação do *pool* neutrofílico marginal. A principal doença genética que causa a deficiência da adesão é chamada *deficiência de adesão leucocitária.*

Deficiência da Adesão Leucocitária

LAD-1

Fisiopatologia

A LAD-1 é uma doença herdada de forma autossômica recessiva na qual os pacientes apresentam uma mutação no gene que codifica o CD18. O resultado é uma deficiência de receptores de integrinas β2, que são necessários para a migração de neutrófilos da vasculatura para os tecidos, o que dificulta a ligação destas células ao C3bi e às ICAM-1 e ICAM-2 endoteliais. A suspeita diagnóstica da doença pode ser feita na presença de altas contagens basais de neutrófilos acompanhadas por infecções disseminadas, sepse e infecções recorrentes.[2]

Manifestações clínicas e diagnóstico

As manifestações clínicas de pacientes diagnosticados com LAD-1 abrangem o atraso da queda do coto do cordão umbilical, infecções bacterianas e fúngicas, atraso na cicatrização de feridas, incapacidade de formação de pus e periodontite destrutiva grave com perda rápida de dentes. Os pacientes geralmente morrem durante a infância. A citometria de fluxo é usada para mensurar a expressão de CD11/CD18 na superfície dos neutrófilos.

Tratamento

O tratamento é principalmente de suporte, com intervenção precoce para a doença periodontal e com antibióticos profiláticos em pacientes que apresentam infecções recorrentes. Em casos graves, o transplante de medula óssea é o tratamento de escolha.[3]

LAD-2 E LAD-3

A LAD-2, uma variante da LAD-1, é associada à neutrofilia, ao fenótipo sanguíneo Bombay (hh), ao nanismo e ao retardo mental. Esta doença é decorrente de uma mutação no gene do transportador de guanosina difosfato-fucose, que leva à expressão deficiente de CD15s e de outros ligantes de selectina. Os sintomas são semelhantes aos da LAD-1 e o diagnóstico é confirmado pela pesquisa de CD15s por citometria de fluxo.

Na LAD-3, descrita mais recentemente,[4] há um defeito de ativação primária em todas as três β integrinas (β1, β2 e β3), e nas mutações encontradas em Kindlin 3, que liga a cauda citoplasmática da integrina. As manifestações clínicas incluem defeitos de ativação plaquetária e tendência para a hemorragia grave. O tratamento inclui a transfusão de hemocomponentes no episódio hemorrágico.

Defeitos na quimiotaxia neutrofílica

Após a entrada no compartimento tecidual do *pool* vascular, os fagócitos migram através de gradientes de concentração de diversos quimiotáticos para o local da infecção. Vários defeitos quimiotáticos promovem graves infecções recorrentes.

Síndrome da Hiperimunoglobulina E

Fisiopatologia

A síndrome da hiperimunoglobulina E, ou síndrome hiper-E, também conhecida como síndrome de Job, é um grupo de distúrbios geneticamente diversos e multissistêmicos da sinalização da citocina. A forma mais comum da síndrome envolve mutações dominantes no gene para o transdutor e ativador do sinal da transcrição 3 *(STAT3)*. A síndrome de hiper-IgE é prevalente entre as populações brancas, asiáticas e africanas, com igual frequência entre homens e mulheres.[5]

Manifestações clínicas e diagnóstico

O distúrbio neutrofílico é caracterizado por abscessos cutâneos recorrentes, pneumonia e doenças periodontais. Logo após o nascimento, os pacientes costumam apresentar dermatite moderada a grave, erupções cutâneas eczematosas, abscessos não eritematoides, pneumatoceles e grave osteoporose que pode levar a fraturas ósseas. Os microrganismos mais comuns encontrados nos locais infectados são *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Escherichia coli* e *Candida albicans*. Os

pacientes apresentam altos títulos de IgE (normalmente >1.000 UI/mL) e eosinofilia. O defeito na quimiotaxia neutrofílica é menos grave do que na síndrome de Chédiak-Higashi (mais adiante). O teste genético do gene *STAT3*, em conjunto com manifestações clínicas características, tais como complicações imunológicas e infecciosas e envolvimento do tecido ósseo e conjuntivo, é necessário para confirmar o diagnóstico.[6] Com a implementação de medidas profiláticas, associadas à administração de gamaglobulina, um bom prognóstico pode ser observado a longo prazo.

Tratamento

O tratamento inclui antibióticos profiláticos, profilaxia antifúngica, imunoglobulina endovenosa e tratamento agressivo de infecções.[7] Em casos graves, o transplante de células-tronco hematopoiéticas pode ser considerado.

Febre Familiar do Mediterrâneo

Fisiopatologia

A febre familiar do Mediterrâneo, discutida no Capítulo 261, também conhecida como polisserosite recorrente, é uma doença inflamatória autossômica recessiva que está disseminada entre as pessoas de ascendência mediterrânea, incluindo árabes, armênios e judeus sefaradis.[7] O defeito genético é uma mutação em sentido contrário no gene *MEFV*, que codifica a proteína pirina. Acredita-se que a pirina seja um fator de transcrição envolvido na regulação negativa da inflamação, possivelmente através de um efeito na quimiotaxia de neutrófilos e macrófagos. A mutação *MEFV* gera uma resposta hiperinflamatória caracterizada por infiltração neutrofílica abundante nas cavidades peritoneal, pleural e articular.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os achados mais comuns incluem ataques febris agudos e autolimitantes, acompanhados por pleurite, pneumonia, artrite, pericardite e lesões cutâneas eritematosas. Embora os primeiros ataques possam ser observados em bebês, o início da doença clínica comumente ocorre na infância e na adolescência, com um número relativamente pequeno de casos com início na fase adulta.

A leucocitose é observada durante os ataques, mas a contagem de leucócitos é normal entre os episódios. O exame genético está disponível para as mutações mais comuns. A doença pode ser fatal se insuficiência renal se desenvolver devido à amiloidose (Cap. 188), que ocorre em mais de 25% dos acometidos.

Tratamento

Os ataques hiperinflamatórios podem ser reduzidos de forma significativa e até mesmo as complicações da amiloidose podem ser evitadas[8] com colchicina profilática, 0,6 mg por via oral, duas ou três vezes ao dia, até uma dose máxima de 2,0 a 2,4 mg se necessário e se tolerado.[A1] O prognóstico é geralmente bom para a maior parte dos indivíduos mantidos com colchicina. O rilonacept, um bloqueador da atividade da IL-1, reduz a frequência dos ataques e é uma opção de tratamento para pacientes com doença resistente ou com intolerância à colchicina.[A2]

Doenças da desgranulação neutrofílica

Os grânulos provêm importantes proteínas de membrana, incluindo os receptores necessários para a fagocitose. Os defeitos relacionados aos grânulos geram profundas deficiências nos processos de morte bacteriana.

Síndrome de Chédiak-Higashi

Fisiopatologia

A síndrome de Chédiak-Higashi é uma rara doença autossômica recessiva do gene *LYST*, que codifica uma proteína responsável pelo tráfego de lisossomas. A ausência de migração dos grânulos para a membrana gera grandes grânulos citoplasmáticos que não conseguem atingi-la, em neutrófilos, monócitos e linfócitos.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sintomas são constituídos por infecções bacterianas na pele, na boca e no trato respiratório, albinismo parcial e doenças hemorrágicas brandas resultantes da deficiência de grânulos de serotonina e adenosina fosfato nas plaquetas. Os defeitos na mielopoiese geram neutropenia. Os pacientes morrem por volta dos sete anos devido a infecções. A doença avançada é caracterizada por infiltrados linfocitários teciduais e pancitopenia.

Os grânulos citoplasmáticos gigantes são vistos no esfregaço de sangue periférico. Os testes de função neutrofílica mostram defeitos na quimiotaxia e na morte bacteriana.

Tratamento

Os antibióticos profiláticos devem ser usados para prevenir as infecções. O transplante de medula óssea de um doador de HLA compatível pode ter sucesso se realizado antes que a doença se torne avançada.

Deficiências de Grânulos Específicos

Fisiopatologia

A deficiência de grânulos específicos (DGE) é uma doença autossômica recessiva que se manifesta durante a primeira infância pelo aparecimento recorrente de infecçõescutâneas superficiais e profundas, infecções respiratórias e abscessos. Os grânulos azurofílicos dos neutrófilos não possuem lactoferrina, defensinas, gelatinase, colagenase, citocromo *b* e proteína ligadora da vitamina B_{12}. Os neutrófilos são morfologicamente alterados e seu núcleo é bilobulado, em vez de trilobulado.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Esta doença é caracterizada por deficiências na quimiotaxia neutrofílica, redução da explosão respiratória e defeitos na morte bacteriana. As infecções são comumente causadas por *S. aureus*, *Pseudomonas aeroginosa* e *C. albicans*. A citometria de fluxo é utilizada para o diagnóstico ao determinar a deficiência da lactoferrina e da proteína ligadora da vitamina B_{12}.

O tratamento inclui a administração de antibióticos por via parenteral e drenagem para as infecções. Com o tratamento agressivo das infecções, a sobrevida até a idade adulta é possível.

Distúrbios da eliminação bacteriana dependente de oxigênio

Um defeito genético de qualquer componente da explosão respiratória resulta na morte bacteriana tardia ou ineficaz.

Doença Granulomatosa Crônica

Fisiopatologia

A doença granulomatosa crônica (DGC) é uma doença genética que ocorre em um de cada 200.000 indivíduos nascidos vivos. Os neutrófilos e os macrófagos não podem gerar superóxido, sendo, portanto, incapazes de destruir microrganismos catalase-positivos. Essa doença é resultante de mutações em um de quatro genes estruturais do complexo NADPH oxidase. O defeito genético mais comum ocorre no componente 91-kD do citocromo b_{558}, que é codificado no cromossomo X. As outras mutações são autossômicas recessivas e têm sido detectadas nas proteínas estruturais 22, 47 e 67-kD.

Manifestações clínicas e diagnóstico

As crianças são propensas a lesões infecciosas ou granulomatosas nos pulmões, pele e fígado. O *S. aureus* é o microrganismo mais comum, mas outros, incluindo *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia* e espécies de *Aspergillus* e *Nocardia* também são observados. Os abscessos hepáticos estafilocóccicos são patognomônicos da DGC. A citometria de fluxo é usada para mensurar o aumento da fluorescência gerada quando a di-hidrorrodamina é convertida em rodamina pelo H_2O_2.

Os abscessos podem ser removidos cirurgicamente. A profilaxia com trimetoprim-sulfametoxazol (5 mg/kg/dia divididos em duas doses iguais) e com o antifúngico itraconazol (100 mg/kg/dia em pacientes com <50 kg, 200 mg/kg/dia em pacientes com >50 kg) reduz a frequência de infecções nos indivíduos acometidos. A profilaxia com interferon-γ (50 μg/m^2 por via subcutânea, três vezes por semana) é agora considerada tratamento-padrão em muitos centros. O transplante de medula óssea também pode ser considerado em pacientes com infecções refratárias.[9] A terapia genética para DGC por transplante da célula-tronco hematopoiética autóloga modificada por gene resultou na restauração imunotransitória e, também, na instabilidade genômica, monossomia 7 e progressão clônica para a mielodisplasia. Serão necessários ensaios clínicos no futuro para determinar o papel da terapia gênica no cuidado clínico.

Deficiência de Mieloperoxidase

Fisiopatologia

A deficiência de mieloperoxidase (MPO) é uma doença relativamente comum (1 em 4.000), na qual a enzima que converte o peróxido de hidrogênio neutrofílico em HClO está ausente. Essa deficiência não está associada a maior suscetibilidade às infecções, provavelmente devido ao acúmulo de peróxido de hidrogênio, que também é bactericida. Várias mutações foram descritas como causas de deficiência de MPO, incluindo *R569W*, *Y173C* e *M251T*. A mutação gênica mais comumente relacionada com a deficiência de MPO é a *R569W*, associada à ausência de MPO nos neutrófilos. Com menos frequência, pacientes com mutação *Y173C* têm MPO que não pode maturar de forma completa. Por outro lado, os pacientes com mutação *M251T* têm MPO totalmente madura que não é funcional.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A deficiência de MPO é geralmente assintomática, embora os pacientes com diabetes melito possam apresentar infecções por *Candida* ocasionalmente. O diagnóstico é feito pela observação de ausência de marcação para peroxidase em esfregaços de sangue periférico.

Pacientes sintomáticos podem ser tratados com antibióticos profiláticos, com controle rotineiro da glicose sanguínea naqueles com diabetes melito.

Deficiência de Glutationa Sintetase

Fisiopatologia

A deficiência de glutationa sintetase (GSS) é uma doença autossômica recessiva do metabolismo da glutationa, com cerca de 70 casos relatados em todo o mundo. A glutationa, que é um potente antioxidante encontrado nos granulócitos, é necessária para a explosão respiratória normal e destruição bacteriana.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A deficiência de GSS pode existir nas formas leve, moderada e grave. Os pacientes com deficiência de GSS normalmente têm otites recorrentes e anemia hemolítica. Os pacientes afetados de forma leve normalmente apresentam-se com anemia hemolítica; na forma moderada, ocorre acidose metabólica; e os pacientes com formas graves têm ainda comprometimento do sistema nervoso central, tais como convulsões, retardo mental e ataxia. O diagnóstico é confirmado pela demonstração de baixa ou nenhuma glutationa sintetase nos eritrócitos, níveis elevados de 5-oxoprolina na urina (até 1 g/kg/dia) e mutações no gene da glutationa sintetase (*GSS*). O início dos sintomas ocorre do nascimento até a infância.

Os objetivos do tratamento incluem a suplementação com antioxidantes, correção da acidose com bicarbonato e transfusão de hemácias.

Deficiência Grave de Glicose-6-Fosfato Desidrogenase

Fisiopatologia

A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma doença ligada ao X (>400.000 pessoas) distribuída por toda a África, Ásia, Mediterrâneo e Oriente Médio. A prevalência da deficiência de G6PD está associada à distribuição de malária e fornece uma proteção parcial contra essa infecção. Indivíduos brancos com uma redução

severa da atividade da G6PD estão sujeitos a infecções recorrentes, enquanto os asiáticos ou indivíduos de raça negra com níveis similarmente reduzidos de G6PD não estão. A G6PD é crucial para a regulação da disponibilidade de NADPH para a explosão respiratória. As mutações genéticas associadas à deficiência de G6PD estão localizadas no braço distal do cromossomo X e são frequentemente identificadas como mutações *missense*.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A deficiência de G6PD resulta em infecções bacterianas recorrentes, anemia hemolítica (Cap. 161) e icterícia. O diagnóstico pode ser feito com a citometria de fluxo para avaliar a explosão respiratória e para demonstrar a ausência de G6PD em todas as células sanguíneas. A produção de NADPH a partir de NADP é detectada pelo teste rápido de mancha fluorescente.

Tratamento

Os objetivos do tratamento incluem a abstenção de estressores oxidativos e o consumo de feijões de fava. Em casos graves de anemia, a transfusão de hemácias é justificada.

Anomalias relacionadas aos macrófagos

O acúmulo de monócitos/macrófagos em locais de infecção ocorre após o influxo principal de neutrófilos. Os macrófagos desempenham um papel importante na apresentação de antígenos aos linfócitos, o que ativa o braço adaptativo da resposta imunológica. Um defeito importante na sinalização macrofágica gera a suscetibilidade às infecções micobacterianas.

Defeitos no Receptor 1 de Interferon-γ

Fisiopatologia

Quando os macrófagos fagocitam micobactérias, produzem IL-12, que por sua vez estimula, nos linfócitos T, a síntese de interferon-γ (IFN-γ). O IFN-γ é importante para a morte de micobactérias e outras bactérias intracelulares. Nos pacientes com infecções micobacterianas recorrentes, que não estão infectados pelo vírus da imunodeficiência humana, deve-se proceder à avaliação das vias que levam à geração e à utilização do IFN-γ.

Os pacientes com mutações autossômicas recessivas nos receptores de IFN-γ normalmente apresentam completa perda de função dos receptores IFN-γ. As mutações autossômicas dominantes nos receptores de IFN-γ levam à ligação normal da citocina, mas a transdução do sinal é defeituosa devido à forma citoplasmática truncada do receptor.

Manifestações clínicas e diagnóstico

As mutações recessivas manifestam-se normalmente como infecções disseminadas graves e malformação de granulomas. A osteomielite micobacteriana multifocal é patognomônica da mutação dominante no receptor de IFN-γ. A citometria de fluxo confirma a ausência de expressão do receptor 1 de IFN-γ nas membranas na forma autossômica recessiva e mostra um aumento de dez vezes na expressão de receptores com porção citoplasmática truncada na forma autossômica dominante.

Tratamento

Em pacientes com a mutação autossômica dominante, o IFN-γ subcutâneo é eficaz. Nos indivíduos acometidos pela forma autossômica recessiva, na qual o receptor de IFN-γ não é funcional, o transplante de células-tronco hematopoiéticas deve ser considerado. A profilaxia prolongada contra as infecções micobacterianas, realizada com os antibióticos azitromicina ou claritromicina, é recomendada.

Linfo-histiocitose Hemofagocítica e Síndrome de Ativação Macrofágica

Fisiopatologia

A *linfo-histiocitose hemofagocítica* (LHH), também conhecida como *síndrome hemofagocítica*,[10] e a associada *síndrome de ativação macrofágica* são síndromes raras, muitas vezes fatais, de diversas etiologias. Suas manifestações clínicas refletem um estado de inflamação sistêmica extrema e ativação imune não regulada. Estes distúrbios têm sido tradicionalmente classificados como (1) LHH primária, que tem uma base hereditária e é observada em crianças,[11] ou (2) LHH secundária, que é observada em adultos e é desencadeada por uma variedade de doenças adquiridas tais como infecções, doenças malignas e doenças reumatológicas. A síndrome de ativação macrofágica tem sido considerada como representante principalmente do último grupo, as formas reumatológicas de LHH secundária. No entanto, a distinção entre LHH primária e secundária está se tornando cada vez mais tênue, porque defeitos genéticos também estão sendo encontrados em adultos com doença aparentemente adquirida, que têm apresentações mais tardias da síndrome. Os defeitos genéticos subjacentes à LHH (e à síndrome de ativação macrofágica), em geral, causam comprometimento funcional das células *natural killer* (NK) e das células T citotóxicas. As mutações tendem a ocorrer no gene da perforina ou em genes importantes para a exocitose de grânulos citotóxicos.

Manifestações clínicas e diagnóstico

As manifestações clínicas da LHH resultam do estado hiperinflamatório subjacente com hipercitoquinemia. Incluem febre (muitas vezes apresentando-se como "febre de etiologia desconhecida"), hepatoesplenomegalia, manifestações cutâneas diversas, comprometimento pulmonar incluindo insuficiência respiratória aguda com infiltrados alveolares ou intersticiais, manifestações neurológicas variadas, citopenia de duas ou três linhagens, testes anormais de função hepática, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia.

As condições associadas à LHH secundária incluem infecções virais (vírus do herpes simples, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, vírus da imunodeficiência humana, parvovírus, *influenza* e pós-vacinação), outras infecções (micoplasma, bactérias, protozoários, fungos e micobactérias), neoplasias (leucemia, linfomas de Hodgkin e não Hodgkin, tumores sólidos, como tumores das células germinativas) e estados de imunodeficiência (incluindo a DGC e transplante de células-tronco hematopoiéticas). A síndrome de ativação macrofágica é agora essencialmente considerada como LHH associada a doenças reumáticas, classicamente como uma complicação potencialmente fatal da artrite reumatoide juvenil sistêmica, mas também do lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, síndrome de Sjögren, doenças mistas do tecido conectivo e doença de Kawasaki.

Uma característica diagnóstica da LHH, embora por vezes não encontrada precocemente no curso da doença, é a evidência histopatológica de hemofagocitose na medula óssea.[12] Achados laboratoriais que refletem o estado hiperinflamatório incluem níveis séricos extremamente elevados de ferritina e CD25 solúvel (*i. e.*, o receptor solúvel de IL-2, IL-2Rα).

Tratamento

Um alto índice de suspeição é necessário para fazer um diagnóstico precoce da LHH ou síndrome de ativação macrofágica para que o tratamento possa ser iniciado imediatamente a fim de prevenir danos irreversíveis. O mais importante é a identificação e o tratamento específico da causa subjacente da síndrome em cada

paciente. O transplante de células-tronco hematopoiéticas com regime de condicionamento de intensidade reduzida vem sendo cada vez mais considerado quando uma causa genética é identificada. O tratamento combinado com (1) dexametasona, etoposide com ou sem ciclosporina ou (2) corticosteroides, ciclosporina e globulina antitimocítica tem sido utilizado, especialmente como uma ponte para o transplante de células-tronco hematopoiéticas. O alemtuzumabe, um anticorpo monoclonal contra linfócitos com CD52, parece ser eficaz como um agente de resgate para a LHH refratária, levando à melhora e sobrevivência ao transplante em pacientes pediátricos e adultos.[13]

Avaliação da função fagocítica: fazer o diagnóstico

Se uma doença funcional fagocítica puder ser a causa de base das infecções recorrentes apresentadas por um paciente, o hemograma completo e o esfregaço de sangue periférico guiam os exames confirmatórios subsequentes (Fig. 169-4). As culturas de material obtido das áreas infectadas permitem o direcionamento antimicrobiano e também fornecem importantes informações diagnósticas. Se o defeito for resultante de desenvolvimento e maturação anormais de neutrófilos, observa-se neutropenia; a biópsia da medula óssea pode ser necessária. A repetição do hemograma (duas vezes por semana por seis semanas) é indicada se houver suspeita de neutropenia cíclica, dada a periodicidade das infecções (Cap. 167).

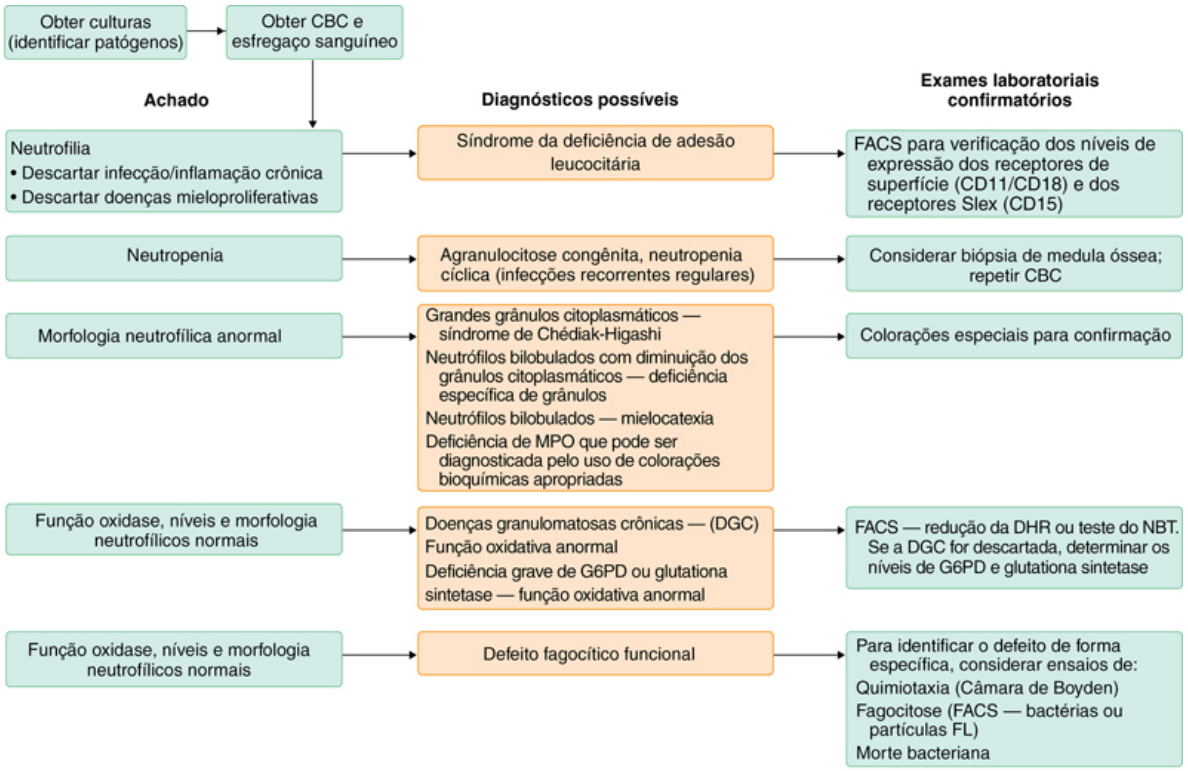

FIGURA 169-4 Abordagem diagnóstica na suspeita de um defeito fagocítico.
CBC = hemograma completo; DHR = di-hidrorrodamina; FACS = citometria de fluxo; fl = fluorescente; G6PD = glicose-6-fosfato-desidrogenase; MPO = mieloperoxidase; NBT = tetrazólio nitroazul.

Se, ao hemograma, for constatada neutrofilia, há sugestão de um defeito no recrutamento dos neutrófilos para os tecidos. Uma avaliação dos receptores necessários para a transmigração por citometria de fluxo, empregando anticorpos específicos dirigidos contra estas moléculas de superfície, é indicada.

Se os níveis circulantes de fagócitos forem normais, mas o paciente ainda apresentar infecções recorrentes, é provável que haja um defeito fagocítico dentro do tecido infectado. Os exames laboratoriais para a avaliação da quimiotaxia, da fagocitose e da morte bacteriana são indicados.

Referência de Grau A

A1. Ozaltin F, Bilginer Y, Gulhan B, et al. Diagnostic validity of colchicine in patients with Familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2014;33:969–974.

A2. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, et al. Rilonacept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157:533–541.

Referências Gerais

1. Nordenfelt P, Tapper H. Phagosome dynamics during phagocytosis by neutrophils. *J Leukoc Biol*. 2011;90:271–284.
2. van de Vijver E, van den Berg TK, Kuijpers TW. Leukocyte adhesion deficiencies. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27:101–116.
3. Elhasid R, Kilic SS, Ben-Arush M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in neutrophil disorders: severe congenital neutropenia, leukocyte adhesion deficiency and chronic granulomatous disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;38:61–67.
4. Stepensky PY, Wolach B, Gavrieli R, et al. Leukocyte adhesion deficiency type III: clinical features and treatment with stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014: [Epub ahead of print].
5. Sowerwine KJ, Holland SM, Freeman AF. Hyper-IgE syndrome update. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1250:25–32.
6. Chandesris MO, Melki I, Natividad A, et al. Autosomal dominant STAT3 deficiency and hyper-IgE syndrome: molecular, cellular, and clinical features from a French national survey. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91:e1–e19.
7. Caso F, Rigante D, Vitale A, et al. Monogenic autoinflammatory syndromes: state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *Int J Rheumatol*. 2013;2013:513782.
8. Ter Haar NM, Frenkel J. Treatment of hereditary autoinflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:252–258.
9. Güngör T, Teira P, Slatter M, et al. Reduced-intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicenter study. *Lancet*. 2014;383:436–448.
10. Janka GE, Lehmberg K. Hemophagocytic syndromes—an update. *Blood Rev*. 2014;28:135–142.
11. Zhang M, Behrens EM, Atkinson TP, et al. Genetic defects in cytolysis in macrophage activation syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16:439.
12. Lehmberg K, Ehl S. Diagnostic evaluation of patients with suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*. 2013;160:275–287.

13. Marsh RA, Allen CE, McClain KL, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:101–109.

170

Síndromes eosinofílicas

Marc E. Rothenberg

Definição

As síndromes eosinofílicas são um grupo heterogêneo de doenças que envolvem a eosinofilia, definida pelo acúmulo de eosinófilos no sangue periférico e/ou nos tecidos. Os eosinófilos circulantes normalmente correspondem a apenas 1% a 3% dos leucócitos do sangue periférico e seu limite normal superior é de 350 células/mm^3 de sangue. A eosinofilia ocorre em várias doenças (Tabela 170-1) e costuma ser arbitrariamente classificada de acordo com seu grau: leve (351 a 1.500 células/mm^3), moderado (>1.500 a 5.000 células/mm^3) ou grave (>5.000 células/mm^3). As doenças eosinofílicas teciduais, como as doenças gastrointestinais associadas aos eosinófilos e a fasciite eosinofílica, não são necessariamente associadas à eosinofilia sanguínea e seu diagnóstico é baseado na identificação microscópica de infiltrados inflamatórios ricos em eosinófilos na lesão tissular.

Tabela 170-1

Causas de eosinofilia

EOSINOFILIA REATIVA

Doenças alérgicas — asma, dermatite atópica, rinite alérgica
Reações a fármacos — incluindo infusões de citocinas; síndrome de reação medicamentosa (erupção cutânea) com eosinofilia e sintomas sistêmicos (síndrome DRESS)
Infecção — viral (vírus da imunodeficiência humana) ou fúngica (aspergilose broncopulmonar alérgica, coccidioidomicose)
Infecção parasitária — principalmente helmintos

EOSINOFILIA ASSOCIADA A OUTRAS DOENÇAS

Doenças gastrointestinais associadas a eosinófilos — esofagite e gastroenterite eosinofílica
Pele — pênfigo bolhoso, urticária, celulite eosinofílica, angioedema episódico
Pulmonar — pneumonia eosinofílica, aspergilose broncopulmonar alérgica
Neurológica — meningite eosinofílica
Autoimune — síndrome de Churg-Strauss, fasciite eosinofílica
Imunodeficiência primária — síndrome de hiper-IgE, síndrome de Omenn
Estado pós-transplante — fígado (em associação de imunossupressão)
Rejeição de transplantes — pulmão, rim, fígado
Câncer — doença de Hodgkin, tumores sólidos
Hipoadrenalismo — doença de Addison, hemorragia adrenal
Renal — nefrite intersticial induzida por fármacos, cistite eosinofílica, diálise

EOSINOFILIAS CLONAIS E PRIMÁRIA*

Neoplasias mieloides e linfoides com rearranjo *PDGFRA*
Neoplasias mieloides com rearranjo *PDGFRB*
Neoplasias mieloides e linfoides com anomalias de *FGFR1*
Leucemia eosinofílica crônica sem outra especificação (LEC-SOE)
Síndrome hipereosinofílica idiopática (SHI)
Hipereosinofília idiopática

* Representam a classificação revisada da Organização Mundial da Saúde (OMS) (Gottlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2011;86:677-688.)

Historicamente, as síndromes hipereosinofílicas foram classificadas de forma geral como idiopáticas e foram definidas por (1) presença de eosinofilia (>1.500 células/mm^{3}por pelo menos seis meses), que permanece inexplicada apesar das abrangentes pesquisas das causas conhecidas do fenômeno (como as reações a fármacos e as infecções) e (2) evidência de disfunção orgânica diretamente atribuída à eosinofilia. Agora, no entanto, é sabido que em alguns pacientes, uma etiologia genética adquirida é responsável. Dentre elas, incluem-se o (a) gene de fusão *FIP1L1* – receptor do fator de crescimento derivado das plaquetas α (*PDGFRA*) associado a uma microdeleção em 4q24 e (b) outras anomalias do 4q12 (outras fusões de *PDGFRA* em vez de *FIP1L1*), 5q31-33 (*PDGFRB*), 8p11-13 (*FGFR1*), 9p24 (*JAK2*) e 13q12 (*FLT3*). Estes são detectados por citogenética convencional, hibridização fluorescente *in situ* (FISH) e transcrição reversa seguida da reação em cadeia de polimerase (RT-PCR).[1] A identificação destas alterações genéticas tem importantes implicações terapêuticas porque podem ser tratadas com terapia-alvo como o imatinibe, um inibidor de tirosina cinase.

Epidemiologia

As causas mais comuns de eosinofilia no mundo inteiro são as infecções helmínticas, que afetam centenas de milhares de pessoas. Nos países industrializados, as causas mais frequentes de eosinofilia são as doenças atópicas, que acometem entre 10% e 30% da população. As doenças hipereosinofílicas, como a doença associada a *FIP1L1-PDGFRA* e a síndrome de Churg-Strauss (Cap. 270), são muito raras. A síndrome de Churg-Strauss, por exemplo, é identificada em quatro a seis casos por milhão ao ano,enquanto as síndromes hipereosinofílicas idiopáticas verdadeiras podem acometer apenas entre 4.000 e 5.000 pessoas no mundo todo. Outras síndromes, como as doenças gastrointestinais associadas aos eosinófilos, são mais comuns, com uma prevalência aproximada de 1 em 2.000 pessoas.

Fisiopatologia

Os eosinófilos são leucócitos multifuncionais que são produzidos na medula óssea a partir de células-tronco hematopoiéticas pluripotentes sob a regulação do fator de transcrição GATA-1 e das citocinas interleucina-3 (IL-3), IL-5 e fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) (Fig. 170-1). Eles são capazes de produzir uma grande variedade de mediadores pró-inflamatórios e moléculas imunomoduladoras.[2] Os eosinófilos estão sob a regulação das células T auxiliares tipo 2 (T_H2) e das células linfoides inatas tipo 2 (ILC2) que secretam IL-4, IL-5 e IL-13. Notavelmente, a IL-5 é uma citocina que regula especificamente a diferenciação seletiva de eosinófilos, sua liberação da medula óssea para a circulação periférica e sua sobrevivência. A atividade da IL-5 é contrabalançada por receptores imunoglobulina-símiles pareados (PIR) expressos nos eosinófilos, que equilibram a ativação e inibição celular. Uma droga anti-IL-5 humanizada diminui significativamente a eosinofilia no sangue e também reduz a eosinofilia tecidual, porém de maneira mais modesta. Estudos preliminares recentes em pacientes com asma grave mostraram que a terapia anti-IL-5 melhora o controle asmático, incluindo as exacerbações, e permite a redução esteroidal. Da mesma forma, o anti-IL-5 tem um efeito de rarefação esteroidal nas síndromes hipereosinofílicas. A terapia humanizada com anti-IL-5 e com receptores anti-IL-5 citotóxicos atualmente está em teste clínico para uma variedade de

indicações, incluindo esofagite eosinofílica, asma e síndromes hipereosinofílicas. A IL-4 e a IL-13 induzem o recrutamento e a sobrevivência dos eosinófilos, a expressão de importantes moléculas de adesão no endotélio, que se ligam às integrinas β1 e β2 destas células (como a molécula de adesão intercelular 1 [ICAM-1] e a moléculas de adesão celular vascular 1 [VCAM-1]), e as quimiocinas ativas nos eosinófilos, como as eotaxinas. As eotaxinas são três quimiotáticos eosinofílicos estruturalmente relacionados e proteínas ativadoras que sinalizam exclusivamente através do receptor seletivo de eosinófilos CCR3. Além de regular o *homing* basal dos eosinófilos para os vários tecidos nos quais normalmente residem de forma predominante sob a regulação das ILC2, tais como o trato gastrointestinal, as eotaxinas são induzidas por desencadeantes inflamatórios associados às T_H2 (p. ex., a IL-13) e, assim, promovem o acúmulo tecidual de eosinófilos. Os anticorpos humanizados contra as eotaxinas e as pequenas moléculas inibidoras contra CCR3 constituem novas e promissoras abordagens do tratamento das doenças eosinofílicas e estão em desenvolvimento clínico.

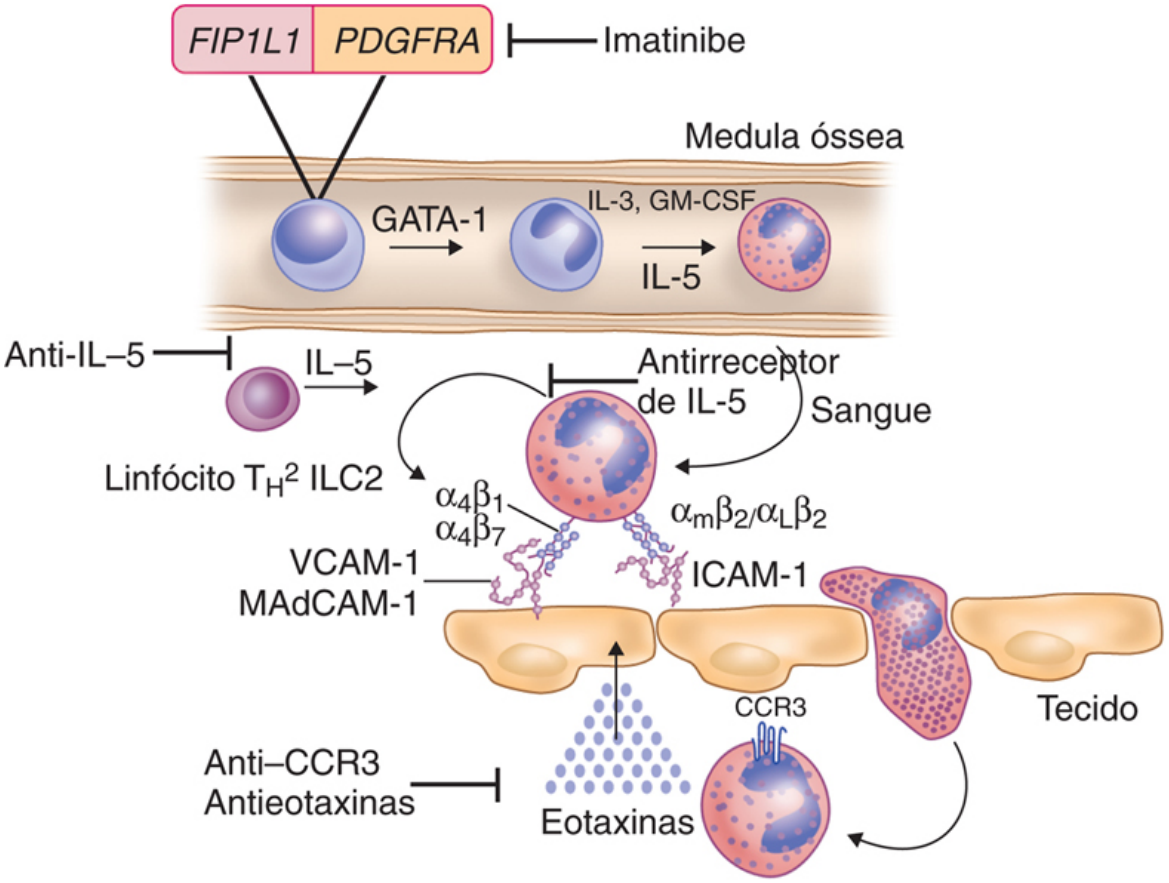

FIGURA 170-1 Representação esquemática do desenvolvimento do eosinófilo, de seu recrutamento tecidual e da intervenção terapêutica. O desenvolvimento da linhagem eosinofílica é especificado pelo fator de transcrição GATA-1 e promovido pelas citocinas interleucina-3 (IL-3), IL-5 e fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF). A IL-5 é mais seletiva à linhagem eosinofílica e regula a movimentação dos eosinófilos da medula óssea para o sangue periférico. A adesão do eosinófilo é mediada pelas integrinas β1, β2 e β7 e sua interação com as moléculas de adesão intercelular 1 (ICAM-1) endoteliais, as moléculas de adesão celular vascular 1 (VCAM-1) e as moléculas de adesão celular adressinas de mucosas (MAdCAM-1). O recrutamento dos eosinófilos para os tecidos é regulado pelas quimiocinas eotaxinas, que estimulam a quimiotaxia eosinofílica e pela ativação das células através de seu receptor CCR3. As síndromes hipereosinofílicas podem se desenvolver após uma microdeleção de 800 quilobases no cromossomo 4 devido à fusão dos genes *FIP1L1* e *PDGFRA*, o que gera a ativação de tirosina cinase sensível ao imatinibe. Intervenções terapêuticas direcionadas nas síndromes eosinofílicas incluem anti-IL-5 e anti-CCR3/antieotaxinas e estão em desenvolvimento clínico.

Os grânulos dos eosinófilos contêm um centro cristaloide composto pela proteína básica principal (MBP-1 e MBP-2), assim como uma matriz composta por proteína catiônica eosinofílica (ECP), neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN) e peroxidase eosinofílica (EPO). MBP, EPO e ECP apresentam efeitos citotóxicos em vários tecidos em concentrações similares às encontradas nos líquidos biológicos de pacientes com eosinofilia. Além disso, a ECP e a EDN pertencem à superfamília da ribonuclease A e têm atividade antiviral e de ribonuclease. A ECP pode inserir poros tóxicos, insensíveis à voltagem e não seletivos a íons, nas membranas das células-alvo e esses poros podem facilitar a entrada de outras moléculas tóxicas. A MBP aumenta diretamente a reatividade da musculatura lisa, causando uma disfunção nos receptores muscarínicos vagais M_2, sendo este processo postulado como contribuinte para a hiper-reatividade brônquica associada à asma. A MBP também desencadeia a desgranulação de mastócitos e basófilos. A ativação de eosinófilos pela ligação de receptores para citocinas, imunoglobulinas e complemento pode levar à geração de uma ampla gama de citocinas inflamatórias, incluindo IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TGF-α/β, fator de necrose tumoral α (TNF-α), RANTES, proteína inflamatória macrofágica 1 α (MIP-1α) e eotaxinas, indicando assim que os eosinófilos têm o potencial de modular múltiplos aspectos da resposta imunológica. Adicionalmente, os eosinófilos podem ativar linfócitos T diretamente pela apresentação de antígenos e ajudar a polarizar as células dendríticas a promover o fenótipo T_H2.[3] Mais danos teciduais mediados pelos eosinófilos são causados pelo peróxido de hidrogênio tóxico e pelos ácidos haletos gerados pela EPO e pelo superóxido proveniente da via da enzima oxidase na explosão respiratória nestas células. Os eosinófilos podem gerar grandes quantidades de cisteinil leucotrieno C_4 (LTC_4), que é metabolizado a LTD_4 e LTE_4. Estes três mediadores lipídicos aumentam a permeabilidade vascular e a secreção de muco e são potentes estimuladores da contração da musculatura lisa. Por fim, os cristais bipiramidais de Charcot-Leyden são derivados de uma fosfolipase não granular nos eosinófilos e são achados com frequência no escarro, nas fezes e nos tecidos infiltrados por estas células.

Manifestações clínicas

A hipereosinofilia é frequentemente reconhecida no hemograma de rotina de um paciente assintomático ou que está sendo examinado por apresentar sinais e sintomas não relacionados ou inespecíficos. Em outras ocasiões, a possibilidade de eosinofilia pode ser especificamente investigada no paciente com sintomatologia gastrointestinal ou respiratória por suspeitas de doenças alérgicas ou helmínticas. Os sinais e sintomas clínicos das síndromes hipereosinofílicas são heterogêneos devido à diversidade de causas e o potencial envolvimento orgânico. Sinais e sintomas comuns incluem dermatite, insuficiência cardíaca, neuropatia e dor abdominal. Uma das mais sérias complicações da hipereosinofilia é a doença cardíaca secundária à formação de trombos endocárdicos e a fibrose restritiva (Cap. 60). A regurgitação das valvas mitral e tricúspide pode causar danos fibróticos progressivos ao cordão tendíneo e a deficiência cardíaca resultante pode-se desenvolver dadas a insuficiência valvar e a fibrose endomiocárdica. O envolvimento cardíaco pode ocorrer em associação de eosinofilia crônica de diversas causas, incluindo as infecções parasitárias. As síndromes hipereosinofílicas podem resultar em êmbolos cerebrais devidos a doença cardíaca, encefalopatia difusa e neuropatia periférica.

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial da eosinofilia inclui a eosinofilia reativa, a eosinofilia associada a outras doenças primárias e a eosinofilia associada à hematopoiese clonal (Tabela 170-1). A avaliação dos pacientes é baseada em seus históricos e nas características clínicas associadas (Fig. 170-2). O objetivo inicial é determinar se a eosinofilia é secundária a uma causa reativa (ou seja, em resposta a outros desencadeantes primários, como alergias, infecções, tumores sólidos ou vasculites). Se as causas reativas não forem identificadas, a avaliação posterior deve determinar se a eosinofilia é secundária a uma doença hematológica clonal. Se nenhuma evidência de clonalidade for determinada, considera-se que o paciente apresenta uma síndrome hipereosinofílica idiopática. O diagnóstico da *síndrome* hipereosinofílica idiopática requer uma contagem absoluta de eosinófilos de mais de 1.500 células/mm^3 *e* evidência de envolvimento e disfunção de órgão.[4] Estes critérios diagnósticos foram contestados pelos motivos observados na seção Tratamento. A eosinofilia de etiologia ainda desconhecida que não cumpre esses critérios deve ser chamada de *hipereosinofilia idiopática*.

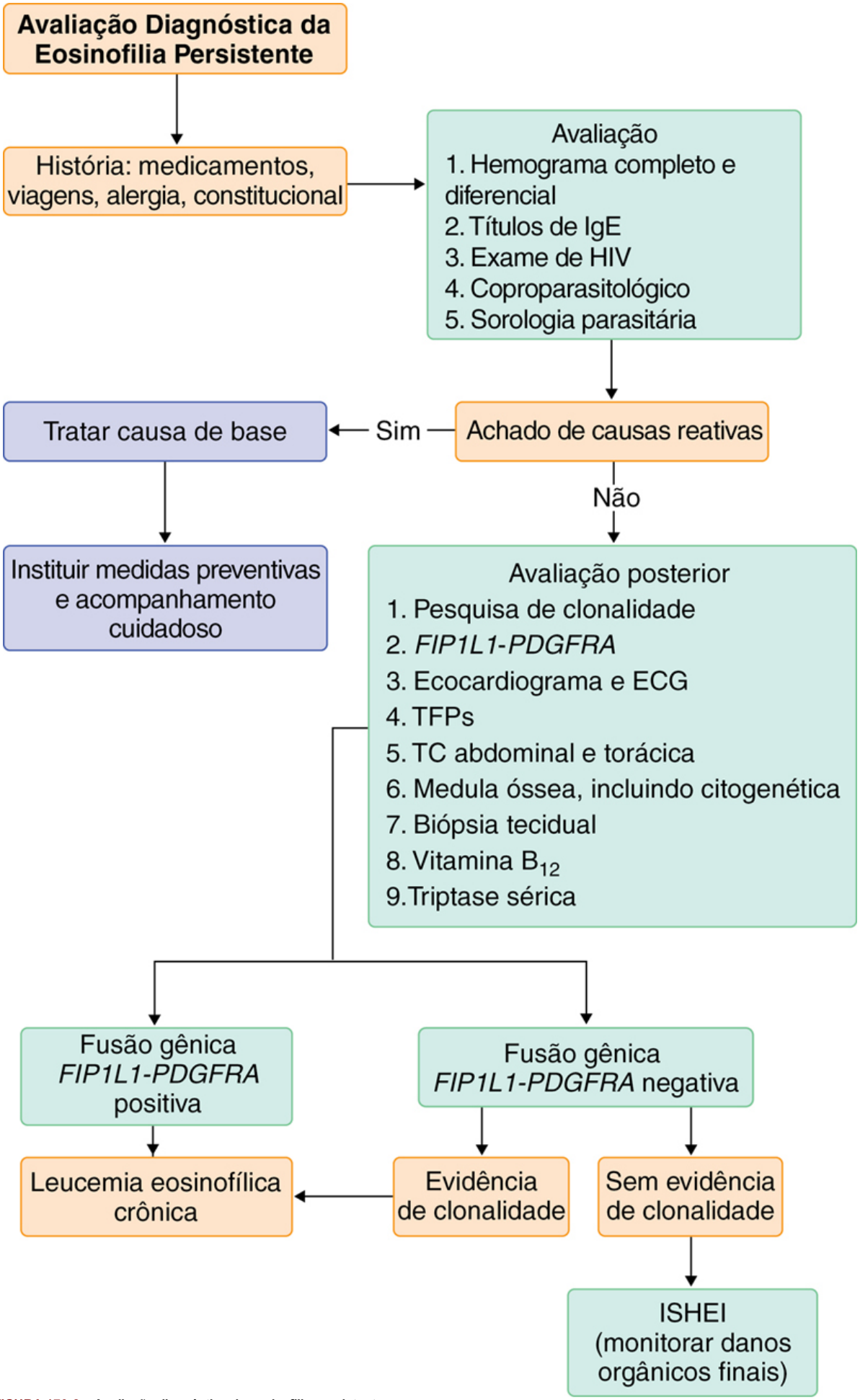

FIGURA 170-2 **Avaliação diagnóstica da eosinofilia persistente.**
CBC = hemograma completo; TC = tomografia computadorizada; ECG = eletrocardiograma; IgE = imunoglobulina E; IHES = síndrome hipereosinofílica idiopática; HIV = vírus da imunodeficiência humana; PDGFRA = fator de crescimento derivado de plaquetas α; TFPs = testes de função pulmonar.

O diagnóstico diferencial da eosinofilia exige a revisão do histórico do paciente, que pode revelar estertoração (Cap. 87), rinite (Cap. 251) ou eczema (indicando causas atópicas); viagens a áreas onde as infecções helmínticas (p. ex., a esquistossomose [Capítulo 355]) são endêmicas; a presença de um cão de estimação (indicando uma

possível infecção por *Toxocara canis* [Cap. 357]); sintomas de câncer; ou ingestão de fármacos (indicando uma possível reação de hipersensibilidade [Cap. 254]). A eosinofilia causada por fármacos (Cap. 254) é geralmente benigna, mas pode, às vezes, ser acompanhada por dano tecidual, como na pneumonia por hipersensibilidade (Cap. 97) e na *síndrome DRESS* (reação medicamentosa ou erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos) (Cap. 440).[5] Na maioria dos casos, a eosinofilia se cura quando o uso do fármaco é descontinuado, mas, em alguns casos, como na síndrome de eosinofilia-mialgia secundária à ingestão de L-triptofano contaminado, a doença pode persistir apesar da retirada do fármaco.

A presença de características morfológicas anormais nos eosinófilos, um aumento nos números de células imaturas ou displásicas na medula óssea ou no sangue, níveis elevados de vitamina B_{12} e esplenomegalia levantam a suspeita de síndrome hipereosinofílica clonal. Nestes casos, a evidência de clonalidade (p. ex., pela análise dos padrões de inativação do cromossomo X em pacientes do sexo feminino), concentrações elevadas de triptase de mastócitos (como ocorre nas variantes mielodisplásicas das síndromes hipereosinofílicas), a presença de fenótipos linfocitários aberrantes (como nas variantes linfocíticas das síndromes hipereosinofílicas), a citogenética anormal e a possível presença da fusão específica dos genes *FIP1L1-PDGFRA* devem ser investigadas.

Outras síndromes eosinofílicas, como a síndrome de Churg-Strauss, que agora é denominada granulomatose eosinofílica com poliangiite (EGPA) (Cap. 270), devem ser consideradas em pacientes com histórico de piora da asma, doença sinusal, neuropatia ou eosinofilia sanguínea e que apresentam achados laboratoriais anormais associados à inflamação e à autoimunidade, como aumento da taxa de sedimentação eritrocitária, de proteína C-reativa e de anticorpo anticitoplasma de neutrófilos.

Um acúmulo de eosinófilos que é limitado a alguns órgãos é característico de doenças específicas, como a celulite eosinofílica (síndrome de Wells), esofagite eosinofílica (Cap. 138), as pneumonias eosinofílicas (p. ex., síndrome de Löffler [Cap. 92]) e miosite eosinofílica (que agora inclui uma etiologia genética causada por mutações recessivas na calpaína-3 *[CAPN3]*).

Avaliação Diagnóstica

Os estudos diagnósticos, que devem ser realizados em pacientes com eosinofilia moderada a grave e considerados naqueles que apresentam eosinofilia branda persistente, incluem o exame morfológico do esfregaço sanguíneo, a pesquisa do vírus da imunodeficiência humana (HIV), exames coproparasitológicos em série, sorologia parasitária e titulação da imunoglobulina E (IgE).[6] As infecções parasitárias que causam eosinofilia são geralmente limitadas aos helmintos, à exceção de dois protozoários entéricos, *Isospora belli* (Cap. 353) e *Dientamoeba fragilis* (Cap. 353). O diagnóstico da infecção por *Strongyloides stercoralis* (Cap. 358) é importante, já que pode ser disseminada e fatal em pacientes imunodeprimidos; para tanto, frequentemente são necessários exames sorológicos. Outras infecções a serem consideradas são a triquinose (Cap. 358) e a infecção por *T. canis* (Cap. 357) ou a infecção por HIV (Cap. 393).

Os pacientes com hipereosinofilia persistente devem ser bem monitorados com relação ao desenvolvimento subsequente de doença cardíaca. Uma doença de patologia similar, a endomiocardite de Löffler (Cap. 60), foi observada nas regiões tropicais, onde a eosinofilia prévia decorrente das parasitoses pode ser responsável pela doença cardíaca. Deve haver um baixo limiar para a análise da medula óssea e de teste para a presença do gene de fusão *FIP1L1-PDGFRA* em pacientes com hipereosinofilia. Os testes para a presença de outras tirosina cinases ativadas (p. ex., *PDGFRA* e *FGFR1*) devem geralmente ser reservados aos indivíduos com anomalias citogenéticas da medula óssea.

Tratamento

Hipereosinofilia Reativa e Hipereosinofilia Associada a outras Doenças

O tratamento da hipereosinofilia reativa e da eosinofilia associada a outras doenças é centrado na identificação da causa e, a partir disso, na terapia do processo de base.[7,8] A eosinofilia reativa, por exemplo, geralmente responde à remoção dos desencadeantes (p. ex., alérgenos, parasitas e medicações). A eosinofilia associada a outras doenças costuma melhorar após o tratamento da causa de base, como a manipulação dietética em pacientes com gastroenterite alérgica eosinofílica.

Doença *FIP1L1/PDGFRA* Positiva

Como observado na seção seguinte, Outras Síndromes Hipereosinofílicas, o tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível para evitar lesões potencialmente graves em órgãos mediados por eosinófilos. O imatinibe deve ser considerado a primeira linha de tratamento em pacientes nos quais a fusão gênica *FIP1L1/PDGFRA* foi demonstrada e em alguns indivíduos que apresentam as características clínicas, laboratoriais e moleculares típicas deste subtipo mieloproliferativo de síndrome hipereosinofílica (p. ex., sexo masculino, fibrose tecidual, níveis elevados de vitamina B_{12} e de triptase). As respostas clínicas ao imatinibe em pacientes positivos para a fusão gênica *FIP1L1/PDGFRA* são rápidas, com normalização das contagens de eosinófilos em cerca de uma semana após o início do tratamento e reversão dos sinais e sintomas em um mês. Doses de imatinibe menores que 100 mg ao dia parecem ser eficazes no controle dos sintomas e da eosinofilia na maioria dos pacientes, mas alguns recomendam que o tratamento seja iniciado com 400 mg ao dia, para atingir a remissão molecular, depois diminuídos lentamente, enquanto o paciente é monitorado à procura de evidências de recorrência molecular. Em pacientes resistentes ao imatinibe, o sorafenibe pode ser eficaz. A utilidade da terapia com imatinibe em pacientes hipereosinofílicos nos quais a mutação *FIP1L1/PDGFRA* não foi demonstrada permanece controversa, embora alguns indivíduos tenham se beneficiado do tratamento. O transplante de medula óssea alogênico não mieloablativo (Cap. 178) também foi usado com sucesso em vários pacientes com hipereosinofilia.

Outras Síndromes Hipereosinofílicas

Os critérios diagnósticos atuais para as síndromes hipereosinofílicas que requerem pelo menos seis meses de eosinofilia persistente de mais de 1.500 células/mm^3foram contestados, uma vez que o diagnóstico e o tratamento imediato são necessários (antes de passarem os seis meses) para impedir as lesões de órgão-alvo potencialmente graves. Novos critérios de diagnóstico têm sido propostos para resolver esta limitação.[9]

Os corticosteroides, que são usados há décadas no tratamento das síndromes hipereosinofílicas idiopáticas, continuam sendo a primeira linha terapêutica na maioria dos pacientes, à exceção daqueles nos quais há hipereosinofilia associada a *PDGFRA*. A dose inicial de corticosteroides mais apropriada e a duração do tratamento não foram testadas em ensaios randomizados, mas a recomendação geral é a de se iniciar a terapia com doses moderadas ou altas (≥40 mg prednisona ou equivalente) e diminuí-las bem lentamente, enquanto a contagem de eosinófilos é monitorada. Com esta abordagem, a maioria dos pacientes, responderá inicialmente, e alguns indivíduos poderão ser mantidos com baixas doses das medicações por períodos prolongados.

A terapia com anticorpos monoclonais anti-IL-5 (p. ex., mepolizumabe ou reslizumabe) para a hipereosinofilia e asma associada aos eosinófilos[A1 A2 A3] apresenta várias vantagens únicas, relacionadas à especificidade da IL-5 para a linhagem eosinofílica. Em pacientes tratados com esse agente, as contagens de eosinófilos são duas vezes mais prováveis de cair para abaixo de 600/μL (95% *versus* 45%, *P* <0,001) com doses de prednisona significativamente mais baixas.[A4] Das terapias citotóxicas que foram usadas para a hipereosinofilia refratária de esteroides, a hidroxiureia tem sido a mais extensivamente estudada em doses de 1 a 3 g/dia. A vincristina, em doses de 1 a 2 mg por via intravenosa, pode diminuir rapidamente a eosinofilia em pacientes nos quais a contagem destas células é muito alta (>100.000/mm^3) e pode ser usada no tratamento de crianças em que a doença agressiva não responde a outras terapias. Em pacientes acometidos por síndromes hipereosinofílicas refratárias a corticosteroides, ou naqueles nos quais os efeitos colaterais da terapia com estes medicamentos são intoleráveis, agentes imunomoduladores que podem ser úteis em algumas ocasiões incluem o interferon-α, a ciclosporina e o alemtuzumabe. As respostas podem, com frequência, ser conseguidas com doses relativamente baixas de interferon-α (1 a 2 × 10^6 U/dia) e persistir por longos períodos. Uma vez que os efeitos do interferon-α nos números de eosinófilos no sangue periférico podem não se tornar evidentes por muitas semanas, o escalonamento de doses pode levar vários meses. Em algumas raras ocasiões, os pacientes continuaram em remissão por longos períodos após a retirada da terapia com interferon-α, sugerindo que este tratamento pode ser curativo em um pequeno grupo de indivíduos. A hidroxiureia em baixas doses (500 mg ao dia) parece atuar de forma sinérgica com o interferon-α, abaixando as contagens de eosinófilos sem aumentar os efeitos colaterais.

Prognóstico

O prognóstico das síndromes hipereosinofílicas depende de suas causas primárias. Enquanto a doença *FIP1LI-PDGFRA* positiva e outras formas das doenças clonais apresentam prognóstico ruim (25% a 50% de mortalidade em cinco anos se a resposta a intervenções terapêuticas não for conseguida), o prognóstico da hipereosinofilia de causas reativas ou outras é geralmente melhor e continua a melhorar.

Uma recente revisão retrospectiva de 247 casos de síndrome hipereosinofílica observados na Mayo Clinic durante 19 anos, mostrou que apenas 23 pacientes faleceram durante este período, sendo as causas de morte mais comuns disfunção cardíaca, infecção, doença maligna não relacionada e doença tromboembólica e vascular.[10] Notou-se que o monitoramento dirigido aos órgãos-alvo em risco, combinado com o tratamento precoce, pode melhorar ainda mais a sobrevida e reduzir a morbidade.

Direções futuras

Tratamentos promissores para distúrbios hipereosinofílicos incluem terapia dirigida contra as quimiocinas eotaxinas e seu receptor CCR3, assim como terapia baseada em anticorpos anti-IL-5 e receptor anti-IL-5.[11]

Referência de Grau A

A1. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009;360:985–993.

A2. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009;360:973–984.

A3. Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1125–1132.

A4. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med*. 2008;358:1215–1228.

Referências Gerais

1. Noel P, Mesa R. Eosinophilic myeloid neoplasms. *Curr Opin Hematol*. 2013;20:157–162.
2. Kita H. Eosinophils: multifunctional and distinctive properties. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161(suppl 2):3–9.
3. Nussbaum JC, Van Dyken SJ, von Moltke J, et al. Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis. *Nature*. 2013;502:245–248.
4. Valent P, Klion AD, Rosenwasser LJ, et al. ICON: eosinophil disorders. *World Allergy Org J*. 2012;5:174–181.
5. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: part 1. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68: 693.e1-693.e14.
6. Roufossue F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:39–44.
7. Fulkerson PC, Rothenberg ME. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12:117–129.
8. Davis BP, Rothenberg ME. Eosinophils and cancer. *Cancer Immunol Res*. 2014;2:1–8.
9. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2014;89:325–337.
10. Podjasek JC, Butterfield JH. Mortality in hypereosinophilic syndrome: 19 years of experience at Mayo Clinic with a review of the literature. *Leuk Res*. 2013;37:392–395.
11. Bochner BS, Book W, Busse WW, et al. Workshop report from the National Institutes of Health Taskforce on the Research Needs of Eosinophil-Associated Diseases (TREAD). *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:587–596.

No Brasil

No Brasil a infecção intestinal por helmintos e ectoparasitas é comum, especialmente em áreas mais pobres e comunidades rurais. Este dado deve ser levado em consideração no diagnóstico diferencial das eosinofilias. Estudo transversal conduzido no interior de Alagoas, em 2011, investigou a contribuição de parasitoses intestinais para eosinofilia em uma população de cerca de 874 pacientes assintomáticos. A prevalência de infecção por helmintos e ectoparasitas foi de 70% e 45%, respectivamente. Coinfecção foi observada em 33% dos pacientes. A prevalência entre indivíduos mais novos (0-19 anos) foi maior do que em adultos acima de 20 anos (77% *versus* 61%, respectivamente). A contagem média de eosinófilos foi de 900/mm^3, com 44% dos pacientes apresentando hipereosinofilia (Eo > 1.000/ mm^3). A eosinofilia foi mais pronunciada em indivíduos coinfectados com helmintos e ectoparasitas e teve associação com infecção por parasitas em 87% dos casos.

Outro estudo publicado em 2006, conduzido no interior do Ceará, investigou a prevalência de infecção por helmintos e eosinofilia em 409 indivíduos assintomáticos. A prevalência de infecção por pelo menos um parasita intestinal ou ectoparasita foi de 31,3%, com eosinofilia em 44,7% dos indivíduos e hipereosinofilia em 12,9%. Apenas 14% dos indivíduos com eosinofilia e 11% daqueles com hipereosinofilia não estavam infectados por parasitas.

Estudo de 2015, conduzido em área urbana do Paraná, estimou a prevalência da infecção por Toxocaríase em crianças assintomáticas até 12 anos. Dos 544 indivíduos estudados, 25% tiveram sorologia positiva para *Toxocara* spp., com presença de eosinofilia estatisticamente maior nestes do que naqueles com sorologia negativa.

Com base nos trabalhos citados, em populações com alta prevalência de parasitoses a eosinofilia pode ser usada para justificar tratamento empírico para verminoses. A Toxocaríase deve ser lembrada como hipótese diagnóstica, especialmente entre as crianças.

Bibliografia

Pilger D, et al. Anemia, leukocytosis and eosinophilia in a resource-poor population with helmintho-ectoparasitic coinfection. *Journal of Infection in Developing Countries*. 2011;5:260–269.

Heukelbach J, et al. Leukocytosis and blood eosinophilia in a polyparasitised population in north-eastern Brazil. *Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2006;100:32–40.

Marchioro AA, et al. Risk factors associated with toxoplasmosis and toxocariasis in populations of children from nine cities in southern Brazil. *Journal of Helminthology*. 2015;89:428–432.

Abordagem ao paciente com hemorragia e trombose

Andrew I. Schafer

Mecanismos de hemostasia e trombose

Hemostasia Normal

O sistema de coagulação é mantido em estado inativo pela ação de uma monocamada contínua de células endoteliais que revestem a camada íntima da vasculatura de toda a rede circulatória. No local em que ocorre um dano vascular, as propriedades antitrombóticas do endotélio são perdidas e os constituintes trombogênicos da parede dos vasos subendoteliais (conhecido como fator tecidual) tornam-se expostos à circulação sanguínea. O resultado é a rápida formação do coágulo, que consiste em agregados de plaquetas e uma rede de fibrina, que se localizam na área da lesão. A ativação das plaquetas e a formação de fibrina ocorrem basicamente de forma simultânea e interdependente para efetivar a hemostasia. Subsequentemente, o reparo da parede vascular é acompanhado de trombólise e recanalização do local obstruído.[1]

A ativação plaquetária no local do dano vascular é iniciada pelo processo de adesão à superfície íntima desendotelializada (interação plaqueta-parede do vaso). A adesão plaquetária é mediada pelo fator de von Willebrand, que funciona como um cofator necessário para a ligação das plaquetas à parede do vaso danificado (ligação com o colágeno). Essa ligação ocorre através da interação do fator de von Willebrand com os receptores da glicoproteína Ib da membrana plaquetária. As plaquetas aderidas, em seguida, passam por uma "reação de secreção", durante a qual liberam os constituintes de seus grânulos de armazenamento, incluindo a adenosina difosfato (ADP) e o tromboxano A_2, simultaneamente elaborado do ácido aracdônico por meio da reação ciclo-oxigenase, a qual é inibida pelo ácido acetilsalicílico. O ADP, o tromboxano A_2 e outros componentes da secreção dos grânulos plaquetários agem em conjunto no recrutamento e na ativação de plaquetas adicionais circulantes para o local da lesão vascular. Essas plaquetas ativadas expõem os sítios de ligação ao fibrinogênio por meio da formação do complexo fibrinogênio-glicoproteína IIb/IIIa de membrana. Durante o processo de agregação plaquetária (interações plaqueta-plaqueta), o fibrinogênio (ou fator de von Willebrand em condições de alta força de cisalhamento) medeia a formação do tampão plaquetário oclusivo.

A fibrina, responsável pelo ancoramento do tampão plaquetário, é formada do fibrinogênio plasmático solúvel por meio da ação da potente enzima proteolítica trombina (Fig. 171-1). A malha de fibrina é estabilizada por ligação cruzada covalente mediada pelo fator XIII. A trombina é formada de seu precursor plasmático inativo (zimogênio), a protrombina, por meio da ação do fator X ativado (Xa) e seu cofator, fator Va. Essa sequência de reações vem sendo classicamente referida como *via final comum* da coagulação. O fator X pode ser ativado pela *via do fator tecidual (extrínseca)* ou por meio da *via de ativação por contato (intrínseca)* da coagulação. A via extrínseca, agora considerada a principal via fisiológica de ativação da coagulação, é iniciada por meio da formação do complexo fator tecidual/fator VIIa. É desencadeada pela formação do complexo do fator tecidual (colágeno), que é exposto nas superfícies das células vasculares ativadas e das hemácias, com o fator VII (VIIa) ativado. A via de ativação do contato envolve uma série (ou cascata) de reações enzimáticas protease-zimogênio que são iniciadas pelo fator XII, cininogênio de alto peso molecular e pré-calicreína. O fator XII (XIIa) converte o fator XI em XIa, seguido pela ativação mediada pelo fator IX em IXa. O fator IXa serve como uma enzima para a conversão do fator X em Xa, uma reação que exige a presença do fator VIIIa agindo como um cofator.

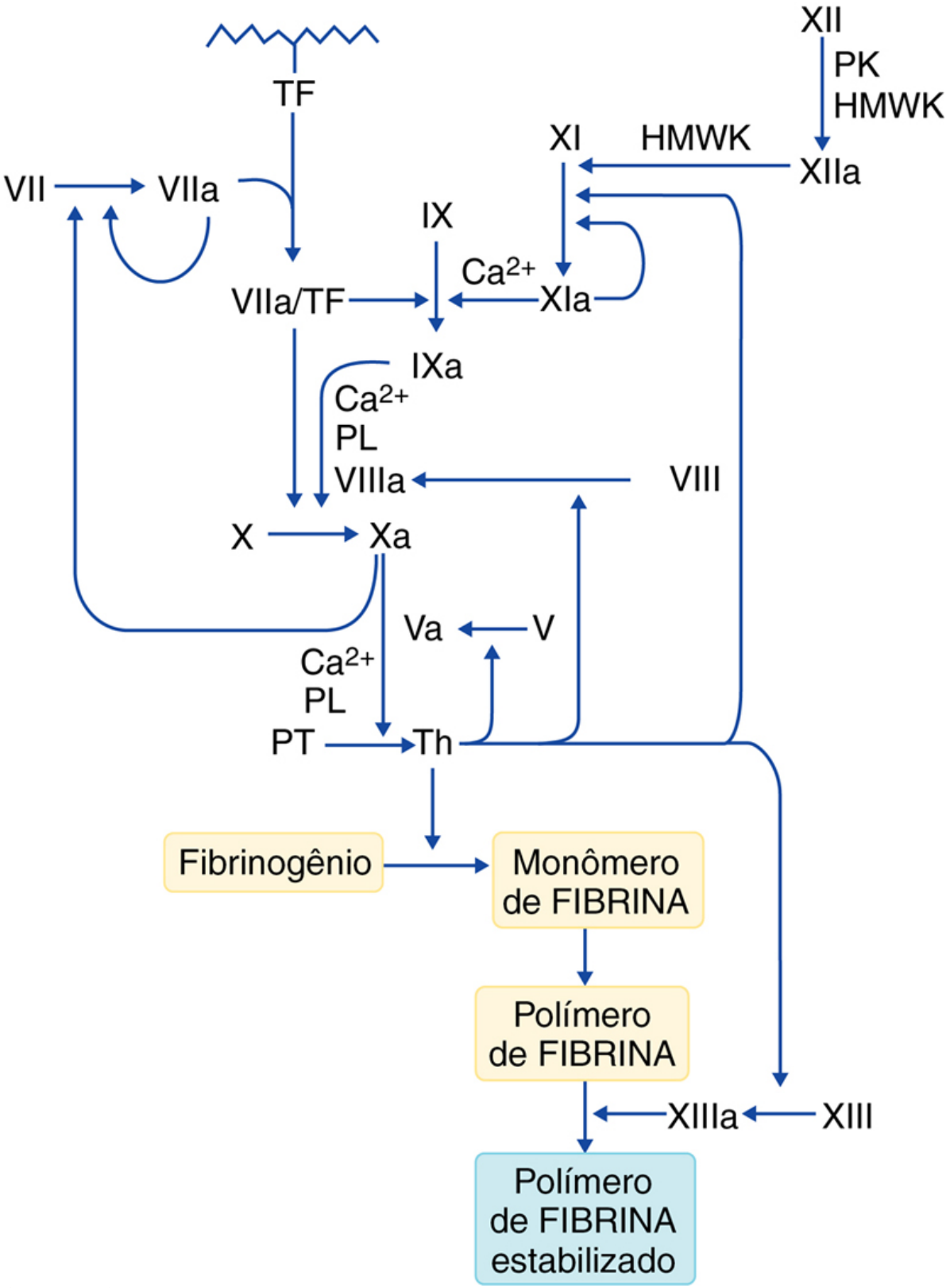

FIGURA 171-1 Cascata de coagulação.
Este esquema enfatiza o conhecimento da (1) importância do fator tecidual no início da formação do coágulo *in vivo*, (2) as interações entre as vias e (3) o papel essencial da trombina na sustentação da cascata pelo *feedback* de ativação dos fatores da coagulação. CAPM = cininogênio de alto peso molecular; PC = pré-calicreína; fl= fosfolipídio; PT = protrombina; FT = fator tecidual; Tr = trombina. (De Schafer AI. Coagulation cascade: an overview. In: Loscalzo J, Schafer AI, eds. *Thrombosis and Hemorrhage*. Cambridge, MA: Blackwell Scientific Publications; 1994:3-12.)

Mecanismos Antitrombóticos Fisiológicos

O endotélio íntegro promove a fluidez sanguínea inibindo a ativação plaquetária e desempenha um papel crucial na prevenção do acúmulo de fibrina. Dentre os sistemas antitrombóticos fisiológicos que produzem esse efeito podemos citar (1) antitrombina III, (2) proteína C e proteína S, (3) inibidor da via do fator tecidual (TFPI) e (4) o sistema fibrinolítico. A antitrombina é a maior protease inibidora do sistema de coagulação:[2] ela inativa a trombina e outros fatores ativados de coagulação. A heparina funciona como um anticoagulante ligando-se à antitrombina e acelerando essas reações. A heparina e os proteoglicanos de sulfato de heparina estão presentes naturalmente nas células endoteliais, de modo que a inativação da trombina e outras proteases de coagulação pela antitrombina ocorrem de modo fisiológico, prioritariamente nas superfícies vasculares, e menos no fluido plasmático. A proteína C ativada, com seu cofator, a proteína S, funciona como um anticoagulante natural ao inativar os fatores Va e VIIIa, dois cofatores essenciais da cascata de coagulação. A trombina, por si só, ativa a proteína C e essa reação ocorre rapidamente e apenas nas superfícies de células endoteliais vasculares intactas onde a trombina liga-se aos glicosaminoglicanos semelhantes à heparina e se liga à trombomodulina, expressa pelas células endoteliais. Essas ligações alteram a capacidade catalítica da trombina. A trombina ligada a trombomodulina reduz sua capacidade de clivar o fibrinogênio e passa a clivar e ativar de forma mais expressiva a proteína C. O TFPI é outro inibidor de protease plasmática que encerra o processo da coagulação induzida pelo fator tecidual. Por fim, a pouca fibrina que ainda é produzida, apesar desses potentes mecanismos fisiológicos antitrombóticos, é digerida rapidamente pelo sistema

fibrinolítico endógeno. A fibrinólise é mediada pela plasmina, que é gerada pela clivagem do plasminogênio plasmático, pela ação dos ativadores do plasminogênio derivados do endotélio.

Avaliação do paciente com um possível distúrbio hemorrágico

Histórico e Exame Físico

O histórico de um paciente é fundamental na avaliação de um possível distúrbio hemorrágico sistêmico. O paciente não deve ser somente questionado acerca de episódios hemorrágicos espontâneos ocorridos no passado, mas também quanto às respostas frente a desafios hemostáticos específicos. A tendência a sangramento pode ser suspeitada caso o paciente tenha apresentado hemorragia excessiva após alguma cirurgia ou trauma, incluindo eventos comumente encontrados como circuncisão, tonsilectomia, parto, menstruação, procedimentos dentários, vacinações e injeções. Em contraposição, um histórico de coagulação sanguínea normal após tais desafios específicos no passado recente também deve ser observado. Tais informações podem ser o melhor teste sobre a integridade da homeostase sistêmica e dar mais subsídios do que qualquer medida laboratorial.

Nos pacientes com antecedente de hemorragias intensas ou inexplicadas, a questão inicial é determinar se a causa é uma coagulopatia sistêmica ou um problema mecânico ou anatômico localizado. Essa situação é encontrada com mais frequência em pacientes com sangramento excessivo em pós-operatório, que pode ocorrer em função de um trauma cirúrgico local ou de uma anormalidade da coagulação. Um histórico de hemorragias anteriores é sugestivo de coagulopatias, assim como o achado de sangramento em múltiplos locais. No entanto, nem sempre esse é o caso. Mesmo o sangramento difuso pode surgir de uma anormalidade anatômica em vez de uma alteração hemostática. Um exemplo disso é a hemorragia da mucosa recorrente em pacientes com telangiectasia hemorrágica hereditária (Cap. 173). Contrariamente, um único episódio de hemorragia de um local isolado pode ser a manifestação inicial de uma coagulopatia sistêmica.

A anamnese deve incluir uma pesquisa dos distúrbios sistêmicos coexistentes e ingestão de fármacos que possam afetar a hemostasia. Insuficiência renal e distúrbios mieloproliferativos estão associados a interações prejudicadas de plaquetas-parede vascular e anormalidades plaquetárias qualitativas; doenças do tecido conjuntivo e linfomas estão associados à trombocitopenia; e a doença hepática causa uma coagulopatia complexa (Cap. 175). A ingestão de ácido acetilsalicílico e de outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) que causam a inibição não seletiva do ciclo-oxigenase leva a disfunções plaquetárias. Tais fármacos, com frequência, estão presentes em formulações de venda livre e os pacientes podem não informar, se não forem feitas perguntas específicas. Outros fármacos, como antibióticos, também podem estar associados a uma tendência a hemorragias, por causar alteração da função plaquetária ou causar trombocitopenia. Dietas ricas em alho, uso de medicações à base de ginseng, ginkgo biloba, dentre outras ervas e raízes, além de medicações da homeopatia, também devem ser questionadas, pois podem alterar a função plaquetária. Por fim, a obtenção de um histórico familiar de problemas hemorrágicos é muito importante. Apesar de um histórico positivo fornecer sinais sobre uma possível coagulopatia hereditária, um histórico negativo não exclui a causa familiar; um exemplo é que até 20% dos pacientes com hemofilia clássica não têm histórico familiar de sangramento.

Eventos hemorrágicos leves são comumente relatados por pacientes com e sem distúrbios hemorrágicos posteriormente documentados em laboratório, por vezes tornando difícil aos hematologistas definir uma "história significativa de sangramento". Usando um questionário baseado na internet, 25% dos indivíduos de uma população saudável relataram epistaxe, 18%, facilidade de apresentar equimoses (mais comumente em mulheres), outros 18%, sangramento prolongado após extração dentária, e 47% das mulheres, sangramento menstrual aumentado.[3] Uma quantificação mais precisa dos sintomas hemorrágicos está sendo estudada através da utilização de instrumentos de "escores de sangramento", como o escore de sangramento de Vicenza para ajudar a discriminar, em conjunto com testes laboratoriais, indivíduos saudáveis daqueles com distúrbios hemorrágicos leves.[4]

Os padrões de sangramento clínico, conforme revelados pela anamnese e exame físico, podem ser característicos de certos tipos de coagulopatias (Tabela 171-1). No geral, os pacientes com trombocitopenia, distúrbios plaquetários qualitativos ou fragilidades vasculares apresentam-se com sangramento locais nas membranas cutâneas e mucosas. Eles podem ser caracterizados por petéquias, que são hemorragias cutâneas pontuais que aparecem normalmente nas extremidades, muitas vezes dependentes do efeito gravitacional (características de trombocitopenia grave), equimoses (manchas escuras), púrpura, hemorragias gastrointestinais ou geniturinárias, epistaxe e hemoptise. Nesses distúrbios, as hemorragias tendem a ocorrer de forma espontânea ou imediatamente após o trauma. Em contraste, os pacientes com deficiências hereditárias ou adquiridas dos fatores de coagulação, como hemofilia ou nos casos em anticoagulação terapêutica, tendem a apresentar hemorragias em locais profundos (p. ex., hemartroses, hematomas profundos, hemorragia retroperitoneal) e de forma mais tardia após um trauma.

Tabela 171-1

Padrões característicos de sangramento nos distúrbios sistêmicos da hemóstase

TIPO DE DISTÚRBIO	*LOCAIS DE SANGRAMENTO*				INÍCIO DO SANGRAMENTO	EXEMPLOS CLÍNICOS
	GERAL	PELE	MEMBRANAS MUCOSAS	OUTROS		
Distúrbios plaquetários e/ou vasculares	Superfícies	Petéquia, equimose	Comum: oral, nasal, gastrointestinal, geniturinário	Raro	Espontâneo ou imediatamente após o trauma	Trombocitopenia, distúrbios funcionais plaquetários, fragilidade vascular, coagulação intravascular disseminada, doença hepática
Deficiência do fator de coagulação	Tecidos profundos	Hematomas	Raro	Comum: articulação, músculo, retroperitoneal	Tardio após o trauma	Deficiência do fator de coagulação hereditário, inibidor adquirido, anticoagulação, coagulação intravascular disseminada, doença hepática

Testagem Laboratorial

Alguns testes de triagem simples têm sido tradicionalmente utilizados na avaliação inicial de pacientes com suspeita de coagulopatia: contagem de plaquetas, tempo de sangramento, tempo de protrombina (TP) (também referido como razão internacional normalizada, ou INR), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e tempo de trombina (TT).[5] O North American Specialized Coagulation Laboratory Association (NASCOLA) descreveu que a maioria dos laboratórios de coagulação realiza estes testes atualmente, com exceção do tempo de sangramento, como componentes de seus "painéis de distúrbios hemorrágicos".

Trombocitopenia, detectada em contadores automatizados, deve ser confirmada por meio do exame de esfregaço periférico. A pseudotrombocitopenia, um artefato laboratorial de aglutinação plaquetária *ex vivo*, pode ser causada pela aglutinação das plaquetas induzidas pelo anticoagulante ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) usado em tubos para hemogramas, bem como por outros anticoagulantes ou aglutininas frias agindo em temperatura ambiente. Deve-se suspeitar da mesma sempre que uma baixa contagem plaquetária for relatada em pacientes que não estão exibindo nenhuma manifestação hemorrágica. A pseudotrombocitopenia é indicada pela presença de aglutinações de plaquetas no esfregaço periférico e o diagnóstico é sustentado pela presença simultânea de contagens plaquetárias normais em amostras de sangue obtidas por perfuração dos dedos, em tubos contendo outros anticoagulantes (como citrato de sódio), ou quando o tubo de sangue é aquecido a 37 °C antes da contagem de plaquetas. O exame do esfregaço de pacientes com trombocitopenia pode também revelar pistas para outras causas, como glóbulos vermelhos fragmentados (esquizócitos), presentes, por exemplo, na púrpura trombocitopênica trombótica.

O tempo de sangramento é o teste de triagem clínica mais amplamente utilizado para os distúrbios das interações plaquetas-parede vascular. Ele mede o tempo até a suspensão do sangramento após uma incisão-padrão sobre a face volar do antebraço. No entanto, o teste é propenso a problemas relacionados com o controle de qualidade, reprodutibilidade, sensibilidade e especificidade. Portanto, como a doença de von Willebrand é a causa genética mais comum de interações anormais endotélio-plaquetas, a maioria dos especialistas recomendam atualmente a substituição do tempo de sangramento por testes específicos para a doença de von Willebrand (painel para DVW) na avaliação inicial de pacientes com coagulopatia suspeita (Cap. 173). Como substituto adicional para o tempo de sangramento, especialmente quando uma anomalia funcional (qualitativa) das plaquetas é suspeitada por hemorragia mucocutânea característica ou equimoses, um ensaio global da função plaquetária pode ser adicionado ao painel de testes de triagem. O mais comum é o tempo de fechamento (*closure time*) em um analisador da função plaquetária (AFP). O AFP e outros estudos de função plaquetária (mais adiante) devem ser realizados após a descontinuação de medicamentos que interfiram na função plaquetária (p. ex., ácido acetilsalicílico e outros AINEs).

O TP mede a integridade das vias extrínseca e comum da coagulação (fatores VII, X e V; protrombina e fibrinogênio) (Fig. 171-2). O TTPa mede a integridade das vias de coagulação intrínseca e comum (cininogênio de alto peso molecular; pré-calicreína; fatores XII, XI, IX, VIII, X e V; protrombina e fibrinogênio). A sensibilidade do TP e TTPa na detecção das deficiências dos fatores de coagulação pode variar de acordo com os reagentes usados nos testes, e cada laboratório deve determinar seus próprios padrões de referência. O TT é um teste de rastreio para deficiências quantitativas e qualitativas do fibrinogênio plasmático.

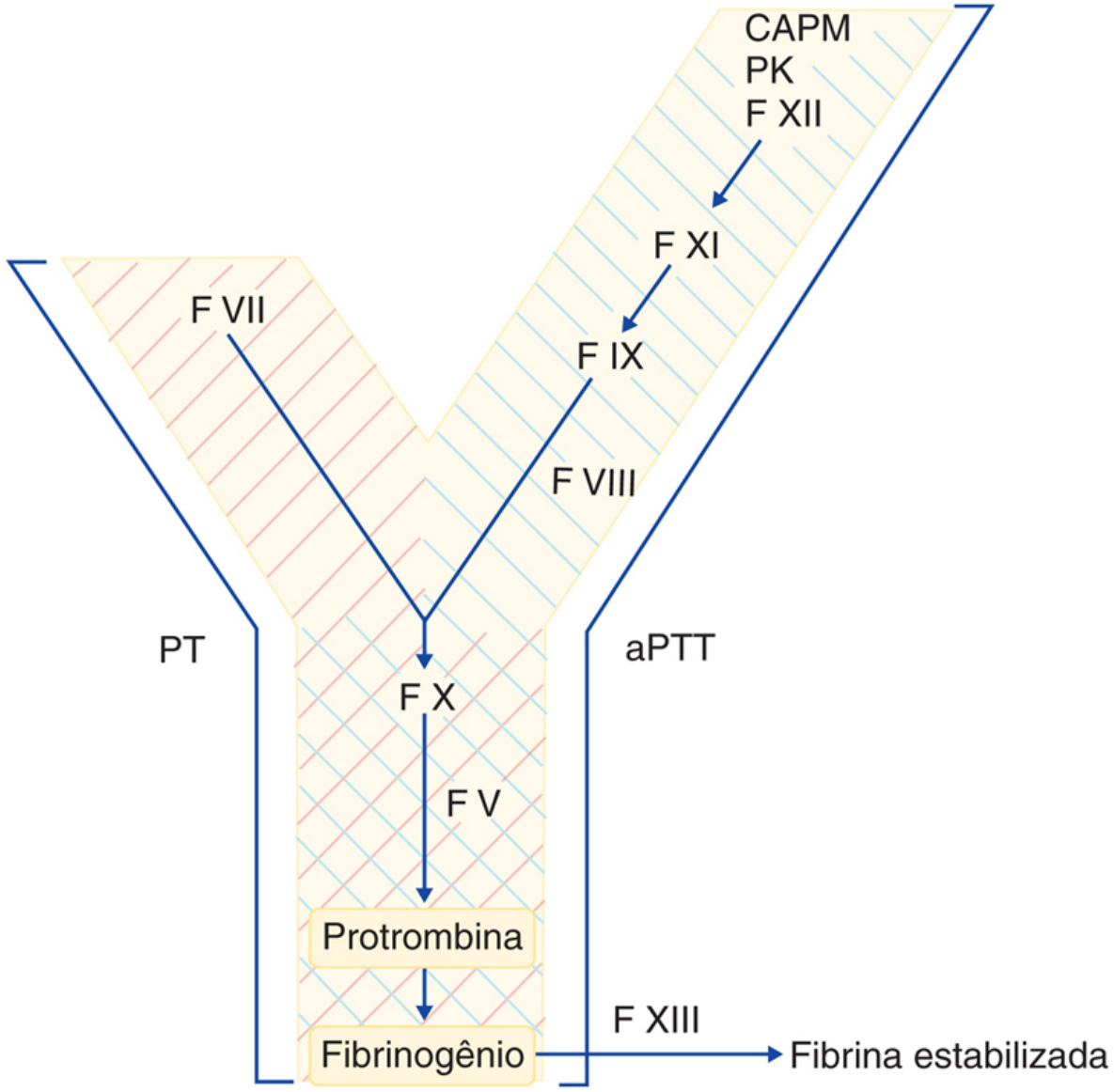

FIGURA 171-2 Cascata de coagulação clássica.
O tempo de protrombina (TP) mensura a integridade das vias extrínsecas e comum, enquanto o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) mensura a integridade das vias intrínseca e final comum. A deficiência do fator (F) XIII não é detectada pelo TP ou TTPa. CAPM = cininogênio de alto peso molecular; PC = pré-calicreína.

Os resultados normais de todos os quatro testes de triagem de hemostasia praticamente excluem uma coagulopatia sistêmica clinicamente significativa. Uma das exceções são os pacientes com deficiência do fator XIII que podem apresentar uma diátese hemorrágica grave (geralmente sangramento tardio após trauma ou procedimentos cirúrgicos) ao mesmo tempo que apresentam testes normais de triagem; testes específicos para fator XIII devem ser realizados na suspeita dessa doença (Cap. 174). Os TP e TTPa detectam apenas deficiências mais graves dos fatores de coagulação, geralmente envolvendo níveis inferiores a 30% do normal. Níveis específicos dos fatores devem ser determinados nos casos de suspeita de deficiência leve dos fatores de coagulação. A fibrinólise, um distúrbio raro, também pode estar associada a testes normais de triagem, necessitando, porém, de testes mais especializados, quando forem indicados (Cap. 174). Anormalidades nos testes de triagem de hemostasia devem ser sucedidas de testes laboratoriais mais especializados para estabelecer um diagnóstico específico (Fig. 171-3); outros algoritmos semelhantes foram publicados.[6]

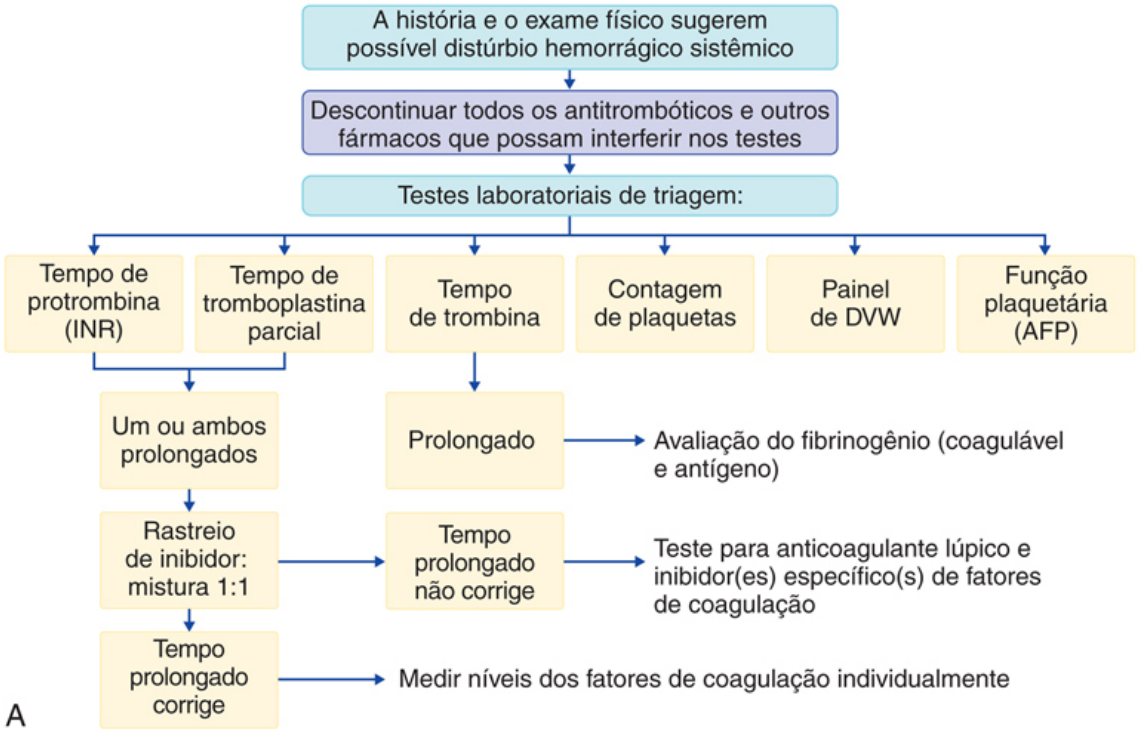

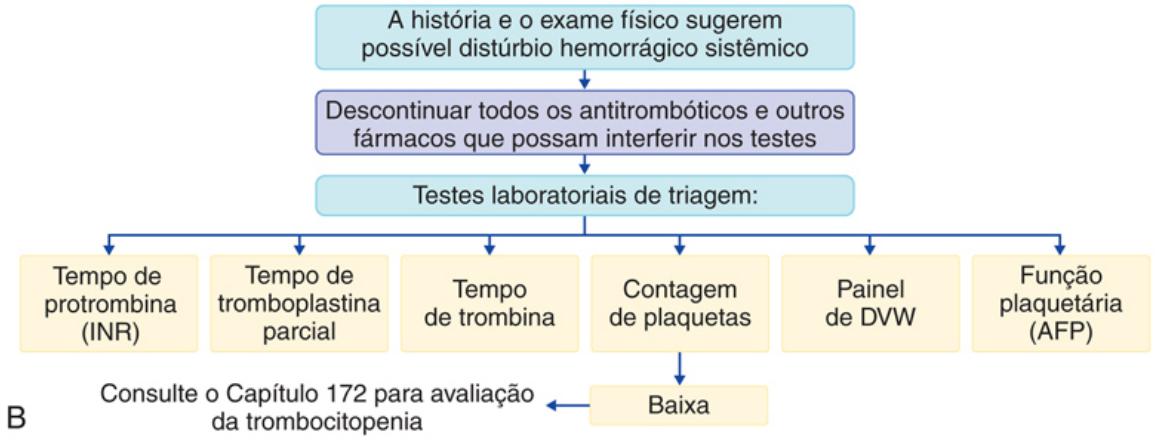

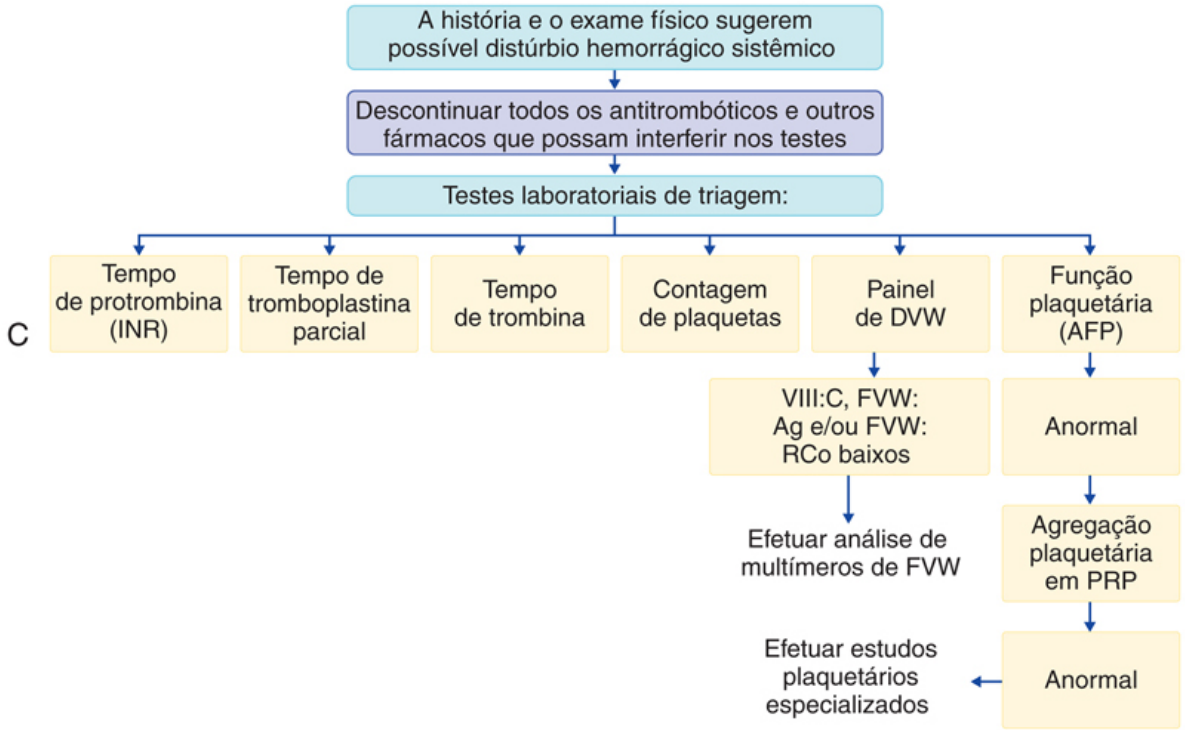

FIGURA 171-3 **A a C,** Algoritmo para abordagem clínica e laboratorial para o diagnóstico de um paciente com suspeita de distúrbio hemorrágico sistêmico (coagulopatia). A importância crítica de uma história pessoal e familiar completa e exame físico é enfatizada antes de iniciar a avaliação laboratorial. INR = razão normalizada internacional; AFP = analisador da função plaquetária; FVW = fator de von Willebrand; VIII:C = atividade

coagulante do Fator VIII; FVW:Ag = antígeno do fator de von Willebrand; FVW:RCo = atividade fator de von Willebrand: cofator ristocetina; PRP = plasma rico em plaquetas.

Um painel de DVW anormal deve ser seguido por testes mais especializados, incluindo a análise dos multímeros do fator de von Willebrand (FVW), para identificar o tipo de doença de von Willebrand envolvido. As anormalidades no tempo de oclusão do AFP devem ser seguidas por agregometria de transmissão de luz mais especializada (LTA) de plaquetas utilizando um painel de agonistas (ADP, epinefrina, colágeno, ácido aracdônico, ristocetina) que induzem alterações características na transmissão da luz (ou densidade óptica) em suspensões agitadas de plaquetas recentemente isoladas no plasma (plasma rico em plaquetas, PRP). A LTA ainda é considerada o padrão-ouro na avaliação da função plaquetária[7] (Fig. 171-3C; Cap. 173.)

A presença de TP e/ou TTPa prolongados indica que existe uma deficiência de um ou mais fatores de coagulação ou a presença de um inibidor (Fig. 171-4), geralmente um anticorpo, direcionado a um ou mais componentes do sistema de coagulação (Fig. 171-3). Essas duas possibilidades podem ser distinguidas realizando-se um teste de triagem que envolve uma mistura de 1:1 do plasma do paciente na mesma proporção de plasma normal. A premissa do teste é que, mesmo que o paciente tenha uma deficiência completa (nível 0%) de um determinado fator, a mistura 1:1 com o plasma normal (nível 100%) deverá trazer a concentração do fator para 50% na mistura, o que, conforme observado anteriormente, é suficiente para corrigir um TP ou TTPa prolongado. Nos casos que apresentam correção, os níveis individuais dos fatores de coagulação deverão ser testados para se determinar qual a deficiência específica de algum dos fatores de coagulação. Caso a mistura 1:1 seja incapaz de corrigir o TP e/ou TTPa prolongados, um inibidor provavelmente estará presente no plasma do paciente e deve estar interferindo na coagulação tanto do plasma do paciente como do plasma normal. Estudos específicos devem ser realizados para determinar se existe um inibidor específico contra um fator de coagulação (p. ex., anticorpo contra fator VIII) ou se o inibidor é um anticoagulante lúpico. Um TT prolongado, com ou sem prolongamento do TP e/ou do TTPa, sugere a presença de um defeito quantitativo ou qualitativo do fibrinogênio. Estes podem então ser distinguidos prosseguindo-se simultaneamente com ensaios de coagulação (funcionais) e antigênicos de fibrinogênio: um fibrinogênio desproporcionalmente pouco coagulável aponta para uma anomalia funcional do fibrinogênio (disfibrinogenemia), enquanto níveis proporcionalmente reduzidos de fibrinogênio coagulável e antigênico sugerem deficiência quantitativa (hipofibrinogenemia ou afibrinogenemia) (Fig. 171-3A; Cap. 174).

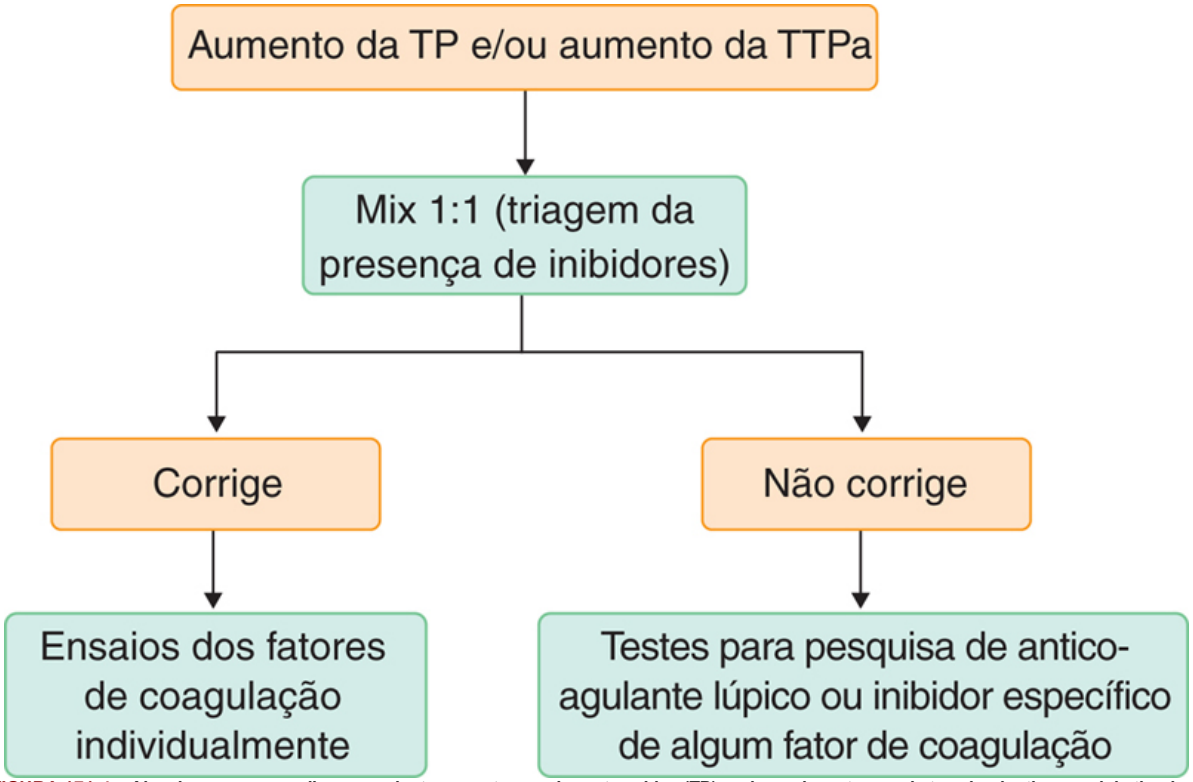

FIGURA 171-4 **Abordagem para avaliar os pacientes com tempo de protrombina (TP) prolongado ou tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa).**

Testes de coagulação mais recentes, conhecidos como ensaios globais, têm o potencial de oferecer uma avaliação mais completa da capacidade geral de formação de coágulo de um paciente. Esses ensaios globais, incluindo testes de geração de trombina e ensaios viscoelásticos, ainda não avançaram da investigação experimental para a prática clínica de rotina.[8,9]

Avaliação do paciente assintomático com testes anormais de coagulação

A primeira pergunta crucial para os indivíduos assintomáticos cujas anormalidades foram descobertas incidentalmente em testes laboratoriais de triagem de hemostasia é se os achados são clinicamente relevantes. Os pacientes com deficiências hereditárias de um dos fatores de coagulação da via de contato (fator XII, cininogênio de alto peso molecular, pré-calicreína) caracteristicamente apresentam um TTPa prolongado, apesar de não terem uma tendência clínica ao sangramento. Da mesma forma, pacientes com anticoagulante lúpico apresentam normalmente prolongamentos do TTPa e, algumas vezes, do TP. Nestes casos têm-se complicações trombóticas mais frequentemente do que hemorragias. Nos pacientes com trombocitopenia induzida por heparina, uma diminuição marcante da contagem de plaquetas está associada a trombose arterial e venosa. É essencial observar o quadro clínico, histórico, exame físico e testes laboratoriais de triagem como partes complementares da abordagem de pacientes com suspeita de coagulopatias.

Avaliação do paciente em pré-operatório

A contagem de plaquetas, o tempo de sangramento, TP e TTPa tornaram-se parte da prática cirúrgica para efetuar a triagem de risco de sangramento em pacientes antes de cirurgias eletivas (Cap. 431). O tempo de sangramento, TP e TTPa pré-operatórios não predizem riscos de hemorragia durante a cirurgia em pacientes que não se apresentam sob riscos de hemorragia pela história clínica; portanto, a avaliação clínica deve guiar a necessidade de tais testes de triagem e não o contrário. Os testes laboratoriais de triagem e os testes especializados de coagulação são indicados para pacientes cujo histórico de sangramento levanta suspeitas de anormalidades hemostáticas. Testes de triagem pré-operatórios de coagulação são também provavelmente indicados em pacientes que não podem cooperar com uma avaliação clínica adequada e pacientes que serão submetidos a procedimentos durante os quais até mesmo hemorragias pós-operatórias mínimas podem ser prejudiciais. Diretrizes recentes para a avaliação hemostática pré-intervenção e pré-operatória concluíram igualmente que o risco de hemorragia requer uma história pessoal e familiar detalhada de eventos hemorrágicos e exame físico; no entanto, indivíduos com uma história negativa e sem condições que possam interferir na hemostasia sistêmica não devem ser submetidos a testes de coagulação.[10]

Avaliação do paciente com um possível estado de hipercoagulabilidade

Muitos pacientes com tromboembolismo venoso possuem uma base hereditária para hipercoagulabilidade (Cap. 176). A maioria dos pacientes com estados hereditários com tendência à hipercoagulação (ou trombofilia) geralmente apresenta os episódios iniciais de tromboembolismo venoso no início da idade adulta, mas as manifestações trombóticas podem começar a qualquer momento – da infância até a velhice. Mais comumente, as tromboses venosas profundas ocorrem nas extremidades inferiores associadas ou não à embolia pulmonar, porém outros locais não usuais de trombose venosa também podem estar envolvidos. A trombose arterial não está associada de maneira característica aos estados de hipercoagulabilidade hereditários. A trombose arterial que ocorre de forma prematura ou na ausência de fatores de risco aparentes deve desencadear uma linha diferente de investigações, possivelmente incluindo avaliação para vasculite, neoplasia mieloproliferativa, hiper-homocisteinemia, síndrome do anticorpo antifosfolipídio, assim como possíveis fontes de embolização sistêmica.

Os estados primários ou hereditários de hipercoagulabilidade (Tabela 176-1) são resultantes de mutações específicas ou polimorfismos, que levam a níveis reduzidos de proteínas antitrombóticas fisiológicas ou níveis aumentados de proteínas pró-coagulantes. Em contraste, os estados secundários ou adquiridos de hipercoagulabilidade (Fig. 176-3) são um grupo heterogêneo de distúrbios que apresentam predisposição à trombose por meio de mecanismos complexos. A trombose venosa é com frequência precipitada por uma combinação de um genótipo para hipercoagulabilidade e um estado pró-trombótico adquirido, como gestação, imobilização e estado pós-operatório. Certas características clínicas sugerem a presença de um estado hereditário de hipercoagulação (Tabela 171-2). Pacientes com trombose recorrente devem ser testados para tais distúrbios e, na maioria dos casos, devem ser tratados com anticoagulantes profiláticos por toda a vida. Até agora não se sabe ao certo se tais testes devem ser requisitados ou não após um episódio único de tromboembolismo venoso. Cada vez mais, acredita-se que os estados pró-trombóticos hereditários (trombofilias hereditárias) claramente aumentam o risco de um *primeiro* episódio de TEV – mas são, apenas preditores fracos de TEV *recorrente*. Discute-se, portanto, que a realização da pesquisa e o achado de uma alteração específica de trombofilia após um episódio único de TEV não influenciará a decisão a respeito da duração da anticoagulação terapêutica. Entretanto, o risco aumentado do TEV recorrente nas mutações com maior potencial trombogênico (como antitrombina III, deficiência de proteína C ou S), trombofilias hereditárias combinadas ou síndrome de anticorpo antifosfolipídio pode indicar a necessidade de anticoagulação a longo prazo e, portanto, seu diagnóstico após o primeiro episódio de TEV irá, de fato, alterar as decisões sobre a duração da anticoagulação. Um algoritmo para testes de trombofilia após um primeiro episódio de TEV é apresentado na Figura 176-2. Mesmo quando não recebem anticoagulantes a longo prazo, os pacientes com estados de hipercoagulabilidade primários devem receber anticoagulantes profiláticos durante situações que apresentam riscos para trombose, como o período periparto, imobilização ou pós-operatório. Não existe um teste de triagem simples para a detecção dos estados primários de hipercoagulabilidade, e muitas vezes o tempo para se obter tais testes é crucial para evitar diagnósticos errados. A trombose aguda, por si só, pode causar diminuições transitórias dos níveis de antitrombina, proteína C e proteína S. A terapia com heparina pode causar uma diminuição da atividade plasmática da antitrombina. A terapia com varfarina diminui os níveis funcionais da proteína C e proteína S. Estados hereditários de deficiência podem ser falsamente diagnosticados nessas condições. A utilização de um dos novos anticoagulantes também pode interferir nos testes laboratoriais, especialmente o anticoagulante lúpico.

Tabela 171-2

Características clínicas de pacientes com estados hipercoagulabilidade hereditários (trombofilias)

Tromboembolismo venoso (>90% dos casos)
Trombose venosa profunda e/ou tromboembolismo pulmonar mais comumente
Trombose venosa cerebral e mesentérica é rara, mas característica
Histórico familiar frequente de trombose
Normalmente autossômica dominante
Primeiro episódio de trombose frequentemente em adultos jovens (<40 anos)
Muitas vezes aparentemente sem desencadeante (mas um estímulo trombótico adquirido é com frequência identificado através de história recolhida de forma criteriosa)
Trombofilias mais comuns (fator V de Leiden, protrombina 20210G→A) são associadas a um risco de trombose mais baixo; trombofilias mais raras (antitrombina III, proteína C, deficiência da proteína S) são associadas a um risco mais elevado de trombose
Necrose cutânea induzida por varfarina ou púrpura fulminante neonatal associada à deficiência congênita de proteína C ou proteína S (muito rara)

Pacientes que apresentam tromboembolismo venoso estão sob maiores riscos de serem portadores de uma neoplasia maligna oculta. Essa associação é maior em pacientes que apresentam trombose recorrente e idiopática. Há opiniões conflitantes sobre o quanto uma avaliação exaustiva e detalhada deve ser realizada nesses pacientes para se detectar uma neoplasia oculta. Muitos acreditam que esta busca possa ser limitada a um profundo exame físico, histórico, hemograma completo de rotina e química, teste de sangue oculto nas fezes, testes de urina, mamografia (em mulheres) e radiografias do tórax. De achados suspeitos ou relevantes nos exames de triagem, testes posteriores mais específicos deverão ser realizados para a busca de anormalidades que justifiquem as alterações encontradas. Entretanto, alguns advogam realizar as tomografias (TC) de tórax, abdome e pelve[11,12] como rotina (Fig. 176-3).

Além da trombose venosa profunda clássica e do tromboembolismo pulmonar, certos tipos característicos de trombose podem fornecer dicas importantes a respeito da etiologia e podem guiar avaliações específicas. A tromboflebite migratória superficial (síndrome de Trousseau) ou a endocardite trombótica não bacteriana sugerem fortemente a presença de uma neoplasia maligna oculta (Cap. 179). A trombose da veia hepática (síndrome de Budd-Chiari; Cap. 143) ou a trombose da veia porta podem indicar neoplasia mieloproliferativa (Cap. 166) ou hemoglobinúria paroxística noturna (Cap. 160). A trombose extensa da veia cava inferior pode ocorrer com o carcinoma das células renais (Cap. 197). A necrose cutânea induzida pela varfarina sugere fortemente a presença de deficiência congênita ou mesmo adquirida das proteínas C ou S. Os abortos espontâneos recorrentes são característicos da síndrome do anticorpo antifosfolipídio (SAF) (Cap. 174), embora estejam associados a outras trombofilias.

Referências Gerais

1. Versteeg HH, Heemskerk JW, Levi M, et al. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev*. 2013;93:327–358.
2. Esmon CT, Esmon NL. The link between vascular features and thrombosis. *Ann Rev Physiol*. 2011;73:503–514.
3. Mauer AC, Khazanov NA, Levenkova N, et al. Impact of sex, age, race, ethnicity and aspirin use on bleeding symptoms in healthy adults. *J Thromb Haemost*. 2011;9:100–108.
4. O'Brien SH. Bleeding scores: are they really useful? *Hematol Am Soc Hematol Edu Program*. 2012;2012:152–156.
5. Lippi G, Favaloro EJ, Franchini M. Dangers in the practice of defensive medicine in hemostasis testing for investigation of bleeding or thrombosis: part I—routine coagulation testing. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40:812–824.
6. Klein K, Hartman SK, Teruya J, et al. An algorithmic approach to coagulation testing. *Dis Mon*. 2012;58:431–439.
7. Harrison P, Mackie I, Mumford A, et al. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *Br J Haematol*. 2011;155:30–44.
8. Choi JL, Li S, Han JY. Platelet function tests: a review of progresses in clinical application. *Biomed Res Int*. 2014;2014:456569.
9. Young G, Sørensen B, Dargaud Y. Thrombin generation and whole blood viscoelastic assays in the management of hemophilia: current state of art and future perspectives. *Blood*. 2013;121:1944–1950.
10. Levy JH, Szlam F, Wolberg AS, et al. Clinical use of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time for screening: a review of the literature and current guidelines for testing. *Clin Lab Med*. 2014;34:453–477.
11. Keeling D, Alikhan R. Management of venous thromboembolism: controversies and the future. *Br J Haematol*. 2013;161:755–763.
12. Lauw MN, van Doormaal FF, Middeldorp S, et al. Cancer and venous thrombosis: current comprehensions and future perspectives. *Semin Thromb Hemostas*. 2013;39:507–514.

Trombocitopenia

Charles S. Abrams

Trombocitopenia é definida como contagem de plaquetas inferior à variação normal, normalmente abaixo de 140.000/μL. Na ausência de defeitos qualitativos das plaquetas (Cap. 173), o sangramento excessivo não ocorre em pacientes com trombocitopenia decorrente de trauma ou cirurgia, a menos que a contagem de plaquetas seja inferior a 75.000/μL. Em pacientes normais do ponto de vista hemostático, a hemorragia espontânea normalmente não ocorre com contagem de plaquetas acima dos 30.000/μL. Pacientes com plaquetas entre 5.000/μL e 10.000/μL correm alto risco de hemorragia espontânea e ameaçadora. Entretanto, não há um limiar absoluto para o sangramento espontâneo decorrente da trombocitopenia. Pode ocorrer com contagens mais elevadas quando houver febre, sepse, anemia grave e outros defeitos hemostáticos, ou quando a função plaquetária for debilitada por causa de medicamentos. Notoriamente, o teste de tempo de sangramento cutâneo prolongado (Cap. 171) não prevê com precisão o risco de sangramento clínico. Portanto, é essencial que o médico considere a gama de possibilidades quando fizer o diagnóstico e tratamento de paciente com baixa contagem de plaquetas.

Tipicamente, o primeiro passo para diagnosticar um paciente com baixa contagem de plaquetas é determinar se a trombocitopenia pode ser atribuída a um destes três mecanismos amplos que a desenvolvem: (1) destruição excessiva de plaquetas, como a observada em causas mediadas pelo sistema imunológico; (2) produção diminuída de plaquetas, geralmente devido a distúrbio de medula óssea subjacente ou (3) sequestro de plaquetas no baço, como ocorre em condições que causam esplenomegalia (hiperesplenismo).

Determinar a causa da trombocitopenia do paciente é essencial para selecionar o tratamento mais adequado e evitar procedimentos desnecessários. Como não há um teste fácil de diferenciação entre as três possibilidades, a avaliação clínica torna-se crítica. Portanto, o histórico detalhado e o exame físico, com atenção para as possíveis explicações da trombocitopenia, são obrigatórios. Deve-se prestar atenção à duração dos sintomas, que ajuda a determinar se o paciente tem trombocitopenia aguda ou crônica. O médico também deve concentrar-se na exposição recente do paciente a novos medicamentos que podem induzir a trombocitopenia como efeito colateral.

Testes laboratoriais preliminares incluem o hemograma completo com diferencial, juntamente com um exame de esfregaço de sangue periférico. Anormalidades na quantidade ou morfologia dos leucócitos ou eritrócitos podem indicar distúrbio inflamatório sistêmico ou doença da medula óssea. A aglutinação de plaquetas no esfregaço de sangue periférico pode indicar que o paciente tem pseudotrombocitopenia (Cap. 171). Esta anomalia geralmente ocorre por conta de um anticorpo que une e, consequentemente, aglutina as plaquetas apenas na presença de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) ou quando a amostra sanguínea fica esfriando em temperatura ambiente. Repetir a contagem de plaquetas em uma amostra sanguínea que foi anticoagulada com heparina e mantida aquecida até que fosse analisada pode ajudar a excluir este diagnóstico falso. Quaisquer testes adicionais para determinar a causa da trombocitopenia baseiam-se exclusivamente nas informações clínicas disponíveis derivadas da história e do exame do paciente. Por exemplo, o teste para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) seria prudente em um paciente com fatores de risco. O aspirado da medula óssea e a biópsia não são normalmente necessários para pacientes com trombocitopenia que, em qualquer outra situação, apresentam hemograma e esfregaço de sangue periférico normais. Contudo, o aspirado da medula óssea e a biópsia devem ser considerados em pacientes mais velhos e em pacientes cuja terapia-padrão não foi eficaz.

Com a utilização generalizada do hemograma completo de rotina, indivíduos assintomáticos com descobertas incidentais de trombocitopenia leve estão sendo cada vez mais reconhecidos. O significado clínico da trombocitopenia leve (contagem de plaquetas entre 100.000/μL e 150.000/μL) pode ser difícil de determinar. Alguns destes indivíduos representam valores extremos da distribuição normal da contagem de plaquetas. No entanto, outros têm trombocitopenia que representa a manifestação precoce de uma doença não reconhecida. Na ausência de outros sinais, muitas dessas pessoas são diagnosticadas com púrpura trombocitopênica idiopática (imune) (PTI) – uma doença que será discutida mais tarde neste capítulo. Os estudos de indivíduos aparentemente saudáveis nos quais se descobriu incidentalmente uma trombocitopenia limítrofe têm fornecido algum conhecimento sobre o seu prognóstico.[1] Após uma década, cerca de 10% terão desenvolvido PTI ou outra doença autoimune. No entanto, aproximadamente 90% dos indivíduos continuarão manifestando trombocitopenia limítrofe sem desenvolver outro transtorno no mesmo período. Pode-se concluir que a maioria dos indivíduos com trombocitopenia leve crônica isolada e assintomática simplesmente representam a extremidade inferior da distribuição normal da contagem de plaquetas. Como consequência, os grupos internacionais de consenso definiram o limiar de menos de 100.000/μL na contagem de plaquetas para o diagnóstico de PTI.

Fisiopatologia

Ver a Figura 172-1 para uma abordagem na avaliação de pacientes com trombocitopenia crônica.

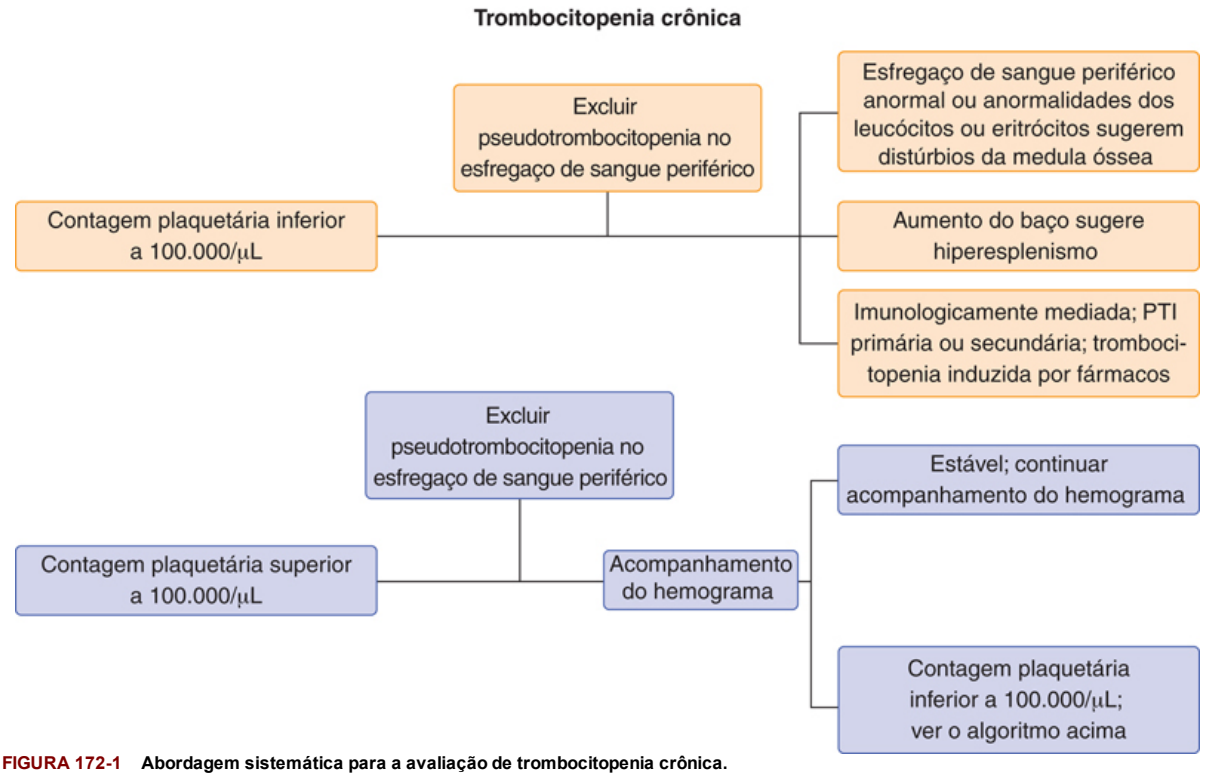

FIGURA 172-1 **Abordagem sistemática para a avaliação de trombocitopenia crônica.**

Aumento da Destruição Plaquetária

Na ausência de esplenomegalia, a presença de megacariócitos numa medula óssea normal implica que a trombocitopenia se deve ao aumento da destruição de plaquetas. Uma queda brusca na contagem de plaquetas do paciente implica também um processo destrutivo periférico como causa. Por exemplo, em um paciente que desenvolve trombocitopenia aguda durante a hospitalização, a baixa contagem plaquetária pode ser causada por uma infecção ou pela introdução de um novo medicamento. Os processos não imunológicos e imunológicos podem causar um encurtamento da vida útil das plaquetas. Razões não imunológicas para a destruição acelerada de plaquetas incluem sepse, coagulação intravascular disseminada (CID), púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), síndrome hemolítco-urêmica (SHU), pré--eclampsia ou eclampsia, *bypass* cardiopulmonar e hemangioma cavernoso gigante. A trombocitopenia que ocorre nessas circunstâncias geralmente se resolve com tratamento do distúrbio subjacente, e a transfusão de plaquetas raramente é necessária. A trombocitopenia devido a PTT, SHU ou trombocitopenia induzida pela heparina (TIH) é mais caracteristicamente associada à oclusão microvascular ou trombose do que com hemorragia (Tabela 172-1); logo, as transfusões de plaquetas raramente são necessárias. Além disso, os estudos têm observado deterioração clínica dos pacientes com PTT ou TIH após a transfusão de plaquetas, levando à sugestão controversa de que as plaquetas não devem ser administradas à maioria dos pacientes com esses transtornos.

Tabela 172-1

Distúrbios que causam trombocitopenia e trombose

Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT)
Síndrome hemolítico-urêmica (SHU)
Trombocitopenia induzida por heparina (TIH)
Coagulação intravascular disseminada (CID)
Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)
Vasculite (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico)
Síndrome do anticorpo antifosfolipídios (SAF)

A destruição plaquetária mediada pelo sistema imunológico pode ocorrer em decorrência de medicamentos, sensibilização aloimune ou autoimunidade. Os medicamentos devem ser considerados sempre como uma possível causa da trombocitopenia aguda. A lista de agentes nocivos potenciais é longa, mas os medicamentos com fortes evidências de destruição plaquetária mediada pelos anticorpos incluem quinina, quinidina, sulfonamidas e sais de ouro. Além de suspender o medicamento nocivo, as transfusões de plaquetas podem ser necessárias para a trombocitopenia grave.

Sequestro de Plaquetas

Aproximadamente 30% da massa plaquetária circulante é normalmente sequestrada dentro do baço. O aumento do baço devido à hipertensão portal ou infiltração é acompanhado pela expansão da massa plaquetária do baço. Como o hiperesplenismo por si só raramente provoca uma contagem de plaquetas inferior a 40.000/μL a 50.000/μL, a hemorragia devido à trombocitopenia por hiperesplenismo em isolado é incomum. Este, por sua vez, pode resultar em trombocitopenia moderada.

Diminuição da Produção Plaquetária

A diminuição da produção plaquetária ocorre em doenças primárias da medula óssea, como leucemia aguda e anemia aplástica; processos mieloftísicos, nos quais a medula é afetada por carcinoma metastático, fibrose ou distúrbios hematopoiéticos clonais; após quimioterapia e/ou terapia de radiação; com toxicidade por etanol e durante as infecções por vírus, como HIV, citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (VEB) e varicela. A trombocitopenia também ocorre quando a proliferação megacariocítica é debilitada pela mielodisplasia.

A trombocitopenia devido a uma diminuição da produção de plaquetas é muitas vezes acompanhada por anomalias dos glóbulos brancos ou dos eritrócitos. Isto deve ser prontamente evidente na análise do hemograma completo e inspeção do esfregaço de sangue periférico. Quando a trombocitopenia, neste cenário, é acompanhada de sangramentos, em geral será necessário tratamento com transfusão de plaquetas. Além disso, quando a diminuição da produção de plaquetas não pode ser prontamente revertida, a transfusão profilática de plaquetas é muitas vezes considerada para prevenir sangramentos. No entanto, como será discutido na seção seguinte, a transfusão profilática de plaquetas é problemática devido ao curto tempo de vida das plaquetas e ao potencial de desenvolvimento de aloanticorpos, que limitam a eficácia de futuras transfusões.

Transfusões de plaquetas

Os médicos geralmente consideram o sangramento "úmido" muito mais grave do que o sangramento "seco". Sinais de sangramento úmido incluem epistaxe, sangramento gengival, sangramento gastrointestinal ou geniturinário e sangramento por locais intravenosos. O sangramento seco é definido como equimose ou petéquia (Fig. 172-2). O sangramento visível que é claramente devido à trombocitopenia geralmente pode ser tratado com transfusão de plaquetas (Cap. 177). A transfusão

profilática de plaquetas para pacientes que não estão sangrando é controversa. Ao tomar a decisão de tratar ou não um paciente com trombocitopenia que não está sangrando, o médico deve considerar a vida útil curta das plaquetas (dez dias), a validade de cinco dias das plaquetas armazenadas e o potencial do paciente desenvolver aloanticorpos plaquetários induzidos por transfusão. Em pacientes em tratamento para leucemia aguda, os ensaios clínicos recentes têm apoiado a prática clínica de transfusões de plaquetas de forma profilática quando a contagem de plaquetas for inferior a 5.000/μL ou 10.000/μL, em vez de esperar até que o sangramento ocorra no paciente gravemente trombocitopênico.[A1] As indicações para transfusões profiláticas de plaquetas antes de procedimentos invasivos são predominantemente baseadas na experiência clínica e na opinião de peritos, em vez de ensaios clínicos. Estas recomendações estão resumidas na Tabela 172-2. As transfusões de plaquetas devem continuar por vários dias após os procedimentos em que o risco de hemorragia ou de complicações decorrentes de hemorragia são elevados. Para procedimentos de extremo alto risco que envolvam os sistemas nervoso e ocular, as transfusões profiláticas de plaquetas devem ser continuadas por pelo menos sete a dez dias.

FIGURA 172-2 Petéquias.
Múltiplas máculas pontuais, que não clareiam à pressão, eritematosas, encontradas predominantemente na pele das partes pendentes das extremidades em pacientes com trombocitopenia grave.

Tabela 172-2

Contagem mínima de plaquetas sugerida antes de procedimentos invasivos

PROCEDIMENTOS DE MUITO ALTO RISCO — 75.000/μL a 100.000/μL

Neurocirurgia
Cirurgia ocular (exceto cirurgia de catarata)
Cirurgia de tireoide
Prostatectomia

PROCEDIMENTOS DE RISCO MODERADO — 50.000/μL

Biópsia hepática
Extração dentária
Maior parte dos procedimentos cirúrgicos

PROCEDIMENTOS DE BAIXO RISCO — 30.000/μL

Endoscopia
Broncoscopia
Punção lombar (com técnica cuidadosa)

PROCEDIMENTOS DE MUITO BAIXO RISCO — SEM NECESSIDADE DE TRANSFUSÃO PLAQUETÁRIA

Biópsia da medula óssea
Cirurgia de catarata

Uma unidade de sangue doada contém aproximadamente 50 bilhões de plaquetas. A infusão desta quantidade de plaquetas no paciente deveria aumentar a contagem em 20.000/μL dividido pela área de superfície corporal do paciente em metros quadrados. Portanto, a transfusão em um paciente de porte médio deve aumentar a contagem de plaquetas do receptor em 10.000 a 12.000/μL. As bolsas de plaquetas usadas para transfusão normalmente são obtidas ao armazenar plaquetas derivadas de quatro a oito doadores. Portanto, uma "unidade" em um hospital pode ser derivada de mais doadores do que uma "unidade" obtida em outro hospital.

Quantidades maiores de plaquetas podem ser originadas de um único doador ao usar a tecnologia da aférese (plaquetaférese) (Cap. 177). Como a perda de eritrócitos é mínima com esta técnica, a doação de plaquetas por aférese permite que um indivíduo doe uma grande quantidade de plaquetas (equivalente ao número de plaquetas obtidas em 6-10 unidades de sangue doado). Conforme discutido na seção seguinte, o risco de aloimunização das plaquetas é parcialmente dependente da quantidade de indivíduos que doam plaquetas para um paciente. Portanto, a doação de plaquetas por aférese, feita por um único doador, pode impedir, ou pelo menos minimizar, a aloimunização.

Vários estudos foram direcionados visando elucidar que número de plaquetas deveria ser transfundido para pacientes trombocitopênicos para manter a hemostasia e minimizar a exposição aos produtos sanguíneos (Cap. 177). O maior destes estudos foi o estudo Platelet Dose (PLADO)[A2] multicêntrico. Neste estudo, os pacientes com

trombocitopenia receberam aleatoriamente transfusões de plaquetas de baixa dosagem (110 bilhões/m^2), média dosagem (220 bilhões/m^2) e alta dosagem (440 bilhões/m^2) enquanto se recuperavam de transplante de células-tronco hematopoiéticas. Os pacientes que receberam terapia de baixa dosagem necessitaram de transfusões de plaquetas mais frequentes. No entanto, de modo geral, eles receberam uma quantidade menor de plaquetas transfundidas durante o estudo. E, o importante é que as complicações do sangramento foram idênticas com todas as estratégias de transfusão de plaquetas. Esse estudo demonstra que baixas dosagens de plaquetas (110 bilhões/m^2 de área de superfície corporal) são tão seguras quanto dosagens maiores em pacientes com trombocitopenia hipoproliferativa que estão recebendo terapia de transfusão de plaquetas profilática.

Várias complicações decorrentes da terapia de transfusão de plaquetas merecem ser mencionadas (Cap. 177). Primeiro, alguns pacientes podem ficar aloimunizados contra os antígenos plaquetários e podem vir a ser refratários a transfusões futuras (discutido em mais detalhes mais adiante). Em segundo lugar, a contaminação bacteriana das plaquetas armazenadas é uma complicação muito mais comum do que o risco infeccioso associado às transfusões de glóbulos vermelhos. Diferentemente dos eritrócitos, que são armazenados congelados após serem coletados do sangue doado, as plaquetas são sensíveis às temperaturas frias e, assim, precisam ser armazenadas em temperatura ambiente. Este método de armazenagem resulta em maior proliferação bacteriana nas bolsas de transfusão. A sepse bacteriana associada à transfusão é uma das causas mais frequentemente relatadas de mortalidade induzida pela transfusão nos Estados Unidos, sendo que as transfusões de plaquetas são os produtos sanguíneos mais comuns associados à sepse. Deve-se notar também que o armazenamento de plaquetas em temperatura ambiente contribui para sua validade curta, de cinco a sete dias. Portanto, diferentemente dos produtos derivados do sangue que podem ser congelados (como eritrócitos e plasma), há uma necessidade constante de doadores de plaquetas o ano todo. Em oposição ao risco de infecção bacteriana, o risco de infecção viral decorrente da transfusão de plaquetas não é maior do que o risco das transfusões de glóbulos vermelhos. De uma única dose de plaquetas, o risco de exposição ao HIV é inferior a 1 em 2,5 milhões, o risco de exposição à hepatite B é inferior a 1 em 750.000 e o risco de exposição ao vírus da hepatite C é inferior a 1 em 1 milhão.

As transfusões de plaquetas foram consideradas contraindicadas para a trombocitopenia decorrente de PTT ou TIH. No entanto, esta recomendação é baseada inteiramente em relatos de casos de eventos trombóticos que ocorreram logo após a transfusão de plaquetas nesses pacientes. Essa recomendação não é baseada em estudos randomizados desenhados para estudar este desfecho. Como os eventos trombóticos são uma complicação conhecida da PTT e TIH, é difícil determinar se os trombos que ocorreram nestes pacientes devem-se à transfusão de plaquetas ou, meramente, ao risco pró-trombótico intrínseco de PPT e TIH. Em qualquer um dos casos geralmente não há indicação para transfusões de plaquetas em pacientes com PTT e TIH, pois a trombose é um risco muito maior do que a hemorragia nestes distúrbios.

O Paciente Refratário à Transfusão

Muitos pacientes não apresentam o aumento ideal na quantidade de plaquetas após a transfusão. Embora existam várias definições de refratariedade plaquetária, é mais simples basear esta definição no momento da perda de plaquetas após a transfusão. Pacientes que não apresentam o aumento previsto na contagem de plaquetas (entre 10.000/μL e 12.000/μL por unidade de plaquetas doadas) devem passar por uma análise de contagem de plaquetas antes da próxima transfusão, uma hora após a transfusão e, novamente, 24 horas depois. Se a contagem de plaquetas aumentar de forma adequada em uma hora depois da transfusão mas cair substancialmente 24 horas depois, o paciente apresenta consumo contínuo de plaquetas. Isto geralmente é observado em pacientes com sepse, CID ou hemorragia ativa grave, podendo ainda ser observado em destruição imunológica mediada por medicamentos. Nestas situações, a melhor opção é tratar a causa subjacente e continuar a apoiar o paciente com transfusões de plaquetas, conforme indicado clinicamente. Entretanto, alguns pacientes não conseguem apresentar um aumento significativo de plaquetas mesmo uma hora após a transfusão. Esses pacientes podem ter (1) hiperesplenismo; (2) um anticorpo que elimina não apenas as plaquetas endógenas, mas também as plaquetas alogênicas (também em pacientes com PTI); ou (3) aloanticorpos que reagem com os antígenos nas plaquetas transfundidas.

Os aloanticorpos se desenvolvem em cerca de 20% dos pacientes que são expostos de forma repetitiva às transfusões de plaquetas, sendo que tais pacientes apresentam algumas das questões de tratamento mais desafiadoras da medicina de transfusão (Cap. 177). Os aloanticorpos podem ser direcionados contra o antígeno leucocitário humano (HLA), antígenos classe I (HLA-A e HLA-B) ou contra os antígenos específicos das plaquetas presentes na superfície destas. Como parece que os antígenos HLA classe II presentes na superfície dos leucócitos são essenciais para o desenvolvimento de anticorpos direcionados contra os antígenos HLA classe I, os esforços para eliminar a contaminação dos leucócitos nos preparos de transfusão de plaquetas podem minimizar a formação de aloanticorpos. Portanto, os filtros que retêm os leucócitos durante as transfusões são úteis para impedir que os pacientes se tornem refratários às transfusões futuras. Depois de o paciente desenvolver aloanticorpos contra as plaquetas transfundidas, o médico e o banco de sangue devem tentar identificar se o aloanticorpo está direcionado contra um antígeno de classe I do HLA ou contra um antígeno específico das plaquetas. Se o aloanticorpo puder ser identificado, as plaquetas derivadas de doadores com o mesmo antígeno de classe I do HLA ou antígeno específico de plaquetas podem ser utilizadas. Corticosteroides, imunoglobulina intravenosa, esplenectomia e fator recombinante VIIa provavelmente não têm valor para a manutenção da homeostase em pacientes refratários às plaquetas. Agentes antifibrinolíticos (como ácido ε-aminocaproico) podem ser úteis para os pacientes com sangramento predominante na cavidade oral ou trato geniturinário. Contudo, os agentes antifibrinolíticos são contraindicados em pacientes com CID (Cap. 175), pois tais agentes podem precipitar eventos trombóticos.

Causas específicas da trombocitopenia

Trombocitopenia Induzida por Medicamentos

Fisiopatologia

A trombocitopenia induzida por medicamentos é uma das causas mais frequentes de citopenias avaliada pelos médicos. A trombocitopenia típica induzida por medicamentos é o resultado de uma reação imunológica provocada pelo medicamento ou um de seus metabólitos. Às vezes, o medicamento é simplesmente depositado na superfície da plaqueta e os anticorpos antimedicamentos provocam uma liberação acelerada de plaquetas, principalmente no baço. Mais frequentemente, o medicamento se une a uma proteína na superfície da plaqueta e induz um novo antígeno que, finalmente, é reconhecido pelo sistema imune. Na ausência de medicamento ou de seus metabólitos, este novo antígeno desaparece e a trombocitopenia se resolve lentamente à medida que novas plaquetas são liberadas da medula óssea. Este mecanismo explica a maioria dos casos de trombocitopenia induzida por medicamentos, mas ainda há algumas exceções. Por exemplo, a quimioterapia e outras toxinas da medula óssea podem diminuir a produção de plaquetas e, assim, induzir a trombocitopenia através de um mecanismo independente do sistema imune.

Manifestações clínicas

Os pacientes com trombocitopenia induzida por medicamentos podem apresentar as formas leve, moderada e até mesmo a grave. Quase todos os tipos de trombocitopenia induzida por medicamentos predispõem o paciente à doença hemorrágica, mas não às complicações trombóticas. A exceção notável desta regra é a trombocitopenia induzida pela heparina (discutida separadamente na próxima seção). Em casos agudos ou subagudos de trombocitopenia, pode ser especialmente difícil distinguir entre a trombocitopenia induzida por fármacos e a trombocitopenia de uma infecção (bacteriana ou viral). Em indivíduos muito doentes, ambas as possibilidades devem ser consideradas no plano de manejo (seção Sepse a seguir). Outro dilema diagnóstico difícil é distinguir a trombocitopenia induzida por medicamentos da PTI. Para esta distinção, o histórico médico do paciente pode ser útil. A trombocitopenia que avança gradualmente é mais consistente com PTI do que a induzida por medicamento. Da mesma forma, o começo repentino de trombocitopenia após o início de um novo medicamento indica que o medicamento provavelmente é o culpado. O tempo entre o início do medicamento nocivo e o desenvolvimento de trombocitopenia não foi bem documentado na maioria dos medicamentos. Contudo, a trombocitopenia geralmente começa alguns dias ou semanas após a administração da maioria dos medicamentos com este tipo de toxicidade. Presumidamente, este espaço de tempo representa o período necessário para o paciente desenvolver uma resposta imune contra o complexo plaqueta-medicamento. Os medicamentos que foram ingeridos com segurança durante anos antes do início da trombocitopenia provavelmente não são os agentes causadores. Além de uma avaliação dos medicamentos prescritos, uma análise cuidadosa e completa dos medicamentos comercialmente disponíveis é necessária. Agentes contendo quinina lideram a lista de medicamentos não prescritos que podem induzir a trombocitopenia que ameaça a vida. A quinina é frequentemente encontrada em comprimidos para cãibras nas pernas. Até a quinina presente na água tônica pode provocar trombocitopenia grave ("púrpura do gim-tônico") quando ingerida por determinados pacientes.

Diagnóstico

Alguns medicamentos têm probabilidade muito maior de induzir a trombocitopenia do que outros. A Tabela 172-3 contém uma lista parcial dos medicamentos que frequentemente induzem este tipo de toxicidade. Um banco de dados *online* e extremamente útil (www.ouhsc.edu/platelets/ditp.html) traz uma lista e atualizações periódicas do nível de evidências de medicamentos específicos que podem causar trombocitopenia. Com exceção dos testes de TIH, os testes laboratoriais para a trombocitopenia induzida por medicamentos não têm aplicabilidade disseminada. Geralmente, este tipo de trombocitopenia é provado apenas em retrospecto, quando a

contagem de plaquetas melhora após a descontinuação do medicamento suspeito. Mesmo assim, o diagnóstico não é conclusivo, a menos que a trombocitopenia volte a ocorrer após tratar o paciente novamente com o medicamento nocivo (prática que quase nunca é recomendada).

Tabela 172-3

Medicamentos fortemente associados à trombocitopenia

ANTIBIÓTICOS E ANTIVIRAIS

- Quinina, quinidina
- Penicilina
- Cefalosporinas
- Vancomicina
- Trimetoprim, sulfametoxazol
- Sulfonamidas, sulfonilureias
- Linezolida
- Valaciclovir
- Ganciclovir
- Indinavir

MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES

- Abciximabe
- Tirofiban
- Eptifibatide
- Salicilatos
- Digoxina
- Furosemida

DIVERSOS

- Cimetidina
- Ranitidina
- Famotidina
- Valproato
- Interferon

Tratamento

O método mais eficaz para tratar a trombocitopenia induzida por medicamentos é parar com todos os medicamentos suspeitos nocivos. Geralmente, nenhum outro tratamento se faz necessário. A trombocitopenia começa a se resolver sem outras intervenções depois de alguns dias (ou até uma semana) da descontinuação do medicamento. As exceções mais observadas envolvem medicamentos com meia-vida longa. Sulfonamidas, quinina e quinidina são notórios por induzir a trombocitopenia grave e até ameaçadora à vida. Em pacientes com trombocitopenia profunda (<10.000/μL a 15.000/μL) ou com alto risco de sangramento, as transfusões de plaquetas são indicadas. Se a PTI não puder ser excluída com confiança e a trombocitopenia for muito grave, pode-se iniciar tratamento específico para a PTI (mais adiante).

Trombocitopenia Induzida por Heparina

Epidemiologia

Um caso especial de trombocitopenia imunomediada e induzida por medicamento associado à trombose arterial ou venosa, em vez de sangramento, é a TIH.[2] É observada em 2% a 5% dos pacientes expostos à heparina não fracionada e em 0,7% dos pacientes que recebem heparina de baixo peso molecular. A TIH quase nunca ocorre em pacientes expostos a fondaparinux.

Fisiopatologia

Para compreender esta doença, deve-se saber que as plaquetas podem secretar uma proteína, o fator plaquetário 4 (FP4), que pode unir-se à heparina. A TIH é causada por um anticorpo que se une ao complexo heparina-FP4 (Fig. 172-3). Grandes complexos de anticorpos direcionados contra o FP4 ligado à heparina são acumulados na superfície das plaquetas. Às vezes, essas imunoglobulinas anti-FP4 se unem ao receptor Fc que também está presente na superfície da plaqueta e provocam a ativação das plaquetas, liberação de mais FP4 e um ciclo de eventos que leva ao estímulo de ainda mais plaquetas. E, por fim, provoca também a ativação da cascata de coagulação. A ativação de plaquetas e da cascata de coagulação leva à formação de trombos e trombocitopenia.

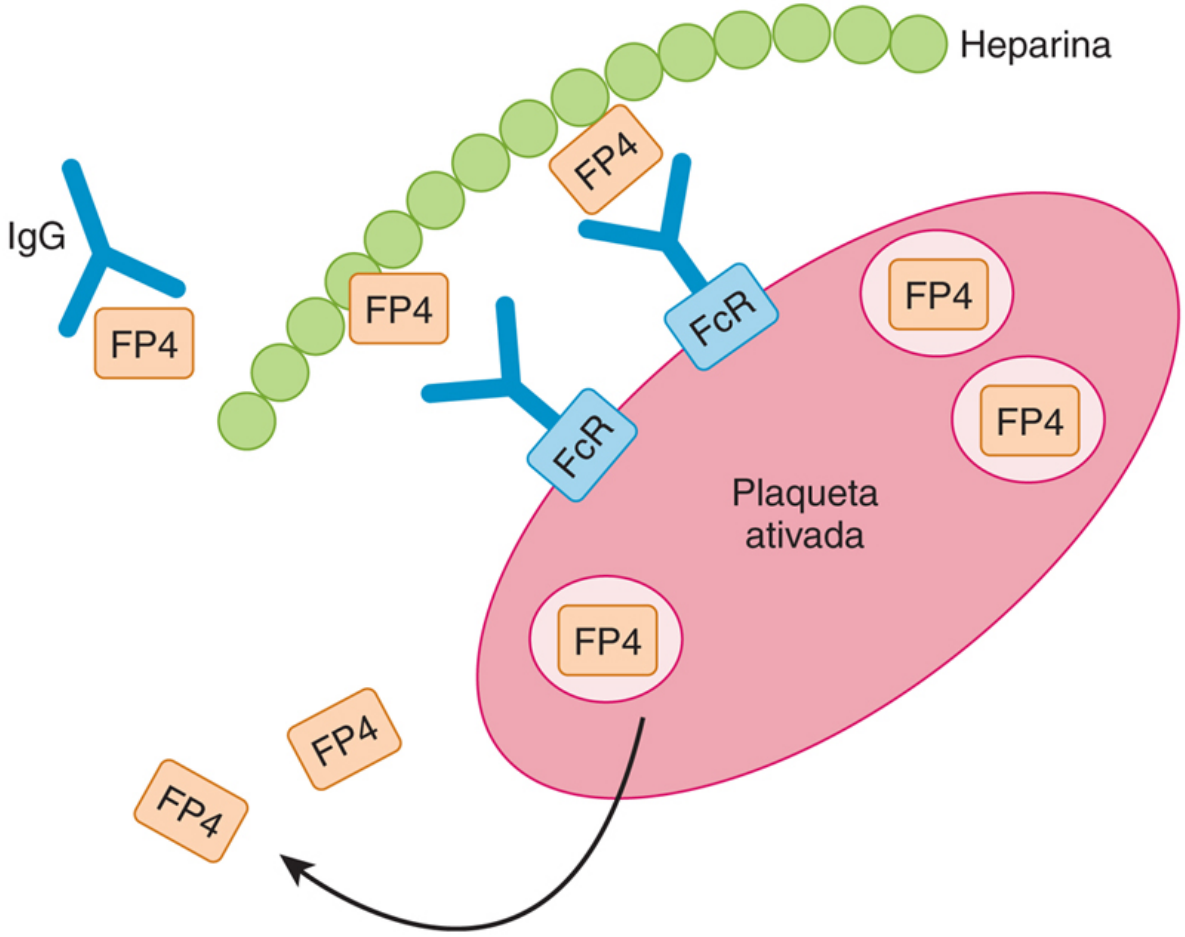

FIGURA 172-3 Fisiopatologia da trombocitopenia induzida por heparina.
O fator plaquetário 4 (FP4) é uma proteína armazenada nos grânulos das plaquetas e secretado das plaquetas quando estas são ativadas. A heparina pode se ligar ao FP4 e induzir uma alteração conformacional no FP4 que, em alguns pacientes, produz uma resposta imune mediada por anticorpos. Grandes complexos de imunoglobulina (Ig), heparina e FP4 podem se acumular na superfície da plaqueta e estimulá-la quando a parte Fc do anticorpo interagir com o receptor FcγRII (FcR) da plaqueta. Depois de ativadas, as plaquetas contribuem para a trombose. Além disso, as plaquetas ativadas secretam mais FP4, dando continuidade ao processo.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Quando a trombocitopenia é detectada em um paciente hospitalizado, deve-se sempre considerar TIH. Pacientes com esta síndrome frequentemente apresentam múltiplas causas para a trombocitopenia (outros medicamentos ou infecções). Portanto, é importante excluir essas outras causas. Grandes estudos retrospectivos de TIH sugeriram que o começo da trombocitopenia com relação ao início da terapia com heparina é útil para estabelecer ou excluir este diagnóstico. A TIH ocorre normalmente em quatro a 14 dias após os pacientes receberem heparina por qualquer via (também ocorre após injeções subcutâneas de "minidose" de heparina ou após doses extremamente baixas de heparina). Este espaço de tempo entre a exposição à heparina e o surgimento de TIH deve-se ao tempo que leva para a resposta imune gerar os anticorpos contra o complexo heparina-FP4. Alguns pacientes que foram expostos à heparina nos últimos meses já podem ter anticorpos contra o complexo heparina-FP4 na circulação. Portanto, quando esses pacientes são novamente expostos à heparina, podem desenvolver um início agudo de TIH ainda mesmo no primeiro dia de reinício do medicamento.

O momento único de início agudo da TIH em algumas horas após a reexposição à heparina e o desenvolvimento mais típico de TIH em quatro a 14 dias após a exposição inicial enfatizam a importância da realização de um histórico crítico e cuidadoso para estabelecer o diagnóstico. Deve-se suspeitar de TIH em qualquer paciente que desenvolver trombocitopenia enquanto estiver usando heparina. É importante observar que a contagem de plaquetas normal varia muito (140.000/μL a 450.000/μL), e alguns pacientes podem apresentar uma diminuição substancial na contagem de plaquetas e ainda permanecer dentro da variação normal. Portanto, uma diminuição de mais de 50% na contagem e plaquetas em paciente com heparina deve levantar suspeitas desta síndrome. Deve-se suspeitar de TIH em qualquer paciente que desenvolver episódio trombótico enquanto estiver fazendo terapia com heparina.

Embora os anticorpos contra o complexo heparina-FP4 quase sempre estejam presentes em pacientes com TIH, tais anticorpos também podem estar presentes em pacientes tratados com heparina que não têm este distúrbio (*i. e.*, os que não têm trombocitopenia nem trombose). Há duas categorias gerais de testes laboratoriais para diagnosticar a TIH: testes funcionais e testes imunológicos (Tabela 172-4). Os testes funcionais analisam se a combinação de heparina e plasma do paciente pode induzir as plaquetas normais a agregar ou secretar serotonina. Tais testes possuem alta especificidade, mas sensibilidade relativamente baixa. Os testes imunológicos verificam os anticorpos no plasma do paciente que se unem ao complexo heparina-FP4; eles possuem alta sensibilidade, mas especificidade relativamente baixa. Consequentemente, um *ensaio imunológico negativo* é útil para excluir este diagnóstico, e um *ensaio funcional positivo* é útil na confirmação do diagnóstico de TIH. Vários dias podem transcorrer antes que os resultados do teste estejam disponíveis. Portanto, na prática, esses ensaios laboratoriais proporcionam apenas informações confirmatórias. Decisões clínicas urgentes *não* devem ser adiadas até que os resultados desses testes estejam disponíveis. O momento da trombocitopenia em relação à exposição à heparina e o grau da queda das plaquetas são as peças mais importantes, necessárias ao médico para avaliar um paciente com suspeita de TIH.

Tabela 172-4

Estudos laboratoriais da trombocitopenia induzida por heparina

ESTUDO	SENSIBILIDADE (%)	ESPECIFICIDADE (%)	VALOR PREDITIVO POSITIVO (%)	VALOR PREDITIVO NEGATIVO (%)
Estudo funcional (p. ex., estudo da liberação de serotonina)	88	≈100	≈100	81
Ensaio de imunoabsorção enzimática de heparina/FP4 (ELISA)	95-98	86	93	95

ELISA = Ensaio de imunoabsorção enzimático; FP4 = fator plaquetário 4.

Como as plaquetas são consumidas à medida que são ativadas, a apresentação clínica da TIH é a trombocitopenia. Contudo, é incomum a trombocitopenia causar sangramento em pacientes com TIH. Em vez disso, a TIH é um distúrbio altamente pró-trombótico. Tromboses venosas e arteriais são comuns em TIH. Pacientes com TIH que não têm trombose na apresentação inicial ainda possuem 20% a 30% de chance de desenvolver trombos dentro do próximo mês. No entanto, a incidência de eventos clínicos relacionados a TIH é maior imediatamente após o diagnóstico. E, mais importante, estudos clínicos mostraram que a cessação da heparina frequentemente falha na prevenção da trombose ou no desenvolvimento de novos eventos trombóticos.

Tratamento

Se um paciente tem TIH, toda a heparina deve ser suspendida imediatamente. Isto inclui injeções subcutâneas de "minidoses" de heparina, *flush* de heparina de linhas intravenosas e heparina de baixo peso molecular. Até os cateteres intravenosos revestidos de heparina devem ser removidos. A anticoagulação alternativa, como o inibidor direto de trombina, como argatroban (Cap. 38), deve ser administrada, pelo menos até a normalização da contagem de plaquetas. Apesar de não ser bem estudado, o fondaparinux parece ser uma alternativa viável. Em contraste, a heparina de baixo peso molecular não deve ser utilizada porque este fármaco pode reagir com os anticorpos TIH patológicos. A varfarina também não deve ser usada inicialmente em casos de TIH aguda devido ao seu efeito terapêutico retardado e à sua associação com gangrena venosa dos membros. Quando o número de plaquetas volta aos valores normais após um episódio agudo de TIH, no entanto, a varfarina pode ser lentamente introduzida na dose de 5 mg ou menos por dia e gradualmente aumentada para atingir uma razão normalizada internacional (INR) de 2 a 3 para uma duração de pelo menos quatro a seis semanas, porque a TIH é um fator de risco para tromboembolismo venoso subsequente.[3] Como os pacientes raramente ficam profundamente trombocitopênicos em decorrência apenas da TIH, as transfusões de plaquetas não são necessárias. Na verdade, alguns relatórios sugerem que as transfusões de plaquetas podem acabar precipitando complicações trombóticas, embora este ainda seja um assunto controverso.

Sepse

Juntamente com a exposição a certos medicamentos, as infecções virais e bacterianas estão entre as causas mais comuns de trombocitopenia aguda em pacientes hospitalizados. A trombocitopenia aguda pode ser causada pela deposição de complexos anticorpo-antígeno na superfície da plaqueta através de um fenômeno de "espectador inocente". Essas plaquetas revestidas por anticorpos são, então, removidas do sistema circulatório por macrófagos expressantes do receptor Fc no baço. Trombocitopenia associada a infecções também pode ser causada por CID. O tratamento da trombocitopenia induzida por sepse deve ser direcionado para a causa subjacente, juntamente com as transfusões de plaquetas conforme clinicamente indicadas.

Púrpura Trombocitopênica Idiopática (Imune)

Definição

PTI é um distúrbio autoimune causado pelos autoanticorpos antiplaquetários circulantes. Um quadro semelhante à PTI também pode ser encontrado em pacientes com doenças autoimunes, como no lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266), distúrbios linfoproliferativos de baixo grau, como leucemia linfocítica (Cap. 184), e na infecção por HIV (Cap. 393).

Manifestações clínicas

Originalmente, acreditava-se que a PTI era uma doença de mulheres jovens. Embora esta descrição seja adequada para muitos indivíduos com este distúrbio, dados mais recentes indicam que a PTI pode ocorrer em pacientes de qualquer gênero e qualquer idade. PTI é uma doença crônica e recorrente na maioria dos adultos acometidos. Isto contrasta com os pacientes pediátricos, que geralmente sofrem de PTI aguda e raramente têm a variante crônica deste distúrbio.

Ao contrário dos pacientes com deficiências de fatores de coagulação que apresentam sangramento tecidual profundo, os indivíduos com PTI (ou outros distúrbios de plaquetas) normalmente têm sangramento mucocutâneo excessivo. Consequentemente, o médico deve questionar se o paciente percebeu sinais de epistaxe, sangramento gengival, hematomas, hematúria, melena ou hematoquezia. Pacientes do sexo feminino também devem ser questionadas sobre sangramento vaginal inadequado ou excessivo. O exame físico deve prestar especial atenção aos sinais de sangramento mucocutâneo. O paciente deve ser examinado detalhadamente para verificar petéquias (Fig. 172-2) e equimoses, bem como procurar evidências de hemorragia na conjuntiva, retina e sistema nervoso central.

Diagnóstico

Em pacientes com PTI, o hemograma geralmente é normal exceto pela trombocitopenia, e o esfregaço de sangue periférico é notório apenas pela pequena quantidade de plaquetas, algumas das quais podem estar maiores do que o normal. A esplenomegalia está ausente, a menos que a PTI seja decorrente de um distúrbio subjacente, como linfoma, que pode estar associado ao quadro. O exame da medula óssea geralmente não é necessário na ausência de achados que sugiram uma doença diferente, como a mielodisplasia.[4] Se realizados, o aspirado de medula óssea e a biópsia de pacientes com PTI normalmente apresentam quantidades normais ou elevadas de megacariócitos. No entanto, o resto da medula óssea é normal em todos os outros aspectos. Estes resultados de medula óssea são semelhantes aos observados nas medulas ósseas de pacientes com outras formas de trombocitopenia por destruição plaquetária. Ensaios de anticorpos antiplaquetários não são suficientemente sensíveis ou específicos para serem clinicamente úteis.

Tratamento

Uma vez que se assume que a produção de plaquetas está aumentada em pacientes com PTI, como resultado da destruição plaquetária acelerada imunomediada, a terapia tradicional tem incidido na diminuição desta resposta imune. Durante a maior parte da segunda metade do século XX, a esplenectomia e os corticosteroides foram os únicos tratamentos para a PTI. Os corticosteroides, na forma tanto de prednisona (1 mg/kg por dia, via oral) como de altas doses de dexametasona (pulsos de quatro dias, de 40 mg por dia por via intravenosa a cada 28 dias, durante quatro a seis ciclos), são eficazes. Embora os corticosteroides permaneçam como modalidade terapêutica de primeira linha, os agentes imunomoduladores, tais como a imunoglobulina intravenosa (IgIV) e anti-D, bem como agentes imunossupressores alternativos, foram introduzidos para o tratamento da PTI. Alternativamente, outros imunossupressores, tais como a ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, micofenolato mofetil, dapsona, interferon e etanercept podem ser úteis.

Durante anos, o mecanismo básico e racional para o tratamento da PTI girava em torno da alteração do sistema imune por imunossupressores, esplenectomia ou imunomoduladores, tais como IgIV ou anti-D. Um acréscimo mais recente para o tratamento da PTI é o rituximabe, um anticorpo monoclonal murino "humanizado" contra o CD20, que é um antígeno de células B. Embora o rituximabe não tenha sido aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da PTI, ele é hoje em dia amplamente utilizado de forma *off-label* em pacientes que não respondem à esplenectomia e aos corticosteroides. As taxas de resposta variam de modo significativo entre os estudos, de 28% a 44% em ensaios maiores. Em um estudo recente de 133 pacientes adultos com diagnóstico novo de PTI com seguimento de até quatro anos, a combinação de rituximabe (375 mg/m^2 por via intravenosa uma vez por semana, por quatro semanas) e dexametasona (40 mg por dia, via oral, durante quatro dias) induziu uma maior taxa de resposta e um maior tempo até a recaída, embora também tenha aumentado a incidência de eventos adversos de grau 3 e 4, em comparação com a monoterapia com dexametasona isolada nas mesmas doses.[A3]

Embora a maioria dos pacientes com PTI tenha um aumento compensatório na megacariocitopoiese em resposta à rápida destruição de plaquetas, foi demonstrado que plasma derivado de alguns pacientes com PTI inibe a produção de plaquetas. Isso levantou uma reavaliação para verificar se a megacariocitopoiese deficiente contribui com o desenvolvimento de trombocitopenia nesta doença. Trombopoietina (TPO) é um potente fator estimulante de colônia de megacariócito e, juntamente com outras citocinas, aumenta o número e a quantidade de megacariócitos (Cap. 156). Os níveis de TPO não são extremamente elevados na PTI, o que sugere que TPO suplementar poderia ajudar a aumentar a produção de plaquetas e corrigir a trombocitopenia.

Experimentos iniciais demonstraram que as formas recombinantes de TPO, bem como as truncadas, aumentam a contagem de plaquetas em alguns pacientes refratários com PTI. Entretanto, isto também induz autoanticorpos autoimunes contra a TPO endógena, que resulta em trombocitopenia profunda e persistente.

Tanto a forma recombinante quanto a truncada da TPO foram retiradas dos estudos clínicos. Subsequentemente, peptídeos sem semelhança estrutural com a TPO foram desenvolvidos, porém estes ainda se unem e ativam o receptor de TPO; tais agentes são chamados *agonistas receptores de TPO*. Como estes medicamentos recombinantes possuem pouca semelhança estrutural à TPO nativa, eles não devem desencadear anticorpos anti-TPO autoimunes. A FDA aprovou dois desses medicamentos e vários outros estão sendo utilizados em estudos clínicos. O primeiro deles, chamado romiplostim (Nplate®), é composto por várias cópias do peptídeo que se une ao receptor de TPO unido por um anticorpo recombinante. Este agonista peptídeo compete com a TPO para fazer ligação com o receptor de TPO e ativa o receptor de forma idêntica ao TPO endógeno.[A4] [A5] O segundo agonista receptor de TPO aprovado pela FDA é o eltrombopag (Promacta®). É um medicamento oral que ativa o receptor de TPO ligando-se à região da transmembrana desse receptor.[A4] [A5]

Romiplostim administrado subcutaneamente e eltrombopag administrado oralmente são capazes de aumentar a contagem de plaquetas em aproximadamente 70% dos pacientes com PTI. Notoriamente, esses medicamentos também conseguem aumentar a contagem de plaquetas em pacientes com PTI refratária a outras modalidades de tratamento, incluindo esplenectomia.[A4-A7] Contudo, eventos adversos, incluindo fibrose da medula óssea e tromboembolismo, foram relatados. Deve-se notar que os efeitos do medicamento desaparecem logo após a descontinuação. Portanto, os agonistas receptores de TPO não modificam a doença e provavelmente são os mais adequados para uso em curto prazo, quando um aumento temporário na contagem de plaquetas é necessário.

Princípios Gerais do Tratamento da PTI

O tratamento inicial da PTI é direcionado pelos sintomas e pela contagem de plaquetas.[4] Os pacientes assintomáticos com contagem de plaquetas superior a 30.000/μL podem ser acompanhados sem tratamento. Se o paciente estiver sangrando e/ou tiver contagem de plaquetas inferior a 30.000/μL, recomenda-se o tratamento com prednisona (Tabela 172-5). Os pacientes refratários podem necessitar de esplenectomia, outros medicamentos imunossupressores ou um de novos agentes estimulantes de trombopoiese (Tabela 172-6). A esplenectomia apresenta longo histórico de sucesso neste distúrbio; os índices de respostas completas duráveis são de aproximadamente 66% a 70%. Aproximadamente metade dos outros pacientes que não têm contagem de plaquetas normal após a esplenectomia atinge a resposta parcial que é clinicamente significativa. Infelizmente, 10% a 15% dos pacientes não apresentam benefícios após a esplenectomia e não há testes para prever se determinado paciente responderá ao tratamento.

Tabela 172-5

Terapia para tratamento inicial de púrpura trombocitopênica idiopática

PREDNISONA ORAL
O efeito depende da dose – aproximadamente 80% dos pacientes respondem a 1 mg/kg/dia. A toxicidade também aumenta com a dose e duração do tratamento, e os efeitos colaterais incluem intolerância à glicose, imunossupressão, osteoporose e catarata. A recaída é comum após a descontinuação da terapia.
IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA
O efeito é mais rápido do que a prednisona. Administrada em uma dose de 1 g/kg/dia por dois dias consecutivos ou 0,4 g/kg/dia por cinco dias consecutivos. Índices de resposta de aproximadamente 80%, efeitos duram duas a quatro semanas. Toxicidade inclui dor de cabeça, reações alérgicas e, raramente, trombose.
IMUNOGLOBULINA ANTI-D
Administrada em uma dose de 50 a 75 μg/kg IV. Índices de resposta dependem da dose, mas podem chegar a 75% a 80%. A hemólise é uma toxicidade comum mas geralmente é leve. Raramente, a hemólise pode ameaçar a vida e pode estar associada a coagulação intravascular disseminada, insuficiência renal e infarto de órgão-alvo.

Tabela 172-6

Terapia para tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática refratária

PREDNISONA ORAL
O efeito depende da dose e é rapidamente dissipado após descontinuar o medicamento. Alguns pacientes podem ser mantidos em doses bem baixas e doses diárias toleráveis (p. ex., 5 mg). O uso em longo prazo está associado a infecções, diabetes, osteoporose, necrose avascular, ganho de peso e catarata.
DEXAMETASONA ORAL
É administrada a uma dose de 40 mg/dia durante quatro dias consecutivos, repetindo a cada duas a quatro semanas durante vários meses. Taxas de resposta sustentada de 29% a 42% têm sido reportadas, embora se acredite amplamente que as taxas de resposta sejam mais baixas. A toxicidade é semelhante à da prednisona oral.
ESPLENECTOMIA
Durável (geralmente a vida toda), respostas significativas observadas em 65% a 70% dos pacientes que passam por este procedimento. Benefícios mais modestos são observados em 10% a 15% dos pacientes. Não há uma forma útil para prever quem vai responder. A esplenectomia está associada a morbidade cirúrgica e mortalidade (≈1% a 2%). Produz imunossupressão permanente para organismos encapsulados e Gram-positivos.
RITUXIMABE
Dado em dose de 375 mg/m^2/semanas IV por um total de quatro semanas. Índices de resposta significativos são observados em 28% a 44% dos pacientes e normalmente duram meses. A toxicidade inclui reativação da hepatite B, imunossupressão e, raramente, leucoencefalopatia multifocal progressiva.
AGONISTAS RECEPTORES DE TROMBOPOIETINA
Administrado diariamente (eltrombopag) ou semanalmente (romiplostim). O efeito geralmente é observado em duas a três semanas e desaparece pouco tempo depois da descontinuação do medicamento. A toxicidade decorrente do uso em longo prazo não é muito bem conhecida, mas pode incluir trombose excessiva e fibrose da medula óssea.

Os pacientes com PTI e trombocitopenia grave (<5.000/μL) e/ou aqueles com sangramento interno devem ser tratados imediatamente com altas doses de corticosteroides e IgIV. A transfusão de plaquetas pode ser feita concomitantemente com IgIV para casos de sangramento crítico. Em pacientes Rh-positivos e que não passaram pela esplenectomia, a imunoglobulina anti-D pode ser substituta da IgIV. Contudo, alguns pacientes desenvolvem hemólise autoimune com este tratamento.

Púrpura Trombocitopênica Trombótica

Definição

PTT é uma trombocitopenia de consumo associada à anemia hemolítica mecânica.[5] Os cinco sintomas clássicos – trombocitopenia, anemia, febre, alterações neurológicas e anormalidades renais – são apresentados por completo em apenas uma minoria dos pacientes. Atualmente, muitos pacientes têm apenas anemia hemolítica e trombocitopenia. A baixa especificidade das características clínicas desta doença e as anormalidades laboratoriais inespecíficas dificultam o diagnóstico da PTT. Historicamente, os pacientes com PTT não tratada tinham índice de mortalidade de 90% em três meses. Com a terapia moderna, os pacientes com PTT apresentam mortalidade de aproximadamente 10% a 20%.

Fisiopatologia

Alguns pacientes com PTT recorrente têm grandes multímeros do fator de von Willebrand (Cap. 173). Como os multímeros maiores do fator de von Willebrand são mais eficientes na ligação e ativação de plaquetas do que os menores, especula-se que a PTT possa ser decorrente de uma deficiência de protease que normalmente cliva grandes multímeros do fator de von Willebrand em multímeros menores, menos pegajosos. Uma análise da ligação dos genomas de pacientes com PTT recorrente e hereditária (síndrome de Upshaw-Schulman) mostrou uma deficiência de metaloproteinase que atualmente é identificada como ADAMTS13 (uma *d*esintegrina *e* *m*etaloprotease com repetições de *t*rombospondina tipo 1, membro *13*). Muitos pacientes com PTT com início na vida adulta têm um anticorpo contra ADAMTS13 que causa uma deficiência adquirida da enzima. A deficiência de ADAMTS13 hereditária ou adquirida provoca um acúmulo dos multímeros ultragrandes do fator de von Willebrand no plasma, que provoca ativação das plaquetas e trombose microvascular característica desta doença (Fig. 172-4). Como muitos pacientes podem ter deficiência parcial de ADAMTS13 sem ter PTT, os ensaios clínicos da atividade enzimática do ADAMTS13 não foram úteis para o diagnóstico da PTT. Níveis de ADAMTS13 abaixo de 5% do normal são considerados altamente sugestivos de PTT, mas níveis maiores do que estes não são muito úteis. Esta hipótese ainda precisa ser validada em grandes estudos clínicos. Consequentemente, a análise da atividade enzimática do ADAMTS13 não deve ser usada para diagnosticar a PTT fora dos quadros de pesquisa no momento.

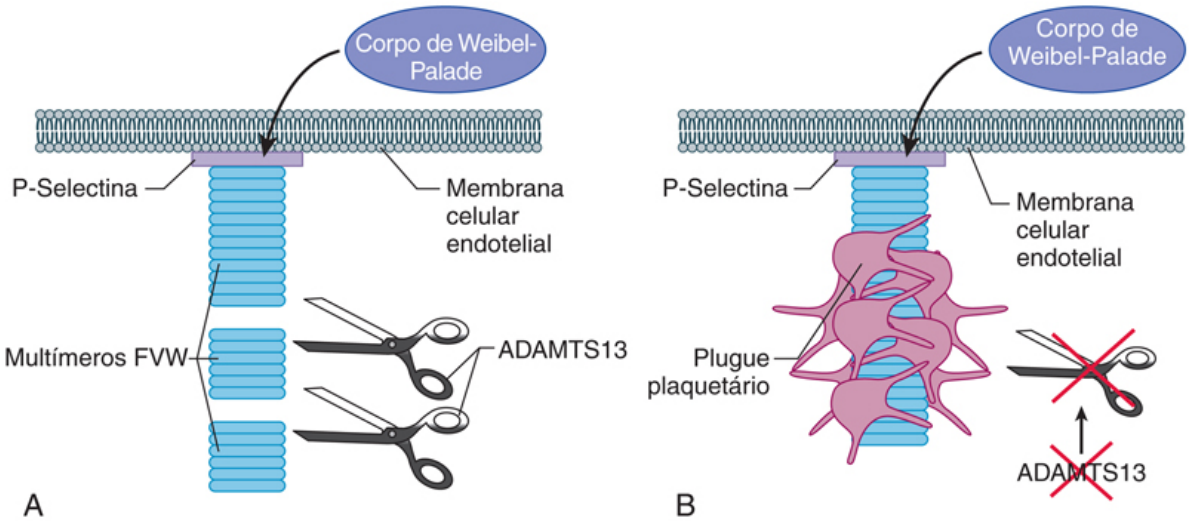

FIGURA 172-4 Fisiopatologia da púrpura trombocitopênica trombótica (PTT).
A, Fator de von Willebrand (FVW) é sintetizado nas células endoteliais e armazenado nos corpos de Weibel-Palade. O FVW é montado em multímeros ultragrandes que são clivados após serem liberados na corrente sanguínea pela protease ADAMTS13. Os multímeros menores resultantes do FVW podem-se ligar às plaquetas para participar da hemostasia normal. **B,** Alguns pacientes com PTT têm deficiência de ADAMTS13. Isto resulta no acúmulo de multímeros ultragrandes de FVW na circulação, promovendo a adesão excessiva das plaquetas. Isto produz plugues de hialiana de FVW e plaquetas que provocam oclusões vasculares.

Alguns pacientes comprovadamente desenvolveram PTT logo após tomar medicamento antiplaquetário da classe da tienopiridina. Aproximadamente 1 em cada 2.000 pacientes que tomam ticlopidina desenvolvem PTT. Em vários indivíduos com PTT induzida por ticlopidina, foi identificado um anticorpo contra ADAMTS13. Alguns estudos também sugerem que clopidogrel pode induzir a PTT em uma incidência de 1 em 250.000. Como a incidência de PTT na população geral é de aproximadamente 1 em 100.000, é difícil determinar se há risco significativo de PTT em pacientes tomando clopidogrel. O derivado de tienopiridina, prasugrel, também tem sido implicado. Deve-se observar que alguns pacientes também podem desenvolver PTT após exposição a medicamentos que danificam diretamente o endotélio vascular (como a ciclosporina ou o tacrolimo). A maioria desses pacientes não tem PTT, mas tem distúrbios relacionados a SHU (ver adiante).

Manifestações clínicas e diagnóstico

Na PTT, ocasionalmente os pacientes podem apresentar sintomas de sangramento mucocutâneo excessivo, mas podem apresentar sinais de evento trombótico (incluindo flebite, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral [AVC]). Muitos pacientes se queixam de dor abdominal que, presumidamente, se deve a isquemia intestinal. Sinais de doença do sistema nervoso central, incluindo sonolência e até coma, também podem ser vistos na apresentação.

Os dois principais marcos deste distúrbio são anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia. A anemia hemolítica microangiopática é uma anemia hemolítica não imunomediada causada por fragmentação de glóbulos vermelhos. Pacientes com este distúrbio têm achados laboratoriais típicos de anemia hemolítica, incluindo diminuição da concentração de hemoglobina, alto nível de lactato desidrogenase (LDH), bilirrubina indireta elevada e aumento da contagem de reticulócitos. O exame do esfregaço sanguíneo periférico (Cap. 157) mostra os eritrócitos rasgados (esquizócitos) e, frequentemente, células precursoras de eritrócitos (eritrócitos nucleados-eritroblastos). A trombocitopenia pode ser leve se a doença for diagnosticada na fase inicial, mas os casos avançados de PTT podem apresentar contagem de plaquetas inferior a 10.000/μL. A PTT deve ser considerada em pacientes com evidência de hemólise seguida por trombocitopenia.

Diferentemente da maioria dos pacientes com trombocitopenia típica, que tendem a sangrar excessivamente, os pacientes com PTT apresentam poucas complicações hemorrágicas. E, assim, eles têm maior predisposição à trombose. Na verdade, a complicação trombótica em um paciente trombocitopênico é outra dica de que a PTT pode ser a causa da trombocitopenia (Tabela 172-1). De forma característica, as oclusões trombóticas estão nas arteríolas terminais e nos capilares e são compostas principalmente por plaquetas dentro do lúmen vascular danificado. Ao contrário dos coágulos de sangue, essas oclusões contêm pouca fibrina e são denominadas trombos hialinos. Antes de a plasmaférese ser utilizada para o tratamento desta doença, a PTT normalmente progredia e causava doença renal, sintomas neurológicos e febre. Acredita-se que tais sintomas eram devidos a isquemia e infarto dos órgãos afetados. Hoje, a PTT com frequência é diagnosticada nos estágios iniciais, de modo que os pacientes podem ter apenas anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia.

Tratamento

O início imediato da troca plasmática (plasmaférese com reposição plasmática) reduz a taxa de mortalidade associada à PTT de 90% para aproximadamente 15%. O mecanismo deste benefício não é totalmente conhecido. Um estudo aleatório mostrou que a plasmaférese é mais benéfica do que a infusão plasmática para o tratamento da PTT. Isto implica dizer que alguns dos benefícios da plasmaférese se devem à remoção de uma substância patológica do plasma do paciente. Presumindo que a patogenia da maioria das formas adquiridas de PTT seja a inibição do ADAMTS13 mediada por anticorpos, a plasmaférese pode ter dois benefícios. Primeiro, ela ajuda a remover o anticorpo patogênico do plasma. Segundo, o plasma normal infundido no paciente durante a plasmaférese mostra a saciedade da deficiência de ADAMTS13. Esses benefícios provavelmente desempenham um papel importante na eficácia da troca plasmática no tratamento desta doença.

Como os pacientes com PTT podem desenvolver episódios trombóticos repentinos (incluindo AVC e infarto do miocárdio) e deterioram rápido, é prudente iniciar a troca plasmática assim que possível. Considerando a morbidade e mortalidade de PTT não tratada e o risco relativamente baixo da plasmaférese, este tratamento deve ser iniciado mesmo quando o diagnóstico for incerto. Conforme discutido na seção sobre SHU (mais adiante), a plasmaférese não é benéfica em crianças com anemia hemolítica microangiopática induzida pela toxina Shiga ou em pacientes que desenvolveram SHU após exposição a medicamentos tóxicos ao endotélio, como a quimioterapia.

A troca plasmática é administrada para substituir todo um volume plasmático e geralmente é repetida uma vez ao dia. Um indivíduo de tamanho normal necessita de 20 a 30 unidades de plasma recém-congelado para cada sessão de plasmaférese. A terapia, em geral, é administrada diariamente e os pacientes são monitorados para verificar sinais de melhora na trombocitopenia, hemólise, sintomas neurológicos, febre e doença renal. Os testes laboratoriais diários adequados para monitorar o paciente são: hemograma, LDH, contagem de reticulócitos e creatinina. Quando a trombocitopenia e hemólise estiverem controladas por alguns dias, a plasmaférese diária pode ser descontinuada ou continuada em dias alternados por mais alguns dias. A duração típica do tratamento é de uma a duas semanas, embora alguns pacientes necessitem de tratamento muito mais longo.

Aproximadamente um terço dos pacientes sofre recaída após a plasmaférese ser interrompida. Tais pacientes necessitam reiniciar a troca plasmática e, talvez, acrescentar um medicamento imunossupressor, como glicocorticoide. Alguns estudos indicaram que o rituximabe se mostrou promissor na redução da incidência de recaídas. Contudo, considerando que este medicamento não diminui a produção de anticorpos por semanas ou meses após sua administração, é provável que, se o rituximabe tiver algum benefício no tratamento da PTT, é apenas para minimizar a incidência de recaídas tardias.

As principais complicações da plasmaférese que ocorrem são mais frequentemente atribuídas ao uso do cateter venoso central. Hipotensão, bacteriemia, hemorragia e trombose estão entre as complicações que mais comumente ameaçam a vida de pacientes em plasmaférese. Duas complicações específicas merecem ser enfatizadas. Primeiro, os pacientes em uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) são mais suscetíveis à hipotensão induzida pela plasmaférese. Isso se deve à interferência destes medicamentos no catabolismo da bradicinina. Em segundo lugar, o paciente que desenvolve trombocitopenia recorrente e febre por vários dias, ou até uma semana, depois do início do tratamento pode não estar tendo exacerbação da PTT, mas pode estar desenvolvendo sepse induzida pela linha central. Consequentemente, uma investigação vigorosa da infecção deve ser iniciada em pacientes com recaídas precoces.

Síndrome Hemolítico-Urêmica

Definição

SHU é outra causa de anemia hemolítica microangiopática e pode ser difícil distingui-la da PTT. Quando a insuficiência renal aguda é predominante e não há sintomas neurológicos, muitos médicos consideram a síndrome como sendo SHU, e não PTT.[6] Ao contrário da PTT, SHU não é causada por uma deficiência de ADAMTS13. Contudo, neste momento, não está claro se os níveis de ADAMTS13 são clinicamente úteis para diferenciar SHU de PTT. Como há esta sobreposição entre os sinais e sintomas da PTT e SHU, a distinção e o diagnóstico podem ser impossíveis em alguns casos.

Fisiopatologia e manifestações clínicas

A toxina que danifica diretamente as células endoteliais pode causar SHU. Essas toxinas endoteliais diretas podem ser infecciosas ou secundárias a algum medicamento. Talvez o agente infeccioso mais bem caracterizado que danifica as células endoteliais seja o *Escherichia coli* hemorrágico que produz a toxina Shiga (Cap. 304). Na SHU induzida por Shiga, a doença renal e a anemia hemolítica microangiopática ocorrem após um episódio de diarreia, normalmente sangrenta. *E. coli* O157:H7 é a causa de muitos dos casos nos Estados Unidos e *E. coli* O104:H4 causa alguns dos outros casos.[7] A toxina danifica as células endoteliais dos glomérulos e promove a adesão das plaquetas e o aprisionamento dos eritrócitos nos rins.

Vários medicamentos podem também induzir a SHU ao danificar diretamente as células endoteliais. Dentre eles, temos inibidores de calcineurina, como tacrolimo e ciclosporina. Às vezes, a diminuição da dosagem desses medicamentos pode reverter a anemia hemolítica microangiopática. Medicamentos citotóxicos, como mitomicina C, cisplatina e bleomicina também podem induzir SHU ao danificar diretamente as células endoteliais.

As formas hereditárias de SHU também foram descritas e geralmente envolvem a desregulação da cascata complementar (Cap. 50). As mutações genéticas mais bem descritas causam deficiência do fator H, uma protease reguladora complementar. As mutações que induzem SHU em outros componentes da regulação complementar incluem as encontradas no C3, CD46 e fator I.

Tratamento e prevenção

Reduzir a disseminação do *E. coli* produtor de toxina Shiga é crucial, pois os antibióticos e medicamentos antimotilidade não diminuem o risco de desenvolver sintomas de SHU. Ao contrário da PTT, há poucas evidências dos benefícios da troca plasmática. A evolução clínica e o desfecho da SHU induzida por *E. coli* O104:H4 são semelhantes aos da SHU mais comumente induzida por infecção por *E. coli* O157:H7. A terapia agressiva com antibióticos parece ser benéfica para reduzir convulsões e morte. No entanto, nem a plasmaférese nem os glicocorticoides parecem ser úteis. Em um estudo-piloto de 12 pacientes, a SHU associada a *E. coli* O104:H4 pareceu responder à imunoadsorção. A infusão de plasma ou plasmaférese é benéfica no tratamento das formas atípicas de SHU que são causadas pela desregulação do complemento. Evidências recentes sugerem que alguns pacientes com formas atípicas de SHU respondem ao eculizumabe, um anticorpo que inibe as etapas finais da cascata do complemento.[8]

Coagulação Intravascular Disseminada

CID é uma condição patológica que esgota os componentes do sistema de coagulação, inclusive as plaquetas. Portanto, ao contrário da PTT e SHU, a trombocitopenia da CID está associada ao consumo de fatores de coagulação e aumento da fibrinólise, geralmente causando prolongamentos do tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TPPa), bem como níveis elevados de dímero D. Em seu estado de manifestação total, a CID pode estar associada aos trombos arteriais e venosos, hemorragia, hemólise microangiopática, trombocitopenia, fibrinólise excessiva e deficiência de fatores de coagulação, como fibrinogênio. Para obter uma revisão mais completa da CID e distúrbios relacionados, consulte o Capítulo 175.

Trombocitopenia durante a Gestação

A trombocitopenia ocorre em aproximadamente 10% das mulheres grávidas. Pode ser devido a uma variante normal da gestação (trombocitopenia gestacional), uma condição específica da gravidez (pré-eclampsia e síndrome HELLP [hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetas baixas]) ou uma condição exacerbada durante a gravidez (PTO, vasculite, PTT). Uma revisão recente estima que a trombocitopenia ocorra em cerca de 7% a 10% das gravidezes, e que cerca de 75% destes casos resultem de trombocitopenia gestacional, 15% a 20% sejam secundários a doenças hipertensivas, 3% a 4% resultem de um processo imune e os restantes 1% a 2% sejam decorrentes de trombocitopenias constitucionais raras, infecções e neoplasias.[9] O prognóstico e o tratamento variam muito dependendo da causa subjacente.

A trombocitopenia gestacional (trombocitopenia incidental da gestação) é uma trombocitopenia assintomática e leve que ocorre normalmente no final da gravidez. Não há associação com trombocitopenia fetal, e a trombocitopenia materna se resolve espontaneamente após o nascimento. Além de trombocitopenia durante gestações anteriores, as mulheres com trombocitopenia gestacional não têm histórico de baixa contagem de plaquetas. Esta ausência de trombocitopenia anterior ajuda a distinguir a trombocitopenia gestacional da PTI. Além disso, ao contrário das outras causas de trombocitopenia materna, a trombocitopenia gestacional não resulta em contagem de plaquetas inferior a 70.000/μL. Consequentemente, não é necessário desviar dos procedimentos obstétricos comuns para pacientes com trombocitopenia gestacional.

Pré-eclampsia é uma síndrome que provoca o desenvolvimento gradual de proteinúria e hipertensão durante os estágios finais da gestação (Cap. 239). Uma minoria de mulheres com pré-eclampsia progride até ter convulsões. Quando isto ocorre, a síndrome é chamada de *eclampsia*. Aproximadamente 15% das mulheres com pré-eclampsia têm trombocitopenia e 5% das pacientes com pré-eclampsia têm contagem de plaquetas inferior a 50.000/μL. Algumas pacientes apresentam uma forma mais grave de pré-eclampsia associada a síndrome HELLP. Acredita-se que a pré-eclampsia e a síndrome HELLP resultem de um fator produzido pela placenta porque estas síndromes geralmente desaparecem de forma rápida e espontânea após o parto. Tais síndromes também podem se apresentar no pós-parto, mas ainda assim se resolvem dentro de alguns dias depois deste. Se essas síndromes não se resolvem espontaneamente dentro de três dias, diagnósticos alternativos, como a PTI e PTT, devem ser considerados. Consequentemente, recomenda-se a resolução imediata da gestação, se possível, pois o processo microangiopático cessa logo depois.

A maioria dos pacientes com PTI ou vasculite durante a gestação tem histórico de trombocitopenia antes da gravidez. Os anticorpos antiplaquetários de imunoglobulina G que provocam a doença na mãe podem atravessar a placenta e causar trombocitopenia no feto. Contudo, a contagem de plaquetas na criança ainda não nascida não se correlaciona bem com a contagem da mãe, sendo que tentativas de colher o sangue fetal para monitorar a contagem de plaquetas estão associadas a um risco significativo. Como a maioria das crianças com mães com PTI possui contagem de plaquetas alta o suficiente para um parto bem-sucedido, o tratamento da PTI

concentra-se em manter a contagem de plaquetas da mãe em níveis aceitáveis para a sua segurança. Nos estágios iniciais da gravidez, a contagem de plaquetas de 30.000/μL a 50.000/μL é considerada segura. Ao se preparar para o parto, a contagem de plaquetas de 50.000/μL a 80.000/μL é desejável. Isso pode ser feito com o uso de glicocorticoides orais e, se necessário, pela administração de IgIV. A segurança do rituximabe e dos agentes estimulantes de trombopoiese durante a gestação não é conhecida. A esplenectomia realizada durante o primeiro trimestre apresenta o risco de induzir o aborto e tal operação é tecnicamente difícil durante os estágios finais, devido ao aumento do útero. Não há evidências de que a cesárea seja mais segura do que o parto normal.

O diagnóstico de PTT durante a gestação pode ser difícil, pois muitos dos sintomas são idênticos aos da pré-eclampsia. Se os sintomas se desenvolverem durante os estágios iniciais da gravidez, quando a pré-eclampsia é improvável, o diagnóstico de PTT é mais certo. A presença de hiperuricemia, hipoproteinemia, transaminases hepáticas elevadas e bilirrubina direta é mais consistente com pré-eclampsia. O desenvolvimento de anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia no período periparto provavelmente se deve à pré-eclampsia, sendo que o parto imediato do feto é desejável se houver segurança para tal. De forma típica, a trombocitopenia começa a se resolver rapidamente após o parto. Se não forem observadas melhoras no terceiro dia depois do parto, o tratamento-padrão da PTT, incluindo troca plasmática, é recomendado.

Púrpura Pós-transfusão e Trombocitopenia Aloimune Neonatal

A trombocitopenia aloimune se deve a sensibilização a antígenos, como Pl^{A1} (HPA-1a). Esses anticorpos aloimunes podem causar trombocitopenia cerca de uma semana após a transfusão sanguínea (púrpura pós-transfusão ou PPT).[10] Um anticorpo aloimune semelhante pode causar trombocitopenia em um feto quando for produzido pela mãe (trombocitopenia aloimune neonatal ou TAIN). A PPT causa trombocitopenia profunda sete a dez dias após exposição a uma pequena quantidade de plaquetas que contaminam a maioria das transfusões de eritrócitos. Isso pode ser tratado com IgIV ou troca plasmática. TAIN pode causar trombocitopenia grave e sangramento em recém-nascidos e é tratada com transfusão de plaquetas derivadas de um doador negativo para Pl^{A1} (de forma mais conveniente, a mãe do recém-nascido), corticosteroides e IgIV.

Vasculite

Doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e outras formas de vasculites, também podem causar trombocitopenia. Isso pode ser devido a processos semelhantes à PTI que ocorrem em pacientes com propensão para o desenvolvimento de autoanticorpos. O tratamento desses pacientes é a imunossupressão, semelhante ao tratamento de outros pacientes com PTI. Alguns pacientes com vasculite ativa e inflamação endotelial têm suas plaquetas circulantes consumidas por sua adesão à parede do vaso danificado. Isto leva a um quadro clínico que é difícil de ser diferenciado da PTT sem diagnóstico do tecido que documente a vasculite. Devido à dificuldade de diferenciar o PTT de uma reativação da vasculite, estes pacientes geralmente são tratados com troca plasmática e imunossupressão.

Trombocitopenia Dilucional

A trombocitopenia não ocorre normalmente após a perda sanguínea, possivelmente devido à liberação de plaquetas do armazenamento esplênico. Trombocitopenia normalmente ocorre após uma hemorragia maciça. No entanto, isso acontece apenas quando a hemorragia é grave o suficiente para necessitar de substituição de 1,5 a 2 vezes do total de volume sanguíneo, que em geral necessita de transfusão de pelo menos 15 a 20 bolsas de eritrócitos em um curto período de tempo. Mesmo neste caso, a trombocitopenia normalmente só é leve ou moderada. Portanto, o médico deve continuar observando outras causas de trombocitopenia (como CID decorrente de hipotensão induzida por hemorragia ou choque). Quando indicada, trombocitopenia dilucional pode ser corrigida com transfusões de plaquetas.

Trombocitopenia Congênita

A trombocitopenia que dura a vida toda pode ser decorrente de um defeito hereditário que afeta a produção de plaquetas ou sobrevida. Esses distúrbios podem ser autossômicos dominantes (anomalia de May-Hegglin, síndrome de Sebastian), autossômicos recessivos (doença de Bernard-Soulier, anemia de Fanconi, síndrome da plaqueta cinza e trombocitopenia com ausência de rádio) ou ligados ao cromossomo X (síndrome de Wiskott-Aldrich). Muitos desses distúrbios são associados a outras anormalidades além da trombocitopenia. Deve-se suspeitar de causa congênita para a trombocitopenia em paciente com trombocitopenia moderada de longa data, presumidamente como sendo PTI refratária ao tratamento.

Referência de Grau A

A1. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al. A non-prophylaxis platelet transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2013;368:1771–1780.

A2. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med*. 2010;362:600–613.

A3. Gudbrandsdottir S, Biryens HS, Fredericksen H, et al. Rituximab dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013;121:1976–1981.

A4. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;37:395–403.

A5. George JN, Mathias SD, Go RS, et al. Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. *Br J Haematol*. 2009;144:409–415.

A6. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373:641–648.

A7. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011;377:393–402.

Referências Gerais

1. Lieberman L, Bercovitz RS, Sholapur NS, et al. Platelet transfusions for critically ill patients with thrombocytopenia. *Blood*. 2014;123:1146–1151.
2. McKenzie SE, Sachais BS. Advances in the pathophysiology and treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol*. 2014;21:380–387.
3. Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulant for heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2013;368:737–744.
4. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:168–186.
5. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371:654–666.
6. Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic uremic syndrome. *Semin Immunopathol*. 2014;36:399–420.
7. Menne J, Nitschke M, Stingele R, et al. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic Escherichia coli O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ*. 2012;345:e4565.
8. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:2169–2181.
9. Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Br J Haematol*. 2012;158:3–15.
10. Heikal NM, Smock KJ. Laboratory testing for platelet antibodies. *Am J Hematol*. 2013;88:818–821.

No Brasil

Foram avaliados 15 mil pacientes encaminhados a um centro de referência em Hematologia, em São Paulo, entre 1997 e 2004. Em 7% dos casos a hipótese diagnóstica foi plaquetopenia a esclarecer. A maioria dos pacientes era do sexo feminino (63,4%), e o principal diagnóstico encontrado foi púrpura trombocitopênica idiopática

(PTI) em 52% dos casos. O vírus da hepatite C foi responsável por 7% dos casos, e o HIV teve 1% de prevalência no grupo. Aproximadamente 6% dos exames foram considerados erros laboratoriais, e 1% artefato (agregação por conta do EDTA). Cerca de 17% dos pacientes com plaquetas entre 120-150 mil não apresentaram qualquer outra alteração clínica ou laboratorial e não desenvolveram nenhuma doença em um seguimento de oito anos, sendo então denominados 'faixa de normalidade'. Este último grupo levantou questionamento sobre os valores de plaquetas considerados normais.

Há benefício demonstrado no uso da citometria de fluxo para detectar anticorpos antiplaquetas e confirmar o diagnóstico de púrpura trombocitopênica idiopática, assim como para afastar essa hipótese demonstrando ausência de anticorpos naqueles pacientes com faixa de normalidade. Aplicada à prática, a citometria deve ser solicitada apenas para aprofundar a investigação de causa imunológica de plaquetopenia. Não há dados epidemiológicos sobre a incidência e a prevalência de PTI na última diretriz brasileira publicada pelo Ministério da Saúde em 2013, que utiliza como referência trabalhos internacionais.

Bibliografia

Guerra JCC, et al. Plaquetopenias: diagnóstico usando citometria de fluxo e anticorpos antiplaquetas. *Einstein (São Paulo)*. 2011;9:130–134.

Ministério da Saúde (Brasil). (2013). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) - Púrpura Trombocitopênica Idiopática. Portaria SAS/MS N° 1.316, de 22 de novembro de 2013:1-26.

Doença de von willebrand e anormalidades hemorrágicas de função plaquetária e vascular

William L. Nichols

Doença de von willebrand

Definição e epidemiologia

A doença de von Willebrand (DVW), usualmente uma condição hereditária autossômica dominante que afeta homens e mulheres de todas as etnias, é o distúrbio mais comum de sangramento hereditário em todo o mundo, com uma estimativa de prevalência dependente sobre a definição de caso. Ela também pode ocorrer com menor frequência como uma doença adquirida (síndrome de von Willebrand [SVWA]). Os níveis plasmáticos do fator de von Willebrand (FVW) são variavelmente diminuídos (de minimamente para substancialmente) em pelo menos 2,5% dos seres humanos, mas cerca de 0,1% (1 em 1.000) têm DVW com sintomas de sangramento clinicamente significativos relacionados ao FVW baixo, e aproximadamente 0,01% (1 em 10.000) têm formas mais graves de DVW que frequentemente resultam em encaminhamento para centros de cuidados terciários incluindo centros hemofílicos.[1-3]

Fisiopatologia

DVW reflete a deficiência ou disfunção de FVW plasmático, uma glicoproteína multimérica que medeia a adesão e a agregação plaquetárias em locais de lesão vascular (Cap. 171), e que também carrega e estabiliza o fator VIII (FVIII) de coagulação sanguínea na circulação. O gene do *FVW* está localizado no cromossomo 12, com um pseudogene parcial no cromossomo 22 que potencialmente complica a detecção de mutação com base no DNA (que permanece primariamente uma aplicação de pesquisa, evoluindo um potencial diagnóstico clínico). A proteína é sintetizada pelo endotélio vascular como subunidades de aproximadamente 270-kD (protômeros) que são dimerizados, processados e polimerizados em multímetros do FVW muito grandes (≤~20.000 kD), hemostaticamente ativos, e, finalmente, secretados no sangue. As células endoteliais vasculares adicionalmente fornecem um reservatório de FVW multimerizado (em corpos intracelulares de Weibel-Palade) do qual elas podem ser liberadas por estresse ou por medicamentos como DDAVP (desmopressina: 1-desamino-8-D-arginina vasopressina). O FVW também é sintetizado e multimerizado por megacariócitos na medula óssea e armazenado nos α- grânulos de plaquetas circulantes, das quais ele é secretado da ativação plaquetária. O FVW armazenado nas plaquetas representa cerca de 10% do FVW total no sangue.

A multimerização do FVW é essencial para sua atividade hemostática que é principalmente mediada pelos multímetros de peso molecular mais elevado (maiores). O FVW plasmático circulante normalmente não interage com plaquetas. No entanto, quando adere às paredes dos vasos sanguíneos com lesão endotelial por atividade ligadora de colágeno, os multímetros podem ser esticados e desdobrados por altas forças de cisalhamento intravascular, como na microvasculatura, expondo e ativando domínios de ligação às plaquetas para promover a adesão e agregação das plaquetas ao FVW ligado ao vaso. Simultaneamente, os multímetros ativados (esticados) do FVW expõem os locais passíveis de clivagem proteolítica pela enzima circulante ADAMST13 (uma desintegrina e metaloprotease com repetições de trombospondina tipo 1, membro 13), com diminuição final do tamanho dos multímetros do FVW desregulando, assim, a função hemostática do FVW. A deficiência grave de ADAMST13 está associada à microangiopatia patológica da púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) (Cap. 172), na qual a trombose microvascular é mediada por multímetros ultragrandes de FVW na circulação.

A DVW é classificada em três tipos principais que variam em gravidade e diferem no tratamento clínico, de forma que definir o subtipo de DVW é importante. A DVW tipo 1 reflete deficiência quantitativa parcial de funcionamento normal do FVW, de gravidade variável, e compreende de 75% a 80% dos indivíduos com DVW sintomática. A DVW tipo 2 reflete deficiências qualitativas do FVW, com quatro subtipos (A, B, M, N), e compreende de 20% a 25% das pessoas com DVW. A DVW tipo 3 reflete a ausência de FVW, com deficiência quase total secundária de FVIII, e é rara (<1% da DVW). A herança de DVW geralmente é autossômica dominante, exceto a DVW tipo 3 que é normalmente autossômica recessiva. A Tabela 173-1 resume a classificação dos subtipos da DVW e sua fisiopatologia básica.

Tabela 173-1

Classificação da doença de von willebrand

TIPO	DESCRIÇÃO
1	Deficiência quantitativa parcial de FVW (~75% a 80% de DVW)
2	Defeito qualitativo de FVW (~20% a 25% de DVW)
2A	Provocado pelas mutações de FVW que diminuem a proporção grandes multímetros funcionais de FVW, levando à diminuição da adesão e agregação plaquetária dependente de FVW
2B	Provocado pelas mutações FVW que aumentam a ligação de FVW-plaquetas, resultando na depleção dos grandes multímetros funcionais de FVW. As plaquetas circulantes são revestidas com FVW mutado, que pode comprometer a adesão e agregação plaquetária nos locais da lesão. A trombocitopenia, persistente ou intermitente, é observada na maioria dos casos. Para a distinção do tipo 2B pode ser necessária a realização do RIPA, com detecção de resposta de agregação plaquetária elevada (anormal) para a ristocetina de baixa dose; a última também pode refletir o DVW do tipo plaquetário (pseudo) provocado por mutações raras no receptor FVW de plaquetas.
2M	Provocado pelas mutações de FVW que diminuem a adesão e agregação plaquetária dependente de FVW, mas não causam depleção dos grandes multímetros de FVW. A diferenciação entre os tipos 2A e 2M da DVW exige análise eletroforética do multímetro em gel do FVW.
2N	Causado pelas mutações do FVW que comprometem a ligação ao FVIII encurtando, assim, a sobrevida de FVIII e diminuindo os níveis de FVIII de modo que o tipo 2N da DVW possa disfarçar-se como uma forma autossômica recessiva de hemofilia A. O diagnóstico diferencial da hemofilia A pode exigir os ensaios da ligação de FVW-FVIII.
3	Deficiência quase completa de FVW, associada à diminuição acentuada de FVIII (<1% de DVW)

FVIII = fator VIII da atividade coagulante; RIPA = agregação plaquetária induzida por ristocetina/agregometria; DVW = doença de von Willebrand; FVW = fator de von Willebrand.

Adaptado e modificado de National Heart, Lung, and Blood Institute. *The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease*. Bethesda, MD: National Institutes of Health Publication 08-5832. December 2007 (released February 29, 2008), and Yawn BP, Nichols WL, Rick ME. Diagnosis and management of von Willebrand disease: guidelines for primary care. *Am Fam Physician*. 2009;80:1261-1268, 1269-1270.

A deficiência de FVIII, que frequentemente acompanha os diferentes tipos de doença de von Willebrand (Tabela 173-1), não é geneticamente relacionada à doença; o gene que codifica FVIII está no cromossomo X, e sua deficiência primária causa hemofilia clássica (Cap. 174). A deficiência de FVIII na DVW ocorre em função de uma deficiência primária ou defeito na molécula do FVW, que normalmente carrega e estabiliza o FVIII na circulação. Portanto, o FVIII é mais rapidamente eliminado da circulação, levando à sua deficiência secundária na DVW.

Manifestações clínicas

Os indivíduos com DVW geralmente apresentam sintomas de hemorragia mucocutânea como formação fácil de equimoses, sangramento prolongado ou excessivo de pequenos cortes ou outras lesões, epistaxe ou outros sangramentos de mucosas, como hemorragia gastrointestinal (GI) ou sangramento menstrual intenso (em mulheres), e eles podem ter risco hemorrágico aumentado após a cirurgia ou procedimentos invasivos, extrações dentárias, lesão traumática ou parto. Os sintomas podem variar de sangramento relativamente leve ou infrequente na DVW tipo 1 a sangramento grave que ameaça a vida na DVW tipo 3. Como um grupo, as mulheres com DVW podem ser mais afetadas por sintomas de sangramento do que os homens devido aos desafios hemostáticos da menstruação e parto.

Diagnóstico

Avaliação Clínica

O diagnóstico da DVW (assim como em outros distúrbios hemorrágicos [Cap. 171]) começa com a análise clínica e de antecedentes para avaliar quanto a um possível histórico pessoal ou familiar de sangramento anormal, acompanhado por exame físico focado para detectar sinais ou sintomas de sangramento (p. ex., petéquias, equimoses, hematomas, anemia), assim como achados que podem sugerir outras causas de sangramento aumentado, tais como a doença hepática (p. ex., hepatoesplenomegalia, icterícia), frouxidão da pele ou da articulação (p. ex., síndrome de Ehlers-Danlos), telangiectasia (p. ex., telangiectasia hemorrágica hereditária [THH]), ou lesões anatômicas no exame ginecológico. Como os sintomas de sangramento são comuns em indivíduos aparentemente normais, com prevalência de certos sintomas até 25% a 50%, a avaliação clínica para DVW ou outros possíveis distúrbios hemorrágicos pode ser um desafio (Cap. 171).

As partes mais importantes do histórico clínico incluem (1) histórico familiar conhecido ou suspeita de um distúrbio hemorrágico; (2) revisão dos desafios cirúrgicos ou outros desafios hemostáticos pessoais por toda a vida e recentes, incluindo extrações dentárias e lesões traumáticas, e, se ocorreu sangramento anormal, qual sua gravidade; (3) sintomas de sangramento mucocutâneo (p. ex., equimoses, epistaxe, equimoses, sangramento GI, menorragia), incluindo frequência, gravidade e espontaneidade dos eventos; e (4) avaliação para condições médicas que podem aumentar o risco de sangramento, como o uso de certos medicamentos que alterem a hemostasia normal, incluindo ácido acetilsalicílico ou outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), clopidogrel ou varfarina, heparina ou novos anticoagulantes orais de ação direta; presença de doença renal ou hepática (p. ex., cirrose, uremia); e histórico de contagem de plaquetas baixa ou alta e hemograma ou distúrbios da medula óssea.[4]

As ferramentas de graduação de risco do histórico de sangramento estão sendo desenvolvidas e aplicadas para estudar as populações com DVW ou outros distúrbios hemorrágicos, mas ainda não são validadas para o uso clínico rotineiro.[5] No entanto, em geral, um número crescente de itens do histórico do sangramento clínico positivo ou anormal aumenta a probabilidade de um indivíduo ter um distúrbio hemorrágico, incluindo DVW, e poder ser submetido a uma avaliação laboratorial apropriada (Cap. 171).

Avaliação Laboratorial

Como não há um único teste laboratorial simples disponível para triagem de DVW, a avaliação laboratorial inicial requer mensurações de plasma: (1) antígeno do FVW (FVW:Ag); (2) atividade do cofator ristocetina (FVW:RCo); e (3) atividade coagulante do fator VIII (FVIII). Todos os três testes são recomendados para avaliação inicial, e os resultados podem não apenas estabelecer o diagnóstico, mas também sugerir o tipo e a gravidade da DVW se estiver presente.[6] Esses três testes também são usados para monitorar a terapia. Testes como o tempo de sangramento (TS) ou analisador de função plaquetária (PFA-100, Siemens) não têm sensibilidade e especificidade suficientes e não são recomendados para triagem de rotina.

Se um ou mais dos três os resultados do teste forem anormalmente baixos, ou se a proporção de FVW:RCo ao FVW:Ag estiver abaixo de 0,5 a 0,7, a avaliação laboratorial adicional pode incluir a seleção de um ou mais dos seguintes testes, com base no padrão de resultados iniciais juntamente com a avaliação e experiência clínica: (1) a repetição do três testes com DVW inicial com tempo e procedimentos otimizados para as condições do paciente, a amostra sanguínea e os testes laboratoriais (veja a seguir para informações adicionais sobre essas condições); (2) a análise dos multímetros do FVW para ajudar a diferenciar ou excluir os tipos 2A, 2B ou 2M da DVW; (3) a agregometria plaquetária induzida pela ristocetina (RIPA), incluindo o teste de baixas doses de ristocetina para avaliar a DVW tipo 2B ou DVW tipo plaquetária (pseudo); (4) o ensaio de ligação FVW-FVIII (ou teste com base no DNA molecular) para avaliar para a DVW tipo 2N; e (5) outros testes, como o FVW:CB (atividade de ligação de colágeno) ou imunoensaios que refletem a atividade de ligação plaquetária ao FVW para complementar o teste FVW:RCo. Os últimos testes (FVW:CB e imunoensaios de ligação plaquetária ao FVW) não substituem o ensaio FVW:RCo, mas podem ser úteis como testes de triagem ou suplementares.[7] Alguns desses testes têm disponibilidade limitada e são, principalmente, realizados em laboratórios de referência. A consulta com um especialista em coagulação pode ajudar a orientar a seleção.

A análise dos multímetros que demonstra a distribuição no plasma dos multímetros do FVW, tecnicamente complexa, é qualitativamente interpretada em conjunto com os resultados dos três testes disponíveis inicialmente e as informações clínicas, e é usada para ajudar a determinar o subtipo de DVW. Portanto, a análise dos multímetros do FVW não é recomendada para a triagem inicial da DVW e deve ser executada apenas se o teste inicial da DVW identificar um resultado anormal (p. ex., FVW:RCo ou a proporção de FVW:RCo/FVW:Ag anormalmente baixa) ou as informações clínicas sugerirem alta probabilidade de análise anormal dos multímetros do FVW.

A Tabela 173-2 fornece valores laboratoriais típicos para os subtipos da DVW. O diagnóstico, especialmente para indivíduos com FVW discretamente diminuído (30% a 50%, ou UI/dL), requer correlação da avaliação clínica (histórico pessoal e familiar de sangramento) e resultados dos testes laboratoriais, os últimos preferivelmente realizados ou repetidos na ausência de condições associadas à elevação do FVW basal e com atenção cuidadosa à coleta da amostra sanguínea, processamento, transporte e armazenamento.

Tabela 173-2

Padrões dos resultados do teste laboratorial para o diagnóstico e a classificação da doença de von willebrand[*]

CONDIÇÃO	FVW:RCo (UI/DL)	FVW:Ag (UI/DL)	FVIII (UI/DL)	FVW:RCo/FVW:Ag PROPORÇÃO[¶]	RIPA	MULTÍMETROS DE FVW
DVW Tipo 1	<30[†]	<30[†,‡]	↓ ou Normal	>0,5-0,7	Frequentemente normal	Normal
DVW Tipo 2A	<30[†]	<30-200[†,‡]	↓ ou Normal	<0,5-0,7	↓ ou Normal	↓ APM
DVW Tipo 2B	<30[†]	<30-200[†,‡]	↓ ou Normal	Normalmente <0,5-0,7	↑ (Baixa dose)	↓ APM
DVW Tipo 2M	<30[†]	<30-200[†,‡]	↓ ou Normal	<0,5-0,7	↓ ou Normal	Sem ↓ APM
DVW Tipo 2N	30-200	30-200	↓↓	>0,5-0,7	Normal	Normal
DVW Tipo 3	<3	<3	↓↓↓ (1-9)	NA	Ausente	NA
"FVW baixo"[§]	30-50[§]	30-50[§]	Normal	>0,5-0,7	Normal	Normal
Normal	50-200	50-200	Normal	>0,5-0,7	Normal	Normal

Adaptado e modificado de National Heart, Lung, and Blood Institute. *The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease*. Bethesda, MD: National Institutes of Health Publication 08-5832. December 2007 (released February 29, 2008), and Nichols WL, Rick ME, Ortel TL, et al. Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease: a synopsis of the 2008 NHLBI/NIH guidelines. *Am J Hematol.* 2009;84:366-370.

FVIII = fator VIII da atividade coagulante; APM = alto peso molecular dos multímetros do FVW; UI/dL = unidades internacionais por decilitro (p. ex., 100 UI/dL = 100% do nível normal médio); NA = não aplicável; RIPA = agregação plaquetária induzida por ristocetina/agregometria; DVW, doença de von Willebrand;; FVW = fator de von Willebrand; FVW:Ag = antígeno do fator de von Willebrand; FVW:RCo = atividade do cofator de ristocetina do fator de von Willebrand; ↓, ↓↓, ↓↓↓, ↑, refere-se aos graus variantes de diminuição ou aumento do resultado do teste em comparação com a variação de referência laboratorial.

[*] Os valores na tabela representam casos típicos sem anormalidades adicionais do FVW (ou outras doenças). Exceções ocorrem, e a repetição do teste e a experiência clínica podem ser necessárias para esclarecimento e interpretação dos resultados do teste laboratorial.

[†] Os valores do FVW <30 UI/dL (ou %) são designados conforme o nível para definir o diagnóstico de DVW (especialmente da DVW tipo 1) porque (1) há uma frequência do tipo sanguíneo O que está associada aos níveis de "FVW baixo", mas não necessariamente da DVW; (2) os sintomas de sangramento são relatados por uma proporção significativa de indivíduos sem doença; e (3) nenhuma anormalidade no gene do FVW foi identificada em muitos indivíduos que têm apenas níveis de brandos a moderadamente diminuídos de FVW. Os valores da FVW de 30 a 50 UI/dL incluem tanto as pessoas aparentemente normais quanto aquelas com DVW branda.

[‡] O FVW:Ag é de <50 UI/dL na maioria das pessoas com DVW tipos 2A, 2B ou 2M.

[§] O diagnóstico da DVW não é afastado para pessoas com FVW:RCo de 30 a 50 UI/dL se houver manifestação clínica ou evidência familiar para DVW, nem os agentes são utilizados para aumentar os níveis do FVW contraindicados naqueles com FVW:RCo de 30 a 50 UI/dL e com risco de sangramento.

[¶] Até que mais laboratórios definam claramente uma variação de referência, a proporção FVW:RCo/FVW:Agratio de <0,5 a 0,7 é recomendada para distinguir as variantes da DVW de tipo 1 e 2 (A, B, ou M).

A avaliação laboratorial de uma pessoa com possível DVW ou SVWA é relativamente complexa, especialmente porque os resultados dos testes laboratoriais podem ser influenciados por certas condições do paciente e por variáveis na amostra sanguínea e metodologia dos testes laboratoriais (Tabela 173-3). Ao interpretar os resultados de teste, portanto, é importante considerar essas variabilidades e a condição do paciente no momento da avaliação.

Tabela 173-3

Condições variáveis do paciente, da amostragem sanguínea e do teste laboratorial afetando a avaliação laboratorial para a doença de von willebrand

Condições de flebotomia — Uma coleta de sangue atraumática limita a exposição do fator tecidual do local e a ativação dos fatores de coagulação, minimizando falsamente os valores altos e baixos. A lipemia deve ser evitada porque pode interferir nos métodos do teste foto-óptico, sobretudo alguns usados para o ensaio do FVW:RCo.

Nível de estresse do paciente — Eliminar o estresse, pois gritos e choros em crianças ou ansiedade em adultos podem elevar falsamente os níveis do FVW e do FVIII. O exercício recente também pode elevar os níveis do FVW.

Condições adicionais no indivíduo — A presença de uma enfermidade inflamatória aguda ou crônica pode elevar os níveis de FVW e FVIII, assim como a gravidez ou a administração de estrógeno ou contraceptivos orais. Os indivíduos com tipo sanguíneo O têm níveis de FVW aproximadamente 25% mais baixo que aqueles dos outros tipos sanguíneos. Os afro-americanos têm níveis de FVW mais altos que os brancos.

Processamento de amostragem — Para prevenir a crioprecipitação de FVW e outras proteínas, as amostras sanguíneas para os ensaios de FVW devem ser transportadas para o laboratório em temperatura ambiente. O plasma deve ser separado das hemácias imediatamente em temperatura ambiente e deve ser centrifugado completamente para remover as plaquetas. Se as amostras plasmáticas forem analisadas dentro de duas horas, elas devem ser mantidas em temperatura ambiente. As amostras plasmáticas congeladas devem ser cuidadosamente descongeladas em 37 °C e mantidas em temperatura ambiente por <2 horas antes do teste.

Armazenamento da amostra — As amostras plasmáticas que serão armazenadas ou transportadas para um laboratório de referência devem ser congeladas imediatamente em −40 °C ou abaixo e permanecerem congeladas até o teste. Uma amostra de controle que é colhida, processada, armazenada e transportada sob as mesmas condições à medida que a amostra da pessoa testada pode ser útil em indicar os problemas no manuseio das importantes amostras-teste. A atividade de FVIII normalmente é de 10% a 20% mais baixo no plasma congelado-descongelado do que no plasma fresco (não congelado), e pode ser até mesmo menor se as condições de processamento ou armazenamento sanguíneo são subótimas.

Teste laboratorial — Os calibradores para os testes de FVW:Ag, FVW:RCo e FVIII devem estar de acordo com o padrão plasmático da OMS. Estes três testes têm coeficientes relativamente altos de variação (CVs de 10% a 30%), especialmente o ensaio de FVW:RCo. A qualidade do teste laboratorial também varia consideravelmente entre os laboratórios (CV interlaboratório alto). Os resultados do teste podem ser reportados como unidades internacionais por decilitro (UI/dL), em vez de por porcentagem (%) da média normal, se os calibradores da OMS forem utilizados. Considerar os resultados do teste do FVW para a variação de referência da população, em vez das variações de referência estratificadas pelo ABO, pode ser clinicamente útil.

Adaptado e modificado de National Heart, Lung, and Blood Institute. *The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease.* Bethesda, MD: National Institutes of Health Publication 08-5832. December 2007 (released February 29, 2008), and Nichols WL, Rick ME, Ortel TL, et al. Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease: a synopsis of the 2008 NHLBI/NIH guidelines. *Am J Hematol.* 2009;84:366-370.

CV = coeficiente de variação; FVIII = fator VIII de coagulação; FVW = fator de von Willebrand; FVW:Ag = antígeno do FVW; FVW:RCo = atividade do cofator de ristocetina do FVW; OMS = Organização Mundial da Saúde.

Tratamento

O tratamento de pacientes com DVW é direcionado ao tratamento ou prevenção de episódios de sangramento. Existem três abordagens principais para o tratamento da DVW que são usadas isoladamente ou em combinação: (1) aumento da concentração plasmática de FVW e FVIII pela liberação de FVW endógeno

através da estimulação de células endoteliais com DDAVP; (2) substituição ou a suplementação de FVW e FVIII usando concentrados recombinantes ou derivados de plasma humano com inativação viral; e (3) promoção da hemostasia usando agentes hemostáticos que operam por mecanismos diferentes do aumento FVW e FVIII. A profilaxia regular raramente é necessária e o tratamento é determinado principalmente antes e depois dos procedimentos invasivos planejados ou na resposta aos episódios de sangramento. A Tabela 173-4 descreve durações normais de tratamento para uma variedade de cirurgia e outros procedimentos invasivos.

Tabela 173-4

Durações sugeridas da substituição do fator de von willebrand para diferentes tipos de procedimentos cirúrgicos

CIRURGIA MAIOR DE 7 a 14 DIAS*	CIRURGIA MENOR DE 1 a 5 DIAS*	OUTROS PROCEDIMENTOS: SE NÃO COMPLICADO, EFETUAR O TRATAMENTO ÚNICO COM FVW
Cardiotorácica	Biópsia: mama, cervical	Cateterismo cardíaco
Cesariana	Extrações dentárias complicadas	Cirurgia de catarata
Craniotomia	Cirurgia da gengiva	Endoscopia (sem biópsia)
Histerectomia	Posicionamento da linha central	Biópsia hepática
Colecistectomia aberta	Procedimentos laparoscópicos	Lacerações
Prostatectomia		Extrações dentárias simples

Adaptado e modificado de National Heart, Lung, and Blood Institute. *The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease*. Bethesda, MD: National Institutes of Health Publication 08-5832. December 2007 (released February 29, 2008).

FVW = fator de von Willebrand.

* Os casos individuais podem precisar de uma duração mais curta ou mais longa dependendo da gravidade da DVW e do tipo de procedimento.

Desmopressina (DDAVP)

A DDAVP é um derivado sintético do hormônio antidiurético e causa a liberação de FVW pelas células endoteliais. É usada principalmente na DVW tipo 1, é contraindicada para a DVW tipo 2B (pois pode causar trombocitopenia), tem eficácia limitada para a DVW tipos 2A, 2M ou 2N e não tem eficácia para DVW tipo 3. A DDAVP é geralmente administrada por curtos períodos (48 a 72 horas) e geralmente não excede intervalos de 24 a 48 horas, devido a taquifilaxia e efeitos colaterais. Se ela for necessária para períodos mais longos ou com mais frequência, o paciente deve ser monitorado para problemas de retenção hídrica e de eletrólitos porque a DDAVP pode causar hiponatremia sintomática. A terapia com DDAVP é potencialmente trombogênica, especialmente para pessoas que estão em maior risco de doenças cardiovasculares ateroscleróticas como AVC ou infarto do miocárdio.

A dose hemostática de DDAVP é de 0,3 μg/kg do peso corporal, infundida por via intravenosa durante cerca de 30 minutos, ou administrada por via subcutânea; entretanto, uma formulação concentrada para a última não está disponível nos Estados Unidos. Para os pacientes ambulatoriais, a DDAVP também pode ser administrada por via nasal utilizando um borrifador concentrado (DDAGP, CSL Behring) que libera 150 μg por narina (300 μg dose total para as pessoas com ≥50 kg de peso corporal). Os incrementos do pico de FVW e FVIII plasmáticos ocorrem cerca de uma a duas horas após a DDAVP, atingindo níveis duas a quatro vezes mais altos do que os de base, e declinam para a linha de base durante as próximas 24 horas, refletindo as meias-vidas do FVW e FVIII plasmáticos que chegam 12 horas em média. Entretanto, as meias-vidas plasmáticas dependem do subtipo e do fenótipo específico do FVW e também variam consideravelmente entre os indivíduos. Devido à variabilidade na resposta, antes da terapia com DDAVP, é importante realizar um teste do tratamento como monitoramento farmacocinético do FVW e FVIII, medindo o nível basal (pré-DDAVP) e o pico (~1 hora pós-DDAVP), suplementado com testes cerca de quatro a seis horas após a DDAVP, se a sobrevida encurtada do FVW endógeno for uma consideração. Um tratamento da DDAVP com monitoramento estendido também pode ajudar a diagnosticar as variantes da DVW com *clearance* intrinsecamente maior do FVW. Em função do problema de taquifilaxia rápida, o estudo clínico da DDAVP deve ser realizado pelo menos de uma a duas semanas antes de um procedimento eletivo.

Tratamento de Substituição do Fator

Alphanate SD/HT® (Grifols), Humate-P® (CSL Behring) e Willate® (Octapharma) são concentrados de FVW derivados de plasma aprovados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da DVW por infusões intravenosas. Eles também contêm FVIII, mas diferem nas proporções FVW/FVIII e no conteúdo de grandes multímetros (de alto peso molecular) do FVW. Outros concentrados contendo FVW incluem Koate-DVI® (Talecris) e Wilfactin® (LFB, França), que não possuem FVIII (níveis endógenos do qual devem aumentar secundariamente dentro de poucas horas após a infusão) e não estão disponíveis nos Estados Unidos. O crioprecipitado não é mais recomendado para a reposição de FVW (ou FVIII), e seu uso deve ser limitado a situações urgentes quando os concentrados de FVW não estiverem disponíveis.

A Tabela 173-5 descreve as recomendações de dosagem e do monitoramento laboratorial para o tratamento ou prevenção de sangramento em pacientes com DVW. Sempre que possível, particularmente para indivíduos com formas mais graves de DVW, as cirurgias maiores ou os eventos de sangramentos devem ser tratados em hospitais com capacidade laboratorial e equipe clínica apropriados, incluindo um hematologista e um cirurgião qualificados no tratamento de distúrbios hemorrágicos.

Tabela 173-5

Recomendações da dose inicial para a substituição concentrada do fator de von willebrand para a prevenção ou tratamento do sangramento

CIRURGIA/SANGRAMENTO MAIOR

Dose de carregamento*: 40 a 60 U/kg

Dose de manutenção†: 20 a 40 U/kg a cada 8 a 24 horas

Monitoramento: FVW:RCo e FVIII completos e pico, pelo menos uma vez ao dia

Meta terapêutica: FVW:RCo e FVIII completos >50 UI/dL por 7 a 14 dias

Parâmetro de segurança: não exceder o FVW:RCo >200 UI/dL ou o FVIII >250 a 300 UI/dL

Possível alternar com desmopressina (DDAVP) para a última parte do tratamento

CIRURGIA/SANGRAMENTO MENOR

Dose de carregamento*: 30 a 60 U/kg

Dose de manutenção†: 20 a 40 U/kg a cada 12 a 48 horas

Monitoramento: FVW:RCo e FVIII completos e pico, pelo menos uma vez

Meta terapêutica: FVW:RCo e FVIII completos >50 UI/dL por três a cinco dias

Parâmetro de segurança: não exceder o FVW:RCo >200 UI/dL ou o FVIII >250 a 300 UI/dL

Possível alternar com DDAVP para a última parte do tratamento

Adaptado e modificado de National Heart, Lung, and Blood Institute. *The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease*. Bethesda, MD: National Institutes of Health Publication 08-5832. December 2007 (released February 29, 2008).

FVIII = fator VIII; FVW = fator de von Willebrand; FVW:RCo = atividade do cofator de ristocetina do FVW.

* A dose de carregamento está no FVW:RCo UI/dL.

† Os intervalos da dose refletem aproximadamente uma média de 12 horas das meias-vidas do FVW e FVIII plasmático, sem condições que resultem em encurtar a sobrevida ou acentuar o *clearance*, como sangramento ou cirurgia.

Outros Agentes Hemostáticos

O tratamento com uma combinação de pílulas anticoncepcionais orais pode melhorar a menorragia em mulheres com DVW, mediada em parte por fatores hormonais que atuam sobre tecidos uterinos, bem como pela elevação sangue FVW e FVIII. Os contraceptivos hormonais adesivos cutâneos têm efeitos semelhantes e o tipo de tratamento também pode aumentar o risco de eventos tromboembólicos. O dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel é uma alternativa aos agentes orais ou adesivos cutâneos. Para as mulheres gestantes ou em trabalho de parto com DVW, é importante garantir que os níveis do FVW e FVIII sejam normalizados no momento do parto, espontaneamente (que frequentemente ocorre) ou por terapia, incluindo antes da administração de anestesia peridural e pós-parto.

Síndrome de von willebrand adquirida

A síndrome de von Willebrand adquirida refere-se às deficiências ou defeitos na concentração do FVW, estrutural ou funcional que não são herdados, mas consequências de outros distúrbios clínicos. A SVWA é menos comum que a DVW congênita (hereditária) e é associada a vários mecanismos diferentes e condições clínicas (Tabela 173-6).

Tabela 173-6

Causas da síndrome de von willebrand adquirida

CATEGORIA FISIOPATOLÓGICA*	DOENÇA OU ASSOCIAÇÃO
Anticorpos contra FVW	Gamopatias monoclonais, distúrbios linfoproliferativos ou doenças autoimunes como LES
Mudanças conformacionais do FVW induzido pelo cisalhamento levando à proteólise elevada do FVW	Estenose valvar aórtica, defeito do septo ventricular, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, aparelho de assistência ventricular esquerda ou hipertensão pulmonar primária
Contagem de plaquetas acentuadamente elevada	Trombocitopenia essencial, policitemia vera, metaplasia mieloide com mielofibrose ou outras neoplasias mieloproliferativas
Remoção do FVW de circulação por ligação aberrante às células tumorais	Tumor de Wilms e certos distúrbios linfoproliferativos ou proliferativos da célula plasmática
Síntese diminuída do FVW	Hipotireoidismo
Medicamentos associados a SVWA	Ciprofloxacina, ácido valproico, amido hidroxietil ou griseofulvina

Adaptado e modificado de Nichols WL, Rick ME, Ortel TL, et al. Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease: a synopsis of the 2008 NHLBI/NIH guidelines. *Am J Hematol.* 2009;84:366-370.

SVWA = síndrome de von Willebrand adquirida; LES = lúpus eritematoso sistêmico; FVW = fator de von Willebrand.

* As categorias fisiopatológicas são listadas em ordem decrescente da prevalência aproximada.

Os achados laboratoriais na SVWA são semelhantes àqueles na DVW congênita (tipos 1, 2A ou 3). Embora os valores de FVW:RCo sejam geralmente aumentados na SVWA (com FVW:Ag ou FVIII variavelmente diminuídos), às vezes, somente a análise dos multímetros do FVW é anormal, com redução ou perda dos grandes multímetros (maiores) de branda a moderada. Esta última situação é mais provável para SVWA associada a uma maior proteólise do FVW refletindo mudanças conformacionais induzidas por cisalhamento no FVW levando ao aumento da proteólise do FVW por ADAMST13, como a estenose valvar aórtica grave e outras condições causando anormalmente forças de cisalhamento anormalmente altas em algum lugar na circulação (Tabela 173-6).[8] A síndrome de Heyde refere-se à SVWA causada por estenose aórtica e acompanhada por sangramento GI resultante de malformações arteriovenosas (MAV).

A síndrome de von Willebrand adquirida, e os distúrbios que a provocam, deve ser considerada em indivíduos que apresentam resultados anormais do teste do FVW e sintomas do sangramento, sem um histórico pessoal ou familiar compatível com a DVW hereditária. Por outro lado, quando a hemorragia ocorre em associação a uma das condições causadoras conhecidas enumeradas na Tabela 173-6, a SVWA deve ser considerada e o teste inicial da DVW realizado, se indicado.

Tratamento

O tratamento da SVWA deve ser focado, primeiro, na eliminação ou melhora do distúrbio causador associado, se for passível de tratamento (p. ex., substituição da válvula aórtica ou reparo para a síndrome de Heyde). A sobrevida do FVW endógeno ou infundido é frequentemente abreviada na SVWA e a terapia de reposição deve ser monitorada com medição do FVW plasmático (FVW:RCo e FVW:Ag) e FVIII. Para SVWA resultante de gamopatia monoclonal de significado indeterminado, a infusão intravenosa da imunoglobulina pode, temporariamente, normalizar o FVW e FVIII plasmáticos e interromper o sangramento anormal ao suspender o *clearance* do FVW elevado. No entanto, este tratamento reflete um uso do produto não indicado em bula (*off-label*).

Sangramento em função das doenças plaquetárias qualitativas

Distúrbios de Sangramento Plaquetário Hereditário

Os defeitos hereditários na função plaquetária podem ocorrer em todas as fases da sequência de eventos envolvidos na ativação plaquetária hemostática nos locais de dano vascular, conforme descrito no Capítulo 171: (1) adesão plaquetária (síndrome de Bernard-Soulier [BSS]), (2) reação de liberação de conteúdo granular das plaquetas (distúrbios do *pool* de armazenamento) e (3) agregação plaquetária (trombastenia de Glanzmann (TG]).[9,10] Eles levam a diferentes níveis de gravidade do sangramento.

Síndrome de bernard-soulier e trombastenia de glanzmann

Estes raros distúrbios autossômicos recessivos hipofuncionais plaquetários manifestam normalmente sintomas de sangramento mucocutâneo moderadamente graves (minimamente provocados ou espontâneos) durante a infância, assim como sangramento anormal com desafios hemostáticos como cirurgia. O BSS resulta da deficiência ou disfunção da glicoproteína da membrana plaquetária (GP) do complexo Ib-IX-V, que é o principal receptor de ligação do FVW, mediando a adesão plaquetária ao vasos sanguíneos danificados. (Em alguns casos, portanto, o BSS é o equivalente plaquetário da DVW como um defeito de adesão, sendo este último causado por uma anormalidade no FVW plasmático em vez de nas plaquetas.) A TG reflete a deficiência ou disfunção de plaquetas do complexo GPIIb-IIIa que é o principal receptor de ligação de fibrinogênio plasmático, mediando a agregação plaquetária. A contagem e a morfologia de plaquetas são normais na TG, mas o BSS demonstra trombocitopenia moderada e plaquetas aumentadas (gigantes). Os resultados do TS ou PFA-100 são geralmente anormais em ambos os distúrbios, porém inespecíficos. Os achados da agregometria plaquetária normalmente são diagnósticos. O BSS demonstra ausência da resposta de agregação a ristocetina, enquanto as respostas aos outros agonistas são relativamente normais. Inversamente, a TG demonstra resposta relativamente normal à ristocetina, contrastando com a ausência completa da resposta de agregação a outros agonistas, como adenosina difosfato, colágeno, ácido aracdônico e epinefrina. A análise quantitativa de GPs da membrana plaquetária por citometria de fluxo está evoluindo como uma ferramenta de diagnóstico suplementar para BSS e TG. O teste baseado no DNA mutacional é primariamente uma ferramenta de pesquisa.

Distúrbios do *pool* de armazenamento plaquetário

A deficiência do *pool* de armazenamento de grânulos (δ) densos nas plaquetas (DG-SPD) é mais comum do que BSS e TG. A herança é normalmente autossômica recessiva, ou ocasionalmente dominante, e sabe-se que resulta de diferentes causas mutacionais. Os sintomas de sangramento geralmente são leves, mas podem ser clinicamente significativos. A síndrome de Hermansky-Pudlak (SHP) engloba albinismo oculocutâneo associado a DG-SPD de plaquetas, com propensão a desenvolver fibrose pulmonar ou colite granulomatosa. O DG-SPD pode acompanhar alguns outros distúrbios hereditários como a síndrome de Wiskott-Aldrich ligada ao X, que está associada à microtrombocitopenia, ou síndrome de Chédiak-Higashi com albinismo parcial e inclusões leucocitárias. O DG-SPD isolado, incluindo SHP, demonstra contagem de plaquetas e morfologia por revisão do esfregaço de sangue periférico normais. Os resultados de TS, PFA-100 ou o teste de agregometria plaquetária podem ou não ser anormais. O conteúdo de plaquetas e a secreção de adenosina trifosfato são diminuídos no DG-SPD, e a microscopia eletrônica pode confirmar o diagnóstico pela ausência ou redução acentuada dos grânulos densos; no entanto, estes testes têm disponibilidade limitada.

A deficiência de grânulos α plaquetários manifesta-se como síndrome das plaquetas cinzentas, que é normalmente autossômica recessiva na herança e pode resultar em sintomas de sangramento leve. A trombocitopenia moderada está presente, e a revisão do esfregaço sanguíneo periférico geralmente é diagnóstica, demonstrando plaquetas aumentadas que são "cinza" (refletindo ausência de grânulos α e seus conteúdos que incluem FVW). As mutações de GATA-1 ligadas ao cromossomo X de *GATA1*, o gene que codifica um fator de transcrição essencial para a eritropoiese e megacariocitopoiese, podem causar o síndrome da plaqueta cinzenta em homens.

Outros distúrbios hereditários hipofuncionais plaquetários

Os distúrbios hereditários de secreção plaquetária (liberação defeituosa dos conteúdos dos grânulos α e δ sem deficiência granular) compreendem uma variedade de anormalidades que afetam diferentes receptores das plaquetas ou mecanismos de transdução do sinal e ativação plaquetária, inclusive defeito na atividade plaquetária pró-coagulante, com ou sem trombocitopenia ou outras características sindrômicas e com propensão ao sangramento variável e sintomas. Alguns destes transtornos são revisados no Capítulo 172.

Tratamento

Para o tratamento ou a prevenção dos principais eventos de sangramento (p. ex., certos desafios cirúrgicos), o uso criterioso da transfusão de plaquetas pode ser indicado para pacientes com distúrbios de sangramento plaquetário hereditário mais graves como BSS e TG. Para reduzir o risco de aloimunização, os concentrados de plaqueta por aférese de um único doador são preferíveis quando disponíveis e as transfusões de plaquetas HLA compatível podem, algumas vezes, ser indicadas. A administração de DDAVP tem sido relatada como melhorando a hemostasia em pacientes com DG-SPD, BSS e alguns outros distúrbios plaquetários hereditários. O tratamento com fator de coagulação VII ativado recombinante (NovoSeven®, NovoNordisk) tem sido relatado como uma alternativa ou terapia de resgate para sangramento na TG e de certos outros distúrbios hipofuncionais plaquetários. A terapia antifibrinolítica com ácido épsilon-aminocaproico ou ácido tranexâmico pode ser útil para extrações dentárias ou para procedimentos cirúrgicos envolvendo tecidos com alta atividade fibrinolítica intrínseca (p. ex., nariz, boca e garganta, tecidos extraoculares).[11]

Distúrbios de Sangramento Plaquetário Adquirido

Medicamentos

Os medicamentos são uma causa relativamente comum de plaquetopatia que pode resultar em sintomas de sangramento leve, particularmente se outras propensões a sangramentos estiverem presentes, como a trombocitopenia.[12] Ácido acetilsalicílico, tienopiridinas (p. ex., clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), dipiridamol e inibidores da função GPIIb/IIIa plaquetária são usados de maneira terapêutica ou profilática para distúrbios cardiovasculares ateroscleróticos como doença coronariana ou cerebrovascular. Além do ácido acetilsalicílico, outros AINEs podem inibir o metabolismo plaquetário do ácido aracdônico (Cap. 37) e contribuir para o sangramento. Outros agentes que, algumas vezes, podem prejudicar a função plaquetária incluem certos inibidores seletivos da recaptação da serotonina ou antibióticos e algumas ervas ou suplementos nutricionais. Os testes laboratoriais para hipofunção de plaquetas geralmente não são indicados e podem não produzir achados diagnósticos.

Outros distúrbios do sangramento plaquetário adquirido

Os distúrbios mielodisplásicos e mieloproliferativos podem, algumas vezes, manifestar hipofunção plaquetária intrínseca, desproporcional à trombocitopenia ou trombocitose quando estiverem presentes. Cirrose ou insuficiência hepática podem causar hipofunção plaquetária, bem como trombocitopenia. Uremia pode induzir

hipofunção plaquetária, que pode ser amenizada pela diálise e terapia com eritropoietina. Os anticorpos causadores de trombocitopenia autoimune (Cap. 172) podem, algumas vezes, provocar plaquetopatia adquirida (p. ex., TG ou BSS adquirida) em adição à baixa contagem de plaquetas.

Tratamento

A revisão dos medicamentos e condições médicas do paciente, e suas modificações quando viáveis e indicadas, geralmente podem ser suficientes para reconhecer e tratar os distúrbios de plaquetopatia adquiridos.

Distúrbios vasculares hemorrágicos

Distúrbios Vasculares Hemorrágicos Hereditários

A telangiectasia hemorrágica hereditária, também chamada de síndrome de Osler-Weber-Rendu, é um distúrbio vascular autossômico dominante caracterizado pelo desenvolvimento de teleangiectasias e MAV na pele, membranas mucosas e certas vísceras (especialmente o sistema nervoso central, pulmão e fígado), com uma propensão para epistaxe recorrente grave e sangramentos gastrointestinais, resultando em anemia crônica e deficiência de ferro.[13] O diagnóstico é baseado principalmente no exame físico (Fig. 173-1). Diversas mutações em dois genes foram descritas: endoglina na THH tipo 1 cinase 1 semelhante ao receptor de ativina (ALK1) na THH tipo 2. Esses genes codificam proteínas que modulam a transformação do fator de crescimento β, com sinalização nas células endoteliais vasculares, e as mutações na THH levam ao desenvolvimento de vasos telangiectásicos frágeis e MAV. O teste baseado no DNA molecular tem disponibilidade limitada. O tratamento de suporte inclui suplemento com ferro para anemia ferropriva.

FIGURA 173-1 Teleangiectasia hemorrágica hereditária (THH).
As telangiectasias ocorrem com frequência nos dedos (**A**); no rosto, lábios e língua (**B**); e em outras áreas, incluindo a mucosa nasal e gastrointestinal, e podem se desenvolver em outros órgãos internos. As lesões cutâneas ou da membrana mucosa normalmente desaparecem com a pressão, ao contrário das petéquias. (**A,**Direitos autorais e uso com permissão de Mayo Foundation for Medical Education and Research, todos os direitos reservados. **B,** Cortesia de Dr. Andrew Schafer.)

Entre 24 pacientes com THH, malformações vasculares hepáticas graves e débito cardíaco elevado, o bevacizumabe (5 mg/kg a cada 14 dias no total de seis injeções) normalizou o índice cardíaco em 20 dos 24 pacientes (resposta completa em três; resposta parcial em 17), com redução concomitante na epistaxe e melhora na qualidade de vida.[14] O ácido tranexâmico (1 grama três vezes ao dia) é eficaz para reduzir a epistaxe recorrente,[A1] e sua administração intranasal também está sendo estudada. Em um pequeno estudo clínico aleatório, o tamoxifeno (20 mg por dia durante seis meses) reduziu significantemente o sangramento em pacientes com epistaxe recorrente.[A2]

A síndrome de Ehlers-Danlos (Cap. 260) é causada por mutações nos genes que codificam o colágeno fibrilar ou os genes relacionados e inclui pelo menos seis subtipos que variam em manifestações clínicas, gravidade e prognóstico.[15] A herança é autossômica dominante. As principais manifestações da síndrome de Ehlers-Danlos incluem hiperestensibilidade cutânea e articular, com tendência ao sangramento incluindo equimoses fáceis (púrpura), sangramento cirúrgico, difícil cicatrização de feridas e menorragia em mulheres. O diagnóstico depende, principalmente, do exame físico, complementado com o teste baseado no DNA molecular que, atualmente, tem disponibilidade limitada.

Distúrbios Vasculares Hemorrágicos Adquiridos

A amiloidose sistêmica, a macroglobulinemia de Waldenström e a crioglobulinemia são distúrbios disproteinêmicos refletindo gamopatias monoclonais ou hiperglobulinemias (Caps. 187 e 188) que podem manifestar sintomas purpúricos ou outros sintomas de sangramento causados por deposição vascular de fragmentos de

imunoglobulina (amiloidose) ou inibição das funções hemostáticas plaquetas-vasos por imunoglobulinas.[16] A púrpura de Henoch-Schönlein (Cap. 270) é, primariamente, uma doença transitória de crianças, que normalmente apresenta-se com erupção purpúrica palpável de extremidades inferiores, artralgias, dor abdominal e sintomas renais (hematúria, proteinúria) em alguns casos, manifestações da vasculite sistêmica caracterizada pela deposição de imunoglobulina A contendo complexos imunes na pele, no trato gastrointestinal e nos rins. A púrpura palpável também pode resultar da sepse sistêmica ou coagulação intravascular disseminada. O escorbuto (Cap. 218) é causado pelos efeitos da deficiência de vitamina C na estrutura do colágeno e geralmente apresenta-se com contusão ou petéquias, incluindo pequenas hemorragias perifoliculares. A púrpura senil ou púrpura simples reflete as alterações da estrutura vascular cutânea relacionadas à idade, sendo manifestações típicas equimoses fáceis dos dorsos das mãos, antebraços e pernas. As púrpuras psicogênicas são entidades controversas que incluem a síndrome de Gardner-Diamond, caracterizada pela dor focal recorrente precedendo o desenvolvimento de equimoses, que pode refletir os mecanismos psicossomáticos mal compreendidos. Esta síndrome rara pode ser difícil de diferenciar da púrpura factícia ou autoinduzida do sangramento.

Referência de Grau A

A1. Gaillard S, Dupuis-Girod S, Boutitie F, et al. Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: a European cross-over controlled trial in a rare disease. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1494–1502.

A2. Yaniv E, Preis M, Hadar T, et al. Antiestrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Laryngoscope*. 2009;119:284–288.

Referências Gerais

1. Favaloro EJ, Bodo I, Israels SJ, et al. von Willebrand disease and platelet disorders. *Haemophilia*. 2014;20(suppl 4):59–64.
2. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2014;167:453–465.
3. Lillicrap D. von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis and therapy. *Blood*. 2013;122:3735–3740.
4. American Society of Hematology. Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of von Willebrand Disease (VWD). 2012. http://www.hematology.org/Clinicians/Guidelines-Quality/Quick-Ref/528.aspx, Mobile device application available at: http://www.hematology.org/Clinicians/Guidelines-Quality/538.aspx. Accessed February 2, 2015.
5. Rydz N, James PD. The evolution and value of bleeding assessment tools. *J Thromb Haemost*. 2012;10:2223–2229.
6. Castaman G, Hillarp A, Goodeve A. Laboratory aspects of von Willebrand disease: test repertoire and options for activity assays and genetic analysis. *Haemophilia*. 2014;20(suppl 4):65–70.
7. Favaloro EJ, Bonar R, Chapman K, et al. Differential sensitivity of von Willebrand factor (VWF) "activity" assays to large and small VWF molecular weight forms: a cross-laboratory study comparing ristocetin cofactor, collagen-binding and mAb-based assays. *J Thromb Haemost*. 2012;10:1043–1054.
8. Blackshear JL, Wysokinska EM, Safford RE, et al. Indexes of von Willebrand factor as biomarkers of aortic stenosis severity. *Am J Cardiol*. 2013;111:374–381.
9. Nurden AT, Nurden P. Congenital platelet disorders and understanding of platelet function. *Br J Haematol*. 2014;165:165–178.
10. Monteferrario D, Bolar NA, Marneth AE, et al. A dominant-negative GFI1B mutation in the gray platelet syndrome. *N Engl J Med*. 2014;370:245–253.
11. Nurden AT, Freson K, Seligsohn U. Inherited platelet disorders. *Haemophilia*. 2012;18(suppl 4):154–160.
12. Konkle BA. Acquired disorders of platelet function. *Hematology*. 2011;1:1–11.
13. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. 2011;48:73–87.
14. Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA*. 2012;307:948–955.
15. De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet*. 2012;82:1–11.
16. Coppola A, Tufano A, Di Capua M, et al. Bleeding and thrombosis in multiple myeloma and related plasma cell disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37:929–945.

No Brasil

Segundo dados do Ministério da Saúde de 2015, há 6.544 brasileiros portadores de doença de von Willebrand (DVW), o que corresponde a 31,1% das coagulopatias hereditárias no registro nacional. Cerca de 65,5% dos pacientes com DVW são do sexo feminino, e 34,6% do sexo masculino. Há maior prevalência na faixa etária entre 20 e 29 anos.

Atualmente, 1.274 (19,5%) pacientes têm diagnóstico de subtipo da DVW, dos quais 896 (70,3%), 117 (9,2%), 61 (4,8%), 24 (1,9%), 3 (0,2%), 169 (13,3%) e 4 (0,3%) pertencem aos subtipos 1, 2A, 2B, 2N, 2M, 3 e plaquetário, respectivamente.

No Brasil os pacientes portadores de DVW têm acesso ao tratamento pelo Ministério da Saúde, mediante registro nacional. Há disponibilidade de ácido tranexâmico, desmopressina (DDAVP) e concentrado de fator plasmático contendo fator de von Willebrand (FVW).

Há atualmente 59 casos de Síndrome de Bernard-Soulier e 244 casos de Trombastenia de Glanzmann no Brasil, o que corresponde respectivamente a 2% e 8,1% do total de coagulopatias hereditárias. O diagnóstico dessas entidades é dificultado pela falta de infraestrutura na maioria dos laboratórios brasileiros que permita avaliação qualitativa detalhada das plaquetas.

Bibliografia

Coagulopatias Hereditárias no Brasil (2015) - Ministério da Saúde - http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/perfil_coagulopatias_hereditarias_brasil_2014.pdf.

Distúrbios hemorrágicos: deficiências dos fatores de coagulação

Margaret V. Ragni

Deficiências de coagulação

As deficiências graves de fatores da coagulação, ou coagulopatias normalmente são caracterizadas por sangramento espontâneo ou traumático, como durante cirurgia ou trauma, e podem resultar em complicações ameaçadoras à vida. Em contrapartida, as coagulopatias moderadas e leves podem permanecer clinicamente silenciosas até que sejam detectadas por acaso em teste de triagem laboratoriais de rotina (p. ex., tempo de protrombina [TP] ou tempo de tromboplastina parcial ativada [TTPa]) ou quando esses testes são solicitados para avaliar a causa de sangramento anormal ou equimoses. A maior parte da morbidade das coagulopatias pode ser minimizada ou evitada por uma reposição profilática dos fatores de coagulação deficientes. Ao contrário das manifestações clínicas vitalícias das coagulopatias hereditárias/congênitas, as deficiências da coagulação adquiridas, em geral, ocorrem em indivíduos previamente assintomáticos, podendo não ser suspeitadas e com frequência regredir espontaneamente ou após erradicação do estado patológico incitante ou suspensão do tratamento com um medicamento ofensor. As deficiências adquiridas podem ser associadas à hemorragia mais grave que deficiências congênitas, em parte devido à demora no diagnóstico. No geral, as deficiências do fator de coagulação podem resultar de síntese inadequada dos fatores de coagulação ou de inibição dos fatores ativados de coagulação por anticorpos adquiridos ou medicamentos anticoagulantes. Finalmente, defeitos qualitativos dos fatores de coagulação, congênitos ou adquiridos, podem também resultar em sangramento.

Hemofilia Hereditária

Definição

As hemofilias incluem a hemofilia A e a hemofilia B, causada por deficiências ou defeitos no fator de coagulação VIII (fator anti-hemofílico) e fator IX (fator anti-hemofílico B, ou fator Christmas), respectivamente. Uma deficiência de qualquer uma dessas proteínas da via intrínseca da coagulação resulta em formação inadequada de trombina em locais de lesão vascular.

Epidemiologia

As hemofilias A e B são distúrbios recessivos ligados ao sexo e estimados que ocorram em aproximadamente 1 por 5.000 e 1 por 30.000 recém-nascidos do sexo masculino, respectivamente. A incidência significativamente aumentada de hemofilia A pode ser decorrente de uma maior quantidade de DNA "em risco" para mutação no gene do fator VIII (186.000 pares de bases) comparado com o gene do fator IX (34.000 pares de bases). As hemofilias A e B são observadas em todos os grupos raciais e étnicos e, nos Estados Unidos, mais de 20.000 indivíduos são afetados. Apesar de o exame de portador, o aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal estarem amplamente disponíveis nos Estados Unidos pela rede fundada pelo governo federal denominada Hemophilia Treatment Centers (HTCs), as taxas de fecundidade permanecem altas, e poucas portadoras confirmadas decidem por terminar a gestação mesmo se o feto afetado for detectado *in utero*. Provavelmente essas decisões são influenciadas pela ampla disponibilidade de concentrados de fator de coagulação eficazes e seguros e da perspectiva da transferência genética para cura eventual das hemofilias. Uma proporção substancial (30%) dos casos de hemofilia resulta de novas mutações espontâneas. De modo geral, as hemofilias são muito mais comuns do que as deficiências de coagulação autossômicas recessivas (mais adiante), que normalmente envolvem a progênie de relacionamentos consanguíneos e exigem a herança de dois alelos defeituosos para que a doença se manifeste.

Fisiopatologia

Fatores Genéticos

Assim como ocorre com outras doenças recessivas ligadas ao sexo, os genes para os fatores VIII e IX estão localizados no braço longo do cromossomo X. Homens com alelo defeituoso em seu único cromossomo X transmitem esses genes a todas as suas filhas, que são portadoras obrigatórias, mas a nenhum de seus filhos. Uma vez que a prole masculina de mulheres portadoras herdou um cromossomo X afetado, metade de seus filhos desenvolve o distúrbio de coagulação, enquanto metade de suas filhas é portadora obrigatória. Mulheres portadoras podem manifestar sintomas de hemorragia, principalmente hemorragia pós-parto, se os alelos no cromossomo X estão desigualmente inativados (lionização); o alelo hemofílico defeituoso é expresso de preferência ao alelo normal, os níveis de fator VIII do plasma estão abaixo dos 50% e um fenótipo hemofílico é produzido. A hemofilia feminina pode surgir como resultado da combinação entre um homem hemofílico e uma mulher portadora (homozigoto para o gene defeituoso do fator VIII ou fator IX) ou em mulheres portadoras que têm o cariótipo 45,XO (síndrome de Turner) e são hemizigotas para o gene defeituoso da hemofilia.

Nenhuma mutação única é responsável pelas hemofilias. Muitas mutações pontuais *missense* e *nonsense*, deleções e inversões foram descritas. Defeitos moleculares graves predominam, com 40% a 50% dos casos de hemofilia A grave evoluindo de uma única inversão no íntron 22 (o maior dos íntrons do fator VIII). Essa inversão resulta da recombinação e da translocação do DNA dentro do íntron 22 do gene do fator VIII, com áreas de DNA "não funcional" extragênico, mas homólogo, localizadas a distância do íntron 22. Outros defeitos moleculares graves encontrados menos comumente incluem grandes deleções no gene (5% a 10%) e mutações *nonsense* (10% a 15%). As proteínas codificadas resultantes dessas mutações são defeituosas e não expressam qualquer atividade do fator VIII. As hemofilias A leve ou moderada comumente estão associadas a mutações pontuais e deleções. Ao contrário, mutações do fator IX são mais diversas, e a hemofilia B grave é causada mais provavelmente por grandes deleções. Os genes do fator de coagulação que sofreram mutações responsáveis pelas hemofilias podem também codificar a produção de proteínas não funcionais defeituosas que circulam no plasma e são detectados com níveis quantitativos normais por imunoensaios, mas não por ensaios funcionais. Uma listagem das mutações que causam a hemofilia pode ser obtida pelo Human Gene Mutation Database (www.hgmd.org).

Manifestações clínicas

As hemofilias A e B são clinicamente indistinguíveis entre si, com sua gravidade clínica correspondendo inversamente aos níveis séricos circulantes de atividade coagulante dos fatores VIII ou IX, respectivamente. No entanto, diversos estudos descobriram uma maior frequência de sangramento, maior uso de reposição de fator e hospitalizações mais frequentes em hemofilia A, sugerindo uma gravidade clínica maior do que na hemofilia B. Os indivíduos com menos de 1% da atividade normal do fator VIII ou IX têm doença grave caracterizada por eventos hemorrágicos espontâneos frequentes nas articulações (hemartrose) e tecidos moles e por hemorragia profusa com traumatismo ou cirurgia. Embora o sangramento espontâneo seja incomum em deficiências leves (>5% da atividade normal), o excesso de sangramento usualmente ocorre com trauma ou cirurgia. Um curso clínico de gravidade moderada está associado a níveis de fator VIII ou IX entre 1% e 5%. Aproximadamente 60% de todos os casos de hemofilia A são clinicamente graves, enquanto apenas 20% a 45% dos casos de hemofilia B são graves.

Normalmente, a hemofilia grave é suspeitada e diagnosticada durante a infância na ausência de um histórico familiar. Entre recém-nascidos, hemorragia intracraniana é a principal causa de morbidade e mortalidade, com uma incidência cumulativa de 3,8%, de acordo com dados coletados pelo Centers for Disease Control and Prevention. A hemorragia intracraniana não parece estar relacionada com a maneira como o parto é feito, embora metade de tais hemorragias ocorra no período neonatal. As diretrizes atuais sugerem que o parto por cesariana deve ser considerado para quaisquer crianças do sexo masculino sabidamente com hemofilia A grave. A extração a vácuo pode aumentar o risco de formação de céfalo-hematoma e é desencorajada. A circuncisão dias depois do nascimento é acompanhada de sangramento excessivo em menos da metade dos meninos gravemente afetados. A primeira hemartrose espontânea em geral ocorre em hemofílicos graves entre os nove e 18 meses de idade, quando começa a deambulação. Em indivíduos moderadamente afetados, isso geralmente não ocorre até dois a cinco anos de idade. Os

joelhos são os locais mais proeminentes de sangramentos espontâneos, seguidos dos cotovelos, tornozelos, ombros e quadris; os punhos são menos comumente envolvidos.

As hemartroses agudas (Fig. 174-1) originam-se do plexo venoso subsinovial subjacente à cápsula articular e produzem uma sensação de formigamento ou queimação, seguida pelo início de dor intensa e edema. Ao exame físico, a articulação está edemaciada, quente e dolorosa à palpação, com eritema da pele sobrejacente. A mobilidade articular é comprometida pela dor e rigidez, e a articulação geralmente é mantida em uma posição flexionada. A reposição imediata ou precoce de fatores de coagulação deficientes aos níveis hemostáticos normais reverte a dor rapidamente. O retardo do tratamento resulta em excesso de dor, morbidade e dano articular O tratamento ideal inclui repouso, gelo, concentrado do fator deficiente e elevação do membro (RICE). O edema e a imobilidade da articulação melhoram à medida que o hematoma intra-articular regride. A aspiração com agulha intra-articular do local de sangramento não é recomendada devido ao risco de infecção. Períodos curtos de corticosteroides orais podem ser úteis para reduzir os sintomas articulares agudos em crianças, mas raramente são usados em adultos.

FIGURA 174-1 Hemartrose aguda do joelho é uma complicação comum da hemofilia.
Pode ser confundida com infecção aguda a menos que os distúrbios de coagulação de pacientes sejam conhecidos, porque o joelho fica quente, vermelho, inchado e doloroso. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Os sangramentos recorrentes ou não tratados resultam em hipertrofia sinovial crônica e acabam danificando a cartilagem subjacente, com formação subsequente de cistos ósseos subcondrais, erosão óssea e contraturas de flexão. Forças mecânicas anormais pela sustentação de carga podem produzir subluxação, mau alinhamento, perda da mobilidade e deformidades permanentes nos membros inferiores (Fig. 174-2). Essas alterações são acompanhadas de dor crônica, edema, artrite e incapacidade. O exame radiográfico e clínico das hemartroses crônicas frequentemente subestima a extensão do dano ósseo e articular; ressonância magnética seriada é superior à radiografia ou tomografia computadorizada e é o método mais sensível e específico para diagnóstico e monitoramento precoces e de progressão da doença.

FIGURA 174-2 **Artrite crônica grave em hemofilia.**
A articulação mais comumente afetada é a do joelho. Ambos os joelhos estão severamente desalinhados neste paciente. Note que ele é incapaz de deixar os dois pés no chão. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Os hematomas intramusculares são responsáveis por cerca de 30% dos eventos hemorrágicos em indivíduos com hemofilia e raramente impõem risco de vida ao paciente. Geralmente eles são precipitados por traumatismo físico ou iatrogênico (p. ex., após injeção intramuscular) e podem comprometer a função sensitiva e/ou motora e a circulação arterial quando aprisionam e comprimem estruturas vitais em compartimentos fasciais fechados. A última ocorrência, denominada *síndrome compartimental*, apresenta-se com o início rápido de inchaço e dor importante em uma extremidade, não aliviada pelo fator infusão-padrão e analgésicos. Isso é considerado uma emergência médica e pode exigir fasciotomia para preservar o tecido e fornecer alívio da dor. Os hematomas retroperitoneais podem ser confundidos clinicamente com apendicite ou hemorragias no quadril e devem ser suspeitados em um paciente que se apresenta ao exame físico arqueado sendo incapaz de ficar ereto devido à dor da extensão muscular na presença de hematoma. A menos que esses episódios hemorrágicos sejam tratados imediata e agressivamente, as deformidades anatômicas permanentes, como contraturas de flexão, danos nos nervos ou formação de pseudotumores (hematomas expansivos que erodem e destroem estruturas esqueléticas adjacentes) podem ocorrer. Os sangramentos de membranas mucosas são muito comuns e podem ser excessivos pela degradação dos coágulos de fibrina pelas enzimas fibrinolíticas contidas nas secreções. A hemorragia envolvendo a língua ou o espaço retrofaríngeo pode produzir rapidamente um comprometimento das vias aéreas com risco de vida. A hemorragia gastrointestinal nos hemofílicos normalmente origina-se de lesões anatômicas proximais ao ligamento de Treitz e pode ser exacerbada por varizes esofágicas secundárias à cirrose e hipertensão porta e pelo uso de AINEs no tratamento das hemartroses. A hemorragia espontânea nas vias geniturinárias secundária à hemofilia é um diagnóstico de exclusão após cálculos renais e infecção terem sido descartados. Os coágulos sanguíneos ureterais produzem cólica renal, que pode ser confundida com nefrolitíase e pode ser agravada com o uso de agentes antifibrinolíticos. Um curso curto de corticosteroides pode ser útil, especialmente em crianças, para acelerar sua resolução. Dos hemofílicos, 90% apresentam pelo menos um episódio de hematúria ou hemospermia macroscópica.

Os sangramentos intracranianos ocorrem em 10% dos pacientes, em geral induzidos por traumatismo e são fatais em 30%. O risco de desenvolvimento de uma hemorragia intracraniana é de aproximadamente 2% ao ano. Defeitos neuromusculares, distúrbios convulsivos e déficits intelectuais podem ocorrer em seguida.

Indivíduos com hemofilia tratados em HTCs têm mortalidade inferior e custos reduzidos de cuidados, quando comparados àqueles que recebem tratamento em outros locais. O modelo de cuidados crônicos praticado em HTCs enfatiza a prevenção para reduzir doenças articulares e complicações, a otimização de dosagem do fator e aconselhamento a respeito dos esportes seguros e precauções em relação ao ácido acetilsalicílico e outros medicamentos que inibem a função plaquetária.

Diagnóstico

O diagnóstico de hemofilia[1] é suspeito com base na história familiar e pessoal de sangramento e detecção laboratorial de prolongamentos do TTPa (com o TP normal). É confirmada pela dosagem da atividade do fator VIII ou IX plasmática reduzida significativamente. Conforme mencionado no Capítulo 171, o TTPa não é suficientemente sensível ao teste de triagem para ser prolongado em hemofílicos leves, nos quais o nível do fator VIII é algumas vezes maior que 30% do normal. A hemofilia grave geralmente é reconhecida na lactância, com sangramento na circuncisão ou por trauma; por outro lado, doença moderada ou leve é reconhecida mais tarde na vida após traumatismo ou cirurgia. A hemofilia pode ser distinguida da doença de von Willebrand (DVW; Cap. 173) pelos níveis de antígenos de cofator de ristocetina normal e do fator de von Willebrand (FVW). Na DVW tipo 2N, os níveis de fator VIII são significativamente mais baixos do que dos níveis cofatores de ristocetina e de antígeno do FVW em razão da redução da ligação do fator VIII; essa variante da DVW pode necessitar de genotipagem para distinguir da hemofilia A. Outras deficiências de fator intrínseco congênito (p. ex., fator XI e XII) podem ser determinadas por ensaios de fator específico de coagulação. A deficiência de vitamina K (mais adiante; Cap. 175) pode ser detectada pelo prolongamento do TP associado; deficiências de fatores II, VII, IX e X; e resolução do defeito de coagulação com vitamina K. A presença de heparina pode ser confirmada pela correção do TTPa após correr a amostra sobre uma heparina em absorção de coluna. Falhas do TTPa que não corrigem com uma mistura de 1:1 com plasma normal sugerem a presença de um inibidor; inibidores específicos estão associados a um único nível de fator diminuído (normalmente fator VIII; consulte Inibidores Aloanticorpos aos Fatores VIII e IX na seção Tratamento), enquanto os inibidores de bloqueio causam mudanças no nível do fator não específico associado a um ensaio de lipídio hexagonal positivo (Síndrome Antifosfolipídio e Anticoagulante Lúpico, mais adiante).

Embora os testes laboratoriais existentes determinem a quantidade de fator no plasma, o que é útil em relação ao diagnóstico e prognóstico, esses ensaios são limitados na sua capacidade para avaliar de forma completa a capacidade de formação de coágulo de um paciente. Mais recentemente, os chamados ensaios globais têm o potencial de medir de forma mais objetiva o fenótipo hemofílico, assim como a resposta ao tratamento, especialmente em pacientes que desenvolvem inibidores e naqueles em que os testes de coagulação tradicionais não mensuram totalmente a resposta laboratorial aos agentes de *bypass* (mais adiante); ensaios globais, tais como testes de geração de trombina e ensaios viscoelásticos aguardam validação completa na prática clínica.[2]

Tratamento

O tratamento e a prevenção de eventos hemorrágicos agudos nas hemofilias A e B são baseados na reposição de proteína dos fatores de coagulação que estejam ausentes ou sejam deficientes, de modo a restaurar a hemostasia adequada (Tabela 174-1). Dados indicam que a morbidade, a mortalidade e o custo global dos cuidados para indivíduos com hemofilia são reduzidos significativamente se os pacientes forem atendidos pelos HTCs abrangentes que têm experiência multidisciplinar e capacidade laboratorial para coordenar e monitorar as necessidades específicas desses pacientes.

Tabela 174-1

Proteínas de coagulação aprovadas pela fda e terapias de reposição disponíveis nos estados unidos

DEFICIÊNCIAS DE PROTEÍNA DE COAGULAÇÃO	PADRÃO DE HERANÇA	PREVALÊNCIA	NÍVEL HEMOSTÁTICO MÍNIMO	FONTES DE SUBSTITUIÇÃO
Fator I (fibrinogênio)			50 a 100 mg/dL	Crioprecipitado, PFC, concentrado de fibrinogênio
Afibrinogenemia	Autossômica recessiva	Raro (<300 famílias)		
Disfibrogenemia	Dominante ou autossômica recessiva	Raro (>300 variantes)		
Fator II (protrombina)	Dominante ou autossômica recessiva	1 em 2 milhões de nascimentos	30% de normal	PFC, concentrados complexos de fator IX
Fator V (fator lábil)	Autossômica recessiva	1 em 1 milhão de nascimentos	25% de normal	PFC
Fator VII	Autossômica recessiva	1 em 500.000 nascimentos	25% de normal	Fator VIIa recombinante (15-20 μg/kg), PFC, concentrados complexos de fator IX
Fator VIII (fator anti-hemofílico)	Recessivo ligado a X	1 em 5.000 nascimentos de meninos	80% a 100% para sangramentos cirúrgicos/risco de morte, 50% para sangramentos sérios, 25% a 30% para sangramentos menores	Concentrados de fator VIII (preferencialmente recombinante)
Doença de Von Willebrand (Cap. 173)			>50% de antígeno FVW e atividade de cofator de ristocetina	DDAVP para doença leve a moderada (exceto para o tipo 2B; resposta variável para 2A); crioprecipitado e FFP (não preferido, exceto em casos de emergência); concentrado de fatores VIII/FVW, viral atenuado, pureza intermediária (preferido na cirurgia, na falta de resposta da doença à DDAVP e no tipo 3)
Variantes do tipo 1 e 2	Dominante geralmente autossômico	1% de prevalência		
Tipo 3	Autossômica recessiva	1 em 1 milhão de nascimentos		
Fator IX (fator de Natal)	Recessivo ligado a X	1 em 30.000 nascimentos de meninos	25% a 50% de normal, dependendo do sangramento, cirurgia	Concentrados de fator IX (preferencialmente recombinante); PFC não preferido, exceto em emergências desesperadoras
Fator X (fator Stuart-Prower)	Autossômica recessiva	1 em 500.000 nascimentos	10% a 25% de normal	PFC ou concentrados complexos de fator IX
Fator XI (hemofilia C)	Autossômica dominante; diversos tipos são recessivos	4% de judeus ashkenazi; 1 em 1 milhão em população geral	20% a 40% de normal	PFC ou concentrado de fator XI
Fator XII (fator Hageman), pré-calicreína, quininogênio de alto peso molecular	Autossômica recessiva	Não disponível	Nenhum tratamento necessário	—
Fator XIII (fator estabilizador de fibrina)	Autossômica recessiva	1 em 3 milhões de nascimentos	5% de normal	PFC, crioprecipitado ou concentrado de fator XIII atenuado viral

DDAVP = desmopressina; FDA = U.S. Food and Drug Administration; PFC = plasma fresco congelado; FVW = fator de von Willebrand.

A meta de terapia de reposição (Tabela 174-1) pretende atingir níveis plasmáticos de atividade dos fatores VIII e IX de 25% a 30% para sangramentos espontâneos ou traumáticos menores (p. ex., hemartroses, hematúria persistente), pelo menos uma atividade de 50% dos fatores de coagulação para o tratamento ou prevenção de hemorragias graves (p. ex., cirurgia odontológica importante, terapia de reposição de manutenção após traumatismo importante ou trauma), e 80% a 100% da atividade para qualquer evento hemorrágico com risco de vida ou risco de perda de membros (p. ex., cirurgia de grande porte, traumatismo). Após traumatismo importante ou se houver suspeita de hemorragia visceral ou intracraniana, a terapia de reposição adequada para alcançar uma atividade do fator de

coagulação de 100% deve ser administrada *antes* de se iniciarem os procedimentos diagnósticos. Para calcular a dosagem inicial, a atividade plasmática do fator VIII aumenta em cerca de 2% (0,02 UI/mL) e para cada unidade do fator VIII administrada por quilograma de peso corporal, a atividade do fator IX aumenta em cerca de 1% (0,01 UI/mL) para unidade de fator IX administrada por quilograma de peso corporal. Portanto, um indivíduo de 70 kg com hemofilia A ou B grave (atividade do fator VIII ou IX <1% do normal) que exige uma reposição para 100% da atividade devido a cirurgia de grande porte, inicialmente, deve receber 3.500 UI do concentrado de fator VIII ou 7.000 UI do concentrado de fator IX. As meias-vidas circulantes de fatores VIII e IX exigem uma posologia subsequente com metade da dose inicial a cada oito a 12 horas e a cada 18 a 24 horas, respectivamente. No entanto, essa dosagem empírica (baseada em cálculos) deve ser individualizada de acordo com o incremento de recuperação de pico dentro de dez a 15 minutos após a infusão em forma de bólus, bem como os níveis de atividade alcançados. A frequência de repetição da dose também é determinada pela rapidez do alívio da dor, recuperação da função articular e regressão da hemorragia ativa. A reposição em geral é mantida por dez a 14 dias após cirurgia de grande porte para permitir a cicatrização apropriada da ferida. A administração em bólus normalmente resulta em grandes flutuações nos níveis de atividade dos fatores de coagulação e exige um monitoramento laboratorial frequente para evitar níveis subótimos. Os esquemas de infusão contínua, consistindo em 1 a 2 UI de concentrado do fator VIII ou IX por quilograma por hora após uma dose em bólus, mantêm um nível de platô sem a necessidade de exames laboratoriais frequentes. A infusão contínua também reduz o consumo total de concentrados em 30% a 75% em circunstâncias cirúrgicas. Ensaios clínicos de fase I/II/III, em curso e concluídos, de fatores recombinantes longos VIII e IX, peguilados ou ligados à albumina ou ao domínio Fc da imunoglobulina G1 (IgG1), indicam que estas proteínas são seguras, eficazes e prolongam a meia-vida em 1,5 a 2 vezes do fator VIII e em duas a quatro vezes do fator IX, sugerindo que podem permitir esquemas de dose mais simples e menos infusões intravenosas de fator. Um ensaio clínico de fase III da proteína de fusão fator recombinante IX-Fc (rFIXFc) em adultos com hemofilia B grave demonstrou segurança, eficácia e meia-vida circulante três vezes mais longa do que a do fator IX recombinante, de tal forma que alguns pacientes eram capazes de receber doses a cada dez a 14 dias.[3] Da mesma forma, o fator recombinante VIII-Fc (rFVIIIFc) é seguro, eficaz e tem meia-vida 1,5 vez mais longa do que a do fator VIII recombinante, o que resulta na administração da dose a cada três a cinco dias.[A1]

Devido à trombogenicidade potencial associada à administração repetida de concentrados de complexo protrombínico para reposição da deficiência do fator IX, os concentrados de fator IX geneticamente projetado, sem os fatores de coagulação dependentes de vitamina K ativada, são preferíveis na hemofilia B.

O crioprecipitado (o precipitado que permanece após o plasma fresco congelado [PFC] ser descongelado a 4 °C) e o PFC contêm o fator VIII, mas somente o PFC contém fatores IX. No entanto, nem o crioprecipitado nem o PFC são os produtos de reposição ideais para a hemofilia A ou B devido ao seu potencial de transmitir patógenos pelo sangue e por requererem a infusão de grande volume. Todos os concentrados de fator de coagulação disponíveis nos Estados Unidos (Tabela 174-1), derivados de plasma ou elaborados por engenharia genética, são igualmente eficazes e considerados extremamente seguros; nenhum concentrado foi implicado na transmissão de patógenos virais ou príons por via sanguínea. Os concentrados de fatores VIII e IX recombinantes de segunda e terceira geração são manufaturados sem a adição de proteínas humana ou animal no meio de cultura ou na formulação final, para eliminar possíveis riscos de transmissão de príons ou viroses provenientes de ratos.

Hemartroses

Os níveis graves ou moderados de dor que acompanham hemartrose aguda respondem a alívio analgésico imediato, imobilização temporária, restrição a sustentação de peso e reposição do fator de coagulação. Analgésicos narcóticos, como a codeína ou derivados sintéticos da codeína, devem ser prescritos isoladamente ou combinados com doses de acetaminofeno baixas o bastante para evitar toxicidade hepática em pacientes com hepatite crônica. Apesar de esses medicamentos não possuírem atividade anti-inflamatória significativa, eles são preferíveis aos AINEs ou ácido acetilsalicílico, que podem exacerbar as complicações de sangramento pela inibição de agregação plaquetária.

Estratégias com intenção de prevenir o estágio final de destruição das articulações devem ser iniciadas nos estágios precoces. Embora a abordagem recomendada seja a realização de profilaxia logo após o primeiro sangramento (mais adiante), a maioria dos adultos não teve o benefício da profilaxia precoce; assim, apresentam artropatia avançada com movimento reduzido, incapacidade e dor, para os quais a cirurgia pode ser recomendada. A sinovectomia através de uma cirurgia aberta ou por artroscopia remove o tecido inflamado e resulta em uma substancial diminuição da dor e do sangramento recorrente. Sinovectomia não cirúrgica (sinoviortese), que envolve a administração intra-articular de um radioisótopo, é particularmente útil em pacientes de alto risco e para aqueles com inibidores aloanticorpos contra o fator VIII ou fator IX (mais adiante). A ocorrência de leucemia em várias crianças hemofílicas que receberam radioisotópico pela sinoviortese levantou preocupações sobre a sua potencial leucemogênese, especialmente dada a baixa taxa de cânceres em indivíduos com hemofilia. Nem a sinovectomia nem a sinoviortese podem reverter os danos às articulações, mas ambos os procedimentos podem retardar a progressão. Exercícios que não envolvem carga, como a natação ou isométricos, são importantes para o desenvolvimento do músculo periarticular e a manutenção de estabilidade da articulação para caminhadas. Dores intratáveis e destruição grave das articulações secundária às hemorragias repetidas necessitam de reposição prostética. Dores crônicas no tornozelo respondem melhor a cirurgias abertas ou fixação e fusão artrópicas (artrodese).

A estratégia final para minimizar ou eliminar a destruição progressiva das articulações por hemartrose recorrente é realizada de forma profilática – a administração programada de diversos concentrados de fator de coagulação várias vezes por semana em doses para manter a atividade dos fatores de coagulação em níveis maiores que 1% a 2% do normal (duas vezes por semana para o fator IX e três vezes por semana para a reposição de fator VIII). Em um estudo clínico prospectivo e randomizado, o Joint Outcomes Trial, a profilaxia com o fator VIII (25 UI/kg em dias alternados) foi superior à terapia episódica (sob demanda) em crianças pequenas com hemofilia grave na redução da articulação sangramento e dano articular, conforme mostrado por ressonância magnética e radiografia de tórax.[A2] Esses achados foram confirmados em crianças mais velhas no estudo ESPRIT,[A3] com os melhores resultados sendo apresentados quando a profilaxia foi iniciada antes dos três anos de idade. Em vários estudos com adultos, com profilaxia de duas ou três vezes por semana de 20 a 80 UI/kg, houve um número significativamente menor de sangramentos articulares, menos dor e melhor qualidade de vida do que naqueles em tratamento de demanda.[A4] Embora a profilaxia esteja associada a maiores uso de fator e custos, os benefícios da profilaxia de longo prazo para promover a saúde das articulações e evitar deficiência levaram à recomendação de que seja iniciada em crianças pequenas com doença grave no momento do primeiro sangramento. A adesão ao programa de profilaxia não é fácil porque requer fator intravenoso, que é invasivo, oneroso e, em crianças pequenas, pode exigir dispositivos de acesso venoso central, o que pode ser complicado por infecção.

Com o desenvolvimento dos fatores VIII e IX de longa duração,[4] atualmente em ensaios clínicos, a frequência da infusão e de sangramentos pode diminuir e os dispositivos de acesso venoso podem ser totalmente evitados. Algumas perguntas não respondidas incluem a dose mínima eficaz para a profilaxia em crianças, e o papel dos estudos farmacocinéticos genéricos *versus* personalizados para otimizar a administração. O risco de sangramento é considerado para ser relacionado ao tempo gasto em níveis de fator nadir abaixo de 1% (0,01 UI/mL) entre a dosagem. É um consenso que pode-se evitar sangramento espontâneo ao se manter os níveis de fator em no mínimo 1% (0,01 U/mL).

Infecções Virais Transmitidas pelo Concentrado do Fator

Em contraste com outros grupos de risco, indivíduos com hemofilia foram expostos na juventude a agentes transmissíveis pelos fatores de coagulação. Estes incluíam o vírus da hepatite C (VHC), levando à infecção em 90% daqueles que receberam transfusão no final da década de 1970 e 1980, infecção pelo HIV em 80% dos pacientes transfundidos com produtos do fator VIII e 50% dos transfundidos com fator IX de 1978 até meados dos anos de 1980. No geral, para aqueles com infecção pelo VHC (Cap. 148), 40% têm coinfecção com HIV, e a hepatite C continua sendo a principal causa de morte na hemofilia. Com a implementação de inativação viral e tecnologias recombinantes, a infecção viral foi praticamente eliminada em hemofílicos nascidos desde os anos de 1990. Entretanto, entre aqueles expostos ao VHC, 25% têm fibrose hepática e aqueles com coinfecção por HIV têm uma taxa 1,4 vez maior de fibrose. A terapia antirretroviral combinada (cART) retardou a taxa de progressão do VHC em pacientes coinfectados para as taxas observadas em homens hemofílicos monoinfectados com VHC.

O vírus GB C (GBV-C), anteriormente conhecido como o vírus da hepatite G, observado em 15% a 25% dos hemofílicos, é suscetível aos procedimentos correntes de atenuação viral. A vacinação contra a hepatite A e B tornou as infecções virais com estes agentes raras em pessoas com hemofilia, e apesar de a soroprevalência do parvovírus B19 (Cap. 371) se aproximar de 80% em hemofílicos adultos mais velhos expostos a produtos derivados do plasma, as consequências clínicas de longo prazo permanecem obscuras. O transplante hepático ortotópico e de doador vivo (Cap. 154) melhoraram a sobrevida dos homens com hemofilia com insuficiência hepática induzida por hepatite crônica e também resultaram na cura fenotípica da hemofilia, confirmando que o fígado é a fonte predominante de síntese normal dos fatores VIII e IX. O transplante hepático é também realizado com sucesso em pacientes com HIV/VHC coinfectados sob terapia cART, embora a recorrência do VHC continue sendo um problema universal.

Tratamentos Auxiliares e Outros

As estratégias de tratamentos auxiliares para hemofilia incluem o uso de agentes antifibrinolíticos, tais como a ácido ε-aminocaproico (50 mg/kg três a quatro vezes ao dia) ou ácido tranexâmico (3 ou 4 g VO diariamente divididos em doses), para minimizar o sangramento das mucosas e a aplicação de colas fibrinas nos locais de sangramento. A DDAVP, também utilizada na DVW (Cap. 173), pode ser ministrada por via inalatória duas horas antes de um procedimento cirúrgico programado (um *spray* por narina, para fornecer uma dose total de 300 μg; ou, em pacientes com <50 kg, 150 μg ministrados em um único *spray*); alternadamente, a DDAVP pode ser ministrada por via intravenosa (dissolvida em 50 mL em salina normal) por mais de 30 minutos a uma dose de 0,3 μg/kg. A DDAVP é útil em pacientes com hemofilia A leve, uma vez que a elevação incremental adequada na atividade do fator VIII pode contornar o uso de concentrados de fatores de coagulação. A administração repetida de DDAVP (endovenosa ou por *spray* intranasal) pode ser complicada por rubor facial, taquifilaxia, convulsões hiponatrêmicas (principalmente em crianças) e, raramente, angina.

Inibidores Aloanticorpos para os Fatores VIII e IX

Aloanticorpos – isto é, anticorpos para antígenos de fator VIII infundido ou, menos frequentemente, de fator IX – geralmente são detectados na infância, após uma média de nove a 12 dias de exposição aos fatores de coagulação. Estes inibidores ocorrem preferencialmente naqueles com um histórico familiar de inibidores, naqueles com deleções de grandes multidomínios dos genes codificantes de fatores VIII e IX, em negros e hispânicos. Entre os negros, os dados de sequências genéticas sugerem que transfusões de fator VIII incompatíveis podem explicar o risco elevado de inibidores. Embora os hemofílicos com grandes deleções do gene do fator VIII tenham uma prevalência muito elevada (até 90%) de inibidores, sua prevalência em indivíduos com mutações *missense* do gene do fator VIII é baixa (<10%), tal como naqueles com inversão do íntron 22 (20%), mesmo estes últimos tendo hemofilia grave. Foram desenvolvidos algoritmos para estratificar o risco de inibidores para indivíduos e subpopulações. A incidência de aloanticorpos contra o fator VIII em pacientes com hemofilia A é de 15% a 25%, ao passo que a incidência de aloanticorpos contra o fator IX entre pacientes com hemofilia B é de 1,5% a 3%. O inibidor de fator IX é mais comum em escandinavos e também está associado a anafilaxia e síndrome nefrótica. Evidências do estudo RODIN sugerem que, embora o risco de inibidores pareça não estar relacionado com o tipo de fator (p. ex., recombinante *versus* derivado de plasma), este está significativamente associado a exposição precoce e de alta intensidade ao fator (*i. e.*, >três a cinco dias), especialmente naqueles com história familiar ou uma mutação de risco (p. ex., uma grande deleção do gene).[5,6]

O desenvolvimento de um inibidor aloanticorpo é suspeitado quando a terapia de reposição é ineficaz no controle dos sintomas de sangramento. Esses anticorpos, geralmente da subclasse IgG4, neutralizam completamente a atividade dos fatores de coagulação e previnem ou reduzem qualquer incremento nos níveis dos fatores VIII ou IX seguidos das infusões em bólus de concentrado. Caracterizados como tempo e temperatura dependente, os inibidores são quantificados em unidades Bethesda (UB); por definição, 1 UB é definida arbitrariamente como a quantidade de inibidor que neutraliza 50% da atividade do fator de coagulação específico no plasma normal. Os "altos respondedores" ou pacientes com inibidores de título alto (>5 UB) armam uma resposta do anticorpo anamnéstico para o fator VIII da proteína do fator de coagulação, normalmente dentro de cinco a sete dias após a exposição subsequente, e não são mais responsivos à infusão de fator VIII. Inversamente, pacientes com baixos títulos de inibidores (≤5 UB) são "baixo respondedores" e não manifestam resposta anamnéstica. Os pacientes com inibidores de baixos títulos podem ser tratados facilmente com grandes volumes de concentrados de fator VIII ou IX humanos e com sucesso com três a quatro vezes a dose habitual.

O manejo de pacientes com altos títulos de inibidores contra os fatores VIII ou IX é complicado, porque nenhuma conduta única é uniformemente bem-sucedida.[7] Existem dois componentes: primeiro, a garantia da hemostasia usando "a terapia por *bypass*", e o segundo, a erradicação da formação de inibidor. A hemostasia pode ser fornecida pelos agentes "*bypass*" utilizados para tratar os episódios de sangramento (Tabela 174-1); especificamente, o concentrado de complexo protrombínico ativado FEIBA VH (75 a 100 UI/kg inicialmente e depois 50 a 100 UI/kg a cada seis a oito horas) e o fator recombinante VIIa (90 μ/kg a cada duas ou três horas) podem ser administrados até que o sangramento seja controlado. Em estudos de hemofilia A congênita em pacientes com inibidores aloanticorpos, uma dose de FEIBA VH ou duas doses de fator VIIa recombinante controlou a hemartrose em 81% e 79% do tempo, respectivamente. Os concentrados de complexo protrombínico ativado e não ativado contêm fatores de coagulação dependentes da vitamina K, que "*bypassam*" o inibidor (fator VIII ou IX) caminho intrínseco. Como resultado, a administração repetida em um curto espaço de tempo pode ser complicada pela trombogenicidade potencial: o TTPa e os ensaios de fator de coagulação são formas inúteis de monitorar a hemostasia nestes casos. Em pacientes com altos títulos de inibidores do fator VIII ou IX, fator VIIa recombinante pode atingir hemostasia efetiva, mas seu uso é limitado pela necessidade de administração intravenosa frequente, geralmente a cada duas horas de início. Embora a dosagem contínua seja usada em alguns pacientes, a experiência geral mostra que para a cirurgia ou procedimentos em que a hemorragia significativa seja provável, a administração em bólus é necessária para alcançar a hemostasia ideal – a "explosão de trombina". O produto também tem sido eficaz em pacientes que apresentam reações anafiláticas ou síndrome nefrótica após a exposição a produtos de substituição contendo fator IX ou plasma fresco congelado (PFC). Vários estudos têm mostrado que o tratamento profilático de pacientes adultos com inibidores com rFVIIa, 90 μg/kg por dia ou 270 μg/kg por dia, ou FEIBA, 85 UI/kg semanalmente, pode reduzir de forma significativa as taxas de sangramento em comparação com o tratamento de demanda.[A5]

A erradicação dos inibidores é geralmente tentada com "esquemas de indução de imunotolerância"[8] que são normalmente eficazes se iniciados dentro de 12 meses de detecção do inibidor. Os regimes de tolerância consistem em doses diárias de concentrados para realizar a dessensibilização ao fator infundido, um processo associado a uma taxa de sucesso de 68%. Em um estudo randomizado internacional de doses elevadas de fator VIII (200 UI/kg por dia) *versus* dose baixa (50 UI/kg três vezes por semana) para a indução de tolerância imunológica (ITI) em pacientes jovens com inibidor, não houve diferença na erradicação do inibidor, mas houve mais sangramentos (principalmente hematomas) no grupo de baixa dose.[A6] Estes achados sugerem que uma melhor hemostasia pode ser possível no grupo de dose elevada, apesar da detecção de inibidores. Os autores também iniciaram ITI somente após terem esperado que o título do inibidor estivesse abaixo de 10 UB, pois a tolerância demora mais tempo para ser atingida quanto mais alto for o título do inibidor.[A6] Depois de a tolerância ter sido alcançada, a profilaxia com o concentrado de fator VIII ou IX, duas ou três vezes por semana (de 20 a 30 UI/kg) parece ser necessária para manter a tolerância. Indivíduos com inibidores desde a infância para quem a tolerância imunológica não foi possível antes da idade adulta pouco provavelmente responderão à ITI. Agentes imunossupressores isolados ou em combinação (p. ex., rituximabe, micofenolato ou ciclosporina) podem ser utilizados como terapias alternativas, mas parecem ter efetividade variável.[9]

Prevenção

Detecção do Estado de Portador e Diagnóstico Pré-natal

A detecção do estado de portador e do diagnóstico pré-natal se tornou tecnicamente praticável, muito sensível e amplamente disponível. O diagnóstico pré-natal não invasivo através da utilização de PCR digital de microfluidos de DNA plasmático materno é uma técnica emergente que se baseia na dosagem relativa da mutação a partir de uma amostra de sangue de uma portadora grávida com ou sem um feto afetado, que pode detectar a hemofilia tão cedo quanto 11 semanas de gestação. A aplicação dessas ferramentas diagnósticas, no entanto, é influenciada por considerações éticas, culturais, religiosas, econômicas, educacionais e pessoais. Por exemplo, a detecção do estado de portador é particularmente útil para identificar mulheres que possam apresentar riscos de complicações hemorrágicas durante o parto e descendentes masculinos que sejam particularmente vulneráveis a desenvolver sangramento cerebral no nascimento. Alternativamente, estas técnicas podem fornecer informações importantes para se realizar decisões reprodutivas difíceis. Os testes genéticos devem ser realizados somente após o aconselhamento genético e sem coerção da paciente no sentido de aceitar tais testes.

Prognóstico

A expectativa de vida dos indivíduos com hemofilia grave está se aproximando daquela observada na população normal. A taxa de morte compatível com a idade na hemofilia é 2,7 vezes maior do que na população geral, embora a mortalidade por doença cardíaca isquêmica seja quase 60% menor do que na população em geral. A expectativa de vida está relacionada à gravidade da hemofilia: a taxa de mortalidade de pacientes gravemente afetados é de quatro a seis vezes maior que em pacientes com deficiências brandas. Entre aqueles com inibidores de aloanticorpos, as taxas de mortalidade são significativamente mais altas do que em pacientes que não têm inibidores. As três principais causas de morte são a hepatite C, HIV/AIDS e hemorragia do sistema nervoso central. A hepatite C, a principal causa de morte, é responsável por mais de metade das mortes, enquanto as mortes por HIV têm diminuído com a disponibilidade de terapia cART (Cap. 388). Entre aqueles com coinfecção HIV/VHC, a cART também retarda a progressão da doença hepática relacionada com o VHC. Os preditores de progressão da doença na hepatite C em hemofilia incluem o uso de álcool, o uso de paracetamol para o alívio da dor de artropatia hemofílica, antigenemia do antígeno de superfície do vírus B e coinfecção com HIV. A hemorragia também é responsável como causa de morte: o risco de sangramento intracraniano ao longo da vida é de 2% a 8% e, embora seja a principal causa de morbidade e mortalidade no período neonatal, o acompanhamento prospectivo da função do sistema nervoso central continua sendo uma prioridade à

medida que a população envelhece. Finalmente, com a essencial eliminação da transmissão de doenças através de produtos sanguíneos nesta população, os problemas usuais do envelhecimento são cada vez mais reconhecidos nos pacientes com hemofilia, incluindo aterosclerose, hipertensão, hiperlipidemia, obesidade e diabetes. O impacto dessas condições sobre a história natural da hemofilia, dada a menor mortalidade reconhecida por doença isquêmica cardíaca, continua sendo estudado. São necessários mais dados para ajudar a orientar o manejo clínico desses pacientes.

Perspectivas futuras

Terapia Genética para Hemofilia A e B

As hemofilias hereditárias são doenças modelo para terapia genética, pois são causadas por mutações específicas e bem definidas; um pequeno incremento na síntese do fator de coagulação pode levar a uma melhora substancial no tratamento e na qualidade de vida; uma superexpressão inadvertida por uma transferência genética bem-sucedida não teria qualquer efeito prejudicial. Técnicas de transferência genética bem-sucedidas têm sido desenvolvidas para fornecer os benefícios terapêuticos a longo prazo em camundongos e cães hemofílicos, e sucesso inicial vem sendo agora descrito em seres humanos. Em um estudo de transferência gênica usando o vetor de vírus adenoassociado pseudotipado do sorotipo-8 (AAV8) que transporta um transgene do fator IX com códon otimizado, uma expressão do fator IX de 1% a 6% foi obtida em pacientes com hemofilia B, persistindo até o presente, dois anos mais tarde.[10] A resposta imune ao capsídeo AAV, associada a aumentos na alanina transaminase (ALT) e aspartato transaminase (AST) em alguns dos pacientes, foi resolvida com um curso de quatro semanas de esteroides orais, mas abordagens para evitar essa resposta imune estão em desenvolvimento, incluindo a modificação para neutralizar o excesso de AAV. Outras abordagens incluem o desenho de vetores menos imunogênicos e o uso de sistemas de distribuição inovadores, como plaquetas. Novas abordagens terapêuticas para melhorar a terapia de substituição do fator de coagulação incluem o silenciamento por RNAi da antitrombina III, um inibidor de trombina, para promover a hemostasia através da geração de trombina; sistemas de distribuição oral utilizando proteínas bioencapsuladas; e modificações moleculares para melhorar as propriedades desejáveis do fator de coagulação.

Hemofilias Adquiridas

Epidemiologia e fisiopatologia

Os inibidores autoanticorpos podem ocorrer espontaneamente em indivíduos com hemostasia previamente normal (não hemofílicos). Em contraste com inibidores de aloanticorpos em homens hemofílicos, que são direcionados contra o fator de coagulação infundido estranho, inibidores de autoanticorpos são direcionados contra um fator autólogo de coagulação, mais comumente o fator VIII. Esses autoanticorpos geralmente se originam em indivíduos sem histórico de sangramento passado; assim, o diagnóstico pode ser difícil até que os testes de TTPa e TTPa com mistura sejam obtidos (Cap. 171). Embora metade dos pacientes com inibidores de autoanticorpos não apresentem uma causa básica óbvia, as doenças autoimunes, os distúrbios linfoproliferativos, as reações medicamentosas idiossincráticas, a gravidez e a idade avançada estão associadas à outra metade.[11]

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os eventos hemorrágicos maciços, mesmo mais graves do que em pacientes hemofílicos com aloanticorpos, e comumente em tecidos moles, podem ocorrer naqueles com autoanticorpos em razão de um retardo no diagnóstico e tratamento. A expressão laboratorial de autoanticorpos é similar à dos aloanticorpos, exceto que a atividade do fator de coagulação não é completamente neutralizada. As atividades residuais dos fatores de coagulação entre 3% e 20% do normal frequentemente são observadas em pacientes com autoanticorpos.

Tratamento

Os mesmos princípios do tratamento de reposição para aloanticorpos também se aplicam a esses inibidores.[12] Existem dois objetivos do tratamento: (1) interromper sangramento e garantir hemostasia, e (2) erradicar o inibidor. Para a hemostasia, o fator VIIa recombinante, concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa), ou atividade *bypass* do fator VIII são comumente usados, em doses semelhantes às utilizadas para alcançar a hemostasia com aloanticorpos. Os dados do registro EACH2 (European Acquired Haemophilia Registry) indicam que o controle ideal da hemorragia é feito através do tratamento com agentes de *bypass* (rFVIIa ou CCPa), que foi eficaz em 93%, em comparação com FVIII ou DDAVP, 68%. Eventos trombóticos foram relatados em apenas 3,6% para todos estes agentes hemostáticos combinados. A erradicação do inibidor foi significativamente melhor no grupo tratado com esteroides e ciclofosfamida (80%), do que naquele tratado com esteroides isoladamente (58%); e a combinação é mais eficaz em autoanticorpos do que em aloanticorpos; o tratamento compreende corticosteroides (prednisona 1 mg/kg/dia por via oral), agentes citotóxicos (p. ex., ciclofosfamida a 150 mg/dia por via oral ou 500 a 750 mg/m^2 por via intravenosa a cada três a quatro semanas), ou em combinação, com a titulação da dose baseada nos níveis do inibidor e nas citopenias associadas. Os regimes de tratamento baseados na utilização do rituximabe (anticorpo anti-CD20) (375 mg/m^2 por via intravenosa semanalmente durante quatro semanas) são também eficazes em 61%. Tratamentos baseados em altas doses intravenosas de gamaglobulina (IgIV) podem ser eficazes em 45%. Estes agentes são progressivamente reduzidos e interrompidos após o desaparecimento do autoanticorpo. O tempo para remissão completa é de cerca de cinco semanas para esteroides com ou sem ciclofosfamida, enquanto os regimes baseados no rituximabe necessitam do dobro do tempo para atingir a remissão.

Prognóstico

Diversos grandes estudos de pacientes com hemofilia adquirida revelam uma taxa de mortalidade substancial de 15% a 25%, que é consideravelmente maior que a observada em inibidores aloanticorpos contra o fator VIII. Uma meta-análise grande indicou que a sobrevida global na hemofilia adquirida foi influenciada primariamente pelo alcance de uma remissão completa, idade menor que 65 anos ao diagnóstico e doenças relacionadas (malignidade *versus* pós-parto *versus* outros). Até 17% das mortes foram associadas a sepse, e 71% daqueles tiveram como complicação neutropenia induzida pela ciclofosfamida. As complicações hemorrágicas, que foram causa primária de morte, poderiam ser reduzidas se o inibidor tivesse sido erradicado.

Doença de von Willebrand

A desordem hemorrágica congênita mais comum é a doença de von Willebrand (DVW). Essa doença é herdada de forma autossômica dominante e afeta ambos os sexos, com uma prevalência de 1% a 3% da população sem qualquer predominância étnica. Pacientes homozigotos são raros e são resultantes de um gene mutante recessivo. O FVW, a proteína que é diminuída ou defeituosa na DVW, é uma grande glicoproteína multimérica codificada pelo gene do *FVW*, localizado no cromossomo 12. Uma história pessoal de hemorragia mucocutânea, história familiar e função diminuída de FVW constituem a tríade diagnóstica. O tratamento é realizado com DDAVP ou concentrados de FVW. A discussão detalhada da DVW é fornecida no Capítulo 173.

Deficiência de Fator XI

Epidemiologia

A deficiência do fator XI ocorre em uma prevalência de 1 por 1 milhão na população geral e em 1 por 500 recém-nascidos nas famílias de judeus ashkenazi.[13] O fator XI é o único componente da fase de contato (fator XII, pré-calicreína e cininogênio de alto peso molecular) da via intrínseca da coagulação que está associado a complicações hemorrágicas excessivas quando existe uma deficiência.

Fisiopatologia

Deficiência do fator XI é predominantemente um traço autossômico recessivo, apesar de algumas mutações poderem ter um padrão de transmissão dominante. O gene do fator *(FXI)* está localizado no cromossomo 4 e a proteína circula como um homodímero, com cada monômero FXI composto de quatro domínios codificada por éxons 3 a 10 e um domínio de protease codificada por éxons de 11 a 15. A mutação de interrupção de Glu117 *FXI* é a causa mais comum de deficiência no fator XI, secundária a uma secreção ou estabilidade fraca da proteína truncada ou níveis decrescidos de RNA mensageiro. Até o presente momento, mais de 170 mutações

no *FXI* foram identificadas em pacientes com deficiência em FXI (www.factorxi.org), mas ainda falta uma correlação próxima entre o fenótipo e o genótipo hemorrágico. A maioria são mutações *nonsense* ou *missense* e estão localizadas em todos os quatro domínios e a região de serina protease. Em indivíduos judeus ashkenazi, a deficiência do fator XI é comum, com uma frequência heterozigota de 8% a 10%; duas mutações genéticas predominantes ocorrem com frequência igual e são designadas do tipo II (um códon de interrupção no éxon 5) e tipo III (um único defeito de base no éxon 9). A doença clínica mais grave é observada nos pacientes do tipo II homozigotos, que geralmente apresentam uma atividade do fator XI inferior a 1%. Os indivíduos tipo III homozigotos também manifestam sintomas graves, ainda que menos graves que os sintomas dos indivíduos do tipo II, e têm níveis discretamente mais elevados de fator XI, de cerca de 10% a 20%. Heterozigotos compostos, tipo II/III, compõem a massa de pacientes com deficiência de fator XI e são clinicamente leves, com níveis de fator XI entre 30% e 50%. Em indivíduos não judeus, as mutações são mais variáveis, embora a interrupção de Cys128 seja descrita em várias famílias, e o Cys38Arg seja encontrado em diversas famílias do País Basco francês. Um terço das crianças que desenvolvem inibidores é homozigoto para interrupção de Glu117, que resulta em *FXI* ausente. A identificação genotípica dos pacientes afetados é determinada pelos níveis do fator XI, e não pela definição de seu defeito genético específico.

Manifestações clínicas

As tendências clínicas de sangramento na deficiência do fator XI são menos graves que aquelas observadas em hemofilia A ou B graves e, em contraste com as hemofilias, não estão correlacionadas com a severidade da deficiência. Muitos indivíduos com menos de 20% da atividade normal do fator XI experimentam sangramento excessivo após algum trauma ou cirurgia; entretanto, alguns poucos não sangram. Por outro lado, sangramento tem sido observado em aproximadamente 35% a 50% dos pacientes levemente afetados com níveis de fator XI entre 20% a 50% do normal. Episódios de hemorragia espontânea, hemartroses e sangramentos intramusculares e intracerebral não são comuns; sangramentos cirúrgicos e traumáticos caracteristicamente envolvem a mucosa. Em mulheres pode ocorrer menorragia significativa, e tem sido recomendado que as mulheres com menorragia sejam triadas para as deficiências de DVW e do fator XI. Os pacientes com deficiência leve de fator XI e DVW coincidente leve apresentam um risco de sangramento aumentado.

Diagnóstico

A deficiência no fator XI é diagnosticada no laboratório por um TTPa prolongado, TP normal e uma atividade do fator XI diminuída certificada em um ensaio quantitativo específico de coagulação (variação normal, 60% a 130%).

Tratamento

Nem todos os indivíduos com deficiência de fator XI sangram, de modo que pode ser conveniente monitorar sem nenhum tratamento, especialmente se não houver histórico familiar de sangramento. Para o sangramento cirúrgico ou outros importantes, o PFC 15 a 20 mL/kg pode ser usado, embora as complicações em potencial incluam a sobrecarga de fluido e o risco de infecção, que pode ser reduzido com o uso de PFC inativado por patógeno, se disponível. O uso de concentrados de fator XI, que está disponível na Europa, mas não nos Estados Unidos, pode ser complicado pela trombose, o que ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes, particularmente em indivíduos idosos com doença cardiovascular preexistente ou malignidade. Os níveis de posologia para reposição nunca devem exceder 70% da atividade do fator XI. As doses repetidas com PFC ou concentrado do fator XI devem levar em consideração a meia-vida biológica longa (60 a 80 horas) do fator XI *in vivo*.

A decisão de tratar heterozigotos com fator XI em níveis superiores a 20% é empírica e deve ser baseada no histórico pregresso do indivíduo para sangramento após traumatismo ou cirurgia. Não há evidências claras de benefício com o uso de DDAVP. Como as complicações hemorrágicas originam-se mais comumente das superfícies de membranas mucosas, os agentes antifibrinolíticos, como o ácido ε-aminocaproico ou o ácido tranexâmico, são frequentemente úteis como terapia adjunta. Em mulheres com menorragia ou hemorragia pós-parto, o teste para o DVW é recomendado em razão de ambas as doenças poderem estar presentes.

Os inibidores aloanticorpos, que neutralizam os efeitos hemostáticos da reposição de fator XI exogenamente administrada, podem se desenvolver em pacientes com deficiência de fator XI severa que foram expostos a concentrados de fator XI ou plasma. O fator VIIa recombinante pode prevenir o sangramento durante ou após uma cirurgia nesses pacientes.

Deficiência dos Fatores de Ativação de Contato

Embora o fator XI desempenhe um papel importante para a ativação do fator IX na geração de trombina pela via intrínseca, ele é o único dos quatro componentes da fase de contato da coagulação cuja deficiência produz hemorragia clinicamente significativa. As deficiências em qualquer um dos outros três fatores (fator XII, pré-calicreína e cininogênio de alto peso molecular) produzem anormalidades laboratoriais *in vitro*. Mesmo entre aquelas com deficiência grave do fator XII (atividade em <1%), não há sangramento clínico; entretanto, até 8% a 10% com deficiência grave do fator XII sofrem eventos tromboembólicos venosos, que são ocasionalmente fatais. Esse achado levou à especulação de que a deficiência do fator XII pode levar à hipercoagulabilidade por meio da participação defeituosa das proteínas da fase de contato na ativação da fibrinólise.

Diagnóstico

A deficiência de cada um desses fatores prolonga o TTPa, muitas vezes marcadamente, que pode se normalizar após uma incubação prolongada do plasma do paciente a 37 °C com um ativador negativamente carregado de um ensaio de TTPa (p. ex., caulim ou celite). Os ensaios específicos também estão disponíveis para quantificar cada um dos fatores de contato.

Tratamento

As deficiências de fatores de ativação de contato não são graves, e o prolongamento do TTPa associado em geral não causa problemas de sangramento clínico, mesmo em resposta à cirurgia ou trauma. Portanto, nenhuma terapia é indicada para a deficiência do fator XII, pré-calicreína ou deficiência de cininogênio de alto peso molecular. Os regimes de anticoagulação rotineiros são utilizados para tratar eventos trombogênicos.

Deficiência do Fator XIII (Fator Estabilizador de Fibrina)

O fator XIII é uma transglutaminase que é ativada pela trombina e sua função é entrelaçar a fibrina para protegê-la da lise pela plasmina. Ele também está envolvido na cicatrização de feridas e no reparo tecidual e parece ser crucial para a manutenção de uma gravidez viável. Os estados de deficiência grave homozigota são raros e herdados de maneira autossômica recessiva com uma prevalência de 1 por 3 milhões de nascimentos. A consanguinidade é comum. A maioria dos pacientes tem deficiência na subunidade A (FXIII-A). Metade dos defeitos moleculares que são responsáveis pela deficiência na subunidade A são mutações *missense*.

Manifestações clínicas

Os heterozigotos geralmente são assintomáticos, mas os homozigotos têm sangramento por toda a vida que normalmente começa logo após o nascimento com a hemorragia persistente ao redor do coto umbilical. Os eventos de sangramento intracraniano, usualmente precipitado por trauma mínimo, ocorrem comumente em lactentes (25%) o suficiente para justificar o início de um esquema de profilaxia primária de tratamento de reposição. O sangramento tardio após a cirurgia e trauma é a marca registrada da doença; hematomas, contusão fácil, fraca cicatrização de feridas com defeitos de formação de cicatrizes, deiscência e hemartroses são característicos. Mulheres gravemente afetadas têm maior incidência de abortos espontâneos.

Diagnóstico

Em geral, o diagnóstico é suspeito com base clínica, dado que a deficiência do fator XIII não é detectada pelos testes de coagulação de rastreamento convencionais (p. ex., o TTPa e o TP). A maioria dos laboratórios usa um teste de rastreamento rápido que avalia a capacidade de um coágulo de fibrina permanecer intacto com a

incubação em 5 mol/L de ureia ou ácido monocloroacético a 1%. Com níveis de fator XIII abaixo de 1% do normal, o coágulo se dissolve dentro de duas a três horas.

Tratamento

O tratamento de reposição para profilaxia ou tratamento de sangramentos agudos na deficiência do fator XIII pode ser realizado pela administração de crioprecipitado, PFC ou, preferivelmente, concentrados de fator XIII derivado do plasma (Corifact®, CSL Behring), que é pasteurizado para garantir a segurança com relação aos vírus. A hemostasia normal é obtida com um nível de fator XIII de apenas 5% do normal. A dose é de 10 a 20 U/kg intravenosamente, e em razão de uma longa meia-vida (dez dias), a reposição profilática pode ser dada a cada três a quatro semanas. Inibidores de aloanticorpos adquiridos podem desenvolver-se em indivíduos gravemente afetados. Os autoanticorpos também ocorrem, geralmente em associação ao lúpus eritematoso sistêmico. Dados preliminares de um ensaio clínico em andamento com fator XIII recombinante indicam que ele é seguro e eficaz na prevenção de sangramentos em pacientes com deficiência fator XIII.[14]

Disfibrinogenemia e Afibrinogenemia

Aproximadamente 300 fibrinogênios anormais foram descritos; todavia, poucos causam sintomas hemostáticos. Os fibrinogênios anormais são proteínas raras herdadas autossomicamente. As deficiências de fibrinogênio quantitativo (afibrinogenemia e hipofibrinogenemia) podem resultar de mutações que afetam a síntese ou o processamento de fibrinogênio, enquanto os defeitos qualitativos (disfibrinogenemia) são causados por mutações que levam à polimerização anormal ou ligações cruzadas ou montagem defeituosa do sistema fibrinolítico.

Manifestações clínicas

Mais de 50% das disfibrinogenemias são assintomáticas, 25% estão associadas a uma tendência hemorrágica leve (comumente causada por liberação defeituosa de fibrinopeptídeo A) e 20% predispõem os indivíduos à trombofilia (geralmente causada por comprometimento da fibrinólise) (Cap. 176). Hemorragia e trombose concomitantes também podem ocorrer. A prevalência da disfibrinogenemia em pacientes com histórico de episódio tromboembólico aproxima-se de 0,8%. Uma alta prevalência da disfibrinogenemia foi relatada entre pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica, implicando alterações na estrutura molecular de fibrina no desenvolvimento desse distúrbio (Cap. 68). As mulheres apresentam uma alta incidência de complicações relacionadas à gravidez, como abortos espontâneos e eventos tromboembólicos pós-parto. Os exames laboratoriais de tempo de trombina e de reptilase (tempos de coagulação baseados em plasma com substituição da trombina exógena por veneno de cobra *Bothrops atrox*) não são úteis em predizer se um fibrinogênio anormal será pró-trombótico, pró-hemorrágico ou assintomático. Entretanto, o histórico clínico, os estudos de liberação de fibrinopeptídeos e estudos de polimerização da fibrina podem ser úteis. As disfibrinogenemias clinicamente insignificantes podem ser adquiridas em associação com carcinoma hepatocelular (Cap. 196).

Ao contrário da síntese hepática de uma proteína qualitativamente anormal na disfibrinogenemia, a afibrinogenemia congênita, um distúrbio autossômico recessivo, representa a produção acentuadamente deficiente de uma proteína normal. As complicações hemorrágicas graves com risco de vida podem ocorrer em qualquer local, começando ao nascimento com a hemorragia umbilical. A hemorragia intracraniana é uma causa frequente de morte. A má cicatrização de feridas é característica. Todos os ensaios baseados em coagulação dependentes da detecção de um coágulo de fibrina, como ponto terminal, estão acentuadamente prolongados. A afibrinogenemia geralmente é detectável por ensaios funcionais ou imunológicos específicos. A disfunção plaquetária pode acompanhar a afibrinogenemia e exacerbar o sangramento.

Diagnóstico

Anormalidades frequentemente são detectadas incidentalmente quando se observa em testes rotineiros de coagulação o decréscimo na concentração de fibrinogênio e tempos de coagulação e de trombina prolongados. Em avaliações mais avançadas, a discordância entre níveis imunológicos e funcionais de fibrinogênio (>50 mg/dL mais antigênico que normal) é observada; os tempos de coagulação usando veneno de cobras (reptilase ou ancrod) são variavelmente prolongados.

Tratamento

Deficiências de fibrinogênio podem ser corrigidas pela administração de PFC, crioprecipitado ou concentrado de fibrinogênio derivado de plasma (Riastap®, CSL Behring) e atenuado (pasteurizado). O objetivo de reposição é um nível plasmático de 100 mg/dL, e como a meia-vida biológica circulante é de pelo menos 96 horas, o tratamento a cada três a quatro dias é adequado. Os esquemas de profilaxia primária podem ser úteis na afibrinogenemia; para traumatismos ou cirurgias pode ser feita reposição profilática ou de demanda. Deve-se fazer avaliação cuidadosa de risco-benefício para determinar se os indivíduos com manifestações trombofílicas devem receber anticoagulação em longo prazo (Cap. 176). O Riastap® não é recomendado para uso na disfibrinogenemia. O plasma tratado com solvente/detergente (Octaplas®, Octapharma), um *pool* de plasma humano que reduz as reações alérgicas e lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI), ou PFC tratado com psoraleno (quando licenciado pela U.S. Food and Drug Administration [FDA]) podem fornecer uma terapia alternativa.

Deficiência de Fator V

O fator V é um componente do complexo da protrombinase que incorpora os fatores Va e Xa na membrana fosfolipídica das plaquetas para a ativação da protrombina (fator II) em trombina (Cap. 171).

Deficiência congênita do fator V

A deficiência do fator V é um distúrbio autossômico recessivo raro (1 em 1 milhão de nascidos). A proteína fator V de Leiden, que é responsável pela resistência à proteína C ativada e trombofilia, não afeta a atividade coagulante do fator V (Cap. 176). A gravidade da deficiência de fator V plasmático correlaciona-se bem menos com o risco de sangramento clínico do que o conteúdo de fator-α V plaquetário nos grânulos (que não pode ser medido no laboratório clínico). Essa observação ilustra o papel crucial das plaquetas em promover a hemostasia adequada nos locais de sangramento e explicar por que as transfusões de plaquetas normais podem ser preferidas ao PFC para o tratamento de episódios hemorrágicos secundários à deficiência congênita ou adquirida do fator V. A hemostasia pode ser mantida sem correção da atividade plasmática do fator V (>25% de normal).

Deficiências combinadas com os fatores V e VIII

Os fatores V e VIII são, estruturalmente, proteínas homólogas, e deficiências combinadas desses fatores ocorrem como uma desordem autossômica recessiva com uma prevalência de 1 em 100.000 nascimentos entre os judeus sefarditas. A gravidade da hemorragia é determinada pelos níveis desses fatores, geralmente variando de 5% a 30% do normal. A terapia de reposição deve objetivar a normalização da atividade de ambas as proteínas de coagulação.

Deficiência adquirida de fator V

A deficiência adquirida de fator V foi descrita em indivíduos expostos ao fator V bovino que contamina os preparados de trombina usados topicamente para controlar o sangramento durante a cirurgia cardiovascular. Essa anormalidade provavelmente representa o desenvolvimento de anticorpos antifator V bovino que exibem uma reação cruzada com a proteína do fator V humano. O sangramento profuso acompanha essa complicação.

Deficiências da Coagulação Dependente de Vitamina K

Deficiências de fatores II, VII e X

Fisiopatologia e manifestações clínicas

As coagulopatias por deficiência de vitamina K e insuficiência hepática são discutidas no Capítulo 175. As deficiências congênitas dos fatores II (protrombina), VII e X são distúrbios hereditários raros transmitidos de modo autossômico. Os heterozigotos (com níveis de fatores de aproximadamente 20% do normal) são normalmente assintomáticos, exceto no período neonatal, quando a deficiência fisiológica de vitamina K exacerba a deficiência subjacente do fator de coagulação. Os homozigotos com níveis de fatores de coagulação abaixo de 10% do normal manifestam sintomas variáveis. Assim como ocorre com outras coagulopatias, em geral essas deficiências são suspeitadas após o sangramento no coto umbilical do neonato. Daí em diante, a menos que a terapia de reposição ou profilática seja providenciada, esses pacientes estão sujeitos a hemorragia mucosa, como epistaxe, menorragia e extrações dentárias; hemartroses e hematomas intramusculares; hemorragia pós-cirúrgica e pós-traumática.

Deficiência adquirida de fator VII tem sido associada a síndromes de Dubin-Johnson e Gilbert (Cap. 147). A deficiência adquirida do fator IX tem sido associada à doença de Gaucher devido ao fator IX ligar-se ao glicocerebrosídeo (Cap. 208). A deficiência adquirida do fator X e amiloidose são discutidas mais tarde.

Diagnóstico

Nos testes de coagulação, a deficiência do fator VII está associada a um TP prolongado e a um TTPa normal. Esse padrão localiza deficiência na via extrínseca. Ao contrário, deficiências dos fatores II (protrombina) e X prolongam o TP e o TTPa, com os defeitos localizados na via comum de coagulação. Um ensaio de coagulação com base no veneno da víbora de Russell pode diferenciar entre essas duas deficiências; como ativador direto do fator X, o ensaio é prolongado com a deficiência do fator X, mas não com a deficiência do fator II. A mistura do plasma do paciente com plasma normal resulta em uma correção desses ensaios; os ensaios de coagulação específicos usando plasma deficiente na proteína de coagulação a ser pesquisada podem confirmar o diagnóstico.

Tratamento

A terapia de reposição é indicada nos sangramentos sintomáticos agudos e para a profilaxia para a cirurgia. Além do PFC, que tem potencial de transmitir vírus através do sangue, os concentrados do complexo do fator IX podem ser administrados para atingir níveis hemostáticos de quaisquer desses fatores dependentes de vitamina K (a >25% a 30% do normal).

Complicações de sangramentos causadas por autoanticorpos IgG adquiridos direcionados contra qualquer proteína do fator de coagulação podem ser revertidas rapidamente, embora temporariamente, por imunoadsorção extracorpórea sobre uma coluna anti-humana IgG policlonal ligada a Sepharose ou estafilococo A com uma terapia de reposição concomitante, e de imunossupressão. O fator VIIa recombinante é cada vez mais utilizado para cirurgias naqueles com deficiências congênitas raras de coagulação, mas normalmente em doses mais baixas do que em pacientes hemofílicos com inibidores – geralmente de 10 a 15 μg/kg/dia ou menos por até vários dias.

Deficiência de fator em amiloidose

A deficiência grave adquirida de fator X, frequentemente acompanhada por outras deficiências de outros fatores dependentes de vitamina K, ocasionalmente ocorre em indivíduos com amiloidose sistêmica (Cap. 188). Porque as fibrilas amiloides do sistema reticuloendotelial ligam-se às fontes endógenas ou exógenas de fator X, tratamento de reposição com PFC ou concentrado de complexo do fator IX, até mesmo em grandes quantidades, pode não ser suficiente. O concentrado do fator VIIa recombinante tem sido utilizado para reverter sangramentos agudos. A esplenectomia pode melhorar complicações recorrentes de sangramento.

Outras Anormalidades de Coagulação Adquiridas

Anticoagulante lúpico e a síndrome antifosfolipídio

Epidemiologia

A síndrome do anticorpo antifosfolipídio (SAF) está associada a trombose e perdas gestacionais recorrentes com autoanticorpos dirigidos contra fosfolipídios. Os anticorpos antifosfolipídios (APLs) podem incluir anticoagulante lúpico (ACL), anticorpo anticardiolipina (ACA) ou anti-β2-glicoproteína-I (anti-β2-GPI). A trombocitopenia também é uma descoberta comum nesse distúrbio pró-trombótico. Raramente, falência de múltiplos órgãos pode surgir de trombose generalizada, denominada *SAF catastrófica.*

Fisiopatologia

Nossa compreensão sobre o papel dos anticorpos individuais no diagnóstico de SAF continua a ser aprimorada com estudos clínicos, que também podem contribuir para o desenvolvimento de exames diagnósticos melhores.[15] Foram sugeridos que os efeitos pró-trombóticos dos anticorpos antifosfolipídios podem derivar de sua capacidade de complexar com β2-GPI *in vivo*, (negando, assim, a função moduladora de ligação de fosfolipídio), ou pela inibição antifosfolipídica da ativação da proteína C, interferência na atividade da antitrombina III e/ou ruptura da "defesa" da anexina V, impedindo, assim, a quebra normal de coágulo (fibrinólise). Embora o complemento e a inflamação desempenhem um papel na perda fetal em um modelo murino de SAF, o mecanismo patogênico de perda de gravidez associada ao APL continua obscuro. Embora os anticorpos não β2-GPI detectados por ensaio imunoenzimático (ELISA) ligado à cardiolipina possam desempenhar um papel na SAF obstétrica precoce, e os anticorpos anti-β2-GPI com atividade anticoagulante lúpica desempenhar um papel no aborto tardio, os estudos adicionais são necessários para melhor classificação, compreensão e administração dessa síndrome.

Manifestações clínicas

O anticorpo antifosfolipídio prolonga a coagulação em ensaios *in vitro,* mas geralmente não é associado a sangramento clínico. Raramente o sangramento clínico pode ocorrer quando o APL interage com o fator II (protrombina), produzindo uma deficiência de protrombina adquirida (fator II) associada à destruição acelerada dos complexos de protrombina/ACL da circulação. As tendências de sangramento também surgem quando o anticoagulante lúpico se liga às membranas plaquetárias e produz anormalidades quantitativa e/ou qualitativas de plaquetas. Outras descobertas clínicas na SAF incluem o livedo *reticularis* (Cap. 80), lesões cardíacas valvares e nefropatia. Clinicamente, embora a trombose arterial e venosa (Cap. 176) possa ocorrer em SAF, a mais relevante é a trombose venosa e o AVC em adultos jovens. Uma avaliação diagnóstica naqueles com trombose arterial deve incluir a ecocardiografia transesofágica para excluir uma fonte cardíaca para coágulo arterial. Em pacientes obstétricas, outras causas de aborto devem ser excluídas. Um estudo de caso-controle indicou que uma história de aborto espontâneo recorrente associada à síndrome antifosfolipídio é um fator de risco para tromboembolismo venoso a longo prazo.[16] Mulheres que não estejam grávidas com manifestações trombóticas associadas à SAF apresentam 50% de risco para eventos recorrentes em um período de cinco anos. Normalmente, episódios trombóticos e vasculares recorrentes ocorrem em um padrão consistente com o evento inicial (p. ex., recorrência venosa, seguida de uma trombose venosa inicial profunda).

Diagnóstico

Por consenso internacional, um diagnóstico da SAF é baseado em critérios clínicos e laboratoriais.[17] Os critérios clínicos incluem (1) trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos em qualquer tecido ou órgão; e (2) morbidade na gravidez. O último inclui um ou mais óbitos fetais antes de dez semanas de gestação; uma ou mais de perda de gravidez antes de 34 semanas devido a eclampsia, pré-eclampsia ou insuficiência placentária; ou três ou mais abortos espontâneos antes de dez semanas. A SAF pode ser suspeitada em quadros de abortos espontâneos recorrentes ou eventos tromboembólicos relacionados à gravidez; em casos de detecção de trombose arterial cerebral em adultos jovens; naqueles com lúpus eritematoso sistêmico (20% a 40%; Cap. 266) ou outras doenças autoimunes ou malignidades linfoproliferativas; naqueles que estão recebendo medicamentos psicotrópicos (p. ex., clorpromazina); ou quando os ensaios de coagulação incidental revelam o prolongamento de TTPa.

Os critérios laboratoriais[18] incluem um ou mais anticorpos antifosfolipídios em altos títulos (ACL. ACA anti-β2-GPI) em pelo menos duas ocasiões separadas por no mínimo 12 semanas de intervalo. Os APLs podem ser detectados por três ensaios: o ensaio anticoagulante lúpico, o ensaio anticardiolipina ELISA e o ensaio β2-GPI ELISA. O ensaio ACL inclui um teste de triagem, com base em um tempo de coagulação prolongado dependente de fosfolipídios; um teste de mistura que distingue o inibidor (falha ao corrigir em uma mistura de 1:1) de um estado de deficiência (corrige em uma mistura de 1:1); e um teste confirmatório com base na neutralização

plaquetária para demonstrar que o inibidor é dependente de fosfolipídios (correção do tempo de coagulação) ou reagente TTPa modificado com base na ligação de fase hexagonal de fosfolipídios ao ACL. A ACA ELISA mede os anticorpos em soro diluído que se ligam às placas revestidas de cardiolipina, incluindo os que se ligam à cardiolipina isoladamente ou que se ligam à β2-GPI bovina, e a IgG e IgM, mas pode perder o fosfolipídio ligado a β2-GPI humana. O β2-GPI ELISA detecta os anticorpos que se ligam às placas irradiadas e revestidas por β2, mas reduz a especificidade devido à ligação aos anticorpos não patogênicos. A positividade em múltiplos ensaios está fortemente associada à trombose e ao aborto: o risco de trombose primária entre indivíduos assintomáticos positivos para ACL, ACA e anticorpos β2-GPI, os chamados pacientes triplo-positivos, é de 5,3% ao ano. Dos três ensaios, o β2-GPI ELISA está mais fortemente associado à trombose e aborto recorrente inicial; o ensaio ACL é associado à trombose venosa, derrame e aborto tardio. O maior peso é dado a um teste ACL positivo. Do ponto de vista prático, o teste para todos os três anticorpos no momento do diagnóstico é recomendado para orientar o acompanhamento, pois anticoagulantes orais podem interferir no teste ACL.

Tratamento

Por causa do alto risco de uma tromboembolia recorrente, os pacientes com SAF devem receber terapia antitrombótica. A abordagem é baseada na obtenção de um equilíbrio entre o risco de trombose e as complicações por sangramento, especialmente naqueles com trombocitopenia. Devido à informação limitada de ensaios clínicos randomizados, as recomendações para SAF são semelhantes àquelas para pacientes sem SAF – isto é, para uso de heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular (HBPM), com uma sobreposição de quatro a cinco dias com varfarina, para tromboembolismo venoso (TEV) agudo, seguido por varfarina a longo prazo para obtenção de uma razão normalizada internacional (INR) de 2,0 a 3,0. Essa recomendação é baseada em um estudo clínico randomizado indicando nenhuma diferença nas taxas de sangramento com alta intensidade (INR >3,0) *versus* a anticoagulação de baixa intensidade (INR 2,0 a 3,0). Em indivíduos com trombocitopenia, o monitoramento mais frequente de INR pode ser justificado para evitar complicações hemorrágicas. A duração de anticoagulação naqueles com e sem SAF é feita com base em um equilíbrio entre recorrência de VTE e sangramento.

Para mulheres com SAF e perda de gestação mas sem trombose no passado, o objetivo é prevenir a perda de gestação recorrente. Com base em estudos prospectivos indicando maiores índices de natalidade com ácido acetilsalicílico e heparina, as recomendações incluem uma dose baixa de ácido acetilsalicílico (81 mg) em combinação com heparina profilática ou HBPM no período antes do parto.

Entre aqueles com trombocitopenia associada à SAF e uma contagem de plaquetas abaixo de 20 a 30 × 10^9/L, no contexto de sangramento ou quando o potencial sangramento excede o risco de sangramento pelo tratamento do TEV, o tratamento é semelhante àquele para púrpura trombocitopênica idiopática (Cap. 172). Isso inclui esteroides, imunoglobulina intravenosa e agentes imunossupressores (p. ex., ciclofosfamida, azatioprina, rituximabe *off-label*). Os relatos de casos indicam que danazol, dapsona, ácido acetilsalicílico e cloroquina podem ser adjuntos úteis. Em mulheres grávidas com trombocitopenia associada à SAF, o tratamento é aconselhado antes da anestesia epidural ou do parto cesariano. Neste último caso, o parto prematuro sob cobertura de imunoglobulina intravenosa é recomendado.

O tratamento de sangramento associado à SAF é dependente do local e gravidade do sangramento. Para sangramento durante a anticoagulação, o anticoagulante deve ser suspenso e um antídoto (p. ex., protamina) administrado, se disponível. Para sangramento de trombocitopenia, as transfusões de plaquetas devem ser feitas juntamente com transfusões de hemácias, se necessário. Se tanto a trombose quanto o sangramento ocorrem, o tratamento deve ser dirigido para o componente que é mais ameaçador à vida. Em pacientes com alto risco de sangramento, os anticoagulantes devem ser restringidos ou administrados em doses mais baixas; aqueles com alto risco trombótico, apesar da trombocitopenia, devem ser anticoagulados e receber simultaneamente agentes para reforçar a contagem de plaquetas. O cálcio suplementar e a vitamina D devem ser administrados para minimizar os riscos de osteoporose para aqueles que receberam o uso prolongado de heparina.

Na complicação multissistêmica potencialmente fatal, chamada síndrome antifosfolipídio catastrófica, a qual é caracterizada por evidência histopatológica de trombose de pequenos vasos e disfunção de múltiplos órgãos (p. ex., pulmão, cérebro, coração, rins, pele e/ou trato gastrointestinal) ao longo de um curto período de tempo, a anticoagulação máxima, a troca plasmática e a terapia imunossupressora têm sido utilizadas. Um relato recente mostrou que o eculizumabe, um inibidor do terminal do complemento, foi eficaz em um paciente com síndrome antifosfolipídio catastrófica recorrente.[19]

Referência de Grau A

A1. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014;123:317–325.

A2. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357:535–544.

A3. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost*. 2011;9:700–710.

A4. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost*. 2012;10:359–367.

A5. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med*. 2011;365:1684–1692.

A6. Hay CRM, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119:1335–1344.

Referências Gerais

1. MacCallum P, Bowles L, Keeling D. Diagnosis and management of heritable thrombophilias. *BMJ*. 2014;349:g4387.
2. Young G, Sørensen B, Dargaud Y, et al. Thrombin generation and whole blood viscoelastic assays in the management of hemophilia: current state of art and future perspectives. *Blood*. 2013;121:1944–1950.
3. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med*. 2013;369:2313–2323.
4. Shapiro A. Development of long-acting recombinant F VIII and F IX Fc fusion proteins for the management of hemophilia. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13:1287–1297.
5. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood*. 2013;121:4046–4055.
6. Gouw SC, van der Bom HM, Ljung R, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2013;368:231–239.
7. Oldenburg J, Brackmann HH. Prophylaxis in adult patients with severe haemophilia A. *Thromb Res*. 2014;134(Suppl 1):S33–S37.
8. Scott DW, Pratt KP, Miao CH. Progress toward inducing immunologic tolerance to factor VIII. *Blood*. 2013;121:4449–4456.
9. Leissinger C, Josephson CD, Granger S, et al. Rituximab for treatment of inhibitors in haemophilia A. A Phase II study. *Thromb Haemost*. 2014;112:445–458.
10. Walsh CE, Batt KM. Hemophilia clinical gene therapy: brief review. *Trans Res*. 2013;161:307–312.
11. Chang HH, Chiang BL. The diagnosis and classification of autoimmune coagulopathy: an updated review. *Autoimmun Rev*. 2014;13:587–590.
12. Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Hemophilia (EACH2) Registry. *Blood*. 2012;120:39–46.
13. Hsieh L, Nugent D. Rare factor deficiencies. *Curr Opin Hematol*. 2012;19:380–384.
14. Inbal A, Oldenburg J, Carcao M, et al. Recombinant factor XIII: a safe and novel treatment for congenital factor XIII deficiency. *Blood*. 2012;119:5111–5117.
15. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:1033–1044.

16. Martinez-Zamora MA, Peralta S, Creus M, et al. Risk of thromboembolic events after recurrent spontaneous abortion in antiphospholipid syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:61–66.
17. Pengo V. APS—controversies in diagnosis and management, critical overview of current guidelines. *Thromb Res*. 2011;127(suppl 3):S51–S52.
18. Favaloro EJ, Wong RC. Laboratory testing for the antiphospholipid syndrome: making sense of antiphospholipid antibody assays. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49:447–461.
19. Shapira I, Andrade D, Allen SL, et al. Induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2719–2723.

No Brasil

De acordo com dados do Ministério da Saúde de 2015, o número de pacientes com coagulopatias hereditárias diagnosticadas no Brasil é de 21.066, dos quais 9.616 (45,7%) são portadores de hemofilia A; 1.881 (8,9%) de hemofilia B; 6.544 (31,1%) da doença de von Willebrand e 3.025 (14,4%) possuem outras desordens hemorrágicas. A maioria dos casos diagnosticados e notificados hoje está nas regiões Norte e Nordeste. Cerca de 98% dos casos de hemofilia são do sexo masculino, e estima-se que as hemofilias A e B incidam em 1:5.000 a 1:10.000 e 1:35.000 a 1:50.000 dos nascimentos masculinos, respectivamente.

No Brasil 38,3% dos pacientes com hemofilia A possuem a forma grave da doença, seguidos por 25,0% de pacientes com a forma leve e 23,7% de pacientes com a forma moderada. Em relação à hemofilia B, 33,4% dos casos se enquadram como formas moderadas, 31,4% como formas graves e 22,2% como formas leves. Ainda há grande número de casos notificados sem informações sobre a gravidade, especialmente em estados do Norte e Nordeste. Em 2014 os portadores de hemofilia foram testados para a presença de inibidor (teste de triagem). Houve positividade em 7,3% e 1,4% dos pacientes com hemofilia A e B, respectivamente. Ainda há grande número de pacientes não testados ou com informações indisponíveis no registro.

Os brasileiros portadores de coagulopatias hereditárias são acompanhados nos hemocentros dos estados, e os dados clínicos são enviados ao Ministério da Saúde, que disponibiliza concentrados plasmáticos do fator deficiente para infusão e controle da doença. Há atualmente cobertura para programas de profilaxia primária, secundária e terciária para os pacientes hemofílicos. Também é disponibilizado suporte medicamentoso para aqueles doentes com inibidores (profilaxia, imunotolerância).

As deficiências dos fatores I, II, V, VII, X, XI e XIII são denominadas coagulopatias raras. Em 2014 havia 1.282 pacientes portadores desses transtornos hemorrágicos no Brasil. A deficiência de fator VII é a mais prevalente (56,4%). Os pacientes portadores de coagulopatias raras também são incluídos no registro nacional do Ministério da Saúde e recebem tratamento e acompanhamento médico financiado pelo Sistema Único de Saúde.

Bibliografia

Coagulopatias Hereditárias no Brasil (2015) - Ministério da Saúde - http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/perfil_coagulopatias_hereditarias_brasil_2014.pdf.

Doenças hemorrágicas: coagulação intravascular disseminada, insuficiência hepática e deficiência de vitamina K

Andrew I. Schafer

Coagulação intravascular Disseminada

Definição

A coagulação intravascular disseminada (CID), também chamada de coagulopatia de consumo ou desfibrinação, é causada por ampla variedade de doenças graves (Tabela 175-1). Na maioria dos pacientes, o processo subjacente domina o quadro clínico, porém em alguns casos, (p. ex., neoplasia maligna oculta; envenenamento) a CID pode ser a manifestação inicial ou predominante da doença. A CID nunca ocorre de forma isolada, sem uma causa iniciadora.

Tabela 175-1

Maiores causas da coagulação intravascular disseminada

INFECÇÕES
Septicemia bacteriana por Gram-negativo
Outras bactérias, fungos, vírus, febre das Montanhas Rochosas, malária
REAÇÕES IMUNOLÓGICAS
Reação transfusional (incompatibilidade ABO)
Rejeição de transplante
COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS
Embolia de líquido amniótico
Feto morto retido
Descolamento prematuro da placenta
Toxemia, pré-eclampsia
Aborto séptico
NEOPLASIAS MALIGNAS
Câncer de pâncreas
Adenocarcinoma
Leucemia pró-mielocítica aguda
INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA
PANCREATITE AGUDA
ENVENENAMENTO
SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO
TRAUMA, CHOQUE
Lesão cerebral
Lesão por esmagamento
Queimaduras
Hipotermia ou hipertermia
Embolia gordurosa
Hipóxia, isquemia
Cirurgia
DOENÇAS VASCULARES
Hemangioma gigante (síndrome de Kasabach-Merritt)
Aneurisma da aorta
Tumores vasculares

Fisiopatologia

A CID é fisiopatologicamente um processo trombótico. No entanto, a manifestação clínica pode ser uma hemorragia difusa em casos agudos. O mecanismo fisiopatológico básico (Fig. 175-1), independentemente da causa, é a entrada na circulação de substâncias pró-coagulantes que desencadeiam a ativação sistêmica da cascata da coagulação e das plaquetas, com resultante deposição disseminada de fibrina-plaqueta-trombina no interior da microvasculatura.[1] Na maioria dos casos, o

estímulo pró-coagulante é o fator tecidual, uma lipoproteína que normalmente não é exposta ao sangue. Na CID, o fator tecidual ganha acesso ao sangue por lesão de tecido, pela elaboração por células malignas ou pela sua expressão na superfície de monócitos e células endoteliais por mediadores inflamatórios. Componentes da resposta inflamatória e do sistema de coagulação são reciprocamente ativados em algumas formas de CID, tais como na sepse. O fator tecidual provoca a geração da protease de coagulação, trombina, o que induz a formação de fibrina e ativação plaquetária. Em alguns casos específicos de CID, outros pró-coagulantes que não o fator tecidual (p. ex., a protease cisteína ou mucina em certas neoplasias malignas), e outras proteases que não a trombina (p. ex., a tripsina na pancreatite, enzimas exógenas no envenenamento), fornecem o estímulo pró-coagulante.

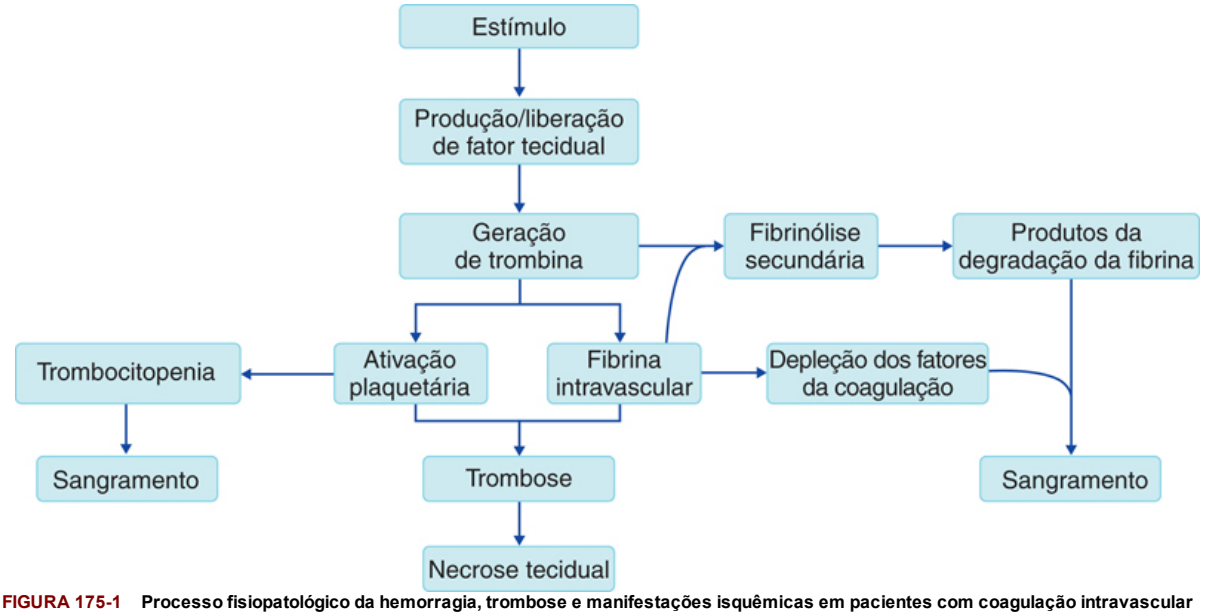

FIGURA 175-1 Processo fisiopatológico da hemorragia, trombose e manifestações isquêmicas em pacientes com coagulação intravascular disseminada.

Na CID aguda, não compensada, os fatores de coagulação são consumidos a uma taxa que excede a capacidade do fígado para sintetizá-los, e as plaquetas são consumidas acima da capacidade dos megacariócitos de medula óssea de liberar novas plaquetas. As manifestações laboratoriais resultantes sob essas circunstâncias são o tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) prolongados e trombocitopenia. O aumento da formação de fibrina na CID estimula um processo intensificado de fibrinólise secundária, no qual ativadores do plasminogênio geram plasmina para digerir fibrina (e fibrinogênio) em produtos de degradação de fibrina(gênio), (PDFs). Os PDFs são potentes anticoagulantes circulantes que posteriormente contribuem para as manifestações de sangramento da CID. A deposição intravascular de fibrina pode causar a fragmentação de glóbulos vermelhos e levar ao aparecimento de esquizócitos nos esfregaços sanguíneos; no entanto, anemia hemolítica microangiopática franca é incomum na CID. A trombose microvascular oclusiva na CID pode comprometer o fornecimento de sangue para alguns órgãos e levar à falência de múltiplos órgãos, especialmente quando acompanhada por distúrbios sistêmicos, hemodinâmicos e metabólicos.

Causas Subjacentes

A CID sempre tem uma causa subjacente que geralmente precisa ser identificada e eliminada para que a coagulopatia possa ser tratada com êxito. O desenvolvimento de CID em muitas dessas doenças está associado a um prognóstico desfavorável. A infecção é a causa mais comum de CID. A síndrome é particularmente associada à septicemia por Gram-negativo ou Gram-positivo (Cap. 108), embora possa ser provocada por uma variedade de outras bactérias, fungos, vírus, rickétsias e microrganismos protozoários.

A placenta e o conteúdo uterino são fontes ricas de fator tecidual e outros pró--coagulantes que são normalmente excluídas da circulação materna; um espectro de manifestações clínicas da CID pode acompanhar complicações obstétricas quando essa barreira é rompida, especialmente no terceiro trimestre. Este quadro pode variar de uma CID aguda, fulminante e geralmente fatal da embolia amniótica até uma CID crônica ou subaguda com um feto morto retido. Outros problemas obstétricos associados a CID incluem descolamento prematuro de placenta, toxemia e aborto séptico.

Formas crônicas de CID são causadas por uma variedade de neoplasias malignas, particularmente o câncer pancreático (Cap. 194) e adenocarcinomas do trato gastrointestinal secretores de mucina (Cap. 193), nos quais predominam as manifestações trombóticas mais que as hemorrágicas. O tratamento com o ácido *trans*retinoico reduziu enormemente a incidência de CID grave em pacientes com leucemia promielocítica aguda (Cap. 183). Não se sabe se a insuficiência hepática (mais adiante) pode causar CID ou se a sua coexistência apenas exacerba a coagulação intravascular por causa do comprometimento da eliminação de fatores de coagulação ativados, plasmina e PDF. Veneno de cobra contém uma variedade de substâncias que podem afetar a coagulação e a permeabilidade endotelial. Picadas de cascavel e outras víboras podem induzir intensa CID devido à introdução dessas toxinas exógenas e liberação de fator de tecido endógeno pela necrose tecidual.

A probabilidade e o grau de CID causado por trauma, cirurgia e choque (Cap. 106) estão relacionados à extensão do dano tecidual e com os órgãos envolvidos. O cérebro é particularmente uma rica fonte de fator tecidual; portanto, lesão cerebral traumática (Cap. 399) pode precipitar CID aguda. Grandes aneurismas da aorta (Cap. 78), hemangiomas gigantes e outras malformações vasculares podem causar CID clínica ou subclínica que é iniciada localmente dentro da vasculatura anormal mas pode "vazar" para a circulação sistêmica.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da CID são determinadas pela natureza, intensidade e duração do estímulo subjacente. A coexistência de doença hepática agrava a CID de qualquer causa. A CID de baixo grau é frequentemente assintomática e diagnosticada apenas por anormalidades laboratoriais. Complicações trombóticas da CID ocorrem mais frequentemente nas doenças crônicas, como, por exemplo, na síndrome de Trousseau no câncer (Cap. 176). A CID pode apresentar-se como acrocianose e gangrena digital em pacientes em estado crítico, hemodinamicamente comprometidos e em uso de vasopressores. Necrose hemorrágica da pele (Fig. 175-2) e púrpura fulminante podem também ser manifestações de CID. Sangramento é o achado clínico mais comum na CID aguda, descompensada. O sangramento pode ser limitado a sítios de intervenção ou em anormalidades anatômicas, mas tende a ser generalizado em casos mais graves, inclusive com equimoses generalizadas e sangramento difuso de mucosas e orifícios.

FIGURA 175-2 Coagulação intravascular disseminada resultante de septicemia por estafilococos.
Observe a hemorragia cutânea característica que vai desde pequenas lesões purpúricas até grandes equimoses. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial da CID aguda grave geralmente não é difícil. O consumo e a inibição da função dos fatores de coagulação causam prolongamento do TP, TTPa e do tempo de trombina. O consumo de plaquetas provoca trombocitopenia. Fibrinólise secundária gera títulos aumentados de PDFs, que podem ser medidos por aglutinação de látex ou ensaios de D-dímero. Alguns esquizócitos podem ser vistos no esfregaço do sangue periférico, porém este achado não é nem sensível nem específico de CID. Formas crônicas ou compensadas de CID são mais difíceis de diagnosticar, com padrões muito variáveis de anormalidades nos testes de coagulação de investigação de CID.[2,3] Aumento de dímeros D e o TP prolongado são achados geralmente mais sensíveis do que as alterações do TTPa e da contagem de plaquetas. A supercompensação na síntese dos fatores de coagulação consumidos e de plaquetas em algumas formas crônicas da CID pode, na verdade, causar encurtamento do TP e TTPa ou trombocitose (ou ambos), embora os níveis elevados de dímeros D indiquem fibrinólise secundária nestes casos.

O diagnóstico diferencial mais difícil de CID ocorre em pacientes que têm doença hepática concomitante. A coagulopatia da insuficiência hepática (seção Insuficiência Hepática mais adiante) é geralmente indistinguível da CID, em parte porque a disfunção hepática avançada é acompanhada, de fato, por um estado de CID. Na insuficiência hepática, a combinação da diminuição da síntese de fatores da coagulação, depuração comprometida dos fatores da coagulação ativados, fibrinólise secundária, plaquetopenia da hipertensão portal e hiperesplenismo pode tornar a coagulopatia praticamente impossível de diferenciar da CID. As microangiopatias trombóticas, incluindo a púrpura trombocitopênica trombótica e a síndrome hemolítico-urêmica, a síndrome de "hemólise, elevação das enzimas hepáticas e baixa contagem de plaquetas" (HELLP) em pacientes obstétricas[4] e outras formas de consumo plaquetário e trombocitopenia (Cap. 172) não são acompanhadas por ativação de fatores de coagulação ou fibrinólise secundária; por conseguinte, o TP, TTPa, tempo de trombina e dímeros D são geralmente normais nestes distúrbios. Esquizócitos, sempre com franca hemólise, são muito mais proeminentes no esfregaço periférico na púrpura trombocitopênica trombótica e na síndrome hemolítico-urêmica (Cap. 172) do que na CID.

A *hiperfibrinólise primária* é contestada como uma entidade distinta.[5] Alguns pacientes com quadro clínico sério de diástese hemorrágica, no entanto, têm evidência laboratorial predominantemente de fibrinólise, incluindo altos níveis de PDFs (dímeros D) e grave hipofibrinogenemia, com relativamente pequeno consumo dos fatores de coagulação e contagem normal ou quase normal de plaquetas. Estes achados incomuns, que se aproximam dos achados esperados na terapia fibrinolítica, ocasionalmente são encontrados em pacientes com câncer de próstata.

Tratamento

O sucesso do tratamento da CID (Tabela 175-2) exige que a causa subjacente seja identificada e eliminada. Todas as outras terapias, incluindo suporte hemodinâmico, reposição dos fatores de coagulação e de plaquetas e inibidores farmacológicos da coagulação e da fibrinólise, são somente medidas temporizadoras. Devido à dificuldade de estudar esta síndrome complexa e com múltiplas causas através de ensaios clínicos randomizados e controlados, as diretrizes atuais para o tratamento geralmente não são baseadas em evidências de alto grau.[6]

Tabela 175-2

Tratamento da coagulação intravascular disseminada

Identificar e eliminar a causa subjacente
Nenhum tratamento nos casos leves, assintomáticos e autolimitados
Suporte hemodinâmico conforme indicado nos casos graves
Terapia com hemocomponentes
Indicações: sangramento ativo ou de alto risco
Plasma fresco congelado
Plaquetas
Em alguns casos, considerar crioprecipitado, antitrombina III
Terapia medicamentosa
Indicações: heparina para CID com manifestações trombóticas ou acrocianose e sem hemorragia ativa; agentes antifibrinolíticos geralmente são contraindicados, exceto quando há risco de vida, sangramento e falha da terapia com reposição de hemocomponentes

CID = coagulação intravascular disseminada.

Em muitos pacientes com CID assintomática e autolimitada, que apresentam somente manifestações laboratoriais da coagulopatia, o tratamento pode ser desnecessário. Nos pacientes que estão sangrando ativamente ou naqueles com alto risco de sangramento, o tratamento de escolha com hemocomponentes são as transfusões de plaquetas para melhorar a trombocitopenia e plasma fresco congelado para substituir todos os fatores de coagulação consumidos, e corrigir o TP e o TTPa prolongados. Grandes volumes de plasma (p. ex., >6 U/24 horas) podem ser necessários para reduzir o sangramento nos casos graves. Em alguns pacientes que têm particularmente hipofibrinogenemia intensa, a transfusão adicional de crioprecipitado, um concentrado de plasma enriquecido de fibrinogênio, pode ser útil. A preocupação teórica de que esses produtos de sangue poderiam "alimentar o fogo" e agravar a CID não tem apoio da experiência clínica.

O uso de inibidores farmacológicos de coagulação e da fibrinólise na CID é controverso. A heparina teria o benefício teórico porque bloqueia a ativação da trombina e extingue a coagulação intravascular e a resultante fibrinólise secundária. Na prática, a heparina pode exacerbar a tendência a sangramento na CID aguda. A heparina é geralmente reservada para formas especiais de CID, incluindo aquelas com manifestações de trombose ou acrocianose e formas que acompanham o câncer, as malformações vasculares, feto morto retido e, possivelmente, na leucemia pró-mielocítica aguda, nas quais não existe sangramento ativo. Nos casos de CID com trombose ou isquemia acral predominante, heparina não fracionada deve ser usada em infusão contínua, devido à sua meia-vida curta e reversibilidade no caso de aumento do sangramento. O monitoramento do TTPa, na presença de CID pode ser problemático, portanto a infusão de heparina neste cenário deve ser seguida principalmente pela resposta clínica e melhora nos resultados de outros testes de coagulação (p. ex., plaquetopenia). Agentes antifibrinolíticos, incluindo ácido ε-aminocaproico e ácido tranexâmico, estão geralmente contraindicados na CID. Ao bloquear a resposta fibrinolítica secundária a CID, estes fármacos causam deposição de fibrina e podem precipitar a trombose. Agentes antifibrinolíticos podem ser eficazes na redução dos sangramentos intensos que colocam o paciente em risco de vida na CID, no entanto, especialmente nos casos extremos, em que a substituição agressiva de hemocomponentes não consegue controlar a hemorragia; em tais situações, infusão simultânea de baixas doses de heparina pode reduzir o risco de trombose. Os sangramentos e os parâmetros laboratoriais da CID também podem ter melhora com o fator VII ativado recombinante (rFVIIa), em pacientes cujo sangramento não é controlado por medidas habituais.

A proteína C ativada recombinante humana (PCArh) foi aprovada em 2001 para uso na sepse grave ou choque séptico, que são muitas vezes acompanhados por CID. Os mecanismos pelos quais se acredita que a PCArh modifique o curso da doença são através das suas ações sobre a coagulação desregulada e trombose microvascular subsequente, bem como pelos seus possíveis efeitos anti-inflamatórios. No entanto, estudos posteriores não confirmaram o benefício de redução de mortalidade com PCArh em pacientes com choque séptico ou qualquer dos seus subgrupos prescritos,[A1] ou em grupos que eram considerados menos gravemente doentes, com menor risco de morte por sepse (escores Acute Physiology and Chronic Health Evaluation ou APACHE II <25 ou falência de órgão único), e com infusões prolongadas ou em pacientes pediátricos. Portanto, a PCArh foi retirada do mercado pelo seu fabricante em 2011. No entanto, a controvérsia persistiu com a publicação posterior de ensaios de meta-análises e observacionais favoráveis.[7] Embora o inibidor da via do fator tecidual recombinante, concentrados de antitrombina III e trombomodulina solúvel humana possam ter alguma eficácia na melhoria dos parâmetros laboratoriais de CID, o benefício de sobrevida global com estes agentes em pacientes com CID não foi demonstrado.

Insuficiência hepática

As complicações hemorrágicas em pacientes com doença hepática avançada (Caps. 153 e 154) podem ser graves e até mesmo fatais, e são as causas diretamente relacionadas com cerca de 20% das mortes associadas à insuficiência hepática. A extensão da tendência hemorrágica depende da gravidade e do tipo de doença hepática envolvida. Cerca de um terço das mortes em pacientes submetidos a transplante de fígado é decorrente de hemorragia peroperatória.

Fisiopatologia

O mecanismo fisiopatológico do sangramento na insuficiência hepática é complexo e multifatorial.[8] Anormalidades anatômicas decorrentes da hipertensão portal são frequentemente as principais causas de hemorragia gastrointestinal em pacientes com doença hepática. O sangramento gastrointestinal superior pode ser causado por varizes esofágicas ou por gastrite hemorrágica (gastropatia congestiva), ao passo que o sangramento gastrointestinal inferior, embora raramente fatal, pode ser devido a hemorroidas.

A complexidade da coagulopatia sistêmica da insuficiência hepática não é surpreendente, uma vez que o fígado é o órgão principal de síntese de fatores da coagulação e fatores fibrinolíticos, bem como de seus inibidores proteicos (Tabela 175-3). Portanto, a hemostasia deficiente na insuficiência hepática é acompanhada por alterações opostas pró-trombóticas. Os hepatócitos produzem todos os fatores da coagulação exceto o fator de von Willebrand, e a doença parenquimatosa hepática avançada resulta em síntese diminuída dessas proteínas. Doença hepática também pode causar deficiência de γ-carboxilação de vitamina K-dependentes dos fatores pró-coagulantes II, VII, IX e X, assim como das proteínas C e S anticoagulantes. Anormalidades funcionais de fibrinogênio, denominadas desifibrinogenemias, são frequentemente encontradas em várias formas de doença hepática, em particular no carcinoma hepatocelular. A maioria das formas avançadas de doença hepática são acompanhadas de algum grau de CID causada por deficiência de síntese de inibidores da coagulação do sangue e defeito hepatocelular na eliminação de fatores de coagulação ativados. CID e risco de hemorragia são exacerbados pela aumento da atividade fibrinolítica (hiperfibrinólise) na doença do fígado causada pelo aumento dos níveis do ativador plasminogênio tecidual acompanhado pela síntese diminuída de inibidores do plasminogênio ativado e da plasmina.

Tabela 175-3

Anormalidades da coagulação na doença hepática

ANORMALIDADES NA COAGULAÇÃO
Diminuição da síntese de fatores de coagulação
γ-carboxilação dependente de vitamina K prejudicada
Disfibrinogenemia
Coagulação intravascular disseminada
Aumento da atividade fibrinolítica
ANORMALIDADES PLAQUETÁRIAS
Trombocitopenia (hiperesplenismo)
Anormalidades da função plaquetária

Anormalidades quantitativas e qualitativas das plaquetas também contribuem para a diátese hemorrágica de insuficiência hepática. A esplenomegalia congestiva secundária à hipertensão portal provoca aumento da agregação de plaquetas no baço (hiperesplenismo). A plaquetopenia resultante, cujo grau geralmente se correlaciona com o tamanho do baço, raramente causa uma redução da contagem plaquetária abaixo de 30.000/mm^3. Em pacientes alcoólatras, a supressão da trombopoiese na medula óssea pelos efeitos tóxicos do álcool ou pela deficiência de folato pode contribuir para a plaquetopenia. Anormalidades qualitativas das plaquetas também são descritas em pacientes com doença hepática.

O transplante de fígado (Cap. 154) coloca problemas especiais para o sistema da coagulação. Durante a fase de anepática de cirurgia, que dura cerca de duas horas, a cessação completa da síntese de fatores de coagulação provoca prolongamento da TP e TTPa. A liberação do ativador do plasminogênio tecidual pelo fígado recém-transplantado leva a um aumento da fibrinólise e a exacerbação transitória do risco de sangramento no pós-operatório.

Manifestações clínicas

A complicação hemorrágica mais comum da doença hepática é o sangramento gastrointestinal, que é geralmente causado por anormalidades anatômicas e exacerbado pela coagulopatia sistêmica da insuficiência hepática. Sangramento de mucosas de outros sítios, equimoses extensas ou hemorragias mais graves no retroperitônio ou no sistema nervoso central geralmente indicam desequilíbrios mais significativos do sistema de coagulação.

A coagulopatia grave em pacientes com doença hepática torna a biópsia hepática um procedimento potencialmente perigoso. O TP e a contagem de plaquetas podem ser os melhores guias para o risco de hemorragia, mas também têm baixa confiabilidade como preditores de risco de hemorragia com a biópsia hepática. Em geral, a biópsia hepática pode ser realizada com segurança se o TP e TTPa não excederem 1,5 vez os valores de controle e se a contagem de plaquetas for superior a 50.000/mm^3. A American Association for the Study of Liver Diseases concluiu que o risco-benefício em relação a sangramento na biópsia hepática deve ser cuidadosamente considerado caso a caso.[9]

Diagnóstico

Embora o TP e TTPa estejam frequentemente prolongados nos pacientes com doença hepática avançada, o primeiro tende a ser um ensaio mais sensível no início do quadro; um prolongamento desproporcional do TTPa deve levantar suspeita da coexistência de uma coagulopatia, como um anticoagulante lúpico ou inibidor de fator da coagulação. O TP prolongado é também um indicador útil de mau prognóstico em pacientes com cirrose, hepatotoxicidade aguda por acetaminofeno e hepatite viral aguda; no último caso, ele é um indicador de prognóstico melhor que a albumina sérica ou as transaminases. Um prolongamento desproporcional do tempo de trombina pode sugerir a presença de disfibrinogenemia. O hiperesplenismo (Cap. 168), possivelmente associado à deficiência de folato nutricional ou aos efeitos tóxicos agudos de álcool na medula óssea, frequentemente provoca trombocitopenia leve a moderada em pacientes com doença hepática, no entanto deve-se considerar outras causas coexistentes se a contagem de plaquetas for significativamente menor que 30.000/mm^3.

A coagulopatia da insuficiência hepática é frequentemente indistinguível da CID, em parte porque algum grau de CID necessariamente acompanha a doença hepática avançada. Em geral, pacientes com CID possuem uma diminuição mais evidente dos níveis de fator VIII e aumento de dímeros D do que os pacientes com insuficiência hepática. A noção simplista de que um TP prolongado (e por vezes também TTPa), bem como a trombocitopenia, cria um estado natural de "autoanticoagulação" em pacientes com insuficiência hepática ignora o mecanismo fisiopatológico complexo da coagulopatia neste cenário, que envolve um equilíbrio delicado não apenas de anormalidades anti-hemostáticas (que conduzem a uma tendência hemorrágica), mas também alterações pró-hemostáticas (conduzindo a uma tendência trombótica simultânea).[10] Na verdade, o risco de tromboembolismo venoso é duas vezes mais elevado em pacientes com insuficiência hepática do que em controles, mesmo na presença de uma razão normalizada internacional prolongada. O risco trombótico não é apenas localizado, envolvendo trombose venosa da veia porta e outra veia abdominal, mas também sistêmico, abrangendo a trombose venosa profunda de membro inferior e a embolia pulmonar.

Tratamento

O tratamento da coagulopatia de doença hepática pode ser direcionado para a prevenção das complicações hemorrágicas de procedimentos invasivos ou tratamento do sangramento ativo. O tratamento mais eficaz é a transfusão de hemocomponentes com plasma fresco congelado (que contém todos os fatores de coagulação) e transfusões de plaquetas (Cap. 177). Alguns pacientes necessitam de grandes volumes de plasma fresco congelado (15 a 20 mL/kg) para diminuir o prolongamento do TP; raramente, plasmaférese para troca de plasma é necessária para evitar a sobrecarga de fluido nessas situações. Como muitos fatores de coagulação têm meia-vida curta, o plasma fresco congelado pode ter que ser administrado a intervalos de oito a 12 horas para manter os parâmetros dos testes de coagulação em níveis aceitáveis. Em alguns pacientes, especialmente aqueles com colestase, a administração parenteral de vitamina K pode, pelo menos parcialmente, reverter as alterações da coagulação; no entanto, em pacientes com insuficiência hepatocelular avançada, a vitamina K é geralmente ineficaz. Concentrado de complexo de protrombina geralmente é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática, assim como para pacientes com CID, em razão do risco de complicações trombóticas. Por causa da agregação imediata das plaquetas transfundidas no baço aumentado dos pacientes com hiperesplenismo, uma dose maior do que a dose habitual calculada de concentrados plaquetários geralmente é necessária para aumentar significativamente a contagem de plaquetas na circulação. O agonista oral do receptor da trombopoietina eltrombopag (25 a 100 mg/dia) demonstrou aumentar o número de plaquetas em pacientes trombocitopênicos com infecção pelo vírus da hepatite C complicada por fibrose avançada e cirrose, permitindo que pacientes de outra forma inelegíveis possam utilizar a terapia antiviral, levando a um aumento na resposta virológica sustentada.[A2]

Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados do banco de dados Cochrane com o fator VII humano ativado recombinante (rFVIIa) não encontrou nenhuma evidência para apoiar ou rejeitar sua administração em pacientes com doença hepática e hemorragia digestiva alta.[A3] O uso rotineiro de rFVIIa para a coagulopatia da doença hepática não pode ser recomendado neste momento. Desmopressina (DDAVP), que pode encurtar o tempo de sangramento de pacientes com cirrose, pode ser considerada como tratamento auxiliar em pacientes submetidos a procedimentos invasivos.

Deficiência de vitamina K

A vitamina K é necessária para γ-carboxilação dos resíduos de ácido glutâmico dos fatores pró-coagulantes II (protrombina), VII, IX e X e dos fatores anticoagulantes proteína C e proteína S. Essa modificação pós-traducional normalmente torna essas proteínas funcionalmente ativas na coagulação. O TP é mais sensível do que o TTPa

na detecção de estados de deficiência de vitamina K porque o fator VII, o único fator de vitamina K-dependente da via extrínseca coagulação, é o mais lábil dessas proteínas.

As duas principais fontes de vitamina K são a dieta alimentar e a síntese pela flora bacteriana do intestino. Na ausência de má absorção, a deficiência nutricional sozinha raramente causa deficiência de vitamina K clinicamente significativa. A condição pode surgir, no entanto, quando a erradicação da flora intestinal é combinada com ingestão inadequada. Essa situação normalmente ocorre em pacientes em estado crítico nas unidades de terapia intensiva sem ingestão oral e que estão recebendo antibióticos de amplo espectro por períodos prolongados. A deficiência de vitamina K também pode desenvolver-se em pacientes que recebem nutrição parenteral total, a menos que as infusões sejam suplementadas com vitamina K.

A vitamina K é absorvida principalmente no íleo e requer a presença de sais biliares. Deficiência de vitamina K clinicamente significativa ocorre na má absorção de vitaminas lipossolúveis secundárias à icterícia obstrutiva (Cap. 155) ou na má absorção causada por doenças intrínsecas do intestino delgado, incluindo doença celíaca, síndrome do intestino curto e doença inflamatória intestinal (Caps. 140 e 141).

A varfarina (Cap. 38) age como um anticoagulante através do antagonismo competitivo com a vitamina K. Casos raros de deficiência hereditária de fatores de coagulação da vitamina K dependentes podem causar uma tendência a sangramento por toda a vida.

A correção da deficiência de vitamina K, quando clinicamente significativa, pode ser obtida com a suplementação oral, a não ser que exista má absorção. Nesse último caso, vitamina K parenteral (10 mg por via subcutânea diariamente) deve ser administrada. O tratamento de emergência de hemorragia causada por deficiência de vitamina K é a transfusão de plasma fresco congelado.

Referência de Grau A

A1. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2012;366:2055–2064.

A2. Afdhal NH, Dusheiko GM, Giannini EG, et al. Eltrombopag increases platelet numbers in thrombocytopenic patients with HCV infection and cirrhosis, allowing for effective antiviral therapy. *Gastroenterology*. 2014;146:442–452.

A3. Marti-Carvajal AJ, Karakitsiou DE, Salanti G. Human recombinant activated factor VII for upper gastrointestinal bleeding in patient with liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3: CD004887.

Referências Gerais

1. Hook KM, Abrams CS. The loss of homeostasis in hemostasis: new approaches in treating and understanding acute disseminated intravascular coagulation in critically ill patients. *Clin Transl Sci*. 2012;5:85–92.
2. Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med*. 2014;370:847–859.
3. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y, et al. Disseminated intravascular coagulation: testing and diagnosis. *Clin Chim Acta*. 2014;436:130–134.
4. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;166:117–123.
5. Bennani-Baiti N, Daw HA. Primary hyperfibrinolysis in liver disease: a critical review. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2011;9:250–251.
6. Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, et al. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian Society of Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thromb Res*. 2012;129:e177–e184.
7. Lai PS, Thompson BT. Why activated protein C was not successful in severe sepsis and septic shock: are we still tilting at windmills? *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15:407–412.
8. Northup PE, Caldwell SH. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1064–1074.
9. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, et al. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49:1017–1044.
10. Habib M, Roberts LN, Patel RK, et al. Evidence of rebalanced coagulation in acute liver injury and acute liver failure as measured by thrombin generation. *Liver Int*. 2014;34:672–678.

No Brasil

Estudo brasileiro de 2014 avaliou o perfil epidemiológico e a qualidade da anticoagulação dos pacientes em uso de varfarina em um hospital terciário entre 2004 e 2010. Foram avaliados 3.048 pacientes com 42.120 prescrições contendo varfarina. A idade média foi 55,8 anos, com 48,2% de idosos na população; 4,3% dos pacientes tinham diagnóstico de doença cerebrovascular. O INR médio foi de 2,4 ± 1,7, e a dose média de varfarina foi de 5,1 ± 1,8 mg/dia. Aproximadamente 14% dos pacientes tiveram INR acima de 3,0 e 8,5% acima de 3,5, respectivamente. Adicionalmente, 66,4% dos pacientes preenchiam critérios de polifarmácia, e 6,1% receberam prescrições concomitantes com clopidogrel, elevando o risco de sangramento. A média de fármacos por prescrição foi de 7,2 ± 3,8, com 74% das prescrições avaliadas contendo cinco ou mais fármacos. O estudo demonstrou uma elevada prevalência de idosos recebendo prescrição de polifarmácia e com uso concomitante de antiplaquetários e varfarina, o que pode justificar a elevada ocorrência de sangramentos nesta população.

Bibliografia

Guidoni CM, et al. Pharmacoepidemiologic study of warfarin prescription in a Brazilian tertiary hospital. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2014;37:542–548.

Distúrbios trombóticos: estados de hipercoagulabilidade

Andrew I. Schafer

Os estados de hipercoagulabilidade, também denominados trombofilias, englobam um grupo de condições hereditárias ou adquiridas que estão associadas a aumento do risco de trombose.

Os estados de hipercoagulabilidade primária são anormalidades quantitativas ou qualitativas de proteínas específicas da coagulação que induzem um estado pró-trombótico. A maioria dessas condições envolve as mutações hereditárias e os polimorfismos que levam à deficiência de um fator anticoagulante fisiológico (geralmente associada a uma mutação de perda de função) ou a um nível elevado de um fator pró-coagulante (normalmente associado a uma mutação de ganho de função) (Tabela 176-1). Particularmente quando combinados com outras mutações pró-trombóticas herdadas (interações multigênicas), esses estados de hipercoagulabilidade primária estão associados a uma predisposição vitalícia à trombose. Os estados de hipercoagulabilidade secundária, um grupo diverso de condições principalmente adquiridas, causam uma tendência trombótica por mecanismos mais complexos e frequentemente multifatoriais. O fator desencadeador de um evento trombótico clínico definido ocorre frequentemente após o desenvolvimento de um estado de hipercoagulabilidade secundária adquirido sobreposto a um estado de hipercoagulabilidade hereditária (Fig. 176-1).

Tabela 176-1

Estados de hipercoagulabilidade primária

DEFICIÊNCIAS DE FATORES ANTITROMBÓTICOS
Deficiência de antitrombina (III)
Deficiência de proteína C
Deficiência de proteína S
AUMENTO DOS FATORES PROTROMBÓTICOS
Fator Va (resistência à proteína C ativada; fator V de Leiden)
Protrombina (mutação G20210A da protrombina)
Fator IX Padua (fator IX de mutação R338L)
Fatores VII, XI, IX, VIII; fator de von Willebrand; fibrinogênio (dados epidemiológicos; mecanismos moleculares desconhecidos)

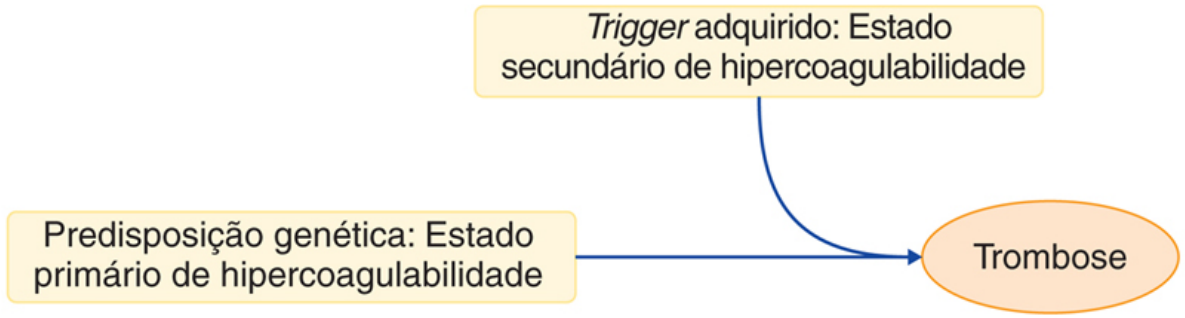

FIGURA 176-1 Esquema geral da patogenia da trombose.
Um episódio clínico de trombose é desencadeado por um *trigger* adquirido, muitas vezes um dos estados de hipercoagulabilidade secundária, sobreposta a uma predisposição genética causada por um estado de hipercoagulabilidade primário. A magnitude do *trigger* adquirido varia de maior (p. ex., cirurgia do joelho ou do quadril) a menor (p. ex., viagem aérea de longa distância) e ainda subclínica (não evidente ou identificável). Do mesmo modo, a magnitude da predisposição genética ao longo da vida varia de maior (p. ex., antitrombina III heterozigótica, deficiência de proteína C ou proteína S, fator V de Leiden ou mutação do gene da protrombina em homozigose, ou dois ou mais estados primários de hipercoagulabilidade) a menor (p. ex., fator V de Leiden ou mutação do gene da protrombina em heterozigose).

Estados de hipercoagulabilidade primária

Deficiência de Antitrombina III

Epidemiologia e fisiopatologia

A deficiência quantitativa ou qualitativa hereditária de antitrombina III leva a um acúmulo de fibrina e a uma propensão vitalícia à trombose (Cap. 171). A antitrombina é o principal inibidor fisiológico da trombina e de outros fatores de coagulação ativados, e sua deficiência leva a uma atividade desregulada das proteases e da formação de fibrina.[1]

A frequência de deficiência de antitrombina heterozigota assintomática na população geral pode ser de 1 em 350. A maioria desses indivíduos tem mutações clinicamente silenciosas e nunca apresenta manifestações trombóticas. A frequência da deficiência de antitrombina sintomática na população geral é estimada entre 1 em 2.000 e 1 em 3.000. Entre todos os pacientes atendidos com tromboembolismo venoso, a deficiência de antitrombina é detectada em cerca de apenas 1% a 2% deste subgrupo, mas é encontrada em cerca de 2,5% dos pacientes selecionados com trombose recorrente e/ou trombose em idade mais jovem (<45 anos).

Os pacientes com deficiência de antitrombina tipo I têm níveis plasmáticos proporcionalmente reduzidos de antitrombina antigênica e funcional que resultam de uma deficiência quantitativa da proteína normal. O comprometimento da síntese, a secreção disfuncional ou a instabilidade da antitrombina nos indivíduos com deficiência de antitrombina tipo I são causados por deleções de genes importantes, alterações de nucleotídeos únicos ou inserções curtas ou deleções no gene da antitrombina. Pacientes com deficiência de antitrombina tipo II têm níveis plasmáticos normais ou próximos da normalidade de antígenos acompanhados de níveis de baixa atividade, indicando uma molécula funcionalmente defeituosa. A deficiência do tipo II é causada por mutações pontuais específicas levando à substituição de um único

aminoácido que produz uma proteína disfuncional. Mais de 250 mutações diferentes que causam deficiência de antitrombina tipo I ou tipo II foram reconhecidas até o presente.

O padrão de herança da deficiência de antitrombina é autossômico dominante. A maioria dos indivíduos afetados é heterozigota, cujos níveis de antitrombina estão normalmente em cerca de 40% a 60% do normal. Esses indivíduos podem ter manifestações clínicas plenas de hipercoagulabilidade por toda a vida. Em geral, os raros pacientes com deficiência de antitrombina homozigotos apresentam deficiência do tipo II com uma afinidade reduzida pela heparina, uma variante que está associada a um baixo risco de trombose em sua forma heterozigota; outras formas homozigotas de deficiência de antitrombina são provavelmente incompatíveis com a vida.

Deficiência de Proteína C

A deficiência de proteína C leva a uma produção desregulada de fibrina devido ao comprometimento da inativação dos fatores VIIIa e Va, dois cofatores essenciais na cascata da coagulação.

Epidemiologia

A prevalência de deficiência de proteína C heterozigota na população em geral é de aproximadamente 1 em 200 a 500. A deficiência de proteína C é encontrada em 2% a 5% de todos os pacientes com TEV.

Fisiopatologia

Assim como na deficiência de antitrombina, as duas formas gerais de deficiência de proteína C são reconhecidas: tipo I, em que uma deficiência quantitativa de proteína está associada a um decréscimo proporcional no antígeno e na atividade da proteína C; e tipo II, em que defeitos qualitativos na proteína C são associados à redução desproporcional na atividade relativa da proteína C ao antígeno. Mais de 270 mutações são conhecidas por causar a deficiência de proteína C. Na deficiência tipo I mais comum, as mutações de deslocamento do quadro de leitura, *nonsense* ou *missense* podem causar diminuição prematura da síntese ou perda da estabilidade de proteína C. Na deficiência tipo II, as diferentes mutações podem causar anormalidades na ativação ou funcionamento da proteína C. O modo de herança da deficiência de proteína C é autossômico dominante. Como na deficiência de antitrombina, a maioria dos indivíduos acometidos são heterozigotos. A púrpura fulminante neonatal, uma complicação muito rara que envolve trombose generalizada e às vezes fatal, ocorre em indivíduos com deficiência de proteína C homozigotos ou com deficiência de proteína S.

Deficiência de Proteína S

A proteína S é o principal cofator da proteína C ativada (PCA), e sua deficiência mimetiza a deficiência da proteína C, causando a perda de regulação da produção de fibrina por inativação defeituosa dos fatores VIIIa e Va. Um estudo de base populacional mostrou que os baixos níveis de proteína S livre e proteína S total poderiam identificar apenas marginalmente indivíduos em risco de trombose venosa. Somente quando os níveis de corte para a proteína S livre foram muito abaixo da faixa normal, ou quando a trombose venosa não provocada foi considerada como um evento de desfecho, houve apenas um aumento do risco de duas a cinco vezes.[2]

Epidemiologia

Estima-se que a deficiência de proteína S ocorra em cerca de 1 em 500 na população geral. Sua frequência em todos os pacientes avaliados para TEV (1% a 3%) é comparável, no entanto, à da deficiência de proteína C.

Fisiopatologia

A proteína S circula no plasma e uma fração forma um complexo com a proteína de ligação do C4b; apenas a proteína S livre, que normalmente constitui cerca de 35% a 40% da proteína S total, pode funcionar como um cofator da PCA. Como ocorre nas deficiências de antitrombina e de proteína C, as formas quantitativa (tipo I) e qualitativa (tipo II) de deficiência hereditária da proteína S são conhecidas. Além disso, a deficiência de proteína S tipo III é caracterizada por níveis plasmáticos normais de proteína S total, mas níveis baixos de proteína S livre.

Mais de 220 mutações no gene da proteína S foram demonstradas como tendo causado um estado de deficiência até o momento. A maioria envolvendo mutações pontuais de deslocamento do quadro de leitura, *nonsense* ou *missense*.

Resistência à Proteína C Ativada (Fator V de Leiden)

Epidemiologia

A mutação do fator V de Leiden é frequente (3% a 8%) nas populações brancas sadias de ascendência europeia, mas parece ser bem menos prevalente ou até mesmo inexistente em certas populações negras e asiáticas. Ela causa resistência à PCA. Em vários estudos, a resistência à PCA foi encontrada em amplas frequências variáveis (10% a 64%) em pacientes com TEV.

Fisiopatologia

A maior parte dos indivíduos com resistência funcional à PCA apresenta um ponto específico de mutação no gene para o fator V, que é um alvo crítico para a ação fisiológica anticoagulante da PCA. Essa mutação, denominada fator V de Leiden, substitui a guanina por adenina no nucleotídeo 1691 (G1691A), que leva à substituição do aminoácido de Arg504 por Gln e torna o fator Va incapaz de ser inativado pela PCA. A heterozigose para o fator V de Leiden transmitido de forma autossômica aumenta o risco de trombose em cinco a dez vezes, enquanto a homozigose aumenta o risco por um fator de 50 a 100 vezes.

Mutação do Gene da Protrombina (Protrombina G20210A)

A substituição de G por A no nucleotídeo 20210 do gene da protrombina está associada a níveis plasmáticos elevados de protrombina e a um risco aumentado de trombose venosa. A frequência do alelo para essa mutação com ganho de função é de 1% a 6% na população composta por brancos, mas é muito menos prevalente em outros grupos raciais. A mutação G20210A da protrombina é encontrada em 3% a 8% de todos os pacientes com tromboembolismo venoso.

Outros Estados de Hipercoagulabilidade Primária

O primeiro caso de trombofilia ligada ao X foi relatado em uma família com uma mutação de ganho de função no gene do fator de coagulação IX (fator IX de Padua). A trombofilia juvenil nesta família foi associada ao aumento de cinco a dez vezes na atividade do fator de coagulação IX (com níveis quantitativos da proteína normais). A trombose hereditária em uma família japonesa foi associada a uma mutação *missense* no gene da protrombina (protrombina de Yukuhashi) que provoca a inibição diminuída do seu produto de trombina mutante pela antitrombina. Os níveis elevados de atividade coagulante do fator VIII são um fator de risco significativo para trombose venosa e sua recorrência, e estudos familiares sugerem que níveis elevados de fator VIII são muitas vezes geneticamente determinados.[3] Os níveis aumentados de fatores VII, IX e XI, fibrinogênio, von Willebrand e inibidor da fibrinólise ativada pela trombina, assim como níveis muito baixos do inibidor da via do fator tecidual, também podem conferir um maior risco. Muitas outras anormalidades hereditárias de sistemas antitrombóticos fisiológicos específicos podem estar associadas a uma tendência trombótica. A maioria dessas condições está limitada a relatos de casos ou estudos familiares, suas bases genéticas moleculares não são tão bem definidas e suas taxas de prevalência são desconhecidas, mas provavelmente são muito mais baixas do que as dos distúrbios descritos anteriormente. Os outros estados de hipercoagulabilidade primária incluem a deficiência do cofator II da heparina, trombomodulina disfuncional e muitos distúrbios fibrinolíticos que levam ao comprometimento de degradação da fibrina, incluindo hipoplasminogenemia, displasminogenemia, deficiência do ativador plasminogênio e certas disfibrinogenemias que causam uma diátese trombótica e não hemorrágica.

Manifestações clínicas

Os estados de hipercoagulabilidade primária estão associados a complicações de tromboembolismo venoso predominantemente (Tabela 171-2). A trombose venosa profunda (TVP) dos membros inferiores e a embolia pulmonar (EP) são as manifestações clínicas mais frequentes. A trombose venosa ocorrendo em lugares incomuns inclui a tromboflebite superficial e tromboses de veias mesentéricas e cerebrais (Tabela 171-2). A trombose arterial envolvendo as circulações coronária, cerebrovascular e periférica geralmente não está ligada a qualquer estado de hipercoagulabilidade primária. No entanto, a trombose venosa pode resultar em oclusão arterial por embolia paradoxal através de um forame oval patente. Além disso, estudos epidemiológicos revelaram aumento do risco global de trombose arterial e doença vascular aterosclerótica em pacientes com história de TEV e vice-versa.[4] A perda gestacional recorrente está provavelmente aumentada em estados de hipercoagulabilidade primária, mas essa associação não é tão fortemente estabelecida como na síndrome antifosfolipídio (mais adiante em Estados de Hipercoagulabilidade Secundária).

O episódio inicial de TEV pode ocorrer em qualquer idade em indivíduos com estados de hipercoagulabilidade primária, mas normalmente ocorre na fase inicial da vida adulta. Frequentemente existe história familiar positiva de trombose. O risco de trombose varia entre cada estado de hipercoagulabilidade primária e é maior em pacientes com deficiências dos fatores antitrombóticos (Tabela 176-2); ele é acentuadamente elevado com a coexistência de múltiplas mutações protrombóticas. Os pacientes com estados de deficiência homozigota tendem a apresentar complicações trombóticas mais graves. Necrose de pele induzida por varfarina (Fig. 176-2) muito infrequentemente complica o início da terapia anticoagulante oral em pacientes com deficiência de proteína C ou proteína S heterozigotas. Devido a essas duas proteínas dependerem da vitamina K para sua função normal, seus níveis plasmáticos em pacientes com estados de deficiência hereditária podem estar próximos de zero dentro de poucos dias do início da terapia com varfarina, um antagonista da vitamina K, e levar a desequilíbrio pró-trombótico transitório e necrose cutânea causada por trombose vascular dérmica. Apesar disso, a anticoagulação oral é eficaz na profilaxia antitrombótica a longo prazo nesses pacientes.

Tabela 176-2

Estados de hipercoagulabilidade herdados (trombofilias): epidemiologia e risco de tromboembolismo venoso (TEV)

	PREVALÊNCIA (%)		RISCO RELATIVO	
TROMBOFILIA	*População Geral*[*]	*TEV Não Selecionado*	*Primeiro TEV*	*TEV Recorrente*
Deficiência de antitrombina	0,02-0,3	1-2	5-8	2,5
Deficiência de proteína C	0,2-0,5	2-5	5-8	2,5
Deficiência de proteína S	0,5	1-3	1,7-8	2,5
Fator V de Leiden	3-8	10-65	5-10[†]	1,3
Fator II G20210A	1-6	3-8	1,5-3,8	1,4
Fator V de Leiden e fator II G20210A	0,01	—	20-60	2,5

Modificado de Coppola A, Tufano A, Cerbone AM, et al. Inherited thrombophilia: implications for prevention and treatment of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35:683-694.

[*] Os dados referem-se à etnia branca. A prevalência do fator V de Leiden e do fator II G20210A é <0,1% em africanos, afro-americanos e populações asiáticas.

[†] Risco relativo do primeiro TEV homozigoto com fator V de Leiden é até dez vezes maior (50 a 100).

FIGURA 176-2 A necrose de pele aguda em um paciente com deficiência de proteína C que foi tratado com heparina e varfarina para trombose venosa profunda que ocorreu após cirurgia de quadril eletiva.
O tratamento com varfarina foi retirado e a anticoagulação continuada com heparina. Enxerto de pele da área afetada era necessária. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Na maioria dos pacientes com estados de hipercoagulabilidade primária, complicações trombóticas clínicas definidas parecem ser precipitadas por eventos pró-trombóticos adquiridos (p. ex., gravidez, uso de contraceptivos orais, cirurgia, traumatismo, imobilização), muitos dos quais são estados de hipercoagulabilidade secundária discutidos subsequentemente (Fig. 176-1). Por exemplo, a trombose complica a gravidez, especialmente no puerpério, em cerca de 30% a 60% das mulheres com deficiência de antitrombina, 10% a 20% com deficiência de proteína C ou proteína S e quase 30% das pacientes com resistência à PCA (fator V de Leiden), a menos que a anticoagulação profilática seja administrada durante este período.

Apesar de a TVP e a EP terem sido consideradas simplesmente como refletindo os espectros clínicos de manifestações de uma mesma entidade (*i. e.*, TEV), alguns padrões distintos para estes dois eventos clínicos tornaram-se evidentes. Quando os pacientes apresentam inicialmente EP, independentemente da causa, são mais propensos a ter EP novamente se TEV recorrer, e da mesma forma para a TVP se houver TEV recorrente.[5] Além disso, parece que certos estados de hipercoagulabilidade se manifestam preferencialmente com TVP ou EP. O fator V de Leiden representa um risco nitidamente mais elevado para TVP do que para EP (o assim chamado paradoxo do fator V de Leiden); por outro lado, os indivíduos com doença pulmonar subjacente (p. ex., doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumonia ou anemia falciforme) têm probabilidade desproporcionalmente maior de apresentar EP em vez de TVP como manifestação primária de TEV.[6] As razões pelas quais alguns indivíduos com TEV são mais propensos do que outros a embolia não são conhecidas.

Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial (Cap. 171) dos estados de hipercoagulabilidade primária demanda testes para cada um dos distúrbios individualmente, porque atualmente não existem testes de triagem disponíveis para determinar se um paciente pode ter uma determinada condição.[7] O fator V de Leiden pode ser diagnosticado por um ensaio com base no DNA ou por um teste funcional para a resistência à PCA: o teste genético é necessário para distinguir entre estados heterozigotos e homozigotos. O ensaio baseado no DNA é necessário para identificar a mutação G20210A da protrombina. Em contraste, muitas mutações diferentes foram encontradas nos genes para antitrombina, proteína C e proteína S, de modo que os testes de DNA não são práticos para o diagnóstico destes estados de deficiência hereditária. Portanto, elas são detectadas por testes imunológicos e funcionais. Porque as deficiências ("qualitativas") do tipo II de antitrombina, proteína C e proteína S exibem níveis imunológicos normais, os ensaios funcionais para essas proteínas são os melhores exames de triagem.

A abordagem diagnóstica de um paciente com um episódio documentado de TEV inclui histórico completo, exame físico e exames laboratoriais básicos para procurar possíveis condições precipitantes ou *triggers* para o evento agudo e para descartar causas subjacentes adquiridas de hipercoagulabilidade, incluindo doença maligna oculta, como discutido posteriormente na seção sobre estados de hipercoagulabilidade secundária.

Como observado no Capítulo 171 (seção Avaliação do Paciente com um Possível Estado de Hipercoagulabilidade), a falta de evidências para um claro aumento do risco de trombose *recorrente* em pacientes com história de TEV associado à maior parte dos estados de hipercoagulabilidade primários (trombofilia) tornou os testes de trombofilia discutíveis após um primeiro episódio. Esta controvérsia é refletida pelas diretrizes clínicas atuais.[8-11] Um algoritmo para testes de trombofilia é mostrado na Figura 176-3.

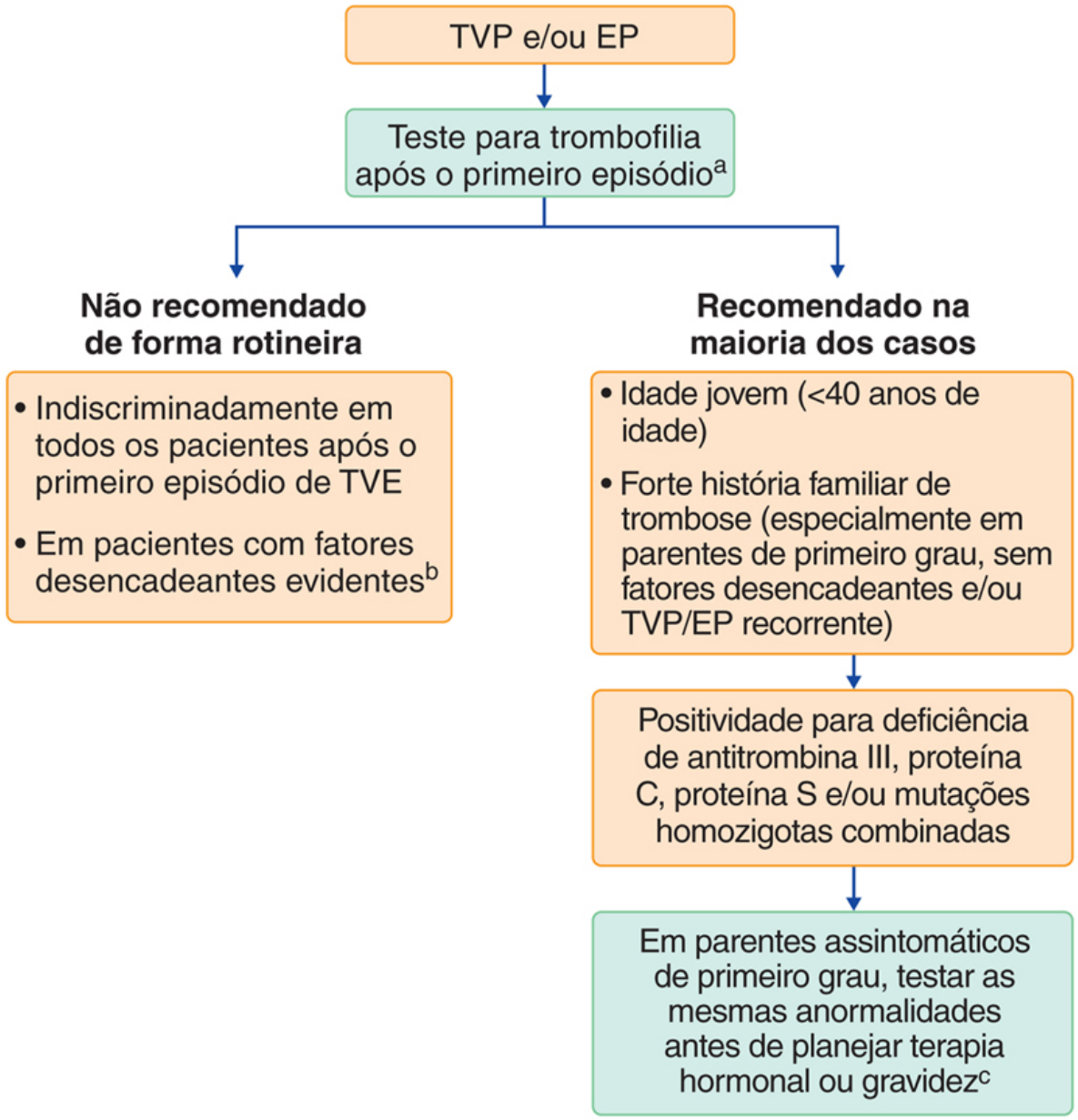

FIGURA 176-3 Algoritmo para testes de trombofilia, após um primeiro episódio de trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar (EP) e em parentes de primeiro grau assintomáticos.
Na ausência de diretrizes baseadas em forte evidência (ver texto), as decisões sobre testes de trombofilia devem ser individualizadas, variando de "não recomendado de forma rotineira" a "recomendado na maioria dos casos". TEV = tromboembolismo venoso. [a]Avaliação da trombofilia incluindo antitrombina III, proteína C, proteína S, fator V de Leiden, mutação 20210A do gene da protrombina e anticoagulante lúpico/anticorpos antifosfolipídios. [b]Fatores desencadeantes incluem doença maligna ativa, estado pós-operatório, imobilização, trauma, doença inflamatória crônica ativa (p. ex., psoríase extensa), neoplasia mieloproliferativa, gravidez, contraceptivos orais e terapia de reposição hormonal. [c]Em parentes assintomáticos de primeiro grau de tais indivíduos, a não realização do teste é uma alternativa.

A abordagem diagnóstica razoável neste momento é a triagem de, pelo menos, todos os pacientes "fortemente trombofílicos", após um episódio inicial de TEV: indivíduos com um evento documentado antes dos 40 anos, história familiar positiva ou TEV não provocado ou recorrente. Os testes de trombofilia não são rotineiramente recomendados de forma indiscriminada a todos os pacientes após um primeiro episódio de TEV ou em pacientes com fatores desencadeantes evidentes. A análise dos resultados de um estudo clínico randomizado mostrou que TEV recorrente não foi maior, pelo menos durante o tratamento com varfarina, na presença do fator V de Leiden, mutação G20210A da protrombina, deficiência de antitrombina ou níveis elevados de fator VIII, XI ou homocisteína.[A1] No entanto, não há ensaios clínicos controlados até hoje que avaliaram o benefício do teste para trombofilia sobre o risco de TEV recorrente. Embora a anticoagulação indefinida seja recomendada para pacientes que apresentaram dois ou mais eventos TEV, independentemente da presença de um estado de hipercoagulabilidade primária, o teste nesses indivíduos para trombofilia ainda é útil em estratégias de análise familiar (Fig. 176-3). Os indivíduos com trombose arterial geralmente não devem ser testados para qualquer uma

dessas desordens devido aos estados hipercoaguláveis primários (Tabela 176-1) não estarem evidentemente associados a um risco elevado para trombose arterial. Em contraste, alguns dos estados de hipercoagulabilidade secundários, incluindo hiper-homocisteinemia e a síndrome antifosfolipídio (mais adiante), estão associados a um risco elevado para trombose arterial, assim como para trombose venosa.

Em geral, os testes para esses distúrbios não são recomendados imediatamente após um evento trombótico significativo. De modo ideal, deve ser realizado em pacientes clinicamente estáveis, pelo menos duas semanas após a conclusão da terapia anticoagulante oral depois de um episódio trombótico. Isto porque a trombose ativa pode, transitoriamente, consumir e causar a depleção de algumas das proteínas antitrombóticas no plasma e levar ao diagnóstico errado de deficiência hereditária de antitrombina, proteína C ou proteína S. Além da trombose aguda, a gravidez, o uso de estrogênio, a doença hepática e a coagulação intravascular disseminada podem causar deficiências adquiridas de antitrombina, de proteína C ou proteína S. A anticoagulação também pode interferir em alguns dos testes funcionais para os estados de hipercoagulabilidade primária. O tratamento com heparina pode causar um declínio nos níveis de antitrombina até o limite da deficiência mesmo em indivíduos normais. Ao contrário, a varfarina pode elevar os níveis de antitrombina para os limites normais em pacientes que de fato tenham um estado de deficiência hereditária. A terapia com varfarina, por seu próprio modo de ação, previsivelmente também reduz os níveis funcionais e, menos proeminentemente, os níveis imunológicos da proteína C e proteína S. Essa ação da varfarina pode levar potencialmente a erro diagnóstico de deficiência hereditária. Quando o exame for indicado em pacientes nos quais a interrupção da anticoagulação oral profilática for considerada de muito risco, os níveis de proteína C e proteína S podem ser determinados após a terapia com varfarina ter sido descontinuada sob cobertura com heparina por pelo menos duas semanas.

Conforme observado anteriormente, os ensaios funcionais são os melhores testes de triagem para as deficiências de antitrombina, proteína C e proteína S, porque detectam defeitos quantitativos e qualitativos; ensaios antigênicos (imunológicos) detectam apenas deficiências quantitativas dessas proteínas. Entretanto, ensaios de coagulação funcionais para proteína C e proteína S podem produzir valores falsamente baixos, se a resistência à PCA estiver presente. A resistência à PCA pode ser diagnosticada por ensaios de coagulação mais recentes, com altas taxas de especificidade e sensibilidade, ou por análise do DNA de células mononucleares de sangue periférico para a mutação do fator V de Leiden.

Tratamento

O tratamento inicial da trombose venosa aguda ou da EP em pacientes com estados de hipercoagulabilidade primária não é diferente do empregado em pacientes sem defeitos genéticos (Caps. 38 e 81). Como ocorre em pacientes sem trombofilia conhecida, a terapia trombolítica deve ser considerada após trombose venosa maciça ou EP. O controle para o quadro agudo é iniciado com o mínimo de cinco dias de heparina não fracionada ou de baixo peso molecular ou fondaparinux. A anticoagulação oral com varfarina pode ser iniciada no primeiro dia do uso da anticoagulação parenteral e mantida por pelo menos seis meses em pacientes com TEV na ausência de fatores desencadeantes (p. ex., estado pós-operatório), com a regulação da dose para manter uma relação normalizada internacional de tempo de protrombina entre 2,0 e 3,0.

A continuação da profilaxia com anticoagulantes orais além dos seis meses iniciais até 12 meses após o episódio agudo de TEV deve ser ponderada em relação à exposição continuada de cada paciente ao risco significativo de complicações hemorrágicas. Pacientes com estados de hipercoagulabilidade primária que apresentaram dois ou mais eventos trombóticos devem receber anticoagulação por via oral profilática indefinida (Cap. 38). A anticoagulação indefinida ou vitalícia é indicada para indivíduos com trombose recorrente mesmo na ausência de estado de hipercoagulabilidade primária identificável.

A decisão de continuar a anticoagulação oral profilática além do período inicial após o primeiro episódio de trombose é mais difícil (Tabela 176-3). Após um único episódio de trombose, os pacientes com estado de hipercoagulabilidade hereditária provavelmente devem receber anticoagulação indefinida ou vitalícia caso seus episódios iniciais impuserem risco de vida ou ocorrerem em locais não habituais (p. ex., trombose venosa mesentérica, cerebral) ou se apresentarem mais de uma anormalidade genética pró-trombótica. Alguns autores também recomendam anticoagulação indeterminada e por longo tempo após um evento tromboembólico venoso inicial em pacientes cujo risco de recorrência seja elevado: aqueles com deficiências de heterozigoto isolado de antitrombina, proteína C ou proteína S e pacientes com homozigoto de fator V de Leiden. Na ausência dessas características, particularmente se o episódio inicial tiver sido precipitado por uma situação pró-trombótica adquirida transitória (p. ex., gravidez, estado pós-operatório, imobilização), é razoável neste momento descontinuar a terapia com varfarina após três meses e administrar anticoagulação profilática subsequente apenas durante períodos de alto risco.

Tabela 176-3

Tratamento a longo prazo de pacientes com estado de hipercoagulabilidade primária*

CLASSIFICAÇÃO DE RISCO	TRATAMENTO
Alto risco ≥2 tromboses espontâneas 1 trombose espontânea com risco de morte 1 trombose espontânea em locais incomuns (p. ex., mesentérica, venosa cerebral) 1 trombose espontânea na presença de síndrome de antifosfolipídios, deficiência de antitrombina ou mais de um estado de hipercoagulabilidade simples	Anticoagulação indefinida ou anticoagulação para toda a vida
Risco moderado 1 trombose com estímulo protrombótico adquirido	Profilaxia vigorosa durante as situações de alto risco
Assintomático	

Modificado de Bauer K. Approach to thrombosis. In: Loscalzo J, Schafer AI, eds. Thrombosis and Hemorrhage. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003:330-342.

* Além do período inicial de tromboprofilaxia.

Indivíduos assintomáticos com trombofilia conhecida que não apresentaram complicações trombóticas prévias não demandam anticoagulação profilática exceto durante períodos de alto risco para trombose. Como cerca de metade dos parentes de primeiro grau de um paciente com um estado de hipercoagulabilidade primária devem ser afetados, esses indivíduos devem ser aconselhados sobre as implicações de fazer os testes e potencialmente receber o diagnóstico.

O controle de gravidez em mulheres com estados de hipercoagulabilidade primária exige consideração especial devido ao alto risco de trombose, particularmente no puerpério.[12] As mulheres com trombofilia que tiveram trombose previamente – e provavelmente também mulheres assintomáticas com trombofilia – devem receber anticoagulação profilática durante toda a gravidez e pelo menos por quatro a seis semanas no pós-parto, um período de risco particularmente alto. Derivados da cumarina atravessam a placenta e podem causar teratogênese ou sangramento no feto; portanto, anticoagulantes orais não devem ser utilizados durante a gestação. A heparina não atravessa a placenta e não causa estas complicações para o feto. A heparina de baixo peso molecular é o anticoagulante de escolha durante o período gestacional (em vez da heparina não fracionada). Nem varfarina ou heparina induzem um efeito anticoagulante em uma criança que é amamentada quando a medicação é dada a uma mãe em período de lactação; assim, qualquer uma dessas medicações pode ser administrada com segurança, no período pós-parto.

Devido à necrose cutânea induzida por varfarina (Fig. 176-2) ser um problema raro, a triagem de todos os pacientes para a deficiência hereditária de proteína C e proteína S, condições que são conhecidas por predisporem a esta complicação, não é indicada antes de iniciar a terapia com varfarina. A maioria dos casos pode ser evitada a partir do início da terapia com varfarina sem doses de ataque altas e por uma cobertura concomitante com heparina. Quando a complicação ocorrer de fato, manifestando-se por regiões cutâneas necróticas dolorosas avermelhadas e subsequentemente enegrecidas (Fig. 176-2) dentro de poucos dias do início da varfarina, a terapia com este anticoagulante deve ser descontinuada imediatamente, seguida por administração da vitamina K e pelo início do uso de heparina (Cap. 38). O emprego do plasma fresco congelado ou de concentrado de proteína C purificada para normalizar os níveis de proteína C pode melhorar rapidamente os resultados. Apesar desta complicação rara, a varfarina é o anticoagulante profilático de longo prazo efetivo para pacientes com deficiência hereditária de proteína C e proteína S.

Concentrados de antitrombina purificada do plasma humano normal ou a antitrombina recombinante humana podem ser um tratamento paralelo útil à anticoagulação nos pacientes "resistentes à heparina", que representam casos incomuns de deficiência de antitrombina tipo II, e em pacientes deficientes de antitrombina com trombose recorrente, apesar de anticoagulação adequada. A infusão de concentrado de antitrombina também pode ser considerada em algumas situações perioperatórias ou obstétricas nas quais a anticoagulação impõe um risco de hemorragia inaceitável.

Estados de hipercoagulabilidade secundária

Definição

Os estados de hipercoagulabilidade secundária são diversos, principalmente patologias adquiridas, que predispõem os pacientes à trombose por mecanismos fisiopatológicos multifatoriais e complexos. Muitas dessas condições também representam os estímulos precipitantes adquiridos para eventos trombóticos clínicos em indivíduos com predisposição genética (estados de hipercoagulabilidade primária). Embora cada um destes distúrbios cause trombose principalmente através de anormalidades no fluxo sanguíneo (reologia), da composição do sangue (função dos fatores de coagulação e das plaquetas) ou dos vasos sanguíneos, múltiplos mecanismos sobrepostos operam em muitos deles.

Hiper-homocisteinemia

A hiper-homocisteinemia é secundária a níveis sanguíneos elevados de homocisteína, um aminoácido sulfidrílico derivado da metionina por uma via de transmetilação (E-Fig. 176-1). A homocisteína é remetilada em metionina ou catabolizada em cistationina. A principal via de remetilação exige a presença de folatos e cobalamina (vitamina B_{12}) e envolve a ação da metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR); uma via de remetilação menor é mediada pela betaína-homocisteína metiltransferase. Alternativamente, a homocisteína é convertida a cistationina em uma via de transulfuração catalisada pela cistationina β-sintase (CBS), com a piridoxina sendo usada como um cofator.

Os estados de deficiência de CBS homozigotos que levam à hiper-homocisteinemia grave (homocistinúria) (Cap. 209) causam doença aterosclerótica arterial prematura e TEV, assim como retardo mental, defeitos neurológicos, ectopia do cristalino e anormalidades esqueléticas. Adultos com deficiência de CBS heterozigota, resultando em hiper-homocisteinemia leve a moderada, podem ter apenas manifestações trombóticas venosas ou arteriais. A hiper-homocisteinemia resultante de defeitos hereditários na via de remetilação geralmente envolve a atividade reduzida da MTHFR. Em indivíduos homozigotos com a mutação C677T autossômica recessiva do gene *MTHFR*, que acontece em 15% de certas populações, pode ocorrer a hiper-homocisteinemia moderada, que é corrigível com o ácido fólico, mas não parece ser relacionada com o risco de trombose venosa.[13] Causas adquiridas de hiper-homocisteinemia em adultos mais comumente envolvem deficiências nutricionais dos cofatores necessários para o metabolismo da homocisteína, incluindo a piridoxina, a cobalamina e o folato.

A hiper-homocisteinemia adquirida e hereditária provavelmente é um fator de risco para trombose arterial e venosa. O mecanismo da trombose e da aterogênese induzidas por homocisteína envolve efeitos complexos e provavelmente multifatoriais sobre a parede dos vasos. A homocisteína pode causar lesão endotelial vascular, conversão da superfície endotelial dos vasos sanguíneos de antitrombótica para pró-trombótica e proliferação de células musculares lisas. Estes efeitos tóxicos da homocisteína sobre as paredes dos vasos podem ser mediados pelo estresse oxidativo.

A suplementação vitamínica com folato, piridoxina e cobalamina pode normalizar níveis sanguíneos elevados de homocisteína. Contudo, vários testes clínicos prospectivos de terapia de redução da homocisteína falham em reduzir os eventos vasculares em pacientes com doença vascular estabelecida. Ainda permanece não estabelecido se a falta do benefício clínico com a terapia vitamínica redutora da homocisteína indica que a homocisteína não é um fator aterogênico direto, ou que a terapia vitamínica nesses casos possa ter outro efeito deletério compensatório ou que possivelmente outros mecanismos aconteçam.

Malignidade

Várias anormalidades da hemostasia estão envolvidas no estado de hipercoagulabilidade em pacientes com câncer, muitas das quais iniciam um processo sistêmico de coagulação intravascular disseminada crônica (Cap. 175). A tendência trombótica de pacientes com câncer também pode estar relacionada a fatores mecânicos, como a imobilidade ou uma massa tumoral volumosa comprimindo os vasos, e a condições comórbidas, como a disfunção hepática secundária a metástases, sepse, cirurgia e os efeitos pró-trombóticos de certos agentes antineoplásicos.

A incidência de complicações trombóticas em pacientes com câncer depende, em parte, do tipo de malignidade. A hipercoagulabilidade parece ser mais proeminente em pacientes com câncer de pâncreas (Cap. 194), adenocarcinomas das vias gastrointestinais (Caps. 192 e 193) ou pulmão (Cap. 191), câncer de ovário (Cap. 199) e malignidades hematológicas. A presença de malignidade subjacente representa um risco independente de trombose no estado pós-operatório. Há um aumento de duas vezes no risco de trombose no pós-operatório (seção posterior, Estado Pós-operatório, Imobilização e Traumatismo) em pacientes com câncer em comparação com pacientes não oncológicos. A trombose ocorre mais comumente em pacientes com malignidade estabelecida, ou paralelamente ao diagnóstico de malignidade. Nesses pacientes, o risco de trombose venosa foi encontrado como sendo maior nos primeiros meses após o diagnóstico de malignidade, e depois diminuindo progressivamente durante os 15 anos subsequentes. O mesmo amplo estudo de controle de caso mostrou que o risco de trombose venosa em pacientes com câncer é de aproximadamente 12 a 17 vezes maior naqueles que tem o fator V de Leiden ou a mutação G20210A da protrombina.

O aumento do risco de possuir uma neoplasia maligna não diagnosticada, geralmente oculta, em pacientes que se apresentam com TEV está agora bem estabelecido. A prevalência global de câncer não diagnosticado em pacientes com TEV não provocado é de aproximadamente 6% no momento da trombose e de 10% no primeiro ano após a trombose. Além do histórico completo, exame físico e testes laboratoriais e radiográficos de rotina, o benefício da avaliação extensa para neoplasia oculta, incluindo estudos avançados de imagem não está, contudo, estabelecido.[14] Um algoritmo para avaliar um paciente para neoplasia maligna oculta após um episódio de TEV é mostrado na Figura 176-4.

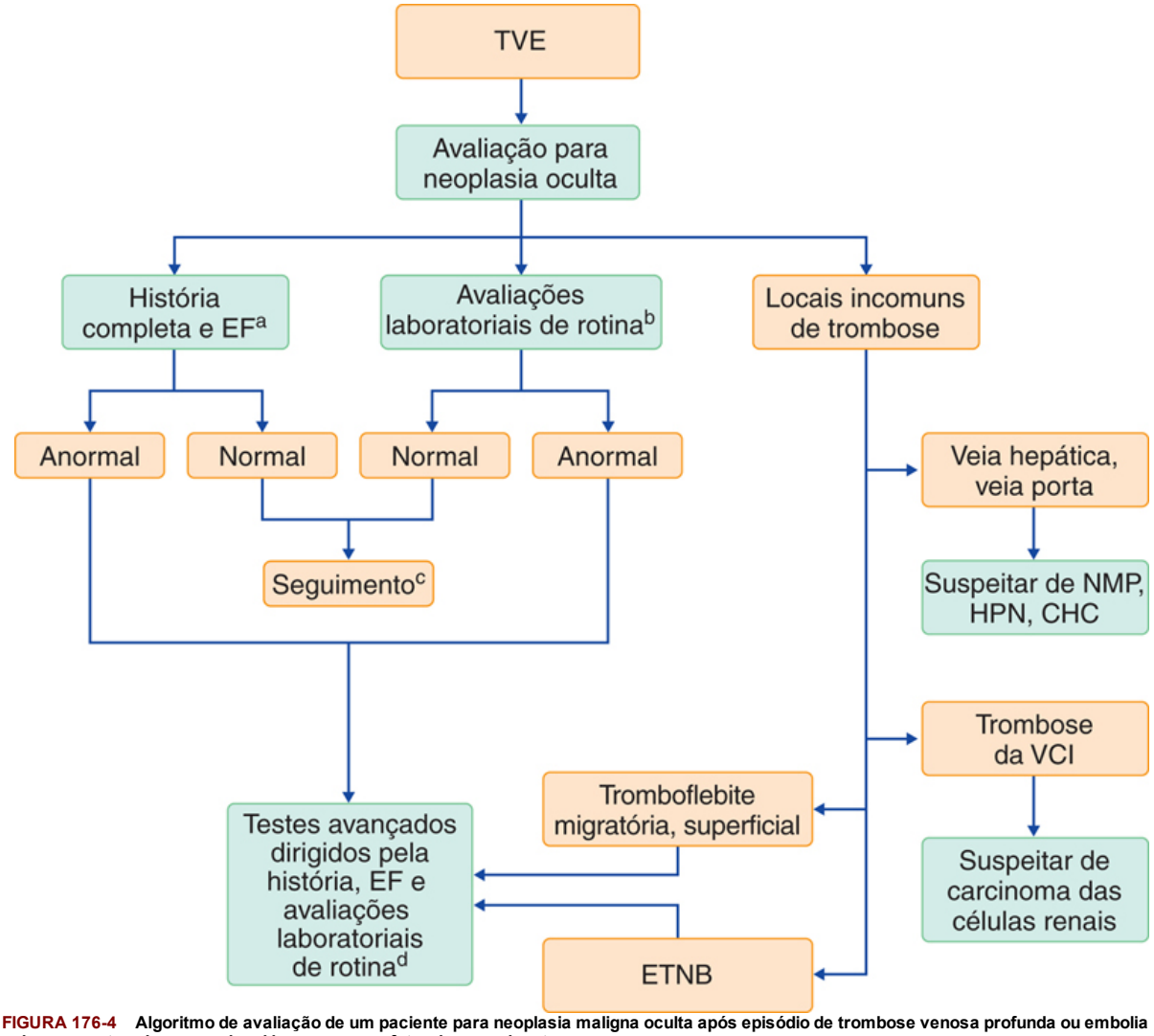

FIGURA 176-4 Algoritmo de avaliação de um paciente para neoplasia maligna oculta após episódio de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar ou trombose num local incomum sem fator desencadeante.
CHC = carcinoma hepatocelular; VCI = veia cava inferior; NMP = neoplasia mieloproliferativa; ETNB = endocardite trombótica não bacteriana; EF = exame físico; HPN = hemoglobinúria paroxística noturna; TEV = tromboembolismo venoso. [a]O exame físico inclui exame retal (com amostra de fezes para pesquisa de sangue oculto), de mama e pelve para mulheres. [b]Avaliações laboratoriais de rotina incluem radiografia de tórax, hemograma completo, bioquímica geral e cálcio sérico. [c]Seguimento sugerido de 6 a 12 meses. [d]Testes avançados podem incluir exames de imagem, endoscopia, citológicos e similares.

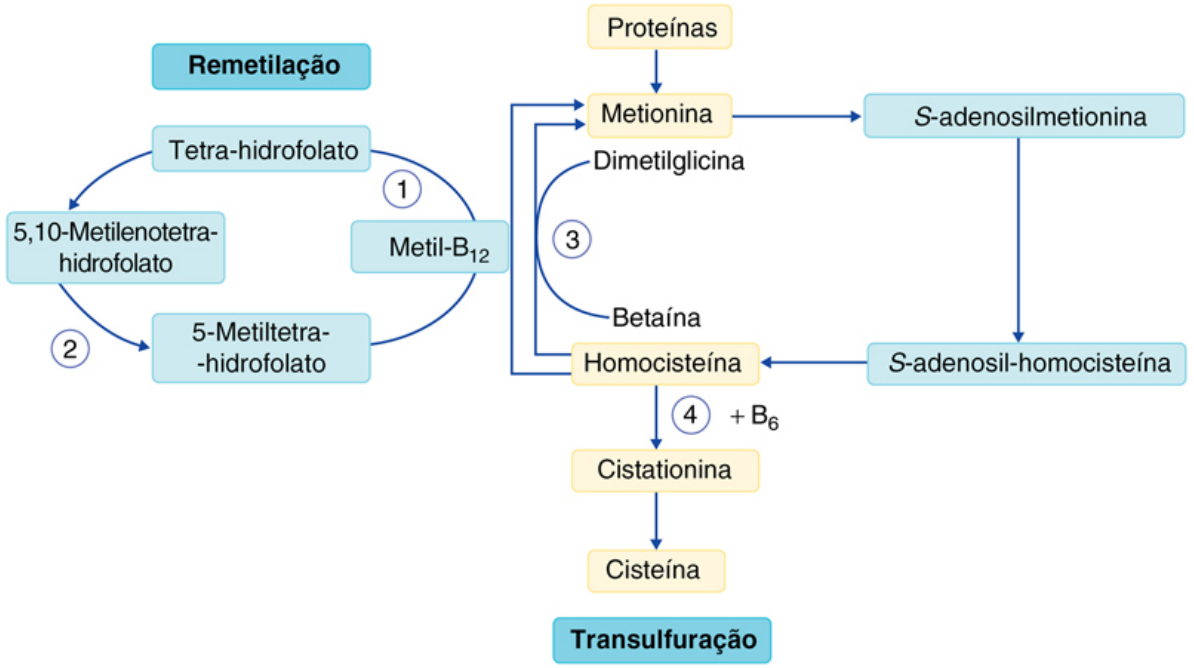

E-FIGURA 176-1 O metabolismo intracelular da homocisteína ocorre através da remetilação para metionina ou transulfuração para cisteína. Os círculos numerados indicam as principais enzimas envolvidas: (1) metionina sintase; (2) 5,10 metilenotetra-hidrofolato redutase; (3) betaína-homocisteína metiltransferase; (4) cistationina beta-sintase. (Modificada de De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood*. 1996;87:3531-3544.)

As manifestações trombóticas mais comuns em pacientes com neoplasias são a TVP e a EP, porém complicações trombóticas mais infrequentes e distintas também são encontradas. A síndrome de Trousseau, caracterizada por trombofebite superficial migratória dos membros superiores ou inferiores, está ligada fortemente ao câncer. A endocardite trombótica não bacteriana envolve vegetações de fibrina-plaquetas nas valvas cardíacas, que produzem manifestações por embolização sistêmica (Cap. 60). Dos casos de endocardite trombótica não bacteriana, 75% têm malignidade subjacente à autopsia. A síndrome de Trousseau e a endocardite trombótica não bacteriana estão altamente associadas a adenocarcinomas. A ocorrência de ambas as síndromes em pacientes sem câncer conhecido demanda uma pesquisa mais rigorosa para malignidade oculta do que em pacientes com TVP ou EP. A microangiopatia trombótica (Cap. 172), caracterizada por hemólise com fragmentação das hemácias, trombocitopenia e trombose microvascular por envolvimento de órgãos-alvo, ocorre em cerca de 5% dos pacientes com carcinomas metastáticos, mais comumente com locais primários no estômago (Cap. 192), pulmão (Cap. 191) e mama (Cap. 198).

Alguns agentes antineoplásicos aumentam por si só o risco de trombose em pacientes com câncer. Estes incluem agentes antiangiogênicos (TEV com talidomida e lenalidomida; trombose arterial com bevacizumabe, sunitinibe, sorafenibe). No mieloma múltiplo (Cap. 187), o risco trombótico da talidomida é aumentado em dez vezes quando o fármaco é combinado com doses elevadas de dexametasona e uma antraciclina. Outros agentes quimioterápicos trombogênicos incluem o ácido transretinoico e o trióxido de arsênico, particularmente quando usado como quimioterapia de indução para a leucemia promielocítica aguda (Cap. 183), cisplatina (causando tanto trombose venosa como arterial), L-asparaginase (que também pode causar sangramento) e metotrexato.[15]

Tratamento

O tratamento do TEV agudo em pacientes com câncer deve ser iniciado como em outros pacientes, mas a anticoagulação profilática subsequente deve ser mantida, de forma geral, enquanto a malignidade ativa estiver presente.[16] Em alguns pacientes, no entanto, a resolução completa do TEV pode permitir que o tratamento seja interrompido de forma segura.[A2] A anticoagulação pode ser difícil em muitos pacientes com câncer; esses pacientes podem ser resistentes à profilaxia com varfarina. A anticoagulação pode ser complicada por hemorragia intratumoral. O tratamento em longo prazo de pacientes com câncer com heparina de baixo peso molecular (HBPM) após o TEV (Cap. 38) reduz recorrências e, possivelmente, diminui complicações advindas de sangramentos quando comparado com o tratamento com varfarina. A HBPM também reduz o risco de um primeiro TEV em pacientes com câncer[A3] e é mais eficaz do que a varfarina,[A4] embora não tenha sido demonstrado aumento da sobrevida global neste cenário.[A5] Foram publicadas diretrizes práticas com base na evidência para a prevenção e tratamento do TEV em pacientes com câncer.[A6]

Neoplasias Mieloproloferativas e Hemoglobinúria Paroxística Noturna

A trombose e o sangramento aparentemente paradoxal são as causas principais de morbidade e mortalidade em pacientes com neoplasias mieloproliferativas (Cap. 166) e um distúrbio de células-tronco da medula óssea relacionado à hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) (Cap. 160). Na policitemia vera não controlada (Cap. 166), a viscosidade aumentada do sangue total contribui para a tendência trombótica. A trombocitose, a função plaquetária anormal ou outros fatores menos compreendidos provavelmente também estão envolvidos no defeito hemostático das neoplasias mieloproliferativas e na hemoglobinúria paroxística noturna.

Além da TVP e da EP, algumas manifestações trombóticas distintas são observadas. A trombose venosa hepática (síndrome de Budd-Chiari) e tromboses venosas porta e outras tromboses venosas intra-abdominais (Cap. 143) estão associadas a neoplasias mieloproliferativas e à hemoglobinúria paroxística noturna (Cap. 160) e podem ser as manifestações iniciais da doença. As neoplasias mieloproliferativas, particularmente a policitemia vera (Cap. 166) e a trombocitemia essencial (Cap. 166), podem causar eritromelalgia, uma síndrome de trombose microvascular manifestada por dor intensa acompanhada de calor, escurecimento e eritema mosqueado, algumas vezes lembrando livedo *reticularis*, em uma distribuição em placas nos membros, mais comumente nos pés; a isquemia microvascular digital progredindo para a insuficiência vascular e gangrena pode suceder (Cap. 80). Um amplo espectro de manifestações neurológicas pode ser causado por isquemia vascular cerebral, especialmente na trombocitemia essencial.

Tratamento

O tratamento do TEV nas neoplasias mieloproliferativas e na hemoglobinúria paroxística noturna deve ser iniciado como nos pacientes que não apresentam estes distúrbios hematológicos. Em pacientes com trombose associada à policitemia vera, o hematócrito deve ser mantido nos limites normais com flebotomias e/ou quimioterapia, ou com ambos (Cap. 166). Os pacientes mantidos em um alvo de hematócrito menor que 45% têm uma taxa significativamente mais baixa de morte cardiovascular e de trombose maior do que aqueles com alvos de hematócrito entre 45% e 50%.[A7] A baixa dose de ácido acetilsalicílico (100 mg diariamente) pode prevenir complicações trombóticas sem o aumento da incidência de sangramento importante em pacientes com policitemia vera que não apresentem contraindicações a tal tratamento. Em pacientes com trombocitopenia essencial, a citorredução de um número elevado de plaquetas deve ser alcançada com quimioterapia (Cap. 166).

Síndrome Antifosfolipídio

A síndrome antifosfolipídio (Cap. 174) é caracterizada por trombose venosa e arterial, abortos espontâneos recorrentes (que também podem ser secundários à trombose), trombocitopenia e uma variedade de manifestações neuropsiquiátricas.[17] A síndrome está associada a um grupo heterogêneo de autoanticorpos que se ligam aos complexos proteína-fosfolipídios aniônicos, cujo cofator proteico é a β_2-glicoproteína I. Os pacientes com essa síndrome têm uma combinação de testes positivos para detectar diferentes anticorpos plasmáticos proteína-antifosfolipídios (p. ex., anticorpos anticardiolipina) e testes de coagulação com base em fosfolipídios (anticoagulantes lúpicos) (Cap. 257). Os efeitos pró-trombóticos predominantes desses anticorpos provavelmente são relacionados à parede vascular.

A TVP e a EP são os eventos trombóticos mais comuns nesses pacientes. Os eventos cerebrovasculares são as complicações trombóticas arteriais mais comuns e são manifestadas por acidente vascular cerebral, ataques isquêmicos transitórios (Cap. 407), demência por múltiplos infartos (Cap. 402) ou oclusão da artéria retiniana. A oclusão vascular periférica e intra-abdominal é encontrada mais raramente. Cerca de um terço desses pacientes apresenta vegetações não bacterianas nas valvas cardíacas (endocardite de Libman-Sacks). As complicações obstétricas mais proeminentes são os abortos espontâneos recorrentes e o retardo do crescimento fetal, que provavelmente são devidos à trombose do vaso placentário. Alguns pacientes apresentam uma síndrome antifosfolipídio "catastrófica", envolvendo uma série de eventos oclusivos vasculares agudos e algumas vezes fatais ou "tempestade trombótica". As complicações trombóticas são limitadas em grande parte a pacientes com síndrome antifosfolipídio primária ou pacientes nos quais os anticorpos estão associados à colagenose vascular, e não a medicamentos ou infecções.

Tratamento e prevenção

O tratamento agudo da trombose nesses pacientes é essencialmente o mesmo usado em outros indivíduos. A monitoração da anticoagulação com heparina é difícil em pacientes portadores de anticoagulante lúpico já que eles podem apresentar um TTPa prolongado basal; o uso de heparina de baixo peso molecular que não exija monitoração pode contornar esse problema. A varfarina é efetiva em prevenir a trombose recorrente, mas em geral demanda uma terapia prolongada com doses suficientes para atingir uma relação normalizada internacional de 2,0 a 3,0. Enquanto a evidência laboratorial de anticorpos antifosfolipídios em pacientes com um primeiro episódio de TEV ainda é geralmente considerada uma indicação para terapia anticoagulante de forma indefinida, uma revisão sistemática mostrou que a força desta associação é incerta devido às evidências de baixa qualidade que a suportam.[18] Nenhum tratamento estabelecido de mulheres com síndrome

antifosfolipídio mostrou prevenir a perda fetal recorrente. O tratamento durante a gravidez com prednisona e ácido acetilsalicílico não é efetivo em promover o parto com o feto vivo e pode aumentar o risco de prematuridade.

Portadores assintomáticos de um "perfil de alto risco" de anticorpos antifosfolipídios (confirmado triplo-positivo para anticardiolipina, anticoagulante lúpico e anti-β_2-glicoproteína I) estão sob risco considerável para um primeiro evento tromboembólico; a tromboprofilaxia primária deve, ainda, ser considerada para alguns desses indivíduos.[19]

Gravidez, Contraceptivos Orais e Terapia de Reposição Hormonal

A ativação do sistema de coagulação é iniciada localmente na circulação uteroplacentária materna, onde a placenta é a fonte de uma geração aumentada de trombina. A ativação plaquetária e a reposição (*turnover*) aumentada de plaquetas também ocorrem durante a gestação normal, e cerca de 8% das mulheres sadias têm trombocitopenia leve no termo. Simultaneamente, o sistema fibrinolítico é progressivamente inibido durante toda a gravidez devido à ação do inibidor do ativador de plasminogênio placentário tipo 2. O efeito final dessas alterações na coagulação é produzir um estado de hipercoagulabilidade que torna a gestante vulnerável à trombose, particularmente no puerpério. Essas alterações sistêmicas são compostas por fatores mecânicos e reológicos pró-trombóticos na gravidez, inclusive estase venosa nos membros inferiores causada pelo útero gravídico, lesão venosa pélvica durante o parto e traumatismo pela cesariana. Os contraceptivos orais induzem um estado pró-trombótico por efeitos pró-coagulantes aumentados e efeitos anticoagulantes fisiológicos diminuídos.

O uso de contraceptivos orais está associado a um elevado risco para trombose venosa, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica, particularmente durante o primeiro ano de uso (Cap. 238). Inesperadamente, contraceptivos orais de terceira geração que contêm menos estrógeno e um progestágeno diferente apresentam um risco duplicado para o tromboembolismo venoso quando comparados com os contraceptivos de segunda geração. O emprego de reposição hormonal pós-menopausa aumenta o risco de tromboembolismo venoso profundo em 2 a 3,5 vezes, pelo menos durante o primeiro ano. A terapia de reposição hormonal não traz nenhum benefício e, possivelmente, até mesmo ocasione um efeito negativo sobre o risco de doença arterial (Cap. 240).

A TVP e a EP são as complicações trombóticas mais comuns da gravidez e do uso de contraceptivos orais ou da terapia de reposição hormonal. Os estados de hipercoagulabilidade primária coexistentes são, pelo menos, um fator de risco aditivo em todas essas circunstâncias. Na ausência de história familiar clara de TEV clínica ou mutação fortemente trombofílica em um parente em primeiro grau, há pouca justificativa, no entanto, para o rastreio de mutações pró-trombóticas na gravidez ou antes de iniciar terapia de reposição hormonal ou contraceptivos orais. O avançar da idade, um número crescente de partos, parto cesariano, repouso no leito ou imobilização prolongados, obesidade e tromboembolismo prévio são fatores de risco pró-trombóticos adicionais nas mulheres grávidas. A maioria dos eventos trombóticos associados à gravidez ocorre no período periparto, especialmente após o parto. Considerações especiais para anticoagulação em casos de gestação são descritas na seção de tratamento dos estados hipercoaguláveis primários.

Inflamação Sistêmica

A inflamação sistêmica pode estar envolvida na patogênese do TEV através da inflamação e lesão da parede vascular, bem como hipercoagulabilidade sistêmica. Pacientes com doenças do tecido conectivo autoimunes, em especial artrite reumatoide,[20] artrite reumatoide juvenil e lúpus eritematoso sistêmico, têm um risco aumentado de TEV. A psoríase, uma doença inflamatória imune que está associada a risco cardiovascular e eventos aterotrombóticos, também demonstrou, num estudo de coorte, levar a um maior risco de TEV; o risco foi maior em pacientes jovens com psoríase grave. Outras doenças de pele de etiologia autoimune não foram associadas a risco de TEV em outro estudo de caso-controle de base populacional.

Estado Pós-operatório, Imobilização e Traumatismo

A trombose pós-operatória (Cap. 433) é causada por uma combinação de fatores mecânicos locais, incluindo fluxo sanguíneo venoso diminuído nos membros inferiores e alterações sistêmicas na coagulação. O nível de risco de trombose pós-operatória depende em grande parte do tipo de cirurgia realizada. Ele é composto por fatores de risco coexistentes, como um estado de hipercoagulabilidade primária hereditária subjacente, neoplasias (seções anteriores), idade avançada e procedimentos cirúrgicos prolongados. Complicações trombóticas no pós-operatório (TVP e EP) frequentemente são assintomáticas e apenas são detectadas por exames não invasivos. A incidência de TVP após procedimentos cirúrgicos gerais é de cerca de 20% a 25%, com quase 2% destes pacientes apresentando EP clinicamente significativa. O risco de TVP após cirurgia de quadril e reconstrução do joelho varia de 45% a 70% sem profilaxia, e a EP clinicamente significativa ocorre em 20% dos pacientes submetidos à cirurgia de quadril. Embora o processo de trombose geralmente comece intraoperatoriamente ou dentro de poucos dias da cirurgia, o risco desta complicação pode ser postergado além do momento da alta hospitalar, particularmente nos pacientes submetidos à substituição do quadril.

Pacientes que estão restritos ao leito ou que realizam viagens aéreas prolongadas estão sujeitos a risco aumentado de TEV. O TEV também é uma das causas mais comuns de morbidade e mortalidade de sobreviventes de traumatismos importantes, e a TVP assintomática dos membros inferiores foi detectada por venografia em mais de 50% de pacientes traumatizados hospitalizados. O risco de trombose venosa após traumatismo é aumentado pela idade avançada, necessidade de cirurgia ou transfusões e pela presença de fraturas de membros inferiores ou lesão da medula espinhal.

Métodos mecânicos de profilaxia contra o TEV devem ser considerados em pacientes no pós-operatório com alto risco e pacientes acamados por condições médicas, quer em associação de profilaxia anticoagulante ou em pacientes que apresentem um risco elevado para sangramento sem anticoagulação. Os métodos incluem meias elásticas de compressão gradual, compressão pneumática intermitente e bomba plantar de retorno venoso.

Para os viajantes de longa distância com risco aumentado de TEV, incluindo aqueles com TEV prévio ou estados de hipercoagulabilidade, as recomendações atuais incluem deambulação frequente, hidratação oral não alcoólica, exercícios para os músculos da panturrilha e o uso de meias elásticas de compressão gradual de tamanho apropriado, abaixo do joelho, com pressão de 15 a 30 mmHg no tornozelo durante a viagem; as meias de compressão não são recomendadas para outros viajantes de longa distância. O uso de ácido acetilsalicílico ou de anticoagulantes para prevenção de TEV não é recomendado para os viajantes de longa distância com risco aumentado de TEV.[21]

Referência de Grau A

A1. Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ, et al. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood*. 2008;112:4432–4436.

A2. Napolitano M, Saccullo G, Malato A, et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: The Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol*. 2014;32:3607–3612.

A3. Ben-Aharon I, Stemmer SM, Leibovici L, et al. Low molecular weight heparin (LMWH) for primary thrombo-prophylaxis in patients with solid malignancies—systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2014;53:1230–1237.

A4. Di Nisio M, Porreca E, Otten HM, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8: CD008500.

A5. Sanford D, Naidu A, Alizadeh N, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in cancer patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1076–1085.

A6. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2013;11:56–70.

A7. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013;368:22–33.

Referências Gerais

1. Hepner M, Karlaftis V. Antithrombin. *Methods Mol Biol*. 2013;992:355–364.

2. Pintao MC, Ribeiro DD, Bezemer ID, et al. Protein S levels and the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study. *Blood*. 2013;122:3210–3219.
3. Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, et al. Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2012;157:653–663.
4. Franchini M, Mannucci PM. Association between venous and arterial thrombosis: clinical implications. *Eur J Intern Med*. 2012;23:333–337.
5. Baglin T, Douketis J, Tosetto A, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2436–2442.
6. Van Langevelde K, Flinterman LE, van Hylckama Vlieg A, et al. Broadening the factor V Leiden paradox: pulmonary embolism and deep-vein thrombosis as 2 sides of the spectrum. *Blood*. 2012;120:933–946.
7. Johnson NV, Khor B, Van Cott EM. Advances in laboratory testing for thrombophilia. *Am J Hematol*. 2012;87(suppl 1):S108–S112.
8. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(suppl):e419S–e494S.
9. Chong LY, Fenu S, Stansby G, et al. Guideline Development Group. Management of venous thromboembolic disease and the role of thrombophilia testing: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2012;345:43–45.
10. Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol*. 2010;149:209–220.
11. De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb Haemost*. 2013;110:697–705.
12. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(suppl):e691S–736S.
13. Hickey SE, Curry CJ, Toriello HV. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. *Genet Med*. 2013;15:153–156.
14. Lauw MN, van Doormaal FF, Middeldorp S, et al. Cancer and venous thrombosis: current comprehensions and future perspectives. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39:507–514.
15. McMahon BJ, Kwaan HC. Thrombotic and bleeding complications associated with chemotherapy. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38:808–817.
16. Connors JM. Prophylaxis against venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med*. 2014;370:2515–2519.
17. Lim W. Thrombotic risk in the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40:741–746.
18. Garcia D, Akl EA, Carr R, et al. Antiphospholipid antibodies and the risk of recurrence after a first episode of venous thromboembolism: a systematic review. *Blood*. 2013;122:817–824.
19. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood*. 2011;118:4714–4718.
20. Lee JJ, Pope JE. A meta-analysis of the risk of venous thromboembolism in inflammatory rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:435.
21. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(suppl): e195S-e226S.

No Brasil

Estudo realizado na Universidade Estadual de Campinas, em 1995, identificou a presença da mutação do Fator V de Leiden em 20% dos pacientes com diagnóstico de trombose e em 2% da população geral. Esses dados são semelhantes aos encontrados em estudos europeus, sugerindo que a mutação do Fator V de Leiden tem uma distribuição semelhante, independentemente da origem étnica da população.

Em publicação do HEMOPE, 292 pacientes sob investigação de trombofilia foram estudados, e a ocorrência da mutação do Fator V de Leiden foi identificada em 13,3% deles, sendo 36 heterozigotos e três homozigotos.

Dentre a população de mulheres inférteis, um trabalho brasileiro avaliou 144 pacientes e observou presença de pelo menos um fator trombofílico em 105 (72,9%), sendo deficiência de proteína C em 4%, deficiência de proteína S em 6%, deficiência de antitrombina III em 5%, mutação do fator V de Leiden em 3% e mutação da metileno tetrahidrofolato redutase (MTHFR) em 57%.

Quanto à trombose associada ao câncer, foi publicado em 2016 um estudo caso-controle avaliando pacientes com neoplasia de mama e trombose venosa entre 2007 e 2011. Dentre os 225 casos, a grande maioria (94,2%) foi de tromboses unilaterais, de extremidades inferiores (78,7%), proximais (78%), nos primeiros três anos após o diagnóstico do câncer (66,2%), especialmente nos primeiros seis meses (21,8%). Fatores de risco para trombose identificados após análise multivariada foram: idade acima de 50 anos e presença de cateter venoso central.

Bibliografia

Arruda VR, et al. Factor V Leiden (FVQ 506) is common in a Brazilian population. *American Journal of Hematology*. 1995;49:242–243.

Ramos CPS, et al. Frequência do fator V Leiden em indivíduos sob investigação de trombofilia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2006;28:131–134.

Soligo AGS, et al. Prevalência dos fatores trombofílicos em mulheres com infertilidade. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2007;29:235–240.

Rebouças D, et al. Breast cancer-associated venous thromboembolism: A case-control study. *Breast*. 2016;28:84–88.

177

Medicina transfusional

Lawrence T. Goodnough

Desenvolvimento da medicina transfusional

Os conceitos de transfusão sanguínea e conservação de sangue incluem a segurança do sangue, o estoque/registro do sangue e seu custo. A formação de diretrizes de prática clínica para a utilização do sangue do paciente é baseada no uso eficaz do sangue, novas estratégias de conservação do sangue, incluindo alternativas farmacológicas para a transfusão sanguínea e o consentimento informado dos pacientes para a transfusão. A constituição multidisciplinar abrangente da medicina transfusional inclui instalações de coleta de sangue, serviços de transfusão em hospitais, laboratórios de pesquisa e setor comercial.

O manejo do sangue baseado no paciente é descrito na Circular of Information[1] como "um julgamento profissional com base na avaliação clínica que determina a seleção de componentes, dose, taxa de administração…" O manejo do sangue do paciente envolve, portanto, uma abordagem clínica e cirúrgica baseada na evidência com estratégias preventivas que são enfatizadas para identificar, avaliar e controlar a anemia (p. ex., tratamento farmacológico e redução das perdas iatrogênicas de sangue devido a testes diagnósticos), para otimizar a hemostasia (p. ex., tratamento farmacológico e testes *point-of-care*) e estabelecer limiares de decisão (p. ex., diretrizes) para a administração adequada de tratamento transfusional.[2,3]

O diretor médico do banco de sangue é responsável por questões relacionadas com o inventário do sangue e sua segurança, por meio da supervisão das políticas do laboratório e de procedimentos e conduta da qualidade (Fig. 177-1). O manejo do serviço de transfusão inclui coordenar as atividades de transfusão e conservação do sangue, servindo como consultor a médicos cujos pacientes são submetidos a grandes transfusões, aféreses ou transplantes ou quem apresenta dificuldades de encontrar hemocomponentes compatíveis. Por fim, o especialista em medicina transfusional supervisiona a garantia da qualidade, a fim de satisfazer os requisitos reguladores e de acreditação.[4]

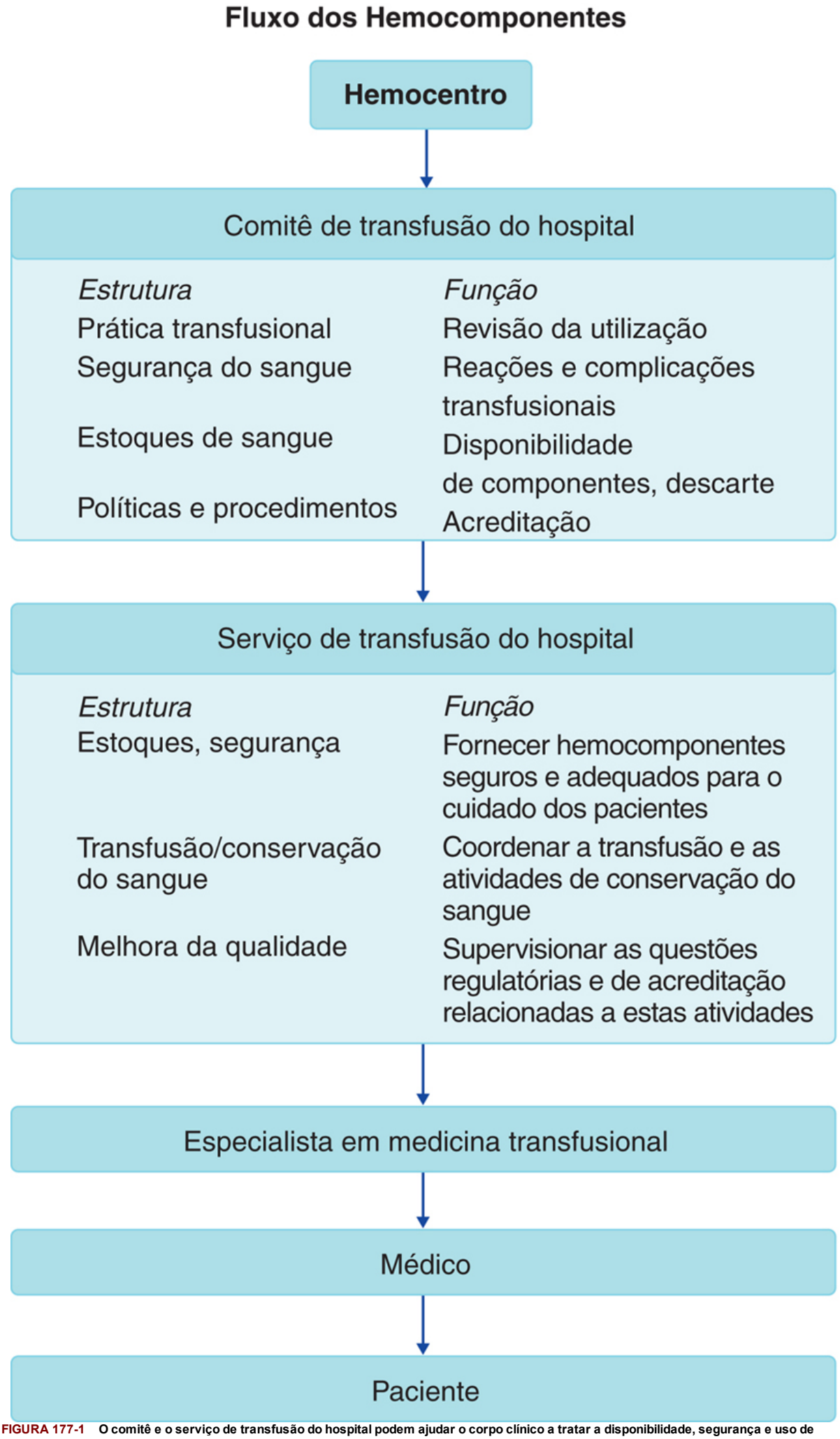

FIGURA 177-1 O comitê e o serviço de transfusão do hospital podem ajudar o corpo clínico a tratar a disponibilidade, segurança e uso de produtos de sangue. (De Goodnough LT. What is a transfusion medicine specialist? *Transfusion*. 1999;39:1031-1033.)

Disponibilidade de Sangue

Os hemocentros devem estar aptos a fornecer sangue em resposta a crises agudas. As faltas esporádicas de sangue e hemoderivados (p. ex., concentrados de hemácias, plaquetas, albumina, imunoglobulinas intravenosas e concentrados de fatores de coagulação) podem causar mortes. Tais faltas vêm sendo atribuídas a interrupções na produção, à adoção de critérios cada vez mais estritos para o aceite de doadores, às solicitações de devoluções de produtos, ao maior uso (inclusive o uso não aprovado) destes compostos e a outras questões mercadológicas.

Nos Estados Unidos, o Department of Health and Human Services monitora hemocentros comunitários sentinelas e serviços hospitalares de transfusão, a fim de rastrear as coletas de sangue e a atividade transfusional. As transfusões e as atividades de coleta de sangue atingiram o ápice em 1986 e depois diminuíram até 1994. No entanto, as transfusões e as coletas de sangue aumentaram 8,0% em 1997, 10,2% em 1999 e, depois disso, estima-se que se elevem entre 4% e 5% todos os anos.

A Cruz Vermelha norte-americana, que fornece cerca de metade de todos os hemocomponentes nos Estados Unidos, costuma ter um estoque de produtos eritrocitários suficiente para três ou quatro dias; porém, alguns centros independentes possuem reservas maiores. O uso de concentrados de hemácias congeladas, quando há falta de hemocomponentes em estoque, é limitado, já que a validade destes produtos após descongelamento é de apenas 24 horas; porém, um sistema fechado e automatizado de glicerolização e desglicerolização aumenta esta validade para duas semanas. Com esse sistema, muitos hemocentros e serviços de transfusão podem expandir seus inventários de hemácias disponíveis como reservas. Após desastres, de causas humanas ou naturais, os suprimentos de sangue disponíveis são adequados a curto prazo e podem ser rapidamente transportados por grandes distâncias. Em razão da necessidade de manutenção de reservas, a coleta de sangue deve superar rotineiramente a necessidade prevista de transfusões de sangue.[5]

Transfusão de Hemácias

Em todo o mundo, estima-se que mais de 75 milhões de unidades de sangue total sejam doadas anualmente, com uma transfusão anual de 24 milhões de unidades de sangue nos Estados Unidos.

Sangue Total

Uma unidade de sangue é coletada pela doação de 450 mL ± 10% com um anticoagulante de citrato, que também contém fosfato e dextrose. O conteúdo de eritrócitos e de hemoglobina é variável e dependente do hematócrito do doador e do volume exato obtido na doação.

O sangue total é armazenado a 4 ± 2 °C para diminuir a utilização de adenosina trifosfato pelos eritrócitos e preservar a viabilidade destas células, que deve ser de pelo menos 70% ao fim de 35 dias de estocagem. Após dez dias de armazenamento, todo o 2,3-difosfoglicerato presente nas hemácias se perde, mas até 50% é regenerado nas oito primeiras horas após a transfusão.

Nos países ocidentais, porém, o sangue total raramente é utilizado, já que, em poucas horas ou dias, alguns fatores da coagulação (principalmente os fatores V e VIII), e as plaquetas diminuem em quantidade ou perdem a viabilidade. Após o armazenamento por sete dias a 4 °C, as concentrações de fator VIII caem para 0,32 ± 0,09 UI/mL, os níveis de fator V caem para 0,78 ± 0,15 UI/mL. A 4 °C, as plaquetas mudam de forma, passando de discoides a esféricas, o que é irreversível após oito horas, e sua sobrevida *in vitro* é reduzida a dois dias.

Componentes com Hemácias

As hemácias são fornecidas em diversos formatos, que diferem quanto à presença de soluções aditivas e à extensão da remoção de leucócitos. As soluções que contêm combinações de salina, adenina, fosfato, bicarbonato, glicose e manitol fornecem a melhor viabilidade de eritrócitos durante a estocagem que pode durar até 42 dias. Os eritrócitos mantidos ou não em soluções aditivas podem ser usados de maneira intercambiável, com exceção das hemácias mantidas em solução aditiva que não são recomendadas em exsanguinotransfusões ou em transfusões maciças em recém-nascidos.

Os concentrados de hemácias devem ser refrigerados até o momento da transfusão, dado o risco de proliferação bacteriana dentro da bolsa quando esta é mantida em temperatura ambiente. Os eritrócitos mantidos fora da geladeira por 30 minutos ou mais não podem retornar ao estoque. Uma unidade de eritrócitos deve ser infundida em até quatro horas.

Hemocomponentes Celulares Irradiados

Os hemocomponentes celulares irradiados com raios gama são usados para prevenir a ocorrência de doença do enxerto *versus* hospedeiro associada à transfusão (ver adiante).

Hemocomponentes Deleucocitados

Os leucócitos são removidos dos hemocomponentes através de filtração. Um componente deleucocitado é definido como aquele que possui menos que 5×10^6 leucócitos residuais por litro, sendo que 100% das amostras testadas devem obedecer a este padrão. A remoção dos leucócitos deve ser feita enquanto as células ainda estão intactas filtrando-se o sangue o mais rápido possível após a coleta.

A redução na concentração de leucócitos reduz a incidência da aloimunização pelos antígenos leucocitários humanos (HLA) em receptores submetidos a transfusões múltiplas; no entanto, taxas de imunização entre 10% e 25% ainda são observadas em mulheres que já foram expostas a aloantígenos de HLA por gestações anteriores. A redução de leucócitos tem menos impacto sobre as doações de plaquetas randômicas, dada a importância de fatores não imunológicos na má resposta às plaquetas transfundidas.

A redução de leucócitos também diminui o risco de reações febris não hemolíticas após a transfusão de concentrado de hemácias ou plaquetas. Muitos dos estudos realizados sugerem a existência de um impacto benéfico da redução de leucócitos sobre a taxa de infecções pós-operatórias. Não se conhece o impacto dessa redução na incidência da doença do enxerto *versus* hospedeiro associada à transfusão.

Prevenção da Transmissão do Citomegalovírus

Um pequeno número de estudos acerca da redução da concentração de leucócitos antes do armazenamento sugeriu sua eficácia na prevenção da infecção pelo citomegalovírus (CMV) (Cap. 377), transmitida pela transfusão, que ocorre em 4% dos casos, mesmo com a utilização de componentes soronegativos. A depleção leucocitária pré-estocagem reduz a taxa de infecção a menos de 1%, sugerindo que esta tecnologia pode ser ao menos equivalente ao exame sorológico de anticorpos anti-CMV para a prevenção desta doença; no entanto, a sorologia para este vírus em componentes deleucocitados continua a ser realizada na maioria dos serviços de transfusão. As indicações dos componentes soronegativos para o CMV incluem as transfusões realizadas durante a gravidez, as transfusões intrauterinas, as transfusões em neonatos de menos de 37 semanas de gestação, as transfusões em pacientes soronegativos que são receptores reais ou potenciais de transplantes alogênicos de medula óssea ou de progenitores de células do sangue periférico, quando o doador também é negativo, e os indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Efeitos Imunomoduladores

A transfusão prévia exerce um efeito imunomodulador na sobrevida dos aloenxertos renais, mesmo com o uso de potentes fármacos imunossupressores, embora o mecanismo exato deste benefício permaneça desconhecido. Estudos retrospectivos sugerem um efeito adverso das transfusões sobre a taxa de infecções peroperatórias ou na recorrência de câncer.

Tipagem e Prova de Compatibilidade (Prova Cruzada)

Nas transfusões, o sangue e os hemocomponentes devem ser compatíveis com o mesmo grupo sanguíneo do paciente. A obtenção da tipagem ABO/Rh exata do paciente é o exame imuno-hematológico mais significativo realizado antes da transfusão. Quando sangue ou hemocomponentes de tipo específico não estiverem disponíveis ou circunstâncias emergenciais impedirem a sua identificação ou seu uso, devem ser administrados concentrados de hemácias do tipo O negativo. O grupo O é a única escolha para receptores que possuem este tipo sanguíneo e é uma opção para os pacientes que pertencem aos grupos A, B e AB.

Apenas os antígenos eritrocitários ABO e D são rotineiramente considerados na seleção de hemocomponentes doados para transfusão; a exceção é quando anticorpos antieritrócitários irregulares, clinicamente significativos estão presentes nos pacientes, conforme determinado pela pesquisa de anticorpos ou por identificação prévia. Esses aloanticorpos são produzidos pela exposição a eritrócitos estranhos ocorrida em transfusões de gestações prévias, ou ambas. Para que um anticorpo seja considerado clinicamente significativo, deve estar associado à ocorrência de reações hemolíticas transfusionais ou à diminuição da sobrevida dos eritrócitos incompatíveis transfundidos. A maioria dos anticorpos clinicamente significativos apresenta reatividade ótima a 37 °C ou são detectados no teste da antiglobulina. Se a pesquisa de anticorpos irregulares do *receptor* for negativa, a probabilidade de a prova cruzada ABO e Rh ser compatível é maior que 99%. Se anticorpos irregulares

clinicamente significativos não forem encontrados e não houver registro de sua observação prévia, é necessária apenas a realização do exame sorológico para detecção da incompatibilidade ABO (ou seja, o teste da antiglobulina não é requerido quando a prova cruzada é realizada).

Transfusão de Hemácias

Se a realização de uma transfusão for apropriada, este procedimento deverá ser benéfico. Em um grande estudo realizado com testemunhas de Jeová (cuja crença religiosa impede a transfusão de sangue), o risco de morte foi maior nos pacientes submetidos a cirurgia que apresentavam doenças cardiovasculares do que naqueles não acometidos por estes distúrbios. Uma análise prolongada de um subgrupo desses pacientes mostrou que o risco de morte nos pacientes com nível de hemoglobina pós-operatório menor que 7 g/dL aumentava 2,5 vezes a cada grama de hemoglobina perdida; embora não tenham sido observados óbitos nos 98 pacientes que apresentavam concentrações pós-operatórias de hemoglobina entre 7,1 e 8,0 g/dL, 34,4% dos 32 pacientes em que estes níveis encontravam-se entre 4,1 e 5,0 g/dL morreram. Estes dados sugerem que, na anemia induzida por cirurgia, a sobrevida é maior caso a transfusão de sangue seja administrada para manter a concentração de hemoglobina maior que 7 g/dL. Os dados de ensaios clínicos randomizados apoiam consistentemente políticas mais restritivas para transfusão de hemácias[A1-A5] e de plaquetas[A6-A9] (Tabela 177-1).

Tabela 177-1

Ensaios clínicos-chave no tratamento com glóbulos vermelhos e plaquetas

TRANSFUSÃO DE HEMÁCIAS						
CENÁRIOS CLÍNICOS	LIMIAR DE HEMOGLOBINA (g/dL)	PACIENTES TRANSFUNDIDOS	DESVIO DO PROTOCOLO DE TRANSFUSÃO	MÉDIA DE HEMOGLOBINA NA TRANSFUSÃO (g/dL)	PARTICIPAÇÃO DE PACIENTES ELEGÍVEIS	REFERÊNCIA
Cuidados Intensivos	7,0 *versus*	67%	1,4%	8,5 ± 0,7*	41%	A2
	10,0	99%	4,3%	10,7 ± 0,7*		
Cirurgia cardiotorácica	8,0 *versus*	47%	1,6%	9,1 (9,0-9,2)	75%	A3
	10,0	78%	0%	10,5 (10,4-10,6)		
Cirurgia de quadril	8,0 *versus*	41%	9,0%	7,9 ± 0,6	56%	A4
	10,0	97%	5,6%	9,2 ± 0,5		
Hemorragia aguda do trato GI superior	7,0 *versus*	49%	9%	7,3 ± 1,4	93%	A5
	9,0	86%	3%	8,0 ± 1,5		
TRANSFUSÃO DE PLAQUETAS						
TIPO DE ENSAIO	COMPARAÇÕES	PACIENTES TRANSFUNDIDOS	PACIENTES TRANSFUNDIDOS FORA DO PROTOCOLO	MEDIANA DE CONTAGEM PLAQUETAS NA TRANSFUSÃO ($\times 10^9$/L) (INTERVALO)	PACIENTES COM SANGRAMENTO GRAU 2 OU SUPERIOR†	REFERÊNCIA
Limiar para transfusão profilática de plaquetas	Contagem plaquetária de 10 × 10^9/L *versus* 20 × 10^9/L	135	5,4%	9 (1-89)	21,5%	A6
		120	2,0%	14 (0-64)	20%	
Dose de plaquetas	Dose baixa *versus* média *versus* alta	417	21%	9 (7-16)	71%	A7
		423	8%	9 (7-19)	69%	
		432	14%	9 (7-12)	70%	
Transfusão profilática *versus* terapêutica	Profilática *versus* terapêutica	197	11%	Não fornecido	19%	A8
		194	22%	Não fornecido	42%	
Transfusão profilática *versus* terapêutica	Profilática *versus* terapêutica	299	23%	Não fornecido	43%	A9
		301	14%	Não fornecido	50%	

* Hemoglobina média diária.

† Sistemas de classificação diferentes foram utilizados para documentar sangramentos.

Em um grande ensaio randomizado com pacientes idosos submetidos a correção de fratura de quadril, a transfusão com um limiar de hemoglobina de 10 g/dL não era melhor do que a transfusão para anemia sintomática ou a critério médico com um nível de hemoglobina inferior a 8 g/dL.[A4] Em um estudo multi-institucional, 418 pacientes em estado crítico receberam transfusões de hemácias quando os níveis de hemoglobina caíram abaixo de 7 g/dL e tiveram os níveis mantidos entre 7 e 9 g/dL. Em outros 420 pacientes, as transfusões eram administradas quando a concentração de hemoglobina estava abaixo de 10 g/dL, objetivando mantê-la entre 10 e 12 g/dL. As taxas de mortalidade em 30 dias não foram significativamente diferentes entre estes dois grupos, sugerindo que um limiar de transfusão tão baixo quanto 7 g/dL pode ser tão seguro quanto um limiar maior de 10 g/dL, nos pacientes em estado crítico.[A2] Em uma análise prolongada, observou-se que a estratégia mais restritiva de transfusão de concentrado de hemácias também pareceu ser a mais segura na maioria dos pacientes com doenças cardiovasculares.

Um estudo retrospectivo analisou as relações entre a anemia, a transfusão sanguínea e a mortalidade em quase 80.000 pacientes com mais de 65 anos hospitalizados por infarto agudo do miocárdio. A anemia, definida pelo hematócrito menor que 39%, estava presente no momento da internação em 44% dos pacientes; hematócritos abaixo de 33% foram encontrados em 10% dos indivíduos. A realização de transfusão de sangue em pacientes que apresentavam hematócrito inferior a 33% quando da hospitalização foi associada a uma mortalidade em 30 dias significativamente menor. Com base neste estudo, as transfusões para manter o hematócrito acima de 30% são recomendadas para os pacientes com infarto agudo do miocárdio. Nos pacientes com insuficiência cardíaca, a transfusão para manter a concentração de hemoglobina acima de 10 g/dL parece melhorar o prognóstico. Entre os pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, uma estratégia restritiva de transfusões peroperatórias é tão boa quanto uma estratégia mais liberal.[A3]

Diretrizes de Prática Clínica

O número de diretrizes de prática clínica publicadas para a transfusão de hemácias, plaquetas e plasma atesta o crescente interesse e a importância da utilização apropriada do sangue pelas sociedades profissionais e instituições de saúde (Tabela 177-2). As diretrizes reconhecem a necessidade de considerar as variáveis do paciente ou outros critérios específicos do paciente para a tomada de decisão de transfusão. Entre as orientações publicadas, é geralmente aceito que a transfusão não é benéfica quando a hemoglobina é maior do que 10 g/dL, mas pode ser benéfica quando a hemoglobina é menor que 6 a 7 g/dL.[6] A seleção de um valor de hemoglobina como critério para a transfusão tem sido controversa. Por exemplo, as diretrizes iniciais da American Society of Anesthesiology (ASA), em 1996, identificaram um nível de hemoglobina inferior a 6 g/dL como critério para transfusão em casos de perda aguda de sangue, enquanto as diretrizes atualizadas da ASA em 2006 observaram que "apesar de vários ensaios terem avaliado os limiares de transfusão no desfecho do paciente, a literatura é insuficiente para definir um valor de corte para transfusão em pacientes cirúrgicos com perda de sangue substancial." Apenas três diretrizes especificaram um limite de hemoglobina para pacientes com hemorragia aguda, enquanto o conceito da concentração de hemoglobina empírica como critério de transfusão foi contestado por uma série de outras diretrizes de prática clínica publicadas. Valores

laboratoriais arbitrários são insuficientes para definir quando as transfusões de hemácias são adequadas, de modo que cada paciente deve ser avaliado individualmente e as estratégias empregadas no tratamento da anemia devem ser específicas ao paciente. A implementação de um apoio à decisão clínica em tempo real e de alertas de boas práticas nos pedidos médicos de transfusões resultou numa melhor utilização do sangue e melhoria nos desfechos dos pacientes.

Tabela 177-2

Diretrizes de prática clínica de sociedades médicas

TRANSFUSÃO DE HEMÁCIAS			
ANO	**SOCIEDADE**	**RECOMENDAÇÕES**	**REFERÊNCIA**
1988	NIH Consensus Conference	<7 g/dL (aguda)	*JAMA* 1988;260:2700
1992	American Colleges of Physicians (ACP)	Sem valor	*Ann Intern Med* 1992;116:393-402
1996/2006	American Society of Anesthesiologists (ASA)	<6 g/dL (aguda) Sem valor	*Anesthesia* 1996;84:732-747 *Anesthesia* 2006;105:198-208
1997/1998	Canadian Medical Association (CMA)	Sem valor	*Can Med Assoc J* 1997;156:S1-24 *J Emerg Med* 1998;16:129-131
1998	College of American Pathologists (CAP)	6 g/dL (aguda)	*Arch Pathol Lab Med* 1998;122:130-138
2001/2012	British Committee for Standards in Haematology	Sem valor 7 a 8 g/dL*	*Br J Haematol* 2001;113:24-31 http://www.bcshguidelines.com/documents/BCSH_Blood_Admin_-_addendum_August_2012.pdf
2001	The NHMRC/Australasian Soc Blood Trans	7 g/dL	https://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications/cp78
2007/2011	Society of Thoracic Surgeons and Society of Cardiovascular Anesthesiologists	7 g/dL ou 8 g/dL*	*Ann Thorac Surg* 2007;83:S27-86 *Ann Thorac Surg* 2011;91:944-982
2009	American College of Critical Care Medicine Society of Critical Care Medicine	7 g/dL 7 g/dL	*Crit Care Med* 2009;37:3124-157 *J Trauma* 2009;67:1439-1442
2011	Society for the Advancement of Blood Medicine	8 g/dL	*Trans Med Rev* 2011;25:232-246
2012	National Blood Authority, Australia	Sem valor	http://www.nba.gov.au/guidelines/review.html
2012	American Association of Blood Banks	7 a 8 g/dL ou 8 g/dL†	*Ann Intern Med* 2012;157:49-58
2012	Kidney Disease Improving Global Outcomes	Sem valor	*Kidney Int* 2012;2:311-316
2012	National Cancer Center Network	7 g/dL	*JNCCN* 2012;10:628-653

TRANSFUSÃO DE PLAQUETAS

ANO	**SOCIEDADE**	**RECOMENDAÇÕES PARA LIMIAR PARA TRANSFUSÃO PROFILÁTICA DE PLAQUETAS‡**	**REFERÊNCIA**
1992	British Committee for Standards in Haematology	10×10^9/L	*Transfus Med* 1992;2:311-318
1994	College of American Pathologists	5×10^9/L	*JAMA* 1994;271:777-781
1998	Consensus Conference, Royal College of Physicians, Edinburgh	10×10^9/L	*Transfusion* 1998;38:796-797
2001	American Society of Clinical Oncology	10×10^9/L	*J Clin Oncol* 2001;19:1519-1538
2003	British Committee for Standards in Haematology	10×10^9/L	*Br J Haematol* 2003;122:10-23
2009	Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology	10×10^9/L	*Blood Transfus* 2009;7:132-150

TRANSFUSÃO DE PLASMA

ANO	**SOCIEDADE**	**INDICAÇÕES PRINCIPAIS**	**REFERÊNCIA**

TRANSFUSÃO DE HEMÁCIAS			
ANO	**SOCIEDADE**	**RECOMENDAÇÕES**	**REFERÊNCIA**
1984	Consensus Conference, National Institutes of Health	Reposição de deficiência de fatores de coagulação Reversão da coagulopatia da varfarina Transfusão de sangue maciça Tratamento da PTT Deficiência de antitrombina III Imunodeficiências	*JAMA* 1985;253:551-553
1992	British Committee for Standards in Haematology	Reposição de deficiência de fatores de coagulação quando concentrados de fatores não estão disponíveis Reversão imediata do efeito da varfarina CID PTT	*Transfus Med* 1992;2:57-63
1994	College of American Pathologists	Coagulopatia (hereditária ou adquirida) com hemorragia ou antes de procedimento invasivo Hemorragia maciça e transfusão Reversão da coagulopatia da varfarina Deficiência de antitrombina III Imunodeficiências PTT	*JAMA* 1994;271:777-781
1997	Canadian Medical Association Expert Working Group	Deficiências adquiridas de fatores de coagulação (p. ex., deficiência de vitamina K, varfarina, doença hepática) com sangramento ou antes de procedimento invasivo CID aguda Hemorragia maciça e transfusão PTT Reposição de deficiência de fatores de coagulação quando concentrados de fatores não estão disponíveis	*Can Med Assoc J* 1997;156(11 Suppl):S1-S24
2004	British Committee for Standards in Haematology	Reposição de deficiência de fatores de coagulação quando concentrados de fatores não estão disponíveis CID PTT Reversão da coagulopatia da varfarina Hemorragia maciça e transfusão sanguínea	*Br J Haematol* 2004;126:11-28
2009	Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology	Correção de deficiência de fatores de coagulação (concentrados de fatores indisponíveis) quando TP ou TTPa é >1,5 (p. ex., doença hepática, coagulopatia da varfarina, CID, hemorragia maciça e transfusão sanguínea) PTT Reconstituição do sangue total para transfusões de troca Angioedema hereditário quando o inibidor de C1 esterase não está disponível	*Blood Transfus* 2009;7:132-150
2010	American Association of Blood Banks§	Transfusão maciça em pacientes de trauma Coagulopatia da varfarina e hemorragia intracraniana	*Transfusion* 2010;50:1227-1239

Modificado de Goodnough LT, Levy JH, Murphy MF. Concepts of blood transfusion in adults. *Lancet.* 2013;381:1845-1854.

TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativada; CID = coagulação intravascular disseminada; TP = tempo de protrombina; PTT = púrpura trombocitopênica trombótica.

* Para pacientes com perda de sangue aguda.

† Para pacientes com sintomas de isquemia de órgão terminal.

‡ Considerar limiar mais elevado para os pacientes com fatores de risco adicional para sangramento.

§ Apenas seis questões relacionadas com a utilização de plasma em cenários específicos foram consideradas.

Transfusão de Plaquetas

O uso de esquemas intensivos de quimioterapia e os transplantes de medula óssea ou de células-tronco aumentaram a demanda por produtos plaquetários, principalmente em pacientes com trombocitopenia grave ou complicações hemorrágicas. O uso das transfusões de plaquetas por aférese (ou seja, uma unidade de plaquetas coletada de um doador através de uma aférese) aumentou substancialmente, dada a necessidade de estoques de plaquetas para dar suporte aos programas de cirurgias cardíacas, oncologia e transplantes de células-tronco. As questões emergentes na terapia de transfusão de plaquetas incluem a reavaliação do limiar de plaquetas para a transfusão profilática e a modificação da dose das transfusões de plaquetas. O problema da aloimunização e refratariedade plaquetárias é discutido em detalhe no Capítulo 177.

Limiar para a Transfusão de Plaquetas

O limiar apropriado para as transfusões profiláticas de plaquetas depende do quadro clínico (Fig. 177-2). Estudos prospectivos randômicos indicam que um limiar de 10.000 células/μL é tão seguro e eficaz quanto outros limiares maiores nos pacientes submetidos à quimioterapia ou a transplante de células-tronco.[A8-A10]

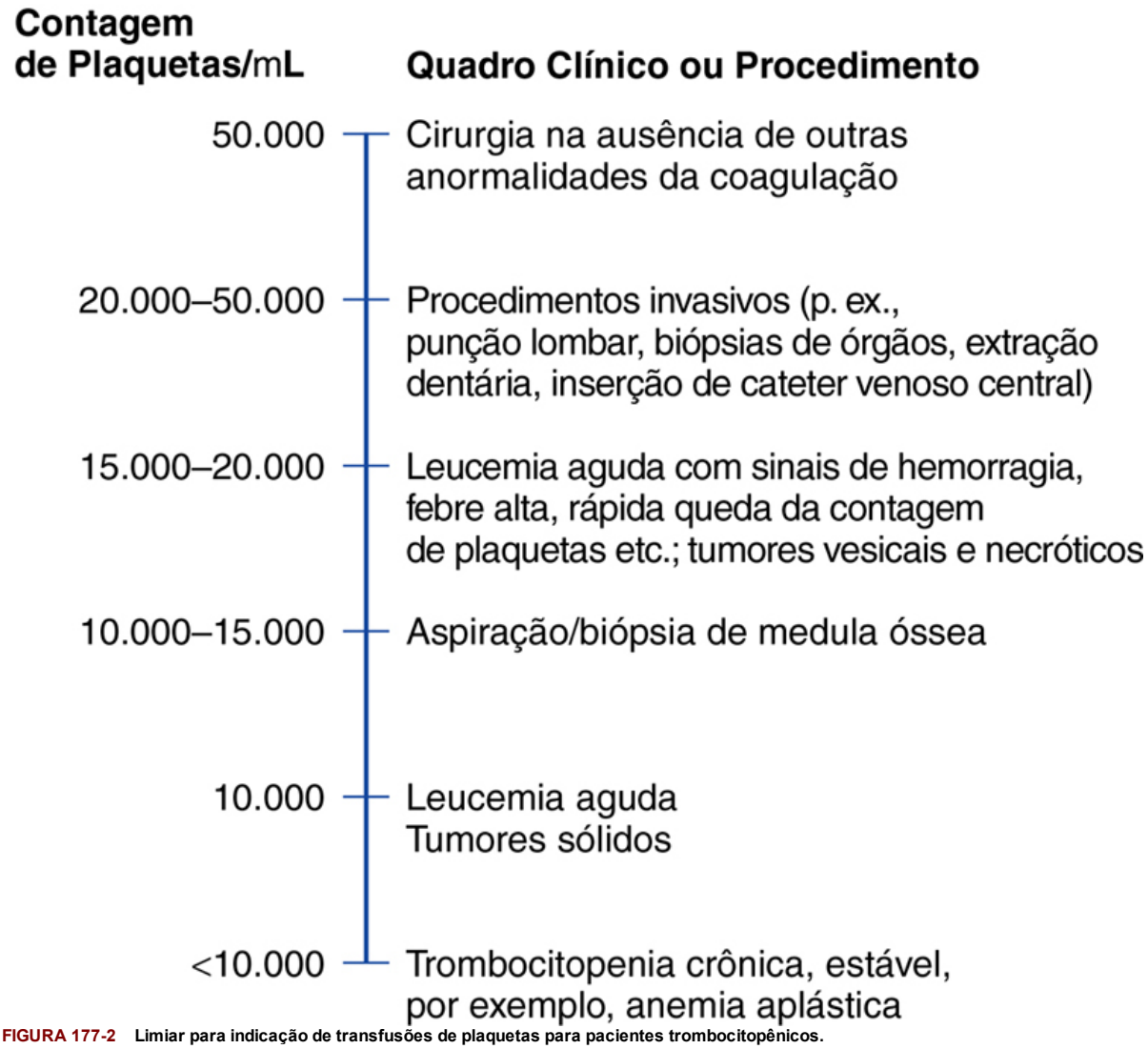

FIGURA 177-2 **Limiar para indicação de transfusões de plaquetas para pacientes trombocitopênicos.**

Nas trombocitopenias de consumo, causadas pela destruição de plaquetas, como a coagulação intravascular disseminada (Cap. 175), a terapia com plaquetas é de suporte, mas não é eficaz até que a causa de base seja tratada. As transfusões de plaquetas não costumam ser indicadas nos pacientes acometidos pela púrpura trombocitopênica idiopática ou pelas microangiopatias trombóticas ou púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica (Cap. 172).

Dose de Plaquetas

Os padrões da AABB requerem que 75% dos produtos de aférese contenham mais que 3×10^{11} plaquetas; porém, não existe consenso acerca de uma dose padronizada de plaquetas, e em ensaios clínicos foi usada uma ampla faixa de doses. Em geral, doses mais altas de plaquetas levam a maiores incrementos em suas contagens e a um maior intervalo de tempo até a próxima transfusão; no entanto, a meia-vida deste hemocomponente é semelhante e não há outras diferenças no prognóstico do paciente.

A terapia com baixas doses de plaquetas (ou seja, <1 unidade de plaqueta) pode ser mais benéfica para os pacientes trombocitopênicos que estão recebendo transfusões profiláticas. Estima-se que a necessidade fixa de plaquetas para a hemostasia seja de $7.100/\mu L^3$/dia; necessidades acima deste limiar resultam, principalmente, da destruição das plaquetas. Nos pacientes que desenvolvem trombocitopenia pela administração de terapias mieloablativas, a sobrevida das plaquetas diminui com o aumento da severidade da trombocitopenia. Um estudo clínico de transfusões profiláticas de plaquetas em pacientes com trombocitopenia hipoproliferativa observou que doses baixas ($1,1 \times 10^{11}$ por metro quadrado) de plaquetas levaram a uma diminuição do número de transfusões, mas um aumento do número de plaquetas transfundidas (e exposição a doadores).[A7] Em doses entre $1,1 \times 10^{11}$ e $4,4 \times 10^4$ plaquetas por metro quadrado, nenhum efeito sobre a incidência de sangramento foi demonstrado.

Transfusão de Plasma

O plasma é uma fonte de fatores de coagulação para pacientes com distúrbios da coagulação hereditários ou adquiridos. Pacientes com distúrbios hereditários como a hemofilia (Cap. 174) ou doença de von Willebrand (Cap. 173) atualmente são primariamente tratados com concentrados de fatores de coagulação, que são derivados do sangue, oriundos de *pools* de doadores em lotes comerciais processados e tratados. Para pacientes com coagulopatias adquiridas, há pouca orientação sistematicamente obtida com base em evidências para suportar as decisões de transfusão de plasma. Para pacientes com leve prolongamento de ensaios de coagulação, como o tempo de protrombina e o tempo de tromboplastina parcial (Cap. 171), a transfusão de plasma tem pouco ou nenhum valor na profilaxia para procedimentos invasivos. A transfusão de plasma é indicada em pacientes submetidos à hemorragia maciça (trauma, hemorragia pós-parto, ou sangramento gastrointestinal) ou para a reversão da coagulopatia associada à varfarina (Cap. 38), como em pacientes com hemorragia intracraniana.[7] A dosagem recomendada nestes contextos é de 15 a 30 mL/kg.

Segurança da transfusão

As reações adversas associadas às transfusões estão listadas na Tabela 177-3.

Tabela 177-3

Reações adversas associadas à transfusão

REAÇÕES ADVERSAS	RISCO POR UNIDADE INFUNDIDA
Reações sorológicas tardias	1 em 1.600
Reações hemolíticas tardias	1 em 6.700
Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão	1 em 8.000
Doença do enxerto *versus* hospedeiro	Raro
Sobrecarga volêmica	1 em 20
Reações transfusionais não hemolíticas febris	1 em 20 a 200
Reações alérgicas	1 em 30 a 100
Reações anafiláticas	1 em 150.000
Sobrecarga de ferro	Após 80 a 100 U
Púrpura pós-transfusional	Raro
Transfusões de sangue ABO incompatível	1 em 30.000 a 60.000
Fatalidades	1 em 600.000
Lesões pelo armazenamento	Desconhecido
Efeitos imunossupressores	Desconhecido

Modificado de Goodnough LT. Current issues in transfusion medicine. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2005;3:614-616.

Erros em Medicina Transfusional

A taxa de falhas no processo de transfusão (sangue transfundido em outro indivíduo que não o receptor pretendido) é de cerca de 1 em 14.000 a 28.000 unidades. Aproximadamente dois terços dos erros ocorrem nas enfermarias e leitos (falta de identificação do paciente e/ou etiqueta incorreta da amostra no momento da coleta de sangue para triagem/prova cruzada, identificação incorreta do receptor da unidade de sangue e falhas no reconhecimento de reação transfusional). A implementação de um requisito de dupla amostra de sangue para verificar o tipo de sangue de um paciente antes da transfusão pode minimizar a liberação de produtos sanguíneos incompatíveis devido a erro nas amostras. Em aproximadamente metade das transfusões incorretas há incompatibilidade ABO, e aproximadamente 10% dessas transfusões são fatais. A frequência de mortes resultantes de um erro relacionado ao sistema ABO pode, portanto, ser estimada em aproximadamente 1 a cada 600.000 unidades de sangue, um risco maior do que risco atual de transmissão do HIV ou do vírus da hepatite C (mais adiante).

Reações Transfusionais

Reação Hemolítica Transfusional Aguda

Uma reação transfusional hemolítica aguda é mais comumente definida como a hemólise das hemácias do doador nas primeiras 24 horas após a transfusão, mediada por aloanticorpos pré-formados presentes na circulação do receptor. As reações hemolíticas transfusionais agudas potencialmente fatais costumam ser causadas pela transfusão de sangue ABO incompatível a um receptor que possui aloanticorpos ABO de ocorrência natural (anti-A, anti-B, anti-AB). Os erros de escrita (amostra de sangue ou paciente erroneamente identificados) são responsáveis por 80% dessas reações.

Os sinais e sintomas de uma reação hemolítica transfusional aguda intravascular podem se desenvolver mesmo quando são infundidos volumes ínfimos de sangue ABO incompatível (10 a 15 mL). A febre, que é a manifestação inicial mais comum, é frequentemente acompanhada por calafrios. O paciente pode queixar-se de uma sensação geral de ansiedade ou intranquilidade ou dor no local de infusão ou nas costas ou ainda no peito. A sequela mais séria dessas reações é a insuficiência renal aguda. Em um paciente inconsciente ou anestesiado, a hemorragia difusa no sítio operatório pode ser a primeira indicação de hemólise intravascular e ser acompanhada por hemoglobinúria e hipotensão.

O tratamento é iniciado pela interrupção imediata da transfusão. O risco de insuficiência renal pode ser reduzido pela administração de fluidos cristaloides, incluindo o bicarbonato de sódio (250 a 500 mg por via intravenosa durante um período de uma a quatro horas), para manter o pH urinário em 7,0 e pela diurese com manitol em 20% (100 mL/m^2 em 30 a 60 minutos, seguido por 30 mL/m^2/por 12 horas) ou furosemida (40 a 120 mg por via intravenosa).

Reações Transfusionais Não Hemolíticas Febris

As reações transfusionais não hemolíticas febris são comuns; estima-se que ocorram em 0,5% de todas as transfusões de concentrados de hemácias e em até 15% das transfusões de plaquetas. Uma reação transfusional febril é definida pelo aumento na temperatura maior que 1 °C, que pode ser acompanhado por calafrios ou tremores, ou ambos. Acredita-se que sejam decorrentes de uma reação entre antígenos HLA ou leucocitários específicos, presentes em linfócitos, granulócitos ou plaquetas no hemocomponente e anticorpos encontrados em pacientes previamente aloimunizados. Os indivíduos submetidos a múltiplas transfusões e as mulheres multíparas são os mais suscetíveis a este tipo de reação transfusional. As reações transfusionais não hemolíticas febris, principalmente aquelas associadas às transfusões de plaquetas, podem ser causadas pela infusão de modificadores da resposta biológica, como citocinas, que tenham se acumulado no concentrado de plaquetas durante seu armazenamento.

Os sintomas podem ocorrer durante a transfusão ou não se manifestarem até uma ou duas horas após seu término. O diagnóstico de uma reação transfusional não hemolítica febril costuma ser feito pela exclusão de outras causas de febre (p. ex., condição de base do paciente, contaminação bacteriana da bolsa, reação transfusional hemolítica aguda).

As reações transfusionais não hemolíticas febris nas populações suscetíveis podem, com frequência, ser prevenidas pela administração de antipiréticos antes da transfusão dos hemocomponentes. A redução da concentração de leucócitos antes do armazenamento é recomendada para a prevenção das reações, resultando do acúmulo de citocinas durante a estocagem.

Reações Alérgicas

As reações alérgicas podem ser de intensidade leve, moderada ou fatal e estão associadas à quantidade de plasma transfundido. Em 1% a 5% de todos os receptores de transfusões de sangue são observadas reações alérgicas leves.

As reações transfusionais anafiláticas são algumas vezes associadas à presença de anticorpos contra a imunoglobulina (Ig)A, que são comuns e apresentam uma incidência de aproximadamente 1 em 700 indivíduos. Entretanto, a incidência das reações transfusionais anafiláticas é muito menor, de 1 em 20.000 a 50.000.

As reações urticariformes não são bem compreendidas, mas acredita-se que sejam decorrentes da interação entre os anticorpos presentes no soro do receptor e proteínas plasmáticas encontradas no sangue do doador. A identificação de um antígeno ao qual a resposta do receptor é dirigida é rara. Os sintomas costumam ser brandos e incluem a urticária localizada, o eritema e o prurido.

As reações anafiláticas ou anafilactoides, que podem ocorrer após a transfusão de apenas alguns mililitros de sangue ou plasma, incluem rubor, náusea, cólicas abdominais, vômitos, diarreia, edema laríngeo, hipotensão, choque, arritmia cardíaca, parada cardíaca e perda de consciência. A febre, notoriamente, está ausente. Em alguns casos, pode haver sintomas indicativos de envolvimento das vias aéreas, como rouquidão, chiado, dispneia e dor subesternal. A abordagem dessa reação começa com a interrupção da transfusão. O tratamento é com difenidramina (25 a 50 mg intravenosamente), mas episódios mais graves podem necessitar de terapia mais agressiva (Caps. 252 e 253).

Os pacientes que apresentam reações alérgicas ou de urticária recorrentes podem ser tratados com anti-histamínicos e/ou antagonistas dos receptores de histamina-2 (bloqueadores H_2) antes da transfusão. Glóbulos vermelhos lavados podem ser indicados para pacientes que apresentam reações urticariformes graves repetidas. Reações alérgicas ou de urticária graves podem necessitar de tratamento com corticosteroides.[8]

Contaminação Bacteriana

A contaminação bacteriana pode ser introduzida em uma unidade de sangue por meio de contaminantes presentes na pele durante a punção venosa ou por doadores que apresentem bacteriemia assintomática. A multiplicação das bactérias pode ocorrer no sangue e nos hemocomponentes armazenados a temperaturas de refrigeração, mas é mais comumente encontrada nas plaquetas armazenadas em temperatura ambiente.

A contaminação bacteriana dos concentrados de hemácias é mais frequentemente causada por *Yersinia enterocolitica*, seguida por *Serratia liquefaciens*; os concentrados de plaquetas são contaminados, com maior frequência, por *Staphylococcus* e membros da família Enterobacteriaceae. A incidência de contaminação bacteriana nos concentrados de hemácias foi estimada em 1 a 60.000, com uma taxa de mortalidade total de 1 em 1 milhão. A incidência de contaminação bacteriana de plaquetas era estimada em 1 em 5.000 antes do início dos sistemas de detecção bacteriana em 2004, mas agora é estimada para ser 50% mais baixo (1 em 10.000).

Os receptores de unidades que apresentam poucas bactérias podem desenvolver sintomas relativamente brandos, tais como febre e calafrios, mas aqueles que recebem as unidades com grande quantidade de microrganismos podem apresentar reações graves ou fatais. Clinicamente, o paciente poderá apresentar febre alta, choque, hemoglobinúria, insuficiência renal e coagulação intravascular disseminada. A transfusão de sangue deve ser imediatamente interrompida, o sangue do paciente e qualquer material ainda não transfundido deve ser enviado para cultura e a administração de antibióticos de amplo espectro (Cap. 108) deve ser iniciada.

Sobrecarga Circulatória

O edema pulmonar agudo, causado pela incapacidade do sistema circulatório em lidar com um maior volume de líquido, pode ocorrer em qualquer paciente que receba transfusões muito rapidamente. Embora a verdadeira frequência deste tipo de reação transfusional seja desconhecida, estudos prospectivos de vigilância estimam que 8% dos pacientes têm sobrecarga circulatória associada à transfusão (TACO). As populações suscetíveis são constituídas, primariamente, por indivíduos muito jovens, pelos idosos e pelos pacientes que apresentam pequeno volume total de sangue ou doenças cardiopulmonares.[9,10] O tratamento é o mesmo preconizado para a insuficiência cardíaca (Cap. 59).

Reações Tardias

Uma reação transfusional hemolítica tardia geralmente ocorre em três a sete dias após a transfusão da unidade implicada. A hemólise costuma ser extravascular; os eritrócitos são destruídos na circulação do receptor por anticorpos produzidos em decorrência de uma resposta imunológica à transfusão. Essas reações são mais comumente decorrentes de uma resposta anamnéstica (exposição secundária a um antígeno eritrocitário), em um paciente no qual a pesquisa de anticorpos irregulares era negativa, apesar da existência de uma pequena concentração de anticorpos, resultante de uma exposição prévia a antígenos eritrocitários estranhos, através de transfusão prévia ou gravidez. A exposição ao mesmo antígeno uma segunda vez pode levar ao reaparecimento de anticorpos IgG horas ou dias após a transfusão. Essa exposição subsequente ao antígeno gera uma resposta humoral anamnéstica, que aumenta a síntese de anticorpos IgG capazes de reagir com qualquer célula transfundida que esteja presente.

Na maioria dos casos, a produção anamnéstica de anticorpos não resulta em hemólise aguda, mas a destruição dos eritrócitos ocorre entre três dias e duas semanas após a transfusão. Os pacientes costumam ser assintomáticos, e a hemólise pode ser notada apenas pelo declínio mais rápido do que o normal no nível de hemoglobina do paciente ou pela ausência da elevação esperada destes níveis. A febre, o sintoma inicial mais comum, pode algumas vezes ser observada, associada à icterícia; a insuficiência renal é rara. A prednisona (1 a 2 mg/kg/dia) é indicada para o tratamento das reações mais graves.

Doença do Enxerto *versus* Hospedeiro Associada à Transfusão

A doença do enxerto *versus* hospedeiro associada à transfusão é resultante da transfusão de linfócitos imunologicamente competentes em um hospedeiro que não apresenta competência imunológica. O risco do indivíduo depende de se o receptor é imunocomprometido (e do grau deste comprometimento), do nível de similaridade entre os HLA do doador e do receptor e do número de linfócitos T transfundidos capazes de se multiplicar e enxertar. Os linfócitos enxertados montam uma resposta imunológica contra os tecidos do receptor, o que causa pancitopenia com hemorragia e complicações infecciosas. Os sintomas costumam surgir em até 12 dias após a transfusão. A doença do enxerto *versus* hospedeiro associada à transfusão é rara, mas é fatal em aproximadamente 90% dos pacientes por ela acometidos.[11]

Lesão Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão

A lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI – *Transfusion Related Acute Lung Injury*; Cap. 94) é uma síndrome do desconforto respiratório agudo (Cap. 104) que ocorre nas primeiras seis horas após a transfusão e é caracterizada por hipóxia e dispneia secundárias a edema pulmonar não cardiogênico.[12,13] Embora sua incidência real seja quase que certamente subnotificada, estima-se que sua frequência seja de aproximadamente 1 em 8.000 transfusões. Em um estudo de controle de caso localizado, 16 de 668 (2,4%) pacientes submetidos à cirurgia cardíaca desenvolveram TRALI, sugerindo que a sua incidência seja particularmente alta nesta população. Em cerca de 50% dos casos, pode-se demonstrar a reatividade de anticorpos presentes no sangue do doador, com especificidade para HLA ou antígenos neutrofílicos dos leucócitos do receptor, levando ao aumento da permeabilidade da microcirculação pulmonar.

Mais recentemente, produtos lipídicos reativos oriundos da membrana das hemácias do doador que surgem durante o armazenamento dos hemocomponentes foram implicados na fisiopatologia da TRALI. Tais substâncias são capazes de estimular neutrófilos, o que danifica o endotélio capilar pulmonar do receptor, principalmente em pacientes que receberam transfusões maciças durante cirurgia cardíaca ou trauma, ou em pacientes que receberam quimioterapia para o tratamento de câncer. Em cada uma destas situações, a verdadeira incidência da TRALI pode ser subnotificada porque os achados podem ser atribuídos ao processo patológico de base ou ao procedimento cirúrgico. De forma similar ao recomendado em outros casos de síndrome do desconforto respiratório agudo, o tratamento é de suporte e 90% dos pacientes se recuperam. As iniciativas em andamento para reduzir os riscos de TRALI incluem o uso de plasma de doadores masculinos ou de doadores femininos sem histórico prévio de gravidez e da realização de testes de triagem em doadores de plaquetas por aférese femininos para detecção de anticorpos anti-HLA, limitando a doação àquelas que não apresentam anticorpos anti-HLA.

Transmissão de Patógenos Sanguíneos

As categorias de agentes infecciosos transmissíveis por transfusões[14] estão listadas na Tabela 177-4. A implementação de exames baseados na detecção de ácidos nucleicos em múltiplos *minipools* (várias amostras de sangue de diferentes doadores, único teste laboratorial) das doações de sangue diminuiu muito a transmissão dos vírus HIV e da hepatite C durante o período de janela imunológica. As estimativas atuais do risco, por unidade de sangue, são de 1 em 1,4 a 2,4 milhões para o HIV e 1 em 872.000 a 1,7 milhão para o vírus da hepatite C (Fig. 177-3). Estratégias restritivas de transfusão também reduzem as infecções associadas aos cuidados de saúde.[A11]

Tabela 177-4

Risco potencial das transfusões sanguíneas

1. Agentes infecciosos
   - Doenças transmitidas por transfusões para as quais os doadores são testados*
     Vírus da Hepatite B (VHB; 1970 [antígeno de superfície]; 1986-1987 [anticorpo do core]); 2009 [ácido nucleico])
     Vírus da imunodeficiência humana (HIV; 1985 [anticorpo]; 1999 [ácido nucleico])
     Vírus da Hepatite C (VHC; 1986-1987 [alanina aminotransferase]; 1990 [anticorpo]; 1999 [ácido nucleico])
     Vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV; 1988 [anticorpo])
     Vírus do Oeste do Nilo (WNV; 2003 [ácido nucleico])
     Bactérias (apenas nas plaquetas; 2004)
     Trypanosoma cruzi (2007 [anticorpo])
     Citomegalovírus (CMV)
     Sífilis
   - Doenças transmitidas por transfusões para as quais os doadores não são rotineiramente testados
     Vírus da Hepatite A (VHA)
     Parvovírus B19
     Vírus da Dengue (DENV)
     Malária
     Babesia sp.
     Plasmodium sp.
     Leishmania sp.
     Brucella sp.
     Nova variante da doença de príons de Creutzfeldt-Jakob (nvCJD)
     Patógenos desconhecidos
2. Reações transfusionais
3. Aloimunização
4. Erros médicos (sangue errado ao paciente devido a amostras mal rotuladas ou erro de identificação do paciente)
5. Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI)
6. Sobrecarga circulatória associada à transfusão (TACO)
7. Sobrecarga de ferro
8. Imunomodulação
9. Lesões pelo armazenamento: idade do sangue

De Goodnough LT. Blood management: transfusion comes of age. *Lancet*. 2013;381:1791-1792.

* O objetivo do ensaio de rastreio (anticorpo, antígeno microbiano ou ácido nucleico microbiano) e do ano de implementação do ensaio estão indicados em parênteses.

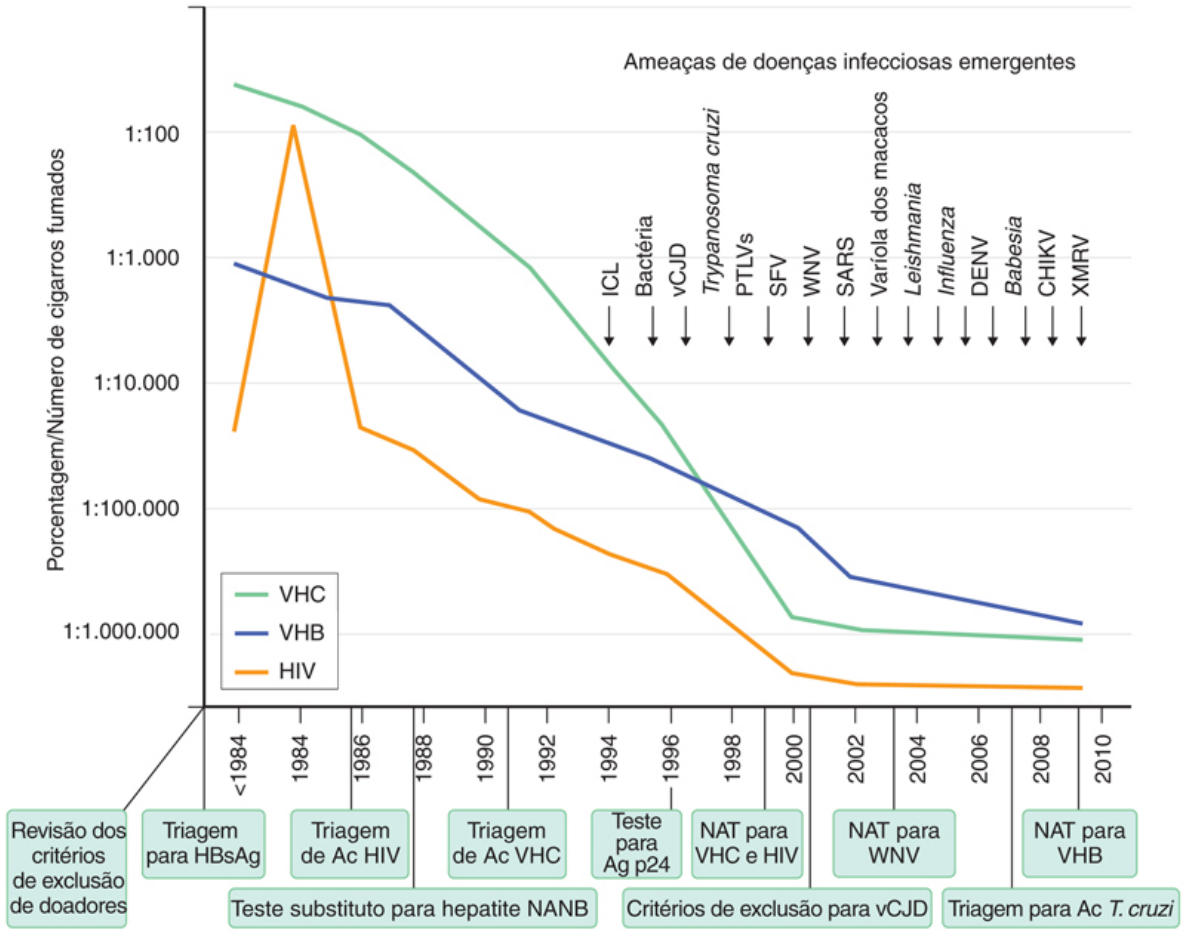

FIGURA 177-3 Riscos para os principais vírus transmitidos por transfusão (VTTs) ligados a intervenções, e ritmo acelerado de doenças infecciosas emergentes (DIEs) com interesse para a segurança do sangue.
Evolução dos riscos para a transmissão por transfusão sanguínea do vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (VHB) e vírus da hepatite C (VHC). As principais intervenções para reduzir os riscos são indicadas abaixo da linha do tempo no eixo *x*. Ameaças de doenças infecciosas emergentes ao longo dos últimos 20 anos são indicadas no quadrante superior direito da figura. Ac = anticorpo; Ag = antígeno; CHIKV = vírus Chikungunya; DENV = vírus da dengue; HBsAg = antígeno de superfície da hepatite B; ICL = linfocitopenia T $CD4^+$ idiopática; NANB = hepatite não A, não B; NAT = teste de ácido nucleico; PTLV = vírus T linfotrópico de primatas; SARS = síndrome respiratória aguda grave; SFV = vírus espumoso do símio; vCJD = variante da doença de Creutzfeldt-Jakob; WNV = vírus do Oeste do Nilo; XMRV = vírus xenotrópico relacionado com o vírus da leucemia murina.

Apenas 43% dos 191 membros da Organização Mundial da Saúde testam o sangue à procura do HIV, da hepatite C e da hepatite B; assim, todo ano, pelo menos 13 milhões de unidades não são testadas quanto à presença destes vírus. Nos países mais pobres, o custo dos testes (US$ 40 a US$ 50 por doação de sangue) é proibitivo. Anualmente, transfusões não seguras são responsáveis por 8 milhões a 16 milhões de infecções por hepatite B, 2,3 milhões a 4,7 milhões de infecções por hepatite C e 80.000 a 160.000 infecções pelo HIV.

Questões emergentes e evolução de tecnologias

Os problemas relacionados ao armazenamento de hemocomponentes são muito conhecidos, como depleção do 2,3-difosfoglicerato nas hemácias durante o armazenamento a 4 °C por mais de 35 a 42 dias. Algumas evidências sugerem que em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, a transfusão de glóbulos vermelhos mais velhos está associada a um risco significativamente aumentado de complicações pós-operatórias, bem como a redução de sobrevida. Um ensaio clínico multicêntrico randomizado prospectivo comparando a transfusão de sangue com menos de dez dias *versus* sangue de 21 ou mais dias em pacientes adultos submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio está atualmente em curso nos Estados Unidos. Os agentes estimulantes de eritropoiese, incluindo a eritropoietina recombinante humana, as moléculas modificadas de eritropoietina, os agonistas dos receptores da eritropoietina e os carreadores artificiais de oxigênio, podem diminuir a necessidade de transfusões de hemácias.[15] É importante que o manuseio destes produtos biotecnológicos e de outros hemocomponentes específicos (como o plasma tratado com solvente-detergente, os produtos deleucocitados, os hemocomponentes irradiados e os hemocomponentes negativos para o citomegalovírus) esteja sob a tutela de comitês de medicina transfusional. De outra forma, a promoção de tais produtos pelo setor comercial diretamente a consumidores enfraquece tanto o gerenciamento institucional quanto o racional baseado na evidência, para sua utilização.

Referência de Grau A

A1. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4: CD002042.

A2. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340:409–417.

A3. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:1559–1567.

A4. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med*. 2011;365:2453–2462.

A5. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368:11–21.

A6. Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *N Engl J Med*. 1997;337:1870–1875.

A7. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med*. 2010;362:600–613.

A8. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K, et al. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. *Lancet*. 2012;380:1309–1316.

A9. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2013;368:1771–1780.

A10. Diedrich B, Remberger M, Shanwell A, et al. A prospective randomized trial of a prophylactic platelet transfusion trigger of 10 × 10(9) per L versus 30 × 10(9) per L in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant recipients. *Transfusion*. 2005;45:1064–1072.

A11. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014;311:1317–1326.

Referências Gerais

1. AABB, American Red Cross, America's Blood Centers, and Armed Services Blood Program. Circularmof Information for the use of human blood and blood components. http://www.aabb.org/tm/coi/Documents/coi1113.pdf; Accessed November 11, 2014.
2. Goodnough LT, Shander AS. Patient blood management. *Anesthesiology*. 2012;116:1367–1376.
3. Goodnough LT, Levy JH, Murphy MF. Concepts of blood transfusion in adults. *Lancet*. 2013;381:1845–1854.
4. Goodnough LT, Shieh L, Hadhazy E, et al. Improved blood utilization using real-time clinical decisionmsupport. *Transfusion*. 2014;54:1358–1365.
5. Wiliamson LM, Devine DV. Challenges in the management of the blood supply. *Lancet*. 2013;381:1866–1875.
6. Goodnough LT, Maggio P, Hadhazy E, et al. Restrictive blood transfusion practices are associated with improved patient outcomes. *Transfusion*. 2014;54:2753–2759.
7. Goodnough LT, Shander A. How we treat: management of warfarin-associated coagulopathy in patients with intracerebral hemorrhage. *Blood*. 2011;117:6091–6099.
8. Hiryama F. Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment. *Br J Haematol*. 2013;160:434–444.
9. Menis M, Anderson SA, Forshee RA, et al. Transfusion-associated circulatory overload (TACO) and potential risk factors among the inpatients US elderly as recorded in Medicare administrative databases during 2011. *Vox Sang*. 2014;106:144–152.
10. Murphy EL, Kwaan N, Looney MR, et al. Risk factors and outcomes in transfusion-associated circulatory overload. *Am J Med*. 2013;126: 357 e29-357 e38.
11. Fast LD. Developments in the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *B J Haematol*. 2012;158:563–568.
12. Shaz BH, Stowell SR, Hillyer CD. Transfusion-related acute lung injury: from bedside to bench and back. *Blood*. 2011;117:1463–1471.
13. Vlaar AP, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet*. 2013;382:984–994.
14. Perkins H, Busch M. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion*. 2010;50:2080–2099.
15. Spahn DR, Goodnough LT. Alternatives to blood transfusion. *Lancet*. 2013;381:1855–1865.

No Brasil

Os procedimentos relacionados a coleta, armazenamento, transporte, controle de qualidade e administração de hemocomponentes são regidos por legislação federal. A portaria n° 158, do Ministério da Saúde, de 4 de fevereiro de 2016, regulamenta os procedimentos técnicos do ciclo do sangue, e a RDC n° 57, de 16 de dezembro de 2010, é responsável pelo regulamento sanitário dos hemocentros. As RDCs são periodicamente atualizadas com documentos adicionais, que podem ser consultados no site da ANVISA (http://www.anvisa.gov.br).

O sistema hemoterápico brasileiro é composto por diversas unidades heterogêneas e conta com uma estrutura hierárquica complexa. As unidades mais centrais são conhecidas como Hemocentros, são preferencialmente localizadas nas capitais e prestam assistência hemoterápica a todas as unidades menores do estado, além de terem participação nas políticas de saúde, nas ações de coleta de sangue e desempenharem papel científico, com atividades ligadas ao ensino e à pesquisa. Dentre as unidades de complexidade intermediária temos os hemocentros regionais e os hemonúcleos, que atuam em macro e microrregiões, respectivamente. As unidades menores podem ter o controle sorológico realizado por laboratórios independentes, chamados então de unidades sorológicas.

Os hospitais podem contar com serviços de hemoterapia próprios de grande complexidade que realizam coleta, processamento, testes sorológicos, armazenamento e infusão dos hemocomponentes, ou apenas agências transfusionais de pequena complexidade que armazenam uma pequena quantidade de hemocomponentes e realizam testes de compatibilidade antes da transfusão. Há, ainda, as unidades de coleta e transfusão, que costumam atuar em regiões de baixa demanda e enviam os componentes coletados para processamento em centros de maior complexidade, recebendo-os de volta para transfusão quando necessário.

No setor privado há um sistema complementar com hemocentros regidos pelos mesmos regulamentos técnicos e sanitários que regem o setor público. Ambas as redes (pública e privada) são supervisionadas por um sistema de hemovigilância brasileiro, que coleta informações sobre eventos adversos relacionados às transfusões, com o objetivo de ampliar a segurança dos procedimentos envolvendo hemocomponentes.

Bibliografia

Ministério da Saúde - Portaria No 158, de 4 de fevereiro de 2016 http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/12/PORTARIA-GM-MS-N158-2016.pdf.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA – Resolução RDE No 57, de 16 de dezembro de 2010. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0057_16_12_2010.html.

Transplante de células-tronco hematopoiéticas

Armand Keating

Michael R. Bishop

Introdução

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é um procedimento no qual as células-tronco hematopoiéticas (CTHs) são infundidas por via intravenosa para restaurar a hematopoiese e a função imune após uma quimioterapia em altas doses, com ou sem radioterapia. As células-tronco utilizadas para o TCTH são de origem hematopoiética, em contraste com as mais primitivas células-tronco pluripotentes (células-tronco embrionárias), que são de interesse crescente para uso na terapia regenerativa, devido à sua capacidade de se diferenciar virtualmente em qualquer célula somática. O termo *TCTH* substituiu o termo *transplante de medula óssea* porque as CTHs podem ser derivadas de diversas fontes, incluindo a medula óssea, o sangue periférico e o sangue de cordão umbilical. Além do tratamento de cânceres hematológicos e outras doenças malignas, o TCTH também pode fornecer reposição enzimática clinicamente significativa. As CTHs podem dar origem a todos os elementos do sangue e ser geneticamente modificadas para modular sua função. Além disso, as CTHs podem ser manipuladas *ex vivo* e utilizadas no campo emergente da medicina regenerativa. Em conjunto, o TCTH é um componente importante e a base do campo mais amplo da terapia celular, o que muitos acreditam formar o "terceiro pilar" da medicina, complementando os fármacos moleculares e agentes biológicos.

O desenvolvimento clínico e a aplicação do TCTH originaram-se a partir da observação dos efeitos mielossupressores graves da radiação entre os sobreviventes dosbombardeios nucleares de Hiroshima e Nagasaki. Houve esforços intensivos de investigação ao longo da década subsequente para desenvolver métodos a fim de reverter e proteger tais indivíduos contra os efeitos mielossupressores da radiação, incluindo a infusão de medula óssea. Esses esforços foram detidos principalmente pela rejeição do enxerto. Entre os animais que não rejeitavam os seus enxertos de medula, uma síndrome de perda de peso, alopecia, diarreia e eventualmente morte, referida como síndrome de caquexia (*runting disease*) era comumente observada. Essa síndrome é agora referida clinicamente como doença do enxerto *versus* hospedeiro (GVHD) e é discutida em mais detalhes mais adiante neste capítulo. A subsequente determinação e compreensão do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e dos antígenos leucocitários humanos (HLA), os principais determinantes da rejeição do enxerto e da GVHD, possibilitaram a aplicação clínica do TCTH. Os primeiros relatos clínicos de sucesso de transplante de medula óssea, feito em pacientes com distúrbios de imunodeficiência combinada grave, anemia aplástica grave e leucemias agudas avançadas, ocorreram no final dos anos 1960 e início dos anos 1970. Subsequentemente, na década de 1980, demonstrou-se que a administração de altas doses de quimioterapia seguidas de CTHs obtidas da medula óssea ou do sangue periférico dos próprios pacientes melhorava os resultados e a sobrevida de pacientes com uma variedade de tumores sólidos e hematológicos. O TCTH é uma opção de tratamento-padrão para muitas doenças malignas, estados de imunodeficiência, doenças metabólicas (p. ex., síndrome de Hurler) e estados hematopoiéticos anormais (p. ex., anemia aplástica grave, talassemia).

Os três tipos de TCTH são o alogênico, autólogo e singênico. As CTHs obtidas a partir de uma pessoa diferente do paciente são referidas como alogênicas, enquanto as CTHs obtidas do próprio paciente são referidas como autólogas. No TCTH singênico, o paciente recebe CTHs de um gêmeo idêntico, um evento relativamente raro (<1%). A determinação do tipo de TCTH que um paciente receberá (*i. e.*, alogênico *versus* singênico *versus* autólogo) baseia-se na doença a ser tratada, estado da doença (p. ex., tratamento inicial *versus* tratamento de doença recorrente), urgência do tratamento com TCTH, disponibilidade de um doador e urgência na obtenção de um doador.

Como mencionado anteriormente, as CTHs podem ser obtidas a partir da medula óssea, do sangue periférico e do sangue de cordão umbilical. As CTHs podem ser obtidas diretamente da medula óssea por aspirações seriadas por punções das cristas ilíacas posteriores, enquanto o paciente está sob anestesia geral. Como alternativa, as CTHs podem ser obtidas a partir do sangue periférico, após estimulação do doador com fatores de crescimento hematopoiéticos tais como fator estimulador das colônias de granulócitos (G-CSF) e plerixafor, seguido por leucaférese. As CTHs obtidas da medula óssea são usadas tanto no TCTH autólogo quanto no alogênico, embora com menor frequência do que no passado. As CTHs do sangue periférico são atualmente utilizadas em cerca de 90% dos TCTH autólogos e em aproximadamente 70% dos TCTH alogênicos. O maior uso das CTHs de sangue periférico está relacionado à sua relativa facilidade de aquisição e moderada vantagem na taxa de recuperação hematopoiética após a infusão em comparação com as CTHs derivadas da medula óssea, apesar de os resultados das duas abordagens serem semelhantes.[A1] As CTHs podem ser infundidas frescas ou criopreservadas. A criopreservação envolve o processamento das células em meio de cultura contendo dimetilsulfóxido (DMSO), o acondicionamento das mesmas em bolsas de plástico especiais e, em seguida, o armazenamento das células em nitrogênio líquido na fase de vapor até serem necessárias. As CTHs do sangue do cordão umbilical são recolhidas no momento do parto, criopreservadas e armazenadas. Para doação alogênica, as CTHs também podem ser infundidas no dia da coleta. Para doação autóloga, as CTHs são sempre criopreservadas.

Transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico

As características peculiares do TCTH alogênico são que o enxerto de células-tronco está livre de contaminação por células malignas e contém linfócitos, principalmente células T e *natural killer* (NK), que são capazes de mediar uma reação imunológica contra antígenos estranhos.[1] Esta última característica pode ser uma importante vantagem, caso a resposta imunológica seja dirigida contra as células malignas, referida como efeito enxerto *versus* leucemia ou enxerto *versus* tumor, que pode potencialmente erradicar a doença e reduzir a possibilidade de recidiva da mesma. Contudo, se a resposta imunológica é dirigida contra os antígenos presentes em tecidos normais, ou seja, resposta do enxerto *versus* hospedeiro, pode ocorrer a destruição de órgãos normais e esta é descrita clinicamente como GVHD. O risco tanto de rejeição do enxerto (reação enxerto *versus* hospedeiro) como de GVHD aumenta com o grau de disparidade de HLA entre doador e receptor.

O efeito do enxerto *versus* leucemia foi inicialmente reconhecido em modelos animais e subsequentemente observado em pacientes submetidos a TCTH alogênico para leucemias agudas e crônicas. A importância clínica do papel das células T imunocompetentes do doador na mediação do efeito do enxerto *versus* leucemia foi evidenciada por observações iniciais de aumento das taxas de recidivas em pacientes que receberam enxertos de células-tronco hematopoiéticas, das quais as células T foram removidas (depleção de células T), de uma correlação inversa entre a recidiva e a gravidade da GVHD e de aumento das taxas de recidiva após o TCTH singênico ou autólogo, utilizando o mesmo regime de condicionamento mieloablativo. Estes dados sugeriam que as células T no enxerto estavam envolvidas diretamente na erradicação da leucemia. Finalmente, a evidência mais convincente para a importância das células T na mediação do efeito de enxerto *versus* leucemia surgiu a partir da observação clínica de que a infusão isolada de células T alogênicas, denominada infusão de linfócitos do doador (ILD), muito tempo depois do regime de condicionamento para o transplante, erradicava com êxito a leucemia que tinha persistido ou era recorrente após o TCTH alogênico. No entanto, existe uma grande variabilidade na eficácia clínica do efeito enxerto *versus* leucemia contra diferentes neoplasias após o transplante alogênico.

Fontes Doadoras de Células-tronco Hematopoiéticas

Conforme ressaltado anteriormente, as CTHs são obtidas de um doador que não seja o receptor ou que seja um gêmeo idêntico no TCTH alogênico. Devido às barreiras imunológicas que podem resultar na rejeição do enxerto e na GVHD, o TCTH alogênico exige que doador e receptor compartilhem genes-chave. Os mais importantes destes são os HLA, que são derivados do MHC localizado no cromossomo 6. Os HLAs mais importantes incluem os *loci* HLA-DR, HLA-DP e HLA-DQ. Um único conjunto de alelos de MHC, descrito como haplótipo, é herdado de cada um dos pais, resultando em pares de HLA. Uma compatibilidade clínica (*match*) significa que os HLAs do doador são perfeitamente compatíveis com os do paciente.

A escolha do doador para a realização de um TCTH alogênico leva em consideração vários fatores, incluindo a doença do paciente, estado da doença e urgência na obtenção de um doador. Um irmão totalmente HLA compatível é a fonte doadora preferida devido à disponibilidade do irmão e à observação de que os riscos de

rejeição do enxerto e de GVHD são mais baixos com estas CTHs alogênicas. A probabilidade de existir um irmão HLA compatível é de cerca de 25% e esta aumenta com o número de irmãos dentro de uma família específica. A probabilidade pode ser calculada usando a seguinte fórmula: possibilidade de ter um irmão com HLA compatível = $1 - (0{,}75)^n$, onde n é o número de irmãos doadores potenciais. Há aproximadamente 1% de chance de um evento de *crossover* (*i. e.,* troca de material genético entre os cromossomos durante a meiose), principalmente entre os *loci* HLA-A e HLA-B. Os desfechos clínicos para o TCTH alogênico utilizando um irmão com uma única incompatibilidade de HLA são semelhantes àqueles com um irmão HLA totalmente compatível.

Para os pacientes que não possuem um irmão doador HLA idêntico, as fontes alternativas de CTHs alogênicas incluem um voluntário doador com HLA totalmente compatível não aparentado, uma unidade de sangue do cordão umbilical com HLA total ou parcialmente compatível ou um familiar de primeiro grau com HLA parcialmente compatível. Os genes que codificam os HLAs são numerosos e a chance de que quaisquer dois indivíduos não aparentados tenham HLAs idênticos para os *loci* principais é menos de 1 em 10.000. Mais de 22 milhões de doadores voluntários estão disponíveis em todo o mundo; um doador pode ser encontrado em cerca de 50% dos pacientes para os quais é iniciada uma busca. A probabilidade de identificação de um voluntário adequado é altamente dependente da etnia devido aos variados graus de diversidade do HLA. Por exemplo, para as pessoas naturais do Norte da Europa, a probabilidade de uma correspondência pode ser tão elevada quanto 90%. Normalmente leva-se de dois a quatro meses para localizar um doador não aparentado, o que pode ser muito tempo para alguns pacientes com doenças malignas rapidamente progressivas. Quando um voluntário adequado não está disponível ou é necessário um doador com maior urgência, as CTHs de doadores alternativos podem ser consideradas, incluindo familiares com HLAs parcialmente compatíveis ("haploidênticos") ou sangue do cordão umbilical. As CTHs haploidênticas estão prontamente disponíveis, mas aumentam os riscos de rejeição do enxerto e GVHD. Estes riscos podem ser reduzidos por meio de métodos de depleção de células T mas levam a um retardo da reconstituição e competência imunes pós-transplante, causando um aumento dos riscos de infecção e recorrência da doença. As CTHs do sangue do cordão umbilical são coletadas no momento do parto, armazenadas em bancos de sangue do cordão umbilical e estão prontamente disponíveis quando necessárias.[2] Por causa da biologia imatura única dos linfócitos no sangue do cordão umbilical, esses transplantes estão associados a menos GVHD; consequentemente, as exigências de compatibilidade de HLA são menos estritas, e até duas ou três incompatibilidades de HLA podem ser aceitas. No entanto, o pequeno volume (50 a 150 mL) do sangue de cordão que pode ser coletado resulta em um número limitado de CTHs, o que muitas vezes impede sua utilização em adultos porque um enxerto bem-sucedido correlaciona-se com o número de CTHs por peso corporal do paciente. A limitação da dose de células pode ser ultrapassada pela utilização de mais do que uma unidade de sangue do cordão umbilical. As CTHs do sangue do cordão umbilical estão associadas a um tempo mais longo para o enxerto e para a reconstituição imune, levando a um aumento das taxas de infecção. A outra desvantagem significativa é que depois de a unidade de sangue do cordão umbilical ter sido utilizada, não há possibilidade de obtenção de células adicionais em caso de falha do enxerto ou se uma ILD for necessária.

Condicionamento e Preparação do Receptor

Após uma fonte de células-tronco alogênica ter sido identificada, os pacientes receptores então recebem esquemas com a intenção de "condicionamento" ou "preparação"para a infusão de CTHs (Fig. 178-1). Estes regimes de condicionamento são concebidos para ser adequadamente imunossupressores a fim de ultrapassar a reação do enxerto *versus* hospedeiro e permitir a enxertia. Também são projetados para a erradicação do tumor em pacientes com neoplasia subjacente. A maioria dos regimes de condicionamento utiliza uma combinação de radiação e quimioterapia. Doses corporais totais e de irradiação linfoide total variam entre 200 e 1.440 cGy. Os agentes de quimioterapia mais comumente utilizados em regimes de condicionamento são agentes alquilantes (p. ex., ciclofosfamida). Os regimes de condicionamento podem também conter anticorpos monoclonais que têm como alvo as células T (p. ex., alemtuzumabe). A escolha de um regime específico de condicionamento depende da doença que está sendo tratada. As doses de quimioterapia e radiação usadas nesses regimes são muito variáveis. Quando as doses resultam em um grau de mielossupressão e imunossupressão que são quase universalmente fatais sem a infusão de CTHs como um produto de resgate, são referidas como "mieloablativas." TCTH alogênicos com regimes de condicionamento mieloablativos têm sido realizados com sucesso em pacientes com mais de 60 anos de idade; no entanto, a sobrevida após esses transplantes diminui com o aumento da idade, limitando a aplicação de transplante alogênico a uma minoria de pacientes que potencialmente poderia se beneficiar deste procedimento. No entanto, a demonstração de que um efeito enxerto *versus* leucemia imunomediado desempenha um papel central na eficácia terapêutica do transplante alogênico levou à hipótese de que os regimes de condicionamento mieloablativos não eram essenciais para a erradicação de tumores. Essa ideia posteriormente levou os investigadores a desenvolverem regimes de condicionamento menos intensivos, que eram adequadamente imunossupressores para permitir o enxerto de CTHs de doadores, mas eram associados a toxicidades inferiores em comparação com regimes mieloablativos. Estes regimes de condicionamento "não mieloablativos" e "de intensidade reduzida" aumentam a opção potencial de TCTH alogênico para pacientes mais idosos e pacientes com comorbidades preexistentes. No entanto, as doses reduzidas de radioterapia e quimioterapia resultam numa diminuição da atividade antitumoral e estão associadas a maiores taxas de recorrência da doença após o transplante.

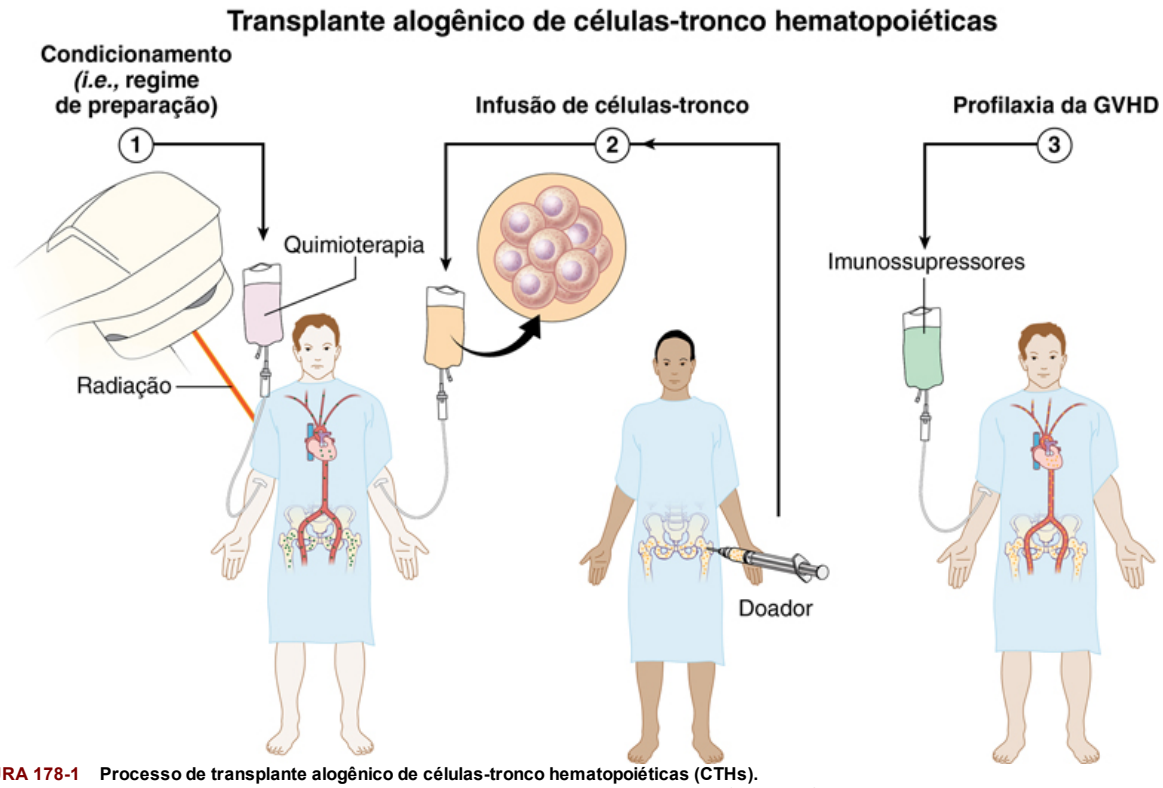

FIGURA 178-1 Processo de transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (CTHs).
(1) O paciente recebe um regime de condicionamento de quimioterapia ou terapia de radiação (ou ambos) que é usado tanto para eliminar a neoplasia subjacente como para suprimir o sistema imunológico a fim de evitar a rejeição das CTHs alogênicas. (2) As CTHs alogênicas são então coletadas diretamente a partir da medula óssea ou do sangue de um doador de células-tronco relacionado ou não, e administradas por via intravenosa. (3) Após a infusão das CTHs, o paciente recebe imunossupressores para ajudar a prevenir o desenvolvimento da doença do enxerto *versus* hospedeiro (GVHD).

Doença do Enxerto *versus* Hospedeiro

Após a enxertia ter ocorrido, os pacientes estão em risco para desenvolvimento de GVHD, que representa o desafio clínico mais importante do TCTH alogênico. A GVHD é descrita tanto como aguda, geralmente com apresentação nos primeiros 100 dias do transplante, quanto crônica, em geral se apresentando após os primeiros 100 dias depois do transplante. No entanto, as características clínicas de ambas as GVHD, aguda e crônica, podem ser observadas em qualquer momento após o TCTH alogênico. A opinião atual sustenta que são as manifestações clínicas, em vez de tempo após o transplante, que determinam se a síndrome clínica de GVHD é considerada aguda ou crônica. A ampla categoria de GVHD aguda inclui a GVHD aguda "clássica", que ocorre dentro de 100 dias após o transplante ou ILD e a GVHD aguda "persistente", "recorrente" ou "tardia", ocorrendo além dos 100 dias após o transplante ou ILD. Os fatores de risco para GVHD aguda incluem incompatibilidade de HLA, doador do sexo feminino (particularmente doadoras multíparas), idade mais avançada do paciente e do doador, soropositividade do doador ou do paciente para citomegalovírus (CMV), utilização de um doador não aparentado e utilização de um enxerto com células T *versus* depletado de células T.

A GVHD aguda muitas vezes pode ser diagnosticada com base em achados clínicos e manifesta-se por sintomas em vários sistemas de órgãos, mas afeta principalmente a pele, o trato gastrointestinal e o fígado. As manifestações cutâneas variam de uma erupção maculopapular até eritroderma ou descamação generalizadas. A gravidade da GVHD gastrointestinal é baseada na quantidade de diarreia por dia e a gravidade da GVHD hepática é avaliada com base no nível de bilirrubina. Os órgãos podem estar envolvidos de forma isolada ou simultaneamente. A confirmação histológica pode ser valiosa para excluir outras possibilidades, como infecção. A GVHD leve da pele pode demonstrar degeneração vacuolar e infiltração da lâmina basal por linfócitos. Com doença mais avançada, os achados histológicos de células necróticas disceratóticas com acantólise podem progredir para franca epidermólise. No fígado, a GVHD precoce pode ser difícil de distinguir da hepatite de outras causas. Um sistema de classificação clínica (Tabela 178-1) correlaciona-se com o resultado clínico. A gravidade é descrita como grau I (leve) a grau IV (grave).

Tabela 178-1

Classificação dos pacientes com doença do enxerto *versus* hospedeiro aguda

	ESTADIAMENTO CLÍNICO		
ESTÁGIO	**PELE**	**FÍGADO**	**INTESTINO**
+	*Rash* <25% ASC	Bilirrubina total, 2 a 3 mg/dL	Diarreia, 500 a 1.000 mL/dia
++	*Rash* 25% a 50% ASC	Bilirrubina total, 3 a 6 mg/dL	Diarreia, 1.000 a 1.500 mL/dia
+++	Eritroderma generalizado	Bilirrubina total, 6 a 15 mg/dL	Diarreia >1.500 mL/dia
++ + +	Descamação e vesículas	Bilirrubina total >15 mg/dL	Dor com ou sem íleo

	CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA			
GRAU	**PELE**	**FÍGADO**	**INTESTINO**	**PS**
0 (nenhum)	0	0	0	0
I	+ a ++	0	0	0
II	+ a +++	+	+	+
III	++ a +++	++ a +++	++ a +++	++
IV	++ a ++ + +	++ a ++ + +	++ a ++ + +	+++

ASC = área de superfície corporal; PS = *performance status*.

A melhor terapia para a GVHD é a profilaxia.[3] A utilização profilática de um inibidor da calcineurina (p. ex., ciclosporina, tacrolimo) em combinação com o metotrexato é eficaz na redução da incidência de GVHD aguda, bem como na melhora da sobrevida dos pacientes transplantados e é a forma mais comum de profilaxia para GVHD. A ciclosporina é um polipeptídeo cíclico que impede a ativação de células T através da inibição da produção de interleucina-2 (IL-2) e da expressão do receptor de IL-2. Embora seja eficaz como profilaxia da GVHD, a ciclosporina tem toxicidades significativas, incluindo hipertensão, nefrotoxicidade, hipomagnesemia, risco de convulsões, hipertricose, hiperplasia gengival, tremores e anorexia. O tacrolimo é uma lactona macrolídica que se assemelha à ciclosporina no mecanismo de ação, espectro de toxicidade e interações farmacológicas. A combinação do tacrolimo e metotrexato demonstrou ser superior à ciclosporina e metotrexato na redução da GVHD aguda de grau II a IV quando utilizada como profilaxia. Para o TCTH alogênico, a imunossupressão profilática não é para toda a vida; quando a tolerância imunológica estiver estabelecida os agentes imunossupressores podem ser lentamente retirados e descontinuados. A incidência de GVHD clinicamente significativa (graus II a IV) em receptores de enxertos de irmãos HLA compatíveis (com células T) utilizando tacrolimo e metotrexato para a profilaxia da GVHD é de aproximadamente 30% a 40%. A incidência de GVHD de grau II a IV nos receptores de enxertos de doadores não aparentados HLA compatíveis é de cerca de 50% a 80%. Outra estratégia para prevenir a GVHD é a depleção das células T do enxerto do doador; a desvantagem dessa abordagem é a sua associação com o aumento das taxas de recidiva da doença e infecção, e a sobrevida global não parece ser melhorada.

A GVHD moderada a grave (graus II a IV) requer tratamento; a base da terapia são os corticosteroides. A metilprednisolona numa dose de 1 a 2 mg/kg/dia atinge respostas em 40% a 60% dos pacientes. Doses maiores de esteroides não têm maior benefício. A GVHD refratária a esteroides responde mal a terapias de segunda linha, como a globulina antitimocítica ou diversos anticorpos monoclonais (p. ex., daclizumabe, infliximabe) e está associada a maiores taxas de mortalidade. Em geral, enquanto a GVHD aguda cutânea é mais responsiva ao tratamento, a GVHD hepática é menos responsiva. A taxa de mortalidade por GVHD aguda pode ser tão elevada quanto 50%.

A GVHD crônica ocorre em 20% a 50% dos sobreviventes a longo prazo. A GVHD crônica ocorre com mais frequência entre os 100 dias e os dois anos após a transplante e tem características polimórficas semelhantes a uma série de doenças autoimunes. A GVHD crônica é classificada quer como GVHD crônica clássica, que consiste apenas em manifestações que podem ser atribuídas à GVHD crônica, quer como síndrome de sobreposição GVHD entre aguda e crônica (síndrome *overlap*), na qual as características de ambas, a GVHD aguda e crônica, aparecem juntas. Estas distinções são clinicamente relevantes, à medida que GVHD aguda de "início tardio" e subconjuntos da síndrome de sobreposição têm sido associados a piores taxas de sobrevida em alguns estudos. É mais provável que a GVHD crônica se desenvolva em pacientes mais velhos que também tiveram GVHD aguda e que receberam enxertos provenientes de sangue periférico em vez de enxertos de medula óssea. Em 20% dos casos, não existe qualquer história prévia de GVHD aguda. Fatores prognósticos adversos incluem trombocitopenia, uma apresentação clínica progressiva, envolvimento cutâneo extenso e bilirrubina elevada. As manifestações mais comuns incluem a síndrome sicca, erupções cutâneas semelhantes a líquen plano, alterações cutâneas tipo esclerodermia, fibrose esofágica e intestinal, doença pulmonar obstrutiva com ou sem pneumonite e fosfatase alcalina elevada com ou sem hiperbilirrubinemia. Deficiências imunológicas subjacentes, incluindo hipogamaglobulinemia, são comuns, colocando os pacientes sob risco aumentado de eventos infecciosos.

Historicamente, a GVHD crônica foi considerada como limitada ou extensa. Enquanto a doença limitada implica envolvimento cutâneo localizado com envolvimento hepático mínimo ou ausência deste, a doença extensa é sugerida pelo envolvimento cutâneo generalizado com ou sem envolvimento de outros órgãos. Esta classificação é relativamente pouco reprodutível e nem sempre fornece informações prognósticas úteis. Um novo sistema de estadiamento clínico de GVHD crônica é agora recomendado para pontuar os órgãos individualmente (escala de 0 a 3), o que descreve a gravidade para cada órgão ou local afetado a qualquer momento e também mede o impacto funcional. O tratamento para a GVHD crônica é orientado pela extensão da doença. O início do tratamento antes de comprometimento funcional é de suma importância. Os tratamentos para a GVHD crônica incluem corticosteroides, ciclosporina, talidomida, tratamentos com luz ultravioleta, anticorpos monoclonais ou outros agentes imunossupressores. Os tratamentos alternativos incluem azatioprina, psoraleno com luz ultravioleta A e fotoférese extracorpórea. Dado que a causa mais comum de morte em pacientes com GVHD crônica continua sendo a infecção, todos os pacientes com GVHD devem receber antibióticos profiláticos com ou sem imunoglobulina intravenosa, dependendo de seus níveis.

Transplante de células-tronco hematopoiéticas singênico

O TCTH singênico utiliza células-tronco de um gêmeo idêntico. Como as CTHs são geneticamente idênticas às do receptor, a principal vantagem de um TCTH singênico é que não está associado a GVHD ou rejeição do enxerto, resultando em um risco relativamente baixo de morbidade e mortalidade relacionadas com o tratamento. Outra vantagem do TCTH singênico, compartilhada com o TCTH alogênico, é uma falta de contaminação do enxerto por células malignas. A principal desvantagem de um TCTH singênico é que ele não proporciona o efeito de enxerto *versus* leucemia associado com ao TCTH alogênico. No entanto, menos de 1% dos pacientes apresentam um gêmeo idêntico e, consequentemente, esta não é uma opção para a maioria dos pacientes.

Transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo

O princípio racional para o TCTH autólogo, utilizando as CTHs do próprio paciente, é que certas doenças malignas, tais como leucemias e linfomas, têm uma curva de dose-resposta acentuada à quimioterapia e, a um grau relativo, à radiação.[4] No entanto, a maior limitação à administração de doses mais elevadas de quimioterapia ou radiação são os efeitos mielossupressores destas terapias. As CTHs autólogas (e para todos os efeitos, CTHs alogênicas e singênicas) permitem a administração de doses elevadas de quimioterapia com ou sem radiação por restaurar a hematopoiese. As principais vantagens do TCTH autólogo em comparação com o TCTH alogênico são que (1) o paciente pode servir como seu próprio doador e (2) este pode ser realizado em pacientes mais velhos com significativamente menor morbidade e mortalidade devido à ausência de GVHD como complicação grave. No entanto, o TCTH autólogo pode ser associado a maior morbidade que a quimioterapia em doses convencionais. Embora os pacientes submetidos a transplante autólogo tenham taxas de recaída mais elevadas do que aqueles submetidos ao transplante alogênico, a menor taxa de outras complicações parece traduzir-se em resultados semelhantes a longo prazo.

Indicações para transplante

Estima-se que 60.000 transplantes de CTH são realizados anualmente em todo o mundo. Estes são utilizados principalmente para o tratamento de neoplasias hematológicas, estados de insuficiência de medula óssea e deficiências imunológicas e enzimáticas (Fig. 178-2).

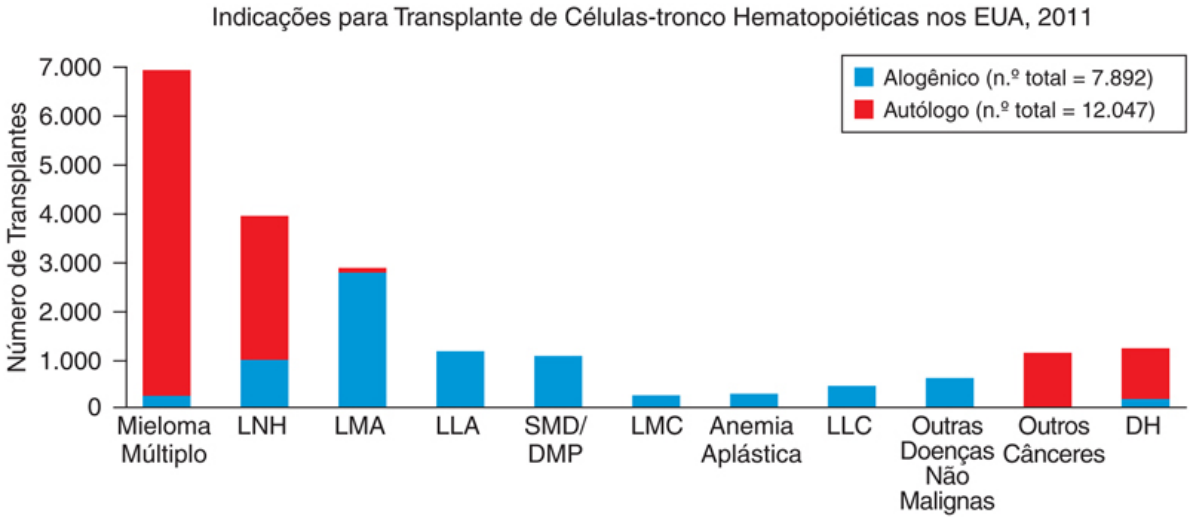

FIGURA 178-2 Indicações para o transplante de células-tronco hematopoiéticas nos Estados Unidos como reportadas ao Center for International Blood & Marrow Research.
AA = anemia aplástica; LLA = leucemia linfoide aguda; LMA = leucemia mieloide aguda; LLC = leucemia linfocítica crônica; DH = doença de Hodgkin; SMD/DMP = síndrome mielodisplásica/doenças mieloproliferativas; MM = mieloma múltiplo; LNH = linfoma não Hodgkin. (De Dunn, R. Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation 2013: Summary Slides. Center for International Blood & Marrow Transplant Research.http://www.cibmtr.org/referencecenter/slidesreports/summaryslides/documents/2013 summary slides- final web version v2 4.14.2014.pptx)

Leucemia Mieloide Aguda

A leucemia mieloide aguda (LMA) (Cap. 183) foi uma das primeiras neoplasias na qual todas as formas de TCTH demonstraram ser eficazes. O TCTH alogênico é capaz de resultar na sobrevida a longo prazo de 10% dos pacientes com LMA refratária. A sobrevida a longo prazo e uma aparente taxa de cura de 20% a 40% foram alcançadas em pacientes tratados em segunda ou subsequente remissão completa, e taxas de cura de 40% a 70% têm sido relatadas em pacientes com transplantes em primeira remissão completa.[5] Ensaios controlados randomizados que comparam o TCTH autólogo e o alogênico com a quimioterapia convencional em pacientes com LMA em primeira remissão completa demonstraram melhora da sobrevida livre de leucemia com ambas as formas de TCTH. No entanto, os dados são variáveis em relação a uma melhoria na sobrevida global. Várias meta-análises demonstraram uma melhoria da sobrevida global com o TCTH alogênico para a LMA em primeira remissão completa, em comparação com os tratamentos não alogênicos em pacientes com citogenética intermediária e de alto risco, mas não para LMA com risco favorável.[6] Estudos mais recentes indicam a importância da presença de mutações moleculares. Por exemplo, a LMA de risco intermediário com cariótipo normal representa um grupo altamente heterogêneo em relação ao prognóstico baseado no estado de mutação molecular. Aproximadamente um terço dos pacientes com LMA de cariótipo normal possui a mutação interna em *tandem* no *FLT3*, que está associada a um mau prognóstico, e pode se beneficiar do TCTH relacionado a HLA compatível, independentemente da presença de outras mutações.

Leucemia Linfocítica Aguda

Os resultados da quimioterapia convencional para a leucemia linfocítica aguda (LLA) em crianças são excelentes, exceto para a LLA associada ao cromossomo Filadélfia (Ph). Em adultos, no entanto, embora a remissão seja frequentemente atingida após a terapia de indução intensiva, a probabilidade de recidiva é alta nesta doença e alguma forma de terapia de consolidação é recomendada, incluindo o TCTH alogênico. Fatores de prognóstico adversos incluem a presença de Ph, elevada contagem de leucócitos no sangue, idade avançada e a presença de doença residual mínima. Estudos sugerem que o TCTH melhora a sobrevida global em comparação com a quimioterapiaconvencional isolada, especialmente para aqueles que são Ph positivos. O prognóstico geral para pacientes pediátricos e adultos com LLA recidivada é relativamente ruim, e a estratégia geral de tratamento é obter uma segunda remissão completa e em seguida proceder a um TCTH alogênico.

Síndrome Mielodisplásica

O único tratamento curativo conhecido para a síndrome mielodisplásica (SMD) (Cap. 182) é o TCTH alogênico. Infelizmente, a grande maioria dos pacientes não são considerados candidatos para esta terapia por muitas razões, incluindo idade avançada, comorbidades, disponibilidade de doador, acesso a agentes relativamente bem tolerados, tais como azacitidina ou lenalidomida, e preferências do médico e do paciente. Os melhores resultados foram obtidos em pacientes relativamente mais jovens, no início do curso da doença e que não receberam qualquer tratamento prévio. Há cada vez mais evidências de que o TCTH alogênico com intensidade reduzida pode beneficiar até mesmo pacientes mais idosos com SMD, e isto é importante dado que a mediana de idade no momento do diagnóstico está na sétima e oitava décadas de vida. O uso de TCTH autólogo para SMD permanece sob investigação.

Leucemia Mieloide Crônica

Anteriormente, o TCTH alogênico era o tratamento de escolha para a leucemia mieloide crônica (LMC) (Cap. 184); no entanto, atualmente a maior parte dos pacientes com LMC são tratados com êxito com um inibidor da tirosina cinase (TKI), como o imatinibe. Consequentemente, na maioria dos casos o TCTH alogênico não é

realizado em pacientes com LMC em fase crônica e é reservado para pacientes em fase acelerada (FA) ou crise blástica (CB) da LMC, para aqueles que são intolerantes ou cujo tratamento com TKIs é falho e para aqueles com mutações de *BCR-ABL* resistentes aos TKIs. Embora os resultados do TCTH alogênico em FA ou CB da LMC sejam ruins, os resultados do tratamento pós-transplante com TKI parecem ser promissores. Na era TKI, a coleta de células-tronco autólogas, mesmo em pacientes cuja hematopoiese demonstra ser *BCR-ABL* negativa pela reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa, é raramente realizada.

Neoplasias Mieloproliferativas

As neoplasias mieloproliferativas (Cap. 166), tais como mielofibrose primária, policitemia vera e trombocitemia essencial, geralmente são crônicas por natureza mas podem progredir para uma fase de "esgotamento" com desenvolvimento de metaplasia mieloide, que é caracterizada por fibrose da medula óssea e geralmente um mau prognóstico, com a transformação em leucemia aguda e um tempo de sobrevida mediano de menos de três anos. Opções de tratamento convencionais nesta fase da doença são limitadas e uma terapia-padrão aceitável para metaplasia mieloide/mielofibrose é o TCTH alogênico, com relatos crescentes da eficácia de TCTH alogênico não mieloablativo nesta população de idade mais avançada.

Linfoma Não Hodgkin

Embora os TCTHs alogênico, singênico e autólogo tenham todos levado a sobrevida livre de doença a longo prazo e a uma aparente cura para pacientes com linfomas não Hodgkin (LNH) avançados (Cap. 185), o tratamento-padrão atual para pacientes com LNH refratário primário ou LNH recidivado com sensibilidade à quimioterapia de histologias específicas, incluindo o linfoma difuso de células B grandes, continua sendo o TCTH autólogo.

O TCTH autólogo também tem sido usado para tratar pacientes com LNH folicular indolente, resultando em taxas de sobrevida livre de doença tão elevadas quanto 60%. No entanto, as recidivas tardias e o longo período de sobrevida global observado com a terapia convencional tornam o seguimento a longo prazo necessário para documentar a eficácia desta abordagem. A demonstração de um efeito enxerto *versus* leucemia potente contra LNH é menos clara. Atualmente não existe consenso sobre o papel mais adequado para o TCTH (seja autólogo ou alogênico) para pacientes com linfoma folicular. Entretanto, estudos recentes sugerem o potencial valor de regimes de TCTH alogênicos não mieloablativos no contexto dos ensaios clínicos que incorporam rituximabe ou radioimunoconjugados.

No caso do linfoma de células do manto (LCM), são necessários mais estudos prospectivos, embora o TCTH autólogo pareça melhorar a sobrevida livre de progressão e possivelmente a sobrevida global em pacientes quando usado como parte de uma terapia de primeira linha. Os pacientes com LCM de alto risco são candidatos a ensaios clínicos que investiguem o papel do TCTH alogênico não mieloablativo.

Linfoma de Hodgkin

Com base em um pequeno estudo prospectivo randomizado realizado no início de 1990, o TCTH autólogo tornou-se o padrão de tratamento para pacientes com linfoma de Hodgkin refratário, primário ou recidivado (Cap. 186). A abordagem usual é primeiro tratar esses pacientes com quimioterapia de segunda linha seguida de terapia com altas doses e TCTH autólogo. O TCTH alogênico tem tido um papel limitado devido à eficácia do TCTH autólogo e às toxicidades significativas relacionadas ao tratamento com TCTH alogênico mieloablativo. Estão aumentando os dados sobre a eficácia do TCTH alogênico de intensidade reduzida, especialmente em pacientes que tiveram recaída após o TCTH autólogo.

Mieloma Múltiplo

Embora o advento de novos agentes, tais como derivados de imunomoduladores e inibidores de proteassomos, para o tratamento do mieloma múltiplo (MM) (Cap. 187) conduza a uma reavaliação do papel do TCTH autólogo no tratamento inicial da doença, a opinião atual indica que o tratamento-padrão continua sendo a terapia de indução com novos agentes seguida de TCTH autólogo.[7] Comparações prospectivas de transplantes autólogos simples *versus* em *tandem* dão origem a resultados conflitantes, embora as taxas de sobrevida global pareçam similares. Comparações de TCTH em *tandem* autólogos *versus* TCTH autólogo seguido de alogênico indicam melhora das taxas de remissão completa e da sobrevida livre de eventos, mas não aumento da sobrevida global, com taxas de mortalidade não relacionada à recidiva significativamente piores com a última modalidade. O consenso parece ser de reservar um segundo transplante para pacientes que tiveram uma recidiva após o primeiro TCTH autólogo, desde que a duração da resposta tenha sido superior a um ano após o transplante inicial.

Tumores Sólidos

Altas doses de quimioterapia seguidas de transplante têm obtido sucesso no tratamento de alguns tumores sólidos sensíveis à quimioterapia, incluindo tumores de células germinativas e cânceres infantis como neuroblastoma e tumor de Wilms. Em pacientes com tumores de células germinativas para os quais os regimes de quimioterapia baseados em platina não resultem em cura, a utilização de quimioterapia de dose elevada e TCTH autólogo resultou num tempo de sobrevida livre de doença prolongado, incluindo pacientes com doença refratária. Após resultados iniciais promissores de transplante autólogo para câncer de mama avançado e metastático, vários estudos randomizados não conseguiram demonstrar um benefício na sobrevida global, e o procedimento não é mais realizado para estas indicações.

Condições Não Malignas

O transplante de células-tronco hematopoiéticas também é eficaz para o tratamento de distúrbios não malignos, incluindo anemia aplástica, talassemias, anemia falciforme,[8]imunodeficiências e estados de deficiências enzimáticas. Estas últimas indicações são principalmente para crianças e adultos jovens. O TCTH alogênico pode levar a uma sobrevida livre de doença a longo prazo em mais de 50% dos pacientes com anemia aplástica grave (Cap. 165). Quando comparado com a terapia imunossupressora-padrão, o transplante alogênico tem maior chance de produzir uma reversão completa e duradoura das anormalidades hematológicas. Os pacientes com anemia aplástica que estão menos intensamente transfundidos têm melhores resultados com o transplante alogênico. Para os pacientes com anemia aplástica menos grave, pacientes com idade superior a 40 anos e aqueles sem um doador irmão compatível, a terapia de imunossupressão é geralmente apropriada antes de se considerar o transplante alogênico.

As hemoglobinopatias podem ser curadas somente com o TCTH alogênico, e a experiência mais extensa é com a β-talassemia (Cap. 162). Os melhores resultados são obtidos com transplantes de doador irmão HLA idêntico e em pacientes pediátricos. Os adultos tendem a ter doença mais avançada, com maior sobrecarga de ferro e mais disfunção orgânica; portanto, têm altas taxas de mortalidade relacionadas com o tratamento. Os estudos com regimes não mieloablativos estão em curso. Há experiência consideravelmente menor com a doença falciforme (Cap. 163), em parte devido à relutância em considerar um TCTH alogênico em pacientes com um curso clínico variavelmente imprevisível.

O TCTH autólogo tem sido investigado por quase 20 anos para o tratamento de doenças autoimunes graves, incluindo lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, esclerodermia e esclerose múltipla. Os resultados têm sido promissores em ensaios não randomizados, com aproximadamente um terço dos pacientes apresentando respostas clinicamente significativas, incluindo remissões livres de medicação. A estratégia tem sido reconstituir o sistema imune, sem a presença de clones de células T autorreativas. Há uma certa relutância em considerar TCTH alogênico, com sua morbidade e mortalidade associadas, porque em geral pacientes com doenças autoimunes têm uma baixa probabilidade de morte pela doença subjacente, mas o TCTH pode conferir um benefício de sobrevida a longo prazo em pacientes com esclerose sistêmica cutânea difusa.[A2]

Complicações após transplante de células-tronco hematopoiéticas

As complicações precoces associadas a todas as formas de TCTH incluem toxicidade orgânica direta pelo regime de condicionamento (p. ex., mucosite) e citopenias prolongadas (sete a 14 dias), resultando em infecções e hemorragias. Conforme descrito anteriormente neste capítulo, o TCTH alogênico pode ser associado à GVHD aguda e crônica. As complicações a longo prazo, em particular neoplasias secundárias, exigem que os pacientes continuem sendo monitorados pelo resto de suas vidas. Através do aperfeiçoamento das medidas de suporte, tem havido melhora constante na sobrevida após o TCTH ao longo do tempo.[9] Um índice simples, baseado nas comorbidades pré-transplante, foi desenvolvido para prever de forma confiável a mortalidade não relacionada à recidiva e a sobrevida.[10] Este índice de comorbidade é útil para o aconselhamento do paciente antes do TCTH. As toxicidades tardias do TCTH devem ser sempre levadas em consideração quando se considera a opção de TCTH para os pacientes.

Rejeição de enxerto

A rejeição do enxerto ocorre quando as células imunologicamente competentes do receptor destroem as células transplantadas de origem do doador. Esta complicação pode ocorrer com mais frequência em pacientes que recebem transplantes de doadores alternativos ou HLA incompatíveis, em transplantes com depleção de células T e em pacientes com anemia aplástica. A rejeição do enxerto é raramente, ou nunca, observada em pacientes submetidos a TCTH autólogo ou singênico.

Infecções

As infecções são uma das principais causas de morbidade e mortalidade após todas as formas de TCTH, mas especialmente após o transplante alogênico, devido ao uso prolongado da imunossupressão para a prevenção ou tratamento da GVHD. As infecções bacterianas estão muitas vezes relacionadas a cateteres venosos centrais. Os antibióticos profiláticos reduzem de forma significativa a incidência de infecção, mas não a mortalidade.[A3] As infecções por *Aspergillus* ocorrem normalmente em pacientes que recebem doses elevadas de esteroides por tempo prolongado para o tratamento de GVHD.[11] As infecções virais incluem a reativação do CMV, vírus do herpes humano 6, e infecções por vírus de Epstein-Barr (VEB). O brincidofovir, um análogo nucleotídeo oral em investigação, e o letermovir, um novo agente antiviral, reduzem os eventos de CMV em receptores de TCTH.[A4,A5] Os pacientes pós-TCTH também são suscetíveis a vírus respiratórios sazonais. As revacinações para infecções comuns da infância são necessárias após o transplante.

Toxicidade cardíaca

A maioria dos centros de transplante faz a triagem de potenciais pacientes com anormalidades cardíacas subjacentes que os coloquem em risco aumentado durante o procedimento. Apesar deste rastreio, no entanto, um pequeno número de pacientes apresenta cardiotoxicidade, tanto de forma aguda durante o transplante ou num momento posterior, manifestada como arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva ou isquemia cardíaca devido aos grandes volumes de fluidos administrados durante o procedimento ou do estresse fisiológico adicionado. As complicações associadas a derrame pericárdico podem ser observadas em alguns pacientes durante ou depois do transplante e são mais comuns em pacientes com doença perto dessa área e nos que receberam a terapia de radiação nesse campo. Uma cardiomiopatia idiossincrática, associada à administração de altas doses de ciclofosfamida, tem sido documentada em um pequeno número de pacientes. As cardiomiopatias virais também podem ser observadas.

Síndrome da enxertia (síndrome da "Pega")

A síndrome da enxertia ocorre durante a recuperação de neutrófilos depois do TCTH autólogo quanto do alogênico. Consiste em uma constelação de sintomas e sinais que podem incluir febre, erupção cutânea eritrodermatosa e edema pulmonar não cardiogênico e, nas suas formas mais extremas, insuficiência renal aguda e hemorragia alveolar difusa. Estes achados clínicos refletem as manifestações de aumento da permeabilidade capilar e grande produção endógena de citocina. A terapia com corticosteroides é muitas vezes drasticamente eficaz para a síndrome da enxertia, em especial no tratamento de manifestações pulmonares.

Toxicidades pulmonares

As toxicidades pulmonares são comuns durante e depois do transplante. Os pacientes aos quais foram administrados certos agentes quimioterápicos, tais como 1,3-bis (2-cloroetil)-1-nitrosoureia (BCNU; carmustina) têm maior incidência de lesão pulmonar induzida por quimioterapia após o transplante, a qual geralmente pode ocorrer várias semanas depois do transplante e pode ser tratada com sucesso com o início imediato da terapia com corticosteroides. Além destas complicações, os pacientes que são submetidos a TCTH alogênico estão em risco aumentado para a pneumonite causada por CMV e infecções fúngicas devido à imunossupressão importante e para a síndrome de desconforto respiratório do adulto ou ainda pneumonia intersticial de etiologia desconhecida. A GVHD crônica também pode se manifestar como bronquiolite obliterante no pulmão.

Toxicidade hepática

A complicação hepática mais comum associada ao transplante é a doença veno-oclusiva (DVO)/síndrome de obstrução sinusoidal (SOS) do fígado. Os sintomas associados à DVO/SOS incluem icterícia, hepatomegalia dolorosa, ascite e ganho de peso. A insuficiência hepática progressiva e a disfunção de múltiplos órgãos podem desenvolver-se nos casos mais graves. Os fatores predisponentes parecem ser lesão hepática prévia, uso de estrogênios e o condicionamento intensivo de altas doses.

Toxicidade renal

A insuficiência renal aguda com necessidade de diálise durante o transplante ocorre com pouca frequência, embora os pacientes com disfunção renal subjacente estejam em risco para esta complicação. Uma síndrome hemolítico-urêmica idiopática ou induzida por ciclosporina pode ser uma complicação grave após o TCTH alogênico e possui um alto risco de mortalidade, podendo resultar em doença renal terminal. Recentemente, a síndrome nefrótica e a nefropatia membranosa foram descritas em sobreviventes no longo prazo; estas complicações parecem estar associadas mais comumente a GVHD crônica e condicionamento não mieloablativo.

Neoplasias secundárias

Uma complicação da quimioterapia e do tratamento de radiação (ou ambas) usados para o tratamento da neoplasia é o desenvolvimento de uma neoplasia secundária. Houve vários relatos de desenvolvimento de LMA secundária ou SMD após o transplante autólogo. Alguns estudos sugeriram que a irradiação corporal total pode aumentar o risco dessas complicações. Após o transplante alogênico, a incidência global de neoplasias secundárias é de 2,2% em dez anos e 6,7% em 15 anos após o transplante. Nos primeiros um a dois anos, os tumores malignos mais comuns são as doenças linfoproliferativas relacionadas ao VEB; os tumores sólidos são mais prováveis de ocorrer depois de três anos do transplante. Os fatores de risco incluem o uso de globulina antitimocítica para o tratamento da GVHD, a utilização de um enxerto alogênico depletado de células T, incompatibilidade de HLA e, talvez, irradiação corporal total.

Infertilidade e hipogonadismo

Muitos dos regimes de preparação utilizados para o transplante estão associados a uma elevada incidência de esterilidade permanente, em especial regimes contendo irradiação corporal total. No entanto, gravidezes bem-sucedidas têm ocorrido em algumas pacientes após outros regimes, particularmente em pacientes mais jovens. A ginecomastia ocorre, por vezes, nos homens. Um endocrinologista reprodutivo deve ser consultado antes do transplante em pacientes para os quais a fertilidade futura é importante.

Disfunção endócrina

A síndrome de Cushing iatrogênica e o diabetes podem ocorrer e são comumente causados pela terapia com esteroides a longo prazo para a GVHD crônica. Particularmente incapacitantes são a miopatia induzida por esteroide, necrose avascular do quadril e osteoporose. Uma vez que vários pacientes tomam esteroides durante muitos meses, a redução pode estar associada a mal-estar, náuseas, hipotensão e dores musculoesqueléticas. Nestas situações, uma redução mais lenta ao longo de vários meses ou reintrodução de doses fisiológicas de substituição (p. ex., 5 a 7,5 mg/dia de prednisona) é apropriada. O hipotireoidismo está normalmente relacionado com a utilização da irradiação corporal total ou irradiação local da cabeça e pescoço para linfoma ou outros cânceres. A osteoporose ocorre em 50% a 60% dos pacientes após o TCTH. As principais causas incluem hipogonadismo, hiperparatireoidismo secundário causado por níveis séricos baixos de cálcio e a terapia com esteroide pós--transplante. A densidade mineral óssea deve ser avaliada antes e depois do transplante; a osteopenia deve ser tratada conforme o caso com bifosfonatos, cálcio, vitamina D, estrogênio e testosterona (Cap. 243).

Conclusão

Tem havido muito progresso no aumento da segurança do TCTH e na expansão da sua aplicação para o tratamento de mais pacientes. As áreas atualmente em desenvolvimento que podem melhorar ainda mais o uso e a eficácia do transplante incluem melhorias contínuas nos cuidados de suporte para pacientes transplantados e a utilização mais ampla de doadores alternativos. Melhores tratamentos são necessários para o tratamento da GVHD e estudos inovadores estão em curso. O progresso futuro depende da capacidade para identificar tratamentos mais seguros e com melhores alvos antitumorais que possam ser incorporados nos esquemas de transplante sem aumentar a toxicidade ou atenuar o efeito enxerto *versus* tumor. Além disso, novos tratamentos celulares, incluindo a modificação genética de linfócitos para melhorar a atividade de destruição das células cancerígenas, são bastante promissores.

Referência de Grau A

A1. Holtick U, Albrecht M, Chemnitz JM, et al. Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4: CD010189.

A2. van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2490–2498.

A3. Kimura S, Akahoshi Y, Nakano H, et al. Antibiotic prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect*. 2014;69:13–25.

A4. Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, et al. CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2013;369:1227–1236.

A5. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2014;370:1781–1789.

Referências Gerais

1. Gyurkocza B, Rezvani A, Storb R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation: the state of the art. *Expert Rev Hematol*. 2010;3:285–299.
2. Ballen KK, Gluckman E, Broxmeyer HE. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood*. 2013;122:491–498.
3. Pavletic SZ, Fowler DH. Are we making progress in GVHD prophylaxis and treatment? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:251–264.
4. Hamadani M. Autologous hematopoietic cell transplantation: An update for clinicians. *Ann Med*. 2014:1–14.
5. Liu H, Stock W, Bishop MR. Expanded Indications for allogeneic stem cell transplantation in patients with myeloid malignancies. *Curr Opin Hematol*. 2013;20:115–122.
6. Thomas X. Current indications of allogeneic stem cell transplant in adults with acute myeloid leukemia. *Bull Cancer*. 2014;101:856–865.
7. Gahrton G, Krishnan A. Allogeneic transplantation in multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*. 2014;7:79–90.
8. Hsieh MM, Fitzhugh CD, Weitzel RP, et al. Nonmyeloablative HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell phenotype. *JAMA*. 2014;312:48–56.
9. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell trans- plantation. *N Engl J Med*. 2010;363:2091–2101.
10. Sorror ML. How I assess comorbidities before hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2013;121:2854–2863.
11. Girmenia C, Ferretti A, Barberi W. Epidemiology and risk factors for invasive fungal diseases in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol*. 2014;21:459–465.

No Brasil

No ano de 2000 foi criado o Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea (REDOME), que reúne as informações dos doadores de medula óssea do Brasil. Todo paciente com indicação de transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas e que não tenha um doador aparentado será alvo de uma busca por compatibilidade entre os doadores voluntários do REDOME.

Todos os pacientes sem doador aparentado são cadastrados no Registro Nacional de Receptores de Medula (REREME), onde constam informações de histocompatibilidade (HLA) e dados clínicos sobre a doença que motivou o transplante. Uma vez encontrado um doador HLA compatível, este é convocado para a realização de testes confirmatórios (HLA de alta resolução) e sorologias. Caso os exames confirmem a compatibilidade e não haja sorologia positiva que contraindique o transplante, a doação é consumada e o transplante realizado. A coleta de células-tronco hematopoiéticas é realizada pelo centro de transplante mais próximo do domicílio do doador, podendo ser efetuada por aférese ou por punção das cristas ilíacas em centro cirúrgico. Após a coleta de células, o material é enviado para o centro onde será realizado o transplante. Existem hoje no Brasil cerca de 70 centros que realizam transplantes de medula óssea e 20 centros que realizam transplantes com doadores não aparentados.

Em 2001 o Instituto Nacional do Câncer (INCA) inaugurou o primeiro banco de sangue de cordão umbilical e placentário (BSCUP) do Brasil, numa tentativa de ampliar o banco de doadores de células-tronco hematopoiéticas do país. A Rede BrasilCord, coordenada pelo INCA, reúne os bancos públicos e privados de sangue de cordão umbilical. A Portaria Ministerial n° 903/GM de 16/08/2000 e o RDC da Anvisa 153 de 14/06/2004 regulamentam os procedimentos da Rede. A criação da Rede Brasilcord foi regulamentada pela Portaria Ministerial n° 2381 de 28/10/2004.

Bibliografia

Ministério da Saúde - Portaria no 903/GM Em 16 de agosto de 2000 http://www.saude.ba.gov.br/transplantes/documentos_tx/Portaria903.pdf.

ANVISA - RDC 153 de 14/06/2004.

http://www.sbpc.org.br/upload/noticias_gerais/320100416113458.pdf.

Ministério da Saúde - Portaria n° 2381 de 28/10/2004.

http://www.sbtmo.org.br/exportar.php?arquivo=/home/storage/a/de/46/sbtmo/public_html/userfiles/anexos/arquivo_20110809140023.pdf.

INCA - Programa de Transplante de Medula Óssea.

http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_medula_ossea.

SEÇÃO XV

Oncologia

Capítulo 179: Abordagem ao paciente com câncer
Capítulo 180: Epidemiologia do câncer
Capítulo 181: Biologia e genética do câncer
Capítulo 182: Síndromes mielodisplásicas
Capítulo 183: Leucemias agudas
Capítulo 184: As leucemias crônicas
Capítulo 185: Linfomas não hodgkin
Capítulo 186: Linfoma de hodgkin
Capítulo 187: Distúrbios das células plasmáticas
Capítulo 188: Amiloidose
Capítulo 189: Tumores do sistema nervoso central
Capítulo 190: Câncer de cabeça e pescoço
Capítulo 191: Câncer do pulmão e outras neoplasias pulmonares
Capítulo 192: Neoplasias do esôfago e do estômago
Capítulo 193: Neoplasias dos intestinos delgado e grosso
Capítulo 194: Câncer pancreático
Capítulo 195: Tumores neuroendócrinos pancreáticos
Capítulo 196: Cânceres do fígado e das vias biliares
Capítulo 197: Tumores do rim, bexiga, ureteres e pelve renal
Capítulo 198: Câncer de mama e distúrbios mamários benignos
Capítulo 199: Cânceres ginecológicos
Capítulo 200: Câncer do testículo
Capítulo 201: Câncer de próstata
Capítulo 202: Tumores malignos do osso, sarcomas e outras neoplasias dos tecidos moles
Capítulo 203: Tumores da pele melanomas e não melanomas
Capítulo 204: Câncer de origem primária desconhecida

Abordagem ao paciente com câncer

James H. Doroshow

Introdução ao paciente com câncer

Transmitir ou receber um diagnóstico inicial de câncer, ou tomar conhecimento de que o câncer apresentou recorrência, está entre as mais difíceis situações vividas por um ser humano, e nenhuma quantidade de treinamento ou conhecimento pode amenizar adequadamente a intensidade das emoções associadas a esses encontros. Os pacientes, muitas vezes, experimentam uma tempestade de sentimentos que podem limitar uma discussão útil imediatamente após receber um diagnóstico de câncer. De modo inquestionável, é difícil, até mesmo para o paciente mais bem informado, processar as complexidades da sua situação individual, incluindo a série de testes de diagnóstico adicionais que possam ser necessários e as potencialmente vastas opções de tratamento e possíveis resultados que virão pela frente. E, no entanto, em algum momento antes do início do tratamento o médico e o paciente devem discutir o diagnóstico, suas implicações e as alternativas terapêuticas. Devido à ampla gama de potenciais prognósticos (desde o câncer de testículo disseminado, que é curável, ao tempo de vida limitado de pacientes com câncer gástrico localmente avançado ou do pâncreas), muitas vezes é útil a presença de membros da família ou amigos próximos no consultório quando forem realizadas discussões detalhadas sobre a complexidade da doença ou da terapia, tanto para fornecer apoio emocional como para ser mais um "conjunto de ouvidos" durante a consulta. É útil questionar os pacientes diretamente: "O que você entende sobre o seu diagnóstico e tratamento?" Os membros da família ou amigos próximos do paciente também podem ser especialmente úteis no desenvolvimento de um registro escrito ou digital das questões apresentadas e respondidas pelos prestadores de cuidados de saúde; muitos pacientes consideram tal registro especialmente útil para referência futura.

Se o médico não está familiarizado com as últimas opções terapêuticas, o encaminhamento imediato para um especialista, seja um cirurgião oncológico, radioterapeuta ou oncologista clínico, é obrigatório. O clínico geral não deve ser um niilista terapêutico, a menos que esteja intimamente envolvido no campo e seja bem versado nos potenciais riscos e benefícios das terapias e tentativas clínicas atualmente disponíveis.

Diagnóstico

As possibilidades diagnósticas são variadas para a vasta gama de malignidades humanas que podem ser descobertas tanto na presença de sintomas inespecíficos, mas pressagiantes (perda de peso grave, hematúria, icterícia), quanto em indivíduos assintomáticos (p. ex., durante um exame físico de rotina). A importância do histórico médico e do exame físico deve, no entanto, ser enfatizada *quer exista ou não* um diagnóstico patológico de câncer já confirmado. Uma das considerações mais importantes que fundamentam a abordagem do trabalho diagnóstico e da escolha do tratamento do câncer (cirurgia, radioterapia ou terapia sistêmica) é a condição fisiológica básica do paciente, ou "*performance status*" (Tabela 179-1). Por exemplo, um histórico médico passado de tabagismo prolongado não é apenas relevante para um possível diagnóstico de câncer de pulmão, mas para a capacidade de um paciente tolerar o tratamento multimodal potencialmente curável. A evidência subjacente de consumo excessivo de álcool pode desempenhar um papel quer na tolerância quer no metabolismo de agentes quimioterápicos sistêmicos. A história familiar de câncer pode fornecer indicadores de prognóstico, bem como sugerir abordagens de tratamento molecularmente orientado, por exemplo, nas mulheres com possível câncer de mama ou ovário relacionado com *BRCA1*. Também é crítico avaliar o ambiente dos cuidados, incluindo todos os sistemas de apoio ao paciente que podem ser duramente testados pela experiência de um diagnóstico de câncer e as intervenções que daí se seguem. Finalmente, o exame físico vai definir a extensão de certos locais de malignidade mensurável — linfonodos, baço ou fígado aumentado, por exemplo — assim como a força muscular do paciente, a presença de possíveis derrames malignos e potenciais neuropatias centrais ou periféricas que reflitam doença metastática ou síndromes paraneoplásicas. Ainda mais importante, vai proporcionar ao médico responsável pelo tratamento uma informação inicial do bem-estar do paciente, ou da falta dele, antes do início da terapia.

Tabela 179-1

Escalas de desempenho de karnofsky e zubrod

ESCALA DE DESEMPENHO DE KARNOFSKY	
VALOR	**NÍVEL DE CAPACIDADE FUNCIONAL**
100	Normal, sem queixas, sem evidência de doença
90	Apto para desempenhar uma atividade normal; sinais ou sintomas menores da doença
80	Atividade normal com esforço; alguns sinais ou sintomas da doença
70	Cuida de si próprio; impossibilitado de desempenhar uma atividade normal ou trabalhar de maneira ativa
60	Necessita de assistência ocasional, mas está apto a cuidar da maioria das necessidades
50	Necessita de assistência considerável e atendimento médico frequente
40	Incapacitado; necessita de atendimento e assistência especiais
30	Gravemente incapacitado; a hospitalização é indicada, embora a morte não seja iminente
20	A hospitalização é necessária; muito doente; necessário tratamento de apoio ativo
10	Moribundo; progresso rápido dos processos fatais
0	Morte
ESCALA DE DESEMPENHO DO EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ZUBROD)	
ESTADO DE DESEMPENHO	**DEFINIÇÃO**
0	Assintomático
1	Sintomático; completamente ambulatorial
2	Sintomático; acamado <50% do dia
3	Sintomático; acamado >50% do dia
4	Restrito ao leito

Procedimentos Diagnósticos

Uma lesão encontrada no exame físico ou na sequência de estudos radiográficos, motivados por resultados laboratoriais anormais, muitas vezes condiciona a realização de uma biópsia percutânea para avaliação patológica. É fundamental que a biópsia seja representativa de todo o tumor e suficientemente robusta em tamanho, permitindo que as investigações adequadas (p. ex., colorações imuno-histológicas especiais, citometria de fluxo, citogenética, ensaios hormonais) sejam realizadas antes

do início do tratamento. Caso existam dúvidas se a lesão é benigna ou maligna, ou sobre sua correta classificação, devem ser consideradas biópsias adicionais e pode ser indicada a obtenção de parecer de um patologista de referência. O recente surgimento de uma vasta gama de agentes terapêuticos sistêmicos molecularmente orientados, ativos em tumores sólidos (Tabela 179-4), concentrou uma renovada atenção sobre a obtenção de tecido suficiente, a partir dos pacientes, para realização dos estudos moleculares essenciais (sequenciamento de DNA, análise de expressão de RNA, FISH [hibridização por fluorescência *in situ*, do inglês, *fluorescence in situ hybridization*]) necessários para determinar o tratamento de escolha.[A1] Embora os tumores removidos por ressecção cirúrgica apresentem, de modo rotineiro, tamanho suficiente para permitir uma série completa de exames de diagnóstico, o envolvimento ativo de um radiologista intervencionista qualificado ou um endoscopista é muitas vezes impor- tante a fim de obter o tamanho e a quantidade de biópsias necessárias para a tomada de decisão terapêutica dentre as modernas terapias de câncer. Finalmente, raras vezes existe a necessidade de uma terapia tão rápida que as avaliações de pré-tratamento apropriadas não possam ser realizadas. Para algumas localizações de tumores, como o cólon (Cap. 193), existe uma histologia predominante, mas características moleculares críticas do tumor (presença ou ausência de um oncogene *Ras* mutante) podem definir a terapia; em outras, como o pulmão (Cap. 191), a distinção entre o câncer do pulmão de pequenas células e o câncer do pulmão de não pequenas células é fundamental para o tratamento. No caso do câncer de mama (Cap. 198), o médico responsável está interessado em uma variedade de fatores, como a histologia, o grau tumoral, a presença (e o seu grau) ou a ausência de receptores de estrogênio e de progesterona, e a presença de sobre-expressão de HER2/neu. Além disso, a crescente sofisticação de diagnósticos moleculares começou a melhorar o potencial para localizar cânceres de origem primária desconhecida (Cap. 204).

Estadiamento e Avaliação Multidisciplinar

Após o estabelecimento do diagnóstico, segue-se o estadiamento para determinar a extensão da doença. O sistema de estadiamento da American Joint Committee on Cancer é considerado o padrão nos Estados Unidos e é baseado no sistema TNM (tumor, nódulo, metástase), que se fundamenta nas características anatômicas e patológicas. A abordagem do estadiamento, a partir de uma perspectiva clínica, depende do tipo de câncer, mas geralmente inclui tomografia computadorizada (TC), imageamento por ressonância magnética (IRM), escaneamento com radionuclídeos e, cada vez mais, a tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês, *positron emission tomography*). Esses estudos são complementados por perfis hematológicos e bioquímicos de rotina, marcadores tumorais (quando apropriado) e, em alguns casos, aspirado e biópsia de medula óssea.

O objetivo do estadiamento do tumor é definir a extensão da doença do paciente. O estágio do tumor fornece informações prognósticas críticas que irão informar sobre a abordagem terapêutica mais apropriada. O estadiamento preciso envolve delinear a magnitude do tumor determinada por procedimentos de imagem, bem como confirmar os limites patológicos da extensão da doença a partir de tecidos removidos cirurgicamente. Em essência, para a maioria dos pacientes com tumores sólidos, o estágio do tumor vai determinar se o tratamento vai se concentrar em um local (normalmente confinado a um órgão), em uma região ou num padrão disseminado de malignidade, podendo ainda determinar se o resultado esperado do tratamento é curativo ou paliativo. Por outro lado, doenças malignas hematopoiéticas estão, muitas vezes, disseminadas no momento do diagnóstico, e exigem os seus próprios classificadores prognósticos.

O foco para o trabalho de estadiamento é identificar os locais potenciais de metástases e estabelecer lesões indicadoras com as quais monitorar a terapia. Para a maioria dos tumores sólidos a tomografia computadorizada pode realizar ambos os objetivos; no entanto, em algumas circunstâncias outras modalidades de imagem são mais apropriadas para o monitoramento terapêutico (p. ex., a RM, quando provavelmente há metástases do sistema nervoso central [SNC] [câncer do pulmão de células pequenas] ou imagem combinada de PET/TC para estabelecer se uma determinada lesão é maligna), ou em doenças em que as respostas metabólicas precoces ao tratamento possam ser confirmadas (tal como para os tumores do estroma gastrointestinal). Em pacientes com doença avançada estabelecida, lesões indicadoras para o controle terapêutico devem ser cuidadosamente escolhidas antes do início do tratamento, ser bem documentadas no registro médico e avaliadas com a mínima frequência de procedimentos de imagem, necessários para acompanhamento, consistentes com evidências baseadas na prática médica ou no protocolo clínico em que o paciente está inserido.

O médico oncologista responsável pode muitas vezes ser apoiado por um conselho local de tumores, composto por outros oncologistas médicos, cirurgiões e radioterapeutas oncológicos, patologistas, radiologistas e membros da equipe de tratamento do câncer (enfermeiros oncologistas, assistentes sociais e especialistas em cuidados paliativos). Em um ambiente tão multidisciplinar o prognóstico geral do paciente pode ser revisto, e alternativas de tratamento podem ser consideradas, incluindo a terapia padrão, possíveis ensaios clínicos, uma segunda opinião ou nenhum tratamento. O resultado de tal avaliação é geralmente visto pelos pacientes e suas famílias como um componente importante no desenvolvimento coordenado de um plano global para outros procedimentos de diagnóstico ou terapias. Finalmente, muitos oncologistas participam ativamente de ensaios clínicos que podem disponibilizar fármacos de investigação ou outros procedimentos experimentais para os pacientes, ou podem sugerir o encaminhamento a um centro de câncer terciário onde os ensaios clínicos de doenças específicas estão disponíveis, conforme o caso.

Tratamento

Plano terapêutico

Intenção de Tratamento

Com base na avaliação multidisciplinar de um paciente com estadiamento precisamente efetuado, deve ser possível definir se a intenção do tratamento é curativa ou paliativa. Quer isso seja feito ou não durante uma comissão tumoral formal ou numa discussão multidisciplinar do caso, deve ser alcançada uma decisão clara sobre a escolha específica de opções terapêuticas (e seus potenciais riscos e benefícios, objetivos gerais e alternativas) quando consideradas no contexto da vontade do paciente e da família. Isso é particularmente verdadeiro quando os efeitos secundários do tratamento são substanciais (p. ex., para o manejo multidisciplinar de câncer do pulmão de não pequenas células ou do câncer do esôfago). Para cânceres acessíveis à cirurgia, a ressecção é geralmente a opção inicial se o paciente for um candidato adequado à anestesia (Cap. 432) e estiver em condições aceitáveis em relação a doenças concomitantes ou comorbidades. A determinação do índice de desempenho do paciente (Tabela 179-1) é uma forma simples de avaliar o estado funcional. Se a expectativa de vida é limitada ou se o paciente não é um bom candidato à cirurgia, podem ser apropriadas abordagens mais limitadas de radiação ou terapia sistêmica paliativa. Há agora dados substanciais que sugerem que a extensão da cirurgia, necessária para um resultado ideal no longo prazo, pode ser reduzida em certos tumores sólidos através do uso de quimioterapia neoadjuvante pré-cirúrgica, muitas vezes como parte de uma abordagem "poupadora de órgãos". Tratamentos multimodalidade concomitantes e/ou sequenciais também têm o potencial de produzir remissões livres de doença no longo prazo. Quando os melhores resultados terapêuticos exigem abordagens combinadas de cirurgia, radiação e oncologistas médicos a necessidade de coordenação de cuidados entre vários especialistas se torna primordial, e é crítico o uso de regimes de tratamento predefinidos.

Paradigma Terapêutico e Índice Terapêutico

O paradigma terapêutico em oncologia, embora dirigido para melhorar o modelo de assistência multidisciplinar, começou a mudar de uma abordagem concentrada em fornecer tratamentos na "dose máxima tolerada" para tecidos normais para uma terapia que é personalizada com base tanto nas características moleculares do tumor do paciente quanto em todas as características individuais da linha germinativa que poderiam modificar a tolerância ao tratamento (Cap. 181). Com base na rápida expansão da nossa compreensão das mutações somáticas em malignidades humanas e na capacidade de produzir moléculas terapêuticas que possam ser direcionadas a deficiências específicas no reparo do DNA tumoral, por exemplo, a sinalização do fator de crescimento ou balanço de energia, a abordagem atualmente em desenvolvimento para a terapia do câncer envolve o emprego de marcadores moleculares preditivos para orientar todas as modalidades de tratamento do câncer em benefício dos pacientes de modo individual. Assim, o foco dos oncologistas hoje é a elaboração de tratamentos que possam ser administrados com um índice terapêutico elevado, definido pela comparação entre a quantidade de tratamento que é eficaz e a quantidade que provoca toxicidade; nesta era da medicina personalizada do câncer, o objetivo da terapia é minimizar a toxicidade no tecido normal enquanto preserva a qualidade de vida por meio de terapias avançadas ou procedimentos que são direcionados apenas para as dependências moleculares específicas dos tumores.

Tratamento cirúrgico

A cirurgia é usada para fazer a biópsia de uma lesão suspeita, remover o tumor primário, efetuar *bypass* de obstruções, fornecer tratamento paliativo e prevenir cânceres em pacientes com risco muito elevado devido a predisposições genéticas ou estados inflamatórios crônicos. O estadiamento cirúrgico também estabelece a extensão da doença. Por exemplo, as pacientes com câncer do ovário (Cap. 199) se beneficiam da remoção cirúrgica do bloco tumoral para remover toda a doença visível, deixando um tumor residual mínimo, um processo que pode aumentar a eficácia do tratamento sistêmico. A colocação de um dispositivo de acesso venoso no momento da cirurgia, se considerado de forma proativa, pode eliminar a necessidade de uma segunda anestesia cirúrgica.

A cirurgia continua sendo o método mais comum para curar cânceres localizados, como o câncer de mama (Cap. 198), o câncer colorretal (Cap. 193) e o câncer do pulmão (Cap. 191), mas é limitada pela localização do tumor, pela sua extensão e por metástases a distância. Mesmo que um tumor não possa ser removido a biópsia cirúrgica proporciona confirmação do diagnóstico e tecido adicional para análise molecular. Ocasionalmente, uma lesão obstrutiva pode ser derivada para promover tratamento paliativo.

Em circunstâncias específicas, quando o tumor primário tenha sido controlado, a remoção de uma única metástase (metastasectomia) pode resultar em sobrevida prolongada; um exemplo é a ressecção de uma metástase hepática solitária, encontrada no momento da colectomia no câncer colorretal. Uma variedade de técnicas cirúrgicas, como a ablação por radiofrequência ou crioablação, também pode ser utilizada para tratar metástases hepáticas em pacientes cuidadosamente selecionados. Nessa situação, a quimioterapia adjuvante é frequentemente dada após a cirurgia para tratar metástases microscópicas.

A aplicação cuidadosa de cirurgia reconstrutiva após um procedimento desfigurante é fundamental para o bem-estar físico e emocional a longo prazo. Exemplos incluem reconstrução da mama pós-mastectomia (Cap. 198) e procedimentos de cirurgia plástica para corrigir deformidades decorrentes de cirurgia de cabeça e pescoço (Cap. 190).

Terapia por radiação

A radiação ionizante (Cap. 20) pode ser aplicada utilizando-se feixes de raios de alta energia, conhecidos como *teleterapia*, através de um acelerador linear; por braquiterapia, aplicando-se implantes radioativos selados, sementes, fios ou placas; e por via intravenosa, com a utilização de radioisótopos, quer diretamente quer ligados a anticorpos ou outras moléculas de direcionamento. A radiação interage com moléculas de água para induzir espécies com radicais livres, incluindo os radicais hidroxilo, que danificam o DNA, as proteínas e as membranas lipídicas, levando à morte celular. Tal como a quimioterapia, a terapia de radiação é mais eficaz contra células que se dividem rapidamente e que são bem oxigenadas.

A utilidade da terapia por radiação está limitada pela extensão inaparente da doença fora do campo de tratamento local, pela localização de tumores junto a estruturas normais que devem ser preservadas e pela presença de metástases a distância. A tolerância do tecido normal, que varia entre os diferentes órgãos e tecidos, muitas vezes impede o uso de doses de radiação que poderiam erradicar os cânceres de modo uniforme. A radioterapia também é limitada pela hipóxia tumoral: tumores grandes e volumosos são com frequência relativamente radiorresistentes, ao passo que os tumores bem oxigenados podem ser tratados com maior eficácia com doses mais baixas. Além da toxicidade relacionada com a radiação aguda (Cap. 20), os efeitos tardios da terapia de radiação incluem malignidades secundárias, como cânceres de mama, que podem ocorrer décadas após a administração de radiação torácica durante o tratamento curativo para a doença de Hodgkin.

A radioterapia pode ser utilizada como tratamento primário, como parte da terapia multimodal, em condições adjuvantes e com o intuito de tratamento paliativo. Como modalidade única, a terapia por radiação pode ser curativa para tumores em estágio inicial, como câncer de laringe (Cap. 190), câncer do colo do útero (Cap. 199) e câncer de próstata (Cap. 201). A cirurgia conservadora da mama (Cap. 198) requer o uso de radiação para tratar a mama remanescente. Foram recentemente desenvolvidas e utilizadas técnicas de irradiação parcial utilizando o planejamento tridimensional com radiação externa em pacientes selecionados com câncer de mama de tamanho e localização adequados. Para o câncer de próstata localizado (Cap. 201), o implante de sementes radioativas de ouro ou paládio oferece uma alternativa à cirurgia ou terapia por radiação por feixe externo em determinados pacientes.

Novas técnicas, como a terapia por radiação de intensidade modulada (IMRT, do inglês *intensity-modulated radiation therapy*), permitem um ajuste mais exato da dose ao alvo, reduzindo assim os danos nos tecidos normais circundantes. Técnicas de terapia por radiação estereotática ou técnicas de "bisturi gamma" permitem o tratamento de tumores cerebrais primários ou metastáticos (Cap. 189) medindo até 3 cm com maior precisão, minimizando os danos ao cérebro normal. Tem-se expandido o uso de tratamento à base de partículas com prótons, especialmente para câncer de próstata em estágio limitado, com base no potencial para produzir doses de radiação mais elevadas localmente. No entanto, não existem estudos randomizados que demonstrem sua superioridade relativamente a outras abordagens que utilizam técnicas computacionais para melhorar a especificidade da aplicação de radiação (como a IMRT); ela também é usada para alguns melanomas uveais, tumores da base do crânio e algumas neoplasias pediátricas.

A radiação paliativa em dose baixa a moderada é usada para melhorar o câncer sintomático quando a cura não é mais o objetivo. Por exemplo, a radioterapia pode melhorar os sintomas de metástases cerebrais (Cap. 189), aliviar a dor das lesões ósseas, aliviar algumas lesões obstrutivas e, por vezes, melhorar as hemoptises causadas por câncer de pulmão (Cap. 191) ou o sangramento de uma malignidade ginecológica (Cap. 199). Radioisótopos de samário, estrôncio ou rádio, com afinidade óssea, podem aliviar a dor de metástases ósseas em câncer de próstata (Cap. 201) ou de mama (Cap. 198).

Terapia sistêmica

Farmacologia do Câncer

Princípios

O objetivo fundamental da farmacologia do câncer é o desenvolvimento de tratamentos que possam corresponder à sensibilidade intrínseca de tumores específicos e que possam ser entregues em concentrações que afetam o alvo molecular de interesse com um índice terapêutico aceitável. Três propriedades de todos os agentes terapêuticos do câncer estão subjacentes à sua utilidade clínica: (1) farmacogenômica do fármaco (como a expressão de genes da linha germinativa ou somática altera a toxicidade do tecido normal ou a eficácia antitumoral); (2) ação do fármaco (farmacodinâmica, ou o que o fármaco faz ao tumor/corpo); e (3) manejo do fármaco (farmacocinética, ou o que o corpo faz ao fármaco).

Farmacogenética

A farmacogenética, o estudo das diferenças interindividuais herdadas na disposição a fármacos e aos seus efeitos, é importante na terapia do câncer, uma vez que polimorfismos genéticos em enzimas que metabolizam os fármacos podem ser responsáveis por variações na eficácia e na toxicidade observadas na utilização de diversos agentes quimioterápicos. Os fármacos potencialmente afetados por polimorfismos identificados até o momento incluem as tiopurinas, 5-fluorouracil, irinotecano, taxanos e os agentes derivados da platina. Em pacientes que são heterozigotos ou homozigotos para deficiências de enzimas metabolizadoras a toxicidade pode ser dramaticamente aumentada. Testes para as variações farmacogenéticas que preveem a tolerância alterada do tecido normal estão atualmente disponíveis para tiopurinas e irinotecano.

Alvo Molecular e Farmacodinâmica

Testes de diagnóstico molecular para predizer a atividade antitumoral para terapia hormonal e anti-HER2 têm sido parte da prática oncológica de rotina nas últimas duas décadas, mas o passado recente tem testemunhado um aumento notável do uso de testes de diagnóstico molecular no desenvolvimento de medicamentos para o câncer e um consequente aumento do número de agentes anticâncer com alvo molecular prescritos apenas após demonstração de anormalidades moleculares específicas (preditivas da resposta) em tumor primário ou tecido tumoral metastático.[1,2] Exemplos de tais pares de diagnóstico/fármaco incluem: mutações do EGFR em adenocarcinomas do pulmão e erlotinibe; translocações ALK da tirosina cinase em adenocarcinomas do pulmão e crizotinibe; e mutações $BRAF^{V600E}$ no melanoma e vemurafenibe. Avanços recentes no processo de descoberta de medicamentos para o câncer têm-se, cada vez mais, centrado em demonstrar o envolvimento de alvos moleculares presumidos na ação do medicamento desde o início do processo de desenvolvimento (p. ex., evidência de inibição de uma enzima, desfosforilação de proteínas ou danos no DNA), como o primeiro passo para a implementação de um teste molecular preditivo para o fármaco na prática clínica.

Farmacocinética e Manejo do Fármaco

Em oncologia a seleção da dose é uma questão crítica, primariamente porque os agentes anticâncer têm as menores razões terapêuticas em toda a medicina. Quando os tumores são responsivos ao tratamento, doses mais elevadas podem ou não ser mais eficazes, mas é provável que sejam mais tóxicas para os tecidos normais. A depuração de um fármaco a partir da circulação sistêmica e, potencialmente, a partir de compartimentos fisiológicos específicos (SNC, derrames torácicos ou peritoneais) é o determinante mais importante da dose escolhida para um paciente em particular. É uma combinação de todas as vias e mecanismos através dos quais a substância pode ser eliminada do corpo, e, como tal, determina a dose e os ajustes de dose com base nas alterações no metabolismo do fármaco, transporte ou função de órgão. Embora seja importante desenvolver um entendimento claro das meias-vidas dos fármacos para estabelecer esquemas de dosagem iniciais, a depuração do fármaco será o determinante efetivo da dose que pode ser administrada com segurança. Outro aspecto da administração do fármaco é a utilização de área de superfície corporal contra o uso de dose fixa (utilizando quantidades fixas de um fármaco) em prática oncológica. Embora a dosagem com base na área de superfície corporal tenha uma longa história na oncologia (ao contrário de outras áreas da medicina interna), muito poucos dados apoiam essa abordagem; para a maioria dos agentes de uso comum a variabilidade farmacocinética determinada empiricamente de paciente para paciente é muito maior do que aquilo que poderia ser razoavelmente amenizado pela dosagem com base no peso ou na superfície corporal.

Vias de Dosagem do Fármaco

Antes da aprovação do imatinibe (administrado oralmente) para o tratamento de leucemia mieloide crônica em 2001, a maioria dos agentes anticancerígenos era desenvolvida para uso parenteral. No entanto, embora a administração intravenosa continue sendo importante, a maioria dos novos agentes anticancerígenos é desenvolvida para uso oral; sete dos onze fármacos contra o câncer aprovados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) em 2012 são dados por via oral. Essa mudança na via de administração de novos fármacos traz, para a linha de frente, muitas questões de manejo de substâncias que não haviam sido previamente consideradas na oncologia clínica, tais como: adesão ao tratamento (se o paciente toma a medicação); variabilidade na absorção devido a efeitos alimentares; êmese antes da absorção do fármaco; metabolismo de primeira passagem no fígado ou no intestino; e dificuldade em engolir. Por exemplo, a administração do fármaco anti-HER1/2 lapatinibe por via oral com alimentos ou com o estômago vazio pode alterar sua absorção em até 10 vezes.

Além da dosagem oral ou intravenosa, podem ser utilizados fármacos anticancerígenos: na administração intratecal (a fim de ultrapassar a barreira hematoencefálica) para o tratamento ou a prevenção de propagação de leucemia às meninges; na terapia intravesical de câncer da bexiga em estágio inicial; no manejo intra-arterial de fluoropirimidinas ou outros agentes para o tratamento de metástases hepáticas de câncer do cólon ou carcinoma hepatocelular; e na administração intraperitoneal de fármacos tais como os derivados da platina, para a terapia do câncer do ovário, o que proporciona uma vantagem de sobrevida com esses agentes, quando comparados com o tratamento por via intravenosa. Em quase todos os casos a administração de agentes anticancerígenos por outras vias que não a oral ou intravenosa requer o envolvimento íntimo de um especialista oncológico.

Ensaios Clínicos

Os ensaios clínicos em oncologia são definidos pelas etapas em que novas abordagens diagnósticas, agentes terápicos ou procedimentos são testados, para determinar se eles se tornarão parte do tratamento padrão em pacientes com câncer. Durante ensaios clínicos intervencionais (em vez de observacionais), tratamentos ou procedimentos específicos são atribuídos aos participantes e são medidos os efeitos das intervenções. Para os ensaios de novos medicamentos oncológicos a FDA reconhece vários estágios no processo de desenvolvimento de medicamentos. Os estudos exploratórios de novos fármacos pela primeira vez em seres humanos (ensaios de fase 0) podem ser conduzidos em um número limitado de pacientes, para definir um mecanismo de ação ou de biodistribuição do fármaco e orientar a dosagem subsequente em estudos maiores. Ensaios de fase 1 definem, utilizando uma variedade de estratégias de escalonamento de dose, a dose máxima que pode ser administrada de forma segura a humanos e o esquema posológico mais adequado para a administração do fármaco, bem como o perfil farmacocinético (e, mais recentemente, o farmacodinâmico) da substância. Ensaios de fase 2 frequentemente recrutam 50 a 150 indivíduos e concentram-se em testar o fármaco para determinar o seu perfil de eficácia e efeitos colaterais em uma doença maligna específica (ou para uma anormalidade molecular específica relacionada com o câncer). Se um fármaco demonstra atividade anticâncer em um estudo de fase 2 são realizados ensaios de fase 3 para comparar a utilidade de um tratamento investigacional com um grupo-controle recebendo o trata- mento padrão; pacientes na maioria dos estudos de fase 3 são distribuídos aleatoriamente entre o tratamento novo e o padrão, para evitar um viés dos resultados do estudo. Por fim, após a aprovação de um novo medicamento pela FDA, geralmente com base nos resultados de estudos de fase 3, podem ser realizados ensaios de fase 4 para obter informações de segurança em populações maiores de pacientes de modo a definir a prevalência de efeitos colaterais que possam ser raros mas graves.

Interações Medicamentosas

Muitas interações medicamentosas afetam o perfil de toxicidade de agentes anticâncer, na sua maior parte porque a administração concomitante de uma segunda droga altera a depuração do fármaco da terapia do câncer, potencialmente aumentando efeitos secundários, se a depuração é diminuída, ou diminuindo a eficácia por diminuição da exposição ao fármaco. Na maioria das vezes essas interações ocorrem porque uma droga afeta o metabolismo de outra por inibir ou aumentar a atividade de isoformas do citocromo P-450 (como a CYP3A) no fígado. Issoé particularmente relevante para agentes administrados por via oral, como imatinibe, crizotinibe, enzalutamida, pazopanibe e lapatinibe. Variações concomitantes relacionadas com o fármaco, bem como variações farmacogenéticas em proteínas que afetam o transporte de agentes anticâncer através do tumor e de membranas celulares normais, tais como as bombas de efluxo, também afetam a sensibilidade ou a resistência de muitas classes de medicamentos contra o câncer. Por exemplo, certos fármacos que são indutores bem conhecidos do metabolismo hepático (fenitoína e rifampicina) também induzem a expressão de proteínas de transporte de fármacos.

Terapia Combinada

Praticamente todos os esquemas de quimioterapia curativa desenvolvidos para malignidades hematológicas ou tumores sólidos usam combinações de agentes ativos. A quimioterapia combinada é geralmente superior à utilização de agentes isolados, em terapia adjuvante e neoadjuvante. Os melhores resultados obtidos por combinação de quimioterapia podem ser explicados de várias maneiras. Mecanismos de resistência a um agente único em particular estão quase sempre presentes no genoma do tumor no momento do diagnóstico, mesmo em tumores clinicamente responsivos.[3,4] Tumores que são inicialmente "sensíveis" à terapia sistêmica rapidamente adquirem resistência a agentes isolados, seja como resultado da seleção de um clone preexistente de células tumorais resistentes ou devido a uma variedade de potenciais alterações moleculares adquiridas (p. ex., aumento do efluxo de fármacos, melhoria da reparação do DNA, insensibilidade à apoptose), o que conduz à resistência clínica a fármacos. A quimioterapia combinada pode responder a esses fenômenos, proporcionando uma gama mais alargada de mecanismos de ação dos fármacos contra células tumorais inicialmente resistentes, prevenindo ou retardando a seleção dos clones resistentes.

O desenvolvimento de esquemas combinados de quimioterapia segue um conjunto de princípios (Tabela 179-2). Para os agentes citotóxicos convencionais, cada fármaco na combinação deve ser ativo contra o tumor, e todos os fármacos devem ser administrados numa dose ótima e num esquema adequado. Os agentes devem ter diferentes mecanismos de atividade antitumoral, bem como diferentes perfis de toxicidade, e devem ser dados em intervalos consistentes durante o menor tempo de tratamento possível. O uso de agentes molecularmente orientados em combinação requer que cada um envolva o seu alvo específico e que a inibição dupla do alvo produza um aumento complementar da inibição do crescimento tumoral. A toxicidade de agentes direcionados deve ser moderada, para permitir a administração prolongada e a inibição máxima do alvo.

Tabela 179-2

Princípios da terapia combinada

AGENTES CITOTÓXICOS	FÁRMACOS DIRECIONADOS MOLECULARMENTE
Cada um dos fármacos é ativo contra o tumor	Têm efeito terapêutico em vias moleculares *in vivo*
Fármacos têm diferentes mecanismos de ação	Têm efeitos complementares sobre o mesmo alvo ou outros alvos na mesma via ou em vias que se entrecruzam para controlar o crescimento do tumor
Fármacos apresentam diferentes toxicidades clínicas para permitir a administração de doses completas de cada um	As toxicidades não se sobrepõem com citotóxicos e são moderadas a baixas, para permitir a administração prolongada. Considerar consequências fisiológicas da ação no alvo em relação ao perfil de toxicidade
A terapia intensiva intermitente é preferível ao tratamento contínuo, para citorredução e reduzir a imunossupressão	Posologia com horário selecionado para maximizar a inibição do alvo terapêutico

Configurações Terapêuticas

A terapia sistêmica é usada em uma variedade de configurações com ou sem e antes, durante ou após a cirurgia e a radioterapia (Tabela 179-3). Considerável evidência experimental sugere que os cânceres são mais sensíveis à quimioterapia durante os estágios iniciais de crescimento por causa de frações mais elevadas de crescimento e tempos mais curtos do ciclo celular. Assim, uma determinada dose de um fármaco citotóxico pode exercer maior efeito terapêutico contra o tumor de crescimento rápido do que contra o tumor maior quiescente.

Tabela 179-3

Exemplos comuns de cenários terapêuticos

TERAPIA ADJUVANTE	TERAPIA NEOADJUVANTE	TERAPIA DE PRESERVAÇÃO DE ÓRGÃO	QUIMIOTERAPIA COMBINADA
Estágios I e II câncer de mama	Estágio III câncer de mama	Câncer anal	Tumores sólidos metastáticos*
Estágio III câncer colorretal		Câncer laríngeo	Malignidades hematológicas
Estágio II câncer pulmonar		Câncer esofágico	

* Normalmente paliativo.

A *terapia neoadjuvante*, também chamada de quimioterapia primária ou de indução, é utilizada antes da cirurgia ou da radioterapia para diminuir o tamanho de cânceres localmente avançados, permitindo assim uma ressecção cirúrgica mais completa ou a erradicação de metástases indetectáveis. Também oferece a oportunidade de avaliar a eficácia do tratamento por meio de análise histológica e molecular do tecido ressecado. Essa abordagem é mais frequentemente usada para câncer de mama localmente avançado (Cap. 198).

A *terapia de poupação de órgãos* é uma outra utilização de quimioterapia, terapia por radiação ou ambas para salvar órgãos que de outra forma deveriam ser removidos cirurgicamente, caso a cura fosse o resultado desejado. Essa técnica é geralmente eficaz em pacientes com câncer de laringe (Cap. 190), esôfago (Cap. 192) e do ânus (Cap. 193).

A *quimioterapia adjuvante* é usada em pacientes cujo tumor primário e todas as evidências de câncer (p. ex., os linfonodos regionais) tenham sido removidos cirurgicamente ou tratados de modo definitivo por radiação, mas nos quais o risco de recorrência é alto devido à presença de linfonodos comprometidos ou certas características morfológicas ou biológicas do câncer. Exemplos comuns incluem os cânceres de mama (Cap. 198) e cólon (Cap. 193). Os objetivos típicos finais da quimioterapia, como a retração do tumor mensurável em estudos radiográficos em série, não estão disponíveis para essa situação; em vez disso, a sobrevida livre de recidiva e a sobrevida global são as principais medidas de efeito do tratamento. Para um paciente em particular recebendo terapia adjuvante não há nenhuma maneira de determinar se tal terapia é benéfica; daí as decisões serem geralmente baseadas na evidência de ensaios clínicos.

Avaliação da Resposta

A avaliação da resposta à terapia (geralmente realizada utilizando o RECIST [*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*]) depende em grande parte do tamanho do tumor, determinado por uma medição direta ou por estudos de imageamento de diagnóstico, usando categorias predefinidas. As categorias de resposta são "resposta completa", com total ausência de tumor e correção de alterações associadas ao tumor medidas duas vezes com, pelo menos, quatro semanas de intervalo; "resposta parcial", definida como 30% ou mais de redução na soma dos maiores diâmetros de até cinco lesões-alvo, por órgão, confirmada pela repetição da medição quatro semanas mais tarde; "doença progressiva", caracterizada por um aumento de 20% ou mais em relação à menor soma dos maiores diâmetros de lesões-alvo ou ao desenvolvimento de novos tumores; e "doença estável", definida como não satisfazendo os critérios nem de resposta parcial nem de doença progressiva. As leucemias são avaliadas por biópsia de medula óssea e testes de diagnóstico molecular para a doença residual, e o mieloma múltiplo é normalmente avaliado pela medição de proteínas monoclonais, contagens de sangue periférico e as porcentagens de plasmócitos malignos em amostras de medula óssea, bem como imageamento de lesões ósseas. A avaliação precisa da resposta após terapia sistêmica é essencial por causa da estreita relação entre o grau de resposta e a duração do controle da doença.

Classes de Agentes Terápicos

Agentes Citotóxicos, Pequenas Moléculas Direcionadas e Anticorpos

As propriedades farmacológicas dos agentes citotóxicos e quimioterápicos orientados molecularmente mais comumente utilizados e aprovados pela FDA estão descritas na Tabela 179-4, bem como suas indicações terapêuticas mais comuns. Em todos os casos as informações atuais do fabricante devem ser verificadas antes do início da terapia.

Tabela 179-4

Fármacos comumente utilizados para o tratamento sistêmico do câncer aprovados pela fda

NOME DO FÁRMACO	CLASSE DO FÁRMACO E MECANISMO DE AÇÃO	FARMACOCINÉTICA E METABOLISMO	TOXICIDADE	INDICAÇÕES
AGENTES ALQUILANTES				
Bendamustina (Treanda)	Agente alquilante; bifuncional, com ação antimetabólito alquilante e semelhante à purina	Biotransformação no fígado; diminuição da dose para toxicidade hematológica	Náuseas, vômitos e supressão da medula óssea	LLC, linfomas não Hodgkin
Carboplatina (Paraplatin)	Composto de coordenação de platina; produz ligações transversais de DNA inter e intracadeia, levando à introdução de quebras de DNA durante a replicação	Rapidamente depurada, intacta, pelo rim; pacientes com ClCr diminuída sofrem trombocitopenia mais intensa	Trombocitopenia; substancialmente menor nefrotoxicidade que a cisplatina	Câncer do ovário, câncer testicular, câncer pulmonar, câncer de cabeça e do pescoço, câncer de mama
Clorambucil (Leukeran)	Alquil bifuncional, forma ligações transversais de DNA intercadeia com inativação resultante do DNA; ciclo celular não específico	Alta biodisponibilidade por via oral; biotransformação hepática	Dose-limitante pela mielossupressão; moderada toxicidade mucosa	LLC, macroglobulinemia de Waldenström, linfomas não Hodgkin
Cisplatina (Platinol)	Composto de coordenação de platina; produz ligações transversais de DNA inter e intracadeia, levando à ruptura de DNA; ciclo celular não específico	Rápida distribuição e ligação ao DNA dos tecidos; mais de 90% do fármaco encontram-se ligados a proteínas	A nefrotoxicidade é dose-limitada; náuseas e vômitos significativos requerem tratamento especializado; ototoxicidade; neuropatia periférica; hipomagnesemia e perda de potássio	Câncer testicular, outros tumores da célula germinativa, câncer do ovário, câncer de bexiga, câncer pulmonar, sarcomas, câncer cervical, câncer endometrial, câncer gástrico, câncer de mama, câncer de cabeça e de pescoço
Ciclofosfamida (Cytoxan, Neosar)	Agente alquilante; faz ligação cruzada com o DNA, diminuindo a síntese de macromoléculas; imunossupressor	Biotransformação hepática do pró-fármaco parental a espécies alquilantes; metabólitos excretados na urina	Moderada supressão da medula óssea em doses padrão; alopecia; cistite hemorrágica, SIADH e fibrose pulmonar infrequente	Câncer de mama, linfomas de Hodgkin e não Hodgkin, leucemias, neuroblastoma, retinoblastoma, outros sarcomas, sarcoma osteogênico, tumor de Wilms
Ifosfamida (Ifex)	Agente alquilante; os metabólitos alquilados interagem com DNA; ciclo celular não específico	Biotransformação hepática; excreção renal	Mielossupressão; cistite hemorrágica (requer a coadministração do uroprotetor mesna); nefrotoxicidade; toxicidade no SNC (letargia, estupor)	Tumores da célula germinativa, sarcomas, linfomas não Hodgkin
Melfalano (Alkeran)	Agente alquilante; forma ligações cruzadas inter e intracadeia ou de proteínas ao DNA; ciclo celular não específico	Absorção imprevisível pelo trato GI; elevada ligação a proteínas; hidrolisado no plasma; parcialmente excretado pelo rim	Mielossupressão; vômitos, quando usado em altas doses; associado a leucemias secundárias quando usado cronicamente	Mieloma múltiplo, rabdomiossarcoma, ablação da medula óssea para o transplante de células-tronco
Oxaliplatina (Eloxatin)	Composto de coordenação de platina; produz ligações cruzadas intercadeia de DNA; diferente das restantes platinas	Excreção renal após metabolismo ativo; não excretado pelo fígado e seguro para uso em pacientes com disfunção hepática	A neuropatia sensorial cumulativa é dose-limitada, e é mais grave com o frio; cansaço e náuseas são comuns	Câncer colorretal
Temozolomida (Temodar)	Agente alquilante não clássico que é afetado pela metilação do DNA	Boa biodisponibilidade por via oral; penetra a barreira hematoencefálica	Mielossupressão pode ser cumulativa; náuseas tratáveis; cansaço	Melanoma, tumores cerebrais
ANTIMETABÓLITOS				

NOME DO FÁRMACO	CLASSE DO FÁRMACO E MECANISMO DE AÇÃO	FARMACOCINÉTICA E METABOLISMO	TOXICIDADE	INDICAÇÕES
5-Azacitidina (Vidaza)	Antimetabólito; análogo do nucleotídeo de pirimidina da citidina; hipometila o DNA produzindo ativação de genes; incorporado diretamente no DNA, com citotoxicidade em doses mais elevadas	Metabolismo hepático; excreção renal	Mielossupressão dose-limitada; anormalidades transitórias da função hepática; náuseas, vômitos, dor abdominal	Síndrome mielodisplásica
Capecitabina (Xeloda)	Antimetabólito da pirimidina; pró-fármaco do 5-fluorouracil; inibe a síntese de DNA e RNA	Bem absorvido após administração oral; metabolizado a 5-fluorouracil no fígado e no tumor	Mielossupressão, síndrome mão-pé, diarreia, estomatite, cansaço	Câncer de mama, câncer colorretal
Cladribina (Leustatin), 2-cloro-2-desoxi-D-adenosina	Antimetabólito dos nucleotídeos das purinas; inibe a síntese e o reparo do DNA	Primariamente excretada na urina inalterado; excelente biodisponibilidade oral	Supressão da medula óssea, febre	Tricoleucemia, LLC, linfoma não Hodgkin
Clofarabina (Clofar)	Antimetabólito dos nucleotídeos das purinas; inibe a síntese e o reparo do DNA; ativa a apoptose	Excretado na urina	Supressão da medula óssea, hepatotoxicidade, síndrome de extravasamento capilar	Leucemia linfoblástica aguda recidivante
Citarabina* (Cytosar-U, Tarabine PFS)	Antimetabólito ativado a trifosfato de citarabina, nos tecidos; inibe a síntese de DNA; ciclo celular específico, fase S	Desaminado no sangue e nos tecidos, com meia-vida curta	Supressão da medula óssea, estomatite, pancreatite; com doses elevadas provoca disfunção cerebral, lesão do trato GI, hepatotoxicidade, edema pulmonar, dano da córnea, síndrome Ara-C	Leucemia mielocítica aguda
Decitabina (Dacogen)	Antimetabólito que inibe a DNA-metiltransferase, provocando hipometilação e ativação de genes	Desaminado no fígado, sangue e trato GI; meia-vida curta	Supressão de medula óssea, náusea e vômitos, cansaço, função hepática e níveis de glicemia anormais	Síndrome mielodisplásica
Fosfato de fludarabina (Fludara)	Antimetabólito dos nucleotídeos do tipo das purinas; o 2-fluoro-ara-ATP inibe a síntese de DNA pela inibição da ribonucleotídeo redutase e DNA polimerases	Após administração IV, o 2-fluoro-ara-A é rapidamente capturado pelos tecidos; fármaco e metabólitos excretados pelo rim	Neurotoxicidade, incluindo sonolência e lesões desmielinizantes, é dose-limitada; mielossupressão (linfopenia)	LLC; também usado para linfomas não Hodgkin de baixo grau
Fluorouracil (5-FU, Adrucil)	Antimetabólito da pirimidina; inibidor da timidilato sintase; também altera a síntese de RNA	Principalmente metabolizado pela di-hidropirimidina desidrogenase, no fígado; o restante é metabolizado, pelo tumor e outros tecidos, a espécies ativas; excreção renal do fármaco restante	Mucosite e diarreia, mielossupressão; síndrome mão-pé quando usado em infusão IV; raramente provoca ataxia cerebelosa ou isquemia cardíaca	Câncer colorretal, outros cânceres GI, câncer de mama, câncer de cabeça e pescoço

NOME DO FÁRMACO	CLASSE DO FÁRMACO E MECANISMO DE AÇÃO	FARMACOCINÉTICA E METABOLISMO	TOXICIDADE	INDICAÇÕES
Gencitabina (Gemzar)	Antimetabólito análogo nucleotídeo que inibe a ribonucleotídeo redutase e se incorpora ao DNA após metabolismo intracelular, levando à inibição da síntese de DNA	Metabolizado pela desaminação numa variedade de tecidos e excretado pelo rim na forma intacta e metabólitos; bilirrubina elevada requer diminuição da dose; aumento da creatinina aumenta a toxicidade do fármaco	Mielossupressão, náuseas e vômitos, elevação das transaminases, febre	Câncer de pâncreas, câncer de mama, câncer de pulmão do tipo não pequenas células, câncer de bexiga, câncer do ovário
Metotrexato (Folex, Mexate)	Antimetabólito análogo ao ácido fólico; a inibição da di-hidrofolato redutase bloqueia a síntese de nucleotídeos	Principalmente excreção renal com mínimo metabolismo hepático; necessária estrita atenção à função renal, para a dosagem; acumulação no terceiro espaço, incluindo derrame pleural e ascite, com liberação prolongada e toxicidade associada	A mielossupressão é limitativa da dose; estomatite e diarreia são comuns, especialmente se houver atraso da excreção; toxicidade renal também pode ser grave se a eliminação do fármaco for prejudicada	Leucemias agudas, especialmente em crianças; linfoma não Hodgkin, câncer de mama, câncer de cabeça e pescoço, sarcomas
Pemetrexede (Alimta)	Antimetabólito análogo ao ácido fólico; inibe múltiplas enzimas na via dos folatos, levando a alterações na síntese de DNA e RNA	Excretado no rim, na forma inalterada	Mielossupressão, náuseas, diarreia, *rash*, cansaço; deve ser administrado com ácido fólico e vitamina B_{12} para reduzir a toxicidade	Mesotelioma, câncer de pulmão do tipo não pequenas células
Pralatrexato (Folotyn)	Antimetabólito análogo ao ácido fólico	Excreção renal	Mielossupressão, mucosite, pirexia; deve ser administrado com ácido fólico e vitamina B_{12}para reduzir a toxicidade	Linfomas periféricos recidivantes das células T
AGENTES DIFERENCIADORES				
Ácido all-*trans*-retinoico (ATRA)	Retinoide; induz a diferenciação celular e/ou apoptose	Conjugado com o ácido glucorônico, com subsequente excreção biliar e circulação entero-hepática	Toxicidade mucocutânea, ocular, musculoesquelética, neurológica, hepática; hiperlipidemia	Leucemia promielocítica aguda
Trióxido arsênico (Trisenox)	Agente diferenciador arsenical	Metabolismo hepático; excretado na urina	Prolongamento do intervalo QT; síndrome da diferenciação da leucemia pró-mielocítica aguda (leucocitose, febre, dispneia, dor torácica, hipóxia) que pode ser tratada com corticosteroides; neuropatia periférica	Leucemia promielocítica aguda
ENZIMAS				
L-Asparaginase (Elspar)	Enzima que hidrolisa a 1-asparagina ao ácido aspártico e amônia, resultando na deficiência celular de 1-asparagina, crítica para as células tumorais que não têm asparagina sintetase; interfere com a síntese proteica do DNA e do RNA	Metabolizado na vasculatura por proteólise	Reações de hipersensibilidade; efeitos inibidores na síntese proteica com diminuições resultantes na síntese hepática dos fatores de coagulação, pancreatite, hiperglicemia, depressão do SNC, hepatotoxicidade, disfunção renal intermitente	Leucemia linfoblástica aguda
FÁRMACOS ATIVOS NO DNA COM MECANISMO DE AÇÃO PLEIOTRÓPICO				
Bleomicina (Blenoxane)	Antibiótico antitumoral; provoca ruptura das cadeias de DNA relacionadas com a produção de radicais livres	Parcialmente metabolizado pelas aminopeptidases intracelulares; excreção renal	Fibrose pulmonar relacionada com a dose, febre, reações de hipersensibilidade, toxicidade cutânea, incluindo fenômeno de Raynaud	Câncer testicular e outros tumores de célula germinativa, linfomas de Hodgkin e não Hodgkin; agente esclerosante para derrames pleurais
Carmustina (BiCNU, BCNU)	Agente alquilante da classe das nitrosureias; alquila o DNA e pode afetar a carbometilação de aminoácidos	Captado pelo SNC; metabolizado no fígado e excretado pelo rim	A mielossupressão pode se instalar lentamente e ser cumulativa; náuseas graves e vômitos, toxicidade renal, doença pulmonar intersticial	Glioblastoma

NOME DO FÁRMACO	CLASSE DO FÁRMACO E MECANISMO DE AÇÃO	FARMACOCINÉTICA E METABOLISMO	TOXICIDADE	INDICAÇÕES
Daunorrubicina (Cerubidine)	Antibiótico da classe das antraciclinas; efeitos pleiotrópicos, incluindo a formação de radicais livres, inibição da topoisomerase II, alteração do metabolismo mitocondrial, ativação da transdução de sinal pró-apoptótico	Metabolismo hepático com excreção biliar; a pequena quantidade renal excretada origina uma urina "laranja-avermelhada"	A mielossupressão e a mucosite são limitadas à dose; alopecia, cardiotoxicidade cumulativa relacionada com a dose, lesão por extravasamento	Leucemia mielocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda
Doxorrubicina (Adriamycin, Rubex)	Antibiótico da classe das antraciclinas; efeitos pleiotrópicos, incluindo a formação de radicais livres, inibição da topoisomerase II e ruptura das cadeias de DNA, alteração do metabolismo mitocondrial, ativação da transdução de sinal pró-apoptótico	Metabolismo hepático das espécies ativas e inativas, com 50% de excreção biliar; urina "laranja-avermelhada"	A mielossupressão e a mucosite são limitadas à dose; alopecia, cardiotoxicidade cumulativa relacionada com a dose (cardiomiopatia), náuseas e vômitos, risco grave de lesão por extravasamento, LMA secundária	Leucemia mielocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, câncer de mama, câncer de pequenas células pulmonar, linfomas de Hodgkin e não Hodgkin, sarcomas, câncer endometrial, tumor de Wilms, neuroblastoma
Doxorrubicina lipossômica (Doxil)	Antibiótico da classe das antraciclinas com mecanismo de ação pleiotrópico	Fígado	Mielossupressão, cardiotoxidade relacionada com a dose, lesão por extravasamento, síndrome mão-pé	Câncer do ovário, câncer da mama, sarcoma de Kaposi
Epirrubicina (Ellence)	Antibiótico da classe das antraciclinas com mecanismo de ação pleiotrópico similar aos outros fármacos da classe	Fígado	Semelhante à doxorrubicina; modestamente menos cardiotóxico; extravasamento	Terapia adjuvante do câncer de mama
Etoposídeo (VP-16, VePesid)	Epipodofilotoxina alcaloide de planta; inibe a topoisomerase II, levando à diminuição da síntese de DNA	Extensamente ligado a proteínas; metabolismo hepático; excretado como metabólito na bile e inalterado na urina	Mielossupressão limitada a dose, náuseas e vômitos, estomatite quando usado em altas doses, LMA secundária	Câncer pulmonar de pequenas células, tumores de células germinais, linfomas; esquemas condicionados por terapias com altas doses
Idarrubicina (Idamycin)	Antibiótico da classe das antraciclinas com mecanismo de ação pleiotrópico similar aos outros fármacos da classe	Metabolismo hepático com excreção biliar	Semelhante à doxorrubicina; modestamente menos cardiotóxico; extravasamento	Leucemia mielocítica aguda
Irinotecano (Camptosar)	Análogo semissintético da camptotecina que envenena a topoisomerase I do DNA, impedindo a religação das pausas relacionadas com a replicação de cadeias simples	Parcialmente inativado no plasma; metabolizado por esterases à espécie ativa SN-38, que é excretada na bile; pacientes com bilirrubina elevada apresentam toxicidade aumentada	Mielossupressão; diarreia precoce e tardia, que pode ser grave; rubor, alopecia	Câncer colorretal
Topotecano (Hycamtin)	Análogo semissintético da camptotecina que inibe a topoisomerase I do DNA, inibindo a transcrição	Primariamente excretado inalterado na urina	A mielossupressão grave é dose-limitada (granulócitos e plaquetas); náuseas moderadas, cansaço, diarreia	Câncer do ovário recidivante, câncer pulmonar de pequenas células
INIBIDORES DA FUNÇÃO MITÓTICA				
Docetaxel (Taxotere)	Veneno do fuso mitótico que estabiliza os polímeros de tubulina, levando à morte celular do tumor mitótico	Excreção biliar	Mielossupressão e alopecia, reações de hipersensibilidade, síndrome de retenção de líquidos, neuropatia sensoriomotora periférica	Câncer de mama, câncer pulmonar de não pequenas células, câncer do ovário, câncer gástrico, câncer de cabeça e do pescoço

NOME DO FÁRMACO	CLASSE DO FÁRMACO E MECANISMO DE AÇÃO	FARMACOCINÉTICA E METABOLISMO	TOXICIDADE	INDICAÇÕES
Mesilato de eribulina (Halaven)	Produto natural semissintético; inibidor dos microtúbulos	Principalmente excretado inalterado nas fezes	Neutropenia, neuropatia periférica, prolongamento do QT, cansaço, náuseas	Câncer de mama metastático
Ixabepilonea (Ixempra)	Inibidor dos microtúbulos; análogo da epotilona B que se liga à β-tubulina, suprimindo a função dos microtúbulos e causando a morte de células mitóticas	Metabolizado pelo fígado e excretado nas fezes; necessária redução da dose na presença de disfunção hepática	Neuropatia periférica cumulativa, neutropenia, reações de hipersensibilidade, fadiga, mialgias, estomatites	Câncer de mama
Paclitaxel (Taxol)	Taxano natural; veneno do fuso mitótico que inibe a despolimerização da tubulina	Metabolismo hepático, excreção biliar	Mielossupressão, mucosite, reações de hipersensibilidade, neuromiopatia periférica cumulativa com artralgias, toxicidade cardiovascular com hipotensão, arritmias	Câncer pulmonar de não pequenas células, câncer do ovário, câncer de mama, câncer esofágico, câncer gástrico, câncer de cabeça e do pescoço
Partículas de ligação proteica do paclitaxel (Abraxane)	Forma do paclitaxel ligada a nanopartículas de albumina; mesmo mecanismo de ação	Metabolismo hepático, excreção biliar	Reações de hipersensibilidade, mielossupressão, neuropatia, artralgias/miopatias, cardiotoxicidade	Câncer de mama metastático, câncer do pâncreas, câncer pulmonar de não pequenas células
Vincristina (Oncovin)	Alcaloide natural da vinca; inibe a polimerização de tubulina, parando as células em metáfase	Metabolismo hepático, excreção biliar	Lesão de extravasamento, neurotoxicidade periférica limitada à dose, constipação	Leucemia linfocítica aguda, neuroblastoma, tumor de Wilms, linfomas de Hodgkin e não Hodgkin, rabdomiossarcoma
Vinorelbina (Navelbine)	Alcaloide semissintético da vinca; inibe a polimerização de tubulina durante a mitose	Metabolismo hepático, excreção biliar	Mielossupressão, extravasamento, menor neurotoxicidade que as outras vincas	Câncer pulmonar de não pequenas células, câncer de mama
AGENTES HORMONAIS				
Acetato de abiraterona (Zytiga)	Inibidor da biossíntese de androgênios	Fármaco inalterado e metabólitos excretados nas fezes; depuração sistêmica diminuída em pacientes com disfunção hepática	Edema das articulações, edema, hepatotoxicidade	Câncer de próstata resistente à castração
Anastrozol (Arimidex)	Inibidor não esteroide da aromatase; inibe a conversão de androgênios adrenais a estrogênios	Metabolizado no fígado, excretado na bile e na urina	Ondas de calor, cefaleias, artralgias	Adjuvante e câncer de mama metastático em mulheres na pós-menopausa

NOME DO FÁRMACO	CLASSE DO FÁRMACO E MECANISMO DE AÇÃO	FARMACOCINÉTICA E METABOLISMO	TOXICIDADE	INDICAÇÕES
Bicalutamida (Casodex)	Antiandrogênio não esteroide que se liga ao receptor de androgênio prostático	Metabolismo hepático	Agravamento da dor óssea, ondas de calor, ginecomastia	Câncer de próstata (normalmente em conjunto com a antagonista LHRH)
Degarelix (Firmagon)	Antagonista do receptor do GnRH; liga-se aos receptores de GnRH na hipófise, diminuindo a liberação de gonatropinas	Excreção biliar do fármaco inalterado e metabólitos; menor excreção renal do fármaco inalterado	Reação no local de injeção, ondas de calor, ganho de peso, TFHs elevados, prolongamento do QT	Câncer de próstata
Enzalutamida (Xtandi)	Antiandrogênio não esteroide; inibe a transdução de sinal mediada pelo receptor do androgênio	Metabolismo hepático, eliminado principalmente na urina	Cansaço, artralgias, tonturas, dor óssea	Câncer de próstata metastático resistente à castração
Exemestano (Aromasin)	Inibidor esteroide da aromatase; liga-se e inibe irreversivelmente a aromatase, inibe a síntese de estrogênios ao inibir a conversão de androgênios adrenais a estrogênios	Metabolizado no fígado	Ondas de calor, cansaço, artralgias	Câncer de mama metastático em mulheres pós-menopausa
Flutamida (Eulexin)	Antiandrogênio não esteroide; inibição da ligação nuclear de androgênios nos tecidos-alvo; sua interferência com a testosterona no nível celular complementa a "castração médica" produzida pelos análogos LHRH	Metabolizado em metabólitos ativos e inativos no fígado	Agravamento da dor óssea, ondas de calor, ginecomastia, impotência	Câncer de próstata (normalmente em conjunto com o antagonista LHRH)
Fulvestranto (Faslodex)	Antagonista do receptor do estrogênio; liga-se ao receptor do estrogênio, causando a degradação da proteína do receptor do estrogênio	Metabolizado no fígado, excretado na bile	Ondas de calor, náuseas, edema periférico e ganho de peso, cansaço, artralgias	Câncer de mama recorrente em mulheres na pós-menopausa
Goserelina (Zoladex)	Decapeptídeo sintético análogo à LHRH; suprime as gonadotrofinas hipofisárias, com a queda da testosterona sérica nos valores da castração	Lentamente liberado do local de injeção; não é extensamente metabolizado; excreção urinária	Agravamento de dor óssea, ondas de calor, impotência, ginecomastia, hemorragia vaginal maciça	Câncer de próstata, câncer de mama
Letrozol (Femara)	Inibidor competitivo, não esteroide, da aromatase; inibe a síntese de estrogênios ao inibir a conversão de androgênios adrenais a estrogênios	Metabolizado no fígado, excretado no rim	Ondas de calor, cansaço, artralgias	Adjuvante e câncer de mama metastático em mulheres na pós-menopausa
Leuprolida (Lupron, Lupron Depot)	Análogo sintético do LHRH; suprime a secreção de GnRH, com a resultante queda na secreção de testosterona, produzindo "castração médica"	Metabolizado a fragmentos peptídicos inativos; excreção renal pequena	Agravamento de dor óssea, ondas de calor, ginecomastia, letargia, fenômenos de tromboembolis-mo	Câncer de próstata, câncer de mama
Octreotídeo (Sandostatin)	Octapeptídeo sintético análogo da somatostatina; suprime a secreção de serotonina e peptídeos GI; bloqueia o rubor carcinoide, diminui o 5-HIAA sérico e controla os outros sintomas associados à síndrome carcinoide	Metabolismo hepático; excreção renal após hidrólise no plasma	Hiper/hipoglicemia, disfunção hepática, diarreia	Tratamento paliativo dos tumores carcinoides e dos tumores do peptídeo intestinal vasoativo (VIPomas)

NOME DO FÁRMACO	CLASSE DO FÁRMACO E MECANISMO DE AÇÃO	FARMACOCINÉTICA E METABOLISMO	TOXICIDADE	INDICAÇÕES
Tamoxifeno (Nolvadex)	Antiestrogênio não esteroide; compete com o estradiol para os receptores do estrogênio; também apresenta efeitos não dependentes do receptor de estrogênio nas células tumorais	Metabolizado no fígado, mas não excretado no fígado ou na urina	Ondas de calor, náuseas/vômitos, hemorragia ou secreção vaginal, hiperplasia do endométrio, tromboflebites, hipercalcemia, distúrbios visuais	Adjuvante e câncer de mama metastático positivo para receptores de estrogênio; também aprovado para a quimioprevenção de câncer de mama em indivíduos de alto risco
MODIFICADORES BIOLÓGICOS E IMUNOLÓGICOS				
Aldesleucina (IL-2 recombinante humana, Pró-leucina)	Citocina que suporta a proliferação de células T, aumenta a citotoxicidade de células *natural killer*, induz o desenvolvimento das células *killer* ativadas pela linfoquina (LAK) e participa na ativação dos monócitos e das células B	Catabolizado pela proteólise em vários tecidos; excreção renal ou biliar mínima	Toxicidades associadas a infusões contínuas (e menor com a administração em bólus) incluem: síndrome de extravasamento capilar, febre e calafrios, hipotensão, edema, arritmias, nefrotoxicidade, edema pulmonar, função hepática anormal, endocrinopatias, complicações dermatológicas, toxicidade no SNC, mielossupressão, sepse	Câncer renal, melanoma
Eritropoietina (Aranesp, Epogen, Procrit)†	Fator de crescimento hematopoiético; estimula a divisão e a diferenciação dos progenitores eritroides comprometidos na medula óssea	Degradação proteolítica na vasculatura, com excreção mínima de peptídeo intacto	Aumento do risco de trombose, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio; cefaleia, hipertensão e possíveis convulsões; reações alérgicas; o uso prolongado pode produzir deficiência de ferro — o concomitante controle do ferro pode aumentar a eficácia	Correção da anemia na insuficiência renal crônica, infecção relacionada com HIV, anemia induzida pela quimioterapia (no entanto, o risco de progresso do tumor limita o uso em pacientes sob quimioterapia com o objetivo de cura)
Filgrastim (G-CSF, Neupogen)	Fator de crescimento hematopoiético; liga-se aos receptores da superfície celular específicos de células progenitoras e estimula a proliferação e a diferenciação de neutrófilos	Eliminação por proteólise na vasculatura e no rim	Dor no local da injeção subcutânea, reações alérgicas, dor óssea, febre leve, mialgias, artralgias	Diminui a incidência de infecção após a quimioterapia mielossupressora, acentua o enxerto mieloide após o TMO, acentua a produção da célula progenitora periférica antes de TMO
Interferon-α (Intron-A, Roferon)‡	Interferon antiviral imunoestimulante com propriedades antiproliferativas e imunomoduladoras	Catabolizado nos túbulos renais	Febre e sintomas gripais, cansaço, mielossupressão, cardiotoxicidade, depressão, nefrotoxicidade	Leucemia de células pilosas, sarcoma de Kaposi
Ipilimumabe (Yervoy)	Anticorpo monoclonal bloqueador do CTLA-4, que aumenta a atividade antitumoral dos linfócitos T ativados	Efeitos farmacocinéticos pouco claros com função hepática e renal alterada	Cansaço, diarreia e colite imunomediada, hepatite, *rash*, prurido, endocrinopatia	Melanoma metastático

NOME DO FÁRMACO	CLASSE DO FÁRMACO E MECANISMO DE AÇÃO	FARMACOCINÉTICA E METABOLISMO	TOXICIDADE	INDICAÇÕES
Sargramostim (GM-CSF, Leukine, Prokine)	Fator de crescimento hematopoiético; liga-se aos receptores da superfície celular específicos de células progenitoras e estimula a proliferação e a diferenciação de granulócitos e macrófagos; não específico de linhagem	Metabolizado no rim e no fígado	Febre e síndrome de extravasamento capilar, dor no local de injeção subcutânea, reações alérgicas, artralgias, dor óssea	Diminui a incidência de infecção após a quimioterapia mielossupressora; acentua o enxerto mieloide após o TMO; acentua a produção da célula progenitora periférica
AGENTES MOLECULARMENTE DIRIGIDOS				
Aflibercepte (Zaltrap)	Inibidor do VEGF; receptor falso que liga o VEGF circulante, inibindo assim a ativação do VEGFR	Metabolizado por proteólise	Hemorragia, fístulas e perfuração GI, hipertensão, cicatrização alterada de feridas, estomatite, cansaço, mielossupressão	Câncer do cólon em combinação com quimioterapia
Axitinibe (Inlyta)	Inibidor multicinase, incluindo VEGFR1, 2 e 3; inibe a angiogênese	Metabolizado pelas enzimas hepáticas do P-450; excretado nas fezes > urina; múltiplas interações com os indutores do CYP 3A4/5	Hipertensão, síndrome mão-pé, cansaço, astenia, estomatite, hipotireoidismo	Câncer renal avançado
Bevacizuma-be (Avastin)	Anticorpo monoclonal recombinante humanizado contra o VEGF; inibe a angiogênese através da ligação ao VEGF, bloqueando a ligação ao receptor e a subsequente estimulação do crescimento de vasos sanguíneos	Meia-vida prolongada (20 dias) após infusão IV	Cansaço, náuseas, cicatrização tardia de feridas, hipertensão, proteinúria, fenômenos tromboembólicos e hemorrágicos	Câncer colorretal metastático, câncer pulmonar, câncer renal, câncer de mama, câncer do ovário
Bortezomibe (Velcade)	Inibidor reversível do proteassomo 26S; bloqueia a quebra de proteínas intracelulares ubiquitinadas e interrompe a via da ubiquitina-proteassomo	Sofre um metabolismo oxidativo (deboronação), bem como metabolismo citocromo P-450-dependente; a redução da dose para 0,7 mg/m^2 é necessária em face da disfunção hepática moderada a grave; perfil de efeitos adversos inalterado em pacientes com mieloma com ClCr <50 mL/min	Mielossupressão, neuropatia periférica, astenia, diarreia, hipotensão	Mieloma múltiplo, linfoma não Hodgkin
Cetuximabe (Erbitux)	Anticorpo monoclonal quimérico direcionado contra o EGFR; bloqueia a ligação do fator de crescimento ao EGFR, impedindo a sinalização celular através da fosforilação de tirosina cinase	Meia-vida de 5 a 7 dias, com mínima depuração renal ou hepática	Reações de hipersensibilidade (febre, dispneia), erupção cutânea acneiforme, diarreia, hipomagnesemia	Câncer colorretal metastático (*K-Ras* de tipo selvagem); câncer de cabeça e pescoço em combinação com radiação
Carbozanta-nibe (Cometriq)	Inibidor multicinase que tem como alvo RET, MET, VEGFR1-3, KIT, AXL, TIE-2 e FLT-3	Metabolizado pela CYP3A4 hepático e sujeito a interações relacionadas com substratos da CYP3A4; excretado na urina e nas fezes	Hipertensão, perfuração gastrointestinal, diarreia, estomatite, hemorragia, fadiga	Câncer metastático medular de tireoide, câncer de próstata, metástases ósseas
Crizotanibe (Xalkori)	Inibidor tirosina cinase ativo contra ALK, ROS, MET	Metabolismo hepático P-450-mediado; excretado nas fezes e na urina	Hepatotoxicidade, pneumonite, prolongamento do intervalo QT, perturbação da visão, náuseas, cansaço	Câncer de pulmão não pequenas células positivo para rearranjo da cinase do linfoma anaplásico (ALK)
Dasatinibe (Sprycel)	Inibidor de tirosina cinase multialvo; inibe BCR-ABL, SRC e várias outras cinases	Metabolizado no fígado pelo P-450 CYP3A4; interações múltiplas com os indutores e inibidores da CYP3A4	Mielossupressão, retenção de líquidos, diarreia, erupções cutâneas, dores musculoesqueléticas	LMC resistente/refratária

NOME DO FÁRMACO	CLASSE DO FÁRMACO E MECANISMO DE AÇÃO	FARMACOCINÉTICA E METABOLISMO	TOXICIDADE	INDICAÇÕES
Denosumabe (Prolia)	Anticorpo monoclonal IgG2 que tem como alvo o RANKL, um ligante para o receptor de RANK em osteoclastos, e diminui a reabsorção óssea	Eliminação prolongada (>20 dias) típica de anticorpos monoclonais	Dor musculoesquelética e óssea, artralgia, dor abdominal, edema periférico, hipersensibilidade, hipocalcemia	Prevenção de fraturas ósseas malignas
Erlotinibe (Tarceva)	Pequena molécula inibidora do domínio tirosina cinase do EGFR	Metabolização hepática com excreção nas fezes; indutores da CYP3A4 e inibidores podem alterar o metabolismo, e dose deve ser reduzida em 50% em pacientes com disfunção hepática; a disfunção renal não altera a tolerabilidade do fármaco	Erupção acneiforme, cansaço, diarreia, doença pulmonar intersticial, ganho de peso, toxicidade hepática	Câncer de pulmão de não pequenas células; câncer pancreático em combinação com gencitabina
Everolimo (Affinitor)	Inibidor de mTOR que inibe a transdução de sinal através da via PTEN/AKT	Metabolizado pela CYP3A4 no fígado	Pneumonite, estomatite, disfunção renal, mielossupressão, hiperglicemia, lipídios alterados	Carcinoma das células renais; receptor positivo de hormônio de câncer de mama, em combinação com o exemestano; tumores neuroendócrinos
Ibrutinibe (Imbruvica)	Inibidor oral da tirosina cinase de Bruton; bloqueia a sinalização através do receptor de antígeno de células B importante para a quimiotaxia e aderência de células B	Metabolizado no fígado pela CYP3A (evitar o uso com inibidores potentes da CYP3A, tais como o cetoconazol ou a toranja); primariamente eliminado inalterado nas fezes	Mielossupressão, disfunção renal, sangramento	Linfoma de células do manto
Imatinibe (Gleevec)	Inibe a BCR-ABL tirosina cinase	Metabolismo hepático, excretado nas fezes; inibe CYP3A4 e CYP2D6; disfunção hepática leve requer a redução da dose para 500 mg/dia; disfunção renal leve a moderada altera a cinética mas não afeta a tolerância ao fármaco	Mielossupressão, hipofosfatemia, retenção de líquidos, náuseas, cansaço, hemorragia, mielossupressão, hepatotoxicidade	LMC; GIST
Lapatinibe (Tykerb)	Inibidor da tirosina cinase do EGFR e HER2	Metabolizado pela CYP3A4 no fígado	Diarreia, síndrome mão-pé, hepatotoxicidade, diminuição da função cardíaca	Câncer de mama HER2-positivo em combinação com a capecitabina
Lenalidomida[§] (Revlimid)	Imunomodulador e agente antiangiogênico, em parte através da infrarregulação de VEGF, TNF-α e IL-6, e ativação das células T e das células NK	Excreção renal	Neutropenia, trombocitopenia, diarreia, prurido, erupção cutânea, cansaço, cãibras nas pernas	Mielodisplasia, mieloma múltiplo
Nilotinibe (Tasigna)	Inibe o local do ATP da BCR-ABL cinase	Metabolizado no fígado	Intervalo QT prolongado, erupção cutânea, cansaço, mialgias, náuseas, mielossupressão	LMC resistente/intolerante
Ofatumumabe (Arzerra)	Anticorpo monoclonal contra CD-20	Não se sabe se a dose requer modificação para pacientes com insuficiência renal	Reações à perfusão, síndrome de lise tumoral, mielossupressão, reativação da hepatite B, infecção	LLC resistente
Pazopanibe (Votrient)	Inibe múltiplas tirosinas cinases, incluindo VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR, FGF, Kit, Lck e cFms	Metabolismo hepático pelo P-450; excretado nas fezes	Hepatotoxicidade, prolongamento do intervalo QT, hipertensão, cansaço, náuseas, diminuição da função cardíaca	Câncer de células renais, sarcoma de tecidos moles
Panitumumabe (Vectibix)	Anticorpo monoclonal que se liga ao EGFR, inibindo a interação com o ligante	Meia-vida prolongada (7 dias)	*Rash* acneiforme (pode ser grave), diarreia, reação à infusão, hipomagnesemia, fibrose pulmonar	Câncer colorretal com expressão de EGFR

NOME DO FÁRMACO	CLASSE DO FÁRMACO E MECANISMO DE AÇÃO	FARMACOCINÉTICA E METABOLISMO	TOXICIDADE	INDICAÇÕES
Pertuzumabe (Perjeta)	Anticorpo monoclonal contra HER2; bloqueia a sinalização mediada por HER2; associado à citotoxicidade, mediada por células, dependente de anticorpos	Meia-vida prolongada	Diminuição da fração de ejeção cardíaca (particularmente em pacientes previamente expostos a antraciclinas), reações de hipersensibilidade, náuseas, diarreia, erupções cutâneas	Câncer de mama metastático HER2-positivo em combinação com trastuzumabe e docetaxel, em pacientes sem tratamento prévio anti-HER2
Ponatinibe (Iclusig)	Inibidor da BCR-ABL cinase; também inibe a BCR-ABL que transporta a mutação de resistência T315I; também inibe outras tirosinas cinases, incluindo VEGFR, FGFR, SRC, PDGFR e FLT3	Metabolização hepática com excreção fecal	Risco significativo de trombose arterial, AVC, infarto do miocárdio; mielossupressão, hipertensão, hepatotoxicidade, cansaço, *rash*	Por causa do risco trombótico, uso limitado aos pacientes com LMC resistentes ou intolerantes aos inibidores BCR-ABL de primeira ou de segunda linha
Romidepsin (Istodax)	Inibidor da histona deacetilase; catalisa a remoção de grupos acetilo a partir de lisinas nas proteínas histonas, aumentando a transcrição a partir de cromatina menos condensada	Metabolizado pelo sistema P-450 hepático	Náuseas e vômitos, alterações da onda T e prolongamento do intervalo QT no ECG, diarreia, infecções, hipomagnesemia, hipotensão, mielossupressão, reações de hipersensibilida-de	Linfoma cutâneo de células T
Rituximabe (Rituxan)	Anticorpo quimérico direcionado ao antígeno de superfície CD20 de linfócitos B	Proteólise sem excreção substancial	Reações de hipersensibilidade, linfopenia	Linfomas não Hodgkin recidivantes de baixo grau, CD20-positivos
Rogorafenibe (Stivarga)	Inibidor multicinase; tem como alvo VEGFR2, TIE-2; inibe a angiogênese	Metabolização hepática com excreção nas fezes > urina	Hipertensão, hepatotoxicidade, cansaço, dor abdominal	Câncer colorretal, GIST
Ruxolitinibe (Jakafi)	Inibidor de cinase JAK1 e 2; bloqueia as vias de transdução de sinal, imunológicas e hematopoiéti-cas, JAK-dependentes	Metabolização hepática com excreção nas urina > fezes	Mielossupressão, hematomas, dores de cabeça, ganho de peso, alterações da função hepática	Mielofibrose
Sorafenibe (Nexavar)	Inibidor multicinase; inibe a RAF-cinase, bem como receptores de VEGF e PDGF; antiangiogênico	Metabolizado no fígado, excretado nas fezes; pacientes com disfunção hepática ou renal grave não toleram bem o fármaco	Erupção cutânea, síndrome mão-pé, cansaço, diarreia, perda de cabelo, hipertensão, artralgias, mielossupressão, isquemia cardíaca e prolongamento do intervalo QT	Carcinoma de células renais, carcinoma hepatocelular, câncer de tireoide
Maleato de sunitinibe (Sutent)	Inibidor de tirosina cinase multialvo com atividade contra VEGFR1-3, FLT-3, PDGFR; antiangiogênico	Metabolizado pelo P-450 no fígado, com excreção nas fezes	Sangramento, diminuição da função cardíaca, prolongamento do intervalo QT, hipertensão, mielossupressão, náuseas, erupções cutâneas, alterações da função hepática	Câncer de células renais, GIST, tumores neuroendócrinos do pâncreas
Temosirolimo (Torisel)	Inibe a sinalização celular dependente da cinase mTOR	Metabolizado no fígado	Reação de hipersensibilidade, perfuração do intestino, doença pulmonar intersticial	Câncer de células renais
Talidomida (Thalomid)	Imunomodulador e agente antiangiogênico; inibe a produção de TNF-α; altera a proliferação de células endoteliais e a produção de citocinas	Hidrólise não enzimática; eliminada na urina	Teratogenicidade, sedação, constipação, neuropatia periférica, erupção cutânea	Mieloma múltiplo
Trastuzumabe (Herceptin)	Anticorpo monoclonal recombinante contra HER2; regula negativamente a expressão das vias HER2; efeitos imunomediados	Mínima depuração renal ou hepática	Reações de hipersensibilidade, febre e calafrios; náusea; aumenta a toxicidade cardíaca das antraciclinas	Terapia adjuvante ou do câncer de mama metastático que expressa HER2 ou câncer gástrico HER2-positivo

NOME DO FÁRMACO	CLASSE DO FÁRMACO E MECANISMO DE AÇÃO	FARMACOCINÉTICA E METABOLISMO	TOXICIDADE	INDICAÇÕES
Vemurafenibe (Zelboraf)	Inibe a B-RAF-cinase transportando a mutação V600E	Metabolizado no fígado, excretado nas fezes	Prolongamento do intervalo QT, alterações da função hepática, fotossensibilidade, alopecia, artralgias, febre, erupção cutânea, hiperceratose papilomas da pele	Melanoma maligno transportando mutação V600E no B-RAF
Vismodegibe (Erivedge)	Inibidor da via Hedgehog; liga-se e inibe o Smoothened, um receptor de proteína G transmembrana importante para a transdução do sinal na via Hedgehog	Metabolizado no fígado, excretado nas fezes	Espasmos musculares, cansaço, alopecia, perda de peso, diarreia	Carcinoma basocelular avançado
Vorinostat (Zolinza)	Inibidor da histona deacetilase; catalisa a remoção de grupos acetilo a partir de lisinas nas proteínas histonas, aumentando a transcrição a partir de cromatina menos condensada	Metabolizado no fígado, eliminado na urina	Trombose venosa profunda, diarreia, cansaço, alopecia, mielossupressão	Linfoma cutâneo de células T
Ácido zoledrônico (Zometa)	Bifosfonato inibidor de reabsorção óssea osteoclástica	Eliminação renal	Dor óssea, artralgia e dor muscular, febre, cansaço, função renal anormal, osteonecrose da mandíbula, fraturas de fêmur subtrocantéricas atípicas	Hipercalcemia da malignância, mieloma múltiplo; prevenção de fraturas ósseas em pacientes com câncer de mama avançado e câncer de próstata em conjunto com a terapia sistêmica padrão
FÁRMACOS QUE MELHORAM OS EFEITOS COLATERAIS DA QUIMIOTERAPIA				
Dexrazoxano (Zinecard)	Agente de proteção das antraciclinas que quelata o ferro e protege o coração por inibir a formação de espécies reativas de oxigênio induzidas pelas antraciclinas	Metabolismo hepático, excretado na urina	Mielossupressão, náusea e vômito, estomatite	Reduz cardiotoxicidade cumulativa quando administrado com antraciclinas; também melhora a lesão de extravasamento induzida por antraciclinas
Leucovorin (ácido folínico, fator citrovorum, Wellcovorin)	Vitamina folato hidrossolúvel; aumenta a reserva de folatos reduzidos no corpo e no tumor; aumenta a inibição de timidilato sintase mediada pelo metabólito do 5-FU	Excreção renal	Bem tolerado por si só; náusea ocasional	Profilaxia e tratamento de efeitos colaterais hematopoiéticos de antagonistas do ácido fólico; aumento da eficácia de 5-FU para o câncer do cólon e outras malignidades GI
Mesna (Mesnex)	Composto sulfidrilo sintético; o metabólito, mesna dissulfureto, reage quimicamente com metabólitos de ifosfamida urotóxicos, resultando na sua desintoxicação	Renal	Mau gosto, diarreia	Profilaxia da cistite hemorrágica induzida por ciclofosfamida/ifosfamida

LMA = leucemia mieloide aguda; ATP = trifosfato de adenosina; bFGF, fator de crescimento de fibroblasto básico; TMO = transplante de medula óssea; ClCr = *clearance* de creatinina; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; LLC = leucemia linfocítica crônica; LMC = leucemia mieloide crônica; SNC = sistema nervoso central; CSF = fator estimulante de colônias; CTLA-4 = proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos; EGFR = receptor do fator de crescimento epidérmico; ERBB2 = HER2/neu; FDA = U.S. Food and Drug Administration; FSH = hormônio foliculoestimulante; G-CSF = fator estimulante de colônias de granulócitos; GM-CSF = fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos; GI = gastrointestinal; GIST = tumor estromal gastrointestinal; GnRH = hormônio liberador de gonadotrofinas; 5-HIAA= ácido 5-hidroxi-indolacético; HIV = vírus da imunodeficiência humana; IL = interleucina; TFH = testes de função hepática; LH = hormônio luteinizante; LHRH = hormônio liberador de hormônio luteinizante; MAO = monoamina oxidase; mTOR = alvo mamífero da rapamicina; AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; PDGF = fator de crescimento derivado de plaquetas; SIADH = síndrome da secreção inadequada de hormônio antidiurético; TKI = inibidor de tirosina cinase; TNF = fator de necrose tumoral; VEGF = fator de crescimento endotelial vascular.

* Uma formulação intratecal, DepoCyt, é utilizada para o tratamento de meningite carcinomatosa.

† A dosagem varia entre os agentes.

‡ As dosagens diferem entre marcas.

§ Um análogo da talidomida, que é um agente teratogênico humano grave; a prescrição é restrita.

A administração de quimioterapia é mais bem efetuada por indivíduos especificamente treinados por causa do duplo risco agudo de reações de hipersensibilidade e extravasamento. Nenhuma dose ou esquema posológico é sugerido na Tabela 179-4, uma vez que esses agentes são muitas vezes utilizados em combinação, e as doses de cada fármaco podem necessitar ser reduzidas quando os compostos são combinados. O tratamento de populações especiais, incluindo pacientes com obesidade significativa, durante a gravidez, idosos e aqueles com função de órgão-alvo anormal, será abordado mais adiante neste capítulo.

A menos que especificado de outra forma, a maioria dos agentes quimioterápicos citotóxicos é capaz de produzir algum grau de náusea e vômitos, mielossupressão, alopecia, mucosite e/ou diarreia após o tratamento; muitos agentes são também teratogênicos, mutagênicos e cancerígenos. Fármacos utilizados de modo rotineiro para prevenir a toxicidade específica de um agente também estão incluídos na Tabela 179-4.

Durante a última década várias pequenas moléculas anticancerígenas com mecanismos de ação-alvo mais precisos tornaram-se um padrão da prática oncológica (Tabela 179-4). Embora as dependências moleculares dentro das células tumorais contra as quais esses medicamentos são visados sejam de âmbito alargado, incluindo fatores de crescimento tirosina cinase ou seus receptores, estes são funcionalmente muito mais específicos do que as gerações anteriores de terapias sistêmicas contra o câncer. Isso permite uma melhor apreciação das situações clínicas em que certos fármacos podem ser benéficas, bem como a possibilidade de desenvolvimento de agentes para uso em tumores específicos com base nas suas suscetibilidades genéticas. É também digno de nota que os perfis de toxicidade de agentes moleculares direcionados mais frequentemente refletem alterações produzidas em vias bioquímicas que controlam a função normal dos órgãos do que um padrão geral de toxicidade consistente com a lesão a tecidos de crescimento rápido, como a medula óssea ou o trato gastrointestinal. A investigação atual visa clarificar perfis específicos de mutação na clínica que possam ser utilizados de modo a selecionar prospectivamente pacientes para terapia (Cap. 181).

O desenvolvimento de anticorpos monoclonais dirigidos contra antígenos encontrados em células cancerígenas representa uma abordagem adicional para o direcionamento molecular de terapia sistêmica. Exemplos incluem cetuximabe (direcionado ao receptor do fator de crescimento epidérmico), rituximabe (direcionado ao antígeno de superfície CD20 de linfócitos B) e trastuzumabe (que bloqueia HER2). Esses anticorpos monoclonais podem ser utilizados isoladamente ou marcados com uma molécula radioativa, ou conjugados com outra citotoxina para aumentar a morte celular.[A2] Abordagens radioimunoconjugadas têm sido mais eficazes no tratamento de linfoma não Hodgkin (Cap. 185) e leucemia linfocítica crônica (Cap. 184). A eficácia de anticorpos monoclonais em tipos específicos de tumores não é idêntica à de pequenas moléculas desenvolvidas contra o mesmo alvo, em parte por causa da indução de mecanismos de destruição de células tumorais mediados imunologicamente, que são únicos dos anticorpos.

Terapias Hormonais

A terapia endócrina ou hormonal contra o câncer, a mais antiga forma de terapia sistêmica, é quase inteiramente limitada ao câncer de mama (Cap. 198) e ao câncer de próstata (Cap. 201). Pensa-se que muitos tipos de câncer de mama pré-menopausa estejam sob a influência de estrogênios, e a privação hormonal (ablação) pode produzir respostas duradouras em pacientes adequadamente selecionados (aqueles que apresentam positividade para receptores de estrogênio e/ou progesterona e que tenham doença predominantemente de tecidos moles ou óssea). O antiestrogênio tamoxifeno é eficaz contra o câncer de mama e pode reduzir a incidência de cânceres na mama contralateral, em mulheres com câncer de mama em pré-menopausa ou pós-menopausa. Ele também apresenta uma atividade semelhante ao estrogênio, que é responsável por um aumento da taxa de câncer de endométrio. Mulheres em pós-menopausa, que são candidatas à terapia hormonal, também podem responder ao tamoxifeno; no entanto, inibidores da aromatase (p. ex., anastrozol, letrozol, exemestano), que diminuem a conversão de metabólitos na gordura e no músculo em estrogênio, mostraram-se mais eficazes do que o tamoxifeno como terapia de primeira linha, tanto em condições adjuvantes como metastáticas.

O câncer de próstata (Cap. 201) é geralmente dependente de androgênio, e a privação de androgênio pode produzir respostas significativas. A recente introdução de inibidores mais potentes da biossíntese de androgênios (abiraterona) e de transdução de sinal mediada pelo receptor androgênico (enzalutamida)[A3] reforçou ainda mais o alcance e a eficácia da terapia da privação do androgênio para essa doença.

Os corticosteroides (Cap. 35), normalmente prednisona ou dexametasona, são amplamente utilizados no tratamento de cânceres hematológicos e oncológicos. Na doença de Hodgkin (Cap. 186), linfomas não Hodgkin (Cap. 185) e mieloma múltiplo (Cap. 187) os corticosteroides têm atividade antitumoral. Em pacientes com tumores sólidos eles são utilizados como antieméticos e para o alívio sintomático de edema cerebral em casos de metástases no SNC (Cap. 189), ou como adjuvante na terapia por radiação para as metástases da medula espinhal.

Imunoterapia

Recentemente, várias novas abordagens para melhorar a imunoterapia do câncer por bloqueio dos efeitos negativos no sistema imune produzidos por tumores mostraram benefícios clínicos drásticos para pacientes com uma variedade de cânceres avançados, incluindo o melanoma e o câncer de rim e do pulmão. A sobrevida de homens e mulheres com melanoma metastático (Cap. 203) foi aumentada de forma significativa após o tratamento com um anticorpo (ipilumumabe, anti-CTLA-4) que neutraliza as proteínas que protegem as células tumorais contra a destruição pelo sistema imunitário.[A4] Anticorpos adicionais que têm como alvo outros pontos de ação imunológicos (anti-PD-1 e anti-PD-L1) estão em estágios avançados de investigação clínica e irão provavelmente proporcionar benefícios clínicos substanciais para pacientes com melanoma, câncer renal (Cap. 197) e câncer de pulmão tipo não pequenas células.

Medicamentos para Prevenção da Toxicidade

Além dos fatores de crescimento hematopoiéticos utilizados para reduzir os efeitos adversos na medula óssea das terapias sistêmicas para câncer (discutidos mais adiante em Tratamento de Complicações), têm sido desenvolvidos fármacos para melhorar os efeitos secundários significativos da quimioterapia citotóxica (Tabela 179-4). Estes incluem dexrazoxano, um agente quelante de ferro que pode evitar a toxicidade cardíaca das antraciclinas (doxorrubicina e daunorrubicina); leucovorina, que pode diminuir os efeitos secundários hematológicos dos antagonistas do ácido fólico; e mesna, um composto contendo tiol que bloqueia o dano na mucosa da bexiga pelos metabólitos da ciclofosfamida.

Transplante de medula óssea ou de células-tronco hematopoiéticas

Uma vez que a principal toxicidade dose-limitante da maioria dos agentes quimioterápicos é a mielossupressão, foram desenvolvidas abordagem para coletar as células-tronco pluripotentes encontradas na medula óssea, no sangue periférico ou, com menos frequência, no sangue do cordão umbilical antes da quimioterapia danificante da medula, de modo que as células-tronco possam ser reinfundidas mais tarde (Cap. 178). Essa técnica é mais eficaz para leucemias agudas (Cap. 183), linfomas recidivados (Cap. 185) e tumores de células germinativas (Cap. 200). A eficácia dessa abordagem é limitada mais pela incapacidade de erradicar as células neoplásicas do que pela incapacidade de obter o enxertamento. Os transplantes podem ser singênicos (de um gêmeo idêntico), autólogos (do próprio paciente), alogênicos (de um doador compatível, tal como um irmão ou pais) ou de um doador não aparentado compatível. Os transplantes hematopoiéticos não ablativos que não suprimem completamente a mielopoiese reduzem a toxicidade e permitem o tratamento de pacientes mais idosos e clinicamente enfermos. O transplante hematopoiético de células-tronco é discutido em detalhe no Cap. 178.

Populações com tratamento especial

Obesidade

Estudos da prática clínica padrão indicam que até 40% dos pacientes obesos recebem doses limitadas de quimioterapia que não são baseadas no peso corporal real. As preocupações sobre a toxicidade ou a sobredosagem com base no uso do peso corporal real em pacientes obesos com câncer são infundadas. A American Society of Clinical Oncology (ASCO) publicou diretrizes com base na evidência prática que recomendam que doses completas de quimioterapia citotóxica devem ser usadas para tratar pacientes obesos com câncer, especialmente quando o objetivo do tratamento é a cura.[5]

Gravidez

O câncer durante a gravidez não é incomum, sendo que as malignidades da mama, do colo do útero, do ovário, da tireoide, o melanoma e hematológicas são as mais comuns. Este é um momento emocionalmente pesado, e a tomada de decisão clínica é complicada por questões éticas, morais, culturais e religiosas. Se a cirurgia puder ser realizada com segurança, esta pode ser a melhor opção, mesmo que seja apenas uma medida temporária. A terapia por radiação acarreta o risco muito real da exposição do feto à radiação, e o estadiamento é quase sempre subótimo e confinado a exames de ultrassom. Quando a doença requer quimioterapia devem ser levadas em conta as mudanças em ambos, mãe e feto; por exemplo, há grandes alterações na depuração de fármacos durante a gravidez, juntamente com a absorção gastrointestinal e a transferência placentária, para não mencionar a farmacocinética fetal e a excreção placentária. Muitos quimioterápicos comumente utilizados são classificados pela FDA como de categoria D (risco positivo para o feto humano, mas os benefícios em mulheres grávidas podem ser aceitáveis, apesar do risco) ou categoria X (estudos em humanos e animais têm demonstrado malformações fetais ou há evidência de risco para o feto com base na evidência humana). Se a condição da mãe permitir, é aconselhável adiar a quimioterapia (incluindo antraciclinas e taxanos) durante o primeiro trimestre e tratar as situações de risco de vida durante o terceiro trimestre, depois de um extensivo aconselhamento com os pais.

Geriatria

Uma crescente proporção de cânceres ocorre na população mais idosa. As alterações fisiológicas que se desenvolvem com a idade incluem: diminuição da excreção de medicamentos e metabólitos pelos rins, redução do volume de distribuição de fármacos solúveis em água e um aumento da suscetibilidade à mielossupressão, à cardiomiopatia e à neuropatia, relacionados, em parte, com as comorbidades. Como regra geral, a adequação de um paciente mais idoso para a terapia pode ser determinada por avaliação geriátrica abrangente (CGA, do inglês, *comprehensive geriatric assessment*) que avalia função, comorbidades, nutrição, medicamentos e recursos do paciente. A avaliação geriátrica é discutida em detalhe no Capítulo 24. Por si só a idade não é uma barreira para a cirurgia; em vez disso, o estado de desempenho do paciente e a CGA devem determinar a probabilidade de uma boa recuperação. A tolerância à radioterapia parece permanecer intacta com o aumento da idade. Decisões em relação à quimioterapia também são baseadas na *performance status* e na CGA. Ajustes de dosagem também são feitos para as taxas de filtração glomerular individuais, para pacientes com 65 anos ou mais, quando apropriado. A utilização de doses mais baixas de quimioterapia com base na idade por si só não é aconselhável, e pode resultar em tratamento ineficaz.

Disfunção de Órgão

Alterações na depuração do fármaco desempenham um papel crítico na administração segura de agentes anticancerígenos. Durante a última década os estudos farmacocinéticos começaram a detalhar o panorama de como níveis específicos de disfunção renal ou hepática, cuidadosamente definidos, alteram a depuração e a tolerância de muitos dos medicamentos mais comumente usados no tratamento sistêmico do câncer. Para cada novo agente são necessárias investigações prospectivas a fim de determinar parâmetros de uso para cada nível clinicamente definido de disfunção orgânica. Deve-se salientar que as alterações em parâmetros farmacocinéticos podem ocorrer, por si, com ou sem alterações importantes na toxicidade. Nos casos em que existem evidências, estão descritas na Tabela 179-4 recomendações aplicáveis para o uso de fármacos quimioterápicos no contexto de disfunção renal ou hepática.

Manejo de complicações

Cuidados de Suporte

Suporte Nutricional

A nutrição é sempre uma preocupação em relação a pacientes recém-diagnosticados com câncer, mesmo que estes não tenham apresentado perda de peso. Na verdade, uma perda de peso significativa é um fator prognóstico adverso para vários tipos de câncer, em especial câncer de pulmão. Os pacientes estão muitas vezes preocupados em saber se sua dieta contribuiu para o desenvolvimento do câncer e se a dieta pode influenciar os resultados da terapia. Na maioria das situações nenhuma dessas possibilidades é verdadeira. Os pacientes desnutridos devem ser avaliados por um nutricionista para determinar se estão ingerindo calorias suficientes e se são necessários suplementos dietéticos. A avaliação nutricional é discutida em detalhe no Cap. 214. Alguns pacientes, como aqueles com cânceres de cabeça e pescoço (Capítulo 190) ou cânceres do esôfago (Cap. 192), podem necessitar de nutrição parenteral por meio de uma sonda de gastrostomia percutânea. A nutrição parenteral total (Cap. 217) raramente é indicada. Doses maiores que as recomendadas de vitaminas também não são úteis, e podem ser tóxicas. É importante determinar quais os medicamentos sem prescrição ou alternativos (Cap. 39) estão sendo contemplados ou utilizados pelo paciente devido ao potencial para interações medicamentosas.

Suporte Psicossocial

Pacientes com um diagnóstico recente de câncer têm um aumento do risco de morte por causas cardiovasculares, especialmente durante a primeira semana após o diagnóstico. A necessidade de continuar o suporte psicossocial ao longo do tratamento do câncer e a ansiedade, a depressão e o medo associados, experimentados por muitos pacientes, são substanciais e podem estar além da capacidade de apoio da família. Nesse cenário, os pacientes muitas vezes beneficiam da participação em grupos de apoio ou de aconselhamento direto, além dos esforços para melhorar a comunicação entre todos os níveis de sistemas de cuidados e apoio.

Fatores de Crescimento Hematopoiéticos

Os fatores de crescimento, como o fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF) e o fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), aceleram a recuperação da diminuição na contagem de leucócitos, permitindo que a quimioterapia seja efetuada de acordo com o planejado, em muitos casos sem reduzir a dosagem (Cap. 156).[A5] No entanto, tal terapia não diminui hospitalizações ou melhora a sobrevida. É possível determinar quais os indivíduos que estão em maior risco para neutropenia febril (Cap. 167) e tratá-los antecipadamente, com base nas diretrizes publicadas.[6] A correção da anemia com agentes estimuladores da eritropoiese (ESA) (Epoetina alfa e Darbepoetina alfa), enquanto possível, pode estar associada a complicações de eventos cardiovasculares adversos e, potencialmente, mesmo com a progressão do tumor (Cap. 158).[7]

Prevenção de Fraturas Ósseas Patológicas

Os bifosfonatos pamidronato e zoledronato são muito eficazes, não só para o tratamento da hipercalcemia induzida pelo tumor, mas também para reduzir as fraturas patológicas nos ossos com lesões metastáticas, particularmente de câncer de mama (Cap. 198), próstata (Cap. 201) e mieloma (Cap. 187). Eles também são usados para tratar a osteoporose causada pela menopausa prematura induzida por quimioterapia, em mulheres jovens com câncer de mama (Cap. 243). O denosumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga ao ligante RANK, uma proteína encontrada nos osteoclastos que está envolvida na degradação do osso. Alguns ensaios clínicos demonstraram que o denosumabe é superior ao ácido zoledrônico na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com câncer com metástases ósseas.[A6]

Manejo de Sintomas

O tratamento eficaz dos sintomas é fundamental para o fornecimento de tratamento, curativo ou paliativo, bem-sucedido e manutenção da qualidade de vida do paciente.

Náuseas e Vômitos

Os pacientes continuam a temer a quimioterapia por causa do risco de náuseas e vômitos. Novos antieméticos, usados em combinação, tornaram esse efeito colateral muito menos debilitante. Os medicamentos quimioterápicos podem ser classificados de acordo com sua probabilidade de causar náuseas e vômitos, sendo o tratamento profilático administrado em conformidade. A disponibilidade dos antagonistas do receptor da serotonina 5-hidroxitriptamina do tipo 3 (5-HT_3) (dolasetron, granisetron, ondansetron) melhorou de forma drástica a capacidade de controlar completamente náuseas e vômitos. Os regimes mais emetogênicos requerem terapia de combinação com um corticosteroide (em geral dexametasona), um antagonista de 5-HT_3 e uma benzodiazepina (p. ex., lorazepam) ou o antagonista de receptor da neuroquinina-1, aprepitante.[A7] O aprepitante é particularmente útil no tratamento/prevenção de náuseas e vômitos tardios. Um ensaio clínico randomizado duplo-cego de quatro regimes de combinação para controlar náuseas tardias concluiu que a adição de dexametasona nos dias 2 e 3 foi particularmente eficaz.[A8]

Controle da Dor

O controle da dor[8] (Cap. 30) pode ser realizado com uma variedade de analgésicos, tanto narcóticos como não narcóticos. Os oncologistas usam uma série de escalas de avaliação da dor e iniciam o tratamento com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como ácido acetilsalicílico e acetaminofeno, passando pelo ibuprofeno e fármacos relacionados, e, em seguida, pelas combinações de AINEs e narcóticos para narcóticos mais fortes. Narcóticos mais recentes estão disponíveis em ambas as formas, de curta e de longa duração; alguns curativos transdérmicos duram 72 horas, o que é ideal para pacientes que têm dor grave e são incapazes de tomar medicamentos orais. O fentanil transmucoso oral é mais eficaz do que a morfina de liberação padronizada nesse cenário. A mucosite oral dolorosa, uma complicação comum da terapia intensiva para neoplasias hematológicas, pode ser tratada com medidas locais ou com fator de crescimento de queratinócito humano recombinante. Medicamentos orais anti-*Candida*, que são absorvidos ou parcialmente absorvidos a partir do trato gastrointestinal, podem ajudar a prevenir a dor por candidíase oral. Normas da American Pain Society para o manejo da dor no câncer recomendam intervenção farmacológica[9] e psicossocial[10] como abordagens complementares. Uma metanálise recentemente publicada, de estudos randomizados controlados de várias intervenções psicossociais entre os pacientes com câncer, adultos (p. ex., treino de relaxamento, terapia cognitivo-comportamental e outras abordagem baseadas na educação e na capacidade), demonstrou efeitos de médio porte na intensidade da dor e na interferência com atividades diárias.

Efusões Malignas

O acúmulo de líquido e células malignas na pleura, peritoneu ou pericárdio é uma complicação comum de doenças malignas epiteliais e hematopoiéticas que produzem, frequentemente, um conjunto significativo de sintomas, quer no momento do diagnóstico, quer durante a progressão do tumor. Derrames pleurais malignos (Cap. 99) são mais comumente associados ao câncer de pulmão e de mama ou linfomas, podem ser o resultado de obstrução linfática ou invasão direta das membranas pleurais e podem produzir graus significativos de dispneia, tosse ou dor que necessitam de terapia. A toracocentese diagnóstica de volume suficiente (>60 mL), com análise citológica do derrame pleural, tem uma taxa de diagnóstico razoavelmente alta para malignidade (60% a 90%). Em pacientes com linfoma não

tratado previamente, câncer de mama ou câncer de pulmão de pequenas células, a resposta objetiva ao início da quimioterapia sistêmica pode proporcionar alívio sintomático no longo prazo. No entanto, em pacientes com câncer do pulmão ou mama recorrente, por exemplo, derrames pleurais em que se confirme a presença de células malignas podem apresentar desafios terapêuticos difíceis. Para os pacientes sintomáticos a toracocentese terapêutica, geralmente sob a orientação de ultrassom, é necessária e pode precisar ser repetida para reduzir a dispneia. Quando são necessárias diversas toracocenteses ao longo de intervalos curtos de tempo é frequentemente realizada uma pleurodese, abrangendo a drenagem da cavidade pleural com toracotomia e a instilação de um composto esclerosante (talco, doxiciclina) que irá iniciar uma resposta inflamatória de magnitude suficiente para obliterar o espaço pleural. A pleurodese é, pelo menos temporariamente, eficaz na prevenção da recorrência de derrame na maioria dos pacientes; quando não é, a colocação de um cateter pleural pode proporcionar alívio sintomático para a dispneia no longo prazo.

A ascite maligna (derrame peritoneal) ocorre com mais frequência em pacientes com malignâncias intra-abdominais (gástricas, ovarianas, pancreáticas e câncer peritoneal primário), mas pode ser observada também em pacientes com câncer de mama avançado e cânceres do pulmão ou linfomas. A ascite maligna pode ser causada em parte pelo aumento da permeabilidade da vasculatura do tumor, que é resultado da sobre-expressão do fator de crescimento endotelial vascular, da sobreprodução de citocinas inflamatórias na cavidade peritoneal ou do bloqueio linfático secundário à carcinomatose. A paracentese guiada por ultrassom proporciona alívio do empachamento, da dispneia e da dor da distensão abdominal, mas muitas vezes precisa ser repetida, o que acarreta o risco de desidratação, perda de proteínas, desequilíbrio eletrolítico, sangramento, infecção e disfunção renal. A necessidade de efetuar paracentese com frequências inferiores a uma semana deve levar a considerar a colocação de um cateter permanente para permitir a autodrenagem, embora esses dispositivos apresentem risco significativo de infecção.

Os derrames pericárdicos malignos (Cap. 77) estão mais comumente relacionados com a extensão direta ou a disseminação metastática de câncer do pulmão ou mama, melanomas e neoplasias hematológicas. Como ocorre com outros derrames malignos, a pericardiocentese guiada por imagem, com o exame citológico do líquido drenado, frequentemente pode fornecer confirmação diagnóstica de malignidade; além disso, mesmo a remoção de uma quantidade relativamente modesta de fluido (<50 mL) pode, pelo menos parcialmente, aliviar o comprometimento hemodinâmico produzido pelo derrame. A abordagem de um paciente com derrame pericárdico maligno é ditada pelo estado hemodinâmico (que pode conduzir à escolha entre pericardiocentese de emergência ou pericardiostomia eletiva) e pela prevista sensibilidade do tumor à terapia sistêmica (linfoma não tratado *versus* câncer do pulmão quimioterapia-resistente, por exemplo).

Manifestações endócrinas de câncer

Síndromes clínicas associadas à produção ectópica hormonal podem representar dilemas diagnósticos especiais, produzir um grau significativo de morbidade ou mesmo a morte em pacientes com câncer, podendo ser difíceis de tratar (Tabela 179-5). O tratamento dessas síndromes envolve terapia simultânea do câncer e das síndromes causadas pela produção excessiva de hormônio. Muitas das manifestações endócrinas de câncer são causadas pela produção de pequenos hormônios polipeptídicos por parte dos tumores, alguns dos quais são derivados de tipos específicos de células neuroendócrinas. Essas células encontram-se amplamente dispersas em uma ampla variedade de órgãos, têm muitas vezes a sua origem na crista neural e podem produzir aminas biogênicas. Os hormônios produzidos a partir desses tumores incluem hormônios adrenocorticotrópicos (corticotropina, ACTH), calcitonina, peptídeo intestinal vasoativo, hormônio liberador do hormônio de crescimento, hormônio liberador de corticotropina (CRH), somatostatina e outros peptídeos. Um segundo grupo de tumores, geralmente derivado do epitélio escamoso, produz proteínas relacionadas com hormônios da paratireoide (PTHrP) e vasopressina.

Tabela 179-5

Algumas síndromes clínicas provocadas pela produção hormonal ectópica

- Hipercalcemia humoral
  - Proteína relacionada ao hormônio da paratireoide
    - Carcinoma espinocelular
    - Câncer de mama
    - Tumores neuroendócrinos
    - Câncer de células renais
    - Melanoma
    - Câncer de próstata
  - Calcitriol aumentado
    - Linfoma
    - Condições benignas: sarcoide, beriliose, tuberculose, infecções fúngicas
- Corticotropina
  - Pró-opiomelanocortina
    - Câncer de pulmão de pequenas células
    - Carcinoide pulmonar
    - Câncer medular da tireoide
    - Tumor de células das ilhotas
    - Feocromocitoma
    - Ganglioneuroma
  - Hormônio liberador de corticotropina
    - Câncer medular da tireoide
    - Paraganglioma
    - Câncer de próstata
    - Tumores de células das ilhotas
- Gonadotrofina coriônica humana
  - Coriocarcinoma
  - Carcinoma embrionário testicular
  - Seminoma
- Hipoglicemia
  - Insulinoma
  - Sarcomas ou grandes tumores retroperitoneais
- Secreção inapropriada do hormônio antidiurético
  - Câncer de pulmão de pequenas células
  - Câncer de células escamosas de cabeça e pescoço
- Eritropoietina
  - Câncer de células renais
  - Hepatoma
  - Feocromocitoma
  - Condições benignas: hemangioblastoma cerebelar, miomas uterinos

Hipercalcemia da Malignidade

A hipercalcemia humoral é uma das síndromes endócrinas mais comuns relacionadas com uma malignidade subjacente. Existem vários mecanismos subjacentes associados a este processo fisiopatológico, incluindo a produção ectópica de PTHrP, com a ativação do receptor de PTH para aumentar a diferenciação de osteoclasto e reabsorção óssea, com consequente hipercalcemia. A PTHrP ectópica (em vez de PTH) produzida por diferentes tipos de câncer, mais caracteristicamente de células escamosas, mama, células renais e câncer de próstata, bem como por tumores neuroendócrinos e melanoma (Tabela 179-5), é uma das causas mais comuns de hipercalcemia da malignidade.[11] O aumento da produção de calcitriol, que aumenta a absorção de cálcio com supressão dos níveis séricos de PTH, é outra causa de hipercalcemia maligna, mais comumente observada em pacientes com linfoma. As metástases ósseas, particularmente em pacientes com câncer de mama e do mieloma múltiplo, podem produzir hipercalcemia devido a um aumento da produção local de PTHrP ou outras citocinas que aumentam a reabsorção óssea. O tratamento de hipercalcemia maligna é semelhante ao efetuado para o hiperparatireoidismo (Cap. 245), em que a inversão da desidratação e o início de diurese salina devem ser iniciados precocemente; pacientes com cálcio sérico em excesso, de 13 mg/dL, devem ser tratados inicialmente com um bifosfonato, mantendo depois o seu uso prolongado, tal como descrito anteriormente, para prevenir fraturas ósseas e a recorrência de hipercalcemia (Cap. 245).

Outras Síndromes por Hormônios Ectópicos

A inadequada secreção de ACTH é rara, mas se assemelha à doença de Cushing da hipófise (Cap. 224); tumores que produzem CRH incluem: o câncer medular da tireoide, o câncer de próstata e os tumores de células das ilhotas. A síndrome do ACTH ectópico pode manifestar-se como síndrome de Cushing clássica, com propensão a hematomas, obesidade centrípeta, perda de massa muscular, hipertensão, diabetes e alcalose metabólica, embora muitos pacientes com cânceres produtores de ACTH ectópico progridam muito rapidamente para desenvolver manifestações cushingoides clinicamente proeminentes. A hipocalemia acentuada pode predominar, sem outras características clássicas da síndrome de Cushing, em pacientes com câncer do pulmão de pequenas células.

A hipoglicemia associada ao tumor, embora incomum, pode ser o resultado de: sobreprodução de insulina por tumores das células das ilhotas; neoglicogênese hepática insuficiente, relacionada com a perda de massa hepática funcional por doença metastática; e a sobre-expressão do fator II de crescimento semelhante à insulina, que pode ativar o receptor da insulina em pacientes com grandes sarcomas retroperitoneais ou carcinomas hepatocelulares. Em cada um desses casos pode ser prescrito o tratamento com pequenas refeições frequentes; no entanto, o tratamento da hipoglicemia sintomática pode ser difícil sem controle da massa tumoral primária ou das metástases.

A síndrome clínica da secreção inadequada de hormônio antidiurético é causada pela produção ectópica da vasopressina, principalmente em pacientes com câncer de pulmão de pequenas células ou cânceres de células escamosas de cabeça e pescoço, e ocasionalmente naqueles com tumores cerebrais primários. É caracterizada por hiponatremia, hipo-osmolalidade, excessiva excreção urinária de sódio, uma osmolalidade inadequadamente elevada da urina para a baixa osmolalidade do soro e função renal, adrenal e tireóidea normais (Cap. 116). A restrição de líquidos (água livre) pode fornecer uma terapia adequada de curto prazo para a hiponatremia sintomática; no entanto, o tratamento com demeclociclina, que bloqueia os efeitos da vasopressina no rim, proporciona terapia mais eficaz no longo prazo.

Síndromes paraneoplásicas

O termo *paraneoplasia*, que significa "ao lado do câncer", tem sido utilizado para designar efeitos remotos do câncer que não podem ser atribuídos à invasão direta ou a metástases a distância. Essas síndromes podem ser o primeiro sinal de uma doença maligna e afetar até 15% dos pacientes com câncer (Tabela 179-6). No entanto, se os pacientes com caquexia forem excluídos, a incidência provavelmente cai para apenas uma pequena porcentagem. Síndromes paraneoplásicas podem ser o sinal ou sintoma da apresentação inicial de uma doença subjacente. Até dois terços das síndromes paraneoplásicas surgem antes de uma malignidade associada ser diagnosticada. Em alguns casos a síndrome paraneoplásica pode ser associada a tumores relativamente pequenos; o reconhecimento dessas associações pode conduzir a um diagnóstico precoce e possivelmente à terapêutica mais eficaz. Além disso, uma das marcas características na definição de uma síndrome paraneoplásica é que o curso da síndrome geralmente é paralelo ao curso do tumor. Assim, o tratamento eficaz da malignidade subjacente é muitas vezes acompanhado da melhora ou resolução da síndrome. Por outro lado, a recorrência do câncer pode ser anunciada pelo retorno dos sintomas sistêmicos. As numerosas síndromes paraneoplásicas neurológicas[12] são revistas no Capítulo 411.

Tabela 179-6

Avaliação e diagnóstico das síndromes paraneoplásicas

Caracterizar a anormalidade; obter estudos laboratoriais e biópsia, se necessário.
Elicitar cuidadosamente quaisquer sinais e sintomas adicionais.
Eliminar as causas comuns.
Se não houver nenhuma etiologia evidente, considerar uma síndrome paraneoplásica.
Se os resultados são consistentes com uma síndrome conhecida, pesquisar malignidade subjacente.
Se os sinais e sintomas são consistentes com uma síndrome paraneoplásica conhecida, proceder à pesquisa de um câncer primário desconhecido ou recorrência ou progressão de um tumor primário conhecido.
O rastreio deve incluir exame físico criterioso com avaliação da mama, ginecológica e da próstata; estudos básicos de hematologia, bioquímica e de urina; radiografia de tórax; e mamografia.
A tomografia computadorizada (TC) do abdome e pelve ou tomografia por emissão de pósitrons (PET) é indicada se existem quaisquer sintomas suspeitos, sinais ou alterações laboratoriais.
Testes de anticorpos para síndromes paraneoplásicas neurológicas e/ou biópsia da pele devem ser realizados conforme indicado.
Considerar o tratamento do câncer e/ou tratamento paliativo apropriado, incluindo a terapia imunossupressora para os sintomas paraneoplásicos, quando possível.

Síndromes Paraneoplásicas Dermatológicas

As associações entre as síndromes cutâneas e malignidades subjacentes podem ser difíceis de confirmar. Em geral, a condição da pele e o câncer seguem um curso paralelo, e os dois diagnósticos devem ser feitos mais ou menos ao mesmo tempo. Algumas lesões cutâneas são quase sempre associadas à malignidade. Outras, no entanto, são inespecíficas e mais comumente vistas em conjunto com condições não malignas, tornando difícil ou impossível correlacionar a doença de pele com uma malignidade subjacente. Além disso, as biópsias da lesão da pele são geralmente não específicas e apresentam características idênticas quando a mesma lesão é vista sem uma condição maligna. A formação de autoanticorpos relacionados ao tumor tem raramente sido associada a síndromes paraneoplásicas dermatológicas, embora possa ser verificada a infiltração de células inflamatórias.

O reconhecimento de manifestações cutâneas de malignidade pode ser fundamental para o diagnóstico precoce e o tratamento bem-sucedido do câncer, mas algumas síndromes são vistas apenas com doença avançada e incurável. As manifestações cutâneas incluem envolvimento direto da pele com o tumor, bem como os efeitos remotos do câncer.[13,14] Ambos os efeitos adversos dermatológicos, específicos e não específicos, são também observados com os agentes quimioterápicos citotóxicos, incluindo agentes alquilantes, antimetabólitos, antraciclinas e antibióticos antitumorais.

Uma das síndromes paraneoplásicas mais conhecidas é *acanthosis nigricans*, cuja patogênese não é clara. O tumor pode produzir fatores que ativam fatores de crescimento semelhantes à insulina ou o receptor de insulina na pele. Muitos tumores são conhecidos por produzir fator de crescimento transformador-α (TGF-α), o qual pode ativar os receptores do fator de crescimento epidérmico na pele, causando espessamento e hiperpigmentação. As lesões cutâneas surgem como hiperpigmentação aveludada e verrucosa do pescoço, axila, virilha e das membranas mucosas, incluindo lábios, região periocular e ânus. Embora a acantose *nigricans* ocorra como uma entidade benigna associada à obesidade e à endocrinopatia, seu surgimento em adultos mais velhos, especialmente quando inclui lesões nas mucosas, foi altamente relacionado com malignidades do trato gastrointestinal, bem como com outros adenocarcinomas. As lesões muitas vezes regridem com o sucesso do tratamento do tumor subjacente.

Síndromes Paraneoplásicas Reumatológicas

Em pacientes que têm doenças reumáticas com apresentação clínica atípica — em especial pacientes mais velhos, aqueles com sintomas sistêmicos coexistentes e pacientes que respondem mal a tratamentos com antirreumáticos habituais — deve ser considerada a possibilidade de uma malignidade oculta subjacente.[15] Agentes quimioterápicos também podem causar efeitos adversos reumatológicos.[16]

Uma das síndromes paraneoplásicas reumatológicas mais comuns e específicas é a osteoartropatia hipertrófica, que surge como uma oligoartrite ou poliartrite das articulações distais, com baqueteamento digital, periostite sensível dos ossos longos distais e efusões sinoviais não inflamatórias (Cap. 275). A osteoartropatia hipertrófica pode afetar até 10% dos pacientes com adenocarcinoma do pulmão. É também observada em uma variedade de outros tumores malignos pulmonares, incluindo metástases pulmonares de outros locais primários. A etiologia é desconhecida. Os estudos laboratoriais muitas vezes revelam elevação da taxa de hemossedimentação; radiografias ósseas mostram ossificação linear dos ossos longos distais separada por uma zona radiolucente a partir do córtex subjacente (Fig. 179-1). O tratamento é sintomático com agentes anti-inflamatórios; o tratamento bem-sucedido do tumor subjacente também pode melhorar os sinais e sintomas da síndrome.

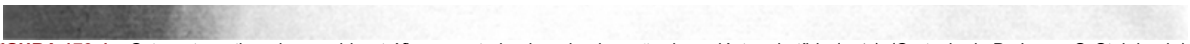

FIGURA 179-1 Osteoartropatia pulmonar hipertrófica caracterizada pela elevação do periósteo da tíbia (*seta*). (Cortesia do Dr. Lynne S. Steinbach.)

Febre e Caquexia

Febre (Cap. 280), suores noturnos e caquexia são sintomas não específicos que, quando observados na ausência de infecção ou de uma doença conhecida, sugerem o diagnóstico de uma malignidade subjacente. As citocinas desempenham claramente um papel patogênico na indução de febre e caquexia. TNF-α, interleucinas (particularmente IL-1 e IL-6) e interferon-γ são produzidos diretamente pelo tumor ou por células inflamatórias associadas ao tumor, como os macrófagos, o que resulta em um estado catabólico. As citocinas podem produzir febre diretamente atuando no nível do centro termorregulador do hipotálamo. Além da carga do tumor e da produção de citocinas, a caquexia pode ser causada ou agravada pelos efeitos colaterais do tratamento do câncer, por obstrução intestinal ou má absorção causada por infiltração do tumor e por depressão.

A febre é geralmente cíclica e pode ser associada a suores noturnos intensos. Os sintomas desaparecerem com tratamento bem-sucedido do tumor subjacente, e o retorno da febre geralmente anuncia uma recaída. Quando o tratamento do tumor não é possível ou é ineficaz, AINEs ou esteroides dados periodicamente podem melhorar significativamente a qualidade de vida. Embora a febre relacionada ao câncer seja mais comumente observada em associação com doença linfoproliferativa maligna (Caps. 185 e 186), carcinoma de células renais (Cap. 197) e leucemias (Caps. 183 e 184), ela também pode ocorrer com outros tipos de câncer, em particular no caso de metástases hepáticas extensas.

A caquexia, ou síndrome debilitante do câncer, é provavelmente a mais comum síndrome paraneoplástica, e acaba afetando até 80% dos pacientes com câncer. Essa síndrome é caracterizada por anorexia, perda de massa muscular, perda de gordura subcutânea e fadiga. Parece ser causada por uma combinação de desperdício de proteínas, má absorção, desregulação imunitária e aumento do *turnover* da glicose devido ao aumento do gasto de energia induzido pelo tumor. O tratamento bem-sucedido do tumor subjacente reverte o processo; o tratamento sintomático para pacientes com doença avançada é modestamente bem-sucedido na melhor das hipóteses. O acetato de megestrol, dado em concentrações elevadas na forma líquida (de 400 a 800 mg/dia), pode melhorar o apetite e resultar em ganho de peso, mas à custa da retenção de líquidos.

Sobrevida e seguimento

Aproximadamente 4% da população dos Estados Unidos (≈14 milhões de pessoas) vivem com um histórico de câncer; cerca de 60% dos sobreviventes têm 65 anos de idade ou mais.[17] Assim, existe um elevado e crescente número de indivíduos que vivem mais tempo durante o período de sobrevida do câncer — desde o final do tratamento ativo até o ponto de recorrência ou a morte por outra condição. Tem havido uma crescente valorização das necessidades de cuidados específicos desses pacientes, incluindo: um programa definido de vigilância para detectar a recorrência ou um segundo câncer e os efeitos tardios do tratamento do câncer; intervenção para tratar as consequências do câncer e do seu tratamento (como o linfedema, fadiga e angústia psicossocial); prevenção de novos cânceres com mudanças na dieta, comportamento e atividade física; e a instituição de um programa coordenado de cuidados para sobreviventes de câncer que podem exigir uma variedade de serviços especiais. O seguimento no longo prazo pode ser otimizado com o fornecimento de um plano de cuidados de sobrevida aos pacientes que tenha um resumo abrangente de todos os procedimentos diagnósticos e terapêuticos a que estes foram sujeitos, toxicidades sofridas e resultados terapêuticos, bem como um programa específico de acompanhamento individualizado. Embora não existam regimes definitivos de acompanhamento para a maioria dos cânceres, foram desenvolvidos modelos com base na evidência para neoplasias comuns pela American Society of Clinical Oncology and the National Comprehensive Cancer Network. Por último, deve-se lembrar que as questões de sobrevivência atingem os cuidadores, que muitas vezes experimentam um alto grau de sofrimento psíquico junto com o paciente durante e após o período de tratamento ativo.

Referência de Grau A

A1. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362:2380–2388.

A2. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:1783–1791.

A3. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367:1187–1197.

A4. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711–723.

A5. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10: CD003039.

A6. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet*. 2011;377:785–786.

A7. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines update. *J Clin Oncol*. 2011;29:4189–4198.

A8. Roscoe JA, Heckler CE, Morrow GR, et al. Prevention of delayed nausea: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study of patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2012;30:3389–3395.

Referências Gerais

1. Huang M, Shen A, Ding J, et al. Molecularly targeted cancer therapy: some lessons from the past decade. *Trends Pharm Sci*. 2014;35:41–50.
2. Ohashi K, Maruvka YE, Michor F, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitorresistant disease. *J Clin Oncol*. 2013;31:1070–1080.
3. Park SR, Davis M, Doroshow JH, et al. Safety and feasibility of targeted agent combinations for solid tumors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10:154–168.
4. Rebucci M, Michiels C. Molecular aspects of cancer cell resistance to chemotherapy. *Biochem Pharmacol*. 2013;85:1219–1226.
5. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2012;30:1553–1561.
6. Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, et al. Colony-stimulating factors for febrile neuropenmia during cancer therapy. *N Engl J Med*. 2013;368:1131–1139.
7. Adamson JW. Iron, erythropoietic stimulating agents, and anemia in cancer. *Crit Rev Oncog*. 2013;18:471–483.
8. Hui D, Bruera E. A personalized approach to assessing and managing pain in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:1640–1646.
9. Pasternak GW. Opiate pharmacology and relief of pain. *J Clin Oncol*. 2014;32:1655–1661.
10. Syrgala KL, Jensen MP, Mendoza ME, et al. Psychological and behavioral approaches to cancer pain management. *J Clin Oncol*. 2014;32:1703–1711.
11. Meng QH, Wagar EA. Laboratory approaches for the diagnosis and assessment of hypercalcemia. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2014:1–13.
12. Muppidi S, Vernino S. Paraneoplastic neuropathies. *Continuum (Minneap Minn)*. 2014;20:1359–1372.
13. Yuste-Chaves M, Unamuno-Perez P. Cutaneous alerts in systemic malignancy: part I. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104:285–298.
14. Yuste Chaves M, Unamuno Perez P. Cutaneous manifestations of systemic malignancies: part 2. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104:543–553.
15. Ashouri JF, Daikh DI. Rheumatic manifestations of cancer. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011;37:489–505.
16. Alias A, Rodriguez EJ, Bateman HE, et al. Rheumatology and oncology: an updated review of rheumatic manifestations of malignancy and anti-neoplastictherapy. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2012;70:109–114.
17. Rowland JH, Kent EE, Forsythe LP, et al. Cancer survivorship in Europe and the United States: where have we been, where are we going, and what can we learn from each other? *Cancer*. 2013;119(suppl 11):2094–2108.

Epidemiologia do câncer

David J. Hunter

Epidemiologia

Visão Geral

A International Agency for Research on Cancer (IARC) estima que mais de 14,1 milhões de novos casos de câncer (excluindo o câncer de pele não melanoma) ocorreram em 2012, dos quais mais de 8 milhões (57%) em regiões menos desenvolvidas (definidas como África, Ásia [excluindo o Japão], América Latina e Caribe, além da Melanésia, Micronésia e Polinésia, na Oceania). Mais de 8,2 milhões de mortes ocorreram, com mais de 5,3 milhões (65%) em regiões menos desenvolvidas.[1] Essa prevalência deverá aumentar para 21,7 milhões de casos incidentes e 13 milhões de mortes em 2030 (Fig. 180-1), com a maior parte desse aumento se devendo ao envelhecimento da população, bem como ao aumento da população total.

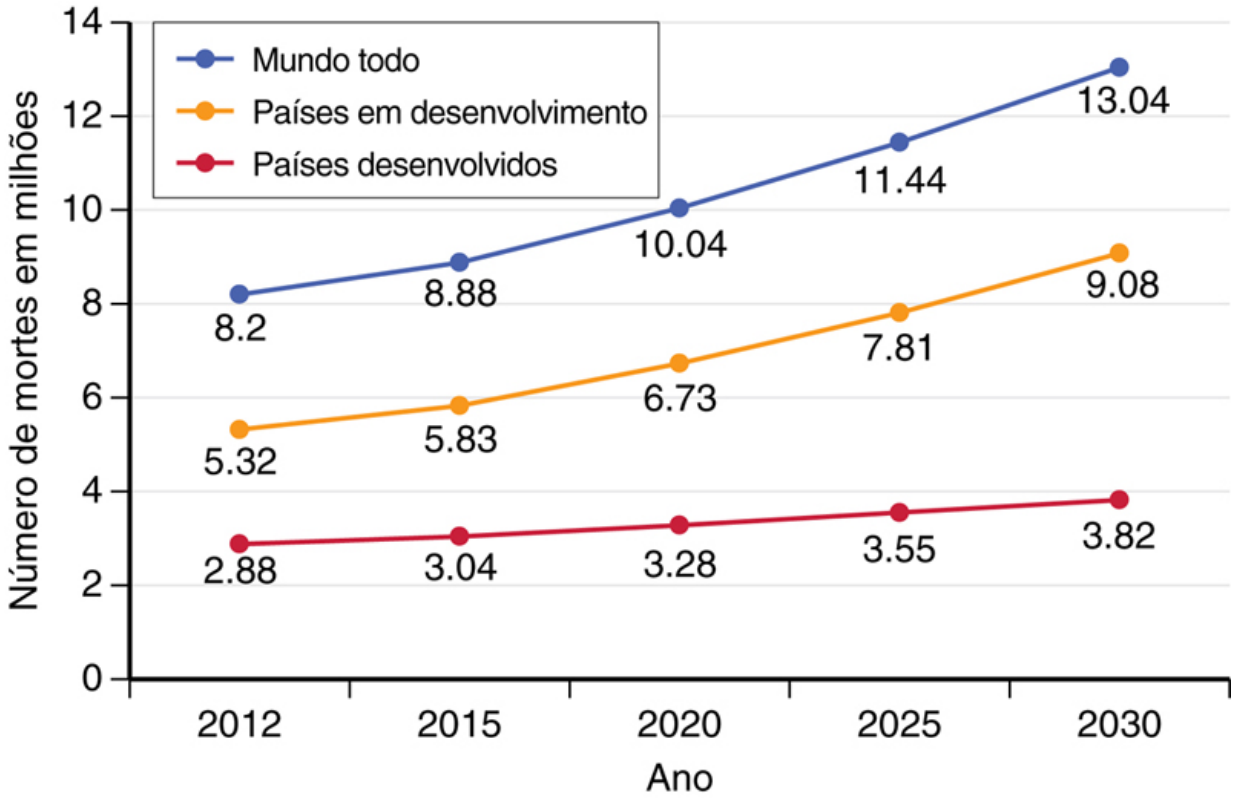

FIGURA 180-1 Projeção do Número de Mortes por Câncer em todo o Mundo, 2012-2030. (Dados de Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, *et al*. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponível em: http://globocan.iarc.fr. Acessado em 18 de fevereiro de 2015.)

Os dez tipos de cânceres mais comuns, diagnosticados em todo o mundo em 2012, foram os cânceres de pulmão (13%), mama (12%), cólon/reto (10%), próstata (8%), estômago (7%), fígado (6%), colo do útero (4%), esôfago (3%), bexiga (3%) e linfomas não Hodgkin (3%) (Fig. 180-2A), estando oito destes entre as dez causas mais comuns de morte por câncer: pulmão (19%), estômago (9%), fígado (9%), cólon/reto (9%), mama (6%), esôfago (5%), próstata (4%), pâncreas (4%), colo do útero (3%) e leucemia (3%) (Fig. 180-2B). Essas estimativas globais mascaram grandes diferenças nas taxas de incidência de cânceres específicos por região, com taxas de incidência padronizadas por idade variando cerca de cinco vezes entre as regiões de baixa e alta incidência (Fig. 180-3); para alguns tipos de câncer há uma diferença de 20 vezes entre as taxas de

incidência mais altas e mais baixas por país. Os malefícios do câncer por país, individualmente, são em função das taxas específicas por idade e tamanho da população. Assim, o país com a maior população do mundo enfrenta o maior número de casos de câncer, mas os Estados Unidos, com a terceira maior população do mundo, apresentam o segundo maior número de casos de câncer em razão das taxas específicas por idade elevada e da alta proporção de pessoas em grupos etários mais velhos (Fig. 180-4).

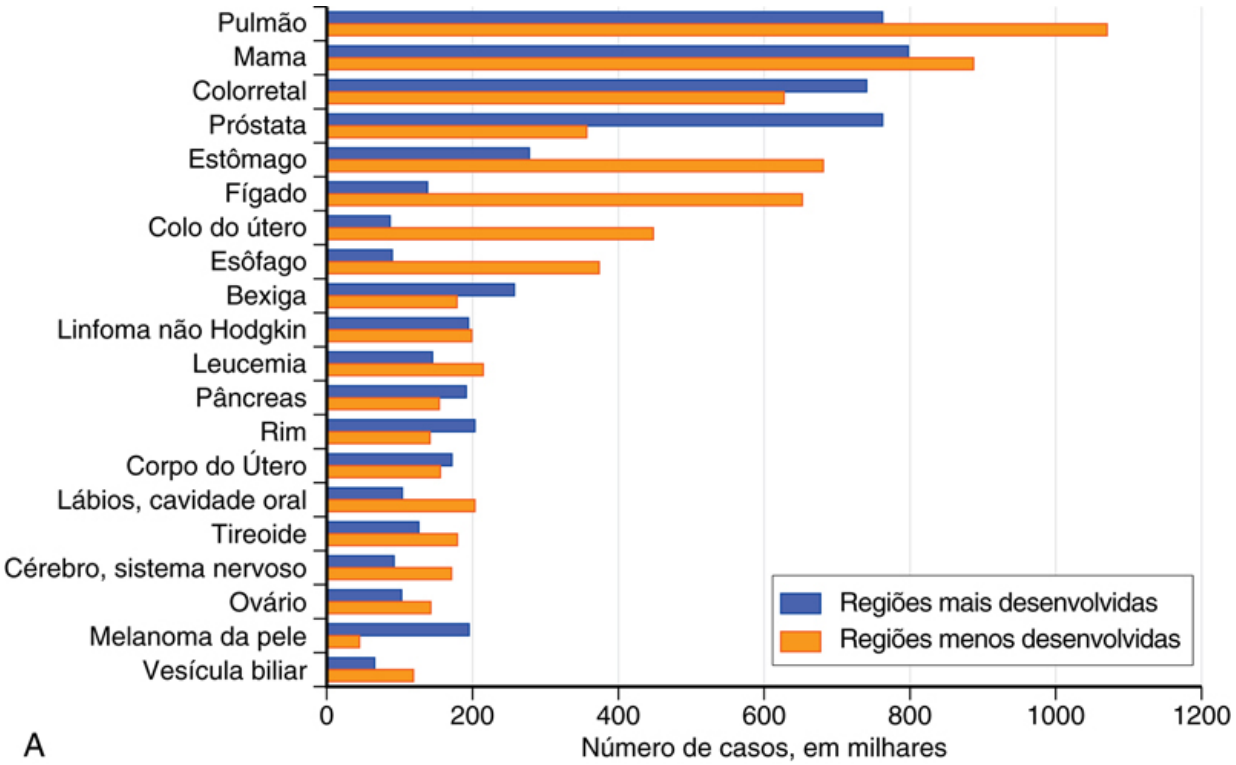

FIGURA 180-2A **Incidência Anual Global de Câncer, Ambos os Sexos, Todas as Idades.** (Dados de Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponível em: http://globocan.iarc.fr. Acessado em 18 de fevereiro de 2015.)

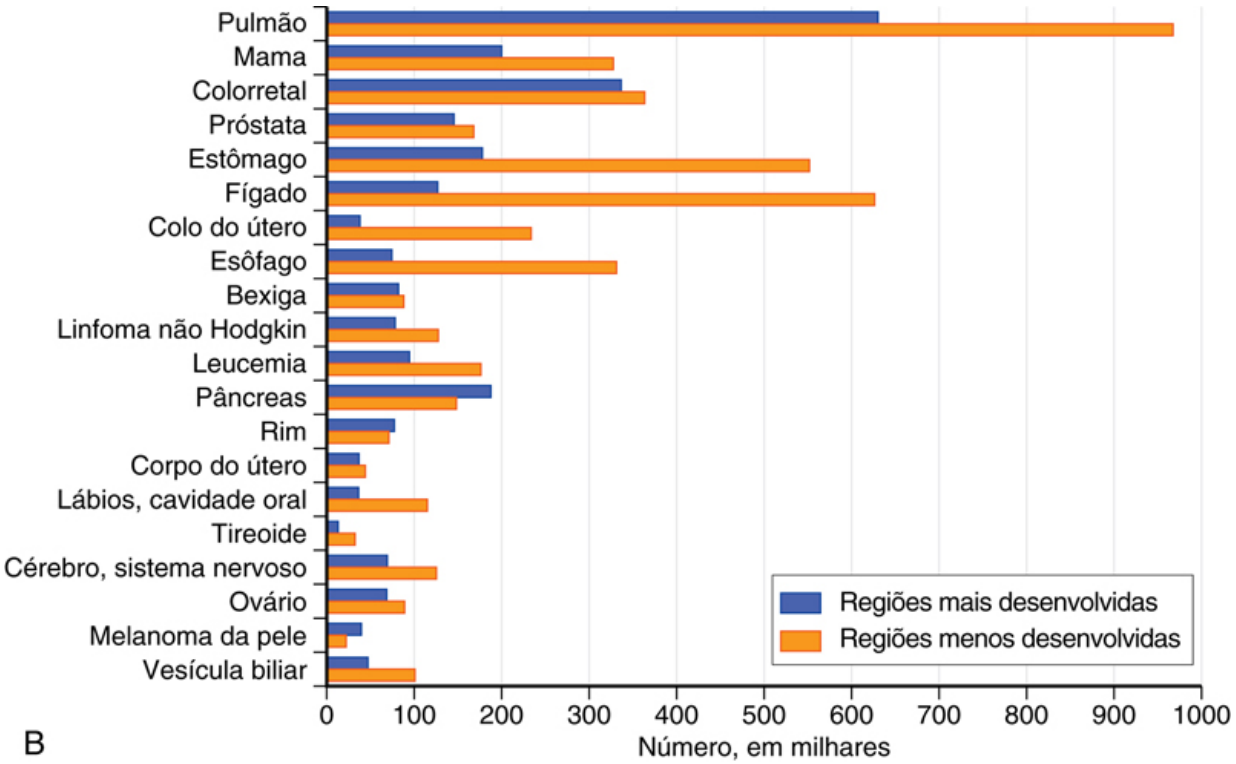

FIGURA 180-2B **Mortalidade Anual Global do Câncer, Ambos os Sexos, Todas as Idades.** (Dados de Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponível em: http://globocan.iarc.fr. Acessado em 18 de fevereiro de 2015.)

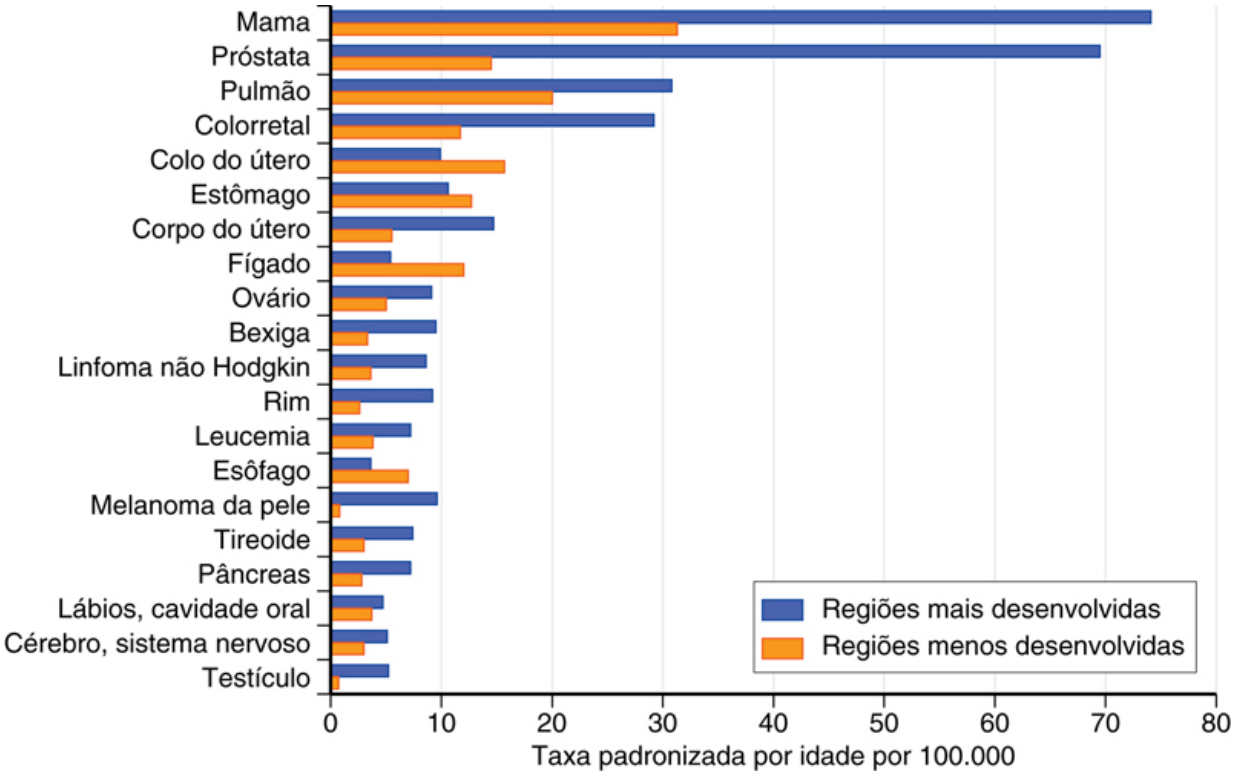

FIGURA 180-3 **Taxa de Incidência de Câncer Padronizada por Idade, Ambos os Sexos, Todas as Idades.** (Dados de Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int J Cancer. 2013 Mar 1;132(5):1133-45. doi: 10.1002/ijc.27711. Epub 2012 Jul 26. Disponível em: http://globocan.iarc.fr. Acessado em 18 de fevereiro de 2015.)

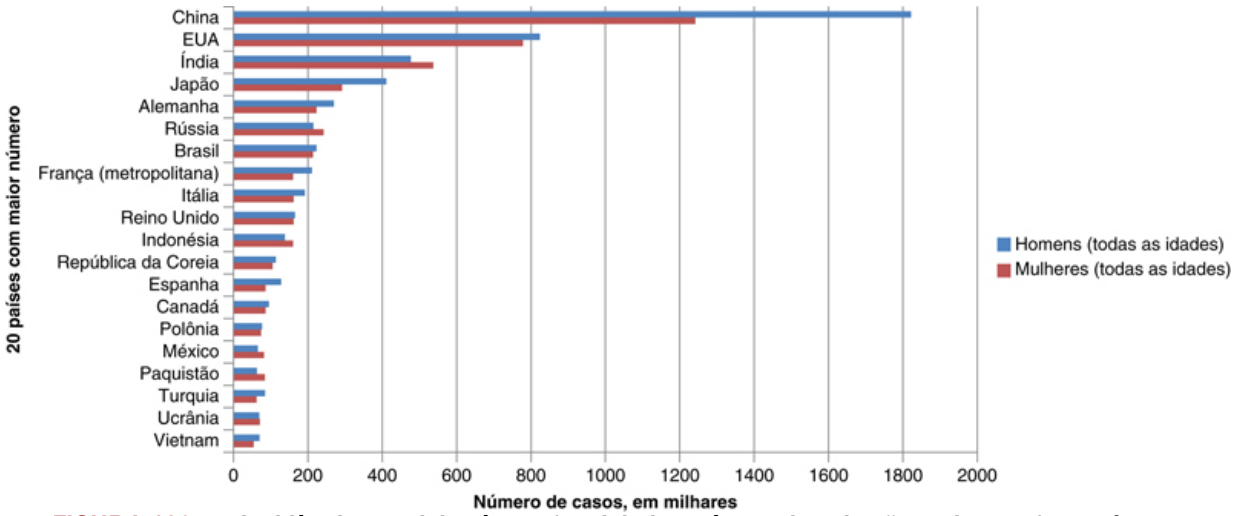

FIGURA 180-4 Incidência anual de câncer (excluindo o câncer de pele não melanoma) em número de casos, 20 países com maior número. (Dados de Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponível em: http://globocan.iarc.fr. Acessado em 18 de fevereiro de 2015.)

Nos Estados Unidos os cânceres mais comuns previstos para 2014 para os homens são: próstata (27%), pulmão (14%), colorretal (8%), bexiga (7%), melanoma (5%), renal (5%), linfoma não Hodgkin (4%), orofaríngeo (4%), leucemia (4%) e do fígado (3%), estando oito deles entre as dez causas mais comuns de morte por câncer: pulmão (28%), próstata (10%), colorretal (8%), pâncreas (7%), fígado (5%), leucemia (5%), esôfago (4%), bexiga (4%), linfoma não Hodgkin (3%) e renal (3%), com a adição do pâncreas (7%) e esôfago (4%). Para as mulheres, são: o câncer da mama (20%), pulmão (13%), colorretal (8%), uterino (6%), tireoide (6%), linfoma não Hodgkin (4%), melanoma (4%), renais (3%), pâncreas (3%) e leucemia (3%), com sete deles entre as dez principais causas de mortalidade: pulmão (26%), mama (15%), cólon/reto (9%), pâncreas (7%), leucemia (4%), uterino (3%) e linfoma não Hodgkin (3%), com a adição de ovário (5%), fígado (3%), cérebro e outros no sistema nervoso (2%).[2]

Fatores Demográficos

Idade

As taxas da maioria dos cânceres aumentam com a idade, frequentemente de uma forma logarítmica linear (exponencial); qualquer população sujeita a um aumento da expectativa de vida, na proporção da população em grupos etários mais velhos, quase inevitavelmente tem um aumento no número de casos de câncer. Alguns tipos de câncer têm diferentes curvas idade-incidência, entre os quais os que ocorrem principalmente nos primeiros anos de vida, como o retinoblastoma e o neuroblastoma, ou no jovem adulto, como o câncer testicular. O linfoma de Hodgkin, em relação à idade, tem uma curva de incidência bimodal, com picos nos adultos mais jovens e nos mais idosos. As taxas de câncer de mama aumentam com a idade em mulheres na pré-menopausa, mas atingem um platô ou aumentam lentamente na pós-menopausa.

Sexo

O câncer de mama masculino ocorre em menos de 1% da taxa de câncer de mama feminino na maioria dos países. Para cânceres que ocorrem em ambos os sexos as taxas específicas por idade são com frequência duas a três vezes maiores em homens do que em mulheres; para os cânceres relacionados com o tabagismo isso muitas vezes resulta de uma maior prevalência e duração do tabagismo entre os homens.

Causas de Câncer

As pessoas que migram de países de baixa incidência de câncer para países de alta incidência, órgão-específicos, tendem a adquirir o perfil de incidência de câncer de seu novo país em uma a três gerações; por exemplo, o risco de câncer de mama entre as mulheres americanas asiáticas, com avós que nasceram nos Estados Unidos, é realmente maior do que para as mulheres brancas norte-americanas. Esses dados sugerem que as grandes diferenças internacionais nas taxas de incidência de câncer são causadas por diferenças ambientais e no estilo de vida entre os países, em vez de diferenças étnico-específicas na suscetibilidade genética. Mudanças substanciais na incidência de câncer em determinados países ao longo do tempo, como é o caso do aumento na incidência de câncer de pulmão nos Estados Unidos nos últimos 50 anos (enquanto a incidência de câncer de estômago tem caído de forma constante), também sugerem mudanças nos determinantes ambientais dessas doenças. Assim, uma alta proporção dos casos de câncer se deve a fatores ambientais e ao estilo de vida, e epidemiologistas dedicados ao câncer tentaram estabelecer esses fatores causais ao longo dos últimos 60 anos.

Fumo

O fumo é a principal causa modificável de câncer em muitos países, e estima-se que cause um terço das mortes por câncer nos Estados Unidos e 21% das mortes por câncer em todo o mundo. Enquanto a prevalência do tabagismo caiu nos Estados Unidos ao longo das últimas décadas, tem aumentado em muitos outros países, incluindo no maior do mundo, a China;[3] o número de mortes por câncer causadas pelo fumo é suscetível de ser muito maior no século XXI do que no século XX. Embora o câncer de pulmão domine o espectro de cânceres relacionados com o tabagismo, cânceres em muitos outros locais anatômicos foram convincentemente relacionados com o tabagismo, incluindo os da orofaringe, laringe, esôfago, estômago, fígado, pâncreas, rim e ureter, colo do útero, bexiga e cólon/reto, bem como a leucemia mieloide aguda.[4] O fumo passivo têm sido associado ao câncer de pulmão. A interrupção do tabagismo resulta na rápida redução das taxas de câncer de pulmão; a interrupção antes dos 30 anos reduz o risco de vida em mais de 90% em comparação com os indivíduos que continuam fumando. No entanto, o período de latência entre a iniciação do tabagismo e a ocorrência de câncer é de várias décadas, por isso o surgimento de um grande número de cânceres relacionados com o tabagismo ocorre décadas após o aumento da prevalência no tabagismo.

Infecções

Uma fração substancial de cânceres, estimada globalmente em cerca de 16%, é causada por agentes infecciosos, particularmente em países menos desenvolvidos (estimados em ≈23%).[5] Por outro lado, apenas 3% dos cânceres foram estimados como devidos a infecções no Reino Unido.[6] Os principais agentes infecciosos são: *Helicobacter pylori* (câncer do estômago), vírus do papiloma humano (HPV [câncer cervical ou do colo do útero]) e hepatite por vírus B e C (câncer de fígado).

Dieta

Talvez nenhum campo da epidemiologia tenha sido tão complexo e controverso como a relação entre dieta e câncer. Fontes competentes estimam que uma grande fração da incidência de câncer está associada a fatores dietéticos; no entanto, um entendimento definitivo dos mecanismos envolvidos tem sido difícil, principalmente por causa das dificuldades na obtenção de estimativas válidas da ingestão de alimentos e nutrientes específicos e padrões de dieta. Os alimentos ou nutrientes associados a um tipo de câncer podem não estar associados a outros tipos de câncer; também é difícil distinguir verdadeiras diferenças etiológicas entre o câncer em diferentes locais e resultados falso-positivos para um tipo de câncer específico. O World Cancer Research Fund emitiu dois resumos em grande escala com base na evidência, mais recentemente em 2007,[7] e as recomendações críticas sobre a dieta foram: (1) limitar o consumo de alimentos com alta densidade energética (evitar bebidas açucaradas); (2) comer principalmente alimentos de origem vegetal; (3) limitar a ingestão de carne vermelha e evitar carne processada; e (4) limitar o consumo de sal e evitar cereais (grãos) e leguminosas mofados.

Parte da dificuldade em fazer generalizações sobre a porcentagem de cânceres atribuíveis à dieta é a relação entre dieta e tamanho do corpo, e deve-se "contar" essa influência como um fator "dietético" ou "antropométrico". Sociedades mais abastadas, mais bem nutridas tendem a ter populações mais altas e mais pesadas, ambos os fatores positivamente relacionados com o risco de câncer em vários locais.

Peso Corporal e Altura

O papel do excesso de peso e da obesidade como fatores de risco para uma ampla variedade de cânceres tornou-se mais evidente durante a última década. Mesmo essa relação pode ser complexa. Por exemplo, a obesidade é inversamente relacionada com a incidência de câncer de mama antes da menopausa, mas positivamente relacionada ao câncer de mama pós-menopausa. Uma maior altura está associada a aumentos modestos no risco de câncer. As tendências seculares de aumento da altura e peso nas sociedades mais abastadas explicam uma fração substancial dos aumentos nas taxas de câncer ao longo do tempo.

Inatividade Física

Um papel independente da atividade física na causa do câncer é difícil de separar do fato de o sedentarismo estar associado ao excesso de peso e obesidade. A atividade física tem componentes ocupacionais, lúdicos e de atividades da vida diária que podem ser difíceis de medir em estudos epidemiológicos. A maioria dos estudos sugere que níveis mais altos de atividade física estão associados a menor risco de câncer colorretal, independentemente do peso corporal, e muitos estudos também relataram uma relação inversa com o câncer de mama. Se esse fato é ou não devido a peso corporal não controlado, um estilo de vida mais ativo é um componente-chave de prevenção do ganho de peso, e, portanto, recomendado para a prevenção, pelo menos, desses dois tipos de câncer.

Álcool

O consumo de álcool está associado ao câncer em vários locais, principalmente câncer de boca, faringe, laringe, esôfago, fígado, mama e reto. De um modo global, estima-se que cerca de 5% dos cânceres resultem do álcool, e para o Reino Unido a estimativa é de 4%. Para o câncer de mama o risco parece aumentar linearmente com o aumento do consumo de álcool, enquanto para os cânceres aerodigestivos, como o câncer de esôfago, o risco é mais aparente para grandes consumidores de álcool. A maioria das autoridades recomenda não mais do que uma bebida alcoólica por dia para mulheres, e duas para os homens.

Radiação Ionizante

A radiação ionizante é uma causa clara de leucemia e câncer de tireoide; contudo, a minimização da exposição tornou a mesma uma causa de câncer relativamente pouco frequente, estimada em cerca de 2% dos cânceres nas sociedades ocidentais.

Radiação Ultravioleta

A radiação ultravioleta é a principal causa de câncer de pele não melanoma e melanoma, e estima-se que seja responsável por 3% a 4% dos cânceres no mundo ocidental. A prevenção de queimaduras solares no início da vida pode ser particularmente importante na redução do risco de melanoma.

Exposições Ocupacionais

Começando com o trabalho de Sir Percivall Pott sobre o câncer escrotal em limpadores de chaminés, tem-se verificado que o câncer em certos locais é mais frequente em determinadas ocupações. Uma grande variedade de produtos químicos industriais, mais comuns em certas profissões, está associada a um maior risco de cânceres específicos. Nas economias avançadas os esforços para minimizar a exposição geralmente asseguram que os riscos sejam mínimos, embora se estime que quase 4% dos casos de câncer no Reino Unido sejam ainda resultado de exposições ocupacionais. Em economias menos desenvolvidas os riscos podem ser maiores, devido à migração das indústrias "sujas" para zonas menos regulamentadas e com um menor nível de apreciação dos riscos e da necessidade de proteção dos trabalhadores à exposição cancerígena.

Hormônios Exógenos

O uso de contraceptivos orais aumenta o risco relativo de câncer de mama em cerca de 30%, enquanto as mulheres os estão tomando; no entanto, uma vez que a maioria das mulheres que tomam contraceptivos orais se encontra na faixa etária dos 15 a 40 anos, na qual as taxas de incidência de câncer de mama são baixas, o número absoluto de casos adicionais é baixo.[8] O uso de contraceptivos orais por dez ou mais anos reduz o risco de câncer de ovário em mais de 50%, bem como do câncer endometrial.[9]

O uso de hormônios pós-menopausa, particularmente aqueles que combinam estrogênio e progestinas, aumenta o risco de câncer de mama, embora o risco diminua rapidamente após se suspender a medicação,[10] e diminui o risco de câncer do cólon.[11] Após a publicação dos resultados da Women's Health Initiative sobre a existência de associação positiva, o uso de hormônios na pós-menopausa diminuiu drasticamente, e a taxa de incidência de câncer de mama (principalmente com receptores de estrogênios positivos) diminuiu ao longo dos anos seguintes, um dos poucos exemplos de que uma rápida mudança na prevalência de um fator de risco pode ser ligada a uma mudança, a curto prazo, na incidência de câncer.

Fatores Reprodutivos

Uma série de fatores reprodutivos tem sido associada ao risco de câncer nas mulheres, incluindo: menarca em idade precoce, idade tardia no primeiro parto, nuliparidade ou baixa paridade, menopausa tardia, curta duração da lactação (todos aumentam o risco de câncer de mama) e nuliparidade ou baixa paridade (aumento do risco de câncer de ovário e endométrio).

Prevenção

As definições de quais fatores de risco são modificáveis variam, mas as estimativas de consenso elaboradas nos anos 1980, 1990 e 2000[12] concordam que a maioria dos cânceres é, teoricamente, prevenível pela redução combinada de vários fatores de risco e pela imunização contra agentes infecciosos causadores de câncer.

Prevenção Primária

A prevenção primária refere-se à estratégia de reduzir a prevalência de fatores de risco reduzindo, assim, a incidência de câncer. A redução da prevalência do tabagismo e do uso de outros produtos do tabaco é o fator isolado com maior potencial para reduzir o risco de câncer. Infelizmente, enquanto o consumo *per capita* de cigarros se reduziu para cerca de metade em vários países de renda elevada desde a década de 1970, o consumo global continua a aumentar, alimentado por populações mais jovens nos países menos desenvolvidos, bem como através do *marketing* da indústria do tabaco em países onde o consumo de cigarros era, anteriormente, baixo.

Após o tabaco, há consenso de que uma dieta que minimize o ganho de peso ao longo da vida é o próximo fator preventivo potencialmente importante. Embora o conteúdo da dieta que é considerada preventiva permaneça incerto, painéis de consenso salientam a importância de dietas ricas em frutas e vegetais e pobres em carne e produtos de carne processada. Uma exposição mínima a moderada ao álcool reduz o risco de câncer.

A prevenção de queimaduras solares e longos períodos de exposição aos raios ultravioleta irá reduzir o risco de câncer de pele. As vacinações contra a hepatite B e o HPV são estratégias subutilizadas em nível mundial; intervenções clínicas contra o *H. pylori* reduziriam, provavelmente, o risco de câncer de estômago, mas isso não está comprovado. Regulamentações de saúde ocupacional são necessárias para reduzir o risco de exposição à radiação ionizante e a agentes cancerígenos no local de trabalho. A redução da utilização de hormônios na pós-menopausa já mostrou reduzir as taxas de câncer da mama estrogênio-positivo. Fatores reprodutivos como a idade da menarca, paridade e idade do primeiro parto, embora

teoricamente modificáveis, são difíceis de mudar (p. ex., a atividade física extrema atrasa a menarca) ou são socialmente determinados de um modo que tende a suplantar as preocupações sobre o risco de câncer futuro.

Prevenção Secundária

A prevenção secundária tem por objetivo prevenir a morte por câncer de pessoas diagnosticadas com câncer ou uma lesão pré-maligna, geralmente por tratamento em um estágio inicial. O maior sucesso no rastreio do câncer, o rastreio organizado do câncer do colo do útero, é responsável por uma drástica redução nas mortes por câncer do colo do útero em países como os Estados Unidos, onde a maioria dos casos ocorre em mulheres com história de *screening* subótimo.[13] Um declínio na incidência de câncer colorretal nos Estados Unidos é, pelo menos em parte, devido ao rastreio para cânceres precoces e adenomas colorretais pré-malignos, com o teste de sangue oculto nas fezes, a sigmoidoscopia e a colonoscopia, que têm diferentes vantagens e desvantagens em termos de aceitação do paciente e desempenho do teste. O uso do teste de PSA para câncer de próstata e mamografia para câncer de mama continua sendo controverso. Em ambos os casos existe uma redução plausível na taxa de morte de cada câncer em homens ou mulheres rastreadas, respectivamente. No entanto, uma melhor avaliação dos danos do rastreio e "sobrediagnóstico" (*i. e.*, detecção e tratamento de lesões que poderiam nunca ter chegado ao conhecimento clínico) levou a que as recomendações fossem alteradas nos últimos anos. No caso do câncer de mama, o melhor tratamento da doença e a maior sensibilização das mulheres sobre a necessidade de buscar avaliação precoce de todos os nódulos ou alterações na mama pode significar que a eficácia da mamografia na redução das taxas de mortalidade mudou ao longo do tempo.[14] Um relatório para o U.S. Preventive Services Taskforces descreve como "forte" a evidência de que uma tomografia computadorizada de baixa dose para rastreio reduz o risco de câncer do pulmão e morte por câncer de pulmão, embora a evidência seja baseada em um único e grande estudo de boa qualidade.[15]

Embora muitos tipos de câncer possam ser curados se detectados precocemente, o enorme volume de cânceres em países menos desenvolvidos, com infraestruturas limitadas mais o custo do rastreio frequente, significa que as atividades de rastreio organizadas vão levar tempo para se desenvolver. A exceção pode ser o rastreio do colo do útero, para o qual o teste de HPV combinado com o acompanhamento ginecológico pode fornecer um meio de rastreio de um grande número de mulheres de forma relativamente rápida, embora este não seja de qualquer forma um esforço trivial. Uma maior consciência dos sintomas e sinais de câncer, combinada com medidas imediatas e adequadas de acompanhamento, continuará sendo a base na tentativa de diminuir a prevalência do câncer em regiões menos desenvolvidas, e o desenvolvimento de serviços de diagnóstico e tratamento adequados pode ser necessário antes de se ins- tituírem serviços de rastreio.

Tratamento

Uma vez diagnosticado o câncer, o tratamento adequado não está disponível para muitos em países menos desenvolvidos, resultando em taxas de letalidade substancialmente mais elevadas. Muitos dos medicamentos de quimioterapia mais eficazes têm patentes caducadas e são relativamente baratos; outras modalidades, como a radiação, podem ser oferecidas a um baixo custo por paciente, uma vez que as instalações tenham sido construídas e o pessoal treinado para o uso das mesmas. Estima-se que 80% dos pacientes no mundo não tenham acesso a opiáceos no final da vida,[16] uma situação que poderia ser resolvida a baixo custo, se tratados internacionais que limitam a exportação de opiáceos, bem como preocupações sobre o seu abuso, pudessem ser abordados.

Direções futuras

Da mesma forma que para outras doenças não transmissíveis, uma ampla gama de ações precisa ser empreendida para prevenir, detectar e tratar cânceres à medida que as taxas de incidência de muitos cânceres aumentam e as taxas absolutas de incidência aumentam mais rapidamente devido ao envelhecimento das populações em todo o mundo. Felizmente, várias doenças não transmissíveis compartilham fatores de risco semelhantes,[17] em particular tabagismo e sedentarismo/obesidade; como tal, os esforços para limitar a propagação desses fatores de risco podem ser importantes no controle de doenças cardiovasculares, diabetes e doenças respiratórias, bem como o câncer.[18] Mesmo o acesso a tratamentos de baixo custo requer grandes investimentos em sistemas de saúde, mas sem tais investimentos os custos humanos e econômicos provenientes do câncer vão ser ainda maiores.

Referências Gerais

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 Available from: http://globocan.iarc.fr; Accessed February 2, 2015.
2. American Cancer Society *Cancer Facts & Figures 2014*. Atlanta: American Cancer Society; 2014.

3. Jha P, Peto R. Global effects of smoking, of quitting, and of taxing tobacco. *N Engl J Med*. 2014;370:60–68.
4. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health *The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014.
5. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13:607–615.
6. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer*. 2011;105:S77–S81.
7. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective*. Washington, D.C: AICR; 2007.
8. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:2496–2502.
9. Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2013;212:1–514.
10. Narod SA. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8:669–676.
11. Farguhar C, Marjoribanks J, Lethaby A, et al. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD004143.
12. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer JL, Buffler PA, et al. Current perspective on the global and United States cancer burden attributable to lifestyle and environmental risk factors. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:97–117.
13. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: recommendation statement. *Am Fam Physician*. 2012;86:555–559.
14. Kalager M, Adami HO, Bretthauer M. Too much mammography. *BMJ*. 2014;348:g1403: doi:10.1136/bmj.g1403.
15. Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med*. 2013;159:411–420.
16. Palliative care: a peaceful, humane global campaign is needed. Lancet. 2014;383:487.
17. Norheim OF, Jha P, Admasu K, et al. Avoiding 40% of the premature deaths in each country, 2010-30: review of national mortality trends to help quantify the UN Sustainable Development Goal for health. *Lancet*. 2014:S140–S6736.
18. Beaglehole R, Bonita R, Ezzati M, et al. NCD Countdown 2025: accountability for the 25x25 NCD mortality reduction target. *Lancet*. 2014;384:105–107.

No Brasil

O Brasil hoje vive uma transição epidemiológica, com aumento gradual na expectativa de vida da população e elevação nas taxas de prevalência das neoplasias. Há atualmente uma tendência de queda na incidência dos cânceres associada ao baixo nível socioeconômico (cavidade oral, estômago, colo do útero, pênis) e um aumento nas neoplasias observadas na população dos países desenvolvidos (mama, próstata, colorretal). Essa mudança provavelmente se deve à redução da pobreza no país e ao maior acesso à informação acerca de medidas preventivas.

Segundo dados do DATASUS de 2014, o câncer ocupa a segunda causa de óbitos, demonstrando tendência a crescimento nos próximos anos.

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) publica anualmente uma estimativa nacional do número de casos novos de neoplasias esperados para o ano seguinte. De acordo com as estimativas de 2016, o Brasil deve registrar 596.070 novos casos de câncer. Serão 295.200 novos casos entre os homens e 300.870 novos casos entre as mulheres. A neoplasia de maior incidência será, para ambos os sexos, o câncer de pele não melanoma (29% do total de novos casos). Para os homens, o segundo colocado será o câncer de próstata (61.200 novos casos/ano), seguido por pulmão (17.330 novos casos/ano), colorretal e estômago. Para as mulheres, o segundo colocado será a mama (57.960 novos casos/ano), seguido por colorretal (17.620 novos casos/ano), colo do útero e pulmão.

Em relação às diferenças regionais no país, observa-se maior frequência de neoplasia de colo do útero na região Norte, ultrapassando as taxas de novos casos de câncer de mama. Na região Sul, a neoplasia de colo do útero aparece em quarto lugar de frequência, perdendo para os cânceres de mama, colorretal e de pulmão.

Há necessidade crescente de medidas voltadas para o combate aos fatores de risco presentes no estilo de vida ocidental, com destaque à cessação do tabagismo, ao combate à obesidade e ao sedentarismo, ao incentivo à atividade física e à alimentação saudável. É importante que haja adequado rastreamento na atenção primária para as neoplasias mais frequentes na população e com comprovação científica da efetividade do rastreamento.

Bibliografia

INCA - A situação do câncer no Brasil.

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/situacao_cancer_brasil.pdf.

MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM - Óbitos p/Residência, segundo Capítulo CID-10, Período 2014.

http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def.

INCA - Estimativa 2016 –

http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tabelaestados.asp?UF=BR.

Callera F. Trends in mortality of adult patients diagnosed with myeloid leukemia from 1994 to 2011 in southeastern Brazil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2015;37:7–11.

Biologia e genética do câncer

Adrian R. Black

Kenneth H. Cowan

Câncer como uma doença genética

Desenvolvimento do Câncer é Impulsionado por Mutações Aleatórias

O câncer se desenvolve a partir de mutações em genes que regulam os processos celulares normais; desse modo, o câncer pode ser pensado como uma doença genética. As mutações que conduzem ao câncer envolvem dois tipos de genes: genes mutantes que potenciam o desenvolvimento do câncer são conhecidos como oncogenes, enquanto os genes que inibem a tumorigênese são conhecidos como genes supressores de tumor. Alterações na função dos oncogenes e supressores de tumor permitem às células escapar dos controles normais que regulam a homeostase do tecido, levando ao crescimento de células mutantes e ao subsequente desenvolvimento de câncer. Exceto em casos raros, tal como pode ser visto com o gene de fusão *BCR-ABL* na leucemia mieloide crônica (LMC), uma única mutação não é suficiente para desenvolver câncer. Em vez disso, o câncer se desenvolve em um processo de várias etapas que requer o acúmulo de mutações que conduzem à progressão de tecidos normais para lesões pré-cancerígenas benignas até a doença maligna agressiva.[1]

A aquisição dessas mutações é aleatória, e a evolução tumoral segue um modelo de seleção natural em que as mutações que conferem um crescimento e/ou vantagem de sobrevivência permitem a expansão clonal da população de células que transportam a mutação. Durante esse processo ocorrem muitas mutações que são desvantajosas, e as células que carregam essas mutações morrem. A temporização de mutações é também um fator na evolução do câncer. Algumas mutações que ajudam no desenvolvimento do câncer são prejudiciais para as células normais, mas podem fornecer uma vantagem de crescimento/sobrevivência nas células em que outras mutações ocorreram. Por exemplo, a ativação de oncogenes em células normais pode resultar em morte celular por apoptose (ver adiante) ou induzir uma interrupção de crescimento permanente conhecida como senescência, e sua atividade oncogênica apenas se manifesta se as mutações que negam esses efeitos tenham já ocorrido na célula. A necessidade de as mutações ocorrerem na ordem correta representa um freio importante na progressão do câncer. A natureza de múltiplos passos sequenciais do câncer é refletida na associação preferencial de mutações específicas com diferentes fases de progressão do tumor, como tem sido elegantemente demonstrado no desenvolvimento do câncer do cólon (Fig. 181-1).[2]

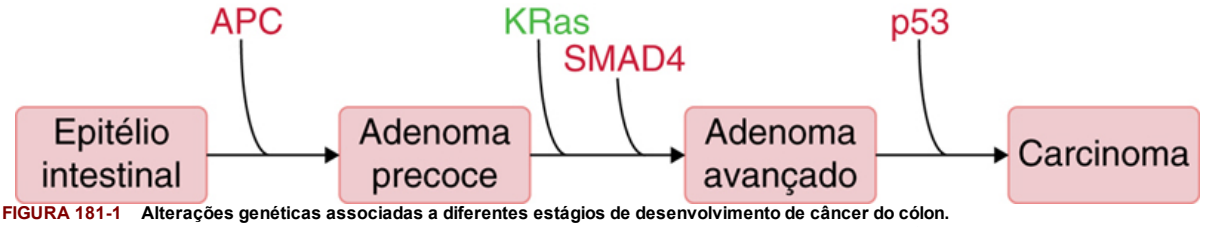

FIGURA 181-1 Alterações genéticas associadas a diferentes estágios de desenvolvimento de câncer do cólon.
Esquema para o acúmulo de alterações genéticas em câncer de cólon em pacientes com polipose adenomatosa familiar, adaptado do inicialmente proposto pelo Dr. Bert Vogelstein e colegas da Universidade Johns Hopkins. Proto-oncogenes/oncogenes são indicados em verde; genes supressores de tumores são indicados em vermelho.

Taxa de Mutação e Fatores de Risco do Câncer

Uma vez que as mutações ocorrem aleatoriamente dentro do genoma, é impossível prever quem vai ter câncer ou saber definitivamente por que se desenvolveu em um paciente em particular. No entanto, os fatores que aumentam a taxa de mutação aumentam o risco de desenvolvimento de neoplasias. Por exemplo, a exposição a substâncias químicas ambientais que danificam o DNA (mutagênicas) tem sido reconhecida há muito tempo como um grande risco para o desenvolvimento de câncer, como exemplificado pela associação de exposição à fumaça do tabaco — que contém múltiplos compostos mutagênicos — com o câncer do pulmão, oral e outros tipos de câncer. Da mesma forma, a radiação ionizante, que provoca rupturas dos filamentos de DNA e ligações cruzadas, também está intimamente associada ao risco de câncer. Isso é visto no alto risco de leucemia em sobreviventes das bombas nucleares em Hiroshima e Nagasaki e na associação da exposição à radiação ultravioleta da luz solar e das camas de bronzeamento com melanoma e outros cânceres de pele. Fisiologicamente, o aumento da proliferação de células também aumenta o risco de câncer porque aumenta a velocidade a que as mutações danosas no DNA se tornam fixas no genoma durante a replicação, aumentam as mutações associadas à replicação e rearranjos cromossômicos e aceleram a expansão do conjunto de células mutantes. Esse efeito é visto na associação do câncer endometrial à terapia de reposição hormonal, terapia com tamoxifeno e obesidade, que são todas mitogênicas no endométrio devido ao aumento na sinalização estrogênica.

Outro importante fator de risco para o câncer é a inflamação crônica,[3] como encontrado no aumento do risco de câncer de cólon em pacientes com doença inflamatória do intestino e do câncer do estômago naqueles com infecções por *Helicobacter pylori*. As células inflamatórias aumentam a taxa de mutações através da produção de espécies reativas de oxigênio e de outros efetores imunitários que danificam o DNA, bem como por meio de citocinas mitogênicas que podem aumentar diretamente a proliferação de células tumorais. Uma vez que as mutações se acumulam ao longo do tempo, o aumento da idade é, por si só, um importante fator de risco para a maioria dos tipos de câncer.

Instabilidade Genômica e Desenvolvimento de Câncer

Embora o genoma esteja sendo continuamente danificado, as células têm mecanismos eficientes que mantêm baixa a taxa de mutação global. Mecanismos de reparação de erros de replicação e nucleotídeos danificados incluem: reparo de despareamento (*mismatch repair*), reparo de excisão de base e reparo de excisão de nucleotídeos, ao passo que os danos mais graves e rupturas da cadeia dupla de DNA podem ser reparados por recombinação homóloga e fusão de extremidades não homologa. As mutações que interfiram com esses mecanismos aumentam drasticamente a taxa de mutações. Uma vez que o desenvolvimento do câncer requer a mutação ordenada de genes selecionados, a reparação eficiente de DNA significa que as chances de que a mutação adequada se acumule em uma célula para produzir câncer durante a vida de um indivíduo são muito baixas. Assim, não é de estranhar que as mutações que rompem a reparação de DNA são quase universalmente observadas em células cancerígenas. Embora essas mutações não forneçam diretamente uma vantagem para as células (e podem até diminuir sua sobrevivência), elas aumentam radicalmente a chance de as células acumularem mutações adequadas para o desenvolvimento de câncer.

A contribuição dos defeitos de reparação do DNA para o desenvolvimento de câncer[4] pode ser vista no número de síndromes hereditárias de suscetibilidade para câncer, que se devem a mutações em genes de reparação de DNA (Tabela 181-1). Essas mutações também são encontradas nos correspondentes cânceres esporádicos. Mutações em genes de reparo (p. ex., *MLH1*, *MSH2*) de despareamento, que causam a síndrome de Lynch (também conhecida como câncer de cólon hereditário sem polipose [HNPCC]), são comumente encontradas em cânceres de cólon esporádicos. As mutações no *BRCA1* (envolvido no reparo por recombinação homóloga, junção

não homóloga de extremidades e reparação de excisão de nucleotídeos) ou *BRCA2* (reparação de recombinação homóloga), que levam ao câncer de mama e ovário familiar, também são comuns na doença esporádica.

Tabela 181-1

Síndromes hereditárias com risco de câncer

SÍNDROME	GENE	TUMORES ASSOCIADOS
MUTAÇÃO DO SUPRESSOR DE TUMORES		
Cowden	*PTEN*	Mama, tireoide, endométrio, colorretal, rim, melanoma
Polipose adenomatosa familiar	*APC*	Colorretal, estômago, intestino, hepatoblastoma, tireoide, pancreático, adrenal, ducto biliar, meduloblastoma
Carcinoma gástrico familiar	*CDH1* (E-Caderina)	Estômago, mama
Melanoma maligno familiar	*CDKN2* ($p16^{INK4A}$ e $p14^{ARF}$), *CDK4*	Melanoma, pancreático
Tumor de Wilms familiar	*WT1*	Wilms (rim)
Retinoblastoma hereditário	*RB1* (pRB)	Retinoblastoma
Paraganglioma hereditário	*SDHA, SDHB, SDHC, SDHD* ou *SDHAF2* (succinato desidrogenase)	Paraganglioma, feocromocitoma
Li-Fraumeni	*TP53* (p53)	Osteossarcoma, sarcoma de tecidos moles, leucemia, mama, cérebro, adrenal, melanoma, Wilms, estômago, colorretal, pancreático, esôfago, pulmão, células germinativas das gônadas
Neoplasia endócrina múltipla tipo 1	*MEN1*	Paratireoide, hipófise, de células das ilhotas, adrenal, carcinoide
Neurofibromatose tipo 1	*NF1*	Neurofibroma, glioma, leucemia, mama, rabdomiossarcoma, estroma gastrointestinal
Neurofibromatose tipo 2	*NF2*	Neuromas, schwannomas, meningiomas, astrocitomas, gliomas
Síndrome de Peutz-Jeghers	*LKB1*	Cólon, intestino, estômago, pancreático, colo do útero, ovário, testículo, mama, tireoide
Síndrome de Von Hippel-Lindau	*VHL*	Rim, adrenal, feocromocitoma
MUTAÇÕES DE GENE REPARADOR DE DNA		
Ataxia telangiectasia	*ATM*	Leucemia, linfoma
Bloom	*BLM*	Leucemia, múltiplos tumores sólidos
Anemia de Fanconi	*FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF ou FANCG*	Leucemia, múltiplos tumores sólidos
Câncer hereditário de mama e ovário	*BRCA1* ou *BRCA2*	Mama, ovário, pancreático, trompa de Falópio
Lynch (câncer de cólon hereditário sem polipose)	*MLH1, MSH2, MSH6* ou *PMS2*	Colorretal, endométrio, estômago, mama, ovário, intestinal, pancreático, próstata, trato urinário, fígado, rim
Polipose associada ao MYH	*MUTYH*	Colorretal, intestinal
Xeroderma pigmentoso	*XPA, XPC, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5* ou *DDB2*	Pele (células basais, escamosas), melanoma, língua, olho
MUTAÇÕES DE ONCOGENES		
Síndrome de Costello	*HRAS*	Papiloma, rabdomiossarcoma, neuroblastoma
Síndrome de Noonan	*PTPN11, SOS1, KRAS, NRAS, RAF1* ou *BRAF* (reguladores da via Ras-Erk)	Leucemia, rabdomiossarcoma, neuroblastoma
Melanoma maligno familiar	*CDK4*	Melanoma
Neoplasia endócrina múltipla tipo 2	*RET*	Tireoide, paratireoides, feocromocitoma

A reparação do DNA é essencial para a sobrevivência da célula, e mutações em genes de reparação de DNA podem, portanto, predispor à "letalidade sintética" em células cancerígenas. Por exemplo, a inibição da poli-ADP ribose polimerase (PARP) induz quebras na cadeia dupla de DNA em células com mutações do *BRCA1* ou *BRCA2*, mas não em células com BRCA1/2 de tipo selvagem. A potencial relevância clínica desta conclusão é corroborada pelos resultados de ensaios clínicos.

Dois Tipos de Genes do Câncer

Como mencionado, os genes cuja mutação contribui para o desenvolvimento de câncer são tradicionalmente divididos em dois grupos, oncogenes e genes supressores de tumor. Os produtos de oncogenes, que são geralmente proteínas referidas como oncoproteínas, são fatores positivos para o desenvolvimento de câncer. Em contraste, os genes supressores de tumor ajudam a prevenir o desenvolvimento de câncer em tecidos normais e frequentemente se contrapõem aos efeitos de oncogenes. Uma vez que as mutações em oncogenes são ativadoras, apenas uma cópia do gene precisa ser afetada para o fenótipo se manifestar; assim, as mutações de oncogenes são dominantes. A presença de duas cópias de genes supressores de tumor no genoma diploide normal significa que ambas as cópias desses genes têm de ser inativadas para remover a atividade supressora de tumor. Assim, as mutações supressoras de tumor são recessivas. Essa necessidade de dois "*hits*" para inativação de supressores de tumores representa mais um freio no desenvolvimento do câncer.

Síndromes de Suscetibilidade de Câncer Familiar

Embora a maioria dos tumores seja esporádica, existe uma série de síndromes hereditárias associadas ao risco de câncer. A grande maioria dessas síndromes resulta de uma mutação na linha germinativa da cópia de um gene supressor de tumor (Tabela 181-1). Como os genes supressores de tumores são recessivos, eles permanecem

fenotipicamente silenciosos até que a cópia de tipo selvagem do gene sofra mutação. No entanto, as mutações da linha germinativa fornecem o primeiro "*hit*" para a perda de um supressor de tumores, aumentando consideravelmente o risco de desenvolvimento de câncer. A natureza dominante de mutações em oncogenes significa que eles são geralmente incompatíveis com o desenvolvimento normal. Assim, embora algumas síndromes familiares estejam associadas a oncogenes, estas são relativamente raras (Tabela 181-1). Aos indivíduos com história familiar de câncer que apresentem a possibilidade de possuir uma doença hereditária deve ser oferecido o rastreio e o aconselhamento genético.

Oncogenes e Proto-oncogenes

Os oncogenes são formas ativadas de genes celulares normais, que são denominadas *proto-oncogenes*. Os produtos de proto-oncogenes estão envolvidos na regulação de múltiplos aspectos da fisiologia, incluindo a proliferação, a sobrevivência e a migração celular, e desempenham um papel importante no desenvolvimento e na homeostase dos tecidos. As mutações que ativam oncogenes levam à perda do controle normal que regula a atividade de proto-oncogenes e dão uma vantagem de crescimento ou sobrevivência para a célula. Um único oncogene pode afetar múltiplos aspectos da progressão do tumor e, em casos raros, pode ser tudo o que é necessário para apoiar a transformação oncogênica (p. ex., o oncogene *BCR-ABL* na LMC). De acordo com seus diversos papéis, proto-oncogenes realizam diversas funções na célula. Eles geralmente funcionam como moléculas de transdução de sinal, atuando como ligantes/fatores de crescimento extracelulares (p. ex., KGF, SIS, INT-2, WNT1), receptores do fator de crescimento (p. ex., EGFR, HER2, FGFR) e intermediários de sinalização (p. ex., a subunidade catalítica PI-3-cinase [PI-3K]: *PIK3CA*, PKCι, B-Raf; e as proteínas Ras: K-Ras, N-Ras e H-Ras). Eles também podem estar envolvidos na direta regulação da expressão de genes, atuando como fatores de transcrição (p. ex., myc, fos, jun, myb), fatores de tradução (p. ex., eIF4E) ou reguladores de degradação da proteína (p ex., MDM2, Cbl). Outras funções comuns são a promoção da sobrevivência celular (p. ex., Bcl2, MCL1) e a progressão do ciclo celular (p. ex., ciclina D1, CDK4, ciclina E).

Os oncogenes podem ser ativados por vários mecanismos, e um único oncogene pode ser ativado com diferentes mecanismos. A ativação pode resultar de mutações que levam a uma alteração qualitativa que afeta a atividade ou a regulação da oncoproteína codificada, ou por um efeito quantitativo que aumenta os níveis de uma oncoproteína na célula (com o aumento da expressão do gene ou da redução do *turnover* da proteína). Efeitos qualitativos, em geral, devem-se a mutações pontuais que levam à perda de domínios reguladores negativos ou, mais comumente, a alterações de um único aminoácido que afetam a atividade ou as interações de uma oncoproteína. Essas mutações podem (1) aumentar diretamente a atividade de cinase (p. ex., mutações do *B-Raf* em melanoma e câncer do cólon, ou mutações *PIK3CA* no câncer colorretal, do cérebro e gástrico), (2) diminuir a regulação negativa (p. ex., truncagem *C*-terminal do Src), (3) alterar a autorregulação (p. ex., K-Ras, H-Ras e N-Ras, vista em 50% dos cânceres do cólon) e (4) reduzir a degradação de proteína (p. ex., mutações no local de fosforilação da β-catenina, vistas em câncer de cólon). Essas mutações ocorrem, com frequência, em um único sítio ou região limitada do gene, denominado ponto quente e que se localizam em regiões funcionais importantes da proteína codificada pelo oncogene. Por exemplo, mutações oncogênicas do *B-Raf* são comumente mutações *missense* do resíduo valina na sua alça de ativação (V600).

Além de mutações pontuais, anormalidades cromossômicas grosseiras podem levar à ativação de oncogenes. O aumento do número de cópias do gene por meio de amplificação é um mecanismo pelo qual os oncogenes se tornam sobre-expressos. A amplificação de genes é extremamente comum no câncer e representa um importante mecanismo pelo qual os oncogenes são ativados. As amplificações são detectadas histologicamente por anormalidades cariotípicas, como cromossomos *double-minute* (DMs) e regiões de coloração homogênea (HSRs). Translocações cromossômicas podem também conduzir à sobre-expressão de oncogenes ao colocar o gene ao lado de um elemento fortemente transcricional. Por exemplo, a translocação t(8;14) do linfoma de Burkitt transcricionalmente ativa o oncogene *MYC*, colocando-o no *locus* da cadeia pesada de imunoglobulina. Em muitos casos, as translocações não só conduzem ao aumento da expressão de uma oncoproteína, mas também podem alterar a proteína em si. A translocação t(7;9) em células T de leucemia linfoblástica aguda (LLA) coloca o gene *NOTCH1* (*TAN1*) ao lado do promotor do receptor de células T. No entanto, a translocação é apenas parcial e leva à sobre-expressão do fragmento NOTCH1-IC transcricionalmente ativo e, assim, ativa constitutivamente a sinalização Notch. As translocações também podem levar à produção de proteínas de fusão que possuem propriedades distintas do proto-oncogene original. Por exemplo, a translocação t(9;22) da LMC provoca a fusão do gene do receptor de células B com os genes da tirosina cinase *Abl*. A proteína de fusão resultante BCR-ABL não está somente sobre-expressa, e uma cinase constitutivamente ativa está também, de forma aberrante, localizada no citoplasma e, assim, fosforila diferentes substratos do Abl. Embora translocações cromossômicas oncogênicas sejam particularmente prevalentes em leucemias e linfomas, também são vistas em tumores sólidos, tais como o sarcoma de Ewing, o câncer papilar da tireoide e o rabdomiossarcoma (produzindo o *EWS-FLI*, *RET-PCP* e os genes de fusão *PAX3-FKHR*, respectivamente).

Infecção Viral e Câncer

A infecção viral tem sido associada a até 20% dos cânceres em todo o mundo e é, portanto, uma preocupação importante na oncologia (Cap. 180). Oncovírus conhecidos incluem: vírus do papiloma humano HPV-16 e HPV-18 (os principais fatores causadores de câncer do colo do útero), hepatite B e C (ligada ao carcinoma hepatocelular), vírus Epstein-Barr (ligado a linfomas e ao carcinoma nasofaríngeo), HTLV-I (ligado à leucemia de células T), sarcoma de Kaposi herpesvírus (sarcoma de Kaposi) e poliomavírus de células de Merkel (carcinoma celular de Merkel). A reprodução viral requer a replicação de DNA viral na célula hospedeira. Os oncovírus conseguem isso por se inserirem na maquinaria replicativa do hospedeiro através da expressão de oncogenes (p. ex., E6 e E7 do papilomavírus e LMP1 e BARF1 do vírus de Epstein-Barr), o que resulta no aumento do risco de câncer no tecido infectado.

Supressores de Tumores

Enquanto o termo *oncogene* se refere a uma versão mutante de um proto-oncogene, os genes supressores de tumores são genes celulares normais cuja inativação contribui para o desenvolvimento de câncer. Embora as mutações de supressores tumorais sejam quase sempre recessivas, por vezes a mutação de um gene supressor de tumor pode dar origem a uma proteína "dominante negativa" que pode bloquear a atividade da proteína de tipo selvagem; tais formas mutadas do supressor tumoral agem como um oncogene (p. ex., algumas mutações do c-cbl e p53).

Tal como acontece com proto-oncogenes, supressores de tumor estão envolvidos em vários aspectos da fisiologia celular. Eles podem ser receptores de superfície de células e mediadores a jusante da sinalização inibidora de crescimento [p. ex., receptor II do TGF-β (*TGFBR2*), SMAD4 (*DPC4*)], reguladores negativos de sinalização mitogênica [p. ex., APC, NF1, PTEN], reguladores negativos do ciclo celular [p. ex., a proteína do retinoblastoma (pRB, *RB1*), $p16^{INK4a}$ (*CDKN2A*), p53 (*TP53*)], promotores da apoptose (p53, *RASSF1A*), reguladores de adesão celular [p. ex., E-caderina (*CDH1*)], fatores de transcrição [p. ex., p53, pRB, supressor 1 de tumores Wilms (*WT1*)] ou reguladores de degradação proteica (p. ex., proteína de von Hippel-Lindau (*VHL*)]. Os genes envolvidos na reparação de danos no DNA e na manutenção da estabilidade genômica também são considerados supressores de tumores (Tabela 181-1). Como discutido anteriormente, embora os defeitos de reparo do DNA não contribuam diretamente para o fenótipo transformado, aumentam muito as chances de o câncer vir a se desenvolver.

A inativação de supressores de tumor pode ocorrer através de mutações pontuais no gene. Estas podem ser mutações *missense*, que levam a alterações nas sequências de aminoácidos (pontos quentes), que são críticas para a atividade de uma proteína supressora de tumores (p. ex., mutações Trp248 e His273 no p53), ou mutações *nonsense*, que levam a uma proteína truncada (p. ex., truncagem da APC no câncer do cólon). Os genes supressores de tumores também podem ser inativados por deleção cromossômica ou rearranjo (p. ex., inativação do PML pela translocação t[15;17] na leucemia pró-mielocítica aguda, que resulta na proteína de fusão RAR-PML).

Além das alterações genéticas, os genes supressores de tumores podem ser inativados de forma epigenética.[5] A metilação do DNA na região promotora dos genes, queresulta na repressão da transcrição, é um mecanismo de regulação normal que assegura a expressão correta e o silenciamento estável de genes durante o desenvolvimento. A metilação aberrante do promotor de genes supressores de tumor é muito comum no câncer e representa um importante mecanismo pelo qual esses genes são inativados. A reversão dessa repressão transcricional permite a reexpressão dos promotores de tumores e constitui o fundamento lógico para a utilização de fármacos que inibem a metilação do DNA, tais como a decitabina.

Uma vez que uma cópia de um gene supressor de tumor é alterada, o mecanismo mais comum para a inativação da cópia de tipo selvagem remanescente é a perda de heterozigosidade (LOH). LOH pode ocorrer quando o gene de tipo selvagem é perdido através de deleção, perda cromossômica ou recombinação desigual, o que resulta que fique remanescente na célula uma única cópia, mutante. Em alternativa, uma cópia neutra de LOH pode ocorrer em que o gene do tipo selvagem é substituído pelo gene mutante através de perda e reduplicação ou recombinação mitótica.

miRNAs como Oncogenes e Supressores de Tumores

Embora a maior parte do nosso conhecimento de supressores de tumores e oncogenes seja concentrada em genes que codificam uma proteína, está emergindo rapidamente um papel importante de RNAs não codificantes.[6] microRNAs (miRNAs) regulam a expressão de outros genes por ligação aos seus mRNAs de uma maneira sequencial específica e causando sua degradação ou inibindo sua tradução. miRNAs que inibem a expressão de oncogenes atuam como supressores de tumores, enquanto aqueles que inibem a expressão de supressores de tumor apresentam propriedades oncogênicas e são conhecidos como *oncomirs*. Uma pesquisa recente vem

identificando perfis de miRNA que estão associados a tipos específicos de câncer, sublinhando a importância desses RNAs não codificantes no desenvolvimento do tumor.

Atividades de Oncogenes e Supressores de Tumores Estão Inter-relacionadas

Oncogenes e supressores de tumor são comumente parte de vias de transdução de sinal (Fig. 181-2). Uma via que é ativada em muitos tipos de cânceres é a cascata de sinalização de Ras/Raf/Erk. Além das proteínas Ras e Raf (p. ex., K-Ras, B-Raf), receptores do fator de crescimento que ativam a Ras (p. ex., EGFR, HER2, PGDF, KIT) e alvos a jusante da via (p. ex., os fatores de transcrição Fos e Jun) também atuam como oncoproteínas para ativar essa via. Em contraste, o supressor de tumores NF1 (Tabela 181-1) regula negativamente a via através da inativação da Ras. Outra via ativada no câncer é a via PI-3K/AKT/mTOR, em que os receptores do fator de crescimento ativam a proteína cinase Akt através da fosforilação do fosfatidilinositol mediada pelo PI-3K (Fig. 181-2). Embora tanto o PI-3K (PIK3A) quanto o Akt possam funcionar como oncogenes nessa via, o supressor tumoral PTEN regula negativamente a via pela desfosforilação do fosfatidilinositol-(3,4,5) trifosfato. Assim, além da adição à ativação por mutação direta, os proto-oncogenes podem ser ativados indiretamente através da mutação de oncogenes ou supressores de tumores a montante. Como apenas um oncogene ou supressor de tumor precisa estar mutado para ativar uma via, é raro que duas mutações sejam vistas na mesma via. Um exemplo pode ser visto na via APC/β-catenina: embora as mutações na APC ou na β-catenina sejam comumente encontradas no câncer do cólon, a mutação desses genes é mutuamente exclusiva.

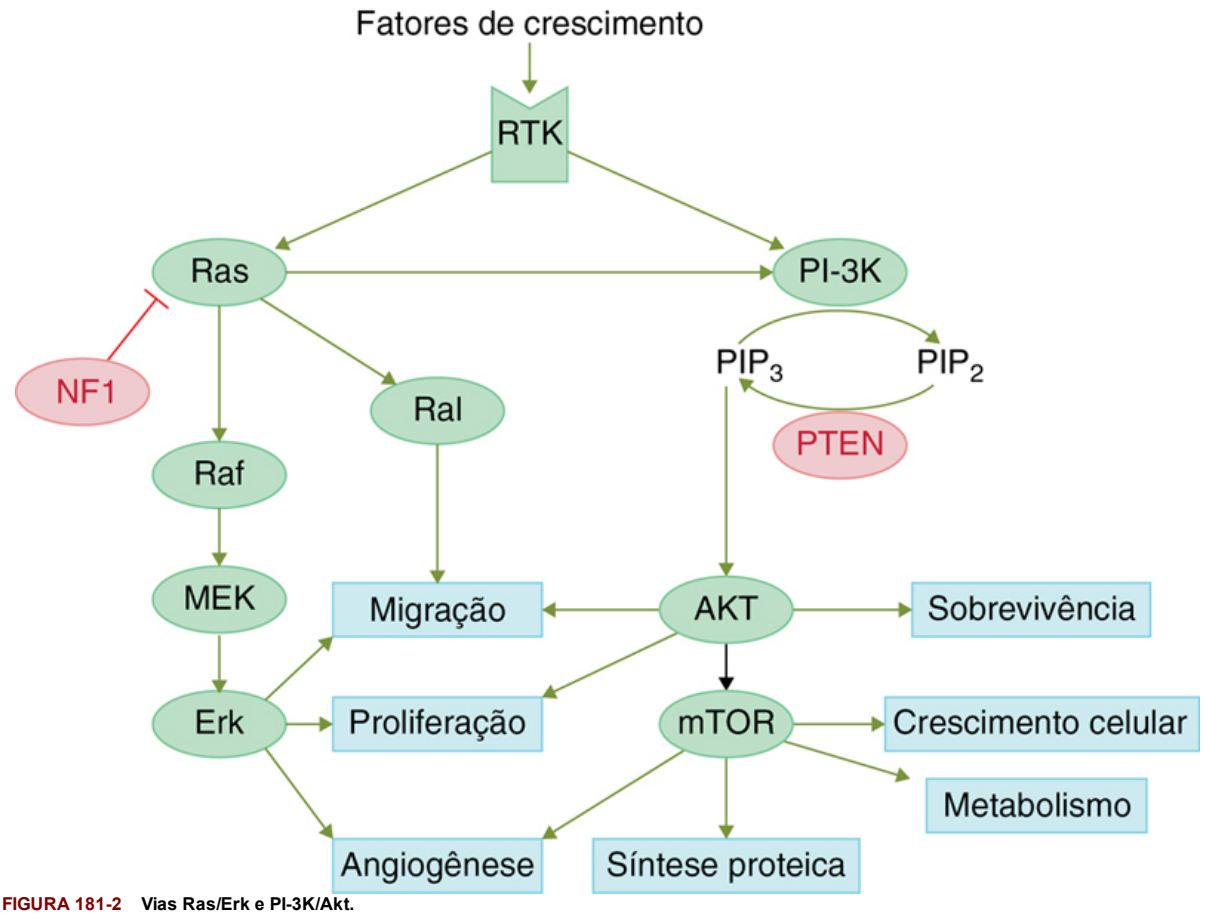

FIGURA 181-2 Vias Ras/Erk e PI-3K/Akt.
Diagrama esquemático em que é mostrada a relação entre os componentes críticos das vias Ras/Erk e PI-3K/Akt, juntamente com os efeitos, a jusante, da ativação da via. Proto-oncogenes/oncogenes são indicados em verde; supressores de tumores são indicados em vermelho. Setas verdes indicam ativação, e o T vermelho indica inibição. NOTA: as mutações que afetam oncogenes ou supressores de tumor em qualquer ponto ao longo de uma via de sinalização podem estimular a via e têm efeitos semelhantes sobre alvos a jusante. RTK = receptor tirosina cinase (p. ex., EGFR, HER2, PDGFR). Para mais detalhes ver seção "Atividades de Oncogenes e Supressores de Tumores Estão Inter-relacionadas".

Vias de transdução de sinal numa célula não funcionam como simples caminhos lineares, mas como parte de redes interligadas. Os oncogenes e supressores de tumor estão envolvidos nessa sinalização cruzada. Por exemplo, a Ras ativa as vias Raf-Erk e PI-3K/Akt, e a sinalização Ras-Erk inativa o supressor de tumores *LKB1*, que é um regulador negativo da sinalização da AMPK (Tabela 181-1).

Oncogenes e Supressores de Tumores Não São Limitados pelo Local da Doença

Alguns oncogenes e supressores de tumores estão associados a tipos particulares de cânceres, como pode ser visto em várias síndromes familiares. Isso muitas vezes reflete o papel de determinadas vias de sinalização do tecido normal a partir do qual o câncer surge. Por exemplo, de acordo com o papel crítico da via de sinalização Wnt/APC/β-catenina na regulação de proliferação e manutenção de células-tronco no epitélio intestinal normal, a ativação desta via por meio da perda de *APC* ou ativação de β-catenina é encontrada na grande maioria dos cânceres do cólon. Como as mesmas vias de sinalização podem ser importantes em vários tecidos, cânceres em diferentes locais de doença podem ter as mesmas mutações em oncogenes e supressores tumorais. Por exemplo, além do câncer do cólon, perturbações da via Wnt/APC/β-catenina são encontradas em outros tipos de câncer, incluindo os que surgem no pâncreas, mama e tireoide. Essa falta de especificidade dos supressores de tumor, para o local da doença, pode ser vista claramente na gama de cânceres que estão associados a síndromes de suscetibilidade familiar (Tabela 181-1).

Existem duas vias que parecem ser de importância universal e se apresentam alteradas na maioria, se não em todos, os cânceres. Elas envolvem os genes supressores de tumores *RB1*, que codificam a proteína do retinoblastoma (pRb), e *TP53*, que codifica o p53 (Fig. 181-3). A proteína pRB foi o primeiro supressor de tumores a ser identificado, e é responsável pelo retinoblastoma hereditário. Tem um papel central numa via que detecta o ambiente de crescimento extracelular e controla se uma célula irá ou não proliferar. A alteração dessa via em células cancerígenas divorcia, assim, a proliferação dos controles normais que mantêm a homeostase do tecido. A pRB inibe a proliferação ao reprimir a transcrição de genes relacionados com o crescimento através da ligação a fatores de transcrição E2F. A atividade da pRB é regulada por cinases dependentes da ciclina (cdks). Quando ligadas a ciclinas, cdks fosforilam a pRB, e isso bloqueia sua capacidade para se ligar ao E2F e permite a transcrição de genes regulados pelo E2F, muitos dos quais são proto-oncogenes. A expressão de ciclinas do tipo D (p. ex., a ciclina D1), moléculas reguladoras cuja ligação a cdks inicia a fosforilação de pRB, é regulada pela sinalização extracelular e, portanto, fornece uma ligação entre a proliferação celular e o ambiente de crescimento extracelular. A atividade dessa via é regulada negativamente por uma série de proteínas inibidoras de cdk, incluindo $p21^{CIP1}$, $p27^{KIP1}$ e $p16^{INK4A}$. Embora as mutações na própria pRB sejam relativamente raras, mutações em múltiplos membros da via que medeiam a inativação da pRB são uma característica comum do câncer (Tabela 181-2). Além disso, oncogenes e supressores de tumor inserem-se nessa via através da regulação das ciclinas e proteínas cdks inibidoras.

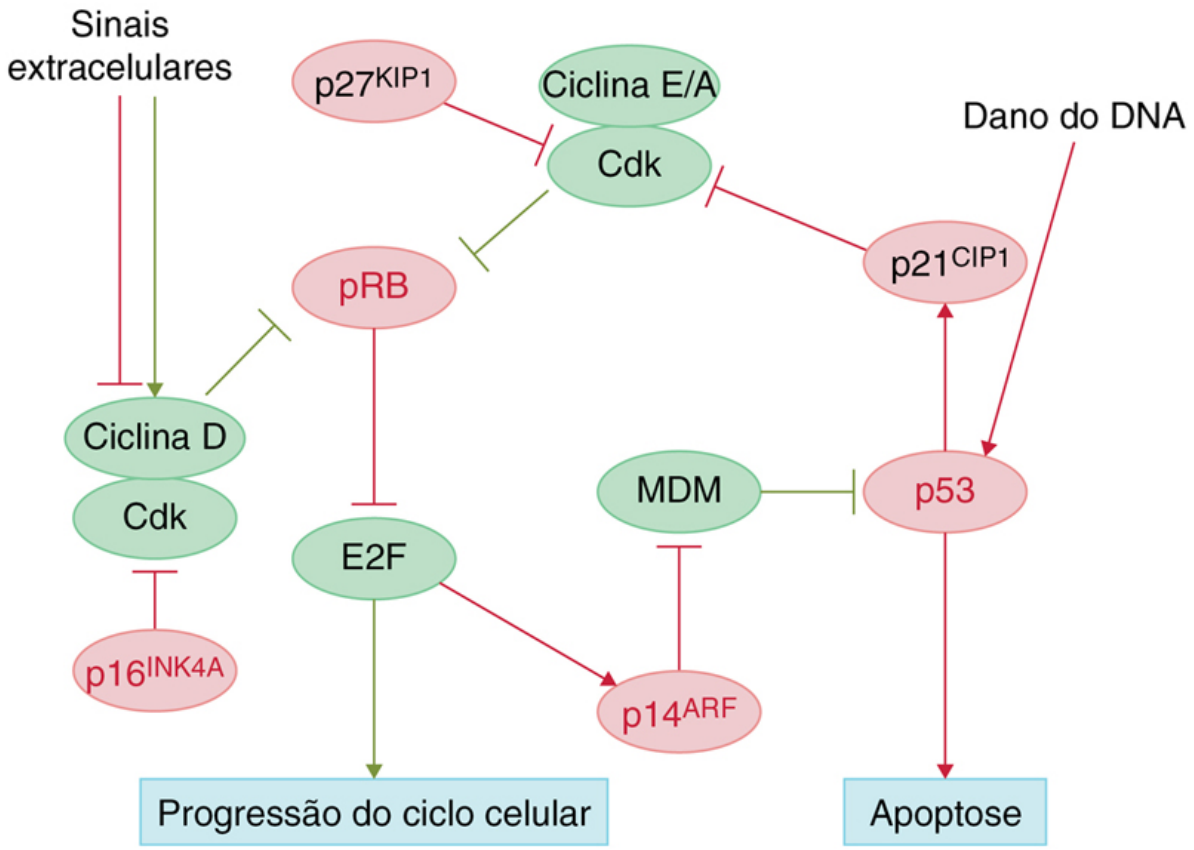

FIGURA 181-3 **Interação das vias pRB/E2F e p53.**
Proto-oncogenes/oncogenes são indicados em verde; supressores de tumores são indicados em vermelho. Conectores verdes e vermelhos indicam crescimento/sobrevivência, promoção e efeitos inibitórios, respectivamente. Para mais detalhes consulte a seção "Oncogenes e Supressores de Tumores Não São Limitados pelo Local da Doença".

Tabela 181-2

ROMPIMENTO DA VIA PRB-E2F NO CÂNCER

PROTEÍNA	GENE	ALTERAÇÕES COMUNS NO CÂNCER
pRB	*RB1* (supressor de tumores)	Mutação, deleção, metilação
p130	*RB2* (supressor de tumores)	Mutação
Ciclina D1	*CCND1* (oncogene)	Ativação da transcrição, amplificação, rearranjo cromossômico
Ciclina E	*CCNE1* (oncogene)	Amplificação
Cdk4	*CDK4* (oncogene)	Amplificação, mutação
$p16^{INK4a}$	*CDKN2A* (supressor de tumores)	Deleção, metilação
$p27^{KIP1}$	*CDKN1B* (supressor de tumores)	Regulação negativa pós-transcricional

O p53 é o gene supressor de tumor mais comumente mutado, com mutações observadas em cerca de 50% de todos os cânceres humanos. Mutações germinativas no p53 são responsáveis pela síndrome de Li-Fraumeni (Tabela 181-1). O p53 é conhecido como "o guardião do genoma", porque é um elemento central no sistema que avalia danos no DNA e a aptidão interna da célula para se dividir. Danos no DNA conduzem à ativação da transcrição de p53, a qual tem dois efeitos principais, dependentes da gravidade dos danos. Se os danos do DNA não são muito graves, o p53 pode induzir a interrupção do ciclo celular pelo aumento da expressão do inibidor cdk, $p21^{CIP1}$, o qual ativa a via da pRB inibidora do crescimento. Isso dá tempo para o DNA ser reparado antes da iniciação da replicação. Com danos ao DNA mais graves, o p53 induz a apoptose através da regulação positiva de proteínas pró-apoptóticas, como PUMA e Bax. Além das mutações do p53, a ativação de oncogenes, como *MDM2*, ou a perda de supressores tumorais, como $p14^{ARF}$, pode perturbar a atividade do p53 na célula cancerosa (Fig. 181-3).

A importância do p53 e da via de pRB-E2F para o desenvolvimento do câncer pode ser vista no direcionamento dessas vias pelos vírus tumorais de DNA. Por exemplo, os oncogenes E6 e E7 do papilomavírus sinalizam o p53 para degradação e previnem a ligação da pRB ao E2F, respectivamente.

Características críticas do fenótipo do câncer

À medida que as células acumulam mutações oncogênicas elas progressivamente ganham a capacidade de contornar os mecanismos normais que controlam a homeostase do tecido. Apesar de diversos conjuntos de mutações poderem levar ao câncer, há um conjunto de características gerais que devem ser adquiridas para que os tumores se desenvolvam. Essas mudanças fenotípicas foram chamadas de "marca característica do câncer" e incluem a capacidade de sustentar o crescimento e resistir a sinais inibidores de crescimento, resistir à apoptose, estimular a angiogênese, adquirir imortalidade replicativa, metastatizar, desregular a energética celular e evitar a destruição imunológica (Tabela 181-3). Essas características essenciais, juntamente com outros fatores que têm um impacto direto no desenvolvimento do câncer e seu tratamento clínico, são discutidos a seguir.

Tabela 181-3

As marcas características do câncer

- Sinalização proliferativa mantida
- Evasão a supressores de crescimento
- Invasão ativadora e metastatização
- Permissão para imortalidade replicativa
- Indução de angiogênese
- Resistência à morte celular
- Desregulação da energética celular
- Evasão à destruição imune

As "marcas características do câncer" compreendem essas capacidades biológicas adquiridas durante as múltiplas fases de desenvolvimento de tumores em humanos. Subjacentes a tais marcas características estão "características permissoras", incluindo a instabilidade e a mutação do genoma e a inflamação promotora de tumor. Além das próprias células do câncer, os tumores recrutam um repertório de células ostensivamente normais que contribuem para a aquisição de traços característicos por meio da criação de um "microambiente tumoral."

Adaptado de Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144:646-674.

Proliferação Celular Sustentada

A homeostase do tecido normal é regulada pelo balanço entre os sinais que promovem a proliferação e aqueles que inibem a proliferação e induzem a diferenciação. Múltiplas mutações oncogênicas liberam as células cancerígenas dessa regulação, por diminuir sua dependência a fatores de crescimento e enfraquecer sua sensibilidade aos sinais negativos. Conforme observado anteriormente, a direta ruptura da regulação do ciclo celular através da via da pRB-E2F e a ativação de vias de sinalização de promoção de crescimento, pela ativação de oncogenes e inativação de supressores de tumor, isolam as células de câncer da necessidade de fatores de crescimento e dos efeitos dos sinais negativos de crescimento. Do mesmo modo, a perda de p53 contribui para a contínua proliferação na presença de alterações genéticas que normalmente provocariam a interrupção do crescimento.

Imortalidade Replicativa

Mesmo na presença de contínuos sinais positivos de crescimento a maioria das células em tecidos normais tem um potencial replicativo limitado. Uma vez que esse limite seja atingido, as células ou entram em senescência ou morrem por apoptose (ver mais adiante). Portanto, para um câncer crescer até um tamanho em que se torne clinicamente relevante esse limite deve ser superado. Um dos principais fatores que limitam o potencial replicativo é o encurtamento dos cromossomos durante a replicação. O material genético na extremidade dos cromossomos é protegido contra essa perda por sequências repetitivas de DNA, conhecidas como telômeros. Os telômeros também formam estruturas especializadas que protegem os cromossomos de exonucleases celulares e de fusão por junção não homóloga das extremidades. As células da linha germinativa e algumas células-tronco expressam uma enzima, a telomerase, que é capaz de prolongar os seus telômeros após a replicação. No entanto, para a maioria das células do corpo a replicação conduz a um progressivo encurtamento dos telômeros, até que se tornem incapazes de proteger os cromossomos; as extremidades do DNA são então reconhecidas como danos no DNA, e a célula se torna senescente ou entra em apoptose. As células tumorais escapam desse destino através da aquisição de mecanismos para manter o comprimento dos telômeros acima do mínimo crítico. Isso se deve principalmente à reexpressão da telomerase ou, menos comumente, a um mecanismo baseado em recombinação. A perda de telômeros pode também contribuir para a instabilidade genética, visto que defeitos na resposta a danos no DNA podem permitir a continuação da replicação na presença de fusões cromossômicas associadas à perda de telômeros.

Apoptose

A apoptose é um mecanismo fisiológico de morte celular programada que envolve uma cascata de proteases, levando à ativação de caspases executoras. É induzida tanto por sinais externos quanto por sinais internos, e é essencial para o desenvolvimento e o controle de danos nos tecidos. Muitas das alterações que levam ao câncer também desencadeiam a apoptose, principalmente através da via intrínseca. Estas incluem a ativação de oncogenes, a atividade da E2F não controlada, devido à inativação da via da pRB, e os danos no DNA. Assim, a progressão do câncer requer mecanismos para superar essas respostas apoptóticas. Um importante mecanismo de apoptose que resulta de anormalidades intrínsecas celulares envolve a liberação de citocromo *c* das mitocôndrias, o que leva à ativação de caspases citoplasmáticas. Os supressores de tumor Bax e Bim medeiam a liberação do citocromo *c*, enquanto o oncogene *Bcl2* inibe a sua liberação. Outro mecanismo através do qual a apoptose é reduzida em células de câncer envolve a regulação positiva de inibidores das proteínas de apoptose (p. ex., a survivina, XIAP, cIAP) que podem suprimir diretamente a atividade da caspase. Alterações na expressão de proteínas de sobrevivência podem resultar da mutação de oncogenes e supressores tumorais ou da ativação oncogênica de vias de sinalização de pró-sobrevivência, como as vias que envolvem os fatores de transcrição Akt e NF-κB. Como referido antes, a perda de atividade do p53 é um dos principais contribuintes para a resistência à apoptose em células cancerígenas.

Embora essas alterações ajudem a reduzir o efeito de alterações pró-apoptóticas associadas ao desenvolvimento do tumor, a apoptose é prevalente em muitos tumores, e as células cancerígenas continuam sendo sensíveis a sinais apoptóticos. Essa suscetibilidade constitui uma grande parte da base para a seletividade dos agentes quimioterápicos citotóxicos, e alterações que afetam a apoptose representam um mecanismo de resistência a fármacos no câncer.

Respostas de Estresse

O acúmulo de lesão genética e mutações, juntamente com o ambiente hostil em que os tumores se desenvolvem, impõe um estresse significativo sobre as células cancerígenas. As células respondem a esse estresse provocando uma resposta de estresse caracterizada pela sobrerregulação de proteínas *chaperones*. As proteínas chaperones, como a proteína de choque térmico hsp90 e hsp70, desempenham um papel central na regulação no *folding* das proteínas e são expressas, em condições normais, em níveis baixos. Sob estresse essas proteínas se tornam limitantes, e sua sobrerregulação protege as células contra os efeitos deletérios da desnaturação de proteínas e reduz a apoptose. As células cancerígenas, caracteristicamente, têm uma resposta de estresse constitutiva e são dependentes de níveis elevados de proteínas chaperones para sua sobrevivência. De modo notável, muitos oncogenes são altamente dependentes de chaperones para a sua atividade, tornando essas proteínas alvos potenciais para a terapia do câncer. Embora não haja terapias antichaperones aprovadas até agora, várias — especialmente aquelas cujo alvo é a hsp90 — mostraram-se promissoras em ensaios clínicos.

Angiogênese

Sem a capacidade de recrutamento de novos vasos sanguíneos através da angiogênese, os tumores são dependentes da difusão de oxigênio e nutrientes a partir do tecido circundante e podem crescer apenas alguns milímetros de diâmetro. A angiogênese é uma resposta fisiológica normal que é essencial para o normal desenvolvimento e cicatrização de feridas, mas é latente na maioria dos tecidos adultos. Ela é regulada por um equilíbrio de sinais pró-angiogênicos e antiangiogênicos; vários fatores mudam esse equilíbrio, favorecendo a angiogênese no câncer. A hipóxia, que se desenvolve em tumores à medida que eles crescem além do limite de difusão do oxigênio, é a principal indutora fisiológica da angiogênese. Além disso, a ativação da sinalização oncogênica e a perda de supressores tumorais conduzem diretamente à secreção de fatores angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator básico de crescimento de fibroblastos (bFGF), além da regulação negativa de fatores antiangiogênicos, como o Tsp-1. Muitos tumores também recrutam um número significativo de células inflamatórias que segregam fatores pró-angiogênicos. A angiogênese em tumores difere dos tecidos normais; a vascularização do tumor não está devidamente organizada. Os vasos sanguíneos em tumores são vazantes à água e às macromoléculas, o que leva a um aumento na pressão intratumoral. Esses vasos são também propensos a entrar em colapso, conduzindo a grandes áreas de tumor que permanecem hipóxicas. As propriedades dos vasos tumorais podem apresentar um problema para a terapia do câncer, particularmente para aqueles que necessitam de oxigênio (p. ex., radiação ionizante).

A angiogênese é um alvo atrativo para o tratamento do câncer, e agentes que têm como alvo esse processo já entraram em uso. O bevacizumabe, um anticorpo monoclonal que inibe a angiogênese através da ligação ao VEGF-A, foi aprovado para o tratamento do glioblastoma refratário. Vários inibidores de cinases multialvo aprovados que bloqueiam os receptores de VEGF, como pazopanibe, sorafenibe e sunitinibe, podem também atuar em parte através de efeitos na angiogênese.

Invasão e Metástase

Para a maioria dos tumores sólidos a principal ameaça clínica vem da sua capacidade para metastatizar. A metástase é um processo complexo de várias etapas que envolve invasão local, entrada de substâncias estranhas no interior de um vaso sanguíneo, sobrevivência no sistema circulatório, extravasamento e colonização. Um mecanismo fundamental subjacente a esse processo é a transição epitelial-mesenquimal (EMT), caracterizada pela perda de junções célula-célula e polaridade em conjunto com o ganho de marcadores mesenquimais, tais como a vimentina. A EMT, que está normalmente envolvida na dispersão de células, no desenvolvimento e na regeneração de tecidos, é subvertida em células de câncer, o que lhe permite obter maior capacidade migratória, invasividade e aumento da resistência à apoptose. A EMT também tem sido associada à aquisição de características de células-tronco (ver adiante) e pode, assim, contribuir para a população do local metastático. Múltiplos fatores de transcrição, incluindo Snail, Slug e Zeb1, bem como miRNAs, cooperam com as alterações da sinalização oncogênica para induzir EMT em células cancerígenas. Além de alterações inerentes às células, fatores ambientais, incluindo a hipóxia e a interação dos tecidos, modulam a EMT.

Uma mudança principal que promove a EMT é a regulação negativa da E-caderina, um componente de junções aderentes e um supressor de tumor na via Wnt/β-catenina. Em muitos casos as células tumorais somente são submetidas à EMT parcial, com o grau de EMT variando dentro de um tumor ou entre tumores diferentes. Além disso, a EMT é reversível, e as células podem sofrer transição mesenquimal-epitelial (MET), o que contribui para o estabelecimento de tumores em locais metastáticos.

Microambiente do Tumor

Um tumor não consiste apenas em células de câncer transformadas, mas representa um tecido complexo que também inclui uma grande variedade de células do estroma. A importância dos componentes do estroma no fenótipo tumoral é realçada pelo fato de que quatro dos sete genes no perfil genético utilizado pelo recém-desenvolvido ensaio do Oncotype DX Colon Cancer, para predizer o risco de recorrência no câncer de cólon, são fatores estromais. A progressão do câncer ocorre dentro do contexto de interações complexas entre os múltiplos tipos de células, que podem ser os principais condutores da evolução das células tumorais. Por exemplo, a capacidade de recrutar células imunes pode gerar uma vantagem significativa para as células tumorais, porque as células inflamatórias intratumorais segregam citocinas e fatores de crescimento que promovem a proliferação de células do tumor e a sua sobrevivência, bem como a angiogênese. O recrutamento de células supressoras do sistema imunológico também ajuda os tumores a escapar da vigilância imunológica (ver adiante). Como resultado, muitos cânceres evoluem para recrutar células inflamatórias, e a infiltração por essas células é muitas vezes observada em biópsias de tumores.

Outros componentes celulares do estroma, p. ex. fibroblastos, também podem secretar fatores de crescimento que suportam a sobrevivência e a proliferação das células cancerígenas. A interação direta das integrinas nas células cancerígenas com a matriz extracelular e outras células também estimula a tumorigênese através da ativação da cinase de adesão focal (FAK) e várias vias de sinalização oncogênica, incluindo a sinalação das vias Mek/Erk e PI-3K/Akt (Fig. 181-2).

A Resposta Imune ao Câncer

Evidências cumulativas indicam que a vigilância imunológica e a remoção de células imunogênicas transformadas apresentam uma barreira fisiológica ao desenvolvimento de câncer. As células cancerígenas podem desenvolver uma série de mecanismos para se evadirem do sistema imune. Elas podem reduzir o reconhecimento imunológico através da regulação negativa dos principais antígenos da classe I do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) ou por expressão de proteínas supressoras do sistema imunológico, como a PD-L1. As células cancerígenas também têm efeitos diretos sobre o sistema imunológico. Elas secretam fatores como o TGF-β, VEGF e IL-10 que reduzem a resposta imune, potenciam os pontos de controle imunológicos e recrutam células T_{reg} e outras células imunossupressoras.

A exploração da resposta imune para a terapia do câncer está ganhando força na clínica.[7] Uma importante estratégia na terapia imune é reforçar a resposta antitumoral alvejando os pontos de controle do sistema imunológico. O ipilimumabe, um anticorpo humanizado aprovado para o tratamento do melanoma, estimula a ativação de células T por meio do bloqueio da coinibição CTLA-4 mediada. Terapias similares direcionadas a pontos de controle mediados por PD-1/PD-L1 têm, recentemente, demonstrado eficácia clínica substancial. As células cancerígenas também expressam antígenos que podem ser utilizados em terapias com vacinas. Estes incluem os antígenos do câncer do testículo, que são normalmente apenas expressos em células da linha germinativa (p. ex., NY-ESO-1), e antígenos específicos de tecidos. A Sipuleucel-T é uma vacina para o câncer, contra a fosfatase ácida prostática (PAP); está aprovada para o câncer de próstata metastático refratário à hormonoterapia. A evidência indica que respostas imunes podem também desempenhar um papel no efeito terapêutico de anticorpos concebidos para se direcionarem a oncogenes específicos (ver a seguir e Tabela 181-4).

Tabela 181-4

Terapias dirigidas do câncer

AGENTE TERAPÊUTICO	TIPO	ALVO	DOENÇA	INDICAÇÃO	TESTE ASSOCIADO
Imatinibe Dasatinibe Nilotinibe	Pequena molécula	BCR-ABL	LMC, LLA	Cromossomo Filadélfia positivo	Análise citogenética, FISH, PCR
Ponatinibe Bosutinibe	Pequena molécula		LMC e LMA resistentes à terapia prévia com inibidor da tirosina cinase	Cromossomo Filadélfia positivo	Análise citogenética, FISH, RT-PCR
Imatinibe	Pequena molécula	c-Kit	Tumores do estroma gastrointestinais	CD117 (c-Kit) positivo	Imuno-histoquímica (c-Kit PharmDx)
Cetuximabe Panitumumabe	Anticorpo monoclonal	EGFR	Câncer colorretal, de cabeça e pescoço	*KRAS* do tipo selvagem no câncer do cólon	PCR (Kit *therascreen* KRAS RGQ)
Gefitinibe Erlotinibe	Pequena molécula	EGFR	NSCLC	EGFR mutante	PCR (Kit *therascreen* EGFR RGQ PCR, teste de mutação cobas® EGFR)
Tramatenibe Dabrafenibe Vemurafenibe	Pequena molécula	B-Raf	Melanoma	BRAF mutante V600	PCR (THxID, Teste de mutação cobas® 4800 BRAF V600)
Trastuzumabe	Anticorpo monoclonal	Her2	Mama, estômago, gastroesofágico	Her2-positivo	Imuno-histoquímica (PATHWAY, InSite, Bond Oracle, HercepTest), FISH (Inform, PathVysion, SPOT-Light, HER2 CISH PharmDx)
Lapatinibe	Pequena molécula	Her2, EGFR	Mama	Her2-positivo, resistente a trastuzumabe	
Everolimo	Pequena molécula	mTOR	Mama, pancreático, células renais, astrocitoma		
Bevacizumabe	Anticorpo monoclonal	VEGF	NSCLC, colorretal metastático, renal metastático, glioblastoma		
Ipilimumabe	Anticorpo monoclonal	CTLA-4	Melanoma		

Testes associados entre parênteses são testes estipulados pela U.S. Food and Drug Administration para certos usos do fármaco correspondente.

LLA = leucemia linfoblástica aguda; LMC = leucemia mieloide crônica; FISH = hibridização fluorescente *in situ*; NSCLC = câncer de pulmão não pequenas células; PCR = reação em cadeia da polimerase.

Metabolismo Energético

As células cancerígenas envolvem alterações no metabolismo de energia, conhecido como efeito de Warburg. Este é caracterizado por um grande aumento na absorção da glicose, que é preferencialmente canalizada para a glicólise em vez da respiração aeróbia. Alterações oncogênicas que fundamentam essas mudanças na absorção e no metabolismo de glicose incluem o aumento da sinalização PI-3K/Akt/mTOR, bem como a regulação positiva de c-Myc e fator-1α induzível por hipóxia (HIF-1α). Um papel direto da alteração do metabolismo na carcinogênese[8] é suportado por mutações que afetam a succinato desidrogenase em paragangliomas hereditários (Tabela 181-1), succinato desidrogenase ou fumarato hidratase em alguns carcinomas de células renais e isocitrato desidrogenase-1 e -2 (*IDH1*, *IDH2*) em gliomas. Embora a exata vantagem conferida pelo efeito Warburg continue sem ser estabelecida, uma explicação racional é que o aumento da glicólise fornece muitos dos intermediários necessários para a síntese macromolecular e pode, assim, ser necessário para sustentar o crescimento do tumor. Em alguns casos pode também refletir uma adaptação à hipóxia em tumores. O metabolismo energético alterado tem atraído a atenção como um potencial biomarcador e alvo para terapia do câncer, com a 2-desoxiglucose e os inibidores de 6-fosfofructo-2-cinase e piruvato cinase M2 já testados em ensaios clínicos. O aumento da captação de glicose nas células cancerígenas está também subjacente ao uso da tomografia por emissão de pósitrons para a visualização de tumores *in vivo*.

Câncer de Células-tronco

Tecidos normais em proliferação contêm células-tronco pluripotentes, autorrenováveis, que têm elevado potencial proliferativo e podem diferenciar-se em todos os tipos de células do tecido. A divisão de células-tronco dá origem a células-tronco filhas e a células mais diferenciadas, amplificando transientemente as células progenitoras. As células amplificadoras transientes, em seguida, continuam a amplificar-se e a dividir-se, diferenciando-se progressivamente para dar lugar a todo o espectro de componentes celulares de um tecido. As células-tronco são raras dentro dos tecidos e usualmente se dividem muito lentamente, sendo a maior parte da proliferação que é responsável pela renovação do tecido realizada pela população de amplificação transiente. As células-tronco podem também ser encontradas em tecidos que são tradicionalmente considerados como não proliferativos, onde elas permanecem quiescentes até serem necessárias para a reparação dos tecidos.

Evidências crescentes indicam que as células cancerígenas não são células fenotipicamente idênticas, mas estão organizadas de forma semelhante aos tecidos proliferativos. A análise de tumores sólidos e cânceres hematopoiéticos revelou a presença de populações de células que possuem um elevado potencial para regenerar os cânceres, ao passo que a maioria das células cancerígenas tem um potencial regenerador negligenciável. Além disso, essas células podem regenerar tumores que recapitulam a heterogeneidade das malignidades originais. Tais células são análogas às células-tronco de tecido normal, no que diz respeito à sua capacidade de autorrenovação e regeneração do "tecido", e são, portanto, referidas como células-tronco do câncer. Essa analogia é reforçada pelo fato de que as células-tronco do câncer expressam muitos dos marcadores que diferenciam as células-tronco nos tecidos dos quais o câncer surgiu. Além de sua capacidade de autorrenovação, as células-tronco do câncer diferem da maior parte das células cancerígenas no sentido de que elas têm uma lenta divisão e são relativamente resistentes à quimioterapia. Apesar dessas diferenças, a relação precisa entre as diferentes populações de células cancerígenas ainda não foi estabelecida. Por exemplo, a EMT pode induzir um fenótipo tipo células-tronco cancerígenas, abrindo a possibilidade de que a aquisição de "estaminalidade" em células cancerígenas seja um processo dinâmico, com células capazes de entrar e sair do estado de células-tronco em resposta ao microambiente ou a outros estímulos.

Qualquer que seja a natureza das células-tronco do câncer, a presença de uma população de células resistentes aos medicamentos com capacidade de autorrenovação exigiu um reestudo dos critérios pelos quais os tratamentos de câncer são avaliados. Tratamentos que não matam a população de células-tronco do câncer resultam em recaída, não importa o quão eficientemente eles diminuam o câncer. O desenvolvimento de futuros regimes de tratamento terá de considerar a eficácia contra a menor população de células-tronco cancerígenas, que podem ser difíceis de detectar após o tratamento.

Heterogeneidade do Tumor

Além da heterogeneidade fenotípica relacionada com a presença de células-tronco, os cânceres mostram uma considerável heterogeneidade genética e morfológica intra e interpacientes.[9] A instabilidade genética associada ao desenvolvimento do câncer, em conjunto com a natureza aleatória das mutações oncogênicas, suporta desvios genéticos e a coevolução de células cancerígenas com lesões genéticas diferentes dentro de um tumor. A heterogeneidade morfológica nos tumores é particularmente notória no estroma, que é afetado não só pela capacidade do câncer em recrutar diferentes tipos de células, mas também por fatores aleatórios, como a profundidade do tumor, as variações na vascularização e as diferenças no tecido circundante. A resultante variação no microambiente produz diferentes pressões evolutivas que selecionam para a heterogeneidade regional dentro das células de um tumor. Mesmo em cânceres aparentemente homogêneos, que surgem da expansão clonal das células geneticamente idênticas, pequenas variações no microambiente podem permitir a sobrevivência de subpopulações de células geneticamente distintas.

A heterogeneidade entre os tumores tem implicações para a terapia que são análogas às observadas com as células-tronco. Seria de se esperar que populações geneticamente distintas em diferentes microambientes apresentassem uma desigual suscetibilidade ao tratamento. Assim, os cânceres heterogêneos são suscetíveis de ter subpopulações de células resistentes que possam se evadir da terapia e levar a uma recaída. Esta é uma preocupação particular nas metástases, que são expostas a pressões ambientais distintas do tumor original.

Aproveitamento da biologia tumoral para terapias direcionadas

Terapias Direcionadas

O conhecimento da biologia que fundamenta o desenvolvimento do câncer está sendo aproveitado na clínica,[10] com um número crescente de medicamentos que visam alterações moleculares no câncer sendo avaliados em pacientes (Tabela 181-4). A promessa dessas terapias é que por direcionamento a alterações específicas no câncer possam ser desenvolvidos tratamentos altamente eficazes que não tenham os efeitos secundários associados à quimioterapia citotóxica tradicional. A maioria dos agentes na clínica tem como alvo direto as vias oncogênicas, com a maioria dos agentes aprovados sendo pequenas moléculas que têm como alvo proteínas cinases ou anticorpos que interrompem a sinalização de receptores da superfície celular (Tabela 181-4). Outra estratégia consiste em explorar o potencial de "letalidade sintética" que resulta de alterações oncogênicas, como observado na suscetibilidade das células com mutações BRCA1 ou BRCA2 aos inibidores de PARP (ver seção "Instabilidade Genômica e Desenvolvimento de Câncer").

Pela sua natureza, as terapias dirigidas são eficazes apenas em tumores com mutações relevantes. Mutações específicas podem ser comuns em tumores de um determinado local, levando a que terapias direcionadas sejam associadas a tipos específicos de câncer (p. ex., inibidores de HER2 e o câncer de mama, os inibidores de EGFR no câncer do pulmão e cólon); no entanto, apenas uma subpopulação de tumores em um local de doença específico será suscetível a qualquer terapia direcionada. Por exemplo, embora os cânceres de mama com superexpressão de HER2 sejam sensíveis ao trastuzumabe (Tabela 181-4), eles representam apenas 20% a 25% de todos os cânceres de mama; além disso, a maioria desses tumores da mama que expressam HER2 não respondem a inibidores HER2. Os tumores também podem ter mutações nos componentes a jusante de uma via de sinalização que nega a ação de um fármaco. Por exemplo, B-Raf encontra-se a jusante do EGFR e, assim, inibidores do EGFR não são eficazes para tumores que transportem mutações de ativação no B-Raf, mesmo que sobre-expressem EGFR. Como resultado, a aplicação de terapias direcionadas exige o teste do tumor a fim de determinar se têm o perfil genômico correto para responder ao tratamento fornecido. A ótima utilização dos agentes direcionados exige que a mutação apropriada ou outra anormalidade molecular esteja presente (Tabela 181-4). Muitos novos medicamentos direcionados estão sendo aprovados pela U.S. Food and Drug Administration, em conjunto com um teste diagnóstico acompanhante para a identificação de alvos terapêuticos relevantes.

O uso de testes genéticos e de terapias-alvo está atenuando a classificação de câncer com base no local da doença. O fato de mudanças genéticas similares poderem ocorrer em cânceres de diferentes órgãos significa que o mesmo medicamento pode ser adequadamente usado para o mesmo alvo molecular em cânceres originários de diferentes histologias (Tabela 181-4). Isso, juntamente com a observação de que apenas um subconjunto de cânceres responde a um tratamento dirigido, sugere que no futuro a classificação de tumores com base nas anormalidades genéticas que eles contêm possa ser mais relevante para a escolha da terapia do que os tecidos de onde derivam.

Eficácia e Resistência Associada a Terapias Direcionadas

Quando as mudanças genéticas apropriadas estão presentes, as terapias dirigidas podem ser extraordinariamente eficazes, em especial em cânceres homogêneos que são originados de uma única lesão genética bem definida. Isso pode ser visto na LMC positiva para o cromossomo Filadélfia, que resulta da atividade aberrante da tirosina cinase do oncogene *BCR-ABL* (Cap. 184). O imatinibe, um inibidor da Abl (juntamente com PDGFRα e c-Kit), é bastante eficaz no tratamento de pacientes com LMC em fase crônica, transformando essa doença uniformemente fatal em uma doença com uma sobrevivência de cerca de 90% em sete anos. É importante notar que, apesar da eficácia clínica do imatinib a maioria dos pacientes com ele tratados mantém a doença residual, e verifica-se recorrência quando o tratamento é interrompido. Isso de fato acontece na maioria das terapias dirigidas que são determinadas para o tratamento contínuo até a recorrência da doença. Assim, mesmo terapias direcionadas bem-sucedidas podem não curar o câncer, mas transformá-lo em uma condição crônica que requer tratamento contínuo para manter o benefício do paciente.

Devido à sua especificidade, a maioria das terapias dirigidas é particularmente vulnerável ao desenvolvimento de resistências resultantes de mutações que produzem alterações na proteína-alvo. As mutações que afetam a ligação do fármaco ou induzem a superexpressão (como a amplificação) podem tornar ineficaz uma terapia

direcionada. A instabilidade genética presente em tumores, juntamente com a necessidade de tratamento crônico com esses agentes, agrava esse problema. A resistência resultante da mutação do alvo pode ser superada pela utilização de agentes que sejam insensíveis à mutação. Por exemplo, inibidores de tirosina cinase, como dasatinibe, nilotinibe ou ponatinibe, podem ser eficazes contra BCR-ABL resistente ao imatinibe. Se a resistência é o resultado de mutações em outra proteína que reduz a dependência de um alvo em particular, as outras proteínas podem ser direcionadas caso sejam conhecidas. Por exemplo, o inibidor do B-Raf, dabrafenibe (Tabela 181-4), está sendo testado em combinação com inibidores do EGFR para o tratamento de tumores que são resistentes aos inibidores do EGFR devido à mutação do B-Raf ativada por V600 (Fig. 181-2).

Embora as terapias direcionadas tenham provado ser altamente eficazes para cânceres homogêneos, elas têm uma eficácia mais limitada na maioria dos tumores mais heterogêneos. Isso pode ser visto na LMC, na qual o imatinibe tem eficácia limitada em pacientes com crise blástica, em que se acumularam lesões moleculares adicionais (Cap. 184). Terapias dirigidas estão disponíveis para prolongar a sobrevida dos pacientes adequadamente selecionados, mas na maioria dos casos esses tratamentos dão origem a respostas transientes, com rápido aparecimento da doença resistente. A falha do tratamento pode resultar de mutações *de novo* ou de subpopulação/populações preexistente(s) de células resistentes, presentes nos tumores heterogêneos. O rápido aparecimento de tumores resistentes indica que a heterogeneidade do tumor é uma preocupação particular. A utilização de terapias de combinação, em que os agentes-alvo são combinados com o regime de quimioterapia convencional ou com outras terapias específicas, é uma estratégia que pode aumentar a eficácia desses agentes (p. ex., pertuzumabe, um anticorpo monoclonal dirigido ao HER2, foi aprovado para terapia combinada com trastuzumabe e docetaxel no câncer de mama).

Efeitos Colaterais das Terapias Dirigidas

Embora as terapias dirigidas possam não ter a toxicidade sistêmica da quimioterapia tradicional, elas não são desprovidas de efeitos colaterais. Com quimioterapias tradicionais a janela terapêutica se baseia na aumentada suscetibilidade das células cancerígenas aos seus efeitos citotóxicos, e o tratamento é limitado pela dose máxima tolerada (DMT). Contudo, o conceito de DMT é menos adequado para terapias específicas, em que os efeitos secundários são uma consequência direta da ação pretendida do medicamento. A maioria dos oncogenes tem equivalentes celulares normais (proto-oncogenes) que regulam a homeostase nos tecidos não tumorais. Uma vez que os proto-oncogenes possam ser inibidos pelos agentes dirigidos, a ruptura na homeostase do tecido normal pode, em alguns casos, ser uma consequência inevitável das terapias específicas. Em muitas situações, tais como na erupção cutânea observada com inibidores de EGFR, os efeitos secundários podem indicar se o alvo do fármaco está sendo alterado. Efeitos colaterais graves de terapias direcionadas, tais como problemas cardíacos associados a inibidores do HER2, são raros e geralmente passíveis de serem revertidos após a cessação do tratamento.

Perfilamento Genético e Medicina Personalizada

O desenvolvimento de terapias do câncer molecularmente orientadas abre a possibilidade de o tratamento poder ser adaptado para o defeito específico do câncer de um paciente individual. Tal abordagem personalizada da terapia do câncer tornou-se possível com os recentes avanços tecnológicos no sequenciamento de DNA que permitem a determinação de perfis mutacionais de tumores individuais em um curto intervalo de tempo. As tecnologias atualmente em desenvolvimento incluem plataformas baseadas em matrizes para análise de mutações em genes de interesse, sequenciamento profundo de potenciadores conhecidos da tumorigênese (*i. e.*, leituras repetidas da sequência de interesse) e sequenciamento do genoma completo ou do exoma (Cap. 43). Cada abordagem tem suas vantagens e desvantagens. Por exemplo, o sequenciamento profundo pode identificar mutações em subpopulações de células que podem ser negligenciadas por outros métodos, mas essa abordagem é mais cara e demorada. Por outro lado, as abordagens que rapidamente testam um número limitado de genes podem deixar escapar alterações que seriam identificadas no sequenciamento de todo o genoma/exoma. Assim, a melhor estratégia para a medicina personalizada continua em aberto. Como a análise é normalmente realizada em biópsias de tumores primários, o problema da heterogeneidade regional em tumores e potenciais diferenças genéticas em metástases também precisa ser analisado para a implementação bem-sucedida de tratamentos mais personalizados.

O perfilamento genético dos tumores também pode ser usado para obter informação do prognóstico. O nosso crescente conhecimento da biologia e da genética do câncer tem conduzido ao desenvolvimento de assinaturas de mutação e expressão que estão associadas a vários fenótipos de câncer. Como resultado, vários ensaios comerciais que utilizam o estado mutacional de um painel de genes para prever o risco de recorrência e/ou agressividade de cânceres de mama (p. ex., MammaPrint, Oncotype DX), do cólon (p. ex., Oncotype DX) e da próstata (p. ex., Prolaris, Oncotype DX) estão agora disponíveis para uso na prática clínica.

Referências Gerais

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144:646–674.
2. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer genome landscapes. *Science*. 2013;339:1546–1558.
3. Kidane D, Chae WJ, Czochor J, et al. Interplay between DNA repair and inflammation, and the link to cancer. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2014;49:116–139.
4. Menck CF, Munford V. DNA repair diseases: what do they tell us about cancer and aging? *Genet Mol Biol*. 2014;37(1 suppl):220–233.
5. Tsai HC, Baylin SB. Cancer epigenetics: linking basic biology to clinical medicine. *Cell Res*. 2011;21:502–517.
6. Palanichamy JK, Rao DS. miRNA dysregulation in cancer: towards a mechanistic understanding. *Front Genet*. 2014;5:54: doi:10.3389/fgene.2014.00054; eCollection 2014.
7. Lizée G, Overwijk W, Radvanyi W, et al. Harnessing the power of the immune system to target cancer. *Annu Rev Med*. 2013;64:71–90.
8. Frezza C, Pollard P, Gottlieb E. Inborn and acquired metabolic defects in cancer. *J Mol Med (Berl)*. 2011;89:213–220.
9. Almendro V, Marusyk A, Polyak K. Cellular heterogeneity and molecular evolution in cancer. *Annu Rev Pathol*. 2013;8:277–302.
10. Huang M, Shen A, Ding J, et al. Molecularly targeted cancer therapy: some lessons from the past decade. *Trends Pharmacol Sci*. 2014;35:41–50.

No Brasil

A síndrome de Li-Fraumeni (LFS) é uma doença rara (1:5.000-20.000 nascidos vivos), que resulta em uma predisposição à ocorrência de determinados cânceres ao longo da vida (sarcomas, mama, sistema nervoso central, adrenal). Menos frequentemente há relação com outros cânceres (linfomas, pulmão, estômago, melanoma, germinativos). Essa predisposição acontece por mutações que comprometem o gene supressor tumoral TP53 (cromossomo 17p3) em cerca de 70% dos casos da LFS típica e 40% dos casos atípicos (síndromes Li-Fraumeni-like).

A penetrância das mutações de TP53 aos 30 anos chega a 50%, com um risco estimado acima de 90% de neoplasia ao longo da vida. Estimativas internacionais sugerem ocorrência de mutações de TP53 em 1:5.000 indivíduos.

Em 2006 um grupo de pesquisa do Hospital AC Camargo identificou uma elevada prevalência de uma mutação específica do TP53 (R337H) em famílias com LFS. Estudos subsequentes evidenciaram uma ocorrência dessa mutação em 0,3% da população dessa região do Brasil (SP, PR, SC, RS), com frequência de 1:300 indivíduos, muito mais elevada do que a ocorrência de outras mutações da TP53. Isso implica em mais de 300.000 indivíduos portadores da síndrome nas regiões Sul e Sudeste do país. O risco cumulativo de neoplasia nessas pessoas é de 50-70%, conferindo um fenótipo mais leve do que a mutação que ocorre nos demais países. Essa característica pode ter permitido a disseminação da mutação ao longo dos anos.

Bibliografia

Achatz MIW, et al. The TP53 mutation, R337H, is associated with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndromes in Brazilian families. *Cancer Letters*. 2007;245:96–102.

Achatz MIW, et al. Highly prevalent TP53 mutation predisposing to many cancers in the Brazilian population: a case for newborn screening? *The Lancet Oncology*. 2009;10:920–925.

Piovesan GC. *Prevalência do alelo R337H TP53 no Estado do Paraná. Tese de Doutorado*. Universidade Federal do Paraná; 2006.

Síndromes mielodisplásicas

David P. Steensma

Richard M. Stone

Definição

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são um grupo heterogêneo de síndromes de falência da medula óssea, caracterizadas coletivamente por hematopoiese ineficaz resultando em citopenias no sangue periférico, mais comumente anemia. As SMDs têm tendência a evoluir ao longo do tempo, e existe o risco de progressão para leucemia mieloide aguda (LMA), a qual é arbitrariamente definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a presença de 20% ou mais de células mieloides imaturas — blastos — no sangue ou na medula óssea.

Embora alguns investigadores acreditem que a SMD não deve ser considerada uma forma de câncer, porque alguns casos permanecem estáveis durante muitos anos e alguns pacientes têm uma fisiopatologia dominada pela supressão autoimune de células progenitoras hematopoiéticas, assemelhando-se a uma anemia aplástica, as SMDs são classificadas como neoplasias mieloides pela OMS e outras organizações. Muitas das mutações de genes somáticos que são recorrentes nas SMDs também estão presentes na LMA e outras neoplasias mieloides, e há tipicamente um ou apenas algunsclones mutantes na medula óssea contribuindo para a maior parte da celularidade da medula.[1]

Os critérios mínimos de diagnóstico para SMD, como definidos pela OMS, incluem a presença de uma citopenia significativa e persistente (*i.e.*, hemoglobina <11 g/dL, contagem absoluta de neutrófilos <1.500/mm^3 ou contagem de plaquetas <100.000/mm^3) em conjunto com pelo menos uma das seguintes características: (1) mais do que 5% de blastos na medula óssea, (2) um cariótipo medular anormal, com anomalia cromossômica adquirida que seja consistente com o diagnóstico de SMD, (3) outra evidência de hematopoiese clonal, além do cariótipo medular (p. ex., resultado anormal da hibridização fluorescente *in situ* [FISH] de um painel de sondas dirigidas a anormalidades cromossômicas comumente associadas à SMD), ou (4) mais de 10% das células de qualquer linhagem hematopoiética que aparecem displásicas (*i.e.*, morfologicamente anormais, descrito mais abaixo) em um paciente em que outras causas de morfologia displásica das células, como deficiência nutricional, tenham sido descartadas. Por vezes os pacientes apresentam citopenias persistentes e não cumprem exatamente esses critérios diagnósticos, contudo nenhum outro diagnóstico é evidente após investigação detalhada. Esses distúrbios são, por vezes, denominados *citopenias idiopáticas de significado indeterminado* (CISI), e tais pacientes devem ser acompanhados ao longo do tempo porque apresentam risco de desenvolver SMD plena.[2]

Epidemiologia

A incidência e a prevalência de SMD têm sido difíceis de estimar com precisão, em parte por causa das definições variáveis e terminologias imprecisas historicamente e também porque, até recentemente, casos de SMD não foram capturados pela maioria dos registros de câncer globais. O U.S. National Cancer Institute's Survey, Epidemiology, and End Results (SEER) indica que 10.000 a 12.000 novos casos são diagnosticados nos Estados Unidos a cada ano. No entanto, a análise dos dados das reivindicações de seguros, incluindo as da Medicare, sugere que a incidência real de SMD é muito mais elevada — pelo menos 40.000 novos casos nos Estados Unidos por ano, várias vezes superior à incidência de LMA.[3] Além disso, muitos pacientes geriátricos que têm citopenias de etiologia incerta e que poderão sofrer de SDM são avaliados de forma incompleta (p. ex., não é efetuado um aspirado de medula óssea) e nunca recebem um diagnóstico de SMD.

O principal fator de risco para o desenvolvimento de SMD é o envelhecimento, com a doença sendo consequência de aquisição cumulativa de mutações somáticas em células-tronco da medula óssea. A taxa na qual a SMD é diagnosticada está ligeiramente aumentada em trabalhadores de certas indústrias, como as do petróleo e do setor agrícola, provavelmente devido à exposição a hidrocarbonetos genotóxicos, acelerando a aquisição de tais mutações. Há uma leve predominância do sexo masculino em geral, talvez representando padrões de exposição ocupacional. Na Ásia e na Europa Oriental a SMD é normalmente diagnosticada em idades mais jovens do que no Ocidente; nos Estados Unidos a média de idade em que a SMD é diagnosticada é de 71 anos, enquanto na China é mais perto de 50 anos.

Os indivíduos que foram expostos à radiação ou a certos tipos de quimioterapia citotóxica ionizante (p. ex., agentes alquilantes, como clorambucil ou mefalano, ou inibidores da topoisomerase II, como o etoposídeo ou doxorrubicina) têm um risco aumentado de desenvolvimento de SMD posteriormente. O pico de incidência de diagnóstico de SMD após a exposição a agentes alquilantes ou de radiação é de cinco a dez anos mais tarde, ao passo que após a exposição a um inibidor de topoisomerase é de um a três anos. O risco nunca desaparece inteiramente; mesmo 50 anos após as explosões de bombas atômicas em Hiroshima e Nagasaki, no Japão, os indivíduos expostos à radiação continuaram sendo diagnosticados com SMD numa taxa maior do que a da população não exposta. Diz-se que pacientes com história de exposição à quimioterapia ou à radioterapia têm SMDs relacionadas com a terapia (t-SMD), ou SMD "secundária".

Embora a SMD familiar seja rara, mutações genéticas da linha germinativa em vários genes, incluindo *RUNX1* e *GATA2*, predispõem à SMD.[4] Mutações *RUNX1* estão associadas a um pródromo de trombocitopenia que pode ser confundido com púrpura trombocitopênica imune, enquanto mutações *GATA2* estão associadas a uma história de infecções micobacterianas e monocitopenia.

Fisiopatologia

As SMDs são distúrbios clonais, o que significa que uma ou várias células-tronco ou progenitoras na medula óssea, que contêm mutações somáticas de genes, se expandem e proliferam à custa das células-tronco saudáveis e passam a dominar a medula óssea. Esses clones podem então adquirir mutações adicionais que dão origem a subclones que contribuem para a progressão da doença. O processo de aquisição de mutação somática pode ser acelerado através da exposição à radiação ou a químicos que danifiquem o DNA, tal como indicado anteriormente.

A celularidade da medula óssea é usualmente normal ou aumentada na SMD, mas a apoptose excessiva (*i.e.*, a morte celular programada) de células hematopoiéticas no interior da medula óssea é responsável pelas citopenias do sangue periférico. A excessiva apoptose dentro da medula caracteriza a SMD precoce, mas como a doença progride em direção à LMA e um clone começa a dominar, a apoptose intramedular pode diminuir. Além disso, a diferenciação hematopoiética, que está desordenada mas ainda pode prosseguir nas fases mais precoces da doença, pode se tornar completamente prejudicada em fases tardias, de tal modo que a maioria das células hematopoiéticas tem seu desenvolvimento interrompido na fase de mieloblasto. Se 20% ou mais das células na medula ou no sangue são blastócitos isso é considerado LMA; a SMD, por definição, está associada a menos de 20% de células blásticas.

Grandes ganhos e perdas de material cromossômico dentro de células doentes, incluindo monossomias, trissomias e grandes deleções cromossômicas, são detectáveis por cariotipagem de rotina em metáfase em metade dos pacientes com SMD *de novo* e em mais de 80% dos pacientes com t-SMD.[5] Técnicas genéticas mais recentes, como hibridização genômica comparativa baseada em ensaios conjugados, podem descobrir deleções cromossômicas crípticas em pacientes com SMD que têm resultados normais do cariótipo.

São conhecidos mais de 25 genes que se apresentam recorrentemente mutados na SMD.[6,7] Nenhuma mutação domina; as SMDs estão associadas a uma considerável heterogeneidade genética. Esses genes e a provável função das proteínas que eles codificam estão listados na Tabela 182-1 . Mais de 90% dos pacientes têm pelo menos uma mutação somática clonal detectável, e a maioria dos pacientes com SMD têm várias dessas mutações detectáveis nas suas células de medula. As mutações que afetam a modelação epigenética (p. ex., a metilação do DNA) e a conformação da cromatina (p. ex., interações histonas-DNA) são comuns na SMD, e este pode ser o motivo pelo qual os agentes que afetam a metilação do DNA, como a azacitidina e a decitabina, são eficazes em alguns pacientes. Além disso, as mutações que afetam o *splicing* do pré-mRNA são comuns, especialmente em pacientes com SMD do subtipo anemia refratária com sideroblastos em anel. No entanto, os genes específicos que sofrem erros de *splicing*, dando origem a um fenótipo de SMD, não são claros.

Tabela 182-1

Mutações de genes associadas à smd e classe funcional das proteínas associadas

GENES RECORRENTEMENTE MUTADOS	FREQUÊNCIA DA MUTAÇÃO EM SMD	NOTAS ADICIONAIS
COMPONENTES DO SPLICEOSSOMO (ALTERAM SPLICING PRÉ-MRNA)		
SF3B1	20% a 25%	Fortemente associada à presença de sideroblastos em anel (60% a 80% dos casos de ARSA), muitas vezes ocorre novamente com mutações *DNMT3A*[*]
U2AF1[*]	5% a 10%	Frequentemente ocorre de novo com del(20q)
SRSF2	5% a 10%	Mais frequente em LMMC (25% a 30%), muitas vezes ocorre de novo com mutações *RUNX1*[*] ou *ASXL1*[*]
ZRSR2	5% a 10%	
U2AF2, SFRA1, PRPF40B, SF1	<2% cada	
PADRÕES EPIGENÉTICOS E MODIFICADORES DA CONFORMAÇÃO DA CROMATINA		
TET2	20%	Mais frequente em LMMC (≈40%)
DNMT3A[*]	10% a 15%	Associada a mau resultado após o transplante
SETBP1	5% a 10%	Mais comum em LMMC; mutações germinativas causam a síndrome de Schinzel-Giedion
ASXL1[*]	10% a 20%	Mais frequente em LMMC (≈40%)
EZH2[*]	6%	Mais frequente em LMMC (≈12%)
KDM6A	<2%	Rara em SDM, mais frequente em LMMC
IDH1, IDH2	<2%	Mais frequente em LMA que SMD
PHF6	<1%	
ATRX	Rara	Associada à α-talassemia adquirida (inclusões de hemoglobina H em eritrócitos)
FATORES DE TRANSCRIÇÃO		
RUNX1[*]	10% a 15%	Mutações germinativas causam distúrbios familiares de plaquetas com propensão à LMA (FPD-LMA)
ETV6[*]	<5%	Translocações comuns na LMA; anteriormente conhecido como *TEL*
MYBL2	<1%	
GATA2	Rara	Mutações germinativas causam SMDs familiares com monocitopenia
CEBPA	Rara	Mais frequentemente mutado na LMA, mutações germinativas causam LMA familiar sem displasia precedente
WT1	Rara	Mais frequentemente mutado em LMA
ESTABILIDADE DO GENOMA		
TP53[*]	5% a 10%	Associada a muito mau prognóstico; associada a t-SMD e a cariótipo complexo
SINALIZAÇÃO POR TIROSINA CINASE		Como um grupo, esses genes estão mais frequentemente mutados em tumores mieloides com um componente proliferativo
NRAS[*], *KRAS, BRAF*	5% a 10% coletivamente	Mutações de *NRAS* mais comuns em LMMC e LMA; primeiras mutações descritas na SMD (1987)
JAK2	<5%	Mais frequente em ARSA com trombocitose (ARSA-T) (50%)
CBL, CBLB	<5%	Mais frequentemente mutado em LMC que SMD
FLT3, MPL, KIT	<1%	*MPL* mutado em (5%) de ARSA-T, mutações *FLT3* e *KIT* são raras na SMD e muito mais comuns na LMA
NF1	<1%	Mutações germinativas causam neurofibromatose tipo 1
PTPN11	<1%	Rara na SMD, mais frequente em LMMJ (30%)
OUTROS		
NPM1	<2%	Muito mais frequentemente mutado em LMA
GNAS	<1%	
BCOR, BCORL1	<1%	
UMODL1	<1%	
ZSWIM4	<1%	
Coesinas *(RAD21, STAG1, STAG2, SMC3, SMC1A)*	Rara	

[*] Aquelas mutações que parecem ser associadas de forma independente a maus resultados em SMD são indicadas por um asterisco. (Bejar R. Clinical and genetic predictors of prognosis in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2014;99:956-964.) LMA = leucemia mieloide aguda; LMMC = leucemia mielomonocítica crônica; LMMJ = leucemia mielomonocítica juvenil; ARSA = anemia refratária com sideroblastos em anel; t-SMD = SMD relacionada com a terapia. Dados baseados em Bejar R, Levine R, Ebert BL. *J Clin Oncol*. 2011;29:504-515, e outros.

Um subgrupo de pacientes com achados patológicos que se assemelham aos da SMD terá supressão autoimune da hematopoiese, que pode ser conduzida por uma população clonal de linfócitos T.[8] Os pacientes são mais propensos a ter um componente imunológico na falência da medula se tiverem menos de 55 anos e apresentarem uma medula hipocelular semelhante à observada na anemia aplástica, um padrão normal ou trissomia do cromossomo 8 em vez de um cariótipo mais complexo, uma população de células de hemoglobinúria paroxística noturna (Cap. 160) detectáveis por citometria de fluxo e tecido do tipo HLA-DR15. Tais pacientes podem responder à terapia imunossupressora com terapias anticélulas T.

A maioria dos pacientes com SMD suscita a atenção médica por apresentar anemia (que está presente em 95% dos casos e é muitas vezes macrocítica); metade dos pacientes também tem neutropenia, trombocitopenia ou ambas no momento do diagnóstico. O sangue periférico e a medula óssea apresentam anormalidades

morfológicas características de células "displásicas". No sangue periférico tais anormalidades incluem neutrófilos hipogranulares e hipossegmentados, como a célula da pseudoanomalia de Pelger-Huët, de dois lóbulos, anomalias no tamanho e na granularidade das plaquetas, eritrócitos com hemoglobina reduzida e células mieloides precoces circulantes como um pequeno número de mieloblastos. Anormalidades na maturação na medula óssea incluem maturação eritroide megaloblastoide, células eritroides multinucleadas, sideroblastos em anel (*i. e.*, precursores eritroides com mitocôndrias anormais que contêm ferro perinuclear visíveis com a reação com azul da Prússia), cariorrexe nuclear, anormalidades na linhagem mieloide, como mielopoiese deslocada à esquerda e presença de leucócitos hipogranulares e anormalidades megacariocíticas, como micromegacariócitos, megacariócitos muito grandes hipernucleados ou megacariócitos hipossegmentados (Fig. 182-1). Um leve aumento da fibrose por reticulina é comum na SMD, mas a fibrose grave por reticulina ou a fibrose por colágeno é rara. A hematopoiese extramedular é incomum na SMD, e a presença de esplenomegalia ou hepatomegalia deve levar à consideração de uma outra causa.

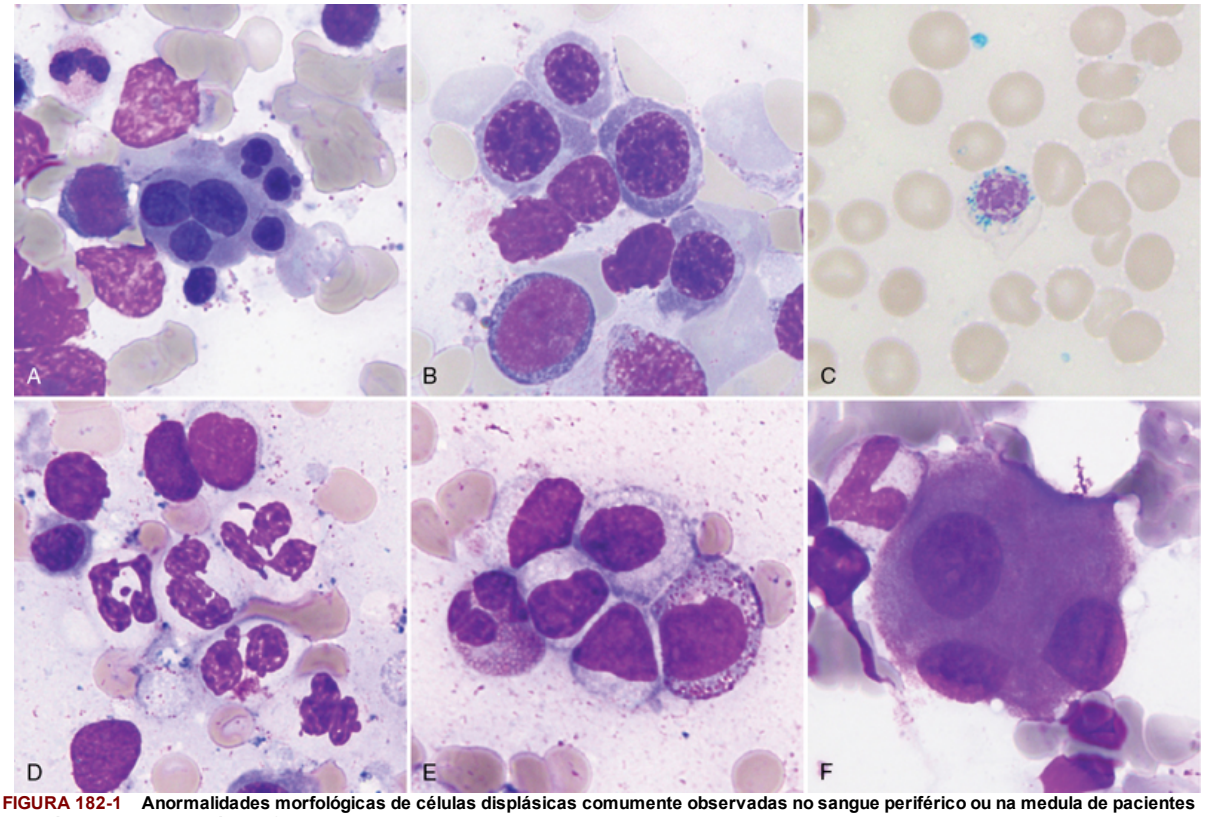

FIGURA 182-1 Anormalidades morfológicas de células displásicas comumente observadas no sangue periférico ou na medula de pacientes com síndrome mielodisplásica (SMD).
A, Precursor eritroide multinucleado. **B**, Maturação megaloblastoide de precursores eritroides com cromatina nuclear "aberta". **C**, Sideroblasto em anel (precursor eritroide patológico). **D**, Neutrófilos hipogranulares. **E**, Pseudoanomalia de Pelger-Huët (neutrófilos hipossegmentados). **F**, Lobulação nuclear anormal em um megacariócito — célula em "*Pawn Ball*", com três núcleos/lobos nucleares separados. *A*, *B*, *D*, *E* e *F* são aspirados de medula com coloração Wright-Giemsa; *C* é a reação com azul da Prússia de aspirado de medula; *E* é sangue periférico com coloração Wright-Giemsa. (Figuras cortesia de Elizabeth A. Morgan, MD, PhD, Brigham & Women's Hospital.)

Manifestações clínicas

A história natural da SMD é altamente variável. Aproximadamente metade dos pacientes irá morrer de complicações das citopenias, em particular infecções devido à neutropenia e a defeitos funcionais nos neutrófilos (*i. e.*, atividade bactericida prejudicada devido à hipogranularidade). Entre as infecções letais na SMD, a pneumonia e a bacteriemia devidas a infecções gastrointestinais ou urinárias são as mais comuns. O sangramento é a segunda principal causa comum de morte. Além disso, a anemia pode exacerbar a doença cardiovascular ou cerebrovascular. Cerca de 25% dos pacientes irão progredir para LMA, o que geralmente é uma complicação fatal. Por fim, visto que a SMD é muitas vezes diagnosticada em pacientes idosos ou em pacientes com história de câncer, as causas não relacionadas são o principal contribuinte para a morte em pelo menos um terço dos pacientes.

O curso clínico da SMD é dominado pelas complicações da citopenia, incluindo o sangramento das mucosas, infecções recorrentes, dispneia de esforço e fadiga. A fadiga apresenta fraca correlação com o grau de anemia e pode resultar, em parte, da liberação de citocinas pelas células clonais anormais. Manifestações paraneoplásicas, incluindo dermatose neutrofílica (síndrome de Sweet, Capítulo 440), artrite inflamatória e outras síndromes reumatológicas, ocorrem em 10% a 15% dos pacientes. Repetidas transfusões de eritrócitos podem levar à hemossiderose transfusional e à disfunção de órgãos, incluindo anormalidades hepáticas e cardíacas. A frequência com que ocorrem reais complicações clínicas da sobrecarga de ferro, bem como a importância da terapia de quelação na SMD, são temas controversos.

Diagnóstico

O diagnóstico de SMD é normalmente suspeitado quando são descobertas citopenias no paciente, especialmente anemia macrocítica em uma pessoa mais velha que não deriva de deficiência de vitamina B_{12} ou de folato, efeitos de medicamentos (p. ex., azatioprina ou metotrexato) ou abuso de álcool. A anormalidade no hemograma pode ser um achado incidental, mas a maioria dos pacientes com SMD é sintomática com fadiga, dispneia e outros sintomas associados às citopenias.

Um aspirado de medula óssea é necessário para fazer o diagnóstico, e a biópsia (trefina) do núcleo da medula óssea também é útil e pode fornecer informações sobre a arquitetura e a celularidade geral da medula.[9] A citogenética em metáfase é essencial, mas a FISH só é necessária se o cariótipo falhar devido a uma aspiração malsucedida. Anormalidades da FISH são raramente detectadas em pacientes para os quais pelo menos 20 metáfases podem ser contadas durante a cariotipagem.

Nem tudo o que é displásico é SMD, e é importante considerar outras causas potenciais para citopenias e anormalidades morfológicas. O diagnóstico diferencial inclui desordens não clonais, como a deficiência de vitamina B_{12} ou folato, deficiência de cobre, deficiência de ferro, infecção por HIV, exposição à medicação (especialmente agentes de quimioterapia citotóxica) ou um distúrbio imune, como leucemia de grandes linfócitos granulares de células T (T-LGL). Em pacientes com anemia sideroblástica isolada é importante descartar anemias sideroblásticas congênitas, incluindo aquelas devidas a mutações da linhagem germinativa em *ALAS2*, que podem se apresentar numa fase tardia da vida.

Além disso, a SMD deve ser separada da anemia aplástica (Cap. 165), que pode ser oligoclonal mas não é normalmente associada a células Pelger-Huët ou outras anormalidades morfológicas, e o cariótipo cromossomal na anemia aplástica é geralmente normal. A SMD também pode ser confundida com LMA ou com uma neoplasia mieloproliferativa (NMP), como mielofibrose primária. Casos em que características da SMD aparecem, como citopenias, se sobrepõem com características de NMP (Cap. 166), como leucocitose e esplenomegalia, incluem a leucemia mielomonocítica crônica (LMMC). A OMS classifica as síndromes de sobreposição de SMD/NMP separadamente da SMD, e esses casos têm um espectro mutacional único.

São reconhecidos pela OMS vários subtipos de SMD diferentes, com variável risco de progressão para leucemia, os quais estão listados na Tabela 182-2 . Se um paciente tem citopenias mas não apresenta anormalidades morfológicas associadas à SMD e, no entanto, tem uma anomalia citogenética normalmente associada à SMD,

como a perda do cromossomo 7 ou a deleção do braço longo do cromossomo 5, pode-se considerá-lo portador de uma "SMD inclassificável" (SMD-U), com risco de progressão.

Tabela 182-2

Subtipos de síndrome mielodisplásica pela organização mundial da saúde

	DISPLASIA	CONTAGEM DE BLASTOS	OUTROS ACHADOS
Citopenia refratária com displasia unilinhagem (RCUD)	• Presente em apenas uma linhagem (>10% das células nessa linhagem): • Eritroide (subtipo: anemia refratária) • Mieloide (subtipo: neutropenia refratária) • Megacariócitos (subtipo: trombocitopenia refratária)	• Sangue periférico: <1% • Medula óssea: <5%	• Casos com citopenia bilinhagem podem ser incluídos nesta categoria, mas a displasia medular deve ser limitada a uma linhagem • Sideroblastos em anel representam <15% dos precursores eritroides
Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA)	• Presente na linhagem eritroide (>10% dos precursores eritroides)	• Sangue periférico: nenhum • Medula óssea: <5%	• Anemia (normocítica/macrocítica) • Sideroblastos em anel compreendem ≥15% dos precursores eritroides
Citopenia refratária com displasia de múltiplas linhagens (CDRM)	• Presente em duas ou mais linhagens (>10% de células em cada linhagem afetada)	• Sangue periférico: <1% • Medula óssea: <5%	• Uma ou mais citopenias • Sem bastões de Auer • Pode ou não ter ≥15% de sideroblastos em anel
Anemia refratária com excesso de blastos-1 (AREB-1)	• Presente em uma ou mais linhagens (>10% de células em cada linhagem afetada)	• Sangue periférico: <5% • Medula óssea: 5% a 9%	• Uma ou mais citopenias • Sem bastões de Auer • 2% a 4% de blastos no sangue periférico → AREB-1
Anemia refratária com excesso de blastos-2 (AREB-2)	• Presente em uma ou mais linhagens (>10% de células em cada linhagem afetada)	• Sangue periférico: 5% a 19% • Medula óssea: 10% a 19%	• Uma ou mais citopenias • Presença de bastões de Auer para qualquer contagem de blastos <20% → AREB-2
SMD com deleção isolada do cromossomo 5q (síndrome 5q −)	• Aumento do número de megacariócitos, muito pequenos e com núcleos hipolobulados/não lobulados • Displasia em outras linhagens menos comuns	• Sangue periférico: nenhum ou raros blastos (<1%) • Medula óssea: <5%	• Anemia (muitas vezes macrocítica) com ou sem outras citopenias/trombocitose • Sem bastões de Auer • Deleção intersticial ou terminal do braço longo do cromossomo 5
SMD, não classificável (SMD-U)	• Inequívoca, mas presente em <10% de células de uma ou mais linhagens	• Sangue Periférico: ≤1% • Medula Óssea: <5%	• Pode evoluir para uma SMD específica • Pode também incluir casos que de outra forma seriam classificados como RCUD ou CDRM, mas com 1% de blastos no sangue periférico; RCUD, mas com pancitopenia • Casos com uma SMD associada à anormalidade de cromossomo (com exceção da perda do cromossomo Y ou trissomia 8 ou eliminação do cromossomo 20), mas sem displasia, podem ser incluídos nesta categoria

Dados baseados em Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, *et al*., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008.

Tratamento

Dada a heterogeneidade da SMD e do amplo espectro do estado funcional e das comorbidades presentes na população normalmente mais velha com SMD, o tratamento deve ser individualizado. Atualmente a falta de um alvo molecular específico bem caracterizado na maioria dos pacientes com SMD descarta uma verdadeira abordagem terapêutica com base biológica. Algoritmos para o tratamento (Fig. 182-2) baseiam-se principalmente no prognóstico do paciente, como discutido mais abaixo.

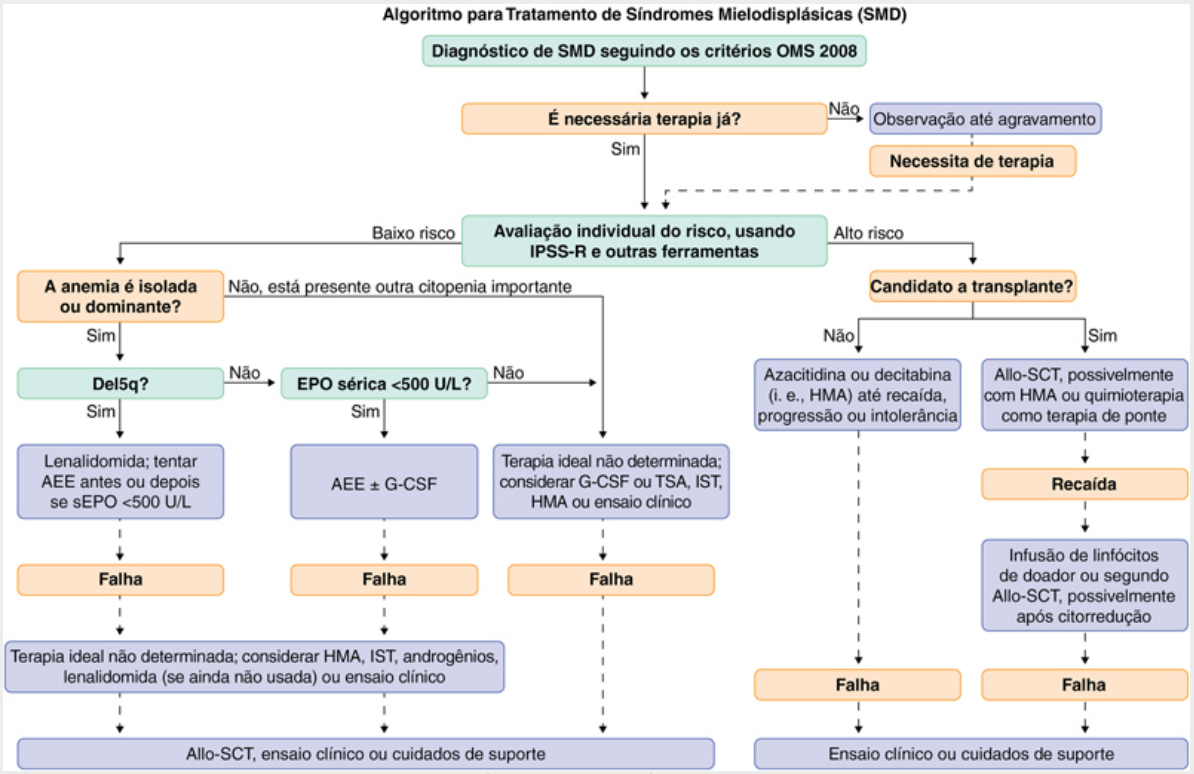

FIGURA 182-2 Algoritmo de tratamento sugerido para síndrome mielodisplásica (SMD).
Allo-SCT = transplante alogênico de células-tronco; Del5q = deleção do braço longo do cromossomo 5 (5q −); EPO = eritropoietina; AEE = agente estimulante da eritropoiese; G-CSF = fator estimulador de colônias de granulócitos; HMA = agente de hipometilação; IST = terapia imunossupressora; sEPO = eritropoietina no soro; AET = agente estimulante da trombopoiese; OMS = Organização Mundial da Saúde.

Abordagem geral ao paciente

Ao escolher uma potencial terapia para um paciente com SMD os clínicos devem considerar a idade do paciente, comorbidades e estado funcional, biologia da doença (atualmente com base na avaliação da medula óssea e nos resultados do sangue periférico, além da análise citogenética) e o ritmo de evolução da doença. Alguns pacientes com SMD têm citopenias leves e sintomas mínimos ou não têm quaisquer sintomas, e podem razoavelmente ser observados sem terapia. Para os pacientes de alto risco (p. ex., International Prognosis Scoring System [IPSS] intermédio 2 ou alto risco), a terapia imediata é geralmente indicada, dado que os pacientes se apresentam, em geral, severamente citopênicos e têm uma expectativa de menos de dois anos de vida. Para os pacientes de baixo risco (IPSS baixo e risco intermédio 1) uma abordagem mais cautelosa é apropriada. A única modalidade curativa para a SMD é o transplante alogênico de células-tronco, por isso essa opção deve ser considerada no desenvolvimento de um plano terapêutico se o paciente é jovem o suficiente e não tem outros problemas médicos importantes.

Cuidados de suporte

Fatores de Crescimento Hematopoiéticos e Outras Abordagens para Citopenias

Uma vez que a maioria dos pacientes com SMD é anêmica, muitas vezes são utilizados os agentes estimuladores da eritropoiese (AEE), incluindo a epoetina e a darbepoetina, embora estes não sejam especificamente aprovados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da SMD. Os benefícios dos AEEs são geralmente modestos e de duração limitada, e não há dados prospectivos de que eles confirmem o prolongamento da sobrevida. Os pacientes com baixos níveis basais de eritropoietina no soro (<500 U/L, e especialmente <100 U/L) são mais propensos a responder aos AEEs do que pacientes com elevados níveis basais de eritropoietina no soro. Uma resposta inadequadamente baixa à eritropoietina para um determinado grau de anemia é mais provável em pacientes mais idosos, devido à maior frequência de insuficiência renal. Se nenhuma resposta for observada após dois a três meses de terapia com AEEs a tentativa de tratamento deve ser suspensa. Para os pacientes com anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA) a adição de fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF) aos AEEs pode potenciar a resposta à eritropoietina.[10] Alguns pacientes se beneficiarão do tratamento com androgênios, mas o risco de aumento da próstata em homens e outras complicações, como a hepatotoxicidade, deve ser considerado.

Embora fatores de crescimento mieloides, como G-CSF, possam melhorar a neutropenia muitas vezes observada em pacientes com SMD, tal abordagem (provavelmente não leucemogênica, como já foi temido antes) não é suscetível de reduzir o risco de infecções ou proporcionar outros benefícios clínicos, provavelmente devido à disfunção de neutrófilos que pode ocorrer juntamente com a neutropenia. Não há um papel claro para antibióticos profiláticos.

Os agentes estimuladores da trombopoiese, romiplostim e eltrombopag, foram aprovados para tratar a púrpura trombocitopênica imune. Esses agentes foram submetidos a estudo limitado em SMD e não são aprovados pela FDA para SMD. Eles provavelmente não devem ser utilizados em pacientes de alto risco com excesso de blastos, pois poderiam potencialmente promover a leucemogênese, mas um ensaio terapêutico poderia ser justificado em um paciente com doença de baixo risco com trombocitopenia grave ou sangramento. As transfusões de plaquetas (Caps. 172 e 177) devem ser usadas criteriosamente em pacientes com SMD devido ao risco de aloimunização, com a transfusão profilática adequada apenas naqueles com níveis de plaquetas inferiores a 5.000 a 10.000/mm^3. Os pacientes com hemorragia da mucosa e trombocitopenia refratária podem se beneficiar do tratamento com agentes antifibrinolíticos, como o ácido aminocaproico.

Terapia Quelante do Ferro

As múltiplas transfusões de eritrócitos (RBCs) necessárias para alguns pacientes com SMD podem causar sobrecarga de ferro e lesão tecidual, mas a frequência na qual essa complicação ocorre com significado clínico não está clara. Os pacientes com níveis superiores de ferritina no soro se saem pior do que os pacientes com valores mais baixos, tanto em condições de transplante quanto de não transplante. No entanto, permanece incerto se a ferritina é simplesmente um marcador de inflamação ou de doença mais avançada, ou se a deposição de ferro na medula, no fígado, no coração e no pâncreas resulta diretamente desse resultado adverso. Essa incerteza, juntamente com a raridade das mortes notificadas na SMD, secundárias à sobrecarga de ferro, bem como a toxicidade dos quelantes disponíveis, torna o papel da terapia quelante de ferro com agentes como o deferasirox ou deferoxamine bastante controverso nessa doença. Embora seja razoável recomendar um ensaio com terapia de quelação do ferro em pacientes com doença de baixo risco e elevados encargos transfusionais (p. ex., >20 a 40 RBCs transfundidos), não há, ainda, dados prospectivos que sugiram um benefício nítido dessa terapia. Dados retrospectivos sugerem que os pacientes quelados vivem mais do que os não quelados, mas esses estudos são confundidos por fatores de seleção dos pacientes.[A1]

Terapia modificadora da doença

Terapia Imunossupressora

Conforme descrito anteriormente, alguns pacientes com SMD exibem uma fisiopatologia que parece semelhante à anemia aplástica (Cap. 165), incluindo o ataque autoimune, dirigido por linfócitos T contra células hematopoiéticas. Tais pacientes podem responder a terapias anticélulas T, incluindo globulina antitimócito e inibidores da calcineurina, como a ciclosporina ou o tacrolimo. No entanto, embora os pacientes mais jovens com cariótipo normal, trissomia 8, clones de

hemoglobinúria paroxística noturna ou *status* HLA-DR15 pareçam ter uma maior probabilidade de benefício, atualmente não existem boas estratégias preditivas para a seleção de pacientes para a terapia imunossupressora.

Agentes Imunomoduladores

Os primeiros relatórios que mostram melhorias na anemia em alguns pacientes com SMD durante o tratamento com talidomida motivaram um ensaio com o uso do imunomodulador lenalidomida em pacientes com doença de baixo risco. Um teste inicial e um grande ensaio clínico de fase II que se seguiu mostraram claramente que os pacientes com perda de cromossomo 5q (5q −), isoladamente ou em conjunto com outras anormalidades cromossômicas, tiveram altos índices de resposta à lenalidomida, incluindo uma taxa de independência de transfusão de quase 70% e uma taxa de normalização citogenética superior a 30%, com a duração média de mais de dois anos. Por conseguinte, nos Estados Unidos a lenalidomida tornou-se o tratamento de escolha para esses pacientes com SMD 5q− de baixo risco. A lenalidomida também tem sido usada em SMD de alto risco e LMA com anormalidades cromossômicas 5q −, mas é menos eficiente.[11] Um grande estudo randomizado de duas doses de lenalidomida *versus* placebo mostrou que a progressão da LMA não foi aumentada em SMD 5q− de menor risco com a terapia com lenalidomida e que as respostas a uma dose de 10 mg foram mais frequentes do que a uma dose de 5 mg.[A2] Em pacientes com SMD de baixo risco sem uma anormalidade do cromossomo 5 a taxa de resposta à lenalidomida é de cerca de 25%, o que é aproximadamente o mesmo que se poderia esperar de agentes hipometilantes; as respostas duram uma média de oito a nove meses. Efeitos adversos importantes da lenalidomida incluem citopenias, diarreia e erupções cutâneas.

Agentes Hipometilantes do DNA

Baixas doses do análogo de nucleosídeo, citarabina (Ara-C), foram usadas na década de 1980 como citorredutores na chamada terapia de diferenciação em pacientes com SMD, com efeito limitado. O uso de baixas doses de Ara-C tem sido largamente suplantado por azacitidina e decitabina, dois análogos aza-nucleosídeos que inibem irreversivelmente a enzima DNA metiltransferase, reduzindo assim o estado "epigenético" de metilação da citocina no DNA e alterando a expressão do gene. Ainda não está comprovado se esse mecanismo epigenético putativo é ou não responsável pela resposta a esses agentes, mas os agentes hipometilantes tornaram-se o esteio da terapia para a maioria dos pacientes com SMD de alto risco, bem como para pacientes com SMD de baixo risco que são refratários a outras terapias.

Um estudo randomizado mostrou que o uso de azacitidina com uma dose de 75 mg/m^2 por via subcutânea, diariamente, durante sete dias em cada mês (administrada até a progressão da doença ou a toxicidade), em comparação com a observação, resultou em um atraso no tempo até a progressão para LMA e em melhora da qualidade da vida.[A3] Posteriormente, um estudo multicêntrico internacional randomizou pacientes para receber azacitidina durante sete dias ou terapias convencionais (*i. e.*, o médico podia escolher quimioterapia de indução na LMA, baixa dose de Ara-C ou apenas cuidados de suporte), e encontrou um prolongamento da sobrevida em nove meses (de 15 para 24 meses) em pacientes medicados com azacitidina, em comparação com o grupo-controle.[A4] Esses resultados tornaram a azacitidina o padrão de tratamento para pacientes com SMD de alto risco. Citopenias e desconforto gastrointestinal são os efeitos adversos mais comuns dessa classe de fármacos.

A decitabina é também um agente ativo em pacientes com SMD. No entanto, um estudo randomizado de decitabina em comparação com a observação não conseguiu demonstrar benefício de sobrevida, provavelmente por causa de uma dose subótima e do cronograma da decitabina.

As taxas de resposta completas e parciais associadas a esses fármacos são baixas, mas no mínimo metade dos pacientes que recebem um agente de hipometilação apresentam melhora em pelo menos uma citopenia. Apesar dessas respostas relativamente modestas, é visto um benefício na sobrevida até mesmo em pacientes que não têm uma resposta completa.[12] O grande problema é que esses agentes não são curativos, e uma vez que falhem, a expectativa de vida do paciente é inferior a seis meses. Existem inúmeras terapias em desenvolvimento que estão sendo testadas, mas não existe, atualmente, um padrão de cuidados para pacientes cuja doença se agrava enquanto submetidos à terapia com azacitidina ou decitabina.

Transplante de Células-tronco

Visto que o transplante alogênico de células-tronco (Cap. 178) é potencialmente curativo, essa modalidade deve ser considerada em todos os pacientes com SMD de alto risco com cerca de 75 anos de idade ou menos e sem comorbidades importantes. O transplante de células-tronco de condicionamento de intensidade reduzida é viável em adultos até essa idade, ao passo que transplantes mielossupressores de células-tronco são geralmente reservados para indivíduos com menos de 55 anos. Estudos que consideram ambos os tipos de transplantes de células-tronco sugerem que os pacientes com doença de alto risco devem ser encaminhados imediatamente para o transplante de células-tronco, se possível.[13] O regime de condicionamento ideal não está claro.

As recaídas são comuns após o transplante de células-tronco. Não é certo se existe benefício na administração da chamada terapia de ponte com azacitidina ou decitabina antes de um transplante programado, no esforço para reduzir a carga leucêmica. Uma vez que a maioria dos pacientes com SMD é mais velha e raramente tem um irmão mais novo, que seria um doador com células-tronco adequado, a azacitidina ou decitabina pode ser útil para estabilizar um paciente antes do transplante enquanto a pesquisa por doador não relacionado estiver em curso. Embora o resultado no longo prazo dos pacientes submetidos a transplante de células-tronco varie muito de acordo com a doença e as características do hospedeiro,[14] aproximadamente um terço dos pacientes com SMD pode esperar ser um sobrevivente livre de doença, no longo prazo, após o transplante de células-tronco ao custo de 20% a 30% na mortalidade relacionada com o próprio tratamento, número este que poderá diminuir com o tempo.

Resumo

Para os pacientes de maior risco, o transplante urgente deve ser o objetivo, se possível, diretamente ou após a exposição a um agente de hipometilação para diminuir blastos na medula. Se transplante não é o objetivo a administração prolongada de agentes de hipometilação é geralmente indicada. Em pacientes de baixo risco que têm uma anormalidade no cromossomo 5 o agente imunomodulador lenalidomida é o tratamento de escolha. Para outros pacientes de baixo risco apenas cuidados de suporte, fatores de crescimento hematopoiéticos, terapia imunossupressora, terapia imunomoduladora ou agentes de hipometilação podem ser considerados, dependendo da situação clínica.

Prevenção

Presentemente não existe nenhuma maneira clara de prevenir a SMD, com a exceção de se evitarem precipitantes conhecidos (p. ex., usando doses mais baixas de radioterapia ou evitando completamente a radiação, além de evitar a exposição a agentes alquilantes ou inibidores da topoisomerase II). No futuro é provável que a emergência de hematopoiese clonal após o tratamento para o câncer, ou decorrente *de novo*, possa ser reconhecida numa fase mais precoce. A iniciação de terapias de base imune, concebidas para extinguir a tolerância dos linfócitos a tais clones anormais, pode tornar-se útil.

Prognóstico

Como a história natural da SMD varia amplamente entre os pacientes, têm surgido várias ferramentas prognósticas para ajudar os médicos a distinguir os pacientes com alto risco de progressão para LMA e morte por citopenias, dentro de alguns meses, daqueles cuja doença é suscetível de ser mais indolente e estável por vários anos. Entre essas ferramentas está o International Prognosis Scoring System (IPSS), de 1997, que avaliou o risco dos pacientes ao marcar o número de citopenias, o padrão de cromossomos (algumas anomalias estão associadas a um prognóstico melhor do que outras) e a proporção de células blásticas (blastócitos) na medula. Em 2012 foi publicada uma versão revista do IPSS (IPSS-R) que incluía um leque mais amplo de anomalias citogenéticas do que o IPSS inicial e ponderava mais fortemente as anomalias citogenéticas.[15] O IPSS-R (Tabela 182-3) define cinco subgrupos diferentes de SMD com diferentes riscos de morte e progressão para LMA.

Tabela 182-3

Sistema internacional de escore prognóstico revisto 2012 (ipss-r) para síndromes mielodisplásicas

GRUPO DE RISCO	CARIÓTIPOS INCLUÍDOS	SOBREVIVÊNCIA MÉDIA, ANOS	25% DOS PACIENTES PARA LMA, ANOS	PROPORÇÃO DE PACIENTES NESTE GRUPO
Muito bom	del(11q), −Y	5,4	N/R	4%
Bom	Normal, del(20q), del(5q) isolada ou com uma outra anormalidade, del(12p)	4,8	9,4	72%
Intermédio	+8, del(7q), i(17q), +19, qualquer outra anormalidade isolada ou dupla não listada	2,7	2,5	13%
Mau	3q anômalo, −7, dupla anormalidade inclui −7/del(7q), complexo com três anormalidades	1,5	1,7	4%
Muito mau	Complexo, com mais de três anormalidades	0,7	0,7	7%

PARÂMETROS	CATEGORIAS E ESCORES ASSOCIADOS				
Grupo de risco citogenético	Muito bom 0	Bom 1	Intermédio 2	Mau 3	Muito mau 4
Proporção de blastos na medula	≤2% 0	>2% < 5% 1	5% a 10% 2	>10% 3	
Hemoglobina	≥10 g/dL 0	8 <10 g/dL 1	< 8 g/dL 1,5		
Neutrófilos absolutos	$\geq 0{,}8 \times 10^9$/L 0	$< 0{,}8 \times 10^9$/L 0,5			
Contagem de plaquetas	$\geq 100 \times 10^9$/L 0	50 a 100×10^9L 0,5	$< 50 \times 10^9$/L 1		
Possíveis pontuações somadas: 0 a 10.					

IPSS-R (VER: HTTP://WWW.MDS-FOUNDATION.ORG/IPSS-R-CALCULATOR/*)*					
GRUPO DE RISCO	**PONTOS**	**% PACIENTES (*n* = 7.012; DADOS LMA EM 6.485)**	**SOBREVIVÊNCIA MÉDIA, ANOS**	**SOBREVIVÊNCIA MÉDIA PARA PACIENTES ABAIXO DOS 60 ANOS**	**TEMPO ATÉ 25% DOS PACIENTES DESENVOLVEREM LMA, ANOS**
Muito baixo	0 a 1,5	19%	8,8	N. A.	N. A.
Baixo	2,0 a 3,0	38%	5,3	8,8	10,8
Intermédio	3,5 a 4,5	20%	3,0	5,2	3,2
Alto	5,0 a 6,0	13%	1,5	2,1	1,4
Muito alto	>6,0	10%	0,8	0,9	0,7

Dados de Steensma DP. The changing classification of myelodysplastic syndromes: what's in a name? *Hematology* 2009;2009:645-655.

Painel superior, Classificação citogenética (cromossomo) utilizada no IPSS-R. *Painel central*, Tabela para cálculo do grupo de risco IPSS-R. *Painel inferior*, resultados por grupo de risco. Classificação citogenética (cromossomo) utilizada no IPSS-R.

As comorbidades também influenciam o prognóstico independentemente da SMD. Outros fatores relevantes que não estão incluídos em modelos prognósticos atuais incluem: ferritina sérica e os níveis de lactato desidrogenase; expressão aberrante de certos marcadores de superfície celular, em células mieloides, detectados por citometria de fluxo (p. ex., CD5 ou CD56 em células mieloides); anomalias citogenéticas mais raras não incluídas no IPSS e, mais importante ainda, a presença de determinadas anormalidades moleculares.[16,17] Várias alterações moleculares, incluindo mutações em *EZH2*, *TP53*, *ASXL1*, *RUNX1* e *ETV6*, estão associadas a um prognóstico mais pobre do que teria sido previsto pelo IPSS; em pacientes com doença de baixo risco apenas o *EZH2* retém valor prognóstico independente. Adicionalmente, a presença de qualquer mutação *TP53* ou *DNMT3A* prevê um pior resultado após o transplante de células-tronco.

Referência de Grau A

A1. Meerpohl JJ, Schell LK, Rücker G, et al. Deferasirox for managing iron overload in people with myelodysplastic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10: CD007461.

A2. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with low-/intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. 2011;118:3765–3776.

A3. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol*. 2002;20:2429–2440.

A4. Fenaux P, Mufti G, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009;10:223–232.

Referências Gerais

1. Walter MJ, Shen D, Ding L, et al. Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366:1090–1098.
2. Valent P, Bain BJ, Bennett JM, et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) and idiopathic dysplasia of uncertain significance (IDUS), and their distinction from low risk MDS. *Leuk Res*. 2012;36:1–5.
3. Cogle CR, Craig BM, Rollison DE, et al. Incidence of the myelodysplastic syndromes using a novel claims-based algorithm: high number of uncaptured cases by cancer registries. *Blood*. 2011;117:7121–7125.
4. Hahn CN, Chong CE, Carmichael CL, et al. Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Nat Genet*. 2011;43:1012–1017.
5. Schanz J, Steidl C, Fonatsch C, et al. Coalesced multicentric analysis of 2,351 patients with myelodysplastic syndromes indicates an underestimation of poor-risk cytogenetics of myelodysplastic syndromes in the international prognostic scoring system. *J Clin Oncol*. 2011;29:1963–1970.
6. Bravo GM, Lee E, Merchan B, et al. Integrating genetics and epigenetics in myelodysplastic syndromes: advances in pathogenesis and disease evolution. *Br J Haematol*. 2014;166:646–659.

7. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2011;364:2496–2506.
8. Olnes MJ, Sloand EM. Targeting immune dysregulation in myelodysplastic syndromes. *JAMA*. 2011;305:814–819.
9. DeZern AE, Sekeres MA. The challenging world of cytopenias: distinguishing myelodysplastic syndromes from other disorders of marrow failure. *Oncologist*. 2014;19:735–745.
10. Malcovati L, Cazzola M. Refractory anemia with ring sideroblasts. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26:377–385.
11. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2014;89:97–108.
12. Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet*. 2014;383:2239–2252.
13. Koreth J, Pidala J, Perez WS, et al. Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in older patients with de novo myelodysplastic syndromes: an international collaborative decision analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31:2662–2670.
14. Bejar R, Stevenson KE, Caughey B, et al. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32:2691–2698.
15. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120:2454–2465.
16. Giagoundis A, Haase D. Morphology, cytogenetics and classification of MDS. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26:337–353.
17. Nybakken GE, Bagg A. The genetic basis and expanding role of molecular analysis in the diagnosis, prognosis, and therapeutic design for myelodysplastic syndromes. *J Mol Design*. 2014;16:145–158.

No Brasil

Em estudo multicêntrico de 2015, 1.080 pacientes do Brasil (345), Chile (100) e Argentina (635) foram estudados com a finalidade de analisar as características da síndrome mielodisplásica (SMD) na América Latina em comparação com os demais continentes. A série brasileira mostrou maior frequência de anemia refratária com sideroblastos em anel e uma maior população com hemoglobina inferior a 7,0 g/dL, juntamente com o Chile, quando comparados com a Argentina. No Brasil há grande concentração dos pacientes em centros terciários. O tempo médio do início dos sintomas até o diagnóstico de SMD foi de seis meses. No Nordeste há um grande número de trabalhadores rurais em constante exposição a pesticidas e fatores tóxicos ambientais, além de piores condições socioeconômicas. Dentre os pacientes do Nordeste que recebem diagnóstico de SMD, cerca de 50% são provenientes de áreas rurais e, destes, pelo menos 50% são trabalhadores rurais que exercem suas atividades sem a devida proteção. No Brasil há uma frequência discretamente elevada da del(5q).

Em estudo de 2014 no Rio de Janeiro, 105 pacientes com síndrome mielodisplásica hipocelular primária foram analisados com estudo citogenético. As anormalidades cromossômicas mais frequentemente encontradas foram del(5q)/-5, del(6q)/ + 6, del(7q)/-7, del(11q) e del(17p). Na população estudada 18% dos pacientes apresentaram evolução da doença. As anormalidades mais frequentemente observadas em pacientes que progrediram para leucemia mieloide aguda foram numéricas (-7, -8), estruturais como del(6q), del(7q), i(7q), t(7;9) e cariótipos complexos. Os pacientes classificados como intermediário-2 e alto risco pelo escore prognóstico IPSS (International Scoring System for Evaluating Prognosis) apresentaram pior prognóstico, com maior predomínio de cariótipos anormais, mais progressão de doença e maior mortalidade.

Bibliografia

Belli CB, et al. Myelodysplastic syndromes in South America: A multinational study of 1080 patients. *American Journal of Hematology*. 2015;90:851–858.

Corrêa de Souza D, et al. Cytogenetic as an important tool for diagnosis and prognosis for patients with hypocellular primary myelodysplastic syndrome. *BioMed Research International*. 2014:542395.

Leucemias agudas

Frederick R. Appelbaum

Definição

A hematopoiese normal (Cap. 156) requer proliferação e diferenciação rigorosamente controladas de células-tronco hematopoiéticas pluripotentes, que se tornam células sanguíneas periféricas maduras. A leucemia aguda é o resultado de um ou mais eventos malignos que ocorrem num precursor inicial hematopoiético. Em vez de ocorrer proliferação e diferenciação normais, a célula afetada dá origem a uma progênia que não se diferencia e continua a proliferar de modo incontrolável. Como resultado, as células mieloides imaturas (na leucemia mieloide aguda [LMA]) ou as células linfoides (na leucemia linfoblástica aguda [LLA]), muitas vezes chamadas de blastos, se acumulam de maneira rápida e progressivamente substituem a medula óssea, ocasionando uma redução na produção de células vermelhas normais, células brancas e plaquetas. A perda da função normal da medula óssea, por sua vez, dá origem às complicações clínicas da leucemia. Com o tempo, os blastos leucêmicos penetram na corrente sanguínea e acabam ocupando os linfonodos, o baço e outros órgãos vitais. Se não for tratada, a leucemia aguda é rapidamente fatal; a maioria dos pacientes morre meses após o diagnóstico. Com o tratamento adequado, a história natural da leucemia aguda pode ser alterada acentuadamente, e muitos pacientes podem ser curados.

Epidemiologia

Incidência

Houve 14.590 novos casos de LMA e 6.075 novos casos de LLA nos Estados Unidos em 2013, levando a 10.320 mortes por LMA e 1.430 mortes por LLA. A incidência de leucemia aguda tem-se mantido relativamente estável ao longo das últimas três décadas. Embora a leucemia aguda seja responsável por apenas cerca de 2% das mortes por câncer, o impacto da leucemia é aumentado devido à idade jovem de alguns pacientes. Por exemplo, com uma incidência máxima entre as idades de 2 e 10 anos, a LLA é o câncer mais comum em crianças menores de 15 anos e é responsável por um terço de todas as mortes por câncer da infância. A incidência do LMA aumenta gradualmente com a idade, sem um pico precoce. A média de idade no momento do diagnóstico da LMA é de cerca de 60 anos.

Fatores Determinantes

Na maior parte dos casos a leucemia aguda se desenvolve sem razão conhecida, mas às vezes consegue-se identificar uma causa possível.

Predisposição Genética

A taxa de concordância é de praticamente 100% em gêmeos idênticos, se um gêmeo desenvolver leucemia durante o primeiro ano de vida. Mutações germinativas únicas em *RUNX1*, *CEBPA*, e *GATA2* causam síndromes raras levando à leucemia aguda sem outras manifestações. A incidência de leucemia aguda é significativamente aumentada em síndromes que envolvem defeitos no reparo do DNA, como acontece na anemia de Fanconi, na síndrome de Bloom e nas síndromes de falência da medula óssea associadas a alterações ribossomais (Cap. 165), incluindo as síndromes de Diamond-Blackfan, de Shwachman-Diamond e a disceratose congênita. Mutações germinativas no P53 (síndrome de Li-Fraumeni) e anormalidades no número de cromossomos, como nas síndromes de Down e Klinefelter, também estão associadas a um aumento da incidência de leucemia aguda.

Radiação

A radiação ionizante (Cap. 20) é leucemogênica. LLA, LMA e leucemia mieloide crônica (LMC) estão todas aumentadas, em termos de incidência, em pacientes submetidos à radioterapia e nos sobreviventes das bombas atômicas de Hiroshima e Nagasaki. A magnitude do risco depende da dose de radioterapia recebida, da sua distribuição no tempo e da idade do indivíduo. Os maiores riscos são resultantes da radioterapia em alta dose, administrada em períodos mais curtos e em pacientes mais jovens. Nas áreas com radiação ambiental natural (frequentemente com radônio) foram descritas aberrações cromossômicas com maior frequência, mas não foi encontrado aumento consistente de risco de leucemia aguda. Existem preocupações recentes quanto aos possíveis efeitos leucemogênicos de campos eletromagnéticos não ionizantes de frequência extremamente baixa emitida por instalações elétricas. Acredita-se que, se esse efeito existe, sua magnitude é pequena.

Vírus Oncogênicos

A pesquisa de uma causa viral para leucemia foi intensa, porém sem resultados, exceto no caso de duas leucemias raras associadas a retrovírus. Um vírus RNA, o víruslinfotrópico de células T humanas, do tipo I (HTLV-I), é considerado como o agente causador da leucemia de células T do adulto (Cap. 378). Essa forma particular de leucemia é encontrada em grupos geográficos no sudeste do Japão, na bacia do Caribe e na África. Como a soropositividade para HTLV-I foi vista com crescente frequência entre os pacientes fortemente transfundidos e em usuários de drogas injetáveis, a triagem dos produtos sanguíneos para anticorpos contra o HTLV-I agora é uma prática rotineira nos bancos de sangue dos Estados Unidos. O vírus de Epstein-Barr (Cap. 377), um vírus de DNA da família do herpes que causa mononucleose infecciosa, está associado à forma endêmica africana de linfoma/leucemia de Burkitt (Cap. 185).

Agentes Químicos e Drogas

A exposição ocupacional intensa ao benzeno e a compostos contendo benzeno, como o querosene e o tetracloreto de carbono, pode provocar lesões na medula óssea capazes de gerar anemia aplásica, mielodisplasia ou LMA. Foi descrita uma ligação entre a leucemia e o tabaco.

Com o aumento do uso da quimioterapia e da radioterapia para tratamento de outras doenças malignas, até 10% das LMA e uma menor porcentagem de LLA são provavelmente consequência de terapia prévia.[1] A exposição prévia a agentes alquilantes como o melfalan e as nitrosureias está associada a um aumento do risco de LMA secundária, que se manifesta frequentemente como uma síndrome mielodisplásica (Cap. 182), muitas vezes com anormalidades nos cromossomos 5, 7 e 8, mas sem características morfológicas distintas. Essas LMA secundárias normalmente se desenvolvem depois da exposição aos agentes alquilantes, e sua incidência aumenta quanto maiores forem a intensidade e a duração da exposição à droga. LMA secundárias, associadas à exposição a inibidores da topoisomerase II, incluindo as epipodofilotoxinas (etoposídeo e teniposídeo) e doxorrubicina, tendem a ter um período de latência mais curto (um a dois anos), carecem de uma fase mielodisplásica, têm morfologia monocítica e envolvem anormalidades do braço longo do cromossomo 11 (banda q23) ou cromossomo 21 (banda q22). Recentemente tem crescido a preocupação sobre o risco aumentado de um segundo câncer, incluindo malignidades mieloides, em pacientes que receberam lenalidomida como terapia de manutenção no mieloma múltiplo. Em função de os pacientes receberem quimioterapia de combinação é muitas vezes difícil identificar um único agente causativo.

Fisiopatologia

Clonalidade e Célula de Origem

As leucemias agudas são distúrbios clonais, e todas as células leucêmicas num dado paciente derivam de um progenitor comum. A natureza clonal da leucemia aguda sugere que existem células-tronco leucêmicas capazes tanto de autorrenovação como de proliferação. As células-tronco leucêmicas na LMA são raras na massa leucêmica, com uma frequência de 0,2 a 10×10^6, e encontram-se dentro da fração primitiva de $CD34^{2+}$ $CD38^{-}$. Sabe-se menos ainda sobre as células-tronco da LLA.

Classificação

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre as leucemias agudas é baseada em características clínicas, morfológicas, imunofenotípicas, citogenéticas e moleculares (Tabela 183-1).

Tabela 183-1

Classificação da Organização Mundial da Saúde para as leucemias agudas

CLASSIFICAÇÃO DOS SUBTIPOS (2008)

Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e Neoplasmas Relacionados

- LMA com anormalidades citogenéticas recorrentes
  - LMA com t(8;21)(q22;q22), *RUNX1-RUNX1T1*
  - LMA com inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
  - Leucemia pró-mielocítica aguda (LPA) com t(15;17)(q22;q11-12); *PML/RAR*
  - LMA com t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*
  - LMA com t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*
  - LMA com inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*
  - LMA (megacarioblástica) com t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*
  - Entidade provisional: LMA com *NPM1* mutado
  - Entidade provisional: LMA com *CEBPA* mutado
- LMA com mudanças relacionadas com a mielodisplasia
- Neoplasmas mieloides relacionados com a terapia
- LMA, ainda não especificada
  - LMA com diferenciação mínima
  - LMA sem maturação
  - LMA com maturação
  - Leucemia mielomonocítica aguda
  - Leucemia monoblástica/monocítica aguda
  - Leucemia eritroide aguda
  - Leucemia eritroide pura
  - Eritroleucemia, eritroide/mieloide
  - Leucemia megacarioblástica aguda
  - Leucemia basofílica aguda
  - Pamielose aguda com mielofibrose
- Sarcoma mieloide
- Proliferações mieloides relacionadas com a síndrome de Down
  - Mielopoieses anormais transitórias
  - Leucemia mieloide associada à síndrome de Down
- Neoplasma celular dendrítico plasmacitoide blástico

Leucemia Linfoblástica B (LLA)/Linfoma

- Leucemia linfoblástica B/linfoma; ainda não especificada(o)
- Leucemia linfoblástica B/linfoma com anormalidades genéticas recorrentes
  - Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1* (cromossomo Filadélfia-LLA-positivo)
  - Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(v;11q23); *MLL* rearranjado
  - Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(12;21)(p13;q22); *TEL-LMA1* (*ETV6-RUNX1*)
  - Leucemia linfoblástica B/linfoma com hiperdiploidia
  - Leucemia linfoblástica B/linfoma com hipodiploidia
  - Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(5;14)(q31;q32); *IL3-IGH*
  - Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*

Leucemia Linfoblástica T (LLA)/Linfoma

LLA = leucemia linfoblástica aguda.

Morfologia

As células leucêmicas na LMA se apresentam caracteristicamente como células de 12 a 20 nm de diâmetro, com cromatina nuclear frouxa, nucléolos múltiplos e citoplasma contendo em geral grânulos azurofílicos (Fig. 183-1). Corpúsculos (ou bastonetes) de Auer são partículas longas, fusiformes, contendo inclusões citoplasmáticas que se coram em vermelho pelo método de Wright-Giemsa e são praticamente patognomônicos da LMA (Fig. 183-2). O sistema morfológico franco-americano-britânico (FAB) divide a LMA em oito subtipos: M0, M1, M2 e M3 refletem graus crescentes de diferenciação das células leucêmicas mieloides; as leucemias M4 e M5 apresentam características da linhagem monocítica; a M6, da linhagem eritroide; M7 é a leucemia megacariocítica. O sistema da OMS também reconhece a leucemia basofílica aguda e a leucemia aguda com mielofibrose predominante.

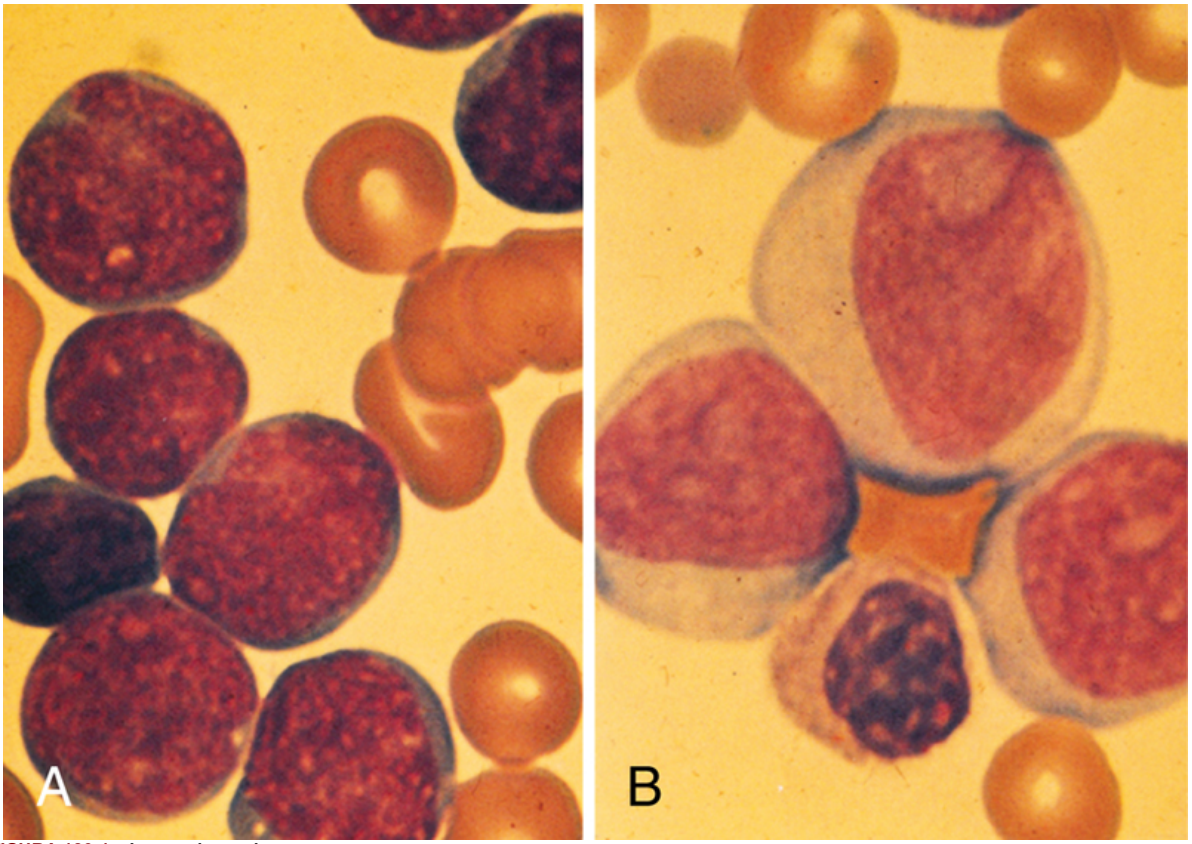

FIGURA 183-1 Leucemia aguda.
A, Leucemia linfoblástica aguda (LLA). **B,** Leucemia mieloide aguda (LMA). Os linfoblastos na LLA são menores, com uma proporção maior de material nuclear para material citoplasmático e nucléolos menos distintos do que nos mieloblastos da LMA. Os nucléolos nos mieloblastos são livres e "socados para fora".

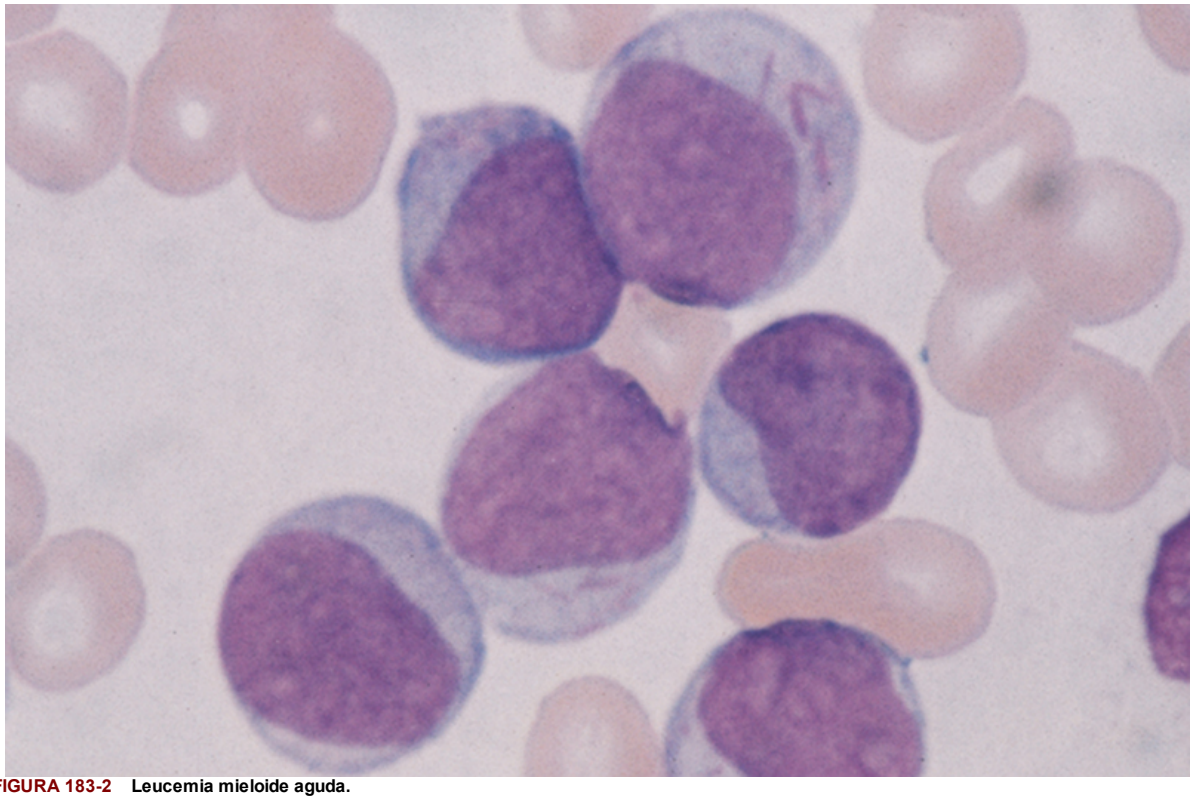

FIGURA 183-2 Leucemia mieloide aguda.
Os mieloblastos no esfregaço mostram os bastonetes de Auer como inclusões citoplasmáticas.

As células leucêmicas na LLA costumam ser menores e relativamente destituídas de grânulos (Fig. 183-1). A LLA pode ser subdividida segundo os critérios da FAB nos subgrupos L1, L2 e L3. Os blastos L1 são de tamanho uniforme, com cromatina nuclear homogênea, nucléolos indistintos e citoplasma escasso com poucos grânulos (ou nenhum). Os blastos L2 são maiores e mais variáveis em tamanho, e podem apresentar nucléolos. Os blastos L3 são diversos, com nucléolos proeminentes e citoplasma profundamente basofílico com vacúolos.

Imunofenotipagem

A imunofenotipagem por citometria de fluxo é útil para a determinação da linhagem das leucemias agudas recém-diagnosticadas e a detecção de imunofenótipos aberrantes, permitindo também a mensuração de doença residual mínima após a terapia. A maioria dos casos de LMA expressa antígenos vistos em células mieloides imaturas normais. As formas mais imaturas de LMA expressam CD34, CD117 e HLA-DR, enquanto as formas mais diferenciadas expressam CD13 e CD33. CD14, CD15 e CD11b são expressos por LMA com características monocíticas, leucemias eritroides expressam CD36 e CD71, e LMA megacariocíticas expressam CD41a e CD61. Em

10% a 20% dos pacientes, no entanto, os blastos da LMA expressam antígenos geralmente restritos à linhagem das células B ou T. A expressão de apenas um antígeno linfoide pelas células LMA não muda nem a história natural nem a resposta terapêutica dessas leucemias.

Aproximadamente 75% dos casos de LLA expressam antígenos da linhagem B e podem ser ainda subdivididos em quatro categorias. O grupo mais imaturo, a LLA pró-B, expressa CD19 e/ou CD22, mas não CD10, e representa cerca de 10% dos casos de LLA. Aproximadamente 50% a 60% dos casos de LLA expressam o antígeno precoce de células B, CD19 e/ou CD22, juntamente com o antígeno comum da LLA (CALLA, ou CD10), uma glicoproteína que também é ocasionalmente encontrada em linfócitos precoces normais. Acredita-se que a LLA CALLA-positiva represente um estágio de diferenciação precoce pré-células B. Em aproximadamente 10% dos casos de LLA as células têm moléculas intracitoplásmicas de imunoglobulinas e são chamadas de células pré-B da LLA. A LLA de células B maduras é caracterizada pela presença de imunoglobulina de superfície e é responsável por menos de 5% dos casos de LLA. Em geral, os melhores resultados terapêuticos, entre todos os tipos de LLA de células B, são os de LLA de células pré-B precoces (CALLA-positivas). Os 25% dos casos de LLA que expressam antígenos da linhagem T podem ser separados em três grupos: (1) LLA de precursores T precoces que expressam CD7 mas não CD1a ou CD3, (2) LLA tímica T que expressa CD1a mas não CD3 à superfície, e (3) LLA de T maduras que expressam CD3 à superfície. O prognóstico da LLA tímica de células T é superior ao das outras formas de LLA T. Em cerca de 25% dos pacientes com LLA as células leucêmicas podem também expressar um antígeno mieloide, mas com as terapias atuais isso não afeta o resultado.

As leucemias agudas da linhagem ambígua são casos raros sem evidência de diferenciação da linhagem (*i. e.*, leucemia indiferenciada aguda [LIA]) ou aqueles com blastos que expressam os marcadores definitivos de mais de uma linhagem (*i. e.*, leucemia aguda de fenótipo misto [LAFM]). A LAFM pode conter populações de blastos distintos de diferentes linhagens (de linhagem dupla) ou uma única população que expressa características de ambas as linhagens (bifenotípicas). Em geral, o prognóstico de pacientes com LIA ou LAFM é ruim quando tratado com quimioterapia padrão.[2]

Citogenética e Biologia Molecular

Na maioria dos casos de leucemia aguda encontramos uma anormalidade no número ou na estrutura dos cromossomos. Essas anormalidades são clonais, envolvendo essencialmente todas as células malignas num dado paciente, e adquiridas, pois não são encontradas nas células normais do paciente. São intituladas de "não aleatórias" devido ao fato de essas anormalidades específicas serem encontradas em múltiplos casos de LMA e estarem associadas a subtipos morfológicos ou clínicos da doença. Essas anormalidades podem consistir em ganho ou perda de um cromossomo inteiro, porém, mais frequentemente, incluem translocações cromossômicas, deleções ou inversões. Quando os pacientes portadores de leucemia aguda têm uma anormalidade cromossômica e entram em remissão completa pós-tratamento, a anormalidade cromossômica desaparece; mas quando ocorre a recidiva, a anormalidade reaparece. Em muitos casos essas anormalidades forneceram pistas para a fisiopatologia da leucemia aguda.

As anormalidades citogenéticas mais comuns vistas na LMA podem ser categorizadas de acordo com sua biologia básica e significado prognóstico.[3] A translocação t(8;21) e a inversão inv(16) resultam em anormalidades em um fator de transcrição formado pelo fator de ligação nuclear-α (CBF-α) e CBF-β. A t(8;21) resulta na fusão do gene da subunidade CBF-α no cromossomo 21, com o gene *MTG8* no cromossomo 8, enquanto a inv(16) resulta na fusão da subunidade CBF-β no braço longo (q) do cromossomo 16 com o gene *MYH11* no braço curto (p). Ambas as LMA resultantes de anomalias nesses "fatores de ligação nuclear" se caracterizam por uma elevada taxa de resposta completa ao tratamento e uma sobrevida favorável. Outra translocação com prognóstico favorável, t(15;17), envolve dois genes, o *PML* e o *RAR-*α (um gene que codifica um receptor para o ácido retinoico-α) e está invariavelmente associada à LPA, que é o subtipo M3 da LMA. Translocações que envolvem o gene *MLL*, localizado na banda 11q23 do cromossomo, ocorrem em 5% a 7% das LMA. O *MLL* é, talvez, o oncogene mais ativo em oncologia, com mais de 30 parceiros de fusão identificados. O prognóstico da LMA associada ao *MLL* depende do parceiro de fusão, com a t(9;11) e t(11;19) prevendo um prognóstico intermediário e todas as outras consideradas desfavoráveis. A trissomia do 8 está entre as anormalidades citogenéticas não ocasionais mais comuns encontradas na LMA, correspondendo a 9% de todos os casos, e acarreta um prognóstico intermediário. Eventualmente encontramos também trissomias do cromossomo 21, do cromossomo 11 e de outros cromossomos. As deleções parciais ou totais dos cromossomos 5 ou 7 correspondem, cada qual, a 6% a 8% de todos os casos de LMA. Essas anormalidades são vistas com maior frequência em pacientes mais idosos e naqueles com leucemia mieloide aguda secundária à mielodisplasia ou exposição prévia a agentes alquilantes, e estão associadas a um prognóstico desfavorável. A presença de múltiplas (mais de três) anomalias citogenéticas em casos individuais de LMA define uma "citogenética complexa", e também está associada a um pior prognóstico.

A identificação de anormalidades cromossômicas recorrentes na leucemia aguda, incluindo translocações, inversões e duplicações de genes, levou à identificação e à clonagem dos genes envolvidos. Mais recentemente, ensaios dirigidos e de todo o genoma forneceram uma melhor compreensão da paisagem genômica da LMA.[4] As células de LMA parecem possuir, em média, um total de aproximadamente 13 mutações por célula, muito menos que as encontradas em cânceres epiteliais. Destas, em média, cinco são mutações em genes recorrentemente mutados em LMA (chamadas mutações condutoras), com as restantes sendo consideradas como mutações transitórias. Entre as mutações condutoras recorrentemente mutantes várias são de importância prognóstica significativa e, portanto, fazem parte da avaliação padrão da LMA. *CEBPA*, um gene que codifica um fator de transcrição leucine-zipper envolvido na diferenciação mieloide, está mutado em 4 a 15% dos casos de LMA e associado a um prognóstico mais favorável. O *NPM1* codifica uma fosfoproteína nucleolar com múltiplas funções. As mutações em *NPM1* são encontradas em cerca de 30% dos casos de LMA e também estão associadas a um prognóstico mais favorável. *FLT3* é um receptor tirosina cinase e está mutado em 30% a 35% dos pacientes com LMA, um quarto do tempo como uma mutação pontual e três quartos do tempo como uma duplicação interna em *tandem*. Mutações em FLT3 estão associadas a um resultado clínico menos favorável. Outras mutações condutoras recorrentemente mutadas na LMA incluem *DNMT3A*, *IDH 1* e *2*, *NRAS* e *KRAS*, *RUNX1*, *TET2* e *TP53*. Embora ensaios do estado mutacional desses genes não tenham ainda se tornado o padrão, um número crescente de estudos está sugerindo a sua possível utilidade tanto para o prognóstico como para a seleção do tratamento.[5]

O sequenciamento do genoma completo de amostras pareadas de pele e medula óssea nos indivíduos que sofreram transformação de síndromes mielodisplásicas para LMA secundária mostra que a evolução genética da LMA secundária é um processo dinâmico caracterizado por múltiplos ciclos de aquisição de mutações e seleção clonal. O clone preexistente responsável pela síndrome mielodisplásica persiste com a transformação para LMA. Com a aquisição de cada novo conjunto de mutações, todas as mutações preexistentes são transportadas para diante, resultando em subclones filhos que contêm um número crescente de mutações durante a evolução.[6]

A anormalidade citogenética mais comum vista em adultos com LLA é o cromossomo Filadélfia (Ph), ou t(9;22).[7] Essa translocação resulta na fusão do gene *BCR* no cromossomo 22 ao gene tirosina cinase *ABL* no cromossomo 9. Essa translocação parece resultar na ativação constitutiva do *ABL*, mas o mecanismo exato pelo qual essa atividade resulta no desenvolvimento de leucemia não está claro. A fusão *BCR-ABL* está associada tanto à LLA quanto à LMC (Cap. 184), com uma pequena diferença no ponto de ruptura do *BCR* para estabelecer sua distinção. Uma proteína ligeiramente menor de 190 kD em geral é encontrada na LLA, enquanto uma proteína maior de 210 kD é característica da LMC. A frequência de t(9;22) na LLA aumenta com a idade: é encontrada em aproximadamente 5% dos casos na infância e 25% dos casos em adultos. Antes do desenvolvimento dos inibidores específicos de tirosina cinase a LLA, com t(9;22), apresentava um prognóstico ruim. Regimes mais recentes combinando inibidores de tirosina cinase com quimioterapia estão oferecendo resultados melhores. A translocação mais comumente encontrada nas crianças portadoras de LLA é t(12;21), que envolve os genes *TEL* e *LMA1*. Apesar de a t(12;21) ser de difícil diagnóstico com a citogenética de rotina, abordagens moleculares demonstraram que essa alteração aparece em cerca de 25% dos casos de LLA da infância e em 4% das LLA nos adultos. As deleções parciais em 9p, vistas em 5 a 7% dos adultos com LLA, também estão associadas a um resultado terapêutico favorável. Outras anormalidades eventualmente encontradas na LLA de células B incluem t(8;14) e t(8;22), que resultam na translocação do gene *MYC* no cromossomo 8 para regiões promotoras dos genes para imunoglobulinas nos cromossomos 14 ou 22; eles estão associados a um mau resultado terapêutico. A LLA de células T está frequentemente associada a anormalidades nos cromossomos 7 ou 14 nos locais dos promotores para os genes que codificam receptores das células T. Em cerca de 20% dos pacientes com LLA as células leucêmicas tendem a ganhar cromossomos, atingindo, por fim, uma média de 50 a 60 cromossomos por célula. Os pacientes portadores de leucemias com tal hiperdiploidia costumam responder bem à quimioterapia.

Como na LMA, as avaliações genômica dirigida e total dos casos de LLA revelaram mutações recorrentes, além das já identificadas através de citogenética.[8] Entre as mais comuns estão as mutações em *PAX5* e *IKZF1*, observadas em 30% e 25% dos casos de LLA de células B, respectivamente, e mutações em *NOTCH1*, observadas em 35% dos casos de LLA de células T.

Manifestações clínicas

Os sinais e sintomas da leucemia aguda são geralmente de início rápido, desenvolvendo-se num período de poucas semanas até o máximo de uns poucos meses, e resultam da redução da função normal da medula óssea e da invasão de órgãos normais por blastos leucêmicos. A anemia está presente no diagnóstico na maioria dos pacientes e causa cansaço, palidez e cefaleia, e, nos pacientes predispostos, angina ou insuficiência cardíaca. Geralmente encontramos trombocitopenia, e cerca de um terço dos pacientes apresenta sangramento clinicamente evidente no diagnóstico, em geral sob a forma de petéquias, equimoses, sangramento gengival, epistaxe ou hemorragia. A maioria dos pacientes portadores de leucemia aguda se encontra significativamente granulocitopênica no diagnóstico. Em consequência, aproximadamente um terço dos pacientes portadores de LMA e um número um pouco menor de pacientes portadores de LLA apresentam, na avaliação inicial, infecções significativas ou que causam risco de morte, a maioria das quais de origem bacteriana.

Além da supressão da função medular, as células leucêmicas podem infiltrar órgãos normais. Em geral a LLA costuma infiltrar esses órgãos com maior frequência do que a LMA. O aumento dos linfonodos, do fígado e do baço é comum no momento do diagnóstico. A dor óssea, considerada como resultado da infiltração leucêmica no periósteo ou como expansão da cavidade medular, é uma queixa comum, especialmente nas crianças com LLA. Por vezes as células leucêmicas infiltram a pele, resultando num exantema elevado, não pruriginoso, designado como *cútis leucêmica*. As células leucêmicas podem infiltrar as leptomeninges e causar meningite leucêmica, que se manifesta normalmente por cefaleia e náuseas. Com a progressão da doença podem se desenvolver paralisias do sistema nervoso central (SNC) e convulsões. Apesar do fato de menos de 5% dos pacientes com LLA terem envolvimento do SNC no diagnóstico, este é um local frequente de recidiva. Portanto, a profilaxia do SNC é um componente essencial da terapia para LLA. Na LMA, por sua vez, em função de a incidência da doença do SNC ser menor, não há benefício comprovado para a vigilância ou profilaxia do SNC. O comprometimento testicular é também visto na LLA, e os testículos são um local frequente de recidiva. Na LMA a colonização por blastócitos leucêmicos, muitas vezes chamados de *cloromas* ou *mieloblastomas*, pode ocorrer em praticamente qualquer tecido mole, manifestando-se como massas borrachudas, de crescimento rápido.

Algumas manifestações clínicas são únicas nos subtipos específicos de leucemia. Os pacientes com leucemia pró-mielocítica aguda (LPA) de tipo M3 comumente apresentam coagulação intravascular disseminada (CIVD) subclínica ou clinicamente evidente (Cap. 175), causada por tromboplastinas teciduais que estão presentes nas células leucêmicas e são liberadas à medida que essas células morrem. As leucemias monocíticas ou mielomonocíticas são as formas de LMA com maior probabilidade de apresentar envolvimento extramedular. A leucemia M6 frequentemente apresenta uma fase prodrômica longa. Os pacientes portadores de LLA por células T apresentam muitas vezes massas de mediastino.

Diagnóstico

As anormalidades na contagem do sangue periférico são geralmente as evidências laboratoriais iniciais da leucemia aguda. A anemia está presente na maioria dos pacientes. A maioria dos pacientes se encontra levemente trombocitopênica, e até um quarto dos pacientes apresenta trombocitopenia grave (plaquetas <20.000/μL). Apesar de a maioria dos pacientes se encontrar granulocitopênica no momento do diagnóstico, a leucometria periférica total é mais variável, com aproximadamente 25% dos pacientes apresentando leucometrias muito elevadas (>50.000/μL), aproximadamente 50% tendo contagem leucocitária entre 5.000 e 50.000/μL e em torno de 25% apresentando uma leucometria baixa (<5.000/μL). Na maioria das vezes os blastos estão presentes no sangue periférico, embora, em alguns pacientes, a porcentagem de blastos possa ser muito baixa ou ausente.

O diagnóstico de leucemia aguda é em geral estabelecido com o aspirado e a biópsia da medula óssea, normalmente realizados na crista ilíaca posterior. Os aspirados de medula e as peças de biópsia são geralmente hipercelulares e contêm de 20 a 100% de células blásticas, que substituem amplamente a medula normal (Figs. 183-1 e 183-2). Ocasionalmente, além da infiltração por células blásticas outros achados estão presentes, incluindo fibrose de medula (em especial na LMA com M7) ou necrose de medula óssea. As amostras medulares devem ser avaliadas com imunofenotipagem e citogenética. Se houver suspeita de LMA as amostras devem ser avaliadas para a presença de mutações em *FLT3*, *NPM1* e *CEBPA*. Uma punção lombar liquórica geralmente é recomendada em casos de suspeita de LLA, mas não em casos assintomáticos de LMA.

Os tempos de protrombina e de tromboplastina parcial estão por vezes aumentados. Na LPA também encontramos, com frequência, fibrinogênio reduzido e evidências de CIVD. Outras anormalidades laboratoriais presentes com frequência são hiperuricemia, especialmente na LLA, e aumento na desidrogenase lática. Nos casos com alta proliferação e morte celular, como na LLA–L3, podemos notar evidências de síndrome da lise tumoral já ao diagnóstico, incluindo hipocalcemia, hipercalemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia e insuficiência renal. Essa síndrome, que é mais comumente vista logo após o início do tratamento, pode ser rapidamente fatal se não for tratada.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial da leucemia aguda é em geral fácil, mas pode ser ocasionalmente um pouco difícil. Tanto a leucemia como a anemia aplásica (Cap. 165) podem se manifestar por pancitopenia periférica, mas o achado de medula hipoplásica sem blastos, em geral, distingue a anemia aplásica. Ocasionalmente um paciente apresentando medula hipocelular e anormalidade citogenética clonal permite estabelecer o diagnóstico de mielodisplasia (Cap. 182) ou de uma leucemia hipocelular. Alguns processos, além da leucemia, podem levar ao aparecimento de células imaturas no sangue periférico. Apesar de outros tumores com pequenas células redondas serem capazes de infiltrar a medula e eventualmente simular uma leucemia, os marcadores imunológicos são eficazes na distinção entre os dois. Reações leucemoides às infecções, como a tuberculose, podem resultar no derrame de grande número de células mieloides jovens, mas praticamente a proporção de blastos na medula ou no sangue periférico nunca atinge 20% numa reação leucemoide (Cap. 167). A mononucleose infecciosa (Cap. 377) e outras doenças virais podem algumas vezes lembrar a LLA, particularmente quando grande número de linfócitos atípicos está presente no sangue periférico e a doença vem acompanhada por trombocitopenia imune ou anemia hemolítica.

Tratamento

Com o desenvolvimento de programas eficazes de esquemas quimioterápicos e avanços no transplante de medula, muitos pacientes portadores de leucemia aguda podem ser curados. Essas medidas terapêuticas são complexas e, portanto, mais bem realizadas em centros com serviços de suporte apropriados e com experiência no tratamento da leucemia. Como a leucemia é uma doença rapidamente progressiva, o tratamento antileucêmico específico deve se iniciar o mais depressa possível, em geral dentro de 72 horas. O objetivo da quimioterapia inicial é induzir uma remissão completa (RC) com restauração da função medular normal. Em geral a quimioterapia de indução é intensiva e acompanhada por uma toxicidade significativa. Consequentemente, os pacientes devem ser estabilizados ao máximo, antes do início da terapia antileucêmica específica.

Preparação do paciente para o tratamento

Um sangramento grave, em geral resultante de trombocitopenia, pode ser revertido com transfusão de plaquetas (Cap. 177). Quando o sangramento pela trombocitopenia cessar, deve-se continuar com transfusões profiláticas de plaquetas para manter sua contagem acima de 10.000/μL. Ocasionalmente os pacientes também apresentam evidências de CIVD, em geral associadas ao diagnóstico de LMA M3. Se houver suspeita de LMA M3 o ácido retinoico all-*trans* (ATRA) deve ser iniciado sem se esperar pela confirmação molecular do diagnóstico, e interrompido caso o diagnóstico não seja de M3. Se o sangramento ativo for causado pela CIVD (Cap. 175), baixas doses de heparina (50 U/kg) administradas a cada seis horas podem ser benéficas. As plaquetas e o plasma fresco congelado (ou crioprecipitado) devem ser transfundidos para manter as plaquetas acima de 50.000/μL e os níveis de fibrinogênio acima de 100 mg/dL, até que a CIVD ceda. Ainda se discute se a heparina deve ser administrada profilaticamente para os pacientes com evidências laboratoriais de CIVD, mas sem sangramento ativo.

Hemoculturas devem ser obtidas em pacientes com febre e granulocitopenia; enquanto os resultados da cultura não ficam prontos, uma infecção deve ser assumida e antibióticos de espectro amplo devem ser prescritos empiricamente (Caps. 167 e 281). É preferível manter uma possível infecção sob controle antes do início da quimioterapia, se o paciente apresentar contagem adequada de granulócitos. Entretanto, os pacientes muitas vezes apresentam infecção e essencialmente não apresentam granulócitos; nessa situação, adiar a quimioterapia provavelmente não vai trazer benefício algum.

Os pacientes com contagens de blastos muito altas podem desenvolver sintomas atribuíveis ao efeito de massa dessas células imaturas no fluxo sanguíneo (leucostase). Embora faltem ensaios clínicos randomizados, muitos especialistas sugerem a leucaférese imediata e a administração de hidroxiureia (3 g/m^2/dia por via oral durante dois ou três dias) num esforço de diminuir rapidamente a contagem em pacientes assintomáticos com LMA apresentando uma contagem de leucócitos superior a 100.000/μL, e para os pacientes com LLA com contagens superiores a 300.000/μL.[9] Os órgãos mais frequentemente afetados são o SNC e os pulmões. Se ocorrerem sintomas no SNC, deve ser adicionada a imediata irradiação completa do cérebro (600 cGy em uma dose). Se ocorrerem sintomas pulmonares, são frequentemente usadas elevadas doses de corticosteroides.

Antes do tratamento, a conduta em todos os pacientes deve ser destinada a prevenir a síndrome de lise tumoral. Os pacientes devem ser hidratados e receber alopurinol, 100 a 200 mg, por via intravenosa ou por via oral, três vezes ao dia antes do início da quimioterapia. O alopurinol impede a conversão de xantina e hipoxantina em ácido úrico, mas não afeta o ácido úrico já formado. Pacientes com contagem de eritrócitos muito elevadas podem ter uremia e anúria secundárias a níveis séricos muito aumentados de ácido úrico e cristalização intratubular, mesmo antes de iniciar a terapia. Esses pacientes devem ser tratados com rasburicase 0,20 mg/kg/dia, durante até cinco dias, por via intravenosa, administrado ao longo de 30 minutos. O rasburicase promove o catabolismo do ácido úrico já formado à alantoína. A alcalinização urinária, um padrão passado, não é recomendada porque, embora aumente a solubilidade do ácido úrico, também aumenta a possibilidade de precipitação da xantina e do fosfato de cálcio no rim.

O diagnóstico da leucemia geralmente ocorre como um profundo choque psicológico para o paciente e sua família. Consequentemente, além da estabilização hematológica e metabólica do paciente é interessante realizar pelo menos uma reunião formal, em que o paciente e sua família sejam orientados sobre o significado do diagnóstico de leucemia e as consequências de seu tratamento antes do início da terapia específica.

Tratamento da leucemia linfoblástica aguda

Depois que a condição do pacientes estiver estabilizada, o tratamento antileucêmico deve ser iniciado o mais depressa possível.[10] O tratamento da LLA recém-diagnosticada pode ser dividido em três fases: indução da remissão, terapia pós-remissão e profilaxia do SNC.

Indução da Remissão

O objetivo inicial do tratamento é induzir uma remissão completa, que é geralmente definida como sendo a redução dos blastos leucêmicos para níveis indetectáveis e a restauração da função medular normal. Uma variedade de esquemas quimioterápicos pode ser usada para induzir a remissão; todos incluem a vincristina e a prednisona, e a maioria deles acrescenta a L-asparaginase e/ou daunorrubicina administradas em um período de três a quatro semanas. Com tais esquemas conseguimos uma remissão completa em 90% das crianças e 80 a 90% dos adultos (Tabela 183-2). Como a vincristina, a prednisona e a L-asparaginase são pouco tóxicas para os precursores de medula óssea, o paciente frequentemente entra em remissão completa depois de um período relativamente curto de mielossupressão. A incapacidade de atingir uma remissão completa se deve geralmente tanto à resistência das células leucêmicas aos fármacos usados quanto a uma infecção progressiva. Essas duas complicações ocorrem aproximadamente com igual frequência.

Tabela 183-2

Regimes comuns para as formas comuns de leucemia aguda

I. TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA RECÉM-DIAGNOSTICADA

A. Indução — daunorrubicina 60 a 90 mg/m^2/dia por três dias (ou idarrubicina 10 a 12 mg/m^2/dia por três dias) e citarabina 200 mg/m^2/dia por sete dias
B. Pós-remissão

1. Risco favorável — citarabina 3 g/m^2 mais de 3 horas a cada 12 horas no 1°, 2° e 5° dias de cada mês por quatro meses
2. Risco intermediário — o mesmo para o risco favorável; ou, se houver um doador, parente ou não, com HLA compatível, transplante da célula hematopoiética alogênica
3. Risco desfavorável — realizar o transplante aligênico, se possível; caso não, tratar como para risco intermediário

II. TRATAMENTO DA LEUCEMIA PRÓ-MIELOCÍTICA RECÉM-DIAGNOSTICADA

A. Indução — ATRA 45 mg/m^2/dia até completar a remissão mais daunomicina 45 a 60 mg/m^2/dia por três dias e citarabina 200 mg/m^2/dia por sete dias
B. Consolidação n° 1 — trióxido de arsênico 0,15 mg/kg/dia cinco dias por semana durante cinco semanas; repetir o curso após duas semanas de descanso

Consolidação n° 2 — ATRA 45 mg/m^2/dia por sete dias e daunomicina 50 mg/m^2/dia por três dias; repetir o curso um mês depois

C. Manutenção — ATRA 45 mg/m^2/dia por cinco dias a cada três meses mais 6-MP 100 mg/m^2/dia e MTX 10 mg/m^2/sem por dois anos
Ou, se risco intermediário/bom, considerar:

A. Indução: trióxido de arsênico 0,15 mg/kg/dia, mais ATRA 45 mg/m^2/dia até remissão completa
B. Consolidação: trióxido de arsênico 0,15 mg/kg/dia, cinco dias por semana, quatro semanas sim, quatro semanas não, durante quatro ciclos

ATRA de 45 mg/m^2/dia duas semanas sim, duas semanas não, durante sete ciclos

III. TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA COM PH NEGATIVO RECÉM-DIAGNOSTICADA EM ADULTOS

A. Indução (e cursos 3, 5, 7) — ciclofosfamida 300 mg/m^2 depois das 3 horas a cada 12 horas por seis doses no 1°, 2° e 3° dias; doxorrubicina 50 mg/m^2 no 4° dia; vincristina 2 mg/dia no 4° e 11° dias; e dexametasona 40 mg/dia no 1° e 4° dias e 11° e 14° dias
B. Consolidação (cursos 2, 4, 6, 8) — MTX 200 mg/m^2 acima de 2 horas, seguido por 800 mg/m^2 depois das 22 horas no 1° dia; dose alta de citarabina 3 g/m^2 depois das 2 horas a cada 12 horas para quatro doses no 2° e 3° dias
C. Quatro tratamentos intratecais de MTX 12 mg alternando com citarabina 100 mg são administrados nos primeiros quatro cursos da terapia sistêmica

ATRA = ácido retinoico all-*trans*; HLA = antígeno leucocitário humano; 6-MP = 6-mercaptopurina; MTX = metotrexato; Ph = cromossomo Filadélfia [t(9;22)].

Quimioterapia Pós-remissão

Se não houver uma continuidade no tratamento depois da indução da remissão completa todos os casos poderão recidivar, a maioria depois de diversos meses. Esse fato demonstra a necessidade de prosseguir a quimioterapia após a remissão completa, que pode ser administrada em diversas associações, doses e esquemas. O termo *quimioterapia para consolidação* se refere em geral a ciclos curtos de quimioterápicos administrados com doses semelhantes às usadas para a indução inicial, e, assim, algumas vezes haverá necessidade de uma nova hospitalização. Em geral tenta-se selecionar fármacos diferentes para a consolidação daqueles usados para induzir a remissão inicial. No caso da LLA tais fármacos compreendem o metotrexato em altas doses, a ciclofosfamida e a citarabina, entre outras. A maioria dos regimes inclui seis a oito cursos de terapia de consolidação intensiva. A manutenção implica a administração de quimioterapia em baixas doses numa base diária ou semanal, em ambulatório, por longos períodos de tempo. O esquema de manutenção mais frequentemente usado na LLA é o que associa 6-mercaptopurina diária e metotrexato semanalmente ou duas vezes por mês. Não se sabe a duração ótima para a quimioterapia de manutenção, mas, em geral, ela é administrada durante dois a três anos. A manutenção é mais benéfica para pacientes com LLA pró e pré-células B, menos para LLA de células T, e parece não comportar nenhum benefício para pacientes com LLA de células B maduras.

Profilaxia do Sistema Nervoso Central

A maioria dos agentes quimioterapêuticos que são administrados por via intravenosa ou oral não penetra bem no SNC, e se nenhuma forma de profilaxia do SNC for dada pelo menos 35% dos adultos com LLA irão desenvolver leucemia do SNC. Com a profilaxia, a recidiva no SNC como um evento isolado ocorre em menos de 10% dos pacientes. No entanto, a quimioterapia sistêmica com altas doses de metotrexato (p. ex., 200 mg/m^2 intravenosos durante duas horas, seguidos por 800 mg/m^{2}durante 22 horas) e citarabina (p. ex., 3 g/m^2 durante duas horas, de 12 em 12 horas, em quatro doses) pode atingir níveis terapêuticos das substâncias dentro do SNC. As alternativas são o metotrexato intratecal, o metotrexato intratecal associado à administração de radioterapia na dose de 2.400 cGy no crânio ou 2.400 cGy no neuroeixo.

Tratamento da LLA tipo burkitt

A LLA tipo Burkitt (também chamada de FAB L3 ou LLA de células B maduras) se caracteriza pela presença de imunoglobulina monoclonal na superfície da célula leucêmica, pela citogenética que exibe t(8;14) e pela expressão na sua constituição do oncogene *MYC*. A LLA tipo Burkitt corresponde a 3% a 5% dos casos de LLA em adultos, responde bem aos esquemas que incorporam ciclos curtos e intensivos de metotrexato em altas doses (1,5 g/m^2 em 24 horas com leucovorin), citarabina (3 g/m^{2}durante duas horas a cada 12 horas, quatro doses) e ciclofosfamida (200 mg/m^2/dia durante cinco dias). Esse esquema apresenta altas taxas de respostas completas e curas em cerca de 50% dos pacientes. Os resultados preliminares sugerem que a adição de rituximabe pode melhorar ainda mais os resultados.

Tratamento da LLA com cromossomo filadélfia-positivo

Aproximadamente 5% dos casos pediátricos e 25% dos casos em adultos de LLA apresentam citogenética com t(9;22), o cromossomo Ph. Historicamente, tais pacientes apresentaram taxas de RC ligeiramente inferiores às encontradas nos casos de LLA Ph-negativo, mas todos apresentaram nitidamente períodos de remissão reduzidos, em média inferiores a um ano, e poucos pacientes eram curados com a quimioterapia convencional. Consequentemente, as orientações, em geral, eram no sentido de que tais pacientes deveriam receber um transplante alogênico ainda durante a primeira remissão, se possível. Com essa abordagem, cerca de 50% dos pacientes podem ser curados. Mais recentemente, a adição do inibidor da tirosina cinase, o mesilato de imatinibe, aos esquemas quimioterápicos

convencionais aumentou as taxas de respostas completas, que se tornaram próximas das encontradas nos pacientes com LLA Ph-negativo, mas o impacto da adição do mesilato de imatinibe na duração da remissão ainda não foi estabelecido. O dasatinibe, um inibidor de segunda geração da tirosina cinase BCR-ABL, tem demonstrado eficácia na LLA Ph-positivo recidivante/refratária do adulto. A terapia com dasatinibe e prednisona, isoladamente, sem quimioterapia, parece ser suficiente para permitir que a maioria dos pacientes mais velhos com LLA Ph-positivo alcancem uma remissão hematológica inicial.[11]

Prognóstico da LLA após Quimioterapia Inicial

Diversos fatores são preditivos da evolução da LLA, os mais consistentes sendo idade, leucometria no momento do diagnóstico e citogenética. Com os esquemas terapêuticos atualmente disponíveis 80% a 85% das crianças e 35% a 40% dos adultos que inicialmente atingem uma remissão completa mantêm tal estado por mais de cinco anos, e assim esses pacientes estão provavelmente curados de sua doença.

Tratamento da LLA Recidivada

A maioria das recidivas ocorre dentro de dois anos do diagnóstico e na medula óssea. Ocasionalmente, a recidiva pode ser inicialmente encontrada em um sítio extramedular, como o SNC ou os testículos. A recidiva extramedular em geral é seguida rapidamente pela recidiva sistêmica (na medula), devendo ser considerada parte dessa recidiva sistêmica. Com o uso de esquemas quimioterápicos semelhantes aos usados para a indução inicial, 50% a 70% dos pacientes conseguem ao menos uma segunda remissão, mesmo de curta duração. Uma pequena porcentagem de pacientes nos quais a remissão inicial foi superior a dois anos pode ser curada com a quimioterapia de resgate. Se o sítio inicial da recidiva for o SNC ou o testículo, há necessidade de um tratamento específico para esses locais, junto com um novo tratamento sistêmico. Como o prognóstico da leucemia recidivada é muito reservado, em geral indica-se o transplante de células-tronco hematopoiéticas nessa situação. Novos agentes ativos em LLA recorrente incluem a nelarabina para LLA de células T e o agente dirigido anti-CD19, blinatumomabe, e o imunoconjugado anti-CD22 inotuzumabe para LLA de células B. Respostas completas foram também recentemente relatadas nos primeiros ensaios utilizando células T com receptor antigênico quimérico dirigido contra o CD19.[12]

Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas

O uso de quimioterapia em altas doses, seguido por transplante de medula (Cap. 178) de um irmão ou irmã HLA-idêntico pode curar de 20 a 40% dos pacientes com LLA que deixam de atingir uma remissão inicial ou com uma recidiva depois de uma remissão completa inicial, e entre 50 e 60% dos pacientes submetidos ao transplante durante a primeira remissão. Apesar de ainda haver um questionamento importante, diversos estudos recentes relatam uma melhora na sobrevida dos adultos com LLA de alto risco ou com risco intermediário que receberam um transplante de células-tronco hematopoiéticas durante a primeira remissão, em vez do tratamento com a quimioterapia padrão.[A1] [A2] As maiores limitações do transplante são a doença do enxerto *versus* hospedeiro, pneumonia intersticial e recorrência da doença. Se um parente HLA-idêntico não estiver disponível, o transplante de um doador não relacionado compatível ou um transplante do sangue de cordão de um doador não relacionado parcialmente compatível pode ser realizado, com resultados que se aproximam daqueles vistos com doadores relacionados compatíveis.

Tratamento da leucemia mieloide aguda

Indução da Remissão

O tratamento com uma combinação de uma antraciclina com citarabina (100 a 200 mg/m^2/dia por sete dias) leva a uma remissão completa em 60 a 80% dos pacientes portadores de LMA. Estudos clínicos prospectivos e randomizados demonstraram que em pacientes com 65 anos ou menos a idarrubicina (10 a 12 mg/m^2/dia por três dias) ou uma dose mais alta de daunorrubicina (60 a 90 mg/m^2/dia por três dias) é superior à dose convencional de daunorrubicina de 45 mg/m^2/dia por três dias.[A3] [A4]Uma mielossupressão profunda sempre se segue quando esses agentes são utilizados em doses capazes de atingir a RC. A incapacidade de atingir uma RC é geralmente causada tanto pela resistência aos fármacos quanto pelas complicações fatais da mielossupressão. Em um estudo randomizado de adultos com LMA cinco doses intravenosas de gentuzumabe ozogamicina (3 mg/m^2 nos dias 1, 4 e 7 durante a indução e dia 1 de cada um dos dois cursos de quimioterapia de consolidação) duplicaram a probabilidade de sobrevida livre de eventos em dois anos.[A5]

Quimioterapia Pós-remissão

Uma quimioterapia intensiva de consolidação com ciclos repetidos de daunorrubicina e citarabina em doses convencionais, citarabina em alta dose (1 a 3 g/m^2/dia por dois a seis dias) ou outros agentes prolonga a duração média da remissão e aumenta as chances de sobrevida livre de doença em longo termo. Os melhores resultados descritos até agora com quimioterapia empregaram em geral ciclos repetidos de altas doses de citarabina.[13] Ao contrário do preconizado para a LLA, o tratamento de manutenção com baixas doses depois do tratamento de consolidação intensivo apresenta benefícios limitados. Na LMA, a recidiva leucêmica ocorre com menor frequência no SNC, sendo observada apenas em aproximadamente 10% dos casos, na maioria das vezes nos pacientes com variantes M4 ou M5. Não existem evidências de que a profilaxia do SNC melhore a sobrevida livre de doença na LMA.

Prognóstico da LMA após a Quimioterapia Inicial

Entre os pacientes que atingem resposta completa 20 a 40% permanecem vivos e em remissão completa contínua por mais de cinco anos, o que sugere uma cura provável. Como ocorre na LLA, os pacientes mais jovens e aqueles com baixa leucometria no diagnóstico apresentam uma evolução mais favorável. A European LeukemiaNet reconhece quatro categorias de risco de LMA com base em citogenética e análise molecular.[14] O grupo favorável inclui aqueles com t(8;21) ou inv(16) e aqueles com citogenética normal, mas com *CEBPA* ou *NPM1* mutados e *FLT3* do tipo selvagem. Pacientes de risco intermediário I são aqueles com citogenética normal, mas sem mutações em *NPM1* e *CEBPA*, ou com mutações em *FLT3*. O risco intermediário II inclui aqueles com t(9;11), t(11;19) ou com anomalias citogenéticas não classificadas como favoráveis ou desfavoráveis. Finalmente, o grupo desfavorável inclui aqueles com o inv(3), t(6:9), –5 ou del5, –7 ou del7 e aqueles com citogenética complexa (Fig. 183-3). Pacientes com mutações *DNMT3A* e *NPM1* e aqueles com translocações *MLL* parecem seletivamente se beneficiar de maior dose de indução.[15] Os pacientes que apresentam uma fase pré-leucêmica antes de sua condição evoluir para uma leucemia aguda e aqueles cuja leucemia é secundária a uma exposição prévia a agentes alquilantes ou radiação respondem mal à quimioterapia. A expressão do gene de resistência a múltiplos fármacos 1 *(MDR1)* está também associada a uma pior evolução.

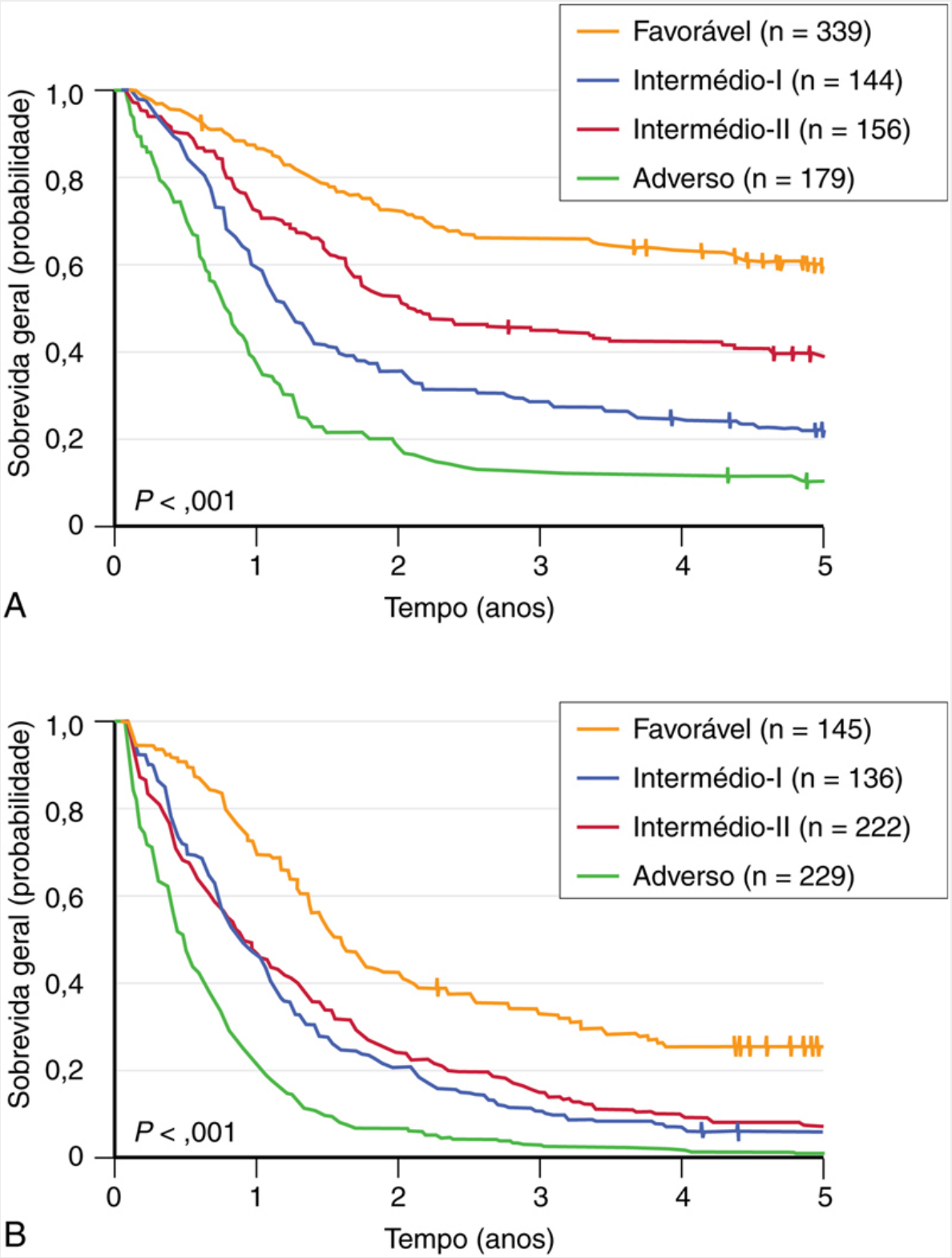

FIGURA 183-3 **Sobrevida geral da leucemia mieloide aguda de acordo com grupos de risco do European LeukemiaNet.** **A**, Sobrevida geral em pacientes com menos de 60 anos. **B**, Sobrevida geral em pacientes com 60 anos ou mais. (De Mrózek K, *et al*. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30:4515-4523).

Tratamento da LMA Recorrente

Os pacientes com LMA recidivada após a quimioterapia inicial podem atingir uma segunda remissão em cerca de 50% dos casos depois de um novo tratamento com daunorrubicina-citarabina ou citarabina em altas doses. A possibilidade de atingir uma segunda remissão é prevista pela duração da primeira remissão: 70% em pacientes cuja primeira remissão persistiu além de dois anos, comparados com menos de 15% daqueles cuja primeira remissão durou menos de seis meses. Os pacientes mais velhos podem se beneficiar do uso de gentuzumabe-ozogamicina (9 mg/m^2 IV nos dias 1 e 15), uma forma de quimioterapia com anticorpos específicos marcados. Essas remissões são de curta duração, entretanto poucos pacientes cuja recidiva ocorre depois da quimioterapia de primeira linha são curados pela quimioterapia de resgate.

Tratamento da Leucemia Pró-mielocítica Aguda

A RC pode ser induzida em pelo menos 90% dos pacientes portadores de LPA com o uso do ácido all-*trans*-retinoico (ATRA; 45 mg/m^2/dia VO até RC) em combinação com uma antraciclina.[16] Os pacientes tratados com o ATRA em geral podem apresentar correção de seus distúrbios de coagulação depois de alguns dias. Uma toxicidade única do ATRA no tratamento da LPA é o desenvolvimento de hiperleucocitose acompanhada por dificuldades respiratórias e infiltrados pulmonares. A síndrome responde a uma suspensão temporária do ATRA e ao uso de corticoides. Com a associação do ATRA às antraciclinas para indução e consolidação, seguida pelo ATRA como terapia de manutenção, aproximadamente 70% dos pacientes podem ser curados. O trióxido arsênico (0,15 mg/kg/dia IV até que a RC seja alcançada) é eficaz nos pacientes com LPA recorrente e parece melhorar a sobrevida geral, se usado como parte da terapia de consolidação para

pacientes em sua primeira RC. A combinação de ATRA com trióxido de arsênico, sem qualquer quimioterapia, mostrou recentemente ser tão eficaz quanto a combinação padrão de ATRA-quimioterapia para pacientes com LPA de risco baixo ou intermediário APL (*i. e.*, aqueles que se apresentam com contagens de leucócitos <10.000/μL).[A6]

Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas

No caso dos pacientes portadores de LMA que não conseguem uma remissão inicial ou naqueles com recidiva depois da quimioterapia, o transplante de medula óssea (TMO, Cap. 178) de um irmão ou irmã HLA-idêntico fornece a melhor chance de cura. Se o TMO for realizado quando os pacientes apresentam um quadro de doença avançada, aproximadamente 15% dos pacientes podem responder. Se o procedimento for aplicado antes, a evolução do TMO melhora; aproximadamente 30% dos pacientes submetidos ao TMO na primeira recidiva ou na segunda remissão são curados, e de 50% a 60% são curados se o TMO for realizado na primeira remissão. Diversos estudos compararam prospectivamente a evolução do TMO alogênico à da quimioterapia nos pacientes portadores de LMA na primeira remissão. A tendência em todos esses estudos foi favorável ao TMO, apesar de nem todos os estudos apresentarem uma diferença estatisticamente significativa. Uma metanálise dos dados conclui que a sobrevida é melhor com o transplante alogênico de um parente compatível na primeira remissão do que com quimioterapia continuada.[A7] Essa melhoria é mais clara em pacientes com doença desfavorável ou de risco intermediário, e não é verificada naqueles incluídos na categoria de risco favorável. As principais limitações ao TMO alogênico são a ausência de um doador parente compatível, doença do enxerto *versus* hospedeiro, pneumonia intersticial e recidiva da doença. Como a incidência da doença do enxerto *versus* hospedeiro aumenta com a idade, a maioria dos centros limita o TMO aos pacientes com 65 anos ou menos. Contudo, estudos recentes de intensidade reduzida ou o transplante alogênico não mieloablativo apresentaram resultados promissores em pacientes portadores de LMA em remissão com idades de até 75 anos. O transplante alogênico utilizando doadores não aparentados compatíveis resulta em sobrevivência essencialmente equivalente à observada usando irmãos compatíveis, embora exista uma maior incidência de complicações.[17] O TMO autólogo é indicado como alternativa para pacientes sem doadores identificados. Em ensaios randomizados o uso do transplante autólogo depois da quimioterapia de consolidação prolongou significativamente a duração do intervalo livre de doença dos pacientes portadores de LMA na primeira remissão, mas não alterou a sobrevida global.[18]

Tratamento da LMA em Pacientes Idosos

Os benefícios da quimioterapia de consolidação intensiva nos pacientes mais jovens não se repetem nos pacientes com mais de 65 anos de idade, parcialmente porque os pacientes mais velhos não são capazes de tolerar o tratamento, mas também porque a LMA nos pacientes mais velhos está mais frequentemente associada a uma citogenética desfavorável (especialmente anormalidades dos cromossomos 5 e 7) e, na maioria das vezes, apresenta superexpressão da glicoproteína P, resultando portanto num fenótipo com resistência múltipla a fármacos. Além disso, taxas de sobrevida em longo prazo de 10 a 15% são vistas com quimioterapia em pacientes com mais de 65 anos. Pacientes mais velhos e saudáveis podem tolerar a quimioterapia e devem receber esse tratamento. Entretanto, a quimioterapia intensiva pode causar mais dano do que benefícios nos pacientes idosos com baixo estado de desempenho. Em estudos prospectivos randomizados, citarabina em dose baixa prolongou a sobrevida em pacientes mais velhos, não habilitados à terapia intensiva. Outras terapias alternativas para esse grupo de pacientes incluem os agentes desmetilantes azacitidina ou decitabina ou a entrada em ensaios clínicos.[19]

Tratamento das complicações

O tratamento da leucemia aguda, especialmente da LMA, é acompanhado por diversas complicações, sendo que a infecção e o sangramento são as duas mais graves e mais importantes. Durante o período granulocitopênico que se segue à quimioterapia de indução e de consolidação, o risco da infecção bacteriana é alto. Uma revisão Cochrane examinou os resultados da profilaxia antibiótica em comparação com o placebo nos pacientes neutropênicos afebris. A profilaxia antibiótica reduziu de maneira significativa as mortes por infecção, com os melhores resultados vistos com as quinolonas.[A8] Apesar da profilaxia, muitos pacientes ficam febris enquanto neutropênicos e podem ainda desenvolver infecções importantes. As espécies bacterianas mais comuns variam um pouco de centro médico para centro médico, mas as espécies *Staphylococcus* (principalmente *S. epidermidis*) e *Enterococcus* são os micro-organismos Gram-positivos mais frequentes, enquanto *Pseudomonas aeruginosa* e micro-organismos entéricos, como a espécie *Escherichia coli* e *Klebsiella*, são os mais comuns Gram-negativos isolados.

Mesmo se nenhuma causa para a febre for encontrada, a infecção bacteriana deve ser assumida e, em geral, todos os pacientes com febre e neutropenia devem receber antibióticos de largo espectro (Caps. 167 e 281). A monoterapia com um agente antipseudomonas intravenoso, como carbapenem (p. ex., imipenem-cilastatina), cefalosporina (p. ex., cefepima) ou penicilina antipseudomonas (p. ex., piperacilina-tazobactam) é recomendada como terapia empírica. A vancomicina não deve fazer parte da cobertura padrão na maioria dos pacientes, mas pode ser usada em pacientes com suspeita de infecção de cateter ou mucosite grave e em pacientes com instabilidade hemodinâmica ou estado mental alterado. Pode ser necessária terapia de combinação com outros agentes com cobertura de Gram-negativos (p. ex., aminoglicosídeos). Uma vez iniciado, o antibiótico deve ser continuado até os pacientes recuperarem sua contagem de granulócitos, mesmo que se tornem afebris antes disso. Se a bacteriemia documentada persistir, apesar da antibioterapia apropriada, o médico deve considerar a remoção de cateteres residentes.

Infecções fúngicas invasivas são também comuns após quimioterapia para a leucemia aguda e estão associadas a morbidade e mortalidade significativas. Uma revisão de estudos randomizados verificou uma redução significativa na mortalidade por infecções fúngicas em pacientes que receberam profilaxia antifúngica. O posaconazol é considerado por muitos como mais eficaz do que o fluconazol ou itraconazol. Além de estarem granulocitopênicos, os pacientes submetidos à quimioterapia de indução para a leucemia têm imunidade celular e humoral deficientes, pelo menos temporariamente, e, como tal, estão sujeitos a infecções comuns em outros estados de imunodeficiência, incluindo infecção por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente *Pneumocystis carinii*) e uma variedade de infecções virais. A infecção por *P. jirovecii* pode ser prevenida pelo uso profilático de trimetoprim-sulfametoxazol. Em pacientes soronegativos para citomegalovírus (CMV) devem ser utilizados produtos sanguíneos CMV-soronegativos ou com redução de leucócitos, a fim de prevenir a infecção primária (Cap. 376). O herpes simples (Cap. 374) pode muitas vezes complicar a mucosite existente e pode ser prevenido com aciclovir profilático. O aciclovir é também útil na prevenção e no tratamento do herpes-zóster (Cap. 375).

Os fatores de crescimento mieloides (fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos ou de granulócitos; Cap. 156), se forem administrados logo após o término da quimioterapia, reduzem o período de mielossupressão grave por, em média, quatro dias. Na maioria dos estudos essa recuperação acelerada resultou em menos dias com febre e menor uso de antibióticos, mas não melhorou a taxa de resposta completa nem alterou a sobrevida.

A contagem das plaquetas que gera a necessidade de uma transfusão de plaquetas foi o assunto de um debate recente. Tradicionalmente, as transfusões de plaquetas de doadores aleatórios foram usadas para manter a contagem de plaquetas acima de 20.000/μL, porém mais recentemente demonstrou-se que nesses pacientes é seguro reduzir esse limiar para 10.000/μL se não houver um sangramento ativo. Em contraste, uma estratégia não profilática resulta em mais dias com sangramento e um tempo mais curto até o primeiro episódio de sangramento e, portanto, não é recomendada.[A9] Em 30% a 50% dos casos os pacientes acabam se tornando aloimunizados e requerem o uso de plaquetas com provas cruzadas segundo o HLA (Cap. 177). A doença do enxerto *versus* hospedeiro induzida por transfusão (Cap. 177), que se manifesta como um exantema, febre de baixo grau, altos valores nos testes de função hepática e diminuição da contagem do sangue, pode ser prevenida pela irradiação de todos os produtos sanguíneos antes da transfusão.

Referência de Grau A

A1. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood*. 2008;111:1827–1833.

A2. Ram R, Gafter-Gvili A, Vidal L, et al. Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2010;116:3447–3457.

A3. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361:1249–1259.

A4. Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361:1235–1248.

A5. Castaigne S, Pautas C, Terré C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012;379:1508–1516.

A6. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369:111–121.

A7. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA*. 2009;301:2349–2360.

A8. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med*. 2005;142:979–995.

A9. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2013;368:1771–1780.

Referências Gerais

1. Klimek VM. Recent advances in the management of therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol*. 2013;20:137–143.
2. Matutes E, Pickl WF, Van't Veer M, et al. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. *Blood*. 2011;117:3163–3171.
3. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010;116:354–365.
4. The Cancer Genome Atlas Research Network Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369:98.
5. Marcucci G, Haferlach T, Dohner H. Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications [review]. *J Clin Oncol*. 2011;29:475–486.
6. Walter MJ, Shen D, Ding L, et al. Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366:1090–1098.
7. Gruber M, Wu CJ. Evolving understanding of the CLL genome. *Semin Hematol*. 2014;51:177–187.
8. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371:1005–1015.
9. Zuckerman T, Ganzel C, Tallman MS, Rowe JM. How I treat hematologic emergencies in adults with acute leukemia. *Blood*. 2012;120:1993–2002.
10. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013;381:1943–1955.
11. Foà R, Vitale A, Vignetti M, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011;118:6521–6528.
12. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371:1507–1517.
13. Lowenberg B, Pabst T, Vellenga E, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2011;364:1027–1036.
14. Mrózek K, Marcucci G, Nicolet D, et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30:4515–4523.
15. Patel JP, Gonen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366:1079–1089.
16. Sanz MA, Lo-Coco F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia [review]. *J Clin Oncol*. 2011;29:495–503.
17. Gupta V, Tallman MS, He W, et al. Comparable survival after HLA-well-matched unrelated or matched sibling donor transplantation for acute myeloid leukemia in first remission with unfavorable cytogenetics at diagnosis. *Blood*. 2010;116:1839–1848.
18. Pfirrmann M, Ehninger G, Thiede C, et al. Prediction of post-remission survival in acute myeloid leukaemia: a post-hoc analysis of the AML96 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:207–214.
19. Walter RB, Estey EH. Management of older or unfit patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2014;: [Epub ahead of print].
20. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:562–569.

No Brasil

No ano de 2016 espera-se que haja 10.070 novos casos de leucemias, sendo 5.540 em homens e 4.530 em mulheres, o que corresponde a um risco estimado de 5,63 casos novos/100.000 homens e 4,38/100.000 mulheres, respectivamente. Excluindo-se os cânceres de pele não melanoma, a leucemia é o sexto câncer mais frequente entre os homens na região Norte, o nono nas regiões Sudeste e Nordeste, o décimo na região Sul e o décimo primeiro na Centro-Oeste. Para as mulheres é o sétimo na região Norte, oitavo na região Sul, décimo na região Nordeste, décimo primeiro na região Centro-Oeste e décimo segundo na Sudeste. Dados obtidos entre 2000 e 2005 apontam uma sobrevida de cinco anos nos adultos com leucemia em torno de 20% no Brasil. Para a população infantil a sobrevida no mesmo período foi de 70%.

Em uma série histórica realizada no Rio Grande do Sul entre 1996 e 2000, pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) com diagnóstico recente foram estudados. Dentre os 532 indivíduos 249 eram do sexo masculino e 283 do sexo feminino, com uma razão de 0.7:1. A idade média ao diagnóstico foi de 42 anos, e a incidência anual foi de 1,11 caso/100.000 habitantes por ano. Separando a incidência por idades observou-se menor frequência em indivíduos até 45 anos (1 caso/100.000 habitantes) em comparação com aqueles com mais de 70 anos (3,5 novos casos/100.000 habitantes). A sobrevida média em cinco anos foi de 17% para a população estudada. Observou-se uma incidência aumentada de LMA promielocítica, já descrita para indivíduos de origem latino-americana.

Um estudo de coorte prospectiva, realizado em um centro de referência de Oncologia no Maranhão, avaliou 70 casos de leucemia aguda entre setembro de 2008 e janeiro de 2010. Entre os adultos (n = 22) observou-se 22,7% de leucemias linfoides agudas (LLA) e 77,3% de leucemias mieloides agudas, sendo o subtipo LMA M0 mais frequente entre as leucemias mieloides (29,4%). Em crianças (n = 48) observou-se 77,1% de LLA, sendo LLA-B em 72,9% dos casos e LLA-T em 27,1%. As leucemias mieloides foram responsáveis por 18,7% dos casos, sendo a M4 a mais frequente entre as doenças mieloides (33,4%). As leucemias bifenotípicas foram responsáveis por apenas 4,2% dos casos entre as crianças. Esse estudo demonstrou uma incidência relativamente maior de LMA M0 em adultos e de LLA-T em crianças no estado do Maranhão, sugerindo que pode haver diferenças epidemiológicas na incidência de alguns subtipos de leucemias em diferentes estados do Brasil.

Em estudo retrospectivo observacional da Universidade de São Paulo (USP), 88 adultos com LLA entre 1990 e 2005 foram avaliados acerca de fatores prognósticos relacionados ao tratamento. O *follow-up* médio foi de 49 meses, com sobrevida global de 30,5%. Idade inferior a 35 anos teve associação estatisticamente significativa com maior sobrevida global. Dentre os protocolos de tratamento o BFM86 foi o que demonstrou melhores resultados na população mais jovem e sem fatores adversos. A taxa de remissão completa foi de 70,6%, a sobrevida livre de doença foi de 27% e a sobrevida global foi de 30,5%. Idade menor que 18 anos e ausência de infiltração leucêmica em SNC tiveram associação positiva com remissão completa, sendo a idade o fator prognóstico mais importante observado.

Bibliografia

INCA - Estimativa 2016 - http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tabelaestados.asp?UF=BR.

Capra M, et al. Estimated number of cases, regional distribution and survival of patients diagnosed with acute myeloid leukemia between 1996 and 2000 in Rio Grande do Sul, Brazil. *Leukemia & Lymphoma*. 2007;48:2381–2386.

Noronha EP. Caracterização imunofenotípica das leucemias agudas em um centro oncológico de referência público no Maranhão, Nordeste do Brasil. *São Paulo Medical Journal*. 2011;129:392–401.

As leucemias crônicas

Susan O'Brien

Elias Jabbour

Leucemia mielógena (mieloide) crônica

Definição

A leucemia mielógena crônica (LMC), também chamada de leucemia mieloide crônica, é uma neoplasia mieloproliferativa clonal das células-tronco hematopoiéticas primitivas que é caracterizada pela superprodução de células da série mieloide, resultando em esplenomegalia e leucocitose significativas. Basofilia e trombocitose são comuns. Uma anormalidade citogenética característica, o cromossomo Filadélfia (Ph), que produz o oncogene de fusão *BCR-ABL*, está presente nas células de medula óssea em mais de 90% dos casos. A maioria dos pacientes (85 a 90%) é diagnosticada na fase crônica. Por fim, se mal controlada, a LMC evolui para as fases acelerada e blástica.

Epidemiologia

A LMC constitui um quinto de todos os casos de leucemia nos Estados Unidos. Ela é diagnosticada em uma ou duas pessoas por 100.000 por ano e tem uma ligeira preponderância no sexo masculino. Essa incidência de 4.800 a 5.000 casos por ano não mudou significativamente nas últimas décadas. A incidência da LMC aumenta com a idade; a idade mediana no momento do diagnóstico é de 50 a 55 anos. A LMC Ph-positivo *BCR-ABL*-positivo é rara em crianças e adolescentes. Não se identificou associação familiar para a LMC; por exemplo, o risco não é maior em gêmeos monozigóticos ou em familiares de pacientes com LMC. Devido à disponibilidade de terapia eficaz, a mortalidade anual foi reduzida de 15% a 20%, antes de 2000, para 1% a 2% atualmente.[1] Assim, prevê-se que a prevalência de LMC deva aumentar gradualmente, de 15.000 a 20.000 casos antes de 2000 para 180.000 casos em 2030, nos Estados Unidos.

Usualmente não é identificado nenhum agente etiológico para a LMC. A exposição à radiação ionizante (p. ex., em sobreviventes das explosões das bombas atômicas no Japão em 1945, naqueles submetidos a tratamento com radiação para espondilite anquilosante ou câncer do colo do útero) aumenta o risco de LMC; o pico de incidência ocorre de cinco a 12 anos após a exposição e é dose-dependente. Não se demonstrou aumento no risco de LMC entre os indivíduos que trabalham na indústria nuclear. Radiologistas que trabalhavam sem proteção adequada antes de 1940 eram mais propensos a desenvolver leucemia mieloide, mas tal associação não foi encontrada em estudos recentes. A exposição ao benzeno aumenta o risco de leucemia mieloide aguda (LMA), mas não de LMC. A LMC não é uma leucemia frequente entre as leucemias secundárias após o tratamento de outros cânceres com radiação, agentes alquilantes ou ambos.

Fisiopatologia

Patogênese Molecular

A anormalidade do cromossomo Ph, presente em mais de 90% dos pacientes com LMC típica (Fig. 184-1), resulta de uma translocação equilibrada de material genético entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22: t(9;22)(q34;q11.2). O ponto de quebra na região q34 do cromossomo 9 resulta na translocação do oncogene celular *ABL1* (anteriormente *c-ABL*) para uma região no cromossomo 22, que codifica o ponto de quebra mais importante da região *cluster* (*BCR*). O *ABL1* é um homólogo do *v-ABL*, do vírus de Abelson que causa leucemia em camundongos. Essa translocação permite justaposição da 5′ do *BCR* e a posição 3′ do *ABL*; as duas sequências genéticas produzem um novo oncogene híbrido (*BCR-ABL1*), que codifica para uma nova oncoproteína BCR-ABL1 com um peso molecular de 210 kD ($p210^{BCR\text{-}ABLI}$). A oncoproteína $p210^{BCR\text{-}ABLI}$ resulta na atividade descontrolada de cinase do BCR-ABL1, o que desencadeia a excessiva proliferação e reduzida apoptose das células de LMC, conferindo assim às células da LMC uma vantagem de crescimento sobre as células normais e suprimindo a hematopoiese normal. Embora, na maioria dos casos, 100% das metáfases na análise citogenética mostrem o *BCR-ABL1*, as células-tronco normais emergem em cultura de medula óssea no longo prazo e após o tratamento com interferon-α (IFN-α), imatinibe, e outros inibidores seletivos da tirosina cinase (TKIs) BCR-ABL1.

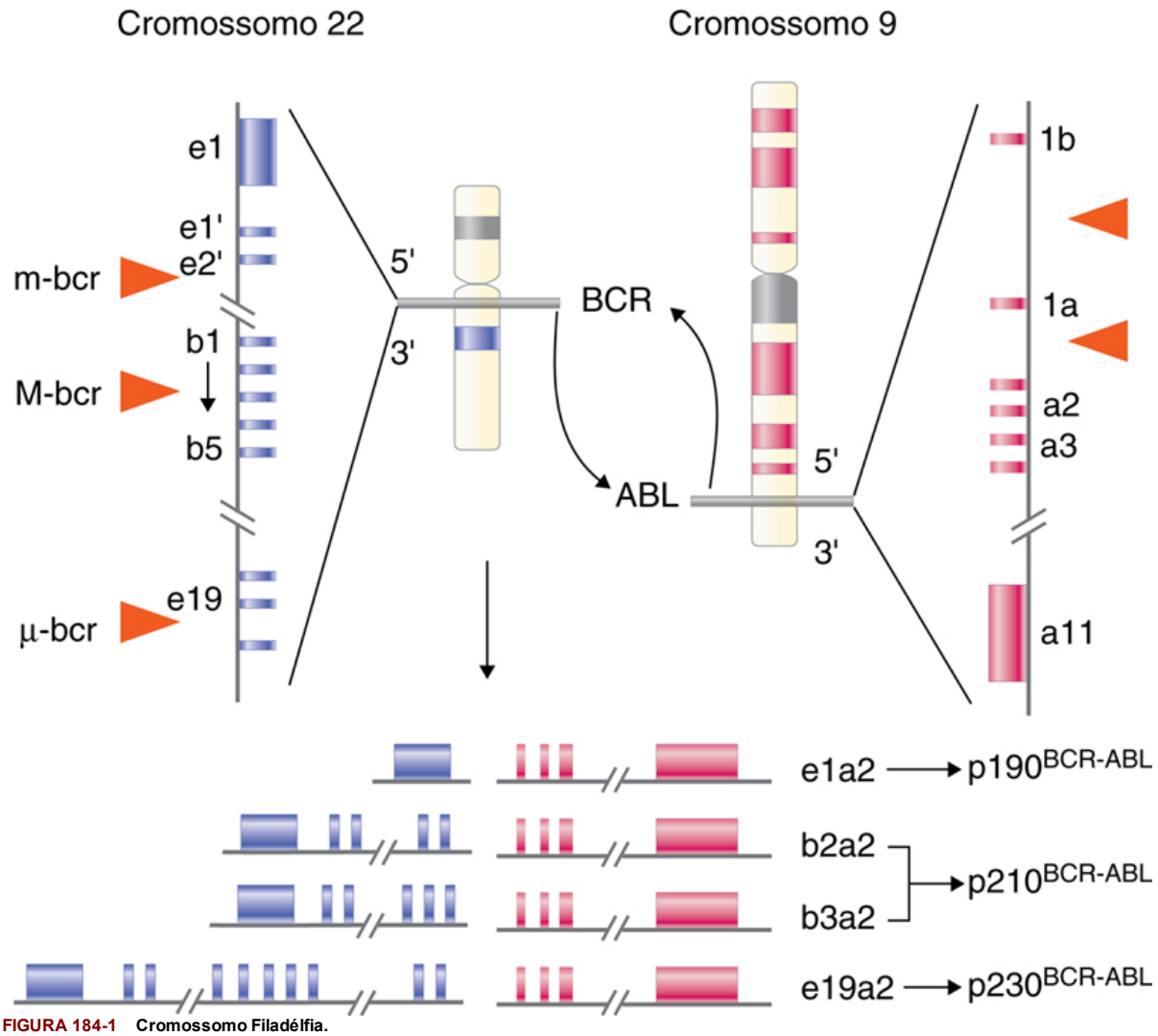

FIGURA 184-1 Cromossomo Filadélfia.
Originalmente descrito como encurtamento do braço longo do cromossomo 22, verificou-se mais tarde que o cromossomo Filadélfia (Ph) foi o resultado de uma translocação equilibrada de material genético entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22: t(9;22)(q34;qll.2). Isso resulta na justaposição do *ABL1* ao *BCR*, a produção de um oncogene híbrido *BCR-ABL1*. Dependendo do ponto de quebra no *BCR*, três oncoproteínas podem ser produzidas: $p210^{BCR\text{-}ABL1}$, a qual está associada a 98% ou mais dos casos de leucemia mieloide crônica (LMC) Ph-positivo; $p190^{BCR\text{-}ABL1}$, que está associada a 60 a 80% dos casos de leucemia linfocítica aguda Ph-positivo (os restantes 20% a 40% dos casos são $p210^{BCR\text{-}ABL1}$); e $p230^{BCR\text{-}ABL}$, que está associada a raros casos de LMC Ph-positivo.

A ativação constitutiva do BCR-ABL1 resulta na autofosforilação e na ativação de múltiplas vias a jusante que afetam a transcrição de genes, apoptose, organização do citoesqueleto, adesão celular e degradação de proteínas inibidoras. As vias de transdução de sinal implicadas envolvem RAS, proteínas cinases ativadas por mitógenos (MAP), transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STAT), fosfatidil-inositol 3-cinase (PI3K), MYC e outros. Muitas dessas interações são mediadas através da fosforilação da tirosina e requerem ligação do BCR-ABLI a proteínas adaptadoras, como a GRB-2, CRK, proteínas semelhantes à CRK (CRKL) e proteínas contendo homologia de SCR (SHC). Embora o imatinibe e a nova geração de TKIs (nilotinibe, dasatinibe, bosutinibe, ponatinibe) tenham sido extremamente bem-sucedidos a atingir o BCR-ABLI, a compreensão da fisiopatologia dos eventos a jusante do BCR-ABLI é importante para o desenvolvimento futuro de agentes que possam atingir esses eventos.

Na leucemia linfocítica aguda (LLA) Ph-positivo, o ponto de quebra no *BCR* é proximal, no menor *BCR*, resultando em um menor gene *BCR* aposto ao *ABL1*; o gene resultante da fusão, o RNA mensageiro e a oncoproteína BCR-ABLI ($p190^{BCR\text{-}ABLI}$) são menores. Um terceiro e raro "micro" ponto de quebra do *BCR*, distal à região *BCR* maior, produz uma oncoproteína híbrida $p230^{BCR\text{-}ABLI}$, que está associada a um tipo de LMC de evolução mais indolente.

O que induz esse rearranjo molecular é desconhecido. Técnicas moleculares que amplificam a detecção de *BCR-ABL1* têm demonstrado sua presença em células da medula óssea de 25% a 30% de voluntários saudáveis e em 5% das crianças, mas não no sangue do cordão umbilical. Uma vez que a LMC clínica se desenvolve em apenas 1 a 2 de 100.000 indivíduos (*i. e.*, 1 a 2 por 25.000 a 30.000 indivíduos que expressam *BCR-ABL* na sua medula óssea), processos de regulação do sistema imunológico ou eventos moleculares adicionais contribuem, presumivelmente, para o desenvolvimento de LMC.

O *BCR-ABL1* é encontrado apenas em células hematopoiéticas e tem sua origem próxima da célula-tronco pluripotente. O cromossomo Ph ocorre em células eritroides, mieloides, monocíticas e megacariocíticas; menos frequentemente em linfócitos B; raramente em linfócitos T; e nunca em fibroblastos da medula. O gene de fusão *BCR-ABL1* e a proteína p210 podem ser encontrados em casos de LMC morfologicamente típica, nos quais nenhuma anomalia citogenética ocorre ou em casos em que outras alterações que não t(9;22)(q34;q11.2) são identificadas. Esses pacientes têm uma taxa de sobrevida e uma resposta à terapia semelhantes às dos pacientes com LMC Ph-positivo. Os pacientes com LMC atípica (geralmente mais velhos e mais frequentemente exibindo anemia, trombocitopenia, monocitose e displasia) que são Ph e *BCR-ABL1*-negativos têm um pior prognóstico do que aqueles que são Ph-positivos ou Ph-negativos e *BCR-ABL1*-positivos; assemelham-se mais aos pacientes com síndrome mielodisplásica (Cap. 182). Assim, é possível identificar três grupos de pacientes com LMC: (1) aqueles que são positivos para o Ph e *BCR-ABL1*; (2) aqueles que são Ph-negativos, mas *BCR-ABL1*-positivos; e (3) aqueles que são negativos para Ph e *BCR-ABL1*. O *PDGFB* (anteriormente designado *SIS*), que codifica para o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e é homólogo ao vírus do sarcoma de símios, também é translocado do cromossomo 22 para o cromossomo 9 na LMC, mas está numa posição distante do ponto de quebra e não é expresso.

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à resistência da LMC a TKIs são um tema fascinante que foi agora replicado com outras terapias-alvo em outros tumores hematológicos e sólidos. Foram identificados vários mecanismos de resistência a TKIs; os mais comuns são as mutações no domínio cinase do BCR-ABL1. Mais de cem mutações diferentes foram relatadas e podem envolver qualquer um dos domínios importantes na estrutura do BCR-ABL1, incluindo o *P-loop* (a área onde a adenosina trifosfato [ATP] se liga), o *loop* de ativação e o domínio catalítico, assim como nos aminoácidos em que o imatinibe entra em contato com o BCR-ABL1. As diferentes mutações têm considerável variabilidade no que diz respeito à resistência ao imatinibe e outros TKIs. Algumas mutações são superadas por concentrações de imatinibe mais elevadas do que as necessárias para inibir a forma de tipo selvagem; outras são completamente insensíveis ao imatinibe. A análise mutacional é útil em pacientes com resistência ao imatinibe para identificar aqueles com a mutação T3151, que não respondem ao imatinibe ou a TKIs de segunda geração (dasatinibe, nilotinibe,

bosutinibe), mas respondem à terapia com ponatinibe. O conhecimento sobre a sensibilidade das diferentes mutações, conforme determinado pelo IC_{50} para agentes particulares, pode ajudar a selecionar o TKI.

Manifestações clínicas

Cerca de 40 a 50% dos pacientes diagnosticados com LMC não tem sintomas, e a doença é encontrada em exames físicos de rotina ou exames de sangue. Nesses pacientes a contagem de glóbulos brancos (WBC), ou leucócitos, pode ser relativamente baixa no momento do diagnóstico. O grau de leucocitose se correlaciona com a carga tumoral, definida pelo tamanho do baço.

Os sintomas da LMC, quando presentes, resultam de anemia e esplenomegalia; incluem fadiga, perda de peso, mal-estar, saciedade fácil e plenitude ou dor no quadrante superior esquerdo. Raramente ocorre hemorragia ou trombose. Outras apresentações raras incluem: artrite gotosa (devido a níveis elevados de ácido úrico), priapismo (geralmente com leucocitose acentuada ou trombocitose), hemorragias retinianas, ulceração e hemorragia gastrointestinal alta (devido a elevados níveis de histamina graças à basofilia). Dores de cabeça, dor óssea, artralgias, dor por infarto esplênico e febre são incomuns na fase crônica, mas vão-se tornando mais frequentes com a progressão da LMC. Os sintomas da leucostase, como dispneia, sonolência, perda de coordenação ou confusão, que se devem à aglutinação de leucócitos nos vasos pulmonares ou cerebrais, são incomuns na fase crônica, apesar de a contagem de leucócitos ser superior a 50×10^9 células/μL, mas esses sintomas aparecem com mais frequência na fase acelerada ou blástica da doença.

A esplenomegalia, o sinal físico mais consistente na LMC, ocorre em 30 a 50% dos casos. A hepatomegalia é menos comum (10% a 20%) e geralmente menos importante. Linfadenopatia é incomum, como é a infiltração da pele ou outros tecidos. Se estiver presente, esses resultados sugerem uma LMC Ph-negativo ou a fase acelerada ou blástica da LMC.

Diagnóstico

O diagnóstico de LMC típica não é difícil. Pacientes com LMC não tratada possuem, em geral, leucocitose variando de 10 a 500×10^9/μL. As células predominantes são os neutrófilos, com um desvio à esquerda estendendo-se a células blásticas. Basófilos e eosinófilos apresentam-se normalmente aumentados. Os monócitos podem estar ligeiramente aumentados, em alguns casos que se sobrepõem à leucemia mielomonocítica crônica (LMMC; ver discussão adiante). A trombocitose é comum, enquanto a trombocitopenia é rara e, se presente, sugere um prognóstico pior. Um nível de hemoglobina inferior a 11 g/dL está presente em um terço dos pacientes. Alguns pacientes demonstram uma oscilação cíclica da contagem de leucócitos. A presença de leucocitose mieloide inexplicada (Fig. 184-2), com esplenomegalia, deve levar a um exame da medula óssea e à análise citogenética e molecular.

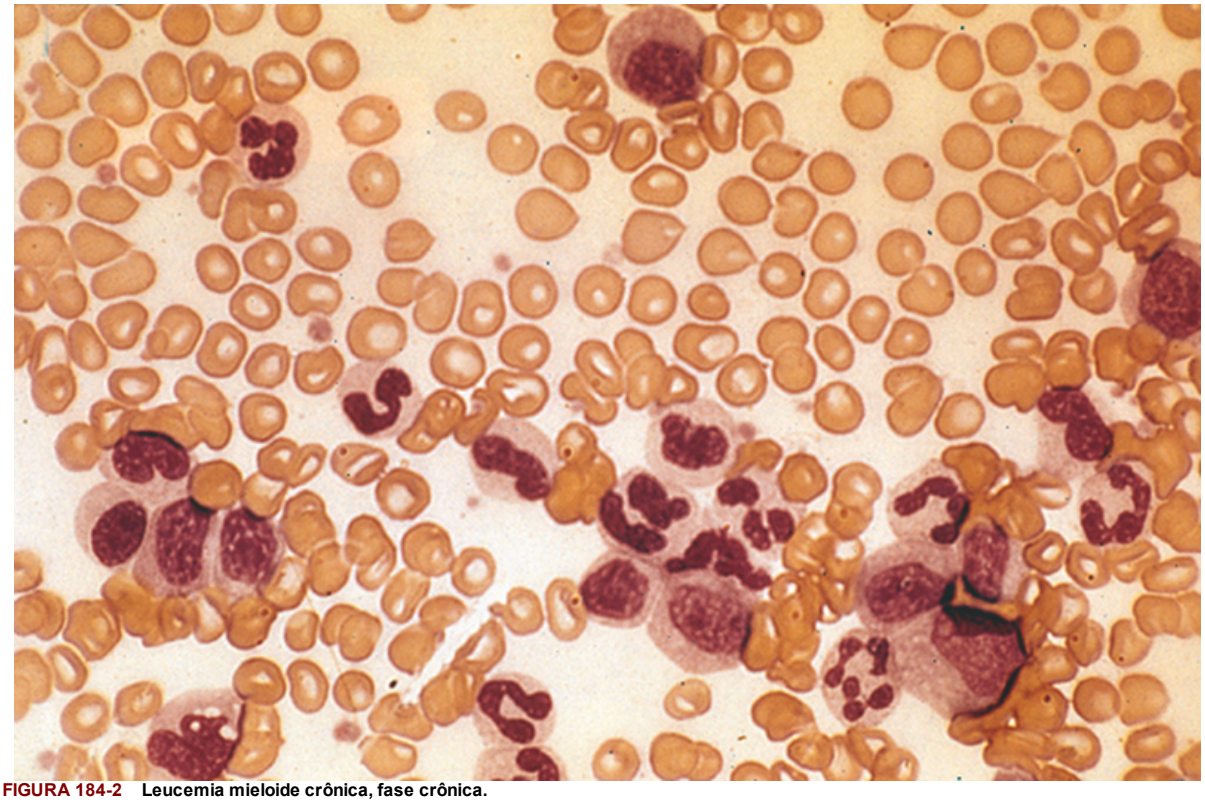

FIGURA 184-2 Leucemia mieloide crônica, fase crônica.
Esfregaço de sangue periférico mostra leucocitose, com representação de todo o espectro de diferenciação de leucócitos, variando de mieloblastos a neutrófilos maduros. (Cortesia Andrew Schafer, MD.)

Medula óssea

A medula óssea é hipercelular, com hiperplasia mieloide acentuada e, às vezes, há evidências de aumento da reticulina ou fibrose colagênica. A relação mieloide-eritroide é de 15:1 a 20:1. Cerca de 15% dos pacientes têm 5% ou mais de células blásticas no sangue periférico ou na medula óssea na ocasião do diagnóstico.

Citogenética

A presença da anormalidade t(9;22)(q34;q11.2) estabelece o diagnóstico de LMC. Se o cromossomo Ph não é encontrado em um paciente com suspeita de LMC, devem ser realizados estudos moleculares para detectar a presença do gene *BCR-ABL1* híbrido. Cerca de 25 a 30% dos pacientes com quadro morfológico típico de LMC e Ph negativo possuem um rearranjo do *BCR-ABL1*. Em geral, o cromossomo Ph está presente em 100% das metáfases, frequentemente como única anormalidade. Entre 10 e 15% dos pacientes apresentam alterações cromossômicas adicionais (perda do cromossomo Y, trissomia do cromossomo 8, uma perda adicional de material do 22q ou duplo Ph). Alguns pacientes têm alterações cromossômicas complexas, envolvendo o cromossomo 9 ou o cromossomo 22 (variantes do Ph; translocações de três vias).

Diagnóstico diferencial

A LMC deve ser diferenciada de reações leucemoides (Cap. 167), que normalmente produzem contagens de leucócitos inferiores a 50×10^9/μL, vacuolização granulocítica tóxica, corpúsculos de Döhle nos granulócitos, ausência de basofilia e níveis de fosfatase alcalina leucocitária (FAL) normais ou aumentados (que são normalmente baixos na LMC). A história clínica e o exame físico geralmente sugerem a origem da reação leucemoide. Os corticosteroides podem, raramente, causar extrema neutrofilia com desvio à esquerda, mas essa anomalia é autolimitada e de curta duração.

A LMC pode ser mais difícil de diferenciar de outras síndromes mielodisplásicas ou mieloproliferativas (Caps. 166 e 182). Os pacientes com metaplasia mieloide com ou sem mielofibrose apresentam, com frequência, esplenomegalia, neutrofilia e trombocitose. A policitemia vera com deficiência de ferro associada, a qual provoca valores normais de hemoglobina e hematócrito, pode-se manifestar com leucocitose e trombocitose. Esses pacientes geralmente têm um escore de FAL normal ou aumentado, contagem de leucócitos inferior a 25×10^9/μL e não apresentam cromossomo Ph ou rearranjo do *BCR-ABL1*.

A maior dificuldade diagnóstica reside nos pacientes que possuem esplenomegalia e leucocitose, mas não apresentam o cromossomo Ph. Em alguns casos o gene *BCR-ABL* híbrido pode ser demonstrado, a despeito de um padrão citogenético normal ou atípico. Os pacientes que são Ph-negativos e *BCR-ABLI*-negativos são considerados como tendo LMC ou LMMC Ph-negativos (ver discussão mais adiante). Hiperplasia megacariocítica isolada pode ser observada em casos de trombocitemia essencial (Cap. 166), com trombocitose e esplenomegalia acentuadas. Alguns pacientes que se apresentam com características clínicas de trombocitemia essencial (com trombocitose pronunciada, mas sem leucocitose) têm LMC; estudos citogenéticos e moleculares demonstrando o cromossomo Ph, o rearranjo *BCR-ABLI*, ou ambos, levam ao diagnóstico e ao tratamento adequados.

Raramente os pacientes apresentam hiperplasia mieloide, a qual envolve quase exclusivamente as linhagens dos neutrófilos, eosinófilos ou basófilos. Esses pacientes são descritos como portadores de neutrofília crônica, eosinofília ou leucemia basofílica, e não têm evidência do cromossomo Ph ou do gene *BCR-ABL1*, mas podem ter outras anormalidades moleculares. A maioria dos pacientes com *leucemia neutrofílica crônica*, caracterizada clinicamente por leucocitose neutrofílica madura, hepatoesplenomegalia e hiperplasia granulocítica da medula óssea mantidas, tem mutações oncogênicas no gene para o receptor do fator-3 estimulador de colônias (*CSF3R*).[2] Os pacientes com *leucemia eosinofílica crônica* (ou síndrome de hipereosinofilia clonal) (Cap. 170) têm mutações nos genes para o receptor do fator de crescimento-α derivado das plaquetas (*PDGFRA*) ou *PDGFRB* ou *FGFR1*; a anormalidade prototípica é a do gene de fusão *FIP1L1-PDGFRA*.[3] Pode-se testar o sangue periférico ou a medula óssea para esses marcadores genéticos por reação de transcrição reversa em cadeia da polimerase (RT-PCR), hibridização por fluorescência *in situ* (FISH) em interfase/metáfase, tal como é possível fazer para o rearranjo *BCR-ABL1* na LMC.

Curso Clínico

Evolução para as Fases Acelerada e Blástica

Mais de 90% dos pacientes se apresentam com LMC na fase crônica ou benigna. Se sintomática à apresentação, torna-se assintomática uma vez que a doença seja controlada. A morte raramente ocorre durante a fase crônica da LMC. Quando mal controlada a LMC evolui para uma fase acelerada, geralmente definida pela presença de 15% ou mais de blastos, 30% ou mais de blastos e promielócitos, 20% ou mais de basófilos, trombocitopenia (plaquetas $<100 \times 10^9/\mu L$) não relacionados à terapia ou evolução citogenética clonal. A fase acelerada pode também ser caracterizada pelo agravamento da anemia; aumento da esplenomegalia ou hepatomegalia; infiltração de nodos, pele, ossos ou outros tecidos; e febre, mal-estar e perda de peso. Na fase acelerada estudos de medula óssea podem mostrar alterações displásicas, aumento das porcentagens de blastos e basófilos, mielofibrose e anomalias cromossômicas além do cromossomo Ph (evolução clonal). Cerca de 5 a 10% dos pacientes estão na fase acelerada à apresentação.

Antes da era do tratamento com imatinibe o risco para o desenvolvimento de fase acelerada ou blástica LMC era de 10% ao ano, nos primeiros dois anos após o diagnóstico, e de 15 a 20% ao ano daí em diante, a menos que terapias como IFN-α ou transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico fossem usadas. Com o imatinibe, a incidência anual de progressão da LMC da fase crônica para a fase acelerada ou blástica tem sido de 2% nos primeiros dez anos de observação (Fig. 184-3).Antes da terapia com imatinibe a sobrevida mediana de LMC em fase acelerada era de 18 meses ou menos, mas a sobrevivência aumentou agora para os quatro anos ou mais. Na LMC em fase acelerada *de novo* a taxa de sobrevida estimada em oito anos com terapia com TKIs é de 75%.

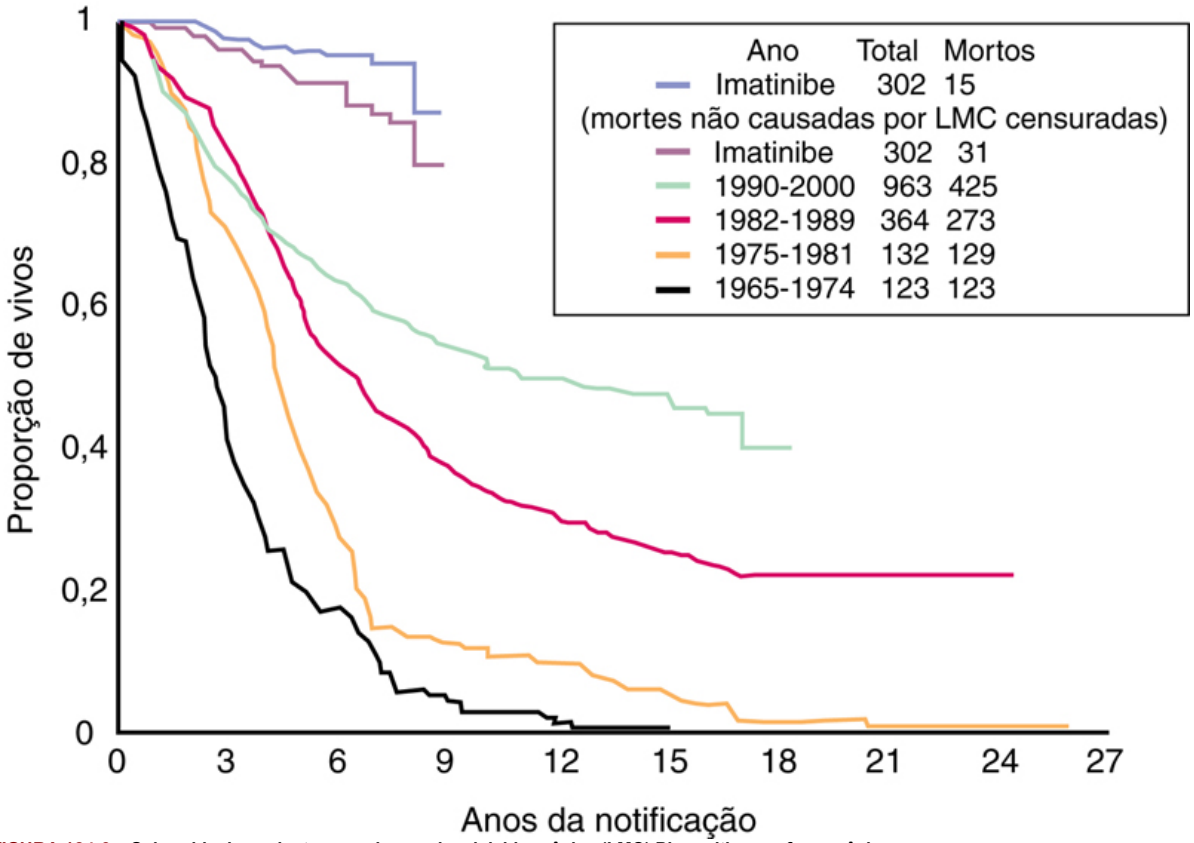

FIGURA 184-3 Sobrevida de pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC) Ph-positivo em fase crônica.
Em estudos uni-institucionais, estudos patrocinados pela indústria e relatórios nacionais em que a terapia com TKI tem penetração total, as taxas de sobrevida estimadas de oito a dez anos são elevadas. As taxas de sobrevida são mais baixas onde a penetração do tratamento com TKI não é ideal. **A**, De Bjorkholm M, Ohm L, Eloranta S, *et al*. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973-2008. *J Clin Oncol*. 2011;29:2514-2520. **B**, Chen Y, Wang H, Kantarjian H, *et al*. Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975-2009. *Leuk Lymphoma*. 2013;54:1411-1417.

A fase blástica da LMC é diagnosticada quando 30% ou mais células blásticas estão presentes na medula óssea e/ou sangue periférico ou quando está presente doença blástica extramedular. A maioria dos pacientes desenvolve características da fase acelerada antes de progredir para a fase blástica, mas 20% dos pacientes evoluem rapidamente para uma fase blástica sem aviso. A maioria dos pacientes na fase acelerada ou blástica tem anormalidades cromossômicas adicionais (evolução clonal), tais como a duplicação do cromossomo Ph, trissomia do cromossomo 8 ou o desenvolvimento de um isocromossomo 17. A fase blástica extramedular da LMC pode ocorrer no baço, linfonodos, pele, meninges (especialmente na fase blástica linfoide), ossos e outros locais; a transformação extramedular é geralmente seguida no curto prazo pela evidência de envolvimento da medula óssea. A LMC em fase blástica está associada a um tempo mediano de sobrevivência muito ruim, de cinco meses. Cerca de 25% dos pacientes desenvolvem uma fase blástica linfoide. A LMC Ph-negativo e *BCR-ABL1*-negativo muitas vezes parece sobrepor-se clinicamente à LMMC no seu comportamento, progresso e resposta à terapia, e parece assemelhar-se mais a síndromes mielodisplásicas (Cap. 182) do que a LMC Ph-positivo. Observa-se uma preponderância do sexo masculino e idade mais avançada; a esplenomegalia é comum (60% a 70%).

Tratamento

Existem, atualmente, cinco TKIs aprovados para o tratamento da LMC. O mesilato de imatinibe foi aprovado em 2001 pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de resgate da LMC e, em 2002, para a terapia de primeira linha da LMC. O nilotinibe, um TKI mais potente e seletivo do BCR-ABL1, foi aprovado em 2007 para o tratamento de resgate da LMC e em 2010 para o tratamento de primeira linha da LMC. O dasatinibe, um TKI duplo BCR-ABL, foi aprovado para o tratamento de resgate da LMC em 2006 e para a terapia de primeira linha em 2010. Em 2012, dois TKIs adicionais foram aprovados para a terapia de resgate da LMC: bosutinibe, um inibidor duplo SRC-ABL1, e ponatinibe, um inibidor da cinase BCR-ABL1 com potência seletiva contra a mutação resistente T315I. Em 2012, o mepesuccinato de omacetaxine, uma cefalotaxina semissintética que inibe a síntese proteica, também foi aprovado para o tratamento da LMC após o fracasso de dois ou mais inibidores da tirosina cinase.

A terapia de primeira linha para a LMC hoje inclui o imatinibe, nilotinibe ou dasatinibe.[4,5] A pacientes que apresentam LMC resistente ou intolerância ao tratamento pode ser oferecida terapia de resgate com TKI com qualquer um dos outros TKIs disponíveis. A escolha de uma terapia de segunda linha com um TKI *versus* transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico depende de vários fatores: (1) idade do paciente e condição geral; (2) disponibilidade de doadores aceitáveis (relacionados ou compatíveis não relacionados); (3) se o paciente apresenta intolerância ou LMC resistente à terapia com TKIs de primeira linha; (4) mutação emergente no clone resistente de LMC; (5) se há evolução clonal adicional no momento de recaída; (6) a resposta à terapia de segunda linha com um novo TKI; (7) a segurança e o sucesso estimado do transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico; e (8) comorbidades adicionais do paciente (p. ex., diabetes, condições pulmonares, função cardíaca, antecedentes de pancreatite ou hipertensão pulmonar) (Cap. 178).

Os pacientes que apresentam ou desenvolvem uma fase acelerada ou blástica devem receber TKIs de segunda linha, a fim de reduzir a carga da doença, nos quais deve ser feito transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico o mais rapidamente possível (a exceção, possivelmente, poderá ser a LMC em fase acelerada *de novo* que pode responder à terapia com TKIs de primeira linha, particularmente diante de uma resposta citogenética completa). Aos pacientes que desenvolvem intolerância à primeira linha de TKIs em fase crônica podem ser oferecidos TKIs de segunda linha como terapia duradoura, em especial se atingirem uma resposta citogenética completa. Os pacientes que desenvolvem resistência a um TKI de primeira linha na fase crônica poderão experimentar um TKI de segunda linha com base na análise da sua mutação. Uma mutação T3151 no clone de LMC requer terapia com ponatinibe e (a partir de hoje) consideração inicial de transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico até que os resultados da terapia ponatinibe amadureçam. Mutações envolvendo V299L, T315A ou F317LN/I/C são sensíveis à terapia com nilotinibe. Mutações envolvendo Y253H, E255KN ou F359N/C/I são sensíveis ao dasatinibe e ao bosutinibe. Os pacientes que abrigam evolução clonal nas células LMC (anormalidades cromossômicas adicionais nas células positivas para Ph) ou mutações no momento da terapia de segunda linha ou, ainda, aqueles que não atingem uma resposta citogenética completa após um ano de terapia com TKIs de segunda linha devem ser considerados precocemente para o transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico. No entanto, se não há evolução clonal ou mutações no momento da terapia de segunda linha e se o paciente atinge resposta citogenética completa com a segunda linha de terapia de TKI, com respostas duradouras, e se os TKI podem ser continuados até evidência de recaída citogenética antes do TCTH alogênico, este é considerado como terapia de terceira linha. Os pacientes mais idosos (p. ex., 65 a 70 anos ou mais) podem renunciar a uma opção curativa com TCTH alogênico em favor de vários anos de doença bem controlada. Nesses pacientes a terapia com TKIs com ou sem agentes (mais antigos) adicionais (hidroxiureia, citarabina, decitabina, 6-mercaptopurina) pode sustentar uma resposta citogenética incompleta (parcial, menor) ou uma resposta hematológica completa durante muitos anos com uma boa qualidade de vida, e sem o risco de mortalidade ou morbidade associado ao TCTH alogênico, particularmente se o doador não é o ideal (não relacionado, não compatível). As opções de tratamento, a escolha e o momento ideal para o TCTH alogênico na LMC estão detalhados nas Tabelas 184-1 e 184-2 .

Tabela 184-1

Terapia da leucemia mieloide crônica

Primeira linha	Imatinibe 400 mg diariamente Nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia Dasatinibe 100 mg diariamente
Segunda/terceira linha	Nilotinibe, dasatinibe, bosutinibe, ponatinibe Omacetaxina Transplante de células-tronco alogênico
Outros	Decitabina, interferon peguilado Hidroxiureia, citarabina, decitabina Combinações de regimes baseados em inibidores da tirosina cinase Experimental

Tabela 184-2

Papel e *timing* do transplante de células-tronco alogênico na leucemia mieloide crônica

ESTADO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA	TERAPIA INIBIDORA DA TIROSINA CINASE	TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO ALOGÊNICO
Fase acelerada ou blástica	Terapia provisória para doença residual mínima	Assim que possível
Falha do imatinibe em fase crônica com mutação T3151	Terapia provisória com ponatinibe para doença residual mínima	Logo que possível, se não houver boa resposta
Falha do imatinibe em fase crônica; nenhuma evolução clonal, sem mutações, boa resposta inicial	Inibidores da tirosina cinase de segunda linha, utilizados a longo prazo	Terceira linha, após falha de segundo inibidor da tirosina cinase
Falha do imatinibe em fase crônica com evolução clonal ou mutação ou nenhuma resposta citogenética aos inibidores da tirosina cinase de segunda linha	Terapia provisória para doença residual mínima	Segunda linha
Mais velhos (>65 a 70) após falha de imatinibe em fase crônica	Longo prazo	Pode renunciar a transplante alogênico por muitos anos de qualidade de vida

Testes recentes com diferentes TKIs indicaram que as respostas precoces moleculares e citogenéticas "acentuadas" são preditivas da melhora na progressão livre de doença e na sobrevida geral.[A1-A3,6]

Mesilato de imatinibe

Desde sua descoberta, em 1999, o mesilato de imatinibe tornou-se a tera-pia padrão para LMC. O imatinibe é um derivado da 2-fenilaminopirimidina que se liga ao sítio canônico do ATP que reveste a fenda entre os lóbulos N e C do domínio cinase ABL1, bloqueando, assim, a fosforilação de resíduos de tirosina na proteína substrato. O bloqueio da ligação do ATP inativa a cinase ABL1, porque não pode transferir fosfato para o seu substrato. Ao inibir a fosforilação o imatinibe impede a ativação das vias de transdução de sinal que induzem processos de transformação leucêmica que causam a LMC (Fig. 184-4). O imatinibe inibe várias tirosinas cinases, incluindo $p210^{BCR\text{-}ABLI}$, $p190^{BCR\text{-}ABLI}$, v-ABL, c-ABL, c-Kit e receptor do PDGF.

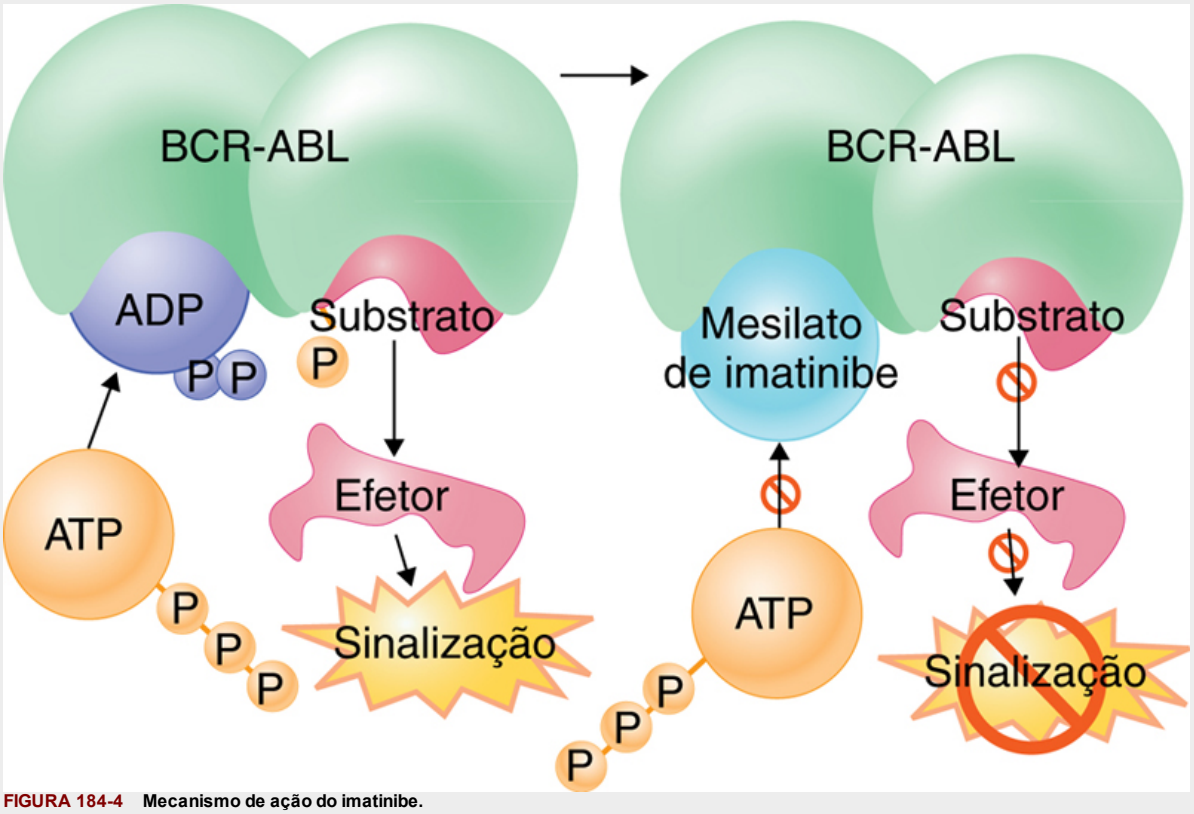

FIGURA 184-4 **Mecanismo de ação do imatinibe.**
Ao ocupar o bolsão de ligação da adenosina trifosfato (ATP) do domínio cinase da ABL, o imatinibe impede a fosforilação do substrato e a sucessiva ativação de sinais a jusante, inibindo, assim, o efeito leucemogênico do BCR-ABL nas células de leucemia mieloide crônica. ADP = difosfato de adenosina; P = grupo fosfato.

Em um estudo randomizado de 1.106 pacientes recém-diagnosticados com LMC, imatinibe 400 mg/dia por via oral forneceu taxas significativamente maiores com importante resposta citogenética (87% *versus* 35%) e resposta citogenética completa (76% *versus* 14%), bem como menores taxas de progressão (8% *versus* 26%) e de transformação (3% *versus* 9%) após 12 meses de tratamento, quando comparado com a terapia sem transplante, padrão anterior (uma combinação de IFN-α e arabinosídeo de citocina).[A4] Os resultados de seguimento a longo prazo continuam demonstrando excelentes resultados para o tratamento com imatinibe (Tabela 184-3 ;Fig. 184-3); com um período mediano de acompanhamento de oito anos, a taxa de resposta citogenética completa (ocorrendo pelo menos uma vez durante o tratamento) é de 83%, a taxa de sobrevida livre de eventos em oito anos é estimada em 81% e a taxa de sobrevida livre de transformação é de 92%. A taxa de sobrevivência estimada em oito anos é de 85% (93% se forem incluídas apenas mortes relacionadas com a LMC). A taxa anual de transformação era de 1,5% a 2,8% nos primeiros três anos e diminuiu para menos de 1% nos cinco anos subsequentes, entre os pacientes que continuaram o tratamento com imatinibe. A terapia com dose elevada de imatinibe ou com combinações de imatinibe e outros agentes (p. ex., PEG-IFN-α2) não mostrou resultados convincentemente superiores em comparação com o imatinibe padrão de 400 mg por dia.

Tabela 184-3

Resultados da terapia com inibidores da tirosina cinase na fase crônica da leucemia mieloide crônica

TERAPIA	ESTADO DA LEUCEMIA	RESPOSTA CITOGENÉTICA COMPLETA (%) (NO ANO INDICADO DO TRATAMENTO)	RESPOSTAS MOLECULARES IMPORTANTES/COMPLETAS (%) (NO ANO INDICADO DO TRATAMENTO)	SOBREVIDA (%) (NO ANO INDICADO APÓS INÍCIO DO TRATAMENTO)
Imatinibe	Primeira linha	65 (5)	40/20 (5)	85 (8-10)
Nilotinibe	Primeira linha	85-87 (4)	73-76/37-40 (4)	95-97 (4)
Dasatinibe	Primeira linha	86 (2)	74/34 (4)	93 (4)
Dasatinibe	Resgate	50 (5)	43 (6)	71 (6)
Nilotinibe	Resgate	44 (4)	30-40 (4)	85 (3)
Ponatinibe	Resgate	45-65 (2)	30-50 (2)	90 (2)
Bosutinibe	Resgate	40 (2)	30 (2)	92 (2)
Omacetaxina	Resgate	10 (2)	—	85-90 (2)

O imatinibe tem uma taxa de 5% ou menos de efeitos colaterais graves, que incluem náuseas, vômitos, diarreia, erupções cutâneas, cãibras musculares, dor óssea, edema periorbital ou dos membros inferiores, ganho de peso e, raramente, disfunção hepática, renal ou cardiopulmonar; a maioria deles é tratada com a redução da dose ou a interrupção do tratamento. A mielossupressão relacionada com o fármaco ocorre em 10 a 20% dos pacientes com LMC recém-diagnosticada, e é controlável com breves interrupções do tratamento, modificação da dose ou ambos, ou com a administração de fatores de crescimento (eritropoietina para anemia, fator estimulador de colônias de granulócitos para a neutropenia). O imatinibe e outros TKIs podem prolongar o intervalo QTc; como tal, medicamentos que contribuem para o prolongamento do intervalo QTc devem ser evitados. Pode ocorrer hipofosfatemia associada ao metabolismo ósseo alterado, e os níveis de fosfato sérico devem ser monitorados. As anomalias cromossômicas podem aparecer nas células diploides Ph-negativo em 5 a 10% dos pacientes que responderam, provavelmente devido ao desmascaramento de uma célula-tronco frágil propensa ao desenvolvimento de LMC ou à instabilidade cromossômica; tais alterações desaparecem de forma espontânea em 70% dos casos e raramente evoluem para uma síndrome mielodisplásica ou leucemia mieloide aguda, provavelmente como parte do curso natural da LMC.

Nilotinibe

O nilotinibe, um inibidor da tirosina cinase BCR-ABLI 30 vezes mais potente que o imatinibe, foi inicialmente aprovado para o tratamento da LMC após falha do imatinibe. Na LMC em fase crônica, após falência do imatinibe, o nilotinibe 400 mg por via oral, duas vezes por dia, foi associado a taxas de resposta citogenética completa em 40% a 50% dos casos. As maiores taxas de resposta molecular, definidas como transcritos BCR-ABL1, 0,1% na escala internacional [IS], são de 30% a 40%, e a taxa estimada de sobrevivência em três anos é de 80%. Estudos subsequentes compararam o nilotinibe com imatinibe em pacientes recém-diagnosticados com LMC. Em um estudo randomizado de três braços[A5] os pacientes receberam imatinibe 400 mg por dia, nilotinibe 400 mg duas vezes por dia ou nilotinibe 300 mg duas vezes por dia. Com um seguimento mínimo de quatro anos os dois ramos do nilotinibe demonstraram melhores resultados precoces, em comparação com imatinibe. Não houve diferenças nas taxas de sobrevida estimadas em quatro anos (94%, 97% e 93%, respectivamente). A terapia com nilotinibe foi associada a menores taxas de retenção hídrica, diarreia, cefaleias, cãibras musculares, náuseas, vômitos e neutropenia. No entanto, ele foi associado a taxas mais elevadas de cefaleia, erupção cutânea, prurido e hiperglicemia, e com uma baixa mas notável incidência de pancreatite (<2%), doença isquêmica cardíaca (4 a 5% *versus* 1% com imatinibe) e doença arterial periférica oclusiva (1,4 a 1,8% *versus* 0%).

Dasatinibe

O dasatinibe, um inibidor duplo de SRC-ABL1, é 300 vezes mais potente do que o imatinibe. Na LMC em fase crônica, após falha do imatinibe, a terapia com dasatinibe foi associada a taxas de resposta citogenética completa em 45 a 60%, maior taxa de resposta molecular em 43% e a taxa de sobrevida estimada em seis anos de 71%. Um estudo de primeira linha comparando dasatinibe ao imatinibe (ensaio DASISION)[A6] distribuiu aleatoriamente pacientes para receber o imatinibe 400 mg por dia ou dasatinibe 100 mg por dia. Com um seguimento mínimo de 48 meses, a incidência de resposta citogenética completa em 24 meses foi de 86% com dasatinibe e 82% com imatinibe; a incidência de grande resposta molecular foi de 74% *versus* 60%; a taxa de transformação para a fase acelerada ou blástica foi de 4,6% *versus* 7%; e as taxas de sobrevida livre de progressão em quatro anos eram semelhantes, 90%; no entanto, as taxas de sobrevida estimadas em quatro anos foram de 93% e 92%, respectivamente. A terapia com dasatinibe foi associada a menores taxas de retenção hídrica, edemas, mialgias, náuseas, vômitos e erupções cutâneas, todavia foi associada a taxas mais elevadas de derrames pleurais (cerca de 10 a 15%) e citopenias, particularmente trombocitopenia, bem como uma baixa mas notável incidência de hipertensão pulmonar (<2 a 3%).

Bosutinibe

O bosutinibe, um inibidor duplo de SRC-ABLl (semelhante ao dasatinibe), é 30 a 200 vezes mais potente que o imatinibe. Ele tem atividade inibitória mínima contra c-Kit e receptor PDGF e, portanto, é esperado que produza menos mielossupressão e derrames pleurais. Em estudos de pacientes com LMC em fase crônica tratados com 500 mg diárias de bosutinibe por via oral, após insucesso do imatinibe, a mais importante resposta citogenética foi de 53%, a taxa de resposta citogenética completa foi de 41% e a taxa de sobrevivência estimada em dois anos foi de 92%.[A7] Toxicidades de grau 3 a 4 incluem diarreia (8%), erupções cutâneas (9%) e trombocitopenia (5% a 10%).

Ponatinibe

Ponatinibe é um pan-inibidor da tirosina cinase BCR-ABLI com potente atividade contra cinases BCR-ABLI nativas e mutantes, incluindo T3151. Em um estudo de fase II de pacientes com LMC crônica, acelerada ou blástica ou leucemia linfocítica aguda Ph-positivo, os quais eram todos resistentes ou intolerantes a vários TKIs, o ponatinibe apresentou uma alta atividade. Nesses pacientes com LMC em fase crônica a taxa de resposta citogenética completa foi de 44%, sendo que a maior taxa de resposta molecular foi de 30%. No subgrupo de pacientes com a mutação T3151 a taxa de resposta citogenética foi de 70%, a taxa de resposta citogenética completa de 66%, sendo que a taxa de resposta molecular foi de 50%.[7] Efeitos colaterais significativos incluem pancreatite (5 a 10%), trombocitopenia (30%) e erupção cutânea (30%). Devido à incidência cumulativa de eventos trombóticos graves desde a aprovação do ponatinibe, a FDA restringiu o seu uso para pacientes resistentes a outros inibidores da tirosina cinase. Ensaios clínicos adicionais que avaliam o perfil de segurança e horários diferentes de administração do ponatinibe estão sendo considerados.

Omacetaxine

O mepesuccinato de omacetaxina, um análogo semissintético da homo-harringtonina, é a primeira cefalotaxina na sua classe que atua como inibidor da síntese proteica que induz a apoptose em células leucêmicas através da redução dos níveis de múltiplas oncoproteínas, incluindo o BCR-ABL1. Dados conjuntos a partir de dois ensaios de fase II com omacetaxina subcutânea, 1,25 mg/m^2 duas vezes por dia, durante duas semanas a cada quatro semanas até a obtenção de resposta e, em seguida, uma semana a cada quatro semanas, em pacientes com LMC em fase crônica após falha de dois TKIs, relataram uma resposta citogenética importante em 20% e resposta citogenética completa em 10%.[8] Efeitos secundários de grau 3 a 4 incluíram citopenias em 37% a 67% dos pacientes, que eram reversíveis. Isso levou à aprovação da omacetaxina, por parte da FDA, para pacientes cuja doença progrediu apesar do tratamento com dois TKIs.

Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)

O TCTH alogênico (Cap. 178), um tratamento potencialmente curativo em pacientes selecionados com LMC, é mais eficaz durante a fase crônica, quando está associado a uma taxa de sobrevivência em 20 anos de 40 a 50%. As taxas de mortalidade relacionadas ao transplante estão entre 5 e 50%, dependendo da idade do paciente, se o doador é relacionado ou não, o grau de compatibilidade e outros fatores menos importantes, como a soropositividade para citomegalovírus, os regimes preparativos e pós-transplante e a experiência da instituição. As taxas de sobrevida livre de doença obtidas com o transplante de células-tronco alogênico, em pacientes aparentados, são de 40 a 80% em fase crônica, 15 a 40% em fase acelerada e 5 a 20% em fase blástica. Na LMC em fase crônica pacientes com menos de 30 a 40 anos têm taxas de sobrevida livre de doença de 60 a 80%, em comparação com apenas 30 a 40% para pacientes com mais de 50 anos. Uma grande limitação do transplante de células-tronco alogênico é a disponibilidade de doadores relacionados. Pode-se encontrar doadores sem compatibilidade para o antígeno leucocitário humano (HLA) para 50% dos pacientes; o tempo médio desde o início da procura por doadores até o transplante é de três a seis meses.

Regimes preparativos não mieloablativos expandiram as indicações para TCTH alogênico para pacientes mais velhos e têm reduzido a mortalidade e as complicações relacionada ao transplante (Cap. 178). Os primeiros resultados mostram graus aceitáveis de enxerto, menor mortalidade e dano de órgãos, doença residual mais persistente e graus semelhantes de doença do enxerto *versus* hospedeiro. Os pacientes em que a LMC recorre após TCTH alogênico podem responder ao imatinibe ou a TKIs de nova geração, infusões de linfócitos do doador, IFN-α ou a um segundo transplante de células-tronco alogênico.

O TCTH alogênico pode produzir uma taxa de cura de 40% em 20 anos. No entanto, isso está associado com uma taxa de mortalidade em um ano de 5 a 40% e com morbidades, tais como catarata, infertilidade, cânceres secundários (5 a 10%), complicações imunomediadas e doença crônica do enxerto *versus* hospedeiro. Protelar o TCTH alogênico além de um a três anos após o diagnóstico pode se associar a piores resultados e ocasional evolução súbita para a fase blástica, que pode não ser resgatável. O resultado do transplante alogênico pode ser ainda melhor após a exposição a um TKI.

Seleção da terapia de primeira linha da leucemia mieloide crônica

Atualmente todos os três TKIs (imatinibe, nilotinibe e dasatinibe) são terapias de primeira linha aceitáveis para a LMC. A escolha de TKI pode depender do paciente, das preferências do médico, da história prévia do paciente e de comorbidades (p. ex., diabetes, pancreatite, problemas cardiorrespiratórios e hipertensão pulmonar). As tendências atuais da oncologia parecem favorecer cada vez mais o nilotinibe e o dasatinibe em detrimento do imatinibe como terapia inicial, por causa de seus melhores resultados iniciais, dentre eles a inferior incidência precoce de transformação da LMC. No entanto, os custos dos TKIs podem mudar os paradigmas de tratamento em algumas nações emergentes relativamente ao uso de um determinado TKI sobre os outros, ou mesmo considerar o TCTH alogênico como primeira linha (custo total do procedimento de US$ 30 a US$ 100.000), em situações em que o paciente ou o sistema nacional de saúde não pode pagar o custo dos TKIs. O imatinibe pode-se tornar disponível em formulações genéricas. O preço do imatinibe genérico é desconhecido, mas pode ser menor do que o de outros agentes (US$ 2.000 a US$ 10.000 por ano). A escolha do TKI de primeira linha pode então depender do diferencial de preços do imatinibe genérico *versus* dasatinibe e imatinibe *versus* os ganhos na sobrevivência no longo prazo (cinco a oito anos), a sobrevida livre de transformação e a sobrevida livre de eventos com os três TKIs. Com uma taxa de sobrevida de oito anos de 93% com o imatinibe (considerando apenas as mortes relacionadas à LMC) e a alta eficácia da nova geração de TKIs como terapia de resgate, o benefício na sobrevivência com dasatinibe ou nilotinibe pode ou não ser aparente, quando comparado com imatinibe como agente de primeira linha, monitoramento cuidadoso de recaída citogenética e instituição rápida de terapia com TKIs de segunda linha naquele momento.

Tratamento da leucemia mieloide crônica em fase crônica após insucesso da terapia com imatinibe ou outros TKIs

Em vários estudos a obtenção de uma resposta citogenética completa (0% de metáfases com cromossomo Ph-positivo; 1% de transcrições BCR-ABLI) em 12 meses ou mais tarde na terapia com TKIs foi associada a benefício significativo de sobrevivência em comparação com a obtenção de menor grau de resposta. Portanto, a obtenção de resposta citogenética completa é agora o objetivo final da terapia com TKIs. A obtenção de resposta molecular completa (transcritos BCR-ABLI não mensuráveis) oferece a possibilidade de interrupção do tratamento no cenário de ensaio clínico. A falha na obtenção de significativa ou completa resposta molecular não deve ser interpretada como uma necessidade de alterar a terapia com TKI ou considerar TCTH alogênico. Avaliações de resposta em fases precoces na terapia de primeira linha com TKI (três a seis meses) mostraram melhores resultados, com a obtenção de uma resposta citogenética significativa nos três a seis meses de tratamento com imatinibe (metáfases com Ph-positivo 35%, ou transcritos BCR-ABLI 10%). Embora esse resultado seja interpretado como devendo ser considerada uma mudança para um segundo TKI caso tal resultado não tivesse sido obtido, não há estudos que mostrem que a mudança da terapia de imatinibe para um segundo TKI tenha melhorado o resultado do paciente. Quando nilotinibe ou dasatinibe é utilizado para a terapia de primeira linha, a obtenção de resposta citogenética completa nos três a seis meses de terapia tem sido associada a melhores resultados.

Atualmente, a falha do imatinibe (requerendo uma mudança de terapia) deve ser rigorosamente definida como falha em atingir uma resposta citogenética significativa após seis meses de tratamento com imatinibe e uma resposta citogenética completa após 12 meses ou recaída citogenética ou hematológica em qualquer momento posterior, com a posologia ideal de imatinibe (ajuste de dose de acordo com efeitos colaterais significativos ou intolerância e verificação do cumprimento do tratamento). Com a utilização da segunda geração de TKIs como primeira linha, o insucesso com TKI tem sido sugerido como falha na obtenção de resposta citogenética completa ou níveis de transcrição BCR-ABLI de 1% em três a seis meses de terapia. Tais pacientes (<10% do denominador) têm pior sobrevida livre de eventos, embora sua sobrevida em três a cinco anos permaneça na faixa dos 90%, o que é melhor ou equivalente ao que seria possível com TCTH alogênico. Assim, embora os primeiros parâmetros de resposta no intervalo dos três a seis meses, com a terapia com TKI de primeira linha, sejam preditores de diferenças nos resultados, uma mudança da terapia nessa fase do processo não demonstrou melhorar o prognóstico no mais longo prazo.

Os pacientes com LMC cuja doença progride com a terapia com imatinibe podem ser tratados com um TKI de geração mais recente ou com TCTH alogênico, como discutido anteriormente. Os pacientes com LMC e falha na terapia de primeira linha com dasatinibe ou nilotinibe podem ser resgatados com ponatinibe se os clones de LMC apresentam uma mutação T3151. Se tal mutação não é detectada, poderiam ser considerados para terapia com outros TKIs, TCTH alogênico, tratamento com omacetaxina ou terapias de modalidade combinada, incluindo TKIs e agentes mais antigos (hidroxiureia, citarabina, decitabina). A escolha de TCTH alogênico como segunda linha *versus* terapia de resgate posterior foi discutida anteriormente.

Tratamento da leucemia mieloide crônica em fase acelerada e blástica

Os pacientes com LMC em fase acelerada ou blástica podem receber uma terapia inicial com TKIs (TKI de gerações mais novas, como dasatinibe ou ponatinibe, tem preferência sobre imatinibe) para reduzir a carga de LMC e podem ser considerados para TCTH alogênico precoce. As taxas de resposta com combinações de TKIs e quimioterapia são de 40% na LMC em fase blástica não linfoide e 70 a 80% na LMC em fase blástica linfoide. Os tempos médios de sobrevivência são de 6 a 12 meses e de 12 a 24 meses, respectivamente. A adição de TKIs à quimioterapia melhorou as taxas de resposta e prolongou o tempo médio de sobrevivência da LMC em fase blástica.

Atualmente, o TCTH alogênico é a única terapia curativa para a LMC nas fases acelerada e blástica; as taxas globais de cura estão entre 15 e 40% e 5 e 20%, respectivamente. Os pacientes com evolução citogenética clonal como único critério de fase acelerada possuem uma taxa de sobrevida livre de eventos no longo prazo de cerca de 60%. Por outro lado, os TKIs proporcionam respostas hematológicas em 80% dos pacientes e uma taxa de sobrevida em quatro anos de 40 a 55% na

LMC em fase acelerada, mas uma taxa de resposta de apenas 40% e uma sobrevivência média de 9 a 12 meses na LMC em fase blástica. Pacientes em fase acelerada ou blástica devem ser encorajados a participar de estratégias de investigação para melhorar o seu prognóstico. Os pacientes com LMC em fase acelerada *de novo* apresentam melhor resultado com terapia de primeira linha com TKI do que os pacientes que evoluem a partir da fase crônica para a fase acelerada. As taxas de sobrevivência de seis a oito anos, com terapia com TKI em LMC em fase acelerada *de novo*, são de 60 a 80%. Esses pacientes podem continuar a terapia com TKI como tratamento no longo prazo se atingirem uma resposta citogenética completa sob a terapia com TKI.

Considerações terapêuticas especiais

Os pacientes com leucocitose grave e manifestações de leucostase podem se beneficiar de leucaférese inicial. A trombocitose grave não controlada com medidas anti-LMC pode responder a anagrelide, tiotepa, IFN-α, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, hidroxiureia e aférese de plaquetas. A LMC durante a gravidez pode ser controlada com aférese no primeiro trimestre e depois com hidroxiureia até o parto. A utilização de IFN-α durante a gravidez tem sido, anedoticamente, relatada como segura. Uma análise de 125 bebês nascidos de mulheres com LMC em tratamento com imatinibe (que descontinuaram o imatinibe uma vez conhecida a gravidez) mostrou que a maioria dos bebês era saudável. No entanto, o estudo demonstrou que a terapia com imatinibe está associada a uma síndrome de anomalias oculares, esqueléticas e renais em três bebês. Portanto, o imatinibe (e presumivelmente outros TKIs, embora haja pouca experiência com esses) deve ser interrompido imediatamente, uma vez que gravidez seja documentada, mas o aborto não é recomendado visto que malformações fetais são raras. Parceiras de homens com LMC em terapia com TKI que engravidaram tiveram bebês normais. Esplenectomia pode ser útil como medida paliativa em pacientes com esplenomegalia maciça e/ou dolorosa, hiperesplenismo ou trombocitopenia.

Monitoramento da resposta à terapia na leucemia mieloide crônica

Com a utilização da terapia com TKIs foram alcançadas: resposta citogenética completa, resposta molecular importante e, até mesmo, resposta molecular completa. Estas taxas de resposta melhoram com a continuação da terapia e são mais elevadas com a nova geração de TKIs (dasatinibe, nilotinibe), em comparação com o imatinibe como terapia de primeira linha (Tabela 184-3). Foram desenvolvidas técnicas para medir essas respostas de modo mais exato (em vez de depender apenas de 20 metáfases por análise citogenética), com procedimentos menos morosos e dolorosos (sangue periférico em vez de estudos de medula óssea) e níveis inferiores na detecção por avaliação citogenética de rotina. Estudos FISH com sondas melhoradas podem medir 200 células em interfase, usando sangue periférico, apresentando taxas inferiores a 2 a 3% de falso-positivos. Testes de PCR quantitativa normalmente medem os níveis de transcrição de BCR-ABLI (razão da mensagem anormal, BCR-ABLI, para uma mensagem normal, como ABL1). Níveis de transcritos BCR-ABLI de 0,1% [IS], cerca de uma redução de 3-log da doença, têm sido associados a um risco muito baixo para recaída da LMC sob a terapia com TKI. Isso é referido como uma *grande resposta molecular*. Níveis de transcritos indetectáveis BCR-ABL1 (geralmente <0,0032% [IS], ou 4,5-log de redução) são muitas vezes referidos como uma *resposta molecular completa*. A porcentagem de pacientes que obtiveram resposta molecular completa é significativamente maior com TKIs de nova geração em comparação com o imatinibe.

No acompanhamento da resposta com terapias baseadas em TKIs os pacientes requerem uma análise da medula óssea antes do tratamento (para determinar as porcentagens de blastos e basófilos e a evolução clonal) e análises de FISH e PCR quantitativa. A PCR quantitativa pode ser falsamente negativa no momento do diagnóstico em 5 a 8% dos pacientes com pontos de quebra e mensagens incomuns (p. ex., b2a3 ou b3a3) se não forem utilizados os procedimentos adequados. Assim, o conhecimento dos níveis de transcrição de BCR-ABL1 pré-tratamento evita a falsa suposição de resposta molecular completa por causa da falsa negatividade. A análise de medula óssea pode ser útil aos seis e 12 meses (para avaliar a resposta citogenética e confirmar a resposta citogenética completa) e uma vez a cada um a três anos em pacientes com respostas citogenéticas completas duradouras e estáveis (para procurar anormalidades cromossômicas em células Ph-positivo ou Ph-negativo). O monitoramento, em paciente com resposta citogenética completa confirmada e durável, pode ser continuado por meio de estudos FISH ou PCR quantitativa a cada seis meses (ou, mais frequentemente, a cada três meses, caso existam preocupações sobre aumentos significativos e consistentes nos níveis de transcrição de BCR-ABL1). Alguns especialistas em LMC mudaram o monitoramento por estudo da medula óssea para o controle pelo estudo do sangue periférico por meio de análise molecular, com ou sem estudos FISH. Entre os pacientes que obtiveram resposta molecular importante, a análise molecular sem estudo FISH é suficiente.

A resistência ao tratamento com imatinibe (discutida anteriormente) requer uma mudança de terapia para outros TKIs, combinação de TKI com quimioterapia ou consideração de TCTH alogênico. É importante enfatizar que muitos pacientes com aparente LMC resistente para uma terapia com TKI podem ser não aceitadores do tratamento. Isso deve ser discutido claramente com os pacientes quando eles exibem sinais de progressão da LMC por estudos moleculares ou por FISH. Se os pacientes forem não aceitadores podem continuar no mesmo tratamento com TKI, enfatizando a importância do cumprimento da terapia e sendo reavaliados três a seis meses mais tarde, antes de declarada LMC resistente.

Entre os pacientes com resposta citogenética completa sob um determinado TKI a falha em conseguir uma resposta molecular importante não indica, no presente, a resistência ao TKI em particular ou a necessidade de alterar a terapia. Estudos mutacionais são recomendados em pacientes que desenvolvem resistência citogenética ou hematológica ou recaída sob terapia de um TKI em particular, ao considerar a mudança da terapia para outro TKI. A taxa de detecção de mutações nessa situação é de 30 a 50%. Estudos mutacionais não são recomendados em pacientes com resposta citogenética completa mediante um determinado TKI, porque a taxa de detecção de mutações é então muito baixa (<3 a 5%).

Direções futuras

Em 2014 os pacientes com LMC tinham várias opções de tratamento, incluindo diversos inibidores da tirosina cinase, omacetaxina (inibição da síntese de proteína) e vários agentes mais antigos (hidroxiureia, IFN-α, bussulfan, 6-mercaptopurina, citarabina, decitabina). Seria esperado que a maioria dos pacientes com LMC vivesse sua vida funcional normal, embora não curados molecularmente, desde que eles continuassem a terapia com regimes baseados em TKIs, fossem cumpridores do tratamento e monitorados de perto por sinais de resistência, a fim de mudar a terapia a tempo e/ou considerar TCTH alogênico, antes da progressão da LMC. Direções futuras incidirão sobre a potencial cura molecular da LMC (*i. e.*, a obtenção de uma resposta molecular completa durável e sua persistência após a descontinuação da terapia de TKI). Esta não é uma questão trivial, pois com a terapia de TKI eficaz e uma penetração do tratamento completo generalizada (a 100% de todos os pacientes diagnosticados e continuação da terapia com TKI sem interrupções) a prevalência da LMC aumentaria anualmente e se estabilizaria por volta de 2030 a 2040 numa taxa de 35 vezes a incidência. Esse valor é estimado em perto de 160.000 pacientes com LMC nos Estados Unidos e cerca de 3 milhões de pacientes em todo o mundo. Isso pode representar uma sobrecarga considerável para os pacientes e os sistemas de saúde em relação à disponibilidade de fármacos, adesão ao tratamento, potencial desenvolvimento de efeitos colaterais a longo prazo e custos. Portanto, é fundamental prosseguir a investigação em terapias que aumentem as taxas de respostas moleculares completas e duradouras. Isso pode ser conseguido com os atuais TKIs de nova geração mais potentes, de modo isolado ou em combinação com outras terapias disponíveis (pegIFN-α, omacetaxina, decitabina) ou experimentais (inibidores de JAK2, inibidores de *hedgehog*, venenos contra células-tronco, vacinas). Tais estratégias podem melhorar a erradicação da doença residual mínima, potencialmente eliminando a necessidade de terapia por tempo indeterminado com TKI. O melhor entendimento dos eventos fisiopatológicos a jusante do BCR-ABL1 pode ajudar no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

Prognóstico

O tratamento da LMC com imatinibe e outros TKIs revolucionou o resultado da doença. Em pacientes com LMC recentemente diagnosticada, a terapia com imatinibe está associada a uma taxa de sobrevivência estimada de oito a dez anos de 85% (93% caso as mortes que não sejam por LMC forem censuradas). Se essa tendência favorável continuar com um acompanhamento mais prolongado, o tempo médio de sobrevida na LMC pode exceder os 25 anos. A taxa de mortalidade anual na LMC com TKIs na primeira década de experiência foi reduzida da taxa histórica de 10 a 20% para 2% (1%, se apenas os óbitos por LMC forem contados). Muitos fatores de mau prognóstico bem estabelecidos na LMC (p. ex., idade avançada, esplenomegalia, presença de fibrose da medula óssea, eliminação de 9q) perderam muito da sua importância prognóstica desde o advento da terapia com TKIs. Com o TCTH alogênico a cura pode ser esperada em 40 a 80% dos pacientes com LMC em fase crônica, em 15 a 40% dos pacientes com LMC em fase acelerada e em 5 a 20% dos pacientes com LMC em fase blástica.

Leucemia mielomonocítica crônica e leucemias mieloides crônicas atípicas

Definição e Epidemiologia

Embora superficialmente semelhante à LMC na sua apresentação clínica e morfológica, a LMMC deve ser considerada uma entidade separada por causa de seus aspectos clínicos, terapêuticos e prognósticos específicos. A LMMC é uma entidade híbrida que se manifesta como uma proliferação da série mieloide monocítica e displasia da série eritroide-megacariocítica. Pacientes com LMMC são mais velhos (média de idade, 65 a 70 anos) do que a maioria dos pacientes com LMC.

Fisiopatologia

Os achados citogenéticos em pacientes com LMMC são normais ou envolvem um cromossomo 8 adicional ou achados diferentes do cromossomo Ph. Pacientes com LMMC apresentam mutação do *RAS* em 40% a 60% dos casos.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Com frequência os pacientes apresentam sintomas relacionados com a anemia e a trombocitopenia (fadiga, hemorragias). Outras características típicas incluem esplenomegalia, leucocitose e monocitose. A infiltração de órgãos (linfonodos, pele, fígado) é menos comum. A basofilia e a trombocitose não são características na apresentação da doença. Foram identificadas mutações de alta frequência no gene do receptor do fator 3 estimulante de colônias de granulócitos (*CSF3R*) na *leucemia neutrofílica crônica* (LNC) e em alguns pacientes com *leucemia mieloide crônica atípica* (LMCa). Além disso, mutações recorrentes em *SETBPl* (proteína de ligação ao Set) foram identificadas em 25% dos pacientes com LMCa.

Tratamento e Prognóstico

O TCTH alogênico (Cap. 178), que representa a única terapia curativa, deve ser considerado como terapia de primeira linha em pacientes candidatos. Outras terapias incluem hidroxiureia para controlar a leucocitose, eritropoietina para melhorar a anemia, a azacitidina ou a decitabina (ambas aprovadas pela FDA para o tratamento da LMMC), topotecano e citarabina ou outro regime intensivo anti-LMA (Cap. 183) para a transformação da LMMC, esplenectomia para esplenomegalia sintomática e/ou hiperesplenismo, e agentes de investigação. A inibição de sinalização da Janus cinase 2 ou cinase SRC a jusante do CSF3R mutado está sendo explorada terapeuticamente.

Fatores de mau prognóstico incluem a presença de anemia (hemoglobina <10 g/dL), trombocitopenia e mais do que 5% de blastos. A sobrevida média é de 12 a 18 meses.

Leucemia de células pilosas

Definição e Epidemiologia

A leucemia de células pilosas (LCP) é uma leucemia das células B indolente e incomum (1 a 2% de todas as leucemias). A média de idade no momento do diagnóstico é de 50 anos, e há uma preponderância masculina de 4:1.

Fisiopatologia

A célula de origem da LCP é o linfócito B, tal como documentado pela demonstração de rearranjos dos genes das cadeias leve e pesada da imunoglobulina. Em uma série de 47 pacientes todos tinham uma mutação ativadora *BRAF V600E*. As células pilosas expressam CD19, CD20, CD11C, CD103, FMC7 e CD22, mas não CD21, CDS, CD10 ou CD23. As células demonstram um fenótipo de cadeia leve κ ou λ, e também expressam CD25 (TAC), um receptor de baixa afinidade da interleucina-2 (IL-2), e CD103, um antígeno único de células pilosas. Altos níveis de receptor de IL-2 solúvel (mais de cinco vezes o normal) estão presentes nos soros de quase todos os pacientes com LCP, com níveis extremamente elevados observados em muitos casos. A disfunção imune é ampla na LCP. A monocitopenia é universal; linfócitos B e T estão diminuídos em número; a razão CD4/CD8 (T-helper/T-supressoras) está frequentemente invertida; e o teste cutâneo de reatividade cutânea para um antígeno de memória está prejudicado, assim como a citotoxicidade celular dependente de anticorpos. A imunidade humoral é relativamente preservada, com níveis normais de imunoglobulinas. A insuficiência da medula em LCP pode se dever, em parte, a fatores inibidores (p. ex., fator de necrose tumoral), produzidos pela infiltração leucêmica; a pancitopenia é muitas vezes mais acentuada do que seria previsto pelo grau de infiltração leucêmica.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes se apresenta com pancitopenia e esplenomegalia. Os pacientes também podem ter fadiga, febre, perda de peso e infecções secundárias à granulocitopenia ou monocitopenia. A leucocitose é incomum, e a linfadenopatia é rara. A anemia está presente em até 85% dos casos, enquanto a leucopenia e a trombocitopenia estão presentes em 60 a 75%. As citopenias são causadas por uma combinação da falha da medula óssea devida à infiltração leucêmica e ao hiperesplenismo. Os pacientes podem apresentar infecções repetidas e, raramente, uma vasculite sistêmica que se assemelha à poliartrite nodosa. Embora as infecções bacterianas ocorram, como seria de se esperar pela neutropenia, pacientes com LCP têm uma predileção para desenvolver tuberculose, infecções por micobactérias atípicas e infecções fúngicas, talvez relacionada com a monocitopenia grave que é característica dessa doença.

Diagnóstico

Em conjunto com as características clínicas, o exame criterioso do esfregaço de sangue periférico pode revelar as ocasionais células típicas com projeções citoplasmáticas, dando origem ao nome *leucemia de células pilosas* (Fig. 184-5). As células pilosas têm de 10 a 15 mm de diâmetro, com citoplasma azul-claro, um núcleo com uma estrutura da cromatina frouxa e um ou dois nucléolos indistintos. O aspirado da medula óssea é frequentemente inadequado devido ao aumento da deposição de reticulina, colágeno e fibrina; a biópsia de medula óssea é geralmente necessária. O envolvimento da medula óssea é intersticial ou irregular, e o infiltrado é caracterizado por núcleos espaçados devido ao citoplasma abundante, dando origem à aparência de "ovo frito" comumente descrita.

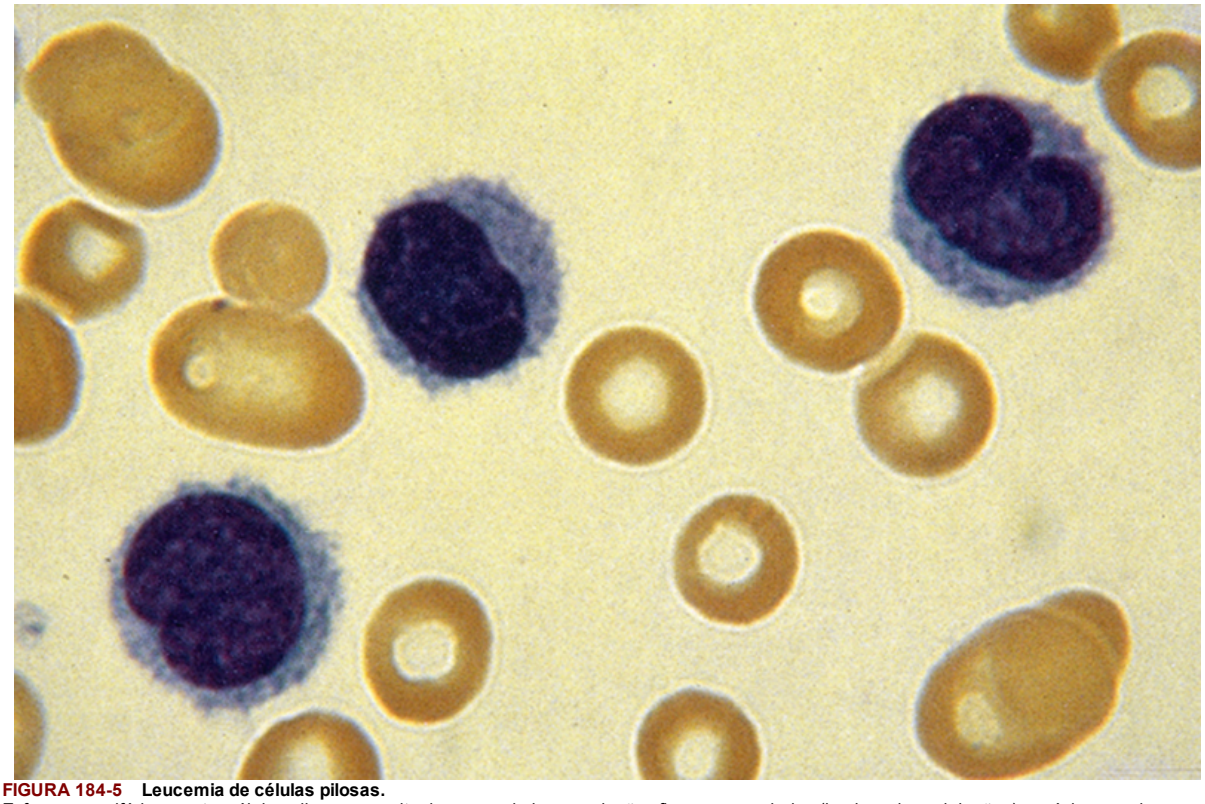

FIGURA 184-5 Leucemia de células pilosas.
Esfregaço periférico mostra células pilosas com citoplasma azul-cinza; projeções finas como cabelos (lembrando ondulações); e núcleos ovais ou ligeiramente indentados com cromatina frouxa e nucléolo indistinto. (Cortesia Andrew Schafer, MD.)

As células pilosas exibem uma forte reação citoquímica para a fosfatase ácida (isoenzima 5) em 95% dos casos, uma reação que é resistente ao efeito inibitório do ácido tartárico (TRAP). Outras doenças linfoproliferativas são raramente TRAP-positivas. A microscopia eletrônica demonstra claramente as projeções microvilares. Muitas vezes os complexos ribossômicos-lamelares, que são característicos mas não diagnósticos de LCP, podem ser identificados. A coloração para a peroxidase é negativa e a atividade de lisozima está ausente nas células pilosas, diferenciando-as, desse modo, dos monócitos.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial deve distinguir LCP do linfoma não Hodgkin (Cap. 185) ou da leucemia linfocítica crônica (LLC) (ver adiante), que pode se manifestar com esplenomegalia predominante e linfadenopatia mínima. Alguns pacientes com síndrome mielodisplásica (Cap. 182) ou uma neoplasia mieloproliferativa crônica (Cap. 166) têm esplenomegalia e pancitopenia com apenas algumas células atípicas. Os pacientes com outras doenças, tais como lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266) e outras doenças autoimunes, leucemias pró-linfocíticas de células B e T (ver adiante), esplenomegalia infiltrativa (Cap. 168) ou tuberculose (Cap. 324), podem apresentar esplenomegalia e citopenia, mas esses diagnósticos geralmente podem ser feitos pela história, pelo exame físico e por exames adequados de sangue e de medula óssea. Esplenomegalia, citopenia e medula não aspirável, em um homem de meia-idade, devem criar um alto índice de suspeita para LCP. Por vezes, em casos difíceis, é necessária a esplenectomia ou a biópsia do linfonodo para estabelecer o diagnóstico. Os casos de variantes de LCP se manifestam com contagens de glóbulos brancos mais elevadas, são TRAP negativos, com nucléolos proeminentes e, apenas ocasionalmente, são positivos para anticorpos anti-CD25. As variantes de LCP não respondem bem aos agentes que são geralmente eficazes na conduta das LCP típicas.

Tratamento

Uma pequena porcentagem (<5%) de pacientes com LCP não necessita de terapia. Esses pacientes possuem citopenias leves, não são dependentes de transfusão, não têm história de infecções e apresentam um baixo nível de infiltração da medula por células pilosas. A 2-clorodesoxiadenosina (cladribina), um análogo de adenosina que é resistente à desaminação pela adenosina desaminase, produz a remissão completa em mais de 80% dos pacientes com LCP após um curso único de 0,1 mg/kg/dia durante sete dias, administrada por infusão intravenosa contínua, e é agora a terapia de primeira linha recomendada.[9] Também pode ser administrada a 0,14 mg/kg/dia durante cinco dias, como infusão intravenosa diária curta. As remissões são duradouras, e os pacientes que recidivam muitas vezes podem atingir uma segunda remissão após retratamento com cladribina. O medicamento é bem tolerado, com baixa taxa de infecção. Apesar de supressão no longo prazo da contagem de linfócitos $CD4^+$, parece não haver aumento de infecções oportunistas ou malignidades secundárias tardias. A resposta parcial aos análogos da purina é considerada como fator de mau prognóstico, e um segundo curso de terapia com um análogo de purina é recomendado se os pacientes não entram em remissão completa, considerando a possível adição de rituximabe. O rituximabe, em combinação com um análogo de purina, é frequentemente utilizado no tratamento da doença recidivada.

Desoxicoformicina (pentostatina; 4 mg/m^2 semanalmente ou a cada duas semanas durante até seis meses), um inibidor da adenosina desaminase, leva à remissão completa em 70 a 80% dos pacientes. A resposta ao tratamento é rápida. A toxicidade inclui náuseas e vômitos, infecções, disfunção renal e hepática, conjuntivite e fotossensibilidade, embora leve na maioria dos casos.

O interferon leucocitário humano (HuIFN), ou interferon-α recombinante (r-IFN-α), melhora rapidamente os níveis de granulócitos, plaquetas e hemoglobina (dentro de um a três meses); reduz o tamanho do baço e diminui a infiltração medular. As contagens de células do sangue periférico regressam ao normal em 80% dos casos, mas a remissão completa é incomum. Além disso, quando o tratamento é descontinuado a recidiva ocorre dentro de um a dois anos. O rituximabe, o anticorpo monoclonal que tem como alvo o CD20, também produz respostas; oito infusões semanais parecem ser mais eficazes do que quatro. Duas imunotoxinas podem produzir respostas em pacientes refratários. LMB2 é composta da porção Fc do anticorpo anti-TAC ligado a uma exotoxina de *Pseudomonas*. O moxetumomabe também contém uma exotoxina de *Pseudomonas* ligada a um anticorpo que tem como alvo o CD22. O inibidor da B-RAF, vemurafenibe, foi usado com sucesso para tratar um paciente com LCP, e está decorrendo um ensaio clínico em LCP recidivada.[10] A esplenectomia é recomendada principalmente para pacientes com infartos do baço ou esplenomegalia massiva.

Prognóstico

Espera-se que mais de 85 a 90% dos pacientes tratados com cladribina ou pentostatina estejam vivos em dez anos.

Leucemia linfocítica crônica

Definição

A Leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma neoplasia caracterizada pelo acúmulo de linfócitos monoclonais de origem na célula B. As células se acumulam na medula óssea, linfonodos, fígado, baço e, ocasionalmente, em outros órgãos. Depois de décadas de tratamento da LLC à base de quimioterapia o progresso recente voltou a atenção para a terapia orientada ao mecanismo com alvo na via de sinalização do receptor de células B.[11]

Epidemiologia

A LLC é a leucemia mais comum (um terço de todos os casos) no mundo ocidental, e é duas vezes mais comum do que a LMC. A doença raramente ocorre em pessoas mais jovens do que 30 anos; a maioria dos pacientes com LLC tem mais de 60 anos. A incidência de LLC aumenta de modo exponencial com o tempo; aos 80 anos de idade a taxa de incidência é de 20 casos por 100.000 pessoas/ano. A relação homem/mulher é de aproximadamente 2:1. A incidência de LLC entre os asiáticos no Japão e na China é de apenas 10% daquela observada nos Estados Unidos e em outros países ocidentais. Observam-se taxas de incidência intermediária em indivíduos de origem hispânica.

A causa da LLC é desconhecida. A radiação ionizante e os vírus não têm sido associados à LLC, embora a infecção da hepatite C tenha sido recentemente associada ao linfoma esplênico com linfócitos vilosos (outra enfermidade indolente de células B). O agrupamento familiar de LLC é mais comum do que em outras leucemias; os parentes em primeiro grau de pacientes possuem um risco duas a quatro vezes mais elevado e desenvolvem LLC em uma idade mais jovem, comparativamente à população em geral. Os agricultores têm uma maior incidência de LLC do que pessoas em outras ocupações, aumentando a possibilidade de um papel etiológico para herbicidas ou pesticidas. O "Agente Laranja", o agente desfolhador utilizado no Vietname, tem sido associado ao desenvolvimento de LLC.

Fisiopatologia

As células da leucemia em LLC são homogêneas e têm a aparência de linfócitos maduros normais. No entanto, pode ser documentada clonalidade pela presença de rearranjos do gene de imunoglobulina e pela restrição de cadeias leves κ ou λ sobre a superfície da célula. As células expressam imunoglobulina monoclonal de superfície de baixa intensidade (Smig; geralmente imunoglobulina [Ig] M ± IgD) e os pan-antígenos de células B CD19, CD20, CD23 e CD24 em quase todos os casos, bem como CD21 (que inclui o receptor para o vírus de Epstein-Barr e o componente do complemento C3d) em mais de 75% dos casos. Quase todas as células apresentam antígenos Ia e receptores para o fragmento Fc da IgG e formam, espontaneamente, rosetas com eritrócitos de camundongo. Além de antígenos de células B, células da LLC expressam CDS (Leu 1, Tl e TlOl), um pan-antígeno de células T. Outros antígenos de células T estão ausentes. O antígeno CD25 (TAC, receptor IL-2) é positivo em cerca de 25% dos casos. O número de células T está aumentado no diagnóstico, e a relação de CD4/CD8 está muitas vezes invertida devido a um aumento relativamente maior de células $CD8^+$. A relação CD4/CD8 diminui à medida que a doença progride e após a terapia. As células T têm uma resposta amortecida a mitógenos de células T e reduzidas reações de hipersensibilidade tardia a antígenos de memória. No entanto, essas funções de células T estão prejudicadas por fatores produzidos pelas células da LLC, uma vez que as células T purificadas apresentam uma resposta normal a mitógenos de células T.

Genética

Os genes mutados na LLC incluem *TP53* (15% dos pacientes), *SF3B1* (15%), *ATM* (9%), *MYD88* (10%) e *NOTCH1* (4%). A análise citogenética padrão identifica anormalidades em 40 a 50% dos casos de LLC, mas as células de LLC possuem baixa atividade mitótica. Por FISH, a probabilidade de detecção de anomalias aumenta para 80%. A deleção 13q é a anormalidade mais comum; outras anormalidades incluem a deleção llq (15% a 20%), trissomia 12 (15% a 20%) e deleção 17p (5% a 10%). A deleção 17p aumenta em frequência com a progressão da doença, recorre após a terapia e está associada a prognóstico muito ruim. A deleção llq também está associada a um pior prognóstico, enquanto a deleção 13q, se presente como única anormalidade, está associada a um prognóstico favorável.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes com LLC não tem sintomas, e a doença é diagnosticada quando a linfocitose absoluta é notada no sangue periférico (Fig. 184-6) durante a avaliação para outras doenças ou quando o paciente é submetido a um exame físico de rotina. Sintomas como fadiga, letargia, perda de apetite, perda de peso e redução da tolerância ao exercício são inespecíficos. Muitos pacientes apresentam linfonodos aumentados. Os sintomas B (febre, sudorese noturna, perda de peso) raramente estão presentes ao início, e sua presença em fases mais avançadas da doença sugere transformação para linfoma de grandes células (transformação Richter). As infecções mais comuns são sinopulmonares. À medida que a doença progride a frequência de neutropenia, a deficiência de células T e a hipogamaglobulinemia se acentuam, resultando em infecções com bactérias Gram-negativas, fungos e vírus, como herpes-zóster e herpes simples.

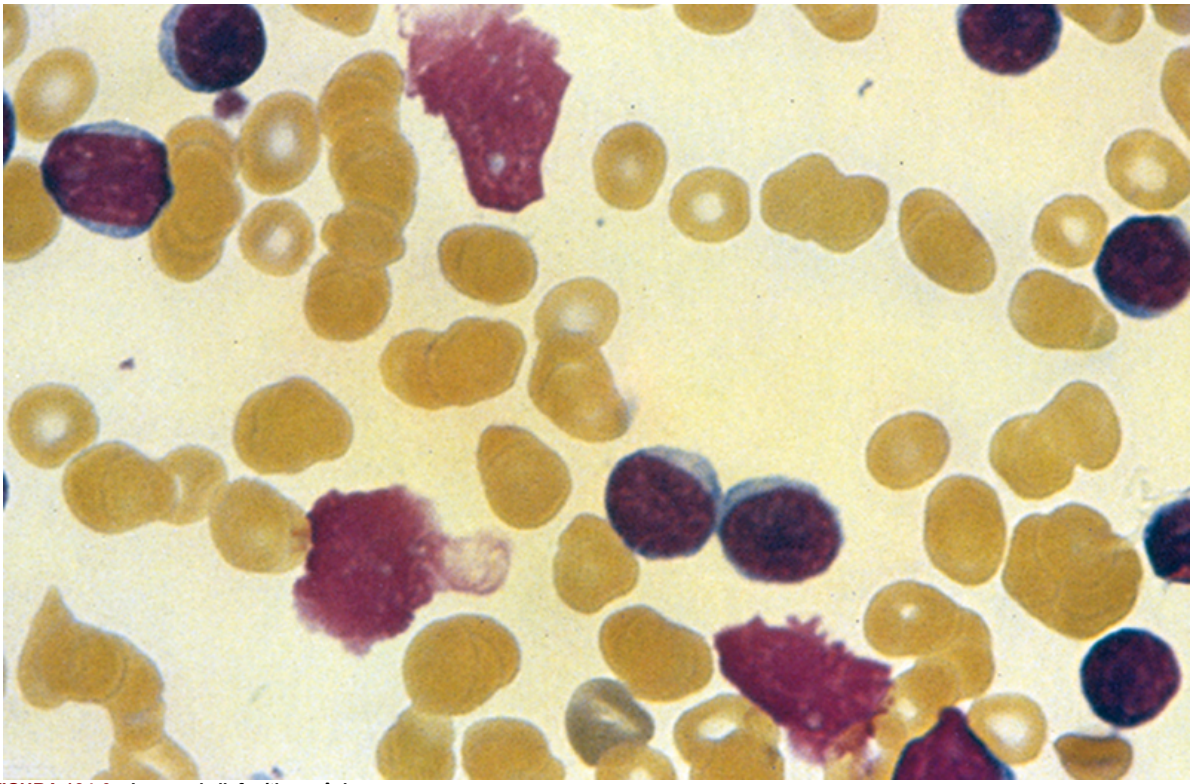

FIGURA 184-6 Leucemia linfocítica crônica.
Esfregaço periférico mostra que os leucócitos predominantes são "normais", os linfócitos parecem maduros, com ocasionais células "manchadas". (Cortesia Andrew Schafer, MD.)

Os principais achados físicos se referem à infiltração do sistema reticuloendotelial. Linfadenopatia com linfonodos discretos, macios e móveis está presente em dois terços dos pacientes no momento do diagnóstico. Mais tarde, como os gânglios linfáticos crescem, eles podem se tornar aglomerados. O aumento do fígado ou do baço é menos comum no diagnóstico (cerca de 10 e 40% dos casos, respectivamente), mas ocorre mais frequentemente com a progressão. Falência de órgãos resultante da infiltração com LLC é incomum. A infiltração do sistema nervoso central pela LLC é rara, e os sintomas do sistema nervoso central são mais provavelmente causados por infecções oportunistas, como criptococose ou listeriose.

Diagnóstico

A LLC é caracterizada por contagens absolutas de linfócitos que variam normalmente de 5.000 a 600.000 × 10^9/μL no sangue periférico. Mesmo com contagens de glóbulos brancos acentuadamente elevadas, raramente ocorrem sintomas de hiperviscosidade, provavelmente em consequência do pequeno tamanho e da flexibilidade das células. A anemia (hemoglobina <11 g/dL) está presente em 15 a 20% dos pacientes no momento do diagnóstico, e a trombocitopenia (contagem de plaquetas <100 × 10^9/μL) em 10%. No entanto, a substituição da medula óssea e o hiperesplenismo, que são observados com a progressão da doença, aumentam a frequência de anemia e trombocitopenia. A anemia é geralmente normocrômica e normocítica, e a contagem de reticulócitos é normal, a menos que o paciente possua uma anemia hemolítica autoimune (Cap. 160), o que em geral resulta do desenvolvimento de um anticorpo IgG reativo ao calor. O diagnóstico da anemia hemolítica autoimune, que ocorre em 10% dos casos, é confirmado por um teste de Coombs direto positivo (TAD) (80 a 90% dos casos), reticulocitose, baixa concentração de haptoglobulina no soro e elevada bilirrubina sérica não conjugada. Em tais pacientes a hiperplasia eritroide reativa, como uma resposta à hemólise, pode estar mascarada na medula óssea pela acentuada infiltração linfocítica. Hemólise por crioaglutininas ocorre raramente na LLC. A trombocitopenia autoimune (púrpura trombocitopênica imune; Cap. 172) pode ser diagnosticada em 10 a 15% dos casos. Os anticorpos que causam a destruição dos glóbulos vermelhos e plaquetas não são produzidos pelas células da LLC, e os mecanismos para as doenças autoimunes associadas não são conhecidos. A aplasia pura da série vermelha (Cap. 165) é uma causa adicional, e subvalorizada, da anemia na LLC.

Os linfócitos da LLC são indistinguíveis de pequenos linfócitos B normais, quer pela microscopia óptica, quer pela microscopia eletrônica (Fig. 184-6). Nos aspirados de medula óssea a proporção de linfócitos é maior do que 30%, e pode atingir 100%. Ocorrem quatro padrões de infiltração de linfócitos na biópsia de medula óssea: nodular (15%), intersticial (30%), misto entre nodular e intersticial (30%) e difuso (35%). A maioria dos casos em estágio inicial apresenta um dos três primeiros padrões; a histologia difusa é comum na doença em estágio avançado e se torna mais proeminente com a evolução da doença. Um padrão histológico difuso confere prognóstico ruim, independentemente do estágio da doença.

Diagnóstico Diferencial

Existem muitas doenças que podem causar linfocitose, incluindo coqueluche (pertussis) (Cap. 313), citomegalovírus (Cap. 370), mononucleose por vírus de Epstein-Barr (Cap. 377), tuberculose (Cap. 324), toxoplasmose (Cap. 349), doenças inflamatórias crônicas e síndromes autoimunes. Essas doenças são raramente confundidas com LLC de células B, em grande parte porque a linfocitose nessas condições é geralmente inferior a 15 × 10^9/μL e não é sustentada. Se persistir dúvida, estudos de imunofenotipagem ou moleculares podem distinguir a linfocitose monoclonal em LLC da proliferação de células T ou de células B policlonais nas outras desordens.

Em indivíduos com 62 a 80 anos, as células com fenótipo B monoclonal de LLC são encontradas em cerca de 5% daqueles com contagens de sangue normais. Em pacientes com mais de 4.000 linfócitos/mL cerca de 45% têm LLC, cerca de 40% têm linfocitose reativa e 15% têm células B monoclonais com fenótipo de LLC, que conferem um risco de 1,1% por ano para o desenvolvimento de LLC. A última é uma entidade mais recentemente reconhecida que foi denominada *linfocitose de células B monoclonais*. Em pacientes finalmente diagnosticados com LLC, células B clonais estavam previamente presentes no sangue periférico em 98% dos pacientes, por vezes muitos anos antes do diagnóstico.

Outras Leucemias Linfocíticas Crônicas

O diagnóstico diferencial mais difícil é distinguir LLC de outras doenças linfoproliferativas, como leucemia pró-linfocítica (LPL), linfoma esplênico com linfócitos vilosos, LCP (ver seção anterior), fase leucêmica do linfoma de células do manto e macroglobulinemia de Waldenström (Cap. 187). Embora determinadas características clínicas sejam mais comuns em alguns desses distúrbios (p. ex., acentuada esplenomegalia com nenhuma ou mínima linfadenopatia na LPL, linfoma esplênico e LCP *versus* extensa linfadenopatia com ou sem esplenomegalia na LLC), nenhuma dessas características clínicas é específica. Por conseguinte, o diagnóstico diferencial depende em grande parte de características histopatológicas e, mais especificamente, imunofenotípicas (Tabela 184-4).

Tabela 184-4

Diagnóstico diferencial das desordens linfoproliferativas indolentes

DOENÇA	LINFADENOPATIA (%)	ESPLENOMEGALIA (%)	CÉLULA DE ORIGEM (B/T)	MARCADORES POSITIVOS			
				SMLG	*CDS*	*CD19, CD20 (%)*	*OUTRO*
Leucemia linfocítica crônica (LLC)	75	50	B (20:1)	Fraca	>90%	90	Receptor de eritrócitos de camundongo
Leucemia pró-linfocítica (LPL)	33	95	B (4:1)	Brilhante	LPL de células T	7575	FMC-7
Leucemia de células pilosas	<10	80	B (T raro)	Brilhante	—	>90	CD25, CD11C, CD103
Linfoma (fase leucêmica)	90	90	B (T raro)	Brilhante	Alguns	>90	CD10
Linfoma esplênico com linfócitos vilosos	10	80	B	Brilhante	20%	>90	FMC-7, CD22
Macroglobulinemia de Waldenström	33	33	Todos B	Fraca	Alguns	Muitos	CD38, PCA-1
Linfocitose granular grande	10	10	Todos T	Ausente	–	-	CD2, CD3, CD8

CD2 = célula pan-T; CD3 = célula pan-T madura; CDS = célula pan-T, célula LLC B; CD8 = célula T (supressora citotóxica); CD10 = célula B precoce; CD11C = célula pilosa, célula T ativada, célula NK; CD19 = célula pan-B precoce; CD20 = célula pan-B; CD25 = receptor de interleucina-2 de baixa afinidade; CD38 = célula B ativada, timócito, plasmócito; FMC-7 = LPL, leucemia de células pilosas; PCA-1 = plasmócito; SmIg = imunoglobulina monoclonal de superfície.

Leucemia Pró-linfocítica

A LPL é uma doença pouco comum (<5% da incidência de LLC), e suas características de esplenomegalia massiva, linfadenopatia mínima e contagem de leucócitos marcadamente elevada (com frequência >100 × 10^9/μL), com 10 a 90% das células sendo pró-linfócitos, diferenciam essa patologia da LLC de células B típica. Os pró-linfócitos são células maiores, que têm um nucléolo distinto e expressam FMC-7. A relação de indivíduos masculinos para femininos é de 4:1, e a média de idade no momento do diagnóstico é de 70 anos. A sobrevivência é menor do que na LLC (mediana, três anos), e a resposta às terapias normalmente aplicadas na LLC é baixa. Uma paraproteína sérica, normalmente IgG ou IgA, está presente em um terço dos casos. A imunoglobulina na superfície das células é ocasionalmente IgG ou IgA, e não IgM ± IgD, como na LLC. Várias anomalias cariotípicas têm sido relatadas em LPL, incluindo t(11;14) (q13;q32). Deleções de llq3, 23 e 17p são mais comuns em LPL de células B do que em LLC. Anormalidades no oncogene *TP53* são encontradas em 75% dos casos de LPL de células B. Um quinto dos casos de PLP expressa um fenótipo de células T.

Linfoma Linfocítico de Pequenas Células

O linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) partilha características histopatológicas e imunofenotípicas com a LLC, diferindo apenas na ausência de linfocitose no sangue periférico. A medula óssea no LLPC pode ou não possuir mais do que 30% de linfócitos. A proteína de adesão LFA-1 é muito mais comumente expressa em células de LLPC do que em células de LLC. Outros linfomas, como linfomas foliculares ou de células do manto (Cap. 185), ocasionalmente manifestam uma fase

leucêmica na apresentação inicial. As células do linfoma folicular estão muitas vezes clivadas sob microscopia de luz, têm coloração brilhante para Smlg e são positivas para FMC-7 e CD10. A biópsia do linfonodo deve ser realizada para identificar esses casos com maior precisão. A presença de células de linfoma no sangue, em linfoma folicular, é mais comum com doença avançada. O linfoma folicular pode normalmente ser identificado pela presença da translocação t(14;18) e consequente rearranjo *BCL2*, ambos raros na LLC. A contagem de leucócitos na macroglobulinemia de Waldenström (Cap. 187) é normalmente muito mais baixa do que na LLC (<10 × 10^9/μL), e muitos pacientes são leucopênicos. As células têm uma aparência plasmocitoide e positividade para CD38 e PCA-1, além de mais Smlg e Ig citoplasmática. Um pico monoclonal de IgM sérica está presente em quase todos os casos de macroglobulinemia de Waldenström, mas é incomum na LLC.

Leucemias de Células T

A manifestação clínica predominante da *síndrome de Sézary* (um distúrbio maligno de células T $CD4^+$ relacionado com a *micose fungoide*) é a eritrodermia esfoliativa crônica com um baixo número de células T monoclonais circulantes. A diferenciação clínica e laboratorial da LLC não é difícil.

Outros distúrbios malignos de células T com o envolvimento de sangue periférico são a *leucemia/linfoma de células T do adulto* e a *linfocitose granular grande*, também referida como *distúrbio linfoproliferativo granular grande*, linfocitose de células T com neutropenia ou síndrome de linfocitose T-γ. A leucemia/linfoma de células T do adulto está associada a um retrovírus (vírus linfotrópico T humano I) e é comum no Japão e no Caribe. Manifesta-se frequentemente com lesões ósseas líticas e hipercalcemia. Nos distúrbios linfoproliferativos granulares grandes de células T, a contagem absoluta de linfócitos é geralmente baixa (<5 × 10^9/μL). A doença é definida pela amplificação clonal tanto de linfócitos T citotóxicos $CD3^+$ quanto de células *natural killer* (NK) $CD3^-$.[12] Esses pacientes têm, frequentemente, esplenomegalia, neutropenia e sintomas semelhantes à artrite reumatoide. Um subconjunto, chamado linfocitose granular grande de células NK, apresenta um fenótipo de células NK ($CD16^-$) e nenhuma evidência molecular de rearranjo do receptor de células T. Os linfócitos na desordem linfoproliferativa granular grande possuem citoplasma abundante com grânulos azurófilos. A maioria dos pacientes tem um curso benigno, embora possam ocorrer repetidas infecções.

Estadiamento e Fatores Prognósticos

A história natural da LLC é heterogênea, com um tempo de sobrevida que varia de 2 a 20 anos após o diagnóstico. Qualquer um dos dois sistemas de estadiamento clínico validados pode ser utilizado. O sistema de estadiamento Rai (1975) define cinco etapas e é mais frequentemente utilizado nos Estados Unidos, enquanto o sistema de Binet (1981) define três etapas e é mais frequentemente utilizado na Europa (Tabela 184-5). Pacientes com anemia e trombocitopenia (Rai III e IV, Binet C) têm o pior prognóstico; pacientes com linfocitose isolada (Rai 0, alguns pacientes Binet A) têm um excelente prognóstico. Um grupo de pacientes com uma contagem de linfócitos inferior a 30 × 10^9/μL, hemoglobina superior a 13 g/dL, contagem de plaquetas superior a 100 × 10^9/μL, menos de três áreas nodais envolvidas e tempo de duplicação de linfócitos superior a 12 meses foi descrito como portador de LLC "latente", com sobrevivência igual à de uma população de idade e sexo equivalentes. Os pacientes tendem a progredir através de estágios, com muitos pacientes desenvolvendo mais locais de envolvimento ao longo do tempo e, eventualmente, experimentando falha da medula óssea; no entanto, a anemia e a trombocitopenia podem-se desenvolver abruptamente, mesmo sem destruição mediada por anticorpos ou carga tumoral acentuadamente aumentada.

Tabela 184-5

Sistemas de estadiamento rai e binet para leucemia linfocítica crônica

ESTÁGIO	LINFOCITOSE	LINFADENOPATIA	HEPATOMEGALIA OU ESPLENOMEGALIA	HEMOGLOBINA (G/DL)	PLAQUETAS × 10^3/ML
SISTEMA DE ESTADIAMENTO RAI					
0	+	–	–	≥11	≥100
I	+	+	–	≥11	≥100
II	+	±	+	≥11	≥100
III	+	±	±	<11	≥100
IV	+	±	±	Qualquer	<100
SISTEMA DE ESTADIAMENTO BINET					
A	+	±	± (<3 grupos linfáticos* positivos)	≥10	≥100
B	+	±	± (≥3 grupos linfáticos* positivos)	≥10	≥100
C	+	±	±	<10†	<100†

* Os três grupos cervicais são (1) linfonodos cervicais, axilares e inguinais; (2) fígado; e (3) baço. Cada grupo é considerado um grupo se uni ou bilateral.

† O critério é hemoglobina <10 g/dL e/ou plaquetas <100 × 10^3/mL.

Outros fatores adversos incluem um padrão difuso de infiltração linfocitária, observado na biópsia de medula óssea; anormalidades moleculares, incluindo a deleção do llq ou 17p; idade avançada; sexo masculino; níveis séricos elevados de timidina cinase, β_2-microglobulina e CD23 solúvel; duplicação rápida de linfócitos; uma aumentada proporção de linfócitos grandes ou atípicos no sangue periférico; falta de mutação somática do gene de *VH* nas células de LLC-B ou a presença da proteína ZAP-70 ou CD38 na superfície das células de LLC.

Tratamento

As principais questões terapêuticas são quando tratar e que esquema terapêutico usar. O progresso recente tem transformado o tratamento da LLC, inicialmente a partir de quimioterapia para quimioimunoterapia e, agora, fármacos dirigidos ao mecanismo, tendo como alvo a via de sinalização do receptor de célula B.[13] Os pacientes com LLC são geralmente mais velhos, e o prognóstico da doença é variável (com alguns casos em estágios precoces sendo estáveis durante 10 a 20 anos). O tratamento da LLC em estágio inicial (Rai 0, Binet A) é adiado até que a doença progrida. Em ensaios clínicos randomizados o tratamento precoce com agentes de alquilação não prolongou a sobrevivência e foi associado a um risco aumentado para o desenvolvimento de tumores malignos secundários. O tratamento de estágios Rai III e IV (Binet etapa C) é recomendado no momento do diagnóstico, devido às morbidades associadas com citopenias e ao pouco tempo de sobrevida desses pacientes. O tratamento da doença em estágio intermediário (Rai I e II, Binet B) é recomendado se a doença for sintomática (febre, sudorese, perda de peso, fadiga grave) ou se estiver presente linfadenopatia grave, com ou sem hepatoesplenomegalia.

Terapia médica

Quimioterapia

O monofosfato de fludarabina (25 mg/m^2/dia durante cinco dias a cada quatro semanas), um análogo da adenosina, foi aprovado pela FDA para o tratamento da LLC recidivante; produz uma taxa de resposta global de 50 a 60%. A toxicidade limitante da dose é a mielossupressão. Em um grande estudo randomizado de terapia inicial para LLC a fludarabina foi comparada com clorambucil, a terapia padrão histórica; resultou em maiores taxas de remissão globais e completas, maior duração da remissão e melhores taxas de resposta no *crossover*. Dez anos de seguimento mostraram um benefício de sobrevivência no braço da fludarabina. A cladribina é utilizada principalmente na Europa, onde parece ter uma eficácia semelhante à fludarabina. A pentostatina não foi tão amplamente estudada em LLC como na LCP.

A combinação de fludarabina e ciclofosfamida (FC) foi uma tentativa lógica para melhorar a eficácia de fludarabina isoladamente, combinando-a com o outro agente mais ativo nesta doença, um agente alquilante. A combinação FC tem sido comparada com a fludarabina isolada em três ensaios clínicos randomizados. Todos esses ensaios mostraram consistentemente uma maior taxa de resposta completa, maior taxa de resposta global e maior sobrevida livre de progressão com a combinação FC.

Após a terapia muitos pacientes permanecem estáveis por meses ou anos antes de a progressão da doença indicar a necessidade de tratamento adicional. O objetivo do tratamento é atingir uma resposta completa (Tabela 184-6).

Tabela 184-6

Definição da remissão da leucemia linfocítica crônica (LLC): *WORKSHOP* internacional da LLC e critérios do national cancer institute working group

CRITÉRIOS	REMISSÃO COMPLETA	REMISSÃO PARCIAL
Exame físico		
Linfonodos	Nenhum ≥1,5 cm	≥50% de diminuição
Fígado/Baço	Impalpáveis	≥50% de diminuição
Sintomas	Nenhum	N/A
Sangue periférico		
Neutrófilos Plaquetas Hemoglobina Linfócitos	≥1.500 m/L >100.000/μL >11 g/dL ≤4.000/mL	≥1.500/mL ou ≥50% de aumento da linha de base >100.000/μL ou ≥50% de aumento da linha de base 11 g/dL ou >50% de aumento da linha de base >50% de diminuição
Medula óssea	<30%, sem nódulos B-linfoides	50% de redução no infiltrado ou nódulos B-linfoides

A bendamustina é um potente agente alquilante que tem alguma semelhança estrutural com os análogos nucleosídeos, mas os dados pré-clínicos sugerem que ela não funciona como um análogo nucleosídeo. A bendamustina foi recentemente aprovada pela FDA para o tratamento de LLC com base em um ensaio randomizado, que comparou esse agente com o clorambucil como a terapia inicial para pacientes com LLC.[A8] As taxas de resposta completa foram maiores com a bendamustina, e a sobrevida livre de progressão foi mais longa. O principal efeito colateral é a mielossupressão.

Anticorpos Monoclonais Isolados e com Quimioterapia

O rituximabe, um anticorpo monoclonal que tem como alvo o antígeno CD20, está associado a taxas de resposta de cerca de 50%, quando administrado na dose padrão (375 mg/m^2/sem durante quatro semanas), como terapia inicial para a LLC, e taxas significativamente mais baixas, quando utilizado na condição de resgate; respostas completas são raras em qualquer situação. A principal vantagem desse anticorpo parece ser sua utilização em combinação com quimioterapia. Fludarabina combinada com rituximabe produz melhores respostas do que as observadas historicamente com a fludarabina isolada. Além disso, as taxas globais de sobrevida e livre de progressão são melhores do que as observadas no grupo histórico. Um regime com três fármacos, composto por fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR), parece produzir as melhores e mais duráveis taxas de remissão completa quando usado como terapia de primeira linha. Um estudo randomizado comparou a atividade do FC à do FCR. A taxa de resposta completa e a taxa geral de resposta foram significativamente maiores com FCR, e as taxas de sobrevida global e o período livre de progressão foram significativamente maiores do que apenas com quimioterapia.[A9] Um ensaio de pacientes com LLC, não tratados previamente, com patologias subjacentes testou a eficácia do clorambucil sozinho contra clorambucil mais rituximabe contra clorambucil mais obinutuzumabe, um anticorpo monoclonal anti-CD20 glicoprojetado. A combinação de um anticorpo anti-CD20 com quimioterapia melhorou os resultados, e verificou-se que o obinutuzumabe foi superior ao rituximabe quando cada um deles foi combinado com clorambucil.[A10]

O alemtuzumabe (CamPath-lH; 30 mg, por via intravenosa, três vezes por semana durante quatro a 12 semanas), um anticorpo monoclonal que se liga ao antígeno CD52, foi originalmente aprovado para o tratamento da LLC refratariа à fludarabina. Um terço dos pacientes pode atingir a remissão. Recentemente, o alemtuzumabe foi comparado com o clorambucil como terapia inicial para pacientes sintomáticos com LLC. O alemtuzumabe produziu maiores taxas de resposta global e completa e maior sobrevida livre de progressão. No tratamento de primeira linha de LLC de alto risco, a adição de alemtuzumabe subcutâneo à quimioterapia FC oral (fludarabina e ciclofosfamida) melhorou a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global (esta última apenas em pacientes com menos de 75 anos), quando comparado com o esquema de quimioterapia FC isolado.[A11] O alemtuzumabe foi retirado do mercado nos Estados Unidos e na Europa em 2012, mas está disponível gratuitamente a partir da empresa a pedido compassivo.

O ofatumumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao CD20, mas a um epítopo diferente do rituximabe. Esse fármco foi recentemente aprovado pela FDA para o tratamento de LLC refratária a fludarabina e alemtuzumabe. No ensaio-piloto o fármaco foi administrado por via intravenosa durante oito semanas e depois mensalmente por quatro meses.[A12] A taxa de resposta global nessa população altamente refratária foi de 58%; a sobrevida média livre de progressão foi de seis meses, com uma mediana de sobrevida global de 13,7 meses. Tal como acontece com outros anticorpos monoclonais, os efeitos secundários são predominantemente reações da infusão, que tendem a ser mais comuns com as doses iniciais.

Inibidores da Via de Sinalização do Receptor de Células B

Uma nova categoria de agentes direcionados, chamados inibidores da via de sinalização do receptor de células B, está fornecendo significativa maior eficácia na LLC. Vários inibidores estão sendo testados, tendo como alvo diferentes cinases da via do receptor de células B. Dados recentes demonstraram que os inibidores da via de sinalização do receptor de células B são agentes muito ativos, particularmente para o tratamento de LLC recidivante. O ibrutinibe é o primeiro da classe, um inibidor covalente oral, da tirosina cinase de Bruton, uma enzima essencial para a sinalização, o direcionamento e a adesão do receptor de células B. Foi-lhe concedida uma aprovação acelerada pela FDA para uso na LLC. Um estudo randomizado comparou o efeito do ibrutinibe com o do anticorpo anti-CD20 ofatumumabe, ambos utilizados isoladamente, no tratamento de pacientes com LLC recidivante ou refratária ou linfoma linfocítico pequeno.[A13] O ibrutinibe melhorou significativamente a sobrevida global e livre de progressão, em comparação com o ofatumumabe. Idelalisibe é um inibidor de fosfatidilinositol 3-cinase δ (PI3Kδ). A sinalização através do receptor de células B é mediada, em parte, através da ativação de PI3Kδ. A isoforma δ de PI3K é altamente expressa nas células linfoides, e é a isoforma mais crítica envolvida no fenótipo maligno de LLC. Em um estudo randomizado de fase 3 os pacientes com LLC recidivante que apresentavam condições médicas coexistentes clinicamente significativas, que os tornavam menos capazes de se submeter à quimioterapia padrão, foram randomizados para receber oito infusões intravenosas de rituximabe mais idelalisibe 150 mg por via oral duas vezes ao dia ou placebo.[A14] A combinação de idelalisibe e rituximabe, em comparação com rituximabe sozinho, melhorou significativamente a taxa de resposta, sobrevivência livre de progressão e a sobrevida global.

Células T Direcionadas a Receptores Antígenos Quiméricos

Receptores antígenos quiméricos (CARs) são proteínas de fusão que combinam partes de antígenos e de receptores coestimuladores de células T para redirecionar células T às células malignas. Todos os CARs dirigidos à LLC têm até agora dirigido as células T através do reconhecimento de CD19.[14] Remissões completas, incluindo ausência de doença residual por meio de testes sensíveis, foram obtidas em pacientes refratários. A *síndrome de liberação de citocinas*, que pode ser fatal, é a toxicidade inicial. (Síndrome de liberação de citocinas, um fenômeno raro, também ocorre na doença enxerto *versus* hospedeiro após o transplante, infecções graves, linfo-histiocitose hemofagocítica ou síndrome de ativação dos macrófagos, e terapia de anticorpo monoclonal; as citocinas desencadeiam uma resposta inflamatória sistêmica aguda que conduz a dano endotelial e de órgãos, extravasamento microvascular e insuficiência cardíaca.[15]) A toxicidade tardia inclui a necessidade de reposição de imunoglobulina devido à erradicação simultânea de células B normais. CARs direcionados a outros antígenos na LLC estão sendo investigados.

Transplante de Células-Tronco

O transplante de células-tronco autólogo não possui benefício comprovado com relação à sobrevivência ou ao controle da doença no longo prazo na LLC. Os dados sobre o transplante de células-tronco alogênico estão limitados a pacientes jovens com doença refratária em que foi reportada uma taxa de controle a longo prazo de

40 a 55%. O transplante de células-tronco não ablativo, que funciona principalmente pelo seu efeito de enxerto *versus* leucemia, foi utilizado com algum sucesso em pacientes mais velhos com LLC.

Terapia por Radiação

Na LLC a radioterapia é usada como paliativo para diminuir massas nodais com má aparência ou dolorosamente aumentadas ou em um baço aumentado.

Manifestações autoimunes e infecciosas

A anemia hemolítica autoimune e a trombocitopenia imunomediada não se correlacionam intimamente com a atividade da LLC. A prednisona (60 a 100 mg/dia) é indicada como tratamento para a anemia hemolítica autoimune (Cap. 160) e para alguns casos de trombocitopenia imunomediada (Cap. 172) na LLC. Se não houver resposta em três a quatro semanas o tratamento falhou, e a dose deve ser reduzida gradualmente ao longo de uma a duas semanas. Se uma resposta é obtida a dose deve ser reduzida em 25% em cada semana ao longo de quatro semanas. Pacientes nos quais os corticosteroides falham muitas vezes respondem a uma dose baixa de ciclosporina, dada por via oral 100 mg, três vezes por dia. Outras opções terapêuticas incluem esplenectomia, imunoglobulina intravenosa, rituximabe e alemtuzumabe. A imunoglobulina intravenosa (400 mg/kg a cada três a quatro semanas) diminui significativamente a incidência de infecções em pacientes com infecções recorrentes e hipogamaglobulinemia. No entanto, o custo dessa terapia é substancial.

Prognóstico

Aproximadamente um terço dos pacientes que se apresentam com LLC em estágio inicial nunca exige terapia e possui a mesma sobrevida que controles pareados por idade. As características frequentes desses pacientes incluem leucócitos a uma taxa menor que 30×10^9/L, hemoglobina superior a 13 g/dL, padrão não difuso em biópsia de medula óssea e tempo de duplicação de linfócitos lento.

Fatores associados a um menor tempo para o insucesso do tratamento, bem como qualquer resposta pior para os regimes, pelo menos, baseados em quimioterapia, ou períodos de remissão mais curtos, incluem um gene *IgVH* não mutado, presença de deleções 17p ou llq, presença de ZAP70 e CD38 e mutações em *TP53*, *SF3Bl*, *ATM* e *NOTCH*. Uma má resposta à terapia é um fator adverso em todas as fases da doença. À medida que a LLC progride, o desenvolvimento de uma transformação pró-linfocítica (10% dos casos) ou a transformação em linfoma de células grandes (transformação de Richter) prognostica um tempo de sobrevivência médio de menos de seis meses. Outros fatores que podem sugerir a transformação são o desenvolvimento de sintomas B (febre, sudorese noturna, perda de peso), níveis de lactato desidrogenase marcadamente elevados ou doença com avidez para a fludesoxiglicose na tomografia por emissão de pósitrons. Uma elevada incidência de tumores malignos secundários (10 a 20% dos pacientes) precede ou sucede o diagnóstico de LLC; os papéis de terapia *versus* a vigilância imunológica diminuída como fatores causais não são claros. O câncer de pele, incluindo melanoma, assim como o câncer colorretal e pulmonar são particularmente comuns. A LLC tende a se desenvolver em pessoas mais velhas; em casos indolentes, a morte ocorre devido a outras doenças intercorrentes constatadas nessa faixa etária. Quase todos os pacientes com idade inferior a 60 anos e aqueles com doença progressiva morrem como consequência da LLC, principalmente por infecções. Organismos Gram-positivos geralmente causam infecções não fatais no início da LLC, mas a maioria das mortes resultantes de infecção está associada a infecções bacterianas Gram-negativas ou fúngicas. A infecção com outros organismos oportunistas, tais como *Mycobacterium tuberculosis*, herpesvírus e *Pseudomonas jiroveci*, também pode ser fatal.

Referência de Grau A

A1. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: a 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2014;123:494–500.

A2. Hughes TP, Saglio G, Kantarjian H, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood*. 2014;12:1353–1360.

A3. Shah NP, Guilhot F, Cortes JE, et al. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. *Blood*. 2014;123:2317–2324.

A4. Druker B, Guilhot F, O'Brien S, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355:2408–2417.

A5. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia*. 2012;26:2197–2203.

A6. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic- phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2012;119:1123–1129.

A7. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:3486–3492.

A8. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2009;27:4378–4384.

A9. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:1164–1174.

A10. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370:1101–1110.

A11. Geisler CH, van T' Veer MB, Jurlander J, et al. Frontline alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival in high-risk CLL. *Blood*. 2014;123:3255–3262.

A12. Wierda WG, Kipps TJ, Dürig J, et al. Chemoimmunotherapy with O-FC in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2011;117:6450–6458.

A13. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371:213–223.

A14. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370:997–1007.

Referências Gerais

1. Chin Y, Wang H, Kantarjian H, et al. Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975-2009. *Leuk Lymphoma*. 2013;54:1411–1417.
2. Elliott MA, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia 2014: update on diagnosis, molecular genetics, and management. *Am J Hematol*. 2014;89:651–658.
3. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2014;89:325–337.
4. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122:872–874.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia. Version 4. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician;2013. Accessed February 2, 2015.
6. Marin D. Patient with chronic myeloid leukemia in complete cytogenetic response: what does it mean, and what does one do next? *J Clin Oncol*. 2014;32:379–384.
7. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosomepositive leukemias. *N Engl J Med*. 2013;369:1783–1796.
8. Cortes J, Lipton JH, Rea D, et al. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate after TKI failure in patients with chronic-phase CML with T315I mutation. *Blood*. 2012;120:2573–2580.
9. Rosenberg JD, Burian C, Waalen J, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of young hairy cell leukemia patients treated with cladribine: a single-institution series. *Blood*. 2014;123:177–183.
10. Kreitman RJ. Hairy cell leukemia: new genes, new targets. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013;8:184–195.

11. Foá R. Changes in the treatment landscape for chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371:273–274.
12. Zhang D, Loughran Jr TP. Large granular lymphocytic leukemia: molecular pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:652–659.
13. Jones JA, Byrd JC. How will B-cell-receptor-targeted therapies change future CLL therapy? *Blood*. 2014;123:1455–1460.
14. Porter D, Levine B, Kalos M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2011:725–733: Complete remission in a refractory patient after CD19-directed CAR.
15. Xu X-J, Tang Y-M. Cytokine release syndrome in cancer immunotherapy with chimeric antigen receptor engineered T cells. *Cancer Lett*. 2014;343:172–178.

No Brasil

Estudo realizado em 2012 comparou a resposta e a sobrevida dos pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC) tratados com Imatinib em fase precoce ou tardia da doença. A resposta citogenética e molecular de 189 pacientes foi avaliada. Destes, 121 receberam tratamento em fase precoce (Imatinib até 12 meses do diagnóstico). A taxa de resposta citogenética completa para o grupo de tratamento precoce foi de 89,3%, e a de resposta molecular maior foi de 82,4%. O grupo de tratamento tardio recebeu Interferon alfa2 inicialmente, com troca para Imatinib posteriormente, e apresentou menores taxas de resposta, mas não houve diferença significativa de sobrevida entre os grupos.

Em estudo de 2015 da Latin American Leukemia Net (LALNET), mutações na LMC foram estudadas em pacientes com resistência ao Imatinib. Foram incluídos 467 pacientes no estudo de diversos países, como Brasil, Argentina, México, Uruguai, Venezuela e Panamá. A maioria dos pacientes era do Brasil e da Argentina. Um total de 197 pacientes (41%) apresentavam mutações. A alteração genética mais frequente foi a T315I (n = 31, 16%). A sobrevida livre de progressão e a sobrevida global em cinco anos foram inferiores naqueles pacientes com mutações do BCR-ABL (43% *versus* 65% de sobrevida global e 47% e 72% de sobrevida livre de doença, respectivamente). As taxas de sobrevida foram superiores em um subgrupo que realizou a troca da medicação por inibidores de tirosinoquinase de segunda geração após a falha do Imatinib (50% *versus* 39% de sobrevida global e 48% *versus* 30% de sobrevida livre de doença).

Estudo transversal prospectivo publicado em 2014 realizou questionários por telefone com todos os pacientes diagnosticados com LMC registrados na ABRALE (Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia) entre 2008 e 2010, a fim de avaliar a relação entre a qualidade de vida e o controle da doença. Sabe-se que o controle da LMC depende muito da adesão do paciente ao tratamento medicamentoso e da realização periódica de exames laboratoriais. Os principais fatores relacionados com melhor qualidade de vida foram mudança recente na medicação e, principalmente, a capacidade de trabalhar do paciente. O uso de Imatinib teve associação com maior capacidade de trabalhar, e o uso de hidroxiureia e quimioterapia teve relação inversa com o desempenho da atividade. O estudo concluiu que a capacidade de trabalho é um fator que deve ser sempre avaliado nas consultas.

Bibliografia

Bendit I, et al. Evaluation of long-term outcomes, cytogenetic and molecular responses with imatinib mesylate in early and late chronic-phase chronic myeloid leukemia: A report from a single institute. *Acta Haematologica*. 2012;128:222–232.

Pagnano K, et al. Latin American Leukemia Net (LALNET). BCR-ABL Mutations in chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors and impact on survival. *Cancer Investigation*. 2015;7907:1–8.

Hamerschlak N. Quality of life of chronic myeloid leukemia patients in Brazil: Ability to work as a key factor. *Supportive Care in Cancer*. 2014;22:2113–2118.

Linfomas não hodgkin

Philip J. Bierman

James O. Armitage

Definição

Os linfomas consistem em um grupo heterogêneo de doenças linfoproliferativas do sistema imune. O rápido e crescente conhecimento da biologia do sistema imune aumentou a compreensão dessas malignidades. Esse novo conhecimento, junto com melhores sistemas de classificação e avaliação clínica, levou ao desenvolvimento de novas terapias. Desse modo, há tratamento benéfico para cada paciente portador de linfoma não Hodgkin. A sobrevida global dos pacientes com linfoma tem aumentado de forma constante ao longo dos últimos 30 anos, e muitos desses pacientes podem ser curados.

Epidemiologia

Nos Estados Unidos aproximadamente 70.000 novos casos de linfoma não Hodgkin são diagnosticados por ano, sendo o quinto câncer mais comum nos adultos. Estima-se que cerca de 19.000 pessoas morrem com essa doença todos os anos. Os linfomas não Hodgkin correspondem a aproximadamente 4% dos novos tumores nos Estados Unidos e resultam em cerca de 3% das mortes por câncer. Nos Estados Unidos o risco durante a vida de desenvolver um linfoma não Hodgkin é estimado em 2,4% (1 em 42) para os homens e de 1,90% para as mulheres (1 em 52). Em 2010 a taxa de incidência por idade para o linfoma não Hodgkin, nos Estados Unidos, era por volta de 26,82 a cada 100.000 homens e de 17,39 a cada 100.000 mulheres.[1] A taxa de incidência aumenta bastante com a idade e é maior em brancos do que em outros grupos étnicos.

As diferenças geográficas na incidência do linfoma não Hodgkin variam até cinco vezes. As maiores taxas são encontradas nos Estados Unidos, na Europa e na Austrália, enquanto as menores taxas encontram-se na Ásia. Mais surpreendentes ainda são as diferenças geográficas na incidência de alguns tipos de linfomas não Hodgkin, como linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma nasal de células T extranodal de células NK e leucemia/linfoma de células T do adulto (veja adiante).

Entre a década de 1950 e o início do século XXI a taxa de incidência do linfoma não Hodgkin nos Estados Unidos cresceu cerca de 3 a 4% ao ano. Desde então, a taxa de incidência do linfoma não Hodgkin atingiu um patamar. Houve aumento na incidência em homens e mulheres do mundo todo. Estão relacionados parcialmente com o envelhecimento da população (Fig. 185-1) e a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (Cap. 393); as exposições ocupacionais e ambientais (p. ex., produtos químicos agrícolas) também explicam, em parte, esse aumento. Enfim, parte do crescimento pode ser explicada pela melhor capacidade de os patologistas estabelecerem o diagnóstico de linfoma e pelas melhorias nas técnicas de imagens.

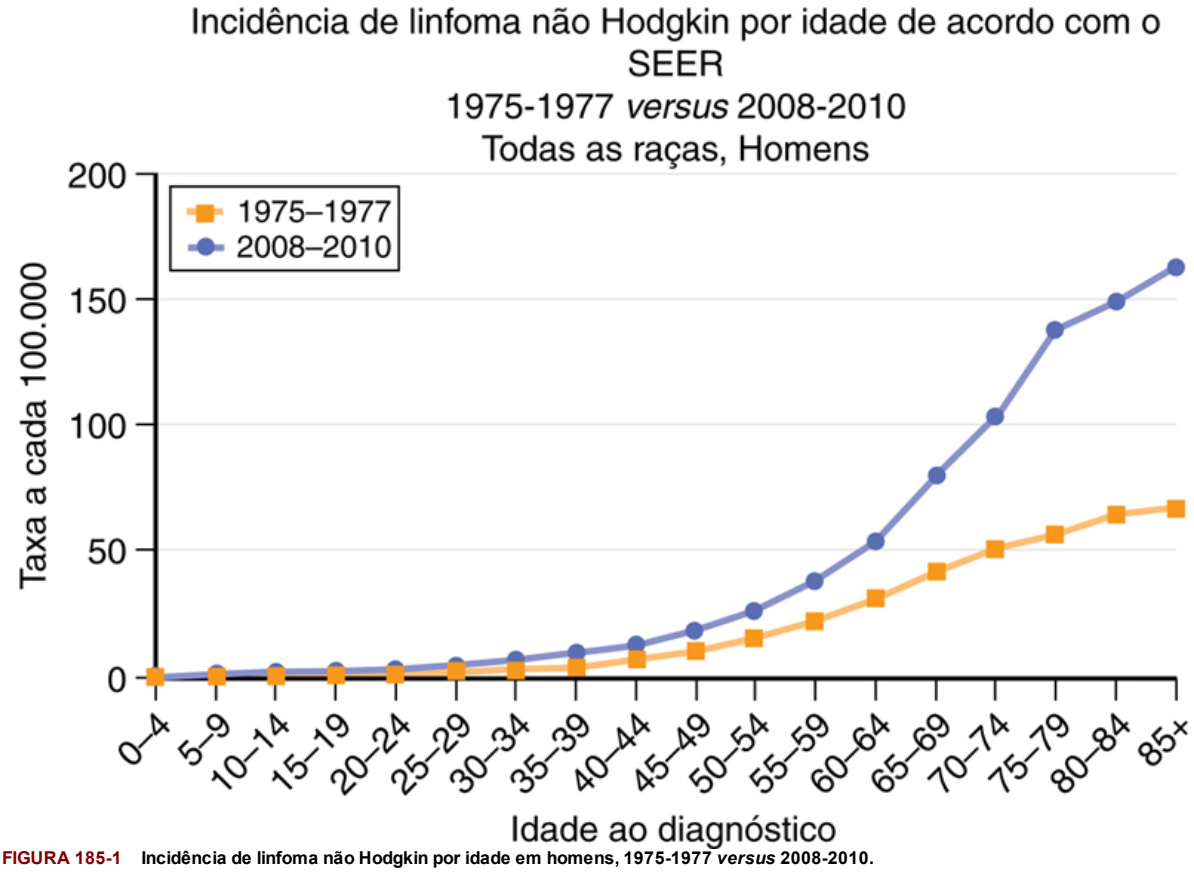

FIGURA 185-1 Incidência de linfoma não Hodgkin por idade em homens, 1975-1977 *versus* 2008-2010.
(De Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER] Program of the National Cancer Institute, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/.)

Fisiopatologia

Na maioria dos casos de linfoma não Hodgkin desconhece-se a causa, apesar de fatores genéticos, ambientais e agentes infecciosos terem sido implicados (Tabela 185-1).[2-4]

Tabela 185-1

Fatores associados ao desenvolvimento do linfoma não Hodgkin

Distúrbios imunes hereditários
Doença da imunodeficiência combinada severa
Doença da imunodeficiência comum variável
Síndrome de Wiskott-Aldrich
Ataxia-telangiectasia
Distúrbio linfoproliferativo ligado ao cromossomo X
Síndrome linfoproliferativa autoimune
Distúrbios imunes adquiridos
Transplantes de órgãos sólidos
Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)
Terapia com metotrexato para disfunções autoimunes
Artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico
Síndrome de Sjögren
Tireoidite de Hashimoto
Agentes infecciosos
Vírus Epstein-Barr
Vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1
Herpesvírus humano tipo 8
Vírus da hepatite C
Helicobacter pylori
Borrelia burgdorferi
Chlamydia psittaci
Campylobacter jejuni
Exposição ocupacional e ambiental
Herbicidas
Solventes orgânicos
Tinturas de cabelo
Luz ultravioleta
Dieta
Tabagismo
Drogas

Fatores Genéticos

Foram descritos agrupamentos familiares de linfoma não Hodgkin, e pode haver um risco ligeiramente superior de linfoma não Hodgkin entre irmãos ou parentes de primeiro grau de pacientes portadores de linfoma ou outras malignidades hematológicas. Há um reconhecimento crescente de que a genética do hospedeiro está envolvida no desenvolvimento de linfomas. A incidência de linfoma não Hodgkin tem sido associada a polimorfismos em uma variedade de genes relacionados com a imunidade, incluindo quimiocinas, fator de necrose tumoral, interleucina-10 (IL-10) e linfotoxina-α. Polimorfismos em outros genes relacionados com o ciclo celular e apoptose também têm sido associados ao risco aumentado para o desenvolvimento de linfoma.

Anormalidades no Sistema Imune

Diversos distúrbios hereditários elevam o risco de desenvolver um linfoma não Hodgkin em até 250 vezes (Tabela 185-1). Em algumas dessas condições o linfoma pode estar relacionado com o vírus Epstein-Barr (VEB; Cap. 377). Por exemplo, os pacientes portadores do distúrbio linfoproliferativo relacionado com o cromossomo X possuem mutações no gene *SH2D1A*, o qual codifica proteínas que regulam a resposta imune do hospedeiro contra células infectadas por VEB; estes podem desenvolver mononucleose infecciosa fatal ou linfoma não Hodgkin depois de exposição primária ao VEB. Os estados de imunodeficiência adquirida também estão associados a um aumento do risco de linfoma não Hodgkin. Por exemplo, distúrbios linfoproliferativos pós-transplante ocorrem em até 20% dos pacientes que receberam transplantes de órgãos sólidos, relacionados com a proliferação de linfócitos B que foram transformados durante o tratamento imunossupressor. O risco do linfoma não Hodgkin é também mais de 100 vezes maior em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Quase todos os linfomas do sistema nervoso central (SNC) e aproximadamente 50% dos outros linfomas nos pacientes com AIDS estão relacionados com o VEB. Alguns estudos demonstraram uma incidência duas vezes maior de linfomas não Hodgkin em pacientes com artrite reumatoide (Cap. 264), e o risco de linfomas da zona marginal é cerca de 30 a 40 vezes maior em pacientes com a síndrome de Sjögren (Cap. 268). Do mesmo modo, observa-se aumento na incidência do linfoma de tireoide em pacientes com tireoidite de Hashimoto (Cap. 226). Os linfomas de células T do tipo enteropatia estão associados à doença celíaca (Cap. 140). Os pacientes com síndrome linfoproliferativa autoimune, associada a mutações no gene *FAS*, também parecem apresentar maior risco de desenvolver linfoma.

Agentes Infecciosos

O VEB está associado à maioria dos distúrbios linfoproliferativos pós-transplante e a muitos linfomas associados à AIDS. Detecta-se esse genoma viral em mais de 95% dos casos de linfoma de Burkitt endêmico e em aproximadamente 15% a 35% dos casos esporádicos do linfoma de Burkitt e de linfomas associados à AIDS. Esse vírus está também associado ao linfoma difuso de grandes células B VEB-positivo de pessoas idosas, linfoma plasmoblástico e linfoma extranodal de células NK/T.

O vírus linfotrópico tipo 1 de células T humanas (HTLV-1; Cap. 378) é detectável em todos os casos de leucemia/linfoma de células T de adultos. O risco de linfoma é de cerca de 3% em pacientes infectados com HTLV-1. Nas áreas endêmicas até 50% de todos os linfomas não Hodgkin podem estar relacionados com o HTLV-1.

O herpesvírus humano 8 (HHV-8, herpesvírus relacionado com o sarcoma de Kaposi; Cap. 393), que está associado à expansão da população de células B, também está associado ao linfoma primário de efusão pleural (veja texto adiante) nos pacientes imunocomprometidos e com a doença multicêntrica de Castleman. Os pacientes que possuem linfoma primário de efusão pleural apresentam frequentemente uma coinfecção com o VEB.

Evidências epidemiológicas relacionaram o vírus da hepatite C (Cap. 149) com o linfoma linfoblástico associado à crioglobulinemia tipo II, ao linfoma nodal da zona marginal e ao linfoma esplênico da zona marginal. O estímulo antigênico crônico por esse vírus pode levar à emergência de clones de células B malignas.

O *Helicobacter pylori* está associado ao linfoma gástrico (Cap. 192) da zona marginal extranodal/tecido linfoide da mucosa (MALT). Os pacientes colonizados desenvolvem gastrite a partir do estímulo antigênico crônico mediado pelas células T, que respondem aos antígenos do *H. pylori*, fazendo emergir clones de células B malignas. A *Borrelia burgdorferi* (Cap. 321) foi associada ao linfoma MALT cutâneo. Outras provas também correlacionam a *Chlamydia psittaci* (Cap. 318) com os linfomas MALT de anexos oculares e o *Campylobacter jejuni* com a doença imunoproliferativa do intestino delgado (Cap. 303).

Exposição Ambiental e Ocupacional

Agentes químicos para a agricultura foram associados a um maior risco de desenvolver linfomas não Hodgkin, e as associações mais fortes foram descritas com herbicidas fenoxi tais como o ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), que também foi um dos componentes do Agente Laranja (Cap. 19). Um maior risco também foi associado à radiação ionizante (Cap. 20), solventes orgânicos, tintura de cabelo e nitratos na água potável, apesar de resultados contrários terem sido descritos. Alguns estudos também relacionaram o linfoma não Hodgkin com dietas ricas em gordura e radiação ultravioleta (Cap. 180). O risco dos linfomas não Hodgkin é aproximadamente 20 vezes maior depois do tratamento para o linfoma de Hodgkin (Cap. 186). Tabagistas em alto grau (Cap. 32) possuem um elevado risco de desenvolver linfoma folicular. Baixos níveis de vitamina D têm sido associados ao risco aumentado de linfoma recorrente, bem como a piores desfechos. Agentes de fator de necrose antitumoral (anti-TNF) podem estar associados a um risco aumentado para o desenvolvimento de linfoma — particularmente linfoma hepatoesplênico de células T. Há também relatos de uma associação de implantes mamários com o desenvolvimento de linfoma anaplásico de grandes células.

Patologia

Os linfomas não Hodgkin derivam de células do sistema imune em diversos graus de diferenciação. Em alguns casos a compreensão do tipo celular de origem pode ser útil para predizer a morfologia, o imunofenótipo e o comportamento clínico do linfoma (Fig. 185-2 e Tabela 185-2).

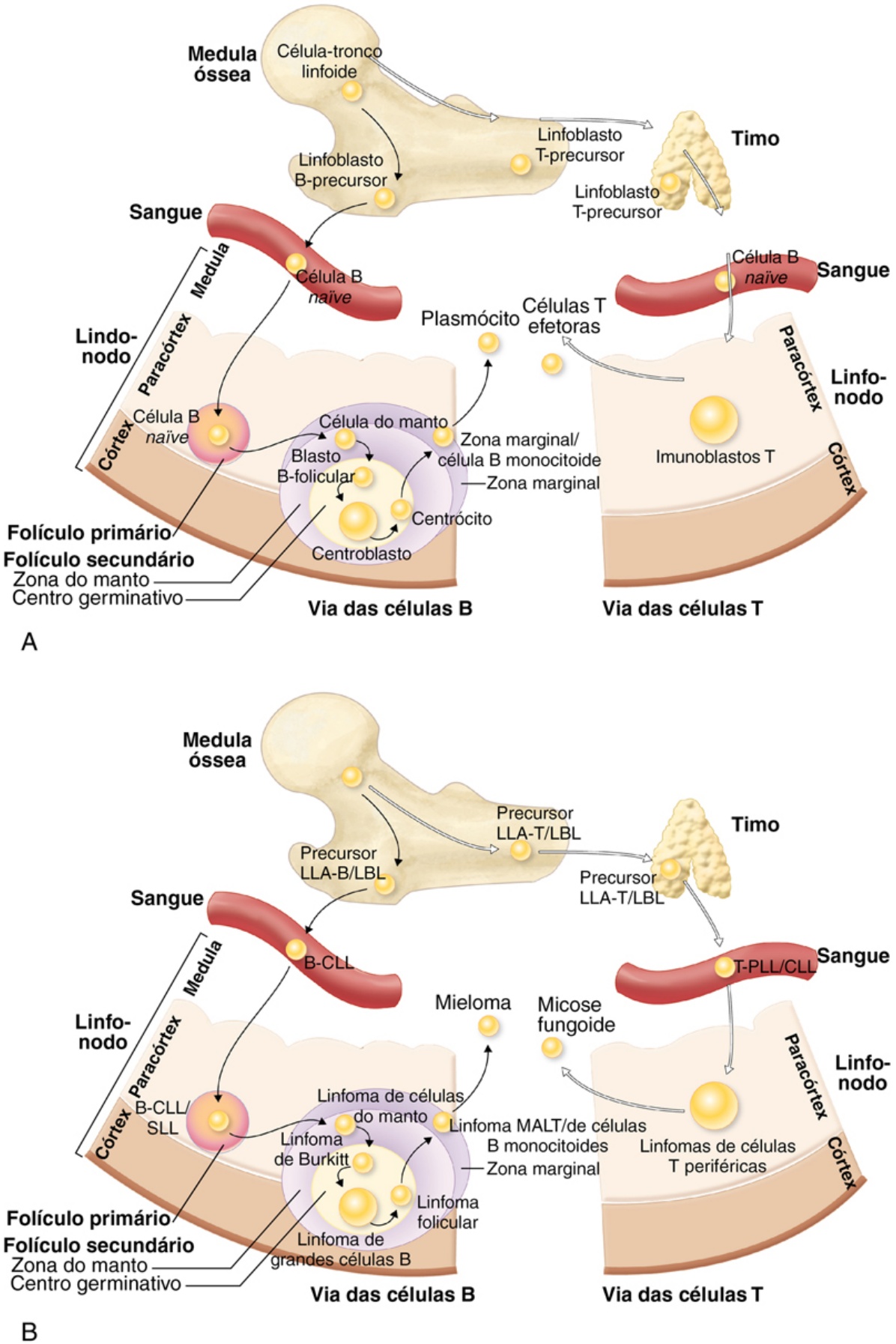

FIGURA 185-2 **Contrapartes normais postuladas para malignidades de células B e T atualmente reconhecidas.**
A, Esquema da diferenciação normal de células B e T. Células-tronco linfoides derivadas da medula óssea diferenciam-se em células B precursoras comprometidas ou em células T precursoras, que sofrem consequente maturação no timo. Esses precursores de células B ou T transformam-se em células B ou T não imunizadas, as quais circulam para os linfonodos. Após exposição a um antígeno, blastos B normais proliferam e são submetidos à subsequente diferenciação no centro germinativo do folículo secundário. O centro germinativo é cercado por uma zona do manto e uma zona marginal. As células B antígeno-específicas geradas no centro germinativo deixam o folículo e reaparecem na zona marginal. A partir daí os plasmócitos produtores de imunoglobulinas se acumulam na medula do linfonodo e, em seguida, partem para a periferia. A proliferação de células T antígeno-dependentes ocorre no paracórtex do linfonodo. Após a exposição antigênica células T maduras se tornam imunoblastos e, depois, células T efetoras antígeno-específicas que partem para a periferia. Estão demonstradas as contrapartes normais de vários neoplasmas de células B e T reconhecidos hoje em dia. **B,** Malignidades de células T e B derivadas de suas contrapartes normais ilustradas em **A.** LLA = leucemia linfoblástica aguda; LLC = leucemia linfocítica crônica; LLB = linfoma linfoblástico; MALT = tecido linfoide associado à mucosa; LLPC= linfoma linfocítico de pequenas células.

Tabela 185-2

Imunofenótipos típicos de linfomas não Hodgkin comuns

LINFOMA	CD20	CD3	CD10	CD5	CD23	OUTROS
Linfocítico de pequenas células	+	–	–	+	+	
Linfoplasmacítico	+	–	–	–	–	Ig+ citoplasmática
De zona marginal extranodal tipo MALT	+	–	–	–	–	
Zona marginal nodal	+	–	–	–	–	
Folicular	+	–	+	–		
De células do manto	+		–	+	–	Ciclina D1+
Difuso de grandes células B	+	–				
Mediastinal de grandes células B	+	–				
De Burkitt	+	–	+	–		TdT–
Linfoblástico de células T precursoras	–	+/–				TdT +, CD1a + / –, CD7+
De grandes células T anaplásico	–	+/–				CD30 +, CD15 –, EMA +, ALK+
De células T periféricas	–	+/–				Outras variáveis pan-T

ALK = cinase de linfoma anaplásico; EMA = antígeno epitelial de membrana; MALT = tecido linfoide associado à mucosa; TdT = transferase terminal de desoxinucleotídeo.

A transformação das células a partir do sistema imune normal em um linfoma reflete o aparecimento de anormalidades genéticas específicas. Em muitos casos os estudos citogenéticos identificam translocações cromossômicas que sustentam o desenvolvimento ou a progressão de um linfoma. Na maioria dos casos de linfoma não Hodgkin a ativação de proto-oncogenes é a principal anormalidade, mas, às vezes, translocações cromossômicas levam a fusões gênicas que codificam proteínas quiméricas. Além disso, alguns casos estão associados à deleção de genes supressores do tumor. Anormalidades genéticas específicas estão associadas a alguns subtipos específicos de linfoma não Hodgkin (Tabela 185-3). Tem-se tornado claro que o microambiente do tumor, a partir de células do sistema imunitário do hospedeiro, é importante para a sobrevivência das células do tumor e a resposta à terapia.[5,6]

Tabela 185-3

Translocações cromossômicas características de linfomas não Hodgkin (LNH)

SUBTIPO DE LNH	TRANSLOCAÇÃO	GENES ENVOLVIDOS	FREQUÊNCIA (%)
Difuso de grandes células B	t(3q27)	*BCL6*	35
	t(14;18)(q32;q21)	*IgH, BCL2*	15-20
	t(18;14)(q24;q32)	*MYC (c-Myc), IgH*	<5
De Burkitt	t(8;14)(q24;q32)	*MYC, IgH*	100% possuem uma destas, mais comumente t(8;14)
	t(8;22)(q24;q11)	*MYC, IgL*	
	t(2;8)(p12;q24)	*IgK, MYC*	
Folicular	t(14;18)(q32;q21)	*IgH, BCL2*	~90
De células do manto	t(11;14)(q13;q32)	*BCL1, IgH*	>90
ALCL	t(2;5)(p23;q35)	*ALK, NPM*	>80 de ALK + ALCL
MALT	t(11;18)(q21;q21)	*API2, MALT1*	35
	t(14;18)(q21;q32)	*IgH, MALT1*	20
	t(1;14)(p22;q32)	*BCL10, IgH*	10

ALCL = linfoma de grandes células anaplásico; ALK = cinase de linfoma anaplásico; MALT = tecido linfoide associado à mucosa.

Classificação

Há aproximadamente 100 anos a identificação da célula de Reed-Sternberg possibilitou definir o linfoma de Hodgkin (Cap. 186) como uma entidade distinta, enquanto outros linfomas foram incluídos sob o título de linfomas não Hodgkin. Na década de 1990 um sistema de classificação incorporando informações morfológicas, imunológicas, genéticas e clínicas (o Revised European-American Lymphoma Classification [REAL]) foi desenvolvido para identificar subgrupos clinicopatológicos que poderiam ser reconhecidos pelos clínicos. Subsequentemente esse sistema foi adotado em 2008 como classificação de linfomas da Organização Mundial da Saúde (OMS) (Tabela 185-4).[7]

Tabela 185-4

Classificação da organização mundial da saúde para os linfomas não Hodgkin (2008)

NEOPLASIAS LINFOIDES PRECURSORAS

Linfoma/leucemia B-linfloblásticos
Linfoma/leucemia T-linfoblásticas

NEOPLASIAS DE CÉLULAS B MADURAS

Leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células
Leucemia pró-linfocítica de células B
Linfoma esplênico da zona marginal
Leucemia de células pilosas
Linfoma/leucemia esplênica, inclassificável
Linfoma linfoplasmocítico
Doenças de cadeias pesadas
Neoplasias de células plasmocitárias
Linfoma de zona marginal extranodal do tecido linfoide associado à mucosa (linfoma MALT)
Linfoma da zona marginal nodal
Linfoma folicular
Linfoma central folicular cutâneo primário
Linfoma de células do manto
Linfoma de grandes células B difuso, NOS (ver Tabela 185-10 para as variantes e subtipos)
Linfoma de Burkitt
Linfoma de células B, inclassificável, com características intermediárias entre linfoma de grandes células B difuso e linfoma de Burkitt
Linfoma de células B, inclassificável, com características intermediárias entre linfoma de grandes células B difuso e linfoma de Hodgkin clássico

NEOPLASIAS DE CÉLULAS T E NK-MADURAS

Linfoma/leucemia/de células T do adulto
Linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal
Linfoma de células T associado à enteropatia
Linfoma de células T hepatoesplênico
Linfoma de células T do tipo paniculite subcutânea
Micose fungoide
Síndrome de Sézary
Distúrbios linfoproliferativos de células T $CD30^+$ primários cutâneos
Linfoma de células T periférico, NOS
Linfoma de células T angioimunoblástico
Linfoma de grandes células anaplásico, ALK-positivo
Linfoma de grandes células anaplásico, ALK-negativo

ALK = cinase de linfoma anaplásico; MALT = tecido linfoide associado à mucosa; NK = *natural killer*; NOS = sem outra categorização.

A classificação da OMS divide os linfomas com base na origem, a partir de células B ou T/NK e se os linfomas são derivados de células precursoras primitivas ou de células mais maduras "periféricas". Entidades clínicas e patológicas específicas foram identificadas dentro de cada um desses grupos. Nos Estados Unidos e na Europa de 85 a 90% dos linfomas não Hodgkin originam-se de células B.

O tipo mais frequente é o linfoma difuso de grandes células B, que representa 31% de todos os linfomas não Hodgkin em todo o mundo. O próximo tipo em frequência é o linfoma folicular, que representa 22% dos casos. É relativamente mais frequente na América do Norte e na Europa Ocidental e menos frequente na Ásia. Tipos mais incomuns, representando cada um entre 5 e 10% de todos os linfomas não Hodgkin, são os linfomas de zona marginal extranodal/MALT, os linfomas de células T periféricas, o linfoma linfocítico de células pequenas e o linfoma de células do manto. Outros tipos representam, cada um, menos de 2% de linfomas não Hodgkin observados nos Estados Unidos.

Os linfomas não Hodgkin identificados na classificação da OMS apresentam características clinicamente distintas (Tabela 185-5), de modo que um hematopatologista experiente é capaz de classificar com exatidão 85% dos pacientes, segundo os critérios da OMS, quando houver material adequado disponível. Alguns diagnósticos, como o do linfoma folicular, podem ser estabelecidos com um alto grau de exatidão sem estudos imunológicos ou genéticos. O diagnóstico de linfoma de células T não pode ser estabelecido com exatidão sem uma imunofenotipagem. Estudos citogenéticos e de genética molecular (hibridização fluorescente *in situ* ou FISH) podem ajudar a resolver diagnósticos diferenciais difíceis. Por exemplo, a translocação t(8;14) conduz a um diagnóstico positivo de um linfoma de Burkitt, enquanto a translocação t(11;14) com superexpressão de ciclina D1 pode confirmar o diagnóstico de linfoma de célula do manto (Tabelas 185-2 e 185-3).

Tabela 185-5

Características clínicas apresentadas pelos subtipos mais comuns de linfomas não Hodgkin

TIPO DE LINFOMA	IDADE MEDIANA (ANOS)	SEXO MASCULINO (%)	*ESTÁGIO (%)*		SINTOMAS B (%)	COMPROMETIMENTO DA MEDULA ÓSSEA (%)
			I	*IV*		
LINFOMAS DE CÉLULAS B						
Linfocítico de pequenas células	65	53	4	83	33	72
Linfoplasmacítico	63	53	7	73	13	73
De zona marginal extranodal tipo MALT	60	48	39	31	19	14
Zona marginal nodal	58	42	13	40	37	32
Folicular	59	42	18	51	28	42
De células do manto	63	74	13	71	28	64
Difuso de grandes células B	64	55	25	33	33	16
Mediastinal de grandes células B	37	34	10	31	38	3
De Burkitt	31	89	37	38	22	33
LINFOMAS DE CÉLULAS B/T PRECURSORAS						
Linfoblástico de células T precursoras	28	64	0	75	21	50
LINFOMAS DE CÉLULAS T						
De grandes células T anaplásico	34	69	19	39	53	13
De células T periféricas	61	55	8	65	50	36

Adaptada de Armitage JO, Weisenburger DD, for the Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. New approach to classifying non-Hodgkin lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. *J Clin Oncol*. 1998;16:2780-2795.

Sintomas B = febre, sudorese noturna e perda de peso; MALT = tecido linfoide associado à mucosa.

O uso de *microarrays* de DNA vem permitindo a identificação de grupos distintos de pacientes com linfoma difuso de grandes células B. Pacientes com linfomas histologicamente idênticos se dividem entre aqueles cujo padrão de expressão de genes tumorais se assemelha ao de células B normais de centros germinativos (GCB) e aqueles cujos tumores se assemelham a células B ativadas pós-centro germinativo (ABC), ou aqueles com padrões semelhantes ao verificado no linfoma de Hodgkin. Esse último padrão ocorre mais frequentemente em mulheres jovens que apresentam grandes massas mediastinais. O emprego de imuno-histoquímica para subdividir o linfoma difuso de células B grandes nos subtipos GCB e ABC é amplamente utilizado, mas não se correlaciona perfeitamente com resultados de *microarrays de* DNA.

Manifestações clínicas

A forma de apresentação mais comum do linfoma não Hodgkin é a linfadenopatia (Fig. 185-3 ; Cap. 168). Em muitos casos os pacientes notam uma adenopatia cervical, axilar ou inguinal e procuram orientação médica. Em geral os linfonodos são consistentes, indolores e não estão associados a uma infecção regional. Em outros pacientes a linfadenopatia que ocorre em locais como o mediastino ou o retroperitônio causa sintomas locais de compressão que levam o paciente ao médico. Dor torácica, tosse, síndrome da veia cava superior, dor abdominal ou lombar, compressão de medula óssea e sintomas de insuficiência renal, entre outros, são característicos.

FIGURA 185-3 Linfoma Não Hodgkin.
Apesar da vermelhidão da pele no linfonodo deste paciente, a lesão não apresentava dor. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Em geral os linfomas não Hodgkin estão associados a sintomas sistêmicos que podem levar ao diagnóstico. Os mais frequentes e classificados como sintomas B são febre, sudorese noturna e perda de peso inexplicável. Esses sintomas sem uma causa óbvia devem levar o médico a considerar o diagnóstico de linfoma. Outros sintomas menos característicos incluem fadiga, que está frequentemente presente no momento do diagnóstico caso o paciente seja questionado cuidadosamente, e prurido.

Essencialmente os linfomas não Hodgkin comprometem qualquer órgão no corpo, e o mau funcionamento desse órgão pode causar sintomas que levam ao diagnóstico. São exemplos os sintomas neurológicos com linfoma cerebral primário (Cap. 189), respiração curta com linfomas MALT no pulmão, dor epigástrica e vômitos com MALT gástrico ou linfomas difusos de grandes células do tipo B (Cap. 192), obstrução intestinal em linfomas de delgado (Cap. 193), massas testiculares com linfomas difusos de grandes células B (Cap. 200) e lesões cutâneas em linfomas cutâneos (Cap. 440). Muitos linfomas envolvem a medula óssea e, ocasionalmente, causam mieloftise extensa (Cap. 165) e insuficiência da medula óssea. Esses pacientes podem apresentar infecções, hemorragias e anemia.

Os linfomas não Hodgkin também se manifestam com uma série de anormalidades imunológicas. Por exemplo, anemia hemolítica autoimune (Cap. 160) e trombocitopenia imune (Cap. 172) podem ser as manifestações iniciais do linfoma não Hodgkin, especialmente no linfoma linfocítico de células pequenas/leucemia linfocítica crônica, mas também em outros subtipos, incluindo o linfoma difuso de grandes células B. As neuropatias periféricas (Cap. 420), frequentemente associadas a uma superprodução de proteína monoclonal, podem ser observadas em diversos subtipos, porém são mais características do linfoma linfoplasmacítico e também são vistas na síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M, sinais cutâneos [*skin*]) (Cap. 187). As complicações neurológicas paraneoplásicas dos linfomas não Hodgkin estão relacionadas com a polineuropatia desmielinizante, a síndrome de Guillain-Barré, a disfunção autonômica e a neuropatia periférica. Síndromes paraneoplásicas (Cap. 179) associadas ao linfoma não Hodgkin afetam pele (p. ex., pênfigo), rins (p. ex., glomerulonefrite) e diversos sistemas orgânicos (p. ex., vasculite, dermatomiosite e icterícia colestática).

O diagnóstico diferencial nos pacientes com linfoma não Hodgkin é amplo. Qualquer causa de linfadenopatia pode ser confundida com um linfoma não Hodgkin (Cap. 168). No entanto, resolve-se essa confusão por meio de uma biópsia apropriada. É extremamente importante reconhecer que o diagnóstico de um linfoma não Hodgkin deve ser considerado nos pacientes com formas de apresentações clínicas compatíveis, confirmando-se por meio de uma biópsia excisional adequada realizada por um hematopatologista experiente. Os pacientes só devem receber tratamento após a confirmação do diagnóstico por análise histológica e imuno-histoquímica. Isso também é verdadeiro para pacientes que alcançam a remissão completa com a terapia inicial; eles não devem ser tratados para recaída presumida com base em sintomas ou imagens anormais sem uma biópsia.

Diagnóstico

Cada novo paciente com linfoma não Hodgkin deve ser bem avaliado, de maneira sistemática (Tabela 185-6). Como distinções patológicas sutis podem alterar o tratamento, a questão mais importante no tratamento do linfoma não Hodgkin é estabelecer um diagnóstico preciso. As biópsias por punções de agulha fina podem ocasionalmente ser utilizadas para um diagnóstico primário, se a amostra for tratada de forma adequada. As biópsias por punções de agulha fina quase nunca são um

bom meio de diagnosticar um linfoma, pois impossibilitam o subtipo específico do diagnóstico de um linfoma não Hodgkin. Na maioria das vezes necessita-se (e prefere-se) uma biópsia excisional para o diagnóstico inicial; uma outra biópsia deve ser realizada se não houver material suficiente. É essencial rever o material coletado com um hematopatologista experiente.

Tabela 185-6

Avaliação típica de um paciente recém-diagnosticado com linfoma não Hodgkin

1. Biópsia para estabelecer o diagnóstico
2. Anamnese cuidadosa e exame físico
3. Avaliação laboratorial
   A. Hemograma completo
   B. Triagem bioquímica, incluindo níveis de lactato desidrogenase
4. Avaliação por imagem
   A. Tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve
   B. Tomografia por emissão de pósitrons
5. Biópsias adicionais
   A. Medula óssea
   B. Qualquer outro local suspeito, se os resultados da biópsia modificarem a terapia

Estadiamento e Sistemas Prognósticos

Depois do diagnóstico há necessidade de uma avaliação do estadiamento, para estimar o prognóstico e determinar o tratamento. O estadiamento requer anamnese cuidadosa e exame físico; hemograma completo; testes de funções hepática e renal; níveis de lactato desidrogenase sérica (LDH); imagens de tomografia computadorizada (TC) do tórax, abdome e pelve; e biópsia de medula óssea. As imagens por tomografia por emissão de pósitrons (PET) podem ser úteis para identificar regiões inicialmente comprometidas e, após o tratamento, para distinguir linfoma persistente de fibrose residual em massas observadas na TC. O sistema de estadiamento mais comum é a classificação da Ann Arbor, que separa os pacientes em quatro estágios com base na localização anatômica da doença (Tabela 185-7). Além disso, cada estágio se subdivide em categorias A (sem sintomas gerais definidos) e B (perda de peso inexplicável acima de >10% nos seis meses anteriores, temperatura inexplicável superior a >38° C ou sudorese noturna). Os locais conhecidos de doença devem ser reexaminados posteriormente, a fim de avaliar a resposta ao tratamento.

Tabela 185-7

Estadiamento dos linfomas não Hodgkin

ESTÁGIO	DESCRIÇÃO
I	Envolvimento de apenas uma região linfonodal (I) ou um único órgão ou localização extralinfática (I_E)
II	Comprometimento de ≥2 regiões linfonodais no mesmo lado do diafragma (II) ou comprometimento localizado de um órgão ou locais extralinfáticos e ≥1 região linfonodal no mesmo lado do diafragma (II_E)
III	Comprometimento de regiões linfonodais em ambos os lados do diafragma (III), o qual pode ser acompanhado também pelo comprometimento localizado de um órgão ou sítio extralinfático (III_E) ou pelo comprometimento do baço (III_S) ou ambos (III_{SE})
IV	Comprometimento difuso ou disseminado de ≥1 órgão ou tecido extralinfático, com ou sem a presença de linfonodo aumentado
Subtipos	
A	Sem sintomas "B"
B	Sintomas B: perda de peso inexplicável ≥10% do peso corpóreo há seis meses, febre não esclarecida com temperatura >38° C ou sudorese noturna.

Adaptada de Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, *et al*. Report of the Committee on Hodgkin Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971;31:1860-1861.

Embora uma ampla variedade de fatores do paciente (p. ex., a idade, os sintomas, o nível de LDH) e fatores tumorais (p. ex., magnitude, padrão de expressão gênica, taxa de proliferação) possa afetar os resultados do tratamento, dois sistemas de prognóstico podem ajudar na escolha da terapia e determinação de um prognóstico preciso. O International Prognostic Index (IPI; Tabela 185-8) é o método mais amplamente utilizado para prever o resultado do tratamento e a sobrevida. O IPI é baseado em cinco fatores adversos (idade >60 anos, desempenho ≤2, nível de LDH sérico elevado, dois ou mais locais extranodais da doença, estágio III ou IV de Ann Arbor), que são somados para dar a pontuação. Esse índice foi desenvolvido para pacientes com linfoma agressivo difuso (predominantemente para linfomas de grandes células B difusos), mas pode ser utilizado para prever o resultado do tratamento com qualquer subtipo. Em pacientes jovens, um índice abreviado que considera apenas o estado de desempenho reduzido, o nível elevado de LDH sérico e o estágio clínico alto pode ser aplicado. Como os pacientes com linfoma folicular raramente têm um estado de desempenho reduzido ou um grande número de locais extraganglionares, foi desenvolvido um índice alternativo denominado Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) que substitui mais de quatro áreas nodais de envolvimento e uma hemoglobina inferior a 12 g/dL como critérios de teste, e prediz um pouco melhor o resultado do tratamento no linfoma folicular.

Tabela 185-8

Índice prognóstico internacional

CATEGORIA	ESCORE DO ÍNDICE PROGNÓSTICO INTERNACIONAL (N° DE FATORES DE RISCO)
TODOS OS PACIENTES*	
Baixo	0 ou 1
Intermediário baixo	2
Intermediário alto	3
Alto	4 ou 5
ÍNDICE AJUSTADO PELA IDADE, PACIENTES ≤60 ANOS†	
Baixo	0
Intermediário baixo	1
Intermediário alto	2
Alto	3

Adaptada de Shipp M, Harrington D, Anderson J, *et al*. A predictive model for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329:987-994.

LDH = lactato desidrogenase.

* Fatores adversos a todos pacientes: idade >60 anos, ↑LDH, escore de desempenho 2 a 4, >1 local extranodal, estágio Ann Arbor III ou IV.

† Fatores adversos para pacientes ≤60 anos: ↑LDH, escore de desempenho 2 a 4, estágio Ann Arbor III ou IV.

Têm sido desenvolvidos outros índices de prognóstico para o linfoma de células do manto e os linfomas de células T periféricos.

Tratamento

Os linfomas podem se comportar de modo indolente ou agressivo. O comportamento de muitos desses tumores é distinto, mas dentro de cada categoria o comportamento está geralmente influenciado pelos locais de doença, volume do tumor e desempenho do paciente. Alguns linfomas indolentes são tratáveis, ao menos no início, com observação, ao passo que os linfomas agressivos necessitam de tratamento o mais breve possível (Cap. 189). É importante considerar três questões antes de iniciar a terapia: (1) o tratamento apresenta potencial curativo? (2) O tratamento é capaz de prolongar a sobrevida? (3) O tratamento vai aliviar os sintomas?

Tipos específicos de linfomas não hodgkin

Linfoma de Células T e B Precursoras

Esses tumores são infiltrados nodais ou de outros tecidos sólidos com células morfológica e imunofenotipicamente idênticas às células imaturas vistas na leucemia linfoblástica aguda por células B ou T (Cap. 183). Os pacientes que apresentam predominantemente doença em linfonodos com comprometimento mínimo ou ausente na medula óssea são, com frequência, classificados como portadores de *linfoma linfoblástico*, ao passo que aqueles pacientes com mais de 25% de células neoplásicas na medula são classificados como portadores de *leucemia linfoblástica.* Essas distinções são arbitrárias e refletem o estágio da doença, e não diagnósticos diferentes. Esses tumores são muito mais comuns nas crianças do que nos adultos.

Os linfomas de células B precursoras são tumores que frequentemente se manifestam como sólidos, com comprometimento da pele e dos ossos, enquanto os tumores de células T frequentemente se manifestam como uma massa de mediastino em jovens do sexo masculino. O comprometimento do sistema nervoso central é comum. Aproximadamente 90% dos pacientes que se apresentam com linfoma linfoblástico têm um fenótipo de células T, enquanto cerca de 85% de pacientes que se apresentam com leucemia linfoblástica aguda (LLA) têm um fenótipo de células B precursoras. Características prognósticas adversas são comprometimento do SNC, doença no estágio IV e alto nível de LDH.

Tratamento

Normalmente tratam-se pacientes portadores de linfoma linfoblástico de células T ou linfoma linfoblástico de células B precursoras com regimes esquematizados, conforme os usados para leucemia linfoblástica (Cap. 183). Esses esquemas frequentemente contêm citarabina e metotrexato em doses altas e, em geral, incluem um tratamento de manutenção prolongado. A profilaxia do SNC com quimioterapia intratecal, metotrexato em doses altas ou radioterapia do crânio também é, muitas vezes, um componente desses esquemas.

Linfomas de Células B Maduras

Linfoma linfocítico de pequenas células e leucemia linfocítica crônica

O *linfoma linfocítico de pequenas células* é definido como uma infiltração linfonodal ou em outro tecido, morfológica e imunofenotipicamente idêntica ao infiltrado encontrado na leucemia linfocítica crônica (Cap. 184). Os pacientes costumam ser assintomáticos, e o diagnóstico é normalmente estabelecido quando se realizam exames de sangue por outros motivos. Os pacientes apresentam com frequência linfadenopatia ou esplenomegalia. A fadiga é comum. Pode haver hipogamaglobulinemia e aumento na suscetibilidade à infecção.

Um prognóstico ruim se associa a estágio avançado e sintomas sistêmicos, expressão de níveis altos de CD38 e ZAP-70 em células tumorais, ausência de rearranjo dos genes da cadeia pesada de imunoglobulinas e anormalidades genéticas, como del(17p) e del(11q). Até 10% dos pacientes apresentam transformação para linfoma difuso de grandes células B (síndrome de Richter), o qual está associado a um prognóstico ruim.

O tempo médio de sobrevida é acima de dez anos para pacientes sem características adversas, e esses pacientes podem ser com frequência acompanhados inicialmente por observação. A terapia é necessária para pacientes que têm sintomas sistêmicos, para aqueles com linfadenopatia ou esplenomegalia rapidamente progressiva ou sintomática e para aqueles que desenvolvem citopenias.

Tratamento

O tratamento deve ser personalizado, uma vez que é pouco provável que a terapia seja curativa e os pacientes são, em geral, idosos. Um regime constituído por fludarabina em combinação com ciclofosfamida e rituximabe (FCR) (Tabela 185-9) tem uma alta taxa de remissão completa e é com frequência utilizado nos Estados Unidos para pacientes relativamente jovens, com bom estado geral.[A1] Fludarabina com rituximabe ou a combinação de clorambucil e obinutuzumabe é utilizada em pacientes idosos.[A2] Bendamustina mais rituximabe (B-R) é uma combinação ativa. É mais bem tolerada, mas tem uma taxa de resposta mais baixa do que o FCR.[A3] O imunomodulador lenalidomida também é um agente ativo. Os inibidores da via de receptores de células B, ibrutinibe e idelalisibe, são novos agentes orais altamente ativos que podem transformar o tratamento desse linfoma.[8] O transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico pode ser curativo, mas poucos pacientes são candidatos a essa abordagem.

Tabela 185-9

Regimes de quimioterapia combinada para linfomas não Hodgkin

REGIME	DOSE	DIAS DE ADMINISTRAÇÃO	FREQUÊNCIA
R-CHOP			**A CADA 21 DIAS**
Ciclofosfamida	750 mg/m^2 IV	1	
Doxorrubicina	50 mg/m^2 IV	1	
Vincristina	1,4 mg/m^2 IV*	1	
Prednisona, dose fixa	100 VO	1-5	
Rituximabe	375 mg/m^2 IV	1	
R-EPOCH§			**A CADA 21 DIAS**
Etoposídeo	50 mg/m^2/dia IV¶	1-4	
Doxorrubicina	10 mg/m^2/dia IV¶	1-4	
Vincristina	0,4 mg/m^2/dia IV¶	1-4	
Ciclofosfamida	750 mg/m^2 IV	5	
Prednisona	60 mg/m^2 duas vezes ao dia VO	1-5	
Rituximabe	375 mg/m^2 IV	1	
R-CVP			**A CADA 21 DIAS**
Ciclofosfamida	1.000 mg/m^2 IV	1	
Vincristina	1,4 mg/m^2 IV*	1	
Prednisona, dose fixa	100 mg VO	1-5	
Rituximabe	375 mg/m^2 IV	1	
FCR			**A CADA 28 DIAS**
Fludarabina	25 mg/m^2 IV	1-3	
Ciclofosfamida	250 mg/m^2 IV	1-3	
Rituximabe	375 mg/m^2	1	
B-R			**A CADA 28 DIAS**
Bendamustina	90 mg/m^2 IV	1-2	
Rituximabe	375 mg/m^2 IV	1	

* Geralmente a dose de vincristina é limitada a um total de 2 mg.

§ Doses são ajustadas com base na mielossupressão com o ciclo anterior.

¶ Infusão contínua.

Os pacientes podem desenvolver trombocitopenia autoimune (Cap. 172), neutropenia autoimune (Cap. 167) e aplasia das hemácias (Cap. 165). Esses distúrbios costumam responder ao tratamento com corticosteroides, imunoglobulina intravenosa, rituximabe ou esplenectomia, conforme usados em pacientes sem linfoma estabelecido.

Linfoma da zona marginal extranodal/linfoma associado a tecido linfoide das mucosas (linfoma MALT)

Os linfomas MALT são tumores indolentes que se originam em associação a células epiteliais e são vistos mais frequentemente no trato gastrointestinal, nas glândulas salivares, na mama, na tireoide, na órbita, na conjuntiva, na pele e no pulmão. A maioria dos casos se encontra no estágio I ou II ao diagnóstico, apesar de que, em algumas séries, até 30% possam apresentar disseminação para a medula óssea ou outros locais. Esses linfomas costumam permanecer localizados por longos períodos de tempo. O tratamento local com cirurgia ou radioterapia pode curar uma alta proporção desses tumores. Trata-se a doença disseminada de maneira semelhante ao linfoma folicular (veja discussão adiante).

Os linfomas MALT gástricos são frequentemente associados à infecção pelo *H. pylori*. Cerca de 75% dos pacientes atingem a remissão após a erradicação do *H. pylori*, e mais de 90% permanecem em remissão por longos períodos de tempo. Os não respondedores são mais propensos a ter invasão da submucosa, detectável por ultrassonografia endoscópica. Aproximadamente 25% progridem, dos quais cerca de 25% evoluem para linfoma difuso de grandes células B. A resposta à antibioticoterapia é menor quando a invasão é mais profunda, existe acometimento linfonodal ou quando há a translocação cromossômica t(11;18).

Tratamento

Às vezes os pacientes apresentam tumores em mais de um local extranodal, e essas localizações podem ser tratadas localmente com sucesso. Os pacientes assintomáticos podem ser monitorados atentamente sem uma terapia, até que os sintomas progridam. Os pacientes com sintomas podem ser tratados com rituximabe, quimioterapia com agente único ou combinações.[A4] Trata-se o linfoma MALT gástrico não responsivo aos antibióticos com radioterapia, rituximabe como agente único (semelhante ao seu uso em linfoma folicular) ou com várias outras formulações tradicionais de quimioterapia combinada (Tabela 185-9).[9]

Linfoma folicular

O linfoma folicular compreende a maioria de linfomas indolentes ou de "baixo grau" nos Estados Unidos. O linfoma folicular se divide em três graus baseados na proporção de grandes células transformadas (centroblastos).

Os pacientes com linfoma folicular costumam ser assintomáticos. A queixa inicial mais comum é a linfadenopatia indolor. Alguns pacientes podem apresentar tosse ou dispneia relacionada com comprometimento pulmonar ou mediastinal, ou pode haver efusão pleural. Outros pacientes têm sintomas de dor abdominal ou plenitude relacionada com a doença subdiafragmática ou esplênica. Uma minoria dos pacientes apresenta sintomas sistêmicos de febre, suores noturnos ou perda de peso.

O comportamento clínico e o tratamento do linfoma folicular grau 1 e 2 são idênticos, e são discutidos nesta seção. Alguns linfomas foliculares de grau 3 apresentam um curso clínico mais agressivo e são tratados de forma semelhante ao linfoma difuso de grandes células B (ver adiante). Essa distinção entre grau 3a (comportamento indolente) e 3b (comportamento agressivo) baseia-se na presença ou ausência de centroblastos, embora a separação possa não ser reprodutível entre patologistas. Devido a isso, somos favoráveis ao tratamento de todos os pacientes com linfoma folicular de grau 3 como linfoma difuso de grandes células B.

Tratamento

Doença localizada

Aproximadamente 5 a 15% dos pacientes apresentam doença localizada (estágio I ou doença mínima no estágio II) no diagnóstico. Em geral, esses pacientes são tratados com radioterapia com campo restrito, e a maioria das séries descreve taxas de sobrevida livre de doença em dez anos de cerca de 50% e taxas globais de sobrevida de 60 a 70%.[10] Algumas séries retrospectivas apresentaram melhor evolução quando a quimioterapia mais rituximabe foi associada à radioterapia.[11]

Doença avançada

A maioria dos pacientes com linfoma folicular apresenta doença extensa no momento do diagnóstico. O tempo médio de sobrevida desses pacientes melhorou após a adição do rituximabe, e é agora de 10 a 20 anos. A regressão espontânea foi descrita. Cerca de 30 a 50% dos pacientes podem apresentar uma transformação para uma histologia mais agressiva, normalmente linfoma difuso de grandes células B. A transformação costuma ser associada a novos sintomas sistêmicos e linfadenopatia rapidamente progressiva, normalmente seguindo um curso clínico agressivo e possuindo um prognóstico ruim.

Os pacientes assintomáticos, especialmente os mais idosos ou os pacientes com outras patologias clínicas, podem ser normalmente tratados apenas com observação. Estudos prospectivos demonstraram que essa abordagem não influencia a sobrevida global, e os pacientes podem às vezes ser observados por longos períodos antes de haver necessidade de tratamento.[A5]

A maioria dos pacientes portadores de linfoma folicular eventualmente precisa de tratamento devido a sintomas sistêmicos, linfadenopatia progressiva ou sintomática, esplenomegalia, efusões ou citopenias. Em pacientes idosos não candidatos a regimes intensivos de quimioterapia e naqueles que preferem evitar os efeitos colaterais dos regimes padrão de quimioterapia, o agente rituximabe, na dosagem de 375 mg/m^2, administrado individualmente, uma vez por semana, via intravascular, com duração de quatro semanas consecutivas, proporciona uma taxa de resposta objetiva acima de 50%. A duração mediana da resposta é de aproximadamente um a dois anos para pacientes que não recebem terapia adicional, mas a resposta pode ser estendida com a administração continuada de rituximabe uma vez a cada dois meses ou com a repetição das quatro doses iniciais a cada seis meses. Quando o rituximabe é combinado com os esquemas de quimioterapia padrão (Tabela 185-9), a taxa de resposta, a duração da resposta e a sobrevida provável são mais elevadas do que com somente a quimioterapia.[A6] [A7] A manutenção com rituximabe é amplamente utilizada e prolonga a duração da remissão.[A7] [A8]

Tratamento de resgate

A maioria dos pacientes responde à quimioterapia inicial. No entanto, o linfoma folicular, por fim, recorre na maioria dos pacientes com a doença no estágio avançado. Em geral os pacientes que apresentam uma recidiva respondem à terapia adicional, embora a duração da resposta gradativamente comece a encurtar com repetidos cursos de terapia. Alguns pacientes respondem aos anticorpos radiomarcados tositumomabe ou ibritumomabe. A terapia de radiação pode também ser útil para pacientes com uma doença sintomática localizada.

Remissões prolongadas têm sido observadas após o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. O transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico pode curar alguns pacientes com linfoma folicular recidivado.

Linfoma de células do manto

O linfoma de células do manto é um tumor de células B formado por pequenas células linfoides que lembram o linfoma linfocítico de pequenas células ou o linfoma folicular. É mais comum em pacientes idosos e está geralmente avançado ao diagnóstico. Os pacientes do sexo masculino são os mais afetados, e a doença extranodal, especialmente o comprometimento da medula óssea, do anel de Waldeyer e do trato gastrointestinal, é comum. O linfoma de células do manto é a causa mais comum de polipose linfomatosa múltipla, e muitos oncologistas recomendam analisar o trato gastrointestinal com endoscopia durante a avaliação inicial.

Alguns pacientes se apresentam com envolvimento do sangue periférico, assim como da medula óssea, com um quadro clínico que se assemelha ao da leucemia linfocítica crônica (Cap. 184). Os linfócitos nas duas patogenias são CD5$^+$, mas a t(11:14) e a superexpressão de ciclina D1 vista no linfoma de células do manto geralmente permitem um diagnóstico preciso.

A sobrevida média de linfoma de células do manto tem melhorado significativamente com as novas terapias. Alguns pacientes podem ter um curso indolente sem terapia inicial — particularmente aqueles com uma apresentação leucêmica. Os pacientes têm mau resultado quando tratados com os mesmos regimes utilizados para linfoma difuso de grandes células B. Regimes semelhantes aos utilizados para o linfoma de Burkitt e linfoma linfoblástico são eficazes. A combinação de bendamustina mais rituximabe e regimes que incorporam altas doses de citarabina é eficaz. A terapia de manutenção com rituximabe parece prolongar a duração da remissão.[A9] O transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas para os pacientes na primeira remissão é amplamente usado.[12] Vários novos agentes, incluindo lenalidomida, bortezomibe e o inibidor da tirosina cinase Bruton, o ibrutinibe,[13] são muito eficazes e podem se tornar parte da terapia padrão. O transplante alogênico pode ser curativo, mas está associado a considerável morbidade e mortalidade.

Linfoma de grandes células b difuso

Este tumor é o tipo mais comum dos linfomas não Hodgkin, mas sua morfologia e suas características genéticas são heterogêneas. Os sinais e sintomas se assemelham aos de outros subtipos, embora exista maior probabilidade de que os pacientes apresentem sintomas B ou sintomas locais do tumor do que os pacientes portadores de linfoma folicular.

A classificação da OMS de linfomas não Hodgkin identificou diversas variações e subtipos de linfoma de grandes células B difuso (Tabela 185-10). Muitos deles são subtipos histológicos ou genéticos ou variantes para os quais o tratamento é o mesmo que o método padrão para o linfoma de grandes células B difuso. Outros subtipos apresentam síndromes clínicas incomuns ou problemas terapêuticos específicos.

Tabela 185-10

Linfoma de grandes células B difuso, variantes e subtipos

Linfoma de grandes células B difuso, sem outra categorização (NOS)
Variantes morfológicas comuns
Centroblástica
Imunoblástica
Anaplásica
Subgrupos imuno-histoquímicos
$CD5^+$ DLBCL
Semelhantes a células B de centro germinativo (GCB)
Não semelhantes a células B de centro germinativo (não GCB)
Linfoma de grandes células B difuso, subtipos
Linfoma de grandes células B rico em histiócito/célula T
DLBCL primário do SNC
DLBCL cutâneo primário, tipo perna
DLBCL VEB-positivo de pacientes idosos
Outros linfomas de grandes células B
Linfoma de grandes células B mediastinal (tímico)
Linfoma de grandes células B intravascular
DLBCL associado à inflamação crônica
Linfomatoide granulomatoso
Linfoma de grandes células B ALK-positivo
Linfoma plasmablástico
Linfoma de grandes células B ligado ao HHV-8 associado à doença multicêntrica de Castleman
Linfoma primário de efusão

ALK = cinase de linfoma anaplásico; SNC = sistema nervoso central; DLBCL = linfoma difuso de grandes células B; VEB = vírus Epstein-Barr; HHV = herpesvírus humano.

Tratamento

Doença localizada

Até 30% dos pacientes com linfoma difuso de grandes células B apresentam doença no estágio I ou doença mínima no estágio II. Ocasionalmente esses pacientes podem ser curados com radioterapia, mas a modalidade associada de tratamento é mais eficaz. Nos Estados Unidos a maioria dos pacientes é tratada com R-CHOP. Alguns pacientes podem ser tratados com um menor número de ciclos de quimioterapia, se a radioterapia estiver incluída. Para os pacientes com doença volumosa é geralmente utilizado um ciclo completo de quimioterapia. Alguns clínicos defendem o uso de PET para encurtar a duração da terapia ou eliminar a necessidade de radioterapia em pacientes com resposta completa.

Doença avançada

R-CHOP é o regime mais utilizado para adultos de todas as idades com linfoma difuso de grandes células B em estágio avançado. Entre os pacientes com idade superior a 60 anos 75% atingem uma resposta completa, com uma taxa de sobrevida em dez anos sem progressão de doença, de 36,5% e uma taxa de sobrevida global em dez anos de 43,5%. Em pacientes mais jovens o resultado é melhor.[A10] Em pacientes mais jovens R-EPOCH e o regime intensivo R-ACVBP podem produzir resultados superiores.[A11] O transplante autólogo na primeira remissão pode beneficiar os pacientes de muito alto risco.[A12]

Tratamento de resgate

Diversos esquemas quimioterápicos foram desenvolvidos para os pacientes que recidivam após atingir uma remissão com a quimioterapia inicial. Esses esquemas frequentemente contêm agentes como cisplatina, citarabina, etoposídeo, carboplatina e ifosfamida. Observam-se taxas de resposta acima de 50% com essas associações, embora não mais de 10% dos pacientes atinjam uma sobrevida livre de doença em longo prazo. O tratamento com altas doses, seguido pelo transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo, tornou-se o tratamento de eleição para os portadores de linfomas difusos de grandes células B reincidentes. Aproximadamente 20 a 50% desses pacientes atingem uma sobrevida livre de doença no longo prazo, dependendo da sua resposta à quimioterapia de resgate convencional.[A13] Vários novos fármacos, como a lenalidomida e o ibrutinibe, parecem beneficiar particularmente os pacientes com o subtipo ABC.

Subtipos de Linfoma de Grandes Células B Difuso

O *linfoma de grandes células B primário* do mediastino origina-se no timo e é mais frequente em mulheres jovens. Este subtipo compartilha características genéticas com o linfoma de Hodgkin clássico. Esta entidade distingue-se pela presença de uma massa de mediastino que, em geral, causa sintomas de tosse, dor torácica ou síndrome da veia cava superior. Uma massa muito volumosa (>10 cm) ou a existência de uma efusão pleural maligna está associada a um prognóstico ruim. O linfoma mediastinal de grandes células B é tratado com os mesmos esquemas de quimioterapia utilizados para linfoma de grandes células B difuso, seguido, em alguns casos, por radioterapia de consolidação.[14] O prognóstico é semelhante ao de outros linfomas de grandes células B difuso. As recidivas costumam ser frequentes e ocorrem em locais extranodais, como SNC, pulmões, trato gastrointestinal, fígado, ovários e rins.

O *linfoma de grandes células B intravascular* é um tumor agressivo causado por células que infiltram o lúmen dos pequenos vasos sanguíneos. Costuma haver um comprometimento extranodal disseminado. Déficits neurológicos focais e alterações do estado mental são comuns. Diagnostica-se a maioria dos casos em autópsia, apesar de respostas duráveis aos esquemas quimioterápicos terem sido descritas.

O *linfoma primário de efusão pleural* está associado ao HHV-8 e é encontrado nos pacientes infectados pelo HIV e outros pacientes imunossuprimidos. As efusões ocorrem nas cavidades serosas, não sendo notadas linfadenopatias periféricas. O prognóstico é reservado, apesar da quimioterapia.

O *linfoma plasmablástico* é comumente visto em pacientes com HIV e frequentemente apresenta envolvimento de estruturas da cabeça e pescoço. Esse tumor não expressa CD20, e assim não se beneficia com o tratamento por rituximabe.

O *linfoma primário cutâneo de grandes células B difuso* da perna é uma de duas apresentações do linfoma de células B na pele. Esse tumor ocorre principalmente em pacientes mais velhos e segue um curso agressivo. Esse tumor deve ser diferenciado do linfoma central folicular cutâneo primário, que também pode ser diagnosticado como um linfoma cutâneo de grandes células B difuso, mas segue um curso indolente e requer apenas um tratamento local.

Linfomas "*double-hit*" e "*gray zone*" são entidades descritas recentemente. Os linfomas *double-hit* têm arranjos de *Myc* em combinação com *Bcl-2* e/ou *Bcl-6*. Eles têm mau desfecho quando tratados com regimes padrão de quimioterapia. Linfomas *gray-zone* incluem aqueles com características intermediárias entre linfoma de células B grandes difusas e o linfoma de Burkitt e aqueles com características intermediárias entre linfoma de células B grandes difusas mediastinais e o linfoma clássico de Hodgkin.

Linfoma de burkitt

O linfoma de Burkitt é um linfoma agressivo de células B, sendo mais comum em crianças e pessoas imunossuprimidas do que em adultos saudáveis (veja adiante). Costuma haver um comprometimento extranodal disseminado. Na maior parte das vezes observa-se a forma endêmica do linfoma de Burkitt em crianças da África equatorial. O comprometimento dos ossos da mandíbula é comum nesta forma. Nota-se a forma esporádica do linfoma de Burkitt com maior frequência em crianças dos Estados Unidos, sendo o sexo masculino o mais afetado. Muitas vezes tanto as crianças quanto os adultos apresentam doença abdominal volumosa, podendo comprometer rins, ovários e mama. Há comprometimento da medula óssea em um terço dos casos.

Tratamento

Os tumores podem progredir rapidamente, de modo que o tratamento deve ser iniciado assim que possível. A síndrome de lise tumoral acontece devido à presença de doença volumosa, da alta taxa de proliferação do tumor e da extrema sensibilidade do tumor à quimioterapia. Em geral os pacientes são tratados com esquemas terapêuticos especializados de alta intensidade, incluindo rituximabe, e de relativa curta duração.[16] O tratamento com o esquema R-CHOP utilizado para o linfoma de grandes células B difuso tem um resultado pobre. Há necessidade de realizar uma profilaxia do SNC com quimioterapia intratecal ou com altas doses de metotrexato. Há relatos de taxas de cura acima de 50% com o tratamento apropriado. Têm sido descritos excelentes resultados com R-EPOCH.

Tipos raros de linfoma de células B

Diversos tipos raros de linfoma apresentam características clínicas distintas.

O *linfoma linfoplasmocítico* é indolente e compromete com frequência medula óssea, sangue periférico e baço. Geralmente os pacientes apresentam uma paraproteína imunoglobulina M (IgM) (e assim poderiam ser diagnosticados com macroglobulinemia de Waldenström), que leva a sintomas de hiperviscosidade, fenômenos autoimunes ou neuropatias (Cap. 187). A plasmaférese pode aliviar os sintomas de hiperviscosidade. A quimioterapia com agentes alquilantes, a quimioterapia de combinação ou a fludarabina podem todas ser usadas em combinação com rituximabe.[A14] Agentes mais recentes como o bortezomibe e ibrutinibe são ativos.

O *linfoma esplênico da zona marginal* é indolente, geralmente se manifesta com esplenomegalia e linfocitose. Uma gamopatia monoclonal é frequentemente encontrada. Linfadenopatia periférica não é comum. A anemia e a trombocitopenia podem responder à esplenectomia. A quimioterapia com agentes individuais ou combinações com base em antraciclina pode ser útil, e quando o linfoma está associado à hepatite C a terapia antiviral pode ser eficaz. Respostas ao interferon foram descritas. Esse linfoma parece ser particularmente sensível ao rituximabe.

Linfoma da célula B nodal da zona marginal é uma doença indolente, que é geralmente associada à linfadenopatia generalizada. O tratamento e o prognóstico são semelhantes aos do linfoma folicular, e é geralmente tratado de modo semelhante.

A *doença imunoproliferativa do intestino delgado*, uma doença vista com mais frequência no Oriente Médio, começa como um processo policlonal e pode progredir para um linfoma de grandes células B. O processo é normalmente associado à infecção por *C. jejuni*. No início da doença os pacientes podem apresentar respostas aos antibióticos e o linfoma franco pode responder aos regimes de quimioterapia de combinação.

Linfomas de Células T Maduras (Linfomas de Células T Periféricos)

Linfomas de células T periféricos (ou maduros) são neoplasmas das células T pós-tímicas, e incluem distúrbios relativamente indolentes como a micose fungoide e doenças linfoproliferativas cutâneas $CD30^+$, mas a maioria dos pacientes diagnosticados com linfoma de células T periféricas tem uma neoplasia bastante agressiva. Os linfomas de células T periféricos representam apenas 10% dos linfomas não Hodgkin que ocorrem nos Estados Unidos. Infelizmente, o tratamento para esses linfomas não progrediu tão rapidamente quanto os tratamentos para linfomas de células B.[17]

Micose fungoide

A micose fungoide (frequentemente chamada de *linfoma cutâneo de células T*) é uma neoplasia indolente, mais comum em pessoas de meia-idade e adultos mais idosos.[18] Em geral progride lentamente, evoluindo de manchas ou placas isoladas até placas disseminadas espessadas e, depois, para múltiplos tumores cutâneos que ulceram (Cap. 440). Um subgrupo de pacientes pode se apresentar com eritrodermia generalizada e células tumorais circulantes, uma forma de apresentação chamada de *síndrome de Sézary*. O comprometimento de linfonodos e o visceral costumam ocorrer tardiamente na evolução da doença.

Tratamento

A radioterapia cutânea pode ser curativa para os pacientes com manchas ou placas em estágio limitado se os campos de radiação não forem grandes. Os pacientes portadores de doença inicial (<10% de superfície corporal) são frequentemente tratados com terapia cutânea, como radiação ultravioleta, esteroides tópicos ou mostarda nitrogenada tópica.

Frequentemente os pacientes portadores de doença mais avançada se beneficiam de um tratamento em toda a pele com feixes eletrônicos ou fotoforese extracorpórea. Os tratamentos clínicos incluem interferon-α, retinoides, anticorpos monoclonais, inibidores da histona desacetilase (vorinostat, depsipeptídeo) e agentes quimioterápicos citotóxicos tradicionais;[A15] no entanto, esses tratamentos em geral são paliativos. Os resultados com transplantes de células-tronco hematopoiéticas autólogos são normalmente ruins, embora os transplantes de células-tronco alogênicos proporcionem resultados promissores em alguns casos.

Leucemia/linfoma de células t adultas

Geralmente a leucemia/linfoma de células T do adulto está associada a uma infecção pelo HTLV-I (Cap. 378), sendo encontrada com maior frequência no sul do Japão e no Caribe. A maioria dos pacientes infectados é assintomática, e o risco de desenvolver a leucemia/linfoma de células T do adulto é de aproximadamente 3%.

Os pacientes podem apresentar leucemia aguda, linfoma agressivo ou doença linfoproliferativa indolente. Aqueles com doença agressiva apresentam linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia, infiltração cutânea e hipercalcemia. Muitos pacientes apresentam células tumorais circulantes com um núcleo em aspecto de "flor" ou "trevo".

Tratamento

Os pacientes portadores de doença indolente podem ser acompanhados sem tratamento. Em geral trata-se a doença agressiva com combinações quimioterápicas, mas não existe consenso com relação ao melhor esquema.[A16] A taxa de sobrevida em cinco anos tem sido historicamente abaixo de 10%, porém estudos recentes têm demonstrado melhores progressos.

Distúrbios linfoproliferativos cutâneos $CD30^+$

Esses distúrbios representam uma gama de doenças que podem apresentar aspectos histológicos semelhantes e manifestações clínicas que se sobrepõem. As decisões sobre tratamentos são baseadas no comportamento clínico das lesões. Esses linfomas contêm CD30, mas não sintetizam a proteína cinase de linfoma anaplásico (ALK) (ver adiante).

A *papulose linfomatoide* é uma disfunção clonal "histologicamente maligna", consistindo em pápulas eritematosas ou cor da pele que frequentemente sofrem ulceração espontânea e necrose em poucas semanas. O prognóstico é ótimo, embora os pacientes possam acabar desenvolvendo linfoma.

O *linfoma de grandes células anaplásico primário cutâneo* ocorre mais comumente em homens mais idosos e frequentemente tem regressão espontânea. A taxa de sobrevida em cinco anos é superior a 90%. Em geral o tratamento contempla medidas localizadas (cirurgia ou radiação), embora a quimioterapia possa ser requisitada.

Linfoma primário sistêmico de grandes células anaplásico

O linfoma de grandes células anaplásico (ALCL, do inglês, *anaplastic large cell lymphoma*) é um linfoma não Hodgkin $CD30^+$, agressivo, de células T, observado na maioria das vezes em homens jovens. Uma forma de neoplasia morfologicamente similar, mas sem relação biológica e clinicamente distinta, o ALCL primário cutâneo ocorre predominantemente em adultos mais velhos e representa parte do espectro dos distúrbios linfoproliferativos cutâneos $CD30^+$ (ver anteriormente). O ALCL primário sistêmico frequentemente tem uma translocação cromossômica t(2;5) que leva à sobre-expressão de ALK, uma proteína normalmente não detectável em células linfoides.

Normalmente os pacientes apresentam linfadenopatia, sendo observado comprometimento de pele, ossos e trato gastrointestinal.

Uma entidade recém-descrita de linfoma de grandes células anaplásico da mama está associada a implantes mamários. Quando o linfoma é localizado essas pacientes podem ser curadas com cirurgia, incluindo a remoção do implante.

Tratamento

Os pacientes são geralmente tratados com regimes de quimioterapia, como o CHOP, com ou sem a adição de etoposídeo.[19] Aqueles cujos tumores revelam a ALK têm excelente evolução; foram descritas taxas de sobrevida em cinco anos entre 70 e 90%. Já os tumores ALK-negativos são mais comuns em pacientes idosos e estão associados a menores taxas de resposta e tempo de sobrevida. O transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo pode ser curativo no caso dos pacientes que recidivam. O conjugado fármaco-anticorpo anti-CD30, brentuximabe vedotin, é altamente ativo em pacientes com recidiva da doença e pode ser incorporado na terapia primária. Os pacientes cujos linfomas expressam ALK geralmente respondem ao inibidor da ALK, o crizotinibe.

Linfomas de células T periféricos não especificados

A maioria dos pacientes portadores de linfomas de células T periféricos é definida pela OMS como sendo portadora de "linfomas de células T periféricos não especificados". Esses pacientes apresentam sinais e sintomas similares aos daqueles portadores de linfomas de células B agressivos, apesar de os sintomas sistêmicos (febre, sudorese noturna e perda de peso) e do comprometimento extranodal serem mais frequentes. O diagnóstico de linfoma de células T periférico requer a realização de imunofenotipagem para revelar a origem da célula T.

Tratamento

Em geral os pacientes são tratados com os mesmos esquemas usados para os linfomas difusos de grandes células B (p. ex., CHOP com ou sem etoposídeo), muitas vezes em combinação com transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo antecipado, apesar de o desfecho dos pacientes portadores de linfoma periférico de células T ser substancialmente pior.[20] Os pacientes que recidivam após uma resposta completa se curam, às vezes, com transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Subtipos não usuais de linfoma de células T

O *linfoma angioimunoblástico de células T* está associado a linfadenopatia generalizada, febre, perda de peso, exantema cutâneo ou hipergamaglobulinemia policlonal. Os resultados do tratamento assemelham-se aos dos linfomas de células T periféricos não especificados.

O *linfoma extranodal de células T/NK* ocorre em geral em locais extranodais, especialmente no nariz, no palato e na nasofaringe. O comprometimento do nariz e da face leva à síndrome anteriormente chamada de granuloma letal da linha média. Esse distúrbio é incomum nos Estados Unidos, mas é frequente no sudeste da Ásia e na América Latina. O prognóstico é bem limitado, apesar de pacientes portadores de doença localizada poderem, às vezes, ser curados com uma associação agressiva de quimioterapia e radioterapia.

O *linfoma hepatoesplênico de células T* caracteriza-se pela infiltração sinusoidal de baço, fígado e medula óssea que leva a hepatoesplenomegalia, sintomas sistêmicos e citopenias. A linfadenopatia é rara. Os pacientes costumam ser homens jovens, e essa doença parece ocorrer com maior frequência em pacientes transplantados e com disfunção imunológica. Os pacientes apresentam um mau prognóstico, e raramente observam-se remissões com a quimioterapia.

O *linfoma de células T do tipo enteropatia* geralmente é visto em pacientes com enteropatia sensível ao glúten (Cap. 140). Os pacientes geralmente apresentam dor abdominal e diarreia e, às vezes, perfuração do intestino. O tratamento da doença celíaca com uma dieta sem glúten pode reduzir o risco de linfoma. O prognóstico desses pacientes, frequentemente subnutridos, é ruim.

O *linfoma de células T tipo paniculite subcutânea* manifesta-se com diversos nódulos subcutâneos e costuma ter seu diagnóstico confundido com paniculite. Pacientes portadores de doença disseminada têm uma síndrome que consiste em febre, perda de peso, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e fagocitose de hemácias (síndrome hemofagocítica). Algumas vezes os pacientes respondem a esquemas de quimioterapia combinada usados para linfomas difusos de células B, interferon e radioterapia, mas a sobrevida livre de doença em longo prazo é incomum.

Situações clínicas especiais

O diagnóstico e o tratamento dos pacientes portadores de diversos tipos de linfoma não Hodgkin podem ser profundamente influenciados pelo local de origem do linfoma e por determinadas características clínicas dos pacientes. São exemplos desta última situação pacientes gestantes com linfoma, pacientes idosos com linfoma e linfomas em pacientes gravemente imunossuprimidos.

Localizações Primárias Específicas do Linfoma Difuso de Grandes Células B

Aproximadamente 30% dos linfomas difusos de grandes células B se originam em sítios extranodais. A apresentação nas regiões extranodais está associada a um comportamento clínico único que talvez necessite de estudos diagnósticos e de tratamentos particulares, além daqueles usados para os pacientes portadores de doença nodal.

Os pacientes portadores de linfoma primário do SNC (Cap. 189) frequentemente apresentam comprometimento ocular, e todos com esse diagnóstico devem ser submetidos ao exame de fundo de olho (lâmpada de fenda). A ressecção cirúrgica de linfoma primário do SNC normalmente não é realizada, e o principal papel da cirurgia é o diagnóstico. Os linfomas primários do SNC são muito sensíveis aos corticosteroides, mas os melhores resultados foram observados com esquemas quimioterápicos que utilizam o metotrexato em altas doses, isolado ou em associação a outros agentes, como a citarabina e a temozolomida. Os esquemas quimioterápicos usuais como o CHOP são de pequeno benefício. A radioterapia de todo o cérebro é também uma terapia eficaz, apesar de a incidência de leucoencefalopatia ser bastante elevada, especialmente em pacientes mais velhos.[A17] A radioterapia é frequentemente reservada para as recidivas e não costuma ser utilizada como adjuvante ao tratamento com a quimioterapia primária.

Em geral, o tratamento do linfoma primário de testículo, o mais comum dos linfomas extranodais em homens com mais de 60 anos (Cap. 200), normalmente consiste na orquiectomia seguida por um esquema quimioterápico. É comum ocorrer recidiva no testículo contralateral, e a maioria dos pesquisadores aconselha a realização de

radioterapia adjuvante na bolsa escrotal. É comum haver comprometimento do SNC, normalmente indicando-se quimioterapia intratecal profilática. São também frequentes as recidivas tardias.

O linfoma difuso de grandes células B do estômago e do trato gastrointestinal é tratado de modo diferente do linfoma MALT gástrico, mesmo se houver um histórico anterior de linfoma MALT. Os pacientes podem ser curados com cirurgia e radioterapia ou quimioterapia adjuvante, apesar de a cirurgia ser realizada muito ocasionalmente devido à morbidade associada à ressecção gástrica. Os pacientes devem ser tratados com esquemas quimioterápicos utilizados no tratamento de outros pacientes portadores de linfoma difuso de grandes células B. A radioterapia é usada às vezes após a quimioterapia, embora o papel do tratamento de modalidade combinada não esteja definido.

Linfoma nos Pacientes com AIDS e Distúrbios Linfoproliferativos Pós-transplantes

O linfoma não Hodgkin é doença definidora de AIDS em pessoas infectadas pelo HIV (Cap. 393), sendo que o risco de se desenvolver linfoma é 150 vezes maior depois do diagnóstico de outra patologia que também defina AIDS. Na maioria dos casos são linfomas difusos de grandes células B ou linfomas de Burkitt. Os linfomas associados à AIDS têm comportamento agressivo e frequentemente comprometem o SNC e outros locais incomuns, como aparelho gastrointestinal, ânus, reto, pele e partes moles (Cap. 393). Fatores associados a uma menor sobrevida incluem baixos níveis de CD4, mau desempenho funcional, pacientes mais velhos e estágio avançado. A incidência de linfoma não Hodgkin associado à AIDS diminuiu, e o prognóstico melhorou consideravelmente. Os pacientes em geral são tratados da mesma forma que os pacientes não imunocomprometidos, e os prognósticos são semelhantes. Geralmente indica-se a profilaxia intratecal, devido a um maior risco de comprometimento do SNC.

Do mesmo modo, o risco de desenvolver um linfoma não Hodgkin é bem grande em pacientes submetidos a um transplante de órgão sólido. O aspecto histológico desses linfomas é variável, mas eles frequentemente lembram linfomas agressivos nos pacientes sem imunossupressão. Disfunções similares podem ser vistas em pacientes tratados com metotrexato e outros medicamentos em distúrbios autoimunes e nos receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico, especialmente se os transplantes tiverem sido submetidos à depleção de células T. Esses distúrbios linfoproliferativos pós-transplante, que se desenvolvem semanas após a cirurgia, são mais comuns em pacientes submetidos a uma imunossupressão mais agressiva após o transplante. É frequente o comprometimento de regiões extranodais, e o linfoma geralmente envolve o órgão transplantado. Os distúrbios linfoproliferativos pós-transplante podem responder à redução ou à retirada da imunossupressão. Alguns pesquisadores aconselham o uso de aciclovir ou ganciclovir, pois tais linfomas geralmente estão relacionados com o VEB, mas essa prática é controversa. Também foram observadas altas taxas de resposta com o uso do rituximabe, mas muitos pacientes precisam de tratamento com esquemas de quimioterapia.

Linfomas não Hodgkin nos Pacientes Idosos

Mais de 50% dos pacientes que desenvolvem linfomas não Hodgkin têm mais de 60 anos e, em geral, o prognóstico é pior em pacientes mais velhos. Essas evoluções ruins estão relacionadas com aumento da toxicidade do tratamento clínico, menores taxas de remissão, maiores taxas de recidivas e de óbito por doença cardiovascular, e causas além do linfoma propriamente dito. Os pacientes mais velhos têm maior probabilidade de apresentar outras características prognósticas desfavoráveis (Tabela 185-8), que também contribuem para evoluções ruins. A prática de reduções de dose arbitrárias, baseada apenas na idade do paciente, deve ser desestimulada se os pacientes apresentarem um bom desempenho e nenhuma patologia associada.

Linfoma não Hodgkin e Gestação

O linfoma não Hodgkin na gestação envolve questões éticas e clínicas da maior importância e requer uma abordagem multidisciplinar (Cap. 239). Apesar de as radiografias de tórax serem consideradas seguras, o exame por ultrassom é geralmente utilizado em vez da tomografia computadorizada para estagiamento do abdome e da pelve.

Às vezes o tratamento pode ser adiado até o parto; no entanto, a maioria das mulheres possui tumores provavelmente curáveis, e o atraso no tratamento talvez reduza as chances de cura. Outras pacientes podem ter condições, tais como síndrome de veia cava superior, que requerem tratamento imediato. Depois do primeiro trimestre pode ser usado tratamento padrão com dose completa, como o R-CHOP. Diversos estudos indicam uma alta probabilidade de cura sem aumento significativo dos déficits físicos ou intelectuais adversos para a criança. Apesar de alguns estudiosos terem aconselhado considerar a realização de um aborto terapêutico para as mulheres no primeiro trimestre de gestação, a quimioterapia também costuma ser bem-sucedida nesta situação. Esquemas utilizando metotrexato ou a radiação abdominal devem ser evitados.

Doenças eventualmente confundidas com linfoma

Estão associadas à linfadenopatia várias condições que podem ser confundidas com linfoma.[21] As proliferações linfoides atípicas mais comuns que podem ser confundidas com linfomas são as reações exuberantes aos estímulos imunes. A hiperplasia folicular com proliferações difusas de células B e T pode ser vista em diversas doenças autoimunes (p. ex., síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide) e processos infecciosos (p. ex., VEB, citomegalovírus, doença da arranhadura do gato) (Cap. 168). Quando o diagnóstico definitivo de linfoma não puder ser estabelecido nem mesmo depois de estudos imunológicos e moleculares deve-se observar o paciente regularmente. A evolução clínica ou biópsia subsequente podem em geral esclarecer as dúvidas.

A *doença de Castleman*, ou hiperplasia angiofolicular do linfonodo, em geral aparece com um padrão de proliferação linfoide vascular hialino, mas um subgrupo de pacientes apresenta folículos linfoides hiperplásicos e camadas de células plasmáticas. Os pacientes portadores da doença de Castleman apresentam-se frequentemente com uma massa linfoide localizada, mas alguns podem apresentar doença sistêmica com febre, sudorese noturna, perda de peso e cansaço. Muitas das manifestações da doença de Castleman estão relacionadas com uma produção excessiva de IL-6. A doença de Castleman em pacientes infectados pelo HIV é frequentemente associada ao HHV-8. Os pacientes portadores das formas disseminadas e ricas em células plasmáticas da doença de Castleman talvez evoluam para um linfoma. Os portadores da doença de Castleman localizada são tratados por meio de ressecção cirúrgica ou radioterapia. Portadores de doença sistêmica respondem ao tratamento com corticosteroides em altas doses. Os pacientes que apresentam superexpressão de IL-6 frequentemente se beneficiam do tratamento com anticorpo anti-IL6. Caso outros tratamentos falhem, os pacientes podem ser submetidos, por vezes, a regimes de quimioterapia combinada e/ou a transplantes de células-tronco hematopoiéticas autólogos ou alogênicos.

A histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça, também conhecida como *doença de Rosai-Dorfman*, manifesta-se como uma linfadenopatia volumosa em crianças e adultos jovens. Locais extranodais, como pele, vias aéreas superiores, trato gastrointestinal e SNC, costumam estar envolvidos. Normalmente a doença é autolimitada, mas pode se associar à anemia hemolítica autoimune.

A *doença de Kikuchi* (linfadenite necrotizante histiocítica) é uma enfermidade de origem desconhecida que afeta mais comumente mulheres jovens. Em geral engloba linfadenopatia cervical indolor acompanhada por febre, sintomas semelhantes aos de gripe e lesões cutâneas. O tratamento é sintomático, e os sintomas costumam desaparecer em semanas ou meses.

A *doença relacionada com a IgG4* é uma doença inflamatória fibrosante sistêmica imunomediada na qual vários órgãos são infiltrados por células plasmáticas IgG4-positivas. Os pacientes muitas vezes têm linfadenopatia assintomática que geralmente responde aos corticosteroides.

Referência de Grau A

A1. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:1164–1174.

A2. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370:1101–1110.

A3. Eichhorst B, Fink A-M, Busch R, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus bendamustine and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a planned interim analysis of the CLL10 trial, an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood*. 2013;122: (abstr. 526).

A4. Zucca E, Conconi A, Laszlo D, et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 randomized study. *J Clin Oncol*. 2013;31:565–572.

A5. Ardeshna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:424–435.

A6. Bachy E, Houot R, Morschhauser F, et al. Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. *Haematologica*. 2013;98:1107–1114.

A7. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicenter, randomized, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381:1203–1210.

A8. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377:42–51.

A9. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2012;367:520–531.

A10. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116:2040–2045.

A11. Récher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378:1858–1867.

A12. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369:1681–1690.

A13. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28:4184–4190.

A14. Leblond V, Johnson S, Chevret S, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;31:301–307.

A15. Whittaker S, Ortiz P, Dummer R, et al. Efficacy and safety of bexarotene combined with psoralen-ultraviolet A (PUVA) compared with PUVA treatment alone in stage IB-IIA mycosis fungoides: final results from the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force phase III randomized clinical trial (NCT00056056). *Br J Dermatol*. 2012;167:678–687.

A16. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study JCOG9801. *J Clin Oncol*. 2007;25:5458–5464.

A17. Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomized, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:1036–1047.

Referências Gerais

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/; based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014. Accessed January 15, 2015.
2. Leechawengwongs E, Shearer WT. Lymphoma complicating primary immunodeficiency syndromes. *Curr Opin Hematol*. 2012;19:305–312.
3. Bassig BA, Lan Q, Rothman N, et al. Current understanding of lifestyle and environmental factors and risk of non-Hodgkin lymphoma: an epidemiological update. *J Cancer Epidemiol*. 2012;2012:978930.
4. Vockerodt M, Yap LF, Shannon-Lowe C, et al. The Epstein-Barr virus and the pathogenesis of lymphoma. *J Pathol*. 2015;235:312–322.
5. Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010;362:1417–1429.
6. Nogai H, Dörken B, Lenz G. Pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011;29:1803–1811.
7. Swerdlow SH. Lymphoma classification and the tools of our trade: an introduction to the 2012 USCAP Long Course. *Mod Pathol*. 2013;26:S1–S14.
8. Woyach JA, Johnson AJ, Byrd JC. The B-cell receptor signaling pathway as a therapeutic target in CLL. *Blood*. 2012;120:1175–1184.
9. Olszewski AJ, Castillo JJ. Comparative outcomes of oncologic therapy in gastric extranodal marginal zone (MALT) lymphoma: analysis of the SEER-Medicare database. *Ann Oncol*. 2013;24:1352–1359.
10. Kuruvilla J, Assouline S, Hodgson D, et al. A Canadian evidence-based guideline for the first-line treatment of follicular lymphoma: joint consensus of the Lymphoma Canada Scientific Advisory Board. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15:59–74.
11. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare study. *J Clin Oncol*. 2012;30:3368–3375.
12. Bhatt VR, Vose JM. Hematopoietic Stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28:1073–1095.
13. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369:507–516.
14. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;368:1408–1416.
15. Aukema SM, Siebert R, Schuuring E, et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood*. 2011;117:2319–2331.
16. Linch DC. Burkitt lymphoma in adults. *Br J Haematol*. 2012;156:693–703.
17. Coiffier B, Federico M, Caballero D, et al. Therapeutic options in relapsed or refractory peripheralT-cell lymphoma. *Cancer Treat Rev*. 2014;40:1080–1088.
18. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2014;89:837–851.
19. Sibon D, Fournier F, Brière J, et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Étude des Lymphomes de L'Adulte Trials. *J Clin Oncol*. 2012;30:3939–3946.
20. Dearden CE, Johnson R, Pettengell R, et al. Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphoma). *Br J Haematol*. 2011;153:451–485.
21. O'Malley DP, Grimm KE. Reactive lymphadenopathies that mimic lymphoma: entities of unknown etiology. *Semin Diagn Pathol*. 2013;30:137–145.

No Brasil

Dados do INCA estimam que haverá 10.240 novos casos de linfoma não Hodgkin (LNH) no Brasil no ano de 2016, sendo 5.210 em homens e 5.030 em mulheres. Esses valores representam um risco estimado de 5,3 casos novos/100.000 homens e 4,9 casos/100.000 mulheres. Excluindo-se os tumores de pele não melanoma, o LNH representa a nona neoplasia mais frequente entre homens nas regiões Centro-Oeste e Norte, a décima nas regiões Sudeste e Nordeste e a décima primeira na região Sul. Entre as mulheres é a oitava neoplasia mais frequente na região Sudeste, a nona na região Sul, a décima na Centro-Oeste, a décima primeira na região Norte e a décima segunda na região Nordeste.

O linfoma difuso de grandes células B é o tipo mais comum entre os LNH, sendo responsável por quase 50% dos casos acompanhados pelo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). Em um estudo de coorte publicado em 2014 foram acompanhados 42 pacientes consecutivos que chegaram ao serviço entre 2008 e 2012, com o objetivo de reportar o tempo até o tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS) e seu impacto no desfecho dos casos. Os pacientes estudados apresentaram mais doença avançada em relação à literatura (61,9% *versus* 46%), e houve um intervalo médio de 7,4 meses entre o início dos sintomas e o diagnóstico, com 1,4 meses adicionais até a primeira consulta com o especialista. Uma vez no departamento de Hematologia, em cerca de 20 dias era realizado o estadiamento e iniciada a quimioterapia. Intervalos maiores do que seis meses até o início do tratamento tiveram relação com menor sobrevida livre de doença em três anos.

Estudo brasileiro avaliou a tendência da mortalidade por LNH entre 1980 e 2007 em indivíduos adultos nas capitais da região Sudeste do Brasil. Houve uma mudança nas taxas de mortalidade nesse período, especialmente nos anos mais recentes, com uma tendência de estabilização ou declínio para todas as faixas etárias. Houve uma redução importante da velocidade de incremento da taxa de mortalidade nos idosos.

Um estudo caso-controle de 2013 da Universidade Federal da Bahia comparou a sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos para pacientes com LNH infectados com HIV-1, comparados com pacientes soronegativos: 94 pacientes foram incluídos no estudo, sendo 31 casos HIV+ e 63 controles HIV-. Os doentes portadores de LNH e infectados pelo HIV tiveram doença significativamente mais avançada ao diagnóstico e menor contagem de linfócitos T CD4. A sobrevida média foi de 35,8 *versus* 75,4 meses, com sobrevida livre de doença de 34,5 *versus* 68,8 meses para casos e controles, respectivamente. O estudo concluiu que a infecção pelo HIV-1 tem associação significativa com menor sobrevida para pacientes com LNH, independentemente de outros fatores prognósticos e do estágio da doença.

Bibliografia

INCA - Estimativa 2016.

http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tabelaestados.asp?UF=BR.

Xavier F, et al. Time-to-treatment of diffuse large B-cell lymphoma in São Paulo. *Clinics*. 2014;69:367–371.

Luz LL, Mattos IE. Tendência das taxas de mortalidade por linfoma não-Hodgkin na Região Sudeste do Brasil, 1980-2007. *Cadernos de Saúde Pública*. 2011;27:1340–1348.

Luz E, et al. Survival and prognostic factors for AIDS and Non-AIDS patients with non-Hodgkin's lymphoma in Bahia, Brazil: A retrospective cohort study. *Hematology*. 2013:904201.

Linfoma de hodgkin

Joseph M. Connors

Definição

O linfoma de Hodgkin, anteriormente chamado doença de Hodgkin, é um dos linfomas de células B. Consiste em dois tipos principais: o linfoma Hodgkin clássico, com uma célula neoplásica característica, a célula de Hodgkin-Reed-Sternberg, e o muito menos comum (~5% dos casos) linfoma de Hodgkin de predominância linfocítica, nodular, com uma célula linfocítica predominante característica. Ambos os tipos têm uma história natural distinta e, mais importante, uma excelente resposta ao tratamento, com a grande maioria dos pacientes sendo curados. Seu tratamento, que requer uma cooperação multidisciplinar cuidadosa, apresenta-se como um paradigma para a aplicação de conceitos oncológicos modernos. Uma quimioterapia altamente efetiva com múltiplos fármacos é a pedra fundamental do tratamento. Os pacientes selecionados cuidadosamente podem requerer radioterapia adicional ou, caso o linfoma reincida após o tratamento primário, quimiorradioterapia em altas doses e transplante de células-tronco hematopoiéticas (QAD/TCTH) autólogo. O principal desafio atual para os clínicos que lidam com essa neoplasia não é apenas a cura, mas também atingir tal objetivo com o mínimo de sofrimento em razão da toxicidade em longo prazo.

Epidemiologia

A incidência de linfoma de Hodgkin varia substancialmente no mundo. As taxas mais elevadas ocorrem nos Estados Unidos, Canadá, Suíça e norte da Europa. Taxas intermediárias são observadas no sul e no leste europeu, e baixas taxas no leste asiático. Não foi encontrada ainda uma explicação evidente para essa variabilidade na incidência. As razões propostas incluem as diferenças na forma da infecção pelo vírus Epstein-Barr (VEB), tanto no que concerne à idade em que essa infecção se estabelece como no genótipo viral. Outras diferenças na suscetibilidade podem resultar de variações do nível socioeconômico, o que pode predispor à disseminação de um vetor infeccioso ainda desconhecido e a variações genéticas intrínsecas.

Cerca de 20.000 novos casos são constatados anualmente na América do Norte e Europa. A incidência do linfoma de Hodgkin ajustada pela idade tem diminuído levemente em uma proporção de aproximadamente 0,9% ao ano, e agora se encontra por volta de 2,7 a cada 100.000. A mortalidade anual ajustada pela idade é de 0,5 a cada 100.000. O linfoma de Hodgkin incide com frequência um pouco maior em homens, é visto em maior número na raça branca quando comparada à afro-americana, e bem mais raramente em populações asiáticas. Grande parte da diferença em incidência entre brancos e negros na América do Norte pode ser atribuída à maior taxa observada em classes socioeconômicas mais elevadas. O risco cumulativo durante a vida de se desenvolver linfoma de Hodgkin é de aproximadamente 1 em 250 até 1 em 300 na América do Norte.

A incidência do linfoma de Hodgkin apresenta uma distribuição bimodal, passando de muito baixa na infância a um pico no início da vida adulta (25 a 30 anos) e um pico mais tarde na idade adulta tardia (>50 anos). No Ocidente somente 5% dos casos ocorrem em indivíduos abaixo de 15 anos e 5% em indivíduos acima dos 70 anos. Em contraste, no entanto, a distribuição etária no subcontinente indiano é fortemente deslocada para a infância.

Fisiopatologia

A causa do linfoma de Hodgkin permanece desconhecida. O linfoma de Hodgkin não está associado a exposição à radiação, produtos químicos, agentes biocidas, trabalho na saúde e profissões correlatas, ou tonsilectomia prévia. O VEB permanece como suspeito principal, com base em muitas evidências sugestivas, mas ainda sem uma prova definitiva.[1]

Vírus Epstein-Barr

O VEB é um grande herpesvírus com tropismo para linfócitos B (Cap. 377). Cerca de 90% da população geral adquire a infecção por VEB na juventude. Nos países em desenvolvimento essa infecção normalmente acontece na infância, mas em países desenvolvidos a infecção é atrasada para a adolescência, quando está vinculada à síndrome da mononucleose infecciosa em quase 30% dos novos casos. Uma história de mononucleose infecciosa aumenta em cerca de três vezes a probabilidade de um linfoma de Hodgkin subsequente. Os anticorpos a antígenos do capsídeo viral atingem níveis maiores em pacientes com linfoma de Hodgkin do que em controles, e esses níveis mais elevados podem aparecer muitos anos antes da neoplasia. Os estudos de hibridização *in situ* demonstraram que em aproximadamente 50% dos casos as células de Hodgkin-Reed-Sternberg contêm pequenos RNA codificados por VEB, e nesses casos praticamente todas as células de Hodgkin-Reed-Sternberg são positivas para o vírus. O genoma do VEB é amplificado 50 vezes ou mais nessas células, e é monoclonal nas células de Hodgkin-Reed-Sternberg de um determinado paciente. Em algumas populações quase todos os casos de linfoma de Hodgkin acontecem em pacientes VEB-positivos, mas até 50% dos pacientes em países desenvolvidos não possuem VEB em suas células de Hodgkin-Reed-Sternberg. Sendo assim, embora o VEB possa exercer um papel importante no desenvolvimento do linfoma de Hodgkin, essa função não é direta nem universal.

Fatores Genéticos

As evidências circunstanciais para uma contribuição genética na etiologia do linfoma de Hodgkin advêm de estudos que demonstram uma probabilidade 100 vezes maior de tais linfomas se desenvolverem no gêmeo monozigótico de certo indivíduo afetado do que no gêmeo dizigótico de outro. Parentes em primeiro grau de indivíduos com a doença possuem um risco aumentado em cinco vezes para o desenvolvimento do linfoma. Possivelmente os indivíduos geneticamente predispostos reagem de forma diferente ao VEB, elevando, portanto, as chances de surgir uma neoplasia linfoide.

A análise genotípica baseada na reação em cadeia da polimerase (PCR) demonstrou a derivação clonal das células de Reed-Sternberg, incluindo mutações idênticas em *p53* a partir de múltiplas células de Hodgkin-Reed-Sternberg extraídas de um único espécime de biópsia, estabelecendo inequivocamente, portanto, sua clonalidade. A presença de rearranjos clonais no gene da imunoglobulina em várias células no mesmo espécime de biópsia também confirma a origem em células B. Foram descritos alguns casos raros com genótipo de células T, mas são exceções. A apresentação de mutações somáticas clonais fornece evidência da origem das células neoplásicas em centro germinativo. Finalmente, a identificação de células com rearranjos idênticos no gene da imunoglobulina tanto ao diagnóstico quanto no momento de recidiva verifica que a clonalidade das células B da enfermidade se preserva ao longo do tempo.

Embora se originem de células B, as células neoplásicas do linfoma de Hodgkin são incapazes de produzir anticorpos intactos, talvez em razão da ausência da capacidade de sintetizar os fatores de transcrição necessários para ativar o promotor de imunoglobulina. As células B incapazes de produzir anticorpos devem sofrer apoptose, mas as células de Hodgkin-Reed-Sternberg escapam dessa autodestruição. A observação de que o fator NFκB nuclear de transcrição antiapoptótico está constitutivamente ativado nessas células pode servir como explicação.

A citogenética clássica tem sido pouco reveladora no linfoma de Hodgkin. Aneuploidia e hiperploidia compatíveis com a natureza multinucleada das células de Hodgkin-Reed-Sternberg são frequentes, mas não foi detectada nenhuma translocação aparente. Uma mutação germinativa *NPAT* e múltiplos sítios possíveis no cromossomo 6 em 6p21.3[2,3] têm sido associados a um risco aumentado de linfoma de Hodgkin.

Manifestações clínicas

O linfoma de Hodgkin geralmente se manifesta como uma linfadenopatia (Cap. 168), normalmente na área cervical, axilar ou mediastinal, e apenas em 10% das vezes surge como doença nodal inferior ao diafragma. Apesar de os linfonodos localizados perifericamente raramente atingirem grande volume, grandes massas mediastinais ou, menos frequentemente, grandes massas retroperitoneais podem se desenvolver com sintomas apenas modestos. O envolvimento de linfonodos no linfoma de Hodgkin é geralmente indolor, mas alguns pacientes podem notar desconforto em sítios nodais acometidos imediatamente após ingerirem álcool.

Cerca de 25% dos pacientes com linfoma de Hodgkin possuem sintomas constitucionais. Os sintomas B clássicos, como perda de peso significativa (>10% do limite mínimo), sudorese noturna ou febre persistente, geralmente sinalizam doença disseminada ou localmente extensa e denotam a necessidade de tratamento sistêmico. O

prurido generalizado, ocasionalmente severo, pode anteceder em vários anos o diagnóstico de linfoma de Hodgkin. Alguns pacientes apresentam sintomas sugestivos de lesão por massa crescente, tais como tosse ou estridor resultante de compressão traqueobrônquica por doença mediastinal ou dor óssea secundária ao envolvimento metastático. Uma vez que o linfoma de Hodgkin pode acometer extensamente a medula óssea, às vezes surgem pacientes com anemia sintomática ou pancitopenia identificada incidentalmente. Síndromes neurológicas ou endócrinas paraneoplásicas foram descritas com o linfoma de Hodgkin, mas são raras.

Diagnóstico

O diagnóstico do linfoma de Hodgkin é baseado no reconhecimento das células de Hodgkin-Reed-Sternberg (Fig. 186-1) ou das células de Hodgkin (ou de ambas) em um contexto celular apropriado, em cortes de tecido a partir de linfonodo ou órgão extralinfático, como medula óssea, pulmão ou osso. A biópsia por punção aspirativa com agulha fina não é adequada para o diagnóstico de linfoma de Hodgkin. São necessárias biópsias abertas e coloração imuno-histoquímica padronizada para se estabelecer com precisão o diagnóstico e determinar o subtipo histológico. Os estudos imuno-histoquímicos podem se provar úteis em casos difíceis ou para distinguir subtipos especiais, tais como o clássico rico em linfócitos e o tipo de predominância linfocítica nodular. No linfoma de Hodgkin clássico, células de Hodgkin-Reed-Sternberg grandes e dispersas são ou multinucleadas ou possuem um grande núcleo poliploide. As variações incluem células mononucleares que são similares às polilobadas ou multinucleadas usuais, mas têm apenas um grande núcleo com nucléolo proeminente, assim como células lacunares, as quais são variantes de Hodgkin-Reed-Sternberg com citoplasma abundante que se retrai, como um artefato da fixação por formalina. As células de Hodgkin-Reed-Sternberg pouco frequentes estão em geral presentes em um contexto misto de linfócitos policlonais, eosinófilos, neutrófilos, plasmócitos, fibroblastos e histiócitos. A detecção de um elevado número de macrófagos associados mostrou-se um forte preditor de resistência ao tratamento. Ocasionalmente se formam granulomas com um marcante componente histiocítico.

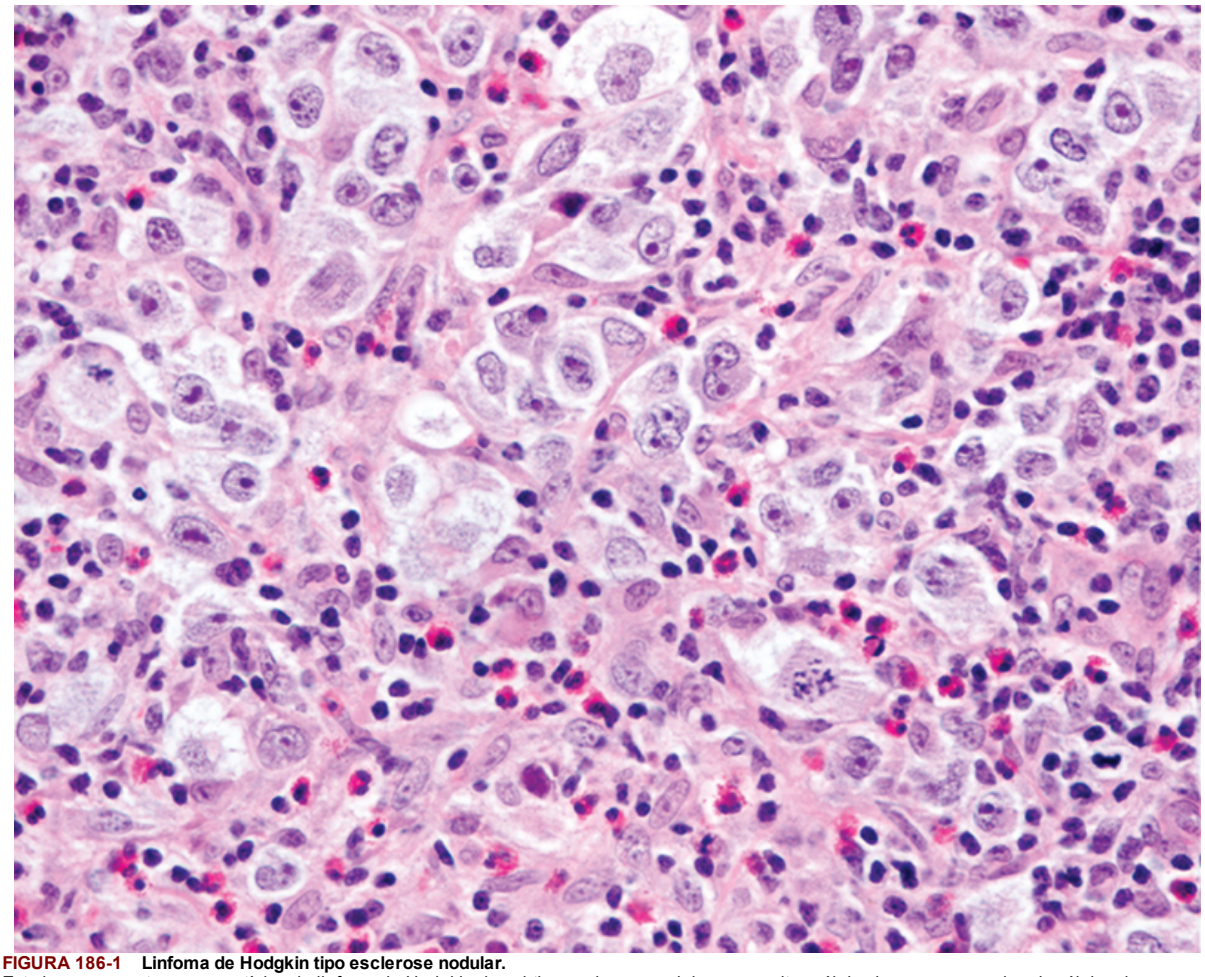

FIGURA 186-1 Linfoma de Hodgkin tipo esclerose nodular.
Esta imagem mostra um caso típico de linfoma de Hodgkin do subtipo esclerose nodular com muitas células lacunares, ocasionais células de Hodgkin-Reed-Sternberg diagnósticas e o contexto celular característico de linfócitos e eosinófilos. (Fotomicrografia cortesia de Randy D. Gascoyne, MD, British Columbia Cancer Agency.)

O linfoma de Hodgkin pode ser classificado normalmente como subtipos bem descritos (Tabela 186-1). A reprodutibilidade das distinções entre esses subtipos foi confirmada na classificação da Organização Mundial da Saúde para neoplasias linfoides, atualmente com ampla aceitação. Com a adição da nova categoria de linfoma de Hodgkin clássico rico em linfócitos, esse esquema de classificação mais recente permite uma identificação confiante do linfoma de Hodgkin de predominância linfocítica nodular como uma entidade distinta. O subtipo mais comum é de esclerose nodular, o qual possui faixas grossas características de esclerose circundando nódulos compostos de células de Hodgkin-Reed-Sternberg típicas no contexto misto usual de células reacionais e inflamatórias.

Tabela 186-1

Classificação da organização mundial da saúde para os linfomas de hodgkin

NOME DO SUBTIPO	FREQUÊNCIA (%)*
Linfoma de Hodgkin clássico	
Esclerose nodular	70
Rico em linfócitos	3
Celularidade mista	10
Depleção linfocitária	1
Linfoma de Hodgkin de predominância linfocítica nodular	7
Linfoma de Hodgkin, sem outra categorização	9

*Frequência baseada em todos os novos casos (*N* = 1.043) diagnosticados na Colúmbia Britânica desde janeiro de 1998, quando a categoria do linfoma de Hodgkin clássico rico em linfócitos tornou-se bem estabelecida.

O imunofenótipo das células neoplásicas do linfoma de Hodgkin pode auxiliar na identificação do subtipo específico. As células de Hodgkin-Reed-Sternberg comumente se coram positivas para CD30 (80 a 100% dos casos), para CD15 (75 a 85% dos casos) e para o fator de transcrição/proteína ativadora específica de células B (BSAP, do inglês, *B-cell-specific activating protein*), o qual é produto do gene *PAX5* gene (>90% dos casos). O CD20, um marcador em geral confiável de linhagem celular B, está positivo em cerca de 40% dos casos de linfoma de Hodgkin clássico, mas normalmente apenas em uma minoria de células e com uma marcação fraca. Em contraste, o linfoma de Hodgkin de predominância linfocítica nodular quase sempre é marcado fortemente positivo para CD20 e para os marcadores de células B especializadas CD79a e CD45, sendo negativo para CD30 e CD15. O linfoma de grandes células anaplásico (Cap. 185) é positivo para CD30, mas negativo para CD15, CD20 e CD79a.

Diagnóstico Diferencial

Dependendo do sítio de ocorrência e dos sintomas associados, o diagnóstico diferencial do linfoma de Hodgkin inclui linfoma não Hodgkin (Cap. 185), tumores de células germinativas (Cap. 200), timoma (Cap. 422), sarcoidose (Cap. 95) e tuberculose (Cap. 324). No entanto, o diagnóstico específico é prontamente determinado com a obtenção de um bom espécime por biópsia, para a avaliação por um hematopatologista experiente. A realização precoce da biópsia em pacientes com linfadenopatia (Cap. 168), especialmente do mediastino, geralmente ganha tempo e poupa o paciente de testes desnecessários e de atraso no diagnóstico.

Com a tomografia computadorizada (TC) e procedimentos de biópsia apropriados para investigar linfonodos centrais torácicos ou intra-abdominais aumentados, o diagnóstico do linfoma de Hodgkin raramente apresenta dificuldades. A imunofenotipagem auxilia na distinção do linfoma de Hodgkin de outras doenças. Por exemplo, o linfoma de células B rico em células T (Cap. 185) é distinguido do linfoma de Hodgkin clássico por ser negativo para CD30 e CD15, mas positivo para CD20 e CD45. Porém, pode ser bastante difícil diferenciar o linfoma de células B rico em células T (Cap. 185) do linfoma de Hodgkin de predominância linfocítica nodular, uma vez que ambos são negativos para CD30 e CD15, mas positivos para CD45. Essa distinção é feita idealmente concentrando-se no padrão histológico das células neoplásicas. Na verdade, a combinação de uma avaliação imuno-histopatológica apropriada, feita por um hematopatologista perito, e uma avaliação clínica pode eliminar quase totalmente as dificuldades com o diagnóstico diferencial. A maior parte dos problemas surge quando o material que foi processado de forma inadequada ou imprópria é tudo o que se dispõe para o diagnóstico.

Estadiamento

Exame Físico

Dada sua tendência para disseminar de maneira ordenada, em geral, a partir de linfonodos inicialmente envolvidos, o estadiamento do linfoma de Hodgkin pode ser estabelecido pela utilização de exames por imagem e laboratoriais rapidamente acessíveis (Fig. 186-2 e Tabela 186-2). A avaliação deve começar com uma anamnese cuidadosa para pesquisar a presença de sinais indicadores de localização, como dor óssea, ou os sintomas constitucionais de febre, perda de peso ou sudorese noturna. O histórico pode também revelar comorbidades que podem afetar a aplicação segura do tratamento planejado. O exame físico pode identificar linfadenopatia ou organomegalia.

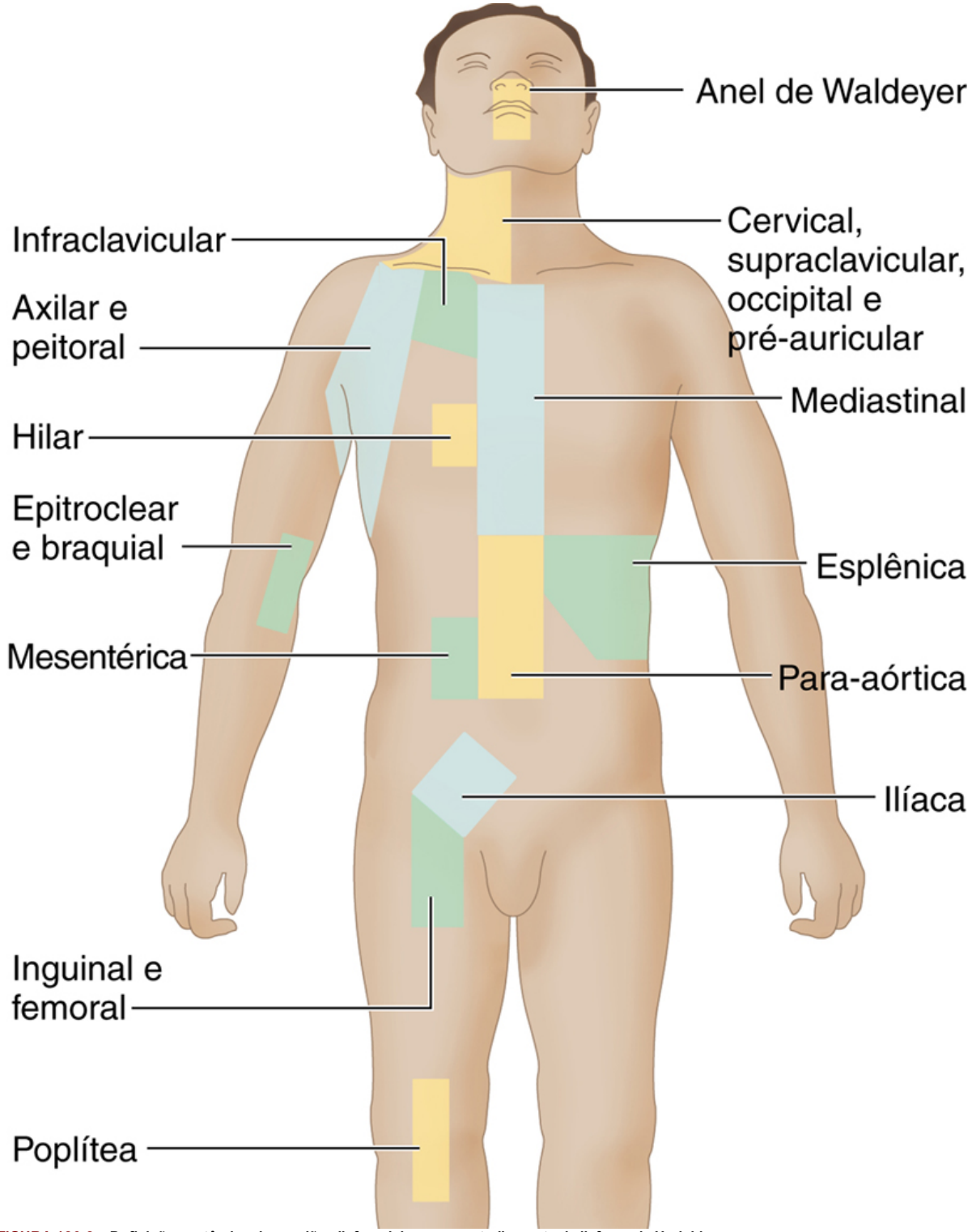

FIGURA 186-2 **Definição anatômica das regiões linfonodais para o estadiamento do linfoma de Hodgkin.**
(De Kaplan HS, Rosenberg SA. The treatment of Hodgkin disease. *Med Clin North Am.* 1966;50:1591-1610.)

Tabela 186-2

Testes necessários para o estadiamento do linfoma de hodgkin

Anamnese completa para a procura de sintomas B (febre, perda de peso, sudorese noturna) ou outros problemas sintomáticos sugerindo doença mais avançada Exame físico para linfadenopatia ou organomegalia Hemograma completo Creatinina sérica, fosfatase alcalina, lactato desidrogenase, bilirrubina e eletroforese de proteínas (incluindo o nível de albumina sérica) Radiografia de tórax, incidências posteroanterior e lateral Imagem por tomografia computadorizada de pescoço, tórax, abdome e pelve Tomografia por emissão de pósitrons com fludesoxiglicose associada à tomografia computadorizada (PET/TC) Certos testes são requisitados apenas para manifestações específicas	
MANIFESTAÇÃO/CONDIÇÃO	**TESTE**
Sintomas B ou contagem de série branca <4,0 × 10^9/L, Hgb <120 g/L (mulheres) ou 130 g/L (homens), ou plaquetas <125 × 10^9/L	Biópsia e aspirado de medula óssea
Doença em estágio IA ou IIA com envolvimento de linfonodo cervical (supra-hioide)	Exame em ouvidos, nariz e garganta

Hgb = hemoglobina.

Testes Laboratoriais

Os testes laboratoriais devem incluir hemograma e velocidade de hemossedimentação, avaliação da função hepática e renal, testes sorológicos para hepatite B e hepatite C, se forem detectadas anormalidades das enzimas hepáticas, teste de anticorpos contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV), caso o histórico indique um risco acentuado ou se as localizações da doença extranodal forem incomuns, nível de albumina e eletroforese de proteínas séricas. Os aspirados de medula óssea e biópsias são úteis para uma minoria dos pacientes com sintomas constitucionais (B) ou para aqueles com contagens de sangue periférico abaixo do normal ao diagnóstico, e podem-se tornar totalmente desnecessários pelo uso de tomografia por emissão de pósitrons com fludesoxiglicose se os estudos atuais forem validados.[4]

Exames por Imagem

As técnicas de diagnóstico por imagem para avaliar o linfoma de Hodgkin continuam a evoluir (Fig. 186-3). Todos os pacientes devem ser submetidos à TC contrastada de pescoço, tórax, abdome e pelve, com secções em intervalos de 1 cm ou menos. A ressonância magnética é ocasionalmente útil quando se faz necessário determinar precisamente a extensão de um acometimento ósseo ou de outro tecido ou para os pacientes que apresentam absoluta contraindicação ao uso de contraste intravenoso.

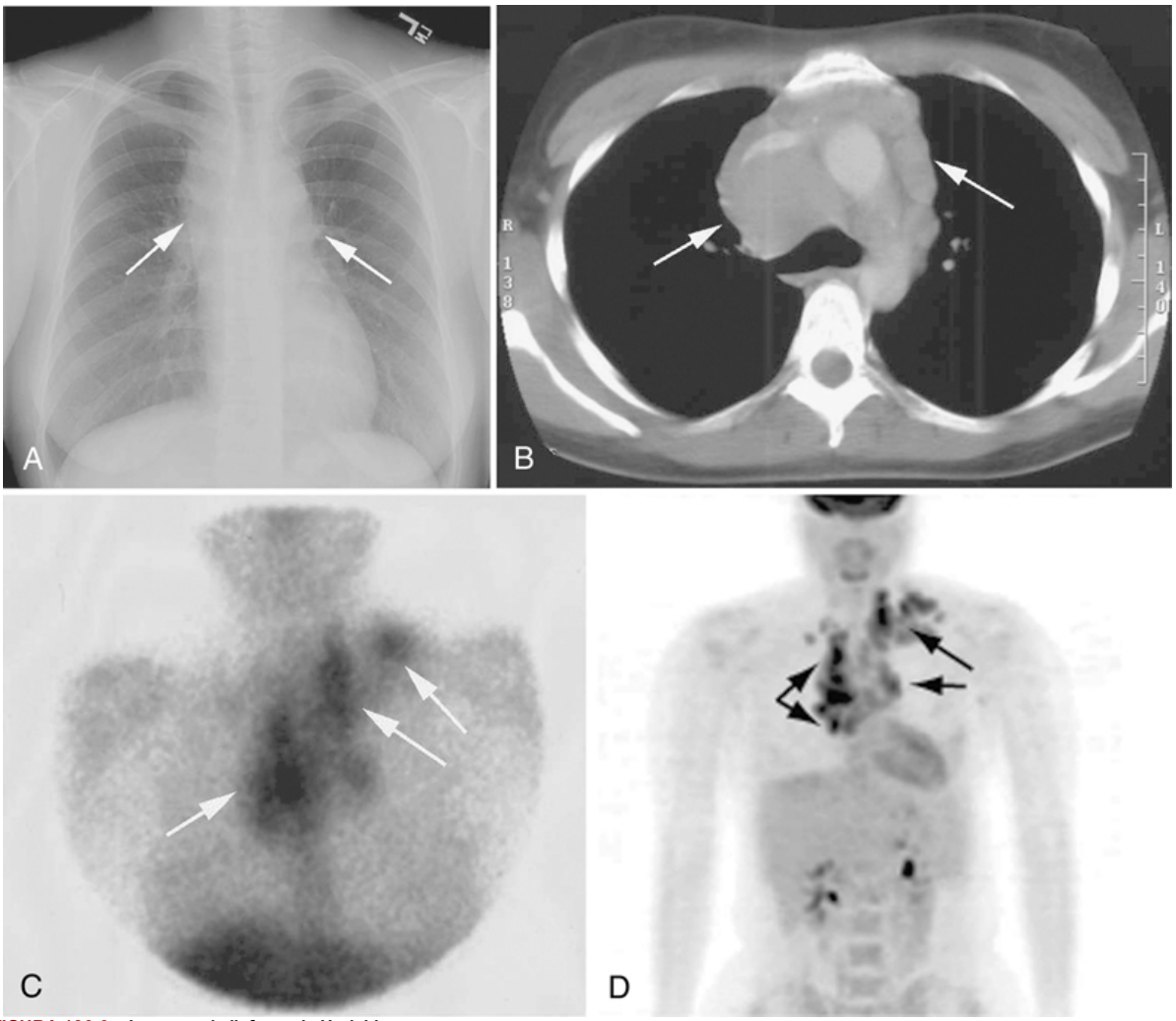

FIGURA 186-3 Imagens do linfoma de Hodgkin.
Doença de Hodgkin volumosa vista por radiografia de tórax (**A**), tomografia computadorizada (TC) de tórax (**B**), cintilografia com gálio (**C**) e tomografia por emissão de pósitrons (PET) (**D**). As *setas* indicam localizações da doença. Note que as imagens por PET e TC proporcionam melhor detalhamento de informações do que a radiografia torácica ou a cintilografia com gálio.

Tomografia por Emissão de Pósitrons

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) com fludesoxiglicose é mais sensível e específica do que a tomografia computadorizada ou o escaneamento com gálio tanto para o estadiamento como para a avaliação de massas residuais após o tratamento, e é, agora, considerada obrigatória para o estadiamento do linfoma de Hodgkin.[5]Também pode ser útil para avaliação das massas residuais durante ou após o tratamento, permitindo uma melhor seleção de pacientes que devem receber terapia alterada ou adicional, especialmente radioterapia.

Sistema de Estágios

O sistema de estadiamento Ann Arbor com a modificação Cotswold (Tabela 186-3) categoriza os pacientes em quatro estágios. Os três primeiros indicam a extensão da doença linfonodal (Fig. 186-2): estágio I, uma única área nodal; estágio II, duas ou mais áreas nodais, mas ainda em um lado do diafragma; e estágio III, doença nodal em ambos os lados do diafragma. O baço e o tecido linfoide do anel de Waldeyer contam, cada um, como sítios nodais nesse sistema. O estágio IV é reservado para doença extranodal, que para todos os sentidos práticos é doença na medula óssea, pulmão, osso ou fígado. O linfoma de Hodgkin em qualquer outro sítio extranodal deve induzir o questionamento do diagnóstico ou a procura de infecção por HIV.

Tabela 186-3

Sistema de estadiamento ann harbor modificado para linfoma de hodgkin

ESTÁGIO	ENVOLVIMENTO
I	Única região linfonodal (I) ou um sítio extralinfático (I_E)
II	Duas ou mais regiões linfonodais, do mesmo lado do diafragma (II), ou extensão extralinfática local somada a uma ou mais regiões linfonodais, do mesmo lado do diafragma (II_E)
III	Regiões linfonodais em ambos os lados do diafragma (III); pode ser acompanhada por extensão extralinfática local (III_E)
IV	Envolvimento difuso de um ou mais sítios ou órgãos extralinfáticos
A	Sem sintomas "B"
B	Presença de pelo menos um dos seguintes:
	Perda de peso não justificada, >10% média durante os seis meses anteriores ao estadiamento
	Febre recorrente sem explicação >38° C
	Sudorese noturna recorrente

Doença volumosa (*bulky*) era inicialmente definida pela presença de qualquer massa tumoral com o maior diâmetro superando 10 cm ou uma massa mediastinal com o diâmetro transverso excedendo um terço do maior diâmetro torácico transverso. Com a avaliação por TC o uso da proporção da massa mediastinal ficou obsoleto, e o termo *volumoso* fica mais bem aplicado para qualquer tumor que exceda 10 cm no maior diâmetro.

A designação de lesão E identifica os pacientes cuja limitada extensão extranodal do linfoma de Hodgkin poderia ser incluída em um campo de irradiação razoável. Como parte do estadiamento os pacientes são então subdivididos naqueles com ou sem febre, sudorese noturna ou perda de peso (sintomas B).

Tratamento

Durante os últimos 70 anos o linfoma de Hodgkin se transformou de uma enfermidade quase uniformemente fatal para uma em que geralmente se atinge a cura. Esse sucesso marcante forneceu um paradigma no qual está baseada a maior parte do tratamento oncológico moderno. Os princípios que regem o tratamento de modalidade combinada e a quimioterapia com multiagentes, os sustentáculos dos atuais tratamentos bem-sucedidos para muitas malignidades, foram primeiramente demonstrados eficazes em linfoma de Hodgkin. O envolvimento essencial de uma equipe multidisciplinar, incluindo patologistas, especialistas em diagnóstico por imagem, oncologistas clínicos e radio-oncologistas, enfermeiros e equipe de apoio, serviu como modelo para todos os tipos de câncer. O tratamento inicial geralmente requer um aumento na intensidade e consequentemente na toxicidade, mas a necessidade de equilibrar sua maior eficácia contra complicações problemáticas e ocasionalmente fatais tem encorajado perspectivas em prazo mais longo e monitoramento criterioso dos efeitos secundários tardios relacionados com o tratamento.

A partir de um ponto de vista terapêutico objetivo, os pacientes em estágio III ou IV da doença ou com doença volumosa são definidos como portadores de doença avançada, enquanto pacientes sem tais características são definidos como portadores de doença limitada. Na Europa os pacientes com doença limitada são ainda subdivididos entre aqueles com progressão favorável ou desfavorável. As taxas de cura excedem 90% a 95% para os pacientes com doença limitada não volumosa estágios IA ou IIA. Entretanto, para pacientes com doença em estágio avançado preditores independentes de progressão incluem sexo, idade, estágio, nível de hemoglobina, contagem de leucócitos, contagem de linfócitos e nível de albumina sérica (Tabela 186-4). Com base nos resultados obtidos na década de 1980, 80% dos pacientes com menos de quatro fatores apresentaram uma sobrevida livre de progressão de 70%, enquanto para os 20% que tiveram quatro ou mais fatores a taxa de sobrevida livre de progressão caiu para menos de 50%. No entanto, com um foco maior na administração das doses os resultados mais atuais indicam uma propagação de apenas 60 a 80% entre esses dois grupos.[6] Um plano objetivo de tratamento para os 90% dos pacientes nos quais o linfoma de Hodgkin é diagnosticado entre os 16 e 70 anos pode ser baseado no estágio clínico, na presença de sintomas B e no volume da maior massa tumoral (Tabela 186-5).

Tabela 186-4

Taxas de progressão em cinco anos para pacientes com linfoma de hodgkin de estágio avançado

NÚMERO DE FATORES*	FREQUÊNCIA (%)	PERCENTUAL DE SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO EM 5 ANOS
0-3	81	70
4-7	19	47

*Sexo masculino, idade acima de 45 anos, estágio IV, nível de hemoglobina abaixo de 10,5 g/dL, contagem de células brancas acima de 15.000/mL, contagem de linfócitos menor que 600/mL ou inferior a 8% da contagem da série branca, ou albumina sérica menor que 4 g/dL.

Tabela 186-5

Plano de tratamento para pacientes adultos com linfoma de hodgkin

ESTÁGIO	TRATAMENTO
IA ou IIA, sem doença volumosa*	ABVD† × 4 se há RC após dois ciclos, ou ABVD × 2 + RTRE
IB, IIB ou qualquer estágio III ou IV sem doença volumosa	ABVD† até dois ciclos após RC (mínimo de 6, máximo de 8) ou BEACOPP escalonado†

RC = resposta completa; RTRE = radioterapia na região envolvida.

* Volumosa refere-se à doença em que o maior diâmetro de qualquer massa única é igual ou maior que 10 cm.

† Veja texto para fármacos em cada regime. A dose ótima deve ser individualizada.

Tratamento do linfoma de hodgkin de estágio limitado

Mais de 95% a um terço dos pacientes com linfoma de Hodgkin diagnosticados com a doença em estágio limitado podem ser curados independentemente do sítio de ocorrência, da presença de doença acima ou abaixo do diafragma ou do subtipo histológico. O desafio é atingir essa meta com o mínimo de toxicidade e custo.

Dois ciclos da quimioterapia ABVD (adriamicina [doxorrubicina], bleomicina, vimblastina e dacarbazina) seguidos de irradiação de campo envolvido curam aproximadamente 95% dos pacientes com doença em estágio limitado e eliminam quase por completo o risco de infertilidade, menopausa prematura e leucemia, e minimizam a toxicidade cardiopulmonar.[7] No entanto, a quimioterapia sozinha tem se mostrado uma alternativa viável para os pacientes, com uma boa resposta inicial ao tratamento e reduzindo ainda mais o risco de exposição à radiação.[A1] Abordagens mais intensas foram testadas para linfoma de Hodgkin na fase inicial

mas desfavorável, com fatores prognósticos adversos, como massa mediastinal volumosa, extensão extranodal, elevada velocidade de hemossedimentação (VHS) ou três ou mais áreas de nódulos linfáticos envolvidas. Em tais pacientes, dois ciclos de BEACOPP (bleomicina, etoposídeo, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e prednisona), seguidos por dois ciclos de ABVD antes da radioterapia com campo envolvido, melhoram significativamente o controle de tumores em comparação com apenas quatro ciclos de ABVD antes da radioterapia com campo envolvido, mas os resultados no longo prazo não diferem.[8] A quimioterapia para linfoma de Hodgkin de estágio limitado erradica a doença subclínica e permite o uso de menores campos de irradiação. Porém, um significativo aumento na mortalidade em longo prazo de pacientes com linfoma de Hodgkin de estágio limitado é devido à doença cardiovascular e às neoplasias secundárias que estão intimamente relacionadas com o uso de irradiação.[9] Em ensaio randomizado que comparou quatro a seis ciclos de quimioterapia ABVD sozinha *versus* irradiação, seja individualizada ou intensificada com dois ciclos de quimioterapia ABVD, a estratégia de quimioterapia sozinha provou-se equivalente ao tratamento baseado em irradiação em termos de sobrevida geral e livre de eventos, apesar de a abordagem radioterápica ter produzido uma melhora modesta na sobrevida livre de progressão. Aos 12 anos, no entanto, a terapia ABVD isolada, sem terapia de radiação nodal subtotal, está associada a uma melhor sobrevida global (94% *versus* 87%) devido a uma menor taxa de morte por outras causas. Esses dados sugerem que os pacientes com linfoma de Hodgkin em fase limitada podem ser tratados com sucesso com quatro a seis ciclos de ABVD isolada; para a minoria cujo linfoma não regride completamente após dois ciclos, provavelmente mais bem avaliado por PET, a adição de radiação pode ser o ideal.

Tratamento de linfoma de hodgkin de estágio avançado

Em linfomas de Hodgkin de estágio avançado (estágios IIIA, IIIB, IVA e IVB), ABVD é o regime mais amplamente utilizado. A adição de radioterapia melhora significativamente a sobrevida livre de progressão em dez anos em pacientes com linfoma de Hodgkin de estágio avançado, mas não favorece a sobrevida global. Os efeitos adversos no longo prazo da radioterapia e sua ausência de melhora na sobrevida geral parecem se sobrepor a qualquer benefício para o paciente típico com doença em estágio avançado. Um exame PET negativo no final da quimioterapia distingue entre fibrose residual e linfoma persistente, e identifica os três quartos dos pacientes com uma massa residual que não necessitam de terapia de radiação.[A2]

Regimes recentemente delineados para pacientes com linfoma de Hodgkin avançado são o regime Stanford V (doxorrubicina, vimblastina, mecloretamina, etoposídeo, bleomicina e prednisona) e o BEACOPP (bleomicina, etoposídeo, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e prednisona) (Tabela 186-5). Como descrito originalmente, ambos incluem irradiação pós-quimioterapia nos locais de volume tumoral inicial ou residual (≥5 cm), mas a radiação não parece ser rotineiramente necessária após BEACOPP. Embora os resultados iniciais parecessem bastante promissores, o regime Stanford V não é mais eficaz do que ABVD padrão.[A3] A avaliação do papel do BEACOPP escalonado para o linfoma Hodgkin em estágio avançado requer a consideração de potenciais tratamentos secundários para aqueles não curados com a terapia primária. Cerca de 50% dos pacientes que não são curados pela quimioterapia primária podem ser eficazmente tratados com QAD/TCTH (Cap. 178). Assim, embora o BEACOPP escalonado ofereça melhor controle inicial da doença, estudos randomizados não conseguiram demonstrar sua superioridade sobre ABVD para a sobrevida global.[A4] [A5]

Tratamento de linfoma de hodgkin refratário ou recidivante

QAD/TCTH tornou-se o tratamento padrão para a maioria dos pacientes cujo linfoma de Hodgkin persiste ou recorre mesmo após quimioterapia primária. Porém, a mortalidade relacionada com o tratamento, os altos níveis de toxicidade e os custos associados à QAD/TCTH obrigam que essa terapia fique reservada aos pacientes nos quais a QAD/TCTH claramente aumenta as chances de cura se comparada a outros tratamentos alternativos.[10] Tais pacientes englobam aqueles em que a doença progride durante os três primeiros meses que se seguem ao término da quimioterapia inicial (linfoma de Hodgkin refratário) e aqueles que apresentam recidiva mais de três meses após terem completado todo o ciclo da quimioterapia (linfoma de Hodgkin recidivante). Os pacientes sem sintomas B ou doença extranodal que recidivam exclusivamente em linfonodos originalmente acometidos que não foram irradiados podem obter taxas de cura de 40% a 50% com irradiação de campo amplo, e os pacientes que recidivam sem sintomas B mais de um ano após completarem a quimioterapia primária podem atingir 30% a 40% de taxa de cura com quimioterapia adicional com ou sem irradiação. Entretanto, mesmo esses dois subgrupos podem alcançar até 80% de taxa de sobrevida livre de doença em dez anos após QAD/TCTH. Sendo assim, os dados sugerem que o tratamento padrão fornecido a pacientes com linfoma de Hodgkin progressivo após quimioterapia primária, para doença em estágio avançado, deve ser QAD/TCTH, apesar das características da recidiva.

Tratamento das complicações

Acompanhamento e Complicações Tardias do Tratamento

A maioria dos pacientes adultos com linfoma de Hodgkin é curada e experimenta mínima toxicidade no longo prazo advinda de seu tratamento. No entanto, o risco para certos efeitos tardios previsíveis e ocasionalmente raros e menos previsíveis exige um acompanhamento cuidadoso, mas não invasivo, e intervenção seletiva (Tabela 186-6). No momento da conclusão do tratamento, deve ser realizada uma reavaliação minuciosa para estabelecer valores basais pós-tratamento. Os pacientes devem ser observados por um especialista conhecedor do tratamento de linfomas, preferivelmente a cada três meses por dois anos, depois disso a cada seis meses por três anos, e então anualmente. Deve-se encorajar fortemente os pacientes a evitar o tabagismo, realizar o autoexame da mama e da pele regularmente e submeter-se anualmente à imunização contra influenza e pneumococo ao diagnóstico e cinco anos após tratamento, e difteria e tétano a cada dez anos (Cap. 18). Pacientes que receberam radiação nas áreas de cabeça e pescoço devem seguir um programa rigoroso de profilaxia dental em antecipação ao efeito deletério da redução de produção de saliva, e devem ser avaliados anualmente quanto ao nível do hormônio tireoestimulante (TSH) em razão do risco de 50% de um eventual hipotireoidismo.

Tabela 186-6

Monitoramento do linfoma de hodgkin após tratamento primário bem-sucedido

RISCO/PROBLEMA	INCIDÊNCIA/RESPOSTA
Recidiva	Dez por cento a 30% dos pacientes recidivam. Deve-se direcionar uma atenção cuidadosa aos sítios linfonodais, em especial se previamente envolvidos com doença e não tratados com radiação. Novos sintomas focais persistentes, tais como dor óssea, devem ser investigados com estudos laboratoriais e de imagem apropriados.
Cáries dentárias	Irradiação em pescoço ou orofaringe pode causar salivação reduzida. Os pacientes devem manter cuidados dentais regularmente e notificar seu dentista sobre irradiação prévia.
Hipotireoidismo	Após a irradiação de tireoide por feixe externo em dosagem suficiente para curar o linfoma de Hodgkin pelo menos 50% dos pacientes tornam-se hipotireóideos. Todos os pacientes que foram expostos à irradiação no pescoço devem determinar anualmente o nível de TSH. Os pacientes cujo nível de TSH se eleva devem ser tratados permanentemente com reposição de tiroxina em doses suficientes para suprimir os níveis de TSH até valores normais (Cap. 226).
Infertilidade	Não é um fato conhecido que ABVD cause toxicidade gonadal permanente, embora a oligoespermia ou a menstruação irregular possa persistir por um a dois anos após tratamento. Radiação direta ou difusa ao tecido gonadal pode ocasionar infertilidade, amenorreia ou menopausa prematura, mas esses efeitos adversos raramente ocorrem com os campos utilizados atualmente para o tratamento do linfoma de Hodgkin. Em geral as mulheres que continuam a menstruar são férteis, mas os homens necessitam de análise de sêmen para fornecer uma resposta mais específica.
Neoplasias secundárias	Apesar de incomuns, certas neoplasias secundárias ocorrem com frequência elevada em pacientes que foram tratados para linfoma de Hodgkin: leucemia mieloide aguda; carcinoma de tireoide, mama, pulmão, cervical e gastrointestinal superior; e melanoma. É apropriado ser "vigilante" para essas neoplasias por toda a vida dos pacientes, pois eles podem ter um demorado período de indução.

ABVD = adriamicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina; TSH = hormônio tireoestimulante.

Outras potenciais sequelas a longo prazo do tratamento do linfoma de Hodgkin[11] incluem as malignidades secundárias. Tumores sólidos relacionados com a terapia de radiação, mais comumente os cânceres de pele não melanoma e malignidades do pulmão, mama e colorretais, apresentam um período de latência média de mais de 14 anos após o tratamento. A mielodisplasia relacionada à quimioterapia e a leucemia mieloide aguda são mais propensas a serem causadas pelos agentes alquilantes incluídos em regimes como o MOPP e BEACOPP em comparação com ABVD, e têm menores períodos de latência (média de três anos) após o tratamento.[11] As complicações cardiovasculares a longo prazo (geralmente >10 anos após o tratamento) são a doença arterial coronariana (relacionada à irradiação do mediastino) e a cardiomiopatia (causada pela cardiotoxicidade de doses cumulativas de quimioterapia com antraciclinas). A quimioterapia, particularmente os agentes alquilantes do MOPP e BEACOPP, mas não do ABVD, pode causar infertilidade permanente. Sobreviventes de longo prazo de linfoma Hodgkin na infância (média de idade no momento do diagnóstico de 15 anos) estão em maior risco de apresentar déficits neurocognitivos.[12]

Problemas Especiais no Tratamento de Linfoma de Hodgkin

Linfoma de Hodgkin Durante a Gravidez

Em torno de 0,5 a 1,0 % dos casos de linfoma de Hodgkin ocorre coincidentemente com a gravidez (Cap. 239). Quando o linfoma é descoberto durante a gravidez é quase sempre possível mantê-lo sob controle e permitir que a gravidez chegue a termo.

Os testes de estadiamento padrão (Tabela 186-2) devem ser completados, exceto pelo fato de que os exames de imagem que requerem radiação devem ser minimizados. Por exemplo, a ultrassonografia abdominal pode identificar doença volumosa retroperitoneal, e uma única radiografia posteroanterior de tórax, com proteção apropriada, pode identificar doença mediastinal volumosa.

Muitas vezes as pacientes podem continuar a gravidez a termo sem qualquer tratamento do linfoma.[13] Se a doença sintomática ou progressiva se desenvolver, a quimioterapia sistêmica pode ser administrada no segundo e terceiro trimestres com risco bastante pequeno de prejudicar o feto. Uma alternativa atraente à quimioterapia com múltiplos agentes é administrar de modo intermitente o agente único vimblastina, dado na dosagem mais baixa que possa controlar os sintomas até o parto, seguido por um curso completo de seis a oito ciclos de quimioterapia com multiagentes após o parto.

Linfoma de Hodgkin e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Em pacientes infectados por HIV a incidência de linfoma de Hodgkin está aumentada por volta de cinco a dez vezes, o linfoma se manifesta diferentemente e em geral segue um curso natural mais agressivo (Cap. 393). O linfoma de Hodgkin em indivíduos HIV-positivos é quase sempre associado ao VEB nas células de Hodgkin-Reed-Sternberg. A histologia é mais provável de ser do tipo celularidade mista ou com depleção de linfócitos. A doença se desenvolve mais comumente em sítios extranodais, em especial na medula. Mais de 80% dos pacientes possuem doença em estágio avançado, e a maioria apresenta sintomas B.

Os pacientes estão sujeitos a infecções oportunistas, e a interação dos agentes quimioterápicos com outras medicações pode comprometer a capacidade do paciente em tolerar o tratamento. A melhor abordagem é a combinação (Cap. 389) de um vigoroso tratamento de suporte com agentes antivirais, agentes anti-herpéticos, fatores de crescimento estimuladores de neutrófilos e os usuais agentes antirretrovirais altamente ativos. Com tratamento de suporte adequado os regimes como ABVD podem ser oferecidos. No entanto, é de se prever uma toxicidade maior do que a normal e, embora as taxas de cura para o linfoma sejam comparáveis às observadas em indivíduos HIV-soronegativos, a sobrevida média geral é muito mais curta do que a observada nos pacientes não infectados por HIV, normalmente três a quatro anos.[14]

Linfoma de Hodgkin em Idosos

Os pacientes idosos com linfoma de Hodgkin possuem um pior prognóstico. Por exemplo, a taxa de sobrevida global em cinco anos cai de 80%, em pacientes abaixo de 65 anos, para menos de 50% em pacientes acima de 65.[A4] As justificativas incluem estágio mais avançado ao diagnóstico, comorbidades, atraso no diagnóstico, estadiamento incompleto, adesão inadequada aos protocolos de tratamento e falha na manutenção da intensidade total da dosagem.

Deve-se notar que os pacientes idosos podem atingir resultados finais equivalentes aos de pacientes mais jovens quando recebem doses semelhantes de quimioterapia. A melhor abordagem para pacientes idosos é a tentativa de tratá-los de maneira similar aos pacientes mais jovens, com um vigoroso tratamento de suporte e a adição de fatores de crescimento de neutrófilos, caso seja necessário, para permitir uma administração segura das doses totais. Para os pacientes que apresentam doença pulmonar ou cardíaca preexistente talvez seja preciso reduzir ou eliminar bleomicina ou doxorrubicina, respectivamente.

Perspectivas futuras

A capacidade de relacionar perfis de expressão multigênica e identificar polimorfismos genéticos associados a malignidades específicas pode proporcionar um melhor discernimento sobre a gênese molecular do linfoma de Hodgkin.[15] Agentes terapêuticos dirigidos às células malignas de Hodgkin-Reed-Sternberg, como aqueles acoplados a um anticorpo para o antígeno CD30 com uma toxina celular, provaram ser notavelmente eficazes e uma promessa substancial para a melhoria do resultado do tratamento.[A5]

Referência de Grau A

A1. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med*. 2012;366:399–408.

A2. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379:1791–1799.

A3. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol*. 2013;31:684–691.

A4. Mounier N, Brice P, Bologna S, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles ≥ baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. *Ann Oncol*. 2014;25:1622–1628.

A5. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med*. 2011;365:203–212.

Referências Gerais

1. Vockerodt M, Yap LF, Shannon-Lowe C, et al. The Epstein-Barr Virum and the Pathogenesis of Lymphoma. *J Pathol*. 2014;235:312–322.
2. Cozen W, Li D, Best T, et al. A genome-wide meta-analysis of nodular sclerosing Hodgkin lymphoma identifies risk loci at 6p21.32. *Blood*. 2012;119:469–475.
3. King RL, Howard MT, Bagg A. Hodgkin lymphoma: pathology, pathogenesis, and a plethora of potential prognostic predictors. *Adv Anat Pathol*. 2014;21:12–25.
4. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood*. 2013;122:61–67.
5. Kostakoglu L, Evens AM. FDG-PET imaging for Hodgkin lymphoma: current use and future applications. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2014;12:20–35.
6. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin lymphoma: altered utility in the modern era. *J Clin Oncol*. 2012;30:3383–3388.
7. Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med*. 2010;363:640–652.
8. von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:907–913: PMID 22271480.
9. Andre MP. Combination chemoradiotherapy in early Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28:33–47.
10. Rancea M, von Tresckow B, Monsef I, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a systematic review with meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;92:1–10.
11. Thompson CA, Mauck K, Havyer R, et al. Care of the adult Hodgkin lymphoma survivor. *Am J Med*. 2011;124:1106–1112.
12. Krull KR, Sabin ND, Reddick WE, et al. Neurocognitive function and CNS integrity in adult survivors of childhood Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30:3618–3624.
13. Evens AM, Advani R, Press OW, et al. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31:4132–4139.
14. Montoto S, Shaw K, Okosun J, et al. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol*. 2012;30:4111–4116.
15. Scott DW, Chan FC, Hong F, et al. Gene expression-based model using formalin-fixed paraffinembedded biopsies predicts overall survival in advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31:692–700.

No Brasil

Dados do INCA estimam para 2016 no Brasil 2.470 novos casos de linfoma de Hodgkin (LH), sendo 1.460 em homens e 1.010 em mulheres. Esses números representam um risco estimado de 1,5 caso novo/100.000 homens e 0,9 caso novo/100.000 mulheres, respectivamente. Excluindo-se os tumores de pele não melanoma, entre homens o LH é o décimo segundo tumor mais frequente na região Norte, o décimo terceiro nas regiões Sul, Centro-Oeste e Sudeste e o décimo quarto na região Nordeste. Para as mulheres é a décima sexta neoplasia mais frequente na região Sudeste, sendo a décima sétima nas demais regiões.

Um trabalho retrospectivo de 2015 da Santa Casa de São Paulo correlacionou níveis elevados de proteína C reativa (PCR) com estágio de doença e resposta ao tratamento. Foram incluídos 38 pacientes diagnosticados com LH entre 2010 e 2012. A idade média foi de 29 anos, 65% dos pacientes eram do sexo masculino e 85% diagnosticados com o subtipo esclerose nodular; 82% dos pacientes possuíam doença avançada e 28% tinham massa bulky ao diagnóstico. Invasão medular foi identificada em 17% dos doentes. Os níveis mais elevados de PCR foram encontrados nos pacientes com doença avançada, e foi observada uma queda importante após o primeiro ciclo de quimioterapia. Como o *follow-up* foi de apenas 14 meses, não foi possível determinar se a recidiva foi acompanhada por nova elevação de PCR.

Estudo de 2013 da Universidade de São Paulo avaliou o impacto prognóstico do PET-CT no estadiamento dos pacientes com LH e suas repercussões na sobrevida global e livre de doença; 275 pacientes foram incluídos neste trabalho retrospectivo, dos quais 155 foram estadiados da forma convencional e 120 realizaram adicionalmente o PET-CT. A remissão completa foi obtida em 220 pacientes, ocorreu falha terapêutica em 79 e 34 pacientes foram a óbito. No grupo do estadiamento padrão a sobrevida livre de doença em cinco anos para doença precoce foi de 79,3% e 66,7% para doença avançada. No grupo do estadiamento metabólico (com PET-CT) essas taxas foram de 85,6% e 53,6%, respectivamente. A sobrevida global para doença precoce foi de 91,3% e para doença avançada 81,5% no grupo do estadiamento tomográfico, e 97,5% e 80,7% no grupo do PET-CT. A análise estatística demonstrou que o PET-FDG acrescentou informação prognóstica e foi um importante preditor de sobrevida global e livre de doença.

Bibliografia

INCA - Estimativa 2016 http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tabelaestados.asp?UF=BR.

da Silveira da Rocha TMB, et al. Evaluation correlates C-reactive protein with advanced stage Hodgkin's lymphoma and response to treatment in a tertiary university hospital in Brazil. *Revista Brasileira de Hematologia E Hemoterapia*. 2015;37:242–246.

Cerci JJ, et al. 2-[18F]-fluoro-2-desoxy-D-glucose positron emission tomography initial staging impacts on survival in Hodgkin lymphoma. *World Journal of Radiology*. 2015;5:484–490.

Distúrbios das células plasmáticas

S. Vincent Rajkumar

Os distúrbios das células plasmáticas são doenças neoplásicas ou potencialmente neoplásicas associadas à proliferação clonal de células plasmáticas secretoras de imunoglobulina (Tabela 187-1). Caracterizam-se pela secreção de proteínas (monoclonais) homogêneas tanto na eletroforese como na imunoeletroforese e representam moléculas de imunoglobulinas intactas ou incompletas. As proteínas monoclonais são chamadas comumente de proteínas M, proteínas de mieloma ou de paraproteínas.

Tabela 187-1

Classificação dos distúrbios proliferativos das células plasmáticas

I. Gamopatias monoclonais pré-malignas
  A. Gamopatias monoclonais de significado indeterminado (GMSI)
  B. GMSI em associação com leucemia linfocítica crônica e linfoma não Hodgkin
  C. Gamopatias biclonal e triclonal de significado indeterminado
  D. Proteinúria de Bence Jones idiopática e GMSI de cadeia leve
  E. Mieloma múltiplo indolente
II. Gamopatias monoclonais malignas
  A. Mieloma múltiplo e malignidades relacionadas (IgG, IgA, IgD, IgE e cadeias leves livres)
    1. Mieloma múltiplo sintomático
    2. Leucemia de células plasmáticas
    3. Mieloma osteosclerótico (incluindo a síndrome de POEMS)
    4. Plasmocitoma ósseo isolado
    5. Plasmacitoma extramedular isolado
  B. Macroglobulinemia de Waldenström (IgM)
III. Doenças de cadeias pesadas (HCD)
  A. γ-HCD
  B. α-HCD
  C. μ-HCD
IV. Crioglobulinemia (tipos I, II e III)
V. Amiloidose com imunoglobulina de cadeia leve

Ig = imunoglobulina; POEMS = polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M e alterações cutâneas (*skin*).

Síndromes associadas a distúrbios das células plasmáticas e proteínas monoclonais incluem doenças pré-malignas (gamopatia monoclonal de significado indeterminado, mieloma múltiplo indolente), neoplasias malignas (mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström) e transtornos principalmente relacionados com as propriedades únicas da proteína monoclonal secretada (crioglobulinemia, imunoglobulina de cadeia leve [AL], amiloidose, doença de deposição de cadeias leves) (Tabela 187-1).[1]

Imunoglobulinas Séricas

As imunoglobulinas intactas consistem em duas cadeias pesadas (H) de polipeptídeos da mesma classe e subclasse e de duas cadeias leves (L) de polipeptídeos do mesmo tipo (Cap. 45). As cadeias pesadas de polipeptídeos são designadas pelas letras gregas: γ para a imunoglobulina G (IgG), α para a imunoglobulina A (IgA), μ para a imunoglobulina M (IgM), δ para a imunoglobulina D (IgD) e ε para a imunoglobulina E (IgE). Os tipos de cadeia leve são kapa (κ) e lambda (λ). Tanto as cadeias pesadas como as leves apresentam regiões constantes e variáveis em relação à sequência de aminoácidos. A especificidade de classe de cada imunoglobulina é definida por uma série de determinantes antigênicos nas regiões constantes das cadeias pesadas (γ, α, μ, δ e ε) e pelas duas classes principais de cadeias leves (κ e λ). A sequência dos aminoácidos nas regiões variáveis da molécula de imunoglobulina corresponde ao sítio de combinação ativo do anticorpo.

Na maioria dos distúrbios das células plasmáticas clonais moléculas de imunoglobulinas intactas são secretadas como proteínas monoclonais (M). Além disso, pode também haver uma secreção anormal de um excesso de cadeias leves monoclonais *livres* que são liberadas sem estar ligadas às cadeias pesadas de imunoglobulinas. Em alguns pacientes a expressão de cadeia pesada se perde completamente, e apenas cadeias monoclonais leves livres (comumente referidas como proteínas de Bence-Jones) são secretadas. Com menos frequência ainda apenas as cadeias pesadas são secretadas, resultando em doenças das cadeias pesadas (HCD, do inglês, *heavy chain diseases*). Raros pacientes com mielomas múltiplos não secretam imunoglobulina identificável (mieloma não secretor).

Identificação das Proteínas Monoclonais

A eletroforese de proteínas séricas e da urina detecta a proteína M como um pico estreito (como uma torre de igreja em espiral) no traçado densitométrico ou como uma faixa densa, distinta, no gel de agarose (Fig. 187-1). A eletroforese também permite a quantificação de proteínas M. As cadeias monoclonais leves (proteinemia de Bence-Jones) raramente são encontradas na eletroforese sérica, mas são facilmente detectadas na eletroforese da urina. A eletroforese da urina requer uma coleta de urina de 24 horas.

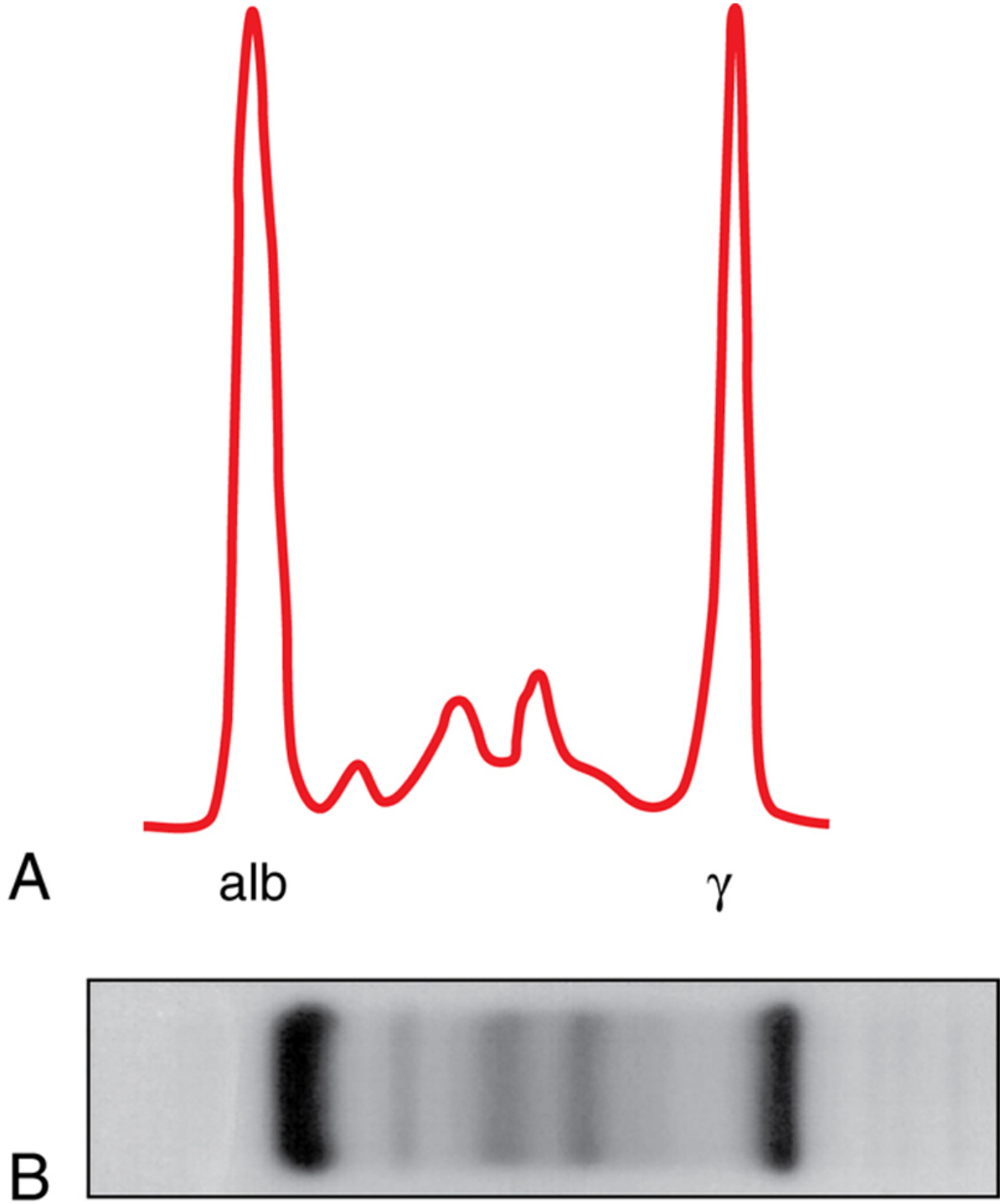

FIGURA 187-1 Eletroforese de proteínas séricas exibindo uma proteína monoclonal (M). **A,** Padrão monoclonal de proteína sérica como traçado por um densitômetro depois de eletroforese em gel de agarose: pico elevado, de base estreita de mobilidade γ. **B,** Padrão monoclonal a partir da eletroforese sérica em gel de agarose (anódio à esquerda): faixa densa, localizada, representando proteína monoclonal de mobilidade γ. (De Kyle RA, Katzmann JA. Immunochemical characterization of immunoglobulins. In: Rose NR, Conway de Macario E, Folds JD, et al, eds. *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. 5th ed. Washington, DC: ASM Press; 1997:156, coM autorização da American Society for Microbiology.)

A imunofixação deve ser realizada quando se vê primeiramente um pico ou uma faixa na eletroforese de proteínas para identificar os tipos de cadeia leve e pesada da proteína M. A imunofixação também é um teste mais sensível do que a eletroforese de proteínas e deve sempre ser realizada em conjunto com a eletroforese quando mielomas múltiplos ou doenças relacionadas são a primeira suspeita, a fim de se detectarem pequenas proteínas M não mensuráveis que podem ser perdidas na eletroforese. Isto é particularmente importante no mieloma oligossecretor, na amiloidose primária, no plasmacitoma solitário e após o tratamento bem-sucedido do mieloma múltiplo ou da macroglobulinemia. Nesses casos, uma proteína M pequena pode estar escondida na posição normal β ou em áreas γ da eletroforese em gel, e pode ser negligenciada.

As proteínas monoclonais devem ser diferenciadas de um excesso de imunoglobulinas policlonais (um tipo ou mais de cadeias pesadas e as cadeias leves κ e λ, geralmente limitadas à região γ), que produzem um pico de base larga ou uma faixa larga (Fig. 187-2). Esse achado é associado a estados infecciosos crônicos ou inflamatórios, incluindo a doença hepática crônica.

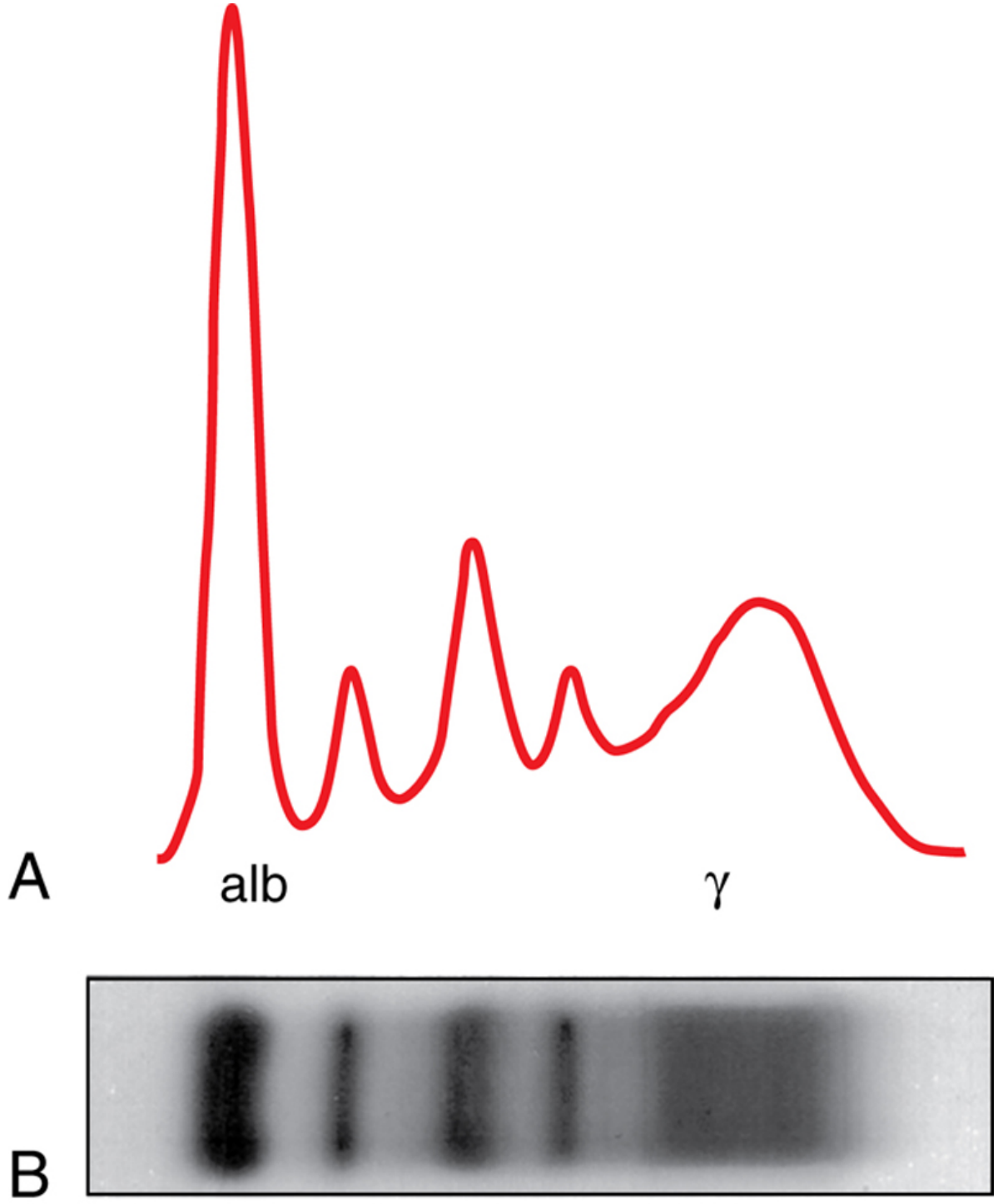

FIGURA 187-2 Eletroforese de proteínas séricas exibindo imunoglobulinas policlonais aumentadas.
A, Padrão policlonal a partir do traçado de um densitômetro em gel de agarose: pico de base larga de mobilidade γ. **B,** Padrão policlonal a partir de eletroforese em gel de agarose (anódio à esquerda). A faixa à direita é larga e se estende pela área γ. (De Kyle RA, Katzmann JA. Immunochemical characterization of immunoglobulins. In: Rose NR, Conway de Macario E, Folds JD, et al, eds. *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. 5th ed. Washington, DC: ASM Press; 1997:156, coM autorização da American Society for Microbiology.)

Detecção das Cadeias Leves Livres no Soro

O teste das cadeias leves livres no soro mede o nível de cadeias de imunoglobulinas leves κ e λ (*i.e.*, cadeias leves que não estão ligadas à imunoglobulina intacta). Uma relação anormal κ/λ entre as cadeias leves livres (faixa normal entre 0,26 e 1,65) indica o excesso de um dos tipos de cadeia leve em relação ao outro, e é interpretada como uma representação da elevação monoclonal do tipo de cadeia leve correspondente. O ensaio de cadeia leve livre no soro é mais sensível do que a eletroforese ou a imunofixação na detecção de cadeias leves livres monoclonais, e é útil na avaliação de diagnóstico de distúrbios de células plasmáticas e na estratificação de risco.

Gamopatia monoclonal de significado indeterminado

Definição

A gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI; anteriormente chamada de *gamopatia monoclonal benigna*) é um distúrbio pré-maligno das células plasmáticas clonais caracterizado pela presença de uma proteína sérica M em pessoas que não têm evidência de mieloma múltiplo, macroglobulinemia, amiloidose ou outras doenças relacionadas. A GMSI é definida por uma concentração de proteína M sérica inferior a 3 g/dL, menos de 10% de células plasmáticas clonais na medula óssea e ausência de lesões ósseas líticas, anemia, hipercalcemia e insuficiência renal, que podem ser atribuídas a um distúrbio de células plasmáticas. A principal significância clínica da GMSI é o seu risco ao longo da vida de transformação para o mieloma ou uma malignidade relacionada a uma taxa fixa de 1% ao ano.

Epidemiologia

Mais de 50% dos pacientes nos quais uma proteína M sérica foi detectada têm GMSI (Fig. 187-3). A prevalência da GMSI na população geral aumenta com a idade, de aproximadamente 1% em pessoas entre 50 e 60 anos de idade para mais de 5% naquelas com mais de 70 anos.[2] A prevalência ajustada por idade é maior em homens que

em mulheres e é duas vezes maior em negros em comparação com caucasianos. Há um aumento da prevalência de GMSI, bem como de mieloma múltiplo, entre familiares de indivíduos com gamopatias monoclonais.

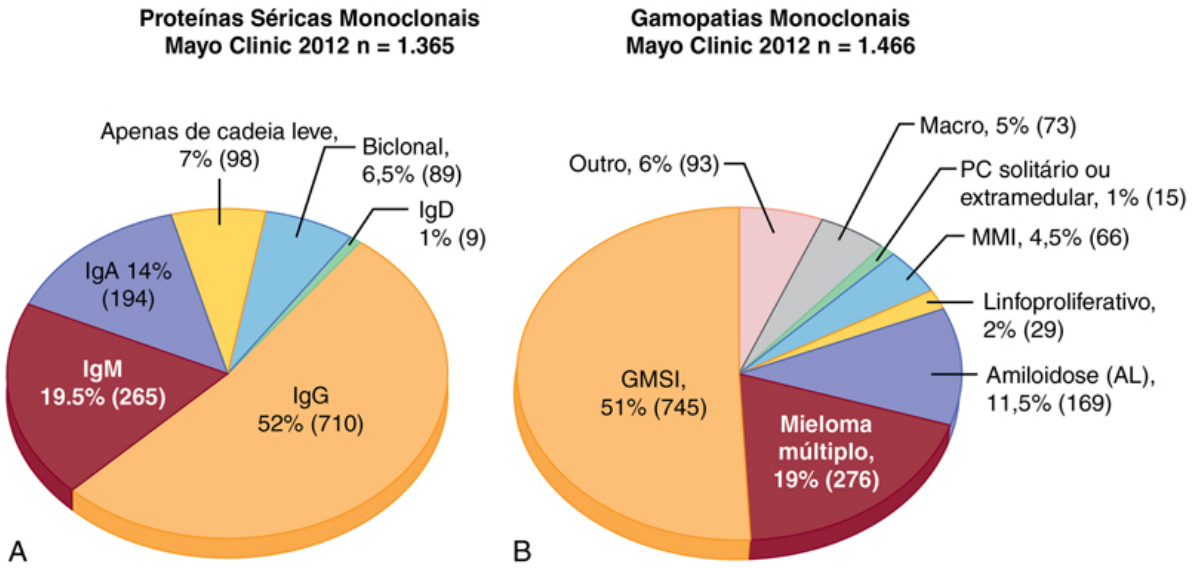

FIGURA 187-3 Gamopatia monoclonal.
A, Distribuição sérica das proteínas monoclonais em pacientes vistos na Mayo Clinic. **B,** Diagnósticos em casos de gamopatia monoclonal vistos na Mayo Clinic. Ig = Imunoglobulina; Macro = macroglobulinemia de Waldenström; GMSI = gamopatia monoclonal de significado indeterminado; MMI = mieloma múltiplo indolente.

Fisiopatologia

A GMSI representa uma expansão limitada e sem malignidade das células plasmáticas monoclonais. A etiologia da GMSI é desconhecida, mas a idade, o sexo masculino, o histórico familiar, a imunossupressão e a exposição a certos pesticidas são fatores de risco conhecidos. Supõe-se que a inflamação, a infecção ou outros estímulos antigênicos, que atuam em conjunto com o desenvolvimento de anomalias citogenéticas nas células plasmáticas, são os eventos patogenéticos iniciadores na maioria dos pacientes. Aproximadamente 40% das GMSI estão associadas a translocações de células plasmáticas que envolvem o *locus* da imunoglobulina de cadeia pesada (IgH) no cromossomo 14q32 (IgH translocada à GMSI). As translocações de IgH primárias vistas na GMSI geralmente envolvem *loci* cromossômicos de um dos cinco parceiros recorrentes: 11q13 (*CCND1* [gene da ciclina D1]), 4p16.3 (*FGFR3* e *MMSET*), 6p21 (*CCND3* [gene da ciclina D1]), 16q23 (*c-maf*) e 20q11 (*mafB*).

Manifestações clínicas

A GMSI é assintomática e geralmente diagnosticada incidentalmente em exames de laboratório. Os pacientes portadores de GMSI evoluem para mieloma múltiplo ou para uma malignidade relacionada numa taxa de aproximadamente 1% ao ano. O intervalo entre a identificação da proteína M e o diagnóstico de uma doença grave varia entre 1 e 32 anos (média de 10,6 anos), e o risco relativo *versus* uma população-controle é de 25,0 até a progressão para um mieloma múltiplo, 2,4 para o desenvolvimento do linfoma IgM, 8,4 para a amiloidose primária, 46 para a macroglobulinemia de Waldenström e 8,5 para o plasmacitoma.

Diagnóstico

A GMSI se distingue do mieloma múltiplo e do mieloma múltiplo indolente pela quantidade da proteína M, pelo percentual de células plasmáticas ou pela existência de lesões ósseas líticas (Tabela 187-2). Como a anemia e a insuficiência renal são relativamente comuns na população idosa portadora de GMSI, a causa dessas condições deve ser investigada cuidadosamente com estudos laboratoriais adequados. Por exemplo, um paciente com anemia deve realizar exames para excluir deficiências em ferro, vitamina B_{12} ou folato. Em alguns casos, tais como insuficiência renal inexplicada, pode ser necessária uma biópsia renal. Apenas os pacientes com fortes evidências de lesão orgânica terminal considerada diretamente ligada a um distúrbio de células plasmáticas devem ser considerados portadores de mieloma ou de uma doença maligna relacionada.

Tabela 187-2

Critérios para o diagnóstico das doenças da célula plasmática

DOENÇA	DEFINIÇÃO DA DOENÇA
Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI)	Todos os três critérios devem ser cumpridos: 1. Proteína monoclonal sérica (IgG, IgA, ou IgM) <3 g/dL 2. Células plasmáticas clonais na medula óssea <10% 3. Ausência de dano aos órgãos terminais, tais como hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas que possam ser atribuídas à doença proliferativa de células plasmáticas (ou, no caso de IgM GMSI, sem evidência de anemia, sintomas constitucionais, hiperviscosidade, linfadenopatia ou hepatoesplenomegalia que possam ser atribuídos à doença linfoproliferativa subjacente)
GMSI de cadeias leves	Todos os seis critérios devem ser cumpridos: 1. Razão de cadeias leves livres anormal (<0,26 ou >1,65) 2. Aumento do nível da adequada cadeia leve envolvida (aumento da cadeia leve livre κ em pacientes com razão >1,65 e aumento da cadeia leve λ em pacientes com razão <0,26) 3. Nenhuma expressão de imunoglobulina de cadeia pesada em imunofixação 4. Ausência de lesões de órgãos-alvo que possam ser atribuídas à doença proliferativa de células plasmáticas 5. Células plasmáticas clonais na medula óssea <10% 6. Proteína monoclonal urinária <500 mg/24 horas
Mieloma múltiplo indolente (também conhecido como mieloma múltiplo assintomático)	Ambos os critérios devem ser cumpridos: 1. Proteína monoclonal sérica (IgG ou IgA) ≥3 g/dL (ou proteína monoclonal urinária ≥500 mg/24 horas) e/ou células plasmáticas clonais na medula óssea 10% a 60% 2. Ausência de elementos que definam mieloma ou amiloidose
Mieloma múltiplo	Ambos os critérios devem ser cumpridos: 1. Células plasmáticas clonais na medula óssea ≥10% ou biópsia comprovando plasmocitoma ósseo ou extramedular 2. Qualquer um ou mais dos seguintes eventos que definem mieloma: • Evidência de lesão de órgão-alvo que possa ser atribuída à doença proliferativa de células plasmáticas subjacente, especificamente: • Hipercalcemia: cálcio sérico >1 mg/dL (>0,25 mmol/L) mais elevado do que o limite superior do normal ou >11 mg/dL (>2,75 mmol/L) • Insuficiência renal: *clearance* de creatinina <40 mL por minuto ou creatinina sérica >2 mg/dL (>177 μmol/L) • Anemia: valor de hemoglobina >2 g/dL abaixo do limite inferior do normal, ou um valor de hemoglobina <10 g/dL • Lesões ósseas: uma ou mais lesões ósseas na radiografia do esqueleto, TC ou PET-TC • Qualquer um ou mais dos seguintes biomarcadores de malignidade: • Porcentagem de células plasmáticas clonais na medula óssea ≥60% • Envolvimento: não envolvimento de uma razão de cadeia leve livre ≥100 no soro (nível cadeia leve livre envolvido deve ser ≥100 mg/L) • >1 lesão focal nos estudos de RM (pelos menos de 1 mm de tamanho)
Macroglobulinemia de Waldenström	Ambos os critérios devem ser cumpridos: 1. Os critérios diagnósticos compreendem gamopatia monoclonal IgM (independentemente do tamanho da proteína M) 2. >10% ou mais de infiltração na medula óssea (geralmente intratrabecular) por linfócitos pequenos que exibem diferenciação plasmacitoide ou de células plasmáticas, e um imunofenótipo típico (p. ex., IgM^+ de superfície, $CD5^{+/-}$, $CD10^-$, $CD19^+$, $CD20^+$, $CD23^-$) capaz de excluir satisfatoriamente outros distúrbios linfoproliferativos, incluindo a leucemia linfocítica crônica e o linfoma de células do manto.
Macroglobulinemia de Waldenström indolente (também conhecida como macroglobulinemia de Waldenström assintomática)	Ambos os critérios devem ser cumpridos: 1. Proteína IgM monoclonal sérica ≥3 g/dL e/ou infiltração mononuclear da medula óssea ≥10% 2. Não há evidência de dano aos órgãos terminais, tais como anemia, sintomas constitucionais, hiperviscosidade, linfadenopatia ou hepatoesplenomegalia, que possa ser atribuído a um distúrbio de células linfoplasmáticas proliferativas
Plasmacitoma ósseo isolado	Todos os quatro critérios devem ser cumpridos: 1. Lesão solitária de tecido ósseo ou mole com evidência de células plasmáticas clonais comprovada por biópsia 2. Medula óssea normal, sem evidência de células plasmáticas clonais 3. Exame normal do esqueleto e/ou RM da coluna vertebral e pelve, ou PET-TC (exceto para a lesão solitária primária) 4. Ausência de dano aos órgãos terminais como hipercalcemia, insuficiência renal, anemia ou lesões ósseas que possam ser atribuídas a uma doença proliferativa de células plasmáticas.
Síndrome de POEMS	Todos os quatro critérios devem ser cumpridos: 1. Presença de uma doença monoclonal de células plasmáticas (quase sempre do tipo λ) 2. Neuropatia periférica 3. Qualquer uma das três seguintes características principais: lesões ósseas escleróticas, doença de Castleman, níveis elevados do fator de crescimento endotelial vascular 4. Qualquer um dos sete sintomas menores: organomegalia, edema, endocrinopatia (excluindo *diabetes melito* ou hipotireoidismo), alterações cutâneas típicas, papiledema, trombocitose, policitemia Os sintomas devem ter uma relação temporal entre um e outro, sem qualquer outra causa atribuível

De Rajkumar SV, *et al*. International Myeloma Working Group updated Criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncology* 2014;15:e538-e548; e Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009;23:3-9.

TC = tomografia computadorizada; RM = ressonância magnética; PET = tomografia por emissão de pósitrons.

Embora uma redução nos níveis de classes de proteínas, que não a proteína M (*i. e.*, imunoglobulinas normais policlonais ou de base), seja mais frequentemente observada no mieloma múltiplo ou na macroglobulinemia de Waldenström, tais reduções também ocorrem em quase 40% dos pacientes com GMSI.

Associação da GMSI com Outras Doenças

A GMSI é associada a várias doenças. No entanto, devido ao fato de que 3% da população em geral com mais de 50 anos tem GMSI, é muitas vezes difícil determinar se essas associações relatadas são causais ou coincidentes. Algumas associações têm sido verificadas com base em estudos epidemiológicos, que incluem neuropatia periférica (Cap. 420), glomerulonefrite proliferativa, trombose venosa profunda (Cap. 81), osteoporose (Cap. 243) e doenças linfoproliferativas (Cap. 185). Uma forma secundária de GMSI também ocorre com imunossupressão após transplante de órgãos (Cap. 49) e transplante de células-tronco autólogo ou alogênico (Capítulo 178). As proteínas M também ocorrem no soro de alguns pacientes portadores de leucemia linfocítica crônica (Cap. 184), mas não apresentam efeito reconhecível sobre sua evolução clínica.

Aproximadamente 5% dos pacientes portadores de neuropatias sensorimotoras periféricas de etiologia ignorada (Cap. 420) exibem uma gamopatia monoclonal (neuropatia associada à gamopatia monoclonal). Na metade desses casos a proteína M se liga à glicoproteína associada à mielina. Esses pacientes apresentam

principalmente uma neuropatia sensorial de progressão lenta, em vez de motora, com início na região final das extremidades distais e extensão no sentido proximal. As manifestações clínicas e de eletrodiagnóstico da neuropatia por GMSI lembram as encontradas numa polineuropatia desmielinizante crônica inflamatória. A relação causal é geralmente assumida em pacientes mais jovens e naqueles sem outras condições conhecidas por causar neuropatia em quem a neuropatia é grave e progressiva. As abordagens terapêuticas compreendem a plasmaférese e, ocasionalmente, a quimioterapia (similar ao mieloma para as proteínas monoclonais IgG e IgA, rituximabe ou regimes baseados no rituximabe para as proteínas monoclonais IgM; ver seção posterior sobre o tratamento do mieloma múltiplo).

Também se julga que a gamopatia monoclonal possa ser a causa subjacente de aproximadamente 50% de glomerulonefrites proliferativas idiopáticas, incluindo glomerulonefrite membranoproliferativa e glomerulopatia C3 (Cap. 121). Certas doenças de pele são conhecidas por estarem associadas à GMSI. O líquen mixedematoso (mucinose papular, escleromixedema) está associado a uma proteína do tipo IgG γ. O pioderma gangrenoso (Cap. 440) e o xantogranuloma necrobiótico são outras doenças de pele associadas.

Prevenção e tratamento

Não há necessidade de tratamento para GMSI. Pacientes de baixo risco (Tabela 187-3) podem ser avaliados quando os sintomas sugestivos de mieloma ou doenças relacionadas ocorrem. Em todos os outros pacientes com GMSI o nível sérico e urinário da proteína M deve ser medido seriadamente, junto com uma reavaliação periódica, clínica e de outros achados laboratoriais, para determinar a presença de um mieloma múltiplo ou outro distúrbio relacionado. Em geral a eletroforese, o hemograma completo, a creatinina e os níveis de cálcio devem ser repetidos em seis meses e, se estáveis, anualmente depois disso.

Tabela 187-3

Risco de progressão da gamopatia monoclonal de significado indeterminado para o mieloma ou distúrbios relacionados

GRUPO DE RISCO	RISCO RELATIVO	RISCO ABSOLUTO CUMULATIVO DE PROGRESSÃO EM 20 ANOS (%)*	RISCO ABSOLUTO CUMULATIVO DE PROGRESSÃO EM 20 ANOS, RESPONSÁVEL POR MORTE COMO UM RISCO COMPETITIVO (%)†
Baixo risco: proteína M sérica <1,5 g/dL, subtipo IgG, relação normal entre cadeias leves livres (0,26 a 1,65)	1	5	2
Risco baixo a intermediário: qualquer um dos fatores anormais	5,4	21	10
Risco intermediário a elevado: dois fatores anormais quaisquer	10,1	37	18
Risco elevado: todos os três fatores anormais	20,8	58	27

Modificada de Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, *et al*. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Blood*. 2005;106:812-817. © The American Society of Hematology.

Ig = imunoglobulina.

* As estimativas nesta coluna representam o risco de progressão, desde que os pacientes não morram por outras causas durante este período.

† As estimativas nesta coluna representam o risco de progressão calculado usando um modelo que corresponde ao fato de os pacientes poderem morrer por outras causas não relacionadas durante este período.

Prognóstico

A distinção entre um paciente portador de GMSI com distúrbio estável e um paciente que ao final desenvolve mieloma múltiplo, macroglobulinemia ou um distúrbio relacionado pode ser difícil quando a proteína M é detectada pela primeira vez. A quantidade da proteína M no diagnóstico é o fator preditivo mais importante para a progressão, mas pacientes com gamopatias de IgM e IgA ou uma relação anormal entre as cadeias leves livres no soro também estão sob maior risco de progressão (Tabela 187-3). Um estudo de 728 casos de GMSI na Suécia, observados durante até 30 anos, mostrou um risco cumulativo de 15,4% de desenvolvimento de distúrbio linfoide e um risco cumulativo de 10,6% de progressão para mieloma múltiplo (cerca de 0,5% de risco anual). Três fatores foram significativamente associados à progressão: (1) relação anormal de cadeias leves livres (<0,26 ou >1,65); (2) nível de proteína M de 1,5 g/dL ou superior; e (3) redução dos níveis de um ou dois isótipos de imunoglobulinas não envolvidas.[3] Os dois primeiros confirmam os fatores considerados pelo grupo da Mayo Clinic (Tabela 187-3).

Gamopatias biclonais

As gamopatias biclonais ocorrem em pelo menos 5% dos pacientes portadores de doenças das células plasmáticas clonais. Uma gamopatia biclonal de significância indeterminada (análoga à GMSI) corresponde a pelo menos cerca de dois terços desses pacientes. O restante deles apresenta mieloma múltiplo, macroglobulinemia ou outras doenças linfoproliferativas. Gamopatias triclonais também ocorrem, porém raramente.

Gmsi de cadeia leve e proteinúria idiopática de bence jones

O diagnóstico de GMSI típica requer a expressão de um tipo de cadeia pesada intacta. Em alguns pacientes pode ocorrer uma doença pré-maligna de células plasmáticas clonais caracterizada pela presença de cadeias leves de imunoglobulina monoclonal sem a expressão de cadeias pesadas (GMSI de cadeia leve).[4] Por definição, esses pacientes não devem ter evidência de dano de órgão-alvo atribuível à cadeia leve, e a porcentagem de células plasmáticas clonais na medula óssea deve ser inferior a 10%. Nenhum tratamento é indicado, a menos que ocorra a progressão para doença maligna.

Mieloma múltiplo

Definição

O mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna de células plasmáticas, caracterizada por infiltração da medula óssea e destruição óssea extensa, resultando em anemia, dores ósseas e fraturas. O mieloma múltiplo (comumente referido como *mieloma*) é definido pela presença de 10% ou mais de células plasmáticas no exame da medula óssea ou plasmocitoma comprovado por biópsia, e evidência de um ou mais eventos que definem mieloma (Tabela 187-2).[5] Os pacientes com mieloma múltiplo devem ser diferenciados daqueles com GMSI e dos portadores de mieloma múltiplo indolente.

Epidemiologia

O mieloma múltiplo corresponde a 1% de todas as doenças malignas e a pouco mais de 10% de todas as neoplasias malignas hematológicas nos Estados Unidos. A incidência anual de mieloma múltiplo é de 4 a cada 100.000. Sua incidência nas pessoas negras é quase o dobro da incidência nas pessoas brancas. O mieloma múltiplo é ligeiramente mais comum nos homens do que nas mulheres. A idade média dos pacientes no momento do diagnóstico é de cerca de 65 anos. Apenas 2% dos pacientes têm menos de 40 anos.

Fisiopatologia

A etiologia do mieloma múltiplo não foi esclarecida. A exposição à radiação, ao benzeno e a outros solventes orgânicos, herbicidas e inseticidas pode desempenhar um papel na etiologia. O mieloma múltiplo foi descrito em grupos familiares de dois ou mais parentes de primeiro grau e em gêmeos idênticos.

Quase todos os casos de mieloma evoluem da fase pré-maligna da GMSI, embora a GMSI seja reconhecida clinicamente antes do diagnóstico de mieloma em apenas uma pequena minoria. A progressão da GMSI para um mieloma sugere o modelo genético simples de dois eventos aleatórios de transformação maligna em que o risco de progressão é fixo (cerca de 1% ao ano), independentemente da duração da GMSI. Infelizmente, os mecanismos precisos de progressão são desconhecidos, embora várias anormalidades potencialmente patogênicas tenham sido descritas nas células plasmáticas clonais. Estas incluem as mutações em *RAS* e *p53*, metilação do p16, anormalidades no *MYC* e translocações secundárias. Alterações no microambiente da medula óssea podem também desempenhar um papel na patogênese, incluindo a indução da angiogênese e estímulos parácrinos anormais envolvendo citosinas tais como a interleucina-6 (IL-6), que serve como fator de crescimento importante para as células plasmáticas.

As lesões ósseas líticas, osteopenia, hipercalcemia e fraturas patológicas nos pacientes com mieloma são resultados da atividade osteoclástica anormal, induzida pelas células plasmáticas neoplásicas e também pela inibição da diferenciação de osteoblastos. Os osteoclastos são ativados pela estimulação do receptor transmembrana RANK (receptor ativador do fator nuclear κB), que pertence à superfamília do receptor do fator de necrose tumoral. O ligante para esse receptor (RANKL) também se liga a um outro receptor (que funciona como isca) chamado osteoprotegerina (OPG). No mieloma há um aumento na expressão de RANKL por osteoblastos (e, possivelmente, por células plasmáticas), acompanhado por uma redução nos níveis de OPG. O aumento resultante na proporção RANKL/OPG causa a ativação dos osteoclastos e a reabsorção e a renovação ósseas (Cap. 242). Outros fatores que podem desempenhar um papel na ativação de osteoclastos incluem os níveis aumentados de proteína inflamatória 1α de macrófagos, fator α derivado de células do estroma, IL-3, IL-1β e IL-6. Além dessas alterações que promovem a ativação dos osteoclastos, existe em simultâneo uma supressão dos osteoblastos mediada pelo aumento dos níveis de IL-3, IL-7 e Dickkopf 1 (DKK1). Essa combinação leva à doença osteolítica pura do osso, que é a "marca registrada" do mieloma múltiplo.

Anormalidades Citogenéticas

Como discutido anteriormente (consulte a Fisiopatologia da GMSI), as translocações primárias envolvendo os *loci* das IgH (cromossomo 14q32) são observadas em até 40% dos pacientes com mielomas múltiplos (IgH-translocada ou mieloma não hiperdiploide). Cerca de 40% dos pacientes não têm translocações IgH, mas existem evidências de trissomias (mieloma hiperdiploide), 15% apresentam translocações e trissomias IgH e 5% têm outras anormalidades. Embora as translocações e trissomias IgH primárias se originem no estágio de GMSI, a resposta ao tratamento e o prognóstico do mieloma são afetados pela anomalia subjacente específica (Tabela 187-4). Além dessas anormalidades citogenéticas, outras anormalidades citogenéticas secundárias ocorrem como manifestações tardias durante a evolução do mieloma sintomático, tais como as mutações de ativação de N-*RAS* e K-*RAS*, mutações de inativação de *p53* e desregulação de c-*MYC*. Deleções completas ou parciais do cromossomo 13 são bem descritas no mieloma e possuem valor prognóstico, mas também podem ocorrer no estágio GMSI.

Tabela 187-4

Estadiamento e fatores prognósticos no mieloma múltiplo

ESTÁGIO/FATOR DE RISCO	SOBREVIDA MÉDIA
SISTEMA DE ESTADIAMENTO INTERNACIONAL	
Estágio I (β_2-microglobulina sérica <3,5 mg/L e albumina sérica ≥3,5 g/dL)	62 meses
Estágio II (nem estágio I nem II)	44 meses
Estágio III (β_2-microglobulina sérica ≥5,5 mg/L)	29 meses
ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO*	
Mieloma de alto risco (qualquer dos seguintes, na ausência de trissomias) Translocações t(14;16), t(14;20) Deleção 17p	24 a 36 meses
Mieloma de risco intermediário Translocação t4;14	Semelhante ao mieloma de risco padrão com indução à base de bortezomibe, transplante e manutenção
Mieloma de risco padrão Translocação t(11;14), t(6;14) Trissomias	84 a 120 meses
OUTROS FATORES PROGNÓSTICOS ADVERSOS	
Nível de lactato desidrogenase elevado	
Baixo estado de desempenho	
Células plasmáticas circulantes aumentadas	
Morfologia plasmoblástica	
Índice aumentado de marcação de células plasmáticas ≥1%	

* Normalmente detectadas em células plasmáticas clonais por meio de hibridização fluorescente *in situ* de células plasmáticas.

Manifestações clínicas

Histórico

No momento do diagnóstico encontramos dor óssea, especialmente lombar ou no tórax, e com menor frequência nas extremidades, em mais de dois terços dos pacientes (Tabela 187-5). A altura do paciente pode ser reduzida em diversos centímetros devido ao colapso vertebral. Fraqueza e fadiga são comuns e frequentemente estão associadas à anemia. A febre é rara e, quando presente, deriva geralmente de uma infecção; em alguns pacientes a infecção em si é a característica inicial. Outros sintomas podem resultar de insuficiência renal, hipercalcemia, síndrome nefrótica, radiculopatia ou amiloidose (Cap. 188).

Tabela 187-5

Manifestações clínicas do mieloma múltiplo

ACHADOS CLÍNICOS	PORCENTAGEM APROXIMADA DE PACIENTES COM ANORMALIDADE AO DIAGNÓSTICO
Comprometimento esquelético: dor, estatura reduzida, lesões ósseas líticas, fraturas patológicas	80
Anemia (hemoglobina ≤12 g/dL): causada principalmente pela redução da eritropoiese; produz fraqueza e fadiga	75
Insuficiência renal (creatinina sérica ≥2 mg/dL): causada principalmente pelo "rim do mieloma" a partir de cadeias leves ou hipercalcemia, raramente por amiloidose	20
Hipercalcemia (≥11 mg/dL)	15
Amiloidose de cadeia leve	10
Evidência de proteína monoclonal por imunofixação e teste das cadeias leves livres no soro	97
Evidências de células plasmáticas clonais ≥10% na medula óssea	96

Exame Físico

A palidez é o achado físico mais frequente. O fígado está palpável em cerca de 5% dos pacientes e o baço em 1%. Podemos observar sensibilidade nos pontos de comprometimento ósseo. A radiculopatia pode ser causada por fraturas com compressão de medula. Ocasionalmente os plasmacitomas extramedulares são palpáveis.

Diagnóstico

Achados Laboratoriais

Inicialmente encontramos em cerca de 75% dos pacientes uma anemia normocítica, normocrômica (Cap. 158), mas ao final esse achado ocorre em quase todos os pacientes portadores de mieloma múltiplo. A eletroforese de proteínas séricas demonstra uma proteína M em 80% dos pacientes. Na imunofixação do soro uma proteína M pode ser detectada em 93% dos pacientes. Quando esses estudos séricos são combinados com a eletroforese da urina mais imunofixação, uma proteína M pode ser detectada em 97% dos pacientes com mieloma. O teste das cadeias leves livres no soro é mais conveniente e pode ser utilizado em vez de exames de urina na avaliação diagnóstica. O tipo de proteína M é IgG em 52%, IgA em 21%, apenas cadeias leves (proteinemia de Bence Jones) em 16%, IgD em 2%, gamopatia biclonal em 2%; o tipo de cadeia é κ em 65% dos casos e λ em 35%. Em 3% dos pacientes a proteína M não pode ser identificada; esses pacientes são considerados como portadores de um mieloma não secretor.

Na medula óssea as células plasmáticas clonais correspondem a mais de 10% de todas as células nucleadas em 96% dos pacientes (Fig. 187-4). Em 4% dos pacientes o exame da medula óssea exibe menos de 10% de células plasmáticas, apesar de o paciente apresentar os critérios para o diagnóstico de mieloma. Como o comprometimento de medula óssea no mieloma pode ser focal em vez de difuso, pode haver necessidade de exames repetidos de medula óssea ou de uma lesão óssea ou extramedular. Na maioria dos casos as células plasmáticas no mieloma são Ig^+, $CD38^+$, $CD45^-$, $CD138^+$, $CD56^+$ e $CD19^+$; apenas uma minoria expressa CD10 e HLA-DR e 20% expressam CD20. A clonalidade das células plasmáticas é estabelecida usando a relação κ/λ, que é anormal no mieloma (tanto >4:1, indicando uma população κ clonal, quanto <1:2, indicando uma população λ clonal). Isto é útil na diferenciação entre uma proliferação monoclonal de células plasmáticas no mieloma múltiplo e uma plasmocitose relacionada com doença do tecido conjuntivo, carcinoma metastático, doença hepática e infecções.

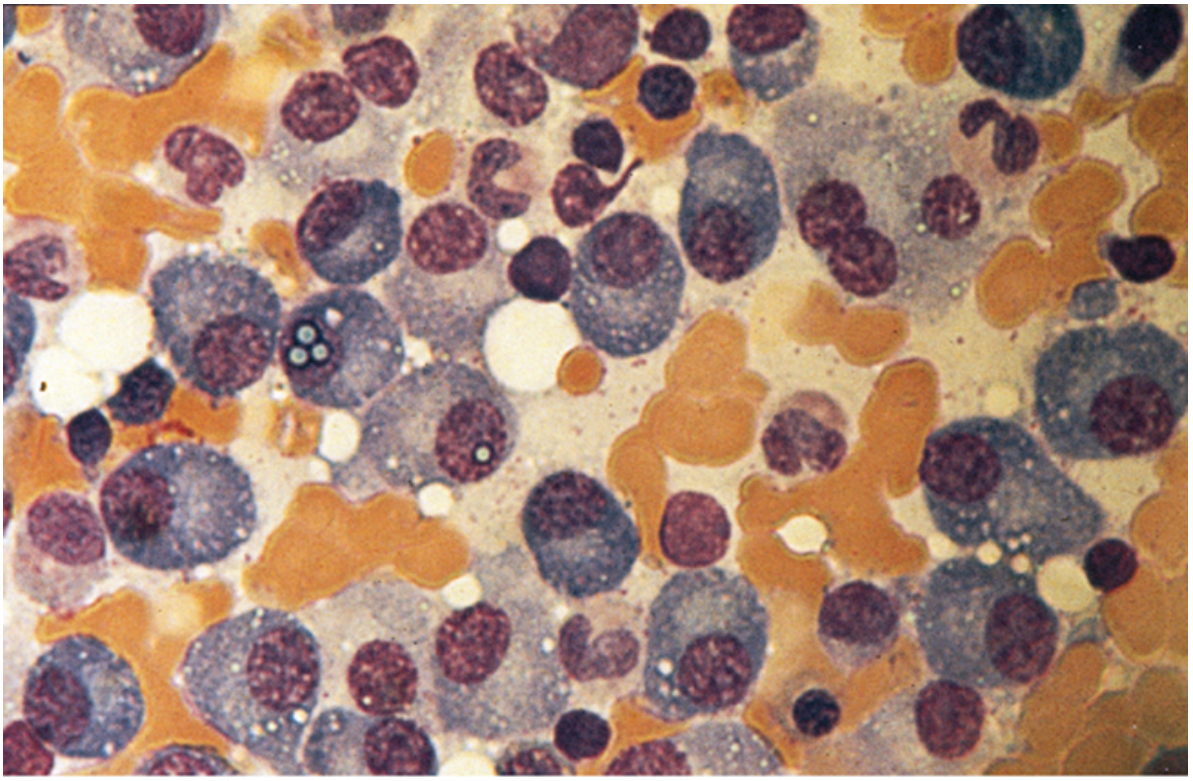

FIGURA 187-4 Mieloma múltiplo.
Um aspirado de medula óssea exibe uma predominância de células plasmáticas.

Achados Radiológicos

As radiografias convencionais revelam anormalidades como as lesões líticas (Fig. 187-5), osteoporose ou fraturas em quase 80% dos pacientes. Os locais mais frequentes de comprometimento são vértebras, crânio, caixa torácica, pelve e extremidades proximais do úmero e do fêmur. A cintilografia óssea com tecnécio-99m é inferior à radiografia convencional e não deve ser realizada. A tomografía por emissão de pósitrons (Fig. 187-6) e o imageamento por ressonância magnética são cada vez mais utilizados para avaliar pacientes em que existe dúvida sobre a magnitude do peso da doença, naqueles que apresentam dor óssea mas nenhuma anormalidade na radiografia, assim como para o acompanhamento da resposta à terapia.

FIGURA 187-5 Radiografia do crânio de um paciente com mieloma múltiplo exibindo múltiplas lesões líticas.

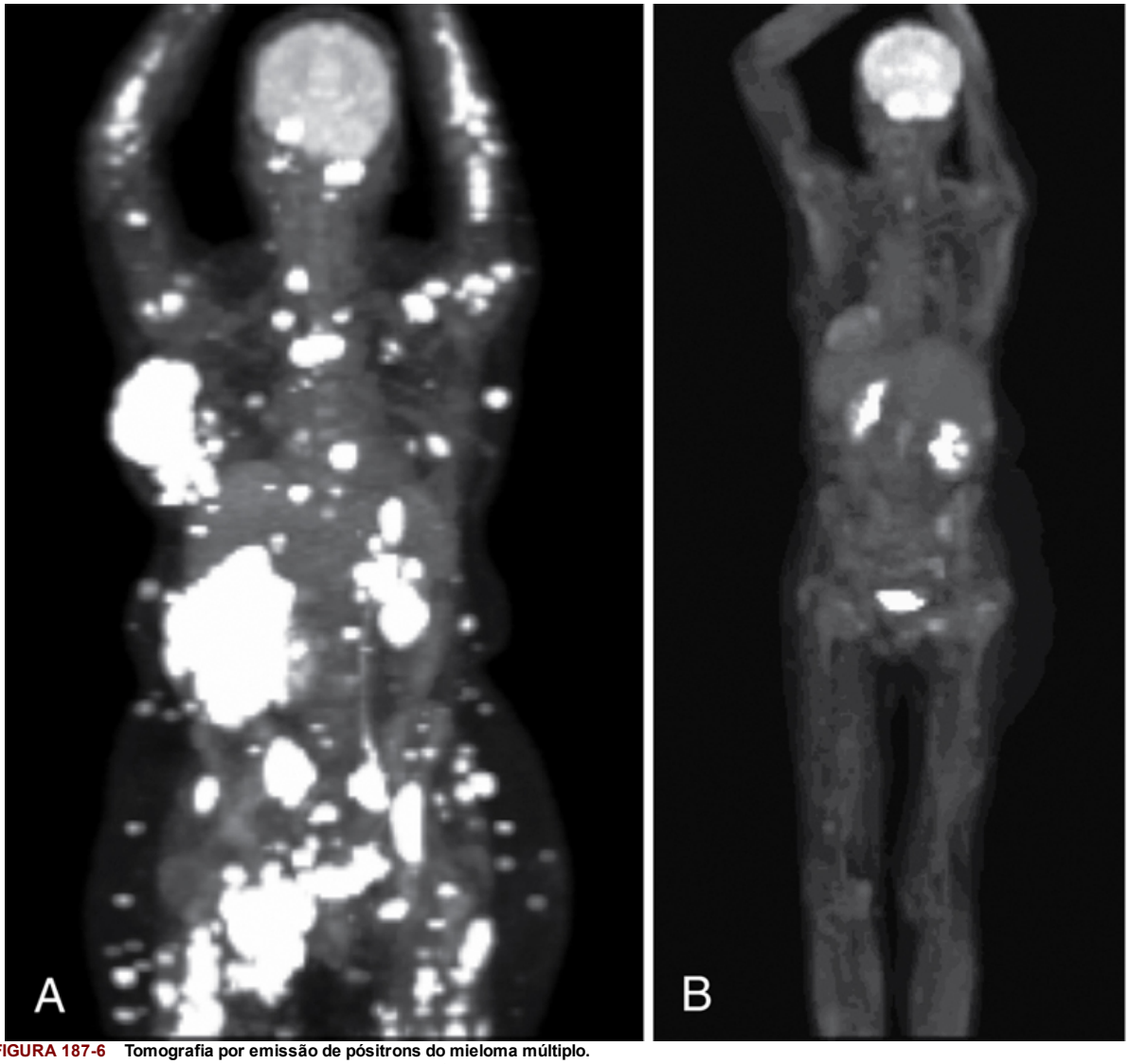

FIGURA 187-6 Tomografia por emissão de pósitrons do mieloma múltiplo.
A, Doença óssea e extramedular extensa. **B,** Melhora significativa após a quimioterapia sistêmica para o mieloma.

Comprometimento de Órgãos

Renal

O nível da creatinina sérica está aumentado inicialmente em quase metade dos pacientes e acima de 2 mg/dL em 20%.

As duas principais causas de insuficiência renal são a nefropatia com cilindros de cadeia leve *(rim do mieloma)* e a hipercalcemia. A nefropatia por depósito de cadeias leves se caracteriza pela presença de cilindros proteináceos nos túbulos distais e coletores. Os cilindros são compostos principalmente de cadeias leves monoclonais precipitadas. A extensão da formação de cilindros se correlaciona diretamente com a quantidade de cadeias leves livres urinárias e com a gravidade da insuficiência renal. A desidratação pode precipitar uma insuficiência renal aguda.

A hipercalcemia (Cap. 245), que está presente no início do quadro em 15 a 20% dos pacientes, é uma causa importante e tratável de insuficiência renal. Resulta da destruição óssea. A hiperuricemia pode contribuir para a insuficiência renal. Além da nefropatia com cilindros de cadeia leve e hipercalcemia existem outros mecanismos pelos quais a disfunção renal pode ocorrer no mieloma. Por exemplo, a amiloidose de cadeia leve (Cap. 188) ocorre em quase 10% dos pacientes e pode produzir síndrome nefrótica, insuficiência renal ou ambas. A síndrome de Fanconi adquirida (Cap. 122), caracterizada por uma disfunção tubular proximal, resulta em glicosúria, fosfatúria e aminoacidúria. A deposição de cadeias monoclonais leves no glomérulo renal (doença do depósito de cadeia leve) também pode produzir insuficiência renal e síndrome nefrótica.

Neurológico

A radiculopatia (Cap. 400), a complicação neurológica isolada mais frequente, ocorre geralmente na região torácica ou lombossacral e resulta da compressão do nervo pela lesão vertebral ou pelo colapso ósseo propriamente dito. A compressão da medula óssea ocorre em até 10% dos pacientes. A neuropatia periférica (Cap. 420) é rara no mieloma múltiplo e, quando presente, é causada geralmente por amiloidose. Raramente as células do mieloma se infiltram difusamente nas meninges. Os plasmacitomas intracranianos quase sempre representam extensões das lesões mielomatosas do crânio.

Outros Comprometimentos Sistêmicos

É raro haver hepatomegalia pela infiltração de células plasmáticas. Os plasmacitomas dos arcos costais são comuns e surgem como lesões ósseas expansivas ou como massas de partes moles. A incidência de infecções está aumentada nos pacientes com mieloma múltiplo. Historicamente o *Streptococcus pneumoniae* e o *Staphylococcus aureus* foram patógenos identificados com maior frequência, mas os organismos Gram-negativos agora respondem por mais da metade de todas as infecções. A tendência a infecções resulta da diminuição da resposta de anticorpos, da deficiência das imunoglobulinas normais e da neutropenia. O sangramento por revestimento das plaquetas pela proteína M pode ocorrer. Pacientes com mieloma apresentam aumento do risco para a trombose venosa profunda, particularmente relacionado com a terapia (ver adiante).

Prevenção e tratamento

Pacientes com GMSI ou mieloma múltiplo indolente não devem ser tratados até que se desenvolvam evidências de mielomas múltiplos. A abordagem para o tratamento do mieloma múltiplo é ilustrada na Figura 187-7 .

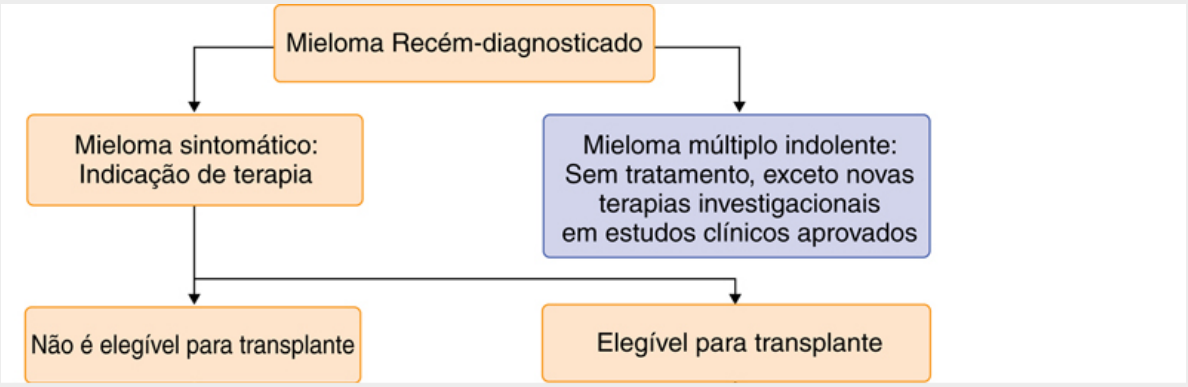

FIGURA 187-7 **Conduta terapêutica no mieloma múltiplo recém-diagnosticado.**

Terapia inicial para pacientes candidatos ao transplante de células-tronco autólogo

Em cerca de 50% dos pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, considerados elegíveis para o procedimento com base num bom desempenho funcional, com ou sem comorbidades limitadas e idade fisiológica mais jovem (<65 a 70 anos), o transplante autólogo de células-tronco do sangue periférico (Cap. 178) com altas doses de quimioterapia aumenta a sobrevida global em comparação com a quimioterapia convencional.[A1] Hoje em dia não é possível erradicar completamente as células do mieloma com esquemas de indução, e as células-tronco autólogas reinfundidas estão geralmente contaminadas pelas células do mieloma ou seus precursores. Como resultado, o transplante autólogo não é curativo, mas prolonga o intervalo livre de doença e a sobrevida global.

A terapia inicial para indivíduos candidatos ao transplante de células-tronco consiste normalmente em um regime de indução não contendo melfalano por cerca de quatro meses, seguido da colheita de células-tronco. Os regimes modernos de indução não foram comparados uns contra os outros em estudos randomizados, e a escolha do regime depende da disponibilidade e dos custos.[6] Os regimes de indução mais comuns incluem a lenalidomida mais dexametasona em baixa dose (Rd); bortezomibe, talidomida mais dexametasona (VTD); bortezomibe, lenalidomida mais dexametasona (VLD); e bortezomibe, ciclofosfamida mais dexametasona (VCD) (Tabela 187-6). O VTD está associado a taxas de resposta e sobrevida livre de progressão superiores, em comparação com talidomida-dexametasona (TD).[A2] Outro estudo randomizado mostrou que lenalidomida mais uma baixa dose de dexametasona (40 mg uma vez por semana) foi igualmente eficaz em termos de sobrevida global à lenalidomida e à dexametasona em altas doses (40 mg nos dias 1 ao 4, nos dias 9 ao 12 e nos dias 17 ao 20). Como resultado, um pulso de alta dose de dexametasona já não é mais recomendado no contexto do tratamento inicial.[A3] As toxicidades da lenalidomida incluem trombose venosa profunda, e todos os pacientes devem ser tratados com ácido acetilsalicílico profilático ou um anticoagulante.

Tabela 187-6

Regimes de tartamento para o mieloma múltiplo recentemente diagnosticado

REGIME	DOSES DE INÍCIO SUGERIDAS*	TAXA DE RESPOSTA GLOBAL (%)
REGIMES PARA PACIENTES ELEGÍVEIS E INELEGÍVEIS PARA TRANSPLANTE		
Lenalidomida-dexametasona (Rd)	Lenalidomida, 25 mg oral, nos dias 1 a 21 a cada 28 dias Dexametasona, 40 mg oral, nos dias 1, 8, 15, 22 a cada 28 dias Repetido a cada quatro semanas	70
Bortezomibe-talidomida-dexametasona* (VTD)	Bortezomibe, 1,3 mg/m^2 IV, nos dias 1, 8, 15, 22 Talidomida, 100 a 200 mg oral, nos dias 1 a 21 Dexametasona, 20 mg nos dias de/depois de bortezomibe (ou 40 mg nos dias 1, 8, 15, 22) Repetido a cada quatro semanas	95
Bortezomibe-ciclofosfamida-dexametasona* (VCD)	Ciclofosfamida, 300 mg/m^2 oral, nos dias 1, 8, 15 e 22 Bortezomibe, 1,3 mg/m^2 IV, nos dias 1, 8, 15, 22 Dexametasona, 40 mg oral, nos dias 1, 8, 15, 22 Repetido a cada quatro semanas	90
Bortezomibe-lenalidomida-dexametasona* (VLD)	Bortezomibe, 1,3 mg/m^2 IV, nos dias 1, 8, 15 Lenalidomida, 25 mg oral, nos dias 1 a 14 Dexametasona, 20 mg no próprio dia e no dia seguinte a bortezomibe (ou 40 mg nos dias 1, 8, 15, 22) Repetido a cada três semanas	100
REGIMES PARA PACIENTES INELEGÍVEIS PARA TRANSPLANTE		
Melfalano-prednisona-talidomida (MPT)	Melfalano, 0,25 mg/kg oral, nos dias 1 a 4 (usar 0,20 mg/kg/dia oral nos dias 1 a 4 em pacientes com idade >75 anos) Prednisona, 2 mg/kg oral, nos dias 1 a 4 Talidomida, 100 a 200 mg oral, nos dias 1 a 28 (usar dose de 100 mg em pacientes com idade >75 anos) Repetido a cada seis semanas	70
Bortezomibe-melfalano-prednisona* (VMP)	Bortezomibe, 1,3 mg/m^2 IV, nos dias 1, 8, 15, 22 Melfalano, 9 mg/m^2 oral, nos dias 1 a 4 Prednisona, 60 mg/m^2 oral, nos dias 1 a 4 Repetido a cada 35 dias	70

Reproduzido de Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8:479-491.

* Doses de dexametasona e bortezomibe reduzidas a partir de relatos de ensaios iniciais para regimes de uma vez por semana.

Depois da terapia de indução, as células-tronco do sangue periférico apropriadas para um ou dois transplantes de células-tronco são coletadas com o uso de fator estimulador de colônias de granulócitos, com ou sem plerixafor ou ciclofosfamida, para ajudar na mobilização. O transplante autólogo de células-tronco (Cap. 178) é realizado com o melfalano na dose de 200 mg/m^2 como esquema de indução, seguido pela infusão das células-tronco do sangue periférico. Pacientes que não conseguem resposta completa ou parcial muito boa com o primeiro transplante autólogo podem ser considerados para um segundo transplante autólogo.[A4]

Outra abordagem para os pacientes com doença de diagnóstico recente é a criopreservação das células-tronco para uso futuro, depois da terapia inicial. Os pacientes, em seguida, continuam o tratamento inicial, tal como lenalidomida com baixa dose de dexametasona até a progressão ou a realização de uma fase de platô, reservando-se o transplante de células-tronco para a primeira recaída. Os dados dos estudos randomizados que comparam o transplante inicial com o transplante tardio não indicam diferenças significativas entre as duas estratégias. A escolha entre as duas opções se baseia nas preferências do paciente e noutras condições clínicas, mas o transplante inicial é muitas vezes preferido porque a mortalidade é baixa (<1%) e evita a inconveniência, o custo e os efeitos colaterais em potencial da quimioterapia prolongada.

Após o transplante de células-tronco, um curto curso de bortezomibe, administrado como terapia de consolidação, mostrou melhorar as taxas de resposta e sobrevivência livre de progressão.[A5] Da mesma forma, estudos sugerem que o resultado no longo prazo pode ser melhorado pela administração da terapia de manutenção prolongada, após o transplante de células-tronco autólogo. Em ensaios clínicos randomizados a manutenção com lenalidomida (10 mg/dia durante os primeiros três meses, aumentando para 15 mg se tolerada) prolonga significativamente a sobrevida livre de progressão, mas tem potencial para mais toxicidade e cânceres secundários.[A6] [A7] Existem dados emergentes de que a manutenção de bortezomibe, administrado a cada duas semanas, pode também fornecer um benefício semelhante.[A8] Atualmente, o uso rotineiro de consolidação e manutenção em todos os pacientes, após o transplante, permanece controverso devido à falta de benefício claro na sobrevida global e às preocupações sobre toxicidade, custo e impacto na qualidade de vida. A consolidação e a manutenção devem ser consideradas, no entanto, no mieloma intermediário e de alto risco (manutenção preferencial com bortezomibe) e em pacientes que não atingem uma resposta parcial muito boa ou melhor com o transplante (manutenção preferencial com lenalidomida) (ver Tabela 187-4 para a definição de mieloma intermediário e de alto risco).

Papel do transplante de medula óssea alogênico

A maioria dos pacientes portadores de mieloma múltiplo não pode ser submetida a um transplante de medula óssea alogênico devido à idade, à ausência de doador HLA-compatível na família ou por função renal, pulmonar ou cardíaca inadequada (Cap. 178). Não há dados claros que mostrem o benefício de qualquer transplante alogênico mieloablativo convencional ou transplante alogênico não mieloablativo (mini) em comparação com o transplante de células-tronco autólogo, e os resultados dos ensaios clínicos randomizados são contraditórios.[A9] A mortalidade relacionada com o tratamento é de aproximadamente 20%. O transplante alogênico para o mieloma é mais bem executado no contexto de ensaios clínicos ou como terapia de resgate de segunda linha, em pacientes selecionados de alto risco, que estão dispostos a aceitar a elevada taxa de mortalidade relacionada com o procedimento.

Terapia inicial para pacientes não candidatos a transplante

Aproximadamente 50% dos pacientes recém-diagnosticados não são considerados candidatos ao transplante de células-tronco devido à idade avançada, ao baixo estado de aptidão física ou por comorbidades associadas. Durante décadas a administração oral de melfalano e prednisona foi a tera-pia padrão. Estudos randomizados demonstraram, no entanto, que a adição de talidomida ou bortezomibe ao regime padrão de melfalano e prednisona melhora a sobrevida global e livre de eventos, em comparação com melfalano mais prednisona isoladamente, em pacientes com mieloma recém-diagnosticado que não são candidatos a transplante.[A10] [A11] Com base nesses dados, o melfalano e a prednisona mais a talidomida (MPT) ou bortezomibe (VMP) são dois tratamentos para essa população de pacientes. Mais recentemente os regimes não contendo melfalano, como Rd, VLD e VCD, utilizados em pacientes candidatos ao transplante de células-tronco, estão sendo cada vez mais adotados em detrimento de regimes baseados em melfalano, nesse grupo de pacientes. Em um grande estudo randomizado a

administração de Rd até a progressão foi associada a uma superior sobrevida global e livre de progressão, quando comparada com o MPT.[A12] Em contraste, a adição de lenalidomida ao melfalano mais prednisona não melhora a sobrevida global e não é recomendada.[A13]

Regimes como VCD, VLD, MPT e VMP são normalmente administrados por cerca de 12 a 18 meses. O Rd pode ser dado até a progressão ou por aproximadamente 18 meses, com base na tolerabilidade.

Tratamento de mieloma refratário reincidente

Quase todos os pacientes portadores de mieloma múltiplo por fim recidivam. Dexametasona como agente único, agentes alquilantes, talidomida, lenalidomida e bortezomibe, isoladamente ou em associação, são opções para o tratamento do mieloma refratário. A metilprednisolona intravenosa 2 g três vezes por semana, por no mínimo quatro semanas, com redução para uma ou duas vezes por semana se houver resposta, é útil para os pacientes com pancitopenia porque seu uso implica menos efeitos colaterais do que a dexametasona.

A talidomida (50 a 200 mg/dia, via oral) produz uma resposta objetiva, com uma duração média de um ano, em cerca de um terço dos pacientes portadores de mieloma refratário. Os efeitos colaterais são sedação, constipação, neuropatia periférica, exantema, bradicardia e eventos trombóticos. O uso da dexametasona associada à talidomida aumenta a taxa de resposta para aproximadamente 50%, e as associações da talidomida com a dexametasona e agentes alquilantes produzem taxas de respostas superiores a 70% nos pacientes portadores de doença refratária recidivada.

O análogo da talidomida, lenalidomida, é bem tolerado e produz benefícios objetivos em aproximadamente 40% dos pacientes portadores de mieloma refratário recidivado como agente isolado e em 60% dos pacientes em associação com a dexametasona. A lenalidomida mais dexametasona prolonga significativamente o tempo de sobrevida geral sem progressão, em comparação com a dexametasona somente. A dose inicial de lenalidomida é de 25 mg oralmente nos dias 1 a 21, a cada 28 dias. A lenalidomida apresenta significativamente menos toxicidades não hematológicas do que a talidomida; a mielossupressão é o efeito adverso mais comum.

O bortezomibe, um inibidor da via da ubiquitina-proteossomo, age através de mecanismos múltiplos para suspender o crescimento do tumor, a disseminação tumoral e a angiogênese. Produz resposta em um terço dos pacientes com mieloma refratário de maneira superior ao atingido com dexametasona. O bortezomibe é geralmente combinado com dexametasona e outros agentes ativos (p. ex., lenalidomida, talidomida ou ciclofosfamida) para aumentar as taxas de resposta. A dose habitual é de 1,3 mg/m^2, administrada por via subcutânea nos dias 1, 8, 15 e 22 a cada 28 dias. A administração por via subcutânea uma vez por semana está associada à neuropatia significativamente menor do que o esquema de administração intravenosa duas vezes por semana. Os eventos adversos mais comuns são os efeitos gastrointestinais, fadiga e neuropatia.

As opções para o tratamento de pacientes com mieloma refratário à lenalidomida e ao bortezomibe incluem a pomalidomida (um análogo da lenalidomida) e o carfilzomibe (um novo cetoepóxido tetrapeptídeo inibidor do proteassomo).[7,8] A pomalidomida e o carfilzomibe têm uma taxa de resposta de cerca de 25% nesta população de pacientes, e podem ser combinados com outros agentes ativos para melhorar as taxas de resposta. Em um estudo randomizado, a adição de carfilzomibe à lenalidomida e à dexametasona melhorou significativamente a sobrevida livre de doença.[A14]

Os pacientes com recidiva de mieloma refratário também devem ser considerados para ensaios clínicos. Agentes experimentais promissores com atividade como agente único incluem MLN 9708 (um inibidor oral do proteassomo), marizomibe (inibidor do proteassomo), ARRY-520 (cinisina inibidora da proteína do fuso), anticorpos monoclonais contra o CD38 e inibidores de cinase dependentes da ciclina. Agentes adicionais com atividade potencial, em combinação com agentes antimieloma padronizados, incluem panobinostat (inibidor de histona desacetilase) e elotuzumabe (um anticorpo anti-CS-1).

O papel da radioterapia

A radioterapia paliativa numa dose de 20 a 30 Gy deve ser limitada aos pacientes com mieloma múltiplo e dor incapacitante e a processos focais bem definidos que não responderam à quimioterapia, e aos pacientes com compressão de medula óssea devido a um plasmacitoma. Os analgésicos em combinação com a quimioterapia podem, em geral, controlar a dor (Cap. 30).

Tratamento das complicações

Hipercalcemia

Deve-se suspeitar de hipercalcemia, presente em 15% a 20% dos casos no diagnóstico, nos pacientes com anorexia, náusea, vômitos, poliúria, polidipsia, constipação, fraqueza, confusão ou estupor. Se a hipercalcemia não for tratada é possível que ocorra uma insuficiência renal. A hidratação, de preferência com solução salina isotônica e prednisona (25 mg quatro vezes ao dia), geralmente alivia a hipercalcemia. Os bifosfonatos, como o ácido zolendrônico ou pamidronato, vão corrigir a hipercalcemia em quase todos os pacientes (Cap. 243).

Insuficiência Renal

A causa mais comum da falência renal aguda é a nefropatia por depósito de cadeias leves nos pacientes com excreção excessiva de proteína monoclonal na urina (rim do mieloma). O tratamento agressivo da insuficiência renal aguda devida à nefropatia de cadeia leve é fundamental para a sobrevida no longo prazo. Se o paciente não está oligúrico, a hidratação venosa e a furosemida podem manter uma elevada taxa de fluxo urinário (100 mL/h). Caso se acredite que a causa subjacente seja a nefropatia por depósito de cadeias leves com base nos achados clínicos (p. ex., cadeias leves livres séricas >150 mg/dL) ou biópsia renal, a plasmaférese é recomendada diariamente durante cinco dias para reduzir os níveis circulantes de cadeias leves. A hemodiálise é necessária na uremia sintomática. A base da terapia é o tratamento agressivo do mieloma com regime que combine bortezomibe, talidomida e dexametasona (VTD) ou bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona (VCD). O alopurinol é necessário se houver hiperuricemia.

Infecção

É necessário um tratamento imediato e adequado para as infecções bacterianas. Deve-se considerar o emprego de antibióticos profiláticos, como trimetoprim-sulfametoxazol, nos pacientes em uso de corticosteroides em doses elevadas. O aciclovir deve ser administrado como profilaxia contra herpes-zóster em pacientes recebendo bortezomibe. A gamaglobulina intravenosa é reservada para os pacientes com hipogamaglobulinemia e infecções recorrentes severas. Todos os pacientes devem ser imunizados contra pneumococos e influenza (Cap. 18).

Lesões Esqueléticas

Os pacientes devem ser estimulados a se manter tão ativos quanto for possível, mas também a evitar traumatismos. O pamidronato (90 mg infundidos por via intravenosa durante um período de quatro horas a cada quatro semanas) ou o ácido zoledrônico (4 mg por via intravenosa durante, pelo menos, 15 minutos a cada quatro semanas) reduz a incidência de dor óssea, fraturas patológicas e compressão da medula. Essa profilaxia está recomendada rotineiramente para todos os pacientes com doença óssea do mieloma, e pode melhorar a sobrevida global.[A15] Após um a dois anos a dosagem pode ser reduzida a uma vez a cada três meses em pacientes estáveis, para minimizar o risco de osteonecrose da mandíbula, que é uma complicação da terapia no longo prazo com bifosfonato.

Deve-se suspeitar de uma compressão de medula por um plasmacitoma extramedular (Cap. 400) nos pacientes com forte dor lombar, fraqueza ou parestesias nas extremidades inferiores, ou disfunção de bexiga ou de intestino. O tratamento inicial é feito com esquemas que utilizem dexametasona ou com radioterapia. Se o déficit neurológico aumentar, é necessário realizar uma descompressão cirúrgica.

Complicações Diversas

A síndrome da hiperviscosidade sintomática (veja adiante) é menos frequente do que na macroglobulinemia de Waldenström. A anemia que persiste apesar de um tratamento adequado do mieloma subjacente com frequência responde ao uso da eritropoietina.

Prognóstico

O mieloma múltiplo é considerado incurável, no momento, mas a sobrevida melhorou significativamente nos últimos anos. A sobrevida média é de cerca de cinco anos, mas varia muito de acordo com o estágio clínico e os fatores de estratificação de risco (Tabela 187-4).[9] Em alguns pacientes uma fase terminal aguda ou agressiva se caracteriza pelo crescimento rápido do tumor, pancitopenia, massas subcutâneas de partes moles, níveis reduzidos de proteína M e febre; a sobrevida nesse subgrupo é geralmente de apenas alguns meses.

Perspectivas futuras

Os esforços devem ser dirigidos no sentido da identificação de novos agentes ativos e do desenvolvimento de combinações efetivas de substâncias ativas. Existem estudos em curso para melhorar o esquema de indução usado no transplante autólogo de células-tronco e para melhor integrar as novas terapias com o transplante de células-tronco.

Formas variantes de mieloma múltiplo

Mieloma Múltiplo Indolente

O mieloma múltiplo indolente (assintomático) é definido pela presença de um nível de proteína M superior a 3 g/dL no soro ou 10 a 60% de plasmócitos clonais na medula óssea, na ausência de eventos de definição de mieloma e amiloidose.[10] Pacientes com mieloma múltiplo indolente são biologicamente similares aos com GMSI, mas carregam um risco muito maior de progressão para mieloma ou doença maligna relacionada: 10% por ano durante os primeiros cinco anos, 5% ao ano durante os cinco anos seguintes e, depois disso, 1 a 2% por ano. Como resultado, os pacientes devem ter uma vigilância mais restrita (a cada três a quatro meses), mas não devem ser tratados a menos que ocorra progressão para mieloma múltiplo sintomático. Um pequeno estudo randomizado mostrou melhora da sobrevida com o uso de Rd como terapia preventiva em pacientes com alto risco de mieloma múltiplo indolente,[A16] mas são necessários dados adicionais antes que essa abordagem possa ser recomendada como prática de rotina. No entanto, os pacientes com características de risco ultraelevadas (como uma proporção da cadeia leve livre no soro ≥100 ou presença de uma ou mais lesões focais na ressonância magnética) são candidatos à terapia semelhante à do mieloma sintomático, uma vez que apresentam risco iminente de progressão.

Leucemia de Células Plasmáticas

Os pacientes com leucemia de células plasmáticas apresentam mais de 20% de células plasmáticas no sangue periférico e uma contagem absoluta de células plasmáticas igual ou superior a 2.000/μL.[11] A leucemia de células plasmáticas é classificada em primária quando diagnosticada na fase leucêmica (60%) ou em secundária quando existe transformação leucêmica de um mieloma múltiplo previamente diagnosticado (40%). Os pacientes portadores de leucemia de células plasmáticas primária são mais jovens e apresentam mais hepatoesplenomegalia e linfadenopatia, uma contagem de plaquetas superior, menos lesões ósseas, um menor componente sérico da proteína M e maior sobrevida (média 6,8 *versus* 1,3 meses) do que os pacientes com leucemia de células plasmáticas secundária. O tratamento da leucemia de células plasmáticas não é satisfatório. Um regime de tratamento agressivo inicial, como dois ciclos de bortezomibe, dexametasona, talidomida, cisplatina, doxorrubicina, ciclofosfamida e etoposídeo (VDT-PACE), seguido de transplante de células-tronco autólogo e subsequente terapia de manutenção com um regime à base de bortezomibe, é uma estratégia razoável se a condição clínica do paciente permitir tal abordagem. A leucemia de células plasmáticas secundária raramente responde de maneira duradoura à quimioterapia, isso porque os pacientes já receberam quimioterapia e são resistentes.

Mieloma não Secretor

Os pacientes portadores de mieloma não secretor não apresentam proteína M no soro ou na urina, e correspondem a apenas 3% dos casos de mieloma. Para estabelecer o diagnóstico, a natureza clonal das células da medula óssea deve ser estabelecida pelos métodos de imunoperoxidase, imunofluorescência ou citometria de fluxo. O tratamento e a sobrevida são semelhantes aos dos pacientes com mieloma típico. O teste da cadeia leve livre no soro está anormal em mais de 60% dos pacientes e pode ser usado para monitorar a resposta ao tratamento.

Mieloma Osteosclerótico (Síndrome de POEMS)

Esta síndrome se caracteriza por polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M e alterações cutâneas (*skin*) (POEMS) (Tabela 187-2). As principais características clínicas são polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica que cursa principalmente com incapacidade motora e lesões esqueléticas escleróticas. A medula óssea geralmente exibe menos de 5% de células plasmáticas, e é raro haver hipercalcemia ou insuficiência renal. Quase todos os pacientes possuem uma proteína M do tipo λ. O diagnóstico é confirmado pela identificação de células plasmáticas monoclonais obtidas na biópsia de uma lesão osteosclerótica.

Se as lesões se encontram em uma área limitada, a radioterapia produz melhora substancial na neuropatia em mais de 50% dos pacientes. Se o paciente apresenta lesões osteoscleróticas disseminadas, o tratamento é feito com o transplante autólogo de células-tronco ou outras terapias semelhantes às usadas no mieloma.

Plasmacitoma Solitário (Mieloma Solitário) do Osso

O diagnóstico do plasmacitoma solitário do osso se baseia nas evidências histológicas de um tumor que consiste em células plasmáticas monoclonais idênticas às encontradas no mieloma múltiplo. Além disso, as radiografias de todo o esqueleto e as imagens da ressonância magnética da coluna e da pelve podem não mostrar lesões do mieloma, e o aspirado de medula óssea não deve conter nenhuma evidência de mieloma múltiplo. Uma proteína M pode estar presente no soro e na urina no diagnóstico, mas a persistência da proteína M depois da radioterapia está associada a um maior risco de progressão para o mieloma múltiplo. O tratamento consiste em radioterapia na faixa de 40 a 50 Gy. Quase 50% dos pacientes portadores de um plasmacitoma solitário estão vivos depois de dez anos, e o intervalo livre de doença depois de dez anos encontra-se na faixa de 15 a 25%. Quando ocorre uma progressão para mieloma esta acontece em geral dentro de três anos, mas os pacientes devem ser acompanhados indefinidamente. Não existem evidências convincentes de que a quimioterapia adjuvante reduza a taxa de conversão para um mieloma múltiplo.

Plasmacitoma Extramedular

Os plasmacitomas extramedulares (fora da medula óssea) são encontrados com maior frequência (80% dos casos) no trato respiratório, especialmente na cavidade nasal e seios, nasofaringe e laringe. Os plasmacitomas extramedulares também podem ocorrer no aparelho gastrointestinal, sistema nervoso central, bexiga urinária, tireoide, mama, testículos, glândula paratireoide ou linfonodos. Os plasmacitomas extramedulares podem ser solitários ou ocorrer no contexto de um mieloma existente. O diagnóstico de plasmacitoma extramedular solitário é baseado na detecção de um tumor de células plasmáticas em um local extramedular, ausência de células plasmáticas clonais no exame da medula óssea e ausência de outras lesões ósseas ou extramedulares em radiografias. O tratamento do plasmacitoma extramedular solitário consiste ou na ressecção completa do tumor ou em radioterapia. O plasmacitoma pode recidivar localmente, metastatizar para os linfonodos regionais ou raramente se desenvolver num mieloma múltiplo.

Macroglobulinemia de waldenström (macroglobulinemia primária)

Definição

A macroglobulinemia de Waldenström é o resultado da proliferação descontrolada de linfócitos e células plasmáticas com produção da proteína M do tipo IgM.[12] Sua etiologia é ignorada; foram descritos casos familiares. A idade média de acometimento é de cerca de 65 anos, e aproximadamente 60% dos pacientes são do sexo masculino. Os critérios diagnósticos compreendem gamopatia monoclonal IgM (independente do tamanho da proteína M), 10% ou mais de infiltração na medula óssea (geralmente intratrabecular) por linfócitos pequenos que exibem diferenciação plasmocitoide ou de células plasmáticas, e um imunofenótipo típico (p. ex., IgM^+ de superfície, $CD5^{+/-}$, $CD10^-$, $CD19^+$, $CD20^+$, $CD23^-$) capaz de excluir satisfatoriamente outros distúrbios linfoproliferativos, incluindo a leucemia linfocítica crônica (Cap. 184) e o linfoma de células do manto (Cap. 185). Demonstrou-se recentemente estar presente uma recorrente mutação do gene *MYD88* (MYD88 L265P) na maioria dos pacientes com macroglobulinemia de Waldenström, e julga-se ser relativamente específica para esta doença.[13]

Manifestações clínicas

Os sintomas iniciais comuns são fraqueza, fadiga e sangramento (especialmente no nariz e nas gengivas). Pode haver baixa da acuidade visual ou visão borrada, dispneia, perda de peso, sintomas neurológicos, infecções recorrentes e insuficiência cardíaca. Ao contrário do mieloma múltiplo, lesões ósseas líticas, insuficiência renal e amiloidose são raras. Os achados físicos incluem palidez, hepatoesplenomegalia e linfadenopatia. Hemorragias de retina, exsudatos e congestão venosa com segmentação vascular (formação de "salsicha") podem ocorrer. É comum o achado de neuropatia sensorimotora periférica. O comprometimento pulmonar se manifesta por infiltrados pulmonares difusos e massas isoladas.

Avaliação Laboratorial

Quase todos os pacientes apresentam anemia normocítica e normocrômica grave. O padrão de eletroforese sérica se caracteriza por um pico estreito e elevado ou uma faixa densa que geralmente se revela IgM na imunofixação. Os níveis de IgM quantitativos são elevados. Cadeia leve monoclonal é detectada na urina de 80% dos pacientes, mas a quantidade de proteína urinária é geralmente modesta.

O aspirado de medula óssea é frequentemente hipocelular, mas a biópsia é hipercelular e com infiltrado extenso de células linfoides e plasmáticas. O número de mastócitos está frequentemente elevado. A formação *rouleau* é proeminente (Cap. 157), e a taxa de sedimentação é significativamente maior. Cerca de 10% dos casos

podem ter uma crioglobulinemia tipo I associada (ver adiante).

Diagnóstico

O diagnóstico necessita da combinação de sinais e sintomas típicos, da presença de uma proteína M tipo IgM e de 10% ou mais de infiltração linfoplasmocitária na medula óssea. As células linfoplasmocitárias expressam CD19, CD20 e CD22, enquanto a expressão de CD5 e CD10 ocorre numa minoria de pessoas. Os pacientes assintomáticos com 10% ou mais de infiltração mononuclear na medula óssea são considerados portadores da macroglobulinemia de Waldenström indolente. Devem-se excluir o mieloma múltiplo, a leucemia linfocítica crônica e a GMSI do tipo IgM.

Os pacientes que atingem os critérios diagnósticos para a macroglobulinemia de Waldenström, mas com menos de 3 g/dL de proteína IgM no diagnóstico, são às vezes classificados como portadores de linfoma linfoplasmocítico com proteína M tipo IgM (Cap. 185). Contudo, exceto no caso da hiperviscosidade, o quadro clínico, a terapia e o prognóstico para esses pacientes não são diferentes daqueles de pacientes com um nível de IgM de 3 g/dL ou mais, e, portanto, esses pacientes também são considerados portadores da macroglobulinemia de Waldenström pela definição atual.

Prevenção e tratamento

Os pacientes não devem ser tratados, a menos que apresentem anemia, sintomas constitucionais, como fraqueza, fadiga, sudorese noturna ou perda de peso, hiperviscosidade, linfonodomegalia ou hepatoesplenomegalia importante. O rituximabe, um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20 (Cap. 36), produz resposta em pelo menos 50% dos pacientes não tratados. O esquema mais comum usado como terapia de primeira linha é a combinação de rituximabe com ciclofosfamida e dexametasona (RCD).[14] Essa combinação é altamente ativa e também preserva a capacidade de mobilizar células-tronco para transplante, se necessário. Alternativas incluem a bendamustina mais rituximabe (BR); rituximabe, bortezomibe mais dexametasona; e cladribina com ou sem rituximabe.[15]

Em geral, para os pacientes minimamente sintomáticos o uso de rituximabe como agente único é uma excelente escolha como terapia inicial. Para pacientes com sintomas mais avançados, incluindo anemia grave ou hiperviscosidade, as abordagens combinadas, tais como RCD ou BR, são preferidas.

Para recaída, os agentes utilizados como terapia inicial podem ser administrados isoladamente ou em combinação. O transplante autólogo de células-tronco pode ser considerado para pacientes elegíveis com doença recidivada.

Níveis artificialmente baixos de hemoglobina e de hematócrito podem ocorrer devido ao aumento do volume plasmático pela grande quantidade de proteína M intravascular. Consequentemente, as transfusões não devem ser administradas apenas com base nos valores do hematócrito e da hemoglobina. Uma hiperviscosidade sintomática deve ser tratada com plasmaférese. A sobrevida média dos pacientes com macroglobulinemia é de cinco anos.

Síndrome da hiperviscosidade

A síndrome da hiperviscosidade ocorre em pacientes portadores da macroglobulinemia de Waldenström com níveis elevados de proteína M sérica (>5 g/dL) e ocasionalmente nos portadores de mieloma, especialmente do tipo IgA. A hiperviscosidade é desproporcionadamente mais comum para a mesma concentração sérica de proteínas M tipos IgM e IgA em comparação com as proteínas M tipo IgG, devido à tendência inerente das moléculas de IgM e IgA em polimerizar. Normalmente, as moléculas de IgM formam pentâmeros, enquanto as de IgA formam dímeros ou, por vezes, trímeros, resultando em complexos de alto peso molecular. Sangramentos nasal e gengival crônicos são os sintomas de hiperviscosidade mais frequentes, mas também pode haver sangramento pós-operatório ou gastrointestinal. As hemorragias retinianas são comuns, e a congestão venosa com segmentação semelhante à salsicha e papiledema pode ser vista (Fig. 187-8). O paciente ocasionalmente se queixa de borramento ou perda de visão. Pode haver sensação de cabeça vazia, cefaleia, vertigem, nistagmo, diminuição da audição, ataxia, parestesias, diplopia, sonolência e coma. A hiperviscosidade pode precipitar ou exacerbar uma insuficiência cardíaca. A maioria dos pacientes apresenta sintomas quando a viscosidade relativa é superior a 4 cP, mas a relação entre a viscosidade do soro e as manifestações clínicas não é exata. Não existem, até agora, estudos randomizados para o manejo da síndrome de hiperviscosidade. Os pacientes com hiperviscosidade sintomática devem ser tratados com plasmaférese e quimioterapia visando à neoplasia maligna subjacente. A troca de 3 a 4 L do plasma com albumina deve ser realizada diariamente até o desaparecimento dos sintomas. A troca plasmática é rapidamente eficaz (duas a três trocas) no caso de proteínas M tipo IgM, que são principalmente distribuídas no espaço intravascular; em contraste, nos casos de hiperviscosidade causada por proteínas M tipo IgG várias tentativas podem ser necessárias, porque uma quantidade significativa de IgG pode existir no espaço extravascular.

FIGURA 187-8 Síndrome de hiperviscosidade.
Imagem da retina do olho direito em um paciente com macroglobulinemia de Waldenström e síndrome de hiperviscosidade mostrando dilatações focais venulares, hemorragias intrarretinianas, microaneurismas, manchas algodonosas peripapilares e inchaço do disco (papiledema).

Doença de cadeias pesadas

As doenças de cadeias pesadas (HCD) se caracterizam pela presença de uma proteína M que consiste em uma porção de imunoglobulina de cadeia pesada no soro ou na urina ou em ambos. Essas cadeias pesadas são destituídas de cadeias leves e representam um processo proliferativo de células linfoplasmocitárias. Os três maiores tipos são: γ-HCD, α-HCD e μ-HCD.

γ-HCD

Os pacientes portadores da doença de cadeia pesada γ inicialmente apresentam uma doença semelhante a um linfoma, mas os achados clínicos são diversos e variam desde um processo linfoproliferativo agressivo (Cap. 185) até um estágio assintomático. Aproximadamente 60% dos pacientes apresentam hepatoesplenomegalia e linfadenopatia. A anemia é encontrada inicialmente em cerca de 80% dos casos, e, por fim, em quase todos. O padrão eletroforético frequentemente exibe uma banda de base alargada mais sugestiva de um aumento policlonal do que uma proteína M. O diagnóstico depende da identificação de uma cadeia pesada γ monoclonal isolada na imunofixação sérica, sem evidência de qualquer expressão de cadeia leve monoclonal κ ou λ.

O tratamento está indicado apenas para os pacientes sintomáticos e consiste em quimioterapia com melfalano e prednisona ou esquemas usados para tratar o linfoma não Hodgkin, como a ciclofosfamida, a vincristina e a prednisona (Cap. 185). O prognóstico da doença de cadeia pesada γ é variável, indo desde uma evolução progressivamente desfavorável com duração de poucas semanas até a presença assintomática de uma cadeia monoclonal estável no soro ou na urina.

α-HCD

A doença de cadeia pesada α é a forma mais comum de doença de cadeia pesada e ocorre em pacientes oriundos da região mediterrânea ou do Oriente Médio, geralmente na segunda ou terceira década de vida. Cerca de 60% dos casos ocorrem no sexo masculino. Na maioria das vezes o aparelho gastrointestinal está afetado, e observa-se má absorção grave com diarreia, esteatorreia e perda de peso (Cap. 140). A infiltração por células plasmáticas na mucosa do jejuno é a característica patológica mais frequente. A doença imunoproliferativa do intestino delgado é restrita a pacientes com pequenas lesões intestinais com as mesmas características patológicas encontradas na doença de cadeia pesada α, mas esses pacientes não sintetizam cadeias pesadas α.

O padrão eletroforético das proteínas séricas está normal na metade dos casos. No restante pode aparecer uma banda larga inespecífica nas regiões α2 ou β. O diagnóstico depende da identificação de uma cadeia pesada monoclonal α isolada na imunofixação sérica, sem evidência de qualquer expressão de cadeia leve monoclonal κ ou λ. A quantidade de cadeia pesada α na urina é pequena.

Na ausência de terapia a doença de cadeia pesada α é caracteristicamente progressiva e fatal. O tratamento usual consiste em antibióticos, como as tetraciclinas, e na erradicação de qualquer infecção parasitária concomitante. Os pacientes que não respondem adequadamente aos antibióticos são tratados com quimioterapia semelhante à usada para tratar o linfoma não Hodgkin, como o esquema CHOP, por exemplo, formado por ciclofosfamida, hidroxidaunomicina, vincristina e prednisona (Cap. 185).

μ-HCD

A doença é caracterizada pela demonstração de uma cadeia pesada μ monoclonal isolada na imunofixação sérica, sem evidência de qualquer expressão de cadeia leve monoclonal κ ou λ.

O padrão eletroforético das proteínas séricas é geralmente normal, com exceção da hipogamaglobulinemia. Em dois terços dos casos se detecta proteinúria de Bence Jones. Na medula óssea, linfócitos, células plasmáticas e células linfoplasmacitoides estão aumentados. A vacuolização das células plasmáticas é comum e deve sugerir a possibilidade de uma doença de cadeia pesada. A evolução da doença de cadeia pesada μ é variável, e a sobrevida varia de poucos meses até diversos anos. O tratamento é com corticosteroides e agentes alquilantes.

Crioglobulinemia

As crioglobulinas são proteínas plasmáticas que se precipitam quando resfriadas e se dissolvem com o aquecimento. São chamadas idiopáticas ou essenciais quando não estão associadas a uma doença identificada. As crioglobulinas são classificadas em três tipos: tipo I (monoclonal), tipo II (misto de monoclonal e policlonal) e tipo III (policlonal).

Crioglobulinemia Tipo I

A crioglobulinemia do tipo I (monoclonal) é na maioria das vezes da classe IgM ou IgG, mas foram descritas crioglobulinas IgA e de Bence Jones. A maioria dos pacientes, mesmo com grandes quantidades de crioglobulina tipo I, é completamente assintomática. Outros pacientes com crioglobulinas monoclonais na faixa de 1 a 2 g/dL podem apresentar dor, púrpura, fenômeno de Raynaud, cianose e até mesmo ulceração e descamação cutânea e do tecido subcutâneo (Fig. 187-9) com a exposição ao frio, pois suas crioglobulinas se precipitam em temperaturas relativamente altas. As crioglobulinas tipo I estão associadas a macroglobulinemia, mieloma múltiplo ou GMSI. A terapia para pacientes com crioglobulinemia tipo I sintomática é semelhante à terapia para a macroglobulinemia de Waldenström para o tipo IgM e para o mieloma múltiplo para o tipo não IgM.

FIGURA 187-9 Infarto cutâneo na crioglobulinemia. A pele apresenta um padrão reticulado como resultado do extravasamento de hemácias dos capilares cutâneos lesados. Houve necrose e ulceração nas áreas periféricas devido ao bloqueio vascular. Este paciente por fim precisou realizar cirurgia plástica. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Crioglobulinemia Tipo II

A crioglobulinemia tipo II (mista) consiste tipicamente numa proteína M tipo IgM e tipo IgG policlonal, embora um complexo imune IgG monoclonal ou IgA monoclonal possa ser observado em associação com IgM policlonal. A eletroforese de proteínas séricas exibe geralmente um padrão normal ou difuso de hipergamaglobulinemia policlonal. A quantidade de crioglobulina mista é geralmente inferior a 0,2 g/dL. Apesar do componente monoclonal, a maioria dos pacientes não tem uma doença clonal de célula plasmática, mas sim evidência sorológica de infecção com o vírus da hepatite C (Cap. 149). Atualmente acredita-se que a hepatite C seja a causa da maior parte dos casos da crioglobulinemia tipo II.

A maioria das manifestações clínicas está relacionada com o desenvolvimento de vasculite e inclui púrpura palpável, *livedo reticularis*, poliartralgias e neuropatia. O comprometimento articular é simétrico, mas é raro haver deformidades articulares. Pode-se encontrar o fenômeno de Raynaud, necrose cutânea e comprometimento neurológico. Em quase 80% dos espécimes de biópsia renal é possível identificar lesão glomerular. A síndrome nefrótica pode se desenvolver, mas não é frequente haver uma insuficiência renal grave.

A administração precoce de corticosteroides é a terapia mais frequente. O tratamento também deve visar à infecção subjacente pela hepatite C com interferon-α2 ou ribavirina (Cap. 149). Para tratar o componente monoclonal são usados agentes como ciclofosfamida, clorambucil, azatioprina ou rituximabe. A plasmaférese (com um circuito aquecido) é útil no tratamento agudo dos sintomas devido à remoção dos complexos imunes circulantes.

Crioglobulinemia Tipo III

A crioglobulinemia tipo III (policlonal) não apresenta um componente monoclonal e não está associada a um distúrbio proliferativo clonal de células plasmáticas. As crioglobulinas tipo III são encontradas em muitos pacientes com doenças infecciosas crônicas ou inflamatórias e geralmente não têm significado clínico, a menos que associadas à infecção pela hepatite C.

Referência de Grau A

A1. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371:895–905.

A2. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*. 2010;376:2075–2085.

A3. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:29–37.

A4. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;349:2495–2502.

A5. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2012;120:9–19.

A6. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1782–1791.

A7. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1770–1781.

A8. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:2946–2955.

A9. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:1195–1203.

A10. Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 Trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:3664–3670.

A11. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359:906–917.

A12. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371:906–917.

A13. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1759–1769.

A14. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372:142–152.

A15. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1989–1999.

A16. Mateos M-V, Hernández M-T, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2013;369:438–447.

Referências Gerais

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2013;88:225–235.
2. Wadhera RK, Rajkumar SV. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a systematic review. *Mayo Clinic Proc*. 2010;85:933–942.
3. Turesson I, Kovalchik SA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of lymphoid and myeloid malignancies: 728 cases followed up to 30 years in Sweden. *Blood*. 2014;123:338–345.
4. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010;375:1721–1728.
5. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15:e538–e548.
6. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*. 2014;28:981–992.
7. Lacy MQ, McCurdy AR. Pomalidomide. *Blood*. 2013;122:2305–2309.
8. Kortuem KM, Stewart AK. Carfilzomib. *Blood*. 2013;121:893–897.
9. Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL, et al. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood*. 2011;117:4696–4700.
10. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Clinical course of light-chain smouldering multiple myeloma (idiopathic Bence Jones proteinuria): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2014;1:e28–e36.
11. Fernandez de Larrea C, Kyle RA, Durie BG, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2013;27:780–791.
12. Sahin I, Leblebjian H, Treon SP, et al. Waldenström macroglobulinemia: from biology to treatment. *Expert Rev Hematol*. 2014;7:157–168.
13. Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012;367:826–833.
14. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2011;86:411–416.
15. Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood*. 2014;124:1404–1411.

No Brasil

A International Myeloma Foundation estima que haja aproximadamente 30 mil pacientes com mieloma múltiplo (MM) em tratamento no Brasil. Uma coorte com 65 pacientes de Natal-RN descreveu as características clínicas dos pacientes em tratamento em um serviço de referência, entre 2006 e 2014. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 64 anos, a maioria dos mielomas era do subtipo IgG (69,2%). A cadeia leve kappa teve associação com os isotipos de cadeias pesadas em 64,7% dos casos. A maioria dos pacientes se encontrava no estágio IIIA da classificação de Durie e Salmon (DS) (80,4%) e nos estágios I, II e III do International Staging System (ISS) (41,7%, 22,9% e 35,4%, respectivamente). Em relação ao tratamento, 50,7% dos pacientes receberam quimioterapia convencional com ciclofosfamida, talidomida e dexametasona (CTD), com 16 deles sendo submetidos a transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. Plasmocitoma foi encontrado em 43,4% dos pacientes com MM, principalmente na curvatura torácica da coluna (40%), seguida pela medula espinhal, fêmur, crânio e pelve. A sobrevida global e a sobrevida livre de progressão foram de 78% e 50,9%, respectivamente. As taxas de sobrevida não tiveram variações de acordo com ISS, DS, estágio da doença ou presença de plasmocitoma.

Um estudo de coorte realizado em Porto Alegre comparou a eficácia da condução clínica dos pacientes com MM em centros especializados de referência do SUS em comparação com outros centros. O tempo entre o diagnóstico do mieloma e a referência a um centro para transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas foi de nove meses nos centros de referência contra 24 meses nos demais centros. Também houve diferença na avaliação da qualidade de vida, com pacientes sendo tratados nos centros especializados demonstrando melhor participação em atividades sociais e sofrendo menor interferência de problemas físicos ou emocionais. O modelo de cuidado em centros de referência aparenta oferecer ao paciente um tratamento superior àquele dos demais centros.

Bibliografia

Minnicelli C, et al. Clinical and epidemiological features of multiple myeloma patients from a low socio-economic region of Brazil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2015;37:354–355.

Saccilotto IC. Efficacy of a referral center for patient-centered care in multiple myeloma: a cohort study. *BMC Health Services Research*. 2015;15:455.

Amiloidose

Morie A. Gertz

Definição

A amiloidose de cadeia leve é caracterizada por uma população clonal de células da medula óssea que produz uma molécula monoclonal intacta, ou um fragmento, da cadeia leve do tipo κ ou λ. A proteína de cadeia leve, diferentemente do que acontece na maioria das proteínas, perde sua configuração em α-hélice e assume um configuração β-pregueada.[1] Essa proteína, assim insolúvel, se deposita nos tecidos e interfere com a função de vários órgãos. A configuração β-pregueada é responsável pelas propriedades tintoriais; quando a proteína é corada com o corante vermelho Congo e vista sob luz polarizada, observa-se uma birrefringência verde-maçã necessária para o diagnóstico. A amiloidose sistêmica de cadeia leve (AL) deve ser distinguida da amiloidose de cadeia leve e da muito menos comum amiloidose associada à infecção crônica e a artropatias inflamatórias (amiloidose secundária ou AA) ou a neuropatias e cardiomiopatias amiloides hereditárias (familiar ou a AF).

Manifestações clínicas

A amiloidose é particularmente difícil de diagnosticar, e é um desafio para os internistas. Os sintomas podem ser amplos e são imitados por distúrbios mais comuns (Tabela 188-1). Os sinais incluem aumento da língua com endentações dentárias (Fig. 188-1) e "pinçamento" ou púrpura periorbital (Fig. 188-2), resultado de fragilidade vascular. Os sinais são específicos, mas não possuem muita sensibilidade e estão presentes em não mais do que 20% dos pacientes. Nenhum estudo laboratorial ou procedimento de imagem é diagnóstico para a doença. O médico deve, portanto, estar ciente da possibilidade de amiloidose, ou esta pode ser negligenciada. O rim é comumente envolvido na amiloidose (em 50% dos casos). O diagnóstico deve ser suspeitado em qualquer paciente não diabético que apresente proteinúria em faixa nefrótica (Cap. 121).[2] Um terço dos pacientes com amiloidose possui síndrome nefrótica que se apresenta com um aumento dramático no nível de colesterol no sangue (média de 270 mg/dL). Exame de urina para proteinúria deve ser realizado em pacientes com um aumento súbito no nível de colesterol sérico. Pacientes com proteinúria não diabética recebem muitas vezes um curso empírico com corticosteroides como tratamento de possível glomerulopatia de alterações mínimas. Esse tratamento retarda o diagnóstico de amiloidose e permite o envolvimento de outros órgãos.[3] Dez por cento dos espécimes de biópsia renal de pacientes com síndrome nefrótica não diabética estão envolvidos por amiloidose. A incidência de sangramento após biópsia renal percutânea não é aumentada nos pacientes com AL.

Tabela 188-1

Sintomas, sinais e síndromes da amiloidose

SINTOMAS E SINAIS
Sintomas comuns: fadiga, edema, dispneia, anorexia, parestesias
Sintomas raros: claudicação, dor e rigidez articulares, síndrome seca
Sinais comuns: púrpura periorbital, glossomegalia, hepatomegalia
Sinais raros: infiltração serosa das pálpebras, síndrome do impacto no ombro
SÍNDROMES
Síndrome nefrótica não diabética
Cardiomiopatia não isquêmica com um ecocardiograma mostrando "hipertrofia"
Hepatomegalia ou fosfatase alcalina aumentada sem anormalidade de imagem
Neuropatia periférica com gamopatia monoclonal de significado indeterminado ou polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica com características autônomas
Mieloma atípico com cadeias monoclonais leves e modesta plasmacitose medular

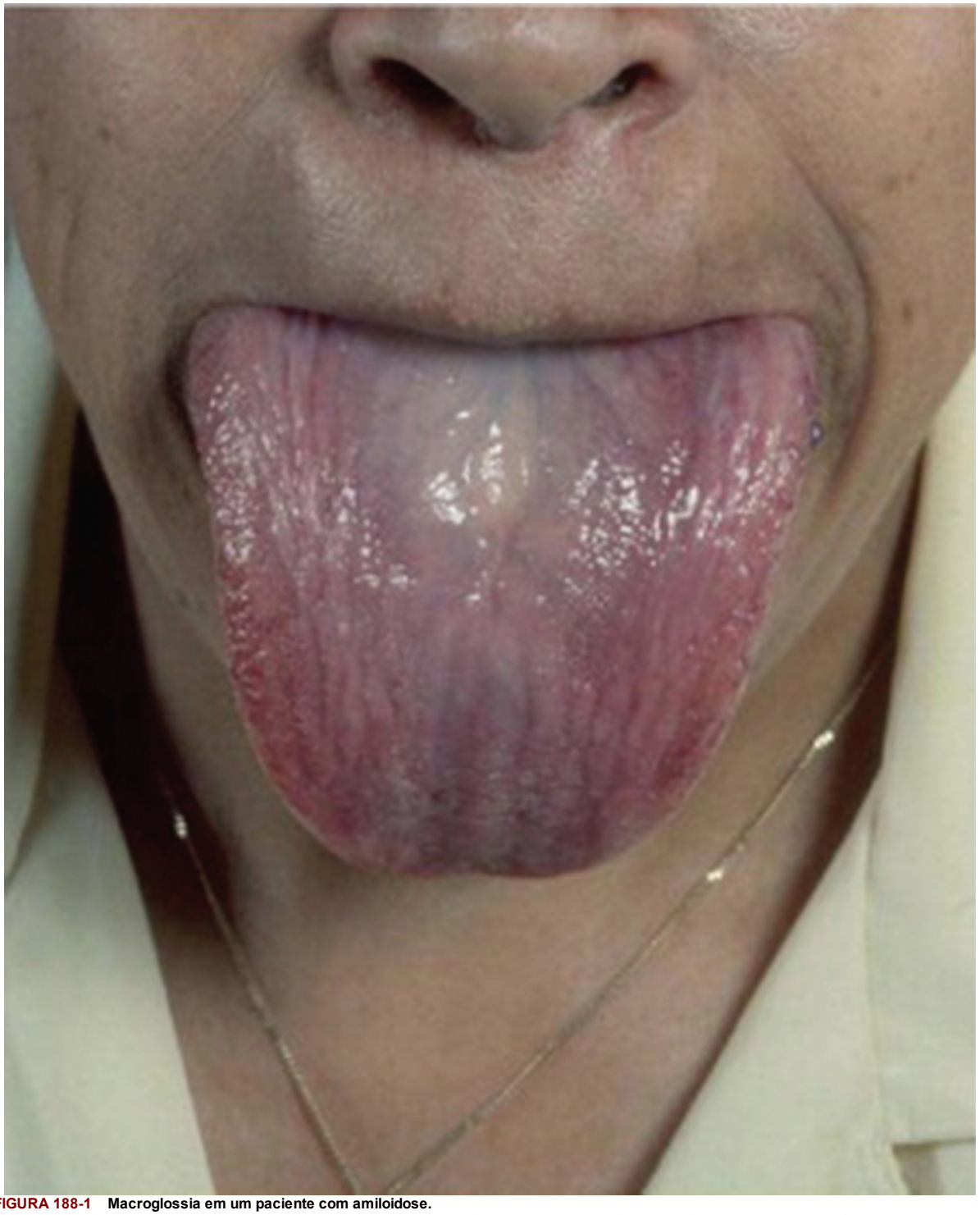

FIGURA 188-1 **Macroglossia em um paciente com amiloidose.**
(De Esplin BL, Gertz MA. Current trends in diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Curr Probl Cardiol*. 2013;38:53-96.)

FIGURA 188-2 Púrpura periorbitária na amiloidose.
(De Kitchens CS. Purpura and other hematovascular disorders. *In*: Kitchens CS, Konkle BA, Kessler CM, eds. *Consultative Hemostasis and Thrombosis.* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.)

O coração está envolvido em aproximadamente 50% dos pacientes com amiloidose, e uma apresentação sutil como fadiga é, muitas vezes, a única manifestação.[4] Como a doença cardíaca amiloide (Cap. 60) é um distúrbio de insuficiência diastólica, os achados típicos de cardiomiopatia (aumento da silhueta cardíaca na radiografia de tórax, fração de ejeção deprimida por ecocardiografia e redistribuição vascular pulmonar) estão ausentes. O efeito da amiloidose sobre o coração se dá por má função durante a diástole. Os pacientes têm baixo volume diastólico final e, como consequência, uma diminuição do volume sistólico, apesar de uma fração de ejeção completamente normal. O eletrocardiograma frequentemente mostra um padrão de pseudoinfarto que pode ser interpretado como um infarto isquêmico silencioso; isso pode levar o paciente a realizar angiografia coronariana, que invariavelmente é negativa (a menos que haja uma doença arterial coronariana coincidente). A ecocardiografia mostra espessamento das paredes do coração devido à infiltração de amiloide e frequentemente hipertrofia ventricular esquerda. A causa da insuficiência cardíaca pode ser atribuída à hipertensão silenciosa ou, alternativamente, à cardiomiopatia hipertrófica. A cardiomiopatia restritiva tem sido confundida com doença pericárdica, e alguns pacientes são submetidos à pericardiectomia desnecessária, sem benefício clínico. Os pacientes com amiloidose raramente têm sintomas de doença cardíaca isquêmica. O realce com gadolínio na ressonância nuclear magnética é retardado em 69% dos pacientes com amiloidose cardíaca. A melhoria do miocárdio está associada à massa ventricular aumentada e ao comprometimento da função sistólica ventricular esquerda.

O fígado está envolvido em 13% dos pacientes. A apresentação típica é a hepatomegalia e um aumento no valor da fosfatase alcalina sérica. Aumento das transaminases e hiperbilirrubinemia são sinais tardios. Os exames por imagem não são úteis, e a captação hepática é homogênea. Muitos pacientes são submetidos à avaliação para metástase maligna. A biópsia do fígado não está associada a uma taxa aumentada de sangramento e não é contraindicada na presença de amiloidose hepática. Raros pacientes apresentam ruptura esplênica espontânea. A deficiência adquirida de fator X de coagulação (Cap. 174) é específica na AL e pode estar associada à hemorragia clinicamente grave. Os níveis de fator X de coagulação melhoram com a terapia eficaz, uma vez que a causa de baixos níveis circulantes de fator X é a ligação do fator X às fibrilas amiloides.

A neuropatia periférica (Cap. 420) associada à amiloidose começa nas extremidades inferiores, é simétrica e geralmente sensorial ou sensorimotora mista. Quando a proteína monoclonal é reconhecida, diagnósticos frequentes são polineuropatia desmielinizante crônica inflamatória ou neuropatia associada à gamopatia monoclonal de significado indeterminado, pois a amiloidose geralmente não é considerada no diagnóstico diferencial. A neuropatia autonômica associada ocorre em aproximadamente 4% dos pacientes e pode se manifestar por hipotensão ortostática, que pode ser atribuída erroneamente à insuficiência cardíaca. A dismotilidade autonômica do intestino é um achado associado comum (Cap. 136). Pode ser superior, levando à pseudo-obstrução intestinal e vômitos recorrentes, ou intestinal inferior, que é caracterizada por alternação entre obstipação e incontinência fecal. A diarreia causada por insuficiência autonômica é muitas vezes diagnosticada como colite colagenosa quando os depósitos eosinofílicos são encontrados na mucosa intestinal em coloração com hematoxilina-eosina na ausência de coloração vermelho Congo. A síndrome do túnel do carpo (Cap. 420) ocorre em cerca de 13% dos pacientes; ela é clinicamente indistinguível da síndrome associada às lesões de estresse repetitivo, mas frequentemente não melhora após a liberação cirúrgica. Raramente doença pulmonar intersticial, pseudoclaudicação, depósitos periarticulares e perda de peso inexplicada são sintomas na apresentação.

A amiloidose sistêmica pode ser confundida com o mieloma múltiplo precoce (Cap. 187). Os pacientes que apresentam sintomas vagos de fadiga e edema possuem uma proteína monoclonal na urina, e uma biópsia da medula óssea mostra uma plasmacitose clonal com uma média de 5% de células plasmáticas na medula óssea; no entanto, um quarto dos pacientes tem mais de 10% de células plasmáticas na medula óssea, um achado que se qualifica como diagnóstico de mieloma múltiplo. Esses pacientes geralmente são considerados portadores de mieloma múltiplo atípico quando o amiloide não é detectado. Nesses pacientes o diagnóstico errôneo de rim do mieloma ou de neuropatia desmielinizante é feito comumente, se uma avaliação diagnóstica adequada para excluir amiloidose não for realizada.

Diagnóstico

Triagem para Amiloidose

Em pacientes com proteinúria não diabética, miocardiopatia sem história de isquemia, hepatomegalia inexplicável, neuropatia periférica autonômica ou síndrome do túnel do carpo a amiloidose não é a causa mais provável. O distúrbio ocorre em apenas oito casos por milhão de pessoas anualmente, e a biópsia de rotina não é sempre adequada quando sintomas consistentes são encontrados. O achado clínico clássico de púrpura periorbital ocorre em apenas 10% dos pacientes, é geralmente limitado a erupções petequiais sobre as pálpebras e é facilmente negligenciado. O aumento da língua ocorre em 10 a 15% dos pacientes; portanto, embora seja específico, esse achado não é útil para o diagnóstico. Os pacientes com língua aumentada podem não ser diagnosticados ou podem ser avaliados como portadores de acromegalia ou sofrer biópsias desnecessárias na língua, devido à suspeita de carcinoma de células escamosas. Caso a biópsia não seja uma técnica de investigação adequada, que algoritmo deve ser utilizado para reconhecer a AL?

Por definição, a amiloidose é uma discrasia dos plasmócitos (Cap. 187); portanto, praticamente todos os pacientes têm uma anormalidade de imunoglobulinas detectável na imunofixação do soro ou na urina ou têm resultados anormais no teste das cadeias leves livres de imunoglobulinas séricas. Quando um paciente se apresenta com uma síndrome clínica típica esses estudos diagnósticos devem ser completados antes de se realizarem estudos diagnósticos invasivos (Fig. 188-3). A eletroforese simples sem a imunofixação é inadequada porque as proteínas monoclonais são quantitativamente muito menores na maioria dos pacientes, e não causam um pico detectável na eletroforese das proteínas séricas. Quando esses três testes diagnósticos são usados em combinação a sensibilidade chega a 100%. Se uma proteína

monoclonal for detectada, novas investigações para o amiloide devem ser realizadas, como descrito posteriormente. Caso uma proteína monoclonal não seja encontrada existem três possibilidades: (1) o paciente não apresenta amiloidose; (2) se o paciente possui amiloidose comprovada, ela pode ser localizada em vez de sistêmica; (3) se o paciente possui amiloidose sistêmica, esta pode ser do tipo familiar ou sistêmica senil, em vez do tipo de cadeia leve (ver adiante a seção Outras Formas da Amiloidose).

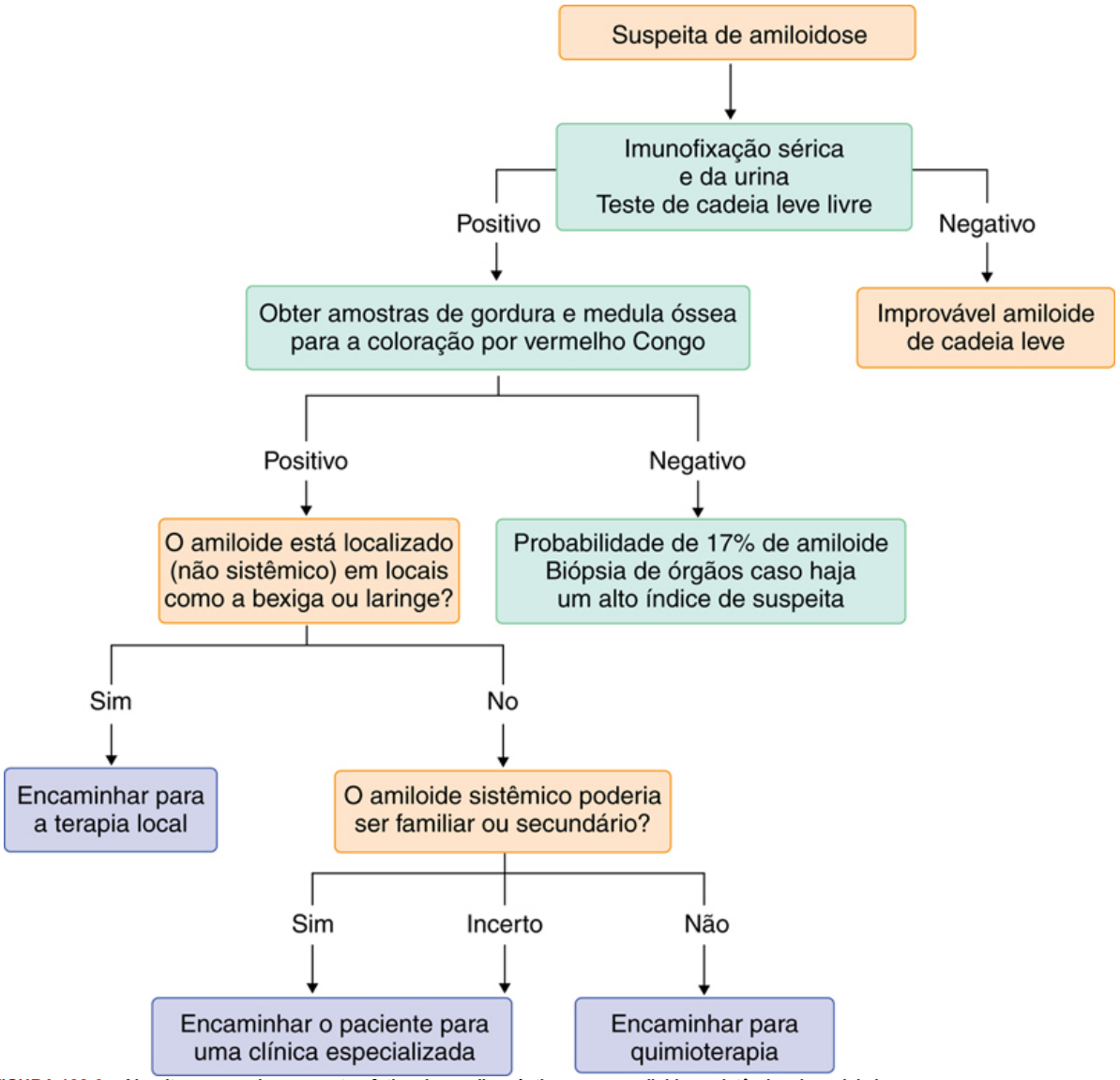

FIGURA 188-3 **Algoritmo para a busca custo-efetiva de um diagnóstico para a amiloidose sistêmica de cadeia leve.**

Confirmação do Diagnóstico da Amiloidose

Em vista do prognóstico desfavorável da AL o diagnóstico deve ser confirmado por biópsia (com a coloração por vermelho Congo) em todos os casos.[5] Embora seja razoável realizar a biópsia renal caso a proteinúria seja o sintoma de apresentação, ou do coração, quando a miocardiopatia é diagnosticada, do fígado quando há hepatomegalia e aumento da fosfatase alcalina, ou do nervo quando há uma perda funcional sensorimotora, esses procedimentos são invasivos, arriscados e não necessários. A aspiração da gordura subcutânea é um procedimento ambulatorial rápido e reconhece depósitos de amiloide em 70% dos pacientes. A medula óssea é um segundo local conveniente para biópsia, e esse teste é muitas vezes necessário para excluir a possibilidade de mieloma múltiplo. A biópsia de medula óssea é positiva em 50% dos pacientes. Quando tanto a aspiração da gordura subcutânea quanto a biópsia de medula óssea são realizadas, o amiloide é detectado em 83% dos pacientes. Os pacientes restantes devem passar por uma biópsia do órgão apropriado.

Uma vez que os depósitos de amiloide são detectados em tecidos, a avaliação diagnóstica adicional é necessária. A presença de uma proteína monoclonal sérica ou na urina e a presença de depósitos congofílicos em tecidos não provam que a amiloidose é de origem de cadeia leve. Estudos diagnósticos adicionais são essenciais para classificar o tipo de amiloide antes de a terapia ser iniciada. Estudos imuno-histoquímicos no tecido podem ser úteis, mas as configurações errôneas da cadeia leve de amiloide geralmente impedem epítopos de serem reconhecidos por antissoros comerciais; assim, resultados falso-negativos são comuns. A análise espectroscópica de massa do depósito de amiloide pode ser realizada no tecido emblocado em parafina e valida o tipo de amiloide pelo sequenciamento de aminoácidos, removendo a dúvida sobre a origem da proteína amiloide como uma imunoglobulina cadeia leve. A incidência de gamopatias monoclonais em idosos varia de 3 a 5%. Portanto, pacientes com amiloidose sistêmica senil, localizada e familiar (ver seção Outras Formas da Amiloidose) podem apresentar gamopatia monoclonal, que pode ser não confiável. A análise espectroscópica de massa é possível no tecido gorduroso subcutâneo.

Tratamento

Anteriormente acreditava-se ser impossível tratar a amiloidose e que esta era invariavelmente fatal. Com a terapia atual, taxas de resposta de cerca de 70% ocorrem regularmente, e a duração média de sobrevida é relatada como sendo maior do que cinco anos.[6] Agentes para reverter a configuração anormal da proteína e torná-la solúvel seriam ideais, mas eles não estão disponíveis. A fonte da imunoglobulina de cadeia leve é a população clonal de células plasmáticas na medula óssea. Todas as terapias são direcionadas à destruição dos clones de células plasmáticas.

As duas opções de tratamento são quimioterapia com dose tradicional ou quimioterapia em altas doses associada a transplante de células-tronco autólogo. A maioria dos pacientes não é candidata ao tratamento com altas doses devido à idade, à disfunção cardíaca avançada ou à insuficiência renal. Altas doses de melfalano são uma abordagem viável em pacientes selecionados com AL cardíaca e estão associadas a uma elevada taxa de respostas hematológicas e de órgãos que

conduzem à sobrevivência prolongada. As terapias atuais incluem combinações de melfalano, ciclofosfamida, dexametasona, bortezomibe e lenalidomida. O tratamento com uma combinação de bortezomibe (1,5 mg/m^2 semanalmente ou 1,3 mg/m^2 nos dias 1, 4, 8 e 11 a cada 28 dias), ciclofosfamida (300 mg/m^2 por via oral, semanalmente) e dexametasona (40 mg semanalmente) tem produzido respostas hematológicas rápidas e completas na maioria dos pacientes com AL, com poucos efeitos adversos.[7] A terapia eficaz tem sido associada a resolução da síndrome nefrótica, insuficiência cardíaca e hepatomegalia. A imaginologia mostrou regressão de depósitos amiloides após a supressão da síntese de cadeia leve.

Uma revisão sistemática e uma metanálise indicaram que o transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo não parece ser superior à quimioterapia convencional na melhora da sobrevida global em pacientes com amiloidose AL, embora a qualidade das provas tenha sido considerada baixa.[A1]

Avaliação do efeito da terapia

O teste das cadeias leves livres de imunoglobulina sérica tem sido citado como um teste de triagem útil para pacientes com uma síndrome clínica típica. Esse ensaio também é usado para medir o efeito terapêutico da intervenção, porque o nível de cadeia leve é quantificável e reprodutível. Com base em critérios atuais de resposta hematológica, a terapia bem-sucedida é caracterizada por uma redução de 50% no nível anormal de cadeia leve livre.[8,9] Como a toxicidade do tecido associada ao amiloide é relacionada com a deposição de pequenas quantidades de cadeia leve, não está claro se um resultado bem-sucedido requer a erradicação completa do produto de cadeia leve. Estudos têm demonstrado que os pacientes que atingem a normalização completa da cadeia leve livre têm um resultado melhor, mas é incerto se os pacientes que não atingem esse nível de resposta devem ser submetidos ao tratamento mais intensivo, em um esforço para remover do soro o precursor patogênico do amiloide.

Prognóstico

O prognóstico de pacientes com AL depende da extensão do envolvimento cardíaco (Cap. 60). Com o advento de hemodiálise de rotina para essa população, a morte devido à insuficiência renal é incomum. Quanto maior o comprometimento do coração, menor a sobrevida do paciente. A ecocardiografia fornece informações úteis sobre a fração de ejeção, a espessura do septo ventricular e a parede livre ventricular esquerda, e a taxa na qual o encurtamento da parede ocorre. A ecocardiografia Doppler permite medidas quantitativas da função diastólica e reflete a redução do fluxo sanguíneo para o ventrículo esquerdo com o não preenchimento da câmara ventricular. Essa "rigidez" medida pelo tempo de desaceleração fornece informações úteis e se correlaciona bem com a sobrevida.

Os biomarcadores cardíacos são medidores extremamente sensíveis da função miocárdica, são reprodutíveis e podem ser usados não somente para o prognóstico, mas também para acompanhar a resposta cardíaca após terapia efetiva. Os valores séricos de troponina são um poderoso preditor de sobrevida em pacientes com amiloidose, e o peptídeo natriurético cerebral *N*-terminal prediz a sobrevida após um diagnóstico de amiloidose. Foi desenvolvido um sistema de estadiamento com esses dois biomarcadores cardíacos e a diferença entre os níveis da cadeia leve livre envolvidos e não envolvidos para prever, de modo exato, a sobrevivência.

Outras formas da amiloidose

A amiloidose localizada pode ser confundida com a amiloidose sistêmica, mas ela tem um prognóstico muito melhor. A amiloidose AL localizada representa uma verdadeira neoplasia de células plasmáticas, e não um pseudotumor.[10] No entanto, os pacientes com amiloidose localizada geralmente não precisam de terapia sistêmica; o tratamento pode ser de suporte ou localizado à deposição. A localização dos depósitos de amiloide pode ser uma pista para a natureza localizada. Locais típicos para a deposição de amiloide incluem ureter, bexiga, uretra e próstata. O tratamento envolve ressecção cistoscópica ou a instilação intravesical de sulfóxido dimetil. A maioria das formas de amiloidose cutânea é localizada, embora a amiloidose cutânea nodular tenha ocorrido na AL. Amiloidose traqueobrônquica e da laringe e amiloidose pulmonar nodular são localizadas, não são associadas a uma discrasia dos plasmócitos, e geralmente necessitam apenas de terapia local. A amiloidose pulmonar nodular é frequentemente diagnosticada após toracotomia pela presunção de um nódulo pulmonar maligno. A maioria dos casos de amiloidose da laringe é diagnosticada quando o paciente se queixa a um otorrinolaringologista de rouquidão, e os depósitos de amiloide são encontrados na biópsia endoscópica. Os pacientes com amiloidose localizada não têm uma proteína monoclonal demonstrável no soro ou na urina e apresentam uma relação normal de cadeia leve livre. A amiloidose localizada encontrada na doença de Alzheimer é quimicamente não relacionada com a AL, e os pacientes com AL não possuem risco aumentado de demência.

A amiloidose sistêmica senil resulta da deposição de uma proteína sérica normal, a transtirretina (TTR), no miocárdio. Tem um prognóstico muito melhor do que a AL cardíaca e geralmente necessita de biópsia endomiocárdica para o diagnóstico; a maioria dos pacientes tem mais de 70 anos. Quando uma proteína monoclonal está presente ela é incidental, e a confirmação do tipo geralmente requer análise dos tecidos carregados de amiloide. A terapia é suportiva. A apresentação clínica da amiloidose sistêmica senil não é distinguível daquela da AL cardíaca.

A AF é incomum nos Estados Unidos e representa apenas 3% dos casos de amiloidose sistêmica. Os pacientes apresentam o espectro clínico completo associado à amiloidose, incluindo cardiomiopatia, neuropatia periférica e proteinúria. Os pacientes não têm uma proteína monoclonal devido ao precursor depositado ser uma forma mutante de TTR, fibrinogênio, lisozima ou apolipoproteína A. O diflunisal (250 mg duas vezes por dia) pode retardar a taxa de progressão da polineuropatia associada à AF.[A2] Pacientes selecionados, com AF e polineuropatia, se beneficiaram do transplante hepático uma vez que essa doença é caracterizada pelo acúmulo sistêmico de TTR polimerizada nos nervos periféricos e órgãos sistêmicos, e o transplante de fígado interrompe a principal produção de TTR amiloidogênica.[11] Em um hospital a probabilidade estimada de sobrevida em dez anos, para pacientes com polineuropatia amiloide familiar, foi de 100% após o transplante do fígado, em comparação com 56% para o grupo não transplantado, com as curvas de sobrevida divergindo em seis anos.[12]

Uma forma importante de AF nos Estados Unidos está associada a um alelo da proteína sérica normal isoleucina TTR, que é substituída pela valina na posição 122 (TTR Val-122-Ile). A prevalência dessa mutação em negros nos Estados Unidos é maior que 3,9%. A herança heterozigótica desse mutante TTR é associada à cardiomiopatia de início tardio nessa população. O espessamento da parede é encontrado na ecocardiografia. A insuficiência cardíaca muitas vezes inicialmente é branda. O prognóstico é muito melhor do que da AL cardíaca, e o seu reconhecimento tem implicações importantes para o aconselhamento genético.

Amiloidose secundária

A amiloidose secundária (AA) sistêmica é a forma mais rara em países ocidentais.[13] Anteriormente era uma consequência de inflamação descontrolada sustentada, em geral de etiologia infecciosa, e as causas incluíam tuberculose e osteomielite. Fibrose cística, bronquiectasia, úlceras de pressão e abscessos da pele, relacionados à injeção subcutânea de drogas ilícitas, são as causas infecciosas modernas. Hoje em dia ocorre principalmente em pacientes com síndromes inflamatórias de difícil controle, incluindo doença de Crohn, artrite reumatoide juvenil e espondilite anquilosante. O dano de órgão resulta da deposição extracelular de fragmentos proteolíticos do amiloide A (SAA) sérico reagente, de fase aguda, na forma de fibrilas amiloides. No entanto, como apenas uma minoria de pacientes com doenças inflamatórias crônicas realmente desenvolve essa complicação, os fatores que modificam a doença também devem estar operantes. O mais bem caracterizado destes é o genótipo *SAA1*. Houve um recente declínio no número de pacientes com amiloidose AA por doenças reumáticas, pelo menos em parte, devido ao uso de terapias antirreumatismais modificadoras da doença.[14]

A grande maioria desses pacientes se apresenta com proteinúria, síndrome nefrótica ou disfunção renal. Também ocorre diarreia relacionada com o envolvimento intestinal (22%) e tireomegalia (9%).

A supressão do processo inflamatório resulta na regressão dos depósitos amiloides nos tecidos. O diagnóstico precoce e o rápido controle da doença inflamatória subjacente são fundamentais para evitar danos irreversíveis de órgãos e melhorar a sobrevida de pacientes com amiloidose AA. Portanto, o monitoramento de pacientes com doença inflamatória crônica ativa por testes seriados do SAA, proteína C-reativa, microalbuminemia, proteinúria e outros indicadores de desenvolvimento amiloide, bem como, possivelmente, a determinação do genótipo *SAA1*, pode orientar a abordagem ao tratamento. Agentes anti-TNF-α têm marcadamente reduzido a incidência de AA na artrite inflamatória. Existem formas familiares de AA associadas a síndromes febris periódicas familiares, a mais comum sendo a febre familiar do Mediterrâneo (Cap. 261) devida a mutações no receptor do fator de necrose tumoral. Inibidores de interleucina-1 (anakinra) têm sido utilizados com êxito nessas síndromes febris periódicas herdadas.

Referência de Grau A

A1. Mhaskar R, Kumar A, Behera M, et al. Role of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation in primary systemic amyloidosis: a systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:893–902.

A2. Berk J, Suhr O, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2658–2667.

Referências Gerais

1. Blancas-Mejia LM, Ramirez-Alvarado M. Systemic amyloidoses. *Ann Rev Biochem*. 2013;82:745–774.
2. Jazbeh S, Said A, Haddad RY, et al. Renal amyloidosis. *Dis Mon*. 2014;60:489–493.
3. Kourelis TV, Kumar SK, Go RS, et al. Immunoglobulin light chain amyloidosis is diagnosed late in patients with preexisting plasma cell dyscrasias. *Am J Hematol*. 2014;89:1051–1054.
4. Gertz MA, Dispenzieri A, Sher T. Pathophysiology and treatment of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:91–102.
5. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2013 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol*. 2013;88:416–425.
6. Gatt ME, Palladini G. Light chain amyloidosis 2012 A: new era. *Br J Haematol*. 2013;160:582–598.
7. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood*. 2012;119:4391–4394.
8. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol*. 2012;30:4541–4549.
9. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30:989–995.
10. Westermark P. Localized AL amyloidosis: a suicidal neoplasm? *Ups J Med Sci*. 2012;117:244–250.
11. Yamashita T, Ando Y, Okamoto S, et al. Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*. 2012;78:637–643.
12. Benson MD. Liver transplantation and transthyretin amyloidosis. *Muscle Nerve*. 2013;47:157–162.
13. Real de Asúa D, Costa R, Galván JM, et al. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Epidemiol*. 2014;6:369–377.
14. Obici L, Merlini G. AA amyloidosis: basic knowledge, unmet needs and future treatments. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13580.

189

Tumores do sistema nervoso central

Lisa M. Deangelis

Tumores intracranianos

Abordagem Geral aos Tumores Cerebrais

Epidemiologia

Cerca de 23.000 novos tumores cerebrais primários e do sistema nervoso central (SNC) são diagnosticados anualmente nos Estados Unidos, e, por isso, os tumores do SNC ultrapassam duas vezes em frequência a doença de Hodgkin e aproximadamente um terço dos melanomas. Não há evidência definitiva de que qualquer um deles esteja ligado ao uso de telefone celular. Em comparação, as metástases intracranianas são cinco vezes mais comuns do que os tumores cerebrais primários. Mais de 120 tipos de tumores cerebrais primários derivam das diferentes células que compreendem o SNC (Tabela 189-1). Além de classificar os tumores em função de sua célula de origem, na prática clínica é também muitas vezes útil classificar um tumor segundo sua localização intracraniana, tais como tumores da região pineal ou tumores da hipófise e suprasselares.

Tabela 189-1

Classificação dos tumores cerebrais da organização mundial da saúde*

TUMORES DO TECIDO NEUROEPITELIAL

- Tumores astrocíticos
  - Astrocitoma
  - Astrocitoma anaplásico (maligno)
  - Glioblastoma
  - Astrocitoma pilocítico
  - Xantoastrocitoma pleomórfico
  - Astrocitoma subependimal de células gigantes
- Tumores oligodendrogliais
  - Oligodendroglioma
  - Oligodendroglioma anaplásico (maligno)
- Tumores ependimais
  - Ependimoma
  - Ependimoma anaplásico (maligno)
  - Ependimoma mixopapilar (tumor espinal)
  - Subependimoma
- Gliomas mistos
  - Oligoastrocitoma
  - Oligoastrocitoma anaplásico (maligno)
- Plexo coroide
  - Papiloma do plexo coroide
  - Carcinoma do plexo coroide
- Tumores neuronais e tumores mistos gliais e neuronais
  - Gangliocitoma
  - Tumor neuroepitelial disembrioplásico
  - Ganglioglioma
  - Ganglioglioma anaplásico (maligno)
  - Neurocitoma central
- Tumores do parênquima pineal
  - Pineocitoma
  - Pineoblastoma
- Tumores embrionários
  - Meduloblastoma
  - Tumor neuroectodérmico primitivo

TUMORES DOS NERVOS CRANIANOS E ESPINAIS

- Schwanoma
- Neurofibroma

TUMORES DAS MENINGES

- Meningioma
- Hemangiopericitoma
- Hemangioblastoma

LINFOMAS PRIMÁRIOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS

- Germinoma
- Carcinoma embrionário
- Tumor do saco vitelino (tumor do seio endodérmico)
- Coriocarcinoma
- Teratoma
- Tumor de células germinativas misto

CISTOS E LESÕES SEMELHANTES A TUMORES

- Cisto da fenda de Rathke
- Cisto epidermoide
- Cisto dermoide
- Cisto coloide do terceiro ventrículo

TUMORES DA REGIÃO SELAR

- Adenoma hipofisário
- Carcinoma hipofisário
- Craniofaringioma

TUMORES METASTÁTICOS

* Resumida e modificada a partir da classificação da Organização Mundial da Saúde.

Biopatologia

Em contraste com os tumores que surgem em outras localizações do corpo, no cérebro existe pouca distinção entre tumores benignos e malignos. O crescimento dos tumores cerebrais está restrito ao SNC; raramente, ou nunca, metastatizam para outros órgãos. No SNC, um tumor maligno se distingue pelas características patológicas agressivas, incluindo invasão tecidual local pelo tumor, neovascularização, necrose regional e atipia citológica. Essas características conferem uma vantagem para o crescimento das células malignas, levam à sua expansão rápida e, frequentemente, a um novo crescimento depois do tratamento. Os tumores que não apresentam essas características histológicas agressivas são classificados preferencialmente como sendo de baixo grau em vez de benignos. Muitos dos tumores de baixo grau continuam a crescer dentro do SNC, provocando uma incapacidade neurológica progressiva, e alguns podem assumir um fenótipo mais maligno com o passar do tempo. Os tumores

de baixo grau que se transformam em neoplasias de alto grau são primariamente os tumores intra-axiais que não podem ser curados cirurgicamente devido à sua infiltração difusa no cérebro. Quase todos os tumores realmente benignos do SNC são tumores extra-axiais, tais como os meningiomas e neuromas acústicos, que podem ser curados pela ressecção completa.

Manifestações clínicas

Um paciente com tumor cerebral pode se apresentar com um ou ambos os tipos de sintomas e sinais: os *sintomas generalizados*, que geralmente refletem o aumento da pressão intracraniana (PIC) que muitas vezes acompanha os tumores cerebrais, incluem dor de cabeça, letargia, mudança de personalidade, náuseas e vômitos. *Os sintomas lateralizados*, que refletem a localização específica do tumor, incluem hemiparesia, *deficits* hemissensoriais, afasia, *deficit* de campo visual e convulsões (Tabela 189-2).

Tabela 189-2

Manifestações clínicas focais dos tumores cerebrais

Lobo frontal
Convulsões generalizadas
Convulsões motoras focais (contralaterais)
Afasia expressiva (lado dominante)
Mudanças de comportamento
Demência
Distúrbios da marcha, incontinência
Hemiparesia (contralateral)
Gânglio basal
Hemiparesia (contralateral)
Distúrbios dos movimentos (raro)
Lobo parietal
Afasia receptiva (lado dominante)
Desorientação espacial (lado não dominante)
Disfunção sensorial cortical (contralateral)
Hemianopia (contralateral)
Agnosias
Lobo occipital
Hemianopia (contralateral)
Distúrbios visuais (sem forma)
Lobo temporal
Convulsões parciais complexas (psicomotoras)
Convulsões generalizadas
Mudanças de comportamento
Auras visuais e olfativas complexas
Distúrbio de linguagem (lado dominante)
Defeito de campo visual
Corpo caloso
Demência (anterior)
Perda de memória (posterior)
Mudanças de comportamento
Assintomático (meio)
Tálamo
Perda sensorial (contralateral)
Mudanças de comportamento
Distúrbio de linguagem (lado dominante)
Mesencéfalo/pineal
Paresia do movimento ocular vertical
Anormalidades pupilares
Puberdade precoce (meninos)
Sela/nervo óptico/hipófise
Endocrinopatia
Hemianopia bitemporal
Defeitos visuais monoculares
Oftalmoplegia (seio cavernoso)
Ponte/medula
Disfunção de nervo craniano
Ataxia, nistagmo
Fraqueza, perda sensorial
Espasticidade
Ângulo cerebelopontino
Surdez (ipsolateral)
Perda de sensibilidade facial (ipsolateral)
Fraqueza facial (ipsolateral)
Ataxia
Cerebelo
Ataxia (ipsolateral)
Nistagmo

A maioria dos pacientes apresenta sintomas que evoluem em um intervalo de semanas até alguns meses. Uma intensificação súbita dos sintomas pode precipitar a primeira consulta do paciente no médico; contudo, um histórico cuidadoso geralmente revela sintomas anteriores à deterioração aguda e ao agravamento progressivo com o passar do tempo. Duas exceções são o aparecimento de uma nova convulsão em um indivíduo previamente assintomático (Cap. 403) e uma hemorragia súbita no tumor.

Os sintomas dos tumores cerebrais podem ser produzidos pela invasão do parênquima cerebral pelo tumor, por compressão pelo tumor e edema sobre o tecido cerebral, por obstrução do líquido cefalorraquidiano (LCR) causada diretamente pelo tumor ou por um desvio do tecido cerebral e herniação. A invasão e a compressão produzem de modo típico sintomas focais, muitos dos quais podem ser aliviados com a redução da compressão. A obstrução do fluxo do LCR e a herniação são frequentemente uma consequência da elevação da PIC e produzem caracteristicamente falsos sinais de localização, tais como uma paralisia do nervo abducente, como resultado do aumento difuso da PIC.

Cefaleia (Cap. 398) é um sintoma inicial em aproximadamente 35% dos tumores cerebrais. É mais comum nos pacientes mais jovens do que nos mais velhos, e mais frequente nos pacientes com tumores de crescimento rápido do que naqueles cujos tumores apresentam crescimento mais lento (Fig. 189-1). Anormalidades mentais e

cognitivas podem refletir o tumor localizado (p. ex., afasia, alexia, agnosia) ou uma deterioração geral (p. ex., letargia, confusão, dificuldade de localizar a palavra desejada, apatia). As convulsões afetam aproximadamente um terço dos pacientes com tumores cerebrais e são especialmente comuns como a apresentação e o sintoma único de um tumor de baixo grau. As convulsões, que são focais porque têm origem no local do tumor, podem permanecer restritas (p. ex., convulsões motoras focais), ou podem se generalizar secundariamente, produzindo perda de consciência, às vezes tão rapidamente que a assinatura focal deixa de ser identificada pelo paciente ou até mesmo por um observador que presencie a crise.

FIGURA 189-1 Meningioma.
Imagem de tomografia computadorizada com contraste de um meningioma em um paciente que se apresentou com um distúrbio cognitivo leve, ilustrativa do tamanho que um tumor de crescimento lento pode atingir no cérebro. O tumor foi completamente ressecado.

Diagnóstico

Exames por Imagem

As imagens pela ressonância magnética (RM) são bem superiores às da tomografia computadorizada (TC) e devem ser usadas em todos os casos de suspeita de tumor intracraniano. A RM deve ser realizada com e sem administração de gadolínio intravenoso. Um exame de RM devidamente efetuado identifica qualquer tumor intracraniano, e uma RM normal exclui uma neoplasia de modo efetivo. A RM de alguns tumores extra-axiais (p. ex., neuromas acústicos, meningiomas) é tão característica, que não é necessário obter confirmação histológica. Uma lesão infiltrativa sem reforço de contraste que é visível primariamente nas imagens ponderadas em T2 ou com inversão-recuperação com supressão de líquido não é consistente com um glioma de baixo grau (Fig. 189-2), enquanto uma lesão com reforço de contraste com uma área de necrose central e edema adjacente é mais provavelmente um glioblastoma ou possivelmente uma metástase cerebral. Apesar de ser necessário obter uma confirmação histológica desses diagnósticos, as hipóteses diagnósticas pré-operatórias afetam a abordagem cirúrgica à lesão.

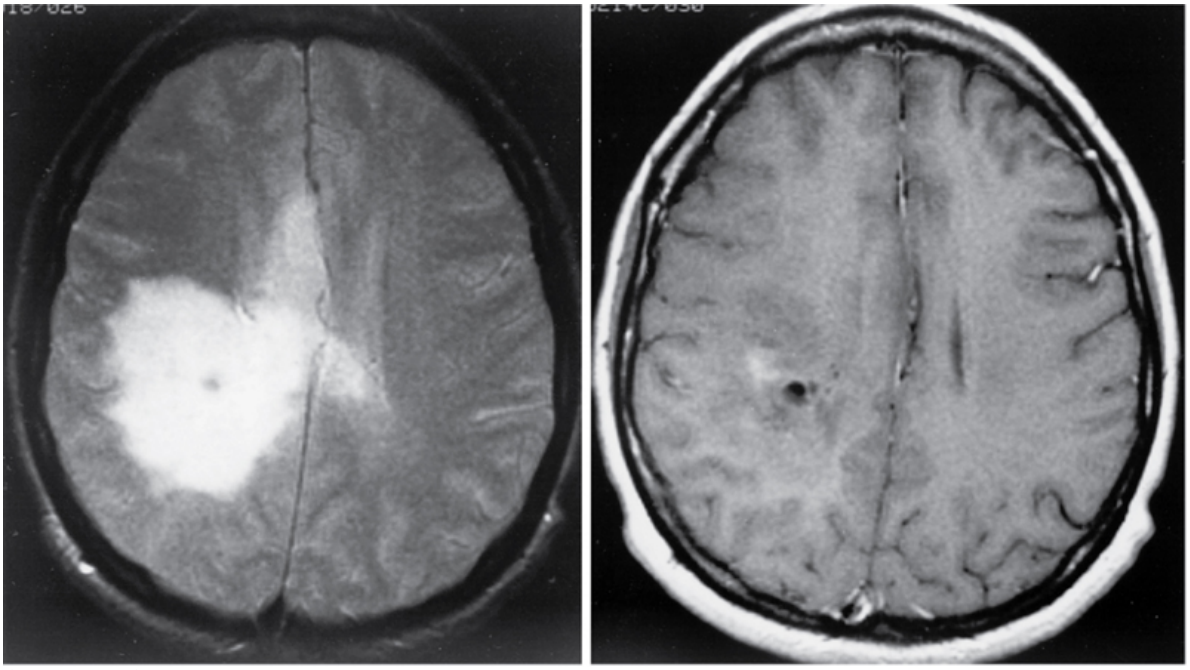

FIGURA 189-2 Glioma.
Imagem de ressonância magnética de um glioma de baixo grau. *À esquerda*, Imagem ponderada em T2. *À direita*, Imagem ponderada em T1 com contraste de gadolínio com reforço mínimo. As imagens são típicas desse tumor, que está sendo detectado com frequência cada vez maior pela ressonância magnética em pacientes que apresentam convulsões. Muitos não são visualizados nas imagens da tomografia computadorizada.

A imagem da RM com perfusão depois de uma infusão rápida de gadolínio pode medir o volume sanguíneo cerebral relativo e a neovascularização associada a um tumor; uma perfusão elevada está associada a um grau mais elevado de malignidade. Essa técnica pode ajudar a avaliar o grau do tumor no pré-operatório e orientar no planejamento da abordagem cirúrgica à lesão.

A espectroscopia pela RM avalia de modo não invasivo a composição tecidual. Os tumores cerebrais de alto grau estão associados a uma redução de *N*-acetil aspartato e a um aumento de colina. Os tumores mais malignos estão associados a uma maior relação entre colina/*N*-acetil aspartato e frequentemente contêm áreas com elevação de lactato e lipídios.

A ressecção cirúrgica é um objetivo da maior importância no tratamento de quase todos os tipos de tumor cerebral, mas a ressecção deve ser equilibrada em relação a uma possível lesão ao tecido cerebral normal adjacente. O desenvolvimento de uma RM funcional (RMf), que mede o fluxo de sangue cerebral quando áreas do córtex são ativadas, aumentou muito a capacidade de localização de funções neurológicas críticas e sua relação com o tumor antes da cirurgia. Quando a imagem da RMf se soma à imagem anatômica da RM, funções críticas podem ser identificadas em relação ao tumor do paciente, e é possível planejar uma ressecção segura e mais completa.

Na tomografia com emissão de pósitrons (PET, do inglês, *positron emission tomography*), os tumores de alto grau são geralmente hipermetabólicos, enquanto os tumores de baixo grau são hipometabólicos. Novas tecnologias que usam a PET com ^{11}C-metionina podem distinguir entre gliomas de baixo e alto grau com muito mais eficiência do que a PET com desoxiglicose.

O exame pela TC, com ou sem contraste intravenoso, deve ser realizado apenas nos pacientes que não podem ser submetidos a uma RM. Uma TC, mesmo com contraste, pode não identificar tumores de baixo grau e tumores na fossa posterior.

A angiografia já não desempenha papel no diagnóstico dos tumores intracranianos. Contudo, a embolização angiográfica é ocasionalmente útil no pré-operatório para reduzir a vascularização de alguns meningiomas, tornando, portanto, a ressecção completa mais segura e mais viável.

Outros Testes

Raramente, há necessidade de realizar uma eletroencefalografia (EEG) para o diagnóstico ou tratamento dos tumores cerebrais. Uma EEG pode ocasionalmente ser útil em um paciente com estupor prolongado ou inexplicado e naqueles com diagnóstico de estado epiléptico não convulsivo. A monitoração intraoperatória também é frequentemente usada para ajudar a orientar na ressecção do córtex epileptogênico adjacente ou dentro do tecido do tumor cerebral.

A análise do LCR apresenta um pequeno papel no diagnóstico da maioria das neoplasias intracranianas. No linfoma primário do SNC (Cap. 185), o diagnóstico pode ser estabelecido com o exame citológico do LCR em cerca de 15% dos pacientes. A sensibilidade da citologia do LCR no diagnóstico de linfoma do SNC aumenta quando é combinada com a citometria de fluxo e é ainda mais otimizada por imunofenotipagem e análise genética molecular do LCR.[1] Raramente, há necessidade de uma punção lombar para excluir as condições inflamatórias ou outros processos que possam ser confundidos com um tumor primário cerebral. A punção lombar deve ser evitada nos pacientes com tumores cerebelares porque a liberação da pressão pela agulha no canal espinal pode resultar na herniação das amídalas cerebelares pelo forame magno.

Diagnóstico Diferencial

Os pacientes que se apresentam com sintomas de elevação da PIC ou com início recente de sintomas neurológicos centrais, como hemiparesia ou convulsão, devem ser avaliados rapidamente. Um estudo de imagens imediato revela uma massa, e suas características radiológicas reduzem o diagnóstico diferencial (Tabela 189-3). Os tumores extra-axiais como o meningioma ou neuroma acústico podem ser confundidos com uma metástase dural. Os tumores intra-axiais de baixo grau, que não apresentam reforço na RM, têm sido confundidos com infecções do tipo da encefalite herpética quando envolvem o lobo temporal. Os tumores intra-axiais com reforço de contraste podem ser confundidos com um acidente vascular cerebral, abscesso cerebral ou uma placa focal de desmielinização. Um infarto subagudo pode exibir um reforço abrupto do contraste, geralmente em um padrão giral, ao contrário dos tumores cerebrais, nos quais o reforço ocorre primariamente na substância branca; ocasionalmente, no entanto, os dois não são distinguíveis radiologicamente. Os abscessos cerebrais caracteristicamente apresentam um reforço mais fino de parede do que um tumor maligno e uma difusão mais restrita. Apesar de exame físico cuidadoso, os pacientes considerados radiologicamente como portadores de um glioma maligno podem apresentar apenas um abscesso cerebral na cirurgia. Uma única placa volumosa de desmielinização também pode ser confundida radiologicamente com um tumor cerebral, e, às vezes, o diagnóstico só pode ser estabelecido na biópsia.

Tabela 189-3

Diagnóstico diferencial dos tumores intracranianos

- Infecção
  - Abscesso cerebral
    - Bacteriano
    - Fúngico
    - Parasitário (p. ex., cisticercose)
  - Encefalite herpética
- Doença vascular
  - Acidente vascular cerebral
  - Hemorragia intracraniana
- Condições inflamatórias
  - Granuloma (sarcoide)
  - Esclerose múltipla: grande lesão única tumefativa
- Malformações vasculares
  - Angiomas cavernosos
  - Angiomas venosos
- Anormalidades congênitas
  - Displasia cortical
  - Heterotopia

Quando a RM é sugestiva de um tumor cerebral primário, não há necessidade de uma pesquisa sistêmica extensiva por uma possível fonte de metástases. As metástases cerebrais são mais comuns do que os tumores cerebrais primários, mas a maioria ocorre nos pacientes com diagnóstico de câncer conhecido, normalmente com doença sistêmica ativa. Quando exame físico completo, raios X de tórax, exames de sangue de rotina e análise de urina não evidenciarem a presença de um câncer sistêmico óbvio, deve-se então realizar uma craniotomia. Mesmo se a cirurgia evidenciar uma metástase cerebral, a ressecção de uma metástase cerebral isolada é a conduta adequada, e a patologia da lesão orienta a pesquisa subsequente pelo tumor primário.

Tratamento

O tratamento de todos os tumores cerebrais pode ser dividido em duas categorias principais: sintomática e definitiva (Tabela 189-4). O tratamento sintomático aborda os problemas associados, como edema cerebral, convulsões e a doença tromboembólica, que podem contribuir substancialmente com os sintomas clínicos. O tratamento definitivo aborda a conduta do tumor propriamente dito.

Tabela 189-4

Tratamento dos tumores cerebrais

SINTOMÁTICO

- Glicocorticoides
- Antiepilépticos
- Profilaxia e tratamento da trombose venosa profunda

DEFINITIVO

- Cirurgia
  - O objetivo é a excisão macroscópica completa
- Radioterapia
  - Feixe externo padrão
    - Fracionado
    - Geralmente focal
  - Radiocirurgia estereotáxica
- Quimioterapia
  - Limitada pela resistência intrínseca aos fármacos e à barreira hematoencefálica

Tratamento sintomático

O tratamento sintomático inclui o uso de corticosteroides, anticonvulsivantes e a profilaxia da trombose venosa profunda (Cap. 38). Os corticosteroides reduzem o edema vasogênico que envolve os tumores cerebrais primários e metastáticos. Os vasos sanguíneos associados à formação do tumor são permeáveis e não compartilham as características morfológicas e fisiológicas que formam a barreira hematoencefálica; os corticosteroides efetivamente reconstituem a barreira porque diminuem a permeabilidade anormal dos vasos neoformados. A melhora clínica pode iniciar-se minutos depois, e, frequentemente, os pacientes estão dramaticamente melhor dentro de 24 a 48 horas.

Dexametasona é o glicocorticoide mais frequentemente utilizado porque apresenta a menor atividade mineralocorticoide. A dose usual de início é de 12 a 16 mg/dia, mas pode ser ajustada para localizar a menor dose possível que alivia os sintomas neurológicos. Depois que o tratamento definitivo for instituído, é possível suspender completamente o corticoide em muitos pacientes. A corticoterapia em altas doses implica importantes efeitos colaterais (Cap. 35) e, se possível, deveria ser evitada. Os pacientes que forem tratados com glicocorticoides por 6 semanas ou mais devem receber profilaxia contra o *Pneumocystis jiroveci* (antes chamado de *Pneumocystis carinii*;Cap. 341).

No caso dos pacientes que apresentarem convulsões, deve ser prescrita a terapia anticonvulsivante, mas seu uso profilático não está indicado para os pacientes que nunca apresentaram uma convulsão, exceto no período perioperatório imediato.[A1] A redução gradual da medicação deve começar 2 a 3 semanas após a craniotomia.

O tromboembolismo venoso, que ocorre em 25% dos pacientes portadores de tumor cerebral, pode ocorrer precocemente na evolução da doença ou em qualquer momento durante o tratamento. Todos os pacientes submetidos à neurocirurgia devem usar botas pneumáticas no período pós-operatório para reduzir sua incidência. Anticoagulantes profiláticos também foram úteis no período pós-operatório imediato sem aumentar a hemorragia pós-operatória. Uma anticoagulação adequadamente regulada (Cap. 38) é a melhor terapia para a trombose venosa profunda e não está associada a um aumento do risco de hemorragia intracerebral nos pacientes portadores de tumores intracranianos. Podem ser usados filtros de veia cava inferior nos pacientes portadores de trombos venosos profundos ou embolia pulmonar e que não podem receber anticoagulação plena.

Tratamento definitivo

Cirurgia

A excisão completa é o objetivo no tratamento de um tumor cerebral primário. A excisão cirúrgica pode sempre ser realizada no caso de tumores primários extra-axiais, como o meningioma e os neuromas acústicos, a não ser que sua localização intracraniana torne a ressecção impossível. No entanto, os meningiomas com frequência ocorrem em regiões intracranianas, o que impossibilita a remoção. Os tumores da base do crânio são de remoção especialmente difícil, e frequentemente realiza-se uma ressecção parcial para descompressão e para preservar a função neurológica. Os limites seguros para ressecar as lesões corticais e ao mesmo tempo preservar a função podem em geral ser estabelecidos com uma RMf pré-operatória e mapeamento cortical intraoperatório. Contudo, as lesões que envolvem estruturas críticas, como o tronco cerebral ou tálamo, não podem ser retiradas com segurança.

As lesões inoperáveis podem ainda ser biopsiadas com fins de diagnóstico. A biópsia estereotáxica pode alcançar lesões em quase qualquer área do cérebro com uma morbidade mínima. Os riscos da biópsia estereotáxica incluem: amostra de tecido inadequada para estabelecer diagnóstico; uma amostra de tecido que não reflete exatamente o grau mais maligno do tumor; e uma complicação relacionada com o procedimento, como a hemorragia. Uma hemorragia que provoca uma deterioração neurológica ocorre apenas em 2% das biópsias estereotáxicas, normalmente nos pacientes portadores de glioblastoma.

A excisão completa pode curar os tumores cerebrais primários extra-axiais e está associada a aumento da sobrevida e melhor evolução neurológica, até mesmo nos pacientes portadores de tumores intra-axiais primários. A excisão completa macroscópica, conforme avaliadas pelas neuroimagens pós-operatórias, está associada a aumento da sobrevida nos pacientes portadores de gliomas malignos e provavelmente naqueles com gliomas de baixo grau. Entretanto, gliomas de baixo grau não podem ser submetidos a uma excisão completa, apenas a uma ressecção parcial. O tumor macroscópico pode muitas vezes ser inteiramente removido nos pacientes portadores de lesões de alto grau, mas há sempre doença microscópica residual que se infiltra no tecido cerebral adjacente.

Alguns tumores, como os gliomas do tronco cerebral, encontram-se em regiões inacessíveis até mesmo para uma biópsia. Seu aspecto radiográfico característico permite o diagnóstico e o início do tratamento.

Radioterapia

A radioterapia com feixe externo é administrada em pequenas doses fracionadas diárias até uma dose total cumulativa de em geral 45 a 60 Gy. O fracionamento do tratamento em pequenas doses diárias permite um reparo subletal nos tecidos normais e reduz acentuadamente a toxicidade neurológica associada à radioterapia cerebral. A radioterapia com feixe externo, que é a terapia não cirúrgica mais eficaz para os tumores cerebrais, duplica o tempo médio de sobrevida dos pacientes portadores de tumores cerebrais malignos primários ou lesões metastáticas. Também pode ser útil no tratamento de meningiomas recidivados e de neuromas acústicos. Contudo, só raramente é curativa para qualquer dessas lesões, e a maioria dos pacientes desenvolve recidiva da doença apesar da radioterapia na dose máxima.

A radiocirurgia estereotáxica foi desenvolvida para administrar frações elevadas de radioterapia localizada, poupando o tecido adjacente normal. A técnica é limitada aos tumores com 3 cm de diâmetro ou menos e não é tão eficaz no tratamento dos gliomas malignos devido à sua natureza infiltrante.

As complicações neurológicas da radioterapia que são geralmente observadas nos pacientes meses ou anos depois do término do tratamento incluem radionecrose, demência e leucoencefalopatia. A sua incidência foi descrita em menos de 5%, e a maioria dos pacientes morre pelo tumor cerebral antes que as consequências tardias do tratamento possam ser observadas. Contudo, nos sobreviventes de longo tempo (p. ex., crianças portadoras de glioma de baixo grau ou crianças com meduloblastomas), as consequências tardias da radioterapia são importantes. A demência que acompanha a leucoencefalopatia induzida pela radioterapia pode evoluir e resultar em uma grave deterioração neurológica. A radionecrose pode simular um tumor recorrente com uma lesão com intenso reforço de contraste na RM. Os corticosteroides podem reduzir o edema e às vezes são suficientes para tratar pequenas áreas de radionecrose. Contudo, se a lesão for grande o bastante, a cirurgia pode ser necessária para descomprimir a massa e reduzir a necessidade de esteroides.

Quimioterapia

A quimioterapia para os tumores cerebrais não tem sido geralmente satisfatória devido à resistência intrínseca desses tumores à maioria dos agentes convencionais. A carboplatina e a cisplatina são agentes ativos contra o meduloblastoma, mesmo quando o tumor está disseminado no LCR. A temozolomida (150 a 200 mg/m^2 durante 5 dias a cada 4 semanas) é ativa para todos os gliomas, e o metotrexato em altas doses (3 a 8 g/m^2 durante 3 a 12 meses) é eficaz no tratamento do linfoma primário do SNC. Nos pacientes portadores de glioblastoma, polímeros impregnados com carmustina (BCNU) e colocados na cavidade da ressecção cirúrgica oferecem um benefício pequeno em comparação aos pacientes sem quimioterapia, mas estão associados a lesão tecidual local e edema.

Tipos Específicos de Tumores Cerebrais

Tumores extra-axiais primários

Os tumores extra-axiais primários mais comuns são os meningiomas, adenomas hipofisários e neuromas acústicos. Esses tumores surgem dentro da cavidade intracraniana, mas não são tumores do tecido cerebral. Quase todos são benignos; como o cérebro raramente é afetado, a excisão completa frequentemente é curativa e possibilita uma recuperação completa da função neurológica. Esses tumores produzem sintomas e sinais neurológicos pela compressão do cérebro adjacente; contudo, o edema do cérebro adjacente não é frequente, de modo que os glicocorticoides apresentam um papel limitado.

Meningiomas

Epidemiologia

Os meningiomas são normalmente benignos. De 5% a 10% dos meningiomas são variantes atípicas ou malignas com uma evolução mais agressiva.[2] Os meningiomas são mais comuns nas mulheres, podem ser múltiplos em cerca de 10% dos pacientes portadores de meningioma esporádico e ocasionalmente fazem parte de uma síndrome familiar. Ocorrem com frequência aumentada nos pacientes portadores da neurofibromatose tipo 2. A inativação do *NF2* é observada em aproximadamente 50% dos tumores esporádicos, e também foram identificadas mutações em *AKT1*, *SMO* e *TRAF7*.

Diagnóstico

Os meningiomas apresentam crescimento lento e produzem sintomas de início insidioso e, caracteristicamente, lentamente progressivos. Os tumores podem atingir um tamanho considerável, mas seu crescimento é tão lento, que o cérebro se adapta à compressão progressiva que exercem. Meningiomas normalmente ocorrem em locais específicos: sobre a convexidade, ao longo da foice e na área parassagital, sulco olfatório, base do crânio próximo ao osso esfenoide, seio cavernoso (Fig. 189-3), ângulo cerebelopontino e forame magno. Os tumores corticais e parassagitais se manifestam normalmente com convulsões ou hemiparesia progressiva. Os tumores na fossa craniana anterior podem causar alterações de progressão lenta sobre a personalidade e cognição. Os meningiomas localizados na base do crânio, na presença de compressão do tronco cerebral, manifestam-se com neuropatias cranianas e dificuldades de marcha. Frequentemente, os tumores são completamente assintomáticos e identificados nas neuroimagens, obtidas por qualquer outro motivo, como, por exemplo, um traumatismo craniano.

FIGURA 189-3 Meningioma na base do crânio.
Uma imagem coronal de RM após administração de gadolínio, demonstrando um pequeno meningioma esquerdo surgindo da clinoide.

À RM, os meningiomas apresentam um aspecto característico consistindo em uma lesão na dura-máter, com reforço difuso, associada a um prolongamento dural fino, com reforço discreto que se estende a partir do tumor. Frequentemente as características radiográficas são tão típicas, que a cirurgia é realizada apenas com fins terapêuticos. O diagnóstico diferencial radiográfico inclui o hemangiopericitoma, menos frequente, e as metástases durais. A maioria dos meningiomas não apresenta um edema significativo, mas este é encontrado nas lesões malignas de alto grau ou na variante secretora.

Se pequenos meningiomas são descobertos na ausência de sintomas clínicos ou se os sintomas forem de menor gravidade, devido ao seu crescimento lento, as lesões podem ser acompanhadas com estudos de imagens seriadas.

Tratamento

Se houver indicação de tratamento, a ressecção completa é frequentemente curativa, mas mesmo tumores benignos completamente ressecados podem recidivar (até 20% em alguns estudos), de modo que um acompanhamento radiográfico é essencial.[3] Os tumores na base do crânio muitas vezes não podem ser completamente ressecados e costumam recidivar apesar de tentativas sucessivas de ressecção cirúrgica. A radiocirurgia estereotáxica pode ser uma alternativa à cirurgia se a lesão for pequena ou existir tumor progressivo ou residual. A terapia de radiação com feixe externo pode retardar a progressão de lesões recorrentes e é essencial para o tratamento de meningiomas malignos. Ainda não foi identificada quimioterapia eficaz.[4]

Neuromas Acústicos

Os neuromas acústicos (Cap. 428), ou mais bem denominados de schwanomas vestibulares, são tumores benignos que surgem a partir do oitavo par craniano. Os neuromas acústicos são duas vezes mais comuns nas mulheres do que nos homens; o pico de incidência ocorre entre 40 e 60 anos de idade. Os schwanomas vestibulares esporádicos são unilaterais; os neuromas acústicos bilaterais são patognomônicos da neurofibromatose tipo 2 (Cap. 417).

Os neuromas acústicos surgem geralmente a partir da porção vestibular do nervo e se manifestam normalmente por perda de audição, às vezes precedida ou acompanhada por tinito e uma sensação de vertigem ou desequilíbrio, mas não se trata de uma vertigem verdadeira. O aumento lento e progressivo do tumor produz um entorpecimento facial ipsolateral ou fraqueza devido à compressão do quinto ou do sétimo nervo craniano, respectivamente. Os tumores se originam dentro do meato auditivo interno, mas crescem além do canal acústico no sentido do ângulo cerebelopontino, onde podem comprimir o tronco cerebral e causar ataxia e sinais cerebelares ipsolaterais. A RM craniana com gadolínio delineia até mesmo pequenos neuromas acústicos com facilidade (Fig. 189-4).

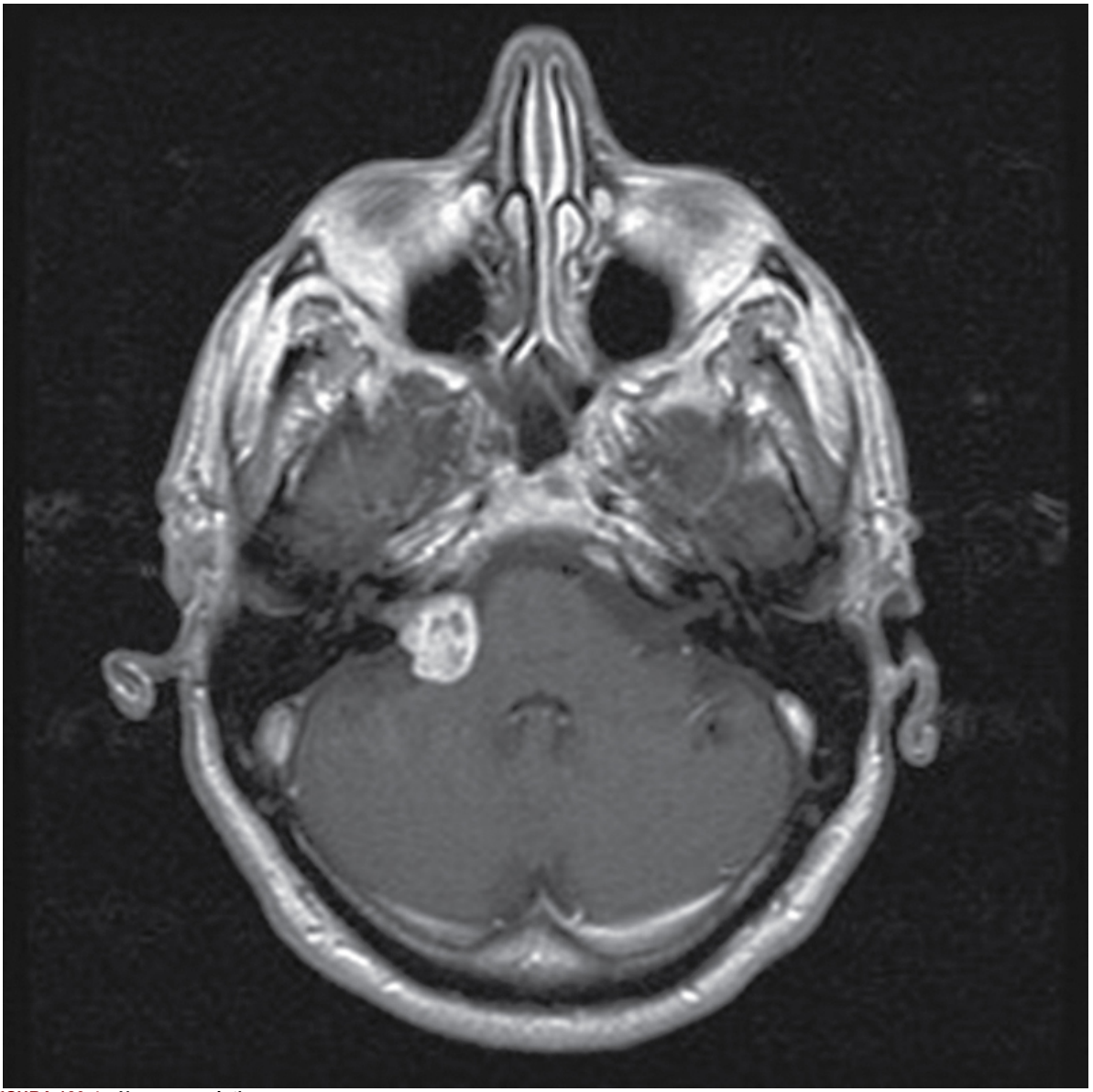

FIGURA 189-4 Neuroma acústico.
Uma imagem de RM após administração de gadolínio demonstrando um grande neuroma acústico direito. A origem pode ser vista no canal acústico, mas o tumor cresceu para dentro do ângulo pontocerebelar, onde está comprimindo o tronco cerebral.

O tratamento frequentemente é cirúrgico; a radiocirurgia estereotáxica pode ser uma alternativa para lesões menores de 3 cm. É preferível tratar os tumores quando estão menores, para preservar a função do nervo facial e a audição.

Adenomas Hipofisários

Os adenomas hipofisários (Cap. 224) podem ser classificados segundo seu tamanho em microadenomas (<1 cm de diâmetro) ou macroadenomas, segundo a presença ou ausência de função endócrina, e pelas síndromes endocrinológicas ou neurológicas causadas pela compressão do tumor. Os microadenomas usualmente se manifestam com sintomas descritos no Capítulo 224. Quando os tumores da hipófise aumentam de tamanho e se tornam macroadenomas, eles comprimem as estruturas neurais adjacentes, inclusive o quiasma óptico e os nervos ópticos, e apresentam uma hemianopsia bitemporal que causa caracteristicamente perda visual unilateral. Os macroadenomas não são geralmente secretores, mas destroem o tecido hipofisário causando um pan-hipopituitarismo. Raramente, os tumores hipofisários se manifestam com um início abrupto de cefaleia, oftamolplegia, cegueira unilateral e até mesmo um baixo nível de vigília ou coma — uma síndrome de *apoplexia hipofisária* causada por hemorragia ou infarto.

A RM do crânio, especialmente com imagens coronais e administração de gadolínio, é capaz de delinear completamente o tumor hipofisário e estruturas neurais adjacentes. Todos os microadenomas e alguns macroadenomas podem ser tratados cirurgicamente pela via transesfenoidal, que está associada a um mínimo de morbidade. Ocasionalmente, um tumor residual ou recorrente requer radioterapia. Alguns tumores secretores de hormônio, especialmente os prolactinomas ou os tumores secretores do hormônio do crescimento, podem ser tratados clinicamente com cabergolina ou análogos da somatostatina como o octreotide, respectivamente (Cap. 224). Esses medicamentos não somente corrigem o excesso hormonal, mas também reduzem o tumor; devem ser administrados durante toda a vida.

Outros tumores das regiões hipofisária e suprasselar incluem os craniofaringiomas, cistos epidermoides suprasselares, cistos da fenda de Rathke, germinomas (descritos posteriormente) e hipofisite linfocítica, que é uma condição inflamatória benigna que geralmente se manifesta com diabetes insípido (Cap. 225). A RM frequentemente estabelece distinção entre essas condições, que são geralmente suprasselares e só secundariamente causam erosão na fossa hipofisária. Algumas dessas lesões também apresentam características radiográficas benignas. As lesões são benignas. Com exceção da hipofisite, que cede completamente com a corticoterapia (p. ex., metilprednisolona, 120 mg por dia, durante 2 semanas, e, então, reduzida por mais 1 semana), a remoção cirúrgica é a terapia curativa.

Outros Tumores Extra-axiais

Todos os tumores da região pineal têm uma apresentação clínica característica, incluindo a síndrome de Parinaud, que consiste em paresia do olhar para cima, pouca reação pupilar à luz com uma reação brusca na acomodação, deterioração da convergência e nistagmo de convergência-refração. Algumas dessas lesões também podem causar hidrocefalia e sintomas de aumento da PIC. Os tumores da região pineal incluem os tumores parenquimatosos da pineal, tais como os pineocitomas, os pineoblastomas mais agressivos e os tumores de células germinativas, incluindo os germinomas e os tumores de células germinativas não germinomatosos. Os germinomas podem ser curados completamente com radioterapia focal, enquanto os tumores de células germinativas não germinomatosos são mais agressivos e frequentemente recidivam apesar da quimioterapia e da radioterapia.

Os cordomas são tumores raros do tecido notocordial residual. Ocorrem geralmente na base do crânio, são localmente invasivos e caracterizam-se por múltiplas recidivas apesar de cirurgia e radioterapia. Os cordomas são caracterizados pela sobre-expressão do fator de transcrição Brachyury. Eles também apresentam ativação de várias tirosina quinases receptoras com sobreativação das vias a jusante, especificamente a via PI3K/AKT mTOR. Foram descritas respostas e benefícios clínicos, em

pacientes com doença recorrente, com o uso de inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico e fator de crescimento β derivado das plaquetas.[5] Os inibidores PI3K/AKT/mTOR estão sob investigação.

Os lipomas são tumores benignos que ocorrem nas estruturas da linha média, especialmente próximo ao corpo caloso. Podem ser curados pela remoção completa.

Os cistos aracnoides não são tumores, mas podem se manifestar por cefaleias, convulsões ou sintomas neurológicos focais, quando crescem o bastante para comprimir o tecido cerebral adjacente. Muitos são completamente assintomáticos e são encontrados incidentalmente na neuroimagem. Só os cistos sintomáticos precisam ser removidos.

Tumores intra-axiais primários

A maioria dos tumores cerebrais intra-axiais primários é formada pelos gliomas, incluindo os astrocitomas, oligodendrogliomas e ependimomas. Menos frequentes são os meduloblastomas, outros tumores neuroectodérmicos raros e os linfomas primários do SNC. Todos esses tumores apresentam uma tendência a invadir o tecido cerebral, e nenhum deles pode ser completamente excisado pela cirurgia.

Gliomas

Definição

Os astrocitomas, que são os gliomas mais comuns, classificam-se em uma das quatro categorias da Organização Mundial da Saúde: grau I é o astrocitoma pilocítico, grau II é o astrocitoma fibrilar, grau III é o astrocitoma anaplásico e grau IV é o glioblastoma. Os astrocitomas pilocíticos (grau I) são tumores de muito baixo grau, focais, mais comuns nas crianças, e podem estar associados à neurofibromatose tipo I; são frequentemente curados pela excisão cirúrgica. Os astrocitomas fibrilares, astrocitomas anaplásicos e glioblastomas são tumores difusos que costumam infiltrar-se amplamente no cérebro; mesmos os tumores grau II evoluem com o passar do tempo, e a maioria adquire características histológicas e padrões de crescimento dos tumores de graus III e IV.

Epidemiologia

Os gliomas ocorrem em qualquer faixa etária, mas seu pico de incidência ocorre entre os 20 e 30 anos de idade para os astrocitomas, 40 anos para o astrocitoma anaplásico e 55 a 60 anos para o glioblastoma. A idade é o fator prognóstico isolado de maior importância: os pacientes mais jovens vivem substancialmente mais do que os mais velhos. A histologia também é crítica: os pacientes com glioblastoma evoluem significativamente pior do que os pacientes com lesões de menor grau. O estado do desempenho, a duração dos sintomas e o fato de uma ressecção completa ter sido realizada também são fortes preditivos de uma melhor evolução e maior sobrevida. Em todos os graus de glioma, os homens são afetados com maior frequência do que as mulheres, e os brancos significativamente mais do que os negros. Os gliomas são caracteristicamente lesões isoladas, mas a doença multifocal é vista em aproximadamente 5% dos pacientes portadores de tumores de alto grau. Uma variante dos gliomas, chamada de *gliomatosis cerebri*, causa infiltração disseminada de todo o cérebro; a maioria dos pacientes apresenta uns achados patológicos de baixo grau relativo na biópsia, mas regiões focais de transformação em alto grau podem ocorrer.

Biopatologia

Pelo menos 95% dos gliomas são esporádicos, e apenas 5% destes ocorrem em pacientes com uma história familiar de tumor cerebral. Além do mais, os pacientes com uma história familiar de glioma geralmente não se enquadram bem em uma síndrome hereditária bem reconhecida. Contudo, a neurofibromatose tipo I (doença de von Recklinghausen; Cap. 417) está associada a uma maior incidência de gliomas, especialmente na via do nervo óptico, hipotálamo e tronco cerebral. Os gliomas também ocorrem com maior frequência na síndrome de Turcott e Lynch, na qual tumores de cólon e reto são vistos em associação a diversos tumores do SNC. Mutações somáticas dos genes isocitrato desidrogenase 1 e 2 (*IDH1* e *IDH2*) foram identificadas na maioria dos gliomas de baixo grau e glioblastomas secundários: esses pacientes tinham um resultado melhor do que aqueles com os genes *IDH* tipo selvagem.[6] O perfilamento molecular identificou quatro subclasses de glioblastoma: (1) clássica, definida pela sobreativação da via do receptor do fator de crescimento epidérmico; (2) pró-neural, definida pela mutação do *IDH*, alterações do *PDGFRA* e expressão de marcadores neuronais; (3) mesenquimal, definida pela perda de *NF1* e expressão de marcadores mesenquimais; e (4) neural, caracterizada pela expressão de marcadores neuronais. Essas categorias definem vias claramente diferentes para glioblastomas histologicamente idênticos. As implicações de prognóstico e terapêutica dessas distinções estão sob investigação.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os pacientes portadores de gliomas se apresentam frequentemente com convulsões, cefaleia e sinais de lateralização, como a hemiparesia, afasia ou um *deficit* de campo visual.[7] À RM, os gliomas de baixo grau aparecem normalmente como lesões difusas, sem reforço, ocorrendo de preferência no lobo frontal e no córtex insular. Os gliomas de alto grau, que apresentam caracteristicamente reforço do contraste, ocorrem na substância branca cortical e exibem um significativo edema adjacente. Os glioblastomas frequentemente apresentam regiões de necrose central (Fig. 189-5) e pode haver hemorragia entre 5% e 8% dos pacientes.

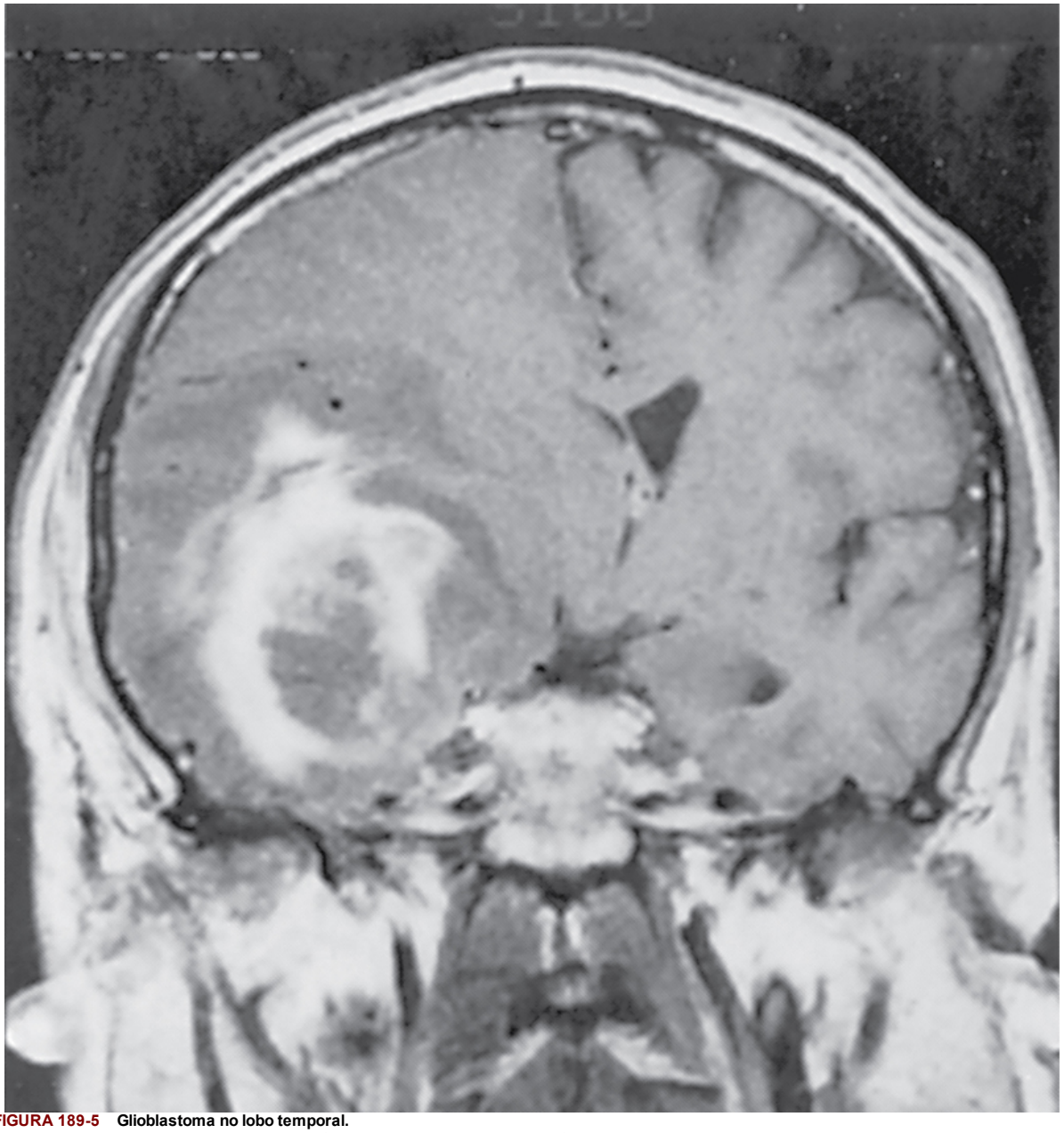

FIGURA 189-5 Glioblastoma no lobo temporal.
Esta imagem de RM ponderada em T1 com reforço de gadolínio exibe uma configuração em anel, característica do contraste com necrose central e um efeito de massa acentuado.

Tratamento

O tratamento de todos os gliomas envolve na maioria das vezes cirurgia, radioterapia e quimioterapia. O objetivo cirúrgico da remoção completa de toda doença visível é frequentemente impossível. Um estudo prospectivo randomizado forneceu evidências relativas ao uso de orientação por RM intraoperatória em otimizar a extensão da ressecção de gliomas.[A2] A melhor maneira para avaliar a adequação da intervenção é um estudo com imagens de RM pós-operatório, com e sem gadolínio, em um período de 72 até 96 horas depois da cirurgia. As ressecções de gliomas com mapeamento por estimulação intraoperatória estão associadas a menos *deficits* neurológicos graves e a uma ressecção mais extensa. A remoção cirúrgica do tumor geralmente melhora a função neurológica e reduz a dependência de corticosteroides.

Astrocitomas Anaplásicos e Glioblastomas

Todos os astrocitomas anaplásicos e glioblastomas devem ser tratados com radioterapia pós-operatória em uma dose de aproximadamente 60 Gy. Em um estudo randomizado de pacientes com glioblastoma, o agente alquilante temozolomida (75 mg/m^2 por dia), administrado juntamente com a radioterapia, seguido por temozolomida adjuvante (150 a 200 mg/m^2 durante 5 dias consecutivos a cada 4 semanas por seis ciclos), melhorou significativamente a sobrevida (média de 14,6 meses), em comparação com a radioterapia isolada (média de 12,1 meses; P <0,001), e a taxa de sobrevida em 2 anos foi superior ao dobro da anterior, 26,5%.[A3] Os pacientes cujos tumores apresentam um promotor metilado da enzima O^6-metilguanina-DNA-metiltransferase *(MGMT)* do gene de reparo do DNA foram os que mais se beneficiaram com a adição da temozolomida. Com base nesses dados, o tratamento associado é a terapia de eleição para os pacientes portadores de glioblastoma. A quimioterapia é em geral bem tolerada e está associada a uma toxicidade mínima. Os pacientes idosos apresentam um resultado ruim, mas um estudo aleatório mostrou que a radioterapia (em comparação com somente o tratamento suporte) resulta em uma melhoria modesta na sobrevida, sem reduzir a qualidade de vida ou de cognição, em pacientes idosos com glioblastoma.[A4] No ensaio randomizado de fase III, Nordic, a terapia por radiação padrão foi associada a maus resultados em pacientes idosos com glioblastoma, especialmente naqueles com idade superior a 70 anos. A temozolomida e a radioterapia hipofracionada devem ser consideradas como opções de tratamento convencionais, em indivíduos idosos com glioblastoma.[A5] A adição de bevacizumabe (uma molécula antifator de crescimento do endotélio vascular, inicialmente a 10 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas) pode melhorar ainda mais a sobrevida livre de progressão.[A6] [A7] As recorrências podem ser tratadas com rerressecção, quimioterapia adicional ou, ocasionalmente, radiocirurgia ou uma combinação dessas. Apesar do tratamento agressivo, a doença recidiva em

quase todos os pacientes, e o tempo médio de sobrevida é de 15 meses para o glioblastoma. Os pacientes com gliomas anaplásicos (incluindo oligodendrogliomas anaplásicos) tinham sobrevidas médias idênticas, de cerca de 7 anos, se o tratamento inicial foi a radioterapia isolada ou quimioterapia isolada.[A8] No entanto, alguns pacientes jovens com astrocitoma anaplásico podem sobreviver mais tempo antes da recorrência tumoral.

Gliomas Ópticos e do Tronco Cerebral

Os gliomas ópticos, capazes de envolver o nervo óptico ou o quiasma óptico, estão geralmente associados à neurofibromatose tipo I. Esses gliomas são normalmente tumores pilocíticos com uma evolução indolente, incluindo uma rara remissão espontânea. Frequentemente não são cirúrgicos e podem apresentar uma evolução clínica intermitente com períodos de perda visual marcados por períodos de estabilidade visual. Quando necessário, a radioterapia ou até mesmo a quimioterapia podem ser úteis, mas, frequentemente, não há necessidade de terapia. Os gliomas do tronco cerebral geralmente acometem a ponte, e com menor frequência a medula e o mesencéfalo. Os gliomas do tronco cerebral são encontrados na maioria das vezes nas crianças na primeira década de vida, mas podem ser encontrados até mesmo nos idosos; sua histologia pode ser de alto ou baixo grau, mas sua evolução é determinada primariamente pela localização do tumor. Em geral, a maioria dos gliomas do tronco cerebral apresenta uma evolução desfavorável com sobrevida de 1 ano ou menos, mas ocasionalmente variantes relativamente benignas podem ocorrer.

Astrocitomas de Baixo Grau

Os astrocitomas de baixo grau têm um curso variável. Em pacientes que se apresentam com convulsões isoladas que possam ser facilmente controladas com antiepilépticos, o tratamento com terapia de radiação ou quimioterapia, imediatamente após a cirurgia, pode prolongar a sobrevida sem progressão da doença, mas não a sobrevida global, e tais pacientes podem ser monitorados até que haja evidência clínica ou radiográfica de progressão tumoral. No entanto, a ressecção deve ser realizada no momento do diagnóstico, se possível.[8] Pacientes com sintomas neurológicos progressivos ou comprometimento cognitivo requerem tratamento imediato após o diagnóstico, e terapia de radiação focal para um total de cerca de 54 Gy é a escolha ideal. Para gliomas de baixo grau, a sobrevida global e livre de progressão parece ser melhor quando a quimioterapia é adicionada à terapia de radiação. Um astrocitoma pode progredir como um tumor de baixo grau ou transformar-se em uma neoplasia maligna de alto grau, uma alteração que é normalmente associada com a aparência de aumento de contraste na RM. Ressecção ou biópsia podem ser necessárias nesses pacientes, seguidas de radioterapia, caso não tenham sido efetuadas anteriormente; também é utilizada a quimioterapia com temozolomida (150 a 200 mg/m^2 durante 5 dias, a cada 4 semanas, por seis a 24 ciclos). Pacientes com um astrocitoma têm uma sobrevida média de cerca de 5 anos, mas a variação é ampla.

Oligodendrogliomas

Os oligodendrogliomas ocorrem como tumores de baixo grau, e com menor frequência como lesões anaplásicas. O tratamento desses tumores difere do realizado nos astrocitomas equivalentes, porque os oligodendrogliomas são singularmente quimiossensíveis, devido à sua perda cromossomial característica dos cromossomos 1p e 19q. Como ocorre nos astrocitomas de baixo grau, devemos evitar tratar os pacientes portadores de oligodendrogliomas de baixo grau sem sintomas além de convulsões bem controladas. Os pacientes que apresentam sintomas neurológicos progressivos ou progressão radiográfica necessitam de tratamento, e a terapia inicial é frequentemente a quimioterapia com a temozolomida isolada (150 a 200 mg/m^2 durante 5 dias, a cada 4 semanas por seis a 24 ciclos) ou a associação entre procarbazina, lomustina e vincristina (PLV). A radioterapia é adiada até uma falha da quimioterapia.

Em comparação, todos os oligodendrogliomas anaplásicos requerem tratamento imediato. A abordagem padrão consiste em radioterapia focal. A quimioterapia adjuvante prolonga significativamente a sobrevida global e livre de doença em pacientes com tumores com as duas deleções, mas não naqueles com cromossomos 1p e 19q intactos.[A9]No entanto, há uma crescente tendência para o tratamento inicial de tumores de grau elevado com quimioterapia isoladamente;[9] isto pode ser considerado apenas em pacientes neurologicamente saudáveis. A progressão tumoral deve ser tratada com nova ressecção, terapia de radiação, caso não tenha sido previamente administrada, e quimioterapia adicional. Pacientes com oligodendrogliomas de baixo grau têm um tempo de sobrevida médio que excede os 15 anos. A sobrevida média é de cerca de 14 anos para pacientes com um oligodendroglioma anaplásico com codeleção 1p/19q, em comparação com a sobrevida média de cerca de 3 anos para os pacientes com um 1p/19q intacto.

Meduloblastomas

Os meduloblastomas ocorrem geralmente no vérmis cerebelar e afetam principalmente crianças e adultos jovens. Ocorrem com maior frequência nos meninos, em uma proporção de 2:1, e seu pico de incidência encontra-se nos 7 anos; o meduloblastoma nos adultos é raro e geralmente afeta o hemisfério cerebelar.

Os perfis de transcrição identificaram quatro subclasses distintas, que incluem: (1) o subtipo Wnt impulsionado por uma mutação de estabilização no *CTNNB1* (β-catenina), que tem excelente prognóstico; (2) o subtipo SHH com mutações em *PTCH1*, *SMO*, *GLI2* ou *SUFU*, que têm prognóstico intermediário; (3) o grupo 3, que tem um aumento da expressão de *MYC* e tem o pior prognóstico; e (4) o grupo 4, que se caracteriza por isocromossomo 17q e acentuada predominância no sexo masculino. Os meduloblastomas têm uma apresentação clínica característica, com ataxia (devido ao comprometimento do cerebelo e tronco cerebral) e cefaleia, náuseas, vômitos (devido ao aumento da PIC pela hidrocefalia obstrutiva). Uma cirurgia agressiva com excisão completa está fortemente associada a uma melhor evolução. A radioterapia do neuroeixo deve sempre complementar a cirurgia. A quimioterapia com vincristina, etoposídeo, carboplatina e ciclofosfamida apresenta uma melhora importante na sobrevida livre de doença em 5 anos de 60% a 74%, mas não aumentou significativamente a sobrevida global, que se encontra entre 70% e 80% em 5 anos quando todos os pacientes são considerados em conjunto. No entanto, pacientes de alto risco clínico têm pior desempenho, e aqueles de risco padrão, melhor desempenho. Não se sabe se as subclasses moleculares deverão substituir a estratificação clínica ou ditar a escolha do tratamento. Essa terapia intensa resulta frequentemente em complicações tardias nos sobreviventes, incluindo *deficits* intelectuais, diminuição do crescimento e disfunção endocrinológica.[10] Recidivas tardias, bem como neoplasias secundárias, comprometem o prognóstico em longo prazo.

Gangliogliomas

Os gangliogliomas possuem, como sua designação sugere, tanto um componente glial como um componente neural neoplásico (célula ganglionar). Alguns gangliogliomas de baixo grau são indolentes, e não há necessidade de tratamento adicional depois da excisão cirúrgica. Os pacientes portadores de tumores anaplásicos podem evoluir melhor do que os pacientes com gliomas malignos, mas as recidivas são a regra, apesar da cirurgia e radioterapia.

Linfomas Primários do Sistema Nervoso Central

Os linfomas primários do SNC estão associados aos estados de imunodeficiência, especialmente a síndrome da imunodeficiência adquirida e o transplante de órgãos, e estão sendo cada vez mais encontrados, inclusive na população aparentemente imunocompetente, na qual a média de idade no momento do diagnóstico é cerca de 60 anos. Esses tumores são geralmente linfomas não Hodgkin de grandes células B e difusos, idênticos aos linfomas de grandes células B difusos e sistêmicos (Cap. 185). O tumor pode afetar o LCR, o olho e o cérebro, onde é multifocal em cerca de 40% dos pacientes no diagnóstico (Fig. 189-6). Em contraste com todos os outros tumores cerebrais, a ressecção cirúrgica pode não estar associada a melhora da sobrevida e pode causar grande morbidade neurológica; consequentemente, a biópsia é a abordagem cirúrgica preferencial. A quimioterapia é o tratamento primário, e o agente quimioterápico mais importante é o metotrexato em altas doses (3 a 8 g/m^2 em semanas alternadas durante 3 a 12 meses). Na maioria dos pacientes, evita-se a radioterapia porque a radiação de todo o cérebro necessária causa uma deterioração cognitiva significativa quando associada à quimioterapia e não prolonga a sobrevida.[A10] Os corticosteroides (p. ex., dexametasona de 8 a 16 mg/dia) frequentemente usados como parte do esquema quimioterápico não apenas ajudam a tratar o edema cerebral associado, mas também podem causar regressão do tumor. Com o uso de esquemas quimioterápicos com diversos fármacos, com ou sem radioterapia craniana, o tempo médio de sobrevida é de 3 a 5 anos.

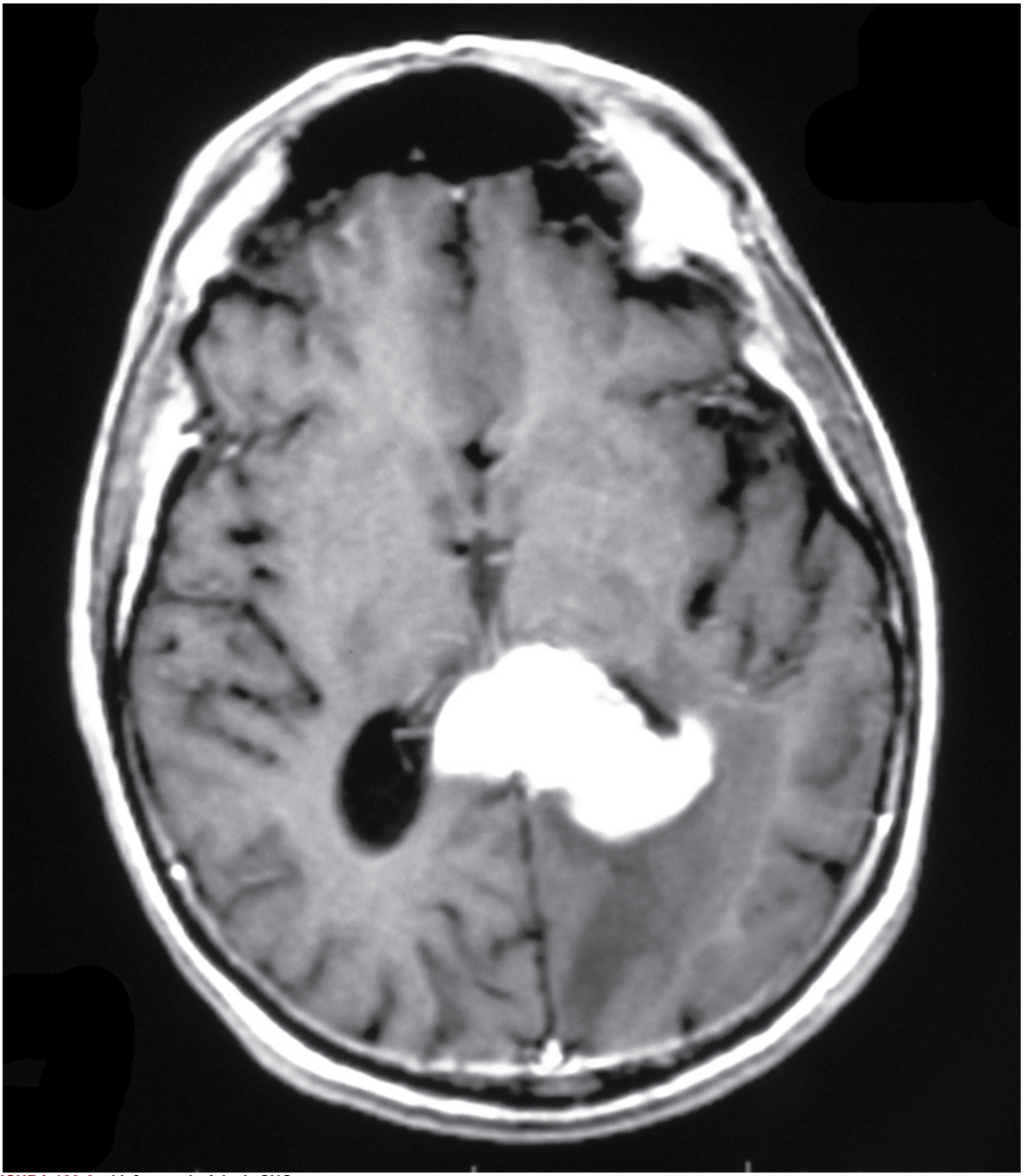

FIGURA 189-6 Linfoma primário do SNC.
Uma imagem de RM após administração de gadolínio demonstrando uma lesão esplenial com reforço difuso. A localização periventricular e ausência de necrose central são características do linfoma primário do SNC.

Outros Tumores Intra-axiais

Tumores intra-axiais cerebrais raros compreendem o *ependimoma*, que é mais bem tratado com a excisão cirúrgica seguida pela radioterapia. Os *papilomas do plexo coroide* e *carcinomas* podem se manifestar com hidrocefalia ou sinais de lateralização. A ressecção pode ser suficiente para o papiloma benigno, mas os carcinomas recidivam rapidamente, mesmo quando a radioterapia também é empregada. Os *cistos coloides* do terceiro ventrículo são tumores benignos que podem provocar hidrocefalia obstrutiva; eles podem ser tratados com ventriculostomia do terceiro ventrículo ou por ressecção com o uso de um endoscópio intraventricular. Os *hemangioblastomas* ocorrem primariamente no cerebelo, mas também podem ocorrer no cordão medular e nos hemisférios cerebrais. Cerca de 15% dos pacientes portadores de um hemangioblastoma também apresentam a doença de von Hippel Lindau (Cap. 417), um distúrbio autossômico dominante caracterizado por hemangioblastomas no SNC e retina, carcinoma de células renais, feocromocitoma, tumores do saco endolinfático e cistos em diversos órgãos viscerais. Os hemangioblastomas são tratados cirurgicamente e devem ser irradiados apenas no caso de recidivas. A remoção completa geralmente é curativa.

Tumores metastáticos

Metástases Cerebrais

Definição e epidemiologia

Todo tumor sistêmico é capaz de metastatizar para o cérebro. O melanoma (Cap. 203) apresenta a maior tendência a se disseminar para o SNC, mas as causas mais comuns de metástases para o SNC são os tumores da mama (Cap. 198) e pulmão (Cap. 191), seguidos pelos tumores do cólon (Cap. 193) e rim (Cap. 197). As metástases para SNC estão sendo encontradas com maior frequência devido ao aumento da sobrevida dos pacientes portadores de tumores sistêmicos com melhores tratamentos. Na maioria dos pacientes com metástases cerebrais, a doença do SNC se desenvolve tardiamente na evolução de sua doença, mas uma metástase cerebral pode ser a apresentação inicial de um tumor sistêmico. Na maioria desses pacientes, o câncer de pulmão é o sítio primário; em alguns casos, no entanto, um sítio primário nunca é identificado (Cap. 204).

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os pacientes com metástases cerebrais se apresentam com sintomas e sinais neurológicos progressivos que incluem normalmente cefaleia, convulsões e sinais de lateralização. As metástases são mais bem diagnosticadas com uma RM do crânio com gadolínio (Fig. 189-7). Todas as lesões podem ser vistas com clareza pela RM, que

é melhor do que a TC para visualização da fossa posterior. As metástases, que são muitas vezes lesões bem circunscritas na junção entre as substâncias branca e cinza, estão frequentemente associadas a um edema extenso. A hemorragia dentro de uma metástase ocorre na maioria das vezes nas lesões secundárias ao melanoma, câncer de rim ou câncer de tireoide; no entanto, como as metástases cerebrais pelo câncer de pulmão são muito comuns, são as lesões mais frequentemente associadas a hemorragia. Às vezes, a hemorragia em uma metástase cerebral é mais bem visualizada em uma TC de crânio sem contraste.

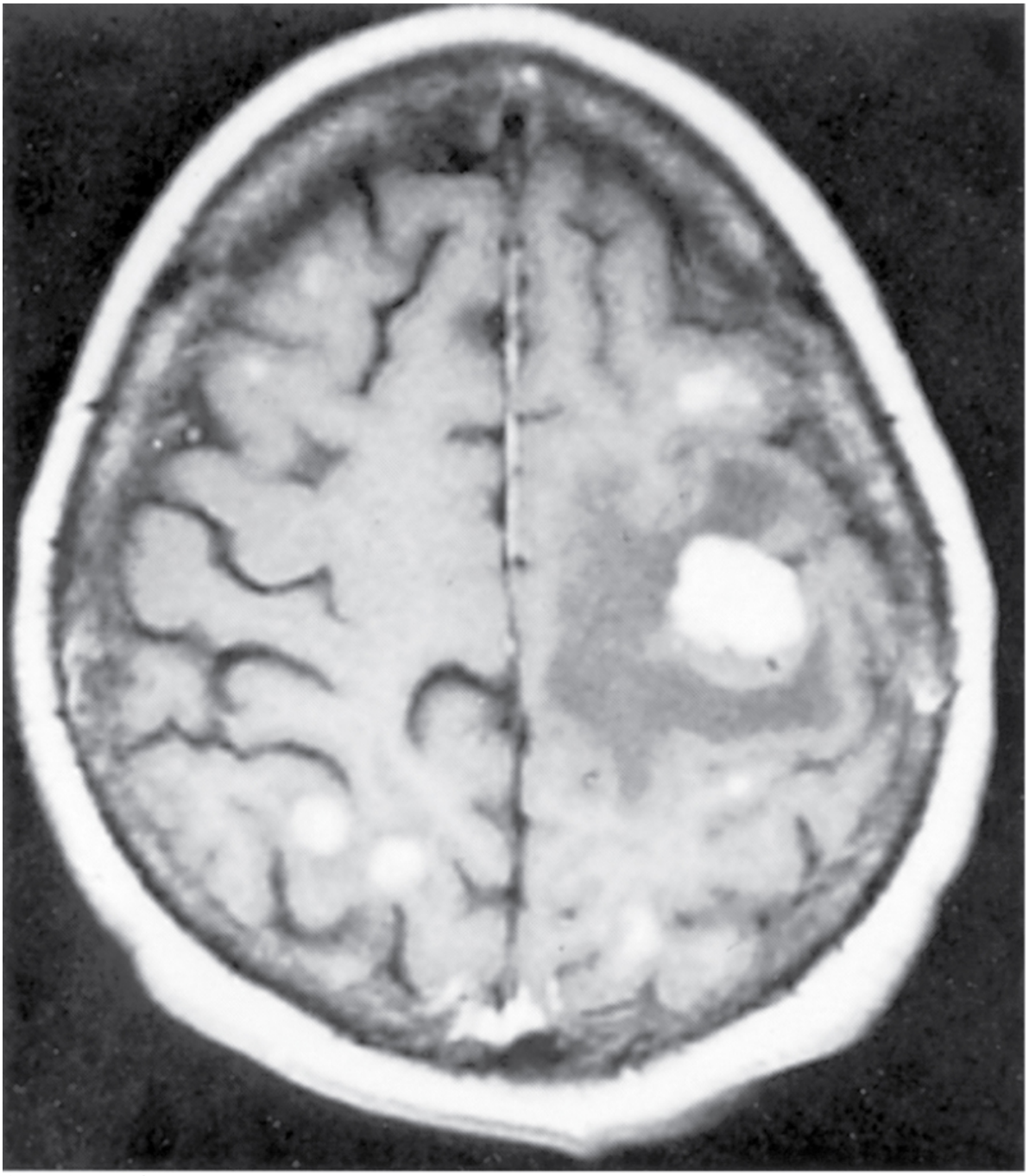

FIGURA 189-7 Metástases cerebrais.
Visualizam-se múltiplas metástases cerebrais por carcinoma de mama nesta imagem de ressonância magnética ponderada em T1 com contraste de gadolínio. Os diversos tumores menores não foram visualizados na tomografia computadorizada, mesmo depois da administração de injeção de contraste.

Tratamento

Como as metástases cerebrais não se infiltram difusamente no tecido cerebral e costumam apresentar em seu redor uma pseudocápsula, podem ser completamente retiradas cirurgicamente. Em estudos randomizados controlados, a remoção completa de uma única metástase cerebral prolongou substancialmente a vida e manteve a função neurológica por um maior período. A radioterapia pós-operatória de todo o crânio melhora significativamente o controle da doença no SNC depois da remoção de uma única metástase cerebral, mas não prolonga a sobrevida porque os pacientes morrem devido à progressão do tumor sistêmico. Consequentemente, o uso de radioterapia pós-operatória em todo o cérebro é decidido individualmente, caso a caso. Se for possível a ressecção de múltiplas lesões, esses pacientes evoluem tão bem como aqueles submetidos à ressecção de uma única lesão.

O melhor tratamento para a maioria dos pacientes com metástases cerebrais múltiplas é a administração de radioterapia em todo o crânio, com maior frequência na dose de 3 Gy em 10 sessões, em um total de 30 Gy.[11] Alguns pacientes com metástases cerebrais isoladas também podem ser tratados com radioterapia em todo o crânio, caso se encontrem em mau estado geral, se apresentam doença sistêmica não controlada ou se não forem elegíveis para o tratamento cirúrgico.

A radiocirurgia estereotáxica, tanto com a *gama-knife*, que administra radiação gama a partir de fontes múltiplas de cobalto, quanto de um acelerador linear que administra raios X em uma área altamente delimitada envolvendo o tumor, tem sido eficaz no tratamento de uma ou mais lesões cerebrais.[12] A maioria dos pacientes tolera o tratamento sem dificuldade, mas ocasionalmente o procedimento é complicado por convulsões ou edema agudo, que provocam uma disfunção

neurológica ainda maior. Aproximadamente 20% a 30% dos pacientes desenvolvem radionecrose, que pode não ser distinguível clinicamente nem na RM de uma recidiva tumoral. Uma vantagem da radiocirurgia estereotáxica é que a maior parte do cérebro normal não é exposta à radiação.

A quimioterapia é usada no tratamento de metástases cerebrais derivadas de apenas alguns poucos tumores primários quimiossensíveis como o coriocarcinoma, o câncer de pulmão de pequenas células, e, em uma menor extensão, o câncer de mama. Uma vez que poucos pacientes têm uma resposta significativa à quimioterapia, esta é normalmente usada como último recurso, embora esteja sendo cada vez mais utilizada em pacientes assintomáticos, em quem são identificadas metástases cerebrais no momento do diagnóstico numa RM de rastreio, e que necessitam de quimioterapia para a sua doença sistêmica. A quimioterapia planejada é muitas vezes administrada, e as metástases cerebrais, frequentemente, respondem de uma forma comparável aos outros locais sistêmicos da doença. A escolha de agentes baseia-se no tipo de câncer primário e nas exposições anteriores do paciente a medicamentos. Algumas terapias específicas também foram eficazes contra metástases cerebrais, como no melanoma com *BRAF* mutante, em que são verificadas respostas após venfurafenibe.[13]

Metástases Leptomeníngeas

O cérebro é o local mais comum de metástases intracranianas, mas o câncer sistêmico pode se disseminar também para a dura e leptomeninges. As metástases na dura-máter derivam na maioria das vezes dos tumores de mama (Cap. 198) ou próstata (Cap. 201), com frequência de uma metástase calvária adjacente. As metástases leptomeníngeas se manifestam muitas vezes com sintomas e sinais neurológicos multifocais. Essas lesões envolvem os nervos cranianos, causando diplopia ou paralisia bulbar (Fig. 189-8); as raízes cervicais e lombares, causando dor ou fraqueza nos membros; o espaço intracraniano, causando cefaleia, náuseas, vômitos e elevação da PIC.

O diagnóstico é estabelecido pela presença de células tumorais no LCR, por exame citológico ou novas técnicas para identificar as células cancerosas isoladas,[14] ou pela neuroimagem que delineia definitivamente o tumor no espaço subaracnóideo (Fig. 189-9). O tratamento envolve frequentemente radioterapia nos sítios sintomáticos; quimioterapia intratecal, geralmente empregando uma cânula intraventricular (reservatório de Ommaya); ou quimioterapia sistêmica com agentes ou em doses capazes de penetrar no LCR.

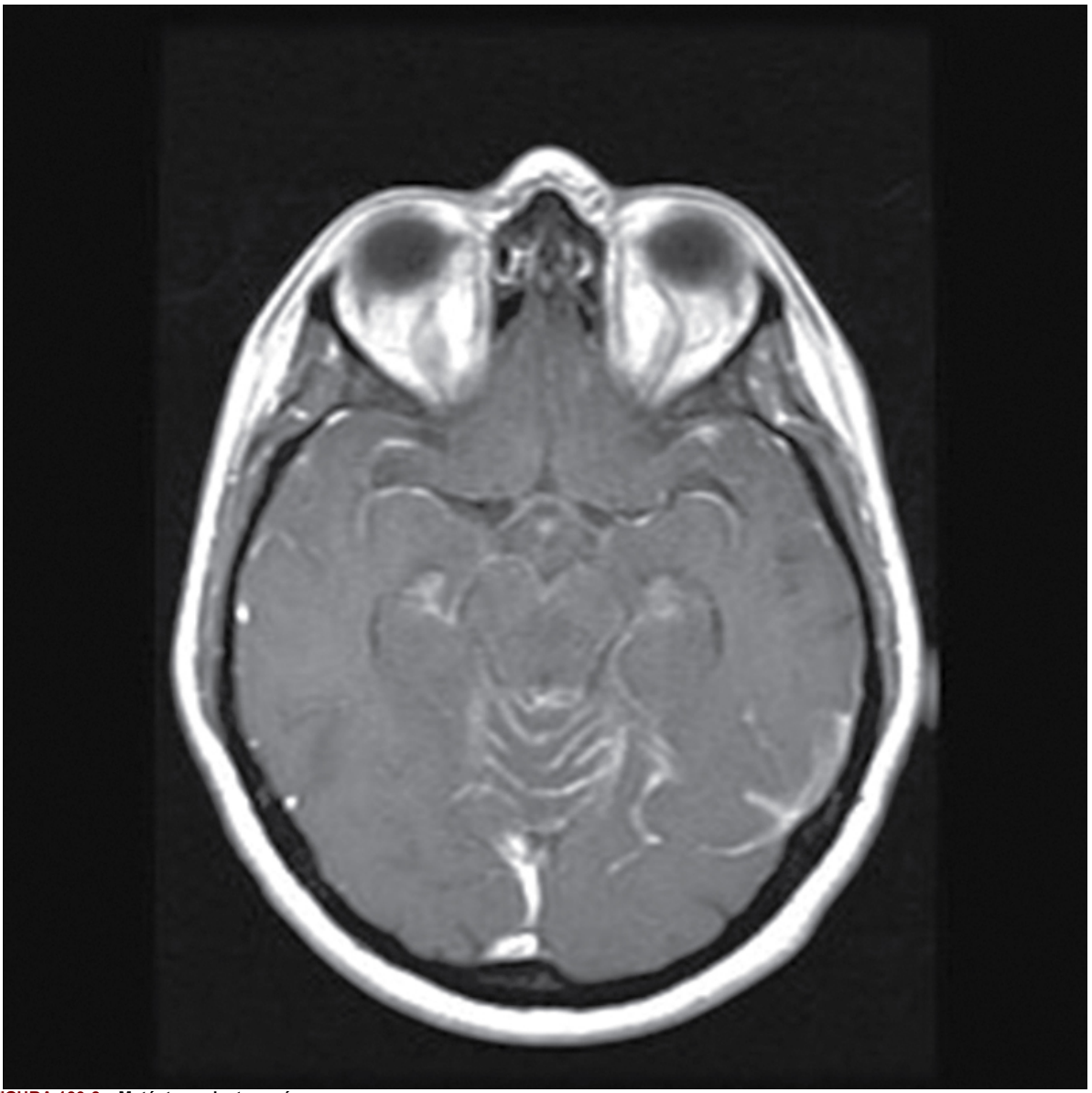

FIGURA 189-8 Metástases leptomeníngeas.
Imagem de RM craniana, após administração de gadolínio, demonstrando realce de todos os sulcos do vérmis cerebelar que representam células tumorais no espaço subaracnóideo desse paciente com câncer de mama.

FIGURA 189-9 **Metástases leptomeníngeas.**
Imagem de ressonância magnética com administração de gadolínio da coluna lombossacral em um paciente portador de metástases de leptomeninges por melanoma. Vê-se o reforço de diversos nódulos na cauda equina, e o cone medular e a porção inferior da medula estão envoltos pelo tumor.

Tumores da coluna

Os tumores que envolvem a coluna vertebral podem ser classificados de acordo com a área anatômica que envolvem: tumor extramedular intradural e tumor extradural intramedular (Tabela 189-5). Os tumores extradurais surgem caracteristicamente a partir de elementos ósseos da coluna e causam sintomas e sinais neurológicos devido à compressão medular. Os tumores intradurais extramedulares surgem a partir das paquimeninges ou das raízes nervosas (meningiomas ou schwanomas), e podem causar tanto sintomas radiculares quanto de compressão de medula. Os tumores da coluna intramedulares são raros, surgem a partir do parênquima medular e apresentam uma biologia similar à dos tumores cerebrais.

Tabela 189-5

Tumores espinais

- Extradurais
  - Metástases
  - Tumores ósseos primários que surgem na coluna
    - Cordoma
    - Sarcoma osteogênico
    - Condrossarcoma
    - Plasmocitoma
- Intradurais extramedulares
  - Meningiomas
  - Neurofibromas
  - Schwanomas
  - Lipomas
  - Cistos aracnoides
  - Cistos epidermoides
  - Metástases
- Intramedulares
  - Ependimoma
  - Glioma
  - Hemangioblastoma
  - Lipoma
  - Metástases

Tumores Extradurais

Epidemiologia e manifestações clínicas

A maioria dos tumores extradurais deriva de uma metástase em um elemento ósseo da coluna, de modo característico no corpo vertebral e ocasionalmente na lâmina vertebral ou no processo espinhoso. Menos comuns são os tumores primários da coluna, incluindo cordoma, sarcoma osteogênico, plasmacitoma e condrossarcoma. O crescimento expansivo do tumor ósseo invade o canal medular e, se não for tratado, comprime o cordão medular ou raízes nervosas na sua saída pelos orifícios intervertebrais. Enquanto a maioria dessas lesões surge a partir de metástases ósseas, os tumores extradurais também podem surgir a partir de metástases paravertebrais que crescem através dos orifícios intervertebrais e dentro do espaço epidural sem afetar estruturas ósseas circundantes; muito raramente, uma metástase direta para o espaço epidural é também vista. Os tumores primários mais comuns que causam metástases extradurais são os da próstata (Cap. 201), mama (Cap. 198) e de pulmão (Cap. 191), assim como linfomas (Cap. 185). As malignidades hematológicas também podem estar associadas a uma doença paravertebral que cresce através dos orifícios intervertebrais.

Independentemente de essa lesão se tratar de um tumor ósseo primário ou de uma lesão secundária, 98% dos pacientes se apresentam com dor geralmente localizada no sítio do tumor. Como existem mais vértebras torácicas do que cervicais ou lombares, o tumor e a dor estão mais provavelmente localizados na porção dorsal média ou superior, em uma região em que a dor de origem benigna é menos frequente (Cap. 400). Em cerca de 50% dos pacientes, encontram-se deficiência motora e sintomas sensoriais, e as alterações de esfíncter são encontradas apenas em 25% dos casos. A dor lombar frequentemente precede em semanas ou até mesmo em meses o desenvolvimento de qualquer outro sinal ou sintoma neurológico.

Diagnóstico

A presença de dor lombar grave em um paciente portador de câncer deve ser avaliada com RM, que não necessita de contraste intravenoso. Radiografias simples da coluna, cintilografia óssea ou mesmo TC podem demonstrar uma lesão óssea, mas o tumor epidural só pode ser visualizado na RM (Fig. 189-10). Além do mais, a RM é a única técnica capaz de revelar a presença de metástases paravertebrais ou epidurais diretas. Os pacientes que não podem ter um estudo de RM devem ser estudados por TC com imagens de reconstrução sagital.

FIGURA 189-10 Compressão epidural da medula espinal em múltiplos níveis.
Este paciente, com câncer de mama metastático, tem várias áreas de tumor epidural ventral, visualizável em toda a coluna torácica na imagem sagital de RM após administração de gadolínio.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial dos tumores extradurais inclui abscesso epidural (Cap. 413), hematomas epidurais agudos ou subagudos (Cap. 400), herniação de discos intervertebrais (Cap. 400), espondilose (Cap. 400), lipomatose epidural e, raramente, uma hematopoiese extramedular. Ocasionalmente é necessário realizar uma biópsia percutânea com agulha ou uma laminectomia descompressiva, para estabelecer seu diagnóstico definitivo.

Tratamento

É necessário estabelecer um tratamento imediato para as metástases epidurais porque os pacientes podem apresentar deterioração neurológica aguda e imprevisível, resultando em paraplegia. Devem-se administrar corticosteroides em altas doses (geralmente >20 mg de dexametasona IV) capaz de obter alívio rápido para a dor e contribuir com a recuperação neurológica. A cirurgia seguida pela radioterapia pós-operatória é superior à radioterapia isoladamente na preservação da capacidade de deambulação e pode prolongar a sobrevida em uma grande parte dos pacientes portadores de compressão medular metastática, mas a sua vantagem pode ser perdida em pacientes com 65 ou mais anos de idade.[A11] É muito mais fácil preservar a função neurológica do que reverter sua deterioração, de modo que áreas clinicamente silenciosas de tumor extradural, detectadas na RM, devem ser tratadas antes que se instale um comprometimento neurológico. Os pacientes com metástases epidurais podem apresentar boa evolução neurológica se forem tratados antes do início de um comprometimento neurológico grave, mas sua sobrevida global geralmente é curta devido à presença de doença metastática disseminada. Os pacientes cujo tumor primário se originou na coluna, como um sarcoma osteogênico (Cap. 202), devem ser submetidos à cirurgia definitiva; a necessidade de radioterapia pós-operatória é determinada de acordo com a histologia do tumor.

Tumores Intradurais Extramedulares

Meningiomas

A maioria dos tumores intradurais extramedulares é benigna. Os meningiomas são tumores benignos, de crescimento lento, que ocorrem primariamente em mulheres de meia-idade e localizam-se predominantemente na região torácica. A dor lombar é um sintoma comum, mas cerca de 25% dos pacientes não apresentam dor e se mostram com uma disfunção neurológica lentamente progressiva, característica alteração na marcha que progride, muitas vezes durante anos. A RM com gadolínio delineia claramente a lesão. A ressecção cirúrgica é curativa e pode ser realizada com facilidade.

Tumores da Bainha de Nervos

Os tumores da bainha de nervos incluem schwanomas e neurofibromas. Ambos surgem caracteristicamente a partir da raiz dorsal, e o seu primeiro sintoma é frequentemente uma radiculopatia que precede em meses ou anos os sintomas de compressão medular. Apesar de não ocorrer na maioria dos casos, alguns pacientes portadores de neurofibroma espinal ou de schwanoma apresentam neurofibromatose tipo I (Cap. 417). O diagnóstico é estabelecido claramente pela RM de coluna vertebral com reforço de gadolínio. O tratamento é cirúrgico, e a sua remoção completa é curativa.

Metástases

As metástases para as leptomeninges espinais podem se manifestar como uma lesão intradural extramedular. Um único nódulo tumoral volumoso pode provocar sintomas e sinais focais referidos àquele nível vertebral, mas, na maioria dos pacientes, diversos níveis do neuroeixo estão envolvidos, causando sintomas e sinais neurológicos multifocais. A dor radicular cervical e lombossacral, assim como uma perda motora e sensorial, é encontrada em mais da metade dos pacientes. O diagnóstico é estabelecido pela RM com gadolínio, que exibe nódulos multifocais ou por vezes uma camada de células revestindo o cordão medular ou raízes nervosas (Fig. 189-9). Se as imagens forem negativas, o diagnóstico pode ser estabelecido pela demonstração de células tumorais no LCR. O tratamento é complicado, e frequentemente há necessidade de radioterapia nos sítios sintomáticos da doença, quimioterapia intratecal, que é mais bem administrada por meio de uma cânula intraventricular (reservatório de Ommaya), e ocasionalmente quimioterapia sistêmica. A radioterapia pode aliviar os sintomas neurológicos, especialmente a dor, mas a doença frequentemente apresenta uma evolução inexorável, resultando em morte dentro de 3 a 6 meses apesar de terapia agressiva. Considerando a natureza difusa da doença, não há opção cirúrgica.

Tumores Intramedulares

Os tumores intramedulares do cordão espinal são similares às neoplasias que surgem no parênquima cerebral. Os tumores de cordão espinal mais comuns são os ependimomas e astrocitomas; hemangioblastomas (especialmente em associação à doença de von Hippel-Lindau; Cap. 417), lipomas e, raramente, metástases intramedulares também são encontrados.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Todos os tumores intramedulares apresentam um mesmo quadro clínico inicial, e a dor é o sintoma inicial mais comum. Os sinais de disfunção do cordão medular se instalam subsequentemente e refletem a localização da lesão. Além disso, alguns tumores intramedulares vêm acompanhados por siringomielia (Cap. 417), que também pode contribuir com os sintomas. Os sinais clássicos das lesões intramedulares do cordão medular, tais como perda sensorial dissociada, preservação sacral e problemas esfincterianos precoces, não são confiáveis o bastante para distinguir as lesões intramedulares das extramedulares com base apenas nos achados físicos. O diagnóstico é estabelecido por RM com realce de gadolínio e ponderação em T2 (Fig. 189-11).

FIGURA 189-11 Astrocitoma da medula espinal.
Imagem sagital de RM, ponderada em T2, demonstrando um astrocitoma de baixo grau intramedular cervical inferior; nenhum realce foi evidente.

Tratamento

A cirurgia é a primeira opção terapêutica, tanto para obter um diagnóstico definitivo como para ressecar a lesão. É possível realizar uma ressecção completa dos tumores de cordão medular, especialmente no caso dos ependimomas e dos hemangioblastomas. Contudo, os tumores do cordão espinal são raros, e apenas neurocirurgiões experientes na remoção desse tipo de lesão devem realizar esse procedimento. Os gliomas de alto grau e ependimomas residuais devem ser tratados com radioterapia pós-operatória.[15] Os astrocitomas de baixo grau podem ser tratados com radioterapia quando o paciente evolui com uma deterioração neurológica sintomática, mas o seu tratamento antes do aparecimento dos sintomas não impede o desenvolvimento dessa deterioração nem é necessariamente capaz de adiar sua instalação. As metástases intramedulares não necessitam de cirurgia, porque seu diagnóstico geralmente é simples; a radioterapia é de benefício limitado, porque tais pacientes caracteristicamente apresentam outras metástases no SNC.

Referência de Grau A

A1. Mikkelsen T, Paleologos NA, Robinson PD, et al. The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010;96:97–102.

A2. Senft C, Bink A, Franz K, et al. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:997–1003.

A3. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:459–466.

A4. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med*. 2007;356:1527–1535.

A5. Malmström A, Gronberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:916–926.

A6. Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014;370:709–722.

A7. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014;370:699–708.

A8. Wick W, Hartmann C, Engel C, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol*. 2009;27:5874–5880.

A9. Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol*. 2013;31:337–343.

A10. Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomized, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:1036–1047.

A11. Chi JH, Gokaslan Z, McCormick P, et al. Selecting treatment for patients with malignant epidural spinal cord compression—does age matter? Results from a randomized clinical trial. *Spine*. 2009;34:431–435.

Referências Gerais

1. Scott BJ, Douglas VC, Tihan T, et al. A systematic approach to the diagnosis of suspected central nervous system lymphoma. *JAMA Neurol*. 2013;70:311–319.
2. Baldi I, Engelhardt J, Bonnet C, et al. Epidemiology of meningiomas. *Neurochirurgie*. 2014: [Epub ahead of print].
3. Fathi AR, Roelcke U. Meningioma. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13:337.
4. Marosi C. Light at the end of the tunnel: towards an effective drug therapy for surgery- and radiationrefractory meningioma. *Neuro-Oncol*. 2015;17:7–8.
5. Stacchiotti S, Tamborini E, Lo Vullo S, et al. Phase II study on lapatinib in advanced EGFR-positive chordoma. *Ann Oncol*. 2013;24:1931–1936.
6. Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell*. 2010;17:98–110.
7. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA*. 2013;310:1842–1850.
8. Jakola AS, Myrmel KS, Kloster R, et al. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA*. 2012;308:1881–1888.
9. Panageas KS, Iwamoto FM, Cloughesy TF, et al. Initial treatment patterns over time for anaplastic oligodendroglial tumors. *Neuro-Oncol*. 2012;14:761–767.
10. Ris MD, Walsh K, Wallace D, et al. Intellectual and academic outcome following two chemotherapy regimens and radiotherapy for average-risk medulloblastoma: COG A9961. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1350–1357.
11. Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systemic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010;96:17–32.
12. Burke D, Mascott C, Rock L, et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases; results from a single institution experience. *Ir J Med Sci*. 2013;182:481–485.
13. Soffietti R, Trevisan E, Ruda R. Targeted therapy in brain metastasis. *Curr Opin Oncol*. 2012;24:679–686.
14. Nayak L, Fleisher M, Gonzalez-Espinoza R, et al. Rare cell capture technology for the diagnosis of leptomeningeal metastasis in solid tumors. *Neurology*. 2013;80:1598–1605.
15. Oh MC, Ivan ME, Sun MZ, et al. Adjuvant radiotherapy delays recurrence following subtotal resection of spinal cord ependymomas. *Neuro-Oncol*. 2013;15:208–215.

No Brasil

Os tumores cerebrais são raros. Contudo, observa-se aumento na incidência e na mortalidade relacionada às neoplasias de sistema nervoso central (SNC) em vários países, incluindo o Brasil. Estudo brasileiro de 2003 identificou um aumento de 50% nas taxas de mortalidade atribuídas a tumores do SNC no Brasil entre os anos de 1980 e 1998 (2,2/100.000 para 3,4/100.000), especialmente nas populações de crianças e idosos. O crescimento médio da taxa de mortalidade nos indivíduos com mais de 70 anos foi de 6% ao ano.

As neoplasias de SNC aparecem como causa importante de mortalidade também em adultos jovens. O prognóstico ruim na maioria dos casos e a inoperabilidade frequente contribuem para a elevada taxa de mortalidade relacionada a este tipo de câncer. O tipo histopatológico mais frequente (glioblastoma) tem taxa de sobrevida de apenas 3% em três anos. A mortalidade por neoplasias de cérebro no Brasil em adultos jovens (0,8/100.000 para homens e 0,7/100.000 para mulheres) é maior do que aquela nos Estados Unidos (0,7/100.000 para homens e 0,5/100.000 para mulheres).

Indivíduos que vivem nas áreas rurais estão sob risco maior para tumores de SNC, e acredita-se que a exposição a pesticidas possa contribuir para essa maior incidência. Estudo de 2014 examinou o padrão de mortalidade por neoplasia de SNC entre 1996 e 2010 no Rio de Janeiro, comparando pacientes da zona rural e metropolitana. O risco relativo de neoplasia cerebral foi maior na região rural, com risco relativo até quatro vezes maior para os indivíduos nascidos entre 1985 e 1989 quando comparados com aqueles nascidos entre 1945 e 1949.

No ano de 2016 estima-se que haverá 10.270 casos novos de câncer do SNC no Brasil (5.440 em homens e 4.830 em mulheres). Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,5/100.000 homens e 4,7/100.000 mulheres. A região Sul tem uma incidência um pouco maior do que as demais regiões do Brasil, com as

neoplasias de SNC ocupando a sexta neoplasia mais frequente em mulheres e a oitava mais frequente em homens, após a exclusão dos cânceres de pele não melanoma.

Bibliografia

Monteiro GTR, Koifman S. Mortalidade por tumores de cérebro no Brasil, 1980-1998. *Cadernos de Saúde Pública*. 2003;19:1139–1151.

Santos S, et al. Incidência, morbidade hospitalar e mortalidade por câncer em adultos jovens no Brasil. Cadernos de Saúde Pública. *Rio de Janeiro*. 2013;29:1029–1040.

Miranda Filho AL. Brain cancer mortality in an agricultural and a metropolitan region of Rio de Janeiro, Brazil: a population-based, age-period-cohort study, 1996-2010. *BMC Cancer*. 2014;14:320.

INCA - Estimativa 2016.

http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tabelaestados.asp?UF=BR.

Câncer de cabeça e pescoço

Marshall R. Posner

Definição

Os principais tumores de cabeça e pescoço incluem os carcinomas de células escamosas que surgem a partir das superfícies mucosas do sistema aerodigestivo superior e um grupo diverso de neoplasias das glândulas salivares. Tumores únicos da região compreendem o carcinoma de nasofaringe associado ao vírus Epstein-Barr (VEB), o câncer de orofaringe associado ao papilomavírus humano (HPVCO, do inglês, *human papillomavirus (HPV)–associated oropharynx cancer*), as malignidades da tireoide (Cap. 226), estesioneuroblastoma e carcinoma sinunasal indiferenciado. Diversos outros tipos de tumores surgem a partir de estruturas e tecidos na cabeça e pescoço, incluindo os tumores de pele mais comuns (Cap. 203), os linfomas (Caps. 185 e 186) e sarcomas (Cap. 202).

Epidemiologia

Os carcinomas de células escamosas correspondem a 95% de todas as malignidades de cabeça e pescoço, enquanto os tumores das glândulas salivares correspondem a quase todos os 5% remanescentes. Eles representam 4% de todas as doenças malignas nos Estados Unidos. Os cânceres de células escamosas da cabeça e do pescoço podem ser divididos em dois grupos distintos com base na patogênese, biologia e prognóstico. Cânceres relacionados com o meio ambiente, causados principalmente pelo tabaco e álcool, tiveram a incidência diminuída; no entanto, eles continuam a ser comuns. Há uma incidência crescente de papilomavírus humano (HPV) relacionado com o câncer de orofaringe.[1] Atualmente, o HPVCO representa cerca de 75% dos tumores de orofaringe observados nos Estados Unidos e Europa.[2] O HPVCO afeta uma população mais jovem (50 a 60 anos) do que os tumores ambientais (55 a 65 anos). Os pacientes com HPVCO também são geralmente mais saudáveis e não são propensos a doenças comórbidas e a cânceres secundários, observados em cânceres de células escamosas relacionados com o ambiente.

As superfícies mucosas de cabeça e pescoço se dividem em seis regiões anatômicas: cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, laringe, nasofaringe e seios paranasais. O local de origem anatômica de um carcinoma escamoso de cabeça e pescoço apresenta implicações importantes, porém não bem definidas, para o diagnóstico, patogênese, disseminação, prognóstico e tratamento. Isso se deve a diferenças intrínsecas na biologia das células da mucosa e cânceres subsequentes nos locais de origem, tropismo viral carcinogênico, e diferenças nos padrões de drenagem linfática e proximidade com outras estruturas nessa região compacta.

Cavidade Oral

A cavidade oral inclui o assoalho da boca, língua anterior ou sua parte oral, lábios, mucosa bucal, palato duro, trígono retromolar e gengivas. Essa região é facilmente avaliável pelo exame físico e, assim, os tumores nessa área podem frequentemente ser detectados precocemente na sua evolução. Os tumores da cavidade oral, que estão fortemente relacionados com o uso de tabaco sem fumaça e outros produtos orais de tabaco (Cap. 32) e, no sul da Ásia, com a noz de betel e a mastigação de *pan*, aparecem na região média da língua e superfícies bucais e gengivais, nos locais onde esses produtos são mantidos em contato com a mucosa por longos períodos. Os tumores anteriores da língua são mais comuns nos fumantes. Os tumores do lábio são especialmente prevalentes entre pacientes transplantados e podem ser causados por lesão do DNA pela irradiação ultravioleta solar.

Orofaringe

A orofaringe consiste na língua a partir das papilas circunvaladas até posteriormente à epiglote, às tonsilas, paredes faríngeas associadas e ao palato mole. A orofaringe se tornou o lugar mais comum dos tumores de cabeça e pescoço nos Estados Unidos e é um local frequente de origem na Europa. Isso se deve a uma alta taxa de HPVCO, que continua a aumentar em incidência.[3] O HPVCO é causado quase que exclusivamente por HPV-16, um tipo de HPV de alto risco associado aos cânceres cervical, anal e vulvar. Outros tipos de HPV de alto risco são responsáveis por 10% a 15% dos novos diagnósticos. Os tipos de HPV de alto risco são transmitidos nos fluidos corporais e infectam superfícies mucosas escamosas do trato anogenital e da orofaringe. Embora o tabagismo não aumente o risco de HPVCO, 50% dos fumantes com câncer da orofaringe têm o HPV como causa. Comparado com cânceres ambientais, o HPVCO apresenta-se, frequentemente, com menor estágio T primário (T1 e T2) e maior estágio nodal (N2 e N3), e é muitas vezes uma causa de câncer de origem primária desconhecida (Cap. 204), por causa dos tumores primários pequenos e difíceis de identificar.[4]

Hipofaringe

A hipofaringe compreende os seios piriformes, as paredes laterais e posteriores da faringe, e as superfícies posteriores da laringe. Essas estruturas envolvem a laringe posterior e lateralmente. Pode ser difícil detectar os tumores nessa região devido aos recessos e espaços que envolvem a laringe. Como consequência, os tumores de hipofaringe primários podem ser assintomáticos e, como os tumores da orofaringe, podem se apresentar em um estágio avançado ou como um "tumor primário de origem desconhecida" (Cap. 204). Esses tumores estão associados ao uso de tabaco (Cap. 32) e de álcool (Cap. 33).

Laringe

A laringe compreende as cordas vocais, a subglote e a laringe supraglótica, assim como as cartilagens tireoide, cricoide e aritenoide. Os tumores que surgem nas cordas vocais verdadeiras são frequentemente sintomáticos desde o início e raramente se disseminam além dos limites da laringe, enquanto os tumores subglóticos e supraglóticos podem ser relativamente assintomáticos e apresentar um risco muito maior e mais precoce de disseminação para os linfáticos e para a região. Os tumores de laringe estão intensamente relacionados com o hábito de fumar (Cap. 32).

Nasofaringe

A nasofaringe compreende as superfícies mucosas e estruturas da cavidade posterior às passagens aéreas. Os tumores da nasofaringe são comuns no Pacífico Sul, nordeste da África e no Oriente Médio. Em algumas áreas da China e do sudeste da Ásia, os tumores da nasofaringe ocorrem em uma frequência que rivaliza o câncer de pulmão. Na América do Norte existem cerca de 2.000 casos a cada ano, mas o número vem aumentando devido às populações de grupos étnicos de alto risco estabelecidas na América do Norte. Os tumores da nasofaringe estão frequentemente associados ao VEB, o agente etiológico da mononucleose infecciosa (Cap. 377). O câncer da nasofaringe também está associado a fatores genéticos e ambientais em populações suscetíveis que migraram para a América do Norte e permanecem com alto risco para essa doença. Ao contrário de outros carcinomas de células escamosas da cabeça e pescoço, os tumores da nasofaringe podem incidir numa faixa etária mais jovem, com um pico distinto nos adolescentes e adultos jovens. As neoplasias de nasofaringe são classificadas em três subtipos histológicos pela Organização Mundial da Saúde (OMS): os indiferenciados (OMS III) e as formas não ceratinizantes (OMS II) apresentam infecção latente pelo VEB em 95% dos casos e representam a maioria dos casos na América do Norte e em todo o mundo; a forma bem diferenciada (OMS I), mais rara, que representa cerca de 5% em todo o mundo, mas em torno de 15% a 25% de todos os tumores de nasofaringe na América do Norte, e está geralmente associada a fatores de risco tradicionais como o tabagismo. O comportamento biológico do câncer de nasofaringe é semelhante, independentemente da diferenciação ou da presença do VEB, com um alto risco de invasão dos linfonodos regionais precocemente, uma história natural prolongada e um alto risco de disseminação a distância.

Seios Paranasais

Os seios paranasais compreendem os seios maxilares, etmoide, esfenoide e frontais, assim como a cavidade nasal. Essas são localizações relativamente raras para os tumores da cabeça e pescoço na América do Norte, mas existe uma taxa inexplicavelmente superior de doença maligna sinusal entre os japoneses. Os carcinomas escamosos dos seios maxilares são mais comuns entre os fumantes. Até 50% dos tumores dos seios podem ser originados nas glândulas salivares. Os adenocarcinomas têm sido relacionados muitas vezes com a exposição à poeira do trabalho com madeira, do curtimento ou do trabalho com couro (Cap. 19). Ocasionalmente,

encontram-se os tumores neuroendócrinos e a forma rara de carcinoma sinunasal indiferenciado. Os tumores sinusais muitas vezes se apresentam tardiamente na sua evolução e, no momento da invasão sintomática das estruturas adjacentes, incluem a órbita, a cavidade nasal, a base do crânio e os nervos cranianos.

Glândulas Salivares

As glândulas salivares ocorrem em todas as regiões descritas, assim como na traqueia e no esôfago. Os tumores podem se desenvolver em todas as glândulas salivares maiores e menores com uma incidência proporcional à quantidade de tecido glandular. O local isolado mais frequente é a parótida. Apesar de os tumores poderem se desenvolver em qualquer idade, inclusive nas crianças, o pico de incidência se encontra entre 55 e 65 anos de idade. Os tumores das glândulas salivares apresentam diversos achados histológicos e manifestam comportamentos diversos segundo sua classificação histológica. Uma fração substancial dos tumores da glândula salivar parótida pode ser benigna. Os fatores de risco para os tumores das glândulas salivares não são bem compreendidos, mas a realização prévia de radioterapia nas áreas adjacentes aumenta o risco (Cap. 20).

Biopatologia

Os produtos do tabaco e do álcool são os fatores etiológicos e de risco mais importantes para os carcinomas escamosos de cabeça e pescoço. Ambos mostram uma clara dose-resposta. Qualquer produto irritante do tabaco aumenta o risco de câncer local, mas a nicotina, assim como outros componentes da folha do tabaco, afeta diretamente a mucosa oral e aumenta o risco de um câncer epidermoide (Cap. 32). O álcool também é um carcinógeno, e o consumo de álcool (Cap. 33), assim como sua aplicação direta nos enxaguatórios bucais, está associado a um maior risco. O álcool afeta as enzimas de destoxificação locais e sistêmicas e pode aumentar o potencial carcinogênico de outros carcinógenos ambientais. Outros fatores de risco ambientais incluem a exposição a radiações, inclusive a solar; a soldas, refino de metais e exaustão de diesel, fogão de lenha, asbesto; irritantes crônicos; deficiência de vitamina A; e imunossupressão.

Os vírus cancerígenos são responsáveis pelo aumento da incidência de câncer de cabeça e pescoço nos Estados Unidos e na Europa. Os subtipos de HPV patogênicos, mais frequentemente HPV-16, representam de forma independente cerca de 75% dos casos de câncer de orofaringe. O HPV é transmitido por contato de epitélios e de fluidos corporais. Existe um risco aumentado de HPVCO associado ao aumento do número de parceiros sexuais, embora a maioria dos pacientes com HPVCO não apresente atividade sexual acima da média. O DNA do HPV pode ser encontrado nas células tumorais, e as proteínas virais ontogênicas E6 e E7 são com frequência expressas e são responsáveis, e necessárias, para o crescimento e a sobrevivência das células cancerosas por afetarem vias de sinalização críticas. Os homens têm três vezes maior incidência de HPVCO do que as mulheres, embora a causa para esse desequilíbrio na incidência não seja conhecida. De grande importância, os pacientes com HPVCO apresentam três vezes melhor prognóstico do que os pacientes com cânceres relacionados ao ambiente. Isso se deve a três fatores: menor número de comorbidades em pacientes com HPVCO; menor número de cânceres secundários causados pelo tabaco e álcool; e aumento da sensibilidade dos tumores HPVCO aos tratamentos. A maioria dos cânceres da nasofaringe é causada por um outro vírus mais complexo que infecta ceratinócitos, o VEB (Cap. 377). O câncer nasofaríngeo clássico, que é também chamado *linfoepitelioma*, está associado a um infiltrado linfoide rápido, que pode ser confundido com um linfoma. Um exame cuidadoso revela as células epiteliais malignas, com VEB detectável nas células tumorais. O VEB também está raramente associado a tumores epiteliais da orofaringe, amígdalas e glândulas salivares.

Diversas doenças hereditárias e anormalidades genéticas estão associadas ao desenvolvimento do câncer de cabeça e pescoço.[5,6] A anemia de Fanconi (Cap. 165), um distúrbio raro de uma família de produtos gênicos relacionados, está associada ao desenvolvimento do câncer de língua, assim como a síndrome de Cowden (Cap. 181), que está associada a uma mutação no gene *PTEN*. O *NOTCH1* pode funcionar como um gene supressor de tumores em vez de um oncogene no carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço. Finalmente, variantes alélicas comuns da álcool-desidrogenase e dos genes p450 podem estar associadas ao aumento da suscetibilidade ao álcool e a outros carcinógenos ambientais.

O desenvolvimento do carcinoma escamoso de cabeça e pescoço relacionado com fatores ambientais é um processo de múltiplas etapas em que as alterações genéticas iniciais evoluem para uma franca malignidade. No câncer relacionado com o ambiente, um clone pré-maligno anormal de células da mucosa pode estar localizado em um único local na região de cabeça e pescoço, ou clones podem ocorrer independentemente em diversos locais. A patogênese do HPVCO não é bem compreendida. Cânceres secundários são raros com o HPVCO em curto prazo e, em longo prazo, o risco é desconhecido. Em contraste, cerca de 20% dos pacientes com cânceres causados pelo ambiente desenvolvem um segundo câncer primário, mais frequentemente na cabeça e no pescoço, pulmão e esôfago; 5% dos pacientes se apresentam inicialmente com um segundo tumor primário sincrônico. No câncer relacionado com o ambiente, o ciclo celular é desregulado pela perda precoce de p16, um inibidor da ciclina D1, ou por meio do aumento da taxa de regulação da ciclina D1; p53 é bloqueado por diversos mecanismos que previnem a morte celular programada; a sinalização mitogênica é reforçada pelo aumento da regulação da função do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGF, do inglês, *epidermal growth factor*); ocorre uma superexpressão da ciclo-oxigenase-2, inibindo a apoptose e promovendo a angiogênese; e desenvolve-se a instabilidade cromossômica com aneuploidia. Muitas dessas alterações moleculares iniciais e funcionais ocorrem sem uma mudança óbvia no aspecto físico da mucosa oral, apesar de ser possível encontrar leucoplasia. No HPVCO, as vias de RB e p53 são inativadas pelas proteínas oncogênicas HPV E6 e E7. Como resultado, a proteína p16 é regulada como um biomarcador de origem tumoral do HPV. Como consequência da inativação de RB e p53, esses pacientes sofrem desregulação do crescimento celular e danos no controle de DNA/morte celular programada, respectivamente. As diferenças entre os determinantes genéticos e moleculares do câncer no HPVCO e dos cânceres relacionados com o ambiente podem ser direcionadas para a terapia.

Nos cânceres relacionados com o meio ambiente, lesões precoces de alto risco podem ocasionalmente ser identificadas como leucoplasia e eritroplasia. A leucoplasia (Fig. 190-1A) é diagnosticada clinicamente como uma mancha branca no tecido da mucosa oral ou laringe. Pode progredir imprevisivelmente para o câncer ao longo de um período de vários anos em aproximadamente 30% dos pacientes. A eritroplasia (Fig. 190-1B), que é uma alteração vermelha hiperceratótica na mucosa, é uma lesão pré-maligna avançada com uma taxa de aproximadamente 60% de progressão para um câncer oral. A ressecção cirúrgica da leucoplasia ou da eritroplasia não é eficaz no que diz respeito ao desenvolvimento subsequente do câncer invasivo. Não existe uma terapia quimioprofilática comprovada para pessoas portadoras de lesões orais pré-malignas. Devido ao fato de o consumo contínuo de tabaco ou álcool aumentar fortemente o risco de recidiva e de segundos tumores primários, os pacientes com tumores prévios relacionados a fatores ambientais deveriam interromper o uso de álcool e de tabaco.

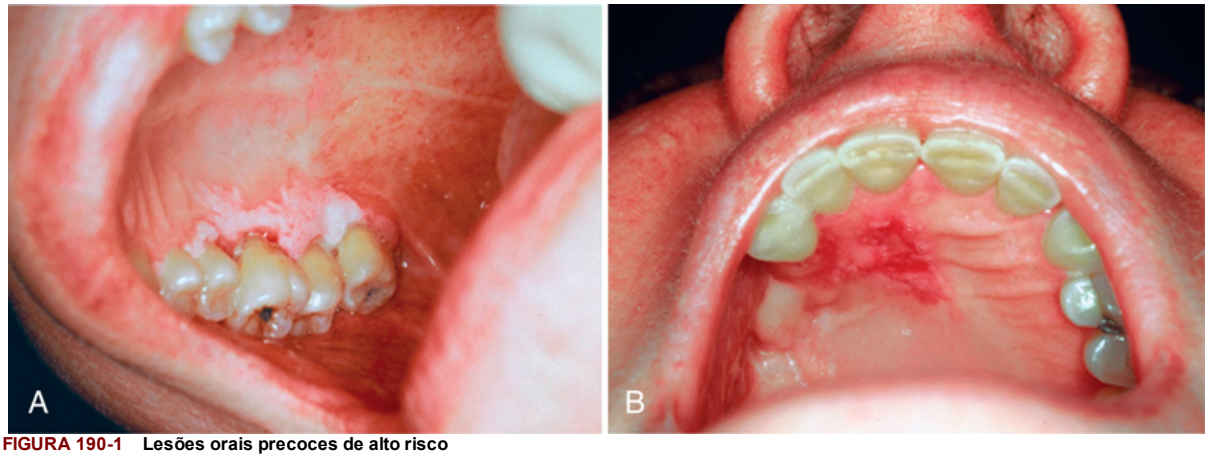

FIGURA 190-1 Lesões orais precoces de alto risco
A, Leucoplasia oral. **B,** Eritroplasia oral.

Manifestações clínicas

Os sintomas e apresentações clínicas dos tumores de cabeça e pescoço podem variar amplamente e estão relacionados com as estruturas do local do tumor primário, assim como com a drenagem dos linfonodos regionais. Os pequenos tumores da cavidade oral e laringe podem ser facilmente avaliados pelo próprio paciente ou como

comprometimento inicial de uma função ou de uma estrutura crucial. Devido à tendência do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço de permanecer como uma doença locorregional, é raro este câncer apresentar anormalidades fora da cabeça e pescoço. As malignidades das glândulas salivares são menos restritas e frequentemente se disseminam a distância; entretanto, como os tumores primários também são facilmente acessíveis ao exame físico direto e à detecção precoce, é raro identificá-los como resultado de uma disseminação metastática fora da região.

As manifestações clínicas dos *tumores da cavidade oral* compreendem um nódulo indolor, uma massa ou úlcera dolorosa ou um espessamento simples da mucosa. As pequenas lesões na porção lateral da língua e no assoalho da boca podem causar dor referida na mandíbula, gengivas e orelha por causa dos nervos sensoriais compartilhados na região. Os antibióticos podem aliviar sintomas e até mesmo reduzir o volume de um tumor ou de linfonodos quando infecção superficial e inflamação contribuírem para a dor; contudo, uma dor recorrente ou continuada, num adulto, deve levantar a suspeita precoce de uma doença de maior gravidade. A fala pode ser afetada tardiamente se o tumor causar restrição da mobilidade da língua ou uma disfunção do XII par de nervos cranianos. Os tumores da gengiva podem amolecer os dentes e invadir a mandíbula juntamente com o alvéolo dentário.

No caso de um câncer verdadeiro de corda vocal, a rouquidão e outras formas de mudança de voz são comuns, e espera-se que apresente manifestações clínicas precoces, mas podem ser manifestações tardias de *tumores supraglóticos e subglóticos laríngeos*, que se tornam relativamente grandes sem afetar a voz. Os tumores do seio piriforme podem afetar a voz quando aumentam de tamanho, lesionando o nervo vago recorrente, ou quando estão associados a uma invasão local profunda; dor na orelha ou à deglutição referida na orelha é também uma forma de apresentação importante desses tumores. Os adultos com dor de orelha ou rouquidão persistente devem ser encaminhados para um otorrinolaringologista para avaliação. Como essa área posterior é de difícil avaliação direta, os tumores primários costumam não ser diagnosticados numa consulta de rotina, em ambulatório. *Os tumores da região supraglótica, os tumores subglóticos e os do seio piriforme* também podem se apresentar com obstrução aguda e emergencial das vias aéreas. Frequentemente, os pacientes referem uma história de sibilos e de um leve desconforto respiratório no período que leva para a situação de emergência. Ocasionalmente essa apresentação se confunde com a asma de adultos.

Uma infecção ou drenagem de ouvido médio em um adulto também deve levar a uma consulta imediata com um otorrinolaringologista. O câncer da nasofaringe também pode se apresentar como uma infecção de ouvido nos adultos jovens. Uma hemoptise ou uma epistaxe podem ser as únicas pistas para um câncer da nasofaringe ou de um *tumor do seio paranasal.* As alterações nos nervos cranianos com invasão profunda da base do crânio são tardias, incluindo anormalidades da movimentação ocular lateral, diplopia, dor facial ou paralisia do nervo facial. Os *tumores dos seios* também podem se apresentar com esses achados tardios, embora o entupimento nasal ocorra frequentemente e possa ser confundido com sinusite. Sintomas novos ou persistentes de sinusite ou dor facial devem levantar a suspeita de câncer do seio e levar a um exame imediato.

Os *tumores que se apresentam nas tonsilas ou na base da língua* podem vir acompanhados por dor local e dor de ouvido referida; entretanto, os tumores nestas áreas são frequentemente assintomáticos e podem atingir um tamanho bastante grande antes de se tornarem evidentes devido a mudanças na fala (“voz de batata quente”), uma sensação de globo, trismo ou restrição do movimento da língua. A apresentação com um nódulo indolor na região cervical está se tornando muito comum com o aumento da incidência do HPVCO. Os tumores das tonsilas ou da base da língua também podem perder seu componente mucoso, não ser visualizados nem percebidos pela inspeção direta e se apresentar com uma massa cervical sólida ou cística. As massas cervicais isoladas são passíveis de desaparecer com o uso de antibióticos. Uma massa, especialmente uma massa cística, no pescoço de um adulto é câncer e especificamente HPVCO, até prova em contrário, e deve promover uma avaliação do ouvido, nariz e garganta e a realização de tomografia por emissão de pósitrons (PET)/tomografia computadorizada (TC), aspiração por agulha fina e exame sob anestesia, antes da biópsia excisional.

O estadiamento do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço se baseia no sistema TNM (tumor, linfonodo, metástase) e o prognóstico se relaciona primariamente aos estágios N e T. O risco de disseminação do câncer para os linfonodos está diretamente relacionado com a localização do tumor primário e secundariamente com o tamanho do tumor primário. Os tumores de orofaringe apresentam um alto risco de metástases para linfonodos, seguidos em risco pela laringe supraglótica e seio piriforme (hipofaringe), porção oral da língua, palato mole, cavidade oral e assoalho da boca e laringe. O câncer de nasofaringe muitas vezes está associado a uma disseminação extensiva para linfonodos, ao passo que os cânceres dos seios paranasais raramente se disseminam para os linfonodos. A localização da disseminação linfonodal é determinada, em parte, pelo sítio primário. O câncer de nasofaringe se dissemina para os linfonodos cervicais posteriores, assim como para os linfonodos cervicais altos. Os tumores de orofaringe, laringe e seio piriforme se disseminam para os linfonodos cervicais altos. As metástases linfonodais desses sítios podem ser bilaterais. Os tumores da cavidade oral se disseminam para os linfonodos submentonianos e submandibulares. Essa disseminação costuma ser organizada a partir dos linfonodos submandibulares para os da região cervical média. Os tumores da cavidade oral podem apresentar um risco de até 20% de disseminação contralateral clinicamente não detectada.

Diagnóstico

A acessibilidade relativa da cabeça e do pescoço à inspeção direta torna o exame físico crítico para estabelecer diagnóstico e estadiamento. Os pacientes que se apresentam com sintomas localizados ou um sinal como uma úlcera ou uma pequena massa devem ser submetidos a um exame completo, feito por seu clínico geral e por um especialista, incluindo a inspeção das estruturas visíveis e palpação da base da língua e áreas tonsilares, assim como do pescoço. Exames ambulatoriais especializados com fibroscópio devem ser incluídos na avaliação primária. Havendo ou não suspeita de um câncer, a realização de biópsias excisionais não deve ser indicada porque as margens são muitas vezes violadas e inadequadas, consequentemente levando a reexcisões maiores. Uma simples biópsia em saca-bocado é suficiente para estabelecer o diagnóstico, especialmente na região oral da língua, onde os tumores podem se disseminar prontamente através dos linfáticos.

Quando existe elevada suspeita de câncer, e antes da intervenção cirúrgica definitiva, está indicada a realização de PET/TC do corpo e uma tomografia computadorizada de alta resolução, a partir da base do crânio até a clavícula, de preferência, com técnica em espiral. A imagem de ressonância magnética (RM) fornece informação adicional na avaliação do envolvimento dos tecidos moles, especialmente da base da língua e dos espaços parafaríngeos e tumores dos seios da face. A RM pode distinguir entre massas de tecido mole e secreções retidas, enquanto a PET/TC e a TC de alta resolução são mais úteis na avaliação da propagação nodal no pescoço, e a TC é eficaz na identificação de extensão nodal extracapsular e invasão óssea, que são importantes achados prognósticos e clínicos. A PET fornece um complemento importante para a TC e pode identificar doença oculta. A PET é particularmente útil quando o paciente tem um “tumor primário desconhecido”, antes da biópsia, para guiar a avaliação e reduzir o risco de procedimentos diagnósticos e terapêuticos prematuros e inadequados (Fig. 190-2).

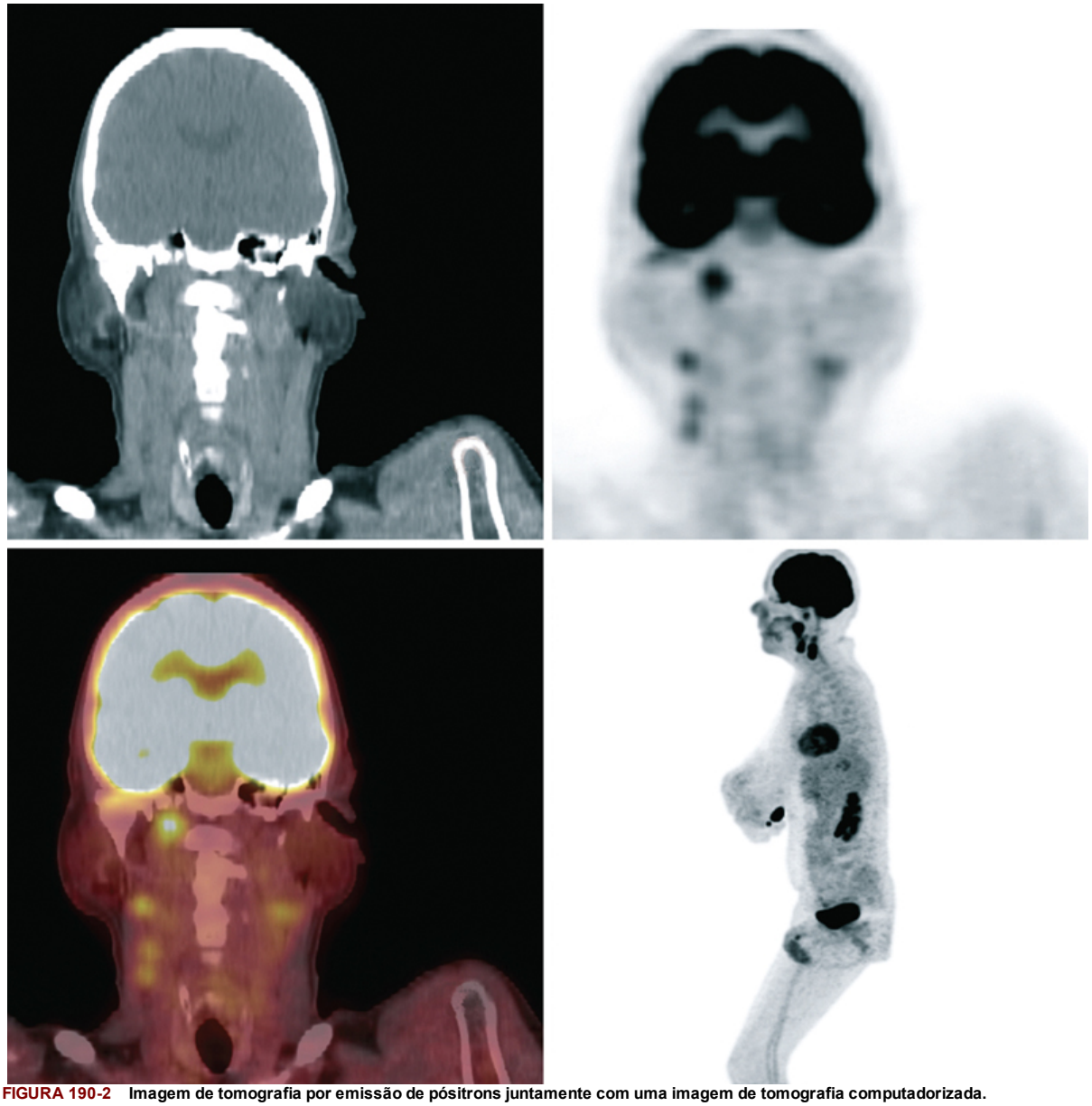

FIGURA 190-2 **Imagem de tomografia por emissão de pósitrons juntamente com uma imagem de tomografia computadorizada.**
A principal base do papilomavírus humano positivo de câncer na língua e adenopatia no pescoço.

Quando uma biópsia indica a presença de câncer ou existe uma suspeita muito forte de câncer, deve-se realizar um exame sob anestesia com endoscopia, de modo a estadiar o tumor primário antes de submeter o paciente ao tratamento definitivo. Esse procedimento, que pode ser parte do tratamento definitivo, fornece informações relativas à extensão da doença, sobre o quão adequado é o tratamento definitivo planejado e sobre a presença de segundos tumores primários. É uma necessidade absoluta antes de ser possível concluir um tratamento definitivo com um paciente. Endoscopia e palpação sob anestesia podem identificar disseminação local inesperada ou um tumor primário sincrônico (encontrado sincronizadamente em cerca de 5% dos pacientes com cânceres relacionados ao ambiente), o que pode alterar de forma substancial o plano de tratamento.

Abordagem ao Paciente Portador de Tumor de Sítio Primário Desconhecido

Os pacientes frequentemente se apresentam ao seu clínico geral por causa de um linfonodo aumentado, uma massa cística ou diversos linfonodos comprometidos na região superior do pescoço (Fig. 190-3). Tais massas em um adulto devem ser consideradas câncer até que se prove o contrário. As massas na região supraclavicular normalmente decorrem de tumores primários abaixo das clavículas, e massas na região medial do pescoço e regiões cervicais são quase sempre da cabeça e pescoço. A identificação de um sítio primário é crítica para traçar o tratamento, reduzir a morbidade e determinar o prognóstico.

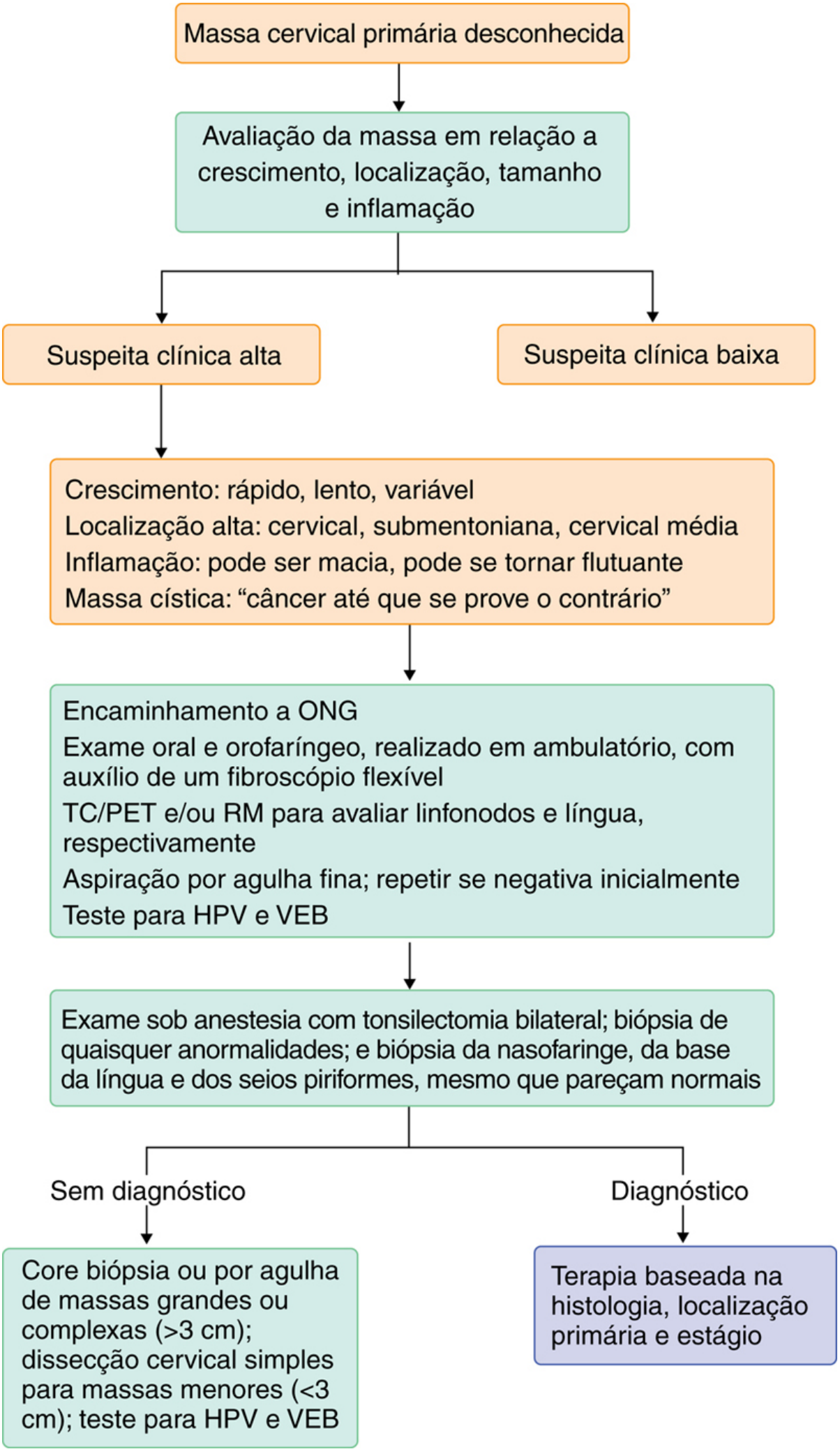
Massa cervical primária desconhecida
Avaliação da massa em relação a crescimento, localização, tamanho e inflamação
Suspeita clínica alta
Suspeita clínica baixa
Crescimento: rápido, lento, variável
Localização alta: cervical, submentoniana, cervical média
Inflamação: pode ser macia, pode se tornar flutuante
Massa cística: “câncer até que se prove o contrário”
Encaminhamento a ONG
Exame oral e orofaríngeo, realizado em ambulatório, com auxílio de um fibroscópio flexível
TC/PET e/ou RM para avaliar linfonodos e língua, respectivamente
Aspiração por agulha fina; repetir se negativa inicialmente
Teste para HPV e VEB
Exame sob anestesia com tonsilectomia bilateral; biópsia de quaisquer anormalidades; e biópsia da nasofaringe, da base da língua e dos seios piriformes, mesmo que pareçam normais
Sem diagnóstico
Diagnóstico
Core biópsia ou por agulha de massas grandes ou complexas (>3 cm); dissecção cervical simples para massas menores (<3 cm); teste para HPV e VEB
Terapia baseada na histologia, localização primária e estágio

FIGURA 190-3 Avaliação de uma massa cervical primária desconhecida.
HPV = papilomavírus humano; ONG = ouvido, nariz e garganta; PET = tomografia por emissão de pósitrons; RM = ressonância magnética; TC = tomografia computadorizada; VEB = vírus Epstein-Barr.

Os locais primários mais comuns para nódulos indolores são a orofaringe (base da língua e tonsilas) e seios piriformes. Os cânceres da orofaringe muitas vezes têm origem no HPV, e um RNA de HPV positivo ou RNA de VEB codificado (EBER, do inglês, *EBV-encoded RNA*) encontrado na amostra de biópsia ou de aspirado por agulha fina é uma evidência sugestiva de origem na orofaringe ou nasofaringe, respectivamente. Os tumores das glândulas salivares, linfomas, melanomas e tumores cutâneos também podem se apresentar dessa maneira. A doença linfonodal bilateral ou a doença linfonodal com sintomas sistêmicos pode sugerir um linfoma. Por outro lado, dor, calor e eritema podem sugerir uma etiologia infecciosa. Os linfonodos intraparotídeos mais provavelmente representam metástases de malignidades cutâneas. O exame físico deve incluir uma investigação cuidadosa na pesquisa de tumores primários de pele. TC, PET e RM devem fazer parte da avaliação inicial. A aspiração por agulha fina, para teste com HPV e EBER, deve ser realizada para tumores de células escamosas. A biópsia orientada pela TC pode ser indicada se a massa for de difícil abordagem. Se células escamosas forem identificadas na aspiração por agulha fina, o tumor é mais provavelmente um carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço. A endoscopia com anestesia deve ser realizada com uma tonsilectomia bilateral e biópsias orientadas de quaisquer anormalidades, áreas de firmeza e base da língua, nasofaringe e seio piriforme ipsolateral, mesmo se o seu aspecto for normal. A biópsia excisional ou biópsia por agulha grossa ou *core* (único linfonodo <3 cm) deve ser realizada se os achados da patologia forem equivocados e não houver confirmação de um local primário. Uma dissecção cervical pode ser efetuada se não for identificado um sítio primário e se o paciente tiver uma apresentação N1 ou um N2a/b pequeno. Alguns tumores primários desconhecidos com histologia escamosa nunca são identificados. Atualmente, o HPV e o VEB são os únicos marcadores moleculares conhecidos para separar os tumores de cabeça e pescoço dos tumores epidermoides da pele e glândula salivar. A positividade sérica para o VEB é sugestiva de um tumor de nasofaringe, e para o HPV é sugestiva de tumor primário orofaríngeo. Embora imuno-histoquímica p16 seja frequentemente utilizada como um substituto para o ensaio de HPV, esta não é adequada ao tomar uma decisão terapêutica final, e pode ser positiva em até 20% dos cânceres não HPV.

Em contraste com o carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, os tumores das glândulas salivares são heterogêneos na sua história natural e no seu tratamento. Os três tipos de histologia mais comuns são o carcinoma adenoide cístico, o câncer mucoepidermoide e o adenocarcinoma. Outras histologias compreendem o câncer agressivo de ducto salivar e os tumores epidermoides, enquanto as histologias de menor agressividade incluem o adenocarcinoma carcinoma ex-adenoma pleomórfico e carcinoma de células acinares. Como o carcinoma adenoide cístico segue ao longo do trajeto das bainhas nervosas e pode apresentar disseminação hematogênica, uma avaliação cuidadosa dos nervos cranianos e a TC de tórax estão indicadas antes de realizar um procedimento cirúrgico de grande porte. Os pacientes também devem ser avaliados na pesquisa de metástases ósseas e hepáticas. A PET pode não ser positiva em carcinomas de células acinares, devido à proliferação lenta e ao baixo metabolismo das células malignas. Uma dissecção formal de linfonodos não tem indicação. Os carcinomas adenoides císticos dos seios etmoides e esfenoides são local e regionalmente agressivos e requerem cirurgia e técnicas de radioterapia especializadas para obter-se um controle local e regional. O comportamento do carcinoma mucoepidermoide é determinado pela histologia. As lesões de baixo grau e de grau intermediário raramente são metástases. Tumores isolados de alto grau disseminam-se para os linfonodos locais e para o pulmão pela via hematogênica, com um risco elevado de metástases pulmonares. O tratamento local deve ser voltado para o controle local e regional com dissecção de linfonodos. A radioterapia está indicada a margens cirúrgicas microscópicas comprometidas ou um comprometimento nodal. Os tumores do tipo adenocarcinoma dos ductos das glândulas salivares e os carcinomas epidermoides são também lesões com um mau prognóstico, com comportamentos agressivos localmente e a distância. Esses tumores devem ser avaliados do mesmo modo que os carcinomas mucoepidermoides agressivos. Os carcinomas ductais salivares podem ser positivos para a sobre-expressão de EGFR2 e do receptor de androgênio e devem ser testados para esses marcadores, de modo a orientar a terapia com agentes direcionados. Os carcinomas de células acinares e o carcinoma ex-adenoma pleomórfico são tumores relativamente raros. Apresentam uma tendência à recidiva locorregional se não forem removidos integralmente. As metástases são raras no carcinoma acinar e costumam ser de crescimento lento.

Outros Tumores de Cabeça e Pescoço

Os linfomas frequentemente se apresentam na cabeça e no pescoço tanto como uma doença linfonodal na região cervical quanto como um tumor envolvendo os tecidos linfoides do anel de Waldeyer (Caps. 185 e 186). Os pacientes portadores de linfoma podem desenvolver posteriormente um tumor primário de cabeça e pescoço como consequência de exposições no passado ao tabaco, radioterapia ou imunossupressão. A tonsila é um local de eleição para linfoma de células do manto e linfomas indiferenciados. Os linfomas do tecido linfoide associado à mucosa podem afetar as glândulas salivares.

No contexto de uma massa cervical isolada, uma avaliação sistemática (Fig. 190-3) deve ser seguida, mesmo nos adultos jovens sem história de tabagismo. Os linfomas sinunasais de células T e linfomas de células *natural killer* (NK), conhecidos também como *granulomas letais da linha média*, representam uma família única de linfomas de cabeça e pescoço. Esses linfomas estão associados à infecção pelo VEB (Cap. 377). Pode também haver um plasmacitoma solitário, extramedular, na nasofaringe ou nos seios paranasais (Cap. 187).

Os sarcomas que se apresentam na cabeça e pescoço incluem o sarcoma osteogênico (osteossarcoma) (Cap. 202) e os tumores da bainha dos nervos. Os paragangliomas são tumores malignos raros das células de sustentação do nervo paraganglionar, que podem ser extensos, multicêntricos e vasculares. Os rabdomiossarcomas, que apresentam uma predileção pela órbita e seios, ocorrem em pessoas mais jovens; o prognóstico tende a ser melhor para os tumores de cabeça e pescoço do que em outras localizações. Os neuroblastomas olfatórios ou estesioneuroblastomas invadem a cavidade nasal e a base do crânio.

Muitos tumores cutâneos podem se apresentar com adenopatia do pescoço ou área da parótida, incluindo melanoma e carcinomas de células escamosas (Cap. 203). Um tumor de anexo cutâneo incomum, o câncer de células de Merkel, pode ser confundido com outros tumores epiteliais neuroendócrinos. Os tumores de células de Merkel estão associados com a infecção por HIV e podem, em até 50% dos casos, ser causados pelo poliomavírus de células de Merkel.

Prevenção e tratamento

A escolha de um programa de tratamento para um paciente individual é baseada em três fatores: (1) o local primário e estágio do tumor; (2) as comorbidades do paciente, incluindo o estado de desempenho e preferências; e (3) a biologia do tumor (Tabela 190-1). Lesões em estágio inicial, T1N0 e T2N0, são definidas pelo tamanho e prognóstico do local específico. Por exemplo, *câncer de laringe* inicial envolvendo as cordas vocais verdadeiras tem um excelente prognóstico e pode ser tratado com excisão local. A laringectomia parcial com cirurgia de conservação da laringe é efetiva para pacientes selecionados. A radioterapia é igualmente efetiva para câncer em estágio inicial. Quando existe o risco de disseminação linfonodal, a radioterapia deve ser utilizada no período pós-operatório, e o valor primário da cirurgia é diminuído significativamente. A radioterapia de intensidade modulada (RTIM) possibilita que a radiação seja liberada de uma maneira mais conformacional para o tumor e áreas de risco, enquanto protege estruturas vitais, tais como a medula espinal, e outras não vitais, porém importantes, como as glândulas salivares e as estruturas da deglutição. A RTIM é agora um padrão de cuidado para quase todos os pacientes com câncer de cabeça e pescoço.[7]

Tabela 190-1

Abordagem geral para câncer de células escamosas de cabeça e pescoço

ESTÁGIO	TNM	SOBREVIDA ESPECÍFICA DA DOENÇA	ABORDAGEM TERAPÊUTICA	CONDIÇÕES ESPECIAIS
I	T1N0	85% a 95%	Cirurgia ou radioterapia	Considerar função do órgão e toxicidade em longo prazo
II	T2N0	75% a 90%	Cirurgia, radioterapia ou quimiorradioterapia	Considerar função do órgão Abordagem multidisciplinar para tumor de grande volume
				Quimiorradioterapia pós-operatória para achados de prognóstico ruim em estadiamento patológico
III	T3N0	50% a 75%	Tratamento multidisciplinar combinado	Quimiorradioterapia primária ou terapia TPF de indução ou terapia sequencial para o funcionamento do órgão
	T1-3N1			Quimiorradioterapia pós-operatória
				Abordagem mais agressiva (terapia sequencial) para doença de grande volume ou tumores da hipofaringe
IV	T1-3N2-3	20% a 60%	Tratamento multidisciplinar combinado	Tratamento multidisciplinar combinado
	T4N0-3			Cirurgia restrita
	Qualquer M1			Quimiorradioterapia pós-operatória
				Terapia paliativa para M1 (terapia curativa para metástases pulmonares isoladas)

Tumores da língua oral, do seio piriforme e da orofaringe relacionados com o ambiente têm um pior prognóstico e são difíceis de estadiar corretamente por causa de metástases na submucosa e do envolvimento linfático. Cânceres de estágios I e II são curados com cirurgia local e regional ou radioterapia em 70% a 90% dos casos. A cirurgia pode ser preferida em casos de lesões na cavidade oral e lesões anteriores. Em pacientes tratados por cirurgia, aqueles com uma margem positiva, dois ou mais nódulos linfáticos positivos, ou disseminação extracapsular estão associados à baixa sobrevida significativa ao longo de 5 anos (<30%). As invasões perineural e linfovascular podem também estar associadas a um prognóstico ruim. A quimiorradioterapia pós-operatória baseada em cisplatina melhora o controle local e regional, bem como apresenta uma tendência para o aumento da sobrevida, e deve ser administrada a pacientes com um mau prognóstico, se a sua condição o permitir.[A1] Até o momento, nenhum marcador molecular ou imuno-histoquímico acrescenta algo mais definitivamente à informação adquirida da patologia e estadiamento.[8]

Quando a preservação do órgão e seu funcionamento estão em questão ou quando a radioterapia é requerida independentemente do resultado cirúrgico, a radioterapia primária deve ser considerada.[A2] [A3] O tratamento curativo de doença intermediária (estágios III, T1-3N1, T3N0) e localmente avançada (estágios IV, T1-3N2-3, T4) permanece controverso. A sobrevida em longo prazo (3 anos) em pacientes com doença em estágio III está geralmente entre 50% e 75%, enquanto apenas 15% a 50% dos pacientes de estágio IV sobrevivem em 3 anos. Os tumores de estágio intermediário são geralmente ressecáveis, mas a preservação do órgão pode ser uma consideração importante. Em muitos desses casos, uma modalidade combinada que inclui a quimioterapia e radioterapia é uma abordagem-padrão no cuidado ao paciente.[A4]

Os pacientes com lesões anteriores podem se beneficiar de um tratamento cirúrgico inicial. A cavidade oral é de fácil acesso e relativamente maleável para a cirurgia e reconstrução; a radioterapia pós-operatória ou a quimiorradioterapia podem ser evitadas na ausência de sinais de mau prognóstico. Para os tumores intermediários e avançados da cavidade oral, técnicas cirúrgicas microvasculares mais recentes podem melhorar substancialmente o resultado funcional, e podem ajudar a aumentar o controle locorregional. A terapia por radiação ou a quimiorradioterapia continua sendo um complemento necessário para evitar a recorrência. Em contraste, os tumores da base orofaríngea da língua ou hipofaringe são quase sempre mais extensos do que é clinicamente visível, e o resultado funcional pode ser comprometido pela cirurgia seguida de radioterapia. Pode ser mais adequada para uma abordagem regional não cirúrgica e sistêmica. Além disso, os pacientes com tumores de rápido crescimento tumoral são mais recomendáveis para um tratamento de modalidade combinada. Os pacientes com doença nodal extensa N2 ou N3 (estágio IV) deveriam ser considerados como potencialmente não ressecáveis devido ao prognóstico ruim para recaída regional e metástases distantes. Certos locais como a nasofaringe e a faringe posterior também devem ser considerados para um tratamento definitivo com radioterapia sequencial ou quimiorradioterapia.

A *terapia cirúrgica* mudou radicalmente nos últimos 5 anos. Técnicas reconstrutivas microvasculares melhoraram os resultados na cavidade oral e têm reduzido de modo significativo a morbidade funcional e permitido a realização de ressecções, anteriormente mórbidas, com bons resultados funcionais. A microdissecção transoral a *laser* e a cirurgia robótica transoral criaram a oportunidade de operar tumores previamente "inoperáveis" da orofaringe e hipofaringe. A cirurgia com essas tecnologias é realizada sem dano tecidual periférico, o que muitas vezes leva a complicações e hospitalizações prolongadas. Essas tecnologias estão sendo integradas em abordagens combinadas.

Estudos randomizados têm provado que a *radioterapia* apresenta um melhor controle local e sobrevida livre de doença, se for dada em tratamentos fracionados duas vezes por dia em vez de terapia diária. No entanto, o benefício absoluto da radioterapia hiperfracionada em 5 anos é de apenas 3% a 4%, e um regime de duas vezes por dia não é vantajoso com quimioterapia, ou melhor do que a quimioterapia e abordagens padrão de uma vez por dia. Estudos apoiam fortemente a noção de que a radioterapia por fracionamento alterada com quimioterapia é substancialmente menos eficaz ou mais tóxica do que a quimioterapia fracionada padrão, e que a quimiorradioterapia com fracionamento padrão é mais eficaz do que a de fracionamento alterado isoladamente. A radioterapia com feixe de prótons tornou-se disponível para tumores da base do crânio, ou aqueles perto dos olhos ou do quiasma óptico, e é adequada nesse contexto.

A *quimioterapia de indução* é a administração da quimioterapia antes de um tratamento definitivo locorregional. A terapia sequencial acrescenta à quimiorradioterapia (ver adiante) a quimioterapia de indução. O esquema de indução mais eficaz é dado pela combinação de cisplatina (75 a 100 mg/m^2 intravenosamente) com 5-fluorouracil (750 a 1.000 mg/m^2/dia durante 4 a 5 dias em infusão intravenosa contínua), repetida a cada 3 ou 4 semanas. Para pacientes com tumores avançados na orofaringe, laringe e hipofaringe, a quimioterapia sequencial com quimiorradioterapia com carboplatina concomitante e radioterapia uma vez por dia aumenta a sobrevida e preserva a função, comparada com uso de radiação, cirurgia, ou esquema de quimioterapia com cisplatina e 5-fluorouracil (PF).

A *quimiorradioterapia* integra a quimioterapia e radioterapia em conjunto e fornece uma melhora significativa na sobrevida global nos pacientes com doença avançada em comparação com a radioterapia isolada. Por exemplo, pacientes com tumores irressecáveis que receberam cisplatina (100 mg/m^2 intravenosamente) a cada 3 semanas concomitante à radioterapia apresentaram uma melhor sobrevida do que os pacientes tratados apenas com radioterapia. Em um estudo de carcinoma de orofaringe, os pacientes tratados com carboplatina e 5-fluorouracil com radioterapia simultânea apresentaram um resultado significativamente melhor na sobrevida em comparação com a radioterapia isoladamente. Cetuximabe e radioterapia também se mostraram eficazes para melhorar a sobrevida em pacientes com tumores avançados de cabeça e pescoço em comparação com a radioterapia isoladamente.[A5] Dados convincentes para um avanço do cetuximabe ou equivalência com quimiorradioterapia baseada em cisplatina, seja na toxicidade ou sobrevida, ainda não foram obtidos. A quimiorradioterapia convencional apresenta resultados mais favoráveis do que a quimioterapia com radioterapia acelerada, ou radioterapia muito acelerada isoladamente, em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço localmente avançado.

Os pacientes portadores de doença localmente avançada e/ou doença não operável devem receber quimioterapia e radioterapia como parte de uma abordagem multidisciplinar. A cirurgia deve ser integrada nessa abordagem. A possibilidade da preservação de órgãos deve ser oferecida aos pacientes que possam tolerar o tratamento e ser participativos na reabilitação pós-tratamento.

O tratamento dos *tumores dos seios paranasais* é um caso especial. Como eles raramente são metástases, o tratamento deve se concentrar na ressecção cirúrgica com radioterapia pós-operatória ou quimiorradioterapia para a doença ressecável nos estágios III e IV e na quimiorradioterapia para controle local e regional em uma doença não operável. A irradiação por feixe de prótons pode ser mais adequada para os tumores na base, ou em torno da base do crânio, quiasma óptico, órbitas e cérebro.

Acompanhamento

Os pacientes necessitam de acompanhamento por toda a vida. Exames de vigilância para cânceres secundários primários e recorrências devem ser realizados mensal a bimestralmente no primeiro ano e, em seguida, com menor frequência ao longo do tempo. PET/TC pode fornecer evidências de persistência locorregional cerca de 12 a 16 semanas após a conclusão da terapia de radiação, e pode ser usada para guiar a cirurgia precoce de resgate e abordagem do pescoço. A PET/TC bianual, como vigilância pós-operatória, pode identificar metástases precocemente, ou recorrência, e aumentar a taxa e o sucesso da cirurgia de resgate. O insucesso do tratamento após 5 anos é incomum, mas tumores secundários primários e metástases a distância podem continuar sendo identificados em cânceres relacionados com o ambiente e HPVCO, respectivamente. É importante aconselhar esses pacientes a evitar produtos de tabaco.

Durante a radioterapia, e imediatamente depois, os pacientes se beneficiam das medicações para dor, anestésicos locais, mucolíticos e soluções salinas para o enxágue da boca. Os pacientes devem evitar preparados contendo álcool ou agentes irritantes. Agentes de longa duração como o fentanil ou narcóticos de liberação lenta devem ser acrescentados quando necessários (Cap. 30). A introdução de uma sonda de gastrostomia endoscópica percutânea muitas vezes é eficaz para a manutenção do peso, a melhora da cicatrização e a administração de nutrição durante a radioterapia. Um problema da maior importância é a depressão; o suporte psiquiátrico e os antidepressivos podem ser muito úteis. A função salivar melhora mais de 4 anos após a radioterapia, mas a maioria das melhoras ocorre nos 2 primeiros anos. A pilocarpina e a cevimelina (Evoxac) são efetivas na estimulação do fluxo salivar em cerca de 20% dos pacientes.

Sequelas de longo prazo decorrentes da radioterapia incluem a dependência do tubo de gastrotomia em pacientes tratados com quimiorradioterapia agressiva ou radiação somente. Deve-se dar atenção ao fato de preservar-se a função de deglutição, o que significa treinamento da fala e deglutição, assim como dilatação em pacientes selecionados. Hipotireoidismo ocorre em até 50% dos pacientes já por volta do terceiro mês após o tratamento. Os pacientes devem ser monitorados com uma dosagem dos níveis séricos do hormônio tireoestimulante em intervalos regulares e, então, receber o tratamento conforme necessário (Cap. 226). Problemas dentais são comuns. Os pacientes devem ser aconselhados a ver seus dentistas regularmente para limpezas e a fim de obter a terapia de flúor diariamente para preservação dental. Os pacientes apresentam um risco duradouro de complicações pelas manipulações dentárias depois da radioterapia. A necrose óssea é dolorosa, pode ser confundida com uma recidiva do tumor e requer antibioticoterapia vigorosa, desbridamento e oxigênio hiperbárico para promover a cicatrização. O comprometimento vascular tardio da artéria carótida deve levar à realização de uma ultrassonografia carotídea de rotina, começando cerca de 10 anos após a terapia de radiação.

Os pacientes portadores de doença recorrente, de segundos tumores primários ou doença metastática devem ser avaliados quanto à sua curabilidade em potencial. Sintomaticamente, a dor persistente pode ser o indicador mais importante de uma recorrência, e a repetição de biópsia deve ser considerada quando se detecta lesão suspeita. Se os pacientes apresentarem uma recidiva ou um segundo primário, as opções terapêuticas serão definidas segundo seu estágio atual, terapia anterior e intervalo entre o tratamento original. Os pacientes tratados com cirurgia prévia sem radioterapia podem ser submetidos à quimiorradioterapia como parte de um planejamento terapêutico curativo. Os pacientes com recidiva cirurgicamente tratável num campo já irradiado devem ser operados conforme adequado tecnicamente. A cirurgia de resgate pode levar à cura cerca de até 30% dos pacientes com tumores recorrentes da cavidade oral, laringe ou hipofaringe. A cirurgia deve abranger toda a recorrência. Um curso repetido de terapia por radiação ou quimiorradioterapia também é aceitável em pacientes selecionados.

Os pacientes incuráveis podem ser tratados de modo eficaz com tratamento paliativo para melhorar a qualidade de vida e a sobrevida (p. ex., traqueostomia para controle das vias aéreas, laringectomia para dor e aspiração, e a introdução de uma sonda de gastrostomia endoscópica percutânea). Essas manobras podem aumentar o nível de conforto e de cuidados adequados para os pacientes apropriados.

A quimioterapia paliativa pode apresentar um benefício significativo para alguns pacientes. As taxas de resposta para agentes isolados são geralmente pequenas, e os esquemas de combinação de quimioterápicos oferecem melhores taxas de resposta (30% a 50%). A combinação de uma platina (cisplatina ou carboplatina) acrescida de 5-fluorouracil com um anticorpo antirreceptor de EGF, o cetuximabe, melhora significativamente a sobrevida, a taxa de resposta e a sobrevida livre de progressão em comparação ao mesmo esquema de quimioterapia sem cetuximabe.

Tumor das glândulas salivares

Em comparação com carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço, os tumores das glândulas salivares consistem em um grupo heterogêneo na sua história natural e tratamento; no entanto, a base fundamental do tratamento para esses tumores é a cirurgia e radioterapia. Os sintomas iniciais de recidiva locorregional incluem uma disfunção de nervo craniano e dor progressiva. A PET pode ser útil na distinção entre uma recidiva de uma neuropatia que pode ser secundária à radioterapia.

Não há agente ativo ou combinações para o tratamento de metástases dos tumores de glândulas salivares, com exceção da terapia anti-Her2 para tumores Her2-positivos. O tratamento local inclui a remoção cirúrgica das metástases isoladas, ablação por radiofrequência e radioterapia. As taxas de respostas estão geralmente na faixa de 20% a 35%, porém respostas prolongadas são encontradas ocasionalmente.

Direções futuras

Anticorpos direcionados a alvos moleculares recentemente identificados estão sendo avaliados e podem melhorar o controle local e regional, bem como a sobrevida quando administrados em combinação com outras terapias. As vacinas terapêuticas podem melhorar os resultados em carcinoma nasofaríngeo por VEB e no HPVCO, e vacinas preventivas em adolescentes podem prevenir a doença maligna, mais tarde. Novos inibidores do bloqueio de pontos de controle imunológico parecem estar se mostrando promissores em cânceres de cabeça e pescoço de etiologia viral e ambiental.

Prognóstico

O prognóstico para pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (Tabela 190-1) está diretamente relacionado com a presença do HPV, com o estágio e com a condição de desempenho do paciente. O risco para recidivas diminui drasticamente 3 anos após o tratamento definitivo, e a sobrevida e possível cura podem ser definidas após 5 anos. O estado da infecção por HPV[9] e o estágio N (nodal) são os indicadores de provável recorrência mais importantes, com o estágio T (tumor) e histórico de tabagismo vindo logo após.[10] Pacientes em estágio I (T1N0) têm uma probabilidade de 90% de controlar o tumor, ao passo que pacientes no estágio II (T2N0) têm mais que 70% a 85% de chance de controle do tumor. O controle do tumor nos pacientes em estágio III (T1-2N1, T3N0-1) é dependente do local, do estado do HPV e do histórico de tabagismo, e varia de 35% a 95%. Os pacientes com estágio IVa e IVb da doença relacionada com o ambiente (T1-3, N2-3, ou T4NX) têm em torno de 20% a 50% de sobrevida câncer-específica em 5 anos, em comparação com 60% a 90% para HPVCO. Sinais de mau prognóstico em pacientes de estágio avançado (IVb) estão relacionados com a doença nodal N3, com a extensão extracapsular e com a invasão de estruturas básicas (sulco da artéria carótida, base do crânio e músculos pterigoides). Pacientes com doença M1 são classificados como estágio IVc. Os pacientes com metástases pulmonares únicas podem ser curados, seja um tumor primário sincrônico ou uma recidiva isolada. Curas de doença metastática causada por HPVCO podem ser observadas após tratamento agressivo. Pacientes com doença recorrente e sem opções curativas têm uma média de sobrevida de 6 a 9 meses.

Metástases a distância ocorrem em cerca de 15% a 20% dos pacientes, mas essa taxa está aumentando em função de o controle local e regional prolongar a sobrevida em pacientes com doença avançada. Os tumores da orofaringe, tonsilas e seios piriformes têm um risco mais alto para metástases. Uma metástase pulmonar sincrônica isolada em um paciente em avaliação inicial ou em acompanhamento pode ser curada em cerca de 20% dos casos.

O câncer de glândula salivar varia em comportamento, dependendo de sua histologia. O adenocarcinoma, o câncer de ducto salivar, o câncer de células escamosas salivares e o câncer mucoepidermoide de alto grau não somente se disseminam para os linfonodos, como também se disseminam rapidamente pela via hematogênica. A presença de metástases em linfonodos sinaliza um alto risco para a existência de metástases distantes. O carcinoma adenoide cístico não envolve, frequentemente, os linfonodos, mas se dissemina ao longo dos nervos. As recorrências regionais ao longo dos nervos craniais estão frequentemente associadas a lesões “saltantes”. O carcinoma adenoide cístico também está associado ao desenvolvimento tardio de metástases pulmonares, mas esses pacientes podem ter uma expectativa de vida prolongada, alcançando mais de 20 anos. O câncer mucoepidermoide de baixo grau e o carcinoma de células acinares têm baixo risco de disseminação distante e podem, mais notavelmente, apresentar recorrência local, caso não sejam completamente removidos.

Referência de Grau A

A1. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84:1198–1205.

A2. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:845–852.

A3. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:498–506.

A4. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol*. 2013;31:2854–2860.

A5. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. 2010;11:21–28.

Referências Gerais

1. Panwar A, Batra R, Lydiatt WM, et al. Human papillomavirus positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: a growing epidemic. *Cancer Treat Rev*. 2014;40:215–219.
2. Garbuglia AR. Human papillomavirus in head and neck cancer. *Cancers (Basel)*. 2014;6:1705–1726.
3. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA*. 2012;307:693–703.
4. D'Souza G, Gross ND, Pai SI, et al. Oral human papillomavirus (HPV) infection in HPV-positive patients with oropharyngeal cancer and their partners. *J Clin Oncol*. 2014;32:2408–2415.
5. Rothenberg SM, Ellisen LW. The molecular pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Invest*. 2012;122:1951–1957.
6. Szyfter K, Wierzbicka M, Hunt JL, et al. Frequent chromosomal aberrations and candidate genes in head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;: [Epub ahead of print].
7. Gregoire V, Jeraj R, Lee JA, et al. Radiotherapy for head and neck tumours in 2012 and beyond: conformal, tailored, and adaptive? *Lancet Oncol*. 2012;13:e292–e300.
8. Schache AG, Liloglou T, Risk JM, et al. Evaluation of human papilloma virus diagnostic testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma: sensitivity, specificity, and prognostic discrimination. *Clin Cancer Res*. 2011;17:6262–6271.
9. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:24–35.
10. Gillison ML, Zhang Q, Jordan R, et al. Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:2102–2111.

No Brasil

Estima-se para o Brasil, no ano de 2016, a ocorrência de 15.490 novos casos de neoplasia de cavidade oral (11.140 em homens e 4.350 em mulheres), com risco estimado de 11,3/100.000 em homens e 4,2/100.000 em mulheres. Para a população masculina a incidência nas regiões Sudeste e Nordeste é maior do que aquela nas regiões Norte e Sul. Dentre os fatores de risco para esta neoplasia podemos destacar etilismo, tabagismo e infecção por HPV (principalmente os tipos 16 e 18). O consumo de frutas e vegetais parece ter um efeito protetor, reduzindo as chances de desenvolver este câncer.

A neoplasia de laringe tem estimativa de 7.350 novos casos em 2016 no Brasil, sendo 6.360 em homens e 990 em mulheres. O risco estimado será de 6,4/100.000 em homens e 0,9/100.000 em mulheres. Assim como a neoplasia de cavidade oral, o câncer de laringe também é mais frequente na população masculina. Observamos maior ocorrência desse tipo de neoplasia nas regiões Nordeste e Sul, onde ocupa a sexta e a sétima posição entre os cânceres mais frequentes, excluídas as neoplasias de pele não melanoma. Os fatores de risco relacionados à neoplasia de laringe são principalmente o álcool e o tabagismo.

Os tumores de cabeça e pescoço têm relação direta com o nível socioeconômico, ocorrendo mais frequentemente em populações desfavorecidas.

Bibliografia

INCA - Estimativa 2016.

http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tabelaestados.asp?UF=BR.

Câncer do pulmão e outras neoplasias pulmonares

Fadlo R. Khuri

Câncer de pulmão broncogênico

Definição

O câncer de pulmão, ou carcinoma broncogênico, é uma neoplasia maligna proliferativa de origem no epitélio respiratório primário. O câncer do pulmão é geralmente dividido em dois grandes grupos histológicos: *câncer de pulmão de não pequenas células* (CPNPC), que responde por aproximadamente 85% de todos os cânceres do pulmão, e o *câncer de pulmão de pequenas células* (CPPC). Existem várias outras neoplasias pulmonares menos comuns, incluindo tumores carcinoides, sarcomas de tecido mole primário, do pulmão, blastomas pulmonares e linfoma.

Epidemiologia

O câncer de pulmão é de longe a principal causa de mortalidade relacionada ao câncer em todo o mundo, com uma estimativa de 1,3 milhão de novos casos diagnosticados anualmente em nível global, sendo responsável por quase 12% de todos os cânceres e por um número estimado de 1,1 milhão de mortes por ano. Entre os homens, o câncer de pulmão é a neoplasia maligna mais comum (taxa de incidência de 35,5 por 100.000), ao passo que, nas mulheres, a incidência de câncer de pulmão (12,1 por 100.000) é ultrapassada apenas pelos cânceres de mama, colo do útero e cólon. A incidência e mortalidade relacionadas com o câncer do pulmão em homens têm diminuído durante as duas últimas décadas nos países ocidentais, mas continuam aumentando no mundo em desenvolvimento; nas mulheres, as mortes por câncer de pulmão estão aumentando na maioria das regiões do mundo. Os aumentos mais dramáticos da incidência e mortalidade por câncer de pulmão são na China, que experimentou um aumento de 465% no número de mortes relacionadas com o câncer do pulmão durante os últimos 30 anos.

Fatores de Risco

O tabagismo é o fator de risco mais comum para o câncer de pulmão, com cerca de 85% dos pacientes com câncer de pulmão apresentando história de tabagismo e aproximadamente 50% sendo ex-fumantes (definido como não fumante por pelo menos 12 meses antes do diagnóstico). O risco de desenvolvimento de câncer de pulmão está correlacionado com o número de cigarros fumados por dia e a duração cumulativa do hábito de fumar. Os pacientes com história de tabagismo de pelo menos 20 a 30 pacotes/ano (definido como um maço de cigarros por dia durante 20 a 30 anos) apresentam um aumento substancial do risco de desenvolvimento de câncer de pulmão. Desde o lançamento do primeiro U.S. Surgeon General's Report on the Hazards of Smoking em 1964, a prevalência do tabagismo tem diminuído consideravelmente nos Estados Unidos, mas continua a aumentar a um ritmo alarmante em países em desenvolvimento e do terceiro mundo. Como resultado, é provável que o número de casos de câncer de pulmão diagnosticados anualmente aumente durante as próximas poucas décadas, e estima-se que a maioria dos casos de câncer de pulmão irá ocorrer fora dos Estados Unidos e da Europa até o ano de 2030. A cessação do tabagismo está associada a uma redução gradual no risco de desenvolvimento de câncer pulmonar, apesar de não chegar àquela observada em um indivíduo que nunca fumou. A exposição passiva ao fumo é outro fator de risco, que contribui para cerca de 1% de todos os casos de câncer de pulmão.

Como apenas cerca de 11% dos fumantes intensos desenvolvem câncer de pulmão, a suscetibilidade genética também parece desempenhar um papel. Os pacientes com história familiar de câncer de pulmão precoce (antes dos 60 anos de idade) têm um risco duas vezes maior para o desenvolvimento da doença. As mulheres parecem estar em maior risco de desenvolvimento de câncer pulmonar, para o mesmo nível de exposição tabágica dos homens, mas as razões por trás disso ainda não estão claras. Nos últimos anos, um número crescente de indivíduos que nunca fumaram tem sido diagnosticado com câncer de pulmão. A etiologia que explica esse fato é pouco clara neste momento. Esses indivíduos são mais propensos a abrigar certas alterações genéticas no tumor, tais como mutações no gene que codifica o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, do inglês, *epidermal growth factor receptor*) e o rearranjo do gene que codifica a quinase do linfoma anaplásico (ALK). A exposição ocupacional ao asbesto apresenta um risco quatro vezes maior de câncer de pulmão, tendo o tabagismo um efeito aditivo sobre o risco. Existe uma latência de várias décadas entre a exposição ao asbesto e o desenvolvimento de câncer pulmonar, e o risco está relacionado com a duração da exposição, bem como com a quantidade e o tipo de fibras de asbesto. A Environmental Protection Agency e a Organização Mundial da Saúde consideram todas as formas de asbesto como sendo cancerígenas; consequentemente, a utilização do asbesto é proibida em quase 50 países.

A exposição ao radônio também tem sido implicada no desenvolvimento de 5% a 8% dos casos de câncer pulmonar.[1] A exposição ao radônio no domicílio, que resulta do decaimento radioativo de urânio, é elevada em certas regiões geográficas. A Environmental Protection Agency recomenda que o nível de radônio em habitações seja inferior a 4 picocuries/litro de ar, e estão disponíveis métodos de reparação simples para reduzir a exposição ao radônio acima desse limite. A exposição à radiação ionizante, sob a forma de radiação terapêutica ou exames radiológicos de diagnóstico frequentes, também está associada a um maior risco de desenvolvimento de câncer do pulmão, assim como, em menor grau, estão as exposições a metais, como o arsênio, o níquel e o crômio, bem como à sílica e à poluição do ar em geral, incluindo combustíveis de biomassa, por exemplo, carvão e fumaça de madeira. Um estudo estimou que o vírus da imunodeficiência humana está associado a um risco aumentado de desenvolvimento de câncer de pulmão com uma razão de risco de 3,6.

Biopatologia

Patologia

O câncer de pulmão é subdividido em CPNPC e CPPC com base no distinto comportamento biológico e resposta à quimioterapia desses dois subconjuntos. O CPNPC compreende o *adenocarcinoma*, o *carcinoma de células escamosas* e os subtipos de *carcinoma de grandes células*. Ao longo de vários anos, foram reconhecidas distintas diferenças entre os vários subtipos histológicos que compreendem o CPNPC, com uma ênfase crescente colocada sobre a identificação do subtipo histológico das amostras diagnósticas.

O adenocarcinoma é agora o subtipo histológico mais comum de câncer de pulmão; indivíduos que nunca fumaram e desenvolvem câncer de pulmão mais frequentemente apresentam adenocarcinoma. A incidência deste vem aumentando de forma gradual, superando o câncer de células escamosas durante as últimas duas décadas, e agora representa quase 50% de todos os casos diagnosticados de câncer de pulmão nos Estados Unidos. O adenocarcinoma tem uma maior predileção para metastização a distância, em comparação com o carcinoma de células escamosas. Em 2011, um novo sistema de classificação para adenocarcinoma de pulmão foi desenvolvido dividindo adenocarcinomas nos tipos pré-invasivo, minimamente invasivo e invasivo.[2] A *hiperplasia adenomatosa atípica* refere-se a uma lesão proliferativa localizada, consistindo em pneumócitos tipo II ou células de Clara atípicos e medindo menos de 5 mm. *Adenocarcinoma in situ* refere-se a lesões menores que 3 cm, que não possuem quaisquer características invasivas. Essa entidade foi anteriormente referida como carcinoma broncoalveolar ou adenocarcinoma não invasivo. Lesões de 3 cm ou menos, com um padrão predominantemente lepídico e com invasão de menos de 5 mm, na sua maior dimensão, são referidos como *adenocarcinomas minimamente invasivos*. O adenocarcinoma *in situ* e o adenocarcinoma minimamente invasivo têm uma taxa de sobrevida em 5 anos de mais de 95%, quando são tratados com ressecção cirúrgica, tornando extremamente importante o estabelecimento de um diagnóstico patológico preciso. O adenocarcinoma invasivo representa quase 90% de todos os casos de adenocarcinoma. Com base nas características predominantes, ele é classificado como lepídico, acinar, papilar, micropapilar ou sólido predominante com a produção de mucina.

A incidência do câncer de pulmão de células escamosas está decrescendo nos Estados Unidos, provavelmente por causa das mudanças dos hábitos tabágicos da população. Os tumores de células escamosas do pulmão são, em geral, de localização central e são quase sempre vistos em pacientes com história significativa de tabagismo. Displasias escamosas e carcinoma espinocelular *in situ* são lesões pré-invasivas que podem evoluir para cânceres invasivos.

Além das características morfológicas, a imuno-histoquímica é importante no estabelecimento do subtipo histológico de CPNPC. Os espécimes de adenocarcinoma normalmente coram positivo para a citoqueratina 7 e o fator de transcrição 1 da tireoide (TTF-1) e são negativos para a citoqueratina 20. A maioria dos tumores de células escamosas apresenta coloração positiva para p40 e p63, membros da família das proteínas p53, enquanto os adenocarcinomas ocasionalmente coram positivo para p63. Com base nesses resultados, um painel de marcadores, incluindo TTF-1, p63 e p40, é frequentemente avaliado em amostras diagnósticas de pacientes com câncer de pulmão, para identificar com precisão o subtipo histológico (Tabela 191-1). O carcinoma de grandes células representa 3% a 4% dos CPNPC e é caracterizado por um elevado índice mitótico, de necrose e características morfológicas de CPNPC. Os tumores de células grandes coram positivamente para os marcadores neuroendócrinos, como a cromogranina A e sinaptofisina. Visto que esse subtipo histológico é muitas vezes difícil de diagnosticar com precisão graças a uma abundância de tecido necrótico e a um deficiente grau de diferenciação, o diagnóstico exige um espécime de tecido adequado. O carcinoma de grandes células é com frequência associado a um curso clínico agressivo e a baixas taxas de sobrevida, mesmo quando encontrado em estágio inicial. O carcinoma de grandes células é fortemente associado a história prévia de tabagismo.

Tabela 191-1

Marcadores histológicos no câncer de pulmão de não pequenas células

	PORCENTAGEM DE CASOS IHC-POSITIVOS ENTRE OS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE CARCINOMA			*VALOR PREDITIVO POSITIVO E NEGATIVO DO PAINEL DE ANTICORPOS*	
	ADENOCARCINOMA (N = 215)	*CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS (N = 123)*	*CARCINOMA DE GRANDES CÉLULAS (N = 22)*	*ADENOCARCINOMA*	*CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS*
p63	7,0	99,2	52		88,9, 99,5
Citoqueratina 5/6	9,8	99,2	68		84,9, 99,5
TTF-1	83,5	3,4	23	97,7, 76,9	
Citoqueratina 7	97,2	23,5	77	88,4, 93,6	
Mucina	43,4	13,4	0		

Modificada de Sterlacci W, Savic S, Schmid T, et al. Tissue-sparing application of the newly proposed IASLC/ATS/ERS classification of adenocarcinoma of the lung shows practical diagnostic and prognostic impact. *Am J Clin Pathol*. 2012;137:946-956.

IHC = imuno-histoquímica; TTF-1 = fator de transcrição 1 da tireoide.

O CPPC é diagnosticado em cerca de 13% dos casos de câncer de pulmão nos Estados Unidos, e sua incidência diminuiu progressivamente durante as últimas três décadas. O CPPC está fortemente associado ao tabagismo e é raro em indivíduos que nunca fumaram. O diagnóstico patológico pode ser um desafio, devido à existência de uma grande quantidade de tecido necrótico, mas é estabelecido por traços característicos, como um elevado grau de mitose e necrose. O percurso diagnóstico do CPPC inclui a imunocoloração para TTF-1, cromogranina, sinaptofisina e CD56. Aproximadamente 15% dos CPPC têm morfologia mista com componentes de CPNPC.

Patologia Molecular

Nos últimos anos, uma série de anormalidades moleculares foi identificada no câncer do pulmão. Muitas representam novos alvos para a terapia, reforçando a lógica de obtenção de tecido tumoral adequado para realizar estudos moleculares como um componente essencial do percurso diagnóstico do câncer de pulmão. Com técnicas genômicas modernas, a maior compreensão das características moleculares que são responsáveis pela heterogeneidade clínica, há muito reconhecida, do câncer de pulmão, está levando a abordagens terapêuticas individualizadas.[3]

Oncogenes

No adenocarcinoma de pulmão, quase dois terços dos pacientes abrigam uma mutação oncogênica que pode, potencialmente, ser alvo de agentes específicos (Fig. 191-1A).[4]As mais comuns são as mutações que envolvem *KRAS*, *EGFR*, *BRAF*, *HER2* e *PIK3CA* e rearranjos de genes envolvendo *ALK*, *RET* e *ROS1*. Mutações do *KRAS* estão presentes em cerca de 25% dos pacientes com adenocarcinoma do pulmão e são normalmente associadas ao tabagismo. Os locais mais comuns de mutação no *KRAS* incluem os códons 12, 13 e 61, resultando em substituições de aminoácidos, que causam atividade prejudicada da GTPase e ativação constitutiva da sinalização RAS. O valor prognóstico da mutação *KRAS* em pacientes com câncer de pulmão é controverso.

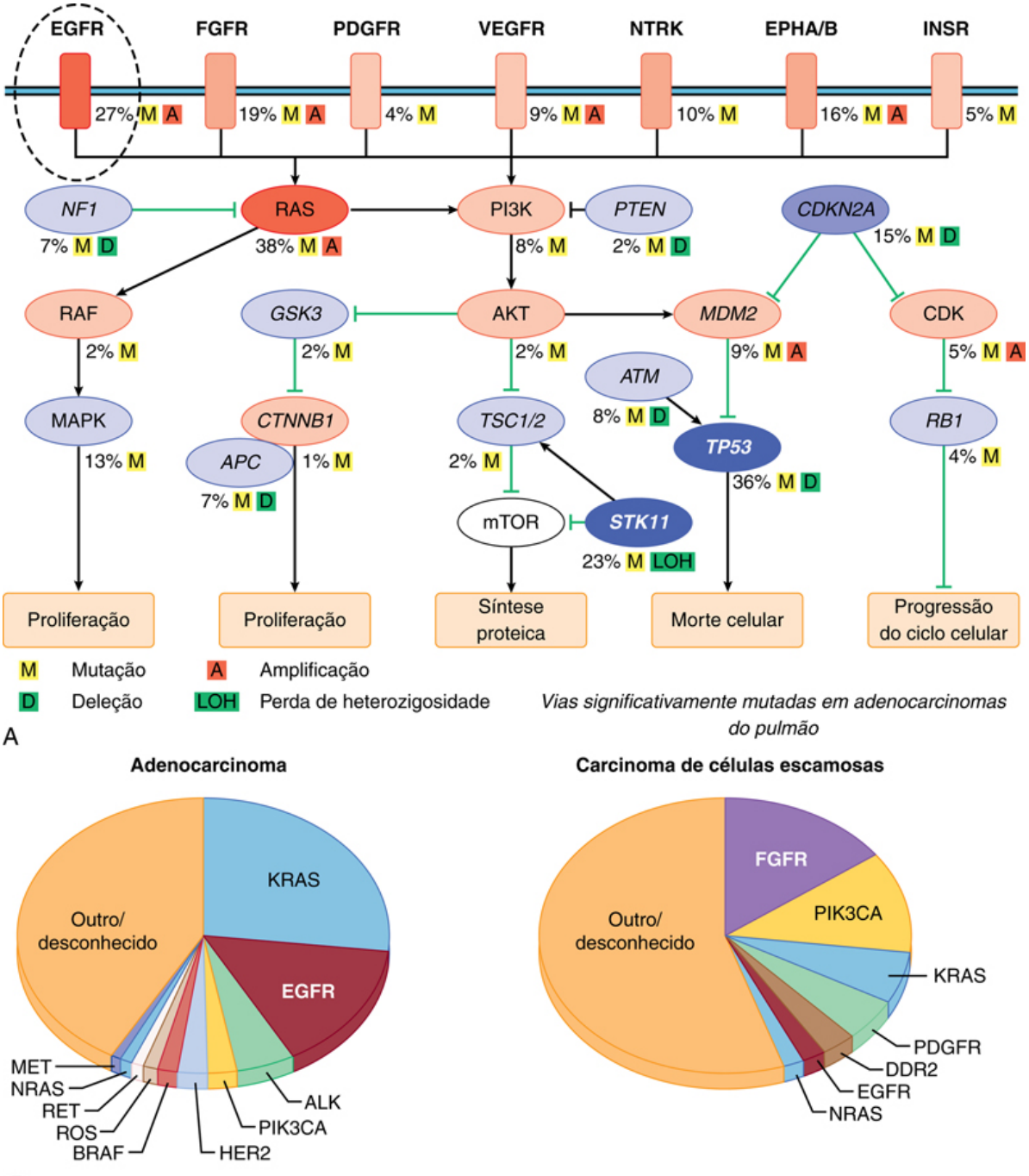

FIGURA 191-1 Redes de sinalização alteradas no câncer de pulmão. **A**, Vias significativamente mutadas, no adenocarcinoma pulmonar. (Modificada de Ding L, Getz G, Wheeler DA, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature*. 2008;455:1069-1075.) **B**, Perfis genéticos por subtipo histológico. (De Lung Cancer Mutation Consortium e modificada de Sequist LV, Heist RS, Shaw AT, et al. Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice. *Ann Oncol*. 2011;22:2616-2624; Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012;30:863-870; Weiss J, Sos ML, Seidel D, et al. Frequent and focal FGFR1 amplification associates with therapeutically tractable FGFR1 dependency in squamous cell lung cancer. *Sci Transl Med*. 2010;2:62ra93; Hammerman PS, Sos ML, Ramos AH, et al. Mutations in the DDR 2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer. *Cancer Discov*. 2011;1:78-89.)

As mutações no *EGFR* são observadas em quase 15% de brancos e quase 40% dos pacientes asiáticos com adenocarcinoma do pulmão. Mutações de deleção no éxon 19 e uma mutação pontual no éxon 21 estão localizadas no domínio de ligação do receptor da tirosina quinase e resultam na ativação constitutiva da via de sinalização, que conduz a proliferação, evasão de apoptose e angiogênese estimulada. Os pacientes com mutações de ativação do *EGFR* podem ter um benefício clínico robusto e duradouro com o tratamento com inibidores da tirosina quinase EGFR (TKIs). No entanto, a maior parte do benefício é limitada no tempo, e no prazo de 12 a 24 meses quase 60% desses pacientes vão desenvolver uma mutação secundária do éxon 20, que confere resistência à terapia com TKI para o EGFR. Essa mutação também pode ser encontrada *de novo* em determinados pacientes com adenocarcinoma de pulmão, juntamente com uma mutação do éxon 19 ou 21, antes da exposição à terapia de TKI para o EGFR. Outro mecanismo comum de resistência adquirida a essa terapia é a amplificação do receptor do fator de crescimento c-Met. Em aproximadamente 5% dos pacientes com adenocarcinoma do pulmão, é observado o rearranjo genético envolvendo o *ALK*. As características clínicas associadas com o rearranjo do gene *ALK* incluem aqueles que nunca fumaram, histologia de adenocarcinoma, características em anel de sinete na avaliação histopatológica e idade mais jovem. O gene de fusão resulta da inversão ou translocação de porções do *echinoderm microtubule-associated protein-4* (*EML4*) com o gene *ALK* e conduz à ativação de sinais a jusante, que podem ser inibidos por inibidores específicos da quinase ALK. O crizotinibe, um inibidor da ALK, induz resposta tumoral objetiva em quase dois terços dos pacientes. O rearranjo do gene *ALK* é detectado por hibridização fluorescente *in situ*, geralmente em conjunto com a imuno-histoquímica. Outras anomalias de fusão envolvendo os genes *RET* e *ROS1* são, cada qual, observadas em 1% de amostras de adenocarcinoma de pulmão. É digno de nota que as mutações do *EGFR* e *KRAS* e rearranjos do gene *ALK* em geral são mutuamente exclusivos. O carcinoma de células escamosas tem um espectro totalmente diferente de anormalidades moleculares (Fig. 191-1B). Estudos recentes do projeto The Cancer Genome Atlas (TCGA) indicam mutações comuns no *p53*, *PTEN*, *PIK3CA*, *KEAP1*, *DDR2* e *RB1*. A amplificação do gene para o *receptor do fator de crescimento de fibroblastos* (FGFR, do inglês, *fibroblast growth factor receptor*) também é observada em 10% a 20% dos cânceres de pulmão de células escamosas. Muitas dessas anormalidades fornecem potenciais oportunidades para terapias direcionadas. A disponibilidade de sequenciamento genômico altamente sofisticado permitiu a elucidação de anormalidades moleculares até então não identificadas, descobrindo novos alvos terapêuticos para o câncer de pulmão. Cada vez mais, o desempenho de testes "multiplex", para uma variedade de marcadores moleculares em simultâneo, utilizando uma quantidade limitada de tecido de tumor, está mudando o paradigma terapêutico do CPNPC. As diretrizes da International Association for the Study of Lung Cancer recomendam testes de rotina para a

mutação do *EGFR* e translocações do *ALK*, em todos os pacientes recém-diagnosticados com adenocarcinoma pulmonar.[5] Para pacientes com tumores com histologia de células escamosas, o teste molecular de rotina ainda não foi recomendado, embora estudos clínicos randomizados usando essa abordagem estejam em decurso. Na ausência de aprovação da U.S. Food and Drug Administration (FDA) de terapias direcionadas molecularmente para câncer de células escamosas, o uso de quimioterapias padrão é recomendado para essa doença no momento.

Genes Supressores de Tumor

A função dos vários genes supressores de tumor é frequentemente perdida no câncer de pulmão, incluindo *p53*, *Rb*, *LKB* e uma série de genes que se encontram no braço curto do cromossomo 3 (*3p*). A mutação ou perda do *p53* correlaciona-se com o tabagismo e foi detectada em algumas lesões pré-neoplásicas do pulmão. Mutações do *p53* são comuns em ambos, CPNPC (~50%) e CPPC (~80%). Mutações do *LKB1* também são comuns no CPNPC. O gene *STK11/LKB1*, que codifica uma *treonina/serina quinase*, regula a polaridade celular e funciona como um supressor de tumores. Uma das primeiras anormalidades genéticas em câncer de pulmão ocorre durante a deleção de material genético no cromossomo 3p (p14-p23). A deleção ocorre em aproximadamente 50% de CPNPC e 90% dos pacientes com CPPC. O gene *FHIT* (do inglês, *fragile histidine triad*) (3p14.2), que é anormal em muitos cânceres de pulmão, pode funcionar como um gene supressor de tumores, limitando o crescimento do tumor e intensificando a apoptose. A proteína Rb não é expressa em 90% dos CPPC por causa de mutação ou deleção. No CPNPC, a Rb é normalmente expressa, mas quando é fosforilada, pode ocorrer divisão celular descontrolada.

Epigenética

A epigenética refere-se a uma mudança hereditária na expressão do gene, mas não envolve alteração na sequência de DNA. As modificações epigenéticas, que envolvem mudanças na metilação do DNA, são comuns no câncer de pulmão e incluem hipometilação, desregulação da DNA metiltransferase I e hipermetilação. Os genes que estão metilados no CPNPC incluem o *p16*, *RARB*, *RASSFIA*, *MGMT* (metilguanina-metiltransferase) e proteína quinase associada a morte (DAP-kinase, do inglês, *death-associated protein kinase*). A hipermetilação no câncer de pulmão pode, com frequência, silenciar genes supressores de tumor, promovendo assim o crescimento celular desregulado. O silenciamento de genes supressores tumorais nos linfonodos histologicamente normais, em pacientes com CPNPC ressecável, está associado a uma maior probabilidade de recidiva da doença.

Manifestações clínicas

Os cânceres de pulmão crescem a partir de uma única célula anormal, ou um pequeno grupo de células anormais, para desenvolver-se em grandes massas macroscópicas que podem possuir vários centímetros de diâmetro. A maioria dos cânceres de pulmão origina-se a partir do epitélio brônquico e é denominada carcinoma. Cânceres pulmonares primários não carcinomas são menos comuns e incluem carcinoide, blastomas pulmonares (mais comuns em pacientes mais jovens) e sarcomas. O câncer pulmonar inicial frequentemente se manifesta como nódulos pulmonares, definidos como uma "opacidade arredondada, bem ou mal definida, medindo até 3 cm de diâmetro" (ver Fig. 191-2 para a avaliação de um paciente com nódulo pulmonar solitário). Os tecidos pulmonares anormais variam em grau histológico de células levemente atípicas até cânceres agressivos. Lesões, tais como hiperplasia adenomatosa atípica, são consideradas lesões pré-invasivas, com um contínuo de atipia celular até adenocarcinoma (Fig. 191-3).

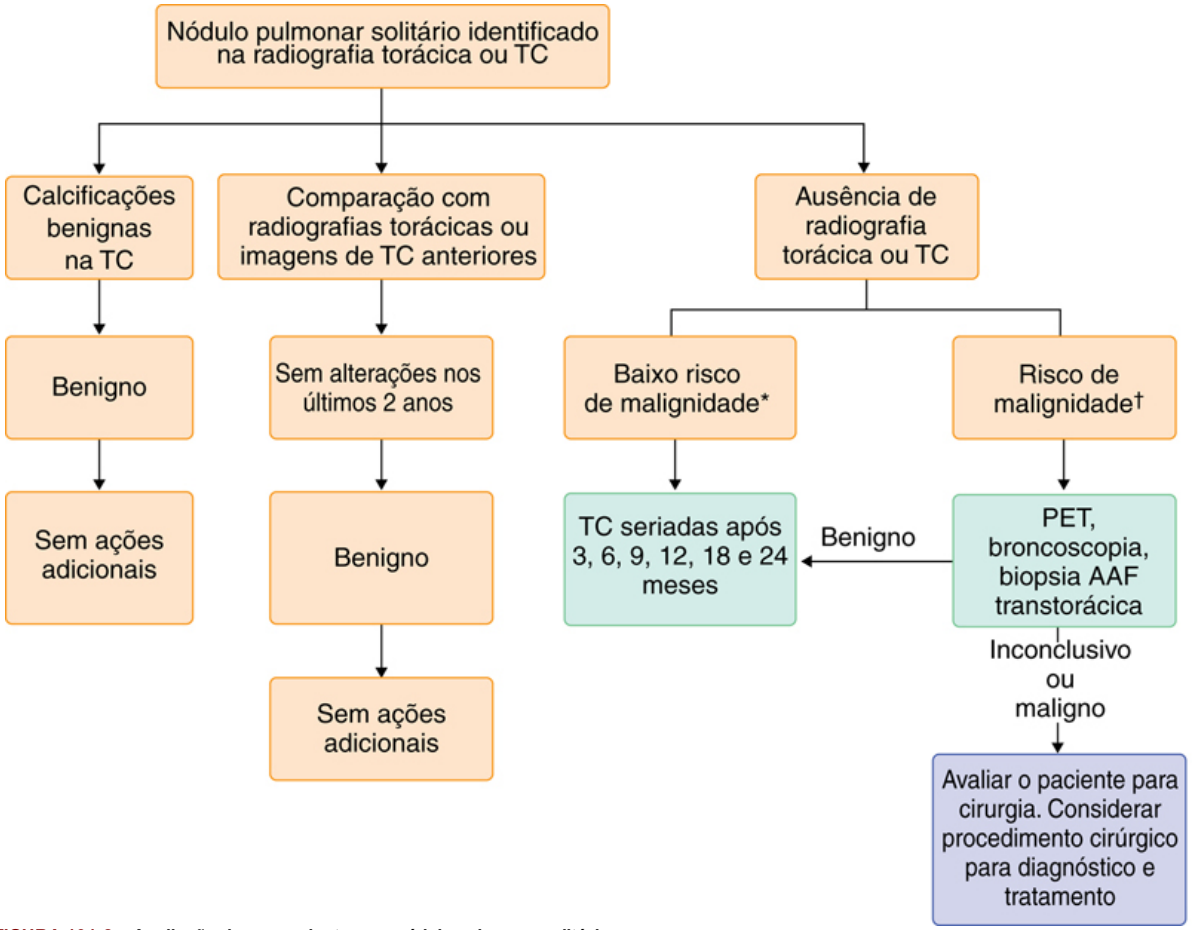

FIGURA 191-2 Avaliação de um paciente com nódulo pulmonar solitário.
*Paciente com uma história mínima ou ausente de tabagismo e outros fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de câncer de pulmão e um nódulo de 8 mm ou menor.† Paciente com história de tabagismo e outros fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de pulmão e um nódulo de 8 mm ou maior. AAF = aspiração por agulha fina; PET = tomografia por emissão de pósitrons; TC = tomografia computadorizada.

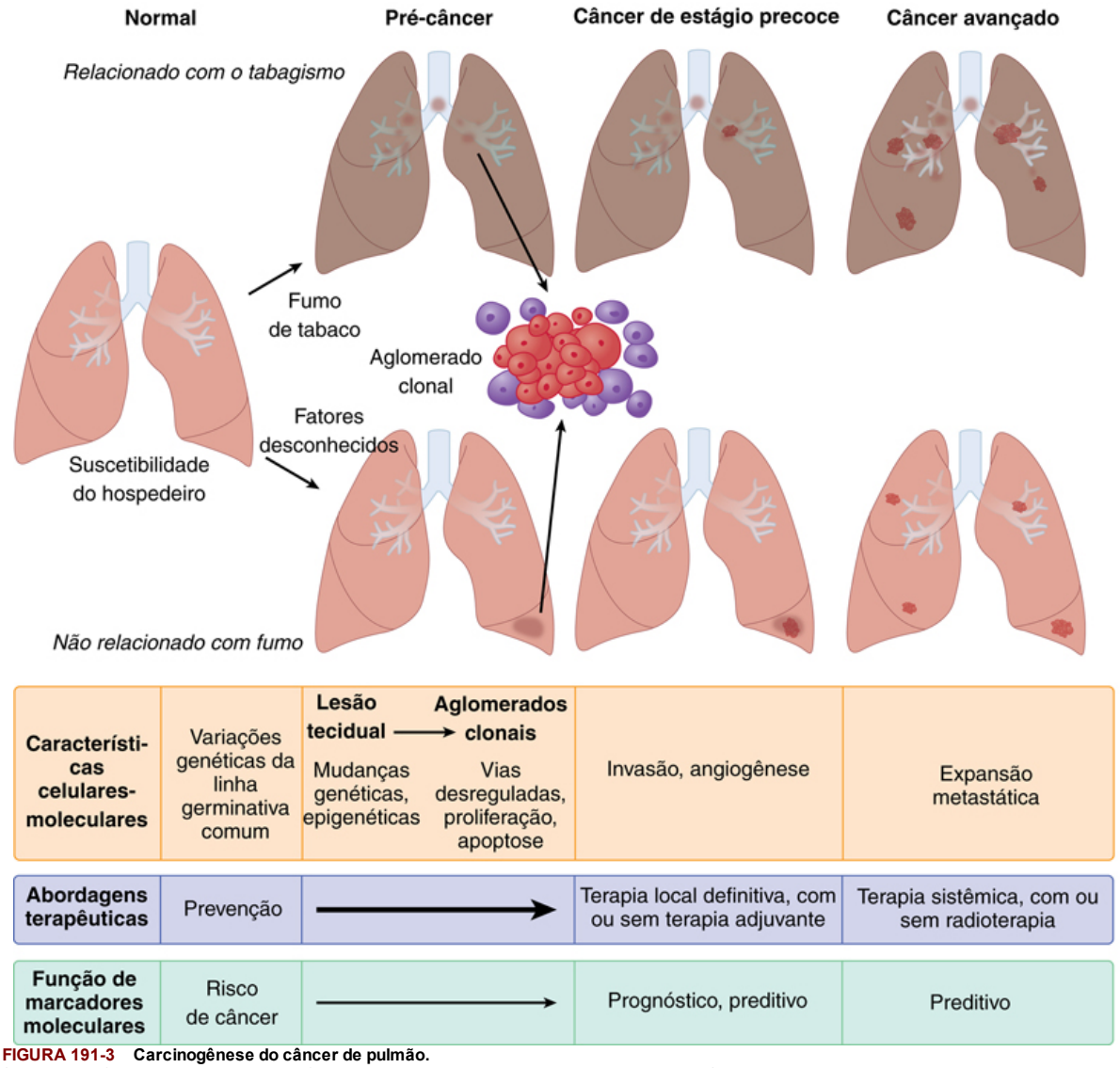

FIGURA 191-3 **Carcinogênese do câncer de pulmão.**
(De Herbst RS, Heymach JV, Lippmann SM. Lung cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1367-1380.)

Atualmente, apenas 15% dos pacientes com câncer de pulmão são assintomáticos quando diagnosticados. O diagnóstico nesses pacientes é muitas vezes feito incidentalmente na radiografia torácica obtida por outras razões (p. ex., um estudo pré-operatório). A abordagem de suspeitas de câncer de pulmão depende de a probabilidade de a lesão em questão ser maligna ou do estágio da doença na apresentação (Fig. 191-2). Os nódulos pulmonares resultam com frequência de uma infecção atual ou anterior, embora possam ser a manifestação precoce de câncer. Os resultados do National Lung Screening Trial (NLST) mostraram que, de todos os nódulos detectados, mais de 95% eram falso-positivos e eram não cancerosos. No entanto, a maioria dos pacientes apresenta sintomas e sinais que são (1) causados pela lesão pulmonar em si — estes incluem o crescimento local do tumor, invasão e obstrução; (2) disseminação tumoral intratorácica regional para os nódulos linfáticos e estruturas adjacentes; (3) disseminação extratorácica distante da doença; ou (4) síndromes paraneoplásicas. Os sintomas comuns de apresentação do câncer de pulmão incluem: tosse, dispneia, dor, hemoptises e perda de peso; a anorexia ocorre em cerca de 30% dos pacientes, a fadiga em um terço dos pacientes e a anemia e febre em 10% a 20% dos pacientes. Mais de 80% dos pacientes inicialmente têm três ou mais sinais ou sintomas, como resultado do câncer de pulmão. Uma vez que a maioria dos pacientes com câncer de pulmão tem outras doenças cardiopulmonares relacionadas com o tabaco, como enfisema/doença pulmonar obstrutiva crônica, doença isquêmica cardíaca e outras, esses sintomas que frequentemente se sobrepõem resultam no atraso do diagnóstico da doença maligna subjacente. Os sintomas também podem resultar da invasão local ou metástase do tumor, como cefaleias, dor óssea, obstrução das vias respiratórias, tosse e hemoptise. Síndromes paraneoplásicas associadas ao câncer de pulmão incluem a síndrome de secreção do hormônio antidiurético inapropriado (Cap. 116), hipercalcemia (Cap. 245), osteoartropatia hipertrófica pulmonar (Cap. 275 e Fig. 275-1), síndrome miastênica de Eaton-Lambert (Cap. 422) e síndrome de Cushing (Caps. 179 e 227). A hipercalcemia é comum em histologia de células escamosas, enquanto a síndrome de secreção do hormônio antidiurético inapropriado, síndrome miastênica de Eaton-Lambert e síndrome de Cushing são mais comumente associadas a CPPC.

Diagnóstico

Com o advento da tomografia computadorizada (TC) de rastreio, prevê-se que um maior subgrupo de pacientes com câncer de pulmão será diagnosticado antes do início dos sintomas.[6] Em pacientes com achados clínicos ou radiográficos sugestivos de câncer de pulmão, os *scans* tomográficos de tórax e abdome são indicados para determinar a localização do tumor primário, envolvimento dos gânglios linfáticos do mediastino (Fig. 191-4) e disseminação para outros locais anatômicos.

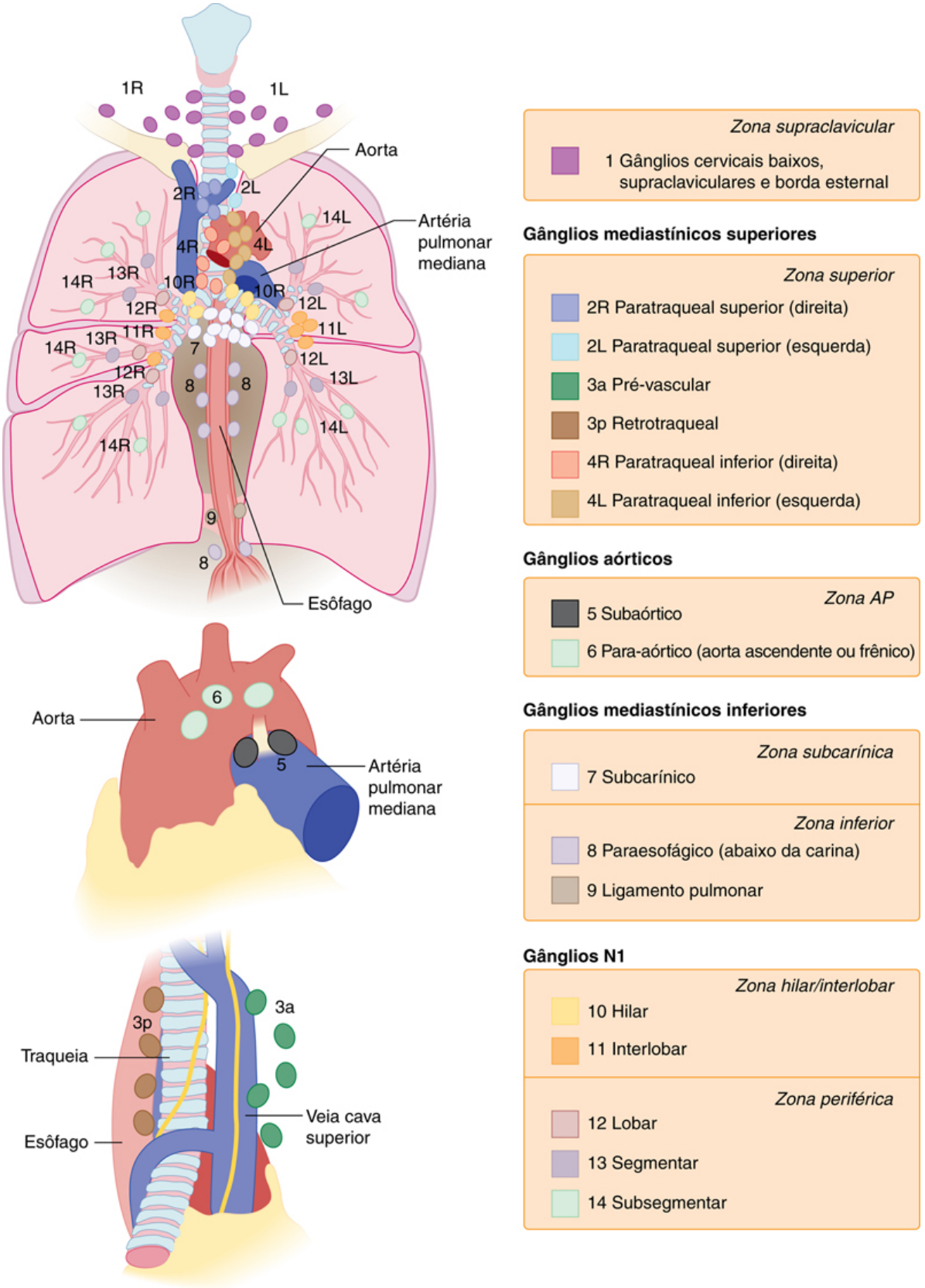

FIGURA 191-4 Mapa de linfonodos de acordo com a International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC).
Está incluído o agrupamento proposto de cadeias de linfonodos em "zonas" para fins de análise de prognóstico. (De Rusch VW, Asamura H, Watanabe H. T he IASCL lung cancer staging project. A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4:568-577.)

Procedimentos Diagnósticos

Uma precisa caracterização diagnóstica dos cânceres de pulmão é essencial, uma vez que a presença ou ausência de metástases nodais mediastinais é crucial na determinação do prognóstico, avaliação da ressecabilidade e seleção da estratégia de tratamento adequado para o câncer de pulmão primário. A identificação de linfonodos aumentados pela TC ou tomografia de emissão de pósitrons (PET, do inglês, *positron emission tomography*) necessita de confirmação histológica. É discutível se todos os pacientes necessitam de estadiamento mediastinal invasivo antes da ressecção cirúrgica ou outra modalidade de tratamento local, como a radiocirurgia estereotáxica (RCE) do corpo. Apenas 5% a 15% dos pacientes com tumores T1 periféricos com um mediastino negativo em TC ou PET têm metástases nodais mediastínicas.

Procedimentos Diagnósticos Invasivos

Foram estabelecidos avanços importantes no diagnóstico cirúrgico, o qual foi melhorado nos últimos anos. A punção aspirativa transbrônquica (TBNA, do inglês, *transbronchial needle aspiration*) permite o estadiamento do mediastino durante broncoscopia diagnóstica. A sensibilidade da TBNA depende do tamanho e da

localização dos linfonodos e do tamanho da agulha, sendo mais adequada para linfonodos grandes e clinicamente positivos. A análise citopatológica local aumenta a probabilidade de obtenção de um diagnóstico maligno. A tecnologia de ultrassonografia de matriz linear, combinada com a TBNA, permite a aspiração por agulha fina (AAF) endobrônquica por ultrassom (EBUS, do inglês, *endobronchial ultrasound fine needle aspiration*), de linfonodos mediastinais e hilares. A EBUS-AAF é superior, em desempenho, à TBNA, com uma sensibilidade global de aproximadamente 90%. Entre as doenças que também estão associadas a linfonodos aumentados e metabolicamente ativos estão a sarcoidose, tuberculose e várias causas infecciosas, geralmente de natureza fúngica, atípica ou viral (histoplasmose, tuberculose e coccidioidomicose entre os diagnósticos diferenciais), tornando obrigatória a obtenção de tecido nodal.

A ultrassonografia endoscópica esofágica (USE), ou USE-AAF, permite a amostragem do ligamento pulmonar inferior e de linfonodos periesofágicos e cadeias subcarinais (9, 8 e 7). As cadeias 2 e 4 são difíceis de obter. A combinação de EBUS-AAF e USE-AAF pode exceder os 90% de rendimento na obtenção de um tecido diagnóstico de câncer do pulmão quando este está presente.

A mediastinoscopia envolve a avaliação cirúrgica dos gânglios linfáticos do mediastino para a determinação do envolvimento tumoral. A mediastinoscopia cervical é o padrão e permite a amostragem ou a remoção das cadeias de linfonodos 2, 4, 7 e, muitas vezes, 10. A taxa de complicação é de 2%, apresentando poucas complicações com risco de morte. Com a mediastinoscopia por vídeo, a sensibilidade e especificidade são superiores a 97%.

Uma mediastinotomia anterior (procedimento de Chamberlain) fornece acesso às cadeias 5 e 6 (janela aórtica e aortopulmonar), geralmente não acessíveis com mediastinoscopia cervical. Isto é realizado através de uma incisão no segundo ou terceiro espaço intercostal esquerdo ou através da excisão da segunda cartilagem costal.

A biópsia é necessária para estabelecer o diagnóstico e, nos últimos anos, para realizar estudos moleculares que podem orientar a terapia adicional. O local mais acessível, com o método menos invasivo, é a abordagem preferida para a obtenção de tecido para diagnóstico. Enquanto um procedimento de AAF é muitas vezes suficiente para estabelecer o diagnóstico, e pode ser realizado por uma abordagem transtorácica ou por broncoscopia, o rendimento é com frequência inadequado para conduzir estudos moleculares. Portanto, é recomendada uma biópsia por pinça "saca-bocados" para obter tecido suficiente, em pacientes com suspeita de câncer de pulmão. Para pacientes que se apresentam com derrame pleural ou pericárdico, a aspiração transtorácica de fluido é suficiente para o diagnóstico e o estadiamento. Blocos de células obtidos a partir do fluido podem ser utilizados para conduzir estudos moleculares, embora a taxa de sucesso dependa do número de células cancerosas viáveis na amostra. O rendimento diagnóstico de líquido pleural, em pacientes com derrame maligno, é de aproximadamente 50% a 70%. Nos casos em que a repetida aspiração de líquido pleural é não diagnóstica, um procedimento de videotoracoscopia pode ser necessário para estabelecer o diagnóstico. Para pacientes com tumores pulmonares localizados que são sugestivos de câncer, é razoável prosseguir com a ressecção cirúrgica, sem uma biópsia de diagnóstico, se todas as outras causas potenciais forem excluídas.

Com o recente uso de terapias molecularmente direcionadas, a compreensão dos mecanismos de resistência é um determinante importante das terapias subsequentes. Portanto, recomenda-se obter amostras de biópsias do tumor adicionais, em vários pontos no tempo, durante o curso do tratamento.

Diagnóstico Imaginológico

Em conjunto com procedimentos padrão de imagem do tórax, locais adicionais da doença podem requerer avaliação com base nas queixas de apresentação. Os locais mais comuns de metástases do câncer de pulmão incluem pulmão contralateral, fígado, glândula suprarrenal, osso e cérebro. A imaginologia do cérebro é recomendada para pesquisar por metástases em pacientes com sintomas e sinais sugestivos, ou naqueles com adenocarcinoma pulmonar maior que 3 cm e evidência de envolvimento ganglionar mediastínico. Tanto a ressonância magnética (RM) quanto a TC com realce de contraste são, aceitáveis para avaliar metástase cerebral, embora a RM seja preferida pela sua sensibilidade superior. Estudo ósseo com radionuclídeos está indicado em pacientes com dor óssea ou uma elevação inexplicável no nível de fosfatase alcalina.

A PET com [^{18}F]fluorodesoxiglicose (FDG) é incluída como parte do estadiamento em pacientes com câncer de pulmão localizado; no entanto, o uso de FDG-PET para avaliar a resposta à terapia anticâncer e na vigilância após a terapia curativa é controverso, e neste momento não é recomendado. A RM de tórax pode ser útil na determinação de invasão de estruturas circundantes, como o plexo braquial, em pacientes com tumores envolvendo o sulco superior do pulmão, mas a sua utilização em estadiamento é geralmente restrita às opções do pré-operatório.

Nódulo Pulmonar Solitário

A abordagem de nódulos pulmonares difere em relação a serem sólidos (atenuação de tecidos moles) ou subsólidos (atenuação menor do que partes moles sem obscurecer a arquitetura pulmonar subjacente, na TC). Para nódulos maiores, as características da TC sugestivas de malignidade incluem margens irregulares, espiculação, invasão de estruturas adjacentes, linfadenopatia e metástases a distância. Nódulos pulmonares isolados assintomáticos com menos de 3 cm de diâmetro, o "nódulo solitário", com arquitetura de pulmão normal circundante, são encontrados acidentalmente em até 0,2% das radiografias de tórax; 10% a 70% são malignos. O potencial para essas lesões serem malignas aumenta com a idade do paciente, tamanho do nódulo (<4 mm *versus* >8 mm), taxa de crescimento, história de tabagismo e alterações de tamanho em comparação com os estudos de imagens anteriores. A PET pode ser útil para definir nódulos mediastínicos anormais nesses pacientes. Um nódulo pulmonar que não mudou de tamanho no espaço de mais de 2 anos é provavelmente benigno. Para lesões maiores que 8 mm, são apropriadas TCs de alta resolução em série. Nódulos suspeitos devem ser submetidos a biópsia (Fig. 191-2).

Estadiamento

O estágio é o determinante mais importante do prognóstico em pacientes com câncer de pulmão. A sétima edição do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) *Cancer Staging Manual* está atualmente em uso (Tabela 191-2). Esse sistema de estadiamento utiliza novos descritores T e M para determinar o estágio do câncer de pulmão com base no perfil TNM (tumor, nódulo e metástase) do paciente. Descritores T individuais são definidos em função do tamanho do tumor de menos de 2, 2 a 3, 3 a 5, 5 a 7 e mais de 7 cm. No sistema anterior, os tumores foram classificados com base no tamanho inferior ou superior a 3 cm. Atualmente, nódulos satélites no mesmo lobo que o tumor primário são classificados como T3, e nódulos em outro lobo do pulmão ipsolateral, como T4. Derrame pleural ou pericárdico maligno constitui doença M1. Presença de metástases dentro do tórax constitui M1a e doença extratorácica é classificada como M1b, porque os pacientes com doença M1a têm um prognóstico um pouco melhor do que aqueles com M1b. Os descritores nodais não foram alterados do sistema anterior.

Tabela 191-2

Tratamento proposto pela american joint committee cancer (ajcc) de acordo com o estágio

	T	N	M	MEDICAMENTE APTO	MEDICAMENTE NÃO APTO
Estágio IA	1	0	0	Cirurgia	RCE
Estágio IB	2	0	0	Cirurgia com quimioterapia adjuvante se T ≥4 cm	RCE e quimioterapia na progressão
Estágio IIA/B	1-2	1	0	Cirurgia com quimiorradiação adjuvante simultânea	Irradiação torácica mais quimioterapia
Estágio IIIA	X-3	2	0		Quimioterapia simultânea ou sequêncial
	4	X	0		
Estágio IIIB	X-4	3	0	Quimiorradiação simultânea	
Estágio IVA	X	X	1a	Quimioterapia (se mutação do *EGFR*, tratar com TKI de EGFR)	
Estágio IVB	X	X	1b	Quimioterapia (se mutação do *EGFR*, tratar com TKI de EGFR); irradiação para paliação	

(De AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2018.)

T = tumor; N = gânglio; M = metástase; RCE = radiocirurgia estereotáxica do corpo; EGFR = receptor do fator de crescimento epidérmico; TKI = inibidor da tirosina quinase.

O sistema TNM é também agora recomendado para o CPPC, dada a sua capacidade para determinar o prognóstico de modo mais preciso. O CPPC foi anteriormente classificado como em estágio limitado ou extenso, com base na capacidade de administrar radioterapia ao tumor por uma única porta. As diretrizes de tratamento para CPPC localizado não foram afetadas.

Tratamento

Câncer de pulmão de não pequenas células

Cirurgia

O tratamento cirúrgico desempenha o papel principal no tratamento de pacientes em estágio I, estágio II e estágio III selecionado de CPNPC. No entanto, quase 40% dos pacientes com câncer de pulmão em estágio inicial não são candidatos para cirurgia por causa de comorbidades limitantes. Os parâmetros normalmente utilizados para exclusão cirúrgica incluem funções pulmonares com volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) basal inferior a 40% do normal, VEF_1 previsto no pós-operatório inferior a 30% e capacidade de difusão gravemente limitada. Tais pacientes são referidos como medicamente inoperáveis, apesar da presença de doença localizada, e podem ser candidatos a radiocirurgia estereotáxica do corpo, como discutido adiante.

O primeiro passo na abordagem do câncer de pulmão localizado é o estadiamento dos linfonodos do mediastino. Para os tumores periféricos que não estão associados a adenopatia mediastinal e não têm captação de FDG nos gânglios, muitos cirurgiões defendem prosseguir com a ressecção cirúrgica e obtenção de amostras de nódulos mediastínicos no intraoperatório. No entanto, para os pacientes com nódulos que são positivos na PET, a amostragem é fortemente recomendada antes da cirurgia. A taxa de falso-positivos para a PET no mediastino, em pacientes com câncer de pulmão localizado, é de aproximadamente 20%. A probabilidade de envolvimento ganglionar em pacientes com PET negativa é de aproximadamente 5% a 15%.

A lobectomia é o procedimento cirúrgico padrão para pacientes com câncer de pulmão localizado que são medicamente aptos.[7] Se a ressecção anatômica não pode ser conseguida com lobectomia, pode ser necessária a bilobectomia ou pneumectomia. A ressecção em "manga" refere-se à remoção do tumor, juntamente com o brônquio e anastomose das restantes extremidades da árvore brônquica. A ressecção cirúrgica pode ser conseguida através da realização de uma toracotomia aberta ou por cirurgia torácica videoassistida (VATS, do inglês, *video-assisted thoracic surgery*). A VATS está ganhando uso mais amplo por causa da menor morbidade, mais rápida recuperação cirúrgica e melhor capacidade de administrar terapia sistêmica pós-operatória. A capacidade de atingir uma ressecção R0 é fundamental, e a cirurgia não deve ser tentada caso isso não seja considerado viável durante a avaliação pré-operatória. Para pacientes com margens cirúrgicas positivas, nova ressecção deve ser tentada sempre que for viável. Caso não seja possível, deve ser administrada radioterapia pós-operatória. A ressecção robótica de cânceres de pulmão, incluindo lobectomia robótica e pneumonectomia, aumentou mas não é tão amplamente utilizada como a VATS.

As ressecções sublobares não são recomendadas devido ao maior risco de recorrência local. Uma exceção a essa regra é para pacientes com tumores periféricos menores que 2 cm, nos quais os estudos têm demonstrado excelentes resultados. Um estudo em andamento está comparando a ressecção sublobar à lobectomia padrão e provavelmente irá fornecer respostas definitivas para essa importante questão.

Uma comparação randomizada de dissecção de linfonodos do mediastino com a amostragem nodal demonstrou resultados comparáveis para pacientes com CPNPC. Outro estudo comparou a ressecção sublobar seguida da colocação de braquiterapia com ^{125}I, no berço do tumor, com a cirurgia isolada, em pacientes que não são candidatos à lobectomia padrão. Não houve diferença na sobrevida global entre os dois grupos, e assim a abordagem de braquiterapia não é recomendada. Tumores envolvendo o sulco superior são manejados com quimiorradioterapia pré-operatória para melhorar a ressecção do tumor e ganhar o controle local e a distância, do tumor. A decisão de realizar cirurgia nesses tumores anatomicamente difíceis depende da extensão da invasão local, do envolvimento do plexo braquial e do envolvimento de gânglios linfáticos do mediastino.

O papel da cirurgia na conduta de CPNPC em estágio III, com envolvimento ganglionar mediastínico, permanece controverso. A cirurgia isoladamente está associada a um resultado fraco. Em um estudo randomizado, pacientes com doença N2 que foram submetidos a quimiorradioterapia seguida de cirurgia não tiveram melhora da sobrevida em comparação com quimiorradioterapia isolada e apresentaram uma taxa inaceitavelmente elevada (quase 30%) de mortalidade pós-operatória. Portanto, a terapia trimodal não é recomendada para pacientes que necessitam de pneumonectomia. Para pacientes com doença N2 em múltiplas cadeias ou doença ganglionar volumosa, a ressecção cirúrgica não é recomendada. O *clearance* de nós do mediastino após a terapia de indução pode ser o mais importante preditor do benefício de ressecção cirúrgica, que exige reestadiamento do mediastino após a terapia de indução se a cirurgia for contemplada.

O papel da cirurgia em pacientes com doença oligometastática pode ser considerado em certas situações. A ressecção cirúrgica de ambos, o tumor primário e uma metástase cerebral solitária, resultou em taxas de sobrevida em 5 anos de aproximadamente 20%. Há também dados limitados com doença oligometastática para as glândulas suprarrenais, mas abordagens semelhantes com metástase solitária em outros locais distantes não são recomendadas. Essa abordagem não pode ser recomendada para pacientes com envolvimento ganglionar mediastinal.

Radioterapia

A radioterapia é uma parte importante da terapia multimodal para o CPNPC. Ela desempenha um papel importante na terapia curativa para a doença em estágio III, tratamento paliativo da doença em estágio IV e foi testada com sucesso em pacientes com doença em estágio I clinicamente irressecável. Melhorias significativas na administração de terapia por radiação nas últimas duas décadas permitem o uso de campo de radiação menor, reduzindo a exposição do tecido normal à radiação e facilitando o tratamento mais eficaz do tumor. Técnicas de propagação respiratória permitem a irradiação do tumor, independentemente da fase da respiração. A RCE envolve o fornecimento de doses elevadas de radiação para um volume de tumor limitado após localização estereotáxica.

CPNPC Estágio I e Estágio II

A RCE[8] surgiu como uma opção de tratamento eficaz para pacientes com tumores T1 e T2 que apresentam gânglios negativos, mas são medicamente inoperáveis devido a doenças comórbidas. Em um estudo, a aplicação de RCE em três a cinco frações resultou em quase 90% de taxa de controle local, sugerindo estudos de RCE em pacientes medicamente aptos e em combinação com a terapia sistêmica para CPNPC em estágio inicial. A RCE tem demonstrado eficácia considerável em tumores periféricos; estão em curso estudos para examinar a sua utilização em tumores localizados centralmente.

A radioterapia é indicada para pacientes com margens cirúrgicas positivas após a cirurgia, para CPNPC em estágio inicial, mas não para aqueles com margens cirúrgicas negativas. Uma metanálise relatou um efeito prejudicial para os pacientes tratados com radioterapia pós-operatória, especialmente aqueles com doença N0 e N1. Os pacientes com nódulos do mediastino envolvidos (ou doença N2) demonstraram sobrevida favorável com radioterapia. Isso também foi observado nos dados da U.S. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER). Entretanto, está decorrendo na Europa um estudo prospectivo para comparar a radioterapia pós-operatória com a observação em pacientes com doença N2 cirurgicamente ressecada.

CPNPC Estágio III

Enquanto a cirurgia é apropriada para pacientes com doença T3N1, a administração de radioterapia leva a melhores resultados para os pacientes com envolvimento dos linfonodos do mediastino. Um subgrupo de pacientes com doença N2 pode se beneficiar de terapia multimodal envolvendo quimiorradioterapia neoadjuvante seguida de ressecção cirúrgica, incluindo pacientes em estágio IIIA com envolvimento de uma única cadeia ou envolvimento microscópico de linfonodos e doença passível de ressecção com lobectomia ou bilobectomia. A radiação pré-operatória consiste em 45 Gy uma vez por dia, e foi testada uma dose de 60 Gy com resultados de segurança aceitáveis.

Para pacientes com doença em estágio III que não são apropriados para ressecção cirúrgica, a radioterapia torácica a uma dose de 60 a 66 Gy em frações de uma vez por dia com quimioterapia concomitante (em vez de sequencial) é o tratamento recomendado.[A1] Essa categoria inclui pacientes com volumosa doença mediastínica, envolvimento dos gânglios supraclaviculares ou contralaterais (N3) e invasão direta de grandes estruturas, como as vértebras, a traqueia, grande vaso sanguíneo ou do esôfago, pelo tumor primário (T4). Nessas condições, foi relatada uma taxa de sobrevida em 5 anos de 20% a 25% com quimiorradioterapia. Os principais efeitos adversos incluem esofagite e pneumonite, esta última dependendo da extensão do tecido pulmonar normal e da dose de radiação recebida pelo tecido pulmonar normal. A pneumonite relacionada com a radiação pode ocorrer imediatamente após a radioterapia ou depois de 6 a 9 meses.

Vários esforços para melhorar a quimiorradioterapia padrão foram realizados nas últimas duas décadas. A radioterapia hiperfracionada, com administração de duas ou três frações por dia, tem demonstrado resultados favoráveis com relação ao fracionamento de uma vez por dia, principalmente no carcinoma de células escamosas. No entanto, restrições logísticas têm limitado a adoção dessa abordagem. Estudos de braço único demonstraram o uso de doses mais elevadas de até 74 Gy em frações de uma vez ao dia como sendo uma abordagem promissora. No entanto, estudos randomizados não conseguiram demonstrar benefício no aumento da dose de 70 Gy ou mais nessa população de pacientes. Portanto, 60 a 66 Gy continua sendo a dose de radiação padronizada para o CPNPC em estágio III.

CPNPC Estágio IV

Em pacientes com CPNPC em estágio avançado, a terapia de radiação pode ser eficaz para o tratamento paliativo da compressão da medula espinal, metástase cerebral, obstrução das vias aéreas, hemoptises e dor.

A compressão da medula espinal é uma situação de emergência, e deve ser efetuada avaliação neurocirúrgica para julgar se a cirurgia é aconselhada, o que pode ser o caso quando existe uma grande carga tumoral e uma rápida deterioração das funções motora e sensorial. O tratamento cirúrgico é usado quando o comprometimento neurológico é precoce e o paciente tem a doença sistêmica bem controlada e é seguido por terapia com radiação. A compressão da medula espinal é geralmente tratada com radioterapia externa de 30 Gy e corticosteroides. Para metástases cerebrais, a ressecção da doença oligometastática tem sido associada a melhores resultados. A terapia de radiação em todo o cérebro de 30 a 37,5 Gy administrados em 10 a 15 frações pode ser dada quando estão presentes múltiplas metástases. A radiocirurgia estereotáxica pode ser usada em vez da terapia de radiação em todo o cérebro de pacientes com metástase cerebral de baixo volume, limitada a uma a três lesões, e lesões cerebrais que progridem após terapia com radiação em todo o cérebro. O controle da dor em locais de metástases ósseas, ou o envolvimento da parede torácica, pode ser alcançado por um curto período de radioterapia. A radioterapia paliativa também é administrada com doses de 30 a 45 Gy durante 2 a 3 semanas antes do início da terapia sistêmica, em pacientes com doença sistêmica que se apresentam com hemoptise ou pneumonia pós-obstrutiva.

Terapia Sistêmica

A terapia sistêmica refere-se à utilização de terapia citotóxica ou agentes molecularmente direcionados, ou ambos. Apesar de ter sido inicialmente desenvolvida para pacientes com câncer de pulmão em estágio avançado, a alta propensão para a metástase das células cancerosas do pulmão ampliou o uso da terapia sistêmica para os pacientes nos estágios iniciais da doença. Uma série de agentes citotóxicos eficazes e bem tolerados foi desenvolvida durante as últimas três décadas, os quais são usados para o tratamento de rotina de pacientes com câncer de pulmão. Além disso, muitos agentes direcionados estão sob investigação clínica; seis estão atualmente aprovados para utilização em CPNPC (Tabela 191-3): os TKIs do EGFR erlotinibe, gefitinibe e afatinibe; o anticorpo monoclonal do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês, *vascular endothelial growth factor*), bevacizumabe; e crizotinibe, um inibidor das tirosina quinases MET, ALK e ROS1.

Tabela 191-3

Agentes direcionados na terapia do câncer de pulmão

ALVO MOLECULAR	AGENTES APROVADOS PELA FDA	AGENTE EM INVESTIGAÇÃO
EGFR	Erlotinibe Gefitinibe Afatinibe	Dacomitinibe Cetuximabe
Translocação ALK	Crizotinibe Certinibe	
ROS	Crizotinibe	
VEGF	Bevacizumabe	
B-Raf		Dabrafenibe
HSP90		Ganetespibe

FDA = Food and Drug Administration.

Terapia Sistêmica na Fase Inicial de CPNPC

Mesmo no contexto de cirurgia ótima, os pacientes com CPNPC em estágio inicial permanecem em alto risco de recorrência da doença ou metástases devido à presença de micrometástases, que podem, cada vez mais, ser quantificadas por meio da avaliação das células tumorais em circulação ou do DNA de tumor circulante. Um benefício consistente de 5% a 15% na taxa de sobrevida em 5 anos, observada através de múltiplos ensaios, resultou na adoção de quatro ciclos de regimes combinados de dois fármacos à base de cisplatina adjuvante, como o padrão de cuidados para o CPNPC de estágios II e IIIA. Na doença de estágio IA, no entanto, os benefícios potenciais da quimioterapia são largamente superados pelos riscos, e existe um efeito prejudicial global. Para pacientes com doença estágio IB, análises *post hoc* revelaram que a melhora na sobrevida com a terapia adjuvante foi restrita a pacientes com tumores maiores que 4 cm, mas essa observação ainda não foi validada em estudos prospectivos.

Enquanto a cisplatina-vinorelbina tem sido a combinação mais utilizada em ensaios clínicos de terapia adjuvante, o uso de agentes mais recentes, mais bem tolerados e eficazes no tratamento de CPNPC avançado, como taxanos, gencitabina e pemetrexede, está aumentando. Espera-se que a futura utilização da quimioterapia adjuvante possa ser adaptada a pacientes com alto risco de recorrência, com base em marcadores genômicos ou proteômicos, com células tumorais circulantes ou DNA tumoral circulante entre as ferramentas mais promissoras no presente.[9]

CPNPC Localmente Avançado

Para pacientes com doença em estágio III que não é passível de ressecção cirúrgica, a administração concomitante de quimioterapia com radioterapia tem demonstrado de forma consistente eficácia superior à da terapia sequencial. Ambos os regimes baseados em cisplatina e carboplatina estão associados a significativos resultados de sobrevida, mas não foram comparados nesse contexto. A combinação de cisplatina e etoposídeo permite a administração da dose sistêmica total de quimioterapia com terapia de radiação. O regime de paclitaxel e carboplatina envolve a administração de menores doses "radiossensibilizadoras" dos dois agentes com terapia de radiação, seguido por terapia de consolidação com dois ciclos, em doses regulares. Essa abordagem tem um perfil de tolerabilidade favorável em comparação com os regimes baseados em cisplatina. O uso de quimioterapia de indução ou de consolidação em outras configurações não resultou em melhora da sobrevida. Com a quimiorradioterapia combinada moderna, são alcançadas taxas de cura de cerca de 20% a 25% em CPNPC localmente avançado, sendo a esofagite e a pneumonite as principais toxicidades.

Vários agentes sistêmicos direcionados, incluindo cetuximabe (um anticorpo monoclonal contra o EGFR), bevacizumabe (um anticorpo monoclonal contra VEGF) e inibidores de ALK, estão em avaliação para o tratamento da doença de estágio III. Estudos em andamento continuam a avaliar o papel dos TKIs do EGFR em pacientes com mutações ativadoras do *EGFR* e doença localmente avançada.

CPNPC em Estágio Avançado

Em pacientes com CPNPC em estágio avançado, estudos randomizados têm mostrado que a terapia sistêmica à base de platina melhora a sobrevida global e a qualidade de vida em comparação com cuidados de suporte isolados. O tratamento com cisplatina está associado a náuseas, vômitos, nefrotoxicidade e neurotoxicidade, embora a disponibilidade de agentes antieméticos altamente eficazes tenha melhorado muito a sua tolerabilidade. A carboplatina é uma alternativa mais bem tolerada que a cisplatina e está associada à facilidade de administração em regime ambulatorial. A toxicidade limitante da dose de carboplatina é a trombocitopenia. Regimes de combinação dos dois fármacos têm-se revelado superiores à monoterapia com cisplatina isoladamente, ou de um composto sem platina, levando à adoção da quimioterapia de combinação como o tratamento recomendado de CPNPC avançado.

Uma metanálise de estudos randomizados comparou a eficácia da cisplatina com a carboplatina em estágio avançado de CPNPC e demonstrou sobrevida comparável, mas uma incidência numericamente maior de mortes relacionadas ao tratamento com regimes baseados em cisplatina. Embora regimes com base em cisplatina apresentem uma estreita vantagem de eficácia, têm sido mais adotados os regimes baseados em carboplatina, por causa de seu índice terapêutico favorável.

Em ensaios clínicos randomizados, um certo número de agentes parceiros da platina tem demonstrado eficácia semelhante em CPNPC avançado, incluindo etoposídeo, vimblastina, vindesina, vinorelbina, taxanos, gencitabina, irinotecano e pemetrexede. Com base nos vários estudos randomizados, a escolha do agente de quimioterapia para o tratamento de primeira linha é feita levando-se em consideração a toxicidade, a preferência do paciente, a posologia e o custo. Ensaios recentes, que envolvem cuidados de suporte superiores, mostraram sobrevida média para combinações de cisplatina com docetaxel, gencitabina ou pemetrexede na faixa de 10 a 11 meses. Combinações de três agentes citotóxicos não são recomendadas devido a uma maior carga de toxicidade e falta de benefício adicional significativo.

Em estudos randomizados de pacientes com uma mutação de ativação do *EGFR*, o tratamento com gefitinibe ou erlotinibe tem sido associado a melhorias na sobrevida e qualidade de vida livre de progressão, relativamente à quimioterapia baseada em platina. Isto não se traduz em um benefício na sobrevida, porque a maioria dos pacientes tratados com quimioterapia foi subsequentemente cruzada para receber um inibidor do EGFR na progressão da doença. A importância do

teste molecular antes do início da terapia com inibidor EGFR, como tratamento de primeira linha, é realçada pelos resultados inferiores em pacientes do tipo selvagem tratados com terapia direcionada.[A2] O afatinibe, um TKI do EGFR irreversível, demonstrou recentemente superioridade sobre a quimioterapia em pacientes com uma mutação de ativação do *EGFR*, levando à sua aprovação nesse cenário.

Os estudos iniciais do anticorpo do anti-VEGF, bevacizumabe, para a terapia de primeira linha do CPNPC avançado foram promissores, embora a histologia escamosa tenha sido associada a uma maior incidência de hemoptises com risco de morte. Mais estudos limitados a pacientes com histologia não escamosa demonstraram uma melhoria significativa na sobrevida global e sobrevida livre de progressão com a adição de bevacizumabe à quimioterapia com carboplatina e paclitaxel, levando à aprovação do uso de bevacizumabe pelo FDA nessas situações. Efeitos adversos relevantes incluem hemorragia, hipertensão, proteinúria e neutropenia.

O crizotinibe, o TKI do MET, ALK e ROS1, demonstrou uma taxa de resposta de cerca de 60% e uma taxa de benefício clínico de 90% em pacientes com ALK-positivo no CPNCP em estágio avançado, com uma sobrevida mediana livre de progressão de 10 meses.[A3] Assim, o crizotinibe é aprovado nesse cenário nos Estados Unidos e na Europa. O inibidor da ALK de segunda geração, ceritinibe, é também útil e está aprovado no tratamento de pacientes com CPNCP metastático, ALK-positivo, com progressão da doença ou intolerância ao crizotinibe.[A4]

Papel da Histologia na Escolha da Quimioterapia

Até recentemente, os regimes de quimioterapia eram considerados adequados a todos os subtipos histológicos de CPNPC. Essa noção foi dissipada em um estudo randomizado de fase III, que demonstrou uma maior sobrevida de pacientes com CPNPC de células não escamosas em estágio avançado, tratados com cisplatina-pemetrexede e maior sobrevida para os pacientes com histologia escamosa tratados com cisplatina-gencitabina. Paclitaxel ligado a albumina, em nanoparticulas (nab-paclitaxel), está associado a uma taxa de resposta favorável em pacientes com CPNPC avançado, que é restrita a pacientes com histologia de células escamosas. A base biológica para a atividade terapêutica histologicamente específica desses fármacos não é presentemente conhecida; no entanto, a eficácia variável do pemetrexede e nab-paclitaxel, com base na histologia, deve ser considerada quando a quimioterapia é selecionada para tratamento de primeira linha do CPNPC avançado.

Terapia de Manutenção

No tratamento de primeira linha de CPNPC em estágio avançado, a continuação da combinação, o tratamento com multiplos fármacos citotóxicos além de quatro a seis ciclos, está associada a toxicidades cumulativas, mas a nenhum benefício tangível. Recentemente, a terapia de manutenção com um agente único tem provado ser útil em pacientes que demonstraram um benefício clínico com quatro ciclos de quimioterapia de combinação à base de platina. As estratégias terapêuticas atuais empregam tanto uma abordagem "de troca de manutenção", que utiliza um agente citotóxico alternativo ou direcionado que não tenha sido previamente administrado, quanto a "continuação de manutenção", que envolve a continuação do agente sem platina para além de quatro ciclos.

O pemetrexede é o único agente citotóxico que proporciona uma vantagem de sobrevida como terapia de manutenção em CPNPC avançado. Ele tem demonstrado benefício semelhante em ambas as estratégias de manutenção, quer de continuação quer de troca, em estudos randomizados para pacientes com histologia não escamosa avançada e, assim, foi aprovado para o tratamento de manutenção nos Estados Unidos e na Europa. O TKI de EGFR, erlotinibe, também prolonga a sobrevida quando é utilizado como terapia de manutenção de pacientes que apresentaram doença estável com uma combinação à base de platina durante quatro ciclos, com um maior benefício em pacientes com uma mutação de ativação do *EGFR*. O uso de bevacizumabe como terapia de manutenção tem sido adotado para os pacientes que o recebem como parte do seu regime de tratamento inicial, porque todos os estudos randomizados cruciais realizados com bevacizumabe fizeram uso deste como terapia de manutenção após seis ciclos de tratamento combinado.

Docetaxel, pemetrexede e erlotinibe também são eficazes quando são usados como terapia de resgate para pacientes com CPNPC avançado que sofrem progressão da doença durante ou após quimioterapia baseada em platina. Portanto, os méritos relativos ao uso dos dois últimos agentes como terapia de manutenção, por oposição à utilização após a progressão da doença, tornaram-se controversos. Recomenda-se a discussão cuidadosa com os pacientes com câncer de pulmão não escamoso que responderam à quimioterapia de primeira linha, em relação ao valor da terapia de manutenção *versus* a observação cuidadosa.

Terapia de Resgate

Praticamente todos os pacientes com CPNPC avançado acabarão por apresentar progressão da doença, independentemente do grau de benefício da quimioterapia de primeira linha. A terapia de resgate para esses pacientes proporciona uma modesta, mas real, melhoria na sobrevida. O docetaxel, a uma dose de 75 mg/m^2 a intervalos de 3 semanas, foi o primeiro agente que comprovou, nessa configuração, melhorar a sobrevida em comparação com os melhores cuidados de suporte ou agentes citotóxicos de primeira geração. O pemetrexede tem eficácia como terapia de resgate semelhante à do docetaxel e um perfil de toxicidade mais favorável, mas o seu uso é restrito a pacientes com histologia não escamosa. A terapia direcionada com erlotinibe também demonstrou aumentar a sobrevida e a sobrevida livre de progressão, no contexto de resgate. Em geral, as opções de tratamento de resgate presentemente disponíveis estão associadas a taxas de resposta inferiores a 10%, com uma sobrevida livre de progressão mediana de 3 meses e sobrevida global de 8 meses.

O crizotinibe melhora significativamente a sobrevida livre de progressão e taxa de resposta em comparação com a quimioterapia de resgate, no caso de pacientes cujos tumores exibem um rearranjo do *ALK*. O uso de bevacizumabe como terapia de resgate para CPNPC está atualmente sendo estudado em ensaios clínicos em andamento. Combinações de agentes citotóxicos ou direcionados para terapia de resgate não resultaram em melhora da sobrevida, e estes não são, portanto, recomendados.

Agentes Direcionados Investigacionais

O uso de terapias direcionadas ganhou um impulso considerável nos últimos anos, e muitos agentes direcionados experimentais estão em desenvolvimento pré-clínico e clínico. O dacomitinibe, inibidor irreversível do EGFR, demonstrou perfil de eficácia favorável em comparação com o erlotinibe, em um estudo randomizado de fase II numa população não selecionada de pacientes, e está atualmente sendo avaliado em ensaios de fase III. Vários novos agentes e combinações estão em estudo para a abordagem da resistência a TKIs do EGFR. O cetuximabe, um anticorpo monoclonal contra o EGFR, produz modesta melhoria na sobrevida global quando é combinado com cisplatina e vinorelbina, para tratamento de primeira linha de CPNPC avançado. A identificação de biomarcadores preditivos para selecionar pacientes é necessária para utilizar essa combinação no tratamento de rotina.

LDK378, um inibidor potente da ALK, produziu uma taxa de resposta de 60% em pacientes que desenvolveram progressão da doença durante a terapia com crizotinibe. Outros novos inibidores da ALK também estão em desenvolvimento, para a conduta da resistência ao crizotinibe ou como terapia primária. A proteína de choque térmico 90 (HSP90) desempenha uma função de chaperona crítica para a ALK, e inibidores da HSP90 foram recentemente identificados como possuindo atividade de agente único nesse subgrupo de pacientes.

Além do anticorpo monoclonal do VEGF, bevacizumabe, outras estratégias para inibir a angiogênese, incluindo pequenas moléculas TKIs do VEGF e agentes de desregulação vascular, não têm sido bem-sucedidas até esta data no CPNPC avançado. Esforços para identificar biomarcadores a fim de prever o benefício da terapia com bevacizumabe e outros agentes antiangiogênicos também não tiveram sucesso e, consequentemente, restringiram a ótima utilização desses agentes.

Os avanços na tecnologia genômica tornaram possível identificar de modo prospectivo novas mutações que desempenham um papel crucial no crescimento dos cânceres de pulmão. No adenocarcinoma, um gene de fusão que envolve o *ROS1*, observado em 1% dos pacientes, também confere sensibilidade ao tratamento com crizotinibe. Outra fusão envolvendo o gene *RET* foi identificada em 0,5% a 1% dos pacientes. Os pacientes com mutações no gene *BRAF* parecem responder à terapia com dabrafenibe, um inibidor do *BRAF*. Dados de sequenciamento de DNA recentes, do projeto The Cancer Genome Atlas, em uma coorte de pacientes com carcinoma do pulmão de células escamosas, juntamente com os esforços da Lung Cancer Mutation Consortium, demonstraram várias novas mutações potencialmente direcionáveis nessa doença. O teste de rotina de amostras tumorais de pacientes para alvos moleculares é, cada vez mais, visto como uma estratégia para personalizar as opções de tratamento para o câncer de pulmão.

Manejo das Populações Especiais de Pacientes

Os pacientes idosos representam um subconjunto crescente de pacientes com câncer de pulmão. Nos Estados Unidos, a média de idade no momento do diagnóstico de câncer de pulmão é de 70 anos. O envelhecimento está associado a uma diminuição da função fisiológica e vital dos órgãos, o que afeta a tolerância de um paciente à terapia sistêmica, tornando a função física atual e a qualidade de vida prospectiva considerações importantes na escolha do tratamento sistêmico. A quimioterapia com agente único tem um benefício de sobrevida comprovado em comparação com cuidados de suporte em pacientes idosos; e, para aqueles com bom estado geral, as combinações à base de platina são superiores à terapia de agente único. O uso adequado de agentes direcionados pode ter benefício clínico em pacientes idosos. A adição de bevacizumabe à quimioterapia para cânceres de células não escamosas em pacientes mais velhos está, no entanto, associada a um estreito índice terapêutico e é recomendada somente com grande cautela.

Uma porcentagem substancial de pacientes com CPNPC apresenta-se com um estado funcional diminuído, o que limita sua capacidade de tolerar a quimioterapia de combinação. A sobrevida média para pacientes com CPNPC avançado com um estado de desempenho de 2 ou pior (escala do Eastern Cooperative Oncology Group) é sombria, de menos de 4 meses; no entanto, estudos realizados exclusivamente em pacientes com um nível de desempenho baixo indicam que a

quimioterapia pode ser benéfica para pacientes rigorosamente selecionados. É importante considerar a causa subjacente da baixa capacidade de desempenho ao desenvolver planos de tratamento para essa população de pacientes. Para aqueles com comorbidades limitantes, uma abordagem menos agressiva, com quimioterapia com agente único, pode ser mais apropriada. Para aqueles com uma mutação-alvo, pode ser administrada uma terapia direcionada apropriada, independentemente do estado de desempenho, tendo em vista o potencial para um maior benefício.

Câncer de pulmão de pequenas células

O CPPC é caracterizado por uma sensibilidade inicial aumentada à quimioterapia sistêmica, embora a recorrência da doença seja comum, independentemente do grau de resposta inicial. Cerca de dois terços dos pacientes apresentam-se com CPPC em estágio avançado, definido como a presença de doença metastática fora do tórax ou doença torácica de grande volume que não pode ser tratada com terapia de radiação. A sobrevida mediana de CPPC em estágio avançado não tratada é de menos de 2 meses, e o objetivo geral do tratamento é paliativo. O uso de quimioterapia com base na platina resulta em taxas de resposta de 50% a 70% e a sobrevida mediana é de 9 a 11 meses. O regime de quatro a seis ciclos de cisplatina e etoposídeo é considerado o método padrão para o tratamento de CPPC, estendendo-se até seis ciclos em pacientes que respondem, sem papel comprovado para terapia de manutenção. A carboplatina é considerada uma alternativa aceitável no tratamento de doença em estágio avançado. Independentemente da extensão da resposta inicial, a recorrência da doença desenvolve-se, em média, de 4 a 6 meses. Doença que progride durante ou dentro de 90 dias da administração de quimioterapia baseada em cisplatina é referida com recidiva refratária. Recorrência fora dessa janela de tempo representa um subgrupo "sensível" que pode se beneficiar de tratamento de resgate. Outras abordagens, como altas doses de quimioterapia, regimes alternados de quimioterapia, terapia de dose densa e regimes de combinação de três fármacos, não mostraram sucesso em melhorar a sobrevida. Na população japonesa, mas não em pacientes do Ocidente, o regime de cisplatina e irinotecano demonstrou resultados superiores ao regime cisplatina e etoposídeo.

A terapia de resgate produziu resultados modestos na recidiva de CPPC sensíveis. O topotecano é o único agente que demonstra benefício clínico na recidiva de CPPC, com uma taxa de resposta de 20% e um perfil favorável de melhora dos sintomas, mas nenhuma melhora na sobrevida global em estudos randomizados. Vários novos agentes, incluindo agentes molecularmente direcionados contra alvos conhecidos, estão sendo estudados atualmente num esforço para melhorar os resultados nos pacientes com CPPC.

Para pacientes com CPPC em estágio limitado, a radioterapia é usada em combinação com a quimioterapia, e pode atingir a cura em aproximadamente 20% a 30% dos pacientes. O início precoce da radioterapia parece superior a uma abordagem tardia e foi adotado como padrão em pacientes capazes. Um estudo randomizado demonstrou sobrevida superior da radioterapia fracionada duas vezes por dia, em comparação com a mesma dose administrada uma vez por dia com quimioterapia concomitante, e isto está ainda sendo avaliado num estudo em curso.

A irradiação craniana profilática está associada a uma melhora modesta na sobrevida em 5 anos, para pacientes com CPPC em estágio limitado que alcançam a remissão completa após a terapia combinada. Isso resulta do elevado risco de recorrência no cérebro, observado em pacientes com CPPC. Da mesma forma, estudos têm demonstrado que a irradiação craniana profilática resulta em modesta melhora na sobrevida global e redução do risco de recorrência cerebral em pacientes com doença em fase extensa, que alcançam uma resposta favorável à combinação de quimioterapia.

O papel da cirurgia é limitado a menos de 5% dos pacientes com CPPC que apresentam lesões pulmonares periféricas sem envolvimento nodal do mediastino. Em 10% a 15% dos pacientes com CPPC, é observada uma histologia mista com características de CPNPC. Esses pacientes podem demonstrar progressão local, após terapia de modalidade combinada, resultante do componente de CPNPC. Esses indivíduos poderiam, portanto, ser considerados para ressecção cirúrgica em situações selecionadas.

Os avanços no tratamento de CPPC têm, infelizmente, ficado para trás em relação àqueles para o CPNPC durante as duas últimas décadas; em consequência disso, os resultados de sobrevida para CPPC não mudaram consideravelmente. Esforços concertados para desenvolver modelos pré-clínicos apropriados para testar novos agentes, subcategorização genômica de CPPC e descoberta de novos agentes anticancerígenos sistêmicos são necessários a fim de melhorar os resultados dessa doença agressiva.

Sobrevida e vigilância

Como os desfechos para o câncer de pulmão têm melhorado nos últimos anos, com um aumento concomitante do número de sobreviventes após cirurgia ou quimiorradioterapia, uma parte importante do tratamento do câncer de pulmão passou a ser a definição de vigilância ótima, seguimento para a segunda doença primária e o manejo de consequências em longo prazo da quimiorradioterapia. A importância da cessação do tabagismo não pode ser subestimada, dado o elevado risco de complicações aumentadas da quimioterapia e à maior incidência de um segundo tumor primário em sobreviventes de câncer de pulmão. Devem ser dadas, aos pacientes, oportunidades adequadas para receber outras modalidades de tratamento, aconselhamento e terapia comportamental, a fim de contribuir para que estes parem de fumar (Cap. 32).

No momento, não há nenhuma abordagem padrão ideal para o seguimento radiológico e clínico em pacientes submetidos à ressecção cirúrgica ou à quimiorradioterapia. A TC é comumente usada para o acompanhamento desses pacientes. No entanto, os méritos relativos da TC *versus* radiografia de tórax, periodicidade da avaliação, bem como o papel dos exames de FDG-PET, não são claros e serão confirmados somente por ensaios clínicos prospectivos. Para os pacientes com doença em fase avançada, a TC é usada para avaliar a resposta à terapia a cada dois ou três ciclos de tratamento. Tendo em vista o papel comprovado da terapia de resgate, os pacientes que estão em seguimento após quimioterapia de combinação devem ser cuidadosamente observados para o desenvolvimento de novos sintomas ou deterioração clínica, além de estudos radiográficos periódicos.

A terapia respiratória deve ser oferecida e fortemente recomendada para pacientes com dispneia, após a cirurgia ou quimiorradioterapia. Visto que uma elevada proporção desses pacientes também tem doenças pulmonares relacionadas com o fumo, o encaminhamento para um pneumologista deve ser considerado em pacientes sintomáticos. No geral, uma abordagem de equipe, que inclui o pessoal de suporte, psiquiatras oncológicos, nutricionistas, oncologistas e especialistas adicionais apropriados, deve ser usada para garantir o retorno dos sobreviventes do câncer pulmonar à normalidade em toda a extensão possível.

Cuidados de suporte

Os pacientes com câncer de pulmão têm uma taxa de cura de apenas 16%, mesmo nos sistemas de saúde ocidentais mais avançados, porque a maioria dos pacientes apresenta doença localmente avançada ou metastática. A discussão precoce e instituição de cuidados paliativos e de suporte são, portanto, fundamentais para garantir ao paciente a máxima qualidade de vida. Estudos indicam que a introdução precoce dos cuidados de suporte ajuda a manter e melhorar a qualidade de vida, com um ensaio randomizado constatando que a adição de cuidados paliativos previamente à quimioterapia para pacientes com doença avançada pode produzir um impacto significativo na sobrevida global,[A5] um achado surpreendente mas reafirmado.

Detecção precoce e prevenção

Décadas de pesquisa sobre o rastreio de indivíduos de alto risco para a detecção precoce do câncer de pulmão têm recentemente sido reunidas com sucesso.[10] O NLST randomizou mais de 50.000 indivíduos entre os 55 e 74 anos de idade com história de tabagismo de pelo menos 30 maços/ano para rastreio com TC de baixa dose ou radiografias de tórax no início do estudo e 1 e 2 anos após a adesão ao mesmo. A taxa de adesão aos exames foi de mais de 90% em ambos os braços. Resultados positivos foram observados em cerca de 25% e 7% dos indivíduos com exames de TC e radiografia de tórax, respectivamente. Entre os pacientes com TC positiva, 96,4% foram considerados falso-positivos após avaliação adicional. Os eventos adversos foram incomuns. O rastreio com exames anuais de TC de baixa dose, em indivíduos de alto risco, foi associado a uma redução de 20% na mortalidade por câncer de pulmão e de 6,7% na mortalidade por qualquer causa. Quase 80% dos pacientes diagnosticados com câncer de pulmão com TC de baixa dose apresentavam doença em estágio I, II ou IIIA favorável à terapia curativa.[A6] A análise posterior dos dados do NLST mostrou que o rastreio com TC de baixa dose preveniu o maior número de mortes por câncer de pulmão entre os participantes que estavam em maior risco e preveniu muito poucas mortes entre aqueles com menor risco.[A7] Esses resultados levaram à adoção da TC de dose baixa para detecção precoce de câncer de pulmão por grandes organizações de saúde, incluindo a U.S. Preventive Services Task Force.[11,12] Para nódulos pulmonares detectados em exames de TC de baixa dose, tem sido mostrado que ferramentas de previsão com base nas características do paciente e dos nódulos podem ser usadas para estimar com precisão a probabilidade de serem malignos.[13]

A prevenção primária do câncer de pulmão concentra-se em maneiras de impedir os indivíduos de fumar e na promoção do abandono do tabagismo, que continuam sendo os meios mais eficazes para prevenir o câncer de pulmão. Os esforços para parar de fumar são frequentemente esporádicos; mas a maioria dos estudos indica que pacientes que pararam de fumar com sucesso beneficiam-se de apoio farmacológico, psicológico e médico.

Ensaios de suplementação com β-caroteno e vitamina E, estimulados por evidências epidemiológicas de níveis séricos diminuídos desses antioxidantes em pacientes com câncer de pulmão, não só não tiveram sucesso, mas, na verdade, produziram um maior risco de câncer de pulmão em fumantes. Altas concentrações de selênio no

sangue estão associadas a um menor risco de câncer de pulmão, mas um ensaio clínico de fase III, em pacientes com câncer de pulmão em estágio I ressecado, não conseguiu mostrar qualquer benefício da suplementação de selênio. Estes e outros estudos têm indicado que pacientes com câncer de pulmão que continuam fumando têm a maior incidência de recorrência e desenvolvimento de um segundo tumor primário.

Outras neoplasias pulmonares

Mesotelioma Maligno

Os mesoteliomas pleurais malignos[14] estão geralmente relacionados com a exposição ao asbesto, com um pico no risco de desenvolvimento da doença de 30 a 35 anos após a exposição inicial. Possíveis fatores de risco adicionais incluem a radiação e o vírus SV40. O mesotelioma é geralmente diagnosticado na quinta a sétima décadas de vida (média de idade, 60 anos), com preponderância de 5:1 do sexo masculino para o feminino. Os sintomas mais comuns incluem dispneia (60%) e dor ou desconforto torácico (60%). As radiografias de tórax geralmente revelam a presença de um derrame pleural unilateral. A progressão tumoral e os sintomas são normalmente resultado da progressão local, com as metástases sintomáticas a distância sendo uma ocorrência tardia. A avaliação citológica do líquido pleural para estabelecer o diagnóstico é difícil e muitas vezes imprecisa. O diagnóstico geralmente é feito por um procedimento de biópsia sob orientação de TC ou por toracoscopia, incluindo VATS, se necessário. Vários sistemas de estadiamento têm sido propostos, mas nenhum conseguiu completa aceitação. O tratamento, dependendo da extensão da doença, inclui cirurgia (toracoscopia com esclerose, pleurectomia, pneumectomia extrapleural), radioterapia e, muitas vezes, quimioterapia. Essas três modalidades individualmente não melhoraram de modo significativo as taxas de sobrevida, e a quimioterapia ou radioterapia não proporciona paliação de longo prazo ou alívio dos sintomas. A quimioterapia de combinação de pemetrexede e cisplatina está associada ao alívio sintomático de pacientes com mesotelioma maligno avançado, irressecável e com uma taxa de resposta significativa na doença avançada. Essa combinação é ocasionalmente usada como quimioterapia pré-operatória ou de indução, antes da pneumonectomia extrapleural seguida de radioterapia. Agentes multimodais e molecularmente direcionados estão sendo avaliados. O mesotelioma, infelizmente, continua sendo uma doença quase universalmente fatal, com sobrevida média de menos de 12 meses a partir do momento do diagnóstico.

Tumores Neuroendócrinos e Outros Tumores do Pulmão

Os tumores neuroendócrinos do pulmão são classificados em quatro tipos: tumor carcinoide, carcinoides atípicos, CPPC e carcinomas neuroendócrinos de grandes células. Os *tumores carcinoides* (Cap. 232) são tumores neuroendócrinos de baixo grau com uma taxa de sobrevida em 10 anos superior a 90%. Os tumores carcinoides atípicos são tumores de grau intermediário, significativamente mais agressivos do que o carcinoide, com sobrevida de menos de 20% em 10 anos. O *carcinoma neuroendócrino de grandes células* é um tumor neuroendócrino agressivo, que não preenche os critérios para carcinoide, carcinoide atípico ou CPPC. Foi demonstrada uma atividade considerável para o everolimo e outros inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), em tumores carcinoides de baixo grau.

Os tumores carcinoides do pulmão são responsáveis por 1% a 2% de todas as neoplasias pulmonares. Esses tumores neuroendócrinos têm origem nas células de Kulchitsky, presentes no epitélio brônquico. Os carcinoides típicos e atípicos diferem no número de mitoses (<2 por 10 campos de grande aumento *versus* 2 a 10 por 10 campos de grande aumento, respectivamente), pleomorfismo nuclear (ausente *versus* presente) e metástases em linfonodos regionais (5% a 15% *versus* 20% a 28%). As metástases a distância, na avaliação inicial, são raras (<20%). Pacientes com tumores carcinoides típicos geralmente vivem por muitos anos, enquanto os pacientes com tumores carcinoides atípicos têm uma taxa de mortalidade em 5 anos de 61% a 88%. Os tumores carcinoides não estão associados ao tabagismo, são duas vezes mais comuns em mulheres do que em homens, geralmente ocorrem em pacientes com menos de 40 anos e surgem na área peri-hilar do pulmão. O tratamento de tumores carcinoides brônquicos baseia-se no estágio da doença. O estadiamento mediastínico é geralmente seguido de ressecção cirúrgica. Com o envolvimento ganglionar mediastínico, a radioterapia é recomendada para tumores carcinoides típicos, se não puder ser executada cirurgia. Para carcinoide atípico ou doença metastática é geralmente usada a quimioterapia (etoposídeo e cisplatina a cada 3 semanas, quatro ciclos), mais radioterapia, mas não há nenhuma evidência do benefício de uma terapia sobre a outra.

Os *carcinomas de glândulas salivares* incluem o carcinoma mucoepidermoide e carcinoma adenoide cístico, que representam cerca de 0,2% dos cânceres do pulmão. Essas neoplasias de crescimento lento surgem a partir das glândulas brônquicas e são geralmente tratadas com cirurgia.

Os *sarcomas primários do pulmão* são muito raros e incluem histiocitoma fibroso maligno, fibrossarcoma, leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma, hemangioendotelioma epitelioide, angiossarcoma e lipossarcoma (Cap. 202). O tratamento primário é a cirurgia, mas, dependendo do tamanho e do grau do tumor e se as margens são bem definidas, também podem ser usadas rádio ou quimioterapia. Os linfomas primários do pulmão também são muito raros, representando cerca de 0,3% de todos os cânceres primários de pulmão. O tipo mais comum é o pequeno linfoma linfocítico de baixo grau, para o qual a cirurgia e quimioterapia são os tratamentos habituais (Cap. 185).

Referência de Grau A

A1. Curran Jr WJ, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non–small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1452–1460.

A2. Lee JK, Hahn S, Kim DW, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *JAMA*. 2014;311:1430–1437.

A3. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:2385–2394.

A4. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;370:1189–1197.

A5. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:733–742.

A6. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011;365:395-409.

A7. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med*. 2013;369:245–254.

Referências Gerais

1. Lantz PM, Mendez D, Philbert MA. Radon, smoking, and lung cancer: the need to refocus radon control policy. *Am J Public Health*. 2013;103:443–447.
2. Kerr KM. Clinical relevance of the new IASLC/ERS/ATS adenocarcinoma classification. *J Clin Pathol*. 2013;66:832–838.
3. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature*. 2012;489:519–525.
4. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA*. 2014;311:1998–2006.
5. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137:828–860.
6. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med*. 2013;369:910–919.
7. Lackey A, Donington JS. Surgical management of lung cancer. *Semin Intervent Radiol*. 2013;30:133–140.
8. Nagata Y. Sterotactic body radiotherapy for early stage lung cancer. *Cancer Res Treat*. 2013;45:155–161.
9. Heitzer E, Auer M, Ulz P, et al. Circulating tumor cells and DNA as liquid biopsies. *Genome Med*. 2013;5:73.
10. Gould MK. Clinical practice. *Lung-cancer screening with low-dose computed tomography. N Engl J Med.* 2014;371:1813–1820.
11. Prosch H, Schaefer-Prokop C. Screening for lung cancer. *Curr Opin Oncol*. 2014;26:131–137.
12. Moyer VA. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;160:330–338.
13. Patz Jr EF, Campa MJ, Gottlin EB, et al. Biomarkers to help guide management of patients with pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:461–465.
14. van Zandwijk N, Clarke C, Henderson D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis*. 2013;5:E254–E307.

No Brasil

Estima-se, para o ano de 2016, no Brasil, cerca de 28.220 novos casos de câncer de pulmão, brônquios e traqueia, sendo 17.330 em homens e 10.890 em mulheres. Os valores correspondem a um risco estimado de 17,5 casos/100.000 habitantes para homens e 10,5 casos/100.000 habitantes para mulheres. Excluindo-se os cânceres de pele não melanoma, as neoplasias de pulmão, brônquios e traqueia, ocupam o segundo lugar em incidência de câncer na população masculina nas regiões Sul e Centro-Oeste, ficando em terceiro lugar nas regiões Norte, Nordeste e Sudeste. Para as mulheres, ocupam a terceira posição na região Sul e quarta nas regiões Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste. Na região Norte são a quinta neoplasia mais frequente na população feminina.

Em 2010 o Sistema de Informações sobre Mortalidade registrou 21.868 óbitos por neoplasias malignas de traqueia, brônquios e pulmão. Desde a década de 1980 a neoplasia de pulmão é a principal causa de óbito por câncer entre homens no Brasil e, em 2006, passou a ser a segunda causa entre mulheres, perdendo apenas para o câncer de mama. A diferença entre as taxas de mortalidade para homens e mulheres vem caindo, com uma relação que passou de 3,2 (1980) para 1,7 (2010). Essa diferença reflete a expansão do tabagismo entre mulheres a partir da década de 1970. As taxas de mortalidade por câncer de pulmão, ajustadas por idade, aumentaram entre 1980 e 2007.

Estudo brasileiro publicado em 2016 avaliou 35.018 pacientes diagnosticados com neoplasia de pulmão não pequenas células entre 2000 e 2011, e constatou uma mudança epidemiológica na população do estudo, com um maior percentual de adenocarcinomas (43,3%) quando comparada com o carcinoma de células escamosas (36,5%). Também foi observado um aumento importante no diagnóstico de neoplasia de pulmão entre mulheres e um maior número de doença metastática.

Cerca de 82% dos óbitos por câncer de pulmão são atribuídos ao tabagismo em homens, e 41% nas mulheres. As medidas de controle do tabagismo no Brasil obtiveram reconhecimento internacional, com queda na prevalência de fumantes acima de 15 anos de 40,3% para 21,6% em homens e 26,2% para 13,1% em mulheres entre os anos de 1989 e 2008. Há marcado declínio na incidência de câncer de pulmão entre homens com menos de 60 anos, o que sugere queda importante na iniciação do tabagismo. Infelizmente, ainda existe hoje uma diferença significativa na prevalência de fumantes de acordo com grau de escolaridade e nível socioeconômico, o que exige políticas de prevenção primária e secundária do tabagismo especialmente desenhadas para a população mais pobre.

Bibliografia

INCA - Estimativa 2016.

http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tabelaestados.asp?UF=BR.

Silva GAE. Câncer de pulmão e as tendências atuais do tabagismo no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2012;28:1620–1621.

Costa G, et al. Epidemiological changes in the histological subtypes of 35,018 non-small-cell lung cancer cases in Brazil. *Lung Cancer*. 2016;97:66–72.

Neoplasias do esôfago e do estômago

Anil K. Rustgi

Neoplasias do esôfago

Definição

O esôfago é um órgão tubular oco com funções fisiológicas primárias relacionadas com a contração, com intuito de permitir a propulsão do conteúdo alimentar sólido ou líquido para o estômago. A mucosa é um epitélio escamoso estratificado que reveste a submucosa e o músculo; este último é músculo esquelético no esôfago proximal e músculo liso no esôfago mediodistal. Os cânceres de esôfago podem ser amplamente classificados em epiteliais e não epiteliais. Há tumores epiteliais benignos, referidos como papilomas de células escamosas. Os tumores epiteliais malignos são classificados em dois subtipos principais: o carcinoma de célula escamosa esofágico (CCEE) e adenocarcinoma esofágico (ACE). Outros tipos de câncer menos comuns, derivados do epitélio do esôfago, incluem o carcinoma de célula escamosa verrucoso, carcinoma adenoescamoso, carcinoma cístico adenoide e o carcinoma mucoepidermoide. Os tumores não epiteliais benignos incluem leiomioma, tumores da célula granular, pólipo fibrovascular, hemangioma, linfangioma, lipoma e fibroma. Os tumores malignos não epiteliais incluem o leiomiossarcoma e outros sarcomas, o carcinoma metastático (originário da mama e do pulmão) e o linfoma.

Carcinoma de Célula Escamosa Esofágico

Epidemiologia

O CCEE ainda é o tipo mais comum de câncer de esôfago em todo o mundo e representa um dos tumores de maior letalidade. O CCEE pode apresentar taxa de incidência de até 100 por 100.000 habitantes na região chamada de *cinturão da Ásia Central*, incluindo regiões ao redor do mar Cáspio, Irã, Índia e China; outras áreas de alta incidência incluem alguns países do Mediterrâneo e da África do Sul. Nos Estados Unidos, o CCEE é mais comum entre homens afro-americanos do que em homens brancos, com riscos de 15,1 por 100.000 em comparação com 2,9 por 100.000, respectivamente. De maneira geral, embora a incidência de CCEE nos Estados Unidos seja baixa em homens ou mulheres com menos de 50 anos de idade, ela aumenta com o avanço da idade.

Fatores de Risco

Os cânceres em geral são vistos no contexto de formas hereditárias ou esporádicas, ou aparentemente doenças aleatórias relacionadas com a idade, exposições ambientais e alterações genéticas (Tabela 192-1). Dito isso, a base hereditária para CCEE é extremamente rara e consiste em uma condição de descamação denominada *tylosis palmaris e plantaris*. Conforme indicado, a descamação afeta mais dramaticamente as mãos e os pés, mas se estende para o esôfago também. Outra condição incomum relacionada com maior incidência de CCEE é chamada de síndrome de Plummer-Vinson ou síndrome de Paterson-Brown Kelly, na qual podem-se observar glossite, desenvolvimento de membranas em esôfago cervical e anemia ferropriva. Em ambas as condições, é provável que a inflamação crônica ative a cascata de eventos que culmina em displasia esofágica e CCEE.

Tabela 192-1

Fatores de risco para câncer esofágico

Câncer de célula escamosa esofágico
Tilose palmar e plantar
Acalásia
Síndrome de Plummer-Vinson
Tabagismo
Álcool
Ingestão crônica de lixívia
Infecção por papilomavírus humano
Lesão por radiação
Doença celíaca
Adenocarcinoma esofágico
Refluxo gastroesofágico
Refluxo biliar
Obesidade
Esôfago de Barrett

A preponderância dos casos de CCEE é atribuída ao hábito tabagístico e consumo de álcool, mas especialmente em combinação, porque parece haver efeitos deletérios sinergísticos de diversos carcinógenos químicos em ambos, incluindo compostos *N*-nitrosos, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e aminas aromáticas. O risco relativo para CCEE é 6,2 em pessoas que fumam mais de 25 cigarros diariamente. A interrupção do tabagismo é útil na atenuação do risco após 10 anos de abstinência. Os fumantes que também bebem cerveja e uísque aumentam o risco de desenvolvimento do CCEE em 10 a 25 vezes. De fato, são o tipo de álcool e a maneira de destilação os fatores mais críticos. Nas áreas endêmicas do mundo, as deficiências de vitaminas A, B_{12}, C e E, ácido fólico e certos minerais (zinco, selênio, molibdênio) são importantes fatores de risco. Todas essas vitaminas e minerais exercem efeitos antioxidantes diretos ou indiretos, e suas deficiências prejudicam a homeostase tecidual e epitelial e a regeneração celular.

Outros fatores de risco para CCEE[1] incluem acalásia (Caps. 136 e 138), um distúrbio que envolve a agangliose do plexo de Auerbach, resultando em disfagia, dor torácica e perda de peso, entre outros sintomas. O surgimento de CCEE pode ser observado de 10 a 20 anos após a identificação de acalásia em pacientes. Como o carcinoma de célula escamosa de cabeça e pescoço (CCECP) (Cap. 190) compartilha muitos dos fatores de risco ambientais e do estilo de vida com o CCEE, especialmente álcool e tabaco, o CCECP e o CCEE podem ocorrer de maneira sincrônica ou metacrônica. Em diferentes partes do mundo, o CCEE também é associado à constrição esofágica crônica devido à ingestão de água sanitária, ao consumo de mate (uma bebida quente à base de ervas), à doença celíaca, à infecção por papilomavírus humano (HPV, especialmente genótipos HPV-16, HPV-18 e HPV-33) e à lesão por radiação.

Biopatologia

O carcinoma de célula escamosa esofágico envolve a transição do epitélio escamoso normal para displasia escamosa e para câncer. A iniciação, progressão e metastização do carcinoma esofágico de células escamosas estão associadas a uma série de alterações genéticas. Entre essas alterações genéticas estão a superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico (*EGFR*) e os oncogenes ciclina D1, e a inativação dos genes supressores de tumores *TP53*, *p16INK4A*, *E-caderina* e catenina P120 (*p120ctn*). A frequência dessas alterações tem uma grande variabilidade, com base em vários estudos, mas as alterações oncogênicas aparecem, em geral, cedo na displasia e no carcinoma de células escamosas do esôfago inicial, ao passo que a inativação de genes supressores de tumores aparece como evento tardio, no carcinoma primário estabelecido e no carcinoma de células escamosas esofágico metastático. Do ponto de vista genômico, o fator de transcrição SOX-2, importante na

capacidade pluripotente das células somáticas, tem demonstrado ser um gene importante na patogênese e transformação do carcinoma de células escamosas do esôfago e em virtude da amplificação do SOX-2. A possibilidade de modelar o carcinoma de célula escamosa do esôfago *in vitro* e *in vivo* tem levado a grandes saltos nos últimos anos, por meio do advento e da caracterização de modelos de culturas organotípicas tridimensionais, modelos de transplante de xenoenxerto em camundongos e modelos de camundongos geneticamente modificados. Por exemplo, estudos em camundongos com o *knockout* condicional do gene supressor de tumor *p120ctn* resultam no desenvolvimento de carcinoma de célula escamosa esofágico invasivo.

Manifestações clínicas

Sintomas e Sinais

Embora a displasia escamosa esofágica normalmente não esteja associada aos sintomas, o CCEE, que tem uma predileção pelo esôfago proximal e médio, pode ser associado a disfagia, odinofagia, dor torácica atípica ou típica, sangramento gastrointestinal, náuseas, vômito, perda de peso e desnutrição. O CCEE pode dar metástases para os linfonodos locais, pulmão, fígado e ossos. Os sintomas causados por CCEE metastático podem envolver dor óssea, dispneia e evidência de icterícia e insuficiência hepática, dependendo da extensão da doença metastática.

Exame Físico

O paciente deve ser avaliado para sinais clínicos de desnutrição, como alterações no cabelo, na integridade da pele e leitos ungueais. A perda de peso pode resultar em caquexia geral e atrofia muscular. Pode haver linfadenopatia nas regiões cervical anterior e supraclavicular. Hepatomegalia e complicações da doença hepática podem estar presentes com a doença metastática para o fígado.

Estudos Laboratoriais

Pode haver anemia ferropriva progressiva em função do sangramento gastrointestinal superior crônico e indolor. Pode haver distúrbios metabólicos, como a alcalose metabólica em função de vômitos e hipernatremia em função da desidratação. As anormalidades das enzimas hepáticas, tanto hepatocelulares como colestáticas, podem ser reflexo de acometimento metastático hepático. Não existem marcadores específicos para CCEE, mas um nível elevado de antígeno carcinoembrionário (CEA, do inglês, *carcinoembryonic antigen*) pode ser utilizado para monitorar a recorrência da doença após a terapia.

Diagnóstico

A radiografia contrastada com bário é útil para o diagnóstico de CCEE com exibição de um defeito de enchimento devido à lesão da mucosa ou trânsito prejudicado de bário devido ao crescimento luminal (Cap. 138). No entanto, o diagnóstico definitivo envolve visualização direta por endoscopia digestiva alta (Cap. 134); uma vez que se pode visualizar diretamente a neoplasia, isso possibilita a realização de biópsias para confirmação histopatológica e imuno-histoquímica para as citoqueratinas associadas com a proliferação e diferenciação. O carcinoma de célula escamosa esofágico pode envolver gânglios linfáticos locais, que são mais bem detectados pela ultrassonografia endoscópica (USE); conforme necessário, em seguida, as amostras podem ser analisadas por citopatologia por aspiração com agulha fina (AAF). Nos Estados Unidos, nos centros com alto volume de patologia, o citopatologista estará na sala de procedimentos juntamente com o gastroenterologista, para fornecer uma avaliação inicial das amostras obtidas por AAF. O adequado estadiamento sistêmico envolve avaliação do tórax e abdome, geralmente preferível com tomografia computadorizada (TC). A cintilografia óssea pode ser útil na avaliação de acometimento ósseo secundário naqueles pacientes com sintomas de dor óssea. A tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês, *positron emission tomography*) tornou-se cada vez mais utilizada em alguns locais. Essas modalidades de diagnóstico e estadiamento do CCEE (Tabela 192-2) são importantes para orientar a melhor estratégia terapêutica.[2]

Tabela 192-2

Sistema de estadiamento tnm para o câncer de esôfago (american joint committee on cancer criteria)

TUMOR PRIMÁRIO (T)*	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Displasia de alto grau†
T1	Tumor invade a lâmina própria, as mucosas musculares ou a submucosa
T1a	Tumor invade a lâmina própria ou as mucosas musculares
T1b	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade a adventícia
T4	Tumor invade as estruturas adjacentes
T4a	Tumor ressecável invadindo a pleura, o pericárdio ou o diafragma
T4b	Tumor não ressecável invadindo outras estruturas adjacentes, como a aorta, o corpo vertebral, a traqueia etc.
*(1) Pelo menos a dimensão máxima do tumor deve ser registrada e (2) os tumores múltiplos exigem o sufixo T(m). †A displasia de alto grau inclui todos os epitélios neoplásicos não invasivos que foram anteriormente chamados de carcinomas *in situ*.	
LINFONODO (N)*	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Metástase em 1 a 2 linfonodos regionais
N2	Metástase em 3 a 6 linfonodos regionais
N3	Metástase em 7 ou mais linfonodos regionais
*Devem-se registrar o número total de linfonodos regionais da amostra e o número total de linfonodos relatados com a metástase.	
METÁSTASE DISTANTE (M)	
MX	A metástase não pode ser avaliada
M0	Sem metástases distantes
M1	Metástase distante

De *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2010.

Tratamento

Terapia cirúrgica

A cirurgia é a pedra angular da terapia com intenção curativa. Os avanços técnicos levaram a melhorias na mortalidade cirúrgica e morbidade pós-operatória. As diferentes técnicas cirúrgicas incluem ressecções transtorácicas, trans-hiatais e radicais em bloco. Dependendo da localização da CCEE, a esofagectomia total ou subtotal é uma opção viável. Para a última, a interposição jejunal ou colônica pode ser feita. Embora exista atualmente uma falta de estudos de alta qualidade comparando esofagectomia minimamente invasiva (EMI) com as abordagens convencionais, a EMI pode fornecer mortalidade perioperatória, morbidade e resultados oncológicos melhores ou equivalentes em comparação com a cirurgia aberta, em pacientes selecionados.[3]

Terapia clínica

Dependendo do estágio, há uma certa variação em se proceder com cirurgia exclusiva para estágios iniciais, quimiorradioterapia pré-operatória (neoadjuvante; preferida para estágios iniciais) ou quimiorradioterapia pós-operatória (adjuvante).

Um estudo no qual os pacientes foram randomizados para receber cirurgia isoladamente ou cirurgia mais quimioterapia pós-operatória com 5-fluorouracil e leucovorina e radioterapia concomitante revelou que a sobrevida mediana foi de 36 meses para os pacientes no braço da cirurgia com terapia adjuvante, em comparação com 26 meses para aqueles que foram apenas submetidos a cirurgia. As taxas de sobrevida global em 3 anos foram de 50% (cirurgia mais terapia adjuvante) em comparação com 40% (cirurgia apenas), respectivamente.

Prognóstico

A sobrevida em 5 anos para o carcinoma de células escamosas do esôfago tratado depende do estágio da doença e de tipos de terapia utilizados. Para os estágios T1 e T2, sem comprometimento de linfonodos, a cirurgia por si só pode ser curativa em mais de 60% dos casos. A ocorrência de grandes complicações pós-operatórias, que ocorrem em cerca de um terço dos pacientes, exerce um duradouro efeito negativo sobre a qualidade de vida relacionada com a saúde em pacientes que sobrevivem por 5 anos após esofagectomia por câncer. Dispneia, fadiga, restrição alimentar, insônia e refluxo gastroesofágico têm maior agravamento progressivo durante o acompanhamento naqueles que sofrem as principais complicações pós-operatórias em comparação com aqueles sem grandes complicações cirúrgicas. Para pacientes com doença metastática, o tratamento é paliativo e envolve colocação de *stents* endoscópicos com intuito de paliação de disfagia, tubos de gastrotomia endoscópica percutânea para fornecimento nutricional ao estômago distal à lesão de massa, nutrição parenteral total, controle da dor e quimioterapia sistêmica.

Adenocarcinoma Esofágico

Epidemiologia

O ACE afeta brancos mais do que os afro-americanos, os homens muito mais que as mulheres, (3:1 para 5,5:1) e tem sua incidência aumentada após os 40 anos de idade. A incidência anual ajustada pela idade é de 1,3 em 100.000. Vamos lidar com ACE como uma entidade separada dos adenocarcinomas da junção gastroesofágica (GE) e adenocarcinomas gástricos, embora tenha havido uma tendência crescente por parte de alguns especialistas em se considerar como uma mesma entidade. A incidência de ACE está aumentando drasticamente nos países desenvolvidos, especialmente nos Estados Unidos (em 4% a 10% por ano), no norte e na parte ocidental da Europa.

Etiologia

A obesidade (centrípeta) é um importante fator de risco para ACE. Isso pode estar relacionado com fatores mecânicos que promovem uma maior doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) ou a liberação de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas que seguem para o esôfago, ou com ambos. O grande precursor reconhecido do ACE é o esôfago de Barrett (EB). O EB é a substituição do epitélio escamoso estratificado normal por um tipo de epitélio do intestino delgado incompleto (metaplasia) no esôfago distal que se projeta da junção GE em um gradiente distal-proximal. Por sua vez, tem sido demonstrado que o EB é favorecido pela DRGE, mas também por uma mistura de ácidos biliares como consequência de refluxo biliar. Os pacientes com esclerodermia (Cap. 267) podem estar em risco elevado para EB. Um pequeno subgrupo de pacientes com BE pode evoluir para os estágios intermediários do ACE através da displasia de baixo e alto grau. No EB, estima-se que surja um caso de ACE em 55 a 441 pacientes por ano, o que corresponde a aproximadamente 125 vezes o risco aumentado para ACE em comparação com o risco na população geral.

Biopatologia

EB envolve a transdiferenciação do epitélio normal do esôfago para um epitélio do intestino delgado com enterócitos colunares e células caliciformes secretoras, mas sem células de Paneth e células enteroendócrinas — daí a designação de metaplasia intestinal incompleta. Por si só, metaplasia EB não pode se tornar ACE. No entanto, se houver transições de EB para displasia de baixo e alto grau, existe o risco previamente mencionado de ACE. EB está associado a ploidia do DNA anormal com base na análise por citometria de fluxo, e certas alterações genéticas na sinalização do receptor do fator de crescimento epidérmico, *TP53* e *p16INK4A*. A instabilidade de microssatélite também pode ser observada. Quando se sequencia o genoma tumoral completo, revelam-se ganhos e perdas de regiões cromossômicas que podem, por sua vez, levar à identificação de genes conhecidos e anteriormente desconhecidos críticos na patogênese de ACE.[4] Avanços recentes em modelos de camundongos geneticamente modificados têm permitido a fenocópia do esôfago de Barrett e adenocarcinoma de esôfago através do direcionamento direto da interleucina (IL)-1β para o esôfago; e em uma outra abordagem, através do *knockout* global de p63 (um importante marcador de células estaminais e células progenitoras), o esôfago de Barrett é evidente no período pós-natal.

Manifestações clínicas

Sintomas e Sinais

Estima-se que 5% a 15% dos pacientes com DRGE possam desenvolver esôfago de Barret (EB), mas tais estudos populacionais são difíceis de seguir porque muitos milhões de pessoas são afetados por essa doença, e a maioria dos pacientes com DRGE não passa por rastreio endoscópico. Os pacientes com EB podem ou não apresentar sintomas relacionados com a DRGE. A DRGE crônica com EB pode estar associada à estenose esofágica distal. Com ACE, os pacientes podem sofrer de disfagia, odinofagia, sangramento gastrointestinal superior, dor torácica, náuseas, vômitos, saciedade precoce, perda de peso e desnutrição.

Exame Físico

O exame do paciente pode revelar sinais compatíveis com desnutrição e perda de peso. A linfadenopatia deve ser explorada. Pode haver hepatomegalia. As síndromes paraneoplásicas são incomuns com ACE (assim como com CCEE). No entanto, é importante certificar-se de que o ACE não seja confundido com uma entidade benigna, como um distúrbio de motilidade esofágica primário.

Estudos Laboratoriais

Os pacientes com ACE podem apresentar uma anemia ferropriva, distúrbios metabólicos e testes de função hepática anormais em função da doença metastática. O CEA pode encontrar-se elevado como um marcador tumoral sorológico.

Diagnóstico

A radiografia seriada com bário pode acusar suspeita de EB e de lesões luminais consistentes com ACE no esôfago distal. No entanto, a base do diagnóstico é a endoscopia digestiva alta, com achado de mucosa com coloração salmão com projeções semelhantes a folhagens na junção GE. Se a extensão do EB for inferior ou igual a 3 cm, ela é denominada como *esôfago de Barret de segmento curto*; se ela for maior que 3 cm, é referida como *esôfago de Barret de segmento longo*. Essa distinção é importante porque o risco de ACE no EB longo é maior do que no EB curto. A observação de que a mucosa esofágica normal tem um tom mais rosa-esbranquiçado pode distinguir visualmente os dois tipos diferentes de epitélios, com a advertência de que a mucosa da região da cárdia localizada na junção GE não deve ser confundida com EB. Com isso em mente, as biópsias endoscópicas de mucosa da região do EB (com biópsias de controle do esôfago normal e da região da cárdia) são necessárias histologicamente para o diagnóstico. Os aspectos da displasia são mais bem apreciados na ausência de esofagite relacionada com o refluxo, o que pode levar à distorção da arquitetura

nuclear; por isso, a supressão da produção de ácido com a terapia inibidora da bomba de prótons por 6 a 8 semanas é necessária, com posterior realização de biópsias repetidas.

Se o paciente tem metaplasia EB, a endoscopia digestiva alta deve ser repetida a cada 2 a 3 anos. Entretanto, a displasia de baixo grau (com confirmação por um patologista experiente) requer vigilância endoscópica a cada 6 a 12 meses. Uma displasia de alto grau, se avaliada adequadamente pelo patologista, pode exigir reconfirmação, porém leva à intervenção clínica (ablação por radiofrequência [ARF], ressecção endoscópica da mucosa) ou cirúrgica, devido à possibilidade de ACE incipiente na lesão. A ultrassonografia endoscópica pode ser útil na diferenciação entre uma displasia de alto grau e o ACE intramucoso.

Tratamento

Os princípios são muito semelhantes aos aplicados ao carcinoma de célula escamosa esofágico no que diz respeito à cirurgia. A quimiorradioterapia pré-operatória (carboplatina titulada para alcançar uma área sob a curva de 2 mg/mL/min e paclitaxel a 50 mg/m^2 durante 5 semanas) e radioterapia concomitante (a 41,4 Gy em 23 frações, 5 dias por semana) aumenta significativamente a sobrevida mediana de 24 para 49 meses, entre pacientes com câncer esofágico, ou da junção gastroesofágica, potencialmente curável.[A1] O prognóstico geral para o adenocarcinoma de esôfago não é muito diferente do observado no carcinoma de célula escamosa esofágico. Grandes melhorias nas opções de tratamento para esôfago de Barrett, o principal precursor do adenocarcinoma de esôfago, têm testemunhado um crescimento dramático (Cap. 138). A ARF reduz a progressão do esôfago de Barrett com displasia de baixo grau ou, possivelmente até, da displasia de alto grau para câncer.[A2] A ressecção endoscópica da mucosa (REM) é usada para displasia de alto grau relacionada com o esôfago de Barrett ou no esôfago de Barrett associado a adenocarcinoma intramucoso do esôfago. Para os tumores avançados, irressecáveis, *stents* autoexpansíveis, muitas vezes com braquiterapia localizada, podem fornecer paliação.[5]

Neoplasias do estômago

Definição

Os tumores gástricos são predominantemente malignos, e aproximadamente 90% a 95% dos casos são adenocarcinomas. São também observados com menor frequência linfomas, especialmente os linfomas não Hodgkin tipo MALT (linfomas associados à mucosa), e os sarcomas, como o leiomiossarcoma. As neoplasias gástricas benignas incluem os leiomiomas, os tumores carcinoides e os lipomas.

Adenocarcinoma do Estômago

Epidemiologia

Existe uma grande variação geográfica na incidência de câncer gástrico no mundo todo, sugerindo fortemente que os fatores ambientais influenciam na patogênese do câncer gástrico. Corroborando ainda mais essa percepção, observa-se que os grupos que emigram de áreas de alto risco para locais de baixo risco adquirem o baixo risco da região para a qual emigram, por exemplo, os japoneses que emigraram para o Havaí e para o Brasil, presumivelmente devido à adoção do estilo de vida endógeno e à exposição a diferentes fatores ambientais.

O adenocarcinoma gástrico foi a neoplasia observada com maior frequência no mundo até a metade da década de 1980 e continua muito comum entre homens de algumas regiões, como a América do Sul tropical, algumas áreas do Caribe e Europa Oriental. Na China e no Japão, independentemente do gênero, ainda é a neoplasia mais comum.

Embora a neoplasia gástrica fosse o câncer mais comum nos Estados Unidos em meados de 1930, sua incidência anual diminuiu consideravelmente; atualmente sua incidência é de menos de 10.000 novos casos por ano. No entanto, embora a incidência de adenocarcinoma gástrico localizado no estômago distal tenha declinado, a incidência de adenocarcinoma gástrico proximal e da junção gastroesofágica tem aumentado firmemente nos Estados Unidos, um achado que talvez reflita diferenças nos fatores patogênicos. Normalmente, o câncer gástrico ocorre entre 50 e 70 anos de idade e é incomum antes dos 30 anos. As taxas são mais altas em homens do que em mulheres, em uma proporção de 2 para 1. A sobrevida em 5 anos é menor que 20%.

Fatores de Risco

Os fatores de risco para o desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico[6] podem ser divididos entre ambientais e genéticos, assim como condições precursoras (Tabela 192-3). Por exemplo, a infecção por *Helicobacter pylori* é significativamente mais comum nos pacientes portadores de câncer gástrico do que no grupo-controle pareado. Estudos epidemiológicos de populações de alto risco também sugeriram que agentes genotóxicos, como os compostos *N*-nitrosos, podem desempenhar um papel na tumorigênese. Os compostos *N*-nitrosos podem ser formados no estômago humano pela nitrosação de nitratos, que são elementos frequentes na dieta. Elevadas concentrações de nitratos no solo e na água potável foram observadas nas áreas com altas taxas de óbito por câncer gástrico. A gastrite atrófica (Cap. 139), com ou sem metaplasia intestinal, é vista em associação com o câncer gástrico, especialmente em áreas endêmicas. A anemia perniciosa (Cap. 139) está associada a um grande aumento do câncer gástrico. A gastrite atrófica e o câncer gástrico apresentam alguns fatores de risco ambientais em comum. É provável que a gastrite atrófica e a metaplasia intestinal representem as etapas intermediárias para o câncer gástrico. A acloridria associada à gastrite relacionada com infecção por *H. pylori*, a anemia perniciosa ou outras causas favorecem o crescimento de bactérias capazes de converter nitratos em nitritos. A nitrosamina *N*-metil-*N*′-nitro-*N*-nitrosoguanidina produz uma alta taxa de indução de adenocarcinoma no estômago de ratos. Ao mesmo tempo, a maioria dos pacientes com gastrite atrófica não desenvolve câncer gástrico, sugerindo que nem a gastrite atrófica nem a acloridria isoladamente são agentes responsáveis pelo tumor.

Tabela 192-3

Condições predisponentes ou associadas ao câncer gástrico

AMBIENTAIS
Infecção por *Helicobacter pylori*
Dieta: excesso de sal (alimentos em conserva salgados), nitratos/nitritos, carboidratos; deficiência de fruta fresca, vegetais, vitaminas A e C
Status socioeconômico baixo
Tabagismo
GENÉTICAS
Câncer gástrico familiar (raro)
Associado a câncer colorretal não poliposo hereditário
Tipo sanguíneo A
CONDIÇÕES PREDISPONENTES
Gastrite crônica, especialmente gastrite atrófica com ou sem metaplasia intestinal
Anemia perniciosa
Metaplasia intestinal
Pólipos adenomatosos gástricos (>2 cm)
Cotos pós-gastrectomia
Displasia epitelial gástrica
Doença de Ménétrier (gastropatia hipertrófica)
Úlcera péptica crônica

As úlceras gástricas benignas não parecem predispor os pacientes ao câncer gástrico. No entanto, os pacientes com remanescente gástrico após gastrectomia subtotal por distúrbios benignos apresentam um risco relativo de desenvolvimento de câncer gástrico de 1,5 a 3,0 entre 15 e 20 anos após a cirurgia.

Biopatologia

Os adenocarcinomas gástricos podem ser divididos em dois tipos com base na classificação de Lauren: intestinal e difuso. O tipo intestinal encontra-se normalmente no estômago distal, com ulcerações, é frequentemente precedido por lesões pré-malignas e sua incidência está em declínio nos Estados Unidos. Em contrapartida, o tipo difuso promove um espessamento disseminado do estômago, especialmente na cárdia, e com frequência acomete pacientes mais jovens; essa forma pode se apresentar como linite plástica, que é um estômago não distensível, sem pregas e luz estreitada pela infiltração da parede gástrica pelo tumor. Os cânceres gástricos do tipo difuso abrigam células produtoras de mucina. Outras condições podem resultar em linite plástica, como linfoma (Cap. 185), tuberculose (Cap. 324), sífilis (Cap. 319) e amiloidose (Cap. 188). O prognóstico é geralmente pior na forma difusa.

As principais características histopatológicas no câncer gástrico compreendem grau de diferenciação, invasão através da parede gástrica, comprometimento de linfonodos e presença ou ausência das células em anel de sinete dentro do próprio tumor. Outras manifestações patológicas compreendem uma massa polipoide, cuja distinção entre um pólipo benigno pode ser difícil. O câncer gástrico inicial, uma condição frequente no Japão, apresenta um prognóstico relativamente favorável, consistindo em lesões superficiais com ou sem comprometimento nodal. Aqui, o esquema de classificação de Borrmann é útil: I, polipoide; II, úlcera fungoide com margens nítidas e elevadas; III, úlcera com margens infiltrativas mal definidas; e IV, lesão maioritariamente intramural, infiltrativa, mal delimitada.

A principal hipótese para explicar de que modo o *H. pylori* predispõe ao câncer gástrico é a indução de uma resposta inflamatória, na qual a IL-1β desempenha um papel central. A infecção crônica pelo *H. pylori* também promove uma gastrite atrófica crônica resultando em acloridria, que, por sua vez, favorece o crescimento bacteriano que pode converter nitratos (componentes alimentares) em nitritos. Esses nitritos, em combinação com fatores genéticos, promovem uma proliferação celular anormal, mutações genéticas e eventualmente câncer. Em um modelo murino de câncer gástrico, a infecção por *H. pylori* pode desempenhar um papel no recrutamento de células-tronco derivadas da medula óssea que facilitam a carcinogênese gástrica. Modelos animais recapitulam as características principais de adenocarcinoma gástrico, seja pelo uso de carcinógenos ou por meio de abordagens genéticas.

Aspectos Genéticos

Está claro que fatores genéticos desempenham um papel importante no câncer gástrico. Por exemplo, o grupo sanguíneo A está associado a maior incidência de câncer gástrico, mesmo em regiões não endêmicas. Um aumento de três vezes na incidência do câncer gástrico tem sido reportado entre parentes de primeiro grau de portadores dessa doença. Além disso, mutações tanto na linha germinativa quanto herdadas, nos genes para E-caderina e α-catenina, embora raras foram descritas no câncer gástrico difuso hereditário, que é observado em pacientes jovens. Além disso, na síndrome de Lynch (Cap. 193), os pacientes apresentam cânceres extracolônicos associados, incluindo câncer gástrico. Os pacientes com polipose adenomatosa familiar (PAF) têm um risco aumentado de adenocarcinoma gástrico distal (antral).

Aparentemente, diversos mecanismos genéticos são importantes no câncer gástrico: ativação de oncogene, inativação de gene supressor tumoral e instabilidade de microssatélite do DNA. Por exemplo, a perda da heterozigose do gene *APC* (polipose adenomatosa colônica) tem sido observada nos tumores gástricos. O produto do gene supressor de tumor p53 regula o ciclo celular na fase de transição G_1/S e provavelmente também funciona no reparo do DNA e na apoptose (morte celular programada). O gene *p53* mutado está presente não só no câncer gástrico, mas também nas lesões gástricas pré-cancerosas, sugerindo que a mutação do *p53* pode ser um evento precoce na carcinogênese gástrica. Alterações microssatélites do DNA ou instabilidade nas repetições de dinucleotídeos ocorrem frequentemente no carcinoma de estômago esporádico. As mutações genéticas podem se acumular como resultado da instabilidade microssatélite do DNA.

Manifestações clínicas

Sintomas e Sinais

Em seus estágios iniciais, o câncer gástrico pode muitas vezes ser assintomático ou provocar apenas sintomas inespecíficos, o que dificulta o diagnóstico precoce. Os sintomas tardios incluem inchaço, disfagia, dor epigástrica ou saciedade precoce. Saciedade precoce ou vômitos podem ser sugestivos de uma obstrução parcial do débito gástrico, embora a dismotilidade gástrica seja capaz de contribuir com os vômitos nos casos não obstrutivos. A dor epigástrica, semelhante à dor da úlcera péptica (Cap. 139), ocorre em cerca de um quarto dos pacientes, mas, na maioria dos pacientes com câncer gástrico, não melhora com alimentação ou antiácidos. Uma dor com irradiação lombar pode sugerir que o tumor tenha atingido o pâncreas. Quando a disfagia está associada a um câncer gástrico, esse sintoma é sugestivo de um tumor mais proximal, na junção gastroesofágica ou no fundo gástrico.

Os sinais de câncer gástrico incluem sangramento, que pode resultar em anemia por deficiência de ferro, produzindo sintomas de fraqueza, fadiga e mal-estar, assim como (raramente) consequências cardiovasculares e cerebrovasculares de maior gravidade. É raro haver perfuração secundária a um câncer gástrico. O câncer gástrico metastático para o fígado pode causar dor no quadrante superior direito, icterícia e/ou febre. As metástases pulmonares podem causar tosse, soluços e hemoptise. A carcinomatose peritoneal pode ocasionar uma ascite que não responde ao uso de diuréticos. O câncer gástrico também pode dar metástases para os ossos.

Exame Físico

Nos estágios iniciais do câncer gástrico, o exame físico pode não apresentar qualquer anormalidade. Nos estágios tardios, os pacientes se tornam caquéticos e é possível palpar uma massa epigástrica. Se houver metástases hepáticas, é possível encontrar hepatomegalia com icterícia e ascite. A invasão das veias porta e esplênica e a trombose podem causar esplenomegalia. O comprometimento de linfonodo supraclavicular esquerdo é chamado de *nódulo de Virchow*, e o linfonodo periumbilical é chamado de *nódulo da irmã Maria José*. O teste do sangue oculto nas fezes pode estar positivo. A metástase no ovário é denominada *tumor de Krukenberg*.

As síndromes paraneoplásicas podem preceder o câncer gástrico ou ocorrer simultaneamente a ele. Os exemplos incluem a síndrome de Trousseau (Cap. 176), que é uma tromboflebite superficial migratória indicando um possível estado de hipercoagulabilidade; acantose *nigricans*, que surge nas áreas de flexão com lesões cutâneas elevadas e hiperpigmentadas; neuromiopatia com envolvimento sensorial e motor; e síndromes do sistema nervoso central com alteração do estado mental e ataxia.

Estudos Laboratoriais

Os exames laboratoriais podem revelar anemia ferropriva. Há relatos de anemia hemolítica microangiopática. As alterações nos testes de função hepática geralmente indicam doença metastática. Hipoalbuminemia é indicação de desnutrição. É raro encontrar uma enteropatia perdedora de proteínas, mas ela pode ser vista na doença de Ménétrier, outra condição predisponente à neoplasia gástrica. Os resultados dos testes sorológicos, como os do antígeno carcinoembrionário e CA72.4, podem estar anormais. Embora esses testes não sejam indicados para estabelecer o diagnóstico, podem ser úteis para monitorar a doença após a ressecção cirúrgica.

Diagnóstico

A acurácia diagnóstica da endoscopia digestiva alta com biópsia e citologia atinge 95% a 99% para ambos os tipos de câncer gástrico.[7] Os tumores podem surgir como pequenas ulcerações da mucosa, um pólipo ou uma massa (Fig. 192-1). Em alguns pacientes, a ulceração gástrica pode ser observada pela primeira vez em um estudo radiológico contrastado. Uma úlcera gástrica benigna é sugerida pela presença de uma base regular e lisa, enquanto uma úlcera maligna se manifesta com uma massa em torno da lesão, pregas irregulares e uma base irregular. Embora, historicamente, essas e outras manifestações radiológicas tenham sido capazes de diferenciar úlceras malignas de benignas, atualmente a endoscopia digestiva alta com biópsia e citologia é obrigatória sempre que se encontra uma úlcera gástrica no estudo radiológico, mesmo que esta apresente características benignas.

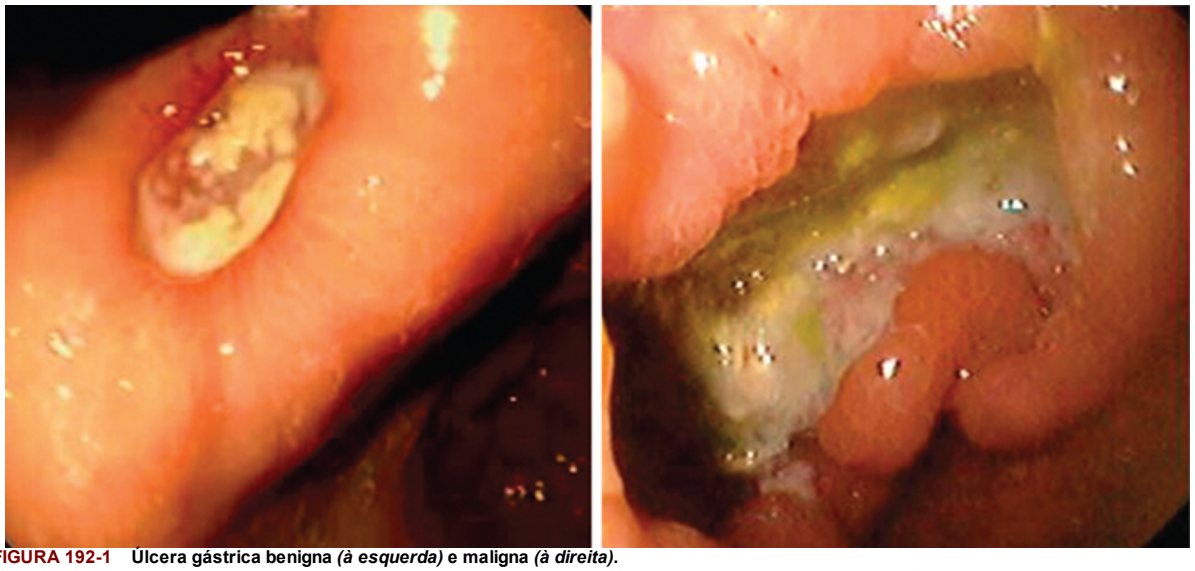

FIGURA 192-1 Úlcera gástrica benigna *(à esquerda)* e maligna *(à direita)*.
Observe as extremidades rugosas, espessadas e sobreponentes do câncer. (Cortesia de Pankaj Jay Pasricha, MD.)

A ultrassonografia endoscópica (USE) é muito útil para o diagnóstico e estadiamento do câncer gástrico (Tabela 192-4). A extensão do tumor, incluindo a invasão de parede e o comprometimento de linfonodos locais, pode ser avaliada por esse exame (Fig. 192-2), que fornece informações complementares às obtidas com a tomografia computadorizada (TC). A ultrassonografia endoscópica pode ajudar a orientar as biópsias aspirativas de linfonodos para determinar seu caráter maligno. A TC de tórax e abdome deve ser realizada para documentar linfadenopatia e comprometimento de outros órgãos (especialmente pulmão e fígado). Em alguns centros, o estadiamento do câncer gástrico inclui a realização de cintilografia óssea devido à tendência do câncer gástrico de metastatizar para os ossos.

Tabela 192-4

Estadiamento tnm do câncer de estômago

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma *in situ*: tumor intraepitelial com invasão da lâmina própria
T1	Tumor invade a lâmina própria, a mucosa muscular ou a submucosa
T1a	Tumor invade a lâmina própria ou a mucosa muscular
T1b	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria*
T3	Tumor penetra no tecido conjuntivo subseroso sem invasão do peritônio visceral ou das estruturas adjacentes†,‡
T4	Tumor invade a serosa (peritônio visceral) ou as estruturas adjacentes†,‡
T4a	Tumor invade a serosa (peritônio visceral)
T4b	Tumor invade as estruturas adjacentes
LINFONODOS REGIONAIS (N)	
NX	O(s) linfonodo(s) regional(is) não pode(m) ser avaliado(s)
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais§
N1	Metástase em 1 a 2 linfonodos regionais
N2	Metástase em 3 a 6 linfonodos regionais
N3	Metástase em 7 ou mais linfonodos regionais
N3a	Metástase em 7 a 15 linfonodos regionais
N3b	Metástase em 16 ou mais linfonodos regionais
METÁSTASE DISTANTE (M)	
M0	Sem metástases distantes
M1	Metástase distante

De *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer-Verlag, 2010.

* *Observação:* Um tumor pode penetrar na muscular própria estendendo-se até os ligamentos gastrocólicos ou gastro-hepáticos, ou para o omento maior ou menor, sem a perfuração do peritônio visceral cobrindo essas estruturas. Nesse caso, o tumor é classificado como T3. Se houver perfuração do peritônio visceral cobrindo os ligamentos gástricos ou o omento, o tumor deve ser classificado como T4.

† As estruturas adjacentes do estômago incluem o baço, o cólon transversal, o fígado, o diafragma, o pâncreas, a parede abdominal, a glândulasuprarrenal, o rim, o intestino delgado e o retroperitônio.

‡ A extensão intramural ao duodeno ou ao esôfago é classificada pela profundidade da maior invasão de qualquer um desses locais, incluindo o estômago.

§ *Observação:* Uma designação de pN0 deve ser usada caso todos os linfonodos examinados forem negativos, independentemente do número total removido e examinado.

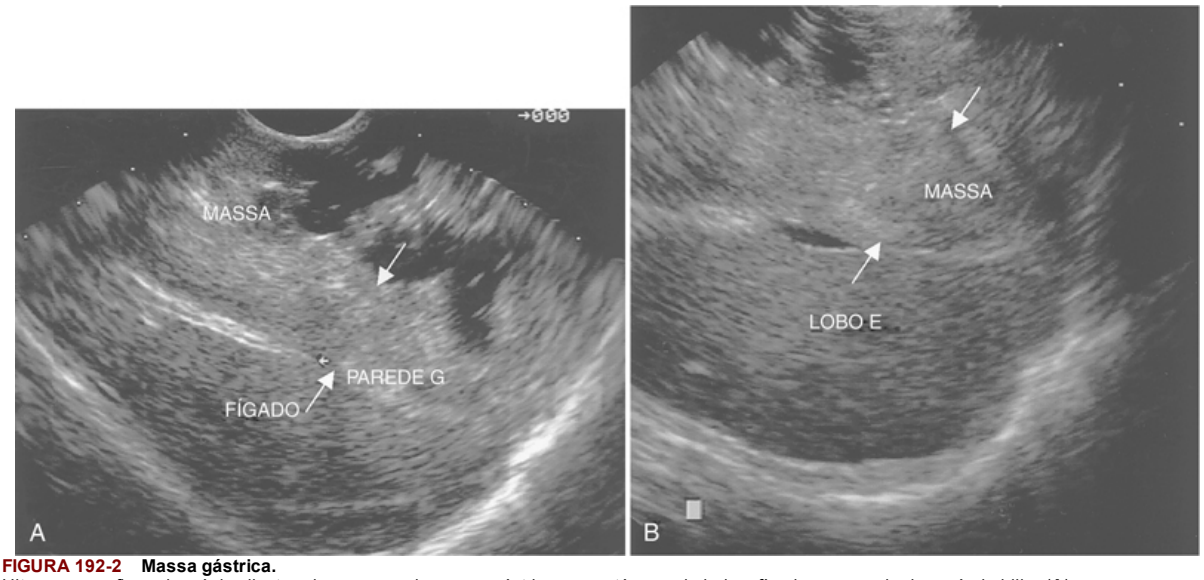

FIGURA 192-2 Massa gástrica.
Ultrassonografia endoscópica ilustrando uma grande massa gástrica que está comprimindo o fígado e a parede da vesícula biliar (**A**) e, em uma visualização diferente, o lobo esquerdo do fígado (**B**).

Terapia cirúrgica

A ressecção cirúrgica ainda é a única modalidade terapêutica que isoladamente fornece chance de cura, que é possível em 25% a 30% dos casos. Se o tumor estiver confinado ao estômago distal, realiza-se uma gastrectomia subtotal com ressecção dos linfonodos na porta *hepatis* e na cabeça do pâncreas. Em contrapartida, os tumores do estômago proximal merecem uma gastrectomia total para obter margem cirúrgica adequada e remover linfonodos; a pancreatectomia distal e a esplenectomia também podem ser realizadas como parte desse procedimento, o que acarreta taxas de mortalidade e morbidade mais elevadas. A adição da dissecção nodal retroperitoneal para-aórtica não aumenta a sobrevida. Mesmo se um procedimento de cura não for possível por causa de metástase, a ressecção gástrica limitada pode ser necessária para os pacientes com sangramento excessivo ou obstrução. Se o câncer recorrer no coto gástrico, pode haver necessidade de uma nova ressecção limitada, com intuito paliativo. A maior parte das recorrências em ambos os tipos de câncer gástrico encontra-se no local ou na região do tumor primário.

Terapia médica

O câncer gástrico é um dos poucos tumores gastrointestinais que é relativamente responsivo à quimioterapia.[8] Em pacientes com câncer gástrico que se submetem à gastrectomia e à dissecção estendida do linfonodo com intenção curativa, S-1 (fluoropirimidina oral, 80 mg por dia, por 4 semanas seguida por 2 semanas sem, repetindo em ciclos de 6 semanas por 1 ano, começando 6 semanas após a cirurgia), como estratégia adjuvante, melhora significativamente a sobrevida em 3 anos, de 70% a 80%. A quimioterapia com combinação de epirrubicina, cisplatina e fluorouracil, administrada antes e após a cirurgia, aumenta significativamente a sobrevida em 5 anos, de 23% a 36%, em pacientes com câncer gastroesofágico ressecável. Da mesma maneira, a combinação de quimioterapia (fluorouracil e leucovorina) com radioterapia após a cirurgia demonstrou melhorar a sobrevida mediana de 27 para 36 meses, em comparação com a cirurgia isoladamente, em pacientes com adenocarcinoma do estômago ou da junção gastroesofágica. Com um seguimento médio de mais de 10 anos, a sobrevida global e a sobrevida livre de recidiva demonstram contínuo forte benefício da quimiorradioterapia pós-operatória.[A3]

O tratamento quimioterápico com agente único, que fornece taxas de resposta parcial de 20% a 30%, é reservado para pacientes em mau estado geral. Os regimes de combinação, que podem render taxas de resposta parciais de 35% a 50%, incluem: ECF, que é mais popular na Europa (epirrubicina, 50 mg/m^2 no dia 1; cisplatina, 60 mg/m^2 no dia 1; 5-fluorouracil, 200 mg/m^2/dia em infusão contínua por meio de um instrumento de acesso venoso central administrado por todo o tratamento, repetindo a cada 21 dias por um máximo de oito ciclos); CF (infusão de 5-fluorouracil, 1.000 mg/m^2/dia por 4 dias; cisplatina, 75 a 100 mg/m^2 no dia 1 a cada 4 semanas); ou DCF (docetaxel [Taxotere®], 75 mg/m^2 no dia 1; cisplatina, 75 mg/m^2 no dia 1; e 5-fluorouracil, 750 mg/m^2/dia por 5 dias a cada 3 semanas) ou capecitabina mais cisplatina. Um estudo clínico randomizado que comparou quatro esquemas de quimioterapia com três fármacos para câncer esofagogástrico avançado mostrou que a capecitabina oral é, pelo menos, tão eficaz quanto o fluorouracil infusional, e que a oxaliplatina (que não exige hidratação vigorosa prévia por não apresentar nefrotoxicidade) é, pelo menos, tão eficaz quanto a cisplatina (que necessita de hidratação) com relação à sobrevida global.[A4] O bevacizumabe, um anticorpo monoclonal direcionado ao fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A), administrado a uma dose de 7,5 mg/kg por infusão intravenosa, a cada 3 semanas, revelou aumentar a sobrevida livre de progressão e taxa de resposta global quando administrado juntamente com quimioterapia com capecitabina-cisplatina, como tratamento de primeira linha do câncer gástrico avançado.[A5] Ramucirumabe (um antagonista do receptor de VEGF) dado a 8 mg/kg, por via intravenosa, a cada 2 semanas, pode melhorar a sobrevida mediana de 3,8 para 5,2 meses, no câncer gástrico avançado.[A6] O trastuzumabe (8 mg/kg IV, em seguida 6 mg/kg a cada 3 semanas) pode aumentar a sobrevida do câncer de junção esofagogástrica ou gástrico avançado HER2 hiperexpresso, de 11,1 meses para 13,8 meses. A radioterapia isoladamente é ineficaz e em geral é empregada somente com finalidade paliativa no contexto de sangramento, obstrução ou dor. A terapia genética e a terapia imunológica são atualmente utilizadas dentro de um contexto experimental.

Métodos gerais

Estão implícitos no tratamento do paciente com câncer gástrico a atenção meticulosa à nutrição (alimentação enteral jejunal ou nutrição parenteral total), a correção das alterações metabólicas que surgem com vômitos ou diarreia, e o tratamento de infecção por aspiração ou peritonite bacteriana espontânea. O tratamento de erradicação do *H. pylori* reduz o risco para carcinoma gástrico metacrônico em cerca de dois terços. Para manter a permeabilidade do lúmen gástrico, o tratamento endoscópico a *laser* ou a colocação de prótese ou *stent* podem ser utilizados de maneira paliativa.

Prognóstico

Aproximadamente um terço dos pacientes submetidos à ressecção curativa encontra-se vivo após 5 anos. Em geral, a taxa de sobrevida global do câncer gástrico em 5 anos é inferior a 10%. Os fatores prognósticos incluem localização anatômica e estado nodal. Os tumores gástricos distais sem comprometimento dos linfonodos apresentam melhor prognóstico do que os tumores gástricos proximais com ou sem comprometimento linfonodal. Outros fatores prognósticos compreendem a profundidade de penetração da parede gástrica e a presença de aneuploidia no DNA da célula tumoral. A linite plástica e as lesões infiltrativas apresentam um prognóstico muito pior do que a doença polipoide ou as massas exofíticas. No subgrupo de pacientes japoneses, em sua maioria portadores de câncer gástrico inicial restrito à mucosa e à submucosa, a ressecção cirúrgica pode ser curativa e melhorar definitivamente as taxas de sobrevida em 5 anos para mais de 50%. De fato, quando o câncer gástrico inicial está limitado à mucosa, uma alternativa pode ser a ressecção por via endoscópica.

Linfoma do Estômago

Epidemiologia

O linfoma gástrico representa cerca de 5% de todos os tumores malignos do estômago, e sua incidência está aumentando. A maioria dos linfomas gástricos compreende linfomas não Hodgkin (Cap. 185), e o estômago é a localização extranodal mais comum para os linfomas não Hodgkin. Os pacientes com linfoma gástrico são geralmente mais jovens do que os pacientes com adenocarcinoma, mas ainda há predominância do sexo masculino.

Manifestações clínicas

Os pacientes normalmente se apresentam com sintomas e sinais semelhantes aos do adenocarcinoma gástrico. O linfoma gástrico pode ser um tumor primário ou ser causado por um linfoma disseminado.

Os linfomas de células B (Cap. 185) do estômago são, em sua maioria, de grandes células de alto grau. As variantes de baixo grau são observadas nos quadros de gastrite crônica e são denominadas linfomas de *tecido linfoide associado à mucosa* (MALT, do inglês, *mucosa-associated lymphoid tissue*). As lesões MALT estão fortemente associadas à infecção por *H. pylori*.

Diagnóstico

Radiologicamente, o linfoma gástrico em geral se apresenta como uma úlcera ou massa exofítica; uma lesão difusamente infiltrativa é mais sugestiva de um linfoma secundário. Assim, o estudo contrastado com bário mostra, em geral, diversos nódulos e úlceras no caso de um linfoma gástrico primário e um aspecto de linite plástica (ver anteriormente) no linfoma secundário. Como ocorre no caso do adenocarcinoma gástrico, a endoscopia digestiva alta com biópsia e citologia é necessária para estabelecer o diagnóstico, apresentando uma precisão de aproximadamente 90%. Além da análise histopatológica convencional, a imuno-histoquímica para marcadores linfocitários é útil no diagnóstico. Do mesmo modo que no adenocarcinoma gástrico, o estadiamento do linfoma compreende uma ultrassonografia endoscópica, tomografias de tórax e abdome, e biópsia de medula óssea.

Tratamento

O tratamento do linfoma gástrico difuso de grandes células B é realizado com esquemas combinados de quimioterápicos, com ou sem radioterapia (Cap. 185). Para as lesões MALT, a erradicação da infecção por *H. pylori* com antibióticos deve ser tentada[9] (Cap. 139), porém os pacientes com lesões refratárias que são confinadas ao estômago podem, às vezes, ser curados com quimiorradioterapia (Cap. 185).

Outros Tumores Malignos do Estômago

O leiomiossarcoma, que constitui cerca de 1% de todos os tumores gástricos, geralmente ocorre como uma massa intramural com ulceração central. Os sintomas podem incluir sangramento acompanhado por uma massa palpável. Com frequência os leiomiossarcomas são relativamente indolentes; a ressecção cirúrgica resulta em taxas de sobrevida em 5 anos em torno de 50%. Podem ocorrer metástases para linfonodos e para o fígado. Outros sarcomas gástricos incluem lipossarcomas, fibrossarcomas, miossarcomas e sarcomas neurogênicos.

A maioria dos tumores estromais gastrointestinais (GIST, do inglês, *gastrointestinal stromal tumors*)[10] foi associada às mutações ativadoras no gene C-*kit*; um subgrupo desses tumores é associado a mutações no gene receptor do fator de crescimento derivado das plaquetas (*PDGFR*, do inglês, *platelet-derived growth factor receptor*). As mutações do C-*kit* também são encontradas na leucemia mieloide crônica e aguda (Caps. 183 e 184), e cerca de 50% dos GISTs respondem ao mesilato de imatinibe, que deve ser continuado durante pelo menos 3 anos.[A7] Se o imatinibe não for bem-sucedido, o sunitinibe aumenta a sobrevida. Se ambos falharem, regorafenibe, um inibidor multiquinase, pode ser tentado.[11] Os tumores carcinoides (Cap. 232) podem se iniciar no estômago e são curáveis por remoção caso não haja disseminação para o fígado.

Os tumores primários também podem se disseminar para o estômago. Além dos linfomas, outros tumores encontrados no estômago incluem o tumor primário de pulmão (Cap. 191) e mama (Cap. 198), assim como o melanoma maligno (Cap. 203).

Leiomiomas e Tumores Benignos

Os leiomiomas, que são tumores dos músculos lisos com origem benigna, ocorrem com frequência igual em homens e mulheres e estão normalmente localizados na porção média ou distal do estômago. Os leiomiomas podem crescer para a luz com ulceração secundária e sangramento resultante. Por outro lado, podem se expandir para a serosa com compressão extrínseca. A endoscopia pode revelar uma massa com mucosa de revestimento ou ulcerada. Nas séries de trânsito digestivo alto, os leiomiomas são geralmente lisos, representando um defeito de enchimento intramural com ou sem ulceração central. No entanto, pode ser difícil diferenciar os leiomiomas dos tumores malignos nos exames radiológicos ou na endoscopia; por isso, é obrigatório obter um diagnóstico tecidual (biópsia). Os leiomiomas sintomáticos devem ser removidos, mas os tumores sem sintomas associados não precisam ser tratados.

Outros tumores gástricos benignos incluem lipoma, neurofibroma, linfangioma, ganglioneuroma e hamartoma, este último associado à síndrome de Peutz-Jeghers (Cap. 193) ou polipose juvenil (quando está restrita ao estômago).

Adenomas

Os adenomas gástricos e os pólipos hiperplásicos são raros, mas podem ser encontrados em pacientes de meia-idade ou idosos. Os pólipos podem ser sésseis ou pediculados. Embora os pólipos gástricos adenomatosos isolados em geral sejam assintomáticos, alguns pacientes podem apresentar dispepsia, náusea ou sangramento. Os adenomas gástricos são lisos e regulares nos estudos radiológicos contrastados, mas o diagnóstico deve ser confirmado por endoscopia digestiva alta com biópsia. Os pólipos pediculados com mais de 2 cm e os que apresentam sintomas associados devem ser removidos mediante polipectomia com cauterização endoscópica, enquanto os pólipos grandes sésseis adenomatosos podem necessitar de ressecção cirúrgica. Se os pólipos evoluírem para um estágio intermediário de displasia grave ou um câncer, o tratamento é o mesmo do adenocarcinoma gástrico.

Referência de Grau A

A1. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:2074–2084.

A2. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1209–1217.

A3. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-Directed Intergroup Study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012;30:2327–2333.

A4. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;358:36–46.

A5. Ohtsu A, Shah MA, Van Custem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol*. 2011;29:3968–3976.

A6. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383:31–39.

A7. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:1265–1272.

Referências Gerais

1. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol*. 2013;19:5598–5606.
2. Varghese Jr TK, Hofstetter WL, Rizk NP, et al. The society of thoracic surgeons guidelines on the diagnosis and staging of patients with esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2013;96:346–356.
3. Mallipeddi MK, Onaitis MW. The contemporary role of minimally invasive esophagectomy in esophageal cancer. *Curr Oncol Rep*. 2014;16:374.
4. Levine DM, Ek WE, Zhang R, et al. A genome-wide association study identifies new susceptibility loci for esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus. *Nat Genet*. 2013;45:1487–1493.
5. Dai Y, Li C, Xie Y, et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Sys Rev*. 2014;10: CD005048.
6. De Martel C, Forman D, Plummer M. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42:219–240.
7. Thrumurthy SG, Chaudry MA, Hochhauser D, et al. The diagnosis and management of gastric cancer. *BMJ*. 2013;347:f6367.
8. Kasper S, Schuler M. Targeted therapies in gastroesophageal cancer. *Eur J Cancer*. 2014: in press.
9. Fischbach W. MALT lymphoma: forget surgery? *Dig Dis*. 2013;31:38–42.
10. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL, et al. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet*. 2013;382:973–983.
11. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:295–302.

No Brasil

Dados do INCA estimam para 2016 cerca de 20.520 novos casos de câncer de estômago no Brasil, sendo 12.920 em homens e 7.600 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 13,0 casos/100.000 habitantes para os homens e 7,4 casos/100.000 habitantes para as mulheres. Excluindo-se os cânceres de pele não melanoma, a neoplasia de esôfago entre os homens é a segunda mais frequente nas regiões Norte e Nordeste, quarta mais comum nas regiões Sul e Centro-Oeste e quinta na região Sudeste. Para as mulheres é o quarto câncer mais frequente na região Norte, o quinto nas regiões Sul e Nordeste e o sexto nas demais.

A infecção pelo H. pylori é o fator de risco que tem maior associação com a neoplasia gástrica. É frequente a infecção assintomática nas populações dos países em desenvolvimento como o Brasil. A população de menor nível socioeconômico é a mais afetada, graças ao ambiente superpopuloso em que reside, muitas vezes deficiente em condições sanitárias. Além da maior prevalência de infecção por *H. pylori*, essa parcela da população também exibe padrão dietético distinto, tem maior taxa de tabagismo ativo e possivelmente atividades ocupacionais de exposição a fatores de risco que, em conjunto, fazem com que a neoplasia de estômago afete principalmente as classes sociais mais desfavorecidas. Em estudo de 2014 do INCA, 264 pacientes com neoplasia de estômago foram avaliados, e foi traçado um

perfil epidemiológico desses doenses. A maioria dos pacientes era do sexo masculino, na sétima década de vida, fumantes, etilistas, com educação básica e renda média de um salário mínimo. Na maioria dos casos a doença já se encontrava em fase avançada, e a maior parte dos pacientes faleceu em seis meses.

Em relação ao câncer de esôfago a estimativa é de 10.810 novos casos em 2016, sendo 7.950 em homens e 2.860 em mulheres, com risco estimado de 8,0 casos novos/100.000 habitantes para homens e 2,8/100.000 habitantes para mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, ocupa o quinto lugar em frequência entre os homens na região Sul, a sexta na região Centro-Oeste, a sétima nas regiões Sudeste e Nordeste. Entre as mulheres ocupa posições entre a décima primeira e décima quinta neoplasia mais frequente, sendo também mais frequente na região Sul.

Um trabalho de 2014 realizado na Universidade Estadual Paulista (UNESP) avaliou 100 pacientes com neoplasia de esôfago, sendo 50 adenocarcinomas e 50 carcinomas de células escamosas, e comparou as características epidemiológicas de ambas as populações. Os resultados demonstraram prevalência maior do sexo masculino e idade acima de 50 anos em ambas as neoplasias. O carcinoma de células escamosas foi mais frequente na população negra e teve maior associação com consumo de álcool, enquanto o adenocarcinoma teve maior relação com IMC elevado. Esôfago de Barrett foi identificado em 18% dos casos de adenocarcinoma, e megaesôfago em 4% dos casos de carcinoma de células escamosas. A maioria dos pacientes apresentava estádios III e IV ao diagnóstico, em ambos os grupos histológicos. A sobrevida média foi de 7,7 meses para o grupo de células escamosas e oito meses para o grupo do adenocarcinoma, sem diferença estatística significativa entre os grupos.

Bibliografia

INCA - Estimativa 2016.

http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tabelaestados.asp?UF=BR.

Amorim CA, et al. Ecological study of gastric cancer in Brazil: geographic and time trend analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20:5036–5044.

Guedes MTS, et al. Clinical and epidemiological profile of cases of deaths from stomach cancer in the National Cancer Institute, Brazil. *Ecancer*. 2014;8:445.

Henry MAC, et al. Epidemiological features of esophageal cancer. Squamous cell carcinoma versus adenocarcinoma. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2014;29:389–393.

Neoplasias dos intestinos delgado e grosso

Charles D. Blanke

Douglas O. Faigel

Neoplasias do intestino delgado

Epidemiologia

O intestino delgado é responsável pela maior parte do comprimento (≈75%) e superfície de absorção (≈90%) do trato gastrointestinal (GI). Não obstante, ele é um raro local para o desenvolvimento da doença neoplásica, já que apenas de 1% a 2% dos tumores GI primários originam-se no duodeno, jejuno ou íleo. De fato, metade de todas as neoplasias do intestino delgado representa a doença metastática de outros locais, particularmente em outra parte do trato gastrointestinal. Embora as malignidades do intestino delgado constituam menos de 0,5% de todos os cânceres, a incidência de tumores do intestino delgado (especialmente os carcinoides) aumentou drasticamente ao longo das últimas décadas, o que pode, eventualmente, ser um reflexo de melhores técnicas de diagnóstico. No geral, a média de idade no momento do diagnóstico de um tumor do intestino delgado é de cerca de 67 anos (menor para aqueles com sarcomas e linfomas); as neoplasias são mais comuns em homens e ocorrem mais frequentemente em afro-americanos do que os brancos.

Biopatologia

Os adenocarcinomas que surgem nas glândulas da mucosa eram, anteriormente, o tumor primário mais comum do intestino delgado. Agora, eles constituem 25% a 33% dos tumores do intestino delgado, incluindo os de crescimentos benignos, e 40% de todos os tumores malignos. Os adenocarcinomas frequentemente surgem no duodeno (65% de todos os adenocarcinomas do intestino delgado), embora o duodeno represente apenas uma diminuta fração do comprimento do intestino delgado. Eles ocorrem com menos frequência no jejuno e são menos comuns no íleo. A maioria é bem ou moderadamente diferenciada.

Os carcinoides do intestino delgado, que são derivados de células enterocromafins nas criptas de Lieberkühn, atualmente são a causa mais comum dos tumores do intestino delgado, sendo responsáveis por até 44% das malignidades. Eles tendem a ser muito bem diferenciados. Ao contrário dos tumores glandulares, pequenos carcinoides intestinais tendem a surgir no íleo distal, e até 30% são multifocais. Outros tumores neuroendócrinos do intestino delgado são vistos ocasionalmente, incluindo as neoplasias bioquimicamente ativas, tais como os gastrinomas e os somatostatinomas. Muito raramente, podem ocorrer os carcinomas de pequenas células de alto grau.

Os tumores malignos do tecido conjuntivo são responsáveis por 10% a 17% das neoplasias do intestino delgado. Os tumores estromais do trato gastrointestinal (GIST, do inglês, *gastrointestinal stromal tumors*), que são derivados das células intersticiais de Cajal ou de um precursor comum, são responsáveis por aproximadamente 85% dessas neoplasias (Fig. 193-1). Os GISTs, como os adenocarcinomas, surgem desproporcionalmente no duodeno, e o intestino delgado em si é o segundo local primário mais comum para essas neoplasias mesenquimais (33% são derivados de intestino delgado). Morfologicamente, os GISTs frequentemente lembram os leiomiossarcomas (Fig. 193-2), mas podem ser diferenciados pela expressão da proteína Kit (CD117). Outros sarcomas do intestino delgado como os leiomiossarcomas verdadeiros são vistos mais raramente (Cap. 202).

FIGURA 193-1 Tumor estromal gastrointestinal do intestino delgado com ulceração.

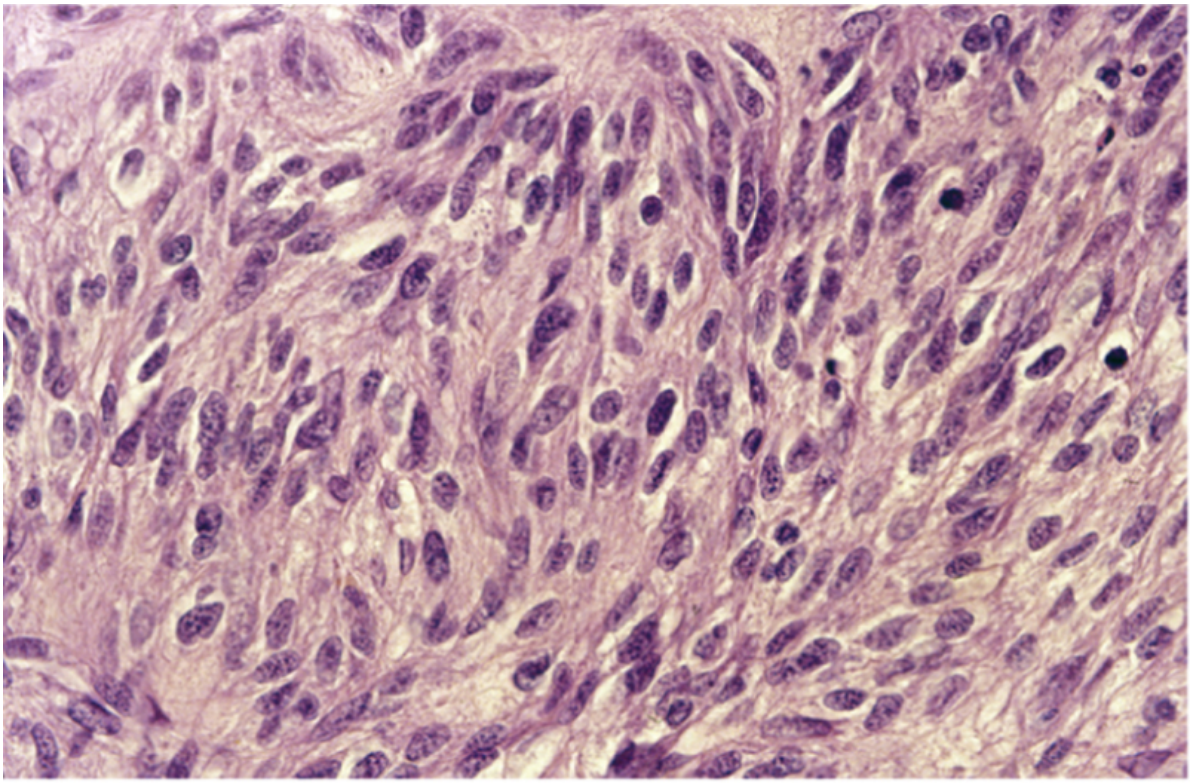

FIGURA 193-2 Histopatologia do tumor estromal gastrointestinal.

Os linfomas GI primários são a variação linfomatosa extranodal mais comum, e o intestino delgado é o segundo local GI mais comum para esses tumores (Cap. 185). Os linfomas são responsáveis por cerca de 8% das neoplasias do intestino delgado. O íleo, rico em folículos linfoides submucosos, é o local mais comum do intestino delgado. Os tumores podem ser de baixo ou alto grau e podem surgir de linfócitos T ou B precursores. A esmagadora maioria compreende tumores não Hodgkin (Fig. 193-3). Os linfomas envolvendo o intestino delgado também podem ser uma manifestação de doença sistêmica verdadeira.

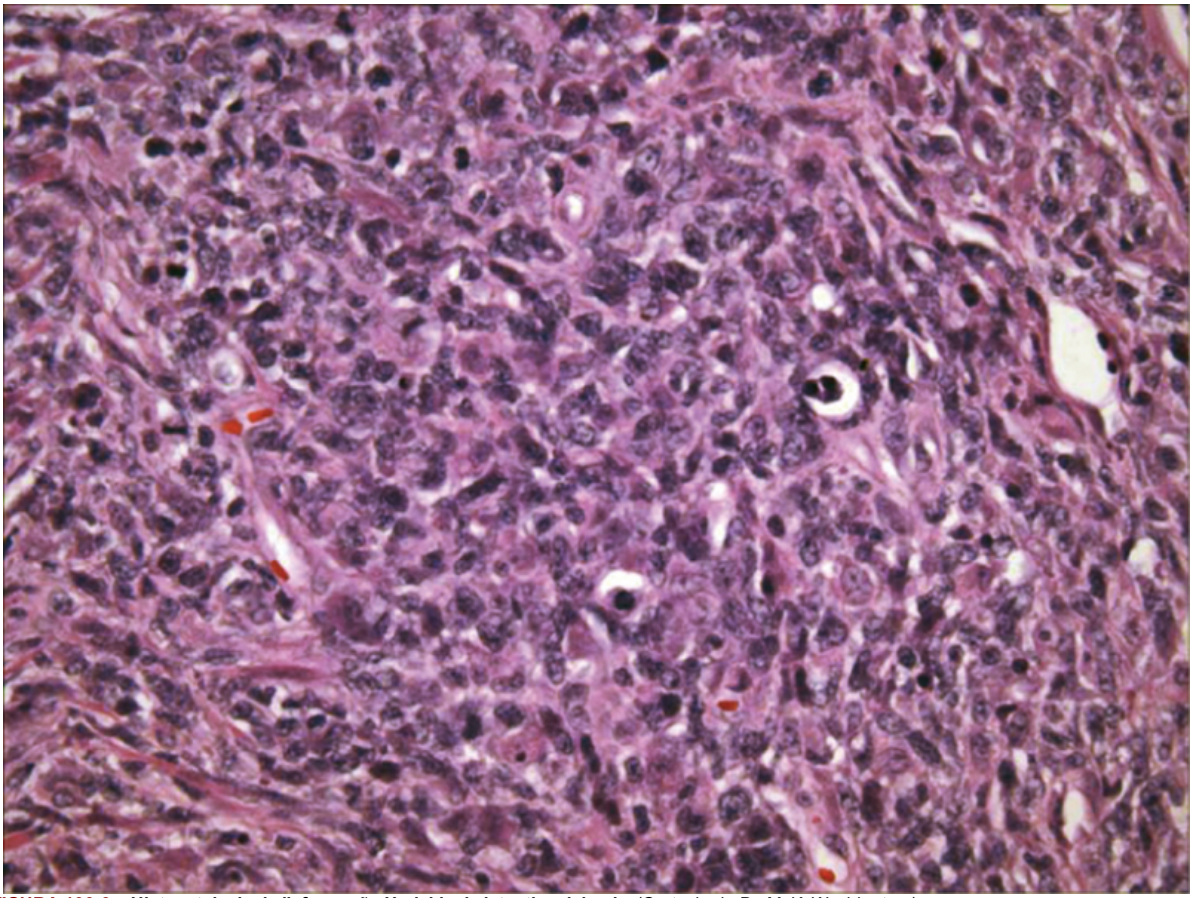

FIGURA 193-3 Histopatologia do linfoma não Hodgkin do intestino delgado. (Cortesia do Dr. M. K. Washington.)

O melanoma maligno (Cap. 203) pode se desenvolver como um tumor de intestino delgado primário da mucosa, provavelmente decorrente de neuroblastos de Schwann associados à inervação GI. Além disso, o intestino delgado é um dos locais GI mais comuns para as metástases do melanoma.

Por fim, uma variedade de tumores benignos comuns pode originar-se no intestino delgado, incluindo os adenomas, leiomiomas e lipoma. Os tumores desmoides, mais frequentemente vistos em pacientes com polipose adenomatosa familiar (PAF), os hamartomas e os hemangiomas são relativamente raros. Os crescimentos benignos são mais comuns no intestino delgado distal.

O intestino delgado pode ser envolvido por cânceres avançados de outros locais por invasão direta, extensão das metástases peritoneais ou disseminação hematogênica. Como observado, o intestino delgado é o local mais comum para metástases do melanoma; também o envolvimento gastrointestinal é razoavelmente comum com as neoplasias GI do ovário, da mama, do pulmão e outros.

Condições Predisponentes

A doença inflamatória intestinal (Cap. 141) e alguns fatores ambientais (p. ex., alimentos curados com sal, álcool) predispõem a adenocarcinomas do intestino delgado. Os dados referentes à exposição ao tabaco e à obesidade são contraditórios. Além disso, muitas das síndromes de polipose estão associadas aos tumores do intestino delgado. Mais notavelmente, a PAF (ver adiante) é associada aos adenomas e carcinomas do duodeno e jejuno, mas especialmente nas regiões ampulares e periampulares. Pelo menos 90% dos pacientes com PAF desenvolvem adenomas duodenais, e até 10% desenvolvem câncer. O risco de câncer está relacionado com o número de pólipos, seu tamanho e tipo histológico, e com a presença de uma displasia de alto grau. Os pacientes com PAF devem ser submetidos à triagem para neoplasia duodenal com endoscópios de visualização frontal e lateral, começando no momento de uma colectomia e repetindo-se em intervalos de 1 a 5 anos, dependendo da presença e do grau da polipose duodenal. Os pacientes com polipose associada a *MUTYH* podem desenvolver neoplasia duodenal e devem ser submetidos à triagem. Os pacientes com câncer de cólon não poliposo hereditário (síndrome de Lynch ou CCNPH) também estão em maior risco de adenocarcinoma do intestino delgado, que pode ser a primeira manifestação da doença. O câncer do intestino delgado associado à síndrome de Lynch pode apresentar-se cedo (média de 39 anos) e ocorre com frequência decrescente a partir do duodeno para o íleo, com cerca de 50% de sua incidência no duodeno. A triagem pode ser considerada, começando aos 30 anos de idade. Os pacientes com espru estão sob maior risco de desenvolver linfomas do intestino delgado e têm um risco aumentado em quase 35 vezes para o desenvolvimento de adenocarcinoma.

Manifestações clínicas

O sintoma de apresentação mais comum dos tumores do intestino delgado é a dor abdominal, especialmente para aqueles que são cânceres verdadeiros. Os sintomas menos comuns são perda de peso, náusea, sangramento GI e sintomas relacionados com a perfuração. Aproximadamente 25% dos pacientes têm obstrução GI, e tumores periampulares duodenais podem levar a icterícia obstrutiva. A maioria das neoplasias é sintomática, enquanto os tumores benignos podem não causar sintomas em até metade dos pacientes. Os tumores carcinoides no intestino delgado são geralmente assintomáticos, embora no contexto de doença avançada possam secretar aminas bioativas, levando a rubor, diarreia, sibilância e, por fim, a sintomas de insuficiência cardíaca direita (relacionada com a fibrose valvular) (Cap. 232). Isso é mais comum com tumores que se originam no jejuno e no íleo. Os tumores benignos tendem a ser encontrados incidentalmente, embora o crescimento intraluminal possa acabar causando sintomas de obstrução, e alguns possam crescer o suficiente para ulcerar e sangrar.

Diagnóstico

O exame físico em pacientes com tumores do intestino delgado é frequentemente normal, embora possa estar presente uma massa palpável e, em casos mais avançados, ascite. Como discutido anteriormente, os pacientes com tumores periampulares podem ser ictéricos. Os sinais obstrutivos, como hiperperistalse, podem estar presentes, e aqueles com linfoma também podem ter esplenomegalia ou outros sinais de envolvimento sistêmico, como linfadenopatia. Os achados laboratoriais podem incluir anemia ferropriva ou elevação de enzimas hepáticas (a última é especialmente comum naqueles com metástases hepáticas ou obstrução biliar). Os níveis séricos do antígeno carcinoembrionário (marcador tumoral) podem se elevar no adenocarcinoma do intestino delgado, especialmente em casos avançados, mas não são sensíveis nem específicos o suficiente para serem usados como método diagnóstico na prática rotineira. Os pacientes com tumores neuroendócrinos podem demonstrar níveis elevados de serotonina, cromogranina A, aminas bioativas específicas do tumor (p. ex., gastrina) ou ácido 5-hidroxindolacético urinário. As variantes dos linfomas intestinais podem demonstrar os fragmentos da cadeia pesada da imunoglobulina A no soro e na urina.

O estudo apropriado dos exames de imagem é crucial para o diagnóstico e estadiamento das neoplasias do intestino delgado, mas não há um método que certamente seja o melhor. As principais técnicas radiológicas padronizadas incluem o acompanhamento GI superior (útil para demonstrar massas e possíveis defeitos da mucosa), a angiografia (que pode identificar um local de sangramento ou lesão tumoral específico) e a tomografia computadorizada (TC) ou enteróclise por imagem por ressonância magnética (RM) (os estudos com duplo contraste são tanto sensíveis quanto específicos para as massas do intestino delgado). A ultrassonografia

transabdominal e a tomografia computadorizada padronizada podem indicar uma massa primária, bem como as metástases; a RM parece ser superior à TC ao detectar e caracterizar as metástases hepáticas.

Os tumores neuroendócrinos primários e suas metástases são frequentemente aparentes sobre a triagem do análogo de octreotide marcado com índio-111. Uma ampla variedade de histologias pode ter captação durante a tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês, *positron emission tomography*). A PET ainda não tem um papel bem definido no diagnóstico da maioria das malignidades do intestino delgado, embora seja útil para monitorar a resposta à terapia sistêmica nos indivíduos com GIST (ver adiante). As radiografias simples raramente são específicas o suficiente para levar a um diagnóstico, mas podem demonstrar obstrução intestinal.

A cápsula endoscópica usa um dispositivo endoscópico sem fio que permite a imagem minimamente invasiva do intestino delgado. O sistema engloba a câmera com cápsula — um dispositivo operado por bateria, autônomo, que pode ser engolido e transmite duas imagens por segundo — um receptor usado na cintura do paciente e uma estação computadorizada de trabalho responsável por fazer o *downloading* e a visualização das imagens. A principal indicação para a cápsula endoscópica é a avaliação do sangramento GI obscuro e da doença de Crohn. Os tumores são encontrados em cerca de 2% a 3% dos pacientes submetidos a uma endoscopia para esclarecer possível sangramento GI, e eles podem ser mais comuns em pacientes mais jovens. Os tumores detectados incluem linfoma, adenocarcinoma, doença metastática, tumor carcinoide e GIST. A cápsula endoscópica também tem sido utilizada para avaliar o intestino delgado de pacientes com PAF e síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ), embora sua utilidade clínica para a triagem de rotina desses pacientes não tenha sido estabelecida.

A enteroscopia de profundidade descreve um grupo de técnicas relacionadas que facilitam a entubação profunda do intestino delgado com longos endoscópios. O intestino delgado pode ser examinado de forma anterógrada (pela boca) ou retrógrada (através do cólon), permitindo que a maior parte do intestino delgado possa ser examinada. Embora mais invasiva do que a cápsula endoscópica, a enteroscopia profunda tem um rendimento diagnóstico semelhante, mas permite a amostragem de tecido (biópsia) e a terapia, incluindo polipectomia e controle de sangramento.

Vigilância

Os pacientes com PAF, polipose por *MUTYH*, SPJ e, provavelmente, CCNPH necessitam de vigilância regular do intestino delgado, com as recomendações específicas conforme observado anteriormente. Os pacientes com adenomas esporádicos do intestino delgado e possivelmente tumores carcinoides devem ser submetidos a colonoscopia, porque estão em risco aumentado de neoplasia colônica. Não existem diretrizes específicas para acompanhar os pacientes com adenocarcinomas do intestino delgado ressecados.

Estadiamento

Os sistemas de classificação para os tumores variam de acordo com a histologia do intestino delgado. Os adenocarcinomas e, mais recentemente, os tumores neuroendócrinos e GISTs são estadiados usando diferentes classificações de acordo com o American Joint Committee on Cancer's TNM sobre o sistema dos tumores malignos. Os linfomas intestinais não Hodgkin, sejam primários ou parte de um processo sistêmico, são estadiados de acordo com um sistema de Ann Arbor modificado, usado originalmente na doença de Hodgkin (Cap. 185).

Tratamento

Em geral, a excisão cirúrgica é o tratamento de escolha para a maioria dos tumores do intestino delgado localizados. A extensão da excisão necessária depende da localização do tumor e da histologia. Os adenocarcinomas que envolvem a primeira e segunda partes do duodeno exigem a pancreatoduodenectomia, enquanto aqueles mais distais do intestino delgado podem ser tratados com a ressecção local segmentar ou ampla, incluindo os linfonodos regionais. Os tumores neuroendócrinos de baixo grau devem ser tratados com a ressecção em bloco, novamente incluindo os linfonodos regionais. Os GISTs, que muito raramente disseminam-se para os linfonodos regionais, podem ser tratados com excisão sem linfadenectomia (exceto em casos com envolvimento macroscópico de linfonodos). A cirurgia primária para os linfomas pode ser oferecida para tumores de estágios mais baixos e também pode ser necessária para complicações da doença (p. ex., intussuscepção). O tratamento local de tumores benignos do intestino delgado varia da observação (lipomas descobertos incidentalmente) para a polipectomia endoscópica (pequenos adenomas) à pancreatoduodenectomia (adenomas vilosos periampulares) (Vídeo 193-2).

A necessidade de terapia adjuvante e seus tipos também variam. Os tumores benignos completamente ressecados não necessitam de tratamento adicional. Os adenocarcinomas geralmente são tratados de acordo com os esquemas desenvolvidos para o câncer colorretal, com alguns especialistas defendendo a quimioterapia sistêmica à base de fluoropirimidina, pelo menos para os pacientes com comprometimento nodal. Estudos retrospectivos mais antigos não demonstraram benefícios da terapia adjuvante sistêmica, mas o seu uso ainda aumentou quase três vezes ao longo das últimas duas décadas. A quimioterapia, em certas ocasiões, foi recomendada para aqueles com adenocarcinomas duodenais mais localmente avançados. Até o momento, nenhum teste aleatório provou se a estratégia é superior ou não. Os cânceres neuroendócrinos, bem a moderadamente diferenciados e completamente excisados, não necessitam de terapia adjuvante. O tratamento com mesilato de imatinibe pós-operatório claramente adia a recorrência de GIST de risco alto (grau A);[A1] foi demonstrado um benefício na sobrevida para aqueles com tumores primários gástricos e não gástricos. Permanecem dúvidas sobre a dose e a duração ideal da terapia. Não há papel definido para o tratamento pós-operatório de outros tumores mesenquimais. Os linfomas tratados com excisão isoladamente têm altas taxas de recorrência, e a quimioterapia sistêmica é defendida para variantes de alto grau; alguns especialistas também recomendam a quimioterapia para subtipos de baixo grau.

Os pacientes com adenocarcinoma de intestino delgado avançado são geralmente tratados com regimes de quimioterapia sistêmica conhecidos por serem eficazes contra os cânceres de histologia semelhante que se originam no cólon. No entanto, os dados que suportam qualquer regime específico são limitados e não são derivados de estudos clínicos randomizados. Aproximadamente 90% dos pacientes com GISTs incuráveis têm bom controle de doença quando tratada com o mesilato de imatinibe, um inibidor da tirosina quinase, sendo que a sobrevida média dos pacientes com doença metastática recentemente melhorou, de aproximadamente 18 meses a 5 anos.

Os pacientes com linfoma de intestino delgado podem ser tratados com quimioterapia, que é eficaz para os tumores semelhantes originados fora do trato GI.

Vídeo 193-2

Enteroscopia de duplo balão assistida por laparoscopia com polipectomia de um adenoma jejunal, seguida pela sutura cirúrgica do local da polipectomia.

Prognóstico

Os pacientes com adenocarcinoma do intestino delgado tendem a ter pior prognóstico do que aqueles com adenocarcinomas primários de cólon com o mesmo estadiamento. Da mesma maneira, os pacientes com tumores primários duodenais mais proximais tendem a apresentar pior evolução do que aqueles com neoplasias de intestino delgado mais distais. Em geral, as taxas de sobrevida em 5 anos variam de 4% para aqueles com metástases a 80% para aqueles com doença bastante inicial restrita à parede do intestino delgado. A sobrevida em 5 anos de pacientes com tumores carcinoides do intestino delgado excede 50%. Na era pré-imatinibe, os pacientes com GISTs do intestino delgado cirurgicamente ressecados tinham taxas de recorrência de até 90% ou mais, dependendo do tamanho do tumor, da localização exata e das taxas mitóticas, e aqueles com tumores mais distais tiveram um prognóstico pior do que aqueles com tumores primários duodenais. A vasta maioria dos pacientes que recorreram não permaneceu viva em 2 anos, uma vez que a cirurgia de resgate e quimioterapia sistêmica foram ineficazes. A verdadeira expectativa de vida nesta era de uso de imatinibe pós-operatório é desconhecida, mas a sobrevida média dos pacientes com GISTs avançados provavelmente excede 5 anos. Os linfomas do intestino delgado têm taxas de sobrevida em 5 anos que excedem 60%, embora elas sejam altamente variáveis e dependam do subtipo histológico.

Neoplasias do intestino grosso

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro câncer mais comum nos Estados Unidos. A doença que tem linfonodos regionais comprometidos ainda é tida como incurável, e o CCR em geral continua sendo a segunda principal causa de morte por neoplasia. O risco médio de desenvolver CCR é de cerca de 1 em 18 a 20 pessoas.

Epidemiologia

Quase três quartos dos cânceres de intestino grosso surgem proximalmente (i.e., são de origem colônica). Embora o CCR seja, principalmente, uma doença de idosos (média de idade de diagnóstico ao redor dos 73 anos), cerca de 10% dos casos ocorrem em pessoas de 50 anos de idade ou menos. A incidência global do CCR e a mortalidade diminuíram recentemente, embora a incidência tenha aumentado nos jovens. As incidências dos cânceres do lado direito também foram diminuindo, possivelmente, mas não exclusivamente, devido a melhor avaliação e triagem eficaz do intestino grosso distal com sigmoidoscopia flexível. O CCR é ligeiramente mais comum em homens do que em mulheres, e em afro-americanos do que em brancos. Os homens desenvolvem CCR numa média de 5 a 10 anos mais cedo do que as mulheres; de modo semelhante, os cânceres do intestino grosso parecem surgir em uma média de 5 a 10 anos mais cedo em afro-americanos do que em brancos. Há uma variação geográfica significativa na incidência, que é provavelmente mais baseada em fatores ambientais, como sugerido por estudos de migração.

Biopatologia

Entre 96% e 98% dos CCRs são do tipo histológico adenocarcinoma. Histologias raramente vistas incluem cânceres neuroendócrinos, carcinomas epidermoides, linfomas e sarcomas (incluindo GISTs). Tumores compostos, particularmente o adenocarcinoma com diferenciação neuroendócrina, são frequentemente encontrados.

Os adenocarcinomas derivam do epitélio colunar de revestimento da mucosa colorretal. Eles são igualmente comuns em homens e mulheres e são mais frequentemente relatados no cólon sigmoide. Os adenocarcinomas apresentam-se com mais frequência em um estágio localizado ou regional (nodal). Cerca de dois terços são de grau moderado. A maioria é não mucinosa, apesar de o fenótipo mucinoso constituir até um quinto de todos os CCRs. Outra variante é o carcinoma de células em anel de sinete, identificado por grandes quantidades de células tumorais únicas com deslocamento nuclear periférico pela mucina intracitoplasmática. Os dados são controversos quanto ao fato de os tumores mucinosos possuírem um pior prognóstico, ao passo que a histologia em anel de sinete está claramente associada com doença avançada e/ou pior resultado.

Os tumores neuroendócrinos podem ter diversas histologias, que variam de carcinoides brandos a carcinomas de células pequenas de alto grau bem diferenciadas. Os carcinoides verdadeiros são o segundo subtipo colorretal histológico mais comum. Eles são mais comuns em não brancos e formam a grande maioria dos cânceres epiteliais não adenocarcinomas.

Os carcinoides do intestino distal são hormonalmente inativos. Os tumores neuroendócrinos não carcinoides tendem a ser de alto grau e comumente apresentam-se com metástases hepáticas e outras metástases a distância.

Os carcinomas epidermoides são raros no geral, mas ainda são responsáveis por até um quarto dos CCR. A maioria é composta pelo subtipo de células escamosas. Eles são mais comuns em mulheres e hispânicos. Os carcinomas epidermoides são localizados no canal anal em mais de 90% dos casos, e em geral são moderadamente ou pouco diferenciados. Curiosamente, eles geralmente apresentam-se como tumores localizados, seja qual for o grau de diferenciação.

Carcinomas medulares, que são mais frequentes no cólon direito e em pacientes mais idosas do sexo feminino, tendem a ter uma menor incidência de comprometimento de linfonodos. A maioria exibe instabilidade de microssatélites e tende a ter um prognóstico relativamente melhor.

Os linfomas primários colorretais são bastante raros, constituindo de 10% a 20% de todos os linfomas GI, porém menos de 1% dos CCRs. Eles são muito mais comuns em homens e em idosos. O ceco é o local de origem mais comum. Os linfomas são, geralmente, originários de células B.

Os sarcomas do intestino grosso não têm predileção de sexo ou raça; mais de 50% têm sido classificados como leiomiossarcomas, mais comumente encontrados no reto. Eles geralmente são diagnosticados em um estágio inicial (doença locorregional), independentemente do grau, embora cerca de 40% sejam, na verdade, pouco diferenciados. Os sarcomas de Kaposi e GISTs são outras histologias de sarcoma encontradas no intestino; muitos dos tumores distais chamados de "leiomiossarcomas" em registros mais antigos eram, provavelmente, verdadeiros GISTs.

Condições Predisponentes

As condições predisponentes para neoplasia colônica incluem idade (discutida anteriormente), sexo, raça, doença intestinal inflamatória, histórico familiar[1] e síndromes hereditárias definidas. As síndromes do câncer genético definido, no entanto, são responsáveis por apenas uma pequena porcentagem dos CCRs (ver adiante). Os pacientes com parentes de primeiro grau que têm neoplasia do cólon (adenomas e carcinomas) são vistos com frequência. Os indivíduos com um parente em primeiro grau com câncer colorretal têm um aumento de duas a três vezes no risco de apresentar neoplasia, risco este que aumenta de cinco a seis vezes se dois parentes em primeiro grau estiverem envolvidos. Os pacientes cujos parentes têm adenomas enfrentam 1,8 vez o risco aumentado para CCR, e isso aumenta para 2,6 caso o parente tenha menos que 60 anos de idade.

Os pacientes com colite ulcerativa e doença de Crohn (Cap. 141) estão em maior risco de CCR em proporção equivalente à quantidade do intestino envolvida e ao tempo de evolução da doença.[2] Por exemplo, o adenocarcinoma do cólon é de 10 a 20 vezes mais comum nas pessoas com colite ulcerativa do que na população geral. Entre 2% e 4% de todos os pacientes com colite ulcerativa de longo prazo desenvolvem essa neoplasia, com incidência cumulativa em um período de 25 anos, de aproximadamente 12%. Globalmente, a incidência de adenocarcinoma colorretal é 60% mais elevada em pessoas com doença inflamatória intestinal do que na população em geral, e tem sido estável ao longo do tempo. Os pacientes com colite ulcerativa e colangite esclerosante primária parecem estar em um risco ainda maior. Para aqueles com colite de Crohn, os pacientes com doença extensa envolvendo mais de um terço do cólon estão em maior risco (de seis a oito vezes), da mesma maneira que aqueles com colite ulcerativa. A proctite isolada não é um fator de risco. Os pacientes com colite ulcerativa ou doença de Crohn extensa devem ser submetidos à colonoscopia de triagem a cada 1 a 2 anos, começando de 8 a 10 anos após o início da doença. Na colonoscopia, pode ser usado um corante em *spray* para identificar áreas suspeitas, e são obtidas múltiplas biópsias (pelo menos 32 para pancolite) direcionadas às lesões suspeitas. O propósito é identificar a presença de displasia. A presença da displasia de alto grau, qualquer displasia em uma massa ou lesão que não possa ser removida endoscopicamente, ou displasia de baixo grau multifocal deve levar à colectomia.

Os pacientes que tiveram ureterocolostomia e aqueles com acromegalia também estão em maior risco. Estudos de caso-controle sugerem que a obesidade, a baixa atividade física, o tabagismo, o consumo de álcool em excesso, a dieta rica em gordura e a falta de fibra dietética aumentam o risco de CCR. Os pacientes com bacteriemia por *Streptococcus bovis* ou endocardite têm taxas elevadas de CCR e devem ser submetidos a colonoscopia.

Síndromes de Polipose

Diversas condições genéticas definidas como dominantes ou recessivas foram identificadas por transmitirem um risco aumentado de CCR (Tabela 193-1). Estas incluem polipose adenomatosa familiar (PAF), CCNPH, polipose associada ao *MUTYH*, síndrome de Peutz-Jaghers (SPJ), polipose juvenil, síndrome do hamartoma *PTEN* e síndrome de Cronkhite-Canadá.

Tabela 193-1

Aspectos gerais das síndromes do câncer colorretal hereditário

SÍNDROME	HISTOLOGIA DO PÓLIPO	DISTRIBUIÇÃO DO PÓLIPO	IDADE DE INÍCIO	RISCO DE CÂNCER DE CÓLON	LESÃO GENÉTICA	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	LESÕES ASSOCIADAS
Polipose adenomatosa familiar	Adenoma	Intestino grosso, duodeno	16 anos (variação, 8 a 34 anos)	100%	5q (gene *APC*)	Sangramento retal, dor abdominal, obstrução intestinal	Desmoides, HCERP
Síndrome de Peutz-Jeghers	Hamartoma	Intestinos grosso e delgado	Primeira década	Levemente acima da média	19p (*STK11*)	Possível sangramento retal, dor abdominal, intussuscepção	Máculas orocutâneas do pigmento melanina, outros tumores
Polipose associada ao *MUTYH*	Adenoma	Intestino grosso, duodeno	45 a 50 anos (variação, 13 a 60 anos)	75% (variação, 50% a 100%)	1p (gene *MUTYH*)	Sangramento retal, dor abdominal, obstrução instestinal	HCERP, osteomas
Polipose juvenil	Hamartoma (raramente adenoma)	Intestinos grosso e delgado	Primeira década	≈9%	*PTEN, SMAD4, BMPR1*	Possível sangramento retal, dor abdominal, intussuscepção	MAV pulmonares
Câncer de cólon não polipose hereditário	Adenoma	Intestino grosso	40 anos (variação, 18 a 65 anos)	30%	Genes de reparo da incompatibilidade*	Sangramento retal, dor abdominal, obstrução intestinal	Outros tumores (p. ex., ovário, útero, pâncreas, estômago)

HCEPR = hipertrofia congênita do epitélio pigmentoso da retina; MAV = malformação arteriovenosa.

* Incluindo hMSH2, hMSH3, hMSH6, hMLH1, hPMS1 e hPMS2.

Polipose adenomatosa familiar

A PAF é uma condição autossômica dominante caracterizada pelo desenvolvimento de centenas a milhares de pólipos adenomatosos e de CCR em idades mais precoces, por volta dos 40 anos (Fig. 193-4). As estimativas de prevalência da doença são 1 em 8.000 a 15.000 nascimentos.

FIGURA 193-4 Cólon ressecado forrado com centenas de pólipos adenomatosos em um paciente com polipose adenomatosa familiar.

Biopatologia

A herança da PAF é autossômica dominante com penetrância incompleta. A doença foi mapeada no gene do cólon com polipose adenomatosa *(APC)* localizado no braço longo do cromossomo 5 (5q21). O *APC* é um gene supressor de tumor, que é um regulador crítico do crescimento das células epiteliais intestinais. As mutações hereditárias geralmente resultam em um produto genético truncado. Os pacientes portadores da síndrome familiar herdam uma cópia mutante do *APC*; quando ocorre uma mutação com perda de função no outro alelo do *APC*, o crescimento das células epiteliais da mucosa não é mais controlado normalmente, e formam-se os pólipos. Os fenótipos variáveis podem ser parcialmente atribuídos às diferenças na localização da mutação *APC*, com PAF atenuada sendo vista nas mutações localizadas nas extremidades 5′ e 3′ do gene.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os adenomas começam a aparecer precocemente ainda na segunda década de vida, e os sintomas gastrointestinais começam a surgir na terceira ou quarta década de vida. Os pólipos são distribuídos de maneira relativamente igual em todo o cólon, embora se tenha observado uma ligeira predominância no cólon distal. Quase todos os pacientes portadores de polipose adenomatosa familiar vão apresentar um carcinoma colorretal por volta dos 40 anos de idade se não forem tratados. Os pólipos gástricos ocorrem em 30% a 100% dos pacientes e os adenomas duodenais são encontrados em 45% a 90% dos pacientes. O carcinoma periampular do duodeno se desenvolve em aproximadamente 10% dos casos. Pequenas lesões intestinais distais ao duodeno raramente evoluem para neoplasia maligna. Na PAF atenuada, menos

de 100 adenomas colônicos desenvolvem-se, há uma predominância do cólon direito, e o câncer desenvolve-se aproximadamente 10 anos mais tarde. O teste genético pode identificar a mutação em até 85% dos indivíduos afetados e é útil para a triagem familiar.

Tratamento

A principal opção de tratamento é uma proctocolectomia total com uma ileostomia convencional ou uma anastomose ileorretal com confecção de bolsa ileal. Os indivíduos com mutações do *APC* e aqueles sem nenhuma mutação identificada, porém com PAF clínica em suas famílias, devem ser examinados com sigmoidoscopia anual com início entre 10 e 12 anos de idade. Em famílias com mutações conhecidas do gene *APC*, indivíduos com teste negativo não necessitam de maior vigilância de rotina, mas devem ser submetidos à triagem de risco. Os pacientes com PAF devem ser triados para polipose duodenal com endoscopia digestiva alta a partir dos 20 anos de idade, com a vigilância subsequente dependendo da carga de pólipos e da histologia. A inibição da ciclo-oxigenase-2 com sulindac ou celecoxibe pode ser considerada em pacientes com adenomas do intestino delgado ou com adenomas no reto remanescente. A suplementação com ácido eicosapentaenoico também demonstrou diminuir os pólipos no reto remanescente.

Síndrome de gardner

A síndrome de Gardner é um subtipo fenotípico da PAF, que também é provocada pelas mutações no gene *APC*. É distinguida pela presença de manifestações extraintestinais, incluindo osteomas (especialmente de mandíbula), tumores do tecido mole (lipomas, cistos sebáceos e fibrossarcomas), dentes supranumerários, tumores desmoides, fibromatose mesentérica e hipertrofia congênita do epitélio pigmentoso da retina. As diferenças fenotípicas entre a síndrome de Gardner e a polipose adenomatosa familiar parecem ser causadas por mutações em diferentes localizações do gene *APC* devidas à presença de genes modificadores e aos fatores ambientais. Os pólipos adenomatosos na síndrome de Gardner apresentam o mesmo potencial de malignização que os encontrados na polipose adenomatosa familiar; logo, o tratamento do câncer colorretal e as recomendações para o rastreamento são semelhantes.

Síndrome de turcot

A característica principal da síndrome de Turcot é a combinação de polipose colorretal com neoplasias do sistema nervoso central. As mutações no gene *APC* correspondem a dois terços dos casos, e o terço remanescente é causado por mutações na sequência de genes de reparo do DNA que também estão modificados no CCNPH. As manifestações do sistema nervoso central incluem meduloblastomas, glioblastomas e ependimomas.

Câncer de cólon não polipoide hereditário

O CCNPH, também conhecido como síndrome de Lynch, é a síndrome de CCR hereditário não polipoide mais comum e corresponde a aproximadamente 2% de todos os casos de CCR. É herdado como um traço autossômico dominante e é altamente penetrante. Clinicamente, o CCNPH foi definido pela presença de: (1) três ou mais parentes com câncer associado ao CCNPH comprovado histologicamente (CCR ou câncer de endométrio, do intestino delgado, do ureter ou da pelve renal), um destes sendo um parente de primeiro grau dos outros dois, na ausência de polipose adenomatosa familiar; (2) CCR acometendo ao menos duas gerações; e (3) um ou mais membros da família com câncer diagnosticado antes de 50 anos de idade.

Biopatologia

O CCNPH é causado pela perda de função na linhagem germinativa através das mutações em um grupo de genes envolvidos no reparo dos pares de base de DNA incompatíveis que pode ocorrer durante a replicação do DNA (também conhecida como sistema de reparo de mutação mal emparelhado).

Manifestações clínicas e diagnóstico

A média de idade para o diagnóstico do CCNPH é em torno dos 40 anos. Embora diversos adenomas possam estar presentes, a polipose difusa, característica da polipose adenomatosa familiar, não é encontrada. A neoplasia colônica tem uma predominância do lado direito (proximal à flexura hepática). Embora os cânceres tenham tendência a serem pouco diferenciados, eles geralmente apresentam melhor prognóstico do que os CCRs esporádicos semelhantes. O CCR sincrônico e metacrônico é comum. Os pacientes portadores de CCNPH também têm alto risco para outras neoplasias, especialmente carcinoma endometrial, bem como cânceres de ovário, estômago, intestino delgado, trato hepatobiliar, ureter e pâncreas.[3] A variante da síndrome Muir-Torre é associada a presença de lesões cutâneas e malignidades viscerais. A triagem para CCNPH pode começar com o teste do tumor para instabilidade de microssatélite, a realização de coloração imuno-histoquímica para produtos dos genes de reparo (incluindo *hMSH2*, *hMSH6*, *hMLH1* e *hPMS2*). Uma triagem positiva não indica definitivamente o CCNPH, porque até 15% dos tumores esporádicos podem ter essas características; isso deve ser seguido do teste germinativo.

Tratamento

Pessoas potencialmente afetadas com CCNPH devem ser submetidas a uma colonoscopia a cada 2 anos com início aos 21 anos e anualmente começando aos 40 anos de idade. Os pacientes com CCR ou adenomas grandes devem ser submetidos a colectomia subtotal. As mulheres das famílias com CCNPH devem ser submetidas a um exame pélvico a cada 1 a 3 anos a partir dos 18 anos; exames pélvicos anuais, ultrassonografia transvaginal e biópsia de endométrio são recomendados a partir de 25 anos de idade. Uma histerectomia abdominal total profilática com salpingo-ooforectomia bilateral também pode ser considerada no mesmo momento da colectomia. Pode ser considerada a quimioprofilaxia com ácido acetilsalicílico 600 mg por dia; um estudo controlado randomizado mostrou benefício.[A2]

Polipose associada ao *MUTYH*

A polipose associada ao *MUTYH* é uma síndrome autossômica recessiva recentemente descrita, causada por mutações no gene *MUTYH* (também chamado *MYH* [mutY homólogo]). É caracterizada por polipose do cólon e uma elevada taxa de CCR. Cerca de 0,4% a 0,7% dos pacientes com CCR é homozigoto para mutações *MUTYH*.

Biopatologia

A polipose associada ao *MUTYH* é causada por um defeito hereditário bialélico no gene *MUTYH* localizado no cromossomo 1p. Herdada como um traço autossômico recessivo, leva a defeitos no reparo de excisão de base e a mutações adquiridas do gene *APC* e outros genes, tais como *KRAS*. Isso resulta na formação do adenoma e no desenvolvimento subsequente do adenocarcinoma.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Fenotipicamente, os pacientes afetados são semelhantes àqueles com PAF atenuada. Os pacientes têm de cinco a centenas de adenomas. Também podem ser observados múltiplos pólipos hiperplásicos e adenomas serrilhados. O início é mais tardio do que na PAF clássica, com cânceres mais propensos de ocorrerem do lado direito e na idade de 45 a 50 anos. As manifestações extracolônicas associadas incluem pólipos gastroduodenais, carcinoma duodenal, câncer de mama e de ovário nas portadoras do sexo feminino, câncer de bexiga, câncer de pele, hipertrofia congênita do epitélio pigmentoso da retina e osteoma. Os portadores monoalélicos não parecem ter um maior risco de câncer.

O diagnóstico é sugerido pela presença de polipose colônica na ausência de PAF ou quando parece ser uma herança recessiva. Nesses casos, o teste genético para as mutações do gene *MUTYH* devem ser considerados. Ainda não se sabe se os portadores heterozigotos estão sob maior risco, porém a triagem semelhante àquela para indivíduos com parentes de primeiro grau com CCR pode ser aconselhável (p. ex., colonoscopia aos 40 anos de idade e, então, a cada 5 anos).

Tratamento

Os pacientes com inúmeros pólipos devem ser submetidos a colectomia. Os pacientes com doença leve e número de pólipos relativamente pequeno podem ser considerados para a colonoscopia com polipectomia e acompanhamento regular. A colonoscopia deve ser realizada com início entre 18 e 20 anos de idade e repetida a cada 1 a 2 anos. A vigilância endoscópica regular para os pólipos duodenais também deve ser realizada com início na idade de 25 a 30 anos.

Síndrome de peutz-jeghers

A SPJ é a polipose hamartomatosa intestinal dos tratos GI superior e inferior que está associada a uma pigmentação mucocutânea característica. A média de idade ao diagnóstico é por volta da metade dos 20 anos. A SPJ predispõe tanto para neoplasias intestinais quanto para extraintestinais.

Biopatologia

A SPJ é uma rara síndrome autossômica dominante com alta penetrância. A prevalência está entre 1 em 8.300 e 1 em 29.000. Acredita-se que o gene responsável pela síndrome seja o *STK11*, serina-treonina quinase, localizado no cromossomo 19p; mutação no *STK11* é encontrada em aproximadamente 60% dos pacientes com essa síndrome. Os pólipos hamartomatosos na síndrome de Peutz-Jeghers localizam-se de modo predominante no intestino delgado (64% a 96%), estômago (24% a 49%) e cólon (60%). Histologicamente, esses pólipos são benignos e únicos, uma vez que uma camada do músculo que se estende na submucosa ou na muscular própria é capaz de envolver o tecido glandular. Os pólipos adenomatosos e hiperplásicos também podem ser encontrados.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sintomas mais comuns são intussuscepção do intestino delgado, obstrução, e sangramento GI que pode exigir cirurgia e ser recorrente. A SPJ é associada a um risco aumentado de câncer, com uma estimativa de 47% dos pacientes desenvolvendo uma malignidade aos 65 anos de idade. Os cânceres mais frequentes são de intestino delgado, estômago, cólon, pâncreas, testículos, mama, ovário, cérvix e útero. Mais de 95% dos pacientes apresentam um padrão característico de pigmentação cutânea nos lábios, mucosa bucal e pele (Fig. 193-5). Uma vez que o teste genético não é amplamente disponível, os parentes de primeiro grau devem ser triados assim que nascem, com histórico anual, exame físico e avaliação para manchas melanóticas, puberdade precoce e tumores testiculares.

FIGURA 193-5 Pigmentação da mucosa em um paciente com síndrome de Peutz-Jeghers.

Tratamento

O tratamento clínico padrão dos pacientes com síndrome de Peutz-Jeghers envolve um exame físico anual que inclui avaliação das mamas, abdome, pelve e testículos, bem como hemograma completo. A vigilância de câncer inclui radiografia do intestino delgado a cada 2 anos, endoscopia digestiva alta e colonoscopia a cada 2 anos, e ultrassonografia pancreática anual. Para as mulheres, o exame de Papanicolaou, o ultrassom transvaginal, o CA-125 e a mamografia são recomendados. Os pólipos maiores que 1 cm devem ser removidos endoscopicamente. A laparotomia e a ressecção, quando indicadas, são recomendadas para intussuscepção repetida ou persistente do intestino delgado, obstrução, ou sangramento intestinal persistente.

Polipose juvenil

A polipose juvenil (não neoplásica, hamartomatosa) é uma síndrome rara (<1 em 100.000 nascimentos) caracterizada por 10 ou mais pólipos hamartomatosos não neoplásicos em todo o trato gastrointestinal ou qualquer número de pólipos no paciente com histórico familiar de polipose juvenil. Esta é uma síndrome hereditária autossômica dominante e é causada por mutações nos genes *SMAD4, PTEN* ou *BMPR1A.* Os hamartomas são histologicamente distintos dos pólipos vistos na SPJ. Os pacientes geralmente apresentam sangramento retal, anemia, dor abdominal ou obstrução intestinal na infância ou no início da adolescência. Os sintomas extraintestinais incluem malformações arteriovenosas pulmonares. O risco de neoplasia na polipose juvenil chega a 20% e ocorre na idade adulta (média de idade, 37 anos). Os indivíduos afetados devem ser submetidos a vigilância colonoscópica. Os pacientes com pólipos diversos, grandes ou displásicos de alto grau podem ser considerados para a colectomia subtotal. Os membros da família devem ser rastreados com colonoscopia a cada 3 a 5 anos a partir dos 12 a 15 até os 40 anos de idade.

Síndrome do harmatoma *PTEN*

A síndrome do hamartoma *PTEN* é uma síndrome rara, autossômica dominante, de pólipos hamartamatosos da pele e membranas mucosas, incluindo pólipos gastrointestinais, tricolemomas, papilomas orais e ceratoses das mãos e pés. Anteriormente, era referida como síndrome de Cowden e síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba. A lesão genética causal foi localizada no gene supressor tumoral *PTEN*. Existe uma taxa elevada de neoplasias associadas, especialmente na tireoide e na mama. Os pólipos na síndrome no harmatoma *PTEN* são benignos. A incidência de câncer colorretal é, aproximadamente, 10 vezes mais elevada do que na população em geral.

Síndrome de cronkhite-canada

A síndrome de Cronkhite-Canada é uma rara condição adquirida e esporádica, caracterizada por múltiplos pólipos hamartomatosos por todo o trato GI, juntamente com alopecia, pigmentação dérmica e atrofia dos leitos ungueais. Os sintomas incluem diarreia, enteropatia perdedora de proteína, sangramento GI, intussuscepção e prolapso retal. Essa síndrome carrega um prognóstico ruim, com taxas de mortalidade em 5 anos que chegam a 55%. Os pacientes estão em risco de cânceres colorretal e gástrico, e a vigilância endoscópica é recomendada.

Síndromes genéticas diversas

Recentemente, foram identificadas várias novas síndromes que predispõem ao CCR. Na síndrome de polipose serrilhada, os indivíduos afetados têm múltiplos (≥5) e grandes (pelo menos 2 ≥10 mm) adenomas serrilhados, familiares afetados e um risco aumentado de CCR. Os pacientes com defeitos no gene da molécula de adesão de células epiteliais (*EPCAM*, do inglês, *epithelial cell adhesion molecule*) têm as características fenotípicas da síndrome de Lynch, sem mutações dos genes de reparo do DNA. Defeitos germinativos nos genes *POLE* e *POLD1* levam a erros de leitura do DNA, polipose e/ou CCR. A síndrome de polipose hereditária mista é uma condição autossômica dominante que causa pólipos de múltiplas e mistas morfologias e CCR; o defeito genético causador (uma duplicação da extremidade 3′ do gene *SCG5* e uma região a montante do *locus GREM1*) foi recentemente descoberto.

Pólipos do Cólon

Um pólipo é definido como uma massa macroscopicamente visível de células epiteliais que se projeta da superfície mucosa no lúmen do intestino. Um pólipo pode apresentar diferentes aspectos macroscópicos, podendo ser séssil, plano ou pediculado, este último caracterizado por apresentar um pedúnculo. Os pólipos são classificados como neoplásicos (adenomatosos) ou não neoplásicos. Os pólipos raramente podem causar sintomas como sangramento, prolapso ou obstrução. Os pólipos neoplásicos se caracterizam por apresentar potencial intrínseco de malignização.

Pólipos não neoplásicos

Os pólipos não neoplásicos são responsáveis por cerca de metade de todos os pólipos detectados na mucosa do intestino grosso de indivíduos de risco médio com mais de 50 anos de idade. Esses pólipos, que também são denominados *pólipos não adenomatosos*, podem ser subdivididos em hiperplásicos, inflamatórios, linfoides e pólipos juvenis. A maioria dos pólipos não neoplásicos constitui-se de pólipos hiperplásicos que surgem devido à maturação anormal da mucosa de células epiteliais. Esses pólipos têm geralmente diâmetro pequeno e são encontrados predominantemente no cólon distal e no reto. Os pólipos hiperplásicos não são malignos e não são associados a nenhum aumento mensurável na possível malignidade. Os pacientes com doença intestinal inflamatória podem desenvolver pseudopólipos inflamatórios, que podem exigir biópsia ou remoção para distingui-los dos pólipos neoplásicos verdadeiros. Os pólipos linfoides originam-se de regiões da mucosa que contêm excesso de tecido linfoide. Os pólipos juvenis geralmente se desenvolvem no reto de crianças com menos de 5 anos de idade e são chamados de *hamartomatosos* porque são malformações focais que lembram tumores, mas são causados por um desenvolvimento anormal da lâmina própria; esses pólipos não precisam de tratamento, a menos que causem sintomas (p. ex., obstrução ou sangramento grave), ou sejam parte de uma síndrome genética.

Pólipos adenomatosos

Definição

Os pólipos adenomatosos (ou adenomas) são pólipos neoplásicos com potencial maligno. Eles são tumores granulares benignos que exibem displasia de baixo ou alto grau ao microscópio. Sua distribuição anatômica é semelhante à do adenocarcinoma colorretal. Os pólipos adenomatosos manifestam-se em uma variedade de tamanhos e podem ser classificados como sésseis, planos ou pediculados à morfologia. Acredita-se que eles sejam as lesões precursoras do adenocarcinoma colorretal, um processo que ocorre de acordo com a sequência adenoma-carcinoma. As evidências que apoiam a sequência adenoma-carcinoma vêm de várias fontes. Os pacientes com condições genéticas que predispõem à formação do adenoma (p. ex., PAF) desenvolvem câncer em taxas altas. Estudos com animais nos quais os adenomas são induzidos, tanto por carcinógenos como por manipulação genética, mostram formação de carcinoma. A correlação torna-se evidente pelas observações de que a epidemiologia é semelhante para os adenomas e carcinomas. Ambas as lesões são mais comuns nas mesmas localizações anatômicas, e o tecido adenomatoso pode frequentemente ser encontrado nos pequenos adenocarcinomas. Estudos intervencionistas mostraram que a remoção dos pólipos adenomatosos promove uma redução significativa no risco de desenvolvimento do CCR.

Epidemiologia

Os pólipos adenomatosos são relativamente comuns, especialmente na população mais idosa. Entre a triagem de populações saudáveis com mais de 50 anos, os adenomas são encontrados em mais de 15% das mulheres e 25% dos homens. A prevalência dos adenomas costuma ser elevada nas regiões do mundo onde o CCR é comum. A importância de um estudo de fatores de risco genéticos está bastante clara nas síndromes de polipose hereditária, e existe um componente familiar nos adenomas esporádicos; por exemplo, indivíduos com histórico em familiares de primeiro grau apresentam um risco quatro vezes maior de desenvolver pólipos adenomatosos. Os afro-americanos nos Estados Unidos têm um risco aumentado de desenvolvimento de adenomas e carcinomas em relação aos brancos; o risco em asiáticos e hispânicos é semelhante ao dos brancos.

Biopatologia

A camada de células epiteliais que reveste a superfície do intestino grosso normal passa por uma autorrenovação com um período de *turnover* de 3 a 8 dias. As células-tronco indiferenciadas, localizadas na base de criptas invaginadas, dão origem a células que migram no sentido do lúmen intestinal conforme se diferenciam ainda mais em enterócitos especializados; essas células são subsequentemente removidas pela apoptose, pela extrusão ou pelos fagócitos subjacentes à camada epitelial. O desenvolvimento de pólipos adenomatosos está associado a um acúmulo de lesões genéticas que causam um desequilíbrio entre proliferação de células epiteliais e morte celular. Como resultado, as células se acumulam na superfície do lúmen, na qual permanecem indiferenciadas e continuam a se submeter à divisão celular, levando por fim ao desenvolvimento anormal de uma massa de tecido adenomatoso.

Os adenomas são classificados em três principais subtipos histológicos: adenomas tubulares, adenomas vilosos (Fig. 193-6) e adenomas tubulovilosos. Os adenomas tubulares correspondem a 70% a 85% de todos os adenomas removidos na colonoscopia. Em geral, são pequenos e pediculados, e consistem em glândulas displásicas que se dividem e ramificam-se além da superfície da mucosa; eles raramente contêm displasia de alto grau ou carcinoma. Em contrapartida, os adenomas vilosos (<5%

de todos os adenomas) são normalmente grandes e sésseis e compostos por cordões de epitélio displásico que se projetam de forma digital no lúmen do intestino. Os adenomas tubulovilosos (10% a 25% de todos os adenomas) apresentam uma mistura da arquitetura tubular e vilosa. Os adenomas avançados são definidos como aqueles que medem de 1 cm ou mais ou apresentam qualquer histologia de vilosidade ou displasia de alto grau. Os pacientes com adenomas avançados ou múltiplos (três ou mais) estão em risco muito maior de CCR sincrônico (em desenvolvimento simultâneo) ou metacrônico (em desenvolvimento após um intervalo de tempo).

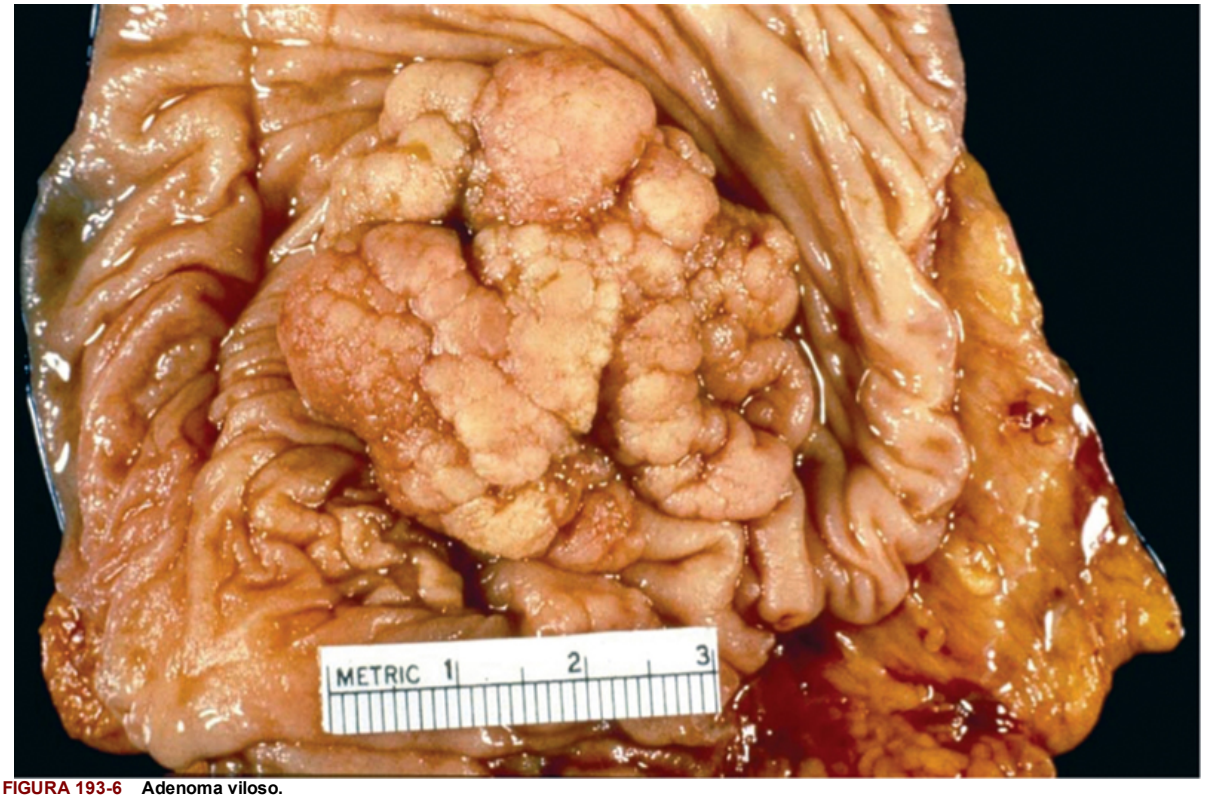

FIGURA 193-6 Adenoma viloso.
Adenomas grandes e sésseis do intestino grosso com projeções semelhantes a um dedo no lúmen intestinal. (Cortesia do Dr. M. K. Washington.)

Manifestações clínicas

Os pacientes portadores de pólipos adenomatosos geralmente permanecem assintomáticos, mas podem se apresentar com um exame de sangue oculto nas fezes positivo ou com hematoquezia evidente. Ao longo da vida, a incidência de novos adenomas no paciente com um adenoma conhecido é de 30% a 50%, e menos de 5% de todos os adenomas acabarão evoluindo para carcinomas. Dois fatores críticos que determinam a probabilidade de que um adenoma vá, por fim, evoluir para uma lesão invasiva são o tamanho do pólipo e o grau da displasia. Nos pólipos com menos de 1 cm de tamanho, o risco de carcinoma é de 1% a 3%; os pólipos entre 1 e 2 cm apresentam um risco de 10% de se transformarem em câncer; e mais de 40% dos pólipos acima de 2 cm provavelmente vão se transformar em uma lesão invasiva. Todos os pólipos adenomatosos contêm algum grau de displasia, mas podem ser ainda mais bem caracterizados como sendo de alto ou baixo grau para indicar o grau de displasia e o risco correspondente de carcinoma invasivo. Uma displasia de alto grau está associada a uma taxa de 27% para uma eventual transformação em carcinoma.

Diagnóstico

Os pólipos adenomatosos no cólon e reto podem ser diagnosticados por endoscopia, radiografia de bário ou tomografia computadorizada (colonoscopia por TC ou colonoscopia virtual). A colonoscopia é o método preferido para diagnosticar os adenomas em função de sua alta precisão e da capacidade para a biópsia imediata e ressecção da maioria dos pólipos. O enema de bário, conforme avaliado no National Polyp Study, perdeu 52% dos pólipos com 1 cm ou mais. A colonografia por TC, também conhecida em nosso meio como colonoscopia virtual, tem boa sensibilidade para a detecção de pólipos grandes (>1 cm) (>85%) e para a detecção de cânceres (96%), mas é menos sensível e específica para pólipos menores. A colonografia por TC requer preparação intestinal, expõe o paciente à radiação ionizante e é incapaz de remover os pólipos. A colonoscopia pode não detectar 6% a 12% dos pólipos grandes (≥1 cm) e 5% dos cânceres. É importante observar que as neoplasias colorretais não polipoides (planas e deprimidas) são encontradas em cerca de 9% de adultos assintomáticos e sintomáticos na colonoscopia e são mais propensas a conter um carcinoma do que as lesões polipoides; essas lesões podem não ser visíveis na radiografia de bário ou na TC.

A sigmoidoscopia flexível, que é frequentemente empregada para o rastreamento de pessoas assintomáticas com risco médio de adenocarcinoma colorretal, detecta 50% a 60% de todos os pólipos e tumores. Geralmente, os pacientes com pólipos devem ser submetidos a colonoscopia para remover a lesão e pesquisar a presença de pólipos adicionais. Em um estudo no qual os pacientes com pólipos descobertos por sigmoidoscopia flexível submeteram-se à colonoscopia subsequente, houve uma probabilidade de 80% de redução na incidência do CCR.

Pólipos serrilhados

Os adenomas/pólipos sésseis serrilhados (A/PSS) são uma lesão neoplásica recentemente reconhecida com potencial maligno. No passado, estes foram confundidos com grandes pólipos hiperplásicos benignos. A/PSS são caracterizados microscopicamente como tendo um padrão de crescimento em cripta, desorganizada e distorcida. Os A/PSS são sésseis ou planos, podem ser difíceis de distinguir na endoscopia e têm uma predominância no cólon direito. O risco de progressão para câncer é pelo menos tão elevado quanto para os adenomas convencionais. A patogênese é através da hipermetilação de ilhas CpG ("CIMP-elevado") e *MLH1*, e têm mutações *BRAF*, levando a pólipos e tumores com instabilidade microssatélite. Os adenomas serrilhados tradicionais são um subtipo raro, histologicamente distinto dos A/PSS, e têm uma elevada prevalência de displasia de alto grau e carcinoma *in situ*.

Tratamento

O principal objetivo do tratamento dos pólipos neoplásicos é a remoção ou a destruição da lesão durante a endoscopia pelo eletrocautério. Essa recomendação se baseia nas impressionantes evidências de que a polipectomia endoscópica reduziu a incidência e a mortalidade de CCR. Os adenomas pediculados são geralmente removidos por meio de uma polipectomia por alça (Vídeo 193-1), com subsequente encaminhamento do tecido para análise patológica. A ressecção em alça fragmentada pode ser necessária para remover os pólipos sésseis. A ressecção cirúrgica de um pólipo está indicada quando não é possível a ressecção endoscópica de um adenoma avançado. O pólipo biopsiado deve ser avaliado histologicamente, de modo que a presença ou ausência de carcinoma possa ser determinada; se uma lesão maligna for encontrada, devem ser determinados seu grau histológico, invasão vascular e linfática e proximidade da margem de ressecção. Os fatores histopatológicos desfavoráveis que devem levar à ressecção cirúrgica incluem histologia pouco diferenciada, invasão vascular, invasão linfática e ressecção

endoscópica incompleta. Os pólipos pediculados malignos com câncer confinado na submucosa, sem evidência de aspectos histológicos desfavoráveis (classificados como tumores de estágio I de baixo risco), podem ser definitivamente tratados com ressecção endoscópica, sem a necessidade de ressecção cirúrgica. Já os pólipos sésseis malignos com características histológicas semelhantes ainda não apresentam um consenso quanto à real necessidade de ressecções cirúrgicas convencionais ou mesmo quanto à segurança de procedimentos mais conservadores, como as ressecções locais. Nesses casos, o risco da cirurgia *versus* o risco da recorrência ou metástases linfáticas precisa ser equilibrado.

Prognóstico

Os pacientes submetidos à ressecção de um pólipo adenomatoso ou serrilhado séssil correm maior risco de desenvolvimento subsequente de adenomas e adenocarcinomas colorretais. Esse risco é influenciado pelo tamanho, histologia e número de adenomas, e os intervalos de vigilância diferem (Tabela 193-2). Os pacientes de baixo risco — aqueles com apenas um ou dois adenomas tubulares pequenos — devem ser submetidos a colonoscopia em 5 a 10 anos. Os pacientes com múltiplos adenomas (>2), adenomas grandes (≥1 cm) ou adenomas com histologia vilosa ou que possuam displasia de alto grau devem ser submetidos a colonoscopia a cada 3 anos. Os pacientes com inúmeros (>10) adenomas devem ser submetidos a colonoscopia dentro de 3 anos. Os pacientes que tiveram polipectomia de um grande adenoma (≥2 cm) ou um adenoma que foi removido em partes (ressecção fragmentada) devem ser submetidos a colonoscopia dentro de 6 meses para avaliar a integridade da ressecção. Os pacientes com pólipos serrilhados sésseis menores que 10 mm, sem displasia, devem ser submetidos a colonoscopia de vigilância em 5 anos. Pacientes com pólipos sésseis serrilhados de 10 mm ou mais, displasia de alto grau, ou com um adenoma serrilhado tradicional devem ser submetidos a colonoscopia em 3 anos (Vídeo 193-3).

Tabela 193-2

Intervalos da colonoscopia de vigilância

ACHADOS MAIS RELEVANTES	INTERVALO
Sem pólipos ou pequenos (<10 mm) pólipos hiperplásicos	10 anos
1 a 2 adenomas, <1 cm	5 a 10 anos
3 a 10 adenomas ou adenoma com características vilosas, ≥1 cm ou com displasia de alto grau	3 anos
>10 adenomas	<3 anos
Adenomas sésseis ≥2 cm, excisão fragmentada	2 a 6 meses
Lesões serrilhadas:	
<10 mm, sem displasia	5 anos
≥10 mm ou displasia	3 anos

Vídeo 193-1

Polipectomia com alça, com retirada de um adenoma de cólon.

Vídeo 193-3

Ressecção endoscópica da mucosa, realizando polipectomia de um adenoma de cólon pela técnica de elevação salina, seguida pelo fechamento do defeito da mucosa com clipes.

Adenocarcinoma Colorretal

Biopatologia

O câncer colorretal é causado pelo acúmulo de múltiplas lesões genéticas ao longo do tempo. Com a exceção de tumores hipermutados, os cânceres primários do cólon e reto têm padrões similares de alterações. Tanto a arquitetura do tecido como o genótipo celular mudam com a progressão da doença (Fig. 193-7).[4] Três vias moleculares distintas foram reconhecidas: instabilidade cromossômica, instabilidade de microssatélites e fenótipo de ilha CpG metiladora (CIMP). Essas vias não são mutuamente exclusivas, e os tumores podem exibir características de mais do que uma delas.

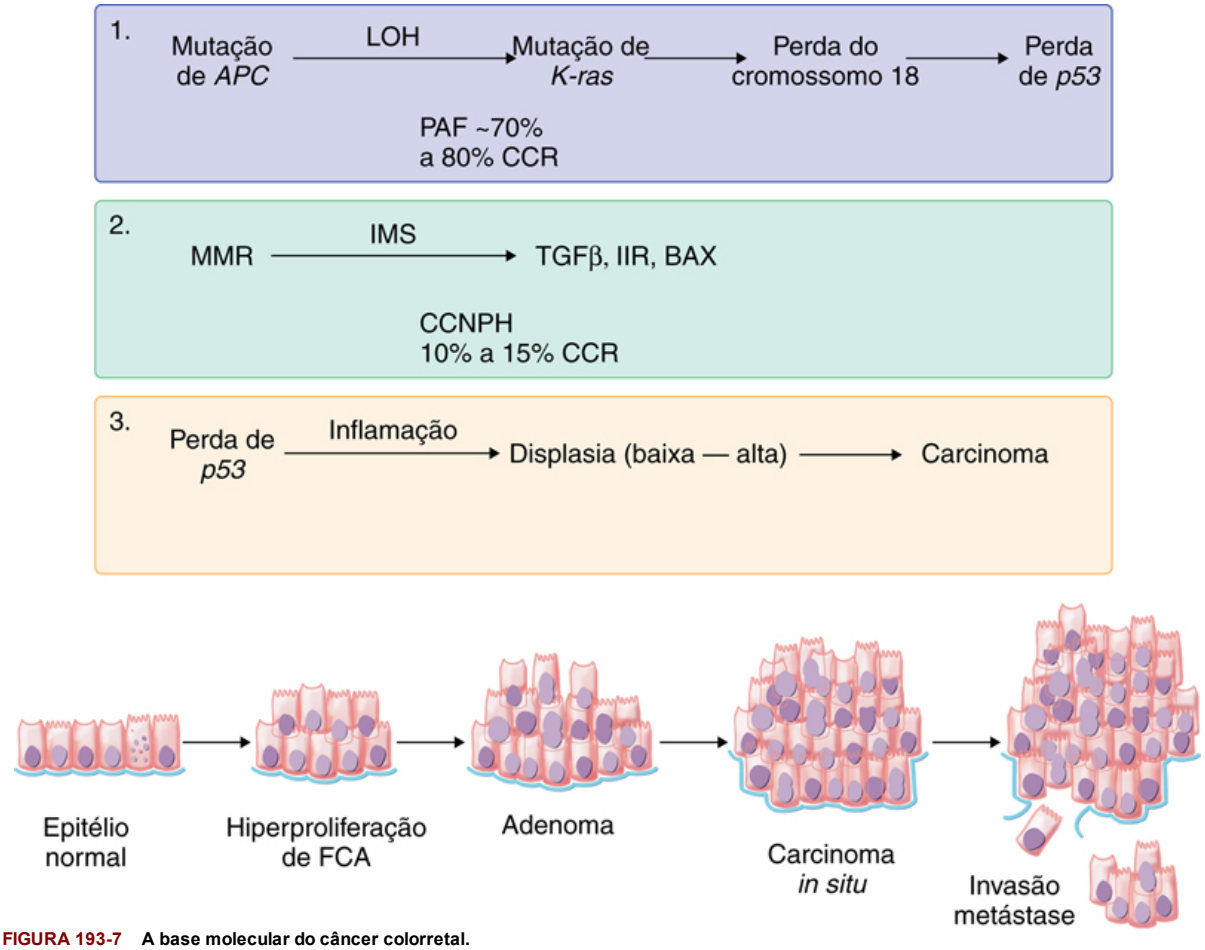

FIGURA 193-7 A base molecular do câncer colorretal.
As lesões genéticas específicas da sequência resultam na transição da mucosa do intestino grosso normal para o carcinoma invasivo. BAX = proteína relacionada com a apoptose; CCNPH = câncer colorretal não polipose hereditário; CCR = câncer colorretal; FCA = focos da cripta aberrante; IIR = receptor tipo II; IMS = instabilidade de microssatélite; LOH = perda da heterozigosidade; MMR = reparo de incompatibilidade da mutação; TGFβ = fator transformador de crescimento-β.

A via da instabilidade cromossômica é a mais comum, sendo responsável por até 70% dos CCRs esporádicos. As mutações genéticas mais comuns são no gene *APC* (um gene supressor de tumor) e *KRAS* (um proto-oncogene envolvido na transdução de sinais mitogênicos através das membranas celulares). Mutações germinativas no *APC* são a causa da PAF. A instabilidade cromossômica leva a aneuploidia (desequilíbrio no número de cromossomos), amplificação genômica e à perda de heterozigosidade, em que as células têm apenas um alelo de um gene, em consequência da perda de cromossomos individuais durante a mitose. Importantes genes afetados adicionais incluem o gene mutado no câncer do cólon (*MCC*, do inglês, *mutated in colon cancer gene*) (um gene supressor de tumor), *p53* (um regulador do ciclo celular), o *VEGF*, *MYC*, *MET*, *LYN*, *PTEN* e outros. Muitas das alterações genéticas afetam a via de sinalização Wnt, que parece ser importante para a iniciação e progressão do CCR.

A via da instabilidade microssatélite (MSI, do inglês, *microsatellite instability*) é causada por defeitos na reparação de pareamentos errados do DNA. Os microssatélites são curtas sequências de nucleotídeos repetidos, que são propensas a erros devido à sua natureza repetitiva. Tumores MSI-elevados têm defeitos genéticos nos genes de reparo de pareamento errôneo, especialmente *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*. As mutações germinativas nesses genes são a causa de CCNPH (síndrome de Lynch). Silenciamento de hipermetilação de genes *MLH1* também resulta em cânceres de MSI elevado. Os tumores de MSI elevado são mais comuns no cólon direito, em mulheres e têm uma infiltração linfocítica e pouca diferenciação. Estão associados a melhor sobrevida, apesar de serem menos sensíveis a alguns agentes quimioterápicos, tais como o 5-fluorouracil.

Na via CIMP, a hipermetilação da região promotora do DNA leva ao silenciamento do gene, e o silenciamento de genes supressores de tumores leva a carcinogênese. Na carcinogênese colorretal, estes incluem os genes *APC*, *MCC*, *MLH1*, *MGMT* e outros. Os tumores de CIMP elevados são muitas vezes mal diferenciados, com morfologia mucinosa ou em anel de sinete, são MSI-elevados e têm mutações *BRAF*. O adenoma serrilhado séssil é provavelmente a lesão precursora.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes com CCR apresenta sintomas que podem ser emergentes. Os sintomas comuns relacionados com a doença primária incluem sangramento retal, com ou sem manifestações de anemia, dor abdominal e mudança na função intestinal. Os pacientes com doença sistêmica podem exibir anorexia, perda de peso e sintomas relacionados com a disfunção hepática, como icterícia e ascite (esta última também podendo ser vista como manifestação de metástases peritoneais). Os sintomas variam, dependendo do local primário (Fig. 193-8). As lesões proximais são mais propensas a apresentar sangramento e sintomas associados; a doença mais distal tem um risco maior de obstrução e perfuração. Os cânceres retais também podem manifestar-se com tenesmo e mudanças no calibre das fezes. Eles envolvem os plexos do nervo sacral, provocando dor neuropática significativa. Os pacientes com SPJ ou síndrome de Gardner podem apresentar manifestações extraintestinais. Pacientes com bacteriemia por *Streptococcus bovis* ou endocardite estão em maior risco de abrigar CCR e devem ser submetidos a colonoscopia.

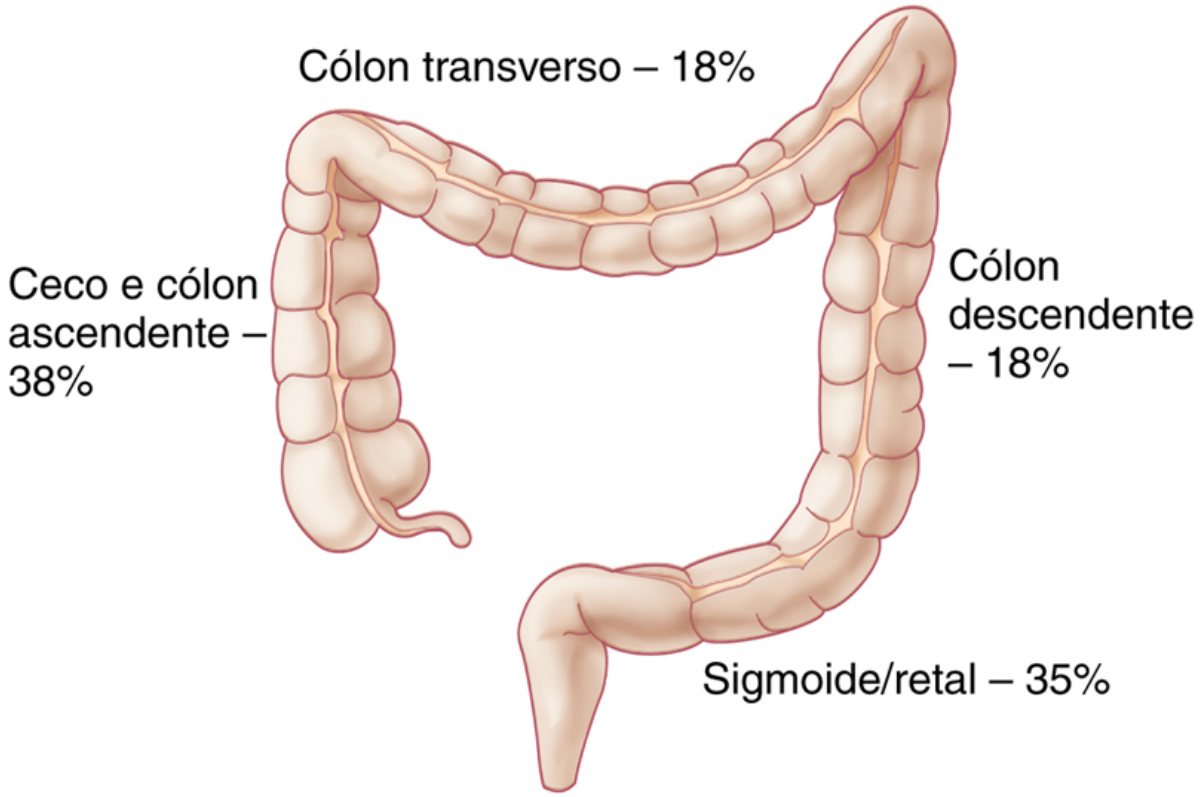

FIGURA 193-8 **Locais do desenvolvimento do adenocarcinoma do intestino grosso.**

Diagnóstico

O histórico, o exame físico e o uso judicioso dos exames laboratoriais e radiológicos são importantes no diagnóstico do CCR. O histórico deve incluir a possibilidade de CCR ou os pólipos adenomatosos anteriores, doença inflamatória intestinal e o histórico familiar da neoplasia colônica. No exame físico, as lesões extraintestinais características da síndrome de Peutz-Jeghers ou de Gardner podem ser observadas. A doença metastática é sugerida pelo aumento dos linfonodos supraclaviculares esquerdos (nodos de Virchow) ou do fígado, ou pela presença de uma massa umbilical (nodo da irmã Maria José) ou ascite. O toque retal pode revelar câncer retal distal ou a disseminação do tumor para todo o reto ou para a pelve (prateleira de Blumer). As fezes mostram evidências de sangue oculto ou manifesto entre 40% e 80% dos casos avançados. A anemia ferropriva ou elevação nas enzimas hepáticas pode ajudar no diagnóstico. O nível de CEA pode encontrar-se elevado, mas não pode ser considerado para o diagnóstico em função da sensibilidade inadequada.

Os métodos para o diagnóstico de CCR são semelhantes aos empregados para detectar pólipos adenomatosos. A colonoscopia é o procedimento preferido para todos os pacientes que apresentam sangue oculto nas fezes ou que têm sinais e sintomas característicos de CCR (Fig. 193-9). A colonoscopia é mais exata do que os estudos radiológicos para a detecção dos cânceres colorretais de todos os tamanhos e tem a vantagem de ser capaz de detectar tumores sincrônicos e obter tecido para análise histológica.

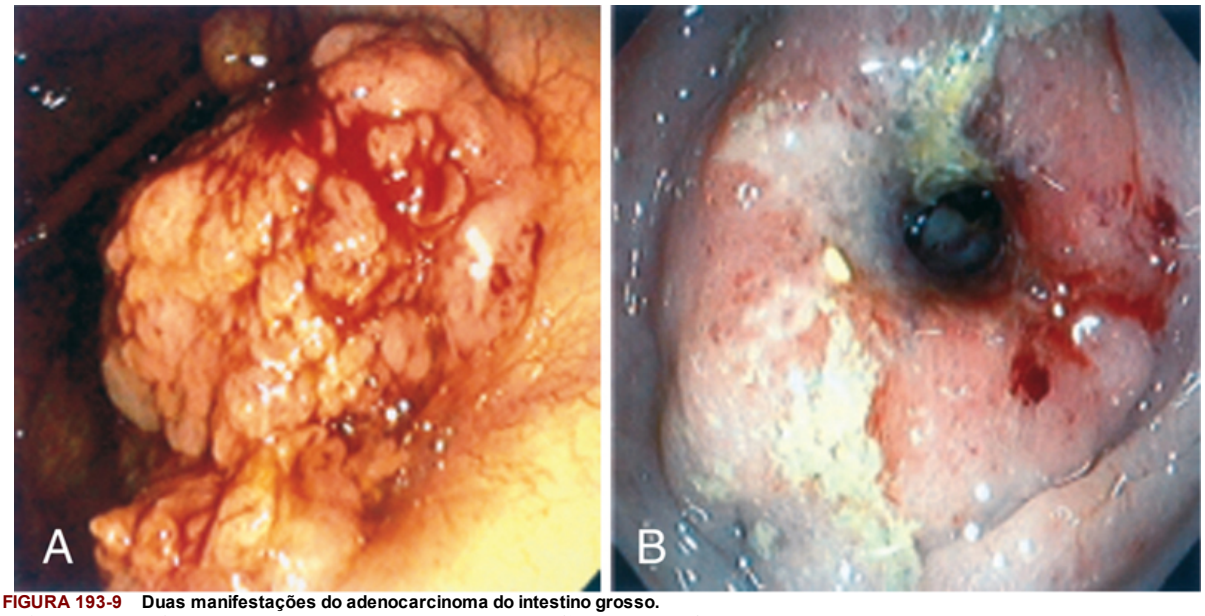

FIGURA 193-9 **Duas manifestações do adenocarcinoma do intestino grosso.**
A, Crescimento exofítico dentro do lúmen. **B,** Lesão de estreitamento ("miolo de maçã").

Adicionalmente, o estadiamento *local* preciso dos cânceres retais é de suma importância. A ultrassonografia endoscópica combina a ultrassonografia de alta frequência com a videoendoscopia. É superior à TC e permite a determinação exata do grau de invasão e a detecção e amostragem de linfonodos aumentados. A ultrassonografia endoscópica também é altamente sensível para a detecção da recorrência do câncer retal após a ressecção local ou anterior baixa. A RM que usa um dispositivo endorretal ou bobinas dispostas em fase também pode proporcionar estadiamento local preciso do câncer retal. O estadiamento local do câncer de intestino grosso não retal geralmente não é realizado no modo pré-operatório, pois essa informação não é utilizada para orientar a terapia.

Muitas diretrizes de consenso de especialistas agora recomendam TC do abdome e da pelve para os pacientes com CCR porque a detecção de metástases hepáticas avançadas poderia retardar a ressecção de um tumor primário assintomático. A imagem torácica com radiografias simples ou TC também é recomendada. A PET têm

usos específicos nos casos definidos do CCR, como identificar mais sítios de doença metastática, quando da presença de metástase hepática exclusiva identificada por tomografia. Ela também pode ser usada para descrever as anormalidades observadas em TC. Entretanto, a PET não desempenha nenhum papel no exame de rotina. As radiografias abdominais simples são mais úteis no diagnóstico de obstrução.

Triagem

O propósito da triagem é reduzir a mortalidade relacionada ao CCR pela remoção dos adenomas precursores e detecção dos cânceres prevalentes em estágios mais iniciais e mais curáveis.[5] A latência longa entre o desenvolvimento do adenoma e do câncer subsequente, no período de 10 a 20 anos, torna o CCR uma doença que pode ser evitada através da colonoscopia com polipectomia. É uma doença relacionada com a idade, e a maioria dos pacientes começa a triagem aos 50 anos de idade.[6] Há uma variedade de opções para os indivíduos em risco médio (Tabela 193-3). Estas podem ser divididas em duas categorias: exames de fezes, que incluem testes para sangue oculto e detecção de DNA anormal, e testes estruturais, que incluem colonoscopia, sigmoidoscopia flexível, colonoscopia virtual e enema de bário de duplo contraste. Os exames de fezes são mais adequados para detectar tumores prevalentes (e alguns adenomas avançados), enquanto os testes estruturais têm a capacidade de detectar tanto os cânceres quanto os adenomas. Em um estudo randomizado de adultos assintomáticos dos 50 aos 69 anos de idade, uma única colonoscopia e o teste imunoquímico fecal foram igualmente bons em encontrar cânceres do cólon prevalentes, mas foram identificados mais adenomas por colonoscopia.[A3] Esses testes podem ser usados isoladamente ou em combinação. As diretrizes atuais de diversas sociedades reconhecem as diversas opções de triagem, mas encorajam o uso de testes que têm a capacidade de detectar e prevenir o CCR. Por exemplo, o American College of Physicians recomenda que os médicos rastreiem o CCR em adultos de risco médio a partir dos 50 anos de idade, e em adultos de alto risco a partir dos 40 anos (ou 10 anos mais novo do que a idade em que o parente mais jovem afetado foi diagnosticado com CCR), usando um teste baseado nas fezes, sigmoidoscopia flexível ou colonoscopia óptica em pacientes que apresentam risco médio, mas colonoscopia óptica em pacientes de alto risco. Os médicos devem parar o rastreio para CCR em adultos com mais de 75 anos, ou em adultos com uma expectativa de vida inferior a 10 anos.

Tabela 193-3

Opções para a triagem de neoplasia colorretal*

TESTE	INTERVALO
TESTES QUE DETECTAM PÓLIPOS ADENOMATOSOS OU CÂNCER	
Colonoscopia	A cada 10 anos
Sigmoidoscopia flexível†	A cada 5 anos
Colonografia por TC†	A cada 5 anos
Enema com bário de duplo contraste†	A cada 5 anos
TESTES QUE DETECTAM PRIMEIRAMENTE O CÂNCER?	
Exame de sangue oculto nas fezes	
Exame de sangue oculto nas fezes com base no guáiaco de alta sensibilidade	Anualmente
Teste imunoquímico fecal	Anualmente
DNA nas fezes	Intervalo incerto

TC = tomografia computadorizada.

* Começando na idade de 50 anos em indivíduos de risco médio.

† Um teste positivo deve levar à colonoscopia total.

Os testes para sangue oculto fecal detectam hemoglobina nas fezes proveniente de tumores ou adenomas sangrantes. Esses testes são à base de guáiaco ou imunoquímicos. Os testes de guáiaco detectam sangue nas fezes através da atividade de pseudoperoxidase do heme ou da hemoglobina. Os testes imunoquímicos reagem com globina humana e, portanto, são mais específicos. O teste de guáiaco consiste na coleta de duas amostras de três fezes consecutivas. Para melhorar a precisão do teste, os indivíduos submetidos ao teste de guáiaco são instruídos a evitar ácido acetilsalicílico, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), vitamina C, carne vermelha, aves, peixes e alguns vegetais. Três grandes testes aleatórios prospectivos demonstraram que o teste à base de guáiaco diminuiu a mortalidade por CCR em 15% a 33%, e esse benefício parece persistir por 30 anos.[7] Um grande estudo nos Estados Unidos também mostrou uma diminuição de 20% na incidência de CCR, atribuída às taxas relativamente mais altas de colonoscopia no grupo de estudo. Os testes baseados em guáiaco têm sensibilidades para o câncer de 35% a 80%. Testes com base em imunoquímica não dependem de uma reação com a peroxidase e, portanto, podem ter um menor número de falso-positivos e falso-negativos. Eles são feitos essencialmente do mesmo modo que o guáiaco tradicional, mas não exigem as restrições alimentares dos testes baseados no guáiaco, e é recolhido apenas um espécime de fezes. Os testes imunoquímicos têm melhor adesão, encontram 2,5 vezes o número de cânceres e adenomas avançados quando comparados com o teste de guáiaco e são agora o teste de rastreio preferido para a pesquisa de sangue oculto nas fezes. Os exames de sangue oculto nas fezes são repetidos anualmente, e qualquer teste positivo deve levar à colonoscopia.

Os testes que detectam DNA nas fezes consideram a observação de que tanto os adenomas quanto os carcinomas contêm DNA alterado, e esse DNA é eliminado nas fezes. Os testes contêm um painel de múltiplos marcadores, projetado para detectar marcadores de DNA esfoliado. Os *kits* de coleta são projetados para facilitar a recolha de fezes (pelo menos 30 g) e transporte. Testes de DNA de fezes de primeira geração tiveram melhor sensibilidade para CCR (52%) do que um teste de guáiaco (Hemoccult II não reidratado; 13% de sensibilidade), mas baixa sensibilidade para adenomas avançados (15%). Os testes de DNA de fezes de nova geração, com um painel de marcadores atualizado, podem identificar cerca de 90% dos pacientes com CCR e cerca de 40% dos pacientes com adenomas avançados, com uma especificidade de 87%.[8] O teste de DNA de fezes é mais dispendioso do que o teste de sangue oculto nas fezes, e o intervalo de triagem ideal não foi definido.

A sigmoidoscopia flexível é capaz de examinar os 60 cm distais do cólon, aproximadamente da flexura esplênica até o reto. Ela pode ser feita com preparação intestinal mínima, não exige sedação e pode ser realizada primeiramente por profissionais da saúde, enfermeiros ou médicos assistentes. A sigmoidoscopia flexível pode detectar cânceres e pólipos distais tão bem quanto a colonoscopia.[9] A detecção de um adenoma deve indicar uma avaliação completa de todos os segmentos colônicos com uma colonoscopia, devido a um risco de tumores sincrônicos de cólon em segmentos mais proximais. Em um teste aleatório, uma única sigmoidoscopia flexível realizada uma vez entre as idades de 55 e 64 anos reduziu a incidência de CCR em 23% e a mortalidade em 31%.[A4] Em outro estudo randomizado, o rastreio com sigmoidoscopia flexível levou a uma redução significativa de 29% na incidência de CCR, tanto no cólon distal como proximal, e a uma redução significativa de 50% na mortalidade apenas por câncer de cólon distal.[A5] Em um terceiro ensaio, a incidência de CCR foi reduzida em 20%, e a morte, em 12%.[A6] A sigmoidoscopia deve ser repetida a cada 5 anos e pode ser combinada com o teste de sangue oculto nas fezes anualmente.

A colonoscopia permite a avaliação completa de todo o cólon, bem como a remoção do adenoma e, dessa maneira, a prevenção do câncer. Nos Estados Unidos, geralmente é feita sob sedação, após uma preparação intestinal oral, e por médicos com treinamento específico em colonoscopia e polipectomia. Grandes estudos de coorte têm encontrado uma taxa de câncer de até 1%, taxas de 5% a 10% de adenoma avançado (tamanho >10 mm, histologia vilosa ou displasia de alto grau) e de, pelo menos, 20% com um ou mais adenomas.[10] As taxas de complicações importantes são menores do que 0,5%, com mais de metade devido à polipectomia. Não há testes aleatórios diretos que avaliem a eficácia da colonoscopia para triagem, embora haja uma grande quantidade de evidência indireta. A colonoscopia geralmente é usada como o "padrão ouro" para avaliação de outros métodos de triagem. Em um grande estudo aleatório feito em Minnesota sobre o teste de sangue oculto nas fezes, observou-se uma diminuição da incidência de câncer que poderia ser explicada apenas pelo uso da colonoscopia e da polipectomia em uma taxa mais alta na população que passou pela triagem. Os estudos randomizados e de caso-controle com sigmoidoscopia demonstram um benefício da mortalidade por CCR que também deveria ser

aplicado à colonoscopia. O National Polyp Study, que acompanhou os pacientes após a polipectomia, descobriu que a incidência do CCR foi reduzida em 76% a 90%, em comparação às três populações de referência. Em outro estudo sobre pacientes que tinham adenomas detectados e removidos por colonoscopia, o risco de morte por CCR em 16 anos foi de apenas 50% do que era esperado na população em geral,[11] com a maior parte da redução da incidência encontrada entre os pacientes que tiveram adenomas de baixo risco removidos.[12] A eficácia da colonoscopia é influenciada pela qualidade do exame, com os marcadores de qualidade mais importantes sendo a taxa de entubação cecal (indicando um exame completo) e a taxa de remoção de adenomas ou pólipos. Os estudos têm demonstrado uma maior prevenção do CCR quando a colonoscopia é realizada por um médico com uma alta taxa de remoção de adenomas ou pólipos.[13] A experiência e a especialidade do médico também são importantes, com os gastroenterologistas prevenindo mais CCR do que outros especialistas.[14] Se a triagem inicial é normal, uma triagem futura pode ser adiada por 10 anos.[15]

O enema de bário com duplo contraste avalia todo o cólon pelo revestimento da superfície da mucosa com bário de alta densidade e pela insuflação com ar através de um tubo retal. Diversas radiografias são obtidas enquanto a posição do paciente sob fluoroscopia é mudada. É necessária uma preparação do cólon, e o exame expõe o paciente a uma pequena quantidade de radiação ionizante. Não há estudos do enema de bário com duplo contraste como um teste de triagem. É sensível em 85% a 97% para o câncer de cólon, mas sua sensibilidade para detectar adenomas grandes é de apenas 48% a 73%. Deve ser repetido a cada 5 anos. O achado de um pólipo maior que 5 mm deve levar à colonoscopia.

A colonografia por TC, ou colonoscopia virtual, usa tecnologia de TC multidetectora para obter imagens bi e tridimensionais de todo o cólon, e exige uma preparação adequada do cólon e a distensão gasosa do intestino usando um tubo retal. A marcação residual das fezes com bário ou com material de contraste iodado é frequentemente usada. A TC é realizada com o paciente em decúbito dorsal e a posição de decúbito ventral. Nenhum estudo foi realizado para avaliar a eficácia da colonografia por TC na redução da incidência ou mortalidade de CCR. A colonografia por TC tem sido comparada com a colonoscopia padrão para a detecção de neoplasia em triagens populacionais. A sensibilidade da colonografia por TC para pólipos grandes (≥10 mm) é de 85% a 92%, com uma especificidade de 83% a 86%. Nos pólipos com 5 mm ou mais, a colonografia por TC apresenta sensibilidade de cerca de 65% e especificidade de 89%. A sensibilidade para o CCR (96%) é semelhante à da colonoscopia. A colonografia por TC, livre de laxantes, é precisa na detecção de adenomas com 10 mm ou mais, mas menos precisa para lesões menores.[16] Embora o intervalo ideal para testes não tenha sido estabelecido, recomenda-se que a triagem da colonografia por TC comece aos 50 anos de idade; se for negativo, deve ser repetido em intervalos de 5 anos. Caso um pólipo maior que 5 mm seja encontrado, a colonoscopia deve ser realizada.

Estadiamento

O estadiamento preciso do CCR é da maior importância na determinação do prognóstico e da melhor estratégia terapêutica. As versões do sistema de classificação TNM para os cânceres de intestino grosso utilizados pelo American Joint Committee on Cancer e Internacional Union Against Cancer são idênticas (Tabela 193-4). Diferentes de muitos tumores sólidos (embora não aqueles de outra origem GI, exceto para o câncer do canal anal), os CCRs não são estadiados de acordo com o tamanho. Os cânceres em estágio I penetram na parede do intestino, mas não através dela (T1–2N0M0), enquanto os cânceres de estágio II penetram através da parede e podem envolver órgãos próximos, mas sem disseminar-se para os linfonodos regionais (T3-T4N0M0). Cerca de 40% dos pacientes apresentam doença no estágio I ou II nos Estados Unidos. Os cânceres em estágio III se caraterizam por envolver linfonodos regionais e constituem cerca de 40% dos casos à apresentação. Os cânceres colorretais em estágio IV (metastização a distância ou metástases) são caracterizados por disseminação para outros órgãos, sendo os principais o fígado, pulmão, linfonodos distantes e peritônio, com cerca de 20% dos pacientes apresentando esse estágio. Os tumores retais primários, por causa do acesso inicial à circulação sistêmica, podem envolver os pulmões, poupando acometimento hepático; esse padrão de disseminação é menos comum em tumores de segmentos colônicos mais proximais.

Tabela 193-4

Estadiamento dos adenocarcinomas colorretais

ESTÁGIO	TUMOR	NÓDULO	METÁSTASE
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1b

Tis = *in situ*; T1 = submucosa; T2 = *muscularis* própria; T3 = subserosa, tecidos pericolorretais; T4a = peritônio visceral; T4b = outras estruturas.

N1a = nódulo regional 1; N1b = nódulos regionais 2-3; N1c = satélite(s) sem nódulos regionais; N2a = nódulos regionais 4-6; N2b = ≥7 nódulos regionais.

M1a = órgão 1; M1b = > órgão 1, peritônio.

Tratamento

Quimioprevenção

Os AINEs, incluindo ácido acetilsalicílico, parecem reduzir a formação de adenoma e impedir o desenvolvimento do câncer de cólon ao inibir a ação da ciclo-oxigenase e a geração subsequente de prostaglandina (Cap. 37). As prostaglandinas (p. ex., E_2) promovem proliferação celular e crescimento tumoral. Os AINEs sulindaco e celecoxibe causam a regressão de adenomas existentes e inibem a formação de novos adenomas em pacientes com PAF. Estudos epidemiológicos têm mostrado diminuição das taxas de CCR em usuários regulares de AINEs. Ensaios clínicos randomizados de ácido acetilsalicílico têm mostrado reduções de 20% a 40% na recorrência de adenomas. Uma análise secundária, combinando dados de quatro ensaios europeus para a prevenção de eventos vasculares, relatou uma redução de 70% na incidência de CCR quando, pelo menos, 75 mg de ácido acetilsalicílico por dia foram administrados durante 5 anos ou mais.[17] No entanto, os quatro estudos individuais e dois grandes ensaios americanos (Women's Health Trial, Physicians Health Study) não encontraram benefício no ácido acetilsalicílico. A suplementação de cálcio (1.200 mg/dia) mostrou diminuir a incidência de adenomas metacrônicos em 20%. No entanto, o grande estudo de coorte prospectivo, Women's Health Trial, com 36.000 participantes, evidenciou que o cálcio (1.000 mg) e a vitamina D (400 UI) não tiveram nenhum efeito na redução da incidência de

CCR. Atualmente, ainda não temos dados científicos que endossem o uso rotineiro de ácido acetilsalicílico ou suplementação de cálcio com intuito preventivo, devendo essas estratégias ser discutidas caso a caso.

Prevenção dietética

Os estudos epidemiológicos relataram correlações entre o câncer colorretal e a obesidade, hábito tabagístico, sedentarismo, uso excessivo de álcool e as dietas ricas em gordura e pobres em frutas, vegetais e fibras. Essas observações sugerem que as modificações no estilo de vida podem diminuir o risco de CCR. Infelizmente, três testes aleatórios intervencionistas de pequenas alterações na dieta (10% a menos de gordura, 25% a 75% a mais de fibras, 50% a mais de frutas e vegetais) não encontraram reduções significativas nos adenomas ou câncer colorretal em 3 a 8 anos de acompanhamento. O consumo de peixe é inversamente associado com a incidência de CCR, e a suplementação com ácido eicosapentaenoico diminui o impacto dos pólipos na PAF.

Cirurgia

A ressecção cirúrgica é a principal modalidade de tratamento com intuito curativo para pacientes com CCR confinado regionalmente. Os pacientes altamente selecionados com doença metastática podem também ser submetidos a cirurgia com intenção curativa. O objetivo da cirurgia curativa para o adenocarcinoma colônico é a obtenção de margens negativas, mais a remoção em bloco da peça do tumor com seu suprimento arterial e vasos linfáticos correspondentes àquele segmento do intestino. Um mínimo de 12 linfonodos deve ser obtido para exame microscópico a fim de garantir a precisão do estadiamento linfonodal. Os cânceres de cólon sincrônicos podem ser removidos individualmente ou com a colectomia subtotal ou total, e tumores aderentes às estruturas adjacentes devem ser ressecados em bloco juntamente com as estruturas contíguas potencialmente envolvidas. A ooforectomia profilática não é mais recomendada, mas as mulheres com um ovário macroscopicamente envolvido com câncer devem ser submetidas a uma ooforectomia bilateral em função do risco relativamente alto do envolvimento do outro lado. A ressecção laparoscópica é atualmente considerada tão eficaz quanto a ressecção aberta convencional, com a vantagem de um tempo para recuperação pós-operatoria um pouco menor. Dados muito preliminares sugerem que pacientes idosos submetidos a um procedimento laparoscópico têm menor probabilidade de ter alta hospitalar para uma casa de repouso (em oposição às suas próprias residências) do que aqueles tratados com ressecção padrão.

No geral, as considerações cirúrgicas para os tumores primários do reto são semelhantes. A excisão total do mesorreto (a remoção em monobloco do invólucro linfovascular e adiposo ao redor do reto) é recomendada para os cânceres distais, enquanto a excisão mesorretal específica do tumor (remoção em bloco do mesorreto 5 cm distalmente ao tumor) deve ser suficiente para os tumores retais superiores. A excisão transanal local é aceitável para os cânceres retais inferiores com risco mínimo de envolvimento nodal. Os critérios de seleção incluem: doença T1, tamanho menor que 3 cm, baixo grau histológico (tumores bem diferenciados), localização dentro de 8 cm da margem anal, sem invasão linfovascular e com menos de um terço da circunferência do órgão acometido. O largo espectro de sintomas que ocorrem na maioria dos pacientes após a ressecção e reconstrução do reto, variando do aumento da frequência intestinal para a incontinência fecal ou disfunção da evacuação, foi denominado *síndrome de ressecção anterior*.

A ressecção do tumor primário era anteriormente recomendada para pacientes com CCR e metástases irressecáveis ao mesmo tempo, independentemente de se o tumor primário era sintomático ou não. Essa prática padrão tinha, obviamente, o potencial de atrasar o tratamento sistêmico em pacientes que apresentavam muito maior probabilidade de morrer devido às suas metástases, antes de sofrer complicações significativas do tumor do intestino grosso intacto. Dados recentes sugerem que os pacientes em estágio IV com um tumor primário assintomático podem, com segurança, começar a terapia sistêmica sem submeter-se à cirurgia, com apenas uma pequena chance de desenvolvimento de complicações graves que necessitem interação operatória urgente, como perfuração ou sangramento tumoral. Os pacientes com tumores retais primários podem ter risco um pouco maior de desenvolver complicações do que aqueles com tumores que se originam no intestino grosso mais proximal.

Os tumores obstrutivos que podem ser completamente removidos devem ser ressecados, com a anastomose primária do intestino geralmente sendo aceitável nesse cenário. Cirurgias para desvios de trânsito intestinal, com confecção de colostomias, sobretudo no contexto do câncer não ressecável muito localmente avançado, podem ser necessárias principalmente se o tumor primário apresentar risco de obstrução. Com o emprego do tratamento oncológico e a redução do volume tumoral, a ressecção cirúrgica posterior seguida por fechamento de ostomia é razoável. A inserção endoscópica de *stent* pode ser útil para aliviar a obstrução aguda. O intestino perfurado geralmente é ressecado, com a escolha de anastomose, com ou sem desvio, dependendo de diversos fatores, incluindo grau de contaminação fecal e saúde geral do paciente.

Radioterapia

A radioterapia pode ser usada como tratamento paliativo ou curativo de grandes cânceres intestinais. De modo geral, é empregada mais frequentemente no tratamento de tumores primários do reto do que do cólon. Estudos únicos de instituições mostraram que a irradiação melhora o controle local após a ressecção dos cânceres de intestino grosso proximais de alto risco (colônicos), mas esses achados não foram confirmados em um estudo randomizado, interrompido precocemente devido à baixa taxa de inclusão. As recomendações atuais para a realização de radioterapia adjuvante para o leito tumoral após a ressecção do câncer de cólon incluem margens positivas e perfuração localizada. Algumas autoridades também defendem seu uso em cânceres de cólon em risco particularmente alto de recidiva local (tumores T4, T3N1-2 no cólon ascendente ou descendente), mas essas recomendações não são universalmente aceitas. A irradiação ainda pode desempenhar um papel paliativo no tratamento das metástases do câncer de cólon para ossos, cérebro, fígado e pulmão, bem como em casos de sangramento, obstrução e doença não ressacável localmente avançada.

Um importante uso da radioterapia no tratamento definitivo do adenocarcinoma do intestino envolve a terapia neoadjuvante para câncer retal ressecável. Esquemas de quimioterapia isolada também são bastante empregados para tumores invasivos localmente avançados não ressecáveis, que ocasionalmente podem reduzir seu tamanho e ser ressecáveis cirurgicamente após emprego de terapia neoadjuvante. Como os tumores primários do cólon, a irradiação pode ser usada para paliar o sangramento, a obstrução ou algumas metástases dos cânceres retais.

Terapias sistêmicas e de combinação

A espinha dorsal do tratamento do CCR em contextos adjuvantes e metastáticos é o uso de uma fluoroupirimidina. O medicamento mais usado é o 5-fluorouracil (5-FU), embora os pró-fármacos orais sejam cada vez mais utilizados. O 5FU visa à enzima timidilato sintetase, inibindo a síntese e/ou reparo do DNA. Ele também pode ser incorporado ao RNA, interferindo com o processamento futuro. Embora seja mais eficaz quando associado a outros agentes quimioterápicos (ver adiante), a eficácia do 5-FU isolado pode ser aumentada, alterando seu meio de administração (preferencialmente infusão prolongada) e por sua administração com uma variedade de moduladores bioquímicos, mais comumente o leucovorin. Outros agentes quimioterápicos comumente usados no tratamento do CCR avançado incluem o irinotecano, um inibidor de topoisomerase I, e a oxaliplatina, uma platina de última geração que forma adutos volumosos de DNA que inibem a replicação celular. Recentes agentes biológicos eficazes[18] incluem agentes de direcionamento ao fator de crescimento endotelial vascular (bevacizumabe) ou ao VEGF circulante (aflibercepte), ao receptor do fator de crescimento epidérmico (cetuximabe, panitumumabe), ou uma combinação do VEGF e vários receptores de tirosina quinase (regorafenibe).

Os pacientes com cânceres de cólon de estágio I têm uma alta taxa de cura, e isso não pode facilmente ser melhorado com terapia sistêmica. Pacientes em estágio II têm maior chance de recidiva (sobrevida livre de eventos ≈76% em 3 anos), tendo a terapia sistêmica com 5-FU e leucovorin melhorado esse número em cerca de 3% em um grupo não selecionado de pacientes com nódulo negativo. Os pacientes que possuem tumores com instabilidade de microssatélite têm um prognóstico em geral melhor, porém carregam uma resistência intrínseca ao uso de 5-FU, apesar de essa constatação ainda não ser totalmente aceita. Portanto, a indicação de quimioterapia adjuvante nos pacientes em estágio II permanece controversa. Em geral, alguns especialistas sugerem que o mesmo benefício proporcional da terapia sistêmica é tão grande quanto na doença de estágio III, enquanto outros consideram a magnitude absoluta do ganho baixa e não recomendam seu uso. A estratificação do risco utilizando marcadores moleculares tem sido tentada, mas ainda não demonstrou possuir capacidades de previsão, com exceção da instabilidade microssatélite e a sua descrita resistência às fluoropirimidinas. Acredita-se que algumas categorias clínicas de doença de estágio II sejam de muito alto risco de recorrência (p. ex., obstrução). Esses pacientes geralmente recebem quimioterapia pós-operatória, muitas vezes com esquemas comumente prescritos para pacientes com câncer em estágio III. O emprego da radioterapia foi testado em pacientes com risco mais alto de recidiva local (tumores T4), mas seu uso não é rotineiro. Outros fármacos úteis na doença metastática e nos pacientes com gânglios positivos ressecados (especificamente a oxaliplatina) não são rotineiramente recomendados nem utilizados em pacientes com câncer em estágio II.

A sobrevida livre de doença em 5 anos para pacientes com câncer de cólon em estágio III varia de 45% a 85%, dependendo do subestágio. Salvo as comorbidades significativas ou outros fatores de confusão, todos os pacientes com doença com comprometimento linfonodal regional recebem terapia sistêmica adjuvante. As combinações de 5-fluorouracil e oxaliplatina (geralmente FOLFOX [fluorouracil, leucovorin, oxaliplatina]) melhoram claramente a sobrevida em longo prazo[19] e representam o tratamento padrão. Os regimes contendo irinotecano e substâncias biológicas (bevacizumabe, cetuximabe) são altamente eficazes no tratamento da doença avançada (ver adiante), mas, por estranho que pareça, não beneficiam os pacientes quando administrados no contexto pós-operatório. Os pacientes que não

são candidatos à quimioterapia combinada podem receber capecitabina, um pró-fármaco oral ativado para 5-FU nas etapas enzimáticas sequenciais. A capecitabina também tem sido combinada de maneira eficaz e relativamente segura com oxaliplatina para uso adjuvante. Uma importante questão sobre a quimioterapia adjuvante é se uma duração mais curta (3 meses *versus* os 6 meses padrão) poderia ser igualmente eficaz, como sugerido em um pequeno estudo randomizado.

Adenocarcinoma retal

As considerações terapêuticas são ligeiramente diferentes para os pacientes com adenocarcinomas retais, devido à dificuldade de se obterem margens cirúrgicas circunferenciais (radiais) negativas, principal fator prognóstico no aumento do risco de recidiva de doença local. A quimioterapia adjuvante para o câncer retal é, ainda, controversa.[20] No geral, os pacientes com câncer retal submetidos a ressecção padrão para os tumores de estágio I não recebem tratamento adicional. No entanto, os pacientes com alto risco (doença T2, T1 com histologia pouco diferenciada ou invasão perineural ou linfovascular, ou margens exíguas) tratados com excisão local devem receber irradiação pélvica pós-operatória com ou sem quimioterapia com 5-FU, ou devem retornar para a sala de cirurgia para a excisão total do mesorreto total. A irradiação é padrão para aqueles com adenocarcinomas retais de estágios II e III para diminuir as taxas de recidiva local, aumentar a chance de preservação do esfíncter (quando usada em um cenário pré-operatório para tumores de reto baixo) e, possivelmente, melhorar a sobrevida. As principais considerações são o tempo (pré- ou pós-operatório), a duração (curta ou longa) e se a combinação da quimioterapia à base de fluoropirimidina deve ou não ser feita. A irradiação pré-operatória de curta duração (5 dias) sem quimioterapia pode ser considerada e usada caso a redução do tumor não seja necessária. Quando a radiação de curta duração é usada, os pacientes ainda necessitam de terapia sistêmica pós-operatória, com fluoropirimidina isolada (estágio II) ou um regime de combinação fluoropirimidina-oxaliplatina (doença linfonodo-positiva). A irradiação de curso longo (≈5,5 semanas) é particularmente importante quando uma redução tumoral é necessária para tornar a cirurgia mais fácil ou mais possível. Geralmente, é combinada com 5-FU em regime de infusão contínua ou capecitabina, e pode ser administrada pré- ou pós-operatoriamente (se o paciente não recebeu radiação de curta duração pré-operatória). Incluir a oxaplatina pré-operatória não melhora os resultados e não é recomendado, devido à ausência de benefício e ao seu maior perfil de toxicidade. A oxaliplatina pode ser usada no cenário pós-operatório se a amostra da patologia demonstrar comprometimento linfonodal. Com a irradiação pré-operatória (em comparação com a pós-operatória) o tratamento é menos tóxico e pode oferecer melhor controle local.[A7] No entanto, requer o estadiamento pré-operatório preciso (para evitar tratar os pacientes que podem ter o estágio I da doença). Os pacientes altamente selecionados com câncer retal possivelmente com baixo risco de recorrência local (T3N0 ou T1-2N1) podem receber excisão total do mesorreto mais terapia sistêmica.

Câncer colorretal metastático

A doença metastática é tratada de maneira idêntica, independentemente do local de origem (cólon ou reto). Os pacientes com CCR metastático incurável apresentam uma sobrevida média de aproximadamente 6 meses com melhor cuidado clínico de suporte isolado; entretanto, os grandes ganhos obtidos a partir da inclusão de novas terapias sistêmicas têm estendido esse tempo para quase 2 anos ou mais. Por exemplo, o tratamento com fluoropirimidinas como agente único leva à sobrevida média de 10 a 13 meses; a adição de um ou mais agentes quimioterápicos eficazes (irinotecano ou oxaliplatina) proporciona sobrevida de cerca de 15 a 20 meses, e a adição de ambos os medicamentos ao 5-FU resultou em sobrevida ao redor de 23 meses em estudos randomizados prospectivos. Curiosamente, os resultados parecem ser semelhantes, independentemente de qual medicamento (oxaliplatina ou irinotecano) é adicionado primeiro ao 5-FU (embora o padrão de toxicidade varie, dependendo de qual medicamento é administrado) ou mesmo a despeito da estratégia sequencial ou concomitante para o uso do 5-FU; o importante é que os pacientes sejam eventualmente expostos a todos os agentes ativos disponíveis.

As melhorias adicionais têm surgido por meio do desenvolvimento de medicamentos que são mais específicos para determinadas moléculas ou vias envolvidas no processo de carcinogênese colorretal e/ou menos tóxicos do que os agentes padrão, embora eles possam não ser mais eficazes. A capecitabina, um pró-fármaco oral ativado em 5-FU por três etapas enzimáticas sequenciais, pode ser substituída como agente isolado ou em combinação com oxaliplatina (embora os pacientes ainda precisem de acesso intravenoso para este último medicamento).

Recentes descobertas têm sido quase sempre relacionadas com a utilização de agentes biológicos (Cap. 36). Fármacos utilizados com sucesso até esta data incluem vários anticorpos monoclonais e um inibidor oral da tirosina quinase. O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra o fator de crescimento do endotélio vascular, um importante mediador da angiogênese. O bevacizumabe tem pouca atividade como agente único contra o CCR, mas melhora o intervalo sem progressão de doença quando adicionado à quimioterapia contendo irinotecano ou oxaliplatina. Bevacizumabe com FOLFOX ou FOLFIRI (fluorouracil, leucovorina, irinotecano) representa agora o tratamento de primeira linha para pacientes com câncer avançado do intestino grosso, nos Estados Unidos,[A8] e muitos oncologistas continuam o seu uso juntamente com a quimioterapia de segunda linha à base de fluoropirimidina. O aflibercepte, ou captador do VEGF, é uma proteína de fusão com as porções de ligação do VEGF, do VEGFR, e a porção Fc da IgG1. Ele impede a ligação do VEGF-A e B aos seus receptores. Um ensaio de segunda linha, após falha da oxaliplatina, mostrou melhora da sobrevida com aflibercepte associado à quimioterapia baseada em irinotecano e fluoropirimidina (FOLFIRI), em relação ao placebo. Desconhece-se se é preferível continuar o bevacizumabe *versus* mudar para o aflibercepte para tratamento de segunda linha.

O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) é outro alvo importante no CCR avançado. O cetuximabe e panitumumabe são os anticorpos monoclonais (quimérico e humanizado, respectivamente) direcionados contra o EGFR. Eles têm atividade como agente único contra CCRs, e ambos podem ser combinados com a quimioterapia baseada em irinotecano para melhorar a sobrevida livre de progressão. O panitumumabe também melhora a sobrevida livre de progressão quando combinado, logo de início, com quimioterapia contendo oxaliplatina. Embora ambos os agentes pareçam ser eficazes na linha de frente ou no uso posterior, a eficácia é restrita a pacientes cujos tumores apresentam *KRAS* tipo selvagem.

O regorafenibe é um inibidor oral das tirosina quinases angiogênicas (VEGFR-1, -2, -3 e TIE-2), estromais (PDGFR-B, FGFR) e oncogênicas (KIT, RET, BRAF). Tem atividade no CCR avançado, melhorando a sobrevida global e livre de progressão após o fracasso das terapias padrão.[A9]

Tratamento direcionado localmente na doença metastática

A ressecção completa de metástases hepáticas ou pulmonares pode resultar em sobrevida livre de doença em longo prazo e deve sempre ser tentada em pacientes selecionados com CCR. A maioria dos dados existe para metastasectomia hepática. As taxas de sobrevida atuais em 5 anos têm ficado entre 25% e 60%. No entanto, a recidiva após 5 anos ainda ocorre, sugerindo que essa porcentagem não reflete o número dos *curados* de fato com cirurgia. As taxas de sobrevida em 10 anos se encontram provavelmente entre 17% e 25%, as quais ainda demonstram ser bastante superiores àquelas dos pacientes com CCR com metástases hepáticas que não são submetidos a cirurgia. O papel da terapia sistêmica pré-operatória, em pacientes com patologia potencialmente ressecável, permanece controverso; se utilizada, podem ser usados esquemas de uma fluoropirimidina com oxaliplatina ou irinotecano +/– panitumumabe (para *KRAS* tipo selvagem); quimioterapia à base de irinotecano +/– cetuximabe (para *KRAS* tipo selvagem); quimioterapia tripla com uma fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano. Naqueles submetidos a metastasectomia, muitos especialistas defendem um curso de 6 meses de quimioterapia à base de fluoropirimidina no pós-operatório, muitas vezes com oxaliplatina. É importante ressaltar que o bevacizumabe pode prejudicar a cicatrização de feridas, e a maioria dos especialistas evita o seu uso no período perioperatório imediato.

Pequenas metástases hepáticas que não são ressecáveis por causa da localização anatômica ou por se tratar de um paciente frágil podem ser tratadas por ablação por radiofrequência, que usa corrente elétrica alternada para gerar calor, destruindo as células malignas através da necrose de coagulação. Embora isso nunca tenha sido comparado formalmente com a cirurgia convencional em um teste aleatório, a ablação por radiofrequência parece oferecer controle local inferior ao obtido com metastasectomia. Algumas pessoas defendem a colocação de uma bomba arterial hepática para infundir quimioterapia à base de fluoropirimidina a fim de tratar as metástases hepáticas predominantes não ressecáveis. Outras técnicas úteis nos tumores hepáticos não colorretais (p. ex., carcinoma hepatocelular), como a quimioembolização, não têm nenhum papel comprovado para as metástases hepáticas do intestino grosso.

Vigilância

A vigilância deve ser realizada em pacientes suficientemente aptos para serem submetidos a metastasectomia ou terapia sistêmica para CCR recorrente. Diretrizes da American Society of Clinical Oncology recomendam TC do tórax e do abdome anualmente por 3 anos após a ressecção cirúrgica dos tumores primários ditos de alto risco, com TC pélvica adicionada em casos de origem retal. A colonoscopia deve ser realizada a cada 3 anos e, depois, a cada 5 anos, com uma proctossigmoidoscopia flexível oferecida para os pacientes com câncer retal que não receberam irradiação. O exame físico deve ser realizado a cada 3 a 6 meses por 3 anos; depois, a cada 2 anos por pelo menos mais 2 anos. Os níveis de CEA devem ser verificados a cada 3 meses por pelo menos 3 anos, embora os benefícios para melhorar o resultado sejam incertos.[A10]

O prognóstico para pacientes com CCR depende principalmente do estágio da doença. A sobrevida em 5 anos, para pacientes com adenocarcinomas proximais (cólon), varia de um mínimo de 6% a 8%, para aqueles com doença metastática, a aproximadamente 95% para aqueles com tumores em estágio I ressecados. Taxas correspondentes para cânceres retais são semelhantes ou ligeiramente inferiores em geral, variando de 4% a 72%. Além do estágio TNM, fatores adicionais que são prognósticos de piores resultados em pacientes submetidos a ressecção potencialmente curativa incluem o subtipo histológico em anel de sinete (ver anteriormente na seção Biopatologia), invasão linfovascular e perineural, ausência de resposta linfoide do hospedeiro, presença de obstrução clínica no pré-operatório, elevados níveis séricos pré-operatórios do marcador tumoral CEA, margens positivas, tumor de alto grau e doença de microssatélites estável. Diferentemente de muitos tumores sólidos originários fora do trato GI, os CCRs não têm prognóstico diferente com base no tamanho.

Os fatores genéticos também são importantes, mesmo no contexto de metástases. Pacientes com tumores abrigando mutações *BRAF* parecem ter um pior resultado. Anteriormente julgava-se que as mutações *KRAS* eram prognósticas, mas agora parecem ser apenas preditivas, por falta de benefício de certos tipos de terapia sistêmica.

O câncer colorretal continua sendo um problema significativo, apesar do fato de que a maioria dos casos pode ser prevenida. Grandes ganhos têm sido feitos em termos da sobrevida geral, mas a maioria dos pacientes com doença avançada ainda sucumbe à sua malignidade. Na atualidade, uma adaptação mínima pode ser oferecida aos pacientes (p. ex., a seleção de um agente quimioterápico baseado na toxicidade ou não usando um anticorpo anti-EGFR naqueles com tumores *KRAS*-mutados); o sonho da terapia verdadeiramente individualizada permanece ainda distante, mas encontra-se sob estudo ativo.

Referência de Grau A

A1. Joensuu H, Eriksson M, Hall KS, et al. One versus three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:1265–1272.

A2. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:2081–2087.

A3. Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2012;366:697–706.

A4. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:1624–1633.

A5. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med*. 2012;366:2345–2357.

A6. Holme O, Loberg M, Kalager M, et al. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:606–615.

A7. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*. 2012;30:1921–1933.

A8. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:303–312.

A9. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:1609–1618.

A10. Primrose JN, Perera R, Gray A, et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:263–270.

Referências Gerais

1. Samadder NJ, Curtin K, Tuohy TM, et al. Increased risk of colorectal neoplasia among family members of patients with colorectal cancer: a population-based study in Utah. *Gastroenterology*. 2014;147:814–821.
2. Herrinton LJ, Liu L, Levin TR, et al. Incidence and mortality of colorectal adenocarcinoma in persons with inflammatory bowel disease from 1998 to 2010. *Gastroenterology*. 2012;143:382–389.
3. Win AK, Lindor NM, Young JP, et al. Risks of primary extracolonic cancers following colorectal cancer in Lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1363–1372.
4. Akhtar-Zaidi B, Cowper-Sal-lari R, Corradin O, et al. Epigenomic enhancer profiling defines a signature of colon cancer. *Science*. 2012;336:736–739.
5. Lieberman D. Colorectal cancer screening: practice guidelines. *Dig Dis*. 2012;30(suppl 2):34–38.
6. Qaseem A, Denberg TD, Hopkins Jr RH, et al. Screening for colorectal cancer: a guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2012;156:378–386.
7. Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:1106–1114.
8. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2014;370:1287–1297.
9. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med*. 2013;369:1095–1105.
10. Pox CP, Altenhofen L, Brenner H, et al. Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2012;142:1460–1467.
11. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 2012;366:687–696.
12. Loberg M, Kalager M, Holme O, et al. Long-term colorectal-cancer mortality after adenoma removal. *N Engl J Med*. 2014;371:799–807.
13. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:1795–1803.
14. Baxter NN, Warren JL, Barrett MJ, et al. Association between colonoscopy and colorectal cancer mortality in a US cohort according to site of cancer and colonoscopist specialty. *J Clin Oncol*. 2012;30:2664–2669.
15. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US multi-society taskforce on colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2012;143:844–857.
16. Zalis ME, Blake MA, Cai W, et al. Diagnostic accuracy of laxative-free computed tomographic colonography for detection of adenomatous polyps in asymptomatic adults: a prospective evaluation. *Ann Intern Med*. 2012;156:692–702.
17. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomized trials. *Lancet*. 2010;376:1741–1750.
18. Patel A, Sun W. Ziv-aflibercept in metastatic colorectal cancer. *Biologics*. 2014;8:13–25.
19. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014;383:1490–1502.
20. Beets GL, Glimelius BL. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer still controversial. *Lancet Oncol*. 2014;15:130–131.

No Brasil

Em 2016 estima-se que haja 34.280 novos casos de câncer de cólon e reto, sendo 16.660 em homens e 17.620 em mulheres, o que corresponde a um risco estimado de 16,8 casos novos/100.000 habitantes para homens e 17,1/100.000 habitantes para mulheres. Excluindo-se tumores de pele não melanoma, a neoplasia de cólon e reto ocupa o segundo lugar mais frequente entre cânceres no sexo masculino na região Sudeste, terceiro nas regiões Sul e Centro-Oeste e quarto nas regiões Norte e Nordeste. Entre as mulheres ocupa o segundo lugar nas regiões Sul e Sudeste e terceiro nas demais.

Estudo oncológico brasileiro de 2014 traçou previsões de incidência e taxas de mortalidade do câncer colorretal até 2025 com base nos dados nacionais de 1996 a 2010. Entre os homens espera-se um aumento na incidência e na mortalidade em todas as regiões brasileiras, exceto na região Sul, onde se espera uma queda nas taxas. Na população feminina um aumento em incidência e mortalidade é esperado nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, com queda esperada para as regiões Sul e Sudeste. A previsão para 2025 é de um aumento na mortalidade relacionada ao câncer colorretal de 75,8% para homens e 67,5% para mulheres. Cerca de 55-60% desse aumento pode ser atribuído a mudanças populacionais (processo de envelhecimento e maior expectativa de vida). Aproximadamente 20% e 7% do

aumento podem ser atribuídos à maior exposição a fatores de risco na população masculina e feminina, respectivamente. Há relação direta entre a melhora da qualidade de vida e a redução da desigualdade social observada em algumas regiões do Brasil e o aumento na incidência de neoplasia colorretal. O acesso a alimentos reconhecidos como fatores de risco, como carne vermelha e alimentos ricos em gordura, tem papel no aumento da incidência desta neoplasia. Por conta disso, programas de orientação nutricional são de grande valia para países em desenvolvimento como o Brasil.

O Ministério da Saúde recomenda o rastreamento do câncer de cólon e reto através da pesquisa de sangue oculto nas fezes, colonoscopia ou sigmoidoscopia em adultos entre 50 e 75 anos. Estudo brasileiro publicado em 2015 avaliou randomicamente 1.600 unidades de saúde nos 26 estados brasileiros e avaliou quantas destas realizavam rastreamento de câncer colorretal para a população em atendimento. Cerca de 47% dos médicos informaram não realizar exames para detecção dessa neoplasia na população. Em alguns locais a justificativa foi a indisponibilidade dos testes necessários. O exame mais frequentemente solicitado para rastreamento foi a pesquisa de sangue oculto nas fezes. Contudo, alguns médicos não acreditavam na eficácia do exame de fezes para reduzir a mortalidade ligada ao câncer de cólon e reto. O estudo também avaliou enfermeiras das unidades, com resultados semelhantes. Esses achados sugerem uma deficiência nas medidas de rastreamento de câncer colorretal nas unidades de saúde brasileiras, seja por falta de informação da equipe sobre o impacto da conduta ou por falta de acesso aos exames necessários.

Bibliografia

INCA - Estimativa 2016 http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tabelaestados.asp?UF=BR.

Souza DL, et al. Colorectal cancer mortality in Brazil: predictions until the year 2025 and cancer control implications. *Diseases of Colon & Rectum*. 2014;57:1082–1089.

Guimarães RM, et al. Increase income and mortality of colorrectal cancer in Brazil, 2001-2009. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2013;50:64–69.

Perin DMP, et al. Providers' knowledge, attitudes, and practices related to colorectal cancer control in Brazil. *Preventive Medicine*. 2015;81:373–379.

Câncer pancreático

Daniel Laheru

Definição

O câncer pancreático refere-se normalmente aos adenocarcinomas ductais do pâncreas, uma vez que mais de 90% dos tumores pancreáticos surgem a partir do epitélio ductal. Outros tumores do pâncreas incluem malignidades endócrinas (Cap. 195), tumores carcinoides (Cap. 232), linfomas (Cap. 185) e uma variedade de sarcomas raros.

Epidemiologia

O adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) apresenta um dos mais altos índices de incidência-a-mortalidade de qualquer doença. Embora represente a 10ª principal causa de câncer nos Estados Unidos, é a quarta causa principal de mortes relacionadas com o câncer,[1] visto que a grande maioria de pacientes morrerá da doença. Anualmente, cerca de 40.000 pessoas morrem nos Estados Unidos devido ao ACDP ou às suas complicações. A incidência de câncer de pâncreas está aumentando lentamente com base nas mudanças demográficas da população nos Estados Unidos. O risco de desenvolver ACDP aumenta com a idade, com uma média de idade na apresentação de 71 anos; o risco em homens e mulheres é equivalente. O risco médio de vida para o desenvolvimento de ACDP é de cerca de 1 em 78 para homens e mulheres. Globalmente, 70% de todos os casos de câncer pancreático ocorrem em pessoas que vivem em economias avançadas, com mais de 270.000 mortes por ano em todo o mundo. Alguns ACDPs ocorrem em associação com outros cânceres ou doenças, mas a maioria não ocorre associada a uma síndrome definida. A esmagadora maioria dos casos ACDP é esporádica, isto é, ocorre sem uma história de doença em parentes de primeiro grau. Fumar tabaco, bem como a exposição passiva ao fumo de tabaco no ambiente, contribui de modo significativo para o desenvolvimento do ACDP. Riscos ocupacionais, que têm sido associados com um risco aumentado de desenvolver ACDP, incluem a exposição a solventes de hidrocarbonetos clorados e a metais pesados.

Aproximadamente 10% dos ACDPs ocorrem em famílias com história de ACDP; nesses pacientes, o risco de desenvolvimento de ACDP é aumentado em sete vezes em comparação com a população em geral. Lesões císticas pré-malignas do pâncreas também ocorrem em famílias com câncer pancreático. Além da descoberta recente do gene *PALB2* em 3% dessas famílias, mutações no *ATM* ou *BRCA2*, parceiros críticos na via de reparação de danos no DNA, assim como no *p16*, também foram descobertas.

A inflamação pancreática crônica, causada pelo uso indevido de álcool ou anomalias genéticas, aumenta significativamente o risco de desenvolvido de ACDP. Embora a associação entre pancreatite crônica e o desenvolvimento de ACDP seja bem conhecida há décadas, só recentemente os estudos esclareceram como as citocinas pró-inflamatórias contribuem para a progressão da lesão pré-maligna para tumor avançado. Além da pancreatite crônica, tem sido enfatizada a função do diabetes melito e da obesidade no desenvolvimento de ACDP. O diabetes melito tipo 1 e tipo 2, de longa data, pode representar um risco aumentado de ACDP, mas a relação causa-efeito entre o câncer de pâncreas e o diabetes é complexa. Recentemente, estudos epidemiológicos têm-se centrado no desenvolvimento de ACDP em pacientes com diabetes tipo 3c (o diabetes relacionado com a doença pancreática, ou diabetes pancreatogênico), um grande subconjunto de diabetes caracterizado por uma grave deficiência em todos os hormônios glicorreguladores (Cap. 229). Os pacientes com diabetes tipo 3c parecem ter o mais elevado risco associado de desenvolvimento de ACDP, especialmente se coexistir pancreatite crônica. O diabetes tipo 3c é também uma consequência do ACDP em cerca de 30% dos pacientes. O aumento da obesidade na população dos Estados Unidos e o respectivo aumento concomitante do diabetes melito estão fortemente associados a um risco aumentado de desenvolvimento de ACDP durante a vida.

Biopatologia

A compreensão das características moleculares dos cânceres pancreáticos exócrinos é fundamental para o desenvolvimento de terapias direcionadas. O câncer de pâncreas é causado por mutações herdadas (germinativas) e adquiridas (somáticas) em genes causadores de câncer. Vários oncogenes e genes supressores de tumores têm demonstrado uma participação no desenvolvimento do câncer pancreático, ambos contribuindo para o crescimento do tumor em si, bem como para o microambiente circundante. Os oncogenes, normalmente inativos em células normais, causam a proliferação descontrolada de células por inibição da apoptose e ativação do ciclo celular quando as mutações os tornam constitutivamente ativos. O oncogene *KRAS*, localizado no cromossomo 12, é o mais frequentemente mutado no câncer pancreático (>90% dos tumores). Ele codifica uma proteína ligada à membrana que tem atividade de GTPase e está envolvida na transdução de sinal.[2] Quando ativado por mutação, usualmente por uma mutação pontual no códon 12, as funções de *KRAS* são independentes do controle pelo fator de crescimento, conduzindo à ativação crônica dos seus parceiros de sinalização a jusante, *PI3K*, *MAPK* e *RAF*, causando a inibição da apoptose e a ativação do ciclo celular, migração, angiogênese, remodelação do citoesqueleto e proliferação descontrolada. Os genes supressores de tumores, quando estão funcionando normalmente, atuam de forma oposta, isto é, aumentando a apoptose e inibindo a proliferação de células. O supressor de tumor *CDKN2A/TP16*, um gene controlador do ciclo celular, é habitualmente inativado no câncer de pâncreas, com perda de 80% a 95% da atividade, conduzindo a um aumento da progressão do ciclo celular. O *TP53* é ativado pelo dano do DNA com o objetivo de parar a progressão do ciclo celular e reparar o DNA danificado ou iniciar a apoptose. Mutações nesse gene supressor de tumores são comumente encontradas em 50% a 75% dos tumores pancreáticos. A inativação do *SMAD4* (DPC4), envolvido na regulação da progressão do ciclo celular através da via do fator transformador de crescimento (TGF)-β, é observada em mais de 50% dos cânceres pancreáticos e está associada a pior prognóstico e ao desenvolvimento de metástases. A inativação do *RB1* (em <10% dos cânceres de pâncreas) e *STK11* (responsáveis pela síndrome de Peutz-Jeghers) é também observada.

Existem várias vias de sinalização importantes envolvidas na tumorigênese pancreática. A sinalização *Hedgehog* (Hh), crítica na embriogênese, regula o ciclo celular e apoptose, auxilia na formação do estroma tumoral e está, frequentemente, super-regulada e anormal nos cânceres de pâncreas. A via NOTCH, também importante na normal embriogênese, para impedir a diferenciação terminal das células até o momento apropriado, pode ser ativada de forma anormal no câncer pancreático, permitindo que as células permaneçam num estado indiferenciado, o que contribui para o crescimento tumoral. Quando a via Wnt é ativada, a β-catenina é estabilizada e migra para o núcleo, onde ativa os seus genes-alvo.

Também foram encontradas anormalidades nas vias do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, do inglês, *epidermal growth factor receptor*), TGF-β e JAK/STAT em células cancerosas pancreáticas, conduzindo à promoção do crescimento celular, proliferação, diferenciação e sobrevivência das células. A modificação epigenética, o processo pelo qual a expressão do gene é alterada por outro mecanismo que não a alteração na sequência de DNA, também tem um papel na tumorigênese do câncer pancreático. O encurtamento dos telômeros e a superexpressão de microRNAs são também observados, o que leva a instabilidade cromossômica e desregulação da expressão de genes, respectivamente.

Em adição às células cancerosas em si, o microambiente do tumor é composto por células estromais, células inflamatórias e células endoteliais, e todas desempenham um papel particularmente importante no crescimento do câncer pancreático. As células cancerígenas segregam fatores de crescimento, incluindo o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF, do inglês, *insulin-like growth factor*) 1, o fator de crescimento de fibroblastos (FGF, do inglês, *fibroblast growth factor*), o TGF-β, o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF, do inglês, *vascular endothelial growth factor*) e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF, do inglês, *platelet-derived growth factor*), que estimulam as células estreladas pancreáticas (também chamadas miofibroblastos) a segregar quantidades excessivas de matriz extracelular. A matriz e as células do estroma, por sua vez, segregam citocinas e fatores de crescimento que promovem o crescimento, invasão e disseminação de células cancerosas, e protegem as células pancreáticas da apoptose, assim como geram uma reação desmoplásica que interfere com a entrega de quimioterapia ao tumor.[3] A presença local do TGF-β também leva a uma diminuição da atividade de células T auxiliares, o que suprime a reação imunológica do hospedeiro contra as células de câncer de pâncreas.

Lesões Precursoras

Um grande avanço na compreensão do desenvolvimento de câncer de pâncreas tem sido a apreciação de que a maioria dos adenocarcinomas pancreáticos progride de modo sequencial a partir do epitélio ductal histologicamente normal para neoplasia pancreática intraepitelial de baixo grau (PanIN, do inglês, *pancreatic intraepithelial neoplasia*), para PanIN de alto grau e, por fim, para carcinoma invasivo. Esse processo está associado ao acúmulo de alterações genéticas específicas (Fig. 194-1).

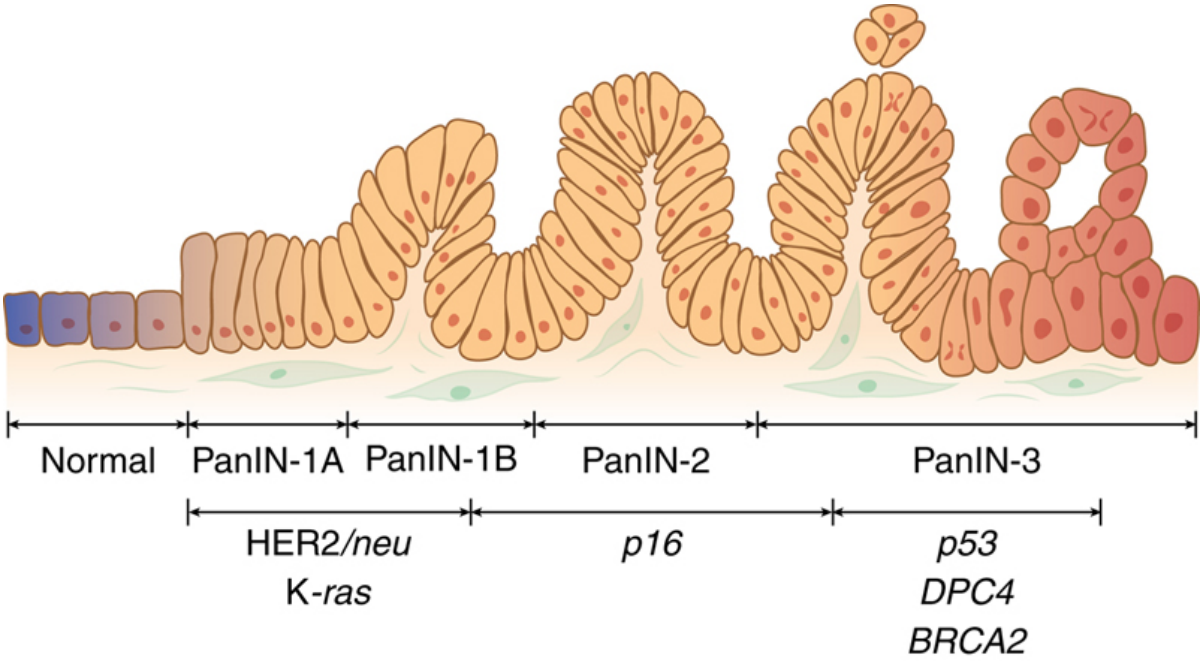

FIGURA 194-1 Modelo de progressão genética do adenocarcinoma do pâncreas.
As alterações moleculares no desenvolvimento de adenocarcinoma ductal pancreático começam com alterações iniciais que incluem encurtamento dos telômeros e desenvolvimento de mutações no *KRAS*; estas são seguidas por perda de função do p16 e expressão de ciclina D1. Alterações tardias incluem a expressão do p53 e perda de SMAD4/DPC4. PanIN = neoplasia intraepitelial pancreática.

Manifestações clínicas

Os sintomas de início do ACDP são muitas vezes sutis e incluem queixas inespecíficas gastrointestinais (náuseas, dor abdominal difusa), fadiga e perda de peso de etiologia indeterminada.[4] Dor epigástrica e icterícia obstrutiva muitas vezes alertam para a investigação inicial de diagnóstico da árvore biliar, mas são sintomas frequentemente tardios que estão associados a doença local avançada ou regional disseminada. Uma vez que aproximadamente 75% dos carcinomas pancreáticos estão localizados na cabeça do pâncreas, não é inesperado que as apresentações clínicas estejam muitas vezes relacionadas com compressão ou invasão da árvore biliar ou ductos pancreáticos. A trombose venosa profunda ou superficial (síndrome de Trousseau) não é infrequente, seja na apresentação precoce ou tardia do ACDP (Cap. 176). A observação de uma vesícula biliar distendida e palpável (devido a obstrução do ducto biliar comum distal) ou do sinal de Courvoisier é incomum.

As alterações laboratoriais que acompanham o ACDP, na apresentação, incluem anemia e elevações da bilirrubina, fosfatase alcalina e transaminases. A maioria dos pacientes acaba desenvolvendo sinais de icterícia obstrutiva, bem como hiperglicemia, reflexo do diabetes melito associado. Infelizmente, as lesões císticas pré-neoplásicas do pâncreas muitas vezes permanecem assintomáticas até a descoberta dos sintomas agudos (devido à obstrução ductal) que precipitam a realização de uma tomografia computadorizada (TC) abdominal. As lesões PanIN precoces são assintomáticas.

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial do ACDP inclui condições que podem se apresentar como uma massa pancreática sólida, incluindo pancreatite aguda (ou uma exacerbação de doenças crônicas), colangiocarcinomas ampulares ou distais, com obstrução biliar associada e icterícia, e neoformações pancreáticas císticas não neoplásicas.

Os neoplasmas císticos do pâncreas são frequentes e detectáveis em 2% dos exames de ressonância magnética (MR) abdominal. Enquanto os cistoadenomas serosos são anormalidades benignas, que não se conectam com ductos pancreáticos e têm indicação cirúrgica apenas se sintomáticos, os cistoadenomas mucinosos (MCN, do inglês, *mucinous cystoadenomas*) são precursores de ACDP que ocorrem muitas vezes na cauda do pâncreas, mais frequentemente em mulheres na faixa dos 40 anos de idade; eles são claramente malignos em 15% dos pacientes e necessitam de ressecção cirúrgica. As neoplasias intraductais papilares mucinosas (NIPM) do pâncreas ocorrem na cabeça do órgão, são muitas vezes policísticas e contêm elementos malignos em 40% dos pacientes; todos os pacientes com essa lesão exigem cirurgia.

Exames de Imagem

A tomografia computadorizada com contraste dinâmico e cortes finos no pâncreas é o exame de imagem de escolha quando existe suspeita de ACDP. A TC pode fornecer informações sobre a presença de doença metastática, invasão vascular e potencial para ressecção. A ultrassonografia endoscópica (USE) pode fornecer informações adicionais, úteis para a avaliação pré-operatória, inclusive a realização de biópsia aspirativa com agulha fina sob orientação endoscópica. É importante salientar que a típica reação desmoplásica que pode encapsular os adenocarcinomas ductais do pâncreas aumenta a possibilidade de resultados falso-negativos na biópsia. Os pacientes com doença localmente avançada ou metastática devem ter seu diagnóstico confirmado patologicamente por biópsia aspirativa por agulha fina do tumor primário ou de uma metástase.

Biomarcadores e Rastreio

Um estudo preliminar recente identificou dois painéis de diagnóstico com base na expressão de microRNA no sangue total, com o potencial para distinguir pacientes com câncer pancreático de indivíduos-controle saudáveis.[5] No entanto, até agora não existem biomarcadores, séricos ou tumorais, ou painéis de biomarcadores que tenham sido estabelecidos como suficientemente sensíveis e específicos para a precisa detecção precoce na prática clínica. O CA19.9 é o biomarcador tumoral mais comumente utilizado para monitorar o progresso terapêutico no ACDP, mas a falta de especificidade do ensaio é uma preocupação e, por conseguinte, o CA19.9 não pode ser utilizado para a detecção precoce. A USE é útil para a avaliação das lesões císticas e permite a amostragem de fluido cístico para pesquisa de marcadores genéticos associados ao desenvolvimento de ACDP em famílias propensas a câncer, bem como para estudos citológicos.

Tratamento

Câncer de pâncreas ressecável

A cirurgia oferece a única chance de curar o câncer de pâncreas. Os tumores são considerados ressecáveis se um evidente plano de gordura está presente em torno das artérias celíaca e mesentérica superior, e se as veias mesentérica e porta são patentes. Infelizmente, o tumor irá recorrer na maioria dos pacientes que se submetem à ressecção. A terapia adjuvante é indicada para diminuir o risco e atrasar a recorrência locorregional e metastática. Ela é normalmente iniciada de 1 a 2 meses após a cirurgia, para permitir que o paciente se recupere das complicações associadas ao câncer subjacente, bem como da cirurgia em si. Embora não tenha sido possível provar que um regime seja substancialmente mais eficaz do que outros, 6 meses de terapia adjuvante com 5-fluorouracil (5-FU) ou quimioterapia baseada em gencitabina é uma terapia padrão apropriada (Tabela 194-1). Uma metanálise mostrou que a quimioterapia com 5-FU ou gencitabina é o tratamento adjuvante ideal para adenocarcinoma do pâncreas e reduz a mortalidade em cerca de um terço após a cirurgia. A quimiorradiação mais quimioterapia é menos eficaz em prolongar a sobrevida e é mais tóxica do que a quimioterapia.[A5]

Tabela 194-1

Estudos adjuvantes selecionados

ESTUDO	TRATAMENTO	SOBREVIDA EM 1 ANO (%)	SOBREVIDA EM 2 ANOS (%)	SOBREVIDA EM 5 ANOS (%)	SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA (MESES)	SOBREVIDA MÉDIA (MESES)
ESPAC-1 (2004)[A1] N = 289	*design* 2 × 2:					
	Observação			11	Quimiorrad, 10,7	16,9
	versus Quimiorrad			*versus* 7	*versus* sem quimiorrad, 15,2	*versus* 13,9
	versus Quimio			*versus* 29	Quimio, 15,3	*versus* 21,6
	versus Quimiorrad mais quimio			*versus* 13	*versus* sem quimio, 9,4	*versus* 19,9
RTOG-9704 (2008)[A2] N = 451	Gen/RT *versus* 5-FU/RT	69 *versus* 65	35 *versus* 39	20 *versus* 20	NR	20,5 *versus* 16,9
ESPAC-3 (2010)[A3] N = 1.088	Gen *versus* 5-FU	70 *versus* 70	40 *versus* 40	NR	14,3 *versus* 14,1	23,6 *versus* 23
Johns Hopkins and Mayo Clinic Retrospective (2010)[6] N = 1.272	Observação *versus* quimiorrad	58 *versus* 80	34,6 *versus* 44,7	16,1 *versus* 22,3		15,5 *versus* 21,1 (*P* <0,001)
ACOSOG (2011)[7] N = 89	IFN-cisplatina-5-FU mais RT	80	60	NR	14,1	25,4
CONKO-1 (2013)[A4] N = 354	Observar *versus* gen	72 *versus* 72	42 *versus* 47	11 *versus* 22	6,7 *versus* 13,4 (*P* <0,001)	10,4 *versus* 21,7 (*P* = 0,06)

5-FU = 5-fluorouracil; gen = gencitabina; IFN = interferon; NR = não relatado; quimio = quimioterapia; quimiorrad = quimiorradioterapia; RT = radioterapia.

A terapia neoadjuvante (pré-cirúrgica) continua sendo uma opção no tratamento de câncer de pâncreas. Tem o potencial de regredir o tumor em pacientes com ressecabilidade limítrofe e que alcançam uma resposta parcial com terapia, permitindo que sejam submetidos a cirurgia com uma maior probabilidade de ressecção completa. Na verdade, 15% a 40% dos pacientes que inicialmente se apresentam com tumores limítrofes ou irressecáveis podem, por fim, ser considerados adequados para se submeterem a cirurgia. Além disso, a terapia neoadjuvante poupa alguns pacientes dos riscos e estresse de um procedimento cirúrgico complexo, uma vez que uma doença metastática de rápido desenvolvimento pode ser detectada por reestadiamento de rotina, após a conclusão do tratamento neoadjuvante. Infelizmente, pode-se verificar um câncer resistente à quimioterapia em 15% a 35% dos pacientes inicialmente considerados para a cirurgia nessa configuração. O uso do tratamento neoadjuvante também garante que quase todos os pacientes receberão algum tipo de quimioterapia e/ou quimiorradiação, uma vez que não têm quaisquer complicações pós-operatórias das quais recuperar. Estudos mostram que 73% a 100% dos pacientes são capazes de completar a maioria dos seus regimes neoadjuvantes. O componente de quimiorradiação da terapia neoadjuvante também diminui as taxas de recorrência local em pacientes submetidos a cirurgia.

No entanto, a cirurgia é necessária para a cura, e a terapia neoadjuvante atrasa a cirurgia potencialmente curável. Embora a mesma porcentagem de pacientes seja inevitavelmente submetida à cirurgia, não há estudos randomizados que favoreçam o tratamento neoadjuvante sobre o tratamento adjuvante. Portanto, neste momento a terapia neoadjuvante é geralmente reservada para pacientes com lesões limítrofes para ressecção, enquanto os pacientes com lesões adequadas para ressecção são imediatamente levados para cirurgia, com a administração de terapia adjuvante após a recuperação. Os pacientes tratados com terapia adjuvante ou neoadjuvante têm taxas de sobrevida semelhantes quando a ressecção pode ser concluída com êxito. As decisões em relação ao tratamento inicial devem, se possível, ser feitas de forma multidisciplinar, para alcançar a terapia mais sincronizada e coordenada.

Doença metastática

Durante muitos anos, o 5-FU foi o padrão de tratamento no tratamento do ACDP avançado. Em 1997, um estudo de fase III demonstrou benefício na sobrevida com a gencitabina sobre o *bolus* de 5-FU, com uma sobrevida mediana de 5,65 meses em comparação com 4,41 meses, e sobrevida de 18% *versus* 2% em 1 ano, favorecendo o tratamento com gencitabina. A gencitabina também teve uma resposta clínica de benefício superior, descrita como melhoria da dor, estado de desempenho ou peso, em 24% dos pacientes *versus* 5% no grupo de 5-FU; é, portanto, um tratamento adequado para pacientes com estado de desempenho moderado.

A gencitabina também foi combinada com terapias direcionadas; no entanto, a adição do inibidor do EGFR, erlotinibe, tem sido o único regime de direcionamento molecular que mostrou melhorar a sobrevida global, ainda que modestamente. Regimes de combinação mais recentes, ambos com maior eficácia com base em ensaios clínicos de fase III para os pacientes com ACDP metastático, incluem o FOLFIRINOX (oxaliplatina, irinotecano, fluorouracil e leucovorina)[A6] e a dupla nab-paclitaxel e gencitabina[A7] (Tabela 194-2).

Tabela 194-2

Estudos selecionados de câncer pancreático metastático

ESTUDO	QUIMIOTERAPIA	TAXA DE RESPOSTA (% RESPOSTA PARCIAL)	SOBREVIDA MEDIANA (MESES)	SOBREVIDA EM 1 ANO (%)
Burris (1997)[A8] N = 126	5-FU *versus* gen	NR	4,4 *versus* 5,6 (*P* = 0,0025)	2 *versus* 18
Cunningham (2009)[A9] N = 533	Gen ± capecitabina	14 *versus* 7 (*P* = 0,008)	7,4 *versus* 6 (*P* <0,05)	26 *versus* 19
Conroy (2011)[A6] N = 343	Gen *versus* FOLFIRINOX	9 *versus* 32	6,8 *versus* 11,1 (*P* <0,0001)	17 *versus* 36
Van Hoff (2013)[A7] N = 861	Gen ± nab-paclitaxel	23% *versus* 7%	8,5 *versus* 6,7 (*P* <0,001)	35 *versus* 22 (*P* <0,001)

5-FU = 5-fluorouracil; FOLFIRINOX = quimioterapia de combinação com oxaliplatina, irinotecano, fluorouracil e leucovorina; gen = gencitabina; NR = não relatado.

Prognóstico e Terapia de Suporte

A sobrevida global em5 anos para todos os pacientes com câncer de pâncreas é inferior a 5%. Isso deve-se em parte à não existência de nenhum teste de rastreio apropriado para a população em geral e ao fato de os sintomas de apresentação serem vagos. Uma vez diagnosticados, apenas 15% a 20% dos pacientes apresentam doença ressecável e, portanto, potencialmente curável. Nesses pacientes, o análogo de somatostatina pasireotídeo (900 mg duas vezes por dia, por via subcutânea, durante 7 dias, com início no dia da cirurgia) pode reduzir o risco de fistulas, com formação de abscessos em 50%.[A10] No entanto, mesmo em pacientes com doença em estágio inicial, a sobrevida média é de 20 a 24 meses, com uma sobrevida de apenas 15% a 20% em 5 anos, porque a maioria acabará por recidivar apesar da cirurgia e terapia adjuvante ou neoadjuvante. Pacientes com doença localmente avançada (≈25% a 30% no momento da apresentação) e metastática (≈50% a 60% no momento da apresentação) tem sobrevida média de 8 a 14 meses e de 4 a 6 meses, respectivamente. Como muitos pacientes sofrem de obstrução biliar, diarreia, dor e desnutrição, os cuidados paliativos podem proporcionar grande benefício. A cirurgia também pode desempenhar um papel paliativo importante; pacientes os quais se verificou serem iressecáveis podem ter melhoria sintomática com a realização de um *bypass* biliar ou gástrico, dependendo do local da obstrução. A colocação de *stents* biliares e duodenais, na ausência de uma abordagem cirúrgica, também pode melhorar o prurido, dor ou outras complicações da obstrução das vias biliares. Os cuidados paliativos para pacientes com ACDP exige escrupulosa atenção no manejo da dor, o que muitas vezes requer uma abordagem multidisciplinar, bem como manutenção da hidratação e estado nutricional adequados.

Referência de Grau A

A1. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resetion of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1200–1210.

A2. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:1019–1026.

A3. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs. gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:1073–1081.

A4. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus JT, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA*. 2013;310:1473–1481.

A5. Liao WC, Chien KL, Lin YL, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14:1095–1103.

A6. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1817–1825.

A7. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Eng J Med*. 2013;369:1691–1703.

A8. Burris 3rd HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997;15:2403–2413.

A9. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:5513–5518.

A10. Allen PJ, Gönen M, Brennan MF, et al. Pasireotide for postoperative pancreatic fistula. *N Engl J Med*. 2014;370:2014–2022.

Referências Gerais

1. Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, et al. Recent progress in pancreatic cancer. *Cancer J Clin*. 2013;63:318–348.
2. di Magliano MP, Logdson CD. Roles for Kras in pancreatic cancer tumor development and progression. *Gastroenterology*. 2013;144:1220–1229.
3. Feig C, Gopinathan A, Neese A, et al. The pancreas cancer microenvironment. *Clin Cancer Res*. 2012;18:4266–4276.
4. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2014;371:2140–2141.
5. Schultz NA, Dehlendorff C, Jensen BV, et al. MicroRNA biomarkers in whole blood for detection of pancreatic cancer. *JAMA*. 2014;311:392–404.
6. Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, et al. Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital–Mayo Clinic collaborative study. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:981–990.
7. Picozzi VJ, Abrams RA, Decker PA, et al. Multicenter phase II trial of adjuvant therapy for resected pancreatic cancer using cisplatin, 5-fluorouracil, and interferon-alfa-2b-based chemoradiation: ACOSOG Trial Z05031. *Ann Oncol*. 2011;22:348–354.

No Brasil

O câncer de pâncreas representa 2% de todos os tumores diagnosticados no Brasil, e é responsável por 4% da mortalidade por neoplasia no país.

Estudo transversal realizado em Florianópolis revisou prontuários de 28 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de tumor de pâncreas entre 2008 e 2013. Os pacientes avaliados eram mais frequentemente do sexo masculino (53,6%), a maioria foi submetida à duodenopancreatectomia (53,6%) e os demais à derivação biliodigestiva ou pancreatectomia corpocaudal. A maioria dos tumores estava localizada na cabeça do pâncreas (92,9%), e o tipo histológico mais frequente foi o adenocarcinoma ductal (82,1%). Complicações pós-operatórias ocorreram em 64,3% dos casos, e a mais frequente foi abscesso intra-abdominal (32,1%). O estudo concluiu que há necessidade de incentivo à detecção precoce da neoplasia de pâncreas, o que possibilitaria um maior número de cirurgias com intenção curativa.

Bibliografia

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2008 Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro:INCA; 2007. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estimativa_incidencia_cancer_2008.pdf.

Zeni LB, et al. Morbidity and mortality of pancreatic tumors undergoing surgical treatment. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*. 2014;27:275–279.

Tumores neuroendócrinos pancreáticos

Robert T. Jensen

Definição

Os tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNETs, do inglês, *pancreatic neuroendocrine tumors*) também são chamados tumores de células das ilhotas pancreáticas, mas uma vez que a célula de origem na maioria desses tumores é desconhecida, é preferido o termo geral *pNET*. Esse termo é também um nome impróprio, visto que pNETs podem ocorrer fora do pâncreas. Onze pNETs estão bem estabelecidos (Tabela 195-1).[1] Outras síndromes de pNET funcionais têm sido raramente relatadas: pNETs secretores de renina causando hipertensão, pNETs secretores de eritropoietina causando policitemia, pNETs secretores de hormônio luteinizante que provocam virilização, pNETs secretores de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)-II ou peptídeo tipo glucagon (GLP)-1, que causam hipoglicemias, e pNETs secretores de enteroglucagon, causando hipertrofia do intestino delgado 1. Além disso, têm sido relatados pNETs que sintetizam neurotensina, calcitonina e grelina, mas nenhuma síndrome relacionada a estas têm sido aceita como síndrome distinta.

Tabela 195-1

Tumores endócrinos pancreáticos

NOME DO TUMOR	NOME DA SÍNDROME	PRINCIPAIS SINAIS E SINTOMAS	LOCALIZAÇÃO	MALIGNIDADE (%)	HORMÔNIO CAUSADOR DA SÍNDROME
I. PNET FUNCIONAL					
Gastrinoma	Síndrome de Zollinger-Ellison	Dor abdominal, diarreia, sintomas esofágicos	Pâncreas — 30% Duodeno — 60% Outros — 10%	60 a 90	Gastrina
Insulinoma	Insulinoma	Sintomas hipoglicêmicos	Pâncreas — 100%	5 a 15	Insulina
Glucagonoma	Glucagonoma	Dermatite, diabetes/intolerância à glicose, perda de peso	Pâncreas — 100%	60	Glucagon
VIPoma	Verner-Morrison, cólera pancreática, DAHA	Diarreia aquosa grave, hipocalemia	Pâncreas — 90% Outros — 10% (tecido neural, suprarrenal, periganglionico)	80	Peptídeo intestinal vasoativo (VIP)
Somatostatinoma	Somatostatinoma	Diabetes melito, colelitíase, diarreia	Pâncreas — 56% Duodeno/jejuno — 44%	60	Somatostatina
GRFoma	GRFoma	Acromegalia	Pâncreas — 30% Pulmão — 54% Jejuno — 7% Outros — 13% (suprarrenal, intestino anterior, retroperitônio)	30	Fator de liberação do hormônio de crescimento (GRF)
ACTHoma	ACTHoma	Síndrome de Cushing	Pâncreas — 4% a 16% de todos os casos ectópicos de Cushing	>95	Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)
pNET provocando síndrome carcinoide	pNET provocando síndrome carcinoide	Diarreia, rubor	Pâncreas — <1% de todos os carcinoides	60 a 90	Serotonina, taquininas
pNET provocando hipercalcemia	pNET provocando hipercalcemia	Sinais/sintomas de hipercalcemia	Pâncreas (causa rara de hipercalcemia)	>85	PTHrP, outros desconhecidos
CCKoma	CCKoma	Diarreia, úlcera péptica, doença da vesícula biliar	Pâncreas (um caso)	100	Colecistocinina
II. PNET NÃO FUNCIONAL					
PPoma não funcional	PPoma não funcional	Perda de peso, massa abdominal, hepatomegalia	Pâncreas — 100%	60 a 90	Nenhum: cromogranina polipeptídica pancreática liberada, mas sem sintomas conhecidos em função da hipersecreção

pNET = tumor endócrino pancreático; PP = polipetídeo pancreático; PTHrP = peptídeo liberado do paratormônio; DAHA = diarreia aquosa, hipocalemia e acloridria.

Os pNETs frequentemente são classificados como funcionais ou não funcionais (Tabela 195-1), dependendo de estar ou não presente uma síndrome clínica resultante do hormônio autonomamente liberado.[2,3] Os pNETs não funcionais frequentemente liberam hormônios e peptídeos (polipeptídeo pancreático, neurotensina, subunidades α e β da gonadotrofina coriônica humana, enolase específica do neurônio, cromogranina A e produtos de degradação) que não causam síndromes clínicas distintas.

Epidemiologia

Os pNETs são incomuns, tendo uma prevalência de menos de 10 casos por 1 milhão de habitantes. Insulinomas, gastrinomas e pNETs não funcionais são os mais comuns, com uma incidência de um a três novos casos por 1 milhão de habitantes.[4]

Biopatologia

Todos os pNETs compartilham certas características. Os pNETs são classificados como APUDomas (captação e descarboxilação de precursores de aminas), que compartilham características citoquímicas com tumores carcinoides, melanomas e outros tumores endócrinos (feocromocitomas, câncer medular da tireoide).[5] Com exceção dos insulinomas, esses tumores frequentemente são malignos. Todos os pNETs parecem semelhantes histologicamente, com poucas figuras de mitose. Ultraestruturalmente, eles possuem grânulos densos contendo peptídeos, aminas e produtos de diferenciação neuroendócrina (enolase neurônio-específica, cromograninas, sinaptofisina). A presença de imunorreatividade à cromogranina no tumor é agora amplamente usada para identificar esses tumores como tumores endócrinos.

Estudos moleculares mostram que os pNETs têm uma patogênese diferente dos adenocarcinomas gastrointestinais comuns, porque raramente demonstram mutações em genes comuns supressores de tumores (p. ex., gene do retinoblastoma, *p53*) ou oncogenes comuns (*ras*, *c-Jun*, *c-Fos*).[6] Estudos recentes mostram alterações importantes encontradas no gene *MEN1*, alterações nos genes que afetam a atividade de p53 e do retinoblastoma, mutações no complexo DAX-ATRX (importante para a transcrição/remodelação da cromatina) e na via mTOR.[7] Alterações no $p16^{INK4a}$, o gene *MEN1*, e a expressão de fatores de crescimento, bem como perdas cromossômicas (1q, 3p, 3q, 6p, X) e ganhos (17p, 17q, 20q), foram associadas a pior prognóstico em inúmeros estudos.[8] Uma série de outros fatores tem significado prognóstico, sendo o mais importante a presença de metástases hepáticas. Recentemente, sistemas de classificação, incluindo a classificação TNM e um sistema de graduação (Organização Mundial da Saúde, ENETS [European Neuroendocrine Tumor Society], AJCC/UICC [American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control]) têm sido propostos para os pNETs, com base em tamanho do tumor, presença de metástases, invasividade e índices de proliferação; esses sistemas de classificação têm demonstrado recentemente, em vários estudos, ter valor prognóstico. Além disso, são importantes na escolha do tratamento adequado.[9]

Quatro distúrbios hereditários autossômicos dominantes estão associados a aumento da ocorrência de pNETs: neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN1, do inglês, *multiple endocrine neoplasia*; 80% a 100% desenvolvem pNET), doença de von Hippel-Lindau (VHL; 10% a 17% têm pNET), doença de Recklinghausen (neurofibromatose [NF]-1; 12% desenvolvem somatostatinomas duodenais) e esclerose tuberosa (<1% desenvolve pNET).[10]

Síndromes de tumor neuroendócrino pancreático funcional

Síndrome de Zollinger-Ellison (Gastrinomas)

Definição e epidemiologia

A síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) é uma síndrome clínica causada por um tumor endócrino secretor de gastrina, geralmente localizado no pâncreas ou duodeno e caracterizado por sintomas e sinais clínicos resultantes da hipersecreção de ácido gástrico (doença ulcerosa péptica, diarreia, doença do refluxo esofágico). A SZE é diagnosticada mais frequentemente entre 35 e 65 anos de idade e é ligeiramente mais comum em homens (60%).[11]

Biopatologia

Em uma série cirúrgica recente, os gastrinomas ocorrem duas a cinco vezes mais frequentemente no duodeno do que no pâncreas. Os gastrinomas duodenais são geralmente pequenos (<1 cm), enquanto os gastrinomas pancreáticos são maiores. Ocasionalmente, a SZE resulta de um gastrinoma no hilo esplênico, mesentério, estômago ou apenas em um linfonodo ou em um ovário. Gastrinomas extrapancreáticos produzindo SZE foram descritos no coração e como resultado de tumor de pulmão de pequenas células. Como em outros pNETs, a neoplasia pode ser determinada de forma segura apenas pela demonstração da presença de doença metastática, já que nenhum achado de microscopia óptica ou ultraestrutural é capaz de estabelecer claramente o comportamento maligno.

A gastrina estimula as células parietais a secretarem ácido, além de ter um efeito de crescimento sobre as células da mucosa gástrica. Dessa forma, a hipergastrinemia crônica promove um aumento da espessura da mucosa gástrica, pregas gástricas proeminentes, bem como aumento do número de células parietais e células semelhantes às enterocromafins gástricas. Os pacientes com gastrinomas têm débito ácido basal e débito ácido máximo aumentados. Ao contrário dos pacientes com úlcera péptica rotineira (Cap. 139), o *Helicobacter pylori* não parece ser importante na patogênese da doença ulcerosa da SZE. Diarreia é comum porque o débito de ácido gástrico em grande volume promove lesão estrutural do intestino delgado (inflamação, vilos rombos, edema), interferência no transporte de gordura, inativação da lipase pancreática e precipitação de ácidos biliares. Esses mesmos mecanismos, se prolongados, podem ocasionar esteatorreia. Se a hipersecreção ácida for controlada, a diarreia cessará.

Vinte por cento a 25% dos pacientes com SZE têm MEN1 (MEN1/SZE) (Cap. 231). Esses pacientes têm hiperplasia ou tumores de várias glândulas endócrinas (hiperplasia paratireoide [>90%], tumores da hipófise [60%] e pNETs [80% a 100%]). Em 80% a 95%, os gastrinomas estão no duodeno, são frequentemente pequenos (<0,5 cm), quase sempre múltiplos, e em 40% a 60% dos casos estão associados a metástases linfáticas.

Manifestações clínicas

Dor abdominal resultante de uma úlcera péptica é o sintoma mais comum (>80%). A maioria das úlceras ocorre no duodeno (>85%), mas ocasionalmente ocorre na área pós-bulbar, jejuno ou estômago, ou em múltiplas localizações. A dor é geralmente semelhante àquela dos pacientes com úlcera péptica típica (Cap. 139). Com o tempo, os sintomas se tornam persistentes e, em geral, respondem pouco a tratamentos que visam a eliminar o *H. pylori* e às doses convencionais de antagonistas do receptor histamina-2, bem como aos agora raramente utilizados tratamentos cirúrgicos para doença ulcerosa. Por comparação, doses convencionais de inibidores da bomba de prótons (IBPs) (p. ex., omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol) podem mascarar os sintomas da maioria dos pacientes com SZE e também causar hipergastrinemia, como observado na SZE. O uso disseminado desses IBPs tem retardado o diagnóstico da SZE.[12]

Azia também é comum (20%). Diarreia (60% a 70%) ocorre com frequência e pode ser o primeiro sintoma (10% a 20%). Em MEN1, a SZE é a síndrome de pNET funcional mais comum (54%), embora os pacientes normalmente desenvolvam primeiro cálculos renais relacionados com a hipercalcemia provocada pelo hiperparatireoidismo ou tenham níveis elevados de prolactina resultantes de tumores hipofisários e apenas mais tarde desenvolvam SZE. Entretanto, estudos mostram que 20% a 40% dos pacientes com MEN1/SZE inicialmente se apresentam com sintomas da SZE.

Em pacientes com SZE, quase todos os sintomas resultam dos efeitos da hipersecreção ácida gástrica, mas, em fases mais avançadas da doença, os pacientes podem apresentar sintomas relacionados com o tumor. Aproximadamente um terço dos pacientes tem doença metastática no fígado à apresentação, mas menos de 20% dos outros pacientes desenvolve doença metastática no fígado durante um período de acompanhamento de 10 anos.

Até 5% dos pacientes com SZE desenvolvem síndrome de Cushing (Cap. 227) como resultado da secreção de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH, do inglês, *adrenocorticotropic hormone*) pelo gastrinoma. Esses pacientes em geral têm um gastrinoma metastático no fígado, SZE sem MEN1, e um prognóstico ruim.

Diagnóstico

A SZE deve ser suspeitada em qualquer paciente cuja doença da úlcera péptica esteja acompanhada por diarreia, seja recorrente, não sare com o tratamento, não esteja associada a infecção por *H. pylori*, esteja associada a uma complicação (sangramento, obstrução, estenose esofágica), seja múltipla ou ocorra em locais incomuns, ou esteja associada a tumor pancreático. Também se deve suspeitar de SZE em pacientes com diarreia secretória crônica (Cap. 140), doença ulcerosa péptica associada a grandes pregas gástricas, histórico familiar ou pessoal de cálculos renais ou endocrinopatias, ou achados laboratoriais de hipercalcemia, hipergastrinemia ou hipersecreção de ácido gástrico.

Em caso de suspeita, o teste inicial é a concentração de gastrina sérica de jejum, que está elevada em 99% a 100% dos pacientes com SZE. Estudos recentes relatam que até 60% dos ensaios comerciais de gastrina não são confiáveis (super/subestimam o valor verdadeiro), de modo que deve ser usado um ensaio de confiança. Além da SZE, outras causas de hipergastrinemia em jejum incluem insuficiência renal, infecções por *H. pylori* e uma resposta fisiológica a acloridria ou hipocloridria devido a anemia perniciosa, gastrite atrófica ou ao uso de IBPs. Se o nível de gastrina sérica estiver elevado, deve-se determinar o pH gástrico em jejum. Se a gastrina sérica for superior a 1.000 pg/mL (normal <100) e o pH gástrico for menor que 2,0, o paciente quase certamente tem SZE; aproximadamente 40% dos pacientes têm essa combinação. Se a gastrina é aumentada em mais de 10 vezes e o pH gástrico for maior que 2,0, um teste de débito ácido basal e secretina deve ser realizado. O débito basal de ácido está aumentado nos pacientes com SZE, e mais de 95% têm um valor acima de 15 mEq/hora se nenhuma cirurgia prévia redutora de ácido gástrico tiver sido realizada. Em virtude de sua longa duração de ação, os IBPs devem ser suspensos durante pelo menos 1 semana, se possível, a fim de assegurar que a causa da hipergastrinemia não seja o próprio fármaco. Parar um IBP em um paciente com SZE não diagnosticado pode levar a complicações, por isso deverá ser feito com cuidado, sendo aconselhável consultar um grupo bem versado na determinação de um diagnóstico.

Diagnóstico Diferencial

Um teste de secretina pode excluir infecção por *H. pylori*, síndrome de antro gástrico retido, hiperfunção ou hiperplasia de células G antrais, insuficiência renal crônica e obstrução da saída gástrica que simulam a SZE. Os indivíduos fisiologicamente normais mostram um aumento de menos de 120 pg/mL no nível de gastrina após a secretina intravenosa, enquanto 94% dos pacientes com SZE com um nível de gastrina em jejum que está elevado menos de 10 vezes acima do normal têm um teste positivo. Não são descritos resultados falso-positivos, exceto em pacientes com acloridria. Em todos os pacientes com SZE, a avaliação deve excluir síndrome MEN1 por busca de outras endocrinopatias e avaliação do histórico familiar.

Exames de Imagem e Endoscopia

Todos os pacientes devem ser submetidos a estudos de imagem para localizar o tumor. Um estudo de imagem por secção transversal como a tomografia computadorizada (TC) trifásica ou ressonância magnética (RM) com contraste é geralmente o estudo inicial devido à sua ampla disponibilidade.[13] A cintilografia de receptores de somatostatina utilizando a TC de emissão de fóton único (SPECT, do inglês, *single-photon emission CT*) após a injeção de índio-111-[ácido dietilenotriamina penta-acético-D-fenilalanina-1] octreotide é a modalidade mais sensível; esta identifica 60% dos gastrinomas primários e mais de 90% dos pacientes com doença hepática metastática, com uma sensibilidade igual a todos os estudos de imaginologia convencionais (RM, TC, ultrassonografia, angiografia) combinados.[14] Para os gastrinomas pancreáticos, a ultrassonografia endoscópica é particularmente sensível. Pequenos gastrinomas duodenais (<1 cm) frequentemente não são detectados por uma modalidade de imagem, mas podem ser encontrados na cirurgia se for realizada duodenotomia rotineira. Estudos recentes mostram que duas novas técnicas de imagem podem ser úteis para outros pequenos gastrinomas e pNET: o uso de fusão de imagens com TC ou RM e cintilografia para receptores de somatostatina e o uso de tomografia por emissão de pósitrons, especialmente com análogos da somatostatina marcados com gálio-68.

Tratamento

Terapia médica

Os pacientes necessitam de terapia medicamentosa dirigida para controlar a hipersecreção de ácido gástrico e, se possível, terapia cirúrgica para remover o próprio gastrinoma. Os IBPs são atualmente os fármacos preferidos. Em virtude de sua longa ação, a hipersecreção ácida pode ser controlada em todos os pacientes com uma ou duas doses ao dia. A dose inicial recomendada de omeprazol é de 60 mg uma vez ao dia. Em 30% dos pacientes, são necessárias doses mais altas, particularmente em pacientes com doença complicada (MEN1), cirurgia gástrica prévia ou histórico de refluxo esofágico grave. Com o tempo, a dose de omeprazol pode ser reduzida, na maioria dos pacientes com a doença não complicada, de 20 a 40 mg/dia. Os pacientes devem ser tratados indefinidamente, a menos que sejam curados por cirurgia. A terapia de longo prazo é segura, e os pacientes têm sido tratados durante até 20 anos com omeprazol sem perda de eficácia, embora níveis reduzidos de vitamina B_{12}possam ocorrer e exijam suplementação (Cap. 164). Os antagonistas dos receptores da histamina-2 também são eficazes, mas são necessárias altas doses frequentes (a cada 4 ou 6 horas). A gastrectomia total, o tratamento histórico, agora é realizada apenas em pacientes que não podem ou não tomarão medicações antissecretórias.[15] A vagotomia seletiva reduz a secreção ácida, mas muitos pacientes continuam a demandar uma baixa dose de fármaco, e agora é raramente usada. A paratireoidectomia deve ser realizada nos pacientes com hiperparatireoidismo, SZE e MEN1 porque reduz a secreção ácida e aumenta a sensibilidade aos medicamentos antissecretórios.

Terapia cirúrgica

A exploração cirúrgica para cura é recomendada em todos os pacientes sem metástase hepática não ressecável, MEN1 ou comorbidades que limitem a expectativa de vida. Os tumores são encontrados pelos cirurgiões endócrinos experientes em 95% dos pacientes durante a cirurgia. A ressecção cirúrgica diminui a taxa de metástases, aumenta a sobrevida e resulta em uma taxa de cura em 5 anos de 30%. Os pacientes com gastrinoma metastático no fígado têm prognóstico ruim, com uma taxa de sobrevida em 5 anos de 30%.

Doença metastática

Se a doença metastática for ressecável (>90%), a cirurgia deve ser considerada (5% a 15% dos casos). Se a doença metastática é irressecável e estiver aumentando de tamanho lentamente ou caso seja sintomática, o tratamento com octreotide (100 a 450 μg duas a três vezes por dia), isoladamente ou em combinação com o interferon-α (1 a 5 milhões de U, 3 a 7 dias/semana) é eficaz na inibição do crescimento adicional do tumor em 50% a 60% dos pacientes. Em um estudo multinacional aleatório, a lanreotida, um análogo da somatostatina, foi associada a sobrevida significativamente prolongada em pacientes com tumores neuroendócrinos enteropancreáticos metastáticos, somatostatina-positivos, de grau 1 ou 2.[A1] Se esse tratamento falhar ou se o tumor estiver crescendo rapidamente, agentes quimioterápicos (estreptozotocina, 5-fluorouracil, doxorrubicina) ou o tratamento com o inibidor do mTOR, everolimo, ou o inibidor da tirosina quinase, sunitinibe, é recomendado. O everolimo[A2] e o sunitinibe[A3] também mostraram, em estudos prospectivos randomizados, aumentar para mais do dobro o tempo de sobrevida livre de progressão. Para pacientes com doença metastática extensa, a terapia de radiação dirigida para receptores da somatostatina utilizando análogos marcados com ítrio-90, lutécio-177 e índio-111 é usada cada vez mais, mas essas terapias não estão ainda aprovadas.[16] Tratamentos de quimioterapia mais recentes utilizando temozolomida mostram alguma promessa em um pequeno número de pacientes com gastrinomas e outros pNETs. Em casos avançados, nos quais as metástases estão confinadas ao fígado, terapias direcionadas ao fígado (embolização, quimioembolização, radioembolização) e metodologias ablativas locais, como a ablação de radiofrequência, são cada vez mais utilizadas. O transplante de fígado é realizado ocasionalmente em raros pacientes com metástases limitadas ao fígado.

Prognóstico

Aproximadamente 25% dos gastrinomas mostram crescimento agressivo. O preditor prognóstico mais importante é o desenvolvimento de metástases hepáticas. A presença de um grande tumor primário, um tumor pancreático, metástases ósseas, desenvolvimento da síndrome de Cushing ectópica ou um nível alto de gastrina em jejum é associada a crescimento mais agressivo.

Glucagonomas

Definição

Os glucagonomas são tumores endócrinos do pâncreas que secretam glucagons ectopicamente, causando uma síndrome específica (Tabela 195-1).

Biopatologia

A hipersecreção excessiva de glucagon explica a intolerância à glicose. A origem exata da erupção cutânea (eritema necrolítico migratório) não está clara; alguns estudos relatam que infusões prolongadas de glucagon podem causar as lesões cutâneas características. Foi proposto um papel para possível deficiência de zinco, em virtude da similaridade da erupção cutânea vista na deficiência de zinco (acrodermatite enteropática) e porque a erupção melhora em alguns pacientes que recebem zinco. A hipoaminoacidemia é considerada secundária ao efeito do glucagon sobre o metabolismo dos aminoácidos alterando a gliconeogênese. A atrofia e a perda de peso são partes intrínsecas da síndrome do glucagonoma, e estudos recentes sugerem que uma nova substância anoréxica distinta do glucagon seja a responsável.

Manifestações clínicas

As principais características clínicas são uma dermatite típica (eritema necrolítico migratório, observado em 70% a 90%) (Fig. 195-1), diabetes melito ou intolerância à glicose (40% a 90%), perda de peso (70% a 96%), anemia (30% a 85%), hipoaminoacidemia (80% a 90%) com deficiências de ácidos graxos essenciais, tromboembolismo (10% a 25%), diarreia (15% a 30%) e perturbações psiquiátricas (0% a 20%). A erupção característica é geralmente encontrada em locais intertriginosos e perioriificiais, especialmente na virilha e nádegas (Fig. 195-1). Ela é inicialmente eritematosa, torna-se elevada e desenvolve bolhas centrais cujo topo se destaca, com as áreas erodidas tornando-se crostosas. A cura ocorre com hiperpigmentação.

FIGURA 195-1 Paciente com glucagonoma com erupção característica (eritema migratório necrolítico).
A erupção fica, normalmente, nas áreas intertriginosas ou nos locais periorificiais e mostra vários estágios de eritema, bolhas e encrustação. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Diagnóstico

O diagnóstico é estabelecido pela demonstração de níveis elevados de glucagon plasmático. Os níveis normais são de 150 a 200 pg/mL; em pacientes com glucagonomas, os níveis geralmente (>90%) são mais altos que 1.000 pg/mL. Entretanto, em alguns estudos recentes, até 40% dos pacientes tinham valores de glucagon plasmático de 500 a 1.000 pg/mL. Concentrações plasmáticas aumentadas de glucagon também ocorrem na insuficiência renal, pancreatite aguda, hipercortisolismo, doenças hepáticas, doença celíaca, estresse intenso e jejum prolongado, em pacientes tratados com danazol e na hiperglucagonemia familiar. Nessas condições, a concentração geralmente é menos de 500 pg/mL, exceto em pacientes com doenças hepáticas ou naqueles com hiperglucagonemia familiar. Recentemente, duas novas síndromes relacionadas com o glucagonoma foram descritas: a doença de Mahvash (caracterizada por mutações no receptor do glucagon, hiperplasia de células de glucagon, hiperglucagonemia, mas sem sintomas da síndrome de glucagonoma) e adenomatose da célula de glucagon (caracterizada por hiperplasia de células de glucagon e ocasionais sintomas que mimetizam a síndrome de glucagonoma).

Os glucagonomas geralmente são grandes quando descobertos (média de 5 a 10 cm) e ocorrem mais frequentemente na cauda pancreática (>50%). Metástases no fígado comumente estão presentes ao diagnóstico (45% a 80%).

Tratamento

A administração subcutânea do análogo sintético da somatostatina de ação prolongada, o octreotide (100 a 400 μg duas a três vezes ao dia), controla a erupção cutânea em 80% dos pacientes e melhora a perda de peso, diarreia e hipoaminoacidemia,[17] mas em geral não melhora o diabetes melito. Cada vez mais, formulações de depósito de octreotide de prolongação prolongada (octreotide-LAR) ou lanreotida autogel estão sendo empregadas por meio de injeção mensal. Suplementação de zinco e infusões de aminoácidos ou ácidos graxos, ou ambas, podem diminuir a gravidade da erupção. Após a localização do tumor, prefere-se a ressecção cirúrgica; até mesmo a citorredução da massa tumoral metastática pode ser benéfica. Para a doença avançada, o tratamento é semelhante ao delineado para os gastrinomas irressecáveis avançados.

Prognóstico

O prognóstico é agora determinado em grande parte pelo crescimento do tumor em si, porque os sintomas de excesso de glucagon podem ser amplamente controlados por análogos de somatostatina. Isso é particularmente verdadeiro com glucagonomas porque, em muitas séries, mais de 50% a 80% são metastáticos à apresentação, e os pacientes geralmente se apresentam tardiamente com grandes tumores primários. A média de taxa de sobrevida em 5 anos é de 50%; no entanto, sobrevidas prolongadas (>15 anos) são relatadas em alguns pacientes com tratamento com análogos de somatostatina e outras terapias direcionadas para tumores.

VIPomas

Definição

A síndrome de VIPoma, também chamada síndrome de Verner-Morrison, cólera pancreática e síndrome DAHA (diarreia aquosa, hipocalemia e acloridria), resulta de um tumor endócrino, geralmente no pâncreas, que secreta ectopicamente polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP).

Epidemiologia e biopatologia

Os VIPomas em adultos são encontrados no pâncreas em 80% a 90% das vezes; casos raros resultam de carcinoides intestinais, ganglioneuromas, ganglioneuroblastomas e feocromocitomas. Em crianças com menos de 10 anos de idade e raramente em adultos (<5%), a síndrome de VIPoma é causada por ganglioneuromas ou ganglioneuroblastomas em locais extrapancreáticos. Os VIPomas geralmente são grandes e solitários; 50% a 75% desses tumores ocorrem na cauda pancreática, e 40% a 70% já metatastizaram na ocasião do diagnóstico. Os VIPomas frequentemente secretam VIP e peptídeo histidina metionina, mas é o VIP o responsável pelos sintomas. O VIP é um estimulador potente da secreção nos intestinos delgado e grosso, que causa as características cardeais da síndrome de VIPoma. O VIP também causa relaxamento do músculo liso gastrointestinal, e isso pode contribuir para as alças dilatadas de intestino que são comuns nessa síndrome, bem como para a vesícula biliar dilatada, atônica, que às vezes é observada. A hipocloridria é considerada resultante do efeito inibidor do VIP sobre a secreção ácida, a ruborização é relacionada com os efeitos vasodilatadores do VIP, e a hiperglicemia é causada pelo efeito glicogenolítico do VIP. O mecanismo da hipercalcemia ainda não foi elucidado.

Manifestações clínicas

A característica clínica principal é a grave diarreia aquosa de grande volume (>1 L/dia) (100%), que é secretória e ocorre durante o jejum. Hipocalemia (67% a 100%) e desidratação (83%) frequentemente ocorrem por causa do volume da diarreia. A acloridria é observada ocasionalmente, mas a hipocloridria geralmente é constatada (34% a 72% dos casos). Ruborização ocorre em 20% dos pacientes, hiperglicemia, em 25% a 50%, e hipercalcemia, em 41% a 50%. A esteatorreia é incomum (16%), a despeito do volume da diarreia.

Diagnóstico

A diarreia dos VIPomas caracteristicamente persiste durante o jejum e é volumosa (>3 L/dia em 70% a 80%); o diagnóstico é excluído quando o volume fecal em jejum é menor que 700 mL/dia. Para diferenciar VIPomas de outras causas de diarreia de grande volume em jejum, devem ser determinadas as concentrações de VIP plasmático em jejum. O valor normal na maioria dos laboratórios é inferior a 190 pg/mL, e níveis elevados estão presentes em 90% a 100% dos pacientes em várias séries. O diagnóstico diferencial da diarreia de grande volume em jejum (>700 mL/dia) inclui SZE, hiperplasia difusa de células das ilhotas, uso furtivo de laxativos, a síndrome de pseudocólera pancreática e, raramente, infecções pelo HIV (Cap. 390). As concentrações séricas de gastrina identificam os pacientes com SZE, e as concentrações de VIP plasmático são normais na maioria dos pacientes que abusam de laxativos, em 82% dos pacientes com hiperplasia de células das ilhotas pancreáticas e em pacientes com diarreia secretória grave induzida pelo HIV.

Tratamento

Os sintomas causados pelo VIP podem ser controlados inicialmente em mais de 85% dos pacientes por doses diárias de octreotide (50 a 400 μg uma a três vezes ao dia) ou por injeções mensais da forma de depósito, octreotide-LAR, mas doses maiores podem ser necessárias com o passar do tempo. Antes da disponibilidade do octreotide, foram relatados pequenos números de pacientes que responderam a uma variedade de agentes, incluindo prednisona em alta dose (60 a 100 mg/dia; 40% a 50%), clonidina, carbonato de lítio, indometacina, loperamida, metoclopramida e fenotiazinas. Após a realização de exames para localizar o tumor, deve-se tentar a ressecção cirúrgica, e se for possível, remover todo o tumor visível; entretanto, mais de 50% dos pacientes têm metástases hepáticas generalizadas quando diagnosticados, de modo que a ressecção completa pode não ser possível. Para pacientes com doença avançada irressecável, o tratamento é semelhante ao delineado para os gastrinomas irressecáveis avançados.[18]

Prognóstico

O prognóstico é agora determinado em grande parte pelo crescimento do tumor em si, porque os sintomas de excesso de glucagon podem ser amplamente controlados por análogos de somatostatina. Isso é especialmente verdade em pacientes com VIPomas, porque eles frequentemente (>50%) apresentam doença metastática avançada. A sobrevida média de 5 anos fica entre 50% e 70%.

Somatostatinomas

Definição e Biopatologia

Os somatostatinomas são tumores endócrinos que ocorrem no pâncreas ou intestino delgado superior e que secretam ectopicamente somatostatina. No trato gastrointestinal, a somatostatina inibe a secreção basal e estimulada de ácidos, inibe a secreção pancreática, a absorção intestinal de aminoácidos, a contratilidade da vesícula biliar e a liberação de inúmeros hormônios, incluindo a colecistocinina e a gastrina.

Manifestações clínicas

Os somatostatinomas mais relatados são histologicamente diagnosticados como um tumor endócrino que contém imunorreatividade como somostatina e não são associados à síndrome clínica distinta (a síndrome do somatostatinoma). Os somatostatinomas causam uma síndrome clínica distinta que compreende diabetes melito, doença da vesícula biliar, diarreia, esteatorreia e perda de peso. Sessenta por cento dos somatostatinomas ocorrem no pâncreas, e 40% são encontrados no duodeno ou jejuno. Os somatostatinomas pancreáticos ocorrem na cabeça do pâncreas em 60% a 80% dos casos; 70% a 92% desses tumores já metastatizaram no momento do diagnóstico e eles geralmente são grandes (média de 5 cm) e solitários. Em contraposição, os somatostatinomas duodenais são menores (média de 2,4 cm), são mais frequentemente associados a corpos psamomatosos no exame histológico (11%) e, com menos frequência, têm metástases ao diagnóstico (30% a 40%).

Os sintomas ocorrem com mais frequência (80% a 95% de todos os casos) em pacientes com somatostatinomas pancreáticos do que intestinais. Os somatostatinomas duodenais são frequentemente relatados em pacientes com doença de von Recklinghausen e em geral são assintomáticos.

Diagnóstico

Os somatostatinomas em geral são encontrados incidentalmente, durante laparotomia exploradora para colecistectomia, durante endoscopia ou em estudos de imagem. A presença de corpos psamomatosos no exame histológico de um tumor endócrino duodenal ou de quaisquer lesões duodenais em pacientes com doença de von Recklinghausen deve levantar a suspeita de um somatostatinoma duodenal. O diagnóstico da síndrome de somatostatinoma exige a demonstração de concentrações aumentadas de imunorreatividade à substância semelhante à somatostatina no plasma e no tumor ressecado. Entretanto, outros tumores fora do pâncreas ou intestino, como câncer pulmonar de pequenas células, carcinoma medular da tireoide, feocromocitomas e paragangliomas, também podem ter concentrações elevadas de imunorreatividade à substância semelhante à somatostatina. É possível realizar estudos de imagem dos somatostatinomas usando-se cintigrafia dos receptores de somatostatina ou, se necessário, outros estudos convencionais de imagem para avaliar a localização e extensão do tumor.

Tratamento

O tratamento com octreotide ou lanreotida pode melhorar os sintomas. A cirurgia, se possível, deve ser realizada. Para os pacientes com doença avançada não ressecável, o tratamento é semelhante ao delineado para gastrinomas irressecáveis avançados.[19]

Prognóstico

Os pacientes com somostatinomas intestinais, que causam com pouca frequência a síndrome do somostatinoma e são menos malignos, têm excelente prognóstico (taxa de sobrevida em 5 anos >80%), ao passo que aqueles com somatostatinomas pancreáticos, que causam com frequência a síndrome do somatostatinoma e apresentam doença metastática (>70%), têm uma taxa de sobrevida em 5 anos bastante reduzida (<50%).

GRFomas

Definição

Os GRFomas são tumores endócrinos que frequentemente se originam no pâncreas, embora também ocorram em outras localizações extrapancreáticas, e que liberam ectopicamente fator liberador de hormônio do crescimento (GRF, do inglês, *growth hormone–releasing factor*). O GRF causa acromegalia, que é clinicamente indistinguível daquela causada por um adenoma hipofisário.

Biopatologia

Os GRFomas são mais comumente encontrados no pulmão (54%). A maioria dos restantes ocorre no trato gastrointestinal, incluindo 30% no pâncreas. Os GRFomas pancreáticos são em geral grandes (média de 6 cm), 39% são metastáticos ao diagnóstico, 40% ocorrem em combinação com SZE e 33% ocorrem em pacientes com MEN1.

Diagnóstico

Os GRFomas são uma causa incomum de acromegalia. Esses tumores não foram observados em nenhum de 177 pacientes com acromegalia não selecionados em um estudo. Entretanto, qualquer paciente com acromegalia e queixas abdominais, com acromegalia, mas sem tumor hipofisário (Cap. 224), ou com acromegalia e hiperprolactinemia (que ocorrem em 70% dos GRFomas) deve ser suspeito de ter um GRFoma. As características intra-abdominais dos GRFomas resultam das suas metástases e são típicas de qualquer pNET maligno. O diagnóstico é confirmado efetuando-se um ensaio plasmático de GRF e hormônio do crescimento.

Tratamento

Os efeitos do GRF podem ser controlados com ocreotide ou lanreotida em mais de 90% dos pacientes. O tratamento deve ser dirigido para o GRFoma por si, conforme descrito para os outros pNETs mais frequentes. Para os pacientes com doença avançada não ressecável, o tratamento é semelhante ao delineado para os gastrinomas irressecáveis avançados.

Tumores Neuroendócrinos Pancreáticos Não Funcionais

Definição

Os pNETs não funcionais são tumores endócrinos que se originam no pâncreas e não secretam peptídeo, ou secretam produtos que não causam sintomas clínicos.

Biopatologia

Os peptídeos não funcionais frequentemente secretados incluem cromogranina A (100%), cromogranina A (100%), polipeptídeo pancreático (60%) e a subunidade α (40%) e a subunidade β da gonadotrofina coriônica humana. Por meio de imuno-histoquímica, detecta-se que porcentagens ainda mais altas contêm esses peptídeos, bem como insulina (50%), glucagons (30%) e somatostatina (13%).

Manifestações clínicas

Os pNETs não funcionais com frequência são diagnosticados apenas tardiamente no curso da doença, depois que o paciente apresenta sintomas ou sinais de doença metastática ou quando uma biópsia de fígado revela tumor neuroendócrino metastático. Quaisquer sintomas ou sinais resultam do tumor por si e incluem dor abdominal (36% a 56%), massa abdominal ou hepatosplenomegalia (8% a 40%), perda de peso ou caquexia (8% a 46%) e icterícia (27% a 40%). Em 20% dos pacientes assintomáticos, tumores são encontrados incidentalmente durante a cirurgia.

Diagnóstico

Quaisquer pacientes com uma sobrevida longa (>5 anos) após o diagnóstico de adenocarcinoma pancreático metastático devem ser suspeitos de ter um pNET não funcional. A maioria dos tumores primários é grande (70% deles >5 cm) e 70% ocorrem na cabeça pancreática. Metástases hepáticas são frequentes (38% a 62%) à apresentação. Uma concentração plasmática elevada de cromogranina A ou polipeptídeo pancreático ou uma imagem cintilográfica de receptores de somatostatina positiva constituem forte evidência de que uma massa pancreática é um pNET. O grau de malignidade correlaciona-se com invasão vascular ou perineural, um índice proliferativo acima de 2%, uma taxa mitótica de 2 ou mais, um tamanho de pelo menos 4 cm, infiltração capsular, atipia nuclear, ausência de receptores de progesterona e presença de imunorreatividade para calcitonina no tumor.

Tratamento

A localização do tumor é necessária em todos os pacientes. A sobrevida é melhor em pacientes com tumores menores, pacientes assintomáticos na apresentação, pacientes sem metástases e pacientes nos quais a ressecção cirúrgica pode ser realizada.

A ressecção cirúrgica deve ser realizada sempre que possível. Para os pacientes com doença avançada não ressecável, o tratamento é semelhante ao utilizado para gastrinomas irressecáveis avançados.

Prognóstico

A taxa de sobrevida em 5 anos geralmente varia em séries diferentes de 30% a 70%, mas é altamente dependente da extensão da doença ao diagnóstico, com taxas de sobrevida de 96% em pacientes sem metástases na apresentação, diminuindo para 30% a 50% para aqueles com doença metastática.[20]

ACTHomas e Outros Tumores Incomuns

Os pNETs que secretam ACTH ectopicamente constituem 4% a 16% das causas de síndrome de Cushing ectópica. A síndrome de Cushing (Cap. 227) ocorre em 5% de todos os casos de SZE, mas em pacientes com SZE esporádica ela é invariavelmente uma característica tardia, ocorrendo com doença metastática para o fígado. Seu

desenvolvimento é associado ao prognóstico ruim, e a resposta à quimioterapia é geralmente pobre; entretanto, pacientes ocasionais se beneficiam com o uso de análogos de somostatinas de longa ação (octreoide e lanreotida).

Hipercalcemia paraneoplástica (Cap. 245) pode resultar de um pNET que libera peptídeo relacionado com o paratormônio ou uma substância hipercalcêmica desconhecida. Os tumores geralmente são grandes e metastáticos para o fígado ao diagnóstico. O octreotide pode ajudar a controlar a hipercalcemia, mas cirurgia, quimioterapia, embolização hepática e quimioembolização são as bases do tratamento.

Os pNETs que causam a síndrome carcinoide (Cap. 232) são geralmente grandes, e 68% a 88% são malignos. O octreotide pode controlar os sintomas. Cirurgia, quimioterapia, embolização hepática, quimioembolização ou terapia molecular-alvo (everolimo, sunitinibe) podem ser úteis.

Um único caso de um pNET que secretava renina se manifestou com hipertensão grave; o tumor foi localizado com cintilografia para receptores de somatostatina, e os sintomas do paciente melhoraram significativamente após a ressecção do tumor. Um caso único de pNET secretor de eritropoietina resultante da policitemia e um caso único de pNET secretor do IGF-II ou GLP-1 provocando hipoglicemia foram descritos.

Dois casos sintomáticos de pNETs que secretavam hormônio luteinizante foram descritos; virilização ocorreu na mulher, enquanto o homem desenvolveu acne e erupção. Em ambos os casos, os tumores eram ressecáveis, e os sintomas melhoraram após a cirurgia. Um único caso de pNET secretor de colecistocinina (CCKoma) foi recentemente descrito, com os pacientes demonstrando doença de úlcera péptica, doença da vesícula biliar, diarreia e perda de peso.[21] Também foi descrito o caso de um pNET secretor de enteroglucagon provocando hipertrofia do intestino delgado.

Referência de Grau A

A1. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014;371:224–233.

A2. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364:514–523.

A3. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364:501–513.

Referências Gerais

1. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26:737–753.
2. Singh S, Dey C, Kennecke H, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of pancreatic neuroendocrine tumors: guidelines from a Canadian national expert group. *Ann Surg Oncol*. 2014;: [Epub ahead of print].
3. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al. ENETS Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95:98–119.
4. Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, et al. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26:691–703.
5. Shi C, Klimstra DS. Pancreatic neuroendocrine tumors: pathologic and molecular characteristics. *Semin Diagn Pathol*. 2014;31:498–511.
6. Gebauer N, Schmidt-Werthern C, Bernard V, et al. Genomic landscape of pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol*. 2014;20:17498–17506.
7. Oberg K, Casanovas O, Castano JP, et al. Molecular pathogenesis of neuroendocrine tumors: implications for current and future therapeutic approaches. *Clin Cancer Res*. 2013;19:2842–2849.
8. Jiao Y, Shi C, Edil BH, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science*. 2011;331:1199–1203.
9. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Therapy of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs): recent insights and advances. *J Gastroenterol*. 2012;47:941–960.
10. Oberg K. The genetics of neuroendocrine tumors. *Semin Oncol*. 2013;40:37–44.
11. Krampitz GW, Norton JA. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Curr Probl Surg*. 2013;50:509–545.
12. Ito T, Cadiot G, Jensen RT. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult. *World J Gastroenterol*. 2012;18:5495–5503.
13. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2013;42:557–577.
14. Sundin A. Radiological and nuclear medicine imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26:803–818.
15. Ito T, Igarashi H, Uehara H, et al. Pharmacotherapy of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:307–321.
16. Bergsma H, van Vliet EI, Teunissen JJ, et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) for GEP-NETs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26:867–881.
17. Toumpanakis C, Caplin ME. Update on the role of somatostatin analogs for the treatment of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Oncol*. 2013;40:56–68.
18. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2012;95:157–176.
19. Castellano D, Grande E, Valle J, et al. Expert consensus for the management of advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine and carcinoid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;: [Epub ahead of print].
20. Lombardi M, De Lio N, Funel N, et al. Prognostic factors for pancreatic neuroendocrine neoplasms (pNET) and the risk of small non-functioning pNET. *J Endocrinol Invest*. 2014;: [Epub ahead of print].
21. Rehfeld JF, Federspiel B, Bardram L. A neuroendocrine tumor syndrome from cholecystokinin secretion. *N Engl J Med*. 2013;368:1165–1166.

Cânceres do fígado e das vias biliares

Robin K. Kelley

Alan P. Venook

As malignidades originárias do parênquima do fígado e epitélio ductal biliar são um grupo heterogêneo de cânceres geralmente com prognóstico ruim, cujo tratamento é complicado por lesões hepáticas subjacentes, cirrose ou obstrução biliar, na maioria dos casos. Esses cânceres representam, coletivamente, a terceira principal causa de morte por câncer em todo o mundo e estão crescendo em incidência, exigindo consciência clínica da sua apresentação, avaliação e tratamento.

Definição

Os cânceres derivados do fígado e das vias biliares incluem carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma e adenocarcinoma da vesícula biliar, assim como outras histologias malignas menos comuns (Tabela 196-1 , Fig. 196-1). Os colangiocarcinomas são adicionalmente subclassificados pela sua localização anatômica ao longo do trato biliar em: intra-hepáticos (também conhecidos como periféricos) ou extra-hepáticos, os quais incluem localizações hilares (também conhecidos como tumores de Klatskin) e distais. O fígado é um local frequente de metástase de outros cânceres primários, exigindo a consideração de doença metastática no diagnóstico diferencial de tumores hepáticos. Este capítulo concentra-se em tumores malignos primários do fígado e vias biliares; doença metastática do fígado é apresentada em outros capítulos, segundo o tumor primário de origem.

Tabela 196-1

Tumores primários malignos do fígado e trato biliar

TIPO DE TUMOR	INCIDÊNCIA ANUAL APROXIMADA
Carcinoma hepatocelular	782.000 casos/ano mundialmente*
Carcinoma da vesícula biliar	145.000 casos/ano mundialmente
Colangiocarcinoma	9.810 casos/ano nos EUA†
Carcinoma hepatocelular-colangiocarcinoma mistos	Raros
Carcinoma hepatocelular fibrolamelar	Raro
Cistoadenocarcinoma	Raro
Hemangioendotelioma endotelioide hepático	Raro
Angiossarcoma ou outros sarcomas	Raro

* Inclui casos de colangiocarcinoma intra-hepático.

† Inclui casos de câncer de vesícula biliar e exclui os casos de colangiocarcinoma intra-hepático.

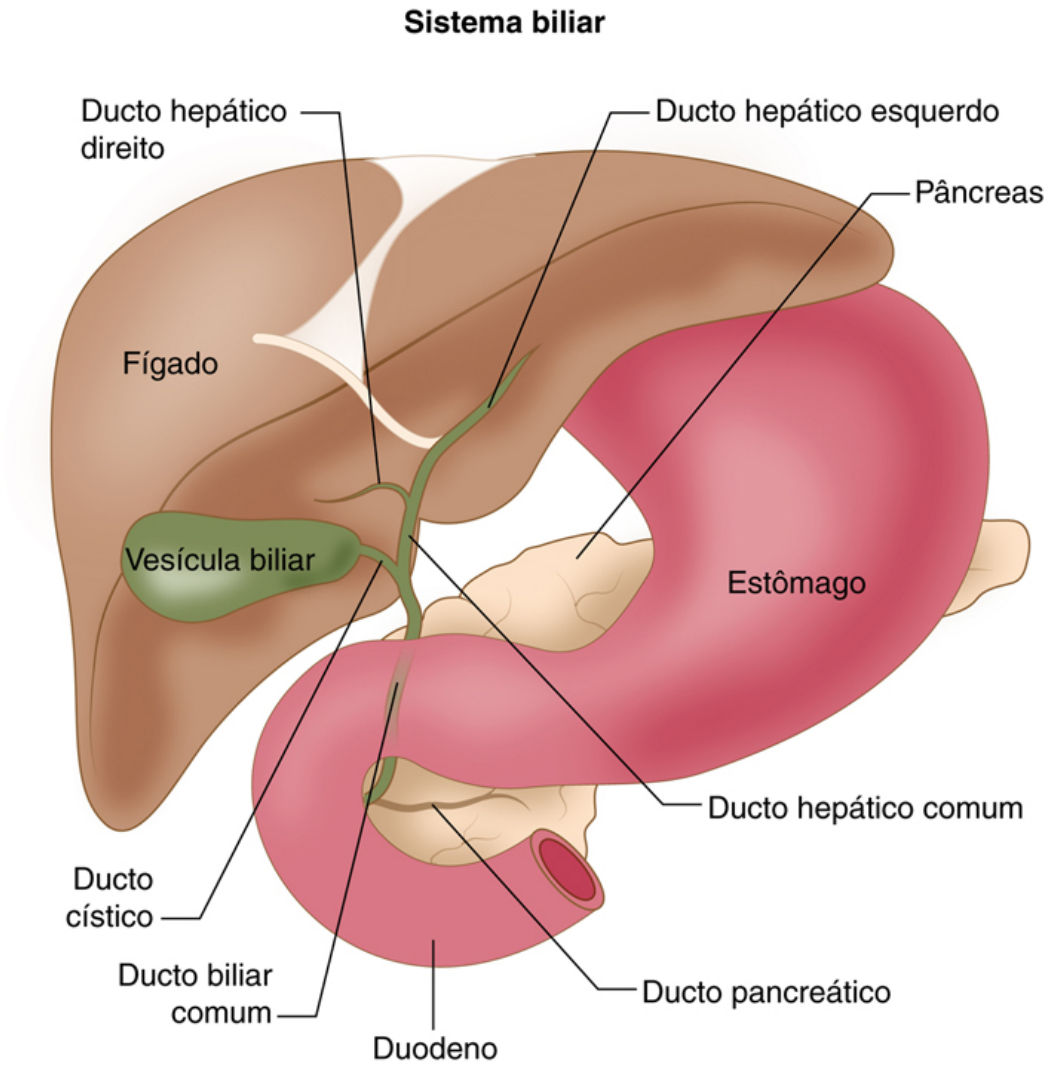

FIGURA 196-1 Anatomia do fígado e vias biliares.
O carcinoma hepatocelular surge a partir de parênquima hepático, e o colangiocarcinoma surge a partir do epitélio das vias biliares dentro (intra-hepáticas ou periféricas) ou fora (extra-hepáticas) do fígado. Os tumores que surgem da confluência do ducto biliar direito e esquerdo, no hilo hepático, são chamados colangiocarcinomas hilares ou tumores de Klatskin.

Epidemiologia

Carcinoma Hepatocelular

O carcinoma hepatocelular é o tumor primário mais comum do fígado e a segunda principal causa de morte por câncer em todo o mundo, sendo responsável por cerca de 782.000 novos casos e 746.000 mortes no mundo, a cada ano, com base em estimativas de 2012.[1] Mais de 80% dos casos de carcinoma hepatocelular ocorrem nos países em desenvolvimento (Fig. 196-2), o que é atribuído a um aumento da prevalência de fatores de risco para carcinoma hepatocelular, particularmente vírus da hepatite B (VHB) e vírus da hepatite C (VHC) (Caps. 148 e 149, Tabela 196-2). O VHB e o VHC juntos respondem por mais de 80% de todos os casos de carcinoma hepatocelular mundialmente.[2,3] O VHB é endêmico em regiões que incluem a Ásia e a África subsaariana e é de transmissão vertical da mãe para o feto, no útero. O VHC, que pode ser adquirido pelo abuso de drogas por via intravenosa ou a partir de transfusões de sangue, é um outro fator de risco importante para o carcinoma hepatocelular, conduzindo a uma incidência estimada de 2% a 8% por ano em pacientes com cirrose causada pelo VHC. A obesidade, o diabetes e a síndrome metabólica são fatores de risco para a doença do fígado gorduroso não alcoólico, uma condição que tem aumentado de incidência, em particular nas populações ocidentais, o que pode levar a esteato-hepatite, cirrose e carcinoma hepatocelular. Doença hepática gordurosa não alcoólica, distúrbios relacionados com o álcool e VHC são as principais causas de carcinoma hepatocelular nos Estados Unidos. Outros fatores de risco para o carcinoma hepatocelular incluem vírus da hepatite D (que exige a coinfecção com o VHB para apresentar patogenicidade), hemocromatose hereditária, deficiência de α_1-antitripsina, cirrose biliar primária, hepatite autoimune, sexo masculino e exposição alimentar às aflatoxinas fúngicas.

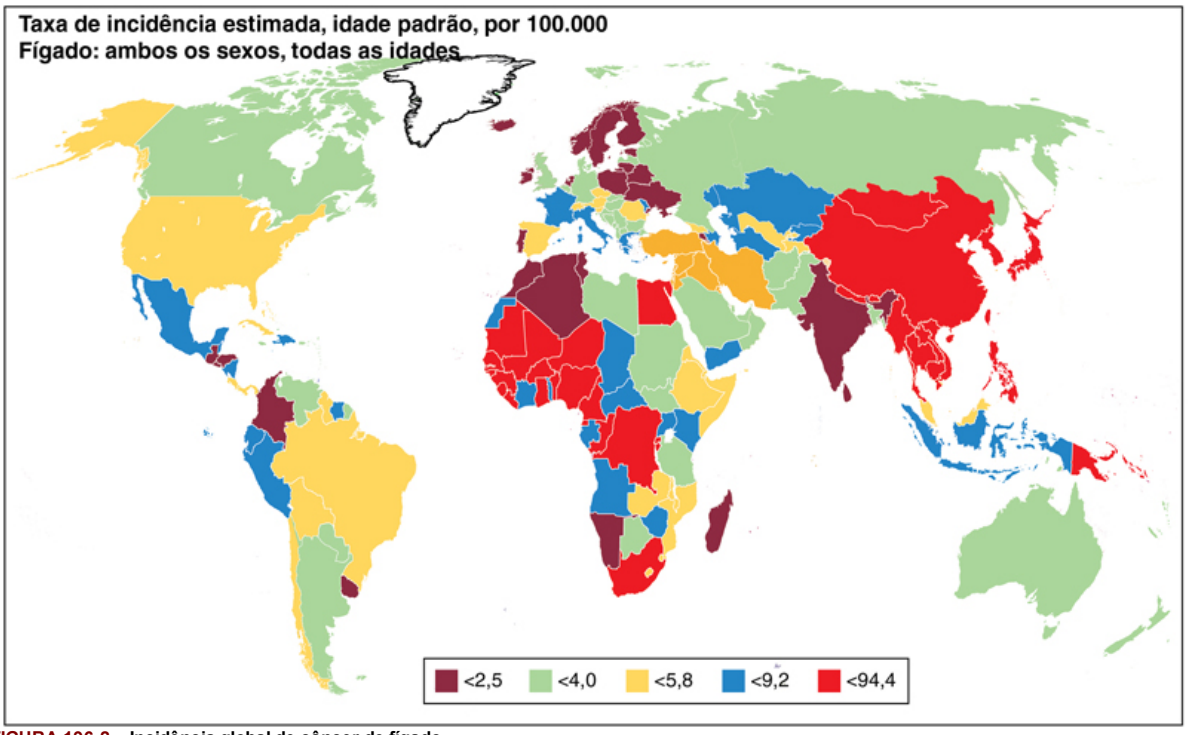

FIGURA 196-2 **Incidência global de câncer de fígado.**
A incidência de câncer de fígado é maior nas regiões menos desenvolvidas, em especial no Leste e Sudeste Asiático e África Central e Ocidental.

Tabela 196-2

Fatores de risco para carcinoma hepatocelular

FATOR DE RISCO	INCIDÊNCIA DE CARCINOMA HEPATOCELULAR*
Homem asiático portador de VHB, mais de 40 anos de idade	0,4% a 0,6%/ano
Mulher asiática portadora de VHB, mais de 50 anos de idade	0,3% a 0,6%/ano
Portador de VHB com história familiar de CHC	Maior incidência do que sem história familiar
Afro-americanos/africanos com VHB	CHC desenvolve-se em idade mais jovem
Portadores de VHB com cirrose	3% a 8%/ano
Cirrose por VHC	3% a 5%/ano
Cirrose biliar primária estágio 4	3% a 5%/ano
Hemocromatose hereditária com cirrose	Desconhecida
Deficiência de α_1-antitripsina com cirrose	Desconhecida
Outras causas de cirrose	Desconhecida

Modificada de Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011;53:1020-1022.

CHC = carcinoma hepatocelular.

* Dados de Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Digest Liver Dis.* 2010;42(Suppl 3):S206-S214.

Cânceres do Trato Biliar

Embora classificado como um câncer raro, o colangiocarcinoma é o mais comum tumor maligno primário do trato biliar e o segundo câncer primário mais comum do fígado, depois do carcinoma hepatocelular.[4] A incidência de colangiocarcinoma intra-hepático parece estar aumentando. Embora a maioria dos casos seja esporádica, há um risco aumentado para colangiocarcinoma nas seguintes condições ou exposições: colangite esclerosante primária, doença inflamatória intestinal, hepatite viral, cistos congênitos do colédoco ou outras anormalidades estruturais do trato biliar, pancreatite crônica, obesidade, verminose biliar e outras causas de colangite crônica, adenomas do ducto biliar, doença de Caroli e diabetes melito.

Os adenocarcinomas da vesícula biliar são um tipo de tumor raro nos Estados Unidos, mas responsáveis por 145.000 casos e 109.000 mortes por ano em todo o mundo, com base em estimativas de 2008. Existe uma significativa variação regional na incidência, com maior incidência relatada na Índia e em áreas da América do Sul e Ásia. Fatores de risco para adenocarcinoma da vesícula biliar incluem sexo feminino, colelitíase crônica, colecistite crônica, história de pólipos da vesícula biliar e anormalidades do ducto biliar comum. A calcificação da vesícula biliar ("vesícula em porcelana") é muitas vezes considerada um fator de risco, mas é apenas fracamente associada ao desenvolvimento de câncer.

Outros Cânceres Primários do Fígado

Outros tumores primários do fígado são muito menos comuns, com fatores de risco mal determinados. Condições inflamatórias crônicas, incluindo hepatite viral, podem ser associadas ao desenvolvimento de tumores hepáticos de histologia combinada. A exposição a cloreto de polivinila tem sido associada ao desenvolvimento de angiossarcomas hepáticos. A variante fibrolamelar de carcinoma hepatocelular pode ocorrer mais comumente em mulheres. Hepatoblastomas ocorrem em lactentes e crianças, mas quase nunca em adultos.

Biopatologia

Carcinoma Hepatocelular

O carcinoma hepatocelular é uma neoplasia epitelial que surge da transformação maligna de hepatócitos (Fig. 196-3A e B). Acredita-se que a patogênese do carcinoma hepatocelular seja um processo de múltiplos passos desencadeado, na maioria dos casos, por uma lesão hepática subjacente (como de hepatite viral, álcool, sobrecarga de ferro ou exposição a aflatoxinas). A inflamação subsequente, necrose, regeneração, r*turnover* celular e proliferação resultam no acúmulo progressivo de alterações genéticas e somáticas (adquiridas).[5] Pode então surgir a ativação de oncogenes ou inativação de genes supressores de tumores, displasia e, posteriormente, carcinoma. As mais bem descritas mutações no carcinoma hepatocelular são mutações pontuais ou deleções que resultam na inativação do gene supressor do tumor *TP53*, em mais

de 50% dos casos, e mutações da β-catenina (*CTNNB1*), em aproximadamente 30% dos casos. Têm sido descritas alterações na Wnt, no ciclo celular e nas vias de remodelação da cromatina e podem estar associadas com a etiologia da lesão hepática subjacente. No carcinoma hepatocelular associado ao VHB, o único mecanismo de transformação maligna é a integração direta do DNA viral no genoma do hospedeiro, o que parece favorecer *loci* específicos. Um *locus* recorrente para a integração do VHB é o gene *TERT* que codifica a transcriptase reversa da telomerase. A integração do VHB pode ativar o *TERT*, resultando na transformação maligna e imortalização num subconjunto de carcinomas hepatocelulares associados ao VHB.

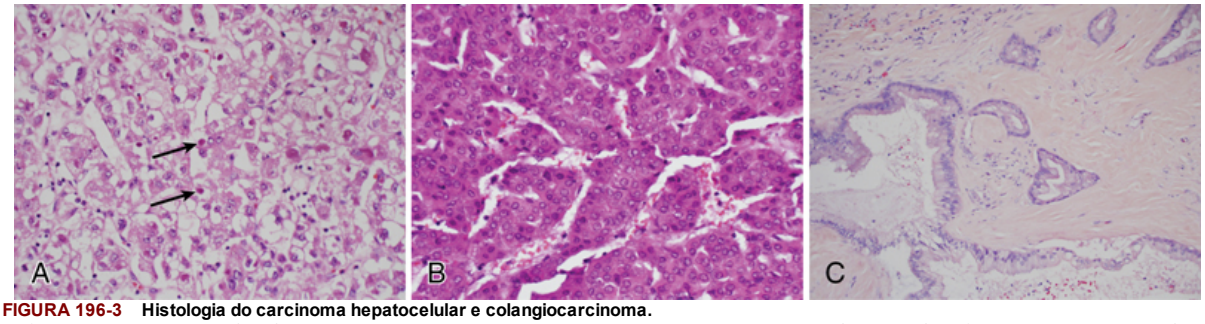

FIGURA 196-3 Histologia do carcinoma hepatocelular e colangiocarcinoma.
A, Carcinoma hepatocelular (40 ×) com características de células claras e inclusões hialinas de Mallory (*seta preta*). **B**, Carcinoma hepatocelular (40 ×) com padrão trabecular e mudança em pequenas de células. **C**, Colangiocarcinoma hilar (20 ×) com densa reação estromal fibrosa. (Cortesia de Dra. Linda Ferrell, Department of Pathology, University of California, San Francisco.)

Cânceres do Trato Biliar

Os colangiocarcinomas são um grupo de cânceres com histologia diversa, que podem surgir a partir de vários tipos de células diferentes dentro do fígado, incluindo células epiteliais biliares ou células progenitoras hepáticas, e são muitas vezes circundados por um estroma denso com fibroblastos associados ao câncer (Fig. 196-3C). Os colangiocarcinomas estão associados a inflamação subjacente e colestase, que ativam fatores de crescimento e uma resposta proliferativa. A sobre-expressão de Notch1 e AKT têm sido implicada em um processo de conversão de hepatócitos em colangiócitos precursores de colangiocarcinoma intra-hepático. Subtipos moleculares e genômicos de cânceres do trato biliar também podem ser definidos pelo estado mutacional (como a mutação da isocitrato desidrogenase-1 em aproximadamente 15%) e pelos perfis de expressão de genes.

Manifestações clínicas

Considerações Gerais

Independentemente do subtipo histológico, os tumores primários do fígado podem-se manifestar com dor no quadrante superior direito, efeito de massa causando saciedade precoce ou sintomas obstrutivos, náuseas, sangramento e obstrução biliar. Todos esses tumores têm potencial metastático; assim, a apresentação com sintomas constitucionais (como perda de peso, febre ou suores noturnos) e sinais ou sintomas de doença metastática (como dor óssea ou fratura patológica) também é possível, embora menos comum. As síndromes paraneoplásicas raramente são um sintoma de manifestação do câncer hepatobiliar, mas podem incluir eritrocitose, resultante da produção de eritropoietina pelo tumor, e hipercalcemia de malignidade.

Carcinoma Hepatocelular

A apresentação clínica do carcinoma hepatocelular pode variar de acordo com a extensão do tumor e a disfunção hepática subjacente. Alguns pacientes podem ser assintomáticos, em especial quando diagnosticados pela imagem de vigilância e/ou elevação do marcador tumoral α-fetoproteína (AFP). Em alguns casos, os pacientes apresentam-se com sintomas de agravamento da função hepática e hipertensão portal (Cap. 153), tais como ascite *de novo*, encefalopatia, hemorragia gastrointestinal ou icterícia, como resultado da descompensação hepática desencadeada por um tumor em crescimento. Essa apresentação é mais comum se estiver associada a trombose da veia porta. Em outros casos, pode existir uma dor abdominal alta crônica progressiva, devido ao envolvimento tumoral da sensível cápsula hepática, ou uma dor aguda de início súbito, do sangramento ou ruptura do tumor, ou uma massa palpável permitindo o diagnóstico de carcinoma hepatocelular. Os sintomas constitucionais, tais como caquexia, fadiga e perda de peso, podem estar presentes em estágios avançados. No exame físico, os pacientes com carcinoma hepatocelular podem ter um aumento do fígado, com sensibilidade. Particularmente em tumores grandes e de crescimento rápido, um sopro pode ser auscultado sobre a superfície do fígado. Ascite, icterícia, sinais de hipertensão portal, como cabeça de medusa e esplenomegalia, e asterixe podem estar variavelmente presentes se estiver associada uma descompensação da função hepática (Cap. 153). O marcador tumoral AFP está elevado em aproximadamente 70% dos casos, mas não é diagnóstico (ver discussão adiante).

Cânceres do Trato Biliar

Os colangiocarcinomas extra-hepáticos manifestam-se, mais frequentemente, com sinais e sintomas de obstrução biliar, como icterícia, prurido, fezes claras, urina escura, anorexia, náusea e perda de peso. Os colangiocarcinomas intra-hepáticos também podem causar obstrução, mas geralmente apenas quando está presente doença extensa. Menos comumente, podem ocorrer complicações como fístulas biliares e hemobilia. Os cânceres de vesícula biliar são, com mais frequência, diagnosticados incidentalmente durante a colecistectomia, mas em alguns casos podem ser associados a dor no quadrante superior direito, cólica biliar ou uma sensível massa palpável. Infecções do trato biliar podem produzir sintomas como dor no quadrante superior direito, febre, calafrios, náusea, vômitos e icterícia. A colangite pode resultar da obstrução biliar por tumores ao longo do trato biliar e pode conduzir a complicações, como abscessos, bacteriemia ou síndrome séptica.

Diagnóstico e Estadiamento

Considerações Gerais

A abordagem dos pacientes com o achado de uma massa hepática requer uma avaliação dos fatores de risco e da extensão da doença hepática subjacente, se presente. A avaliação diagnóstica, o estadiamento e opções de tratamento são guiados pelo fato de estar, ou não, presente doença hepática subjacente, bem como pela sua extensão. O diagnóstico diferencial do carcinoma hepatocelular e de cânceres do trato biliar inclui lesões benignas do fígado (como hemangiomas, adenomas, abscessos e nódulos regenerativos), tumores malignos de outras histologias hepáticas primárias, tumores de histologia mista e doença metastática. Recomenda-se que a avaliação diagnóstica e os procedimentos em pacientes com tumores hepatobiliares sejam efetuados em centros especializados, devido à interação única da doença hepática subjacente, dos achados de imagem específicos da doença e do estadiamento, além dos riscos para biópsia.

Carcinoma Hepatocelular

Em pacientes com cirrose conhecida, ou outros fatores de risco para o carcinoma hepatocelular (Tabela 196-2), uma massa de fígado pode ser identificada durante um programa de prospecção por imagem e/ou nível de AFP elevado no soro, na ausência de outros sinais ou sintomas de câncer. Um estudo randomizado controlado, de vigilância por ultrassonografia e AFP a cada 6 meses em comparação com nenhuma vigilância, em uma grande população chinesa, predominantemente VHB-positiva, mostrou benefício na sobrevida com a vigilância, embora o benefício não tivesse sido comprovado em estudos randomizados em outras populações.[A1] Em outros pacientes, as manifestações clínicas, conforme descritas anteriormente, podem sugerir métodos de imagem que identifiquem uma massa no fígado e levem a uma maior avaliação diagnóstica.

O carcinoma hepatocelular é único na área da oncologia em que o diagnóstico pode ser feito radiologicamente, sem amostragem de tecido tumoral, no contexto clínico apropriado. Os requisitos para um diagnóstico radiográfico do carcinoma hepatocelular sem biópsia são que uma doença hepática conhecida subjacente (Tabela 196-2) esteja presente como fator de risco e que o estudo imaginológico seja realizado utilizando um protocolo de carcinoma hepatocelular, que implica imagens em corte transversal, realçadas por contraste, durante várias fases da administração (incluindo fases arterial, venosa portal e tardia). Em pacientes com risco de carcinoma hepatocelular, um nódulo de pelo menos 1 cm apresentando realce na fase arterial, com diminuição de contraste (conhecido como "*washout*") durante a fase venosa

portal do contraste, é suficiente para o diagnóstico radiográfico de carcinoma hepatocelular (ver algoritmo de diagnóstico na Fig. 196-4). O realce arterial brilhante de lesões de carcinoma hepatocelular, em estudos de imagem com realce de contraste, resulta da propensão desse tumor em parasitar o fornecimento de sangue a partir da artéria hepática, enquanto o parênquima hepático normal obtém a maior parte do seu fornecimento de sangue a partir da veia porta. Isso resulta no "*washing out*" (ou atenuação) do carcinoma hepatocelular, à medida que o parênquima hepático de fundo se "ilumina" durante a fase venosa portal, mais tardia. A Figura 196-5 descreve o clássico reforço arterial (painel A) e o "*washout*" venoso portal (painel B) de um carcinoma hepatocelular dentro de um fígado cirrótico. Digno de nota, um nível elevado de AFP não é suficientemente sensível ou específico para o diagnóstico de carcinoma hepatocelular em pacientes cirróticos com uma massa hepática. A biópsia é mandatória para confirmar o diagnóstico de carcinoma hepatocelular se tanto o realce arterial como o "*washout*" venoso portal não estiverem presentes. Em pacientes com lesões pequenas que podem ser elegíveis para cirurgia curativa ou transplante, a consulta com um hepatologista e/ou cirurgião hepático experiente deve ser obtida antes de realizar a biópsia percutânea, por causa do risco para a semeadura do tumor (Fig. 196-4).

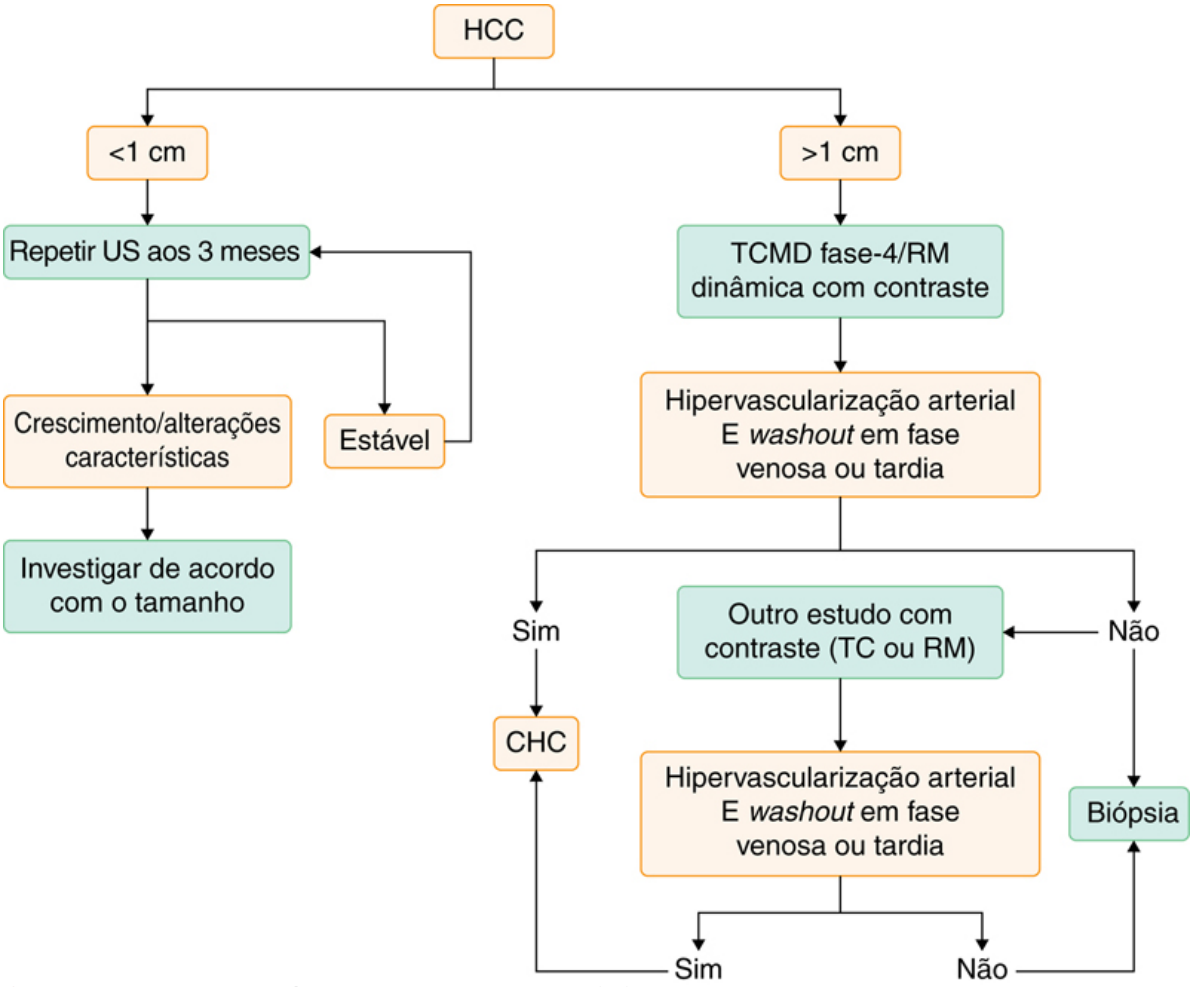

FIGURA 196-4 Algoritmo de diagnóstico do carcinoma hepatocelular (*CHC*).
Algoritmo de diagnóstico da *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) para a suspeita de carcinoma hepatocelular. RM = ressonância magnética; TC = tomografia computadorizada; TCMD = TC multidetector; US = ultrassonografia.

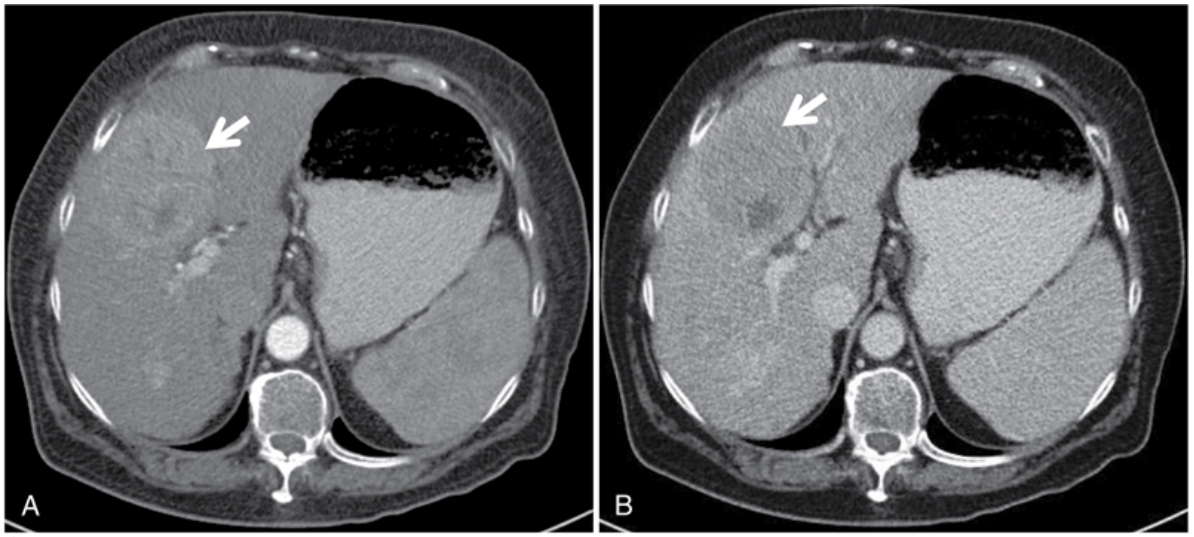

FIGURA 196-5 Imagem de carcinoma hepatocelular.
Nesta tomografia computadorizada do fígado, com contraste, de um paciente com carcinoma hepatocelular, um tumor no lobo direito do fígado demonstra realce na fase arterial (*seta branca*, painel A), seguido de "*washout*" na fase venosa portal (*seta branca*, painel B).

Uma vez que um paciente tenha sido radiológica e/ou patologicamente diagnosticado com carcinoma hepatocelular, o estadiamento da extensão da doença requer imageamento seccional transversal do tórax, abdome e pelve, doseamento da AFP e uma varredura do osso, se os sintomas ou sinais de metástases ósseas (como dor

óssea ou valor de fosfatase alcalina marcadamente elevado) estiverem presentes. O estadiamento do carcinoma hepatocelular também requer uma avaliação completa da função hepática subjacente, que afeta o prognóstico e as opções de tratamento, independentemente da extensão do tumor. Diversos e associados sistemas de pontuação, específicos para câncer hepatocelular, foram desenvolvidos para o estadiamento conjunto do tumor e doença hepática, incluindo o sistema de estadiamento Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), a classificação Okuda e o sistema de pontuação Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), embora não exista um consenso sobre qual é superior.[6]

Outros Tumores Hepáticos e Cânceres Biliares

Para os pacientes sem fatores de risco conhecidos para o carcinoma hepatocelular, ou se as características de contraste diagnóstico de carcinoma hepatocelular não forem cumpridas, a confirmação patológica por biópsia ou exame citológico é necessária para o diagnóstico de tumores hepáticos. No entanto, como acontece com a suspeita de carcinomas hepatocelulares, existe uma preocupação com a possível semeadura do tumor no trajeto da agulha, com a biópsia percutânea ou endoluminal. É recomendado o encaminhamento para um centro especializado, a fim de orientar a avaliação diagnóstica em potenciais candidatos a cirurgia.

São preferidas as abordagens endoluminais, como por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), escovas de citologia ou ultrassonografia endoscópica com aspiração por agulha fina, em pacientes em estágios iniciais da doença, que podem ser passíveis de cirurgia curativa ou transplante. O estadiamento de tipos raros de cânceres das vias biliares e do fígado incluem, em geral, imageamento seccional transversal do tórax, abdome e pelve. Uma massa na fossa da vesícula biliar sugere câncer primário da vesícula biliar. Ao contrário do carcinoma hepatocelular, os colangiocarcinomas exibem, de modo característico, realce progressivo durante a fase venosa portal, na imaginologia de contraste (Figs. 196-6 e 196-7). A obstrução biliar e atrofia do lobo hepático ipsolateral e hipertrofia contralateral podem estar presentes e podem, por vezes, obscurecer a identificação da massa tumoral real. Para os cânceres do trato biliar, os marcadores tumorais CA-19-9 e antígeno carcinoembrionário (CEA) podem estar elevados e ajudar a monitorar a resposta ao tratamento, embora os níveis possam ser confusos se houver obstrução biliar e hiperbilirrubinemia. Está indicada a realização de endoscopia alta e baixa, de forma a excluir doença metastática, em pacientes com diagnóstico de colangiocarcinoma intra-hepático que de outra forma pode ser difícil de distinguir, radiográfica e histologicamente. A colangiografia (por CPRE ou colangiograma por ressonância magnética) pode ser indicada, tanto para fins de diagnóstico como terapêuticos (como a colocação de *stents*), particularmente se existir obstrução biliar. A laparoscopia diagnóstica a fim de excluir doença peritoneal deve ser considerada antes de se realizar uma laparotomia para ressecção curativa, em pacientes com adenocarcinoma da vesícula biliar e colangiocarcinoma recém-diagnosticados, por causa da propensão para metástases peritoneais radiograficamente ocultas, o que teria um impacto na tomada de decisão cirúrgica. O estadiamento do câncer do trato biliar e outros tumores hepáticos segue o sistema tumor, nódulo, metástase (TNM) do American Joint Committee on Cancer.

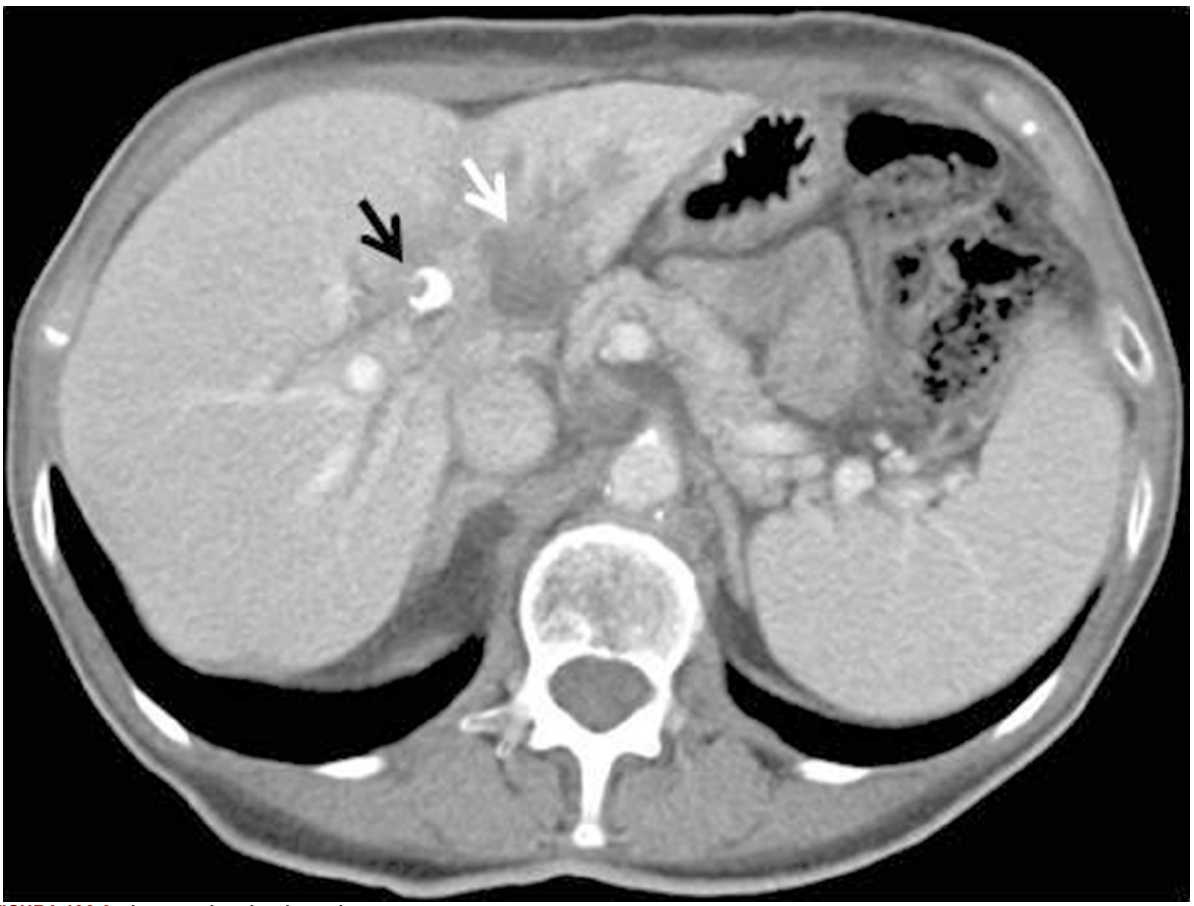

FIGURA 196-6 Imagem de colangiocarcinoma.
Esta imagem de tomografia computadorizada com contraste, em fase venosa portal, representa um colangiocarcinoma infiltrativo hilar (tumor de Klatskin) estendendo-se para o lobo hepático esquerdo (*seta branca*) com um *stent* endobiliar colocado (*seta preta*).

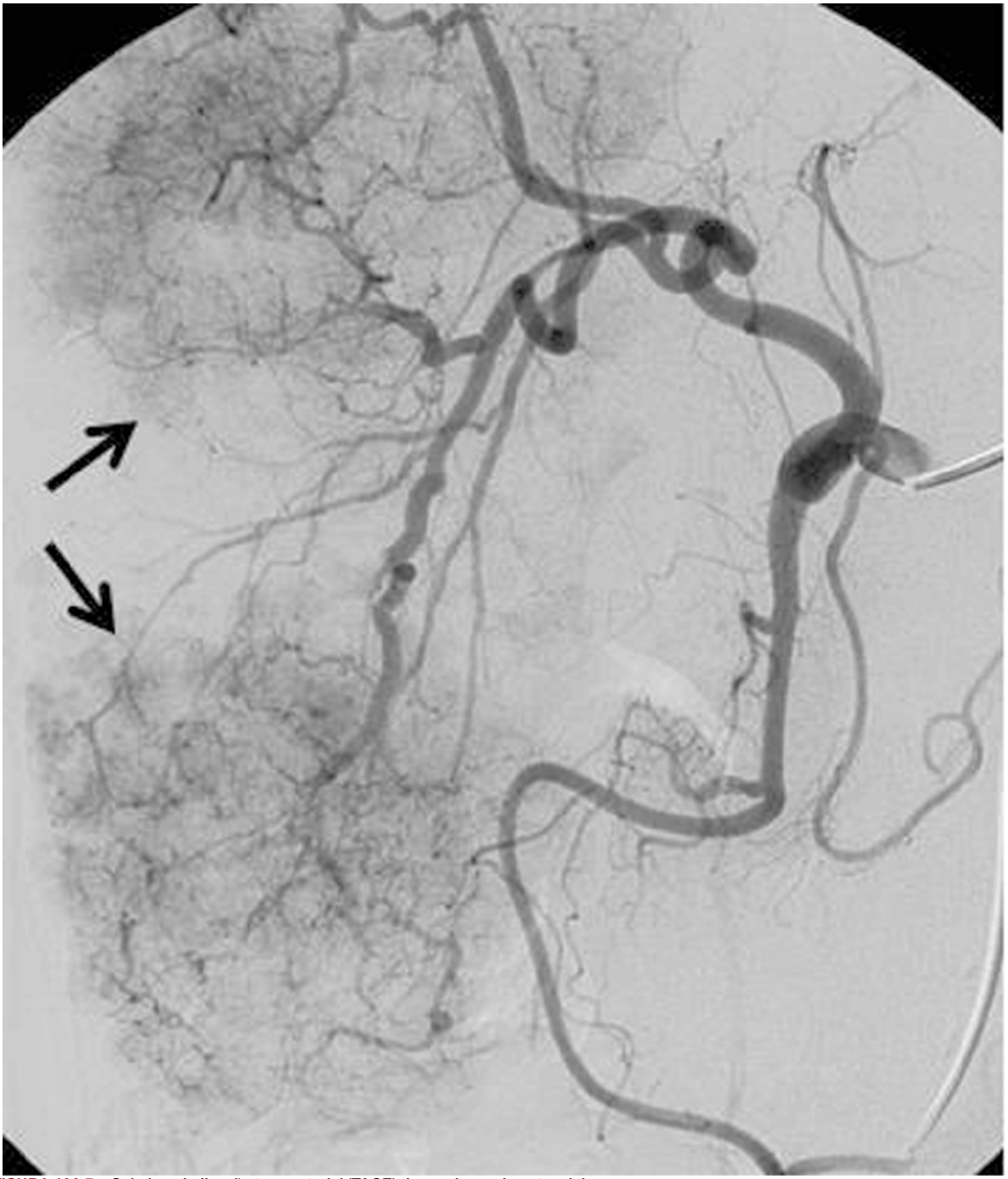

FIGURA 196-7 Quimioembolização transarterial (TACE) do carcinoma hepatocelular.
Este angiograma da artéria hepática comum de uma mulher de 42 anos de idade com hepatite B mostra duas áreas distintas de "captação tumoral" que correspondem a lesões subjacentes de carcinoma hepatocelular (*setas pretas*) que foram tratados por TACE. (Cortesia de Dr. Nicholas Fidelman, Department of Interventional Radiology, University of California, San Francisco.)

Tratamento

Considerações gerais

O tratamento de pacientes com cânceres hepatobiliares requer uma abordagem tanto da doença hepática subjacente quanto do próprio tumor. Em pacientes com infecção ativa por VHB ou com exposição prévia, é aconselhável o monitoramento da função hepática e carga viral; a terapia antiviral pode ser necessária para evitar a reativação, que pode ocorrer com a terapia imunossupressora (Cap. 35).[7] A abordagem de tumores do fígado em pacientes com cirrose pode necessitar de tratamento para as complicações de hipertensão portal ou disfunção hepática (Cap. 153). Em pacientes com cânceres do trato biliar, a obstrução biliar é uma complicação comum que, muitas vezes, exige a colocação endoscópica de *stents*, drenagem percutânea ou terapia antibiótica, caso se desenvolva colangite. A quimioterapia e a medicação de suporte podem precisar de ajustes de dose, dependendo do grau de disfunção hepática.

Carcinoma hepatocelular

O tratamento dos estágios iniciais do carcinoma hepatocelular depende do grau de disfunção hepática. Nos pacientes com função hepática preservada e sem hipertensão portal significativa, a ressecção cirúrgica pode ser curativa e é melhor do que opções baseadas em cateteres.[A2] No entanto, entre os pacientes com graus crescentes de hipertensão portal, os resultados cirúrgicos são significativamente mais pobres do que em pacientes sem hipertensão portal. Para os indivíduos com contraindicações à cirurgia ou com uma inadequada função hepática remanescente pós-cirurgia, a ablação de pequenos tumores utilizando sondas que aplicam radiofrequência ou micro-ondas, ou por injeção de etanol, pode fornecer controle da doença em longo prazo, e às vezes é curativa.
Nos pacientes em estágios iniciais de carcinoma hepatocelular pelos critérios de Milão (uma lesão ≤5 cm ou até três lesões ≤3 cm cada uma, sem qualquer evidência de envolvimento vascular ou disseminação extra-hepática), o transplante hepático ortotópico é um tratamento aprovado com potencial de sobrevida em longo

prazo, conseguindo resultados na sobrevida similares aos dos pacientes submetidos a transplante hepático devido a cirrose, sem câncer presente. Critérios estendidos com parâmetros que incluem tamanhos maiores de tumor podem ser aceitos para transplante em centros selecionados, muitas vezes acompanhado de tratamentos hepáticos dirigidos, como a embolização ou ablação para controlar a carga tumoral durante o período em que os pacientes aguardam por transplante.[8]

Quando a carga tumoral do carcinoma hepatocelular excede os critérios para transplante ou cirurgia, mas continua sendo limitada ao fígado (estágio intermediário BCLC), as terapias dirigidas ao fígado são comumente utilizadas para retardar a progressão e prolongar a sobrevida, embora não haja probabilidade de esses tratamentos serem curativos. A quimioembolização transarterial (TACE, do inglês, *transarterial chemoembolization*) é a abordagem mais comum, a qual aplica material embólico, geralmente misturado com agentes quimioterápicos através de cateteres arteriais diretamente nos tumores vasculares dentro do fígado. Ensaios clínicos randomizados têm demonstrado benefício na sobrevida com a TACE no carcinoma hepatocelular em estágio intermediário.[A3] O material embólico e agentes quimioterápicos ótimos para TACE ainda não foram definidos. A radioembolização usando ítrio-90 ligado a microesferas de resina ou vidro é outra terapia aplicada por via arterial, que pode ser utilizada no estágio intermediário do carcinoma hepatocelular.[9]

Para os pacientes com doença avançada, caracterizada por envolvimento vascular ou disseminação extra-hepática, a terapia sistêmica com sorafenibe, um inibidor multiquinases, cujos alvos incluem a Raf quinase e isoformas do receptor do fator de crescimento do endotélio vascular, prolongou significativamente a sobrevida em comparação com placebo, em dois ensaios clínicos randomizados de fase III.[A4] [A5] Agentes quimioterápicos citotóxicos convencionais não produziram melhorias significativas na sobrevida no carcinoma hepatocelular, diferentemente do verificado na maioria de outros tipos de câncer, apesar de um estudo randomizado utilizando sorafenibe combinado com o agente antraciclina quimioterápico, doxorrubicina, em comparação com doxorrubicina isoladamente, ter sugerido uma sobrevida melhorada para a terapia combinada.[10] A terapia com sorafenibe está associada a um maior prolongamento absoluto da sobrevida em (1) pacientes com VHC subjacente do que naqueles com infecção por VHB subjacente, (2) populações ocidentais do que em asiáticas e (3) pacientes com Child-Pugh A em relação àqueles com Child-Pugh B ou pior função hepática, revelando a heterogeneidade clínica e biológica do carcinoma hepatocelular. Em um recente ensaio de fase III, verificou-se que o sorafenibe é superior ao sunitinibe na sobrevida global, e também menos tóxico em pacientes com carcinoma hepatocelular.[A6]

Cânceres do trato biliar

A ressecção cirúrgica é o tratamento definitivo para pacientes com cânceres do trato biliar localizados,[11] incluindo câncer da vesícula biliar. Para pacientes com colangiocarcinomas distais, uma pancreatoduodenectomia de Whipple pode ser necessária. O transplante de fígado para colangiocarcinoma hilar em estágio inicial, após quimioterapia e/ou quimiorradioterapia neoadjuvante, pode ser uma opção em centros selecionados.[12] No câncer de vesícula biliar, é recomendada a colecistectomia com ressecção hepática em bloco e linfadenectomia porta *hepatis* para pacientes com uma massa identificada na vesícula biliar, em imagens pré-operatórias ou no intraoperatório. Uma laparoscopia de estadiamento pode ser executada antecipadamente para excluir carcinomatose peritoneal oculta. Nos pacientes com câncer de vesícula biliar em estágio inicial, diagnosticado incidentalmente na revisão dos achados patológicos cirúrgicos após uma colecistectomia realizada para causas benignas, pacientes com tumores invadindo não mais do que a lâmina própria (T1a) e margens cirúrgicas negativas podem ser tratados apenas com observação. Aqueles em que se verifique existir uma invasão até a camada muscular (T1b), ou além desta, podem exigir a ressecção hepática adicional e linfadenectomia, mas devem ser encaminhados para um centro com experiência na abordagem de cânceres do trato biliar para avaliação e tratamento.[13]

Após a ressecção cirúrgica em pacientes com colangiocarcinoma e cânceres da vesícula biliar, a terapia adjuvante com quimioterapia e/ou radiação é muitas vezes usada em pacientes em bom estado, embora os dados aleatórios sejam escassos. Uma grande metanálise incluindo 6.710 pacientes de 20 estudos sugeriu taxas de sobrevida mais elevadas com o uso de quimioterapia adjuvante, quimiorradioterapia ou radiação.[14] No entanto, em contraste, um estudo randomizado de fase III que comparou o tratamento adjuvante com gencitabina ou fluorouracil mais ácido folínico *versus* a observação, em pacientes com cânceres periampulares, não mostrou benefício com a terapia adjuvante na análise de um subgrupo de pacientes envolvidos, com diagnóstico de cânceres do trato biliar, embora a interpretação fosse limitada pelo pequeno tamanho da amostra.[A7]

Em pacientes com cânceres avançados do trato biliar não passíveis de ressecção, a quimioterapia de combinação, com gencitabina e cisplatina, melhorou a sobrevida em comparação com gencitabina sozinha, em um estudo randomizado de fase III.[A8]

Cuidados de fim de vida

A maioria dos pacientes diagnosticados com câncer hepatobiliar primário vai sucumbir ao seu câncer ou às suas complicações dentro de um período relativamente curto de tempo; portanto, cuidados paliativos e cuidados de fim de vida desempenham um papel fundamental na abordagem do paciente. Tal como acontece com a maioria dos cânceres avançados, o controle da dor, tratamento de náuseas e constipação, e apoio familiar e social são essenciais. As metástases ósseas podem requerer radiação paliativa ou procedimentos de estabilização. Pacientes com estágios avançados de câncer hepatobiliar, especialmente carcinoma hepatocelular, também estão em risco de desenvolver complicações da doença hepática terminal, como ascite intratável, icterícia, prurido, encefalopatia, infecções e sangramento gastrointestinal (Cap. 135). Terapia com diuréticos, paracentese terapêutica e tratamento endoscópico de hemorragia gastrointestinal podem ser necessários. Nos cânceres do trato biliar, obstrução biliar e colangite recorrente também podem exigir drenagem biliar percutânea ou endoscópica e terapia antibiótica para tratamento paliativo. O encaminhamento a casas de saúde pode ser apropriado quando os pacientes têm progressão da doença sob terapias anticâncer-padrão e/ou não são elegíveis para a continuidade da terapia anticâncer, por causa da extensão da doença, disfunção hepática, baixa capacidade de desempenho ou das preferências do paciente.

Nos Estados Unidos, o carcinoma hepatocelular está associado a uma alta incidência de disparidade na saúde, incluindo o *status* de imigrante, minoria racial ou étnica e nível socioeconômico mais baixo. Os cuidadores devem ter consciência de questões interculturais que envolvem a revelação do diagnóstico, controle da dor, uso de terapias alternativas e cuidados de fim de vida. O manejo da dor em pacientes com abuso de substâncias ativo ou uma história de abuso de substância (um fator de risco para o carcinoma hepatocelular) pode ser complicado devido à tolerância e/ou dependência. Em alguns casos, pacientes e cuidadores podem necessitar de tranquilização pelos profissionais de saúde, antes de usar opiáceos ou outros analgésicos para controle da dor, por causa de preocupações sobre a dependência. Especialistas em cuidados paliativos e assistentes sociais fornecem serviços auxiliares importantes no cuidado de fim de vida para pacientes com câncer hepatobiliar.

Prevenção

O rastreio e a vigilância do carcinoma hepatocelular estão associados a melhores resultados em populações selecionadas, embora não tenha sido estabelecido um papel para o rastreio e vigilância de rotina entre as populações em risco e estes permaneçam controversos. Programas de vacinação de VHB também demonstraram reduzir a incidência de carcinoma hepatocelular. A terapia antiviral eficaz, para VHB ou HBC subjacente, em pacientes com hepatite viral ativa, pode ser associada a um risco reduzido de desenvolver carcinoma hepatocelular.[15-17,A9] A prevenção e tratamento de desordens relacionadas com o álcool, obesidade e outras condições associadas a doença hepática gordurosa não alcoólica são medidas apropriadas para mitigar os fatores de risco de carcinoma hepatocelular e minimizar lesões hepáticas em curso, embora a evidência para a potencial redução do risco de câncer seja limitada.

Existe evidência limitada para apoiar medidas de prevenção ou de rastreio para cânceres do trato biliar. No caso de pacientes com colangite esclerosante primária em maior risco para colangiocarcinoma, exames periódicos não invasivos por imagem e doseamento do marcador CA-19-9 no soro podem ser considerados, ainda que com limitados dados de apoio.

Prognóstico

O prognóstico dos pacientes com carcinoma hepatocelular e cânceres do trato biliar é geralmente ruim. Para os pacientes com carcinoma hepatocelular ou colangiocarcinoma intra-hepático, a sobrevida global em 5 anos em todos os estágios é de aproximadamente 20%. Entre a minoria dos pacientes com carcinoma hepatocelular ou colangiocarcinoma intra-hepático diagnosticado em estágios localizadas de doença, a taxa de sobrevida relativa em 5 anos se aproxima de 30%, embora esse valor seja substancialmente maior em pacientes com estágios iniciais da doença que se submetem a ablação curativa, cirurgia ou transplante, entre os quais as taxas de sobrevida por causa específica em 5 anos geralmente se aproximam ou excedem os 60%.[18,19] Em relação a pacientes diagnosticados em estágios avançados de carcinoma hepatocelular ou colangiocarcinoma, as taxas de sobrevida em 5 anos decrescem para cerca de 3%, e a mediana global de sobrevida permanece inferior a 1 ano, com ou sem tratamento.

Para pacientes com adenocarcinoma de vesícula biliar, a sobrevida global em 5 anos é de cerca de 15% em todos os estágios, com altas taxas de recorrência metastática mesmo entre aqueles com doença ressecável. O prognóstico dos pacientes com tipos mais raros de câncer primário do fígado, tais como carcinoma hepatocelular fibrolamelar, hemangioendotelioma endotelioide hepático ou angiossarcoma hepático, é extremamente heterogêneo e, em geral, com base em dados limitados de séries de casos retrospectivos.

Referência de Grau A

A1. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY, et al. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130:417–422.

A2. Yin L, Li H, Li AJ, et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: a RCT. *J Hepatol*. 2014;61:82–88.

A3. Liu Z, Gao F, Yang G, et al. Combination of radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: an up-to-date meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014;35:7407–7413.

A4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359:378–390.

A5. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:25–34.

A6. Cheng AL, Kang YK, Lin DY, et al. Sunitinib Versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Cancer: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2013;31:4067–4075.

A7. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA*. 2012;308:147–156.

A8. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:1273–1281.

A9. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351:1521–1531.

Referências Gerais

1. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64:252–271.
2. Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Digest Liver Dis*. 2010;42(suppl 3):S206–S214.
3. Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28:753–770.
4. Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*. 2013;145:1215–1229.
5. Han ZG. Functional genomic studies: insights into the pathogenesis of liver cancer. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2012;13:171–205.
6. Li X, Dong M, Lin Q, et al. Comparison of current staging systems for advanced hepatocellular carcinoma not amendable to locoregional therapy as inclusion criteria for clinical trials. *Asia Pacif J Clin Oncol*. 2013;9:86–92.
7. Ling WH, Soe PP, Pang AS, et al. Hepatitis B virus reactivation risk varies with different chemotherapy regimens commonly used in solid tumours. *Br J Cancer*. 2013;108:1931–1935.
8. Roberts JP, Venook A, Kerlan R, et al. Hepatocellular carcinoma: ablate and wait versus rapid transplantation. *Liver Transplant*. 2010;16:925–929.
9. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2011;140:497–507.
10. Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA*. 2010;304:2154–2160.
11. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet*. 2014;383:2168–2179.
12. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2014;60:1268–1289.
13. Wernberg JA, Lucarelli DD. Gallbladder cancer. *Surg Clin North Am*. 2014;94:343–360.
14. Horgan AM, Amir E, Walter T, et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012;30:1934–1940.
15. Gordon SC, Lamerato LE, Rupp LB, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B virus infection and development of hepatocellular carcinoma in a U.S. population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:885–893.
16. Morgan RL, Baack B, Smith BD, et al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2013;158:329–337.
17. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2013;58:98–107.
18. Salgia RJ, Singal AG, Fu S, et al. Improved post-transplant survival in the United States for patients with cholangiocarcinoma after 2000. *Dig Dis Sci*. 2014;59:1048–1054.
19. Altekruse SF, McGlynn KA, Dickie LA, et al. Hepatocellular carcinoma confirmation, treatment, and survival in surveillance, epidemiology, and end results registries, 1992-2008. *Hepatology*. 2012;55:476–482.

No Brasil

De acordo com as estimativas da WHO (GLOBOCAN 2012) o Brasil tem uma incidência de neoplasia de fígado entre 5,6-7,7 casos/100.000 habitantes entre homens e 2,6-3,8 casos/100.000 habitantes entre mulheres, com taxas de mortalidade estimadas em 5,4-7,2 casos/100.000 habitantes para homens e 2,6-3,8 casos/100.000 habitantes entre mulheres.

Segundo a Associação Brasileira dos Transplantados de Fígado e Portadores de Doenças Hepáticas, o carcinoma hepatocelular (CHC) é de baixa incidência no Brasil, tendo taxas mais elevadas de ocorrência em estados como o Espírito Santo e a Bahia. Em São Paulo é o quinto tumor mais frequente entre os do aparelho digestivo.

Em coorte realizada entre 1998 e 2008 pela Universidade de São Paulo, 884 pacientes com cirrose compensada foram seguidos prospectivamente por pelo menos cinco anos, com realização anual de USG e dosagem de alfafetoproteína. Cerca de 72 pacientes (8,4%) apresentaram aparecimento de tumor hepático, com *follow-up* médio de 21,4 meses. Dentre os pacientes com diagnóstico de CHC a hepatite C foi o principal fator etiológico (65,3%). A maioria dos pacientes era do sexo masculino (56,9%), com idade média de 57 ± 10 anos. A incidência anual de CHC foi de 2,9% e a sobrevida média foi de 52,3 meses. A incidência cumulativa em cinco anos foi de 14,3%. As três variáveis associadas ao carcinoma hepatocelular foram baixa albumina sérica, alfafetoproteína acima de 20 ng/mL e etnia asiática oriental.

Bibliografia

GLOBOCAN 2012 – WHO.

http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.

Gomes MA, et al. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. *Revista da Associação Medica Brasileira*. 2013;59:514–524.

Paranaguá-Vezozzo DC, et al. Epidemiology of HCC in Brazil: Incidence and risk factors in a ten-year cohort. *Annals of Hepatology*. 2014;13:386–393.

Tumores do rim, bexiga, ureteres e pelve renal

Dean F. Bajorin

Carcinoma de células renais

Definição

Os cânceres do rim são um grupo heterogêneo de neoplasias, cuja maioria é de origem epitelial e maligna. O carcinoma de células renais (CCR), classicamente denominado carcinoma de células claras ou hipernefroma, não é uma malignidade única. Em vez disso, o CCR consiste em um grupo de entidades distintas, cada uma com uma forte relação entre suas características morfológicas e genéticas.[1] A Organização Mundial da Saúde reconhece essas diferenças biológicas e histológicas no seu sistema de classificação dos cânceres de rim (Tabela 197-1). O potencial metastático, que é dependente do subtipo histológico, varia desde os mais agressivos carcinomas de células claras convencionais (65% dos tumores totais, mas responsáveis por 90% das metástases) aos mais indolentes carcinomas papilíferos e cromófobos (25% do total, mas apenas 10% das metástases), até os oncocitomas benignos (10% de todos os tumores).

Tabela 197-1

Classificação das neoplasias de células renais

BENIGNAS	MALIGNAS
Oncocitoma	Carcinoma de células renais de células claras (convencional)
Adenoma papilífero (cromófilo)	Carcinoma de células renais papilífero (cromófilo)
Adenoma metanéfrico	Carcinoma de células renais cromófobo
Adenofibroma nefrogênico	Carcinoma de ducto coletor
	Carcinoma medular
	Carcinoma misto de células tubulares e fusiformes
	Carcinoma de células renais não classificado

Modificada de Storkel S, Eble JN, Adlakha K, et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer*. 1997;80:987-989.

Epidemiologia

Houve mais de 63.000 novos casos de tumores do rim e da pelve renal nos Estados Unidos em 2014, resultando em aproximadamente 13.000 mortes.[2] Esses cânceres representam o sexto tipo mais comum de câncer em homens, e o oitavo mais comum em mulheres. O aumento na incidência do CCR pode estar, em parte, relacionado com a detecção precoce como consequência da tomografia computadorizada (TC) e da ressonância magnética (RM) do abdome motivadas por outras condições clínicas. A proporção de homens para mulheres é de aproximadamente 2:1 a 3:1, e a incidência é maior em afro-americanos e menor em descendentes de imigrantes asiáticos e pacíficos. A idade média ao diagnóstico é da sexta à sétima década de vida. Além da predisposição genética, os fatores de risco associados ao CCR incluem tabagismo, obesidade, hipertensão e o uso de diuréticos. O aumento no tabagismo tem sido associado ao maior risco tanto em homens quanto em mulheres. O risco pode diminuir após o abandono do tabagismo, mas isso requer cerca de 20 anos. As pessoas obesas têm risco aumentado de CCR, e o risco se eleva com o aumento do índice de massa corpórea. Embora haja risco elevado associado ao uso de diurético, essa associação é difícil de distinguir do risco aumentado associado à hipertensão. CCR é mais prevalente em pacientes com condições renais preexistentes, como doença de rins policísticos, rim em ferradura e insuficiência renal crônica dialítica.

Biopatologia

O sistema de classificação para o CCR possibilita uma melhor compreensão da célula de origem para os diversos subtipos e suas anormalidades cromossômicas (Tabela 197-2). O carcinoma de células claras clássico constitui aproximadamente 65% dos tumores e é considerado derivado do túbulo contorcido proximal. Ele é geralmente solitário e bem circunscrito, com uma cor amarelo-dourada por causa do citoplasma lipídico abundante. Tumores de alto grau contêm menos lipídio e glicogênio. Cerca da metade dos tumores exibe um padrão de crescimento sólido ou acinar, caracterizado por lâminas sólidas de células tumorais e acompanhado por uma rica rede vascular capilar. Os carcinomas de células papilares renais compreendem 7% a 14% das neoplasias renais epiteliais primárias. A maioria dos pacientes apresenta tumores unilaterais. Multifocalidade, lesões quer bilaterais quer multifocais no mesmo rim, está presente em aproximadamente 45% dos casos. A maioria desses tumores exibe um largo espectro morfológico, incluindo áreas papilíferas, papilífero-trabeculares e papilífero-sólidas; necrose associada é um achado comum. O padrão clássico é caracterizado por frondes papilíferas individualizadas revestidas por células epiteliais neoplásicas e contendo um cerne fibrovascular central, facilmente reconhecido no pequeno aumento. Esses tumores são divididos em lesões tipo 1 e tipo 2, com base em aspectos citológicos e diferenças genéticas. Os cânceres renais cromófobos constituem 6% a 11% dos tumores epiteliais renais. Caracteristicamente, esses tumores são solitários e individualizados, mas não encapsulados. Os achados histológicos típicos consistem em grandes células, arredondadas a poligonais, com limites celulares bem definidos e citoplasma basófilo pálido, misturadas a uma população menor de células poligonais com citoplasma eosinofílico. Esses tumores podem ser bem grandes ao diagnóstico, com relatos de tumores ressecáveis de 23 cm.

Tabela 197-2

Subtipos histológicos, genéticas e síndromes

SUBTIPO HISTOLÓGICO	PORCENTAGEM	PRINCIPAIS DEFEITOS GENÉTICOS/MOLECULARES	OUTROS DEFEITOS GENÉTICOS/MOLECULARES	SÍNDROMES ASSOCIADAS
Convencional (célula clara)	75	LOH 3p Mutação de 3p25 (VHL)	+5q, −8p, −9p, −14q Mutação *TP53*, c-*erB-1* expressão do oncogene	Síndrome de von Hippel-Lindau CCR hereditário
Papilífero 1	5	Mutação do gene *C-Met* 7q31	Trissomia do 7, −4q, −6q, −9p, −13q, +12, +16, +20	Carcinoma de células renais papilífero hereditário
Papilífero 2	10	Fumerato hidratase 1q42	−9p, −11q, −14q, −17p, −21q Fusão dos genes *PRCC-TFE3*	Carcinoma de células renais leiomiomatose hereditário
Cromófobo	5	Birt-Hogg-Dubé 17p11	−1p, −2p, −6p, −13q, 21q, −Y Mutação *TP53*	Birt-Hogg-Dubé
Oncocitoma	9,7	Birt-Hogg-Dubé 17p11	Rearranjo −1, −Y, 11q	Oncocitoma familiar Birt-Hogg-Dubé
Ducto coletor	0,4	−18, −Y	−1q, −6p, −8p, −11, −13q, −21q Expressão do oncogene c-*erB-1*	Carcinoma medular renal

Modificada de Zambrano N, Histopathology and molecular genetics of renal tumors. *J Urol*. 1999;162:1246-1258.

O carcinoma de células claras é caracterizado pela perda de material genético do braço curto do cromossomo 3 (3p) e mutações no gene von Hippel-Lindau (*VHL*). Em pacientes com doença de von Hippel-Lindau, essas perdas e mutações ocorrem em praticamente todos os casos. Os tumores esporádicos mais comuns também têm mutações somáticas e hipermetilação na mesma região em aproximadamente 75% a 80% dos casos. Os tumores de células claras convencionais têm uma mutação no gene *VHL*, que é inativada por uma mutação pontual ou por silenciamento epigenético do gene por metilação do promotor. A perda de genes do *VHL*, responsável pela ubiquitinação e degradação do fator induzível por hipoxia (HIF), leva a um aumento da taxa de regulação dos genes responsivos a HIF que são responsáveis por angiogênese e crescimento celular. Dois desses genes regulados para cima são o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF, do inglês, *platelet derived growth factor*) e o fator de crescimento do endotéliovascular (VEGF, do inglês, *vascular endothelial growth factor*), que são proteínas pró-angiogênicas consideradas indutoras da neovascularização observada tanto no câncer de células claras primário quanto no metastático. Pacientes com VHL mais comumente desenvolvem tumores em idade mais precoce e frequentemente têm tumores múltiplos. Outros tumores associados à síndrome incluem hemangioblastomas do sistema nervoso central, tumores neuroendócrinos pancreáticos, feocromocitomas, angiomas retinianos e cistoadenomas epididimais. A caracterização molecular mais recente de carcinoma de células renais mostra alterações nos genes responsáveis pela manutenção dos estados da cromatina, como o *PBRM1*, o complexo de remodelação da cromatina SWI/SNF, incluindo *ARID1A* e *SMARCA4*, e os membros da via PI3K/AKT.[3]

A maioria dos carcinomas de células renais papilares esporádicos é caracterizada por trissomia dos cromossomos 7 e 17 e perda do cromossomo Y. O câncer de células renais cromófobas apresenta perda genética nos cromossomos 1 e Y, assim como perdas cromossômicas combinadas que afetam os cromossomos 1, 6, 10, 13, 17 e 21. O câncer das células renais papilares hereditário é resultado de mutações da linha germinativa e de ativação do proto-oncogene *MET*, que está localizado no cromossomo 7p. Essas células têm receptores de fator de crescimento de hepatócitos aberrantes, que são incapazes de se desativar após a ligação do fator de crescimento. Amplificações somáticas do gene *MET* também têm sido observadas em aproximadamente 10% dos cânceres papilares renais esporádicos. O carcinoma de células renais leiomiomatoso hereditário, caracterizado por alteração do gene da fumarato hidratase, está associado a leiomiomas uterinos (mais comuns) ou leiomiossarcomas (raros), nódulos subcutâneos (leiomiomas) e carcinoma renal papilar tipo 2, que é muitas vezes solitário e frequentemente desenvolve metástases. A síndrome de Birt-Hogg Dubé é uma doença rara predominantemente associada a cânceres renais cromófobos, mas na qual podem se desenvolver células claras e tumores cromófobos/oncocíticos. A síndrome de Birt-Hogg-Dubé é caracterizada por fibrofoliculomas, cistos pulmonares, pneumotórax e tumores renais bilaterais. O gene associado à síndrome de Birt-Hogg Dubé foi mapeado no cromossomo 17p e expressa uma nova proteína, a foliculina, cuja função ainda não foi caracterizada.

Manifestações clínicas

Embora o CCR tenha alta propensão ao desenvolvimento de metástases e tenha síndromes paraneoplásicas associadas, a maioria é assintomática à apresentação. Historicamente, o tumor do CCR foi caracterizado pela tríade de apresentação de hematúria, uma massa palpável e dor em até 10% dos pacientes. Entretanto, houve migração para a detecção dos tumores em estágio mais inicial com o maior uso de métodos de imagem abdominal para condições médicas não relacionadas. Até 48% dos tumores podem ser descobertos dessa maneira, e menos de 5% dos pacientes têm massa palpável quando da apresentação. Os sintomas mais comuns na apresentação são anemia, perda de peso, mal-estar e anorexia (Tabela 197-3). Os pacientes apresentando-se com CCR frequentemente têm síndromes paraneoplásicas associadas. Hipercalcemia é observada em aproximadamente 20% dos pacientes e pode ser ocasionada pela secreção de hormônio paratireóideo, peptídeo semelhante ao hormônio paratireóideo, e interleucina-6 (IL-6), que demonstrou estimular a reabsorção óssea osteoclástica. Outras síndromes associadas incluem hipertensão, eritrocitose (pela produção de eritropoietina ectópica) e a rara síndrome de Stauffer, que é a presença de disfunção do fígado sem a presença de metástases hepáticas; a disfunção hepática se resolve após a ressecção cirúrgica do tumor.

Tabela 197-3

Sintomas e sinais de apresentação do carcinoma de células renais (doença localizada e metastática)

SINTOMAS E SINAIS	PORCENTAGEM
Anemia	52%
Disfunção hepática	32%
Perda de peso	23%
Hipoalbuminemia	20%
Mal-estar	19%
Hipercalcemia	13%
Anorexia	11%
Trombocitose	9%
Sudorese noturna	8%
Febre	8%
Hipertensão	3%
Eritrocitose	4%
Calafrios	3%

Modificada de Kim HI, Belldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol*. 2003;170:1742-1746.

Diagnóstico

A avaliação completa dos pacientes com suspeita de CCR deve incluir um hemograma completo, perfil bioquímico, cintilografia do esqueleto e TC de tórax, abdome e pelve. A TC é o método mais confiável para detectar e estadiar o CCR. A TC ideal para massas renais pode ser dividida em quatro fases, incluindo as imagens pré-contraste, a fase arterial (~25 segundos após a injeção), a fase nefrográfica (~90 segundos após o início da injeção) e a fase excretora. As fases mais importantes para visualizar tumores renais são as imagens pré-contraste e nefrográfica, porque as lesões renais aparecem com baixa densidade em contraste com o parênquima renal uniformemente contrastado. A fase arterial é útil para identificar artérias renais e pequenas massas hipervasculares. A fase excretora ajuda na avaliação do sistema coletor e pelve renal. A TC também é útil na detecção de metástases regionais, e a imagem por TC tridimensional agora é possível em casos nos quais se planeja cirurgia poupadora de néfrons ou nefrectomia parcial. O uso adicional de ultrassonografia e RM pode ajudar a distinguir lesões benignas de lesões malignas do rim e a planejar o tratamento. Ultrassonografia é usada ao se distinguirem cistos de lesões sólidas. A RM tem a vantagem de visualizar tumores em pacientes com má função renal, nos quais o contraste intravenoso pode estar contraindicado. A RM também é útil para delinear quaisquer trombos que possam estar se estendendo para a veia renal ou a veia cava inferior, e a angiografia por ressonância magnética pode ser usada para determinar o número e a localização das artérias renais em pacientes que são candidatos à nefrectomia parcial. Uma vez completada a avaliação, o estágio clínico é avaliado com o uso do sistema TNM (tumor, linfonodo, metástase) (Tabela 197-4).

Tabela 197-4

Estadiamento tnm do carcinoma de células renais

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DO TUMOR, LINFONODOS E METÁSTASES	
TUMOR PRIMÁRIO (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Tumor de 7 cm ou menos na maior dimensão, limitado ao rim
T1a	Tumor de 4 cm ou menos na maior dimensão, limitado ao rim
T1b	Tumor maior que 4 cm, mas com não mais que 7 cm na maior dimensão, limitado ao rim
T2	Tumor maior que 7 cm na maior dimensão, limitado ao rim
T2a	Tumor maior que 7 cm, mas com não mais que ou igual a 10 cm na maior dimensão, limitado ao rim
T2b	Tumor maior que 10 cm, limitado ao rim
T3	Tumor se estende para dentro das grandes veias ou dos tecidos perinéfricos, mas não adentra a glândula suprarrenal ipsolateral nem além da fáscia de Gerota
T3a	Tumor se estende macroscopicamente para dentro da veia renal ou seus ramos segmentares (que contêm músculos), ou tumor invade a gordura do seio renal e/ou perirrenal, mas não além da fáscia de Gerota
T3b	Tumor se estende macroscopicamente para dentro da veia cava abaixo do diafragma
T3c	Tumor se estende macroscopicamente para dentro da veia cava acima do diafragma ou invade a parede da veia cava
T4	Tumor invade além da fáscia de Gerota (incluindo a extensão contígua para dentro da glândula suprarrenal ipsolateral)
N — Linfonodos Regionais	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Metástase em linfonodo(s) regional(is)
M — Metástase Distante	
Mx	A metástase distante não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase distante
M1	Metástase distante
AGRUPAMENTOS DOS ESTÁGIOS	
Estágio I	T1 N0 M0
Estágio II	T2 N0 M0
Estágio III	T1 N1 M0
	T2 N1 M0
	T3a N0 ou N1 M0
	T3b N0 ou N1 M0
	T3c N0 ou N1 M0
Estágio IV	T4 N0 M0
	T4 N1 M0
	Qualquer T Qualquer N M1

De *AJCC Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2010.

Tratamento

Doença localizada

O padrão histórico de tratamento dos pacientes com CCR é a nefrectomia radical. Os cânceres renais rotineiramente selecionados para nefrectomia radical incluem tumores grandes e localizados centralmente que substituíram efetivamente a maior parte do parênquima renal normal, tumores associados à adenopatia regional (de etiologia benigna ou maligna), tumores com extensão para a veia cava ou átrio direito e mesmo aqueles nos quais a doença metastática é evidente. A nefrectomia pode ser executada por meio de uma incisão no flanco, transperitoneal ou transtorácica. A glândula suprarrenal ipsolateral também é removida, mas dissecção dos linfonodos regionais é opcional e controversa. A porcentagem crescente de pequenos tumores resultou em uma diminuição correspondente dos pacientes submetidos a nefrectomia radical com excelente sobrevida em longo prazo.[4] Ambas as abordagens, por via aberta ou laparoscópica, podem ser usadas para a

nefrectomia parcial a fim de controlar a doença e preservar a função renal. A nefrectomia laparoscópica oferece uma alternativa minimamente invasiva à clássica nefrectomia radical. A nefrectomia parcial para tumores de 7 cm ou menos, realizada por técnica aberta ou laparoscópica minimamente invasiva, atinge taxas de controle local do tumor e sobrevida semelhantes às da nefrectomia radical. A nefrectomia parcial reduz o risco de insuficiência renal ao longo do tempo.[5] A abordagem com uma nefrectomia parcial é ainda apoiada pelo fato de que aproximadamente 35% dos tumores renais corticais são os carcinomas indolentes papilar e cromófobo.

Os carcinomas de células renais são resistentes a radioterapia e quimioterapia citotóxica; portanto, essas modalidades de tratamento não têm nenhum papel no cenário adjuvante após a nefrectomia. Agentes de imunoterapia e fármacos aprovados dirigidos ao VEGF ou ao alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), benéficos na doença metastática, não mostraram afetar favoravelmente a sobrevida após nefrectomia.

Doença metastática

Cerca de 30% dos pacientes com CCR apresentam-se já com doença metastática, e 20% a 30% adicionais dos pacientes com tumores primários ressecados cirurgicamente recidivam com metástases. Complicações da doença metastática incluem dor proveniente de tumor primário não ressecável ou de metástases esqueléticas. A radioterapia é frequentemente utilizada na paliação de metástases ósseas e em pacientes com múltiplas metástases cerebrais. A nefrectomia paliativa é, às vezes, empregada para propiciar alívio sintomático da dor. A ressecção cirúrgica do tumor primário é considerada um esteio do tratamento, mesmo em pacientes com doença metastática, e temdemonstrado estender a sobrevida nesses pacientes. A ressecção cirúrgica dos locais metastáticos da doença (metastasectomia) também pode estender a sobrevida e até mesmo curar um subgrupo de pacientes. Os pacientes que mais se beneficiam da ressecção cirúrgica da doença metastática são aqueles com intervalo livre de doença maior que 1 ano, aqueles com local único de metástase e aqueles com metástase no pulmão. Sobrevida em longo prazo foi observada quando o local único de ressecção foi o pulmão (até 45%) e mesmo o cérebro (até 20%). CCR é resistente à maioria dos agentes de quimioterapia convencionais, com respostas sendo vistas em menos de 10% dos pacientes.

Imunoterapia com interleucina-2 ou interferon-α tem sido o tratamento histórico padrão para pacientes com doença metastática. A interleucina-2 intravenosa em alta dose, um tratamento potencialmente curativo, exige contexto dedicado de internação por causa das toxicidades graves associadas a essa terapia, incluindo hipotensão, edema pulmonar, insuficiência renal e alterações do sistema nervoso central. Entretanto, a maioria das toxicidades é reversível. Respostas completas ou parciais são vistas em aproximadamente 15% a 20% dos pacientes, e cerca de 4% dos pacientes obtêm sobrevida livre de doença em longo prazo.[6] A terapia com IFN-α é menos tóxica do que a IL-2 e tem uma taxa de resposta global de aproximadamente 15%, mas não é observada sobrevida em longo prazo. As toxicidades reversíveis de tratamento com IFN-α incluem sintomas gripais, como febre, calafrios, mialgia, e leves mielossupressão e disfunção hepática.

O carcinoma das células renais tem sido um candidato ideal para o desenvolvimento de fármacos que se dirigem aos efeitos a jusante da mutação do *VHL*.[7] Os ensaios clínicos mostraram o benefício de inibidores da tirosina quinase (TKI), como sunitinibe,[A1] axitinibe,[A2] pazopanibe[A3] e sorafenibe,[A4] que bloqueiam as ações do VEGF e PDGF; todos estão aprovados para o tratamento da doença metastática. Efeitos colaterais comuns incluem fadiga, diarreia, hipertensão e síndrome mão-pé, uma condição na qual aparecem bolhas nas áreas de contato. A combinação de IFN mais bevacizumabe, um anticorpo que bloqueia o receptor do VEGF, é superior ao IFN sozinho e também foi aprovada para o tratamento de primeira linha.[A5] Os efeitos colaterais incluem a hipertensão e um risco aumentado de sangramento. Dois fármacos direcionados à via mTOR também estão aprovados para o tratamento do carcinoma de células renais, tanto como tratamento de primeira linha, como para pacientes cuja doença progrediu apesar do tratamento com TKIs. O tensirolimo, um inibidor intravenoso da mTOR, melhora a sobrevida dos pacientes com doença não tratada de pequeno risco (aqueles com mais de três fatores de risco, ver adiante).[A6] O everolimo, um inibidor oral da mTOR, melhora os resultados em pacientes que foram tratados previamente com sunitinibe, sorafenibe ou bevacizumabe.[A7] Efeitos colaterais comuns incluem fadiga, erupções cutâneas e feridas na boca.

Prognóstico

As taxas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global, para tumores corticais renais não mestastáticos, ressecados, diferem substancialmente de acordo com múltiplos fatores, incluindo a idade, tamanho, grau e estado patológico (Fig. 197-1 , e também E-Figs. 197-1, 197-2 e 197-3). O prognóstico declina consideravelmente para os pacientes com doença mais avançada, com sobrevida em longo prazo sendo vista em apenas 20% dos pacientes em estágio III e em 5% ou menos dos pacientes em estágio IV. Entre os subtipos histológicos mais comuns de CCR, o prognóstico do carcinoma de células claras é menos favorável que o do CCR papilífero; o CCR cromófobo é o mais favorável. Nos pacientes com doença metastática, cinco aspectos clínicos associados a sobrevida mais curta são baixa condição de desempenho, alto nível de lactato desidrogenase (LDH), baixo nível de hemoglobina, alto nível de cálcio e ausência de nefrectomia prévia. Três grupos foram definidos usando os dados de sobrevida de pacientes tratados com imunoterapia: favorável (sem fatores de risco), com sobrevida mediana de 20 meses; intermediário (um ou dois fatores de risco), com sobrevida mediana de 10 meses; e desfavorável (três ou mais fatores de risco), com sobrevida mediana de 4 meses. A imunoterapia com IL-2 e a ressecção cirúrgica de metástases solitárias podem resultar em sobrevida em longo prazo de uma pequena porcentagem de pacientes com câncer de células renais. Medicamentos visando o VEGF e a via mTOR são agora o padrão de tratamento para pacientes com doença metastática.

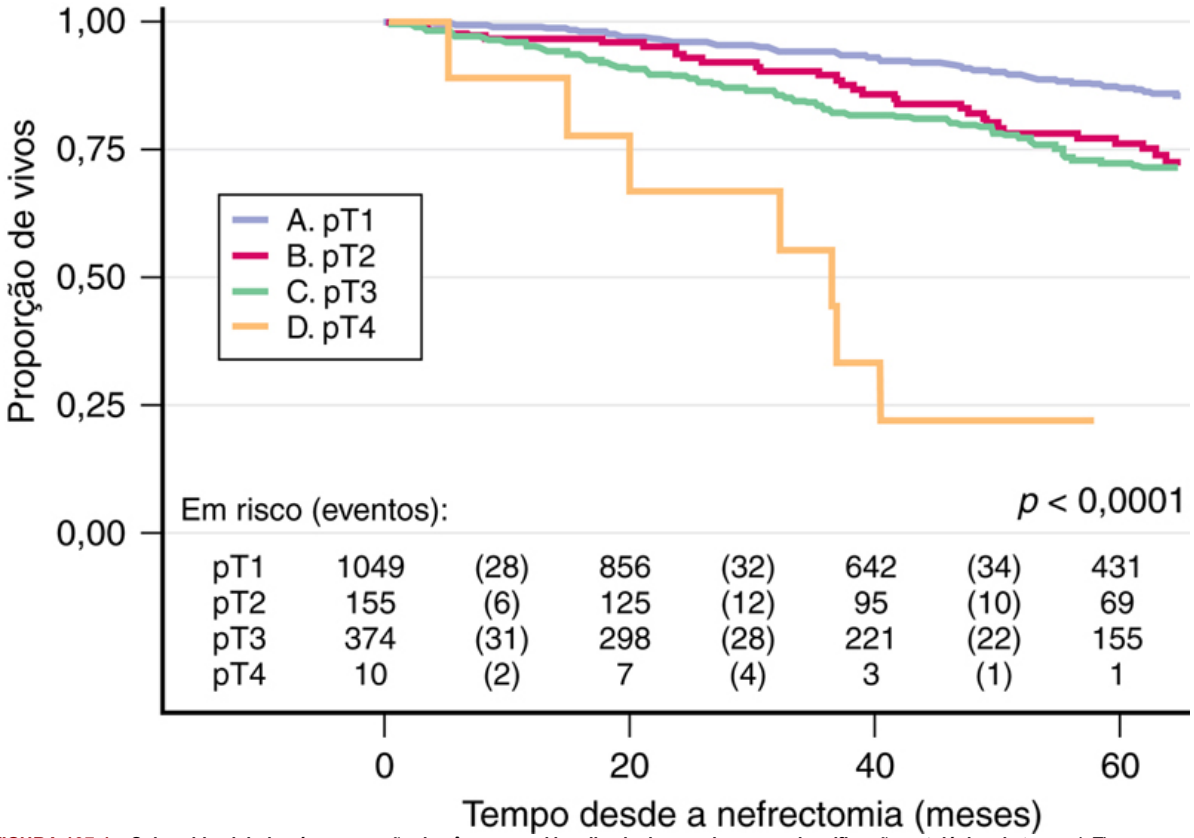

FIGURA 197-1 **Sobrevida global após ressecção de câncer renal localizado de acordo com a classificação patológica do tumor (pT).** A curva A indica tumores pT1; a curva B, tumores pT2; a curva C, tumores pT3; a curva D, tumores pT4. (As categorias "pT" correspondem às categorias "T" nas categorias TNM apresentadas na Tabela 197-4). (De Russo P, Jang TL, Pettus JA, et al. Survival rates after resection for localized kidneys cancer: 1989-2004.*Cancer*. 2008;113:84-96.)

Câncer da bexiga

Definição

Um espectro de tumores surge do revestimento urotelial da bexiga, pelve renal, ureteres e uretra, do qual o carcinoma de células transicionais é o mais comum. A maioria dos tumores se origina na bexiga, com uma minoria originando-se nos tratos superiores (pelves renais e ureteres) e ainda menos frequentemente na uretra proximal. Embora os cânceres de células transicionais tenham uma história natural variável, eles têm uma tendência a multifocalidade, altas taxas de recorrência e progressão para estágios patológicos mais altos. Esses tumores são geralmente agrupados em três categorias amplas de doença — sem invasão muscular, musculoinvasiva e metastática, cada uma das quais difere em comportamento clínico, prognóstico e tratamento primário. Nos tumores superficiais, o objetivo é prevenir recorrências e progressão para um estágio mais avançado. Na doença musculoinvasiva, o desafio médico é integrar modalidades de cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia para otimizar a cura e minimizar a morbidade. Para a doença metastática, a quimioterapia é usada para paliação dos sintomas da maioria dos pacientes, porém há um subgrupo de pacientes nos quais a quimioterapia combinada pode resultar em sobrevida em longo prazo. A cura em longo prazo está diretamente relacionada com o estágio e o grau, variando de 99% para os tumores de baixo grau Ta até 15% para a doença metastática.

Epidemiologia

Estimou-se que 74.000 novos casos de câncer de bexiga foram diagnosticados nos Estados Unidos em 2014, dos quais cerca de 15.000 pacientes sucumbiram à doença. A proporção de homens para mulheres é de 3:1, similar em todos os grupos raciais; é o quarto câncer mais comum nos homens. A sobrevida em 5 anos para todas as fases é de 78%, resultando em uma prevalência elevada (>500.000 pessoas nos Estados Unidos que vivem com câncer de bexiga); é duas vezes mais prevalente em brancos e em afro-americanos e é menos frequente em asiáticos. A grande maioria dos pacientes (90%) tem mais de 50 anos de idade no momento do diagnóstico, com uma média de idade de 73 anos no momento do diagnóstico. Há um risco de morte de 2,4% em homens e mulheres que desenvolvem câncer de bexiga.

Acredita-se que os carcinógenos (ou seus metabólitos) implicados na carcinogênese do câncer da bexiga são excretados pela urina, onde eles podem atuar diretamente sobre o revestimento urotelial. O período de latência desde a exposição inicial até o desenvolvimento do câncer é de quase 20 anos, tornando difícil estabelecer uma relação de causa e efeito definitiva entre um possível carcinógeno e o desenvolvimento da doença. O tabagismo, que é o principal fator de risco de câncer de bexiga, é considerado como contribuinte para metade dos cânceres em homens e um quarto em mulheres. Uma duração mais longa de exposição é associada a risco mais alto do que a exposição mais intensa (em cigarros por dia) durante um período mais curto. Globalmente, os fumantes têm risco relativo duas a quatro vezes maior de desenvolver câncer de bexiga que os não fumantes. O tabagismo está associado à atipia celular do urotélio; indivíduos que nunca fumaram apresentam atipia em apenas 4% dos casos, diferentemente da incidência de 50% de atipia em fumantes.

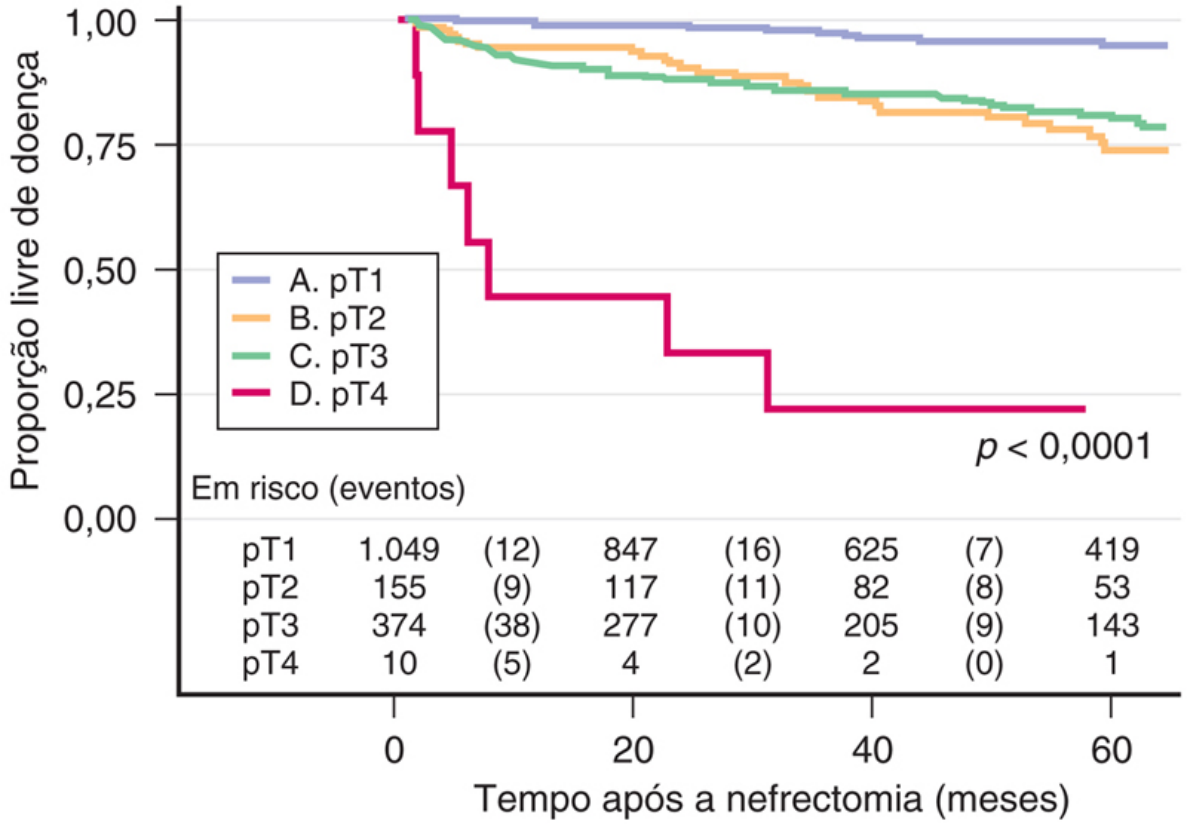

E-FIGURA 197-1 **Sobrevida livre de progressão de acordo com a classificação patológica do tumor (pT). A curva A indica tumores pT1; a curva B, tumores pT2; a curva C, tumores pT3; a curva D, tumores pT4. (As categorias "pT" correspondem às categorias "T" nas categorias de estadiamento TNM demonstradas na Tabela 197-4.)**
(De Russo P, Jang TL, Pettus JA, et al. Survival rates after resection for localized kidney cancer: 1989-2004. *Cancer* 2008;113:84-96.)

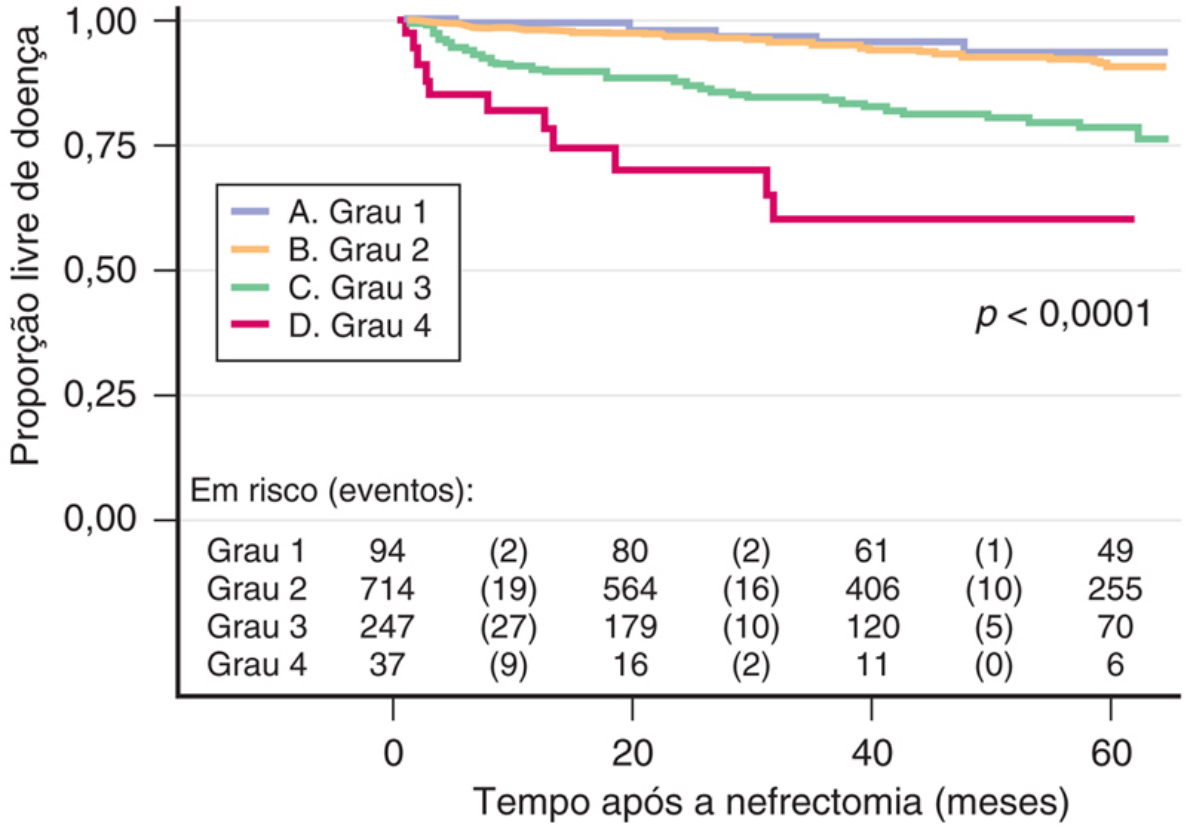

E-FIGURA 197-2 **Sobrevida livre de progressão de acordo com o grau do tumor. A curva A indica grau 1; a curva B, grau 2; a curva C, grau 3; a curva D, grau 4.**
(De Russo P, Jang TL, Pettus JA, et al. Survival rates after resection for localized kidney cancer: 1989-2004. *Cancer* 2008;113:84-96.)

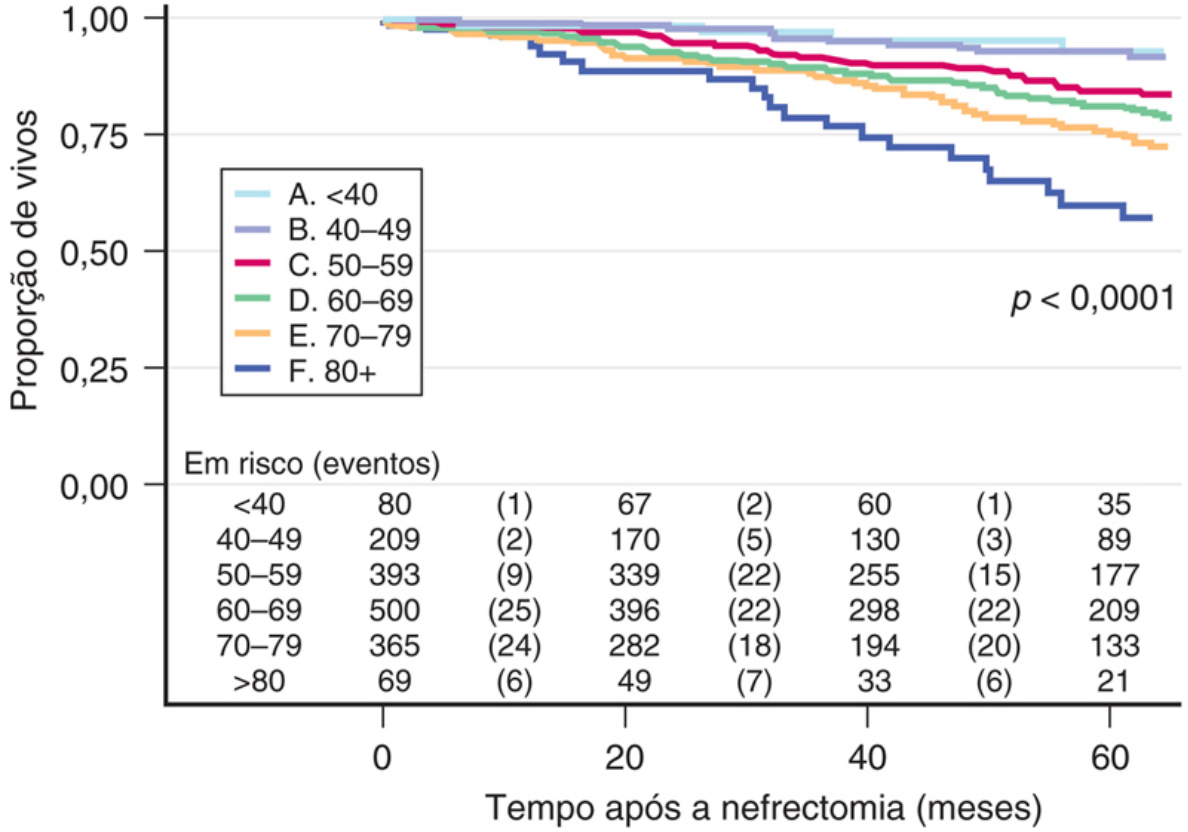

E-FIGURA 197-3 **Sobrevida geral de acordo com a idade do paciente. A curva A indica <40 anos; curva B, idades entre 40 e 49 anos; a curva C, idades entre 50 e 59 anos; a curva D, idades entre 60 e 69 anos; a curva E, idades entre 70 e 79 anos; e a curva F, idades superiores a 80 anos.**
(De Russo P, Jang TL, Pettus JA, et al. Survival rates after resection for localized kidney cancer: 1989-2004. *Cancer* 2008;113:84-96.)

Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, como 2-naftilamina, 4-aminobifenil e benzidina, e benzeno ou exaustão de gases de combustão são associados a risco aumentado de câncer de bexiga. As ocupações descritas como associadas a maior risco incluem o trabalho com alumínio, limpeza a seco, fabricação de conservantes e bifenis policlorados, além de aplicação de pesticidas. Arilaminas, também implicadas em carcinogênese, são metabolicamente ativadas a compostos eletrofílicos por N-hidroxilação no fígado pelo citocromo P-450 IA2 e destoxificados por N-acetilação; estudos sugerem que os indivíduos com fenótipo oxidante rápido e acetilador lento estão em mais alto risco. Pacientes com ocupações associadas à exposição mais alta a arilaminas, como as dos trabalhadores nas indústrias de corantes, borracha e couro, oferecem mais alto risco ao desenvolvimento de câncer da bexiga. Infecção por *Schistosoma haematobium* aumenta a formação de compostos carcinogênicos N-nitrosos e resulta em risco aumentado de carcinoma de células escamosas e de células transicionais da bexiga. Uma associação foi observada entre carcinoma de células escamosas (mas não tumores de células transicionais) e a presença de infecções crônicas do trato urinário em pacientes paraplégicos e naqueles com cálculos vesicais crônicos e cateter de Foley de demora. O agente quimioterápico ciclofosfamida, quando é usado de forma crônica, pode aumentar em nove vezes o risco de câncer da bexiga, e compostos contendo fenacetina foram implicados no desenvolvimento de tumores da pelve renal e ureter.

Biopatologia

Tumores uroteliais ocorrem em qualquer lugar ao longo do trato urinário, incluindo pelve renal, ureteres, bexiga e uretra. Mais de 90% dos tumores se originam na bexiga, 8%, na pelve renal, e os 2% restantes, no ureter e na uretra. Carcinomas de células transicionais constituem 90% a 95% dos tumores uroteliais; tumores de células escamosas (ceratinizadas) (3%), adenocarcinomas (2%) e tumores de pequenas células (1%) representam o restante. Tumores de histologia mista, consistindo predominantemente em carcinoma de células transicionais com áreas de elementos escamosos, adenocarcinomatosos ou neuroendócrinos, são observados frequentemente. Tumores de células escamosas são mais comuns na uretra distal, e adenocarcinomas ocorrem no vestígio embrionário do úraco na cúpula da bexiga e em tecidos periuretrais. Em regiões endêmicas de infecções por *S. haematobium* (como o Egito), 40% dos tumores são carcinomas de células escamosas. Tumores raros da bexiga incluem linfoma, sarcoma e melanoma.

A maioria (70% a 80%) dos cânceres de bexiga recém-detectados é classificada como tumores sem invasão muscular e inclui tumores papilíferos exofíticos limitados à mucosa (Ta), tumores invadindo a lâmina própria (T1) e carcinoma *in situ* (CIS, também chamado Tis). Tumores sem invasão muscular da bexiga são normalmente graduados de acordo com o sistema de graduação da Organização Mundial da Saúde/International Society of Urologic Pathology (OMS/ISUP) como de alto e baixo grau. Se o sistema de graduação for especificado, um sistema numérico pode ser usado: bem diferenciado (G1), moderadamente diferenciado (G2), pouco diferenciado (G3) e indiferenciado (G4). A graduação é mais importante em tumores não invasivos Ta, porque quase todos os tumores vesicais invasivos (T1 ou acima) são de alto grau. CIS (ou Tis) primário sem um tumor Ta ou T1 concomitante constitui de 1% a 2% dos novos casos de câncer de bexiga. Mais frequentemente, o Tis é encontrado na presença de tumores papilíferos múltiplos, seja imediatamente adjacente a outra lesão ou comprometendo mucosa distante na bexiga. O Tis é, por definição, uma doença de alto grau; ele é visto como um precursor de tumores mais invasivos, porque doença mais invasiva se desenvolve em 60% dos tumores não tratados dentro de 5 anos. Tumor T1 é uma malignidade agressiva e invasiva. Praticamente todos os tumores T1 são de alto grau, e 50% têm Tis associado. Cinquenta por cento dos pacientes têm recorrência da doença por volta de 1 ano, e 90%, dentro de 5 anos. Uma minoria dos tumores primários demonstra no diagnóstico invadir a muscular própria (T2), estender-se à gordura perivesical (T3) ou estender-se aos órgãos imediatamente adjacentes (T4); todos os tumores primários estágio T2 ou maior são de alto grau.

A história natural de um tumor urotelial é recidivar na mesma localização ou em local separado no trato urotelial, no mesmo estágio ou em estágio mais avançado. Diversos estudos suportam o conceito controverso de que essas recorrências são de origem clonal. O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, do inglês, *epidermal growth factor receptor*) é altamente expresso (~80%) em cânceres da bexiga; o receptor do fator de crescimento HER2/Neu é expresso com menor frequência (~50% a 70%). Estudos sugerem que a maior expressão desses receptores está associada com um fenótipo mais avançado e/ou mais agressivo da doença. O câncer de bexiga tem uma alta taxa de mutação somática (7,7 por megabase) quando comparada com a de outros tipos de câncer, superada apenas pelo câncer de pulmão e melanoma.[8] Genes de modificações epigenéticas *MLL2*, *ARID1A*, *KDM6A* e *EP300* estão significativamente mutados no câncer de bexiga; cerca de 75% têm pelo menos uma mutação de inativação. Os genes que regulam o ciclo celular também se encontram com frequência mutados, incluindo o *TP53* em 49% e o *RB1* em 13% dos tumores. Amplificações de *ERBB2*, *MDM2* e *EGFR* ocorrem numa minoria de tumores e representam potenciais alvos terapêuticos.

Manifestações clínicas

Hematúria é o sintoma de apresentação em 80% a 90% dos casos de câncer de bexiga, podendo, no entanto, estar presente em casos de simples infecção do trato urinário. Indivíduos com mais de 40 anos que desenvolvem hematúria devem fazer avaliação quanto à presença de câncer urotelial que inclua citologia urinária, cistoscopia e realização de imagens do trato urinário por ultrassom ou TC. O rastreamento de indivíduos assintomáticos quanto à hematúria aumenta a probabilidade de diagnosticar câncer de bexiga em estágio mais inicial, mas não melhora a sobrevida; assim, não é recomendado rotineiramente. Frequência urinária e noctúria podem

estar presentes como consequência de sintomas irritativos ou capacidade reduzida da bexiga. Dor, quando presente, reflete normalmente a localização do tumor vesical. Dor abdominal inferior pode ocorrer como resultado de massa vesical, e desconforto retal e dor perineal podem resultar dos tumores que invadem a próstata ou a pelve. Tumores da pelve renal, ureter ou bexiga nos quais o orifício ureteral está obstruído podem causar hidronefrose, função renal reduzida e dor no flanco. Os pacientes com doença mais avançada podem apresentar anorexia, fadiga, perda de peso ou dor de lesão óssea metastática. O exame físico frequentemente não é digno de nota em pacientes apresentando tumores de bexiga, porque a maioria dos pacientes tem tumores confinados ao órgão.

Diagnóstico

O esteio do diagnóstico e estadiamento do câncer de bexiga é a avaliação cistoscópica. O procedimento inclui o exame sob anestesia para determinar se uma massa palpável (móvel ou não) está presente. Uma massa tumoral não móvel é indicativa de doença invadindo a parede lateral pélvica, que é improvável de ser ressecável. Urina é obtida para avaliar a presença de células malignas. Um cistoscópio é inserido para inspecionar visualmente a bexiga e detalhar tamanho, número, localização e padrão de crescimento (papilífero ou sólido) de todas as lesões. Todas as doenças visíveis são submetidas à ressecção transuretral do tumor da bexiga para determinar o subtipo histológico e a profundidade da invasão. A avaliação adequada, particularmente em tumores grandes que podem ser invasivos, requer que o músculo seja identificado no espécime patológico. Repetir a biópsia da área ressecada é ocasionalmente necessário para garantir que nenhuma invasão muscular esteja presente pelo fato de esta exigir consideração de remoção cirúrgica da bexiga em vez de apenas ressecção endoscópica do tumor. Biópsias de quaisquer áreas de eritema são feitas para avaliar a presença de CIS. A uretra é inspecionada durante a remoção do cistoscópio, e são efetuadas biópsias se for clinicamente indicado. Pacientes com achados citológicos positivos, mas nenhum tumor visível dentro da bexiga, são submetidos a cateterização retrógrada seletiva dos ureteres até a pelve renal, para determinar se está presente doença do trato superior.

A decisão de realizar métodos de imagem do abdome e da pelve é baseada nos resultados da cistoscopia e na patologia do tumor. Tanto a TC quanto o urograma por ressonância magnética podem avaliar o trato urinário superior, e uma TC ou RM pode distinguir se um tumor se estende a gordura perivesical (T3), próstata ou vagina (T4) e se os nódulos linfáticos regionais estão envolvidos (N +). No caso de tumores invasivos maiores, a presença ou ausência de metástases distais pode ser documentada com exame físico, TC do abdome e pelve, uma radiografia de tórax e uma cintilografia do esqueleto.

Todos os pacientes com carcinoma da bexiga ou de locais relacionados são estadiados por meio do sistema TNM proposto pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Tabela 197-5). O sistema TNM categoriza a profundidade da invasão do tumor primário, metástases nodais na pelve (ou retroperitônio para doença do trato superior) com base no número e tamanho de linfonodos regionais comprometidos, outros locais de linfonodos não regionais e quaisquer locais viscerais de doença.

Tabela 197-5

Definições tnm para cânceres da bexiga, ureter e pelve renal

TUMORES PRIMÁRIOS DA BEXIGA (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Ta	Carcinoma papilífero não invasivo
Tis	Carcinoma *in situ* (i.e., tumor plano)
T1	Tumor invade o tecido conjuntivo subepitelial
T2	Tumor invade a muscular própria
pT2a	Tumor invade a muscular própria sem invasão muscular (metade interna)
pT2b	Tumor invade a muscular própria profunda (metade externa)
T3	Tumor invade o tecido perivesical
pT3a	Microscopicamente
pT3b	Macroscopicamente (massa extravesical)
T4	Tumor invade qualquer um dos seguintes: estroma prostático, vesículas seminais, útero, vagina, parede pélvica, parede abdominal
T4a	Tumor invade estroma prostático, útero, vagina
T4b	Tumor invade parede pélvica, parede abdominal
LINFONODOS REGIONAIS PARA TUMORES UROTELIAIS DA BEXIGA (N)	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodo
N1	Metástase em linfonodo regional único na pelve verdadeira (linfonodo hipogástrico, obturador, ilíaco externo ou pré-sacral)
N2	Metástases em linfonodos regionais múltiplos na pelve verdadeira (linfonodo hipogástrico, obturador, ilíaco externo ou pré-sacral)
N3	Metástase em linfonodo para os linfonodos ilíacos comuns
TUMORES PRIMÁRIOS DO URETER E PELVE RENAL (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Ta	Carcinoma papilífero não invasivo
Tis	Carcinoma *in situ*
T1	Tumor invade o tecido conjuntivo subepitelial
T2	Tumor invade a muscular
T3	(Para a pelve renal somente) Tumor invade além da muscular para dentro da gordura peripélvica ou do parênquima renal
T3	(Para o ureter somente) Tumor invade além da muscular para dentro da gordura periureteral
T4	Tumor invade órgãos adjacentes ou através do rim para dentro da gordura perinéfrica
LINFONODOS REGIONAIS PARA TUMORES UROTELIAIS (N) DO URETER E PELVE RENAL	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Metástase em um único linfonodo, ≤2 cm em sua maior dimensão
N2	Metástase em um único linfonodo, >2 cm, mas ≤5 cm na maior dimensão; ou múltiplos linfonodos, ≤5 cm na maior dimensão
N3	Metástase em um linfonodo, >5 cm em sua maior dimensão
METÁSTASE DISTANTE PARA TODOS OS TUMORES UROTELIAIS (M)	
MX	A metástase distante não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase distante
M1	Metástase distante
AGRUPAMENTOS DE ESTÁGIOS DO AJCC PARA CÂNCER DA BEXIGA	
0a	Ta, N0, M0
0is	Tis, N0, M0
I	T1, N0, M0
II	T2a, N0, M0
	T2b, N0, M0
III	T3a, N0, M0
	T3b, N0, M0
	T4a, N0, M0
IV	T4b, N0, M0
	Qualquer T, N1-3, M0
	Qualquer T, Qualquer N, M1

AGRUPAMENTOS DE ESTÁGIOS DO AJCC PARA CÂNCER DA PELVE RENAL E URETER

0a	Ta, N0, M0
0is	Tis, N0, M0
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T3, N0, M0
IV	T4, N0, M0
	Qualquer T, N1, M0
	Qualquer T, N2, M0
	Qualquer T, N3, M0
	Qualquer T, Qualquer N, M1

De *AJCC Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2010.

Tratamento

Doença sem invasão muscular

O tratamento padrão dos tumores sem invasão muscular é a ressecção endoscópica completa. A maioria dos pacientes desenvolve tumores novos, 30% dos quais progridem para um estágio maior, obrigando, assim, à vigilância estrita a intervalos de 3 meses com cistoscopia e citologia urinária e ressecção transuretral repetida quando indicado. Tratamento adicional na forma de terapia adjuvante intravesical depende do número de lesões, tamanho, profundidade da invasão e número de tumores prévios naquele indivíduo. Terapia intravesical profilática ou adjuvante é normalmente instituída no contexto quando um paciente mostrou tendência repetida ao desenvolvimento de novas lesões na bexiga ou está em alto risco de recorrência ou progressão *de novo*. Terapia intravesical não se justifica para o primeiro tumor Ta de baixo grau. Instâncias de alta recorrência e progressão justificando a terapia intravesical incluem lesões multifocais ou grandes, lesões papilíferas de alto grau, tumores T1, CIS ou uma combinação. Ela nunca é aconselhada para tumores musculoinvasivos, porque os agentes instilados não penetram além de algumas camadas de células. Após disponibilizar tempo suficiente para cicatrização após a ressecção endoscópica, a terapia intravesical é mais frequentemente iniciada com o agente imunológico bacilo de Calmette-Guérin (BCG) semanalmente durante 6 semanas, seguido por um prolongado esquema de manutenção.[9] Ocasionalmente, outros agentes quimioterápicos e citocinas são usados quando o BCG é contraindicado. O resultado do tratamento é verificado nas avaliações do terceiro e sexto meses após o tratamento para determinar se a bexiga está livre do tumor. Se a doença persistir, um curso repetido do tratamento com BCG ou mesmo uma cistectomia imediata pode ser recomendado. Toxicidade da bexiga pode resultar de irritação urotelial, incluindo irritabilidade ou espasmos da bexiga, hematúria e dor ao urinar. Uma rara complicação do BCG é o desenvolvimento de infecção por tuberculose sistêmica, exigindo tratamento com agentes antituberculose (Cap. 324). O BCG é altamente eficaz para erradicar CIS, com 70% dos pacientes estando livres da doença após 1 ano e 40% após 10 anos. Tumores selecionados no ureter ou pelve renal podem ser tratados por ressecção ureteroscópica, em alguns casos pela instilação de BCG através da pelve renal, ou nefroureterectomia. Tumores da uretra prostática são frequentemente tratados por cistoprostatectomia, particularmente se a ressecção completa não puder ser realizada.

Tumores musculoinvasivos

Para pacientes com tumores que infiltram a muscular própria, o padrão de tratamento nos Estados Unidos é a cistectomia radical com linfadenectomia pélvica, em virtude da alta incidência de câncer estendendo-se para dentro da gordura perivesicular ou para os linfonodos regionais. Prostatectomia é também realizada em homens; em mulheres, uretra, útero, tubas uterinas, ovários e parede vaginal anterior são removidos. O fluxo urinário pode ser desviado através de um conduto de desvio ou um reservatório continente. Com um conduto de desvio, a urina é drenada diretamente dos ureteres para uma alça de intestino delgado que é anastomosada à superfície da pele sem nenhum reservatório interno. A urina é coletada em um aparelho externo. Alternativamente, um reservatório continente de baixa pressão pode ser criado a partir de um segmento destubularizado de intestino afixado à parede abdominal com um estoma continente que pode ser autocateterizado a intervalos regulares. Reservatórios de baixa pressão também podem ser anastomosados à uretra, criando, desse modo, uma neobexiga ortotópica interna e permitindo ao paciente urinar através da uretra. A linfadenectomia pélvica padrão inclui os linfonodos ilíacos comuns distais, ilíacos externos, obturadores e hipogástricos; melhor sobrevida e menor recorrência local estão associadas a maior número de linfonodos removidos. As complicações da cistectomia incluem infecções urinárias recorrentes, acidose hiperclorêmica, cálculos de oxalato, incontinência e impotência. A quimioterapia perioperatória, em conjunto com a cirurgia, é um padrão de cuidados para pacientes com câncer de bexiga musculoinvasivo.[10] Quimioterapia neoadjuvante antes da cistectomia para câncer de bexiga musculoinvasivo aumenta a sobrevida.[A8] Esse benefício em relação à sobrevida é alcançado apenas com combinações baseadas na cisplatina, que requerem que o paciente tenha função renal normal e bom estado de desempenho. Alguns médicos preferem a cistectomia imediata seguida de quimioterapia adjuvante para tumores com um alto risco de recidiva. No entanto, não há evidências de estudos prospectivos e randomizados que apoie essa abordagem, em contraste com um comprovado benefício da sobrevida da quimioterapia neoadjuvante. A cistectomia radical é eficaz em proporcionar controle da doença em longo prazo em 75% a 80% dos pacientes com doença confinada ao órgão; aproximadamente 50% dos pacientes com tumores que se estendem para os tecidos perivesicais; e até um terço dos pacientes com envolvimento dos linfonodos regionais. A doença metastática nos linfonodos pélvicos, apesar de uma TC pré-operatória normal, é muito frequente. A dissecção bilateral dos linfonodos pélvicos, além da cistectomia, melhora a sobrevida.[11] Alguns pacientes preferem uma abordagem não cirúrgica, poupadora de bexiga, usando o tratamento de radiação em vez de uma cistectomia. A radiação com quimioterapia sensibilizante é preferível à radiação isoladamente, pois apresenta um melhor controle do tumor.[A9] Os melhores candidatos para essa abordagem são os pacientes com uma lesão solitária em estágio inicial e sem evidências de hidronefrose. Esse tratamento trimodal para a preservação da bexiga requer primeiramente uma ressecção transuretral quase completa do tumor bem-sucedida, seguida de quimioterapia concomitante e radiação. Os tratamentos com feixe externo são normalmente apresentados em cinco frações diárias por semana, variando de 2,0 a 2,5 Gy, para uma dose total de tratamento de cerca de 65 Gy. As toxicidades incluem inflamação da pele, impotência, fadiga e sintomas irritativos da bexiga e intestinos; a proctite persistente é rara. Nessa abordagem, a cistectomia é reservada para pacientes cuja doença não alcançou uma resposta completa. A sobrevida livre de doença em 5 anos com essa abordagem é de 50%, com a maioria dos pacientes mantendo a bexiga com funcionamento normal.

Doença metastática

Pacientes com doença metastática são tratados predominantemente com quimioterapia. Quimioterapia baseada na cisplatina é o padrão de tratamento, e os dois esquemas mais comumente utilizados são gencitabina mais cisplatina (GC) e o esquema de quatro fármacos com metotrexato, vimblastina, doxorrubicina e cisplatina (MVAC); seis ciclos de terapia são administrados durante um período de 6 meses. As toxicidades mais frequentemente observadas incluem anemia, trombocitopenia, febre neutropênica, mucosite e fadiga. O esquema GC é mais bem tolerado e tem toxicidades menos graves que o MVAC. A sobrevida média de pacientes tratados com ambos os esquemas é de aproximadamente 14 meses, e a taxa de sobrevida em 5 anos é de 15% ou menos. Pacientes com bom estado de desempenho e cuja doença metastática esteja limitada aos linfonodos (i.e., sem metástases viscerais) têm maior probabilidade para resposta e uma chance de 20% a 33% de sobrevida em 5 anos livre da doença.[12] A adição de paclitaxel ao dupleto GC não melhorou a sobrevida de todos os pacientes com câncer de bexiga metastático, mas este pode ser integrado com a cirurgia pós-quimioterapia, em pacientes com metástases locorregionais resultando em cura em longo prazo.[13] Com base na alta vascularização do câncer da bexiga e em estudos anteriores que sugerem o benefício do bevacizumabe, que bloqueia os efeitos do VEGF, um estudo intergrupo nacional randomizado está comparando o dupleto GC mais bevacizumabe ou placebo.[14] Múltiplas condições médicas impedem o uso de quimioterapia

baseada em cisplatina.[15] Pacientes com insuficiência renal são tratados com fármacos à base de carboplatina, em vez da cisplatina, porque é menos tóxica para os rins. Carboplatina mais gencitabina é o padrão de tratamento em pacientes não elegíveis para cisplatina.[A10]

Prognóstico

O câncer da bexiga urinária é uma doença comum, porém heterogênea. Lesões sem invasão muscular Ta G1, facilmente tratadas apenas com ressecção endoscópica, quase nunca progridem. Na outra extremidade do espectro da doença sem invasão muscular, o carcinoma de célula transicional agressivo *in situ* requer imunoterapia intravesical com BCG além da ressecção endoscópica. Esse tratamento intravesical pode reduzir substancialmente a recorrência e a progressão, com taxa de sobrevida em 5 anos livre da doença de 60%. A doença musculoinvasiva é curada com mais frequência com abordagem integrada de quimioterapia sistêmica para micrometástases seguida por cistectomia e linfadenectomia pélvica; as taxas de cura para tumores T2 podem ser de até 80% com essa abordagem multimodal. Abordagens que poupam a bexiga associadas a uma melhor qualidade de vida são possíveis por meio da radiação com feixe externo. Câncer da bexiga urinária metastático é um tumor de crescimento rápido e frequentemente letal; apesar da quimioterapia agressiva, só uma pequena proporção (~15%) dos pacientes está livre de doença após 5 anos.

Cânceres da pelve renal e dos ureteres

Aproximadamente 10% dos carcinomas de células transicionais ocorrem nos ureteres e pelve renal. Esses tumores podem surgir *de novo* ou no contexto de tumores prévios. O risco de desenvolvimento de um tumor do trato superior em pacientes com carcinoma *in situ* multifocal da bexiga aproxima-se de 25% após 10 anos. Esses tumores são morfologicamente semelhantes aos tumores na bexiga e se comportam de maneira semelhante. Hematúria é o sintoma de apresentação mais comum, embora os pacientes com tumores grandes e/ou obstrução ureteral possam experimentar dor no flanco. TC ou RM são empregadas para estadiar a extensão da doença primária e detectar metástases regionais. Os tumores de baixo grau podem ser tratados endoscopicamente, mas tumores de alto grau são mais comumente tratados com nefroureterectomia. Diferentemente da cistectomia, uma linfadenectomia regional não é rotineiramente realizada. Nos tumores da pelve renal, o ureter é removido além da nefrectomia por causa do alto risco de tumores multifocais ao longo do trato superior inteiro e da incapacidade de monitorar com precisão o coto ureteral. Quimioterapia sistêmica é indicada em pacientes com tumores primários não ressecáveis, adenopatia regional ou tumores recorrentes. Carcinomas de células transicionais do trato superior são estadiados de acordo com o sistema TNM (Tabela 197-5). O tratamento da doença avançada e não cirúrgica consiste em quimioterapia, e esses tumores uroteliais têm a mesma sensibilidade à quimioterapia que o câncer de bexiga, com taxas de resposta e taxas de sobrevida similares em 5 anos. A quimioterapia baseada na cisplatina é usada em pacientes com função renal normal. A carboplatina é considerada se houver insuficiência renal decorrente de obstrução, nefroureterectomia prévia ou comorbidade clínica.

Referência de Grau A

A1. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:115–124.

A2. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378:1931–1939.

A3. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369:722–731.

A4. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:3312–3318.

A5. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007;370:2103–2111.

A6. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:2271–2281.

A7. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008;372:449–456.

A8. International Collaboration of Trialists International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:2171–2177.

A9. James ND1, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:1477–1488.

A10. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*. 2012;30:191–199.

Referências Gerais

1. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol*. 2013;37:1490–1504.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. A Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64:9–29.
3. Cancer Genome Atlas Research Network Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature*. 2013;499:43–49.
4. Daugherty M, Bratslavsky G. Compared with radical nephrectomy, nephron-sparing surgery offers a long-term survival advantage in patients between the ages of 20 and 44 years with renal cell carcinomas (≤4cm): An analysis of the SEER database. *Urol Oncol*. 2014;32:549–554.
5. Sprenkle PC, Power N, Ghoneim T, et al. Comparison of open and minimally invasive partial nephrectomy for renal tumors 4-7 centimeters. *Eur Urol*. 2012;61:593–599.
6. Shablak A1, Sikand K, Shanks JH, et al. High-dose interleukin-2 can produce a high rate of response and durable remissions in appropriately selected patients with metastatic renal cancer. *J Immunother*. 2011;34:107–112.
7. Albiges L, Choueiri T, Escudier B, et al. A systematic review of sequencing and combinations of systemic therapy in metastatic renal cancer. *Eur Urol*. 2015;67:100–110.
8. The Cancer Genome Atlas Research Network Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature*. 2014;507:315–322.
9. Zhu S, Tang Y, Li K, et al. Optimal schedule of bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis of comparative studies. *BMC Cancer*. 2013;13:332–347.
10. Meeks JJ, Bellmunt J, Bochner BH, et al. A systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2012;62:523–533.
11. Tilki D, Brausi M, Colombo R, et al. Lymphadenectomy for bladder cancer at the time of radical cystectomy. *Eur Urol*. 2013;64:266–276.
12. Apolo AB, Ostrovnaya I, Halabi S, et al. Prognostic model for predicting survival of patients with metastatic urothelial cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:499–503.
13. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol*. 2012;30:1107–1113.
14. Balar AV, Apolo AB, Ostrovnaya I, et al. Phase II study of gemcitabine, carboplatin, and bevacizumab in patients with advanced unresectable or metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:724–730.
15. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol*. 2011;12:211–214.

No Brasil

De acordo com estimativas do INCA, para 2016, no Brasil, haverá 7.200 novos casos de câncer de bexiga entre os homens e 2.470 entre as mulheres, totalizando 9.670 novos casos no país. Esses valores representam um risco estimado de 7,2 casos novos/100.000 habitantes entre os homens e 2,4 casos/100.000 habitantes entre as mulheres. Excluindo-se os tumores de pele não melanoma, entre os homens a neoplasia de bexiga ocupa a quinta posição na região Norte, a sexta na região Sudeste, a sétima na região Centro-Oeste, a nona na região Sul e a décima primeira na região Nordeste. Entre as mulheres é a décima-terceira neoplasia mais frequente no Centro-Oeste e Norte, sendo a décima-quarta nas demais. No Brasil ocorreram em 2013 cerca de 2.500 óbitos por câncer de bexiga em homens e cerca de 1.100 em mulheres.

Em 2010 foi publicado um estudo que contou com a colaboração de 50 centros afiliados à Sociedade Brasileira de Urologia (SBU). Foram avaliados 508 pacientes com carcinoma de células renais. A análise mostrou que 58,9% dos pacientes eram homens, 78,9% eram da raça branca e a idade média ao diagnóstico foi de 59,8 anos. História prévia de tabagismo, hipertensão e IMC > 30 kg/m^2 foram identificados em 14,8%, 46,1% e 17,9% dos pacientes, respectivamente. Ultrassonografia e tomografia computadorizada foram os principais métodos diagnósticos que detectaram a neoplasia. Na maioria dos casos a doença era localizada, com apenas 9,5% demonstrando metástases a distância. O tratamento realizado foi a nefrectomia em 98,4% dos pacientes, e o tipo histológico mais comum foi o carcinoma de células claras. Entre as instituições privadas a doença em estágio IV foi menos frequente, quando comparada com os serviços públicos.

Em trabalho de 2011 realizado na Universidade de São Paulo, 183 pacientes com carcinoma de células renais em estágio inicial foram avaliados entre 2003 e 2007 em relação ao tipo de cirurgia proposta, levando em consideração características institucionais e do sistema de saúde (privado *versus* público). A taxa de nefrectomias radicais foi maior no sistema público, quando comparada com a do setor privado (75% *versus* 57%, respectivamente). Contudo, massas renais pequenas foram significativamente mais prevalentes no setor privado (57,8% versus 28,3%). Este trabalho expõe a marcante diferença entre os tumores apresentados pelos pacientes da medicina privada e pública no Brasil, e as implicações na tomada de decisão em relação ao tratamento proposto.

Bibliografia

INCA - Estimativa 2016.

http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tabelaestados.asp?UF=BR.

Nardi AC, et al. Epidemiologic characteristics of renal cell carcinoma in Brazil. *International Brazilian Journal of Urology*. 2010;36:151–157.

Dall'Oglio MF. Significant heterogeneity in terms of diagnosis and treatment of renal cell carcinoma at a private and public hospital in Brazil. *International Brazilian Journal of Urology*. 2011;37:584–590.

Câncer de mama e distúrbios mamários benignos

Nancy E. Davidson

O câncer de mama invasivo, o câncer não cutâneo mais comum em mulheres nos Estados Unidos, foi diagnosticado em cerca de 232 mil mulheres em 2014 e resultou em aproximadamente 40 mil mortes de acordo com as estimativas. A incidência e a mortalidade por câncer de mama parecem estar caindo nos Estados Unidos e em partes da Europa Ocidental. Esse declínio reflete a detecção precoce por mamografia de rastreamento e uso disseminado de terapia sistêmica adjuvante, bem como redução no uso da terapia de reposição hormonal.

Câncer de mama

Epidemiologia e biopatologia

Muitos fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de mama foram identificados (Tabela 198-1). O principal fator de risco é o sexo. O câncer de mama é essencialmente uma doença de mulheres, apesar de ocorrer em homens com uma incidência de cerca de 1% da observada em mulheres. Um segundo fator de risco importante é a idade. Cerca de 75% dos casos de câncer de mama nos Estados Unidos são diagnosticados em mulheres com mais de 50 anos de idade.

Tabela 198-1

Fatores de risco para câncer de mama

FATOR DE RISCO	RISCO RELATIVO
Qualquer doença benigna da mama	1,5
Reposição hormonal pós-menopáusica (estrogênio com progestina)	1,5
Menarca com <12 anos	1,1-1,9
Ingestão moderada de álcool (duas a três doses/dia)	1,1-1,9
Menopausa com >55 anos	1,1-1,9
Densidade óssea aumentada	1,1-1,9
Estilo de vida sedentário e falta de exercício	1,1-1,9
Doença mamária proliferativa sem atipia	2
Idade ao primeiro parto >30 ou nulípara	2-4
Parenta em primeiro grau com câncer de mama	2-4
Obesidade pós-menopáusica	2-4
Classe socioeconômica superior	2-4
Histórico pessoal de câncer endometrial ou ovariano	2-4
Irradiação importante no tórax	2-4
Densidade mamária aumentada na mamografia	2-4
Idade mais avançada	>4
Histórico pessoal de câncer de mama (*in situ* ou invasivo)	>4
Doença mamária proliferativa com atipia	>4
Duas parentas em primeiro grau com câncer de mama	5
Hiperplasia atípica e parenta de primeiro grau com câncer de mama	10

O histórico familiar é um terceiro fator de risco importante. Cerca de 20% de câncer de mama ocorrem em mulheres com um histórico familiar de câncer de mama; risco aumentado é associado a diagnóstico de câncer de mama em parentes de primeiro grau com menos de 50 anos. Cinco por cento a 8% dos casos de câncer de mama ocorrem em famílias de alto risco. Diversas síndromes de câncer de mama familiar com anormalidades moleculares associadas foram identificadas. A principal entre elas é a síndrome do câncer de ovário e mama, que é ligada às mutações germinativas nos genes da suscetibilidade do câncer de mama, *BRCA1* e *BRCA2*. Essas mutações são herdadas de forma autossômica dominante e podem, portanto, ser transmitidas pela linha materna ou paterna. Extensos estudos sugerem que uma mutação na linhagem germinativa em um ou outro desses genes está associada a um risco de 50% a 85%, durante toda a vida, de desenvolver câncer de mama. O teste para as mutações *BRCA1* e *BRCA2* atualmente é visto como uma opção padrão para mulheres com características clínicas sugestivas de síndrome de câncer de mama hereditário; estas incluem vários membros da família com início precoce de câncer de mama ou de ovário, câncer de mama bilateral ou ascendência de judeus asquenazes. A orientação cuidadosa sobre as implicações de um teste positivo ou negativo e sobre as limitações dos testes é um pré-requisito para o teste.

Outras síndromes de câncer hereditário (Cap. 181) incluem mutações germinativas de perda de função em *PALB2*,[1] síndrome de Li-Fraumeni (que é associada às mutações na linhagem germinativa no gene supressor tumoral *p53*), e a síndrome de Cowden (que é associada às mutações hereditárias do gene *PTEN*). Finalmente, além dessas síndromes de suscetibilidade genética de alta penetrância, resultados recentes de estudos de associação com genoma identificaram uma série de associações genéticas de baixa penetrância, incluindo polimorfismos de nucleotídeo único em uma variedade de genes. Se ou como incorporar esses traços de baixa penetrância na prática clínica ainda não foi estabelecido. O sequenciamento de todo o genoma dos cânceres de mama está expondo o âmbito da diversidade do tumor e ajudando a identificar caminhos para diagnósticos precisos e terapias-alvo.[2]

Os fatores de risco incluem menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade e primeira gestação tardia. Em conjunto, esses fatores resultam na exposição prolongada a estrogênios da mama. A associação emergente entre a obesidade pós-menopausa e o câncer de mama, provavelmente, também reflete a exposição ao estrogênio. Certos tipos de patologia atípica, incluindo hiperplasia e carcinoma lobular *in situ*, também estão associados a maior risco. A possibilidade que o aumento da densidade da mama, conforme avaliado por mamografia, seja um fator de risco, também é discutida. Por fim, há muito interesse na possibilidade de que os fatores ambientais exógenos predisponham ao câncer de mama. Entre os fatores que parecem aumentar o risco de câncer de mama estão a radiação ionizante durante a adolescência, o uso prolongado de terapia de reposição hormonal, o uso contínuo de contraceptivos orais e o consumo de álcool. Grandes estudos falharam em mostrar qualquer associação convincente entre a exposição a pesticidas estrogênicos ou uma dieta rica em gordura e o câncer de mama.

Manifestações clínicas

O câncer de mama geralmente se apresenta como uma anormalidade mamográfica ou uma alteração física na mama, incluindo massa ou espessamento assimétrico, secreção mamilar ou alterações da pele ou do mamilo. Duas apresentações clínicas incomuns incluem a doença de Paget do mamilo e o câncer de mama inflamatório. A primeira é uma forma de adenocarcinoma que envolve a pele e os ductos e é manifestada como escoriação do mamilo. A última é reconhecida como uma constelação de rubor, calor e edema que geralmente reflete a infiltração da célula tumoral nos linfáticos dérmicos da mama; não deve ser confundida com uma mastite simples.

A secreção do mamilo pode ser associada a uma malignidade. Embora a secreção leitosa raramente seja associada a diagnóstico maligno, pacientes com secreção clara ou sanguinolenta do mamilo devem realizar exame da mama e mamografia e, muitas vezes, ser submetidos a biópsia excisional de qualquer área suspeita. A ductografia, às vezes, pode ser utilizada para identificar a lesão inicial. Uma secreção sanguinolenta é frequentemente causada por um papiloma intraductal.

Nas mulheres na pré-menopausa, a mastalgia é um sintoma pré-menstrual comum, porém também pode ser associada a uma malignidade subjacente. Todas as pacientes com dor mamária não cíclica devem se submeter a exame de mama e a mamografia bilateral. Se eles são normais, a ultrassonografia ou a ressonância magnética (RM) podem ser usadas para excluir a pequena possibilidade de malignidade.

Diagnóstico

A avaliação diagnóstica é geralmente desencadeada por achados suspeitos na mamografia de triagem ou detecção de uma anormalidade palpável na mama pela paciente ou profissional de saúde. Para as lesões clinicamente ocultas e clinicamente aparentes, a avaliação patológica é obrigatória para estabelecer o diagnóstico. Atualmente, a aspiração por agulha fina e a biópsia por punções substituíram a biópsia incisional ou excisional como medidas de diagnóstico padrão. Esses procedimentos podem ser realizados no consultório em pacientes com lesões palpáveis suspeitas. Para mulheres com lesões não palpáveis, a biópsia orientada por mamografia, ultrassonografia ou ressonância magnética é atualmente padrão. As biópsias por punções orientadas por ultrassonografia são quase tão precisas quanto, e associadas às menores taxas de complicação do que a biópsia cirúrgica aberta. Essas tecnologias permitem um diagnóstico preciso que pode ser seguido por um planejamento de tratamento definitivo. É evidente que, no entanto, a avaliação adicional deve ser realizada para lesões suspeitas que fazem um diagnóstico equivocado após a aspiração com agulha ou biópsia por punções. Finalmente, o imageamento mamário bilateral sempre é recomendado para identificar quaisquer lesões não suspeitas na mama contralateral que também necessitam de avaliação.

Estadiamento e Marcadores Preditivos e Prognósticos

Embora o estadiamento originalmente reflita a avaliação clínica do tamanho do tumor, o estado nodal e a evidência de doença metastática, o estadiamento patológico é a estimativa mais precisa de comprometimento tumoral e prognóstico. O sistema de estadiamento do câncer de mama foi revisto em 2010 (Tabelas 198-2 e 198-3).

Tabela 198-2

Sistema de estadiamento para câncer de mama tumor, nódulo, metástase, da american joint committee on cancer no câncer de mama

ESTADIAMENTO TNM	
TUMOR PRIMÁRIO (T)	
Definições para classificar o tumor primário (T) são as mesmas para a classificação clínica e patológica. Se a medição é feita pelo exame físico, o examinador utiliza os caracteres maiores (T1, T2 ou T3). Se são utilizadas outras medições, como medições de mamografia ou patológicas, podem ser utilizados os subconjuntos de T1. Os tumores devem ser medidos com a maior aproximação em incrementos de 0,1 cm.	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma *in situ*
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal *in situ*
Tis (CLIS)	Carcinoma lobular *in situ*
Tis (Paget)	Doença de Paget do mamilo, sem tumor
NOTA: A doença de Paget associada a um tumor é classificada de acordo com o tamanho do tumor.	
T1	Tumor ≤2 cm na maior dimensão
T1mic	Microinvasão ≤0,1 cm na maior dimensão
T1a	Tumor >0,1 cm, mas ≤0,5 cm na maior dimensão
T1b	Tumor >0,5 cm, mas ≤1 cm na maior dimensão
T1c	Tumor >1cm, mas ≤2 cm na maior dimensão
T2	Tumor >2 cm, mas ≤5 cm na maior dimensão
T3	Tumor >5 cm na maior dimensão
T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à (a) parede torácica ou (b) pele, apenas como descrito a seguir
T4a	Extensão à parede torácica, não incluindo músculo peitoral
T4b	Edema (incluindo "casca de laranja") ou ulceração da pele da mama ou nódulos satélites da pele, confinados à mesma mama
T4c	T4a e T4b juntos
T4d	Carcinoma inflamatório
LINFONODOS REGIONAIS (N)	
Clínico	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados (p. ex., previamente removidos)
N0	Ausência de metástases nos linfonodos regionais
N1	Metástases nos linfonodos axilares ipsolaterais móveis
N2	Metástases em linfonodos axilares ipsolaterais fixados entre si (entrelaçados); ou em linfonodos mamários internos ipsolaterais clinicamente detectados, na ausência de metástases em linfonodos axilares clinicamente evidentes
N2a	Metástases em linfonodos axilares ipsolaterais fixados entre si (entrelaçados) ou a outras estruturas
N2b	Metástases apenas em linfonodos mamários internos clinicamente aparentes e na ausência de metástases em linfonodos axilares clinicamente evidentes
N3	Metástases em linfonodo(s) infraclavicular(es) ipsolateral(is) com ou sem comprometimento linfonodal axilar, ou em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) ipsolateral(is) clinicamente detectado(s), na presença de metástases linfonodais axilares clinicamente evidentes; ou metástases em linfonodo(s) supraclavicular(es) ipsolateral(is) com ou sem comprometimento linfonodal mamário axilar ou interno
N3a	Metástases em linfonodo(s) infraclavicular(es) ipsolateral(is)
N3b	Metástases em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) ipsolateral(is) e linfonodo(s) axilar(es)
N3c	Metástases em linfonodos supraclaviculares homolaterais
Patológico (pN)	
pNX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados (p. ex., previamente removidos ou não removidos para estudo patológico)
pN0	Ausência histológica de metástases nos linfonodos regionais
pN0(i–)	Ausência histológica de metástases nos linfonodos regionais, IHC negativa
pN0(i +)	Células malignas em linfonodo(s) regional(is) ≤0,2 mm (detectadas pela IHC, incluindo células tumorais isoladas)
pN0(mol–)	Sem evidência histológica de metástase em linfonodos regionais, achados moleculares negativos (RT-PCR)
pN0(mol +)	Sem evidência histológica ou IHC de metástase em linfonodos regionais, achados moleculares positivos (RT-PCR)
pN1	Metástase em 1 a 3 linfonodos axilares, ou nos gânglios mamários internos com doença microscópica detectada por dissecção de linfonodo sentinela, mas não clinicamente detectada
pN1mi	Micrometástases (>0,2 mm e/ou mais de 200 células, nenhuma maior do que 2,0 mm)
pN1a	Metástases em 1 a 3 gânglios linfáticos axilares com pelo menos uma metástase >2 mm
pN1b	Metástases nos linfonodos mamários internos com micro ou macrometástases detectadas pela dissecção do linfonodo sentinela mas não clinicamente detectadas
pN1c	Metástase em 1 a 3 linfonodos axilares e nos nódulos mamários internos com micro ou macrometástases detectadas pela dissecção do linfonodo sentinela, mas não clinicamente detectadas
pN2	Metástase em 4 a 9 gânglios linfáticos axilares ou em linfonodos mamários internos clinicamente detectados na ausência de metástase em linfonodos axilares
pN2a	Metástase em 4 a 9 linfonodos axilares (pelo menos um depósito de tumor maior do que 2,0 mm)
pN2b	Metástases clinicamente detectadas nos linfonodos mamários internos na ausência de metástase em linfonodos axilares

pN3	Metástase em 10 ou mais linfonodos axilares, ou nos linfonodos infraclaviculares, ou em linfonodos mamários internos ipsolaterais, clinicamente detectados na presença de 1 ou mais linfonodos axilares positivos; ou em mais de 3 linfonodos axilares e nos linfonodos mamários internos com micro ou macrometástases detectadas por biópsia de linfonodo sentinela, mas não clinicamente detectadas; ou em linfonodos supraclaviculares ipsolaterais
pN3a	Metástase em 10 ou mais linfonodos axilares (pelo menos um depósito de tumor maior do que 2,0 mm), ou metástases para os linfonodos infraclaviculares
pN3b	Metástase em linfonodos mamários internos ipsolaterais clinicamente detectados, na presença de 1 ou mais linfonodos axilares positivos; ou em mais de 3 linfonodos axilares e nos linfonodos mamários internos com micro ou macrometástases detectadas pela dissecção do linfonodo sentinela, mas não clinicamente detectadas
pN3c	Metástases em linfonodos supraclaviculares ipsolaterais

METÁSTASES A DISTÂNCIA (M)

MX	Não podem ser avaliadas metástases a distância
M0	Sem evidência clínica ou radiográfica de metástases a distância
cM0(+)	Nenhuma evidência clínica ou radiográfica de metástases a distância, mas depósitos de células tumorais detectados molecular ou microscopicamente no sangue, medula óssea ou nódulos não regionais, sem sinais ou sintomas de metástases
M1	Metástases distantes detectáveis como determinado por meios clínicos e radiológicos clássicos e/ou histologicamente comprovadas como sendo superiores a 0,2 mm

ESTÁGIO

Estágio 0	Tis	N0	M0
Estágio IA	T1	N0	M0
Estágio IB	T0 ou T1	N1mi	M0
Estágio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estágio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estágio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estágio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estágio IIIC	Qualquer T	N3	M0
Estágio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

NOTA: A designação de estágio pode ser alterada se estudos de imagens pós-cirúrgicos mostrarem metástases distantes, desde que os estudos sejam realizados dentro de 4 meses de diagnóstico, na ausência de progressão da doença e, desde que o paciente não tenha recebido terapia neoadjuvante.

IHC = imuno-histoquímica; RT-PCR = reação em cadeia da polimerase da transcriptase reversa; TNM = tumor, nódulo, metástase.

Tabela 198-3

Estágios de tumor, nódulo, metástase (TNM) e sobrevida

ESTÁGIO	CATEGORIA TNM*	LIVRES DE RECORRÊNCIA EM 10 ANOS (SEM TERAPIA ADJUVANTE SISTÊMICA) (%)
0	TisN0M0	98
I	T1N0M0	80 (todos pacientes de estágio I)
	T ≤1 cm	90
	T >1 a 2 cm	80 a 90
IIA	T0N1M0; T2N0M0	60 a 80
IIA	T1N1M0	50 a 60
IIB	T2N1M0	5 a 10 piores que IIA e baseados no estado nodal
IIB	T3N0M0	30 a 50
IIIA	T0 ou T1 ou T2N2M0; ou T3N1 ou N2M0	10 a 40
IIIB	T4N0 ou N1 ou N2M0	5 a 30
IIIC	Qualquer T, N3M0	15 a 20
IV	Qualquer T, qualquer NM1	<5

* Consulte a Tabela 198-2 para definições de TNM.

A maioria das pacientes com câncer de mama se apresenta com o estágio I ou II da doença na ausência de sintomas. Nessas pacientes, os estudos laboratoriais podem ser limitados a hemograma, painel bioquímico e radiografia de tórax. A avaliação radiológica mais extensa não é recomendada por causa do baixo rendimento. Ao contrário, as mulheres com evidência clínica de estágio III ou IV da doença devem ser submetidas a uma avaliação mais intensa dos locais comuns para metástases, incluindo pulmão, fígado e ossos, por meio de tomografia computadorizada e exame com radioisótopos.

Os dois determinantes mais importantes do prognóstico para câncer de mama de estágio precoce são o estado patológico dos linfonodos e o tamanho do tumor. Outros fatores que contribuem para o prognóstico são a expressão do α − receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP) e as proteínas HER2; elas são convencionalmente medidas pela imuno-histoquímica (IHC), embora a hibridização *in situ* (FISH) para a amplificação do gene *HER2* também seja empregada. O prognóstico ruim está associado a alta carga de linfonodos, grau histológico ruim, grande tamanho do tumor, ausência de expressão RE e RP e expressão aumentada de HER2.

Recentemente, o enfoque tem sido o desenvolvimento de marcadores preditivos para guiar a seleção da terapia. Existem três marcadores preditivos estabelecidos para o câncer de mama — RE, RP e HER2 — e eles devem ser rotineiramente avaliados em cada câncer invasivo. Muitos tumores que expressam RE ou RP, ou ambos, são responsivos à terapia endócrina, enquanto aqueles que não têm RE nem RP raramente respondem à expressão. A superexpressão da proteína HER2 por IHC ou a amplificação do gene *HER2* por FISH está associada à resposta para o tratamento direcionado ao HER2. As evidências que ligam a expressão de RE, RP ou HER2 à eficácia da quimioterapia são duvidosas.

As técnicas moleculares modernas têm fornecido mais esclarecimentos a respeito da classificação molecular de câncer de mama. Dados integrativos, derivados da análise de *arrays* de número de cópias de DNA genômico, metilação do DNA, sequenciamento de exomas, *arrays* de RNA mensageiro, sequenciamento de microRNA e *arrays* de proteínas de fase reversa, têm identificado múltiplos tipos, geneticamente distintos, de câncer de mama.[3,4] O perfil transcricional sugeriu que os cânceres mamários podem ser divididos em pelo menos quatro subgrupos moleculares: luminais A e B, HER2 e basal. Os subtipos luminais frequentemente expressam RE, mas o luminal A parece estar associado a melhor prognóstico e maior probabilidade de resposta à terapia endócrina do que o luminal B. O subtipo basal é dominado por tumores que não têm a expressão de RE, RP e HER2 — o chamado câncer de mama triplo-negativo, que não tem alvo molecular prontamente identificado. Os ensaios multigenéticos que avaliam esses padrões de expressão genética estão em investigação, e vários ensaios multigenéticos estão disponíveis na prática clínica. Um desses ensaios, o Oncotype Dx, pode auxiliar na identificação de mulheres com câncer de mama em estágio inicial positivo para o receptor de esteroides que se beneficiariam com a adição da quimioterapia ao tamoxifeno. Um segundo ensaio, o Mammaprint, pode ser útil para identificar as mulheres jovens com câncer de mama com prognóstico ruim. Uma série de outros ensaios está em desenvolvimento, e tanto o Oncotype Dx quanto o Mammaprint são temas de grandes ensaios clínicos aleatórios para aprimorar as condições de seu uso ideal.

Tratamento

Tratamento do local do câncer de mama de estágio inicial

Carcinoma *In Situ*

Graças a um aumento do alerta para o câncer de mama e ao uso da mamografia de rastreamento, o carcinoma *in situ* agora é responsável por 20% a 25% dos novos casos de câncer de mama (Tabela 198-4). A maioria destes é carcinoma ductal *in situ* (CDIS). Essas lesões são associadas a cerca de 30% de risco de câncer de mama invasivo subsequente na mesma mama. O risco de câncer de mama metastático com um diagnóstico de CDIS é extremamente pequeno. Como consequência, as decisões de tratamento são centradas na mama envolvida, e a avaliação dos linfonodos axilares não é rotineiramente realizada. A mastectomia total, a terapia tradicional, tem alta probabilidade de cura, mas estudos sugerem que a conservação de mama é apropriada para mulheres portadoras de CDIS. As principais contraindicações incluem cosmética ruim, doença extensa ou preferência da paciente. Diversos modelos têm sugerido que tamanho e grau de lesão e o estado da margem cirúrgica são determinantes importantes da evolução. A excisão para obter margens livres de tumores é fundamental. O exame mamográfico cuidadoso da amostra da mama e a mamografia pós-excisão são cruciais para confirmar que o CDIS foi adequadamente excisado. Um grande estudo randomizado mostrou que a radioterapia mais tumorectomia diminuiu a probabilidade de recorrência *in situ* ou invasiva quando comparada à tumorectomia isolada. Outros bancos de dados sugerem que algumas mulheres com histologia favorável que estão dispostas a fazer o monitoramento de perto são candidatas à excisão local isolada. Além disso, o uso de tamoxifeno por 5 anos pode reduzir a recorrência do diagnóstico de câncer de mama ipsolateral e contralateral de câncer de mama em cerca de 50%.

Tabela 198-4

Carcinoma *in situ*: ductal *versus* lobular

CARACTERÍSTICA	CARCINOMA LOBULAR *IN SITU*	CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*
Idade	Mais jovem	Mais velha
Massa palpável	Não	Incomum
Aspecto mamográfico	Não detectado por mamografia	Microcalcificações, massa
Imunofenótipo	E-caderina negativa	E-caderina positiva
Manifestação usual	Achado incidental em biópsia de mama	Microcalcificações em mamografia ou massa mamária
Comprometimento bilateral	Comum	Indeterminado
Risco e local de câncer de mama subsequente	Risco de 25% de câncer mamário invasivo em qualquer das mamas ao longo da vida	No local da lesão inicial; risco de 0,5%/ano de câncer mamário invasivo na mama não comprometida
Prevenção	Considerar tamoxifeno ou raloxifeno ou inibidor de aromatase	Considerar tamoxifeno ou raloxifeno se positivo para receptor estrogênico
Tratamento	Mamografia e exame mamário anualmente	Tumorectomia ± irradiação; mastectomia para lesões grandes ou multifocais

Ainda há controvérsias em afirmar se carcinoma lobular *in situ* (CLIS) é uma lesão maligna. CLIS geralmente é um achado incidental em uma biópsia da mama feita para outras indicações e parece estar associado a risco de 25% para o desenvolvimento de câncer invasivo de mama subsequente em ambas as mamas. As mulheres com CLIS geralmente são tratadas por meio da observação regular com exame da mama e mamografia. A mastectomia total bilateral às vezes é considerada para mulheres com CLIS com outros fatores de risco ou ansiedade extrema. Finalmente, essas mulheres são candidatas ao tamoxifeno ou ao raloxifeno ou a um inibidor de aromatase como estratégia de redução de risco com base nos resultados de vários grandes ensaios de quimioprevenção do câncer de mama.

Câncer de Mama Invasivo

Cirurgia

Embora a mastectomia radical (remoção da mama, conteúdos axilares e musculatura torácica subjacente) tenha sido a base para o tratamento do câncer de mama por muitos anos, ela raramente é realizada nos dias de hoje. Ensaios clínicos randomizados têm demonstrado consistentemente que a terapia de conservação da mama (TCM) com lumpectomia mais radioterapia proporciona taxas de sobrevida idênticas às da mastectomia radical modificada (remoção da mama e linfonodos) para mulheres com câncer de mama em estágios I e II. As contraindicações médicas para TCM incluem doença multifocal, radioterapia prévia, gravidez em curso que impede o uso oportuno da radioterapia, cosmética ruim e preferência da paciente. Embora o número de pacientes que recebem TCM tenha aumentado substancialmente, há grandes diferenças geográficas nos Estados Unidos. As pacientes que se submetem à mastectomia devem ser aconselhadas sobre a disponibilidade de uma quantidade de tecido autólogo e opções de implante para a reconstrução, tanto no momento da cirurgia como em qualquer momento depois.

Em razão de a probabilidade de disseminação micrometastática distante ser altamente correlacionada com o número de linfonodos axilares patologicamente envolvidos, a dissecção axilar tem sido tradicionalmente utilizada para fornecer informações relativas sobre o prognóstico. Um esforço para limitar a cirurgia axilar, minimizando a incidência de linfedema pós-operatório (ver adiante), levou ao desenvolvimento de técnicas como do linfonodo sentinela. Um marcador radioativo ou um corante azul, ou ambos, é injetado na área em torno do tumor primário da mama. A substância injetada rastreia rapidamente o linfonodo axilar dominante — o linfonodo sentinela —, que pode ser localizado e removido pelo cirurgião. Se o linfonodo sentinela está livre de tumor, os demais linfonodos provavelmente estão livres também, e assim a cirurgia axilar não é mais necessária. Atualmente, mulheres com linfonodos axilares palpáveis e aquelas com linfonodos sentinela mais amplamente envolvidos são aconselhadas a efetuar dissecção axilar. Para mulheres com tumores pequenos e uma axila clinicamente negativa, os grandes ensaios clínicos aleatórios do tratamento do linfonodo sentinela e dissecção axilar tradicional sugerem resultados semelhantes.[A1] Os dados sugerem que também pode ser possível evitar uma nova cirurgia axilar para pacientes com baixa carga de doença em linfonodos sentinela.

Radioterapia Adjuvante

A radioterapia tem sido a pedra angular na terapia de conservação da mama, porque as mulheres que passam por uma lumpectomia isolada têm taxa de recorrência de câncer de mama de até 40%, enquanto a taxa de recorrência é de menos de 10% com radioterapia completa da mama. Como resultado, a radioterapia para a mama conservada reduz a taxa de mortalidade do câncer de mama em cerca de 15%.[A2] As tentativas de identificar as mulheres cujos tumores são tão favoráveis que a radioterapia pode ser adiada estão em andamento. Um grande estudo sugeriu que as mulheres com mais de 70 anos de idade com pequenos tumores RE-positivos que recebem tamoxifeno não se beneficiam muito com a radioterapia. As pesquisas recentes também são focadas na possibilidade de que a radioterapia possa ser aplicada de forma segura e eficaz para um campo de menor (radioterapia de mama parcial) ou ao longo de um período de tempo mais curto.

O papel da radioterapia pós-mastectomia continua sendo uma questão de debate. Com base nos resultados dos estudos randomizados, bem como de uma metanálise, sugerindo uma vantagem na sobrevida, muitos oncologistas especialistas em radioterapia recomendam radiação pós-mastectomia para mulheres com mais de três linfonodos e discutem seu uso para aquelas com envolvimento de um a três linfonodos, nas quais um benefício menor foi visto.[A3]

Terapia sistêmica adjuvante para câncer de mama inicial

O tratamento adjuvante se define pelo uso da quimioterapia, da hormonioterapia, da radioterapia ou da imunoterapia ou de uma associação dessas antes, durante ou depois de um tratamento definitivo do câncer primário de mama. Seu objetivo é suprimir ou erradicar as micrometástases clinicamente ocultas. Como os testes atuais não permitem a identificação definitiva da paciente com micrometástases, as recomendações para o tratamento sistêmico adjuvante baseiam-se no estado de menopausa, no estado dos linfonodos, no tamanho do tumor e na extensão da expressão das proteínas RE, RP e HER2 nas células de câncer de mama. Os algoritmos de tratamento que são atualmente utilizados são o resultado de mais de 50 anos de estudos clínicos; os resultados desses estudos foram compilados nas análises sequenciais de visão geral que avaliaram a experiência com o uso de terapia endócrina e quimioterapia em todo o mundo.[A4 A5] Essas análises demonstraram que a terapia adjuvante resulta em redução proporcional no risco de recorrência em todas as pacientes, independentemente do risco de recorrência; isso significa que o benefício absoluto da terapia sistêmica adjuvante é maior para os indivíduos com o maior risco de recorrência. Os instrumentos para ajudar o médico e a paciente a tomar decisões sobre o uso de terapia adjuvante são diretrizes baseadas em evidências e um consenso de especialistas, tais como o National Comprehensive Care Network (NCCN) e as diretrizes de conferência St. Gallen, assim como os algoritmos *online* como o Adjuvant Online (Tabela 198-5).[5]

Tabela 198-5

Diretrizes sobre tratamento adjuvante para pacientes com câncer de mama invasivo em estágio inicial*

GRUPO DE PACIENTES*	TRATAMENTO
HISTOLOGIA FAVORÁVEL (TUBULAR OU COLOIDE)	
Câncer de Mama RE e/ou RP-positivo	
<1 cm e pN0 ou pN1mi	Nenhuma terapia adjuvante
1 a 2,9 cm e pN0 ou pN1mi	Considerar terapia hormonal adjuvante†
≥3 cm ou linfonodo positivo	Terapia hormonal adjuvante ± quimioterapia adjuvante†
Câncer de Mama RE e RP-negativo	
<1 cm e pN0	Nenhuma terapia adjuvante
1 a 2,9 cm	Considerar quimioterapia adjuvante
≥3 cm ou linfonodo positivo	Quimioterapia adjuvante
CÂNCER DE MAMA RECEPTOR HORMONAL-POSITIVO (RE E/OU RP-POSITIVO)	
Linfonodos Negativos	
≤0,5 cm	Considerar terapia hormonal adjuvante
0,6 a 1,0 cm bem diferenciado e sem características desfavoráveis‡	Considerar terapia hormonal adjuvante†
>1 cm	Terapia hormonal adjuvante ± quimioterapia adjuvante
Linfonodos Positivos	
	Terapia hormonal adjuvante + quimioterapia adjuvante†
CÂNCER DE MAMA RECEPTOR HORMONAL-NEGATIVO (RE E/OU RP-NEGATIVO)	
≤0,5 cm e pN0	Nenhuma terapia adjuvante
0,6 a 1,0 cm e pN0 ou pN1mi	Considerar quimioterapia
>1 cm ou linfonodo positivo	Quimioterapia adjuvante
HER2 POSITIVO	
	Trastuzumabe deve ser adicionado ao tratamento sugerido anteriormente para todos os pacientes com linfonodos positivos e considerado para os tumores que são pN0 >5 mm

Modificada de National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Disponível em http://www.nccn.org.

RE = receptor de estrogênio; RP = receptor de progesterona.

* Dados são insuficientes para recomendações referentes à quimioterapia para pacientes com 70 anos ou mais. O tratamento deve ser individualizado para essas pacientes com base na expectativa de vida e comorbidade.

† Em pacientes RE-positivos ou RP-positivos, as decisões em relação ao valor acrescentado da quimioterapia em adição à terapia hormonal isolada, em pacientes N0, podem ser auxiliadas pela utilização do ensaio Oncotype Dx para avaliar o escore de recorrência.

‡ Características desfavoráveis incluem tumor de alto grau, invasão de vasos sanguíneos ou linfática pelo tumor e alta taxa de proliferação do tumor (alta fase S por citometria de fluxo ou alto valor de Ki-67 por imuno-histoquímica) ou estado de HER2 positivo ou taxas altas de recorrência.

Terapia Endócrina Adjuvante

O tamoxifeno (20 mg/dia) tem sido a terapia endócrina mais amplamente empregada. Ele melhora os resultados em mulheres de todas as idades com câncer de mama RE ou RP- positivo. Seu perfil de efeito colateral inclui risco aumentado de eventos tromboembólicos e câncer uterino, especialmente em mulheres na pós-menopausa, em razão de suas propriedades agonistas do estrogênio. Os benefícios potenciais incluem promoção da densidade óssea e diminuição do colesterol. O efeito sobre o resultado da atividade alterada da enzima metabolizadora do tamoxifeno, CYP2D6, por administração de inibidores farmacológicos ou variantes do polimorfismo de nucleotídeo único no gene *CYP2D6*, é uma área ativa de pesquisa.

Nos últimos anos, o papel de privação do estrogênio tem sido tema de investigação rigorosa — supressão ovariana ou ablação por mulheres na pré-menopausa e inibição da aromatase para mulheres na pós-menopausa. A ablação ovariana por meio de cirurgia ou radioterapia é a mais antiga forma de terapia sistêmica de câncer de mama. Estudos mais recentes concentraram-se no uso do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH, do inglês, *luteinizing hormone–releasing hormone*) como um meio de efetuar a supressão ovariana de forma temporária e reversível. Duas grandes metanálises buscaram definir o papel dessas abordagens. Uma metanálise de estudos abordou a eficácia dos agonistas LHRH em mulheres com câncer de mama em estágio inicial RE-positivo sugerindo que: (1) a monoterapia com agonista de LHRH tem atividade significativa; (2) a eficácia da monoterapia do LHRH é semelhante à de certos regimes quimioterápicos; e (3) os agonistas de LHRH parecem acrescentar benefício para a quimioterapia adjuvante, especialmente em mulheres com menos de 40 anos, que são menos prováveis do que as mulheres mais velhas de entrar na pós-menopausa como consequência da quimioterapia adjuvante. Infelizmente, esses ensaios não incluem o tamoxifeno, porque seu valor no câncer de mama na pré-menopausa foi reconhecido somente após a inclusão para esses estudos de supressão ovariana ter sido concluída. Em resumo, no entanto, parece que a ablação ovariana ou supressão é uma estratégia viável para mulheres na pré-menopausa com câncer de mama positivo para os receptores hormonais.

Em mulheres na pré-menopausa, a combinação de agonistas LHRH mais inibidor da aromatase pode ser melhor do que o agonista de LHRH mais tamoxifeno. Por exemplo, em um recente estudo randomizado de câncer de mama precoce com receptor hormonal positivo, em mulheres na pré-menopausa, o tratamento adjuvante com o inibidor da aromatase, exemestano, mais supressão ovariana, em comparação com o tamoxifeno mais supressão ovariana, reduziu significativamente a recorrência.[A6]

Em mulheres na pós-menopausa, a fonte primária de estrogênio é a conversão de andrógenos sintetizados pelas glândulas suprarrenais para o estrogênio através da atividade de CYP19 ou aromatase nos tecidos periféricos, tais como os tecidos adiposos e mamários. Os inibidores da aromatase (letrozol, anastrozol e examestano) inibem especificamente essa conversão, levando a uma privação de estrogênios ainda maior em mulheres mais velhas. Os ensaios clínicos randomizados têm demonstrado que a eficácia dos inibidores de aromatase é semelhante ou superior à do tamoxifeno e que esses medicamentos apresentam perfil de efeito colateral aceitável.[A7] Diversas experiências têm comparado a monoterapia com o inibidor de tamoxifeno ou de aromatase ou a terapia sequencial; em conjunto, eles sugerem que o uso de um inibidor de aromatase em algum ponto deve ser considerado para a maioria das mulheres na pós-menopausa com câncer de mama invasivo positivo ao receptor hormonal.[6] Os efeitos colaterais incluem sintomas da pós-menopausa, osteoporose e fraturas, além de artralgias. Os inibidores de aromatase não são úteis para o câncer de mama negativo ao receptor, nem devem ser utilizados como monoterapia em mulheres na pré-menopausa. A administração simultânea de tamoxifeno mais inibidor de aromatase não melhora o resultado com inibidor de aromatase isolado.

A duração da terapia hormonal parece ser muito importante. Evidências diretas sugerem que pelo menos 5 anos de terapia endócrina adjuvante está associado a melhores resultados do que períodos mais curtos. Dois grandes ensaios, recentemente relatados, sugerem que 10 anos de tamoxifeno é melhor do que 5 anos.[A8] A duração ótima da terapia com inibidor da aromatase está em estudo.

Terapia Adjuvante Anti-HER2

A melhor compreensão das vias de crescimento e de morte do câncer de mama leva à identificação de importantes vias não endócrinas, que são alvos em potencial para a terapia. A proteína transmembrana HER2/neu é superexpressa em cerca de 20% dos cânceres de mama, geralmente por causa de amplificação genética. A eficácia e a segurança do anticorpo monoclonal, o trastuzumabe, no tratamento das mulheres com câncer de mama metastático superexpressor de HER2, criaram a base para vários estudos de adjuvância que, em geral, mostraram que a adição de 1 ano de trastuzumabe à quimioterapia reduziu o risco de recorrência de cerca de 50% em mulheres com câncer de mama precoce, de alto risco, HER2-positivo.[A9] Assim, o uso de trastuzumabe é considerado para muitas mulheres com tumores HER2-positivos. Ensaios mais recentes sugerem que 1 ano de tratamento é melhor do que 6 meses, e que 2 anos não é melhor que 1 ano.[A10] Questões importantes permanecem sobre os riscos e benefícios em longo prazo, o uso do trastuzumabe na ausência de quimioterapia e o papel de outros agentes anti-HER2, como lapatinibe, pertuzumabe ou trastuzumabe, e entansina em adição ou no lugar de trastuzumabe.

Quimioterapia Adjuvante

Os testes individuais e a metanálise do Early Breast Trialists Collaborative Group mostraram o benefício da quimioterapia adjuvante. O benefício varia de acordo com a idade e o estado linfonodal, tendo sido, em uma metanálise, o benefício absoluto maior em mulheres com menos de 50 anos de idade, nas quais a mortalidade por câncer de mama em 15 anos diminuiu de 42% para 32%, enquanto diminuiu de 50% para 47% em mulheres entre 50 e 69 anos de idade.

Esses estudos estabeleceram vários princípios que orientam o uso da quimioterapia. A terapia de combinação parece ser mais eficaz do que a quimioterapia com agente único. Os agentes eficazes incluem antraciclinas, taxanos, antimetabólitos e ciclofosfamida. Estudos randomizados mostraram que cerca de 3 a 6 meses de terapia é preferível a uma com duração mais longa. A redução da dose abaixo do nível padrão foi associada ao resultado inferior, mas o aumento da dose por meio do uso de fatores estimulantes de colônias ou suporte autólogo de células-tronco levou ao excesso de toxicidade sem melhor evolução. Os regimes que usam fatores estimuladores de colônias para acelerar o processo de administração de quimioterapia obtiveram mais sucesso.

O aumento do uso da quimioterapia adjuvante e a sobrevida mais longa levaram a preocupações com a toxicidade. Os efeitos colaterais agudos da terapia são náuseas e vômitos, supressão da medula óssea e perda de cabelo; todos são reversíveis, e o primeiro pode ser reduzido pelo uso de antieméticos modernos. O uso cuidadoso dos agentes estimuladores de colônias pode minimizar as complicações da neutropenia, mas as evidências atuais discutem contra o uso de agentes estimulantes de eritrócitos no caso de anemia induzida pela quimioterapia. A indução da menopausa é uma preocupação comum para mulheres na pré-menopausa. Sua incidência está relacionada com o tipo e a duração da quimioterapia e a idade da paciente; a maioria das mulheres com mais de 40 anos de idade vai sofrer de menopausa induzida por medicamentos. A cardiomiopatia relacionada com a doxorrubicina é observada em cerca de 1% das mulheres que receberam quimioterapia adjuvante contendo esse quimioterápico. O uso dos regimes de quimioterapia adjuvante padrão resulta em um aumento muito pequeno da incidência de leucemia aguda, mas não há evidências de aumento da incidência de outros tumores secundários. O efeito da quimioterapia sobre a função cognitiva é uma área de estudo.

Sequenciamento da Terapia Adjuvante

As mulheres frequentemente recebem várias intervenções adjuvantes, incluindo quimioterapia, radioterapia e terapia endócrina, e/ou terapia anti-HER2. A pergunta lógica é como fazer a melhor sequência dessas terapias.

Como um grande estudo randomizado mostrou que a quimioterapia concomitante mais tamoxifeno levou a prognóstico pior do que a quimioterapia seguida por tamoxifeno, a maioria dos médicos retarda a administração da terapia endócrina até após o término da quimioterapia. Em contrapartida, o benefício do trastuzumabe parece ser maior quando é administrado em conjunto com a quimioterapia com taxano em vez de após o término do taxano. Um estudo randomizado não mostrou diferença clara entre a sequência de quimioterapia seguida de radioterapia em comparação com radioterapia seguida de quimioterapia.

Inúmeros estudos testaram o conceito de que a administração de terapia sistêmica antes da cirurgia primária pode melhorar os resultados sobre a sequência padrão da cirurgia seguida por terapia sistêmica. Juntos, eles sugerem que, em comparação à terapia adjuvante pré-operatória (também chamada de *neoadjuvante*), a terapia sistêmica melhora a taxa de conservação da mama, mas não melhora a sobrevida livre de doença ou geral. A possibilidade de que a terapia pré-operatória possa fornecer uma avaliação *in vivo* da resposta tumoral à terapia é sugerida pela correlação entre o achado de uma resposta completa patológica (ausência de câncer invasivo na amostra cirúrgica) e a sobrevida livre de doença em longo prazo em alguns estudos.

Acompanhamento dos sobreviventes de câncer de mama em estágio inicial

Uma questão importante é como o acompanhamento médico longitudinal deve ser realizado em mulheres que receberam terapia local e sistêmica apropriada para câncer de mama inicial. Os estudos aleatórios avaliaram a questão do valor de diversos laboratórios e testes de radiologia, bem como o papel de atendimento primário *versus* o acompanhamento do especialista em oncologia. Com base nesses e em outros estudos, a American Society of Clinical Oncology publicou diretrizes baseadas em evidências para o acompanhamento dos sobreviventes assintomáticos do câncer de mama em estágio inicial. Essas diretrizes são resumidas na Tabela 198-6 .

Tabela 198-6

Diretrizes sobre acompanhamento para pacientes com câncer de mama em estágio inicial: *american society of clinical oncology guidelines*

PROCEDIMENTO OU TESTE	FREQUÊNCIA
Histórico e exame físico* (obtenção de sintomas de câncer de mama)	A cada 3 a 6 meses durante os primeiros 3 anos, a cada 6 a 12 meses no ano seguinte, depois anualmente
MAMOGRAFIA	
Pacientes de mastectomia	Anualmente
Pacientes de tumorectomia	Anualmente
Exame pélvico	Idade apropriada
Autoexame das mamas	Mensalmente
Hemograma completo e estudos bioquímicos	A literatura não apoia o uso desses testes
Radiografia de tórax, cintigrafia do esqueleto, PET, RM das mamas, imageamento do fígado e estudos de marcadores tumorais	Não recomendados para acompanhamento de rotina em pacientes assintomáticas
Educação da paciente a respeito de sinais e sintomas de recorrência	Cada visita

Modificada de Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31:961-965.PET = tomografia por emissão de pósitrons; RM = ressonância magnética.

* Avaliação limitada: avaliar dor, dispneia, perda de peso e outras alterações importantes de função. O exame limitado deve incluir uma avaliação de linfonodos, axilas, local da tumorectomia ou mastectomia, tórax e abdome. As pacientes devem ser instruídas sobre sintomas de recorrência.

Câncer de mama em estágio III

O câncer de mama em estágio III localmente avançado ou inoperável é responsável por cerca de 10% dos cânceres de mama. É caracterizado por um grande tumor primário ou tumor fixo, ou de invasão de linfonodos ou neoplásica da pele ou da parede torácica. O câncer de mama inflamatório cai nessa categoria. Ele tem uma apresentação clínica de edema, calor e eritema da mama, e pode ou não estar associado a uma massa. Uma vez que um terço das mulheres com câncer de mama localmente avançado tem metástases no momento do diagnóstico, muitos oncologistas realizam uma avaliação para doença a distância, mesmo em pacientes assintomáticas. O diagnóstico geralmente é estabelecido por aspiração com agulha fina ou biópsia por punções, e a terapia de modalidade combinada é utilizada para maximizar o controle da doença local e as micrometástases a distância. Vários meses de terapia endócrina pré-operatória ou quimioterapia resultam na regressão do tumor na maioria das pacientes, permitindo, assim, que uma cirurgia da mama definitiva de algum tipo seja realizada. A radioterapia pós-operatória geralmente é empregada para melhorar o controle local, e alguns estudos sugerem que a administração de quimioterapia adicional, terapia hormonal, terapia anti-HER2 ou uma combinação destas (dependendo das características do câncer) é desejável. A terapia multimodal resulta em uma taxa de sobrevida em 5 anos livre de doença de cerca de 50%.

Câncer de mama em estágio IV ou metastático

Embora raramente curável, o câncer de mama em estágio avançado é uma doença altamente tratável. A paliação ou prevenção dos sintomas sem toxicidade em excesso é o principal objetivo do tratamento. A sobrevida média após o diagnóstico de câncer de mama metastático é de 2 a 3 anos, embora a variação seja grande e um pequeno grupo de sobreviventes em longo prazo tenha sido descrito. Vários estudos clínicos recentes têm documentado pequenas melhoras na sobrevida com algumas das terapias mais novas.

A maioria das mulheres com câncer de mama metastático apresenta sintomas ou anormalidades no exame físico. Menos de 10% das mulheres apresentam inicialmente doença metastática; em vez disso, a doença avançada é normalmente diagnosticada em mulheres com diagnóstico anterior de câncer de mama inicial para o qual receberam tratamento. Os locais comuns de metástase incluem osso, tecidos moles, pulmão, fígado e cérebro. Se houver suspeita de doença metastática, a avaliação hematológica, bioquímica e radiológica relevante é indicada para determinar a localização e a gravidade do envolvimento. Em razão da introdução do diagnóstico, a confirmação patológica é preferida. Isso permite a verificação da doença recorrente, a exclusão dos outros diagnósticos e a reavaliação de características biológicas como RE, RP e HER2. A elevação dos marcadores tumorais (p. ex., CA-27-29, antígeno carcinoembrionário) ou a presença das células tumorais circulantes não são diagnósticas de doença recorrente, embora esses marcadores possam ser adjuntos úteis na avaliação dos efeitos da terapia.

O papel da cirurgia no câncer de mama metastático é limitado. Ela é útil em certas circunstâncias, tais como a ressecção de uma metástase isolada no cérebro, de nódulos de parede torácica, ou estabilização ortopédica para tratar ou evitar fratura de osso longo. A radioterapia é essencial no tratamento de doença avançada. Ela pode ser usada em qualquer momento durante a evolução da paciente para tratar a doença localizada como recorrência da parede torácica, metástases cerebrais e metástases ósseas dolorosas. O tratamento sistêmico é o modo primário para o tratamento de doença disseminada. Os princípios fundamentais para a seleção da terapia incluem paliação máxima dos sintomas, minimização da toxicidade relacionada com o tratamento e prevenção das complicações da doença. Um algoritmo para tratamento de câncer de mama em estágio IV é mostrado na Figura 198-1 .

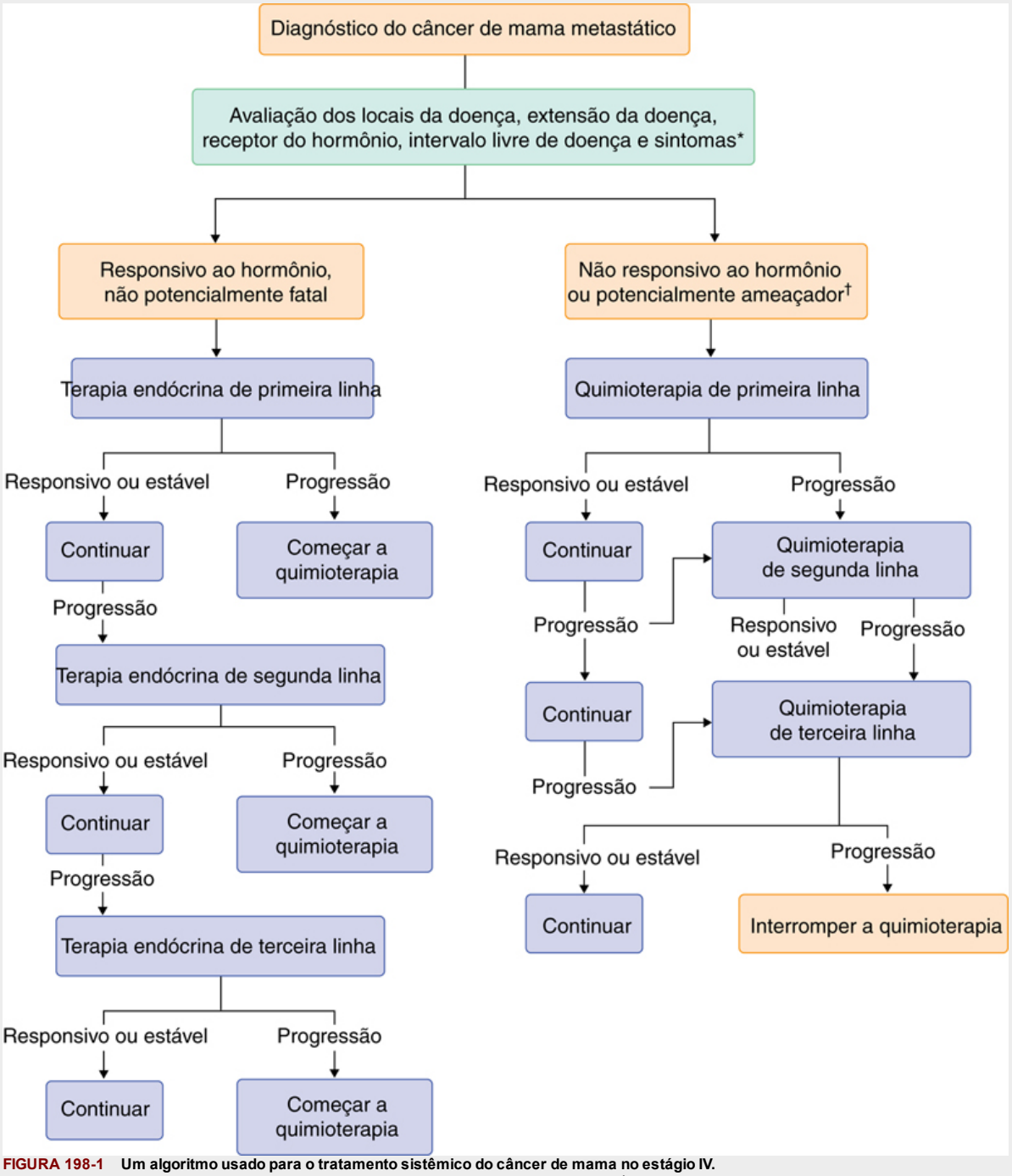

FIGURA 198-1 **Um algoritmo usado para o tratamento sistêmico do câncer de mama no estágio IV.**

*Considerar o papel do bifosfonato ou denosumabe em caso de comprometimento ósseo. †Considerar a integração de terapia anti-HER2 se o tumor for de expressão aumentada de HER2.

Terapia Endócrina

A terapia endócrina é preferível como a primeira intervenção para câncer de mama metastático, sempre que possível, em razão de seu índice terapêutico muito favorável. Os fatores que sustentam o uso da terapia endócrina incluem expressão de receptores hormonais, um longo intervalo livre de doença e ausência de sintomas ou doença visceral. Mais da metade das mulheres que atendem a esses critérios respondem a um curso inicial da terapia hormonal, com uma média de duração de resposta de 9 a 12 meses. O tempo de resposta é um bom prognóstico para a probabilidade de resposta para um segundo curso de terapia endócrina quando o primeiro agente falhar. Um segundo curso da terapia endócrina é menos provável de ser eficaz, e a duração da resposta é mais curta; novamente, a duração de resposta prevê a probabilidade de sucesso com a terapia de terceira linha. A aplicação desse algoritmo pode resultar em bom controle da doença com pouca toxicidade por diversos anos em algumas mulheres.

Inúmeros tipos de terapia hormonal agora estão disponíveis, entre os quais: o tamoxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrogênio (MSRE); o agente degradante seletivo do receptor de estrogênio, fulvestranto; os inibidores de aromatase; e a supressão ovariana com ooforectomia ou agonistas do LHRH. A seleção geralmente é feita com base em eficácia, toxicidade e estado da menopausa. Administração seriada de agentes é a norma, embora um estudo em câncer de mama metastático, pós-menopausa, receptor de estrogênio-positivo tenha mostrado que a combinação do inibidor da aromatase anastrozol com fulvestranto foi superior ao anastrozol isoladamente ou ao anastrozol e fulvestranto sequenciais.[A11] Outras terapias combinadas (com a possível exceção da supressão ovariana mais tamoxifeno) não melhoram os resultados. Um trabalho recente também demonstrou o valor de everolimo, mas não do tensirolimo, combinado com um inibidor da aromatase em melhorar a sobrevida livre de progressão, em comparação com um inibidor da aromatase sozinho, em pacientes com câncer de mama avançado com receptor hormonal positivo, previamente tratados com inibidores não esteroides da aromatase.[A12]

Vários meses de terapia são necessários antes que a eficácia de uma terapia endócrina introduzida recentemente possa ser avaliada. As pacientes e os médicos devem estar cientes da possibilidade de um "*flare*" *de tumor relacionado com o tratamento* — uma síndrome de piora dos sintomas e aumento dos marcadores tumorais circulantes — que pode ocorrer dentro de poucas semanas de tratamento. Essa resposta geralmente é de curta duração e não deve ser confundida com a progressão da doença.

Quimioterapia

A maioria das mulheres com câncer de mama em estágio avançado apresenta doença endócrina não responsiva em algum momento e se torna candidata à quimioterapia paliativa. A quimioterapia em série é a mais comum. As pacientes recebem de dois a quatro ciclos de tratamento e, então, são avaliadas para

estabilização ou melhora da doença. A duração da terapia é variável para aquelas que não respondem à terapia. Vários estudos clínicos comparam a abordagem de terapia continuada até o tempo de evolução da doença com a abordagem de administração de terapia, seguida por "férias do medicamento", com a retomada da terapia no momento da progressão da doença. Em resumo, esses estudos sugerem que a sobrevida é a mesma com essas duas abordagens, mas que a qualidade de vida, avaliada pelas pacientes, é frequentemente melhor com a terapia contínua. Assim, as decisões sobre a continuação ou a cessação de uma terapia são estimuladas pela percepção dos efeitos colaterais e benefícios pela paciente e pelo médico.

Agora estão disponíveis muitos agentes ativos para o câncer de mama. Esses incluem medicamentos bem estabelecidos, como ciclofosfamida, doxorrubicina e metotrexato, bem como novos agentes, como paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, capecitabina, gencitabina, carboplatina, ixabepilone, doxorrubicina peguilada e nanoalbumina ligada ao paclitaxel. Todos esses agentes são ativos individualmente e em combinação. Há considerável discussão sobre o valor da terapia de combinação sequencial em comparação com a terapia de um único agente para câncer de mama metastático. As diretrizes atuais sugerem o uso de monoterapia em série, a menos que o paciente apresente doença altamente sintomática ou doença visceral extensa. Além disso, muita atenção foi dada ao calendário da administração. Por exemplo, regimes semanais de paclitaxel parecem ser mais eficazes e mais bem tolerados do que os regimes a cada 3 semanas para muitas mulheres. Como com a terapia endócrina, as taxas de resposta e de duração diminuem com cada mudança sucessiva na terapia. Como com o câncer de mama inicial, o suporte da quimioterapia de alta dose combinada com transplante autólogo de medula óssea ou de células-tronco de resgate não mostrou benefício. Uma pergunta difícil para paciente e médico é quando interromper a quimioterapia. Não existem regras fixas, mas muitos médicos passam as pacientes para um programa de cuidados de suporte se dois esquemas quimioterápicos sucessivos deixam de produzir resposta tumoral ou estabilização da doença.

Agentes Biológicos

A maior compreensão da biologia do câncer de mama resultou na identificação de novos alvos para terapia além da via do receptor de estrogênio. O primeiro agente trazido para a prática clínica foi o anticorpo monoclonal, o trastuzumabe (Herceptin), que é ativo contra a proteína transmembrana HER2/neu. A administração da monoterapia de trastuzumabe para mulheres com câncer de mama metastático superexpressor de HER2 levou à regressão parcial ou completa do tumor em cerca de 30% das mulheres. O uso concomitante de trastuzumabe com paclitaxel aumentou a taxa de resposta, duração e sobrevida em comparação com o paclitaxel sozinho, para as mulheres com câncer de mama metastático recém-diagnosticado com superexpressão de HER2. Foram observados resultados semelhantes com a administração concomitante de trastuzumabe e doxorrubicina, mas essa combinação foi associada a uma incidência de 20% de insuficiência cardíaca congestiva. Essa descoberta inesperada demonstra a necessidade de uma avaliação cuidadosa de novos agentes biológicos à medida que entram na prática clínica. A dose e o regime da dosagem do trastuzumabe foram estudados, e parece que a administração a cada 3 semanas é ativa e com menos inconveniência para o paciente. Três outros agentes anti-HER2 estão agora disponíveis para o tratamento de câncer de mama avançado nos Estados Unidos, o pequeno inibidor molecular oral, lapatinibe; o anticorpo monoclonal, pertuzumabe, o qual inibe a dimerização HER; e a conjugação de um agente citotóxico com o trastuzumabe, trastuzumabe entansina.[A13] [A14] Como combinar e sequenciar desses agentes no tratamento do câncer de mama metastático é objeto de vários estudos clínicos; além disso, esses agentes estão sendo testados nas configurações neoadjuvante e adjuvante.

Estratégias para bloquear a angiogênese de tumores têm sido exploradas. Um desses agentes é o bevacizumabe, um anticorpo monoclonal que tem como alvo o VEGF. Esse agente tem apenas atividade modesta como monoterapia no câncer de mama metastático. Sua adição à quimioterapia baseada em taxano, para as mulheres com diagnóstico recente de câncer de mama estágio IV, parece melhorar a sobrevida livre de progressão muito modestamente, sem um grande impacto na sobrevida. Embora dois estudos neoadjuvantes tenham sugerido que o uso de bevacizumabe com quimioterapia pode aumentar a taxa de resposta patológica completa na peça cirúrgica em comparação com a quimioterapia isolada, ensaios da sua utilização no contexto de adjuvante são até hoje negativos.

Vários outros agentes direcionados também estão em desenvolvimento. De interesse recente são os inibidores de polimerase poli-ADP-ribose (PARP). Esses inibidores de pequenas moléculas de reparo do DNA mostram atividade particular em mulheres com câncer de mama com mutação de *BRCA* em estudos anteriores. O teste mais definitivo está em progresso.

Tratamento de suporte

Saúde do Osso

Como o alívio provisório dos sintomas e a prevenção de complicações de doença metastática são os principais objetivos do tratamento para câncer de mama em estágio avançado, a atenção cuidadosa ao tratamento de suporte é vital. O osso é o local mais comum de metástase do câncer de mama, e a doença óssea pode ser fonte de morbidade significativa. Vários estudos mostraram que a administração regular de um bifosfonato, como o pamidronato ou o zoledronato, ou o anticorpo monoclonal anti-RANKL, denosumabe, em adição à terapia endócrina ou à quimioterapia pode reduzir a dor e diminuir a incidência de complicações esqueléticas da doença. Embora essa terapia agora seja a mais comum, muitas questões permanecem sem abordagem, incluindo o intervalo de tratamento ideal e a duração da terapia no câncer de mama metastático.

Dada a propensão da terapia do câncer de mama em se espalhar para o osso e levar à privação de estrogênio e osteopenia ou osteoporose (Cap. 243), a utilização de bifosfonatos na configuração adjuvante está sob avaliação. Embora ensaios individuais não tenham mostrado melhores resultados com a utilização de bifosfonatos na configuração adjuvante,[A15] uma metanálise recentemente apresentada sugere que esses agentes podem ser úteis na condição de privação de estrogênio, tal como em pacientes pós-menopausa.

Sintomas da Pós-menopausa

Os sintomas da pós-menopausa como consequência da terapia ou envelhecimento natural são comuns em sobreviventes de câncer de mama. Em geral, a terapia de reposição hormonal deve ser evitada em mulheres com histórico de câncer de mama. Uma série curta de terapia pode ser considerada em pacientes com câncer de mama que têm sintomas verdadeiramente incapacitantes. Os estrogênios tópicos são considerados para mulheres com ressecamento vaginal que não respondem a lubrificantes. Os sintomas vasomotores podem ser reduzidos com o uso de certos antidepressivos da família dos inibidores seletivos de liberação da serotonina. Diversos estudos falharam em mostrar benefício consistente de muitas terapias alternativas.

Linfedema

O linfedema se desenvolve no braço ipsolateral em cerca de 15% das mulheres depois do tratamento do câncer de mama inicial. Sua incidência é menor com procedimentos relacionados com o linfonodo sentinela e planejamento meticuloso da radioterapia. A prevenção inclui evitar traumas e, possivelmente, exercícios. O reconhecimento precoce dos sintomas é a chave. As pacientes acometidas devem ser encaminhadas a especialistas para consideração de tratamento como drenagem manual ou o uso de meias ou bombas de compressão.

Circunstâncias Especiais

O risco de câncer de mama é ligeiramente elevado durante e imediatamente após a gestação. Suspeitas de achados mamários durante a gravidez devem ser investigadas vigorosamente. A terapia cirúrgica para câncer de mama pode ser realizada com segurança após o primeiro trimestre de gestação, mas a radioterapia deve ser adiada até o parto. Os dados atuais sugerem que alguns regimes de quimioterapia adjuvante podem ser administrados no segundo e no terceiro trimestre da gravidez, e o desenvolvimento é normal nas crianças de mães que recebem a quimioterapia. A administração de antimetabólitos deve ser evitada por causa do potencial de danos à placenta. O início da terapia endócrina geralmente é adiado até após o parto. A gestação após o diagnóstico de câncer de mama inicial não parece aumentar o risco de doença metastática em bancos de dados limitados. As principais considerações para as gestantes deve ser seu tempo com relação à terapia endócrina, que pode necessitar de 5 ou mais anos para se completar, bem como o risco de recorrência da doença subjacente.

Os homens respondem por não mais que 1% dos casos de câncer de mama. A falha da paciente ou profissional de saúde em diagnosticar a doença significa que ela pode ser diagnosticada em estágio mais avançado. A maioria dos casos de câncer de mama em homens expressa RE, e as recomendações de tratamento para esses homens geralmente são semelhantes àquelas para mulheres na pós-menopausa.

Prevenção e triagem

Há grande interesse no desenvolvimento de estratégias de prevenção do câncer de mama. Atualmente, estas incluem abordagens de modificação cirúrgica, quimiopreventiva e do estilo de vida.

Mastectomia e Ooforectomia Profilática

A mastectomia profilática parece reduzir o risco de desenvolvimento de câncer de mama em cerca de 90% em indivíduos que estão em alto risco por causa de forte histórico familiar ou de portadores de uma mutação de linhagem germinativa *BRCA1* ou *BRCA2*. A ooforectomia profilática em portadores da mutação *BRCA* tem mostrado redução da incidência de câncer de mama em cerca de 50%, presumivelmente por causa da redução nos esteroides ovarianos.[7] É importante que as mulheres

que optam por mastectomia profilática sejam aconselhadas sobre a possibilidade de que o câncer pode se desenvolver em remanescentes do tecido mamário que permanecem após a mastectomia profiláctica.

Quimioprevenção

A observação de que a terapia endócrina adjuvante com o tamoxifeno também reduziu o câncer de mama contralateral levou à avaliação do tamoxifeno como quimiopreventivo para as mulheres que apresentam alto risco de câncer de mama. A metanálise de quatro estudos randomizados de tamoxifeno *versus* placebo para mulheres de alto risco confirmou uma redução de 38% no câncer de mama invasivo com o tamoxifeno. O maior estudo clínico, o NSABP P01, selecionou aleatoriamente 13.388 mulheres de alto risco para o tamoxifeno ou placebo por 5 anos. Os fatores de risco usados para determinar a elegibilidade foram idade de 60 anos ou mais, um diagnóstico de carcinoma lobular *in situ* ou a idade de 35 a 59 anos com constelação de fatores de risco que, quando combinados, resultaram em risco de 1,67% ou maior de câncer de mama em 5 anos. Esse estudo mostrou diminuição de 50% no diagnóstico de câncer de mama em todos os grupos etários, com custo de maior risco de câncer de endométrio e eventos tromboembólicos em mulheres com mais de 50 anos. Tais dados levaram à aprovação do tamoxifeno para reduzir a incidência de câncer de mama nas mulheres com alto risco, conforme definido pelos critérios de elegibilidade para essa experiência de prevenção.

Outros MSREs foram estudados como agentes quimiopreventivos.[8,9] Dois estudos demonstraram a utilidade de raloxifeno como estratégia de redução de risco de câncer de mama. Em um ensaio clínico, a administração de raloxifeno reduziu a incidência de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa com risco médio de câncer de mama e risco cardiovascular elevado. Um segundo estudo mostrou que o raloxifeno foi menos eficaz do que o tamoxifeno na prevenção de câncer invasivo de mama em mulheres na pós-menopausa com alto risco de câncer de mama.[A16] O uso de raloxifeno foi associado a menos cânceres uterinos do que o tamoxifeno, mas tem o mesmo risco de eventos tromboembólicos. É aprovado pela FDA para a redução de risco em mulheres na pós-menopausa de alto risco. Dois grandes estudos de um inibidor de aromatase (anastrozol ou exemestano) mostram que qualquer um desses fármacos reduz a incidência de câncer de mama em mulheres pós-menopáusicas de risco moderado a alto, em aproximadamente 50%.[A17] [A18] Um derivado da vitamina A, a fenretinida, mostrou algum impacto como um agente quimiopreventivo para a prevenção secundária de sobreviventes de câncer de mama na pré-menopausa, mas não encontrou lugar na prática de rotina. Finalmente, grandes estudos epidemiológicos têm levantado a possibilidade de que o ácido acetilsalicílico ou algumas estatinas também possam diminuir o risco de câncer de mama, mas esses agentes não foram testados de forma prospectiva.

Modificação do Estilo de Vida

Estratégias de prevenção que envolvem as alterações do estilo de vida foram sugeridas. A Women's Health Initiative não mostrou um papel claro para uma dieta com baixo teor de gordura como meio de prevenção do câncer de mama. Os exercícios regulares, especialmente durante a adolescência, podem ser associados ao risco reduzido de câncer de mama. Por meio da extrapolação de estudos epidemiológicos mencionados anteriormente, a abstinência de álcool pode ligeiramente reduzir o risco de câncer de mama.

Rastreamento

As estratégias de rastreamento para o câncer de mama tradicionalmente incluíram a tríade do autoexame da mama (AEM), o exame clínico da mama (ECM) por um profissional de saúde e a mamografia de rastreamento em mulheres. Embora amplamente promulgados como componentes importantes de detecção inicial nos Estados Unidos, dois grandes estudos randomizados de AEM *versus* observação falharam em mostrar qualquer vantagem clínica com AEM. Como resultado, muitos especialistas atualmente promovem a conscientização do câncer de mama em vez do AEM regular. O valor independente de ECMs não tem sido rigorosamente avaliado. Em vez disso, ele tem sido estudado em conjunto com a mamografia de triagem, caso em que as duas intervenções parecem diminuir a mortalidade por câncer de mama em 25% a 30% em mulheres com mais de 50 anos. Uma considerável controvérsia continua sobre o valor da mamografia de triagem em mulheres de 40 a 50 anos de idade e naquelas com mais de 70 anos de idade, bem como o intervalo ideal entre as mamografias para mulheres entre 50 a 70 anos de idade. Atualmente, a American Cancer Society recomenda a mamografia de triagem anual para mulheres com mais de 40 anos de idade que estão em situação de risco padrão para câncer de mama. Em contraposição, a U.S. Preventive Services Task Force recomenda que as mulheres entre 40 e 50 anos de idade sejam aconselhadas sobre os riscos e benefícios da mamografia de triagem, e esta poderia ser utilizada a cada 2 anos para as mulheres com idades de 50 a 75 anos de idade (Tabela 198-7). No entanto, as mulheres com idade entre 40 a 49 anos, com aumento de duas vezes no risco de câncer de mama, têm índices semelhantes de benefício-dano para mamografia bianual de rastreio aos das mulheres de médio risco com idades entre 50 e 74 anos. Um estudo da mamografia de rastreio digital *versus* convencional não conseguiu mostrar uma vantagem global para a mamografia digital, mas sugere que a mamografia digital pode ser mais útil para mulheres com mamas densas. Os benefícios para a sobrevida advindos da mamografia aparecem à custa de resultados falso-positivos que levam a ansiedade e avaliação adicional. De acordo com várias estimativas, mais de metade das mulheres rastreadas pela mamografia têm resultados falso-positivos com mais de 10 anos de rastreio, e 7% a 9% recebem recomendação para biópsia da mama.[10] Outros estudos estimam uma taxa de excesso de diagnósticos de 3,3%, para o câncer invasivo, e de 18% a 32% para o carcinoma *in situ*.[11] Em geral, é improvável que o rastreio seja útil para as mulheres com uma expectativa de vida inferior a 10 anos.[12]

Tabela 198-7

Triagem do câncer de mama

TESTE	ACS	USPSTF
Mamografia		
40 a 49 anos	Anual	Evidências insuficientes para sustentar
>49 anos	Anual se saudável	A cada 2 anos, 50 a 75 anos
Exame clínico da mama	A cada 3 anos, 20 a 39 anos Anualmente, ≥40 anos	Evidências insuficientes para sustentar
Autoexame das mamas	Opcional	Não recomendado

ACS = American Cancer Society; USPSTF = *U.S. Preventive Services Task Force*.

O conhecimento de que mamografia de triagem não diagnostica cerca de 10% a 15% dos cânceres de mama tem levado à avaliação de outras modalidades de imagens. Destas, a RM é a mais apropriada.[13] A RM tem sido promovida como uma ferramenta de triagem útil para as mulheres de alto risco em virtude da mutação *BRCA*; de fato, a American Cancer Society recomendou a consideração da triagem com RM para mulheres cujo risco previsto para câncer de mama seja maior que 20%. A RM mostrou detectar o câncer de mama na mama contralateral em 3% das mulheres com a doença recém-diagnosticada cuja mamografia contralateral não mostrou nenhuma anormalidade. O uso de RM na população em geral é limitado pelo fato de que ela é altamente sensível, mas não tem especificidade. Como resultado, a RM não se traduziu em melhor seleção de tratamentos cirúrgicos ou na redução do número de cirurgias. Existem informações insuficientes sobre as outras modalidades de imagens de mama, como a ultrassonografia e a imagem de radioisótopos, para apoiar sua utilização na triagem em mulheres assintomáticas.

Lesões mamárias benignas

As doenças benignas das mamas incluem mastalgia (dor e sensibilidade), mastite (incluindo condições inflamatórias infecciosas e não infecciosas), trauma e tumores benignos. Além disso, a mastalgia pode ser causada por condições extramamárias, como isquemia miocárdica, pneumonia, irritação pleural, espasmo esofágico, costocondrite, fratura da costela e o vírus varicela-zóster (que precede a erupção cutânea). Após essas condições serem descartadas, a mastalgia é considerada uma condição benigna que é autolimitada. Ela pode ser cíclica ou não cíclica em tempo (em que é relacionada com a atividade hormonal) e pode ocorrer em mulheres na pós-menopausa, mesmo na ausência de terapia de reposição hormonal.

A mastite ocorre em função da inflamação ou infecção da mama e pode acometer qualquer mama, lactante ou não. A apresentação típica em não lactantes é a ocorrência com o início agudo de dor e sensibilidade da mama grave seguida por eritema e edema, que tendem a ser localizados na área areolar do mamilo. A causa na maioria das vezes é a ruptura dos ductos subareolares dilatados, que leva a uma resposta inflamatória ao vazamento de conteúdos para o tecido periductal. A infecção é difícil de excluir, e, na prática, as pacientes são frequentemente tratadas com antibióticos empíricos; se os sintomas não desaparecem em 7 a 10 dias do uso de

antibióticos, o ultrassom é necessário para excluir abscesso. Se o último é encontrado, incisão e drenagem são necessárias. O diagnóstico diferencial com mastite mais importante é o carcinoma inflamatório, conforme observado anteriormente. Portanto, a ausência da melhora com antibióticos ou a falha em encontrar um abscesso devem levar à avaliação por um cirurgião de mama. A mastite em lactantes ocorre, muitas vezes, em função da infecção causada por uma quebra na pele do mamilo ou estase do leite. *Staphylococcal aureus*, *Staphylococcus albus* e, às vezes, *Escherichia coli* ou estreptococos são os patógenos mais comuns. O tratamento requer antibióticos e a remoção do leite.

Lesões Mamárias Benignas Proliferativas e Não Proliferativas

As lesões mamárias benignas não proliferativas incluem (1) necrose de gordura inflamatória, que segue o trauma cirúrgico ou penetrante e, em geral, se resolve espontaneamente; (2) mastite linfocítica, que pode ser vista em pacientes diabéticas; e (3) mastite granulomatosa, associada às reações de corpo estranho (p. ex., silicone e parafina para o aumento das mamas e reconstrução em seguida à cirurgia de câncer), sarcoidose ou determinadas infecções. Outras lesões mamárias benignas não proliferativas aparecem como processos semelhantes, incluindo o (4) fibroadenoma, muito comum (~25% das mulheres), normalmente isolado, nitidamente demarcado, lesão macia em grupos etários mais jovens; (5) tumor filodes (antes conhecido como cistossarcoma filodes); (6) papiloma intraductal, lesões solitárias que podem ser acompanhadas por secreção sanguinolenta do mamilo; (7) doença mamária fibrocística, que é agora mais adequadamente chamada de *alterações fibrocísticas*, porque é observada clinicamente em até 50% e histologicamente em 90% das mulheres, compostas de quantidades variáveis de fibrose e cistos algumas vezes associadas a calcificações e inflamação; e (8) cistos simples ou complexos, que devem ser aspirados com a orientação por ultrassom e, quando o líquido não é claro, enviados para análise citológica.

As lesões mamárias benignas proliferativas incluem hiperplasia ductal ou lobular; as hiperplasias atípicas estão associadas a maior risco de câncer de mama.

Risco de Câncer de Mama

O aumento do uso da mamografia tem ampliado a frequência de biópsias da mama, que, por sua vez, têm aumentado o achado de lesões mamárias benignas, que são os achados mais comuns na biópsia. As lesões mamárias benignas, listadas na seção anterior, abrangem o espectro de (1) lesões não proliferativas histológicas gerais, (2) lesões proliferativas sem atipia e (3) hiperplasia atípica, listadas em ordem ascendente de risco de câncer de mama. Um grande número de estudos retrospectivos e prospectivos tem demonstrado risco relativo para câncer de mama de 1,5 a 1,6 para mulheres com doença benigna de mama comprovada por biópsia, em comparação com as mulheres na população geral. Um estudo de 9.087 mulheres com todos os tipos de histologia benigna, seguido por período médio de 15 anos na Mayo Clinic, descobriu que 707 delas desenvolveram cânceres de mama. O risco aumentado para câncer persistiu por pelo menos 25 anos após a biópsia original. Das três grandes categorias histológicas, o risco relativo de desenvolvimento de câncer foi 4,24 associado a atipia, 1,88 a mudanças proliferativas sem atipia e 1,27 a lesões não proliferativas. Não se sabe se o achado de uma lesão benigna da mama com histologia atípica representa lesão precursora real para câncer ou se é apenas um marcador para uma tendência geral de desenvolver câncer de mama. As observações de que cerca de metade dos casos de câncer de mama nessas pacientes se origina na mama contralateral sugerem a segunda hipótese.

Referência de Grau A

A1. Rao R, Euhus D, Mayo HG, et al. Axillary node interventions in breast cancer: a systematic review. *JAMA*. 2013;310:1385–1394.

A2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) et al Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378:1707–1716.

A3. McGale P, Taylor C, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014;383:2127–2135.

A4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379:432–444.

A5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamosifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet*. 2011;378:771–784.

A6. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:107–118.

A7. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010;28:509–518.

A8. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oesteroen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. *Lancet*. 2013;381:805–816.

A9. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014;32:3744–3752.

A10. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1021–1028.

A11. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:435–444.

A12. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:520–529.

A13. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:109–119.

A14. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:1783–1791.

A15. Coleman RE, Marshall H, Cameron D, et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med*. 2011;365:1396–1405.

A16. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: preventing breast cancer. *Cancer Prev Res*. 2010;3:696–706.

A17. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2011;364:2381–2391.

A18. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383:1041–1048.

Referências Gerais

1. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*. 2014;371:497–506.
2. Couch FJ, Nathanson KL, Offict K. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. *Science*. 2014;343:1466–1470.
3. The Cancer Genome Atlas Network Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490:61–70.
4. Ellis MJ, Perou CM. The genomic landscape of breast cancer as a therapeutic roadmap. *Cancer Discov*. 2013;3:27–34.
5. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24:2206–2223.
6. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor–positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:3784–3796.
7. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010;304:967–975.
8. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2013;381:1827–1834.

9. Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, et al. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013;31:2942–2962.
10. Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA*. 2014;311:1327–1335.
11. Kalager M, Adami HO, Bretthauer M, et al. Overdiagnosis of invasive breast cancer due to mammography screening: results from the Norwegian screening program. *Ann Intern Med*. 2012;156:491–499.
12. Walter LC, Schonberg MA. Screening mammography in older women: a review. *JAMA*. 2014;311:1336–1347.
13. Morrow M, Waters J, Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *Lancet*. 2011;378:1804–1811.

No Brasil

Em 2016 estima-se que haverá 57.960 novos casos de câncer de mama, com risco estimado de 56,2/100.000 habitantes entre as mulheres. Excluindo-se os tumores de pele não melanoma, este é o câncer mais frequente nas mulheres das regiões Sul, Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste. Na região Norte ocupa o segundo lugar em frequência. As taxas de mortalidade por câncer de mama no Brasil seguem elevadas (14 óbitos/100.000 mulheres em 2013), mas a sobrevida em cinco anos aumentou entre os períodos de 1995-1999 e 2005-2009 (78% para 87%). A doença é considerada de bom prognóstico, se identificada e tratada em fase precoce.

O Ministério da Saúde recomenda desde 2004 que seja realizado rastreamento para câncer de mama com exame clínico anual a partir dos 40 anos e mamografia a cada dois anos para as mulheres entre 50 e 69 anos. Para a população identificada como de alto risco (história familiar de neoplasia de mama em parentes de primeiro grau), o acompanhamento deve ser individualizado.

A tendência da mortalidade por câncer de mama entre os anos de 1990 e 2011 no Brasil foi avaliada por um estudo publicado em 2015. As taxas de mortalidade ajustadas para a idade foram estáveis entre 1994 e 2011. Contudo, após separar a população por estados foi evidenciado um declínio significativo da mortalidade por neoplasia de mama nos estados do Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro e São Paulo, e um aumento nos estados do Maranhão, Piauí e Paraíba. Houve correlação estatisticamente significativa entre os Índices de Exclusão Social (IES) e de Desenvolvimento Humano (IDH) e as mudanças nas taxas de mortalidade nos estados brasileiros entre os anos de 1990 e 2011. A conclusão do estudo foi que a redução nas taxas de mortalidade provavelmente reflete uma melhor assistência à saúde.

O acesso à detecção precoce do câncer de mama no SUS foi avaliado por um estudo publicado em 2014 que avaliou o nível de implementação das recomendações do Ministério de Saúde por macrorregião e grupo etário. O resultado demonstrou uma baixa cobertura de mamografia para as mulheres entre 50 e 59 anos (32%), sendo menor ainda entre 60 e 69 anos (25%). Foram evidenciadas grandes desigualdades regionais, com pior acesso à detecção e ao tratamento na região Norte, e o maior acesso na região Sul. A baixa cobertura da mamografia, o seguimento inadequado de lesões suspeitas e a falta de acesso ao tratamento cirúrgico certamente são responsáveis pelo baixo impacto das medidas de rastreamento nas taxas de mortalidade por câncer de mama no Brasil.

Bibliografia

INCA - Estimativa 2016.

http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tabelaestados.asp?UF=BR.

Gonzaga CMR. Temporal trends in female breast cancer mortality in Brazil and correlations with social inequalities: ecological time-series study. *BMC Public Health*. 2015;15:96.

Azevedo e Silva G, et al. Acesso à detecção precoce do câncer de mama no Sistema Único de Saúde: uma análise a partir dos dados do Sistema de Informações em Saúde. Cadernos de Saúde Pública. *Rio de Janeiro*. 2014;30:1537–1550.

Cânceres ginecológicos

David Spriggs

Considerações gerais

O papel do internista ou do médico de cuidados de saúde primários no cuidado de mulheres com cânceres ginecológicos tem três componentes importantes: conscientização e diagnóstico rápido de cânceres ginecológicos, cuidados primários do paciente com câncer ativo e cuidados e vigilância dos sobreviventes de câncer. O diagnóstico desses cânceres baseia-se na coleta de um histórico clínico adequado e do exame ginecológico de rotina. Nenhuma dessas doenças malignas é comum, mas em todos os casos, a detecção e o tratamento precoces proporcionam resultados superiores. Tanto as tendências demográficas quanto uma maior eficácia do tratamento do câncer contribuirão para uma crescente população de sobreviventes do câncer que recebem cuidados na prática não oncológica.

Câncer cervical

Epidemiologia

O câncer cervical é um importante problema de saúde em todo o mundo, afetando frequentemente mulheres mais jovens na flor da idade. O câncer cervical recém-diagnosticado irá afetar mais de 500.000 mulheres anualmente e levará a mais de 250.000 mortes, tornando-se o terceiro câncer mais comum em mulheres em todo o mundo. Devido à longa história natural de câncer pré-maligno e câncer do colo do útero precoce, o rastreamento citológico anual (exame de Papanicolaou) reduziu drasticamente a incidência de câncer cervical avançado no mundo desenvolvido e em áreas com boas infraestruturas médicas. O câncer cervical continua sendo uma importante causa de morte por câncer no mundo em desenvolvimento, muitas vezes atingindo mulheres jovens nos seus anos mais produtivos. É principalmente uma doença que atinge as pacientes de menor nível socioeconômico, cujo acesso aos cuidados médicos avançados é limitado. A taxa de sobrevida global em 5 anos para o câncer cervical é de aproximadamente 67% nos Estados Unidos (~12.000 novos casos e cerca de 4.000 mortes em 2014), mas depende da prevalência no grupo de rastreamento anual para detectar a doença em estágio inicial.[1] As mulheres mais jovens e as mulheres brancas têm melhores resultados do que as mulheres mais velhas, e negras e hispânicas, com base em vários fatores, incluindo o diagnóstico precoce dos cânceres localizados. Outros fatores ligados à maior incidência de câncer cervical incluem a idade da primeira relação sexual, paridade (mais nascimentos vivos ligados a um maior risco), tabagismo atual e fatores relacionados com o papilomavírus humano (HPV) do sexo masculino. As regiões com maior frequência de câncer de pênis e menores taxas de circuncisão masculina têm maior incidência de diagnósticos de câncer cervical. A alta prevalência de outras doenças sexualmente transmissíveis também é um conhecido fator de risco, incluindo infecções por *Chlamydia trachomatis* e vírus herpes simples. Finalmente, a imunidade do hospedeiro parece desempenhar um papel importante. Tanto o vírus da imunodeficiência humana (HIV) quanto a supressão imunológica relacionada com os transplantes estão associados a um aumento dramático na incidência de câncer cervical.

Biopatologia

A infecção com cepas cancerígenas específicas do HPV foi estabelecida como o evento causal necessário para quase todos os cânceres cervicais.[2] Isso inclui os mais comuns cânceres de células escamosas (85%), e os adenocarcinomas, mais difíceis de detectar e menos comuns. Nem todas as cepas de HPV estão ligadas ao câncer cervical, e os subtipos mais comuns relacionados com o câncer incluem as cepas 16, 18, 32, 33, 35, 45, 52 e 58. Embora a prevalência do genótipo mostre uma substancial variação regional, mais de 70% de todos os cânceres cervicais podem ser ligados ao HPV 16, 18 e 45. Muitas outras cepas de HPV podem causar infecção, mas não irão resultar em câncer cervical. A infecção pelo HPV tende a ocorrer logo após a iniciação sexual, e na maioria das mulheres será depurada pelo sistema imunológico no espaço de 24 meses. Em alguns casos, o DNA do HPV é incorporado no DNA do hospedeiro e pode continuar produzindo proteínas virais (persistência). Frequentemente, o DNA do HPV é silenciado e vai passar por um período de latência, mas pode ser reativado mais tarde. A proteína E7, do HPV, medeia imortalização através da revogação da transição G1/S por meio da interação com a proteína Rb. Outros alvos da proteína E7 incluem uma variedade de quinases dependentes da ciclina e ciclinas que são críticas para a regulação do ciclo celular. A proteína E6 liga-se ao p53 e promove a sua degradação, levando à diminuição da capacidade de reparação de danos no DNA. A proteína E6 também regula positivamente o complexo da telomerase celular e contribui para a imortalização das células epiteliais infectadas com o HPV. Como consequência da inativação do Rb e p53, há uma perda de regulação do ciclo celular e uma variedade de mutações posteriores, que parecem se acumular. A carga mutacional parece desempenhar um papel dominante no eventual desenvolvimento e progressão do câncer cervical.

Rastreamento

A infecção de células epiteliais do colo do útero pelo HPV leva a uma falha na diferenciação celular e a anomalias citológicas no epitélio cervical, referidas como neoplasia intraepitelial cervical (CIN, do inglês, *cervical intra epithelial neoplasia*). Enquanto a CIN precoce, ou de baixo grau, muitas vezes se resolve, graus superiores de CIN (CIN 2/3) parecem estar ligados à integração viral no DNA do hospedeiro e a uma falha para eliminar a infecção. A CIN persistente pode ser detectada por testes citológicos de Papanicolaou durante a sua longa fase pré-invasiva, e esse fato levou ao êxito de estratégias de rastreamento em países desenvolvidos. As atuais recomendações sugerem o início do exame citológico (Papanicolaou) aos 21 anos e a cada 2 anos até os 30 anos de idade, fase em que as mulheres com testes de rastreio persistentemente negativos podem ser rastreadas a cada 3 anos até os 65 anos de idade.[3,4] Para as mulheres no grupo de idades dos 30 a 65 anos, uma estratégia de triagem combinada de citologia e teste de HPV é preferida. A combinação de testes de HPV e citologia em meio líquido tem uma sensibilidade de 96,7%; pacientes com teste positivo para HPV 16/18 devem ser todas encaminhadas para colposcopia, independentemente do seu resultado citológico. Aos 65 anos, as mulheres com múltiplos exames citológicos negativos podem descontinuar o rastreamento. Qualquer mulher com um rastreio citológico revelando CIN 2 ou outras anomalias deve ser encaminhada a um ginecologista para colposcopia e uma abordagem subsequente apropriada. CIN 2/3 implica provável integração viral, portanto, uma mulher com história de CIN 2/3 deve passar por um rastreamento mais frequente e prolongado.

Manifestações clínicas e diagnóstico

O câncer cervical inicial é geralmente assintomático e, assim, a detecção é altamente dependente do rastreanento e do atendimento ginecológico de rotina. Em estágios avançados, os pacientes podem apresentar corrimento vaginal ou sangramento, dor pélvica ou anormalidades do intestino, bexiga ou da função sexual. O diagnóstico de câncer do colo do útero é geralmente baseado no estado citológico positivo e na inspeção direta por exame vaginal com espéculo. Os cânceres cervicais iniciais são detectados principalmente por colposcopia e biópsia direta. O estadiamento do câncer cervical é baseado tanto na avaliação da ressecabilidade, em clínica especializada, e de estudos de imagem da pelve e potenciais locais de metástases a distância (linfonodos, pulmões e locais abdominais).

Tratamento

O tratamento primário do câncer cervical localizado dependente do estágio. O estadiamento do câncer cervical depende da avaliação clínica de um oncologista ginecológico qualificado; o sistema de estadiamento da Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) está resumido na Tabela 199-1 . Em geral, o tratamento do câncer cervical em estágio inicial é exclusivamente cirúrgico. O procedimento adequado vai depender da idade do paciente, de comorbidades, estágio e tamanho do

tumor. A histerectomia radical com dissecção nodal é o procedimento mais comum, embora os pacientes mais jovens com baixo risco para doença metastática possam ser submetidos a histerectomia simples ou mesmo a traquelectomia para pacientes altamente selecionadas que desejam preservar a fertilidade. As pacientes com câncer cervical em baixo estágio, que têm certos achados patológicos de alto risco após a cirurgia, podem beneficiar-se de radioterapia ou quimioterapia.

Tabela 199-1

Abordagem do câncer cervical por estágio*

ESTÁGIO	BREVE DEFINIÇÃO	TRATAMENTO USUAL
0	Carcinoma *in situ*	Conização, histerectomia
IA1	Invasão estromal microscópica <3 mm	Conização, histerectomia
IA2	Invasão estromal microscópica 3 a 5 mm	Histerectomia radical
IB1	Lesão visível <4 cm na maior dimensão	Histerectomia radical
IB2	Lesão visível >4 cm na maior dimensão	Quimiorradiação
IIA	Tumor para além do útero, sem envolvimento paramétrico	Histerectomia radical (selecionada)
IIB	Tumor para além do útero, com extensão ao paramétrico	Quimiorradiação
IIIA	Tumor envolve o terço inferior da vagina, mas sem extensão à parede pélvica	Quimiorradiação
IIIB	Tumor estende-se à parede pélvica, hidronefrose ou linfonodos regionais	Quimiorradiação
IVA	Envolvimento da mucosa do intestino e bexiga	Quimiorradiação
IVB	Doença metastática à distância	Quimioterapia apenas

* O câncer cervical é estadiado clinicamente e não por achados radiográficos e patológicos. A quimiorradioterapia inclui, em geral, o tratamento com cisplatina semanal. A quimioterapia da doença metastática é nomalmente baseada em duplo tratamento com cisplatina.

Há alguma variabilidade nas recomendações de tratamento para pacientes com estágio FIGO IB a IIA. Às mulheres mais jovens com tumores menores, pode ser sugerida a histerectomia radical, enquanto para tumores mais volumosos e pacientes mais velhas podem a melhor escolha será quimiorradiação definitiva. Pacientes com estágios FIGO IIB a IV devem todas ser tratadas com combinações de cisplatina e radiação por feixe externo.[A1] É importante observar que a combinação de cisplatina e radiação com feixe externo pode proporcionar oportunidade de cura e sobrevida em longo prazo, mesmo na fase IV do câncer cervical.

Pacientes com câncer cervical recorrente ou pacientes com metástases a distância no momento do diagnóstico são muito raramente curáveis. A morte está, geralmente, relacionada à recorrência local, mas a metastização a distância para o pulmão, peritônio ou osso também é comum no câncer cervical. A quimioterapia baseada em platina continua sendo o pilar do tratamento paliativo. A adição de bevacizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado antifator de crescimento do endotélio vascular (VEGF, do inglês, *vascular endothelial growth factor*), em combinação com a quimioterapia, em pacientes com câncer cervical recorrente, persistente ou metastático, tem sido associada a melhoria de 3,7 meses na sobrevida mediana global.[A2] Tumores recorrentes ou persistentes dentro do anterior campo de radiação são particularmente difíceis de manejar com quimioterapia. Problemas locais, como dor, sangramento e fístulas entre a bexiga, vagina e intestino são comuns nos estágios avançados da doença.

Prognóstico e tratamento de sobreviventes

Os pacientes com história de CIN 2/3, ou outra doença invasiva, requerem exames citológicos regulares, pois o aparecimento de câncer em pacientes com infecção pelo HPV 16/18 pode ocorrer anos após a infecção primária. O câncer cervical em estágio inicial é altamente curável. Embora as complicações perioperatórias possam ocorrer em qualquer grande cirurgia, as complicações tardias da histerectomia radical não são comuns, mas podem incluir linfedema e disfunção persistente da bexiga ou reto. As pacientes com doença em estágio mais avançado adequadamente tratadas com combinações de quimiorradioterapia têm taxas de sobrevida em longo prazo de 30% a mais de 80%, com base no estágio e no estado de saúde subjacente. As complicações tardias da quimiorradioterapia são semelhantes, mas provavelmente mais comuns, afetando 5% a 10% de sobreviventes. Pode ocorrer a formação de fístulas entre órgãos pélvicos, incluindo bexiga, vagina, intestino delgado e reto. Outros problemas da bexiga podem incluir urgência, incontinência e cistite crônica com perda da capacidade da bexiga. Os problemas retais incluem dor, diarreia ou constipação, urgência e incontinência. Complicações ósseas podem incluir fraturas por insuficiência pélvica, associadas com dor, em até 10% dos pacientes após a radiação. Estenose vaginal, secura e dispareunia são comuns, mas em geral podem ser controladas com dilatadores vaginais e lubrificantes apropriados. As complicações tardias da quimioterapia com cisplatina incluem neuropatia, bem como insuficiência renal crônica com a perda crônica de potássio e de magnésio. Regimes terapêuticos multimodais incluindo radiação, cirurgia e quimioterapia representam um maior risco de complicações tardias e qualidade de vida prejudicada, décadas após o tratamento curativo primário.

Prevenção

A nossa compreensão da fisiopatologia do câncer cervical, derivado do HPV, apoiou o desenvolvimento de vacinas para a prevenção dos mais comuns subtipos oncogênicos de infecções por HPV (Cap. 373). Existem hoje vacinas licenciadas que imunizam contra o HPV 16, 18 e outros tipos de alto risco selecionados. Elas são seguras e eficazes em reduzir substancialmente o risco para displasia cervical e carcinoma.[A3] [A4] As vacinas contra o HPV requerem administração antes do início da atividade sexual e podem ser altamente eficazes na redução do risco de câncer cervical. Tanto os ensaios de homologação quanto os subsequentes ensaios de acompanhamento revelam um elevado nível de segurança e durável imunidade específica do tipo, que parece persistir por mais de 5 anos após uma série de três vacinações iniciais.[A5] Cobertura adicional de outros tipos de HPV pode, eventualmente, estar disponível, mas já está claro, a partir de estudos de base populacional, que a vacina pode reduzir a incidência de lesões precursoras, como a displasia cervical. Além da imunização, a prevenção está absolutamente ligada ao rastreio regular de lesões precoces relacionadas com o HPV e manejo apropriado durante a fase pré-maligna da doença.

Câncer endometrial

Epidemiologia

O câncer endometrial surge a partir do epitélio do revestimento do útero, em contraste com os sarcomas uterinos que têm a sua origem no músculo liso do miométrio. O câncer endometrial é o câncer ginecológico mais comum nos Estados Unidos, com mais de 52.000 novos casos por ano. Morte por câncer endometrial ocorre em aproximadamente 8.600 mulheres por ano. Os fatores de risco para o câncer endometrial incluem avanço da idade, exposição ao estrogênio, obesidade e multiparidade. À medida que as populações envelhecem em todo o mundo, a incidência de câncer do endométrio está globalmente subindo. A idade mediana para o desenvolvimento de câncer do endométrio é de 60 anos, e a maioria dos cânceres endometriais é diagnosticada após os 50 anos de idade. A exposição a estrogênios endógenos ou exógenos parece ser um forte fator de risco. Menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade e estrogênios não opostos na terapia de reposição hormonal estão todos implicados no maior risco de câncer endometrial. A obesidade está associada a níveis mais elevados de estrogênios relacionados à conversão periférica de androstenodiona em estrogênio. Mesmo as baixas taxas de câncer endometrial induzido por tamoxifeno (um modulador seletivo do receptor de estrogênio) estão, provavelmente, relacionadas com efeitos fracos estrogênicos no endométrio.

Biopatologia

Os cânceres do endométrio podem ser divididos em duas grandes categorias para a compreensão do risco e da biologia. Os tumores mais comuns (cânceres tipo 1; 85%) são distinguidos pela histologia endometrioide, um grau mais diferenciado e uma relação com a exposição sem oposição ao estrogênio. Essas malignidades tipo 1 tendem a apresentar-se como cânceres em estágio I ou II (confinados ao útero) e geralmente têm um melhor prognóstico do que os cânceres tipo 2. Conservam, com frequência, a expressão de receptores da progesterona.[5] Em nível molecular, esses tumores são mais suscetíveis de ser diploides, têm *p53* de tipo selvagem e estão

associados com a perda de *PTEN* e instabilidade microssatélite. Por outro lado, os cânceres endometriais tipo 2 são pouco diferenciados, muitas vezes têm histologia serosa ou de células claras, e frequentemente manifestam-se em estágios avançados com maior risco de disseminação. Em nível molecular, os cânceres do endométrio tipo 2 são aneuploides, carregam mutações ou perda de *p53* e não possuem deleção do *PTEN* ou outras anormalidades da via PI3 quinase/AKT.[6]

A maioria dos cânceres do endométrio é esporádica, mas uma pequena porcentagem (3% a 5%) dos cânceres tipo 1 está associada a história familiar de câncer consistente com síndrome de Lynch (câncer colorretal não polipose hereditário, [CCNPH]). Essa síndrome familiar de câncer está associada a início precoce de cânceres do cólon, ovário, rins e endométrio, relacionados com mutações da linha germinativa em um dos genes de reparo de falhas do pareamento, *MLH1*, *MSH2* e *MSH6*. O desenvolvimento de câncer do endométrio antes dos 50 anos de idade com uma história familiar apropriada ou aparência histológica adequada deve motivar o teste genético do paciente, para orientar a conduta preventiva tanto do probando como da família deste.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os 80% de sobrevida no câncer de endométrio estão predominantemente relacionados com a alta probabilidade de detecção enquanto o câncer está confinado ao útero. O sangramento uterino anormal em mulheres na pós-menopausa deve ser sempre considerado como suspeito. Corrimento vaginal anormal ou sintomas gastrointestinais inespecíficos também podem estar presentes no momento do diagnóstico. É importante lembrar que o exame Papanicolaou de rotina não é um procedimento de diagnóstico apropriado para excluir câncer endometrial. A clássica dilatação e curetagem (D&C) tem sido amplamente substituída por uma biópsia do endométrio, no consultório. A D&C e a histeroscopia são, agora, normalmente reservadas para problemas de sangramento uterino que são difíceis de diagnosticar. Os locais mais comuns de propagação de câncer endometrial, no momento do diagnóstico, incluem linfonodos pélvicos ou periaórticos, ovários e implantes peritoneais. O sistema de estadiamento FIGO, recentemente revisto para o câncer endometrial, é mostrado na Tabela 199-2 .

Tabela 199-2

Abordagem do câncer do endométrio por estágio*

ESTÁGIO	BREVE DEFINIÇÃO	TRATAMENTO USUAL
IA G1/2	Invasão de menos de metade da espessura do miométrio	HAT eSOB, RT não
IA G3	Invasão de menos de metade da espessura do miométrio, pouco diferenciado, câncer seroso	HAT eSOB, considerar quimioterapia, RT não
IB G1/2	Invasão de 50% ou mais da espessura do miométrio	HAT eSOB, RT não
IB G3	Invasão de 50% ou mais da espessura do miométrio, pouco diferenciado	HAT eSOB, considerar quimioterapia, RT não
II	Envolvimento uterino e cervical	HAT eSOB, considerar IVB
IIIA	Invasão da serosa do corpo ou anexos	HAT e SOB, quimio-RT e quimioterapia dirigida ao tumor
IIIB	Invasão vaginal ou do paramétrio	HAT eSOB, quimio-RT e quimioterapia dirigida ao tumor
IIIC1	Envolvimento dos linfonodos pélvicos	HAT eSOB, quimio-RT e quimioterapia dirigida ao tumor
IIIC2	Envolvimento dos linfonodos para-aórticos	HAT eSOB, quimio-RT e quimioterapia dirigida ao tumor
IVA	Invasão do intestino ou bexiga	HAT eSOB, quimio-RT e quimioterapia dirigida ao tumor
IVB	Doença metastática a distância	Apenas quimioterapia

HAT e SOB = histerectomia abdominal total e salpingo-ooforectomia bilateral; IVB = irradiação vaginal por braquiterapia; RT = radioterapia.

* O estadiamento do câncer do endométrio (FIGO 2009) é baseado em achados patológicos. Estágios I e II de câncer endometrial não mostram um benefício de sobrevida com radioterapia adjuvante. A doença de alto risco pode beneficiar da quimioterapia adjuvante, mas os estudos estão em andamento. Para os estágios III e IV da doença, a remoção completa é preferida e a quimioterapia à base de platina é geralmente necessária. O uso de radioterapia dirigida para diminuição do volume de doença residual está sob investigação.

Tratamento

Para a grande maioria das pacientes com câncer do endométrio, a ressecção cirúrgica representa a principal abordagem para o tratamento. Em muitos casos, a ressecção cirúrgica (histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral, com avaliação de linfonodos) será suficiente tanto para estadiamento como para tratamento. A cirurgia laparoscópica ou robótica substituiu a histerectomia aberta em muitas situações e parece ser um procedimento menos mórbido.[A6] O papel e a extensão da dissecção de linfonodos e o uso de biópsia de linfonodo sentinela são áreas de pesquisa cirúrgica ativa. Esses avanços continuam diminuindo a morbidade e o tempo de hospitalização associados ao tratamento cirúrgico primário. Após a cirurgia primária, os pacientes são estadiados pelos achados patológicos e estratificados por fatores de risco, para receberem terapia adjuvante adequada (Tabela 199-2). Importantes fatores de risco para a recorrência incluem estágio (conforme determinado por depósitos metastáticos, comprometimento dos linfonodos e profundidade de invasão do miométrio), histologia do tumor, grau citológico e envolvimento do espaço linfovascular. Abordagens gerais de tratamento, por etapas, são apresentadas na Tabela 199-2. Pacientes de alto risco com estágio 1 da doença receberam, historicamente, radioterapia adjuvante com redução significativa na recorrência local, mas não há evidências que suportem um impacto da radiação na sobrevida em longo prazo.[A7-A9] Nos cânceres do endométrio tipo 2 de histologia serosa, as pacientes, até mesmo com doença em estágio mais baixo, têm risco de recorrência a distância, e a quimioterapia adjuvante é cada vez mais utilizada.

Para os pacientes com doença em estágio mais avançado (estágio III ou IV), a completa ressecção cirúrgica da doença parece ser o importante determinante da sobrevida. A quimioterapia baseada em platina tem sido cada vez mais identificada como eficaz e substituiu a terapia com irradiação completa do abdome, como o pilar da terapia adjuvante. Combinações de paclitaxel e carboplatina são geralmente bem toleradas e irão reduzir a reincidência tanto em grupos de alto risco quanto nos grupos com doença em fase avançada. Mesmo os pacientes com doença residual substancial, após a cirurgia, podem por vezes alcançar longas remissões após o tratamento à base de platina. Tal como acontece com a maioria dos tumores sólidos, o câncer recorrente é difícil de curar. Uma exceção parece ser recorrência local em pacientes que não receberam radiação antes. Nesse grupo seleto, a radioterapia deve ser administrada com intenção curativa. Por outro lado, o câncer endometrial metastático pode ser controlado com outras quimioterapias sistêmicas; os padrões de sensibilidade aos fármacos são semelhantes aos observados no câncer do ovário recorrente. Locais comuns de metástases incluem a cavidade peritoneal, fígado, ossos, pulmão e, ocasionalmente, o cérebro. As comorbidades comumente associadas, como a idade e obesidade, podem desempenhar um papel importante na escolha do tratamento para o câncer do endométrio. Para os pacientes cuja saúde geral impedem um procedimento cirúrgico, pode ser oferecida a radioterapia curativa. Embora as complicações em longo prazo do tratamento com radiação definitiva possam ser significativas, esta pode ser a melhor escolha para pacientes com um estado de desempenho comprometido.

Prevenção

Para cânceres esporádicos do endométrio, a melhor estratégia de prevenção parece ser um alto grau de suspeição no contexto de sangramento pós-menopausa. Devido à sua localização, esses tumores são raramente assintomáticos no final de sua história natural e a remoção cirúrgica é geralmente curativa. Nas famílias com CCNPH, uma histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral deve ser fortemente considerada em portadores confirmados, que tenham concluído o seu período de fertilidade.

Prognóstico

Cânceres endometriais de estágios I e II têm um excelente prognóstico câncer-específico. As comorbidades comuns da obesidade e idade (diabetes, hipertensão, doença cardiovascular) complicam o seu manejo global, mas a maioria das pacientes vão sobreviver a seus cânceres sem doença recorrente. Uma minoria substancial de pacientes, com doença mais avançada, pode ainda ser curada no momento da terapia primária com combinações de cirurgia, quimioterapia e, por vezes, radioterapia. Pacientes com doença persistente ou recorrente geralmente sucumbem à sua doença dentro de um período de 2 a 3 anos.

As complicações tardias da ressecção cirúrgica tendem a ser bastante limitadas; algum linfedema leve é a toxicidade tardia mais comum. A radiação pélvica tem mais complicações tardias reportadas, incluindo disfunção do intestino, da bexiga e disfunção sexual, mas os avanços recentes em planos de tratamento baseados em computador podem fornecer uma melhor relação risco-benefício em longo prazo. Os efeitos adversos em longo prazo da quimioterapia adjuvante são raros, mas podem incluir neuropatia e lesão renal ocasional.

Sarcomas uterinos

Os sarcomas ginecológicos surgem, com mais frequência, no útero. Os dois tipos histológicos malignos mais comuns são o carcinossarcoma do útero e o leiomiossarcoma. O carcinossarcoma do útero é geralmente esporádico e é abordado por uma combinação de ressecção cirúrgica completa e quimioterapia adjuvante de combinação. Tal como o câncer endometrial, mesmo o carcinossarcoma em estágio avançado pode ser tratado com sucesso por terapia multimodal, mas a doença recorrente é rapidamente fatal. O leiomiossarcoma é um tumor maligno do músculo liso que surge no miométrio. A ressecção cirúrgica é o pilar do tratamento, e não foi comprovado o papel da quimioterapia ou radioterapia adjuvante. O leiomiossarcoma recorrente pode ser tratado com cirurgia (para doença localizada) e quimioterapia.

Cânceres das trompas de falópio e de ovário

Epidemiologia

O câncer do ovário é um termo genérico para uma família de doenças, incluindo cânceres epiteliais do ovário, tumores de células germinativas do ovário e cânceres estromais que surgem no ovário. O câncer de origem no epitélio da trompa de Falópio e na superfície do ovário é o quarto câncer letal mais comum em mulheres americanas. Cerca de 22.000 novos casos de cânceres do ovário serão diagnosticados a cada ano, e como a maioria é diagnosticada em estágios avançados, cerca de 15.000 dessas mulheres acabarão por morrer de sua doença apesar do tratamento atual. De modo global, a incidência de câncer de ovário é maior em mulheres brancas e nas sociedades caracterizadas por baixa paridade, dietas ricas em gordura e em populações mais velhas. A incidência de câncer de ovário é maior na América do Norte e na Europa, com menor incidência na Ásia e na África subsaariana. Nos Estados Unidos, fatores de risco para o câncer de ovário incluem história familiar de câncer de mama ou de ovário, menarca precoce, menopausa tardia e nuliparidade; ao passo que os contraceptivos orais, o ácido acetilsalicílico e a amamentação têm consistentemente mostrado a redução do risco. A idade média de aparecimento de câncer do ovário é de aproximadamente 60 anos, apesar de cânceres de ovário familiares ocorrerem cerca de 10 anos mais cedo do que a forma esporádica.

Os tumores indolentes limítrofes do ovário (ou tumores com baixo potencial maligno) formam um grupo distinto de cânceres epiteliais do ovário, caracterizados pelo crescimento lento, rara propagação metastática e um padrão muito diferente de alterações genéticas. Esses raros tumores limítrofes são abordados principalmente por ressecção cirúrgica, se necessário.

Biopatologia

A aparência histológica (e características genéticas de acompanhamento) permite dividir os cânceres epiteliais do ovário em cânceres serosos, mucinosos, de células claras e endometrioides. Embora distintos em termos histológicos e moleculares, o manejo clínico desses cânceres de ovário ainda não divergiu. O câncer seroso de alto grau (HGSOC, do inglês, *high-grade serous ovarian cancer*) compreende mais de 80% do número total de pacientes e é o subconjunto mais bem caracterizado de tumores do ovário.[7]

Pelo menos 85% dos cânceres do ovário são esporádicos e não associados a anomalias herdáveis. No entanto, cerca de 10% a 15% de HGSOCs estão associados a famílias portadoras de mutações da linha germinativa que são herdadas de forma autossômica dominante. Os genes afetados incluem o *BRCA1* e *BRCA2*, que são os reguladores de pontos de verificação, críticos, do ciclo celular, envolvidos na manutenção da integridade do DNA, particularmente na via de recombinação homóloga, que é importante para a reparação do DNA de cadeia dupla. Certas populações étnicas fundadas a partir de pequenas populações ancestrais, como os judeus asquenazes, têm uma elevada frequência de mutações nesses genes. Além desses genes, outras mutações da linha germinativa menos comuns em genes ligados à reparação de DNA, incluindo o *CHEK2*, *ATM* e *PALB2*, também podem aumentar o risco de câncer do ovário. Membros afetados dessas famílias de cânceres de mama/ovário têm um risco aumentado tanto para câncer de mama e ovário precoces quanto um alto risco para o desenvolvimento desses cânceres ao longo da vida. Em cânceres esporádicos do ovário, esses mesmos genes podem ser perdidos através de mutação somática ou silenciamento de genes. Estima-se, atualmente, que 50% ou mais de todos os cânceres do ovário possuam um fenótipo BRCA-*like*. Interessantemente, o câncer do ovário com *BRCA1/2* mutado parece ter uma sobrevida superior em comparação com cânceres do ovário esporádicos.[8] Mutações no *BRCA1* ou *BRCA2* conferem "sensibilidade colateral" à cisplatina e a outros agentes quimioterápicos que induzem danos no DNA de cadeia dupla. Essa fraqueza colateral tem sido um alvo através do desenvolvimento de inibidores da poli-ADP-ribose polimerase.[A10] Um grupo menor de cânceres familiares de ovário está ligado às famílias com síndrome de Lynch (CCNPH) e distúrbios na reparação de pareamentos errados de DNA.

É agora aceito que a maioria dos cânceres serosos do ovário surge através de uma série bem definida de mutações no epitélio das trompas de Falópio. Pelas perdas sequenciais da competência de reparação do DNA homólogo (por via da perda de *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* ou outros genes na via de reparação do DNA) e da função do *p53*, uma sequência definida de eventos leva a carcinoma seroso *in situ* e, por fim, a carcinoma envolvendo o ovário, linfonodos e as superfícies peritoneais dos órgãos abdominais. O risco em toda a vida, para mulheres que transportam um alelo de alto risco alterado, para um desses genes, pode aproximar-se de 70% ou mais, dependendo de fatores ambientais e alelos modificados quando o segundo alelo, não patogênico, é perdido.

Manifestações clínicas

O diagnóstico de câncer de ovário é complicado pela natureza não específica dos sintomas iniciais.[9] Infelizmente, pequenas massas anexiais são geralmente silenciosas, mas à medida que a massa aumenta de tamanho, os sintomas incluem plenitude pélvica, constipação, frequência urinária e dispareunia. Na doença mais avançada, os sintomas mais comuns incluem fadiga, mal-estar, saciedade precoce, inchaço e perda de apetite. O aumento da circunferência abdominal é muitas vezes observado à medida que uma ascite maligna se acumula.

Diagnóstico

A ultrassonografia ou tomografia computadorizada de abdome e pelve, em geral, apoiará fortemente o diagnóstico e levará à intervenção cirúrgica precoce. Embora a citologia do líquido peritoneal às vezes possa ser diagnóstica, a biópsia percutânea de massas anexiais *não* deve fazer parte da investigação inicial, para evitar a contaminação da cavidade peritoneal por um tumor de outra forma confinado. O CA-125 é um antígeno normal de mucina do MUC16, que é frequentemente encontrado em níveis anormalmente elevados no soro de pacientes com câncer do ovário (e por vezes em outros cânceres, incluindo os de pulmão, pâncreas e útero). No entanto, os resultados sorológicos podem suportar, mas não são diagnósticos em afirmar ou excluir o diagnóstico de câncer de ovário, por causa de uma variedade de condições benignas que também podem elevar o valor de CA-125.

Tratamento

O tratamento do câncer de ovário começa no momento da laparotomia exploratória, e a adequada cirurgia primária continua sendo o determinante mais importante da sobrevida de câncer de ovário. A cirurgia deve ser realizada por um oncologista ginecológico treinado, em um centro altamente experiente, a fim de alcançar o melhor resultado. A cirurgia inicial adequada deve incluir uma histerectomia total abdominal com salpingo-ooforectomia bilateral, omentectomia e dissecção de linfonodos. A parte superior do abdome e o diafragma devem ser inspecionados, e devem ser obtidas amostras de biópsia. Todo o esforço deve ser feito para remover qualquer tipo de câncer visível. Se a ressecção completa não é viável, a citorredução da massa tumoral, para menos de 1 cm, ainda é útil e permitirá a

quimioterapia intraperitoneal. Se uma ressecção completa bem-sucedida não for possível, a quimioterapia neoadjuvante e cirurgia adiada são opções aceitáveis, embora a sobrevida projetada seja inferior àquela da ressecção primária completa.[A11]

Após a conclusão da cirurgia primária, um estágio é atribuído ao tumor do paciente, com base no grau de envolvimento, como mostrado na Tabela 199-3 . Usando uma combinação das quantidades residuais do tumor, histologia do tumor, grau e estágio, é escolhido um dos quatro planos de tratamento, como ilustrado na Figura 199-1 . Para estágios IA ou IB, tumores de grau 1 ou 2, a observação por si só é o tratamento mais aceitável, pois esses pacientes têm uma taxa de recorrência do tumor abaixo de 5%. Para todos os cânceres de estágio IC, todos os tumores de grau 3, e os raros tumores de estágio IIA, a recomendação deve ser o tratamento com três a seis ciclos de quimioterapia à base de platina. Para tumores em estágio IIB a IIIC, com doença residual inferior a 1 cm em sua maior dimensão, seis ciclos de quimioterapia intraperitoneal à base de platina são o tratamento preferido, e a doença mais volumosa ou de estágio IV deve receber terapia intravenosa à base de platina.[10,A12] Essas estratégias são indicadas na Tabela 199-3.

Tabela 199-3

Abordagem do câncer do ovário por estágio*

ESTÁGIO FIGO	BREVE DEFINIÇÃO	TRATAMENTO USUAL
IA G1/2	Um ovário, sem envolvimento da superfície	Laparotomia de estadiamento, apenas observação
IA G3	Um ovário, sem envolvimento da superfície; pouco diferenciado	Laparotomia de estadiamento, três ciclos de quimioterapia
IB G1/2	Ambos os ovários, sem envolvimento da superfície	Laparotomia de estadiamento, apenas observação
IB G3	50% ou mais de invasão da espessura do miométrio, pouco diferenciado	Laparotomia de estadiamento, três ciclos de quimioterapia
IC	Envolvimento da superfície, citologia positiva ou derrame intraoperatório	Laparotomia de estadiamento, três ciclos de quimioterapia
IIA	Extensão a trompas e útero	Laparotomia de estadiamento, três a seis ciclos de quimioterapia
IIB	Extensão a outros órgãos pélvicos	Laparotomia de estadiamento, três a seis ciclos de quimioterapia
IIC	Extensão pélvica com envolvimento da superfície, citologia positiva ou derrame intraoperatório	Laparotomia de estadiamento, quimioterapia com a via IP preferida
IIIA	Tumor microscópico fora da pelve verdadeira	Laparotomia de estadiamento, quimioterapia com a via IP preferida
IIIB	Tumor <2 cm em dimensão, fora da pelve	Laparotomia de estadiamento, quimioterapia com a via IP preferida
IIIC	Tumor >2 cm fora da pelve verdadeira ou linfonodos positivos	Laparotomia de estadiamento, quimioterapia com a via IP preferida
IV	Envolvimento do parênquima hepático, extensão para além do abdome, citologia de derrame pleural positiva, linfonodos inguinais	Quimioterapia

* A laparotomia de estadiamento inclui a histerectomia total abdominal, salpingo-ooforectomia bilateral e omentectomia. São também necessárias a dissecção de linfonodos pélvicos e a exploração abdominal superior. Em doença bem estadiada, em estágio inicial (IA/IB), a necessidade de quimioterapia é baseada principalmente no grau histológico. Em doença avançada, a citorredução ótima, para <1 cm de doença residual, permite o uso de tratamento por via intraperitoneal (IP). Todas as terapias primárias devem incluir um fármaco à base de platina e um segundo fármaco, não de reação cruzada, como o paclitaxel ou doxorrubicina lipossomal.

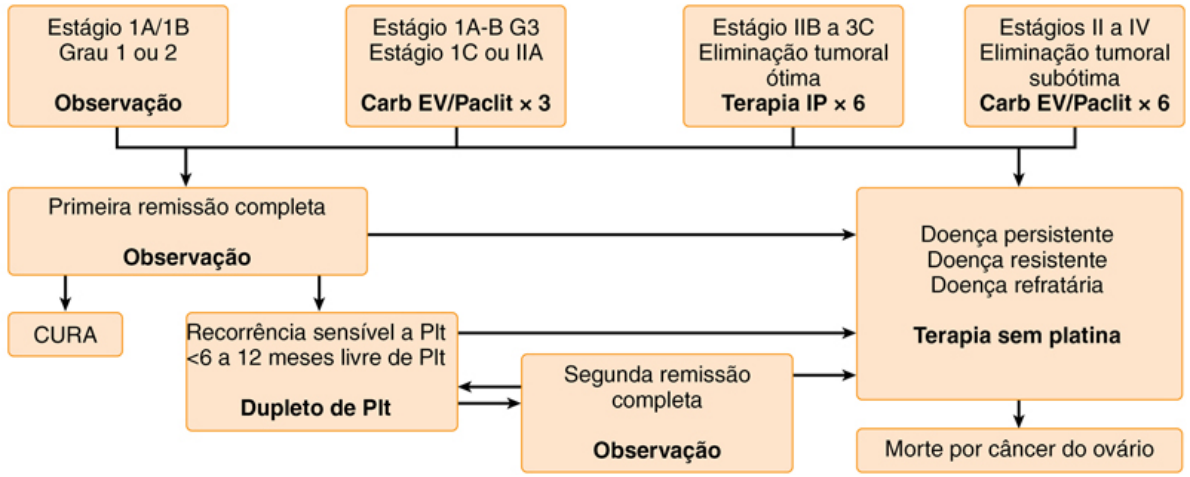

FIGURA 199-1 Modelo de estados do câncer do ovário.
A maior parte da abordagem do câncer de ovário ocorre após recaída. A terapia primária é alocada como indicado na parte superior da figura. O tratamento subsequente depende do tempo decorrido desde a última exposição a um medicamento do complexo de platina. Os pacientes com um intervalo isento de platina superior a 6 a 12 meses receberão, em geral, um dupleto contendo platina e podem atingir uma segunda (ou superior) remissão completa. Intervalos mais curtos de tempo sem terapia com platina vão continuar com o tratamento com agente único sem platina, e têm uma expectativa média de vida de 1 a 2 anos. Carb = carboplatina; Paclit = paclitaxel; Plt = platina.

Após a quimioterapia primária, é realizada a reavaliação da extensão da doença residual por CA-125 e tomografia computadorizada. Para pacientes com doença persistente ou resistente, outros tipos de quimioterapia paliativa podem ser oferecidos, mas as perspectivas para esses pacientes são bastante pobres. Os pacientes em remissão completa podem ser seguidos por observação expectante. Quase todas as recidivas irão ocorrer dentro de um período de 3 anos, e o seguimento com regularidade trimestral é recomendado nos Estados Unidos. Mais de 75% dos pacientes com câncer de ovário avançado irá recidivar em 12 a 30 meses após o diagnóstico; embora os pacientes possam ser tratados com sucesso durante anos, o tratamento curativo ainda não está disponível. A escolha de quimioterapia no

momento da recidiva depende do intervalo sem tratamento, comorbidades e toxicidades residuais. Os agentes ativos para o retratamento incluem carboplatina, gencitabina, doxorrubicina lipossomal, pemetrexede e bevacizumabe.[11]

Rastreamento e prevenção

Embora os procedimentos de rastreamento tenham sido procurados de forma agressiva durante 25 anos, não há estratégias de rastreamento que possam atualmente ser recomendadas, mesmo para pacientes de alto risco, e definitivamente não para a população geral de mulheres na pós-menopausa. Combinações de rastreamento com CA-125 sérico, testes de ultrassonografia transvaginal e painéis de marcadores sorológicos em circulação falharam em atingir a sensibilidade e especificidade necessárias em testes de grande escala.[A13] Testes para mutações germinativas e somáticas são cada vez mais importantes para predizer a resposta a terapia e prognóstico.[12] É recomendado o teste genético de rotina em mulheres com câncer de ovário recém-diagnosticado, em circunstâncias apropriadas, a fim de descobrir as famílias que possuem mutações *BRCA1/2*, que exigirão maior acompanhamento.

As estratégias de prevenção para o câncer de ovário permanecem limitadas. O uso de contraceptivos orais por 5 anos ou mais pode reduzir a incidência de câncer de ovário em cerca de 50%.[13] Para as mulheres de alto risco, com mutações em *BRCA1* ou *BRCA2*, uma salpingo-ooforectomia profilática pelos 40 anos de idade pode reduzir o risco de câncer do ovário em mais de 90% e também irá reduzir a incidência de câncer de mama. O uso de ácido acetilsalicílico em baixa dose também tem sido associado a redução do risco de câncer de ovário.[14]

Prognóstico e abordagem das sobreviventes

As mulheres que permanecem livres de doença em 3 anos mais provavelmente estarão curadas do seu câncer de ovário. Entre as pacientes com recidiva, a sobrevida mediana parece altamente dependente do seu estágio inicial e do sucesso da cirurgia primária de retirada da parte principal do tumor. Pacientes com doença em estágio IIIC, com ótima remoção do tumor, têm uma sobrevida mediana de mais de 5 anos, enquanto pacientes em estágio IV e pacientes com a cirurgia subótima de remoção têm uma sobrevida mediana de 30 a 48 meses. A fase terminal de câncer de ovário é geralmente caracterizada por inanição progressiva e eventual obstrução intestinal. Sobreviventes de câncer de ovário podem ter aderências intestinais decorrentes da cirurgia e neuropatia crônica ou perda de eletrólitos, devido à quimioterapia primária. Essas sobreviventes de câncer do ovário, que vivem com câncer de ovário crônico, são capazes de manter um trabalho produtivo e vida familiar por vários anos após o diagnóstico de câncer de ovário.

Câncer da vulva

O câncer de vulva é uma malignidade ginecológica relativamente rara que representa menos de 5% dos cânceres ginecológicos e é vista principalmente em mulheres pós-menopáusicas. Tal como o câncer cervical, a etiologia do câncer vulvar é uma infecção prévia por HPV. As pacientes com câncer vulvar queixam-se de prurido, dor e desconforto local, muitas vezes resultantes da presença de alterações atróficas do epitélio vulvar. O tratamento do câncer vulvar consiste na excisão cirúrgica com boas margens e na possível dissecção de uma ou ambas as regiões dos linfonodos inguinais, na doença avançada. O câncer vulvar recorrente ou não operável pode também ser tratado por radiação com feixe externo em doses de radiação sensibilizante, muitas vezes em combinação com a cisplatina.

Fibroides uterinos

Os fibroides (miomas) uterinos são o tumor pélvico feminino mais comum, com uma prevalência tão alta quanto 40% durante os anos reprodutivos e tão alta quanto 70% a 80% aos 50 anos de idade. Os miomas, que são quase sempre tumores benignos monoclonais, surgem a partir de células do músculo liso desordenadas no miométrio uterino. Uma variedade de mutações somáticas, especialmente do gene *MED12* no cromossomo X, têm sido descritas. Os miomas dependem do estrogênio e da progesterona e, geralmente, encolhem após a menopausa.[15] No entanto, no início da gravidez e no período pós-parto, eles podem crescer rapidamente.

A maioria dos miomas é assintomática, mas pode causar pressão pélvica, dor e sangramento uterino intenso. O diagnóstico é normalmente feito através de exame físico e confirmado por ultrassonografia. Apesar de os miomas não serem tumores pré-malignos, um sarcoma uterino pode ter sintomas semelhantes na apresentação.

Terapia hormonal antiprogesterona, não invasiva, como com o acetato de ulipristal oral (5 ou 10 mg por dia durante 13 semanas) pode reduzir o tamanho dos miomas, diminuir o sangramento uterino disfuncional e a dor, melhorando a qualidade de vida geral.[A14] [A15] Para sintomas persistentes, a remoção cirúrgica do mioma, ou do útero em si, pode ser realizada durante a laparotomia ou por cirurgia laparoscópica. Técnicas de morcelamento uterino, um processo pelo qual o útero é dividido em fragmentos menores que podem ser removidos em etapas por laparoscopia, já não é recomendada por rotina, devido ao pequeno mas finito risco de disseminação de pedaços de tecido maligno potencialmente encontrados em uma pequena porcentagem de miomas uterinos.[16] A histerectomia laparoscópica e roboticamente assistida têm perfis de morbidade semelhantes, mas a utilização da tecnologia robótica resulta em custos substancialmente mais elevados. Outras estratégias para o tratamento de miomas uterinos sintomáticos incluem embolização uterina arterial, oclusão temporária da artéria uterina por via transvaginal e o ultrassom focalizado guiado por ressonância magnética.

Outros cânceres ginecológicos

Qualquer estrutura do trato mülleriano pode sofrer transformação maligna. Outros tipos de câncer ginecológico incluem tumores de células germinativas do ovário (homólogos do câncer testicular), tumores do estroma do ovário, e cânceres da vagina, vulva e anexos vulvares. São todos muito menos comuns do que os tumores descritos anteriormente. Devido à raridade desses cânceres, o encaminhamento precoce aos especialistas em oncologia ginecológica é essencial. Sobreviventes dessas formas raras de câncer ginecológico irão compartilhar os efeitos colaterais residuais que afetam os sobreviventes do câncer cervical, do endométrio e do ovário, tais como potenciais alterações do intestino, bexiga e função sexual, bem como linfedema e as consequências da menopausa precoce.

Referência de Grau A

A1. DiSilvestro PA, Ali S, Craighead PS, et al. Phase III randomized trial of weekly cisplatin and irradiation versus cisplatin and tirapazamine and irradiation in stages IB2, IIA, IIB, IIIB, and IVA cervical carcinoma limited to the pelvis: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2014;32:458–464.

A2. Tewari KS, Sill MW, Long 3rd HJ, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014;370:734–743.

A3. Munoz N, Manalastas Jr R, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009;373:1949–1957.

A4. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009;374:301–314.

A5. Lu B, Kumar A, Castellsague X, et al. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2011;11:13.

A6. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol*. 2012;30:695–700.

A7. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1625–1634.

A8. Nout RA, van de Poll-Franse LV, Lybeert ML, et al. Long-term outcome and quality of life of patients with endometrial carcinoma treated with or without pelvic radiotherapy in the post operative radiation therapy in endometrial carcinoma 1 (PORTEC-1) trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:1692–1700.

A9. Nout RA, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, et al. Five-year quality of life of endometrial cancer patients treated in the randomised Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC-2) trial and comparison with norm data. *Eur J Cancer*. 2012;48:1638–1648.

A10. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:1382–1392.

A11. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:943–953.

A12. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:2473–2483.

A13. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2011;305:2295–2303.

A14. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*. 2012;366:409–420.

A15. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2012;366:421–432.

Referências Gerais

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64:9–29.
2. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2013;382:889–899.
3. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:175–201.
4. Partridge EE, Abu-Rustum N, Giuliano A, et al. Cervical cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12:333–341.
5. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol*. 2013;31:2607–2618.
6. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature. 2013;497:67-73.
7. Cancer Genome Atlas Research Network Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011;474:609–615.
8. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA*. 2012;307:382–390.
9. Rossing MA, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, et al. Predictive value of symptoms for early detection of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:222–229.
10. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, et al. Ovarian cancer. *Lancet*. 2014;384:1376–1388.
11. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:2039–2045.
12. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2014;20:764–775.
13. Hatzipetros I, Gocze PM, Farkas B. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2013;122:1114.
14. Trabert B, Ness RB, Lo-Ciganic WH, et al. Aspirin, nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drug, and acetaminophen use and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a pooled analysis in the Ovarian Cancer Association Consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106:djt431.
15. Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2013;369:1344–1355.
16. Wright JD, Tergas AI, Burke WM, et al. Uterine pathology in women undergoing minimally invasive hysterectomy using morcellation. *JAMA*. 2014;312:1253–1255.

No Brasil

Segundo estimativas do INCA, espera-se que haja 16.340 novos casos de câncer de colo do útero em 2016 no Brasil, o que representa um risco estimado de 15,9 casos/100.000 mulheres. Excluindo-se os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o mais frequente na região Norte, o segundo mais incidente nas regiões Nordeste e Centro-Oeste, o terceiro na região Sudeste e o quarto na região Sul. Em 2013 houve 5.430 mortes por câncer de colo do útero. A sobrevida em cinco anos no período entre 2005-2009 ficou em torno de 61%.

O Ministério da Saúde recomenda o rastreamento do câncer de colo do útero com exame citopatológico vaginal em mulheres com vida sexual ativa a partir dos 25 anos. O exame deve ser realizado anualmente até que se obtenham dois exames negativos, passando então a ser feito a cada três anos. O screening deve seguir até os 64 anos, sendo interrompido apenas quando, após essa idade, houver dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos. Desde 2014 o Ministério da Saúde incluiu no calendário vacinal do SUS a vacina quadrivalente contra o HPV, que protege contra os sorotipos 6, 11, 16 e 18 do vírus, para mulheres de 11 a 13 anos. Em 2015 a cobertura foi ampliada para meninas de 9 a 13 anos e para aquelas de 9 a 26 anos portadoras do HIV. No Brasil a vacina é disponibilizada no setor privado para as populações não contempladas pelo SUS.

Em relação ao câncer de corpo do útero, espera-se que haja em 2016 6.950 novos casos, o que representa um risco estimado de 6,7 casos/100 mil mulheres. A neoplasia de corpo do útero é a quinta mais frequente na região Sudeste, sétima na região Centro-Oeste, oitava na região Nordeste, nona na região Norte e 12ª na região Sul.

Estimam-se 6.150 casos novos de câncer de ovário para o Brasil no ano de 2016, o que representa um risco estimado de 6,0 casos a cada 100 mil mulheres. Esta neoplasia ocupa hoje o quinto lugar na região Centro-Oeste, sétimo nas regiões Sudeste, Sul e Nordeste e oitavo na região Norte.

Bibliografia

INCA - Estimativa 2016.

http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tabelaestados.asp?UF=BR.

Ministério da Saúde - Diretrizes Brasileiras de Rastreamento do Câncer de Colo do Útero.

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/rastreamento_cancer_colo_utero.pdf.

Ministério da Saúde - Campanha contra o HPV.

http://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/hpv/.

Câncer do testículo

Lawrence H. Einhorn

Epidemiologia

Os tumores testiculares são relativamente raros e representam apenas 1% das neoplasias malignas do sexo masculino nos Estados Unidos. A incidência de câncer testicular vem aumentando globalmente, embora as taxas de mortalidade permaneçam baixas.[1] A faixa etária principal é de 15 a 35 anos para tumores não seminomas e de mais uma década para seminomas.

Os pacientes masculinos com um histórico de criptorquidismo têm um risco aumentado de 10 a 40 vezes para o desenvolvimento de câncer testicular. O testículo normalmente descido nesses homens está também em maior risco, sugerindo uma anormalidade disgenésica.

Biopatologia

Mais de 95% dos tumores dos testículos são originários a partir de células germinativas.[2] Os tumores de células germinativas podem ser seminomas ou tumores de células germinativas não seminomatosas. Os seminomas são mais propensos a estarem confinados ao testículo (estágio I), e as metástases de pequeno volume nos linfonodos retroperitoneais são extremamente sensíveis à terapia por radiação. Os seminomas puros nunca apresentam níveis séricos de α-fetoproteína (AFP) elevados. Os tumores de células germinativas não seminomatosos consistem em carcinomas embrionários celulares, coriocarcinomas, tumores do saco vitelino ou teratomas, isolados ou misturados com outros elementos. Os teratomas não secretam gonadotrofina coriônica humana (HCG) ou AFP e normalmente não metastatizam; eles crescem por extensão local e são completamente resistentes à terapia por radiação e quimioterapia.

A maioria dos cânceres de células germinativas testiculares em adultos está associada a anormalidade citogenética i12p — um isocromossomo do braço curto do cromossomo 12 — que é um achado altamente específico para tumores de células germinativas. Estudos associados do genoma completo (GWAS, do inglês, *genome-wide associated studies*) identificaram a associação com variantes em vários genes, mais fortemente com o gene *KITLG*.[3] Os tumores de células de Sertoli, tumores de células de Leydig e linfomas são os tumores de células não germinativas mais comuns. Em homens com mais de 60 anos, a maioria dos tumores compreende linfomas não Hodgkin (Cap. 185), com uma predileção para o envolvimento bilateral.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes com câncer testicular é inicialmente avaliada por causa da dor testicular ou por causa de uma massa ou aumento de um testículo. Outros são assintomáticos, e o câncer é detectado pela primeira vez durante um exame físico de rotina. Menos comumente, o diagnóstico é feito durante avaliação para a infertilidade, em parte porque o câncer de testículo pode causar oligospermia.

A propagação metastática pode ser linfática ou hematogênica. As metástases linfáticas costumam ir inicialmente para os linfonodos retroperitoneais ipsolaterais, onde podem estar associadas a dor no flanco. As metástases linfáticas podem continuar numa direção superior para o mediastino posterior e, por fim, para os linfonodos supraclaviculares esquerdos. Uma grande massa retroperitoneal ou um linfonodo supraclavicular pode ser palpável no exame físico. A disseminação hematogênica geralmente ocorre em primeiro lugar para o parênquima pulmonar, bilateralmente. Sintomas pulmonares, tais como dor no peito, falta de ar, dispneia aos esforços, tosse ou hemoptise, estão presentes apenas com extensas metástases pulmonares. Outros locais de propagação hematogênica incluem fígado, osso ou cérebro. A elevação significativa do nível de HCG no soro pode produzir ginecomastia.

Diagnóstico

Nos pacientes com uma massa palpável no testículo deve-se suspeitar de câncer testicular, especialmente se houver um histórico de criptorquidia. Outras causas de anormalidades testiculares e escrotais podem ser incluídas no diagnóstico diferencial. A dor aguda no testículo sugere torção. A tumefação dolorosa pode se dever a uma hidrocele, que pode ser causada por malignidade testicular primária subjacente. Dor e sensibilidade adjacente ao testículo podem resultar de epididimite ou varicocele. A sensibilidade do próprio testículo no exame físico pode refletir orquite. No entanto, uma neoplasia subjacente deve ser sempre considerada.

Quaisquer sintomas testiculares, incluindo dor ou uma massa suspeita, requerem avaliação. A ultrassonografia testicular é o teste de escolha em todos os casos suspeitos. Uma massa hipoecogênica no testículo deve ser presumida como câncer testicular e requer encaminhamento para um urologista (Fig. 200-1).

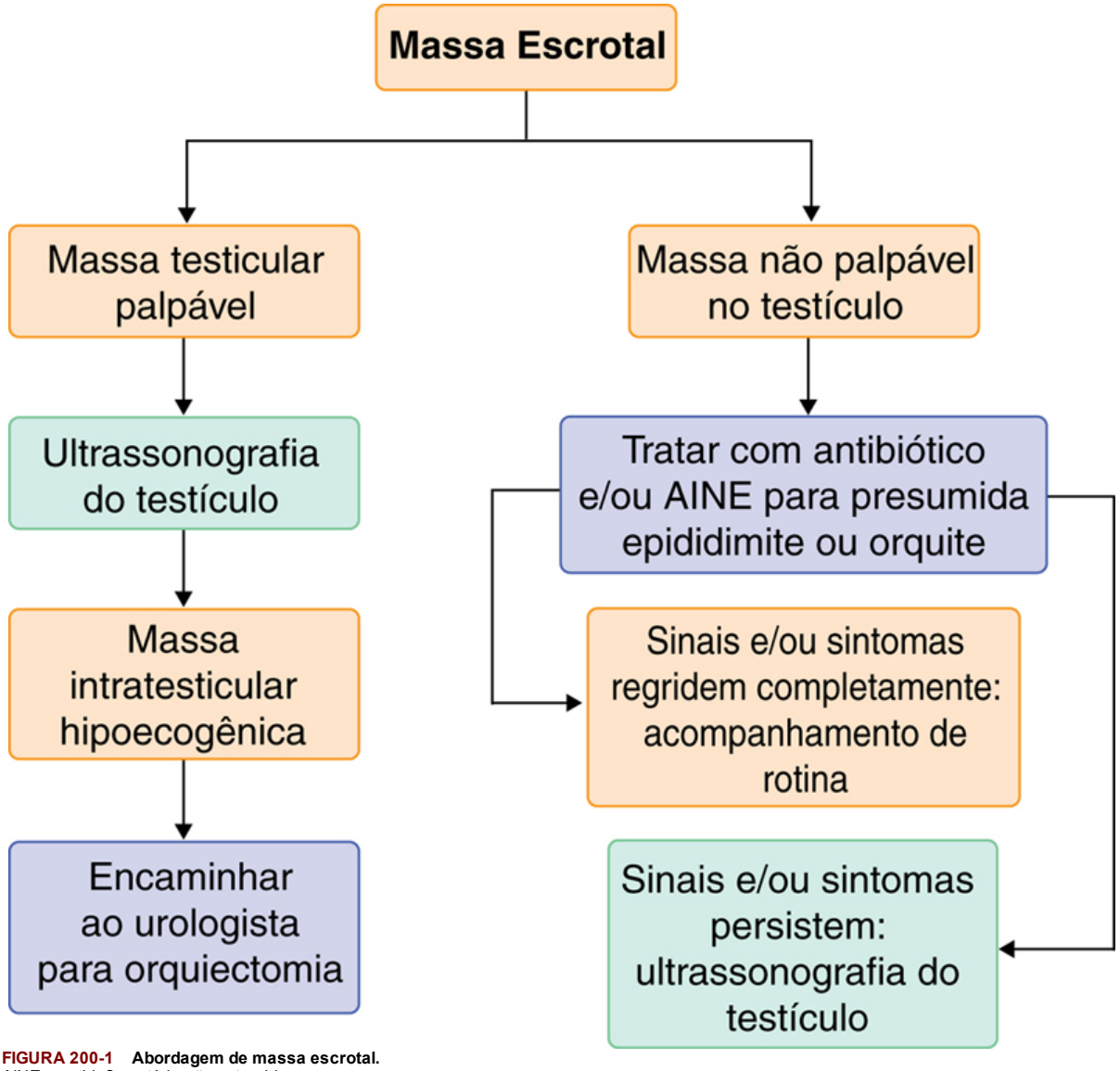

FIGURA 200-1 **Abordagem de massa escrotal.**
AINE = anti-inflamatório não esteroide.

Quando orquiectomia revela o diagnóstico de câncer testicular, é realizada uma avaliação de estadiamento para determinar a extensão da doença e terapia apropriada. A doença clínica em estágio I está confinada ao testículo; doença em estágio II reflete extensão para os linfonodos retroperitoneais; e estágio III é a doença supradiafragmática, tanto com metástases ganglionares para o mediastino posterior ou região supraclavicular, quanto disseminação hematogênica, especialmente para os pulmões.

Além de um histórico completo e do exame físico, os níveis séricos de HCG e AFP devem ser determinados. Uma vez que a meia-vida sérica é de 1 dia para a HCG e de 5 dias para a AFP, um nível de AFP de 1.000 pode levar mais de 1 mês para normalizar, após a orquiectomia, mesmo se o tumor tiver sido completamente removido e não existirem metástases. Estudos de imagem para definir a extensão da doença incluem a tomografia computadorizada (TC) abdominal e pélvica e uma radiografia de tórax. Se a radiografia de tórax não apresenta metástases pulmonares, deve ser realizada uma TC de tórax. As varreduras do osso e cabeça por TC podem ser reservadas a pacientes com sintomas sugestivos de metástases ósseas e do sistema nervoso central, respectivamente.

Prevenção e Tratamento

O exame testicular criterioso é uma parte obrigatória do exame físico em homens, especialmente homens jovens (Cap. 15), e é a chave para detecção de tumores em um estágio precoce.[4] Com o paciente deitado de costas ou em pé, o testículo é palpado com o polegar e segundo e terceiro dedos; todas as superfícies, anterior, posterior e superfícies laterais do testículo, devem ser examinadas. Homens com idades entre os 15 e 34 anos devem ser ensinados a realizar o autoexame.[5]

Doença local e regional

Seminomas

Cerca de 70% dos seminomas são inicialmente diagnosticados em estágio clínico I.[6] Apesar de a taxa de cura apenas com orquiectomia ser de 85%, o tratamento também pode incluir irradiação para-aórtica de 2.000 cGy[A1] ou carboplatina adjuvante.[A2] A opção preferida, no entanto, é a vigilância, o que evita terapia desnecessária em 85% dos pacientes, bem como potenciais consequências tardias da terapia.[A3]

Vinte por cento dos pacientes com seminoma são inicialmente encontrados com doença em estágio II (TC abdominal positiva). Para esses pacientes, a terapia de radiação tem uma taxa de cura de 90%; em pacientes que não são curados por terapia de radiação, a quimioterapia de combinação subsequente (cisplatina combinada com etoposídeo, com ou sem bleomicina) é geralmente curativa. Se o diâmetro transverso do tumor é maior que 3 cm, se houver vários níveis anatômicos de metástases nodais ou se estiver presente doença em estágio III, o tratamento inicial preferido é quimioterapia de combinação com cisplatina, sem irradiação; a taxa de cura é de 90% a 100%, a menos que haja metástases viscerais não pulmonares.[7]

Tumores de Células Germinativas Não Seminomatosos

A abordagem de tumores de células germinativas não seminomatosos em estágio clínico I começa com orquiectomia, que tem uma taxa de cura de 70%. Ela é seguida por linfadenectomia retroperitoneal; um curso de bleomicina, etoposídeo e cisplatina (BEC); ou estreita vigilância (que pode detectar metástases precocemente e orientar a quimioterapia curativa). A maioria das recidivas ocorre no primeiro ano, durante o qual a vigilância meticulosa deve incluir histórico e

exame físico, marcadores séricos, radiografia do tórax a cada 2 meses e TC abdominal a cada 4 meses. Todos os estudos são realizados a cada 4 meses durante o segundo ano, a cada 6 meses do terceiro ao quinto ano de vigilância, e depois anualmente. No entanto, são realizadas TC abdominais apenas a cada 6 meses durante o segundo ano de vigilância, mas anualmente nos anos 3 a 5, e depois são interrompidas. O exame físico deve incluir a palpação do testículo remanescente, porque os pacientes têm uma possibilidade de 1% a 2% de desenvolvimento de um tumor primário contralateral. A principal complicação da ressecção de linfonodos retroperitoneais é separação inadvertida do plexo simpático, com ejaculação retrógrada resultante ou falha na ejaculação. A ressecção de linfonodos retroperitoneais poupadores do nervo pode manter a ejaculação anterógrada em mais de 95% dos pacientes. Alguns centros defendem quimioterapia primária para a doença em estágio clínico I de alto risco (predominantemente embrionária com invasão vascular) com quimioterapia de combinação com cisplatina,[A4] mas a vigilância ainda é uma opção nesses pacientes.

Para a doença em estágio clínico II, com marcadores séricos persistentemente elevados ou um diâmetro do tumor transversal superior a 3 cm, é preferida a quimioterapia. Outros pacientes com doença em estágio II são tratados com dissecção de linfonodos retroperitoneais, muitas vezes seguida por estreita vigilância (como descrito anteriormente, mas sem TC abdominal) ou quimioterapia adjuvante. O câncer de testículo tem uma maior taxa de cura com cirurgia isoladamente, apesar de metástases ganglionares, do que qualquer outro câncer.

Quimioterapia para doença disseminada ou persistente

A combinação de bleomicina, etoposídeo e cisplatina (BEC), repetida a cada 3 semanas por três ou quatro ciclos, cura 70% dos pacientes com doença metastática e é o padrão para quimioterapia do câncer testicular disseminado. A doença de pior risco (Tabela 200-1) tem uma taxa de cura de 50% a 60% com a terapia padrão de três fármacos, a doença de risco intermediário (HCG de 5.000 a 50.000 UI/mL ou AFP de 1.000 a 10.000 ng/mL) tem uma taxa de cura de 75%, e todas as outras formas de doença metastática (baixo risco) têm uma taxa de cura de 90% a 100%. Aproximadamente 60% dos pacientes submetidos a quimioterapia têm uma doença em boa situação de risco, e apenas três cursos de BEC são considerados uma duração adequada de terapia.

Tabela 200-1

Definição da doença de risco ruim (todos os tumores de células germinativas não seminomatosos)

Presença de qualquer um dos seguintes:
Gonadotropina coriônica humana (HCG) >50.000 mUI/mL
α-Fetoproteína (AFP) >10.000 ng/mL
Metástases viscerais não pulmonares (p. ex., osso, fígado, cérebro)
Tumor primário de células germinativas não seminomatoso mediastinal

Nos 30% de tumores de células germinativas metastáticos que não são curados por quimioterapia de combinação inicial, o uso de terapia de resgate de dose padrão (ifosfamida, cisplatina e vimblastina ou paclitaxel)[8] ou terapia com carboplatina e etoposídeo de dose elevada, seguido por transplante de células-tronco do sangue periférico, pode curar de 25% a 70% de casos refratários, dependendo das características do paciente. A recaída tardia, após 2 anos a partir da conclusão da quimioterapia, ocorre em 2% a 3% de pacientes com doença metastática. Isso normalmente se manifesta por um aumento de AFP no soro. A melhor abordagem é a avaliação do(s) local(is) de metástases e ressecção cirúrgica se viável.

Prognóstico

Sequelas em Sobreviventes em Longo Prazo

O câncer testicular é o tumor sólido mais curável, com uma taxa de sobrevida em 10 anos de mais de 95%. No entanto, a expectativa de vida normal dos indivíduos com a doença que foram tratados em idade jovem tem levado ao surgimento de comorbidades significativas.

Os sobreviventes de câncer testicular, em particular aqueles que foram inicialmente tratados com uma combinação de quimioterapia e radiação, estão em maior risco para o desenvolvimento de malignidades secundárias. Estas podem incluir uma grande variedade de tumores sólidos e doenças malignas hematológicas. O etoposídeo e a cisplatina estão associados ao desenvolvimento dose-cumulativo de síndrome mielodisplásica (Cap. 182) e leucemia secundária.[9] Os pacientes também estão em maior risco de desenvolver câncer testicular contralateral metacrônico.

O aumento do risco cardiovascular em pacientes sobreviventes de longo prazo manifesta-se de forma mais proeminente como hiperlipidemia (Cap. 206) e síndrome metabólica (Cap. 229). O risco para a síndrome metabólica está especialmente aumentado nos sobreviventes com níveis de testosterona no menor quarto.[10] O significado clínico de hipogonadismo de baixo grau, entre os sobreviventes de câncer testicular, ainda não foi bem estudado. Embora a taxa de paternidade em 10 anos, em sobreviventes de câncer testicular, seja reduzida em 30% em comparação com a da população em geral, a maioria dos indivíduos que tentam a paternidade após o tratamento vão se tornar pais biológicos sem qualquer assistência médica. Outras complicações em longo prazo em sobreviventes podem incluir neuropatia periférica, ototoxicidade e insuficiência renal crônica.

Referência de Grau A

A1. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:1200–1208.

A2. Oliver RTD, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet*. 2005;366:293–300.

A3. Nichols C, Roth B, Albers P, et al. Active surveillance is the preferred approach to clinical stage I testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:3490–3493.

A4. Alberts P, Siener R, Krege S, et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin in the adjuvant treatment of clinical stage I non-seminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2008;26:2966–2972.

Referências Gerais

1. Shanmugalingam T, Soultati A, Chowdhury S, et al. Global incidence and outcome of testicular cancer. *Clin Epidemiol*. 2013;5:417–427.
2. Hanna N, Einhorn LH. Testicular cancer: a reflection on 50 years of discovery. *J Clin Oncol*. 2014;32:3085–3092.
3. Nallu A, Mannuel HD, Hussain A. Testicular germ cell tumors: biology and clinical update. *Curr Opin Oncol*. 2013;25:266–272.
4. U.S. Preventive Services Task Force Screening for testicular cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2011;154:483–486.
5. Akar SZ, Bebiş H. Evaluation of the effectiveness of testicular cancer and testicular self-examination training for patient care personnel: intervention study. *Health Educ Res*. 2014;29:966–976.
6. Hanna N, Einhorn LH. Testicular cancer—discoveries and updates. *N Engl J Med*. 2014;371:2005–2016.
7. Fosså SD, Cvancarova M, Chen L, et al. Adverse prognostic factors for testicular cancer-specific survival: a population-based study of 27,948 patients. *J Clin Oncol*. 2011;29:963–970.
8. O'Carrigan B, Grimison P. Current chemotherapeutic approaches for recurrent or refractory germ cell tumors. *Urol Oncol*. 2014;: [Epub ahead of print].
9. Abouassaly R, Fossa SD, Giwercman A, et al. Sequalae of treatment in long-term survivors of testis cancer. *Eur J Urol*. 2011;60:516–626.

10. Willemse PM, Burggraaf J, Hamdy NA, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and cardiovascular risk in chemotherapy-treated testicular germ cell tumour survivors. *Br J Cancer*. 2013;109:60–67.

No Brasil

Em trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo de 2004 a 2006, foram analisados 100 pacientes consecutivos com tumores testiculares que foram encaminhados ao centro de criopreservação. A idade média ao diagnóstico foi de 26,9 anos. O tempo entre a suspeita clínica e a confirmação da doença foi de 58,9 dias, com uma média de 19,4 dias adicionais até a realização da orquiectomia. Onze pacientes tinham história de criptorquidia. A maioria dos pacientes encaminhados ao centro de criopreservação era jovem, constituída por homens solteiros, sem filhos e sem conhecimento do potencial de fertilidade.

Bibliografia

Fraietta R, et al. Individual and seminal characteristics of patients with testicular germ cell tumors. *Fertility and Sterility*. 2010;94:2107–2112.

Câncer de próstata

Eric J. Small

Definição

O câncer da próstata é a malignidade não cutânea mais comum nos homens, com quase 200.000 novos casos por ano nos Estados Unidos, resultando em cerca de 32.000 óbitos a cada ano, o que torna este tumor a segunda principal causa de morte por câncer entre os homens. O câncer de próstata é a única doença histológica cuja acentuada heterogeneidade clínica varia desde uma doença indolente e sem importância clínica até um fenótipo agressivo, rapidamente fatal.

Epidemiologia

A incidência de câncer de próstata clinicamente diagnosticado reflete os efeitos do rastreamento usando a dosagem do teste do antígeno prostático específico (PSA, do inglês, *prostate-specific antigen*). Antes de o teste do PSA estar disponível, cerca de 19.000 novos casos de câncer de próstata eram descritos por ano nos Estados Unidos; esse número atingiu 84.000 por volta de 1993, com pico em torno de 300.000 em 1996. Desde 1996, a incidência anual descrita de câncer de próstata nos Estados Unidos caiu para 200.000, um número que pode avaliar mais de perto a verdadeira incidência anual de doença clinicamente detectável. A taxa de morte por câncer de próstata caiu cerca de 1% ao ano desde 1990. A redução específica na mortalidade por faixa etária foi superior nos homens com menos de 75 anos de idade. Os homens com mais de 75 anos de idade ainda correspondem a dois terços de todas as mortes por câncer de próstata. Ainda não se sabe se essa redução foi causada pela detecção precoce ou pela melhora no tratamento.

Os fatores de risco para o câncer de próstata[1] incluem aumento da idade, histórico familiar, etnia afro-americana, obesidade e fatores nutricionais. Estudos epidemiológicos sugerem que fatores nutricionais como redução de ingestão de gordura e aumento da ingestão de proteína de soja podem apresentar um efeito protetor contra o desenvolvimento do câncer de próstata. A incidência de câncer de próstata entre afro-americanos é quase o dobro da observada entre americanos brancos. O câncer de próstata é diagnosticado nos afro-americanos em um estágio mais avançado, e a sobrevida específica destes é inferior. As contribuições relativas biológicas, genéticas e as diferenças ambientais, assim como as diferenças no acesso a tratamento médico, não estão bem estabelecidas. A realização anterior de vasectomia ou caso de hipertrofia prostática benigna (HPB) (Cap. 129) não aumenta o risco. A neoplasia prostática intraepitelial (PIN, do inglês, *prostatic intraepithelial neoplasia*), especialmente quando de alto grau, é identificada como uma lesão pré-maligna, de modo que sua presença na biópsia aumenta a probabilidade de um processo maligno subsequente.

Biopatologia

O câncer de próstata é mais comum entre parentes de homens com câncer de próstata de início precoce. Contudo, embora muitas anormalidades genéticas, tanto com perda como com ganho de função, tenham sido identificadas, nenhuma ocorre em mais de 10% dos pacientes com câncer da próstata. Por exemplo, a mutação da linha germinativa (G84E) do $H0XB_{13}$, um gene do fator de transcrição *homeobox*, que é importante no desenvolvimento da próstata, tem sido associada a aumento significativo do risco decâncer prostático hereditário.[2] Não foram detectados padrões constantes de alterações associadas à maior probabilidade de câncer de próstata.

Aproximadamente a metade dos cânceres de próstata demonstra rearranjos genéticos,[3,4] incluindo a fusão de promotores ou estimuladores dos genes androgênio-sensíveis, tais como *TMPRSS2* (protease transmembrana, serina 2) com fatores de transcrição oncogênico *EVS (E-26)* como *ERG (genes relacionados com o EVS)*. As fusões de genes conduzem à superexpressão desses fatores de transcrição oncogênicos.

A testosterona é necessária para a manutenção de um epitélio prostático normal, sadio, mas é também um pré-requisito para o desenvolvimento de câncer de próstata. Os cânceres de próstata expressam níveis robustos de receptores androgênicos (RA), e a sinalização através do receptor androgênico resulta em crescimento, progressão e invasão pelo câncer de próstata. A inibição da sinalização, tipicamente pela redução cirúrgica ou farmacológica das concentrações de testosterona, resulta em apoptose e involução do câncer de próstata. Em última análise, no entanto, a terapia de privação de androgênio (TPA) perde a eficácia clínica. Os eventos biológicos que cercam o desenvolvimento clínico "do câncer de próstata androgênio-resistente", também chamado de câncer da próstata resistente à castração (CRPC), não são bem delineados, mas a amplificação do RA, que é um evento comum nesses pacientes, presumivelmente leva a que o câncer seja sensível a pequeníssimos níveis de androgênio ou de outros ligantes do RA. Androgênios produzidos por vias acessórias pela glândula suprarrenal e a sobrerregulação dos reguladores enzimáticos de vias de síntese de androgênios dentro das células CRPC fornecem fontes adicionais de ligante. A identificação de variantes de *splicing* do RA, que são constitutivamente ativos e ligante-independentes, faz deste um mecanismo potencial pelo qual a verdadeira resistência ao hormônio se desenvolve. O desenvolvimento de resistência à potente inibição da sinalização de androgênio pode ser associado ao aparecimento de CRPC letal agressivo, com diferenciação neuroendócrina. Não se sabe se isso reflete um processo de seleção clonal ou de transdiferenciação.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes com doença no estágio inicial, restrita ao órgão, é assintomática. O desenvolvimento de sintomas miccionais obstrutivos (hesitação, fluxo urinário intermitente, perda de força do fluxo) reflete geralmente a presença de doença localmente avançada com crescimento para a uretra ou colo vesical, embora esses sintomas sejam idênticos aos encontrados na HPB (Cap. 129). Os tumores localmente avançados também podem resultar em hematúria e hematospermia. O câncer de próstata com disseminação para os linfonodos pélvicos ocasionalmente causa edema dos membros inferiores ou desconforto nas áreas pélvicas e perineais. As metástases ocorrem na maioria das vezes para os ossos, onde são frequentemente assintomáticas, mas também podem causar dor intensa e persistente. As metástases ósseas podem resultar em fraturas patológicas ou compressão de medula óssea. Embora as metástases viscerais sejam raras como forma de apresentação de câncer da próstata, existe uma incidência crescente de metástases pulmonares, hepáticas, pleurais, peritoneais e do sistema nervoso central, que parecem emergir do tratamento.

Diagnóstico

Mais de 60% dos pacientes portadores de câncer de próstata são assintomáticos, e o diagnóstico só é estabelecido devido a um alto nível de PSA nos testes de rastreamento. A presença de um nódulo palpável no toque retal (TR) digital, que é a segunda causa clínica de suspeita diagnóstica, geralmente leva à biópsia. Mais raramente, o câncer de próstata é diagnosticado como doença avançada que causa sintomas obstrutivos da micção, desconforto pélvico ou perineal, edema de membro inferior ou lesões ósseas sintomáticas.

Embora o TR apresente baixas sensibilidade e especificidade para diagnosticar o câncer prostático, a biópsia de um nódulo ou de uma área de enduração revela um câncer em torno de 50% das vezes, sugerindo que a biópsia de próstata deve ser realizada em todos os homens com nódulos palpáveis. O nível do PSA apresenta uma sensibilidade bem melhor, mas uma baixa especificidade porque patologias benignas como HPB e prostatite podem causar níveis falso-positivos do PSA sérico (Cap. 129). Empregando-se um limiar de PSA de 4 ng/mL, 70% a 80% dos tumores são detectados. Uma precisão muito maior é alcançada com os limites do PSA específicos para a idade. Assim, para os homens com idades entre 40 e 49 anos, um PSA superior a 2,5 é considerado anormal; para homens de 50 a 59 anos, um PSA maior que 3,5 é anormal; para os homens de 60 a 69 anos com um PSA superior a 4,5 deve-se solicitar uma avaliação mais aprofundada, e para pacientes entre 70 e 79 anos, o PSA deve ser de 6,5 ou menos. O valor preditivo positivo para um único nível de PSA superior a 10 ng/mL é de 60% para câncer, mas o valor preditivo positivo para um nível de PSA entre 4 e 10 ng/mL é de apenas cerca de 30%. Os testes da fração do PSA livre circulante (porcentagem de PSA livre) podem ajudar a distinguir o câncer de próstata dos processos benignos: nos pacientes com um nível de PSA de 4 a 10 ng/mL, a porcentagem de PSA livre parece ser um agente preditivo independente de câncer de próstata, e um valor limite de PSA livre inferior a 25% pode detectar 95% dos tumores ao mesmo tempo que evita a realização de 20% de biópsias desnecessárias.

A ultrassonografia transretal com biópsia está indicada quando o nível do PSA está elevado, quando a porcentagem de PSA livre é inferior a 25% ou quando se observa uma anormalidade no TR. Espécimes de campo estendido (de preferência até seis biópsias em cada lado) são geralmente obtidos. São retiradas amostras das vesículas seminais de pacientes de alto risco. A cintilografia óssea só deve ser feita nos pacientes com níveis de PSA superiores a 10 ng/mL, e a tomografia computadorizada (TC) abdominal e pélvica ou a ressonância magnética geralmente não são bons métodos para pacientes com níveis de PSA inferiores a 20 ng/mL.

O prognóstico do câncer de próstata se correlaciona com grau histológico e extensão da doença (estágio). Mais de 95% dos tumores da próstata são adenocarcinomas, e é frequente haver lesões multifocais. Embora incomum, uma variante neuroendócrina vem sendo cada vez mais identificada, por causa do aumento da consciência, mas também como uma manifestação do desenvolvimento de resistência à potente inibição da sinalização de androgênio. O grau histológico (Gleason) de adenocarcinomas varia de 3 a 5. O escore de Gleason, que se refere à soma dos dois padrões histológicos mais comuns observados em cada amostra de tecido, varia de 6 (3 + 3) a 10 (5 + 5). Em geral, os tumores são classificados como bem diferenciados (escore 6 de Gleason), de diferenciação intermediária (escore 7 de Gleason) ou pouco diferenciados (escore de 8 a 10 de Gleason). A diferenciação neuroendócrina é um diagnóstico histológico que é confirmado pela coloração da cromogranina A ou sinaptofisina.

O estágio clínico é definido pela extensão da doença com base no exame físico, estudos de imagens e patologia. Estágio T1 é o câncer de próstata não palpável detectado apenas em exame patológico, observado por acaso após a ressecção transuretral de hipertrofia benigna (T1a e T1b) ou em uma amostra de biópsia obtida graças a um nível elevado de PSA (T1c, a fase clínica mais comum no momento do diagnóstico). O estágio T2 é um tumor palpável que parece estar restrito à glândula prostática (T2a, se envolver um único lobo, ou T2b, se envolver dois lobos) e estágio T3 se o tumor apresentar extensão além da cápsula prostática (T3a, se for focal, ou T3b, se houver comprometimento das vesículas seminais). Os tumores T4 são aqueles com invasão das estruturas adjacentes, como o colo da bexiga, o esfíncter urinário externo, o reto, os músculos elevadores ou as paredes pélvicas laterais. Metástases nodais podem ser microscópicas e detectáveis apenas por biópsia ou linfadenectomia, ou podem ser visíveis em estudos de imagem. As metástases a distância ocorrem predominantemente para os ossos, mas, ocasionalmente, pode haver metástases viscerais.

Prevenção

O papel real da seleção permanece controverso.[5-7] Atualmente, muitas organizações recomendam o rastreamento com PSA, mas a U.S. Preventive Services Task Force não recomenda o rastreamento.[8] Dentre dois grandes ensaios randomizados de rastreio usando os níveis de PSA, um deles relatou uma redução na mortalidade específica por câncer de próstata,[A1] mas nenhum encontrou uma redução global da taxa de mortalidade.[A1] [A2] No geral, o rastreio do PSA reduz a morte por câncer de próstata em 21% em 11 anos (redução absoluta, 0,10 morte por 1.000 pessoas/ano ou 1,07 morte por cada 1.000 homens), mas não todas as causas de mortalidade.[A3] Embora a mortalidade geral por câncer de próstata tenha diminuído durante a era da triagem, não há nenhuma evidência direta de que exista uma relação causal.[A4] O rastreio de homens com alto risco de desenvolver câncer de próstata (história familiar e etnia afro-americana) não foi especificamente testado. Ensaios clínicos randomizados têm mostrado que a vitamina C e o selênio não são eficazes na prevenção do câncer de próstata,[9] e a suplementação de vitamina E aumenta o câncer de próstata em 17%.[10] A utilização de inibidores da 5α-redutase (tanto finasterida como dutasterida) inequivocamente reduzem o risco de desenvolvimento de câncer de próstata.[A5] [A6] No entanto, essa abordagem não tem sido amplamente adotada, principalmente por causa dos efeitos secundários concomitantes, mais notavelmente a disfunção sexual.

Tratamento

Câncer de próstata localizado

Princípios do Tratamento

As principais opções terapêuticas para homens com câncer de próstata incluem (1) acompanhamento rigoroso;[11] (2) prostatectomia retropúbica ou prostatectomia perineal radical com ou sem radioterapia pós-operatória nas margens prostáticas e na pelve; (3) radioterapia com feixe externo; e (4) braquiterapia (implante de sementes radioativas permanentes ou temporárias), com ou sem radioterapia por feixe externo nas margens da próstata e pelve.

As opções terapêuticas exigem individualização e consideração da comorbidade do paciente, expectativa de vida, probabilidade de cura e preferências pessoais com base na compreensão da morbidade potencial associada a cada tratamento. Uma abordagem multidisciplinar para integrar cirurgia, radioterapia e ablação androgênica está sendo cada vez mais indicada. Em pacientes de risco mais alto com maior probabilidade de micrometástases nodais, a ablação de androgênio é frequentemente combinada com radioterapia englobando a próstata e a pelve. No caso dos pacientes com maior risco de doença micrometastática ou com comorbidades, o tratamento sistêmico isolado sem terapia local concorrente pode ser adequado.

O rastreamento com antígeno prostático específico levou à detecção precoce de um grande número de tumores não palpáveis, para os quais os meios convencionais de estadiamento são inadequados. Assim, menor ênfase está sendo colocada no estágio clínico e mais ênfase no escore de Gleason, nos valores de PSA e em outros preditores de evolução. É necessária uma avaliação cuidadosa do risco para identificar pacientes candidatos a tratamento local definitivo.

Diversos estudos confirmaram que nível do PSA sérico, estágio clínico e classificação de acordo com a graduação de Gleason podem ser usados para prever o estágio patológico final após prostatectomia; além disso, esses indicadores são preditivos independentes do resultado clínico. Por exemplo, na radioterapia, o estágio clínico T3 ou superior, o nível de PSA acima de 10 ng/mL e biópsia com escore de Gleason de 7 ou superior foram fatores de risco para um prognóstico ruim (morte ou elevação de PSA); a taxa de sobrevida em 5 anos sem elevação de PSA foi de 85% para pacientes com nenhuma dessas características adversas (risco bom), de 65% para pacientes com uma característica desfavorável (risco intermediário) e de 35% para pacientes com duas ou três características adversas (risco ruim). São encontradas estatísticas semelhantes nas séries de prostatectomia radical. O percentual de espécimes de biópsia positivos de evolução e a taxa de aumento do valor de PSA são agentes preditivos após a prostatectomia radical e podem ser usados para aconselhar os pacientes sobre as opções terapêuticas. Um número de modelos prognósticos multivariáveis tem sido desenvolvido, validado e utilizado para desenvolver nomogramas simples ou calculadores de risco *online*.

Doença com Baixo Risco ou Risco Intermediário

Em um ensaio randomizado de pacientes com menos de 75 anos de idade com estágio clínico T1b, T1c ou T2 de câncer de próstata, a prostatectomia radical em comparação com nenhum tratamento reduziu o risco relativo de morte por câncer de próstata em cerca de 40% (uma redução do risco absoluto de 11%) e a mortalidade global pelos mesmos 2% absolutos, com acompanhamento de 18 anos.[A7] As reduções na progressão de doença e metástases também foram significativas. Os efeitos adversos sobre a qualidade de vida diferiram entre as duas estratégias — mais disfunção e perda de urina após a prostatectomia radical, e mais obstrução no caso do acompanhamento rigoroso —, mas foram da mesma magnitude.[A8] A prostatectomia radical que poupa o feixe nervoso não foi realizada rotineiramente nesse estudo, e muitos pacientes já apresentavam doença palpável, de modo que as implicações para doença menos avançada com técnicas cirúrgicas mais recentes não são conhecidas. Em outro estudo randomizado de homens com câncer de próstata localizado, a prostatectomia radical não reduziu de forma significativa a mortalidade por todas as causas ou por câncer de próstata em comparação com a observação por, pelo menos, 12 anos, embora os pacientes com PSA superior a 10 ng/mL e possivelmente pacientes com tumores de risco intermediário ou alto possam se beneficiar dela.[A9]

A vigilância ativa é uma opção cada vez mais importante para os homens com doença de baixo risco. A observação cuidadosa dos níveis de PSA e biópsias seriadas identificam pacientes que nunca irão necessitar de terapia local. Em grandes séries de vigilância ativa, de 50% a 75% dos pacientes nunca necessitam de terapia local.

Os procedimentos que poupam o feixe nervoso e técnicas cuidadosas de dissecção reduziram o risco de incontinência urinária e de impotência no período pós-operatório. A incontinência urinária, segundo relatos, ocorre em menos de 10% dos casos. A impotência é dependente de uma diversidade de fatores que incluem a idade do paciente, a função erétil no pré-operatório, a extensão do câncer e a realização de um procedimento que poupe o nervo. Em geral, são mencionadas taxas de impotência entre 10% e 50%. A prostatectomia laparoscópica auxiliada roboticamente ganhou popularidade, mas ainda não causou melhores resultados. Após uma prostatectomia radical, o PSA deve se tornar indetectável; um PSA detectável implica a presença de células neoplásicas, seja localmente ou em sítio

metastático. A radioterapia pós-operatória imediata (adjuvante) melhora a sobrevida livre de progressão bioquímica e o controle local em pacientes com um ou mais fatores de risco histopatológicos (acometimento da cápsula, margens cirúrgicas positivas ou invasão da vesícula seminal).

A radioterapia de feixe externo convencional está sendo substituída pela conformacional em três dimensões (3D-CRT) ou de intensidade modulada, que permite administrar doses superiores ao tecido-alvo com menor toxicidade. Estudos randomizados são necessários para avaliar os benefícios clínicos. A braquiterapia, que é a colocação de implantes radioativos permanentes ou temporários diretamente na próstata, é apropriada para tratar a doença intracapsular ou com extensão extracapsular mínima; de outro modo, pode ser associada à radioterapia com feixe externo.

Doença de Alto Risco

Os pacientes com fatores de risco adversos (Gleason 8 a 10, PSA >10, estágio T3) têm grande probabilidade de comprometimento nodal e de doença micrometastática e geralmente são tratados com terapia local agressiva, associada à ablação androgênica, que é sinérgica com a radioterapia.[A10] [A11] Considerados em conjunto, estudos sugeriram que 4 meses de privação androgênica com radioterapia podem melhorar o controle local e prolongar o intervalo livre de doença nos pacientes com características de risco intermediário, enquanto a privação de androgênio em longo prazo (mais de 3 anos) prolonga o controle local, a sobrevida livre de doença e a sobrevida global nos pacientes com características de alto risco em comparação com a radioterapia.[A12] [A13] Os pacientes com estadiamento T3 com escore 7 de Gleason apresentam evoluções intermediárias, com taxas de sobrevida em 8 anos em torno de 70%, enquanto os pacientes T3 com Gleason de 8 a 10 apresentam uma sobrevida em 8 anos de cerca de 50% após radioterapia. Se comparada com a TPA isoladamente, a adição de radioterapia à TPA melhorou a taxa de sobrevida global em 7 anos de 66% para 74%, em pacientes com câncer da próstata localmente avançado.[A14] Vários ensaios clínicos randomizados sugerem que pacientes com doença de alto risco que são tratados cirurgicamente e que têm penetração da cápsula, margens positivas ou comprometimento de vesícula seminal devem receber radioterapia adjuvante imediata.

Doença recorrente

De 30% a 50% dos homens tratados com radioterapia ou prostatectomia desenvolvem evidências de recidiva, conforme definido pelo aumento do nível de PSA. O tempo de duplicação do PSA é preditor da sobrevida, e um tempo de duplicação curto do PSA (<3 meses) está associado a uma maior probabilidade de doença sistêmica. Em pacientes selecionados, com recidivas locais claras, baixos níveis de PSA e tempo de duplicação do PSA prolongado, pode-se considerar uma terapia local de resgate (cirurgia para os pacientes previamente tratados com radioterapia, e ablação androgênica). Apesar de a TPA prontamente controlar os níveis de PSA, não se sabe se esta prolonga a vida de pacientes com doença recorrente somente por PSA.

Doença avançada

Nos pacientes cuja prostatectomia radical apresenta envolvimento microscópico de linfonodos, a ablação androgênica imediata prolonga a sobrevida em comparação com o adiamento dessa técnica até a detecção de metástases ósseas.[12] Do mesmo modo, pacientes em alto risco de invasão para linfonodos e submetidos à radioterapia de feixe externo se beneficiam da hormonoterapia concomitante por um curto período de tempo.[A15]

Nos pacientes com câncer de próstata metastático recém-diagnosticado, a TPA é a pedra fundamental do tratamento e resulta em melhora sintomática e regressão da doença em aproximadamente 80% a 90% dos pacientes. A TPA também pode ser obtida por meio de orquiectomia ou pela castração clínica com um agonista do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH, do inglês, *luteinizing hormone-releasing hormone*) (acetato de leuprolida, acetato de goserelina). TPA intermitente, geralmente constituída por 12 meses de terapia, seguidos por tempo livre de terapia antes de retomar a TPA, é uma opção em pacientes com doença não metastática e é potencialmente útil em pacientes com câncer de próstata metastático.

Alguns agonistas do LHRH causam uma piora transitória dos sinais e sintomas durante a primeira semana de tratamento como resultado de uma onda no LH e na testosterona, com pico em 72 horas; um antiandrogênio (flutamida, bicalutamida ou nilutamina) deve ser administrado com a primeira injeção de LHRH para prevenir a hiperestimulação do tumor (*flare*). A castração clínica ocorre em 4 semanas. A duração da sensibilidade hormonal é de 5 a 10 anos para linfonodos positivos ou câncer de próstata localizado (ou recorrente) de alto risco, mas nos pacientes com doença metastática essa duração é de aproximadamente 18 a 24 meses. Os efeitos colaterais mais frequentes da ablação de androgênio são perda da libido, impotência, ondas de calor, ganho de peso, fadiga, anemia e osteoporose. Os bifosfonatos e o denosumabe reduzem a perda óssea mineral associada à privação de androgênio.

Câncer de próstata resistente à castração

Em geral, a primeira manifestação de resistência à privação androgênica é um aumento do PSA em vigência de níveis de castração de testosterona.[13] Em cerca de 15% dos pacientes, a descontinuação do tratamento antiandrogênio (flutamida, bicalutamida, nilutamida), ao mesmo tempo em que se mantêm os agonistas LHRH, resulta em uma diminuição do PSA, que pode estar associada a melhora sintomática e que pode persistir por 4 meses ou mais. Se essa abstinência antiandrogênica não funcionar, o tratamento com manipulações hormonais secundárias como o cetoconazol ou estrogênios é adequado. Sipuleucel-T é um produto das células autólogas dendríticas que mostrou prolongar a sobrevida[A16] e é apropriado para pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração, que não têm dor relacionada com o câncer, metástases viscerais, doença rapidamente progressiva ou a necessidade de esteroides sistêmicos.

Conforme referido anteriormente, a amplificação de RA é um evento comum no câncer da próstata resistente à castração. Em consequência disso, novos agentes que têm como alvo o eixo RA têm demonstrado melhorias significativas na proporção de respostas, sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Agentes que têm como alvo tanto o ligante (p. ex., inibidor da biossíntese do androgênio, acetato de abiraterona) quanto o receptor (p. ex., enzalutamida, um antagonista direto de RA) dessa via demonstraram aumentar a sobrevida em pacientes com câncer da próstata metastático resistente à castração e foram aprovados para uso pela U.S. Food and Drug Administration, mudando drasticamente o panorama terapêutico.[A17-A20] O ótimo sequenciamento ou combinação desses agentes está sob investigação, assim como o tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração que resiste a esses agentes, incluindo variantes neuroendócrinas emergentes do tratamento.

O rádio-223, um agente de emissão α que se localiza nas lesões de câncer da próstata metastático nos ossos, tem demonstrado proporcionar uma vantagem na sobrevida em pacientes com doença óssea predominante e sem metástases viscerais.[A21] O regime ótimo e a combinação desse agente com os outros estão sob investigação.

Consequentemente, o tratamento com esquemas quimioterápicos, como o docetaxel com corticosteroides, pode ser eficaz. Dois ensaios de fase III randomizados demonstraram uma vantagem de sobrevida de aproximadamente 25% em pacientes recebendo terapia baseada em docetaxel em comparação com mitoxantrona,[A22] e considera-se agora o docetaxel-prednisona uma conduta terapêutica padronizada em pacientes com câncer de próstata resistente à ablação androgênica. Após o tratamento com o docetaxel, pacientes que permanecem candidatos à quimioterapia ainda podem ser tratados com cabazitaxel, um agente que pode prolongar a vida nesse grupo. Em geral, os níveis séricos do PSA são a melhor (embora imperfeita) forma de acompanhamento dos pacientes, e um declínio de 30% a 50% está associado a uma maior sobrevida. O ácido zoledrônico ou o denosumabe são indicados para pacientes com câncer da próstata resistente à castração com metástases ósseas, reduzindo a incidência de eventos relacionados com os ossos.

Tratamento paliativo

Diversos pacientes com câncer de próstata avançado apresentam dor óssea ou alterações funcionais que afetam adversamente a qualidade de vida, e a administração de tratamento paliativo adequado é um componente importante da condução do caso. Além dos analgésicos usuais, os glicocorticoides servem como agentes anti-inflamatórios e podem aliviar dor óssea. Para pacientes com metástases ósseas disseminadas e dor não facilmente controlada com analgésicos e radioterapia local, o samário-153 ou o rádio-223 podem ser administrados intravenosamente, pois se concentram de forma seletiva nas metástases ósseas e são eficazes para aliviar a dor em muitos pacientes.

A abordagem do tratamento dos pacientes com câncer de próstata está detalhada na Tabela 201-1 .

Tabela 201-1

Abordagem para o tratamento do câncer de próstata

EXTENSÃO DO CÂNCER	OPÇÕES TERAPÊUTICAS
Limitado ao órgão: baixo risco (geralmente T1 ou T2, EG = 7, PSA <10 ng/mL)	Vigilância ativa Prostatectomia radical Radioterapia com feixe externo na próstata Braquiterapia
Limitado ao órgão: risco intermediário (geralmente T2, EG = 7, PSA = 10 a 20 ng/mL)	Vigilância ativa Prostatectomia radical Radioterapia com feixe externo na próstata, possivelmente na pelve, com ou sem TPA Braquiterapia
Limitado ao órgão: alto risco (geralmente T3, EG >7, PSA >20 ng/mL)	Prostatectomia radical (com radioterapia adjuvante, se necessário) Radioterapia com feixe externo na próstata e pelve (geralmente com TPA) Braquiterapia mais radioterapia (geralmente com TPA)
Níveis de PSA elevando-se após terapia local	TPA: monoterapia antiandrogênica ou TPA combinada Radioterapia de salvamento (para pacientes com prostatectomia prévia) Prostatectomia radical de salvamento (para pacientes com radioterapia prévia) Vigilância Terapia investigacional
Linfonodos positivos	TPA Radioterapia pélvica ou prostática + TPA Terapia investigacional
Metastático: câncer de próstata hormonorrefratário não tratado	TPA Hormônios de segunda linha Imunoterapia por Sipuleucel-T Quimioterapia Terapia investigacional

EG = escore de Gleason; PSA = antígeno prostático específico; TPA = terapia de privação de androgênio.

Prognóstico

Em geral, a taxa de sobrevida livre de progressão do PSA em 10 anos é de 70% a 80% com os tumores bem diferenciados, quer o tratamento seja a radioterapia ou a cirurgia; 50% a 70% para os tumores de risco intermediário; e de 30% para os tumores de alto risco. Para os pacientes com um nível de PSA progressivamente aumentado, após a prostatectomia radical, o tempo para PSA detectável, escore de Gleason no momento da prostatectomia e o tempo de duplicação de PSA são variáveis importantes para o prognóstico. A probabilidade de metástases ósseas em 7 anos varia de 20%, para os pacientes de bom prognóstico, até 80% para os pacientes com mau prognóstico. Os pacientes necessitam de vigilância periódica e cuidadosa assistência médica.[14]

Para pacientes com doença nodal microscópica, a taxa de sobrevida em 10 anos aproxima-se de 80% em homens tratados com privação de androgênio. O período médio de sobrevida em homens tratados com privação de androgênio para doença metastática estabelecida vai de 2 a 6 anos. O período médio de sobrevida para homens com câncer de próstata metastático resistente à castração aproxima-se dos 3 anos, uma melhora drástica da sobrevida relatada há 5 anos.

Direções futuras

Os marcadores moleculares ajudam não somente a identificar os pacientes em risco de desenvolver doença progressiva, mas também os alvos terapêuticos. Além disso, a caracterização do genoma de subtipos de câncer da próstata irá conduzir a uma terapia adaptada ao risco. A maior compreensão da biologia do RA pode permitir o desenvolvimento de terapias hormonais específicas e orientar o uso mais racional dos agentes existentes.

Referência de Grau A

A1. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009;360:1320–1328.

A2. Andriole GL, Grubb 3rd RL, Buys SS, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009;360:1310–1319.

A3. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2012;366:981–990.

A4. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, et al. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1: CD004720.

A5. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:1192–1202.

A6. Thompson Jr IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. *N Engl J Med*. 2013;369:603–610.

A7. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014;370:932–942.

A8. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med*. 2002;347:790–796.

A9. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:203–213.

A10. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2008;299:289–295.

A11. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:107–118.

A12. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2005;366:572–578.

A13. Roach 3rd M, DeSilvio M, Lawton C, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol*. 2003;21:1904–1911.

A14. Warde P, Mason M, Ding K, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378:2104–2111.

A15. Bria E, Cuppone F, Giannarelli D, et al. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer?: meta-analysis of randomized trials. *Cancer*. 2009;115:3446–3456.

A16. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:411–422.

A17. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1995–2005.

A18. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368:138–148.

A19. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367:1187–1197.

A20. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371:424–433.

A21. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:213–223.

A22. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376:1147–1154.

Referências Gerais

1. Roobal MJ, Carllson SV. Risk stratification in prostate cancer screening. *Nat Rev Urol*. 2013;10:38–48.
2. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med*. 2012;366:141–149.
3. Roychowdhury S, Chinnaiyan AM. Advancing precision for prostate cancer through genomics. *J Clin Oncol*. 2013;31:1866–1873.
4. Berger MF, Lawrence MS, Demichelis F, et al. The genomic complexity of primary human prostate cancer. *Nature*. 2011;470:214–220.
5. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA*. 2014;311:1143–1149.
6. Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med*. 2012;367:595–605.
7. National Collaborating Centre for Cancer. Prostate Cancer: Diagnosis and Treatment. Cardiff UK; 2014.
8. Moyer VA, LeFevre ML, Siu AL, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force et al. Screening for prostate cancer: U. S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2012;157:120–134.
9. Sandhu GS, Nepple KG, Tanagho YS, et al. Prostate cancer chemoprevention. *Semin Oncol*. 2013;33:4163–4174.
10. Klein EA, Thompson Jr IM, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2011;306:1549–1556.
11. Whitson JM, Porten SP, Carroll PR. Prostate cancer: reducing overtreatment: active surveillance in low-risk disease. *Nat Rev Urol*. 2011;8:124–125.
12. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2011;59:572–583.
13. Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32:3436–3448.
14. Skolarus TA, Wolf AM, Erb NL, et al. American Cancer Society prostate cancer survivorship care guidelines. *CA Cancer J Clin*. 2014;64:225–249.

No Brasil

No Brasil espera-se que haja 61.200 novos casos de câncer de próstata em 2016, o que corresponde a 61,8 casos/100.000 homens. Excluindo-se os tumores de pele não melanoma, esta neoplasia é a mais incidente entre os homens nas cinco regiões do país. A neoplasia de próstata é um câncer considerado de bom prognóstico, se diagnosticado e tratado precocemente. A sobrevida em cinco anos no Brasil entre os anos de 2005 e 2009 foi de 95%. A mortalidade pelo câncer de próstata apresenta um perfil ascendente, que acompanha a taxa de incidência. No Brasil, em 2013, ocorreram quase 14 mil mortes por neoplasia de próstata.

O Ministério da Saúde não recomenda a realização do rastreamento do câncer de próstata no Brasil. A recomendação contra o *screening* também é vigente em outros países, como Austrália, Canadá, Reino Unido e Estados Unidos. As ferramentas hoje disponíveis para o rastreamento (toque retal e PSA) não são capazes de separar a grande população com neoplasia indolente daqueles pacientes com doença agressiva que viriam a falecer pelo câncer. A alta taxa de sobrediagnósticos acaba por converter homens assintomáticos em pacientes e leva à realização de procedimentos invasivos de forma desnecessária, já que muitos desses indivíduos faleceriam antes de manifestar sintomas da doença.

Por existirem evidências científicas de boa qualidade demonstrando que o rastreamento do câncer de próstata traz mais danos do que benefícios aos pacientes, o INCA também mantém a recomendação contra o *screening*.

Bibliografia

INCA - Estimativa 2016.

http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tabelaestados.asp?UF=BR.

INCA - Rastreamento do câncer de próstata (2013).

http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/rastreamento_prostata_resumido.2013.pdf.

Tumores malignos do osso, sarcomas e outras neoplasias dos tecidos moles

James H. Doroshow

Tumores ósseos primários

Definição

Os tumores ósseos primários surgem a partir de células que são componentes normais de tecido ósseo e que possuem o potencial para metastizar. São neoplasias relativamente incomuns (que representam 0,2% de todas as neoplasias do banco de dados da Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER], com 1,8 novo caso por 100.000 habitantes por ano). Os tumores ósseos malignos devem ser diferenciados de uma variedade de lesões ósseas benignas mais comuns, tais como osteocondroma e encondromas.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Pacientes com tumores ósseos malignos e benignos primários apresentam-se com dor, edema e, ocasionalmente, fratura patológica do osso acometido. Se os estudos radiológicos sugerem um tumor ósseo maligno primário (ver características de cada subtipo descritas mais tarde), um oncologista ortopédico deve ser consultado antes da realização de uma biópsia, já que uma técnica de biópsia inadequada pode comprometer a assistência cirúrgica subsequente, em especial cirurgia poupando o membro. O estadiamento de pacientes com tumores ósseos, em geral, requer exames de tomografia computadorizada (TC) do tórax, abdome e pelve, para avaliar se está presente a doença metastática. A caracterização do tumor ósseo primário pode beneficiar-se de avaliação por ressonância magnética (RM) da extensão ao tecido mole ou TC para avaliação do envolvimento ósseo cortical, ou ambas.

Grandes tumores ósseos primários malignos

O *mieloma*, o tumor maligno ósseo primário mais comum, é descrito no Capítulo 187.

Osteossarcoma

O osteossarcoma é o sarcoma maligno mais comum do osso, representando cerca de 35% dos casos. Apresenta uma distribuição etária bimodal, com maior incidência em pacientes com menos de 20 anos de idade, muito provavelmente relacionada com o normal crescimento ósseo rápido, que ocorre durante a adolescência. Nessa faixa etária, a maioria dos tumores surge nas áreas metafisárias dos ossos longos das extremidades, particularmente em torno do joelho. Os homens são afetados com mais frequência do que as mulheres, na proporção de 3:2. Um segundo pico de incidência ocorre em adultos com mais de 60 anos. Os locais de origem, nesses pacientes mais velhos, são um pouco mais heterogêneos, cujos ossos craniofaciais e pélvicos são, cada qual, responsáveis por 20% dos tumores. Os osteossarcomas são classificados com base na localização, tipo de célula e o grau do tumor. Todos os osteossarcomas contêm quantidades variadas de osteoide, com a maioria contendo também alguma cartilagem e tecido fibroso.[1,2] Radiograficamente, os osteossarcomas apresentam-se, em geral, como lesões osteoblásticas e osteolíticas misturadas, embora possam ocorrer formas puras de qualquer umas das apresentações. A elevação do periósteo (triângulo de Codman), destruição cortical e extensão do tumor em tecidos moles são comuns em radiografias simples ou RM.

A incidência de osteossarcoma é maior em famílias que comportam deleções germinativas dos genes do retinoblastoma (*RB*), *TP53* (Li-Fraumeni) ou da DNA *RecQ* helicase (síndromes de Rothmund-Thompson, Werner ou Bloom). Coerentemente com essas observações, embora a maioria dos pacientes mais jovens com osteossarcomas não aparente fatores de predisposição ou histórico familiar de tumores ósseos, alterações nos genes *TP53* e *RB* de tais tumores esporádicos ocorrem em 40% e 60% dos pacientes, respectivamente. Em pacientes mais idosos, uma variedade de condições pode predispor para o osteossarcoma, mais convincentemente antecedentes de doença de Paget ou de radioterapia prévia.

Tratamento

O osteossarcoma é um tumor altamente proliferativo que sofre metástase rapidamente, na maioria das vezes por disseminação hematogênica; o local mais comum de metástase é o pulmão. Apesar da agressiva ressecção cirúrgica do tumor ósseo primário, a incidência de recorrência, com doença metastática, é alta na ausência de tratamento sistêmico, o que é consistente com o conceito de que a maioria dos pacientes apresenta doença micrometastática clinicamente não aparente. O desenvolvimento de quimioterapia sistêmica eficaz com doxorrubicina e cisplatina, com ou sem metotrexato, teve um efeito profundamente positivo sobre o resultado do tratamento, com taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos superiores a 65%, em pacientes com menos de 40 anos com tumores não metastáticos das extremidades.[A1]No entanto, o progresso subsequente tem sido menos surpreendente.[3] A maioria dos pacientes é manejada com quimioterapia neoadjuvante inicial, adiamento da ressecção do tumor primário e, depois, mais quimioterapia no pós-operatório. Os níveis séricos de fosfatase alcalina, geralmente elevados em pacientes com osteossarcoma, podem ser utilizados para monitorar o estado da doença.

Modernas técnicas cirúrgicas têm permitido ressecção da maioria dos osteossarcomas das extremidades, sem amputação. Embora a ressecção de metástases pulmonares possa ser curativa em cerca de 20% de pacientes selecionados, a detecção radiográfica de doença metastática, na apresentação, piora significativamente o prognóstico. O controle da doença em longo prazo em adultos mais velhos com osteossarcoma é substancialmente menor do que em pacientes mais jovens, com uma taxa de sobrevida global em 5 anos de 22%, em uma série de pacientes com mais de 65 anos, mais provavelmente por causa das diferenças fundamentais na fisiopatologia molecular subjacente dos tumores em adultos mais velhos. Apesar de o osteossarcoma ser geralmente considerado relativamente resistente à radiação, esta pode desempenhar um papel paliativo em pacientes selecionados.

Condrossarcoma

O condrossarcoma é um tumor maligno caracterizado pela diferenciação de cartilagem hialina; é o segundo sarcoma mais comum do osso, representando 25% dos sarcomas ósseos. O pico de incidência é na quinta a sétima décadas de vida. Os locais primários mais comuns são a pelve, fêmur proximal e úmero proximal. Os pacientes apresentam queixas prolongadas de edema, dor, ou ambos. Radiograficamente, o condrossarcoma aparece, em geral, como uma lesão lítica e esclerótica mista.[4] A RM é a modalidade ideal para determinar a extensão da substituição da medula por condrossarcoma intramedular convencional. A distinção entre condrossarcomas de baixo grau e encondromas centrais benignos pode ser difícil; localização no esqueleto axial e tamanho maior do que 5 cm contam a favor de malignidade.

Até 15% dos condrossarcomas surgem a partir de osteocondromas periféricos preexistentes e, semelhantemente aos seus homólogos benignos, abrigam mutações no gene da exostonina (*EXT*). Os restantes 85% dos condrossarcomas surgem em um local central, alguns em encondromas preexistentes. Os condrossarcomas são divididos em três graus, com tumores de grau superior caracterizados por uma maior celularidade e atipia celular. Em uma série, 61% dos pacientes tinham tumores grau 1; apenas 4% desses pacientes desenvolveram metástases. Por outro lado, 36% dos pacientes tinham grau 2, e 3%, tumores de grau 3; entre esse grupo combinado, 29% desenvolveram metástases.

Tratamento

Ao contrário do osteossarcoma e do sarcoma de Ewing, os condrossarcomas geralmente crescem de modo lento, metastizam menos vezes e têm um excelente prognóstico após adequada ressecção cirúrgica. Embora os condrossarcomas sejam considerados relativamente resistentes à radiação, a radioterapia pode fornecer tratamento paliativo para os pacientes com condrossarcoma centrais grandes ou recorrentes, irressecáveis.

Sarcoma de Ewing

O sarcoma de Ewing e tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET, do inglês, *primitive neuroectodermal tumors*) são uma família de sarcomas de pequenas células redondas que representam 16% dos sarcomas ósseos primários. A marca molecular de sarcoma de Ewing é a translocação entre a proteína do sarcoma de Ewing (EWS) e uma família de fatores de transcrição ETS (E26 transformação-específico ou E-vinte-seis). Em 85% dos casos, é detectada a translocação t(11;22)(q24;q12) entre *EWSR1* e *FLI1*, embora outros genes de fusão tenham sido igualmente descritos.[5,6]

Tal como acontece com o osteossarcoma, o pico de incidência ocorre na segunda década de vida, mas ao contrário do osteossarcoma, a incidência de sarcoma de Ewing é unimodal, sendo claramente incomum em adultos mais velhos e não brancos. O sarcoma de Ewing tende a surgir na região diafisária dos ossos longos, na pelve ou nas costelas. Os tumores de Ewing são caracterizados radiologicamente por uma aparência permeativa ou "comido pelas traças" do osso afetado, com uma reação periosteal de várias camadas em "casca de cebola". Os exames de RM documentam, com frequência, uma significativa massa de tecido mole associada à lesão óssea. Ao contrário de outros sarcomas do osso, o sarcoma de Ewing pode-se apresentar com sintomas de uma doença inflamatória sistêmica, com febres intermitentes, anemia, leucocitose e um aumento da velocidade de hemossedimentação.

Oitenta e cinco por cento dos sarcomas da família de Ewing contêm uma translocação cromossômica t(11;22) (9q24;q12) que justapõe o gene EWS no cromossomo 22 com FLI1, um fator de transcrição da família ETS. Outros 15% contêm uma variante em que o EWS é justaposto a ERG, um outro membro da família ETS na banda cromossômica 21q22. Uma vez que o sarcoma de Ewing se assemelha, microscopicamente, a outros tumores de pequenas células redondas, a reação em cadeia da polimerase para transcriptase reversa (RT-PCR) e estudos de hibridização fluorescente *in situ* (FISH) que documentam essas translocações desempenham um papel fundamental na confirmação do diagnóstico. Células do sarcoma de Ewing/PNET expressam de forma característica a glicoproteína CD99/MIC2 da membrana celular.

Tratamento

Os pacientes com doença localizada tratados com terapia multimodal podem atingir uma taxa de sobrevida livre de eventos em 5 anos de 70%, mas a taxa de sobrevida global em 5 anos dos pacientes que apresentam doença metastática do osso ou da medula óssea, no momento do diagnóstico, é inferior a 20%.[5] O desenvolvimento de regimes de quimioterapia sistêmica eficazes melhorou substancialmente o controle em longo prazo do sarcoma de Ewing.[7] Após a conclusão dos procedimentos de estadiamento, os pacientes são tratados com quimioterapia neoadjuvante. Um regime altamente ativo alterna ciclos de vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida com ifosfamida e etoposídeo. Após 3 meses de quimioterapia, o tumor primário é ressecado, irradiado, ou ambos, consoante a localização e a extensão do tumor primário. A quimioterapia é, então, retomada, para um total de até 1 ano de tratamento. Usando essa abordagem, a taxa de sobrevida média livre de eventos em 5 anos, para os pacientes que se apresentam com doença não metastática, é de 73%.[A2,8] Antagonistas do receptor do fator de crescimento semelhante à insulina-1 demonstraram atividade clínica em ensaios clínicos recentes de doenças refratárias à quimioterapia.

Tumores metastáticos para o osso

Os tumores metastáticos para os ossos são importantes causas de morbidade relacionada ao câncer. Prevenção e tratamento eficazes de metástases relacionadas com o esqueleto são partes importantes dos cuidados clínicos para muitos pacientes com câncer. Os tumores mais comuns que metastatizam para o osso são o câncer de mama em mulheres e câncer de próstata em homens, seguidos pelos cânceres do pulmão, rim, trato gastrointestinal e tireoide.

As metástases ósseas geralmente apresentam dor localizada ou referida e menos comumente como uma nova fratura óssea. As radiografias simples podem demonstrar lesões blásticas ou líticas. Apesar de as metástases ósseas de câncer de próstata serem muitas vezes blásticas e o mieloma múltiplo normalmente lítico, a maioria dos outros tumores apresenta uma aparência mista. Em pacientes com metástase óssea documentada ou em pacientes com ampla doença metastática e dor óssea, um estudo radiológico pode identificar metástases ósseas que podem, em última análise, colocar o paciente em risco de uma fratura patológica. Exames ósseos com radionuclídeos são úteis em delinear a extensão de metástases ósseas e acompanhar a resposta à terapia. No entanto, um resultado negativo deve ser interpretado com cautela, pois os tumores que são potencialmente líticos puros (em particular mieloma múltiplo) podem não ser detectáveis por varredura do osso. Nesses tumores, é preferível uma pesquisa simples do esqueleto, TC ou RM. O rastreio de rotina para metástases ósseas não é indicado para pacientes com câncer sem sintomas ou sinais de envolvimento ósseo.

Tratamento

Na ausência de fraturas ou de fraturas iminentes, as metástases ósseas dolorosas são tratadas com terapia de radiação com feixe externo. Em pacientes com numerosas metástases ósseas, quimioterapia sistêmica ou terapia endócrina podem desempenhar um importante papel paliativo. Fraturas patológicas ou fraturas iminentes são geralmente manejadas por fixação interna cirúrgica.

Prevenção

Em pacientes com câncer de mama, próstata e mieloma múltiplo, a terapia com bifosfonatos aumenta o tempo até um primeiro evento esquelético.[A3] A terapia com bifosfonatos também parece prolongar a sobrevida em pacientes com câncer de mama metastático. O regime ideal e a duração da administração de bifosfonatos, a fim de maximizar os benefícios e minimizar potenciais complicações, ainda precisa ser estabelecido.

Sarcomas e outras neoplasias do tecido conjuntivo

Definição

Os sarcomas são tumores de origem mesenquimal que compõem cerca de 1% do cânceres humanos.[9] Compreendem um grupo heterogêneo de neoplasias malignas do tecido conjuntivo, incluindo ossos e tecidos moles, com mais de 50 subtipos

histológicos. As células mesenquimais (derivadas da mesoderme), bem como as células da crista neural (da ectoderme), dão origem a tecidos conjuntivos e fornecem funções críticas, tais como suporte e nutrição aos tecidos neurais. Quando o crescimento, diferenciação ou a sobrevivência dessas células é aberrante, os tumores surgem, e essa é a família de neoplasias à qual pertencem os sarcomas. Os sarcomas incluem uma vasta gama de tipos tumorais relacionados com o músculo, tecido do estroma, tecido adiposo, vasos sanguíneos e linfáticos, nervos e bainhas nervosas, cartilagem, osso e outros tecidos fibrosos.

Epidemiologia

Embora muito raros em adultos, verdadeiros sarcomas representam um número desproporcionalmente grande de cânceres na população pediátrica (≈15% dos cânceres pediátricos). A incidência global de sarcomas de tecidos moles e osso é de aproximadamente 15.000 casos por ano nos Estados Unidos. A prevalência de sarcomas excede de modo significativo a incidência, uma vez que os sarcomas podem ser curados através de cuidado multidisciplinar especializado. Assim, a avaliação inicial e o tratamento de pacientes com suspeita de sarcomas devem ser realizados por uma equipe experiente, com conhecimentos relevantes e recursos interdisciplinares (incluindo competência em patologia de sarcoma, especialização cirúrgica e experiência radioterapêutica e de julgamento, bem como acesso aos últimos agentes terapêuticos sistêmicos).[10]

Alguns pacientes apresentam um risco elevado de desenvolver sarcomas, mais notavelmente os indivíduos em famílias com síndrome de Li-Fraumeni e aqueles com neurofibromatose (em risco de tumores malignos das bainhas nervosas periféricas e tumores estromais gastrointestinais [GISTs, do inglês, *gastrointestinal stromal tumors*]) ou polipose familiar (em risco de tumores desmoides intra-abdominais). Outros fatores de risco incluem a exposição à radiação (incluindo radioterapia para outros tipos de câncer, como pacientes com prévio câncer de mama irradiado ou sobreviventes de retinoblastoma). Produtos químicos cancerígenos também podem aumentar o risco de desenvolvimento de sarcoma, como o aumento da incidência de sarcomas em veteranos do Vietname expostos ao Agente Laranja ou o risco muito aumentado de angiossarcoma hepático associado à exposição ocupacional ao cloreto de polivinila. No entanto, a grande maioria dos sarcomas parece ser esporádica, sem evidentes fatores de risco.

Biopatologia

Os sarcomas e outras neoplasias do tecido conjuntivo são uma mistura heterogênea de doenças, com uma vasta gama de comportamentos e resultados clínicos. Algumas neoplasias de tecidos moles, tais como tumores de células gigantes tenossinoviais localizados, podem ser curados por ressecção especializada, mas os tumores mais avançados desse tipo (referidos como tenossinovite vilonodular pigmentada), em geral, levam a amputações debilitantes ou até mesmo a morte decorrente da doença metastática. Avaliação patológica especializada é necessária para o diagnóstico de subtipos específicos de sarcoma; infelizmente, a variabilidade interobservador pode prejudicar até mesmo as categorias diagnósticas mais aprimoradas, como as promulgadas pela Organização Mundial da Saúde. Cada vez mais, o conhecimento das vias moleculares que conduzem aos sarcomas forneceu ferramentas de diagnóstico mais objetivas, incluindo novos padrões de coloração imuno-histoquímica e marcadores genéticos. Em geral, os sarcomas podem exibir padrões de diferenciação consistentes com os tecidos conjuntivos definidos (p. ex., um lipossarcoma bem diferenciado pode aparecer como células de gordura discretamente bizarras sob o microscópio) ou podem ser não classificáveis. Em qualquer caso, à medida que as ferramentas de diagnóstico evoluíram, tornou-se possível alocar os tumores pouco diferenciados de forma mais precisa em certas categorias histopatológicas com base na expressão de proteínas relacionadas com a linhagem (p. ex., a expressão de actina do músculo liso pode ajudar a classificar os tumores como os leiomiossarcomas) ou com base nos marcadores genômicos (p. ex., a sobre-expressão de material do cromossomo 12 ou do *locus* do gene *MDM2* é mais consistente com um lipossarcoma indiferenciado). Estudos recentes revelaram que transição mesenquimal-epitelial (MET, do inglês, *mesenchymal-to-epithelial transition*) pode estar operante em sarcomas, e a MET pode ser um importante processo biológico e clínico básico nos tumores de origem mesenquimal em geral.[11]

Manifestações clínicas e diagnóstico

Dada a variedade de subtipos de sarcoma, é compreensível que o curso clínico dessas doenças possa variar de cânceres de evolução rápida e com risco de morte imediato a lesões indolentes que podem levar décadas para evoluir (p. ex., tumores lipomatosos atípicos, também conhecidos como lipossarcomas bem diferenciados). A maioria dos pacientes com sarcomas apresenta-se com uma massa, muitas vezes não dolorosa, com uma história de crescimento anormal ao longo do tempo. Para os tumores de tecidos moles de extremidades, é importante observar que muitos tumores benignos (p. ex., lipomas) podem não ser facilmente distinguidos das neoplasias mais preocupantes ou mesmo de sarcomas francamente malignos. É, portanto, importante incluir sarcoma no diagnóstico diferencial de qualquer massa.

A biópsia inicial ou abordagem cirúrgica a uma lesão sarcomatosa é muitas vezes o mais importante, e uma biópsia mal orientada ou um procedimento cirúrgico subótimo pode fazer a diferença entre cura, com a plena função do membro, e recorrência da doença com necessidade de amputação ou ressecção cirúrgica mutilante. A National Comprehensive Cancer Network desenvolveu diretrizes de consenso especializadas para a prática clínica que enfatizam a importância do tratamento por especialistas desde o momento em que surge a suspeita de sarcoma. O diagnóstico inicial inclui apropriados estudos de imagem de áreas anatômicas relevantes, incluindo radiografias simples, TC ou RM, para definir a área anatômica da massa e do tecido envolvente, bem como o estadiamento sistêmico, pois os sarcomas podem se disseminar em

padrões bem definidos para locais distantes, tais como o pulmão ou fígado. A decisão de proceder à biópsia diagnóstica, com orientação ótima, é um passo importante, e para certas lesões, renunciar à biópsia incisional e prosseguir diretamente para a excisão cirúrgica especializada pode ser justificado. A consideração mais importante é efetuar o diagnóstico correto, e deve haver uma quantidade suficiente de tecidos adequadamente preparados e orientados de forma competente para adequada análise de diagnóstico. Em certos tumores com marcadores moleculares patognomônicos (p. ex., a translocação entre os cromossomos X e 18 que caracteriza o sarcoma sinovial ou a equilibrada translocação entre os cromossomos 12 e 16 que define o lipossarcoma mixoide e de células redondas), as análises moleculares, como hibridização fluorescente *in situ* (FISH, do inglês, *fluorescence in situ hybridization*), podem ajudar a fazer o diagnóstico. Novos subtipos moleculares de sarcoma entram frequentemente na literatura sobre a patologia; essas novas categorias de diagnóstico podem conduzir à utilização de novas terapias, molecularmente orientadas. Em nenhum lugar isso é mais evidente do que na rápida evolução da terapia eficaz contra a principal causa biopatológica dos GISTs (ver adiante).[A4]

O diagnóstico de um sarcoma de tecido mole é feito pela avaliação de material de biópsia em um contexto clínico, que inclui a compreensão da localização anatômica do tumor e das características da imagem. Tais diagnósticos contextuais são fundamentais para compreender se uma lesão pode representar um sarcoma primário ou se ela pode ser a primeira apresentação das metástases de um tumor primário oculto localizado em outro lugar. Dado o amplo espectro de sarcomas, as considerações de diagnóstico são muito abrangentes, especialmente porque muitas condições fisiopatológicas benignas podem imitar sarcomas.

Tratamento

O elemento mais importante do tratamento é o cuidado multidisciplinar especializado. A gama de opções é muito ampla para categorizar de modo simplista, e os detalhes específicos da anatomia de cada paciente, comorbidades, estado funcional e as preferências pessoais devem ser levados em conta ao definir as opções de tratamento e planos de manejo. Portanto, o cuidado de praticamente todos os pacientes com sarcoma deve ser manejado por uma equipe multidisciplinar de especialistas com experiência em avançadas técnicas cirúrgicas ou oncologia ortopédica, radioterapia, cirurgia reconstrutiva, fisioterapia e medicina de reabilitação, terapias sistêmicas como a quimioterapia citotóxica convencional, terapia hormonal e moderna terapia molecularmente dirigida com agentes como inibidores de quinases, apoio psicossocial e cuidados de enfermagem especializados. Portanto, o encaminhamento apropriado é recomendado a fim de se obter a opinião de especialistas e definir o diagnóstico e as opções de tratamento com relação a pacientes sob suspeita de sarcomas.

Para a maioria das massas localizadas nas quais o sarcoma está no diagnóstico diferencial, o primeiro passo é obter o diagnóstico correto de modo que não comprometa o resultado ou a função do paciente. A necessidade de biópsia deve ser considerada em primeiro lugar, uma vez que alguns pequenos sarcomas localizados são mais bem abordados através de excisão cirúrgica definitiva após o cuidadoso estadiamento e revisão especializada dos estudos de imagem. Na presença de sarcomas suspeitos em locais mais profundos, tais como no interior de compartimentos musculares, ou de grandes lesões viscerais, a biópsia pode ser necessária para assegurar que o processo é, de fato, um sarcoma, bem como para caracterizar completamente o subtipo histopatológico. Isso pode fazer a diferença entre tratamento inicial com quimioterapia, que pode ser apropriado para uma doença altamente quimiossensível, *versus* cirurgia, que pode ser apropriada para uma doença menos quimiossensível, como o lipossarcoma indiferenciado. A opinião de especialistas varia quanto a utilidade e tempo de adjuvantes à ressecção cirúrgica, como a radioterapia ou quimioterapia citotóxica sistêmica.

Em geral, a ressecção cirúrgica especializada é a primeira linha de tratamento dos sarcomas localizados. A realização de quimioterapia sistêmica pré-operatória pode ser apropriada em alguns rabdomiossarcomas. Muitas equipes de peritos favorecem a terapia por radiação pré-operatória para determinados sarcomas; a irradiação de um grande tumor primário pode administrar doses menores aos tecidos normais circundantes no pré-operatório, em comparação com a de pós-operatório, mas esta é uma matéria de preferência pessoal. Foi realizado no Canadá um estudo randomizado de radioterapia pré-operatória *versus* pós-operatória para grandes sarcomas de extremidades, e os resultados foram semelhantes, com diferenças sutis: pacientes que receberam radiação pré-operatória tiveram maior incidência de graves complicações de feridas pós-operatórias, mas os resultados funcionais em longo prazo foram ligeiramente mais favoráveis.

Muitos centros de sarcoma discordam sobre o valor relativo da quimioterapia citotóxica, embora não haja dúvida de que a quimioterapia tenha melhorado de maneira significativa as taxas de controle da doença e as taxas de cura de certos subtipos de sarcomas agressivos, como os rabdomiossarcomas. Para outras formas de sarcoma que surgem no osso (p. ex., condrossarcoma) ou nos tecidos moles (p. ex., leiomiossarcoma, sarcoma sinovial), não há uma forte evidência de que a quimioterapia sistêmica aumente as taxas de cura ou os resultados clínicos em longo prazo, embora possa haver alguma melhora no controle local da doença e na sobrevida livre de recorrência. Isso levou a opinião discordante entre especialistas: muitos especialistas acreditam que os riscos e os efeitos tóxicos da quimioterapia agressiva justificam o benefício de sobrevida livre de doença por mais tempo, mas outros acreditam que tais toxicidades

não são razoáveis sem uma grande melhora na sobrevida global. Uma série limitada de terapia adjuvante pós-operatória é muitas vezes contraditória devido aos relativamente pequenos grupos de pacientes em estudo, bem como fatores divergentes de seleção de pacientes, tais como a inclusão de pessoas com um menor risco de recorrência ou morte por doença metastática. A inclusão de uma porcentagem considerável de pacientes com sarcoma com doença de baixo risco, sem dúvida, dilui os resultados de uma terapia que até pode ser razoavelmente eficaz e corre o risco de tornar negativo o resultado do estudo.

É também crítico reconhecer que o tratamento pode variar radicalmente de acordo com o diagnóstico histológico. O melhor exemplo disso é o GIST (ver também os Caps. 192 e 193), uma forma de sarcoma que, em mais de 95% dos casos, é impulsionado pela aberrante sinalização da tirosina quinase.[12] A quimioterapia sistêmica de rotina é totalmente ineficaz contra essa doença; no entanto, a terapia com inibidor da tirosina quinase (p. ex., com o mesilato de imatinibe ou malato de sunitinibe) produz drásticas regressões de tumor e controle tumoral em mais de 85% dos pacientes. Felizmente, os patologistas são cada vez mais capazes de reconhecer essa doença do ponto de vista histopatológico, e a imuno-histoquímica para detectar CD117 (a tirosina quinase receptora do Kit) e DOG1 (um antígeno de membrana que é razoavelmente específico para GIST), bem como a genotipagem do tumor através de genética molecular, tem aumentado significativamente a precisão do diagnóstico de GIST na última década. O imatinibe foi aprovado pela U.S. Food and Drug Administration para diminuir o risco de recorrência da doença, após ressecção de GISTs com significativo potencial de recaída. No entanto, os pacientes com um baixo risco de recaída não obtiveram benefícios substanciais de imatinibe adjuvante, visto que eles têm uma boa chance de cura por cirurgia isoladamente.[A5] GIST é um excelente exemplo de um sarcoma em que as decisões críticas da terapia devem ser feitas em contexto de diagnóstico molecular adequado.[13]

Para outros sarcomas de tecidos moles que não o GIST, a radioterapia pode desempenhar um papel significativo na prevenção da recorrência da doença, especialmente nas lesões que se originam nas extremidades. A radioterapia também pode proporcionar paliação significativa da doença não ressecável e pode ser surpreendentemente eficaz em certos tumores, como o tumor desmoide. No entanto, os sarcomas associados à radiação são cada vez mais comuns após a radioterapia terapêutica (p. ex., em pacientes curados do câncer de mama com radioterapia), e um aumento da incidência de sarcomas pouco diferenciados ou sarcomas vasculares tem sido descrito em pacientes após a irradiação para outras doenças.

Como observado anteriormente, a quimioterapia citotóxica tradicional é eficaz em aumentar as taxas de controle da doença e de cura para determinados sarcomas (especialmente os mais prevalentes em pacientes pediátricos, como o rabdomiossarcoma). É menos eficaz em melhorar a taxa de cura em longo prazo para os pacientes com a maioria de outras formas de sarcomas de tecidos moles e ósseos, como o lipossarcoma, leiomiossarcoma, sarcoma sinovial e outros subtipos. No entanto, o uso adequado de quimioterapia pode levar a respostas objetivas em certos pacientes e pode paliar aqueles com doença metastática, com controle da doença e prolongamento da sobrevida livre de progressão. As terapias direcionadas são uma promessa potencial para alguns sarcomas. Por exemplo, o pazopanibe, um inibidor da tirosina quinase multialvo a 800 mg uma vez por dia, aumenta o período de sobrevida global de 10,7 para 12,5 meses, em pacientes que têm sarcoma metastático dos tecidos moles, não adipocítico, e que tenham sido submetidos previamente a quimioterapia.[A6] Além disso, um estudo recente demonstrou o primeiro tratamento eficaz para um sarcoma vasculogênico incomum de jovens adultos, sarcoma alveolar de partes moles, com um inibidor multiquinase (cediranibe) que tem como alvo primariamente o fator de crescimento do endotélio vascular.

Especialistas em sarcomas muitas vezes discordam sobre o valor relativo e toxicidade da quimioterapia combinada, em oposição à quimioterapia sequencial com agente único. Nos pacientes com sarcomas muito agressivos e altamente sintomáticos, os médicos podem escolher um esquema de combinação de quimioterapia, mesmo que haja um maior risco de toxicidade, para assegurar alguma medida de controle rápido da doença ou até mesmo uma maior chance de regressão da doença. Por outro lado, em pacientes com doença metastática assintomática (p. ex., um paciente com sarcoma com metástases pulmonares indolentes e sem sintomas), a escolha ótima pode ser um único agente de quimioterapia, para evitar a toxicidade e maximizar a escolha de agentes quimioterápicos subsequentes após o benefício do primeiro agente ser plenamente realizado. Não existem dados definitivos de estudos randomizados adequadamente desenvolvidos demonstrando que qualquer quimioterapia para sarcoma metastático dos tecidos moles (exceto GIST) melhora a sobrevida global.[A7] Todos os especialistas concordam que, devido à complexidade dos ensaios, das doenças e dos contextos clínicos, deve-se permitir variações nas interpretações para pacientes individuais. Isso explica os padrões de prática muito discordantes observados em todo o país, com base no encaminhamento, na experiência do prestador e nas características e preferências do paciente.

Prognóstico

Discutir o prognóstico para sarcomas, de maneira geral, é difícil, porque eles representam uma variedade de doenças com histórias naturais amplamente divergentes. Estima-se que aproximadamente 50% dos pacientes com sarcomas localizados possam ser curados, e o risco de recorrência é relacionado com variáveis tais como o grau do tumor (tumores de baixo grau têm um menor risco de recorrência ou metastização comparativamente com tumores de grau elevado ou intermediário), tamanho do tumor e a localização ou profundidade do tumor. Para os pacientes com sarcoma recorrente ou metastático, o

desfecho depende de muitos fatores, incluindo o tempo desde o diagnóstico inicial até o aparecimento de doença metastática; um maior intervalo livre de doença está associado a maior sobrevida, provavelmente indicando uma taxa mais lenta de proliferação do tumor. Outro fator que pode determinar o resultado é o número de lesões metastáticas; é possível que as metástases oligoclonais, com poucas lesões, possam ser removidas cirurgicamente, o que por si só pode ser associado a uma melhor sobrevida.

Avanços em terapias direcionadas também afetaram a sobrevida, como documentado pelas melhorias drásticas na sobrevida e no controle da doença para o GIST e outros sarcomas impulsionados por quinases, como o dermatofibrossarcoma protuberante, tumor de células gigantes do osso, celoma epitelioide perivascular (PEComa), tumor de células gigantes tenossinovial e sarcoma alveolar de partes moles. A história natural dessas doenças irá quase certamente ser alterada por um entendimento mais mecanicista dos sinais subjacentes de promoção da neoplasia, que causam a transformação e a manutenção do sarcoma. O tratamento multidisciplinar especializado de sarcomas é crítico para melhorar os resultados, e a pesquisa translacional e terapia em curso vão oferecer dividendos muito além da relativamente baixa incidência e prevalência dessas doenças neoplásicas de células mesenquimais.

Referência de Grau A

A1. Bernthal NM, Federman N, Eilber FR, et al. Long-term results (>25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma. *Cancer*. 2012;118:5888–5893.

A2. Womer RB, West DC, Krailo MD, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30:4148–4154.

A3. Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomized, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:114–122.

A4. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST)Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1640 patients. *J Clin Oncol*. 2010;28:1247–1253.

A5. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Placebo-controlled randomized trial of adjuvant imatinib mesylate following the resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Lancet*. 2009;373:1097–1104.

A6. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379:1879–1886.

A7. Sharma S, Takyar S, Manson SC, et al. Efficacy and safety of pharmacological interventions in second- or later-line treatment of patients with advanced soft tissue sarcoma: a systematic review. *BMC Cancer*. 2013;13:385.

Referências Gerais

1. Fox MG, Trotta BM. Osteosarcoma: review of the various types with emphasis on recent advancements in imaging. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2013;17:123–136.
2. Botter SM, Neri D, Fuchs B. Recent advances in osteosarcoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2014;16:15–23.
3. Luetke A, Meyers PA, Lewis I, et al. Osteosarcoma treatment—where do we stand? A state of the art review. *Cancer Treat Rev*. 2014;40:523–532.
4. Logie CI, Walker EA, Forsberg MD, et al. Chondrosarcoma: a diagnostic imager's guide to decision making and patient management. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2013;17:101–115.
5. Arnaldez FI, Helman LJ. New strategies in Ewing's sarcoma: lost in translation? *Clin Cancer Res*. 2014;20:3050–3056.
6. Paronetto MP. Ewing's sarcoma protein: a key player in human cancer. *In J Cell Biol*. 2013;2013:642853.
7. Cote GM, Choy E. Update in treatment and targets in Ewing's sarcoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27:1007–1019.
8. Ganjoo KN, Patel S. The treatment outcome for adult patients with Ewing's sarcoma. *Curr Oncol Rep*. 2013;15:372–377.
9. Forscher C, Mita M, Figlin R. Targeted therapy for sarcomas. *Biologics*. 2014;8:91–105.
10. Benson C, Judson I. Role of expert centres in the management of sarcomas—a UK perspective. *Eur J Cancer*. 2014;50:1951–1956.
11. Yang J, Du X, Wang G, et al. Mesenchymal to epithelial transition in sarcomas. *Eur J Cancer*. 2014;50:593–601.
12. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet*. 2013;382:973–983.
13. Serrano C, George S. Recent advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Ther Adv Med Oncol*. 2014;6:115–127.

No Brasil

Há cerca de 350 novos casos de osteossarcoma no Brasil anualmente. Na década de 1980 foi criado o Grupo Brasileiro de Tratamento do Osteossarcoma (GBTO), com o objetivo de estudar a epidemiologia e as características clínicas da doença na nossa população, a fim de desenvolver estratégias de tratamento levando em consideração fatores locais. Vários estudos consecutivos já foram realizados e publicados por esse grupo, totalizando 778 pacientes com idade até 30 anos, de 25 instituições situadas em 15 cidades brasileiras.

Em publicação de 2013 o grupo descreve a experiência de 15 anos (1990 até 2005) e avalia 604 pacientes incluídos nos três principais estudos quanto às características demográficas; 55,5% dos pacientes foram do sexo masculino, com tempo médio de 101 dias do início dos sintomas até o diagnóstico. Metástases ao diagnóstico estiveram presentes em 30,6% dos pacientes, a maioria destas em sítio pulmonar (85,6%). O fêmur foi o principal sítio de doença. A sobrevida global em cinco anos foi de 49%, e a sobrevida livre de doença 39%. Esses números são inferiores às publicações de vários grupos de outros países (55%-77%). Os principais preditores de sobrevida livre de doença foram metástases ao diagnóstico, tipo de tumor, tipo de cirurgia e resposta à quimioterapia neoadjuvante.

Bibliografia

Petrilli AS, et al. Fifteen years' experience of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group (BOTG): A Contribution from an emerging country. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*. 2013;2:145–152.

Tumores da pele melanomas e não melanomas

Lynn M. Schuchter

Melanoma

Epidemiologia

As estimativas atuais são de que um em cada 37 homens e uma em 56 mulheres serão diagnosticados com melanoma durante sua vida. A cada ano, nos Estados Unidos, existe uma estimativa de 76.690 novos casos de melanoma invasivo e 9.480 mortes causadas por este tumor. Acredita-se que o aumento da incidência está relacionado com a maior exposição ao sol, especialmente no início da vida. O melanoma é a principal causa de morte pelos tumores cutâneos e corresponde a 1% a 2% de todas as mortes por câncer nos Estados Unidos. O melanoma afeta todos os grupos de idade, sendo a idade mediana no diagnóstico de 50 anos, e é uma doença quase restrita à etnia branca, com uma incidência muito baixa nos afro-americanos, asiáticos e hispânicos.

Biopatologia

A exposição à luz do sol, especialmente aos raios ultravioleta (UV) (Cap. 20), foi fortemente implicada como fator causador no desenvolvimento dos melanomas. Tais tumores têm origem nos melanócitos, que estão localizados predominantemente na camada de células basais da epiderme e utilizam a enzima tirosinase para sintetizar o pigmento melanina, cuja função é proteger contra a lesão UV (Cap. 435). Em todo o mundo, a incidência do melanoma na raça branca, em geral, correlaciona-se de modo inverso com a latitude; ou seja, as taxas são geralmente superiores nas regiões mais próximas do Equador, e são progressivamente inferiores nas proximidades dos polos.

Fatores de Risco

Os fatores de risco para o melanoma incluem histórico familiar de melanoma, melanoma prévio ou câncer de pele não melanoma, predisposição genética herdada e exposição ao sol. A exposição à radiação UV artificial por bronzeamento artificial é, da mesma forma, um fator de risco para melanoma. As pessoas de pele clara, cabelos louros ou ruivos, olhos azuis e sardas têm tendência a se queimar em vez de se bronzear, quando expostas à luz solar, e apresentam maiores taxas de melanoma. O padrão de exposição também pode ser importante; a exposição intermitente intensa, em comparação com a exposição crônica, pode implicar um maior risco de melanoma.

As pessoas com um número aumentado de pintas benignas ou típicas, pintas atípicas ou nevos displásicos (Figs. 203-1 e 203-2) também apresentam maior risco de melanoma. As pintas atípicas ou nevos displásicos são importantes lesões precursoras do melanoma e servem como marcadores de risco elevado. Por exemplo, indivíduos com nevos displásicos têm uma chance de 6% na vida de desenvolver melanoma, e esse risco aumenta, chegando a 80% nas pessoas portadoras de nevos displásicos e com um histórico familiar de melanoma.

A

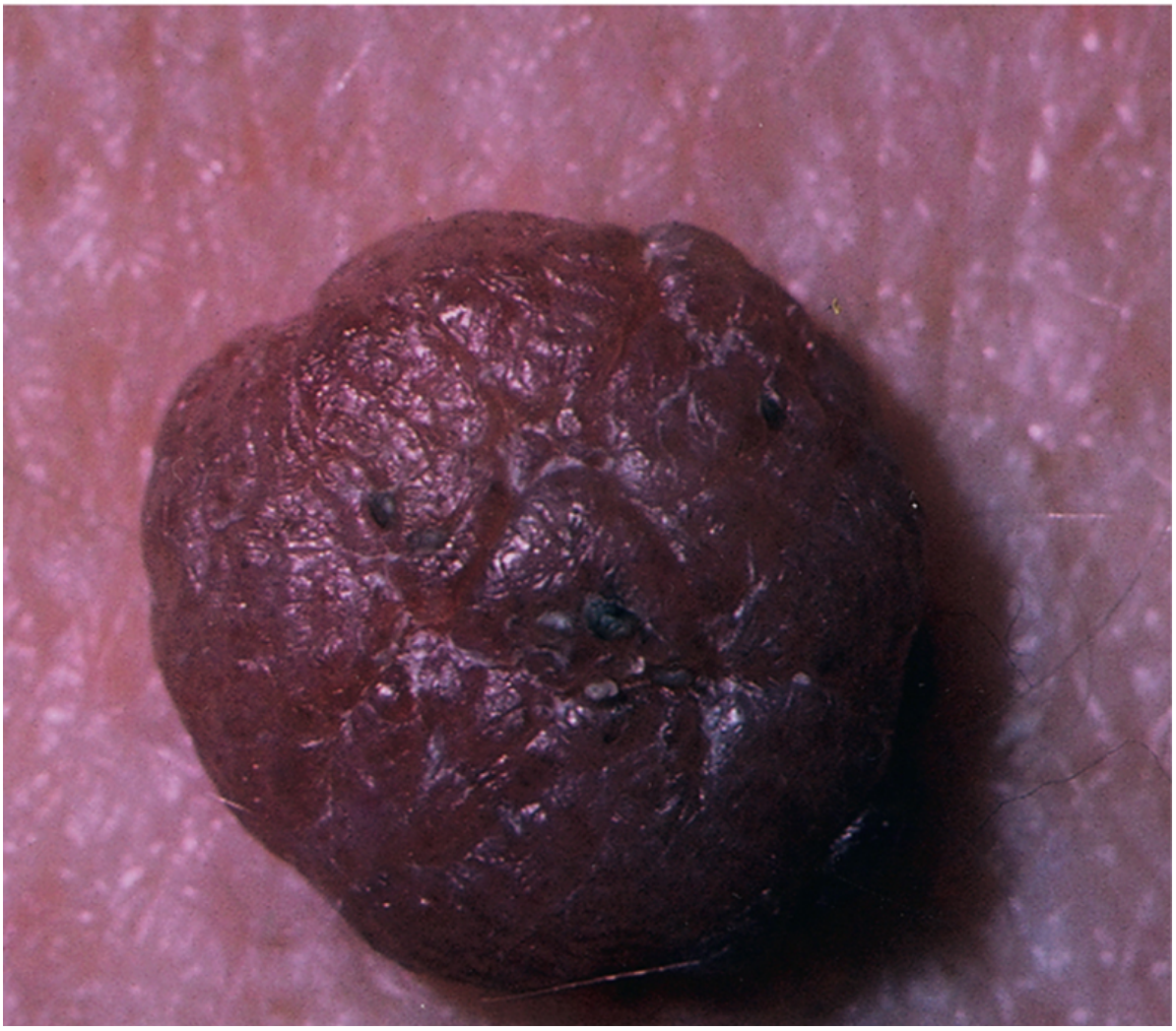

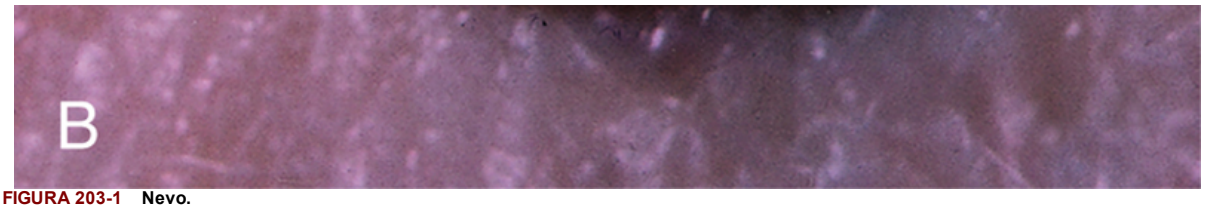

FIGURA 203-1 **Nevo.**
A, Nevo comum benigno. **B,** Nevo dérmico.

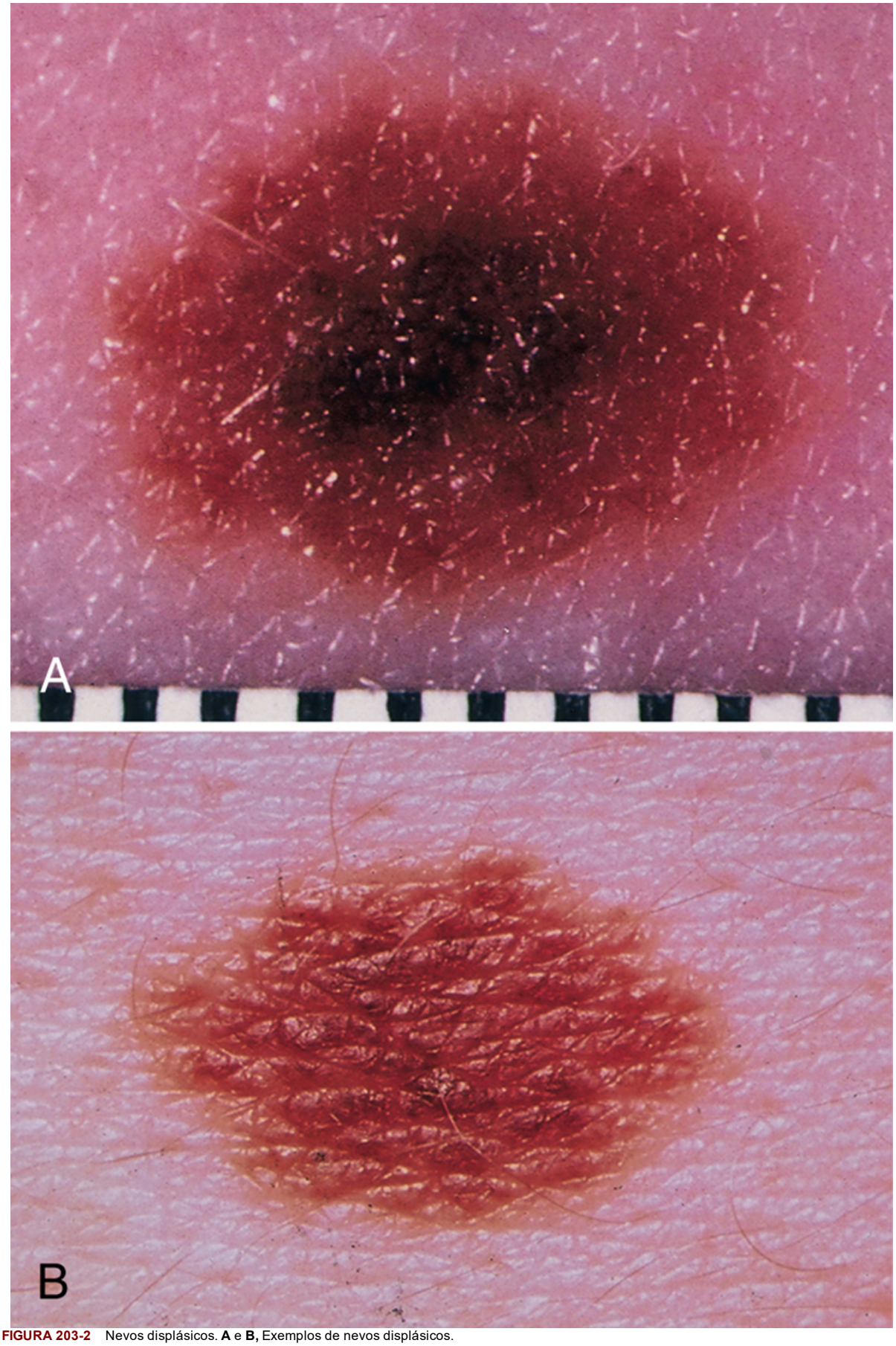

FIGURA 203-2 Nevos displásicos. **A** e **B,** Exemplos de nevos displásicos.

Aspectos Genéticos

Aproximadamente 10% dos pacientes portadores de melanoma têm uma história familiar de melanoma.[1] Diversos *loci* cromossômicos determinam a suscetibilidade ao melanoma, sendo que o mais importante é o *p16/CDKN2A,* um gene localizado no cromossomo 9p21. Esse gene é membro de uma classe de moléculas que desempenha um papel importante na regulação do ciclo celular. Dos membros das famílias propensas ao melanoma, 25% a 40% têm mutações neste gene. O risco de desenvolver melanoma cutâneo em um indivíduo que é portador de *CDKN2A* é entre 30% e 90% aos 80 anos de idade e varia segundo a localização geográfica. O teste para mutações no *locus p16/CDKN2A* está disponível comercialmente, mas a sua utilidade clínica não está clara neste momento. A variabilidade genética no receptor melancortina-1 (MC1R) desempenha um papel fundamental na pigmentação da pele e do cabelo e recentemente tem sido implicada na predisposição ao melanoma.

Algumas mutações somáticas em melanoma primário e metastático envolvem primariamente a via das proteínas quinase ativadas por mitógenos. Mutações ativadoras em *B-RAF* podem ser encontradas em cerca de 50% dos melanomas, e 20% dos melanomas estão associados a uma mutação em *N-RAS*. Estudos recentes

descobriram que o melanoma nas membranas mucosas, pele acral (solas, palmas das mãos) e pele com dano solar crônico (i.e., melanoma maligno) apresentam mutações frequentes em *c-kit*. É possível encontrar padrões distintos de alterações genéticas em melanomas primários baseando-se na localização anatômica e extensão da exposição solar. O melanoma uveal está associado a mutações em *GNAQ*/*GNA11*. A monossomia do cromossomo 3 e mutações somáticas no gene que codifica a proteína associada ao BRCA-1 (BAP) no cromossomo 3 têm sido associadas a um pior resultado e ao desenvolvimento de melanoma metastático. A descoberta de mutações somáticas no melanoma e associadas às vias de transdução de sinal aberrantes forneceu derivações para o desenvolvimento de terapia molecularmente direcionada para os pacientes com melanoma avançado.

Manifestações clínicas

A detecção precoce e a identificação do melanoma são a chave para melhorar a sobrevida. Os sinais do melanoma inicial se baseiam no aspecto clínico de uma lesão pigmentada e em uma modificação no formato, cor ou superfície de um nevo previamente existente. A maioria dos pacientes descreve um nevo preexistente no local onde incide o melanoma. A presença de prurido, ardência ou dor numa lesão pigmentada deve aumentar o grau de suspeita, apesar de os melanomas frequentemente não estarem associados a desconforto local. A presença de sangramento e ulceração é sinal de um melanoma mais avançado. A maioria dos melanomas apresenta diversas tonalidades de marrom, mas é possível encontrá-los nas cores preta, azul ou rosa. O ABCDE para identificação do melanoma é *a*ssimetria, *b*ordas irregulares, variação de *c*or, *d*iâmetro superior a 6 mm e *e*volução ou uma mudança na lesão cutânea. O sinal do "patinho feio" é o reconhecimento de uma lesão pigmentada que parece diferente de outras lesões de pele, sendo, portanto, suspeita.

O melanoma cutâneo foi dividido em quatro subtipos. O melanoma extensivo superficial, que corresponde a 70% de todos os melanomas, pode ser localizado em qualquer sítio anatômico (Fig. 203-3). O melanoma lentigo maligno, que representa de 4% a 10% de todos os melanomas, tende a ocorrer com maior frequência nos pacientes mais velhos com a pele exposta ao sol, frequentemente na cabeça e no pescoço (Fig. 203-4); clinicamente, tem aspecto de lesão macular (achatada) que surge num lentigo maligno. O melanoma nodular (Fig. 203-5) corresponde a 15% a 30% dos melanomas e se manifesta como uma lesão elevada ou polipoide de crescimento rápido, frequentemente na cor azul ou preta. A regra do ABCDE não se aplica aos melanomas nodulares. Os melanomas lentiginosos de extremidades se manifestam como lesões de pigmentação intensa, achatadas ou nodulares, localizadas nas palmas, nas plantas e abaixo das unhas; a luz solar não é considerada um agente causal nessa forma de melanoma. O subtipo histológico não se correlaciona diretamente com o comportamento clínico. No entanto, dados recentes sugerem que o subtipo histológico pode se correlacionar com anormalidades genéticas específicas.

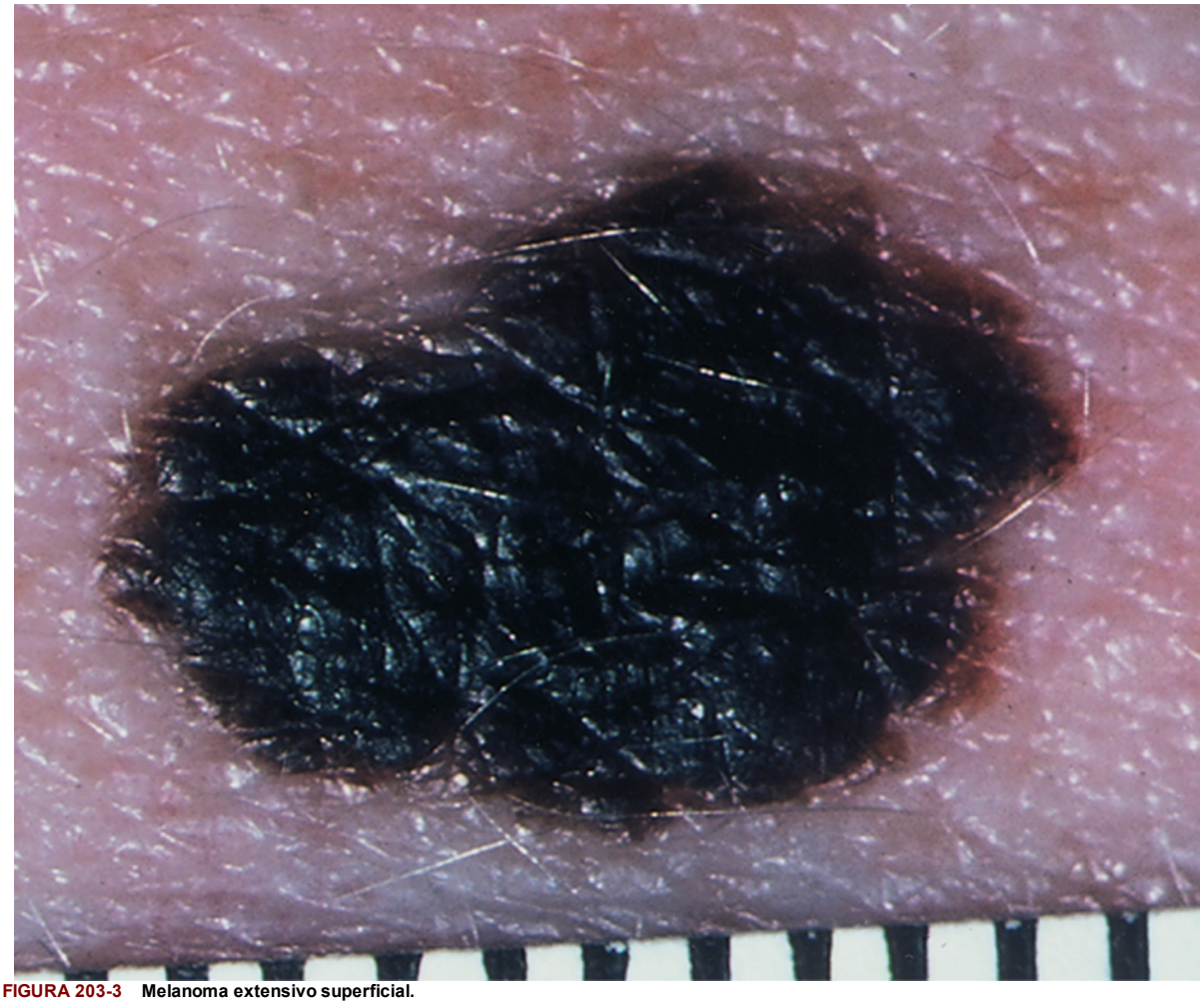

FIGURA 203-3 **Melanoma extensivo superficial.**

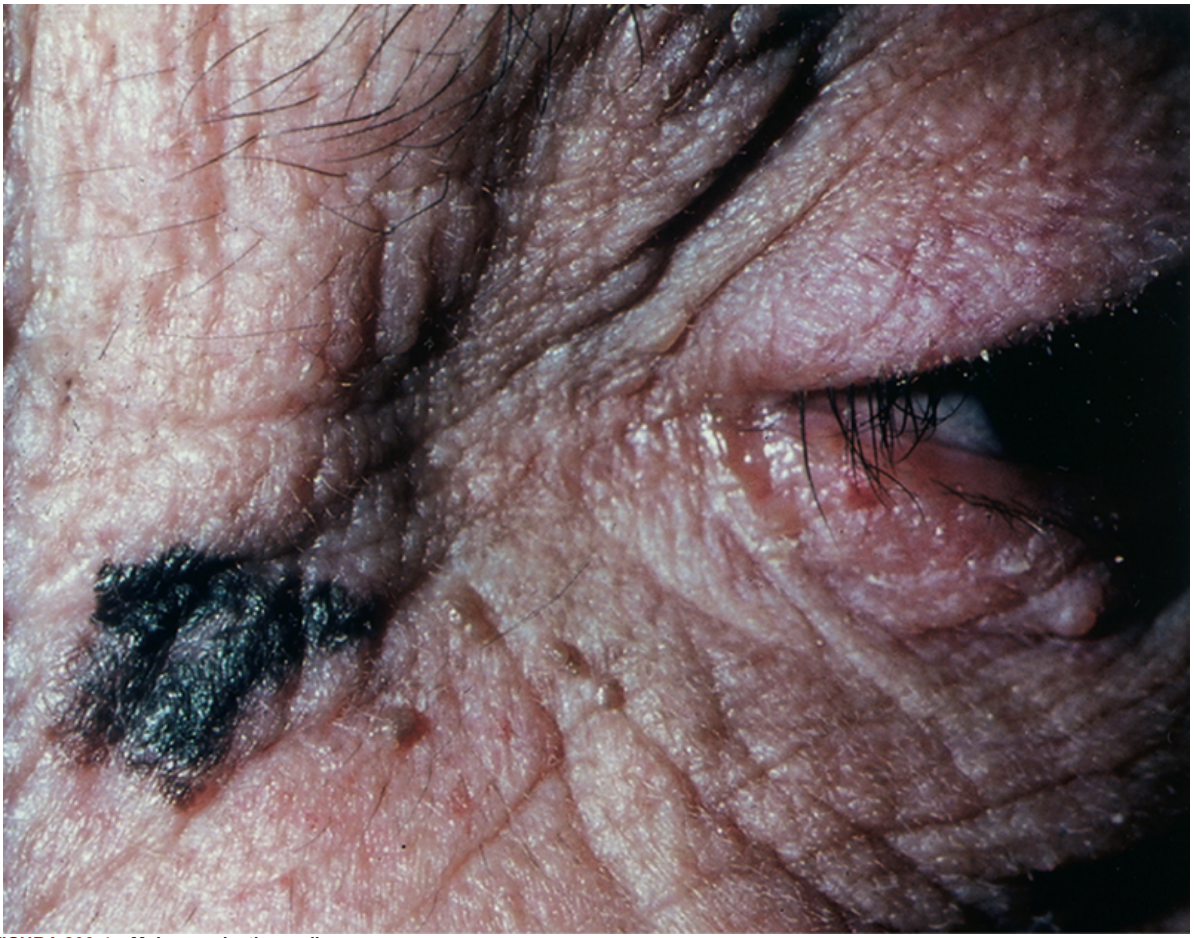

FIGURA 203-4 Melanoma lentigo maligno.

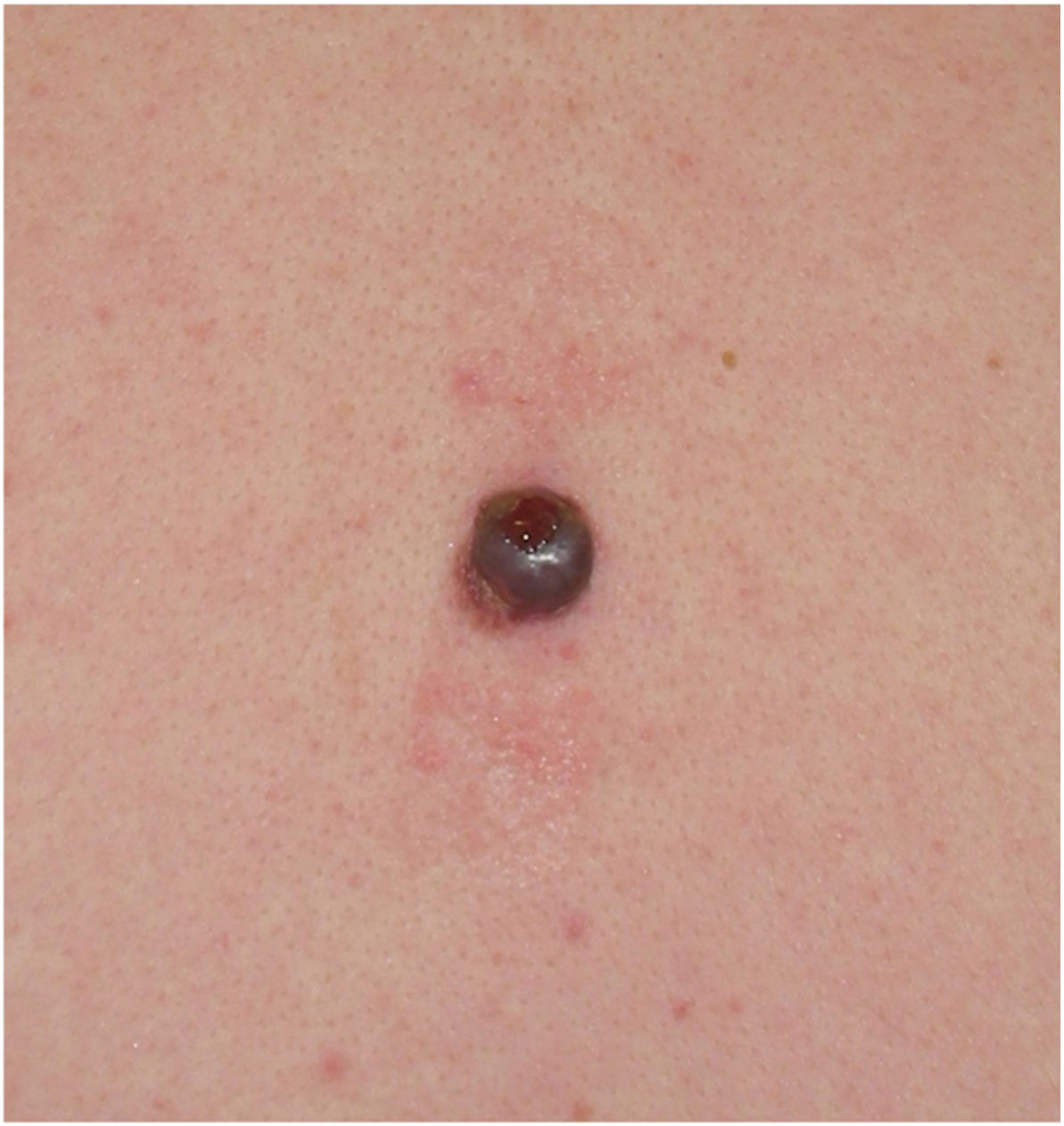

FIGURA 203-5 **Melanoma nodular.**

Melanomas oculares surgem a partir da camada pigmentada do olho. O melanoma da úvea é o tumor maligno intraocular mais comum dos adultos. Os melanomas também podem surgir a partir de locais não cutâneos, incluindo o epitélio da mucosa do trato gastrointestinal, região anorretal, trato geniturinário, mucosa nasal e a nasofaringe. Melanomas da vulva e da vagina são relativamente raros. Em geral, os melanomas mucosos são diagnosticados em um estágio mais avançado da doença. O principal tratamento é cirúrgico.

Diagnóstico

Qualquer lesão cutânea suspeita de melanoma deve ser biopsiada com excisão completa, incluindo uma margem de pele normal de 1 a 2 mm e alguma gordura subcutânea. Pode ser necessário realizar uma biópsia incisional nas lesões grandes demais para uma excisão completa. O papel da biópsia de linfonodo sentinela (BLS) é explicado em detalhe na seção Tratamento. Há contraindicação para a realização de eletrodissecação, *laser*, criocirurgia, curetagem e biópsias do tipo raspado superficial nas lesões suspeitas de melanoma. Outras lesões que podem ser confundidas com o melanoma incluem o nevo azul, o carcinoma basocelular (CBC) pigmentado, a ceratose seborreica e hemangiomas (Tabela 203-1).

Tabela 203-1

Características clínicas de nevos comuns, nevos displásicos e melanomas

DOENÇA	CARACTERÍSTICAS
Nevos comuns adquiridos (pintas)	Tendem a ser pequenos, planos, circulares; as bordas são regulares, lisas e bem definidas; a cor é homogênea, geralmente não mais do que duas tonalidades de marrom; qualquer região pode ser afetada; as lesões são geralmente <6 mm.
Nevos displásicos (pintas atípicas)	Estes ocorrem predominantemente no tronco; tendem a ser grandes, geralmente >5 mm, com um componente plano; as bordas são caracteristicamente frisadas e pouco definidas. A forma pode ser arredondada, oval ou disforme. A cor é usualmente marrom, mas pode ser matizada com marrom-escuro, rosa e bronze. Alguns indivíduos possuem apenas uma a cinco manchas; outros, mais de 100.
Melanoma	As bordas são mais irregulares; as lesões tendem a ser maiores, em geral >6 mm; nota-se uma substancial heterogeneidade da cor, variando entre marrom-bronze, marrom-escuro, preto, rosa, vermelho, cinza, azul ou branco

Fatores Prognósticos

Como a maioria das doenças malignas, o resultado do melanoma é dependente da fase e da extensão da doença no momento da apresentação. Para o melanoma localizado, o fator prognóstico mais importante é o envolvimento de linfonodos regionais. O fator isolado mais importante relatado no tumor primário é a profundidade da invasão (espessura de Breslow) do melanoma, que é medida em milímetros a partir da camada externa da epiderme para a derme subjacente. O aumento da espessura está associado a um maior risco de recidiva com comprometimento regional de linfonodos e morte por melanoma. Os pacientes cujos melanomas medem menos de 1 mm de espessura apresentam uma taxa de sobrevida em 10 anos por volta de 80% a 90%, enquanto aqueles pacientes portadores de melanoma com espessura superior a 4 mm só têm entre 40% e 50% de sobrevida em 10 anos. Outros fatores de mau prognóstico relacionados com o melanoma primário compreendem a presença de ulceração, maior nível de invasão (nível de Clark), um índice mitótico elevado e a presença de lesões satélites microscópicas. O envolvimento ganglionar regional (estágio III) tem um grande impacto sobre a sobrevida, com taxas em 5 anos de sobrevida que variam de 20% a 70%, dependendo do número de nódulos linfáticos envolvidos. Os melanomas que surgem na extremidade costumam apresentar um melhor prognóstico, e as mulheres tendem a evoluir melhor do que os homens.

Sistema de Estadiamento para Melanoma

O sistema de estadiamento e prognóstico para o melanoma se baseia no sistema TNM, no qual T se refere ao tumor, N aos linfonodos e M às metástases, que foi atualizado em 2009 (E-Tabela 203-1). Os estágios I e II indicam melanoma primário clinicamente localizado, o melanoma no estágio III indica o envolvimento regional (linfonodos ou metástases em trânsito), e o estágio IV é a doença metastática além dos linfonodos regionais (i.e., pulmão, fígado, cérebro).

Avaliação do Paciente

A avaliação inicial de um paciente portador de melanoma compreende um histórico pessoal e familiar, exame cutâneo total e palpação dos linfonodos regionais (de drenagem). O objetivo é identificar os fatores de risco, sinais e sintomas de metástases, nevos displásicos e melanomas adicionais. Uma radiografia do tórax e exames de enzimas hepáticas podem ser realizados a critério do médico. A maioria dos pacientes que procuram consulta médica por melanoma não apresenta doença metastática quando do diagnóstico; consequentemente, avaliações extensivas com tomografias computadorizadas (TC) na pesquisa de metástases a distância quase não produzem resultados e não estão indicadas para os pacientes assintomáticos. Nos pacientes com doença de alto risco (melanoma primário >4 mm de espessura ou comprometimento de linfonodos), nos quais o risco de doença metastática a distância é superior, podemos considerar a realização de uma avaliação mais extensiva no estadiamento, com estudos pela tomografia computadorizada ou tomografia com emissão de pósitrons (PET, do inglês, *positron emission tomography*).

Tratamento

Tratamento do melanoma primário

Após o diagnóstico de melanoma, o tratamento padrão é a excisão cirúrgica. Vários estudos randomizados prospectivos têm sido conduzidos para definir a cirurgia ideal para melanoma primário. A extensão da cirurgia depende da espessura do melanoma primário. Grandes excisões cirúrgicas não são mais necessárias, e as mais largas podem ser realizadas com o encerramento primário. Para o melanoma *in situ*, uma excisão com uma borda de 0,5 cm de pele clinicamente normal é suficiente. Para os melanomas com espessura inferior a 1 mm, aconselha-se a retirada de 1 cm de margem. Se a espessura se encontrar entre 1 e 4 mm, a indicação é retirar uma margem de pelo menos 1 a 2 cm.[A1] Para melanomas com espessura superior a 2 mm, uma margem de ressecção de 2 cm é também suficiente e segura. Nas áreas esteticamente sensíveis (face) ou anatomicamente difíceis (orelhas, mãos) pode ser difícil conseguir a margem desejada, mas deve-se retirar pelo menos 1 cm de margem sempre que possível.

Conduta em relação aos linfonodos regionais

Linfonodos Regionais Clinicamente Normais

Em aproximadamente 10% a 20% dos pacientes que não apresentam comprometimento clinicamente aparente dos linfonodos, os mesmos podem ocultar micrometástases. O risco de haver um comprometimento oculto dos linfonodos aumenta na proporção direta com a espessura do tumor. Os resultados obtidos nos estudos clínicos randomizados não mostram um benefício na sobrevida com as dissecções de linfonodos eletivas ou profiláticas nos pacientes com linfonodos clinicamente negativos.

O mapeamento ou a biópsia do linfonodo sentinela é uma técnica que avalia com exatidão se células de melanoma envolvem linfonodos regionais. A técnica se baseia no conceito de que regiões específicas da pele drenam para um linfonodo inicial dentro da cadeia de linfonodos regionais por meio de uma via organizada de canais linfáticos aferentes. Essa técnica é realizada por meio de uma injeção no local do melanoma primário com corante azul (azul isosulfan) e/ou coloide radiomarcado. Quando são utilizadas ambas as modalidades, um linfonodo sentinela pode ser identificado em 98% dos pacientes; a biópsia do linfonodo determina com exatidão se células de melanoma metastatizaram para a cadeia de linfonodos específica. A técnica do linfonodo sentinela também promove um exame histológico mais abrangente dos linfonodos porque quantidades limitadas de material patológico são encaminhadas para estudo.

A biópsia do linfonodo sentinela permite a identificação precoce de metástases e é uma importante ferramenta de estadiamento. A probabilidade de detecção de melanoma em BLS aumenta com a espessura da lesão primária. A BLS é recomendada para pacientes com melanoma com 1 mm de espessura ou mais. Existe controvérsia em se considerar essa técnica para pacientes com melanomas mais finos, ou seja, com menos de 1 mm de espessura, se o tumor primário apresentar características de alto risco. A BLS é geralmente realizada ao mesmo tempo que a excisão do tumor primário. Se o resultado da BLS é negativo para melanoma, nenhuma outra cirurgia de linfonodo é necessária. Se o melanoma é detectado pela BLS, a completa dissecção de linfonodos continua sendo o padrão de tratamento. Um estudo randomizado recém-relatado demonstrou que a utilização de BLS em pacientes com melanoma primário de espessura intermediária fornece informações precisas e importantes de estadiamento; melhora o controle da doença regional; e melhorou a sobrevida especificamente ao melanoma entre os pacientes com metástases ganglionares.[A2]

Linfonodos Regionais Clinicamente Aparentes

Linfadenectomia (terapêutica) cirúrgica é o tratamento preferencial de citologia (aspiração por agulha fina) positiva ou envolvimento de linfonodos regionais com melanoma patologicamente comprovados. O objetivo é proporcionar, em longo prazo, a sobrevida livre de doença e reduzir a morbidade local de linfonodos aumentados.

Terapia Adjuvante

Uma terapia adjuvante pós-operatória pode ser considerada para pacientes em alto risco de recidiva (melanomas com ≥4 mm de espessura ou doença com linfonodos positivos). Esses pacientes têm pelo menos uma chance de 25% a 75% de morrer de melanoma. Opções de tratamento adjuvantes incluem interferon-α (IFN-α), a inscrição em um ensaio clínico, ou observação. Uma alta dose de IFN-α é a única terapia adjuvante aprovada pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para pacientes com melanoma. Os ensaios clínicos randomizados têm demonstrado que a terapia com IFN-α pode prolongar a sobrevida livre de doença, mas não têm demonstrado de forma consistente melhorar a sobrevida geral. O tratamento é administrado durante 1 ano e está associado a efeitos colaterais consideráveis que requerem monitoração cuidadosa. Doses intermediárias e baixas de IFN-α, bem como de IFN-α peguilado, foram também avaliadas em uma série de ensaios clínicos. O IFN-α peguilado foi recentemente aprovado pela FDA para o tratamento de pacientes com melanoma de estágio III. Numerosos estudos de vacinas estão em curso, mas são considerados experimentais no presente. O ipilimumabe, um anticorpo monoclonal direcionado ao CTLA-4, mostrou prolongar a sobrevida em pacientes com melanoma metastático. Atualmente, o ipilimumabe está sendo estudado em múltiplos estudos de fase III como uma terapia adjuvante em pacientes com melanoma de alto risco.

Tratamento e Curso do Melanoma Avançado (Estágio IV)

O melanoma pode metastatizar para praticamente qualquer órgão, especialmente o pulmão, pele, fígado e cérebro. Até pouco tempo, o período de sobrevida global para pacientes com melanoma metastático variava entre 5 e 11 meses, com um período médio de sobrevida de 9 meses. No entanto, novas abordagens com imunoterapia e terapia molecular-alvo, com base no perfil de mutação somática, levaram a várias aprovações recentes, pela FDA, de novos agentes que redefiniram o padrão de cuidados para pacientes com melanoma metastático.[2]

Novas abordagens de imunoterapia incluem ipilimumabe, que bloqueia o antígeno de linfócitos T citotóxicos (CTLA-4).[3] A imunoterapia com ipilimumabe mostrou ser melhor do que a dacarbazina isolada (taxa de sobrevida em 3 anos, 21% *versus* 12%) para melanoma metastático não previamente tratado. O ipilimumabe, 3 mg/kg por via intravenosa a cada 3 semanas, num total de quatro doses, está aprovado pela FDA para pacientes com melanoma irressecável em estágio III ou melanoma de estágio IV.[A3] O tratamento com ipilimumabe resulta em reações adversas imunomediadas, incluindo enterocolite, hepatite, dermatite e endocrinopatias tais como hipopituitarismo e hipotireoidismo. A interrupção do tratamento com ipilimumabe e a administração de corticosteroides são a base de tratamento desses efeitos colaterais, mediados pela ativação e proliferação de células T.

Uma segunda abordagem investigacional para inibir a regulação da ativação de células T é o bloqueio da via PD-1/PD-L1 (morte celular programada). Os anticorpos monoclonais tendo como alvo tanto PD-1 quanto PD-L1 estão agora em ensaios clínicos. O primeiro da classe, o anticorpo anti-PD 1 nivolumabe, um anticorpo monoclonal IgG4 PD-1 totalmente humano, tem mostrado atividade clínica impressionante em pacientes com melanoma avançado.[A4] Um outro inibidor de PD-1 recentemente aprovado pela FDA é o lambrolizumabe, que também possui uma atividade clínica significativa (taxa de resposta >40%) com menos eventos imunes adversos do que aqueles tradicionalmente vistos com o ipilimumabe. A combinação de imunoterapia com anti-CTLA-4 e anti-PD-1 tem sido encorajadora em estudos não randomizados iniciais.[4]

E-Tabela 203-1

Categorias de estagiamentO DE tumor, linfonodos e metástases para o melanoma cutâneo

CLASSIFICAÇÃO	ESPESSURA (mm)	*STATUS* DE ULCERAÇÃO OU MITOSE
T		
Tis	NA	NA
T1	≤ 1,00	a: Sem ulceração e mitose < 1/mm^2 b: Com ulceração ou mitose ≥ 1/mm^2
T2	1,01-2,00	a: Sem ulceração b: Com ulceração
T3	2,01-4,00	a: Sem ulceração b: Com ulceração
T4	>4,00	a: Sem ulceração b: Com ulceração
	NO. DE LINFONODOS METASTÁTICOS	**CARGA METASTÁTICA LINFONODAL**
N		
N0	0	NA
N1	1	a: Micrometástases* b: Macrometástases†
N2	2-3	a: Micrometástases* b: Macrometástases† c: Metástases em trânsito ou satélites sem linfonodos metastáticos
	LOCAL	**DHL SÉRICO**
M		
M0	Nenhuma metástase a distância	NA
M1a	Metástases a distância da pele, subcutâneas ou linfonodais	Normal
M1b	Metástase pulmonares	Normal
M1c	Todas as outras metástases viscerais	Normal
	Qualquer metástase a distância	Elevado

De Balch CM, Gershenwald JE, Soong S, et al. Final version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol*. 2009;27:6199-6206.

DHL= Desidrogenase lática; NA = não aplicável

* As micrometástases são diagnosticadas após a biópsia do linfonodo sentinela.

† As macrometástases são definidas como metástases linfonodais clinicamente detectáveis confirmadas pelo exame patológico.

A descoberta de mutações genéticas somáticas no melanoma forneceu pistas para o desenvolvimento de terapias orientadas molecularmente. A via da MAP quinase (proteína ativada por mitogênio), que está ativada na maioria dos melanomas devido a mutações no gene *BRAF*, *NRAS* e *c-kit*, tem sido o foco da maior parte das investigações clínicas de inibidores (quinase) da transdução de sinal. Em pacientes com melanoma metastático cujos tumores abrigam a mutação *V600E BRAF*, vemurafenibe (960 mg por via oral duas vezes ao dia),[A5] trametinibe (2 mg por via oral duas vezes ao dia) e dabrafenibe (150 mg por via oral duas vezes ao dia) podem, cada um deles, aumentar de modo significativo a taxa de sobrevida em 6 meses em comparação com a dacarbazina. O carcinoma de células escamosas (CCE) e ceratoacantomas desenvolvem-se em aproximadamente 20% dos pacientes com melanoma tratados com vemurafenibe, por causa da ativação paradoxal de sinalização MAPK. No entanto, o vemurafenibe proporciona sobrevida média geral de cerca de 16 meses nos pacientes com melanoma metastático *BRAF V600*-mutante. Recentemente, a combinação da terapia dirigida com dabrafenibe (inibidor BRAF) e trametinibe (MEK inibidor)[5] foi aprovada pela FDA com base em resultados que mostram uma taxa de resposta de 70% e um perfil de segurança aceitável. A terapia de combinação com vários regimes diferentes mostrou agora proporcionar uma melhor sobrevida livre de progressão, melhor sobrevida global e sem aumento dos efeitos secundários em pacientes com melanoma metastático.[A6] [A7] Resultados preliminares mostram também que o imatinibe pode induzir a regressão em pacientes cujos melanomas são acionados por mutações *KIT*.

Vigilância e Acompanhamento

Os pacientes devem ser informados sobre as características clínicas do melanoma, a importância de estratégias de exposição ao sol segura e a realização mensal de autoexame da pele. Devem ser acompanhados regularmente à procura de evidências de recidiva local e regional, doença metastática e de um segundo melanoma primário. A intensidade do acompanhamento e a extensão da investigação são influenciadas pelo risco de recorrência, com visitas de acompanhamento mais frequentes em pacientes que têm tumores mais espessos ou comprometimento de linfonodos, pois esses pacientes apresentam maior risco de recorrência.

No caso do melanoma de baixo risco (≤1 mm), as consultas devem ser realizadas a cada 6 meses por 2 anos e, então, anualmente. As diretrizes de vigilância para pacientes com melanoma de alto risco incluem uma avaliação a cada 3 ou 4 meses durante 2 anos, depois, a cada 6 meses por 3 anos. Após 5 anos, os pacientes são acompanhados uma vez por ano. Os pacientes são geralmente acompanhados por 10 anos. No entanto, o exame dermatológico ao longo da vida é recomendado, particularmente para pacientes com nevos displásicos ou um histórico familiar de melanoma. Em geral, um histórico e um exame físico são realizados a cada visita. Radiografias de tórax periódicas, estudos de laboratório e outros exames de imagem são realizados a critério do médico assistente. O exame físico deve incluir um

exame cutâneo completo porque pelo menos 3% dos pacientes desenvolvem um melanoma cutâneo primário adicional dentro de 3 anos. Os linfonodos regionais devem ser cuidadosamente examinados, especialmente em pacientes sem cirurgia nodal prévia. Para o restante do exame, deve-se ter em mente a frequência de metástases para pulmão, fígado e cérebro. Os estudos de acompanhamento podem incluir hemograma completo, bioquímica e testes de função hepática. Um alto nível de lactato desidrogenase é sugestivo de melanoma metastático.

Prevenção

As medidas mais importantes na prevenção do melanoma são reduzir a exposição excessiva ao sol, especialmente ao do meio-dia, e evitar queimaduras solares. Os protetores solares com fator de proteção solar (FPS) 15 ou superior são recomendados, e um ensaio clínico randomizado mostrou que o uso de filtro solar regularmente reduz o melanoma incidente em 50% e o invasivo em 75%.[6] Os protetores solares bloqueiam os raios UVB, que são considerados o principal agente causador de tumores cutâneos. Produtos mais novos para proteção solar também bloqueiam os raios UVA, que são capazes de contribuir para o risco de melanoma.

No rastreamento de câncer de pele, a realização de autoexame da pele ou de exame efetuado por um profissional de saúde é controversa (Cap. 15). Diversos especialistas em saúde pública não aconselham a realização de um rastreamento para adultos na população geral, mas algumas organizações acreditam no contrário. Os clínicos podem identificar os pacientes com alto risco de desenvolver melanoma e que podem se beneficiar dos programas de rastreamento segundo o tipo e número de nevos, histórico familiar de melanoma, melanoma prévio e história de queimaduras solares severas. Em diversos estudos de população, o rastreamento detectou a presença de melanomas em um estágio mais inicial, curável. Os médicos, além de outros profissionais da saúde, devem ser educados em relação aos sinais precoces de melanoma e quanto à necessidade de uma biópsia imediata de uma lesão pigmentada e suspeita.

Os pacientes com nevos clinicamente atípicos (Fig. 203-2), especialmente se existir um histórico familiar de melanoma, precisam de um programa de acompanhamento regular. Os exames cutâneos regulares devem ser realizados entre cada 6 a 12 meses, de preferência assistidos com fotografias seriadas.

Resultados de estudos recentes sobre o impacto dos níveis de vitamina D no risco de melanoma têm sido conflitantes. Os benefícios potenciais da vitamina D para a saúde continuam a ser avaliados, tanto em termos de prevenção de melanoma quanto em termos de risco.

Câncer de pele basocelular e escamoso

O tumor de pele (CBC e CCE) não melanoma é a malignidade mais frequente nos Estados Unidos.[7] Embora as estatísticas nacionais não sejam exatas, calcula-se que de 900.000 a 1.200.000 casos de tumor de pele não melanoma sejam diagnosticados a cada ano nos Estados Unidos. O CCE é responsável por 20%, e a maior parte do restante é CBC. O CCE está associado a uma maior taxa de mortalidade absoluta na maioria das 2.300 mortes por tumor de pele não melanoma nos Estados Unidos.

Epidemiologia

De modo global, as taxas de incidência do câncer de pele estão aumentando devido à maior exposição recreacional ao sol, ao aumento da expectativa de vida e à depleção da camada de ozônio. Mais de 99% dos casos de câncer de pele do tipo não melanoma ocorrem em pessoas brancas. Esses tumores de pele são vistos mais frequentemente nos idosos, especialmente naqueles com pele clara e exposição prolongada ao sol. Contudo, os tumores de pele não melanoma começam a ser cada vez mais encontrados em pessoas com 30 a 40 anos de idade. O risco de desenvolvimento do CBC é de 30%.

Biopatologia

O carcinoma basocelular se origina de uma célula-tronco pluripotente na pele. As mutações adquiridas no gene 1 "patched" *(PTCH1)*, um gene supressor de tumor na via de Hedgehog, foram identificadas em casos esporádicos de carcinoma basocelular. Os carcinomas basocelulares esporádicos estão também associados a mutações nos genes codificadores de p53 e ras.

O CCE da pele é uma malignidade dos ceratinócitos epidérmicos. Muitos desses carcinomas derivam de ceratoses actínicas, uma lesão precursora que aparece como uma pápula grosseira, descamativa, frequentemente eritematosa, que é mais facilmente palpável do que vista. As estimativas da probabilidade da progressão das ceratoses actínicas em carcinomas epidermoides variam de 0,025% até 20%. Foram encontradas mutações no gene que codifica a proteína p53 e no oncogene *RAS* tanto nas ceratoses actínicas como nos carcinomas de células escamosas. Foram também descritas mutações em *p16* nos carcinomas de células escamosas.

Fatores de Risco

O fator de risco mais importante é a exposição à radiação ultravioleta do sol. A associação mais claramente estabelecida é entre a radiação UVB, mas existem cada vez mais evidências sugestivas de que a UVA seja também provavelmente carcinogênica (Cap. 20). O horário e o padrão de exposição ao sol estão associados a diferentes tipos de câncer de pele. Em geral, os carcinomas de células escamosas estão associados à exposição cumulativa ao sol e ocorrem com maior frequência nas áreas com exposição máxima ao sol (p. ex., face, dorso das mãos e antebraços). A exposição intermitente e intensa ao sol, especialmente na infância, está associada a um risco aumentado de CBC. Há evidências de uma relação dose-resposta entre a exposição à radiação UV artificial pelo uso de camas de bronzeamento e o risco de câncer de pele, especialmente CBC, e a associação é mais forte para indivíduos com uma idade de exposição mais jovem.[8] Os indivíduos de pele clara, olhos claros, cabelos vermelhos, com uma tendência a se queimar, em vez de se bronzear, e com uma história de graves queimaduras solares estão sob maior risco de apresentar tumores de pele não melanoma. Outros fatores de risco, especialmente para os CCEs, incluem exposição crônica ao arsênico, tratamento pelas radiações ionizantes, condições cutâneas inflamatórias crônicas, tratamento para psoríase ou outras doenças com psoraleno mais UVA (PUVA), e imunossupressão. A maioria dos casos nos pacientes afro-americanos está associada a cicatrização ou queimaduras em vez da exposição ultravioleta. A infecção pelo papilomavírus humano (Cap. 373) também foi implicada em alguns CCEs, especialmente no distúrbio autossômico dominante da epidermodisplasia verruciforme.

O CBC pode ser visto associado a diversas condições, inclusive a síndrome do nevo basocelular (também chamada de síndrome do carcinoma basocelular nevoide ou síndrome de Gorlin), albinismo e xeroderma pigmentoso. A síndrome do nevo basocelular é um raro distúrbio autossômico causado por mutações da linhagem germinativa no gene "patched" *(PTCH).*

Manifestações clínicas

Carcinoma Basocelular

Cerca de 90% dos CBCs ocorrem nas áreas expostas ao sol, como face, pescoço, orelhas, couro cabeludo e braços. O nariz é o local mais comum. O CBC típico aparece sob a forma de pápulas de crescimento lento, brilhantes, da cor da pele ou até mesmo róseas, com telangectasias e bordas "peroladas" elevadas (Fig. 203-6). Com o crescimento do tumor, o centro pode ulcerar e sangrar, embora não exista dor ou sensibilidade associadas. O carcinoma basocelular raramente apresenta metástases e, em geral, é curável com diversos tratamentos. Apesar de a taxa de mortalidade ser baixa, esses tumores podem resultar numa morbidade significativa devido ao crescimento local invasivo com desfiguração em potencial e destruição de pele, osso e cartilagem. Os ensaios clínicos com inibidores da via Hedgehog para pacientes com CBC avançado têm demonstrado atividade clínica muito encorajadora.

FIGURA 203-6 **Carcinoma basocelular.**

Carcinoma de Células Escamosas

Este tipo de câncer de pele geralmente aparece nas áreas da pele com lesão grave provocada pela exposição ao sol. A maioria dos locais frequentes inclui cabeça e pescoço, antebraços e dorso da mão. Clinicamente, o CCE ocorre sob a forma de uma pápula discreta, eritematosa ou com uma base endurecida que pode se desenvolver em uma pele com aspecto normal ou em uma ceratose actínica (Fig. 203-7). A lesão pode crescer com o passar do tempo e vir a ulcerar, apresentar coceira, dor ou sangramento. O ceratoacantoma é uma variante que se caracteriza pelo crescimento rápido e um aspecto em cratera com uma casca grosseira. A doença de Bowen, ou um carcinoma epidermoide *in situ*, manifesta-se como uma placa eritematosa, descamativa, bem definida.

FIGURA 203-7 **Carcinoma de células escamosas da pele.**

O CCE não tratado pode causar uma significativa destruição local. No entanto, ao contrário do CBC, o CCE acarreta um risco de 0,5% a 5% para desenvolvimento de metástases. São lesões de alto risco as maiores do que 2 cm, moderadamente ou pouco diferenciadas, com comprometimento perineural, localizadas na orelha ou no lábio, com origem em cicatrizes ou nos pacientes imunossuprimidos. A maioria das metástases ocorre no pulmão, fígado, cérebro, na pele ou nos ossos. No caso dos pacientes com metástases para linfonodos, a sobrevida em 5 anos é inferior a 50%.

Diagnóstico

O diagnóstico do CBC e do CCE é frequentemente sugerido apenas na inspeção, mas a confirmação histológica geralmente está indicada. Como técnicas, são aceitáveis a realização de um raspado ou uma biópsia com *punch* (Cap. 436). Deve-se tomar cuidado para incluir a base da lesão ao se realizar uma técnica de raspado.

Tratamento

Carcinoma basocelular

Os CBCs são classificados como de alto ou baixo risco, com base em suas características clínicas, localização e histologia. As opções de tratamento incluem crioterapia (nitrogênio líquido), eletrocirurgia (i.e., curetagem e eletrodissecção), tratamento tópico (i.e., 5-fluorouracil, terapia fotodinâmica, ou imiquimod), excisão cirúrgica, cirurgia de Mohs ou terapia de radiação. A microcirurgia de Mohs envolve excisões seriadas de um câncer de pele com exames microscópicos subsequentes para o tumor residual, proporcionando controle histológico das margens cirúrgicas para atingir a menor taxa de recorrência, poupando ao máximo o tecido circundante.[9] O procedimento deve ser considerado no tratamento dos casos de recidiva; nas formas microscopicamente agressivas, como o subtipo

morfeaforme; nas lesões maiores de 2 cm no seu maior diâmetro; e tumores nas orelhas, pálpebras, nariz, pregas nasolabiais e lábios. As taxas de cura para o carcinoma basocelular variam de 90% a 99%.

O tratamento de CBC avançado e CBC metastático pode agora ser abordado usando terapia-alvo. O vismodegibe, um inibidor da via de sinalização Hedgehog, foi recentemente aprovado pela FDA.[10] Em um estudo não randomizado, o tratamento com vismodegibe forneceu respostas tumorais objetivas em 30% a 43% dos pacientes e uma resposta completa em 20% dos pacientes com doença localmente avançada ou carcinoma basocelular metastático. Os efeitos colaterais associados à terapia incluem espasmos musculares, alterações do paladar, diarreia e fadiga.

Carcinoma de células escamosas

Como acontece com CBC, o CCE também pode ser curado por excisão cirúrgica tradicional ou cirurgia de Mohs, crioterapia, terapias tópicas e radioterapia. O 5-fluorouracil tópico, a terapia fotodinâmica e o imiquimod podem desempenhar um papel no tratamento do carcinoma epidermoide *in situ*. A abordagem ideal para um determinado paciente requer a consideração do risco de lesões recorrentes ou metastáticas potenciais, fatores estéticos e a experiência dos médicos.

Como ocorre no carcinoma basocelular, a cirurgia micrográfica de Mohs apresenta a menor taxa de recidiva, com curas superiores a 90%. A microcirurgia de Mohs é especialmente útil para os tumores recorrentes ou lesões que apresentam um maior risco de metástases. O cetuximabe, um anticorpo monoclonal que tem como alvo o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, do inglês, *epidermal growth factor receptor*), tem alguma atividade antitumoral em pacientes com CCE avançado da pele.

Acompanhamento

Os pacientes portadores de CBC e CCE precisam permanecer em observação e acompanhamento para detectar recorrência local e identificar novos tumores cutâneos. A probabilidade de desenvolver um segundo carcinoma basocelular ou de células escamosas é em torno de 15% em 3 anos. Além disso, esses pacientes apresentam maior risco de desenvolver um melanoma cutâneo. A educação dos pacientes no que se refere à mudança dos fatores de risco (i.e., exposição ao sol) é um importante componente de acompanhamento.

Prevenção

As estratégias de prevenção primária estão voltadas para a redução da exposição ao sol em longo prazo. A educação pública e dos pacientes deve estimular o uso regular de protetores solares com um FPS de 15 ou mais, especialmente na infância, e vestuário protetor contra o sol (p. ex., um chapéu de abas largas). Evitar o uso de bronzeadores solares e reduzir a exposição ao sol, especialmente em torno do meio-dia, é recomendado. A redução de espessura da camada de ozônio foi relacionada com o aumento da radiação ultravioleta e a aumentos na incidência de tumores de pele não melanomas. Atualmente, não existem evidências de que um exame de pele total é eficaz na redução da mortalidade ou morbidade por tumor de pele do tipo não melanoma.

Referência de Grau A

A1. Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2011;378:1635–1642.

A2. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;370:599–609.

A3. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364:2517–2526.

A4. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372:320–330.

A5. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364:2507–2516.

A6. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372:30–39.

A7. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371:1867–1876.

Referências Gerais

1. Hill VK, Gartner JJ, Samuels Y, et al. The genetics of Melanoma. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2013;14:257–279.
2. Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2014;383:816–826.
3. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371:2189–2199.
4. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2013;369:122–133.
5. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2012;367:107–114.
6. Green AC, Williams GM, Logan V, et al. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol*. 2011;29:257–263.
7. Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. *Lancet*. 2010;375:673–685.
8. Zhang M, Qureshi AA, Geller AC, et al. Use of tanning beds and incidence of skin cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:1588–1593.
9. Ad Hoc Task Force, Connolly SM, Baker DR, Coldiron BM, et al. AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery: a report of the American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Surgery. J Am Acad Dermatol. 2012;67:531-550.
10. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366:2171–2179.
11. Lin JS, Eder M, Weinmann S. Behavioral counseling to prevent skin cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services task force. *Ann Intern Med*. 2011;154:190–201.

No Brasil

Segundo estimativas do INCA para 2016, espera-se que haja 80.850 novos casos de câncer de pele não melanoma em homens e 94.910 novos casos em mulheres, totalizando 175.760 novos diagnósticos. Esses números correspondem a um risco estimado de 81,7 casos/100.000 homens e 92,0 casos/100.000 mulheres. A neoplasia de pele não melanoma é o câncer mais incidente em homens nas regiões Sul, Centro-Oeste e Sudeste, sendo o segundo lugar nas regiões Norte e Nordeste. Dentre as mulheres é a neoplasia mais frequente em todas as reuniões, sendo segundo lugar apenas na região Norte. O câncer de pele não melanoma é a neoplasia mais incidente em ambos os sexos, mesmo com o grande sub-registro observado em todo o território nacional.

O melanoma é uma neoplasia de baixa incidência (três mil novos casos/ano em homens e 2.670 novos casos/ano em mulheres) e letalidade elevada. As maiores taxas são observadas na região Sul, com taxas de até 22.4 novos casos/100.000 habitantes em Blumenau.

Em trabalho realizado em Santa Catarina, 212 pacientes com diagnóstico de melanoma foram analisados entre 1999 e 2013, com objetivo de avaliar as características clínicas e histopatológicas da doença. Cerca de 57% da população eram do sexo feminino, com idade acima de 51 anos em 50,5% dos casos e 31-50 anos em 39,4%. O tronco foi o local mais comumente afetado pela lesão primária (30,2%), seguido pelos membros superiores (19,3%), cabeça e pescoço (18,9%) e membros inferiores (13,2%). A análise histopatológica revelou lesões invasivas em 54% dos pacientes, e lesões *in situ* em 46% (sem diferença estatisticamente significativa).

Bibliografia

INCA - Estimativa 2016.

http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tabelaestados.asp?UF=BR.
de Lima AS, et al. Epidemiology of melanoma in the south of Brazil: Study of a city in the Vale do Itajaí from 1999 to 2013. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2015;90:185–189.

Câncer de origem primária desconhecida

John D. Hainsworth

F. Anthony Greco

Definição

Os primeiros sinais ou sintomas de câncer são frequentemente o resultado de metástases para locais viscerais ou linfonodos. Na maioria desses pacientes, o diagnóstico clínico de câncer metastático é evidente e é confirmado por biópsia de uma lesão metastática. A posterior avaliação clínica com histórico clínico, exame físico, hemograma completo, rastreio bioquímico, TC de tórax e abdome e estudos radiológicos dirigidos com base em sinais ou sintomas específicos identifica o local do tumor primário, bem como a extensão da doença metastática. Os pacientes que não têm nenhum tumor primário localizado após essa avaliação clínica são definidos como tendo *câncer de origem primária desconhecida*. Uma avaliação clínica e patológica mais exaustiva identifica o local primário em apenas alguns pacientes, e aproximadamente 80% nunca têm um local primário identificado durante seu curso clínico subsequente.

Epidemiologia

Em pacientes cujo principal local de câncer permanece indetectável, presume-se que o local primário tenha permanecido pequeno ou, com menor probabilidade, que regrediu espontaneamente. Antes do uso rotineiro da tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) para diagnóstico, uma grande série de autópsias identificou os locais primários (geralmente <2 cm de diâmetro) em 85% dos pacientes com câncer de origem primária desconhecida, geralmente no pâncreas, pulmão e vários outros locais gastrointestinais (GI). Com a atual utilização da TC e RM para diagnóstico, no entanto, os locais primários são identificados na autópsia em apenas 50% a 70% dos pacientes.[1]

Aproximadamente 4% de todos os pacientes com câncer têm doença metastática, sem um local primário conhecido; a incidência anual é de aproximadamente 80.000 casos nos Estados Unidos. O câncer de origem primária desconhecida ocorre com aproximadamente igual frequência em homens e mulheres, e aumenta de incidência com o avançar da idade.

Diagnóstico

A avaliação clínica e patológica inicial deve centrar-se na identificação de um local primário, quando possível, e na identificação de pacientes para os quais seja indicado um tratamento específico.

Biópsia e Avaliação Patológica

O diagnóstico de câncer metastático deve ser confirmado por biópsia da lesão metastática mais acessível. A aspiração com agulha fina é normalmente suficiente para confirmar o diagnóstico de câncer metastático, mas não fornece material adequado para uma ótima avaliação patológica. Portanto, deve ser executada uma biópsia maior (agulha cirúrgica ou nucleada) se tecnicamente viável.

A avaliação inicial por microscopia óptica identifica adenocarcinoma em aproximadamente 60% dos pacientes com câncer de origem primária desconhecida. Outros diagnósticos obtidos pelo exame inicial sob microscopia óptica incluem carcinoma pouco diferenciado (25%), carcinoma escamoso (10%) e neoplasia pouco diferenciada (incapacidade de distinguir entre carcinoma, linfoma, melanoma ou sarcoma; 5%).[3]

A avaliação patológica adicional é essencial em todos os tumores pouco diferenciados. As colorações por imuno-histoquímica (IHC) podem, em geral, identificar a linhagem tumoral (p. ex., carcinoma *versus* linfoma *versus* sarcoma) quando o diagnóstico histológico é "neoplasia pouco diferenciada". Uma vez que mais de 50% desses pacientes têm linfoma, essa distinção é importante. Quando o diagnóstico histológico é "carcinoma pouco diferenciado", a coloração por IHC identifica, por vezes, tumores de células germinativas ou de carcinoma neuroendócrino.

Em pacientes com adenocarcinoma, raramente é possível para o patologista determinar um local primário através do exame histológico ao microscópio óptico. As colorações de IHC restringem o espectro de diagnósticos, particularmente quando interpretados em conjunto com características clínicas. Em diversas situações, as colorações por IHC são bastante específicas, incluindo antígeno específico da próstata (PSA, do inglês, *prostate-specific antigen*) para câncer de próstata (Cap. 201), receptores de estrogênio e progesterona para o câncer de mama (Cap. 198), além de antígeno leucocitário comum para linfoma não Hodgkin (Cap. 185). Outros diagnósticos sugeridos pela coloração com imunoperoxidase incluem carcinomas neuroendócrinos, melanomas (Cap. 203) e sarcomas (Cap. 202).

Ocasionalmente, a microscopia eletrônica ou a análise de anomalias cromossômicas específicas do tumor (i12p em tumores de células germinativas, Cap. 200; t(11;22) no tumor de Ewing; rearranjos de genes de imunoglobulina em linfoma não Hodgkin, Cap. 185) são úteis para a avaliação dos tumores pobremente diferenciados, se os resultados de outros estudos patológicos forem inconclusivos.

O estabelecimento do perfil molecular do tumor é um novo método de diagnóstico que está mudando o processo de abordagem de pacientes com câncer de origem primária desconhecida. Os perfis de expressão de genes diferem em vários tecidos normais do corpo, e a maioria dos cânceres retém perfis de expressão específicos do seu tecido de origem. Os ensaios de perfil molecular podem prever corretamente o tecido de origem em 85% a 90% dos cânceres metastáticos através da detecção de padrões de expressão de genes específicos de cada tecido.[4,5] Embora a precisão das previsões baseadas nos perfis seja mais difícil de quantificar em pacientes com câncer de origem desconhecida (porque a maioria das lesões primárias nunca se torna manifesta), evidências atuais indicam uma similar elevada taxa de precisão.[6,7] Portanto, a determinação do perfil molecular do tumor é uma adição valiosa à avaliação patológica, e é indicada quando o exame histológico e a IHC não identificam um tecido de origem.

Pesquisa do Sítio Primário

Após a conclusão breve, que é a avaliação inicial dirigida necessária para fazer o diagnóstico de câncer de origem primária desconhecida (ver a seção Definição), estudos diagnósticos adicionais devem ser limitados (Tabela 204-1). O valor da tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês, *positron emission tomography*) na identificação de um local primário é debatido; no único estudo prospectivo até este momento, os resultados de PET não aumentaram os resultados da TC.[8] Outras avaliações radiológicas e endoscópicas de rotina de áreas assintomáticas raramente são úteis na identificação de um sítio primário e, portanto, não são recomendadas. Os níveis de marcadores tumorais séricos, incluindo antígeno carcinoembrionário, CA-125, CA-19-9 e CA-15-3, estão frequentemente aumentados em pacientes com carcinoma de local primário desconhecido; no entanto, essas elevações são não específicas e não devem ser usadas para inferir um sítio principal, mesmo que elas possam ser úteis no monitoramento da resposta ao tratamento.

Tabela 204-1

Avaliação recomendada após diagnóstico inicial por microscopia óptica

DIAGNÓSTICO	AVALIAÇÃO CLÍNICA*	ESTUDOS PATOLÓGICOS ESPECIAIS
Adenocarcinoma (ou adenocarcinoma pouco diferenciado)	PET TC de tórax e abdome Homens: PSA sérico Mulheres: mamografia, RM da mama Colonoscopia (pacientes com "perfil" de câncer do cólon) Estudos radiológicos/endoscópicos direcionados adicionais, para avaliar sintomas, sinais e valores laboratoriais anormais	Homem: coloração para PSA Mulheres: colorações para receptores de estrogênio e progesterona (se as características clínicas sugerirem câncer de mama metastático) Perfil molecular do tumor
Carcinoma pouco diferenciado	PET TC de tórax e abdome HCG e AFP séricas Estudos radiológicos/endoscópicos direcionados adicionais, para avaliar sintomas, sinais e valores laboratoriais anormais	Coloração por imunoperoxidase Perfil molecular do tumor Microscopia eletrônica (se os outros estudos são indeterminados ou conflituosos)
Carcinoma de células escamosas (CCE), linfonodos cervicais	PET Laringoscopia direta com visualização; biópsia da nasofaringe, faringe, hipofaringe e laringe Broncoscopia com fibra óptica (se a laringoscopia for negativa)	—
Carcinoma de células escamosas (CCE), linfonodos inguinais	PET Exame completo da área perineal (incluindo exame pélvico) Anuscopia Cistoscopia	—

AFP = α-fetoproteína; HCG = gonadotrofina coriônica humana; PET = tomografia por emissão de pósitrons; PSA = antígeno específico da próstata; RM = ressonância magnética; TC = tomografia computadorizada.

* Em adição a histórico, exame físico, hemograma completo, perfil bioquímico e radiografia de tórax.

Apresentações clínicas específicas devem acionar uma avaliação diagnóstica adicional. Em todos os homens com adenocarcinoma metastático, o PSA sérico deve ser determinado. A mamografia e a ressonância magnética de mama devem ser consideradas em mulheres com adenocarcinoma metastático, particularmente se as características clínicas são consistentes com câncer de mama metastático (p. ex., o envolvimento de linfonodos axilares, derrame pleural ou metástases ósseas líticas ou blásticas). Em pacientes com menos de 50 anos de idade com carcinoma pouco diferenciado, os níveis séricos de gonadotrofina coriônica humana e α-fetoproteína (AFP) devem ser medidos para triagem de tumores de células germinativas. Os pacientes com carcinoma espinocelular metastático envolvendo nódulos linfáticos cervicais devem ter uma avaliação endoscópica completa da cabeça e pescoço, incluindo a visualização das estruturas da nasofaringe à laringe e biópsia de quaisquer zonas suspeitas (Cap. 190). A broncofibroscopia óptica também deve ser considerada em pacientes que têm baixas adenopatias cervicais e nos quais nenhum local primário é estabelecido, na cabeça ou pescoço, por exame endoscópico. Em pacientes com carcinoma espinocelular metastático envolvendo linfonodos inguinais, todas as estruturas perineais devem ser cuidadosamente inspecionadas, inclusive por anuscopia, uma avaliação urológica e um exame pélvico em mulheres.

Tratamento

Tratamento de subgrupos tratáveis específicos

Como os pacientes com câncer primário de origem desconhecida têm doença avançada, o niilismo terapêutico tem sido comum. No entanto, vários subgrupos de pacientes podem beneficiar-se de um tratamento específico e podem ser identificados com base em características clínicas e patológicas (Tabela 204-2). É importante reconhecer e tratar adequadamente esses pacientes, porque alguns indivíduos, em cada grupo, têm potencial de sobrevida em longo prazo.

Tabela 204-2

Subgrupos de pacientes específicos e tratamento recomendado

CARACTERÍSTICAS IDENTIFICADORAS DE SUBGRUPOS		
HISTOLÓGICAS	CLÍNICAS	RECOMENDAÇÕES DE TRATAMENTO
Adenocarcinoma	Mulheres, adenopatia axilar isolada	Tratar como câncer de mama estágio II
Adenocarcinoma, carcinoma pouco diferenciado	Mulheres, carcinomatose peritoneal (ocasionalmente homens?)	Tratar como câncer de ovário estágio III
Adenocarcinoma	Homens, PSA elevado ou metástases ósseas blásticas	Tratar como câncer de próstata avançado
Adenocarcinoma, carcinoma pouco diferenciado	Lesão metastática isolada	Terapia local definitiva (ressecção ou radioterapia [ou ambas]) com ou sem quimioterapia
Adenocarcinoma	Perfil de câncer de cólon	Tratar como câncer colorretal metastático
Escamoso	Adenopatia cervical	Tratar como câncer da cabeça ou pescoço localmente avançado
Escamoso	Adenopatia inguinal	Terapia local definitiva (ressecção do linfonodo com ou sem radioterapia) com ou sem quimioterapia
Carcinoma pouco diferenciado	Homens jovens com tumor da linha média, HCG ou AFP elevadas	Tratar como tumor de células germinativas extragonadal
Carcinoma neuroendócrino, pouco diferenciado	Características clínicas diversas	Tratar como câncer de pequenas células do pulmão em estágio avançado
Carcinoma neuroendócrino, bem diferenciado	Geralmente com metástases hepáticas	Tratar como tumor carcinoide metastático

AFP = α-fetoproteína; HCG = gonadotrofina coriônica humana; PSA = antígeno específico da próstata.

Adenocarcinoma

Mulheres com Metástases em Linfonodos Axilares

Deve-se suspeitar de câncer de mama metastático em mulheres que têm envolvimento dos linfonodos axilares com adenocarcinoma, especialmente quando não são evidentes outros locais metastáticos. Nessas pacientes, a avaliação patológica da biópsia inicial do linfonodo deve incluir coloração para receptores de estrogênio e progesterona e para a expressão *HER2*; níveis elevados fornecem fortes evidências para o diagnóstico de câncer de mama.

Quando não são identificadas outras metástases, essas mulheres devem ser tratadas como se tivessem câncer de mama em estágio II, que é potencialmente curável com terapia adequada (Cap. 198). A mastectomia radical modificada identifica um tumor primário de mama em 44% a 82% das mulheres, mesmo quando o exame da mama e os achados mamográficos são normais. A dissecção do linfonodo axilar seguida por radioterapia para a mama parece ter resultados semelhantes aos da mastectomia, embora essas duas opções para terapia primária não tenham sido comparadas diretamente. A terapia adjuvante sistêmica deve seguir as diretrizes padrão para o tratamento de mulheres com câncer de mama em estágio II.

Mulheres com Carcinomatose Peritoneal

O adenocarcinoma envolvendo o peritônio, em mulheres, geralmente se origina no ovário (Cap. 199), apesar de carcinomas que surgem no trato gastrointestinal ou mama poderem ocasionalmente produzir essa síndrome. No entanto, a carcinomatose peritoneal difusa ocorre por vezes em mulheres que têm ovários histologicamente normais ou que são submetidas a ooforectomia bilateral anterior. O peritônio é frequentemente o único local de envolvimento tumoral, e os níveis séricos de CA-125 estão normalmente elevados. Quando as características histológicas são sugestivas de câncer de ovário, essa síndrome tem sido chamada *carcinoma seroso papilar peritoneal* ou *carcinoma seroso extraovariano primário*.

Mesmo quando as características histológicas não são típicas, mulheres com adenocarcinoma de origem primária desconhecida envolvendo o peritônio têm frequentemente cânceres com características biológicas semelhantes às do câncer do ovário (Cap. 199). O tratamento dessas pacientes deve seguir as diretrizes para o câncer de ovário em estágio III. Quando viável, deve-se realizar uma laparotomia completa com citorredução cirúrgica máxima, seguida de quimioterapia de combinação com um regime contendo taxano/platina. A medição seriada dos níveis de CA-125 no soro fornece uma avaliação precisa da eficácia do tratamento. Alguns desses pacientes podem ter respostas completas e sobrevida em longo prazo, especialmente quando a citorredução cirúrgica inicial deixa doença residual mínima. Uma síndrome semelhante de carcinomatose peritoneal, que é responsiva à quimioterapia para câncer de ovário, tem sido raramente relatada em homens.

Homens com Metástases Esqueléticas ou Níveis Séricos de Antígeno Específico da Próstata (PSA) Elevados

Deve-se suspeitar de câncer de próstata metastático (Cap. 201) em homens com adenocarcinoma envolvendo predominantemente o osso, em particular se as metástases são blásticas. Um nível de PSA sérico elevado ou imunocoloração do tumor para PSA confirma o diagnóstico de câncer de próstata. Ocasionalmente, os homens com adenocarcinoma de origem primária desconhecida e padrões de metástase incomuns para o câncer da próstata (p. ex., metástases pulmonares, metástases em linfonodos mediastínicos) apresentam níveis elevados de PSA sérico. Esses pacientes devem ser tratados de acordo com as diretrizes para o câncer de próstata avançado. A ablação androgênica produz excelentes respostas e paliação substancial na maioria dos pacientes.

Lesão Metastática Isolada

Ocasionalmente, identifica-se uma lesão metastática isolada contendo adenocarcinoma ou carcinoma pouco diferenciado, e uma avaliação completa não revela nenhuma outra evidência de doença. Tais apresentações podem incluir um único linfonodo ou local subcutâneo ou lesões únicas em vários locais viscerais, incluindo ossos, fígado, pulmão, cérebro e glândulasuprarrenal. A possibilidade de um tumor primário incomum mimetizando uma lesão metastática deve ser considerada (p. ex., um nódulo subcutâneo de um carcinoma primário apócrino ou sebáceo, em vez de metástase), mas essa possibilidade pode geralmente ser excluída com base em características clínicas ou patológicas. A PET é útil na exclusão de outras lesões metastáticas.

Para os pacientes com apenas uma lesão identificável, a terapia local definitiva é recomendada, guiada pelo local de envolvimento tumoral. Tal terapia pode incluir ressecção cirúrgica, radioterapia ou uma combinação dessas modalidades. Embora a maioria desses pacientes, por fim, desenvolva outros locais metastáticos, haverá com frequência um significativo intervalo livre de doença, e o tratamento local fornece paliação substancial. O papel da quimioterapia sistêmica, além do tratamento local definitivo, não está bem definido; os pacientes mais jovens com carcinoma pouco diferenciado ou adenocarcinoma pouco diferenciado são frequentemente tratados com um curto curso de quimioterapia à base de taxano/platina.

Perfil do Câncer de Cólon

O reconhecimento exato de pacientes suscetíveis de responder ao tratamento para o câncer de cólon avançado tornou-se cada vez mais importante, visto a eficácia do tratamento do câncer do cólon ter melhorado de modo substancial. Em pacientes com câncer de origem primária desconhecida, um "perfil de câncer do cólon" inclui (1) metástases predominantemente no fígado, peritônio, ou ambos; (2) adenocarcinoma com características histológicas típicas de origem GI; e (3) coloração imuno-histoquímica típica (CK20-positivo, CK7-negativo e CDX-2-positivo).[9] Os pacientes com esse perfil devem ser tratados de acordo com as diretrizes para o câncer colorretal metastático (Cap. 193).

Carcinoma de Células Escamosas

Adenopatia Cervical

O carcinoma de células escamosas (CCE) (ou carcinoma espinocelular) de local primário desconhecido é relativamente incomum. A maioria dos pacientes com essa síndrome têm envolvimento dos linfonodos cervicais, geralmente na área cervical superior ou média. Muitas vezes, os pacientes com essa síndrome são de meia-idade ou idosos e têm uma história de abuso substancial de tabaco, álcool ou ambos. Deve-se suspeitar de um sítio primário na região da cabeça e pescoço (Cap. 190); contudo, a avaliação endoscópica completa deixa de identificar um sítio primário em aproximadamente 15% desses pacientes. Mesmo se o resultado de outros testes for negativo, a PET identifica um local primário na região da cabeça e pescoço em aproximadamente 25% desses pacientes e deve fazer parte da avaliação inicial.

Mesmo quando nenhum local primário é identificado, esses pacientes devem receber tratamento com quimioterapia e radioterapia simultânea,[10] como está atualmente recomendado para o carcinoma de células escamosas localmente avançado, de origem na cabeça e no pescoço. A terapia combinada produz taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos de 50% a 60%; múltiplos linfonodos comprometidos ou linfonodos maiores que 2 cm são uma característica de prognóstico adverso (Cap. 190).

Adenopatia Inguinal

Ocasionalmente, o câncer de células escamosas metastático é encontrado em linfonodos inguinais. Na maioria desses pacientes, o local primário pode ser localizado na área perineal ou anorretal. Para o paciente ocasional em que o sítio primário não é identificado, a sobrevida em longo prazo pode resultar de terapia local com dissecção de linfonodos inguinais, com ou sem radioterapia. Recentemente, o tratamento de modalidade combinada com quimioterapia e radioterapia concomitante melhorou as taxas de cura em pacientes com vários CCEs localizados nessa região (p. ex., colo do útero, ânus, bexiga). Embora os dados sejam incompletos, uma abordagem razoável é a adição de um regime de quimioterapia com platina-5-fluorouracil, tal como descrito para o carcinoma localmente avançado do colo do útero.

Carcinoma Pouco Diferenciado

Síndrome do Câncer das Células Germinativas Extragonadais

Homens jovens com características clínicas de tumores de células germinativas extragonadais, incluindo tumores no mediastino, no retroperitônio ou tumores associados a níveis séricos elevados de gonadotrofina coriônica humana ou AFP, devem ser tratados de acordo com as diretrizes para tumores de células germinativas extragonadais (Cap. 200). Alguns desses pacientes provam ter tumores de células germinativas pela identificação da anomalia cromossômica i12p, mesmo quando o diagnóstico não é possível com outras técnicas patológicas padrão. Aproximadamente 30% a 40% desses pacientes alcançam respostas completas e sobrevida em longo prazo após a quimioterapia com cisplatina, etoposídeo e bleomicina, como utilizado para os tumores de células germinativas avançados.

Linfoma Anaplásico

Uma avaliação patológica inicial adequada deve identificar a maioria dos linfomas histologicamente atípicos. Por vezes, a coloração por IHC para antígeno comum leucocitário é negativa ou não pode ser adequadamente realizada em pacientes com linfoma anaplásico. A doença em alguns desses pacientes pode ser reconhecida usando outras colorações de IHC (p. ex., Ki-1, CD-30), análise genética molecular (detecção de rearranjo dos genes de imunoglobulina) ou pela caracterização molecular do tumor. Todos os pacientes com linfomas identificados por estudos patológicos especiais devem ser tratados utilizando as diretrizes padrão para o linfoma não Hodgkin agressivo (Cap. 185).

Carcinoma Neuroendócrino

Em aproximadamente 10% dos carcinomas pouco diferenciados, são identificadas características neuroendócrinas por coloração IHC ou microscopia eletrônica. O tratamento desses pacientes é discutido posteriormente (ver Carcinoma Neuroendócrino).

Outros Carcinomas Pouco Diferenciados

Na maioria dos pacientes com carcinoma pouco diferenciado, não há características clínicas ou patológicas que permitam a sua classificação dentro de qualquer um dos subgrupos tratáveis. Esses pacientes têm um prognóstico semelhante ao dos pacientes com adenocarcinoma de sítio primário desconhecido, e o tratamento deve seguir orientações semelhantes.

Carcinoma Neuroendócrino

Carcinoma Neuroendócrino Pouco Diferenciado ou Carcinoma Anaplásico de Pequenas Células

Estes tumores neuroendócrinos de alto grau são agora identificados de forma confiável usando-se colorações de IHC amplamente disponíveis. Embora a origem desses tumores permaneça obscura, eles são muitas vezes altamente sensíveis à quimioterapia de combinação; a quimioterapia platina-etoposídeo, como utilizada no tratamento de câncer de pequenas células do pulmão, produz uma taxa de resposta global de aproximadamente 60%, e 15% a 20% dos pacientes têm respostas completas. Em pacientes com doença locorregional, é razoável a adição de radioterapia após a quimioterapia.

Tumores Neuroendócrinos de Baixo Grau (Tipo Carcinoide)

Ocasionalmente, tumores neuroendócrinos de baixo grau são encontrados em um local metastático. Em quase todos os casos, o fígado é o local de envolvimento, e as características histológicas sugerem um carcinoide (Cap. 232) ou tumor de células das ilhotas de origem GI (Cap. 195). Foram descritas diversas síndromes clínicas causadas pela secreção de peptídeos vasoativos (p. ex., serotonina, peptídeo intestinal vasoativo, gastrina). Semelhantemente a outros tumores carcinoides, esses tumores têm, em geral, características biológicas indolentes, e os pacientes podem com frequência sobreviver durante vários anos, apesar das múltiplas metástases hepáticas. Ao contrário dos tumores neuroendócrinos pouco diferenciados, esses tumores são relativamente resistentes à quimioterapia, e regimes de combinação intensos devem, normalmente, ser evitados. O tratamento desses pacientes deve seguir as diretrizes dos tumores carcinoides metastáticos (Cap. 232) e pode incluir o uso de análogos da somatostatina, procedimentos ablativos locais (p. ex., ressecção cirúrgica, ablação por radiofrequência, quimioembolização), agentes direcionados (p. ex., sunitinibe, everolimo) ou regimes de quimioterapia baseados em fluorouracil.

Quimioterapia empírica

Aproximadamente 70% a 80% dos pacientes com adenocarcinoma ou carcinoma pouco diferenciado de origem primária desconhecida não se encaixam em nenhum desses subgrupos clínicos definidos. Nesses pacientes, o tratamento com quimioterapia empírica (normalmente combinações taxano-platina ou de gencitabina-platina) tem sido de benefício modesto, produzindo taxas de resposta de 30% a 45% e sobrevida média de 9 a 11 meses. No entanto, regimes de quimioterapia empíricos, projetados numa época em que havia sobreposição substancial na terapia sistêmica de diferentes tipos de tumores, já não são capazes de fornecer "cobertura" adequada à medida que a terapia para diferentes cânceres se torna mais específica. Atualmente, o padrão de tratamento está mudando de quimioterapia empírica para tratamento específico local, dirigido pela previsão do perfil molecular tumoral do local de origem do tumor.

Terapia dirigida a locais específicos pelo perfil molecular do tumor

A determinação do perfil molecular do tumor resulta na predição do local primário em mais de 90% dos pacientes com câncer de origem desconhecida. A terapia sítio-específica tem várias vantagens potenciais sobre a terapia empírica, incluindo a capacidade de incorporar apropriadamente agentes direcionados específicos do tumor e evitar tratamentos desnecessários em pacientes com tipos de tumores que não respondem. Em um grupo de 194 pacientes com câncer primário de origem desconhecida, o tratamento sítio-específico dirigido por ensaio produziu um período médio de sobrevida de 12,5 meses.[11] Os pacientes nos quais se previam tipos de tumores mais responsivos (e, portanto, suscetíveis de obter o maior benefício do tratamento sítio-específico) tiveram um período de sobrevida mediana de 13,4 meses em comparação com 7,6 meses para tipos de tumores menos responsivos ao tratamento. Em geral, as respostas ao tratamento e a sobrevida foram consistentes com o tipo de câncer previsto; pacientes os quais se previa terem tumores de mama ou de ovário tinham períodos de sobrevida média de mais de 24 meses com o tratamento sítio-específico.[12] À medida que se tornam disponíveis resultados de tratamentos adicionais, é provável que a terapia sítio-específica, direcionada por ensaios moleculares, venha a se tornar o novo padrão de tratamento, com a quimioterapia empírica reservada para os pacientes cujos tumores não são classificáveis pelo perfil molecular.

Referências Gerais

1. Varadhachary GR, Raber MN. Carcinoma of unknown primary site. *N Engl J Med*. 2014;371:2040.
2. Brewster DH, Lang J, Bhatti LA, et al. Descriptive epidemiology of cancer of unknown primary site in Scotland, 1961-2010. *Cancer Epidemiol*. 2014;38:227–234.
3. Morris GJ, Greco FA, Hainsworth JD, et al. Cancer of unknown primary site. *Semin Oncol*. 2010;37:71–79.
4. Erlander MG, Ma XJ, Kesty NC, et al. Performance and clinical evaluation of the 92-gene real time PCR assay for tumor classification. *J Mol Diagn*. 2011;13:493–503.
5. Meiri E, Mueller WC, Rosenwald S, et al. A second-generation microRNA-based assay for diagnosing tumor tissue origin. *Oncologist*. 2012;17:801–812.
6. Greco FA, Lennington WJ, Spigel DR, et al. Molecular profiling diagnosis in unknown primary cancer: accuracy and ability to complement standard pathology. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:782–790.
7. Hainsworth JD, Greco FA. Gene expression profiling in patients with carcinoma of unknown primary site: from translational research to standard of care. *Virchows Arch*. 2014;64:393–402.
8. Moller AK, Loft A, Berthelsen AK, et al. A prospective comparison of 18F-FDG PET/CT and CT as diagnostic tools to identify the primary site in patients with extracervical cancer of unknown primary site. *Oncologist*. 2012;17:1146–1154.
9. Varadhachary GR, Karanth S, Qiao W, et al. Carcinoma of unknown primary with a gastrointestinal profile: Immunohistochemistry and survival data for this favorable subset. *Int J Clin Oncol*. 2014;19:479–484.
10. Cerezo L, Raboso E, Ballesteros AI. Unknown primary cancer of the head and neck: a multidisciplinary approach. *Clin Trans Oncol*. 2011;13:88–97.
11. Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR, et al. Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon Research Institute. *J Clin Oncol*. 2013;31:217–223.
12. Greco FA, Lennington WJ, Spigel DR, et al. Carcinoma of unknown primary site: outcomes in patients with a colorectal molecular profile treated with site-specific chemotherapy. *J Cancer Ther*. 2012;3:37–43.

VOLUME II

Seção XVI: Doenças metabólicas
Seção XVII: Doenças nutricionais
Seção XVIII: Doenças endócrinas
Seção XIX: Saúde da mulher
Seção XX: Doenças do metabolismo ósseo e mineral
Seção XXI: Doenças alérgicas e imunologia clínica
Seção XXII: Doenças reumáticas
Seção XXIII: Doenças infecciosas
Seção XXIV: Vírus da imunodeficiência humana e a síndrome da imunodeficiência adquirida
Seção XXV: Neurologia
Seção XXVI: Doenças dos olhos, ouvidos, nariz e garganta
Seção XXVII: Interconsulta
Seção XXVIII: Doenças cutâneas

SEÇÃO XVI

Doenças metabólicas

Capítulo 205: Abordagem aos erros congênitos do metabolismo

Capítulo 206: Distúrbios do metabolismo lipídico

Capítulo 207: Doenças do depósito de glicogênio

Capítulo 208: Doenças de depósito lisossômico

Capítulo 209: Homocistinúria e hiper-homocisteinemia

Capítulo 210: Porfirias

Capítulo 211: Doença de wilson

Capítulo 212: Sobrecarga de ferro (hemocromatose)

Abordagem aos erros congênitos do metabolismo

Olaf A. Bodamer

Definição

O termo *metabolismo* (do grego *metabolé*, "mudança") refere-se à rede de reações químicas que sustentam o organismo humano por meio da digestão, da absorção, do transporte e da utilização de nutrientes. Os erros congênitos do metabolismo são patologias genéticas que afetam essas vias metabólicas intrínsecas por meio de deficiências de enzimas, proteínas de transporte na membrana, peptídeos de sinalização ou proteínas estruturais. O fenótipo clínico resultante segue um espectro de manifestações orgânicas diferentes que podem ser de natureza progressiva, flutuante ou estacionária e podem se manifestar em qualquer idade. Qualquer erro congênito no metabolismo pode se manifestar principalmente durante a adolescência ou a idade adulta, embora as apresentações graves sejam normalmente reconhecidas durante a infância.

História

Archibald Garrod foi pioneiro na área de erros congênitos do metabolismo após reconhecer a alcaptonúria como uma das primeiras condições metabólicas por causa da homozigose de alelos mutantes, em 1902. Ele teve a visão para reconhecer a hereditariedade autossômica recessiva de erros congênitos adicionais do metabolismo, incluindo a cistinúria, a pentosúria e o albinismo, e especular sobre a "individualidade química" como uma das forças motrizes para seleção e evolução. No entanto, só após os anos 1950 é que o déficit de homogentisato 1,2-dioxigenase (HGD) foi reconhecido como a causa-base da alcaptonúria, e foram precisos muitos mais anos para identificar as mutações patogênicas no gene *HGD*.

O advento das técnicas analíticas modernas levou à caracterização molecular e bioquímica de erros congênitos do metabolismo conhecidos e ao delineamento e reconhecimento de novos fenótipos clínicos; alguns dos quais, presumia-se, não eram consequentes de erros do metabolismo. A descoberta do primeiro genoma humano em 2001 e a revolução "genômica" que lhe seguiu foram os alicerces para a identificação bem-sucedida de muitos erros congênitos adicionais do metabolismo por meio de sequenciamento de nova geração, fazendo o número total de erros congênitos do metabolismo catalogados ultrapassar 1.500 (março de 2014).

O início do rastreamento de recém-nascidos com base em populações em 1964 por intermédio de Robert Guthrie resultou no seu reconhecimento como uma importante medida de saúde pública para prevenir morbidade e mortalidade consequentes dos erros congênitos do metabolismo. Mais de 4 milhões de recém-nascidos são rastreados anualmente nos Estados Unidos para 31 condições, incluindo principalmente erros congênitos do metabolismo. Como consequência, aproximadamente 12.500 recém-nascidos são diagnosticados a cada ano por meio dessa investigação. Raramente mães com um erro congênito do metabolismo são diagnosticadas por meio do rastreamento do seu recém-nascido por transferência placentária de metabólitos patognomônicos.

Epidemiologia

Os erros congênitos do metabolismo ocorrem em todas as populações, embora suas taxas de incidência e prevalência possam variar consideravelmente graças a diferenças na frequência dos portadores. Essas variações são rapidamente justificadas pela presença de mutações fundadoras, por exemplo, em indivíduos de ascendência judia *ashkenazi* ou *amish*, ou por um aumento da taxa de consanguinidade parental que leva a um crescimento relativo da frequência do alelo mutante (Tabela 205-1). Detectar a ampliação das frequências de portadores é fundamental para a pré-concepção do aconselhamento genético e o rastreamento dirigido de portadores.

Tabela 205-1

Incidência de erros congênitos do metabolismo

DOENÇA	GENE	INCIDÊNCIA*	TAXA DE PORTADORES	POPULAÇÃO
Hipercolesterolemia familiar	*LDLR*	1:500	1:500	Toda
Fenilcetonúria	*PAH*	1:4.000	1:32	Irlanda
		<1:120.000	<1:173	Finlândia, Japão
		1:15.000	1:61	Estados Unidos
Doença de Gaucher	*GBA*	1:20.000	1:71	Estados Unidos†
		1:450	1:11	Judeus *asquenaze*
Doença de Canavan	*ASPA*	Desconhecida	Desconhecida	Estados Unidos
		1:6.000	1:39	Judeus *asquenaze*
Doença de armazenamento de glicogênio IA	*G6PC*	1:100.000	1:158	Estados Unidos
		1:1.225	1:18	Judeus *asquenaze*
Mucolipidose IV	*MCOLN1*	Desconhecida	Desconhecida	Estados Unidos
		1:3.000	1:27	Judeus *asquenaze*
Doença de Niemann-Pick A	*SMPD1*	<1:250.000	<1:250	Estados Unidos
		1:40.000	1:100	Judeus *asquenaze*
Doença de Tay-Sachs	*HEXA*	1:300.000	1:274	Estados Unidos
		1:3.500	1:30	Judeus *asquenaze*

* Por nascidos vivos.

† Inclui judeus *ashkenazi*.

Biopatologia

A complexidade do metabolismo humano e sua relação espacial com o proteoma, o genoma e o metiloma humanos são pouco compreendidas. Variantes de ocorrência natural em sequências de nucleotídeos podem ou não resultar em variações nas sequências de aminoácidos em peptídeos e proteínas. Está agora bem estabelecido por meio do sequenciamento completo do exoma e do genoma que os indivíduos podem ter um excesso de 10.000 variantes de nucleotídeos; a maior parte das variantes é silenciosa, *variantes polimórficas de nucleotídeos isoladas*. Até cerca de 4% das variantes podem ser patogênicas em genes recessivos ou dominantes. Essas variantes em

particular levarão a alterações funcionais em proteínas que podem tornar o indivíduo afetado suscetível à doença, aumentar o risco para efeitos indesejáveis no tratamento com certos fármacos ou aumentar o risco para condições genéticas nas gerações futuras.

A variação dos peptídeos e das proteínas humanas não é meramente explicada por intermédio da variação de sequência genômica. A maior parte do *splicing* alternativo gera isoformas específicas de tecido das proteínas que ficam adaptadas às suas necessidades funcionais por meio de modificação pós-traducional e plasticidade conformacional.

Genética

Os erros congênitos do metabolismo são condições monogênicas que seguem padrões autossômicos recessivos ou dominantes, ligados ao X recessivo ou dominante ou mitocondrial. Ressalta-se a existência de modificadores genéticos ou ambientais que contribuem para a variabilidade interindividual e intrafamiliar da expressão fenotípica, embora para a maior parte dos erros congênitos do metabolismo esses modificadores permaneçam elusivos. No caso da hereditariedade mitocondrial, a heteroplasmia (a distribuição e a expressão aleatórias das mutações mitocondriais em diferentes órgãos) pode explicar por si só a acentuada variabilidade dos sintomas clínicos nas condições mitocondriais. O conceito de heterozigosidade sinérgica (*i.e.*, heterozigosidade para mutações patogênicas que afetam diferentes enzimas simultaneamente na mesma via) pode explicar por que alguns indivíduos com sintomas reminiscentes de erros congênitos do metabolismo não são formalmente diagnosticados.

Fisiopatologia

A gravidade de qualquer erro congênito do metabolismo depende do grau do déficit enzimático e da interação complexa das mutações patogênicas subjacentes e dos modificadores genéticos com o ambiente. Mutações hipomórficas podem não levar à doença evidente até a idade adulta, enquanto mutações graves no mesmo gene podem levar à doença com início na infância associada a morbidade e mortalidade significativas. Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes podem contribuir de modo individual ou em combinação para o estado da doença (Tabela 205-2). O bloqueio completo de uma via catabólica pode resultar no acúmulo de substratos tóxicos, na ativação de vias menores secundárias ou numa diminuição relativa dos produtos da reação. Como consequência, diferentes órgãos podem ser afetados pelo mesmo defeito metabólico. Um exemplo é a homocistinúria consequente de mutações no gene da cistationa β-sintase, que causa deslocamento do cristalino e déficits intelectuais e aumenta o risco para doença cardiovascular. O acúmulo da homocisteína contribui para o risco vascular, enquanto a falta do produto cisteína é um fator importante para o deslocamento do cristalino através da laxidão das fibras zonulares (Tabela 205-3).

Tabela 205-2

Mecanismos fisiopatológicos em erros congênitos do metabolismo

MECANISMO	DOENÇA
Acúmulo de substratos tóxicos através de bloqueio primário da via catabólica	Acidopatias orgânicas (MMA, PA) MSUD, tirosinemia tipo I
Acúmulo de macromoléculas não tóxicas através de bloqueio da via catabólica	Doenças do armazenamento lisossômico (MPS)
Falha de energia através de bloqueio primário da via relevante para síntese de ATP	Defeitos da oxidação de ácidos graxos Doenças de armazenamento de glicogênio tipos I e III Deficiências nas enzimas da cadeia respiratória
Falha da glicosilação pós-traducional	Doenças congênitas da glicosilação
Deficiência do produto final através de bloqueio primário da via anabólica	Albinismo, acidúria orótica, escorbuto, doenças do metabolismo da creatina
Falta de destoxificação através de bloqueio primário da via catabólica	Defeitos do ciclo da ureia

ATP = adenosina trifosfato; MMA = acidúria metilmalônica; MPS = mucopolissacaridoses; MSUD = doença da urina do xarope de ácer; PA = acidúria propiônica.

Tabela 205-3

Proteínas selecionadas e erros congênitos do metabolismo

PROTEÍNA	LOCALIZAÇÃO	FUNÇÃO	DOENÇA
Enzima	Citosólica	Produção de ureia	Defeitos do ciclo da ureia
Enzima	Mitocondrial	Oxidação de ácidos graxos	Doenças da oxidação dos ácidos graxos
		Síntese de ATP	Deficiências das enzimas da cadeia respiratória
Transportador	Membrana celular	Transporte de creatina	Deficiência de creatina
		Transporte de ácido fólico	Deficiência de ácido fólico
	Membrana mitocondrial	Transporte de Carnitina	Deficiência de CACT
Transportador	Sangue	Transporte de cobalamina	Deficiência de cobalamina

ATP = adenosina trifosfato; CACT = carnitina acilcarnitina translocase.

Fenótipo Clínico

Os erros congênitos do metabolismo normalmente afetam múltiplos órgãos, e em mais de 50% dos casos, o sistema nervoso central e o periférico e os músculos. Uma ou mais manifestações orgânicas podem dominar o fenótipo clínico, embora casos oligossintomáticos possam ocorrer. O fenótipo representa um espectro clínico contínuo que vai desde a extremidade grave, apresentando-se durante a infância, até a extremidade leve, que se apresenta durante a adolescência ou a idade adulta. Alguns indivíduos afetados podem nunca chegar ao médico por causa da quase ausência completa de sintomas ou da apresentação atípica. Dados recentes de programas de rastreamento de recém-nascidos sugerem taxas de incidência muito mais altas para alguns erros congênitos do metabolismo em consequência da detecção de uma taxa elevada de casos leves nos quais os sinais ou sintomas relacionados com a doença podem nunca surgir. Alguns sinais clínicos são patognomônicos para um erro congênito do metabolismo, enquanto outros devem levantar suspeita diagnóstica (Tabela 205-4).

Tabela 205-4

Sinais característicos de erros congênitos do metabolismo

ÓRGÃO	SINAL CLÍNICO	DOENÇA
Olho (córnea)	Córnea *verticillata*	Doença de Fabry
Sistema esquelético	Ocronose, urina preta	Alcaptonúria
Tecido conjuntivo	Síndrome do túnel do carpo	MPS I, II, VI e VII
Sistema nervoso central	Ataxia	Deficiências das enzimas da cadeia respiratória
Músculo	Hipotonia	Doença de Pompe, GSD V Doenças do metabolismo da creatina
Fígado	Hepato(espleno)megalia Fibrose, cirrose	MPS I, II, VI e VII GSD I, III GSD IV, IXb/c, Deficiência de LAL
Rim	Insuficiência renal	Cistinose, doença de Fabry
Pele	Angioceratomas	Doença de Fabry

GSD = doença de armazenamento de glicogênio; LAL = lipase ácida lisossômica; MPS = mucopolissacaridose.

Classificação

Os erros congênitos do metabolismo podem ser classificados com base no mecanismo fisiopatológico subjacente (Tabela 205-2), na natureza ou na localização da proteína envolvida (Tabela 205-3) ou no fenótipo clínico (Tabela 205-4). A classificação mais lógica é baseada na natureza ou na localização da proteína e da via afetadas.

Erros congênitos do metabolismo

Distúrbios do Metabolismo das Proteínas

Estas condições devem-se a déficits enzimáticos citosólicos ou mitocondriais que afetam a maior parte das vias catabólicas (Tabela 205-5). Os distúrbios do metabolismo de proteínas podem também resultar de defeitos nas proteínas de transporte da membrana plasmática (Tabela 205-6).

Tabela 205-5

Doenças do metabolismo das proteínas

DOENÇA	DEFEITO ENZIMÁTICO	METABÓLITOS	FENÓTIPO CLÍNICO
Argininemia	Arginase	Arginina	Hiperamoniemia, doença neurológica
Acidúria argininosuccínica	Argininosuccinato liase	Argininosuccinato*	Hiperamoniemia, cirrose hepática
Citrulinemia	Argininosuccinato sintetase	Citrulina, ácido orótico*	Hiperamoniemia, cirrose hepática
Homocistinúria	Cistationina β-sintase	Homocisteína, metionina	Hábito marfanoide, disfunção intelectual, deslocamento do cristalino
Doença da urina do xarope de ácer	Complexo da desidrogenase de α-cetoácidos de cadeia ramificada	Aloisoleucina,* leucina, valina, isoleucina	Encefalopatia, ataxia, descompensação metabólica
Déficit de ornitina transcarbamilase	Ornitina transcarbamilase	Ácido orótico,* ornitina, arginina	Hiperamoniemia grave, hereditariedade ligada ao X
Fenilcetonúria	Fenilalanina hidroxilase	Fenilalanina	Disfunção intelectual,† convulsões†
Tirosinemia tipo I	Fumarilacetoacetase	Succinilacetona,* tirosina	Insuficiência hepática aguda, tubulopatia
Tirosinemia tipo II	Tirosina aminotransferase	Tirosina, fenilalanina	Lesões corneanas, hiperceratose da pele, disfunção intelectual leve

* Composto diagnóstico.

† Se não tratada.

Tabela 205-6

Erros congênitos do metabolismo causados por defeitos nas proteínas de transporte da membrana plasmática

DOENÇA	TECIDO AFETADO	SUBSTRATO	MODO DE HEREDITARIEDADE	FENÓTIPO CLÍNICO
Má absorção de cobalamina	Íleo	Cobalamina	Autossômica recessiva	Anemia perniciosa
Déficit de aporte de carnitina	Rim, intestino delgado	Carnitina	Autossômica recessiva	Hipoglicemia, hipotonia
Fibrose cística	Epitélio apical	Cloreto	Autossômica recessiva	Pneumonia, íleo
Cistinúria	Rim, intestino delgado	Cistina, lisina, arginina, ornitina	Autossômica recessiva	Urolitíase
Raquitismo hipofosfatêmico familiar	Rim, intestino delgado	Fosfato	Ligada ao X dominante	Raquitismo
Déficit de folato	Linfócito, eritrócito	Metiltetra-hidrofolato	Autossômica recessiva	Anemia aplásica
Déficit de GLUT1	Barreira hematoencefálica, eritrócito	Glicose	Autossômica recessiva	Convulsões, microcefalia
Doença de Hartnup	Rim, intestino delgado	Aminoácidos neutros	Autossômica recessiva	Déficit de ácido nicotínico
Hipouricemia hereditária familiar	Rim	Ácido úrico	Autossômica recessiva	Urolitíase
Esferocitose hereditária	Eritrócito	Sódio	Autossômica dominante ou recessiva	Anemia hemolítica
Iminoglicinúria	Rim, intestino delgado	Glicina, prolina, hidroxiprolina	Autossômica recessiva	Benigno, pancreatite?
Lisinúria isolada	Rim, intestino delgado	Lisina	Autossômica recessiva	Falha no crescimento, convulsões
Intolerância à proteína lisinúrica	Rim, intestino delgado	Lisina, arginina, ornitina	Autossômica recessiva	Falha no crescimento, disfunção intelectual, hiperamoniemia
Glicosúria renal	Rim	Glicose	Autossômica recessiva	Benigno
Acidose tubular renal tipo I	Túbulo renal distal	Secreção de H^+, citrato, cálcio	Autossômica dominante	Hipocalemia, falha no crescimento, nefrocalcinose
Acidose tubular renal tipo 2	Túbulo renal proximal	Bicarbonato	Autossômica recessiva	Acidose metabólica hiperclorêmica

Modificado de Elsas L II: Approach to inborn errors of metabolism. In: Goldman L, Schafer AI: Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:1340-1346.

Fenilcetonúria

A fenilalanina é um aminoácido essencial importante para o crescimento e a produção de hormônio tireoidiano, neurotransmissores e melanina. A fenilcetonúria (PKU) é causada por uma deficiência de hidroxilase da fenilalanina tetra-hidrobiopterina (BH4)-dependente que catalisa a conversão da fenilalanina a tirosina. A PKU pode também ser causada por deficiência de enzimas que são necessárias para a síntese de BH4. A PKU é um dos erros congênitos do metabolismo "tradicionais" e o primeiro erro a ser incluído nos programas de rastreamento de recém-nascidos, demonstrando que o diagnóstico precoce e a terapia continuada resultam consistentemente em um desenvolvimento intelectual normal.[1]

Tirosinemia

Existem três tipos de tirosinemia derivados de diferentes deficiências enzimáticas dentro da via catabólica da tirosina. O déficit de fumarilacetoacetase na tirosinemia tipo I leva à produção de produtos tóxicos de uma via menor. Esses produtos são primariamente tóxicos para o fígado, resultando em insuficiência hepática aguda e tubulopatia renal de Fanconi se não for tratada. A succinilacetona, um dos produtos tóxicos, serve como metabólito diagnóstico. A tirosinemia tipo II resulta em elevações significativas da concentração da tirosina em todos os tecidos, levando a lesões corneanas dolorosas, hiperceratose palmar e plantar e déficit intelectual leve.

Doença da urina do xarope de ácer

O fenótipo clínico na doença do xarope de ácer (MSUD) deve-se ao acúmulo de compostos tóxicos, incluindo ácido oxoisocaproico resultante do déficit do complexo da desidrogenase de α-cetoácidos de cadeia ramificada. Esse complexo multienzimático, semelhante ao complexo da desidrogenase pirúvica, consiste em quatro subunidades diferentes, E_{1a}, E_{1b}, E_2 e E_3. O déficit de qualquer subunidade ou combinação de subunidades causa MSUD. Formas brandas de MSUD podem-se apresentar com sintomas neurológicos flutuantes bem como episódios de cetoacidose.

Distúrbios do Ciclo da Ureia

O papel do ciclo da ureia é converter o amônio como produto do metabolismo de aminoácidos da ureia não tóxica, que é rapidamente excretada na urina, e sintetizar arginina e ornitina. A arginina é um precursor importante para a via do óxido nítrico, e é um substrato para a síntese de creatina/creatina fosfato. Várias enzimas mitocondriais e citosólicas e também alguns transportadores são necessários para a função do ciclo da ureia. Indivíduos com uma das patologias do ciclo da ureia estão em risco de hiperamoniemia durante episódios catabólicos, quando existe uma taxa aumentada de destruição proteica.[2] Todas as condições são herdadas como um traço autossômico recessivo, com exceção do déficit de ornitina transcarbamilase, que é herdada como um traço recessivo ligado ao X (Tabela 205-5).

Distúrbios do Transporte na Membrana

Muitos erros congênitos derivam de mutações em genes que codificam proteínas de transporte da membrana plasmática (Tabela 205-6). Essas proteínas de transporte são responsáveis pelo transporte ativo de pequenas moléculas, incluindo vitaminas, carnitina, glicose, aminoácidos e eletrólitos, por meio de membranas diferentes. A barreira hematoencefálica tem um papel particular na proteção e no transporte de nutrientes do e para o sistema nervoso central. O GLUT1 facilita o transporte de glicose através de muitas membranas celulares, incluindo a barreira hematoencefálica. O déficit de GLUT1 resulta em concentrações de glicose baixas no líquido cefalorraquidiano apesar dos níveis de glicose normais no sangue, uma circunstância que é usada para o diagnóstico. Os indivíduos afetados desenvolvem convulsões que podem ser tratadas com corpos cetônicos. Outros transportadores de glicose GLUT 2, 3 e 4 são expressos no fígado, nos rins, nos neurônios e nos músculos esquelético e cardíaco, com mais de um transportador de glicose expresso pela maior parte das células.

Acidúrias Orgânicas

As acidúrias orgânicas são patologias que se devem a deficiências enzimáticas e ao acúmulo de substratos potencialmente tóxicos, à ativação de vias alternativas e à falta de produtos. Apesar de a apresentação clínica típica ocorrer durante a infância, casos nos adultos com sintomas leves ou atípicos foram reportados na literatura médica. Embora os indivíduos com acidúrias orgânicas estejam em risco para descompensação metabólica durante episódios catabólicos, o risco é menor durante a vida adulta (Tabela 205-7).

Tabela 205-7

Acidúrias orgânicas

DOENÇA	DEFEITO ENZIMÁTICO	HEREDITARIEDADE	METABÓLITOS URINÁRIOS
Acidúria glutárica tipo I	Glutaril-CoA desidrogenase	Autossômica recessiva	Ácido 3-hidroxiglutárico, ácido glutárico
Deficiência de holocarboxilase sintetase	Holocarboxilase sintetase	Autossômica recessiva	Ácido β-Hidroxi-isovalérico, β-metilcrotonilglicina, ácido β-hidroxipropiônico, 3-metilcitrato
Acidúria isobutírica	Isobutiril-CoA desidrogenase	Autossômica recessiva	Ácido isobutírico
Acidúria isovalérica	Isovaleril-CoA desidrogenase	Autossômica recessiva	Ácido isovalérico
Acidúria metilmalônica	Metilmalonil-CoA desidrogenase	Autossômica recessiva	Ácido metilmalônico
Acidúria mevalônica	Mevalonato cinase	Autossômica recessiva	Ácido mevalônico
Acidúria propiônica	Propionil-CoA carboxilase	Autossômica recessiva	3-Metilcitrato, ácido propiônico, 3-ácido hidroxipropiônico

Distúrbios de Armazenamento Lisossômico

As patologias de armazenamento lisossômico compreendem um grupo heterogêneo de mais de 50 patologias distintas relativas a defeitos genéticos nas enzimas lisossômicas e nas proteínas ou nos transportadores de membranas, resultando em acúmulo lisossômico de substratos específicos. O acúmulo em tecidos e órgãos é progressivo, causando finalmente deterioração da função celular e tecidual. Muitas patologias lisossômicas afetam o sistema nervoso central, e a maior parte dos pacientes tem uma diminuição da longevidade e morbidade significativa. As doenças de armazenamento lisossômico podem ser categorizadas com base no tipo de substrato armazenado. As patologias do metabolismo dos glicosaminoglicanos incluem as mucopolissacaridoses (MPS): MPS I, síndrome de Hurler, síndrome de Scheie; MPS II, síndrome de Hunter; MPS IIIA-D, síndrome de Sanfilippo A-D; MPS IVA, IVB, síndrome de Morquio A e B; MPS VI, síndrome de Maroteaux-Lamy; MPS VII, síndrome de Sly.[3] As doenças do metabolismo de gangliosídeos incluem doença de Fabry, doença de Gaucher, doença de Niemann-Pick, doença de Tay-Sachs, doença das células I, fucosidose, manosidose, sialidose e aspartilglicosaminúria. As doenças de Danon e Pompe são duas doenças de armazenamento lisossômico que resultam em armazenamento de glicogênio em diferentes tipos de células musculares.

Doenças Peroxissomais

Os peroxissomos são organelas celulares metabolicamente muito ativas. Eles são o local da síntese de plasmalogênio, colesterol e ácidos biliares. Vias adicionais incluem a gliconeogênese dos aminoácidos, a formação de ácido oxálico e a quebra de peróxido de hidrogênio, purinas, poliaminas, ácido fitânico, ácido pipecólico e ácidos graxos de cadeia muito longa. Doenças do metabolismo dos peroxissomos podem resultar em elevação dos ácidos graxos de cadeia muito longa e dos ácidos fitânico e pipecólico, mas concentrações baixas de plasmalogênio (Tabela 205-8).

Tabela 205-8

Erros congênitos dos peroxissomos

DOENÇA	DEFEITO GÊNICO	METABÓLITOS
Espectro de Zellweger	*PEX 1,2,3,5,6,10,12,13,14,16,19,26; DLP1*	Ácidos graxos de cadeia muito longa, ácidos biliares, ácidos fitânico e pipecólico, plasmalogênio do eritrócito
Condrodisplasia rizomélica tipo I	*PEX 7*	Ácido fitânico, plasmalogênio do eritrócito
Adrenoleucodistrofia ligada ao X	*ABCD1*	Ácidos graxos de cadeia muito longa
Déficit de Acyl-CoA oxidase	*ACOX1*	Ácidos graxos de cadeia muito longa
Déficit de metilacil-CoA racemase	*AMACR*	Intermediários de ácidos biliares, ácidos fitânico e pristânico
Déficit de di-hidroxiacetona fosfato aciltransferase	*GNPAT*	Plasmalogênio do eritrócito
Doença de Refsum	*PHYH*	Ácido fitânico
Hiperoxalúria tipo I	*AGXT*	Ácido oxálico

Doenças dos Complexos da Cadeia Respiratória

Treze proteínas dos cinco complexos enzimáticos da cadeia respiratória mitocondrial são codificadas no gene mitocondrial, e as restantes são codificadas no núcleo. O complexo II é totalmente codificado pelo genoma nuclear. As doenças que afetam qualquer ou uma combinação dos complexos mitocondriais irão resultar em um fenótipo clínico amplo atingindo múltiplos órgãos com variabilidade intrafamiliar e interfamiliar acentuadas devido à heteroplasmia em caso de hereditariedade mitocondrial.

Doenças Congênitas da Glicosilação

As doenças congênitas da glicosilação (CDG) resultam de defeitos nas proteínas que estão envolvidas na glicosilação pós-traducional dos peptídeos e das proteínas. Mais de 30 formas diferentes de CDG com um espectro clínico amplo afetando múltiplos órgãos foram reconhecidas. A classificação tradicional das doenças CDG baseia-se em considerações fisiopatológicas, enquanto a classificação mais recente usa os defeitos moleculares subjacentes. Alterações secundárias no padrão de glicosilação podem ser observadas na galactosemia e na intolerância hereditária à frutose. A forma mais comum de CDG, CDG tipo Ia, deve-se a uma deficiência no gene *PMM2* que codifica a fosfomanomutase. A maior parte dos pacientes com CDG Ia apresenta-se durante a infância com atraso de desenvolvimento, infecções graves, diátese hemorrágica e disfunção hepática, embora pacientes mais idosos com fenótipos mais brandos tenham sido descritos.[4]

Diagnóstico

Testes Moleculares e Bioquímicos

A via para o diagnóstico de um erro congênito do metabolismo começa com a verificação da história médica e familiar bem como avaliação clínica profunda. A maioria dos erros congênitos do metabolismo pode ser diagnosticada por meio de análise de pequenas moléculas (metabólitos, peptídeos e hormônios), em fluidos corporais apropriados (soro, sangue total, urina e líquido cefalorraquidiano), e também por meio de testes enzimáticos em tecidos (sangue total seco, linfócitos, leucócitos, fibroblastos e tecido muscular). As biópsias de tecido para histologia e histoquímica ainda têm valor em alguns casos. Testes metabólicos selecionados para erros congênitos do metabolismo incluem análise de aminoácidos no plasma, pontos de sangue seco, urina e líquido cefalorraquidiano; análise de carnitina total e livre no plasma e urina; análise de succinilacetona nos pontos de sangue seco e urina; e análise de ácido orótico no plasma e na urina.

A confirmação molecular é justificada pela predição do fenótipo e é um pré-requisito para planejamento familiar, incluindo diagnóstico pré-implantação, teste pré-natal e testes de portador para o parceiro (Tabela 205-9).

Tabela 205-9

Testes diagnósticos para erros congênitos do metabolismo

METABÓLITO	MATRIZ BIOLÓGICA	MÉTODO	DOENÇA
Aminoácidos	Plasma, urina, LCR	HPLC, MS-MS	Doenças do metabolismo de aminoácidos incluindo PKU, MSUD, tirosinemia, defeitos do ciclo da ureia, intolerância proteica lisinúrica
Ácidos orgânicos	Urina, LCR	GC-MS	Acidopatias orgânicas incluindo MMA, PA, IVA Acidose láctica, doenças mitocondriais incluindo doenças do ciclo de Kreb, enzimas da cadeia respiratória, defeitos da oxidação de ácidos graxos
Acilcarnitina	Plasma, DBS	MS-MS	Defeitos da oxidação de ácidos graxos, acidopatias orgânicas
Carnitina total/livre	Plasma, DBS, urina	MS-MS	Déficit do transportador de carnitina, deficiências CPT I/II (em conjunto com espécies de acilcarnitina), deficiência secundária de carnitina
Ácido orótico	Plasma, urina	GC-MS, MS-MS	Acidúria orótica, deficiência de OTC, citrulinemia tipo I
Succinilacetona	Plasma, DBS, urina	GC-MS	Tirosinemia tipo I
Glicosaminoglicanos	Urina	TLC, MS-MS	Mucopolissacaridoses

CPT I/II = carnitina palmitoiltransferase I/II; LCR = líquido cefalorraquidiano; DBS = pontos de sangue seco; GC-MS = cromatografia de gás – espectrometria de massa; HPLC = cromatografia líquida de alta pressão; IVA = acidúria isovalérica; MMA = acidúria metilmalônica; MS-MS = espectrometria de massa em *tandem*; MSUD = doença da urina do xarope de ácer; OTC = ornitina transcarbamilase; PA = acidúria propiônica; PKU = fenilcetonúria; TLC = cromatografia de camada fina.

Sequenciamento de Nova Geração

A finalização do primeiro sequenciamento do genoma humano em 2001 formou os alicerces para uma nova era, que surgiu após o advento das tecnologias de sequenciamento de nova geração. O sequenciamento de nova geração permite o sequenciamento rápido e preciso de genomas e exomas humanos completos que representam 1% a 2% do genoma que é traduzido para proteínas. O contínuo afinamento das tecnologias de sequenciamento de nova geração levou a uma diminuição rápida do custo deste, facilitando assim o sequenciamento de dezenas de milhares de indivíduos nos contextos clínico e de investigação.

O sequenciamento clínico de genoma e exoma completo em laboratórios acreditados pela CLIA e pela CAP pode auxiliar no diagnóstico de doenças mendelianas raras, incluindo erros congênitos de metabolismo, desde que todas as vias diagnósticas tenham sido esgotadas. Embora o sequenciamento possa ser relativamente direto e barato, ainda há desafios analíticos. Um indivíduo pode ter um número grande de variantes genéticas, necessitando de uma linha de avaliação analítica dedicada para identificar as variantes patogênicas de interesse. O rendimento diagnóstico pode ser tão elevado quanto 25% em casos pré-selecionados.[5]

Tratamento

A estratégia de tratamento individual segue estes princípios gerais: melhora da atividade enzimática por meio da administração de cofatores; estabilização da estrutura enzimática por meio de terapia com chaperones; terapia de reposição enzimática; redução do substrato por meio de intervenção dietética; inibição de substrato por meio do bloqueio da reação enzimática contrária; reposição do órgão afetado (p. ex., fígado); e transplante ou terapia de células-tronco.[6,7] Outras abordagens terapêuticas incluindo terapias gênicas "*read-through*" estão em ensaios clínicos. A terapia *read-through* refere-se a uma pequena molécula (atalureno) que torna os ribossomos menos sensíveis aos códons de parada prematura e permite a leitura para além deles. O atalureno foi testado em indivíduos com distrofia muscular de Duchenne e fibrose cística devido a mutações *nonsense* (Tabela 205-10).

Tabela 205-10

Estratégias terapêuticas para erros congênitos do metabolismo

NÍVEL	ABORDAGEM TERAPÊUTICA	DOENÇA
Gene	Transplante de órgão sólido	Defeitos do ciclo da ureia, tirosinemia tipo I
	Transplante de células-tronco	Adrenoleucodistrofia, MPS I, GSD IA (experimental)
	Terapia gênica	Doença de Pompe (ensaio de fase I/II)
	Terapia *read-through*	Distrofia muscular de Duchenne (fase III), fibrose cística (fase III)
Enzima	Infusão de enzima recombinante	Doenças de Gaucher, Pompe e Fabry; MPS I, II, IVA, VI
		Fenilcetonúria (fase III)
	Chaperone	Doenças de Fabry e Pompe (fase III)
Substrato	Redução de substrato	Fenilcetonúria, doença da urina do xarope de ácer
	Inibição do substrato	Doença de Gaucher, Doença de Tay-Sachs

GSD IA = doença do armazenamento do glicogênio IA; MPS I = mucopolissacaridose tipo I.

A escolha da terapia é guiada pelo diagnóstico subjacente, mas fatores adicionais merecem consideração. Uma abordagem curativa pode ser preferida sempre que possível, embora isso possa ser raramente uma opção em adultos com erros congênitos do metabolismo, como no caso do transplante de medula óssea ou de células-tronco na leucodistrofia metacromática ou adrenoleucodistrofia ligada ao X. Os agentes terápicos que se dirigem às manifestações do sistema nervoso central têm de atravessar a barreira hematoencefálica para ser efetivos, limitando assim o uso de moléculas maiores, incluindo enzimas, para o tratamento de manifestações neurológicas.

Indivíduos com erros congênitos do metabolismo devem ser sempre manejados por uma equipe multidisciplinar com geneticistas bioquímicos, internistas e consultores genéticos em um centro terciário com experiência significativa no manejo dessas patologias. É importante que exista um laboratório de bioquímica genética para facilitar os testes imediatos de amostras no local.

Aconselhamento genético

O aconselhamento genético feito por consultores genéticos é uma parte integrante da avaliação e do manejo de pacientes com uma condição familiar que abranja erros congênitos complexos do metabolismo. Uma história familiar com três gerações e histórico médico exaustivo é pré-requisito para uma avaliação clínica e diagnóstica precisa. O aconselhamento genético comunica as limitações e implicações dos testes genéticos e os resultados dos testes associados ao paciente e à família.

Terapia e nzimática

O objetivo terapêutico da terapia enzimática é o aumento da atividade endógena das enzimas. Os indivíduos com deficiências enzimáticas respondedoras aos cofatores (vitaminas) podem se beneficiar de doses suprafisiológicas da respectiva vitamina. Um exemplo é a PKU respondedora à BH4 devido a mutações no gene *PAH* que afetam o local de ligação da fenilalanina hidroxilase (PAH); 20 mg/kg de BH4 resultam em estabilização da PAH através de um efeito tipo chaperone e, como consequência, aumento da atividade da PAH. Pacientes com PKU respondedora à BH4 experimentam aumento da tolerância à fenilalanina e controle metabólico quando tomam suplementação com BH4.

A terapia de reposição hormonal tem estado disponível para o tratamento da doença de Gaucher por mais de 15 anos. Inicialmente a glicocerebrosidase, a enzima deficiente na doença de Gaucher, foi purificada em placentas humanas e administrada via intravenosa em pacientes afetados. Mais recentemente, a glicocerebrosidase tem sido superexpressa em células de ovário de *hamster* chinês e produzida em grandes quantidades em biorreatores. As terapias de reposição de enzima recombinante estão agora disponíveis para a doença de Pompe (α-glicosidase), doença de Fabry (α-galactosidase), mucopolissacaridose tipo I (α-iduronidase), mucopolissacaridose tipo II (α-iduronato sulfatase), mucopolissacaridose tipo IVA (galactosaminase- 6-sulfatase) e mucopolissacaridose tipo VI (arilsulfatase B). Terapias enzimáticas adicionais estão atualmente em diferentes fases de ensaios clínicos (Tabela 205-10).

Terapia nutricional

O objetivo terapêutico da terapia nutricional é a correção do desequilíbrio metabólico por meio da redução do acúmulo de substrato, promovendo a síntese proteica por intermédio do anabolismo e a prevenção de episódios de descompensação metabólica. Além disso, a suplementação de um produto reduzido pode ser necessária. Um exemplo é a terapia para a PKU. O cerne dessa terapia é a redução do aporte de fenilalanina por meio de alimentos pobres em proteínas e a suplementação simultânea de aminoácidos sem fenilalanina para sustentar o crescimento e o desenvolvimento. Este regime reduz os níveis de fenilalanina no plasma e, mais importante, no cérebro, para níveis não tóxicos quase normais que facilitam o desenvolvimento intelectual adequado à idade. Por vezes, a suplementação com tirosina é necessária quando os níveis de tirosina estão baixos. Estratégias dietéticas semelhantes aplicam-se a outras doenças do metabolismo de aminoácidos e acidopatias orgânicas, embora a restrição proteica natural possa ser mais pronunciada para reduzir o risco de descompensação metabólica durante um episódio catabólico (doença intercorrente).

Outra abordagem para reduzir o acúmulo de substrato pode ser feita por meio da inibição da reação enzimática reversa que leva à síntese de substrato. Esse conceito mostrou ser efetivo na redução da glicosilceramida na doença de Gaucher tipo I leve a moderada. O miglustat é um inibidor da enzima glicosilceramida sintase que catalisa a direção reversa da glicocerebrosidase, a enzima que está deficiente na doença de Gaucher tipo I.

Indivíduos com erros congênitos do metabolismo em risco de descompensação metabólica, como as doenças do ciclo da ureia, acidopatias orgânicas e doenças da oxidação dos ácidos graxos, devem ser sempre portadores de um "parecer de emergência" com detalhes sobre o diagnóstico, sintomas de descompensação, tratamento de emergência e informação de contato de um centro metabólico terciário.

Terapia vitamínica

Há uma série de erros congênitos do metabolismo que afetam o transporte ou o metabolismo das vitaminas. Essas condições beneficiam-se normalmente de doses suprafisiológicas de vitaminas. Um exemplo é a anemia megaloblástica respondedora à tiamina, que se deve a mutações do gene do transportador de tiamina *SLC19A2*. Os indivíduos afetados desenvolvem surdez neurossensorial, perda de visão, diabetes melito e anemia megaloblástica. O diabetes e a anemia respondem a doses altas de tiamina. Outros exemplos incluem doenças de absorção, transporte e metabolismo da vitamina B_{12} (cobalamina) e doenças do metabolismo da biotina e do ácido fólico.

Transplante de órgão, medula óssea e células-tronco

O transplante hepático tem sido realizado em pacientes com tirosinemia tipo I, defeitos do ciclo da ureia, acidúria metilmalônica, acidúria propiônica, deficiência da lipase lisossômica e doenças de armazenamento do glicogênio que afetam o fígado. O efeito do transplante hepático nessas condições é duplicado. Primeiro, o controle metabólico será melhorado nas condições em que o fígado doente é o principal contribuinte para a falta global de controle metabólico suficiente. No entanto, o efeito intrínseco não será corrigido em outros locais após o transplante hepático, e um indivíduo afetado pode continuar a ter doença neurológica significativa na acidúria metilmalônica, por exemplo. Em segundo lugar, a função hepática será restaurada nas condições que levam à doença hepática crônica, incluindo fibrose hepática e cirrose, ou nas doenças em que existe risco significativo de transformação maligna. O transplante renal pode ser necessário em condições que afetam a função renal, como é o caso da acidúria metilmalônica ou da cistinose.

O transplante de medula óssea ou de células-tronco tem benefícios repetidos em pacientes com erros congênitos do metabolismo. Exemplos incluem o transplante de células-tronco ou de medula óssea pré-sintomáticos na mucossacaridose tipo I grave, na leucodistrofia metacromática e na adrenoleucodistrofia ligada ao X. A terapia com células-tronco está atualmente sendo investigada para a doença de armazenamento de glicogênio tipo I.

Referências Gerais

1. Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Mol Genet Metab*. 2014;112:87–122.
2. Butterworth RF. Pathophysiology of brain dysfunction in hyperammonemic syndromes: the many faces of glutamine. *Mol Genet Metab*. 2014;113:113–117.
3. Archer LD, Langford-Smith KJ, Bigger BW, et al. Mucopolysaccharide diseases: a complex interplay between neuroinflammation, microglial activation and adaptive immunity. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37:1–12.
4. Wolthuis DF, Janssen MC, Cassiman D, et al. Defining the phenotype and diagnostic considerations in adults with congenital disorders of N-linked glycosylation. *Expert Rev Mol Diagn*. 2014;14:217–224.
5. Yang Y, Muzny DM, Reid JG, et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. *N Engl J Med*. 2013;369:1502–1511.
6. Sirrs SM, Lehman A, Stockler S, et al. Treatable inborn errors of metabolism causing neurological symptoms in adults. *Mol Genet Metab*. 2013;110:431–438.
7. Sokal EM. Treating inborn errors of liver metabolism with stem cells: current clinical development. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37:535–539.

Distúrbios do metabolismo lipídico

Clay F. Semenkovich

À medida que os estilos de vida ocidentais se tornam mais difundidos, os distúrbios do metabolismo lipídico continuam entre os problemas mais comuns enfrentados pelos clínicos. A doença cardíaca isquêmica, a causa mais comum de insuficiência cardíaca, decorre em parte de lipídios anormais. O acidente vascular cerebral, uma causa de morte comum nos Estados Unidos, está também relacionado a distúrbios do metabolismo lipídico. Ambos provavelmente dominam a amplitude de um mundo em que a obesidade e o diabetes são ubíquos. O manejo adequado dos distúrbios comuns dos lipídios deve ser uma competência de todos os que prestam cuidados clínicos a adultos.

Componentes do transporte de lipídios

Colesterol e Triglicerídeos

O colesterol é um constituinte fundamental das membranas das células eucarióticas e o precursor da síntese de hormônios esteroides, como cortisol, vitamina D, progestinas, estradiol e testosterona. Os triglicerídeos transportam os ácidos graxos, nutrientes que são utilizados preferencialmente pelo tecido muscular e são especialmente importantes como fonte de energia no estado de jejum. O sistema de transporte de lipídios evoluiu para transportar as gorduras de um local para outro por meio de um ambiente aquoso, pois tanto o colesterol quanto os triglicerídeos são essencialmente insolúveis em água.

Lipoproteínas

O colesterol e os triglicerídeos são transportados em lipoproteínas (Tabela 206-1), partículas esféricas cujo tamanho e composição diferem conforme seu lugar de origem. Cada partícula é composta de um núcleo central que consiste em ésteres de colesterol (o produto de uma reação de esterificação entre a molécula de colesterol polar e um ácido graxo) e triglicerídeos, ambos compostos não polares. Colesterol livre, fosfolipídios e apolipoproteínas são encontrados na superfície da partícula.

Tabela 206-1

Características de lipoproteínas

LIPOPROTEÍNA	CONTEÚDO DE APOLIPOPROTEÍNA	LIPÍDIOS PRINCIPAIS	TAMANHO (DIÂMETRO EM NM)	DENSIDADE (G/ML)
Quilomícrons, resíduos de quilomícrons	Apo B48, apo E, apo AI, apo AII, apo AIV, apo CII, apo CIII	Triglicerídeos da dieta	80 a 500	<1,006
VLDL	Apo B100, apo E, apo CII, apo CIII	Triglicerídeos do fígado	30 a 80	<1,006
IDL	Apo B100, apo E	Ésteres de colesteril, triglicerídeos	25 a 35	1,006 a 1,019
LDL	Apo B100	Ésteres de colesteril	18 a 25	1,019 a 1,063
HDL	Apo AI, apo AII, apo AV	Ésteres de colesteril, fosfolipídios	5 a 12	1,063 a 1,210
Lp (a)	Apo B100, apo(a)	Ésteres de colesteril	~30	1,055 a 1,085

Apo = apolipoproteína; HDL = lipoproteína de alta densidade; IDL = lipoproteína de densidade intermediária; LDL = lipoproteína de baixa densidade; Lp(a) = lipoproteína (a); VLDL = lipoproteínas de densidade muito baixa.

Os quilomícrons e seus resíduos são as maiores lipoproteínas. Produzidas pelo intestino, essas partículas contêm gorduras que são absorvidas da dieta. Seu tempo de permanência na circulação após uma refeição é curto, da ordem de minutos, em pessoas saudáveis. Os quilomícrons são grandes e leves, ou seja, sua densidade é baixa. Em razão de as gorduras flutuarem em água, as partículas com alto conteúdo de gordura e baixo teor de proteína apresentam densidade mais baixa. A lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) é uma partícula rica em triglicerídeos produzida pelo fígado. A remoção de triglicerídeos da VLDL converte essa partícula em lipoproteína de densidade intermediária (IDL), que subsequentemente é metabolizada para produzir lipoproteína de baixa densidade (LDL, conhecida como "mau colesterol"). Uma modificação covalente da apolipoproteína (apo) da LDL, a apo B100, resulta na formação de lipoproteína (a). A lipoproteína de alta densidade (HDL, ou "bom colesterol") forma-se no sangue como subproduto do metabolismo de lipoproteínas ricas em triglicerídeos e da aquisição de colesterol esterificado a partir de tecidos periféricos.

Apolipoproteínas

As apolipoproteínas são moléculas anfipáticas capazes de interagir com os lipídios do núcleo da lipoproteína e com o ambiente aquoso do plasma. Funcionam como chaves bioquímicas, permitindo o acesso de partículas de lipoproteína a locais específicos para distribuição, aceitação ou modificação de lipídios. As principais apolipoproteínas, sua localização no cromossomo com os números de acesso da sequência e suas funções são apresentadas na Tabela 206-2 . As medidas séricas das apolipoproteínas podem ter utilidade clínica. Por exemplo, níveis elevados de apo B e reduzidos de apo AI estão associados à doença vascular. A apo B48, específica a partículas intestinais, tem seu nome derivado do fato de ter em média 48% do tamanho da apo B100. A apo B100 e a apo B48 são produtos do mesmo gene, sendo a B48 resultante da introdução pós-transcricional de um códon de interrupção prematura na apo B do RNA (ácido ribonucleico) mensageiro pela apobec1, uma citidina desaminase. As apolipoproteínas podem estar associadas a distúrbios bem definidos. Por exemplo, a variação genética no *locus* da lipoproteína (a) está associada a calcificação da válvula aórtica e estenose aórtica clínica.[1]

Tabela 206-2

Apolipoproteínas maiores

APOLIPOPROTEÍNA	LOCALIZAÇÃO CROMOSSÔMICA, IDENTIFICAÇÃO DE SEQUÊNCIA GENBANK	FUNÇÕES
Apo B100	2p24-p23, M14162	Componente estrutural de lipoproteínas aterogênicas (VLDL, IDL, LDL), secreção de VLDL, ligante para o receptor de LDL, níveis elevados associados à doença vascular
Apo B48	O mesmo que a apo B100	A secreção de quilomícron pelo intestino
Apo E	19q13.31, K00396	Ligante para a ligação de partículas ricas em triglicerídeos para o receptor de LDL e LRP, as funções potenciais na doença de Alzheimer e lesão neuronal
Apo AI	11q23-q24, X02162	Componente estrutural da HDL, ativa a LCAT, níveis elevados associados à proteção contra a doença vascular
Apo AII	1q21-Q23, NM_001643	Genética e bioquimicamente associada à hiperlipidemia familiar combinada
Apo AIV	11q23-qter, NM_000482	Função potencial na regulação da ingestão de alimentos
Apo AV	11q23, AF202889	Necessário para a lipólise normal de lipoproteínas ricas em triglicerídeos
Apo CII	19q13.2, X00568	Ativador de LPL
Apo CIII	11q23-qter, X01388	Inibidor da LPL
Apo (a)	6q26-q27, X06290	Ligação covalente com a apo B100 forma Lp (a) e processa partícula resistente à absorção pelo receptor de LDL; genética e bioquimicamente associados com calcificação e estenose valvar aórtica.

Apo = apolipoproteína; HDL = lipoproteína de alta densidade; IDL = lipoproteína de densidade intermediária; LCAT = lecitina-colesterol aciltransferase; LDL = lipoproteína de baixa densidade; Lp(a) = lipoproteína (a); LPL = lipase lipoproteica; LRP = proteína relacionada a receptor LDL; VLDL = lipoproteína de densidade muito baixa.

Receptores e Proteínas

Vários receptores e proteínas necessários ao transporte lipídico normal estão listados na Tabela 206-3 .

Tabela 206-3

Receptores importantes e proteínas no transporte lipídico

PROTEÍNA	LOCALIZAÇÃO CROMOSSÔMICA, IDENTIFICAÇÃO DE SEQUÊNCIA GENBANK	FUNÇÕES
Receptor de LDL	19p13.3, AY114155	Depuração da apo B100 e lipoproteínas que contêm Apo E, atividade aumentada pelas estatinas; a deficiência causa hipercolesterolemia familiar
PCSK9	1p32.3, NC_000001.10	Degrada o receptor de LDL; a deficiência diminui os níveis de LDL
Proteína relacionada ao receptor de LDL (LRP)	12q13-Q14, NM_000014	Depuração de lipoproteínas que contêm Apo E
Receptor *scavenger* B1 (SR-B1)	12q24.32, Z22555	Receptor de HDL
Lipase lipoproteica (LPL)	8p22, NM_000237	Limitação de taxa de metabolismo de triglicerídeos; a deficiência causa a síndrome de quilomicronemia
Lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT)	16q22.1, NM_000229	Esterifica o colesterol de HDL para aumentar os níveis de HDL colesterol; a deficiência diminui os níveis de HDL
Proteína de transferência de colesteril éster (CETP)	16q13, NM_000078	Troca colesteril éster no HDL por triglicerídeos em lipoproteínas que contêm apo B; a deficiência aumenta os níveis de HDL
ABCA1	9q31, AJ12376	Transfere o colesterol nos tecidos para as partículas nascentes de HDL; a deficiência causa doença de Tangier
PCSK9	1p32.3, NC_000001.10	Degrada o receptor de LDL; a deficiência diminui os níveis de LDL

ABCA1 = transportador de ligação de ATP A1; apo = apolipoproteína; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; PCSK9 = pró-proteína convertase subtilisina/Kexina tipo 9.

Receptor da Lipoproteína de Baixa Densidade

O receptor de LDL é mediador da remoção de LDL assim como de algumas partículas de VLDL e IDL pela ligação de apo B100 e apo E. O local mais importante de expressão dos receptores LDL é o fígado, no qual sua regulação é mediada por proteínas ligadoras de elementos reguladores do esterol (SREBPs, *sterol regulatory element binding proteins*). As SREBPs são encontradas em formas inativas no retículo endoplasmático. As concentrações de colesterol na célula são detectadas pela SCAP (proteína de ativação de clivagem SREBP), que interage com as SREBPs. A SCAP é capaz de transportar as SREBPs para o Golgi e subsequentemente para um compartimento onde elas são clivadas por proteases. Essas proteases resultam na liberação da fração aminoterminal (N) da SREBP, permitindo que essa molécula migre para o núcleo para estimular a expressão de genes envolvidos na síntese de colesterol. Quando as concentrações intracelulares de colesterol são elevadas, o complexo SCAP/SREBP não migra para o Golgi, as SREBPs não são processadas e a síntese de colesterol para. Quando os níveis de colesterol estão baixos, o complexo SCAP/SREBP move-se para o Golgi, as SREBPs são convertidas a formas ativas, e os genes importantes para a síntese e a aquisição de colesterol (como o receptor LDL) são transcritos. As estatinas diminuem efetivamente o colesterol. Elas inibem a 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, a enzima limitadora na síntese de colesterol. Quando as estatinas inibem a HMG-CoA redutase, os níveis intracelulares de colesterol baixam, uma SREBP ativa estimula a transcrição do gene do receptor LDL e os níveis aumentados da proteína receptora de LDL na superfície do hepatócito ligam-se às partículas de LDL da circulação e as removem.

Pró-Proteína Convertase Tipo Subtilisina/Quexina Tipo 9

A pró-proteína convertase tipo subtilisina/quexina tipo 9 (PCSK9) é uma enzima secretada que se liga ao receptor LDL e aumenta a sua degradação, resultando em níveis elevados de colesterol LDL. O déficit de PCSK9 em humanos está associado a níveis baixos de colesterol LDL e menos aterosclerose. O antagonismo farmacológico da PCSK9 diminui significativamente os níveis de colesterol LDL em humanos tratados com uma estatina.[2] Terapias potenciais com a PCSK9 como alvo para afetar os resultados clínicos estão sendo ativamente investigadas.

Proteína Relacionada com o Receptor da Lipoproteína de Baixa Densidade

A proteína relacionada com o receptor de LDL (LRP), também chamada de receptor dos resíduos de quilomícron, participa da remoção das lipoproteínas derivadas do intestino pela interação com a apo E. Os resíduos de quilomícron contêm apo B48, que está ausente no domínio ligador do receptor de LDL, mas essas partículas também são eliminadas pelo receptor de LDL por meio de ligação de apo E.

Receptor do "Varredor" B1

O receptor do "varredor" B1 (SR-B1) é uma proteína expressa no fígado que se liga a HDL. Ao contrário do receptor de LDL, que faz a endocitose das partículas de LDL, o SR-B1 não internaliza as partículas de HDL, mas, em vez disso, facilita a transferência de colesteril éster de HDL para o fígado. Sua manipulação genética em camundongos levantou questões clinicamente importantes relativas ao significado dos níveis elevados de HDL. A inativação de SR-B1 eleva os níveis de colesterol HDL, mas promove aterosclerose, presumivelmente em razão de interrupção do transporte de colesterol das células periféricas, nas quais pode causar doença para o fígado, no qual é excretado. Esses resultados sugerem que não é o nível de HDL por si, mas o fluxo de colesterol através da HDL que confere proteção contra doença vascular.

Lipoproteína Lipase

A lipase lipoproteica (LPL) é um limitador de velocidade do metabolismo das lipoproteínas ricas em triglicerídeos, que são exigidas para a geração das partículas de HDL, porque a HDL está ausente em camundongos deficientes em LDL. Portanto a atividade deficiente de LPL oferece uma explicação fisiológica para a associação comum entre altos níveis de triglicerídeos e baixo colesterol HDL.

Proteína tipo Niemann-Pick C1

A proteína tipo Niemann-Pick C1 (NPC1L1) no intestino delgado e no fígado ajuda a transportar o colesterol da dieta do lúmen intestinal para os enterócitos intestinais. As mutações heterozigóticas inativadoras do gene *NPC1L1* estão associadas a níveis de LDL 12 mg/dL mais baixos e a um risco 50% menor de doença coronariana.[3] A ezetimiba inibe a proteína NPC1L1.

Lecitina-Colesterol Aciltransferase

A lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT) está associada à HDL na circulação, na qual ela esterifica o colesterol livre para formar colesteril ésteres que são facilmente armazenados no núcleo apolar da lipoproteína. A deficiência de LCAT, um distúrbio raro, caracteriza-se por HDL baixa, assim como por anemia e insuficiência renal, características clínicas provavelmente relacionadas à interrupção da função da membrana normal pelo acúmulo de quantidades excessivas de colesterol não esterificado.

Proteína de Transferência de Colesteril Éster

A proteína de transferência de colesteril éster (CETP, *cholesteryl ester transfer protein*) troca uma molécula de colesteril éster na HDL por uma molécula de triglicerídeo nas partículas que contêm apo B, como a VLDL. A partícula resultante de VLDL é um triglicerídeo enriquecido, que aumenta seu *clearance* (especialmente por meio de uma enzima relacionada com a LPL, lipase hepática) e diminui a HDL. A inibição da atividade de CETP aumenta os níveis de HDL.

Transportador de Ligação de ATP A1

O transportador de ligação de ATP A1 (ABCA1) é uma proteína de membrana celular que medeia a transferência de colesterol e fosfolipídios das células até a apo AI pobre em lipídio, um processo que promove a formação de HDL. O ABCA1 no fígado contribui para a gênese de HDL, e a superexpressão de ABCA1 em macrófagos pode diminuir a aterosclerose. A deficiência de ABCA1 heterozigótica é responsável pelos baixos níveis de colesterol HDL isolados que ocorrem em alguns membros de certas famílias. Homozigotos raros para mutações ABCA1 contêm a doença de Tangier, caracterizada por acúmulo de colesteril ésteres nos macrófagos, resultando em características distintivas que englobam tonsilas de cor alaranjado-amarelada, neuropatia e hepatoesplenomegalia. A HDL encontra-se muito baixa ou está ausente. A aterosclerose provavelmente está aumentada nesses pacientes, mas sua extensão pode ser moderada pelos níveis baixos concomitantes de LDL.

Metabolismo exógeno dos lipídios

Os produtos de origem animal que contêm colesterol e triglicerídeos são consumidos regularmente pela maioria das pessoas. As gorduras dietéticas degradadas no intestino em componentes individuais são transportadas através das membranas celulares para dentro do enterócito, onde são reesterificadas em colesteril éster e triglicerídeos e, em seguida, acondicionadas em apo B48. Essas partículas ganham acesso ao plasma por meio do ducto torácico e adquirem outras apolipoproteínas, em parte, pela transferência de HDL. Esses quilomícrons maduros circulam para os tecidos periféricos. A LPL, ligada ao endotélio capilar em tecidos como tecido adiposo e muscular, é ativada pela apo CII nos quilomícrons, sendo liberados ácidos graxos hidrolisados a partir de triglicerídeos, pela LPL, os quais são transportados para dentro do tecido adiposo para armazenamento, ou do músculo para energia. Esse processo também requer apo AV, uma apolipoproteína transportada de HDL que parece facilitar a interação entre LPL e lipoproteínas ricas em triglicerídeos, bem como a proteína de ligação à lipoproteína de alta densidade ancorada por glicosilfosfatidilinositol 1 (GPIHBP1), uma proteína recentemente descoberta, que forma uma plataforma para o metabolismo de triglicerídeos no endotélio.

A hidrólise progressiva de triglicerídeos converte quilomícrons em resíduos de quilomícrons, que são ricos em colesteril ésteres. Os resíduos de quilomícrons são removidos no fígado pela espécie que liga apo E, LRP, o receptor de LDL e glicosaminoglicanos da superfície celular. Os quilomícrons são grandes, sendo improvável que contribuam para a aterosclerose. Os resíduos de quilomícrons são pequenos o suficiente para entrar no espaço endotelial, no qual são captados pelos macrófagos. São aterogênicos e podem promover aterosclerose. Esse processo não é detectado pela prática comum de medição das lipoproteínas em jejum.

Os quilomícrons não são solúveis. Sua presença causa a aparência de "sopa de tomate" no sangue retirado após uma refeição gordurosa. Por serem principalmente triglicerídeos, flutuam no alto do soro que é refrigerado durante uma noite, deixando uma camada de "creme" no alto da amostra. A detecção de quilomícrons no soro de jejum tem relevância clínica, pois indica um risco para pancreatite e outros elementos da síndrome de quilomicronemia.

Metabolismo endógeno dos lipídios

As gorduras depositadas no fígado são metabolizadas em espécies de componentes lipídicos, reesterificadas como colesteril éster e triglicerídeos e armazenadas em hepatócitos ou exportadas como lipoproteínas (Fig. 206-1). O fígado produz a lipoproteína rica em triglicerídeo, lipoproteína VLDL. Sua taxa de produção depende da disponibilidade de triglicerídeos. A apo B100 é a principal apolipoproteína de VLDL, mas a regulação do gene da apo B aparentemente não controla a síntese de VLDL. A produção da proteína apo B100 depende da sua estabilização cotranslacional. Quando a mensagem é traduzida em proteína, a presença de triglicerídeos estabiliza o peptídeo e permite a contínua adição de aminoácidos. Na ausência de triglicerídeos, a molécula apo B é degradada. A transferência de triglicerídeos para o peptídeo apo B em crescimento é mediada pela proteína de transferência microssomal (MTP, *microsomal transfer protein*). As mutações na MTP causam abetalipoproteinemia, uma doença rara, caracterizada pela ausência de apo B circulante. Na ausência de apo B, o metabolismo de vitaminas lipossolúveis (normalmente carreadas nas lipoproteínas) sofre ruptura e os pacientes com abetalipoproteinemia passam a ter defeitos de múltiplos sistemas, entre os quais disfunção neurológica e retinopatia, que presumivelmente são causadas por deficiência das vitaminas E e A. Os fármacos que interferem na função da MTP reduzem lipídios, mas não surpreende o fato de causarem acúmulo de triglicerídeos no fígado. O gene da apo B é normal nos pacientes com abetalipoproteinemia. As mutações no gene de apo B causam outra condição conhecida como hipobetalipoproteinemia, causada por formas curtas da proteína apo B. Os indivíduos com hipobetalipoproteinemia têm níveis muito baixos, porém presentes, de lipídios circulantes e aparentam ser saudáveis.

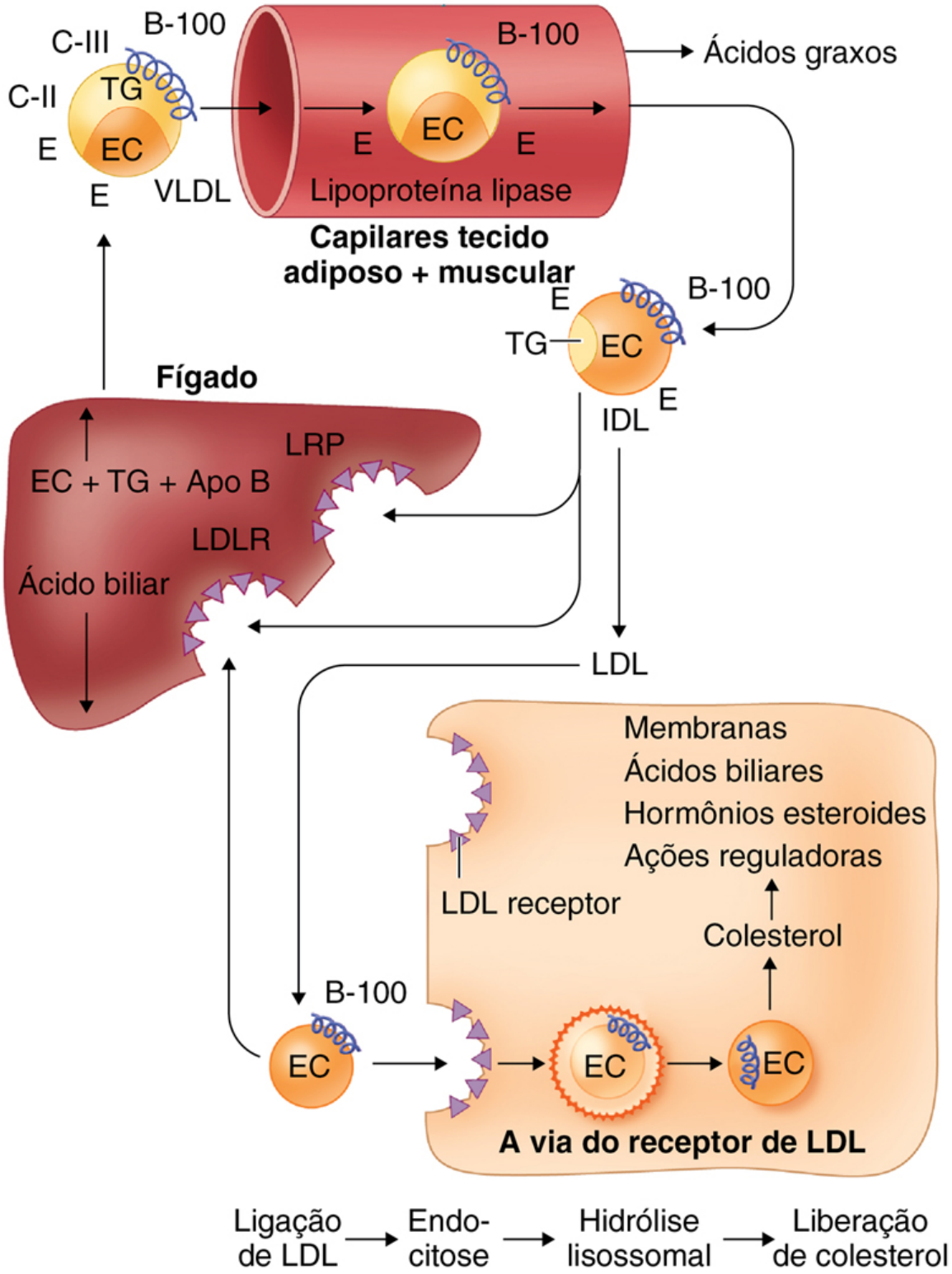

FIGURA 206-1 Metabolismo endógeno dos lipídios.
No fígado, os triglicerídeos (TG), ésteres de colesterol (EC) e apolipoproteína B100 são empacotados como partículas de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL). TGs são hidrolisados pela lipase lipoproteica para gerar lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), que é metabolizada para gerar lipoproteína de baixa densidade (LDL). Esta partícula pode ser removida pelo fígado ou por células periféricas. O colesterol LDL regula vários processos e pode ser usado para a síntese de ácidos biliares, de hormônios esteroides e membranas celulares. LDLR = receptor de lipoproteína de baixa densidade.

O VLDL nascente que contém uma molécula apo B100 por partícula é secretado no plasma, no qual adquire apo E e apo CIII. Em um processo semelhante ao ocorrido com os quilomícrons, a apo CII na VLDL ativa a LDL, e os ácidos graxos hidrolisados a partir de triglicerídeos pela LPL são liberados em leitos capilares e transportados aos tecidos. Com a contínua hidrólise, a VLDL converte-se em IDL, uma partícula rica em colesteril éster com um complemento de apolipoproteína somente de apo B e apo E. Essas partículas, tal como os restos de quilomícrons, são aterogênicas. Ao contrário dos restos de quilomícrons, as IDLs são incluídas nos esquemas atuais de tratamento, tendo em vista que os níveis relatados de colesterol LDL pela maioria dos laboratórios clínicos incluem IDL. A IDL pode ser captada tanto pelo receptor de LRP como de LDL no fígado. Na presença de uma molécula apo E normal, as IDLs são convertidas em LDL, com uma molécula de apo B100 por partícula e um colesteril éster essencialmente sem triglicerídeos. A maior parte das LDLs é removida do plasma pela via do receptor de LDL, o fígado. A captação de LDL é seguida da migração das partículas de LDL para os lisossomos, nos quais o colesterol é liberado para (dependendo do tipo celular) uma localização na membrana plasmática, síntese de ácido biliar, síntese de hormônio esteroide e interação com SCAP para o controle da ativação de SREBP. Algumas LDLs entram no espaço subendotelial da parede vascular, no qual sua modificação pela oxidação ou outros processos promove sua captação pelos macrófagos nas lesões ateroscleróticas.

Em sua maioria, as partículas de VLDL são grandes, e não se acredita que provoquem doença vascular. Algumas partículas pequenas de VLDL, assim como de IDL e LDL, são aterogênicas. Como a maior parte da VLDL constitui-se de triglicerídeos, os pacientes com níveis elevados de triglicerídeos em jejum apresentam, em sua maioria, números elevados de partículas de VLDL ou maior conteúdo de triglicerídeos em cada VLDL. O LDL tem uma meia-vida plasmática de dois a cinco dias. A detecção de níveis elevados de colesterol em jejum em geral reflete a presença de números maiores de partículas de LDL ou de colesteril éster em cada LDL. A LDL

também pode ter vários tamanhos. A LDL densa pequena tende a ocorrer no ambiente de hipertrigliceridemia concomitante. Acredita-se que esse tipo de lipoproteína tenha um potencial aterogênico maior que a espécie de LDL maior, talvez em razão de acesso fácil à parede vascular e maior suscetibilidade à modificação oxidativa. O tamanho e o número da partícula de lipoproteína podem ser quantificados pelas técnicas de ressonância magnética nuclear, mas não está claro se esses dados proporcionam vantagens diagnósticas, além da determinação do colesterol total, de triglicerídeos, colesterol LDL e colesterol HDL.

Transporte reverso de colesterol e o metabolismo da lipoproteína de alta densidade

O metabolismo lipídico é dinâmico. As partículas das lipoproteínas interagem com a vasculatura e entre si, trocando materiais de superfície, apolipoproteínas e lipídios apolares. A HDL é um importante reservatório para que os componentes sejam expulsos durante o metabolismo de outras lipoproteínas, assim como para o descarte de lipídios pelas células. A HDL embrionária é gerada pelo fígado e pelo intestino como um disco fosfolipídico que contém apo AI e apo AII. Ela aceita o colesterol não esterificado (livre), e os fosfolipídios saem das células. Esse colesterol não esterificado é convertido em colesteril éster pela ação de LCAT e armazenado no centro do disco, permitindo que se torne esférico. À medida que os triglicerídeos do núcleo de VLDL são metabolizados pela LPL, a partícula de VLDL colapsa, deixando restos lipídicos de superfície (fosfolipídio na forma de lecitina e colesterol não esterificado) e apolipoproteínas em excesso, tais como apo CII, apo CIII e apo E, que são transferidos para a HDL.

O transporte reverso do colesterol é o processo benéfico pelo qual o colesterol das células periféricas, como das células espumosas em uma lesão aterosclerótica em evolução, é transportado de volta para o fígado para excreção. Existem pelo menos duas vias bem definidas mediadoras dessa transferência (Fig. 206-2). Primeiro, depois de aceitar o colesterol das células periféricas, esterificando-o pela ação de LCAT, as HDL podem interagir diretamente com o fígado pela ligação com SR-B1, transferindo colesteril éster para o hepatócito. Segundo, a HDL pode transferir colesteril éster para as lipoproteínas que contêm apo B100, como a VLDL por meio da ação da CETP. Esse colesteril éster pode, por fim, ser transportado para o fígado depois de conversão da VLDL em IDL e em LDL e captação pelo receptor de LDL. Essa via não é direta porque a transferência de colesteril éster nas lipoproteínas que contêm apo B resulta em partículas ricas em colesterol, que podem ser captadas pelas células espumosas em placas ateroscleróticas antes de estas serem eliminadas pelo fígado. Os seres humanos com defeitos genéticos em CETP têm níveis elevados de colesterol HDL e aparentam ser saudáveis. Os benefícios de elevar o HDL com medicamentos são incertos. O aumento do colesterol HDL e da apo AI por meio do uso do inibidor da CETP dalcetrapib não melhorou os resultados em pacientes após uma síndrome coronariana aguda.[4] O aumento do colesterol HDL por meio do uso de niacina não proporciona benefício clínico a pacientes com doença vascular aterosclerótica intensamente tratados com estatina.

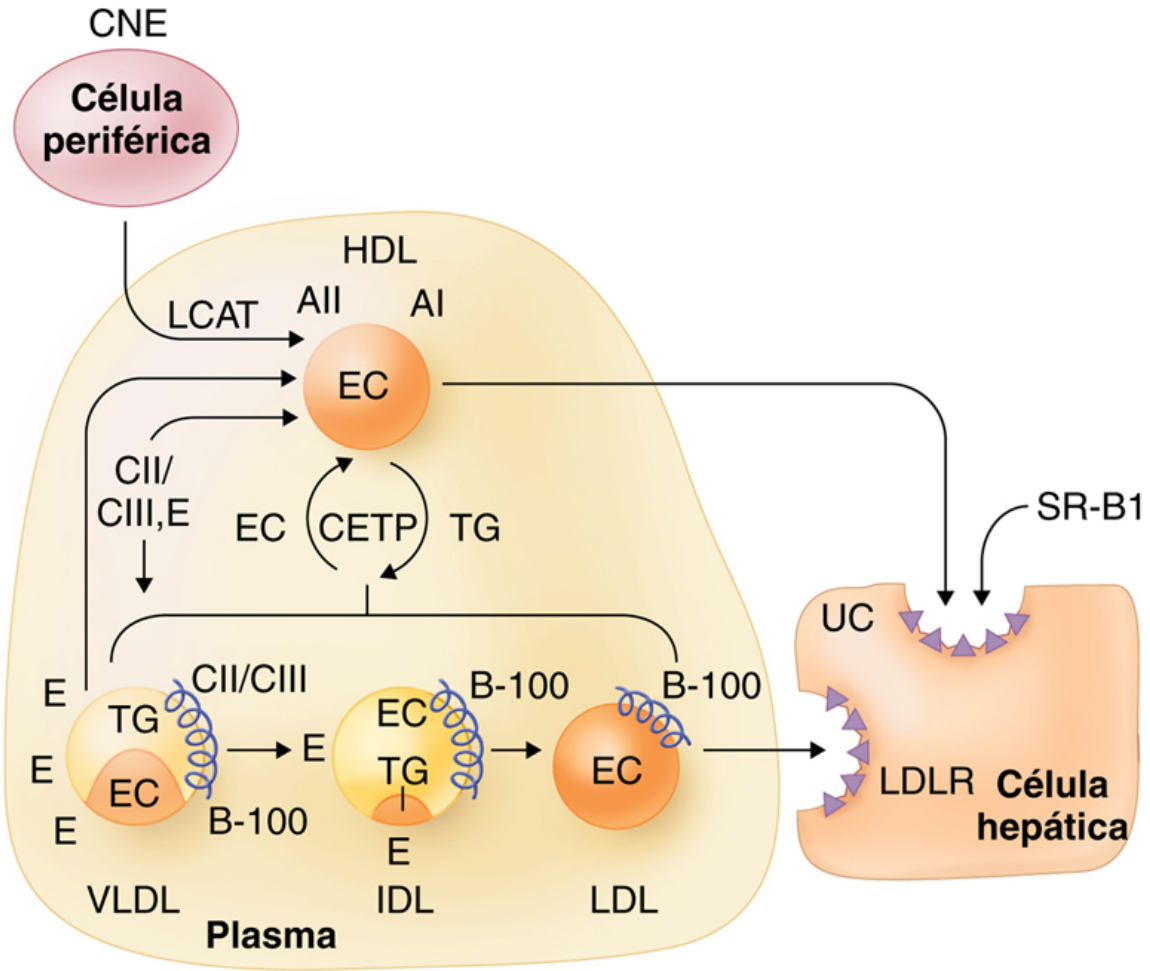

FIGURA 206-2 Transporte reverso de colesterol e o metabolismo da lipoproteína de alta densidade (HDL).
O colesterol não esterificado (CNE) em células periféricas pode ser transferido para o HDL e esterificado pela lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT). Este éster de colesterol (EC) no HDL pode ser transferido para o fígado diretamente por meio do receptor *scavenger* (eliminador) B1 (SR-B1). Alternativamente, ele pode ser transferido para lipoproteínas que contêm a apolipoproteína B100 em troca de triglicerídeos (TG) por meio da ação da proteína de transferência de ésteres de colesteril (CETP). IDL = lipoproteína de densidade intermediária; LDL = lipoproteína de baixa densidade; LDLR = receptor de lipoproteína de baixa densidade; VLDL = lipoproteína de densidade muito baixa.

Receptores nucleares ativados por lipídios e o metabolismo dos lipídios

Os receptores nucleares são fatores de transcrição ativados por ligantes que agem para aumentar a expressão das séries específicas de genes. Vários receptores nucleares são ativados pelos lipídios, tendo papel importante no metabolismo sistêmico dos lipídios, e são alvos correntes, ou em potencial, das medicações para alterar os níveis de lipídios dos pacientes.

Acredita-se que os receptores ativadores pelo proliferador de peroxissomo (PPARs) são ativados pelos ácidos graxos ou seus derivados, tais como os fosfolipídios. Existem pelo menos três tipos, PPARα, PPARγ e PPARδ. O PPARα estimula a expressão dos genes mediadores da oxidação dos ácidos graxos e promove a formação de HDL. Os medicamentos à base de fibrato como gemfibrozil e fenofibrato funcionam ativando PPARα. Eles reduzem os triglicerídeos pela aceleração da oxidação dos ácidos graxos no fígado, de modo que menos lipídios fiquem disponíveis para estabilizar a apo B100 na secreção de VLDL, e eles elevam a HDL, pelo aumento da expressão de apo AI, LPL e outros genes. O PPARγ se expressa principalmente no tecido adiposo e nos macrófagos. Ele aumenta a expressão dos genes que promovem

o desenvolvimento do tecido adiposo e parece suprimir certos mediadores de inflamação crônica. As tiazolidenodionas, tais como a pioglitazona, agem na ativação de PPARγ. Elas reduzem a glicose sanguínea em indivíduos com diabetes por meio de diminuição da resistência à insulina, um processo complexo que também resulta em múltiplos efeitos lipídicos, incluindo a redução de triglicerídeos e elevação de HDL (que se espera ser benéfica), bem como a elevação de LDL (que se espera ser prejudicial). O seu uso é complicado pela expansão de volume e um aumento no risco de insuficiência cardíaca. PPARδ é expresso amplamente e produz diversos efeitos, incluindo o aumento da oxidação de ácidos graxos.

Outros dois receptores são ativados por lipídios e modulam a fisiologia lipídica. Os receptores X hepáticos (LXRα e LXRβ) são ativados por derivados oxidados do colesterol. No fígado, promovem a síntese de ácidos graxos e triglicerídeos, além de estimular tanto a conversão de colesterol em ácidos biliares como a excreção de ácidos biliares no intestino. No intestino, suprimem a absorção do colesterol. O receptor X, farnesoid (FXR), é ativado pelos ácidos biliares. O FXR estimula a secreção dos ácidos biliares em bile assim como a reabsorção dos ácidos biliares do intestino.

Em conjunto, esses receptores ajudam a orquestrar dois importantes ciclos inúteis no metabolismo dos lipídios. Em um deles, os ácidos graxos exportados do fígado (na forma de triglicerídeos dentro da VLDL) e do intestino (em quilomícrons cheios de triglicerídeos) são liberados para os tecidos periféricos pela ação de LPL. Alguns são retomados pelo músculo, onde a ativação da PPARα acelera a sua oxidação na mitocôndria, produzindo trifosfato de adenosina. Outros entram no tecido adiposo, no qual são reesterificados em triglicerídeos. A partir de lá, os ácidos graxos são liberados em um processo estimulado pelas catecolaminas e pelo glucagon. Esse processo é complicado, envolvendo lipase sensível a hormônio, uma lipase triglicerídeo-adiposa, e remodelagem das proteínas que cobrem as gotículas de lipídios para alterar sua acessibilidade às lipases. Depois da lipólise, os ácidos graxos se ligam à albumina, retornando ao fígado, no qual podem ser os combustíveis para a produção de mais partículas de VLDL. O ácido nicotínico melhora os lipídios em parte pelo bloqueio de liberação de ácidos graxos a partir de tecido adiposo, por meio de um processo que não é completamente compreendido.

Em outro ciclo inútil, os ácidos biliares (formados a partir de colesterol e constituídos na principal via para a excreção do colesterol do corpo) são secretados no intestino por meio de processos estimulados pelos LXR e FXR. Os ácidos biliares são reabsorvidos no íleo terminal. O tratamento com resinas sequestradoras de ácido biliar, como colesevelam, interrompe essa circulação êntero-hepática, e a maior excreção do colesterol (na forma de ácidos biliares) esgota o conteúdo de colesterol do fígado, levando à indução dos receptores de LDL e reduzindo os níveis circulantes dessa lipoproteína. Esse tratamento também tende a elevar os níveis de triglicerídeos, como resultado da repressão de vários processos mediados pelo FXR que reduzem ácidos graxos e triglicerídeos. Por meio dos efeitos que provavelmente envolvem tanto LXR quanto FXR, a colesevelam diminui a glicemia em pessoas com diabetes tipo 2.

Distúrbios clínicos importantes do metabolismo lipídico

Hipercolesterolemia Familiar

Epidemiologia

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma forma autossômica dominante de hipercolesterolemia causada por defeitos na atividade do receptor de LDL. A maioria dos pacientes acometidos apresenta mutações no gene do receptor de LDL. Heterozigotos para as mutações do receptor de LDL ocorrem a uma frequência possível de 1 em 500 na população, mas são responsáveis por até 5% dos infartos do miocárdio prematuros (aqueles que ocorrem em homens com menos de 55 anos e mulheres com menos de 65).

Fisiopatologia

Além dos defeitos no gene do receptor de LDL, ocorrem outras mutações que podem causar hipercolesterolemia autossômica dominante clinicamente indistinta da HF. Elas incluem o defeito familiar da apo B, causado por mutações que interferem na capacidade da LDL em se ligar ao receptor de LDL e variantes em PCSK9.

Manifestações clínicas

Os níveis de colesterol total geralmente estão acima de 300 mg/dL, com níveis de colesterol LDL superiores a 200 mg/dL. Os triglicerídeos em geral são normais. As características clínicas incluem espessamento do tendão do calcâneo, assim como xantomas nos tendões extensores dos joelhos e das mãos, o que reflete infiltração de macrófagos com conteúdo lipídico nesses locais. Os xantomas de tendão clinicamente evidentes ocorrem em um mínimo de pacientes com HF. As artralgias são comuns, talvez em razão da presença de inflamação mediada por macrófago; estas tendem a melhorar com a redução do colesterol. Outras características englobam xantelasma e arco corneano, embora este último seja visto em idosos e determinadas populações étnicas, independentemente dos níveis de colesterol. Homozigotos (cerca de 1 em 1 milhão) têm níveis de colesterol total na faixa de 800 a 1.000 mg/dL e geralmente não sobrevivem até a vida adulta sem transplante de fígado para produzir receptores de LDL. Crianças e adolescentes com essa doença podem desenvolver doença valvar aórtica em consequência de infiltração de macrófagos na origem da aorta.

A penetrância de eventos cardiovasculares na HF em heterozigotos é variável. Alguns pacientes sofrem morte súbita ou doença acelerada com 20 anos de idade, enquanto outros (geralmente mulheres sem outros fatores de risco) sobrevivem além da menopausa sem doença clinicamente evidente.

Tratamento

O tratamento deve abordar todos os fatores de risco associados à doença vascular, como tabagismo, hipertensão e diabetes. Os pacientes devem ser instruídos a manter uma dieta com baixo teor de gordura saturada e colesterol, e a maioria necessita de mais de uma medicação para reduzir o colesterol a fim de alcançar seus objetivos. É comum para pacientes com HF ser tratados com uma estatina, um sequestrador de ácidos biliares, tais como colesevelam, e ácido nicotínico. Alguns com doença agressiva exigem aférese que envolve a perfusão do sangue por meio de uma coluna que extrai lipoproteínas que contêm apo B. O lomitapide, um inibidor da MTP, foi recentemente aprovado para tratar a HF homozigótica. Esse agente previne a montagem das lipoproteínas contendo apo B, o que permite melhora nos lipídios circulantes naqueles que têm déficit de receptor de LDL e, assim, são incapazes de aumentar a expressão dos receptores de LDL por meio do uso de estatinas. Um efeito acessório sério do lomitapide é a esteatose hepática. O mipomerseno, um oligonucleotídeo antissenso que tem como alvo a apo B, também foi recentemente aprovado para tratar a HF homozigótica. A toxicidade hepática é também uma preocupação com esse agente. O papel exato para essas terapias é incerto, e ambas necessitam de monitoramento cuidadoso para garantir o seu uso seguro.

Hiperlipidemia Familiar Combinada

Epidemiologia

A hiperlipidemia familiar combinada é uma forma de hiperlipidemia autossômica dominante que está presente em até 2% da população geral. É responsável por até 20% dos casos de doença arterial coronariana aguda.

Fisiopatologia

O defeito molecular específico é incerto. A hiperlipidemia familiar combinada também parece estar associada à síndrome metabólica (Cap. 229). O distúrbio caracteriza-se por superprodução primária de apo B. As VLDL secretadas pelo fígado são pequenas. Há acúmulo de LDL pequenas e densas, consideradas particularmente aterogênicas. Para uma determinada concentração de colesterol LDL, os pacientes com hiperlipidemia familiar combinada têm maior número de partículas de LDL e um aumento de concentração de apo B.

Diagnóstico

O diagnóstico é feito em um quadro de histórico familiar de doença arterial coronariana com diferentes fenótipos lipídicos combinados na mesma família. Os membros da família afetados podem ter aumento de triglicerídeos, colesterol LDL elevado ou ambos, ou podem ter a hipertrigliceridemia com o colesterol HDL baixo. Os fenótipos lipídicos em geral alteram-se com o tempo.

Hipertrigliceridemia Familiar

A hipertrigliceridimia familiar também é um distúrbio autossômico dominante comum, que ocorre em 1% a 2% da população geral. Os indivíduos acometidos apresentam triglicerídeos elevados isolados. Um mecanismo molecular unificador está ausente. O fenótipo é estável, e os membros da família mostram de forma consistente hipertrigliceridimia isolada, em análises repetidas. O distúrbio caracteriza-se por superprodução primária de triglicerídeos. As partículas de lipoproteínas tendem a ser grandes, consistindo em quantidades elevadas de triglicerídeos em relação à apo B. Para um determinado nível de colesterol, esses pacientes têm números mais baixos de partículas de lipoproteínas e uma diminuição da concentração de apo B. A relação entre essa doença e o risco cardiovascular é indeterminado. Os parentes acometidos não parecem ter propensão para doença cardiovascular prematura, mas esses indivíduos estão em risco para a síndrome de quilomicronemia, quando está presente um estímulo adicional para hipertrigliceridemia, como no caso de presença de diabetes não controlado.

Síndrome de Quilomicronemia

Fisiopatologia

Essa síndrome ocorre quando os triglicerídeos estão extremamente elevados, em geral acima de 2.000 mg/dL. Os indivíduos com defeitos homozigóticos no gene da LPL podem apresentar a síndrome na infância, embora a penetrância das sequelas clínicas seja extremamente variável. Alguns indivíduos sofrem repetidos episódios da síndrome ao longo de suas vidas, enquanto outros com triglicerídeos constantemente acima de 2.000 mg/dL permanecem completamente assintomáticos. A base para o amplo espectro de sintomas, apesar dos graus semelhantes de hipertrigliceridemia grave, é desconhecida. A terapia gênica *LPL* na forma de tiparvovec alipogene (o gene *LPL* humano num vetor viral associado) foi recentemente aprovada pela European Comission para tratar pacientes com déficit de LPL. Isso representa a primeira terapia gênica aprovada para uso no mundo ocidental. Outros defeitos moleculares responsáveis pela síndrome de quilomicronemia incluem mutações da apo CII e apo AV.

Embora defeitos em LPL, apo CII e apo AV possam causar a síndrome, esse distúrbio tem mais probabilidade de ocorrer quando pacientes com predisposição comum para hipertrigliceridemia (hiperlipidemia familiar combinada ou hipertrigliceridemia familiar) desenvolvem outro defeito associado a triglicerídeos elevados (como diabetes não controlado, obesidade e tratamento com glicocorticoides, estrogênios ou outras drogas).

Manifestações clínicas

As características clínicas englobam xantomas eruptivos (Fig. 51-12) nas costas, nas nádegas, nos joelhos e cotovelos; lipemia retiniana (aparência esbranquiçada dos vasos sanguíneos retinianos, geralmente observada no caso de triglicerídeos >4.000 mg/dL); dor abdominal intensa e pancreatite (que pode ser potencialmente fatal); hepatosplenomegalia; dispneia; linfadenopatia; e disfunção neurológica, como perda da memória e neuropatia periférica.

Diagnóstico

A avaliação pode ser complicada pela presença de hipertrigliceridemia extrema, que interfere na determinação da amilase (a lipase pancreática deve ser medida quando há suspeita de pancreatite) e artificialmente diminui glicose, sódio e outros analisados séricos.

Tratamento

O tratamento consiste em hidratação intravenosa e outros cuidados de apoio para a pancreatite, na eliminação completa de gordura dietética (que geralmente causa diminuição fulminante de lipídios de 24 a 48 horas) e no controle apropriado de glicose sanguínea com insulina no quadro de diabetes.

Disbetalipoproteinemia

Este distúrbio raro é causado pela mutação na apo E. Existem três variações comuns das proteínas apo E: E2, E3 (consideradas normais) e E4. Os indivíduos com um ou mais alelos E4 estão em risco de doença de Alzheimer. Indivíduos com dois alelos de E2 correm risco de disbetalipoproteinemia. A frequência desse genótipo é de cerca de 1% na população geral, mas a disbetalipoproteinemia é rara, exigindo um fator adicional mal definido. Sabe-se que o hipotireoidismo precipita o distúrbio. Os pacientes classicamente apresentam elevações equivalentes de triglicerídeos e colesterol na faixa de aproximadamente 300 a 600 mg/dL e xantomas, especialmente nas dobras palmares das mãos. Eles estão em risco significativo para doença arterial coronariana. Diferentemente dos pacientes com HF, os pacientes com disbetalipoproteinemia também estão em risco para a doença vascular periférica grave. A aterosclerose ocorre em parte por causa da presença de elevadas concentrações de resíduos de quilomícrons, normalmente não removidos em razão da presença de apo E2 e partículas de IDL, que não são convertidas normalmente em LDL na presença de apo E2. Não se sabe por que os resíduos acumulados na disbetalipoproteinemia causam doença vascular periférica e doença arterial coronariana, enquanto as partículas de LDL acumuladas na HF tendem a causar somente doença arterial coronariana.

Dislipidemia Diabética

Fisiopatologia

A insulina é um regulador crítico do metabolismo lipídico, e os distúrbios lipídicos são comuns tanto no diabetes tipo 1 quanto no diabetes tipo 2, devendo-se à representação da sinalização da insulina pela diabetes (Cap. 229). A hipertrigliceridemia é a característica principal da dislipidemia diabética. Isso é promovido por dois mecanismos. Primeiro, a LPL é insulinodependente. Na ausência de insulina ou na presença de resistência à insulina, a atividade da enzima LPL é deficiente e as lipoproteínas ricas em triglicerídeos não podem ser metabolizadas de maneira apropriada. Segundo, a insulina suprime a liberação de ácidos graxos livres dos estoques de tecido adiposo. A deficiência de insulina ou a resistência a ela resultam de liberação não reduzida de ácidos graxos, e estes retornam para o fígado, no qual estabilizam a síntese de apo B e aumentam a produção de VLDL.

Tratamento

A ausência de insulina em pacientes com diabetes tipo 1 causa a cetoacidose diabética, em que os triglicerídeos elevados podem ser graves e são corrigidos pela reinstituição de terapia insulínica (Cap. 229). A terapia intensiva com insulina no diabetes tipo 1 diminui os triglicerídeos, o LDL e geralmente a lipoproteína (a). Os pacientes ganham peso com tratamento intensivo com insulina, e o aumento da adiposidade tende a níveis menores de HDL, o que pode explicar o motivo pelo qual a HDL nem sempre aumenta em pacientes tipo 1 intensivamente tratados. Os pacientes com diabetes tipo 2 geralmente apresentam aumento dos triglicerídeos e diminuição do HDL. Essas alterações melhoram, mas raramente se normalizam com um controle glicêmico melhorado. Na maioria das vezes, a melhora ocorre com a terapia farmacológica de redução de glicose, independentemente do mecanismo de ação.

O diabetes é frequentemente classificado como causa secundária dos distúrbios lipídicos. Entretanto as alterações lipídicas são intrínsecas ao diabetes, e indivíduos com diabetes sem evidência clínica de doença vascular têm o mesmo risco de eventos cardiovasculares que os pacientes com doença arterial coronariana estabilizada. Portanto, todo paciente com diabetes deve ser avaliado quanto a distúrbios lipídicos, e muitas vezes o controle adequado dos níveis de lipídios demanda tratamento com estatinas. Em pacientes com diabetes, a terapia de diminuição do colesterol com uma estatina reduz os eventos cardiovasculares significativos com base em ensaios de prevenção primária[A1] e secundária. O tratamento com estatinas não deve ser adiado enquanto o controle glicêmico for otimizado.

Avaliação e terapia dos distúrbios lipídicos

Diagnóstico

A avaliação inicial deve incluir histórico completo e exame físico com cuidadosa atenção às causas potenciais secundárias dos distúrbios lipídicos (Tabela 206-4). O diabetes, a obesidade, o hipotireoidismo e o consumo excessivo de álcool são, provavelmente, os contribuintes secundários mais comuns para as alterações do metabolismo dos lipídios.

Tabela 206-4

Causas secundárias dos distúrbios lipídicos

CONDIÇÃO OU MEDICAÇÃO	COMENTÁRIOS
Diabetes	Contribuinte comum para dislipidemia; lipídios alterados raramente são normalizados pelo controle glicêmico isolado
Obesidade	Aumento dos triglicerídeos e diminuição da HDL são comuns; a LDL pode estar elevada em alguns e diminuir com a perda ponderal
Hipotireoidismo	Hormônio da tireoide regula várias etapas do metabolismo lipídico, incluindo a expressão dos receptores de LDL e atividade da LPL
Álcool	Pode causar hipertrigliceridemia em pacientes suscetíveis, porém a absorção leve ligada à diminuição do risco de doença vascular
Doença Renal	LDL elevada na síndrome nefrótica, hipertrigliceridemia na doença renal em fase terminal
Doença hepática obstrutiva	Pode estar associada aos níveis muito elevados de colesterol; alguma evidência de que doenças tais como cirrose biliar primária não estão associadas ao aumento de eventos vasculares, apesar da dislipidemia
Diuréticos	Aumento da LDL com doses elevadas; a prática atual de usar doses baixas de tiazídicos reduz os eventos vasculares e tem efeito mínimo sobre os lipídios
Bloqueadores do receptor β-adrenérgico	Aumento dos triglicerídeos e diminuição da HDL, provavelmente por inibição de LPL
Esteroides anabólicos	Pode resultar em HDL muito baixa (<10 mg/dL)
Estrogênios	Exacerbam a hipertrigliceridemia, quando administrados por via oral; esse efeito não é visto com a terapia tópica com estrogênios
Inibidores das proteases	Aumento dos triglicerídeos e diminuição da HDL, especialmente na condição de lipodistrofia associada ao HIV
Excesso de glicocorticoides	Aumento dos triglicerídeos e diminuição da HDL, provavelmente relacionados com a exacerbação da resistência à insulina
Antipsicóticos	Aumento dos triglicerídeos e diminuição da HDL, provavelmente relacionados com o aumento da adiposidade e resistência à insulina
Retinoides	Aumento dos triglicerídeos
Lúpus eritematoso sistêmico	A inflamação crônica pode aumentar o risco de doença vascular independente dos efeitos sobre o metabolismo lipídico
Porfiria aguda intermitente	Muitos agentes usados para tratar distúrbios lipídicos relataram provocar episódios de dor abdominal

HDL = lipoproteína de alta densidade; HIV = vírus da imunodeficiência humana; LDL = lipoproteína de baixa densidade; LPL = lipase lipoproteica.

Entre as medicações prescritas, os agentes bloqueadores β-adrenérgicos são frequentes contribuintes para os perfis lipídicos alterados. Esses agentes comprovaram ter efeitos benéficos após um infarto do miocárdio, mas também tendem a promover ganho de peso, elevar os triglicerídeos e diminuir a HDL. Muitos clínicos estão utilizando doses menores desses agentes e confiando mais nas drogas neutras em relação aos lipídios (inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina) para o controle da pressão arterial.

Atualmente, é comum que médicos especializados em medicina interna se deparem com pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) com hiperlipidemia. Algumas séries de estudos estimam que mais da metade dos pacientes com HIV tratados com inibidores da protease durante dois anos desenvolvem dislipidemia, frequentemente com uma redistribuição de gordura semelhante àquela da síndrome de lipodistrofia genética (Cap. 389). Novos inibidores de protease parecem causar menos sequelas metabólicas do que os agentes mais antigos, tais como ritonavir. Além do tratamento apropriado de outros fatores de risco, a terapia de redução de lipídios deve ser adaptada aos esquemas de drogas para o HIV concomitante. A pravastatina menos provavelmente interagirá com inibidores da protease, mas sua eficácia é menor na redução do colesterol LDL. Agentes como a sinvastatina, que é substancialmente metabolizada pelo sistema do citocromo P-450 3A4, não devem ser usados em pacientes tratados com inibidores da protease, em razão do *clearance* (depuração) retardado da estatina. Os agonistas PPARα, como o fenofibrato, podem ser utilizados para reduzir os triglicerídeos, mas os efeitos são limitados porque o seu *clearance* é acelerado pelo tratamento com inibidor da protease.

Os antipsicóticos têm efeitos complexos sobre o metabolismo. Alguns agentes recentes usados para tratar esquizofrenia promovem hiperlipidemia, obesidade e resistência à insulina. Embora as decisões terapêuticas devam ser baseadas em respostas psiquiátricas, a substituição de agentes com proeminentes efeitos colaterais metabólicos, como a olanzapina, pode melhorar os perfis lipídicos.

Avaliação Laboratorial

Após 8 a 12 horas de jejum (deve-se dizer aos pacientes que é aceitável beber água e outras bebidas livres de calorias durante esse período), mensurações de triglicerídeos totais, colesterol total, colesterol HDL e colesterol LDL devem ser feitas. Na maioria dos laboratórios clínicos, o colesterol LDL ainda é calculado com o uso desta fórmula: LDL = colesterol total − colesterol HDL − (triglicerídeos/5). No entanto ela não é válida quando os triglicerídeos estão acima de 400 mg/dL. Também é possível medir diretamente a LDL, o que algumas vezes é útil para monitorar os efeitos terapêuticos sobre a LDL somente, e essa determinação não exige o jejum dos pacientes. As determinações de lipídios em excesso podem não ser úteis. A variabilidade biológica e aleatória nos níveis de colesterol é considerável e, para pacientes com níveis que são 19 mg/dL ou mais abaixo de sua meta, o monitoramento seriado detecta mais falso-positivos do que verdadeiro-positivos, ao longo de um período de três anos.

Não se sabe o que constitui níveis "normais" de lipídios. Painéis de consenso de especialistas identificaram como normal um nível de triglicerídeo menor que 150 mg/dL. Valores de 150 a 199 mg/dL são limítrofes, de 200 a 499 mg/dL são considerados elevados, e acima de 500, muito elevados. Em pacientes com triglicerídeos em jejum maiores do que 500 mg/dL, os triglicerídeos são um alvo primário da terapia, com o objetivo de diminuir o risco de pancreatite e síndrome de quilomicronemia. Esses indivíduos devem ser manejados em consulta com especialistas em disfunções dos lipídios. O tratamento geralmente consiste em uma dieta com teor muito baixo de gordura (geralmente 15% das calorias de gordura), um programa de exercícios, regime de perda de peso no quadro de obesidade, controle glicêmico no quadro de diabetes e ácido nicotínico ou droga do fibrato, isoladamente ou em combinação com óleos de peixe.

Avaliação de Risco

Em 2013, o American College of Cardiology e a American Heart Association produziram novas diretrizes para o tratamento do colesterol.[5,6] Essas recomendações diferem das recomendações do National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III de 2002 em vários aspectos importantes. Anteriormente, o número de fatores de risco presentes era determinado e usado em conjunto com o risco calculado para identificar objetivos terapêuticos específicos para os níveis de colesterol. Os fatores de risco para doença arterial coronariana incluem tabagismo, hipertensão (ou tratamento para hipertensão), histórico familiar de doença arterial coronariana prematura (<55 anos em homens, 65 anos em mulheres), HDL baixo (<40 mg/dL) e idade (mais de 45 anos em homens e de 55 anos em mulheres). Esses fatores de risco ainda podem ser úteis na avaliação e na conduta clínica dos pacientes, mas seu uso perdeu ênfase nas diretrizes mais recentes. Também menos enfatizada está a noção dos alvos LDL específicos. Anteriormente, o alvo da LDL era inferior a 100 mg/dL (ou opcionalmente inferior a 70 mg/dL) em pacientes de alto risco com doença cardiovascular aterosclerótica conhecida. Uma medida alternativa era o colesterol não HDL. Os objetivos para o colesterol não HDL (calculado como colesterol total menos o colesterol HDL) eram 30 mg/dL a mais do que aqueles para o LDL. Por exemplo, em um paciente de alto risco com um objetivo LDL de menos de 100 mg/dL, o colesterol não HDL correspondente era de menos de 130 mg/dL. Esses objetivos podem ainda ser úteis em certos contextos clínicos, mas eles não foram recomendados nas diretrizes mais recentes porque a sua utilidade não foi validada em ensaios clínicos randomizados.

As últimas diretrizes não foram uniformemente avaliadas por organizações profissionais que representam os envolvidos nos cuidados com os pacientes com disfunções lipídicas. No entanto elas provavelmente irão influenciar a prática clínica.[7] Elas também sujeitas a modificações à medida que novos dados surgem.

De modo resumido, as atuais diretrizes do American College of Cardiology/American Heart Association identificam grupos de indivíduos para os quais a terapia com estatinas está recomendada e outros grupos para os quais a terapia com estatinas não está recomendada. Estes estão sumarizados na Tabela 206-5 . A terapia com estatina de alta intensidade para diminuir o LDL em 50% ou mais do que com o uso de altas doses de atorvastatina ou rosuvastatina é recomendada. A terapia de moderada intensidade para diminuir os níveis de LDL em 30% ou menos de 50% com o uso de doses baixas de atorvastatina, rosuvastatina ou outras estatinas é uma opção para pacientes que não toleram terapia de elevada intensidade ou para pacientes com diabetes e um risco em dez anos de doença cardiovascular aterosclerótica de menos de 7,5%.

Tabela 206-5

Recomendações para o tratamento do colesterol com base nas diretrizes do ACC/AHA de 2013

TERAPIA COM ESTATINA RECOMENDADA	TERAPIA COM ESTATINA NÃO RECOMENDADA
Pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica clinicamente evidente Adultos com colesterol LDL >190 mg/dL Pacientes com diabetes tipo 1 ou 2 e colesterol LDL ≥70 mg/dL Adultos com colesterol LDL ≥70 mg/dL e um risco em dez anos de doença cardiovascular aterosclerótica ≥7,5%*	Adultos com doença renal terminal Pacientes com insuficiência cardíaca classe II, III ou IV da NYHA Adultos >75 anos sem evidência clínica de doença cardiovascular aterosclerótica

ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; LDL = lipoproteína de baixa densidade; NYHA = New York Heart Association.

* Determinado com o calculador de risco encontrado em *http://my.americanheart.org/cvriskcalculator*.

Um calculador de risco para estimar o risco em dez anos de doença cardiovascular aterosclerótica encontra-se em *http://my.americanheart.org/cvriskcalculator*. Esse calculador pode ser baixado para dispositivos como *smartphones*, permitindo a provisão de informação individualizada a pacientes no ponto de atendimento.

Tratamento

Medidas gerais

Redução Intensiva de Lipoproteínas de Baixa Densidade

Ensaios clínicos randomizados dão suporte ao conceito de que a redução intensiva do colesterol LDL reduz a incidência de eventos cardiovasculares em pacientes com doença arterial coronariana e seus equivalentes.[A2] No *Heart Protection Study*, os pacientes com LDL inferior a 100 mg/dL beneficiaram-se da redução adicional de LDL com sinvastatina. No estudo *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy*, os pacientes com síndrome coronariana aguda obtiveram maior benefício com LDL de 62 mg/dL alcançado com atorvastatina do que com LDL de 95 mg/dL alcançado com pravastatina. No estudo *Treating to New Targets*, os pacientes com doença arterial coronariana estável tinham menos eventos clínicos com um LDL de 77 mg/dL alcançado com 80 mg de atorvastatina do que com um LDL de 101 mg/dL alcançado com 10 mg de atorvastatina. No estudo *Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid-Lowering* (Diminuição em Incrementos dos Pontos Finais pela Redução da Agressão de Lipídios), os pacientes com doença arterial coronariana estável com um LDL de 81 mg/dL alcançado com 80 mg de atorvastatina tiveram menos eventos em comparação com aqueles com uma concentração de 104 mg/dL alcançada com 20 mg de sinvastatina. Em indivíduos saudáveis com LDL inferior a 130 mg/dL e proteína C-reativa superior a 2 mg/dL, a rosuvastatina (20 mg/dia) reduziu eventos cardiovasculares maiores em 44% e a mortalidade por todas as causas em 20%. A terapia com estatina em dose moderada aumenta o risco de diabetes em 2 a cada 1.000 pessoas/ano, mas reduz o risco de eventos cardiovasculares em 6,5 por 1.000 pessoas/ano.[A3]Os benefícios da terapia com estatinas excedem o risco de diabetes, mesmo em pacientes em alto risco de desenvolvimento de diabetes.[8]

Modificações de Estilo de Vida

As modificações terapêuticas de estilo de vida devem ser recomendadas como parte do esquema de tratamento. Englobam cessação do tabagismo, redução de peso, exercício na maioria dos dias da semana, redução do consumo de colesterol dietético para menos de 200 mg/dia, redução de gordura saturada para menos de 7% das calorias totais, aumento de consumo de fibras solúveis (para, pelo menos, 10 g/dia) e consumo de estanóis de plantas ou esteróis (2 g/dia). No entanto o papel dessas alterações isoladamente na redução do risco de doença cardiovascular é incerto. Em pessoas com excesso de peso ou obesas com diabetes, uma intervenção intensiva no estilo de vida não diminuiu os eventos cardiovasculares.[9]

Terapia medicamentosa

As medicações geralmente usadas para tratar distúrbios lipídicos estão relacionadas na Tabela 206-6 .

Tabela 206-6

Medicamentos usados para tratar distúrbios lipídicos

CLASSE	EFEITOS COLATERAIS	EFEITOS LIPÍDICOS	AGENTES ESPECÍFICOS (DOSE)
Estatinas (inibidores da HMG-CoA redutase)	Leve aumento das enzimas hepáticas, mialgias sem evidência de doença muscular, constipação, insônia, rabdomiólise (raro)	↓↓ LDL, 18% a 55% ↑ HDL, 5% a 15% ↓ TG, 7% a 30%	Sinvastatina (20 a 40 mg/dia) Atorvastatina (10 a 80 mg/dia) Pravastatina (20 a 80 mg/dia) Fluvastatina (20 a 80 mg/dia) Lovastatina (20 a 80 mg/dia) Rosuvastatina (10 a 40 mg/dia) Pitavastatina (1 a 4 mg/dia)
Ácido nicotínico	Rubor, náusea, diarreia, hiperglicemia, hiperuricemia, toxicidade hepática (raro)	↑↑ HDL, 15% a 35% ↓↓ TG, 20% a 50% ↓ LDL, 5% a 25% ↓ Lp(a), variável	Niacina de liberação prolongada ou cristalina (1 a 2 g/dia)
Fibratos	Leve aumento das enzimas hepáticas, dispepsia, cálculos biliares, hepatotoxicidade (raro), rabdomiólise (raro)	↓↓ TG, 20% a 90% ↑ HDL, 10% a 20%	Gemfibrozil (1,2 g/dia) Fenofibrato (34 a 200 mg/dia)
Inibidor da absorção de colesterol	Hepatite, dor abdominal, dor nas costas, artralgias	↓ LDL, 18%	Ezetimiba (10 mg/dia)
Sequestradores de ácidos biliares	Constipação, diminuição da absorção de alguns medicamentos	↓ LDL, 15% a 30%	Colesevelam (2,5 a 3,75 g/dia); esse agente também foi aprovado para reduzir a glicose no diabetes tipo 2
		↑ TG, variável	Colestiramina (4 a 16 g/dia)
		↑ HDL, 3% a 5%	Colestipol (2 a 16 g/dia)
Óleo de Peixe	Eructação, dispepsia	↓ TG, variável	Ésteres etílicos do ácido ômega-3 (variável)
		↑ LDL, variável	

HDL = lipoproteína de alta densidade; HMG-CoA = coenzima 3-hidroxi-3-metilglutaril A; LDL = lipoproteína de baixa densidade; Lp(a) = lipoproteína (a); TG = triglicerídeo.

Estatinas

As estatinas são efetivas. Uma análise de resultados de 90.000 participantes de estudos com estatinas sugeriu que a incidência de eventos cardiovasculares em cinco anos diminuiu em cerca de 1% para cada diminuição de 2 mg/dL na LDL. O benefício parece ser independente dos valores basais de lipídios de um paciente.

As estatinas são seguras, o que foi confirmado em numerosos estudos durante duas décadas. Quando elas foram introduzidas, foram suscitadas preocupações acerca da possibilidade de mortalidade aumentada com esses agentes devido a causas não cardiovasculares, como o câncer. O seguimento por um total de 11 anos de pacientes no *Heart Protection Study*, um ensaio que comparou a sinvastatina com placebo, confirmou os benefícios em longo prazo da estatina sem efeitos na mortalidade cardiovascular ou na incidência de câncer.[A4] Em toda a população dinamarquesa, os que usam estatinas tiveram uma mortalidade por câncer reduzida quando comparados com aqueles que nunca usaram estatinas para cada um de 13 tipos de câncer diferentes.[10]

As estatinas são bem toleradas. Até 5% dos pacientes apresentam moderada elevação de transaminases séricas com a terapia, o que, em geral, é assintomático e desaparece espontaneamente. As estatinas causam lesão hepática importante em 1,2 por 100.000 utilizadores, normalmente três a quatro meses depois de a terapia ser iniciada. A atorvastatina está principalmente associada à lesão hepática colestática, enquanto a lesão hepatocelular é mais comum com a sinvastatina. A terapia deve ser descontinuada se a elevação exceder três vezes o limite superior do normal ou caso os pacientes apresentem sintomas de disfunção hepática (especialmente fadiga e perda de peso). A rabdomiólise é rara e mais provável em quadro de tratamento concomitante com antifúngicos azólicos, eritromicina, ciclosporina e vários outros agentes. Os efeitos colaterais comuns, geralmente leves, englobam constipação, dor abdominal e dificuldade para dormir. Alguns pacientes reportam dificuldades cognitivas com as estatinas, mas é difícil apreciar o papel exato do uso das estatinas no desenvolvimento desses sintomas.

Uma minoria substancial de pacientes tratados com estatinas desenvolve mialgias sem achados físicos ou evidência laboratorial de disfunção muscular. A causa desse efeito colateral é desconhecida. Raramente as estatinas causam miopatia clínica, o que pode estar relacionado a variações genéticas na capacidade de sintetizar creatinina.[11] Curiosamente, os ensaios clínicos não documentaram uma diferença nos sintomas musculares em pacientes tratados com estatinas em comparação com pacientes tratados com placebo. Os clínicos não devem minimizar o impacto da intolerância às estatinas na qualidade de vida para pessoas com disfunções dos lipídios. No entanto as dores musculares e articulares são vivenciadas por todos os pacientes em alguma fase da vida, e esses sintomas comuns são com frequência atribuídos incorretamente às estatinas. Pode ser apropriado considerar hipotireoidismo, déficit de vitamina D, doenças reumatológicas como a polimialgia reumática, ou depressão nesses pacientes. O problema pode ser resolvido ao se interromper a medicação e observar a remissão dos sintomas clínicos, recomeçando com uma dose muito menor com aumentos graduais durante semanas e utilizando uma estatina diferente. Em um sistema de cuidados de saúde, mais de metade dos pacientes descontinuaram as estatinas pelo menos temporariamente, 17% tinham eventos relacionados às estatinas documentados e mais de 90% dos que foram novamente medicados com estatina mantiveram o tratamento por mais um ano.[12]

A combinação de estatinas com outros agentes, como a anlodipina e a niacina, de liberação prolongada, pode aumentar a adaptação e diminuir os custos.

Ácido Nicotínico

O ácido nicotínico é uma vitamina do complexo B que, em altas doses, diminui os triglicerídeos, aumenta o colesterol HDL e diminui ligeiramente o LDL. O efeito adverso mais comum é o *flushing*, que pode ser diminuído com o ácido acetilsalicílico, que deve ser tomado junto à alimentação, e deve-se evitar bebidas quentes. Pode ser útil em pacientes com níveis muito elevados de triglicerídeos que estão em risco de pancreatite. Naqueles que já atingiram níveis baixos de LDL com uma estatina, a adição da niacina não melhora os resultados clínicos, mesmo baixando o LDL e aumentando o HDL, e aumenta os efeitos adversos graves.[A5]

Fibratos

Os fibratos diminuem os triglicerídeos em pacientes com níveis muito elevados que estão em risco de pancreatite, especialmente os que não conseguem tolerar a niacina. Estes fármacos aumentam o HDL mas também tendem a aumentar o LDL em pacientes com níveis elevados de triglicerídeos. Os fibratos em combinação com uma estatina aumentam o risco de rabdomiólise. Em pacientes com diabetes tipo 2, a adição de fenofibrato com a sinvastatina não reduz os eventos cardiovasculares em comparação com a sinvastatina isolada.[13]

Outros Agentes

A ezetimiba reduz tanto a lipoproteína LDL como os triglicerídeos com mínimos efeitos sobre a HDL. É efetiva no alcance da redução adicional de LDL quando usada em combinação com uma estatina. Em um grande ensaio randomizado, a adição de 10 mg de ezetimiba a uma terapia com altas doses de estatina diminuiu ainda mais a LDL, de 70 mg/dL para 53 mg/dL, e reduziu os resultados cardiovasculares adversos em absolutos 2% sem efeitos adversos em pacientes que se mantiveram estáveis após uma síndrome coronariana aguda.[A6]

A pró-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 9 (PCSK9), uma protease de serina que é produzida primariamente no fígado, controla os níveis de colesterol LDL por meio da sua ligação aos receptores de LDL hepático e promovendo sua degradação. Os antagonistas da PCSK9 baixam o colesterol LDL em cerca de 50% ou mais, independentemente da sua adição à terapia com dieta, terapia com estatina ou estatina combinada com ezetimiba.[14] Ensaios clínicos em curso irão avaliar se eles têm um efeito equivalente nos resultados cardiovasculares.

Os sequestradores de ácido biliar reduzem a LDL e as taxas de eventos cardiovasculares. São especialmente efetivos quando combinados com estatinas. A aceitação dos pacientes é limitada em razão dos efeitos gastrointestinais. Esses agentes tendem a elevar os triglicerídeos e a diminuir a absorção de alguns fármacos. O sequestrante colesevelam pode ter menos efeito na absorção de outros fármacos e demonstrou baixar a concentração de glicose em pacientes com diabetes tipo 2.

Os óleos de peixe podem ser utilizados como adjuvantes na terapia de pacientes com triglicerídeos muito elevados. Esses ácidos graxos ômega-3, que ocorrem naturalmente em peixes de água fria, podem funcionar ativando o PPARα. Eles podem ter efeitos benéficos no risco cardiovascular, mas o óleo de peixe em baixas doses para tratamento de pacientes com diabetes ou em risco de diabetes, a maior parte dos quais recebendo estatinas, não diminuiu os eventos cardiovasculares.[15]

Prevenção primária

Os resultados de estudos clínicos dão forte apoio à diminuição de lipídios para a prevenção secundária, que reduz o surgimento de eventos em pacientes com doença conhecida. Os dados são menos convincentes no caso de prevenção primária, que reduz o aparecimento de eventos em pacientes sem doença conhecida. O uso de uma estatina para diminuir os lipídios é claramente eficaz para a prevenção primária em, pelo menos, três grupos: os pacientes com múltiplos fatores de risco, os indivíduos com diabetes tipo 2 e as pessoas de meia-idade e idosos com níveis relativamente baixos de LDL na condição de proteína C-reativa elevada. No estudo *Anglo-Scandinavian CardiacOutcomes Trial–Lipid-Lowering Arm*, os indivíduos com hipertensão e pelo menos três outros fatores de risco tiveram menos eventos com um LDL de 90 mg/dL alcançado com atorvastatina do que com um LDL de cerca de 130 mg/dL em indivíduos de controle. No *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*, as pessoas com diabetes tipo 2 tinham menos eventos com um LDL de cerca de 75 mg/dL alcançado com atorvastatina em comparação com indivíduos tratados com placebo com um LDL de cerca de 119 mg/dL. No estudo *Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*, homens com mais de 50 anos de idade e mulheres com mais de 60 anos de idade tiveram menos eventos e eram menos suscetíveis a morrer com um LDL de cerca de 55 mg/dL alcançado com rosuvastatina em comparação com indivíduos tratados com um LDL de cerca de 108 mg/dL. Uma análise de 18 ensaios primários envolvendo mais de 56.000 participantes levou a concluir-se que o tratamento de indivíduos sem evidência de doença cardiovascular com estatinas reduziu a mortalidade por todas as causas e todos os eventos vasculares sem evidência de excesso de eventos adversos.[A7]

As diretrizes de 2013 recomendam a terapia com estatinas para a prevenção primária em indivíduos com um nível de colesterol LDL acima de 190 mg/dL, com diabetes e com um risco de doença cardiovascular aterosclerótica em dez anos de pelo menos 7,5% (Tabela 206-5).

Não parece haver um efeito de limiar do LDL sobre a aterogênese. Em pessoas com doença arterial coronariana estabelecida e em indivíduos com diabetes, é desejável atingir níveis muito baixos de colesterol LDL. O valor absoluto em que há benefício máximo é desconhecido, e as doses altas de estatinas estão associadas a mais efeitos colaterais (especialmente aumento de transaminases séricas), mas algumas análises sugerem que um LDL de 40 mg/dL não representa um risco de doenças cardiovasculares.

Referência de Grau A

A1. de Vries FM, Denig P, Pouwels KB, et al. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: a meta-analysis. *Drugs*. 2012;72:2365–2373.

A2. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40,000 patients. *Eur Heart J*. 2011;32:1409–1415.

A3. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556–2564.

A4. Heart Protection Study Collaborative Group Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:2013–2020.

A5. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371:203–212.

A6. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (studie IMPROVE-IT). *Vnitr Lek*. 2014;12:1095–1101.

A7. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1: CD004816.

Referências Gerais

1. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, et al. Genetic associations with vascular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2013;368:503–512.
2. Roth M, McKenney JM, Hanotin C, et al. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2012;367:1891–1900.
3. The Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2014;371:2072–2082.
4. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367:2089–2099.
5. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;129:S1–S45.
6. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology/ American Heart Association cholesterol guideline. *Ann Intern Med*. 2014;160:339–343.
7. Keany JF, Curfman GD, Jarcho JA. A pragmatic view of the new cholesterol treatment guidelines. *N Engl J Med*. 2014;370:275–278.
8. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet*. 2012;380:565–571.
9. The Look AHEAD Research Group Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:145–154.

10. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med*. 2012;367:1792–1802.
11. Mangravite LM, Engelhardt BE, Medina MW, et al. A statin-dependent QTL for GATM expression is associated with statin-induced myopathy. *Nature*. 2013;502:377–380.
12. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158:526–534.
13. The ACCORD. Study Group Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563–1574.
14. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014;370:1809–1819.
15. The ORIGIN Trial Investigators n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367:309–318.

No Brasil

Um estudo brasileiro investigando a presença de dislipidemia em 22.542 indivíduos com mais de 20 anos de idade, atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, demonstrou em adultos (até 60 anos) alterações nos níveis de colesterol total, LDL-C e triglicerídeos em 44%, 38% e 37%, respectivamente, e em 55%, 48% e 41%, respectivamente, em idosos (acima de 60 anos). Os resultados desse estudo mostraram, ainda, que 35% dos adultos e 32% dos idosos apresentavam níveis reduzidos de HDL-C. A dislipidemia combinada (hiperco-lesterolemia e hipertrigliceridemia) foi também muito prevalente. Em outro estudo nacional, com 81.262 indivíduos, demonstrou-se um valor médio de colesterol dentro dos limites recomendados pela NCEP. Entretanto, analisando indivíduos com um fator de risco para doença coronariana demonstrou-se que 40% tinham níveis de colesterol acima de 200 mg/dL e 14% apresentavam colesterol maior que 240 mg/dL. Em indivíduos sem fatores de risco essas porcentagens caíam para 30% e 8%, respectivamente. Em conjunto, esses dados indicam que a dislipidemia é um im- portante problema de saúde pública no Brasil. Estudos procurando caracterizar as mutações responsáveis pela hipercolesterolemia familiar no Brasil demonstram mutações conhecidas no receptor de LDL, mas novas mutações no gene desse receptor também foram descritas em pacientes brasileiros.

Bibliografia

Dalpino FB, et al. The use of a hospital laboratory cohort to estimate the prevalence of dyslipidemia in an adult Brazilian population. *Clinical Chemical Acta*. 2006;367:189–191.

Dos Santos JE, Zago MA. Familial hypercholesterolemia in Brazil. *Atherosclerosis Suppl*. 2003;4:1–2.

Martinez TL, et al. National alert campaign about increased cholesterol: determination of cholesterol levels in 81,262 Brazilians. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2003;80:635–638.

Doenças do depósito de glicogênio

David A. Weinstein

Definição

O glicogênio, um polímero de glicose altamente ramificado, é a forma de depósito de glicose em mamíferos. Os principais locais de deposição de glicogênio são o sistema musculoesquelético e o fígado. Vários outros tecidos e órgãos, incluindo o coração, músculo liso, rim e intestino, são locais de síntese de glicogênio, que podem estar afetados nas doenças de depósito de glicogênio (DDGs).

Epidemiologia

A frequência total das DDGs é de aproximadamente 1 a cada 20.000 a 25.000 nascimentos. Dezesseis tipos distintos foram identificados e são referidos pela enzima deficiente ou um sistema de numeração que reflete a sequência histórica dos diferentes tipos. Todos são incomuns, e alguns, extremamente raros. Seis tipos representam aproximadamente 97% dos casos de DDGs: DDG I (25%), DDG II (15%), DDG III (24%), DDG IV (3%) e DDGs VI e IX (30%). É provável, no entanto, que as formas brandas de DDG sejam pouco reconhecidas.

Fisiopatologia

O transportador de glicose do tipo 2 (GLUT2) predomina no fígado (e nas células β-pancreáticas) e tem K_m elevado (≈15 a 20 mmol/L); consequentemente, a concentração de glicose livre nos hepatócitos aumenta de forma diretamente proporcional ao aumento da concentração plasmática de glicose. Ela é rapidamente fosforilada pela glicocinase, formando glicose 6-fosfato, que é convertida em glicose-1-fosfato, sendo o ponto de partida para a síntese do glicogênio (Fig. 207-1). O glicogênio sintase hepático catalisa a formação de ligações α-1,4, que alongam as cadeias das moléculas de glicose. Uma enzima ramificadora leva à formação de ligações α-1,6 nos pontos de ramificação ao longo da cadeia. A concentração de GLUT4 na membrana plasmática do sistema musculoesquelético aumenta acentuadamente após a exposição à insulina e em resposta ao exercício, resultando no aumento de transporte da glicose no sistema musculoesquelético, onde é oxidado para fornecer energia na contração muscular ou para converter em glicogênio.

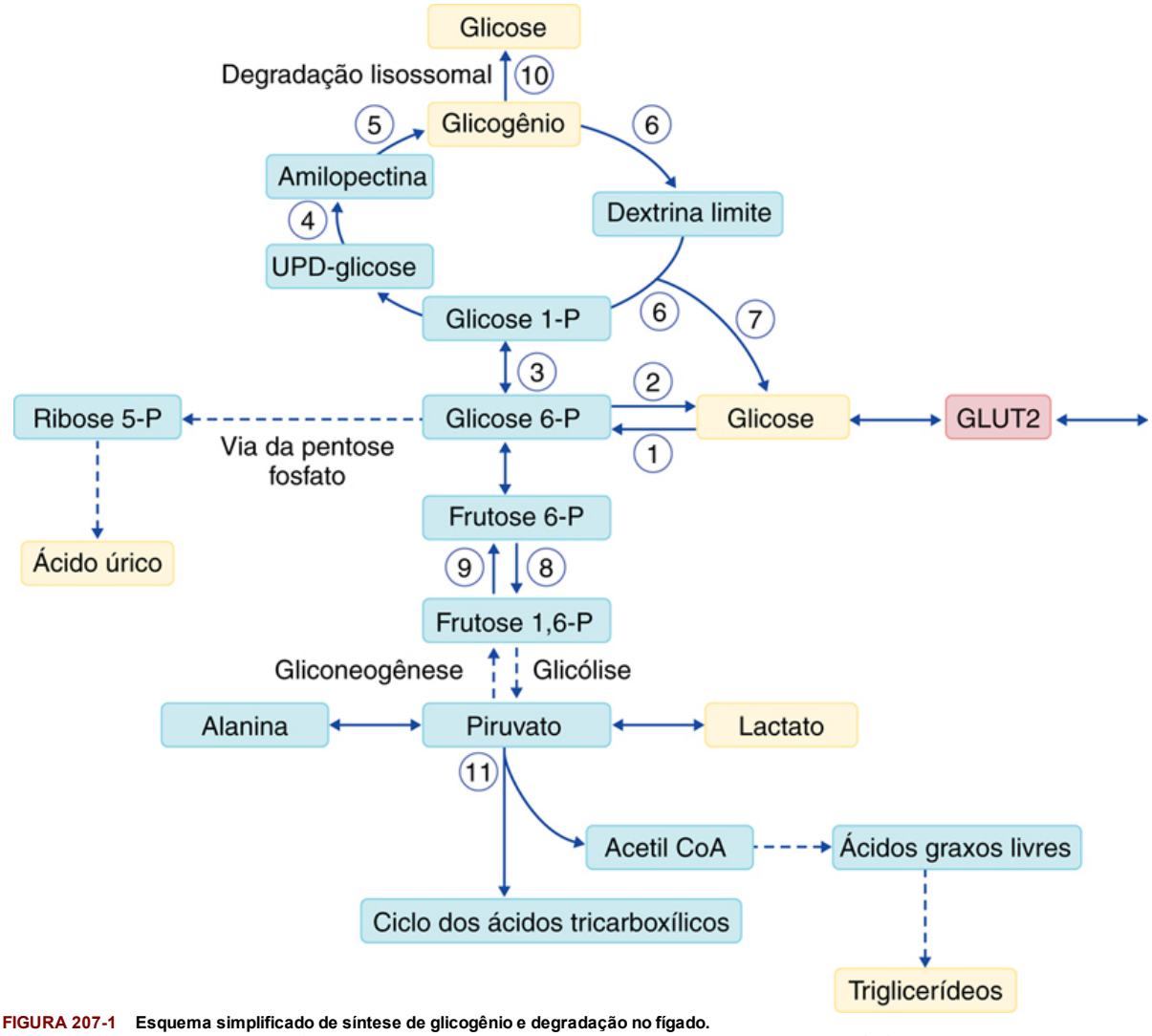

FIGURA 207-1 Esquema simplificado de síntese de glicogênio e degradação no fígado.
Observe que, no musculoesquelético, GLUT4 transporta a glicose por meio da membrana celular, e a glicose-6-fosfatase está ausente. UDP-glicose = uridina difosfoglicose. 1: hexocinase/glicocinase; 2: glicose-6-fosfatase; 3: fosfoglicomutase; 4: glicogênio sintase; 5: enzima ramificadora; 6: glicogênio fosforilase; 7: enzima derramificadora; 8: fosfofrutocinase; 9: frutose 1,6-bisfosfatase; 10: ácido maltase; 11: piruvato desidrogenase.

Nos intervalos entre as refeições e durante o jejum noturno, uma cascata de reações enzimáticas (incluindo adenilato ciclase, fosforilase cinase *b* e proteína cinase dependente de monofosfato de adenosina cíclico) ativa o glicogênio fosforilase hepática, que é a enzima taxa-limitante na glicogenólise, levando à formação de glicose-6-

fosfato. A glicose-6-fosfatase catalisa a reação terminal tanto da glicogenólise quanto da gliconeogênese, a hidrólise de glicose 6-fosfato, possibilitando, assim, que a glicose seja liberada pelo fígado para a circulação sistêmica. Esse processo é fundamental para a manutenção da homeostase da glicose. Pela falta de glicose-6-fosfatase nos músculos, não há liberação da glicose para utilização sistêmica. O glicogênio dos músculos é utilizado para satisfazer às necessidades calóricas dos músculos durante a contração muscular e é fonte de lactato, piruvato e alanina para a gliconeogênese precoce no jejum. A taxa de glicogenólise nos músculos é mais rápida durante os primeiros cinco a dez minutos de exercício. Quando o exercício continua e o fluxo sanguíneo para os músculos aumenta, substratos vindos do sangue (glicose e ácidos graxos livres) se tornam fontes importantes de energia.

As DDGs ou glicogenoses compreendem vários distúrbios hereditários da síntese de glicogênio ou degradação. Todas são autossômicas recessivas, com exceção do subtipo DDG tipo IX, que é ligado ao X. Eles são causados por mutações nos genes que codificam enzimas envolvidas na síntese ou na degradação de glicogênio e podem envolver o fígado, o sistema musculoesquelético e os rins. Todas elas se caracterizam por uma concentração tecidual anormal ou uma estrutura (ou ambas) da molécula de glicogênio.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Hepatomegalia e hipoglicemia[1] são as manifestações clínicas principais das glicogenoses hepáticas, enquanto cãibras musculares, intolerância ao exercício, fatigabilidade fácil e fraqueza progressiva são as principais manifestações das glicogenoses musculares. As características mais comuns das DDGs são mostradas na Tabela 207-1 . Os testes moleculares realizados no DNA extraído do sangue ou da saliva são usados para diagnosticar todas as formas comuns de DDG.

Tabela 207-1

Principais características das doenças comuns de depósito de glicogênio

TIPO E ENZIMA DEFEITUOSA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	POPULAÇÕES DE ALTO RISCO	TERAPIA
0 *Glicogênio sintase hepático*	Fígado de tamanho pequeno ou normal, hipoglicemia cetótica em jejum, hiperglicemia pós-prandial e hiperlactatemia	Franceses, canadenses, italianos	Amido cru, especialmente na hora de dormir, com dieta rica em proteínas
Ia *Glicose-6-fosfatase* *Doença de Von Gierke*	Hepatomegalia, falha de desenvolvimento, retardo de crescimento, hipoglicemia grave, acidose láctica, hiperuricemia, hiperlipidemia	Judeus *asquenaze*, mexicanos, chineses, japoneses	Amido cru durante o dia e à noite, alimentação contínua por via intragástrica
Ib *Transportador da glicose-6-fosfato*	Igual ao tipo Ia, mas com neutropenia, infecções bacterianas recorrentes, doença inflamatória intestinal	Americanos nativos, judeus iranianos	Amido cru como na DDG tipo Ia; fator estimulante de granulócitos
II *Maltase ácida lisossomal (α-glicosidase)* *Doença de Pompe*	A forma infantil é caracterizada por hipotonia generalizada grave, fraqueza muscular e miocardiopatia hipertrófica levando à insuficiência cardiorrespiratória geralmente com um ano de idade Miopatia esquelética com fraqueza muscular lentamente progressiva é a principal manifestação clínica das formas de início juvenil e do adulto Aumento muito significativo de creatina cinase sérica	Nenhuma	Reposição enzimática por via intravenosa com α-glicosidase recombinante humana
III *Enzima derramificadora* *Doença de Cori ou Forbes*	Hepatomegalia, hipoglicemia cetótica moderada a grave, fraqueza e perda muscular, miocardiopatia hipertrófica (IIIa); aumento das transaminases sem envolvimento muscular (IIIb)	Ilhas Faroé Canadá Subcontinente indiano	Dieta rica em proteínas com baixa dose de suplementação de amido cru
IV *Enzima ramificadora de glicogênio* *Doença de Andersen*	Distúrbio clinicamente heterogêneo Apresentação típica é doença hepática com início na infância e que progride para cirrose hepática, podendo ser fatal; apresentação neuromuscular é menos comum, e pode se classificar em quatro tipos de acordo com a idade de início da doença: congênita, perinatal, infância e adulta	Nenhuma	Não há tratamento específico O transplante hepático leva à diminuição de armazenamento de glicogênio no coração e no sistema musculoesquelético
V *Fosforilase glicogênio muscular* *Doença de McArdle*	Os sintomas geralmente começam na adolescência ou no início da idade adulta com intolerância ao exercício, fadiga, mialgia, cãibras musculares e edema muscular. Mioglobinúria transitória devido à rabdomiólise pode ocorrer após exercício físico. Mioglobinúria grave pode levar à insuficiência renal aguda. Na vida adulta, podem ocorrer fraqueza muscular persistente e progressiva e atrofia com substituição de ácidos graxos. Aumento da creatina cinase sérica	Nenhuma	Dieta rica em proteínas (50% de carboidratos, 25% a 30% de proteínas) Sacarose por via oral antes do exercício aeróbico pode ser benéfica
VI *Fosforilase glicogênio hepática* *Doença de Hers*	Hepatomegalia, retardo de crescimento; hipoglicemia cetótica moderada; aumento sérico das transaminases, colesterol e triglicerídeos	Menonistas	UCS para evitar hipoglicemia e cetose
VII *Fosfofrutocinase muscular* *Doença de Tarui*	Na infância: fadiga, cãibras musculares, intolerância ao exercício; rabdomiólise e mioglobinúria com o esforço extenuante; creatina cinase sérica aumentada; anemia hemolítica e hiperbilirrubinemia leve; hiperuricemia	Nenhuma	Não há tratamento específico; evitar exercícios extenuantes
IX *Fosforilase* b *cinase*	Hepatomegalia, hipoglicemia cetótica leve, retardo de crescimento, aumento das transaminases séricas, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia Pode ser ligada ao X ou autossômica recessiva	Nenhuma	Amido cru para evitar hipoglicemia e cetose; dieta rica em proteínas para normalizar a pré-albumina

UCS = amido cru.

O objetivo do tratamento das formas hepáticas das DDGs é evitar a hipoglicemia e a contrarregulação de glicose. Os detalhes específicos de terapia dependem principalmente da ocorrência ou não de gliconeogênese normal. Na DDG tipo I, a atividade anormal de glicose-6-fosfatase prejudica tanto a glicogenólise quanto a gliconeogênese. Por outro lado, a gliconeogênese está intacta nas outras formas hepáticas das DDGs, permitindo que a proteína seja usada como um substrato para a produção endógena de glicose. A oxidação de ácidos graxos está também intacta em todos os tipos de DDG, exceto na DDG I, resultando na formação de cetonas durante períodos de hipoglicemia.[2]

O tratamento de DDG I consiste em fornecer uma fonte contínua na dieta de glicose para manter os níveis de glicemia em 75 a 90 mg/dL antes das refeições e durante a noite. As concentrações de glicose devem ser mantidas acima de 70 mg/dL para prevenir contrarregulação, ou seja, impedir o desvio de glicose-6-fosfato para vias alternativas, resultando em hiperlactacidemia, hipertrigliceridemia e hiperuricemia. Na infância pode-se fornecer glicose de modo contínuo por meio de alimentações frequentes durante o dia, e, à noite, alimentação intragástrica contínua por sonda nasogástrica ou gastrostomia. A partir de 6 a 12 meses de idade deve-se iniciar o amido cru, que é lentamente digerido e absorvido na circulação como glicose, sendo um método alternativo de fornecimento contínuo de glicose. Inicialmente, o amido cru é administrado a cada três horas. À medida que as crianças crescem, e de acordo com os resultados dos níveis de glicemia e de lactato que devem ser monitorados, o intervalo entre as alimentações é eventualmente aumentado para a cada quatro a seis horas. Liberação prolongada de uma preparação com amido de milho permite que muitos pacientes idosos durmam durante a noite sem acordar.[3] É necessário restringir a ingestão de galactose e frutose porque elas não podem ser convertidas em glicose, e o consumo de quantidades grandes pode exacerbar os distúrbios bioquímicos. Pacientes que são bem cuidados geralmente melhoram das anormalidades bioquímicas; no entanto pode não ocorrer redução dos níveis de ácido úrico e triglicerídeos séricos em valores aceitáveis, sendo indicado o tratamento com alopurinol e genfibrozil, respectivamente. A neutropenia (Cap. 167) na DDG tipo Ib responde bem à terapia com baixas doses de fator estimulante de granulócitos (G-CSF); no entanto os efeitos indesejáveis dessa terapia podem ser esplenomegalia e casos muito raros de leucemia.[4] Recomenda-se a dose inicial (2,5 μg/kg/dia) menor do que em outras condições, e deve ser usada a menor dose possível para prevenir infecção. Enterocolite que se assemelha à doença de Crohn (Cap. 141) ocorre quase universalmente no DDG tipo Ib, e indica-se mesalazina (Pentasa) como terapia de primeira linha, pois a doença do intestino delgado predomina.

Os pacientes com outras formas de DDG usam uma dieta rica em proteína (2 a 3 g/kg) suplementada com carboidratos complexos e amido cru, que é normalmente administrada a cada seis a oito horas para manter as concentrações de glicose acima de 75 mg/dL. Já que a β-oxidação de ácidos graxos pode ocorrer nessas formas de DDG, a cetose pode desenvolver-se rapidamente, e as doses de amido cru são ajustadas para manter as concentrações sanguíneas de cetona normais (<0,3 mmol/L). A dosagem de proteínas tem como objetivo a normalização das concentrações de proteínas totais e pré-albumina. A restrição rigorosa de frutose e sacarose não é necessária; no entanto não se recomendam doces concentrados para evitar o armazenamento excessivo de glicogênio. Isso é particularmente importante no DDG tipo III, pois o depósito excessivo de glicogênio pode associar-se a um agravamento da miocardiopatia hipertrófica.[5]

O tratamento das glicogenoses musculares é mostrado na Tabela 207-1.

Prevenção das complicações

Apesar das melhorias nos cuidados na dieta, complicações de longo prazo são comuns nas DDGs tipos I e III. Existe evidência crescente, no entanto, de que as complicações podem ser proteladas ou mesmo prevenidas com um bom controle metabólico.[6] Os adenomas hepáticos desenvolvem-se na maioria dos pacientes com DDG I durante a adolescência ou no início da idade adulta; os tumores podem aumentar gradualmente, pode ocorrer transformação maligna ou hemorragia na cavidade peritoneal. Nefrocalcinose e nefrolitíase, causadas por hipocitratúria, também são comuns e podem ser evitadas pelo uso de suplementação oral de citrato. A manutenção do controle metabólico ideal pode prevenir a disfunção tubular renal, glomeruloesclerose segmentar focal, anemia, gota e osteoporose.[7,8]

Na DDG tipo III, pode-se desenvolver miocardiopatia hipertrófica. A doença cardíaca parece ser causada pelo excessivo armazenamento de glicogênio, com a restrição de açúcares e carboidratos simples, resultando na normalização da função cardíaca. Os adenomas hepáticos desenvolvem-se em 10% dos pacientes, e o câncer hepatocelular é raro. A maior parte dos pacientes com o tipo III não tem sintomas miopáticos durante a infância e a idade adulta. A miopatia progressiva pode se desenvolver no início da adolescência e se tornar debilitante. Uma dieta rica em proteínas (3 ou 4 g/kg) pode atrasar a progressão da doença muscular.[2]

A baixa estatura e a osteoporose são as únicas complicações nas DDGs tipos 0, VI e IX, porém estas podem ser prevenidas pela manutenção de um ótimo controle metabólico e evitando a cetose.[9] A cirrose foi descrita como complicação em pacientes com DDG IX não tratada, mas a cicatrização pode ser prevenida com tratamento.[10]

Prognóstico

O prognóstico atual para todas as DDGs hepáticas é excelente. Quase todas as complicações podem ser retardadas ou prevenidas com controle metabólico ótimo. Os pacientes suportam bem a transição para a idade adulta, e as gravidezes tornaram-se agora uma rotina.[11] O transplante hepático deve ser visto como tratamento de último recurso,[12] especialmente porque a terapia gênica pode estar disponível para tratamento dessas doenças no futuro.

O *website* da Association for Glycogen Storage Disease (http://www.agsdus.org) fornece informação básica sobre as DDGs para ser usada por pessoas afetadas por uma das DDGs, suas famílias e outros interessados. Há organizações semelhantes no Reino Unido, na França, na Espanha, na Holanda, na Alemanha, na Itália, na Suécia, nas Ilhas Faroé, na Polônia e na Rússia.

Referências Gerais

1. Brown LM, Corrado MM, van der Ende RM, et al. Evaluation of glycogen storage disease as a cause of ketotic hypoglycemia in children. *J Inherit Metab Dis*. 2014;:[Epub ahead of print].
2. Kishnani PS, Arn P, Austin S, et al. Glycogen storage disease type III: diagnosis and management guidelines. *Genet Med*. 2010;12:446–463.
3. Shah KK, O'Dell SD. Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet*. 2013;26:329–339.
4. Jun HS, Weinstein DA, Lee YM, et al. Molecular mechanisms of neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib. *Blood*. 2014;123:2843–2853.
5. Sentner CP, Caliskan K, Vletter WB, et al. Heart failure due to severe hypertrophic cardiomyopathy reversed by low calorie, high protein dietary adjustments in a glycogen storage disease type IIIa patient. *JIMD Rep*. 2012;5:13–16.
6. Wang DQ, Fiske LM, Carreras CT, et al. Natural history of hepatocellular adenoma formation in glycogen storage disease type I. *J Pediatr*. 2011;159:442–446.
7. Wang DQ, Carreras CT, Fiske LM, et al. Characterization and pathogenesis of anemia in glycogen storage disease type Ia and Ib. *Genet Med*. 2012;14:795–799.
8. Minarich LA, Kirpich A, Fiske LM, et al. Bone mineral density in glycogen storage disease type Ia and Ib. *Genet Metab*. 2012;14:737–741.
9. Bali DS, Goldstein JL, Fredrickson K, et al. Variability of disease spectrum in children with liver phosphorylase kinase deficiency caused by mutations in the PHKG2 gene. *Mol Genet Metab*. 2014;111:309–313.
10. Tsilianidis LA, Fiske LM, Siegel S, et al. Aggressive therapy improves cirrhosis in glycogen storage disease type IX. *Mol Genet Metab*. 2013;109:179–182.
11. Ferrecchia IA, Guenette G, Potocik EA, et al. Pregnancy in women with glycogen storage disease Ia and Ib. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2014;28:26–31.
12. Boers SJB, Visser G, Smit GPA, et al. Liver transplantation in glycogen storage disease type I. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:47.

Doenças de depósito lisossômico

Donna M. Krasnewich

Ellen Sidransky

As doenças de depósito lisossômico englobam um grupo de mais de 45 diferentes doenças hereditárias; todas compartilham um defeito na função lisossômica. Os lisossomos são ácidos, organelas ligadas à membrana, presentes no citoplasma, que contêm enzimas que degradam as macromoléculas. Esses distúrbios ocorrem quando uma ou mais das enzimas hidrolíticas são deficientes ou quando os transportadores lisossômicos essenciais, receptores, cofatores ou as proteínas de proteção são defeituosos ou estão ausentes. Geralmente, macromoléculas complexas, incluindo glicolipídeos, mucopolissacarídeos e glicoproteínas, são levadas aos lisossomos, onde são degradadas por intermédio de hidrolases. Uma deficiência enzimática torna-se clinicamente importante quando macromoléculas acumulam-se em consequência da degradação inadequada. Diferentes defeitos podem ser encontrados por disfunção lisossômica nos distúrbios de depósito lisossômico; os exemplos de cada tipo são listados na Tabela 208-1 .

Tabela 208-1

Classificação de distúrbios de depósito lisossômico com base no tipo de defeito*

ESFINGOLIPIDOSES

Doença de Fabry (α-galactosidase)
Doença de Farber (ceramidase)
Gangliosidose GM_1/Doença de Landing (β-galactosidase)
Gangliosidose GM_2/Doença de Tay-Sachs
Doença de Sandhoff (α-hexosaminidases A e B)
Doença de Gaucher (glicocerebrosidase)
Doença de Niemann-Pick, tipos A e B (esfingomielinase)
Leucodistrofia metacromática (arilsulfatase A)
Doença de Krabbe (β-galactocerebrosidase)

DISTÚRBIOS DE DEPÓSITOS LIPÍDICOS

Doença de Wolman (ácido lipase)
Lipofuscinose ceroide, tipo adulto, doença de Kufs/doença de Parry (CLN4, heterogêneo)

MUCOPOLISSACARIDOSES

Tipo I/Doença de Hurler (α-L-iduronidase)
Tipo II/Doença de Hunter (iduronate-2-sulfatase)
Tipo III/Doença de Sanfilippo (quatro enzimas diferentes na degradação de sulfato de heparan que define os tipos A-D)
Tipo VI/Doença de Maroteaux-Lamy (*N*-acetilgalactosamina-4-sulfatase)
Tipo VII/Doença de Sly (α-glucuronidase)

OLIGOSSACARIDOSES

Aspartilglicosaminúria (aspartilglicosaminidase)
Fucosidose (α-fucosidase)
α-Manosidose (α-manosidase)
Doença de Schindler (α-*N*-acetilgalactosaminidase)
Sialidose I (sialidase)
Sialidose II/Mucolipidose I (sialidase)

MUCOLIPIDOSES

Mucolipidose II/doença da célula I (*N*-acetilglicosamina fosfotransferase)
Mucolipidose III/pseudo-Hurler (*N*-acetilglicosamina fosfotransferase)
Mucolipidose IV (mutação *MCOLN1*)

DISTÚRBIOS DE DEPÓSITO LISOSSÔMICO DE GLICOGÊNIO

Glicogenose tipo II/Doença de Pompe (α-1,4-glicosidase)

DISTÚRBIOS DE TRANSPORTE LISOSSÔMICO

Doença do armazenamento de ácido siálico/Doença de Salla (sialina/SLC17A5)
Cistinose (transportador de cistina)
Doença de Niemann-Pick, tipo C (transporte intracelular de colesterol)

MÚLTIPLAS DEFICIÊNCIAS ENZIMÁTICAS

Galactosialidose (β-galactosidase e sialidase)
Múltipla deficiência de sulfatase/Doença de Austin (sulfatases)

* Capítulos completos que descrevem cada um destes distúrbios estão disponíveis em Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, et al, eds. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. http://www.ommbid.com/OMMBID.

Apesar de a maioria dos distúrbios de depósito lisossomal ser rara, estima-se 1 para 7.000 a 8.000 nascidos vivos. Essa prevalência é subestimada, pois formas mais leves ou atenuadas desses distúrbios, muitas vezes, não são identificadas. Todas as doenças têm um padrão de hereditariedade autossômico recessivo, com exceção da

doença de Fabry e da síndrome de Hunter (mucopolissacaridose II), que são ligadas ao X recessivas, e da doença de Danon, causada por mutações na proteína 2 de membrana associada aos lisossomos (LAMP-2), que é herdada de uma forma ligada ao X dominante. Geralmente, esses distúrbios são caracterizados por um amplo espectro de manifestações, que, muitas vezes, os leva a escapar do diagnóstico. Muitos foram tradicionalmente classificados em tipos infantil, juvenil e adulto, com base na idade no início das manifestações, porém apresentações atípicas complicam essas distinções. Entre os fatores que contribuem para essa diversidade fenotípica incluem-se a quantidade de atividade enzimática residual, localização celular da enzima, genótipo e base genética do indivíduo afetado, assim como outras influências genéticas, ambientais ou epigenéticas.[1]

Com o surgimento de novas terapias para alguns distúrbios de depósito lisossômico, o diagnóstico precoce é fundamental. Os achados clínicos sugestivos incluem características faciais grosseiras; organomegalia; achados oculares específicos, incluindo opacificação da córnea ou mancha vermelho-cereja (na mácula); citopenia e anormalidades esqueléticas, como disostose múltipla. Os distúrbios associados a cada um desses achados são listados na Tabela 208-2 . Deve haver um maior índice de suspeita quando algumas características fenotípicas ocorrem em conjunto, os achados são progressivos, existe regressão do desenvolvimento ou o paciente parece muito diferente de outros membros da família.

Tabela 208-2

Manifestações encontradas em diferentes distúrbios de depósito lisossômico

ACHADO	DISTÚRBIOS
Hepatoesplenomegalia	Gangliosidose GM_1, doença de Niemann-Pick, doença de Gaucher, doença de Wolman, fucosidose, doença de Pompe, manosidose, múltipla deficiência de sulfatase, sialidose, galactosialidose, várias mucopolissacaridoses, cistinose
Fácies grosseiras	Gangliosidose GM_1, fucosidose, doença de Pompe, manosidose, múltipla deficiência de sulfatase, doença da célula I, várias mucopolissacaridoses, mucolipidose II, doença de armazenamento de ácido siálico, aspartilglicosaminúria
Achados esqueléticos	Gangliosidose GM_1, doença de Gaucher, fucosidose, manosidose, sialidose, galactosialidose, várias mucopolissacaridoses, doença da célula I, mucolipidose III
Mancha vermelho-cereja	Formas infantis de gangliosidose GM_1, doença de Sandoff, doença de Tay-Sachs, doença de Niemann-Pick, sialidose, galactosialidose, doença da célula I
Opacificação da córnea	Gangliosidose GM_1, várias mucopolissacaridoses, manosidose, doença da célula I, mucolipidose III e IV, múltipla deficiência de sulfatase, galactosialidose
Comprometimento cognitivo	Gangliosidose GM_1, doença de Sandoff, doença de Tay-Sachs, doença de Niemann-Pick, doença de Gaucher tipo 2, doença de Wolman, fucosidose, manosidose, múltipla deficiência de sulfatase, sialidose, galactosialidose, várias mucopolissacaridoses, doença de armazenamento de ácido siálico, aspartilglicosaminúria, doença da célula I, mucolipidose III e IV, doença de Krabbe, leucodistrofia metacromática, lipofuscinose ceroide neuronal
Hematológica:	
Células espumosas	Gangliosidose GM_1, doença de Niemann-Pick, doença de Gaucher, deficiência de ácido lipase, fucosidose
Leucócitos granulados/vacuolizados	Várias mucopolissacaridoses, sialidose, galactosialidose e lipofuscinose ceroide neuronal, doença de Niemann-Pick, doença de Wolman, fucosidose, manosidose, aspartilglicosaminúria, doença da célula I, mucolipidose III, múltipla deficiência de sulfatase
Manifestações psiquiátricas ou comportamentais	Várias mucopolissacaridoses (especialmente Sanfilippo), sialidose, galactosialidose, doença de Fabry, manosidose, lipofuscinose ceroide neuronal, leucodistrofia metacromática, doença de Tay-Sachs, doença de Niemann-Pick tipo C
Apresentações em recém-nascidos	Doença de Gaucher tipo 2; gangliosidose GM_1; doença de Krabbe; doença de Niemann-Pick tipos A e C; mucopolissacaridose I, IVA e VII; doença de Pompe; sialidose tipos I e II; mucolipidose tipos I e II; doença de Schindler; doença de Wolman; doença infantil de armazenamento de ácido siálico; sialúria; doença de Salla; galactosialidose; múltipla deficiência de sulfatase; deficiência de prosaposina

Para o diagnóstico devem-se incluir dados históricos cuidadosos, com análise da ascendência familiar e avaliação do desenvolvimento na infância e na adolescência. Um histórico familiar de consanguinidade, outros irmãos afetados, abortos múltiplos ou mortes precoces podem ajudar no diagnóstico. A etnia pode ser útil, pois alguns distúrbios lisossomais ocorrem com maior incidência em populações específicas, como em judeus asquenaze (doença de Gaucher tipo 1, doença de Tay-Sachs, mucolipidose tipo IV) e escandinavos (manosidose, aspartilglicosaminúria, doença de Salla, doença de Gaucher tipo 3). No exame físico, atenção especial deve ser dada à circunferência da cabeça, à aparência facial, ao alargamento da língua, à hepatoesplenomegalia, às manifestações esqueléticas (incluindo cifose), à ampliação dos ossos longos e à rigidez das articulações. A avaliação da pele pode revelar angioceratoma, especialmente ao redor do umbigo e em dobras da pele. A avaliação do olho deve incluir um exame detalhado com fundo de olho e exame de lâmpada de fenda, bem como a verificação de movimentos oculares atípicos, que podem ser patognomônicos para determinados distúrbios, como na doença de Gaucher forma neuronopática e na doença de Niemann-Pick tipo C. Miocardiopatia inexplicada e acidente vascular cerebral podem ser a apresentação inicial da doença de Fabry. Uma avaliação neurológica e cognitiva cuidadosa pode ser bastante útil, pois algumas doenças podem apresentar-se com manifestações de demência ou psiquiátricas.[2] Além disso, a regressão de desenvolvimento pode fornecer uma pista precoce para o diagnóstico da doença. As avaliações preliminares para o diagnóstico incluem cromatografia em camada fina na urina, pesquisa para leucócitos vacuolados por esfregaço de sangue, raios X de ossos e um exame oftalmológico.

Na maioria dos casos, o diagnóstico de um distúrbio específico de depósito lisossômico é feito pela análise de atividade enzimática sérica ou por meio de fibroblastos. Um painel lisossômico, avaliando a atividade de várias enzimas lisossomais na mesma amostra, deve ser o teste inicial. Se um distúrbio de depósito lisossômico ainda é suspeito, indica-se uma biópsia de tecido, na maioria das vezes medula óssea ou fígado, embora isso raramente seja indicado. A maioria dos genes que codificam as enzimas lisossomais foi identificada, e a análise de mutações está disponível. No entanto, na maioria dos casos, há ampla heterogeneidade genotípica, e o rastreamento de mutações apenas é útil quando uma mutação já foi identificada em uma família específica ou quando mutações específicas são reconhecidamente comuns em um determinado grupo étnico.

A melhora dos cuidados e as novas modalidades terapêuticas alteraram a história natural de algumas dessas doenças. Com o aumento da longevidade dos pacientes, doenças que uma vez foram diagnosticadas por pediatras agora fizeram o seu caminho para consultórios de internistas. Além disso, muitas das complicações clássicas agora são evitadas pelas intervenções terapêuticas precoces, tais como a terapia de reposição enzimática.[3] No entanto, em alguns casos, a longevidade prolongada tem manifestações clínicas desmascaradas inesperadas. A maior conscientização dos médicos sobre as amplas manifestações e as apresentações dos distúrbios lisossomais pode diminuir o diagnóstico tardio. Os distúrbios lisossômicos encontrados em pacientes adultos são discutidos aqui, com foco na doença de Gaucher e na doença de Fabry.[4]Inclui-se uma breve discussão sobre distúrbios específicos frequentemente diagnosticados na idade adulta, bem como os de início da infância que persistem até a idade adulta.

Doença de gaucher

Fisiopatologia

A doença de Gaucher é um distúrbio principalmente do sistema reticuloendotelial com herança autossômica recessiva decorrente da deficiência da enzima lisossômica glicocerebrosidase.[5] Os lisossomos no interior dos macrófagos se tornam ingurgitados com o substrato glicocerebrosídeo, dando origem às células características de Gaucher, com uma aparência enrugada de papel, resultante do depósito de substrato intracitoplasmático. O glicolipídeo acumulado, a glicosilceramida, deriva da degradação de leucócitos senescentes ou de membranas eritrocitárias.

Manifestações clínicas

Clinicamente, a doença de Gaucher foi dividida em três tipos, com base na ausência ou presença e na taxa de progressão de envolvimento neurológico. O tipo 1, a forma não neuronopática, é o tipo mais comum e pode manifestar-se em qualquer idade. O tipo 2, a forma aguda neuronopática, apresenta-se antes ou logo após o nascimento e tem uma evolução rápida e progressiva. O tipo 3 é a forma neuronopática subaguda. O espectro de manifestações encontradas nesse distúrbio varia de octogenários assintomáticos até lactentes que morrem no útero, e alguns pacientes desafiam a classificação em um dos três tipos. É um distúrbio pan-étnico, embora a doença de Gaucher tipo 1 seja a mais frequente entre os judeus asquenazes, grupo em que a frequência de portadores é de cerca de 1 em 16; por outro lado, a frequência aproximada de portadores na população em geral é de 1 em 100.

O gene que codifica a glicocerebrosidase (*GBA1*) está localizado no cromossomo 1q21, e foram encontradas mais de trezentas mutações diferentes. Algumas mutações são encontradas com mais frequência na doença de Gaucher tipo 1; por exemplo, entre judeus asquenazes, a mutação N370S é o alelo mais comum. No entanto as mutações identificadas não são adequadamente responsáveis pela variedade de manifestações encontradas.

Nos últimos anos, foi relatada uma associação entre a doença de Gaucher e o parkinsonismo (Cap. 409).[6,7] Tanto os pacientes com a doença de Gaucher quanto os portadores de mutações na *GBA1* apresentam maior incidência da doença de Parkinson e distúrbios dos corpúsculos de Lewy.[8] Estudos em coortes de pacientes com doença de Parkinson em todo o mundo demonstram que eles têm cinco vezes mais uma frequência maior de mutações de *GBA1*, o que torna este o fator de risco genético mais comum de parkinsonismo identificado até o momento.

Os sintomas mais comuns encontrados em todos os tipos de doença de Gaucher incluem suscetibilidade a hematomas, hepatomegalia, esplenomegalia, fadiga crônica e dores ósseas ou fraturas patológicas. Os achados laboratoriais incluem anemia, trombocitopenia e elevações da ferritina, fosfatase ácida, enzima conversora de angiotensina e, às vezes, enzimas hepáticas. A esplenomegalia indolor é a apresentação mais comum em pacientes com doença de Gaucher tipo 1, e o baço pode estar muito aumentado. Alguns pacientes têm envolvimento pulmonar ou hipertensão pulmonar. O envolvimento ósseo é uma causa significativa de morbidade e pode manifestar-se com intensa dor óssea ou fraturas patológicas. A maioria dos pacientes tem evidência radiológica de envolvimento esquelético, incluindo a deformidade clássica em frasco de Erlenmeyer da extremidade distal do fêmur e a osteopenia (Fig. 208-1A). Podem ocorrer fraturas patológicas, especialmente no quadril, nas costelas ou na coluna; lesões ósseas líticas e osteoporose. As crises ósseas dolorosas, episódios de infartos ósseos, podem durar semanas e podem requerer tratamento agressivo para a dor.

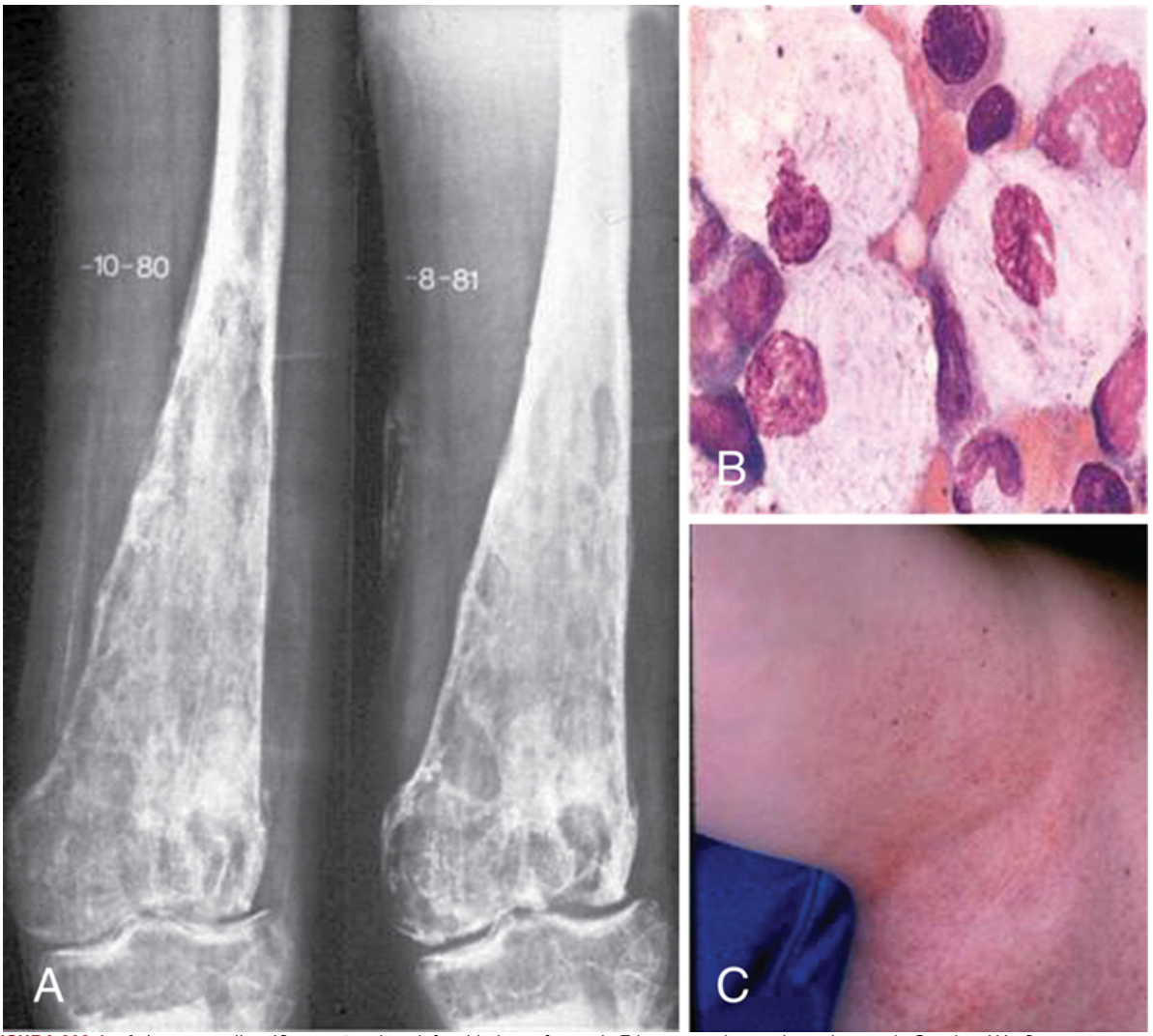

FIGURA 208-1 **A,** Imagem radiográfica mostrando a deformidade em frasco de Erlenmeyer observada na doença de Gaucher. Há afinamento cortical e ampliação da cavidade medular da metáfise e diáfise adjacente. **B,** Células de Gaucher reticuloendoteliais que armazenam quantidades anormais de lipídios. **C,** Angioceratomas, a lesão cutânea pontilhada sem branqueamento observada na doença de Fabry.

A doença do tipo 2 é rara, caracteriza-se por um curso rápido neurodegenerativo com envolvimento visceral extenso; a morte geralmente ocorre nos primeiros dois anos de vida. A doença é diagnosticada no pré-natal ou na infância e está associada a aumento do tônus, estrabismo e organomegalia. O comprometimento do crescimento e das vias aéreas por laringoespasmo é típico. A degeneração psicomotora progressiva leva à morte, geralmente secundária à infecção respiratória intercorrente e ao comprometimento respiratório.

A doença do tipo 3 é clinicamente variável, sendo frequentemente observada na infância ou na adolescência. Além da organomegalia e do envolvimento ósseo, os pacientes têm movimentos oculares horizontais anormais, e alguns desenvolvem epilepsia mioclônica ou manifestações neurodegenerativas. Um subgrupo de pacientes tem calcificações cardíacas, hidrocefalia e outras manifestações atípicas, e todos são portadores da mutação D409H no gene *GBA1*.

Diagnóstico

A doença de Gaucher deve ser considerada no diagnóstico diferencial de pacientes de todas as idades com organomegalia inexplicável, aparecimentos frequentes de hematomas ou dores ósseas (Tabela 208-3). O diagnóstico pode ser feito pela demonstração da atividade diminuída de glicocerebrosidase em leucócitos ou células cultivadas. Em algumas populações, particularmente nos judeus asquenazes, a análise de mutação pode ser diagnóstica, e a mutação N370S é responsável por cerca de 70% dos alelos mutantes. No entanto a presença de uma sequência de pseudogene altamente homólogo próxima pode complicar as análises moleculares. As biópsias de medula óssea e de fígado mostram alterações patológicas (Fig. 208-1B), porém não são indicadas para o diagnóstico. A identificação de portadores é realizada por análise

molecular de DNA quando o alelo mutante é conhecido. O diagnóstico pré-natal é possível pela determinação da atividade enzimática ou de mutações específicas no vilo coriônico ou em células amnióticas cultivadas.

Tabela 208-3

Características diagnósticas sugestivas na idade adulta para as doenças de Gaucher e de Fabry

DOENÇA DE GAUCHER	DOENÇA DE FABRY
Membro da família com doença de Gaucher Hepatomegalia, esplenomegalia (por vezes massiva) Epistaxe frequente Equimoses fáceis Movimentos oculares sacádicos anormais Trombocitopenia ou anemia Crise óssea dolorosa Deformidade em balão de Erlenmeyer do fêmur distal, necrose asséptica da cabeça do fêmur Características patológicas, fratura de arco costal inexplicada Mieloma múltiplo Parkinsonismo Elevação da ferritina sérica, enzima conversora da angiotensina, ou fosfatase ácida resistente ao tartarato	História familiar de doença de Fabry Lesões cutâneas dos capilares (angioceratoma) Hipo-hidrose ou intolerância ao calor Episódios intermitentes de dor grave nas extremidades (acroparestesias) Hipertrofia ventricular esquerda de etiologia não esclarecida na idade adulta jovem Acidente vascular cerebral de etiologia desconhecida na idade adulta jovem Doença renal crônica de etiologia desconhecida na idade adulta jovem Cistos renais múltiplos incidentais Portadores femininos têm sintomas mais variáveis e menos graves com início mais tardio

Tratamento

A reposição enzimática com glicocerebrosidase recombinante está disponível para o tratamento de pacientes com doença do tipo 1 (Tabela 208-4). Os estudos mostram que anemia, trombocitopenia e organomegalia são revertidas em 12 a 36 meses nas doses entre 30 e 120 UI/kg/mês. O tratamento é contínuo, administrado por via intravenosa e é extremamente caro. Adultos assintomáticos e levemente sintomáticos nem sempre necessitam de tratamento. Atualmente, várias empresas estão produzindo enzima recombinante de diferentes formas. A enzima não atravessa a barreira hematoencefálica e não altera a progressão neurológica de pacientes com formas neuronopáticas, porém ainda pode ser útil no alívio das manifestações viscerais, apesar de não prevenir o desenvolvimento de parkinsonismo. Todos os esforços também estão em andamento para desenvolver terapias alternativas, incluindo a terapia de redução do substrato, chaperones químicos e terapia gênica. Uma forma oral da terapia de redução de substrato, um derivado iminoaçúcar, foi aprovada e é eficaz para algumas das manifestações sistêmicas da doença de Gaucher tipo 1. As terapias úteis de suporte incluem bifosfonatos para osteoporose, cirurgia ortopédica para fraturas ósseas e terapia paliativa e hidratação para as crises ósseas. A esplenectomia total ou parcial agora é raramente indicada. O transplante de medula óssea (Cap. 178) tem melhorado as manifestações sistêmicas, porém não neurológicas.

Tabela 208-4

Terapia de reposição enzimática (TRE) para doenças de Gaucher e Fabry

DOENÇA DE GAUCHER	DOENÇA DE FABRY
A TRE é uma terapia intravenosa cara mas efetiva e geralmente administrada a cada duas semanas, por toda a vida. Diminuição dos volumes esplênico e hepático e aumento nos níveis de hemoglobina e contagem de plaquetas devem ser esperados durante o primeiro ano de tratamento. Adultos assintomáticos e levemente sintomáticos nem sempre necessitam de tratamento. A TRE não atravessa a barreira hematoencefálica e não corrige as características neurológicas das formas neuropáticas da doença de Gaucher. A TRE não previne o desenvolvimento de parkinsonismo.	A TRE é cara e não existem recomendações uniformes para a sua utilização. Com base em alguns ensaios atuais, os homens homozigotos com um nível baixo ou indetectável de α-galactosidase A devem ser tratados com TRE, quer as características clínicas estejam ou não presentes. Com base nos ensaios atuais, os portadores femininos e os pacientes masculinos atipicamente afetados com características clínicas de doença de Fabry devem ser tratados com TRE. Outros ensaios sugerem que a TRE não deve ser iniciada em pacientes com proteinúria ou uma taxa de filtração glomerular reduzida, a menos que existam outros achados de doença de Fabry.

Doença de fabry

Fisiopatologia

A doença de Fabry é uma doença genética hereditária ligada ao X decorrente da deficiência da enzima lisossômica α-galactosidase A, tem penetrância intermediária no sexo feminino e é considerada um distúrbio vascular sistêmico. A incidência da doença é de cerca de 1 em 117.000 nascidos vivos do sexo masculino. A evidência sugere que 50% das mulheres com doença de Fabry são assintomáticas ou não são identificadas. Esse defeito na clivagem hidrolítica da molécula terminal da galactose dos glicolipídeos causa o acúmulo lisossômico de globotriaosilceramida e galabiosilceramida em muitos tipos celulares. As inclusões lisossômicas ou os depósitos lipídicos podem ser observados nas células vasculares, incluindo células endoteliais, e no músculo liso; células cardíacas, incluindo células endocárdicas, cardiomiócitos e valvas cardíacas; células epiteliais renais, incluindo células tubulares e glomerulares e podócitos; e células nervosas, incluindo gânglios da raiz dorsal e alguns neurônios do sistema nervoso central.

O gene que codifica a α-galactosidase, *GLA*, está localizado no cromossomo Xq22.1. Mais de 431 mutações foram descritas, incluindo mutações *missense/nonsense*, deleções pequenas, deleções grandes, defeitos de *splice* e rearranjos complexos. A maioria dos indivíduos afetados pode ter de 2% a 25% de atividade residual, porém a forma mais grave da doença de Fabry tem sido correlacionada com a ausência completa de atividade de α-galactosidase A.

Manifestações clínicas

Clinicamente, angioceratomas — sem branqueamento, pontilhados, lesões cutâneas de azul-preto —, dor debilitante e opacidades corneanas podem ocorrer no início da infância e com esses dados relativos ao diagnóstico. Se o diagnóstico não for feito, a doença pode evoluir com deterioração renal e cardíaca progressiva. Os pacientes têm propensão para desenvolver acidente vascular encefálico isquêmico, às vezes, com 20 anos de idade, porém mais frequentemente nas quarta e quinta décadas de vida. Assim como ocorre em muitos distúrbios metabólicos, há um espectro de apresentações que podem simular doenças mais comuns, e muitos pacientes não são diagnosticados.

A doença de Fabry manifesta-se normalmente na infância em indivíduos do sexo masculino classicamente afetados com episódios de dor nas extremidades. Os angioceratomas desenvolvem-se na adolescência, seguidos por doença renal avançada durante a idade adulta. O envolvimento cardíaco e cerebrovascular progressivo constitui a maior parte das mortes na idade adulta associadas à doença de Fabry. A inativação ligada ao X e a penetrância desse distúrbio ligado ao X são refletidas no

fato de que aproximadamente 90% das mulheres portadoras desta mutação têm sintomas,[9] embora os homens afetados tenham manifestações clínicas mais significativas em uma idade mais jovem do que as mulheres heterozigotas.

A croparestesia, ou "crise de Fabry", ocorre na maioria dos pacientes e se caracteriza por uma dor excruciante, ardente, que pode ser contínua ou episódica. A dor em geral afeta inicialmente os pés, depois as mãos, e pode ser desencadeada por prática de exercício, estresse e extremos de temperaturas ambientais. Pode ocorrer dor abdominal ou no flanco, simulando cólica renal.

Angioceratomas (Fig. 208-1C) são geralmente o primeiro sinal da doença de Fabry e são acompanhadas de hipo-hidrose. Essas lesões cutâneas clássicas aumentam em número e tamanho ao longo do tempo e são normalmente mais densas entre o umbigo e os joelhos; no entanto, elas podem ocorrer em qualquer lugar, incluindo a mucosa bucal. Achados oftalmológicos incluem tortuosidade conjuntival e da retina e opacidades corneanas (córnea *verticillata*). Lesões lenticulares características são observadas durante o exame de lâmpada de fenda e estão presentes em homens afetados e em mulheres heterozigotas. A perda auditiva progressiva também é comum.

O envolvimento renal é comum e manifesta-se inicialmente como proteinúria, seguido por insuficiência renal progressiva, com "cruzes maltesas" birrefringentes por vezes observadas no sedimento urinário. A doença renal crônica é parte da história natural, e a doença renal terminal pode-se desenvolver entre a segunda e a quarta década de vida. A doença de Fabry deve ser considerada quando múltiplos cistos do seio renal são observados em um estudo imaginológico. À medida que homens e mulheres afetados envelhecem, os achados cardiovasculares podem incluir hipertrofia ventricular, defeitos de condução, doença arterial coronariana, insuficiência valvar aórtica e mitral e dilatação da raiz da aorta. Além disso, a doença de Fabry atípica pode se manifestar com hipertrofia ventricular esquerda concêntrica e nenhum outro achado patológico.[10] O envolvimento cerebrovascular, levando a ataques isquêmicos e acidente vascular cerebral transitórios, ocorre em aproximadamente 25% dos pacientes, com uma média de idade de início de sintomas de 40 anos.

Portadores do sexo feminino desta doença ligada ao X tendem a ter sintomas mais variáveis e sintomas menos graves, com um início mais tardio. Mulheres afetadas podem não ter proteinúria, mesmo com disfunção renal pronunciada, e em quase 40% o acidente vascular cerebral é a apresentação inicial. Enquanto os angioceratomas não são normalmente observados em mulheres afetadas, metade das mulheres têm hipo-hidrose e intolerância ao calor. Os estágios iniciais da miocardiopatia em mulheres afetadas surgem geralmente dez anos mais tarde do que a apresentação clássica em homens e podem ser a única manifestação da doença de Fabry.

Diagnóstico

A doença de Fabry deve ser considerada em indivíduos com angioceratoma, acroparestesia e lesões corneanas, bem como em pacientes com acidentes vasculares encefálicos criptogênicos, miocardiopatia idiopática ou doença renal (Tabela 208-3). Homens e mulheres com hipertrofia ventricular esquerda sem outra explicação ou com uma história familiar de distúrbios renais, cardiovasculares, cerebrovasculares ou cutâneos devem ser rastreados para doença de Fabry. Angioceratoma deve ser diferenciada da doença de Fordyce, que é angioceratoma benigno da bolsa escrotal e o angioceratoma circunscrito. Angioceratomas também são observados em outros distúrbios lisossômicos, incluindo manosidose, fucosidose, sialidose e deficiência de β-galactosidase e β-hexosaminidase. Anomalias da córnea são semelhantes às que são observadas em consequência do uso de cloroquina ou amiodarona; a exposição a pó de silicone pode resultar em achados renais semelhantes.

Um diagnóstico presumido pode ser confirmado pela baixa atividade de α-galactosidase em leucócitos periféricos ou em fibroblastos cultivados em amostras de pele. Níveis abaixo de 20% do normal devem ser considerados para o diagnóstico e abaixo de 35% do normal devem ser considerados suspeitos. A análise da mutação do *GLA* está disponível e é crítica para a confirmação em homens com apresentação atípica e mulheres heterozigotas, uma vez que a inativação aleatória do cromossomo X pode levar à atividade enzimática apenas levemente reduzida ou normal.

Tratamento

O tratamento sintomático das manifestações clínicas da doença de Fabry deve seguir tratamento médico padrão. Os agentes antiplaquetários, como clopidogrel e aspirina ou dipiridamol de ação prolongada, devem ser usados para a prevenção de acidentes vasculares encefálicos. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina e os bloqueadores dos receptores de angiotensina são adequados para o manejo da hipertensão e para preservar a função renal. O transplante renal é eficaz em indivíduos com doença renal terminal. A dor neuropática pode ser tratada com doses relativamente baixas de fármacos antiepilépticos, antidepressivos, anestésicos tópicos ou analgésicos. Agentes anti-inflamatórios não esteroides devem ser evitados em razão da potencial nefrotoxicidade.

A terapia de reposição enzimática está disponível desde 2001, e os ensaios clínicos sugerem um modesto benefício na modificação do curso natural da doença.[A1] Enquanto não há recomendações uniformes, aceita-se que esta terapia seja apropriada para homens classicamente afetados, mulheres sintomáticas e homens com doença atípica (Tabela 208-4).[11]

Outros distúrbios lisossômicos encontrados em adultos

A *leucodistrofia metacromática*, a deficiência de arilsulfatase A, resulta no acúmulo de sulfátides nos sistemas nervosos central e periférico, causando a desmielinização dos axônios e dos nervos periféricos. Há um espectro de manifestações, divididas em variantes na infância e no adulto. Em ambos, são observados distúrbio da marcha e regressão cognitiva. A forma adulta está associada a distúrbios comportamentais e demência, muitas vezes diagnosticados erroneamente, como psicose. A leucodistrofiametacromática é uma causa subjacente reconhecida de doença psiquiátrica em adultos, e as características proeminentes incluem alucinações auditivas, delírios bizarros, alterações comportamentais, alterações de personalidade, desinibição e desorganização na vida diária e postura catatônica. O diagnóstico pode ser especialmente difícil nesses indivíduos. Outros sinais neurológicos, como disartria, espasticidade, apresentam-se posteriormente à medida que a doença progride. O diagnóstico é feito inicialmente pela baixa atividade de arilsulfatase A. No entanto, por não haver uma pseudodeficiência, deve ser confirmado por meio de estudo molecular ou demonstração de excreção de sulfatides na urina.

A *doença de Tay-Sachs*, causada pela deficiência de β-hexosaminidase A, caracteriza-se por acúmulo excessivo nos neurônios de gangliosídeo GM_2 derivado de ácido graxo. Há três variantes clínicas, com base no início da idade de aparecimento dos sintomas: tipo 1 — infantil, aguda —, tipo 2 — subaguda (2 a 18 anos) — e tipo 3 — início tardio. As principais características da doença são a deterioração neurológica e cognitiva, bem como cegueira, "mancha vermelho-cereja" na mácula e surdez. Em pacientes com gangliosidose GM_2 de início tardio, os sinais psiquiátricos podem manifestar-se anos antes do aparecimento de achados motores. Os sinais psiquiátricos mais comuns incluem psicose aguda, mania e depressão sem psicose. Pode ocorrer psicose progressiva recorrente, consistente com esquizofrenia hebefrênica, ou depressão maior, seguida por características psicóticas. Disartria e perda progressiva da fala também são comuns. O diagnóstico é realizado por meio de medição da atividade de β-hexosaminidase no soro ou nos leucócitos na presença da atividade normal ou elevada da isoenzima β-hexosaminidase B. Em mulheres grávidas ou nas que tomam contraceptivos orais, o teste deve ser feito apenas em leucócitos.

A *doença de Niemann-Pick* tipo C tem um espectro de características que variam desde um curso rapidamente progressivo com fenótipo neonatal fatal a uma evolução neurodegenerativa crônica com início na idade adulta. Ataxia progressiva, oftalmoplegia supranuclear vertical, distonia e demência são achados variáveis. A hepatoesplenomegalia é frequentemente encontrada. O distúrbio resulta de um erro no tráfico celular de colesterol exógeno, causando o acúmulo lisossômico de colesterol não esterificado, e foi ligado a mutações nos genes *NPC1* (95% dos casos) e *NPC2* (5% dos casos). O diagnóstico é feito por meio da demonstração do comprometimento da esterificação de colesterol prejudicada em cultura de fibroblastos, e é chamado de teste Filipino, ou por meio de testes moleculares que analisam as mutações. Glicoesfingolipídeos e colesterol acumulam-se em diferentes tecidos, tais como fígado, baço, medula óssea e cérebro. Em adultos, são observadas manifestações psiquiátricas consistentes com psicose aguda, delírios paranoicos ou esquizofrenia com delírios, alucinações, comportamentos desorganizados e agressividade. O miglustate (*N*-butildesoxinojirimicina) demonstrou, em ensaios clínicos, ser estabilizador, mas não capaz de prevenir ou reverter os achados neurológicos principais.[12] As decisões relativas ao início desta terapia normalmente envolvem a equipe médica, pais e cuidadores do indivíduo afetado.

A *aspartilglicosaminúria*, um distúrbio mais comum na Finlândia do que em outras partes do mundo, é um defeito autossômico recessivo na degradação de glicoproteína caracterizada por um retardo lento ou progressivo no desenvolvimento psicomotor. Defeitos de retardo motor e de fala são frequentemente acompanhados por repetidas infecções das vias respiratórias superiores. Os pacientes atingem o desenvolvimento intelectual de uma criança de 5 a 6 anos de idade em torno da puberdade; posteriormente, podem sofrer deterioração progressiva, que pode resultar em comprometimento cognitivo grave observado na idade adulta. As características faciais são grosseiras, com calvária espessa e osteoporose, resultantes da transformação do tecido conjuntivo leve. Cerca de 20% dos pacientes apresentam convulsões durante estágios tardios da doença, resultante primariamente de anormalidades na diferenciação entre as substâncias branca e cinzenta e mielinização retardada. O diagnóstico é feito por meio da detecção de oligossacarídeos elevados na urina e da atividade deficiente de aspartilglicosaminidase em leucócitos.

As *lipofuscinoses ceroides neuronais* são divididas em quatro grupos — infantil; infantil tardio clássico; juvenil e adulto — que refletem a idade de início dos sintomas e o aparecimento de material de depósito na microscopia eletrônica. Embora sejam geralmente herdadas de forma autossômica recessiva, o tipo adulto pode ser herdado de um alelo dominante. Essas doenças se caracterizam clinicamente por deficiência visual que pode levar à cegueira, anormalidades da marcha, convulsões, demência e morte precoce. Elas formam um grupo geneticamente heterogêneo de doenças neurodegenerativas progressivas e hereditárias com um início variável de manifestações clínicas. Até o momento, foram encontradas aproximadamente 160 mutações que causam as lipofuscinoses ceroides neuronais em oito genes humanos, o que complica a análise genética. Os sintomas resultam das deficiências da proteína palmitoil tioesterase 1 e tripeptidil-peptidase 1. O diagnóstico baseia-se na atividade diminuída das enzimas e no teste genético molecular e, em alguns casos, em achados clínicos e na microscopia eletrônica de tecidos biopsiados. O acúmulo de lipopigmentos ceroides autofluorescentes é observado no cérebro e em outros tecidos. Pacientes adultos podem apresentar distúrbios de comportamentos e declínio cognitivo, e os sinais parkinsonianos podem ser proeminentes.

A *doença de Pompe* é discutida nos Capítulos 207 e 421.

As *mucopolissacaridoses* (MPS) formam um grupo de distúrbios resultantes de degradação lisossômica defeituosa dos glicosaminoglicanos. Esses distúrbios crônicos e progressivos de armazenamento apresentam manifestações clínicas que variam quanto ao tipo. Achados incluem características faciais grosseiras, disostose múltipla, organomegalia e manifestações neurológicas com regressão. Todos os tipos são herdados com um padrão autossômico recessivo, com exceção para MPS II/Hunter, que é ligada ao X. Antigamente as mucopolissacaridoses eram consideradas doenças pediátricas, porém, com o advento da terapia de reposição enzimática e o reconhecimento de formas mais leves, muitos pacientes estão atingindo a idade adulta. Classicamente, pacientes com MPS tipo IS/Scheie, II/Hunter, III/Sanfilippo, IV/Morquio e VI/Maroteaux-Lamy podem ter expectativas de vida além da idade pediátrica. Pacientes com MPS tipo IS podem apresentar baixa estatura, inteligência normal, doença articular degenerativa, opacidades corneanas e lesões nas valvas cardíacas. Os pacientes com MPS II/Hunter partilham sintomas semelhantes a MPS I/Hurler, exceto pelo envolvimento das vias respiratórias que pode ser mais significativo em indivíduos com síndrome de Hunter, e as córneas são claras. Os pacientes com MPS III/Sanfilippo têm primariamente manifestações do sistema nervoso central e envolvimento somático leve. Eles apresentam comprometimento progressivo da fala, com o desenvolvimento de graves distúrbios comportamentais e de sono. Posteriormente, apresentam perda incessante de habilidades e deterioração, levando a um estado vegetativo, com morte na terceira década. Os indivíduos com MPS IV têm displasia esquelética grave, com inteligência normal no Tipo A e uma evolução neurológica degenerativa no tipo B. O tratamento está disponível na forma de terapia de reposição enzimática para a MPS I, MPS II e MPS IV, e as terapias enzimáticas para outras formas estão em desenvolvimento. O tratamento médico é tipo específico. Geralmente, atenção deve ser focada sobre o envolvimento das vias respiratórias resultante do armazenamento progressivo nos tecidos moles e a necessidade de otimizar a mobilidade das articulações com fisioterapia. Os pacientes com MPS I, II e VI devem ser monitorados para o desenvolvimento de mielopatia cervical por causa do espessamento dural, o que pode levar à perda de resistência antes de a paralisia ascendente tornar-se aparente.[13]

A cistinose é uma doença de depósito lisossômico com três fenótipos clínicos: a forma nefropática ou infantil mais comum, uma forma intermediária ou de início juvenil e uma forma benigna geralmente observada em adultos e que afeta principalmente os olhos. O acúmulo lisossômico de cistina resulta das mutações no gene *CTNS*, o qual codifica para cistinosina, uma proteína transportadora lisossômica. Os indivíduos com a forma nefropática têm acúmulo lisossômico de cistina, levando ao envolvimento de múltiplos órgãos, incluindo doença renal progressiva, cristais nas córneas e efeitos sobre a tireoide, as gônadas, o pâncreas, os músculos e o sistema nervoso central. A forma adulta apresenta apenas cristais nas córneas. O tratamento é de suporte e deve incluir cisteamina, que é uma medicação oral que diminui o acúmulo de cistina.[14] As gotas oftálmicas de hidrocloreto de cisteamina dissolvem os cristais córneos e aliviam a fotofobia.

Referência de Grau A

A1. El Dib RP, Nascimento P, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2: CD006663.

Referências Gerais

1. Boustany RM. Lysosomal storage diseases—the horizon expands. *Nat Rev Neurol*. 2013;9:583–598.
2. Staretz-Chacham O, Choi JH, Wakabayashi K, et al. Psychiatric and behavioral manifestations of lysosomal storage disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153B:1253–1265.
3. Desnick RJ, Schuchman EH. Enzyme replacement therapy for lysosomal diseases: lessons from 20 years of experience and remaining challenges. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2012;13:307–335.
4. Ferraz MJ, Kallemeijn WW, Mirzaian M, et al. Gaucher disease and Fabry disease: new markers and insights in pathophysiology for two distinct glycosphingolipidoses. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841:811–1825.
5. Grabowski GA. Gaucher disease and other storage disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:13–18.
6. Siebert M, Sidransky E, Westbroek W. Glucocerebrosidase is shaking up the synucleinopathies. *Brain*. 2014;137:1304–1322.
7. Sidransky E, Lopez G. The link between the GBA gene and parkinsonism. *Lancet Neurol*. 2012;11:986–998.
8. Nalls MA, Duran R, Lopez G. A multicenter study of glucocerebrosidase mutations in dementia with Lewy bodies. *JAMA Neurol*. 2013;70:727–735.
9. Weidemann F, Niemann M, Sommer C, et al. Interdisciplinary approach towards female patients with Fabry disease. *Eur J Clin Invest*. 2012;42:455–462.
10. Palecek T, Honzikova J, Poupetova H, et al. Prevalence of Fabry disease in male patients with unexplained left ventricular hypertrophy in primary cardiology practice: prospective Fabry cardiomyopathy screening study (FACSS). *J Inherit Metab Dis*. 2014;37:455–460.
11. Pisani A, Visciano B, Roux GD, et al. Enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: state of the art and review of the literature. *Mol Genet Metab*. 2012;107:267–275.
12. Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. *Mol Genet Metab*. 2012;106:330–344.
13. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(suppl 5):v4–v12.
14. Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:51–59.
10. Tsilianidis LA, Fiske LM, Siegel S, et al. Aggressive therapy improves cirrhosis in glycogen storage disease type IX. *Mol Genet Metab*. 2013;109:179–182.
11. Ferrecchia IA, Guenette G, Potocik EA, et al. Pregnancy in women with glycogen storage disease Ia and Ib. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2014;28:26–31.
12. Boers SJB, Visser G, Smit GPA, et al. Liver transplantation in glycogen storage disease type I. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:47.

Homocistinúria e hiper-homocisteinemia

Manuel Schiff

Henk Blom

Definição

A homocisteína é um aminoácido não proteico e é um metabólito de ramificação-chave entre as vias de transulfuração e remetilação do metabolismo da metionina. As principais condições associadas a níveis elevados de homocisteína compreendem um amplo conjunto de manifestações clínicas. O nível plasmático normal da homocisteína total (tHcy) é inferior a 15 μM. No entanto o limiar da tHcy acima do qual um distúrbio do metabolismo surge é de cerca de 50 μM.

A homocistinúria e a hiper-homocisteinemia incluem primariamente distúrbios herdados do metabolismo da homocisteína mas também podem envolver déficits nutricionais da cobalamina (Cbl, vitamina B_{12}) ou do folato. Níveis plasmáticos de homocisteína gravemente elevados são acompanhados de homocistinúria como distúrbios raros hereditários autossômicos recessivos que estão associados a anomalias vasculares, neurológicas, oculares e esqueléticas. Elevações menores da homocisteína plasmática, sem homocistinúria, ocorrem em cerca de 5% a 7% da população; esses indivíduos com hiper-homocisteinemia só não têm os estigmas clínicos da homocistinúria, mas estão em risco aumentado de doença cardiovascular aterosclerótica (Cap. 52) e tromboembolismo venoso (Cap. 176).

As doenças hereditárias do metabolismo da homocisteína (Figs. 209-1 e 209-2) compreendem as *doenças da via de transulfuração* com o déficit da cistationina β-sintase (CBS) (ou homocistinúria clássica) e *doenças da remetilação* da homocisteína a metionina. As últimas incluem o déficit de 5,10-metilenotetra-hidrofolato redutase [MTHFR] e doenças hereditárias da absorção, do transporte e do metabolismo intracelular da cobalamina e a muito rara doença congênita da má absorção de folato. Os defeitos intracelulares da remetilação incluem doenças que têm todas a síntese de metionina defeituosa: o déficit de MTHFR impossibilita a síntese de metiltetra-hidrofolato; liberação defeituosa de cobalamina pelos lisossomos (CblF e CblJ) e defeitos na redução e no transporte citosólico da hidrocobalamina (CblC e CblD) bloqueiam a síntese de meticobalamina e adenosilcobalamina; e deficiências isoladas da metionina sintase (CblE e CblG) estão associadas à síntese defeituosa de meticobalamina bem como à variante CblD-Hcy.

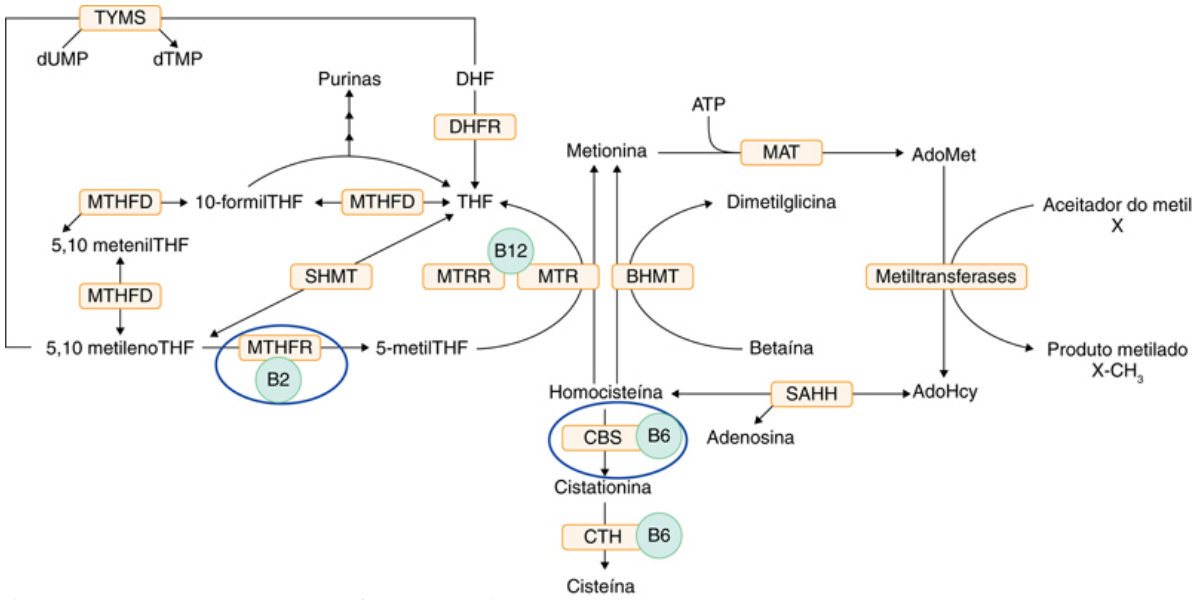

FIGURA 209-1 Metabolismo da homocisteína e o ciclo do folato.
As duas condições que levam ao acúmulo da homocisteína (CBS E MTHFR) estão rodeadas por um círculo. AdoHcy = *S*-adenosil-homocisteína; AdoMet = *S*-adenosilmetionina; ATP = adenosina trifosfato; BHMT = betaína-homocisteína metiltransferase; CBS = cistationina β-sintase; CTH = cistationina γ-liase; DHF = di-hidrofolato; DHFR = di-hidrofolato redutase; dTMP = desoxitimidina monofosfato; dUMP = desoxiuridina monofosfato; MAT = metionina-adenosiltransferase; MTHFD = metilenotetra-hidrofolato desidrogenase/meteniltetra-hidrofolato ciclo-hidrolase/formiltetra-hidrofolato sintetase; MTHFR = metilenotetra-hidrofolato redutase; MTR = metionina sintase; MTRR = metionina sintase redutase; SAHH = *S*-adenosil-homocisteína hidrolase; SHMT = serina-hidroximetiltransferase; THF = tetra-hidrofolato; TYMS = timidilato sintase.

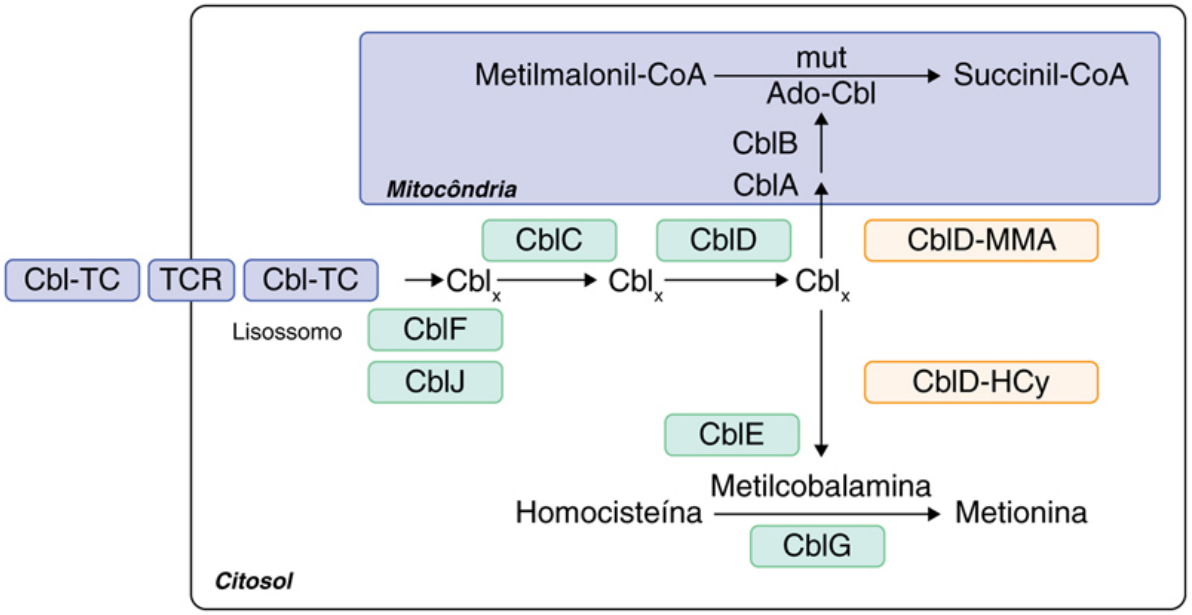

FIGURA 209-2 Via metabólica intracelular da cobalamina e seu defeito.
Até esta data, dez defeitos de complementação de grupo da via da cobalamina foram descritos. Após a ligação ao receptor transcobalamina (TCR), a cobalamina ligada ao TC entra na célula através de endocitose mediada por lisossomos e é liberada através de proteólise. A exportação do lisossomo para o interior do citoplasma é defeituosa em pacientes com CblF e defeitos CblJ recentemente descritos. Os passos no citosol após a liberação lisossômica são definidos pelos grupos de complementação CblC e CblD. A forma exata de cobalamina nesta fase não é clara (como indicado por Cbl_X). No citosol, a cobalamina é reduzidamente metilada pela metionina sintase redutase (CblE) a metilcobalamina, o cofator para metionina sintase (CblG). Após o seu transporte para o interior da mitocôndria, a cobalamina é convertida a adenosilcobalamina (Ado-Cbl), o cofator para a metilmalonil-coenzima A (CoA) mutase (mut), pela cobalamina adenosiltransferase (CblB). O defeito da CblD pode causar acidúria metilmalônica isolada (grupo de complementação CblD-MMA), homocistinúria isolada (CblD-HCy) ou ambas (CblD). Em todas essas condições com remetilação defeituosa (déficit de TC e do receptor de TC, de CblF, CblJ, CblC, CblD, CblD-HCy, CblE e CblG), existe acúmulo de homocisteína por causa da disfunção na síntese de metionina.

No déficit de CBS, além de elevações graves da tHcy plasmática, o nível plasmático de metionina também está elevado. Por outro lado, nas doenças da remetilação, o aumento da tHcy é acompanhado por um nível baixo (ou baixo-normal) de metionina no plasma devido à conversão ineficaz (remetilação) da homocisteína a metionina. Entre as patologias da remetilação, o defeito de processamento da cobalamina (CblC) (a doença mais frequentemente herdada do metabolismo intracelular da cobalamina) e a deficiência de MTHFR são de longe as mais frequentes, embora em números absolutos essas doenças ainda sejam raras. Da mesma forma, este capítulo concentra-se no déficit de CBS, no defeito de CblC e no déficit de MTHFR.

Epidemiologia

Prevalência e Incidência

A prevalência mundial do déficit de CBS foi reportada em 1 em 344.000. As estimativas mínimas da incidência do déficit de CBS em programas de rastreamento de recém-nascidos vão de 1 em 60.000 a 1 em 300.000 nascidos vivos, variando com a população e o método de rastreamento. As estimativas da sua incidência na Europa têm sido na faixa de 1 em 40.000, o que corresponde a uma frequência de portadores (heterozigotos) de cerca de 1%, mas os estudos de rastreamento para mutações conhecidas sugerem que a prevalência pode ser mais do dobro dessa taxa. Os estudos de países do Oriente Médio mostraram taxas de incidência tão altas quanto 1 em 1.800. A incidência dos defeitos graves de remetilação da homocisteína é provavelmente de menos de 1 em 500.000 nascidos vivos.

Fisiopatologia

A homocisteína que se acumula (tanto no déficit de CBS como nos defeitos de remetilação) é um agente tóxico multissistêmico que exerce o seu efeito de forma direta ou indireta por meio da conversão a *S*-adenosil-homocisteína (Fig. 209-1), que potencialmente inibe muitas metiltransferases essenciais. A toxicidade celular direta da homocisteína envolve lesão endotelial e morte celular neuronal. Os efeitos da homocisteína no endotélio vascular predispõem à trombose, que pode ocorrer em qualquer idade e afetar artérias ou veias de qualquer tamanho. Especificamente no déficit de CBS, o acúmulo de homocisteína ou o déficit de cisteína induz a modificação das proteínas do tecido conjuntivo, sendo possivelmente a origem das manifestações esqueléticas e oculares. Esses efeitos estão provavelmente relacionados à fibrilina, que é um componente da matriz do periósteo e do pericôndrio, o principal componente das fibras zonulares do cristalino, e uma proteína singularmente rica em cisteína. A estrutura da fibrilina é afetada pela ligação da homocisteína à cisteína; como resultado, algumas características clínicas da homocistinúria sobrepõem-se às das mutações da fibrilina (síndrome de Marfan; Cap. 260).

Os defeitos da remetilação (CblC e MTHFR) resultam não apenas em elevações graves da homocisteína mas também na diminuição da metionina, necessária para a síntese proteica e a geração de *S*-adenosilmetionina. Esta última causa, por meio desta via, uma redução ainda maior da capacidade de metilação celular, além do acúmulo da S-adenosil-homocisteína, especialmente no sistema nervoso central. O defeito da CblC é um erro congênito do metabolismo intracelular da cobalamina devido a um defeito da acidúria metilmalônica e da proteína da homocistinúria tipo C (*MMACHC*). Após o aporte dietético normal, a absorção intestinal, o transporte no sangue e o aporte celular, a cobalamina chega ao citosol, onde se liga à MMACHC. Essa proteína catalisa a desalquilação das alquilcobalaminas, como a adenosilcobalamina e a metilcobalamina, e a descianação da cianocobalamina.[1] Na ausência de uma MMACHC normal, nem a metilcobalamina (o cofator da metioninasintase) nem a adenosilcobalamina (o cofator da metilmalonil CoA mutase) são funcionais, levando a defeitos na metionina sintase (defeito de remetilação) e na metilmalonil-CoA mutase (acúmulo de ácido metilmalônico), respectivamente (Fig. 209-2). No déficit de MTHFR, o doador de metilo 5-metiltetra-hidrofolato (5-metilTHF) não pode ser produzido, o que bloqueia secundariamente a função da metionina sintase e a subsequente remetilação (Fig. 209-2). A patogênese do déficit de MTHFR pode ser atribuída à toxicidade da homocisteína juntamente com a depleção celular de metionina. No entanto o mecanismo fisiopatológico do outro defeito de remetilação, o defeito CblC, permanece incompletamente compreendido. O acúmulo tóxico de ácido metilmalônico no defeito de CblC pode ter um papel adicional.

Todas essas doenças genéticas associadas a homocistinúria são herdadas de uma forma autossômica recessiva e estão sumarizadas na Tabela 209-1 .

Tabela 209-1

Defeitos genéticos associados a homocistinúria

DEFEITO FUNCIONAL	NOME COMUM	DEFEITO ENZIMÁTICO	GENE	*LOCUS* CROMOSSÔMICO
Transulfuração	Homocistinúria "clássica"	Cistationina β-sintase	*CBS*	21q22.3
Remetilação	Homocistinúria dependente de folato	Metilenotetra-hidrofolato redutase	*MTHFR*	1p36.3
	CblE	Metiltransferase redutase	*MTRR*	5p15.2-p15.3
	CblG	Metionina sintase	*MTR*	1q43
Transporte de cobalamina	TC-II	Transcobalamina	*TCN2*	22q11.2-qter
	CblF	Translocase lisossômica B_{12}	*LMBRD1*	6q13
Processamento de cobalamina	CblC	Chaperone intracelular de cobalamina?	*MMACHC*	1p34.1
	CblD	Cobalamina redutase?	*MMADHC*	2q23.2
	CblJ	Processamento de cobalamina?	*ABCD4*	14q24.3

Manifestações clínicas

Déficit de cistationina-β-sintase

Indivíduos afetados são comuns na época do nascimento após uma gravidez e um parto sem intercorrências. Se não tratados, eles desenvolvem sintomas clínicos progressivos de déficit de CBS,[2] que envolvem quatro grandes sistemas de órgãos.

Sistema nervoso central

O atraso de desenvolvimento e o retardo mental afetam cerca de 60% dos pacientes em um grau de gravidade variável. Convulsões, anomalias eletroencefalográficas e distúrbios psiquiátricos também foram reportados em aproximadamente metade dos casos. Sinais neurológicos focais podem ser uma consequência de acidentes cerebrovasculares.

Olho

O deslocamento do cristalino (ectopia lentis), a miopia e o glaucoma são complicações frequentes, graves e características. O descolamento e a degeneração da retina, a atrofia óptica e a catarata podem acabar surgindo. A miopia precede o deslocamento do cristalino. A ectopia lentis é detectada na maior parte dos pacientes não tratados entre os 5 e 10 anos de idade e em quase todos os pacientes não tratados no final da quarta década de vida. Em crianças assim como em adultos, é frequentemente a pista para o diagnóstico. O deslocamento é geralmente para baixo, enquanto na síndrome de Marfan é usualmente para cima. Depois de a ectopia lentis ter ocorrido, um tremor peculiar da íris (iridodonese) após o movimento do olho ou da cabeça pode ser evidente.

Esqueleto

A osteoporose é quase sempre invariavelmente detectada, pelo menos após a infância. As consequências frequentes são a escoliose e uma tendência para fraturas patológicas e colapso vertebral. Os pacientes homocistinúricos tendem a ser altos, com afilamento e alongamento (dolicostenomelia) dos ossos longos perto da puberdade, aumento das metáfises e epífises (especialmente nos joelhos) e aracnodactilia, presente em cerca de metade dos pacientes. Outras deformidades incluem *genu valgum*, *pes cavus* e *pectus carinatum* ou *excavatum*. A restrição da mobilidade articular, particularmente nas extremidades, contrasta com a laxidão articular observada na síndrome de Marfan.

Sistema vascular

Complicações tromboembólicas nas artérias e nas veias de todas as partes do corpo constituem a principal causa de morbidade e mortalidade em qualquer idade. Graças à baixa prevalência de arteriosclerose e trombose em crianças ou adolescentes, a homocistinúria deve ser excluída em qualquer dos casos que se apresentem com doença oclusiva venosa ou arterial.

Duas variantes fenotípicas são reconhecidas, a homocistinúria respondedora B_6 e a homocistinúria não respondedora B_6. A homocistinúria respondedora B_6 é geralmente mais leve do que a variante não respondedora.

Apresentação Clínica na Idade Adulta

A expressão de todos os sintomas clínicos é extremamente variável e pode-se manifestar durante a infância mas também durante a idade adulta, mesmo até os 60 anos de idade. Os indivíduos são, muitas vezes, altos e magros com um biotipo marfanoide e têm tendência para osteoporose. A principal manifestação aguda na idade adulta é a doença cardiovascular. Em todas as formas de homocistinúrias hereditárias, a doença oclusiva arterial ou venosa isolada pode se manifestar em qualquer idade. O tromboembolismo é a principal causa de morte e morbidade precoces. Os adultos podem também ser acometidos por perda rápida de dioptrias (capacidade refrativa), que é o sintoma mais comum antes do diagnóstico.

O QI em indivíduos com homocistinúria não tratada varia amplamente, de 10 a 138. Nos indivíduos respondedores à B_6 não tratados, o QI médio é de 79 *versus* 57 para aqueles que são B_6-não respondedores. Os sintomas neuropsiquiátricos (como a esquizofrenia ou as características tipo autismo) podem permanecer aparentemente isolados, mas uma história clínica e o exame físico exaustivos com frequência revelam características associadas como o biotipo marfanoide, anomalias esqueléticas e deslocamento do cristalino.

Doenças da Remetilação: Defeito CblC e Déficit de MTHFR

Os sinais clínicos dos defeitos de remetilação são principalmente neurológicos. Pacientes com manifestação neonatal e precoce exibem alterações neurológicas agudas. Na infância, os pacientes exibem atraso mental inespecífico frequentemente associado à microcefalia adquirida. Sem terapia apropriada, os pacientes com déficit de remetilação podem desenvolver deterioração neurológica aguda ou rapidamente progressiva, por vezes levando à morte. Os adolescentes e adultos exibem, após um período de desenvolvimento normal ou leve atraso de desenvolvimento, rápida deterioração mental ou psiquiátrica. Esses pacientes podem normalmente ter sinais de degeneração subaguda da medula combinada. Além disso, os adultos podem ser assintomáticos ou ter acidente vascular cerebral isolado.

No defeito CblC,[3-5] o 5-metilTHF acumula-se por causa do bloqueio na metionina sintase (a armadilha 5-metilTHF), causando um déficit de folato celular funcional. Isso explica as manifestações hematológicas (medula óssea megaloblástica levando à anemia macrocítica ou pancitopenia) que não estão presentes no déficit de MTHFR. No defeito CblC, pode ocorrer deterioração multissistêmica grave (ocasionalmente fatal). Isso inclui a síndrome hemolítico-urêmica, miocardiopatia e pneumonia intersticial, todas elas partilhando um ponto patológico idêntico (*i.e.*, microangiopatia trombótica). Além disso, uma retinopatia peculiar e pouco compreendida com nistagmo frequentemente ocorre.

Apresentação Clínica na Idade Adulta

O defeito CblC de início na idade adulta é menos frequente do que com início na infância e é dominado por manifestações neuropsiquiátricas como a ataxia, a disfunção cognitiva e a psicose. A síndrome hemolítico-urêmica (mesmo isolada) pode ocorrer também.

No déficit de MTHFR, a apresentação neuropsiquiátrica é semelhante e pode ser sutil. Os pacientes podem permanecer assintomáticos ou ter infarto arterial isolado.

Em ambos os defeitos de remetilação, a disfunção neurológica resulta em vários sinais semelhantes ao estágio tardio observado na infância. Previamente, a maior parte desses pacientes tinham um desenvolvimento normal ou um leve atraso de desenvolvimento, e uma característica marcante é a rápida deterioração mental que

ocorre na segunda década de vida, acompanhada por crises de letargia inexplicada e disfunção cerebral, mielopática e neuropática progressiva, com resultados variáveis nas investigações neurofisiológicas.

Em ambos os grupos de homocistinúrias hereditárias, a doença oclusiva arterial e venosa isolada pode-se manifestar em qualquer idade. Em virtude da muito baixa incidência de aterosclerose e trombose em crianças e adolescentes, as homocistinúrias devem ser excluídas em qualquer caso que se apresente com tais manifestações clínicas nesta fase da vida.

Diagnóstico

Se houver suspeita clínica de homocistinúria, a tHcy plasmática deve ser determinada. Se a tHcy (valores normais, 5 a 15 μM) for superior a 50 μM, a determinação dos níveis de vitamina B_{12} e folato no soro e nos eritrócitos, aminoácidos do plasma e ácidos orgânicos urinários (ou ácido metilmalônico plasmático) está indicada. Se a tHcy for inferior a 50 μM, a probabilidade de uma homocistinúria é pequena. Se a metionina plasmática for elevada ou normal à elevada com cisteína plasmática baixa, as anomalias plasmáticas apontam para um déficit de CBS, enquanto uma metionina diminuída ou normal à baixa e tHcy elevada apontam para defeitos da remetilação. No defeito CblC, as anomalias hematológicas com maturação da medula óssea megaloblástica são observadas com níveis normais de vitamina B_{12} e folato no sangue. Os déficits nutricionais de vitamina B_{12} e folato e outras causas genéticas do metabolismo da cobalamina ou do folato devem também ser considerados no diagnóstico diferencial dos defeitos de remetilação.[6] Devemos relembrar que o déficit de CBS pode causar déficit secundário de vitamina B_{12} e folato, e os defeitos de remetilação podem causar déficit secundário de folato. No déficit de MTHFR, os níveis de folato (plasma ou eritrócitos) são normalmente baixos. A contagem de eritrócitos com o esfregaço de sangue (procurando características de déficit de vitamina B_{12} e folato), estado de vitaminas no sangue e biomarcadores metabólicos (tHcy, metionina e ácido metilmalônico) são normalmente suficientes para diferenciar entre formas diferentes de homocistinúrias (Tabela 209-2). O diagnóstico definitivo pode ser confirmado no nível molecular pela análise sequencial do gene putativo (Tabela 209-1); se os estudos moleculares não forem conclusivos, estudos funcionais podem ser feitos em fibroblastos ou linfócitos.

Tabela 209-2

Características clínicas das homocistinúrias

CLASSE	CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS			CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	
	THCY	*MET*	*MMA*	*SISTEMA*	*SINAIS*
Déficit de CBS	↑	↑	–	Ocular	Ectopia lentis, miopia, glaucoma, atrofia óptica, descolamento de retina
				Esquelético	Ossos alongados e finos, aracnodactilia, *genu valgum*, malformação *pectus*, escoliose
				Vascular	Eventos tromboembólicos (arteriais ou venosos)
				Neurológico	Retardo mental em casos não tratados, tromboses cerebrovasculares, convulsões
					Distúrbios psiquiátricos, distúrbio de personalidade
Déficit de MTHFR	↑	↓	–	Ocular	Ectopia lentis
				Vascular	Tromboses
				Neurológico	Variável: psiquiátrico a neurológico grave
Transcobalamina	↑	–/↓	+	Hematológico	Pancitopenia de início precoce, macrocitose
CblF, CblJ	↑	–/↓	+	Pansistêmico	MMA, macrocitose, estomatite, defeitos cardíacos congênitos
CblC, CblD	↑	↓	+	Hematológico	Pancitopenia
				Neuropsiquiátrico	
				Sistêmico (CblC)	Síndrome hemolítico-urêmica
CblE, CblG	↑	↓	–	Vascular	Tromboses
				Hematológico	Pancitopenia
				Neurológico	

Cbl = cobalamina; CBS = cistationina β-sintase; Met = metionina plasmática; MMA = ácido metilmalônico (urina ou plasma); MTHFR = metilenotetra-hidrofolato redutase; tHcy = homocisteína plasmática total.

Tratamento

Desde 2015, as diretrizes gerais de tratamento estão disponíveis no site do European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects (http://www.e-hod.org). Nenhuma dessas opções de tratamento é baseada na evidência em virtude da raridade dessas patologias.

Objetivos terapêuticos

O objetivo terapêutico geral é reduzir o acúmulo de tHcy e, para as doenças de remetilação, ultrapassar o defeito de remetilação, mantendo concentrações normais de metionina e folato.[7] Isso deve corrigir as anomalias hematológicas e assegurar um desenvolvimento neurológico normal ou prevenir posterior deterioração neurológica. A normalização dos níveis plasmáticos de tHcy seria o ideal, mas na prática é difícil, se não impossível, conseguir isso. No entanto a experiência com os pacientes com déficit de CBS mostrou que o tratamento consegue prevenir eventos tromboembólicos posteriores mesmo quando os níveis de tHcy permanecem claramente acima do normal. A diminuição do tHcy de 50 para 70 μM seria, assim, um objetivo mais razoável em muitos pacientes com déficit de CBS bem como naqueles com doenças da remetilação.

Opções de terapias disponíveis

Até a presente data, todas as doenças da remetilação são tratadas de forma semelhante com a suplementação combinada de vitamina B_{12}, vitamina B_9 (folato), vitamina B_6 (piridoxina), betaína e metionina, embora a dosagem e a via de administração possam variar com o tipo de deficiência.

No déficit de CBS a terapia é mais padronizada com a disponibilidade de uma experiência mais longa. É baseada em (1) aumento da atividade residual da CBS com o uso de vitamina B_6 (em pacientes respondedores a B_6); (2) diminuição da carga na via afetada e substituição dos produtos deficientes por uma dieta pobre em metionina, limitação de proteínas naturais, mistura de aminoácidos, alimentos especiais pobres em proteínas e suplementação com cistina para aumentar a cisteína; e (3) aumento da remetilação da metionina a folato, vitamina B_{12} e betaína para reduzir o acúmulo de tHcy.

Vitamina B_{12}

A vitamina B_{12} é o cofator da metionina sintase. Sua forma natural, hidroxicobalamina, é mais efetiva do que a forma sintética cianocobalamina. No déficit de CBS, a hidroxicobalamina pode ser administrada oralmente (1 mg/dia a 1 mg/sem) de acordo com o nível sérico de B_{12} para prevenir a deficiência de cobalamina.

Nas doenças de remetilação, o tratamento inicial inclui administração parenteral diária de hidroxicobalamina (1 mg/dia). Se o déficit de MTHFR for confirmado, a alteração para hidroxicobalamina oral (1 mg/dia a 1 mg/sem) ou menos a suspensão da administração de suplementação com hidroxicobalamina pode merecer

discussão. Por outro lado, no defeito CblC, as injeções intramusculares vitalícias de hidroxicobalamina em altas doses são necessárias. O intervalo ideal entre as injeções intramusculares ainda não está determinado, mas dados recentes apontam a necessidade de doses diárias em longo prazo.

Folato (Vitamina B_9)

O folato (vitamina B_9) está disponível em três formas diferentes: ácido fólico, uma forma sintética estável da vitamina usada, por exemplo, na fortificação alimentar; ácido folínico (5-formilTHF), a forma mais estável da vitamina reduzida e ativa; e o 5-metilTHF (CH3-THF), a forma circulante principal e natural da vitamina. Uma formulação com ácido folínico para administração parenteral está disponível para o tratamento de emergência, enquanto outras formas estão disponíveis apenas para uso oral. Qualquer que seja a patologia, o ácido folínico é mais adequado porque é a forma reduzida mais estável, e o ácido fólico pode exacerbar o déficit cerebral de CH3-THF, especialmente no déficit de MTHFR. No déficit de CBS, o ácido folínico deve ser administrado oralmente (1 a 5 mg/dia) para prevenir a depleção de folato. Além disso, a repleção de folato pode ser necessária para permitir uma resposta à piridoxina, o que significa que a responsividade à piridoxina deve ser sempre testada após a potencial correção da depleção de folato. No defeito do CblC, altas doses orais em longo prazo de suplementação com ácido folínico são adicionadas para compensar a armadilha do metilfolato e corrigir as anomalias hematológicas. A dose diária varia de 5 a 30 mg. As mesmas doses de ácido folínico devem ser usadas no déficit de MTHFR.

Vitamina B_6 (piridoxina)

A vitamina B_6 (piridoxina), por meio da sua ação como cofator do CBS, é administrada oralmente em doses farmacêuticas para pacientes com déficit de CBS, a fim de tratar indivíduos possivelmente respondedores à B_6. Não existe consenso em relação à dose e à duração da B_6, que é normalmente administrada entre 100 e 500 a 1.000 mg/dia durante um período de várias semanas, após os quais o tHcy é determinado para avaliar se a B_6 foi efetiva na normalização (ou ao menos na diminuição) do tHcy. Como discutido antes, a B_6 deve sempre ser combinada com o ácido folínico. Em pacientes respondedores à B_6, a terapia de longo prazo com piridoxina e folato previne a deterioração posterior. Nas doenças da remetilação, a B_6 pode teoricamente melhorar a remoção da homocisteína e pode ser administrada numa dose baixa (50 a 100 mg/dia).

Para os pacientes respondedores à piridoxina CBS-deficientes, a piridoxina deve ser mantida na dose mais baixa capaz de alcançar o controle metabólico adequado. Em consequência da dose elevada de toxicidade reportada da piridoxina no sistema nervoso, doses superiores a 400 a 500 mg/dia em crianças e adultos devem provavelmente ser evitadas no tratamento de longo prazo. Nos pacientes não respondedores à piridoxina, uma dose diária de 50 a 100 mg de piridoxina pode ser adicionada ao tratamento.

Betaína

A betaína é derivada da colina e é um substrato para a enzima betaína-homocisteína metiltransferase e, por isso, atua como um dado metilo (Fig. 209-1). A suplementação oral com betaína diminui os níveis de homocisteína. Apesar do uso amplo, existe pouco consenso na dosagem e na frequência da administração da betaína. Estudos de caso e literatura anterior fizeram o uso de doses de 150 a 250 mg/kg/dia em crianças e 5 a 10 g/dia em adultos, normalmente administradas duas ou três vezes por dia. Esses dados anteriores foram confirmados por estudos farmacocinéticos (realizados em pacientes CBS deficientes), que mostraram que mais de 200 mg/kg/dia em doses divididas em duas ou três não proporcionaram benefício óbvio na redução de tHcy.

No déficit de CBS, o uso de betaína é normalmente seguido por um aumento da metionina plasmática e uma queda no tHcy plasmático. Nenhum efeito adverso causado pelo aumento da metionina foi documentado em pacientes que receberam terapia com betaína, exceto em um caso de edema cerebral em um paciente com CBS apresentando metionina plasmática acima de 1.000 μM. Em pacientes não respondedores à B_6 tratados precocemente, uma dieta pobre em metionina isoladamente pode ser muito bem-sucedida com resultados bons em longo prazo, desde que a adesão durante a vida seja boa. Os benefícios clínicos da betaína são, dessa forma, questionáveis em pacientes cumpridores de uma dieta pobre em metionina. No entanto, em alguns pacientes (especialmente quando o cumprimento da dieta foi um problema), a betaína foi benéfica e pôde permitir um aumento no aporte normal de proteínas, melhorando assim o estado nutricional.

Nas doenças da remetilação, a betaína aumenta os níveis sistêmicos de metionina e provavelmente também a disponibilidade da metionina para o sistema nervoso central, particularmente em pacientes com déficit de MTHFR. O tratamento precoce com betaína previne a mortalidade e permite o desenvolvimento psicomotor normal em pacientes com déficit grave de MTHFR, enaltecendo a importância do reconhecimento a tempo.[8] No defeito CblC, existem dados que reportam uma ação sinérgica da hidroxicobalamina com a betaína, diminuindo o nível de tHcy.

Metionina Oral

A metionina oral pode também, por várias razões, ser promissora como uma medida terapêutica adicional nos defeitos de remetilação. A depleção cerebral de metionina é um fator patogênico-chave. A metionina adicionada pode agir de forma sinérgica com a betaína por meio da suplementação intracelular de metionina, e a sobrecarga aguda de metionina não leva ao acúmulo progressivo de homocisteína (com o risco de tromboembolismo). Como um todo, qualquer que seja o defeito de remetilação, a depleção de metionina é raramente corrigida pela terapia com betaína de modo isolado, enquanto a associação de metionina e betaína normalmente corrige a depleção de metionina.

Prevenção

É prudente adotar medidas para prevenir o risco adicional de trombose, tal como o uso em longo prazo de ácido acetilsalicílico em baixa dose, e evitar o tabagismo e contraceptivos orais. O óxido nítrico pode também estar relativamente contraindicado, uma vez que pode inibir a metionina sintase. A cirurgia envolve sérios riscos, mas pode ser feita de forma segura desde que se preste atenção à hidratação do paciente e ao estado de coagulação.

Prognóstico

No déficit de CBS, a responsividade à piridoxina geralmente correlaciona-se com atividade enzimática residual mais elevada, e o prognóstico é significativamente melhor do que nos casos não respondedores, com ou sem tratamento. Complicações esqueléticas, oculares, vasculares e neurológicas são todas reduzidas com o tratamento bem-sucedido. Sem a instituição precoce de tratamento, o QI mediano num grande estudo de resultados foi de 57 para pacientes não respondedores e 78 para pacientes respondedores. Com o tratamento precoce, os pacientes não respondedores à piridoxina têm um QI mediano quase normal. Para os pacientes que são respondedores e cumpridores do tratamento, o prognóstico para o desenvolvimento intelectual é bom, especialmente com a dieta isolada. No entanto, no caso de fraca adesão, elevações significativas no tHcy geralmente persistem, e algum risco aumentado para complicações vasculares provavelmente permanece.

Nos poucos pacientes com déficit de MTHFR tratados prontamente no seu período neonatal, o resultado é bom no que diz respeito aos primeiros anos de desenvolvimento neurológico, apesar do controle metabólico subótimo. Se não diagnosticados ou se tratados tardiamente, esses pacientes têm um resultado muito pobre, com graves déficits. Apesar de alguma semelhança patogênica (depleção de metionina intracelular consequente da disfunção da remetilação), os pacientes com o defeito CblC têm, em geral, um resultado particularmente pobre com envolvimento multissistêmico, microangiopatia trombótica e retinopatia.

Referências Gerais

1. Quadros EV. Advances in the understanding of cobalamin assimilation and metabolism. *Br J Haematol*. 2010;148:195–204.
2. Skovby F, Gaustadnes M, Mudd SH. A revisit to the natural history of homocystinuria due to cystathionine β-synthase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2010;99:1–3.
3. Carrillo-Carrasco N, Chandler RJ, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. I. Clinical presentations, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35:91–102.
4. Carrillo-Carrasco N, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. II. Complications, pathophysiology, and outcomes. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35:103–114.
5. Fischer S, Huemer M, Baumgartner M, et al. Clinical presentation and outcome in a series of 88 patients with the cblC defect. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37:831–840.
6. Watkins D, Rosenblatt DS. Update and new concepts in vitamin responsive disorders of folate transport and metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35:665–670.
7. Schiff M, Blom HJ. Treatment of inherited homocystinurias. *Neuropediatrics*. 2012;43:295–304.
8. Diekman EF, de Koning TJ, Verhoeven-Duif NM, et al. Survival and psychomotor development with early betaine treatment in patients with severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *JAMA Neurol*. 2014;71:188–194.

210

Porfirias

Richard J. Hift

Definição

As porfirias formam um grupo de oito doenças que têm origem em distúrbios na biossíntese do heme. Cada doença corresponde a uma atividade anormal de uma das enzimas que catalisa a via de biossíntese do heme. A maior parte das porfirias é genética e hereditária, com exceção da forma esporádica da porfiria cutânea tardia e de raras instâncias de porfiria com origem em mutações somáticas adquiridas.

Classificação

Cerca de 90% da biossíntese do heme ocorre dentro do eritrócito (especificamente dentro dos precursores eritroides), levando à produção do heme para incorporação na hemoglobina. O restante é sintetizado em todas as outras células nucleadas do corpo, produzindo heme para incorporação em um grande número de hemoproteínas vitais. O fígado é o local predominante de síntese não eritroide do heme, com a maior parte do produto sendo incorporada em enzimas do sistema do citocromo P-450 (CYP).

Assim, as porfirias podem ser classificadas em duas categorias, as porfirias eritropoiéticas e as hepáticas. Os distúrbios da biossíntese eritroide do heme original compreendem três formas de porfiria eritropoiética: porfiria eritropoiética congênita (CEP), protoporfiria eritropoiética (EPP) e protoporfiria ligada ao X (XLPP). Os distúrbios da biossíntese não eritroide do heme originam cinco formas de porfiria hepática: porfiria intermitente aguda (AIP), porfiria variegata (VP), porfiria cutânea tardia (PCT), coproporfiria hereditária (HCP) e porfiria ALA desidratase (ALADP).

Uma classificação clinicamente aplicável divide as porfirias em outros dois grupos (Tabela 210-1). As porfirias agudas são caracterizadas pelo potencial de desenvolver um ataque agudo fatal (AIP, VP, HCP e ALADP). As porfirias não agudas são acompanhadas predominantemente por manifestações cutâneas (PCT, CEP, EPP e XLPP).

Tabla 210-1

Resumo das porfirias

PORFIRIA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS-CHAVE E COMPLICAÇÕES DE LONGO PRAZO	HEREDITARIEDADE
PORFIRIAS AGUDAS		
Mais Comuns		
Porfiria intermitente aguda	Ataques agudos Hipertensão Insuficiência renal Carcinoma hepatocelular	Autossômica dominante
Porfiria variegata	Doença cutânea vesiculoerosiva Ataques agudos Carcinoma hepatocelular	Autossômica dominante
Menos Comuns		
Coproporfiria hereditária	Doença cutânea vesiculoerosiva Ataques agudos	Autossômica dominante
Raras		
Porfiria da ALA desidratase	Ataques agudos Neuropatia	Autossômica recessiva
PORFIRIAS NÃO AGUDAS		
Mais Comuns		
Porfiria cutânea tardia	Doença cutânea vesiculoerosiva associada a sobrecarga de ferro, doença hepática alcoólica, hepatite C, infecção por HIV, insuficiência renal e outras patologias	Adquirida, por vezes, no fundo de uma mutação adquirida
Protoporfiria eritropoiética*	Fotossensibilidade imediata Colelitíase, doença hepática	Autossômica recessiva; frequentemente em associação com um polimorfismo comum no gene da ferroquelatase
Raras		
Protoporfiria ligada ao X*	Fotossensibilidade imediata Colelitíase, doença hepática	Ligada ao X
Porfiria eritropoiética congênita*	Doença cutânea vesiculoerosiva Fotomutilação grave	Autossômica recessiva

* As três formas de porfiria eritropoiética. As restantes são classificadas como porfirias hepáticas.

Epidemiologia

Cada porfiria tem uma prevalência que pode variar entre populações, conforme as frequências locais dos genes para as mutações que lhes dão origem. A avaliação da prevalência é complicada por penetrância incompleta, dificuldades na certificação do caso e desequilíbrio na precisão do diagnóstico bioquímico realizado por diferentes laboratórios. Os dados mais precisos foram recentemente reportados pela Europa, onde os laboratórios diagnósticos em cada país estão centralizados e vinculados a uma rede internacional. A rede reportou uma prevalência de 9,2 por milhão para a EPP, 5,9 por milhão para a AIP e 3,2 por milhão para a VP.[1] É provável que os dados para a América do Norte sejam grosseiramente semelhantes. A PCT, que é ambientalmente induzida e tratável, tem uma incidência excedendo os 6 por

milhão na Noruega e quase 4 por milhão na Suécia; sua prevalência nos Estados Unidos foi estimada em 4 por 100.000. A HCP tem uma baixa prevalência; as duas doenças autossômicas recessivas, CEP e ALADP são bastante raras, e a experiência é restrita a casos com séries pequenas e casos clínicos.

A AIP e a VP podem se tornar prevalentes em populações específicas como resultado de um efeito fundador, onde uma mutação particular se espalha amplamente entre uma população isolada e se torna localmente comum. No Norte da Suécia, a AIP tem uma prevalência estimada em 23 por milhão. Na África do Sul, a VP tornou-se a doença monogênica mais comum entre a população imigrante da África do Sul com origem holandesa, com uma prevalência estimada de 1,2 por mil da população branca.

Fisiopatologia

A fisiopatologia das porfirias é facilmente compreendida pela referência à via de biossíntese do heme (Fig. 210-1). Existem pequenas diferenças entre a síntese eritroide e não eritroide do heme. O passo inicial da via é a síntese de 5-aminolevulinato (ALA), catalisada pela enzima 5-aminolevulinato sintase (ALAS). A enzima ubíqua e governante, ALAS1, é fortemente expressa no fígado e codificada pelo gene *ALAS1* no cromossomo 3. A forma eritroide, ALAS2, é codificada pelo gene *ALAS2* no cromossomo X. Os dois genes partilham homologia de 73%.

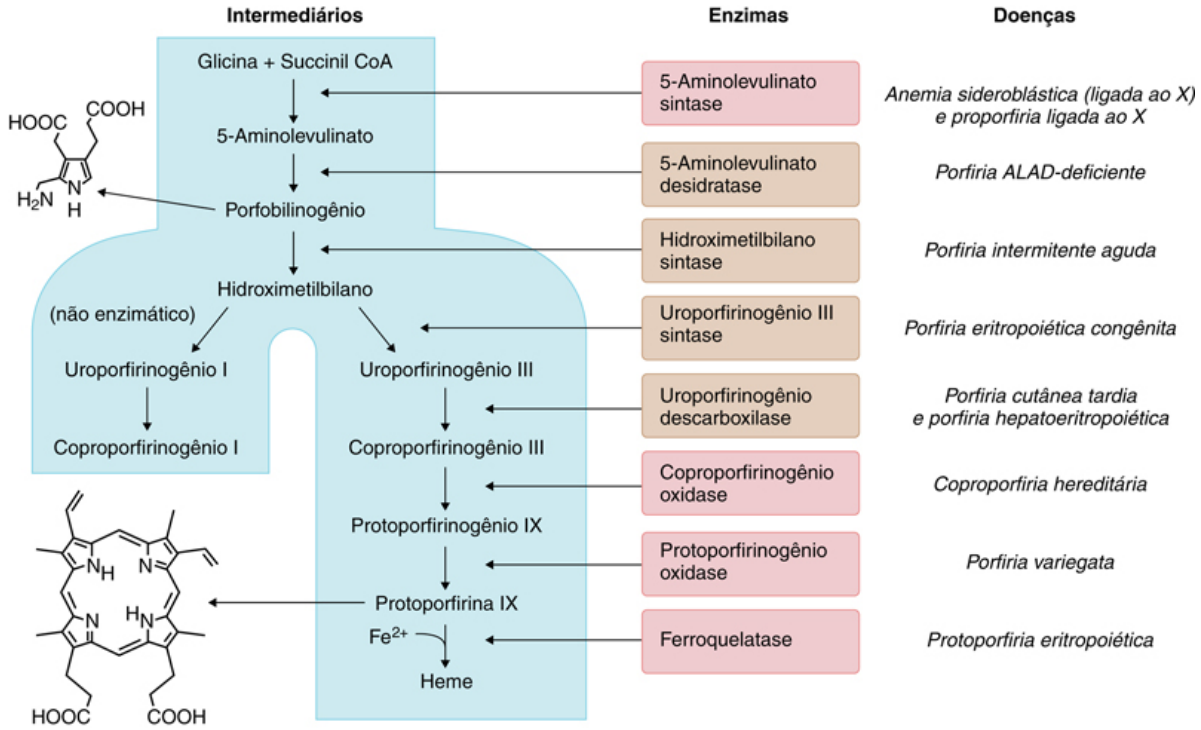

FIGURA 210-1 A via da biossíntese do heme.
O heme é sintetizado por meio de uma série de precursores e intermediários das porfirinas, catalisado por enzimas específicas como indicado. A forma de porfiria associada a função enzimática anormal está ilustrada à direita.

Os demais genes são comuns em ambos os sistemas, embora variações transcricionais possam levar a pequenas diferenças no tamanho entre as formas eritropoiética e hepática das porfobilinogênio sintase (previamente conhecida por ALA desidratase), hidroximetilbilano sintase e uroporfirinogênio III sintase.

A produção de heme está intimamente ligada às necessidades de heme, e o fluxo de metabólitos através da via é regulado por um processo de retroalimentação negativade inibição. A síntese de ALA é o passo limitante da via. No fígado, à medida que a utilização do heme aumenta (p. ex., por incorporação no CYP), existe uma redução no *pool* de heme hepático regulador postulado, a transcrição de *ALAS1* é iniciada, e a atividade da ALAS1 aumenta. Por outro lado, quando a necessidade de heme diminui, a ALAS1 é reprimida, levando a uma redução na síntese de porfirina. A regulação no sistema eritropoiético é um pouco diferente. O controle é exercido por meio da ligação das proteínas de regulação do ferro a um elemento de resposta ao ferro na região 5′ do mRNA do *ALAS2*. A extensão da inibição ou da estimulação é controlada pela disponibilidade de ferro.

A estrutura dos intermediários bioquímicos da biossíntese do heme bem como os produtos catabólicos do heme biliverdina e bilirrubina estão ilustrados na E-Figura 210-1. Após a síntese ALAS-mediada, o ALA é convertido em porfobilinogênio (PBG), que tem uma estrutura anelar monopirrólica. Estes dois compostos, ALA e PBG, são classificados como precursores porfirínicos. As quatro moléculas de PBG são, então, combinadas para formar o tetrapirrole hidroximetilbilano linear, que é depois clivado enzimaticamente pela enzima uroporfirinogênio III sintase, resultando na macromolécula tetrapirrólica uroporfirinogênio III. Este é o primeiro de uma série de porfirinogênios. A ciclização espontânea é possível mas produz o isômero série I, que não é fisiológico nem metabolizado. A modificação sequencial das cadeias laterais do porfirinogênio resulta na produção de uma sequência de porfirinogênios e nos seus parceiros oxidados, as porfirinas. No passo final, o ferro é incorporado no macrociclo, resultando na molécula final funcional do heme. A distinção entre os precursores de porfirina e as porfirinas é importante no diagnóstico e na predição da apresentação clínica de cada forma de porfiria. As enzimas ALAS, coproporfirinogênio oxidase, protoporfirinogênio oxidase e ferroquelatase são todas mitocondriais, enquanto as restantes enzimas são citosólicas. Assim, a síntese do heme tem início e fim na mitocôndria, com o metabolismo intermediário ocorrendo no citoplasma.

Os precursores das porfirinas e as porfirinas iniciais na via são hidrossolúveis, circulam livremente no plasma e são amplamente excretados na urina. As porfirinas tardias são hidrofóbicas, podem estar ligadas a proteínas no plasma e são excretadas na bile; por fim, são excretadas nas fezes. O padrão de acúmulo e excreção de precursores e porfirinas é avaliado para o diagnóstico bioquímico das porfirias e finalmente revela as apresentações variáveis das porfirias agudas e não agudas. O ataque agudo está sempre associado a elevações nos precursores, e as porfirias agudas são portanto aquelas nas quais ocorre acúmulo. As porfirinas são moléculas fotossensíveis, e as formas de porfiria em que grandes quantidades de porfirinas se acumulam no plasma têm doença cutânea fotossensível como a principal apresentação clínica. Nas porfirias não agudas, os níveis de precursores mantêm-se inalterados, levando à ausência de ataques agudos. Como as porfirinas estão normalmente elevadas, elas manifestam-se com doença cutânea isolada. Duas formas de porfiria, HCP e VP, podem demonstrar elevação de porfirinas e uma tendência para elevação periódica nos precursores; estas porfirias são, dessa forma, caracterizadas por doença cutânea e pelo risco de um ataque agudo.

Etiologia

Porfirias Agudas

Porfiria Intermitente Aguda

A AIP é herdada de forma autossômica dominante. O bloqueio enzimático é precoce na via, dessa forma, a elevação de precursores é característica e leva ao potencial desenvolvimento de um ataque agudo, mas sem doença cutânea. Embora um excesso de isômeros da porfirina série I não fisiológicos seja normalmente observado na urina, isso resulta de ciclização espontânea de PBG acumulado particularmente na bexiga. Raros casos de AIP homozigótica foram descritos.

Porfiria Variegata

A VP é herdada de forma autossômica dominante. O gene *PPOX* existe no cromossomo 1. O número de mutações conhecidas aproxima-se dos 200. A penetrância é estimada em aproximadamente 37%. A VP está associada a elevações nas porfirinas, levando à fotossensibilidade, e também a ataques agudos, durante os quais os

níveis de precursores se tornam marcadamente elevados. Isso foi atribuído à inibição alostérica da hidroximetilbilano sintase pelo coproporfirinogênio e protoporfirinogênio, que se acumulam na VP. Casos ocasionais de VP homozigótica foram descritos. Esses casos são homozigotos para mutações associadas a alguma atividade enzimática residual ou são heterozigotos compostos, nos quais uma mutação num alelo que resulta em perda completa da atividade catalítica é acompanhada de outra mutação associada a alguma atividade catalítica residual. O estado homozigótico para mutações associadas à perda completa de atividade enzimática é letal.

Coproporfiria Hereditária

A HCP é uma doença autossômica dominante. O gene *CPOX* está no cromossomo 7 e mais de 50 mutações associadas à doença foram descritas. Tanto os ataques agudos como a doença cutânea estão presentes; os mecanismos para o ataque agudo são semelhantes aos da VP, com a hidroximetilbilano sintase sendo alostericamente inibida pelo coproporfirinogênio acumulado. Casos raros de HCP homozigótica foram descritos.

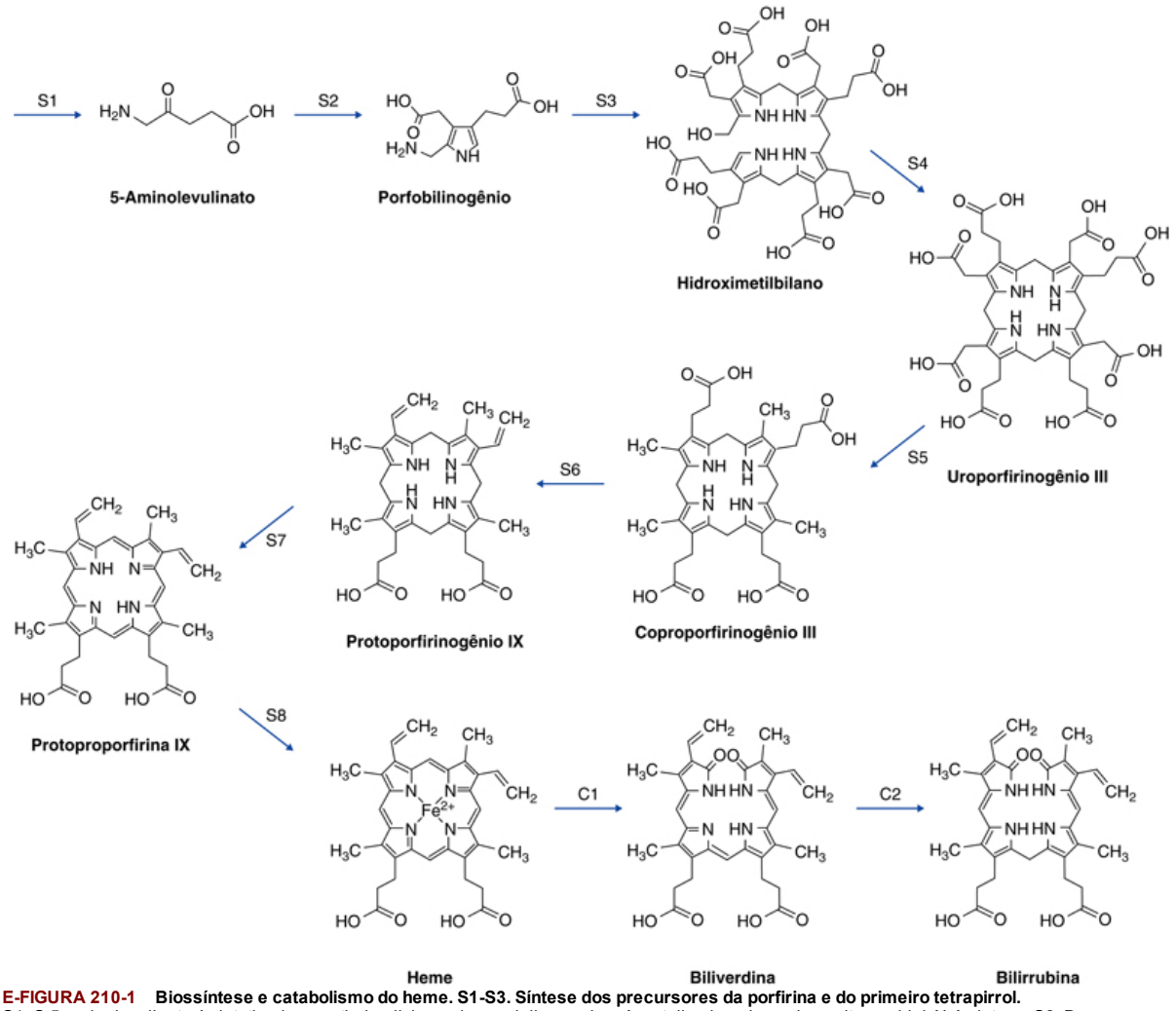

E-FIGURA 210-1 Biossíntese e catabolismo do heme. S1-S3. Síntese dos precursores da porfirina e do primeiro tetrapirrol. S1. O 5-aminolevulinato é sintetizado a partir da glicina e da succinil coenzima A, catalisada pela enzima mitocondrial ALA sintase. S2. Duas moléculas de 5-aminolevulinato condensam-se para formar um pirrol cíciclo, o porfobilinogênio, catalisado pela enzima citosólica ALA desidrase. S3. Quatro moléculas de porfobilinogênio são combinadas para formar um tetrapirrol aberto, o hidroximetilbilano, catalisado pela enzima citosólica hidroximetilbilano sintase. S4-S7. Modificação sequencial dos porfirinogênios tetrapirrólicos, porfirinas e heme. S4. A enzima citosólica uroporfirinogênio III sintase catalisa o fechamento do anel e leva a uma isomerização específica, formando um macrociclo fechado. Este é o uroporfirinogênio III. Na ausência da enzima, ocorre uma ciclização espontânea, dando origem ao uroporfirinogênio I. Este isômero não fisiológico não está disponível para conversão enzimática adicional. S5. O uroporfirinogênio III sofre quatro reações de descarboxilação sequenciais, todas catalisadas pela enzima citosólica uroporfirinogênio descarboxilase, produzindo sequencialmente o porfirinogênio heptacarboxílico, o porfirinogênio hexacarboxílico, o porfirinogênio pentacarboxílico (não mostrado) e o coproporfirinogênio. S6. O coproporfirinogênio III entra novamente na mitocôndria e é oxidado pela coproporfirinogênio oxidase a protoporfirinogênio IX. S7. O protoporfirinogênio IX é oxidado a protoporfirina IX pela enzima mitocondrial protoporfirinogênio oxidase. S8. O ferro elementar é inserido dentro do macrociclo pela enzima mitocondrial ferroquelase, formando a heme. Catabolismo do heme. C1. catalisado pela heme oxigenasse, o macrociclo tetrapirrólico é aberto, liberando ferro e monóxido de carbono e formando a biliverdina. C2. Um passo de redução catalisado pela biliverdina redutase resulta em bilirrubina, que é ligada à albumina e a outras proteínas plasmáticas e excretada.

Porfiria ALA Desidratase

Esta é uma doença autossômica recessiva rara, descrita em menos de dez casos. O gene *ALAD* está no cromossomo 9.

Porfirias não Agudas

Porfiria Cutânea Tardia

Esta doença resulta de uma atividade reduzida da enzima uroporfirinogênio descarboxilase (UROD). A PCT é única entre as porfirias, porque na maior parte dos casos não é herdada. Aproximadamente 75% dos pacientes apresentam-se com PCT esporádica. Nesses casos, o gene *UROD* é normal mas os pacientes demonstram uma redução na atividade da UROD. Isso se deve à inibição quimicamente mediada da enzima. O inibidor foi identificado como uroporfometeno, um produto oxidativo aberrante do substrato normal da enzima uroporfirinogênio. A PCT esporádica tem uma série de associações específicas. Primeiro, quase todos os casos estão associados a algum grau de sobrecarga férrica hepática. Acredita-se que o ferro funcione como um oxidante, facilitando a formação do inibidor uroporfometeno. Em segundo lugar, muitos casos mostram evidência de disfunção hepática, normalmente por causa do álcool ou de infecção por vírus da hepatite C. Uma variedade de outros fatores pode também precipitar a PCT, incluindo a infecção por HIV, exposição a estrogênios, insuficiência renal, linfoma, lúpus eritematoso sistêmico e toxinas como hexaclorobenzeno. A relação da infecção viral e da doença hepática com a predisposição à PCT não está compreendida. Tem sido sugerido que os fatores comuns podem ser a inibição de hepcidina, levando à sobrecarga férrica, e o aumento do estresse oxidativo, com esses dois fatores potenciando o mecanismo inibitório.[2] Uma associação com o diabetes também se tornou evidente. A reversão da inibição da UROD resulta em remissão bioquímica e clínica.

Em alguns casos, a carga de ferro provou relacionar-se diretamente com a herança de mutações em genes responsáveis pela regulação do ferro. Por exemplo, a mutação C282Y no gene *HFE* frequentemente encontrada em pacientes brancos com hemocromatose hereditária (Cap. 212) está sobrerrepresentada na PCT. Em outros

casos, a razão para a carga de ferro é menos clara.

Aproximadamente 25% dos casos de PCT são classificados como PCT familiar. Nesses pacientes, uma mutação herdada num alelo *UROD* pode ser encontrada. A redução em 50% da atividade da UROD resultante não é por si só suficiente para precipitar a expressão clínica. Quando a doença se torna clinicamente manifesta, esses pacientes frequentemente mostram evidência dos mesmos fatores precipitantes descritos na PCT esporádica, mas estes podem se manifestar quando os pacientes são mais jovens. A doença resulta, assim, de uma combinação entre a mutação herdada e fatores ambientais que resultam na inibição da enzima funcional restante.

Casos raros de PCT homozigótica foram descritos. Estes são conhecidos como porfiria hepatoeritropoiética e manifestam-se com fotomutilação grave semelhante à observada na CEP.

Protoporfiria Eritropoiética

A EPP é herdada de uma forma complexa. O gene *FECH* existe no cromossomo 18, e mais de cem mutações associadas à doença foram reportadas. A análise molecular demonstra a presença de uma mutação herdada num alelo resultando em diminuição da atividade enzimática. No entanto isso não é suficiente por si só para resultar em sintomas clínicos. Uma pequena proporção é homozigota, resultando em uma atividade da ferroquelatase suficientemente diminuída para a doença se manifestar clinicamente. Aproximadamente 94% dos pacientes, no entanto, têm um polimorfismo coerdado do *FECH*, prevalente em populações brancas, que está associado a uma atividade da ferroquelatase moderadamente diminuída. Esse alelo de baixa expressão, *FECH**IVS3-48C, está sujeito a *splicing* aberrante e à estabilidade diminuída do transcrito, resultando em uma baixa expressão. A frequência do gene pode chegar a 11% em populações europeias. O efeito somatório da mutação específica da família e do alelo de baixa expressão é suficiente para reduzir as atividades da ferroquelatase para um nível abaixo de aproximadamente 35%, estado este no qual a síndrome clínica pode se desenvolver. Num sentido estrito, a EPP é uma doença recessiva, mas a prevalência elevada do alelo de baixa expressão na população significa que o estado de heterozigoto composto ocorre muitas vezes em famílias portadoras da mutação da EPP. Assim, a prevalência é muito maior do que seria normalmente esperado de uma doença autossômica recessiva; sua hereditariedade foi descrita como pseudodominante. Um estudo recente na América do Norte de 155 pacientes não relacionados reportou que 136 eram portadores da combinação de uma mutação *FECH* com perda de função e do alelo de baixa expressão, enquanto apenas três eram portadores de duas mutações com perda de função. Os restantes 15 pacientes tinham XLPP.[3]

Protoporfiria Ligada ao X

Esta é a forma mais recentemente identificada de porfiria. A apresentação clínica é quase idêntica à da EPP, e sua existência como uma entidade independente não foi suspeitada até um subgrupo de famílias com EPP ter sido identificado como não portador das mutações da ferroquelatase. A XLPP está associada a um número de mutações que ocorrem em uma região muito restrita no terminal C do gene *ALAS2*. Essas mutações parecem modificar uma região de controle importante, levando à estabilização do mRNA transcrito ou, possivelmente, ao aumento do acesso da succinil coenzima A à ALAS, qualquer um dos quais resultando em atividade da ALAS2 anormalmente aumentada. Assim, estas são mutações de ganho de função que irão resultar no aumento de fluxo de porfirinas por meio da via biossintética eritroide do heme. Tanto a disponibilidade de ferroquelatase como a do ferro tornam-se limitantes, de modo que grandes quantidades de protoporfirina não podem ser metabolizadas em heme, mas são derivadas para o plasma. Como o mecanismo fisiopatológico para a EPP é também dependente da superprodução de protoporfirina, ambas as doenças são clinicamente idênticas. O gene *ALAS2* existe no cromossomo X, tornando a XLPP uma doença ligada ao X. As mutações com perda de função do gene *ALAS2* são responsáveis pela anemia sideroblástica ligada ao X (Cap. 159), uma condição não relacionada com a XLPP, que está associada a mutações com ganho de função. Os níveis eritrocitários de protoporfirina tendem a ser mais elevados em pacientes com XLPP do que naqueles com EPP, com uma proporção maior sendo com zinco quelado. A penetrância parece ser próxima de 100%, e as complicações hepáticas são mais prevalentes. A transmissão é a esperada de uma doença ligada ao X, sendo uma das manifestações a ausência de transmissão de pai para filho.

Mutações Somáticas

Muito raramente, mutações não germinativas específicas de tecido podem resultar em porfiria manifesta. Casos de CEP, EPP e VP foram descritos em contextos neoplásicos e paraneoplásicos, tais como mielodisplasia, doenças mieloproliferativas e carcinoma hepatocelular.

Patogênese

Fotossensibilidade

Nas porfirias associadas à doença cutânea, as porfirinas são encontradas em altas concentrações no plasma, na pele e no fluido intersticial. As porfirinas são fluorescentes. A estimulação pela luz resulta em uma excitação das moléculas de porfirina, na promoção de elétrons a um estado energético mais elevado e na produção de espécies reativas de oxigênio. O relaxamento ao estado basal é acompanhado por perda de energia manifestando-se como uma radiação de luz vermelha. Na pele, essa energia pode ser transferida para moléculas biológicas, resultando em oxidação de lipídios de membrana, polipeptídios e ácidos nucleicos, causando, assim, a doença cutânea. Os comprimentos de onda mais potentes para a excitação das porfirinas estão no espectro ultravioleta, a banda de Soret entre 400 e 410 nm. Quatro bandas de absorção adicionais estão presentes num alcance de 500 a 700 nm; mesmo assim, a luz visível contra a qual a maior parte dos protetores solares são ineficazes é prejudicial para a pele de indivíduos com uma porfiria cutânea.

A avaliação patológica revela bolhas epidérmicas, duplicação das membranas basais e deposição de material hialino, que parece estar associado a fibrina, imunoglobulinas e complementos, no interior e em redor dos vasos sanguíneos da derme, sugerindo que estes vasos podem ser o principal alvo para a lesão induzida pela luz.

Ataque Agudo

Concentrações elevadas dos precursores do heme – ALA e PBG – estão sempre presentes nos pacientes durante o ataque agudo, e a remissão é frequentemente acompanhada por uma redução dessas concentrações. Um papel causal para cada uma das moléculas ou para ambas foi suspeitado há muito tempo, mas nunca foi provado com exatidão. A ALA é estruturalmente semelhante aos neurotransmissores conhecidos, como a glutamina e o ácido γ-aminobutírico. Considerando-se o papel central da disfunção do sistema nervoso no ataque agudo, suspeita-se que a ALA possa estar diretamente envolvida. De modo alternativo, pode servir como marcador para uma neurotoxina ainda não identificada. Há uma hipótese anterior contrária, de que a neuropatia associada a um ataque agudo é mediada pelo déficit intraneuronal do heme, parede menos provável porque experiências recentes mostraram que o transplante hepático curou a AIP e a VP e induziu ataques de porfiria em receptores previamente não porfíricos que receberam um fígado explantado porfírico como parte de um transplante dominó.

Na avaliação histológica, a lesão nervosa é caracterizada por perda axonal, embora algum grau de desmielinização segmentar possa estar presente. Desse modo, pode haver uma redução na densidade das fibras nervosas intradérmicas na biópsia de pele. O sistema musculoesquelético pode apresentar atrofia neurogênica. Os estudos de condução nervosa, embora não patognomônicos, tendem a mostrar um padrão algo característico sugerindo neuropatia axonal com relativamente pouca evidência de desmielinização. Os membros superiores podem ser afetados mais do que os inferiores. Os nervos sensoriais podem ser variavelmente afetados; a eletromiografia inicialmente mostra um padrão de desinervação, com fibrilação ampla, substituído posteriormente por um padrão de reinervação acentuado por potenciais de unidade motora polifásicos com aumento da amplitude e da duração.

Indução da Porfiria

O bloqueio na síntese de porfirina com consequente déficit de heme que caracteriza todas as formas de porfiria não parece resultar em um efeito adverso clínico direto. Embora os pacientes com CEP, EPP e XLPP possam ser levemente anêmicos, isto é em parte secundário à hemólise na CEP e aos déficits de ferro na XLPP. Nas porfirias agudas, as hemoproteínas como a CYP e a triptofano pirrolase revelam evidência de dessaturação do heme, novamente sem consequências clínicas óbvias. O efeito principal do déficit de heme é a suspensão da repressão de ALAS1, aumentando assim substancialmente o fluxo de porfirinas através da via, acentuando o efeito limitante do bloqueio enzimático e resultando em um superprodução significativa de porfirinas e, possivelmente, precursores, que resultam depois nas síndromes clínicas características. Esse mecanismo é a chave para a compreensão das porfirias.

O desenvolvimento do ataque agudo está fortemente associado à hiperindução da ALAS1, em geral por aumento da transcrição do gene em resposta a uma redução nas concentrações de heme livre. Enquanto o aumento resultante da atividade da via de biossíntese do heme leva a um aumento apropriado dos níveis do heme em indivíduos normais, após a supressão da ALAS1, em pacientes com porfiria aguda, a enzima deficitária é limitadora; as concentrações adequadas do heme não são atingidas, deixando assim a via em um estado de hiperindução, e o ALA e o PBG acumulam-se em quantidades suficientes para induzir sintomas clínicos. O precipitante mais comum do ataque agudo é a exposição a uma série de fármacos que partilham a capacidade para induzir a ALAS1. Esses fármacos são chamados porfirinogênicos.

A síntese de apoenzima CYP e heme está intimamente correlacionada. Os compostos mais fortemente porfirinogênicos incluem indutores multifuncionais que induzem múltiplas enzimas microssomais hepáticas, aquelas que induzem as subclasses CYP3A e CYP2C9 e aquelas que estão associadas à inibição irreversível do CYP

baseada em mecanismo. Essa inibição resulta em destruição da enzima, liberação do heme (que é depois catabolizado pela heme oxigenase, levando à redução no *pool* de heme livre) e, consequentemente, indução da *ALAS1*. Esses processos são mediados por receptores nucleares, em particular, o receptor constitutivamente ativo e o receptor pregnano de xenobióticos. Agora que esses mecanismos são conhecidos, é possível predizer com elevada acuidade quais fármacos serão mais provavelmente porfirinogênicos.

A privação calórica induz à síntese de porfirinas e mesmo ao ataque agudo, enquanto a administração de glicose tem um efeito supressor. Esse chamado efeito da glicose é mediado pelo coativador transcricional PCG-1α, que é induzido quando o fígado muda da utilização da glicose como substrato energético para β-oxidação de ácidos graxos, ativando o promotor da ALAS1 e aumentando a síntese do heme.

Pacientes portadores de um gene de porfiria aguda não respondem de modo uniforme ou previsível à exposição a fármacos. Alguns pacientes simplesmente não respondem, outros podem mostrar evidência bioquímica de aumento da produção de porfirina e outros ainda desenvolvem sintomas clínicos graves. A razão para essa variação na resposta ou para a observação de que os ataques agudos são extremamente raros antes da puberdade não está bem compreendida. Pensa-se que a variabilidade pode resultar de polimorfismos herdados em outros genes responsáveis pelo metabolismo de fármacos, incluindo o citocromo P-450, e possivelmente de variações no nível do metabolismo, por outras palavras, uma interação complexa de interações genéticas, bioquímicas e hormonais num ponto particular do tempo. De forma semelhante, a razão para a penetrância incompleta de muitas das porfirias não está compreendida; cerca de 60% dos pacientes portadores de um gene para a VP, por exemplo, não manifestam evidência bioquímica ou clínica de distúrbios na síntese de porfirinas.

As mulheres com AIP podem apresentar um padrão de ataques recorrentes regulares associados à fase lútea do ciclo menstrual, embora isso seja felizmente pouco comum. Parece que a produção hormonal endógena é suficiente para estimular a ALAS e causar um ataque agudo. Os ataques agudos também foram atribuídos à privação calórica. Tanto o estresse como a infecção foram listados como possíveis indutores de uma agudização do quadro, embora a evidência disso seja fraca.

Manifestações clínicas

Os pacientes com CEP, EPP e as formas homozigóticas das porfirias agudas habitualmente têm essas manifestações na infância. Esta é uma ocorrência extremamente rara nas três porfirias agudas hereditárias dominantes, nas quais a evidência bioquímica e clínica de expressão da doença é normalmente postergada até a puberdade. Embora os pacientes adultos possam ter essas manifestações em qualquer idade, a primeira ocorrência é usualmente na terceira década de vida.

Porfirias Agudas

A manifestação cardinal das porfirias agudas é o quadro clínico agudo. Esta crise metabólica é caracteristicamente manifestada como grave, ocorre dor abdominal generalizada, sentida por todo o abdome e, por vezes, na região lombossacral, glútea e nas coxas. A dor é severa e requer opioides para alívio. Não está associada à peritonite, e o exame abdominal é na maior parte das vezes normal. Pode ocorrer hiperatividade autonômica manifestada como hipertensão, taquicardia e disfunção gastrointestinal, normalmente com vômitos, obstipação e ocasionalmente íleo paralítico.

Ataques agudos graves estão associados a uma série de outras características. A hiponatremia é comum e, quando grave, pode levar a convulsões e alterações da consciência, particularmente quando são administrados fluidos hipotônicos intravenosos. Embora seja com frequência atribuída à síndrome de secreção inadequada de ADH (SIADH) (Cap. 116), o padrão de excreção eletrolítica muitas vezes sugere perda de sal renal, por vezes, associada a perdas urinárias acentuadas de potássio, cálcio e magnésio.

Um ataque agudo grave não tratado pode ser complicado por rápida instalação de neuropatia motora, desenvolvendo-se normalmente 24 horas (ou mais) após o início da dor abdominal. Muito ocasionalmente um paciente apresenta-se com neuropatia com uma história de dor abdominal mínima ou ausente; isso pode levar a um atraso na suspeita de porfiria como causa. A neuropatia é normalmente simétrica e pode afetar os músculos proximais de forma predominante. Embora os sinais motores predominem, pode haver algum envolvimento sensorial numa distribuição central, chamada "em maiô". A neuropatia pode resultar em quadriparesia. A fraqueza dos músculos respiratórios é comum e pode resultar em insuficiência respiratória, o que requer ventilação. Uma vez estabelecida, a neuropatia motora normalmente requer meses de recuperação. Ocasionalmente, os pacientes podem desenvolver uma neuropatia de pequenas fibras proeminente após ataques, que se manifesta com disestesia e hiperalgesia generalizadas.

O envolvimento de nervos cranianos ou do cerebelo é por vezes notado, com envolvimento dos nervos facial e vago em particular, embora o envolvimento dos nervos trigêmeo, hipoglosso, acessório e oculomotor também tenha sido observado. Os casos mais extremos podem desenvolver a síndrome de encefalopatia posterior irreversível com evidência radiológica de isquemia cerebral. Algumas vezes, a hiperatividade autonômica é tão grave que se assemelha a uma crise de feocromocitoma (Cap. 228).

Existe a percepção errada, ampla e não justificada de que as manifestações psiquiátricas são uma parte proeminente dos sintomas de porfirias agudas. Historicamente, existe a noção de que figuras como o rei George III de Inglaterra e seus familiares e Vincent Van Gogh tinham porfiria, perpetuando o mito de que a AIP está associada à insanidade crônica, mas isso não é suportado por evidência convincente.[4] Durante a fase aguda, o ataque agudo manifesta-se frequentemente com ansiedade e por vezes com um episódio psicótico de curta duração, que reverte totalmente com a remissão do ataque. Associação estatística com ansiedade crônica e depressão em pacientes com AIP foi demonstrada. Não existe associação com psicose crônica ou necessidade de institucionalização.

O ataque agudo é mais comum em mulheres do que em homens, é extremamente raro antes da puberdade e torna-se pouco comum da sexta década de vida em diante. A gravidez pode precipitar ataques agudos, mas isso é pouco frequente. Grandes estudos sugerem que pode haver um pequeno aumento no risco de morte perinatal em mulheres com porfirias agudas; em um estudo de 136 partos, isso não atingiu significado estatístico, mas o significado foi observado quando restrito a primeiras gravidezes isoladamente.[5]

O ataque agudo tornou-se menos comum em décadas recentes, como resultado de um diagnóstico mais precoce e de atenção cuidadosa à sua prevenção. É pouco comum um paciente que teve um ataque sofrer uma recorrência uma vez que as medidas preventivas tenham sido instituídas. Os pacientes expostos repetidamente à medicação porfirinogênica, incluindo drogas recreativas, podem sofrer ataques agudos recorrentes. Um número muito pequeno de pacientes pode apresentar um curso caracterizado por ataques agudos recorrentes de etiologia desconhecida; essa é particularmente uma característica de algumas mulheres jovens com AIP. Em algumas dessas mulheres existe uma relação clara com o ciclo menstrual. Nas restantes, essa associação não é óbvia, e um círculo vicioso de ataques recorrentes de hospitalizações estabelece-se. Esses pacientes tornam-se gravemente debilitados e caquéticos, têm evidência de lesão neuronal cumulativa, experienciam uma baixa qualidade de vida e podem finalmente morrer.

Outras Manifestações

Os pacientes com AIP estão sujeitos a desenvolver hipertensão crônica e disfunção renal, provavelmente devido à ativação do sistema nervoso simpático. Uma associação forte e inexplicada entre AIP e VP e carcinoma hepatocelular não cirrótico (Cap. 196) foi reportada por intermédio de vários centros. Pacientes suecos com AIP com mais de 50 anos de idade tiveram um risco 86 vezes superior de desenvolver carcinoma hepatocelular.[6] O risco é significativamente superior em mulheres. Há também evidência de um risco aumentado de VP, mas, de modo surpreendente, essa associação não foi observada na África do Sul apesar da frequência de VP nessa população.

Porfirias Agudas Homozigóticas

A AIP homozigótica é uma doença séria que pode estar associada a anomalias graves do neurodesenvolvimento, incluindo porencefalia, atraso psicomotor e do desenvolvimento, ataxia, epilepsia, catarata e uma variedade de outras manifestações neurológicas. É normalmente fatal na infância. A VP homozigótica está associada a dismorfismo esquelético, doença cutânea grave, nistagmo, convulsões, neuropatia sensorial e déficit cognitivo. Uma associação com desmielinização cerebral, detectável na ressonância magnética, foi descrita recentemente. Apesar da gravidade dos sintomas, não existe mortalidade precoce apreciável, e por razões ainda não conhecidas os ataques agudos não são uma característica da VP homozigótica. A HCP homozigótica toma duas formas: a primeira assemelha-se à VP homozigótica com baixa estatura, fotossensibilidade, ao atraso psicomotor e aos defeitos neurológicos; a segunda manifesta-se no momento do nascimento com anemia hemolítica e icterícia grave. Essa variedade está associada a mutações específicas no gene *CPOX*, que bloqueia especificamente um estágio intermediário na oxidação do coproporfirinogênio e do protoporfirinogênio, resultando no acúmulo de um intermediário harderoporfirinogênio, e é conhecida como harderoporfiria.

Porfiria com Déficit de ALA Desidratase

Esta é uma doença recessiva extremamente rara que pode se manifestar na infância ou na idade adulta, conforme a gravidade do fenótipo, normalmente com neuropatia crônica, outros sintomas neurológicos e ataques agudos.

Doença Vesiculoerosiva da Pele

A doença característica da VP, HCP, PCT e CEP está descrita como vesiculoerosiva. Os pacientes apresentam-se com flictenas e erosões, normalmente em resposta a trauma cutâneo menor, em áreas expostas ao sol, particularmente na face dorsal das mãos e dos antebraços, na face e, se expostos ao sol, no pescoço e nas faces dorsais dos pés. Não ocorre fotossensibilidade imediata, e as alterações desenvolvem-se de forma insidiosa. Assim, os pacientes com frequência não conseguem fazer a associação entre a exposição solar e as lesões cutâneas. As lesões se regeneram lentamente, deixando um resíduo de cicatrizes e pequenas áreas localizadas de hipopigmentação ou hiperpigmentação (Fig. 210-2). A milia pode se manifestar, particularmente nas faces dorsais das mãos e nas fendas digitais.

FIGURA 210-2 Mãos na porfiria variegata.
As lesões características são flictenas, erosões deprimidas que desenvolvem escamas e cicatrizam lentamente, deixando áreas de hipopigmentação e hiperpigmentação. A doença da porfiria cutânea tardia é semelhante à da coproporfiria hereditária.

Não é frequente a doença cutânea da VP e HCP desenvolver-se além disso. Os pacientes com PCT, no entanto, podem exibir hipertricose facial pronunciada, hiperpigmentação e, por vezes, alopecia. Eles também desenvolvem espessamento da pele dos dedos e das mãos; essas alterações pseudoesclerodemoides podem ocasionalmente levar ao diagnóstico errado de esclerodermia localizada.

A doença cutânea mais grave caracteriza-se por fotomutilação, incluindo perda dos apêndices cutâneos como o nariz, os pavilhões auriculares e os lábios. Isso é observado na CEP e na porfiria hepatoeritropoiética. A doença cutânea da VP homozigótica é marcada por uma acentuação dos traços característicos da VP heterozigótica, por alopecia e reabsorção dos dedos, que pode ser causada por foto-osteólise (Fig. 210-3) ou, em alternativa, pode representar parte de um dismorfismo esquelético característico da doença.

FIGURA 210-3 Mãos de um paciente com uma forma homozigótica de porfiria variegata.
Além das lesões vesiculoerosivas características, pode ocorrer braquidactilia acentuada, representando foto-osteólise e um defeito esquelético do desenvolvimento.

Porfiria Cutânea Tardia

A PCT normalmente apresenta-se em indivíduos de meia-idade e outros mais idosos que desenvolvem lesões cutâneas características em áreas de exposição solar. Os ataques agudos não são uma característica. Dada a forte associação entre sobrecarga e ferro e doença hepática, a avaliação clínica e bioquímica frequentemente revela evidência de diminuição do armazenamento de ferro, disfunção hepática, abuso de álcool ou disfunção renal. No contexto menos comum de infecção por HIV, lúpus eritematoso sistêmico ou linfoma, evidência clínica para essas doenças estará presente.

Porfiria Eritropoiética Congênita

Esta doença autossômica recessiva rara está associada a um espectro de gravidade da doença. Os pacientes gravemente afetados demonstram fotomutilação com cicatrizes, perda dos apêndices cutâneos (como os pavilhões auriculares, nariz, lábios, unhas e dedos), ceratite ulcerativa e cicatrização córnea. Uma forma de fotossensibilidade imediata após a exposição à luz solar e pápulas faciais eritematosas rosadas características foram descritas.[7] Os pacientes podem revelar eritrodontia, osteodistrofia, medula óssea hipercelular, anemia hemolítica e esplenomegalia. Outros pacientes são afetados de forma mais branda e podem apresentar manifestações da doença mais tarde na vida. A lesão cutânea deteriora-se progressivamente com o aumento da idade. O impacto na qualidade de vida e as consequências psicossociais podem ser rigorosos. Casos pré-natais que se apresentam *in utero* com anemia grave associada à hidropsia fetal foram descritos. Há uma correlação genótipo-fenótipo variável. Embora algumas mutações tendam a estar associadas à doença mais grave, a gravidade pode variar entre pacientes mesmo se estes forem portadores da mesma mutação. As características mais previsíveis de um curso grave são o início precoce e a presença de complicações hematológicas, particularmente anemia grave e trombocitopenia. Um estudo sugeriu que o *ALAS2* atua como um gene modificador, com a gravidade do fenótipo sendo modulada por mutações nesse gene.[8]

Doença Cutânea Associada à Fotossensibilidade Imediata

Protoporfiria Eritropoiética

Os pacientes com EPP e XLPP não se manifestam com o padrão típico vesiculoerosivo descrito anteriormente, mas desenvolvem um padrão característico de fotossensibilidade imediata. Os pacientes reportam que, após um período de exposição solar, eles desenvolvem desconforto grave e dor nas áreas expostas ao sol. Isso pode estar associado a eritema e edema. O desconforto pode levar de 24 a 48 horas para passar após a cessação da exposição solar. O início da doença é frequentemente na infância, mas há, muitas vezes, demora em se fazer o diagnóstico, e a razão para a relutância da criança em permanecer na rua normalmente não é reconhecida de imediato. As alterações crônicas da pele são mínimas e normalmente limitadas ao desenvolvimento de um espessamento seroso e à sulcagem da pele, geralmente por cima do nariz e sobre as articulações metacarpofalangeanas (Fig. 210-4). Uma anemia microcítica hipocrômica pode estar presente. Um subgrupo de pacientes desenvolve uma condição conhecida por ceratodermia palmar sazonal; foi registrado que esses pacientes são portadores de mutações homozigóticas ou heterozigóticas compostas da ferroquelatase.

FIGURA 210-4 Mãos na protoporfiria eritropoiética.
Há espessamento e sulcagem da pele sobre as articulações metacarpofalangeanas.

Aproximadamente 10% dos pacientes com EPP desenvolvem doença hepatobiliar secundária ao acúmulo massivo de protoporfirina nos hepatócitos e excreção biliar de porfirina, normalmente com colelitíase secundária a concentrações elevadas de porfirinas na bile. Aproximadamente 2% deles podem ter doença hepática grave e potencialmente fatal, incluindo cirrose e insuficiência hepática.

Protoporfiria Ligada ao X

A XLPP e a EPP não podem, por propósitos práticos, ser distinguidas clinicamente. A XLPP provavelmente tem uma penetrância mais elevada bem como um padrão típico de hereditariedade ligado ao X. Os pacientes são mais suscetíveis à doença hepática do que aqueles com EPP. Alguns pacientes reportam uma correlação entre déficit de ferro e a gravidade dos sintomas.

Outros Contextos

Fotossensibilidade transitória imediata aguda é ocasionalmente observada em pacientes com VP à medida que eles emergem de um ataque agudo. Está por vezes associada à perda aguda das unhas. Alguns pacientes com CEP podem manifestar fotossensibilidade imediata além da doença cutânea vesiculoerosiva característica. A fotossensibilidade imediata é observada em alguns pacientes nos quais a metaloporfirina sintética protoporfirina de estanho foi administrada como um inibidor da heme oxigenase para prolongar a remissão de ataques agudos repetidos de AIP. Também é notada em pacientes tratados com ALA ou análogos de porfirina sintética como parte da terapia fotodinâmica para o câncer.

Diagnóstico

Um diagnóstico preciso é essencial para o manejo clínico da porfiria. Embora o padrão de sintomas e manifestações cutâneas possa sugerir o diagnóstico, um diagnóstico clínico apenas é notavelmente impreciso em função da variedade e, muitas vezes, de manifestações inespecíficas das doenças bem como da inexperiência da maior parte dos médicos em lidar com elas. Uma falha no diagnóstico das porfirias pode ter sérias consequências, com uma qualidade de vida desnecessariamente alterada e, em alguns casos, o potencial para um ataque agudo fatal. Por outro lado, não é frequente os pacientes que normalmente apresentam história de dor abdominal inexplicada serem erradamente rotulados como portadores de porfiria aguda.

Diagnóstico Bioquímico

A análise bioquímica é fundamental para o diagnóstico e a avaliação das porfirias. Para a AIP, as avaliações da hidroximetilbilano sintase têm sido amplamente usadas, porém agora estão desencorajadas em virtude de sua fraca acuidade. Casos recentes têm enaltecido o ganho de acuidade diagnóstica que resulta da restrição de testes diagnósticos para porfiria a um pequeno número de laboratórios de referência que analisem casos suficientes para desenvolver experiência e que cooperem numa rede de melhoria da qualidade.

O padrão do acúmulo de porfirina na urina, nas fezes, no plasma e nos eritrócitos que caracteriza uma porfiria específica forma a base do diagnóstico. Na prática, isso é complicado pela variabilidade da solubilidade na água dos precursores e das porfirinas, levando a padrões diferenciais de acúmulo na urina, nas fezes e no plasma. Note que a avaliação da urina isoladamente pode levar a erros de diagnóstico e erros na classificação da porfiria. Dada a excreção diferencial de porfirinas, é essencial que os testes incluam urina, fezes e plasma. Quando se suspeita de uma porfiria eritropoiética, análise de porfirina eritrocitária deve também ser feita.

A análise de porfirina é normalmente realizada com uma técnica de separação cromatográfica líquida de alto desempenho com detecção fluorimétrica das porfirinas. As séries de isômeros I e III podem ser distinguidas, e a concentração de cada espécie individual de porfirinas pode ser quantificada por referência a espécimes padrão. A diferenciação dos isômeros é particularmente importante na identificação da HCP. As porfirias eritropoiéticas são facilmente confirmadas pelo perfil bioquímico das porfirinas nos eritrócitos.

Uma avaliação de rastreamento útil é o teste de fluorescência do plasma. A emissão de fluorescência máxima varia entre diferentes porfirinas e com a extensão da sua ligação às proteínas. Quando sujeita à luz ultravioleta, uma amostra de plasma normalmente demonstra um pico de emissão a aproximadamente 630 nm na EPP, 625 nm na VP e 619 nm na AIP, HCP e PCT.

O ataque agudo está sempre associado a uma elevação dos precursores da porfirina ALA e PBG. O primeiro passo na avaliação da confirmação de um ataque agudo é, portanto, submeter urina para determinação desses níveis, especialmente PBG. No contexto clínico adequado, níveis elevados são altamente confirmatórios; por outro lado, quando estes são normais, o diagnóstico deve ser reconsiderado. Alguns laboratórios são capazes de medir ALA e PBG no plasma, que têm uma pequena vantagem na acuidade. Para uso imediato no contexto de emergência, foram desenvolvidos *kits* de testes semiquantitativos que permitem a identificação das concentrações de PBG sem o uso de equipamento especializado. Recomenda-se que cada departamento de emergência tenha acesso a esse *kit*.

Testes Genéticos

Considerando que as várias porfirias resultam de mutações em diferentes genes e que dentro de cada porfiria numerosas mutações específicas de família podem originar o fenótipo característico, o diagnóstico molecular não é adequado para a avaliação primária de um paciente. Nenhum teste diagnóstico de mutação específica irá excluir qualquer forma de porfiria além daquela especificamente associada àquele gene e àquela mutação. É por essa razão que a análise bioquímica é recomendada como primeiro passo. Além disso, enquanto o teste bioquímico, por meio da quantificação dos níveis de precursores e porfirinas, fornece informação sobre o nível de atividade da porfiria a cada momento particular, as técnicas moleculares não. Quando o diagnóstico bioquímico de porfirina estiver concluído, a mutação subjacente deverá ser identificada. O rastreamento de membros da família para essa mutação irá depois determinar o estado de portador. Isso é particularmente importante no caso das porfirias agudas, de modo que os membros familiares ainda não afetados podem procurar evitar o risco, particularmente no que se refere à sua exposição à medicação potencialmente porfirinogênica. Onde existe uma prevalência elevada como resultado do efeito de fundador, o rastreamento para essa mutação pode ser útil na avaliação preliminar. Esse é o caso da África do Sul, onde uma única mutação *PPOX*, a mutação R59W, é responsável por mais de 95% dos casos de VP.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial de uma porfiria aguda envolve qualquer causa de dor abdominal aguda, incluindo emergências cirúrgicas. Quarenta por cento das crianças com tirosinemia hereditária tipo I podem desenvolver uma síndrome muito semelhante a um ataque; isso é mediado pelo acúmulo de succinilacetona, que é um potente inibidor da 5-aminolevulinato desidratase.

Quando os pacientes apresentam uma neuropatia motora ou quadriparesia, outras causas de neuropatia podem ser consideradas. O diagnóstico inicial em alguns casos é frequentemente a síndrome de Guillain-Barré. Uma avaliação criteriosa pode revelar histórico de dor abdominal (embora muito ocasionalmente essa dor não ocorra), e o teste neurofisiológico pode mostrar um padrão de necrose axonal em vez de desmielinização. A análise bioquímica para a porfiria irá confirmar o diagnóstico correto.

O diagnóstico diferencial de uma porfiria vesiculoerosiva típica é limitado. Outras doenças bolhosas crônicas requerem exclusão. A epidermólise bolhosa é semelhante mas não é restrita a áreas de exposição solar. Um diferencial comum é a pseudoporfiria, que pode ser encontrada em associação à doença renal ou hepática terminais, ao uso de solário ou como uma classe de reações cutâneas induzidas por fármacos, particularmente em resposta a fármacos anti-inflamatórios não esteroides, ácido nalidíxico ou tetraciclina, diuréticos contendo enxofre, retinoides sistêmicos, ciclosporina e dapsona. As manifestações cutâneas assemelham-se à porfiria cutânea. Apesar da semelhança clínica, não existe um defeito enzimático ou genético, e os perfis de porfirina plasmática são normais.

Não é comum os pacientes com doença hepática excretarem quantidades elevadas de coproporfirina na urina. Isso é chamado coproporfirinúria. Representa um leve desvio da excreção de coproporfirina na bile para a urina, não se relaciona com nenhum distúrbio na biossíntese do heme e é essencialmente irrelevante.

Tratamento

Dada a raridade das porfirias, a evidência de eficácia de terapia raramente chega a um grau A. Na maior parte das situações, as recomendações terapêuticas são baseadas na experiência em casos com pequenas séries ou na opinião de peritos.

Porfirias agudas

É essencial que o médico que trata o ataque agudo de porfirias tenha um conceito claro da doença, de qual tratamento seja adequado e de quando e como deve ser aplicado. Assim, é importante que os pacientes sejam encaminhados a um médico com experiência em porfirias ou sejam manejados em estreita cooperação com um perito.

A terapia de suporte inclui analgesia opioide em doses suficientes para aliviar a dor abdominal. Esta é grave, e médicos com pouca experiência em porfiria muitas vezes submedicam o paciente e podem até não acreditar nas queixas deste, sendo enganados pela ausência de sinais clínicos no abdome, muito embora isso seja típico de um ataque agudo. A morfina e os opioides mais recentes devem ser selecionados, com preferência pela meperidina, devido ao seu potencial aditivo. É essencial que todos os fármacos porfirinogênicos ou outros precipitantes potenciais sejam suspensos ou corrigidos e nenhuma medicação seja administrada aos pacientes a menos que a sua segurança na porfiria tenha sido verificada.

Os pacientes podem necessitar de antieméticos. Embora os β-bloqueadores possam auxiliar na desaceleração do pulso e na redução da pressão arterial, estes sintomas raramente são suficientemente elevados para requerer tratamento. Além disso, eles normalizam rapidamente assim que a terapia adequada é administrada.

O equilíbrio eletrolítico requer monitoramento rigoroso. A hiponatremia pode ser um problema, e fluidos hipotônicos, como a glicose, não devem ser administrados em grandes volumes. Embora a carga de carboidratos tenha um efeito supressor na síntese de porfirinas, seu efeito é mínimo se comparado à terapia com heme.

Terapia Específica

A administração de heme exógeno resulta em inibição da ALAS por retroalimentação negativa, derivando na rápida redução de síntese de porfirina. Essa terapia é efetiva, foi confirmada em um ensaio controlado[A1] e é agora o padrão de cuidados para o ataque agudo. Há três vantagens práticas: encurtar o período de sintomas para o paciente; encurtar o curso do ataque agudo, permitindo uma alta mais precoce; e prevenir complicações graves como a encefalopatia e a neuropatia motora. Embora a hematina liofilizada seja efetiva, a prática corrente é a administração de arginato de heme, um composto mais estável. Este é administrado de forma intravenosa numa dose de 3 mg/kg diariamente por quatro dias. O fabricante recomenda que a dose seja reconstituída em 100 mL de uma solução de cloreto de sódio a 0,9% e infundida em uma veia de grande calibre durante pelo menos 30 minutos. Algumas autoridades sugerem a administração em albumina sérica humana porque a albumina tem um efeito tampão que pode reduzir a incidência de flebite no local da infusão. Há também alguma evidência de que a administração em albumina pode facilitar a captação hepática. Normalmente, a administração de arginato de heme é seguida em 24 horas por uma redução dos sintomas, e após 72 horas o paciente está geralmente assintomático e pode ter alta. O tratamento durante a gravidez é seguro.

É essencial que o arginato de heme seja administrado numa fase precoce do ataque agudo. Irá prevenir, mas não reverter, a neuropatia motora. Se esta se desenvolver, o paciente deverá ser internado por um longo período para reabilitação.

Muito raramente os pacientes apresentam uma síndrome acelerada e severa de hipertensão, taquicardia e complicações cerebrais que podem incluir coma, convulsões e a síndrome de encefalopatia reversível posterior. Isso pode se assemelhar a um feocromocitoma descontrolado. A administração de sulfato de magnésio com o bloqueio α e β é útil no controle da hiperatividade autonômica enquanto o ataque é levado à remissão com o arginato de heme. A recuperação é normalmente completa.

Ataques Recorrentes

Os ataques recorrentes são uma manifestação pouco comum das porfirias agudas. Uma história farmacológica cuidadosa é importante na exclusão da exposição à medicação porfirogênica. Quando houver suspeita de uma relação entre os ataques e o ciclo menstrual, a supressão gonadal com agonistas do hormônio liberador da gonadotropia, como a goserelina e a buserelina, poderá ser experimentada. Em alguns pacientes, isso é eficaz em abortar o padrão de ataques recorrentes. Em um pequeno ensaio com 16 mulheres, 4 responderam com cessação completa dos sintomas e 11 tiveram alguma melhora. Como os pacientes estão em risco de osteoporose após supressão gonadal, a terapia hormonal foi tentada; o estradiol e a progesterona precipitaram ataques em duas mulheres e cinco mulheres dentre nove, respectivamente.[9]

Alguns pacientes com história de ataques agudos recorrentes receberam arginato de heme profilático em intervalos agendados, aparentemente com benefício em alguns. Um cateter venoso central permanente é com frequência necessário para isso. Atualmente há preocupações relativas à administração frequente de arginato de heme pelo fato de este poder induzir a heme oxigenase, levando a um rápido catabolismo do heme, iniciando assim um círculo vicioso de redução dos níveis de heme regulador livre do hepatócito, indução da ALAS1 e aumento da síntese de porfirina, promovendo o desenvolvimento de outro ataque. Teoricamente, esse círculo vicioso pode ser melhorado pela administração de inibidores da heme oxigenase, como as metaloporfirinas, como a protoporfirina de estanho, a mesoporfirina de estanho e a mesoporfirina de zinco. Isso foi testado em alguns pacientes e pareceu ter algum benefício em curto prazo, embora não tenha afetado os resultados globais. Além disso, a hematina exógena e o arginato de heme são ricos em ferro, e os pacientes que recebem cursos frequentes de terapia podem se tornar sobrecarregados com ferro. Por essas razões, a administração repetitiva de arginato de heme deve ser realizada com extremo cuidado.

O transplante ortotópico de fígado provou agora o seu valor no manejo de pacientes com ataques agudos recorrentes.[10] É efetivamente curativo na AIP e na VP, prevenindo ataques agudos posteriores. O transplante deve, por isso, ser considerado em qualquer paciente que desenvolva um padrão de ataques agudos repetitivos graves, particularmente quando houver recuperação incompleta entre ataques, disfunção progressiva ou qualidade de vida gravemente alterada, e em pacientes para os quais nenhum fator causal passível de remoção ou melhora tenha sido identificado.

Doença cutânea

Não existe terapia específica para a doença cutânea vesiculoerosiva. Evitar o sol é fundamental no manejo. Isso pode requerer modificação comportamental bem como atenção cuidadosa ao vestuário, por meio de uso de roupas não translucentes para reduzir a exposição da pele aos raios ultravioleta. O trauma a áreas expostas deve ser minimizado. Protetores solares podem ter um papel importante, mas devem prevenir a transmissão dos comprimentos de onda dos UVA e UVB e preferencialmente também a luz de comprimentos de onda visíveis. O óxido de zinco é mais efetivo do que o dióxido de titânio. Embora os protetores solares com óxido de zinco ou de titânio micronizado sejam translucentes e esteticamente mais aceitáveis, eles refletem menos luz e portanto originam apenas proteção parcial. As pastas não micronizadas são mais efetivas.

Uma série de filtros UVA fotoestáveis está em desenvolvimento e pode ser benéfica. Quando a doença cutânea é grave, como na CEP, deve ser dada consideração à reposição de luz fluorescente por outras formas de iluminação com menor emissão de luz com curto comprimento de onda e a aplicação de filtros transparentes nas janelas e nos para-brisas para excluir os comprimentos de onda relevantes.

As lesões estabelecidas devem ser cuidadosamente limpas com um antisséptico não adstringente. Na nossa experiência, uma técnica asséptica de punção das bolhas pode acelerar a resolução. Quando existe infecção secundária, antibióticos tópicos ou sistêmicos estão indicados.

Porfiria cutânea tardia

A PCT pode remitir se os fatores precipitantes forem removidos. Assim, o uso de álcool deve ser severamente restringido. A hepatite C, se presente, deve ser tratada. A redução das reservas hepáticas de ferro é altamente efetiva no tratamento da PCT. Um regime comum é o de realizar uma flebotomia de 500 mL a cada duas semanas até que os parâmetros de ferro estejam no limite inferior do normal; isso usualmente requer de 8 a 12 sessões. Os quelantes de ferro intravenosos e orais são efetivos, mas estão associados a mais efeitos adversos sérios do que a flebotomia. Os pacientes com insuficiência renal ou condições como a síndrome mielodisplásica apresentam um problema especial, uma vez que normalmente são anêmicos. A queda na hemoglobina pode ser contrariada pela administração de eritropoietina (agentes estimuladores de eritropoiese), com o benefício adicional do seu efeito na mobilização do ferro do fígado. No entanto, em nossa experiência, flebotomia criteriosa sem eritripoietina provou ser segura e efetiva, devolvendo o nível de hemoglobina ao seu ponto habitual após cada sessão.

Em um ensaio, a cloroquina mostrou ser tão efetiva quanto a flebotomia na indução da remissão da PCT, com uma eficácia semelhante à da flebotomia.[11] A disrupção da estrutura lisossômica permite a liberação de porfirinas armazenadas no fígado para o plasma, a partir do qual elas são eliminadas pelos rins. Desse modo, é comum observar um aumento transitório nas porfirinas plasmáticas e o agravamento da doença cutânea nas primeiras semanas de terapia. A cloroquina deve ser usada em baixas doses, normalmente 125 mg duas vezes por semana, porque doses superiores diárias podem resultar em transaminite grave. As unidades com experiência no tratamento de PCT tendem a ter a sua própria preferência em relação à terapia com cloroquina ou flebotomia. Nossa prática tem sido a combinação da flebotomia com cloroquina, e isso foi extremamente satisfatório. A remissão da PCT, uma vez atingida, é normalmente mantida por muitos anos, embora o retratamento possa ocasionalmente ser necessário. Existe alguma evidência de que o α-tocoferol possa fornecer um benefício adicional quando é prescrito em associação com a terapia padrão para a PCT.

Registros sugerem que o tratamento direto da hepatite C e do HIV com agentes antivirais resultou em uma melhora na PCT mesmo na ausência de flebotomia ou terapia com cloroquina. Dados os efeitos deletérios de sobrecarga férrica, no entanto, parece prudente combinar esse tratamento com terapia diminuidora de ferro.

Protoporfiria eritropoiética

A redução da exposição solar é fundamental para o manejo da EPP e requer alterações comportamentais, atenção ao vestuário e uso de protetores solares de largo espectro. Uma pequena proporção de pacientes parece responder positivamente à administração de β-carotenos em doses suficientemente grandes para induzir carotenodermia; no entanto, apesar de uma série de ensaios de qualidade variável, a eficácia não foi comprovada de forma convincente.[12] Se for efetivo, não é conhecido se o benefício se deve ao efeito refletor de luz da pigmentação cutânea aumentada, aos seus efeitos antioxidantes ou a uma combinação de ambos. A fototerapia com UVB de banda estreita tem resultado, em alguns casos, em fototolerância aumentada. O tratamento com implantes subcutâneos de liberação prolongada de afamelanotide, um análogo do hormônio estimulador dos melanócitos, originou resultados encorajadores em estudos clínicos preliminares.[13] Esses análogos induzem a síntese de melanina e eumelanina, que absorve e reflete a radiação por um espectro de luz mais amplo. Além de induzir a hiperpigmentação, o afamelanotide também tem propriedades antioxidantes que podem ter algum benefício.

Foram sugeridas várias intervenções no que diz respeito à sua utilidade na redução da dor aguda na EPP, incluindo loções, esteroides, anestésicos locais, anti-histamínicos, imersão em água e gelo. Embora pacientes individuais possam sentir que isso pode ajudar, um estudo não mostrou benefício consistente para nenhuma intervenção isolada.

A doença hepática encontrada em associação com a EPP em uma pequena proporção de pacientes constitui um sério problema. Esses pacientes requerem o cuidado de um hepatologista com experiência, e não há diretrizes claras sobre o tratamento. A administração de absorventes orais como o carvão e a colestiramina, que interrompem a reciclagem hepática de porfirinas, originaram resultados inconsistentes. A hipertransfusão e a administração de arginato de heme podem suprimir a síntese de porfirinas, mas não são adequadas para uso em longo prazo. Pacientes gravemente afetados são candidatos a transplante hepático ortotópico. Dado que as vísceras estão cheias de porfirinas e estão sujeitas a necrose induzida por luz, preparação cuidadosa do paciente é necessária, e a cirurgia tem de ser efetuada com luz adequadamente filtrada. Neuropatia motora grave provou ser uma complicação inesperada mas não infrequente do transplante hepático na EPP. Após o transplante, a protoporfirina reacumula-se no fígado. Deve-se considerar a realização do transplante hepático e de medula óssea.

Porfiria eritropoiética congênita

Evitar a luz com proteção da pele e do olho é essencial. O afamelanotide mostrou ter benefício em um único caso. Dadas a hemólise e a icterícia resultante, os recém-nascidos com CEP podem ser sujeitos à fototerapia, que pode lesar gravemente a pele. Alguns pacientes necessitam de transfusão crônica pela anemia e podem se beneficiar de esplenectomia. A CEP é frequentemente uma doença grave, e o transplante de células-tronco autólogo irá prevenir desfiguração futura e consequências psicossociais inevitáveis. Existe consenso emergente de que os indivíduos jovens com CEP grave devem fazer transfusão de células-tronco.[14] Deve-se lembrar de que o fenótipo da CEP é extremamente variável. Atualmente, o transplante de células-tronco está reservado para pacientes com uma mutação associada a um fenótipo grave e para aqueles com apresentação em idade jovem ou com anemia hemolítica grave ou trombocitopenia, visto esses fatores serem preditivos de um mau prognóstico. Isso requer a opinião de peritos.

Terapias em investigação para as porfirias

A administração intravenosa de hidroximetilbilano sintase recombinante aos pacientes com AIP foi estudada em pequenas séries. Embora isso reduza os níveis de ALA e PBG, foi ineficaz no tratamento dos sintomas; isso se deu presumivelmente graças ao acesso limitado ao hepatócito. A substituição gênica, com uma variedade de vetores, está em desenvolvimento ativo e mostrou ser promissora em estudos laboratoriais, particularmente para o tratamento da CEP e da AIP. O silenciamento gênico por interferência do RNA dirigido ao mRNA do *ALAS1* para bloquear a indução da ALAS1 nas porfirias agudas parece encorajador. Quando o efeito da mutação é o de reduzir a estabilidade da proteína, intervenções para melhorar a estabilidade podem levar à melhoria na concentração e na atividade da enzima. Na CEP, os estudos laboratoriais sugerem que a administração de um inibidor dos proteossomos pode melhorar a função UROS quando o déficit enzimático é devido a uma proteína instável e rapidamente degradada.[15]

Dado o sucesso do transplante de células-tronco autólogo na CEP e na EPP e do transplante hepático na AIP e na VP, o trabalho experimental no transplante continua. Um estudo laboratorial sugerindo que as células pluripotentes induzidas são capazes de corrigir a CEP foi encorajador.[16] O transplante dos hepatócitos mostrou ser promissor no tratamento de AIP e pode ter vantagens sobre o transplante hepático ortotópico.[17]

Prevenção

Prevenção Primária

Dado que a maior parte das porfirias são geneticamente determinadas, não existe atualmente nenhuma forma prática de prevenir estas doenças. O diagnóstico *in utero* por métodos moleculares para a identificação de mutações específicas de família é possível, e teoricamente o aborto seletivo preveniria a transmissão da doença. Na prática, no entanto, isso não está indicado. Apenas em uma pequena minoria dos pacientes as porfirias agudas comuns têm gravidade suficiente para alterar seriamente a qualidade de vida do paciente. A penetrância é incompleta, e mesmo quando a doença é clinicamente expressa, os sintomas não se desenvolvem até o final da segunda década de vida. A interrupção da gravidez é, assim, inapropriada. Embora os pacientes com EPP possam vivenciar uma alteração da qualidade de vida, poucos argumentariam que o grau de severidade justifica a terminação. A única situação na qual pode ser justificada a interrupção seria na CEP e nas porfirias agudas homozigóticas. No entanto, sendo essas doenças recessivas, a incidência é extremamente baixa, e essas doenças são praticamente imprevisíveis. A exceção pode ser os casos de consanguinidade conhecida, nos quais a possibilidade de hereditariedade recessiva está aumentada. Visto tanto a PCT familiar quanto a esporádica tenderem a ocorrer em associação com doenças como sobrecarga de ferro, hepatite C e doença hepática alcoólica, tratar ou evitar essas condições supostamente reduz a incidência.

Prevenção Secundária

O aspecto mais importante da prevenção é antecipar e prevenir ou melhorar os potenciais efeitos clínicos e as complicações no paciente com porfiria conhecida. Nas porfirias agudas, as intervenções são dirigidas no sentido de prevenir o início dos ataques agudos. É essencial que o paciente evite exposição a qualquer fármaco que possa potencialmente ser porfirogênico. Como tal, é necessário que todos os portadores de genes e os profissionais de saúde que cuidam deles entendam a absoluta importância de consultar uma base de dados sobre a segurança dos fármacos antes de tomar ou prescrever qualquer agente medicinal. Recomendamos o uso da base de dados europeia da web The Drug Database for Porphyria (http://www.drugs-porphyria.org) mantida pelo Norwegian Porphyria Centre. As listas tradicionais da segurança de fármacos são incompletas porque a informação nas quais são baseadas é normalmente obtida a partir de experiência clínica na porfiria, e experiências de culturas animais ou de tecido podem, assim, não estar disponíveis para muitos fármacos, particularmente aqueles que começaram a ser usados recentemente. Segundo, a informação derivada dessas fontes é com frequência pouco generalizável para a população porfírica global, dada a pouca confiabilidade de algumas das fontes a partir das quais a informação é derivada, a variabilidade extrema da resposta entre pacientes individuais e as grandes diferenças no metabolismo dos fármacos entre espécies. The Drug Database for Porphyria, por outro lado, baseia-se na predição da porfirogenicidade com base no metabolismo, estando a informação disponível mesmo antes de experiência clínica ter se acumulado; a análise preliminar sugere que as predições são altamente confiáveis, e quando se prevê que um fármaco é seguro, não existe ainda nenhuma instância de uso clínico do fármaco resultando em efeito adverso.[18] O paciente deve usar uma pulseira médica. Perante a associação de ataques agudos com privação calórica, indivíduos portadores de porfirias agudas devem evitar períodos de baixo aporte calórico.

Crianças com porfirias cutâneas ou indivíduos adultos portadores de gene das porfirias com sensibilidade fotocutânea, como a VP, devem ser encorajados a desenvolver hábitos saudáveis como evitar o sol e se utilizar de proteção solar antes do aparecimento dos sintomas. Os pacientes com doença estabelecida precisam modificar os seus comportamentos e cuidar do seu vestuário a fim de limitar a exposição solar. Em casos de fotossensibilidade extrema, filtração da luz natural e artificial pode ser benéfica.

Os pacientes com PCT devem ser rastreados para mutações associadas à hemocromatose. Estas podem ser de significado prognóstico em membros da família na detecção e no tratamento precoce da hemocromatose.

Prognóstico

Com raras exceções, o prognóstico de todas as porfirias é bom. A PCT é tratável, e a remissão é esperada uma vez que os fatores precipitantes, incluindo a sobrecarga de ferro, tenham sido corrigidos. Os pacientes com porfirias agudas podem contar com uma expectativa de vida normal, desde que as precauções adequadas sejam tomadas para prevenir o ataque agudo ou, se um ataque surgir, este ser adequadamente tratado numa fase precoce. A doença cutânea da porfiria não é fatal.

O prognóstico é ruim nos pacientes que se apresentam com um padrão de ataques frequentes, repetidos, e não respondem a intervenções com intenção de quebrar o ciclo. O curso é frequentemente deterioração lenta durante vários anos, podendo no final ser fatal. Esses pacientes devem ser avaliados para transplante hepático ortotópico. Os pacientes com CEP estão sujeitos à fotomutilação severa com consequências psicossociais graves e devem ser avaliados para transplante de células-tronco autólogo. Pacientes com AIP homozigótica são suscetíveis de desenvolver anomalias de desenvolvimento graves e podem morrer na infância. Por outro lado, parece não haver mortalidade precoce em pacientes com VP homozigótica, embora a fotomutilação e os efeitos de neurodesenvolvimento tenham consequências psicossociais e educacionais.

O prognóstico para o ataque agudo individual é excelente, desde que a condição seja reconhecida, confirmada e tratada adequadamente numa fase precoce antes de a neuropatia ter se desenvolvido. Quando o paciente desenvolve quadriparesia, o prognóstico para recuperação é bom, com cuidados de suporte excelentes incluindo ventilação assistida. A recuperação ao ponto da independência e do quase poder total pode requerer um ano de suporte e reabilitação e não é sempre completa. A experiência mostrou que é importante evitar ataques agudos posteriores durante o período de convalescença e tratá-los de forma imediata e efetiva se eles se desenvolverem, para prevenir uma recidiva da neuropatia.

Referência de Grau A

A1. Herrick AL, McColl KE, Moore MR, et al. Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria. *Lancet*. 1989;1:1295–1297.

Referências Gerais

1. Elder G, Harper P, Badminton M, et al. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36:849–857.
2. Ryan Caballes F, Sendi H, Bonkovsky HL. Hepatitis C, porphyria cutanea tarda and liver iron: an update. *Liver*. 2012;32:880–893.
3. Balwani M, Doheny D, Bishop DF, et al. Loss-of-function ferrochelatase and gain-of-function erythroid-specific 5-aminolevulinate synthase mutations causing erythropoietic protoporphyria and X-linked protoporphyria in North American patients reveal novel mutations and a high prevalence of X-linked protoporphyria. *Mol Med*. 2013;19:26–35.
4. Hift RJ, Peters TJ, Meissner PN. A review of the clinical presentation, natural history and inheritance of variegate porphyria: its implausibility as the source of the 'Royal Malady'. *J Clin Pathol*. 2012;65:200–205.
5. Tollånes MC, Aarsand AK, Sandberg S. Excess risk of adverse pregnancy outcomes in women with porphyria: a population-based cohort study. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34:217–223.
6. Sardh E, Wahlin S, Björnstedt M, et al. High risk of primary liver cancer in a cohort of 179 patients with acute hepatic porphyria. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36:1063–1071.
7. Katugampola RP, Badminton MN, Finlay AY, et al. Congenital erythropoietic porphyria: a singleobserver clinical study of 29 cases. *Br J Dermatol*. 2012;167:901–913.
8. To-Figueras J, Ducamp S, Clayton J, et al. ALAS2 acts as a modifier gene in patients with congenital erythropoietic porphyria. *Blood*. 2011;118:1443–1451.
9. Innala E, Backstrom T, Bixo M, et al. Evaluation of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prevention of menstrual-related attacks in acute porphyria. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89:95–100.
10. Singal AK, Parker C, Bowden C, et al. Liver transplantation in the management of porphyria. *Hepatology*. 2014;60:1082–1089.
11. Singal AK, Kormos-Hallberg C, Lee C, et al. Low-dose hydroxychloroquine is as effective as phlebotomy in treatment of patients with porphyria cutanea tarda. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1402–1409.
12. Tintle S, Alikhan A, Horner ME, et al. Cutaneous porphyrias part II: treatment strategies. *Int J Dermatol*. 2014;53:3–24.
13. Minder EI. Afamelanotide, an agonistic analog of α-melanocyte-stimulating hormone, in dermal phototoxicity of erythropoietic protoporphyria. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19:1591–1602.
14. Katugampola RP, Anstey AV, Finlay AY, et al. A management algorithm for congenital erythropoietic porphyria derived from a study of 29 cases. *Br J Dermatol*. 2012;167:888–900.

15. Fortian A, González E, Castaño D, et al. Intracellular rescue of the uroporphyrinogen III synthase activity in enzymes carrying the hotspot mutation C73R. *J Biol Chem*. 2011;286:13127–13133.
16. Bedel A, Taillepierre M, Guyonnet-Duperat V, et al. Metabolic correction of congenital erythropoietic porphyria with iPSCs free of reprogramming factors. *Am J Human Genet*. 2012;91:109–121.
17. Yin Z, Wahlin S, Ellis EC, et al. Hepatocyte transplantation ameliorates the metabolic abnormality in a mouse model of acute intermittent porphyria. *Cell Transplant*. 2014;23:1153–1162.
18. Hift RJ, Thunell S, Brun A. Drugs in porphyria: from observation to a modern algorithm-based system for the prediction of porphyrogenicity. *Pharmacol Ther*. 2011;132:158–169.

Doença de wilson

Stephen G. Kaler

Michael L. Schilsky

Definição

A doença de Wilson é uma doença autossômica recessiva do transporte de cobre. Os indivíduos afetados acumulam níveis anormais de cobre no fígado e mais tarde no cérebro como consequência de mutações em ambos os alelos do gene da doença de Wilson (*ATP7B*). O gene codifica uma ATPase transportadora de cobre expressa primariamente no fígado, em que a sua principal função é a excreção de cobre hepático para o interior do trato biliar. A condição clínica da degeneração hepatolenticular com cirrose associada foi descrita primeiro em 1912 por S.A.K. Wilson. Existem grandes diferenças entre pacientes na idade de apresentação e espectro de sintomas.

Epidemiologia

A incidência da doença de Wilson, definida como a ocorrência de novos casos, é de aproximadamente 1 em 30.000 a 40.000 nascidos vivos. Para populações especiais nas quais a consanguinidade é comum, o risco de traços autossômicos recessivos como a doença de Wilson é mais elevado. Na população em geral, a prevalência de portadores heterozigotos de genes (definida como a proporção de todos os indivíduos com um alelo *ATP7B* mutante em relação à população em risco de ter a mutação) é estimada em 1 em 90. No entanto alguns consideram esses números uma estimativa para baixo, com base nos dados populacionais recentes da frequência da mutação *ATP7B* no Reino Unido.[1]

Fisiopatologia

Os indivíduos normalmente consomem de 1 a 3 mg de cobre na sua dieta diária, dos quais aproximadamente 50% é absorvido através do trato gastrointestinal. A maior parte das dietas contém quantidades adequadas de cobre, e certos alimentos (p. ex., marisco, fígado, cogumelos, chocolate, nozes) contêm quantidades maiores. Na homeostase normal, o cobre é absorvido pelo estômago e pelo duodeno, em que a absorção na superfície apical do enterócito é mediada por um transportador específico do cobre, o hCTR1. O gene da doença de Menkes (*ATP7A*), que codifica uma ATPase transportadora de cobre com elevada homologia para o *ATP7B*, transporta o cobre das células epiteliais intestinais para a corrente sanguínea, onde este se liga à albumina ou a aminoácidos, é transportado para o fígado e para outros órgãos e tecidos, ou é excretado pelo rim. Esta última via representa uma via menor para a excreção de cobre, e os adultos excretam até 40 μg de cobre por dia na urina.

Dentro do fígado, o cobre pode ser (1) incorporado na ceruloplasmina, uma enzima α_2-glicoproteína de 132 kD multifuncional que contém seis ou sete átomos de cobre por molécula; (2) usado na síntese de outras enzimas com necessidade de cobre; (3) ligado à metalotioneína, uma proteína de baixo peso molecular rica em cisteína que permite o armazenamento e a destoxificação do cobre e de outros elementos metálicos; ou (4) excretado na bile. O cobre excretado e enviado para a bile não é submetido à recirculação entero-hepática e, por isso, esta representa uma via para a excreção de cobre.

Na doença de Wilson, a metilação da ceruloplasmina é normalmente reduzida, refletindo o transporte de cobre para o interior do compartimento trans-Golgi, onde ocorrem o processamento da glicoproteína e a aquisição de cobre pela apoceruloplasmina. Isso resulta em baixos níveis circulantes de holoceruloplasmina (a proteína com o seu complemento cheio de cobre). Como a ceruloplasmina constitui cerca de 90% do cobre circulante, o cobre sérico total é também baixo nos pacientes com doença de Wilson. No entanto o cobre livre (não ligado à ceruloplasmina) está anormalmente elevado em pacientes com doença de Wilson não tratada. A falha na incorporação de cobre na ceruloplasmina não causa acúmulo hepático de cobre na doença de Wilson, como evidenciado por pacientes com aceruloplasminemia, nos quais a ausência completa dessa proteína está associada ao conteúdo hepático de cobre normal. Em vez disso, é o efeito da ATP7B mutante que reduz a excreção biliar de cobre, o que produz sobrecarga hepática de cobre massiva quando a condição não está reconhecida. Se o diagnóstico for desconhecido, a sobrecarga de cobre subsequente envolverá outros tecidos, incluindo o cérebro, que é particularmente sensível a perturbações na homeostase de metais.

O cérebro concentra cobre e outros metais pesados para uso metabólico. O cobre é importante para o desenvolvimento e a função cerebrais, e o excesso de cobre (bem como o déficit) pode afetar seriamente a função cerebral.[2] No cérebro, os astrócitos são considerados importantes reguladores da homeostase do cobre, e na doença de Wilson, a ocorrência de astrócitos anormais é uma característica neuropatológica típica.

Manifestações clínicas

As apresentações clínicas da doença de Wilson incluem doença hepática inespecífica (Fig. 211-1), anomalias neurológicas, patologia psiquiátrica, anemia hemolítica, síndrome tubular renal de Fanconi e várias anormalidades esqueléticas.

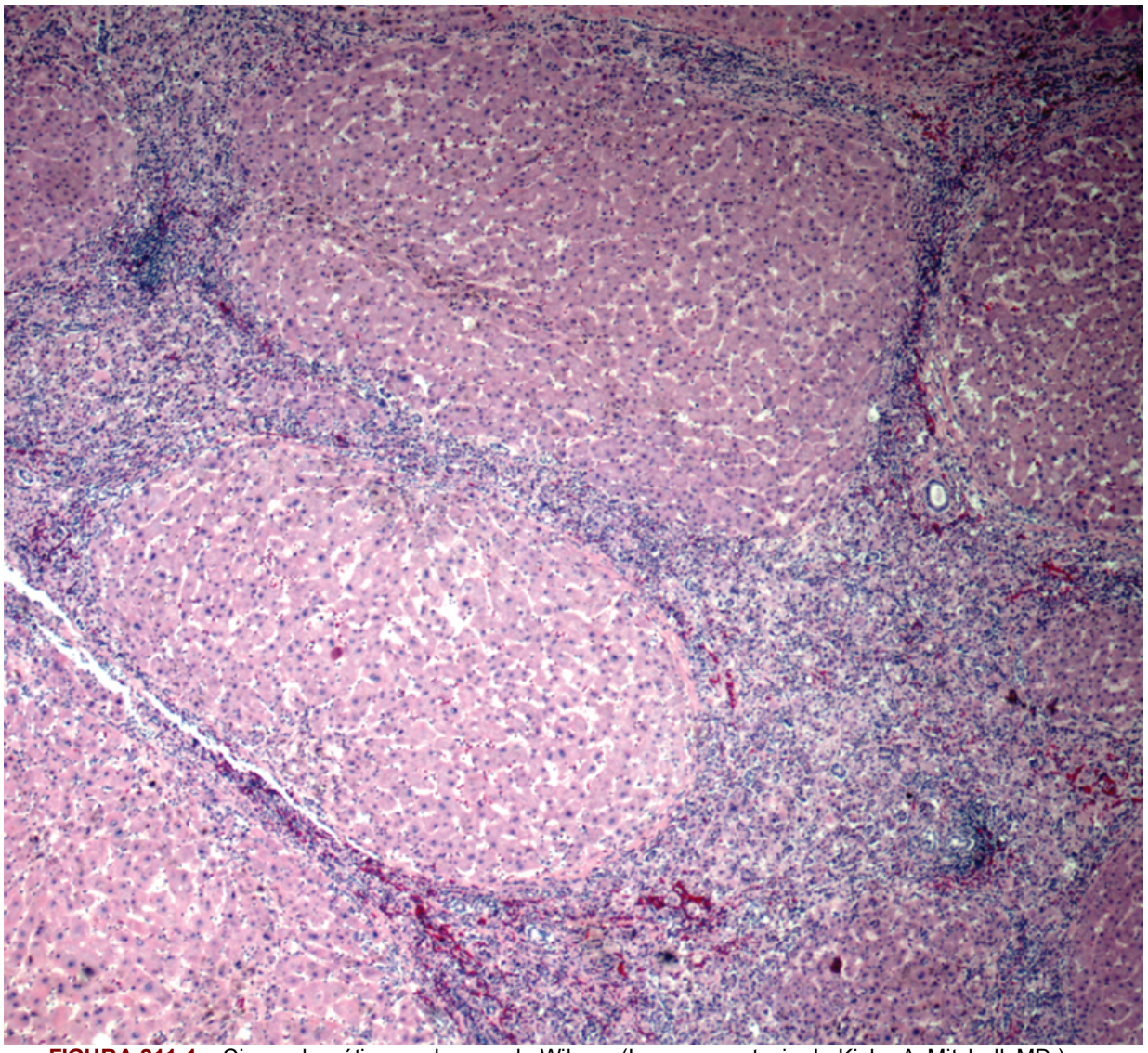

FIGURA 211-1 Cirrose hepática na doença de Wilson. (Imagem: cortesia de Kisha A. Mitchell, MD.)

Existe variação considerável na apresentação clínica e no fenótipo na doença de Wilson.[3,4] A idade influencia a apresentação específica. A maior parte dos indivíduos que se apresentam com doença hepática tem menos de 30 anos e, por vezes, está na primeira década de vida, enquanto aqueles que se apresentam com sinais neurológicos ou psiquiátricos têm idade entre a primeira e a oitava décadas de vida. Isso reflete a sequência de eventos na patogênese desta doença (ver discussão anterior). No entanto, independentemente da apresentação clínica, algum grau de doença hepática está invariavelmente presente.[5] Em uma série de 400 pacientes adultos com doença de Wilson, aproximadamente 50% destes apresentaram-se com sintomas neurológicos e psiquiátricos, 20% com sintomas neurológicos e hepáticos e 20% com sintomas puramente hepáticos.

Em pacientes com apresentações neurológicas, as anomalias incluem dificuldade no discurso (disartria), distonia, rigidez, tremor ou movimentos coreiformes, anomalia da marcha, descoordenação na escrita, e (raramente) uma neuropatia motora e sensorial periférica combinada.[6] A doença de Wilson pode ser propriamente classificada como uma doença do movimento. Os sinais e sintomas neurológicos refletem uma predileção pelo envolvimento dos gânglios da base (p. ex., caudado, putâmen) nos cérebros desses indivíduos. A doença de Parkinson ou outras doenças do movimento são importantes no diagnóstico diferencial e podem ser diagnosticadas erroneamente.

Nas apresentações psiquiátricas, alterações na personalidade (irritabilidade, raiva, falta de autocontrole), depressão e ansiedade são sintomas comuns. Psicose ou doença bipolar podem também ocorrer. Pacientes que se apresentam com sintomas psiquiátricos estão normalmente no final da adolescência ou no início da segunda década de vida, um período durante o qual o abuso de substâncias e a esquizofrenia também são considerações diagnósticas primárias. A doença de Wilson deve ser formalmente excluída em todos os adolescentes e adultos jovens com sinais psiquiátricos de início recente, especialmente se os resultados dos testes de função hepática forem anormais ou for detectada uma história familiar de doença de Wilson.

Nas apresentações hepáticas, os sinais e sintomas incluem icterícia, hepatomegalia, edema e ascite. Os efeitos endócrinos secundários da doença hepática podem incluir atraso na puberdade ou amenorreia. A hepatite viral, a hepatite autoimune e a cirrose são frequentemente as considerações diagnósticas iniciais em indivíduos com doença de Wilson. Raros pacientes têm doença de Wilson concomitante com outra patologia hepática, e, como consequência, há uma demora em se diagnosticar doença de Wilson nesses indivíduos.

Além do cérebro e do fígado, o olho é um local primário de deposição de cobre na doença de Wilson, produzindo um sinal patognomônico mas benigno, o anel de Kayser-Fleischer (Fig. 211-2). O anel de Kayser-Fleischer é uma deposição anelar verde-amarronzada de cobre na periferia da córnea. Esse sinal diagnóstico importante aparece primeiro como um crescente superior, depois se desenvolve inferiormente e no final torna-se circunferencial. As avaliações com lâmpada de fenda são necessárias para detectar anéis em estado precoce de formação. O cobre também pode acumular-se no cristalino e originar cataratas em "girassol".

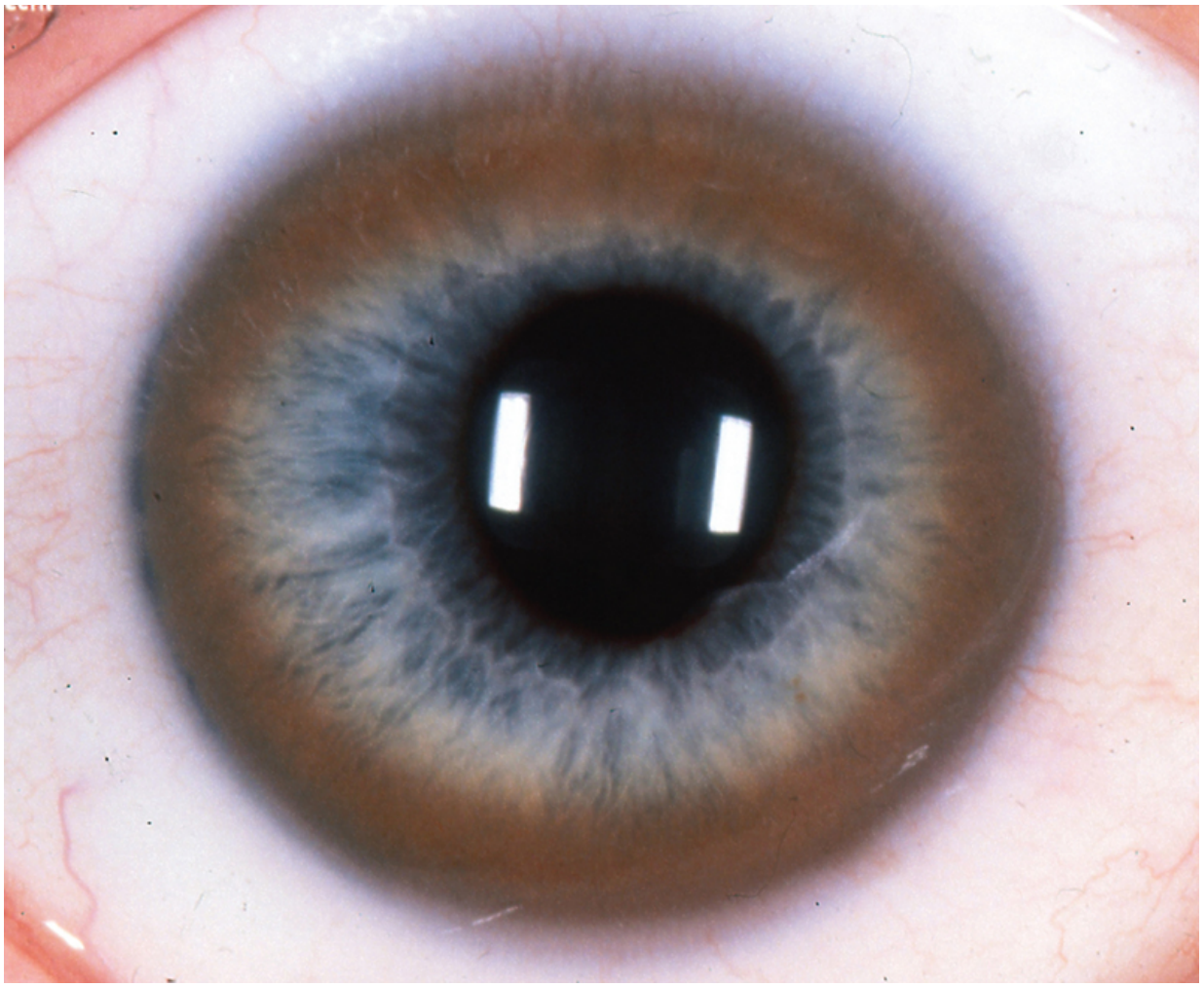

FIGURA 211-2 **Anel de Kayser-Fleischer em um paciente recém-diagnosticado com doença de Wilson.**

Aproximadamente 95% dos pacientes com sinais neurológicos manifestam o anel de Kayser-Fleischer, comparado com aproximadamente 50% a 65% dos que têm apresentações hepáticas. A terapia de quelação do cobre, o tratamento com zinco e o transplante hepático causam atenuação e mesmo desaparecimento do cobre córneo ao longo do tempo.

A anemia hemolítica resultante dos efeitos tóxicos diretos do cobre nas membranas dos eritrócitos foi observada na doença de Wilson. Isso está habitualmente associado à liberação de quantidades maciças de cobre hepático para a circulação, um fenômeno que pode ser abrupto e catastrófico devido ao desenvolvimento de insuficiência hepática aguda (fulminante). Por vezes, podem existir surtos de anemia hemolítica associados à insuficiência hepática, mas esses indivíduos acabam desenvolvendo doença hepática progressiva.

A disfunção renal na doença de Wilson é tubular por natureza e leva a perdas anormais de aminoácidos, eletrólitos, cálcio, fósforo, ácido úrico e glicose. Esse efeito está presumivelmente relacionado à toxicidade direta do cobre ou dos complexos de cobre com metalotioneína. Níveis elevados de cobre foram detectados anteriormente nos rins de pacientes com doença de Wilson. O tratamento com quelantes de cobre melhora frequentemente os distúrbios renais.

Podem ocorrer efeitos esqueléticos da doença de Wilson, incluindo osteoporose e raquitismo; esses efeitos podem ser atribuíveis a perdas renais de cálcio e fósforo. A osteoartrite que afeta primariamente os joelhos e pulsos também ocorre nos pacientes com doença de Wilson e pode envolver deposição excessiva de cobre no osso e na cartilagem.

Diagnóstico

A doença de Wilson deve ser considerada em pacientes com doença hepática sem uma etiologia clara; em pacientes que se apresentam com insuficiência hepática aguda com hemólise associada; em pacientes com doença neurológica e psiquiátrica, especialmente se existir doença hepática concomitante; e em familiares de primeiro grau de pacientes identificados.

Os achados laboratoriais que apoiam o diagnóstico incluem baixos níveis de cobre e ceruloplasmina séricos, aumento da excreção urinária de cobre (>100 μg/24 horas), aumento dos níveis de transaminases hepáticas, diminuição da albumina sérica, aumento do tempo de protrombina (*international normalized ration*), aminoacidúria, níveis baixos de ácido úrico e anemia hemolítica com teste de antiglobulina direto (Coombs) negativo. A análise de biópsias hepáticas para características histológicas e conteúdo de cobre também pode auxiliar no diagnóstico; a maior parte dos pacientes tem conteúdo de cobre acima de 250 μg/g de fígado seco, embora alguns possam ter valores tão baixos quanto 75 μg (normal, <40 μg). Os sinais clínicos da doença incluem os estigmas de doença hepática crônica, sinais e sintomas neurológicos e os anéis de Kayser-Fleischer (possivelmente demandando exame com lâmpada de fenda para detecção). Um sistema de pontuação foi desenvolvido por peritos que estiveram em uma reunião internacional sobre doença de Wilson em Leipzig, que foi realizada para ajudar a determinar critérios para aumentar a capacidade diagnóstica. O sistema de pontuação foi o primeiro a usar dados bioquímicos, clínicos e genéticos moleculares para originar uma pontuação cumulativa que sugeriria se é necessária mais avaliação ou se o diagnóstico foi conseguido; este tem sido usado num algoritmo diagnóstico desenvolvido pela European Association for the Study of the Liver.[7]

O diagnóstico molecular para mutações *ATP7B* tem sido extremamente útil, em especial nos casos de difícil diagnóstico e no rastreio familiar, nos quais pode ser usado como teste de primeira linha se as mutações no probando tiverem sido identificadas.[8] O custo e os grandes números de mutações para o *ATP7B* (agora mais de 500) dificultaram o uso dos testes genéticos para todos os pacientes considerados com doença de Wilson; no entanto avanços técnicos provavelmente irão diminuir o uso futuro deste teste.

A incorporação de um radioisótopo estável, ^{64}Cu, na ceruloplasmina sérica é um teste diagnóstico altamente específico; os pacientes com doença de Wilson incorporam muito pouco ^{64}Cu na ceruloplasmina. Esse teste é particularmente útil em pacientes com suspeita de doença de Wilson apesar dos níveis normais de ceruloplasmina, e distingue indivíduos afetados de heterozigotos. A disponibilidade clínica do teste, no entanto, é limitada.

O aumento da excreção urinária de cobre (>100 μg/24 horas) é outro teste diagnóstico importante e facilmente realizado para esta doença. Recipientes sem cobre devem ser usados. Uma variação usando medições seriadas de cobre urinário é o "desafio" da penicilamina, no qual 500 mg de penicilamina são administrados oralmente após colheita de urina de 24 horas, e o teste é repetido após 12 horas durante a segunda colheita de urina de 24 horas. Um aumento de mais de dez vezes na excreção de cobre é altamente sugestivo de doença de Wilson.

A biópsia hepática percutânea por agulha continua sendo um teste útil para o diagnóstico da doença de Wilson. Como notado anteriormente, os valores hepáticos de cobre superiores a 250 μg/g de fígado seco (normal, 25 a 50 μg/g de peso seco) são característicos de doença de Wilson, embora indivíduos com doença de Wilson possam ter níveis tão baixos quanto 75 μg/g de fígado seco. A quantificação do cobre por espectrometria de massa acoplada por indução ou por espectrometria de absorção atômica em espécimes secos e digeridos é preferível a espécimes embebidos em parafina, embora esses últimos possam ser usados quando o diagnóstico é considerado retrospectivamente e tenha sido obtido tecido adequado. A marcação histoquímica de uma biópsia hepática para cobre por rodanina pode sugerir doença de Wilson, mas é menos fiável.

Em suma, na ausência de evidência molecular formal, o diagnóstico de doença de Wilson deve ser considerado quando pelo menos dois dos seguintes estão presentes: uma história familiar positiva, anéis de Kayser-Fleischer, anemia hemolítica Coombs-negativa, níveis séricos baixos de cobre e ceruloplasmina, conteúdo hepático de cobre elevado, aumento da excreção de cobre na urina de 24 horas e resultado positivo no teste de desafio com penicilamina.[9,10]

Tratamento

A penicilamina contém um tiol livre que se liga ao cobre e aumenta bastante a excreção urinária, prevenindo assim a sobrecarga de cobre e os seus efeitos. A adesão ao tratamento com penicilamina oral permitiu a boa saúde de milhares

de pacientes com doença de Wilson mundialmente durante os últimos 50 anos.[11,12] A piridoxina (vitamina B_6) deve ser prescrita de modo concomitante para combater o déficit de vitamina B_6, que tende a desenvolver-se com a administração em longo prazo da penicilamina.

Certos indivíduos, cerca de 20%, são intolerantes à penicilamina. Efeitos adversos significativos incluem hipersensibilidade; nefrotoxicidade; anomalias hematológicas; e um *rash* distinto, *elastosis perforans serpiginosa*, que envolve frequentemente o pescoço e a axila. Além disso, em alguns pacientes com apresentações neurológicas, o tratamento com penicilamina induz ao agravamento paradoxal da doença neurológica.

Muito embora a penicilamina seja a terapia com a experiência mais longa, outros agentes farmacológicos estão disponíveis e podem ser considerados para utilização como fármacos de primeira linha. Por exemplo, o acetato de zinco e o di-hidrocloreto tetramina trietileno (trientina) são agentes alternativos adequados com perfis de efeitos adversos um pouco menos significativos.

O acetato de zinco via oral também provou ser altamente eficaz na doença de Wilson.[13] O mecanismo envolve diminuição da absorção de cobre pelo intestino para o interior da corrente sanguínea por indução da proteína de armazenamento do cobre metalotioneína nas células epiteliais intestinais. A monoterapia com zinco tem particular valor em pacientes jovens pré-sintomáticos; em pacientes grávidas, visto os possíveis efeitos teratogênicos fetais de outros compostos; e como uma terapia de manutenção para os pacientes. Enquanto a maior parte dos pacientes fica bem com a terapia com zinco, 10% a 20% dos usuários notam dispepsia, e uma incidência superior de descompensação hepática foi observada com a terapia com zinco em longo prazo comparada com a terapia de quelação. Outra desvantagem do zinco é o tempo relativamente longo (quatro a seis meses) necessário para restaurar o balanço adequado de cobre se a monoterapia com zinco for usada no estágio inicial do tratamento.

O tetratiomolibdato forma complexos tripartidos estáveis com proteínas e cobre. Esse fármaco aumenta a absorção de cobre e reduz o cobre livre circulante. Atua rapidamente e pode restaurar o balanço de cobre até o nível normal em várias semanas se comparado com os vários meses necessários com quelantes do cobre ou com zinco. O tetratiomolibdato é especialmente adequado ao tratamento inicial de pacientes com apresentações neurológicas com base em um ensaio clínico completo.[A1]

Independentemente do regime específico escolhido, o tratamento da doença de Wilson é vitalício uma vez que o incumprimento pode acabar levando à doença sintomática ou insuficiência hepática.[14]

O transplante hepático é uma consideração rara na doença de Wilson, pois a condição é normalmente responsiva à terapia médica. Deve ser considerada para pacientes que se apresentam com insuficiência hepática aguda devido à doença de Wilson ou naqueles que se apresentam com doença hepática terminal com lesão hepática irreversível que pouco provavelmente responderão à terapia médica. Os resultados em longo prazo após transplante por doença de Wilson são excelentes, e a doença não recorre no órgão transplantado.[15]

À parte o tratamento farmacológico, há várias outras considerações importantes no tratamento da doença de Wilson. Estas incluem restrição dietética de alimentos contendo cobre, especialmente marisco e fígado, ambos ricos em cobre. As principais fontes de água potável dos pacientes devem ser testadas para concentração de cobre e evitadas se os níveis se aproximarem de 1,3 mg/L, que é o objetivo do nível contaminante máximo atual (MCLG) estabelecido pela U.S. Environmental Protection Agency. O MCLG para o cobre na água potável é diluído numa concentração para que não ocorra nenhum efeito adverso para a saúde conhecido ou expectado e para que haja uma margem de segurança adequada.

Em pacientes recém-diagnosticados com manifestações neurológicas, muitas vezes, há necessidade de terapia da fala e terapia física ou ocupacional e, para muitos outros, aconselhamento psicológico e genético.

Heterozigotos com doença de wilson

Existe algum debate sobre o risco de sobrecarga de cobre entre indivíduos que são portadores heterozigotos para doença de Wilson. Muito embora a doença de Wilson seja um traço autossômico recessivo clássico — isto é, que requeira dois alelos mutantes no *locus ATP7B* para expressão da doença —, um registro da National Academy of Sciences sugeriu que os portadores heterozigotos da doença de Wilson podem ser uma população relativamente sensível em relação à sobrecarga de cobre, particularmente quando a exposição ao cobre da dieta ou da água é superior ao habitual. A excreção urinária de cobre anormalmente aumentada foi documentada entre alguns irmãos de pacientes com doença de Wilson, embora a confirmação genética do estado de portador ou não portador desses indivíduos não estivesse disponível. Mais estudos de paciente e de família são necessários para abordar formalmente essas questões.

Prognóstico

O prognóstico na doença de Wilson é, em geral, favorável. As abordagens terapêuticas atuais podem prevenir, estabilizar ou reverter a maior parte dos sinais e sintomas clínicos significativos, incluindo os anéis de Kayser-Fleischer. No entanto, se o tratamento for suspenso, a recorrência dos sintomas e a lesão hepática potencialmente fatal ocorrem inevitavelmente.

Direções futuras

A terapia gênica para a doença de Wilson é uma possibilidade. Como o transportador de cobre de Wilson é expresso mais proeminentemente e funciona de forma mais crítica no fígado, esse órgão pode ser especificamente o alvo do uso de vetores adenovirais ou adenoassociados (p. ex., AAV8). O transplante de hepatócitos, uma terapia gênica alternativa, pode também ser aplicável ao tratamento das doenças metabólicas específicas do fígado por meio da repopulação hepática terapêutica.

Referência de Grau A

A1. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV, comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol*. 2006;63:521–527.

Referências Gerais

1. Coffey AJ, Durkie M, Hague S, et al. A genetic study of Wilson disease in the United Kingdom. *Brain*. 2013;136(Pt 5):1476–1487.
2. Scheiber IF, Mercer JF, Dringen R. Metabolism and functions of copper in brain. *Prog Neurobiol*. 2014;116:33–57.
3. Lutsenko S. Modifiying factors and phenotypic diversity in Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1315:56–63.
4. Ferenci P. Phenotype-genotype correlations in patients with Wilson's diease. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1315:1–5.
5. Shah D. Wilson's disease: hepatic manifestations. *Dis Mon*. 2014;60:465–474.
6. Dalvi A. Wilson's disease: neurological and psychiatric manifestations. *Dis Mon*. 2014;60:460–464.
7. 2012 European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson disease. *J Hepatol*. 2012;56:671–685.
8. Schilsky ML, Ala A. Genetic testing for Wilson disease: availability and utility. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12:57–61.
9. Dalvi A, Padmanaban M. Wilson's disease: etiology, diagnosis, and treatment. *Dis Mon*. 2014;60:450–459.
10. Kanwar P, Kowdley KV. Metal storage disorders: Wilson disease and hemochromatosis. *Med Clin North Am*. 2014;98:87–102.
11. Lowette KF, Desmet K, Witters P, et al. Wilson disease: long-term follow-up of a cohort of 24 patients treated with d-penicillamine. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:564–571.
12. Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology*. 2011;140:1189–1198.
13. Czlonkowska A, Litwin T, Karlinski M, et al. d-Penicillamine versus zinc sulfate as first-line therapy for Wilson's disease. *Eur J Neurol*. 2014;21:599–606.
14. Harada M. Pathogenesis and management of Wilson's disease. *Hepatol Res*. 2014;44:395–402.
15. Guillaud O, Dumortier J, Sobesky R, et al. Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France. *J Hepatol*. 2014;60:579–589.

No Brasil

Em estudo de 119 pacientes brasileiros com manifestações neurológicas da doença de Wilson, Machado *et al*. observaram que as alterações mais frequentes foram disartria (91%), distúrbios da marcha (75%), *risus sardonicus* (72%), distonia (69%), rigidez (66%) e tremor (60%). Sinais piramidais e crises epiléticas estavam presentes em menos de 5% dos casos estudados. Deguti *et al*. estudaram o genótipo de 60 pacientes brasileiros com doença de Wilson e constataram que as mutações mais frequentemente encontradas no gene da ATP7B foram a c.3402delC, com frequência alélica de 30,8 %, e a c.2123T > C, com frequência alélica de 16,7%. A maioria das mutações encontradas (62,8 %) estava localizada nos éxons 8 e 15.

As alterações observadas nos gânglios da base e no tronco cerebral nas imagens de ressonância magnética, em pacientes com manifestações neurológicas da doença de Wilson, são peculiares desta moléstia e de grande valor para o diagnóstico. Essas alterações regridem, ainda que parcialmente, com o tratamento e são úteis para avaliação dos resultados da terapia, conforme demonstraram Costa *et al*. em estudo a longo prazo de pacientes tratados com penicilamina ou zinco.

Bibliografia

Deguti M, et al. Wilson disease: novel mutations in the ATP7B gene and clinical correlation in brazilian patients. *Human Mutations*. 2004;23:398–406.

Machado A, et al. Neurological manifestations in Wilson's Disease: report of 119 cases. *Movement Disorders*. 2006;21:2192–2196.

Costa MDL, et al. Wilson's disease: two treatment modalities. *Correlations to pre and post-treatment brain MRI. Neuroradiology*. 2009;51:627–633.

Sobrecarga de ferro (hemocromatose)

Bruce R. Bacon

Definição e epidemiologia

A hemocromatose hereditária (HH) é um distúrbio congênito comum do metabolismo do ferro. A anomalia genética responsável na maioria dos pacientes com HH típica é encontrada na forma homozigótica em cerca de 1 em 250 pessoas descendentes de europeus do Norte. Essa condição se caracteriza pelo aumento na absorção de ferro por meio das vias gastrointestinais altas, com subsequente depósito de ferro tecidual nas células parenquimatosas do fígado, do coração, do pâncreas, das articulações e dos órgãos endócrinos. O padrão de herança autossômica recessiva de HH foi claramente demonstrado na década de 1970, e o gene responsável pela maioria dos casos de HH foi identificado em 1996 por investigadores que utilizavam uma técnica de clonagem posicional.[1] O gene é chamado *HFE* e codifica uma molécula semelhante ao novo complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classe 1, que se liga ao receptor de transferrina (TfR) e afeta a homeostase de hepcidina (Fig. 212-1). Estudos populacionais prospectivos demonstraram que apenas cerca de 50% a 60% dos pacientes homozigotos para a principal mutação encontrada em *HFE* (C282Y) apresentam evidências de expressão fenotípica de sobrecarga de ferro, e somente uma pequena porcentagem (<10%) desenvolve danos teciduais por causa da deposição de ferro em excesso. Esses achados da penetrância altamente variável da homozigose C282Y mudaram o pensamento moderno sobre a HH e devem ser considerados quando os pacientes são avaliados para esta doença no consultório médico e quando a política de saúde nacional para o rastreamento dessa doença genética for desenvolvida.

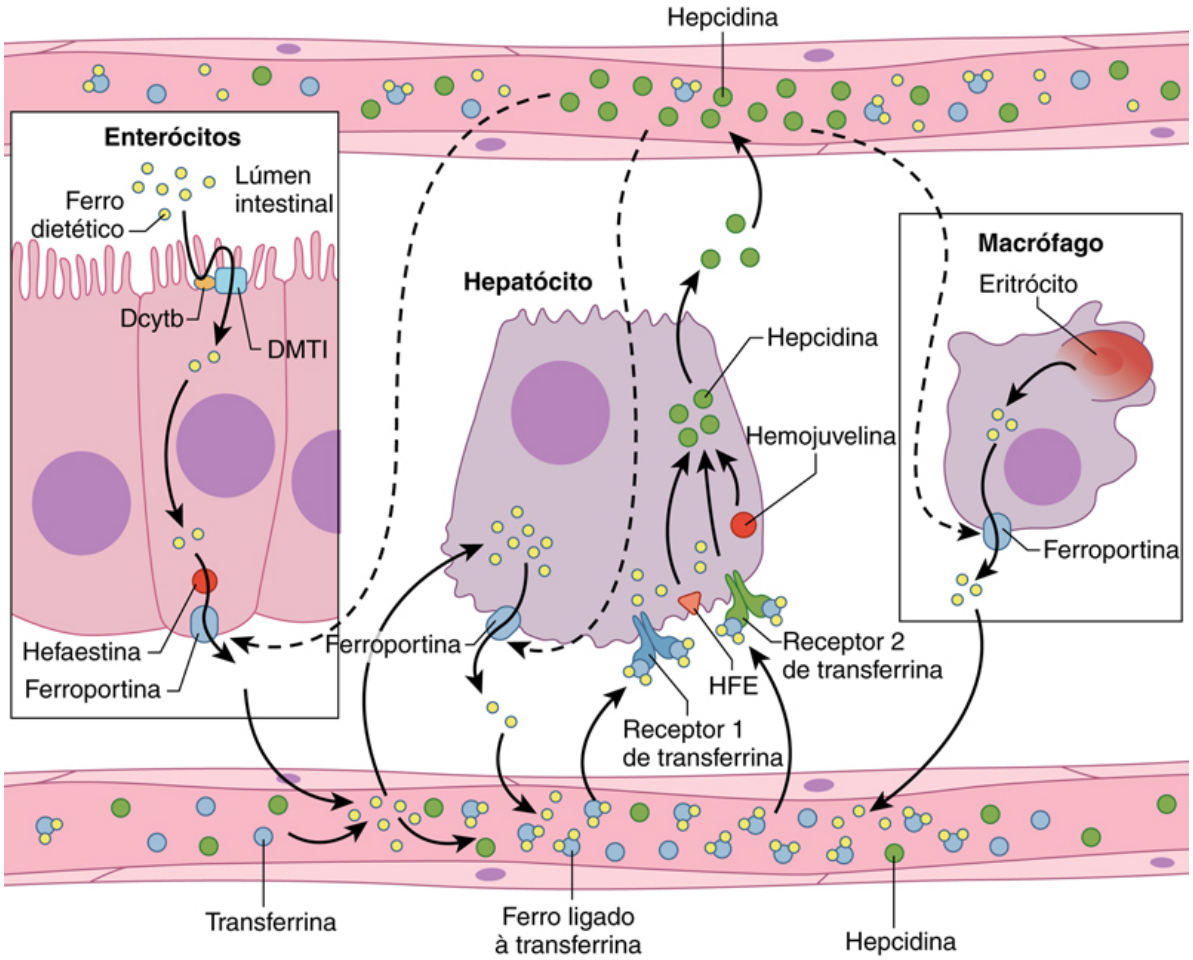

FIGURA 212-1 Controle da homeostase do ferro.
No enterócito duodenal, o ferro ingerido é reduzido ao estado ferroso pela redutase férrica duodenal (Dcytb), transportado para dentro da célula pelo transportador de metal divalente 1 (DMT1) e liberado por intermédio da ferroportina para a circulação. A hefaestina facilita a liberação de ferro do enterócito. Os hepatócitos captam o ferro da circulação na forma de ferro livre ou como ferro ligado à transferrina (por meio de receptores de transferrina 1 e 2). O receptor de transferrina 2 pode servir como um sensor da circulação de ferro ligado à transferrina, para influenciar a expressão do hormônio regulador do ferro, a hepcidina. A resposta à hepcidina é também modulada por HFE e hemojuvelina. A hepcidina é secretada na circulação, por meio da qual diminui a expressão da liberação de ferro mediada pela ferroportina a partir de enterócitos, macrófagos e hepatócitos (linhas tracejadas). (De Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis *N Engl J Med*. 2005;352:1741-1744.)

A descoberta do *HFE* teve um grande impacto em várias áreas. A capacidade de diagnosticar com precisão o distúrbio da sobrecarga de ferro foi reforçada, o rastreamento familiar foi melhorado, e a avaliação de pacientes com outras formas de doença hepática complicada por sobrecarga de ferro moderada a grave tornou-se possível. Além disso, a descoberta de *HFE* trouxe à tona novos conhecimentos sobre os mecanismos e a regulação de absorção de ferro, tanto em indivíduos normais como na condição patológica observada quando as mutações de *HFE* estão presentes.

Fisiopatologia

Classificação das Síndromes de Sobrecarga de Ferro

O termo *hemocromatose hereditária* deve ser reservado para os distúrbios hereditários do metabolismo do ferro (Fig. 212-1) que levam à sobrecarga de ferro tecidual (Tabela 212-1). A forma mais comum dessa condição, HH associada ao *HFE*, é decorrente da homozigosidade para a mutação C282Y no gene *HFE*. Outras formas

hereditárias de sobrecarga de ferro são denominadas HH não associada ao *HFE*[2,3] e incluem: formas autossômicas recessivas caracterizadas pelo acúmulo rápido de ferro e causadas por mutações nos genes da hemojuvelina e hepcidina (também conhecida como hemocromatose juvenil); forma autossômica dominante causada por mutações no gene da ferroportina; forma autossômica recessiva resultante das mutações no gene da *TFR2* (*SLC40A1*); e formas raras resultantes das mutações no gene *DMT1* ou na porção do gene da ferritina, que codifica o elemento regulador da resposta ao ferro. Alguns tipos de sobrecarga de ferro podem ter um componente familiar ou hereditário, mas os genes envolvidos ainda não foram identificados. Por exemplo, a sobrecarga de ferro africana é um distúrbio familiar prevalente na África Subsaariana, exacerbado pela ingestão de cerveja de fermentação doméstica rica em ferro. No entanto a sobrecarga de ferro pode também ocorrer em indivíduos que não ingerem essa bebida. Uma forma semelhante de sobrecarga de ferro foi sugerida em afro-americanos, porém mais estudos são necessários para esclarecer essa condição. O grau de sobrecarga de ferro pode ser semelhante ao observado na HH associada ao *HFE*, mas a distribuição celular e lobular do ferro é diferente. Além disso, uma doença rara chamada hepatite aloimune congênita é responsável pela maior parte dos casos de sobrecarga de ferro neonatal e caracteriza-se por um aumento modesto no ferro hepático acompanhado por lesão hepática grave na época do nascimento.

Tabela 212-1

Classificação das síndromes de sobrecarga de ferro

HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA
Relacionada com a *HFE*
C282Y/C282Y
C282Y/H63D
C282Y/S65C
Outras mutações
Não Relacionada com a *HFE*
Hemojuvelina *(HJV)* mutações (autossômica recessiva)
Hepcidina *(HAMP)* mutações (autossômica recessiva)
Ferroportina *(SLC40A1)* mutações (autossômica dominante)
Receptor de transferrina 2 *(TFR2)* mutações (autossômica recessiva)
Transportador de metal divalente 1 *(SLC11A2)* mutações (rara)
Mutações reguladoras de ferritina (rara)
Diversos
Sobrecarga de ferro africano
Sobrecarga de ferro neonatal (raro)
SOBRECARGA DE FERRO SECUNDÁRIA
Anemia Causada por Eritropoiese Ineficaz
Talassemia maior
Anemias sideroblásticas
Anemias diseritropoiéticas congênitas
Atransferrinemia congênita
Doença Hepática
Doença hepática alcoólica
Hepatites virais crônicas B e C
Porfiria cutânea tardia
Esteato-hepatite não alcoólica
Após derivação porto-cava
Diversos
Sobrecarga de ferro transfusional
Administração parenteral excessiva de ferro

Nos últimos anos, tem sido reconhecido que muitos indivíduos com hemocromatose associada ao *HFE* não apresentam nenhuma evidência de sobrecarga de ferro. Dessa forma, quatro estágios de HH foram descritos:[4]

1. Predisposição genética sem expressão fenotípica.
2. Sobrecarga de ferro (aproximadamente de 2 a 5 g de ferro total no corpo) assintomática.
3. Sobrecarga de ferro com sintomas leves ou iniciais.
4. Sobrecarga de ferro com lesão tecidual, como a cirrose.

A capacidade de estabelecer um diagnóstico genético levou a uma compreensão muito maior das correlações genótipo-fenótipo.

Genética e Fisiopatologia da Hemocromatose

Desde os estudos clássicos de Simon et al. em meados de 1970, sabe-se que o gene da hemocromatose está localizado na região do antígeno leucocitário humano (HLA) no cromossomo 6. Em 1996, uma equipe de especialistas em genética molecular identificou um gene candidato para HH, hoje denominado *HFE*. O *HFE* codifica uma molécula similar ao MHC classe 1, que, como as proteínas MHC, necessita da interação com β_2-microglobulina para apresentação normal na superfície celular. Três mutações *missense* foram identificadas no *HFE:* alteração de cisteína na posição 282 para tirosina (Cys282 → Tyr, C282Y); alteração da histidina na posição 63 para aspartato (His63 → Asp, H63D); alteração de serina na posição 65 para cisteína (Ser65 → Cys, S65C). Outras mutações foram identificadas em *HFE*, porém a sua frequência é baixa e o seu impacto clínico é limitado. Nos estudos originais, a homozigosidade para a mutação C282Y foi encontrada em 83% dos pacientes com HH fenotípica típica. Vários outros estudos, realizados em populações predominantemente caucasianas, demonstraram que 85% a 90% dos pacientes com hemocromatose típica apresentavam homozigosidade para a mutação C282Y. Portanto cerca de 10% a 15% dos pacientes com HH fenotípica típica têm alguma outra causa para sua sobrecarga de ferro.

A absorção do ferro na dieta ocorre quase totalmente no duodeno, onde é captado como ferro iônico ou heme. O ferro iônico requer a redução ao estado ferroso, realizada pelas redutases férricas (p. ex., redutase férrica duodenal), expressas na superfície luminal dos enterócitos duodenais (Fig. 212-1). Esse ferro ferroso atravessa a membrana apical por meio do transportador de metal divalente-1, e o ferro captado pelos enterócitos é armazenado como ferritina ou transferido pela membrana basolateral para o plasma. Esse último processo ocorre por meio do transportador ferroportina e torna necessária a oxidação do ferro ao estado férrico pela ferroxidase

hefaestina.[5] O fator 2 induzível pela hipóxia (HIF-2α) regula a expressão de genes-chave envolvidos na absorção de ferro e pode estar envolvido na hiperabsorção de ferro no contexto do déficit de hepcidina na HH.[6]

A hepcidina é um peptídeo derivado do fígado, de 25 aminoácidos, considerado atualmente o principal hormônio regulador do ferro (Fig. 212-1). A desregulação da expressão da hepcidina contribui para a patogênese da HH. Os pacientes com HH associada ao *HFE* têm baixa expressão hepática de hepcidina, assim como os camundongos *knockout* com *HFE*, apesar do excesso de depósito de ferro hepático. Inversamente, a superexpressão de hepcidina em camundongos *knockout* com *HFE* impede o fenótipo de HH. A regulação da expressão da hepcidina induzida pelo ferro envolve uma via de sinalização dependente da proteína morfogenética óssea (BMP). As BMPs ligam-se a receptores específicos nos hepatócitos, desencadeando a ativação dependente da proteína SMAD da expressão de hepcidina. A inibição seletiva de sinalização de BMP revoga a suprarregulação de hepcidina induzida pelo ferro. A hemojuvelina é um correceptor de BMP e facilita a ligação desta ao seu receptor; a supressão do gene da hemojuvelina diminui acentuadamente a sinalização de BMP e a expressão de hepcidina, causando a sobrecarga de ferro. Uma hipótese proposta é que o *TFR2* nos hepatócitos pode agir como sensor de ferro. As mutações em *TFR2* causam uma forma rara de HH em seres humanos, e camundongos mutantes para *TFR2* têm um fenótipo HH. Na HH, o ferro em excesso (tanto a transferrina ligada como a transferrina não ligada) é avidamente captado pelos hepatócitos e armazenado. As reservas de ferro aumentam a ponto de induzir dano oxidativo com consequente lesão e necrose celular com fagocitose pelas células de Kupffer. As células de Kupffer repletas de ferro tornam-se ativadas e produzem citocinas profibrogênicas (p. ex., fator de crescimento transformador-β, fator de crescimento derivado de plaquetas), que estimulam as células estreladas a sintetizar excesso de colágeno e outras proteínas da matriz. Consequentemente, ocorre fibrose hepática e, em seguida, a cirrose.

Manifestações clínicas

Os sintomas e sinais clínicos em pacientes com HH completamente estabelecida estão descritos resumidamente nas Tabelas 212-2 e 212-3 . A Tabela 212-4 descreve os achados laboratoriais nos indivíduos sintomáticos e assintomáticos com HH. Estudos recentes revelaram que muitos indivíduos homozigotos para a mutação C282Y assintomáticos procuram auxílio médico após detecção por testes bioquímicos rotineiros em estudos de rastreamento familiar, análise populacional ou investigação de alteração no perfil de ferro. A identificação de indivíduos que apresentam alguma expressão fenotípica sem evidência de lesão de órgão seria a condição ideal. Vários estudos de rastreamento populacional demonstraram evidências de expressão fenotípica com resultados alterados no perfil de ferro em cerca de 40% a 50% dos indivíduos homozigotos para a mutação C282Y. Entretanto, manifestações clínicas de sobrecarga de ferro foram descritas em menos de 10% desses indivíduos.

Tabela 212-2

Sintomas em pacientes com hemocromatose hereditária

ASSINTOMÁTICO
Estudos anormais de ferro sérico no painel bioquímico de triagem de rotina
Testes hepáticos anormais
Identificado por rastreamento familiar
Identificado por rastreamento populacional
SINTOMAS SISTÊMICOS INESPECÍFICOS
Fraqueza
Fadiga
Letargia
Apatia
Perda de peso
SINTOMAS ESPECÍFICOS RELACIONADOS COM O ÓRGÃO-ALVO
Dor abdominal (hepatomegalia)
Artralgias (artrite)
Sintomas de *diabetes mellitus* (pâncreas)
Amenorreia (ovário)
Perda de libido, impotência (hipófise, cirrose)
Sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (coração)
Arritmias (coração)

Tabela 212-3

Achados físicos em pacientes com hemocromatose hereditária

ASSINTOMÁTICO

Nenhum achado físico

Hepatomegalia

SINTOMÁTICO

Fígado

Hepatomegalia

Estigmas cutâneos da doença hepática crônica

Esplenomegalia

Sinais de insuficiência hepática: ascite, encefalopatia

Articulações

Artrite

Inchaço das articulações

Coração

Cardiomiopatia dilatada

Insuficiência cardíaca congestiva

Pele

Aumento da pigmentação

Endócrina

Atrofia testicular

Hipogonadismo

Hipotireoidismo

Tabela 212-4

Achados laboratoriais em pacientes com hemocromatose hereditária

MEDIDAS	INDIVÍDUOS NORMAIS	PACIENTES COM HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA	
		ASSINTOMÁTICO	*SINTOMÁTICO*
SANGUE (JEJUM)			
Nível sérico de ferro (µg/dL)	60-180	150-280	180-300
Nível sérico de transferrina (mg/dL)	220-410	200-280	200-300
Saturação de transferrina (%)	20-45	45-100	80-100
Nível sérico de ferritina (ng/mL)			
Homens	20-200	150-1.000	500-6.000
Mulheres	15-150	120-1.000	500-6.000
GENÉTICA (ANÁLISES MUTACIONAIS DE *HFE*)			
C282Y/C282Y	t/wt‡	C282Y/C282Y	C282Y/C282Y
C282Y/H63D*	wt/wt	C282Y/H63D	C282Y/H63D
FÍGADO			
Concentração de ferro hepático			
µg/g de peso seco	300-1.500	2.000-10.000	8.000-30.000
µmol/g de peso seco	5-27	36-179	140-550
Índice de ferro hepático†	<1	1 a >1,9	>1,9
Histologia hepática			
Coloração azul prussiano de Perls	0, 1+	2+ a 4+	3 +, 4+

* Heterozigoto composto.

† Calculado dividindo a concentração de ferro hepático (em µmol/g de peso seco) pela idade do paciente (em anos). Com o aumento da utilização de testes genéticos em pacientes com a sobrecarga de ferro, a especificidade do índice de ferro hepático diminuiu.

‡ wt/wt: tipo selvagem (normal).

Diagnóstico

A possibilidade de identificar o indivíduo portador das mutações genéticas para HH antes que haja evidência de expressão fenotípica alterou o método de diagnóstico dessa condição. A investigação diagnóstica de HH inclui a realização de exames como determinação da saturação de transferrina (ferro sérico ÷ transferrina ou capacidade de ligação de ferro total × 100%) e ferritina sérica. A amostra de sangue para determinar a saturação da transferrina não precisa ser coletada em jejum. Em pacientes sintomáticos (Tabela 212-2), ambos os valores estão elevados; todavia a saturação de transferrina é o marcador fenotípico mais precoce de HH e pode estar elevada em pacientes jovens homozigotos para a mutação C282Y com ferritina sérica normal. A elevação do nível de ferritina sérica pode ocorrer em outras condições, nas quais não há evidências de sobrecarga de ferro.[7] Causas que provocam confusão em relação à ferritina sérica aumentada incluem consumo de álcool, síndrome metabólica, lesão hepática (aguda ou crônica) e patologias menos frequentes, como a doença de Gaucher e a síndrome de ativação de macrófagos (linfo-histiocitose

hemofagocítica). No mundo todo, cerca de 90% dos pacientes com hiperferritinemia não têm sobrecarga de ferro, o que muitas vezes permanece inexplicado. Portanto a alteração na ferritina sérica não é específica para a sobrecarga de ferro.[8]

A ressonância magnética é uma técnica não invasiva eficiente e rápida para avaliar e monitorar a concentração hepática de ferro. Baseia-se no acúmulo de ferro, levando à perda de sinal no fígado, particularmente com sequências com ponderação T2*. As sequências da ressonância magnética, no entanto, perdem acuidade quando a concentração hepática de ferro é muito elevada.

No passado, ao ser detectada alteração na saturação de transferrina ou ferritina sérica elevada, uma biópsia hepática seria realizada para definir o diagnóstico utilizando coloração histoquímica para ferro e determinação da concentração hepática de ferro por meio do cálculo do índice de ferro hepático (IFH). O IFH é a concentração do ferro hepático (em µmol/g de peso seco) dividida pela idade do paciente em anos. O diagnóstico de HH era definido com IFH maior do que 1,9. Estudos recentes com o teste genético mostraram que >50% dos pacientes com HH podem apresentar IFH inferior a 1,9.

Atualmente, os testes genéticos para as principais mutações da HH são indicados na presença de alteração nos resultados do perfil de ferro. Entre os indivíduos homozigotos para a mutação C282Y ou heterozigotos compostos (C282Y/H63D), a biópsia hepática é reservada para pacientes com elevação nos níveis de enzimas hepáticas ou ferritina sérica superior a 1.000 ng/mL (Fig. 212-2). Vários estudos demonstraram que a fibrose avançada ou a cirrose não são encontradas em pacientes com HH quando o nível de ferritina sérica está abaixo de 1.000 ng/mL ou se enzimas hepáticas estiverem normais. Consequentemente, à medida que os testes genéticos se tornaram amplamente disponíveis, a biópsia hepática tornou-se menos necessária.

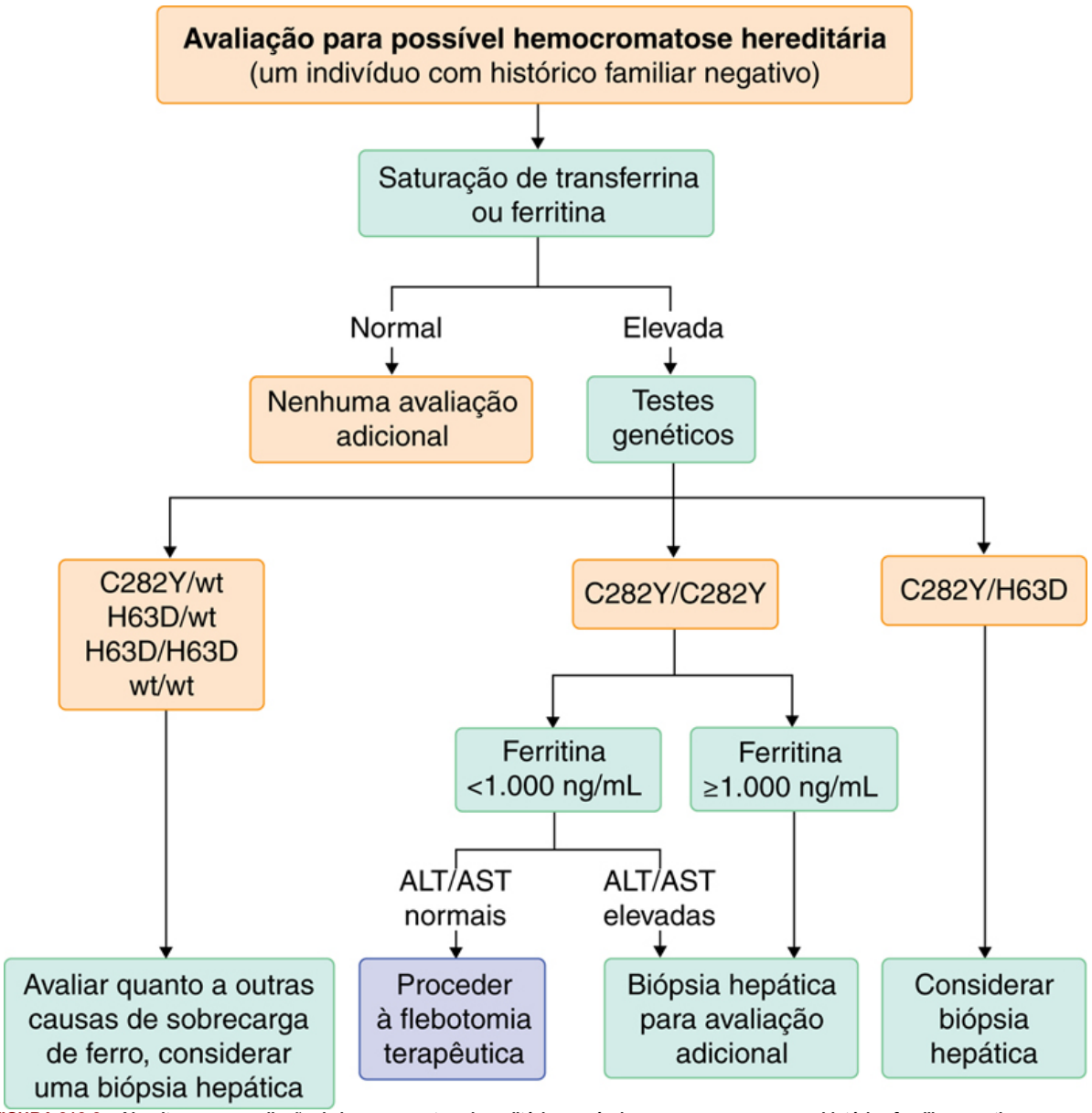

FIGURA 212-2 **Algoritmo para avaliação de hemocromatose hereditária possível em uma pessoa com um histórico familiar negativo.**
ALT = alanina transaminase; AST = aspartato transaminase.

A análise histológica demonstra que o depósito de ferro é encontrado preferencialmente na região periportal (zona acinar 1) do lóbulo hepático, com diminuição no gradiente nas zonas acinares 2 e 3. Com sobrecarga significativa, ocorre depósito de ferro nas células de revestimento sinusoidal (célula de Kupffer), nas células dos ductos biliares e no tecido fibroso nas vias portais ou nos septos. Na sobrecarga secundária, o depósito de ferro ocorre normalmente nas células de Kupffer, bem como nos hepatócitos e com distribuição panlobular (ao contrário de periportal). A avaliação histológica dos padrões de coloração de ferro fornece informações complementares às obtidas por testes bioquímicos tradicionais para a sobrecarga de ferro, junto ao teste genético.

Tratamento

Mesmo que tenha havido avanços na compreensão biológica molecular e celular da HH, e, embora o impacto da análise da mutação do *HFE* sobre o diagnóstico tenha sido significativo, o tratamento da HH é simples, barato e seguro. Os pacientes devem receber flebotomia terapêutica de 500 mL de sangue total (cerca de 200 a 250 mg de ferro, conforme a concentração de hemoglobina) em uma base semanal, se tolerada. A flebotomia terapêutica deve ser realizada até que eritropoiese limitada de ferro se desenvolva, o que é identificado por uma falha do nível de hemoglobina e hematócrito, para se recuperar antes da próxima flebotomia.[9] A

flebotomia terapêutica deve ser continuada até o nível de ferritina estar no intervalo normal de 50 a 100 ng/mL. A saturação de transferrina pode ainda estar elevada (>50%) mas não deve predizer flebotomia futura.[10] Não é necessário que os pacientes se tornem anêmicos e deficientes em ferro — apenas depletados em relação às reservas de ferro em excesso. Alguns pacientes podem necessitar de flebotomia semanal durante um ano ou mais. Outros podem tolerar a flebotomia de apenas metade de uma unidade de sangue (250 mL) a cada duas semanas. Uma vez atingido o alvo terapêutico, a maioria dos pacientes requer flebotomia *de manutenção*, com a retirada de uma bolsa de sangue a cada dois a três meses. Esse requisito é derivado empiricamente, com a intenção de manter um nível de ferritina entre 50 e 100 ng/mL. Reconhecendo que os indivíduos com HH podem constituir uma fonte segura para transfusão de sangue, a U.S. Food and Drug Administration permite agora que o sangue da flebotomia de doadores com HH seja usado para transfusão desde que as flebotomias sejam realizadas em centros de sangue autorizados que cumprem medidas de segurança específicas.[11]

A resposta com a depleção de ferro inclui melhora da disposição geral, desaparecimento da dor abdominal, melhora da função hepática e maior controle do diabetes. Entretanto a depleção de ferro não altera cirrose, acropatia e atrofia testicular (Tabela 212-5).

Tabela 212-5

Resposta ao tratamento com flebotomia em pacientes com hemocromatose hereditária

Redução de reservas teciduais de ferro para o normal
Melhora na sobrevida se o diagnóstico for feito e o tratamento for instituído antes do desenvolvimento de cirrose e diabetes
Melhora em relação ao bem-estar e ao nível de energia
Melhora da função cardíaca
Melhora do controle do diabetes
Diminuição da dor abdominal
Diminuição da pigmentação cutânea
Normalização das enzimas hepáticas elevadas
Reversão da fibrose hepática
Sem reversão da cirrose estabelecida
Elimina o risco de CHC relacionado com HH se a remoção de ferro acontecer antes do desenvolvimento de cirrose
Redução da hipertensão portal em pacientes com cirrose
Sem melhora na artropatia
Sem melhora da atrofia testicular

CHC = carcinoma hepatocelular; HH = hemocromatose hereditária.

A quelação de ferro pode ser necessária para pacientes com anemia que não toleraram a flebotomia. A administração subcutânea contínua ou endovenosa de deferoxamina é uma das estratégias para quelação de ferro. Efeitos adversos desse medicamento incluem ototoxicidade e toxicidade ocular. Um quelante de ferro administrado por via oral, o deferasirox, está aprovado e disponível para o tratamento de sobrecarga de ferro e HH.[12] Essa terapia é dispendiosa e tem potencial de toxicidade, mas é mais conveniente do que a flebotomia. Mini-hepcidinas que mimetizam a atividade da hepcidina estão sendo testadas em laboratórios animais como um tratamento futuro para sobrecarga de ferro.[13]

Prevenção

Rastreamento Familiar

O estudo investigacional deve ser oferecido a todos os parentes de primeiro grau de um indivíduo portador de HH. A análise mutacional do *HFE* é recomendada junto com a determinação da saturação de transferrina e nível sérico de ferritina. A análise mutacional do *HFE* é recomendada no cônjuge do portador de HH para predizer o genótipo dos filhos. Se o cônjuge apresentar mutação para HH, o teste dos filhos é necessário, embora o valor e a disponibilidade do teste genético em crianças sejam debatidos. Se um parente adulto de um portador homozigoto para a mutação C282Y apresentar também homozigosidade para a mutação C282Y ou heterozigosidade composta com alteração no perfil de ferro, o diagnóstico presuntivo de HH poderá ser feito e a flebotomia terapêutica deverá ser iniciada.

Rastreamento Populacional

Pelo fato de a HH ser um distúrbio comum com um tratamento bem descrito e ter um longo período assintomático, alguns autores sugeriram que o teste genético seria um candidato ideal para rastreamento populacional. No entanto, estudos demonstraram uma expressão fenotípica menor do que a esperada e uma diminuição do número de indivíduos com manifestações clínicas da sobrecarga de ferro, levantando dúvidas sobre essa recomendação. Os resultados iniciais de um grande estudo de rastreamento feito pelo National Institute of Health na América do Norte demonstraram uma prevalência de homozigosidade para a mutação C282Y de 1 em 227 indivíduos (Tabela 212-6). A maioria dos indivíduos homozigotos para a mutação C282Y apresentava nível sérico de ferritina mais elevado do que a população geral, entretanto, 25% desses indivíduos apresentavam níveis normais de ferritina. Quando os resultados do perfil de ferro são anormais e os pacientes não apresentam mutação no *HFE*, a biópsia hepática deve ser considerada para esclarecer a situação em relação às reservas de ferro.

Tabela 212-6

Prevalência de C282Y homozigotos sem sobrecarga de ferro em estudos de rastreamento

AMOSTRA DA POPULAÇÃO	PAÍS	*N*	PREVALÊNCIA DE HOMOZIGOTOS	C282Y HOMOZIGOTOS COM UM NÍVEL NORMAL DE FERRITINA (%)
Papel eleitoral	Nova Zelândia	1.064	1 em 213	40
Cuidados primários	Estados Unidos	1.653	1 em 276	50
Sondagem epidemiológica	Austrália	3.011	1 em 188	25
Doadores de sangue	Canadá	4.211	1 em 327	81
População em geral	Estados Unidos	41.038	1 em 270	33
Cuidados primários	América do Norte	44.082	1 em 227	25
População em geral	Austrália	29.676	1 em 146	32
Total		124.636	1 em 240	41

Prognóstico

A expectativa de vida de um portador de HH é a mesma de um indivíduo saudável do mesmo sexo e da mesma idade, desde que o diagnóstico e o tratamento[14] sejam instituídos antes do desenvolvimento da cirrose. A instalação da cirrose aumenta o risco de morte prematura por complicações do diabetes, doença hepática crônica ou carcinoma hepatocelular.[15] Em virtude do risco de desenvolver hepatocarcinoma, o portador de HH com cirrose deve ser submetido à vigilância por imagem abdominal a cada 6 a 12 meses.

Análise Mutacional em Pacientes com Doença Hepática

Muitos pacientes com doença hepática apresentam anormalidades no perfil de ferro. Essas anormalidades são mais comumente encontradas nos pacientes com doenças hepatocelulares do que nos indivíduos com doenças colestáticas. Vários estudos clínicos mostraram que aproximadamente 50% dos pacientes com doença hepática alcoólica, hepatite viral C crônica e NASH têm alteração no perfil de ferro. Em geral, a anormalidade é o aumento da ferritina sérica, com saturação de transferrina elevada observada em alguns casos. Quando a biópsia hepática é realizada, o depósito apresenta geralmente uma distribuição panlobular, com a presença de ferro tanto nos hepatócitos como nas células do revestimento sinusoidal (células de Kupffer) (E-Figs. 212-1 a 212-5). A concentração hepática de ferro pode estar discretamente aumentada ou normal. A incidência da mutação C282Y ou H63D (quer heterozigota ou homozigota) em pacientes com doença hepática alcoólica é a mesma quando comparada com populações-controle. Também não foi observado aumento das mutações de *HFE* em pacientes com doença hepática alcoólica com fibrose. Portanto a alteração no perfil de ferro frequentemente encontrada em pacientes com doença hepática alcoólica mais provavelmente é decorrente de outros mecanismos que não a mutação no *HFE*.

Na hepatite C crônica, a associação entre alteração no perfil de ferro, concentração hepática elevada de ferro e a resposta à monoterapia com interferon é conhecida há muitos anos. Inúmeros estudos demonstraram que pacientes que não responderam à monoterapia com interferon tinham uma concentração hepática de ferro mais alta do que os responsivos. Uma estratégia para contornar essa situação envolve flebotomia terapêutica para depletar o depósito de ferro, a fim de obter melhor resposta à terapia. Essa conduta reduz as evidências de alteração na função hepática e tem efeito benéfico marginal sobre a histologia hepática, mas não tem qualquer efeito sobre o vírus. A frequência das mutações C282Y e H63D em pacientes com hepatite C crônica foi equivalente à das populações-controle. A maioria dos estudos demonstrou que, quando as mutações no *HFE* estão presentes, há associação direta com aumento de ferro encontrado histologicamente. Alguns estudos demonstraram um efeito sinérgico com o desenvolvimento da fibrose. Atualmente, recomenda-se a análise mutacional do *HFE* quando há alteração no perfil de ferro em pacientes com hepatite C crônica. Além disso, recomenda-se que colorações para ferro sejam feitas em amostra de biópsia hepática, quando são realizadas para graduar e estagiar a hepatite C crônica. Se houver constatação de sobrecarga de ferro, flebotomia terapêutica antes de se iniciar a terapia antiviral é uma estratégia razoável.

Em pacientes com NASH, os resultados são conflitantes.[16] Alguns estudos demonstraram aumento da frequência das mutações do *HFE*, enquanto outros não observaram diferença em relação às populações-controle. No primeiro caso, houve uma boa associação entre alteração no perfil de ferro e a concentração hepática de ferro. Além disso, alguns estudos demonstraram aumento na fibrose em pacientes com NASH com mutações no *HFE*. Por fim, um estudo demonstrou uma redução das enzimas hepáticas e melhoria nos parâmetros de resistência à insulina em pacientes submetidos à flebotomia. Essas observações sugerem uma interação entre a expressão da doença do fígado gorduroso e o metabolismo do ferro.

Por fim, na porfiria cutânea tardia (PCT), a relação entre alterações no metabolismo do ferro e o papel da flebotomia terapêutica é conhecida há muitos anos.[17] Além disso, recentemente foi demonstrado que até 70% dos pacientes com PCT estão infectados pelo vírus da hepatite C, e muitos pacientes com PCT ingerem quantidades excessivas de bebidas alcoólicas. Uma prevalência aumentada na mutação do *HFE* em pacientes com PCT foi descrita tanto em estudos europeus como em estudos norte-americanos, e a flebotomia para depletar o excesso de ferro ainda é recomendada.

Portanto a análise mutacional do *HFE* é de grande valia em pacientes com PCT e pode ser importante em pacientes com hepatite C crônica e NASH. Provavelmente não é importante em pacientes com doença hepática alcoólica.

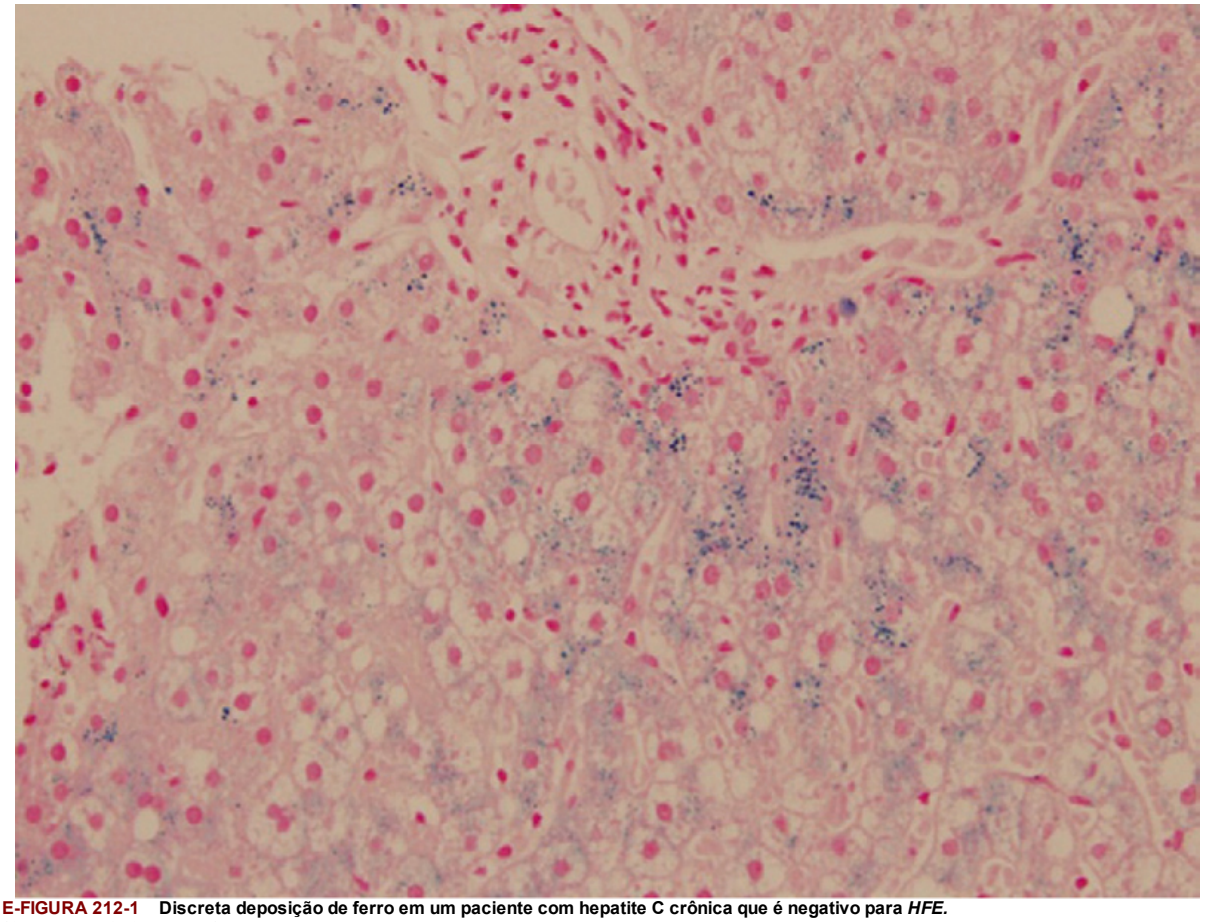

E-FIGURA 212-1 Discreta deposição de ferro em um paciente com hepatite C crônica que é negativo para *HFE*.
(Cortesia de G. Chen, MD.)

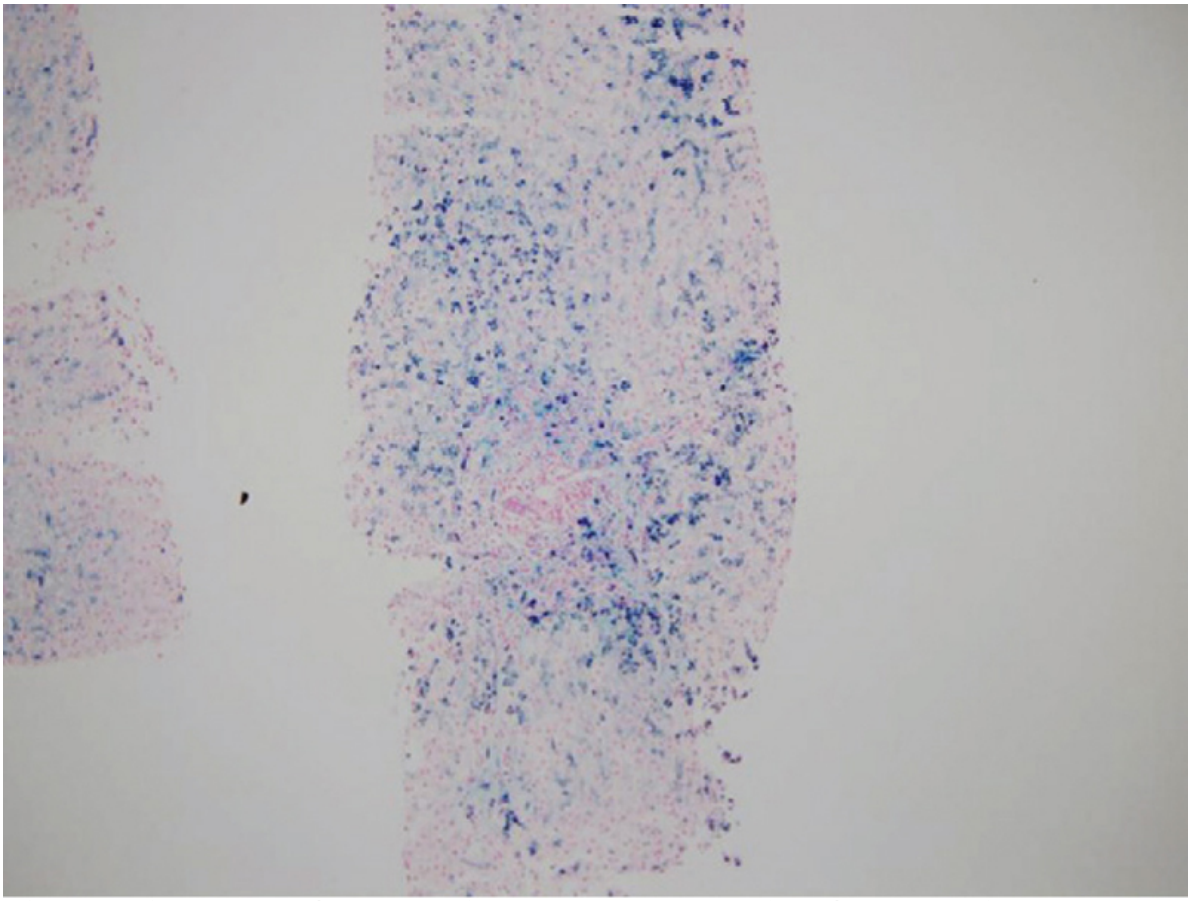

E-FIGURA 212-2 **Sobrecarga secundária moderada de ferro em um paciente com hepatite C com níveis elevados de ferritina e *HFE* negativo.** Note a distribuição panlobular com aumento do ferro nas células de revestimento sinusoidal. (Cortesia de G. Chen, MD.)

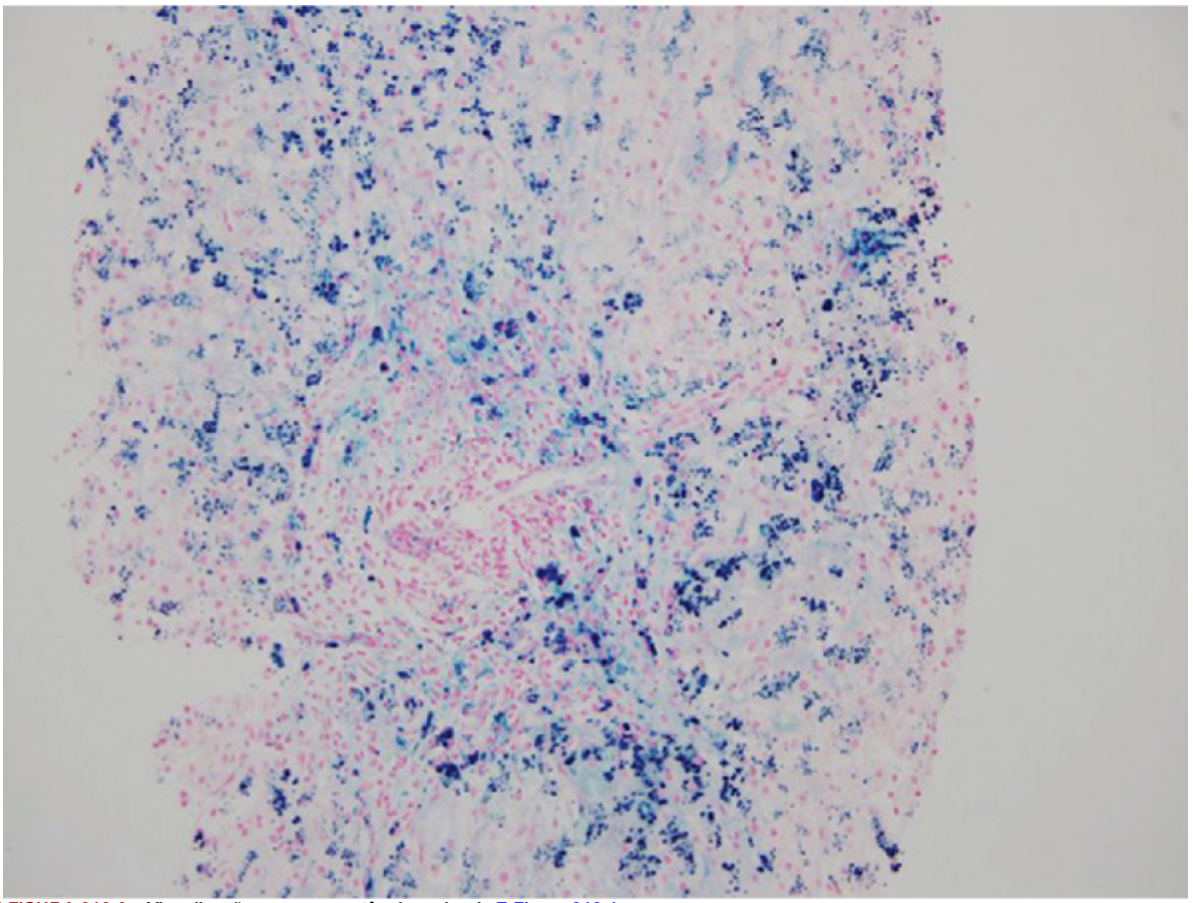

E-FIGURA 212-3 **Visualização com uma potência maior da E-Figura 212-1.** (Cortesia de G. Chen, MD.)

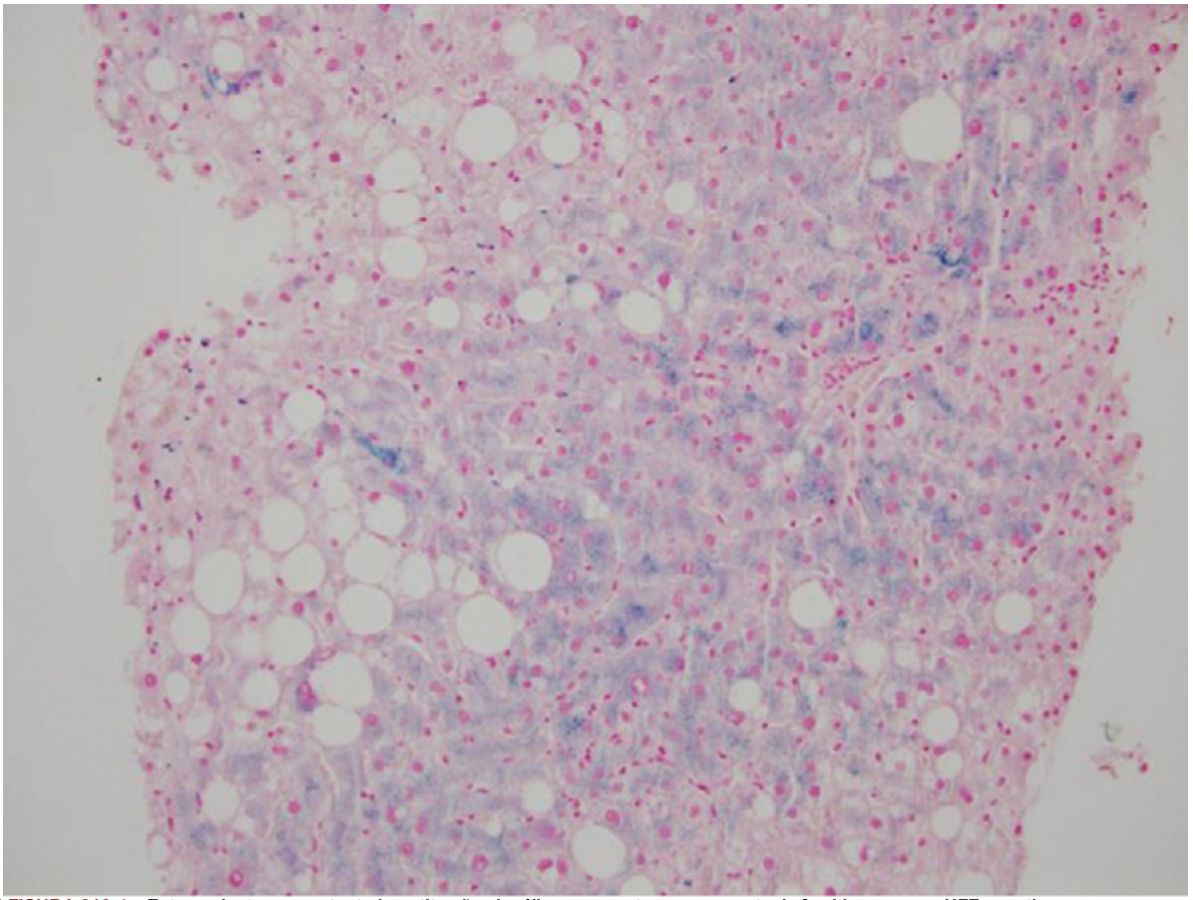

E-FIGURA 212-4 **Este paciente com esteato-hepatite não alcoólica apresentou um aumento da ferritina com um HFE negativo e armazenamento de ferro grau 2 na biópsia hepática.**
O ferro encontra-se tanto nos hepatócitos quanto nas células de revestimento sinusoidais. (Cortesia de G. Chen, MD.)

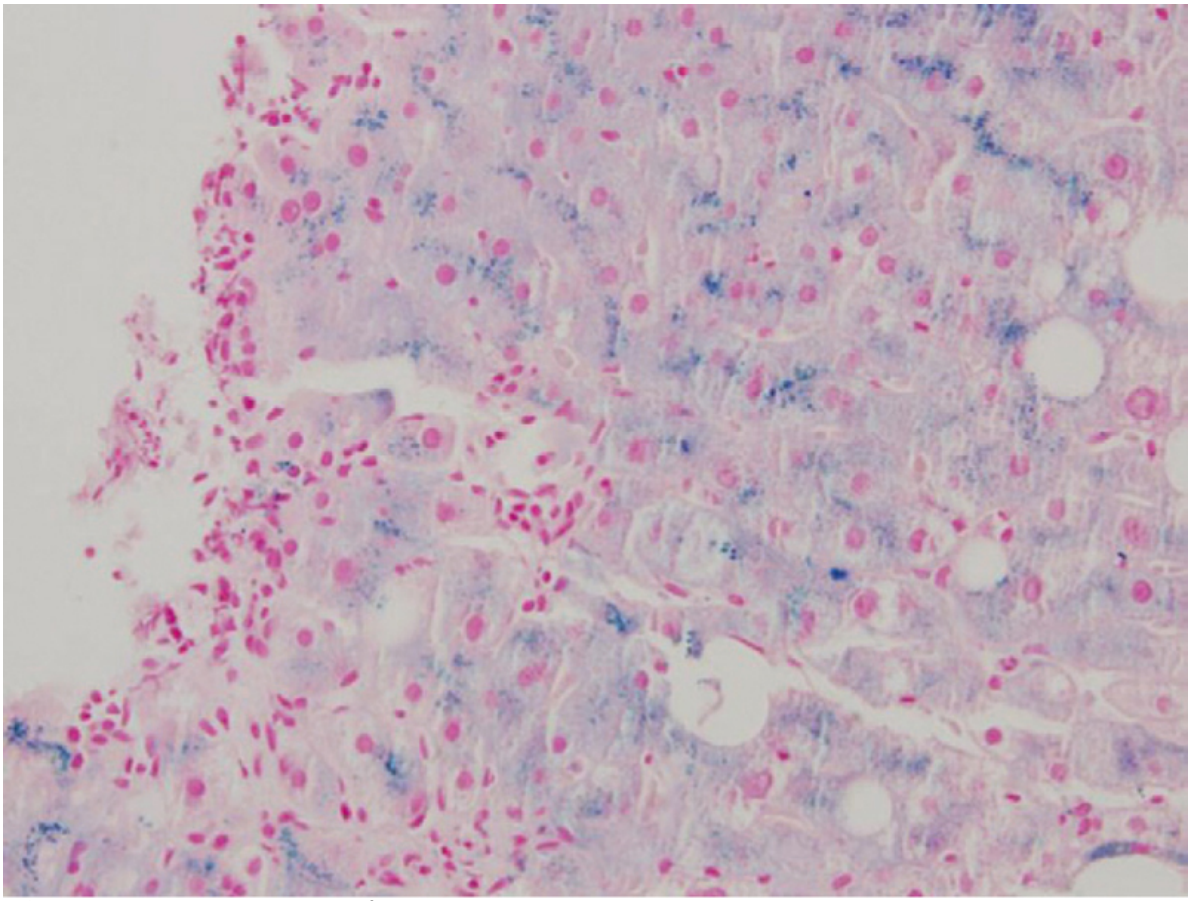

E-FIGURA 212-5 **Visualização com uma potência maior da E-Figura 212-3.**

Referências Gerais

1. Piperno A. Molecular diagnosis of hemochromatosis. *Expert Opin Med Diagn*. 2013;7:161–177.

2. Bardou-Jacquet E, Ben Ali Z, Beaumont-Epinette MP, et al. Non-HFE hemochromatosis: pathophysiological and diagnostic aspects. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014;38:143–154.
3. Santos PC, Dinardo CL, Cancado RD, et al. Non-HFE hemochromatosis. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34:311–316.
4. Pietrangelo A. European Association for the Study of the Liver EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol*. 2010;53:3–22.
5. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev*. 2013;93:1721–1741.
6. Mastrogiannaki M, Matak P, Peyssonnaux C. The gut in iron homeostasis: role of HIF-2 under normal and pathological conditions. *Blood*. 2013;122:885–892.
7. VanWagner LB, Green RM. Elevated serum ferritin. *JAMA*. 2014;312:743–744.
8. McKinnon EJ, Rossi E, Beilby JP, et al. Factors that affect serum levels of ferritin in Australian adults and implications for follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:101–108.
9. Salgia RJ, Brown K. Diagnosis and management of hereditary hemochromatosis. *Clin Liver Dis*. 2015;19:187–198.
10. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54:328–343.
11. Leitman SF. Hemochromatosis: the new blood donor. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013:645–650.
12. Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood*. 2012;120:3657–3669.
13. Camaschella C. Treating iron overload. *N Engl J Med*. 2013;368:2325–2327.
14. Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med*. 2012;366:348–359.
15. Tirnitz-Parker JE, Glanfield A, Olynyk JK, et al. Iron and hepatic carcinogenesis. *Crit Rev Oncog*. 2013;18:391–407.
16. Nelson JE, Klintworth H, Kowdley KV. Iron metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14:8–16.
17. Caballes FR, Sendi H, Bonkovsky HL. Hepatitis C, porphyria cutanea tarda and liver iron: an update. *Liver Int*. 2012;32:880–893.

No Brasil

Os estudos de Agostinho et al. e Calado et al. descreveram prevalência da mutação C282Y de 4,4% na população saudável, percentual abaixo do descrito na população caucasiana da Europa. Uma hipótese para explicar essa diferença é o grau de miscigenação no país. Já a prevalência da mutação H63D foi de 27,5% em indivíduos saudáveis, similar ao descrito na Europa.

Bibliografia

Agostinho MF et al. Mutation analysis of the HFE gene in Brazilian populations blood cells, molecules, and diseases 1999;25:324-327.

Calado RT, et al. HFE gene mutations in coronary atherothrombotic disease. *Brazilian Journal of Medial and Biological Research*. 2000;33:301–306.

SEÇÃO XVII

Doenças nutricionais

Capítulo 213: Interface da nutrição com a saúde e a doença

Capítulo 214: Avaliação nutricional

Capítulo 215: Desnutrição proteico-calórica

Capítulo 216: Nutrição enteral

Capítulo 217: Desnutrição, avaliação nutricional e suporte nutricional em pacientes adultos hospitalizados

Capítulo 218: Vitaminas, elementos-traço, minerais e outros micronutrientes

Capítulo 219: Distúrbios alimentares

Capítulo 220: Obesidade

Interface da nutrição com a saúde e a doença

Douglas C. Heimburger

Antigos e novos paradigmas na ciência da nutrição

A ciência da nutrição foi caracterizada por duas fases principais no século XX. Durante a primeira fase, os cientistas de nutrição descobriram, caracterizaram e sintetizaram os nutrientes essenciais e descreveram detalhadamente as síndromes associadas às suas deficiências. As necessidades dietéticas desses nutrientes foram estimadas e periodicamente atualizadas como cotas dietéticas recomendadas (RDAs, de *recommended dietary allowances*). A partir de 1997, as RDAs foram reformuladas em uma série de volumes contendo níveis de referência para a ingestão dietética (DRIs, de *dietary reference intakes*); além da ingestão recomendada que se julga ser suficiente para suprir as necessidades nutricionais de quase todos os indivíduos saudáveis, as DRIs incluem estimativas dos níveis máximos de ingestão toleráveis — ou seja, os níveis de ingestão mais elevados que provavelmente não representam riscos adversos para a saúde.

Mais fundamentalmente, o foco das DRIs foi o acúmulo de evidências relacionadas com as relações da dieta e do estado nutricional para as doenças que afligem as sociedades ocidentais, tais como a doença coronariana (DC), câncer, diabetes e as outras principais causas de morte. As DRIs recomendam níveis de ingestão que não só previnem deficiências, mas também podem promover a saúde em longo prazo e a prevenção de doenças.

Influência da nutrição na mortalidade e morbidade

Evidência de uma Conexão entre Dieta e Doença

Estima-se que entre 300.000 e 800.000 mortes por ano poderiam ser evitadas nos Estados Unidos se os americanos seguissem recomendações dietéticas com base na evidência. Isso também levaria a benefícios significativos adicionais de morbidade reduzida e melhora do estado funcional. No entanto, as associações causais entre dieta e doenças crônicas são difíceis de esclarecer dentro da complexa rede de outros fatores de risco, incluindo variáveis sociais e comportamentais, de modo que para estabelecer essas associações com certeza razoável devemos nos basear em uma grande variedade de estudos.

Os estudos epidemiológicos são incapazes de inferir relações causais e podem ser influenciados por variáveis que não foram examinadas. Eles também são desafiados pela dificuldade de avaliar com precisão as dietas dos indivíduos vivendo livremente.

Os estudos em animais e *in vitro* podem superar alguns desses inconvenientes, mas podem ser influenciados pelas condições experimentais que diferem daquelas encontradas em humanos. Um grande número de ensaios prospectivos e randomizados de intervenção em humanos foi realizado para testar os efeitos das alterações dietéticas no risco para doenças. No entanto, mesmo esses ensaios nem sempre são conclusivos devido a limitações relacionadas com a seleção das populações do estudo e com o isolamento dos fatores dietéticos individuais.

Em conjunto, os ensaios epidemiológicos, em animais, *in vitro* e de intervenção indicam que os hábitos dietéticos humanos contribuem de forma importante para a patogênese da maioria das principais causas de morte nos países desenvolvidos.[1] No estudo recentemente publicado *Global Burden of Disease Study* 2010, 15 fatores de risco dietéticos e a inatividade física representaram coletivamente 10% das mortes globais e dos anos de vida ajustados por incapacidade.[2]

Doenças Influenciadas pela Nutrição

A Tabela 213-1 lista oito das 15 principais causas de morte nos Estados Unidos que são influenciadas pela nutrição. Cinco estão fortemente associadas aos hábitos dietéticos e três estão associadas ao abuso de álcool. A tabela também apresenta contribuições dietéticas para a obesidade, aterosclerose, osteoporose, doença diverticular e defeitos do tubo neural. Uma metanálise indica que a suplementação com vitamina D_3 reduz a mortalidade em adultos.[A1] A Tabela 213-2 resume as *Dietary Guidelines for Americans* de 2010 e a Tabela 213-3 compara as recomendações dietéticas promulgadas pelas sociedades profissionais para redução de risco e/ou tratamento das principais doenças crônicas. A grande concordância entre essas recomendações aumenta a sua credibilidade.

Tabela 213-1

Influências dietéticas sobre as principais causas de morte e morbidade nos estados unidos

CAUSA DE MORTE OU MORBIDADE	FATORES ASSOCIADOS COM REDUÇÃO DO RISCO	FATORES ASSOCIADOS COM AUMENTO DO RISCO
MORTE		
Doença cardíaca	Ingestão de carboidratos complexos, determinados ácidos graxos (p. ex., ácidos graxos monoinsaturados, poli-insaturados e ômega-3 do peixe), fibras solúveis, polifenóis, proteínas de soja, antioxidantes (vitaminas E e C, β-caroteno, selênio), ácido fólico, uso moderado de álcool	Ingestão de gordura saturada, colesterol, calorias em excesso, sódio; distribuição abdominal da gordura corporal
Câncer	Ingestão de frutas e vegetais (de β-caroteno; vitaminas A, C, D e E; ácido fólico; cálcio; selênio; fitoquímicos), fibra	Ingestão excessiva de calorias, gordura, álcool, carne vermelha, carnes conservadas em sal e nitritos, possivelmente carnes grelhadas; distribuição abdominal da gordura corporal
Doença cerebrovascular	Ingestão de potássio, cálcio, ácidos graxos ômega-3	Ingestão de sódio, álcool (tal como com a hipertensão)
Acidentes		Consumo de álcool em excesso
Diabetes melito	Ingestão de fibra	Ingestão de calorias em excesso, gordura, álcool; distribuição abdominal da gordura corporal
Suicídio		Consumo de álcool em excesso
Doença hepática crônica e cirrose		Consumo de álcool em excesso
Hipertensão e doença renal hipertensiva	Ingestão de frutas e vegetais, potássio, cálcio, magnésio, ácidos graxos ômega-3	Ingestão de sódio, álcool, excesso de calorias, gordura total e saturada; distribuição abdominal da gordura corporal
MORBIDADE		
Obesidade		Ingestão excessiva de calorias e gordura
Osteoporose	Ingestão de cálcio, vitamina D, vitamina K	Ingestão excessiva de vitamina A, sódio, proteína
Doença diverticular, constipação	Ingestão de fibra	
Defeitos do tubo neural	Ingestão de ácido fólico	

Tabela 213-2

***Dietary guidelines for americans*, 2010: recomendações-chave**

EQUILÍBRIO CALÓRICO PARA CONTROLE DO PESO

Prevenir e/ou reduzir o sobrepeso e obesidade através da melhora dos comportamentos alimentares e relacionados com atividade física.

Controlar a ingestão total de calorias para administrar o peso corporal. Para os indivíduos com sobrepeso ou obesos, isto significa consumir menos calorias provenientes de alimentos e bebidas.

Aumentar a atividade física e reduzir o tempo despendido em comportamentos sedentários.

Manter o equilíbrio calórico adequado durante cada fase da vida — infância, adolescência, idade adulta, gravidez e amamentação e idade avançada.

REDUZIR OS SEGUINTES ALIMENTOS E COMPONENTES ALIMENTARES

Reduzir a ingestão diária de sódio para menos de 2.300 miligramas (mg) e reduzir ainda mais a ingestão para 1.500 mg nos indivíduos com 51 anos ou mais e nos indivíduos de qualquer idade que são afro-americanos ou têm hipertensão, diabetes ou doença renal crônica. A recomendação de 1.500 mg aplica-se a cerca de metade da população dos EUA, incluindo as crianças e a maioria dos adultos.

Consumir menos de 10% de calorias provenientes de ácidos graxos saturados, substituindo-os por ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados.

Consumir menos de 300 mg por dia de colesterol dietético.

Manter o consumo de ácidos graxos *trans* o mais baixo possível, limitando os alimentos que contêm fontes sintéticas de gorduras *trans*, tais como óleos parcialmente hidrogenados e outras gorduras sólidas.

Reduzir a ingestão de calorias provenientes de gorduras sólidas e de açúcares adicionados.

Limitar o consumo de alimentos que contêm grãos refinados, especialmente alimentos de grãos refinados que contêm gorduras sólidas, açúcares adicionados e sódio.

Se existir consumo de álcool, deve ser feito com moderação — até uma bebida por dia para mulheres e duas bebidas por dia para homens — e somente por adultos com idade legal para beber.

Os indivíduos devem cumprir as seguintes recomendações como parte de um padrão alimentar saudável, não excedendo suas necessidades calóricas:

Aumentar a ingestão de frutas e vegetais.

Comer uma variedade de vegetais, especialmente vegetais verde-escuros, vermelhos e laranja, e feijão e ervilhas.

Consumir pelo menos metade do total de grãos na forma integral. Aumentar a ingestão de grãos integrais, substituindo grãos refinados por grãos integrais.

Aumentar a ingestão de leite e produtos lácteos sem gordura ou com baixo teor em gordura, como o leite, iogurte, queijo ou bebidas de soja fortificadas.

Escolher uma variedade de alimentos proteicos, que incluem frutos do mar, carne magra e de aves, ovos, feijão e ervilhas, produtos de soja e nozes e sementes sem sal.

Aumentar a quantidade e variedade de frutos do mar consumidos escolhendo-os em detrimento de algumas carnes e aves.

Substituir os alimentos proteicos com alto teor em gorduras sólidas por opções com menos calorias e gorduras sólidas e/ou que são fontes de óleos.

Usar óleos para substituir as gorduras sólidas, sempre que possível.

Escolher os alimentos que fornecem mais potássio, fibra alimentar, cálcio e vitamina D, que são nutrientes preocupantes na dieta americana. Esses alimentos incluem vegetais, frutas, grãos integrais e leite e produtos lácteos.

ADOTAR PADRÕES ALIMENTARES SAUDÁVEIS

Selecionar um padrão alimentar que cumpra as necessidades nutricionais ao longo do tempo com um nível calórico adequado.

Contabilizar todos os alimentos e bebidas consumidos e avaliar como eles se encaixam dentro de um padrão alimentar totalmente saudável.

Seguir recomendações de segurança alimentar ao preparar e comer alimentos para reduzir o risco de doenças transmitidas por alimentos.

RECOMENDAÇÕES PARA GRUPOS ESPECÍFICOS DA POPULAÇÃO

Mulheres com Possibilidade de Engravidar

Escolher alimentos que fornecem ferro heme, que é mais facilmente absorvido pelo organismo, fontes adicionais de ferro e potenciadores da absorção do ferro, como os alimentos ricos em vitamina C.

Consumir 400 μg por dia de ácido de fólico sintético (proveniente de alimentos fortificados e/ou suplementos), além das formas alimentares de folato de uma dieta variada.

Mulheres Grávidas ou Amamentando

Consumir 250 a 350 gramas de frutos do mar de vários tipos por semana.

Devido ao seu elevado teor em mercúrio metílico, limitar o atum branco (albacora) a 170 gramas por semana e não comer os seguintes quatro tipos de peixes: namorado, tubarão, peixe-espada e cavala.

Se estiver grávida, tomar um suplemento de ferro, tal como recomendado pelo obstetra ou outro prestador de cuidados de saúde.

Indivíduos com 50 Anos ou Mais

Consumir alimentos fortificados com vitamina B_{12}, como cereais fortificados ou suplementos dietéticos.

Tabela 213-3

Diretrizes dietéticas promulgadas por organizações nacionais dos estados unidos*

	U.S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE AND DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES: DIETARY GUIDELINES FOR AMERICANS (2010)	*PROGRAMA NACIONAL DE EDUCAÇÃO SOBRE COLESTEROL, TRATAMENTO DE ADULTOS PAINEL III: DIETA TERAPÊUTICA E ALTERAÇÃO DO ESTILO DE VIDA (2002)*	*PROGRAMA NACIONAL DE EDUCAÇÃO SOBRE PRESSÃO ARTERIAL ELEVADA/COMITÊ DA JUNTA NACIONAL: 7 ABORDAGENS DIETÉTICAS PARA INTERROMPER A HIPERTENSÃO (DASH; 2006)*	*AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2004 AND 2012)*	*AMERICAN CANCER SOCIETY (2012)*
INDICAÇÃO OU OBJETIVO	*PROMOÇÃO GERAL DA SAÚDE E PREVENÇÃO DE DOENÇA*	*COLESTEROL ELEVADO, PREVENÇÃO DE DOENÇA CARDÍACA*	*PRÉ-HIPERTENSÃO E HIPERTENSÃO*	*PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE DIABETES*	*PREVENÇÃO DE CÂNCER*
GRUPO DE NUTRIENTES/ALIMENTOS					
Energia total	Prevenir e/ou reduzir o sobrepeso e obesidade através da melhora dos comportamentos alimentares e atividade física	Controlar o peso, aumentar a atividade física	Reduzir a ingestão de energia para perder peso se existir sobrepeso	O consumo reduzido de energia e uma pequena perda de peso podem melhorar a glicemia e resistência à insulina e reduzir o risco de diabetes tipo 2	Alcançar e manter um peso saudável ao longo da vida. Escolher alimentos e bebidas em quantidades que ajudem a atingir e manter um peso saudável
Frutas e vegetais	Aumentar a ingestão de frutas e vegetais. Comer uma variedade de vegetais, especialmente legumes verde-escuros, vermelhos e laranja, feijão e ervilhas		8 a 10 porções/dia		Consumir uma dieta saudável, com ênfase em alimentos vegetais. Comer pelo menos 2,5 xícaras de vegetais e frutas todos os dias
Carne	Escolher uma variedade de alimentos proteicos, que incluem frutos do mar, carne magra e aves (para informação adicional consulte Proteína). Escolher frutos do mar no lugar de algumas carnes e aves		≤6 porções/dia		Limitar o consumo de carnes vermelhas e processadas
Laticínios	Aumentar a ingestão de leite e laticínios sem gordura ou com baixo teor em gordura, como leite, iogurte, queijo ou bebidas de soja fortificadas		2 a 3 porções/dia de laticínios com baixo teor em gordura		
Grãos, fibra	Consumir pelo menos metade de todos os grãos na forma de grãos integrais. Substituir grãos refinados por grãos integrais	Considerar o aumento da fibra viscosa (solúvel) (10 a 25 g/dia) e estanóis/esteróis vegetais (2 g/dia) para melhorar a redução de LDL	6 a 8 porções de grãos integrais e produtos integrais	Atingir a recomendação das *U.S. Dietary Guidelines*	Escolher cereais integrais em vez de produtos de grãos refinados
Gordura	Substituir os alimentos proteicos que são mais ricos em gorduras sólidas por escolhas com menos calorias e gorduras sólidas e/ou que são fontes de óleos. Usar óleos para substituir gorduras sólidas sempre que possível	25% a 35% da ingestão diária de energia	<27% da ingestão diária de energia		A totalidade das evidências não suporta uma associação entre a ingestão total de gordura e o risco de câncer
Gorduras saturadas	<10% das calorias diárias, substituindo-as por MUFA e PUFA	<7% da ingestão diária de energia	6% da ingestão diária de energia	<7% da ingestão diária de energia	
Gorduras poli-insaturadas	Substituir as gorduras sólidas por PUFA	Até 10% da ingestão diária de energia		Até 10% da ingestão diária de energia	
Gorduras monoinsaturadas	Substituir as gorduras sólidas por MUFA	Até 20% da ingestão diária de energia		15% a 20% da ingestão diária de energia; a combinação de MUFA e carboidratos deve igualar 60% a 70% da ingestão total de energia	
Gorduras *trans*	Manter o mais baixo possível	Ingestão deve ser mantida baixa		Ingestão deve ser minimizada	

	U.S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE AND DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES: DIETARY GUIDELINES FOR AMERICANS (2010)	*PROGRAMA NACIONAL DE EDUCAÇÃO SOBRE COLESTEROL, TRATAMENTO DE ADULTOS PAINEL III: DIETA TERAPÊUTICA E ALTERAÇÃO DO ESTILO DE VIDA (2002)*	*PROGRAMA NACIONAL DE EDUCAÇÃO SOBRE PRESSÃO ARTERIAL ELEVADA/COMITÊ DA JUNTA NACIONAL: 7 ABORDAGENS DIETÉTICAS PARA INTERROMPER A HIPERTENSÃO (DASH; 2006)*	*AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2004 AND 2012)*	*AMERICAN CANCER SOCIETY (2012)*
INDICAÇÃO OU OBJETIVO	*PROMOÇÃO GERAL DA SAÚDE E PREVENÇÃO DE DOENÇA*	*COLESTEROL ELEVADO, PREVENÇÃO DE DOENÇA CARDÍACA*	*PRÉ-HIPERTENSÃO E HIPERTENSÃO*	*PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE DIABETES*	*PREVENÇÃO DE CÂNCER*
Colesterol	<300 mg/dia	<200 mg/dia	150 mg/dia	<300 mg/dia; indivíduos com LDL- colesterol ≥100 podem se beneficiar da redução da ingestão de colesterol para 200 mg/dia	
Carboidratos		50% a 60% da ingestão diária de energia	55% da ingestão diária de energia	A quantidade total de carboidratos é mais importante que a sua fonte ou tipo. Individualizar a mistura de carboidratos, proteína e gordura	
Açúcar	Reduzir os açúcares adicionados			A sacarose e os alimentos contendo sacarose não precisam de restrição específica por indivíduos diabéticos. Os indivíduos em risco de diabetes tipo 2 devem limitar bebidas adoçadas com açúcar	
Proteína	Escolher uma variedade de alimentos proteicos, que incluem ovos, feijão e ervilhas, produtos de soja e frutos secos e sementes sem sal (para informação adicional consulte Carne)	Aproximadamente 15% da ingestão diária de energia	18% da ingestão diária de energia	10% a 20% da ingestão diária de energia se a função renal for normal	
Álcool	Até 2 doses/dia para homens e até 1 dose/dia para mulheres; os indivíduos em circunstâncias especiais (p. ex., gravidez, história de alcoolismo) devem se abster		<2 doses/dia para homens e <1 dose/dia para mulheres	Se os indivíduos optarem por beber, limitar a 2 doses/dia para homens e 1 dose/dia para mulheres e tomar precauções extras para prevenir hipoglicemia	Beber não mais do que 1 dose/dia para mulheres ou 2 doses/dia para homens
Sódio	Reduzir a ingestão diária de sódio para menos de 2.300 mg e reduzir a ingestão para 1.500 mg para os indivíduos com 51 anos ou mais ou que pertencem a grupos especiais		<2.400 mg/dia	<2.400 mg/dia	
Potássio			4.700 mg/dia		
Cálcio			1.250 mg/dia	1.000 a 1.500 mg/dia	1.000 a 1.200 mg/dia
Magnésio			500 mg/dia		

Adaptada de Heimburger DC, Ard JD, eds. *Handbook of Clinical Nutrition*, 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.

LDL = lipoproteína de baixa densidade; MUFA = ácido graxo monoinsaturado; PUFA = ácido graxo poli-insaturado.

* Para mais informações, consultar os *sites* listados neste capítulo.

Doença Coronariana

As influências nutricionais sobre a principal causa de morte nos Estados Unidos, a doença coronariana (DC), têm sido foco de grande investigação. A taxa de mortalidade global por DC nos EUA atingiu seu pico na década de 1960 e, com uma tendência que inicialmente surpreendeu a comunidade médica, tem diminuído consistentemente desde então. As alterações no estilo de vida, incluindo a dieta, são responsáveis por uma proporção substancial dessa diminuição. Os níveis plasmáticos elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL) constituem um importante fator de risco para DC e aterosclerose periférica e estão fortemente correlacionados com a ingestão dietética de gordura saturada e menos fortemente com a ingestão de colesterol. A ingestão de ambas as substâncias nos Estados Unidos é derivada, em grande parte, dos alimentos de origem animal como carnes, laticínios e ovos. As tentativas de produzir substitutos menos aterogênicos para alguns desses alimentos nem sempre se mostraram benéficas. Por exemplo, a hidrogenação de óleos vegetais para criar a margarina e a gordura vegetal hidrogenada resulta na formação de ácidos graxos *trans*, que afetam os níveis séricos de colesterol de maneira semelhante — e talvez mais grave do que — os ácidos graxos saturados encontrados na manteiga e na banha. Os níveis de LDL-colesterol podem ser reduzidos discretamente com o aumento da ingestão de fibras solúveis encontradas em leguminosas, vegetais, frutas e semente de linhaça, assim como pelo consumo de proteínas e isoflavonas encontradas em alimentos à base de soja. O LDL-colesterol precisa ser oxidado antes de induzir lesão da parede arterial. Embora os níveis dietéticos adequados de antioxidantes, tais como as vitaminas C e E e o β-caroteno, tenham mostrado inibir a oxidação do LDL, as doses farmacológicas dessas vitaminas não reduziram os eventos de DC quando testadas em ensaios randomizados.[A2] Na verdade, as doses farmacológicas de vitamina E (>400 UI/dia) e outros antioxidantes não têm nenhum benefício e podem aumentar a mortalidade por todas as causas.

As evidências epidemiológicas sugerem que o consumo de peixe pode reduzir o risco de DC, talvez pela ação dos ácidos graxos ômega-3, mas os estudos randomizados não encontraram benefício com a suplementação de ômega-3.[A3] A evidência também indica que o consumo moderado de álcool, especialmente o vinho, está associado a um risco diminuído de DC, possivelmente por aumentar os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL), impedir a oxidação de LDL, ou ambos. Aparentemente, os polifenóis no vinho tinto também são benéficos. Os tradicionais padrões de estilo de vida mediterrâneo — com dietas ricas em legumes, frutas, azeite,

peixe, nozes, grãos e carboidratos complexos e vinho tinto, juntamente com atividade física — estão associados a riscos reduzidos de doença cardiovascular.[A4,3] Uma estimativa conservadora sugere que a modificação moderada da dieta pela população dos EUA, que consiste principalmente na substituição de gorduras saturadas por carboidratos complexos, fibras, gorduras monoinsaturadas e peixe, poderia facilmente levar a uma redução de 10% nos níveis séricos de colesterol e de 20% ou mais na DC.[4] A redução de risco real pode ser muito superior.

Câncer

Os nutrientes, os constituintes dietéticos não nutritivos e o estado nutricional podem influenciar o risco de câncer de diversas formas. A nutrição interage com cada etapa da carcinogênese (ativação carcinogênica e iniciação, promoção e progressão do tumor). Uma ingestão energética em excesso pode favorecer a geração de radicais livres e diminuir a capacidade do organismo de desintoxicar substâncias cancerígenas. Por outro lado, os nutrientes antioxidantes neutralizam os radicais livres e outros (pré) carcinogêneos, podendo, assim, inibir a sua ativação, sua capacidade de iniciar mutações, ou ambas. O ácido fólico pode aumentar a capacidade da célula em preservar, reparar e metilar seu DNA, prevenindo ou revertendo a tendência para mutação. No entanto, a suplementação com ácido fólico pode aumentar o risco de câncer em alguns indivíduos, de modo que a suplementação acima dos níveis presentes nos multivitamínicos não é aconselhável.[A5] A obesidade emergiu como um fator de risco importante para muitos cânceres, talvez através da indução de resistência à insulina e da elevação dos níveis séricos de insulina, fator de crescimento semelhante à insulina e hormônios promotores de tumor relacionados. Uma ingestão excessiva de álcool também promove o crescimento tumoral.

Câncer de Pulmão

A evidência indica que o câncer que mais mata, o câncer de pulmão (Cap. 191), é influenciado pela dieta. Embora o fator causal mais importante seja o tabagismo, o consumo de frutas e vegetais está inversamente associado ao risco de câncer de pulmão em tabagistas e não tabagistas. É provável que tanto os nutrientes quanto os fitoquímicos sem valor nutricional presentes nas frutas e vegetais sejam os responsáveis pelos efeitos protetores. No entanto, em função dos resultados decepcionantes dos estudos randomizados sobre a suplementação com β-caroteno, que aumentou a mortalidade por câncer de pulmão e outras causas, os suplementos antioxidantes não devem ser utilizados para reduzir o risco de doença, especialmente em tabagistas.

Câncer de Mama

A segunda causa de morte por câncer em mulheres, o câncer de mama (Cap. 198), está positivamente associada com a obesidade, especialmente quando adiposidade excessiva está localizada predominantemente no abdome, e com a inatividade física. A associação positiva entre a obesidade e o câncer de mama na pós-menopausa tem sido atribuída, em parte, à síntese de estrogênio (um fator de risco para câncer de mama) no tecido adiposo. A evidência epidemiológica sugere que a ingestão de álcool também pode ser um fator de risco para essa doença, particularmente em mulheres com baixa ingestão de ácido fólico.

Câncer Colorretal

O câncer colorretal (Cap. 193) é a terceira maior causa de mortalidade por câncer em homens e mulheres. O risco para câncer colorretal correlaciona-se positivamente com a ingestão de carne vermelha (especialmente quando está muito cozida), gordura alimentar e obesidade, e correlaciona-se inversamente com a ingestão de cálcio e ácido fólico. A evidência sobre o efeito das fibras alimentares é um pouco ambígua, mas a preponderância da evidência aponta para um efeito protetor; não existe evidência de prejuízo. A atividade física mais intensa associa-se a um risco 30% a 50% menor de câncer do cólon.

Resumo

A interação de todas essas influências é forte o suficiente para sugerir que a dieta e a inatividade física contribuem para bastante mais do que 35% das mortes por câncer nos países ocidentais. Embora não tenha sido encontrado nenhum benefício independente quanto à suplementação dietética com nutrientes potencialmente protetores, como os carotenoides, vitaminas C e E,[A6,A7] ácido fólico, selênio[A8] e fibra, todos eles estão presentes nos vegetais e frutas, recomendando-se fortemente uma ingestão liberal dos mesmos. Um estudo randomizado muito grande indicou que a redução da ingestão de gordura dietética não reduziu as taxas de câncer de mama[A9] ou câncer de cólon, mas é muito provável que manter um peso corporal adequado e ser fisicamente ativo possa reduzir os riscos de câncer.

Hipertensão

A hipertensão arterial (Cap. 67) é um fator de risco importante para acidente vascular cerebral, DC, insuficiência cardíaca, doença vascular periférica e doença renal. Essa condição está frequentemente associada à obesidade, em especial à obesidade abdominal, e a redução do peso em indivíduos obesos hipertensos em geral resulta na melhora da pressão arterial. A restrição de sódio normalmente também reduz os níveis de pressão arterial. A dieta DASH (do inglês, *Dietary Approaches to Stop Hypertension*), que é rica em frutas, vegetais e produtos lácteos com baixo teor de gordura e que promove um reduzido teor de gordura saturada e total, também pode diminuir os níveis de pressão arterial; a diminuição da ingestão dietética de sódio acarreta benefícios adicionais quando incluída como parte da dieta DASH.[5] Como a ingestão de álcool aumenta a pressão arterial, o seu consumo deve ser limitado em pacientes hipertensos.

Diabetes Melito

O diabetes melito tipo 2 (Cap. 229) está fortemente associado com a obesidade, em particular com a obesidade abdominal, de modo que a manutenção de um peso corporal adequado ao longo da vida tem uma grande importância na prevenção e tratamento do diabetes tipo 2. O consumo de açúcar não leva ao diabetes, exceto se consumido em quantidades que possam levar a ganho de peso. O foco na restrição dietética de carboidratos já não está recomendado para os indivíduos com diabetes tipo 2; em vez disso, diversos padrões dietéticos, incluindo as dietas com baixo teor em carboidratos, baixo índice glicêmico e mediterrâneas, são eficazes em melhorar o controle glicêmico e os marcadores de risco de doença cardiovascular.[A10] Como as dietas ricas em gordura tendem a promover obesidade e DC, para as quais os pacientes diabéticos apresentam alto risco, a ingestão dietética de gordura deve ser mantida baixa. O álcool pode causar hipoglicemia, hiperglicemia e aumento dos níveis de triglicerídeos nos pacientes diabéticos, e o seu consumo deve ser limitado. Tanto em indivíduos diabéticos como em não diabéticos, a ingestão de álcool em excesso é responsável por muitas mortes, particularmente por acidentes e doença hepática, além de ser um fator associado a alguns casos de suicídio.

Osteoporose

A osteoporose (Cap. 243) é influenciada por vários fatores dietéticos. Uma ingestão inadequada de cálcio durante a adolescência pode resultar em um pico subótimo de massa óssea no início da idade adulta e, em idades mais avançadas, pode ocasionar uma perda acelerada de massa óssea, aumentando assim o risco de osteoporose. O sódio e as proteínas, que são consumidos pelos americanos em quantidades superiores às necessárias, podem promover perda óssea excessiva. A suplementação excessiva com vitamina A reduz a massa óssea e aumenta o risco de fraturas. A vitamina D, vitamina K e magnésio ajudam na manutenção de níveis ótimos de massa óssea.

Outras Condições

Obesidade

As causas e os efeitos da obesidade na saúde, o distúrbio nutricional mais prevalente nos Estados Unidos, são revistos no Capítulo 220. A síndrome metabólica — umconjunto de fatores que inclui obesidade com circunferência da cintura aumentada; glicemia, triglicerídeos e pressão arterial aumentados; e HDL-colesterol reduzido — é extremamente prevalente nos Estados Unidos e constitui um importante fator de risco para DC, câncer, diabetes tipo 2 e hipertensão (Cap. 67).

Doença Diverticular Intestinal

A baixa ingestão dietética de fibras causa constipação e parece ser uma causa de doença diverticular intestinal.

Defeitos Congênitos do Tubo Neural

Foi definitivamente comprovado que a ingestão materna inadequada de ácido fólico constitui um importante fator de risco para defeitos congênitos do tubo neural, como a espinha bífida e mielomeningocele. Por essa razão, desde 1998, os cereais e produtos contendo grãos são fortificados com ácido fólico nos Estados Unidos.[6]

Transformar a evidência em modificações dietéticas

Tal como discutido, existem fortes evidências de que os hábitos dietéticos podem influenciar a incidência e gravidade de muitas doenças incapacitantes ou letais nos Estados Unidos. Não existe justificativa para acreditar que as modificações na dieta americana "usual" são desnecessárias ou inúteis. As únicas questões são se as modificações são viáveis e o que é necessário fazer para realizá-las. Diversas agências de saúde e o governo dos EUA têm utilizado a educação pública, particularmente a publicação de objetivos dietéticos, como suas principais ferramentas (ver Tabela 213-3). O Department of Agriculture e o Department of Health and Human Services desenvolveram e, periodicamente, revisam as *Dietary Guidelines for Americans* (ver Tabela 213-2) e um sistema de orientação quanto aos alimentos, agora denominado *MyPlate* (Fig. 213-1). O *MyPlate* faz parte de uma maior iniciativa de comunicações, baseadas nas *Dietary Guidelines for Americans* de 2010, para ajudar os consumidores a realizar melhores escolhas quanto aos alimentos. Embora a aplicação prática da genômica nutricional ainda não esteja disponível para a prática clínica de rotina, ela constitui uma ciência importante e emergente que pode ser aplicada em testes nutrigenéticos no futuro para fornecer aconselhamento dietético.[7]

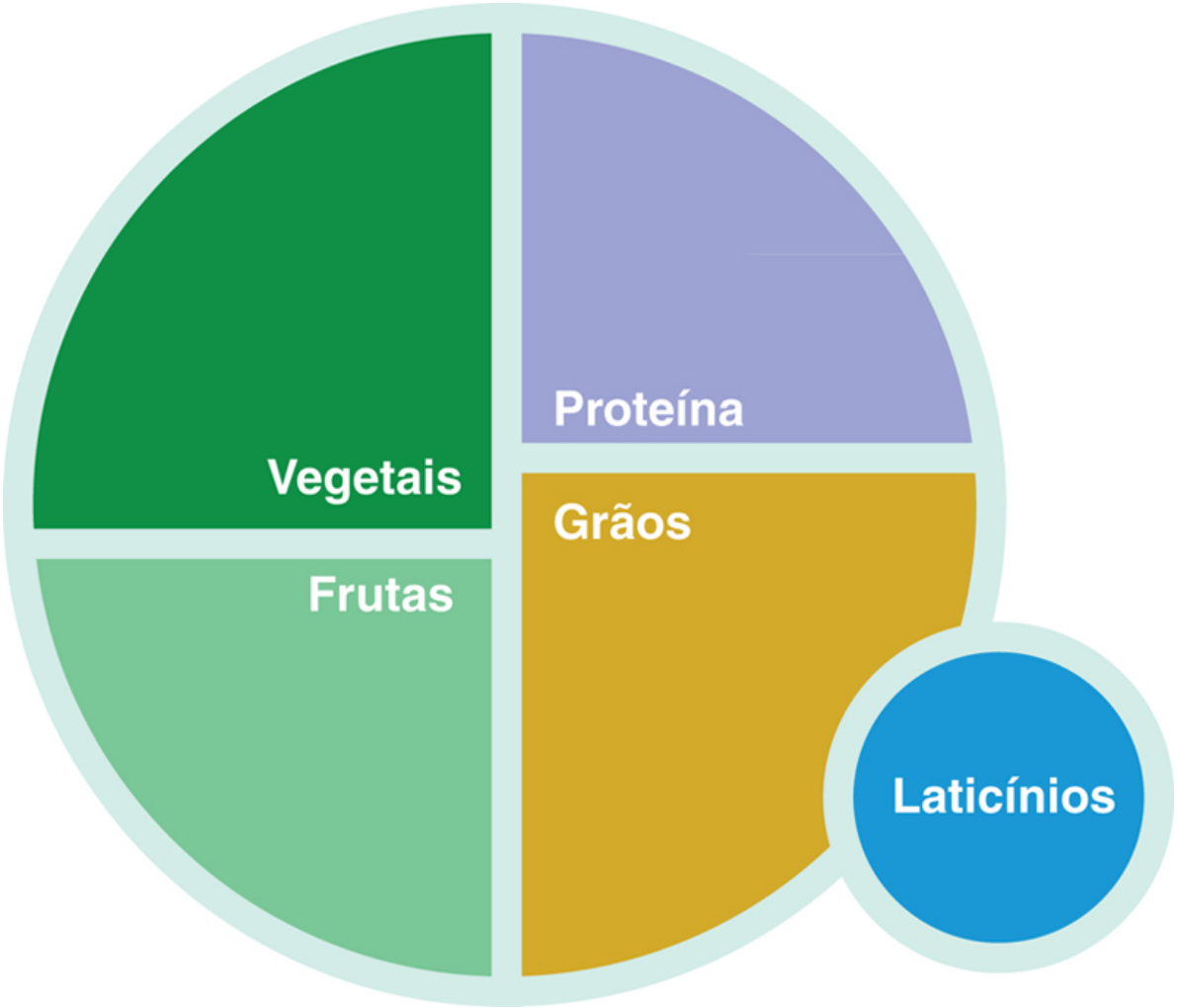

FIGURA 213-1 Sistema *MyPlate* do Department of Agriculture dos EUA.
O *MyPlate* ilustra que uma proporção substancial da ingestão alimentar deve ser derivada de vegetais, frutas e grãos, em contraste com a expectativa de muitos americanos de que as fontes de proteína devem dominar. Para obter mais informações, consulte www.ChooseMyPlate.gov.

Os médicos podem influenciar a saúde de seus pacientes encorajando-os a otimizar seus hábitos dietéticos e disponibilizando materiais educativos e a assistência de nutricionistas para a realização das alterações necessárias. Uma barreira importante à prática das intervenções nutricionais poderia ser eliminada se os serviços de nutricionistas fossem reembolsados pelas companhias de seguro.

Referência de Grau A

A1. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1: CD007470.

A2. Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, et al. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: An updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013;159:824–834.

A3. Rees K, Hartley L, Flowers N, et al. "Mediterranean" dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8: CD009825.

A4. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:1024–1033.

A5. Ebbing M, Bønaa KH, Nygård O, et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA*. 2009;302:2119–2126.

A6. Lin J, Cook NR, Albert C, et al. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:14–23.

A7. Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009;301:52–62.

A8. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2009;301:39–51.

A9. Thomson CA, Van Horn L, Caan BJ, et al. Cancer incidence and mortality during the intervention and postintervention periods of the Women's Health Initiative dietary modification trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23:2924–2935.

A10. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2013;97:505–516.

Referências Gerais

1. Samieri C, Sun Q, Townsend MK, et al. The association between dietary patterns at midlife and health in aging: an observational study. *Ann Intern Med*. 2013;159:584–591.
2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study, 2010. *Lancet*. 2012;380:2224–2260.
3. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1299–1313.
4. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122:406–441.
5. Koliaki C, Katsilambros N. Dietary sodium, potassium, and alcohol: key players in the pathophysiology, prevention, and treatment of human hypertension. *Nutr Rev*. 2013;71:402–411.
6. Copp AJ, Stanier P, Greene ND. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. *Lancet Neurol*. 2013;12:799–810.
7. Camp KM, Trujillo E. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: nutritional genomics. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114:299–312.

Sites Sugeridos

US Dietary Guidelines 2010: http://www.health.gov/dietaryguidelines/2010.asp.
US Dietary Guidelines 2015: http://www.health.gov/dietaryguidelines/2015.asp.
American Cancer Society: www.cancer.org.
American Diabetes Association: www.diabetes.org.
American Heart Association: www.americanheart.org.
NIH National Heart, Lung, and Blood Institute Nutrition Tools and Resources: http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/obesity/wecan/tools-resources/nutrition.htm.
Nutrition Data.com: www.nutritiondata.com.
USDA MyPlate: www.ChooseMyPlate.gov

Avaliação nutricional

Bruce R. Bistrian

Objetivos e importância da avaliação nutricional

A avaliação nutricional tem três objetivos principais: identificar a presença do tipo de desnutrição, definir os limites da obesidade que põem em risco a saúde, e planejar dietas apropriadas à profilaxia de doenças que podem surgir no decorrer da vida. O foco deste capítulo está no diagnóstico da desnutrição proteico-calórica dada a sua prevalência elevada e seu maior impacto como causadora de doenças.[1,2] Outras doenças relacionadas com a deficiência nutricional têm muito menor relevância, já que a maioria delas ocorre juntamente com a desnutrição proteico-calórica ou com doenças carenciais específicas, como a deficiência de tiamina na doença hepática por alcoolismo ou a deficiência de vitaminas lipossolúveis nos estados de má absorção. As doenças clássicas associadas a deficiências, sejam primárias ou secundárias, são consideradas em outros capítulos deste livro. Desde meados da década de 1980, a ampla disponibilidade de medidas terapêuticas enterais e parenterais que podem garantir alimentação adequada em quase todas as condições nosológicas tornou essencial que os médicos, na prática clínica, detenham um conhecimento básico sobre a fisiopatologia e a avaliação da desnutrição proteico-calórica (Cap. 213).

Avaliação clínica nutricional

A avaliação clínica do estado de nutrição proteica é baseada, principalmente, no histórico clínico, na antropometria simples e na medida das concentrações de diversas proteínas séricas.

Histórico Clínico

Embora a avaliação detalhada da dieta possa, às vezes, ajudar na maioria das circunstâncias, os clínicos podem limitar com segurança suas perguntas sobre a dieta habitual de seus pacientes às seguintes: se estão seguindo uma dieta prescrita, a quantidade de álcool ingerida e se tomam ou não suplementos dietéticos habitualmente (incluindo vitaminas, minerais e ervas). Nos pacientes atendidos em ambulatórios, a manutenção do peso usual e adequado indica, em geral, que uma deficiência importante de micronutrientes provavelmente não é secundária à dieta inadequada. A deficiência vitamínica isolada, na ausência de perda de peso e de outros sintomas, é rara, exceto, talvez, para os folatos e a vitamina B_{12} (Cap. 164). Ainda que existam anemias nutricionais, como consequência de dietas vegetarianas estritas ou veganas com carência de vitamina B_{12} ou, raramente na atualidade, com carência de folato, exceto com dietas extremas (como resultado da fortificação generalizada de ácido fólico nos alimentos em países desenvolvidos), o papel da deficiência dietética nas anemias é limitado na ausência de doença subjacente, alteração da fisiologia (p. ex., acloridria com o envelhecimento) ou perda de peso. Apenas a deficiência de ferro é uma causa frequente de anemia relacionada com a dieta (Cap. 159). Por outro lado, a avaliação completa do estado nutricional, complementada por prescrições dietéticas, pode melhorar condições como a má absorção acompanhada por perda de peso, cãibras ou diarreia. Tais avaliações são feitas de maneira mais eficaz por nutricionistas. Portanto, a avaliação nutricional detalhada da desnutrição proteico-calórica, com avaliação secundária das deficiências minerais e vitamínicas, somente é necessária se associada a um distúrbio específico que, sabidamente, interfere no metabolismo dos nutrientes (p. ex., doença celíaca, anemia perniciosa, interação entre fármacos e nutrientes). Mesmo assim, a avaliação deve enfatizar as possíveis deficiências. Na má absorção de gorduras (Cap. 140), devem ser verificados os níveis das vitaminas A, D, E e K, bem como dos importantes cátions bivalentes e trivalentes (Ca^{2+}, Zn^{2+}, Mg^{2+}, Fe^{3+}) e fósforo e fosfatase alcalina. Quando tiver ocorrido ressecção do íleo, as concentrações séricas de vitamina B_{12} devem ser medidas e deve-se considerar a falta dos sais biliares. A perda de peso resultante da síndrome do intestino curto indica a pronta avaliação dos níveis de vitaminas lipossolúveis, ácido fólico, vitamina B_{12}, cálcio, magnésio, fósforo, zinco e ferro. Ao menos inicialmente, os níveis das vitaminas hidrossolúveis que podem ter impacto clínico, como a tiamina e o ácido ascórbico, devem ser verificados, mas a provisão de uma complementação vitamínica abrangente deve ser rotineira no tratamento dessas condições. As avaliações sobre o estado de hidratação (peso, ureia, creatinina e sódio) e o equilíbrio acidobásico (poder de combinação do CO_2 sérico, cloreto, potássio e pH urinário e arterial) devem ser obtidos se houver diarreia profusa (Cap. 140).

A desnutrição proteico-calórica, definida pela perda de peso significativa de mais de 5% ou hipoalbuminemia, afeta pelo menos 25% dos pacientes hospitalizados por doenças agudas e na maioria dos casos é secundária à doença subjacente. Muitos desses pacientes podem beneficiar-se do apoio dietético e necessitam de uma avaliação clínica nutricional detalhada, incluindo histórico dietético, exame físico e exames laboratoriais para confirmação do diagnóstico clínico. O histórico dietético deve relacionar informações sobre a época e a quantidade da perda de peso, as doenças, os medicamentos, os sintomas gastrointestinais (dor abdominal, diarreia, disfagia), os hábitos alimentares (ingestão de menos de duas refeições ao dia, consumo de álcool, uso habitual de suplementos dietéticos, estado dentário), os hábitos sociais (alimenta-se sozinho, necessita de assistência e de cuidados), a situação econômica (se tem dinheiro suficiente para a compra de alimentos) e o estado mental, principalmente a presença de sintomas de depressão. Um foco especial deve ser reservado aos idosos, nos quais a desnutrição proteico-calórica secundária a estes últimos fatores é mais comum (Cap. 24).

Suporte Nutricional

Quatro fatores determinam o momento, a necessidade e a adequação do suporte nutricional: (1) a presença e a gravidade da desnutrição proteico-calórica definida principalmente pela perda de peso e pela relação peso-altura como uma porcentagem do padrão ou índice de massa corporal (IMC); (2) a presença e a gravidade da resposta inflamatória sistêmica, também definida pelas concentrações de albumina sérica e pela presença de febre, leucocitose e de aumento no número de bastonetes; (3) a duração real ou avaliada do consumo inadequado de nutrientes; e (4) o prognóstico da doença de base. Indivíduos bem nutridos apresentam reservas de energia e de proteínas para 7 a 10 dias, sendo capazes de suportar uma resposta inflamatória sistêmica sem consequências nutricionais adversas. Tais inflamações sistêmicas, quando de maior grau, ou a preexistência de desnutrição proteico-calórica diminuem, de forma extraordinária, o período de tolerância da semi-inanição, aqui definida como o resultado do consumo de 50% das necessidades de energia e de proteínas. Um conceito importante é que, quando a ingestão calórica é limitada, aumentam as necessidades de ingestão proteica para otimizar os resultados, de tal modo que uma redução de 50% na ingestão calórica quase duplica a necessidade de ingestão de proteína.

Perda de Peso

Uma perda de peso não programada de 5 kg ou de mais de 5% do peso usual deve ser investigada para diagnosticar o distúrbio subjacente ou a circunstância social em que essa perda ocorreu. A perda de peso isolada não distingue a composição da perda tecidual, que pode variar entre 25% e 30% de tecido magro na semi-inanição, a 50% desse tecido quando a semi-inanição for acompanhada por lesão e a até 75% de perda de peso nas formas mais graves de doença, na sepse grave, nas queimaduras extensas, nos traumatismos cranianos e nos traumas múltiplos. Portanto, a perda de peso não intencional de mais de 5 kg, ou de mais de 5% do peso habitual, indica a necessidade de uma avaliação nutricional cuidadosa. A perda de peso acima de 10% do peso normal deveria ser considerada como representativa da desnutrição proteico-calórica que prejudicará as funções fisiológicas, particularmente a força e a resistência musculares. A perda de peso superior a 20% deve ser considerada como desnutrição proteico-calórica grave que prejudicará substancialmente a maioria dos sistemas orgânicos. Se uma cirurgia eletiva de grande porte estiver planejada (Cap. 431), tais indivíduos poderão beneficiar-se de uma alimentação pré-operatória adequada durante 7 dias ou, pelo menos, de uma intervenção nutricional precoce no período pós-operatório. Se a radioterapia curativa ou paliativa ou a quimioterapia sistêmica forem indicadas, uma alimentação adequada durante o tratamento — com o uso de fórmulas suplementares, alimentação por sonda ou parenteral (nesta ordem) — está indicada, sendo preferida a nutrição parenteral. Contudo, se a perda de peso representar o estágio final de doenças sistêmicas, geralmente visto como uma síndrome de caquexia de perda de peso e da massa muscular, com sintomas de fraqueza

(p. ex., câncer, estágio final de doenças hepáticas, renais, pulmonares ou de AIDS), para os quais nenhuma terapia primária tiver sido planejada ou for mesmo eficaz, o apoio nutricional invasivo raramente é indicado.

Exame Físico

Ainda que a aparência do paciente e o exame de pele, olhos, boca, cabelos e unhas quase sempre proporcionem indícios para a presença de anormalidades nutricionais (Tabela 214-1), os sinais físicos de síndromes de deficiência de vitaminas, de ácidos graxos essenciais e de metais (traços) são relativamente insensíveis e inespecíficos. Com respeito à desnutrição proteico-calórica, apenas a forma marasmática, na qual a subnutrição é o mecanismo principal, e as síndromes associadas à caquexia resultante de semi-inanição e de uma resposta inflamatória sistêmica branda são evidentes no exame. O marasmo e as formas mais graves de caquexia em adultos podem ser definidos como 15% ou mais de perda de peso recente, uma relação peso-altura inferior a 85% do peso desejável ou um IMC inferior a 17. A perda da gordura subcutânea e dos músculos esqueléticos manifesta-se por têmporas afundadas, extremidades finas, desaparecimento dos músculos da mão e, raramente, edema. Embora o *kwashiorkor* em crianças seja caracterizado por grave edema e uma barriga protuberante devido à hepatomegalia e ascite, esses sinais clínicos raramente são observados em pacientes com desnutrição e hipoalbuminemia resultantes da inflamação sistêmicas, nas sociedades industrializadas. A hipoalbuminemia significativa de menos de 3,5 g/dL resulta de uma resposta inflamatória sistêmica, frequentemente sem as alterações antropométricas associadas para as quais o suporte nutricional pode ajudar a melhorar o desfecho se a resposta for prolongada para além de uma semana. Com lesão grave e uma maior diminuição da albumina sérica para um nível de 2,4 g/dL ou inferior, a nutrição precoce nas primeiras 24 a 48 horas pode melhorar o desfecho. Em muitas condições inflamatórias crônicas com doença sistêmica terminal ou na sarcopenia do envelhecimento encontra-se uma situação mista de desnutrição proteico-calórica com perda de peso e de tecido magro e com hipoalbuminemia leve (caquexia).

Tabela 214-1

Sinais clínicos e sintomas de inadequação nutricional em pacientes adultos

	SINAL CLÍNICO OU SINTOMA	NUTRIENTES
Geral	Aparência consumida, emagrecida Perda de apetite	Caloria Proteico-calóricos, zinco
Pele	Erupção psoriasiforme, descamação eczematosa Palidez Hiperceratoses foliculares proeminentes Petéquias perifoliculares Dermatite descamante Hematomas Alterações pigmentosas Dermatose escrotal Espessamento da pele e ressecamento	Vitamina A, zinco, ácidos graxos essenciais Folato, ferro, cobre, vitamina B_{12} Vitamina C, vitamina A Vitamina C Niacina, proteico-calóricos, riboflavina, zinco Vitamina C, vitamina K Niacina, proteico-calóricos Riboflavina Ácido oleico
Cabeça	Desgaste muscular	Proteico-calóricos
Cabelo	Escasso e fino, hipocrômicos Fácil de arrancar Cabelos enrolados (espiral)	Proteína Proteína Vitamina C
Olhos	Histórico de cegueira noturna (também com recuperação visual na presença de luz) Fotofobia, borramento da imagem, inflamação conjuntival Vascularização da córnea Xerose, manchas de Bitot, ceratomalacia	Vitamina A, zinco Riboflavina, vitamina A Riboflavina Vitamina A
Boca	Glossite Sangramento gengival Queilose Estomatite angular Hipogeusia Fissuras na língua Atrofia da língua Seborreia nasolabial	Riboflavina, niacina, ácido fólico, piridoxina, vitamina B_{12} Vitamina C, riboflavina Riboflavina, niacina, piridoxina Riboflavina, niacina, piridoxina Zinco Niacina Riboflavina, niacina, ferro Piridoxina
Pescoço	Bócio Aumento da parótida	Iodo Proteína
Tórax	Rosário raquítico	Vitamina D
Abdome	Diarreia Distensão Hepatomegalia	Niacina, folato, vitamina B_{12} Proteico-calóricos Proteico-calóricos
Extremidades	Edema Amolecimento do osso Sensibilidade óssea Dor óssea, dor articular Fraqueza muscular Sensibilidade muscular, dor muscular	Proteína, tiamina Cálcio, fósforo e Vitamina D Vitamina D Vitamina C Proteínas, calorias, vitamina D, selênio, cloreto de sódio Tiamina
Unhas	Unha em colher Linhas transversais	Ferro Proteína
Neurológico	Tetania Parestesia Perda de reflexos, queda de pulso, pé caído Perda da sensibilidade de posição e vibratória Ataxia Demência, desorientação	Cálcio, magnésio Tiamina, vitamina B_{12} Tiamina Vitamina B_{12} Vitamina B_{12} Niacina
Sangue	Anemia Hemólise	Vitamina B_{12}, folato, ferro, piridoxina Fósforo, vitamina E

Peso Corporal

O elemento mais útil fornecido pelo exame físico é o peso corporal, que é expresso como um valor relativo para a avaliação do paciente com relação à população em geral. Peso e altura são dados facilmente obtidos e os padrões para comparação já foram estabelecidos (Tabela 214-2). Embora novos padrões estejam disponíveis, eles refletem a crescente prevalência de obesidade na população dos Estados Unidos. O uso dos padrões estabelecidos em 1959 permite que as mesmas tabelas sejam usadas para o diagnóstico de desnutrição proteico-calórica significativa (menos de 85% do peso desejável, o que se aproxima do quinto percentil). A obesidade significativa é, então, definida como aquela que predispõe ao alto risco de mortalidade (maior que 130% do peso desejado ou IMC ≥30). Embora a desnutrição proteico-calórica grave, muitas vezes, se apresente com níveis de peso maiores do que 85% do peso desejável, por causa da maior probabilidade de obesidade preexistente, essa condição é geralmente apontada pelo percentual de perda de peso detectado pela antropometria do braço. O comprimento pode ser medido com uma fita métrica em paciente deitado, e, em certas situações, pode-se confiar no histórico do paciente. A principal variável que pode trazer confusão e, assim, limitar o valor do peso e da altura, como índice de desnutrição proteico-calórica, é a tendência da doença para a retenção de água, caso em que o ganho de peso pode não refletir um aumento na massa corporal magra ou no conteúdo de proteínas. A retenção de líquidos torna-se um problema principalmente em pacientes com desnutrição hipoalbuminêmica, por causa dos efeitos da aldosterona, do hormônio antidiurético e do estímulo da secreção de insulina em resposta ao estresse, causando retenção de sódio e de líquido. A retenção de líquidos, contudo, não costuma ser constatada em pacientes vistos inicialmente em consultório ou em hospital, exceto naqueles com doenças como insuficiência cardíaca, estágio final de doenças hepáticas e doença renal grave, nos quais os distúrbios hidroeletrolíticos são devidos à causa de base, e não uma resposta hormonal a uma inflamação sistêmica.

Tabela 214-2

Peso desejável em relação à altura para mulheres de 25 anos ou mais *

ESTRUTURA CORPORAL MÉDIA DE HOMENS			*ESTRUTURA CORPORAL MÉDIA DE MULHERES*		
ESTATURA	**PESO (KG)**		**ESTATURA**	**PESO (KG)**	
M	*VARIAÇÃO*	*MÉDIA*		*VARIAÇÃO*	*MÉDIA*
			1,42	42-47	44,7
			1,45	43-48	45,8
			1,47	44-50	47,2
			1,50	46-51	48,5
			1,52	47-53	49,9
1,54	51-56	53,7	1,54	48-54	51,2
1,57	53-58	55,0	1,57	50-56	52,8
1,60	54-59	56,6	1,60	51-58	54,4
1,62	55-61	58,0	1,62	53-60	56,5
1,65	57-63	59,6	1,65	54-62	58,3
1,67	58-64	61,5	1,67	57-64	60,1
1,70	60-67	63,5	1,70	58-65	61,9
1,72	62-68	65,3	1,72	60-67	63,7
1,75	64-70	67,1	1,75	62-69	65,5
1,77	66-72	69,4	1,77	64-71	67,3
1,80	68-75	71,2			
1,83	69-77	73,2			
1,85	71-79	75,3			
1,88	73-82	77,6			
1,90	76-84	79,8			

Adaptada de *Metropolitan Life Insurance Company Statistical Bulletin*, 1959;4:1.

* Corrigida para ausência de roupa e altura assumindo-se 2,5 cm de salto para homens, 5 cm de salto para mulheres, e roupas pesando entre 2 e 1,5 kg para mulheres e homens, respectivamente.

Índice de Massa Corporal

O índice de massa corporal (IMC), que corresponde ao peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura (em metros), recentemente ganhou a preferência como medida nutricional, por causa de dois atributos valiosos: a medida é relativamente independente da altura e os mesmos padrões aplicam-se a homens e mulheres. Os seguintes valores são usados: nutrição normal, IMC de 20 a menos de30; desnutrição proteico-calórica significativa, abaixo de 18,5; sobrepeso, de 25 a menos de 30; obesidade, acima de 30; a obesidade grave é definida como um IMC entre 35 e 40 e a obesidade mórbida, acima de 40. Evidências obtidas em países em desenvolvimento sugerem que o IMC está mais bem correlacionado com o desfecho do quadro nutricional do que o peso e a altura.

Antropometria do Braço

Cerca de 50% da gordura corporal é subcutânea. O uso de adipômetros para medir a espessura da prega cutânea do tríceps (PCT) é a técnica mais prática para estimar a gordura corporal. Padrões para as medidas de pregas cutâneas estão disponíveis nas *National Health and Nutrition Examination Surveys I and II* e foram derivados de uma amostra de probabilística da população norte-americana. Em geral, um valor abaixo do quinto percentil é considerado como alterado (Tabela 214-3). O principal valor da medida da PCT consiste em determinar a circunferência muscular do braço (CMB) ou a área muscular do braço.

Tabela 214-3

Quintos, décimos e quinquagésimos percentis para prega cutânea do tríceps e circunferência do músculo da parte média do braço de homens e mulheres norte-americanos a partir da *first national health and nutrition examination survey*

	PERCENTIL CMPMB (CM)			*PERCENTIL DCT(MM)*		
FAIXA ETÁRIA	***5°***	***10°***	***50°***	***5°***	***10°***	***50°***
HOMENS						
18-74	23,8	24,8	27,9	4,5	6	11
18-24	23,5	24,4	27,2	4	5	9,5
25-34	24,2	25,3	28	4,5	5,5	12
35-44	25	25,6	28,7	5	6	12
45-54	24	24,9	28,1	5	6	11
55-64	22,8	24,4	27,9	5	6	11
65-74	22,5	23,7	26,9	4,5	5,5	11
MULHERES						
18-74	18,4	19	21,8	11	13	22
18-24	17,7	18,5	20,6	9,4	11	18
25-34	18,3	18,9	21,4	10,5	12	21
35-44	18,5	19,2	22	12	14	23
45-54	18,8	19,5	22,2	13	15	25
55-64	18,6	19,5	22,6	11	14	25
65-74	18,6	19,5	22,5	11,5	14	23

De Bishop CW, Bowen PE, Ritchey SJ. Norms for nutritional assessment of American adults by upper arm anthropometry. *Am J Clin Nutr.* 1981;34:2530-2539.

CMPMB = circunferência do músculo da parte média do braço; DCT = dobra cutânea do tríceps.

$$\text{CMB(cm)} = \text{circunferência do braço} - (\pi)(\text{PCT[mm]})/10$$

A CMB será uma medida específica da desnutrição proteico-calórica se o 5º ou o 10º percentil for o escolhido como ponto de corte, e é particularmente valiosa em pacientes com estado edematoso ou em amputados, nos quais os pesos são imprecisos. As medidas de PCT e CMB[3] são importantes na definição inicial do tipo marasmático da desnutrição ou dos quadros mistos. Quase todos os nutricionistas são treinados para fazer a antropometria do braço (prega cutânea do tríceps).

Proteínas Séricas

A despeito de muitas preocupações, o nível sérico de albumina ainda é o exame tradicional e padrão para a avaliação nutricional, em virtude de sua longa história e de seu emprego contínuo para separar as formas principais de desnutrição proteico-calórica. A hipoalbuminemia é um forte preditor de risco para morbidade e mortalidade,[4] tanto em pacientes hospitalizados como ambulatoriais. Na maioria dos casos, exceto talvez na forma hereditária da analbuminemia, perda excessiva secundária à nefrose (Cap. 121) e ocasionalmente enteropatia espoliadora de proteínas, a hipoalbuminemia identifica a presença recente ou em evolução de uma resposta inflamatória sistêmica. Uma concentração de albumina sérica menor do que 3,5 g/dL é considerada um indicador de resposta inflamatória sistêmica branda, enquanto valores menores do que 2,4 g/dL representam respostas inflamatórias sistêmicas graves, refletindo a inflamação sistêmica que produz anorexia (a ingestão limitada de alimentos), aumenta o catabolismo proteico e, assim, acelera o desenvolvimento da desnutrição proteico-calórica. Dada a meia-vida da albumina de 18 a 20 dias e a taxa de reposição de cerca de 10% ao dia, o retorno da albumina sérica ao normal leva cerca de 2 semanas de alimentação adequada, depois que houver remissão da resposta orgânica ao estresse. A alimentação adequada na presença da inflamação sistêmica não aumenta a concentração de albumina sérica, embora benefícios nutricionais substanciais sejam observados com relação à cicatrização de feridas e função imunológica. Os níveis de outras proteínas — como a transferrina, a pré-albumina e a proteína ligante do retinol, com respectivas meias-vidas de 7 dias, 2 dias e meio dia — também caem de forma aguda com a ocorrência de ferimentos, e respondem mais prontamente após a remissão da inflamação sistêmica. Contudo, a concentração de transferrina sérica varia também de acordo com os níveis de ferro, e a de pré-albumina e de proteína ligadora de retinol variam conforme a quantidade de carboidratos na dieta e a função renal. Dessa forma, essas proteínas não identificam de maneira confiável a presença e a gravidade da inflamação sistêmica, mas refletem a resposta nutricional mais rapidamente quando o quadro inflamatório melhora.

Ferramentas Compostas para Rastreamento

Os pesquisadores fizeram várias tentativas de combinar os diversos componentes da avaliação nutricional, incluindo o histórico clínico, o exame físico, a antropometria e as proteínas séricas, em um único escore.[5] Algumas das ferramentas mais amplamente utilizadas são: a Determinação Subjetiva Global (*Subjective Global Assessment*),[6] que classifica os pacientes em A, B ou C por apresentarem estado nutricional normal ou desnutrição branda ou moderada; o Índice de Risco Nutricional (*Nutritional Risk Index*),que é baseado apenas na perda de peso e na concentração sérica de albumina; e avaliações mais extensas, como a Minideterminação Nutricional (*Mini-Nutritional Assessment*) e a Ferramenta de Pesquisa Universal de Desnutrição (*Malnutrition Universal Screening Tool*). Uma vantagem clara de uma técnica sobre a outra ainda não foi demonstrada.

Terapia nutricional e sua avaliação

Os mesmos índices usados no momento inicial da avaliação nutricional podem, também, ser utilizados para avaliar a resposta à terapia, desde que determinados pontos sejam lembrados.

Determinação da Massa Magra Corpórea e da Água Corporal Total

Em um paciente estressado hospitalizado, recebendo suporte nutricional, mudanças diárias de peso geralmente refletem mudanças no equilíbrio de fluidos em vez de equilíbrio energético. No ambiente ambulatorial, os aumentos e os decréscimos de peso estarão, mais provavelmente, refletindo mudanças no estado nutricional proteico e na gordura corporal, porque a doença subjacente geralmente é menos grave. Contudo, mesmo os métodos mais sensíveis de pesquisa para avaliar as mudanças na massa corporal magra não oferecem fatos importantes para o diagnóstico de pacientes mais gravemente doentes. As técnicas que medem a água corporal total, como diluição de isótopos e peso sob a água, das quais o tecido magro é extrapolado, falham em decorrência de alterações na hidratação do tecido magro durante a doença. As medidas substitutas da proteína corporal total que permitem estimar os tecidos magros, como, por exemplo, a avaliação do conteúdo total de potássio e absortometria de raio X de dupla energia (DEXA), não se ajustam na diferenciação das relações entre o potássio e o nitrogênio durante a doença. Um método mais atual, o da bioimpedância corporal de frequência única ou de multifrequência, promete, como método simples, acurado e não invasivo,[7] fazer a distinção entre a água intracelular e a extracelular, com a primeira sendo usada para estimar o tecido magro. Entretanto, as dificuldades inerentes devidas à alteração da distribuição da água

corporal total em pacientes gravemente doentes ainda não foram superadas com essa técnica. A ressonância magnética e a análise do nitrogênio corporal total são as ferramentas mais confiáveis para avaliar a quantidade de tecido magro, mas são especialmente úteis para fins de pesquisa. O "padrão-ouro" para avaliar o tecido magro consiste na análise por ativação com nêutrons *in vivo* para o nitrogênio, mas este método ainda está em fase experimental. A combinação de técnicas clinicamente disponíveis e rápidas, como aDEXA para avaliar o teor de gordura corporal com a análise da impedância[8] para medir a água corporal total, tem se mostrado promissora para estimar o tecido magro real em pacientes criticamente doentes.

Restauração do Tecido Magro

No paciente não estressado e com a forma marasmática de desnutrição proteico-calórica, fornecer energia apropriada e 1,2 a 1,5 g/kg de proteínas deveria levar a um balanço nitrogenado positivo de 2 a 6 g/dia (60 a 180 g de tecido magro) e mostrar um lento aumento de peso, dependente de um balanço energético positivo. Por exemplo, um excesso de 300 kcal de consumo sobre o gasto energético deveria proporcionar aproximadamente 120 g de tecido magro (equivalente a 100 kcal), mais 22 g de gordura (equivalente a 200 kcal) em um total em torno de 140 g de peso por dia. O ganho de peso maior que os apresentados geralmente reflete retenção de água e de sódio proveniente do estímulo da secreção de insulina pelos carboidratos da dieta. Tal super-hidratação pode ser melhorada pela redução do sal e ingesta hídrica limitada. Em pacientes desnutridos e com hipoalbuminemia que já não estão mais estressados, um plano alimentar semelhante conduz a um ganho tecidual comparável, mas o ganho de peso, muitas vezes, pode ser menor conforme o edema se mobiliza, com normalização mais rápida da albumina sérica em 2 a 4 semanas, bem como da proteína ligadora de retinol, da pré-albumina e da transferrina. Contudo, esses objetivos são importantes para permitir terapias clínicas e cirúrgicas específicas e assim melhorar a recuperação clínica definitiva. Tanto a resposta sistêmica inflamatória como o nível limitado de atividade reduzem a eficiência da repleção musculoesquelética, que representa 30% do peso corporal e 75% do tecido magro e seu metabolismo ativo. Testes funcionais de força e resistência musculares, como a medida da força com um dinamômetro manual, podem ser úteis como meios para acessar essa resposta, mas não encontraram grande receptividade entre os clínicos. Do mesmo modo, qualquer redução em outra função fisiológica ou limitação da capacidade do paciente em executar as atividades da vida diária acentuará as consequências da desnutrição proteico-calórica. Síndromes de caquexia refletem a perda de tecido magro com inflamação persistente leve a moderada devido a uma doença crônica subjacente. Resposta à terapia nutricional é geralmente ruim, a menos que haja melhora ou correção do processo patológico básico.

Mensuração do Gasto Energético e da Necessidade Calórica

Embora o gasto calórico possa, agora, ser facilmente medido com calorímetros indiretos portáteis, a estimativa desse gasto é suficiente na maioria dos casos clínicos de desnutrição. Os três componentes do gasto total de energia são gasto energético basal (cerca de 55% a 65% do gasto energético total), efeitos térmicos da alimentação (cerca de 10% do total do gasto energético) e gasto energético com atividades gerais (de 25% a 33%). Um consumo energético de 30 a 35 kcal/kg de peso corporal manterá a maioria dos pacientes sedentários atendidos em ambulatórios com um ajuste para cima ou para baixo de 200 a 300 calorias, confirmado por mudanças bissemanais de peso. Embora jovens gravemente queimados ou pacientes traumatizados possam necessitar de 35 a 40 kcal/kg na fase aguda para satisfazer o gasto total de energia, esse aumento, se feito à custa de carboidratos, quando excede 35 kcal/kg poderá elevar substancialmente a taxa de glicemia. Evidências recentes implicam fortemente a hiperglicemia acima de 180 mg/dL como um grande fator de risco para o desenvolvimento de infecções hospitalares pelo paciente, enfatizando, assim, a importância do melhor controle glicêmico pelo uso de insulina e/ou pela redução da ingestão calórica. A maioria dos pacientes no período pós-operatório que necessitam de apoio nutricional invasivo por complicações mecânicas ou infecciosas geralmente exige cerca de 25 kcal/kg para atingir o aporte energético e não mais que 30 kcal/kg em função de sua maior idade e redução dos níveis de atividade e gasto energético. A superalimentação deve ser evitada em tais pacientes, e modesta subalimentação durante as primeiras semanas de doença aguda pode, na realidade, melhorar o resultado em pacientes gravemente enfermos.

O monitoramento nutricional dos pacientes mais críticos[9] consiste principalmente em avaliar se as necessidades nutricionais estimadas são fornecidas diariamente, em vez da utilização de qualquer outro marcador nutricional atualmente definido para estimar o estado hídrico, além do peso.[A1,A2] A nutrição parenteral precoce não é melhor que a nutrição enteral.[A3] Além disso, ainda não está bem definido em que momento se deve iniciar a nutrição total (imediatamente ou no prazo de 7 dias) e qual a melhor prática quanto à nutrição (nutrição hipocalórica, em 50% a 70% do gasto energético estimado, com elevado teor em proteína, pelo menos 1,5 g/kg *versus* 100% das necessidades energéticas e proteicas, pelo menos nas primeiras semanas da doença crítica). A desvantagem da nutrição total em pacientes criticamente doentes consiste no maior risco de hiperglicemia, no aumento de suas complicações infecciosas e na administração de mais líquidos com suas consequências adversas. A nutrição hipocalórica parece ser tão eficaz quanto a nutrição total, pelo menos durante as primeiras semanas de doença crítica. A medição do gasto energético por calorimetria indireta geralmente está reservada para os pacientes com desnutrição mais grave, nos quais as estimativas são muitas vezes imprecisas, e para os pacientes criticamente doentes em ventilação mecânica prolongada ou com suporte nutricional invasivo durante várias semanas, nos quais o aporte das necessidades energéticas totais pode ser benéfico.

Referência de Grau A

A1. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parentral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2011;365:506–517.

A2. Heidegger CP, Berger MM, Graf S, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomized controlled clinical trial. *Lancet.* 2013;381:385–393.

A3. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2014;371:1673–1684.

Referências Gerais

1. Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, et al. Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2010;43:156–159.
2. van der Pols-Vijlbrief R, Wijnhoven HA, Schaap LA, et al. Determinants of protein-energy malnutrition in community-dwelling older adults: a systematic review of observational studies. *Ageing Res Rev*. 2014;18:112–131.
3. Almeida AI, Correia M, Camilo M, Ravasco P. Length of stay in surgical patients: nutritional predictive parameters revisited. *Br J Nutr*. 2013;109:322–328.
4. Van Stijn MF, Korkic-Halilovic I, Makker MS, et al. Preoperative nutrition status and postoperative outcome in elderly general surgery patients: a systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37:37–43.
5. Coltman A, Peterson S, Roehl K, et al. Use of 3 tools to assess nutrition risk in the intensive care unit. *JPEN J Par Ent Nutr*. 2015;39:28–33.
6. Steenson J, Vivanti A, Isenring E. Inter-rater reliability of the Subjective Global Assessment: a systematic literature review. *Nutrition*. 2013;29:350–352.
7. Böhm A, Heitmann BL. The use of bioelectrical impedance analysis for body composition in epidemiological studies. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(suppl 1):S79–S85.
8. Wilson JP, Strauss BJ, Fan B, et al. Improved 4-compartment body-composition model for a clinically accessible measure of total body protein. *Am J Clin Nutr*. 2013;97:497–504.
9. Hoffer LJ, Bistrian BR. Appropriate protein provision in critical illness: a systematic and narrative review. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:591–600.

No Brasil

A maioria dos estudos que avaliaram o estado nutricional em amostras da população brasileira foi realizada em crianças. Poucos foram os estudos em adultos, sendo a maior parte realizada em idosos ou portadores de doenças crônicas, em amostras de idosos ou em portadores de doenças específicas. Nesses estudos, o estado nutricional foi avaliado por meio do índice de massa corporal e pela medida da circunferência da cintura. Poucos estudos utilizaram a medida das pregas cutâneas, principalmente pela dificuldade em sua realização e pela baixa reprodutibilidade dos resultados.

Em amostra de 197 idosos hospitalizados em Belo Horizonte, Minas Gerais, 29,7% dos idosos foram classificados como desnutridos e 43,8% como eutróficos. Nesse estudo a medida da circunferência da panturrilha foi outra medida associada à desnutrição, sendo o ponto de corte <31 cm. Nesse mesmo estudo, o achado de

colesterol plasmático acima de 4,14 mmol/L (161,5 mg/dL) foi considerado um fator de proteção para desnutrição. Esse estudo apontou a medida da circunferência da panturrilha como uma medida não invasiva bastante útil na determinação do estado nutricional.

Outro estudo avaliou 60 (55% de homens) pacientes em unidades de terapia intensiva divididos em três grupos: 20 internações por trauma, 22 por cirurgia e 18 para tratamento clínico. Desses pacientes, 68,3% receberam nutrição enteral, 28,3% nutrição parenteral e 3,4% receberam os dois tipos. A nutrição enteral foi mais utilizada em pacientes vítimas de trauma e submetidos a tratamento clínico, enquanto a nutrição parenteral foi mais utilizada nos pacientes cirúrgicos. Obteve-se sucesso na terapêutica em 73,3% dos casos. Não houve nenhuma diferença significativa relacionada com idade, sexo, tipo de paciente, nível de albumina, tipo de suporte nutricional prescrito ou mortalidade. Entretanto, a melhora foi mais rápida nos pacientes ventilando espontaneamente em relação aos pacientes em ventilação mecânica.

Outro estudo avaliou 42 voluntários em amostra comunitária com mais de 60 anos (55% de mulheres) utilizando medidas antropométricas e exames laboratoriais: 64% foram classificados como eutróficos, 28,6% foram considerados como obesos e 7,4% como desnutridos. Esse resultado foi bastante semelhante aos encontrados em amostras de outros países da Europa e Estados Unidos.

Entretanto, estudos mais recentes mostram o aumento da obesidade no idoso, enquanto outros ainda mostram uma piora do perfil nutricional associado, entre outros fatores, à saúde bucal.

Bibliografia

Coelho AK, et al. Prevalence of undernutrition in elderly patients hospitalized in a geriatric unit in Belo Horizonte, MG Brazil. *Nutrition*. 2006;22:1005–1011.

Delacorte RR, et al. Mini-nutritional assessment score and the risk for undernutrition in free-living older persons. *Journal of Nutrition Health and Aging*. 2004;8:531–534.

Dock-Nascimento DB, et al. Evolution of nutritional therapy prescription in critically ill patients. *Nutrition Hospitalaria*. 2005;20:343–347.

Rodrigues Jr HL, et al. Relation between oral health and nutritional condition in the elderly. *Journal of Applied Oral Sciences*. 2012;1:38–44.

de Moraes SA, et al. Nutritional and socioeconomic status in adults living in Ribeirão Preto, SP. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2011;144:662–676.

Desnutrição proteico-calórica

Mark J. Manary

Indi Trehan

Definição

O termo *desnutrição proteico-calórica* engloba pelo menos três síndromes clínicas distintas. A primeira e mais comum, *nanismo nutricional* (do inglês, *stunting*, baixa estatura para a idade), ocorre em todas as regiões em desenvolvimento. É uma consequência da deficiência crônica de macro e micronutrientes no pré-natal e durante a primeira infância, e manifesta-se com baixo peso ao nascer e deficiências físicas e cognitivas irreversíveis, incluindo peso inferior ao normal e baixa estatura nos primeiros anos de vida. Em contraste com essa forma crônica de desnutrição proteico-calórica, uma segunda manifestação assume a forma de *desnutrição aguda*, uma deficiência principalmente de macronutrientes. Em suas formas mais graves, a desnutrição aguda inclui o *kwashiorkor*, marasmo ("baixo peso para a estatura") e *kwashiorkor* marasmático. A terceira síndrome consiste no estado de "baixo peso para a estatura" (do inglês, *wasting*) que ocorre secundariamente a doenças agudas ou crônicas subjacentes, tais como insuficiência renal ou hepática, doença inflamatória intestinal, neoplasia ou infecção sistêmica, como HIV ou tuberculose.

Epidemiologia

As taxas globais de nanismo nutricional e desnutrição aguda são difíceis de quantificar com precisão pois ocorrem predominantemente em populações essencialmente rurais. Em todo o mundo, cerca de 25% das crianças menores de 5 anos têm nanismo nutricional e outros 8% sofrem de marasmo. O número com *kwashiorkor* é desconhecido e subnotificado porque os dados de vigilância e notificação são mínimos;[1] e os programas de nutrição terapêutica no sul da África (a área com maior prevalência) com frequência reportam que 50% a 70% dos casos de desnutrição aguda grave têm *kwashiorkor*, em vez de marasmo. Em todo o mundo, estima-se que cerca de 15% da mortalidade total das crianças menores de 5 anos é atribuível a nanismo nutricional e que 12% é atribuível ao estado de "baixo peso para a estatura".[2]

As taxas de desnutrição proteico-calórica secundária entre aqueles com doenças médicas e cirúrgicas variam amplamente e constituem uma função dos processos de doença subjacentes, comorbidades, estado nutricional antes da doença e do nível de recursos financeiros e apoio social. Não é incomum existirem relatos na literatura de taxas de desnutrição de 25% a 60% entre pacientes hospitalizados.

Biopatologia

A maioria do nanismo nutricional em crianças ocorre durante a janela crítica de "1.000 dias" entre a concepção e os 2 anos de idade, embora exista alguma evidência de que a recuperação parcial do crescimento possa ocorrer na infância tardia.[3] A desnutrição materna contribui para o baixo peso ao nascer, que persiste na primeira infância como baixo peso, baixa estatura e atraso cognitivo. O nanismo nutricional também põe as crianças em risco elevado de desnutrição aguda se forem expostas a carências alimentares ou infecções agudas. Mesmo as crianças sem nanismo nutricional pré-natal têm elevado risco de desnutrição aguda e nanismo nutricional ao crescer em ambientes empobrecidos. A infecção e exposição ao HIV, diarreia, pneumonia, sarampo e malária são comuns nos países em desenvolvimento e podem levar a anorexia, com diminuição da ingestão alimentar, aumento do gasto energético e má absorção de nutrientes, expondo a criança ao risco de desnutrição aguda e nanismo nutricional. A interrupção da amamentação exclusiva (seja prematuramente ou quando recomendada aos 6 meses de idade) e a introdução da alimentação complementar também constituem um período de alto risco, pois a criança ingere uma variedade de patógenos ambientais e muitas vezes sofre perdas relativas de proteína, lipídios e micronutrientes de alta qualidade.

Recentemente considerou-se que dois importantes fatores fisiopatológicos contribuem de modo significativo para o desenvolvimento da desnutrição proteico-calórica em crianças.[4] O primeiro é a disfunção entérica ambiental (abreviado como DEA, anteriormente denominada "enteropatia ambiental" ou "enteropatia tropical"), endêmica em crianças e adultos em todo o mundo em desenvolvimento. É caracterizada por vilosidades intestinais diminuídas e atrofiadas, hiperplasia das criptas e infiltração linfocítica da lâmina própria, histologicamente semelhante à doença celíaca em muitos aspectos. A DEA parece ser uma resposta mediada por células T a insultos ambientais repetidos, tais como infecções gastrointestinais com padrão de transmissão fecal-oral. O efeito final da DEA consiste no aumento da permeabilidade intestinal com translocação bacteriana e de toxinas devido à perda da integridade das junções de oclusão (*tight junctions*), ao funcionamento imune prejudicado e à má absorção. A DEA geralmente é subclínica, predispondo as crianças ao atraso do crescimento e deixando-as mais suscetíveis ao desenvolvimento de desnutrição aguda. Um segundo fator de risco relacionado com o desenvolvimento da desnutrição aguda é um distúrbio do microbioma intestinal, o qual não se desenvolve de forma apropriada para a idade em comparação com as crianças não afetadas.[5,6] A capacidade para identificar clinicamente essas anormalidades do microbioma e para fornecer terapia específica ainda não está disponível.

A desnutrição proteico-calórica secundária que ocorre no contexto de uma doença subjacente resulta frequentemente de uma tríade de ingestão calórica diminuída, má absorção e estresse catabólico. Praticamente qualquer doença crônica e/ou crítica pode precipitar desnutrição proteico-calórica, mas entre as mais comuns estão o câncer, HIV/AIDS, tuberculose, doença inflamatória intestinal, doença renal crônica, doença hepática crônica e doenças reumatológicas. O paciente encontra-se em um estado de balanço energético negativo manifestado por diminuição do peso e da taxa metabólica, acompanhada em graus variados de desgaste muscular, depleção das reservas de gordura, redução da capacidade cardiorrespiratória, pele fina com fácil abrasão e ulceração, hipotermia, imunodeficiência com cicatrização de feridas prejudicada e apatia.

As bases fisiopatológicas e os fatores de risco específicos para o desenvolvimento dessa desnutrição proteico-calórica secundária são inúmeros. Entre eles encontra-seprincipalmente a ingestão alimentar deficiente que resulta de náuseas, anorexia, depressão, má dentição e fraqueza motora oral que acompanha a doença subjacente. Até mesmo os nutrientes que são ingeridos podem não ser absorvidos, por exemplo, devido à secreção reduzida de sais biliares, levando a esteatorreia, insuficiência pancreática e lesão da mucosa intestinal na doença de Crohn. A inflamação sistêmica e o estresse oxidativo são comuns em pacientes com doença crítica, cirrose, HIV/AIDS e outras infecções e pacientes em hemodiálise, contribuindo para um estado catabólico. Em pacientes com doença renal crônica, a alteração da homeostase dos aminoácidos pelo rim, a resistência ao hormônio do crescimento e ao fator de crescimento semelhante à insulina 1, os baixos níveis de testosterona, a resistência à insulina e a alteração da sinalização da insulina são fatores importantes na desnutrição proteico-calórica.[7] Os pacientes com doença hepática crônica com frequência sofrem de desnutrição proteico-calórica devido a uma combinação de motilidade alterada do intestino, dispepsia, colestase com má absorção de vitaminas lipossolúveis, sobrecrescimento bacteriano do intestino delgado, estado de hipermetabolismo, síntese inadequada de proteínas hepáticas, falta de reservas de glicogênio e perda de sangue a partir de varizes ou do lúmen intestinal.

Manifestações clínicas

O nanismo nutricional manifesta-se simplesmente como baixa estatura e baixo peso para a idade. O desenvolvimento cerebral e, portanto, a circunferência da cabeça também podem ser pequenos para a idade, embora sejam relativamente proporcionais para o tamanho total do corpo.

A desnutrição aguda manifesta-se, pelo menos, de três formas diferentes. As crianças com baixo peso para a estatura são emagrecidas e fracas, tendo sofrido uma perda de peso significativa em um período relativamente curto. Essa condição com frequência se manifesta primeiramente na axila e na virilha, progredindo para as coxas e nádegas e eventualmente se tornando visível no rosto, podendo a criança assumir uma aparência de "velho". Essas crianças podem parecer apáticas, mas na verdade podem estar completamente inconsoláveis quando são abordadas. A condição de baixo peso para a estatura pode ser leve, moderada ou grave ("marasmo") (Fig. 215-1).

FIGURA 215-1 ***Kwashiorkor*** **e marasmo em irmãos.**
O irmão mais novo, à esquerda, tem o *kwashiorkor* com edema generalizado, alterações cutâneas, cabelo louro-avermelhado pálido e uma expressão infeliz. A criança mais velha, à direita, apresenta marasmo, com atrofia generalizada, braços e pernas longos e magros e uma expressão apática. (De Peters W, Pasvol G, eds. *Tropical Medicine and Parasitology*, 5th ed. London: Mosby; 2002, Fig. 986.)

A segunda forma de desnutrição aguda, a desnutrição edematosa ou *kwashiorkor*, foi descrita classicamente como ocorrendo quando uma criança é "desmamada" rapidamente da fonte de proteína de alta qualidade que é o leite materno, embora isso não seja universal. As crianças com *kwashiorkor* têm um peso que geralmente é baixo para a média da sua idade. Elas se apresentam com edema periférico bilateral que se inicia nos pés e progride na direção cefálica à medida que a doença se agrava. Apesar de poderem apresentar um edema relativamente profundo, elas geralmente não têm ascite e a sua doença não é o resultado de insuficiência hepática ou hipoalbuminemia. A pele pode ter áreas heterogêneas de despigmentação com aparência escamosa, comumente com áreas de abrasão e infecção resultante (Fig. 215-2). O cabelo é muitas vezes esparso, seco, quebradiço e despigmentado, aparecendo marrom-amarelado em crianças cujo cabelo normalmente é preto e grosso.

FIGURA 215-2 Desnutrição edematosa ou *kwashiorkor*.

O motivo pelo qual algumas crianças em condições de vida quase idênticas desenvolvem marasmo enquanto outras desenvolvem *kwashiorkor* e a maioria permanece sem desnutrição aguda não é compreendido, mas não parece resultar da ingestão de quantidades díspares de proteínas; evidência recente sugere que as alterações no microbioma intestinal comensal podem ser responsáveis. Finalmente, as crianças com *kwashiorkor* marasmático apresentam a perda de peso grave do marasmo e o edema do *kwashiorkor*. Em comparação com as crianças com qualquer uma dessas síndromes isoladas, essas crianças são em geral as mais doentes e com o prognóstico mais reservado.

A desnutrição proteico-calórica em pacientes com doença crônica ou grave subjacente geralmente apresenta-se com baixo índice de massa corporal (IMC) ou com perda de peso progressiva.

Praticamente todos os tipos de sistemas de órgão ou tecidos estão ávidos por energia em todas as formas de desnutrição proteico-calórica, resultando em alteração homeostática para adaptação à diminuição da energia disponível. A gordura é progressivamente utilizada como a principal fonte de combustível do organismo nos primeiros dias, substituindo a glicose, e cetose desenvolve-se rapidamente. A produção total de glicose e o catabolismo das proteínas diminuem de modo significativo, reduzindo a produção de ureia e as perdas urinárias de líquidos. A taxa de metabolismo basal diminui, acompanhada por hipotermia e fadiga fácil. À medida que a inanição continua, quase todas as reservas de gordura são esgotadas e o tecido muscular magro pode diminuir para metade. Além da diminuição da massa muscular, a hipocalemia leva a rápida fadiga muscular. O músculo cardíaco não é poupado, podendo levar a bradicardia, diminuição do volume sistólico, hipotensão e má perfusão tecidual. O volume intravascular pode diminuir ao mesmo tempo que aumenta o extravasamento capilar e celular, levando a edema generalizado, particularmente no *kwashiorkor*.

A capacidade pulmonar é afetada de forma negativa por causa da diminuição da massa dos músculos respiratórios e dos distúrbios eletrolíticos. A pele e os cabelos com frequência atrofiam, despigmentam e ficam quebradiços, deixando o paciente suscetível a infecções cutâneas. Os níveis de insulina e hormônio da tireoide

diminuem e as concentrações de cortisol aumentam. Desenvolve-se um estado de imunodeficiência à medida que os tecidos linfoides atrofiam e a imunidade mediada por células declina, colocando o paciente desnutrido em alto risco para infecções oportunistas. Pancitopenia pode ocorrer como resultado da supressão da medula óssea. A desnutrição prolongada leva à deterioração de todas as partes do sistema gastrointestinal, incluindo atrofia e diminuição das vilosidades intestinais (complicando assim a nutrição terapêutica), insuficiência da função pancreática exócrina e diminuição das secreções gástrica e biliar. Observam-se hepatomegalia e infiltração hepática gordurosa. Exceto nos casos em que a patologia renal é a via iniciadora, a função renal está relativamente bem preservada até tarde no curso da doença. Embora o cérebro seja preservado por mais tempo do que outros órgãos, atrofia cerebral é observada na desnutrição aguda e (muitas vezes de modo permanente) o atraso no desenvolvimento cognitivo é uma complicação profunda com consequências ao longo da vida para os sobreviventes.

Diagnóstico

Deve ser realizada uma antropometria cuidadosa para avaliar com precisão qualquer indivíduo com desnutrição proteico-calórica. No caso das crianças, pode ser particularmente desafiante conseguir obter a sua cooperação para a antropometria. Devem ser realizadas medições precisas da altura (perto de 0,5 cm ou menos), peso (perto de 100 g ou menos), circunferência da porção média superior do braço (CPMSB; perto de 2 mm ou menos) e uma avaliação do edema periférico depressível. As tabelas de crescimento padronizadas da Organização Mundial da Saúde devem ser usadas para diagnóstico e classificação.[8]

Considera-se que uma criança tem *nanismo nutricional moderado* quando o Z- escore da altura para a idade (ZAI) se situa entre dois e três desvios-padrão (DP) abaixo da média. O *nanismo nutricional grave* é diagnosticado quando o ZAI é mais do que três DP abaixo da média. A baixa estatura familiar, o hipotireoidismo, a deficiência de hormônio do crescimento e a deficiência de micronutrientes fazem parte do diagnóstico diferencial de uma criança com nanismo, embora estes sejam relativamente raros em comparação com o nanismo nutricional em contexto epidemiológico relevante.

O estado de *baixo peso para a estatura moderado* baseia-se em ter um Z- escore do peso para a altura (ZPA) entre dois e três DP abaixo da média. O estado de *baixo peso para a estatura grave*, ou marasmo, baseia-se em um ZPA de mais de três DP abaixo da média. Para crianças com 6 a 59 meses de idade, a CPMSB também pode ser usada para diagnosticar o estado de baixo peso para a estatura, porque uma CPMSB mínima saudável permanece relativamente constante ao longo dessa idade. Nessas crianças, os limiares de CPMSB entre 115 e 125 mm e inferiores a 115 mm são geralmente considerados diagnósticos para baixo peso para a estatura moderado e grave, respectivamente. A maioria das crianças diagnosticadas com baixo peso para a estatura pelos critérios ZPA e CPMSB será a mesma, mas existe uma população considerável que só vai ser diagnosticada por um ou outro critério. Dado que a população identificada por CPMSB é geralmente mais jovem e tem maior risco de morte do que a população identificada por ZPA,[9] a CPMSB é preferível para a identificação de crianças gravemente desnutridas. No entanto, se existirem recursos para triar as crianças pelo ZPA juntamente com a CPMSB, essa estratégia irá mais provavelmente identificar todas as crianças com desnutrição aguda. Cardiopatia congênita, diarreia e desidratação graves, síndromes de má absorção devido a parasitas intestinais, malária, HIV/AIDS e tuberculose devem ser considerados no diagnóstico diferencial de uma criança que se apresenta com baixo peso para a estatura. Ainda assim, se uma criança tem baixo peso para a estatura com base em critérios antropométricos, a reabilitação nutricional precisa ser fornecida enquanto a sua doença subjacente é avaliada em simultâneo.

A presença de edema no contexto clínico adequado, independentemente de outros parâmetros antropométricos, pode sugerir o diagnóstico de *kwashiorkor*. O edema é mais facilmente detectado no dorso dos pés. O grau de edema é classificado como 1+ se estiver presente apenas nas extremidades inferiores, 2+ se também estiver presente nas extremidades superiores, e 3+ se se estender para o rosto. As causas fisiológicas habituais de edema, incluindo doenças cardíacas, hepáticas e renais subjacentes, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial. Nas populações rurais empobrecidas, onde é encontrado o *kwashiorkor*, os cuidados de saúde de rotina também são geralmente limitados; assim, as possibilidades de cardiopatia congênita ou reumática, glomerulonefrite proliferativa aguda (pós-infecciosa ou pós-estreptocócica), anemia profunda (por deficiência primária de ferro, malária grave ou ancilostomíase, entre outras causas) e tuberculose devem ser consideradas. No entanto, para a grande maioria das crianças com edema que procuram cuidados nessas populações, o *kwashiorkor* continua sendo o principal diagnóstico (E-Fig. 215-1).

A desnutrição secundária devido a uma doença subjacente também requer cuidadosa antropometria, sendo que um IMC inferior a 18,5 kg/m^2 representa desnutrição moderada e um IMC inferior a 15 kg/m^2 representa desnutrição proteico-calórica grave. Mesmo sem um IMC tão baixo, qualquer perda de peso significativa, especialmente se associada a perda de massa muscular magra juntamente com depleção das reservas de gordura, deve suscitar a consideração de desnutrição proteico-calórica e exige uma investigação sobre a doença subjacente se esta não tiver sido previamente identificada. Não estão disponíveis testes diagnósticos confiáveis para identificar aqueles com desnutrição proteico-calórica, uma vez que os marcadores séricos como albumina, pré-albumina e proteína C-reativa são reagentes de fase aguda e inespecíficos para esse efeito.

Tratamento

Os estudos sobre os probióticos e antibióticos no tratamento da disfunção entérica ambiental não mostraram benefício.[A1] No entanto, o albendazol, o zinco[A2] e a suplementação de micronutrientes mostraram-se benéficos.[A3]

Existem relativamente poucas coisas que podem ser feitas por uma criança com nanismo nutricional, dado o atraso no crescimento físico e cognitivo sofrido nos primeiros “1.000 dias” ser menos suscetível de responder à terapia. Essas crianças permanecem com alto risco de agravar o nanismo nutricional durante a infância, embora seja possível recuperar algum grau de crescimento na infância tardia e na adolescência, mesmo sem intervenções nutricionais específicas. A atenção deve ser direcionada para uma melhoria geral da sua qualidade e diversidade alimentar, em particular no que diz respeito ao aumento da ingestão de proteínas. A amamentação exclusiva até os 6 meses de idade e a amamentação contínua com alimentos suplementares adequados até pelo menos os 2 anos de idade devem ser incentivadas sempre que possível, exceto no caso de mãe infectada pelo HIV. Os cuidados de saúde rotineiros devem ser assegurados, incluindo imunização, suplementação com vitamina A e desparasitação periódica. Em contextos de elevada prevalência, os testes e o tratamento do HIV devem ser promovidos. É provável que a melhoria nas condições sanitárias seja a intervenção mais benéfica.

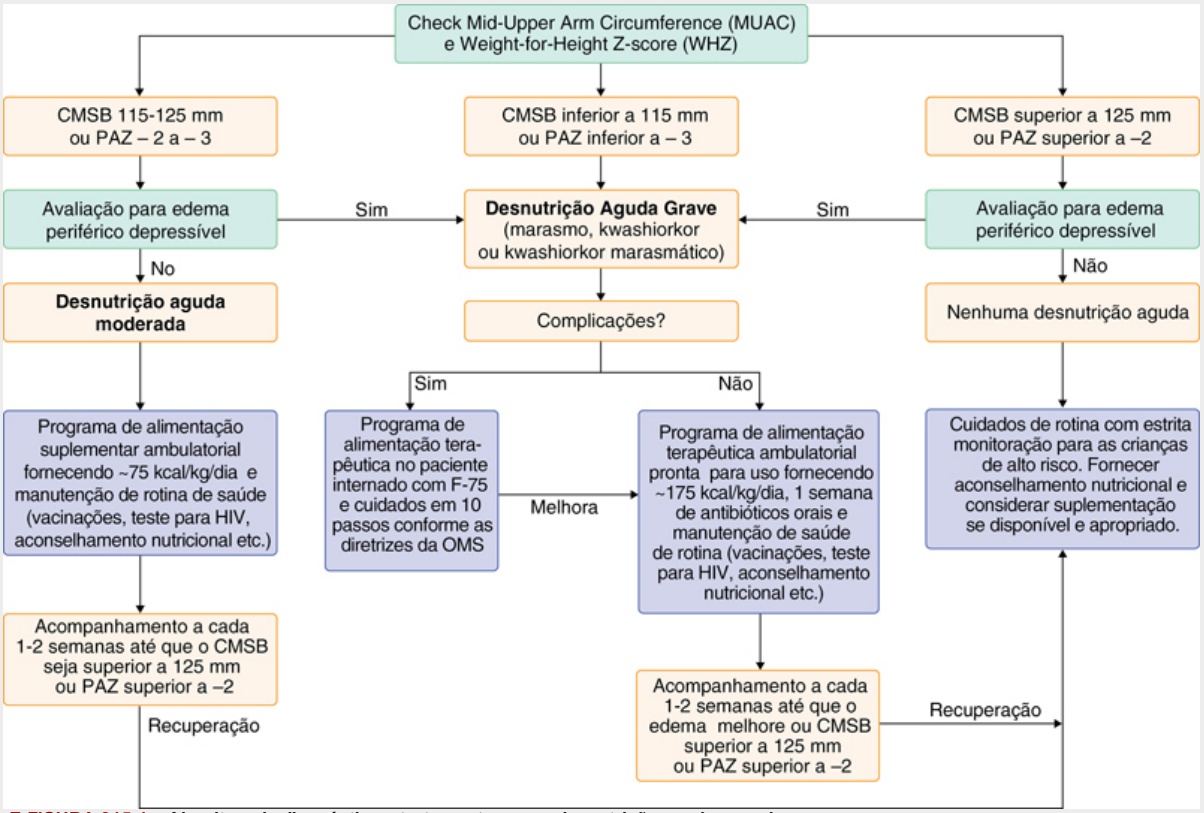

E-FIGURA 215-1 **Algoritmo de diagnóstico e tratamento para a desnutrição aguda em crianças.**
CMSB somente pode ser usado para crianças de 6 a 59 meses de idade. Ver Organização Mundial de Saúde (OMS). *WHO Child Growth Standards and the Identification of Severe Acute Malnutrition in Infants and Children.* Geneva: WHO, United Nations Children's Fund; 2009 para detalhes atropométricos. Ver Ashworth A, Khanum S, Jackson A, Schofield C. *Guidelines for the Inpatient Treatment of Severely Malnourished Children.* Geneva: World Health Organization; 2003, Fig. 3, para detalhes de terapia para pacientes internados em 10 passos. Ver World Health Organization (WHO). *Community-based Management of Severe Acute Malnutrition.* Geneva: World Health Organization, World Food Programme, United Nations System Standing Committee on Nutrition, United Nations Children's Fund; 2007, para detalhes no tratamento ambulatorial.

Tradicionalmente, as crianças com desnutrição aguda grave são tratadas em regime de internação hospitalar, com fórmulas à base de leite fortificado como componente nutricional-chave de seus cuidados gerais. Um plano coordenado de 10 etapas para o tratamento da desnutrição aguda grave em pacientes internados tem levado a grandes melhorias nas taxas de mortalidade e recuperação (Fig. 215-3). Inicialmente as crianças começam com a fórmula F-75 a cada 2 a 4 horas e depois progridem para F-100 à medida que aumenta seu apetite e que demonstram ser capazes de tolerar a carga de solutos sem diarreia grave (Tabela 215-1).

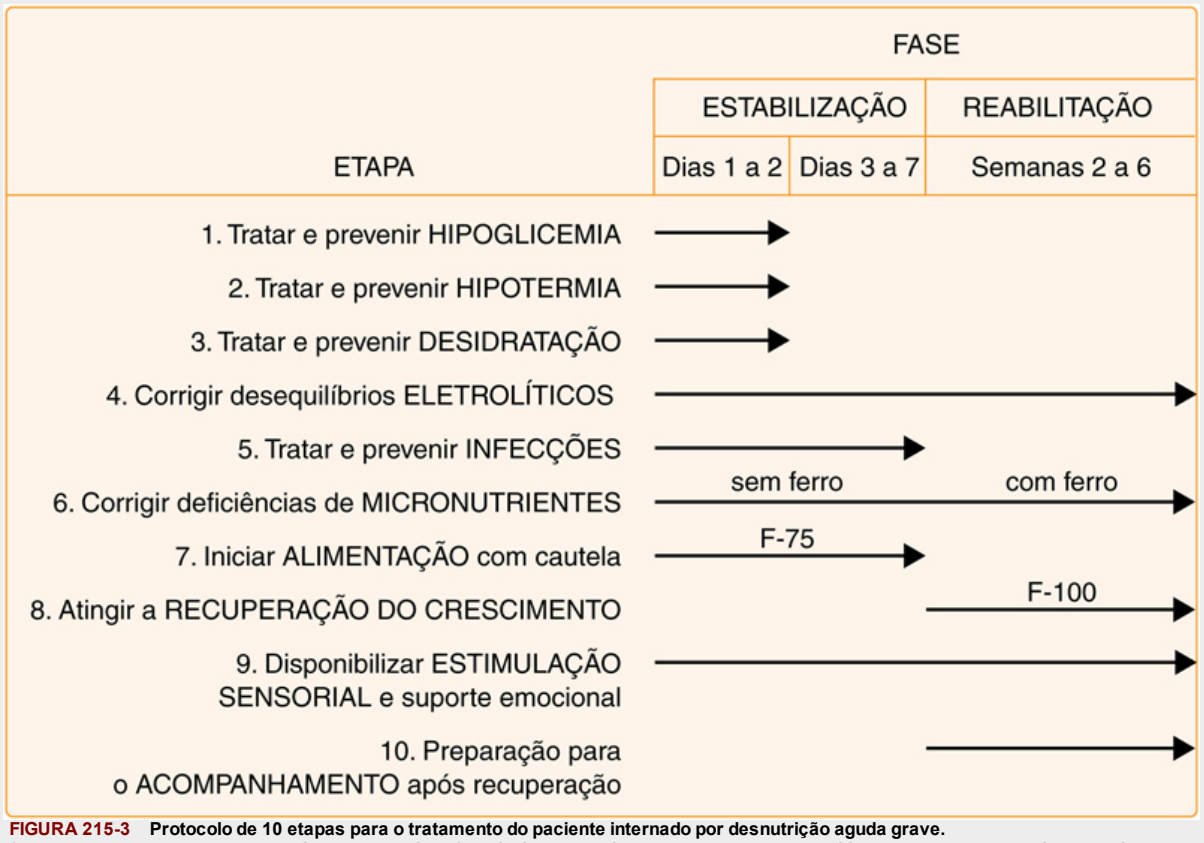

FIGURA 215-3 **Protocolo de 10 etapas para o tratamento do paciente internado por desnutrição aguda grave.**
(Adaptado de Ashworth A, Khanum S, Jackson A, Schofield C. *Guidelines for the Inpatient Treatment of Severely Malnourished Children.* Geneva: World Health Organization; 2003.)

Tabela 215-1

Composição nutricional dos alimentos terapêuticos para desnutrição aguda grave

	F-75 (100 ML)	F-100 (100 ML)	ATPU (100 MG)
Calorias (kcal)	75	100	543
Proteína (g)	0,9	2,9	13,6
Lactose (g)	1,3	4,2	
Potássio (mg)	156	246	1.111
Sódio (mg)	14	44	189
Magnésio (mg)	10,5	17,7	92
Zinco (mg)	2	2,3	14
Cobre (mg)	0,25	0,25	1,78
Osmolaridade (mOsm/L)	413	419	
% das calorias totais provenientes de proteína	5	12	10-12
% das calorias provenientes de gordura	36	53	45-60

ATPU = alimentos terapêuticos prontos para usar.

No entanto, o desenvolvimento e a disponibilidade cada vez mais generalizada de alimentos terapêuticos prontos para usar (ATPU), mais frequentemente a pasta de amendoim fortificada, torna preferível tratar as crianças em programas alimentares em ambulatório baseados em hábitos da comunidade, assumindo que a criança demonstra um estado mental e apetite propício para alimentação em casa (E-Fig. 215-1).[10] Depois de se assegurar que a criança tem apetite e não sofre de complicações como hipoglicemia, desidratação grave, dificuldade respiratória, anemia grave e febre alta, realiza-se um teste nutricional de aproximadamente 30 g de ATPU sob observação direta. A maioria das crianças irá completar com sucesso esse teste nutricional e poderá receber alta com 1 a 2 semanas de 175 kcal/kg/dia de ATPU. A antropometria e as avaliações clínicas são repetidas em intervalos de 1 a 2 semanas; as crianças são tratadas até que haja regressão do edema e até que seu ZPA não seja mais do que dois DP abaixo da média ou sua CPMSB atinja 125 mm (dependendo se foram diagnosticadas com base em critérios ZPA ou CMSB). Quase todas as crianças irão recuperar o peso dentro de 8 a 12 semanas, sendo que aproximadamente metade recupera em 4 a 6 semanas se estiver recebendo todos os alimentos supostos e não houver complicações intercorrentes. Qualquer criança que não melhore como esperado deve receber uma avaliação social e médica completa para determinar se está sendo alimentada de forma adequada e se desenvolveu alguma complicação infecciosa aguda; nessas situações pode ser necessário o regime de internação.

Os desfechos de mortalidade e recuperação nutricional obtidos com programas ambulatoriais geralmente são superiores aos obtidos por regime de internação, tornando-os o padrão internacional atual de cuidados[11] e relegando a internação somente para aquelas crianças com anorexia ou complicações médicas ou que estejam em uma área onde os ATPU não estão disponíveis. Os cuidados em ambulatório podem ser melhorados com a terapia antibiótica empírica para todos os pacientes, devido ao alto risco de sepse grave e morte.[A4] A integração dos cuidados nutricionais em ambulatório em um pacote completo de intervenções rotineiras de saúde, incluindo o teste e tratamento do HIV, provavelmente só irá melhorar ainda mais os desfechos.

Primeiramente, os pacientes com desnutrição proteico-calórica secundária devem ter a sua doença subjacente resolvida porque, desse modo, é mais provável que atinjam a recuperação do seu estado nutricional em longo prazo. De modo concomitante, deve ser realizada a reabilitação nutricional para evitar mais perdas calóricas e permitir a recuperação das vias orgânicas lesadas. Os estados hídrico, eletrolítico e acidobásico devem ser corrigidos com cautela da forma usual. Em geral, a nutrição enteral (Cap. 216) é preferida em relação à parenteral, admitindo que o trato gastrointestinal está funcionando adequadamente. Podem ser necessárias refeições pequenas e frequentes ou o gotejamento lento do alimento. A alimentação por sonda ou nutrição parenteral agressiva devem ser evitadas nas fases iniciais da reabilitação, uma vez que a síndrome da realimentação é um perigo real em pacientes que estão desnutridos. Hipofosfatemia, hipocalemia, hipomagnesemia, hiperglicemia, sobrecarga hídrica, fraqueza muscular, arritmias cardíacas e diarreia são possíveis com a realimentação agressiva. O estado hídrico, estado glicêmico e os níveis de eletrólitos devem ser monitorados de perto durante todo o processo de realimentação.[12]

Prevenção

A prevenção do nanismo nutricional e da desnutrição aguda continua sendo um dos objetivos mais desafiantes e difíceis da saúde global, especialmente tendo em conta os efeitos intergeracionais da desnutrição materna. Disponibilizar para as mulheres grávidas suplementação nutricional, tratamento da malária, cuidados oportunos para as infecções sexualmente transmissíveis e cuidados pré-natais abrangentes apresenta algum sucesso na melhoria dos pesos ao nascimento e na diminuição do parto prematuro. A adesão às recomendações quanto à amamentação exclusiva nos primeiros 6 meses e à amamentação contínua pelo menos nos 2 primeiros anos também representa um benefício profundo.[13] O diagnóstico precoce e o tratamento do HIV nas mães e em seus filhos também são benéficos.[14] Não obstante, as crianças do mundo em desenvolvimento continuam com alto risco para desnutrição aguda e nanismo nutricional devido à relativa falta de saneamento básico, altos índices de insegurança alimentar, cobertura irregular da vacinação e acesso limitado aos cuidados médicos. A resolução desses fatores sociais subjacentes pode proporcionar o maior benefício na diminuição da disfunção entérica ambiental, nanismo nutricional e desnutrição aguda.

É necessário prestar muita atenção ao estado nutricional dos pacientes clínicos e cirúrgicos, utilizando a estratificação de risco com base na trajetória do IMC e do peso para limitar o risco de desnutrição proteico-calórica nesses pacientes, enquanto suas doenças subjacentes são tratadas. Otimizar o estado nutricional vai ajudar na recuperação de suas condições primárias, e, da mesma forma, a recuperação da condição primária irá melhorar o estado nutricional geral. Os esforços para fornecer empiricamente micronutrientes, calorias e proteínas extras durante os períodos particulares de estresse oxidativo e catabolismo ajudarão a limitar a perda de peso e seus efeitos adversos.

Prognóstico

Em geral, o prognóstico das crianças com nanismo nutricional continua sendo reservado, visto que a maioria dos seus *deficits* físicos e cognitivos permanecem ao longo da vida,[15] apesar de existir alguma recuperação do crescimento na infância tardia e adolescência. As crianças que se recuperam de um episódio de desnutrição aguda grave são um pouco mais suscetíveis a outros episódios durante os meses seguintes do que seus pares, embora aqueles com doenças subjacentes como o HIV ou a tuberculose permaneçam com risco significativamente elevado. As taxas de recuperação mais elevadas em programas de tratamento de desnutrição aguda grave são de aproximadamente 90%, com cerca de 4% a 5% de mortalidade. Episódios de marasmo não tratados têm um risco de mortalidade de cerca de 10% a 20% por mês. Embora muitas crianças recuperem-se espontaneamente, a maioria nunca vai retornar ao seu estado nutricional basal e crescer em plenitude. O atraso do crescimento na infância precoce pode estar ligado a um risco aumentado de síndrome metabólica na idade adulta, contribuindo para a dupla epidemia de desnutrição infantil e obesidade adulta, observada cada vez mais em todo o mundo em desenvolvimento.

Referência de Grau A

A1. Trehan I, Shulman RJ, Ou CN, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin, a nonabsorbable antibiotic, in the treatment of tropical enteropathy. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2326–2333.

A2. Ryan KN, Stephenson KB, Trehan I, et al. Oral zinc or albendazole ameliorates environmental enteropathy in Malawian children: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1507–1513.

A3. Smith HE, Ryan KN, Stephenson KB, et al. Multiple micronutrient supplementation transiently ameliorates environmental enteropathy in Malawian children aged 12-35 months in a randomized controlled clinical trial. *J Nutr.* 2014;144:2059–2065.

A4. Trehan I, Goldbach HS, LaGrone LN, et al. Antibiotics as part of the management of severe acute malnutrition. *N Engl J Med.* 2013;368:425–435.

Referências Gerais

1. Briend A, Collins S, Golden M, et al. Maternal and child nutrition. *Lancet*. 2013;382:1549.
2. Black RE, Victora CG, Walker SP, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2013;382:427–451.
3. Prentice AM, Ward KA, Goldberg GR, et al. Critical windows for nutritional interventions against stunting. *Am J Clin Nutr*. 2013;97:911–918.
4. Jones KD, Thitiri J, Ngari M, et al. Childhood malnutrition: toward an understanding of infections, inflammation, and antimicrobials. *Food Nutr Bull*. 2014;35:S64–S70.
5. Smith MI, Yatsunenko T, Manary MJ, et al. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science*. 2013;339:548–554.
6. Subramanian S, Huq S, Yatsunenko T, et al. Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children. *Nature*. 2014;510:417–421.
7. Ruperto M, Sanchez-Muniz FJ, Barril G. A clinical approach to the nutritional care process in protein-energy wasting hemodialysis patients. *Nutr Hosp*. 2014;29:735–750.
8. World Health Organization (WHO) *WHO Child Growth Standards and the Identification of Severe Acute Malnutrition in Infants and Children*. Geneva: WHO, United Nations Children's Fund; 2009.
9. Briend A, Maire B, Fontaine O, et al. Mid-upper arm circumference and weight-for-height to identify high-risk malnourished under-five children. *Matern Child Nutr*. 2012;8:130–133.
10. Park SE, Kim S, Ouma C, et al. Community management of acute malnutrition in the developing world. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2012;15:210–219.
11. World Health Organization (WHO) *Guideline: Updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children*. Geneva: World Health Organization; 2013.
12. Ridley E, Gantner D, Pellegrino V, et al. Nutrition therapy in critically ill patients—a review of current evidence for clinicians. *Clin Nutr*. 2015;: [Epub ahead of print].
13. Kamudoni P, Maleta K, Shi Z, et al. Exclusive breastfeeding duration during the first 6 months of life is positively associated with length-for-age among infants 6-12 months old, in Mangochi district, Malawi. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69:96–101.
14. Trehan I, O'Hare BA, Phiri A, et al. Challenges in the management of HIV-infected malnourished children in sub-Saharan Africa. *AIDS Res Treat*. 2012;2012:790786.
15. Adair LS, Fall CH, Osmond C, et al. Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: findings from five birth cohort studies. *Lancet*. 2013;382:525–534.

No Brasil

Dados antropométricos de dois estudos transversais em amostra populacional de 94.699 adultos, em 1974, e 5.969, em 1989, permitiram a avaliação da prevalência de desnutrição em população adulta no Brasil. A prevalência de desnutrição caiu bastante nesse intervalo de tempo na população adulta de todos os estratos econômicos. Dados em crianças mostraram, também, uma queda da prevalência de desnutrição na faixa pediátrica, embora ela ainda permaneça mais relevante nas crianças oriundas de famílias de baixa renda.

Ao mesmo tempo a prevalência de obesidade, tanto em homens quanto em mulheres, aumentou principalmente na população de baixa renda. É importante observar que há uma relação inversa entre renda e índice de massa corpórea no terço de mulheres mais ricas; a prevalência mais elevada de obesidade (15,4%) ocorreu nas mulheres de renda intermediária; já entre o terço de mulheres mais pobres a prevalência foi de 9,7%.

Estudo mais recente que acompanhou adultos com mais de 20 anos avaliou a presença de índice de massa corpórea ≥ 30 kg/m2 nas duas maiores regiões do país (Nordeste e Sudeste) em 1975 (N = 95.062), 1989 (N = 15.585) e 1997 (N = 10.680). Os resultados mostraram um aumento da prevalência de obesidade para a população como um todo, exceto para os homens que moravam na área rural, até 1989, como no estudo anterior. Entretanto, a partir de 1989 o aumento da prevalência de obesidade foi maior entre os homens do que entre as mulheres, nas áreas rurais mais do que nas urbanas e nas famílias pobres com maior frequência do que nas famílias ricas. E em franco contraste com o estudo anterior, os dados da década de 1990 mostraram uma diminuição de 28% na prevalência de obesidade nas mulheres mais ricas que moravam na zona urbana. Esses dados mostram que, na década de 1980, os dados brasileiros estavam completamente de acordo ao descrito para outros países na mesma situação que o Brasil. Entretanto, a queda da prevalência de obesidade entre as mulheres de maior renda é um fenômeno novo somente descrito na população da Escandinávia, podendo refletir mudança de hábitos de vida em direção a um estilo de vida mais saudável.

Dados recentes confirmam a tendência de aumento de peso em idosos, adultos e crianças. Estudo que avaliou os fatores associados ao sobrepeso mostrou que idade e estado civil (ser casado) em ambos os gêneros, alta escolaridade no homem e baixa escolaridade nas mulheres se associavam ao sobrepeso. Fatores comportamentais apresentaram comportamento diferenciado de acordo com o gênero, como inatividade física no lazer em homens e padrão dietético e de assistir televisão em mulheres, mostrando que a prevenção pode exigir estratégias diferenciadas por gênero.

Bibliografia

Mendes MA, et al. Overweight exceeds underweight among women in most developing countries. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2005;81:714–721.

Mondini L, Monteiro CA. The stage of nutrition transition in different Brazilian regions. *Archives Latinoamerican of Nutrition*. 1997;47(2 Suppl 1):17–21.

Monteiro CA, et al. Shifting obesity trends in Brazil. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2000;54:342–346.

Sá NN, Moura EC. Overweight: socio-demographic and behavioral determinants in Brazilian adults, 2008. *Cadernos de Saúde Pública*. 2011;27:1380–1392.

Nutrição enteral

Stephen A. Mcclave

O benefício da terapia nutricional no paciente hospitalizado está claramente relacionado com a instituição da nutrição enteral precoce (NE).[1] Fora do contexto de insuficiência intestinal ou síndrome do intestino curto, não está claro se existe um benefício real da NE em relação à nutrição parenteral (NP), e a sua utilização deve ser determinada caso a caso.[A1,A2] Por outro lado, a administração de NE ao paciente crítico na unidade de tratamento intensivo (UTI) exerce um efeito fisiológico benéfico que diminui a inflamação e melhora o desfecho do paciente.[2] Como o intestino é o maior órgão imune do corpo, o momento, o volume e o conteúdo de nutrientes que são infundidos para dentro do lúmen do intestino têm um impacto importante sobre o nível de estresse oxidativo, o tônus das respostas imunes sistêmicas e a probabilidade de complicações. Existe uma janela de oportunidade logo após a internação na UTI, durante a qual a colocação do acesso enteral e o início da alimentação irão melhorar o desfecho do paciente, por reduzir as taxas de infecção, em geral, a insuficiência do órgão, o tempo de internação hospitalar e as complicações em alguns processos patológicos, até mesmo mortalidade.[3] A falha ao utilizar o intestino em estado crítico resulta em uma resposta fisiológica diferente, na qual o intestino se torna um órgão pró-inflamatório e o resultado é agravado. Dependendo da população de pacientes, a janela de oportunidade para essa modulação pode ser muito estreita. As queimaduras são consideradas "emergências nutricionais", na qual a janela de oportunidade pode ser tão curta quanto 3 a 6 horas antes de aumento da permeabilidade. Em outros processos patológicos, tais como pancreatite ou nas grandes cirurgias eletivas, a janela pode ser mais longa (*i.e.*, 48 a 72 horas). Em algum ponto, a capacidade de modular o sistema imune e manter a função da barreira intestinal começa a diminuir. A prevenção do aumento na permeabilidade do intestino é mais fácil de alcançar do que a contenção do processo quando a função de barreira é comprometida. O principal objetivo da NE precoce na hospitalização dos pacientes criticamente doentes é, então, manter a integridade da mucosa intestinal e modular a imunidade sistêmica. Com o tempo, o fornecimento de nutrientes para prevenir a deterioração do estado nutricional e o desenvolvimento da desnutrição se torna cada vez mais importante. Portanto, a NE é indicada em qualquer paciente criticamente doente que é incapaz de comer, e deve ser iniciada tão logo o paciente receba a reposição total do volume. Se o paciente não estiver criticamente doente, a NE é indicada caso seja previsto que ele esteja incapaz de comer por mais de 7 dias. As únicas contraindicações verdadeiras à alimentação são a isquemia intestinal, a obstrução mecânica do intestino e a peritonite. É importante para o clínico lembrar que, embora o íleo, a pancreatite, náusea, vômito e outros fatores possam tornar difícil a implementação da alimentação enteral, nenhuma é uma contraindicação absoluta para a NE.

Benefício fisiológico da nutrição enteral

A provisão de NE mantém a integridade estrutural e funcional do epitélio intestinal. A NE precoce estimula a contratilidade intestinal e causa a liberação de substâncias tróficas, como os sais biliares, gastrina, bombesina e motilina. A contratilidade garante o controle do número total de bactérias dentro do lúmen do intestino por movimentos peristálticos dos organismos corrente abaixo. A NE estimula a liberação de imunoglobulina A (IgA) secretora, que cobre as bactérias luminal e previne sua adesão à parede epitelial (Tabela 216-1). A NE estimula o fluxo sanguíneo para o intestino e sustenta a massa de tecido linfoide associado ao intestino (GALT, do inglês, *gut-associated lymphoid tissue*). A NE estimula a produção de linfócitos auxiliares CD4 anti-inflamatórios T_H2, que entram na circulação sistêmica e apoiam a função imunológica. Os imunócitos produtores IgA formam o tecido linfoide associado à mucosa (MALT, do inglês, *mucosal-associated lymphoid tissue*), o que leva a uma produção maior de IgA secretora. A NE promove o papel das bactérias comensais, que fornecem *proteção direta* pela degradação de toxinas bacterianas, e *proteção indireta*, prevenindo a colonização de organismos patogênicos (tais como *Pseudomonas aeruginosa).* Pela fermentação das fibras prebióticas para ácidos graxos de cadeia curta, bactérias comensais estimulam os receptores de butirato no cólon, o que diminui a posterior inflamação. A NE também simula o processo de tolerância oral, que ainda sustenta as funções anti-inflamatórias dos linfócitos T_H1 e T_H3 e a produção do agente anti-inflamatório fator transformador de crescimento-β (TGF-β). As citocinas T_H2 que são produzidas nesse processo suprimem a molécula de adesão E-selectina, que funciona para reter neutrófilos dentro da vasculatura. As citocinas de T_H2 também estimulam a liberação pela molécula de adesão celular da adressina da mucosa-1 (MAdCAM) que permite que as células GALT saiam da circulação esplâncnica e voltem à lâmina própria do intestino.

Tabela 216-1

Comparação dos efeitos fisiológicos da alimentação *versus* jejum

	ALIMENTAÇÃO ENTERAL	JEJUM
Contratilidade intestinal	Aumentada	Reduzida
Liberação de IgA de secreção do intestino	Aumentada	Reduzida
Liberação de agentes tróficos (sais biliares, gastrina)	Aumentada	Reduzida
Fluxo sanguíneo intestinal esplâncnico	Aumentado	Reduzido
Microbiota luminal Organismos Populações	Comensal Normal	Patogênico Supercrescimento
Junções de oclusão das células epiteliais e integridade da mucosa intestinal	Intactas	Permeáveis
Massa de GALT	Mantida	Diminuída
Apoio do MALT em locais distantes	Mantido	Diminuída
População de linfócitos auxiliares CD4 surgindo a partir do intestino para a circulação sistêmica	T_H2 (anti-inflamatório)	T_H1 (pró-inflamatório)
Expressão de moléculas de adesão	MadCAM	E-selectina
Linha celular afetada (passam para fora do espaço vascular)	Células GALT	Neutrófilos

GALT = tecido linfoide associado ao intestino; IgA = Imunoglobulina A; MALT = tecido linfoide associado à mucosa; MAdCAM = molécula de adesão da adressina de mucosa.

Em populações específicas de pacientes, a adição de certos farmaconutrientes para uma fórmula enteral exerce um efeito sinérgico ao benefício já induzido pela fórmula enteral padronizada isolada. A adição de arginina tem um efeito estimulador direto sobre a função imune e, portanto, dá suporte adicional à resposta T_H2, proliferação de linfócitos, e imunócitos produtores de IgA secretora criada pelo fornecimento de alimentação enteral. A adição de antioxidantes, particularmente o selênio, serve para diminuir o estresse oxidativo. Fornecer gordura na forma de óleo de peixe reduz a estimulação do ligador inflamatório da família do receptor *toll-like* 4 (TLR-4) nos macrófagos, neutrófilos e adipócitos, reduzindo a produção e a geração de NFκ-B e do fator de necrose tumoral-β. A provisão de óleo de peixe gera prostaglandinas alternativas (PGE_3), leucotrienos (LTB_5) e tromboxano (TXA_3), que diminuem a ação dos mediadores inflamatórios, em comparação aos produtos semelhantes produzidos a partir de ácidos graxos ômega-6 (PGE_2, LTB_4, TXA_2). A glutamina adicionada a uma fórmula enteral serve como um antioxidante e ajuda a

manter a integridade da mucosa intestinal. O zinco tem um efeito direto sobre a zona ocludente, com manutenção das junções de oclusão (*tight junctions*) entre as células epiteliais do intestino.

Consequências de não fornecer nutrição enteral

Para o paciente criticamente doente, a falha em fornecer a alimentação enteral gera uma resposta fisiológica diferente que é pró-inflamatória e está associada à piora na evolução. O aumento na permeabilidade intestinal permite a ativação de macrófagos e neutrófilos e a estimulação das respostas imunes inatas. A ligação das bactérias luminais por adesão ao epitélio intestinal, com perda da função de barreira, afeta adversamente a resposta imune adquirida, com estimulação e proliferação de linfócitos T_H1. A contratilidade reduzida do intestino promove o crescimento bacteriano excessivo. Bactérias expressam genes virulentos, que lhes permitem a aderência ao epitélio. A ativação contato-dependente das células epiteliais resulta na liberação de citocinas para os canais linfáticos. Um eixo intestino-pulmão de inflamação é iniciado, no qual as citocinas passam através de canais linfáticos e do ducto torácico para a circulação sistêmica e o sistema capilar dos pulmões, com promoção da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (Cap. 104) e pneumonia. A produção de outras citocinas de células T_H1 estimula a molécula de adesão E-selectina, que permite o extravasamento de neutrófilos ativados para fora do espaço vascular e para os alvéolos pulmonares. As mesmas citocinas suprimem a liberação de MAdCAM, que efetivamente prende as células GALT no espaço vascular, impedindo seu retorno à lâmina própria intestinal. Com o aumento da permeabilidade intestinal e a regulação da resposta imune, o intestino se torna um órgão pró-inflamatório que também contribui para a síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS).

Início da nutrição enteral

Na maioria dos casos, o acesso enteral pode ser obtido rápida e facilmente pela colocação de uma sonda nasogástrica com início da NE imediatamente após a reposição de volume total e a estabilização hemodinâmica. Embora a nutrição orogástrica possa reduzir a incidência de sinusite em comparação à nutrição por via nasogástrica, pode ser mais difícil colocar uma sonda em posição adequada a partir da boca do paciente. De modo surpreendente, mais de 95% de pacientes criticamente doentes podem tolerar a nutrição gástrica, apesar do risco de íleo paralítico e aspiração. Em comparação à nutrição nasoenteral, a nutrição gástrica pode-se iniciar quase 1 dia antes. A nutrição nasoenteral rapidamente "alcança" a média total de calorias, e o tempo para alcançar o objetivo de provisão de calorias é o mesmo entre os dois níveis de nutrição. A nutrição nasoenteral (enteral pós-pilórica) reduz o risco de aspiração, mas não reduz significativamente a incidência de pneumonia. A nutrição nasoenteral é bem mais tolerada porque os volumes residuais são menores em comparação à nutrição gástrica. O acesso percutâneo é necessário apenas naqueles pacientes em que se prevê antecipadamente a necessidade de nutrição por sonda por mais de 4 semanas.

Com o início da nutrição, é importante avançar até a meta prevista o mais rapidamente possível (dentro de 24 a 36 horas).[4] Para a maioria dos pacientes, a meta quanto à nutrição é definida pelas necessidades proteicas e calóricas. A determinação precisa das necessidades calóricas ajuda a evitar o perigo de superalimentação. O objetivo calórico pode ser determinado pelo peso, como as equações de 25 kcal/kg/dia, ou pela determinação das necessidades com a calorimetria indireta. As necessidades de proteína são mais bem estimadas com base no peso, como as equações de 1,2 a 1,5 g/kg/dia, ou pelo cálculo do balanço nitrogenado por determinação do nitrogênio ureico na urina excretado em 24 horas (requerimento de proteína = 1 g de nitrogênio ureico na urina × 6,25 g de proteína/1 g N).

Existem três cenários clínicos em que pode ser apropriada a subalimentação "permissiva" do paciente hospitalizado. Em pacientes obesos criticamente doentes, o aporte das necessidades proteicas (estimadas em 2,0 a 2,5 g/kg do peso corporal ideal por dia) fornecendo apenas 60% a 70% das necessidades calóricas pode ajudar a mobilizar as reservas de gordura enquanto mantém a massa magra.[5] Em qualquer paciente em NP, fornecer 80% das necessidades calóricas durante a primeira semana de hospitalização ajuda a evitar a superalimentação, melhora a sensibilidade à insulina e pode aumentar a probabilidade de um desfecho benéfico quanto à NP.[A3] Em pacientes com SDRA, as nutrições tróficas que fornecem apenas 25% das necessidades calóricas durante os primeiros 6 dias de hospitalização mostraram ter resultados semelhantes aos da nutrição total.[A4]

No entanto, os pacientes de alto risco nutricional devem receber nutrição tão próxima da meta quanto possível. O risco nutricional é determinado tanto pela evidência de desnutrição (índice de massa corporal baixo, perda de peso ou ingestão reduzida de nutrientes antes da admissão) quanto pela gravidade da doença. O risco nutricional pode ser determinado objetivamente por ferramentas de avaliação tais como *Nutrition Risk Score* (NRS) 2002 e *Nutric Score*.[6] Os pacientes de alto risco nutricional (NRS 2002 ≥5 ou *Nutric Score* ≥6) devem receber pelo menos 80% da meta nutricional para obter um benefício ótimo (e a mortalidade mais baixa) da terapia (E-Tabela 216-1).

A seleção da fórmula de cálculo foi simplificada com o advento de fórmulas (produtos) com nutrientes farmacológicos. A decisão, em qualquer paciente criticamente doente, é se ele é candidato a uma fórmula imunomoduladora. Os pacientes que devem se beneficiar de uma fórmula de nutrientes farmacológicos contendo arginina (em comparação a uma fórmula-padrão) são aqueles que necessitam de grandes cirurgias gastrointestinais eletivas (esofagectomia, gastrectomia ou pancreatectomia), pacientes que tiveram um trauma importante (com um escore do índice de traumatismo abdominal >20, especialmente com lesão cranioencefálica), pacientes queimados (área total de superfície corporal >30%), e pacientes com câncer de cabeça e pescoço.[A5] Os pacientes criticamente doentes que estão sépticos ou em ventilação mecânica não parecem beneficiar-se da utilização de uma fórmula de farmaconutrientes contendo arginina ou de suplementos de glutamina, ácidos graxos ômega-3, selênio ou antioxidantes.[A6]Como resultado, para a maioria dos pacientes deverá ser selecionada uma fórmula enteral-padrão que forneça 1,0 a 1,5 kcal/mL. O outro único tipo de quadro clínico em que uma fórmula especializada é necessária é quando o paciente demonstra evidências de má assimilação da doença pancreática (má digestão ou má absorção com comprometimento da absorção do intestino delgado). Nesses pacientes, uma fórmula composta de peptídeos pequenos e triglicerídeos de cadeia média ou uma fórmula que contém fibras deve ser iniciada. Fórmulas especializadas projetadas para insuficiência de órgãos específicos estão raramente indicadas, devido a seu alto custo e ao fato de que seu uso não altera a evolução do paciente.

E-Tabela 216-1

Sistemas de escore de avaliação nutricional usados para determinar o risco nutricional

NRS 2002: FATORES USADOS PARA DETERMINAR O ESCORE			
	***STATUS* NUTRICIONAL PREJUDICADO**		**GRAVIDADE DA DOENÇA**
Ausente Escore 0	Estado nutricional normal	Ausente Escore 0	Necessidades nutricionais normais
Leve Escore 1	Perda de peso > 5% em 3 meses *Ou* Ingesta de alimentos abaixo de 50%-75% da necessidade normal na semana anterior	Leve Escore 1	Fratura do quadril Pacientes crônicos, em particular com complicações agudas: cirrose, DPOC *Hemodiálise crônica, diabetes, oncologia*
Moderado Escore 2	Perda de peso > 5% em 2 meses *Ou* IMC 18,5-20,5 + condições gerais prejudicadas *Ou* Ingesta alimentar 25%-50% da necessidade normal na semana precedente	Moderado Escore 2	Grande cirurgia abdominal *Pneumonia grave, doenças hematológicas malignas*
Grave Escore 3	Perda de peso > 5% em 1 mês (15% em 3 meses) *Ou* IMC < 18,5% + condições gerais prejudicadas *Ou* Ingesta alimentar < 25% da necessidade normal na semana precedente	Grave Escore 3	Trauma craniano Transplante da medula óssea *Pacientes em terapia intensiva* (APACHE II ≥10)
Nota: Se idade ≥ 70 anos, adicionar 1 ponto			
Escore total= (pontos para o *status* nutricional) + (pontos para a gravidade da doença) + (pontos para a idade)			

ESCORE NUTRIC: FATORES USADOS PARA DETERMINAR O ESCORE				
	PONTOS NUTRIC			
FATORES	***0***	***1***	***2***	***3***
Idade (anos)	<50	50-74	≥75	__
Escore APACHE II	<15	15-19	20-27	≥ 28
Escore SOFA basal	<6	6-9	≥10	__
N° de comorbidades	0-1	≥2	__	__
Dias no hospital até a admissão à UTI	0	≥1	__	__
Interleucina-6 (μ/mL)	0-399	≥400	__	__
Escore total=(total de seis fatores separados)				
APACHE=*Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation* (Avaliação Fisiológica Aguda e Crônica da Saúde); DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; IMC = índice de massa corporal; SOFA = *simplified organ failure assessment* (avaliação simplificada da falência dos órgãos).				

Uma vez que a nutrição seja iniciada, o médico deve avaliar a tolerância da NE (Tabela 216-2). Os pacientes devem ser avaliados para assegurar que tenham completado a reposição adequada da volemia antes do início. Avaliação da motilidade intestinal é importante para a seleção da sonda adequada, o nível de alimentação dentro do trato gastrointestinal, e se há necessidade de descompressão gástrica simultânea enquanto se usa a alimentação nasoenteral. A contratilidade gástrica adequada é indicada por uma sonda nasogástrica com débito de menos de 1.200 mL/dia. A contratilidade do intestino delgado pode ser avaliada por distensão intestinal, sons intestinais no exame físico e presença de nível hidroaéreo em radiografia abdominal. A contratilidade do cólon é avaliada pela passagem de fezes e flatulência. Na ausência de risco para isquemia (como um paciente que esteja hipotenso em uso de agentes pressóricos), íleo não é uma contraindicação para a alimentação. De fato, a alimentação irá estimular agentes de pró-motilidade como bombesina e motilina. Os médicos devem ser encorajados a "alimentar o íleo adinâmico." O aumento rápido na taxa de alimentação é mais bem tolerado que o aumento lento, e os protocolos de alimentação enteral devem ser instalados para prevenir a suspensão inapropriada da alimentação. A cabeça da cama do paciente deve ser elevada de 35 a 45 graus, e a higiene oral com o bochecho com clorexidina duas vezes ao dia deve ser usada para diminuir a contagem bacteriana nas secreções da orofaringe. Os médicos devem iniciar agentes procinéticos, devem monitorar os testes laboratoriais para evitar o efeito adverso de alterações hidroeletrolíticas na motilidade e, posteriormente, podem usar antagonistas dos narcóticos (metilnaltrexona não absorvível ou um antagonista do μ-receptore intravenoso, alvimopam), infundidos através da sonda de alimentação para reverter os efeitos de qualquer opioide narcótico e promover a contratilidade intestinal. Os agentes procinéticos, como a metoclopramida ou eritromicina, devem ser usados com precaução porque prolongam o intervalo QT e, por isso, podem precipitar arritmias.

Tabela 216-2

Protocolo de nutrição enteral por sonda nasoenteral

1. Elevar a cabeceira da cama 30 a 45 graus em todos os momentos.
2. Esquadrinhar e corrigir as alterações hidroeletrolíticas (especialmente K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+} e fósforo).
3. Iniciar inibidor da bomba de próton por via intravenosa a cada 8 horas.
4. Colocar restrição nasal.
   - Colocar sonda nasogástrica French número 12 no estômago;
   - Segurar a sonda com uma restrição;
   - Confirmar a posição por radiografia abdominal.
5. Começar a nutrição enteral (NE) com fórmula que utilize peptídeo/triglicerídeos de cadeia média (TCM); iniciar nutrição enteral com força total em 25 mL/h.
   - Aumentar para 25 mL/h conforme tolerado, a cada 12 horas para atingir objetivo;
   - Meta de: _____, infundidos a velocidade máxima de _____ mL/h.
6. Administrar bochecho com clorexidina com boa higiene oral como cuidados de enfermagem, duas vezes ao dia.
7. Verificar volume residual gástrico (VRG) a cada 4 horas.
   - Retornar todo volume <500 mL para o paciente.
8. Se o VRG >400 mL, iniciar as seguintes condutas:
   - Continuar a NE na taxa atual;
   - Colocar o paciente em decúbito lateral direito, se possível, por 30 minutos;
   - Começar com a metoclopramida 10 mg IV a cada 6 horas (se o paciente está recebendo narcóticos opioides);
   - Começar a naloxona 8 mg em 10 mL de soro fisiológico a cada 6 horas por tubo;
   - Reavaliar VRG em 4 horas.
9. Apenas se a segunda GRV 4 horas mais tarde é >400 mL, segurar NE.
   - Verificar novamente GRV a cada 2 horas; e reiniciar a nutrição enteral quando o VRG é <400 mL;
   - Na ausência de outros sinais de intolerância, reiniciar na mesma velocidade;
   - Na presença de outras evidências de intolerância, considerar a redução da taxa de 25 mL/h quando VRG <400 mL (ou à linha de base de 25 mL/h).
10. Se tubo no intestino delgado e o VRG >50 mL, verificar novamente a posição do tubo por radiografia abdominal. Considerar a troca para a aspiração/alimentação da sonda nasojejunal.

Volume residual gástrico (VRG) é um mau indicador de esvaziamento gástrico e risco de aspiração. Elevar o nível de corte do VRG para cessação de alimentos não leva ao aumento de aspiração, e a redução do número não protege o paciente de aspiração ou pneumonia. Os protocolos de nutrição enteral devem estabelecer o valor de corte para o VRG em algum lugar entre 400 e 500 mL, e a alimentação não deve ser suspensa durante os primeiros VRGs acima desse ponto definido. Após a primeira elevação do VRG, a cabeceira do leito deve ser elevada, o paciente deve ser colocado se possível em decúbito lateral direito para promover o esvaziamento gástrico, agentes pró-motilidade devem ser considerados, e a nutrição enteral pode ser continuada. Na ausência de outros sinais de intolerância, a alimentação não deve ser suspensa para um único VRG acima desse ponto de corte. Apenas após um segundo VRG acima do nível de corte, 4 horas depois da alimentação, é que ela deve ser interrompida e o paciente, avaliado para evidência de intolerância. A eliminação do uso do VRG como indicador mostrou surpreendentemente aumentar o aporte de NE sem aumentos da aspiração, pneumonia ou qualquer outro desfecho adverso.[A7]

Complicações da alimentação enteral

A aspiração é a complicação mais temida que surge a partir de fornecimento de NE, mas a capacidade do médico para monitorar tais eventos é limitada. Estudos utilizando um marcador laboratorial muito sensível e específico para a aspiração traqueal (níveis de pepsina) mostraram que a maioria dos pacientes gravemente enfermos (>75%) apresenta sinais de aspiração, ocorrendo a uma frequência de 22% a 36% das avaliações de cabeceira feitas a cada 4 horas. Esses eventos de aspiração não testemunhada são imensuráveis por parâmetros clínicos, mas um aumento em sua frequência correlaciona-se ao aumento do risco para pneumonia.[7] Ironicamente, a aspiração de secreções orofaríngeas cheias de bactérias é causa mais provável de pneumonia que a aspiração de conteúdo gástrico completo. A probabilidade de desenvolver pneumonia pode ser reduzida em paciente de alto risco por elevação da cabeceira da cama, troca de infusão em *bolus* por infusão contínua, deslocamento dos níveis de alimentos no trato gastrointestinal inferior abaixo do ligamento de Treitz, adição de um agente procinético, início da higiene oral duas vezes ao dia com o bochecho de clorexidina, e pela descompressão gástrica simultânea.

A oclusão da sonda ocorre quando o ácido do estômago entra em contato com a fórmula na sonda e forma um coágulo. O melhor agente de desentupimento é uma preparação de enzimas pancreáticas Viokase combinada com comprimidos de bicarbonato de sódio misturados em água morna. Essa combinação é duas vezes mais eficaz que refrigerantes ou papaína ou o uso de amaciantes de carne. A falha no desentupimento do tubo com esses agentes pode necessitar de desentupimento mecânico com algum tipo de citologia de escova, estilete, ou dispositivo comercial tipo saca-rolhas.

Embora a diarreia seja uma queixa frequente na UTI para pacientes com baixo volume de alimentação por sonda, a maioria dos casos representa a incontinência. Embora a diarreia na UTI certamente crie um problema de enfermagem, a alimentação não precisa ser interrompida. A causa mais frequente de diarreia em UTI é a adição de sorbitol na mistura para fármacos infundidos através de alimentação por sonda. Colite pseudomembranosa de *Clostridium difficile* (Cap. 296) ocorre em menos de 20% dos pacientes. Raramente, a diarreia é relacionada à osmolaridade da fórmula. A troca para um pequeno peptídeo com óleo triglicerídeo de cadeia média ou a adição de fibras na fórmula geralmente corrige o problema.

Isquemia intestinal (Cap. 143) é uma complicação rara e imprevisível da alimentação enteral. Essa complicação é mais frequentemente descrita em pacientes submetidos à colocação cirúrgica de uma sonda de alimentação nasoenteral, entretanto alguns casos ocorrem com sondas de alimentação nasoentérica. No paciente em NE que se torna hipotenso, a alimentação deve ser mantida se a terapia pressórica está sendo iniciada, a dose de vasopressores está aumentada, ou um segundo ou terceiro agente foi adicionado à primeira. A alimentação pode ser reiniciada no paciente hipotenso com agentes pressóricos se ele tem se mantido estável durante 24 a 36 horas ou caso as doses já tenham sido reduzidas, ou ambos. É importante confirmar a reposição adequada da volemia; fibra deve ser evitada em tais situações, e pode ser mais segura a nutrição no estômago do que no intestino delgado. A alimentação enteral no paciente em uso de agentes pressóricos deve ser mantida a menos que surjam sinais de intolerância, tais como aumentos no débito nasogástrico, súbita distensão abdominal, nova dor abdominal ou a cessação de gazes e fezes, porque esses podem ser os primeiros sinais de isquemia intestinal.

Outra complicação que é observada mesmo hoje em hospitais urbanos, modernos, universitários é a síndrome de *realimentação*,[8] uma síndrome de morte súbita associada ao início do tratamento nutricional. Os candidatos potenciais são os pacientes que não foram alimentados durante mais de 7 a 10 dias, aqueles que estão gravemente desnutridos, aqueles que necessitam de ventilação mecânica e são propensos à hipercapnia, ou aqueles com insuficiência cardíaca congestiva. O mecanismo da síndrome de realimentação é relacionado à cardiomiopatia e insuficiência cardíaca congestiva, a desvios hidroeletrolíticos quando o paciente se torna anabólico, ou à sobrecarga de volume da alimentação por si só. A síndrome de realimentação pode ser prevenida pelo cuidadoso monitoramento do volume de líquido, eletrólitos e as necessidades calóricas, começando com uma baixa taxa de infusão com um substrato de fonte mista e avançando para o objetivo lentamente ao longo de 3 a 4 dias.

Conclusão

O fornecimento de alimentação enteral precoce é uma das mais importantes estratégias terapêuticas pró-ativas que pode alterar favoravelmente a evolução de pacientes criticamente doentes no seu curso de hospitalização. A janela de oportunidade é bastante estreita para iniciar a alimentação, de maneira a alcançar atenuação de estresse oxidativo e modular a resposta imune sistêmica. O momento, a dose e aspectos da distribuição de NE determinam se o paciente recebe o benefício completo. A resposta fisiológica vista de alimentação enteral não pode ser reproduzida com protocolos de nutrição parenteral ou jejum. A instituição dos protocolos de infusão, da educação clínica (íleo, VRG e sensação de tolerância), e ter as habilidades para colocação de sondas de alimentação jejunal profundas são todos os fatores que promovem a liberação de NE precoce no contexto da UTI.

Referência de Grau A

A1. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2011;365:506–517.

A2. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2014;371:1673–1684.

A3. Jiang H, Sun MW, Hefright B, et al. Efficacy of hypocaloric parenteral nutrition for surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2011;30:730–737.

A4. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA*. 2012;307:795–803.

A5. Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, et al. Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Surg*. 2011;212:385–399.

A6. van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, et al. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:514–524.

A7. Reignier J, Mercier E, Le Gouge A, et al. Clinical Research in Intensive Care and Sepsis (CRICS) Group. Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309:249–256.

Referências Gerais

1. Martindale RG, McCarthy MS, McClave SA. Guidelines for nutrition therapy in critical illness: are they not all the same? *Minerva Anesthesiol*. 2011;77:463–467.
2. Desai V, McClave SA, Rice TW. Nutrition in the ICU: an evidence-based approach. *Chest*. 2014;145:1148–1157.
3. McClave SA, Martindale RG, Rice TW, et al. Feeding the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2014;42:2600–2610.
4. Casaer MP, Van den Berghe G. Nutrition in the acute phase of critical illness. *N Engl J Med*. 2014;370:1227–1236.
5. Kushner RF, Drover JW. Current strategies of critical care assessment and therapy of the obese patient (hypocaloric feeding): what are we doing and what do we need to do? *JPEN*. 2011;35:36–43S.
6. Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, et al. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care*. 2011;15:R268.
7. Metheny NA, Stewart BJ, McClave SA. Relationship between feeding tube site and respiratory outcomes. *JPEN*. 2011;35:346–355.
8. Rio A, Whelan K, Goff L, et al. Occurrence of refeeding syndrome in adults started on artificial nutrition support: prospective cohort study. *BMJ Open*. 2013;3:e002173.

Desnutrição, avaliação nutricional e suporte nutricional em pacientes adultos hospitalizados

Thomas R. Ziegler

Desnutrição em pacientes hospitalizados

Diversas pesquisas realizadas nos países desenvolvidos no século XXI continuam demonstrando a taxa frequente de desnutrição proteico-calórica ou depleção de micronutrientes específicos em pacientes com doenças crônicas e naqueles que necessitam de internação eletiva ou emergencial. Os pacientes hospitalizados comumenterecebem quantidades insuficientes de calorias, proteínas, vitaminas e minerais durante a sua estada, e a ingestão *ad libitum* das dietas prescritas normalmente é insuficiente. Os estudos mostram que o agravamento da desnutrição durante a internação é comum. Este é um problema porque a ingestão adequada de macronutrientes (calorias, carboidratos, proteína/aminoácidos e gorduras) e micronutrientes essenciais (vitaminas, minerais e eletrólitos) é fundamental para a estrutura e função ótimas das células e órgãos, massa muscular, reparação tecidual, função imune, capacidade ambulatorial e recuperação do paciente. Perda significativa de massa corporal magra (predominantemente derivada de músculo esquelético) ou deficiência de vitaminas e minerais específicos estão associadas, de forma variável, com fraqueza e fadiga, aumento das taxas de infecção, cicatrização prejudicada das feridas e atraso na convalescença. Essa relação é especialmente evidente naqueles com desnutrição proteico-calórica crônica e com perda de peso corporal associadas à doença (Caps. 215 e 216).

Os pacientes com doenças agudas e crônicas normalmente diminuem a ingestão de alimentos durante vários dias a semanas/meses, de forma contínua ou intermitente, devido a anorexia, sintomas gastrointestinais, depressão ou ansiedade e outros fatores clínicos. Eles também podem sofrer restrição da ingestão devido a cirurgias ou procedimentos diagnósticos/terapêuticos e sua recuperação. Alguns pacientes têm perdas anômalas de nutrientes devido a diarreia (p. ex., com distúrbios crônicos de má absorção e má digestão ou diarreia infecciosa), vômitos, poliúria (como no diabetes melito descontrolado), drenagem de feridas, diálise e outras causas. Certos fármacos, incluindo os corticosteroides, agentes quimioterápicos, imunossupressores e diuréticos, estão associados a catabolismo do músculo esquelético, lesão gastrointestinal e perdas de eletrólitos ou de vitaminas hidrossolúveis, respectivamente. O repouso absoluto ou a diminuição acentuada da deambulação são comuns em contextos de ambulatório e internação e, por sua vez, estão associados a atrofia do músculo esquelético e comprometimento da síntese proteica. As doenças críticas e catabólicas estão concomitantemente associadas ao aumento das concentrações sanguíneas dos hormônios "contrarreguladores" derivados das glândulas suprarrenais e do pâncreas (p. ex., cortisol, catecolaminas, glucagon); liberação de citocinas pró-inflamatórias das células epiteliais, endoteliais e imunoglobulinas estimuladoras (interleucinas-1, 6 e 8 e fator de necrose tumoral-α); e resistência do tecido periférico aos hormônios anabólicos (insulina e fator de crescimento semelhante à insulina-1). Essas alterações dos hormônios e citocinas servem para aumentar a disponibilidade dos substratos metabólicos endógenos fundamentais para a função das células e órgãos, cicatrização de feridas e sobrevivência do hospedeiro (p. ex., glicose através da glicogenólise e gliconeogênese, aminoácidos através do catabolismo do músculo esquelético e ácidos graxos livres através da lipólise). A combinação de ingestão diminuída e aumento das perdas teciduais de nutrientes, juntamente com o aumento das necessidades energéticas (calóricas), proteicas e de micronutrientes devido a inflamação, infecção e citocinemia, é responsável pela desnutrição e depleção de micronutrientes comuns em pacientes com doença aguda e crônica. As causas comuns de desnutrição proteico-calórica e depleção de micronutrientes são apresentadas na Tabela 217-1. A obesidade tornou-se um problema clínico generalizado e constitui uma forma de desnutrição, mas é considerada em detalhe em outro lugar (Cap. 220).

Tabela 217-1

Causas comuns de desnutrição proteico-calórica e depleção de micronutrientes em pacientes com doenças agudas ou crônicas

- Diminuição da ingestão espontânea de alimentos devido a anorexia causada por doença crônica ou aguda, sintomas gastrointestinais (p. ex., náuseas, vômitos, dor abdominal), depressão/ansiedade
- Restrição da ingestão de alimentos necessária para operações cirúrgicas ou procedimentos diagnósticos/terapêuticos e disfunção gastrointestinal subsequente
- Perdas anormais de macro e micronutrientes pelo organismo devido à má absorção (p. ex., doença celíaca, síndrome do intestino curto, doença inflamatória intestinal, fibrose cística, diarreia), má digestão (p. ex., pancreatite), êmese, poliúria (p. ex., no diabetes), drenagem de feridas ou terapia de reposição renal
- Períodos de aumento do gasto energético (necessidades calóricas), das necessidades proteicas e de micronutrientes (p. ex., doença crítica, aumento da inflamação)
- Efeitos catabólicos dos hormônios contrarreguladores (p. ex., cortisol, catecolaminas, glucagon), liberação de citocinas pró-inflamatórias pelas células imunológicas estimuladas e células endoteliais e epiteliais (interleucinas-1, 6 e 8 e fator de necrose tumoral-α) e resistência tecidual periférica aos hormônios anabólicos como a insulina e o fator de crescimento semelhante à insulina-1
- Repouso absoluto, diminuição da deambulação e paralisia química durante a ventilação mecânica (atrofia do músculo esquelético devido à síntese proteica deficiente)
- Administração de fármacos que induzem o catabolismo do músculo esquelético, lesão gastrointestinal ou perdas de eletrólitos e de vitaminas hidrossolúveis (p. ex., corticosteroides, agentes quimioterápicos, diuréticos e regimes antirrejeição)
- Privação socioeconômica, cuidadores inadequados, dificuldades de deambulação no contexto ambulatorial
- Fornecimento inadequado de calorias, proteínas e micronutrientes essenciais (vitaminas, minerais e oligoelementos) durante a hospitalização

Avaliação nutricional

A avaliação seriada do estado nutricional é um componente muito importante dos cuidados médicos de rotina (Cap. 214). Os principais objetivos são: detectar a depleção preexistente de proteínas, reservas de energia e micronutrientes do organismo; identificar fatores de risco para desnutrição (Tabela 217-1); e tomar medidas para prevenir deficiências nutricionais, diminuição da massa corporal magra e perda de músculo esquelético. Infelizmente, ainda não existem testes "-ouro" práticos que possam ser usados como índice do estado nutricional geral. As concentrações sanguíneas dos micronutrientes (p. ex., cobre, zinco, tiamina, 25-hidroxivitamina D, vitamina B_6, ácido fólico, vitamina B_{12}) e eletrólitos específicos (p. ex., magnésio, potássio, fósforo) são importantes para orientar as necessidades e as respostas à reposição. A avaliação nutricional (Cap. 214) envolve uma integração de múltiplos fatores: história médica e cirúrgica; tipo e gravidade da doença aguda ou crônica subjacente e curso clínico e cirúrgico esperado; locais de drenagem de fluidos e respectivas quantidades; achados do exame físico; história de alterações do peso corporal (grau e aspectos temporais); padrão de ingestão alimentar; utilização de suplementos nutricionais, incluindo a administração prévia de nutrição enteral (NE) ou nutrição parenteral (NP) especializada; avaliação da função orgânica e estado hídrico atual; e determinação das concentrações sanguíneas de vitaminas, minerais e eletrólitos selecionados (E-Tabela 217-1). Em contexto de unidade de terapia intensiva (UTI), normalmente o peso corporal medido reflete a recente administração intravenosa de fluidos e é usualmente muito maior do que o recente peso corporal "seco" ou pré-operatório, que é o melhor parâmetro a utilizar.

A integração dos fatores descritos na E-Tabela 217-1 fornece informações importantes sobre se os pacientes estão adequadamente nutridos; se têm desnutrição proteico-calórica leve, moderada ou grave; ou se têm depleção ou deficiência de vitaminas, minerais ou eletrólitos específicos. Os pacientes com uma perda involuntária de peso corporal de 5% a 10% ou mais do seu peso habitual nas semanas/meses anteriores, aqueles com peso inferior a 90% do seu peso corporal ideal ou aqueles que têm um índice de massa corporal inferior a 18,5 kg/m^2 devem ser cuidadosamente avaliados, uma vez que provavelmente estão desnutridos.

E-Tabela 217-1

Avaliação nutricional detalhada dos pacientes clínicos e cirúrgicos

REVISAR A HISTÓRIA CLÍNICA E CIRÚRGICA PREGRESSA E DA DOENÇA ATUAL

Grau de estresse catabólico (p. ex., febre, infecções, sepse, cirurgias, insuficiência pulmonar)
Função dos órgãos (p. ex., fígado, rins, pulmões, coração/sistema vascular, gastrointestinal)
Uso de medicações que possam diminuir a absorção de nutrientes (p. ex., fenitoína, sulfassalazina, medicações com base em elixires), alterar o metabolismo/a utilização (p. ex., varfarina, isoniazida, metotrexato) ou aumentar a excreção (p. ex., gentamicina, diuréticos de alça) dos nutrientes
Reposição recente de volume e eletrólitos intravenosos
Procedimentos clínicos e cirúrgicos que possam ser prováveis no futuro próximo
Status hemodinâmico e necessidade de agentes vasopressores para a manutenção da pressão arterial

OBTER HISTÓRIA DO PESO CORPORAL

Peso corporal atual: peso seco, se disponível (p. ex., pré-operatório, visita ambulatorial recente) e peso corporal habitual quando saudável ou clinicamente estável; calcular a porcentagem de perda do peso corporal habitual durante as últimas semanas ou meses
Calcular o peso atual como uma porcentagem do peso corporal ideal[*]
Determinar o índice de massa corporal (IMC = peso (kg)/altura $(m)^2$; IMC <18,5 é considerado abaixo do peso)

DETERMINAR O PADRÃO DE INGESTA DIETÉTICA EM RELAÇÃO ÀS NECESSIDADES DE NUTRIENTES

Padrão de ingesta de alimentos e bebidas em geral; porcentagem de ingesta dietética habitual consumida nas semanas e meses recentes (p. ex., percentual do habitual); consumo incomum ou excessivo de alimentos ou bebidas específicos, incluindo o consumo de bebidas alcoólicas
Uso prévio e tipo de alimentações enterais com sonda ou suporte nutricional parenteral
Uso prévio de suplementos nutricionais líquidos ou sólidos, preparações multivitamínicas-minerais, vitaminas ou minerais específicos
Consultar um nutricionista para uma avaliação mais detalhada da ingesta nutricional

REALIZAR UM EXAME FÍSICO DETALHADO

Perda de musculatura esquelética (não pode ser avaliada com precisão em pacientes acima do peso ou obesos)
Perda das reservas de gordura corporal
Presença e qualidade das feridas
Lesões na pele, no cabelo, na língua ou na conjuntiva sugestivas de deficiências de micronutrientes (**Tabela 217-2**)
Evidências de disfunção orgânica (gastrointestinal, hepática, renal, cardiopulmonar)
Status hídrico (p. ex., normal, desidratado, sobrecarga hídrica, extravasamento capilar); as necessidades de líquidos tipicamente são de ≈30-40 mL/kg peso corporal

AVALIAR A FUNÇÃO DO TRATO GASTROINTESTINAL

Dificuldades na deglutição ou na mastigação, náusea, êmese, dor abdominal
Íleo paralítico, distúrbios na motilidade, obstrução parcial ou completa
História de diarreia (frequência, quantidade, outras características)
Sangramento gastrointestinal agudo ou crônico
Presença de fístulas; história de cirurgia abdominal recente
Perdas pelos tubos de drenagem (p. ex., gástrico, biliar, intestinal, peritoneal)

DETERMINAR O *STATUS* FUNCIONAL

Capacidade em executar atividades diárias, capacidade em deambular, repouso no leito, paralisia química
História ou evidências no exame físico de fraqueza e fadiga muscular
Capacidade mental, história de distúrbios psiquiátricos que possam impedir a ingesta de alimentos por via oral

AVALIAÇÃO SERIADA DE TESTES BIOQUÍMICOS SELECIONADOS

Concentrações de medidas-padrão de exames de sangue para avaliar função do órgão
Concentrações de eletrólitos (p. ex., cálcio, magnésio, fósforo e potássio)
pH sanguíneo (nos pacientes na UTI em ventilação mecânica)
Concentrações dos triglicerídeos séricos (em pacientes que estão recebendo emulsão lipídica intravenosa)
Concentrações sanguíneas de vitaminas e minerais selecionados se sugeridas pela história clínica ou dietética, exame físico ou doença subjacente (p. ex., níveis sanguíneos de zinco, selênio, cobre, tiamina, vitamina B_6, vitamina B_{12}, folato, 25-hidroxivitamina D)
Pré-albumina sérica (em pacientes ambulatoriais estáveis)[†]

ESTIMAR AS NECESSIDADES CALÓRICAS, PROTEICAS E DE MICRONUTRIENTES

As necessidades calóricas pela equação de Harris-Benedict,[‡], diretrizes sobre quilocalorias por quilograma de peso corporal[§] ou resultados calorimétricos indiretos (usar seriadamente em pacientes na UTI e na avaliação inicial dos pacientes hospitalizados muito abaixo do peso ou obesos que precisam de suporte nutricional prolongado)
As necessidades proteicas variam como uma função de situações clínicas reconhecidas (**Tabela 217-3**).
As necessidades de vitaminas e de minerais são baseadas em requerimentos convencionais, níveis sanguíneos seriados e pelo julgamento clínico concernente à ingesta e às perdas estimadas a partir de uma detalhada avaliação nutricional
Os estudos de balanço nitrogenado não são úteis nos contextos fora da pesquisa médica devido à variabilidade e imprecisão
As medidas de composição corporal seriadas a partir da massa corporal magra e das estimativas da gordura corporal podem ser úteis no contexto ambulatorial (por AIB ou DEXA), mas não são práticas ou confiáveis em contextos hospitalares que não sejam de pesquisa devido a variações volêmicas e outros fatores

AVALIAR O ACESSO ENTERAL E PARENTERAL PARA A ADMINISTRAÇÃO DO NUTRIENTE

Capacidade de ingerir a dieta oral ou os suplementos líquidos
Acesso por cateter venoso central ou PICC; acesso por cateter periférico
Disponibilidade ou exequibilidade de uma sonda nasogástrica, nasoentérica ou percutânea

CONSULTA COM UMA EQUIPE DE SUPORTE NUTRICIONAL MULTIDISCIPLINAR

AIB = análise da impedância bioelétrica; DEXA= absortiometria de dupla energia dos raios X; PICC= cateter venoso central inserido perifericamente; UTI = unidade de terapia intensiva.

[*] O peso corporal total pode ser estimado em homens como 48 kg (106 libras) por cada 5 pés (1,50 m) de altura + 2,7 kg (6 libras) para cada polegada (2,54 cm) de altura acima de 5 pés e em mulheres como 45 kg (100 libras) por 5 pés (1,50 m) de altura + 2,3 kg (5 libras) para cada polegada (2,54 cm) acima da altura de 5 pés.

[†] As concentrações sanguíneas de albumina e pré-albumina nos pacientes hospitalizados, especialmente na UTI, são acentuadamente afetadas por fatores não nutricionais (inflamação, infecção, *status* hídrico, extravasamento capilar, redução na síntese hepática e aumento do *clearance* a partir do sangue).

‡ Equação de Harris-Benedict para estimar o gasto energético basal (GEB) para homens e mulheres: Homens (kcal por 24 horas) = 66,5 + (13,8 × kg peso corporal) + (5,0 × altura em cm) – (6,8 × idade em anos) Mulheres (kcal por 24 horas) = 65,5 + (9,6 × kg peso corporal) + (1,8 × altura em cm) – (4,7 × idade em anos)

§ As necessidades calóricas também podem ser estimadas como kcal/kg/dia (usando-se o peso seco ou o peso corporal ideal nos pacientes na UTI com sobrecarga hídrica): contexto na UTI = 20 a 25 kcal/kg/dia (alguns estudos sugerem que 15 a 20 kcal/kg/dia ou menos podem ser apropriados); no contexto fora da UTI = 25 a 35 kcal/kg/dia.

Nos pacientes hospitalizados, especialmente naqueles que estão na UTI, as concentrações das proteínas circulantes (p. ex., albumina, pré-albumina) em geral são baixas e não são úteis como biomarcadores do estado nutricional proteico, dada a sua falta de especificidade. As concentrações plasmáticas de albumina e pré-albumina normalmente diminuem durante a inflamação ou infecção ativas, na doença crítica e após lesão traumática (*deficit* de síntese hepática, catabolismo das proteínas sanguíneas) e são marcadamente afetadas por fatores não nutricionais, incluindo o estado hídrico, extravasamento capilar, diminuição da síntese hepática e aumento da depuração sanguínea. Devido à longa meia-vida da albumina em circulação (18 a 21 dias), as concentrações sanguíneas permanecem baixas apesar de alimentação adequada e respondem lentamente à reposição nutricional, independentemente dos outros fatores de confusão descritos anteriormente. A pré-albumina tem uma meia-vida em circulação muito mais curta do que a albumina (vários dias) e os seus níveis sanguíneos seriados podem ser usados como indicador geral do estado proteico em pacientes ambulatoriais clinicamente estáveis. A Tabela 217-2 ilustra os achados do exame físico que podem ser observados em associação com a depleção de nutrientes específicos.

Tabela 217-2

Manifestações clínicas de deficiências nutricionais específicas

SINAL OU SINTOMA DO EXAME FÍSICO DE REDUÇÃO DE NUTRIENTES	NUTRIENTE ESPECÍFICO REDUZIDO
Atrofia muscular e lipídica, fraqueza	Calorias, proteínas, combinação de calorias e proteínas
Anorexia	Calorias, proteínas
Glossite (língua descorada, lisa, dolorosa)	Ácido fólico, vitamina B_{12}, niacina, riboflavina, tiamina, ferro
Queilose, estomatite angular	Riboflavina, niacina, ácido fólico, vitamina B_{12}
Disfunção motora ou sensorial simétrica, ataxia, nistagmo, insuficiência cardíaca, alterações do estado mental ou confusão	Tiamina (beribéri)
Edema periférico	Tiamina (insuficiência cardíaca), proteínas (pressão oncótica baixa)
Perda de sensibilidade vibratória ou proprioceptiva, fadiga	Vitamina B_{12}
Dermatite (pele exposta ao sol), diarreia, demência	Niacina (pelagra)
Sangramento gengival, petéquias, equimoses	Vitaminas C e K
Má cicatrização de feridas	Calorias, proteínas, calorias e proteínas, vitamina C, vitamina A, zinco, outros
Dor óssea	Vitamina D (osteomalacia)
Hiperceratose folicular, cegueira noturna, manchas de Bitot	Vitamina A
Dermatite escamosa, esbranquiçada	Ácidos graxos essenciais (linoleico, α-linolênico)
Cabelo esparso ou com queda fácil	Zinco, proteínas
Pele pálida, unhas em colher (coiloníquia)	Ferro
Perda do paladar; dermatite eritematosa ao redor do nariz, boca, virilha; queda de cabelo	Zinco
Neuropatias periféricas, anormalidades da marcha, fraqueza, fadiga	Cobre
Dor muscular, insuficiência cardíaca	Selênio
Parestesias, espasmo carpopodálico	Cálcio, magnésio, fósforo ou potássio

Nota: Normalmente, a deficiência grave de nutrientes específicos (com redução inicial nos tecidos e posteriormente nas concentrações sanguíneas) ocorreu antes das manifestações físicas da deficiência.

As necessidades energéticas podem ser estimadas por equações-padrão, tais como a equação de Harris-Benedict, que incorpora a idade, gênero, peso e altura do paciente para determinar o gasto energético basal (GEB; E-Tabela 217-1). A atividade física e o efeito térmico da administração de macronutrientes podem ser adicionados ao GEB para determinar o valor da prescrição de calorias para manter o peso corporal; para a maioria dos pacientes hospitalizados e ambulatoriais estima-se que esse valor seja 1,2 a 1,3 vez o GEB, a menos que o paciente esteja sedado ou em repouso absoluto (comum na UTI), o que diminui as calorias necessárias. Estima-se que as necessidades calóricas de manutenção sejam de aproximadamente 1,3 vez o GEB em indivíduos ambulatoriais. Atualmente, em pacientes da UTI normalmente são administradas menores quantidades de calorias (ver adiante). Os dados obtidos a partir de uma máquina de medição da taxa metabólica à beira do leito (calorimetria indireta), que mede o ar expirado para determinar o consumo de oxigênio e a produção de dióxido de carbono, fornecem um valor preciso do gasto energético real na maioria dos contextos e podem ser úteis (E-Tabela 217-1). Um método simples e relativamente preciso para estimar as necessidades energéticas consiste simplesmente em usar 20 a 25 kcal/kg/dia de peso seco real ou o peso ideal na maioria dos pacientes. Isso pressupõe que o peso corporal usado não reflete a administração intravenosa de fluidos nem as síndromes de extravasamento capilar (ver anteriormente). Nos pacientes da UTI são recomendadas doses de calorias ainda menores por alguns especialistas (equivalentes a 15 a 20 kcal/kg de peso seco/dia) com base nas complicações conhecidas da superalimentação (ver adiante) e no fato de os dados dos desfechos clínicos em função da dose de calorias serem limitados. Doses mais elevadas de calorias (até 35 kcal/kg/dia) parecem ser, em geral, bem toleradas em pacientes desnutridos clinicamente estáveis, sem necessidade de UTI, que requerem reposição nutricional, desde que a síndrome de realimentação seja evitada (ver adiante). Em indivíduos obesos (definidos para esses cálculos como estando >20% a 25% acima do peso corporal ideal), deve ser usado o peso corporal ajustado no cálculo das necessidades calóricas e proteicas através da seguinte equação:

$$\text{Peso corporal ajustado} = \text{peso atual} - \text{peso corporal ideal}$$
$$(\text{das tabelas ou equações - padrão}) \times 0{,}25 + \text{peso corporal ideal}$$

As diretrizes para a administração de proteínas/aminoácidos são apresentadas na Tabela 217-3. Os estudos com pacientes na UTI não queimados indicam que as cargas proteicas de mais de 2,0 g/kg/dia não são utilizadas de forma eficiente para a síntese de proteínas e que o excesso pode ser oxidado e contribuir para a azotemia. Na maioria dos pacientes catabólicos que necessitam de nutrição especializada, a dose de proteínas recomendada geralmente é de 1,5 g/kg/dia em indivíduos com função renal normal. Esse valor é cerca do dobro da cota dietética recomendada para adultos saudáveis (0,8 g/kg/dia). A dose de proteínas administrada deve ser ajustada para baixo em função do grau e cronicidade da azotemia (na ausência de terapia com diálise) e hiperbilirrubinemia (Tabela 217-3). Essa estratégia leva em consideração a incapacidade relativa dos pacientes catabólicos em usar eficientemente os nutrientes exógenos e o fato de se saber que a maior parte da reposição das proteínas e do tecido magro ocorre em um período de várias semanas a meses, durante a convalescença pós-hospitalar. As calorias não proteicas adequadas são essenciais para permitir que os aminoácidos sejam utilizados efetivamente para a síntese de proteínas e não sejam oxidados para a produção de energia (trifosfato de adenosina). A razão entre as calorias não proteicas e o nitrogênio, usada na maioria dos centros, atualmente varia de 75:1 até 125:1 (nitrogênio = proteínas/6,25; assim, 75

a 125 quilocalorias não proteicas para cada 6,25 g de proteínas ou aminoácidos administrados). Os pacientes altamente catabólicos na UTI normalmente recebem cargas de proteína no limite inferior dessa faixa, assumindo-se que as funções renal e hepática são quase normais.

Tabela 217-3

Estimativa das necessidades de proteínas/aminoácidos em pacientes adultos

QUADRO CLÍNICO	DOSE DE PROTEÍNAS/AMINOÁCIDOS (G/KG/DIA)[*],[†]
Bem nutrido com doença aguda	1,2-1,5
Desnutrido ou grave estresse catabólico	1,5-2,0
Pós-operatório	1,2-1,5
Insuficiência hepática aguda	0,6-1,2
Encefalopatia	0-0,6
Insuficiência renal aguda, não recebendo terapia de reposição renal	0,6-1,0
Insuficiência renal, recebendo terapia de reposição renal	1,2-2,5

[*] Os suplementos nutricionais orais/enterais e as sondas de alimentação contêm proteínas de alta qualidade intactas ou parcialmente hidrolisadas (normalmente caseína, soja ou soro de leite). As soluções de nutrição parenteral para administração por veia periférica ou central fornecem l-aminoácidos essenciais conhecidos, combinados com vários aminoácidos não essenciais. Estas podem ser limitadas em certos aminoácidos condicionalmente essenciais (p. ex., cisteína, taurina) em algumas condições clínicas.

[†] Estão disponíveis dados limitados de estudos randomizados e controlados sobre a dosagem ideal de proteínas/aminoácidos em pacientes hospitalizados.

Suporte nutricional

A Tabela 217-4 lista cenários clínicos comuns em que o suporte especializado com nutrição enteral/oral ou parenteral pode estar indicado. Nesses contextos, a consulta com uma equipe de apoio nutricional multidisciplinar, se disponível, demonstrou reduzir os custos e complicações e aumentar o uso apropriado de NE e NP nos centros médicos acadêmicos e da comunidade.[1]

Tabela 217-4

Algumas indicações clínicas para suporte nutricional especializado oral/enteral ou parenteral

- O paciente apresenta desnutrição proteica ou proteico-calórica moderada a grave ou tem evidência de deficiência específica de um ou mais micronutrientes essenciais
- Paciente com perda de peso corporal involuntária de 5% a 10% ou mais do peso usual nas semanas ou meses anteriores, que pesa <90% do peso corporal ideal, ou que tem IMC <18,5 kg/m^2.
- Ingestão alimentar em contexto hospitalar ou ambulatorial suscetível de ser <50% das necessidades por mais de 5 a 10 dias devido a doença subjacente
- Paciente com estresse catabólico grave (p. ex., cuidados em UTI, infecção grave) e ingestão adequada de nutrientes improvável por >3 a 5 dias
- Após cirurgia gastrointestinal ou outras cirurgias grandes (p. ex., artroplastia do quadril, ressecção parcial de órgão)
- Doença médica associada a disfunção gastrointestinal (diarreia, náuseas/vômitos, hemorragia digestiva, íleo grave, obstrução parcial) prolongada (>5 a 10 dias) ou síndrome do intestino curto, diarreia crônica/grave ou outros distúrbios de má absorção
- Contextos clínicos em que a ingestão oral adequada pode estar contraindicada ou, por outro lado, diminuiu significativamente, como na falência respiratória ou de outros órgãos aguda ou grave, demência, disfagia, quimioterapia/irradiação, doença inflamatória intestinal, pancreatite, fístula enterocutânea de alto débito, alcoolismo, dependência química
- Doença pulmonar obstrutiva crônica, infecção crônica e outros distúrbios catabólicos ou inflamatórios crônicos com redução documentada da ingestão de nutrientes ou perda de peso recente

IMC = índice de massa corporal; UTI = unidade de terapia intensiva.

A suplementação nutricional oral inclui o fornecimento de dietas orais equilibradas compostas pelos alimentos habituais e suplementadas com produtos nutricionais completos líquidos (ou sólidos), suplementos de proteínas (p. ex., soro de leite hidrolisado ou caseína em pó, que podem ser misturados com bebidas), suplementos de multivitaminas e minerais de alta potência e micronutrientes específicos necessários para tratar uma deficiência diagnosticada (p. ex., zinco, cobre, vitamina B_6, vitamina B_{12}e vitamina D). Estão disponíveis suplementos especiais concebidos para pacientes com insuficiência renal crônica apresentando calorias concentradas e baixas quantidades de proteínas e eletrólitos, assim como uma variedade de formulações desenvolvidas para outras categorias de doenças específicas (ver adiante). Diversos estudos mostram que, após estresses como a substituição total do quadril e a cirurgia gastrointestinal, a convalescença é otimizada com a adição de uma ou duas doses por dia de suplementos nutricionais completos líquidos às refeições. Esses suplementos fornecem calorias, carboidratos, proteínas de alta qualidade, gordura e micronutrientes; não contêm lactose nem glúten e podem conter peptídeos pequenos e triglicerídeos de cadeia média para facilitar a absorção de aminoácidos e gordura, respectivamente. Algumas formulações também contêm fibras solúveis ou prebióticos (p. ex., fruto-oligossacarídeos) concebidos para diminuir a diarreia. Para os pacientes que toleram medicações orais, provavelmente será prudente prescrever uma preparação oral potente de multivitaminas e minerais, pelo menos durante vários meses, em especial para aqueles que apresentam ou estão em risco de depleção de micronutrientes (E-Tabela 217-1 e Tabela 217-2).

Administração de Nutrição Enteral por Sonda

Os pacientes com as condições descritas na Tabela 217-4 podem ter um trato gastrointestinal funcional, mas podem ser incapazes de consumir uma dieta adequada por via oral devido às condições clínicas ou cirúrgicas (p. ex., pacientes com ventilação mecânica; aqueles com pancreatite, demência ou disfagia; e após trauma ou queimaduras). Embora a NP seja comumente administrada nesses contextos, essa prática não é baseada na evidência; as diretrizes acadêmicas sugerem fortemente que os suplementos nutricionais orais ou a nutrição enteral por sonda sejam usados se o suporte nutricional especializado estiver indicado em pacientes com um trato gastrointestinal funcional (“se o intestino funciona, use-o”). De forma individualizada, o suporte nutricional agressivo, incluindo a colocação de sondas de alimentação, pode não ser desejado por um paciente ou pelos seus representantes legalmente autorizados, como nos estados pré-mórbidos ou na doença terminal. Nesses casos é necessária uma discussão completa com o paciente e família ou representantes no que se refere ao plano para NE.

No Capítulo 216 é apresentada uma discussão detalhada sobre a NE e nutrição enteral por sonda.

Administração de Nutrição Parenteral

O suporte com NP inclui a administração de misturas nutritivas-padrão completas, que contêm dextrose, l-aminoácidos, emulsão de lipídios, eletrólitos, vitaminas e minerais (e certos fármacos se estiver indicado, como insulina ou octreotide), administrados através de uma veia periférica ou central. Tecnicamente, a NP também inclui a administração parenteral de micronutrientes específicos ou combinações de micronutrientes para repor uma deficiência (p. ex., tiamina, cobre, eletrólitos). A administração de terapia de NP completa em pacientes com disfunção do trato gastrointestinal tornou-se um padrão na maioria dos hospitais e UTIs em todo o mundo, embora a utilização em instituições individuais varie amplamente.[2,3] A NP salva a vida em pacientes com insuficiência intestinal (p. ex., síndrome do intestino curto); infelizmente, nos subgrupos de pacientes com graus menores de insuficiência intestinal, estão disponíveis poucos dados objetivos de estudos randomizados, controlados, grandes, mas mal concebidos para determinar a verdadeira eficácia e as indicações ideais para NP.[4] O uso de NP na UTI nos Estados Unidos diminuiu durante a última década e a NE aumentou, coincidentemente, durante o mesmo período.[5]

Os dados existentes indicam que a NP beneficia os pacientes com desnutrição moderada a grave preexistente ou com doença crítica, diminuindo a morbidade global e, possivelmente, a mortalidade em comparação com os pacientes que recebem NE inadequada ou terapia hídrica (dextrose intravenosa) isolada. Uma metanálise anterior

com estudos bem desenvolvidos, por "intenção de tratar", randomizados e controlados em pacientes adultos da UTI mostrou que a NP e NE precoces (cada uma iniciada nas primeiras 24 horas de admissão na UTI) eram equivalentes em relação à mortalidade, mas a NP foi associada a diminuição da mortalidade em comparação com os pacientes da UTI que receberam nutrição enteral retardada (iniciada >24 horas após a admissão).[A1] No entanto, nesse estudo e nos anteriores, o uso de NP foi associado a uma maior taxa de infecção em comparação com os pacientes nutridos por via enteral. Estudos randomizados e controlados sugerem que o subtipo de paciente e a capacidade de tolerar a NE podem influenciar os efeitos clínicos das diferentes estratégias para o momento em que se inicia a NP na doença crítica. Será necessária a elaboração de um consenso baseado em estudos rigorosos recentes em doença crítica que afirme que a NP precoce não é melhor do que a NE precoce.[A2] A NP provavelmente não deve ser iniciada até o dia 3 ou 4 após a admissão na UTI em pacientes incapazes de tolerar NE adequada.[A3,A4] Descobriu-se recentemente que a administração de NP precoce a adultos criticamente doentes com contraindicações relativas para NE precoce, em comparação com os cuidados-padrão, não resulta em diferença na mortalidade aos 60 dias, em menos dias de ventilação ou em permanência significativamente mais curta na UTI ou no hospital.[A5]

O princípio básico para considerar a terapia com NP é que o paciente deve ser incapaz de atingir uma ingestão adequada de nutrientes pela via enteral. Em comparação com a NP, a NE é mais barata, provavelmente tem mais capacidade para manter a estrutura e função da mucosa intestinal, é mais segura no que diz respeito a complicações mecânicas e metabólicas (ver adiante) e está associada a taxas reduzidas de infecções nosocomiais. Assim, a via de alimentação enteral deve ser usada e potenciada sempre que possível e a quantidade de NP administrada deve ser correspondentemente reduzida. As indicações geralmente reconhecidas para NP incluem as seguintes:

- Pacientes com síndrome do intestino curto ou outras condições que causem insuficiência intestinal que interfiram na ingestão ou absorção adequada de nutrientes enterais (p. ex., distúrbios da motilidade, obstrução, íleo grave, doença inflamatória intestinal grave), especialmente naqueles com desnutrição preexistente
- Pacientes clinicamente estáveis em que a alimentação enteral adequada (p. ex., >50% das necessidades) é improvável por 7 a 10 dias, devido a alguma doença subjacente
- Pacientes com estresse catabólico grave exigindo cuidados em UTI, em que a ingestão adequada de nutrientes por via enteral é improvável por mais de 3 a 5 dias

Não existe nenhuma razão para protelar a NP em pacientes hospitalares, durante qualquer período, se eles apresentarem desnutrição moderada a grave preexistente e caso se considere improvável que consigam satisfazer suas necessidades por via oral ou enteral.

As contraindicações para NP geralmente aceitas (que na sua maioria não são baseadas na evidência) incluem as seguintes:

- O trato gastrointestinal está funcional e o acesso para alimentação enteral está disponível
- Quando se acredita que a NP seja necessária por 5 dias ou menos
- O paciente não consegue tolerar o fluido intravenoso extra necessário para a NP ou tem hiperglicemia ou anormalidades eletrolíticas graves no dia previsto para iniciar a NP
- O paciente tem bacteriemia descontrolada ou instabilidade hemodinâmica grave
- A nova colocação de uma linha intravenosa exclusivamente para NP apresenta riscos indevidos com base no julgamento clínico
- De forma individualizada, quando o suporte nutricional agressivo não é desejado pelo paciente competente ou seus representantes legais, como os pacientes pré- -mórbidos ou aqueles com doença terminal (é necessária uma discussão completa com o paciente e família ou representantes)

A NP pode ser administrada na forma de soluções por veia periférica ou central pela instalação de cateteres percutâneos na veia subclávia ou veia jugular interna para infusão na veia cava superior (não tunelizados no contexto hospitalar); cateteres venosos centrais (p. ex., cateteres de Hickman) ou acessos venosos centrais (para NP crônica em ambulatório) tunelizados no trajeto subcutâneo; ou cateteres venosos centrais de inserção periférica (CCIPs). Embora os dados sejam limitados, em comparação com os CCIPs, é claramente preferível tratar os pacientes que necessitam de NP venosa central por longos períodos em ambulatório com um cateter venoso central tunelizado, devido à maior taxa de complicações locais (p. ex., flebite, ruptura do cateter) e às possíveis infecções associadas ao cateter dos CCIPs.

A Tabela 217-5 apresenta uma comparação do conteúdo típico de fluidos, macronutrientes e micronutrientes da NP de veia periférica e central. Para diminuir o risco de flebite, as soluções típicas de NP de veia periférica fornecem baixas concentrações de dextrose (5%; fornece 3,4 kcal/g) e aminoácidos (<3,5%; fornece 4 kcal/g), com uma grande proporção da administração de calorias na forma de emulsão lipídica (50% a 60% das calorias totais). Como a restrição de fluidos ou a disfunção de órgãofrequentemente impedem o uso de grandes volumes de fluidos para a NP, em geral não está indicada a NP por veia periférica para pacientes da UTI ou pacientes com sobrecarga de fluidos ou insuficiência renal, hepática ou cardíaca. Essas soluções são mais úteis em pacientes estáveis que conseguem tolerar os grandes volumes de fluidos necessários para alcançar as metas de aminoácidos e calorias (geralmente 2,5 a 3 L/dia) sem fornecer excesso de lipídios.

Tabela 217-5

Composição das soluções típicas de nutrição parenteral

COMPONENTE*	NP PERIFÉRICA	NP CENTRAL
Volume (L/dia)	2-3	1-1,5
Dextrose (%)	5	10-25
Aminoácidos (%)†	2,5-3,5	3-8
Lipídios (%)‡	3,5-5,0	2,5-5,0
Sódio (mEq/L)	50-150	50-150
Potássio (mEq/L)	20-35	30-50
Fósforo (mmol/L)	5-10	10-30
Magnésio (mEq/L)	8-10	10-20
Cálcio (mEq/L)	2,5-5	2,5-5
Oligoelementos§		
Vitaminas¶		

* Os eletrólitos na nutrição parenteral (NP) são ajustados conforme indicado para manter os níveis séricos medidos de forma seriada dentro dos limites normais. A porcentagem dos sais de sódio e potássio na forma de cloreto é aumentada para corrigir a alcalose metabólica, e a porcentagem de sais na forma de acetato é aumentada para corrigir a acidose metabólica. A insulina regular é adicionada à NP conforme necessário para atingir as metas de glicemia (na hiperglicemia, em contexto de unidade de terapia intensiva, comumente são necessárias infusões de insulina intravenosa separadas).

† Fornecer todos os aminoácidos essenciais e vários aminoácidos não essenciais. A dose de aminoácidos é ajustada abaixo ou acima da meta em função do grau de azotemia ou hiperbilirrubinemia em pacientes com insuficiência renal e hepática, respectivamente.

‡ Os lipídios são dados na forma de emulsões lipídicas baseadas em óleo de soja ou azeite/óleo de soja nos Estados Unidos, Europa e outros países fora dos EUA; formulações intravenosas de óleo de peixe, azeite, triglicerídeos de cadeia média e combinações destes estão disponíveis para usar na NP. Os lipídios são normalmente misturados com dextrose e aminoácidos na mesma bolsa de infusão de NP (solução "tudo em um").

§ Os oligoelementos adicionados diariamente à NP por veia periférica e central são misturas de crômio, cobre, manganês, selênio e zinco (também podem ser suplementados individualmente).

¶ As vitaminas adicionadas diariamente à NP por veia periférica e central são misturas de vitaminas A, B_1 (tiamina), B_2 (riboflavina), B_3 (niacinamida), B_6 (piridoxina), B_{12}, C, D e E e biotina, ácido fólico e ácido pantotênico. A vitamina K é adicionada de forma individualizada (p. ex., em pacientes com cirrose). As vitaminas específicas também podem ser suplementadas individualmente.

As emulsões lipídicas intravenosas (normalmente adicionadas à NP na forma de solução baseada em óleo de soja a 20% nos Estados Unidos) fornecem ácidos graxos essenciais linoleico e α-linolênico e calorias (10 kcal/g); essas emulsões geralmente são infundidas durante um período de 24 horas na bolsa de administração da NP completa. A velocidade máxima recomendada para a infusão da emulsão lipídica é de aproximadamente 1,0 g/kg/dia, dose em geral bem tolerada pelos pacientes. Em alguns estudos, doses maiores de emulsão lipídica com base em óleo de soja foram associadas a efeitos pró-inflamatórios e pró-oxidativos e, possivelmente, a imunossupressão, presumivelmente devido à quantidade elevada de ácidos graxos ômega-6 derivados do componente de ácido graxo linoleico. Isso conduziu à aprovação e disponibilidade clínica de óleo de peixe, azeite/óleo de soja, triglicerídeos de cadeia média/óleo de soja e combinações dessas formulações intravenosas na Europa e outros países fora dos EUA. Recentemente, nos Estados Unidos, foi aprovada para uso em NP de adultos uma emulsão lipídica intravenosa constituída por 80% de azeite e 20% de óleo de soja. É importante avaliar os níveis sanguíneos basais de triglicerídeos e depois monitorar semanalmente e quando for indicado para avaliar o *clearance* dos lipídios intravenosos. Os níveis de triglicerídeos devem ser mantidos abaixo de 400 mg/dL para diminuir o risco de pancreatite ou de diminuição da capacidade de difusão pulmonar em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica grave.

A administração venosa central de NP permite que sejam fornecidas concentrações mais altas de dextrose (3,4 kcal/g) e aminoácidos (4 kcal/g) como soluções hipertônicas, e, portanto, são necessárias menores quantidades de emulsão lipídica para alcançar as metas de calorias (Tabela 217-5). As necessidades de potássio, magnésio e fósforo normalmente são mais altas com a NP por veia central quando comparadas com a NP por veia periférica. Isto acontece devido ao aumento da glicose provocado por alterações eletrolíticas intracelulares mediadas pela insulina, utilização de vias anabólicas, metabolismo da glicose e produção de trifosfato de adenosina. O fato de serem possíveis altas concentrações de glicose e aminoácidos permite que a maioria dos pacientes atinja as metas de calorias e aminoácidos com apenas 1 a 1,5 L/dia de NP. Na NP por veia central, as prescrições iniciais normalmente fornecem 60% a 70% das calorias não aminoácidos na forma de dextrose e 30% a 40% das calorias não aminoácidos na forma de emulsão lipídica. Essas porcentagens são ajustadas conforme indicado com base nos níveis de glicemia e triglicerídeos, respectivamente. Na NP por veia central, a quantidade de glicose deve ser reduzida ou deve ser adicionada insulina regular à bolsa de NP para manter a glicemia dentro da faixa desejada. Na UTI, geralmente devem ser usadas infusões separadas de insulina intravenosa quando os pacientes que recebem NP por veia central desenvolvem hiperglicemia.[6]

As necessidades específicas para a administração intravenosa de oligoelementos e vitaminas não foram definidas rigorosamente para os subgrupos de pacientes, sendo a terapia dirigida para o cumprimento das doses recomendadas publicadas que mantêm os níveis sanguíneos na faixa normal na maioria dos pacientes estáveis com preparações intravenosas padronizadas (Tabela 217-5). Vários estudos demonstraram que uma proporção significativa dos pacientes da UTI tem níveis baixos de zinco, selênio, vitamina C, vitamina E e vitamina D apesar de receberem NP especializada (ou NE). Por sua vez, a depleção desses nutrientes essenciais pode afetar a capacidade antioxidante, imunidade, cicatrização de feridas e outras funções corporais importantes. Por exemplo, sabe-se que o zinco é importante para a função imunológica, cicatrização de feridas, síntese proteica e regeneração da mucosa gastrointestinal. Provavelmente, o zinco (e outros micronutrientes, como o cobre) deve ser aumentado na NP de pacientes com queimaduras, feridas grandes, perdas significativas de fluidos gastrointestinais e outras condições se as concentrações séricas indicarem níveis baixos. No entanto, essa recomendação prática não é baseada na evidência, uma vez que estudos recentes, randomizados e rigorosos, em pacientes da UTI que receberam grandes doses de selênio, não conseguiram reproduzir os benefícios clínicos positivos observados em estudos anteriores de menor dimensão, e os estudos da suplementação com zinco no contexto de UTI foram inconclusivos. Dados recentes sugerem que a depleção de tiamina não é incomum em pacientes que recebem terapia diurética crônica ou naqueles com má absorção grave.

Complicações da Nutrição Parenteral

A complicação mais comum da NP por veia periférica é a flebite local devido ao cateter. As alterações sanguíneas dos eletrólitos podem ser tratadas com ajuste da concentração na prescrição da NP periférica. Normalmente, a hipertrigliceridemia responde bem à redução da dose total de lipídios da NP. A NP por veia central está associada a uma taxa muito maior de complicações mecânicas, metabólicas e infecciosas do que a NP por veia periférica. As complicações mecânicas incluem aquelas relacionadas com a inserção do cateter venoso central (p. ex., pneumotórax, hemotórax, mau posicionamento do cateter e trombose). As complicações infecciosas incluem as bacteriemias relacionadas com o cateter e as bacteriemias não relacionadas com o cateter por espécies de bactérias e fungos que, em alguns casos, podem resultar da translocação bacteriana endógena do lúmen intestinal. O risco para essas infecções parece estar aumentado com o uso de acessos venosos centrais que não sejam a veia subclávia (p. ex., veia jugular, femoral) e com o uso de cateteres multiuso, com os acessos de infusão da NP sendo usados para outros fins, tais como a administração de medicação ou colheita de amostras de sangue. A glicemia mal controlada (>140 a 180 mg/dL) não é incomum nos pacientes que necessitam de NP por veia central e está associada a um risco aumentado de infecção nosocomial. Os fatores de risco para hiperglicemia incluem glicemia mal controlada no momento em que se inicia a NP; uso de concentrações elevadas de dextrose (>10%) nos primeiros dias da administração de NP ou um aumento muito rápido da carga total de dextrose; administração de insulina exógena insuficiente; monitoramento inadequado das respostas da glicemia à administração de NP por veia central; e administração de corticosteroides e agentes vasoconstritores como a norepinefrina, que estimulam a gliconeogênese e causam resistência à insulina.

Dados recentes também sugerem que a ausência de fornecimento ou o fornecimento inadequado do aminoácido glutamina pode aumentar o risco de infecção em pacientes que necessitam de NP. Esse aminoácido parece ser condicionalmente essencial nos estados catabólicos e serve como um importante combustível para as células imunes e células da mucosa intestinal, entre outras funções potencialmente benéficas. Um grande número de estudos com animais e diversos ensaios em humanos mostram que a suplementação de glutamina na NE e NP aumenta a imunidade, reduz as infecções hospitalares e mantém os índices da função de barreira do intestino. Vários painéis de especialistas atualmente recomendam que a glutamina seja rotineiramente adicionada à NP em pacientes na UTI, mas essa prática permanece controversa, pois alguns estudos não mostram benefício (ou até mostram prejuízo) em determinados subgrupos de pacientes e não foi documentada melhora da mortalidade hospitalar.[A6]

Estudos da eficiência e das complicações metabólicas do uso de nutrientes em pacientes gravemente catabólicos sugerem que devem ser administradas menores quantidades de calorias totais e aminoácidos/proteínas do que eram dadas por rotina no passado, particularmente em pacientes instáveis e na UTI. São facilmente administradas grandes cargas de calorias, carboidratos, aminoácidos e lipídios (hiperalimentação) por NP por veia central, mas, se prescritas pelos médicos, podem induzir complicações metabólicas graves, incluindo excesso de produção de dióxido de carbono, azotemia, hiperglicemia, alterações eletrolíticas e esteatose e lesão hepática (Tabela 217-6). As doses de dextrose e lipídios na NP devem ser aumentadas durante vários dias após a iniciação; as concentrações de glicose, os valores dos eletrólitos, os níveis de triglicerídeos, os resultados dos testes de função de órgão, as medições da ingestão e das perdas e o curso clínico devem ser monitorados de perto.

Tabela 217-6

Algumas complicações metabólicas comuns da nutrição parenteral

PROBLEMAS NA SOLICITAÇÃO DE NP	CONSEQUÊNCIA METABÓLICA OU CLÍNICA
Excesso de calorias, carboidratos, lipídios	Resultados anormais dos testes de função hepática, esteatose hepática
Excesso de carboidratos	Hipercapnia
Excesso de líquidos, calorias, carboidratos, lipídios	Insuficiência respiratória
Excesso de aminoácidos	Azotemia
Excesso de sódio e líquidos	Retenção de sódio e líquidos
Excesso de carboidratos; insulina insuficiente	Disfunção das células imunes mediada por hiperglicemia, infecção
Excesso ou insuficiência de eletrólitos	Níveis sanguíneos de eletrólitos anormais
Excesso de líquidos, calorias, sódio, carboidratos; eletrólitos insuficientes	Insuficiência cardíaca, arritmias
Excesso de carboidratos; insuficiência de eletrólitos, tiamina	Síndrome de realimentação

NP = nutrição parenteral.

A síndrome de realimentação[7] com a administração da NP por veia central é relativamente comum em pacientes de risco, incluindo aqueles com desnutrição preexistente, depleção de eletrólitos ou alcoolismo e após períodos prolongados de terapia hídrica intravenosa (p. ex., dextrose a 5%) sem suporte nutricional, sendo todos os quais comuns em pacientes hospitalizados. A síndrome de realimentação é mediada pela administração de excesso de glicose intravenosa (>150 a 250 g, tal como a administrada em 1 L de NP com 15% a 25% de dextrose). Isto, por sua vez, estimula acentuadamente a liberação de insulina, que reduz rapidamente as concentrações sanguíneas de potássio, magnésio e em especial de fósforo devido ao deslocamento intracelular e à utilização das vias metabólicas dos carboidratos. A administração de altas doses de carboidratos também consome tiamina, que é necessária como cofator para o metabolismo dos carboidratos, e pode precipitar sintomas de deficiência de tiamina (Tabela 217-2), especialmente em pacientes com nutrição de base pobre em tiamina. A hiperinsulinemia também tende a causar retenção de sódio e de líquidos ao nível do rim. Em conjunto, a retenção de sódio e de líquidos, a queda dos níveis sanguíneos de eletrólitos (que pode causar arritmias) e o hipermetabolismo devido ao fornecimento excessivo de calorias podem resultar em insuficiência cardíaca, principalmente em pacientes com cardiopatia preexistente, bem como em atrofia do músculo cardíaco devido a desnutrição proteico-calórica prolongada. A prevenção da síndrome de realimentação requer vigilância para identificar os pacientes de risco; uso de baixas concentrações iniciais de dextrose na NP; e fornecimento empírico de doses mais altas de potássio, magnésio e fósforo, com base nos níveis sanguíneos e na função renal, e de tiamina suplementar (100 mg/dia durante 3 a 5 dias).

Para os pacientes em que está indicada a NP em ambulatório, primeiramente os médicos devem consultar os profissionais de serviço social, a fim de identificar companhias de cuidados ambulatoriais adequadas, e profissionais de suporte nutricional, para avaliar os acessos intravenosos, o estado metabólico e o pedido da NP em ambulatório; e providenciar cuidados de acompanhamento e monitoramento da NP. É importante não prosseguir de modo precipitado com a alta hospitalar em pacientes que iniciaram recentemente a NP; a obtenção de um acesso venoso apropriado e o monitoramento do estado hídrico e eletrolítico durante um período de 2 a 3 dias são aspectos importantes dos cuidados da maioria dos pacientes que iniciaram NP e são imperativos naqueles com desnutrição grave e com risco para síndrome de realimentação.

Referência de Grau A

A1. Simpson F, Doig GS. Parenteral versus enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med.* 2005;31:12–23.

A2. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2014;371:1673–1684.

A3. Heidegger CP, Berger MM, Graf S, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet.* 2013;381:385–393.

A4. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2011;365:506–517.

A5. Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, et al. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309:2130–2138.

A6. Tao KM, Li XQ, Yang LQ, et al. Glutamine supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9: CD010050.

Referências Gerais

1. Dhaliwal R, Cahill N, Lemieux M, et al. The Canadian critical care nutrition guidelines in 2013: an update on current recommendations and implementation strategies. *Nutr Clin Pract*. 2014;29:29–43.
2. Ziegler TR. Parenteral nutrition in the critically ill patient. *N Engl J Med*. 2009;361:1088–1097.
3. Casaer MP, Van den Berghe G. Nutrition in the acute phase of critical illness. *N Engl J Med*. 2014;370:1227–1236.
4. Ziegler TR. Nutrition support in critical illness—bridging the evidence gap. *N Engl J Med*. 2011;365:562–564.
5. Gershengorn HB, Kahn JM, Wunsch H. Temporal trends in the use of parenteral nutrition in critically ill patients. *Chest*. 2014;145:508–517.
6. McClave SA, Kozar R, Martindale RG, et al. Summary points and consensus recommendations from the North American Surgical Nutrition Summit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37:99S–105S.
7. Byrnes MC, Strangenes J. Refeeding in the ICU: an adult and pediatric problem. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14:186–192.

Vitaminas, elementos-traço, minerais e outros micronutrientes

Joel B. Mason

Micronutrientes na ciência da nutrição

Necessidades Dietéticas

Os micronutrientes constituem um conjunto diverso de componentes dietéticos necessários para a manutenção da saúde. A função fisiológica dos micronutrientes é tão variada quanto sua estrutura. Alguns micronutrientes são utilizados em enzimas como coenzimas ou grupos prostéticos, outros como substratos bioquímicos ou hormônios, e, em algumas situações, suas funções não estão bem definidas. Sob circunstâncias normais, a ingestão dietética diária média para cada micronutriente necessária para manter as funções fisiológicas normais é medida em miligramas ou quantidades menores ainda. Dessa forma, os micronutrientes se distinguem dos macronutrientes, que compreendem carboidratos, gorduras e proteínas, assim como dos macrominerais cálcio, magnésio e fósforo.

Ingestão Ótima

Para manutenção da homeostase, a maioria dos nutrientes dietéticos deve ser ingerida em quantidades não muito pequenas nem muito grandes. Distúrbios podem surgir, portanto, quando a ingestão regular está fora dessa janela fisiológica. O tamanho da janela fisiológica varia para cada micronutriente e deve ser sempre lembrada, particularmente nesta era, quando a administração de grandes quantidades de certos micronutrientes tem sido cada vez mais explorada com possíveis implicações terapêuticas. As necessidades dietéticas de um dado micronutriente são determinadas por diversos fatores, sendo apenas um dos quais a quantidade necessária para sustentar as suas funções fisiológicas (Tabela 218-1). O *U.S. Institute of Medicine Food and Nutrition Board* regularmente atualiza as diretrizes dietéticas que definem a quantidade de cada micronutriente que é "adequada para atingir as necessidades conhecidas de nutrientes de praticamente todas as pessoas saudáveis". Essas *cotas dietéticas recomendadas* (RDAs, do inglês, *recommended dietary allowances*) foram recentemente revisadas em 1998 e 2001, e os valores para os adultos se encontram nas Tabelas 218-2 e 218-3. Também, estabeleceu-se pela primeira vez para cada micronutriente os *limites superiores toleráveis* (LST), que são os "níveis diários máximos de ingestão oral possível que não representem riscos à saúde. A *ingestão adequada*, definida como a quantidade necessária para prevenir um estado de deficiência, não é necessariamente sinônimo de *ingestão ótima*.

Tabela 218-1

Fatores que determinam as necessidades dietéticas de um micronutriente

FATORES FISIOLÓGICOS
Biodisponibilidade: a proporção de um micronutriente que é ingerido e é capaz de ser assimilado e utilizado para fins fisiológicos
Quantidade necessária para cumprir as funções fisiológicas
Medida em que o corpo pode reutilizar o micronutriente
Distribuição de nutrientes no organismo: compartimentos de armazenamento
Sexo
Estágio do ciclo de vida: desenvolvimento intrauterino, infância, vida adulta, idade mais avançada, gravidez, lactação
FATORES FISIOPATOLÓGICOS E FARMACOLÓGICOS
Erros inatos do metabolismo: diversos afetam assimilação, utilização ou excreção de micronutrientes
Doenças adquiridas que alteram as quantidades necessárias para manter a homeostase (p. ex., má absorção, má digestão, situações em que há aumento do uso)
*Hábitos de vida:*tabagismo, consumo de álcool
Fármacos: podem alterar a biodisponibilidade e/ou a utilização

Tabela 218-2

Vitaminas e suas funções

	BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA	DEFICIÊNCIA [RDA*]	TOXICIDADE [LST†]	AVALIAÇÃO DO ESTADO
VITAMINAS LIPOSSOLÚVEIS				
Vitamina A	Uma família dos compostos retinoides, cada membro tendo atividade biológica qualitativamente similar à do retinol. Os carotenoides são estruturalmente relacionados aos retinoides. Alguns carotenoides, principalmente β-caroteno, são metabolizados em compostos com atividade de vitamina A e são, portanto, considerados como compostos pró-vitamina A. A vitamina A é um componente integrante da rodopsina e da iodopsina, proteínas sensíveis à luz nos cones e bastonetes da retina. *Funções adicionais:* indução e manutenção da diferenciação celular em certos tecidos; sinal para morfogênese apropriada no embrião em desenvolvimento; manutenção de imunidade mediada por células. 1 μg de retinol = 3,33 UI de vitamina A.	Hiperceratose folicular e cegueira noturna são indicadores precoces. Xerose conjuntival, degeneração da córnea (ceratomalacia), e a desdiferenciação do epitélio que prolifera rapidamente são indicadores tardios de deficiência. *Manchas de Bitot* (áreas focais da conjuntiva ou córnea com aparência espumosa) são uma indicação de xerose. Cegueira, devido à destruição da córnea e disfunção da retina, acontece se a deficiência não for corrigida. O aumento da suscetibilidade à infecção é também uma consequência. [M: 700 μg; H: 900 μg]	Em adultos, >150.000 μg pode causar toxicidade *aguda*: hipertensão intracraniana fatal, esfoliação da pele e necrose hepatocelular. A toxicidade *crônica* pode ocorrer com ingestão diária habitual de >10.000 μg: alopecia, ataxia, dores musculares e nos ossos, dermatite, queilite, conjuntivite, pseudotumor cerebral, necrose hepatocelular, hiperlipidemia e hiperostose são comuns. Grandes doses únicas de vitamina A (30.000 μg) ou ingestão habitual de >4.500 μg/dia no início da gravidez podem ser teratogênicas. A ingestão excessiva de carotenoides provoca uma condição benigna caracterizada por coloração amarelada da pele. Habitualmente doses grandes de cantaxantina, um carotenoide, têm a capacidade adicional de induzir uma retinopatia. [3.000 μg]	A concentração de retinol no plasma e concentração de vitamina A no leite e lágrimas são medidas razoavelmente precisas dos níveis adequados. Toxicidade é mais bem avaliada por níveis elevados de ésteres de retinil no plasma. Uma medida quantitativa de adaptação ao escuro para a visão noturna ou um eletrorretinograma são testes funcionais úteis.
Vitamina D	Um grupo de compostos do esterol cuja estrutura de origem é o colecalciferol (vitamina D_3). Colecalciferol é formado na pele a partir de 7-desidrocolesterol (pró-vitamina D_3) por exposição à radiação UVB. Um esterol vegetal, ergocalciferol (pró-vitamina D_2) pode ser similarmente convertido em vitamina D_2 e tem atividade semelhante à da vitamina D. A vitamina sofre hidroxilações sequenciais no fígado e no rim nas posições 25 e 1, respectivamente, produzindo a forma mais bioativa da vitamina, 1,25-di-hidroxivitamina D. A vitamina D mantém as concentrações intracelulares e extracelulares de cálcio e fosfato, aumentando a absorção intestinal dos dois íons e, em conjunto com o PTH, promove a sua mobilização a partir do osso mineral. Retarda a proliferação e promove a diferenciação em epitélios determinados. As ações da vitamina D como agente antidiabético, anti-inflamatório e de prevenção de câncer permanecem controversas e estão sob investigação. 1 μg = 40 UI.	A deficiência resulta em diminuição da mineralização do osso recém-formado, chamada de *raquitismo* na infância e de *osteomalacia* em adultos. Expansão das placas de crescimento epifisárias e substituição de osso normal com matriz óssea não mineralizada são as principais características de raquitismo, sendo que a última característica também define a osteomalacia. Deformidade óssea e fraturas patológicas ocorrem. Diminuição das concentrações séricas de cálcio e fosfato pode ocorrer. [15 μg, idades de 19 a 70 anos; 20 μg, idade >70 anos]	As quantidades em excesso resultam em concentrações anormalmente altas de cálcio e fosfato no soro: calcificações metastáticas, dano renal e alteração da mentação. [100 μg para idades ≥9 anos]	A concentração sérica do principal metabólito circulante, 25-hidroxivitamina D, é o melhor indicador dos níveis sistêmicos, exceto em doença renal avançada (estágios 4 e 5), em que a L-hidroxilação resulta em dissociação das concentrações de mono e di-hidroxivitamina. Medição da concentração sérica de 1,25-di-hidroxivitamina D é então necessária.

	BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA	DEFICIÊNCIA [RDA*]	TOXICIDADE [LST†]	AVALIAÇÃO DO ESTADO
Vitamina E	Um grupo de pelo menos oito compostos que ocorrem naturalmente, alguns dos quais são os tocoferois e os tocotrienois. Atualmente, a única forma dietética que se acredita ser biologicamente ativa em seres humanos é o α-tocoferol. A vitamina E atua como um antioxidante e eliminador de radicais livres em ambientes lipofílicos, principalmente nas membranas celulares. Atua em conjunto com outros antioxidantes como selênio.	Deficiência devido à inadequação alimentar é rara. Normalmente vista em prematuros, indivíduos com má absorção de gordura e indivíduos com abetalipoproteinemia. Fragilidade de hemácias ocorre e pode produzir uma anemia hemolítica. Degeneração neuronal produz neuropatias periféricas, oftalmoplegia e destruição dos feixes posteriores da medula espinal. Doença neurológica é frequentemente irreversível se a deficiência não for corrigida a tempo. Pode contribuir para anemia hemolítica e fibroplasia retrolenticular vistas em crianças prematuras. Há relatos de supressão da imunidade mediada por células. [15 mg]	Níveis reduzidos de fatores pró-coagulantes dependentes de vitamina K e potenciação dos anticoagulantes orais têm sido relatados, assim como uma disfunção dos leucócitos. Foi relatado que doses de 800 mg/dia aumentam ligeiramente a incidência de acidente vascular cerebral hemorrágico. [1.000 mg]	A concentração plasmática ou concentração sérica de α-tocoferol é mais comumente utilizada. Obtém-se precisão adicional expressando este valor por mg de lipídio total do plasma. O teste de hemólise das hemácias não é inteiramente específico, mas é uma medida funcional útil do potencial antioxidante de membranas celulares.
Vitamina K	Uma família de compostos de naftoquinona com atividade biológica semelhante. A filoquinona (vitamina K_1) é derivada de plantas; uma variedade de menaquinonas (vitamina K_2) é derivada de fontes bacterianas e animais. A vitamina K serve como um cofator essencial na γ-carboxilação pós-translacional dos resíduos de ácido glutâmico em muitas proteínas. Essas proteínas incluem vários pró-coagulantes e anticoagulantes circulantes, bem como proteínas em uma variedade de tecidos.	Síndrome da deficiência rara, exceto em recém-nascidos amamentados, em que pode causar "doença hemorrágica do recém-nascido"; em adultos com má absorção de gordura ou que estão tomando medicamentos que interferem no metabolismo da vitamina K (p. ex., cumarina, fenitoína, antibióticos de amplo espectro); e em indivíduos que tomam grandes doses de vitamina E e fármacos anticoagulantes. Hemorragia excessiva é a manifestação de costume. [M: 90 µg; H: 120 µg]	Infusão intravenosa rápida de vitamina K_1 tem sido associada a dispneia, rubor e colapso cardiovascular, o que é provavelmente relacionado aos agentes de dispersão na solução. A suplementação pode interferir na anticoagulação à base de cumarina. Mulheres grávidas que tomam grandes quantidades de pró-vitamina menadiona podem dar à luz crianças com anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia e *kernicterus*. [Sem LST estabelecido]	O tempo de protrombina é normalmente usado como uma medida do estado funcional de vitamina K, não é sensível nem específico para a deficiência de vitamina K. A determinação da vitamina K plasmática em jejum é um indicador preciso do estado da deficiência. A protrombina descarboxilada plasmática também é um indicador preciso, mas apenas para detectar o estado de deficiência, e é menos amplamente disponível do que a vitamina K plasmática.
AS VITAMINAS HIDROSSOLÚVEIS				
Tiamina (Vitamina B_1)	Um composto hidrossolúvel que contém anéis de pirimidina e de tiazol substituídos e uma cadeia lateral de hidroxietila. A forma de coenzima é a tiamina pirofosfato (TPP). A tiamina serve como uma coenzima na descarboxilação de muitos α-cetoácidos e reações de transcetolação. Disponibilidade de tiamina inadequada leva a prejuízo dessas reações, resultando na síntese alterada de trifosfato de adenosina e alteração do metabolismo doscarboidratos, respectivamente. Pode ter um papel adicional na condução neuronal independente das ações anteriormente mencionadas.	Síndrome da deficiência clássica ("beribéri") descrito em populações asiáticas que consomem dieta do arroz polido. Alcoolismo, diálise renal crônica e náuseas e vômitos persistentes após a cirurgia bariátrica também são precipitantes comuns. Ingestão elevada de carboidratos aumenta a necessidade de B_1. *Deficiência moderada*: irritabilidade, fadiga e dores de cabeça. *Deficiência mais grave*: combinações de neuropatia periférica, disfunção cardiovascular e disfunção cerebral. Envolvimento cardiovascular ("beribéri úmido"): insuficiência cardíaca congestiva com resistência vascular periférica baixa. Doença cerebral: nistagmo, oftalmoplegia e ataxia (encefalopatia de Wernicke); alucinações, memória de curto prazo prejudicada e confabulação ("psicose de Korsakoff"). Síndrome da deficiência responde dentro de 24 horas de tiamina parenteral, mas é parcial ou totalmente irreversível após certo estágio. [M: 1,1 mg; H: 1,2 mg]	Ingestão excessiva é largamente excretada na urina, embora as doses parenterais de >400 mg/dia possam causar letargia, ataxia e tônus reduzido do trato gastrointestinal. [LST não estabelecido]	A medida mais eficaz dos níveis da vitamina B_1 é o coeficiente de atividade da transcetolase de eritrócitos, que mede a atividade enzimática antes e após a adição de TPP exógena; as hemácias de um indivíduo deficiente expressam um aumento substancial na atividade da enzima com adição de TPP. As concentrações de tiamina no sangue ou na urina são também utilizadas.

	BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA	DEFICIÊNCIA [RDA*]	TOXICIDADE [LST†]	AVALIAÇÃO DO ESTADO
Riboflavina (vitamina B_2)	Consiste em um anel isoaloxazina substituído com uma cadeia lateral de ribitol. A riboflavina serve como uma coenzima para uma gama de reações bioquímicas. As formas primárias coezimáticas são flavina mononucleotídeo (FMN) e flavina adenina dinucleotídeo (FAD). Holoenzimas da riboflavina participam de reações de oxidação-redução em uma infinidade de vias metabólicas.	A deficiência é geralmente vista em conjunto com deficiências de outras vitaminas B. Deficiência isolada de riboflavina produz hiperemia e edema da mucosa nasofaríngea, queilite, estomatite angular, dermatite, glossite seborreica, e uma anemia normocrômica, normocítica. [M: 1,1; H: 1,3]	Toxicidade não relatada em seres humanos. [LST não estabelecido]	O método mais comum de avaliação é a determinação do coeficiente de atividade da glutationa redutase nas hemácias (o teste é inválido para indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase [G6PD]). As concentrações de sangue e urina são métodos menos desejáveis.
Niacina (vitamina B_3)	Refere-se ao ácido nicotínico e à amida correspondente, nicotinamida. As formas ativas coezimáticas são compostos de nicotinamida adeninadinucleotídeo, formando NAD ou NADP. Mais de 200 apoenzimas usam esses compostos como aceitadores de elétrons ou doadores de hidrogênio, quer como uma coenzima ou como um cossubstrato. O aminoácido essencial triptofano é um precursor de niacina; 60 mg de triptofano dietético produzem aproximadamente 1 mg de niacina. Necessidades dietéticas, portanto, dependem, em parte, do consumo de triptofano. A necessidade é muitas vezes determinada com base da ingestão calórica (i.e., equivalentes de niacina/1.000 kcal). Grandes doses de ácido nicotínico (1,5 a 3 g/dia) efetivamente diminuem o colesterol de lipoproteína de baixa densidade e elevam o colesterol de alta densidade (LDL).	*Pelagra* é a síndrome de deficiência clássica e é vista frequentemente em populações em que o milho é a principal fonte de energia: é ainda endêmica em partes da China, África e Índia. Demência, diarreia (ou os sintomas associados de ansiedade ou insônia) e uma dermatite pigmentada que se desenvolve em áreas expostas ao sol são características típicas. Glossite, estomatite, vertigem, vaginite e disestesia ardentes são os primeiros sinais. Ocorre ocasionalmente na síndrome carcinoide, pois o triptofano é desviado para outras vias de síntese. [M: 14 mg; H: 16 mg]	Toxicidade para o homem conhecida em grande parte através de estudos que examinam os efeitos hipolipemiantes. Inclui fenômeno vasomotor (rubor), hiperglicemia, dano do parênquima hepático e hiperuricemia. [35 mg]	A avaliação dos níveis é problemática: os níveis sanguíneos de vitamina não são confiáveis. Medição da excreção urinária dos metabólitos de niacina, *N*-metilnicotinamida e 2-piridona, é o meio mais eficaz de avaliação no momento.
Vitamina B_6	Refere-se a vários derivados de piridina, incluindo piridoxina (PN), piridoxal (PL) e piridoxamina (PM), que são convertidas no corpo entre si. As formas coezimáticas são piridoxal-5-fosfato (PLP) e piridoxamina-5-fosfato (PMP). Como uma coenzima, a B_6está envolvida em muitas reações de transaminação (e, assim, na gliconeogênese), na síntese de niacina a partir de triptofano, na síntese de diversos neurotransmissores, e na síntese de ácido δ-aminolevulínico (e, portanto, na síntese do heme). Também possui funções não relacionadas à atividade coenzimática: PL e PLP se ligam à hemoglobina e alteram a afinidade ao oxigênio; PLP também se liga a receptores de esteroides, inibindo a afinidade para o receptor de DNA e, assim, modulando a atividade esteroide.	Deficiência geralmente vista em conjunto com outras deficiências de vitaminas hidrossolúveis. Queilose angular, estomatite, glossite, irritabilidade, depressão e confusão ocorrem no esgotamento moderado a severo; anemia normocrômica, normocítica foi relatada na deficiência grave. Electroencefalogramas alterados e, em recém-nascidos, convulsões também foram observados. Algumas anemias sideroblásticas respondem à administração de B_6. Isoniazida, cicloserina, penicilamina, etanol e teofilina podem inibir o metabolismo de B_6. [Idades 19 a 50 anos: 1,3 mg; >50 anos: 1,5 mg para mulheres, 1,7 mg para homens]	Uso em longo prazo com doses superiores a 200 mg/dia (em adultos) pode causar neuropatias periféricas e fotossensibilidade.[100 mg]	Muitos métodos laboratoriais úteis existem para avaliação dos níveis séricos. O plasma ou níveis de PLP eritrocitários são os mais comuns. Excreção urinária de ácido xanturênico após carga de triptofano oral ou a atividade de RBC alanina ou transaminases (ALT e AST, respectivamente) são todas as medidas funcionais de atividade da enzima B_6-dependente.

	BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA	DEFICIÊNCIA [RDA*]	TOXICIDADE [LST†]	AVALIAÇÃO DO ESTADO
Folato	Um grupo de compostos relacionados à pterina. Mais de 35 formas da vitamina são encontradas naturalmente. A forma totalmente oxidada, ácido fólico, não é encontrada na natureza, mas é a forma farmacológica da vitamina. Todas as funções de folato dizem respeito à sua capacidade de transferir um grupo carbono. É essencial na síntese *de novo* de nucleotídeos e no metabolismo de vários aminoácidos, e é um componente integral para a regeneração do doador de metil "universal", *S*-adenosilmetionina. A inibição do metabolismo bacteriano e do câncer é a base para os antibióticos do grupo das sulfonamidas e agentes quimioterápicos, tais como metotrexato e 5-fluorouracil, respectivamente.	Mulheres em idade fértil são mais suscetíveis de apresentarem deficiência. *Síndrome da deficiência clássica:* anemia megaloblástica, diarreia. As células hematopoiéticas na medula óssea aumentam de tamanho e têm núcleos imaturos, refletindo a síntese ineficaz de DNA. O esfregaço de sangue periférico demonstra macro-ovalócitos e leucócitos polimorfonucleares com uma média de mais de 3,5 lobos nucleares. Alterações megaloblásticas também ocorrem em outros epitélios que proliferam rapidamente (p. ex., mucosa oral, trato gastrointestinal), produzindo glossite e diarreia, respectivamente. Sulfassalazina e difenitoína inibem a absorção e predispõem à deficiência. [400 µg dos equivalentes dietéticos de folato (DFE, do inglês, *dietary folate equivalents*); 1 DFE = 1 µg folato alimentício = 0,6 µg ácido fólico]	Doses >1.000 µg/dia podem parcialmente corrigir a anemia de deficiência de B_{12} e pode, portanto, mascarar (e talvez exacerbar) a neuropatia associada. Grandes doses também relataram o limiar inferior de apreensão em indivíduos propensos a crises. A administração parenteral é raramente associada a fenômenos alérgicos, o que é provavelmente devido à exposição a agentes de dispersão. [1.000 µg]	A dosagem do folato sérico dá uma medida imediata do balanço do ácido fólico, enquanto a contagem de hemácias é um melhor reflexo dos níveis teciduais. Homocisteína sérica aumenta no início de deficiência, mas é inespecífica porque a deficiência de B_{12} ou B_6, insuficiência renal e idade avançada também podem causar elevações.
Vitamina C (ácido ascórbico e ácido desidroascórbico)	O ácido ascórbico prontamente se oxida em ácido desidroascórbico em solução aquosa. O último pode ser reduzido *in vivo*, de modo que possui atividade de vitamina C. A vitamina C total é, por conseguinte, a soma do teor de ácido ascórbico e desidroascórbico. A vitamina C serve principalmente como um antioxidante biológico em ambientes aquosos. Biossíntese de colágeno, carnitina, ácidos biliares e norepinefrina, bem como o bom funcionamento do sistema misto da oxigenase no fígado, depende de suas propriedades. A vitamina C nos gêneros alimentícios aumenta a absorção intestinal de ferro não heme.	A deficiência ostensiva é incomum nos países desenvolvidos. A síndrome de deficiência clássica é o *escorbuto*: fadiga, depressão e alterações generalizadas nos tecidos conjuntivos, como gengivas inflamadas, petéquias, hemorragias perifoliculares, cicatrização prejudicada, cabelos enrolados, hiperceratose, hemorragias em cavidades do corpo. Em crianças, podem ocorrer defeitos na ossificação e no crescimento ósseo. O tabagismo reduz os níveis de vitamina C no plasma e nos leucócitos. [M: 75 mg; H: 90 mg; aumenta exigência para os fumantes de cigarro por 35 mg/dia]	≥500 mg/dia (em adultos) podem causar náusea e diarreia; >1 g/dia aumenta modestamente o risco de pedras renais por oxalato. A suplementação pode interferir nos testes laboratoriais, com base no potencial redox (p. ex., o teste de sangue oculto nas fezes, colesterol e glicose). A retirada da vitamina C na ingestão crônica de altas doses de suplementos deve ser feita gradualmente, porque pode ocorrer uma "acomodação", aumentando o risco de "escorbuto de rebote" [2 g]	A concentração plasmática de ácido ascórbico reflete ingestão recente, enquanto os níveis de leucócitos refletem o nível tecidual. Níveis plasmáticos das mulheres são aproximadamente 20% superiores aos dos homens, para qualquer ingestão dietética.
Vitamina B_{12}	Um grupo de compostos de cobalamina estreitamente relacionados constituído por um anel corrina (com um átomo de cobalto no seu centro) ligado a um ribonucleotídeo através de uma ponte de aminopropanol. Os microrganismos são a fonte final de toda a B_{12} que ocorre naturalmente. As duas formas ativas de coenzima são desoxiadenosilcobalamina e metilcobalamina. Essas coenzimas são necessárias para a síntese de succinil coenzima A (CoA), que é essencial no metabolismo lipídico e de carboidratos, e para a síntese de metionina. A síntese de metionina é essencial para o metabolismo de aminoácidos, para a síntese de purinas e pirimidinas, para muitas reações de metilação e para a retenção intracelular de folatos.	Inadequação alimentar é uma causa rara de deficiência, exceto em vegetarianos estritos. A maioria das deficiências surge devido à perda de absorção intestinal, o que pode ocorrer com anemia perniciosa, insuficiência pancreática, gastrite atrófica, supercrescimento bacteriano do intestino delgado, ou doença ileal. A anemia megaloblástica e alterações megaloblásticas em outros epitélios (ver "Folato") são o resultado de depleção sustentada. Desmielinização dos nervos periféricos, dos cornos posteriores e laterais da medula espinal e dos pares cranianos podem ocorrer. Quando os níveis estão alterados podem ocorrer depressão e psicoses. Complicações hematológicas e neurológicas podem ocorrer de forma independente. A suplementação de folato, em doses de 1.000 µg/dia, pode, em parte, corrigir a anemia, mascarando, portanto, (ou talvez exacerbando) a complicação neuropática. [2,4 µg]	As poucas reações alérgicas relatadas a preparações cristalinas de vitamina B_{12} são provavelmente devido a impurezas, e não à vitamina. [LST não estabelecido]	No soro ou plasma, as concentrações medidas são geralmente precisas. Deficiência súbita com complicações neurológicas, como descrito em "Deficiência", podem ser mais bem diagnosticadas pela concorrente mensuração da concentração de B_{12}no plasma e ácido metilmalônico no soro, que é um indicador sensível da deficiência celular.

	BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA	DEFICIÊNCIA [RDA*]	TOXICIDADE [LST†]	AVALIAÇÃO DO ESTADO
Biotina	Um composto bicíclico que consiste em um anel ureido fundido a um anel tetra-hidrotiofeno substituído. A síntese endógena pela flora intestinal pode contribuir significativamente para o estado nutricional da biotina. A biotina na dieta está ligada à lisina, em um composto chamado biotinil lisina, ou biocitina. A lisina deve ser hidrolisada por uma enzima intestinal chamada biotinidase antes de a absorção intestinal ocorrer. A biotina atua principalmente como uma coenzima para várias carboxilases; cada holoenzima catalisa uma transferência de CO_2dependente de ATP. As carboxilases são enzimas críticas no metabolismo de carboidratos e lipídios.	Deficiência isolada é rara. Deficiência em humanos tem sido produzida por nutrição parenteral exclusiva prolongada sem reposição da vitamina e pela ingestão de grande quantidade de clara de ovo, que contém avidina, uma proteína que se liga à biotina com uma afinidade tão elevada que a torna bioindisponível. Alterações no estado mental, mialgias, hiperestesias e anorexia podem ocorrer. Mais tarde, podem-se desenvolver dermatite seborreica e alopecia. Deficiência é normalmente acompanhada por acidose lática e acidúria orgânica. [30 µg]	Toxicidade não tem sido relatada em seres humanos com doses tão elevadas como 60 mg/dia em crianças. [LST não estabelecido]	As concentrações de biotina no plasma e na urina estão diminuídas na presença de deficiência. Concentrações urinárias elevadas de metil-citrato, 3-metilcrotonilglicina, e 3-hidroxi-isovalerato são também observadas na deficiência.
Ácido pantotênico	Consiste em ácido pantoico ligado à β-alanina por meio de uma ligação amida. O ácido pantotênico é um componente essencial da CoA e da fosfopanteteína, que são essenciais para a síntese e β-oxidação de ácidos graxos, bem como para a síntese de colesterol, hormônios esteroides, vitaminas A e D, e outros derivados de isoprenoides. CoA também está envolvida na síntese de vários aminoácidos e ácido δ-aminolevulínico, um precursor para o anel corrina da vitamina B_{12}, o anel de porfirina de heme, e de citocromos. CoA é também necessária para a acetilação e acilação de ácidos graxos de uma variedade de proteínas.	Deficiência rara; apenas relatada como resultado de dietas semissintéticas ou um antagonista para a vitamina. Deficiência experimental isolada em seres humanos produz fadiga, dor abdominal, vômitos, insônia e parestesias das extremidades. [5 mg]	Em doses de 10 g/dia, pode ocorrer diarreia. [LST não estabelecido]	As concentrações de pantotenato no sangue total e na urina são indicadores do estoque; os níveis séricos não são utilizados por não serem precisos.

CoA = coenzima A; NAD = nicotinamida adenina dinucleotídeo; NADP = nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato; PTH = paratormônio; UVB = ultravioleta B.

* Cota dietética recomendada (RDA) estabelecida para adultos do sexo feminino (F) e masculino (M) pelo *U.S. Food and Nutrition Board*, 1999-2001. Em alguns casos, não existem dados suficientes para estabelecer uma RDA, caso em que a ingestão adequada (IA) estabelecida pelo conselho está listada.

† Limite superior tolerado (LST) estabelecido para adultos pelo *U.S. Food and Nutrition Board*, 1999-2001.

Tabela 218-3

Elementos-traço nutricionais e suas implicações clínicas

	BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA	DEFICIÊNCIA [RDA*]	TOXICIDADE [LST†]	AVALIAÇÃO DO ESTADO
Cromo	Cromo alimentar existe nas formas inorgânicas e orgânicas. A sua principal função em seres humanos é de potencializar a ação da insulina. Ele realiza essa função como um complexo circulante chamado *fator de tolerância à glicose*, afetando, assim, o metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas.	Deficiência em humanos apenas descrita em período prolongado de nutrição parenteral total (NPT) em pacientes que receberam cromo insuficiente. A hiperglicemia ou tolerância diminuída à glicose ocorre. Níveis plasmáticos elevados de ácidos graxos livres podem causar também neuropatia, encefalopatia, e anormalidades no metabolismo do nitrogênio. Permanece controversa se a suplementação de cromo pode melhorar a tolerância à glicose em indivíduos intolerantes. [M: 25 μg; H: 35 μg]	Toxicidade após a ingestão oral é incomum e parece limitar-se à irritação gástrica. Exposição no ar pode causar dermatite de contato, eczema, úlceras de pele e carcinoma broncogênico. [Sem LST estabelecido]	A concentração plasmática ou sérica de cromo é um indicador grosseiro do estado do cromo; isso parece significativo quando o valor é marcadamente acima ou abaixo do intervalo normal.
Cobre	O cobre é absorvido por um mecanismo específico de transporte intestinal. É levado para o fígado, onde é ligado à ceruloplasmina, que circula sistemicamente e proporciona cobre para tecidos-alvo no corpo. Excreção de cobre ocorre amplamente através da bile, e depois para as fezes. Processos de absorção e excreção variam de acordo com os níveis de cobre na dieta, proporcionando um meio de homeostase do cobre. Cobre serve como um componente de muitas enzimas, incluindo amina oxidases, ferroxidases, citocromo c oxidase, dopamina β-hidroxilase, superóxido dismutase e tirosinase.	Deficiência dietética é rara, tem sido observada em crianças prematuras e de baixo peso ao nascimento alimentadas com uma dieta exclusivamente de leite de vaca e em indivíduos em períodos prolongados de NPT sem cobre. Também foi descrita após a cirurgia de *bypass* gástrico e com suplementação crônica de zinco. As manifestações clínicas incluem despigmentação da pele e do cabelo, distúrbios neurológicos, leucopenia, anemia microcítica hipocrômica e anormalidades esqueléticas. Anemia surge da utilização deficiente de ferro e, portanto, muitas vezes se manifesta como uma anemia sideroblástica. O esfregaço periférico e a medula óssea podem mimetizar mielodisplasia. Uma síndrome de deficiência também é observada na doença de Menkes, uma condição rara, hereditária, associada a um problema na utilização de cobre prejudicada. [900 μg]	Toxicidade aguda de cobre tem sido descrita após a ingestão oral excessiva e com a absorção de sais de cobre aplicados à pele queimada. Manifestações mais leves incluem náuseas, vômitos, dor epigástrica e diarreia; necrose hepática e coma podem acontecer em casos graves. A toxicidade pode ser vista com doses tão baixas como 70 μg/kg/dia. Toxicidade crônica é também descrita. A doença de Wilson é uma doença hereditária rara associada a níveis anormalmente baixos de ceruloplasmina e acúmulo de cobre no fígado e no cérebro, finalmente levando a danos nesses dois órgãos. [10 mg]	Métodos práticos para detectar deficiência marginal não estão disponíveis. A deficiência acentuada é confiável quando detectada pelos níveis de cobre sérico diminuídos e as concentrações de ceruloplasmina, bem como pela atividade diminuída do superóxido dismutase das hemácias.
Flúor	Mais comumente conhecido por sua forma iônica, fluoreto. É incorporado na estrutura cristalina do osso, alterando assim as suas características físicas.	A ingestão de <0,1 mg/dia em lactentes e <0,5 mg/dia em crianças está associada a um aumento da incidência de cáries dentárias. Ingestão ótima em adultos é de entre 1,5 e 4 mg/dia. [M: 3 mg; H: 4 mg]	Ingestão aguda >30 mg/kg é suscetível de causar a morte. Ingestão crônica excessiva (0,1 mg/kg/dia) leva ao mosqueamento de dentes (fluorose), calcificação dos tendões e ligamentos e exostoses, e pode aumentar a fragilidade dos ossos. [10 mg]	As estimativas do consumo ou avaliação clínica são utilizadas porque não existe nenhum teste de laboratório para isso.
Iodo	Prontamente absorvido da dieta, concentrado na tireoide, e integrado nos hormônios da tireoide, tiroxina e tri-iodotironina. Esses hormônios circulam em grande parte ligados à tireoglobulina. Eles modulam o gasto de energia em repouso e, no desenvolvimento humano, o crescimento e o desenvolvimento.	Na ausência de suplementação, as populações que dependem principalmente de alimentos provenientes de solos com baixo teor de iodo têm deficiência endêmica de iodo. Deficiência de iodo materna leva a uma deficiência do feto, que produz abortos espontâneos, natimortos, hipotireoidismo, cretinismo e nanismo. *Deficits* cognitivos permanentes podem resultar de deficiência de iodo, durante os primeiros 2 anos de vida. No adulto, hipertrofia compensatória do bócio ocorre juntamente com diferentes graus de hipotireoidismo. [150 μg]	Grandes doses (>2 mg/dia em adultos) podem induzir hipotireoidismo por bloqueio da síntese de hormônio da tireoide. A suplementação com >100 mg/dia para um indivíduo que anteriormente era deficiente, ocasionalmente induz o hipertireoidismo. [1,1 mg]	O estoque de iodo de uma população pode ser estimado pela prevalência de bócio. A excreção urinária de iodo é um método de laboratório eficaz de avaliação. Nível sanguíneo do hormônio estimulante da tireoide (TSH) é uma medida indireta, e, portanto, não inteiramente específica.

	BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA	DEFICIÊNCIA [RDA*]	TOXICIDADE [LST†]	AVALIAÇÃO DO ESTADO
Ferro	Tem capacidade para participar em reações redox para um número de metaloproteínas, tais como a hemoglobina, mioglobina, enzimas do citocromo, e muitas oxidases e oxigenases. A forma de armazenamento principal é ferritina e, em menor grau, hemossiderina. A absorção intestinal é de 15% a 20% para ferro "heme" e de 1% a 8% para o ferro contido nos vegetais. A absorção da última forma é realçada pelo ácido ascórbico em gêneros alimentícios; por aves, peixe ou carne; e por uma deficiência de ferro. Fitatos e taninos diminuem os níveis de ferro.	A deficiência de ferro é a deficiência de micronutriente mais comuns no mundo. Mulheres em idade fértil são o grupo de maior risco por causa das perdas de sangue menstrual, gravidez e lactação. A síndrome de deficiência clássica é a anemia hipocrômica, microcítica. Glossite e coiloníquia (unhas em "colher") também são observadas. Cansaço fácil muitas vezes é um sintoma precoce, antes de a anemia aparecer. Em crianças, a deficiência leve de gravidade insuficiente para causar a anemia está associada a distúrbios de comportamento e ao desempenho escolar pobre. [M pós-menopausa e H 8 mg; M pré-menopausa 18 mg]	Sobrecarga de ferro normalmente ocorre quando a ingestão dietética habitual é extremamente elevada, a absorção intestinal é excessiva, ocorre administração parenteral frequente, ou por uma combinação desses fatores. Os estoques de ferro em excesso normalmente se acumulam nos tecidos do sistema reticuloendotelial e causam pouco dano ("hemossiderose"). Se a sobrecarga continua, o ferro, eventualmente, começa a acumular-se em tecidos tais como o parênquima hepático, pâncreas, coração e sinóvia, causando hemocromatose (Cap. 212). Hemocromatose hereditária resulta de homozigose de um traço comum recessivo. Absorção intestinal excessiva de ferro é vista em homozigotos. [45 mg]	Equilíbrio de ferro negativo inicialmente leva à depleção dos depósitos de ferro na medula óssea: uma biópsia da medula óssea e a concentração da ferritina sérica são indicadores precisos de depleção inicial. À medida que a gravidade da deficiência avança, o ferro sérico (FS) diminui e a capacidade de ligação de ferro total (TIBC, do inglês, *total iron-binding capacity*) aumenta: uma saturação férrica (FS/TIBC) <16% sugere deficiência de ferro. A seguir aparecem a microcitose, a hipocromia e a anemia. Os níveis elevados de ferritina sérica ou uma saturação de ferro >60% sugerem sobrecarga de ferro, embora a inflamação sistêmica eleve a ferritina sérica, independentemente do estoque de ferro.
Manganês	Um componente de várias metaloenzimas. A maioria do manganês está na mitocôndria, onde é um componente da superóxido dismutase de manganês.	A deficiência de manganês no ser humano não foi demonstrada conclusivamente. Diz-se que poderia causar hipocolesterolemia, perda de peso, alterações no cabelo e nas unhas, dermatite, e síntese prejudicada de proteínas dependentes de vitamina K. [M: 1,8 mg; H: 2,3 mg]	Toxicidade por ingestão oral é desconhecida em seres humanos. Inalação tóxica provoca alucinações, alterações na atividade mental e distúrbios associados aos movimentos extrapiramidais. [11 mg]	Até que a síndrome de deficiência seja mais bem definida, uma medida adequada do estoque será de desenvolvimento complexo.
Molibdênio	Um cofator em várias enzimas, como a xantino oxidase e a sulfito oxidase.	Um caso provável de deficiência humana é descrito como secundária à administração parenteral de sulfito, resultando em hiperoxipurinemia, hipouricemia, e excreção de sulfato baixa. [45 μg]	Toxicidade não é bem descrita em seres humanos, embora possa interferir no metabolismo do cobre em doses altas. [2 mg]	Meios laboratoriais de avaliação não são significativos até que a síndrome de deficiência seja mais bem descrita.
Selênio	O selênio na dieta fica na forma de um complexo de aminoácidos. Ocorre absorção quase completa de tais formas. Homeostase é realizada amplamente pelo rim, que regula a excreção urinária como uma função do estoque de selênio. O selênio é um componente de várias enzimas, destacando-se a glutationa peroxidase e a superóxido dismutase. Essas enzimas protegem contra o dano oxidativo e danos de radicais livres a diversas estruturas celulares. A proteção antioxidante transmitida pelo selênio aparentemente opera em conjunto com a vitamina E, porque a deficiência de selênio parece potencializar o dano induzido por uma deficiência da vitamina. O selênio também participa da conversão enzimática da tiroxina ao seu metabólito mais ativo, a tri-iodotironina.	A deficiência é rara na América do Norte, mas tem sido observada em indivíduos com NPT por longo prazo sem selênio. Esses indivíduos têm mialgias e/ou cardiomiopatias. Populações em algumas regiões do mundo, mais notavelmente em algumas partes da China, têm ingestão marginal de selênio. A *doença de Keshan* nessas regiões, condição caracterizada por cardiomiopatia, é endêmica; ela pode ser prevenida (mas não tratada) pela suplementação de selênio. [55 μg]	Toxicidade está associada a náuseas, diarreia, alterações no estado mental, neuropatia periférica, perda de cabelo e unhas: tais sintomas são observados em adultos que inadvertidamente consomem 27 a 2.400 mg. [400 μg]	A atividade da peroxidase da glutationa ou as concentrações de selênio no plasma ou sangue total são os métodos mais comumente usados de avaliação. Eles são indicadores moderadamente precisos do estoque.

	BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA	DEFICIÊNCIA [RDA*]	TOXICIDADE [LST†]	AVALIAÇÃO DO ESTADO
Zinco	A absorção intestinal ocorre por um processo específico que é reforçado pela gravidez e corticosteroides e diminui com a coingestão de fitatos, fosfatos, ferro, cobre, chumbo ou cálcio. Ingestão diminuída de zinco conduz a um aumento da eficiência de absorção e diminuição da excreção fecal, proporcionando a homeostase de zinco. O zinco é um componente de mais de 100 enzimas, entre as quais estão DNA-polimerase, a RNA-polimerase e a RNA-sintetase de transferência.	A deficiência de zinco tem um efeito mais profundo sobre a rápida proliferação de tecidos. *Deficiência moderada:* retardo do crescimento em crianças. *Deficiência mais grave:* parada do crescimento, teratogenicidade, hipogonadismo e infertilidade, disgeusia, má cicatrização de feridas, diarreia, dermatite nas extremidades e em torno de orifícios, glossite, alopecia, opacificação da córnea, perda da visão de adaptação ao escuro, e alterações comportamentais. Imunidade celular diminuída é observada. Perda excessiva de secreções gastrointestinais através de diarreia crônica e fístulas pode precipitar deficiência. *Acrodermatite enteropática* é uma doença rara e hereditária recessiva em que a absorção intestinal de zinco é prejudicada. [M: 8 mg; H: 11 mg]	Toxicidade aguda de zinco pode geralmente ser induzida pela ingestão de >200 mg de zinco em um único dia (em adultos). Ela se manifesta por dor epigástrica, náuseas, vômitos e diarreia. Hiperpneia, sudorese e fraqueza podem acompanhar a inalação de fumos de zinco. O cobre e o zinco competem para a absorção intestinal: em longo prazo, a ingestão de >25 mg/dia de zinco pode levar à deficiência de cobre. Em longo prazo, há relatos de que a ingestão de >150 mg/dia causa erosões gástricas, diminui os níveis do HDL e prejudica a imunidade celular. [40 mg]	Não há indicadores precisos dos estoques de zinco para uso clínico de rotina. Concentrações de zinco no plasma, nas hemácias e no cabelo são muitas vezes enganosas. Doença aguda, em particular, é conhecida por diminuir os níveis plasmáticos de zinco, em parte através da indução de uma mudança de zinco para fora do compartimento do plasma e para o fígado. Os ensaios funcionais que determinam a adaptação ao escuro, a acuidade do paladar e da taxa de cicatrização da ferida são pouco específicos.

* Cota dietética recomendada (RDA) estabelecida para mulheres (M) e homens (H) adultos pelo *U.S. Food and Nutrition Board*, 1999-2001. Em alguns casos, não existem dados suficientes para estabelecer uma RDA, caso em que a ingestão adequada (IA) estabelecida pelo conselho está listada.

† Limite superior tolerado (LST) estabelecido para adultos pelo *U.S. Food and Nutrition Board*, 1999-2001.

Tipos e funções dos micronutrientes

Vitaminas

As vitaminas são categorizadas como solúveis em gordura (A, D, E, K) ou solúveis em água (todas as outras), como mostrado na Tabela 218-2. Essa categorização permanece fisiologicamente significativa. Nenhuma das vitaminas lipossolúveis parece servir como coenzima. A absorção das vitaminas lipossolúveis acontece primariamente por uma via micelar, e doenças relacionadas à má absorção das gorduras frequentemente estão associadas a deficiências seletivas de vitaminas lipossolúveis. A maioria das funções das vitaminas solúveis em água é como coenzimas, e elas não são absorvidas através da fase lipofílica no intestino.

Elementos-traço

Quinze elementos-traço (ou oligoelementos) foram identificados como essenciais à saúde: ferro, zinco, cobre, cromo, selênio, iodo, flúor, manganês, molibdênio, cobalto, níquel, estanho, silício, vanádio e arsênio (Tabela 218-3), mas somente para os 10 primeiros existem evidências convincentes indicando que são nutrientes essenciais em seres humanos. O cobalto parece ser essencial apenas como componente da vitamina B_{12}, mas um estado de deficiência isolado nunca foi descrito. Até recentemente, as síndromes de deficiência para muitos dos outros elementos-traço essenciais não tinham sido reconhecidas em função de suas necessidades extremamente pequenas e por estarem presentes em uma ampla variedade de alimentos. Apenas sob circunstâncias excepcionais, como nutrição parenteral total prolongada com deficiência desses nutrientes, algumas das síndromes de deficiência foram observadas.

As funções bioquímicas de elementos-traço parecem ser como componentes de grupos prostéticos ou como cofatores para as enzimas. A determinação do estado de um elemento-traço essencial é complicada, exceto a do ferro. A dificuldade em estabelecer um método laboratorial preciso e conveniente para a medida da maioria dos elementos-traço se deve a diversos fatores, incluindo as concentrações extremamente baixas desses elementos nos fluidos corporais e tecidos, porque geralmente os níveis sanguíneos não apresentam boa correlação com os níveis nos órgãos-alvo, e o fato de que testes funcionais não podem ser desenvolvidos até que suas funções bioquímicas sejam compreendidas de forma melhor.

Outros Compostos com Relevância Nutricional

As evidências indicam que os humanos também apresentam uma necessidade absoluta do componente dietético colina, que é um precursor da acetilcolina e fosfolipídios e necessário para manter níveis normais de metilação biológica. Até o momento, o principal efeito adverso decorrente de uma ingestão inadequada a ser relatado foi inflamação hepática. A deficiência é extremamente rara, embora pareça haver um aumento na necessidade de colina durante a gestação e particularmente na lactação. Os indivíduos submetidos à nutrição parenteral total prolongada parecem ser suscetíveis à deficiência de colina. Recentemente, foram estabelecidos valores de RDA (425 mg, para mulheres; 550 mg, para homens) e LST (3,5 mg).

A L-carnitina é um componente dietético que facilita o transporte de ácidos graxos para a mitocôndria e, portanto, sua deficiência limita a β-oxidação dos ácidos graxos que ocorre nessas organelas.[1] Embora não haja evidência de uma exigência dietética em crianças ou adultos, bebês prematuros têm estoques muito baixos de carnitina no músculo esquelético. Portanto, recém-nascidos prematuros que recebem nutrição parenteral sem suplementos de carnitina parecem ser o grupo de risco para a deficiência. Em ensaios clínicos, a suplementação parenteral de carnitina nesses lactentes aumenta a concentração sérica de carnitina, embora não tenha melhorado os desfechos clínicos na maioria dos estudos. Da mesma forma, foi sugerido que os indivíduos em hemodiálise em longo prazo e aqueles dependentes de nutrição parenteral total também podem ser suscetíveis às consequências clínicas da depleção de L-carnitina, mas existe falta de evidência convincente.

Condições que aumentam a necessidade de ingestão dietética

Muitos fatores fisiológicos, fisiopatológicos e farmacológicos aumentam as necessidades dietéticas de micronutrientes (Tabela 218-1), elevando, portanto, o risco de desenvolver um estado de deficiência.

Fatores Fisiológicos

Alguns estágios do ciclo da vida apresentam um impacto significativo nas necessidades de nutrientes. Fases de rápidos crescimento e desenvolvimento, como o desenvolvimento uterino, a infância, a adolescência e a gestação, estão associadas a aumentos marcantes na utilização de determinados micronutrientes por quilograma.

Gestação

As necessidades da maior parte dos micronutrientes estão aumentadas durante a gestação, especialmente de ferro e folato. Proporcionalmente aos demais micronutrientes, o aumento da necessidade de ambos é grande e está relacionado à rápida proliferação dos tecidos placentário e fetal. O período de lactação está similarmente associado a um aumento acentuado das necessidades; uma mulher lactante apresenta aumentos desproporcionalmente grandes das necessidades de zinco e vitaminas A, E e C para atender às demandas metabólicas impostas pela produção de leite em adição às necessidades anteriormente citadas observadas durante a gestação.

Além do seu papel geral no apoio à rápida proliferação de tecidos placentários e fetal, o folato desempenha um papel específico na prevenção de defeitos congênitos particulares. Uma redução de 20% a 85% em partos complicados por defeitos do tubo neural (DTN, ou seja, espinha bífida e anencefalia) foi alcançada pela prescrição às mulheres de um suplemento diário de ácido fólico na forma de suplementos ou alimentos fortificados. A dose ótima não está bem definida, mas 200 a 400 μg/dia claramente proporcionam um grau substancial de proteção. As populações com uma taxa de alta de nascimentos de crianças com DTN apresentam as maiores reduções no número de crianças com DTNs por meio do folato suplementar. No entanto, como o tubo neural nascente fecha 20 dias após a concepção, o folato adicional deve ser fornecido antes deste momento, a fim de ser eficaz.

Primeira Infância

As crianças são particularmente vulneráveis à inadequação dietética de alguns micronutrientes específicos. Nos EUA, os bebês saudáveis são geralmente suplementados com vitamina K ao nascimento e com ferro e vitamina D ao longo do primeiro ano em função de sua suscetibilidade a deficiências desses nutrientes.

Mulheres em Idade Fértil

Perdas adicionais de ferro provocadas pela menstruação, gestação e lactação podem comprometer a capacidade de manter um estado adequado de ferro a partir da menarca até a menopausa. Logo, não é surpreendente que a taxa mais elevada de deficiência de ferro seja observada quase sempre nesse subgrupo da população.

Indivíduos Idosos

Foram formalmente incorporadas cotas dietéticas recomendadas (RDA) para pessoas idosas porque o envelhecimento tem um impacto sobre a necessidade de determinados micronutrientes. Os estoques de vitamina B_{12} declinam significativamente com o envelhecimento, em grande parte por causa da alta prevalência de gastrite atrófica e o comprometimento associado da absorção de vitamina B_{12}.[2] As estimativas sugerem que 10% a 20% da população idosa está em risco clinicamente significativo de deficiência de vitamina B_{12}. Consequentemente, indivíduos idosos devem consumir parte de sua necessidade de vitamina B_{12} sob a forma cristalina, em vez de consumir a vitamina unicamente a partir de formas naturais, ligadas à proteína, encontradas nos alimentos, pois a absorção da forma cristalina não é prejudicada pela gastrite atrófica. Os idosos também necessitam de quantidades maiores de vitaminas B_6 e D para manter a saúde com relação aos adultos jovens, como refletido nas novas RDAs (Tabela 218-2). Por exemplo, a RDA de vitamina D em pessoas com mais de 70 anos de idade é agora fixada em 20 μg/dia (800 UI), em oposição a adultos com 70 anos ou mais jovens, cuja RDA é de 15 μg/dia.[3,4] Essa necessidade aumentada parece resultar da síntese cutânea diminuída de vitamina D pela pele senil e pela exposição ao sol diminuída, o que é particularmente importante em pacientes idosos institucionalizados. A necessidade de vitamina B_{12} cristalina e de uma quantidade de vitamina D que é difícil de conseguir sem recorrer a um suplemento sugere que o uso universal de uma pílula de suplemento diário que contém esses nutrientes beneficiaria pessoas idosas. O uso generalizado de um multivitamínico que contenha um amplo espectro de micronutrientes é mais controverso, em parte devido a preocupações sobre a toxicidade sutil. Por exemplo, os idosos com insuficiência renal crônica parecem ter uma vulnerabilidade à toxicidade da vitamina A, sugerindo que o uso de suplementos de vitamina A esteja contraindicado.

Fatores fisiopatológicos e farmacológicos

Doenças do Trato Gastrointestinal

Má absorção e má digestão predispõem a deficiências de diversos micronutrientes. Tanto os micronutrientes lipossolúveis quanto os hidrossolúveis (exceto a vitamina B_{12}) são absorvidos predominantemente no intestino delgado proximal. Logo, doenças difusas na mucosa que afetem a porção proximal do trato gastrointestinal provavelmente resultarão em deficiências. Entretanto, mesmo na ausência de doença da mucosa na porção proximal do intestino delgado, a doença ileal, o crescimento bacteriano excessivo no intestino delgado e a colestase crônica podem interferir na manutenção de concentrações intraluminais adequadas de ácidos biliares conjugados, podendo, assim, prejudicar a absorção de vitaminas lipossolúveis. A má digestão é geralmente resultante de pancreatite crônica. Se não tratada, ela frequentemente causa má absorção e deficiência de vitaminas lipossolúveis. A má absorção de vitamina B_{12} pode ser muitas vezes observada nessa situação como resultado da digestão inadequada da proteína-R, mas a deficiência clínica de vitamina B_{12} é raramente relatada.

Erros Inatos de Metabolismo

Diversos erros inatos raros de metabolismo foram descritos para vitaminas e minerais, prejudicando a capacidade de um indivíduo em assimilar, utilizar ou reter um micronutriente em particular (Cap. 205). Tais defeitos são geralmente parciais e podem ser revertidos, até uma determinada extensão, pela administração de doses do nutriente em quantidades muito superiores às geralmente requeridas. Deve-se suspeitar de tais doenças caso elas existam na família, se uma síndrome de deficiência surgir no nascimento ou durante a infância, ou se a síndrome da deficiência estiver presente apesar da ingestão dietética adequada e da ausência de qualquer doença que possa prejudicar a capacidade de absorver o nutriente.

Medicamentos

A administração prolongada de muitos fármacos pode afetar adversamente o estoque de micronutrientes. A maneira como as interações medicamento-nutriente ocorrem varia; alguns dos mecanismos mais comuns são destacados na Tabela 218-4. Alguns medicamentos exercem seus efeitos terapêuticos ao inibir especificamente as ações de um micronutriente. Exemplos incluem a cumarina, que inibe reações de γ-carboxilação mediadas pela vitamina K, e o metotrexato, que se liga fortemente à di-hidrofolato-redutase, inibindo o metabolismo de folato.

Tabela 218-4

Efeitos mediados por fármacos sobre o *status* do micronutriente: exemplos

FÁRMACO	NUTRIENTES	MECANISMO DE INTERAÇÃO
Dextroanfetamina, fenfluramina, levodopa,	Potencialmente todos os micronutrientes	Induz anorexia
Colestiramina	Vitamina D, ácido fólico	Adsorção de nutrientes, diminui a absorção
Omeprazol	Vitamina B_{12}	Supercrescimento bacteriano modesto, diminui o ácido gástrico, prejudica a absorção
Sulfassalazina	Folato	Prejudica a absorção e inibe as enzimas folato-dependentes
Isoniazida	Piridoxina	Prejudica a utilização de B_6
Anti-inflamatórios não esteroides	Ferro	Perda de sangue gastrointestinal
Penicilamina	Zinco	Aumenta a excreção renal

Toxinas

O tabagismo altera o metabolismo de diversas vitaminas, incluindo folato e vitaminas C e E. Em grandes estudos, foram observados níveis plasmáticos reduzidos de folato e ácido ascórbico em tabagistas crônicos. O tabagismo também está associado a níveis diminuídos de folato em células da mucosa oral, de ácido ascórbico em leucócitos e de vitamina E no fluido alveolar. Esses resultados indicam que vários tecidos podem ser afetados pelo tabagismo e que o efeito não representa simplesmente um desvio desses micronutrientes para fora do compartimento plasmático.

Avanços na ciência nutricional

Novas Fronteiras em Estados de Deficiência Marginal de Micronutrientes

A Ingestão Ideal de Micronutrientes Otimiza a Saúde?

Atualizar a definição de uma deficiência de micronutrientes e estabelecer as doses diárias recomendadas que são consistentes com a evidência mais recente tem sido difícil por várias razões. Em alguns casos, um novo papel bioquímico ou fisiológico para um nutriente foi identificado, mas uma questão adequada que se coloca é se a otimização de tais funções se traduz em otimização da saúde. Por exemplo, fornecer suplementação de vitamina E para idosos que não têm deficiência de vitamina E aumenta responsividade de linfócitos T; no entanto, não está claro se isso se traduz em taxas de infecção diminuídas. Outra dificuldade está relacionada ao uso de micronutrientes em quantidades suprafisiológicas, isto é, a ingestão que excede em muito todos os conceitos convencionais do que seja necessário para a saúde. Alguns micronutrientes, quando ingeridos em quantidades excessivas, têm efeitos sobre as funções fisiológicas que acarretam benefícios aparentes à saúde. A ingestão de quantidades em gramas de niacina para reduzir o nível de lipoproteína de baixa densidade (LDL)-colesterol é um exemplo. Esse efeito fisiológico não é observado em

níveis de ingestão mais convencionais, sendo, portanto, geralmente considerado um efeito farmacológico do nutriente. Logo, a determinação da ingestão ótima de um nutriente é extremamente dependente do efeito fisiológico desejado. Além disso, se apenas um segmento da população for se beneficiar de quantidades suprafisiológicas de um nutriente, as diretrizes dietéticas para o resto da população devem ser estabelecidas de acordo com este efeito?

A determinação de um nível de ingestão adequado implica a existência de uma forma para medir o estoque de um nutriente. Na busca por uma medida apropriada do estoque de um nutriente, a diversidade de funções torna difícil decidir qual é a mais indicada. O fumo de tabaco, por exemplo, diminui os níveis de vitamina E no fluido alveolar, mas não no soro. Logo, o conceito de deficiências nutricionais localizadas e necessidades específicas para cada tecido torna ainda mais complexas as determinações do estoque de um nutriente.

Redefinição dos Requerimentos Nutricionais

Folato

Um exemplo das complexidades que surgiram na redefinição dos critérios para deficiências de vitaminas e as exigências de vitamina é a vitamina solúvel em água, ácido fólico. No passado, orientações sobre o consumo necessário eram simples porque se baseavam unicamente na prevenção da anemia megaloblástica. Medição de concentrações de folato era o meio mais comum de avaliação do estoque, e manter esses níveis dentro de uma variação aceitável assegurava que os estoques de folato eram suficientes para prevenir a anemia. Entretanto, graus de deficiência que eram insuficientes para causar anemia podem causar distúrbios à homeostase bioquímica e fisiológica normal e, em alguns casos, causar doença clínica. Os ensaios clínicos têm demonstrado que mulheres que tomam suplementos de ácido fólico na época da concepção têm uma chance significativamente menor de ter um bebê com um DTN em comparação a mulheres que não estão sendo suplementadas com folato, mas cujo estoque de folato cai dentro de uma faixa convencionalmente aceita. Essa observação forçou o governo dos EUA a recomendar a fortificação de farinha com folato, processo iniciado em 1998. As recomendações atuais são que as mulheres em idade fértil devem consumir 400 μg/dia de ácido fólico na forma de suplementos ou alimentos fortificados, embora a curva dose-resposta desse efeito precise ser definida de modo melhor.

Uma ingestão de folato abaixo das recomendações também é evidenciada por um aumento nos níveis séricos de homocisteína, um aminoácido que é normalmente metabolizado por uma via dependente de folato. Antes da recomendação federal de fortificação da farinha, a mediana de ingestão de folato entre os adultos era metade da RDA do momento, e uma minoria substancial dos norte-americanos apresentava níveis séricos de homocisteína significativamente elevados. Homocisteína tem sido associada ao desenvolvimento de doenças vasculares oclusivas e declínio cognitivo acelerado. No entanto, em ensaios clínicos randomizados, a suplementação dietética de folato e vitaminas B_{12} e B_6 não se mostrou benéfica contra doença cardiovascular, apesar da sua capacidade em reduzir os níveis de homocisteína.[A1] Essa mesma suplementação também não apresentou benefícios sobre a função cognitiva, exceto em pacientes com níveis iniciais baixos de folato.[A2]

Um corpo convincente de observações em seres humanos e animais mostrou que o consumo habitualmente baixo de folato aumenta substancialmente o risco de câncer colorretal,[5] e talvez cânceres de outros órgãos, tais como os da mama e do pâncreas. Essa relação inversa é observada mesmo quando o estoque de folato (ou ingestão dietética) encontra-se dentro da faixa de valores normativos convencionalmente aceitos. Essa relação complicou ainda mais a determinação do que constitui uma ingestão de ácido fólico ideal, porque os dados epidemiológicos recentes sugerem que a dose diária ideal para suprimir o risco de câncer de cólon é de cerca de 500 μg. A questão é ainda mais confusa devido às observações, embora controversas, que sugerem que a ingestão de doses excepcionalmente altas de suplementação de ácido fólico pelos indivíduos que têm lesões pré-cancerosas ou cancerosas ocultas pode, paradoxalmente, aumentar a progressão dessas neoplasias,[6] evidenciando o potencial de danos provocados pelo consumo de um nutriente fora de sua janela fisiológica.

A atualização mais recente da RDA dos EUA para o folato elevou o valor para 200 a 400 μg/dia, citando a prevenção da anemia e otimização de homocisteína sérica como critério, e recomendou que as mulheres capazes de engravidar consumam um adicional de 400 μg/dia na forma de suplementos ou alimentos fortificados. As questões que envolvem a prevenção de doença cardiovascular, câncer e declínio cognitivo não foram incorporadas à determinação de 1998, porque os dados existentes na época eram considerados inconclusivos. No entanto, as futuras revisões das RDAs podem integrar algum desse novo conhecimento. O potencial de toxicidade, o critério para o qual foi primeiramente ligado à sua capacidade para mascarar a deficiência de vitamina B_{12}, foi tratado com definição do LST, de 1.000 μg/dia de ácido fólico obtido a partir de suplementos e alimentos enriquecidos em adição ao obtido a partir de fontes naturais de alimentos (Tabela 218-2).

A Tabela 218-5 lista diversos exemplos de funções bioquímicas das vitaminas que foram identificadas recentemente. Como a significância clínica de cada uma dessas novas funções está estabelecida e as quantidades de cada vitamina necessária para otimizar tais funções estão definidas, provavelmente deverão ocorrer redefinições dos valores adequados do estado de algumas vitaminas. Esforços futuros para refinar as metas dietéticas para micronutrientes irão, contudo, precisar levar em consideração um tema que foi subestimado na discussão anterior: o nível de consumo de um determinado micronutriente que transmite os benefícios de saúde para um segmento da população não é necessariamente benéfico ou até mesmo apropriado para todos os segmentos da sociedade.

Tabela 218-5

Papéis recém-identificados para as vitaminas

VITAMINA OU PRÓ-VITAMINA	PAPEL CLÁSSICO	NOVA FUNÇÃO
β-Caroteno	Pró-vitamina A	Antioxidante, radicais livres
Niacina	Coenzima NAD/NADP	Redução do LDL-colesterol, elevação do HDL- colesterol
Folato	Fator hematopoiético	Diminui homocisteinemia
Vitamina A	Transdução de *input* visual na retina	Indução e manutenção da diferenciação epitelial, sinal na embriogênese
Vitamina D	Regulador de cálcio	Retarda a proliferação epitelial; promove a diferenciação
Vitamina B_6	Coenzima para transaminação	Modulação da atividade esteroide

HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; NAD = nicotinamida adenina dinucleotídeo; NADP = nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato.

Vitaminas e Pró-vitaminas Antioxidantes e Depuradoras de Radicais Livres

As vitaminas A, C e E, bem como muitos dos carotenoides, são antioxidantes eficazes. Além disso, as vitaminas C e E e alguns dos carotenoides conseguem depurar radicais livres quando estes nutrientes são consumidos em quantidades adequadas. A oxidação e os danos dos radicais livres têm sido implicados como importantes contribuintes para doenças degenerativas comuns, tais como a aterosclerose, câncer, catarata e degeneração da retina. Em geral, os ensaios clínicos para testar a eficácia dos suplementos antioxidantes não mostraram nenhum benefício e, em alguns casos, causaram dano.[7] No entanto, evidência crescente indica que podem ser observados benefícios de saúde com esses suplementos em populações com deficiência leve de antioxidantes. Dois ensaios de intervenção clínica de larga escala com suplementos de β-caroteno, realizados na década de 1990, relataram aumento das taxas de câncer de pulmão entre os indivíduos que receberam o carotenoide. Os estudos subsequentes indicam que as grandes doses administradas (20 a 30 mg/dia) resultam em clivagem assimétrica do carotenoide em produtos não naturais que antagonizam as vias de sinalização normais no epitélio pulmonar, enquanto as doses mais baixas de suplementos resultam em clivagem simétrica em duas moléculas de vitamina A, protegendo assim contra a transformação neoplásica.

As LDL oxidadas são aterogênicas *in vivo*. A prevenção da oxidação de LDL, pelo menos em modelos animais, retarda o processo de aterogênese. A suplementação de seres humanos com α-tocoferol em doses várias vezes acima da RDA, e talvez com alguns dos outros micronutrientes antioxidantes, constitui um meio eficaz de prevenir a oxidação de LDL. No entanto, os ensaios de intervenção em humanos com vitamina E ou outros nutrientes antioxidantes, em geral, foram incapazes de demonstrar benefícios clínicos na redução de eventos cardiovasculares. Apesar disso, tem havido uma redução considerável dos eventos cardiovasculares observados com suplementação de vitamina E nas populações de pacientes que estão sob estresse oxidativo excepcional, tais como aqueles com insuficiência renal crônica e certas classes de diabéticos, sugerindo que o benefício clínico apenas ocorre em grupos selecionados de indivíduos.

Os estudos epidemiológicos indicam que a ocorrência de câncer da cavidade oral, pulmão, esôfago e estômago (e talvez o colorretal) está inversamente relacionada com a ingestão de frutas e legumes frescos. Uma dissecção cuidadosa dos dados dietéticos sugere que os conteúdos de β-caroteno e vitamina E são componentes fortemente preditivos da evolução de lesões cancerosas. Altas doses de vitamina A e de alguns dos seus análogos sintéticos (p. ex., ácido 13-*cis*-retinoico) podem efetivamente reduzir a recorrência do câncer de cabeça e pescoço, embora a toxicidade hepática, por vezes, seja um fator limitante nessa terapia preventiva de câncer. Da mesma forma, esses agentes, bem como o β-caroteno ou vitamina E, tomados em altas doses mostraram promover significativamente a regressão de leucoplasia oral,

uma lesão pré-maligna. A suplementação diária com β-caroteno, vitamina E e selênio em doses uma a três vezes acima da RDA dos EUA demonstrou reduzir a incidência de adenocarcinoma do estômago em uma região da China onde a doença e a deficiência marginal de vitaminas são particularmente prevalentes. No entanto, como mencionado anteriormente, nos ensaios realizados nos países desenvolvidos ocidentais não foi observada nenhuma diminuição de câncer de pulmão entre os fumantes com suplementação diária de β-caroteno e vitamina E.

As associações epidemiológicas também sugerem uma relação inversa entre catarata ou degeneração macular e a ingestão de vitamina C, vitamina E e β-caroteno. Essas condições degenerativas comuns do olho são causadas, pelo menos em parte, pela foto-oxidação. Algumas evidências em modelos animais indicam que estas podem ser retardadas por suplementação suprafisiológica com vitamina C ou E. Quando isto foi testado sob as condições de um ensaio controlado, multicêntrico e conduzido com rigor, a suplementação diária com uma combinação de vitamina C, vitamina E e β-caroteno (com ou sem zinco) não teve nenhum efeito sobre a probabilidade de desenvolvimento de catarata em comparação com o placebo. No entanto, a combinação que incluía zinco produziu uma diminuição de aproximadamente 30% da progressão de degeneração macular precoce para um estágio avançado e da probabilidade de perda moderada de acuidade visual.

São necessárias investigações adicionais para definir mais claramente as circunstâncias sob as quais os nutrientes antioxidantes podem ser usados para prevenir ou tratar doenças degenerativas crônicas.

Vitamina B_{12} e Doença Neuropsiquiátrica

As concentrações plasmáticas de vitamina B_{12} são consideradas uma indicação precisa do estado de deficiência de vitamina B_{12}. Até recentemente, pensava-se que os valores acima de 150 pg/mL excluíam a deficiência de vitamina B_{12} como causa de síndromes neurológicas ou psiquiátricas.[8] As observações recentes indicam que 7% a 10% dos indivíduos que têm níveis plasmáticos de vitamina B_{12} entre 150 e 400 pg/mL podem desenvolver complicações neuropsiquiátricas da deficiência de vitamina B_{12} na ausência de quaisquer indicações de anemia megaloblástica. Tais indivíduos podem ser identificados pela demonstração de um nível elevado de ácido metilmalônico no sangue, que diminui para níveis normais com a administração parenteral de vitamina B_{12}. Uma elevação do ácido metilmalônico sérico é um indicador sensível e específico de deficiência celular de vitamina B_{12}. Uma abordagem alternativa consiste em administrar várias injeções parenterais de vitamina B_{12} a um indivíduo que tem uma síndrome neuropsiquiátrica inexplicável sob os demais aspectos e cujo nível plasmático de vitamina B_{12} está na faixa de 150 a 400 pg/mL. A tomada de consciência desse fenômeno é particularmente importante porque se tornou claro que a gastrite atrófica, uma condição assintomática que afeta aproximadamente 30% da população idosa, muitas vezes produz uma modesta diminuição do estado de vitamina B_{12}; da mesma forma, o uso prolongado de fármacos inibidores da bomba de prótons inibe a absorção e também aumenta o risco de deficiência clinicamente significativa.[9]

A Suplementação Multivitamínica e Multimineral Rotineira é Benéfica?

Uma questão comum dos pacientes é se o uso regular de um suplemento multivitamínico ou multimineral é seguro e eficaz na manutenção da saúde. Embora não exista um consenso unânime sobre a resposta "correta" a esta pergunta, o peso da evidência disponível indica que, para a generalidade da população norte-americana adulta, a suplementação oferece pouco ou nenhum benefício no que se refere à prevenção de doenças degenerativas crônicas comuns, como a doença vascular, o câncer e a demência.[A3-A5] Embora essa aparente falta de eficácia tenha sido notavelmente desmentida por dois ensaios clínicos realizados em países industrializados ocidentais, em que os homens que estavam tomando multivitaminas tiveram diminuições modestas da incidência de câncer,[10] tais benefícios não foram substanciados por outras investigações.

Embora a suplementação diária com os níveis encontrados na maioria das preparações multivitamínicas provavelmente não apresente nenhum perigo, foram observados efeitos adversos para a saúde em vários ensaios clínicos, realizados de forma rigorosa, em que foi examinada a suplementação em longo prazo com micronutrientes em níveis muito superiores à RDA (ou aos níveis convencionais de ingestão). Por exemplo, foi observado um aumento da incidência de câncer de próstata no ensaio SELECT, no qual foi administrada vitamina E na dose de 400 UI/dia; e, nos ensaios ATBC e CARET, a suplementação com β-caroteno em doses de 20 a 30 mg/dia resultou no aumento da incidência de câncer de pulmão em grandes fumantes.

Isso não quer dizer que a suplementação não pode produzir benefícios para a saúde em grupos selecionados de indivíduos; no entanto, é necessário pensar um pouco para determinar quais os segmentos da população a que se deve dirigir e quais os nutrientes específicos que devem ser administrados. Certamente, é provável que existam benefícios para a saúde em indivíduos cuja ingestão é cronicamente insuficiente ou em pacientes cujas condições médicas são muitas vezes complicadas por deficiências de micronutrientes, como aqueles em diálise renal crônica ou com má absorção intestinal mal controlada. Os idosos com frequência não conseguem atingir a ingestão recomendada de vitamina D e cálcio apenas com a dieta e, portanto, normalmente está indicada a suplementação dirigida desses nutrientes. Da mesma forma, a alta prevalência de gastrite atrófica nos idosos e o uso frequente de fármacos inibidores da bomba de prótons conspiram para comprometer o estado de vitamina B_{12}.[11] Além disso, em muitas regiões do mundo continua existindo uma elevada prevalência de deficiência marginal de micronutrientes na população adulta, e nessas áreas a suplementação generalizada pode ser indicada; o ensaio Linxian na China, em que a suplementação com uma mistura de vários micronutrientes antioxidantes levou a uma diminuição considerável no câncer gástrico, é um exemplo disso.

Referência de Grau A

A1. Clarke R, Halsey J, Lewington S, et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37,485 individuals. *Arch Intern Med.* 2010;170:1622–1631.

A2. Balk EM, Raman G, Tatsioni A, et al. Vitamin B_6, B_{12}, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med.*2007;167:21–30.

A3. Fortmann S, Burda B, Senger C, et al. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: an updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2013;159:824–834.

A4. Grodstein F, O'Brien J, Kang J, et al. Long-term multivitamin supplementation and cognitive function in men: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159:806–814.

A5. Lamas G, Roineau R, Goertz C, et al. Oral high-dose multivitamins and minerals after myocardial infarction. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159:797.

Referências Gerais

1. Ribas GS, Vargas CR, Wajner M. l-Carnitine supplementation as a potential antioxidant therapy for inherited neurometabolic disorders. *Gene*. 2014;533:469–476.
2. Johnson M, Hausman D, Davey A, et al. Vitamin B_{12} deficiency in African American and white octogenarians and centenarians in Georgia. *J Nutr Health Aging*. 2010;14:339–345.
3. Dietary reference, Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-calcium-and-vitamin-D.aspx; Accessed March 23, 2015.
4. Chung M, Lee J, Terasawa T, et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011;155:827–838.
5. Gibson T, Weinstein S, Pfeiffer R, et al. Pre- and postfortification intake of folate and risk of colorectal cancer in a large prospective cohort study in the U.S. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:1053–1062.
6. Figueiredo JC, Grau MV, Haile RW, et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:432–435.
7. Klein E, Thompson Jr I, Tangen C, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2011;306:1549–1556.
8. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. *BMJ*. 2014;349:g5226.
9. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B_{12} deficiency. *JAMA*. 2013;310:2435–2442.

10. Gaziano J, Sesso H, Christen W, et al. Multivitamins in the prevention of cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308:1871–1880.
11. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368:149–160.

Distúrbios alimentares

Marian Tanofsky-Kraff

Definição

Os distúrbios alimentares são definidos como síndromes "caracterizadas por um distúrbio persistente da alimentação ou do comportamento alimentar que resulta no consumo ou absorção alterada dos alimentos e que prejudica significativamente a saúde física ou o funcionamento psicossocial". A quinta edição do *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-V) define a anorexia nervosa (AN), a bulimia nervosa (BN) e o transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP) como diagnósticos primários em adolescentes e adultos. Todos os outros diagnósticos são identificados como Transtorno Alimentar Não Especificado (TANE) e representam apresentações que não satisfazem os critérios para os distúrbios alimentares primários, mas ainda assim causam sofrimento e dano significativos. A gravidade de cada distúrbio também é especificada como leve, moderada, grave ou extrema. Dado que a publicação do DSM-V é recente, a maioria dos dados empíricos disponíveis até essa data envolve os critérios da revisão de texto da quarta edição do *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (DSM-IV-TR, publicada em 2000).

Anorexia nervosa

A AN envolve uma restrição da "ingestão de calorias em relação às necessidades, resultando em peso corporal significativamente baixo para o contexto da idade, sexo, trajetória do desenvolvimento e saúde física".[1] Os indivíduos com AN têm um medo intenso de ganhar peso ou engordar, estão excessivamente preocupados com o peso ou a forma física e frequentemente podem não reconhecer a gravidade do seu baixo peso. A AN tem dois subtipos: restritivo e compulsivo/purgativo. Os critérios do DSM-V para AN estão listados na Tabela 219-1.

Tabela 219-1

Critérios diagnósticos do dsm-v para anorexia nervosa

A. Restrição da ingestão de calorias em relação às necessidades, levando a um peso corporal significativamente baixo para o contexto da idade, sexo, trajetória do desenvolvimento e saúde física. O *peso significativamente baixo* é definido como peso que é inferior ao mínimo do normal ou, para crianças e adolescentes, inferior ao mínimo esperado.
B. Medo intenso de ganhar peso ou engordar, ou comportamento persistente que interfere com o ganho de peso, apesar de ter um peso significativamente baixo.
C. Perturbação do modo como o peso ou a forma corporal são percebidos pela própria pessoa, influência excessiva do peso ou forma corporal na autoavaliação, ou persistente falta de reconhecimento da gravidade do baixo peso corporal atual.

Especificar se:

Tipo restritivo: Durante os últimos 3 meses o indivíduo não teve episódios recorrentes de compulsão alimentar ou comportamentos purgativos (*i.e.*, vômito autoinduzido ou uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas). Esse subtipo descreve apresentações nas quais a perda de peso é conseguida principalmente através de dieta, jejum e/ou exercício excessivo.

Tipo compulsivo/purgativo: Durante os últimos 3 meses o indivíduo teve episódios recorrentes de compulsão alimentar ou comportamentos purgativos (i.e., vômito autoinduzido ou uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas).

De Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

Bulimia nervosa

Um diagnóstico de BN requer episódios recorrentes de compulsão alimentar (i.e., a ingestão de uma quantidade de alimentos inequivocamente grande para o contexto, acompanhada por uma sensação de perda de controle sobre o ato de comer). Os episódios de compulsão alimentar ocorrem juntamente com comportamentos destinados a compensar as calorias consumidas e a prevenir o ganho de peso, tais como vômitos e jejum autoinduzidos. A compulsão alimentar e os comportamentos compensatórios devem ocorrer, em média, pelo menos uma vez por semana durante 3 meses. A autoestima dos indivíduos com BN é excessivamente influenciada por seu peso e forma corporal. Os critérios do DSM-V para BN são descritos na Tabela 219-2.

Tabela 219-2

Critérios diagnósticos do dsm-v para bulimia nervosa

A. Episódios recorrentes de compulsão alimentar. Um episódio de compulsão alimentar é caracterizado pelos dois itens seguintes:
   1. Comer, em um curto período de tempo (p. ex., um período de 2 horas), uma quantidade de comida que certamente é maior do que a maioria das pessoas comeria durante o mesmo período e sob as mesmas circunstâncias.
   2. Sensação de falta de controle sobre o ato de comer durante os episódios (p. ex., sensação de não conseguir parar de comer ou controlar o que e quanto está ingerindo).
B. Comportamento compensatório inadequado recorrente para impedir o ganho de peso, tal como vômito autoinduzido; uso indevido de laxantes, diuréticos, enemas e outros medicamentos; jejum; ou exercícios intensos.
C. Ocorrência tanto de compulsão alimentar quanto de comportamentos compensatórios, em média, pelo menos uma vez por semana durante 3 meses.
D. Autoavaliação indevidamente influenciada pela forma e peso corporal.
E. O distúrbio não ocorre exclusivamente durante os episódios de anorexia nervosa.

De Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

Transtorno da compulsão alimentar periódica

O TCAP é caracterizado por episódios recorrentes de compulsão alimentar na ausência de comportamentos compensatórios regulares que estão presentes na BN. Os episódios de compulsão são caracterizados pelo menos por três características associadas, tais como comer rapidamente, comer até se sentir desconfortavelmente cheio, e sentir nojo e culpa acerca dos episódios. Os indivíduos sentem uma angústia pronunciada em torno dos episódios de compulsão alimentar, e estes devem ocorrer, em média, pelo menos uma vez por semana durante 3 meses. Os critérios do DSM-V para TCAP estão listados na Tabela 219-3.

Tabela 219-3

Critérios diagnósticos do dsm-v para transtorno da compulsão alimentar periódica

A. Episódios recorrentes de compulsão alimentar. Um episódio de compulsão alimentar é caracterizado pelos dois itens seguintes:
   1. Comer, em um curto período de tempo (p. ex., um período de 2 horas), uma quantidade de comida que certamente é maior do que a maioria das pessoas comeria durante o mesmo período e sob as mesmas circunstâncias.
   2. Sensação de falta de controle sobre o ato de comer durante os episódios (p. ex., sensação de não conseguir parar de comer ou controlar o que e quanto está ingerindo).

B. Os episódios de compulsão alimentar estão associados a três (ou mais) dos seguintes:
   1. Comer muito mais rapidamente do que o normal.
   2. Comer até se sentir desconfortavelmente cheio.
   3. Comer grandes quantidades de alimentos quando não se sente fisicamente com fome.
   4. Comer sozinho por sentir vergonha pelo quanto está comendo.
   5. Sentir-se enojado de si mesmo, deprimido ou muito culpado depois do episódio.

C. Sofrimento nítido mediante a experiência de compulsão alimentar.

D. A compulsão alimentar ocorre, em média, pelo menos uma vez por semana durante 3 meses.

E. A compulsão alimentar não está associada ao uso recorrente de comportamentos compensatórios inadequados como na bulimia nervosa e não ocorre exclusivamente durante o curso da bulimia nervosa ou anorexia nervosa.

De Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

Epidemiologia

Os dados sugerem que a prevalência ao longo da vida da AN é de aproximadamente 0,6%, com taxas mais elevadas nas mulheres (0,9%) em comparação com os homens (0,3%).[2] A prevalência ao longo da vida da BN parece ser cerca de 1%, com taxas mais elevadas nas mulheres (1,5%) do que nos homens (0,5%). A prevalência ao longo da vida do TCAP é estimada em 3,5% para as mulheres e 2,0% para os homens. Nos adolescentes, foi reportado que as estimativas de prevalência ao longo da vida da AN, BN e TCAP são de 0,3%, 0,9% e 1,6%, respectivamente.[3] Ao contrário da noção de que os distúrbios alimentares afetam apenas as mulheres ricas brancas não hispânicas, indivíduos de todas as raças, etnias e culturas são afetados por estes diagnósticos.[4]

Biopatologia

A investigação sobre a neuropatologia dos distúrbios alimentares está em fase inicial. Os dados sugerem que várias regiões do cérebro podem estar envolvidas e potencialmente interagem na manifestação de todos os distúrbios alimentares. Os indivíduos com distúrbios alimentares parecem ter alterações da função cerebral nos circuitos de controle emocional/límbico, da recompensa e cognitivo.[5] As redes de circuitos do medo que envolvem a amígdala, córtex cingulado anterior, hipocampo, ínsula, corpo estriado e córtex pré-frontal demonstraram uma ativação diferencial nos indivíduos com distúrbios alimentares (sendo a maior parte da investigação na AN) em comparação com controles. De modo específico, tende a existir uma hiper-responsividade do circuito límbico em resposta a sugestões potencialmente ameaçadoras, tais como a comida e o peso/forma física.

Também parecem existir alterações na função de recompensa em pacientes com AN, mas o seu sentido é desconhecido. Por outro lado, os indivíduos com BN e TCAP demonstram consistentemente hiper-responsividade das regiões de recompensa e somatossensoriais quando expostos a imagens de alimentos. Os dados também sugerem que os indivíduos com distúrbios alimentares podem ter as redes neurais cognitivas do córtex frontal desreguladas, atuando em conjunto com os sistemas de recompensa regionais.[6] Os indivíduos com distúrbios alimentares demonstraram comprometimento da flexibilidade cognitiva. Especificamente para a BN, também foram relatados a impulsividade e o mau controle inibitório.

Considerando as regiões cerebrais implicadas nos distúrbios alimentares, os estudos atuais têm-se concentrado no papel da dopamina e serotonina na manifestação de distúrbios alimentares. Os indivíduos com AN parecem ter comprometimento da sinalização dopaminérgica, particularmente dos circuitos do corpo estriado, que pode contribuir para alterações na recompensa e afetos, tomada de decisão e controle executivo, bem como na compulsividade e diminuição da ingestão de alimentos. Além disso, a investigação clínica emergente sugere que existem anormalidades dopaminérgicas do corpo estriado em indivíduos com BN e TCAP. Como os receptores 1A e 2A da serotonina (5-hidroxitriptamina) e o transportador da serotonina podem desempenhar um papel nos sintomas dos distúrbios alimentares, tais como os sintomas de controle dos impulsos e associados com o humor, é provável que as interações entre os sistemas serotoninérgico e dopaminérgico contribuam para os distúrbios alimentares.

Fatores de Risco

Os distúrbios alimentares desenvolvem-se como resultado de vários fatores biológicos, psicológicos e socioculturais. A AN, BN e o TCAP agrupam-se nas famílias, sendo que as estimativas dos estudos em gêmeos sugerem que 40% a 60% da vulnerabilidade para distúrbios alimentares é genética. Os estudos relataram associações entre os distúrbios alimentares e polimorfismos no gene do transportador da serotonina (*SLC6A4*), gene do receptor D_2 da dopamina (*DRD2*), gene do receptor de opioide μ_1(*OPRM1*), gene associado à obesidade e massa gorda (*FTO*) e gene do fator neurotrófico derivado do cérebro (*BDNF*). Embora os estudos de ligação genética e de associação tenham identificado vários *loci* de suscetibilidade para AN, BN e TCAP, os genes específicos que consistentemente conferem vulnerabilidade para distúrbios alimentares são menos conclusivos.[7]

Sexo feminino, sobrepeso pediátrico, grandes preocupações com o peso e a forma física, abuso sexual, trauma e distúrbios do humor foram identificados como fatores de risco para todos os distúrbios alimentares. As variáveis relacionadas com a personalidade, tais como impulsividade e perfeccionismo, parecem estar associadas a distúrbios alimentares.[8] É importante referir que foi proposto que a internalização do "ideal de magreza" (uma ênfase sociocultural na forma e no peso e uma preferência acentuada pelo tipo de corpo magro), juntamente com as resultantes preocupações sobre peso e forma, contribui para o desenvolvimento de distúrbios alimentares, particularmente entre os adolescentes que estão sob forte influência do ambiente de seus pares e família. Por exemplo, a preocupação parental excessiva com a alimentação, forma e peso, bem como as provocações dos familiares relacionadas com o peso, conferem risco para distúrbios alimentares. Especificamente em relação ao TCAP, os maus-tratos, incluindo provocações e intimidação, e a percepção de estresse são fatores de risco para o distúrbio.[9]

Manifestações clínicas

Sintomas e Sinais

Para a AN, os sinais e sintomas físicos podem incluir amenorreia, obstipação, intolerância ao frio, anemia e cabelo tipo lanugem. Acredita-se que a densidade óssea reduzida prediz o aparecimento de osteopenia e osteoporose prematura. Os problemas de saúde associados à desnutrição afetam os sistemas cardiovascular, gastrointestinal, reprodutivo e endócrino. Os indivíduos com AN frequentemente apresentam distúrbios psiquiátricos concomitantes, incluindo distúrbios de humor e ansiedade (p. ex., fobia social, fobia específica, transtorno de estresse pós-traumático) e altas taxas de comportamento e ideação suicida.

Os indivíduos com BN apresentam sinais e sintomas mais comumente associados com comportamento purgativo. Estes incluem a erosão do esmalte dentário secundária a vômitos, sintomas gastrointestinais, hipertrofia das glândulas salivares e distúrbios eletrolíticos. As anormalidades eletrolíticas podem ter efeitos deletérios sobre os sistemas renal e cardiovascular. Os pacientes com BN estão em risco para condições cardiometabólicas (p. ex., diabetes, acidente vascular cerebral), bem como para dor crônica. A acidose metabólica também pode ocorrer em pacientes que abusam de laxantes, como resultado da perda de bicarbonato pelo intestino. O edema não inflamatório das glândulas salivares é uma manifestação clínica comum de BN. As comorbidades psiquiátricas mais comuns na BN são transtorno depressivo importante, distúrbios da ansiedade, transtornos relacionados com o uso de substâncias e distúrbios de comportamento disruptivo.

Os indivíduos com TCAP frequentemente têm sobrepeso ou obesidade. No entanto, é provável que os adultos com TCAP apresentem desenvolvimento dos diagnósticos dos componentes da síndrome metabólica (p. ex., dislipidemia, hipertensão, diabetes tipo 2) após ter em conta a contribuição do peso corporal. A presença de TCAP pode afetar o desfecho da cirurgia bariátrica, resultando em menor perda de peso ou maior recuperação de peso, mas isto não é um achado consistente. No entanto, a presença da "perda de controle" do ato de comer após a cirurgia prediz consistentemente menor perda de peso ou maior recuperação de peso. Em comparação com adultos obesos sem TCAP, os indivíduos com o distúrbio têm comprometimento significativo em vários domínios do funcionamento psicossocial,

incluindo menos qualidade de vida e pior funcionamento em suas vidas em casa e sociais. Os indivíduos com TCAP muitas vezes apresentam níveis mais elevados de incapacidade, problemas de saúde e comprometimento da produtividade no trabalho em comparação com controles saudáveis e obesos sem compulsão alimentar. Em relação aos diagnósticos psiquiátricos concomitantes, os adultos com TCAP têm distúrbios psiquiátricos do Eixo I em uma taxa comparável (ou superior) aos indivíduos com AN ou BN, incluindo transtorno depressivo importante, distúrbios da ansiedade, transtornos relacionados com o uso de substâncias e distúrbios de comportamento disruptivo.

História Natural

A AN normalmente manifesta-se durante a adolescência, embora o distúrbio possa se desenvolver antes da puberdade. A BN com frequência desenvolve-se durante a adolescência tardia ou início da idade adulta. O TCAP manifesta-se frequentemente na idade adulta, mas os adolescentes também apresentam o transtorno. Vários estudos retrospectivos e prospectivos relatam que a compulsão e a "perda de controle" do ato de comer ocorrem tão cedo quanto a média infância.

Os dados sobre o curso natural dos distúrbios alimentares na ausência total de tratamento são limitados. Os distúrbios alimentares tendem a exibir um curso natural remitente e recidivante ao longo da vida e parecem haver altas taxas de diagnósticos cruzados.[10] Os dados sobre os desfechos do tratamento indicam que a AN tende a evoluir para BN ou TANE e os indivíduos com BN e TCAP tendem a transitar de um para o outro.

Diagnóstico

Existem várias avaliações estruturadas e bem validadas para o diagnóstico de distúrbios alimentares. Estas incluem, mas não estão limitadas a, Entrevista Clínica Estruturada para o DSM (*Structured Clinical Interview for the DSM*) e o Exame dos Distúrbios Alimentares (*Eating Disorder Examination*). No entanto, os distúrbios alimentares normalmente são diagnosticados pela revisão do histórico, sintomas e comportamentos do paciente no formato de entrevista. A avaliação dos problemas psiquiátricos concomitantes, principalmente os distúrbios de humor, ansiedade, distúrbios relacionados com o uso de substâncias e distúrbios de comportamento disruptivo, também é necessária. Devem ser averiguadas informações sobre relacionamentos interpessoais, histórico de abuso sexual e físico, automutilação e comportamento e ideação suicida. O envolvimento da família é crucial, especialmente para os pacientes pediátricos. Recomenda-se a realização de um exame físico completo para avaliar a composição corporal, sinais vitais, função cardiovascular e parâmetros hematológicos e químicos para todos os pacientes.

Tratamento

Anorexia Nervosa

A evidência que existe sobre tratamentos eficazes para AN é limitada. Para pacientes com baixo peso grave, a vigilância médica e a reabilitação nutricional supervisionada em regime de internação são necessárias. O contexto ideal do tratamento da AN (internação *versus* ambulatorial) continua sendo um assunto de debate e a avaliação dos custos desempenha um papel importante na determinação do tratamento. No entanto, para pacientes pediátricos, a psicoterapia baseada na família demonstrou eficácia, particularmente durante as fases iniciais da doença. A terapia de Maudsley[11] baseada na família envolve tanto sessões conjuntas familiares quanto a intervenção com o paciente/família simultânea mas independente. Os antidepressivos (p. ex., inibidores seletivos da recaptação da serotonina) estão associados a altas taxas de não adesão e não foram encontradas evidências convincentes de efeitos benéficos. O uso de fármacos antipsicóticos tem sido explorado, mas os resultados quanto à sua eficácia permanecem indefinidos.

Bulimia Nervosa

A terapia cognitivo-comportamental (TCC) tem sido reconhecida como o tratamento de escolha para a BN.[A1] A psicoterapia interpessoal (PIP) também é eficaz no tratamento da BN, particularmente para aqueles que não respondem à TCC. Existe um suporte crescente para a noção de que a farmacoterapia pode ser útil para alguns pacientes com BN. Os antidepressivos, especialmente os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, são moderadamente eficazes em reduzir a compulsão alimentar na BN em curto e longo prazos. Mostrou-se que o topiramato diminui consistentemente a compulsão alimentar na BN, mas os efeitos colaterais podem limitar sua utilidade. Não está claro se a terapia combinada pode ser necessária para atingir desfechos ótimos.

Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica

O tratamento psicológico do TCAP visa reduzir a compulsão alimentar, as preocupações com o peso e a forma e evitar o ganho de peso excessivo e/ou induzir uma perda de peso moderada. As psicoterapias mais avaliadas em ensaios clínicos incluem a TCC, PIP, perda de peso comportamental e as abordagens de autoajuda guiada da TCC (aagTCC). A TCC e a PIP são os tratamentos de primeira linha. Considerando sua relação custo-eficácia, a aagTCC pode ser uma opção de tratamento ótima quando os cuidados especializados não estão disponíveis.[A2] Quanto ao tratamento farmacológico no TCAP, foram estudados três fármacos ou classes de fármacos em dois ou mais estudos controlados por placebo. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, a sibutramina e o topiramato produzem reduções na frequência da compulsão alimentar em relação ao placebo em ensaios de curto prazo.[12] No entanto, a sibutramina foi retirada do mercado e o topiramato está frequentemente associado a efeitos cognitivos problemáticos, limitando assim sua utilidade clínica.

Prevenção

Embora tenha surgido um número crescente de iniciativas de saúde pública ambiental de nível macro (i.e., campanhas antidieta na mídia e sanções sobre as práticas de publicidade que propagam um ideal de magreza extrema), existem poucos dados empíricos para avaliar a sua eficácia. No entanto, existem mais dados sobre intervenções individuais de nível micro destinadas a reduzir os fatores de risco iminente dos distúrbios alimentares, bem como a patologia alimentar atual e futura. Os programas multissessões, selecionados e interativos com mulheres adolescentes podem ser mais eficazes do que os programas de apenas uma sessão, universais, didáticos e com uma amostra heterogênea na redução dos fatores de risco para sintomas de distúrbio alimentar. Por exemplo, um programa baseado em modelos de dissonância destinado a reduzir os fatores de risco dos distúrbios alimentares em adolescentes tem demonstrado eficácia.

Prognóstico

Anorexia Nervosa

As taxas de remissão da AN variam amplamente. Foram observadas taxas de remissão mais baixas (29%), particularmente nos estudos com a duração de acompanhamento mais curta. No entanto, a maioria dos indivíduos com AN (aproximadamente 76%) tratados em ambulatório irá atingir a remissão no prazo de 5 anos após o início do tratamento. A maioria dos indivíduos que não atingem remissão da AN durante os períodos de acompanhamento transita para um diagnóstico de BN ou TANE, que provavelmente inclui uma síndrome parcial de AN. Entre os diagnósticos psiquiátricos, a AN tem consistentemente uma das maiores taxas de mortalidade devido ao suicídio, deficiências nutricionais, complicações cardíacas e abuso de substâncias.[13] A taxa bruta de mortalidade cumulativa é de 2,8%. A maior duração da doença antes de receber o tratamento e a necessidade de tratamento em internação são indicadores de prognóstico negativo para NA.[14] Os preditores de recidiva incluem o desejo por um peso menor no final do tratamento e o fato de receber tratamento em uma clínica geral (em oposição a clínica da especialidade).

Bulimia Nervosa

Da mesma forma que na AN, a maioria dos indivíduos com BN (70% ou mais) que recebem tratamento atingem a remissão total quando avaliados 5 a 20 anos mais tarde, sendo as taxas de remissão muito mais baixas (27% a 28%) no acompanhamento do primeiro ano. No entanto, se os indivíduos com BN não atingirem remissão dentro de 5 anos, é provável que apresentem um curso crônico da doença. As taxas de mortalidade para BN variam entre 0% e 2%. O cruzamento do diagnóstico de BN para AN é relativamente raro; ainda assim, existe com frequência um cruzamento de diagnósticos entre BN e TCAP, o que pode sugerir um possível processo psicológico e/ou biológico de manutenção comum. Os indicadores de prognóstico negativo para BN incluem a presença de comorbidades psiquiátricas acrescidas, múltiplos comportamentos impulsivos (p. ex., automutilação, transtorno relacionado com o uso de substâncias) e uma história familiar de abuso de álcool. Os indivíduos que recebem tratamento hospitalar ou que têm uma baixa motivação para se empenharem no tratamento são mais propensos a sofrer recidiva.

Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica

Existe uma escassez de dados sobre os desfechos em longo prazo dos pacientes com TCAP. Existem dados que sugerem que após 1 ano de tratamento ambulatorial mais de 80% dos pacientes atingem a remissão. Em um ensaio clínico que examinou os desfechos após 4 anos, entre 52% e 76% dos indivíduos que receberam tratamento psicológico para TCAP demonstraram remissão da compulsão alimentar.[15] Esses dados preliminares sugerem que a trajetória do prognóstico pode ser semelhante à da BN. A frequência do diagnóstico cruzado de TCAP para BN é elevada, enquanto para AN é relativamente rara. Embora a análise dos indicadores de prognóstico para TCAP esteja em suas fases iniciais, os pacientes que relatam uma influência excessiva da forma corporal/peso na sua autoavaliação têm menos probabilidade de atingir remissão da compulsão alimentar aos 12 meses de acompanhamento.[16] Também foi demonstrado que a remissão rápida da compulsão alimentar é um indicador de prognóstico positivo para a remissão da compulsão.[17]

Referência de Grau A

A1. Lock J, Le Grange D, Agras WS, et al. Randomized clinical trial comparing family-based treatment with adolescent-focused individual therapy for adolescents with anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67:1025–1032.

A2. Poulsen S, Lunn S, Daniel SI, et al. A randomized controlled trial of psychoanalytic psychotherapy or cognitive-behavioral therapy for bulimia nervosa. *Am J Psychiatry*.2014;171:109–116.

Referências Gerais

1. Attia E, Becker AE, Bryant-Waugh R, et al. Feeding and eating disorders in DSM-5. *Am J Psychiatry*. 2013;170:1237–1239.
2. Smink FR, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology, course, and outcome of eating disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26:543–548.
3. Swanson SA, Crow SJ, Le Grange D, et al. Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents. Results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:714–723.
4. Pike KM, Hoek HW, Dunne PE. Cultural trends and eating disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2014;27:436–442.
5. von Hausswolff-Juhlin Y, Brooks SJ, Larsson M. The neurobiology of eating disorders-a clinical perspective. *Acta Psychiatr Scand*. 2014: [Epub ahead of print].
6. Frank GK, Kaye WH. Current status of functional imaging in eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2012;45:723–736.
7. Stefano GB, Ptacek R, Kuzelova H, et al. Convergent dysregulation of frontal cortical cognitive and reward systems in eating disorders. *Med Sci Monit*. 2013;19:353–358.
8. Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT, et al. The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biol Psychiatry*. 2013;73:904–914.
9. Tanofsky-Kraff M, Bulik CM, Marcus MD, et al. Binge eating disorder: the next generation of research. *Int J Eat Disord*. 2013;46:193–207.
10. Allen KL, Byrne SM, Oddy WH, et al. DSM-IV-TR and DSM-5 eating disorders in adolescents: prevalence, stability, and psychosocial correlates in a population-based sample of male and female adolescents. *J Abnorm Psychol*. 2013;122:720–732.
11. Focker M, Knoll S, Hebebrand J. Anorexia nervosa. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013;22(suppl 1):S29–S35.
12. McElroy SL, Guerdjikova AI, Mori N, et al. Pharmacological management of binge eating disorder: current and emerging treatment options. *Ther Clin Risk Manag*. 2012;8:219–241.
13. Campbell K, Peebles R. Eating disorders in children and adolescents: state of the art review. *Pediatrics*. 2014;134:582–592.
14. Keel PK, Brown TA. Update on course and outcome in eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2010;43:195–204.
15. Franko DL, Keshaviah A, Eddy KT, et al. A longitudinal investigation of mortality in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Am J Psychiatry*. 2013;170:917–925.
16. Hilbert A, Bishop ME, Stein RI, et al. Long-term efficacy of psychological treatments for binge eating disorder. *Br J Psychiatry*. 2012;200:232–237.
17. Grilo CM, White MA, Gueorguieva R, et al. Predictive significance of the overvaluation of shape/ weight in obese patients with binge eating disorder: findings from a randomized controlled trial with 12-month follow-up. *Psychol Med*. 2013;43:1335–1344.

No Brasil

Os transtornos alimentares costumam atingir adolescentes e adultos jovens no mundo, e o Brasil não foge à regra. Estudo realizado em 2003, em amostra populacional de mulheres jovens de Porto Alegre (12-19 anos), avaliada por questionários para diagnóstico de bulimia (Bulimic Investigatory Test - BITE) e transtornos alimentares (Eating Attitudes Test – EAT-26), mostrou que 16,5% apresentavam transtornos alimentares e 2,9%, bulimia. Os transtornos eram mais prevalentes na faixa dos 16-19 anos, em mulheres com sobrepeso ou obesidade. Os comportamentos mais frequentes foram: uso de laxativos, vômitos autoinduzidos e uso de remédios para emagrecer. Com relação aos dois primeiros, os números são semelhantes aos de outros países, mas, com relação ao uso de remédios para emagrecer, os números foram muito mais elevados do que os encontrados em outros países, provavelmente por haver menor controle sobre isso no Brasil.

Estudo de 2008, realizado em amostra probabilística de adolescentes de 12-19 anos de escolas públicas, na área metropolitana do Rio de Janeiro, mostrou prevalência de sobrepeso/obesidade de 16,2% e de magreza de 2,5%. Dos adolescentes estudados, 37,3% apresentavam sintomas de transtorno do comer compulsivo e 24,7% faziam restrição alimentar pelo menos uma vez por semana, comportamentos sempre mais frequentes em mulheres. O transtorno do comer compulsivo foi mais frequente entre os adolescentes mais velhos, enquanto a restrição alimentar foi mais comum entre os mais novos. A restrição alimentar foi mais frequente entre os adolescentes com sobrepeso, independentemente do sexo ou da idade. Os resultados mostraram uma frequência elevada de transtornos alimentares em adolescentes de baixa renda, atingindo mais mulheres do que homens. Outro estudo de 2008 avaliou 21 obesos com transtorno do comer compulsivo submetidos à terapia cognitivo-comportamental, mostrando queda significativa (redução de 76,1%) do comportamento no período pós-tratamento com relação ao pré-tratamento. Houve, também, melhora da avaliação dos participantes com relação ao seu próprio corpo e dos sintomas depressivos.

Os dados mostram que os adolescentes são, no Brasil, como nos outros países do mundo, o principal grupo de risco para presença de transtornos alimentares. Deve-se focar no diagnóstico precoce e no tratamento desses pacientes.

Bibliografia

Duschene M, et al. The use of a manual-driven group cognitive behavior therapy in a Brazilian sample of obese individuals with binge-eating disorder. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2007;29:23–25.

Ferreira JE, Veiga GV. Eating disorder risk behavior in Brazilian adolescents from low socio-economic level. *Appetite*. 2008;51:249–255.

Nunes MA, et al. Prevalence of abnormal eating behaviours and inappropriate methods of weight control in young women from Brazil: a population-based study. *Eat and Weight Disorders*. 2003;8:100–106.

Obesidade

Michael D. Jensen

A obesidade é a mais comum das alterações nutricionais nos Estados Unidos e, direta ou indiretamente, responsável por uma parte significativa de despesas relacionadas à saúde. As abordagens mais seguras (modificação do estilo de vida e do comportamento) não são as mais comumente empregadas pelos médicos. A diretriz para o manejo do sobrepeso e obesidade em adultos (do inglês, *Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults*) lançada recentemente fornece orientações para os clínicos sobre o tratamento da obesidade.

Definição

A diretriz para o manejo do sobrepeso e obesidade em adultos elaborada pelo National Institutes of Health e National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) e disseminada pelo American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA) e The Obesity Society (TOS) fornece recomendações baseadas na evidência e ciência sobre a avaliação e tratamento do sobrepeso e obesidade.

O índice de massa corporal (IMC) continua sendo o meio recomendado para categorizar o peso com relação à altura em adultos. O IMC é calculado como o peso (em quilogramas) dividido pela altura ao quadrado (em metros):

$$IMC = \frac{peso\,(kg)}{altura^2\,(m^2)}$$

A diretriz sugeriu que não estão indicadas alterações às classificações do peso pelo IMC, as quais estão resumidas na Tabela 220-1. Os indivíduos que estão com sobrepeso (IMC de 25,0 a 29,9) podem ou não ter excesso de gordura. Alguns adultos podem ter sobrepeso devido ao aumento da massa muscular, que é uma simples observação clínica. Embora, de modo geral, o risco de desenvolver problemas de saúde relacionados com a adiposidade aumente continuamente quando o IMC ultrapassa 25, a nova diretriz continua a recomendar o uso das medições da circunferência da cintura para identificar os pacientes que podem necessitar de mais testes. Os pacientes com sobrepeso e obesidade classe I com uma circunferência da cintura na categoria de alto risco merecem uma discussão sobre questões do estilo de vida e da forma como se relacionam com a saúde e perda de peso. Alguns indivíduos com IMC de 27 a 29,9 desenvolvem complicações metabólicas sérias que melhoram com a perda de peso e são candidatos a tratamentos mais agressivos, incluindo a farmacoterapia se for necessário. Em particular, as populações asiáticas estão em risco para as complicações metabólicas típicas da obesidade com IMC e circunferências de cintura menores do que os indivíduos brancos, hispânicos, negros e polinésios; a diretriz do IMC de risco em populações asiáticas é de 23 a 24.

Tabela 220-1

Classificação de sobrepeso e obesidade pelo índice de massa corporal (imc)

	CLASSE DE OBESIDADE	IMC KG/M^2
Abaixo do peso		<18,5
Normal		18,5-24,9
Sobrepeso		25,0-29,9
Obesidade	I	30,0-34,9
Obesidade	II	35,0-39,9
Obesidade extrema	III	≥40

Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2985-3023.

A prevalência de comorbidades e o risco de morbidades aumentam consideravelmente quando o IMC é maior que 30, a definição da obesidade. A obesidade é dividida em três classes também de acordo com o IMC (Tabela 220-1). A abordagem terapêutica pode diferir entre os pacientes que apresentam sobrepeso e aqueles com diferentes classes de obesidade. Por exemplo, os padrões da U.S. Food and Drug Administration (FDA) indicam que a farmacoterapia pode ser usada como tratamento adjunto em quaisquer classes de obesidade, mesmo na ausência de complicações clínicas. É importante a familiaridade com as orientações. Agências e supervisão de saúde usam esses padrões para determinar quem é elegível para benefícios do tratamento. A obesidade extrema (IMC superior a 40 kg/m^2) é uma das principais características que leva à indicação de cirurgia bariátrica quando os tratamentos clínicos falharem. Pacientes com obesidade classe II (IMC entre 35,0 e 39,9 kg/m^2) podem ser considerados para cirurgia bariátrica caso apresentem complicações clínicas graves e os tratamentos médicos tiverem falhado.

Como referido, as novas diretrizes do NHLBI/ACC/AHA/TOS continuam recomendando o uso da circunferência da cintura como ferramenta de avaliação clínica para ajudar no processo de tomada de decisão acerca do tratamento. As novas diretrizes sugerem que os limites anteriores da circunferência da cintura de mais de 102 cm (40 polegadas) para homens e mais de 88 cm (35 polegadas) para mulheres são indicadores de aumento do risco metabólico. No entanto, o relatório afirma que a relação entre o risco de doença e a circunferência da cintura é contínua e progressiva, sem limites óbvios. A recomendação consiste em medir a circunferência da cintura nos adultos com sobrepeso e obesidade classe I. Os adultos com circunferências da cintura acima dos limites merecem uma avaliação adicional para detectar outros fatores de risco de doença cardiovascular. Os adultos com obesidade classe II ou III estão em risco suficientemente alto, de modo que a circunferência da cintura não parece acrescentar informação valiosa. Essas definições de sobrepeso e obesidade e circunferência de cintura de alto risco são, de modo geral, aplicáveis aos indivíduos de ascendência europeia ou africana, mas valores menores são recomendados para os de ascendência asiática. Os riscos de alterações metabólicas ocorrem a IMC mais baixos e circunferência da cintura menor nessas populações.

Epidemiologia

Prevalência da Obesidade

Embora o número de adultos com sobrepeso e obesos nos Estados Unidos tenha aumentado drasticamente durante os últimos 30 anos, o aumento da prevalência agora está desacelerando ou nivelando-se.[1] Em 2009-2010, a prevalência da obesidade foi de 35,5% em homens adultos e de 35,8% em mulheres adultas, sem alteração significativa em comparação com 2003-2008. Cerca de 60% dos homens e 51% das mulheres nos Estados Unidos têm sobrepeso ou já estão obesos; observa-se, contudo, que há mais mulheres que homens com obesidade, ao passo que mais homens que mulheres com sobrepeso. Existem diferenças substanciais na prevalência da obesidade relacionadas a idade, raça e condição socioeconômica. A prevalência da obesidade em adultos eleva-se muito entre as idades de 20 a 60 anos de idade,

diminuindo nos últimos anos. Estima-se que quase 75% dos homens entre os 60 e 69 anos de idade, nos Estados Unidos, apresentem IMC maior que 25. O aumento do IMC com a idade não é parte tão grande de uma ameaça à saúde da população como um aumento semelhante do IMC nas populações mais jovens. As menores taxas de mortalidade para adultos jovens se encontram na faixa dos que apresentam um IMC na parte inferior da faixa do normal (20,0 a 24,9 kg/m^2), enquanto o IMC associado à menor taxa de mortalidade está um pouco acima de 25 kg/m^2 para as pessoas entre os grupos etários em torno de 60 e 70 anos. Os médicos devem basear suas recomendações individualizadas para cada paciente sobre o peso levando em consideração se estão presentes as consequências adversas para a saúde associadas com a obesidade.

Nos Estados Unidos, a diferença no sobrepeso e na obesidade não é sutil entre os afro-americanos, os americanos de origem mexicana e os de origem europeia. As mulheres afro-americanas e os americanos de origem mexicana de ambos os sexos apresentam as mais altas taxas de sobrepeso e obesidade dos Estados Unidos. Ao interpretar esses dados, entretanto, é importante lembrar que há uma relação inversa entre a condição socioeconômica e a obesidade, principalmente entre as mulheres (Cap. 5). As mulheres das classes socioeconômicas inferiores apresentam mais probabilidades de se tornarem obesas que as de patamar social mais elevado. Essa associação reduz, mas não elimina, as diferenças raciais na prevalência da obesidade. Ainda não foi esclarecido se as diferenças remanescentes, quanto a essa prevalência, são devidas a fatores genéticos, constitucionais ou sociais não relacionados ao fator econômico.

Biopatologia

Etiologia

As suscetibilidades genética e constitucional para a obesidade são fortemente influenciadas pelo ambiente. A evidência dos estudos com gêmeos adotados em famílias diferentes indica que, dentro de um determinado ambiente, uma porção significativa da variação de peso é genética.[2] Dito isto, é improvável que o notável aumento da prevalência da obesidade nos Estados Unidos durante as últimas três décadas seja consequência de alterações em grande escala na composição genética dos americanos.

Aspectos Genéticos da Obesidade Humana

Embora a suscetibilidade para a obesidade seja uma condição poligênica clássica, também existem numerosas síndromes de obesidade sindrômicas e monogênicas. Os defeitos genéticos identificados há muito tempo que resultam em obesidade incluem as síndromes de Prader-Willi e Laurence-Moon-Biedl. Mais recentemente foram descritas formas monogênicas raras de obesidade humana devido a mutações no gene da leptina, no gene do receptor da leptina e nos genes do sistema de sinalização da melanocortina. Essas mutações gênicas estão mais frequentemente associadas com aumento do apetite em oposição à redução do gasto energético. Estudos de associação ampla de genoma relataram um número de genes associados a maior IMC. Aqueles que parecem predizer a maior quantidade de variação do IMC incluem o gene *FTO* (massa gordurosa e associada à obesidade) e o receptor à melanocortina-4 (*MC4R*). Outros genes que foram confiavelmente associados à obesidade incluem *TMEM18*, *KCTD15*, *GNPDA2*, *SH2B1*, *MTCH2*, e *NEGR1*. Juntos, no entanto, os efeitos combinados de todas as contribuições genéticas identificadas são responsáveis por menos de 1% de variação do IMC. Isso enfatiza os grandes efeitos ambientais e a natureza poligênica de suscetibilidade à obesidade.

Influências Constitucionais na Obesidade

Vários fatores ambientais podem resultar em efeitos epigenéticos em longo prazo na regulação do peso corporal e na suscetibilidade para problemas de saúde relacionados com obesidade. Esses efeitos epigenéticos são atribuídos a processos que incluem alterações na metilação e acetilação do DNA e remodelamento da cromatina. O efeito do ambiente intrauterino e do período perinatal no peso e saúde desenvolvidos subsequentemente está mais bem estudado. A desnutrição no último trimestre da gravidez e no período pós-natal inicial resulta na diminuição do risco de obesidade adulta; entretanto, o baixo peso ao nascer associado à desnutrição (ou tabagismo) no final da gravidez, aumenta, também, o risco de hipertensão, de tolerância alterada à glicose e de doenças cardiovasculares na fase adulta. Em contraste, a desnutrição materna limitada aos dois primeiros trimestres de gravidez está associada a um aumento da probabilidade de obesidade no adulto. Outros efeitos "ambientais" precoces são a constatação de que crianças de mães diabéticas tendem a ser mais obesas que as crianças das mães não diabéticas, e crianças de mães diabéticas possuem a maior prevalência de obesidade no período dos 5 aos 19 anos, independentemente do estado da obesidade materna. Finalmente, a exposição intrauterina ao ambiente diabético aumenta o risco de desenvolvimento de diabetes melito e de obesidade pela criança. Portanto, o resultado da interação entre os genes e o ambiente, no que diz respeito à obesidade e às suas complicações metabólicas, é marcado já nos intervalos intrauterino e perinatal. Um dos mais espantosos e preocupantes aspectos desses efeitos metabólicos não é apenas seu efeito prolongado sobre a regulação do peso e da saúde do indivíduo, mas a possibilidade de que tais traços possam ser passados para as futuras gerações.

Contribuintes Ambientais para a Obesidade Humana

Ocorreram alterações drásticas no ambiente dos países ocidentais durante os últimos 50 anos, incluindo redução das exigências de atividade física e alterações na oferta alimentar. Essas alterações na oferta alimentar parecem ter aumentado ou evitado a diminuição esperada da ingestão de calorias que seria necessária para coincidir com a redução do gasto energético pela atividade física.[3]

Alimento

Vários fatores ambientais podem influenciar o consumo de alimentos (Tabela 220-2). A ingestão de alimentos densamente energéticos resulta em maior recebimento de energia, já que os adultos só respondem ao volume de alimentos e não ao seu conteúdo energético. Esse fator provavelmente é responsável pela associação entre as dietas com alto teor de gorduras e o excesso de peso corpóreo; muitos alimentos gordurosos são também densamente energéticos. Quando humanos consomem dietas com alto teor de gorduras, mas com baixa densidade energética, a ingestão calórica não é maior que a esperada com base na densidade energética dos alimentos. Foi demonstrado que o maior tamanho das porções também aumenta o consumo alimentar. Dada a tendência, nos Estados Unidos, de servir porções maiores de alimentos e de bebidas, isso poderia contribuir para um maior risco de obesidade. Variedade alimentar também pode afetar a ingestão de energia. Um aumento da variedade de petiscos, doces, lanches e carboidratos na dieta está associado a um aumento da gordura corporal. Em contraste, o aumento na variedade de verduras e legumes disponíveis não parece aumentar seu consumo e não está associado ao aumento da gordura corporal. Outro fator que pode exercer efeitos amplos na população, nos Estados Unidos, é a redução dos custos dos alimentos e sua relação com o aumento de sua disponibilidade e palatabilidade. Por fim, há evidências de que o consumo de bebidas açucaradas, como refrigerantes e sucos de frutas, não é acompanhado por uma redução na ingestão de alimentos de forma a compensar o maior aporte energético. Isso significa que essas bebidas aumentarão a ingestão calórica durante o dia, promovendo aumento de peso.

Tabela 220-2

Fatores ambientais que promovem a obesidade

ALIMENTARES	ATIVIDADE
↑ Densidade de energia alimentos	↑ Comportamento sedentário
↑ Tamanho das porções	↓ Atividades da vida diária
↑ Variedade*	↓ Atividade física
↑ Palatabilidade	
↑ Disponibilidade	
↓ Custo	
↑ Bebidas calóricas (bebidas açucaradas)	

* Variedade de doces, petiscos e aperitivos.

Vários fatores psicológicos também influenciam o modo como as propriedades dos alimentos afetam a ingestão calórica. Os indivíduos variam com respeito às suas limitações dietéticas (a tendência a, conscientemente, restringir a ingestão de alimentos para controlar o peso), suas sensações de fome ou sua desinibição (a tendência a comer demais de forma oportunista). Foi proposto que as diferenças entre indivíduos, no que diz respeito a esses fatores, modificam como a variedade dos alimentos e o

tamanho das porções afetam o perfil alimentar individual. O contexto social em que o alimento é consumido e o estado emocional do indivíduo também modulam a ingestão de alimentos.

Atividade Física

A atividade física pode ser dividida em três categorias: (1) o exercício (*fitness* e atividades relacionadas aos esportes); (2) a atividade física relacionada ao trabalho; e (3) a atividade não relacionada aos esportes nem ao trabalho (espontânea). Tabelas, amplamente disponíveis, permitem calcular o gasto de energia com base no peso da pessoa, bem como na duração e no tipo de exercício no qual ela está engajada. Apenas 20% a 30% dos norte-americanos realizam exercícios na frequência, duração e intensidade recomendadas para alcançar efeito protetor contra o desenvolvimento da obesidade e de outros problemas de saúde, mas isso parece não ter mudado nas últimas décadas. Dados recentes sugerem que a quantidade de tempo gasto em atividades sedentárias (p. ex., assistir à televisão, usar o computador) é um preditor melhor e mais importante, independentemente, de alterações metabólicas associadas à obesidade, do que os efeitos do exercício por si sós. Assim, na medida em que a redução da atividade física contribui para a epidemia de obesidade, é mais provável que essa diminuição se concentre mudança da atividade física espontânea e na atividade relacionada ao trabalho.

Embora seja cada vez mais fácil para os indivíduos medirem a energia gasta em atividades espontâneas com contadores de passos e dispositivos eletrônicos de detecção de movimento, existem dados longitudinais e de base populacional insuficientes para definir a extensão da ocorrência de alterações nesse parâmetro de atividade. Certamente, a prática da atividade física decresceu com o advento da automação dos sistemas, no local do trabalho. Uma estimativa sugere que, entre os anos de 1982 e 1992, o dispêndio de energia no trabalho diminuiu aproximadamente 50 kcal/dia. Desde então, as mudanças adicionais no local do trabalho, por sua vez, reduziram ainda mais o emprego da atividade física.

O outro componente da atividade física espontânea, as atividades da vida diária, provavelmente sofreu redução devido à disponibilidade atual de uma infinidade de conveniências que reduzem a necessidade de mão de obra (p. ex., restaurantes e bancos em que não é necessário sair do carro, escadas rolantes, controles remotos, *email*, compras *online*). Novamente, há poucos dados precisos para mensurar, de forma quantitativa, a mudança que realmente ocorreu, embora a redução nas caminhadas diárias e o aumento do uso dos automóveis para a locomoção diária tenham sido documentados.

Há uma grande quantidade de informações sobre como o aumento das atividades sedentárias (assistir à TV, jogar *videogames*, usar o computador) está relacionado à obesidade e suas complicações. Os dados indicam que o maior tempo gasto em atividades sedentárias está associado a um aumento do risco de sobrepeso e de obesidade. O aspecto surpreendente desses estudos é que o efeito adverso da atividade sedentária é independente da participação em práticas de atividade física tradicionais.

A compreensão das contribuições do decréscimo da atividade física relacionada ao trabalho, da diminuição das atividades da vida diária e do aumento do comportamento sedentário possibilita ajudar o médico a interagir com o paciente para descobrir padrões que podem estar relacionados ao aumento de peso. Os médicos atentos a esses fatores ambientais podem ajudar, de forma mais eficiente, seus pacientes obesos a identificar quais desses fatores ambientais estão contribuindo mais para o problema e a desenvolver programas para intervenção. Quanto a isso, os pacientes que usam regularmente os contadores de passos ou outros tipos de dispositivos de monitoramento de atividades poderão ter mais capacidade para autoidentificar e modificar o seu comportamento para obter atividade física suficiente.

Regulação do Peso Corporal e Balanço Energético

A regulação do peso corporal do adulto é um processo muito bem equilibrado. O adulto norte-americano médio, por exemplo, consome e gasta aproximadamente 2.000 a 3.000 kcal/dia; se houvesse um erro consistente que elevasse o consumo de alimentos em até mesmo 1%, isto resultaria em ganho de peso de aproximadamente 25 a 30 libras de gordura (1.134 a 1.361 g) a cada 10 anos se não houvesse nenhuma mudança no gasto energético. Dados sugerem que a maioria dos adultos regula o balanço energético médio com muito mais precisão do que 1%. Parece que a regulação de ambos, ingestão calórica e consumo energético, é feita por processos conscientes e inconscientes.

O excesso de energia consumida pelos adultos é, geralmente, armazenado na forma de triglicerídeos no interior dos adipócitos. Humanos continuamente recrutam novos adipócitos do grande *pool* de pré-adipócitos para substituir os adipócitos que estão morrendo. Embora o primeiro meio pelo qual o tecido adiposo se expande é pelo aumento do tamanho da célula de gordura (hipertrofia dos adipócitos), esse processo pode armazenar apenas uma quantidade limitada de gordura. Em média, os adultos que ganham gordura nas pernas acumulam maior número de adipócitos em vez de adipócitos maiores, resultando em um aumento no número dos adipócitos, uma vez que os novos adipócitos criados ultrapassam o número de adipócitos que morreram. Alguns adultos recrutam novos adipócitos mais rapidamente do que outros e, assim, ganham peso mais pela hiperplasia dos adipócitos (aumento do número de adipócitos) do que por sua hipertrofia. Os indivíduos que armazenam gordura em adipócitos maiores, especialmente se isso estiver associado a uma resposta inflamatória do tecido adiposo (maior número de macrófagos ativados de forma clássica e outras células imunes), são mais propensos a ser resistentes à insulina e apresentam sinais de inflamação sistêmica de baixo grau (aumento da proteína C-reativa, interleucina-6 e fator de necrose tumoral-α), levemente elevados.

A leptina, uma proteína da família das citocinas secretada quase que exclusivamente pelos adipócitos, foi o primeiro hormônio do tecido adiposo identificado; foi demonstrado que apresenta potentes efeitos do sistema nervoso central na ingestão de alimentos nos humanos. A leptina também tem outras funções hipotalâmico-hipofisárias e parece ter diversas ações fisiológicas periféricas. No modelo animal de obesidade de deficiência de leptina, os camundongos *ob*/*ob* são gravemente obesos,hiperfágicos, hipermetabólicos, sexualmente imaturos e apresentam níveis baixos de atividade espontânea. Todos esses defeitos, porém, são corrigidos pela administração de leptina nesses animais. Alguns humanos deficientes em leptina (devido a mutações no gene da leptina) foram identificados. Essas crianças apresentavam baixas concentrações de leptina no plasma, eram hiperfágicas e gravemente obesas e responderam à leptina exógena com uma dramática perda de peso, redução da ingestão de alimento e maturação acelerada do eixo hipofisário-gonadal. É impressionante que, no entanto, os seres humanos obesos não têm deficiência de leptina e, na verdade, têm concentrações plasmáticas de leptina altas, a menos que estejam em uma circunstância de balanço energético muito negativo. Como a leptina é secretada em função da porcentagem de gordura corporal e como as mulheres têm mais gordura corporal do que os homens para determinado IMC, elas também têm concentrações plasmáticas de leptina mais altas. Assim, a triagem para a deficiência de leptina não se justifica, a não ser quando a obesidade grave e hiperfágica se inicia ainda na primeira infância e é acompanhada por imaturidade sexual e na ausência de outras causas conhecidas (p. ex., síndrome de Prader-Willi).

Alguns animais modelos de obesidade genética (os camundongos *db*/*db* e os ratos *fa*/*fa*) apresentam receptores de leptina defeituosos, o que os torna incapazes de responder aos estímulos da leptina. Embora tenham sido relatados casos raros de humanos obesos com gene receptor de leptina defeituoso, parece que a resistência a essa proteína, devido a defeitos em seus receptores (ou alterações de sinalização genéticas pós-receptor), é extremamente rara. A pesquisa clínica de mutações, no receptor de leptina, não é justificada, já que não há tratamento para essa condição.

Consumo de Energia

Muito foi aprendido sobre a regulação biológica do consumo alimentar, e grande parte desse aprendizado é derivado do estudo de modelos animais. Esses sinais podem afetar diferentes aspectos de comportamento alimentar. Eles podem afetar a *fome* — a necessidade ou desejo de alimentos; o estar *saciado* — a sensação de estar satisfeito e incapaz de consumir mais; ou a *saciedade* — a sensação de não sentir mais fome, um complexo arranjo de eventos pós-prandiais que afetam o intervalo até a próxima refeição ou a quantidade consumida na próxima refeição. Alguns desses sinais que alteram o comportamento alimentar afetam um aspecto, e outros afetam múltiplos aspectos. Por exemplo, a grelina, um peptídeo produzido pelo estômago, aumenta a sensação de fome, mas não parece afetar a sensação de estar saciado ou a saciedade. A colecistocinina causa a sensação de estar saciado, mas não tem efeito sobre a saciedade. A leptina parece agir em múltiplas vias — a deficiência de leptina é associada ao aumento da fome e à diminuição da sensação de estar saciado e da saciedade.

Há uma série de sinais periféricos de "saciedade" que atuam para inibir a ingestão de alimentos em algum momento durante a ingestão de uma refeição. Alguns desses sinais alcançam o cérebro por meio do nervo vago e outros através da circulação sistêmica. Exemplos dos fatores humorais propostos como moduladores do apetite são listados na Tabela 220-3. Os compostos variam desde hormônios derivados do intestino (grelina, colecistocinina, peptídeo glucagon-símile 1 [GLP-1]) e do pâncreas (insulina) a peptídeos como a apolipoproteína A-IV, secretada pelos quilomícrons. Os sinais provavelmente são provocados tanto por estímulos mecânicos (p. ex., enchimento do estômago) como pela presença de nutrientes no jejuno e no íleo.

Tabela 220-3

Moduladores biológicos sugeridos de ingestão alimentar

SINAL PERIFÉRICO	EFEITO PROPOSTO NA INGESTÃO ALIMENTAR
Vagal	–
Colecistocinina	–
Apolipoproteína A-IV	–
Insulina	–
Peptídeo YY_{3-36}	–
Peptídeo semelhante ao glucagon 1	–
Outros peptídeos relacionados ao glucagon	–
Leptina	+ quando a leptina ↓↓
Grelina	+
Fator de necrose tumoral-α	–
Estatina	–

A regulação da ingestão alimentar pelo sistema nervoso central também está mais compreensível. Um número de neuropeptídeos, derivados de lipidios e monoaminas, que apresentam propriedades anabólicas (aumento da ingestão alimentar com ou sem decréscimo do gasto energético) ou catabólicas (decréscimo do consumo alimentar com ou sem aumento do gasto energético), foi identificado. Uma lista dessas moléculas é fornecida na Tabela 220-4. Muitas dessas substâncias apresentam mais do que uma função, como a regulação da secreção de hormônios (hormônio liberador de tireotropina e hormônio liberador de corticotropina), da vigília (norepinefrina) ou dos sistemas de reforço comportamental (endocanabinoides).

Tabela 220-4

Moduladores do sistema nervoso central do balanço energético

ESTEROIDES CENTRAIS (↑ DA INGESTÃO)	CATABÓLICOS CENTRAIS (↓ DA INGESTÃO)
Neuropeptídeo Y	Hormônio estimulantedo melanócito-α
Proteína relacionada ao agouti	Fator de liberação da corticotropina
Hormônio de concentração de melanina	Hormônio de liberação da tireotrofina
Hipocretinas e orexinas	Neuropeptídeo regulador da cocaína e anfetamina
Galanina	Interleucina-1β
Norepinefrina	Urocortina
Endógenos (endocanabinoides anandamida e 2-araquidonilglicerol)	Oxitocina
	Neurotensina
	Serotonina

Gasto Energético

O gasto ou dispêndio energético diário de adultos varia amplamente, desde menos de 1.400 kcal/dia a mais de 5.000 kcal/dia; indivíduos maiores e fisicamente mais ativos têm maiores necessidades energéticas. De modo geral, o gasto energético diário é dividido em repouso (ou basal), gasto metabólico com o efeito térmico dos alimentos e gasto energético com atividade física.

Taxa Metabólica Basal

A taxa metabólica basal (TMB) corresponde ao gasto de energia do indivíduo em repouso, deitado, acordado, no estado pós-absortivo noturno. A taxa metabólica de repouso (TMR) é também definida, mas não necessariamente mensurada, antes de levantar-se da cama. Para a maioria dos norte-americanos adultos e sedentários, a TMR representa a maior porção de energia despendida durante o dia e pode variar de menos de 1.200 a mais de 3.000 kcal/dia. A maior parte da TMB (aproximadamente 80%) pode ser explicada pela quantidade de tecido magro que o indivíduo apresenta. Existe uma série de fórmulas que podem ser usadas para estimar a TMB. A fórmula de Harris-Benedict (disponível através de várias calculadoras *online*) prevê a TMB com base na altura, peso, idade e sexo e tem uma acurácia com margens de erro abaixo de 10% em cerca de 90% dos adultos com IMC de 18,5 a 45 kg/m^2.

Nem todos os componentes do tecido magro consomem oxigênio nas mesmas proporções relativas. Os tecidos que formam o leito visceral ou esplâncnico consomem, aproximadamente, 25% da TMR, mas uma proporção muito menor do peso corporal. O cérebro, que representa uma pequena porcentagem do peso corporal, responde por quase 15% da taxa metabólica de repouso (TMR). Do mesmo modo, o coração (aproximadamente 7%) e os rins (aproximadamente 5% a 10%) consomem maiores proporções da energia de repouso do que sua relativa contribuição para o total da massa corporal. Em contraste, a musculatura em repouso perfaz 40% a 50% da massa de tecido magro, mas responde por apenas 25% da TMR. Contudo, esse gasto de energia muda, dramaticamente, com o exercício, podendo chegar a 80 a 90. O tecido adiposo é um participante menor do gasto de energia diário, consumindo, aproximadamente, 3 kcal/dia.

Gordura marrom é o tecido adiposo que expressa grandes quantidades de proteína-1 de desacoplamento, uma proteína que permite o vazamento de prótons da membrana mitocondrial, resultando na liberação de calor em oposição ao trabalho químico do trifosfato de adenosina — o desacoplamento da oxidação do substrato com o trabalho químico ou mecânico. Considerou-se que este tecido termogênico estava presente apenas em bebês, mas recentemente demonstrou-se que existe em adultos.[4] Os métodos utilizados para detectar a gordura marrom dependem em grande parte da tomografia por emissão de pósitrons com ^{18}F-fluorodesoxiglicose em humanos expostos ao frio. Os adultos magros são mais propensos a ter gordura marrom do que os adultos obesos e a gordura marrom é mais facilmente detectável após os adultos obesos perderem peso. Atualmente é uma questão de debate se a gordura marrom desempenha qualquer papel significativo na termogênese.

Ainda que a maior parte da TMR possa ser atribuída à quantidade de tecido magro que o indivíduo apresenta, existem, também, outras influências mais sutis sobre a TMR. Idade, sexo (mulheres apresentam TMB levemente mais baixas, mesmo depois de corrigidas com relação à massa de gordura livre) e a massa de gordura afetam a TMR. Pequenas mudanças na TMR ocorrem durante o ciclo menstrual (fase lútea > fase folicular). Há, também, evidências de que fatores hereditários ou familiares realmente influenciam a TMB, respondendo por até 10% das diferenças entre os indivíduos.

Existem componentes facultativos e obrigatórios da TMR. Com uma dieta restrita em calorias, ocorrem reduções significativas na TMB relativas à quantidade da massa de gordura livre. Acredita-se que as reduções verificadas na produção de tri-iodotironina a partir da tiroxina contribuam para esse fenômeno. Do mesmo modo, durante períodos breves de superalimentação, verificou-se que a TMR aumenta mais do que seria esperado para a quantidade de tecido magro presente.

Foi proposto que indivíduos com TMB inferiores ao predito sejam considerados como mais suscetíveis a um futuro ganho de peso. Dados publicados sugerem que o risco é pequeno e os esforços clínicos para identificar tais pacientes não valem a pena. A medida da TMB é, por vezes, útil para a avaliação de indivíduos que insistem que não são capazes de perder peso seguindo uma dieta de menos de 1.000 kcal/dia. Quase sem exceções, se a TMB for medida com um instrumento confiável, esta é substancialmente maior do que a ingestão de alimentos referida pelo paciente. Isso reafirma o fato de a maioria dos adultos estar notoriamente fora da realidade ao avaliar seu próprio consumo alimentar.

Efeito Térmico dos Alimentos

Uma média de 10% do conteúdo energético alimentar é gasto no processo da digestão, absorção e metabolismo dos nutrientes. Verifica-se significativa variação nesse valor entre indivíduos, indo de um nível baixo de 3% até um nível alto de aproximadamente 15% das calorias de uma refeição "gastas" no intervalo pós-prandial. Esse efeito térmico alimentar está relacionado ao conteúdo de carboidratos e de proteínas da refeição (o conteúdo em gorduras tem pequeno efeito estimulador). Tanto os componentes obrigatórios (60% a 70%) quanto os facultativos (30% a 40%) do efeito térmico alimentar foram identificados. O componente obrigatório reflete os custos energéticos da digestão, da absorção e do armazenamento dos nutrientes. Acredita-se que os dois fatores que desempenham um papel no componente facultativo do efeito térmico alimentar são a resposta da insulina pós-prandial e a ativação do sistema nervoso simpático. O efeito térmico dos alimentos é algo menor nos humanos obesos que apresentam resistência à insulina, mas esta não tem sido associada à obesidade futura.

Gasto Energético da Atividade Física

O gasto energético da atividade física é um produto da quantidade de trabalho executado e a eficiência do indivíduo em executá-lo. Está se tornando cada vez mais fácil controlar a quantidade total de atividade física que os humanos realizam durante o dia com o uso de vários dispositivos relativamente baratos. Ao fazê-lo, também é possível calcular a energia gasta com os valores publicados para estimar os custos energéticos do trabalho executado. Unidades de trabalho são expressas como equivalentes metabólicos (METs), que são um múltiplo da TMR. Se a TMR de um indivíduo for 1 kcal/min (1.440 kcal/dia), uma sobrecarga de 5 METs seria de 5 kcal/min. Atletas bem treinados podem trabalhar com METs extremamente altos (>16) por extensos períodos, mas a maior parte dos indivíduos sedentários pode trabalhar, por período de tempo limitado, com sobrecargas muito inferiores. Isto ocorre porque os atletas têm um pico maior da capacidade de trabalho (ou quantidade máxima de oxigênio que pode ser consumida) e um de lactato mais elevado. O limiar do lactato está intimamente relacionado com o nível no qual o exercício começa a se tornar tão desconfortável que não poderá ser mantido por tempo muito prolongado. A definição bioquímica de limiar do lactato descreve o progressivo aumento das concentrações observadas de lactato no sangue durante o exercício de alta intensidade. O limiar do lactato pode variar entre 50% e 90% da capacidade de trabalho máxima de um indivíduo. O treinamento aumenta o limiar do lactato para perto da carga máxima de trabalho e, assim, permite ao indivíduo trabalhar em níveis mais altos, por períodos de tempo mais longos. Assim, indivíduos com grande aptidão podem gastar quantidades muito maiores de energia por minuto do exercício com menos sensação de desconforto do que indivíduos sedentários, obesos, com baixa capacidade aeróbica e baixo limiar do lactato (por vezes, da ordem de 4 a 5 METs). O limiar do lactato pode ser ainda mais baixo em pacientes obesos com diabetes tipo 2, de tal modo que uma mera caminhada de 5 quilômetros por hora pode exceder o limiar do lactato. Estimar as limitações físicas dos pacientes, que geralmente podem ser superadas com um programa de treinamento cuidadosamente concebido, é necessário para fornecer recomendações realistas à prática de atividade física.

O exercício (preparo físico e atividades relacionadas aos esportes) é comumente considerado o principal componente da termogênese resultante da atividade física. Pelo fato de a maioria dos adultos não se exercitar em altos níveis ou por tempo suficiente para gastar uma grande quantidade de energia, focalizar só o "exercício" como o principal componente da atividade física irá desconsiderar oportunidades significativas para melhorar o equilíbrio energético. Considerando a quantidade limitada de tempo e esforço que a maioria dos pacientes pode dispensar com exercício, os benefícios e a energia gastos em atividades espontâneas podem ser muito superiores.

A termogênese da atividade não relacionada aos exercícios (ANRE) corresponde ao gasto calórico despendido na realização de todas as atividades que não o exercício. A variabilidade da atividade não relacionada aos exercícios, observada em condições controladas (em câmaras metabólicas), foi de menos de 100 a até cerca de 800 kcal/dia. A energia gasta por um trabalho com grande demanda física ou exercício voluntário pode ou não ser sobrepujada por reduções na atividade espontânea (não relacionada ao trabalho). Por exemplo, quando homens e mulheres adultos jovens fazem exercício extra por mais de 1 ano, eles respondem de maneira diferente: homens perdem peso, mas as mulheres não, apesar da ausência de alteração detectável na ingestão alimentar. A mulher reduz a atividade espontânea em resposta ao exercício ou aumenta de forma sutil a ingestão de alimentos. Também foi demonstrado que as variações nos aumentos inconscientes na ANRE se relacionam fortemente com a quantidade de gordura adquirida em resposta à ingestão em excesso. Baixos níveis de ANRE foram relatados como preditores de futuro ganho de peso em algumas populações, e podem existir diferenças entre pessoas magras e obesas na quantidade diária de ANRE, que podem estar relacionadas a tendências diversas na regulação do peso.

Causas Secundárias de Obesidade

Medicamentos

Um número crescente de medicamentos causa ganho de peso em alguns ou na maioria dos pacientes para os quais eles são prescritos. Conhecimento sobre os medicamentos que têm esse potencial pode facilitar o emagrecimento de alguns pacientes. A Tabela 220-5 lista vários medicamentos associados ao ganho de peso, bem como as abordagens terapêuticas alternativas, se houver, para a causa de base.

Tabela 220-5

Influências farmacológicas no ganho de peso e terapias alternativas

MEDICAMENTOS QUE PODEM PROMOVER GANHO DE PESO	TRATAMENTOS ALTERNATIVOS — PERDA INDEFINIDA OU PERDA DE PESO
MEDICAMENTOS PSIQUIÁTRICOS E NEUROLÓGICOS Antipsicóticos: olanzapina, clozapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol Antidepressivos Tricíclicos: imipramina, amitriptilina Triazolopiridinas: trazodona Inibidores de recaptação de serotonina: fluoxetina, paroxetina, citalopram Tetracíclicos: mirtazapina Inibidores da monamina oxidase Medicamentos antiepilépticos: gabapentina (doses mais elevadas), ácido valproico, carbamazepina, divalproex Estabilizadores de humor: lítio, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina (doses muito altas)	**MEDICAMENTOS ALTERNATIVOS PSIQUIÁTRICOS E NEUROLÓGICOS** Ziprasidona Nortriptilina, bupropiona, nefazodona, fluvoxamina, sertralina, duloxetina Topiramato, zonisamida (perda de peso), lamotrigina (menos ganho de peso)
HORMÔNIOS ESTEROIDES Esteroides progestagênicos Corticosteroides Contraceptivos hormonais	**ALTERNATIVAS AOS HORMÔNIOS ESTEROIDES** Métodos de barreira, DIU Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides
AGENTES ANTIDIABETES Insulina (a maioria das formas) Sulfonilureias Tiazolidinedionas	**AGENTES ANTIDIABETES ALTERNATIVOS** Metformina Acarbose, miglitol Exenatida Inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP4) Liraglutida Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2
ANTI-HISTAMÍNICOS Comumente relatados com os agentes mais antigos; também oxatomida, loratadina e azelastina	**ALTERNATIVA AOS ANTI-HISTAMÍNICOS** Descongestionantes, estabilizadores de mastócitos, antagonistas de mediadores endógenos de inflamação
AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS Bloqueadores dos receptores α-adrenérgicos eβ-adrenérgicos Bloqueadores dos canais de cálcio: nisoldipina	**AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS ALTERNATIVOS** Inibidores da enzima conversora de angiotensina Bloqueadores dos canais de cálcio — a maioria dos outros agentes Bloqueadores do receptor de angiotensina Diuréticos
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE ATIVA	

Doenças

Menos de 1% dos pacientes obesos apresenta uma doença subjacente que pode explicar sua obesidade. As endocrinopatias são as causas secundárias mais comuns de obesidade. Elas incluem a síndrome de Cushing (Cap. 227), a lesão hipotalâmica da qual resulta o excesso de ingestão alimentar (mais comum após cirurgia hipofisária), o insulinoma (Cap. 230) e o hipotireoidismo (Cap. 226). Uma distribuição da gordura semelhante à que acontece na síndrome de Cushing é comum; portanto, outros aspectos apresentados pelo paciente se constituem em pistas melhores para solicitar exames que ajudem a diagnosticar essa condição. Esses incluem as clássicas estrias purpúreas, o afinamento da pele, a facilidade de escoriações e fraqueza muscular proximal e anomalias eletrolíticas. A correção da síndrome de Cushing muitas vezes resulta em perda substancial de excesso de gordura corporal. O insulinoma é um tumor raro e apenas um pequeno número de pacientes com esse tipo de tumor apresenta obesidade. O ganho de peso associado ao hipotireoidismo é sempre, praticamente, devido à retenção de fluidos e resolve-se com a reposição do hormônio tireoidiano. Infelizmente, não existe tratamento eficaz disponível para a hiperfagia devida a danos hipotalâmicos. Os pacientes adultos com deficiência de hormônio de crescimento, mais comumente após hipofisectomia, podem perder o excesso de peso com a terapia de reposição desse hormônio.

Aspectos Psicossociais da Obesidade

O abuso sexual, físico e emocional, especialmente em mulheres, pode produzir consequências adversas no longo prazo, entre as quais a obesidade. Os efeitos do abuso tendem a ser mais profundos se a agressão tiver ocorrido na infância ou na adolescência. Essas mulheres podem ser gravemente obesas, sofrer de depressão crônica e experimentar numerosos sintomas psicossomáticos, principalmente alterações gastrointestinais crônicas. A identificação desses fatos, antes de iniciar os programas de perda de peso, é importante porque o sucesso do tratamento pode, na realidade, agravar os distúrbios experimentados por essas mulheres. Além disso, o encaminhamento para suporte psiquiátrico pode ser necessário, antes de o tratamento da obesidade ser iniciado.

Fisiopatologia

Complicações Metabólicas da Obesidade

Uma observação-chave foi a de que uma distribuição de gordura central ou na parte superior do corpo é mais preditora de complicações metabólicas da obesidade do que a massa de gordura total. Tecido adiposo liberado de ácidos graxos livres (AGLs) e glicerol para a circulação através da lipólise fornece 50% a 100% das necessidades energéticas diárias. Tal lipólise é regulada, primariamente, pela insulina (inibição) e catecolaminas (estímulo), ainda que o hormônio do crescimento, o cortisol e o peptídeo natriurético atrial também estimulem a lipólise em menor extensão. A obesidade da parte superior do corpo está associada a várias alterações da lipólise do tecido adiposo, mais notavelmente com maior liberação e concentrações de AGL pós-prandial; essa anormalidade é particularmente evidente no diabetes melito tipo 2. As concentrações de AGL anormalmente altas podem contribuir ou ser responsáveis por numerosas complicações metabólicas da obesidade.

Resistência à Insulina

O termo *resistência à insulina* é usado, tipicamente, em referência à capacidade da insulina em promover a absorção de glicose, bem como inibir a sua liberação na circulação. O primeiro local em que se verifica a absorção, a oxidação e o armazenamento da glicose estimulada pela insulina é a musculatura esquelética. O principal local de produção da glicose é o fígado. A resistência à insulina conduz, inicialmente, à hiperinsulinemia e pode, eventualmente, levar ao desenvolvimento de diabetes melito tipo 2 (Cap. 229).

A capacidade da insulina para estimular a absorção, a oxidação e o armazenamento de glicose nos músculos e suprimir as concentrações de AGL é reduzida nos casos de obesidade da parte superior do corpo. Concentrações altas de AGL no plasma induzem um estado de resistência à insulina tanto nos músculos (absorção da glicose) quanto no fígado (liberação da glicose), independentemente da obesidade. Assim, a regulação alterada da liberação de AGL no tecido adiposo é um componente significativo do desenvolvimento de resistência à insulina. Existe a possibilidade de que os AGLs em excesso induzam resistência à insulina no músculo por promoverem o aumento da síntese de diacilgliceróis e ceramidas, ambos os quais podem interferir com a normal via de sinalização da insulina.

Pode ser possível que a produção desregulada de uma série de hormônios derivados do tecido adiposo, também chamados de adipocinas, contribua para a resistência à insulina e às complicações metabólicas da obesidade. Por exemplo, a redução da secreção de adiponectina, um hormônio derivado dos adipócitos que melhora a ação da insulina, é vista na obesidade e no diabetes. A maior produção de resistina, interleucina-6, fator de necrose tumoral, e de proteína-4 ligadora de retinol pelo tecido adiposo foi associada à resistência à insulina em alguns modelos animais. Até o momento, não há evidências experimentais suficientes de estudos em humanos para saber quais papéis essas assim chamadas adipocinas desempenham nas complicações metabólicas da obesidade.

Falência das Células das Ilhotas e Diabetes Melito Tipo 2

O desenvolvimento do diabetes tipo 2 é, geralmente, o resultado de defeitos na secreção ou na ação da insulina (Cap. 229). Muitos indivíduos obesos são insulino-resistentes, mas somente um subgrupo deles desenvolve diabetes melito. Segue-se que, aqueles que desenvolvem diabetes tipo 2, desenvolvem descompensação de células pancreáticas, com subsequente hiperglicemia. Estudos em animais (roedores) sugeriram que o processo denominado lipotoxicidade está envolvido na falência da célula β pancreática. Nesse modelo, os AGLs aumentados contribuem para as alterações secretórias da insulina encontradas na obesidade e, por fim, levam à falha das células β. Há alguma evidência de que os AGLs elevados podem ter efeitos adversos sobre a função da células β das ilhotas em seres humanos. Outro fator possível que contribui para o desenvolvimento da falência das células β na obesidade seria a superprodução de polipeptídeos amiloides. Essa proteína é secretada em conjunto com a insulina e, por causa de sua estrutura terciária, pode formar depósitos de amiloide tóxico nas células β. Tais depósitos foram encontrados nas ilhotas do pâncreas obtidas em necropsias de pacientes com diabetes melito tipo 2.

Hipertensão

A pressão arterial pode ser aumentada por uma série de mecanismos (Cap. 67). Volume circulatório aumentado, vasoconstrição anormal, relaxamento valvular diminuído e aumento do débito cardíaco, todos esses fatores contribuem para a hipertensão na obesidade. O efeito da hiperinsulinemia no aumento da absorção renal de sódio tem sido proposto como fator contribuinte para a hipertensão, via aumento do volume do sangue circulante. Alterações da resistência vascular podem, também, contribuir para a fisiopatologia da hipertensão relacionada à obesidade. Sob determinadas condições experimentais, os níveis elevados de AGL foram apontados como causadores do aumento da vasoconstrição e redução do relaxamento vascular mediado por óxido nítrico, mecanismo semelhante ao que acontece na síndrome metabólica. Alguns adultos obesos apresentam atividade do sistema nervoso simpático aumentada, o que poderia contribuir para a hipertensão associada à obesidade. Finalmente, o angiotensinogênio (também produzido pelos adipócitos) é um precursor da angiotensina II, e sua secreção pode contribuir para a pressão sanguínea elevada.

Dislipidemia

A obesidade da parte central e o diabetes melito tipo 2 estão associados com o aumento de triglicerídeos, com o decréscimo de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e com alta proporção de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (Cap. 206). Essa dislipidemia contribui para o aumento do risco cardiovascular observado na síndrome metabólica. A hipertrigliceridemia de jejum é causada pelo aumento da secreção hepática de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) que pode ser desencadeada pelo aumento da oferta de ácidos graxos livres ao fígado provenientes da gordura visceral e do tecido subcutâneo da região central do corpo ofertados pelo tecido adiposo ao fígado. A redução das concentrações de HDL-colesterol e o aumento das partículas pequenas e densas de LDL associadas à obesidade central são provavelmente uma consequência indireta da elevação das VLDL, ricas em triglicerídeos. O aumento da atividade da proteína que transfere o éster do colesterol e da atividade da lipase hepática pode teoricamente ser responsável pelo desvio aterogênico dos triglicerídeos e do colesterol entre as lipoproteínas. Influências genéticas desempenham um papel significativo na expressão dessas alterações lipídicas. Polimorfismos dos genes da apolipoproteína E, lipoproteína lipase, apolipoproteína B-100 e apolipoproteína A-II estão correlacionados ao aumento dos triglicerídeos e ao decréscimo do HDL.

Manifestações Endócrinas da Obesidade

A obesidade pode induzir algumas alterações no sistema endócrino. Uma das alterações mais comuns é a síndrome de ovários policísticos. Essa síndrome (Cap. 236) se caracteriza por leve hirsutismo, irregularidade menstrual ou amenorreia com ciclos anovulatórios. Ela é mais comumente associada à obesidade e, muitas vezes, melhora com a perda de peso e outros tratamentos dirigidos ao combate da resistência à insulina. Assim, pensa-se que a resistência à insulina associada à obesidade possa deflagrar o desenvolvimento da síndrome de ovários policísticos em mulheres suscetíveis. A superprodução de androgênios de leve a moderada é uma característica da obesidade centrípeta em mulheres; contudo, nos homens, a obesidade pode estar associada ao hipogonadismo hipotalâmico. Essa deficiência de androgênios melhora com a perda de peso, e as tentativas para tratar essa condição com reposição de testosterona oferecem pouco benefício clínico. Existe certa preocupação de que a terapia com testosterona em homens obesos possa aumentar o risco de apneia obstrutiva do sono e, talvez, mesmo os eventos cardiovasculares. Ainda que os estrogênios não estejam elevados em mulheres obesas antes da menopausa, eles permanecem um pouco acima dos níveis pós-menopáusicos nas obesas pós-menopausa. As concentrações séricas de hormônio de crescimento são, em geral, baixas nos adultos obesos, mas as de fator de crescimento semelhante à insulina 1 costumam ser normais, e as do hormônio do crescimento aumentam com a perda de peso. Foi relatado que o tratamento desses pacientes com o hormônio de crescimento piora a resistência à insulina e a intolerância à glicose e, até o momento, seu uso não se justifica, considerando-se os custos e a má relação custo-benefício.

Complicações Mecânicas da Obesidade

Admite-se que o excesso de peso corporal que se associa à obesidade seja responsável pelo aumento da prevalência de doenças articulares degenerativas das extremidades inferiores nos pacientes obesos. A obesidade extrema pode resultar em doença degenerativa articular prematura, e pode ser especialmente difícil de ser tratada cirurgicamente, dado o grande estresse sobre as próteses articulares. Os indivíduos gravemente obesos podem apresentar também graves problemas de estase venosa, que, por vezes, se agravam com a insuficiência cardíaca direita (ver mais adiante).

Apneia Obstrutiva do Sono e Restrição do Sono

A apneia do sono (Cap. 100) é comum em pacientes gravemente obesos, tendendo a ser mais prevalente em homens e nas mulheres com obesidade corporal/visceral superior. É mais provavelmente explicável pelo aumento de volume dos tecidos moles das vias respiratórias superiores, resultando em seu colapso, na inspiração, durante o sono. A obstrução leva à apneia, com hipoxemia, hipercapnia e uma resposta ao estresse (altos níveis de catecolaminas e de endotelinas). O acordar frequente para restabelecer a respiração leva ao sono interrompido e de má qualidade. A apneia do sono se associa ao aumento de risco de hipertensão e, se a apneia for grave, à insuficiência cardíaca direita e à morte súbita. Um histórico de sonolência diurna, ronco alto, sono inquieto e dores de cabeça matinais é sugestivo de apneia obstrutiva do sono. O tratamento da apneia do sono é importante para diminuir o risco cardiovascular, e a falha no reconhecimento e no tratamento terapêutico dessa complicação pode tornar as estratégias de intervenção para a perda de peso muito menos eficazes.

Estudos epidemiológicos associaram a curta duração do sono e as perturbações do ritmo circadiano com um risco aumentado de síndrome metabólica e diabetes. A restrição do sono induzida experimentalmente combinada com a perturbação circadiana em humanos resultou em diminuição da TMB e aumento dos níveis plasmáticos de glicose pós-prandial devido à secreção de insulina inadequada.

Câncer

O risco de câncer de mama e de endométrio é aumentado nas mulheres obesas (Cap. 180). Acredita-se que isso possa ser devido ao aumento nos níveis de estrogênio associados à obesidade nas mulheres na pós-menopausa. Homens obesos também apresentam uma taxa de mortalidade mais alta por câncer da próstata e do cólon. As causas dessa associação não são conhecidas.

Distúrbios Gastrointestinais

A doença do refluxo gastroesofágico e os cálculos biliares são mais prevalentes nos pacientes obesos. Da mesma forma, a degeneração gordurosa do fígado e a esteato-hepatite não alcoólica são mais comuns na obesidade (Cap. 152). Essa última pode, eventualmente, progredir para cirrose e ser fatal. A perda de peso e as intervenções que beneficiam a sensibilidade à insulina parecem melhorar o fígado gorduroso e a esteato-hepatite não alcoólica.

Diagnóstico

Avaliação da Obesidade

Na prática clínica, a obtenção da altura e peso permite o cálculo do IMC. Para pacientes com IMC acima de 25 e abaixo de 35, uma segunda informação — a circunferência da cintura — fornece um indicador adicional sobre se o paciente tem um risco aumentado de consequências adversas (ver anteriormente). A medição da pressão arterial (que pode exigir um esfigmomanômetro grande) fornece um terceiro item de informação sobre a saúde quase sem custos. A ausência ou presença de dislipidemia (HDL-colesterol de <45 mg/dL para mulheres e <35 mg/dL para homens, ou triglicerídeos >150 mg/dL), hipertensão, intolerância à glicose/diabetes e hiperuricemia deveria ser documentada. Uma história sugestiva de apneia de sono deveria induzir o médico a encaminhar o paciente para oximetria noturna ou para completa avaliação do distúrbio do sono.

Depois de determinar o nível de risco para a saúde do paciente obeso, uma revisão do seu estilo de vida, incluindo uma avaliação do nível de atividade física e de seus hábitos alimentares, pode ajudar a obter informações sobre por que o paciente é obeso. Um histórico familiar de obesidade ou de obesidade de longa duração fornece evidências de que não existe uma causa secundária para a alteração. Um cuidadoso levantamento do histórico dos medicamentos usados e o histórico social

podem ajudar o clínico a identificar os fatores precipitantes, que podem ser modificados para aumentar o sucesso do tratamento. Ao enfatizar o papel dos fatores modificáveis do estilo de vida que predispõem a riscos de doença, em vez de se concentrar unicamente no peso do paciente, pode ser possível iniciar um diálogo sobre o controle do peso/doença de forma menos ameaçadora da perspectiva do paciente.

Antes de o paciente entrar em um programa de controle de peso, é útil assegurar-se que o paciente está interessado e pronto para fazer alterações no estilo de vida e que tem objetivos e expectativas realistas. Os pacientes que esperam perder grandes quantidades de peso em um curto período de tempo estão virtualmente condenados à decepção. Para os programas de tratamento médico, mesmo os que incluem farmacoterapia, é difícil alcançar de forma rotineira uma perda de peso sustentada de mais de 10%. Embora essa quantidade de perda de peso seja suficiente para reduzir significativamente as complicações médicas da obesidade, a frustração mediante uma perda de peso de "apenas" 10% pode provocar o abandono pelo paciente de um programa clinicamente bem-sucedido. Ajudar o paciente a compreender que as alterações do estilo de vida que resultam em perda de peso (10%) constituem um objetivo inicial razoável pode ser um dos aspectos mais desafiantes para o médico.

Por vezes, torna-se necessário adiar a entrada no programa de tratamento propriamente dito se o paciente ainda não estiver pronto para fazer mudanças no estilo de vida. Nesse caso, uma estratégia razoável consiste em lembrá-lo, periodicamente, dos potenciais benefícios à saúde da prática de atividade física diária e de seus hábitos alimentares. Quando a vontade real de fazer essas mudanças for aparente, o tratamento terá maior possibilidade de ser bem-sucedido.

Tratamento

A obesidade representa uma resposta do indivíduo ao ambiente baseada na genética e no comportamento aprendido no decorrer da vida. Portanto, o tratamento deve ser considerado como um trabalho em longo prazo, muito semelhante ao tratamento do diabetes, da hipertensão ou de uma dislipidemia. A perda substancial de peso pode ser induzida por uma severa restrição calórica, mas, sem uma firme abordagem que assegure mudanças de comportamento, a gordura corporal, invariavelmente, é recuperada. Na medida que os fatores ambientais contribuem para o excesso de peso do paciente, e considerando ser pouco provável que o macroambiente mude, os pacientes devem ser motivados a empreender mudanças permanentes e definitivas em seu estilo de vida. As abordagens de modificação do comportamento,[5] que podem ajudar os pacientes a reconhecer e contornar as sugestões ambientais para comportamento sedentário e superalimentação, podem aumentar a probabilidade de os pacientes realizarem essas alterações do estilo de vida.[A1] Um estudo randomizado demonstrou que a intervenção intensiva do estilo de vida (em comparação com apoio e educação isolados) está associada a menos hospitalizações, menos medicamentos e menores custos com cuidados de saúde em adultos com sobrepeso ou obesos com diabetes tipo 2.[A2]

A redução do consumo calórico é o mais eficiente e efetivo meio de perder peso. Por exemplo, criar um *deficit* de 500 kcal/dia por redução de consumo alimentar resulta teoricamente uma perda de gordura em torno de 1 libra (cerca de 454 g) por semana. Ainda que possível, é muito mais difícil aumentar o gasto de energia igual a 500 kcal/dia por meio de exercício. Níveis mais altos de atividade física podem prevenir o ganho de peso (ou a recuperação do peso depois do emagrecimento). Alguns pacientes são capazes de mudar seus hábitos alimentares e de atividades por si mesmos depois de receberem as informações apropriadas, enquanto outros precisam de intervenções formais ou informais (ver adiante) que os ajudem a conseguir modificações de comportamento. Um diagrama de fluxo de como avaliar e tratar pacientes com sobrepeso e obesos está presente na Figura 220-1.

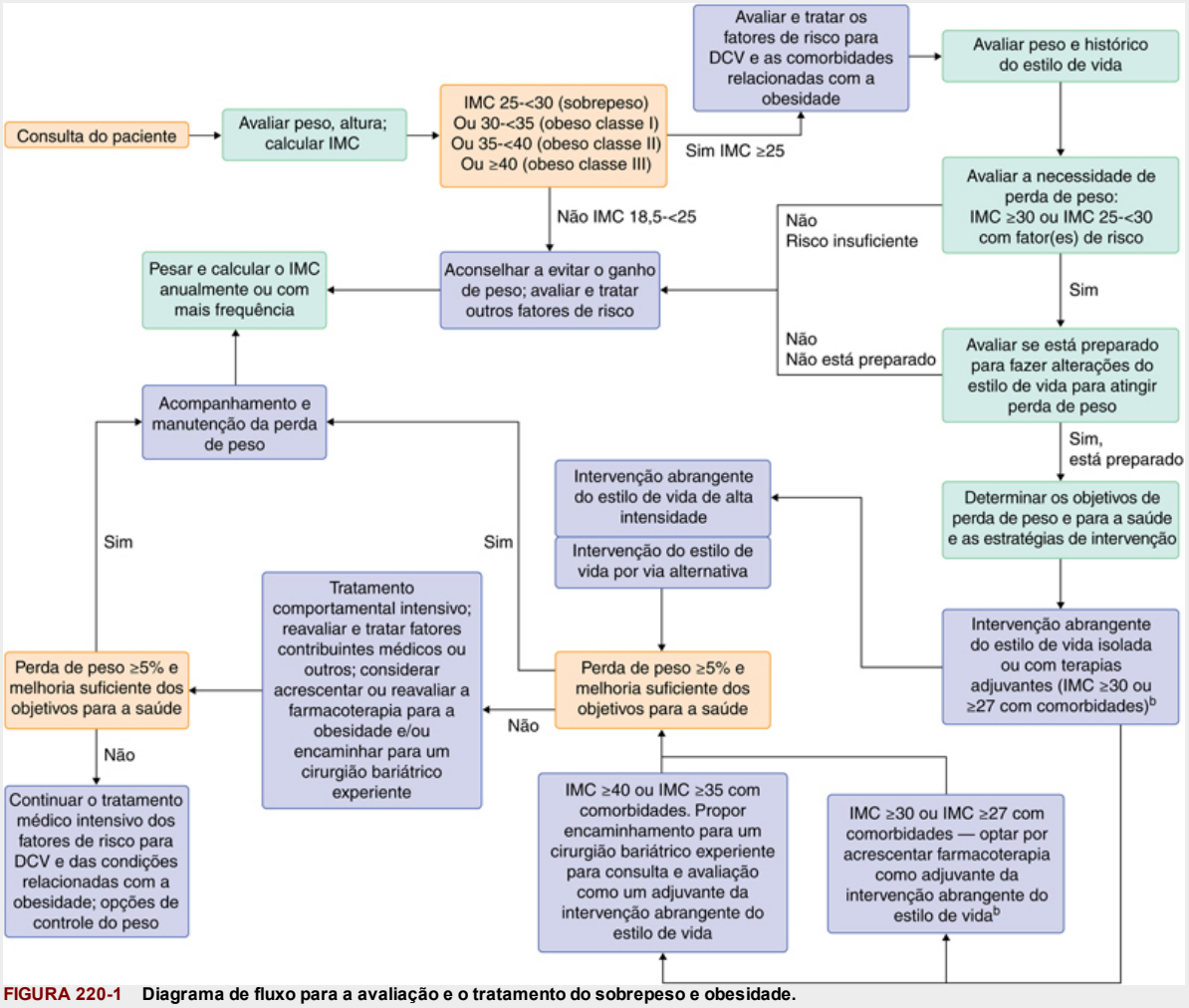

FIGURA 220-1 Diagrama de fluxo para a avaliação e o tratamento do sobrepeso e obesidade.

IMC = índice de massa corporal; DCV = doença cardiovascular. [b]Limites do IMC determinados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) e listados no folheto informativo dos medicamentos para obesidade aprovados pela FDA. (Modificada de Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2985-3023.)

Dieta

Alterações nos hábitos alimentares devem ser permanentes para a perda de peso ser mantida. Uma nutricionista experiente e habilitada pode ajudar na avaliação dos hábitos alimentares do paciente e proceder à necessária reeducação. O histórico alimentar pode revelar alguns poucos hábitos alimentares que estão resultando em excessiva entrada de energia. Além de focalizar tais comportamentos alimentares adversos, há alguns princípios gerais que dizem respeito à dieta e que devem ser esclarecidos. A redução da densidade energética de um alimento (mais facilmente conseguida com a redução de gorduras) pode permitir aos pacientes sentirem-se saciados mesmo consumindo menos calorias. A diretriz da obesidade do NHLBI/AHA/ACC/TOS[6] recomenda que sejam prescritas 1.200 a 1.500 kcal/dia para mulheres e 1.500 a 1.800 kcal/dia para homens. Alternativamente, podem ser recomendadas dietas que produzem um *deficit* de energia de 500 a 750 kcal/dia. Como não parece haver nenhuma superioridade clara de uma dieta sobre a outra no que diz respeito à perda de peso,[A3] é recomendável que seja prescrita uma das dietas baseadas na evidência que restringem tipos de alimentos selecionados (p. ex., alimentos com alto teor de carboidratos, alimentos com pouca fibra ou alimentos com alto teor em gordura) para criar o *deficit* energético através da redução da ingestão de alimentos, bem como tratar questões como a dislipidemia, o diabetes e a hipertensão. Os pacientes devem ser informados de que o consumo de alimentos ricos em água e fibra (frutas, verduras, legumes e sopas) pode proporcionar saciedade sem calorias em excesso. Os pacientes devem ser aconselhados a reduzir a ingestão de bebidas que contêm calorias substanciais, mais normalmente as bebidas adoçadas com açúcar. Finalmente, deve ser incentivado um padrão regular de alimentação.

Novas dietas da moda passageiras estão continuamente sendo estimuladas com a promessa de fácil perda de peso. Uma característica comum dessas dietas é a afirmação de que propriedades especiais de determinados alimentos ajudam as pessoas a perderem peso ou que podem ser a causa da obesidade. Se devidamente seguidas, a maior parte dessas dietas resulta em perda de peso graças a um consumo de energia reduzido. A ingestão reduzida pode ser relacionada à monotonia da dieta, e não há dietas que façam a pessoa perder peso que não estejam de acordo com princípios fisiológicos e leis da física. Embora diversas abordagens dietéticas possam ser bem-sucedidas na promoção da perda de peso, se não existirem evidências revisadas por pares sobre a segurança e sucesso das novas dietas, é necessária a revisão de um nutricionista para avaliar a segurança nutricional. A diretriz da obesidade do NHLBI/AHA/ACC/TOS concluiu que muitos tipos de dietas são capazes de ajudar os pacientes a alcançar uma perda de peso em longo prazo e clinicamente significativa. Assim, o tipo específico de dieta recomendada (dieta DASH, dieta mediterrânea, dieta com alto teor de carboidratos/baixo teor de gordura ou alto teor de gordura/baixo teor de carboidratos) pode ser menos importante do que o fato de o paciente encontrar relativa facilidade na adesão à dieta.[7] A intervenção do estilo de vida abrangente que inclui uma intervenção comportamental presencial de elevada intensidade fornece os melhores resultados.

As dietas muito restritas em calorias (<800 calorias por dia) ainda são usadas para alcançar uma perda de peso acelerada. Como os resultados em longo prazo dessas dietas não são melhores, e às vezes são piores, do que os resultados das dietas hipocalóricas-padrão combinadas com modificação comportamental, essas dietas já não são muito adotadas. A dispendiosa monitoração laboratorial, requerida com o uso de dietas muito restritas em calorias, sem melhora dos resultados em longo prazo, levanta também questões relacionadas a seu custo-benefício.

Atividade Física

Um aumento em longo prazo da atividade física, seja através das atividades da vida diária ou por meio de exercício físico regular, é fundamental para a perda ponderal bem-sucedida e sustentada.[A4] Infelizmente, muitos pacientes com sobrepeso e obesos são inadequadamente preparados, sendo mesmo incapazes de andar, de forma contínua, por 1 quilômetro. Para a maioria dos adultos não é possível gastar uma grande quantidade de calorias através do exercício. Por exemplo, apenas 100 calorias são queimadas por um adulto de 70 kg andando cerca de 1,5 km. Perder peso apenas por meio do aumento da atividade física é impraticável para a maioria dos pacientes. Portanto, aumentar as atividades físicas, como meio de manter a perda de peso, é um objetivo inatingível para a maioria dos pacientes.

O sucesso na manutenção da perda de peso requer que o gasto diário de energia seja, em média, de 80% a 90% acima da TMR. Trata-se de um aumento considerável para a maioria dos pacientes. Por exemplo, alguém com a TMR de 1.500 kcal/dia teria que gastar, aproximadamente, 1.000 kcal/dia em atividades físicas para alcançar essa meta. Atividades diferentes de exercícios são importantes meios para alcançar esse objetivo. A abordagem mais comum é aumentar o tempo dispendido em caminhada ao longo do dia.

Os benefícios para a saúde da atividade física regular, além dos efeitos sobre o peso, incluem a redução da mortalidade cardiovascular e por todas as causas, bem como a melhora do humor e da cognição. As opções para aumentar a atividade física incluem exercícios (esportes ou preparação física) ou o uso de abordagens no estilo de vida. Ambos os métodos podem melhorar o preparo físico e permitir a estabilidade do peso, embora convencer o paciente obeso a tornar-se mais ativo não seja nada fácil. Os médicos podem começar perguntando aos pacientes sobre sua atividade atual e anterior, bem como sobre as dificuldades que eles apresentam para o aumento da atividade física. Esta cumpre o objetivo de estimular os pacientes a pensar sobre a questão em uma maneira mais delicada. Pode ser útil perguntar ao paciente que benefícios pessoais ele visualiza como resultado do aumento do seu nível de atividade física. Se o paciente concordar em começar um programa de atividade física e exercícios, a monitoração de suas atividades e a determinação de objetivos realísticos sobre meta de exercício que ele vai conseguir cumprir serão necessárias. A atual disponibilidade de pedômetros e dispositivos eletrônicos de controle da atividade oferece meios práticos para que os pacientes possam rastrear sua atividade física ao longo do dia e determinar os efeitos das mudanças do estilo de vida em seus níveis de atividade. Os pacientes devem ser aconselhados a adquirir dispositivos que comprovadamente contenham passos de forma precisa. O automonitoramento de quantos passos são dados a cada dia, por 1 ou 2 semanas, pode dar uma boa ideia dos níveis de atividade basal. Muitos norte-americanos dão menos de 4.000 a 5.000 passos por dia, enquanto são necessários ao menos 15.000 a 17.000 passos ao dia para auxiliar os indivíduos que perderam grandes quantidades de peso a se manterem magros. Acredita-se que o aumento gradual e regular do número de passos dados durante o dia, através de uma série de mudanças de hábitos (como estacionar o carro mais longe e andar durante os intervalos do trabalho), é mais eficaz para a maioria das pessoas do que reservar 2 ou mais horas para caminhadas contínuas.

Modificação do Comportamento

Pacientes que são incapazes de fazer mudanças em seus hábitos alimentares, por si próprios ou após receber aconselhamento informal no consultório, podem beneficiar-se quando encaminhados a um intervencionista especializado em terapia comportamental. Os objetivos das alterações de comportamento consistem em ajudar o paciente a modificar seus hábitos alimentares, atividades, bem como repensar os hábitos que o predispõem à obesidade e procurar vias específicas para atingir os objetivos. Tais caminhos podem incluir a identificação e a remoção das barreiras que impedem o desenvolvimento de hábitos alimentares e atividades saudáveis. Mudanças graduais, pequenas e consistentes no comportamento são mais encorajadoras do que grandes e inconsistentes mudanças. A automonitoração da alimentação e das atividades é considerada como uma característica-chave para o sucesso, porque a maioria dos pacientes obesos subestima o consumo alimentar e superestima o exercício na ausência de medidas objetivas. A reestruturação cognitiva foi introduzida como um meio de ajuda nos processos de pensamento, que podem levar ao fracasso do controle do programa de emagrecimento. Ensina-se aos pacientes a identificar, desafiar e corrigir os pensamentos de autofracasso.

Os melhores resultados de perda de peso são conseguidos com intervenções comportamentais abrangentes, presenciais e de alta intensidade (≥14 sessões em 6 meses), que em média produzem uma perda de peso de 8 kg (5% a 10% do peso corporal) em 6 meses. As abordagens que fornecem aconselhamento por via eletrônica (telefone ou Internet), incluindo alguns programas comerciais, também podem atingir perda de peso, mas geralmente menos do que com abordagens presenciais. Os programas comerciais que publicaram seus resultados em revistas revisadas por pares são preferíveis. Os médicos que encaminham os pacientes para programas que oferecem intervenções abrangentes e intensivas no estilo de vida são incentivados a obter dados dos resultados desses programas.

Farmacoterapia

Existe um número limitado de fármacos disponíveis para ajudar os pacientes na perda de peso.[8] De modo ideal, qualquer medicação para o tratamento da obesidade é prescrita no contexto de uma intervenção abrangente do estilo de vida, por médicos com experiência na sua utilização. Nem todos os pacientes com sobrepeso ou obesidade são candidatos ao tratamento farmacológico da obesidade. A Tabela 220-6 expõe os critérios de seleção de pacientes obesos para o tratamento farmacológico. Pelo fato de o tratamento farmacológico da obesidade expor os pacientes a riscos e despesas, é razoável avaliar um benefício objetivo. Um argumento racional pode ser feito sobre a prioridade a ser dada àqueles pacientes que apresentam uma ou mais complicações médicas ou condições que, provavelmente, melhorarão com a perda de peso. Quando se prescrevem medicamentos destinados a promover a perda de peso, é importante estabelecer objetivos claros no que diz respeito tanto à perda de peso quanto aos benefícios para a saúde.

Tabela 220-6

Indicações para tratamento farmacológico de obesidade

Índice de massa corporal >27 kg/m^2
Uma ou mais complicações ou condições que, provavelmente, melhorarão com a perda de peso
Falha de tratamento conservador com intervenção comportamental, dieta e exercício
Concordar em participar de duas a quatro semanas de alterações iniciais na dieta e exercício antes de iniciar a farmacoterapia
Concordar com a continuidade do tratamento com dieta, exercício e modificação comportamental, enquanto estiver em tratamento farmacológico
Concordar com o acompanhamento periódico
Mulheres pré-menopáusicas (em risco de gravidez) devem usar alguma forma de contracepção
Considerar teste de gravidez no início do tratamento se houver alguma possibilidade de gravidez
Não apresentar contraindicações ao fármaco usado para o tratamento farmacológico

Medicamentos Disponíveis Atualmente

Os medicamentos atualmente disponíveis para uso em longo prazo atuam ou reduzindo o apetite ou inibindo a lipase intestinal, o que resulta em má digestão de gorduras. A fentermina, um supressor do apetite, somente é aprovada para uso em curto prazo 3 meses). Os acréscimos recentes aos medicamentos aprovados pelo U.S. Food and Drug Administration para o tratamento crônico da obesidade incluem o lorcaserin, um agonista seletivo do receptor 2C da serotonina,[9] a combinação de topiramato e fentermina (ver adiante), e uma combinação de bupropiona com naltrexona.[10] Pelo fato de o peso que é perdido com farmacoterapia (especialmente quando seu uso não é acompanhado por um programa abrangente) ser recuperado assim que o medicamento é descontinuado, agentes aprovados para uso em longo prazo são escolhas terapêuticas melhores.

Orlistat, nadose típica de 120 mg, três vezes ao dia, com as refeições, faz que cerca de 30% da gordura dietética seja mal absorvida. Como esperado, ocorrem efeitos gastrointestinais adversos: dor abdominal, excreção de pequenas quantidades de óleo, excesso de flatulência e urgência fecal, juntamente com fezes gordurosas ou oleosas. Esses efeitos colaterais tendem a diminuir com o uso contínuo. Há evidências de que seu uso concomitante com laxativos formadores de bolo fecal (*psyllium* ou metilcelulose) pode reduzir os efeitos colaterais. Um multivitamínico diário é recomendado para aqueles com terapia em longo prazo com o orlistat. Não há necessidade de usar orlistat se uma refeição não gordurosa estiver sendo consumida. Orlistat é agora disponível como medicamentos isento de prescrição. O orlistat melhora os resultados dos programas médicos de tratamento da obesidade que incluem dieta, exercício e modificação comportamental, resultando em quase o dobro de pacientes bem-sucedidos na perda de peso (10% do peso corporal).

A combinação de fentermina e topiramato em uma cápsula de liberação prolongada está aprovada para o tratamento crônico da obesidade nos Estados Unidos. A dose mais elevada (15 mg de fentermina/92 mg de topiramato em liberação controlada) resultou numa média de perda de peso de cerca de 10% em 2 anos (8% mais do que com placebo), com pouco mais de metade dos pacientes atingindo perda de peso de 10%, e 15% dos pacientes atingindo 20% de perda de peso.[A5] Como ambos os componentes dessa medicação estavam previamente aprovados (topiramato para prevenção de enxaquecas e convulsões), os efeitos colaterais mais comuns incluem a infecção do trato respiratório superior, obstipação, parestesias, sinusite e boca seca; a incidência de efeitos adversos individuais diminui significativamente após o primeiro ano.

O lorcaserin inibe a via da serotonina de uma maneira similar à da fenfluramina, mas sem os efeitos de valvopatia cardíaca. Os pacientes que tomaram 10 mg/dia de lorcaserin por 1 ano perderam uma média de 5,8 kg em comparação com 2,2 kg do grupo-placebo. Em 1 ano, 47% dos pacientes tratados com lorcaserin perderam 5% ou mais do seu peso corporal em comparação com 20% do grupo-placebo.[A6]

A combinação de bupropiona e naltrexona soluciona os problemas da gratificação e comportamento viciante induzidos pela dopamina. O fármaco resulta em uma perda de peso média comparável a outros fármacos aprovados, com poucos efeitos colaterais e sem potencial de abuso.

Sucesso da Terapia Médica

Estimou-se que mais de 95% dos pacientes que embarcam em dietas autoplanejadas ou da moda falham em manter perda de peso significativa por um período de tempo que teria significado benéfico para a saúde. Os resultados publicados de dois programas comerciais mostraram resultados melhores. Essas intervenções comerciais de perda de peso forneceram uma intervenção abrangente realizada presencialmente e resultaram em uma perda de peso média de 4,8 a 6,6 kg em 6 meses em ensaios nos quais eram consumidos alimentos convencionais e de 6,6 a 10,1 kg em 12 meses em ensaios em que eram fornecidos alimentos preparados. Os programas de controle de peso abrangentes realizados em centros médicos acadêmicos que empregam modificação comportamental, instrução dietética e atividade física podem atingir resultados igualmente ou mais impressionantes. Podem ser atingidas perdas de peso médias em 1 ano de cerca de 10% e mantidas por 1 a 2 anos, dependendo da intensidade do acompanhamento. O acréscimo de medicamentos, quando indicado (ver anteriormente), pode produzir perdas de peso ainda maiores.

Cirurgia Bariátrica

O tratamento cirúrgico pode proporcionar mais perda de peso do que os fármacos para os pacientes obesos de classe II e classe III (Tabela 220-1) com complicações médicas que se espera que melhorem com a perda de peso bem-sucedida, tais como diabetes tipo 2 não controlado,[11] assumindo que as tentativas anteriores de tratamento médico falharam.[A2] Pacientes com IMC de 35 a 40 kg/m^2, com complicações ameaçadoras à vida, podem ser considerados para a cirurgia bariátrica (cirurgia que promove grande e persistente redução de peso), porém pacientes com IMC maior que 40 kg/m^2 e várias complicações são candidatos típicos para a cirurgia. Pelo fato de os riscos e o custo do tratamento cirúrgico serem maiores que os do tratamento clínico, a seleção dos pacientes que tenham possibilidades de obter mais benefícios potenciais de uma cirurgia deve otimizar a relação entre o risco-benefício. Contraindicações para a cirurgia incluem abuso constante de substâncias, falta de comprometimento definido com tratamento anterior, e esquizofrenia, transtorno de personalidade ou depressão incontrolável.

Para o sucesso desse tratamento cirúrgico, faz-se necessária uma equipe multidisciplinar que inclua um clínico, um nutricionista, um psicólogo ou psiquiatra com prática nessa área e um cirurgião com prática em procedimentos bariátricos. A definição de expectativas realistas é uma parte importante da avaliação do processo. Pacientes que se submetem à cirurgia bariátrica, provavelmente, não conseguiram chegar a seu peso ideal. Perda bem-sucedida de peso é normalmente definida pela possibilidade de perder uma média de 50% a 60% do excesso de peso corporal, que constitui um critério difícil de explicar aos pacientes. Uma explicação mais fácil é dizer que os pacientes mais bem-sucedidos atingirão perdas de 25% a 35% do peso corporal. O acompanhamento para auxiliar as mudanças necessárias no comportamento em longo prazo é recomendado para otimizar os resultados da perda de peso.

Têm sido utilizados diversos procedimentos de cirurgia bariátrica. A derivação jejunoileal, método abandonado devido a complicações que incluíam insuficiência hepática, insuficiência renal e artropatia, normalmente é encontrada apenas em indivíduos que se submeteram a cirurgia bariátrica há mais de três décadas e que apresentam essas complicações. Procedimentos que alteram a capacidade do estômago (banda gástrica laparoscópica e gastrectomia em manga) mas que não criam má absorção de nutrientes são realizados, mas estes são geralmente menos eficazes do que a derivação gástrica em Y de Roux com relação à perda de peso em longo prazo e que apresenta sucesso cirúrgico imediato. A derivação pacreatobiliar parcial, derivação gástrica em Y de Roux com alça longa e os procedimentos de desvio duodenal criam má absorção, que resulta em uma perda de peso maior do que com a derivação em Y de Roux-padrão. Infelizmente, a incidência de deficiências de vitaminas e minerais graves, e até mesmo fatais (Cap. 218), é muito maior com esses procedimentos. As abordagens laparoscópicas atualmente são realizadas de modo rotineiro para cirurgia bariátrica, pois permitem a redução considerável do tempo de internação e apresentam menores taxas de hérnias incisionais em comparação com os procedimentos abertos.

Após a cirurgia, quase toda a perda de peso ocorrerá durante os 2 primeiros anos. As taxas de sucesso em longo prazo (mais de 5 anos) são enormes nos bons programas. Praticamente, todos os pacientes com perda de peso eficaz apresentarão uma dramática melhora nas complicações médicas da obesidade. Por essas razões, a cirurgia bariátrica se transformou em uma importante ferramenta no tratamento da obesidade grave e acompanhada por complicações médicas.

Os resultados da derivação em Y de Roux para o tratamento da obesidade mórbida têm sido favoráveis. Aproximadamente 70% dos pacientes atingem os objetivos anteriormente definidos com esse procedimento. A mortalidade e a morbidade (p. ex., infecção, drenagem anastomótica, deiscência de lesão) com essa técnica são baixas nos centros de excelência, apesar da população de alto risco. A banda gástrica laparoscópica, popular por causa dos riscos reduzidos em curto prazo, está se tornando menos popular pois resulta em menor perda de peso em longo prazo e porque as suas complicações tardias de deslizamento da banda, erosão e recuperação do peso estão se tornando evidentes. Ainda não se sabe se os resultados da gastrectomia em manga mimetizam melhor a derivação gástrica ou

banda laparoscópica. Após qualquer um dos procedimentos que causam má absorção, os pacientes requerem acompanhamento permanente específico para as consequências adversas nutricionais.

O acompanhamento de longo prazo dos pacientes que foram submetidos à cirurgia de derivação gástrica é necessário para garantir o aporte proteico, calórico, vitamínico e mineral adequado. Após os procedimentos de derivação gástrica, a suplementação com vitamina B_{12}, ferro e cálcio é rotineiramente associada aos multivitamínicos-padrão. As consequências nutricionais mais comuns dos procedimentos que levam à má absorção são as alterações no metabolismo do cálcio e da vitamina D, embora muitos pacientes gravemente obesos tenham níveis baixos de vitamina D mesmo antes da cirurgia (Cap. 244). Um aumento na fosfatase alcalina óssea pode indicar a deficiência de vitamina D ou de cálcio. Baixas concentrações plasmáticas de vitamina D e baixa excreção de cálcio na urina devem levar à imediata instituição de uma agressiva terapia de reposição. Deficiência de ferro, outras deficiências de vitaminas lipossolúveis, e casos de deficiência de cobre por mais de 5 a 10 anos após a cirurgia têm sido descritos. Foram também relatados casos de hipoglicemia pancreatogênica desenvolvida após os procedimentos cirúrgicos bariátricos. Os sintomas são principalmente pós-prandiais e, por vezes, são graves o suficiente para justificar a pancreatectomia parcial.

Prevenção

O dramático aumento na prevalência da obesidade, nas últimas décadas, sugere, fortemente, que estratégias preventivas irão tornar-se mais importantes com o passar do tempo. A abordagem da saúde pública que enfatiza a educação tem sido quase uniformemente ineficaz na prevenção do ganho de peso ou na produção de perda de peso. As estratégias da saúde pública que praticamente impõem mudanças de comportamento, nesse ponto de vista, são mais bem-sucedidas. A menos que esforços amplos sejam feitos visando à resolução do problema da obesidade, é provável que sua prevalência e complicação tornem-se um crescente fardo para a saúde pública.

Referência de Grau A

A1. Wadden TA, Butryn ML, Hong PS, et al. Behavioral treatment of obesity in patients encountered in primary care settings: a systematic review. *JAMA*. 2014;312:1779–1791.

A2. Espeland MA, Glick HA, Bertoni A, et al. Impact of an intensive lifestyle intervention on use and cost of medical services among overweight and obese adults with type 2 diabetes: the action for health in diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:2548–2556.

A3. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2014;312:923–933.

A4. Schwingshackl L, Dias S, Hoffmann G. Impact of long-term lifestyle programmes on weight loss and cardiovascular risk factors in overweight/obese participants: a systematic review and network meta-analysis. *Syst Rev*. 2014;3:130.

A5. Garvey WT, Ryan DH, Look M, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:297–308.

A6. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al. Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med*. 2010;363:245–256.

A7. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, et al. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8: CD003641.

Referências Gerais

1. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, et al. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014;311:806–814.
2. Jou C. The biology and genetics of obesity—a century of inquiries. *N Engl J Med*. 2014;370:1874–1877.
3. Casazza K, Fontaine KR, Astrup A, et al. Myths, presumptions, and facts about obesity. *N Engl J Med*. 2013;368:446–454.
4. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med*. 2013;19:1252–1263.
5. Lin JS, O'Connor E, Evans CV, et al. Behavioral counseling to promote a healthy lifestyle in persons with cardiovascular risk factors: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2014;161:568–578.
6. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129:S102–S138.
7. Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium, Flum DR, Belle SH, et al. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. N Engl J Med. 2009;361:445-454.
8. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA*. 2014;311:74–86.
9. Hainer V, Aldhoon-Hainerova I. Tolerability and safety of the new anti-obesity medications. *Drug Saf*. 2014;37:693–702.
10. Verpeut JL, Bello NT. Drug safety evaluation of naltrexone/bupropion for the treatment of obesity. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:831–841.
11. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes— 3-year outcomes. *N Engl J Med*. 2014;370:2002–2013.

No Brasil

O aumento da prevalência de obesidade no Brasil, nos últimos 40 anos, é bastante claro graças a três grandes estudos de base populacional realizados nas décadas de 1970, 1980 e 1990 que acompanharam a evolução do índice de massa corpórea acima de 30 kg/m2 nas duas maiores regiões brasileiras: Nordeste e Sudeste. Foram avaliados 95.062 indivíduos em 1975; 15.585 em 1989; e 10.960 em 1997. No intervalo de 1975-1989 houve um aumento da prevalência de obesidade em todos os grupos, exceto em homens da área rural. Entre 1989 e 1997, esse quadro mudou com o aumento da prevalência da obesidade em homens comparados às mulheres, mais nos habitantes das áreas rurais com relação às urbanas e mais nos pobres em comparação aos mais ricos. A exceção foram as mulheres nas classes de alta renda, em que houve uma queda do índice de massa corpórea de 28%, fato somente comparável a dados de países escandinavos.

Analisando-se esse aumento da prevalência de obesidade de acordo com o nível de escolaridade da população, observou-se que no período de 1975-1989 houve um aumento da obesidade em todas as faixas de escolaridade, mas principalmente nos homens e mulheres com mais estudo. No intervalo de 1989-1997, o aumento da obesidade foi maior nos indivíduos de baixa escolaridade, e houve uma estabilização ou até uma queda da prevalência de obesidade nas mulheres com maior nível de escolaridade. A relação positiva entre obesidade e escolaridade em homens caiu, enquanto para as mulheres houve o estabelecimento de uma relação inversa.

Estudo transversal avaliou o efeito independente da renda e do nível de escolaridade no risco de obesidade em 1.971 homens e 2.588 mulheres na região Nordeste e 2.289 homens e 2.549 mulheres na região Sudeste, todos com mais de 20 anos em 1996/1997. O risco de obesidade em homens, após ajuste de idade, raça, região de moradia (urbana ou rural) e escolaridade, foi muito influenciado pela renda entre eles. O nível de escolaridade não influenciou o risco de obesidade em homens nas regiões menos desenvolvidas, mas nas regiões mais desenvolvidas os homens de maior escolaridade tinham um risco discretamente menor de serem obesos. Nas áreas menos desenvolvidas, o risco de obesidade em mulheres era diretamente associado à renda e inversamente associado à escolaridade. Nas regiões mais desenvolvidas somente o nível de escolaridade influenciava de maneira inversa o risco de obesidade, mantendo-se tão forte quanto nas regiões menos desenvolvidas. Esses resultados mostram que, para o Brasil, a renda funciona como um fator de risco associado à obesidade, enquanto a escolaridade funciona como um fator de proteção, existindo, também, uma diferença no seu efeito de acordo com o sexo.

Os dados resultantes da Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) de 2008/2009 mostram que o excesso de peso atingiu aproximadamente metade dos homens e das mulheres. A frequência aumenta até a faixa de 45 a 54 anos, no caso dos homens, e de 55 a 64 anos entre as mulheres, e a partir dessas faixas etárias ocorre uma queda. O excesso de peso e a obesidade atingiram duas a três vezes mais os homens de maior renda, as regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste e os domicílios urbanos. Nas mulheres, a obesidade aumentou mais na região Sul do país e nas classes intermediárias de renda. A POF também observou um aumento contínuo de excesso de peso e obesidade na população de 20 anos a partir de 1974. O excesso de peso quase triplicou entre homens, de 18,5% em 1974-75 para 50,1% em 2008-09. Nas

mulheres, o aumento foi de 28,7% para 48%. Já a obesidade cresceu mais de quatro vezes entre os homens, de 2,8% para 12,4%, e mais de duas vezes entre as mulheres, de 8% para 16,9%.

O Vigitel é um inquérito telefônico, coordenado pelo Ministério da Saúde, de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crónicas. Foi realizado pela última vez em 2014 (http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2014.pdf).

No conjunto das 27 capitais brasileiras a frequência de excesso de peso (IMC > 25 kg/m2) foi de 52,5%, sendo maior entre homens (56,5%) do que entre mulheres (49,1%). Em ambos os sexos, a frequência dessa condição tendeu a aumentar com a idade até os 54 anos. Entre as mulheres, a frequência de excesso de peso diminuiu, uniformemente, com o aumento do nível de escolaridade, sem diferenças entre os homens. No conjunto das 27 cidades a frequência de adultos obesos (kg/m2) foi de 17,9%, sem diferença entre os sexos. Em ambos os sexos, a frequência da obesidade tendeu a aumentar com a idade até os 44 anos. No sexo masculino a frequência da obesidade começou a declinar após os 65 anos. A frequência de obesidade tendeu a diminuir com o aumento do nível de escolaridade em ambos os sexos

Bibliografia

Monteiro CA, et al. The changing relationship between education and risk of obesity in Brazil (1975-1997). *Cadernos de Saúde Pública.* 2003;19(Suppl 1):S67–75.

Monteiro CA, et al. Independent effects of income and education on the risk of obesity in the Brazilian adult population. *Journal of Nutrition.* 2001;131:881S–886S.

Monteiro CA, et al. Shifting obesity trends in Brazil. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2000;54:342–346.

SEÇÃO XVIII

Doenças endócrinas

Capítulo 221: Abordagem ao paciente com doença endócrina
Capítulo 222: Princípios da endocrinologia
Capítulo 223: Neuroendocrinologia e sistema neuroendócrino
Capítulo 224: Hipófise anterior
Capítulo 225: Hipófise posterior
Capítulo 226: Tireoide
Capítulo 227: Córtex suprarrenal
Capítulo 228: Medula adrenal, catecolaminas e feocromocitoma
Capítulo 229: Diabetes melito
Capítulo 230: Hipoglicemia e distúrbios das células das ilhotas pancreáticas
Capítulo 231: Distúrbios poliglandulares
Capítulo 232: Tumores neuroendócrinos e síndrome carcinoide
Capítulo 233: Distúrbios do desenvolvimento sexual
Capítulo 234: Testículos, hipogonadismo, infertilidade e disfunção sexual masculinos
Capítulo 235: Ovários e desenvolvimento puberal
Capítulo 236: Endocrinologia reprodutiva e infertilidade

Abordagem ao paciente com doença endócrina

David R. Clemmons

Lynnette K. Nieman

A maioria dos distúrbios endócrinos acontece em razão do excesso ou da deficiência de um hormônio transportado na circulação sistêmica, resultando assim em manifestações de múltiplos órgãos. É incomum pacientes apresentarem um conjunto simples isolado de sintomas atribuídos somente a um sistema de órgãos. Além disso, sintomas não específicos generalizados como fraqueza, dificuldade de concentração, falta de energia e alteração no apetite são comuns em pacientes com distúrbios endócrinos. Frequentemente, um conjunto de sintomas é exigido para apontar a direção dos diagnósticos corretos ao médico, e os sintomas simples avaliados isoladamente são raramente úteis mesmo quando se considera um diagnóstico diferenciado exaustivo (Tabela 221-1). Outra característica importante na avaliação de pacientes com a doença endócrina é obtida com um bom histórico longitudinal. A duração da exposição ao excesso ou deficiência hormonal frequentemente dita a gravidade dos sintomas. A caracterização das mudanças sintomáticas que ocorrem com o tempo pode ser muito útil tanto na seleção de testes para confirmar o diagnóstico quanto no reforço da necessidade de tratamento ou ainda na seleção do modo correto de tratamento. Os exames físicos são úteis para confirmação da probabilidade de diagnóstico. Por exemplo: a presença da glândula tireoide simetricamente grande indica que a doença de Graves é a causa principal do hipertireoidismo. No entanto, em razão da precisão dos testes endocrinológicos modernos, às vezes os distúrbios endócrinos são diagnosticados na ausência de sinais ou sintomas declarados da doença (p. ex., hiperparatireoidismo). Em tais exemplos, um histórico meticuloso e exames físicos são ainda importantes, porque estabelecem que o paciente está realmente na fase assintomática da doença e isso é frequentemente útil para determinar se o tratamento ou a observação é exigida. Um histórico temporal cuidadoso da mudança sintomática também pode ser útil nos diagnósticos diferenciados, como averiguar se provavelmente a massa da tireoide acontece em razão do cisto hemorrágico (ou seja, ocorre repentinamente) ou é um adenoma da tireoide que pode ter evoluído por um período estendido. Um histórico geral meticuloso e exame físico podem ajudar a estabelecer o diagnóstico da doença associada às anormalidades endocrinológicas, como cânceres que ectopicamente secretam hormônios, ou podem ajudar na exclusão de probabilidade de uma etiologia endocrinológica de uma manifestação específica da doença.

Tabela 221-1

Constelações de sintomas que sugerem distúrbios endócrinos específicos

CONSTELAÇÃO DE SINTOMAS	DIAGNÓSTICO
Fraqueza, fadiga, anorexia, perda de apetite, alterações da pressão sanguínea posturais	Insuficiência da suprarrenal
Intolerância ao frio, pele seca, constipação, ganho de peso	Hipotireoidismo
Fadiga, fácil contusão, estrias, fraqueza muscular proximal, obesidade central, hipertensão, acne	Síndrome de Cushing
Perda de peso, apetite aumentado, palpitações, tremores, labilidade emocional, queda difusa de cabelo	Hipertireoidismo
Galactorreia, amenorreia, cefaleia	Tumor pituitário de produção de prolactina
Perda de peso, anorexia, perda de pelos púbicos e axilares	Hipopituitarismo
Palpitações episódicas, tremores, ansiedade, cefaleias, suor e perda de peso	Feocromocitoma
Rubor episódico, palpitações, cãibra abdominal e diarreia	Síndrome carcinoide

O teste genético preciso está se tornando prevalente para estabelecer a etiologia das síndromes endocrinológicas; portanto, um histórico familiar preciso pode ser útil na determinação da doença para o teste genético e classificação familiar. Uma avaliação meticulosa de uso de medicação também é obrigatória. Alguns medicamentos podem mascarar claramente os sintomas da doença endócrina declarada, como β-bloqueadores em hipertireoidismo, e outros podem exacerbar as descobertas, como o uso de hidroclorotiazida no hiperparatireoidismo. Frequentemente, as medicações específicas confundirão a avaliação laboratorial, como a parte diurética em pacientes com hiperaldosteronismo ou anti-hipersensibilidade aos fármacos em pacientes sendo classificados por feocromocitoma. A interrupção apropriada do medicamento pode ser exigida para estabelecer um diagnóstico firme. Os medicamentos podem também alterar diretamente um teste laboratorial, como o uso de contraceptivos orais na tentativa de diagnosticar o hipertireoidismo ou hipotireoidismo. Finalmente, um histórico preciso da queixa específica pode ser desafiador. Por exemplo, na avaliação da disfunção sexual masculina, um histórico corroborativo de parceiros/as de pacientes é frequentemente necessário para a verificação.

Sintomas comuns da doença endocrinológica

Os sintomas generalizados como fraqueza e fadiga são características proeminentes de insuficiência suprarrenal, hipertireoidismo e hipotireoidismo, hipopituitarismo e controle fraco de diabetes melito. A dor é uma queixa incomum em distúrbio endocrinológico e geralmente só é vista em emergências endocrinológicas agudas, como cetoacidose diabética ou insuficiência suprarrenal aguda (dor abdominal). Dor crônica no peito em hiperparatireoidismo primário ou secundário em razão da reabsorção do osso e em osteomalacia (Cap. 244) pode ocorrer nos eixos dos ossos compridos. Os sintomas de disfunções menstruais são comuns em mulheres com insuficiência suprarrenal, hipopituitarismo, síndrome de Cushing, hiperprolactinemia, hipertireoidismo ou hipotireoidismo e doença ovariana policística e insuficiência ovariana primária. Fraqueza e fadiga fácil podem ser secundárias à anemia, que é comum na insuficiência suprarrenal, deficiência de androgênio, hipotireoidismo, hiperparatireoidismo e pan-hipopituitarismo.

O sintoma mais comum relacionado com o sistema endócrino de disfunção intestinal é a constipação. Isso ocorre frequentemente em pacientes com neuropatia autonômica diabética e em hipercalcemia, hipotireoidismo ou feocromocitoma. A diarreia pode ser um sintoma precoce e proeminente no hipertireoidismo e tumores carcinoides metastáticos. Febre, como dor abdominal, ocorre normalmente em emergências endócrinas, geralmente em insuficiência suprarrenal grave e hipertireoidismo muito grave. Perda generalizada de cabelo não relacionada com o excesso de androgênios ocorre em hipotireoidismo, hipopituitarismo e tireotoxicose. A calvície típica masculina pode ser uma característica de hirsutismo em mulheres assim como na síndrome de Cushing e acromegalia. Cefaleias recorrentes e persistentes são uma característica da expansão dos tumores pituitários, enquanto cefaleias episódicas ocorrem frequentemente em pacientes com feocromocitoma e hipoglicemia. As mudanças na libido são comumente presentes em pacientes com hipertireoidismo, hipopituitarismo, hipogonadismo, síndrome de Cushing e diabetes melito fracamente controlado. A poliúria e a noctúria são características tanto do diabetes insípido quanto do diabetes melito e podem acontecer com hipercalcemia grave.

O ganho de peso é um sintoma precoce da síndrome de Cushing e de hipotireoidismo. A perda de peso acompanhada de anorexia é comum na insuficiência suprarrenal em tumores metastáticos de produção hormonal, como a síndrome do hormônio adrenocorticotrófico ectópico (ACTH), diabetes melito tipo 1 e pan-hipopituitarismo. A perda de peso com nenhuma mudança ou um aumento no apetite é comum no hipertireoidismo (Tabela 221-1). Uma questão de diagnóstico diferencial importante em paciente com perda de peso é a depressão. A depressão pode ocorrer concomitantemente em pacientes com insuficiência suprarrenal, síndrome de Cushing, hipercalcemia e hipotireoidismo.

Um sintoma neuropsiquiátrico importante é o aumento das mudanças de humor, ou seja, um exagero nas mudanças ciclotímicas normais. Isso acontece em hipertireoidismo e na síndrome de Cushing. Um histórico de mudanças de pele ocorre em diversos distúrbios endócrinos. Acantose nigricans ocorre com obesidade grave, doença ovariana policística, síndromes de resistência à insulina, síndrome de Cushing e acromegalia. A acne é um sintoma de excesso de androgênio e ocorre em tumores de produção de androgênios, doença ovariana policística e síndrome de Cushing. A hiperpigmentação generalizada ocorre na doença de Addison e na síndrome de Nelson. A pele seca também está presente em quase todos os pacientes com hipotireoidismo. Também ocorre em pan-hipopituitarismo. Na síndrome de Cushing, as mudanças de pele como estrias, pletora e fácil formação de hematomas são comuns. O vitiligo ocorre em associação com diversas doenças autoimunes endócrinas, mas proeminentemente com doença de tireoide autoimune e doença de Addison.

É improvável que a avaliação de qualquer um desses sintomas isolados leve um clínico ao diagnóstico correto. No entanto, a avaliação de combinações desses sintomas (p. ex., a combinação de ganho de peso, constipação, intolerância ao frio e pele seca em hipotireoidismo) provavelmente conduzirá ao conjunto correto de decisões de diagnóstico.

Exame físico

O exame físico de um paciente com distúrbio endócrino suspeito é extremamente útil em termos de confirmação de significado de descobertas verificadas pelo histórico médico cuidadoso (Tabela 221-2). O exame de pele é importante, porque a endocrinologia administra as mudanças de pele que progridem com o passar do tempo. Frequentemente isso acontece precocemente no curso da doença e pode ser a ajuda principal para realizar os diagnósticos corretos. A falha suprarrenal primária é geralmente acompanhada pela pigmentação aumentada da pele, particularmente sobre as dobras das palmas e superfícies extensoras. A mucosa oral é frequentemente hiperpigmentada, o que pode ser útil em afro-americanos. Pacientes com síndrome de Cushing presente na pletora facial persistente, acne e estrias características, que são geralmente maiores que 1 cm e têm um tom vermelho-escuro a arroxeado. São muito comuns sobre o abdome. A presença de púrpura auxiliar também sugere síndrome de Cushing e os resultados do aumento da fragilidade capilar. Pacientes com acromegalia frequentemente presente com excessos de marcas de pele que aumentam em números com o tempo e de diferentes tipos de tumores benignos de pele como dermatofibrose e lipoma. A pele é também muito mais espessa sobre o dorso da mão, e a quantidade de tecido subcutâneo nas palmas é proeminente. Os pacientes com síndrome de Cushing têm desbaste da pele sobre a testa e ao redor dos olhos. Os pacientes com hipotireoidismo frequentemente apresentam a evidência de hiperceratose, particularmente sobre as superfícies extensoras. A doença longa e grave de tireoide é também acompanhada pelo mixedema das extremidades, uma descoberta específica da espessura da pele, tanto da derme quanto da epiderme, em razão do acúmulo mucopolissacarídeo. Em contraste, os pacientes com a doença de Graves apresentam desbaste de pele, mas com maior proeminência em pele úmida e aquecida. Tanto a insuficiência suprarrenal quanto o hipertireoidismo e hipotireoidismo podem ser associados ao vitiligo. As unhas no hipertireoidismo revelam a onicólise em casos com duração maior. As mudanças nos cabelos ocorrem comumente com diversas endocrinopatias. No hipotireoidismo, o cabelo fica áspero, enquanto no hipertireoidismo ocorre a diminuição difusa. O hipotireoidismo de longa duração pode ser acompanhado pela perda do terço lateral do pelo da sobrancelha. Hirsutismo com crescimento de pelo sobre a aréola e junto com a linha alba é apresentado em pacientes com disfunção gonadal ou com hiperandrogenismo, em razão da doença ovariana policística ou tumores com produção de androgênio. Em contraste, pacientes com hipopituitarismo ou hipogonadismo frequentemente apresentam perda de pelos púbicos e axilares.

Tabela 221-2

Sinais físicos que sugerem distúrbios endócrinos específicos

Hiperpigmentação das palmas, superfícies extensoras e mucosa bucal	Insuficiência da suprarrenal
Pletora facial, face de lua, estrias, púrpura	Síndrome de Cushing
Marcas de pele, alargamento acral, prognatismo, ortodontia	Acromegalia
Proptose, abaixamento de pálpebra, alargamento simétrico difuso da tireoide, hiper-reflexia	Doença de Graves
Microaneurismas retinais, edema macular	Retinopatia diabética
Baixa estatura, pescoço alado, perda de lágrimas	Síndrome de Turner
Peito como proteção, quarta vértebra curta	Insuficiência ovariana primária

O exame ocular pode ser útil em determinar o diagnóstico de hipertireoidismo. A oftalmopatia de Graves ocorre em 40% dos pacientes e apresenta a exoftalmia que pode ser unilateral. A avaliação de movimento extraocular é importante em pacientes com tumores pituitários porque a expansão local desses tumores pode levar a terceira, quarta ou sexta paralisia do nervo, em que a compressão dos tratos ópticos pode causar o defeito de campo visual distinto de hemianopsia bitemporal. No exame cervical, averiguar se um bócio é suave, simétrico e multinodular ou um nódulo simples pode ser útil para guiar o trabalho adicional na avaliação de hipertireoidismo.

A avaliação cardiovascular é útil na análise da gravidade e duração da doença endócrina. Os pacientes com hipertireoidismo têm evidências de aumento de atividade simpaticomimética, incluindo taquicardia, pressão ampliada de pulso e atividade precordial proeminente. Os sopros de fluxo podem ser um resultado da saída cardíaca aumentada, e ocasionalmente um ruído é facilmente percebido em ausculta da tireoide. Em pacientes com hipotireoidismo e doença de Addison, essas descobertas são inversas. As anormalidades específicas cardíacas, como coarctação da aorta, podem ser apresentadas em pacientes com insuficiência ovariana primária em razão da síndrome de Turner. Os pacientes com feocromocitoma frequentemente apresentam uma mudança da pressão sanguínea postural maior que 20 mm Hg. Cardiomiopatia pode ser uma característica de acromegalia. A hipertensão é comum em muitos distúrbios endócrinos, incluindo hipercalcemia, hiperparatireoidismo, acromegalia, diabetes melito, obesidade, síndrome de Cushing, aldosteronismo primário e feocromocitoma.

Quase todos os pacientes com acromegalia demonstram evidências de alargamento de mão e pé, uma ocorrência muito incomum em maturidade. Isso frequentemente mostra como um histórico da mudança de tamanho de anel ou tamanho de sapato é facilmente demonstrável em exames físicos. Os pacientes com hipertireoidismo frequentemente têm um tremor significativo das mãos e evidências de bócios periféricos em ausculta. A avaliação das extremidades também é útil no diagnóstico diferencial da doença metabólica óssea. O arqueamento presente nas pernas pode ser encontrado ou na dietética ou no raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X. A presença de edema é geralmente um sinal precoce de distúrbio de tumor de produção hormonal que resulta em retenção de sal, incluindo a síndrome de Cushing e hiperaldosteronismo. A medição da relação dos segmentos superior para inferior e envergadura (medida da extensão dos braços) é útil para estabelecer o tempo e o início de puberdade em distúrbios gonadais primários.

O exame pélvico é a principal ajuda para o diagnóstico diferencial de distúrbios ovarianos. A palpação pode identificar ovários policísticos, assim como sugerir a ausência de tecido ovariano. A ausência de útero é importante no diagnóstico diferencial de pseudo-hermafroditismo, e a avaliação da parte externa dos órgãos genitais pode ser importante para estabelecer a presença de hiperplasia congênita da suprarrenal. A secura vaginal é um sinal de deficiência grave de estrogênios, como atrofia da mama. A hiperprolactinemia frequentemente se manifesta como a presença de galactorreia exprimível.

As mudanças neurológicas podem ocorrer em diversas doenças. A avaliação da habilidade de detectar a sensação de monofilamento ou vibratória é uma ferramenta importante para a avaliação da presença de neuropatia diabética. A presença de deficiência neuromotora periférica no diabetes é também um importante sinal de detecção, assim como a presença de paralisia do terceiro nervo. O exame oftalmoscópico pode revelar microaneurismas, até mesmo em pacientes com diabetes tipo 2 não identificado, e isso pode ser útil para estimar a duração antecedente da doença. A hiper-reflexia com fase de relaxamento atrasado é uma das mudanças físicas precoces em hipotireoidismo e é proeminente na maioria dos pacientes com doença clinicamente significativa. A hiper-reflexia ocorre em hipertireoidismo. Pacientes com a síndrome de Cushing frequentemente têm fraqueza muscular proximal extrema e isso ocorre em longos períodos de hipertireoidismo grave. Carcinoide de intestino médio é frequentemente presente com rubor e diarreia intensos. A pele apresenta característica de uma coloração arroxeada incomum e esta mudança geralmente tem a duração do episódio, cerca de 20 a 30 minutos. As mudanças de estado mental ocorrem frequentemente em pacientes com a síndrome de Cushing, hipertireoidismo e hipercalcemia extrema.

Avaliação laboratorial

Os pacientes com doenças endocrinológicas são frequentemente diagnosticados com um estado assintomático como resultado de avaliação radiológica anormal ou anormalidades de testes hormonais.

O enigma radiológico mais comum ocorre em pacientes em que se nota, incidentalmente, massas pituitárias, de tireoide ou suprarrenal pequenas. Apesar de a maioria desses pacientes não ter uma síndrome de disfunção hormonal, a avaliação apropriada para excluir a presença de um tumor funcionalmente ativo geralmente torna-se necessária. Para tumores pituitários, a avaliação mínima incluiria as medições de uma linha de base de nível prolactina sérica e, em casos com sintomas sugestivos, 24 horas de uma urina livre de cortisol e hormônio do crescimento após supressão de glicose. Em pacientes com massas suprarrenais incidentalmente encontradas, ("incidentalomas"),[1] as descobertas importantes são uma massa maior de tumor (*i. e.*, >4 cm), a hipertensão ou hipocalemia e sinais e sintomas da síndrome de Cushing. Se qualquer um desses sinais estiver presente, uma avaliação apropriada para excluir o hiperaldosteronismo, a síndrome de Cushing e a feocromocitoma deve ser empreendida.

A sensibilidade e a especificação de teste hormonal alcançou níveis que foram modificados de forma significativa pela avaliação inicial de paciente para distúrbios endócrinos. Por exemplo, a classificação de pacientes assintomáticos para a doença de tireoide, distúrbios de metabolismo de lipoproteína e distúrbios de disfunção gonadal é comum e difundida.

Os hormônios são frequentemente medidos utilizando os métodos de detecção imunológica. A maioria das medições utiliza amostras de sangue e de urina para detectar o hormônio ativo. Ocasionalmente, a medição de um metabólito de hormônio ativo, como 25-hidroxicolecalciferol (um metabólito de vitamina D) é mais confiável do que o hormônio parental. Alguns hormônios (p. ex., tiroxina) têm meia-vida muito longa em plasmas, portanto, a medição em qualquer hora do dia reflete a habilidade da glândula em produzir aquele hormônio. No entanto, outros hormônios (p. ex., hormônio do crescimento) são secretados episodicamente e, portanto, uma medição estática pode ou não ser indicativa de excesso ou deficiência hormonal. Nesses casos, o teste de supressão ou estímulo é utilizado para confirmar o diagnóstico. Geralmente, uma substância exógena (p. ex., ACTH) é administrada por via oral ou intravenosa e a produção hormonal (p. ex., cortisol) pela glândula é estimulada ou suprimida.

Muitos hormônios são apresentados na circulação ligada às proteínas de ligação. Com excesso dos hormônios peptídeos que circulam livremente, estes podem causar problemas na interpretação: medicamentos ou doenças concomitantes podem resultar em mudança significativa na concentração de proteína de ligação, que, por sua vez, altera a concentração total de hormônios. Este problema pode ser prevenido pela medição da proteína de ligação ou pela medição direta do hormônio livre, como mensuração da tiroxina livre.[2] No entanto, as medições livres de hormônio podem ser menos confiáveis do que as medições totais de hormônio; portanto, às vezes, uma decisão deve ser tomada em que a confiabilidade do ensaio é comparada com a qualidade das informações que serão fornecidas.

Frequentemente as medições hormonais estáticas são utilizadas para classificação, por exemplo, cortisol matinal na avaliação para a presença de hipoadrenalismo. Subsequentemente, o teste de supressão ou estímulo é utilizado para confirmar o diagnóstico.[3] Em alguns casos, as medidas de plasma são muito menos confiáveis do que o teste de urina (p. ex., um único nível de cortisol pela manhã é suficiente para incluir ou excluir a presença de síndrome de Cushing). Nesses casos, a medição urináriahormonal de 24 horas é frequentemente exigida para documentar a superprodução. Os testes de urina têm a vantagem de fornecer uma avaliação integrativa além de 24 horas e, então, são menos prováveis de serem suscetíveis a erros em razão da secreção hormonal episódica com o tempo. Ocasionalmente as medições de outras substâncias, como eletrólitos ou metabólitos, são também informativas para confirmação de diagnóstico. Por exemplo, uma medição de cálcio urinário de 24 horas pode ser importante no diagnóstico diferencial de hipercalcemia. Os metabólitos na urina podem ser extremamente importantes na avaliação do distúrbio suprarrenal e na documentação de feocromocitoma e síndrome carcinoide. As medições simultâneas de duas substâncias são extremamente úteis no diagnóstico de alguns distúrbios. A medição do hormônio de cálcio sérico e paratireoide simultâneos (PTH) é importante para a confirmação da presença de hiperparatireoidismo. Igualmente, a medição simultânea de glicose sanguínea e insulina pode ser importante na classificação para a presença de um tumor de produção de insulina. A medição indireta do estado hormonal também pode ser importante; por exemplo, a medição de crescimento semelhante à insulina fator (IGF)-I, que é estimulado pelo hormônio do crescimento (GH), fornece uma medição interativa da secreção GH. De forma semelhante, a medição da hemoglobina A_{1c} fornece uma medição integrativa do longo controle de açúcar no sangue em pacientes com diabetes.

Os estudos das imagens são comumente utilizados no diagnóstico endócrino. As imagens de ressonância magnética e tomografia computadorizada são úteis na avaliação das massas pituitárias e suprarrenal. A avaliação da glândula tireoide utilizando iodo radioativo é útil para avaliação do estado funcional dos nódulos de tireoide e a atividade funcional da glândula tireoide como um todo.[4] O teste de densidade mineral óssea é, agora, comum nas avaliações de pacientes com osteoporose e na avaliação de pacientes com síndromes estabelecidas de fraturas. A imagem também pode ser combinada com medições hormonais. Especificamente, a canulação das veias suprarrenais pode ser útil na confirmação da presença do funcionamento de tumores suprarrenais como aldosteronomas. Do mesmo modo, a determinação da localização de tumores como aqueles que produzem PTH pode frequentemente ser confirmada pelos procedimentos de amostra venosa. De forma similar, as medições intraoperativas de hormônios que podem se modificar rapidamente, como PTH intraoperativa, podem ajudar a determinar se a remoção cirúrgica do tumor com secreção hormonal é adequada. O uso primário da biópsia no diagnóstico endocrinológico é a aspiração por agulha fina da glândula tireoide. Este procedimento pode ser feito seguramente no ambiente ambulatorial, na maioria dos casos assistido pela diretriz de ultrassom. É um método altamente preciso para determinar se a avaliação de diagnóstico ou intervenção terapêutica adicional é necessária.

Avaliação genética

A utilização de teste genético em diagnósticos endocrinológicos se tornou mais comum. A amplificação da reação em cadeia da polimerase de DNA obtido das células sanguíneas periféricas é frequentemente utilizada para determinar a presença de um distúrbio específico. Isso pode ser extremamente útil nos diagnósticos diferenciais, para determinar o prognóstico e para decidir se a avaliação familiar é exigida (p. ex., na presença de neoplasia endócrina múltipla). O pedido dos testes genéticos é ditado, na maioria dos casos, pelo fato de a informação ser necessária para resolver um problema de diagnóstico diferencial (p. ex., distúrbios metabólicos de vitamina D) ou decidir se mais cirurgias extensivas devem ser necessárias (p. ex., em feocromocitoma) ou se a avaliação familiar é necessária (p. ex., na síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2).

Avaliação da resposta de uma doença endócrina para tratamento

A maioria das síndromes de excesso hormonal é tratada cirurgicamente pela remoção de glândula ou tumor endócrino determinado que está secretando excesso de hormônio.[5] No entanto, o acompanhamento desses pacientes determina que (1) seja estabelecido que a doença foi totalmente curada pela ressecção ou (2) se a doença residual estiver presente e (3) determinar se a repetição da operação será provável em benefício do paciente ou se devem ser realizados alguns outros meios de tratar o paciente. Tais decisões geralmente precisam ser feitas em consulta com cirurgiões e radioterapeutas. Se uma deficiência endócrina estiver presente, a terapia de substituição hormonal é utilizada para corrigir o distúrbio. Em alguns casos, a eficácia da terapia de substituição pode ser medida diretamente pelo teste laboratorial, como a medição do hormônio de estímulo à tireoide durante o tratamento de tiroxina. Em outros casos (p. ex., a medição da supressão de ACTH durante a terapia de substituição para insuficiência suprarrenal), o teste poderia conduzir à informação enganosa e sobretratamento de pacientes; portanto, uma combinação de retorno dos sinais e sintomas para testes normais, laboratoriais e indiretos (p. ex., potássio, nitrogênio ureico sanguíneo e creatinina em casos de insuficiência suprarrenal) é exigida para determinar a adequabilidade da terapia de substituição. A compreensão da farmacologia do hormônio sintético particular utilizado é importante para a terapia de substituição apropriada. Por exemplo, o glicocorticoide sintético pode variar muito na meia-vida, portanto, a dosagem e o tempo de administração são importantes para pacientes que recebem esses hormônios. Alguns pacientes, aqueles com hipopituitarismo, exigem a substituição com vários hormônios e frequentemente precisam ser sincronizados (p. ex., dosagem de glicocorticoide em um paciente com pan-hipopituitarismo depende da dosagem administrada do hormônio tireoide). Em razão do monitoramento do hormônio de estimulação de tireoide não ser útil em alguns pacientes, a substituição empírica com ambos os hormônios é exigida para estabelecer se o regime terapêutico resulta em retorno da atividade funcional para normal. Às vezes, os sinais de excessos de hormônios precisam ser tratados com medicamentos auxiliares; por exemplo, um β-bloqueador pode ser útil em pacientes com hipertireoidismo e ambos os bloqueadores α e β são muitas vezes necessários em pacientes com feocromocitoma. A etiologia da osteoporose é frequentemente desconhecida. Na maioria dos casos, essa doença é em geral tratada pela administração de agentes que inibem a reabsorção óssea por uma variante de mecanismos, incluindo o bifosfonato, terapia de substituição de estrogênio e calcitonina.

Os hormônios são utilizados também pela medicina para tratamento de outros distúrbios. Às vezes esses tratamentos resultam na síndrome de excesso hormonal. O exemplo mais comum é a administração da terapia de alta dosagem de glicocorticoide para supressão imune, resultando na síndrome de Cushing. De modo semelhante, o hormônio do crescimento pode ser administrado para crianças com baixa estatura que não tenham a deficiência GH. O PTH é o único agente disponível para estímulo do efeito anabólico em osso; portanto, é administrado em pacientes com osteoporose, mesmo que não tenham hipoparatireoidismo. O acetato de octreotida, um derivado de somatostatina de ação prolongada, pode ser útil para controle dos sintomas gastrointestinais em pacientes com tumores neuroendócrinos. As dosagens suprafisiológicas de progesterona são comumente utilizadas como contraceptivos. Os hormônios antagônicos são utilizados também para distúrbios endócrinos e não endócrinos. Os antagonistas de receptor de estrogênio são comumente utilizados na terapia contra o câncer de mama, como os antagonistas de receptores de

androgênios são na terapia de câncer de próstata. De forma similar, descobriu-se que o hormônio de liberação de gonadotrofina poderia ser útil em pacientes com câncer de próstata que é metastático para o osso. Os antagonistas de prostaglandinas são comumente utilizados em distúrbios inflamatórios agudos e crônicos, e os antagonistas do receptor de angiotensina, assim como os antagonistas de renina, são utilizados no tratamento de hipertensão, seja em razão da etiologia endócrina ou não endócrina. Um amplo conhecimento de ações desses hormônios pode guiar inteligentemente o uso apropriado desses agentes no tratamento de distúrbios não endócrinos.

Referências Gerais

1. Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4106–4113.
2. Koulouri O, Moran C, Halsall D, et al. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27:745–762.
3. Petersenn S, Quabbe JH, Schöfl C, et al. The rational use of pituitary stimulation tests. *Dtsch Arztebl*. 2010;107:437–443.
4. Vazquez BJ, Richards ML. Imaging of the thyroid and parathyroid glands. *Surg Clin North Am*. 2011;91:15–32.
5. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1915–1942.

Princípios da endocrinologia

Allen M. Spiegel

Introdução

A principal manifestação da maioria das doenças endócrinas é a hiper ou hipossecreção de um ou mais hormônios, mas as causas das doenças endócrinas não são únicas para a endocrinologia como subespecialidade da medicina. A proliferação benigna ou maligna de células endócrinas, a destruição de células endócrinas por processos autoimunes, infecciosos ou outros processos infiltrativos, as mutações em genes expressos por células endócrinas e as alterações na função da célula endócrina causadas por anormalidades metabólicas ou por fármacos são causas primordiais de doença endócrina ou seus órgãos-alvo. Todos esses princípios derivam do estudo dos hormônios. A endocrinologia nasceu com o reconhecimento de que certas células secretam entidades químicas específicas – hormônios – diretamente para a circulação sanguínea para atuar sobre alvos específicos distantes. Isso suscitou imediatamente uma série de questões: como é regulada a síntese e a secreção hormonal, como são transportados e metabolizados os hormônios e como os hormônios exercem suas ações nos tecidos-alvo? Este capítulo apresentará uma síntese das respostas para cada uma dessas perguntas e de como elas fornecem informação para a nossa abordagem atual ao diagnóstico e tratamento das doenças endócrinas.

O que é um hormônio?

A definição inicial de um hormônio foi baseada na fisiologia ao invés de na química. Sua ação sobre as células-alvo alcançada através da circulação sanguínea foi o princípio geral da ação endócrina. O primeiro exemplo foi a secretina, conhecida atualmente por ser um hormônio peptídico secretado pelas células enteroendócrinas da mucosagastrointestinal que atua sobre as células exócrinas pancreáticas.[1] Ao contrário das células enteroendócrinas, que estão dispersas na mucosa intestinal com outros tipos de células, os conjuntos distintos de células secretoras de hormônios, as glândulas endócrinas como as glândulas suprarrenais, gônadas, tireoide e paratireoides foram rapidamente identificados e as suas secreções hormonais foram caracterizadas quimicamente. Atualmente sabemos que os peptídeos, os esteroides e muitas outras substâncias químicas estão incluídas na definição de hormônio.

A *ação endócrina*, um hormônio secretado na circulação sanguínea atuando a distância, foi contrastada com a *ação parácrina*, um fator de crescimento ou outra molécula de sinalização secretada por uma célula e que atua nas células adjacentes, e com a *ação autócrina*, uma célula que secreta uma molécula de sinalização que age na mesma célula. A distinção entre as ações endócrina, parácrina e autócrina não é clara. Em alguns casos, um fator como o peptídeo relacionado com o hormônio da paratireoide (PTHrP) que atua fisiologicamente de forma parácrina durante o desenvolvimento ósseo normal pode atuar como fator endócrino na síndrome da hipercalcemia humoral maligna. A definição do que constitui uma glândula endócrina também não foi clara. Primeiro surgiu a descoberta de que neurônios especializados poderiam sintetizar e secretar hormônios diretamente para a circulação sanguínea, a denominada ação neuroendócrina, exemplificada pela secreção de vasopressina pelas células da hipófise posterior. Isso contrasta com a clássica secreção neuronal de neurotransmissores para a fenda sináptica. Com o reconhecimento crescente de que muitos tecidos secretam hormônios (p. ex., a eritropoietina pelo rim e a leptina e outras adipocinas pelos adipócitos), o papel das glândulas endócrinas como fornecedoras exclusivas de secreções hormonais diminuiu. Esta indefinição dos limites entre a endocrinologia e outras especialidades médicas é um fenômeno global no qual o estudo dos hormônios fornece informação para campos aparentemente díspares. O radioimunoensaio, o conceito dos receptores e outros princípios da transdução de sinal elucidados inicialmente, quando se estudou a ação hormonal, são agora amplamente aplicados em todos os campos da medicina.

Regulação da síntese e secreção hormonais

Existem duas amplas categorias de síntese hormonal: (1) a responsável pela síntese de hormônios peptídicos e (2) a responsável pela síntese de esteroides ou derivados de aminoácidos, incluindo a forma ativa da vitamina D, hormônios da tireoide, catecolaminas e outros hormônios não peptídicos. Na categoria dos hormônios proteicos, a estrutura hormonal é codificada geneticamente. A tradução do RNAm produz um precursor proteico (pré-pró-hormônio) que geralmente é clivado através de sucessivas etapas para originar o produto secretado maduro. Alguns precursores proteicos como a pró-opiomelanocortina contêm vários produtos hormonais, que nesse exemplo são o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), o hormônio melanócito estimulante (MSH) e endorfinas. Em certas condições patológicas ocorre secreção inadequada do hormônio imaturo (p. ex., secreção excessiva de pró-insulina por insulinomas). Com alguns hormônios ocorrem modificações pós-translacionais, tais como a formação de ligações dissulfeto para a vasopressina e insulina, a clivagem do peptídeo C para a insulina e a glicosilação dos hormônios glicoproteicos da hipófise, como o hormônio tireoestimulante (TSH), hormônio foliculoestimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH). As mutações nos genes que codificam os hormônios peptídicos podem levar à interrupção da síntese ou secreção hormonal normal, uma causa rara de deficiência hormonal. Os hormônios peptídicos são armazenados normalmente em grânulos secretores e secretados por exocitose, um processo regulado pelo Ca^{++} e outros fatores. Quanto aos hormônios esteroides e outros hormônios não peptídicos, a síntese hormonal é realizada através de uma série de etapas enzimáticas que atuam sobre os precursores (colesterol para os hormônios esteroides; aminoácidos aromáticos para os hormônios tireoidianos, catecolaminas e compostos relacionados). As mutações nos genes que codificam as enzimas responsáveis por uma ou mais etapas da síntese hormonal podem levar à deficiência do hormônio.

A regulação por retroalimentação negativa é o princípio geral que rege a síntese e a secreção hormonais normais. Quanto às glândulas endócrinas cujo crescimento e secreção hormonal são estimulados pelos hormônios tróficos da hipófise (gônadas, córtex suprarrenal, tireoide), o hormônio secretado pela glândula atua diretamente sobre as respectivas células tróficas da hipófise (p. ex., o cortisol atua nos corticotrofos hipofisários que secretam ACTH) para suprimir a secreção hormonal (Fig. 222-1). Por outro lado, uma redução fisiologicamente significativa da secreção hormonal da glândula-alvo leva à secreção aumentada do hormônio trófico da hipófise. Em muitos outros casos, a regulação da retroalimentação negativa opera sem a hipófise como intermediário (p. ex., a secreção do hormônio da paratireoide [PTH] pelas glândulas paratireoides regula a homeostase do Ca^{++} extracelular, e o Ca^{++} realimenta diretamente as células paratireoides para regular a secreção de PTH). A deficiência crônica de hormônio, com perda resultante da retroalimentação negativa, pode levar à hipersecreção do respectivo hormônio trófico e, até mesmo, à proliferação neoplásica das células secretoras do hormônio trófico. Os exemplos incluem a síndrome de Nelson, na qual os tumores corticotróficos são formados secundariamente à adrenalectomia, e o hiperparatireoidismo terciário, no qual os adenomas das paratireoides ocorrem no contexto de hipocalcemia crônica. Em algumas doenças do córtex suprarrenal, a deficiência hormonal que leva à perda da retroalimentação negativa da secreção do hormônio trófico provoca a hipersecreção patológica de hormônios esteroides alternativos. As diferentes formas de hiperplasia congênita da suprarrenal são causadas por mutações em uma das várias enzimas da via de biossíntese do cortisol. A deficiência de 21-hidroxilase, a mais comum, pode causar virilização em crianças do sexo feminino, com secreção excessiva de androgênio suprarrenal ocasionada pela estimulação da ACTH perante a incapacidade de sintetizar cortisol. A inibição das etapas enzimáticas da síntese hormonal pode ser um importante alvo terapêutico, tal como os inibidores da aromatase para diminuir a formação de estrogênio em formas de câncer de mama positivas para receptores de estrogênio.

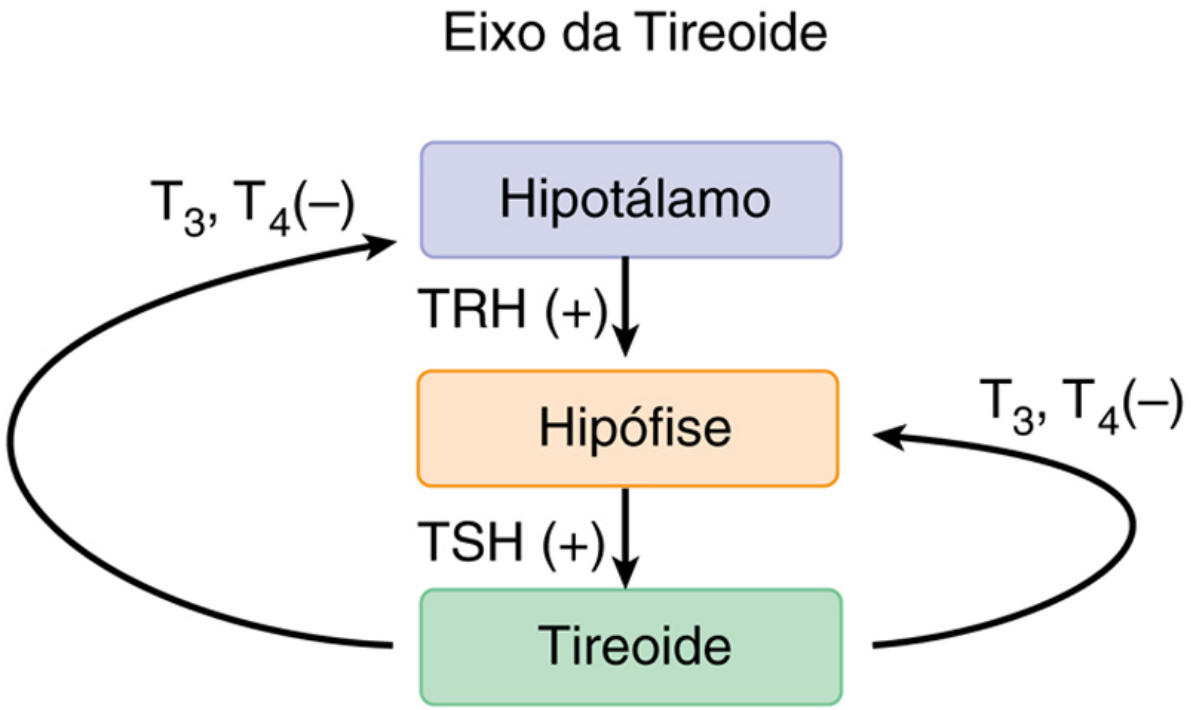

FIGURA 222-1 Eixo hipotálamo-hipófise-tireoide ilustrando a regulação por retroalimentação negativa.
Após a secreção do hormônio tireoestimulante (TSH) pela hipófise, a glândula tireoide secreta T_3 e T_4, que realimentam o hipotálamo e a hipófise para suprimir aumentos adicionais da secreção de hormônio de liberação da tireotrofina (TRH) e TSH.

As síndromes de hipersecreção hormonal nas quais a secreção hormonal excessiva ocorre mediante níveis "normais" do fator que geralmente suprime o hormônio respectivo são, por definição, causadas por algum defeito intrínseco na supressão da retroalimentação negativa. Isso pode ocorrer secundariamente à proliferação neoplásica de células secretoras de hormônios, de forma que a secreção "basal" do hormônio pela massa aumentada de células excede os níveis fisiológicos. Isso também pode ocorrer devido a alterações no "limiar" intrínseco da supressão da retroalimentação negativa da secreção hormonal. Na prática, pode ser impossível diferenciar esses dois mecanismos, e eles não são mutuamente exclusivos.

A secreção hormonal está sujeita a muitas formas adicionais de regulação além da simples supressão por retroalimentação negativa. Estas incluem estimulações metabólicas, neurais e outras internas e ambientais. O padrão circadiano da secreção hormonal está muitas vezes relacionado com ritmos diurnos, como é observado classicamente com o cortisol, e também com pulsatilidade. As alterações na secreção de gonadotrofinas durante o ciclo menstrual e no decurso da puberdade são exemplos notáveis da regulação complexa dos padrões temporais da secreção hormonal.

Transporte e metabolismo hormonais

A maioria dos hormônios peptídicos circula como peptídeo livre, mas o fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) liga-se exclusivamente a determinadas proteínas de ligação especializadas. Os hormônios esteroides e tireoidianos são moléculas lipofílicas que circulam em grande parte na sua forma ligada a proteínas. As proteínas especializadas de ligação ao cortisol, androgênios, estrogênios e hormônios tireoidianos são seletivas em relação ao seu respectivo hormônio. A concentração de hormônio livre circulante é apenas uma pequena fração do hormônio total medido pelos métodos analíticos de rotina. As anormalidades das proteínas de ligação podem ocorrer na doença hepática, pois a maioria é sintetizada pelo fígado. Assim, a determinação da concentração plasmática do hormônio livre, em oposição à concentração total, pode ser fundamental para um diagnóstico preciso em certas condições clínicas.

O metabolismo hormonal é outro determinante crítico da ação de alguns hormônios. Para a testosterona, tiroxina e vitamina D, a conversão enzimática em hormônios mais potentes – formação da di-hidrotestosterona em tecidos-alvo como a pele pela 5-α redutase, conversão da tiroxina em tri-iodotironina pelas deiodinases e formação da 1,25-di-hidroxivitamina D por hidroxilações sequenciais no fígado e rim – é crítica para a ação hormonal normal. Os defeitos nessas etapas metabólicas levam a uma ação hormonal deficiente. Até mesmo alguns hormônios peptídicos, como a angiotensina, têm de ser submetidos à conversão enzimática a partir da forma precursora secretada para gerar o hormônio ativo.

Mecanismo da ação hormonal

A questão central da ação hormonal é a forma como um hormônio que está circulando na corrente sanguínea em concentrações mínimas reconhece suas células-alvo específicas e regula processos fisiológicos dentro delas. A investigação sobre essa questão nas últimas quatro décadas definiu os receptores, que anteriormente eram um conceito puramente teórico, em termos moleculares. Os receptores são moléculas altamente seletivas que se ligam aos seus hormônios respectivos com alta afinidade e especificidade. Foram identificadas duas grandes classes de receptores: (1) os receptores de superfície celular, que normalmente atravessam a membrana plasmática uma ou várias vezes (Fig. 222-2), e (2) os denominados receptores nucleares, que residem no núcleo ou no citoplasma com posterior translocação para o núcleo[2] (Fig. 222-3).

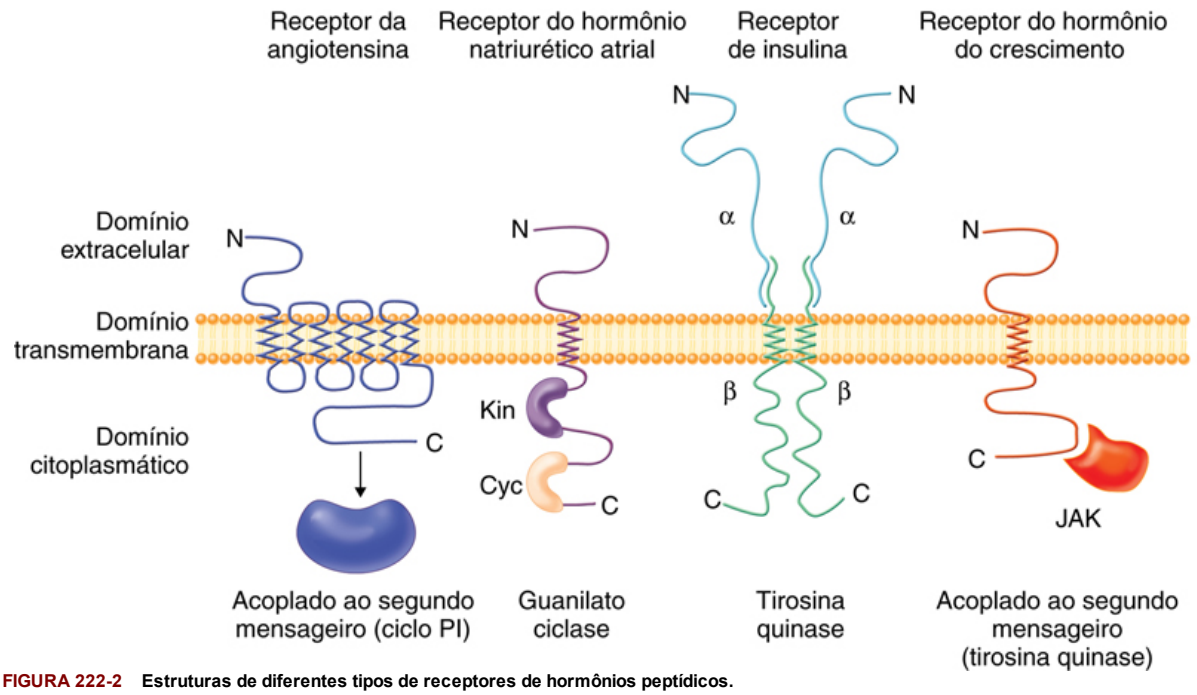

FIGURA 222-2 **Estruturas de diferentes tipos de receptores de hormônios peptídicos.**

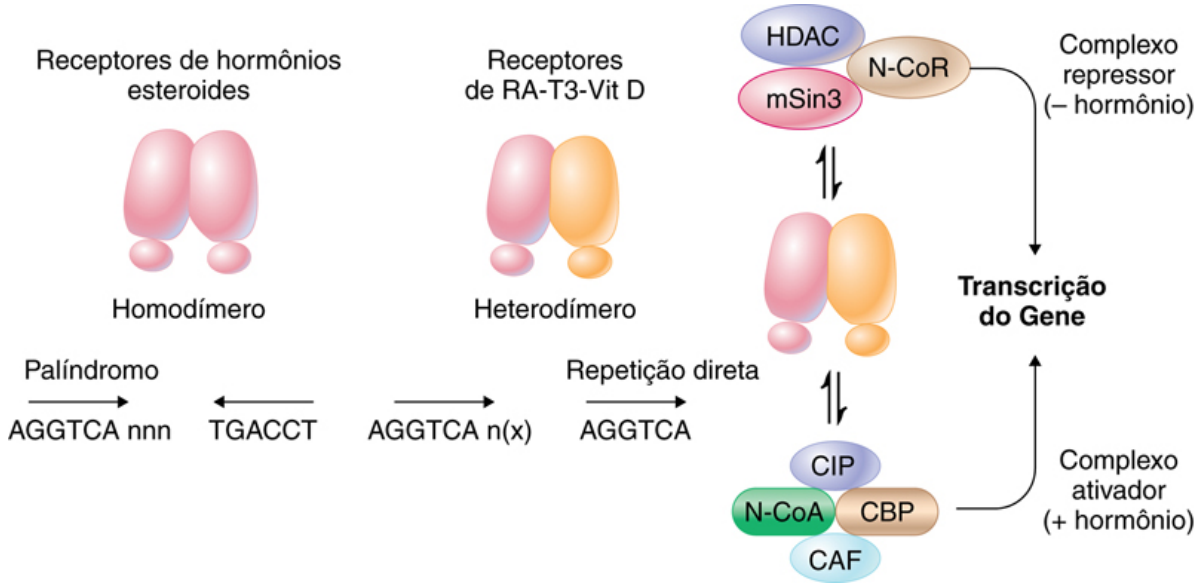

FIGURA 222-3 **Funcionamento dos receptores de hormônios esteroides.**
Esquerda, Os membros da família do receptor de glicocorticoides ligam-se como homodímeros às sequências palindrômicas de DNA. Os membros da família do receptor do hormônio da tireoide ligam-se, primariamente como heterodímeros com o receptor X retinoide, às repetições diretas das sequências de DNA separadas por diferentes números de pares de bases. *Direita*, Como resultado da ligação hormonal, os complexos repressores dissociam-se e os complexos ativadores ligam-se aos receptores nucleares. Os complexos repressores contêm histona desacetilase (HDAC) e os complexos ativadores contêm histona acetilase (CAF).

Os hormônios regulam processos fisiológicos celulares, como a secreção de hormônios, enzimas e outros compostos, contração muscular, crescimento e proliferação. A *transdução de sinal* é o termo geral para as etapas bioquímicas entre a ligação do hormônio ao receptor e as alterações na fisiologia celular. A maioria dos hormônios peptídicos e proteicos (p. ex., insulina, hormônio do crescimento, ACTH) liga-se aos receptores de superfície celular, que podem ser classificados de acordo com o mecanismo de transdução de sinal ao qual estão acoplados (p. ex., tirosina ou serina quinase acoplada à proteína G,[3] acoplada ao JAK/STAT; Fig. 222-2). Os receptores de superfície celular podem gerar "segundos mensageiros" que, por sua vez, regulam uma cascata de quinases. A ativação do receptor pode ter efeitos rápidos, como a exocitose de grânulos secretórios, mas as ações em longo prazo envolvendo a regulação gênica também podem ser uma consequência do segundo mensageiro e da ativação da cascata de quinases. Os hormônios esteroides e tireoidianos e a vitamina D ligam-se a membros da família dos receptores nucleares. Os últimos atuam como fatores de transcrição "regulados por ligante" para regular a expressão gênica (Fig. 222-3).

A seletividade da ligação do hormônio aos receptores não é absoluta. A "especificidade cruzada" (*specificity spillover*) é um fenômeno clinicamente importante, no qual as concentrações suprafisiológicas de determinado hormônio levam à ligação e ativação dos receptores de um hormônio intimamente relacionado. Os exemplos incluem: a hipoglicemia observada quando os tumores de células não ilhota secretam IGF-2 que se liga aos receptores de insulina;[4] a hiperpigmentação cutânea em indivíduos com doença de Addison, nos quais a secreção excessiva de ACTH ativa os receptores de melanocortina dos melanócitos que normalmente são regulados pelo MSH; e o hipertireoidismo em mulheres grávidas com elevadas concentrações de gonadotrofina coriônica humana (HCG) que ativam os receptores de TSH.

As doenças endócrinas genéticas incluem aquelas causadas por mutações em um componente de uma via de transdução de sinal, levando à "resistência" hormonal ou à ativação independente de hormônio (Tabelas 222-1 e 222-2). No primeiro caso, os indivíduos apresentam-se com deficiência hormonal aparente, mas a medição direta do hormônio revela altas concentrações do hormônio bioativo que falha em atuar devido à resistência do órgão-alvo. No último caso, os pacientes apresentam-se com hiperfunção endócrina aparente, mas a medição direta revela uma concentração de hormônio suprimida, pois a retroalimentação negativa está intacta. Mutações de perda de função nos receptores e nos intermediários da sinalização, como as proteínas G, foram identificadas em pacientes com resistência hormonal. Por outro lado, as mutações que ativam constitutivamente os receptores ou componentes da sinalização a jusante[5] foram identificadas em doenças de hiperatividade endócrina, tal como a puberdade precoce masculina familiar e o hipertireoidismo não autoimune familiar. As mutações inativadoras de receptores que resultam em doenças de resistência hormonal foram identificadas tanto para as classes de receptores de superfície celular quanto nucleares.

Tabela 222-1

Doenças causadas por mutações de perda de função em receptores acoplados à proteína g

RECEPTOR	DOENÇA	HEREDITARIEDADE
V2 da vasopressina	Diabetes insípido nefrogênico	Ligada ao X
ACTH	Resistência à ACTH familiar	Autossômica recessiva
GHRH	Deficiência de GH familiar	Autossômica recessiva
GnRH	Hipogonadismo hipogonadotrófico	Autossômica recessiva
GPR54	Hipogonadismo hipogonadotrófico	Autossômica recessiva
Proquineticina 2	Hipogonadismo hipogonadotrófico	Autossômica dominante*
FSH	Disgenesia ovariana hipergonadotrófica	Autossômica recessiva
LH	Pseudo-hermafroditismo masculino	Autossômica recessiva
TSH	Hipotireoidismo familiar	Autossômica recessiva
Sensível ao Ca^{2+}	Hipercalcemia hipocalciúrica familiar, hiperparatireoidismo primário neonatal grave	Autossômica dominante Autossômica recessiva
Melanocortina 4	Obesidade	Autossômica recessiva
PTH/PTHrP	Condrodisplasia tipo Blomstrand	Autossômica recessiva

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; FSH = hormônio foliculoestimulante; GH = hormônio do crescimento; GHRH = hormônio de liberação do hormônio do crescimento; GnRH = hormônio de liberação de gonadotrofinas; LH = hormônio luteinizante; PTH = hormônio da paratireoide; PTHrP = peptídeo relacionado com o hormônio da paratireoide; TSH = hormônio tireoestimulante.

* Com penetrância incompleta

Tabela 222-2

Doenças causadas por mutações de ganho de função em receptores acoplados à proteína g

RECEPTOR	DOENÇA	HEREDITARIEDADE
LH	Puberdade precoce masculina familiar	Autossômica dominante
TSH	Nódulos tireoidianos hiperfuncionantes esporádicos	Não herdada (somática)
TSH	Hipertireoidismo não autoimune familiar	Autossômica dominante
Sensível ao Ca^{2+}	Hipercalciúria hipocalcêmica familiar	Autossômica dominante
PTH/PTHrP	Condrodisplasia metafisária tipo Jansen	Autossômica dominante
V2 da vasopressina	Antidiurese inapropriada nefrogênica	Autossômica dominante

LH = hormônio luteinizante; PTH = hormônio da paratireoide; PTHrP = peptídeo relacionado com o hormônio da paratireoide; TSH = hormônio tireoestimulante.

Referências Gerais

1. Liu EH, Oberg K. The history and development of the gastroenteropancreatic endocrine axis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39:697–711.
2. Ahmadian M, Suh JM, Hah N, et al. PPARγ signaling and metabolism: the good, the bad and the future. *Nat Med*. 2013;19:557–566.
3. Spiegel AM. G proteins—the disease spectrum expands. *N Engl J Med*. 2013;368:2515–2516.
4. Dynkevich Y, Rother KI, Whitford I, et al. Tumors, IGF-2 and hypoglycemia: insights from the clinic, the laboratory and the historical archive. *Endocr Rev*. 2013;34:798–826.
5. Stratakis CA. E Pluribus Unum. The main protein kinase A catalytic subunit, a likely oncogene, and cortisol-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3629–3633.

Neuroendocrinologia e sistema neuroendócrino

Mark E. Molitch

Regulação neuroendócrina

A neuroendocrinologia refere-se ao campo da endocrinologia que trata da interação do sistema nervoso com o sistema endócrino à atividade neural com a homeostática metabólica e hormonal. Os neurônios neuro-hipofisários originam-se dos núcleos paraventriculares e supraópticos, atravessam o pedículo hipotalâmico-hipofisário e liberam vasopressina e ocitocina a partir das terminações nervosas na hipófise posterior. Os neurônios hipofisiotrópicos, que se localizam em núcleos hipotalâmicos específicos, projetam seus neurônios para a eminência mediana, secretando hormônios de liberação e de inibição peptídicos e bioamínicos na extremidade proximal dos vasos porta hipotalâmico-hipofisários (Fig. 223-1). A eminência mediana recebe o seu suprimento sanguíneo a partir da artéria hipofisária superior, que se ramifica, formando um rico leito capilar. As alças capilares estendem-se na eminência mediana e coalescem, formando as longas veias porta que atravessam o pedículo hipofisário e terminam na hipófise. O sistema neuroendócrino atua através de uma série de alças de retroalimentação, que regulam os níveis dos hormônios da hipófise e dos órgãos-alvo. Os hormônios de órgãos direcionais podem realimentar os níveis hipotalâmico e pituitário para finalizar a alça. As alças de retroalimentação podem ser afetadas, resultando em alterações dos pontos de ajuste por determinados fatores, como duração do dia (periodicidade circadiana), estresse, estado nutricional e doença sistêmica.

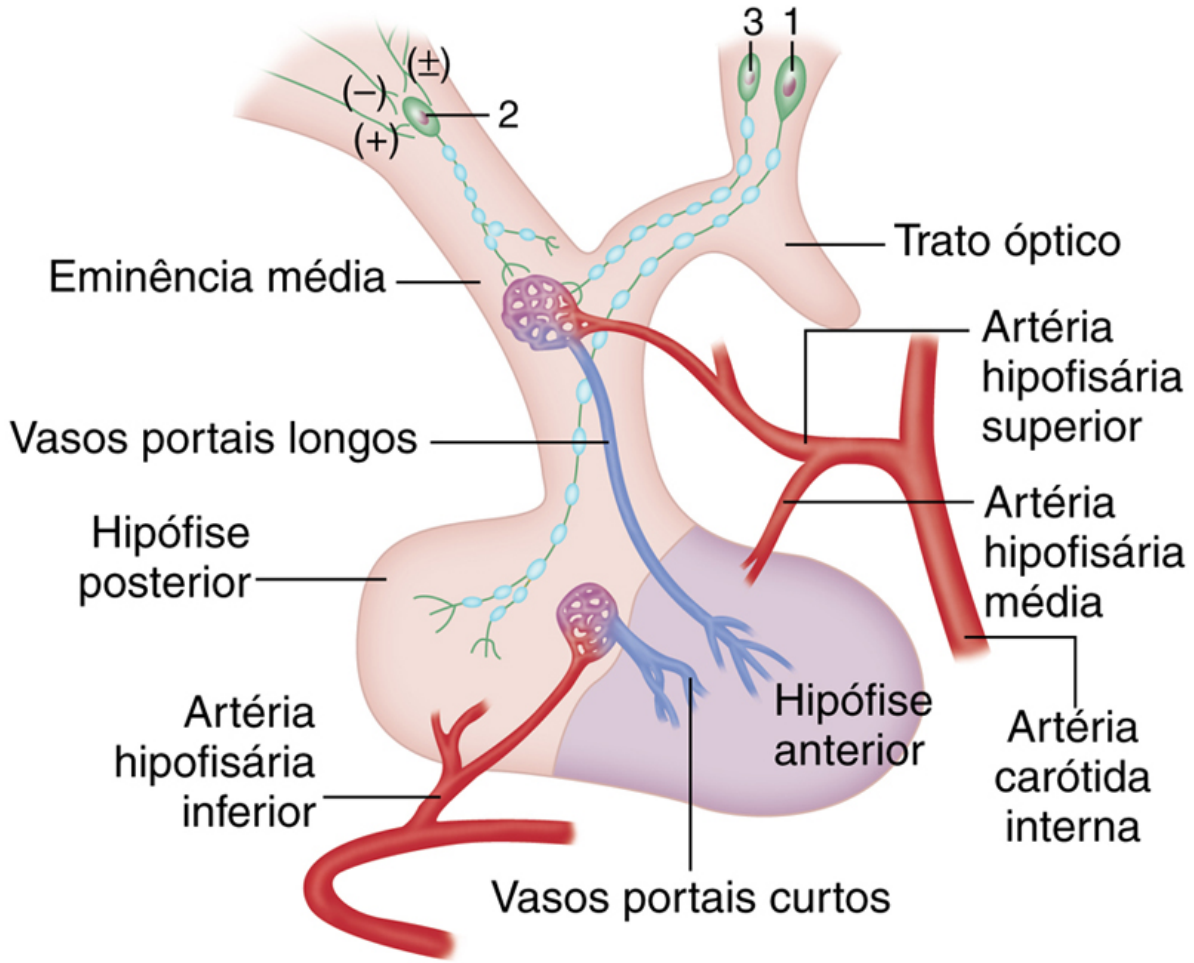

FIGURA 223-1 Organização neuroendócrina do hipotálamo e da glândula pituitária.
A pituitária posterior é alimentada pela artéria hipofisária inferior e o hipotálamo pela artéria hipofisária superior, ambos são divisões da artéria carótida interna. A maior parte do fornecimento de sangue para a pituitária anterior é venosa pelos vasos portais compridos, que conectam aos portais capilares na eminência mediana para o sinusoide venoso na pituitária anterior. O neurônio hipofisiotrópico 3 na divisão parvocelular do núcleo paraventricular e o neurônio 2 no núcleo arqueado são indicados para finalizar a eminência mediana no portal capilar. Esses neurônios do sistema tuberoinfundibular secretam o hipotalâmico e inibem os hormônios nas veias portais para condução da glândula pituitária anterior. O neurônio 2 é inervado pelos neurônios monoaminérgicos. Note que as ingestões múltiplas de tais neurônios, utilizando o neurônio 2 como exemplo, podem ser estimulador, inibidor ou neuromodulatório, no qual outro neurônio pode afetar a liberação neurotransmissora. O neurônio 1 representa um neurônio peptidérgico da divisão magnocelular do núcleo paraventricular ou núcleo supraóptico, projetando diretamente na pituitária posterior pelo trato neuro-hipófise hipotalâmico. (De Gay VL. The hypothalamus: physiology and clinical use of releasing factors. *Fertil Steril*. 1972;23:50-63, com permissão da American Society for Reproductive Medicine.)

Hormônios Hipofisiotrópicos

A regulação dos hormônios hipofisários pelos hormônios hipofisiotrópicos é muito complexa, em parte devido à multiplicidade de substâncias presentes no hipotálamo, passíveis de afetar a secreção dos hormônios hipofisários e, em parte, devido à redundância e superposição das alças de retroalimentação anteriormente citadas. Além disso, alguns hormônios hipofisiotrópicos exercem efeitos sobre mais de um hormônio hipofisário.

Hormônio de Liberação da Tireotropina

As principais funções neuroendócrinas do hormônio de liberação de tireotropina (TRH) consistem em estimular a síntese e a liberação do hormônio tireoestimulante (TSH) e da prolactina. Em casos de hipotireoidismo, a síntese aumentada de TRH e a ligação à hipófise resultam em elevação dos níveis de TSH e de prolactina. A correção do hipotireoidismo com hormônios tireóideos diminui os níveis elevados de TSH e de prolactina. Contrariamente, em caso de hipertireoidismo, os níveis de TSH são marcadamente contidos. Embora o TRH constitua o principal regulador da síntese e da secreção de TSH, ainda não está claro qual o seu papel como fator de liberação da prolactina (PRF, *prolactin-releasing factor*) em condições fisiológicas.

Hormônio de Liberação das Gonadotrofinas

O hormônio de liberação de gonadotrofina (GnRH) é um aminoácido peptídeo 10; os neurônios são originados do epitélio da parte mediana da placa olfatória. A origem dos neurônios produtores do GnRH a partir do epitélio olfativo é de interesse clínico em relação à entidade conhecida como síndrome de Kallmann, em que a deficiência de GnRH está associada à agenesia dos bulbos olfativos. Uma forma da síndrome de Kallmann é causada por perda de função de uma proteína (anosmia) que facilita a migração embriológica desses neurônios produtores de GnRH. A principal função do GnRH consiste em estimular a secreção do hormônio luteinizante (LH) e estimulação hormonal de folículo (FSH). Foi identificado somente um GnRH, sendo a secreção diferencial de LH e FSH decorrente de variações na sensibilidade dos efeitos deretroalimentação dos hormônios esteroides e peptídicos, bem como de variações na sensibilidade ao GnRH. A secreção diretamente pulsátil de GnRH aumenta o próprio número de receptores, enquanto a administração contínua de GnRH é associada à diminuição. Em mulheres, o regulamento de *feedback* hormonal esteroide positivo e negativo do eixo gonadal pituitário hipotalâmico ocorre nos níveis pituitários e hipotalâmicos, sendo os efeitos hipotalâmicos as alterações de amplitude de pulso GnRH e frequência e os efeitos pituitários a modulação da resposta gonadotrófica ao GnRH. Nos homens, a testosterona diminui a secreção pulsátil de GnRH, com consequente redução na amplitude e frequência dos pulsos das gonadotrofinas, bem como redução da resposta das gonadotrofinas ao GnRH exógeno.

Os efeitos de retroalimentação negativa da inibina, um peptídeo produzido pelas células de Sertoli dos testículos e pelas células da granulosa dos ovários, são observados predominantemente sobre o FSH na hipófise, em que inibe a causa de diminuição de sensibilidade de gonadotrófico para GnRH. A proteína ovariana relacionada, a ativina, estimula a síntese e a liberação de FSH pela hipófise tanto em condições basais quanto após estimulação do GnRH; todavia, sua ação primária consiste em facilitar a resposta das células granulosas do ovário ao FSH. Outro peptídeo gonadal, a folistatina, também inibe seletivamente a elevação do FSH induzida por ooforectomia e pelo GnRH, primariamente através de sua ligação à ativina. Esses peptídeos ovarianos também são encontrados na hipófise e, portanto, podem exercer efeitos locais adicionais sobre a secreção das gonadotrofinas.

O próprio GnRH tem sido administrado com muito sucesso de modo pulsátil a indivíduos com hipogonadismo hipogonadotrófico secundário à deficiência de GnRH, levando à restauração da função sexual normal e da fertilidade. Foram utilizados agonistas do GnRH de ação prolongada para a infrarregulação dos receptores de GnRH e da secreção de gonadotrofinas em uma variedade de condições, incluindo puberdade precoce, câncer de próstata, câncer de mama, fibroides uterinos e endometriose. Os antagonistas diretos do GnRH, que competem pelo receptor de GnRH, são utilizados para o tratamento de condições semelhantes.

Somatostatina

A somatostatina (também conhecida como fator inibidor da liberação de somatotrofina) inibe a secreção GH. A interação da somatostatina e do hormônio de liberação do hormônio do crescimento (GHRH, *growth hormone-releasing hormone*) sobre a secreção de GH é complexa. Os episódios secretores de GH estão associados a um aumento na secreção de GHRH, frequentemente acompanhado de baixos níveis de somatostatina. Os níveis basais ou mínimos de GH estão associados a baixos níveis de GHRH e a níveis mais elevados de somatostatina. A somatostatina também inibe a secreção basal e estimulada de TSH. Entretanto, o GH é cerca de dez vezes mais sensível do que o TSH à inibição pela somatostatina, sugerindo, assim, que o papel fisiológico da somatostatina na inibição da secreção do TSH é limitado.

A somatostatina também é encontrada nas células D das ilhotas pancreáticas e na mucosa intestinal e no plexo neural mioentérico. Através de ações parácrinas e endócrinas, ela suprime a secreção de insulina, glucagon, colecistocinina, gastrina, secretina, polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP) e outros hormônios gastrointestinais, bem como determinadas funções, como secreção de ácido gástrico, esvaziamento gástrico, contração da vesícula biliar e fluxo sanguíneo esplâncnico. Análogos da somatostatina foram desenvolvidos para o tratamento da acromegalia, de tumores carcinoides, tumores secretores de VIP, tumores hipofisários secretores de TSH e tumores de células das ilhotas.

Hormônio de Liberação da Corticotropina

O hormônio de liberação da corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) libera o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), a β-endorfina, β-lipotropina, o hormônio melanócito estimulante (MSH, *melanocyte-stimulating hormone*) e outros peptídeos produzidos a partir da pró-opiomelanocorticotropina (POMC) em quantidades equimolares. O CRH medeia 75% das respostas ACTH ao estresse. Os 25% restantes são em razão da vasopressina. O CRH e a vasopressina exercem efeitos sinérgicos sobre a liberação de ACTH. Entretanto, o CRH e a vasopressina nem sempre são liberados de modo coordenado e foi constatado que o estresse ativa o subgrupo de neurônios de CRH que contêm vasopressina. O cortisol exerce um efeito de retroalimentação, diminuindo a secreção de ACTH tanto em nível hipotalâmico quanto hipofisário. O ACTH e a β-endorfina também exercem retroalimentação negativa, diminuindo a liberação de CRH pelo hipotálamo. As bioaminas, os opioides e os peptídeos centrais também influenciam a secreção de CRH. As monocinas liberadas pelo tecido inflamatório, como a interleucina (IL)-1, a IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF)-α, estimulam a síntese e a liberação de CRH e de vasopressina pelo hipotálamo. A consequente elevação do cortisol reduz, então, a intensidade da resposta inflamatória e a liberação dessas monocinas, completando assim esta alça de retroalimentação moduladora de inflamação. O hormônio de liberação da corticotropina e os receptores de CRH encontram-se amplamente distribuídos pelo cérebro, e os aumentos do CRH estão associados à ativação do sistema nervoso simpático e supressão do sistema nervoso parassimpático, estimulação da reatividade e aumento no desempenho do aprendizado. O CRH também pode estar envolvido na regulação do peso corporal; com a ingestão excessiva de alimento, o aumento da leptina estimula o CRH, que provoca uma redução na ingestão de alimento e aumento no consumo de energia.

O CRH humano biossintético tornou-se disponível para uso clínico. Sua principal utilidade é observada no diagnóstico diferencial da doença de Cushing *versus* síndrome do ACTH ectópico, com a descoberta de que os pacientes com doença de Cushing respondem com um aumento de mais de 35%, enquanto os que apresentam secreção ectópica de ACTH exibem uma resposta de menor magnitude. Se os resultados forem equivocados, o teste com CRH durante o cateterismo bilateral do seio petroso inferior para ACTH frequentemente fornece informações adicionais para definir a distinção.

Hormônio de Liberação do Hormônio do Crescimento

A dosagem GHRH dependente estimula a secreção GH. Com administração repetida, o GHRH pode induzir a liberação de GH em quantidades suficientes em crianças com deficiência de GHRH para resultar em aumento dos níveis do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)-I e aceleração do crescimento. Tanto o IGF-I quanto o GH realimentam negativamente a secreção GH +. Esse *feedback* negativo resulta na diminuição do GHRH e no aumento da somatostatina. Esse efeito de retroalimentação do IGF-I é clinicamente importante, conforme documentado pelos níveis circulantes elevados de GH observados nos estados de deficiência de IGF-I, como a insuficiência renal e a cirrose. Em crianças com mutações do receptor de GH, que resultam em ausência de responsividade ao GH (síndrome de insensibilidade ao GH, também conhecida como nanismo tipo Laron), os níveis de IGF-I estão muito baixos e os níveis de GH, correspondentemente, elevados.

Fator de Inibição da Prolactina

O componente inibitório da regulação hipotalâmica da secreção de prolactina predomina em relação ao componente estimulador. A dopamina constitui o fator inibitório fisiológico predominante da prolactina. É provável que na maioria das circunstâncias fisiológicas que causam elevação da prolactina (p. ex., lactação) ocorra queda simultânea da dopamina, juntamente com elevação de um fator de liberação da prolactina (PRF), como o VIP. O bloqueio dos receptores de dopamina endógena por uma variedade de fármacos, como os antipsicóticos, provoca elevação da prolactina. As lesões que interrompem as vias neuronais hipotalâmicas basais que transportam a dopamina para a eminência mediana ou que interrompem a porta do fluxo sanguíneo, como os craniofaringiomas ou outras grandes lesões com efeito de massa, resultam na diminuição da quantidade de dopamina que alcança a hipófise, com consequente hiperprolactinemia.

Fator de Liberação da Prolactina

Foi também constatado que uma quantidade de peptídeos hipotalâmicos diferentes do TRH exibe atividade de PRF. O VIP estimula a síntese e a liberação de prolactina em concentrações encontradas no sangue porta hipotalâmico-hipofisário. No precursor do VIP existe outro peptídeo de tamanho semelhante, conhecido como peptídeo histidina-metionina, que também possui atividade de PRF. As funções precisas do VIP *versus* peptídeo histidina-metionina não foram esclarecidas. Parece de uma importância fisiológica insignificante em seres humanos.

Peptídeos Opioides Endógenos

A maioria dos dados atuais sugere um papel modesto para os peptídeos opioides endógenos na regulação neuroendócrina. Os peptídeos opioides endógenos apresentam uma sequência comum de cinco aminoácidos em sua extremidade aminoterminal, (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met [ou Leu]), que é importante para sua ligação aos

receptores de opioides endógenos, bem como para a sua bioatividade. Os três principais receptores peptídeos opioides e os três maiores grupos de peptídeos opioides são reconhecidos. O μ-receptor medeia a maioria dos efeitos endócrinos e analgesia. O ligante peptídeo primário para o μ-receptor é β-endorfina, que é derivada de POMC. O receptor δ-medeia os efeitos comportamentais e analgésicos, bem como alguns efeitos endócrinos, e seus ligantes peptídicos primários consistem em metencefalinas e leuencefalinas, que derivam da pró-encefalina A. O receptor não é tão bem bloqueado quanto o receptor μ pela naloxona. O receptor κ medeia a sedação e a ataxia e liga-se primariamente à dinorfina e às neoendorfinas. Um quarto receptor tem uma considerável homologia de sequência com o receptor δ e se liga a um peptídeo endógeno de 17 aminoácidos, denominado nociceptina (também conhecido como orfanina FQ).

Um sistema estimulador do GH em separado para a secreção do GH envolve um receptor distinto, denominado o receptor do *secretagogo* do GH (GHS), que interage com um peptídeo com 28 aminoácidos chamado grelina, que inicialmente foi isolado do estômago. O receptor GHS e o RNA mensageiro da grelina estão ambos presentes na hipófise e no hipotálamo em humanos. A interação da grelina fisiologicamente com o GHRH e a somastotatina é complexa, mas parece ter uma importância menor no que concerne à secreção do GH. No entanto, a grelina pode exercer um papel mais importante na regulação do apetite e na ingesta de alimentos.

O POMC é um peptídeo precursor 31 kD que abriga dentro dele o ACTH, β-lipotropina e β-endorfina. O POMC submete-se ao processamento pós-translacional específico do tecido. Na pituitária anterior, os principais produtos de divisão são β-lipotropina e ACTH, com uma proporção significativa de β-lipotropina sendo processada adicionalmente para a β-endorfina. No lobo intermediário pituitário, os principais produtos são α-MSH, peptídeo intermediário semelhante à corticotropina, β-endorfina e γ-lipotropina. Entretanto, no cérebro, a POMC é processada primariamente em β-endorfina, γ-lipotropina e ACTH, sendo a maior parte deste último processada em peptídeo intermediário semelhante à corticotropina e em hormônio estimulador dos melanócitos α (α-MSH). As encefalinas pentapetides são derivadas do precursor pró-encefalina 28 kD A. A pericaria neuronal contendo as encefalinas são amplamente distribuídas pelo cérebro. A dinorfina é um peptídeo de 17 aminoácidos derivado de um precursor de 28 kD, denominado pró-encefalina B ou pró-dinorfina. Foram também isolados peptídeos mais curtos, chamados α e β-neoendorfina, que possuem dez e nove aminoácidos, respectivamente. Esses peptídeos reagem quase exclusivamente com o receptor κ. A nociceptina é um peptídeo de 17 aminoácidos, derivado de um precursor κ denominado pró-nociceptina. Verifica-se a presença de altas concentrações de nociceptina e seu receptor no hipotálamo, bem como em outras regiões do cérebro, que atuam como fontes de neurotransmissores monoamínicos. Em geral, a nociceptina parece exercer efeito antiopioide ou antinociceptivo. O hipotálamo contém receptores opioides abundantes. Os efeitos dos receptores opioides na secreção hormonal pituitária anterior são produzidos pela modulação de bioamidos hipotalâmicos e fatores hipofisiotróficos.

As funções específicas dos vários peptídeos opioides e seus receptores ainda não foram totalmente elucidadas, embora as evidências estabeleçam associação com uma quantidade de funções orgânicas, como estresse, doença mental, tolerância e dependência de narcóticos, ingestão de alimentos e líquidos, função gastrointestinal, aprendizagem, memória, retribuição, respostas cardiovasculares, respiração, termorregulação, convulsões, atividade elétrica do cérebro, atividade locomotora, gravidez e atividade neuroimune. Os opioides endógenos exercem uma influência inibitória sobre a secreção das gonadotrofinas através de sua ação sobre a secreção de GnRH. Os análogos exógenos da β-endorfina e da encefalina aumentam os níveis séricos de GH e de prolactina, porém o bloqueio das vias dos opioides endógenos com naloxona não altera os níveis de GH e de prolactina basais ou estimulados. Os opioides exercem uma retroalimentação negativa sobre a secreção de ACTH e de β-endorfina, e a naloxona pode aumentar os níveis de ACTH em condições basais e estimuladas. De modo global, os efeitos dos opioides endógenos sobre a regulação fisiológica normal dos vários hormônios hipofisários em seres humanos são mínimos. No entanto, os opioides endógenos em doses farmacológicas podem perturbar a secreção de GnRH e de gonadotrofinas, causando hipogonadismo com redução da libido, função sexual e fertilidade, e podem também perturbar a secreção de CRH e ACTH, causando insuficiência suprarrenal.[1]

Ritmos do Sistema Nervoso Central e Função Neuroendócrina

Os hormônios hipofisários são secretados de modo pulsátil, com superposição de diversos ritmos. A amplitude dos pulsos de determinado hormônio hipofisário reflete a quantidade de hormônio de liberação e os fatores passíveis de alterar a sensibilidade a este hormônio de liberação. Por conseguinte, a amplitude pode ser alterada pela presença de fatores inibitórios (p. ex., GHRH *versus* somatostatina), fatores nutricionais, efeitos de retroalimentação dos hormônios dos órgãos-alvo e estimulação anterior, provocando depleção de um reservatório liberável de hormônio. A frequência de pulso é administrada pela frequência de liberação do fator hipofisiotrópico, que é regulado pelo sistema gerador de pulso hipotalâmico.

Com frequência a hipófise possui um ritmo intrínseco de pequena amplitude, a cada dois a dez minutos. A este ritmo intrínseco superpõe-se um ritmo produzido pela liberação pulsátil dos fatores de liberação hipofisiotróficos, com ou sem suspensão de um fator inibitório correspondente. Os ritmos com duração inferior a um dia são conhecidos como ritmos ultradianos. A fase seguinte de ritmicidade é o ritmo circadiano, isto é, ritmos com periodicidade de aproximadamente 24 horas. Esses ritmos são sincronizados com o período de 24 horas por um sinal ambiental periódico, como o ciclo de escuridão-luz. O núcleo supraquiasmático funciona como marca-passo circadiano e recebe impulsos elétricos induzidos pela luz a partir da retina, transmitindo esses impulsos à glândula pineal, onde são convertidos em sinais hormonais. Os sinais para um ritmo com periodicidade superior a 24 horas, isto é, um ritmo infradiano, consistem na influência gravitacional da lua, que dá origem ao ciclo menstrual.[2]

Diversos fatores podem influenciar os ritmos circadianos e infradianos. Um dos mais importantes é o ciclo de sono-vigília. As secreções de GH, TSH, prolactina e ACTH, bem como a secreção puberal de LH, são mais influenciadas pelo ciclo de sono-vigília do que pelo ciclo de escuridão-luz (E-Fig. 223-1). Cada um desses hormônios sofre elevação de seus níveis e apresenta um nível máximo após o início do sono. A profunda variação diurna do cortisol e do ACTH é utilizada como índice de "normalidade" do sistema. Ocorre perda desse ritmo diurno em caso de transtorno da regulação do CRH, que pode ser decorrente de depressão endógena ou de consumo excessivo de álcool ou de secreção autônoma de ACTH na doença de Cushing (Cap. 224). A perda do ritmo diurno do cortisol tem sido utilizada como teste diagnóstico para a síndrome de Cushing.

São observadas alterações interessantes na secreção das gonadotrofinas à medida que a criança passa da puberdade para a idade adulta. No início da puberdade, a amplitude dos pulsos aumenta durante o sono noturno, particularmente para o LH; todavia, no adulto, essa elevação noturna deixa de ocorrer. Em pacientes com anorexia nervosa, o padrão de secreção das gonadotrofinas retorna a esse padrão puberal. Esse fenômeno sugere que a composição corporal pode afetar, de algum modo, a regulação da secreção pulsátil das gonadotrofinas. A porcentagem corporal foi proposta como fator importante na determinação do início da puberdade. Estudos importantes implicaram a leptina como sinal indicador dessa alteração na composição corporal.

Doença neuroendócrina

Doenças do Hipotálamo

Doenças podem afetar o hipotálamo pela localização discreta no próprio hipotálamo, fazendo parte da doença do sistema nervoso central generalizado (SNC), como a neurossarcoidose, ou indiretamente por um processo, como hidrocefalia (Tabela 223-1). Além disso, podem ocorrer alterações hormonais mediadas por transtornos funcionais da regulação hipotalâmica em doenças sistêmicas.

Tabela 223-1

Etiologia da doença hipotalâmica

RECÉM-NASCIDOS

Distúrbios embriopáticos congênitos: agenesia de corpo caloso, fenda palatina (*HESX1)*
Distúrbios congênitos: hormônio isolado e mutações de receptores, deficiência hormonal pituitário combinado *(PIT1, PROP1)*, síndromes Laurence-Moon-Bardet-Biedl, Prader-Labhart-Willi
Tumores: glioma, hemangioma
Trauma
Hidrocefalia, hidroanencefalia, kernicterus

1 MÊS A 2 ANOS

Tumores: glioma, especialmente o glioma óptico, hemangioma
Doença infiltrativa: histiocitose das células de Langerhans, meningite
Hidrocefalia

2 A 10 ANOS

Tumores: craniofaringioma, glioma, disgerminoma, hamartoma, leucemia, ganglioneuroma, ependimoma, meduloblastoma
Doença infiltrativa: histiocitose das células de Langerhans, meningite, tuberculose, encefalite
Irradiação: para tumores nasofaríngeos, tumores intracranianos, leucemia
Funcional: deprivação psicossocial

10 A 25 ANOS

Distúrbios congênitos: síndrome de Kallmann, defeitos do receptor hormonal de liberação de gonadotrofina
Tumores: craniofaringioma, tumores pituitários, glioma, hamartoma, disgerminoma, dermoide, lipoma, neuroblastoma
Trauma: hemorragia subaracnoide, aneurisma vascular, malformação arteriovenosa
Doenças infiltrativas: histiocitose das células de Langerhans, sarcoidose, tuberculose, meningite, encefalite, leucemia
Hidrocefalia crônica ou aumento da pressão intracraniana
Funcional: hipogonadismo hipogonadotrófico associado à perda de peso, exercício

25 A 50 ANOS

Tumores: tumores pituitários, meningioma, craniofaringioma, cisto de bolsa de Rathke, linfoma, angioma, cistos coloides, ependimoma
Doenças infiltrativas: sarcoidose, histiocitose de célula de Langerhans, tuberculose, encefalite viral
Hemorragia subaracnoide, aneurisma vascular, malformação arteriovenosa
Irradiação: para adenoma pituitária, tumores nasofaringeais, tumores intracranianos
Nutricional: doença de Wernicke
Funcional: hipogonadismo hipogonadotrófico associado à perda de peso, exercício

50 ANOS OU MAIS

Tumores: tumores pituitários, meningioma, craniofaringioma, sarcoma, glioblastoma, linfoma, cisto coloide, ependimoma:
Vascular: infarto, hemorragia subaracnoide, apoplexia pituitária, aneurisma
Irradiação: para adenoma pituitário, tumores nasofaringeais, tumores intracranianos
Doenças infiltrativas: encefalite, sarcoidose, meningite
Nutricional: doença de Wernicke

Modificado de Plum F, Van Uitert R. Non-endocrine diseases of the hypothalamus. In: Reichlin S, Baldessarini RJ, Martin JB, eds. *The Hypothalamus*. New York: Raven Press; 1978:415.

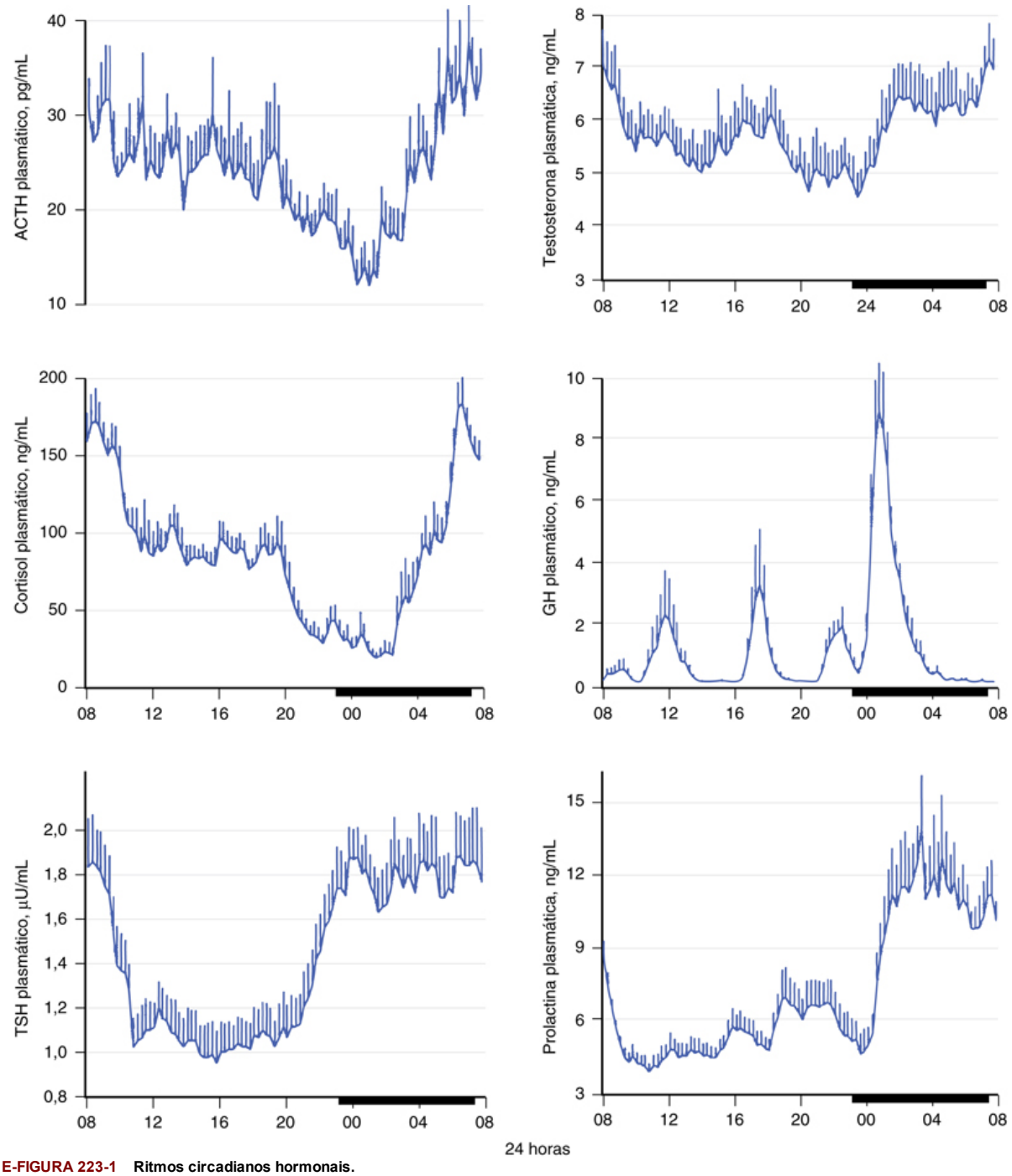

E-FIGURA 223-1 Ritmos circadianos hormonais.
Perfis médios (+SEM) dos níveis plasmáticos do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), cortisol, hormônio estimulante da tireoide (TSH), testosterona, hormônio do crescimento (GH) e prolactina de um grupo de oito a 12 homens normais estudados a intervalos de 15 minutos durante 24 horas. Os períodos de sono são indicados pelas barras pretas. (Redesenhada com permissão de Van Cauter E. Diurnal and ultradian rhythms in human endocrine function: a minireview. *Horm Res.*1990; 34:45-53.)

Os axônios que se projetam para a eminência mediana e que contêm os vários fatores hipofisiotróficos concentram-se na porção basal do hipotálamo. Por conseguinte, deve-se esperar que as lesões localizadas nessa via comum final provoquem reduções significativas na secreção de alguns ou de todos os hormônios hipofisários, à exceção da prolactina, que pode aumentar devido à eliminação da inibição tônica pela dopamina. Pode ocorrer diabetes insípido (Cap. 225). Os sintomas decorrentes de disfunção hipotalâmica estão relacionados com o tamanho da lesão e, portanto, da área afetada do hipotálamo, bem como da rapidez do aumento da lesão. As lesões de crescimento lento tendem a causar mais problemas de desregulação hormonal do que sintomas significativos. As grandes lesões de crescimento lento podem causar problemas mais agudos, como quando um ligeiro aumento do crescimento elimina os vestígios de secreção de vasopressina ou de ACTH. O melhor método para detectar lesões que afetam o hipotálamo é através de imagem por ressonância magnética (RM) com realce com gadolínio, embora a tomografia computadorizada (TC) com contraste intravenoso também seja eficaz. O teste formal dos campos visuais pode detectar compressão dos nervos ópticos e do quiasma por lesões hipotalâmicas. A avaliação detalhada da função hipotalâmico-hipofisária pode revelar sinais de ruptura hipotalâmica funcional com muita sensibilidade.

Distúrbios embriopáticos congênitos

Os distúrbios embriopáticos mais comuns que afetam o hipotálamo consistem nas síndromes da linha mediana, que causam graus variáveis de defeitos das estruturas na linha mediana, particularmente os tratos óptico e olfativo, o septo pelúcido, o corpo caloso, a comissura anterior, o hipotálamo e a hipófise. As manifestações clínicas em pacientes com defeitos da linha mediana variam na sua gravidade desde ciclopia até lábio leporino e de defeitos isolados dos hormônios hipotalâmicos até desenvolvimento de pan-hipopituitarismo. A ausência do septo pelúcido em conjunto com a hipoplasia do nervo óptico é conhecida como displasia septo-óptica e está associada a anormalidades das estruturas hipotalâmicas e de outras estruturas diencefálicas. Alguns pacientes com displasia septo-óptica e hipopituitarismo hipotalâmico apresentam precocidade sexual, presumivelmente devido à ausência de influências inibitórias provenientes de outras partes do hipotálamo e estruturas intactas produtoras de GnRH. As crianças com defeitos muito leves da linha mediana, como lábio leporino, fenda palatina ou ambos, correm risco maior de GH e de outros hormônios hipofisários. Estudos de pacientes com deficiência "idiopática" de GH utilizando a RM revelaram ausência do infundíbulo em quase 50% dos casos.

As mutações responsáveis por esses defeitos de desenvolvimento são objeto de ativa investigação.[3] As mutações nos genes dos fatores de transcrição humanos *HESX1*, *SOX2*, *SOX3* e *OTX2* causam agenesia do corpo caloso e pan-hipopituitarismo. Relatos de casos de mutações em outros fatores de transcrição, como o *Pitx2* (síndrome de Rieger) e *GLI2*, descrevem pacientes com anomalias do desenvolvimento do cérebro e do crânio juntamente com graus variáveis de hipopituitarismo. A síndrome de Kallmann é uma condição caracterizada por anosmia ou hiposmia, bem como por hipogonadismo hipogonadotrófico. O diagnóstico é

estabelecido pelo achado de anosmia e baixos níveis de gonadotrofinas, com ausência ou hipoplasia dos bulbos olfativos na RM. A forma da síndrome de Kallmann ligada ao cromossomo X corresponde a 85% dos casos e é causada por um defeito gênico (*KAL1*), resultando em perda da função de uma proteína que facilita a migração embriológica dos neurônios produtores de GnRH do placódio olfativo para o hipotálamo e dos nervos olfativos para os bulbos olfativos. Outros genes implicados na síndrome de Kallmann incluem o *PROK2*, *PROKR2*, *FGFR1* e *FGF8*. Em geral, a hipófise é preservada nessa condição, e o tratamento com pulsos de GnRH ou gonadotrofinas resulta em espermatogênese e normalidade da função gonadal. Em alguns pacientes, pode-se observar outras anormalidades, como ataxia cerebelar, surdez nervosa, cegueira para cor, lábio leporino e fenda palatina, retardo mental, distúrbio da sede, agenesia renal unilateral, sincinesia, agenesia dentária e anormalidades esqueléticas, tais como a sindactilia e polidactilia; essas anormalidades tendem a estar associadas a mutações específicas dos genes mencionados antes.

Tumores

Os tumores mais comuns que afetam o hipotálamo são adenomas hipofisários com extensão suprasselar significativa. Esses tumores podem causar graus variáveis de hipopituitarismo e hiperprolactinemia ao exercer compressão da hipófise normal ou, com mais frequência, ao afetar o pedículo hipofisário e o hipotálamo médio basal. Surpreendentemente, o diabetes insípido (Cap. 225) é raramente encontrado em pacientes com adenomas pituitários. Em pacientes com níveis normais ou elevados de prolactina, indicando localização da lesão no hipotálamo/haste ao invés de destruição da hipófise, a função hipofisária com frequência se normaliza após a terapia.

Os craniofaringiomas são, depois dos adenomas hipofisários, os tumores mais comuns que afetam o hipotálamo.[4] Microscopicamente, os craniofaringiomas consistem em cistos que alternam com epitélio escamoso estratificado. Geralmente, o líquido cístico é espesso e escuro, sendo o material frequentemente calcificado. Eles originam-se de remanescentes da bolsa de Rathke. Uma lesão estreitamente relacionada é o cisto da fenda de Rathke, que surge a partir do espaço existente entre os lobos anterior e intermediário rudimentar. Os cistos da fenda de Rathke são revestidos de epitélio cuboide em contraste com o epitélio escamoso, e o líquido cístico consiste habitualmente em líquido mucoide branco. Pode ser difícil remover os craniofaringiomas por completo, e a irradiação pós-operatória diminui as recidivas. Os cistos da fenda de Rathke sofrem recidiva com menos frequência. Os craniofaringiomas surgem comumente na infância, embora também possam ocorrer em adultos e até mesmo em indivíduos idosos. Esses tumores chamam a atenção devido aos efeitos expansivos, incluindo cefaleia, vômitos, distúrbios visuais, convulsões, hipopituitarismo e poliúria. Alguns pacientes apresentam galactorreia, amenorreia e hiperprolactinemia, sugerindo um prolactinoma. A avaliação endócrina cuidadosa revela graus variáveis de hipopituitarismo em 50% a 75% dos casos e hiperprolactinemia moderada em 25% a 50% e frequente diabetes insípido. A remoção cirúrgica dos craniofaringiomas geralmente provoca agravamento da função hipofisária, resultando, muitas vezes, em pan-hipopituitarismo completo e diabetes insípido, devido à secção do pedículo; além disso, pode causar lesão dos centros hipotalâmicos que regulam a sede, a temperatura corporal e a ingestão de alimento, resultando em obesidade grave. Recentemente, a técnica cirúrgica para craniofaringiomas que poupa o hipotálamo resultou em menos obesidade sem aumentar a taxa de recidiva.[5] A irradiação pode também ser útil, particularmente em crianças.

Os disgerminomas suprasselares originam-se de células germinativas primitivas que migraram para o SNC durante a vida fetal e, estruturalmente, são idênticos aos tumores de células germinativas das gônadas. Com mais frequência, são observados em crianças, nas quais provocam diminuição do crescimento devido ao hipopituitarismo, bem como diabetes insípido e problemas visuais. Ocorre hiperprolactinemia em mais de 50% das crianças afetadas, e 10% apresentam puberdade precoce, devido à produção de gonadotrofina coriônica humana (HCG) pelo tumor. O achado de níveis elevados de HCG no líquido cefalorraquidiano pode ser diagnóstico. Ao contrário dos craniofaringiomas, esses tumores são muito radiossensíveis, de modo que a radioterapia combinada com a quimioterapia é o tratamento preferido.

O hamartoma hipotalâmico é um nódulo de crescimento de neurônios hipotalâmicos, glia e feixes de fibras, ligado ao hipotálamo por um pedículo, entre o tuber cinéreo e os corpos mamilares, estendendo-se para a cisterna basal.[6] Podem ser detectados hamartomas assintomáticos em até 20% das necrópsias randômicas; raramente essas lesões aumentam e comprometem a função hipotalâmica, devido à compressão do tecido adjacente. Menos comumente, podem causar convulsões, em especial crises espásticas. Alguns hamartomas podem estar associados a outras anomalias congênitas e às mutações no gene do fator de transcrição *GLI3*. O coristoma ou gangliocitoma é uma variante do hamartoma, que consiste em tecido semelhante ao da hipófise anterior, porém sem fixação neural ao hipotálamo. Esses tumores neuronais são de interesse endócrino particular, visto que podem produzir hormônios hipofisiotróficos. Foram relatados casos associados à puberdade precoce, em que os hamartomas produziram GnRH. Também foram relatados casos de tratamento bem-sucedido com cirurgia e com a administração de um análogo do GnRH de ação prolongada, que suprime a secreção de gonadotrofinas, mas que não afeta o tumor em si. Se o hamartoma não produzir outros problemas devido a seu efeito expansivo, a terapia clínica com análogo do GnRH pode constituir a melhor opção, visto que a cirurgia pode não ser curativa ou ser até mesmo fatal. Foi relatada a ocorrência de alguns gangliocitomas que produzem GHRH e acromegalia ou CRH e síndrome de Cushing.

Outros tumores e lesões invasivas que ocorrem na área suprasselar incluem cistos aracnoides, meningiomas, gliomas, astrocitomas, cordomas, infundibulomas, colesteatomas, neurofibromas, lipomas e câncer metastático (particularmente da mama e do pulmão). Qualquer uma dessas lesões pode se manifestar através de graus variáveis de hipopituitarismo, diabetes insípido e hiperprolactinemia. Com frequência, o tratamento cirúrgico agrava o déficit hormonal e pode causar outra lesão hipotalâmica.

Distúrbios inflamatórios e infiltrativos

Ocorre comprometimento do SNC, sarcoidose; ocorre (Cap. 95) em 1% a 5% dos pacientes, com base em dados clínicos, e em até 16% dos casos na necrópsia. A sarcoidose isolada do SNC é muito rara. Quando a sarcoidose afeta o SNC verifica-se o comprometimento do hipotálamo em 10% a 20% dos casos. Os granulomas sarcoides podem acometer o hipotálamo, o pedículo ou a hipófise, podendo ser infiltrativos ou ocorrer como lesão expansiva.[7] Os achados endócrinos mais comuns são em graus variáveis de hipopituitarismo, diabetes insípido e hiperprolactinemia. Foi relatada a ocorrência de obesidade secundária ao comprometimento do hipotálamo pela sarcoidose. Em pacientes com sarcoidose isolada do SNC, pode ser extremamente difícil estabelecer o diagnóstico. Em geral, o exame do líquido cefalorraquidiano revela níveis elevados de proteína, baixos níveis de glicose, pleocitose e elevações variáveis da enzima conversora de angiotensina. Entretanto, é frequentemente necessário recorrer à biópsia. Embora se tenha relatado que a terapia com corticosteroides reverte, pelo menos em parte, os distúrbios da sede, os déficits dos hormônios da hipófise anterior geralmente não respondem.

A infiltração histiocitose de células de Langerhans do hipotálamo pode causar diabetes insípido, graus variáveis de hipopituitarismo e hiperprolactinemia.[8] Trata-se da causa mais comum de diabetes insípido em crianças. Em geral, essa infiltração aparece na forma de espessamento do pedículo hipofisário, mas também pode surgir como lesão expansiva do hipotálamo ou da hipófise (Fig. 223-2). Pode-se verificar a presença de lesões osteolíticas na mandíbula ou mastoide, de modo que as radiografias da mandíbula constituem uma importante parte da avaliação diagnóstica de massa suprasselar desconhecida ou de diabetes insípido. O tratamento consiste em cirurgia local, irradiação focal ou quimioterapia com agentes alquilantes e corticosteroides em altas doses.

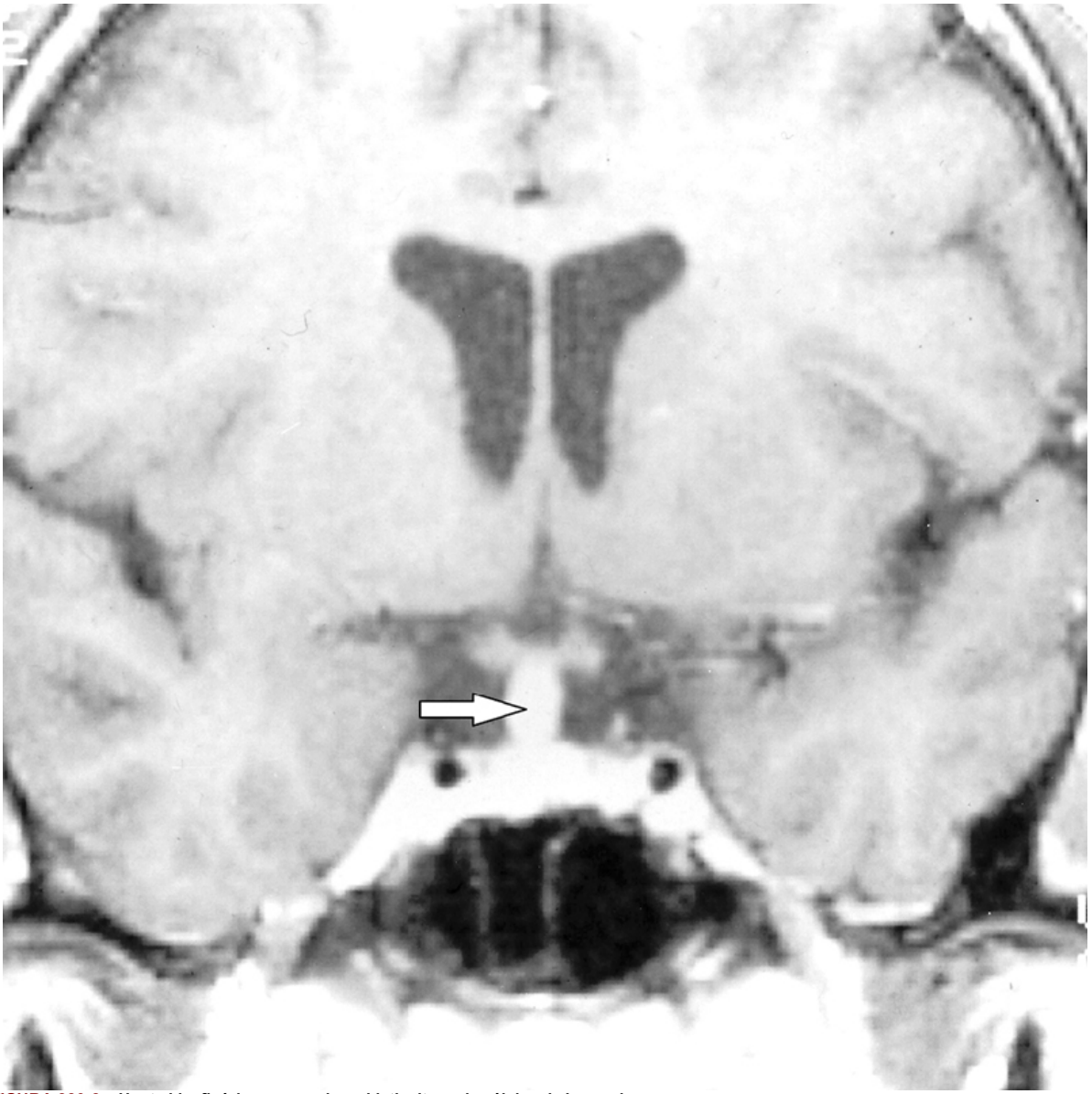

FIGURA 223-2 Haste hipofisária espessada na histiocitose de células de Langerhans.
Imagem de ressonância magnética de um paciente com histiocitose de células de Langerhans que se manifestou inicialmente com amenorreia, galactorreia e diabetes insípido. A seta aponta para a haste hipofisária espessada. (Reproduzido com permissão de Purdy LP, Molitch ME. Sudden onset of diabetes insipidus in an adolescent. *Endocr Trends.* 1998;5:1-7.)

Outras doenças infiltrativas (p. ex., tuberculose, linfomas, doenças fúngicas) também podem causar uma alteração progressiva na regulação da secreção dos hormônios hipofisários pelo hipotálamo (E-Fig. 223-2).

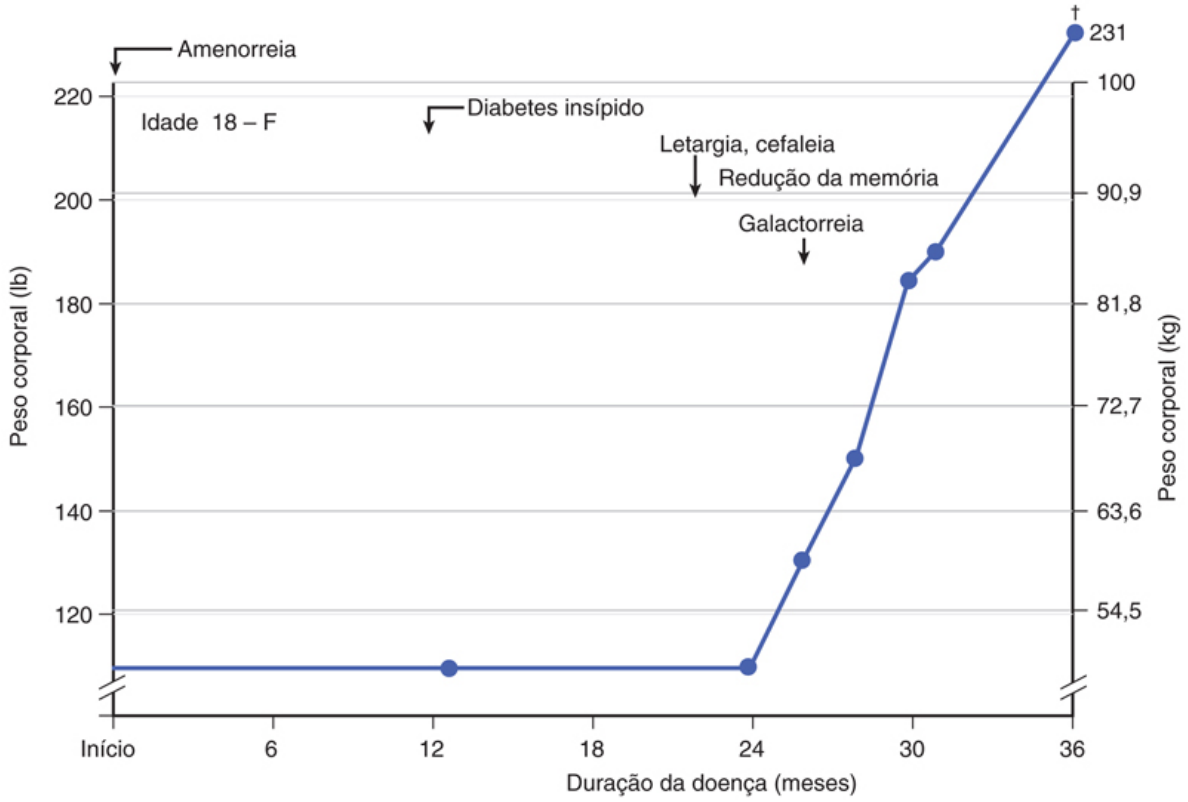

E-FIGURA 223-2 Disfunção hipotalâmica progressiva por doença infiltrativa do hipotálamo.
Sequência clínica em uma mulher de 18 anos com tuberculose hipotalâmica que progrediu apesar da terapia antituberculose. O seu sintoma endócrino inicial foi amenorreia, que foi seguido durante vários meses pelo desenvolvimento de diabetes insípido, letargia, cefaleia, redução da memória, galactorreia, culminando em um ganho maciço de peso no ano anterior ao seu falecimento. (Redesenhada com permissão de Bray GA, Gallagher TF Jr. Manifestations of hypothalamic obesity in man: a comprehensive investigation of eight patients and a review of the literature. *Medicine*. 1975; 54:301-330).

Doença vascular

Um aneurisma que aumenta de tamanho pode manifestar-se como lesão expansiva da área hipotalâmico-hipofisária, podendo causar hipopituitarismo e defeitos do campo visual. Obviamente, é preciso diferenciar ambos os processos antes da cirurgia. Pode haver coexistência de tumores e aneurismas, de modo que é necessário proceder a uma cuidadosa avaliação radiológica com RM para detectar essa associação. A doença hipotalâmica causada por infarto vascular é extremamente rara. Nos últimos anos, foi descoberto que a hemorragia subaracnoide pode ser associada à variação de graus de hipopituitarismo em quase metade dos casos. Por outro lado, o diabetes insípido é incomum.

Trauma

A lesão do traumatismo cranioencefálico (TBI, na sigla em inglês) (Cap. 399) pode causar defeitos que variam desde uma deficiência isolada de ACTH até o desenvolvimento de pan-hipopituitarismo com diabetes insípido. Nas primeiras 72 horas após o traumatismo, podem ocorrer elevações dos níveis sanguíneos de GH, LH, ACTH, TSH e prolactina, talvez devido à sua liberação aguda. Subsequentemente, esses níveis declinam, e os pacientes apresentam normalização ou desenvolvimento de hipopituitarismo. Geralmente, a frequência de hipopituitarismo em TBI é menor do que na hemorragia subaracnoide, ocorrendo em aproximadamente 1/4 dos pacientes sobreviventes. Em pacientes graves e com risco de morte por traumatismo craniano, foi identificado dano do hipotálamo, da haste hipofisária ou da hipófise anterior em até 86% dos casos.[9] Os núcleos paraventriculares e supraópticos, bem como a eminência mediana, são particularmente afetados com micro-hemorragias, resultando na alta frequência de pan-hipopituitarismo com diabetes insípido. No caso de lesões frontais, o cérebro é empurrado para trás, porém a hipófise não pode se mover; consequentemente, ocorre avulsão do pedículo hipofisário, com interrupção dos vasos porta. A maioria dos pacientes com lesão cranioencefálica apresenta hiperprolactinemia, que clinicamente confirma que o hipotálamo e/ou o pedículo constituem os locais primários de lesão. Antes, a função pituitária em pacientes com TBI e hemorragia subaracnoide não foi avaliada e o papel da hipófise não tratada na deficiência de tais pacientes é desconhecido. A deficiência aguda de ACTH/cortisol pode ameaçar a vida. Em consequência disso, os níveis de cortisol devem ser monitorados cuidadosamente durante as horas e dias após tais eventos e o hipocortisolismo deve ser tratado com doses de estresse de glicocorticoides quando necessário.

Irradiação

A irradiação de todo o cérebro para neoplasias intracranianas quase sempre resulta em disfunção hipotalâmica, que se manifesta na forma de anormalidades endócrinas e alterações do comportamento. A anormalidade endócrina mais comum é a hiperprolactinemia, embora também possa ocorrer hipopituitarismo. Quando a radioterapia é dirigida para a área hipotalâmica, o hipopituitarismo ocorre com frequência ainda maior.[10] A frequência de perda da função hipofisária é tão alta que todos os pacientes submetidos à irradiação da hipófise e da área hipotalâmica devem ser cuidadosamente monitorados para a detecção dessas deficiências. Todavia, o desenvolvimento dessas deficiências pode levar anos, de modo que os exames anuais estão justificados por até 20 anos. Parece que a irradiação estereotáxica empregando o instrumento de faca gama ou um acelerador linear para tumores hipofisários e outros tumores parasselares torna o risco de hipopituitarismo semelhante àquele da irradiação convencional.

Efeitos da Doença Hipotalâmica sobre a Função Hipofisária

A doença hipotalâmica pode causar hiperfunção e hipofunção da hipófise, com graus variáveis de gravidade. Embora a doença grave possa causar deficiências absolutas dos vários hormônios, a doença mais leve pode ocasionar alterações sutis nas alças de retroalimentação e na periodicidade, a ponto de provocar, por exemplo, a perda da integração dos sinais necessários para o ciclo menstrual, com amenorreia "hipotalâmica" subsequente (Cap. 236). Além disso, os defeitos hipotalâmicos podem estar inter-relacionados. O achado bastante comum de hiperprolactinemia, em associação com disfunção hipotalâmica, provoca hipogonadismo hipogonadotrófico, que é reversível quando os níveis elevados de prolactina são normalizados. Em muitos casos, a RM não detecta nenhuma lesão estrutural, e suspeita-se de um defeito funcional causado pela alteração na regulação dos neurotransmissores.

Hormônio do Crescimento

A perda da secreção normal de GH constitui o defeito hormonal mais comum observado na doença hipotalâmica estrutural. Cerca de três quartos dos casos com deficiência GH congênita idiopática têm uma resposta normal do GH ao GHRH exógeno, implicando que o defeito reside, provavelmente, na regulação hipotalâmica. Não foram encontrados defeitos no gene do GHRH, porém foi constatado que uma forma rara de deficiência de GH é causada por uma mutação no receptor de GHRH. A síndrome de privação emocional ou nanismo psicossocial é uma forma reversível de deficiência idiopática de GH causada pela falta de cuidados e afeição dos pais. A restauração de um ambiente social apropriado à criança resulta na normalização imediata da secreção de GH e consequente crescimento. Foi aventada a hipótese de que

o distúrbio na regulação do GH deve-se a uma alteração psicogênica do equilíbrio dos neurotransmissores, necessários para a secreção normal de GHRH e de somatostatina. Outras doenças sistêmicas, como doença intestinal inflamatória, podem causar diminuição na secreção de GH e no crescimento; o tratamento da doença sistêmica corrigirá a anormalidade do crescimento. O tratamento das crianças e dos adultos com deficiência de GH é discutido no Capítulo 224.

Gonadotrofinas

Hipogonadismo Hipotalâmico

Nesse grupo de distúrbios, acredita-se que o defeito primário envolva a secreção de GnRH, com consequente comprometimento da secreção hipofisária de gonadotrofinas e da função gonadal. Os distúrbios que causam essas condições podem ser defeitos primários (*i. e.*, congênitos) ou adquiridos. Dependendo da época de seu início, manifestam-se na forma de puberdade tardia, interrupção da progressão puberal ou perda da função gonadal no adulto. As lesões que causam esses distúrbios podem provocar perda de outros hormônios ou limitar-se ao GnRH. A perda da secreção das gonadotrofinas em decorrência de lesão estrutural do hipotálamo constitui o segundo defeito mais comum após a deficiência de GH. Todavia, uma parte substancial desses defeitos deve-se à hiperprolactinemia, sendo o processo reversível com a correção da hiperprolactinemia. Em alguns casos, o defeito é idiopático. Os defeitos no gene para o GnRH não foram encontrados, mas as mutações no receptor GnRH realmente ocorrem.

Em crianças, quando o distúrbio se limita ao GnRH e às gonadotrofinas, crescimento e desenvolvimento anteriores são normais; todavia, não ocorre o estirão de crescimento observado na puberdade. Ocorre criptorquidia em 50% dos pacientes com deficiência de GnRH, provavelmente devido à ausência de gonadotrofinas durante o desenvolvimento fetal. A lesão congênita mais comum que provoca deficiência pré-puberal de GnRH é a síndrome de Kallmann, que afeta 50% dos indivíduos do sexo masculino e 37% dos indivíduos do sexo feminino com deficiência isolada de gonadotrofinas (ver anteriormente). Em pacientes com deficiência GnRH, a substituição de GnRH pela administração subcutânea a cada duas horas com uma bomba portátil causa um aumento rápido em LH e FSH, um aumento na testosterona para normal e o desenvolvimento de espermatogênese normal. Abordagens semelhantes em mulheres resultam em ciclos ovulatórios em 80% dos casos. O sucesso dessa terapia confirma a hipótese original de um defeito primário na secreção de GnRH. Nos homens, obtêm-se resultados comparáveis com gonadotrofinas exógenas, administradas três vezes por semana e é muito mais prático. A terapia com GnRH não é bem-sucedida naqueles que sofreram mutações dos receptores de GnRH. A reposição com testosterona isoladamente provoca androgenização adequada, porém não resulta no aumento do tamanho dos testículos nem na espermatogênese.

A perda da secreção previamente normal de GnRH em adultos pode ser decorrente de lesões hipotalâmicas estruturais, como tumor, alteração funcional não associada à lesão detectável ou hiperprolactinemia.[11] Nesses pacientes, é preciso excluir a possibilidade de doença estrutural através de TC ou RM. A maioria dos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico funcional ocorre em mulheres, sendo mais comum a perda de peso corporal, o exercício excessivo, o estresse psicogênico ou a ocorrência de doença sistêmica, sendo que a idiopatia também ocorre. Em alguns pacientes, o exercício resulta em perda da gordura corporal, não detectada por medidas do peso corporal total, e não se sabe ao certo se o hipogonadismo é causado diretamente pela perda da gordura corporal ou pelo exercício físico em si. Nesses pacientes, os estudos da secreção pulsátil das gonadotrofinas revelam ausência de pulsos. Em geral, a resposta das gonadotrofinas à injeção de GnRH apresenta-se normal. O aumento do peso corporal e a interrupção do exercício levam à normalização da função gonadal. Além disso, a administração de leptina para estas mulheres resulta em ovulação, um achado que confirma o papel-chave da leptina na mediação da influência dos depósitos corporais de energia sobre a função reprodutiva.[12] No entanto, na forma idiopática a resolução espontânea não ocorre. A hiperprolactinemia que ocorre após a puberdade também pode diminuir o GnRH e a secreção pulsátil de LH e de FSH, resultando em anovulação com oligomenorreia e amenorreia em mulheres, bem como em impotência e infertilidade nos homens.

Na amenorreia hipogonadotrófica funcional idiopática, o tratamento deve ter dois objetivos: (1) restaurar o estado estrogênico normal para promover o bem-estar e evitar o desenvolvimento de osteoporose e (2) facilitar a ovulação para a fertilidade. Pode-se atingir o primeiro objetivo pelo uso de estrogênio e progesterona ciclicamente, enquanto o segundo pode exigir terapia com clomifeno ou GnRH ou gonadotrofinas. Nos homens, pode-se atingir objetivos semelhantes com testosterona ou GnRH ou gonadotrofinas.

Hipergonadismo Hipotalâmico (Puberdade Precoce)

A puberdade precoce é definida como o início da puberdade antes dos oito anos no sexo feminino, ou antes dos nove anos no sexo masculino. A expressão puberdade "pseudoprecoce" refere-se à puberdade precoce decorrente de causas periféricas (gonadal ou suprarrenal). A puberdade precoce central, "verdadeira" ou GnRH-dependente caracteriza-se por alterações hormonais semelhantes às observadas na época da puberdade normal, isto é, aumento na liberação pulsátil de LH e na resposta das gonadotrofinas ao GnRH, bem como secreção aumentada de esteroides gonadais.[13] Por conseguinte, a puberdade precoce GnRH-dependente constitui uma ativação prematura desse gerador de pulsos de GnRH em decorrência de uma variedade de lesões, podendo ser também idiopática. Apenas cerca de 10% dos casos de puberdade precoce central ocorrem em meninos; todavia, esses pacientes tendem a apresentar doença subjacente mais grave. Em meninos com puberdade precoce central GnRH-dependente, os hamartomas hipotalâmicos são responsáveis por 38% dos casos, enquanto outras lesões do SNC respondem por 31%, a presença de doença familiar, por 23%, e a doença idiopática, por menos de 8%. No entanto, a figura é bastante diferente em meninas: os hamartomas hipotalâmicos são responsáveis por apenas 15% dos casos, outras lesões do SNC respondem por 14%, a síndrome de McCune-Albright (displasia fibrose poliostótica [Cap. 231]), por 6%, enquanto 65% dos casos são idiopáticos. Os disgerminomas na região suprasselar ou pineal podem produzir HCG, que atua como o LH ao estimular a função gonadal. Geralmente esses tumores provocam aumento na síntese dos esteroides sexuais, mas não conseguem induzir a ovulação.

O tratamento para a puberdade precoce central GnRH-dependente consiste na remoção cirúrgica do tumor ou em tratamento farmacológico com um análogo do GnRH de ação prolongada, na forma de injeções mensais ou implantes anuais.[14] Este último pode suprimir os níveis de gonadotrofinas e de hormônios esteroides sexuais, produzir estabilização ou até mesmo regressão dos caracteres sexuais secundários e reduzir a velocidade de crescimento e maturação óssea na maioria dos casos. Quando se interrompe a terapia na época normal da puberdade, os níveis de esteroides sexuais aumentam, aparecem novamente as características sexuais secundárias, o crescimento acelera-se e os ciclos menstruais regulares se desenvolvem espontaneamente.

Prolactina

Hiperprolactinemia Hipotalâmica

As lesões estruturais ou infiltrativas do hipotálamo, como as descritas anteriormente, podem diminuir a quantidade de dopamina que chega aos lactotrofos, com consequente desenvolvimento de hiperprolactinemia prolongada (geralmente <100 ng/mL).[15] Como o tratamento é muito diferente, é de suma importância diferenciar os adenomas hipofisários não secretores com acentuada extensão suprasselar, que produzem elevações da prolactina nessa faixa, dos adenomas secretores de prolactina que produzem habitualmente elevações cinco a 50 vezes maiores nos níveis de prolactina. Uma peculiaridade dos imunoensaios de dois locais conhecida como efeito de gancho, pode, algumas vezes, fazer que um nível muito elevado de prolactina dê uma leitura falsamente normal, apenas levemente elevada; uma diluição de 1:100 da amostra de soro com solução fisiológica exibirá o nível verdadeiro quando o espécime for reavaliado. Se houver quaisquer dúvidas sobre uma questão sendo suscetível para o efeito gancho em pacientes com tumores muito grandes, a prolactina deve ser dosada sem diluição e em uma diluição de 1:100 a fim de evitar este importante achado artificial. Uma quantidade de fármacos, em particular os agentes antipsicóticos, pode produzir hiperprolactinemia primariamente ao interferir nas catecolaminas centrais (Tabela 223-2).

Tabela 223-2

Etiologias de hiperprolactinemia

DOENÇA HIPOFISÁRIA
Prolactinomas
Acromegalia
Síndrome da sela vazia
Hipofisite linfocítica
Doença de Cushing
Secção da haste hipofisária
DOENÇA HIPOTALÂMICA
Craniofaringioma
Meningioma
Disgerminomas
Adenoma hipofisário sem secreção
Outros tumores
Sarcoidose
Histiocitose de células de Langerhans
Irradiação *neuraxis*
Vascular
NEUROGÊNICA
Lesões na parede do tórax
Lesões na medula espinhal
Estimulação de peito
OUTROS
Gravidez
Hipotireoidismo
Falha renal crônica
Cirrose
Pseudociese
Insuficiência suprarrenal
Idiopática
MEDICAMENTOS
Antipsicóticos
Antipsicóticos atípicos
Inibidores da monoaminoxidase
Antidepressivo tricíclico
Reserpina
Metildopa
Metoclopramida
Domperidona
Cocaína
Verapamil
Inibidores de recaptação de serotonina

Modificado de Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:1050-1057.

O tratamento é geralmente direcionado à causa oculta. A hiperprolactinemia em si pode comprometer a função gonadal, devendo-se tomar medidas para reduzir os níveis de prolactina com agonistas da dopamina. Em geral, os níveis de prolactina declinam rapidamente nesses pacientes. Entretanto, a restauração da função gonadal não é automática, visto que a lesão hipotalâmica primária pode também afetar diretamente a liberação de GnRH. Nessa circunstância, pode ser necessária a administração de agonistas da dopamina, bem como reposição dos esteroides sexuais. Quando não é possível interromper a administração dos medicamentos psicotrópicos que provocam hiperprolactinemia, pode-se utilizar agonistas da dopamina, mas foram relatados casos muito raros que podem exacerbar a psicose. Nessas situações e em outras nas quais a fertilidade não constitui um problema, pode-se instituir com segurança a reposição cíclica de estrogênio/progesterona.

Hiperprolactinemia Idiopática

A hiperprolactinemia idiopática é um diagnóstico de exclusão. Nessa afecção, os níveis de prolactina são habitualmente inferiores a 100 ng/mL. Nesses casos, é possível a existência de pequenos tumores hipofisários ou hipotalâmicos abaixo do poder de resolução das técnicas atuais de imagem; entretanto, quando esses pacientes são monitorados durante muitos anos não é incomum que os tumores sejam posteriormente visualizados. A hiperprolactinemia idiopática pode causar amenorreia, galactorreia, impotência, infertilidade e perda da libido, conforme observado na hiperprolactinemia de outras etiologias. Por conseguinte, pode ser necessário tratar a hiperprolactinemia idiopática. Além disso, pode ocorrer osteoporose prematura relacionada com a deficiência de estrogênio. O único tratamento possível consiste em agonistas da dopamina, e esses agentes são bem-sucedidos em mais de 90% dos casos. Alternativamente, pode-se efetuar uma reposição cíclica de estrogênio/progesterona, porém a fertilidade não é restaurada.

Hormônio Tireoestimulante

O hipotireoidismo hipotalâmico é causado por uma lesão central que afeta a secreção de TRH, geralmente em associação à perda de outros hormônios.[16] É consideravelmente menos comum do que a deficiência hipotalâmica de GH e de gonadotrofinas. Não foram detectados defeitos no gene do TRH, porém foi relatado um caso de mutação do receptor de TRH, responsável pelo desenvolvimento de hipotireoidismo. Os níveis de TSH nesta síndrome são geralmente normais e até um pouco elevados. Nesses pacientes, o TSH é biologicamente menos ativo do que o normal e não se liga tão bem ao receptor de TSH, devido à glicosilação alterada em consequência da deficiência de TRH. O tratamento consiste em L-tiroxina e é monitorado somente com a dosagem dos níveis de tiroxina livre de T_4, e não dos níveis TSH.

Hormônio Adrenocorticotrófico

A deficiência de ACTH causada por lesões hipotalâmicas é incomum.[17] Pode ocorrer com a perda de outros hormônios, mas também surgir como deficiência isolada. A causa mais comum, claramente, é a supressão prévia com glicocorticoides exógenos ou endógenos. Na ausência de lesões do SNC ou de história de traumatismo, muitos casos de deficiência isolada de ACTH parecem ser decorrentes de um distúrbio autoimune da hipófise. O tratamento é com glicocorticoides; os mineralocorticoides não são necessários.

Efeitos da Doença Hipotalâmica sobre Outras Funções Neurometabólicas

Além das funções adeno-hipofisária e neuro-hipofisária, uma quantidade de funções que afetam o ambiente interno são reguladas, pelo menos em parte, pelo hipotálamo, incluindo controle da temperatura, comportamento, consciência, memória, sono, ingestão de alimentos e metabolismo dos carboidratos.

Alterações na Ingestão de Alimento

Obesidade Hipotalâmica

A destruição do hipotálamo médio basal inibe, algumas vezes, a saciedade, podendo resultar em hiperfagia e obesidade hipotalâmica.[18] A hiperfagia decorre da destruição de fibras noradrenérgicas que se originam no núcleo paraventricular e passam através do hipotálamo médio basal. Em virtude de sua localização, essas lesões geralmente produzem hipopituitarismo e diabetes insípido. Em uma quantidade de síndromes raras (Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl-Bardet) com a obesidade como uma característica principal, as causas hipotalâmicas são postuladas, mas não provadas.

Anorexia Hipotalâmica

As lesões do hipotálamo lateral, que causam destruição das fibras dopaminérgicas nigroestriatais que passam através dessa área, provocam hipofagia juntamente com aumento da renovação da norepinefrina periférica e do metabolismo. Essa síndrome é muito rara, provavelmente devido à necessidade de lesões bilaterais para sua ocorrência. As alterações hormonais observadas na anorexia nervosa parecem ser todas secundárias à perda de peso, não havendo evidências de distúrbio hipotalâmico primário nessa síndrome.

Hiperglicemia

A ativação hipotalâmica, como parte da resposta generalizada ao estresse, pode causar liberação de GH, prolactina e ACTH, que atuam como hormônios contrarreguladores em relação à insulina. Esses hormônios promovem a lipólise, a gliconeogênese e a resistência à insulina, com consequente elevação da glicose. O mais importante na resposta aguda ao estresse é a resposta hipotalâmica que resulta em ativação simpática, com liberação de catecolaminas que inibem a secreção de insulina e que estimulam a glicogenólise.

Regulação da Temperatura

O hipotálamo anterior e a área pré-óptica contêm neurônios sensíveis à temperatura, que respondem a mudanças internas de temperatura ao desencadear determinadas respostas termorreguladoras necessárias para restabelecer a temperatura constante. Medições que dissipam o calor incluindo a vasodilatação cutânea, o suor e a respiração ofegante, e as medições que aumentam o calor corporal incluindo o aumento da produção de calor metabólico, tremedeira e vasoconstrição cutânea.

Alguns pacientes relatam lesões hipotalâmicas anteriores que causam hipotermia ou hipertermia paroxismal ou constante da falha de algumas dessas atividades termorregulatórias. Alguns pacientes com hipotermia paroxística e hipertermia respondem a anticonvulsivantes, sugerindo que a descarga neuronal que provoca as alterações térmicas é semelhante à convulsão.

A poiquilotermia advém da incapacidade de dissipar ou produzir calor para manter a temperatura corporal constante, quando a temperatura ambiental varia. Essa condição resulta de lesões bilaterais do hipotálamo posterior e do mesencéfalo rostral, as áreas responsáveis pela integração final dos eferentes neurais termorreguladores. Os pacientes com essa condição não sentem desconforto com mudanças da temperatura e não têm consciência do problema. Dependendo da temperatura ambiental, podem apresentar hipotermia ou hipertermia potencialmente fatais.

Referências Gerais

1. Brennan MJ. The effect of opioid therapy on endocrine function. *Am J Med*. 2013;126:S12–S18.
2. Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FA. Circadian system, sleep and endocrinology. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;349:91–104.
3. McCabe MJ, Dattani MT. Genetic aspects of hypothalamic and pituitary gland development. *Handb Clin Neurol*. 2014;124:3–15.
4. Larkin SJ, Ansorge O. Pathology and pathogenesis of craniopharyngiomas. *Pituitary*. 2013;16:9–17.
5. Elowe-Gruau E, Bertrand J, Brauner R, et al. Childhood craniopharyngiomas: hypothalamussparing surgery decreases the risk of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2376–2382.
6. Mittal S, Mittal M, Montes JL, et al. Hypothalamic hamartomas. Part I. Clinical, neuroimaging, and neurophysiological characteristics. *Neurosurg Focus*. 2013;34:E1–E6.
7. Langrand C, Bihan H, Raverot G, et al. Hypothalamo-pituitary sarcoidosis: a multicenter study of 24 patients. *QJM*. 2012;105:981–995.
8. Kurtulmus N, Mert M, Tanakol R, et al. The pituitary gland in patients with Langerhans cell histiocytosis: a clinical and radiological evaluation. *Endocrine*. 2014: [Epub ahead of print].
9. Hannon MJ, Sherlock M, Thompson CJ. Pituitary dysfunction following traumatic brain injury or subarachnoid hemorrhage. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25:783–798.
10. Sathyapalan T, Dixit S. Radiotherapy-induced hypopituitarism: a review. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012;12: 669-633.
11. Silveira LFG, Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1781–1788.
12. Michalakis K, Mintziori G, Kaprara A, et al. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. *Metabolism*. 2013;62:457–478.
13. Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty. An update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2198–2207.
14. Li P, Li Y, Yang CL. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment to increase final stature in children with precocious puberty: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:e260.
15. Majumdar A, Mangal NS. Hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci*. 2013;6:168–175.
16. Persani L. Clinical review: central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3068–3078.
17. Crowley RK, Argese N, Tomlinson JW, et al. Central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:4027–4036.
18. Bereket A, Kiess W, Lustig RH, et al. Hypothalamic obesity in children. *Obes Rev*. 2012;13:780–798.

Hipófise anterior

Mark E. Molitch

Anatomia e embriologia

A hipófise se divide nos lobos anterior (adeno-hipófise) e posterior (neuro-hipófise). O quiasma óptico, formado pela decussação dos nervos ópticos, situa-se diretamente acima da hipófise. Estruturas vasculares especializadas se localizam na eminência mediana do hipotálamo, e consistem em arteríolas terminais curtas que drenam nas veias portas que seguem seu trajeto pelo pedículo hipofisário até se unir aos capilares sinusoidais do lobo anterior. Os hormônios hipotalâmicos penetram pelos capilares e fluem para a hipófise anterior (Fig. 224-1). A drenagem venosa do lobo anterior penetra nos seios cavernosos, que drenam no seio petroso. Os seis tipos celulares principais encontrados na hipófise são os seguintes: somatotrofos (produtores do hormônio do crescimento [GH]), lactotrofos (produtores de prolactina [PRL]), corticotrofos (que produzem hormônio adrenocorticotrófico [ACTH]), tireotrofos (produtores do hormônio tireoestimulante [TSH]), gonadotrofos (que produzem o hormônio foliculoestimulante [FSH]) e o hormônio luteinizante [LH]). Os somatotrofos constituem 40% a 50% das células da hipófise anterior; os lactotrofos, 15% a 25%; os corticotrofos, 10% a 20%; e os gonadotrofos, 10%. Apenas 5% das células hipofisárias consistem em tireotrofos.

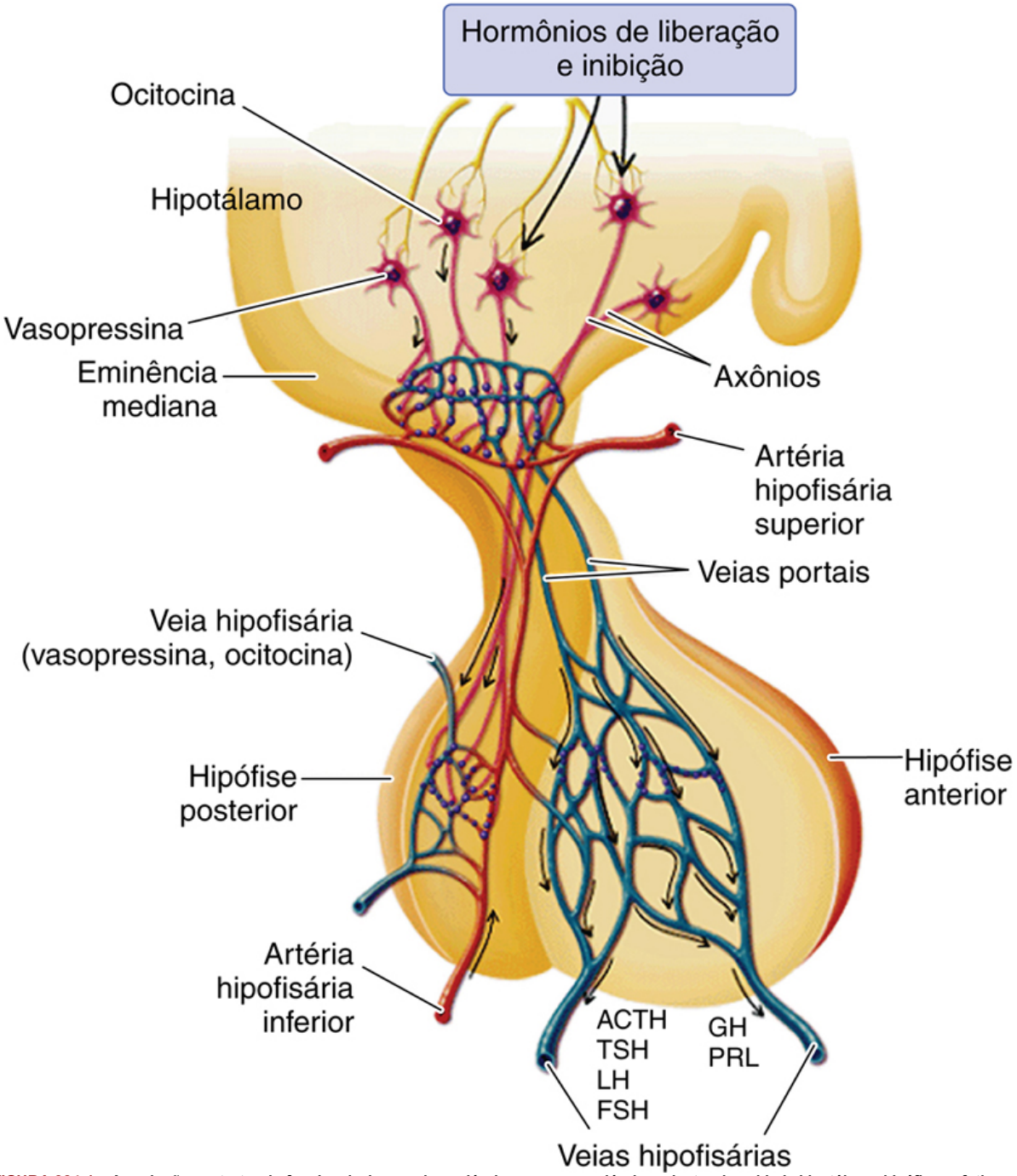

FIGURA 224-1 As relações estruturais-funcionais, humorais, endócrinas e neuroendócrinas dentro da unidade hipotálamo-hipófise enfatizam a interdependência única e íntima das estruturas neurais e da secreção hormonal com a circulação.
Os corpos neuronais da ocitocina e vasopressina localizados no hipotálamo enviam axônios através da haste hipofisária que terminam na hipófise posterior, onde liberam ocitocina e vasopressina para os vasos sanguíneos dentro da hipófise posterior. Os neurônios hipotalâmicos que produzem os hormônios de liberação do hormônio do crescimento, da corticotropina, da tireotropina e de gonadotrofinas enviam seus axônios através da eminência mediana para terminar e liberar seus hormônios na circulação portal-hipofisária. Esta rede de vasos sanguíneos está localizada na eminência mediana, que circunda a haste hipofisária e penetra o lobo anterior da hipófise. Esses neuro-hormônios hipotalâmicos estimulam as células da hipófise anterior responsivas a secretar hormônio do crescimento (GH), hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hormônio tireoestimulante (TSH), hormônio luteinizante (LH) e hormônio foliculoestimulante (FSH), respectivamente. Os neurônios dopaminérgicos que atingem a eminência mediana são responsáveis pela inibição tônica da secreção de prolactina (PRL) pela hipófise anterior, enquanto a somatostatina liberada pelos neurônios somatostatinérgicos inibem a liberação de GH e TRH. (De Melmed S. *The Pituitary*. 3rd ed. Londres: Elsevier; 2011.)

A hipófise é formada a partir da fusão da bolsa de Rathke (que dá origem à adeno-hipófise) e de uma porção do diencéfalo ventral (que dá origem à neuro-hipófise). Diversos fatores de transcrição são importantes no desenvolvimento dos vários tipos de células hipofisárias. LHX3 e LHX4 são encontrados em somatotrofos, lactotrofos, gonadotrofos e tireotrofos, e a ocorrência de mutações desses genes resulta em déficits de GH, PRL, TSH e das gonadotrofinas, no entanto os déficits resultantes de mutações no LHX4 são mais variáveis.[1] Mutações no *HESX1* geralmente são associadas à displasia do septo pelúcido e tratos ópticos, além de múltiplos déficits de hormônios hipofisários. O fator de transcrição Pit-1 é produzido nos somatotrofos, lactotrofos e tireotrofos. A ocorrência de mutações em *PIT1* (*POU1F1*) impede o desenvolvimento dessas células e provoca deficiências de GH, PRL e TSH. Esta relação de linhagem explica por que os tumores produtores de GH também secretam o PRL, e alguns tumores produtores de TSH cossecretam GH.[2] O PROP-1 é outro fator de transcrição crítico no desenvolvimento dos somatotrofos, lactotrofos e tireotrofos. A ocorrência de mutações em genes *PROP1* provoca deficiência de GH, PRL e TSH, ocorrendo puberdade tardia em alguns indivíduos afetados. A deficiência combinada de hormônios hipofisários (GH, PRL, TSH) apresenta uma incidência de cerca de um em cada 8.000 nascimentos, e cerca de 10% têm um parente afetado. Entre 25% e 50% desses casos devem-se a mutações no *PIT1* ou *PROP1*. O Tpit é específico para as células corticotróficas, e mutações no gene TPIT causam deficiência isolada de ACTH. Mutações raras em vários outros genes (*SOX 3*, *OTX2*, *FGF8* e *GLI2*) também mostraram causar hipopituitarismo, e a lista continua crescendo.

Radiologia da hipófise

As imagens de ressonância magnética (RM) fornecem excelente resolução da hipófise e do líquido cefalorraquidiano circundante (LCR) e de estruturas tanto vasculares quanto do sistema nervoso central (Fig. 224-2).[3] Há menos exposição à radiação com o RM do que com a tomografia computadorizada (TC), permitindo a repetição de

imagens. No entanto, as estruturas ósseas não são tão definidas pelo RM comparado ao TC. Em RM, a adeno-hipófise normal aparece isointensa com a substância branca do cérebro, enquanto a neuro-hipófise exibe alta intensidade de sinais ("mancha brilhante"). O quiasma óptico é facilmente identificado, porque é circundado por estruturas hipodensas. Normalmente, os adenomas hipofisários se mostram hipointensos em imagens ponderadas T1 e exibem menor realce com gadolínio do que o tecido normal circundante (Figs. 224-3 e 224-4). As áreas hipodensas focais também são vistas em aproximadamente 1/4 das pessoas normais, o que pode corresponder a cistos e adenomas não funcionantes pequenos, enfatizando a importância da avaliação endócrina.

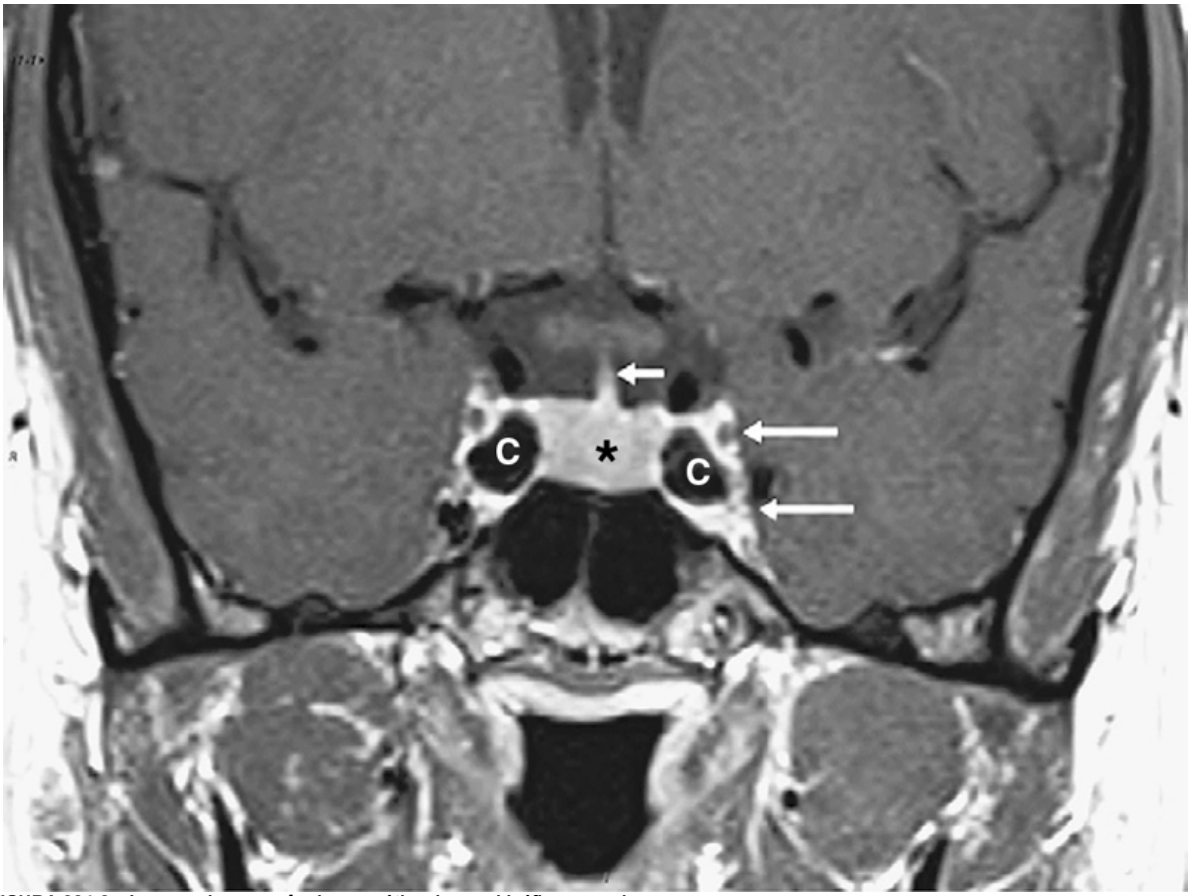

FIGURA 224-2 Imagem de ressonância magnética de uma hipófise normal.
A imagem coronal pós-contraste mostra a glândula (*) e a haste (*seta curta*) homogeneamente aumentadas. Note o grau aumentado de captação de contraste nos seios cavernosos que contêm as artérias carótidas (C), facilmente visualizadas pela ausência de sinal. Os pequenos pontos hipodensos (*setas longas*) são os nervos cranianos dentro dos seios cavernosos. (De Melmed S. *The Pituitary*. 3rd ed. London: Elsevier; 2011.)

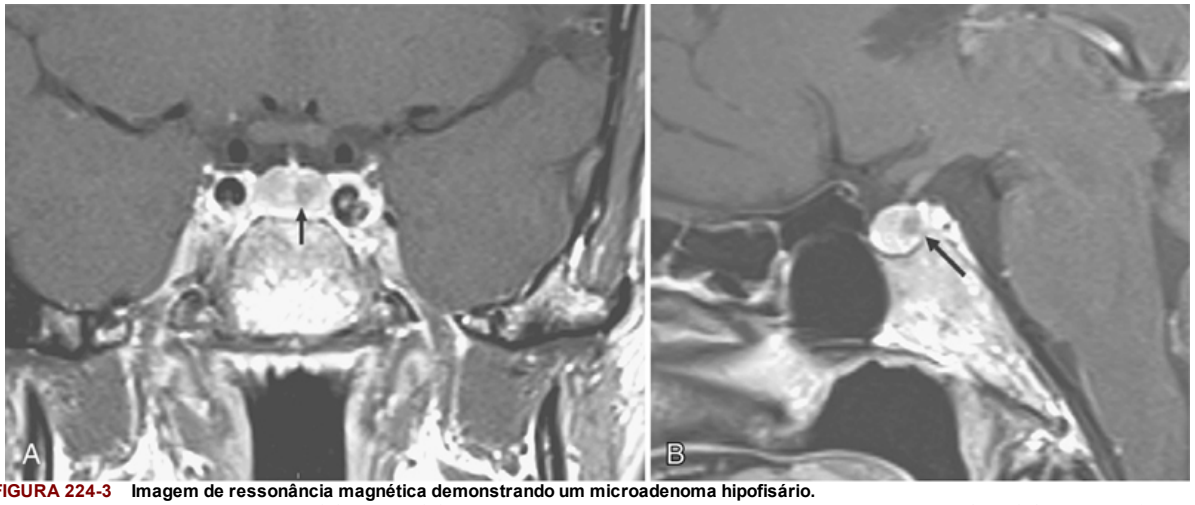

FIGURA 224-3 Imagem de ressonância magnética demonstrando um microadenoma hipofisário.
As imagens ponderadas em T1, coronal (**A**) e sagital (**B**), demonstram uma lesão hipodensa dentro da glândula pituitária (*setas*). (De Melmed S. *The Pituitary*. 3rd ed. London: Elsevier; 2011.)

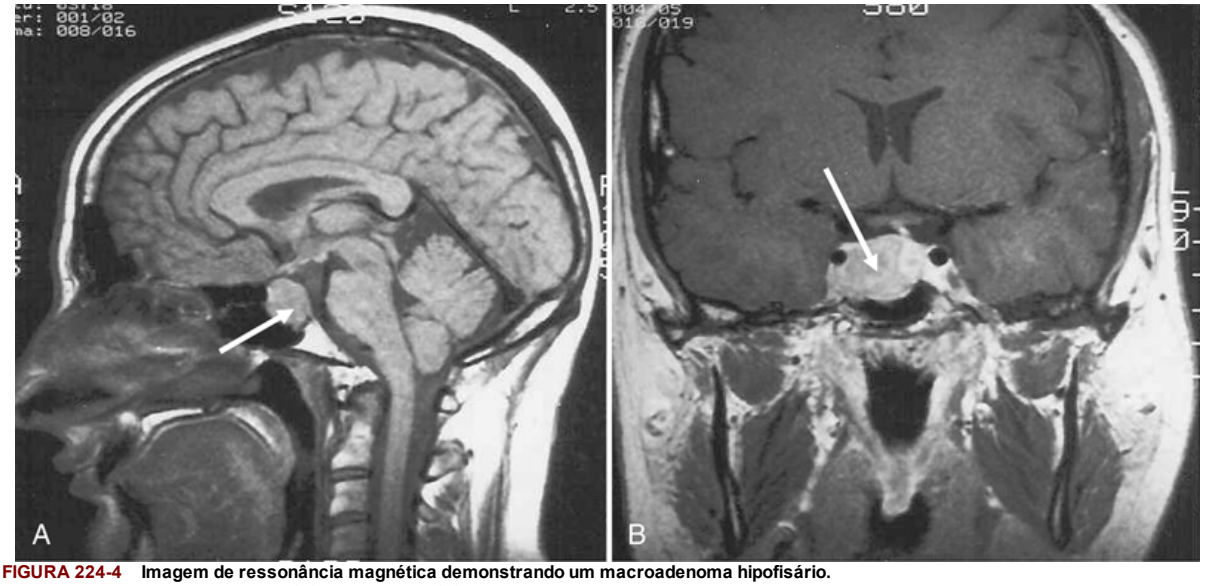

FIGURA 224-4 Imagem de ressonância magnética demonstrando um macroadenoma hipofisário.
As *setas* apontam para o adenoma. (**A**) Plano sagital. (**B**) Plano coronal.

Regulação do eixo hipofisário

A hipófise integra as influências de uma série de sinais positivos e negativos para modular a secreção hormonal. O PRL é o único hormônio hipofisário principal que não está sujeito à inibição de *feedback* pelos hormônios produzidos em tecidos-alvo. É controlado por estímulos positivos e negativos provenientes do hipotálamo, sendo o último dominante.

Os princípios de regulação por retroalimentação são ilustrados pelo eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. O hormônio hipotalâmico estimulador de tireotrofina (TRH) estimula a secreção de TSH pela hipófise. O TSH aumenta a secreção dos hormônios tireoidianos que, por sua vez, suprimem o TRH hipotalâmico, bem como o TSH da hipófise. Por conseguinte, uma alça típica de regulação é composta de elementos tanto positivos (TRH, TSH) quanto negativos (tiroxina [T_4], tri-iodotironina [T_3]), proporcionando um alto grau de controle dos níveis hormonais. Neste caso, a hipófise integra sinais positivos do TRH e efeitos negativos do hormônio tireoidiano. O conceito de regulação por retroalimentação é importante não apenas para compreender a fisiologia da hipófise, mas também pelo fato de fornecer a base necessária para avaliar a função da hipófise através do uso de testes de estimulação e de supressão.

Os sistemas de regulação por retroalimentação anteriormente descritos superpõem-se a ritmos hormonais destinados à adaptação do organismo ao meio ambiente. As mudanças sazonais, a ocorrência diária dos ciclos de luz-escuridão e o estresse têm os maiores impactos na secreção dos hormônios hipofisários (Cap. 2). Como muitos hormônios são liberados de modo pulsátil e rítmico, devem ser consideradas essas características de secreção quando se procura relacionar as determinações dos níveis séricos com os valores normais. Embora seja possível caracterizar os padrões pulsáteis de secreção hormonal por meio da obtenção de amostras de sangue (a cada dez minutos), esse procedimento não é prático dentro de um contexto clínico. As abordagens alternativas incluem testes de estimulação e de supressão ou uso de determinações "integradas" de produção de hormônio, como o cortisol livre na urina de 24 horas utilizado como índice de secreção de ACTH ou o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)-I como marcador biológico da ação do GH.

Hipopituitarismo

As deficiências de hormônios hipofisários podem ser causadas pela perda da estimulação do hipotálamo ou pela perda direta da função hipofisária. Quando o hipopituitarismo é acompanhado de diabetes insípido ou de hiperprolactinemia, deve-se considerar as etiologias hipotalâmicas.

Biopatologia

Foram descritas diversas causas congênitas e adquiridas de hipopituitarismo (Tabela 224-1). As deficiências congênitas de vários hormônios hipofisários frequentemente são causadas por mutações nos genes dos fatores de transcrição mencionados anteriormente (*HESX1*, *LHX3*, *PIT1*, *PROP1*). As mutações genéticas foram descobertas em diversas etapas, levando à redução da secreção hormonal hipofisária, incluindo aqueles para os fatores de liberação hipofisiotróficos para o hormônio de liberação de gonadotrofina (GnRH), o hormônio de liberação de hormônio de crescimento (GHRH) e TRH; estruturais dos hormônios hipofisários para o GH, o ACTH e as subunidades β do FSH, TSH e LH; receptores do GH, ACTH, TSH e LH nos órgãos-alvo. Demonstrou-se que as mutações do gene GH são heterogêneas. Algumas são supressões herdadas de maneira autossômica recessiva e envolvem a recombinação genética entre as sequências de DNA relacionadas ao grupo do gene GH duplicado. Mutações de ponto também foram descritas, e algumas dessas podem ser herdadas de maneira autossômica dominante. As mutações desses outros tipos descritos anteriormente causam geralmente as formas autossômicas recessivas de deficiências hormonais seletivas.

Tabela 224-1

Causas de hipopituitarismo

DEFEITOS GENÉTICOS

- Defeitos genéticos dos hormônios hipofisiotróficos
- Defeitos genéticos do receptor dos hormônios hipofisiotróficos
  - Defeito do receptor GHRH
  - Defeito do receptor GnRH
  - Defeito do receptor TRH
- Defeitos genéticos do hormônio hipofisário
  - Gonadotrofinas: defeitos genéticos das subunidades LH β e FSH β
  - GH: defeitos no gene GH
  - Tireotrofina: defeitos no gene da subunidade de TSH β
  - Defeitos dos hormônios múltiplos (GH, PRL, TSH): em razão da mutação nos genes *PIT1* e *PROP1*
- Defeitos genéticos do receptor hormonal hipofisário
  - Defeitos do receptor do GH (nanismo tipo Laron)
  - Defeitos do receptor ACTH: insensibilidade congênita para os defeitos dos receptores ACTH
  - LH Defeitos do receptor
  - FSH Defeitos do receptor
  - TSH Defeitos do receptor

DEFEITOS EMBRIOLÓGICOS CONGÊNITOS

- Anencefalia
- Defeitos de fissura de linha mediana: displasia septo-óptica, encefalocele basal, fissura labial e palatina
- Aplasia hipofisária
- Síndrome de Kallmann (defeito de GnRH com anosmia)

DEFEITOS ADQUIRIDOS

- Tumores: adenoma hipofisários, craniofaringioma, disgerminoma, meningioma, glioma, tumores metastáticos, hamartomas, cistos de bolsa de Rathke
- Irradiação
- Trauma: cirurgia, trauma rígido externo
- Síndrome de sela vazia
- Vascular
  - Apoplexia hipofisária
  - Síndrome de Sheehan
  - Aneurisma da carótida interna
  - Vasculite
  - Hemorragia subaracnoide
- Inflamação e doenças infiltrativas
  - Sarcoidose
  - Histiocitose das células de Langerhans (histiocitose X, granuloma eosinofílico)
  - Tuberculose, sífilis
  - Meningite
  - Hipofisite linfocítica, hipofisária infundíbulo
- Metabólico
  - Hemocromatose
  - Amiloidose
  - Doença crítica
  - Má nutrição
  - Anorexia nervosa
  - Privação psicossocial
- Idiopático

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; FSH = hormônio foliculoestimulante; GH = hormônio de crescimento; GHRH = hormônio de liberação do hormônio de crescimento; GnRH = hormônio de liberação de gonadotrofina; LH = hormônio luteinizante; PRL = prolactina; TRH = hormônio de liberação de tireotrofina; TSH = hormônio tireoestimulante

As lesões neoplásicas, sobretudo os adenomas hipofisários, constituem a causa mais comum de hipopituitarismo adquirido. Os adenomas hipofisários causam hipopituitarismo de várias e diferentes maneiras. Em alguns casos, ocorre destruição direta ou compressão da hipófise normal. A compressão do pedículo hipofisário pode comprometer o suprimento sanguíneo da hipófise, bem como reduzir o estímulo dos hormônios hipotalâmicos. A ocorrência de hemorragia dentro de tumores pode resultar em infarto da hipófise. A presença de hiperprolactinemia de grau leve (geralmente <200 ng/mL) é característica de distúrbios que provocam compressão do pedículo, e a hiperprolactinemia compromete ainda mais a secreção de gonadotrofinas. O hipopituitarismo também pode ser causado por uma variedade de outras neoplasias que ocorrem próximo à sela túrcica, como os craniofaringiomas (Tabela 224-1).

A radiação provoca hipopituitarismo, devido primariamente a seus efeitos sobre a função hipotalâmica, embora a radiação em altas doses (p. ex., feixe de prótons) também possa causar lesão hipofisária direta. A região da sela é submetida à irradiação no tratamento de adenomas hipofisários, craniofaringiomas, gliomas ópticos, meningiomas, disgerminomas e neoplasias da orofaringe. Os efeitos da radiação podem demorar até vários anos, de modo que os pacientes de alto risco devem ser avaliados a intervalos de aproximadamente um ano. Embora as deficiências de GH e de gonadotrofinas sejam as primeiras a surgir na maioria dos pacientes, as deficiências de ACTH ou de TSH ocorrem, em certas ocasiões, em primeiro lugar, enfatizando a necessidade de avaliar cada um dos principais eixos.

A síndrome da sela vazia pode ocorrer como condição primária ou adquirida. É provocada por defeitos no diafragma da sela, que propiciam a herniação da membrana aracnoide dentro da fossa hipofisária. Nos casos de longa duração ocorre aumento da sela túrcica, provavelmente devido à transmissão persistente da pressão intracraniana. Os estudos de imagem revelam a hipófise na forma de uma banda achatada de tecido ao longo do assoalho da sela. A síndrome da sela vazia primária é observada mais comumente em mulheres e pode estar associada a manifestações de hipertensão intracraniana benigna. A função da hipófise é geralmente normal, mas 10% apresentam hiperprolactinemia leve, provavelmente por conta do alongamento do talo hipofisário. Podem ocorrer formas adquiridas em consequência de cirurgia, radiação ou infarto da hipófise (geralmente de adenoma).

A apoplexia hipofisária é uma síndrome causada por uma hemorragia no tumor com infarto associado e vazamento de sangue no espaço aracnoide, com febre resultante e rigidez de nuca. Quando a hemorragia é intensa, pode existir um efeito em massa com cefaleia e compressão do nervo craniano dentro do seio cavernoso. Os infartos assintomáticos são encontrados em aproximadamente 10% a 15% dos adenomas hipofisários. Na ausência de tumor, os fatores que predispõem à apoplexia incluem traumatismo, gravidez, anticoagulação, anemia falciforme e diabetes melito. O infarto da hipófise no período periparto (síndrome de Sheehan) geralmente está associado à hemorragia obstétrica significativa e hipovolemia. Embora a síndrome de Sheehan possa manifestar-se de forma aguda com colapso vascular, é mais comumente de natureza subaguda, consistindo na incapacidade de lactação após o parto, ocorrência de amenorreia e aparecimento de sintomas de insuficiência suprarrenal.

Na hipofisite linfocítica existe uma infiltração maciça da hipófise por linfócitos e plasmócitos, com destruição do parênquima; acredita-se que o processo tenha uma base autoimune. A lesão é habitualmente grande, e os pacientes apresentam sinais ou sintomas de hipopituitarismo ou lesão expansiva (*i. e.*, defeitos dos campos visuais

e cefaleias). Alguns pacientes podem exibir hiperprolactinemia discreta e diabetes insípido. A maioria dos casos foi relatada em mulheres, sendo mais presente durante ou após a gravidez. Em razão da apresentação de uma lesão em massa durante a gravidez, tais lesões podem ser confundidas com prolactinoma. A elevação do PRL leve aponta para uma lesão não secretora, em vez da prolactinoma. A RM não é capaz de diferenciar com segurança o adenoma hipofisário da hipofisite, embora a hipofisite se manifeste habitualmente na forma de aumento difuso da hipófise que se intensifica, mais do que como lesão focal. Em geral, o diagnóstico é estabelecido por biópsia; todavia, pode-se suspeitar clinicamente da lesão quando ela surge durante ou logo após a gravidez. É imperativo proceder a uma cuidadosa avaliação da função hipofisária, visto que pacientes subdiagnosticadas acabaram morrendo de insuficiência adrenocortical. Embora o prognóstico não esteja bem definido, diversos casos já regrediram de modo espontâneo. Uma entidade com achados histológicos semelhantes, envolvendo o pedículo e a neuro-hipófise, conhecida como infundíbulo-neuro-hipofisite, pode causar diabetes insípido. Uma terceira variante, pan-hipofisite, envolve ambos os lobos da hipófise. Essas duas últimas formas ocorrem em ambos os sexos e geralmente não são associadas à gravidez. As causas e inter-relações entre essas entidades permanecem desconhecidas. Nos últimos anos, a hipofisite secundária foi descrita em associação com o ipilimumabe, um anticorpo que bloqueia o CTLA-4 utilizado como imunoestimulante em alguns regimes quimioterápicos para o câncer, e com uma forma plasmocítica infiltrativa na qual as células plasmáticas produzem anticorpos da subclasse IgG4.[4]

A hipófise pode sofrer lesão em decorrência da deposição de ferro em pacientes com hemocromatose (Cap. 212) e em consequência da formação de fibrilas amiloides em pacientes com amiloidose sistêmica (Cap. 188). Ocorre hipopituitarismo reversível e funcional de grau variável em pacientes com doença sistêmica grave, intensa privação psicossocial e emocional e acentuada perda de peso, particularmente em pacientes com anorexia nervosa.

Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico de hipopituitarismo se baseia em testes de estimulação que estão resumidos na Tabela 224-2. A terapia depende da natureza e da gravidade das deficiências hormonais, bem como dos objetivos clínicos finais almejados. Os objetivos são repor os hormônios de modo fisiológico, procurando evitar as consequências da reposição excessiva. Os exemplos de padrões de substituição hormonal são fornecidos na Tabela 224-3. O ajuste das doses hormonais é feito primariamente com base nos achados clínicos, e o nível do TSH não é útil para ajustar as doses de tiroxina em pacientes com hipotireoidismo central. Mesmo quando se efetua apropriadamente uma reposição hormonal convencional (suprarrenal, tireoidiana, gonadal), existe um risco aproximado duas vezes maior de morte. Embora se tenha sugerido a deficiência de GH não tratada como causa desse risco excessivo, essa hipótese não foi corroborada. Outras causas de morte nesta população incluem as infecções, com o aumento inapropriado da dose de esteroides, e os tumores cerebrais relacionados com exposição prévia à radiação.[5] Os benefícios da terapia com GH são menos elucidados do que para outros hormônios hipofisários, e incluem melhoras na composição corporal, óssea, de lipídios e na qualidade de vida; embora haja poucos efeitos adversos, o tratamento envolve injeções diárias.[6]

Tabela 224-2

Teste de insuficiência hipofisária

HORMÔNIO	TESTE	INTERPRETAÇÃO
Hormônio do crescimento (GH)	*Teste de tolerância de insulina:* Insulina regular (0,05 a 0,15 U/kg) é administrada IV e o sangue é coletado em −30, 0, 30, 45, 60 e 90 minutos para medição de glicose e GH	Se a hipoglicemia ocorrer (glicose <40 mg/dL), o GH deve aumentar para >5 μg/L.*
	Teste de arginina GHRH: GHRH 1 μg/kg IV bólus alimentar por 30 minutos infusão de L-arginina (30 g)	A resposta normal é GH >4,1 μg/L.
	Teste de glucagon: 1 mg IM com medições GH a 0, 60, 90,120, 150 e 180 min	A resposta normal é GH >3 μg/L.
Hormônio adrenocortico-trófico (ACTH)	*Teste de tolerância de insulina:* Insulina regular (0,05 a 0,15 U/kg) é administrada IV e o sangue é coletado em −30, 0, 30, 45, 60 e 90 minutos para medição de glicose e cortisol	Se a hipoglicemia ocorrer (glicose <40 mg/dL), o cortisol deve aumentar para >7 μg/dL ou para >20 μg/dL.
	Teste CRH: 1 μg/kg ovino CRH IV às 8 da manhã com amostras de sangue coletadas em 0, 15, 30, 60, 90, 120 minutos para medição de ACTH e cortisol	Na maioria das pessoas normais, o ACTH basal aumenta de duas a quatro vezes e atinge o pico de (20 a 100 pg/mL). As respostas de ACTH podem ser atrasadas em casos de disfunção hipotalâmica. Os níveis de cortisol geralmente alcançam 20 a 25 μg/dL.
	Teste de estímulo ACTH: $ACTH_{1-24}$ (cosintropina), 0,25 mg IM ou IV. O cortisol é medido a 0, 30 e 60 minutos	Uma resposta normal é o cortisol >18 μg/dL. Na suspeita de deficiência hipotálamo-hipofisária, um teste de baixa dosagem (1 μg) pode ser mais sensível.
Hormônio tireoestimulante (TSH)	*Testes de função de tireoide basal*: T_4 livre, T_3 livre, TSH	Os níveis baixos de hormônios tireoidianos livres em associação com níveis de TSH não apropriadamente aumentados (normais ou diminuídos).
Hormônio luteinizante (LH), hormônio foliculoestimulante (FSH)	*Níveis basais de LH, FSH, testosterona, estrogênio*	O LH e o FSH basal devem ser aumentados em mulheres pós-menopausa. Os níveis baixos de testosterona em conjunto com LH e FSH normal-baixo são consistentes com a deficiência de gonadotrofina.

CRH = hormônio de liberação de corticotrofina; GHRH = hormônio de liberação do hormônio de crescimento; IM = intramuscularmente; IV = intravenosamente; T_3 = triodotironina; T_4 = tiroxina.

* Os valores são com ensaios policlonais.

Tabela 224-3

Terapia de reposição hormonal em hipopituitarismo*

EIXO HIPOFISÁRIO	REPOSIÇÃO HORMONAL
Hormônio do crescimento (GH)	Em crianças, GH (0,25 mg/kg) SC diariamente. Em adultos, GH (0,3 a 1,2 mg) SC diariamente. Titular a dosagem para atingir os níveis IGF-I médios ou na faixa superior do normal. Mulher recebendo estrogênio oral necessita de doses mais altas.
Prolactina	Nenhum
Hormônio adrenocorti-cotrópico-cortisol	Hidrocortisona (10 a 15 mg VO a cada manhã; 5 a 10 mg VO a cada tarde) ou prednisona (2,5 mg VO a cada manhã; 2.5 mg VO a cada tarde). Dosagem ajustada em bases clínicas. Dosagem de estresse: 50 a 75 mg hidrocortisona IV a cada oito horas
Hormônio tireoestimulante	L-Tiroxina (0,075 a 0,15 mg) VO uma vez ao dia
Gônadas gonadotrofinas	O FSH e LH (ou HCG) pode ser utilizado para induzir a ovulação em mulheres. O HCG sozinho ou com FSH pode ser utilizado para induzir a espermatogênese em homens
	Em homens, a testosterona enantato (100 a 300 mg) IM a cada uma a três semanas ou testosterona ciclopentilpropionato (100 a 300 mg) IM a cada uma a três semanas. A testosterona transdérmica também pode ser utilizada (5 mg uma vez ao dia). Gel de testosterona (5 a 10 g) diariamente
	Em mulheres, os estrogênios (0,625 a 1,25 mg) conjugados em dose única nos dias 1 a 25 de cada mês, associados ao acetato de medoxiprogesterona (5 a 10 mg) em dose única nos dias 15 a 25 de cada mês. As pílulas contraceptivas de baixa dosagem também podem ser utilizadas.
	Estrogênios transdérmicos também estão disponíveis.
Hipófise posterior	Desmopressina, 0,05 a 0,2 mL (5 a 20 μg) via nasal uma ou duas vezes ao dia ou comprimidos (0,1 a 0,4 mg a cada 8 a 12 horas) ou 0,5 mL (2 μg) SC.

FSH = hormônio foliculoestimulante; GnRH = hormônio de liberação de gonadotrofina; HCG = gonadotrofina coriônica humana; IGF-I = fator de crescimento semelhante à insulina tipo I; IM = intramuscularmente; LH = hormônio luteinizante; VO = via oral; SC = subcutaneamente.

* A terapia de reposição é ditada pelos tipos de deficiências hormonais e pelas circunstâncias clínicas. Em cada caso, as preparações e as dosagens recomendadas são representativas, mas precisam ser ajustadas para pacientes individualmente. Outras preparações hormonais também estão disponíveis.

Tumores hipofisários

Biopatologia

Os tumores hipofisários são classificados de acordo com os hormônios produzidos e seus tamanhos: microadenomas, menos de 10 mm de diâmetro; macroadenomas, mais de 10 mm de diâmetro, e macroadenomas com extensão extrasselar. Em geral, os níveis dos hormônios produzidos pelos tumores são proporcionais ao tamanho do tumor, embora haja exceções. A prevalência aproximada dos diferentes tipos de adenomas hipofisários, com base em dados cirúrgicos, encontra-se resumida na Tabela 224-4. Os estudos imuno-histoquímicos, utilizando anticorpos específicos para cada hormônio hipofisário principal, foram utilizados para definir o fenótipo do tumor. Os adenomas hipofisários muito raramente são malignos, mas podem ser localmente invasivos.

Tabela 224-4

Prevalência dos diferentes tipos de adenomas da hipófise

TIPO DE ADENOMA DA HIPÓFISE	DOENÇA	HORMÔNIO PRODUZIDO	PREVALÊNCIA (%)*
Somatrofo	Acromegalia e gigantismo	Hormônio do crescimento	10-15
Lactotrofo (prolactinoma)	Hipogonadismo, galactorreia	Prolactina	25-40
Corticotrofo	Doença de Cushing	Hormônio adrenocorticotrófico	10-15
Gonadotrofo	Efeito expansivo, hipopituitarismo	Hormônio luteinizante e hormônio foliculoestimulante	15-20
Tireotrofo	Hipertireoidismo	Hormônio tireoestimulante	<3
Não funcionante/célula nula	Efeito expansivo, hipopituitarismo	Nenhum	10-25

* As taxas de prevalência representam as taxas descritas nas diversas, amplas e diferentes séries cirúrgicas. Tumores mistos (p. ex., hormônio de crescimento e prolactina) e adenomas pluri-hormonais não são indicados. As taxas variam, dependendo do método utilizado para estabelecer o diagnóstico. Os prolactinomas são subestimados na maioria das séries patológicas recentes porque são médica e amplamente administrados. A maioria dos tumores pituitários produtores de glicoproteína era classificada como adenomas não funcionantes até a aplicação dos estudos imuno-histoquímicos.

A maioria dos tumores hipofisários é de natureza monoclonal. Esse achado não exclui o papel da estimulação hormonal como fator predisponente para mutações somáticas, e o ambiente hormonal também pode afetar a taxa de crescimento do tumor (p. ex., crescimento dos tumores secretores de ACTH após uma adrenalectomia bilateral). Sustentando o conceito de que as mutações somáticas resultam em tumorigênese hipofisária, um subgrupo (35% a 40%) de adenomas de somatotrofos apresenta mutações em dois aminoácidos diferentes (Arg201 e Glu227), que resultam em inativação da subunidade Gsα.[7] Uma das mutações da subunidade Gsα estimula a adenilato ciclase constitutivamente. O monofosfato de adenosina cíclico intracelular elevado conduz ao crescimento do aumento das células, assim como a produção de GH. As mutações em outros oncogenes, como *ras*, *Rb* e *p53*, são incomuns nos tumores hipofisários. Assim, a natureza dos defeitos somáticos na maioria dos tumores hipofisários permanece desconhecida.

São reconhecidas pelo menos cinco formas de predisposições hereditárias a tumores hipofisários. Os pacientes com a síndrome de McCune-Albright (Cap. 231) desenvolvem, em certas ocasiões, adenomas hipofisários, bem como anormalidades características em outros tecidos, particularmente no ovário, no osso e na tireoide. Curiosamente, a síndrome de McCune-Albright também é causada por mutações na subunidade Gsα. Entretanto, as mutações somáticas observadas na síndrome de McCune-Albright ocorrem precocemente durante o desenvolvimento, acometendo múltiplos tecidos. Na neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1) (Cap. 231), o gene menina está mutado, de forma que a predisposição a tumores hipofisários é herdada como caráter autossômico dominante e ocorre em associação com tumores das glândulas paratireoides e do pâncreas.[8] A síndrome de adenomas hipofisários familiares isolados (FIPA) é autossômica dominante e tem penetrância baixa ou variável. As mutações germinativas foram descobertas no gene para a proteína de interação do receptor de hidrocarbonetos de arila (*AIP*), que funciona como um supressor de tumor. Tais mutações foram descobertas em aproximadamente um terço das famílias FIPA, mais comumente naquelas com tumores produtores de GH e PRL. O complexo de Carney é uma condição autossômica dominante que consiste em adenomas hipofisários, mixomas atriais, manchas de pigmentação cutânea e schwannomas. A doença adrenocortical nodular pigmentada primária que causa síndrome de Cushing ocorre em cerca de um terço dos pacientes com complexo de Carney. O complexo é causado por uma mutação inativadora no gene da subunidade reguladora tipo 1A da proteína quinase A (PRKARIA).[7] A forma familiar descoberta mais recentemente envolve mutações nos genes das subunidades da succinato desidrogenase, resultando em combinações de tumores da hipófise e feocromocitomas/paragangliomas.[9] Em geral, os tumores que surgem como parte de NEM 1 e FIPA tendem a ser mais agressivos, ocorrem em idades mais jovens e são menos responsivos às intervenções terapêuticas. Atualmente recomenda-se que seja realizado rastreamento genético apropriado quando um macroadenoma ocorre em contexto de idade muito jovem ou quando há história familiar de tumores da hipófise ou de outros tumores endócrinos.

Manifestações clínicas

Muitas das manifestações clínicas de adenomas hipofisários são relacionados à hipersecreção de hormônios. No entanto, os efeitos expansivos do tumor em crescimento também podem produzir sinais e sintomas específicos (Cap. 189). No caso dos tumores não funcionantes ou daqueles que produzem gonadotrofinas, em particular, as manifestações clínicas primárias estão relacionadas com os efeitos do tumor sobre as estruturas circundantes.

A cefaleia é comum em pacientes com macroadenomas, e parece ser causada pela expansão do diafragma da sela ou por invasão do osso. O súbito início de cefaleia intensa associada à náusea, vômitos e alteração da consciência também pode ser causado por infarto hemorrágico, com rápido aumento de um adenoma hipofisário. Muitos casos graves exigem o tratamento com glicocorticoides e possível descompressão cirúrgica.

Os tumores hipofisários que se estendem superiormente podem afetar os campos visuais. A expansão na região suprasselar exerce pressão sobre o quiasma óptico, geralmente na região central, onde se cruzam os nervos que surgem da parte inferior e medial da retina (campos visuais superior e temporal), levando à hemianopsia bitemporal. Entretanto, a perda do campo visual é variável e influenciada pela localização e flexibilidade do quiasma, bem como pela direção e extensão do crescimento do tumor.[10] Os tumores grandes podem invadir o seio cavernoso ou circundar um nervo óptico, resultando em outros padrões de alterações do campo visual ou em perda da acuidade visual. A RM com gadolínio constitui o melhor método de avaliação do tamanho, da direção e do grau de extensão extrasselar do tumor. Se o tumor estiver em contato com o quiasma óptico na RM é necessária a realização de um teste formal dos campos visuais. Até mesmo uma perda visual há muito existente pode ser revertida.

A hipófise normal é frequentemente comprimida por grandes adenomas, assumindo a forma de uma fina faixa de tecido. O hipopituitarismo resulta provavelmente mais da compressão do hipotálamo e do pedículo hipofisário do que da substituição direta ou da compressão da hipófise normal. A deficiência de GH e o hipogonadismo hipogonadotrófico são particularmente comuns. São observados níveis ligeiramente elevados de PRL (geralmente <200 ng/mL) nos casos de compressão do pedículo, devido à menor inibição pela dopamina. É importante não confundir esses tumores com prolactinomas, visto que eles apenas raramente diminuem de tamanho em resposta à terapia farmacológica com agonistas da dopamina, ao contrário dos prolactinomas, que comumente o fazem. Uma peculiaridade dos imunoensaios de dois sítios, conhecida como efeito de gancho, pode, algumas vezes, fazer que um nível muito elevado de PRL dê uma leitura falsamente normal, apenas levemente elevada; uma diluição de 1:100 da amostra de soro com solução fisiológica exibirá o nível verdadeiro de PRL.[11] O hipopituitarismo pré-operatório provocado por uma grande massa hipofisária é reversível em até metade dos pacientes após descompressão cirúrgica.[9] O diabetes insípido (deficiência de vasopressina) é raramente provocado por tumores hipofisários, e sua presença deve levantar a suspeita de craniofaringioma ou de outros distúrbios hipotalâmicos.[12]

Tratamento

Cirurgia

À exceção dos prolactinomas, a cirurgia constitui a principal modalidade de terapia para os tumores hipofisários que exigem intervenção (Vídeo 224-1). As indicações para cirurgia incluem redução dos níveis hormonais e descompressão para aliviar os efeitos expansivos ou impedir a maior expansão do tumor. Atualmente, a rota transfenoidal, geralmente com um endoscópio, abordagem endonasal, é utilizada quase com exclusividade para descompressão ou extirpação de tumores hipofisários.[13]Devido à sua morbidade significativamente maior, a craniotomia subfrontal é reservada para pacientes com tumores que exigem exploração extensa da região suprasselar e das estruturas circundantes, incluindo invasão do terceiro ventrículo. Em mãos experientes, a cirurgia transesfenoidal é eficaz e as complicações são raras (taxa de complicação <5%), porém incluem fístula liquórica, hemorragia, lesão do nervo óptico, hipopituitarismo e sinusite. Ocorre diabetes insípido transitório em aproximadamente 5% dos pacientes após a cirurgia; todavia, o distúrbio raramente persiste por muito tempo. As taxas de mortalidade são inferiores a 1%. A taxa de complicações é incrementada a partir do aumento de tamanho do tumor e nos casos em que se efetua uma craniotomia.

As taxas de cura cirúrgica são em grande parte função do tamanho e da localização da massa hipofisária. Quando se utilizam critérios hormonais estritos para avaliar a taxa de sucesso da cirurgia, 30% a 60% dos macroadenomas são curados por cirurgia transesfenoidal, embora se possa obter uma considerável melhora dos níveis hormonais ou dos seus efeitos expansivos. Por outro lado, a hipersecreção hormonal do microadenoma pode ser totalmente corrigida entre 80% e 90% dos pacientes, embora a taxa de cura varie consideravelmente em diferentes usos. Mesmo com cura cirúrgica aparente, de 10% a 20% dos tumores recorrem no decorrer dos anos, resultando no ressurgimento da síndrome de hipersecreção hormonal.

Radioterapia

A irradiação vem sendo utilizada como tratamento primário, como terapia adjuvante após cirurgia ou em combinação com terapia farmacológica. Normalmente, a radioterapia é administrada durante cinco semanas, numa dose de 45 Gy, utilizando cobalto-60 ou um acelerador linear. A terapia com feixes de prótons também tem sido utilizada e emite doses muito altas de radiação dentro de uma região localizada. Todavia, limita-se a lesões intrasselares e não é amplamente disponível. Mais recentemente tem sido utilizada uma técnica de radioterapia, conhecida como radioterapia estereotáxica, em muitos pacientes com tumores hipofisários. Nessa técnica administra-se aproximadamente a mesma dosagem de radiação numa dose única através de múltiplas portas, utilizando uma correspondência de irradiação computadorizada para geometria tumoral.[14] As taxas de resposta são lentas (muitos anos, mas de certa forma são mais rápidas com terapia estereotáxica). A taxa de remissão completa é raramente obtida com qualquer um desses tipos de irradiação. Como a recidiva na maioria dos macroadenomas não funcionantes ocorre dentro de cinco a dez anos e nem todos sofrem recidiva, é frequentemente razoável proceder ao acompanhamento dos pacientes com técnicas de imagem, reservando a irradiação para aqueles que apresentam sinais de tumor residual ou recorrência, se nenhum tumor for visível no pós-operatório.

As complicações da irradiação estão relacionadas à dose, mas também podem ser idiossincráticas. Ocorre hipopituitarismo parcial ou completo em 50% a 70% dos pacientes, devido, primariamente, à lesão do hipotálamo. A irradiação convencional é associada a um risco aumentado para derrame. Verifica-se o desenvolvimento de segundos tumores no campo de radiação em aproximadamente 2% dos pacientes no decorrer de um período de 20 anos. As complicações menos comuns consistem em lesão do nervo óptico, necrose cerebral, lesão vascular e disfunção cognitiva. Ainda não se sabe se a radioterapia estereotáxica apresentará taxas semelhantes de complicações. Estudos preliminares mostram que o hipopituitarismo está se desenvolvendo a uma taxa similar àquela observada na terapia convencional.

Terapia Médica

O desenvolvimento de terapias farmacológicas para os tumores hipofisários modificou notoriamente o tratamento dos pacientes. As agonistas da dopamina, bromocriptina e cabergolina, têm um papel primário no manejo de prolactinomas. Elas induzem a uma rápida queda nos níveis de PRL e, o que é importante, diminuem o tamanho do tumor. Os agonistas da dopamina também são utilizados no tratamento da acromegalia, embora a resposta do GH e os efeitos sobre o tamanho do tumor sejam bem menos pronunciados do que nos prolactinomas. Os análogos da somatostatina como o octreotídeo, lanreotídeo e pasireotídeo atuam para suprimir a secreção de diversos hormônios, incluindo o GH, TSH e ACTH, e têm sido utilizados para tratar a acromegalia, tumores produtores de TSH e doença de Cushing. Outras terapias médicas para a doença de Cushing foram primariamente dirigidas à inibição da biossíntese de esteroides; esses fármacos incluem o cetoconazol, a metirapona, o etomidato e o mitotano. Devido aos efeitos colaterais significativos e à tendência dos portadores da doença de Cushing de escapar dos efeitos supressores do cortisol apresentados por esses fármacos, a terapia médica é utilizada primariamente como um tratamento adjuvante ou para reduzir os níveis de cortisol no pré-operatório. Outra nova categoria de medicamentos para tratar os tumores hipofisários inclui os bloqueadores de receptores. O pegvisomanto é um análogo GH com ligação alterada para o receptor GH que inibe competitivamente a ligação GH ao seu receptor e é utilizado no tratamento de acromegalia. A mifepristona pode bloquear a ação do cortisol ao seu receptor, e foi mostrado que é eficaz para o tratamento da síndrome de Cushing.

Hormônio do crescimento

Os reguladores mais importantes de GH são os hormônios hipotalâmicos: GHRH, que é estimulatório, e a somatostatina, que é inibitória. O GH aumenta a produção de IGF-I (antigamente conhecido como somatomedina C). A subunidade Gsα, que está acoplada ao receptor de GHRH, constitui um dos alvos de mutações ativadoras, que levam ao desenvolvimento de adenomas somatotróficos.

O IGF-I inibe a secreção de GH e atua em níveis tanto hipofisário quanto hipotalâmico. Além de refletir a ação do GH (primariamente no fígado), os níveis séricos de IGF-I também são sensíveis a alterações nutricionais e metabólicas. Em casos de inanição, de anorexia nervosa e diabetes melito precariamente controlado, os níveis de IGF-I se apresentam baixos, resultando em elevação dos níveis de GH. No caso de obesidade, os níveis de GH são baixos e as respostas ao GHRH são bruscas, mas os níveis IGF-I são geralmente normais e, na realidade, se elevam com o aumento do índice de massa corpórea. O estresse, o exercício físico e uma variedade de estímulos neurogênicos também aumentam a secreção de GH. O estrogênio estimula a secreção de GH, mas seus efeitos são menos consideráveis do que na PRL e inibem o efeito estimulatório de GH na produção de IGF-I.

Normalmente, são observados grandes picos de secreção de GH à noite, em associação ao sono de ondas lentas. Os níveis de GH aumentam durante a puberdade e declinam gradualmente na idade adulta. A amplitude dos pulsos de GH é maior nas mulheres do que nos homens, refletindo os efeitos dos estrogênios. Os pulsos GH espontâneos podem alcançar 50 ng/mL; consequentemente, os níveis de GH aleatórios podem ser bastante variáveis. As respostas de GH ao GHRH também são variáveis até mesmo de paciente em paciente em razão das mudanças no tônus da somatostatina endógena.

O hormônio do crescimento atua por meio de um único receptor transmembrana estruturalmente relacionado com os receptores de PRL e de citocinas. A molécula de GH possui dois domínios de ligação de receptor identificáveis que permitem seu contato com duas moléculas separadas de receptores, induzindo a dimerização dos receptores. A ocorrência de mutações no receptor de GH provoca resistência ao hormônio e grave retardo do crescimento, uma condição conhecida como síndrome de insensibilidade ao GH (nanismo do tipo Laron). Nestes pacientes, os níveis de GH se encontram elevados enquanto os de IGF-I estão baixos, refletindo a incapacidade do receptor mutante de transduzir o sinal do GH. As mutações também foram descobertas nas sinalizações intermediárias (p. ex., transdutores de sinais dos ativadores do gene de transcrição *STAT5b*) que medeia as ações do GH.

Vídeo 224-1

Cirurgia hipofisária.

Muitos dos efeitos metabólicos e sobre o crescimento do GH são transmitidos indiretamente pelas ações de IGF-I. O GH estimula a produção de IGF-I na maioria dos tecidos, onde exerce os efeitos autócrinos ou parácrinos. O IGF-I circulante deriva predominantemente do fígado e constitui um marcador útil da ação do GH, visto que apresenta meia-vida mais prolongada e integra os efeitos dos pulsos de GH. Embora os níveis de IGF-I sejam utilizados no diagnóstico da acromegalia e na avaliação da integridade do eixo do GH, outros fatores além do GH (p. ex., desnutrição) podem alterar os níveis de IGF-I. O IGF-I atua por meio de receptores amplamente distribuídos, que estão estruturalmente relacionados aos receptores de insulina. Além de seus efeitos anabólicos sobre a promoção do crescimento, o IGF-I também estimula a mitogênese em muitos tecidos. A bioatividade do IGF-I é modulada por seis proteínas de ligação do IGF (IGFBPs). Essas IGFBPs podem inibir ou potencializar as ações do IGF. A IGFBP-3 é a principal IGFBP no plasma; é regulada pelo GH, e seus níveis geralmente acompanham os do próprio IGF-I.

O hormônio do crescimento exerce seus principais efeitos sobre o crescimento linear, mas também influencia uma variedade de vias metabólicas. Alguns desses efeitos são mediados pelo GH diretamente, e outros são exercidos pelo IGF-I. Apesar de os papéis relativos de GH e IGF-I serem debatidos, suas ações são cooperativas em muitos casos. Os efeitos do GH sobre o crescimento linear parecem ser mediados, em grande parte, pelo IGF-I, que tem sido utilizado para estimular o crescimento de pacientes com síndrome de insensibilidade ao GH. O crescimento linear no feto e no recém-nascido não depende do GH, conforme ilustrado pelo comprimento normal de recém-nascidos com deficiência de GH, embora tanto o IGF-I quanto o IGF-II intrauterinos possam ser importantes para o crescimento fetal independente do GH. Por outro lado, o crescimento linear pós-natal normal exige a presença de GH, conforme ilustrado pelas manifestações clínicas da deficiência de GH. O GH e o IGF-I atuam em conjunto, acelerando acentuadamente o crescimento linear, sobretudo na época da puberdade, quando os esteroides sexuais aumentam os níveis de GH e de IGF-I.

O hormônio de crescimento também induz lipólise e estimula a atividade anabólica, incluindo a captação de aminoácidos e a síntese de proteínas. Em consequência, reduz a gordura corporal, aumenta a massa corporal magra e resulta em balanço nitrogenado positivo. Essas propriedades do GH são mais notáveis em crianças com deficiência de GH submetidas à reposição. O GH opõe-se a muitas das ações da insulina e pode ser considerado diabetogênico. Em pacientes diabéticos, a secreção noturna de GH é responsável, em grande parte, pelo chamado fenômeno da madrugada, caracterizado por uma redução da utilização da glicose, com tendência à hiperglicemia.

Deficiência do Hormônio do Crescimento

Biopatologia

As causas de deficiência de GH incluem distúrbios hipotalâmicos/hipofisários, mutações do receptor de GHRH e do gene de GH, deficiências combinadas de hormônios hipofisários, mutações do receptor de GH e do receptor de IGF-I, irradiação e privação psicossocial (Cap. 223). No entanto, a deficiência isolada de GH idiopática constitui a categoria mais comum em crianças.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da deficiência de GH dependem da época de início e da gravidade da deficiência hormonal. As crianças com deficiência completa de GH apresentam uma taxa lenta de crescimento linear (≈3 cm/ano) e situam-se rapidamente abaixo do normal das tabelas padronizadas de crescimento. As crianças com deficiência de GH apresentam proporções esqueléticas normais, e muitas exibem um aspecto jovem e rechonchudo, devido à diminuição da lipólise. Na presença de deficiência de cortisol, em particular, ocorre predisposição à hipoglicemia. Os adultos podem adquirir deficiência de GH devido à doença hipotálamo/hipofisária, tal como tumores ou doença infiltrativa. As manifestações da deficiência de GH em adultos incluem o aumento da massa gorda, diminuição da massa muscular, diminuição da densidade mineral óssea e diminuição da qualidade de vida.

Diagnóstico

Os níveis basais de GH não proporcionam uma medida confiável da reserva do hormônio, enquanto o baixo nível de IGF-I é compatível com a deficiência de GH. No entanto, nem todos os pacientes documentados como portadores de deficiência no GH por teste de estimulação possuem níveis de IGF-I que sejam menores que a média normal. A deficiência de GH é avaliada por meio de hipoglicemia induzida por insulina, que ativa as vias do sistema nervoso central, resultando em estimulação da secreção de GH e ACTH (Tabela 224-2). O teste de tolerância à insulina exige cuidadosa monitoração à procura de sintomas de hipoglicemia grave, como confusão mental ou depressão do nível de consciência. Deve-se evitar a realização desse teste em pacientes com distúrbios convulsivos ou coronariopatia. Pode ser necessário diminuir as doses de insulina (0,1 a 0,15 U/kg) se houver suspeita de deficiência de glicocorticoides, ou aumentá-las em condições de resistência à insulina (p. ex., obesidade). As alternativas para o teste de tolerância de insulina para avaliação de GH são uma combinação de arginina e GHRH administrados intravenosamente ou glucagon intramuscularmente.

Tratamento

Em crianças com deficiência bem documentada de GH, a reposição hormonal mostra-se eficaz e é essencial para atingir a altura final do adulto. Em um esquema típico, administra-se GH recombinante (0,025 mg/kg) diariamente, em injeções subcutâneas. A eficácia do tratamento com GH depende do momento em que é iniciado, bem como da reposição de outras deficiências hormonais, quando presentes. Na presença de múltiplas deficiências hormonais, a reposição de hormônio tireoidiano e de cortisol é necessária para a ação eficaz do GH. Por outro lado, os esteroides sexuais provocam fechamento epifisário, limitando o crescimento linear. Por conseguinte, o GH é mais eficaz antes da puberdade; se forem administrados esteroides sexuais exógenos deve-se utilizar baixas doses. Além disso, foi constatado que o GH aumenta a altura final de meninas com síndrome de Turner (estado cromossômico XO) (Cap. 236) e crianças com doença renal terminal.

Em apenas cerca de um terço das crianças com deficiência idiopática isolada de GH se verifica a deficiência do hormônio quando reavaliadas na idade adulta. Por conseguinte, todos esses pacientes devem ser reavaliados antes de a terapia com GH ser continuada ou reinstituída, a menos que seja comprovado que os defeitos moleculares são a causa de sua deficiência de GH. Estudos em curto prazo mostraram que o tratamento com GH pode aumentar a densidade óssea[A1] e a massa corporal magra, diminuir a massa de gordura e melhorar a sensação de bem-estar em adultos com deficiência documentada de GH. Dados recuperados de administração em longo prazo de GH mostram efeitos adversos insignificantes. Resta ver se o tratamento de adultos com GH irá afetar a taxa de mortalidade

aumentada associada ao hipopituitarismo. Ocorrem efeitos adversos com doses menores em adultos, em comparação a crianças, e foi recomendada uma dose inicial de 0,2 a 0,3 mg/dia, com uma titulação gradual acompanhada por benefícios clínicos, efeitos colaterais e níveis de IGF-I.

Excesso do Hormônio de Crescimento: Acromegalia e Gigantismo

Biopatologia

Os tumores hipofisários produtores de GH representam de 10% a 15% dos tumores da hipófise (Tabela 224-4). Os tumores produtores de GH são frequentemente tumores mistos que secretam mais de um hormônio. Ocorre produção de PRL em cerca de 40% dos adenomas somatotróficos, e alguns pacientes podem procurar assistência médica devido a sintomas causados pela hiperprolactinemia (*i. e.*, amenorreia e/ou galactorreia). A produção ectópica de GHRH (em geral, tumor carcinoide ou tumor de células das ilhotas pancreáticas) constitui uma causa bem documentada, porém rara (<1%), de acromegalia, que pode resultar em hiperplasia somatotrófica. Ocorrem mutações da subunidade Gsα em 35% a 40% dos adenomas somatotróficos. Ainda não foram identificados defeitos moleculares nos 60% a 65% restantes dos adenomas somatotróficos.

Manifestações clínicas

Os tumores secretores de GH provocam acromegalia em adultos e gigantismo nas crianças, nas quais ocorre excesso de GH antes do fechamento das epífises. A acromegalia afeta ambos os sexos com igual frequência, e é mais comumente reconhecida quando os pacientes estão na terceira ou quarta década de vida, em geral depois de dez anos de excesso de GH. As características mais notáveis da acromegalia geralmente envolvem a face, as mãos e os pés. Com frequência suspeita-se do diagnóstico devido a alterações no aspecto facial, que consistem em aumento da mandíbula (prognatismo), do nariz e dos lábios, bem como dos seios frontais (causando bossa frontal) (Fig. 224-5). Ocorrem alterações da cavidade oral, incluindo má oclusão, aumento do espaço entre os dentes e macroglossia. A voz surda e ressonante é causada por alterações das cordas vocais e dos tecidos moles da hipofaringe. Pode ocorrer apneia do sono em pacientes com obstrução do tecido mole da faringe, embora esta também possa ser observada devido a um distúrbio central. Além do alargamento ósseo, existe um aumento marcado nas partes moles das mãos e dos pés, levando a aumento progressivo nos tamanhos do anel, da luva e do sapato. O aperto de mão úmido, vigoroso e envolvente é típico da acromegalia. A artrite (de mãos, pés, quadris e joelhos) é comum (75%), sendo causada pelo crescimento excessivo da cartilagem e de sinoviais. Observa-se algum grau de síndrome do túnel do carpo em cerca da metade dos pacientes. As alterações cutâneas consistem em aumento das pregas cutâneas, particularmente nas sobrancelhas e na testa. Em geral a pele é oleosa, devido à atividade sebácea aumentada e à sudorese. É comum a ocorrência de verrugas cutâneas pediculadas, e sua presença se correlaciona com pólipos colônicos. As mulheres podem apresentar galactorreia, e ocorre disfunção reprodutiva em ambos os sexos quando os níveis de PRL estão elevados. A cefaleia, os defeitos dos campos visuais e outros sintomas neurológicos dependem da localização e da extensão do crescimento tumoral.

FIGURA 224-5 Características clínicas da acromegalia.
Fotografias em série de uma mulher de 64 anos com acromegalia. Durante mais de 11 anos houve um engrossamento progressivo das características faciais, incluindo o aumento do nariz e dos lábios e o desenvolvimento de prognatismo. Ela também vivenciou a hipertensão, a artropatia e o aumento das mãos (não mostrados). (De Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1992;21:597-614.)

A acromegalia provoca um aumento de até duas a três vezes na taxa de mortalidade.[15] A maior parte do aumento na mortalidade pode ser atribuída a doenças cardiovasculares e vasculares cerebrais e pode estar relacionada, em parte, à prevalência aumentada de hipertensão (25% a 35%) e diabetes melito (10% a 25%) em pacientes com acromegalia. Há evidências de hipertrofia cardíaca na maioria dos pacientes acromegálicos, e ocorre cardiopatia sintomática em 15% a 20% dos casos, consistindo em isquemia coronariana ou insuficiência cardíaca congestiva, ou ambas. A apneia do sono pode predispor o paciente a arritmias cardíacas. Algumas análises verificaram um aumento no risco de pólipos pré-malignos e câncer de cólon, e recomenda-se, em geral, uma triagem com colonoscopia. As deformidades, as complicações metabólicas e a taxa de mortalidade aumentada associadas à acromegalia reforçam a importância do estabelecimento precoce do diagnóstico e da implementação de uma terapia apropriada para reduzir os níveis de GH até sua faixa normal.

Diagnóstico

Devido à secreção pulsátil do GH e como a amplitude dos pulsos normais do hormônio pode ser grande (>50 ng/mL), as determinações aleatórias dos níveis do GH não têm muita utilidade para estabelecer o diagnóstico de acromegalia. Os níveis de IGF-I fornecem um índice integrado da produção de GH e constituem uma prova de triagem mais apropriada para a acromegalia. Os níveis de IGF-I diminuem com a idade, de modo que é preciso ajustar as faixas normais de acordo com a idade. Os níveis de IGF-I se correlacionam bem com a taxa de produção de GH em 24 horas e com a atividade da doença. O teste mais padronizado para o diagnóstico de acromegalia é o teste de tolerância à glicose (Tabela 224-5). Na acromegalia, os níveis elevados de glicose são incapazes de suprimir os níveis de GH para menos de 1 ng/mL, nos imunoensaios com anticorpos policlonais, e para valores abaixo de 0,4 ng/mL utilizando ensaios mais recentes, de dois sítios com anticorpos monoclonais. Deve-se avaliar a secreção concomitante de PRL. Uma vez estabelecido o diagnóstico de acromegalia devem ser realizados estudos radiológicos, de preferência com RM,

para avaliar a extensão do crescimento tumoral. Ao contrário da doença de Cushing e dos prolactinomas, a maioria dos pacientes com acromegalia apresenta macroadenomas.

Tabela 224-5

Testes selecionados de função hipofisária excessiva

HORMÔNIO	TESTE	INTERPRETAÇÃO
Hormônio do crescimento (GH)	*IGF-I basal*	Os níveis de IGF-I elevados são consistentes com a acromegalia quando interpretados no contexto de idade e *status* nutricional.
	Teste oral de supressão de glicose: após sobrecarga de 75 g de glicose, o GH é medido a −30, 0, 30, 60, 90, 120 minutos	O GH deve ser suprimido para <1 μg/L em pessoas normais com radioimunoensaios policlonais; <0,4 μg/L com ensaios monoclonais de dois sítios. O GH pode aumentar paradoxalmente na acromegalia.
Prolactina	*Níveis de prolactina basal*	A prolactina elevada (>200 μg/L) é consistente com o prolactinoma. Quando os níveis de prolactina estão entre 20 e 200 μg/L, outras causas de hiperprolactinemia devem ser consideradas.
Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)	*Medição do cortisol livre urinário de 24 horas* *Cortisol salivar à meia-noite:* tubos especiais com bandagem de algodão disponível para coletar a saliva das 23 horas à meia-noite	O nível elevado é sugestivo da síndrome de Cushing, podendo ser causado por outras alterações. Em pessoas normais, o cortisol salivar à meia-noite é muito baixo em razão da variação diurna normal. Em pacientes com a síndrome de Cushing, o cortisol salivar é elevado.
	Teste de supressão com dexametasona à meia-noite: dexametasona (1 mg) VO à meia-noite seguida pela dosagem do cortisol plasmático às 8 horas.	Em pessoas normais, o cortisol matinal deve ser suprimido para <5 μg/dL. O teste normal exclui a síndrome de Cushing. Outras alterações podem causar falhas na supressão normal.
	Teste CRH: ovino CRH (1 μg/kg) é administrado IV, e ACTH e cortisol são dosados em −15, 0, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos	Na doença de Cushing, geralmente existe um aumento de 50% do ACTH e um aumento de 20% do cortisol. O adenoma suprarrenal é associado ao ACTH suprimido. O ACTH ectópico é associado ao ACTH basal alto e os níveis de cortisol não são afetados por CRH.
	Amostragem de ACTH de seio petroso: os seios petrosos inferiores são cateterizados bilateralmente, e o ACTH plasmático periférico é comparado às amostras obtidas nos seios petrosos simultaneamente. A amostragem pode ser feita após estímulo com CRH.	Na doença de Cushing, a relação do ACTH nos seios petrosos para o periférico é de pelo menos 2 basalmente e de pelo menos 3 após estímulo com CRH. No ACTH ectópico, a relação do ACTH de seios petrosos para nível periférico é <1,5.
Hormônio tireoestimulante (TSH)	*Testes de função de tireoide basal*	Um TSH inapropriado normal ou elevado associado a níveis de tiroxina livre aumentados é consistente com o tumor produtor de TSH ou outras causas de secreção inapropriada de TSH.
	Nível de subunidade α livre	Os níveis elevados associados ao TSH elevado inapropriadamente são sugestivos do tumor produtor de TSH.
Hormônio foliculoestimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH)	*FSH basal, LH basal, testosterona*	Os níveis de LH e testosterona elevados em homens são consistentes com os tumores secretores de LH. O FSH elevado e a testosterona baixa-normal são sugestivos de um tumor secretor de FSH caso a insuficiência gonadal primária não esteja presente. Em mulheres, é difícil a avaliação de secreção de excesso de hormônio por conta das mudanças durante o ciclo menstrual e na menopausa.

CRH = hormônio de liberação de corticotropina; IGF = fator de crescimento semelhante à insulina; TRH = hormônio de liberação de tirotropina.

Tratamento

O tratamento tem por objetivo reverter ou impedir os efeitos expansivos do tumor e reduzir as taxas de morbidade e mortalidade em longo prazo, que resultam da produção excessiva de GH. A correção do distúrbio impede a ocorrência de maior desfiguração física e pode resultar em resolução significativa das alterações dos tecidos moles e melhora dos distúrbios metabólicos. Embora redução dos níveis de GH esteja associada a uma melhora dos sintomas, o objetivo final é normalizar os níveis de GH e de IGF-I, além de evitar a recidiva do tumor, sem provocar hipopituitarismo.

A cirurgia transfenoidal resulta em níveis de GH abaixo de 2,5 ng/mL em 80% a 90% dos pacientes, quando realizada por neurocirurgiões experientes. Esse nível, junto com a supressão do GH para menos de 1 ng/mL durante um teste oral de tolerância glicose, e um nível de IGF-I normal têm sido associados à normalização da mortalidade elevada da acromegalia. Os pacientes com macroadenomas são curados menos frequentemente por meio de cirurgia (<30%); todavia, em geral apresentam uma redução dos níveis de GH.

As terapias farmacológicas para acromegalia incluem: agonistas dopaminérgicos como a cabergolina; análogos da somatostatina como o octreotídeo, lanreotídeo e pasireotídeo; e o antagonista do receptor do GH, pegvisomanto. Embora a cabergolina consiga reduzir os níveis de GH e IGF-I em muitos pacientes, os níveis normais são alcançados em apenas cerca de um terço. As preparações de ação prolongada de octreotídeo, lanreotídeo e especialmente de pasireotídeo, que podem ser administradas por injeção intramuscular a cada quatro semanas, reduzem os níveis de GH e IGF-I em quase todos os pacientes, sendo alcançados níveis normais de IGF-I em cerca de 50% a 60% dos casos. Um ensaio recente multicêntrico e randomizado mostrou que o análogo da somatostatina pasireotídeo (liberação de ação prolongada), em uma dose de 40 mg ou 60 mg administrada uma vez a cada 28 dias durante 24 semanas, fornece eficácia superior em comparação com o tratamento continuado com octreotídeo ou lanreotídeo, e pode se tornar o novo padrão de tratamento dirigido à hipófise em pacientes com acromegalia que são inadequadamente controlados com os análogos da somatostatina de primeira geração.[A2] Observa-se uma redução moderada do tamanho do tumor em cerca da metade dos casos. Desses que atingem os níveis normais de GH e IGF-I, aproximadamente 10% a 20% podem eventualmente deixar com êxito o tratamento após diversos anos. Os análogos de somatostatina são úteis como terapia adjunta em pacientes que não são curados por cirurgia ou radiação. Em alguns casos são utilizados primariamente quando a cura por cirurgia não é possível, como naqueles pacientes com invasão do seio cavernoso. Os efeitos colaterais dos análogos da somatostatina consistem em diarreia e risco aumentado de colelitíase, embora a colecistite e a necessidade de colecistectomia sejam eventos raros. Alguns pacientes obtêm efeitos benéficos aditivos ao combinar as duas classes de fármacos, mantendo a dose de cada um baixa o suficiente para evitar a ocorrência de efeitos adversos.

O pegvisomanto é um análogo biossintético do GH que impede a ligação do hormônio ao seu receptor. É capaz de normalizar os níveis de IGF-I em mais de 90% dos pacientes, com benefícios clínicos correspondentes, mas não possui efeito direto no tumor. O pegvisomanto é administrado diariamente por uma injeção subcutânea; apesar de ser em geral indicado para pacientes que não respondem de modo eficaz a outras modalidades de tratamento, sua elevada eficácia bioquímica e clínica levou, atualmente, ao aumento da sua utilização como tratamento farmacológico inicial quando os tumores não são grandes. Também tem sido administrado em combinação com análogos da somatostatina. O efeito adverso mais comum do pegvisomanto é o aumento dos níveis séricos das transaminases.

Não se recomenda radiação como tratamento primário da acromegalia devido ao tempo necessário (cinco a dez anos) para se obter uma redução dos níveis de GH e devido à elevada incidência de hipopituitarismo e outras complicações discutidas anteriormente. A radioterapia adjuvante pode ser necessária em casos de

pacientes com macroadenomas, quando os níveis de GH e os efeitos expansivos persistem após cirurgia transfenoidal e tratamento farmacológico. Dados recentes sugerem que a radioterapia estereostática pode se constituir em forma mais eficaz de radioterapia para a acromegalia.

Prolactina

A PRL e o GH parecem originar-se de um gene ancestral comum, explicando as semelhanças observadas nas suas estruturas, bem como a existência de certo grau de superposição nas suas propriedades funcionais. Formas de PRL de grande peso molecular de PRL (decorrentes de ligação à imunoglobulina [Ig]G, denominadas *macroprolactina*) reagem no radioimunoensaio, porém apresentam potência biológica diminuída. O estrogênio estimula a proliferação de lactotrofo, e o número de lactotrofos é consequentemente maior em mulheres do que em homens e durante a gestação (≈70% das células da hipófise).

A secreção de PRL é controlada pela inibição tônica da dopamina, que atua através dos receptores de tipo D_2 nos lactotrofos. A biossíntese e a secreção de PRL são estimuladas pelos peptídios hipotalâmicos TRH e pelo peptídio intestinal vasoativo (VIP). O hipotireoidismo provoca aumento da produção de TRH e maior sensibilidade dos lactotrofos ao TRH, podendo resultar em hiperprolactinemia. A inibição pela dopamina constitui a influência dominante sobre a secreção de PRL; portanto, a PRL é o único hormônio hipofisário que aumenta após a secção do pedículo hipofisário. A secreção de PRL é pulsátil e aumenta com o sono, o estresse, a estimulação da parede torácica e a gravidez. Em geral, os níveis de PRL são inferiores a 15-20 ng/mL nas mulheres e a 10-15 ng/mL nos homens. A principal função da PRL consiste em induzir e manter a lactação. Durante a gravidez os níveis de PRL aumentam, e, juntamente com outros hormônios (estrogênio, progesterona, hormônio tireoidiano, cortisol e insulina), o epitélio mamário é estimulado, com consequente proliferação e síntese de leite. A lactação durante a gravidez é inibida pela presença de níveis elevados de estrogênio e progesterona, mas o declínio do pós-parto permite que a lactação ocorra. As vias neurais que levam à secreção de ocitocina proporcionam o reflexo de "ejeção", que induz a lactação em resposta à sucção. No início do período pós-parto, a secreção de PRL é estimulada pela sucção; todavia, essa resposta diminui com o decorrer do tempo, à medida que a frequência dos episódios de amamentação diminui. A PRL também suprime as gonadotrofinas. Como resultado, o aleitamento pode suprimir a ovulação.

Deficiência de Prolactina

A deficiência de PRL é rara e ocorre principalmente no contexto de deficiências hormonais combinadas. A única consequência reconhecida da deficiência de PRL é a ausência de lactação pós-parto: este cenário pode ser descoberto no infarto da hipófise decorrente da hemorragia obstétrica (síndrome de Sheehan). Não foi descrito nenhum efeito sobre o desenvolvimento das mamas ou outros tecidos na deficiência de PRL.

Hiperprolactinemia

Biopatologia

Pode ocorrer hiperprolactinemia em consequência de alterações farmacológicas nas vias que controlam a secreção de PRL ou em consequência de efeitos fisiológicos e metabólicos sobre a produção e a depuração da PRL, ou ainda devido à presença da condição neoplásica. Prolactinomas são crescimentos neoplásicos das células lactotróficas e são o tipo mais comum de adenoma de hipófise (25% a 40%). O estrogênio representa um potente estímulo para a proliferação dos lactotrofos; todavia, não existe nenhuma associação definida entre os estrogênios (p. ex., uso de anticoncepcionais orais) e a incidência de prolactinomas. No entanto, os níveis muito elevados de estrogênio observados durante a gravidez podem provocar crescimento tumoral em aproximadamente 30% dos macroprolactinomas. A redução do tônus da dopamina, como pode ocorrer com o tratamento prolongado com agentes antipsicóticos, resulta em aumento dos níveis de PRL; entretanto, não foi constatada nenhuma atuação dessas drogas no desenvolvimento dos prolactinomas.

Os microprolactinomas constituem a grande maioria dos tumores em mulheres pré-menopáusicas. Por outro lado, os macroadenomas são mais comumente observados em homens e em mulheres após a menopausa. O predomínio dos tumores menores em mulheres antes da menopausa pode ser explicado por um viés de avaliação, visto que os níveis elevados de PRL nesse grupo resultam em manifestações clínicas (amenorreia, galactorreia ou infertilidade). É provável que ocorram prolactinomas subclínicos em homens e em muitas mulheres de idade mais avançada, visto que aproximadamente 5% dos indivíduos normais apresentam microadenomas PRL positivos em séries de necrópsia. Os prolactinomas em crianças e adolescentes tendem a ser macroadenomas, possivelmente devido à prevalência aumentada de mutações *AIP* (ver anteriormente).

Manifestações clínicas

A hiperprolactinemia provoca galactorreia e oligoamenorreia nas mulheres pré-menopáusicas. O estrogênio facilita o desenvolvimento de galactorreia induzida pela PRL, explicando por que a ocorrência é menos comum em mulheres pós-menopáusicas. A amenorreia representa primariamente uma consequência da supressão do GnRH pela PRL, embora esta última também possa exercer efeitos inibitórios no nível da hipófise e das gônadas. A amenorreia está associada à infertilidade, e os níveis de PRL devem constituir parte rotineira da avaliação hormonal da infertilidade. A deficiência de estrogênio pode causar diminuição da libido, ressecamento da vagina e dispareunia. A deficiência prolongada de estrogênio também pode resultar em osteopenia em algumas mulheres. Os anticoncepcionais orais podem mascarar a oligoamenorreia induzida pela PRL, que se manifesta na descontinuação. Nas mulheres pós-menopáusicas, identifica-se com frequência a presença de prolactinomas devido a seus efeitos expansivos, mais do que hormonais.

Nos homens, a hiperprolactinemia provoca hipogonadismo com supressão dos níveis de LH e FSH e baixos níveis de testosterona. O hipogonadismo provoca redução da libido, impotência, infertilidade e, raramente, ginecomastia ou galactorreia. A diminuição da libido também pode refletir a supressão do GnRH, visto que a reposição de testosterona não é tão eficaz quanto a supressão da hiperprolactinemia. A hiperprolactinemia é detectada em 1% a 2% dos homens avaliados para disfunção sexual.

Diagnóstico

Existem quatro categorias principais de causas de hiperprolactinemia que devem ser diagnosticadas para que a terapia correta seja instituída: (1) hiperprolactinemia psicológica ou metabólica; (2) hiperprolactinemia farmacológica; (3) compressão de pedículo hipotalâmico ou hipofisário e (4) prolactinoma (Tabela 224-4).[16] Com a exceção da gravidez e da insuficiência renal, as causas fisiológicas de aumento da PRL resultam em elevações menores do hormônio geralmente inferiores a 50 ng/mL. Deve-se excluir a possibilidade de hipotireoidismo primário como causa de hiperprolactinemia leve. Deve-se obter um histórico farmacológico cuidadoso em todos os pacientes com hiperprolactinemia, devido ao grande número de agentes capazes de estimular a secreção de PRL. Os medicamentos psicotrópicos, em particular, podem aumentar os níveis de PRL ao reduzir a produção de dopamina ou bloquear a sua ação. Na maioria dos casos, o grau de hiperprolactinemia produzido por fármacos é inferior a 150 ng/mL. Diversas lesões expansivas supra e parasselares provocam hiperprolactinemia leve (em geral, entre 20 e 100 ng/mL) devido à compressão do hipotálamo ou do pedículo hipofisário. A não ser que haja evidências bem definidas de hiperprolactinemia fisiológica ou induzida por fármacos, até mesmo os pacientes com hiperprolactinemia leve devem ser avaliados com RM para distinguir entre hiperprolactinemia idiopática, microprolactinomas e outras grandes lesões expansivas que provocam compressão do pedículo hipofisário, resultando na diminuição de dopamina que chega aos lactotrofos. Entretanto, é preciso ter cautela particular quando se utilizam alguns ensaios de dois sítios, visto que os pacientes com níveis muito elevados de PRL podem apresentar níveis de PRL aparentemente normais ou apenas moderadamente elevados, devido ao efeito gancho, no qual os níveis muito altos de PRL saturam os anticorpos no exame. Para evitar esse problema é preciso sempre realizar novas determinações dos níveis de PRL em uma diluição de 1:100 em pacientes com macroadenomas grandes (>3 cm) e níveis normais a moderadamente elevados de PRL, uma vez que os níveis da PRL nas amostras com o "efeito gancho" irão aumentar acentuadamente com essa diluição. Quando os exames radiológicos não revelam nenhuma lesão hipofisária e não é possível identificar qualquer causa fisiológica e farmacológica de hiperprolactinemia, deve-se estabelecer o diagnóstico de hiperprolactinemia idiopática. A hiperprolactinemia idiopática pode representar microadenomas demasiado pequenos para serem detectados de modo acurado pelas imagens ou alterações na regulação hipotalâmica da secreção de PRL. A necessidade de tratamento desses pacientes depende dos efeitos clínicos da hiperprolactinemia. Quando acompanhados durante vários anos, poucos desses pacientes desenvolvem grandes tumores, apenas 10% a 15% exibem evidências de microadenomas na RM e a hiperprolactinemia regride em um terço dos casos.

Tratamento

A história natural dos prolactinomas foi investigada em diversas séries. Apesar de os grandes prolactinomas evoluírem a partir de lesões menores, é raro (≈7%) haver progressão de microprolactinomas para macroadenomas. Em virtude da lenta taxa de crescimento, é conveniente monitorar os pacientes com microprolactinomas

sem tratamento, a não ser que a hiperprolactinemia esteja causando sintomas que justifiquem o uso de terapia.

Quando a hiperprolactinemia provoca hipogonadismo, osteopenia ou infertilidade, a terapia de escolha consiste em agonistas da dopamina, como bromocriptina ou cabergolina. Os agonistas da dopamina normalizam os níveis de PRL e corrigem a amenorreia/galactorreia em 80% a 90% dos casos. A cabergolina é mais eficiente, possui menos efeitos colaterais que a bromocriptina e tem a vantagem de ser administrada apenas uma ou duas vezes por semana. A bromocriptina deve ser iniciada em baixas doses, com aumento gradual, para evitar os efeitos colaterais (náusea, tontura, sonolência e obstrução nasal).

A cabergolina pode causar uma redução considerável no tamanho do tumor em pacientes com macroprolactinomas (≈80% a 90% deles apresentam redução maior que 50% no tamanho do tumor), mas essa redução é vista apenas em cerca de dois terços dos pacientes tratados com bromocriptina. Podem ser observadas melhoras nos defeitos do campo visual em cerca de 90% dos pacientes com defeitos quando tratados com cabergolina. Por conseguinte, é razoável utilizar a cabergolina como tratamento de primeira linha, mesmo em pacientes com defeitos dos campos visuais, contanto que a acuidade visual não seja ameaçada pela rápida evolução ou pela ocorrência recente de hemorragia do tumor. Muitos pacientes tratados com cabergolina, cujos tumores encolhem ao ponto de não serem visualizados na RM e têm níveis de PRL normais, podem manter estes níveis normais e não experimentar a reexpansão do tumor após a suspensão do tratamento. Em alguns casos, os prolactinomas parecem ser resistentes aos agonistas da dopamina. Nesses casos, a troca de bromocriptina por cabergolina pode ter êxito. As dosagens-padrão maiores (>2 mg/sem) de cabergolina podem ser eficazes na normalização dos níveis de PRL. As dosagens muito altas de cabergolina utilizadas em pacientes com a doença de Parkinson foram associadas a anormalidades cardiovasculares; tais anormalidades não foram vistas com dosagens convencionais de cabergolina utilizada em pacientes com prolactinomas, mas o monitoramento com ecocardiografia pode ser prudente em pacientes que utilizam doses terapêuticas maiores. Alternativamente, pode-se recorrer à cirurgia transesfenoidal. Embora as taxas de remissão inicial (80% a 90%) com a cirurgia transesfenoidal dos microprolactinomas sejam satisfatórias, ocorre recidiva em longo prazo em aproximadamente 20% dos casos. Para os macroprolactinomas, as taxas de remissão inicial se aproximam mais de 30%, com taxa semelhante de recidiva. A radioterapia, geralmente estereotáxica, é reservada para pacientes com macroadenomas que não respondem ao tratamento farmacológico nem à cirurgia.

A terapia com agentes dopaminérgicos para os casos de infertilidade, ou se houver possibilidade de gravidez, merece consideração especial. Os medicamentos podem induzir a ovulação em 80% a 90% das pacientes com hiperprolactinemia. Embora nem a bromocriptina nem a cabergolina sejam associadas às malformações congênitas, deve se evitar o uso uma vez que a gravidez foi identificada. Em geral, recomenda-se uma forma de contracepção por métodos de barreira até que tenham decorrido dois a três ciclos menstruais regulares. Posteriormente, a gravidez pode ser confirmada se houver omissão de um período menstrual, permitindo a suspensão de medicamento, com exposição do feto ao fármaco durante apenas três a cinco semanas. No momento atual, os dados de segurança relativos à cabergolina durante a gravidez são mais limitados; por conseguinte, a bromocriptina constitui o fármaco preferido quando se deseja a fertilidade. Menos de 3% das pacientes com microadenomas e 23% de pacientes com macroadenomas desenvolvem sintomas de aumento do tumor (cefaleias, defeitos dos campos visuais) durante a gravidez (Fig. 224-6). Quando surgem sintomas, deve-se proceder à RM e a um exame formal dos campos visuais. Se houver evidências de comprometimento dos campos visuais ou de crescimento do tumor, deve-se iniciar novamente o tratamento com agonista da dopamina para reduzir o tamanho do tumor. Os níveis de PRL não são muito úteis, visto que estão normalmente elevados durante a gravidez, e o aumento de tamanho do tumor pode não causar elevação significativa na produção de PRL. Como os problemas associados ao crescimento do tumor ocorrem mais frequentemente em pacientes com macroadenomas, deve-se considerar a opção de descompressão transesfenoidal em mulheres com tumores grandes, contanto que a fertilidade possa ser preservada. Se a paciente estiver com a gravidez muito avançada no momento em que o crescimento do tumor ocorre, a antecipação do parto deve ser considerada.

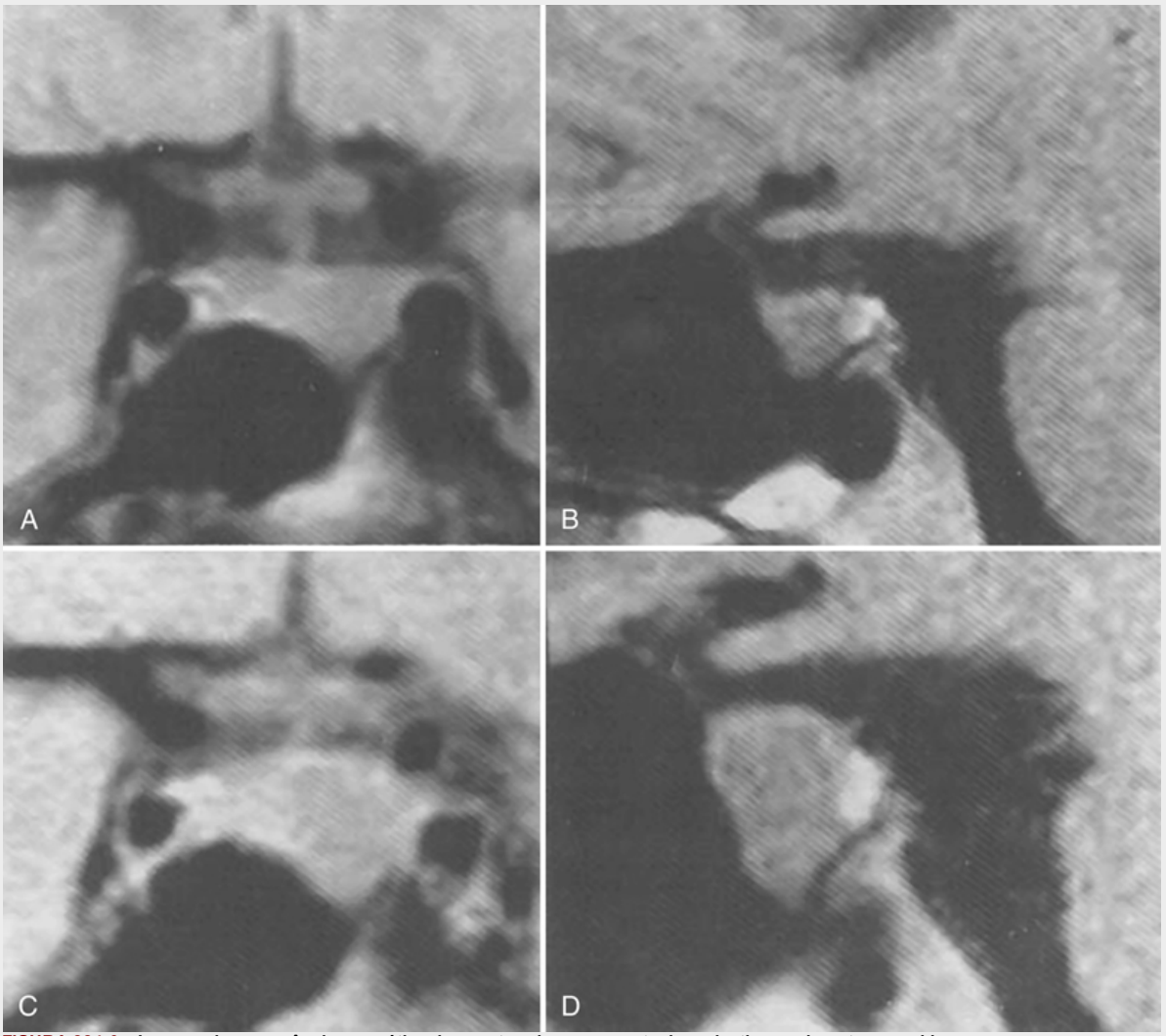

FIGURA 224-6 Imagem de ressonância magnética demonstrando um aumento do prolactinoma durante a gravidez.
Acima, Os planos coronal (**A**) e sagital (**B**) mostram um macroadenoma intrasselar secretor de prolactina antes da concepção. *Abaixo*, Os planos coronal (**C**) e sagital (**D**) mostram o aumento do prolactinoma no sétimo mês de gestação. (De Molitch ME. Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28:143.)

Hormônio adrenocorticotrófico

O hormônio adrenocorticotrófico é um peptídio de 39 aminoácidos que deriva de um polipeptídio precursor, a pró-opiomelanocortina (POMC; 241 aminoácidos), que codifica vários peptídios, incluindo um peptídio amino terminal, um peptídio de ligação, o ACTH e β-lipotrofina (Cap. 223). A porção biologicamente ativa do ACTH reside nos primeiros 18 de seus 39 aminoácidos. Entretanto, como um peptídio sintético (cosintropina), que inclui os primeiros 24 aminoácidos, apresenta meia-vida mais prolongada, é utilizado clinicamente para avaliar a função adrenocortical. Nos casos de produção ectópica de ACTH por neoplasia os níveis dos peptídios precursores ou seus produtos processados podem estar elevados.

O efeito primário do ACTH consiste em estimular a produção de cortisol pelas glândulas suprarrenais. Ele também estimula a secreção dos androgênios e dos mineralocorticoides suprarrenais, embora a produção dos mineralocorticoides seja controlada primariamente pelo mecanismo não dependente de ACTH (ou seja, sistema renina-angiotensina) (Cap. 227). Por conseguinte, a função mineralocorticoide é preservada na deficiência de ACTH, em contraste com a insuficiência suprarrenal primária, que se caracteriza pela perda da função glicocorticoide e mineralocorticoide. A estimulação em longo prazo pelo ACTH provoca hiperplasia e aumento das suprarrenais. Por outro lado, a deficiência de ACTH leva à atropia suprarrenal.

O hormônio de liberação da corticotropina (CRH) hipotalâmico constitui o estímulo mais importante da secreção de ACTH. A estimulação crônica do CRH também provoca hiperplasia dos corticotrofos, que pode ser observada em casos de produção ectópica de CRH. O cortisol inibe a secreção de ACTH, atenua a resposta deste último ao CRH e inibe a produção de CRH. Após supressão prolongada do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal pelos glicocorticoides, a quantidade de secreção endógena de CRH parece limitar a velocidade do processo, e pode exigir vários meses para se recuperar.

O ACTH plasmático é secretado em pulsos discretos (10 a 80 pg/mL), portanto as medições aleatórias são de pouco valor. Os testes clínicos se baseiam, em sua maioria, nos níveis de cortisol ou seus metabólicos, que tendem a integrar os efeitos do ACTH. A secreção de ACTH e de cortisol exibe um acentuado ritmo diurno, sendo maior à noite, várias horas após o início do sono. Os níveis de cortisol são maiores pela manhã e atingem seu valor mínimo no final da tarde e à noite. Os pacientes com a doença de Cushing perdem ou exibem um ritmo diurno alterado de secreção de ACTH e de cortisol. A secreção de ACTH pode ser estimulada por várias diferentes formas de estresse, incluindo estímulo psicológico, como susto, antecipação de competição atlética ou cirurgia. A depressão está associada à ativação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e compromete a supressão pela dexametasona. A hipoglicemia induz a secreção de ACTH através de um mecanismo central. O consequente aumento na secreção de cortisol constitui um dos vários mecanismos contrarreguladores que aumentam a produção de glicose. A hipoglicemia induzida por insulina proporciona um mecanismo utilizado para avaliar a integridade do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (Tabela 224-2). O traumatismo grave e a infecção ativam uma série de citocinas que estimulam a secreção de CRH e de ACTH. Como os níveis de cortisol frequentemente exibem um aumento considerável nessas circunstâncias, podem ser necessários ajustes semelhantes nas doses de reposição de cortisol em pacientes gravemente doentes com insuficiência suprarrenal.

Deficiência do Hormônio Adrenocorticotrófico: Hipocortisolismo Secundário

O hipocortisolismo secundário provoca sintomas de deficiência de glicocorticoides, incluindo náusea, vômitos, fraqueza, fadiga, febre e hipotensão. Além dos níveis reduzidos de cortisol, os exames laboratoriais anormais podem revelar hiponatremia, hipoglicemia e eosinofilia. Dependendo de sua causa, a gravidade da deficiência de cortisol na insuficiência suprarrenal secundária frequentemente não é tão pronunciada quanto na insuficiência suprarrenal primária (Cap. 227). Além disso, a função mineralocorticoide é preservada na deficiência suprarrenal secundária. Por conseguinte, as manifestações clínicas de depleção de volume são menos pronunciadas e a hipercalemia não constitui uma característica da deficiência de ACTH. Como os níveis de ACTH se apresentam baixos, não ocorre hiperpigmentação, como a observada na insuficiência suprarrenal primária. Nas mulheres, a redução dos androgênios suprarrenais pode diminuir a libido e causar queda dos pelos axilares e púbicos.

A causa mais comum de deficiência de ACTH decorre do tratamento com glicocorticoides exógenos, que causam a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. A súbita suspensão dos glicocorticoides ou a ocorrência de aumento de suas necessidades, devido à superposição de alguma doença grave, pode produzir sintomas de deficiência de glicocorticoides. As formas congênitas de deficiência de ACTH são raras. Quando se apresentam, a deficiência de ACTH geralmente ocorre em combinação com a perda de hormônios pituitários, apesar de a deficiência de ACTH adquirida e isolada ocorrer particularmente em mulheres com hifofisite linfocítica.

A reserva de ACTH é mais frequentemente avaliada pelo teste de tolerância à insulina. É preciso ter cautela antes de induzir hipoglicemia em pacientes com suspeita de insuficiência suprarrenal. A hipoglicemia induzida por insulina estimula as respostas centrais à neuroglicopenia (Cap. 230) e imita alguns estresses que ativam a secreção de ACTH. Os testes de estimulação com ACTH, que utilizam o $ACTH_{1-24}$ (cosintropina), podem avaliar de modo acurado a presença de insuficiência adrenocortical primária, porém fornecem uma avaliação menos precisa da insuficiência suprarrenal secundária. Foi constatada a utilidade de uma variação do teste de estimulação com ACTH, que utiliza uma baixa dose de 1 μg para estabelecer o diagnóstico de insuficiência suprarrenal secundária em alguns estudos.

A deficiência de ACTH é tratada mediante reposição com glicocorticoides. As doses precisam ser individualizadas e se baseiam, em grande parte, em critérios clínicos nos quais os sintomas de deficiência de glicocorticoides são avaliados em relação às manifestações de excesso de glicocorticoide. As quantidades habituais de hidrocortisona estão na faixa de 15 a 20 mg/dia em dosagens divididas. Tais dosagens devem ser duplicadas na presença de doenças sistêmicas leves a moderadas. Os pacientes devem utilizar um cartão MedicAlert e precisam ser instruídos com relação aos sinais de alerta de deficiência de cortisol: náusea, vômito, dor abdominal, febre baixa, fadiga e tontura postural. Os estojos de injeção de emergência de hidrocortisona para uso doméstico devem ser utilizados quando ocorrerem vômitos ao ingerir esteroides orais ou para situações de estresse severo e repentino (p. ex., uma fratura). Devem-se utilizar doses de esteroides para estresse na presença de doenças sistêmicas. As recomendações atuais são dosagens na faixa de 50 a 75 mg a cada oito horas para estresse severo. Não há necessidade de reposição mineralocorticoide em pacientes com deficiência de ACTH.

Doença de Cushing

Biopatologia

A doença de Cushing resulta de adenoma hipofisário, que provoca produção excessiva de ACTH. A doença de Cushing deve ser diferenciada de uma variedade de outras causas de síndrome de Cushing (excesso de glicocorticoides), incluindo causas suprarrenais (adenomas, carcinomas) de excesso de cortisol, produção ectópica de ACTH e CRH e estados fisiológicos que resultam na produção excessiva de cortisol. A doença de Cushing é responsável por 60% a 70% dos casos de síndrome de Cushing. Ocorre hipersecreção de ACTH em 10% a 15% dos tumores hipofisários. A doença de Cushing é aproximadamente oito vezes mais frequente nas mulheres do que nos homens.

A maioria das neoplasias hipofisárias produtoras de ACTH, como outros tumores hipofisários, é monoclonal, implicando um defeito primário nas células corticotróficas. Além disso, são observados casos raros de hiperplasia corticotrófica, que provocam síndrome de Cushing e que são secundários à produção de CRH por gangliocitomas intrasselares produtores de CRH ou cânceres produtores de CRH ectópico. A maioria (80% a 90%) dos tumores secretores de ACTH é de microadenomas no momento do diagnóstico. As manifestações clínicas do excesso de cortisol podem permitir a detecção de adenomas corticotróficos antes de atingirem um tamanho maior. Os elevados níveis de cortisol também podem restringir o crescimento do tumor. Os macroadenomas secretores de ACTH podem ser localmente invasivos.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da doença de Cushing são causadas pelos efeitos do excesso de glicocorticoides, bem como pela hipersecreção de ACTH e de outros produtos peptídicos da POMC. A gravidade das manifestações da doença de Cushing varia acentuadamente e parece refletir não apenas o nível de cortisol livre, como também a duração da doença e, talvez, a sensibilidade à ação dos glicocorticoides. Nos casos floridos da doença de Cushing (Fig. 224-7), a constelação de sintomas e os aspectos físicos são facilmente reconhecidos. Entretanto, no início da doença ou nos casos leves pode ser desafiador diferenciar as manifestações clínicas da doença de Cushing de características semelhantes observadas na população geral. A suspeita clínica é de extrema importância Por outro lado, é necessário ser discriminativo e não avaliar formalmente todos os indivíduos que apresentam obesidade, hipertensão e intolerância à glicose. Entre as diversas manifestações clínicas relacionadas na Tabela 224-6,algumas são relativamente específicas da doença de Cushing. Assim, por exemplo, a distribuição centrípeta da gordura, com a característica “giba de búfalo”, a “face de lua cheia” e a deposição na área supraclavicular, com pouca gordura nas extremidades, é muito mais específica do que a obesidade generalizada. As estrias que são largas (>1 cm) e violáceas refletem o adelgaçamento da derme induzido pelos esteroides, e podem ser diferenciadas das “estrias” mais comuns. Além disso, surgem numerosas equimoses espontâneas, devido ao adelgaçamento da pele e à fragilidade capilar. A fraqueza muscular proximal constitui outra manifestação do excesso de glicocorticoides. A osteopenia e a hipocalemia, quando presentes, fornecem evidências objetivas que estão de acordo com a presença de excesso de ACTH. A hipocalemia resulta dos efeitos do ACTH sobre a produção de mineralocorticoides, mas também da capacidade dos elevados níveis de cortisol de saturar a 11β-desidrogenase, uma enzima encontrada no rim, que inativa o cortisol. Em consequência, o cortisol pode “transbordar” e atuar sobre os receptores de mineralocorticoides no túbulo distal. A hiperpigmentação associada à doença de Cushing não é notável como a encontrada na doença de Addison ou na síndrome do ACTH ectópico; mas, em associação com outras evidências, deve levantar a suspeita da doença de Cushing e ajudar a distinguir as causas suprarrenais de hipercortisolemia. O hirsutismo e a acne são provocados pela produção aumentada de androgênios suprarrenais e são mais proeminentes em pacientes com doença de Cushing do que naqueles que apresentam adenomas suprarrenais, em que os glicocorticoides tendem a constituir o produto predominante. A oligoamenorreia e a amenorreia provavelmente têm

várias etiologias, incluindo efeitos dos androgênios sobre o eixo reprodutivo e inibição do GnRH pelos glicocorticoides, o que também pode explicar a diminuição da libido. A hipertensão e a intolerância à glicose são causadas pelo excesso de glicocorticoides. A imunossupressão, o tromboembolismo venoso, as infecções oportunistas e a deficiência na cicatrização de feridas podem resultar em considerável morbidade e mortalidade.[17] Os sintomas neuropsiquiátricos, incluindo depressão, podem constituir efeitos proeminentes da doença de Cushing. Ocorre suicídio com frequência aumentada nos pacientes que não recebem tratamento para a doença.

FIGURA 224-7 (**A**) Essa mulher de 30 anos de idade apresentava inicialmente uma história de três anos de aumento da pilosidade facial, arredondamento facial, obesidade abdominal, hipertensão, diabetes e oligomenorreia. Ela não apresentava fraqueza muscular ou estrias pigmentadas. (**B**) Após ressecção transesfenoidal bem-sucedida do seu microadenoma secretor de ACTH houve uma melhora drástica na sua aparência clínica com resolução da hipertensão e do diabetes.

Tabela 224-6

Características clínicas da doença de cushing

GERAL

Obesidade (distribuição centrípeta)
"Fácies de lua cheia" e proptose leve
Gordura supraclavicular aumentada e giba cervical
Hipertensão

PELE

Hiperpigmentação
Pletora facial
Hirsutismo
Estrias violáceas e pele fina
Fragilidade capilar e hematomas espontâneos (ou em contusões leves)
Acne
Edema

MUSCULOESQUELÉTICA

Fraqueza muscular (proximal)
Osteoporose e dor nas costas

REPRODUTIVA

Libido diminuída
Oligomenorreia e amenorreia

NEUROPSIQUIÁTRICO

Depressão
Irritabilidade e labilidade emocional
Psicose

METABÓLICA

Hipocalemia e alcalose
Hipercalciúria e pedras renais
Intolerância à glicose ou diabetes melito
Cicatrização prejudicada
Resistência baixa à infecção
Granulocitose e linfopenia

EFEITOS EXPANSIVOS DE TUMORES

Cefaleia
Perda de campo visual
Hipopituitarismo

Diagnóstico

As provas de triagem e o diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing representam um dos maiores desafios diagnósticos em endocrinologia (Cap. 227). A primeira etapa consiste em determinar se o paciente apresenta realmente um excesso de cortisol. Após confirmação da síndrome de Cushing, é preciso distinguir entre: 1) as causas suprarrenais de excesso de cortisol; 2) as causas hipofisárias de excesso de ACTH (doença de Cushing); 3) as fontes ectópicas de ACTH e 4) o CRH ectópico (Tabela 224-7).

Tabela 224-7

Testes utilizados no diagnóstico diferencial da síndrome de cushing*

ETIOLOGIA	TESTE DE SUPRESSÃO COM DEXAMETASONA À MEIA-NOITE	ACTH PLASMA	ESTÍMULO DO ACTH COM CRH	GRADIENTE ACTH SEIOS PETROSOS PARA PERIFERIA
Normal	Supressão	Normal	Normal	
Hipófise	Nenhuma supressão	Normal ou alto	Normal ou aumentado	>2
Ectópico	Nenhuma supressão	Alto ou normal	Nenhuma resposta	<1,5
Suprarrenal	Nenhuma supressão	Baixo	Nenhuma resposta	

* As respostas clássicas são indicadas. Alguns casos de hormônio adrenocorticotrófico ectópico (ACTH) são suprimidos com altas doses de dexametasona (não mostrado na tabela) ou são estimulados pelo hormônio de liberação de corticotrofina. Nesses casos, a amostra de seios petrosos é o método mais confiável para distinção das fontes hipofisárias e ectópicas de ACTH.

Na triagem do hipercortisolismo, os níveis de cortisol determinados de forma aleatória não são úteis, devido à variação diurna do hormônio. O teste de supressão noturno com dexametasona tem-se constituído no teste de triagem mais amplamente utilizado (Tabela 224-5). A obtenção de um resultado normal no teste da dexametasona exclui praticamente a síndrome de Cushing. Entretanto, convém notar que em até 30% dos pacientes hospitalizados e em muitos pacientes com depressão, ou durante a abstinência de álcool, pode-se verificar uma supressão anormal com dexametasona à noite. A elevação do cortisol livre na urina de 24 horas fornece uma prova de triagem alternativa ou adicional para o hipercortisolismo. Com frequência, são obtidas duas amostras sequenciais, devido a variações diárias na produção do hormônio. A sensibilidade e a especificidade da determinação do cortisol livre na urina são maiores do que as do teste de supressão com dexametasona à noite, particularmente em pacientes hospitalizados. Um terceiro teste recorre à observação de uma perda da variação diurna dos níveis de cortisol em todas as formas de síndrome de Cushing. O teste consiste na detecção de uma elevação dos níveis de cortisol à meia-noite na saliva. Estão disponíveis *kits* para a obtenção de amostra de saliva à meia-noite para determinação do cortisol. A sensibilidade e especificidade das medições do cortisol salivar noturno são muito elevadas e atualmente esse teste tornou-se o mais comumente utilizado pelos endocrinologistas.

Depois de demonstrar que o excesso de cortisol está presente, o próximo passo é determinar a origem da produção hormonal excessiva. Isso é realizado medindo-se o nível de ACTH juntamente com o nível de cortisol, sendo que a doença suprarrenal primária causa níveis de ACTH suprimidos. A abordagem clássica da realização de

um teste de supressão com dexametasona de baixa dose, seguido por um de alta dose, foi amplamente abandonada (Tabelas 224-5 e 224-7). O teste com dexametasona de alta dose é um dos vários meios para discriminar entre causas hipofisárias e ectópicas da síndrome de Cushing dependente de ACTH (Tabela 224-7). As causas hipofisárias e ectópicas da doença de Cushing são ACTH-dependentes, porém respondem diferentemente à dexametasona em alta dose. Os adenomas hipofisários apresentam um ponto de ajuste alterado para a inibição de glicocorticoides, porém retêm uma capacidade parcial de responder a altas doses de dexametasona. Os critérios exatos para a supressão pela dexametasona no teste com altas doses são controvertidos. Na maioria dos casos de adenomas hipofisários secretores de ACTH, o cortisol livre urinário é suprimido abaixo de 90% quando comparado com os valores basais durante o teste com alta dose de dexametasona.

A síndrome do ACTH ectópico deve ser suspeitada em pacientes com malignidades conhecidas, particularmente carcinomas de pequenas células de pulmão; carcinoide brônquico, de timo ou gastrointestinal; tumores de célula isolada e carcinoma medular da tireoide, entre outros. Os níveis plasmáticos de ACTH frequentemente são muito altos (>200 pg/mL) e podem ser associados à hiperpigmentação. As características clínicas da síndrome de Cushing podem ser alteradas pelo início rápido da hipercortisolemia extrema coincidente com elementos de caquexia. São frequentemente vistas fraqueza, retenção de líquido, intolerância à glicose, hipocalemia e fraca integridade da pele. A síndrome ectópica ACTH é prontamente reconhecida na sua forma clássica. No entanto, um subconjunto de tumores, particularmente carcinoides (Cap. 232), exibe a supressão de dexametasona que é semelhante à vista em adenomas hipofisários. Quando suspeitados, os carcinoides podem às vezes ser detectados pelo TC ou RM, mas muitos deles são muito pequenos para serem vistos, mesmo com essas técnicas. Em razão dessas exceções às altas dosagens de teste de dexametasona, uma variedade de produtos foi planejada na tentativa de distinguir adicionalmente as fontes dependentes ectópicas e hipofisárias de ACTH. O teste de CRH também pode provar sua utilidade com tumores hipofisários exibindo um aumento de ACTH e tumores que fazem ACTH ectopicamente apresentando pouca ou nenhuma resposta.

Nos últimos anos, o cateterismo do seio petroso inferior vem sendo utilizado para diferenciar as fontes hipofisárias e ectópicas de ACTH, quando a origem do ACTH não é óbvia com base nas circunstâncias clínicas, na avaliação bioquímica e nos estudos de imagem. O teste exige um radiologista experiente para fazer um cateterismo seguro e efetivo do seio petroso. São obtidas amostras de sangue simultaneamente dos seios petrosos esquerdo e direito, bem como da periferia antes e após a estimulação de CRH. No caso de adenomas hipofisários produtores de ACTH verifica-se um gradiente nos níveis de ACTH entre as amostras de sangue central e periférico. Quando os estudos clínicos e bioquímicos sugerem a presença de adenoma hipofisário deve-se obter imagens da hipófise com TC ou RM. Os adenomas hipofisários secretores de ACTH são, em sua maioria, pequenos, e as cintilografias são normais em mais da metade dos pacientes.

Tratamento

A eficácia da cirurgia transesfenoidal na doença de Cushing resulta, em grande parte, do estabelecimento do diagnóstico correto no pré-operatório. Em mãos experientes são obtidas curas cirúrgicas dos microadenomas produtores de ACTH em 75% a 90% dos pacientes submetidos à primeira operação. A exemplo de outros tumores hipofisários, as remissões completas nos macroadenomas são muito menos comuns. Em caso de remissão ou cura cirúrgica, pode-se esperar o desenvolvimento de hipocortisolismo pós-operatório, devido à supressão do eixo hipotálamo-hipófise. Após cobertura para suspensão dos esteroides no período pós-operatório, a reposição de cortisol deve ser gradualmente diminuída para permitir a recuperação do eixo hipotálamo-hipófise suprarrenal; a recuperação pode levar até um ano.

Se a cirurgia transesfenoidal não for bem-sucedida, pode-se indicar uma nova operação, que pode produzir remissão em até 50% dos pacientes;[18] nesta circunstância, deve-se considerar a realização de uma hipofisectomia em uma nova operação. Quando a cirurgia transesfenoidal não pode ser efetuada ou fracassa, deve-se recorrer a formas alternativas de tratamento para evitar as consequências em longo prazo do hipercortisolismo.[19] A irradiação da hipófise constitui muitas vezes a segunda linha de tratamento para a doença de Cushing. É mais eficaz em crianças e em pacientes mais jovens; todavia, até mesmo em adultos de mais idade pode-se obter remissões em cerca de 50% dos casos dentro de dois anos. Contudo, para evitar os danos contínuos do hipercortisolismo durante esse período institui-se habitualmente um tratamento clínico concomitante (ver adiante). A suprarrenalectomia bilateral constitui outra alternativa para pacientes com hipercortisolismo grave após cirurgia transesfenoidal. O procedimento reduz rapidamente e com eficiência os níveis de cortisol, porém está associado a taxas relativamente altas de morbidade e de mortalidade (de até 5%), devido às alterações metabólicas e imunes associadas provocadas pelo hipercortisolismo. Nestes últimos anos a morbidade tem sido reduzida devido à introdução da abordagem laparoscópica. Após suprarrenalectomia, os pacientes devem ser mantidos com glicocorticoides e mineralocorticoides, e correm risco de desenvolver síndrome de Nelson (ver adiante).

O tratamento farmacológico para a doença de Cushing é primariamente utilizado no preparo para cirurgia e controle do hipercortisolismo após uma cirurgia malsucedida. Também pode ser usado durante o intervalo em que a radioterapia produz seus efeitos (Fig. 224-8). O agente antifúngico cetoconazol é eficaz na diminuição da biossíntese de glicocorticoides e também inibe a secreção de ACTH, por isso tem sido o tratamento farmacológico mais comumente utilizado; no entanto, apresenta hepatotoxicidade e, na verdade, não está aprovado para uso na síndrome de Cushing. Outros fármacos que interferem com a síntese de cortisol (p. ex., mitotano, etomidato, metirapona) têm sido utilizados menos comumente. Em alguns estudos com número reduzido de pacientes, a cabergolina também mostrou causar uma normalização dos níveis de cortisol em cerca de um terço dos pacientes com doença de Cushing, apesar de não estar oficialmente aprovada para esta indicação. Recentemente, foram aprovados dois novos fármacos para o tratamento da doença de Cushing. A mifepristona é um bloqueador do receptor de progesterona que também é um bloqueador do receptor de glicocorticoides e é altamente eficaz em melhorar os sinais e sintomas clínicos da síndrome de Cushing; por causa do seu mecanismo de ação, com o tratamento os níveis de ACTH e cortisol na verdade aumentam enquanto melhoram os sinais clínicos. Os altos níveis de cortisol podem "transbordar" (*spillover*) e atuar nos receptores de mineralocorticoides, causando um aumento da pressão arterial e hipocalemia. Podem ocorrer sintomas de retirada dos glicocorticoides e até mesmo insuficiência suprarrenal. O bloqueio do receptor de progesterona pela mifepristona pode causar menorragia. O pasireotídeo é um análogo do receptor de somatostatina que tem uma atividade muito maior em adenomas corticotróficos do que outros análogos da somatostatina, porque tem atividade adicional no receptor 5 da somatostatina. Um grande estudo multicêntrico demonstrou recentemente eficácia clínica e bioquímica em pacientes com doença de Cushing;[A3] o principal efeito adverso é a hiperglicemia e o agravamento do diabetes melito preexistente. Esse agravamento dos níveis de glicose deve-se provavelmente a uma diminuição dos níveis de insulina e do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP)-1.

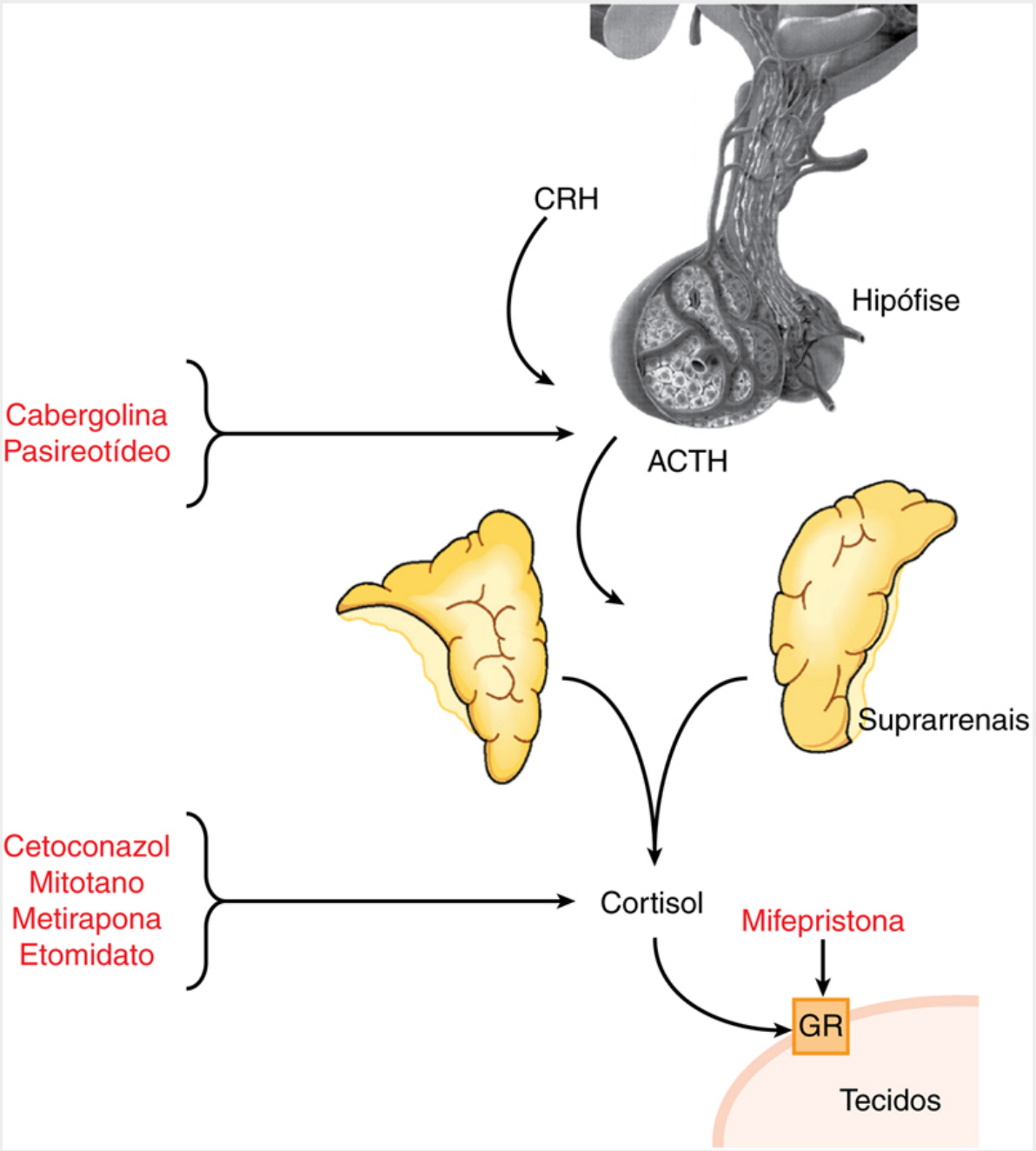

FIGURA 224-8 **Tratamentos farmacológicos para a doença de Cushing.**
A cabergolina e o pasireotídeo atuam para diminuir a secreção de ACTH a partir do tumor corticotrófico. Diversos fármacos (cetoconazol, metirapona, mitotano, etomidato) atuam ao nível suprarrenal para diminuir a síntese de cortisol. O mitotano atua ao nível suprarrenal bloqueando a ação do cortisol no receptor de glicocorticoides. ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; CRH = hormônio de liberação da corticotropina; GR = receptor de glicocorticoides. (Adaptado de Petersenn S. Medical management of Cushing's disease. In: Swearingen B, Biller BMK (eds) Endocrine updates vol. 31: Cushing's disease. 2011, Springer, New York, pp 167–182, Figure 1. Também adaptado de Petersenn S, Endocrine Updates, 2011, Springer Science + Business Media B.V.)

Síndrome de Nelson

A princípio, a síndrome de Nelson foi descrita como o aparecimento de adenoma hipofisário após suprarrenalectomia bilateral. Além da massa expansiva hipofisária, a síndrome se caracteriza por níveis muito elevados de ACTH e hiperpigmentação. É causada por um tumor preexistente produtor de ACTH, que cresce na ausência de inibição por retroalimentação dos níveis elevados de glicocorticoides. A incidência da síndrome de Nelson clinicamente significativa, após suprarrenalectomia para doença de Cushing, varia de 10% a 50% em diferentes séries.[20] Os pacientes com doença de Cushing submetidos à suprarrenalectomia devem ser acompanhados com estudos de imagem e determinação dos níveis plasmáticos de ACTH, visto que os tumores que provocam síndrome de Nelson podem ser muito agressivos. Quando há evidências de efeitos expansivos ou de rápido crescimento, deve-se efetuar a cirurgia transesfenoidal. A irradiação pós-operatória pode produzir benefício adicional, embora pareça ser menos eficaz do que nos outros adenomas produtores de ACTH. Em teoria, a síndrome de Nelson também pode ocorrer em pacientes sob tratamento com mifepristona e esses pacientes também devem ser monitorados com RM periódicas da hipófise, embora os dados de acompanhamento em curto prazo sejam tranquilizadores nesse ponto.

Gonadotrofinas (hormônio foliculoestimulante e hormônio luteinizante)

Os hormônios glicoproteicos da hipófise são o FSH, o LH e o TSH. A gonadotrofina crônica, que é estruturalmente muito semelhante ao LH, é feita na placenta. Cada um dos hormônios glicoproteicos possui uma subunidade β específica, que forma um dímero não covalente com a subunidade α comum. As subunidades α e β sofrem glicosilação, que é importante para o dobramento correto do hormônio, o seu transporte intracelular e a secreção. A glicosilação também é necessária para a atividade biológica, presumivelmente devido aos efeitos sobre a estrutura terciária dos hormônios. As gonadotrofinas estão envolvidas na diferenciação sexual, na produção de esteroides sexuais e na gametogênese. A regulação e as funções fisiológicas das gonadotrofinas são muito diferentes em ambos os sexos.

Em homens, os receptores para FSH são localizados nas células de Sertoli e nos túbulos seminíferos, enquanto os receptores LH estão localizados nas células de Leydig, nos testículos. O LH estimula a produção de androgênios pelas células de Leydig. O FSH é envolvido primariamente na maturação do esperma nos túbulos seminíferos. Por conseguinte, o FSH e o LH atuam em conjunto para induzir a espermatogênese (Cap. 234).

No sexo feminino, os receptores de FSH ovarianos se localizam nas células da granulosa, onde induzem as enzimas envolvidas na biossíntese de estrogênios. Os receptores de LH se localizam predominantemente nas células tecais do ovário e estimulam a síntese dos androgênios e precursores esteroides ovarianos, que são transportados até as células da granulosa para aromatização a estrogênios O padrão de secreção do FSH e do LH durante o ciclo menstrual resulta em recrutamento e maturação folicular (mediados, em grande parte, pelo FSH), seguidos de ovulação (mediada, em grande parte, pelo LH), bem como na produção de esteroides pelo corpo lúteo (Cap. 235).

A secreção das gonadotrofinas é regulada primariamente pelo decapeptídio hipotalâmico, o GnRH. As células gonadotróficas são notavelmente sensíveis ao padrão de estimulação do GnRH. A exposição contínua, mais do que pulsátil, ao GnRH resulta em dessensibilização dos gonadotrofos e supressão do LH e do FSH. A sensibilidade dos gonadotrofos ao GnRH é modulada pelos esteroides sexuais e, provavelmente, por outros peptídios hipotalâmicos, como o neuropeptídio Y. O aumento da secreção de GnRH, em associação com uma maior densidade de receptores do hormônio e concentrações crescentes de estradiol, é responsável, em parte, pela notável liberação das gonadotrofinas que induz a ovulação.

Hipogonadismo Hipogonadotrófico

Manifestações clínicas e diagnóstico

Nas mulheres, as manifestações clínicas do hipogonadismo hipogonadotrófico são primariamente em razão da deficiência de estrogênio e consistem em atrofia das mamas, ressecamento da vagina e diminuição da libido. As ondas de calor são raras, em contraste com a situação observada na deficiência de estrogênios pós-menopáusica. Em mulheres pré-menopáusicas, os ciclos menstruais normais fornecem uma prova da integridade do eixo hipotálamo-hipófise-gônada. Os níveis de LH e de FSH devem estar elevados nas mulheres pós-menopáusicas, e níveis normais podem indicar deficiência. Nos homens, o hipogonadismo provoca redução da libido e da função sexual. Os baixos níveis de testosterona nos homens, sem qualquer elevação dos níveis de LH e de FSH, são compatíveis com comprometimento da reserva hipotalâmico-hipofisária. A estimulação com GnRH pode diferenciar a deficiência hipotalâmica da hipofisária; todavia, podem ser necessárias múltiplas injeções para preparar a hipófise.

Uma forma congênita de hipogonadismo hipogonadotrófico é causada por deficiência de GnRH que, por sua vez, causa deficiências de LH e FSH. Quando está associada a anosmia (ausência de olfato), a condição é referida como síndrome de Kallmann (Cap. 223).

O hipogonadismo hipogonadotrófico secundário é relativamente comum. Na maioria dos casos é reversível e é causado por perda de peso, anorexia nervosa, estresse, exercícios pesados ou doença grave. As formas reversíveis de hipogonadismo hipogonadotrófico secundário são causadas por deficiência de GnRH e são mais comuns em mulheres do que em homens.

Diversas condições patológicas podem causar hipogonadismo hipogonadotrófico secundário, com frequência em associação a deficiências de outros hormônios hipofisários (Tabela 224-1). Estas incluem lesões hipotalâmicas e a irradiação do sistema nervoso central. Os tumores da hipófise podem suprimir gonadotrofinas devido à compressão da haste e à interrupção da entrada de GnRH pulsátil, bem como devido à destruição direta do tecido normal da hipófise. A hiperprolactinemia pode suprimir o GnRH e resultar em níveis reduzidos de gonadotrofinas.

Em contraste com as causas anteriormente mencionadas de hipogonadismo hipogonadotrófico que resultam da deficiência de GnRH, as deficiências primárias de LH e FSH são incomuns. Uma forma adquirida de deficiência isolada de gonadotrofinas é raramente encontrada e pode ter uma base autoimune. As mutações nos genes *LHβ* ou *FSHβ* foram descritas em relatos de casos e causam perda seletiva de gonadotrofinas individuais. Mutações inativadoras no receptor de GnRH e nos receptores de LH e FSH que causam hipogonadismo hipogonadotrófico também foram relatadas.

Tratamento

Nas mulheres pré-menopáusicas deve-se utilizar preparações de estrogênios e de progestagênios para reposição hormonal, bem como para permitir o crescimento cíclico do endométrio. O GnRH pulsátil (para pacientes com deficiência em GnRH) foi empregado para induzir a ovulação e a fertilidade, mas hoje em dia não é comumente utilizado. As injeções de gonadotrofinas são atualmente utilizadas com este objetivo. Nos homens, a reposição de testosterona pode ser efetuada com injeções intramusculares a intervalos de duas a quatro semanas. As doses e os intervalos entre as injeções devem ser ajustados individualmente, utilizando como diretrizes a libido e os níveis de testosterona. Deve-se evitar a administração de preparações orais de androgênios, devido à hepatotoxicidade. Há também discos transdérmicos e preparações de gel, que fornecem níveis de testosterona mais constantes, mas que são de maior custo. Com os géis são necessários cuidados para prevenir a exposição do parceiro ou de crianças. Embora a indução da espermatogênese possa ser alcançada utilizando GnRH pulsátil (para pacientes com deficiência de GnRH), as injeções de gonadotrofinas são mais comumente utilizadas.

A administração de GnRH na forma pulsátil tem sido utilizada para induzir puberdade e fertilidade em pacientes de ambos os sexos com síndrome de Kallmann e outras formas de deficiência de GnRH, mas, em geral, as injeções de gonadotrofina são utilizadas.

A condição é tratada idealmente com a correção da causa subjacente.[21] Muitas mulheres apresentam um limiar distinto para o peso ou nível de exercício que resulta em perda dos ciclos menstruais. Quando não é possível corrigir a anormalidade subjacente, pode-se recorrer à reposição hormonal em mulheres para proteção contra a osteopenia e para manter o ciclo do endométrio. O hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático permanente pode também ocorrer em ambos os sexos e exigirá a reposição hormonal.

Tumores Produtores de Hormônio Foliculoestimulante e de Hormônio Luteinizante

Biopatologia

Há de se constatar que a maioria (70% a 80%) dos tumores hipofisários anteriormente classificados como adenomas não funcionantes produz baixos níveis de hormônios glicoproteicos intactos ou suas subunidades α ou β não combinadas. Os defeitos de biossíntese nas células tumorais são responsáveis pela secreção de hormônio relativamente ineficiente, bem como pela tendência a produzir subunidades não combinadas. O FSH é produzido mais comumente do que o LH. Os níveis elevados de subunidades α livres são observados mais frequentemente do que os níveis aumentados de subunidades β livres.

Manifestações clínicas

Os tumores produtores de gonadotrofinas são um pouco mais comuns no sexo masculino do que no feminino, havendo aumento de sua prevalência com a idade. Em geral, os tumores produtores de FSH e de LH não provocam uma síndrome característica de excesso hormonal. Normalmente, os tumores consistem em grandes macroadenomas, que se apresentam como tumores clinicamente não funcionantes, com sinais e sintomas relacionados a efeitos expansivos locais. A perda de campo visual é encontrada em mais de 70% dos pacientes. Muitos desses tumores são detectados incidentalmente pela TC e RM efetuadas para outras indicações. É também comum o aparecimento de hipogonadismo com perda da libido. Os homens com tumores que secretam predominantemente FSH podem apresentar aumento dos testículos em decorrência da hipertrofia dos túbulos seminíferos, mas também podem ser hipogonadais em razão dos baixos níveis de testosterona. É preciso distinguir esses pacientes daqueles que apresentam hipogonadismo primário em razão da disfunção testicular. Os tumores que secretam primariamente LH são raros, mas podem causar aumento dos níveis de testosterona. As mulheres pré-menopáusicas com tumores produtores de gonadotrofinas podem exibir irregularidade menstrual ou hipogonadismo secundário. Com frequência, as mulheres pós-menopáusicas apresentam níveis reduzidos de gonadotrofinas devido aos efeitos expansivos dos tumores produtores de gonadotrofinas, que provocam compressão do pedículo, comprometendo a estimulação das gonadotrofinas pelo GnRH das células hipofisárias normais.

Diagnóstico

Em razão da ausência da síndrome clínica na maioria dos pacientes, quase todos os tumores hipofisários produtores de gonadotrofina são diagnosticados pela imuno-histoquímica pós-operatória porque se apresentaram clinicamente pelos seus efeitos de massa. Não existe nenhum benefício clínico particular em distinguir se o adenoma não funcionante é verdadeiramente um adenoma gonadotrófico. Alguns pacientes podem apresentar uma elevação moderada dos níveis de prolactina, causada pelos efeitos expansivos do tumor. É importante distinguir esse grupo de pacientes daqueles que apresentam prolactinomas verdadeiros. Conforme notado anteriormente, as mulheres, incluindo as do grupo pós-menopáusico, apresentam níveis paradoxalmente baixos de gonadotrofinas. Por conseguinte, a ausência de elevação das gonadotrofinas não exclui o diagnóstico de tumor produtor de gonadotrofinas.

Tratamento

Como os principais sintomas dos tumores produtores de gonadotrofinas são devidos à extensão extrasselar e aos efeitos expansivos locais, o principal objetivo do tratamento consiste em reduzir o tamanho do tumor. A reversão parcial ou completa dos defeitos dos campos visuais e do hipopituitarismo pode ser obtida cirurgicamente, a não ser que essas condições sejam de longa duração. No entanto, a cirurgia transfenoidal é raramente curativa devido ao grande tamanho dos tumores. Os pacientes com tumor residual significativo podem-se beneficiar com a radioterapia. Como os tumores têm, em sua maioria, um crescimento lento, uma abordagem consiste em monitorar a recidiva do tumor através dos campos visuais e da TC ou RM quando não há tumor visível na RM pós-operatória. Quando se dispõe de marcadores tumorais, como os níveis de subunidades α ou β livres, podem ser utilizados isoladamente ou em associação com o teste do TRH para monitorar a função tumoral. Quando os estudos de acompanhamento revelam um novo crescimento do tumor, indica-se a repetição da cirurgia ou a radioterapia, ou ambas. A terapia médica com agonistas de dopamina e análogos de somatostatina foi feita com êxito somente em uma pequena quantidade de pacientes.

Hormônio tireoestimulante

A exemplo dos outros hormônios glicoproteicos, o TSH é um heterodímero composto pela subunidade α comum e subunidade β exclusiva do TSH. Os níveis normais de TSH variam de 0,4 a 4,0 μU/mL. O limite de detecção dos ensaios atuais do TSH é de menos de 0,01 μU/mL, permitindo a determinação de níveis suprimidos do hormônio em pacientes com hipertireoidismo. O hormônio tireoestimulante controla a síntese e a secreção dos hormônios tireoidianos (T_4 e T_3) pela glândula tireoide. O TRH do hipotálamo estimula a síntese e a secreção do TSH. A somatostatina e a dopamina são capazes de inibir a secreção de TSH, porém o seu papel na fisiologia normal ainda não está claramente elucidado. Os hormônios tireoidianos exercem um efeito inibitório sobre a produção de TRH e TSH e formam uma poderosa alça de retroalimentação negativa nos níveis hipotalâmico e hipofisário. A secreção de TSH é pulsátil, porém a amplitude desses pulsos é relativamente pequena e não cria as dificuldades encontradas na determinação dos outros hormônios hipofisários. Devido à natureza integrada do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, as provas de função tireoidiana são mais bem interpretadas quando se conhecem as concentrações de TSH e os níveis de T_4 e T_3 livres. À exceção das condições de hipotireoidismo secundário ou de tumores hipofisários secretores de TSH (ver adiante), os níveis de TSH fornecem uma excelente prova de triagem para a disfunção da tireoide.

Hipotireoidismo Central

As formas centrais de hipotireoidismo decorrem da perda do TSH ou do TRH.[22] Três tipos diferentes de deficiência congênita de TSH são causados por mutações genéticas. Um tipo envolve as mutações no gene *TSHβ*. O segundo envolve mutações em *PIT1*, provocando deficiências combinadas de GH, PRL e TSH (ver anteriormente). O terceiro tipo envolve uma mutação no gene do TRH. As formas centrais adquiridas de hipotireoidismo estão frequentemente associadas a deficiências de outros hormônios hipofisários e, em geral, não ocorre bócio devido aos baixos níveis de TSH.

Os testes para deficiência de TSH são mais bem realizados pela análise dos níveis de T_4 livre em associação com TSH. A obtenção de baixos níveis de T_4 livre, sem elevação do TSH, é compatível com hipotireoidismo central. Em alguns pacientes com doença hipotalâmica, os níveis de TSH estão parcialmente elevados na presença de baixos níveis de T_4 livre; todavia, a bioatividade do TSH se encontra reduzida. As formas centrais de hipotireoidismo devem ser diferenciadas da condição do eutireoídeo enfermo (Cap. 226). Os exames laboratoriais em pacientes com a síndrome do eutireoídeo enfermo passam por várias fases, mas podem incluir períodos prolongados, quando tanto os níveis de TSH quanto os do hormônio tireoidiano livre se encontram baixos. Nesses pacientes pode ser muito difícil excluir de maneira inequívoca o hipotireoidismo central. Além do contexto clínico em que as provas de função tireoideana são efetuadas, a obtenção de resultados normais nas provas de função tireoidiana antes da doença e a ausência de qualquer doença hipotalâmica ou hipofisária conhecida tornam pouco provável a presença de hipotireoidismo central verdadeiro. O aumento nos níveis de T_3 reverso sugere eutireoidismo enfermo, enquanto os níveis de T_4 e T_3 livres podem situar-se dentro da faixa normal ou normal baixa em pacientes eutireoídeos enfermos. Uma vez documentada a deficiência de TSH, procede-se à reposição do hormônio tireoidiano através da administração de doses diárias de L-tiroxina (0,05 a 0,15 mg/dia). Como o TSH não pode ser utilizado como parâmetro de avaliação final, é preciso monitorar os níveis séricos de T_4 e T_3 livres.

Tumores Secretores de Hormônio Tireoestimulante

Os tumores secretores de hormônio tireoestimulante são raros, e respondem entre 1% e 3% dos tumores hipofisários. Uma recente análise sueca mostrou que a prevalência é de apenas 2,8 por milhão.[23] Cerca de 45% dos tumores produtores de TSH podem ser pluri-hormonais. Com frequência, ocorre cossecreção de GH e PRL, refletindo, talvez, uma linhagem celular comum para os tireotrofos, somatotrofos e lactotrofos. O hipotireoidismo grave de longa duração pode causar hiperplasia dos tireotrofos e aumento de tamanho da hipófise. No entanto, essas massas hiperplásicas regridem mediante a terapia de reposição com hormônio tireoidiano. Os tumores produtores de TSH são, em sua maioria, relativamente autônomos e respondem fracamente ou não respondem à estimulação do TRH ou à supressão com hormônio tireoidiano.

Em geral, os tumores secretores de hormônio tireoestimulante consistem em macroadenomas por ocasião do estabelecimento do diagnóstico. Por conseguinte, muitos pacientes exibem efeitos expansivos do tumor, bem como hipertireoidismo. As manifestações clínicas dos tumores secretores de TSH se assemelham às da doença de Graves, exceto pela ausência das características de autoimunidade (p. ex., oftalmopatia). Os níveis circulantes de T_4 e T_3 variam amplamente, mas podem estar elevados em até duas a três vezes. Verifica-se a presença de bócio difuso na maioria dos pacientes com tumores produtores de TSH, e a captação de iodo radioativo de 24 horas se encontra elevada.

Em mulheres, o padrão da frequência do pulso do GnRH varia ao longo do período menstrual (Cap. 235). A combinação de estimulação pelo GnRH, em conjunto com a regulação ovariana de *feedback*, resulta em uma completa orquestração de sinais hormonais positivos e negativos que convergem no gonadotrofo para regular a secreção de LH e de FSH. O típico ciclo menstrual de 28 dias é dividido em fases folicular e lútea, que são separadas pela ovulação no dia 14. Diferentemente da exposição crônica a baixas concentrações de estrogênios, que exercem uma regulação em *feedback* negativo e inibem o GnRH, o aumento na concentração do estrogênio antes de o pico de LH exercer uma regulação com *feedback* positivo resulta em uma frequência de pulso aumentada de GnRH. O GnRH aumentado em combinação com uma sensibilidade gonadotrófica aumentada ao GnRH resulta no pico de LH-FSH. Durante a fase lútea, a frequência de pulso da gonadotropina é reduzida. Além da regulação por *feedback* pelos esteroides, os peptídeos ovarianos como a inibina também exercem um papel no controle do eixo reprodutor. A inibina causa uma supressão seletiva do FSH sem afetar a secreção do LH. Um homodímero de subunidades-β de inibina, denominada ativina, tem ações opostas e estimula seletivamente o FSH, mas a sua ação fisiológica predominante é aumentar a responsividade da célula granulosa ovariana ao FSH. A inibina circulante fornece um dos estímulos de *feedback* negativo que leva à supressão do FSH conforme o folículo se desenvolve. A perimenopausa é caracterizada pela cessação gradual da função ovariana. Após vários anos de ciclos menstruais que às vezes são anovulatórios ou irregulares, as menstruações cessam, dessa forma definindo a menopausa (Cap. 240). Na menopausa, o declínio no estrogênio e na progesterona causa uma perda na inibição por *feedback* e um aumento acentuado nos níveis de LH e de FSH.

Em homens, a regulação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal é relativamente constante. A testosterona inibe o eixo hipotalâmico-hipofisário, apesar de que as suas ações são, em parte, mediadas pela aromatização de estrogênios. A maior parte da inibição pelos esteroides gonadais ocorre ao nível hipotalâmico. Em contraste com a menopausa nas mulheres, não há nenhuma alteração abrupta análoga nos níveis hormonais nos homens. No entanto, há um declínio gradual nos níveis de testosterona, associados a um aumento no LH e no FSH com o envelhecimento.

Devido ao comprometimento da inibição do TSH por retroalimentação nos tumores produtores de TSH, os níveis deste hormônio estão inadequadamente elevados na presença de concentrações elevadas de T_4 e de T_3. Os níveis de TSH produzidos por tumores variam desde a faixa normal baixa até 500 μU/mL; entretanto, na maioria dos casos observa-se uma elevação mínima dos níveis. A maior parte dos tumores produtores de TSH (>80%) secreta o excesso de unidade α livre, e sua avaliação pode ser útil na conformidade com o diagnóstico. Por conseguinte, o diagnóstico geralmente pode ser estabelecido pela demonstração de níveis séricos detectáveis de TSH em um paciente hipertireoídeo, em associação à secreção excessiva da subunidade α livre. O achado de lesão expansiva na TC ou na RM confirma o diagnóstico. Deve-se considerar várias outras causas de secreção inapropriada de TSH, incluindo resistência ao hormônio tireoidiano e hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar, bem como outros distúrbios que alteram as proteínas séricas de ligação dos hormônios tireoídeos.

Tratamento

O tratamento tem por objetivo tratar o tumor secretor de TSH subjacente e corrigir o hipertireoidismo. A cirurgia transesfenoidal como única abordagem raramente é curativa, devido ao grande tamanho da maioria dos tumores; todavia, pode aliviar os efeitos expansivos e reduzir os níveis de TSH. A exemplo de outros tumores hipofisários grandes, pode ser necessário recorrer à irradiação adjuvante para controlar o crescimento do tumor. Foram utilizados análogos da somatostatina como terapia farmacológica adjuvante; esses fármacos diminuem os níveis de TSH e da subunidade α em aproximadamente 80% dos pacientes com tumores secretores de TSH, mas não foi demonstrado qualquer efeito consistente sobre o crescimento do tumor. O hipertireoidismo produzido por tumores secretores de TSH também pode ser tratado com agentes antitireoidianos ou com iodo radiativo.

Tumores hipofisários clinicamente não funcionantes

A maioria dos adenomas clinicamente não funcionantes produz baixos níveis da subunidade α livre, das subunidades β livres do FSH e LH e de FSH e LH intactos quando se utiliza a análise por imunocitoquímica ou quando se avalia a expressão do RNA-mensageiro. Numa fração menor de casos pode-se verificar a produção de baixos níveis de outros hormônios hipofisários, particularmente ACTH ou GH, que escapou da detecção com base no teste endócrino de rotina.[24] Até mesmo com uma análise detalhada da produção hormonal um subgrupo (10% a 20%) de adenomas não funcionantes não parece produzir qualquer um dos principais hormônios hipofisários.

As manifestações clínicas e o tratamento dos tumores não funcionantes se assemelham aos dos tumores produtores de gonadotrofinas. Os principais sinais e sintomas resultam dos efeitos expansivos do tumor, que provocam defeitos dos campos visuais, cefaleia e outros sintomas neurológicos, bem como hipopituitarismo. A cirurgia transesfenoidal constitui a principal modalidade de tratamento, e tem por objetivo remover o tumor para aliviar os efeitos expansivos. Como não existe nenhum marcador tumoral sérico, os pacientes devem ser acompanhados com TC ou RM, juntamente com testes dos campos visuais.

Alguns tumores hipofisários são descobertos incidentalmente em exames de TC ou RM que foram feitos para outras indicações.[25] Tais tumores devem ser classificados para secreção em excesso de hormônio com medição de PRL, IGF-I e cortisol salivar de meia-noite ou com um teste de supressão com dexametasona de meia-noite, mas a maioria mostrará ser não funcionante. Se o tumor estiver em contato com o quiasma óptico na RM é necessária a realização de um teste formal dos campos visuais. Com o passar dos anos, aproximadamente 10% dos microadenomas incidentais e 20% dos macroadenomas aumentarão. As indicações para cirurgia incluem a compressão do quiasma óptico com ou sem defeitos de campo visual e o aumento significativo do tumor. O hipopituitarismo é também uma indicação relevante para cirurgia (Fig. e224-1). Na ausência dessas indicações para cirurgia, é razoável acompanhar tais pacientes com RM para procurar alterações do tamanho, inicialmente em intervalos anuais e posteriormente em intervalos menos frequentes.

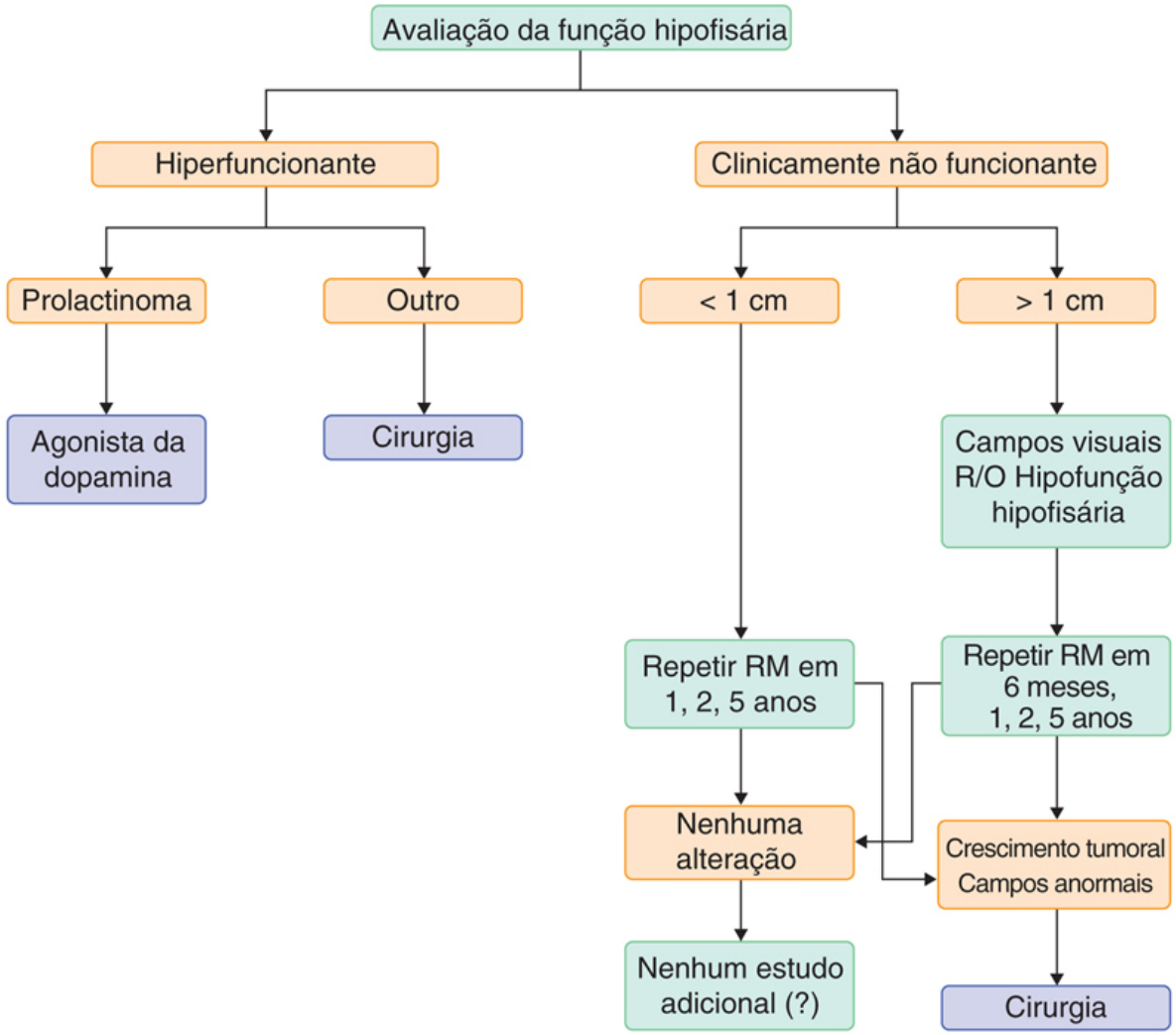

E-FIGURA 224-1 Fluxograma indicando a abordagem ao paciente no qual se encontra um incidentaloma hipofisário.
O primeiro passo é avaliar os pacientes para a hiperfunção hipofisária e então tratar aqueles nos quais se constata um hiperfuncionamento. Dos pacientes com tumores que estão clinicamente não funcionantes, aqueles com macroadenomas são avaliados adicionalmente quanto a evidências de compressão do quiasma e hipopituitarismo. Os exames de imagem então são repetidos a intervalos progressivamente mais longos para avaliar se ocorre crescimento dos tumores.(Reproduzida de Molltch ME. Non-secreting tumores and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37:151-171).

Referência de Grau A

A1. Barake M, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy on bone mineral density in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:852–860.

A2. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:875–884.

A3. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med.* 2012;366:914–924.

Referências Gerais

1. Cohen LE. Genetic disorders of the pituitary. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19:33–39.
2. Mete O, Asa SL. Clinicopathological correlations in pituitary adenomas. *Brain Pathol*. 2012;22:443–453.
3. Hess CP, Dillon WP. Imaging the pituitary and parasellar region. *Neurosurg Clin North Am*. 2012;23:529–542.
4. Caturegli P, Iwama S. From Japan with love: another tessera in the hypophysitis mosaic. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1865–1868.
5. Burman P, Mattsson AF, Johannsson G, et al. Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress, and de novo malignant brain tumors contribute to an increased mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1466–1473.
6. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1587–1609.
7. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7:257–266.
8. Vasilev V, Daly AF, Petrossians P, et al. Familial pituitary tumor syndromes. *Endocr Pract*. 2011;17(suppl 3):41–46.
9. Beckers A. Means, motives and opportunity: SDH mutations are suspects in pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2274–2276.
10. Fraser CL, Biousse V, Newman NJ. Visual outcomes after treatment of pituitary adenomas. *Neurosurg Clin North Am*. 2012;23:607–620.
11. Melmed S, Casaneuva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:273–288.
12. Devin JK. Hypopituitarism and central diabetes insipidus. Perioperative diagnosis and management. *Neurosurg Clin North Am*. 2012;23:679–689.
13. Swearingen B. Update on pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1071–1081.
14. Sheehan JP, Xu Z, Lobo MJ. External beam radiation therapy and stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas. *Neurosurg Clin North Am*. 2012;23:571–586.
15. Katznelson L, Laws E, Molitch M, et al. Diagnosis and treatment of acromegaly. An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3933–3951.
16. Rogers A, Karavitaki N, Wass JA. Diagnosis and management of prolactinomas and non-functioning pituitary adenomas. *BMJ*. 2014;349:g5390.
17. Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Jørgensen JOL, et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2277–2284.
18. Bertagna X, Guignat L. Approach to the Cushing's disease patient with persistent/recurrent hypercortisolism after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1307–1318.
19. Feelders RA, Hofland LJ. Medical treatment of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:425–438.
20. Barber TM, Adams E, Wass JA. Nelson syndrome: definition and management. *Handb Clin Neurol*. 2014;124:327–337.
21. Silveira LFG, Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1781–1788.
22. Persani L. Clinical Review: central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3068–3078.
23. Önnestam L, Berinder K, Burman P, et al. National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:626–635.
24. Cooper O, Melmed S. Subclinical hyperfunctioning pituitary adenomas: the silent tumors. *Best Pract Clin Endocrinol Metab*. 2012;26:447–460.
25. Molitch ME. Management of incidentally found nonfunctional pituitary tumors. *Neurosurg Clin North Am*. 2012;23:53–554.

No Brasil

O diagnóstico de deficiência de GH, segundo o Ministério da Saúde, requer dois testes de estímulo de liberação de GH alterados, entre os quais pode-se realizar administração de clonidina, levodopa, glucagon ou insulina - este último contra-indicado diante de história de convulsões, cardiopatia ou peso menor do que 20 Kg.

Pela baixa disponibilidade do CRH no Brasil, o diagnóstico diferencial de síndrome de Cushing ACTH-dependente frequentemente é realizado com a administração de desmopressina.

Bibliografia

Portaria 110 do Ministério da Saúde, de 10 de março de 2010. Portaria a respeito do diagnóstico de deficiência do GH.

Avorsky BR, Findling JW. Inferior petrosal sampling for the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. In: Bronstein MD, ed. *Cushing's Syndrome: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment*. 1 ed. New York: Humana Press; 2010:105.

Deipolyi AR, et al. Bilateral inferior petrosal sinus sampling using desmopressin or corticotropic-releasing hormone: a single-center experience. *Journal of Neurointervention Surgery Epub*. 2014:011262.

Hipófise posterior

Joseph G. Verbalis

Anatomia e síntese hormonal

Os hormônios da hipófise posterior, vasopressina e ocitocina, são sintetizados em neurônios especializados no hipotálamo, os neurônios neuro-hipofisários. Esses neurônios, notáveis pelo seu tamanho, são designados *neurônios magnocelulares*. No hipotálamo, os neurônios magnocelulares estão agrupados nos núcleos pareados paraventricular e supraóptico (Fig. 225-1). A vasopressina e a ocitocina são também sintetizadas nos neurônios parvicelulares (ou seja, pequenas células) dos núcleos paraventriculares, e a vasopressina (mas não a ocitocina) também é sintetizada no núcleo supraquiasmático.

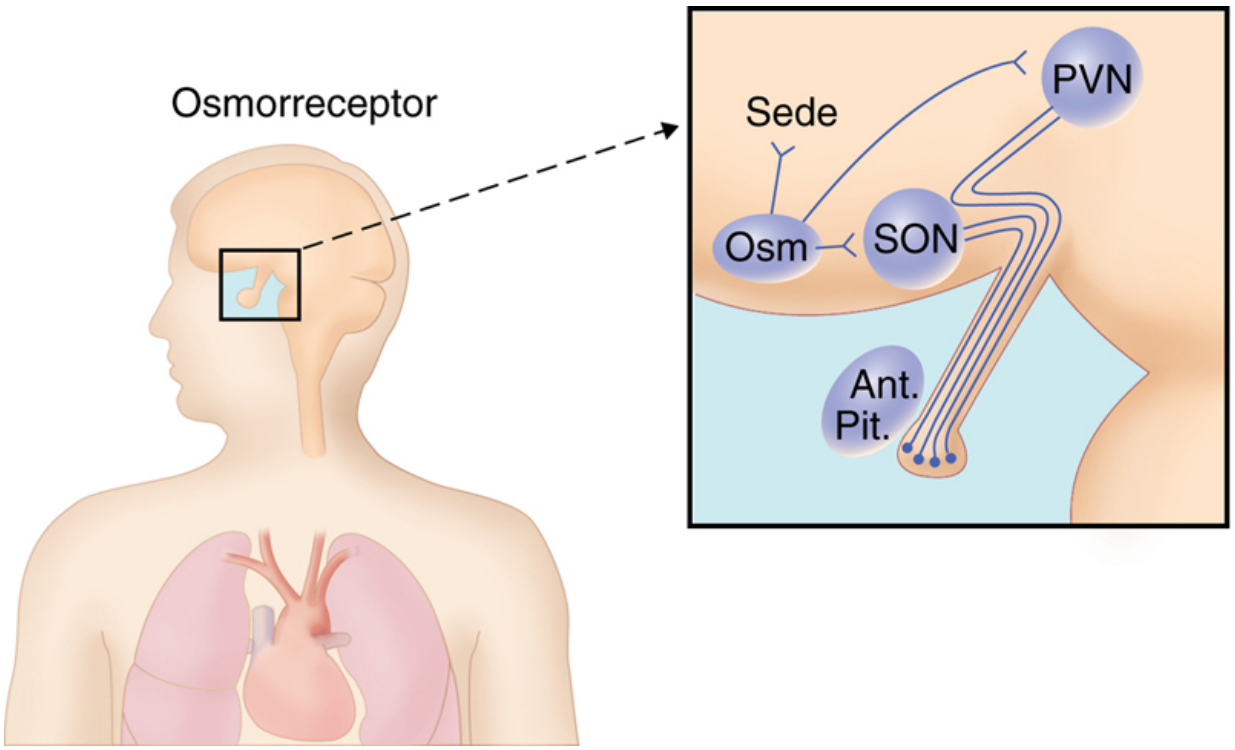

FIGURA 225-1 Visualização sagital da demonstração principal da posição da neuro-hipófise. Os neurônicos magnocelulares são agrupados em dois núcleos paraventriculares (PVN) e dois núcleos supraópticos (SON). Somente um núcleo de cada par é ilustrado. Os núcleos supraópticos são laterais para a extremidade do quiasma óptico, enquanto os núcleos paraventriculares são centrais junto com a parede do terceiro ventrículo. Os axônios dos quatro núcleos formam um trato supraóptico hipofisial à medida que passam pelo pedículo hipofisário para os terminais de armazenamento na hipófise posterior. O osmostato (Osm) é um hipotálamo anterior ao terceiro ventrículo; o centro de sede (Sede) é distribuído pelas diferentes áreas cerebrais. Ant. Pit. = hipófise anterior. (De Buonocore CM, Robinson AG. Diagnosis and management of diabetes insipidus during medical emergencies.*Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993;22: 411-423.)

A transcrição da mensagem RNA da vasopressina e da ocitocina e a translação dos pró-hormônios da vasopressina e da ocitocina ocorrem inteiramente nos corpos celulares dos neurônios da neuro-hipófise. Os pró-hormônios pró-vasopressina e pró-oxitocina são embalados juntamente com o processo de enzimas nos grânulos neurossecretórios que são transportados para fora do pericárion dos neurônios neuro-hipofisários pelos microtúbulos ao longo dos longos axônios que formam o trato supraóptico até as terminações axonais na hipófise posterior. Durante o transporte, as enzimas processadoras clivam a pró-vasopressina em vasopressina (nove aminoácidos), vasopressina-neurofisina (95 aminoácidos) e glicopeptídio de vasopressina ou copeptina (39 aminoácidos). A pró-ocitocina é semelhantemente clivada em ocitocina (que só difere da vasopressina em dois dos nove aminoácidos) e ocitocina-neurofisina. As neurofisinas formam complexos neurofisina-

hormônio que estabilizam estes últimos. Os terminais neurotransmissores estimulatórios (p. ex., glutamatérgicos, colinérgicos e angiotensínicos) e inibitórios (p. ex., ácido γ-aminobutírico e noradrenérgicos) controlam a liberação de vasopressina através da atividade de contatos sinápticos nos corpos celulares neuro-hipofisários. A liberação fisiológica de vasopressina ou de ocitocina na circulação geral ocorre no nível da hipófise posterior, onde, em resposta ao potencial de ação, o cálcio intracelular aumenta e faz que os grânulos neurossecretórios se fundam com a membrana axonal, liberando, assim, cada hormônio na circulação geral. Embora cada um dos outros fragmentos de pró-hormônios seja liberado na circulação, a vasopressina e a ocitocina são os únicos componentes biologicamente ativados dos pró-hormônios. Os fatores que simulam a liberação de hormônios neuro-hipofisários também estimulam a síntese. Uma vez que a síntese é retardada, a manutenção de grandes depósitos do hormônio na hipófise posterior é essencial para a liberação instantânea de cada hormônio, que é necessária na hemorragia aguda (vasopressina) ou durante o parto (ocitocina). Na maioria das espécies, a vasopressina suficiente é armazenada na hipófise posterior para sustentar uma antidiurese máxima por vários dias e para manter níveis basais de antidiurese por semanas.

Vasopressina

A Vasopressina e a Regulação da Osmolalidade

A ação fisiológica primária da vasopressina é a sua função como um hormônio retentor de água. O sistema central de sensoriamento (osmostato) para o controle da liberaçãode vasopressina é anatomicamente discreto, localizando-se em uma pequena área do hipotálamo imediatamente anterior ao terceiro ventrículo (Fig. 225-1). O osmostato controla a liberação de vasopressina a fim de provocar a retenção hídrica e também para estimular a sede, levando à repleção de água.

O regulamento osmótico da liberação de vasopressina e regulamento osmótico de sede são geralmente acoplados, mas podem ser dissociados sob condições patológicas. O osmólito extracelular primário ao qual o osmorreceptor responde é o sódio. Sob condições fisiológicas normais, a glicose e a ureia cruzam as membranas celulares neuronais e não estimulam a liberação de vasopressina. Embora a osmolalidade basal em indivíduos normais varie entre 280 e 295 mOsm/kg H_2O, a osmolalidade do líquido extracelular de cada indivíduo é mantida dentro de limites estreitos. As elevações da osmolalidade plasmática da ordem de 1% a 2% é suficiente para estimular a liberação de vasopressina. Os níveis plasmáticos basais normalmente são de 0,5 a 2 pg/mL, o que mantém a osmolalidade urinária acima da osmolalidade plasmática e o volume urinário na faixa de 2 a 3 L/dia. Quando os níveis de vasopressina são suprimidos para menos 0,5 pg/mL, osmolalidade urinária máxima se reduz para menos de 100 mOsm/kg H_2O, sobrevindo uma diurese de água livre em níveis que se aproximam dos 800 a 1.000 mL/h (18 a 24 L/dia). Elevações da osmolalidade provocam um aumento linear da vasopressina plasmática e um aumento linearmente correspondente da osmolalidade urinária. Com uma osmolalidade plasmática de aproximadamente 295 mOsm/kg H_2O, a osmolalidade urinária é maximamente concentrada em 1.000 a 1.200 mOsm/kg H_2O. Portanto, toda a variação fisiológica da osmolalidade urinária é obtida através de alterações relativamente pequenas da vasopressina plasmática, de 0 a 5 pg/mL (Fig. 225-2).

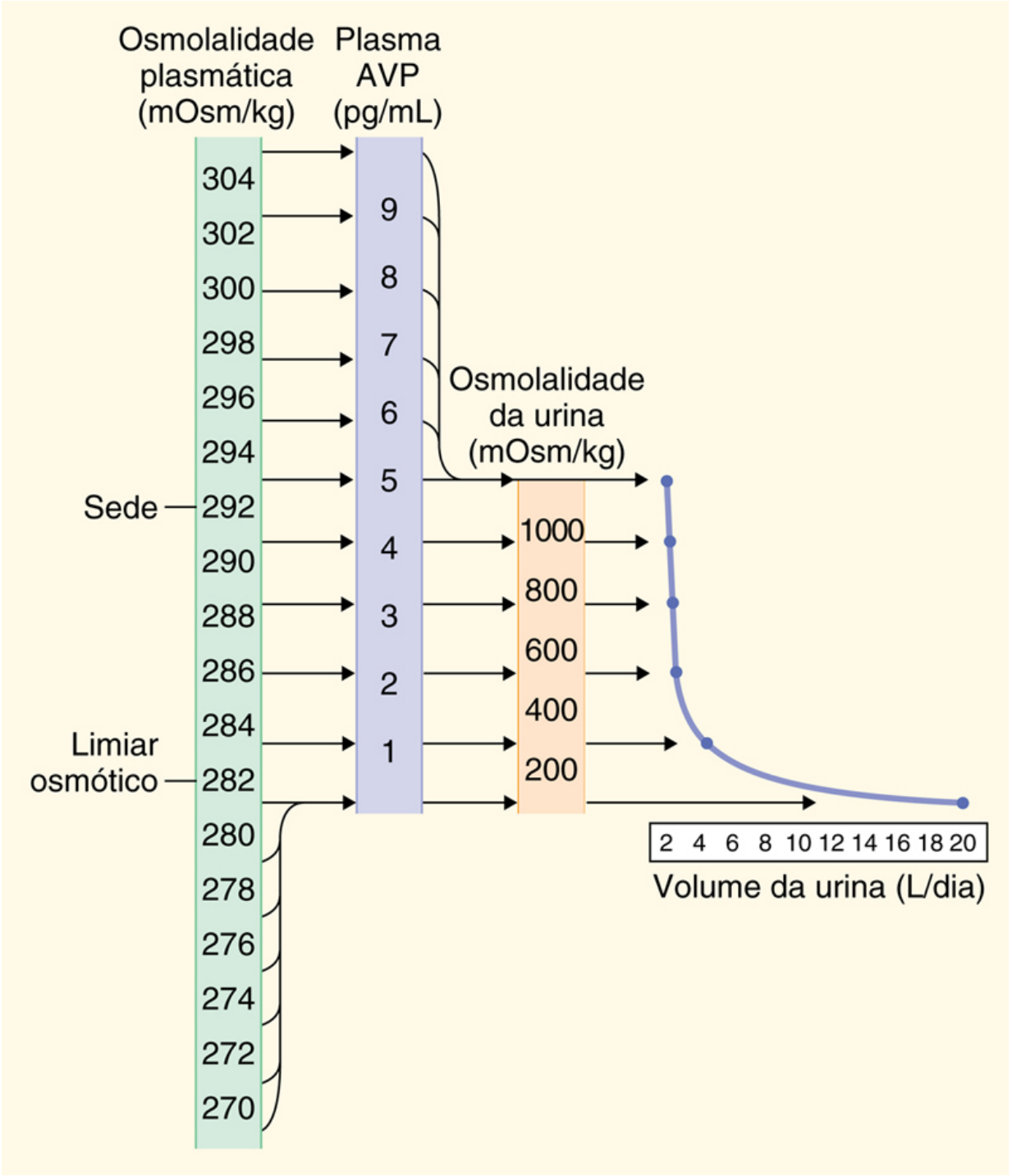

FIGURA 225-2 A esquemática idealizada das relações fisiológicas entre a osmolalidade plasmática, vasopressina plasmática (AVP), osmolalidade da urina e volume de urina.
A faixa fisiológica completa da osmolalidade de urina ocorre com níveis de vasopressina plasmática de 0 a 5 pg/mL. Os aumentos na osmolalidade plasmática entre 290 a 295 mOsm/kg H_2O resultam no aumento em vasopressina plasmática mas em nenhuma concentração adicional de urina, que é limitado à osmolalidade máxima na medula interna. A relação de volume (calculada com base na carga osmolar constante) é inversamente exponencial a outros parâmetros. Em razão deste relacionamento, o volume de urina não se modifica substancialmente até que haja quase uma ausência da secreção de vasopressina após o volume da urina diminuir drasticamente. (Calculado das fórmulas apresentadas em Robertson GL, Shelton RL, Athar S. The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Int.* 1976;10:25-37. Figura desenhada por J. G. Verbalis, Georgetown University, Washington, DC.)

Para que o equilíbrio fluídico seja mantido, a água não deve ser apenas conservada, mas também consumida a fim de repor as perdas hídricas insensíveis e forçar o débito urinário. A sede não é estimulada até que uma osmolalidade plasmática mais alta (5 a 10 mOsm/kg H_2O) do que o limiar para a liberação de vasopressina seja alcançada. A maior parte dos seres humanos obtém água suficiente a partir da ingesta hídrica habitual e do catabolismo dos alimentos a fim de manter a osmolalidade plasmática abaixo do limiar para ativar a sede. Portanto, em condições fisiológicas normais, o equilíbrio hídrico (e, consequentemente, a osmolalidade plasmática) é mais regulado pela secreção de vasopressina do que pela sede. Contudo, em graus graves de desidratação, a sede é essencial para que sejam restaurados os déficits hídricos corporais.

A vasopressina atua nos receptores da vasopressina do subtipo V_2 nas células principais do ducto coletor do rim para provocar retenção hídrica ou antidiurese. Os receptores V_2 da vasopressina são receptores acoplados à proteína G que ativam a adenilato ciclase com subsequente aumento dos níveis intracelulares de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) sob a ativação do receptor. O aumento do cAMP inicia o movimento dos canais de água aquaporina-2 (AQP2) para a membrana apical (luminal) das células dos ductos coletores. Esses canais permitem o transporte rápido facilitado da água do lúmen do ducto coletor para a célula principal juntamente com os gradientes osmóticos. A água, então, deixa a célula através da membrana basolateral, dentro da circulação medular renal através dos canais de água aquaporina-3 e aquaporina-4 constitutivamente expressos.[1] Este processo completo é denominado *antidiurese*. Na ausência da vasopressina, os canais AQP2 são reinternalizados a partir da membrana apical para o interior das vesículas subapicais. Isso impede a reabsorção ativa de água a partir do lúmen do ducto coletor, resultando em diurese. Além dessa rápida "transferência" dos canais AQP2 para regular a reabsorção de água minuto a minuto, a vasopressina também age através dos receptores V_2 regulando os depósitos em longo prazo de AQP2; isto é, uma vasopressina aumentada estimula a síntese de AQP2 e a ausência de vasopressina resulta em uma síntese diminuída de AQP2. O interstício medular hipertônico é o determinante da concentração máxima da urina, que está em equilíbrio com a osmolalidade da medula interna do rim em condições de antidiurese máxima (Cap. 115).

A Vasopressina e a Regulação da Pressão e do Volume

Barorreceptores de alta pressão estão localizados na aorta e no seio carotídeo, e barorreceptores de baixa pressão se localizam nos átrios direito e esquerdo. Reduções da pressão sanguínea ou do volume intravascular estimulam a liberação de vasopressina, enquanto situações que aumentem o volume sanguíneo ou a pressão atrial esquerda (p. ex., respiração de pressão negativa) reduzem a secreção de vasopressina. A liberação de vasopressina em resposta a alterações volumétricas ou pressóricas é muito menos sensível do que a liberação em resposta aos osmorreceptores e, geralmente, uma redução de 10% a 15% do volume ou pressão sanguínea é necessária para estimular a liberação de vasopressina. No entanto, uma vez que a pressão atrial caia abaixo desse limiar, a resposta estimulada é exponencial, levando a níveis plasmáticos de vasopressina acentuadamente maiores do que aqueles por estimulação osmótica.

Os efeitos pressóricos da vasopressina são mediados pelos subtipos de receptores da vasopressina separados, os receptores V_{1a}, localizados na musculatura lisa vascular. A regulação relativamente insensível da secreção de vasopressina através de alterações da pressão e do volume, assim como o papel modesto da vasopressina na regulação da pressão sanguínea, são compatíveis com a noção de que a regulação da homeostase do sódio pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (Cap. 227) é mais importante para o controle dos volumes extracelular e sanguíneo do que a regulação da homeostase da água. Todavia, os efeitos pressores da ação da vasopressina no aumento da pressão sanguínea podem tornar-se importantes quando outros sistemas regulatórios forem deficientes (p. ex., neuropatia autonômica ou bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona), ou em estados de vasodilatação patológica (p. ex., cirrose hepática, choque séptico).

Vasopressina e Hormônio Adrenocorticotrófico

A vasopressina estimula a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) através da estimulação dos receptores da vasopressina do subtipo V_{1b}, localizados nas células corticotróficas da hipófise anterior. Apesar de o regulamento principal da secreção ACTH ser o hormônio de liberação de corticotropina (Cap. 224), a vasopressina ativa um sistema de transdução de sinal diferente nos corticotróficos, então esses hormônios têm efeitos sinérgicos na secreção de ACTH.

Interação entre a Regulação Osmótica e a Volumétrica

O sistema da vasopressina evoluiu para otimizar a homeostase da água nos mamíferos. Na ausência de sede estimulada, a água é consumida conforme a disponibilidade e, posteriormente, a secreção de vasopressina regula a excreção de água para manter a osmolalidade plasmática. A sede serve como um mecanismo de recurso se a desidratação se tornar excessiva. Como a regulação da pressão-volume da vasopressina é menos sensível, as alterações leves na pressão ou volume, que são exacerbadas pela postura ereta, não interferem com a regulação da osmolalidade. No entanto, o efeito pressórico dos elevados níveis de vasopressina serve para manter a pressão arterial se a depleção de volume ou a hipotensão se tornarem excessivas. Em geral, a regulação fisiológica da osmolalidade e da pressão-volume são sinérgicas. A desidratação provoca um aumento da osmolalidade plasmática e redução do volume sanguíneo, e ambos estimulam a liberação de vasopressina. Por outro lado, a administração excessiva de líquidos provoca uma diminuição da osmolalidade plasmática e uma expansão do volume sanguíneo, ambos inibindo a secreção de vasopressina.

Outros fatores também podem modular a liberação osmótica e a ação da vasopressina. Com a expansão volumétrica, fatores natriuréticos, como o peptídio natriurético atrial e o peptídio natriurético cerebral são liberados pelos miócitos atriais, agindo sobre o rim e induzindo a natriurese. O peptídio natriurético cerebral também é sintetizado pelo hipotálamo, onde pode atuar reduzindo a secreção de vasopressina. Durante a gestação, há uma redução da osmolalidade plasmática de aproximadamente 10 mOsm/kg H_2O como resultado do reajuste do osmostato da secreção de vasopressina, e o osmostato da sede é reajustado para baixo em paralelo. Estes efeitos parecem ser mediados pelo hormônio placentário relaxina.

As anomalias no equilíbrio hidroeletrolítico são comuns entre as pessoas mais velhas. Isso se deve, em parte, às alterações relacionadas com a idade no volume corporal (uma redução de até 50% da água corporal total acima de 75 anos) e da

função renal. As pessoas mais velhas também têm uma apreciação diminuída de sede. Embora a capacidade de secretar vasopressina se encontre normal, ou mesmo aumentada, ocorrem diminuições com a idade, tanto da capacidade para obter uma concentração urinária máxima ou uma retenção hídrica quanto lograr uma diluição urinária máxima para excretar água. Consequentemente, os idosos são particularmente propensos à hipernatremia ou à hiponatremia causadas tanto pelas doenças que afetam o equilíbrio hídrico, como pelos fármacos utilizados para realizar diversos tratamentos.[2]

Ocitocina

A prolactina é o principal hormônio necessário para a produção de leite, mas a ocitocina é essencial para a sua secreção. A amamentação estimula os receptores táteis, produzindo um sinal aferente para o hipotálamo que provoca a liberação sincronizada de ocitocina a partir da hipófise posterior. A ocitocina se liga aos receptores ocitocínicos na mama e induz a contração das células mioepiteliais ao redor dos alvéolos e dúctulos para a ejeção do leite. Além disso, o aumento na expressão dos receptores uterinos para a ocitocina incrementa drasticamente as contrações do músculo liso uterino em resposta à secreção de ocitocina no final da gestação. A maior liberação de ocitocina ocorre no momento da expulsão do lactente, e não antes, sendo provavelmente secundária ao estiramento da parede vaginal. Como os camundongos transgênicos sem ocitocina ou receptores de ocitocina têm partos normais, a liberação de ocitocina poderá ser mais importante para induzir a contração uterina e inibir a perda sanguínea após o parto do que para a iniciação do parto. Até hoje, nenhuma síndrome patológica de aumento ou diminuição da secreção de ocitocina foi definida, mas os estudos experimentais implicaram a ocitocina no comportamento maternal e da prole, bem como na formação óssea.[3] No entanto, devido à semelhança estrutural entre a vasopressina e a ocitocina, em níveis plasmáticos elevados a ocitocina pode ativar os receptores da vasopressina e a vasopressina pode ativar os receptores da ocitocina, e ambos podem ter consequências patológicas.

Síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético

O excesso de secreção de vasopressina pode ser provocado pela secreção regulada de forma anormal a partir da hipófise posterior ou pela síntese e secreção ectópica de vasopressina por tumores. A secreção osmoticamente inapropriada de vasopressina provoca retenção renal de água e expansão volumétrica dos líquidos corporais, com consequente hiponatremia de diluição. Este distúrbio é denominado síndrome de secreção inadequada do hormônio antidiurético (SIADH) e é discutido no Capítulo 116.

Diabetes insípido

Definição

O diabetes insípido é a excreção de um grande volume de urina hipotônica insípida (sem gosto), geralmente manifestado por poliúria (aumento da diurese) e polidipsia (aumento da sede).[4] O grande volume, em excesso de 50 a 60 mL/kg/dia, deve ser diferente da frequência aumentada dos pequenos e dos grandes volumes de urina isotônica ou hipertônica, ambos possuindo outros significados clínicos.

Biopatologia

Cinco mecanismos fisiopatológicos devem ser considerados no diagnóstico diferencial do diabetes insípido.

1. O diabetes insípido central é causado pela incapacidade de o hipotálamo-hipófise posterior secretar (e, geralmente, sintetizar) vasopressina em resposta à osmolalidade aumentada. Nenhuma concentração do filtrado glomerular diluído ocorre no ducto coletor renal e, consequentemente, um grande volume de hipotônica (ou seja, diluído) de urina é excretado. Isso produz um aumento secundário da osmolalidade sérica com sede e polidipsia secundária. Os níveis de vasopressina no plasma não são mensuráveis ou são inadequadamente baixos para a osmolalidade plasmática.
2. O diabetes insípido nefrogênico é provocado pela incapacidade de um rim, de resto normal, de responder à vasopressina. Assim como no diabetes insípido hipotalâmico (central), o filtrado glomerular diluído que passa pelo ducto coletor é excretado como um grande volume de urina hipotônica. O aumento da osmolalidade plasmática estimula a sede e produz polidipsia. Ao contrário do diabetes insípido central, as dosagens dos níveis plasmáticos de vasopressina encontram-se elevadas ou adequadas para a osmolalidade plasmática.
3. O diabetes insípido gestacional é uma condição rara produzida por um aumento da atividade da cistina aminopeptidase placentária (ocitocinase ou vasopressinase) durante a gravidez. A rápida destruição da vasopressina produz diabetes insípido com poliúria e estímulo secundário da sede, com polidipsia. Devido à vasopressinase circulante, os níveis plasmáticos de vasopressina geralmente não podem ser mensurados.
4. A polidipsia primária é um distúrbio do excesso de ingestão de fluido e não da secreção ou da atividade da vasopressina. O excesso de água ingerida produz uma leve redução da osmolalidade que bloqueia a secreção de vasopressina. Na ausência da ação da vasopressina sobre o rim, a urina não se concentra e um grande volume

hipotônico é excretado. A quantidade de vasopressina no plasma não é mensurável, ou é baixa, mas é adequada à baixa osmolalidade plasmática.

5. A disfunção do osmorreceptor é uma variante do diabetes insípido central em que a neuro-hipófise está intacta mas as células osmorreceptoras do hipotálamo anterior estão lesadas (Fig. 225-1). Como as células osmorreceptoras são necessárias para a secreção de vasopressina estimulada osmoticamente, o paciente manifesta poliúria. No entanto, como as células osmorreceptoras também controlam a sede, estes pacientes não têm polidipsia. Como resultado, eles caracterizam-se por níveis séricos de sódio e osmolalidades plasmáticas elevados. Por esta razão, este distúrbio também foi denominado hipernatremia essencial e hipernatremia adípsica, reconhecendo os déficits profundos de sede encontrados na maioria dos pacientes afetados.

Embora os mecanismos fisiopatológicos de cada um desses cinco distúrbios sejam distintos, os pacientes das primeiras quatro categorias em geral manifestam poliúria e polidipsia e o nível sérico de sódio encontra-se geralmente normal, uma vez que o mecanismo intacto da sede é suficientemente sensível para conservar a homeostase da água nos três primeiros distúrbios, e o rim normal possui capacidade suficiente para excretar o excesso de sobrecarga hídrica no quarto. A quinta categoria, a disfunção do osmorreceptor, constitui a exceção devido ao mecanismo da sede defeituoso que leva à hipernatremia.

Manifestações clínicas

Diabetes Insípido Central

O surgimento abrupto de uma poliúria hipotônica[5] após cirurgia transcraniana na área do hipotálamo, ou após trauma cranial com fratura da base do crânio e lesão hipotalâmica, sugere o diagnóstico de diabetes insípido central.[6] Nessas situações, se o paciente estiver inconsciente ou incapaz de identificar a sede, a hipernatremia será um acompanhamento comum. Contudo, mesmo em pacientes com diabetes insípido idiopático central, o início da poliúria é relativamente abrupto, ocorrendo em vários dias ou semanas. A maioria dos pacientes não relata poliúria até que o volume urinário exceda 4 L/dia, e conforme ilustrado na Figura 225-2, o volume urinário não excede 4 L/dia até que a capacidade de concentrar urina esteja gravemente limitada e a vasopressina plasmática se encontre quase ausente. Um pequeno número de neurônios vasopressinérgicos no hipotálamo, da ordem de 10% a 15% do normal, pode manter um volume urinário assintomático, mas a perda posterior de apenas um número reduzido desses neurônios produz uma rápida elevação do volume urinário e poliúria sintomática. O volume urinário raramente excede a quantidade de líquido diluído liberado no ducto coletor (≈18 a 24 L em seres humanos) e, em muitos casos, o volume urinário é significativamente menor porque os pacientes restringem voluntariamente a ingesta hídrica, o que provoca uma contração volumétrica discreta e um aumento na reabsorção tubular proximal de líquido. Os pacientes muitas vezes expressam preferência por líquidos frios, mais eficazes no alívio da sede. Tanto a sede quanto o débito urinário aumentado persistem ao longo da noite, prejudicando o sono. Os pacientes com diabetes insípido central parcial apresentam alguma capacidade de secretar vasopressina, mas esta secreção se encontra intensamente atenuada em níveis normais de osmolalidade plasmática. Portanto, muitas vezes esses pacientes apresentam sintomas e volume urinário semelhantes aos daqueles com diabetes insípido central. Como a maioria dos pacientes com diabetes insípido central tem sede suficiente para beber líquidos de modo a igualar o débito urinário, poucas anomalias laboratoriais estão presentes no momento da avaliação inicial. O nível sérico de sódio pode se encontrar no limite superior ao normal enquanto o nível de ureia sanguínea pode estar baixo, secundariamente ao grande volume urinário. O ácido úrico encontra-se relativamente elevado devido à discreta contração volumétrica e à ausência de ação da vasopressina sobre os receptores V_{1a} do rim, que estimulam o *clearance* de ácido úrico. Níveis de ácido úrico maiores que 5 mg/dL podem diferenciar o diabetes insípido da polidipsia primária.

Disfunção do Osmorreceptor

Uma variante do diabetes insípido central é a síndrome da disfunção do osmorreceptor. Manobras fisiológicas demonstram que quando os pacientes são euvolêmicos, um aumento na osmolalidade plasmática não produz nem a secreção de vasopressina, nem uma sensação de sede. No entanto, a vasopressina ainda é sintetizada pelo hipotálamo e armazenada na hipófise posterior, porque o estímulo dos barorreceptores pela hipovolemia ou pela hipotensão resulta na imediata secreção de vasopressina; o rim responde porque a liberação de vasopressina pelo estímulo do receptor volumétrico provoca concentração urinária. Como os pacientes têm ausência de sede, encontram-se cronicamente desidratados, muitas vezes com níveis séricos de sódio acentuadamente aumentados. Contudo, é a depleção volumétrica induzida pela desidratação, não o aumento da osmolalidade, que, eventualmente, estimula a secreção de vasopressina. O volume de débito urinário depende do grau de secreção de vasopressina induzida pela desidratação. Se for oferecida uma suficiente reposição volumétrica, devolvendo o líquido extracelular ao normal, esses pacientes serão incapazes de regular a vasopressina pela osmolalidade e, então, se tornarão poliúricos, manifestando o seu diabetes insípido central subjacente. As lesões que causam a disfunção do osmorreceptor são semelhantes às lesões que podem causar diabetes insípido central, mas, ao contrário do diabetes insípido central, essas lesões em geral ocorrem mais rostralmente no hipotálamo, de modo consistente com a localização hipotalâmica anterior das células osmorreceptoras primárias (Fig. 225-2). Uma lesão que é exclusiva para este distúrbio é o aneurisma cerebral da artéria comunicante anterior, em particular após a sua ressecção cirúrgica.

O diabetes insípido central pode ser herdado como uma doença autossômica dominante que se caracteriza, normalmente, por um primeiro ano de vida assintomático, com início posterior na infância. A maior parte dos defeitos genéticos se localiza no peptídio sinal do pré-hormônio ou na porção neurofisínica do pró-hormônio.[7] São poucas as mutações envolvendo a sequência da própria vasopressina. Acredita-se que a maioria dos casos resulte da interrupção da clivagem a partir do peptídio sinal ou de um enovelamento anormal da neurofisina, que torna mais lento o tráfego do pró-hormônio mutante através do retículo endoplasmático, levando a uma disfunção da célula neuronal e/ou à morte. Como este é um processo cumulativo, isso justifica o início tardio do diabetes insípido central nesses tipos de mutações.

O mixedema e a insuficiência suprarrenal comprometem a capacidade de excretar água livre por mecanismos renais. A ocorrência simultânea de uma dessas doenças com o diabetes insípido central (como pode ocorrer com um tumor do hipotálamo ou da hipófise) pode reduzir um débito urinário que normalmente seria grande, mascarando os sintomas do diabetes insípido. O tratamento de substituição da deficiência hipofisária anterior, especialmente com glicocorticoides, pode provocar uma excreção súbita e maciça de urina diluída. Tanto o início do hipotireoidismo quanto da insuficiência suprarrenal durante o curso do diabetes insípido podem reduzir a necessidade de substituição de vasopressina, podendo ainda, em alguns casos, provocar hiponatremia. O diabetes insípido central é extremamente comum em pacientes com isquemia cerebral grave e muitas vezes é indicativo de morte cerebral. O tratamento do diabetes insípido juntamente com quaisquer deficiências hormonais coexistentes da hipófise anterior pode ser utilizado para a preservação dos doadores de órgãos em tais casos.

Diabetes Insípido Nefrogênico

O diabetes insípido nefrogênico é provocado por mutações no receptor V_2, a vasopressina, ou do canal de água induzido pela vasopressina, AQP2, ou por comprometimento do sistema de transdução de sinal que associa a ativação do receptor V_2 e a inserção da AQP2 na membrana. O diabetes insípido nefrogênico familiar é uma doença rara, sendo na maioria dos casos (>90%) em razão das mutações do receptor V_2. Mais de 100 diferentes mutações do receptor V_2 foram descritas, cada uma das quais podendo ser classificada em diversas categorias gerais diversas, com base nas diferenças no transporte do receptor mutante para a superfície celular e na ligação da vasopressina, ou na estimulação da adenilato ciclase. Em razão de o gene para o receptor V_2 ser localizado no receptor do cromossomo X, esta é uma doença recessiva ligada ao X. Os sintomas são notados somente em homens, que muitas vezes apresentam vômitos, constipação, falha de desenvolvimento, febre e poliúria durante a primeira semana de vida. A hipernatremia normalmente é encontrada com urina hipotônica. O fenótipo é semelhante em menos de 10% dos pacientes com mutações do canal de água AQP2, mas, como o gene da AQP2 está localizado no cromossomo 12, as mutações provocam uma doença autossômica recessiva; a consanguinidade e uma história familiar da doença em homens e mulheres é comum e este distúrbio deveria ser suspeitado quando o paciente for uma mulher.[8]

O diabetes insípido nefrogênico pode ser adquirido durante o tratamento com certos fármacos, como a demeclociclina (que pode ser usada para tratar secreção inadequada de vasopressina), carbonato de lítio (usado no tratamento dos distúrbios bipolares) e o fluoreto (anteriormente usado nos anestésicos fluorocarbonados) e causado por anomalias eletrolíticas, tais como a hipocalemia e a hipercalcemia graves. Todas as causas de diabetes insípido nefrogênico apresentam em comum uma redução da síntese e da função da AQP2 devido ao comprometimento da sinalização da vasopressina a partir da ligação e da ativação do receptor V_2. Outras doenças renais podem produzir poliúria e incapacidade de concentrar a urina secundariamente à alteração do fluxo sanguíneo medular ou a outros distúrbios que inibem a manutenção de um gradiente hiperosmolar de concentração na medula interna. As manifestações renais de tais distúrbios (p. ex., anemia falciforme), sarcoidose, pielonefrite, mieloma múltiplo, nefropatia por analgésicos são discutidas no Capítulo 121.

Diabetes Insípido Gestacional

Na gestação ocorre um aumento do metabolismo da vasopressina provocado pela cistina aminopeptidase (ocitocinase e vasopressinase), uma enzima que degrada a ocitocina circulante e previne as contrações uterinas prematuras. Normalmente, isso é compensado pelo aumento da síntese e a secreção de vasopressina. Mulheres com uma regulação normal da vasopressina desenvolvem diabetes insípido devido aos níveis acentuadamente elevados de vasopressinase. Observou-se que algumas dessas pacientes tiveram pré-eclampsia concomitante, esteatose hepática aguda e coagulopatias, mas as relações causais entre o diabetes insípido e essas anomalias não foram identificadas. Geralmente, o diabetes insípido não persiste após o término da gestação e não recorre em gestações normais subsequentes.[9]

A poliúria também pode tornar-se manifesta em pacientes que possuem reserva limitada de vasopressina (diabetes insípido central parcial), ou de responder fracamente à ação desse hormônio (diabetes insípido nefrogênico compensado). O tratamento só será necessário durante a gestação e a paciente frequentemente retorna à função basal prévia, sem necessidade de tratamento, quando a gravidez termina. Menos comumente, o diabetes insípido central por outra causa primeiro se torna sintomático durante a gravidez, persistindo posteriormente com o seu curso usual.

Polidipsia Primária

A ingesta hídrica excessiva também provoca poliúria hipotônica e, por definição, polidipsia. Este distúrbio deve ser diferenciado das diversas causas de diabetes insípido. Apesar de a função normal da hipófise ou do rim, os pacientes com este distúrbio compartilham muitas das características tanto do diabetes insípido central (ou seja, a secreção de

vasopressina encontra-se suprimida como resultado da osmolalidade plasmática diminuída) quanto do diabetes insípido nefrogênico (a expressão da AQP2 renal encontra-se reduzida como resultado dos níveis plasmáticos suprimidos de vasopressina). Muitos nomes diferentes foram utilizados para essa ingestão excessiva de líquidos, incluindo diabetes insípido dipsogênico, mas polidipsia primária continua sendo o melhor descritivo para evitar confundir esse distúrbio com o diabetes insípido classicamente definido.

A polidipsia primária às vezes é decorrente de uma doença mental grave, como esquizofrenia, mania, ou um distúrbio obsessivo-compulsivo, situação na qual é chamada polidipsia psicogênica. Esses pacientes geralmente negam uma verdadeira sede e atribuem à sua polidipsia motivos bizarros, como necessidade de limpar o corpo de venenos. A incidência em hospitais psiquiátricos pode ser tão alta quanto 40%, e não existe explicação óbvia para a polidipsia. A polidipsia primária também pode ser provocada por uma anomalia do controle osmorregulatório da sede, caso em que foi denominada diabetes insípido dipsogênico. Esses pacientes não apresentam uma doença psiquiátrica evidente e, invariavelmente, atribuem a sua polidipsia a uma sede quase constante. O diabetes insípido dipsogênico geralmente é idiopático, mas também pode ser secundário a lesões estruturais orgânicas no hipotálamo, idênticas aos que causam o diabetes insípido central, como neurossarcoidose do hipotálamo, meningite tuberculosa, esclerose múltipla, ou trauma. Consequentemente, todos os pacientes polidípsicos deveriam ser avaliados com uma visualização através da ressonância magnética (RM) cerebral antes que se conclua que o excesso de ingesta hídrica se deve a uma causa idiopática ou psiquiátrica. A polidipsia primária também pode ser produzida por doenças ou medicamentos que produzam secura da boca ou por qualquer distúrbio periférico que provoque elevações acentuadas da renina ou da angiotensina.

Finalmente, a polidipsia primária é, às vezes, provocada por médicos, enfermeiras, práticos leigos, ou por escritores de saúde que recomendam uma elevada ingesta hídrica por motivos de saúde válidos (p. ex., nefrolitíase recorrente) ou infundados. Esses pacientes carecem de sinais evidentes de doença mental, mas também negam sede e geralmente atribuem a sua polidipsia a hábitos adquiridos por anos de adesão ao regime de ingesta hídrica. Os estudos laboratoriais nesses pacientes geralmente se mostram normais, embora a concentração sérica de sódio possa, às vezes, se encontrar no limite inferior da normalidade e o nível de ácido úrico ser mais baixo do que nos pacientes com outras formas de diabetes insípido.

Diagnóstico

Diagnóstico Fisiológico

O diabetes insípido deveria ser considerado em todos os pacientes que apresentam poliúria significativa, definida como débito urinário de mais de >50 mL/kg/dia. Embora a diurese osmótica secundária à hiperglicemia, aos agentes de contraste intravenoso ou à lesão renal constitua uma causa clínica mais comum de poliúria, a história clínica, uma osmolalidade urinária isotônica e os exames clínicos laboratoriais de rotina geralmente diferenciam esses distúrbios do diabetes insípido. Um diagnóstico de diabetes insípido pode ser feito quando a osmolalidade urinária encontra-se inadequadamente baixa na presença de uma osmolalidade plasmática elevada, como resultado de um aumento da concentração sérica de sódio. Esses critérios às vezes são encontrados no exame inicial, especialmente em casos de diabetes insípido agudo que ocorre após trauma ou cirurgia com reposição fluídica inadequada. Em tais pacientes com hipernatremia e osmolalidade urinária hipotônica com função renal normal, só é preciso administrar um agonista da vasopressina para diferenciar o diabetes insípido central, no qual uma resposta renal com redução do volume urinário e aumento da osmolalidade urinária ocorre, do diabetes insípido nefrogênico, no qual é observada uma resposta renal subnormal. Algumas vezes no estado pós-operatório, uma diurese aquosa ocorre como resultado da retenção hídrica durante o procedimento cirúrgico. A vasopressina normalmente é secretada em resposta ao estresse cirúrgico, fazendo que o líquido administrado intravenosamente durante o procedimento seja retido. Durante a recuperação, os níveis de vasopressina caem e uma diurese do líquido retido ocorre. Nesse caso o nível sérico de sódio quase sempre é normal; no entanto, se forem administrados líquidos adicionais para igualar o débito urinário, uma poliúria persistente pode ser confundida com diabetes insípido. Nessa situação, o médico deveria reduzir a taxa de administração de fluidos e acompanhar o débito urinário e o nível sérico de sódio. Se o débito urinário diminuir e o nível sérico de sódio permanecer normal, nenhum tratamento será necessário; se o sódio sérico subir acima do limite da normalidade e a urina permanecer hipotônica, o diabetes insípido será provável e a resposta ao agonista da vasopressina poderá determinar o tipo (central *versus* nefrogênico).

A maioria dos pacientes ambulatoriais com diabetes insípido não se mostrará hipernatrêmica, uma vez que a polidipsia produzida por uma resposta normal à sede geralmente é suficiente para manter a homeostase da água. Ao contrário, eles se apresentarão com poliúria, polidipsia e um nível normal de sódio. Nesses pacientes, é necessário realizar testes adicionais que aumentem a osmolalidade sérica e, então, dosar o nível plasmático de vasopressina ou a resposta urinária à administração de um agonista da vasopressina. O melhor teste descrito é o teste de privação de água (Fig. 225-3),[10] que deve ser realizado sob a observação controlada no hospital ou em uma área ambulatorial adequadamente equipada. O momento exato do teste depende dos sintomas do paciente. Se o paciente apresentar uma poliúria acentuada durante a noite é melhor iniciar o teste durante o dia, porque o paciente pode ficar muito desidratado durante a noite. Todavia, se o paciente só apresentar dois ou três episódios de noctúria a cada noite, é melhor iniciar o teste à noite de modo que a maior parte da desidratação ocorra quando o paciente estiver adormecido. Em cada caso, o paciente é pesado no início do teste e todos os líquidos subsequentes são retirados. O volume e a osmolalidade de toda a urina excretada são dosados, e o

paciente é novamente pesado após cada litro de débito urinário. Quando três amostras consecutivas de urina apresentarem uma osmolalidade que difere em não mais do que 10% e o paciente perdeu pelo menos 2% do peso corporal, uma amostra de sangue é obtida para a dosagem da osmolalidade sérica, sódio e vasopressina plasmática. Ao paciente são dados 2 μg de desmopressina por via intramuscular, sendo observado por mais duas horas.

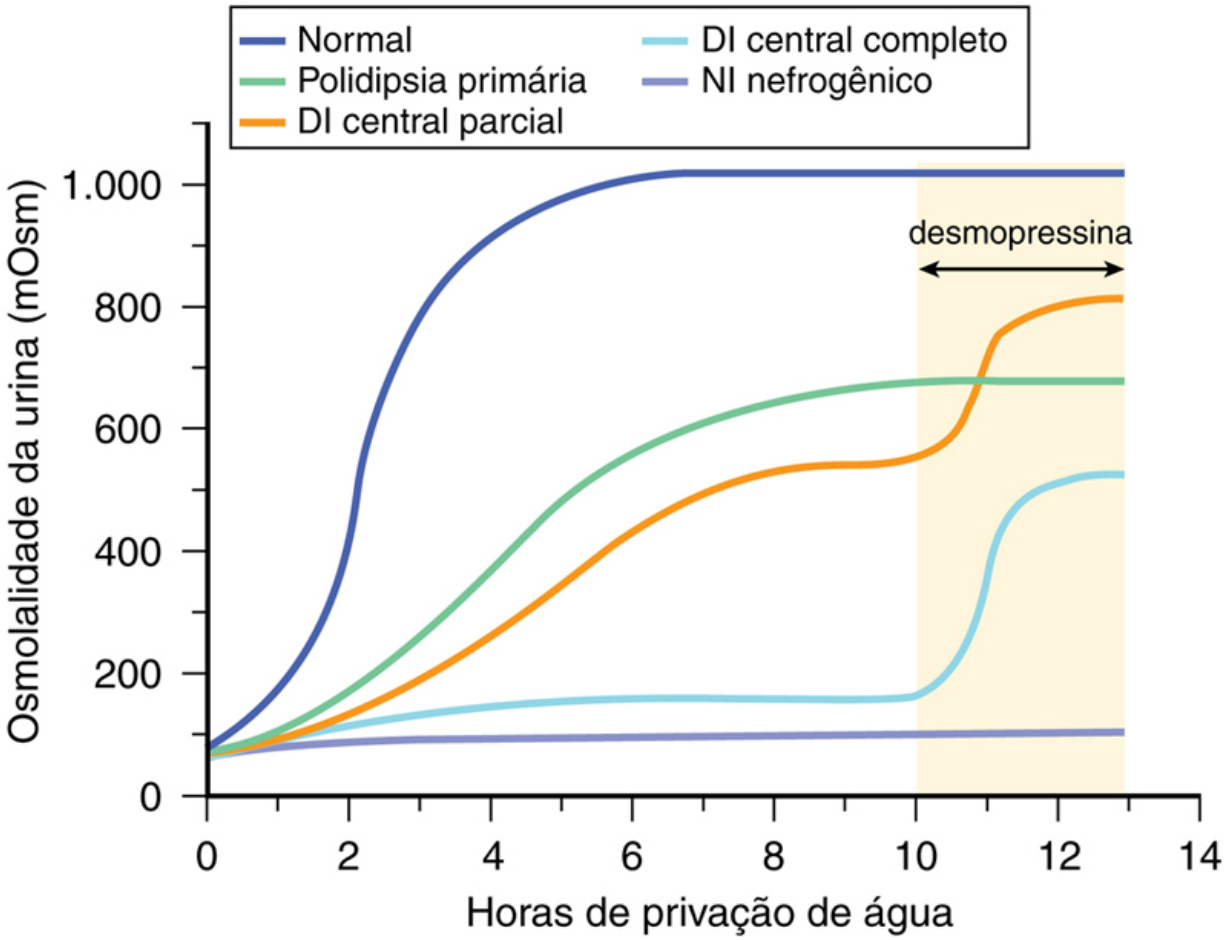

FIGURA 225-3 Respostas ao teste de privação de água para diferenciar os diversos tipos de diabetes insípido (DI) e polidipsia primária(Conforme descrito por Miller M, Dalakos T, Moses AM, et al. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med*. 1970;73:721-729). A resposta à desidratação atinge um patamar, e uma mudança subsequente na osmolalidade da urina em resposta à desmopressina administrada é ilustrada. Consulte a discussão no texto.

Os adultos com secreção normal de vasopressina concentram a urina acima de 800 mOsm/kg H_2O e têm menos de 10% de aumento da osmolalidade urinária em resposta à administração de desmopressina. Os pacientes com diabetes insípido central completo têm uma concentração mínima de urina com desidratação e um aumento marcado em osmolalidade urinária (geralmente >50%) em resposta a desmopressina administrada. Os pacientes com diabetes insípido central completo geralmente não exibem aumento na concentração da urina em resposta à administração de desmopressina, embora, em alguns casos de diabetes insípido nefrogênico adquirido, possa ocorrer algum aumento da concentração urinária (mas geralmente <10%). O diabetes insípido nefrogênico é melhor diferenciado do diabetes insípido central através da dosagem da vasopressina plasmática; os níveis de vasopressina estão elevados nos casos de diabetes insípido nefrogênico, especialmente após a desidratação.

Em pacientes com diabetes insípido central e naqueles com polidipsia primária, a urina é frequentemente concentrada em resposta à desidratação, mas não a quantidade máxima de uma pessoa normal. O nível cronicamente reduzido de vasopressina regula em nível baixo a síntese de canais de água AQP2, e a quantidade maior de urina, independente da causa, lava o gradiente osmótico medular que determina a concentração máxima de urina. Quando a desmopressina é administrada, os pacientes com diabetes insípido central parcial apresentam um novo aumento (geralmente >10%, mas <50%) da osmolalidade urinária, enquanto a maioria com polidipsia primária não apresenta aumento adicional (*i. e.*, <10%). Todavia, a confiabilidade da diferenciação desses dois distúrbios pelo teste de restrição hídrica é subótima. Alguns pacientes com polidipsia primária podem não se tornar suficientemente desidratados para que venham a secretar vasopressina máxima e, portanto, apresentar um aumento na osmolalidade urinária em resposta à desmopressina administrada. Alternativamente, alguns pacientes com diabetes insípido central parcial podem tornar-se tão suficientemente desidratados que a sua concentração urinária máxima é alcançada durante o teste e nenhuma concentração adicional é observada com a desmopressina administrada. Os níveis plasmáticos de vasopressina ao final da desidratação são melhores na discriminação entre esses dois distúrbios, mas somente em concentrações elevadas de sódio sérico (*i.*

e., >145 mmol/L). Consequentemente, alguns pesquisadores recomendam infusão limitada de uma solução hipertônica de cloreto de sódio (3%) para que esses níveis elevados sejam atingidos, caso não sejam alcançados com o próprio teste de restrição hídrica. As medições do fragmento C-terminal do pró-hormônio da vasopressina, copeptina, pode ser um melhor marcador substituto da secreção de vasopressina.[11]

Em alguns casos difíceis, a resposta ao tratamento com o agonista da vasopressina pode constituir-se em um auxiliar do diagnóstico. Se ocorrer redução da poliúria e da sede, com a manutenção de uma concentração normal do sódio sérico, é provável o diagnóstico de diabetes insípido central parcial; no entanto, se a polidipsia persistir e a hiponatremia se desenvolver, um diagnóstico de polidipsia primária será confirmado.

Diagnóstico Etiológico

Se o teste de restrição hídrica confirmar que a secreção inadequada da vasopressina é responsável pela poliúria, deve ser determinada a causa subjacente. A RM da área hipotalâmico-hipofisária é a ferramenta diagnóstica mais importante nesses casos. As três áreas de interesse são: a região suprasselar do hipotálamo, o pedículo hipofisário e a hipófise anterior no interior da sela túrcica (consulte a discussão anterior de anatomia). A maioria dos tumores de crescimento lento está confinada à sela e não provoca diabetes insípido. Para causar diabetes insípido central, os tumores da área hipotalâmica imediatamente superiores à sela ou devem ser suficientemente grandes para destruir 80% a 90% das células vasopressínicas, ou estarem localizados onde as vias dos quatro grupos nucleares convergem, na origem do pedículo hipofisário, imediatamente acima do diafragma selar. Os tumores primários, especialmente o craniofaringioma, o germinoma suprasselar, os tumores metastáticos e as doenças infiltrativas também podem provocar diabetes insípido através da infiltração do pedículo hipofisário que, então, se encontra espessado (*i. e.*, >2 mm) em RM. Nas RMs pesadas em T1, a vasopressina e a ocitocina armazenadas em grânulos neurossecretórios na hipófise posterior são visualizados como uma mancha brilhante na sela túrcica. A maioria dos indivíduos, mas não todos, apresenta esta mancha branca (está ausente com mais frequência nos idosos e nos pacientes desidratados); e na maioria dos pacientes com diabetes insípido central, a mancha brilhante é perdida. O espessamento do pedículo e a ausência da mancha branca são, portanto, especialmente sugestivos de um processo patológico hipotalâmico.[12]

Os tumores que provocam diabete insípido central são, frequentemente, tumores intracranianos primários, como o craniofaringioma, ependimoma (germinoma suprasselar) e pinealoma, que se originam do terceiro ventrículo. Os tumores primários da hipófise anterior (Cap. 224) provocam diabetes insípido quando uma substancial extensão suprasselar está presente. Todavia, lesões intrasselares de crescimento rápido, como metástases de carcinomas do pulmão, mama e melanoma, ou a hemorragia no interior de adenomas hipofisários podem provocar diabetes insípido em razão do tempo insuficiente para permitir que os axônios vasopressínicos se adaptem, liberando vasopressina a partir do hipotálamo. As metástases para o hipotálamo podem também destruir o trato supraóptico-hipofisial e produzir diabetes insípido. As doenças granulomatosas, como a histiocitose das células de Langerhans, a sarcoidose e a tuberculose, como os infiltrados leucêmicos e linfomas do hipotálamo podem provocar diabetes insípido através da destruição das células vasopressínicas. Em tais pacientes com doenças que apresentam manifestações periféricas, o diagnóstico é suspeitado com base nas respectivas doenças. A infundíbulo-neuro-hipofisite linfocítica é uma doença autoimune semelhante à hipofisite linfocítica da hipófise anterior (Cap. 224) na qual os linfócitos infiltram a neuro-hipófise, produzindo diabetes insípido. As características desse processo são um pedículo hipofisário espessado e uma ausência da mancha brilhante hipofisária em um paciente com poliúria e polidipsia de início agudo, particularmente em uma mulher no pós-parto. O diagnóstico foi originalmente demonstrado através de biópsia hipofisária, mas atualmente é feito por meio da regressão do espessamento do pedículo hipofisário com o acompanhamento continuado por RM. Quando nenhuma causa específica é identificada, o diagnóstico de exclusão é diabetes insípido idiopático, mas a maioria desses casos provavelmente também é causada por uma doença autoimune, e outras doenças autoimunes, incluindo a hipofisite anterior,[13] são frequentemente identificadas nos pacientes afetados. Quando a doença do sistema nervoso central for suspeitada, mas não diagnosticada pela RM ou pelo exame físico geral, o líquido cefalorraquidiano obtido através de punção lombar pode ser útil na identificação de células tumorais, marcadores de tumores ou processos inflamatórios (p. ex., níveis elevados da enzima conversora da angiotensina na neurossarcoidose, níveis elevados de β-HCG nos germinomas). Uma história familiar sugestiva de diabetes insípido deve ser investigada com testes genéticos para mutações herdadas nos genes da vasopressina ou dos seus receptores, dependendo do local do defeito.

Tratamento

Uma vez que a excessiva diurese de água constitui a manifestação primária do diabetes insípido, a reposição hídrica em quantidades adequadas evita as complicações metabólicas de todas as formas da doença. Todavia, a administração oral ou intravenosa do volume de fluidos necessário para repor as perdas urinárias muitas vezes grandes no diabetes insípido é difícil e inconveniente. O objetivo do tratamento é, portanto, a redução do volume da poliúria e da polidipsia em nível tolerável enquanto se evita o tratamento excessivo, que pode produzir retenção hídrica e hiponatremia.

Diabetes Insípido Central

O melhor agente terapêutico para o tratamento do diabetes insípido é a desmopressina, um agonista da vasopressina.[14] A desmopressina é diferente da vasopressina porque o grupo amina do resíduo cistínico N-terminal foi removido a fim de prolongar a duração da ação e a D-arginina foi substituída para L-arginina na posição oito para reduzir os efeitos vasopressores. Em doses terapêuticas, esses agentes agem principalmente sobre os receptores V_2 ou antidiuréticos, com atividade mínima sobre V_{1a} ou receptores pressóricos. A desmopressina se encontra disponível em comprimidos de 0,1 mg ou 0,2 mg para administração oral como em um frasco de *spray* que libera uma dose fixa de 10 μg em 100 μL ou em um frasco com um cateter nasal que pode liberar 50 a 200 μL (5 a 20 μg) para administração intranasal. Quando o tratamento é iniciado, geralmente é melhor começar com uma baixa dosagem (p. ex., metade de um comprimido de 0,1 mg, 5 μg o tubo nasal, ou um único *spray* de 100 μL com 10 μg) ao dormir a fim de permitir que o paciente durma por toda a noite e, então, determinar a duração da ação através da quantificação da poliúria no dia seguinte. A duração da ação de uma única dose varia de seis a 24 horas; mas na maioria deles, uma dosagem que forneça uma boa resposta terapêutica pode ser alcançada com uma posologia de 12 em 12 horas para o *spray* nasal e em uma de oito a 12 horas para os comprimidos. A desmopressina também está disponível para uso parenteral em frascos de 1 mL de 4 μg/mL. A administração parenteral é especialmente útil no pós-operatório ou quando o paciente é incapaz de utilizar a preparação nasal. Em pacientes hospitalizados, alguns médicos adicionam vasopressina diretamente em uma solução cristaloide para infundir doses que variam de 0,25 a 2,7 mUI/kg/h a fim de provocar uma concentração urinária discreta, porém persistente, como tratamento do diabetes insípido. Com a administração de qualquer forma de desmopressina, os níveis séricos de sódio devem ser monitorados regularmente a fim de prevenir o desenvolvimento de hiponatremia.[15]

Disfunção do Osmorreceptor

Como o diabetes insípido dos pacientes com disfunção do osmorreceptor é central, eles respondem à desmopressina como os pacientes com diabetes insípido central. No entanto, por causa de seu defeito na sede, isso geralmente não é suficiente para manter a osmolalidade plasmática normal. Por conseguinte, eles devem receber uma "prescrição" da quantidade de líquidos a consumir a cada 24 horas para manter os níveis de sódio séricos e a osmolalidade plasmática normais. Isso deve ser individualizado para cada paciente, uma vez que o consumo excessivo de líquidos juntamente com a administração de desmopressina pode produzir hiponatremia grave. A determinação do peso corporal utilizando uma balança precisa é útil como guia para prevenção de desidratação ou super-hidratação, mas o controle frequente dos níveis séricos de sódio também é geralmente necessário.

Diabetes Insípido Nefrogênico

Embora a maioria dos pacientes com diabetes insípido nefrogênico não responda à desmopressina, um pequeno número tem uma resposta parcial a doses mais elevadas (p. ex., 10 a 20 μg por via subcutânea ou intranasal). Para a maioria dos pacientes que não respondem à desmopressina, alguns agentes farmacológicos administrados por via oral também são úteis no tratamento do diabetes insípido nefrogênico. Os diuréticos tiazídicos provocam a depleção de sódio e a contração volumétrica, reduzindo o volume urinário através do aumento da reabsorção tubular proximal de filtrado glomerular. Os inibidores da prostaglandina sintase (p. ex., indometacina) bloqueiam a ação da prostaglandina E, inibindo a ação da vasopressina sobre o rim. Clorotiazida, amilorida e os inibidores da prostaglandina sintase são úteis para reduzir a poliúria no diabetes insípido nefrogênico. Contudo, nenhum desses agentes foi aprovado pela Food and Drug Administration para o tratamento do diabetes insípido; portanto, o médico que prescreve deve estar ciente das potenciais toxicidades e efeitos colaterais. Em casos de diabetes insípido nefrogênico induzido por fármacos, o tratamento mais direto é a descontinuação do agente ofensivo, se possível. O diabetes insípido nefrogênico sintomático geralmente é tratado com um diurético tiazídico, potencializado pela coadministração da amilorida, um diurético poupador de potássio. A amilorida pode ser especialmente benéfica em casos de diabetes insípido nefrogênico induzido pelo lítio, uma vez que o medicamento reduz a entrada do lítio nas células do túbulo distal. Quando os diuréticos são usados para tratar o diabetes insípido nefrogênico, atenção especial deve ser dada à possibilidade de que a desidratação induzida possa aumentar a concentração de outros fármacos.

Diabetes Insípido Gestacional

Durante a gravidez, a vasopressinase aumenta o metabolismo da vasopressina mas não da desmopressina, de modo que a desmopressina é o fármaco de escolha para esses pacientes. A atividade da vasopressinase diminui por algumas semanas após o parto, e os pacientes com início de diabetes insípido parcial durante a gravidez podem-se tornar assintomáticos após o parto. Uma vantagem adicional da desmopressina é que ela tem pouca ação sobre os receptores de ocitocina do útero. Durante a gravidez, a osmolalidade plasmática normal diminui aproximadamente 10 mOsm/kg H_2O devido às alterações no sódio sérico, de modo que as pacientes grávidas com diabetes insípido exigem apenas desmopressina suficiente para manter o sódio sérico com esse nível baixo.

Correção da Hiperosmolalidade

Algumas situações exigem atenção especial durante o tratamento. Raramente, se os pacientes com diabetes insípido forem incapazes de beber, ou a eles for dada uma solução hipertônica, uma grave hipernatremia poderá se desenvolver

agudamente. O equilíbrio osmótico com a água intracelular dos neurônios e da glia produz o encolhimento do cérebro. O cérebro encontra-se em um compartimento fechado (p. ex., o crânio) e quando o cérebro murcha, a tração sobre a vasculatura do sistema nervoso central pode provocar a ruptura dos vasos sanguíneos e hemorragias subaracnoides ou intracerebrais. Se a hipernatremia persistir por um período mais longo, os neurônios se acomodarão pela produção de osmólitos orgânicos (anteriormente denominados *osmoles idiopáticos*) que limitam o grau de encolhimento do cérebro. Uma vez ocorrida essa adaptação, uma baixa muito rápida da osmolalidade do líquido extracelular produzirá um desvio de água para o cérebro e causará edema cerebral. Nessa situação, a desmopressina pode ser administrada a fim de produzir uma antidiurese constante, e a quantidade de água ofertada pode ser regulada para reduzir a osmolalidade em não mais do que, aproximadamente, 12 mEq a cada 24 horas. No pós-operatório ou após o trauma craniano, o diabetes insípido pode ser transitório (consulte Prognóstico) e a necessidade de tratamento em longo prazo não pode ser imediatamente estabelecida.

Prognóstico

O prognóstico do diabetes insípido adequadamente tratado é excelente. Se o diabetes insípido nefrogênico for diagnosticado e tratado precocemente, a calcificação intracraniana e o retardo mental não ocorrem. Quando o diabetes insípido é secundário a um processo patológico identificado, será essa doença a determinadora do prognóstico final. Em algumas situações clínicas específicas, o curso é diferente e característico. O desenvolvimento do diabetes insípido após a lesão cirúrgica ou traumática da neuro-hipófise pode seguir qualquer dos diversos padrões bem definidos (Fig. 225-4). Em alguns pacientes a poliúria se desenvolve em um a quatro dias após a lesão e se resolve espontaneamente. Com menos frequência o diabetes insípido é permanente, continuando indefinidamente. Pode-se observar uma resposta "trifásica" que foi bem descrita após a transecção do pedículo hipofisário. A primeira fase do diabetes insípido se deve ao choque axonal e à ausência de função dos neurônios lesionados. Esta fase persiste por várias horas a vários dias, sendo, então, seguida por uma segunda fase, a antidiurética, que se deve à liberação descontrolada de vasopressina a partir da hipófise posterior desconectada e em degeneração ou dos neurônios seccionados remanescentes. A administração excessiva e agressiva de líquidos durante essa segunda fase não suprime a liberação descontrolada de vasopressina pela neuro-hipófise lesionada, podendo produzir hiponatremia. A antidiurese pode durar de dois a 14 dias, logo após o diabetes insípido recidivará depois da depleção da vasopressina da glândula hipófise posterior degenerada (terceira fase). Uma hiponatremia transitória sem diabetes insípido precedente ou subsequente foi descrita após cirurgia transesfenoidal para microadenomas hipofisários.

DI transitório

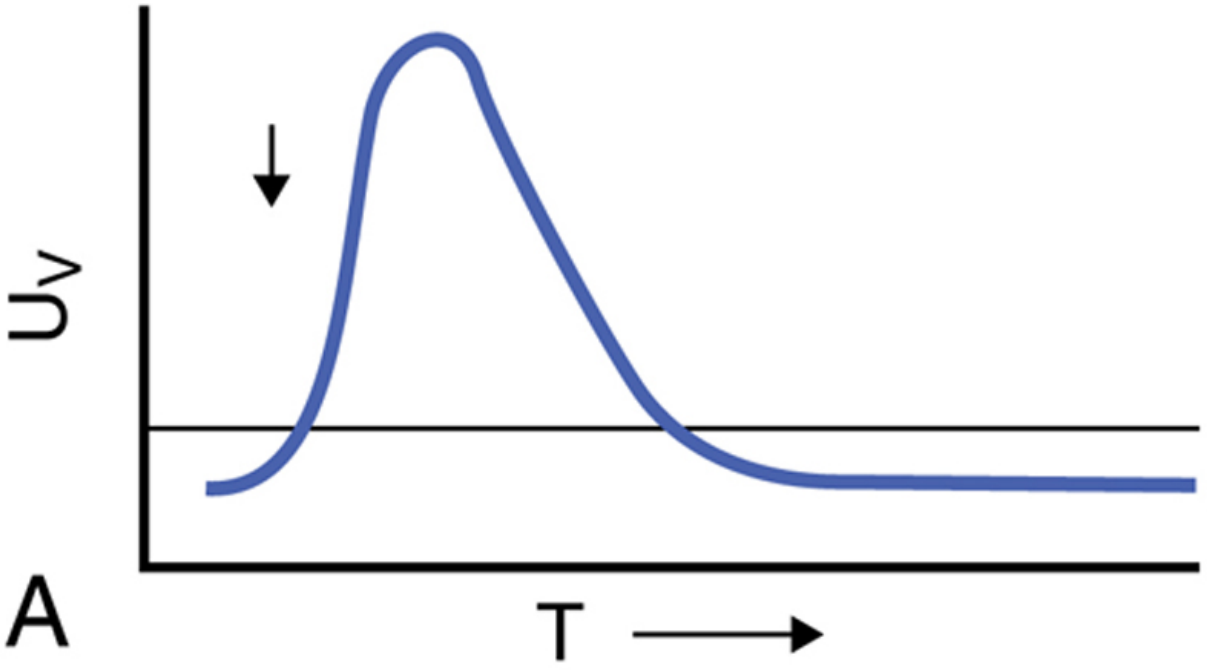

DI permanente

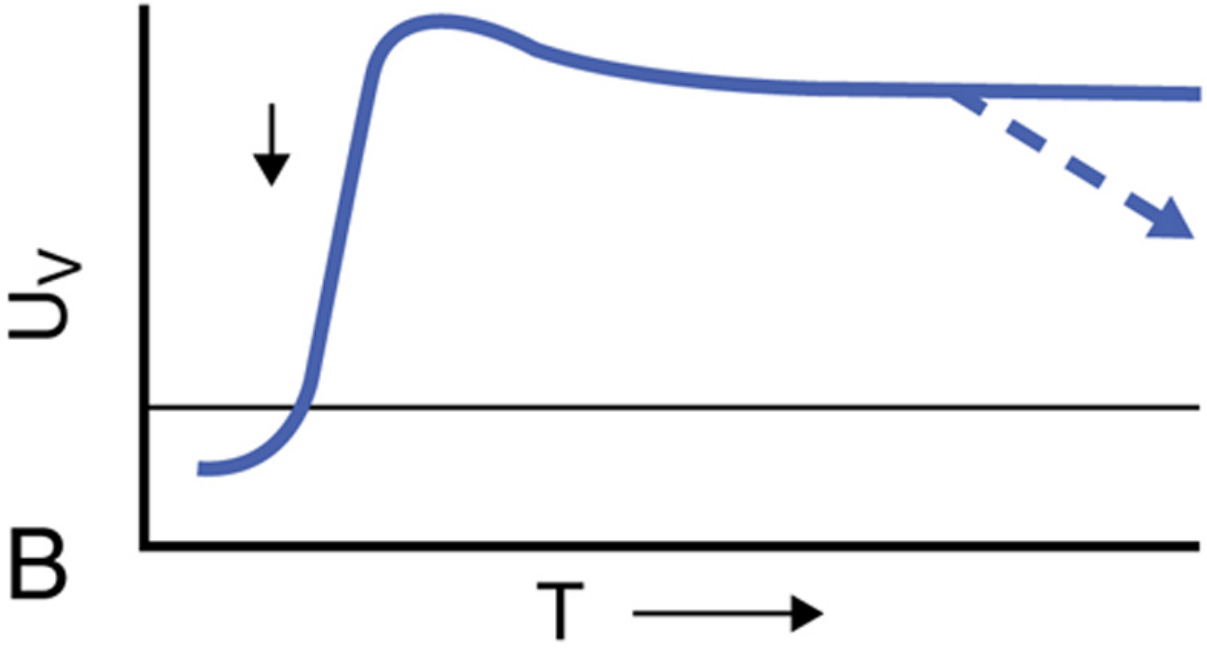

Resposta Trifásica

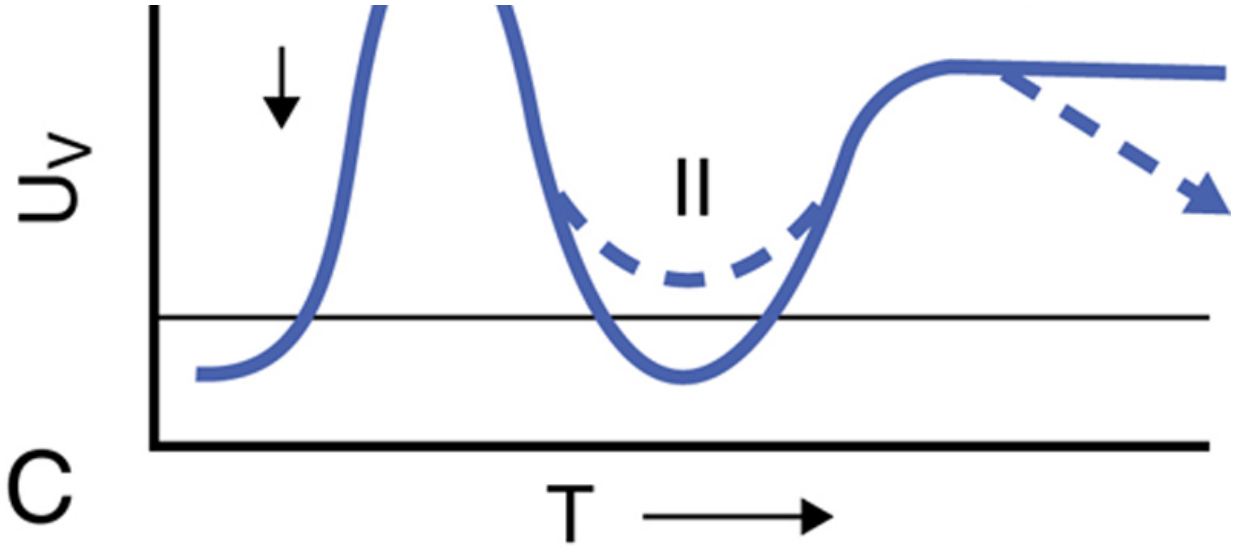

FIGURA 225-4 A a C, Resumo diagramático dos principais padrões de diabetes insípido (DI) pós-operatório e pós-traumático.
A abscissa representa o tempo (T) após a lesão inicial *(seta)*; o ordenado representa o volume urinário (U_V) relativo à saída de urina "normal" hipotética de 2 a 3 L/24 horas *(linha sólida)*. Consulte a discussão no texto. Durante a resposta trifásica (**C**), a liberação descontrolada de vasopressina das glândulas hipofisárias posteriores desconectadas ou danificadas provoca a antidiurese que pode levar à retenção de água e à hiponatremia dilucional. O diabetes insípido retorna como na terceira fase após o hormônio armazenado na hipofisária posterior ter reduzido. (De Verbalis JG, Robinson AG, Moses AM. Postoperative and post-traumatic diabetes insipidus. In: Czernichow AP, Robinson A, eds. *Diabetes Insipidus in Man: Frontiers of Hormone Research*. Basel: S Karger; 1985:247.)

Depois que a deficiência da secreção de vasopressina tenha estado presente por mais umas poucas semanas, ela raramente melhorará mesmo se a causa subjacente da destruição neuro-hipofisária for eliminada. A principal exceção ocorre com diabetes insípido pós-operatório, nos quais a resolução espontânea é a regra. Embora a recuperação do diabetes insípido que persiste além de algumas semanas de pós-operatório seja menos comum e rara após um ano de diabetes insípido continuado, casos bem documentados de recuperação em longo prazo foram descritos em períodos de até dez anos após o evento inicial. O potencial retorno da função é um motivo para a ocasional suspensão do tratamento durante a terapia de longo prazo. O diabetes insípido não deveria ser considerado idiopático até, pelo menos, quatro anos de acompanhamento. Durante esse intervalo, a tomografia computadorizada anual ou RMs estão indicados para buscar um tumor ou processo infiltrativo que possa não ter sido detectado no exame inicial.

Referências Gerais

1. Kortenoeven ML, Fenton RA. Renal aquaporins and water balance disorders. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840:1533–1549.
2. Cowen LE, Hodak SP, Verbalis JG. Age-associated abnormalities of water homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42:349–370.
3. Colaianni G, Tamma R, Di BA, et al. The oxytocin-bone axis. *J Neuroendocrinol*. 2014;26:53–57.
4. Leroy C, Karrouz W, Douillard C, et al. Diabetes insipidus. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74:496–507.
5. Jakes AD, Bhandari S. Investigating polyuria. *BMJ*. 2013;347:f6772.
6. Schreckinger M, Szerlip N, Mittal S. Diabetes insipidus following resection of pituitary tumors. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115:121–126.
7. Babey M, Kopp P, Robertson GL. Familial forms of diabetes insipidus: clinical and molecular characteristics. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7:701–714.
8. Bichet DG. Physiopathology of hereditary polyuric states: a molecular view of renal function. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13613.
9. Aleksandrov N, Audibert F, Bedard MJ, et al. Gestational diabetes insipidus: a review of an underdiagnosed condition. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010;32:225–231.
10. Fenske W, Allolio B. Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3426–3437.
11. Fenske W, Quinkler M, Lorenz D, et al. Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsiapolyuria syndrome–revisiting the direct and indirect water deprivation tests. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1506–1515.
12. Di IN, Napoli F, Allegri AE, et al. Diabetes insipidus–diagnosis and management. *Horm Res Paediatr*. 2012;77:69–84.
13. Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, et al. The prevalence of IgG4-related hypophysitis in 170 consecutive patients with hypopituitarism and/or central diabetes insipidus and review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:161–172.

14. Oiso Y, Robertson GL, Norgaard JP, et al. Clinical review: treatment of neurohypophyseal diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3958–3967.
15. Behan LA, Sherlock M, Moyles P, et al. Abnormal plasma sodium concentrations in patients treated with desmopressin for cranial diabetes insipidus: results of a long term retrospective study. *Eur J Endocrinol*. 2015;172:243–250.

Tireoide

Matthew Kim

Paul W. Ladenson

A glândula tireoide adulta contém dois lobos que envolvem anteriormente os aspectos anterolaterais da linha média da traqueia entre a cartilagem tireoide e a fenda supraesternal. Cada lobo é demarcado em polos superior, médio e inferior. Os polos direito e esquerdo estão conectados através de um istmo no aspecto anterior da traqueia, imediatamente abaixo da cartilagem cricoide. O término normal do ducto tireoglosso pode persistir como lobo piramidal. O lobo piramidal frequentemente está aumentado, sendo palpável nos distúrbios tireoidianos difusos, como a tireoidite autoimune e a doença de Graves.

Com o aumento da tireoide, a fixação do músculo esternotireoídeo à traqueia limita a expansão craniana dos lobos, mas o crescimento adicional lateral, posterior e caudal pode fazer que a glândula se estenda para dentro do mediastino superior, comprimindo a traqueia e as veias na abertura torácica. As glândulas paratireoides em geral se encontram atrás dos polos superior e inferior dos lobos tireoidianos. Os nervos laríngeos recorrentes cursam no sentido ascendente ao longo da incisura traqueoesofágica, cujos ramos passam por trás do lobo tireoidiano para inervarem a laringe.

O tecido tireoidiano é composto de folículos esféricos agrupados, cada um contendo uma única camada de células foliculares epiteliais conhecidas como tireócito que envolvem um lúmen contendo coloide. O principal componente do coloide é a tireoglobulina, uma proteína específica do tireócito. As células C parafoliculares, derivadas do tecido da crista neural e que produzem calcitonina, estão amplamente dispersas entre os folículos.

Fisiologia

Síntese e Secreção dos Hormônios Tireoidianos

O iodo dietético sob a forma de iodeto (I^-) ou iodato (IO_3^-) é absorvido pelo trato gastrointestinal e distribuído pelo líquido extracelular. A ingestão diária de iodo nos Estados Unidos se iguala ou supera à ingesta diária recomendada de 150 μg devido ao uso disseminado de sal iodado e de conservantes iodados nos produtos cozidos. O iodo circulante é ativamente transportado para o interior do tireócito pelo simportador sódio-iodo. No interior do tireócito, o iodo é rapidamente oxidado pela H_2O_2 em uma reação catalisada pela tireoide peroxidase. O reativo intermediário formado está ligado covalentemente aos resíduos tirosil presentes na tireoglobulina para gerar resíduos de monoiodotirosina e di-iodotirosina por um processo conhecido como organificação. A tireoperoxidase também catalisa o acoplamento dos resíduos de monoiodotirosina e di-iodotirosina para gerar resíduos de tiroxina (T_4) e tri-iodotironina (T_3) na tireoglobulina, que é secretada para o lúmen folicular. A tireoglobulina sofre, então, pinocitose na membrana apical e T_4 e T_3 são secretados após proteólise de tireoglobulina. Em condições normais, aproximadamente 100 μg de T_4 e 5 μg de T_3são liberados diretamente na circulação de cada dia. Quantidades farmacológicas de iodo inibem o aprisionamento de iodeto, a organificação e a liberação dos hormônios da tireoide. O lítio também pode bloquear a liberação de hormônio tireoidiano.

Transporte e Metabolismo do Hormônio Tireoidiano

Os hormônios tireoidianos circulantes estão mais de 99% ligados às três classes de proteínas plasmáticas. A globulina de ligação da tiroxina (TBG) atua como a principal proteína de transporte. A ligação da tiroxina à pré-albumina (também conhecida como transtirretina) e à albumina contribuem menos ao transporte de T_4 e T_3 no sangue. A gravidez e a exposição a doses farmacológicas de estrogênios podem aumentar os níveis de TBG, assim como a hepatite, excesso familiar de TBG e alguns medicamentos, incluindo 5-fluorouracil, tamoxifeno e metadona. Ao contrário, níveis reduzidos de TBG podem ocorrer na doença sistêmica, doença hepática grave, síndrome nefrótica e no tratamento com androgênios, glicocorticoides e ácido nicotínico de liberação lenta. Enquanto os níveis totais de T_4 e T_3 aumentam e diminuem com as alterações no nível de TBG, os níveis livres de T_4 e T_3 permanecem constantes. A hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar é um distúrbio autossômico dominante caracterizado pela produção de uma fração de albumina que se liga ao T_4 com afinidade superior ao normal. Os indivíduos afetados podem se apresentar com níveis totais de T_4 elevados, com hormônio tireoestimulante (TSH) inadequadamente normal e com T_4 livre normal, quando isso é medido pelo método do equilíbrio de diálise.

A ligação ao receptor e a atividade biológica do T_3 são oito vezes superiores às do T_4. Mais de 80% do T_3 presente nos tecidos-alvo derivam do T_4 através da ação das enzimas deiodinases que removem um anel externo de iodo convertendo T_4 em T_3, gerando o conjunto de T_3 dos tecidos-alvo e contribuindo para o T_3 circulante. A deiodinase do tipo 2 está presente na hipófise e no cérebro, enquanto a deiodinase tipo 1 predomina em outros tecidos periféricos como o fígado e o rim. A atividade dessas deiodinases pode ser inibida pela doença sistêmica, por compostos contendo iodo (p. ex., amiodarona, agentes de contraste radiológico), terapia com glicocorticoides e deficiência de selênio. O T_4 também pode ser convertido, através da deiodinação do anel interno, no oposto biologicamente inativo T_3 reverso (rT_3) pela deiodinase tipo 1 e pela deiodinase tipo 3 presente nas células gliais do sistema nervoso central. A deiodinase do tipo 3 inativa o hormônio tireoidiano através da monodeiodinação do anel interno, um processo que converte o T_4 no T_3 reverso (rT_3) inativo e o T_3 na di-iodotironina (T_2) inativa. Esta enzima também está expressa na placenta, sendo responsável pelas necessidades de doses de tiroxina aumentadas em gestantes.

Controle da Função Tireoidiana

O crescimento do tecido tireoidiano e a produção dos hormônios tireoidianos são controlados pelo hipotálamo e pela glândula hipófise. O hormônio de liberação da tireotropina (TRH) é um tripeptídeo sintetizado pelo hipotálamo e transportado para a hipófise pelo sistema portal hipotalâmico-hipofisário, onde se liga aos receptores das células tireotróficas estimulando a síntese e a secreção de TSH (tireotropina). O TSH é uma glicoproteína heterodimérica composta por uma única subunidade β-acoplada a uma subunidade α-idêntica àquela presente no hormônio foliculoestimulante, no hormônio luteinizante e na gonadotrofina coriônica (CG). Ele é transportado na circulação para a glândula tireoide, onde se liga ao receptor do TSH nos tireócitos. A ligação do TSH ao seu receptor estimula o crescimento do tireócito e todas as etapas da síntese e secreção do hormônio tireoidiano. O T_4 e T_3 circulantes exercem *feedback* negativo tanto no nível do hipotálamo quanto da glândula hipófise, inibindo a síntese e a secreção do TRH e do TSH, respectivamente

Ação do Hormônio Tireoidiano

O hormônio tireoidiano se liga a receptores que são membros da superfamília dos receptores nucleares, regulando a expressão dos genes responsivos ao hormônio tireoidiano. As isoformas dos receptores do hormônio tireoidiano (α_1, β_1, e β_2) se ligam a uma sequência específica de oligonucleotídeos hexaméricos na região reguladora da transcrição dos genes responsivos ao hormônio tireoidiano. Por exemplo, no fígado, o T_3 aumenta a expressão do receptor de liproproteína de baixa densidade (LDL), resultando em *clearance* acelerado do colesterol LDL. No miocárdio, o T_3 aumenta a contratilidade e o relaxamento dos miócitos através da promoção da expressão da cadeia pesada da miosina alfa e da adenosina trifosfatase (ATPase) do retículo endoplasmático, respectivamente. No sistema cardíaco de condução, o T_3 aumenta a frequência cardíaca por meio da aceleração da despolarização e repolarização do nó sinoatrial. Outros efeitos fisiológicos do hormônio tireoidiano incluem aumento da taxa metabólica basal, agilidade mental, impulso ventilatório, motilidade gastrointestinal e renovação óssea. Durante o desenvolvimento fetal, o hormônio tireoidiano desempenha papel fundamental no desenvolvimento cerebral e na maturação esquelética.

Diagnóstico

Exame Físico

O exame físico da tireoide começa com a inspeção da porção anteroinferior do pescoço para verificar o aumento glandular difuso ou assimétrico, desvio traqueal, linfadenopatia e distensão venosa jugular. A palpação pode ser realizada por uma abordagem anterior ou posterior. A palpação anterior pode ser feita com o uso do polegar para localizar o istmo da glândula sob a cartilagem cricoide. O lobo direito da glândula tireoide pode ser palpado colocando-se o polegar esquerdo ao longo da borda esquerda da traqueia para deslocar o lobo contralateral, utilizando as pontas dos dedos da mão direita, do centro para a direita do músculo esternoclidomastoídeo, no nível do istmo e utilizando as polpas dos dedos da mão direita para definir, enquanto o paciente deglute, as características desse lobo tireoidiano (*i. e.*, seu tamanho, consistência, contorno, mobilidade e potencial sensibilidade). Esta manobra é invertida para examinar o lobo esquerdo.

Achados Laboratoriais

Níveis de TSH e de Hormônio Tireoidiano

O nível sérico do TSH é um indicador sensível de disfunção da glândula tireoide primária. Os imunoensaios atuais para TSH permitem a detecção precisa de todas as causas comuns de deficiência e excesso hormonal tireoidiano. De fato, mesmo os níveis de TSH se tornam anormais quando os níveis de hormônio tireoidiano do paciente permanecem nos amplos limites de referência, condições denominadas *hipotireoidismo subclínico* e *tireotoxicose subclínica*. Na maioria dos pacientes com disfunção primária da glândula tireoide, a dosagem de um único nível de TSH permite a classificação da condição tireoidiana. As limitações dos testes para TSH ocorrem quando existe uma disfunção tireoidiana secundária mediada pelo TSH, atividade biológica reduzida do T_3 ou do próprio TSH, desequilíbrio temporário do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, ou afetando o imunoensaio para o TSH. Um estudo de coorte longitudinal baseado na comunidade documentou que o envelhecimento está associado a concentrações séricas de TSH aumentadas, sem alterações nos níveis de T_4 livre.[1] Estes achados sugerem que o aumento de TSH em muitos indivíduos idosos surge da alteração relacionada com a idade nos limiares de controle do TSH ou na bioatividade reduzida do TSH, ao invés da doença da tireoide subclínica.

As dosagens dos níveis séricos de T_4 e T_3 confirmam o significado de um TSH anormal, definem a gravidade da disfunção tireoidiana e fornecem uma pista da causa subjacente. Apesar dos ensaios para dosar os níveis totais de T_4 e T_3 serem precisos, os seus resultados não distinguem as grandes frações plasmáticas, ligadas à proteína e livre, de cada hormônio. Consequentemente, desarranjos congênitos e adquiridos da TBG (e, menos comumente, da transtirretina e da albumina) podem alterar os níveis totais, mas não os níveis livres de T_4 e T_3. Essas condições podem ser erroneamente diagnosticadas como função tireoidiana anormal a menos que uma discordância no TSH seja observada, ou que uma dessas condições subjacentes seja suspeitada (Tabelas 226-1 e 226-2). Existem vários métodos para avaliar os níveis não vinculados de T_4 e T_3. Os imunoensaios para T_4 e T_3 livres são amplamente empregados agora com este propósito e produzem resultados confiáveis em condições comuns que alteram os níveis das proteínas plasmáticas, como o excesso induzido por estrogênios da TBG. A dosagem do T_4 livre, após uma diálise de equilíbrio do soro, constitui a abordagem mais precisa, mas é tecnicamente complexa e não está prontamente disponível.

Tabela 226-1

Causas da hipertiroxinemia eutireóidea (total T_4 aumentado, TSH normal, T_4 livre normal)

Síntese aumentada da globulina ligadora com a tiroxina
Gravidez
Hepatite
Porfiria intermitente aguda
Fármacos
Estrogênio
Tamoxifeno
Raloxifeno
Metadona
5-Fluorouracil
Ligação aumentada do hormônio tireoide para albumina
Hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar
Ligação aumentada do hormônio tireoide para transtirretina
Variantes hereditárias
Tumor neuroendócrino pancreático

T_4 = tiroxina; TSH = hormônio tireoestimulante.

Tabela 226-2

Causas da hipotireoxinemia eutireoide (total T_4 diminuído, TSH normal, T_4 normal livre)

Metabolismo aumentado do hormônio tireoide
Fármacos
Fenitoína
Fenobarbital
Carbamazepina
Rifampicina
Síntese diminuída da globulina ligadora de tiroxina
Doença hepática grave
Desnutrição
Fármacos
Androgênios
Danazol
L-Asparaginase
Liberação aumentada da globulina ligadora de tiroxina
Síndrome nefrótica
Enteropatia de perda de proteína
Ligação diminuída do hormônio tireoide para a globulina ligadora de tiroxina
Fármacos
Ácido salicílico (alta dosagem)
Fenitoína (alta dosagem)
Furosemida (intravenoso)

T_4 = tiroxina; TSH = hormônio tireoestimulante.

Outros Testes Laboratoriais

A dosagem dos títulos de autoanticorpos tireoidianos pode ser útil na avaliação da disfunção tireoidiana. A peroxidase antitireoidiana e os títulos de anticorpos antitireoglobulina confirmam um diagnóstico de tireoidite autoimune. A ligação do receptor de TSH e a estimulação dos níveis de imunoglobulinas podem ser utilizados para confirmar o diagnóstico de doença de Graves. A velocidade de hemossedimentação (VHS) pode ser útil no diagnóstico da tireoidite subaguda. Os níveis séricos de tireoglobulina e de calcitonina são usados como marcadores tumorais no acompanhamento de pacientes que foram tratados de câncer tireoidiano diferenciado e medular, respectivamente.

Exames por Imagem

Imagens Anatômicas

A ultrassonografia fornece imagens que caracterizam o tamanho, simetria, textura, vascularização e anormalidades estruturais da glândula tireoide, incluindo nódulossólidos, cistos simples e nódulos parcialmente císticos. A heterogeneidade difusa sugere tireoidite autoimune. Certas características dos nódulos — incluindo o seu número, ecogenicidade, regularidade capsular, vascularização e padrões de calcificação — alteram a probabilidade de malignidade, mas raramente confirmam ou excluem o câncer tireoidiano com certeza. As imagens das estruturas circundantes podem identificar uma linfadenopatia cervical não detectável no exame físico.

O valor da tomografia computadorizada (TC) e da ressonância magnética (RM) é a sua capacidade de delinear o desvio e o estreitamento traqueal, assim como a extensão subesternal da tireoide para o mediastino. A TC cervical pode também ajudar a definir e localizar a linfadenopatia regional. A tomografia por emissão de pósitrons desempenha um papel importante na localização do câncer tireoidiano metastático.

Imagens Funcionais

O mapeamento com radionuclídeos tira vantagem do fato de que os traçadores que emitem radiação gama, transportados para o interior dos tireócitos pelo simportador de sódio-iodo, podem gerar imagens que refletem a atividade regional do tecido tireoidiano. O tecnécio 99m (^{99m}Tc) e iodo-123 (^{123}I) são comumente utilizados para esta finalidade. O ^{99m}Tc-pertecnetato é rapidamente aprisionado pelos tireócitos, e as imagens obtidas utilizando esse traçador podem ser adquiridas 20 a 30 minutos após a injeção. Os *scans* de tireoide ^{123}I e ^{131}I geram imagens que fornecem uma representação que reflete de forma mais precisa a função do tecido tireoidiano (p. ex., podem indicar se um nódulo é hipofuncionante [frio], hiperfuncionante [quente] ou equivalente em função ao tecido extranodular [morno]). No entanto, as imagens com radionuclídeos não desempenham mais um papel central no diagnóstico diferencial da maioria dos nódulos tireoidianos. Quando é necessário, o ^{123}I é o traçador preferido para o uso devido à sua dose mais baixa de radiação tireoidiana e corporal total.

Captação Tireoidiana

A fração de uma dose administrada de iodo radioativo ou de tecnécio captada e retida pela glândula tireoide durante um período definido representa um índice da atividade da glândula. Normalmente, a absorção de pertecnetato de tecnécio em 20 minutos varia de 0,5% a 3%; enquanto a absorção de radioiodo em 24 horas geralmente varia de 8% a 28%. Essas captações tireoidianas fracionárias podem ser úteis no diagnóstico diferencial da tireotoxicose. Os valores da captação de radioiodo são usados para calcular as doses efetivas de ^{131}I que devem ser administradas para o tratamento do hipertireoidismo e do câncer de tireoide.

Hipotireoidismo

Definição

O hipotireoidismo primário (denominado *mixedema* quando é grave) refere-se à deficiência hormonal provocada pela disfunção intrínseca da glândula tireoide que interrompe a síntese e a secreção de T_4 e T_3 (Tabela 226-3). O hipotireoidismo primário manifesto caracteriza-se por um nível elevado de TSH (geralmente >10 mUI/L), em conjunto com um nível de T_4 livre abaixo do limite inferior da faixa de referência. No hipotireoidismo subclínico, o nível de TSH se encontra apenas modestamente elevado; o T_4 livre permanece no nível normal baixo dos limites da normalidade.

Tabela 226-3

Etiologias de hipotireoidismo

HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO
Funcionamento insuficiente do tecido da tireoide
Ausência congênita do tecido da tireoide
Destruição autoimune do tecido da tireoide
Tireoidite autoimune (tireoidite de Hashimoto)
Remoção cirúrgica do tecido da tireoide
Ablação por radiofrequência do tecido de tireoide pela radiação de iodo radioativo e feixe externo
Destruição infiltrativa do tecido da tireoide
Hemocromatose
Esclerodermia
Amiloidose
Síntese do hormônio da tireoide debilitado
Deficiência de iodo
Defeitos enzimático congênitos que interrompem a síntese hormonal da tireoide
Inibição mediada por fármaco da produção e liberação da tireoide
Tionamidas
Amiodarona
Lítio
Aminoglutetimida
Certos inibidores da tirosina cinase (p. ex., sunitinibe)
HIPOTIREOIDISMO SECUNDÁRIO
Secreção insuficiente de TRH ou TSH
Doença hipotalâmica
Tumor (linfoma, germinoma, glioma)
Irradiação
Inflamação (sarcoidose, vasculite)
Hipopituitarismo
Lesões em massa
Cirurgia da hipófise
Radiação da hipófise
Apoplexia hemorrágica (síndrome de Sheehan)
Infiltração (hemocromatose, tuberculose, infecção por fungos)
Hipofisite linfocítica
Síndrome da resistência aos hormônios tireoidianos

Hipotireoidismo secundário ou central se refere à função deficiente da glândula tireoide resultante do estímulo inadequado pelo TSH. Este se deve, por sua vez, à produção insuficiente ou inativa de TSH provocada por uma série de distúrbios hipofisários ou hipotalâmicos, congênitos ou adquiridos (Cap. 224).

Epidemiologia

O hipotireoidismo primário é comum — presente em 5% das pessoas. O hipotireoidismo moderado está presente em 15% dos adultos mais velhos e é comum em mulheres. É mais prevalente entre brancos e latino-americanos. O hipotireoidismo secundário é raro, representando menos de 1% dos casos.

Fisiopatologia

A deficiência dietética de iodo é uma causa de hipotireoidismo primário nas regiões onde a deficiência desse micronutriente existe e não é corrigida pela suplementação de iodo. A causa mais comum de hipotireoidismo primário nos países desenvolvidos é a tireoidite autoimune (ou de Hashimoto), uma condição na qual a tolerância imunológica defeituosa leva à destruição inflamatória do tecido da tireoide e à função prejudicada da glândula.[2] A condição se caracteriza pelo infiltrado linfocítico e pela fibrose. Os anticorpos antitireoidianos circulantes dirigidos contra a peroxidase e a tireoglobulina tireoidianas constituem marcadores da doença, mas a inflamação glandular é principalmente o resultado da alteração da imunidade mediada pelas células T. Existe predisposição genética para a condição. Estudos associados sugerem uma base poligênica. Pacientes com tireoidite autoimune podem apresentar outros distúrbios autoimunes endócrinos e não endócrinos. Pode ser um componente de síndrome poliglandular autoimune do tipo 2 associado à insuficiência suprarrenal autoimune e diabetes melito tipo 1. É menos comum um componente de síndrome do tipo 1, que inclui insuficiência suprarrenal, hipoparatieroidismo e candidíase mucocutânea crônica (Cap. 231). Outras condições não endócrinas autoimunes associadas à tireoidite autoimune incluem gastrite atrófica, anemia perniciosa, esclerose sistêmica, síndrome de Sjögren, doença celíaca e vitiligo. Indivíduos tratados com o agente imunomodulador interferon-α podem desenvolver tireoidite autoimune com hipotireoidismo transitório ou permanente.

A ressecção cirúrgica da glândula tireoide conduz ao hipotireoidismo. A terapia com iodo radioativo para o tratamento do hipotireoidismo comumente destrói tecido tireoidiano para provocar um hipotireoidismo pós-ablativo. O tratamento com feixes externos de radiação para o câncer de cabeça e pescoço provoca insuficiência glandular tireoidiana. A exposição a agentes farmacológicos e de contraste radioativo que contêm grandes quantidades de iodo (p. ex., amiodarona, corantes de contraste radioativo, alguns expectorantes, desinfetantes tópicos) pode interromper a produção hormonal tireoidiana. O lítio inibe a secreção de T_4 e T_3, levando ao hipotireoidismo em 10% dos pacientes tratados. Outros agentes farmacológicos que causam hipotireoidismo incluem a estavudina, talidomida, lenalidomida, imatinibe, sunitinibe, sorafenibe, motesanibe, bexaroteno, ipilimumabe e aminoglutetimida.

Existem várias outras causas raras de hipotireoidismo primário (Tabela 226-3). O hipotireoidismo congênito pode acontecer em razão da agenesia ou disgenesia da glândula de tireoide ou mutações em genes que codificam a síntese que catalisam a síntese hormonal da tireoide. Os distúrbios infiltrativos podem interromper a função tireoidiana, incluindo hemocromatose, amiloidose, esclerose sistêmica e tireoidite fibrosa invasiva (também conhecida como tireoidite de Riedel). A inflamação da glândula tireoide que ocorre na tireoidite subaguda e na tireoidite indolor (pós-parto) provoca um hipotireoidismo transitório, do qual a maioria dos pacientes se recupera. O hipotireoidismo consumptivo pode ocorrer em indivíduos com hemangiomas que expressam a deiodinase tipo 3, que converte o T_4 em T_3 reverso biologicamente inativo.

O hipotireoidismo secundário ou central pode ser provocado por uma série de distúrbios que comprometem o controle hipotalâmico ou hipofisário normal da glândula tireoide (Cap. 224). Os distúrbios infiltrativos que afetam o hipotálamo e que podem interferir na secreção de TRH incluem a sarcoidose, a hemocromatose e a histiocitose. Massas que invadem a haste hipofisária podem impedir a liberação do TRH através do sistema porta hipofisário. A compressão das células tireotróficas pelos adenomas hipofisários e por outras massas na sela túrcica pode inibir a síntese e a secreção de TSH. A cirurgia e a radioterapia para o tratamento dos adenomas hipofisários podem destruir as células tireotróficas, levando ao hipotireoidismo secundário que se desenvolve como um componente do pan-hipopituitarismo. Outros distúrbios associados ao hipotireoidismo secundário incluem a hipofisite linfocítica; metástases hipofisárias de neoplasias malignas primárias; apoplexia; nas mulheres, o infarto provocado pela hemorragia no momento do parto (também conhecido como síndrome de Sheehan [Cap. 224]) e o trauma craniano.

Manifestações Clínicas

Sinais e Sintomas

Os sintomas de hipotireoidismo incluem fadiga, letargia, ganho de peso a despeito do baixo apetite, intolerância ao frio, rouquidão, constipação, fraqueza, mialgias, artralgias, parestesias, pele seca e perda de cabelos. As mulheres podem desenvolver puberdade precoce, menorragia, amenorreia e galactorreia. Os indivíduos afetados podem experimentar uma depressão do humor com limitação da iniciativa e da sociabilidade. Os déficits cognitivos podem variar de lapsos discretos de memória ao delírio, demência, convulsões e coma. Comparados a outras causas, a natureza inespecífica da maior parte desses sintomas torna difícil determinar quais dos pacientes acometidos são portadores de hipotireoidismo. Além disso, na maioria dos casos, o hipotireoidismo é insidioso no seu início, tornando a sua identificação difícil. Os sintomas que são novos, progressivos, ou que estão presentes em associação mais provavelmente serão decorrentes do hipotireoidismo.

Os achados físicos ligados ao hipotireoidismo variam de acordo com a idade do início e com a gravidade da doença. As crianças podem-se apresentar com retardo do crescimento linear a despeito do ganho ponderal, puberdade precoce ou retardada e pseudo-hipertrofia muscular. Os adultos podem se apresentar com bradicardia, hipertensão diastólica e hipotermia moderada. A pele pode se encontrar áspera, seca, amarelada e fria ao toque, como resultado da vasoconstrição periférica. Pode ocorrer o adelgaçamento difuso do cabelo do couro cabeludo acompanhado pela diminuição lateral das sobrancelhas. As unhas podem ficar quebradiças. O exame do pulmão pode revelar sons distantes de coração. As extremidades podem revelar edema não depressível difuso causado por depósito de glicosaminoglicano. Os exames neurológicos podem revelar lenta difusão e desaceleração disártrica do tendão flexor profundo com um atraso marcado na fase de relaxamento terminal.

O exame do pescoço pode revelar uma variedade de achados. Cicatrizes incisionais cervicais podem indicar uma história de ressecção cirúrgica do tecido tireoidiano. Na tireoidite autoimune, a glândula tireoide pode ser de tamanho normal, encontrar-se difusamente aumentada, ou atrófica a tal ponto que se torna difícil palpá-la. Pode ser maleável e lisa com uma textura lobular, ou rígida e irregular com uma textura nodular variada.

Outras Anomalias nos Exames de Rotina

Os exames de sangue rotineiros podem revelar anemia (que é normalmente macrocítica), hiponatremia, hipoglicemia e elevação da creatinina fosfoquinase, prolactina, homocisteína, triglicerídeos, assim como dos níveis de colesterol total e LDL do colesterol. A eletrocardiografia pode exibir bradicardia sinusal com baixa voltagem nas derivações dos membros. A radiografia torácica pode mostrar uma silhueta cardíaca ampliada e a endocardiografia pode confirmar uma efusão pericardial.

Diagnóstico

A suspeita de hipotireoidismo é confirmada por um nível elevado de TSH (Fig. 226-1). Os limites de referência estabelecidos para os níveis de TSH se estendem normalmente de 0,5 a 4,5 mUI/L. Todavia, a distribuição dos valores dentro dessa faixa é desviada no sentido da metade inferior, de modo que o nível médio de TSH nos adultos é de 1,5 mUI/L. A dosagem do nível de T_4 livre confirma o diagnóstico de hipotireoidismo primário e caracteriza a sua gravidade. Um nível baixo de T_4 livre associado a um nível persistentemente elevado de TSH estabelece o diagnóstico de hipotireoidismo primário manifesto, enquanto um nível de T_4 livre normal baixo com um nível elevado de TSH é denominado *hipotireoidismo primário moderado* ou *subclínico*. Outras causas comuns de elevação isolada do TSH deveriam ser consideradas nos contextos apropriados, incluindo a recuperação de uma doença sistêmica grave, insuficiência renal e insuficiência suprarrenal.

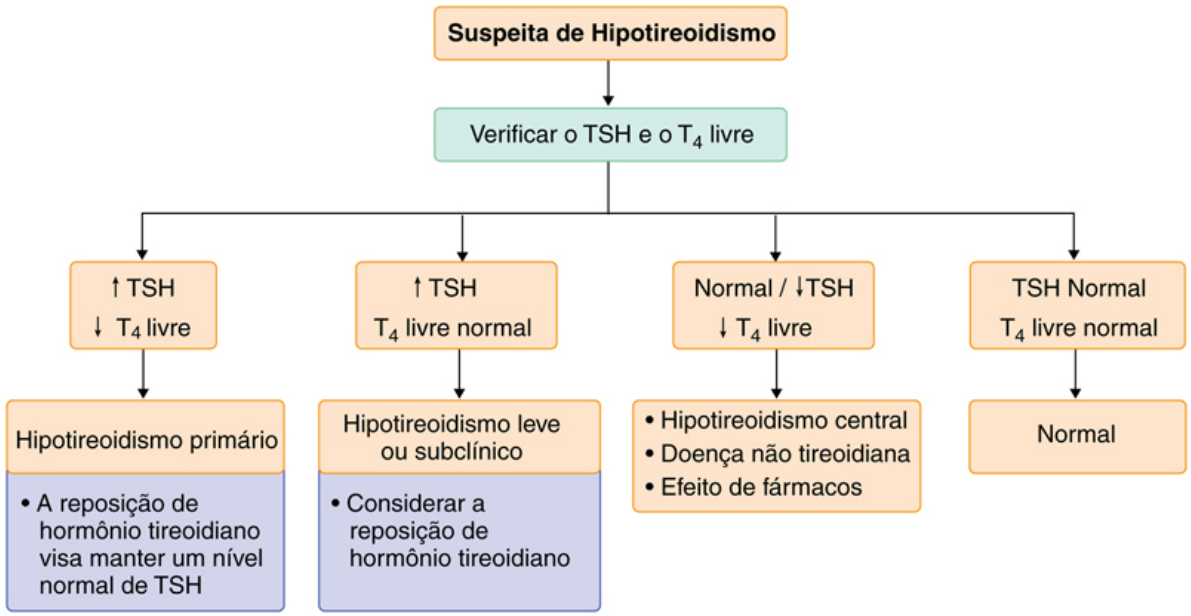

FIGURA 226-1 Avaliação laboratorial de hipotireoidismo suspeito.
TSH = hormônio tireoestimulante.

A causa subjacente do hipotireoidismo primário, em geral, é clinicamente evidente e os testes laboratoriais são desnecessários na maioria dos casos. Quando a confirmação for necessária (p. ex., para convencer um paciente de que a condição é permanente), os anticorpos antitireoidianos séricos podem ser avaliados. A mensuração do anticorpo antiperoxidase tireoidiana é um teste mais sensível do que o anticorpo antitireoglobulina para essa finalidade. No entanto, 10% dos pacientes com tireoidite autoimune historicamente documentada não apresentarão quaisquer anticorpos antitireoidianos circulantes.

Quando os achados clínicos, como presença de massa selar, cirurgia ou irradiação hipofisária anterior ou outra deficiência hormonal de eixo hipofisário, sugerem a possibilidade de hipotireoidismo secundário, o nível de TSH não será confiável para fornecer um índice preciso da função tireoidiana. Nesses pacientes, o nível de T_4 sérico livre deve ser avaliado e um nível baixo, ou mesmo normal baixo, de T_4 livre pode confirmar o diagnóstico. O nível de TSH em pacientes com hipotireoidismo secundário pode se encontrar baixo, normal, ou mesmo modestamente elevado.

Tratamento

As metas da terapia de substituição hormonal de tireoide são: repor a produção hormonal tireoidiana, evitar a tireotoxicose iatrogênica e, raramente, tratar as complicações sistêmicas do hipotireoidismo grave. A levotiroxina sódica (daqui em diante, tiroxina) é a preparação normal de escolha.[3] A tiroxina possui uma série de características farmacocinéticas favoráveis. Ela é bem absorvida e a sua ligação às proteínas plasmáticas lhe concede uma meia-vida de sete dias, permitindo a posologia diária. A tiroxina é fisiologicamente desiodinada para T_3, mais biologicamente ativo nos tecidos periféricos. No entanto, a tiroxina tem um estreito índice terapêutico, e diferenças de dosagens da ordem de 12% podem ter consequências clínicas. As tabelas com as resistências de dosagens múltiplas de 25 a 300 μg estão disponíveis. Os padrões regulatórios asseguram uma equivalência farmacêutica em termos de massa de tiroxina, a biodisponibilidade pode diferir em até 12% entre as diferentes preparações. Consequentemente é aconselhável a adesão a uma única formulação de tiroxina.

A dosagem ideal de tiroxina para terapia de substituição é relacionada com o peso corporal magro, com a maioria dos adultos exigindo uma dosagem diária de cerca de 1,8 μg/kg. A exigência da dosagem para adultos mais velhos é geralmente mais baixa (p. ex., 1,0 μg/kg/dia) em razão da redução do metabolismo. Pacientes com hipotireoidismo pós-cirúrgico ou pós-ablativo geralmente exigem uma dose diária mais alta do que os pacientes com tireoidite autoimune, que podem apresentar alguma função glandular residual. Os pacientes com distúrbios disabsortivos coexistentes podem exigir doses mais altas e variáveis. Certos medicamentos, suplementos minerais e alimentos podem interferir com a absorção da tiroxina, incluindo o sulfato ferroso, carbonato de cálcio, hidróxido de alumínio, sucralfato, colestiramina e alimentos contendo soja (Tabela 226-4). As doses de tiroxina devem ser ingeridas com um intervalo de oito ou mais horas dessas substâncias.

Tabela 226-4

Interferência com a terapia de substituição de tiroxina

FATORES QUE CONTRIBUEM PARA SUBSTITUIÇÃO
Dosagem prescrita inadequada
Conformidade limitada
Absorção diminuída em razão da ingestão de agentes que ligam a tiroxina
Sulfato ferroso
Carbonato de cálcio
Hidróxido de alumínio
Sucralfato
Colestiramina
Proteína de soja
Metabolismos diminuídos da tiroxina
Gravidez
Fármacos
Fenitoína
Fenobarbital
Carbamazepina
Rifampicina
Diminuição da função de tireoide residual
Modificação de fórmulas

FATORES QUE CONTRIBUEM PARA A SOBREPOSIÇÃO
Dosagem prescrita em excesso
Ingestão factícia de dosagens adicionais
Metabolismo diminuído de tiroxina em razão da idade
Aumento da função residual da tireoide
Modificação de fórmulas

A dosagem necessária de tiroxina pode aumentar, em diversas circunstâncias, como resultado de uma depuração metabólica acelerada. Pacientes com síndrome nefrótica e outras doenças sistêmicas que levam a uma rápida depuração do hormônio tireoidiano exigem doses diárias mais elevadas. A dosagem necessária aumenta em uma média de 75% na maioria das mulheres grávidas, como resultado do metabolismo da deiodinação placentária da tiroxina.[4] O tratamento simultâneo com fenitoína, fenobarbital, carbamazepina ou rifampicina normalmente também acelerará o metabolismo da tiroxina.

A maioria dos adultos sem doença arterial coronariana conhecida ou suspeitada pode começar o tratamento com uma dose plena de reposição de tiroxina. A dose inicial pode ser calculada com base no peso e na idade do paciente, arredondando para baixo até a potência de dosagem disponível mais próxima. Em pacientes com hipotireoidismo primário, a adequação da terapia com tiroxina pode ser avaliada através da dosagem do TSH em quatro a seis semanas depois do início da terapia. A meta para o nível de TSH para a maioria dos indivíduos tratados deveria estar na metade inferior da faixa de referência (p. ex., 0,5 a 2,0 mUI/L). Depois que uma dose adequada tenha sido estabelecida, o nível do TSH deve ser verificado anualmente. Nos pacientes com hipotireoidismo secundário, o T_4 sérico livre deve ser monitorado a cada duas a quatro semanas depois que a dose de tiroxina tiver sido iniciada ou ajustada, objetivando um nível de T_4 livre na metade superior da faixa de referência.

Manejo das Complicações

As complicações da terapia com tiroxina estão limitadas à tireotoxicose iatrogênica, raramente, aos efeitos colaterais da restauração do eutireoidismo. Os sinais e sintomas típicos de tireotoxicose normalmente acompanham graus significativos de tratamento excessivo. No entanto, mesmo uma dose moderadamente excessiva de tiroxina pode induzir a perda mineral óssea, especialmente nas mulheres na pós-menopausa, podendo aumentar o risco de fibrilação atrial nos indivíduos mais velhos. Nos pacientes com doença coronariana subjacente, os efeitos positivos cronotrópicos e inotrópicos da tiroxina podem exacerbar a isquemia miocárdica.[5]Consequentemente, os adultos com doença cardíaca isquêmica, conhecida ou suspeitada devem iniciar seu tratamento com uma baixa dose que seja progressivamente elevada com pequenos aumentos, desde que a tolerância esteja assegurada (p. ex., começando com 25 μg por dia, aumentando então a dose em 12,5 a 25 μg a cada quatro a seis semanas). Em alguns casos, a terapia com β-bloqueadores poderá ter de ser intensificada para contrapor a indução de isquemia miocárdica. No entanto, deve-se evitar dosagem subótima deliberada de tiroxina. Se necessária, a revascularização coronariana pode ser exigida antes que o eutireoidismo possa ser completamente restabelecido. A insuficiência suprarrenal coexistente, associada ao hipopituitarismo ou à síndrome autoimune poliglandular do tipo 2, pode ser desmascarada quando a depuração for acelerada com o retorno a um estado eutireoidiano. Outros efeitos colaterais que raramente ocorrem com o tratamento com tiroxina incluem perda de cabelos transitória, sintomas simpaticomiméticos agudos que se solucionam com a redução da dosagem e o seu aumento gradual, e o pseudotumor cerebral em crianças.

Uma minoria dos pacientes com hipotireoidismo tratado com tiroxina continua relatando sintomas desagradáveis a despeito da evidência bioquímica de uma adequada reposição hormonal tireoidiana. Vários ensaios clínicos randomizados mostraram que as combinações de T_3 e T_4 – na forma de tireoide desidratada ou preparações de hormônio tireoidiano sintético – não são superiores ao T_4 isolado.[A1]

Hipotireoidismo Subclínico e Moderado

É controverso se os indivíduos diagnosticados com hipotireoidismo subclínico (p. ex., um nível elevado ou normal alto de TSH com um nível de T_4 livre dentro dos limites de referência) se beneficiariam com a terapia com tiroxina.[6] Na prática, muitos profissionais optam por um teste terapêutico em pacientes levemente hipotireoidianos que estejam assintomáticos, apresentem hipercolesterolemia subjacente, ou demonstrem elevada propensão de progressão para o hipotireoidismo manifesto. Os indicadores de falência tireoidiana progressiva incluem idade maior do que 65 anos, nível de TSH maior do que 10 mUI/L e a presença de anticorpos antitireoidianos circulantes indicando a tireoidite autoimune subjacente.

Coma Mixedematoso

O hipotireoidismo grave pode culminar em coma mixedematoso, condição potencialmente fatal caracterizada por hipotermia, bradicardia, hipotensão, estado mental alterado e falência de múltiplos órgãos e sistemas. Os fatores de risco incluem a idade avançada, acesso deficiente aos cuidados de saúde e outras doenças subjacentes de sistemas orgânicos importantes. A maior parte dos pacientes apresenta uma deficiência hormonal tireoidiana grave e de longa duração. O tratamento deve incluir tiroxina (1,8 μg/kg/dia com ou sem uma dose de ataque de 500 μg). Alguns especialistas defendem a administração concomitante de tri-iodotironina em doses fracionadas para compensar o comprometimento da conversão de T_4 para T_3. Não foram feitos estudos controlados para avaliar os benefícios e riscos relativos dessas diferentes abordagens. Os glicocorticoides deveriam ser administrados em doses de estresse depois que um teste de estímulo com a cosintropina tenha sido realizado para verificar qualquer evidência de insuficiência suprarrenal concomitante (Cap. 227). Precauções devem ser tomadas para que se evite a exposição a agentes sedativos ou analgésicos potentes que possam exacerbar o estado mental alterado. A hipotermia deve ser tratada com aquecimento externo a fim de reduzir o risco de colapso circulatório.

Doença não Tireoidiana

Em pacientes com doença não tireoidiana grave, ocorre uma constelação característica de alterações nos testes de função tireoidiana que parecem frequentemente compatíveis com hipotireoidismo (Fig. 226-1).[7] O nível T_3 geralmente declina como resultado da diminuição da conversão extratireoidiana de T_4 para T_3. Com o aumento da gravidade da doença, os níveis totais de T_4 e de T_4 livre também declinam. Os níveis de TSH geralmente se encontram baixos ou normais-baixos. Durante o curso do restabelecimento, o nível de TSH pode se elevar acima do limite superior da faixa da normalidade, produzindo um perfil que pode ser confundido com o hipotireoidismo primário. A correlação clínica é essencial para avaliar a função tireoidiana em pacientes gravemente enfermos (p. ex., uma história de doença tireoidiana ou hipofisária preexistente, a presença de um bócio, ou características que sugiram outros elementos do hipopituitarismo). Como não foram observados benefícios no tratamento desses pacientes com hormônio tireoidiano, a observação, com novos exames em seis a oito semanas após a recuperação, constitui a abordagem preferida.

Tireotoxicose

Definição e epidemiologia

A tireotoxicose é definida como a síndrome sistêmica provocada pela exposição a quantidades excessivas de hormônio tireoidiano (Tabela 226-5). Ela prevalece em um em cada 2.000 adultos, afetando 1% de todos os indivíduos durante o curso de uma vida.

Tabela 226-5

Etiologia de tireotoxicose

HIPERTIREOIDISMO
Estímulo mediado por anticorpos do tecido da tireoide
Doença de Graves
Funcionamento do tecido da tireoide autonomamente
Bócio multinodular tóxico
Adenoma tóxico
Exposição ao iodo
Funcionamento do tecido da tireoide autonomamente heterotópico
Struma ovarii
Metástase diferenciada do câncer de tireoide
Secreção em excesso da TSH
Adenoma hipofisário secretor de TSH
TIREOTOXICOSE NÃO HIPERTIREOIDE
Ingestão elevada de tireoide
Farmacológico
Levotiroxina
Liotironina
Preparações de combinação
Não farmacológico
Suplemento alimentar
Produtos com carne processada inapropriadamente
Inflamação que causa liberação de hormônio da tireoide endógeno
Tireoidite subaguda
Tireoidite autoimune

TSH = hormônio tireoestimulante.

Fisiopatologia

A tireotoxicose é o resultado da circulação excessiva e dos efeitos teciduais do hormônio tireoidiano. Estritamente falando, o hipertireoidismo refere-se àquelas formas de tireotoxicose que são causadas pela produção excessiva de hormônio tireoidiano pela glândula tireoide devido a um estímulo tireotrópico ou a uma função autônoma do tecido tireoideano (Tabela 226-5). Na doença de Graves, a causa mais comum de hipertireoidismo, a glândula tireoide é estimulada por autoanticorpos que se ligam ao receptor do TSH, ativando-o. A secreção excessiva de TSH causa hipertireoidismo em pacientes com adenomas hipofisários secretores de TSH raros (Cap. 224). O CG, uma glicoproteína com alta homologia TSH, pode provar um hipertireoidismo gestacional transitório durante a gravidez quando um coriocarcinoma ou tumores de células germinativas produzem formas variantes de HCG que são mais ativas, ou quando receptores mutantes de TSH se ligam mais avidamente à HCG, conforme ocorre na tireotoxicose gestacional familiar.

A produção autônoma de hormônio tireoidiano ocorre quando os tireócitos funcionam independentemente da ativação do receptor do TSH. Isso pode ocorrer como resultado do crescimento de um adenoma funcionante tireoidiano benigno, como pode ocorrer o crescimento de múltiplos nódulos autonomamente funcionantes formando um bócio tóxico multinodular, ou em casos raros, quando pacientes com câncer tireoidiano bem diferenciado se apresentam com metástases funcionantes. Em alguns adenomas tóxicos, as mutações somáticas do gene receptor do TSH levam à ativação constitutiva. Nos pacientes cujas glândulas tireoides apresentam o potencial para a função autônoma, a exposição a quantidades excessivas de iodo sob a forma de amiodarona ou de agentes de contraste iodado pode provocar hipertireoidismo.

A tireotoxicose transitória também pode ser provocada por condições inflamatórias que liberam uma quantidade excessiva de hormônio tireoidiano armazenado na glândula (consulte a seção em tireoidite). Estas incluem a tireoidite subaguda, que se acredita seja causada por uma infecção viral, tireoidite aguda ou supurativa provocada por infecção bacteriana, tireoidite induzida por radiação e tireoidite farmacológica (p. ex., devido à amiodarona). A autoimunidade também pode provocar uma tireoidite inflamatória que leva a uma tireotoxicose transitória. Esta comumente ocorre no contexto de uma tireoidite linfocítica (também conhecida como tireoidite silenciosa, indolor ou pós-parto). Ela raramente ocorre no cenário de uma tireoidite autoimune (também conhecida como tireoidite de Hashimoto).

Raramente o excesso de hormônio tireoidiano é secretado por tecido tireoidiano ectópico localizado em qualquer lugar desde a base da língua até o mediastino, ou por tecido tireoidiano heterotópico que se desenvolve como parte de um teratoma ovariano (uma condição conhecida como estruma ovariano).

A tireotoxicose também pode se desenvolver pela ingestão de quantidades de hormônio tireoidiano. Isso frequentemente resulta da prescrição de doses excessivas de preparados farmacológicos de hormônio tireoidiano, raramente pode dever-se à ingestão sub-reptícia ou acidental.

Manifestações clínicas

Sinais e Sintomas

Quando os sintomas clássicos de tireotoxicose incluem perda de peso, a despeito do apetite vigoroso, intolerância ao calor, palpitações, tremor e defecação excessiva (frequência aumentada de produção dos movimentos intestinais). A tireotoxicose pode escapar da detecção precoce devido a uma apresentação com sintomas inespecíficos comuns, como fadiga, insônia, ansiedade, irritabilidade, fraqueza, dor torácica atípica, ou dispneia de esforço. O retardo na identificação também pode ocorrer quando sintomas atípicos, como cefaleia, perda de peso, paralisia periódica, náuseas e vômitos, dominam o quadro clínico. Os pacientes idosos podem apresentar-se com tireotoxicose apática tipificada pela perda ponderal e pela ausência de sinais e sintomas simpaticomiméticos.

Os sinais de tireotoxicose incluem taquicardia de repouso, hipertensão sistólica com uma ampliação da pressão periférica, pele quente e úmida com textura aveludada, onicólise e por um olhar fixo com retardo palpebral (*lid lag*) (observa-se que está presente quando uma margem da esclera é visível entre a pálpebra superior e a borda superior da íris no momento em que o paciente olha fixamente para baixo). O exame cardíaco pode revelar um impulso apical proeminente e um sopro de

fluxo sistólico. Os achados neurológicos podem incluir um comportamento impaciente em repouso, fala oprimida, fraqueza muscular proximal, tremor distal das mãos e ativação dos reflexos tendinosos profundos.

Os achados clínicos muitas vezes sugerem a origem da causa subjacente.[8] Na doença de Graves, a glândula encontra-se difusamente aumentada com um contorno liso ou levemente lobulado, podendo manifestar um ruído audível ou um frêmito palpável. A oftalmopatia e a dermatopatia tireoidianas também são características da doença de Graves. Nos pacientes com bócio nodular tóxico, podem ser apreciados um ou mais nódulos discretos. Na tireoidite subaguda, a glândula encontra-se discretamente aumentada, extremamente sensível e firme. Uma história de gravidez recente sugere uma possível tireoidite indolor. A exposição recente à amiodarona, outros compostos contendo iodo, interferon-α ou preparados farmacológicos de hormônio tireoidiano podem sugerir as formas características de tireotoxicose associadas a esses agentes.

Doença de Graves

Definição

A doença de Graves é um distúrbio autoimune caracterizado por uma combinação variável de hipertireoidismo, oftalmopatia (também conhecida como doença oftalmológica tireoidiana) e dermatopatia.

Epidemiologia

A doença de Graves é mais comum entre as mulheres, mas também afeta homens. Ela pode desenvolver-se durante a vida, mas o início frequentemente ocorre entre os 30 e os 60 anos de idade.

Fisiopatologia

A causa imediata do hipertireoidismo na doença de Graves é a produção de imunoglobulinas estimuladoras da tireoide que se ligam e ativam o receptor do TSH, promovendo a secreção de hormônio tireoidiano e o crescimento da glândula. Os anticorpos do receptor tireotropina (TSH) da variedade de estímulo são o selo do hipertireoidismo da doença de Graves. Outros autoanticorpos comumente identificados no cenário da doença de Graves incluem os anticorpos antiperoxidase tireoidiana, os anticorpos antitireoglobulina e os antirreceptores de anti-TSH. Embora a patogenia fundamental da doença de Graves permaneça desconhecida, uma predisposição genética está implicada por uma maior incidência em gêmeos monozigóticos e em parentes de primeiro grau dos indivíduos afetados. Os fatores ambientais implicados no desencadeamento do início da doença de Graves incluem exposição ao fumo de cigarros, elevada ingesta dietética de iodo e, talvez, eventos de vida estressantes e certas infecções antecedentes.

Manifestações clínicas

Os indivíduos afetados geralmente se apresentam com tireotoxicose e com uma glândula tireoide que se encontra difusamente aumentada, com uma consistência semelhante à borracha, contorno liso, lobo piramidal definível e um ruído audível, ou um frêmito palpável devido ao aumento do fluxo sanguíneo. Quando é clinicamente evidente, a doença oftalmológica tireoidiana se apresenta em uns poucos meses depois do início. Em raros casos, ela pode desenvolver-se muito antes, muito depois, ou sem qualquer confirmação bioquímica de hipertireoidismo.

Prognóstico

O hipertireoidismo associado a esta condição frequentemente segue um curso persistente e progressivo, mas um quarto dos pacientes com doença de Graves demonstra remissão espontânea da doença.

Oftalmopatia

Definição

A doença oftalmológica tireoidiana constitui um distúrbio distinto, caracterizado pela inflamação e edemaciação da musculatura extraocular e da gordura orbital, retração palpebral, edema periorbital, injeção vascular epiescleral, edema conjuntival (quemose) e proptose (também denominada exoftalmia).[9] A edemaciação das partes moles dentro dos limites da órbita, precipitada pelo crescimento dos fibroblastos e pelo infiltrado celular inflamatório, pode provocar proptose, encarceramento dos músculos extraoculares e compressão do nervo óptico.

Manifestações clínicas

Os indivíduos afetados normalmente se queixam de uma alteração no aspecto dos olhos, irritação ocular, sensação de corpo estranho, secura e, ironicamente, lacrimejamento excessivo. O envolvimento mais grave pode provocar ceratite de exposição com ulceração corneal, diplopia e visão borrada. Ao exame, os pacientes podem apresentar um olhar fixo; uma borda de esclera visível entre a pálpebra superior e a margem superior da íris quando olham fixamente para baixo (retardo palpebral — *lid lag*); sinais de inflamação conjuntival; edema periorbital e anomalias do olhar conjugado, da visão das cores e acuidade visual (Fig. 226-2). O grau preciso de proptose deve ser medido com um exoftalmômetro. As imagens das órbitas obtidas com *scans* de TC ou ultrassonografia podem confirmar o diagnóstico, que deve, ocasionalmente, ser diferenciado de outras causas de proptose bilateral e unilateral.

FIGURA 226-2 Oftalmopatia de Graves.
A, Uma mulher de 59 anos com excesso de proptose, edema moderado na pálpebra e eritema com retração de pálpebra moderada afetando todas as pálpebras. Quemose conjuntival (edema) e eritema com edema bilateral de carúnculas, com prolapso das carúnculas à direita, são evidentes. **B,** Uma mulher de 40 anos com excesso de proptose, injeção bilateral mínima e quemose com leve eritema da pálpebra. Ela também tem evidências, no exame de lâmpada de fenda, de ceratoconjuntivite límbica superior moderada. (De Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010;362:726-738. Copyright 2010, Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)

Tratamento

O tratamento da doença oftalmológica moderada associada à tireoide se concentra na proteção das córneas à exposição e à dessecação com gotas e pomadas umectantes, óculos e, eventualmente, prendendo as pálpebras com fita adesiva na hora de dormir. A suplementação de selênio pode ajudar a aliviar alguns dos sintomas associados à inflamação ativa nos casos leves a moderados.[A2] Altas doses de terapia sistêmica com glicocorticoides podem atenuar a inflamação orbital nos casos mais graves. A irradiação orbital pode ser útil no controle dos sintomas inflamatórios em alguns pacientes. Exposição corneal persistente, diplopia, alteração visual devido à compressão do nervo óptico e questões estéticas podem exigir cirurgia para descompressão das órbitas e reajuste dos músculos extraoculares. Agentes imunossupressores e plasmaférese serão usados em pacientes gravemente afetados com sucesso eventual.

Dermopatia

A dermopatia infiltrativa, aspecto menos comum observado da doença de Graves, é precipitada pela deposição de glicosaminoglicanos na derme da pele. Os indivíduos afetados geralmente se apresentam com um espessamento levemente pruriginoso da pele, com aspecto de casca de laranja, ao longo dos aspectos anteriores das tíbias, conhecido como mixedema pré-tibial. Os aspectos dorsais dos pés e dos dedos, a superfície extensora dos cotovelos e a face raramente são afetados.

O diagnóstico pode ser confirmado pela biópsia da pele. O tratamento da dermopatia infiltrativa precoce com glicocorticoides tópicos sob uma cobertura oclusiva pode limitar a sua progressão. Tratamentos envolvendo o uso de glicocorticoides intradérmicos ou sistêmicos, análogos da somatostatina de ação prolongada e mesmo a ressecção cirúrgica das partes moles demonstraram sucesso limitado.

Adenoma Tóxico

Um adenoma tóxico é uma neoplasia tireoidiana solitária e autonomamente funcionante que sintetiza e secreta quantidades excessivas de hormônio tireoidiano independentemente do estímulo do TSH. Geralmente esses neoplasmas são benignos. A maioria cresce o suficiente para ser palpada no momento em que se apresenta com tireotoxicose. Mutações dos genes somáticos provocando ativação constitutiva do receptor do TSH e da subunidade α da proteína estimuladora de ligação ao nucleotídeo guanina ($G_s\alpha$) foram identificadas em um subgrupo de adenomas tóxicos. O hipertireoidismo provocado por um adenoma tóxico não entra em remissão espontaneamente, exceto nos raros casos complicados por infartos hemorrágicos da neoplasia.

Bócio Multinodular Tóxico

Um bócio multinodular tóxico é composto por múltiplos nódulos tireoidianos autonomamente funcionantes que sintetizam e secretam quantidades excessivas de hormônio tireoidiano. Em alguns pacientes com bócios multinodulares atóxicos, o hipertireoidismo pode ser precipitado pela exposição a quantidades excessivas de iodo. A maioria dos indivíduos afetados apresenta um bócio com múltiplos nódulos tireoidianos palpáveis. O aumento progressivo pode não ser detectado quando ocorre a extensão subesternal do tecido nodular. Os bócios multinodulares tóxicos são mais comuns entre os indivíduos mais idosos.

Adenomas Hipofisários Secretores de TSH

Os adenomas hipofisários secretores de TSH representam menos de 1% de todos os tumores hipofisários funcionantes (Cap. 224). Os pacientes podem apresentar-se com manifestações clínicas típicas de tireotoxicose, um bócio difuso, sinais e sintomas precipitados por uma massa selar expansiva, síndromes associadas à cossecreção de outros hormônios hipofisários anteriores (hormônio do crescimento, prolactina, ou hormônio adrenocorticotrófico), ou sinais e sintomas de hipopituitarismo. A chave para a suspeita da condição é, geralmente, a identificação de um nível inapropriadamente não suprimido de TSH em um paciente com tireotoxicose. Na maioria dos casos, o diagnóstico é confirmado quando os exames laboratoriais revelam um nível circulante elevado da subunidade α da glicoproteína hipofisária em conjunção com uma massa selar radiograficamente definível.

Diagnóstico

Achados Laboratoriais

As anomalias detectadas nos exames laboratoriais rotineiramente solicitados são os primeiros indícios que sugerem a presença de tireotoxicose. Os pacientes tireotóxicos podem apresentar hipercalcemia ou hipercalciúria, aumento dos níveis de fosfatase alcalina, níveis de transaminases modestamente elevados e níveis baixos ou declinantes de colesterol total e de colesterol LDL. Quando são dosados, os níveis de ferritina e da enzima conversora da angiotensina se encontram elevados. A eletrocardiografianormalmente revela taquicardia sinusal de repouso ou outras taquiarritmias atriais, em particular a fibrilação atrial com uma resposta ventricular rápida. Nos casos graves, a radiografia de tórax pode revelar cardiomegalia.

Na maioria dos pacientes com suspeita de tireotoxicose, o diagnóstico será confirmado pela dosagem do TSH (Fig. 226-3). Imunoensaios sensíveis de TSH com um limite de detecção menor do que 0,02 mUI/L podem diferenciar com precisão entre níveis claramente suprimidos de TSH característicos de todas as formas comuns de tireotoxicose e níveis discretamente suprimidos que caem logo abaixo da faixa de referência, como pode ocorrer em indivíduos com outras enfermidades. Somente as raras condições associadas ao hipertireoidismo mediado pelo TSH (tumores hipofisários secretores de TSH e resistência hipofisária isolada ao hormônio tireoidiano) não apresentam supressão de TSH quando testadas para a tireotoxicose. A medição dos níveis séricos de T_4 ou de T_3 livres confirma o diagnóstico de tireotoxicose, define a sua gravidade e ocasionalmente fornece um indício da sua etiologia subjacente. A tireotoxicose manifesta se caracteriza por níveis livres de T_4 ou T_3 acima do limite superior da faixa de referência, enquanto uma tireotoxicose moderada ou subclínica se caracteriza por um nível suprimido de TSH com níveis livres de T_4 e T_3 dentro da faixa normal de referência. Os termos toxicose por T_4 ou T_3 só são aplicáveis quando as concentrações livres de T_4 e T_3 se encontram respectivamente elevadas.

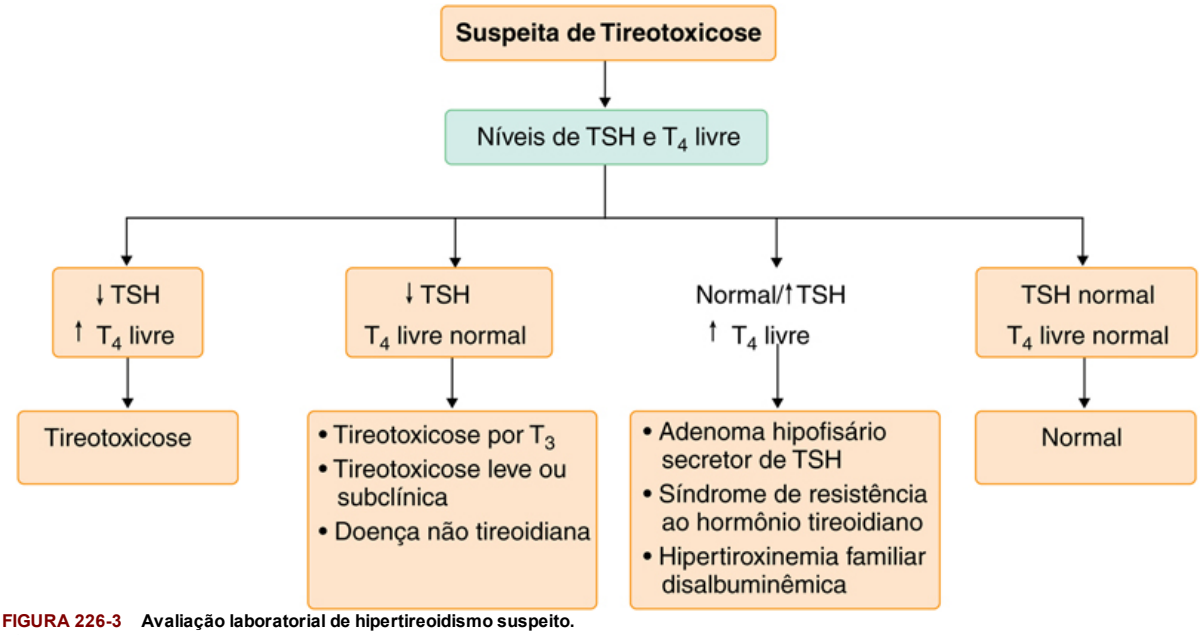

FIGURA 226-3 Avaliação laboratorial de hipertireoidismo suspeito.
TSH = hormônio tireoestimulante.

Diagnóstico Diferencial

Sendo a tireotoxicose confirmada, torna-se importante definir sua causa subjacente a fim de determinar o curso de tratamento mais adequado. Os graus relativos de elevação de T_4 e T_3 podem, algumas vezes, ser úteis. A toxicose predominantemente por T_3 é típica da doença de Graves, podendo também ocorrer no bócio nodular tóxico. Ao contrário, a toxicose com predominância de T_4 é mais típica da tireoidite subaguda ou indolor. A toxicose T_4 também é mais comum em pacientes com hipertireoidismo induzido por iodo.

Outros exames laboratoriais às vezes podem ser úteis no diagnóstico diferencial. Os anticorpos receptores de antitireotropina são patognômicos da doença de Graves. Os níveis de anticorpos receptores de antitireotropina são especialmente altos em dermopatia tireoídea e se correlacionam positivamente com as características clínicas e prognóstico da oftalmopatia de Graves. Uma VHS elevada é normalmente observada na tireoidite subaguda.

Estudos de imagens podem ajudar no diagnóstico diferencial. A captação tireoidiana fracionada de radiotraçador pela tireoide e sua distribuição na glândula nas varreduras cintilográficas frequentemente ajudam a estabelecer um diagnóstico definitivo (Tabela 226-6). A ultrassonografia tireoidiana pode confirmar a presença de nódulos solitários ou múltiplos. A radiografia de tórax e a varredura por TC ajudam a delinear um bócio subesternal.

Tabela 226-6

Avaliação radiográfica da tireotoxicose suspeita

ETIOLOGIA	INGESTÃO RADIOIODO FRACIONADO DURANTE 24 HORAS (%)	APARÊNCIA DE *SCAN* TIREOIDE
Doença de Graves	35-95	Ingestão homogênea difusa aumentada; lobo piramidal visível que se estende do istmo
Adenoma tóxico	20-60	Foco isolado da ingestão intensa; supressão de ingestão em resto de tireoide
Bócio multinodular tóxico	20-60	Foco heterogêneo variável de absorção aumentada interposto com regiões de absorção diminuída
Tireoidite subaguda	0-2	Absorção mínima para ausente
Tireoide autoimune	0-2	Absorção mínima para ausente; absorção heterogênea variável durante a recuperação
Hipertireoidismo induzido por iodo	0-2	Absorção mínima para ausente
Intoxicação hormonal por tireoide exógena	0-2	Absorção mínima para ausente
Câncer de tireoide diferencial metastático	0-5	Absorção focal em metástase
Adenomas hipofisários secretores de TSH	30-80	Absorção homogênea aumentada difusa

TSH = hormônio tireoestimulante.

Tratamento

A seleção do tratamento mais eficaz para uma condição específica causadora de tireotoxicose exige a compreensão do processo fisiopatológico subjacente e da história natural.[A3] Por exemplo, um bócio multinodular tóxico não entra em remissão e exigirá o tratamento definitivo com radioiodo ou a cirurgia; a tireoidite subaguda reduz espontaneamente e só exigirá um tratamento sintomático paliativo.

β-Bloqueadores

Os β-bloqueadores ajudam a aliviar as manifestações simpaticomiméticas da tireotoxicose, a despeito da causa subjacente. Palpitações, tremor e ansiedade frequentemente podem ser prontamente controlados. Contudo, outras características clínicas da tireotoxicose, incluindo perda ponderal, intolerância ao calor e fadiga não melhoram com esses agentes. Nos pacientes tireotóxicos com taquicardia sinusal acentuada, ou fibrilação atrial com uma rápida taxa de resposta ventricular, os β-bloqueadores serão usados como agentes controladores da frequência cardíaca. O propranolol também inibe parcialmente a conversão extratireoidiana de T_4 para T_3, o que irá se constituir em benefício adicional nos pacientes com tireotoxicose grave.

O propranolol será iniciado em uma dose de 20 a 40 mg a cada oito horas e aumentado progressivamente até uma dose máxima diária de 240 mg com base no controle dos sintomas. O propranolol de liberação continuada ou os β-bloqueadores de ação prolongada, como o metoprolol e o atenolol, também podem ser usados. Os β-bloqueadores devem ser empregados com cautela nos pacientes tireotóxicos com uma história de doença pulmonar obstrutiva, fenômeno de Raynaud ou insuficiência cardíaca. O esmolol pode ser usado quando é necessário um agente parenteral de ação curta para controlar a frequência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca tireotóxica.

Nos pacientes com formas transitórias de tireotoxicose (tireoidite subaguda, tireoidite autoimune, ou intoxicação exógena pelo hormônio tireoidiano), um β-bloqueador pode ser o único tratamento necessário. Nos pacientes com condições mais persistentes, como a doença de Graves ou o bócio nodular tóxico, os β-bloqueadores oferecem alívio inicial imediato dos sintomas enquanto o tratamento definitivo com os medicamentos antitireoidianos, radioiodo, ou cirurgia é implementado.

Medicamentos Antitireoidianos

As tionamidas inibem a biossíntese do hormônio tireoidiano por meio da inibição competitiva da organificação do iodo e do acoplamento da iodotirosina. Estes agentes são usados no tratamento da tireotoxicose provocada pela superprodução glandular de hormônios tireoidianos. Uma vez que as tionamidas só bloqueiam a síntese de hormônio tireoidiano novo, os depósitos glandulares de hormônio tireoidiano preexistentes devem ser exauridos antes que elas sejam plenamente eficazes. Isso pode exigir de três a oito semanas em pacientes com a doença de Graves ou bócio multinodular tóxico. Embora os medicamentos antitireoidianos ofereçam o controle em longo prazo do hipertireoidismo, são mais apropriadamente usados quando existe a possibilidade de que a condição subjacente entre em remissão, como na doença de Graves, ou quando a tireotoxicose deva ser atenuada antes do tratamento com radioiodo ou cirurgia.

Dois agentes tionamídicos estão disponíveis: o metimazol e o propiltiouracil. O metimazol pode ser tomado em uma única dose diária devido a sua meia-vida mais longa e maior concentração efetiva intratireoidiana. Isso pode aumentar a adesão dos pacientes e a eficácia do medicamento. O propiltiouracil age inibindo a conversão extratireoidiana de T_4 para T_3, um efeito que pode ser benéfico em pacientes com tireotoxicose gravemente complicada. O propiltiouracil é preferido para mulheres grávidas com hipertireoidismo no primeiro trimestre, pois o metimazol tem sido raramente associado a anomalias congênitas de atresia coanal e aplasia cutis.[10] No entanto, a meia-vida mais curta do propiltiouracil requer que sua administração seja de três ou quatro vezes ao dia. Além disso, o risco de hepatotoxicidade grave associado ao uso do propiltiouracil justificou a recomendação de que o metimazol seja o fármaco antitireoidiano de primeira linha para tratar o hipertireoidismo em crianças e adultos, incluindo mulheres após o primeiro trimestre de gravidez.[A4]

Nos pacientes com hipertireoidismo moderado, o metimazol é indicado na dose de 10 a 30 mg uma vez por dia e aumentada para até 90 mg/dia. Nos pacientes com hipertireoidismo mais grave, tireotoxicose complicada por doença cardíaca, ou gravidez concomitante, o propiltiouracil pode ser iniciado em doses de 50 a 200 mg a cada seis a oito horas. O metimazol pode ser administrado por via retal, se necessário. A duração prevista do tratamento depende da causa subjacente. Nos pacientes com bócios multinodulares tóxicos, os medicamentos antitireoidianos em geral só são usados para restaurar o eutireoidismo, na expectativa de um tratamento definitivo. Uma dose eficaz pode ser continuada por seis a 24 meses em um paciente com doença de Graves antes que seja reduzida para que se determine se houve remissão da doença tireoidiana autoimune do paciente. Os pacientes que provavelmente responderão são aqueles que apresentam hipertireoidismo clínico e bioquímico moderado, uma glândula tireoide pequena e sem oftalmopatia ativa.

Pacientes tratados com medicamentos antitireoidianos devem ter seus testes de função tireoidiana verificados a cada três a 12 semanas durante o ajuste da dose a fim de monitorar o surgimento de um hipotireoidismo iatrogênico. Efeitos colaterais comuns incluem erupção cutânea, prurido, febre e artralgias, que afetam 5% dos pacientes tratados com tionamidas. Agranulocitose e hepatite são raras, mas há reações adversas potencialmente fatais aos medicamentos tionamídicos. Suas apresentações em seu início são relativamente súbitas e imprevisíveis. O monitoramento da contagem leucocitária e os testes de função hepática não são úteis como medidas preventivas. Os pacientes que recebem a prescrição de medicamentos antitireoidianos devem ser advertidos acerca das manifestações dessas reações adversas e devem ser instruídos a descontinuar o tratamento e procurar atenção médica caso desenvolvam febre alta, faringite, icterícia, ou dor abdominal.

Iodo Radioativo

A captação seletiva e a concentração do iodeto nos tireócitos permitem o uso de iodo radioativo para tratar o hipertireoidismo.[11] Quando está concentrado na glândula após a administração oral, o ^{131}I destrói o tecido tireoidiano e controla o hipertireoidismo normalmente dentro de um a dois meses. A dose de ^{131}I será calculada com base na captação fracionada de radioiodo, mas o resultado da dosimetria não demonstrou ser superior ao atingido com a administração de doses empíricas. Os pacientes podem ser tratados ambulatorialmente com precauções para prevenir a exposição de terceiros. Aproximadamente três quartos dos pacientes serão curados com uma única dose de radioiodo.

O principal efeito colateral do tratamento com iodo radioativo é o hipotireoidismo pós-ablativo, que se desenvolve na maioria dos indivíduos que recebem tratamento para doença de Graves e em menor proporção de pacientes tratados para bócio nodular tóxico. O monitoramento vitalício da função tireoidiana é exigido porque pacientes desenvolvem hipotireoidismo pós-ablativo em uma taxa de 3% ao ano. Outra complicação menos comum é a exacerbação transitória da tireotoxicose que ocorre em um quarto dos pacientes durante o primeiro mês após o tratamento como resultado da tireoidite de radiação. Estudos de acompanhamento em longo prazo demonstraram que os pacientes com doença de Graves tratados com radioiodo não apresentam maior risco de câncer de tireoide ou de outras neoplasias malignas. Contudo, as crianças e os adolescentes hipertireoidianos tratados com iodo radioativo têm maior probabilidade de desenvolver nódulos benignos. Entre as mulheres hipertireoidianas tratadas com radioiodo, as incidências de infertilidade, abortos espontâneos e crianças com defeitos de nascença não estão aumentadas. O iodo radioativo diagnóstico ou terapêutico está contraindicado nas mulheres durante a gravidez, e as mulheres tratadas deveriam evitar engravidar até que o eutireoidismo tenha sido confirmado entre três a seis meses após a administração de uma dose.

Outros Medicamentos

Uma solução saturada de iodeto de potássio (SSKI), ou solução de Lugol®, inibe transitoriamente a síntese e a liberação de hormônio tireoidiano pela glândula. Ela pode ser usada para acelerar a recuperação após o tratamento com iodo radioativo, para preparar os pacientes para a tireoidectomia e potencializar outros tratamentos utilizados para controlar a tireotoxicose grave (ver mais adiante). Os agentes iodados de contraste radiológico inibem a liberação do hormônio tireoidiano enquanto bloqueiam a conversão periférica de T_4 para T_3. O carbonato de lítio também inibe a liberação do hormônio tireoidiano. Raramente, esses agentes são empregados em combinação com as tionamidas para tratar pacientes com tireotoxicose grave. Também podem ajudar a fornecer controle temporário do hipertireoidismo quando alergias graves obstam o uso contínuo das tionamidas. A colestiramina pode ser usada para reter o hormônio tireoidiano no intestino, interrompendo a circulação êntero-hepática nos casos de suspeita de intoxicação exógena pelo hormônio tireoidiano.

Cirurgia

A cirurgia tem papel limitado devido ao seu potencial para lesionar os nervos laríngeos recorrentes adjacentes e as glândulas paratireoides. A ressecção de um adenoma tóxico através da lobectomia é curativa e frequentemente preserva tecido tireoidiano normal o suficiente para que o eutireoidismo seja conservado. Consequentemente, ele é muitas vezes recomendado em jovens. Os bócios multinodulares tóxicos que provocam sintomas compressivos ou desfiguração estética podem ser adequadamente tratados com a ressecção cirúrgica. Enquanto a cirurgia é raramente recomendada nos Estados Unidos para o tratamento da doença de Graves hipertireoidiana, ela pode ser apropriada quando outras modalidades estão contraindicadas, como quando há uma reação adversa a um medicamento antitireoidiano na gravidez, quando se pensa que um nódulo tireoidiano é maligno ou se o hiperparatireoidismo exige também uma intervenção cirúrgica.

Situações Específicas de Tratamento

Gestação

As gestantes com hipertireoidismo apresentam desafios especiais. O diagnóstico exige avaliação cuidadosa dos sintomas, especialmente intolerância ao calor, palpitação e vômitos, que também ocorrem durante a gravidez normal. O nível sérico total de T_4 encontra-se elevado devido ao aumento da TBG e o nível de TSH pode se encontrar suprimido no primeiro trimestre como resultado do estímulo tireoidiano mediado pela HCG. Os estudos diagnósticos de imagem com radionuclídeos estão contraindicados. Após a confirmação diagnóstica, o hipertireoidismo deve ser tratado devido à sua associação com um risco aumentado de aborto espontâneo, parto prematuro, baixo peso ao nascer e toxemia. Os β-bloqueadores devem ser utilizados somente de modo transitório para controlar sintomas graves. O propiltiouracil é a tionamida preferida para o tratamento da doença de Graves durante o primeiro trimestre de gestação porque atravessa a placenta menos prontamente do que metimazol e porque o mesmo raramente tem conexão com malformação congênita (ou seja, atresia coanal e aplasia cutis). No entanto, em razão do risco, apesar de muito raro, de hepatite por propiltiouracil potencialmente fatal, o metimazol é preferido após o primeiro trimestre. Uma vez que a doença de Graves entra frequentemente em remissão no final da gravidez, a dosagem necessária dos fármacos antitireoidianos declina frequentemente à medida que a gestação progride. A dosagem dos níveis de imunoglobulina tireoestimulante materna pode ajudar a prognosticar o risco do lactente desenvolver doença de Graves neonatal.

Hipotireoidismo Subclínico e Moderado

Os pacientes com hipertireoidismo subclínico ou moderado (*i. e.*, TSH sérico suprimido com níveis de T_4 e T_3 normais livres) podem ter sintomas que justificam o tratamento. Em pacientes com nível TSH sérico suprimido menor que 0,1 mUI/L, a perda de mineral ósseo pode levar a osteoporose, particularmente em mulheres na pós-menopausa. A fibrilação atrial ocorre comumente em pacientes levemente hipertireoidianos com supressão TSH abaixo do normal. Está menos claro, porém, se pacientes mais jovens assintomáticos com níveis modestamente suprimidos de TSH (p. ex., 0,1 a 0,5 mUI/L) necessitam de monitoramento periódico.

Crise Tireotóxica

A crise tireotóxica, conhecida como *thyroid storm* (tempestade tireoidiana), é uma síndrome potencialmente letal que geralmente é o resultado final de uma tireotoxicose grave e sustentada. Ela pode afetar pacientes com outras condições clínicas que os tornam vulneráveis aos efeitos cardiovasculares, neuropsiquiátricos e gastrointestinais da exposição às quantidades excessivas de hormônio tireoidiano. A crise tireotóxica normalmente se desenvolve no cenário de uma doença de Graves tratada de modo inadequado, podendo ser precipitada por doenças intercorrentes, cirurgia, ou pelo tratamento com iodo radioativo. Os indivíduos afetados apresentam febre, taquiarritmias atriais, insuficiência cardíaca congestiva, náuseas, vômitos, diarreia e convulsões. As alterações do estado mental podem incluir agitação, delírio, psicose e coma. A identificação e o tratamento imediatos em um local monitorado são cruciais. Um regime de tratamento multifacetado deve incorporar antipiréticos, β-bloqueadores, tionamidas, agentes de contraste iodado e glicocorticoides, assim como a avaliação e tratamento agressivo dos problemas clínicos subjacentes.

Tireoidite

Tireoidite Subaguda (de Quervain)

Fisiopatologia

A tireotoxicose transitória resulta da liberação descontrolada de hormônio tireoidiano a partir da glândula inflamada. Após duas a oito semanas, quando o suprimento de hormônio armazenado é exaurido, a tireotoxicose se resolve de forma espontânea. O hipotireoidismo sobrevém porque as capacidades biossintéticas da glândula permanecem comprometidas. Este também é transitório (dura ≈1 mês), com a subsequente restauração da função tireoidiana normal na maioria dos pacientes.

Manifestações clínicas

A tireoidite subaguda se caracteriza pelo aumento doloroso da tireoide, sintomas inflamatórios sistêmicos e tireotoxicose transitória que muitas vezes é seguida por um hipotireoidismo passageiro. O padrão histológico exibe infiltrados celulares inflamatórios que se acredita serem o resultado de uma infecção viral. Muitos pacientes com tireoidite subaguda relatam infecções respiratórias superiores prévias.

Os pacientes geralmente se apresentam com dor localizada na tireoide, ou com irradiação para a garganta, ouvidos ou mandíbula. Os sintomas constitucionais, incluindo febre, calafrios, sudorese e mal-estar muitas vezes estão presentes. Eventualmente, essas características inflamatórias podem dominar o quadro. O exame da tireoide revela, normalmente, uma glândula extremamente sensível, modestamente aumentada e dura como madeira.

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial da dor tireoidiana deve ser considerado na avaliação dos pacientes que se apresentam com dor e sensibilidade localizadas na porção inferior do pescoço anterior. Além da tireoidite subaguda, as potenciais causas de dor tireoidiana incluem a tireoidite aguda (supurativa); hemorragia em um nódulo tireoidiano preexistente e o rápido crescimento de um câncer anaplásico de tireoide, um câncer difusamente infiltrante de tireoide ou um linfoma tireoidiano.

Achados Laboratoriais

Os exames laboratoriais dos pacientes com tireoidite subaguda revelam um perfil de tireotoxicose manifesta. Os níveis elevados de T_4 estão proporcionalmente mais elevados do que os níveis de T_3. Os pacientes apresentam normalmente um aumento da VHS durante a fase aguda. A captação fracionada de radioiodo na maioria das vezes é menor que 2% em 24 horas (Tabela 226-6).

Tratamento

As altas doses de ácido acetilsalicílico ou de naproxeno sódico podem ser usadas para tratar a dor tireoidiana e os sintomas inflamatórios sistêmicos. Pacientes que não respondem podem requerer tratamento com glicocorticoides, mas deve ser reduzido ao longo de várias semanas para prevenir uma recaída, prolongando o curso total das suas doenças. Os sintomas atribuídos à tireotoxicose transitória poderão responder ao tratamento com β-bloqueadores administrados por um período limitado de uma a três semanas. Os pacientes que progridem para o hipotireoidismo sintomático podem necessitar de terapia de reposição com tiroxina de curta duração, mas a maioria não exigirá reposição com hormônio tireoidiano em longo prazo.

Tireoidite Linfocítica (Pós-parto, Indolor, Silenciosa)

Epidemiologia

A tireoidite linfocítica ocorre comumente nas mulheres no puerpério, afetando até 6% em um período de dois a 12 meses após o parto ou o término da gravidez. Esta condição ocorre raramente em mulheres que não estão no puerpério ou em homens. Os fatores predisponentes incluem uma história de episódios prévios de tireoidite pós-parto, diabetes melito do tipo 1 e autoanticorpos antitireoidianos circulantes.

Fisiopatologia

A inflamação indolor da glândula tireoide pode provocar tireotoxicose transitória seguida por um hipotireoidismo transitório ou persistente. Cada uma dessas fases de disfunção tireoidiana dura, normalmente, duas a oito semanas. Acredita-se que esta condição reflita uma autoimunidade transitória.

Diagnóstico

O diagnóstico de tireoidite linfocítica é muitas vezes negligenciado quando sintomas inespecíficos de tireotoxicose (p. ex., perda ponderal, insônia e ansiedade) ou de hipotireoidismo (p. ex., fadiga e depressão) são erroneamente interpretados como queixas comuns do pós-parto. A glândula tireoide não se encontra sensível e apresenta um tamanho normal, ou está moderadamente aumentada. Uma vez que seja considerado, o diagnóstico de tireoidite linfocítica pode ser prontamente confirmado ou excluído através dos exames laboratoriais, que revelam um nível suprimido de TSH durante as fases de tireotoxicose e um nível elevado durante as de hipotireoidismo. Esta condição deve ser diferenciada da doença de Graves, que também pode apresentar um mesmo intervalo de tempo após o parto. Graus relativos de elevação do T_4 e T_3 podem, por vezes, fornecer um indício de qual condição está presente: a tireoidite linfocítica é normalmente caracterizada pela predominância da elevação dos níveis de T_4. A captação fracionada de radioiodo se encontra ausente ou extremamente baixa no cenário de uma tireoidite linfocítica, enquanto está aumentada na doença de Graves ativa (Tabela 226-6).

Tratamento

A tireoidite linfocítica frequentemente pode ser tratada simplesmente tranquilizando e observando o paciente. A tireotoxicose sintomática pode ser tratada com um ciclo de tratamento com β-bloqueadores. O hipotireoidismo manifesto pode exigir a reposição de tiroxina por um curto período de tempo.

Prognóstico

Enquanto a maioria dos pacientes com tireoidite linfocítica eventualmente retorna ao estado eutireoidiano, 25% desenvolvem um hipotireoidismo persistente devido a uma tireoidite autoimune clássica.

Tireoidite Aguda (Supurativa)

A infecção da glândula tireoide é uma condição rara que se apresenta normalmente com uma grave dor tireoidiana, febre e outras manifestações sistêmicas de infecção. A infecção bacteriana do tecido tireoidiano pode ser o resultado da disseminação direta de patógenos Gram-positivos ou Gram-negativos através de fístulas que se comunicam com o seio piriforme ou com a pele. A disseminação hematogênica de bactérias, micobactérias, fungos, ou organismos parasitas, especialmente o *Pneumocystis carinii*, pode ocorrer em indivíduos imunocomprometidos. No exame, os pacientes afetados usualmente encontram-se febris com intumescimento assimétrico da tireoide, que está sensível, quente e com uma consistência de flutuante a firme, sob uma pele eritematosa. A ultrassonografia pode revelar um abscesso que pode ser aspirado para identificação do patógeno. Os pacientes com tireoidite supurativa exigem tratamento imediato com os antibióticos apropriados. A drenagem cirúrgica do abscesso pode ser necessária.

Outras Formas de Tireoidite

Certos medicamentos podem provocar inflamação da glândula tireoide. A amiodarona pode produzir uma tireoidite indolor associada à tireotoxicose. Sempre que possível, deve ser diferenciada da forma de tireotoxicose induzida pelo iodo, que também pode estar associada ao tratamento com a amiodarona. A primeira é otimamente tratada com glicocorticoides, enquanto a segunda é tratada com fármacos antitireoidianos.[12] O interferon-α pode provocar uma tireoidite indolor associada à tireotoxicose transitória. Deve ser diferenciada da doença de Graves induzida pelo interferon-α porque o formador é administrado com β-bloqueadores e a segunda com fármacos antitireoidianos.

A tireoidite ou estruma de Riedel se caracteriza pela substituição fibrótica da tireoide, com aderência e infiltração das estruturas adjacentes que provocam sintomas compressivos locais. Nessa condição idiopática, a tireoide encontra-se substancialmente aumentada, endurecida e fixada. Os pacientes afetados desenvolvem fibrose do mediastino e retroperitônio, colangite esclerosante ou pseudotumor de órbita. O diagnóstico exige biópsia aberta. A excisão cirúrgica é difícil ou impossível. As terapias com glicocorticoides e com tamoxifeno foram eventualmente descritas como eficazes.

Bócios

Definição

Os bócios podem ser classificados em difusos ou nodulares, atóxicos ou tóxicos (*i. e.*, associados à superprodução de hormônio tireoidiano) e benignos ou malignos. O aumento da tireoide pode resultar da proliferação dos tireócitos estimulada por fatores circulantes (p. ex., TSH e autoanticorpos estimuladoras da tireoide), infiltração da glândula por células inflamatórias ou malignas, ou alterações neoplásicas benignas ou malignas dentro da própria glândula. Em pacientes com bócios, três questões clínicas devem ser consideradas: aumento causando problemas compressivos locais ou estéticos, hiperfunção ou hipofunção glandular e a potencial malignidade.

Epidemiologia

Em todo o mundo a deficiência dietética de iodo representa a causa mais comum de bócio. Ela só é encontrada nos Estados Unidos entre os imigrantes de regiões carentes em iodo. Os pacientes mais jovens se apresentam com bócios difusos ou simples que diminuem em resposta à suplementação adequada de iodo. Nos

indivíduos mais velhos, os bócios por deficiência de iodo se tornam multinodulares e não diminuem de tamanho com a repleção de iodo. O excesso de exposição ao iodo pode provocar tireotoxicose nesses pacientes.

Fisiopatologia

O bócio multinodular benigno e adenoma podem ser o resultado de defeitos genéticos que levam a uma disormoniogênese que inclui mutações na tireoglobulina, na peroxidase tireoidiana, oxidase dupla e nos genes da pendrina. Semelhantemente, a exposição a substâncias bociogênicas em gêneros alimentícios, água, ou medicamentos (p. ex., carbonato de lítio) que inibem as etapas normais da síntese hormonal tireoidiana pode levar ao bócio. Na maioria dos pacientes, a causa subjacente é desconhecida.

A tireoidite autoimune produz, normalmente, um bócio discreto como resultado da infiltração glandular com linfócitos, alterações inflamatórias nos tireócitos e fibrose. O estado hipotireoidiano provocado pela tireoidite autoimune resulta em um TSH aumentado que estimula ainda mais o aumento da tireoide. A doença de Graves se caracteriza por um aumento difuso da tireoide devido à ação de imunoglobulinas estimuladoras. Outras formas de tireoidite podem apresentar-se com aumento em forma de bócio da glândula tireoide, incluindo as tireoidites subaguda, linfocítica e aguda (consulte as seções anteriores).

As neoplasias malignas que envolvem difusamente a glândula, incluindo o linfoma de tireoide e os cânceres tireoidianos papilar infiltrativo, medular e anaplásico, apresentam-se como bócios de crescimento rápido (consulte as seções posteriores). Os pacientes afetados muitas vezes experimentam dor local e sintomas relacionados com a expansão.

Diagnóstico

Exame Clínico

O primeiro passo na avaliação de um bócio é confirmar se o crescimento do pescoço representa aumento da tireoide. O excesso de pele e de gordura subcutânea no pescoço anterior confunde-se com uma tireoide aumentada. Estes achados podem ser distinguidos do verdadeiro aumento da tireoide através da palpação de uma tireoide normal sob o enganoso tecido macio e pela observação de que aquela massa não sobe e desce com a deglutição. A ultrassonografia ajuda a resolver a incerteza.

O histórico do paciente pode fornecer importantes indícios da causa subjacente. Uma história social da infância pode confirmar uma deficiência prévia de iodo. Os sintomas de hipotireoidismo sugerem uma tireoidite autoimune, enquanto a evidência clínica de tireotoxicose pode sugerir doença de Graves ou um bócio multinodular. Os achados clínicos podem levar à identificação de uma das diversas formas de tireoidite (p. ex., dor na tireoidite subaguda ou puerpério na tireoidite linfocítica). Sintomas sugerindo a invasão de estruturas adjacentes podem levantar preocupações relativas a doenças malignas ou à tireoidite de Riedel.

No exame, o aumento difuso favorece uma das formas de tireoidite, doença de Graves, ou uma neoplasia difusamente infiltrativa. O aumento nodular provavelmente reflete um bócio multinodular benigno ou uma neoplasia maligna. O tamanho preciso da glândula deve ser documentado. Disfonia, desvio traqueal, linfadenopatia cervical e ingurgitamento venoso no pescoço devem ser observados. A obstrução subtotal da abertura torácica pode ser revelada fazendo que o paciente eleve as mãos juntas acima da cabeça (manobra de Pemberton) enquanto são verificados os sinais de pletora facial e distensão venosa cervical.

Achados Laboratoriais

O nível de TSH determina se existe hipotireoidismo primário ou tireotoxicose. Títulos elevados de anticorpos antiperoxidase tireoidiana confirmam uma suspeita de tireoidite autoimune. Em pacientes assintomáticos com um bócio difuso discreto, nenhuma avaliação adicional estará indicada. Outros exames de sangue (p. ex., VHS para a tireoidite subaguda ou calcitonina para o câncer medular de tireoide) podem ser úteis quando os indícios clínicos sugerem diagnósticos específicos.

Exames por Imagem

A ultrassonografia cervical é a melhor técnica de imagens para definir a característica e a extensão de um bócio limitado ao pescoço. Ela pode ajudar a determinar se um bócio é difuso ou nodular, se a tireoide está comprimindo outras estruturas cervicais e se a linfadenopatia está presente. A ultrassonografia também é essencial para guiar a aspiração por agulha fina para o diagnóstico diferencial citológico (ver adiante). Quando um bócio se estende posteriormente ou sob a incisura esternal para o interior do tórax, a TC ou as RMs podem ser necessárias. A administração de contraste radiológico iodado normalmente deve ser evitada na avaliação dos pacientes com bócios, uma vez que a carga de iodeto estável pode interferir com a subsequente geração de imagens ou terapia. Os estudos cintilográficos da tireoide utilizando ^{99m}Tc pertecnetato ou ^{123}I podem ajudar a caracterizar o estado funcional da glândula. As imagens por radionuclídeos podem ajudar a determinar a causa do bócio e se uma massa no mediastino superior consiste em tecido tireoidiano. As radiografias com deglutição de bário com marcadores de diâmetro fixo e testes de função pulmonar com alças de fluxo-volume podem ajudar a determinar se os sintomas estão diretamente relacionados com a compressão do esôfago ou com a traqueia, respectivamente. A laringoscopia é útil na avaliação da função das cordas vocais em pacientes com potencial envolvimento dos nervos laríngeos recorrentes.

Tratamento

Desde que a disfunção tireoidiana e doença maligna tenham sido excluídas, os pacientes assintomáticos com bócio serão observados com avaliação clínica periódica. A ultrassonografia é confiável como uma técnica reproduzível para o monitoramento do tamanho de uma glândula tireoide aumentada. A terapia com tiroxina para suprimir os níveis de TSH só é eficaz na diminuição de bócios em uma minoria dos pacientes. Além disso, o tratamento crônico com hormônio tireoidiano carrega os riscos de tireotoxicose sintomática, fibrilação atrial e perda mineral óssea.

Pacientes com bócios multinodulares benignos que provocam sintomas compressivos locais ou preocupações estéticas podem ser tratados com cirurgia ou com iodo radioativo. A cirurgia muitas vezes é preferível quando um paciente apresenta um substancial aumento glandular que provoca complicações compressivas, em especial se houver extensão subesternal do bócio ou sintomas obstrutivos agudos. Quando a cirurgia foi contraindicada pela condição de saúde do paciente, a terapia com iodo radioativo mostrou reduzir o tamanho do bócio em uma média de 50% ao longo de 12 a 24 meses.

Nódulos tireoidianos

Epidemiologia

Os nódulos tireoidianos são comuns e são detectados pela palpação em 6% das mulheres e em 2% dos homens. A moderna ultrassonografia de alta resolução identifica nódulos tireoidianos em até 50% de todos os adultos. Embora a maioria destes represente pequenos nódulos adenomatosos benignos ou cistos, 5% a 10% dos nódulos tireoidianos são malignos. É menos comum os nódulos tireoidianos constituírem problemas clínicos em virtude de serem hiperfuncionantes, por provocarem sintomas compressivos locais ou insatisfação estética.

Diagnóstico

Os nódulos tireoidianos podem ser observados pelo paciente ou pelo médico na ausência de outras queixas.[13] É comum que os nódulos tireoidianos sejam acidentalmente detectados em procedimentos de imagem, como a ultrassonografia carotídea e os TC e RM da coluna cervical. Os sintomas de compressão e da invasão de tecidos adjacentes sugerem que um nódulo possa ser maligno. Estes incluem dor na porção inferior do pescoço anterior, tosse ou dispneia decorrente da compressão traqueal, hemoptise devido à invasão da traqueia, disfonia provocada pelo encarceramento do nervo laríngeo recorrente e disfagia, ou odinofagia, decorrente da compressão esofagiana. Alguns outros sinais e sintomas levam à consideração de condições subjacentes específicas. Deveria-se suspeitar de um adenoma tóxico em um paciente com um nódulo tireoidiano que apresente as clássicas manifestações clínicas de tireotoxicose. Sinais e sintomas de hipotireoidismo sugerem uma tireoidite autoimune com aumento assimétrico da tireoide. A hipercalcitonemia associada à disseminação metastática do câncer medular de tireoide pode provocar prurido, rubores e diarreia. A avaliação clínica deveria buscar sinais e sintomas relacionados com os locais comuns de metástase do câncer de tireoide, como dor torácica, dispneia, dor óssea e achados neurológicos. Os nódulos tireoidianos raramente são decorrentes de metástases de outras neoplasias malignas primárias, incluindo os cânceres de rim, cólon e mama.

Histórico Clínico

Uma predisposição especial para o câncer de tireoide é sugerida por uma história pessoal de irradiação terapêutica do pescoço na infância. A história familiar pode ser informativa se os genitores apresentaram cânceres medulares ou papilares de tireoide, que são familiais em 50% e 10% dos casos, respectivamente. A possibilidade de câncer medular de tireoide também deve ser considerada quando houver uma história pessoal ou familiar de problemas clínicos associados à síndrome de neoplasia endócrina múltipla do tipo 2 (NEM 2), que inclui hiperparatireoidismo e feocromocitoma (Cap. 231).

Exame Físico

O exame físico de um nódulo tireoidiano deve buscar definir o seu tamanho, consistência, textura da superfície, mobilidade e sensibilidade. A presença de doença maligna é sugerida pela fixação e pela adenopatia regional ipsilateral, ou paresia das cordas vocais. A multinodularidade da glândula pode indicar bócio nodular benigno, mas não é suficientemente tranquilizadora para dispensar os exames diagnósticos adicionais.[14] Isso é verdade para o denominado nódulo dominante, que é maior, cresce mais rapidamente, ou é mais sintomático, do que os outros presentes na tireoide.

Achados Laboratoriais

Os exames laboratoriais de rotina incluem uma dosagem dos níveis de TSH para identificar pacientes com hipertireoidismo ou hipotireoidismo. Quando o nível de TSH é baixo ou indetectável, há a possibilidade de um adenoma tóxico autonomamente funcionante ser seguido através de um rastreamento tireoidiano com radionuclídeos (Tabela 226-6). Se um nível elevado de TSH indicar hipotireoidismo primário, os títulos de anticorpos antiperoxidase tireoidiana podem ser dosados para confirmar se o paciente apresenta tireoidite autoimune. A ultrassonografia pode muitas vezes distinguir aumento assimétrico provocado pela tireoidite autoimune de um nódulo discreto. Os níveis de calcitonina devem ser dosados nos pacientes com histórico familiar conhecido ou suspeita de NEM 2, ou com um câncer medular de tireoide. A dosagem da tireoglobulina sérica não é útil na diferenciação entre anomalias benignas e malignas da tireoide.

Exames por Imagem

A ultrassonografia cervical ajuda a confirmar se a massa está no interior da tireoide, define precisamente o seu tamanho, classifica em cística ou sólida e determina se nódulos adicionais estão presentes. A ultrassonografia ocasionalmente revela outros achados suspeitos nos nódulos, como calcificações finas, irregularidade das margens nodulares e adenopatia cervical.

A varredura com radionuclídeos, empregando radioiodo ou pertecnetato, só é útil em casos selecionados. Em pacientes com um nódulo tireoidiano e um nível suprimido de TSH, a varredura pode confirmar que o nódulo é hiperfuncionante, ou "quente", situação na qual a biópsia geralmente não é necessária.

Avaliação Invasiva

Biópsia por Aspiração com Agulha Fina

A aspiração por agulha fina constitui o exame mais preciso para excluir ou confirmar a doença maligna em pacientes que apresentam um nódulo e um nível normal de TSH (Fig. 226-4). A maior parte dos nódulos sólidos e cistos complexos maiores que 1,0 a 1,5 cm de diâmetro deveria ter uma amostra coletada. Conquanto a aspiração possa ser dirigida somente pela palpação quando um nódulo é imediatamente definível, a ultrassonografia fornece uma orientação mais segura para a coleta de amostras das lesões mal localizadas, frequentemente revelando nódulos adicionais que devem ser avaliados.

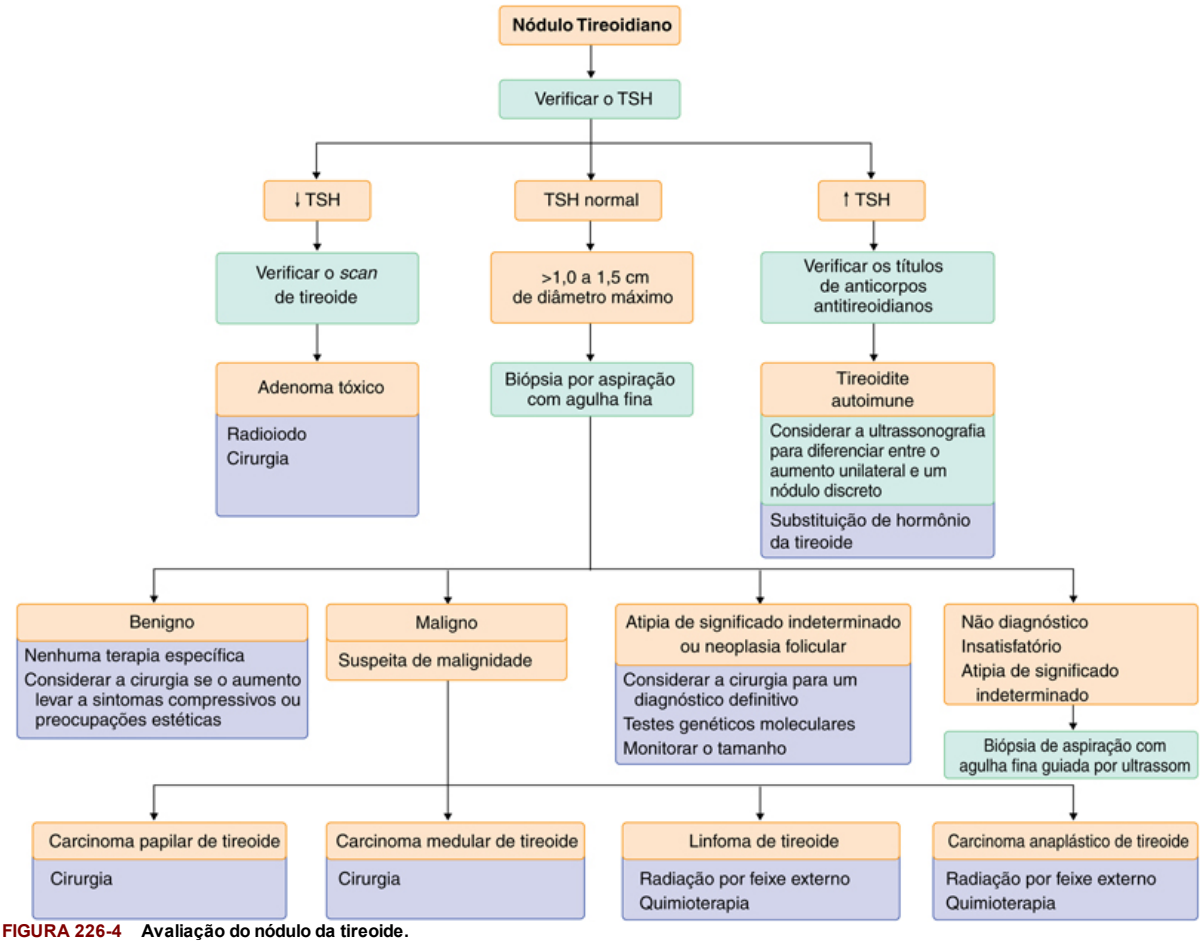

FIGURA 226-4 Avaliação do nódulo da tireoide.
TSH = hormônio tireoestimulante.

A avaliação citológica do material aspirado deve, primeiramente, confirmar que há material adequado para a avaliação (p. ex., seis aglomerados de dez células em duas lâminas). As biópsias com espécimes inadequados, que são mais comuns nas lesões císticas, devem ser repetidas. A orientação ultrassonográfica e a avaliação citológica preliminar *in loco* podem melhorar o rendimento da biópsia. De acordo com o Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology, um nódulo de amostra pode ser categorizado como benigno, atípico, suspeito para neoplasia folicular, suspeito para malignidade ou maligno (Tabela 226-7).[15]

Tabela 226-7

Sistema de bethesda para relatório citopatológico

DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO	RISCO DE MALIGNIDADE
Benigno	0% a 3%
Atipia de significado indeterminado	20% a 25%
Suspeito para neoplasma folicular	15% a 30%
Suspeito para malignidade	60% a 77%
Maligno	97% a 99%

Adaptado de Bongiovanny M, Spitale A, Faquin WC, et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012;56:333-339.

Categorias diagnósticas associadas ao risco de malignidade.

Os nódulos benignos produzem, normalmente, amostras contendo grupamentos de células epiteliais foliculares de aspecto normal com coloide. Cistos coloides puros podem apresentar um epitélio escasso. Esta classificação é altamente precisa, com taxa de falso-negativo menor que 3% em espécies de biópsia sonograficamente direcionada, e a ressecção cirúrgica não é necessária. Na maioria dos casos, a observação conservadora baseada na reavaliação clínica ou ultrassonográfica anual pode ser recomendada. Um aumento adicional durante a observação (*i. e.*, >20% de aumento em duas ou três dimensões) deve levar a uma imediata repetição da biópsia. A ressecção cirúrgica deve ser considerada se um nódulo citologicamente benigno continuar a crescer, provocando sintomas compressivos ou desfiguração estética.

O material citológico classificado como maligno contém, normalmente, abundantes células epiteliais com características nucleares atípicas, sobreposição e coloide escasso ou ausente. Este é, também, um achado altamente confiável, descobrindo-se em biópsias posteriores que 98% das lesões são cânceres de tireoide. Consequentemente, a tireoidectomia bilateral está indicada nos pacientes sem contraindicação à cirurgia. As amostras que contêm quantidades escassas de células epiteliais com características nucleares atípicas semelhantes podem ser classificadas como suspeita para malignidade. Cerca de 75% dos nódulos desta categoria representam os cânceres na tireoide.

Uma em cada cinco biópsias produz material citológico adequado, mas diagnosticamente indeterminado.[16] Descobertas específicas que classificam um nódulo indeterminado como suspeito de um neoplasma folicular incluem abundantes células foliculares ou de Hürthle em microfolículos com pouco ou nenhum coloide e graus menores de atipias nucleares, potencialmente indicativas de câncer papilar. Embora a maioria desses nódulos indeterminados seja adenomas foliculares benignos, de 15% a 30% deles são carcinomas de tireoide. As amostras de biópsia que revelam características nucleares ou arquiteturais consideradas anormais, mas não claramente suspeitas para malignidade ou neoplasma folicular, são classificadas como demonstrando atipia de significado indeterminado. Foi estimado que os nódulos que inicialmente se enquadram nesta categoria apresentam malignidade em taxas que variam de 5% a 25%. A repetição da amostragem pode fornecer um diagnóstico mais específico para orientar o tratamento subsequente em 75% dos casos.

A determinação definitiva sobre se um nódulo suspeito ou atípico representa um foco de malignidade requer cirurgia direcionada para remover o lobo da tireoide contendo o nódulo ou a glândula inteira para exame patológico cirúrgico. A lobectomia tireoidiana unilateral possui a vantagem de uma menor incidência de complicações cirúrgicas e de hipotireoidismo pós-operatório quando a lesão é benigna, mas necessita de uma subsequente conclusão da tireoidectomia para a maioria dos pacientes que comprovam ter câncer.

Os testes de diagnóstico molecular estão disponíveis para reduzir o número de cirurgias realizadas em pacientes com nódulos citologicamente indeterminados, cerca de 75% dos quais provam ser histopatologicamente benignos. Existem duas estratégias gerais: (1) testar o material aspirado para mutações oncogênicas associadas a neoplasias da tireoide e (2) estudos de expressão gênica utilizando *microarrays* desenhados para identificar nódulos benignos. Foi demonstrado que para uma população típica de pacientes com nódulos citologicamente indeterminados, com uma prevalência de câncer de tireoide de 20% a 35%, o valor preditivo negativo dos testes de oncogenes e dos estudos de expressão gênica é de aproximadamente 85% e 95%, respectivamente. A observação atenta com ultrassonografias seriadas constitui uma alternativa para os pacientes sem características clínicas de malignidade, particularmente as mulheres na meia-idade ou mais velhas, com glândulas multinodulares nas quais essa prevalência é de 5% ou menos.

Câncer de tireoide

Os cânceres de tireoide apresentam um espectro de comportamento que varia desde os microcarcinomas incidentalmente detectados e clinicamente inconsequentes até as neoplasias malignas anaplásicas virtualmente intratáveis. Quando o câncer tireoidiano é precocemente diagnosticado, o tratamento da maioria dos tipos é eficaz. A maior parte dos cânceres de tireoide se apresenta como nódulos tireoidianos assintomáticos ou associados a sintomas cervicais locais ou adenopatia. É menos frequente os cânceres de tireoide primeiramente se apresentarem com manifestações de doença metastática, como uma massa pulmonar ou dor óssea.

Carcinomas Papilar e Folicular (Epiteliais) Tireoidianos

Os cânceres papilar e folicular de tireoide derivam do epitélio folicular e conservam a responsividade ao TSH, produzem tireoglobulina e concentram iodo. Distinguem-se pelo seu aspecto histopatológico e padrões característicos de progressão. O carcinoma das células de Hürthle da tireoide é composto por tireócitos com citoplasma abundante carregado de mitocôndrias e se comporta como um câncer folicular de tireoide, embora normalmente não conserve a capacidade de concentrar iodo.

Epidemiologia

Aproximadamente 60.000 novos casos são diagnosticados anualmente nos Estados Unidos. O câncer de tireoide é três vezes mais comum em mulheres, nas quais o incidente está atualmente em ascensão mais rápida do que qualquer outra malignidade. Existe uma estimativa de 450.000 sobreviventes do câncer de tireoide que exigem acompanhamento vitalício para as recidivas. O carcinoma papilar é a forma mais comum de câncer de tireoide, representando 90% dos casos. A idade média no momento do diagnóstico é de 45 anos, o carcinoma papilar de tireoide não ocorre em crianças e tem sua incidência aumentada com a idade.

Fisiopatologia

A irradiação da glândula tireoide na infância é um fator de risco, conforme evidenciado pelas epidemias de câncer de tireoide que se seguiram tanto à radioterapia por feixe externo para condições benignas da infância (p. ex., tonsilite e acne) quanto a exposição ao iodo radioativo após incidentes nucleares. Um conjunto substancial de evidências atualmente implica mutações dos genes *RET/PTC* e *BRAF* que ativam a via sinalizadora de MAP quinase na patogenia e progressão do câncer papilar de tireoide. A maioria dos carcinomas papilares de tireoide é de crescimento lento, permanece confinada à glândula ou metastatizando para linfonodos cervicais. Os microadenomas papilares são um achado patológico comum em 5% das glândulas tireoides excisadas por outros motivos. No entanto, os carcinomas papilares de tireoide podem ser mais agressivos, com extensão para tecidos adjacentes, envolvimento nodal extensivo e disseminação metastática a distância, mais comumente para os pulmões. Em geral, esse comportamento agressivo é mais comum em pacientes mais idosos.

Os carcinomas foliculares e de células de Hürthle são responsáveis por 9% de todos os cânceres de tireoide. Quando esses tumores exibem evidências histológicas de invasão limitada à cápsula tumoral são denominados *minimamente invasivos* e geralmente se comportam como carcinomas papilares tireoidianos. Todavia, os carcinomas foliculares e de células de Hürthle com invasão vascular estão, provavelmente, associados à doença metastática a distância, que, mais comumente, envolve os pulmões e o esqueleto.

Tratamento

O tratamento do câncer epitelial de tireoide exige cirurgia, seguida, muitas vezes, pela ablação com radioiodo do tecido tireoidiano remanescente.[A5] A tireoidectomia total ou quase total com ressecção seletiva dos linfonodos do compartimento central geralmente é o procedimento cirúrgico inicial apropriado. A cirurgia de tireoide pode ser complicada pelo hipoparatireoidismo ou pela lesão do nervo laríngeo recorrente, que provoca rouquidão, se unilateral, e obstrução das

vias respiratórias, se bilateral. A justificativa para cirurgia bilateral é a presença de doença bilateral no câncer papilar de tireoide e um risco mais baixo de recidiva após a remoção bilateral da glândula. Existe uma maior precisão na detecção de doença residual após a erradicação de todo o tecido tireoidiano normal remanescente.

Um estudo de coorte prospectivo, utilizando um banco de dados nacional, de 30 dias de acompanhamento dos pacientes submetidos à tireoidectomia (para o câncer ou outras indicações) documentou o risco aumentado de complicações pulmonares, cardíacas e infecciosas importantes em idosos. Os pacientes idosos (65 a 79 anos) têm duas vezes mais probabilidade e os mais idosos (80 anos ou mais) têm cinco vezes mais probabilidade de ter complicações sistêmicas importantes em comparação com os pacientes jovens (16 a 64 anos de idade).[17]

Acompanhamento

No pós-operatório, a administração de ^{131}I após estimulação com TSH pode ser utilizada para a ablação da pequena quantidade de tecido tireoidiano normal, que geralmente permanece após a cirurgia. Este tecido, se não for destruído, deixa os pacientes com tireoglobulina circulante e tecido concentrado em iodo no escaneamento de todo o corpo, diminuindo a acurácia desses testes para identificar a doença residual. Em ensaios controlados mas não randomizados, o radioiodo tem sido associado a uma menor taxa de recorrência tumoral em pacientes com doença avançada (estágios 3 e 4) na apresentação (ver adiante), mas não há benefício clínico demonstrado da terapia adjuvante com radioiodo para pacientes com estágios mais baixos da doença. A estimulação com TSH do tecido tireoidiano residual, que é essencial para uma terapia eficaz com radioiodo, pode ser conseguida através da suspensão temporária da terapia com hormônio tireoidiano para promover a produção endógena de TSH ou através da administração de tireotropina recombinante evitando a morbidade do hipotireoidismo.

A terapia com tiroxina é apropriada para todos os pacientes tratados para câncer tireoidiano independentemente da extensão da cirurgia e se eles receberam terapia ablativa com radioiodo. Além de fornecer a reposição do hormônio tireoidiano, a tiroxina pode ser ajustada para suprimir o nível de TSH circulante do paciente para um nível baixo ou normal-baixo, reduzindo a probabilidade de recorrência de tumor. Na determinação do grau de supressão do nível de TSH, o risco de recidiva do câncer do paciente deve ser ponderado contra as potenciais complicações tireotóxicas, como a perda mineral óssea nas mulheres na pós-menopausa e a fibrilação atrial nos pacientes mais idosos.

O longo monitoramento dos pacientes exige avaliação clínica periódica, dosagem dos níveis séricos de tireoglobulina, imagens com radioiodo na fase pós-operatória inicial e o eventual uso da ultrassonografia. Clinicamente, os pacientes devem ser avaliados em busca de sintomas locais no pescoço ou de massas cervicais recorrentes, como para a otimização da terapia com hormônio tireoidiano. Para os pacientes com cânceres epiteliais tireoidianos tratados, a tireoglobulina constitui um marcador tumoral que é mais específico se todo o tecido tireoidiano normal tiver sido removido. Nos pacientes com níveis indetectáveis de tireoglobulina em uso de terapia de supressão com hormônio tireoidiano, a dosagem da tireoglobulina após a estimulação com TSH recombinante pode, ocasionalmente, revelar doença residual. A varredura com radioiodo após o estímulo com TSH será útil para os pacientes que foram previamente submetidos à ablação pelo radioiodo, mas quando as imagens de radioiodo são negativas, oferecerão pouca ou nenhuma vantagem sobre a dosagem dos níveis estimulados de tireoglobulina. Isso é particularmente verdadeiro nos cânceres papilares tireoidianos recidivantes que perdem a capacidade de concentrar iodo. Infelizmente, a dosagem da tireoglobulina é impossível em 20% dos pacientes que apresentam autoanticorpos antitireoglobulina circulantes que interferem com o imunoensaio para a tireoglobulina. Estando a maioria das recidivas de cânceres epiteliais tireoidianos nos nódulos cervicais ou partes moles, a ultrassonografia é útil no monitoramento pós-operatório, particularmente nos pacientes que apresentavam doença cervical extensa ou que apresentam uma tireoglobulina sérica persistentemente detectável. A varredura torácica por TC deve ser empregada para detectar a doença intratorácica nos pacientes em cujos achados sugiram a recidiva fora do pescoço. Nos pacientes com níveis substancialmente detectáveis de tireoglobulina (>10 ng/mL) e achados negativos nos estudos comuns de imagens, a varredura com PET pode identificar os locais de doença residual em mais de 50% dos pacientes.

A localização da doença cervical recorrente constitui uma indicação para a dissecção compartimental abrangente do pescoço lateral. Metástases distantes e não ressecáveis ávidas por iodo, que ocorre comumente com os pacientes com câncer folicular tireoidiano invasivo, podem ser tratadas com doses repetidas de ^{131}I. Metástases sintomáticas para nódulos hilares e ósseas podem ser tratadas paliativamente com radioterapia por feixe externo. A cirurgia será empregada em pontos isolados de doença metastática. A quimioterapia convencional tem uma eficácia limitada no tratamento do câncer diferenciado da tireoide, mas os novos agentes biológicos com alvo nas vias moleculares envolvidas na patogenia do câncer da tireoide são promissores.[18] Por exemplo, foi demonstrado em um estudo de fase 3 que o inibidor multiquinase, sorafenibe, duplicou a sobrevida livre de progressão para quase 11 meses em pacientes com câncer epitelial da tireoide metastático não iodocaptante e diminuiu os locais de doença em 12% dos pacientes.[A6] Outro inibidor multiquinase, vandetanibe, também é eficaz contra o câncer diferenciado da tireoide localmente avançado ou metastático.[A7] No entanto, os inibidores multiquinase comumente têm efeitos adversos e, como são apenas tumoristáticos, devem ser usados continuamente.

Prognóstico

O sistema de estadiamento TNM (tumor, nódulo, metástase) é comumente usado para o estadiamento dos cânceres epiteliais tireoidianos. Além do tamanho tumoral, da extensão do envolvimento nodular e da presença de doença metastática a distância, a idade do paciente no momento da apresentação é um importante elemento prognóstico do resultado. Pacientes com menos de 45 anos apresentam um melhor prognóstico do que os indivíduos mais velhos. As taxas globais de sobrevida em dez anos, ajustadas para a idade, para os pacientes com câncer papilar e folicular de tireoide são de 98% e 92%, respectivamente. Todavia, a recidiva da doença é relativamente comum, ocorrendo em cerca de um terço dos pacientes com câncer papilar de tireoide. Consequentemente, os pacientes com câncer tireoidiano tratado devem ser monitorados para a recidiva da doença.

Carcinoma Medular de Tireoide

Os pacientes com câncer medular de tireoide (Cap. 246) normalmente se apresentam com um nódulo tireoidiano, adenopatia cervical, doença a distância ou sintomas de rubores, diarreia e prurido quando os níveis de calcitonina circulante estão acentuadamente elevados. Características de outros elementos da NEM 2a (p. ex., hipertensão) ou da NEM 2b (p. ex., hábito marfanoide, neuromas submucosos) devem ser pesquisadas.

Carcinoma Anaplásico de Tireoide

O carcinoma anaplásico de tireoide é uma neoplasia maligna, histologicamente rara, indiferenciada e clinicamente agressiva que surge normalmente em mais velhos, um quarto dos quais apresenta evidências de um câncer tireoidiano de tipo diferenciado precedente. Os pacientes afetados apresentam uma massa de crescimento rápido no pescoço anterior ou lateral associada à dor, sensibilidade e sintomas compressivos, incluindo disfagia, disfonia e dispneia estridorosa. Uma biópsia de aspiração com agulha fina da massa geralmente obtém grandes células pleomórficas indiferenciadas, mas a biópsia cirúrgica aberta algumas vezes é exigida para confirmação do diagnóstico.

A maioria dos casos é irressecável no momento da apresentação devido à invasão das estruturas cervicais. A cirurgia não é curativa e deve objetivar a garantia das vias respiratórias. Um tubo de gastrostomia percutânea muitas vezes é instalado a fim de assegurar uma nutrição adequada diante da invasão esofagiana. A terapia convencional, consistente na combinação entre radioterapia por feixe externo e quimioterapia com doxirrubicina, com ou sem cisplatina, produz uma resposta inicial em 25% dos pacientes. Os raros pacientes com doença limitada ao pescoço podem ter sobrevida aumentada, mas quase todos os pacientes recidivam em uns poucos meses e sucumbem à sua doença, com taxas médias de sobrevida variando de três a sete meses. As pesquisas atuais se concentram no uso de agentes antiangiogênicos que objetivam tratar a doença não responsiva.

Linfoma de Tireoide

O linfoma raramente surge na glândula tireoide, normalmente se apresentando nas pessoas mais velhas como um bócio difuso e doloroso de crescimento rápido. Os pacientes muitas vezes têm um histórico precedente de tireoidite autoimune. Suspeita-se ainda mais desse diagnóstico quando a aspiração por agulha fina rende abundantes linfócitos sem outras características celulares de tireoidite autoimune. A coloração imuno-histoquímica e a citometria do material coletado podem caracterizar uma população linfocítica monoclonal. A biópsia cirúrgica às vezes é necessária para estabelecer o diagnóstico. Em 50% dos casos, o linfoma é primário à glândula tireoide, geralmente um linfoma de grau intermediário de tipo não Hodgkin (Cap. 185).

A ressecção cirúrgica da tireoide usualmente não está indicada, mas a traqueostomia pode ser necessária se a compressão traqueal for iminente. A maioria dos pacientes responde ao tratamento com uma combinação de radioterapia por feixe externo e quimioterapia. Taxas de sobrevida livre da doença variam com o estágio no momento do diagnóstico e com a resposta inicial à terapia combinada.

Referência de Grau A

A1. McDermott MT. Does combination T4 and T3 therapy make sense? *Endocr Pract*. 2012;18:750–757.

A2. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med*. 2011;364:1920–1931.

A3. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21:593–646.

A4. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21:1081–1125.

A5. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22:1104–1139.

A6. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384:319–328.

A7. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*.2012;13:897–905.

Referências Gerais

1. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1554–1562.
2. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014;13:391–397.
3. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012;22:1200–1235.
4. Stagnaro-Green A, Pearce E. Thyroid disorders in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:650–658.
5. Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the heart. *Am J Med*. 2014;127:691–698.
6. Rugge JB, Bougatsos C, Chou R. Screening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015;162:35–45.
7. Pappa TA, Vagenakis AG, Alevizaki M. The nonthyroidal illness syndrome in the non-critically ill patient. *Eur J Clin Invest*. 2011;41:212–220.
8. Vaidya B, Pearce SH. Diagnosis and management of thyrotoxicosis. *BMJ*. 2014;349:g5128.
9. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010;362:726–738.
10. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1:238–249.
11. Lee SL. Radioactive iodine therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19:420–428.
12. Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L, et al. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. *J Endocrinol Invest*. 2012;35:340–348.
13. Niedziela M. Thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28:245–277.
14. Brito JP, Yarur AJ, Prokop LJ, et al. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2013;23:449–455.
15. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012;56:333–339.
16. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med*. 2012;367:705–715.
17. Grogan RH, Mitmaker EJ, Hwang J, et al. A population-based prospective cohort study of complications after thyroidectomy in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1645–1653.
18. Marotta V, Sciammarella C, Vitale M, et al. The evolving field of kinase inhibitors in thyroid cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;93:60–73.

No Brasil

Estudo brasileiro avaliando mulheres acima de 35 anos no Rio de Janeiro mostrou prevalência de hipotireoidismo de 12,3%, sendo muito mais frequente em mulheres brancas do que em negras ou mulatas. No Brasil, como em outros países, a principal causa de hipotireoidismo é a tireoidite de Hashimoto.

No Brasil o tratamento medicamentoso é o mais utilizado como terapêutica inicial do hipertireoidismo, especialmente na doença de Graves em pacientes jovens, sem outras intercorrências clínicas, e naqueles com bócio pequeno, porque nestes casos a possibilidade de remissão da doença autoimune é maior.

Em relação ao câncer de tireoide, a taxa de incidência no Brasil é variável, dependendo da região analisada. Em homens varia de 0,7 a 3/100.000, e em mulheres de 0,8 a 10,9/100.000. É importante destacar que nos últimos 20 anos houve uma redução da mortalidade decorrente do câncer de tireoide, provavelmente pelo aumento do número de diagnóstico de casos menos agressivos e, talvez, pelo tratamento mais efetivo.

Bibliografia

Coeli CM, et al. Incidence and mortality from thyroid cancer in Brazil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2005;49:503–509.

Saad MJA et al. Endocrinologia – Atheneu – primeira edição 2007. Furlaneto RP, capítulo 19:365-376.

Sichieri R, et al. Low prevalence of hypothyroidism among black and Mulatto people in a population- based study of Brazilian women. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2007;66:803–807.

Córtex suprarrenal

Lynnette K. Nieman

As glândulas suprarrenais pesam de 6 a 8 g em adultos (Fig. 227-1). Cada uma contém um córtex que produz hormônios esteroides, e uma medula, que produz catecolaminas. As doenças da medula suprarrenal são discutidas no Capítulo 228. No córtex suprarrenal, a produção dessas três classes principais de esteroides ocorre em zonas específicas: a camada mais externa, a glomerulosa, produz mineralocorticoides, primariamente aldosterona; a camada intermediária, a fasciculata, produz glicorticoides, primariamente cortisol; a camada mais interna, a reticular, produz "androgênios" suprarrenais, primariamente de-hidroepiandrosterona (DHEA) e seu conjugado sulfatado (DHEA-S) (Fig. 227-2). Este zoneamento reflete o fato de que certas enzimas críticas são restritas a determinadas zonas, resultando na capacidade ou na incapacidade em sintetizar os produtos finais específicos.

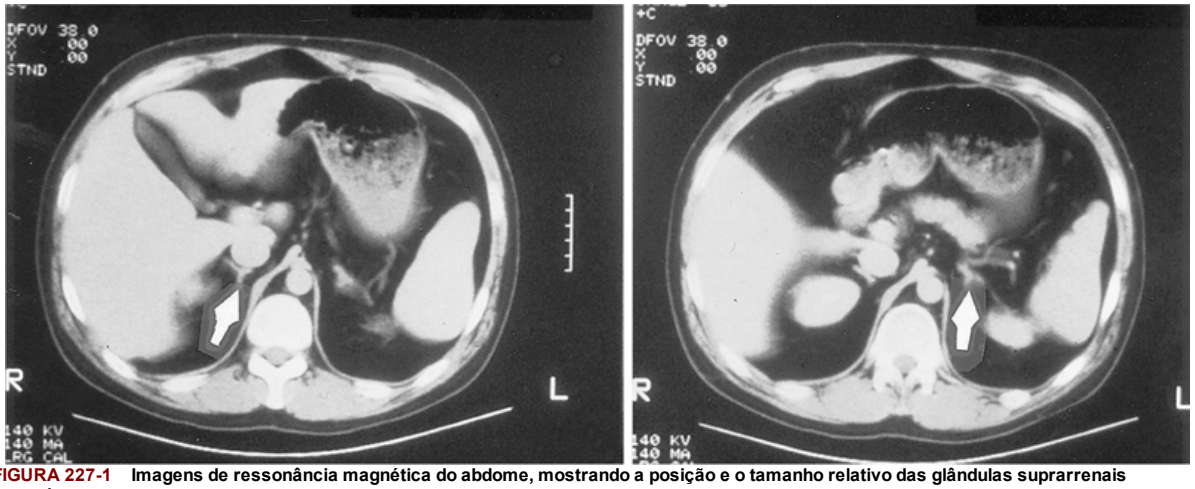

FIGURA 227-1 **Imagens de ressonância magnética do abdome, mostrando a posição e o tamanho relativo das glândulas suprarrenais normais.**

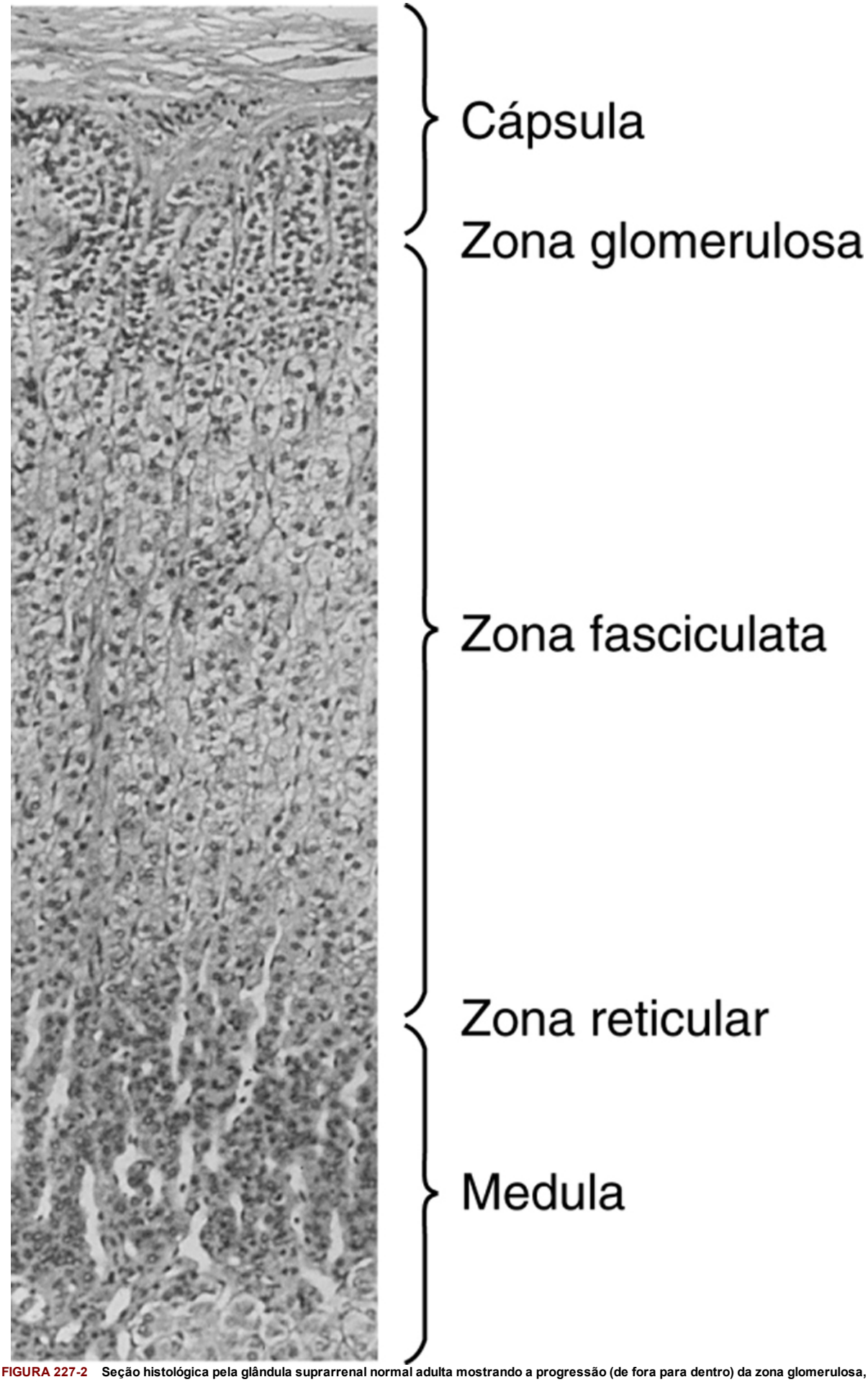

FIGURA 227-2 **Seção histológica pela glândula suprarrenal normal adulta mostrando a progressão (de fora para dentro) da zona glomerulosa, zona fasciculata, zona reticular e medula.**

Função

As ações e a regulação destas classes esteroides são diferentes. O ato mineralocorticoide atua pelo receptor mineralocorticoide renal para promover a reabsorção de sódio e a secreção de potássio. Além dessa ação clássica, os mineralocorticoides têm uma importante ação sobre a vasculatura e podem exacerbar a síndrome

metabólica.[1] A secreção de aldosterona é estimulada primariamente por hipercalemia e pela angiotensina II (que, por sua vez, é estimulada por hipovolemia e excesso de renina). Estes agentes aumentam a produção da aldosterona sintase para restaurar a homeostase por esta alça de retroalimentação. A produção de aldosterona é estimulada a um grau muito menor pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

O cortisol e outros glicocorticoides atuam através do receptor de glicocorticoide tipo 2 e suas isoformas. As ações dessa classe de esteroides são muito amplas, incluindo efeitos na manipulação de carboidratos, metabolismo de lipídio e cálcio, e nos sistemas imune e nervoso. A produção de cortisol é regulada primariamente pelo ACTH, que é secretado em um ritmo circadiano em resposta ao hormônio de liberação de corticotrofina (CRH); dessa forma os níveis de cortisol são elevados pela manhã e caem para o limite mais baixo por volta da meia-noite. O cortisol coordena a produção de ACTH pela retroalimentação negativa na hipófise (ACTH) e hipotálamo (CRH). A secreção de vasopressina também desempenha um papel na estimulação da liberação do ACTH.

DHEA e DHEA-S são os produtos mais abundantes da glândula suprarrenal. Parecem manifestar seus efeitos estrogênicos e androgênicos como pró-hormônios, sendo convertidos em estrogênios e testosterona nos tecidos periféricos e ativando os receptores de androgênios e estrogênios. Não existe nenhum regulador conhecido da síntese de DHEA, mas sua produção diminui com a idade.

Distúrbios da função suprarrenal

A maioria dos distúrbios do córtex suprarrenal reflete superprodução ou subprodução dos produtos de uma única zona sintética – cortisol, aldosterona, ou testosterona ou estrogênio (Fig. 227-3). As hiperplasias suprarrenais congênitas são uma exceção e apresentam tanto superprodução quanto subprodução. A secreção anormal é sugerida pelas características clínicas de cada distúrbio e se reflete nos níveis plasmáticos ou da urina de hormônios relevantes, ou pelo consequente aumento ou diminuição nos sistemas de retroalimentação, que formam a base dos testes bioquímicos diagnósticos.

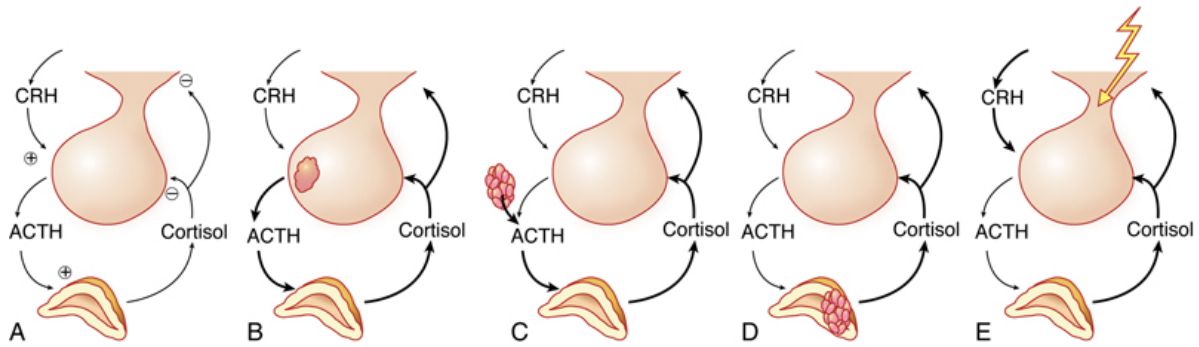

FIGURA 227-3 Fisiologia do eixo suprarrenal em saúde, síndrome de Cushing e estado de pseudo-Cushing.
A, Em pessoas saudáveis, a produção de cortisol é estimulada pelo liberação aumentada de hipotalâmica do hormônio de liberação de corticotrofina (CRH), que vai até o talo da pituitária para estimular a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e é liberado pelo corticotróficos. O ACTH circulante estimula a produção de glândula suprarrenal e a secreção de cortisol. Então o cortisol funciona no mecanismo de *feedback* negativo para inibir tanto o CRH quanto ACTH. **B,** Na doença de Cushing, o tumor da pituitária libera a quantidade em excesso de ACTH, que resulta em secreção aumentada de cortisol pelas glândulas suprarrenais. **C,** Na secreção ACTH ectópica, o tumor de secreção de ACTH não pituitária libera uma quantidade aumentada de ACTH, que resulta em secreção aumentada de cortisol pelas glândulas suprarrenais. **D,** Na forma suprarrenal de ACTH independente da síndrome de Cushing, o tumor suprarrenal libera autonomamente a quantidade em excesso de cortisol. Em todas as formas da síndrome de Cushing, os efeitos negativos do *feedback* do excesso de cortisol inibem a secreção CRH e ACTH endógenos para que os níveis de circulação de ACTH reflitam o tumor oculto (os níveis são normais ou aumentado) ou a produção independente de cortisol (os níveis são suprimidos). **E,** Em estados de pseudo-Cushing, o estímulo central aumenta a secreção CRH, que, por sua vez, aumenta o ACTH e, portanto, a produção de cortisol. Nesse ajuste, os efeitos negativos do *feedback* do excesso de cortisol inibem a seção de CRH e ACTH endógenos, para que os níveis de cortisol sejam limitados somente no nível aumentado.

Excesso de Glicocorticoide: Síndrome de Cushing

Manifestações clínicas

A síndrome de Cushing é um complexo de sintomas que refletem a exposição excessiva de tecidos ao cortisol. As características clínicas da síndrome de Cushing incluem ganho de peso, pletora, hipertensão e estrias (Tabela 227-1). Nem todos os pacientes apresentam todas as características; o número e a gravidade das características se correlacionam de forma próxima com a duração e gravidade do hipercortisolismo. Pelo fato de muitos sinais e sintomas serem inespecíficos, o diagnóstico pode ser confundido com distúrbios psiquiátricos, síndrome do ovário policístico, síndrome metabólica, obesidade simples, fibromialgia ou doença aguda. Entretanto, pelo fato do hipercortisolismo poder levar a hipertensão, intolerância à glicose, infecções, distúrbios psiquiátricos, cognição prejudicada e hipercoagulabilidade, é importante identificar este distúrbio tratável para prevenir sua morbidade e mortalidade associadas.[2]

Tabela 227-1

Frequência dos sinais clínicos e sintomas da síndrome de cushing

SINAIS OU SINTOMAS	PORCENTAGEM
Libido diminuída em homens e mulheres	100
Obesidade ou ganho de peso	97
Pletora	94
Rosto redondo	88
Mudanças no ciclo menstrual	84
Hirsutismo	81
Hipertensão	74
Equimoses	62
Letargia, depressão	62
Estrias	56
Fraqueza	56
Mudas eletrocardiográficas ou aterosclerose	55
Almofada de gordura dorsal	54
Edema	50
Tolerância anormal à glicose	50
Osteopenia ou fratura	50
Dor de cabeça	47
Dores nas costas	43
Infecções em pacientes	25
Dor abdominal	21
Acne	21
Calvície feminina	13

Mudanças de humor e cognição são marcadores úteis de hipercortisolismo. Estas incluem irritabilidade, choro e inquietação, depressão, diminuição da libido, insônia, ansiedade e concentração reduzida e memória prejudicada.

Diagnóstico

Exame Clínico

O exame para síndrome de Cushing é mais provável de ser positivo na presença de sinais que são típicos de excesso de glicocorticoide, como distribuição anormal degordura nas fossas supraclavicular e temporal, debilidade no músculo proximal, estria roxa larga (>1 cm) e nova irritabilidade, diminuição de cognição e memória de curto prazo reduzida. Os testes são indicados quando as características clínicas progredirem com o passar do tempo. Por exemplo, oligomenorreia é mais sugestiva de síndrome de Cushing se uma mulher tiver apresentado menstruação regular prévia. Uma série de sete subtrações e recordar três cidades (ou três objetos) são estratégias de abordagem médica para identificar as deficiências em cognição e memória.

Achados Laboratoriais

A administração exógena de glicocorticoide deve ser excluída antes de classificar a síndrome de Cushing endógena. Na ausência de estados pseudo-Cushing (ver adiante), pelo menos dois resultados diferentes nos testes de triagem devem ser anormais para estabelecer o diagnóstico. Os testes usados para o diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing não devem ser usados para fazer o diagnóstico. A Figura 227-4 é o algoritmo recomendado pela Endocrine Society para testar os pacientes com suspeita de terem síndrome de Cushing.[3]

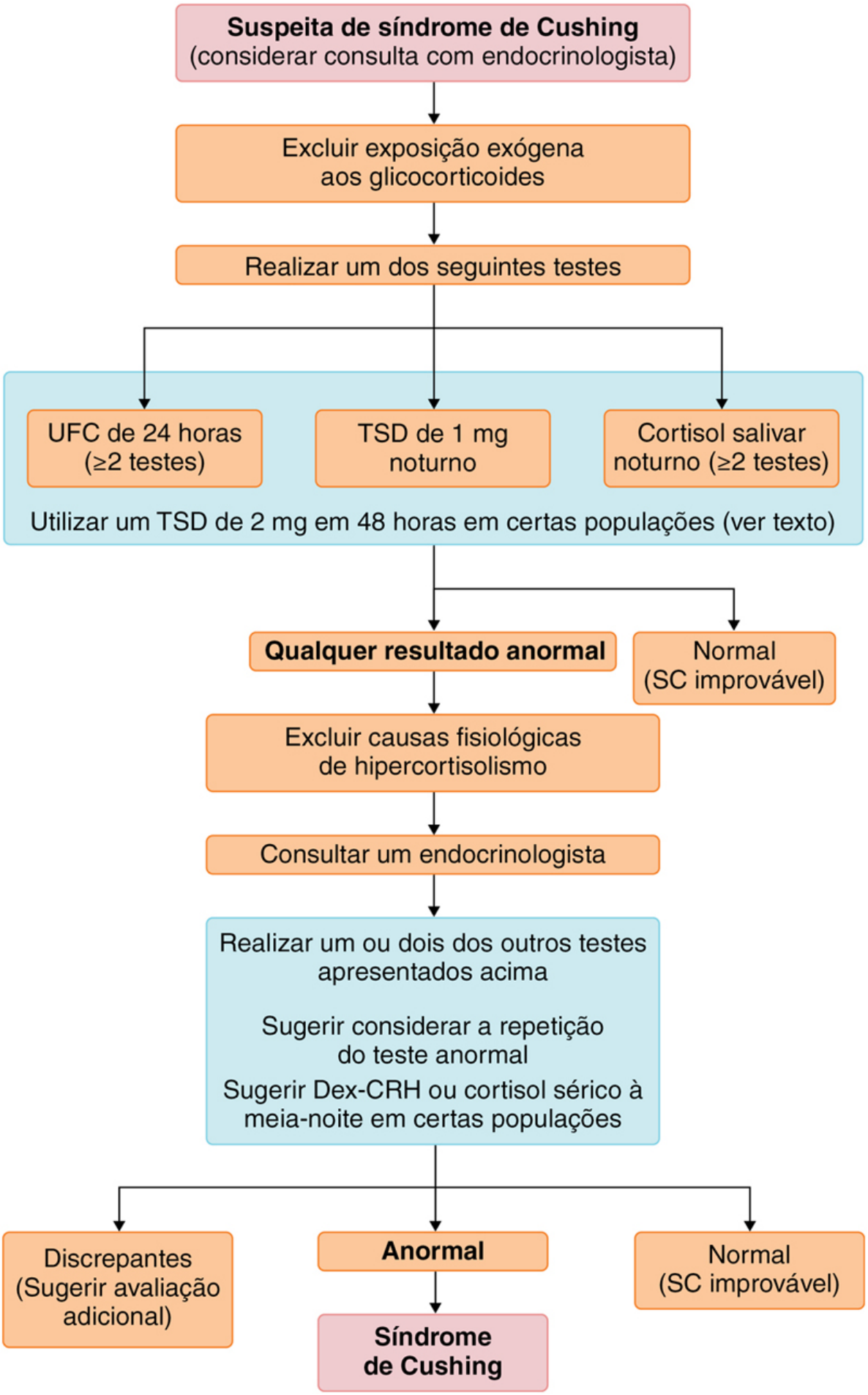

FIGURA 227-4 **Algoritmo para testar pacientes com suspeita de síndrome de Cushing (SC).**
Todas as instruções são recomendações, exceto aquelas antecedidas por "sugerir". Os critérios de diagnóstico que sugerem síndrome de Cushing são: cortisol livre urinário (UFC) superior ao intervalo normal para o ensaio, cortisol sérico superior a 1,8 μg/dL (50 nmol/L) após 1 mg de dexametasona (TSD de 1 mg) e cortisol salivar noturno superior a 145 ng/dL (4 nmol/L). Dex-CRH = teste da dexametasona-hormônio de liberação da corticotropina; TSD = teste de supressão com dexametasona. (Reproduzido com permissão de Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1526-1540.)

Medições de Urina, Saliva e Cortisol Sérico

O teste de excreção de cortisol livre (UFC) na urina durante 24 horas é um bom método de exame. Técnicas específicas de ensaios baseadas em estrutura como cromatografia líquida de alta performance e espectrometria de massa simultânea são o "padrão-ouro". Seu limite superior normal desses testes é muito menor e mais específico do que os ensaios baseados em anticorpos, nos quais esteroides podem ter reação cruzada. Esta reatividade cruzada pode ser uma vantagem na triagem do hipercortisolismo.

A excreção de UFC também pode ser elevada nos denominados *estados pseudo-Cushing*, incluindo distúrbios psiquiátricos (depressão, distúrbio de ansiedade, distúrbio obsessivo-compulsivo), dor crônica, exercício intenso, alcoolismo, diabetes não controlado e obesidade mórbida. Aqui se propõe a hipótese de que as vias cerebrais superiores estimulam a liberação de CRH e a ativação de todo o eixo hipotalâmico-pituitário-suprarrenal (Fig. 227-3E). A inibição da retroalimentação negativa de cortisol em CRH e a liberação de ACTH de hipófise restringem o resultado de hipercortisolemia para menos de quatro vezes do que o normal. Portanto, a síndrome de Cushing não pode ser diagnosticada com certeza a menos que os valores alcancem este limiar. Inversamente, pacientes com a síndrome de Cushing podem ter excreção de UFC normal por causa de hipercortisolismo leve ou intermitente ou metabolismo renal de cortisol alterado. Se o UFC for apenas levemente elevado e as características clínicas forem mínimas, é melhor tratar qualquer estado pseudo-Cushing e mensurar novamente a excreção de UFC com a expectativa de que irá normalizar. Alternativamente, se a excreção UFC for normal, mas a suspeita clínica for elevada, a mensuração repetida pode revelar um hipercortisolismo intermitente.

Mensuração do cortisol plasmático à meia-noite distingue os estados de pseudo-Cushing da síndrome de Cushing, com 95% de acurácia no diagnóstico; um nível maior que 7,5 μg/dL é exigido para o diagnóstico da síndrome de Cushing. A mensuração do cortisol salivar no momento de dormir ou à meia-noite funciona bem e é mais conveniente e pode ser o melhor teste de triagem em pacientes com hipercortisolismo leve ou intermitente.[4,5] Entretanto, o critério para a interpretação difere: assim, cada ensaio deve ser validado antes de ser utilizado com este propósito.

Testes de Supressão de Dexametasona

O teste de supressão de dexametasona com 1 mg é um exame simples que se aproveita do efeito de retroalimentação negativa dos glicocorticoides em reduzir o ACTH (e assim o cortisol sérico). A dexametasona 1 mg é administrada oralmente entre as 23 horas e meia-noite, e o cortisol de plasma é medido entre as 8 e 9 horas da manhã seguinte. O teste possui uma taxa de 8% de falso-negativo em pacientes com a doença de Cushing e uma taxa de 30% de falso-positivo em doença crônica, obesidade, distúrbios psiquiátricos em indivíduos normais. Como resultado, a síndrome de Cushing não pode ser diagnosticada por este teste isoladamente a menos que o resultado seja extremamente anormal.

O teste de supressão de dexametasona com 2 mg por dois dias distingue pacientes com um estado pseudo-Cushing se um parâmetro de menos de 1,4 ou 2,2 μg/dL decortisol plasmático for utilizado. A dexametasona 500 μg é administrada oralmente a cada seis horas por oito dosagens, e o controle de plasma é medido duas horas depois da última dosagem. O teste possui excelente sensibilidade (90% a 100%) e especificidade (97% a 100%) para distinguir a síndrome de Cushing, mas custa mais e exige uma aderência excelente do paciente. A administração subsequente imediata de (1 μg/kg de peso corporal por via intravenosa) e mensuração do cortisol 15 minutos depois aumentaram a sensibilidade e a especificidade para 100% em um pequeno estudo, com a utilização de valores acima de 1,4 μg/dL indicando a síndrome de Cushing. Apesar desse teste combinado de dexametasona e CRH possuir uma maior acurácia diagnóstica, ele apresenta as mesmas desvantagens do teste de supressão de dexametasona por dois dias e do custo adicional do teste de CRH. Em razão dessas desvantagens, esses testes são geralmente reservados para pacientes com resultados ambíguos ou confusos em outros testes de classificação. O CRH está disponível comercialmente (Acthrel®) com a etiqueta de aprovação da Food and Drug Administraton (FDA) para o diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing. Sua utilização no teste dexametasona-CRH não é um uso reconhecido.

Qualquer teste de dexametasona pode apresentar resultados falsos em pacientes com depuração metabólica anormal do fármaco. Agentes que induzem enzimas citocromo P-450 CYP3A4 (álcool, rifampina, fenitoína e fenobarbital) aumentam a depuração de dexametasona, enquanto a insuficiência renal ou hepática diminui. A mensuração do nível de dexametasona pode determinar se a depuração foi alterada.

Diagnóstico Diferencial

As causas da síndrome de Cushing endógena podem ser divididas de maneira geral em formas ACTH-dependente (80%) e ACTH-independente (20%) (Tabela 227-2). O hipercortisolismo do funcionamento autônomo de tumores suprarrenais suprime o ACTH, enquanto em distúrbios de excesso primário de ACTH as glândulas suprarrenais respondem ao ACTH derivado do tumor. A mensuração da concentração plasmática de ACTH distingue-se entre estas causas. Em geral, o ACTH é menor que 10 pg/mL em distúrbios suprarrenais primários, mas também é suprimido por esteroides exógenos se estes forem prescritos de modo intencional (síndrome de Cushing iatrogênica) ou tomados artificialmente. Os pacientes deste último grupo com frequência passaram por múltiplos procedimentos cirúrgicos e revelaram que se automedicavam com esteroides. Como resultado, os pacientes devem ser questionados cuidadosamente sobre a administração de esteroides exógenos, reconhecendo que os esteroides parenterais, inalados e tópicos podem causar excesso de glicocorticoides. Pacientes com síndrome de Cushing endógena e baixas concentrações de ACTH devem ser submetidos a exames de imagens da suprarrenal para identificar o local da anormalidade suprarrenal. O tecido suprarrenal não autônomo atrofia quando o suporte de ACTH é subnormal. Por isso, as formas comuns da síndrome de Cushing independente de ACTH, adenoma e carcinoma suprarrenais, se apresentam como uma massa suprarrenal unilateral, com atrofia do tecido adjacente e contralateral nos exames de ressonância magnética e tomografia computadorizada.

Tabela 227-2

Etiologia da síndrome de cushing

EXÓGENO	ENDÓGENO
Causa mais comum da síndrome de Cushing	ACTH independente – ativação suprarrenal autônoma (20% de todos os casos)
Glicocorticoide ou ACTH conduzido	Adenoma suprarrenal (40% a 50%)
Pode ser artificial ou iatrogênica	Carcinoma suprarrenal (40% a 50%)
	Doença suprarrenal nodular pigmentada primária
	Síndrome de McCune-Albright
	Doença suprarrenal macronodular massiva
	Polipeptídio inibitório gástrico ou alimento induzido
	ACTH dependente – ativação suprarrenal pelo ACTH em excesso (80% de todos os casos)
	Adenoma corticotrófico (80%)
	Secreção ACTH ectópica (20%)
	Secreção CRH ectópica (rara)

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; CRH = hormônio de liberação de corticotrofina.

Formas bilaterais de doença suprarrenal primária são raras e podem estar presentes com nódulos suprarrenais pequenos ou grandes.[6] Doença suprarrenal nodular pigmentada primária ocorre originalmente em crianças e adultos jovens e é caracterizada por glândulas suprarrenais de tamanho pequeno a normal contendo nódulos corticais de coloração preto-marrom pequenos (<5 mm). Cerca de metade desses pacientes apresenta características adicionais, denominadas *complexo de Carney*, que são geralmente herdadas de uma forma autossômica dominante. As características clínicas do complexo de Carney incluem mixoma localizado na pele, mama e coração; pigmentação irregular, como lentigens e azul-marinho; e outras atividades endócrinas excessivas, como acromegalia e tumores testiculares. Alguns desses pacientes possuem mutações que produzem uma forma menor da subunidade 1α da proteína quinase A regulatória. A elevação resultante na ativação da proteína quinase A pelo monofosfato de adenosina cíclica provavelmente permite a formação do tumor. Hiperplasia nodular bilateral com síndrome de Cushing pode ocorrer no quadro da *síndrome de McCune-Albright*, na maioria das vezes em bebês e crianças. A doença macronodular suprarrenal massiva em geral se manifesta após os 40 anos de idade, com enormes glândulas suprarrenais apresentando expressão aberrante de receptores "ilícitos" para vários ligantes (polipeptídio inibidor gástrico, β-adrenérgico, vasopressina), que presumivelmente medeiam a produção autônoma de cortisol.

Um nível normal ou elevado de ACTH plasmático (>15 pg/mL, 3,3 pmol/L) é consistente com um tumor produtor de ACTH.[7] Concentrações intermediárias de ACTH entre 5 e 15 pg/mL (1,1 a 3,3 pmol/L) em um ensaio tipo "sanduíche" de dois sítios de ligação não são diagnósticas. Nesses pacientes, respostas de cortisol subótimas à estimulação com CRH podem identificar a minoria dos casos de síndrome de Cushing independente de ACTH com o valor basal de ACTH no limite. Além disso, um valor plasmático suprimido de DHEA-S apoia o diagnóstico de um distúrbio independente de ACTH.

A doença de Cushing,[8] um adenoma hipofisário secretor de ACTH, é a causa mais comum de síndrome de Cushing. Ela é mais comum em mulheres do que em homens (proporção de 6:1), com uma idade média de início por volta da quarta década. O ACTH também pode ser secretado ectopicamente por uma variedade de tumores neuroendócrinos como demonstrado na Tabela 227-3.

Tabela 227-3

Incidente e tipos de tumores que causam a síndrome ectópica e a secreção acth ectópica

TIPO DE TUMOR	PORCENTAGEM
Carcinoma de pulmão (célula pequena ou célula de aveia)	19-50
Carcinoide de brônquio	2-37
Carcinoide de timo	8-12
Tumores pancreáticos, células de carcinoide e isoladas	4-12
Feocromocitoma, neuroblastoma, ganglioma, paraganglioma	5-12
Carcinoma medular de tireoide	0-5
Diversos*	<1

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico.

* Diversos tumores relatados ao secretar ACTH em um a cada dez casos, incluindo o carcinoma de ovário, de próstata, de peito, de tireoide, renal, das glândulas salivares, testes, vesícula biliar, do esôfago e da apêndice; carcinoide gástrico e carcinoide renal; leucemia mieloblástica aguda; melanoma e carcinoma cloacogênico do canal anal.

Imagens da hipófise geradas por ressonância magnética mostram um tumor em apenas 40% a 50% dos pacientes com doença de Cushing, mas estas são obtidas rotineiramente em pacientes com doença dependente de ACTH para excluir macroadenoma ou anatomia anormal antes da amostragem do seio petroso ou cirurgia. Uma lesão hipofisária inferior a 6 mm é observada em até 10% dos indivíduos saudáveis e por isso nem sempre indica doença de Cushing. Os testes bioquímicos devem ser utilizados para distinguir entre as causas de síndrome de Cushing dependentes de ACTH e devem ser realizados após um período de quatro a seis semanas de hipercortisolismo sustentado o suficiente para suprimir a função corticotrofo normal.

A amostragem do seio petroso inferior é o melhor teste para distinguir entre uma fonte hipofisária e uma ectópica de excesso de ACTH; mundialmente, a sensibilidade e a especificidade geral estão em cerca de 94%. O teste envolve cateterização de uma veia periférica e também a dos seios petrosos, drenando a glândula hipófise, pela mensuração simultânea dos níveis de ACTH em cada local antes e três, cinco e dez minutos depois da administração do CRH e pelo cálculo da proporção de ACTH central ao periférico em cada momento. As proporções de mais de dois antes ou mais de três depois da administração de CRH são consistentes com a doença de Cushing.

Embora seja precisa em mãos experientes, a amostragem do seio petroso inferior possui um pequeno risco de derrame, é cara e não está amplamente disponível. Outros testes, como o do CRH e o de supressão de dexametasona com 8 mg, podem ser úteis se ambas as respostas indicarem doença de Cushing. Nessa situação, a probabilidade da secreção ectópica de ACTH é baixa. Entretanto, o diagnóstico não é claro se as respostas forem mistas ou ambas negativas.

Se testes endócrinos sugerirem secreção ectópica de ACTH, uma imagem é obtida para localizar o tumor. Os exames de tomografia computadorizada e ressonância magnética de tórax são os melhores exames iniciais pelo fato de estes tumores frequentemente estarem na cavidade torácica. A cintilografia com octreotídeo é um teste adjunto útil. A mensuração da calcitonina e da gastrina séricas e da catecolamina plasmática ou da urina podem identificar um carcinoma medular da tireoide, gastrinoma e feocromocitoma. O processo deve ser repetido a cada seis a 12 meses; tumores que produzem ACTH ectopicamente possuem uma variedade de potenciais malignos, e uma avaliação anual deve continuar a ser feita, independente do tratamento para hipercortisolismo.

Tratamento

Tratamento Cirúrgico

O melhor tratamento para a síndrome de Cushing é uma ressecção cirúrgica da lesão produtora do ACTH ou cortisol excessivo. Na síndrome de Cushing dependente de ACTH, se esta for malsucedida ou não puder ser realizada, a adrenalectomia bilateral é uma opção.

A ressecção transfenoidal de um microadenoma é a terapia indicada para o paciente com doença de Cushing, com chance de até 90% de cura nas mãos de um neurocirurgião experiente. Um resultado bem-sucedido é menos provável se a cirurgia inicial não for curativa, em casos de recorrência e em macroadenomas. Existem controvérsias sobre os critérios de remissão; embora um baixo nível de cortisol pós-operatório seja encorajador, isso não previne uma recorrência posterior. Se a recorrência se desenvolver, uma ressecção adicional e uma terapia alternativa devem ser consideradas.

Os pacientes com secreção ectópica de ACTH podem ser curados se o tumor puder ser removido e não estiver metastático. Caso contrário, a escolha recai entre adrenalectomia e terapia farmacológica (ver adiante). A adrenalectomia é apropriada quando o paciente não consegue tolerar a toxicidade medicamentosa, o custo ou os efeitos psicológicos adversos do tratamento ou do monitoramento em longo prazo; quando é necessária a correção rápida do hipercortisolismo; ou se as doses diárias máximas de cetoconazol (1.600 mg) e metirapona (2 g) administradas em combinação não resultarem em eucortisolemia do paciente.

As causas suprarrenais primárias não malignas da síndrome de Cushing são curadas pela ressecção do tecido anormal. A laparoscopia é a abordagem preferida. A cirurgia é o pilar do tratamento do câncer suprarrenal; podem ser necessárias múltiplas operações para ressecar as lesões primárias, recorrências locais e metástases hepáticas, torácicas e intracranianas. A terapia adrenolítica adjuvante com mitotano pode fornecer benefício quimioterápico.

Radioterapia

A radioterapia da glândula hipófise com terapia adjuvante com inibidores da esteroidogênese para normalizar os níveis de cortisol é uma boa opção para pacientes com doença de Cushing que não podem se submeter à cirurgia, para aqueles em que o risco de síndrome de Nelson (Cap. 224) é considerado grande e para aqueles com doença recorrente. Esta geralmente é aplicada em 200 rad diários crescente até uma dose total de 4.500 cGy. A desvantagem da radioterapia é o período de tempo necessário para uma resposta completa — de até dez anos — e a possibilidade de hipopituitarismo. Existe uma experiência menor com radiocirurgia de alta energia, como a faca gama, que tem a vantagem de exigir somente um ou dois tratamentos. A adrenalectomia é preferível se uma normalização rápida do hipercortisolismo for necessária e esta opção pode ser escolhida por pacientes que possuem preocupações sobre o hipopituitarismo induzido por radiação e perda de função reprodutiva.

Tratamento Farmacológico

O tratamento farmacológico também pode ser utilizado para pacientes com tumores ectópicos ocultos secretores de ACTH ou em combinação com a irradiação da hipófise, para tratar a doença de Cushing.

O tratamento apenas com inibidores da esteroidogênese raramente é apropriado para a doença de Cushing, pois exige monitoramento estreito e ajuste de dose. A cabergolina ou o pasireotídeo podem normalizar o UFC em 40% e 20% dos pacientes, respectivamente.[A1] Existem dados limitados sobre a eficácia em longo prazo de qualquer tratamento médico na doença de Cushing.

Para o carcinoma adrenocortical avançado, as taxas de resposta e de sobrevida livre de progressão, mas não de sobrevivência global, são significativamente melhores com a terapia de primeira linha usando uma combinação de etoposídeo (100 mg/m^2 nos dias 2 a 4), doxorrubicina (40 mg/m^2 no dia 1) e cisplatina (40 mg/m^2 nos dias 3 e 4) com mitotano oral (para alcançar níveis sanguíneos entre 14 e 20 mg/L) do que usando estreptozocina com mitotano como terapia de primeira linha, com taxas semelhantes de eventos tóxicos.[A2]

Excesso de Mineralocorticoides

Diagnóstico

Pacientes com excesso de mineralocorticoides frequentemente apresentam poucos sintomas clínicos com exceção de fadiga ou debilidade muscular, ou câibras relacionadas com hipocalemia. Frequentemente a condição é suspeita por causa de hipertensão, especialmente se ocorrer em jovens em associação com hipocalemia espontânea ou for difícil de controlar.[9] O excesso de mineralocorticoides pode resultar de doença suprarrenal primária, na qual a aldosterona (ou outro mineralocorticoide) é produzida de forma autônoma (e os níveis de renina são baixos), ou pode ocorrer devido a causas não adrenais como resultado de valores de renina elevados, os quais estimulam a secreção de aldosterona. As últimas situações incluem estados de volume intravascular arterial contraído como insuficiência cardíaca congestiva ou cirrose com ascite, fluxo sanguíneo arterial reduzido e produção tumoral de renina (Tabela 227-4).

Tabela 227-4

Causas do excesso de mineralocorticoide

HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO: ALTA ALDOSTERONA, BAIXA RENINA
Adenoma de produção de aldosterona (30% a 50%)
Hiperplasia bilateral da zona glomerulosa
Hiperaldosteronismo familiar
Tipo 1: hiperaldosteronismo remediável com glicocorticoide – isso resulta da formação de gene quimérico contendo a porção reguladora de 11β-hidroxilase (geralmente regulada pela ACTH) e a região sintética da síntese aldosterona; como resultado, o ACTH estimula a síntese de aldosterona e, portanto, a produção de aldosterona
Tipo 2: adenoma suprarrenal ou hiperplasia expressa em um padrão familiar
Tipo 3: causado pelo KCNJ5 mutante, muitas vezes mais precoce e mais grave do que o tipo 2
Carcinoma adrenal com produção de aldosterona
Secreção aldosterona ectópica (rara): rim, ovário
HIPERALDOSTERONISMO SECUNDÁRIO: ALTA ALDOSTERONA, BAIXA RENINA
Hipertensão renovascular e estenose aórtica
Uso de diurético
Tumores com secreção renina
Insuficiência cardíaca grave
EXCESSO DE MINERALOCORTICOIDE APARENTE: BAIXA ALDOSTERONA, BAIXA RENINA
Ingestão de alcaçuz: alcaçuz (bala ou tabaco com sabor) contendo ácido glicirretínico (ou componentes semelhantes como carbenoxolona) inibe o renal 11β-hidroxisteroide desidrogenase tipo 2, reduzindo a conversão de cortisol para cortisona e habilitando o cortisol para agir como mineralocorticoide endógeno
Hipercortisolismo: semelhante no mecanismo para ingestão de alcaçuz; níveis de cortisol muito altos são pensados para oprimir a habilidade de 11β-hidroxisteroide desidrogenase tipo 2 para converter o cortisol para cortisona no rim; o cortisol age como um mineralocorticoide potencial
Síndrome de Liddle: mutação das subunidades β ou γ do túbulo de coleta do canal de sódio conduz a um aumento construtivo na reabsorção de sódio e excreção de potássio
Forma de deficiência 11β-hidroxilase da hiperplasia suprarrenal congênita: 11-desoxicortisol acumula em razão da inabilidade de converter para cortisol
Deficiência de 17-hidroxilase da hiperplasia suprarrenal congênita: desoxicorticosterona e corticosterona são aumentadas

Excesso de mineralocorticoide independente de renina

Diagnóstico

Embora a maioria destas condições resulte de uma produção excessiva de aldosterona por uma glândula suprarrenal (ou ambas), a produção excessiva de outros mineralocorticoides ou ativação constitutiva do canal de sódio renal devem ser excluídas. Nestas últimas condições, tanto os valores de aldosterona quanto de renina são baixos, resultando na então denominada síndrome do excesso de mineralocorticoides aparente. Nesta situação, a informação diagnóstica é obtida por anamnese (ingestão de alcaçuz) ou mensuração de outros mineralocorticoides (Tabela 227-4).

O hiperaldosteronismo primário é diagnosticado quando existe uma relação aumentada (>20) entre a aldosterona e a atividade plasmática da renina matinal (Fig. 227-5).Um dos quatro testes (normalmente a sobrecarga salina) é usado para confirmar o hiperaldosteronismo primário através da demonstração da falta de supressão da aldosterona.[10]

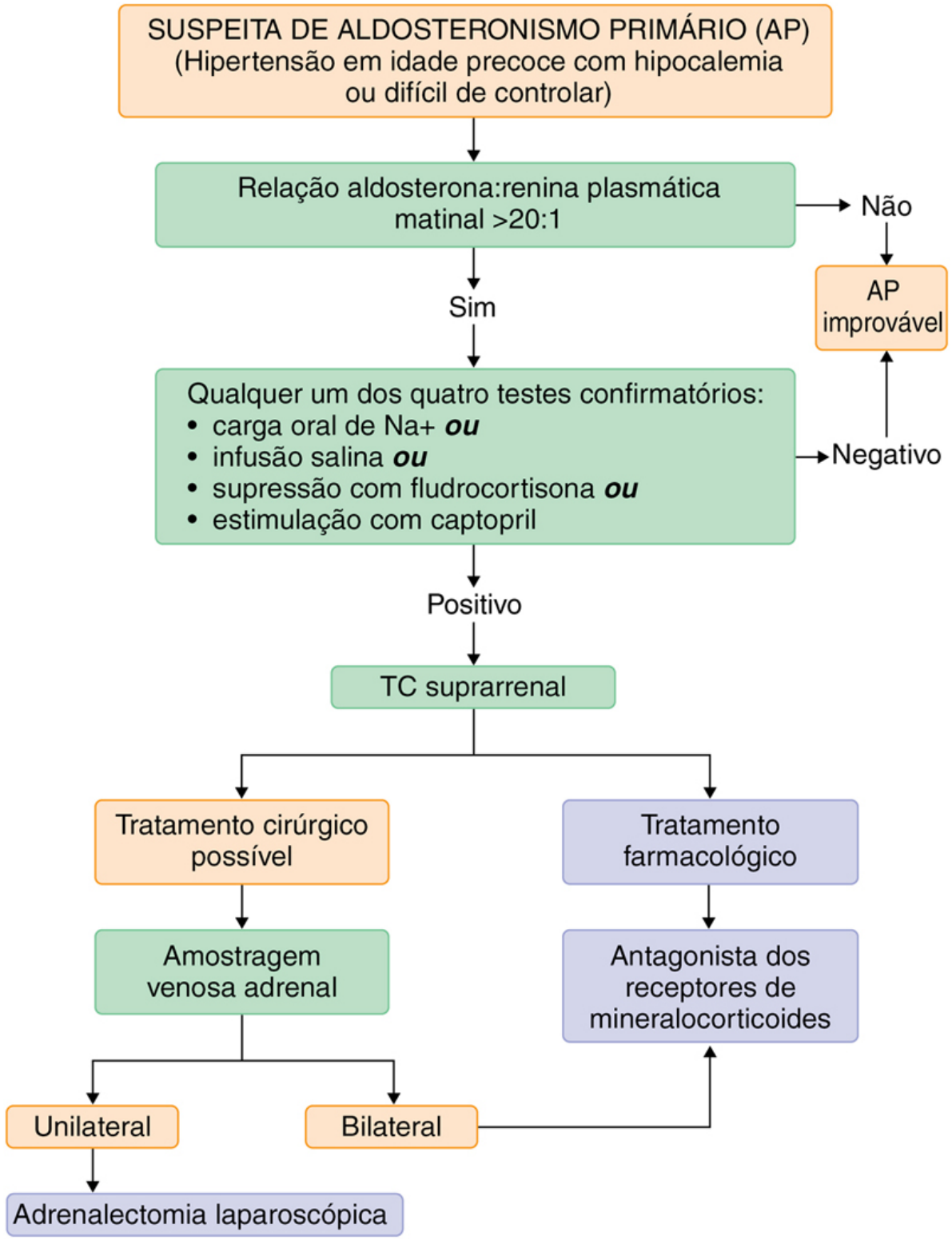

FIGURA 227-5 Algoritmo para a detecção, confirmação, teste do subtipo e tratamento do aldosteronismo primário (AP). Recomendamos a detecção dos casos de AP em grupos de pacientes com prevalência de AP relativamente alta. Estes incluem os pacientes com hipertensão moderada, grave ou resistente; hipocalemia espontânea ou induzida por diuréticos; hipertensão com incidentaloma suprarrenal; ou história familiar de hipertensão precoce ou acidente vascular cerebral em idade jovem (<40 anos). Recomendamos a utilização da relação aldosterona-renina plasmática (RAR) para detectar casos de AP nesses grupos de pacientes. Recomendamos que os pacientes com uma RAR positiva sejam testados utilizando qualquer um dos quatro testes confirmatórios para confirmar ou excluir definitivamente o diagnóstico. Recomendamos que todos os pacientes com AP realizem uma tomografia computadorizada (TC) suprarrenal como estudo inicial do teste do subtipo e para excluir carcinoma adrenocortical. Quando o tratamento cirúrgico é possível e desejado pelo paciente, a distinção entre doença suprarrenal unilateral e bilateral deve ser realizada por amostragem venosa adrenal (AVA). Recomendamos que o tratamento por adrenalectomia laparoscópica unilateral seja oferecido aos pacientes com adenoma unilateral produtor de aldosterona documentado por AVA. Se um paciente é incapaz ou não deseja se submeter à cirurgia, recomendamos o tratamento farmacológico com um antagonista dos receptores de mineralocorticoides (RM). Em pacientes com AP devido a doença suprarrenal bilateral, recomendamos o tratamento com um antagonista dos RM. *Em pacientes com AP confirmado que têm história familiar de AP ou de acidentes vasculares cerebrais em idade jovem (<40 anos), ou com aparecimento de hipertensão antes dos 20 anos de idade, sugerimos a realização de testes genéticos para aldosteronismo controlável com glicocorticoides. Em pacientes com aldosteronismo remediável com glicocorticoides, recomendamos a utilização da menor dose de agonistas dos receptores de glicocorticoides que consiga normalizar a pressão arterial e os níveis séricos de potássio.(Reproduzido, com leve modificação do texto, de Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3266-3281.)

Diagnóstico Diferencial

Após o diagnóstico de excesso de mineralocorticoide dependente de aldosterona, deve-se diferenciar entre as duas causas suprarrenais mais comuns, hiperplasia e adenoma, depois da exclusão de causas raras de hiperaldosteronismo. Duas formas raras, autossômicas dominantes, de hiperaldosteronismo familiar são o tipo 1, um hiperaldosteronismo suprimível por glicocorticoides, e o tipo 2. O hiperaldosteronismo familiar tipo 1 é causado por uma troca genética do promotor do *CYP11B1* (11β-

hidroxilase) com o do *CYP11B2* (aldosterona sintase), formando um gene quimérico no qual o ACTH estimula a aldosterona sintase. Isso deve ser suspeitado no contexto de doença familiar, particularmente se houver história de eventos cardiovasculares precoces, e é confirmado por testes genéticos (ver http://www.brighamandwomens.org/Departments_and_Services/medicine/services/endocrine/Services/gra/default.aspx). A anormalidade genética no hiperaldosteronismo familiar tipo 2 não é conhecida; sua apresentação clínica é semelhante à do hiperaldosteronismo esporádico. Estudos recentes demonstraram raras mutações germinativas de um canal de potássio no hiperaldosteronismo familiar e mutações somáticas suprarrenais em cerca de 40% dos pacientes.

Para as condições mais comuns, exames de tomografia computadorizada da suprarrenal podem demonstrar nódulos não funcionais e sugerir falsamente um adenoma.[11] As respostas para manobras como postura de pé e carga de sal com sódio oral ou intravenoso tendem a ser preservadas em pacientes com hiperplasia, mas existe uma sobreposição significativa entre grupos de pacientes. O melhor teste diagnóstico envolve a mensuração de cortisol e aldosterona em efluente bilateral venoso suprarrenal e em veia periférica antes e durante a infusão de ACTH. O cortisol é utilizado para avaliar o posicionamento de um cateter nas veias suprarrenais quando os níveis dos dois lados devem ser similares. Quando um adenoma está presente, a proporção aldosterona-cortisol em um lado geralmente é pelo menos cinco vezes maior que no outro, que pode ser similar ao periférico, indicando supressão. A hiperplasia bilateral tende a produzir valores similares em cada lado.

Tratamento

O tratamento de hiperaldosteronismo primário inclui ressecção laparoscópica para adenomas.[12] Em seguida, a hipocalemia geralmente regride, mas a hipertensão persiste em até 65% dos pacientes. Um antagonista dos mineralocorticoides, espironolactona ou esplerenona, é usado para tratar os pacientes com limitações para se submeter à cirurgia ou aqueles com hiperplasia. A esplerenona é um antagonista dos mineralocorticoides mais seletivo (com menos efeitos colaterais de disfunção sexual e ginecomastia em comparação com a espironolactona). Um bloqueador dos canais de sódio (p. ex., amilorida) pode ser útil e os agentes anti-hipertensivos podem ser mantidos conforme necessário.

Excesso de Androgênio

Definição

Mulheres com excesso de androgênios circulantes ou sensibilidade a androgênios aumentada apresentam queixas de hirsutismo, acne e anovulação ou infertilidade. Quando testosterona é secretada em excesso, as mulheres podem sofrer virilização e apresentar voz grave, clitorimegalia, hábitos corporais masculinizados e alopecia.

Diagnóstico

As causas suprarrenais de hiperandrogenismo – hiperplasia suprarrenal congênita, doença de Cushing, câncer adrenal e adenoma suprarrenal produtor de androgênio – são incomuns. A maioria das mulheres não possui causa clara (hirsutismo idiopático) ou tem síndrome de ovário policístico. Raramente, tumores ovarianos secretores de androgênios, hiperprolactinemia, resistência a glicocorticoide ou medicamentos exógenos causam hiperandrogenismo. Pacientes com uma fonte suprarrenal de hiperandrogenismo geralmente apresentam níveis séricos de DHEA, DHEA-S ou androstenediona elevados, em contraste com o excesso de testosterona que é mais típico de uma fonte ovariana. O DHEA e o DHEA-S são androgênios fracos que podem ser convertidos localmente em testosterona nos folículos pilosos. Em razão dos níveis de DHEA e DHEA-S diminuírem durante a vida adulta, estes valores devem ser interpretados dentro de escalas de normalidade específicas para cada idade. Embora um tumor seja mais provável se DHEA-S for maior que 500 μg/dL ou testosterona maior que 200 ng/mL, ele não é excluído em valores mais baixos.

A geração de imagens identifica aproximadamente todos os tumores, mas pode perder um intraovariano pequeno. O UFC pode ser elevado em pacientes com carcinoma suprarrenal virilizante ou doença de Cushing (veja anteriormente) e naqueles com resistência a glicocorticoides Em contraste, adenomas suprarrenais secretores de androgênios não apresentam excesso de glicocorticoides. Mulheres com suspeita de possuir as formas clássicas de hiperplasia suprarrenal congênita devem ser submetidas à mensuração de hormônios precursores e produtos antes e depois do ACTH para confirmar o diagnóstico.

Tratamento

O tratamento das causas suprarrenais de hiperandrogenismo varia de acordo com o distúrbio. A hiperplasia suprarrenal congênita clássica é tratada com glicocorticoides para normalizar o ACTH e dessa forma os níveis de androgênios (normalmente dexametasona, 0,125 a 0,375 mg ao dormir). As formas não clássicas respondem bem ao contraceptivo oral ou ao tratamento antiandrogênio, sendo a dexametasona reservada para a indução da ovulação. A cirurgia com tratamento farmacológico adjuvante pode ser utilizada no carcinoma suprarrenal (ver anteriormente).

Deficiência Mista de Mineralocorticoide e Glicocorticoide: Insuficiência Suprarrenal

Biopatologia

Insuficiência Suprarrenal Primária

Destruição Imunológica

A destruição imunológica é a causa mais comum de insuficiência suprarrenal primária em países industrializados e pode ocorrer isoladamente ou, raramente, em associação com síndromes poliglandulares imunológicas. Estas síndromes tendem a se manifestar na infância (tipo 1), em associação com hipoparatireoidismo e candidíase mucocutânea, ou na idade adulta (tipo 2), associada ao diabetes melito dependente de insulina, doença autoimune da tireoide, alopecia areata ou vitiligo. As glândulas estão pequenas na imagem.

Adrenoleucodistrofia

A adrenoleucodistrofia, uma condição rara (1/25.000) ligada ao X, é caracterizada por deficiência da proteína de membrana peroxissomal, que transporta derivados de acil coenzima A ativada para os peroxissomos, onde eles são reduzidos por β-oxidação. Esta deficiência resulta em acúmulo de ácido graxo de cadeia muito longa no sistema nervoso central e em outros tecidos e ácidos graxos $C_{26:0}$ plasmáticos aumentados. A penetrância incompleta do defeito genético e o acúmulo variável de ácidos graxos de cadeia muito longa na glândula suprarrenal, cérebro, testículos e fígado respondem pelos fenótipos clínicos, que diferem em idade e apresentação.[13]

Substituição do Tecido Suprarrenal

As infecções causam aproximadamente 15% da insuficiência suprarrenal primária. As infecções típicas incluem tuberculose e doenças fúngicas sistêmicas (histoplasmoses, coccidioidomicoses, blastomicoses), nas quais o tecido suprarrenal é substituído por granulomas caseosos. Infecções oportunistas associadas à AIDS em estágio final, como citomegalovírus ou *Mycobacterium avium-intracellulare*, podem reduzir a função suprarrenal. O tecido suprarrenal pode ser substituído por metástases bilaterais (mais comumente carcinoma primário do pulmão, mama, intestino, ou linfoma primário), embora a insuficiência suprarrenal seja incomum. Hemorragia intra-adrenal também pode levar a esteroidogênese insuficiente. A hemorragia geralmente ocorre em um paciente hospitalizado estressado recebendo anticoagulação profilática por longo período e frequentemente é acompanhada por dor nas costas. As glândulas suprarrenais tendem a ser maiores nas imagens.

Hiperplasia Suprarrenal Congênita

As hiperplasias suprarrenais congênitas[14] são um grupo distinto de doenças causadas por deficiência genética de uma das enzimas necessárias para a esteroidogênese suprarrenal. Pacientes com deficiência quase completa de uma enzima necessária para a síntese de cortisol apresentam na infância insuficiência suprarrenal e crise de perda de sal. Isso é mais problemático em pacientes com mutação no gene 21-hidroxilase (*CYP21A2*) ou 11β-hidroxilase (*CYP11B1*). O aumento nos níveis de ACTH

causado por deficiência de cortisol direciona as trajetórias esteroidogênicas intactas de forma que ocorra produção excessiva dos esteroides nas proximidades do bloqueio enzimático, 17-hidroxiprogesterona e 11-desoxicortisol, respectivamente, em deficiência de 21-hidroxilase e 11β-hidroxilase. Os níveis aumentados de esteroides precursores habilitam a síntese de androgênio suprarrenal aumentado para que as meninas gravemente afetadas possam ser virilizadas no útero. Meninas e mulheres com hiperplasia suprarrenal congênita não clássica apresentam mais tarde. Elas têm maiores atividades enzimáticas para que a produção de cortisol seja adequada, mas os níveis de ACTH aumentado causam hiperandrogenismo.

Causas Raras

Outras causas raras de insuficiência suprarrenal primária incluem resistência a ACTH, hipoplasia suprarrenal, síndrome de Smith-Lemli-Opitz e amiloidose. Pacientes com insuficiência suprarrenal primária devem ser submetidos a avaliações adicionais para determinar sua causa (Tabela 227-5). A detecção de anticorpos para 21-hidroxilase identifica aproximadamente todos os pacientes com doença idiopática. Em homens com resultado negativo, a mensuração de ácidos graxos $C_{26:0}$ plasmáticos irá detectar a adrenoleucodistrofia. Juntas, estas estratégias identificam a causa em aproximadamente todos os pacientes adultos com insuficiência suprarrenal idiopática. Pacientes com doença imunológica devem ser testados para outras deficiências endócrinas, e aqueles com adrenoleucodistrofia necessitam de avaliação neurológica.

Tabela 227-5

Causas da insuficiência suprarrenal e testes auxiliares

CAUSAS ESPECÍFICAS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS SUGESTIVAS	TESTES AUXILIARES ÚTEIS
Insuficiência suprarrenal primária	Hiperpigmentação, hipotensão ortostática	Hipercalemia, ACTH elevado
Destruição idiopática autoimune	Causa mais comum (80%) em países desenvolvidos; com ou sem outras endocrinopatias, conforme a seguir	Anticorpos para 21-hidroxilase estão presentes, em imagem, glândulas suprarrenais são pequenas
Insuficiência poliglandular tipo 1	Hipoparatireoidismo, candidíase mucocutânea, vitiligo; idade <20 anos	
Insuficiência poliglandular tipo 2	Diabetes dependente de insulina, doença autoimune de tireoide, alopecia areata, vitiligo; idade >40 anos	Na imagem, as glândulas suprarrenais são pequenas
Infecções: tuberculose, doença fúngica sistêmica, infecções oportunistas associadas à AIDS (p. ex., citomegalovírus)	15% dos pacientes em séries americanas	Glândulas suprarrenais tendem a ser maiores em TC e podem ser calcificadas
Lesões suprarrenais que ocupam espaço	A metástase do carcinoma de pulmão, peito, rim, intestino; linfoma ou hemorragia (uso de heparina)	Forma anormal das glândulas suprarrenais em TC; evidência de hemorragia
Adrenalectomia bilateral ou tratamento com inibidores esteroidogênese		Cetoconazol, mitotano, aminoglutetimida, trilostano e metirapona reduzem os níveis de cortisol
Adrenoleucodistrofia	Homens ligados ao X; na infância, distúrbio cognitivo ou de marcha; em adultos, paraparesia espástica	Deficiência de acilcoenzima-A-sintetase de cadeia muito longa perixissomal conduz a níveis de ácido graxo $C_{26:0}$plasmático elevados
Insuficiência suprarrenal secundária		
Supressão de eixo suprarrenal por glicocorticoide exógeno e endógeno	Histórico da medicação; histórico da síndrome de Cushing	As glândulas suprarrenais são pequenas nas imagens
Lesões estruturais do hipotálamo e da glândula pituitária (tumores, destruição pela infiltração de distúrbios, irradiação x e hipófise linfocítica)	Outras deficiências pituitárias	As glândulas suprarrenais são normais ou pequenas na imagem; RM ou TC podem mostrar uma lesão na pituitária ou hipotalâmica
Deficiência ACTH isolada		
Trauma craniano		

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; TC = tomografia computadorizada; RM = ressonância magnética.

Insuficiência Suprarrenal Secundária

Supressão do Eixo Hipofisário

A supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário suprarrenal por glicocorticoides exógenos ou endógenos é a causa mais comum de insuficiência suprarrenal secundária. Este fenômeno depende da dose, duração e programação da administração do glicocorticoide. Assim, a supressão suprarrenal é incomum com doses de "reposição" de glicocorticoides que são aproximadamente equivalentes à produção diária (p. ex., doses diárias totais de 20 mg de hidrocortisona, 5 mg de prednisona ou 0,3 a 0,5 mg de dexametasona). Em doses maiores, a supressão suprarrenal geralmente não é observada até antes de três semanas de administração, e uma única dose administrada pela manhã é menos supressiva do que doses divididas administradas durante o dia. Quando doses potencialmente supressivas de glicocorticoides são suspensas, os sintomas de insuficiência suprarrenal podem ocorrer em 48 horas, e todo o eixo pode não se recuperar por um período de até 18 meses. Durante este tempo, o paciente deve receber tratamento de reposição de glicocorticoides ou esteroides suplementares em momentos de estresse fisiológico, dependendo do grau de prejuízo (ver adiante).

Lesões no Hipotálamo ou na Hipófise

A insuficiência suprarrenal secundária também pode resultar de lesões estruturais do hipotálamo ou da glândula hipófise que interferem na produção ou transporte de CRH ou na função corticotrófica. Estas causas incluem tumores, traumas, destruição causada por distúrbios infiltrativos, radiação X e hipofisite linfocítica. Em geral, não existem condições reversíveis. Pacientes com insuficiência suprarrenal secundária sem indicação para uso de glicocorticoides devem ser submetidos à geração de imagens da hipófise e do hipotálamo para excluir uma lesão estrutural ou infiltrativa, assim como testes de outras funções hipofisárias para excluir deficiências adicionais.

Manifestações clínicas

A apresentação clínica da insuficiência suprarrenal reflete a causa e a duração desta condição incomum. A insuficiência suprarrenal primária eventualmente destrói o córtex suprarrenal inteiro, com perda tanto da atividade glicocorticoide quanto mineralocorticoide. Em contraste, a insuficiência suprarrenal secundária reflete uma incapacidade da unidade hipotalâmica-hipofisária em liberar CRH ou ACTH, dessa forma reduzindo o suporte trófico para as outras glândulas normais. Como resultado, apenas a produção de cortisol diminui quando a produção de mineralocorticoides não é muito dependente de ACTH (Fig. 227-6).

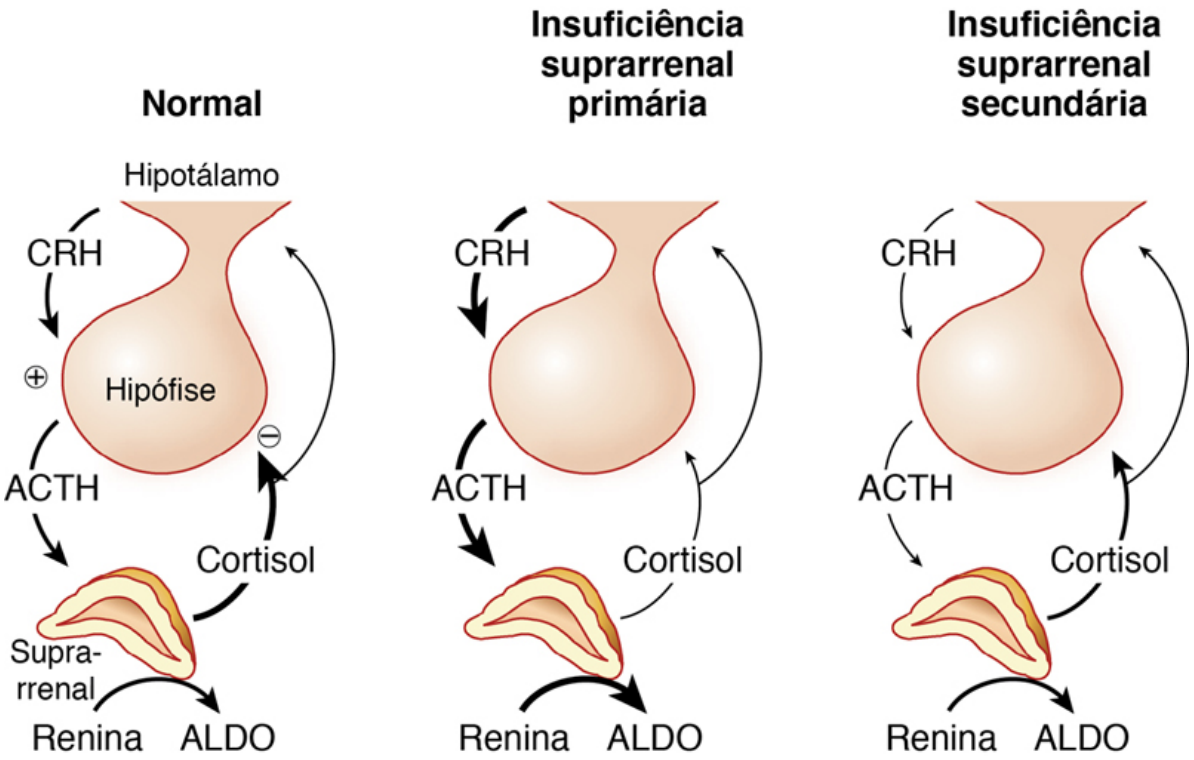

FIGURA 227-6 Fisiologia do eixo suprarrenal saudável, na insuficiência suprarrenal primária e na insuficiência suprarrenal secundária. *Em indivíduos saudáveis* (Normal), a produção de cortisol é estimulada pelo aumento da liberação hipotalâmica do hormônio de liberação de corticotrofina (CRH), que depois se desloca ao longo da haste hipofisária para estimular a secreção e liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pelos corticotrofos. O ACTH circulante estimula a produção e secreção de cortisol pela glândula suprarrenal. O cortisol, em seguida, funciona num mecanismo de retroalimentação negativa para inibir o CRH e ACTH. *Em pacientes com insuficiência suprarrenal primária*, a destruição ou substituição de todo o córtex suprarrenal resulta na diminuição da secreção de cortisol, aldosterona e de-hidroepiandrosterona (DHEA, não mostrado) pelas glândulas suprarrenais. Como resultado da diminuição da retroalimentação negativa pelo cortisol, o hipotálamo e a hipófise normais aumentam a secreção de CRH e ACTH. Os níveis diminuídos de aldosterona levam a um aumento dos níveis de renina. *Em pacientes com insuficiência suprarrenal secundária*, a secreção de ACTH ou CRH está reduzida devido à destruição ou substituição do hipotálamo ou hipófise ou por causa da interrupção da haste hipofisária. A diminuição da estimulação de ACTH resulta em diminuição da secreção de cortisol (e de DHEA, não mostrado) pelas glândulas suprarrenais. A produção de aldosterona é apenas levemente afetada pela estimulação de ACTH, e os níveis permanecem normais. O hipotálamo e hipófise anormais não aumentam a secreção de CRH e ACTH em resposta à retroalimentação negativa do cortisol diminuído.

A apresentação clínica característica da insuficiência suprarrenal primária aguda inclui hipotensão ortostática, agitação, confusão, colapso circulatório, dor abdominal e febre.[15] Estas características são mais prováveis de serem causadas por hemorragia, metástase ou infecção aguda e podem levar à morte se não forem tratadas. Em contraste, a história e os achados clínicos típicos de insuficiência suprarrenal primária crônica incluem uma história longa de mal-estar, fadiga, anorexia, perda de peso, dor nas articulações e nas costas e escurecimento da pele (especialmente nas rugas das mãos, superfícies extensoras, cicatrizes recentes, mucosa bucal ou vaginal e mamilos). Pacientes podem desejar ingerir sal e desenvolver preferências alimentares incomuns, como beber o líquido da conserva de picles. Características bioquímicas associadas para ambas as apresentações (aguda e crônica) incluem hiponatremia, hipoglicemia, hipercalemia, eosinofilia sem explicação e azotemia pré-renal leve.

Insuficiência suprarrenal secundária crônica se manifesta de maneira similar sem anormalidades de hiperpigmentação ou mineralocorticoides.

Diagnóstico

Testes bioquímicos confirmam o diagnóstico de insuficiência suprarrenal. Uma mensuração do cortisol sérico pela manhã é um teste para exame barato, mas relativamente insensível para insuficiência suprarrenal em pacientes que não estão agudamente doentes. O diagnóstico é virtualmente excluído por valores maiores que 19 μg/dL (524 nmol/L) e é considerado se o valor for menor que 3 μg/dL (83 nmol/L). No entanto, tanto os indivíduos saudáveis quanto os pacientes com insuficiência suprarrenal podem ter resultados indeterminados (3 a 19 μg/dL) que requerem avaliação adicional.

Os pacientes com insuficiência suprarrenal aguda devem ser avaliados para sepse, metástases suprarrenais e hemorragia. Imagens das glândulas e outros testes podem revelar uma causa infecciosa. Em insuficiência suprarrenal aguda, um valor de cortisol sérico geralmente é inapropriadamente normal ou subnormal no quadro de hipotensão (no qual os valores do cortisol usualmente estão bem acima de 18 μg/dL).

Existem controvérsias sobre o melhor teste para diagnosticar a insuficiência suprarrenal crônica. A resposta do cortisol ao ACTH exógeno é muito utilizada como teste "padrão-ouro" para a capacidade esteroidogênica da suprarrenal. No teste clássico, 250 μg de ACTH (1-24, cosintropina) são administrados por via intravenosa, em qualquer momento do dia. Esta dose de ACTH é um estímulo máximo para a glândula suprarrenal, de modo que o pico do nível de cortisol sérico mensurado de 30 a 60 minutos depois é maior que 18 μg/dL. Valores menores indicam insuficiência suprarrenal. Hipoglicemia induzida por insulina, estímulo pela metirapona e doses menores no teste de estimulação pelo ACTH têm sido propostos como testes melhores para pacientes com insuficiência suprarrenal secundária leve ou recente que podem responder a doses farmacológicas de ACTH. Nenhum desses é um teste ideal. Além disso, por não haver formulação comercial de ACTH para testes de baixa dosagem, o produto deve ser diluído no local, levando a preocupações sobre a acurácia da dose administrada e a validade dos resultados. A metirapona tem disponibilidade limitada nos Estados Unidos.

Adrenoleucodistrofia cerebral, presente na infância, é caracterizada por distúrbios cognitivos e de marcha; a forma adulta, adrenomieloneuropatia, é caracterizada pela desmielinização da medula espinhal e do nervo periférico. Em ambas as formas, o acúmulo de ácidos graxos de cadeia muito longa no córtex suprarrenal altera a função da membrana e inibe a transdução de sinais pelo ACTH. Pelo fato de uma minoria substancial de pacientes em ambos os grupos se apresentar primeiro com insuficiência suprarrenal, adolescentes e homens jovens com esta insuficiência devem ser avaliados para adrenoleucodistrofia.

Diagnóstico Diferencial

Insuficiência suprarrenal primária e a secundária podem ser distinguidas pela mensuração do ACTH plasmático. Na insuficiência suprarrenal primária, os níveis de ACTH geralmente estão acima da variação normal e podem superar a variação normal antes que a resposta do cortisol à estimulação pelo ACTH exógeno seja subnormal. Além disso, hipercalemia e valores elevados de renina são característicos de insuficiência suprarrenal primária, mas não da secundária, que é identificada por um nível de ACTH suprimido ou inadequadamente normal.

Tratamento

Insuficiência Suprarrenal Aguda

Em suspeita de insuficiência suprarrenal aguda, a hidrocortisona é o tratamento de eleição, porque possui atividade tanto glicocorticoide quanto mineralocorticoide. O tratamento com solução salina intravenosa para expansão do volume, glicose para hipoglicemia e hidrocortisona intravenosa (100 mg) é iniciado imediatamente após a instalação de um acesso venoso e retirada de sangue para documentação do valor de cortisol.

Insuficiência Suprarrenal Crônica

A terapia para insuficiência suprarrenal crônica[16] objetiva fornecer a reposição fisiológica de esteroides. A reposição de glicocorticoides é obtida pela administração de 10 a 12 mg/m^2 de hidrocortisona diariamente em uma ou três doses orais que tem a pretensão de mimetizar a variação fisiológica diurna das concentrações de cortisol. A hidrocortisona oferece a vantagem de comprimidos de múltiplas doses, que permitem um ajuste fino e a divisão da dose diária. De forma ideal, a dose da manhã é administrada imediatamente após acordar; para indivíduos que se sentem extremamente fatigados pela manhã antes que o agente seja absorvido, uma estratégia de tomar a medicação 30 minutos antes de levantar pode ser útil. Embora muitos pacientes respondam bem a uma única dose, outros se queixam de fadiga acentuada durante a tarde e a noite. Para estes pacientes pode ser útil um regime de doses divididas, no qual cerca de um terço da dose diária é administrado em torno das 16 horas ou no qual são administradas duas doses à tarde.

Outros glicocorticoides podem ser utilizados na terapia para reposição diária. A prednisona, 5 a 7,5 mg diários, possui a vantagem de uma meia-vida longa e pode ser particularmente útil em pacientes com fadiga no período da tarde ou da noite. A dexametasona pode ser utilizada, mas em razão da desvantagem de um metabolismo interindivídual variável de forma, fica difícil ajustar uma dose de reposição específica; além disso, poucas opções para doses fixas estão disponíveis, tornando difícil ajustar a dose.

Pacientes com insuficiência suprarrenal primária devem ser encorajados a salgar seu alimento e a não limitar a ingestão de sal. Aproximadamente todos os pacientes exigem um mineralocorticoide, como fludrocortisona de 50 a 300 μg/dia. A dose é ajustada até que a atividade plasmática de renina seja normal. Se não for administrado um mineralocorticoide, as doses de hidrocortisona ou outro esteroide com atividade mineralocorticoide muitas vezes são erroneamente aumentadas para reduzir a sensação de "mal-estar", a hipercalemia ou o desejo de sal. No entanto, se for administrada uma dose suprafisiológica, o paciente se torna cushingoide.

Os pacientes com insuficiência suprarrenal primária possuem níveis de DHEA sérico reduzidos. Existe controvérsia com relação à substituição. Uma meta-análise concluiu que existe uma evidência insuficiente para suportar o uso rotineiro nesses pacientes.[A3]

Assegurando a Dosagem Correta

Educação do Paciente

Todos os pacientes recebendo terapia de reposição de glicocorticoides crônica devem ser instruídos que precisam ingerir os glicocorticoides como prescrito e que a falha ao ingerir ou na absorção da medicação irá levar a uma crise renal e possivelmente à morte. Devem utilizar pulseiras ou colares com informações médicas que identifiquem essa exigência. É importante educar os pacientes e suas famílias sobre o ajuste do glicocorticoide durante condições de estresse fisiológico, incluindo a administração urgente de glicocorticoide intramuscular por um *kit* contendo seringas pré-carregadas com esteroide injetável.

Dosagem para Estresse

A dose oral diária de glicocorticoide geralmente é dobrada para condições fisiológicas de estresse "completo" como febre, náuseas e diarreia, embora existam poucos dados para apoiar essa estratégia. Essa prática pode levar a um excesso de medicação pelo paciente por causa da livre interpretação do que constitui um estresse físico. Assim, a educação com relação de quando e como modificar a dose do esteroide deve ser reforçada periodicamente, preferencialmente com material escrito, e os perigos do uso de esteroides em excesso devem ser enfatizados. Se o paciente estiver vomitando, apresentar diarreia grave, ou tiver desmaiado, glicocorticoides intramusculares devem ser aplicados antes do transporte para instalações médicas.

A dose de glicocorticoide é aumentada mais em proporção à quantidade de estresse. Assim, durante situações de estresse máximo (p. ex., crise suprarrenal, cirurgia maior, ou trabalho de parto e parto), a dose diária de hidrocortisona será de 100 a 300 mg. Poucos dados apoiam a necessidade dessa dose suprafisiológica, mas a segurança em não se seguir esta prática não está estabelecida. A dose geralmente é reduzida em 50% por dia se o paciente estiver clinicamente estável. Para estresses mais moderados, como para colecistectomia, a dose é reduzida para 75 a 100 mg de hidrocortisona no dia da cirurgia, e a dose é reduzida mais rapidamente. Pacientes submetidos a estresse mínimo, como extração de dente ou procedimentos operatórios ortopédicos pequenos, podem não precisar de nenhuma suplementação adicional.

Avaliação para Assegurar uma Dosagem Apropriada

A avaliação clínica é a melhor forma para julgar se a dose de glicocorticoide está correta. Os sintomas de insuficiência suprarrenal melhoram com a terapia adequada. O desenvolvimento de características cushingoides ou osteopenia sugerem reposição excessiva franca ou sutil, respectivamente, e a presença de sintomas de insuficiência suprarrenal (fadiga, anorexia, perda de peso) sugerem reposição insuficiente. Em mulheres, a reposição de DHEA aumenta os níveis de testosterona, de modo que o hirsutismo, acne, ou outros sinais de excesso de androgênios podem sugerir reposição em excesso. Na insuficiência suprarrenal primária, com reposição hormonal adequada, os níveis plasmáticos de ACTH diminuem, mas permanecem elevados na variação entre 100 a 200 pg/mL. Os valores de renina, entretanto, se normalizam completamente e podem ser utilizados para julgar a adequação da reposição de mineralocorticoides. Embora a hidrocortisona seja metabolizada em cortisol, os valores plasmáticos de cortisol não devem ser utilizados para monitorar a terapia por que a depuração dos níveis sanguíneos é rápida e os valores circulantes são baixos para a maior parte do dia. O UFC não reflete a reposição adequada; o aumento nos níveis plasmáticos de cortisol após uma única dose diária pode exceder a capacidade da globulina ligadora de corticosteroide, resultando em níveis excessivos na urina e superestimação dos níveis de cortisol integrado.

Deficiência de Mineralocorticoides

O hipoaldosteronismo pode ser classificado como um estado de normal baixa ou renina alta com base na atividade da renina plasmática após quatro horas de postura vertical. A deficiência de renina é a causa mais comum de hipoaldosteronismo, ocorrendo com frequência em pacientes mais velhos com doença renal não oligúrica leve, que frequentemente apresentam diabetes dependente de insulina e potencialmente nefropatia diabética. A indometacina e outros inibidores da síntese de prostaglandinas, assim como uma disfunção autônoma associada a repouso prolongado também pode resultar em hipoaldosteronismo hiporreninêmico.

Manifestações clínicas

Existem poucas características clínicas associadas a deficiência de mineralocorticoides; como resultado, ela geralmente é suspeitada quando resultados laboratoriais revelam hipocalemia, hiponatremia e uma alcalose metabólica leve. Se a deficiência de glicocorticoides for excluída, o hipoaldosteronismo é estabelecido se o nível de aldosterona circulante for inapropriadamente baixo.

Estados de renina alta no hipoaldosteronismo incluem hiperplasias suprarrenais congênitas com deficiência de mineralocorticoides e insuficiência suprarrenal primária, quando for tratada com reposição de glicocorticoides puros.

O tratamento dessas condições envolve a reposição de sódio com pelo menos 10 mEq/kg/dia, equivalente a cerca de 4 g de cloreto de sódio encontrado em uma dieta típica nos Estados Unidos. Para indivíduos que não mantêm tal dieta, frequentemente idosos ou os jovens, a fludrocortisona pode ser administrada nas mesmas doses utilizadas para insuficiência suprarrenal primária.

Referência de Grau A

A1. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing disease. *N Engl J Med.* 2012;366:914–924.

A2. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366:2189–2197.

A3. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3676–3681.

Referências Gerais

1. Briet M, Schiffrin EL. The role of aldosterone in the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13:163–172.
2. Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Jørgensen JO, et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2277–2284.
3. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1526–1540.
4. Manetti L, Rossi G, Grasso L, et al. Usefulness of salivary cortisol in the diagnosis of hypercortisolism: comparison with serum and urinary cortisol. *Eur J Endocrinol*. 2013;168:315–321.
5. Graham UM, Hunter SJ, McDonnell M, et al. A comparison of the use of urinary cortisol to creatinine ratios and nocturnal salivary cortisol in the evaluation of cyclicity in patients with Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E72–E76.
6. Louiset E, Duparc C, Young J, et al. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 2013;369:2115–2125.
7. Else T, Kim AC, Sabolch A, et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev*. 2014;35:282–326.
8. Tritos NA, Biller BM. Cushing disease. *Handb Clin Neurol*. 2014;124:221–234.
9. Calhoun DA. Hyperaldosteronism as a common cause of resistant hypertension. *Annu Rev Med*. 2013;64:233–247.
10. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3266–3281.
11. Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4106–4113.
12. Harvey AM. Hyperaldosteronism: diagnosis, lateralization, and treatment. *Surg Clin North Am*. 2014;94:643–656.
13. Horn MA, Retterstøl L, Abdelnoor M, et al. Adrenoleukodystrophy in Norway: high rate of de novo mutations and age-dependent penetrance. *Pediatr Neurol*. 2013;48:212–219.
14. Auschus RJ, Arlt W. Approach to the patient: the adult with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2645–2655.
15. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2014;383:2152–2167.
16. Falorni A, Minarelli V, Morelli S. Therapy of adrenal insufficiency: an update. *Endocrine*. 2013;43:514–528.

No Brasil

O CRH é pouco disponível no Brasil. A administração de desmopressina pode substituí-lo no teste para diferenciar doença de Cushing de pseudo-Cushing e durante o cateterismo de seios petrosos para diagnóstico diferencial de síndrome de Cushing ACTH dependente.

Em estudo brasileiro realizado nos Serviços de Endocrinologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP), as etiologias mais comuns de insuficiência adrenal foram: autoimune (39%), paracoccidioidomicose (28%), tuberculose (11%), indeterminada (10,9%) e adrenoleucodistrofia (7,3%). Entretanto, há diferença nas prevalências quanto à etiologia nos dois centros. Na UNIFESP predominou a etiologia autoimune, e na FMRP a paracoccidioidomicose. Assim, a etiologia no Brasil deve variar a depender do número da população urbana e rural em cada local.

Outro estudo realizado em Ribeirão Preto demonstrou a ocorrência de insuficiência suprarrenal primária em 10,6% dos pacientes com paracoccidioidomicose, caracterizada pela elevação de ACTH e baixas concentrações de cortisol após estímulo com ACTH.

A tuberculose é uma infecção comum em nosso meio, e na forma disseminada também pode comprometer as adrenais, embora com menor frequência que a paracoccidioidomicose. Na tuberculose ativa, as adrenais estão aumentadas (bem como nas micoses sistêmicas) e apresentam massa caseosa. Posteriormente as glândulas atrofiam, podendo apresentar calcificações.

Bibliografia

Moro M, et al. The desmopressin test in the diferential diagnosis between Cushing's disease and pseudo Cushing state. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabology*. 2000;85:3569–3574.

Avorsky BR, Findling JW. Inferior petrosal sampling for the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. In: Bronstein MD, ed. *Cushing's Syndrome: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment*. 1 ed. New York: Humana Press; 2010:105.

Moreira AC, et al. Adrenocortical dysfunction in paracoccidioidomycosis: comparison between plasma betalipotrophin/adrenocorticotrophin levels and adrenocortical tests. *Clinical Endocrinology*. 1992;36:545–551.

Silva RC, et al. Primary adrenal insufficiency in adults: 150 years after Addison. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2004;48:724–738.

Medula adrenal, catecolaminas e feocromocitoma

William F. Young, Jr

Medula adrenal e catecolaminas

A medula adrenal ocupa a porção central da glândula adrenal. As células adrenomedulares são denominadas células cromafins (elas se coram de marrom com os sais de cromo). As células cromafins se diferenciam no centro da glândula adrenal em resposta ao cortisol; algumas células cromafins migram para formar os paragânglios. O maior aglomerado de células cromafins fora da medula adrenal encontra-se próximo ao nível da artéria mesentérica inferior, sendo conhecido como órgão de Zuckerkandl.

O termo *catecolamina* se refere às substâncias que contêm catecol (*o*-di-hidroxibenzeno) e uma cadeia lateral com um grupo amino – o núcleo catecol (Fig. 228-1). A epinefrina é sintetizada e armazenada na medula adrenal, sendo liberada na circulação sistêmica. A norepinefrina é sintetizada e armazenada não apenas na medula adrenal, mas também nos nervos simpáticos periféricos. A dopamina, precursora da norepinefrina, é encontrada na medula adrenal e nos nervos simpáticos periféricos.

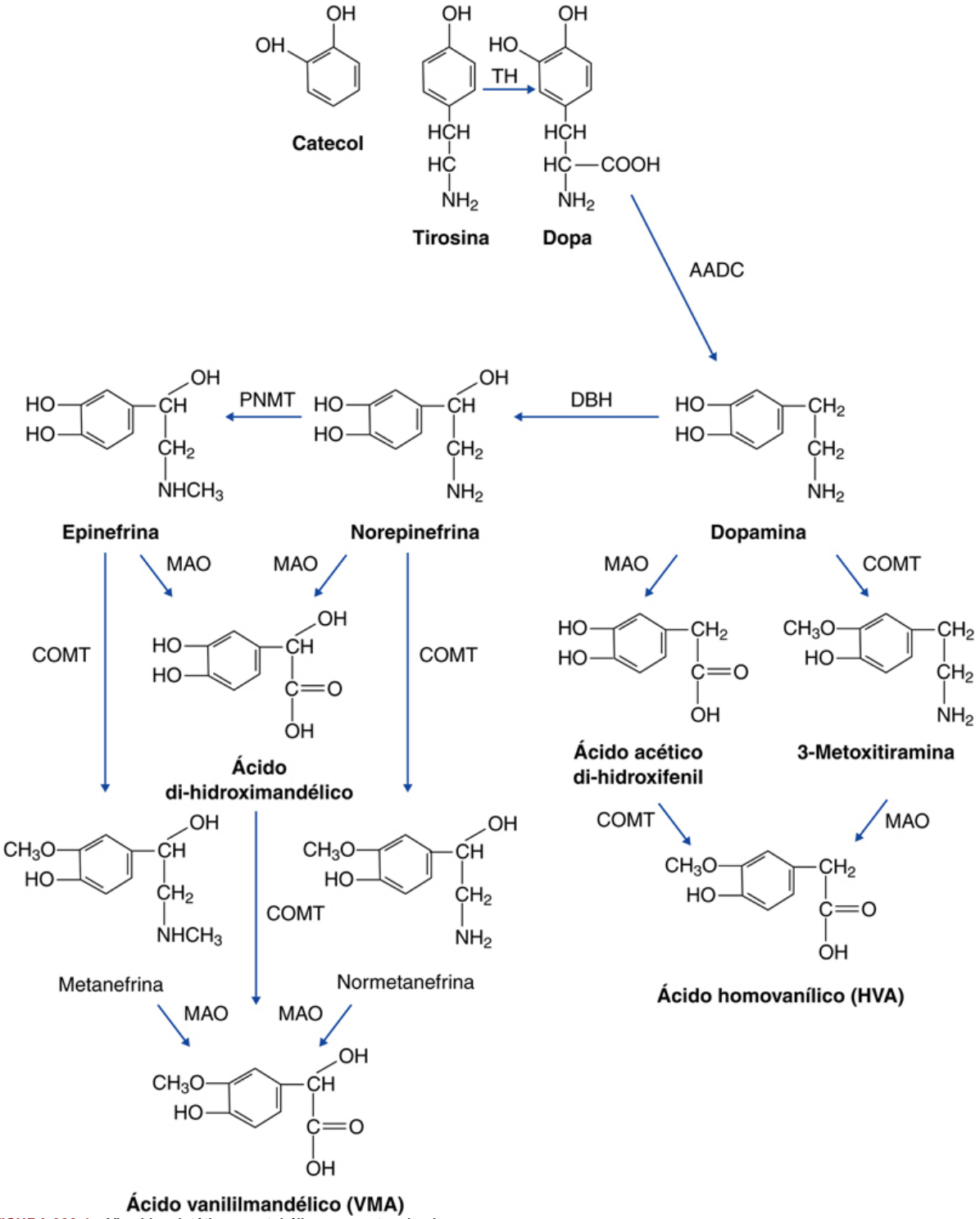

FIGURA 228-1 Vias biossintética e metabólica para catecolaminas.
O termo *catecolamina* vem da estrutura do catecol (*o*-di-hidroxibenzeno) e uma cadeia lateral com um grupo amina – o núcleo do catecol *(acima à esquerda)*. A tirosina é convertida a 3,4-di-hidroxifenilalanina (dopa) pela tirosina-hidroxilase (TH). A descarboxilase dos L-aminoácidos (AADC) converte dopa em dopamina. A dopamina é hidroxilada em norepinefrina pela dopamina β-hidroxilase (DBH). A norepinefrina é convertida em epinefrina pela feniletanolamina *N*-metiltransferase (PNMT); o cortisol serve de cofator para a PNMT e essa é a razão pela qual os feocromocitomas secretores de epinefrina estão quase exclusivamente localizados na medula adrenal. O metabolismo das catecolaminas ocorre através de duas vias enzimáticas. A catecol-*O*-metilltransferase (COMT) converte epinefrina em metanefrina e norepinefrina em normetanefrina por meta-*O*-metilação. A metanefrina e a normetanefrina são oxidadas pela monoaminoxidase (MAO) a ácido vanililmandélico por desaminação oxidativa. A monoaminoxidase também pode oxidar a epinefrina e a norepinefrina para ácido di-hidroximandélico, que é, então, convertido pela catecol-*O*-metiltransferase em ácido vanililmandélico. A dopamina também é metabolizada pela monoaminoxidase e catecol-*O*-metiltransferase com o ácido homovanílico metabólito final.

As catecolaminas afetam muitos processos cardiovasculares e metabólicos, incluindo o aumento da frequência cardíaca, da pressão sanguínea, da contratilidade miocárdica e da velocidade da condução cardíaca. Receptores específicos medeiam as ações biológicas. Os três tipos de receptores adrenérgicos são α, β e DA; seus subtipos de receptores são α_1, α_2, β_1, β_2, β_3, DA_1 e DA_2. O subtipo α_1 é um receptor pós-sináptico que medeia a contração vascular e da musculatura lisa; sua estimulação provoca vasoconstrição e aumento da pressão sanguínea. Os receptores α_2 se localizam nas terminações nervosas pré-sinápticas e, quando ativados, inibem a liberação da norepinefrina; a sua estimulação provoca a supressão do fluxo simpático central e a diminuição da pressão sanguínea. O estímulo dos receptores β_1 provoca efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos no coração, aumento da secreção de renina pelo rim e lipólise nos adipócitos, assim como broncodilatação, vasodilatação no músculo esquelético, gliconeogênese e aumento da liberação de norepinefrina pelas terminações nervosas simpáticas. O receptor β_3 regula o gasto energético e a lipólise. Os receptores DA_1 se localizam nas vasculaturas cerebral, renal, mesentérica e coronariana; a estimulação causa vasodilatação nesses leitos vasculares. Os receptores DA_2 são pré-sinápticos e se localizam nas terminações nervosas simpáticas, nos gânglios simpáticos e no cérebro; o seu estímulo inibe a liberação de norepinefrina, a transmissão gangliônica e a liberação de prolactina, respectivamente.

As catecolaminas são sintetizadas a partir da tirosina através de um processo de hidroxilação e descarboxilação (Fig. 228-1). A tirosina deriva do alimento ingerido ou é sintetizada no fígado a partir da fenilalanina, entrando nos neurônios e nas células cromafins por transporte ativo. A tirosina é convertida a 3,4-di-hidroxifenilalanina (dopa) pela tirosina-hidroxilase, a etapa limitadora da taxa de síntese de catecolaminas. A α-Metil-*p*-tirosina (metirosina) é um inibidor da tirosina-hidroxilase que pode

ser usado terapeuticamente em pacientes com tumores secretores de catecolaminas. A descarboxilase ácida dos L-aminoácidos aromáticos catalisa a descarboxilação da dopa à dopamina. A dopamina é ativamente transportada para as vesículas granuladas para ser hidroxilada à norepinefrina através da dopamina β-hidroxilase. Essas reações ocorrem nas vesículas sinápticas dos neurônios adrenérgicos e nas células cromafins da medula adrenal. Na medula adrenal, a norepinefrina é liberada a partir dos grânulos no citoplasma, onde a feniletanolamina *N*-metiltransferase a converte em epinefrina. A expressão da feniletanolamina *N*-metiltransferase é positivamente regulada pelos glicocorticoides. Portanto, os tumores secretores de catecolaminas que secretam primariamente epinefrina se localizam na medula adrenal. No tecido medular adrenal normal, aproximadamente 80% da catecolamina liberada são epinefrina.

A meia-vida biológica inicial das catecolaminas circulantes está entre 10 e 100 segundos. Portanto, as concentrações plasmáticas das catecolaminas são amplamente flutuantes. As catecolaminas são removidas da circulação através da recaptação pelos terminais nervosos simpáticos, ou então pelo metabolismo por meio de duas vias enzimáticas (Fig. 228-1), seguido pela conjugação com sulfatos e excreção renal. Quase 90% das catecolaminas liberadas nas sinapses simpáticas são absorvidas localmente pelas terminações nervosas (captação 1). A captação 1 pode ser bloqueada pela cocaína, antidepressivos tricíclicos e fenotiazida. Os tecidos extraneuronais também absorvem catecolaminas (captação 2). A maior parte dessas catecolaminas é metabolizada pela catecol-*O*-metiltransferase. A metanefrina e a normetanefrina são oxidadas pela monoaminoxidase a ácido vanililmandélico por desaminação oxidativa. A monoaminoxidase também pode oxidar a epinefrina e a norepinefrina para ácido 3,4-di-hidroximandélico, que é, então, convertido pela catecol-*O*-metiltransferase para ácido vanililmandélico. Na vesícula de armazenamento, a norepinefrina é protegida do metabolismo pela monoaminoxidase. A monoaminoxidase e a catecol-*O*-metiltransferase metabolizam a dopamina a ácido homovanílico (Fig. 228-1).

Feocromocitoma e paraganglioma

Definição

Os tumores secretores de catecolaminas que derivam das células cromafins da medula adrenal e dos gânglios simpáticos são denominados feocromocitomas e paragangliomas extra-adrenais secretores de catecolaminas, respectivamente. Por estes tumores terem apresentações clínicas semelhantes e serem tratados com abordagens similares, muitos clínicos empregam o termo *feocromocitoma* para se referirem a ambos. No entanto, a distinção entre feocromocitoma e paraganglioma é importante, pois há diferenças no risco de neoplasias associadas, risco de transformação maligna e tipo de exames genéticos que devem ser considerados.

Epidemiologia

Os tumores secretores de catecolaminas são raros; a incidência anual é de dois a oito casos por milhão de pessoas. Apesar disso, é importante suspeitar, confirmar, localizar e ressecar esses tumores. A hipertensão associada é curável com a remoção cirúrgica do tumor; existe risco de paroxismo letal e pelo menos 10% dos tumores são malignos. Aproximadamente 30% dos casos são familiares e a detecção desse tumor no probando pode resultar em um diagnóstico precoce em outros membros da família.

Biopatologia

Genética

Aproximadamente 30% dos pacientes com tumores secretores de catecolaminas possuem mutações da linha germinativa (mutações herdadas presentes em todas as células do corpo) em genes associados à doença genética.[1] Os tumores secretores de catecolamina normalmente apresentam-se em pessoas mais jovens do que as neoplasias esporádicas. O feocromocitoma esporádico é normalmente diagnosticado com base nos sintomas ou por uma descoberta incidental nas imagens computadorizadas, enquanto o feocromocitoma e o paraganglioma sindrômicos com frequência são diagnosticados mais precocemente no curso da doença devido a uma vigilância bioquímica ou a um exame genético.

Neoplasia Endócrina Múltipla

Neoplasia endócrina múltipla (NEM) do tipo 2A é um distúrbio autossômico dominante (Caps. 231 e 246). O fenótipo inclui feocromocitoma adrenal em 50% (geralmente bilateral e pode ser assíncrono), carcinoma medular da tireoide em 100%, hiperparatireoidismo em 20% a 30% e amiloidose líquen-cutânea em 5%.[2] O carcinoma medular da tireoide normalmente é detectado antes do fecromocitoma. Inúmeras mutações ativadoras do *RET* proto-oncogene foram documentadas em pessoas com NEM do tipo 2A (Cap. 246).

A NEM tipo 2B é também um distúrbio autossômico dominante e representa aproximadamente 5% de todos os casos de NEM do tipo 2. O fenótipo inclui feocromocitoma em 50% (geralmente bilateral), carcinoma medular da tireoide agressivo em 100%, neuromas da mucosa (normalmente envolvendo a língua, os lábios e as pálpebras) na maioria dos pacientes, nervos corneanos espessados, ganglioneuromatose intestinal e hábito corporal marfanoide. Tumores associados a NEM 2B são causados por mutações no domínio intracelular da proteína RET (Cap. 246).

Doença de Von Hippel-Lindau

A doença de Von Hippel-Lindau (VHL) é um distúrbio autossômico dominante caracterizado por feocromocitoma (frequentemente bilateral), paraganglioma (mediastinal, abdominal, pélvico), hemangioblastoma (envolvendo o cerebelo, a medula espinhal e o tronco cerebral), angiomas retinais, carcinoma de células renais, tumor neuroendócrino pancreático, tumor do saco endolinfático da orelha média, cistoadenoma seroso do pâncreas e cistoadenoma papilar do epidídimo e ligamento largo.[3] O feocromocitoma é descrito ocorrendo em cerca de 10% a 20% dos pacientes com doença de VHL. Aproximadamente 100% dos pacientes apresentam uma mutação genética identificável (o gene supressor de tumor da VHL). Certas mutações *missense* parecem estar associadas a uma apresentação "somente feocromocitoma" da VHL.

Neurofibromatose

A neurofibromatose do tipo um (NF1) é um distúrbio autossômico dominante caracterizado por neurofibromas, manchas café com leite, sardas axilares e inguinais e hamartomas da íris (nódulos de Lisch), anormalidades ósseas, gliomas do sistema nervoso central, feocromocitoma e paraganglioma, macrocefalia e déficit cognitivo. A expressão dessas características é variável. Aproximadamente 2% dos pacientes com NF1 desenvolvem tumores secretores de catecolaminas; geralmente, nesses pacientes, o tumor é normalmente um feocromocitoma adrenal benigno solitário, ocasionalmente, um feocromocitoma adrenal bilateral e, raramente, um paraganglioma abdominal. Mutações inativadoras *NF1* provocam o distúrbio (gene supressor de tumor NF1).

Paraganglioma Familiar

O paraganglioma familiar é um distúrbio autossômico dominante caracterizado por paragangliomas que estão localizados na base do crânio e no pescoço, tórax, abdome e pelve. A maioria dos casos de paraganglioma familiar é causada por mutações nos genes das subunidades (*SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, SDHA*) da succinato desidrogenase (SDH), que compõem porções do complexo mitocondrial II. As mutações inativadoras da linha germinativa em *SDHD* foram identificadas em famílias multigeracionais com paragangliomas parassimpáticos de cabeça e pescoço que geralmente não são funcionais e, ocasionalmente, com feocromocitoma adrenal. Em pacientes com mutações *SDHD* a penetrância depende do genitor que deu origem à mutação. Consequentemente, a doença não se manifesta quando a mutação é herdada da mãe, mas é altamente penetrante quando herdada do pai. O fenômeno é conhecido como impressão materna. Múltiplos cofatores são necessários para a atividade normal do complexo SDH, incluindo flavina-adenina dinucleotídeo (FAD) na subunidade SDH1. O FAD é covalentemente ligado à Sdh1 e a deleção de *SDHAF2* causa uma perda completa de ligação do cofator FAD (flavinação) de Sdh1. Mutações de perda de função da linha germinativa no gene *SDHAF2*, localizado no cromossomo 11q13.1, foram associadas a doença em uma família com paraganglioma hereditário. Como famílias com mutações no *SDHD*, aqueles com mutações no *SDHAF2* também exibem impressão materna e paragangliomas parassimpáticos que normalmente ocorrem na base do crânio e no pescoço. Mutações inativadoras no gene supressor de tumores *SDHB* localizado no cromossomo 1p35-36, estão associadas a paragangliomas no abdome, pelve e mediastino. Os feocromocitomas adrenais podem ser encontrados em pacientes com mutações no *SDHB*. Pacientes com mutações no *SDHB* apresentam risco aumentado de paraganglioma maligno.

Exames Genéticos

Desde 1990, foram relatados 15 genes diferentes de suscetibilidade para feocromocitoma e paraganglioma: *NF1*, *RET*, *VHL*, *SDHD*, *SDHC*, *SDHB*, *EGLN1/PHD2*, *KIF1B*, *SDHAF2*, *IDH1*, *TMEM127*, *SDHA*, *MAX*, *HIF2A* e o gene *FH* que codifica a fumarato hidratase.[4,5]

Os exames genéticos devem ser considerados se um paciente apresentar um ou mais dos seguintes achados: paraganglioma, feocromocitomas adrenais bilaterais, feocromocitoma adrenal unilateral e um histórico familiar de feocromocitoma ou paraganglioma, feocromocitoma adrenal unilateral com início em uma idade precoce (<

45 anos) ou outros achados clínicos sugestivos de um dos distúrbios sindrômicos previamente discutidos.[6] O exame genético pode ser complexo; a prova em um membro da família apresenta implicações para os parentes.[7] O aconselhamento genético está recomendado para ajudar as famílias a compreender as implicações dos resultados do exame genético; para coordenar a avaliação dos indivíduos em risco e para auxiliar as famílias a superar as questões psicossociais que podem surgir antes, durante, ou após o exame. Uma lista de laboratórios de diagnóstico genético clinicamente aprovados está disponível em www.genetests.org.

Manifestações clínicas

Os tumores secretores de catecolaminas ocorrem com igual frequência em homens e mulheres, primariamente nas terceira, quarta e quinta décadas de vida. Esses tumores são raros em crianças; quando descobertos, podem ser multifocais e estar associados a uma síndrome hereditária. Quando os sintomas estão presentes, eles são devidos aos efeitos farmacológicos das concentrações excessivas de catecolaminas circulantes (Tabela 228-1). A hipertensão resultante pode ser constante (em aproximadamente a metade dos pacientes), ou paroxística (em aproximadamente um terço dos pacientes). Os pacientes remanescentes apresentam pressão sanguínea normal. Sintomas episódicos podem ocorrer em crises, ou paroxismos, que podem ser extremamente variáveis na sua apresentação, mas incluem, normalmente, batimentos cardíacos vigorosos, palidez, tremores, cefaleia e diaforese.[8] A crise pode começar com uma sensação de uma "aceleração" no tórax e de respiração curta, seguidos por batimentos cardíacos "em pancadas" no tórax que, usualmente, progridem para uma cefaleia latejante. A vasoconstrição periférica com uma crise resulta em sensação de frio ou em mãos e pés frios, com palidez facial. O aumento da sensação de calor corporal e a sudorese são sintomas comuns que ocorrem próximos ao final da crise. As crises tanto podem ser espontâneas quanto precipitadas por alteração postural, ansiedade, medicamentos (p. ex., metoclopramida, inibidores β-adrenérgicos, agentes anestésicos), exercício, ou manobras que aumentem a pressão intra-abdominal (p. ex., mudanças de posição, erguer-se, defecação, exercícios, colonoscopia, gravidez, trauma). Embora os tipos de crises experimentados pelos pacientes sejam altamente variáveis, as crises tendem a ser estereotipadas para cada paciente. As crises podem ocorrer múltiplas vezes diariamente, ou tão raramente quanto uma vez ao mês. A duração típica da crise do feocromocitoma é de 15 a 20 minutos, mas pode ser muito mais curta ou durar várias horas. O clínico deve reconhecer que a maioria dos pacientes com essas crises não apresenta um feocromocitoma.

Tabela 228-1

Sinais e sintomas associados a tumores secretores de catecolamina

RELACIONADOS COM A CRISE
Ansiedade e medo de morte iminente
Diaforese
Dispneia
Dor epigástrica e torácica
Dor de cabeça
Hipertensão
Náuseas e vômitos
Palidez
Palpitação (batimentos cardíacos vigorosos)
Tremor
CRÔNICOS
Ansiedade e medo de morte iminente
Mãos e pés frios
Insuficiência cardíaca congestiva – miocardiopatia dilatada ou hipertrófica
Constipação
Diaforese
Dispneia
Sintomas dependentes da secreção de hormônios ectópica (p. ex., CRH/ACTH, GHRH, PTH-RP, VIP)
Dor epigástrica e torácica
Fadiga
Febre
Aumento geral do suor
Retinopatia grau II a IV
Dor de cabeça
Hiperglicemia
Hipertensão
Náuseas e vômitos
Hipotensão ortostática
Hematúria indolor (associada à paraganglioma da bexiga urinária)
Palidez
Palpitação (batimentos cardíacos vigorosos)
Tremor
Perda de peso
NÃO TÍPICO DE FEOCROMOCITOMA
Rubor

Modificada de Young WF Jr. Pheocromocitoma: 1926-1993. *Trends Endocrinol Metab*. 1993;4:122-127.

ACTH = hormônio adrenocroticotrófico; CRH = hormônio de liberação da corticotrofina; GHRH = hormônio de liberação do hormônio do crescimento; PTH-RP = peptídio relacionado com o hormônio da paratireoide; VIP = polipeptídio vasoativo intestinal.

Os sinais clínicos adicionais dos tumores secretores de catecolaminas incluem retinopatia hipertensiva, hipotensão ortostática, angina, náuseas, constipação (o megacólon pode ser o sintoma de apresentação), hiperglicemia, diabetes melito, hipercalcemia, fenômeno de Raynaud, livedo *reticularis*, eritrocitose e efeitos de massa provocados pelo tumor. A hiperglicemia de jejum e o diabetes melito são provocados, em parte, pela inibição α-adrenérgica da liberação de insulina. Hematúria indolor e crises paroxísticas induzidas pela micção e pela defecação estão associadas a paragangliomas da bexiga urinária. Alguns dos hormônios cossecretados que podem dominar a apresentação clínica incluem corticotrofina (síndrome de Cushing), o peptídio relacionado com o hormônio paratireoidiano (hipercalcemia), vasopressina (síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético), peptídio intestinal vasoativo (diarreia aquosa) e o hormônio de liberação do hormônio do crescimento (acromegalia) (Tabela 228-1). Miocardiopatia e insuficiência cardíaca congestiva são as apresentações sintomáticas de feocromocitoma que, talvez, mais frequentemente não sejam identificadas pelos clínicos. A miocardiopatia, seja dilatada ou hipertrófica, pode ser totalmente reversível com a ressecção tumoral. Alguns pacientes com feocromocitoma podem estar assintomáticos a despeito dos altos níveis circulantes de catecolaminas, refletindo, provavelmente, a dessensibilização do receptor adrenérgico relacionada com a estimulação crônica.

Os feocromocitomas sintomáticos estão localizados nas glândulas adrenais, com um diâmetro médio de 4,5 cm (Fig. 228-2). Os paragangliomas são encontrados onde há tecido cromafim: ao longo da cadeia simpática para-aórtica, no interior dos órgãos de Zuckerkandl (na origem da artéria mesentérica inferior), na parede da bexiga urinária e ao longo da cadeia simpática no pescoço ou no mediastino. Os paragangliomas da região da cabeça e do pescoço (p. ex., tumores do corpo carotídeo, tumores do glomo, quimiodectomas) geralmente se originam do tecido simpático cromafim e normalmente hipersecretam catecolaminas e metanefrinas.

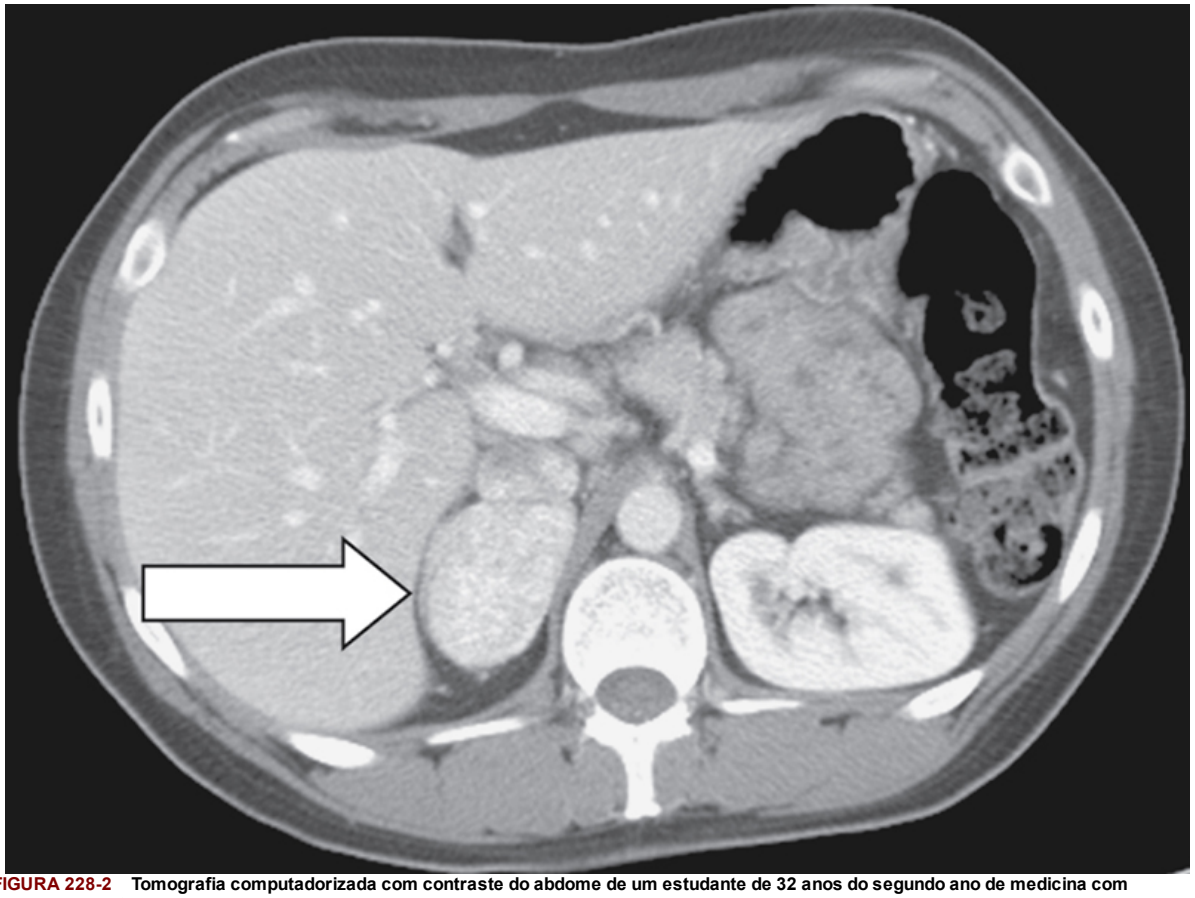

FIGURA 228-2 Tomografia computadorizada com contraste do abdome de um estudante de 32 anos do segundo ano de medicina com descoberta de feocromocitoma.
As metanefrinas plasmáticas fracionadas estavam anormais: metanefrina, 0,19 nmol/L (normal, <0,5 nmol/L); normetanefrina, 28,6 nmol/L (normal, <0,9 nmol/L). Os níveis de urina de 24 horas estavam anormais: norepinefrina, 781 µg (normal, <170 µg); epinefrina, 2,4 µg (normal, <35 µg); dopamina, 197 µg (normal, <700 µg); metanefrina, 117 µg (normal, <400 µg); normetanefrina, 8.760 µg (normal, <900 µg). A imagem axial mostra uma massa adrenal direita heterogeneamente acentuada típica de 5 cm *(seta)*. Após bloqueios α e β-adrenérgico, um feocromocitoma de 5,3 × 5,0 × 2,0 cm, 40 g, foi removido laparoscopicamente.

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

Inúmeros distúrbios podem provocar sinais e sintomas que podem levar o clínico a pesquisar um feocromocitoma. Esses distúrbios abarcam grande parte da clínica e incluem perturbações endócrinas (p. ex., hipogonadismo primário), cardiovasculares (p. ex., hipotensão ortostática primária), psiquiátricas (p. ex., transtorno do pânico), causas farmacológicas (p. ex., retirada de um inibidor adrenérgico), distúrbios neurológicos (p. ex., síndrome da taquicardia ortostática postural) e perturbações diversas (p. ex., doença dos mastócitos). De fato, a maioria dos pacientes testados para feocromocitoma não o tem. Além disso, as catecolaminas fracionadas e metanefrinas podem estar elevadas em várias situações clínicas: retirada de medicamentos e drogas (p. ex., clonidina, álcool), qualquer doença aguda (p. ex., hemorragia subaracnoide, cefaleia enxaquecosa, pré-eclampsia) e administração de várias drogas e medicamentos (antidepressivos tricíclicos, levodopa, cocaína, fenciclidina, dietilamida do ácido lisérgico, anfetaminas, efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, isoproterenol) (Tabela 228-2).

Tabela 228-2

Medicações que podem aumentar os níveis medidos de catecolaminas e metanefrinas

Antidepressivos tricíclicos (incluindo ciclobenzaprina)
Levodopa
Fármacos contendo antagonistas dos receptores adrenérgicos (p. ex., descongestionantes)
Anfetaminas
Buspirona e agentes antipsicóticos
Proclorperazina
Reserpina
Retirada de clonidina e outros fármacos
Etanol

O feocromocitoma deve ser suspeitado em pacientes que apresentam um ou mais dos seguintes achados: crises hiperadrenérgicas (p. ex., episódios autolimitados de palpitações não decorrentes de exercícios, diaforese, cefaleia, tremor, ou palidez); hipertensão resistente; uma síndrome familiar que predisponha a tumores secretores de catecolaminas (p. ex., NEM tipo 2, NF1, doença de VHL); uma história familiar de feocromocitoma ou de um feocromocitoma previamente ressecado e uma história atual de hipertensão recorrente ou de crises; uma massa adrenal acidentalmente descoberta; hipertensão e diabetes; resposta pressórica durante a anestesia, cirurgia, ou angiografia; início da hipertensão em idade precoce (p. ex., antes dos 20 anos) e uma miocardiopatia dilatada idiopática.

Achados Laboratoriais

O diagnóstico deve ser confirmado bioquimicamente por meio de um aumento das concentrações das metanefrinas fracionadas no plasma ou das catecolaminas e metanefrinas fracionadas na coleta de urina de 24 horas (Fig. 228-3).[9] A maioria dos laboratórios atualmente dosa as catecolaminas fracionadas (dopamina, norepinefrina e epinefrina) e as metanefrinas (metanefrina e normetanefrina) através de cromatografia líquida de alta performance (HPLC) com detecção eletroquímica ou espectroscopia de massa em série.[10] Essas técnicas superaram os problemas da análise fluorimétrica (p. ex., resultados falsos-positivos provocados por α-metildopa, labetalol, sotalol e agentes contrastados de imagens). Um dos métodos mais confiáveis de identificação de tumores secretores de catecolaminas é a dosagem das metanefrinas e das catecolaminas fracionadas na coleta de urina de 24 horas (sensibilidade, 98%; especificidade, 98%).[11] Se a suspeita clínica é elevada, as metanefrinas

plasmáticas fracionadas também devem ser dosadas. Alguns grupos defenderam a dosagem das metanefrinas plasmáticas fracionadas como exame de primeira linha para o feocromocitoma; o valor prognóstico de um resultado negativo para o teste é extremamente alto e o achado de níveis normais de metanefrinas plasmáticas fracionadas exclui o feocromocitoma, exceto nos pacientes com doença pré-clínica inicial e naqueles com neoplasias estritamente secretoras de dopamina.[12] Um exame plasmático também é atraente devido à sua simplicidade. Embora a dosagem das metanefrinas plasmáticas fracionadas possua uma sensibilidade de 96% a 100%, a especificidade é pequena, apenas de 85% a 89%; a especificidade cai para 77% em pacientes com mais de 60 anos. Estima-se que 97% dos pacientes com hipertensão, observados em uma clínica de cuidados terciários, que apresentavam dosagem anormal de metanefrina plasmática fracionada não possuam feocromocitoma. Esta elevada taxa de exames falsos-positivos resultará em gastos excessivos com os cuidados de saúde devido à subsequente pesquisa por imagens, assim como às cirurgias potencialmente inadequadas. Desse modo, as metanefrinas plasmáticas carecem da especificidade necessária para serem recomendadas como exames de primeira linha; esta dosagem está reservada para casos nos quais o índice de suspeita é alto. No entanto, a dosagem das metanefrinas plasmáticas constitui um bom exame de primeira linha para as crianças, nas quais é difícil obter uma coleta completa de urina de 24 horas.

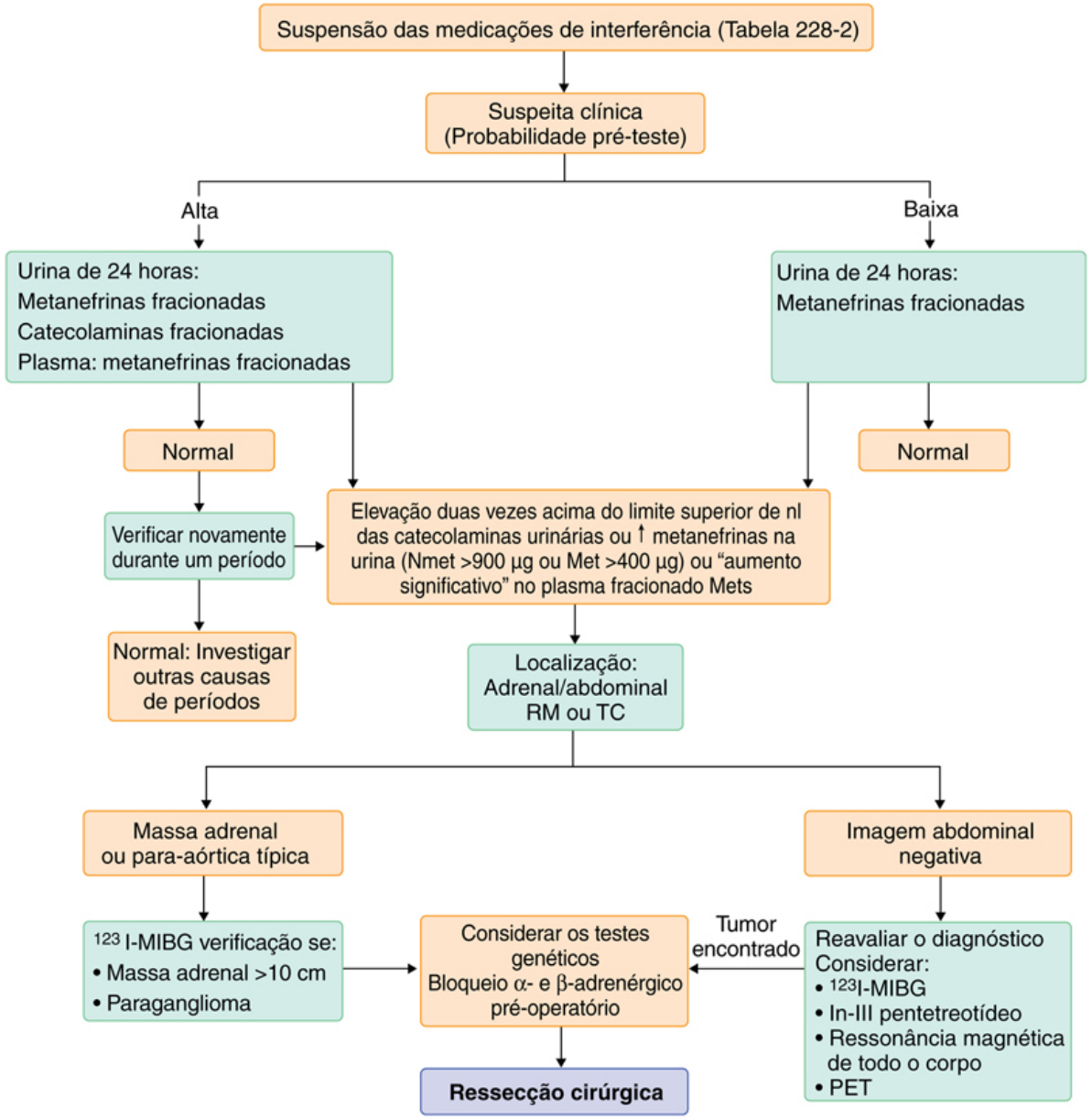

FIGURA 228-3 Avaliação e tratamento de tumores secretores de catecolamina.
A suspeita clínica é desencadeada pelo seguinte: sintomas paroxismais (especialmente hipertensão); hipertensão que é intermitente, incomumente lábil ou resistente a tratamento; histórico familiar de feocromocitoma ou condições associadas; ou massa adrenal incidentalmente descoberta. Os detalhes são discutidos no texto. TC = tomografia computadorizada; ^{123}I-MIBG = ^{123}I-metaiodobenzilguanidina; Met = metanefrina; RM = ressonância magnética; nl = normal; Nmet = normetanefrina; PET = tomografia por emissão de pósitrons. (Modificada de Young WF Jr. Pheochromocytoma: 1926-1993. *Trends Endocrinol Metab*. 1993;4:122.)

O índice de suspeita para o feocromocitoma deveria ser elevado (Fig. 228-3) nos pacientes com as situações clínicas descritas anteriormente e naqueles pacientes com uma massa adrenal incidentalmente descoberta que possua as características de imagem compatíveis com feocromocitoma. Estas incluem o aumento da atenuação da densidade em unidades Hounsfield na tomografia computadorizada (TC) (p. ex., >20 UH), realce marcado com meio de contraste intravenoso na TC, elevada intensidade de sinal na ressonância magnética (RM) ponderada em T2, alterações císticas e hemorrágicas, bilateralidade e grande tamanho (>4 cm) (ver adiante).

Conquanto seja preferível que os pacientes não recebam qualquer medicação durante a avaliação diagnóstica, o tratamento com a maioria das medicações pode ser continuado. Os antidepressivos tricíclicos frequentemente interferem na interpretação das catecolaminas e metanefrinas fracionadas. Para a detecção eficaz dos tumores secretores de catecolaminas, o tratamento com os antidepressivos tricíclicos e com os outros agentes psicoativos relacionados na Tabela 228-2 deve ser reduzido gradualmente pelo menos duas semanas antes de qualquer avaliação hormonal. Além disso, a secreção de catecolaminas pode estar corretamente aumentada nas situações de estresse físico ou de doença (p. ex., acidente isquêmico, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, apneia obstrutiva do sono). Portanto, as circunstâncias clínicas sob as quais as catecolaminas e as metanefrinas são dosadas devem ser avaliadas caso a caso.

Imagem

Os estudos de localização não deveriam iniciar até que os estudos bioquímicos tenham confirmado o diagnóstico de um tumor secretor de catecolaminas (Fig. 228-3). A geração de imagens das glândulas adrenais e do abdome auxiliadas por computador com RM ou TC deve constituir o primeiro exame de localização (sensibilidade, >95%; especificidade, >65%). Aproximadamente 85% desses tumores são encontrados nas glândulas adrenais e 95% encontrados no abdome. Se os resultados das imagens abdominais forem normais, a localização cintilográfica com metaiodobenzilguanidina marcada com ^{123}I (^{123}I-MIBG) está indicada (Fig. 228-3). Este agente

radiofarmacêutico se acumula preferencialmente nos tumores produtores de catecolaminas (sensibilidade, 88%; especificidade, 94%). Se um feocromocitoma adrenal unilateral típico (<10 cm) for encontrado na TC ou na RM, a cintilografia com ^{123}I-MIBG é supérflua, e os resultados podem até confundir o clínico. Se o feocromocitoma adrenal for maior do que 10 cm de diâmetro ou se um paraganglioma for identificado na TC ou RM, a cintilografia com ^{123}I-MIBG está indicada, uma vez que o paciente apresenta um risco aumentado de doença maligna e de paragangliomas adicionais. A tomografia por emissão de pósitrons com ^{18}F-fluorodesoxiglicose é uma excelente modalidade de imagem para detectar doença metastática.[13,14]

Outros procedimentos de localização que podem ser usados, mas que raramente são necessários, incluem imagem auxiliada por computador do tórax e pescoço, bem como a imagem dos receptores somatostatínicos com [^{111}In] pentetreotídeo (Fig. 228-3). Por causa dos gradientes marcados entre as glândulas adrenais em pacientes com não feocromocitoma, o cateterismo venoso das adrenais para catecolaminas não é útil na investigação de feocromocitoma adrenal.

Tratamento

Tratamento Clínico

Alguma forma de preparo farmacológico pré-operatório está indicada para todos os pacientes com neoplasias secretoras de catecolaminas. Contudo, nenhum experimento randomizado e controlado comparou as diferentes abordagens. Os bloqueios α e β-adrenérgicos combinados constituem uma abordagem para o controle da pressão sanguínea e para evitar crises hipertensivas intraoperatórias. O bloqueio α-adrenérgico deve ser iniciado sete a dez dias de pré-operatório para normalizar a pressão sanguínea e expandir o volume sanguíneo contraído. A duração mais prolongada do bloqueio α-adrenérgico está indicada em pacientes com infarto do miocárdio recente, miocardiopatia por catecolaminas e vasculite induzida por catecolaminas. A pressão sanguínea deve ser monitorada com o paciente nas posições sentada e de pé duas vezes ao dia. A pressão sanguínea deve ser menor do que 120/80 mm Hg (sentado), com a pressão sanguínea sistólica maior do que 90 mm Hg (de pé); ambos os objetivos devem ser modificados com base na idade do paciente e nas comorbidades. No segundo ou terceiro dia de bloqueio α-adrenérgico, os pacientes são estimulados a iniciar uma dieta com elevado conteúdo de sódio (≥5.000 mg/dia) devido à contração volumétrica induzida pelas catecolaminas e à ortostase associada ao bloqueio α-adrenérgico. Este grau de expansão volumétrica pode estar contraindicado nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou insuficiência renal. Depois que um bloqueio α-adrenérgico adequado tenha sido obtido, o bloqueio β-adrenérgico é iniciado, o que, normalmente, ocorre dois a três dias antes da cirurgia.

A fenoxibenzamina é o fármaco preferido para a preparação pré-operatória visando ao controle da pressão sanguínea e de arritmia.[15] Ela é um agente bloqueador α-adrenérgico inespecífico irreversível e de ação prolongada. A dose inicial é de 10 mg uma ou duas vezes ao dia, e a dose é aumentada em 10 a 20 mg, em doses fracionadas, a cada dois a três dias conforme necessário para o controle da pressão sanguínea e das crises. A dosagem final de fenoxibenzamina normalmente se encontra entre 20 e 100 mg por dia.

O antagonista β-adrenérgico somente deve ser administrado quando o bloqueio α-adrenérgico for efetivo; com o bloqueio β-adrenérgico, isoladamente, a hipertensão pode ser mais grave devido à ausência de oposição ao estímulo α-adrenérgico. O bloqueio β-adrenérgico pré-operatório está indicado para o controle da taquicardia associada tanto às elevadas concentrações de catecolaminas circulantes quanto ao bloqueio α-adrenérgico. O clínico deve ser cauteloso se o paciente for asmático ou se apresentar insuficiência cardíaca congestiva. O excesso crônico de catecolaminas pode produzir uma miocardiopatia que pode se tornar evidente com o início do bloqueio β-adrenérgico, resultando em edema pulmonar agudo. Portanto, o bloqueador β-adrenérgico deve ser administrado cuidadosamente e em uma baixa dosagem. Outros agentes que podem ser empregados no preparo do paciente com feocromocitoma para a cirurgia incluem a α-metil-*p*-tirosina (metirosina) e os bloqueadores dos canais de cálcio. As crises hipertensivas agudas podem ocorrer antes ou durante a cirurgia e devem ser tratadas com nitroprussiato de sódio intravenoso, fentolamina, ou nicardipina.

Tratamento Cirúrgico

O tratamento de escolha para o feocromocitoma é a ressecção cirúrgica completa. As taxas de sobrevivência cirúrgica são de 98% a 100% e são altamente dependentes da habilidade da equipe endocrinologista-cirurgião-anestesista. Um preparo farmacológico pré-operatório é crucial para um tratamento bem-sucedido. A maioria dos tumores secretores de catecolaminas é benigna, podendo ser completamente excisada. A excisão tumoral normalmente cura a hipertensão.

No passado, um acesso cirúrgico por meio da linha média abdominal era geralmente empregado para ressecar o feocromocitoma adrenal. Todavia, o acesso laparoscópico da glândula adrenal constitui, atualmente, o procedimento de escolha para feocromocitoma solitário intra-adrenal com menos de 8 cm de diâmetro.[16] A adrenalectomia laparoscópica para o feocromocitoma deve ser convertida em adrenalectomia aberta nos casos de dissecção difícil, invasão, aderências, ou inexperiência do cirurgião. Acesso cirúrgico abdominal pela linha média anterior está indicado nos paragangliomas abdominais. A linha média abdominal deve ser cuidadosamente inspecionada. Os paragangliomas do pescoço, tórax e bexiga urinária exigem acessos especializados.

Manejo das Complicações

A hipotensão pode ocorrer durante e após a ressecção cirúrgica do feocromocitoma e deve ser tratada com líquidos e coloides e, então, com um agente pressórico intravenoso, se necessário. A hipotensão pós-operatória é menos frequente nos pacientes que receberam um bloqueio α-adrenérgico e expansão de volume adequados no pré-operatório. Se ambas as glândulas adrenais foram manipuladas durante a cirurgia, a insuficiência adrenocortical deveria ser considerada como uma potencial causa de hipotensão pós-operatória. Sabe-se que a hipoglicemia pode ocorrer no período pós-operatório imediato, os níveis sanguíneos de glicose devem ser monitorados e os fluidos administrados intravenosamente devem conter dextrose a 5%.

Aproximadamente uma a duas semanas após a cirurgia, as catecolaminas e as metanefrinas fracionadas devem ser dosadas através da coleta de uma amostra de urina de 24 horas. Se os níveis forem normais, a ressecção do feocromocitoma deve ser considerada completa. Níveis aumentados de catecolaminas e metanefrinas fracionadas detectados no pós-operatório são compatíveis com tumor residual devido a uma segunda lesão primária ou a metástases ocultas. Os locais comuns de metástases incluem linfonodos, fígado, pulmão e ossos.

Acompanhamento

A excreção urinária de 24 horas de catecolaminas e metanefrinas fracionadas ou as metanefrinas plasmáticas fracionadas devem ser verificadas anualmente por toda a vida. Os exames bioquímicos anuais avaliam a presença de doença metastática, recidiva tumoral no leito adrenal ou o surgimento tardio de tumores primários múltiplos. A TC ou o RM de acompanhamento não são necessárias a menos que os níveis de metanefrinas ou de catecolaminas fiquem elevados ou se o tumor original estivesse associado em níveis mínimos ou a nenhum excesso de catecolaminas ou de metanefrinas.

Feocromocitoma e paraganglioma malignos

A distinção entre os tumores secretores de catecolaminas malignos e benignos é difícil com base nas características clínicas, bioquímicas, ou histopatológicas. A doença maligna é rara em pacientes com síndrome adrenal familiar, mas comum naqueles com um paraganglioma familiar provocado por mutações *SDHB*. Embora a taxa de sobrevida aos cinco anos para os pacientes com feocromocitoma maligno seja menor que 50%, o prognóstico é variável;[17] aproximadamente 50% dos pacientes apresentam uma forma indolente da doença, com uma expectativa de vida de mais de 20 anos e outros 50% exibem uma doença rapidamente progressiva, com o óbito ocorrendo em um a cinco anos após o diagnóstico. O clínico deve avaliar o ritmo da doença maligna e basear o nível do tratamento à agressividade do comportamento tumoral. Uma abordagem individualizada multidisciplinar e de múltiplas modalidades está indicada para o controle dos sintomas dependentes das catecolaminas, efeitos de massa locais e carga tumoral total.

Feocromocitoma na gravidez

O feocromocitoma na gravidez pode provocar a morte tanto do feto quanto da mãe. A abordagem para o diagnóstico bioquímico é a mesma das pacientes não gestantes. A RM sem o realce de gadolínio é a modalidade de obtenção de imagens preferida e a cintilografia com ^{123}I-MIBG está contraindicada. O tratamento da crise

hipertensiva é o mesmo das pacientes não gestantes, exceto quanto ao uso do nitroprussiato, que deve ser evitado. Embora se discuta qual a conduta mais adequada, os feocromocitomas deveriam ser imediatamente removidos após os bloqueios α e β-adrenérgicos se o diagnóstico for feito durante os primeiros dois trimestres de gravidez.[18] O preparo pré-operatório é o mesmo usado para a paciente não gestante. Se a gravidez estiver no terceiro trimestre, uma cirurgia estará recomendada para um parto cesariano e para a remoção do feocromocitoma adrenal, ao mesmo tempo. O trabalho de parto e o nascimento espontâneo devem ser evitados. O tratamento dos paragangliomas secretores de catecolaminas na gravidez pode exigir a modificação dessas diretrizes, dependendo da localização tumoral.

Referências Gerais

1. Bausch B, Wellner U, Bausch D, et al. Long-term prognosis of patients with pediatric pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer*. 2013;21:17–25.
2. Thosani S, Ayala-Ramirez M, Palmer L, et al. The characterization of pheochromocytoma and its impact on overall survival in multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E1813–E1819.
3. Binderup ML, Bisgaard ML, Harbud V, et al. Von Hippel–Lindau disease (vHL). National clinical guideline for diagnosis and surveillance in Denmark. 3rd edition. *Dan Med J*. 2013;60:B4763.
4. Burnichon N, Cascón A, Schiavi F, et al. MAX mutations cause hereditary and sporadic pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Cancer Res*. 2012;18:2828–2837.
5. Castro-Vega LJ, Buffet A, De Cubas AA, et al. Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Mol Genet*. 2014;23:2440–2446.
6. Rattenberry E, Vialard L, Yeung A, et al. A comprehensive next generation sequencing-based genetic testing strategy to improve diagnosis of inherited pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E1248–E1256.
7. Brito JP, Asi N, Bancos I, et al. Testing for germline mutations in sporadic pheochromocytoma/ paraganglioma: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82:338–345.
8. Shah NH, Ruan DT. Pheochromocytoma: a devious opponent in a game of hide-and-seek. *Circulation*. 2014;130:1295–1298.
9. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Endocrine Society. *Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1915–1942.
10. van Berkel A, Lenders JW, Timmers HJ. Diagnosis of endocrine disease: biochemical diagnosis of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:R109–R119.
11. Eisenhofer G, Pacak K, Maher ER, et al. Pheochromocytoma. *Clin Chem*. 2013;59:466–472.
12. Därr R, Pamporaki C, Peitzsch M, et al. Biochemical diagnosis of phaeochromocytoma using plasma-free normetanephrine, metanephrine and methoxytyramine: importance of supine sampling under fasting conditions. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80:478–486.
13. Rufini V, Treglia G, Castaldi P, et al. Comparison of metaiodobenzylguanidine scintigraphy with positron emission tomography in the diagnostic work-up of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;57:122–133.
14. Timmers HJLM, Chen CC, Carrasquillo JA, et al. Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:700–708.
15. Agrawal R, Mishra SK, Bhatia E, et al. Prospective study to compare peri-operative hemodynamic alterations following preparation for pheochromocytoma surgery by phenoxybenzamine or prazosin. *World J Surg*. 2014;38:716–723.
16. Scholten A, Cisco RM, Vriens MR, et al. Variant adrenal venous anatomy in 546 laparoscopic adrenalectomies. *JAMA Surg*. 2013;148:378–383.
17. Hescot S, Leboulleux S, Amar L, et al. One-year progression-free survival of therapy-naive patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4006–4012.
18. Dong D, Li H. Diagnosis and treatment of pheochromocytoma during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27:1930–1934.

No Brasil

O a-bloqueio pré-operatório para tumores produtores de catecolaminas é feito no Brasil com prazosin ou doxasozina. A fenoxibenzamina não é comercializada no país.

Bibliografia

Malachias MVB. Feocromocitoma - diagnóstico e tratamento. *Revista Brasileira de Hipertensão*. 2002;9:160–164.

Diabetes melito

Jill Crandall

Harry Shamoon

O diabetes melito é um distúrbio crônico caracterizado pela regulação metabólica anormal, bem como pelo potencial de complicações vasculares e neuropáticas. O diabetes é composto por um conjunto de distúrbios heterogêneos com níveis elevados de glicose plasmática como característica diagnóstica comum; no entanto, tal como os estudos genéticos e moleculares sugeriram, é provável que o conjunto inclua muitas subcategorias, cada uma delas requerendo abordagens individualizadas de prevenção, diagnóstico e tratamento. Dependendo do contexto em que o paciente se apresenta, o diabetes pode ser uma condição aguda fatal, um distúrbio associado à gravidez ou um distúrbio crônico que evolui gradualmente, levando a complicações secundárias que podem ser, em última análise, mais debilitantes do que a hiperglicemia. Outros fatores tornam o diabetes um desafio clínico incomum, incluindo a necessidade de participação ativa dos pacientes no seu tratamento, as apresentações variáveis ao longo do espectro de idades e a apresentação clínica instável e em constante evolução. Como a gravidade dos defeitos metabólicos subjacentes não permanece estática, o controle do diabetes requer sempre alterações no tratamento de acordo com o estágio da doença. Estes padrões de evolução são sobrepostos aos fenótipos na apresentação e dependem de uma série de fatores, incluindo a idade, sexo, raça, contexto social e outros.

Atualmente está estabelecido que as complicações vasculares e neuropáticas relacionadas com o diabetes decorrem do tratamento imperfeito dos distúrbios metabólicos, definidos principalmente pela hiperglicemia. Também existem evidências de que fatores genéticos podem predispor ou proteger pacientes individuais dos efeitos deletérios da hiperglicemia. Independentemente do subtipo específico do diabetes, todos têm em comum algum grau de deficiência de insulina; a deficiência de insulina pode ser absoluta, como no diabetes tipo 1, ou um déficit relativo com resistência à insulina coexistente, como no diabetes tipo 2. O déficit de insulina é o principal impulsionador do comprometimento da homeostase energética, enquanto a hiperglicemia desempenha o papel dominante nas complicações relacionadas com a doença. Durante os últimos 40 anos foram conseguidos grandes progressos na nossa compreensão do diabetes, com adições complementares no arsenal do diagnóstico e tratamento.

Definições

Apesar da heterogeneidade dos fenótipos, geralmente é possível classificar o diabetes em dois subgrupos principais, o tipo 1 (anteriormente referido como diabetes de início juvenil ou insulinodependente) e o tipo 2 (anteriormente referido como diabetes de início na vida adulta ou não insulinodependente). As principais características clínicas do tipo 1 e tipo 2 são apresentadas na Tabela 229-1 e são descritas em detalhe nas seções correspondentes adiante.

Tabela 229-1

Classificação do diabetes

	TIPO 1	TIPO 2
Idade de início	Infância ou início da idade adulta, mas pode se manifestar em qualquer idade	Meia-idade ou mais tarde, mas pode se manifestar em crianças e adolescentes obesos
História familiar/fatores genéticos	Risco genético definido, mas a maioria dos casos é esporádica	Forte componente genético, poligênico na maioria dos casos
Desencadeantes ambientais	Em grande parte desconhecido	Obesidade, sedentarismo
Necessidade de terapia insulínica	Universal	Variável
Frequência entre indivíduos com diabetes	5% a 10%	~90%
Distúrbios associados	Autoimunidade, especialmente da tireoide, outros distúrbios endócrinos	Hipertensão arterial, dislipidemia, síndrome metabólica, síndrome do ovário policístico

Além dessas duas grandes categorias, o diabetes pode ocorrer em associação com outros distúrbios, com o uso de certas medicações, ou, raramente, como resultado de uma mutação genética específica, tal como o diabetes da maturidade com início na juventude (MODY).

Diabetes Associado a Outros Distúrbios ou Síndromes

O diabetes pode ocorrer como parte de diversas síndromes hereditárias, incluindo as síndromes de Turner, Klinefelter, Prader-Willi, Down e Wolfram, entre outras. Os defeitos genéticos e metabólicos envolvidos são heterogêneos, mas geralmente resultam no comprometimento da função das células β. A obesidade (e a resistência à insulina resultante) associada a muitas dessas síndromes também contribui para o desenvolvimento da doença. As doenças do pâncreas exócrino, tais como a pancreatite, câncer pancreático, hemocromatose e fibrose cística, podem ser acompanhadas por uma função endócrina do pâncreas comprometida, levando ao diabetes com deficiência de insulina. Diversas endocrinopatias que estão associadas à resistência à insulina, incluindo a acromegalia, síndrome de Cushing e feocromocitoma, podem resultar em tolerância à glicose prejudicada ou em diabetes franco em indivíduos predispostos. As infecções virais, como a rubéola congênita e o citomegalovírus, podem causar diabetes pela destruição das células β. Finalmente, a hiperglicemia pode estar associada ao uso de certos fármacos, incluindo aqueles que agravam a resistência à insulina (p. ex., glicocorticoides, ácido nicotínico, diuréticos tiazídicos) e aqueles que afetam a função das células β (p. ex., pentamidina, diazóxido, interferon-γ).

Critérios de Diagnóstico para Diabetes

O diabetes é diagnosticado com base em um dos vários critérios, incluindo a concentração plasmática de glicose em jejum, a concentração plasmática de glicose após uma carga-padrão de 75 g de glicose oral (teste de tolerância à glicose oral) e o percentual de hemoglobina glicada (HbA_{1c}) (Tabela 229-2). Na maioria dos casos, os resultados anormais requerem um teste de confirmação, mas o diabetes pode ser diagnosticado na presença de hiperglicemia inequívoca (concentração de glicose plasmática ocasional >200 mg/dL) e sintomas típicos de poliúria, polidipsia e perda de peso.

Tabela 229-2

Critérios de diagnóstico para diabetes

	NORMAL	PREJUDICADA (PRÉ-DIABETES)	DIABETES
Concentração de glicose em jejum (mg/dL)	<100	100-125	≥126
Concentração de glicose no TTGO, em duas horas (mg/dL)	<140	140-199	≥200
HbA_{1c} (%)	<5,7	5,7-6,4	≥6,5

Modificado de American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl 1):S8-S16.

TTGO = teste de tolerância à glicose oral.

Como os níveis plasmáticos de glicose comportam-se de forma dinâmica, a seleção de um limite específico de diagnóstico é, em alguns aspectos, arbitrária. Os critérios atuais baseiam-se no nível de glicose plasmática ou HbA_{1c} acima do qual o risco de complicações microvasculares específicas do diabetes (p. ex., retinopatia) está visivelmente aumentado. Em situações de renovação alterada dos eritrócitos ou em certas hemoglobinopatias, a HbA_{1c} pode não refletir acuradamente os níveis médios de glicose plasmática (consultar a seção hemoglobina glicada adiante), devendo-se usar a medição direta da glicose. Existem critérios de glicose separados para o diagnóstico de diabetes gestacional (consultar a seção sobre diabetes gestacional sob as manifestações clínicas de diabetes tipo 2).

Os estados de regulação prejudicada da glicose que não satisfazem os critérios para diabetes também foram definidos (concentração de glicose em jejum de 100 a 125 mg/dL, concentração de glicose às duas horas de 140 a 199 mg/dL ou nível de HbA_{1c} de 5,7% a 6,4%). Os indivíduos nessas categorias têm um risco aumentado para diabetes, no entanto nem todos progredirão e alguns poderão reverter para uma regulação normal da glicose. A intolerância à glicose (concentração de glicose às duas horas no teste de tolerância à glicose oral de 140 a 199 mg/dL) também foi associada a risco aumentado de doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica, que pode ser independente do desenvolvimento futuro de diabetes.

Hemoglobina Glicada

As medições da hemoglobina glicada estão em uso clínico desde a década de 1980 como meio de avaliar o controle glicêmico em pacientes com diabetes e, mais recentemente, para o diagnóstico de diabetes e de estados pré-diabéticos. A hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) é formada pela glicosilação não enzimática da hemoglobina e seu percentual reflete a exposição da molécula A da hemoglobina à glicose durante o tempo de vida dos eritrócitos (~120 dias). Assim, a HbA_{1c} tem uma relação previsível (mas não linear) com os níveis plasmáticos médios de glicose durante os três a quatro meses precedentes, embora a exposição mais recente (quatro semanas precedentes) contribua relativamente mais para o percentual de glicosilação. A relação entre a HbA_{1c} e os níveis médios de glicose baseou-se inicialmente em dados obtidos a partir do Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) e foram recentemente atualizados com base nos dados obtidos de estudos utilizando o monitoramento contínuo da glicose em indivíduos em ambulatório, incluindo aqueles com e sem diabetes (Tabela 229-3).

Tabela 229-3

Relação entre a HbA_{1C} e os níveis médios estimados de glicose durante os três meses precedentes

HBA_{1c} (%)	NÍVEL MÉDIO ESTIMADO DE GLICOSE	
	MG/DL	*MMOL/L*
5	97	5,4
6	126	7,0
7	154	8,6
8	183	10,2
9	212	11,8
10	240	13,4
11	269	14,9
12	298	16,5

De Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008;31:1473-1478.

Embora vários tipos de ensaios diferentes (p. ex., cromatografia de afinidade, imunoensaio) sejam usados para medir a HbA_{1c}, a maioria dos métodos foram harmonizados para um padrão comum e geralmente permitem que os resultados de diferentes laboratórios sejam usados de forma intercambiável. Os resultados da HbA_{1c}podem ser influenciados por uma série de fatores, incluindo as condições que alteram a sobrevivência dos eritrócitos (p. ex., anemia hemolítica) ou que causam interferência com um ensaio específico. Nessas situações, as medições da frutosamina (proteínas séricas glicadas) ou da albumina glicada, ambas as quais refletem os níveis médios de glicose durante as duas a três semanas precedentes, podem fornecer uma avaliação mais precisa dos níveis de glicose recentes. No entanto, estes ensaios não foram tão bem padronizados e a relação com os níveis plasmáticos médios de glicose está menos bem estabelecida (Tabela 229-4).

Tabela 229-4

Condições que podem afetar a medição ou a interpretação da HbA_{1C}

MECANISMO DE INTERFERÊNCIA COM A HBA_{1c}	CONDIÇÃO OU DOENÇA	EFEITO SOBRE A HBA_{1c}
Expectativa de vida dos eritrócitos reduzida	Anemia hemolítica Perda aguda de sangue Hiperesplenismo	Falsamente baixa
Expectativa de vida dos eritrócitos aumentada	Anemia por deficiência de ferro	Falsamente elevada
Glicação alterada	Suplementação vitamínica de alta dose (vitaminas A e C)	Falsamente baixa
Interferência do ensaio	Hemoglobinas S, G, D, C, E Hemoglobina F	Falsamente elevada Falsamente baixa
Diversos	Doença renal crônica	Falsamente elevada
	Doença hepática crônica	Falsamente baixa
	Transfusão de eritrócitos	Falsamente baixa ou elevada
	Ascendência africana	Falsamente elevada

A Figura 229-1 resume os efeitos da deficiência de insulina no metabolismo energético do corpo.

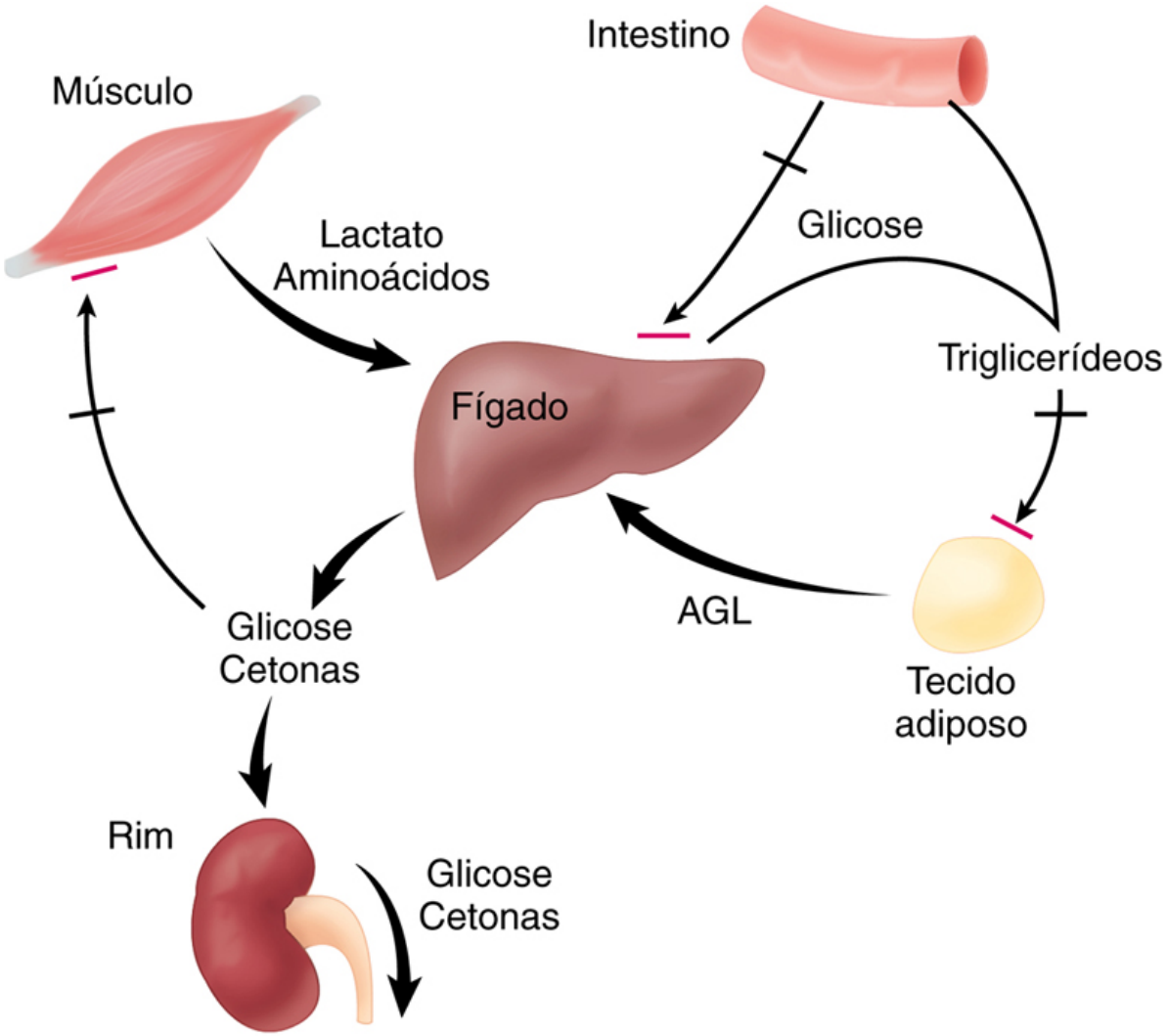

FIGURA 229-1 Efeitos da deficiência de insulina no metabolismo energético corporal.
A falta de insulina leva à mobilização dos substratos da gliconeogênese e cetogênese a partir do músculo e tecido adiposo; produção acelerada de glicose e cetonas pelo fígado; e ao comprometimento da absorção dos combustíveis endógenos e exógenos pelos tecidos responsivos à insulina. Os resultados finais são a hiperglicemia grave e a hipercetonemia que sobrepujam os mecanismos de depuração renal. AGL = ácidos graxos livres.

Dado o papel dominante da insulina no metabolismo dos carboidratos, não é surpreendente que a sua disponibilidade e eficácia desempenhem um papel em todas as formas de diabetes. No entanto, como podem estar envolvidos muitos outros fatores diabetogênicos e como existe interdependência de muitos desses mecanismos homeostáticos, testar as suas contribuições individuais em cada paciente é virtualmente impossível.

A fisiologia normal da insulina é orquestrada numa dinâmica complexa envolvendo combustíveis metabólicos, neurotransmissores e outros hormônios. A insulina é sintetizada como pré-pró-insulina nos ribossomos do retículo endoplasmático rugoso das células β das ilhotas pancreáticas e é depois convertida em pró-insulina, que por sua vez é transportada para o complexo de Golgi, onde é incorporada dentro dos grânulos secretórios. A pró-insulina é clivada em quantidades equimolares de insulina e do segmento de conexão (peptídio C) nos grânulos secretórios. A estimulação da secreção de insulina resulta na liberação de quantidades equimolares de insulina e peptídio C (bem como de uma pequena quantidade de pró-insulina) para a veia porta hepática. Enquanto uma grande proporção da insulina se liga aos seus receptores hepáticos e é metabolizada na sua "primeira passagem" pelo fígado, o peptídio C é muito menos propenso ao metabolismo hepático e constitui um reflexo melhor da secreção de insulina, embora quantitativamente tenha utilidade limitada no diagnóstico clínico ou no tratamento do diabetes.

O principal regulador da secreção de insulina é a glicose. O processo de secreção de insulina pelas células β é apresentado esquematicamente na Figura 229-2. A glicose é captada pelas células β através do sistema de transporte de glicose GLUT2 e depois é fosforilada a glicose 6-fosfato por uma glicoquinase específica das ilhotas. Assim, a glicoquinase pode ser considerada o "sensor de glicose" da célula β; mutações nesta enzima podem levar a uma síndrome específica de diabetes (MODY2) e existe evidência de seu papel em formas comuns de diabetes tipo 2. A conversão da glicose em glicose-6-fosfato resulta no aumento sequencial do trifosfato de adenosina intracelular (ATP), fechamento dos canais de potássio dependentes de ATP (K_{ATP}) na membrana da célula β, despolarização da membrana e influxo de cálcio, migração dos grânulos secretórios de insulina para a membrana celular e sua fusão com a membrana e, finalmente, a liberação de insulina para o líquido extracelular. O canal K_{ATP} é composto pelo receptor de sulfonilureia 1 (SUR1) e por uma subunidade do canal de potássio de influxo (do inglês, *inward potassium channel*), Kir6.2. Mutações no gene SUR1 ou no gene Kir6.2 levam à perda de atividade do K_{ATP}; como resultado, a célula é despolarizada, resultando em liberação crônica de insulina e numa síndrome denominada *hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente da infância*. As mutações no Kir6.2 e SUR1 também foram identificadas em pacientes com diabetes melito neonatal permanente; o tratamento com sulfonilureia pode normalizar a secreção de insulina nesses pacientes.

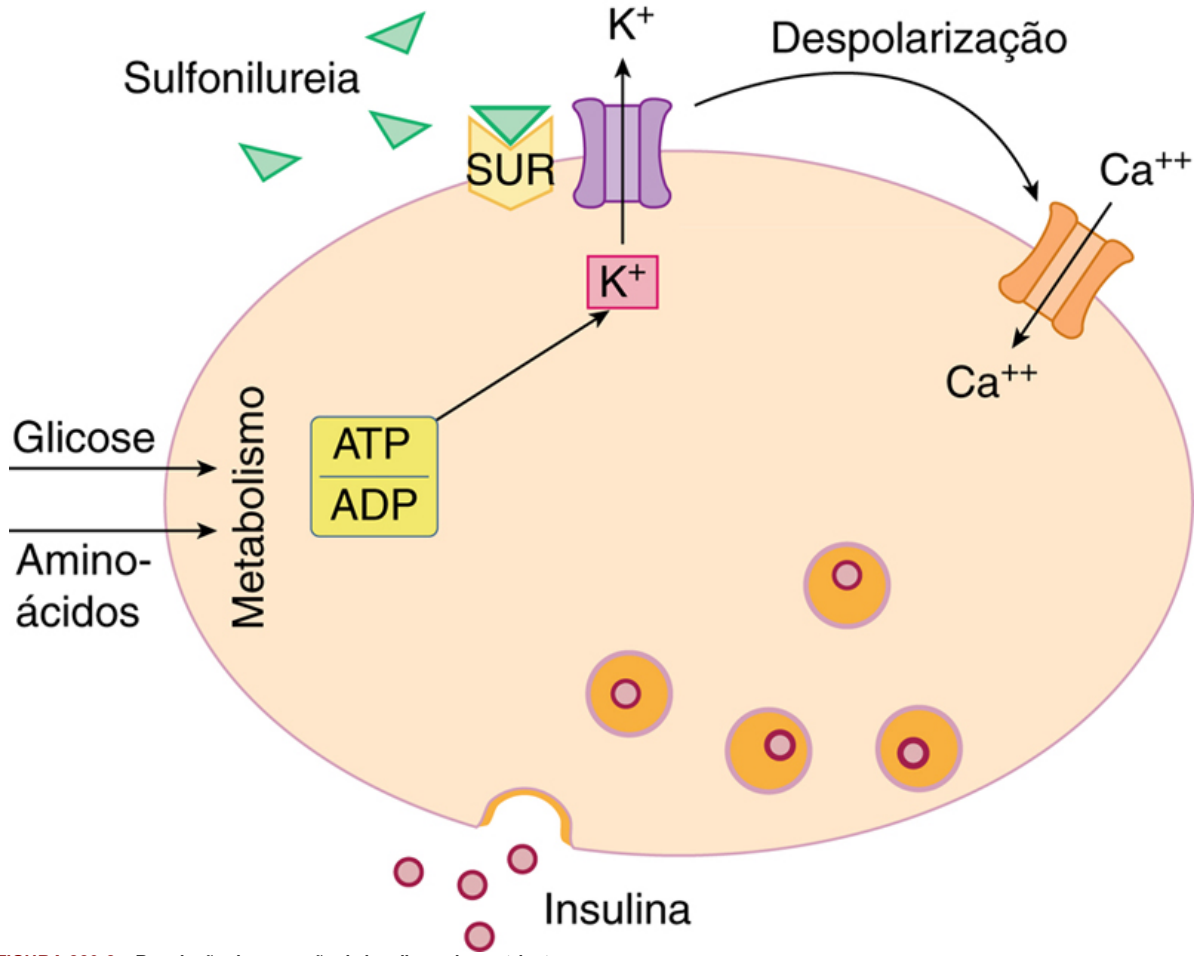

FIGURA 229-2 **Regulação da secreção de insulina pelos nutrientes.**
A glicose é captada pela célula β através do transportador de glicose GLUT2 e é metabolizada (inicialmente através da fosforilação a glicose 6-fosfato pela glicoquinase). Isto leva a um aumento do ATP intracelular (e um aumento da relação ATP/ADP citoplasmática), que provoca o encerramento do canal de potássio dependente de ATP, seguido pela despolarização da membrana e subsequente abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem. O influxo de cálcio mobiliza os grânulos secretórios de insulina para se fundirem com a membrana celular e liberar a insulina para o líquido extracelular. O receptor de sulfonilureia 1 (SUR1) é um componente do canal de potássio dependente de ATP. ADP = difosfato de adenosina; ATP = trifosfato de adenosina.

A magnitude da resposta secretória de insulina é determinada pelo nível de glicose plasmática, bem como pelo modo de entrada da glicose. Em comparação com a administração intravenosa de glicose, são produzidos níveis mais elevados de insulina quando a glicose é administrada por via oral, devido à liberação simultânea de incretinas derivadas do intestino que incluem o peptídio semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e o peptídio insulinotrópico dependente de glicose (GIP), ambos os quais aumentam a secreção de insulina. De fato, os fármacos que mimetizam ou aumentam esse efeito de incretina são úteis no tratamento do diabetes tipo 2.

Os rápidos aumentos da concentração de glicose plasmática (p. ex., após administração intravenosa de glicose) causam um pico de secreção de insulina, que atinge o máximo em poucos minutos e declina rapidamente (a denominada secreção de insulina de primeira fase). Com elevações mais persistentes da concentração de glicoseplasmática, a secreção de insulina é sustentada (a denominada secreção de insulina de segunda fase). O indicador fisiopatológico mais precoce da função deficiente das células β pode ser a perda da secreção de insulina de primeira fase, que precede em anos o declínio da reserva secretória de insulina suficiente para resultar em intolerância à glicose evidente ou diabetes.

Ação da insulina

As ações da insulina em seus principais órgãos-alvo (*i. e.*, músculo, gordura, fígado) têm efeitos complexos e coordenados sobre o metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídios e são mediadas pela sua interação com o receptor de insulina. A sinalização do receptor de insulina através do substrato do receptor de insulina 1 e do fosfatidilinositol 3-quinase é uma via importante na mediação do transporte de glicose estimulado por insulina, designadamente pela estimulação da translocação do transportador de glicose GLUT4 para a membrana celular. Esta via também é responsável pelos efeitos vasodilatadores da insulina (através do aumento da expressão da sintetase endotelial do óxido nítrico) que podem contribuir para a utilização da glicose, aumentando a entrega de nutrientes aos tecidos. Os defeitos destas vias de sinalização intracelulares são uma importante causa de prejuízo na ação da insulina, ou "resistência à insulina" (consultar a seção sobre ação da insulina prejudicada [resistência à insulina] sob biopatologia do diabetes tipo 2).

As ações globais da insulina tendem a promover a captação e o armazenamento de nutrientes no estado alimentado e a liberação de nutrientes das reservas corporais no estado de jejum, tal como resumido na Tabela 229-5.

Tabela 229-5

Efeitos metabólicos da insulina

EFEITO METABÓLICO	ESTIMULADO PELA INSULINA	INIBIDO PELA INSULINA
Metabolismo dos carboidratos	Transporte de glicose Glicólise Síntese de glicogênio	Degradação de glicogênio Gliconeogênese
Metabolismo das proteínas	Transporte de aminoácidos Síntese de proteínas	Degradação de proteínas
Metabolismo dos lipídios	Captação de triglicerídeos Lipogênese	Lipólise Oxidação de ácidos graxos

No *período pós-prandial*, o aumento dos níveis de glicose simultaneamente desencadeia a secreção de insulina e suprime a liberação de glucagon. O resultante aumento da relação insulina-glucagon aumenta a síntese de glicogênio hepático e inibe a liberação de glicose a partir do fígado. A insulina estimula a captação de glicose pelo músculo esquelético e tecido adiposo, promovendo a síntese de proteínas e triglicerídeos. No *estado de jejum*, a diminuição dos níveis de glicose inibe a liberação de

insulina, aumentando assim a glicogenólise e a gliconeogênese e a resultante entrega de glicose para a circulação. Nos estados de deficiência absoluta ou relativa de insulina, os níveis basais de insulina insuficientes permitem a produção de glicose hepática desenfreada, que resulta em hiperglicemia em jejum. A insulina inadequada no estado alimentado impede a captação periférica de glicose (predominantemente pelo músculo esquelético), contribuindo assim para a hiperglicemia pós-prandial. O comprometimento da supressão da produção hepática de glicose também contribui para hiperglicemia pós-prandial em pacientes com diabetes (ver também seção sobre diabetes tipo 2).

Diabetes tipo 1

Epidemiologia

O diabetes tipo 1 pode se manifestar em qualquer idade, porém mais normalmente aparece na infância, em especial perto da puberdade. No entanto, novos casos de diabetes tipo 1 podem aparecer em qualquer momento da vida, e, nos Estados Unidos, cerca de 30% dos pacientes são diagnosticados após a idade adulta jovem.[1]

Em todo o mundo, a incidência de diabetes tipo 1 varia de 50 a 100 vezes, com as taxas mais elevadas ocorrendo em indivíduos de ascendência do Norte da Europa. Ambos os sexos são igualmente afetados na infância, mas os homens são mais comumente afetados no início da vida adulta. A incidência de diabetes do tipo 1 na infância está aumentando rapidamente em todas as populações, especialmente na faixa etária de menores de cinco anos, com um tempo de duplicação inferior a 20 anos na Europa. A incidência crescente de diabetes tipo 1 sugere uma importante contribuição ambiental, mas o papel dos fatores patogênicos específicos permanece, em grande parte, incerto. A distinção entre diabetes tipo 1 e tipo 2 pode-se tornar indefinida na idade avançada e, como tal, a verdadeira incidência do distúrbio é desconhecida.

Na Europa, as taxas mais elevadas de diabetes na infância são encontradas na Escandinávia, com a incidência em crianças desde o nascimento aos 14 anos de idade variando de 57 em 100.000 por ano na Finlândia a 4 em 100.000 na Macedônia. Nos Estados Unidos, a incidência global anual em jovens é de aproximadamente 19 em 100.000. As taxas de prevalência são surpreendentemente diferentes entre grupos étnicos vivendo na mesma região geográfica, provavelmente devido às diferenças genéticas na suscetibilidade à doença. O diabetes com início precoce tem um risco familiar mais elevado e os pais afetados são mais propensos a transmitir diabetes tipo 1 à sua prole do que as mães afetadas, sendo os riscos de 6% a 9% e 1% a 3%, respectivamente.

Dado que os Estados Unidos não têm um registro sistemático de saúde e que sua população é de origem multiétnica, as estimativas anteriores da prevalência e incidência de diabetes tipo 1 foram baseadas em extrapolações de coortes limitadas. O estudo multicêntrico SEARCH for Diabetes in Youth (financiado pelos Centers for Disease Control and Prevention e pelo National Institutes of Health) examinou o diabetes entre crianças e adolescentes nos Estados Unidos. Durante 2008-2009, estima-se que 18.436 pessoas com menos de 20 anos nos Estados Unidos tenham sido diagnosticadas pela primeira vez com diabetes tipo 1 anualmente e 5.089 pessoas com menos de 20 anos, com diabetes tipo 2. Para os menores de dez anos de idade, os novos casos de tipo 1 ultrapassaram amplamente os de tipo 2 (22,2 em 100.000 por ano para o diabetes tipo 1 *versus* 0,8 em 100.000 para o diabetes tipo 2). Entre os jovens com dez anos ou mais, a taxa de novos casos de tipo 1 foi cerca do dobro da de tipo 2 (21,9 em 100.000 por ano para o diabetes tipo 1 *versus* 11,0 em 100.000 para o diabetes tipo 2). Os jovens brancos não hispânicos tiveram a maior taxa de novos casos de diabetes tipo 1 em todas as faixas etárias. As taxas de incidência de diabetes por idade e raça/etnia estão resumidas na Figura 229-3.

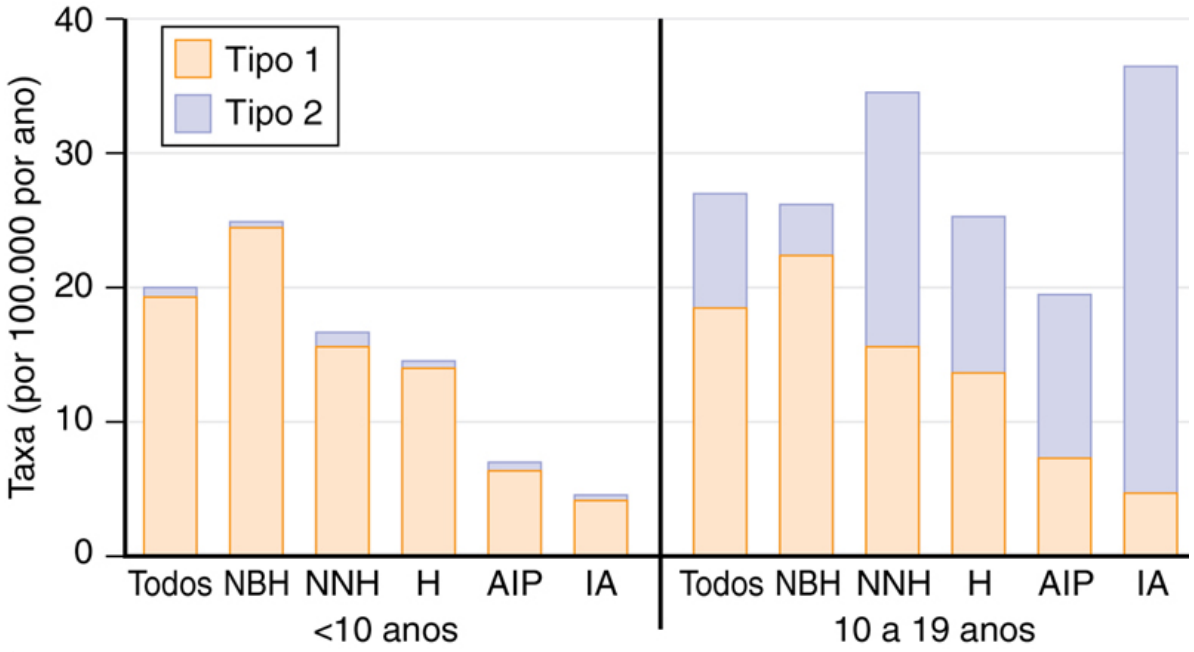

FIGURA 229-3 Taxa de novos casos de diabetes tipo 1 e tipo 2 entre as pessoas com menos de 20 anos nos Estados Unidos, por idade e raça/etnia, 2008-2009.
IA = índios americanos; AIP = americanos asiáticos/ilhas do Pacífico; H = hispânicos/latinos; NNH = negros não hispânicos; BNH = brancos não hispânicos. (De Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States, 2014*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2014. Source: SEARCH for Diabetes in Youth Study).

O índice de massa corporal (IMC) elevado está associado ao diagnóstico de diabetes tipo 1 em idades mais jovens, mas esse parece ser o caso apenas em crianças com função das células β já comprometida. Além disso, o baixo peso ao nascer pode ser um fator de aceleração do aparecimento de diabetes tipo 1, sugerindo que o ambiente intrauterino pode ser um determinante importante da idade de início do diabetes tipo 1.

Biopatologia

No diabetes tipo 1, uma complexa interação de fatores genéticos, ambientais e autoimunes tem como alvo seletivo as células β produtoras de insulina e, em última análise, produz a completa destruição das células β. O papel dos fatores genéticos no diabetes tipo 1 foi reconhecido há muito tempo, enfatizado pelo agrupamento familiar com outros distúrbios endócrinos autoimunes e pelas taxas de concordância entre gêmeos idênticos de 30% a 40%. Como estas taxas de concordância não são tão elevadas como no diabetes tipo 2 (*i. e.*, >80%), os fatores ambientais claramente devem desempenhar um papel importante. Embora a presença de um desencadeante ambiental para o diabetes tipo 1 seja muito provável, mesmo os gêmeos idênticos não expressam genes idênticos de receptores de células T e de imunoglobulinas; como resultado, não pode ser esperada a total concordância. Os irmãos que são HLA-idênticos para o probando têm um risco de 12% a 15% de desenvolver diabetes na idade de 20 anos.

Embora muitos dos genes ligados ao diabetes tipo 1 ainda estejam por ser identificados, alguns são conhecidos. Os genes HLA, localizados no braço curto do cromossomo 6, contribuem com aproximadamente 50% da suscetibilidade genética para diabetes tipo 1. Os dois haplótipos HLA de classe II, DR4-DQ8 e DR3-DQ2, estão presentes em cerca de 90% das crianças com diabetes tipo 1. O genótipo contendo os dois haplótipos acarreta o maior risco de diabetes (cerca de 5%) e é mais comumente observado na doença de início precoce. Em contraste, o haplótipo DR15-DQ6 é altamente protetor, sendo encontrado em apenas 1% das crianças com diabetes tipo 1 em comparação com 20% da população em geral. Os haplótipos HLA de suscetibilidade estão super-representados no diabetes tipo 1 com início na vida adulta, mas em menor frequência do que no diabetes tipo 1 clássico juvenil. Outros genes provavelmente contribuem para a suscetibilidade genética do diabetes tipo 1. Estes incluem o gene da insulina (no cromossomo 11) e numerosos outros *loci* associados a outras doenças autoimunes, sugerindo a existência de vias comuns que

predispõem à perda da autotolerância. Outro gene, *IFIH1*, localizado no cromossomo 2, codifica uma proteína envolvida na imunidade inata e desempenha um papel no reconhecimento dos genomas de RNA de certos vírus. Sugere-se que altos níveis de IFIH1 possam provocar respostas imunes antivirais exageradas que predispõem à autoimunidade. Muitos outros genes também foram implicados, realçando a natureza poligênica desta doença.

Historicamente, as causas ambientais do diabetes tipo 1 concentraram-se nos vírus devido a associações com pandemias sazonais de infecções e, raramente, devido ao isolamento de um patógeno específico. As epidemias de caxumba, rubéola e infecção pelo coxsackievírus foram associadas a uma maior frequência de diabetes tipo 1. Além disso, foram relatados raros exemplos específicos e convincentes de diabetes induzido por vírus. No entanto, acredita-se que a lesão das células β mediada por vírus não é responsável pela destruição maciça das células β, mas que desencadeia uma resposta autoimune em indivíduos geneticamente predispostos. Assim, os vírus podem conter moléculas que se assemelham a uma proteína das células β, e a infecção viral pode anular, desse modo, a autotolerância e desencadear respostas autoimunes.

Foi reconhecido há muito tempo que cerca de 80% dos pacientes com diabetes tipo 1 recente têm anticorpos dirigidos contra várias proteínas das células das ilhotas, incluindo a insulina, a descarboxilase do ácido glutâmico (GAD65 e GAD67) e o antígeno 512 da proteína dos grânulos secretórios das células das ilhotas (IA-2). Estes anticorpos biomarcadores têm sido ferramentas importantes para estudar o potencial da identificação e prevenção precoce da destruição total das células β em indivíduos suscetíveis ao diabetes tipo 1. Até metade da década de 1980 supôs-se erradamente que a destruição autoimune das células β era mediada por estes anticorpos ao invés de estes serem epifenômenos, tal como agora é compreendido. Em vez disso, a destruição das células β é mediada por uma variedade de citocinas ou pela atividade direta dos linfócitos T, causando apoptose ou destruição celular. Os estudos patológicos em modelos animais e humanos estabeleceram que os infiltrados de células inflamatórias nas ilhotas (denominados insulite), que são compostos por células T $CD8^+$ e $CD4^+$, macrófagos e células B, estão ligados ao surgimento do diabetes. Ao longo do tempo, as ilhotas tornam-se completamente desprovidas de células β e com infiltrados inflamatórios; as células α, δ e as do polipeptídio pancreático são deixadas intactas, ilustrando assim a especificidade do ataque autoimune às células β.

Os estudos que envolvem o transplante pancreático em gêmeos idênticos sugerem um papel fundamental para as células T. Os gêmeos monozigóticos com diabetes que receberam transplantes de rim e pâncreas do seu irmão não diabético, geneticamente idêntico, necessitaram de pouca ou nenhuma imunossupressão terapêutica. No entanto, estes pacientes possivelmente experimentaram uma recidiva da insulite com subsequente recorrência do diabetes. As evidências implicando as células T na autoimunidade do diabetes também derivam de estudos clínicos que utilizam fármacos imunossupressores. Os fármacos como a ciclosporina ou anticorpos direcionados contra um componente do receptor de células T (anti-CD3) ou que alteram a apresentação de antígenos pelas células B (anti-CD20) tornam mais lenta a progressão do diabetes de início recente, mas este efeito não é mantido se a imunossupressão for retirada.

Manifestações clínicas

Foi claramente demonstrado que o diabetes tipo 1 tem uma fase pré-clínica longa, descrita de forma melhor na Figura 229-4. No momento do diagnóstico clínico, cerca de 10% a 20% da massa original das células β ainda pode ser funcional. Na maioria dos casos, a hiperglicemia evidente (e a cetose se estiver presente) pode ser precipitada por uma doença médica não relacionada ou por estresse sobre uma reserva de ilhotas já limitada, permitindo assim o diagnóstico. Normalmente, a hiperglicemia sintomática, manifestada por poliúria, polidipsia, perda de peso e fadiga, ocorre abruptamente na criança ou no adulto jovem saudável. Para uma minoria dos pacientes, a apresentação inicial pode ser a cetoacidose diabética (CAD), que pode ocorrer se houver um atraso no reconhecimento dos sintomas de diabetes. Considerando que a doença tem uma incidência maior nos meses de inverno, atribuída classicamente a infecções respiratórias virais, este padrão sazonal pode ser o resultado de hormônios contrarregulatórios associados à doença que conduzem à hiperglicemia em indivíduos com a função das células β já comprometida. Da mesma forma, a coincidência do diabetes tipo 1 com a puberdade foi atribuída à resistência à insulina associada a aumentos da secreção dos hormônios sexuais e do crescimento.

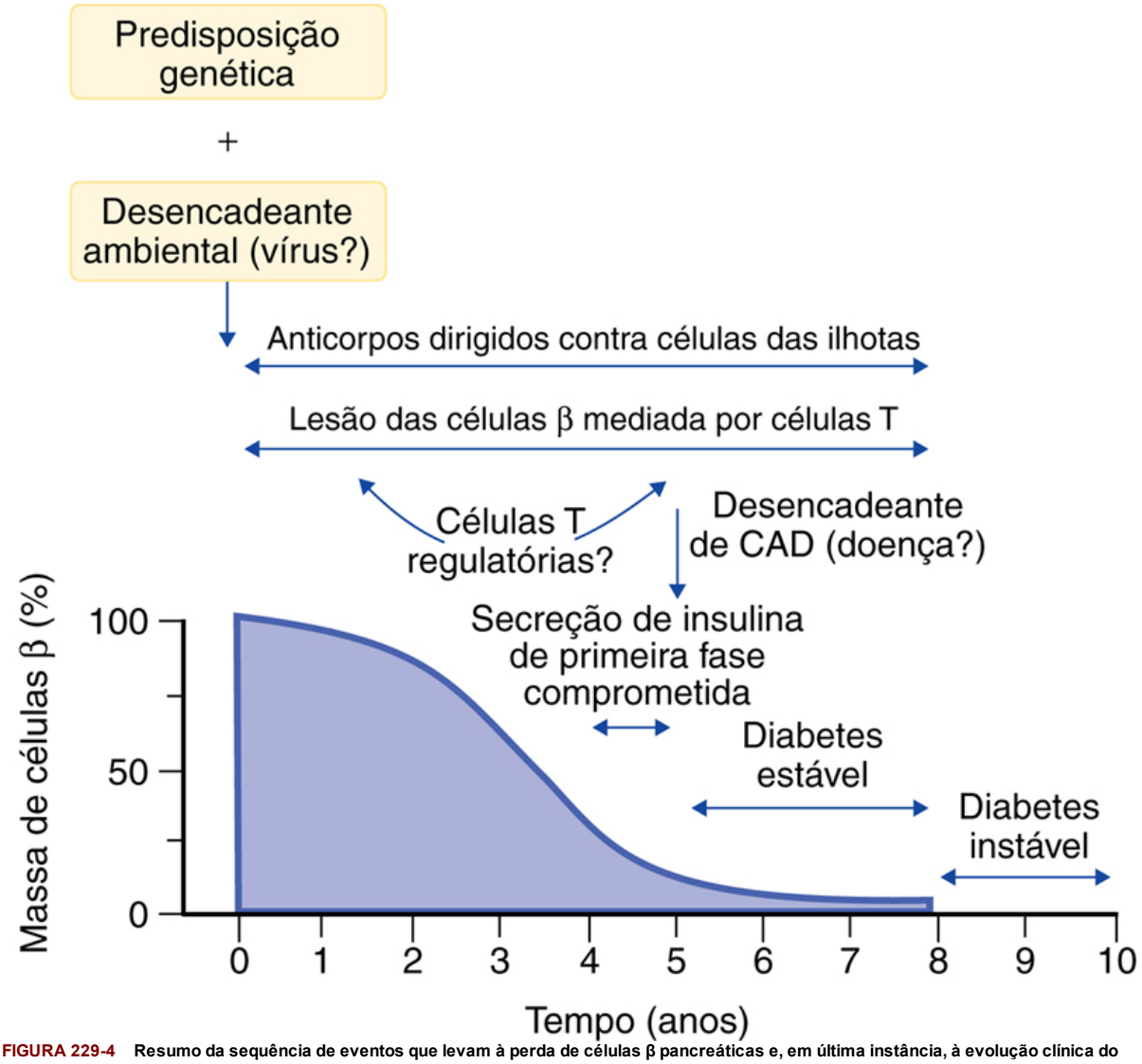

FIGURA 229-4 **Resumo da sequência de eventos que levam à perda de células β pancreáticas e, em última instância, à evolução clínica do diabetes tipo 1.**
CAD = cetoacidose diabética.

O diagnóstico do diabetes é feito de acordo com critérios de glicemia (Tabela 229-2). Por vezes, a medição dos anticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico é realizada, mas a determinação da etiologia de tipo 1 geralmente é feita em termos clínicos. Após o início do tratamento de insulina e a estabilização dos níveis de glicose plasmática, o paciente pode passar por um período de semanas a meses de hiperglicemia relativamente leve e facilmente controlável. Essa fase denominada "lua de mel" do diabetes tipo 1 resulta da melhora transitória da função das células β e reflete o fenômeno de destruição grave das células β, mas não total, com secreção contínua (embora reduzida) de insulina. Em última análise, os pacientes com diabetes tipo 1 têm um declínio progressivo da produção de insulina, em geral para níveis indetectáveis após alguns anos. No entanto, com ensaios altamente sensíveis de peptídio C, foram detectados baixos níveis de produção de insulina em alguns pacientes com diabetes tipo 1 de longa duração e estes estão associados a um controle glicêmico mais estável e a menor risco de complicações vasculares.[2] Em pacientes com início de diabetes tipo 1 na idade adulta, a apresentação clínica pode seguir um curso mais indolente (denominado diabetes autoimune latente em adultos), talvez porque a massa de células β diminua em ritmo mais lento. Na verdade, o diabetes tipo 1 pode ser diagnosticado erroneamente como tipo 2 em muitos desses pacientes até que a progressão da deficiência de insulina revele o fenótipo de dependência completa e permanente de insulina.

Tratamento

A chave para o sucesso do tratamento do diabetes tipo 1 é conseguir a substituição fisiológica de insulina, ou seja, replicar a relação normal e estritamente regulada entre a secreção de glicose plasmática e de insulina. Embora a tecnologia atual possa apenas mimetizar essa fisiologia normal, foram feitos progressos substanciais para permitir a manutenção de uma relativa euglicemia por muitos pacientes. O controle da glicose bem-sucedido requer um compromisso substancial por parte do paciente e do prestador de cuidados de saúde.

Tratamento Insulínico

Todos os pacientes com diabetes tipo 1 necessitam de tratamento com insulina para sobreviver. A abordagem para a substituição de insulina no diabetes tipo 1 requer a consideração das necessidades de insulina basal (insulina necessária para manter a homeostase no estado de jejum) e da insulina necessária para o influxo de nutrientes que ocorre com as refeições. Estão disponíveis diversas preparações de insulina que diferem pelo seu padrão de absorção após injeção subcutânea. A maioria das preparações de insulina usadas atualmente são análogos da insulina humana que foram modificados (geralmente alterando um ou mais aminoácidos) para alterar a farmacocinética de forma a acelerar ou retardar a absorção (Tabela 229-6).

Tabela 229-6

Preparações de insulina

TIPO DE INSULINA	INÍCIO DE AÇÃO	EFEITO MÁXIMO	DURAÇÃO DA AÇÃO
INSULINA BASAL			
Glargina	~2 horas	Nenhum	~24 horas
Detemir	~2 horas	3 a 9 horas	6 a 24 horas
Degludec	~2 horas	Nenhum	~40 horas
NPH/NPL	~2 horas	6 a 12 horas	14 a 24 horas
INSULINA PRANDIAL			
Lispro, aspart, glulisina	5 a 15 minutos	45 a 75 minutos	2 a 4 horas
Regular	~30 minutos	2 a 4 horas	5 a 8 horas

NPH = protamina neutra Hagedorn; NPL = lispro protamina neutra.

Os pacientes com diabetes tipo 1 são tratados com uma insulina "basal" de ação prolongada e uma insulina "prandial" de ação mais curta na hora das refeições, por um regime de múltiplas injeções diárias de insulina ou uma bomba subcutânea de infusão contínua de insulina. Normalmente, a necessidade diária de insulina de pacientes com diabetes tipo 1 situa-se entre 0,3 e 1,0 unidade/kg/dia, administrando metade como insulina basal e o restante sendo dividido em bólus antes das refeições. As doses de insulina prandial são determinadas pelo conteúdo de carboidratos da refeição juntamente com um "fator de correção" se a glicose estiver elevada antes da refeição. Por exemplo, uma abordagem comum é usar uma unidade para cada 10 a 15 g de carboidrato na refeição, mais um fator de correção de uma unidade paradiminuir a concentração de glicose plasmática em 20 a 50 mg/dL. No entanto, as necessidades de insulina são influenciadas por uma série de fatores (p. ex., idade, tamanho corporal, sensibilidade à insulina) e variam substancialmente entre os pacientes; assim, esses algoritmos precisam ser individualizados. Estão disponíveis numerosos aplicativos para celular e programas de computador para ajudar os pacientes com o cálculo da dose. A necessidade de o paciente monitorar a concentração sanguínea de glicose, geralmente várias vezes por dia, é fundamental para o sucesso da substituição fisiológica de insulina (ver adiante).

Uma bomba subcutânea de infusão contínua de insulina utilizando um análogo de insulina de ação curta pode ser programada para liberar uma infusão basal e um bólus pré-prandial. A maioria das bombas de insulina contêm um reservatório de insulina acoplado através de tubagem fina e flexível a um cateter pequeno, que é inserido por via subcutânea pelo paciente e trocado a cada dois ou três dias para evitar inflamação local e fibrose, que pode interferir com a absorção de insulina. A taxa de fluxo de insulina basal pode ser programada para variar ao longo do dia e pode ser especialmente útil para evitar a hiperglicemia associada ao "fenômeno da aurora" (aumento dos níveis de glicose plasmática nas primeiras horas da manhã, em grande parte devido à secreção aumentada do hormônio de crescimento). A maioria das bombas de insulina pode ser programada para calcular as doses de insulina prandial, baseando-se no nível de glicose antes da refeição e no conteúdo de carboidratos da refeição que é inserido pelo paciente. No entanto, em caso de mau funcionamento da bomba, a descompensação metabólica, incluindo a CAD, pode se desenvolver em algumas horas uma vez que não há nenhum reservatório subcutâneo de insulina de ação prolongada. A utilização bem-sucedida de uma bomba de insulina requer um paciente motivado e informado, juntamente com o apoio de uma equipe especializada em diabetes, incluindo um educador certificado de diabetes. Quando é utilizada apropriadamente, a infusão subcutânea contínua de insulina permite a existência de pacientes com flexibilidade máxima do estilo de vida e constitui a melhor chance para alcançar níveis de glicose plasmática próximos do normal.[A1]

Alguns pacientes que consideram difícil a adesão ao regime de múltiplas injeções ou ao regime de bomba de insulina podem ser tratados com combinações de insulina "bifásicas" pré-misturadas, por exemplo, uma mistura de protamina neutra Hagedorn (NPH) e insulina regular administrada duas vezes por dia. Esta abordagem pode ser adequada para pacientes com início recente de diabetes tipo 1 que ainda mantêm alguma produção endógena de insulina. No entanto, para a maioria dos pacientes, este regime raramente é ideal, porque carece de flexibilidade e frequentemente aumenta o risco de hipoglicemia.

Tratamento com Dieta e Estilo de Vida

No diabetes tipo 1, o foco do planejamento dietético está na estimativa acurada do conteúdo de carboidratos da refeição que permita uma dosagem adequada da insulina prandial. Isso pode ser conseguido pela promoção da "regularidade em carboidratos" de refeição para refeição e pela utilização de uma dose de insulina pré-refeição relativamente fixa. Uma abordagem mais flexível é o paciente aprender a "contagem de carboidratos", que especifica uma determinada dose de insulina por quantidade de carboidratos na refeição. Com qualquer dessas abordagens, os pacientes precisam monitorar o teor de nutrientes das suas refeições. Evitar doces concentrados e outras refeições com altos teores em carboidratos, incluindo aquelas com elevado "índice glicêmico", tende a facilitar a dosagem acurada da insulina e a minimizar as variações glicêmicas pós-prandiais. Em contraste com o diabetes tipo 2, a maioria dos pacientes com diabetes tipo 1 não estão com sobrepeso ou obesos, e a restrição calórica não é necessária nem útil. Diversos padrões de alimentação são considerados aceitáveis, e as recomendações para uma dieta "saudável para o coração" (baixo teor de gordura saturada e colesterol) são as mesmas que para a população em geral.[3]

Automonitoramento da Glicose

O controle bem-sucedido do diabetes tipo 1 requer um automonitoramento consistente da concentração de glicose plasmática pelo paciente ou prestador de cuidados várias vezes ao dia. Os medidores portáteis pequenos com tiras descartáveis são fáceis de usar e razoavelmente precisos na maioria dos contextos de cuidados ambulatoriais. Os testes frequentes (*i. e.*, antes das refeições e ao deitar) permitem a dosagem adequada da insulina prandial e a correção de hiperglicemia inesperada, bem como a detecção ou confirmação de hipoglicemia. Os medidores mais recentes memorizam um grande número de leituras, que podem ser baixadas para um computador para análise por parte do paciente e da equipe de cuidados de saúde. Os monitores subcutâneos de glicose que fornecem uma leitura contínua dos níveis de glicose intersticial estão disponíveis e são mais comumente usados em conjunto com uma bomba de insulina. Estes monitores são mais úteis para determinar os padrões de glicose e podem ser programados para disparar um alarme quando o nível de glicose excede um intervalo predefinido ou uma taxa de variação. No entanto, a acurácia dos monitores atuais é tal que eles não permitem substituir o monitoramento convencional da glicose plasmática para decisões imediatas de tratamento. A investigação está progredindo no desenvolvimento de um sistema de "circuito fechado" combinando uma bomba de insulina com um monitor contínuo de glicose altamente acurado, permitindo ajustes de dosagem de insulina sem intervenção direta do paciente. O primeiro desses dispositivos recebeu aprovação da U.S. Food and Drug Administration (FDA) para pacientes com idade superior a 16 anos, mas a experiência com essa abordagem permanece limitada.

Os pacientes com diabetes tipo 1 devem ser instruídos para testar as cetonas urinárias (com uma tira reagente) em situações em que a concentração sanguínea de glicose está inesperada e persistentemente elevada, em especial se for acompanhada de sintomas sugestivos de CAD (consultar a seção sobre cetoacidose diabética sob estados hiperglicêmicos em complicações metabólicas agudas do diabetes). Quantidades pequenas ou vestígios de cetonas urinárias não são motivo de preocupação, mas quantidades moderadas ou grandes podem indicar o início de CAD e devem incitar o paciente a procurar atendimento médico urgente.

Transplante de Pâncreas e de Células das Ilhotas

O objetivo final de uma "cura" para o diabetes tipo 1 poderia ser alcançado com mais probabilidade através do transplante bem-sucedido de células β produtoras de insulina. O transplante de pâncreas tem sido realizado por mais de duas décadas e tem uma taxa de sucesso razoável, com taxas de sobrevida do enxerto em cinco anos de aproximadamente 70%. No entanto, o procedimento cirúrgico é complicado e é necessária imunossupressão ao longo da vida, tal como com qualquer transplante de órgão. Por estas razões, o transplante de pâncreas é em geral reservado para pacientes que já têm ou vão simultaneamente receber um transplante de rim. Na ausência de indicações para transplante de rim, o transplante de pâncreas isolado pode ser considerado para pacientes que têm uma história de complicações metabólicas frequentes, agudas e graves (especialmente hipoglicemia grave) ou problemas psicossociais graves e incapacitantes relacionados com a terapia insulínica. Os transplantes de células das ilhotas pancreáticas têm vantagens potenciais significativas sobre os transplantes de toda a glândula. No entanto, neste momento o transplante de células das ilhotas é um procedimento experimental que também requer imunossupressão sistêmica e é realizado apenas no contexto de estudos de investigação controlados.

Prevenção do diabetes tipo 1

Dado que o tipo 1 de diabetes é uma doença imunologicamente mediada, foi suposto há muito tempo que a intervenção imune poderia alterar sua história natural e talvez até preveni-lo completamente. Além disso, a hereditariedade significativa do diabetes tipo 1 sugere que o tratamento pode incidir apenas em indivíduos suscetíveis, e a existência de biomarcadores conhecidos (anticorpos que refletem a atividade da doença, bem como os níveis de insulina ou de peptídio C que refletem a função das ilhotas) também dá credibilidade aos tratamentos imunológicos experimentais. Infelizmente, no entanto, o grande desafio para a maioria das intervenções imunológicas tem sido a sua falta de especificidade para a insulite imunomediada ou os riscos das repercussões da imunossupressão em indivíduos saudáveis em outros aspectos. Dada a natureza experimental de todas as terapias testadas, aqui apresentamos apenas uma breve perspectiva geral.[4]

A prevenção do diabetes tipo 1 teoricamente pode ser realizada em três fases: (1) em indivíduos suscetíveis antes de existir evidência de ataque imune contra as células das ilhotas (prevenção primária); (2) em indivíduos não diabéticos que já têm evidência de ativação imune (anticorpos, defeitos de insulina) para evitar a progressão paradiabetes (prevenção secundária); e (3) em pacientes recentemente diagnosticados, nos quais o objetivo é retardar o processo destrutivo das células β (prevenção terciária).

Evitar potenciais desencadeantes ambientais de autoimunidade contra ilhotas (p. ex., leite de vaca) é uma abordagem, e a suplementação dietética com nutrientes que possam diminuir a autoimunidade contra ilhotas (p. ex., ácidos graxos ômega-3 ou vitamina D) foi tentada. Com base nos resultados positivos de um anterior estudo de coorte pequeno, o primeiro grande ensaio de prevenção primária através da remoção do leite de vaca da dieta infantil foi iniciado em 2002 e se espera que seja concluído em 2017. Também foram realizados ensaios de prevenção secundária com insulina oral, inalada ou injetada e com nicotinamida, mas os resultados foram ambíguos. Existem estudos de prevenção secundária com teplizumabe (um anticorpo monoclonal anti-CD32 não ligado ao FcR) e abatacepte (um modulador da coestimulação) em curso. Foram publicados vários estudos de prevenção terciária (*i. e.*, após o diagnóstico de diabetes). As intervenções imunes inespecíficas, como a ciclosporina, demonstram que imunoterapia pode realmente poupar as células β da destruição em curso, mas não são uma alternativa terapêutica aceitável dado que preservam apenas transitoriamente a função das células β e acarretam um risco elevado de efeitos adversos, como a nefropatia. Atualmente, os anticorpos anti-CD3 parecem mais promissores e estão sendo avaliados em ensaios clínicos.

Prognóstico

Nas últimas décadas foi conseguido um progresso substancial na melhoria do prognóstico dos pacientes afetados por diabetes tipo 1. Isto se deve principalmente à adoção de um controle da glicose mais intensivo e a um tratamento não glicêmico mais eficaz dos estágios iniciais da doença renal e retinopatia. Os dados do acompanhamento em longo prazo da coorte do DCCT tratada intensivamente mostraram que, após uma duração de 30 anos de diabetes, as taxas de complicações graves do diabetes foram substancialmente menores do que nos controles históricos, e menos de 1% ficou cego, necessitou de substituição renal ou foi amputado devido ao diabetes. Na ausência de doença renal, a expectativa de vida para pacientes do tipo 1 nos Estados Unidos é comparável à da população em geral.[5] No entanto, a taxa de mortalidade de todos os pacientes diabéticos do tipo 1 com 35 anos de idade ou mais é cerca de duas vezes mais elevada do que a dos não diabéticos, mesmo se os níveis de HbA_{1c} forem 6,9% ou menos, e se torna progressivamente mais alta para níveis HbA_{1c} acima de 7,9%.[6] A análise de dados nacionalmente representativos de internação e registro mostrou grandes reduções na incidência de um amplo espectro de complicações relacionadas com diabetes entre 1990 e 2010 na população de adultos com diabetes dos Estados Unidos; no entanto, apesar do declínio substancial das taxas de complicações relacionadas com o diabetes nas últimas duas décadas, persiste uma grande carga de doença devido ao contínuo aumento na prevalência de diabetes.[7]

Diabetes tipo 2

Epidemiologia

O diabetes tipo 2 é uma das doenças crônicas mais comuns, afetando mais de 25 milhões de pessoas nos Estados Unidos e um número estimado de 366 milhões em todo o mundo. A prevalência de diabetes tipo 2 tem aumentado nos Estados Unidos, passando de aproximadamente 3% da população em 1995 para mais de 9% em 2012. Esse aumento em parte se deve a alterações demográficas (*i. e.*, envelhecimento da população), mas as taxas de incidência também estão aumentando e acompanham o aumento do sobrepeso e obesidade, bem como os estilos de vida cada vez mais sedentários. Globalmente, observa-se um padrão semelhante, com projeções de 550 milhões (cerca de metade não diagnosticados) afetados em 2030. Embora o diabetes tipo 2 seja cada vez mais reconhecido em adolescentes e adultos jovens obesos, a idade avançada continua sendo um importante fator de risco para diabetes tipo 2. Mais de um quarto dos adultos com 65 anos ou mais têm diabetes e outros 50% têm níveis de glicose ou HbA_{1c}alterados ou na faixa pré-diabética. O diabetes tipo 2 nos Estados Unidos é mais comum entre alguns grupos raciais e étnicos, com taxas de prevalência mais altas entre os negros não hispânicos (13%), hispânicos (12%) e índios americanos (16%) e a mais baixa entre os brancos não hispânicos (7%). Os indivíduos do subcontinente indiano (*i. e.*, Índia, Paquistão, Bangladesh) e ilhas do Pacífico (p. ex., Havaí, Nauru, Samoa) também têm altas taxas de diabetes tipo 2. Em geral, os homens e as mulheres têm aproximadamente a mesma prevalência de diabetes tipo 2.

Biopatologia

O diabetes tipo 2 caracteriza-se por defeitos variáveis na secreção de insulina e na ação da insulina.[8] O fenótipo metabólico subjacente do diabetes tipo 2 é distintamente heterogêneo entre os indivíduos com a doença; alguns têm um defeito mais pronunciado na secreção de insulina e outros têm maior resistência à ação da insulina. O perfil metabólico também varia em um determinado paciente ao longo do tempo, à medida que a secreção de insulina diminui progressivamente com a duração maior da doença. Embora seja heterogêneo, o diabetes tipo 2 é caracterizado em todos os casos pela secreção de insulina inadequada para o nível de glicose e grau de sensibilidade à insulina prevalecente.

Secreção de Insulina Prejudicada

A deficiência relativa de insulina característica do diabetes tipo 2 parece ser uma consequência de fatores funcionais (*i. e.*, responsividade reduzida aos secretagogos) e quantitativos (*i. e.*, redução da massa de células β). A capacidade secretória de insulina é difícil de medir diretamente em humanos, mas estima-se que ocorram reduções da massa de células β de até 60% no diabetes tipo 2. No entanto, isso é insuficiente para explicar a deficiência de insulina no diabetes tipo 2, tal como evidenciado pela observação de que 50% das pancreatectomias cirúrgicas não resultam em hiperglicemia em indivíduos saudáveis sobre outros aspectos. Os estudos clássicos em pacientes diabéticos demonstraram uma insuficiência da secreção de insulina em resposta à glicose mas uma resposta normal ao aminoácido arginina, proporcionando evidência adicional para a presença de um defeito funcional específico de sensibilidade à glicose. Também foram demonstradas anormalidades nos padrões usuais pulsáteis e oscilatórios da secreção de insulina e biossíntese ineficiente de insulina no diabetes tipo 2. Por exemplo, o processamento peptídico anormal resulta em aumento da secreção de pró-insulina intacta, que serve como um biomarcador útil do risco de diabetes futuro. O acúmulo de amiloide também ocorre dentro das ilhotas diabéticas e pode contribuir para o comprometimento da função secretora. Em última análise, os defeitos das células β no diabetes do tipo 2 parecem ser multifatoriais, em parte determinados geneticamente (ver adiante) mas também influenciados pela exposição ambiental, por exemplo, a altos níveis circulantes de glicose (glicotoxicidade) e lipídios (lipotoxicidade). Além disso, os defeitos das células β não são estáticos, mas pioram com o aumento da duração do diabetes.

Ação da Insulina Prejudicada (Resistência à Insulina)

A resistência aos efeitos metabólicos da insulina também é uma característica, embora variável, do diabetes tipo 2. A hiperinsulinemia, pensada para constituir uma resposta compensatória à ação da insulina comprometida, pode ser demonstrada em pacientes com pré-diabetes e em muitos pacientes com diabetes tipo 2 estabelecido, particularmente no início de seu curso. As técnicas mais precisas para medir a ação da insulina (p. ex., o grampo hiperinsulinêmico euglicêmico) demonstraram a resistência à ação de insulina principalmente em tecidos periféricos (capacidade reduzida para estimular a captação de glicose no músculo e gordura), mas também no fígado (capacidade reduzida da insulina para suprimir a produção hepática de glicose). A resistência à insulina está intimamente associada à obesidade (ver adiante) mas também tem determinantes genéticos, refletidos pela observação de que alguns pacientes obesos não têm resistência à insulina grave. Com frequência, a resistência à insulina ocorre como parte de um conjunto de características denominado síndrome metabólica, que inclui hipertensão, obesidade abdominal, dislipidemia, intolerância à glicose e aumento do risco cardiovascular. Resistência à insulina também é uma característica comum da síndrome do ovário policístico.

Existem múltiplos mecanismos moleculares que podem levar à resistência à ação fisiológica da insulina, incluindo defeitos pré-receptores (p. ex., uma molécula de insulina anormal) e receptores de insulina anormais (p. ex., devido a mutações genéticas). No entanto, as formas comuns de resistência à insulina que ocorrem em associação com o diabetes tipo 2 resultam, em geral, de defeitos pós-receptor, ou seja, anormalidades na sinalização intracelular. Nos tecidos-alvo da insulina, a sinalização através da via do fosfatidilinositol 3-quinase é responsável pela translocação do transportador de glicose GLUT4, que é necessário para a captação de glicose

para a célula. Foram descritos vários defeitos nesta via em humanos com resistência à insulina, incluindo anormalidades no substrato 1 do receptor de insulina e na proteína quinase B/Akt2. Foram identificadas algumas mutações de genes específicos associadas à resistência à insulina, mas a resistência à insulina também pode ser adquirida em consequência da obesidade (ver adiante), aumentos dos ácidos graxos livres circulantes, certos medicamentos (p. ex., os glicocorticoides, niacina) e estados inflamatórios.

As evidências da história natural e dos estudos de associação genética (ver adiante) indicam que os defeitos na ação da insulina ou na secreção de insulina podem permanecer clinicamente silenciosos. Por exemplo, a resistência à insulina pode induzir hiperinsulinemia compensatória, o que no início do curso da doença é suficiente para manter a euglicemia. No entanto, em indivíduos com defeitos herdados ou adquiridos na função das células β, essa compensação pode por fim falhar, resultando em hiperglicemia. Visto de outra maneira, uma defeito subclínico nas células β pode permanecer silencioso no contexto de uma sensibilidade à insulina normal mas manifestar-se como hiperglicemia quando a resistência à insulina adquirida se desenvolve por causa do ganho de peso, envelhecimento ou algum outro fator. Uma teoria unificadora que explica a coexistência de defeitos na ação da insulina e na secreção de insulina é interessante, mas até agora incerta.

Genética

A evidência para a agregação familiar do diabetes tipo 2 é substancial e suporta a presença de uma importante influência genética. Um indivíduo com um progenitor com diabetes tipo 2 tem um risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 ao longo da vida de cerca de 40%, com o risco aumentando para aproximadamente 70% se ambos os progenitores estiverem afetados. Além disso, a taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos é tão alta quanto 70%. O risco aumentado de diabetes tipo 2 em certos grupos raciais e étnicos também suporta a existência de um importante componente genético. A hereditariedade global do diabetes tipo 2 é estimada entre 25% e 50%, apesar de o gene ou genes específicos responsáveis pelas formas comuns de diabetes tipo 2 não terem sido estabelecidos.[9]

Mutações de Gene Único Associadas ao Fenótipo do Diabetes Tipo 2

Diversas síndromes, denominadas diabetes da maturidade com início na juventude (MODY), caracterizadas pelo comprometimento da função das células β foram identificadas e associadas a mutações específicas de um único gene. Os fenótipos variam de acordo com a mutação, mas geralmente incluem o início precoce de hiperglicemia relativamente leve em crianças ou adultos jovens não obesos e um padrão autossômico dominante de hereditariedade. Embora não sejam comuns (representando 1% a 3% dos casos de diabetes em todo o mundo), sua descoberta forneceu esclarecimentos sobre o papel da função das células β nas formas mais comuns de diabetes tipo 2. O MODY 2 está associado a uma mutação da glicoquinase, que age como um sensor de glicose dentro da célula β. Neste caso, são necessários níveis mais elevados de glicose para estimular a liberação de insulina a partir da célula β. O MODY 3 se deve a uma mutação no gene do fator nuclear 1α do hepatócito, que está envolvido no início do desenvolvimento do pâncreas e na regulação da expressão do gene da insulina. Outras formas de MODY (1, 4, 5, 6) são muito menos comuns, tendo sido descritas em apenas algumas famílias (Tabela 229-7).

Tabela 229-7

Mutações de gene único responsáveis pelas formas mais comuns de diabetes da maturidade com início na juventude (mody)

	MUTAÇÃO	DEFEITO METABÓLICO	FENÓTIPO CLÍNICO
MODY 2	Glicoquinase	Diminuição da sensibilidade da célula β à glicose	Hiperglicemia leve não progressiva, pode não exigir tratamento farmacológico; complicações do diabetes raras
MODY 3	Fator nuclear 1α do hepatócito	Regulação anormal da transcrição gênica da célula β	Hiperglicemia leve, pode ser progressiva; glicosúria renal; sensibilidade aumentada aos fármacos sulfonilureias; suscetibilidade para complicações microvasculares

Outros exemplos de mutações de gene único associadas a síndromes específicas de diabetes incluem mutações ativadoras do *KCNJ11* (que codifica uma porção do receptor de sulfonilureia da célula β), que provoca diabetes neonatal grave, e do *WFS1*, que codifica uma proteína que é defeituosa na síndrome de Wolfram (diabetes insípido, diabetes melito, atrofia óptica e surdez).

Diabetes Tipo 2 Comum, Poligênico

As formas comuns de diabetes tipo 2 são provavelmente poligênicas e multifatoriais e representam uma complexa interação entre genes e ambiente. Nos últimos anos, foram identificados mais de 50 *loci* de risco genético para as formas comuns de diabetes tipo 2 através de estudos de associação ampla do genoma, mas coletivamente estes explicam apenas cerca de 15% da hereditariedade do distúrbio. O gene com o efeito mais forte até esta data (razão de probabilidade para diabetes, 1,4), *TCF7L2*, está associado à secreção de insulina reduzida, tal como estão a maioria das outras variantes gênicas reconhecidas. Outros incluem um transportador de zinco da célula β (ZnT-8; razão de probabilidade, 1,15), o receptor de sulfonilureia (*KCNJ11*; razão de probabilidade, 1,1) e o receptor de melatonina 1B (*MTNR1B*; razão de probabilidade, 1,10). Foi identificado um menor número de variantes gênicas associadas à resistência à insulina e estas incluem genes que codificam o receptor ativado por proliferadores de peroxissomo γ (razão de probabilidades, 1,20) e o substrato 1 do receptor de insulina (razão de probabilidade, 1,10). As variantes de sequência no *SLC16A11*, um gene envolvido no metabolismo lipídico intracelular, foram descobertas e constituem um alelo de risco relativamente comum (razão de probabilidade, 1,29) em populações de mexicanos. O conhecimento atual sobre as variantes gênicas associadas ao risco de diabetes tipo 2 não é útil para a previsão de doença clínica, não oferecendo nenhuma vantagem em relação às ferramentas clínicas simples com base em fatores de risco tradicionais.

Estão surgindo evidências de que as alterações epigenéticas podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento do diabetes tipo 2. Estudos epidemiológicos sugerem que a "programação metabólica" pode ocorrer no útero, com a inanição fetal e a sobrenutrição fetal, predispondo para diabetes na vida adulta. Um exemplo advém da experiência com os índios Pima, que têm uma prevalência extremamente elevada de diabetes tipo 2. As crianças nascidas de mães que eram diabéticas durante a gravidez apresentaram taxas maiores de diabetes do adulto do que as crianças nascidas das mesmas mães antes de se tornarem diabéticas, sugerindo que a exposição intrauterina pode ter efeitos metabólicos de longa duração. Os estudos de metilação de DNA em modelos animais oferecem suporte a essa hipótese, embora os estudos amplos do epigenoma humano estejam sendo conduzidos apenas agora. Por outro lado, a desnutrição materna está associada a diabetes na prole. O baixo peso ao nascer foi associado à predisposição para doença cardiovascular (DCV) e diabetes na idade adulta. De acordo com a hipótese de Barker amplamente citada, a deficiência nutricional no útero (p. ex., devido à inanição materna ou insuficiência placentária) prejudica o desenvolvimento do pâncreas endócrino, levando a produção inadequada de insulina mais tarde na vida.[10] Os dados disponíveis sugerem que a nutrição materna pode desempenhar um papel importante na programação do metabolismo, resultando em suscetibilidade aumentada para diabetes na idade adulta.

Obesidade

A presença de excesso de peso ou obesidade (Cap. 220) aumenta substancialmente o risco de diabetes tipo 2 e provavelmente é responsável pelo aumento dramático da prevalência de diabetes durante as últimas décadas. Na verdade, a presença de excesso de peso ou obesidade é o preditor clínico isolado mais importante de diabetes tipo 2, especialmente para indivíduos jovens ou de meia-idade. A relação entre o IMC e o diabetes tipo 2 é linear, e pode ser observado um aumento do risco mesmo dentro do intervalo de IMC definido como normal (<25 kg/m^2). Os fatores relacionados, tais como o sedentarismo e a dieta (aumento do consumo de alimentos com elevada carga glicêmica, aumento da gordura *trans* e saturada), também podem contribuir para o risco de diabetes, independentemente do IMC. A distribuição da gordura corporal também desempenha um papel importante, sendo a adiposidade visceral (avaliada pela circunferência da cintura ou pela relação cintura-quadril) um fator de risco para diabetes particularmente forte em populações asiáticas, que tendem a desenvolver diabetes tipo 2 em um IMC menor do que alguns outros grupos raciais ou étnicos. O acúmulo ectópico de tecido adiposo no fígado, muitas vezes manifestado como doença hepática gordurosa não alcoólica, também está fortemente associado a risco aumentado de diabetes.

O aumento da massa de tecido adiposo prejudica a ação da insulina por numerosos mecanismos propostos, incluindo alterações no metabolismo de ácidos graxos, acúmulo de triglicerídeos no fígado e inflamação sistêmica de baixo grau. Os macrófagos do tecido adiposo produzem citocinas pró-inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral-α e a interleucina-6, que podem interferir com a sinalização da insulina. A obesidade também está associada a níveis reduzidos do peptídio derivado de gordura, adiponectina, que apresenta propriedades anti-inflamatórias e sensibilizantes da insulina. O aumento dos ácidos graxos livres circulantes, que é característico dos estados obesos, pode interferir com a ação da insulina no músculo esquelético e no fígado, e os lipídios intramiocelulares aumentados também estão associados à resistência à insulina. Além disso, o maior acúmulo de lipídios nas ilhotas pancreáticas pode levar a secreção de insulina prejudicada. Curiosamente, alguns indivíduos obesos têm sensibilidade à insulina e metabolismo da glicose aparentemente normais, o que por vezes é referido como paradoxo da obesidade. Os mecanismos que podem proteger alguém dos efeitos diabetogênicos do excesso de adiposidade não são conhecidos, mas uma aptidão cardiorrespiratória intacta pode desempenhar um papel.

Manifestações clínicas

Diabetes Tipo 2 Típico

Os sintomas clássicos de hiperglicemia como a poliúria, polidipsia e perda de peso ocorrem quando é ultrapassado o limiar renal para reabsorção de glicose (~180 mg/dL), ocorrendo glicosúria com diurese osmótica. Portanto, os pacientes podem ter a concentração plasmática de glicose elevada, mas abaixo deste limiar, durante anos ou décadas antes de surgirem sintomas específicos. Na era atual, muitos pacientes são diagnosticados com diabetes durante uma triagem de rotina ou durante a investigação de outro distúrbio (normalmente DCV). A apresentação inicial de alguns pacientes pode consistir em hiperglicemia grave descompensada, com desidratação profunda, desequilíbrio eletrolítico e níveis de glicose plasmática de 400 mg/dL ou mais, sendo que os exemplos mais marcantes são a síndrome hiperglicêmica hiperosmolar (SHH) e a CAD (ver seções correspondentes adiante).

Uma característica fundamental do diabetes tipo 2 é que os defeitos metabólicos não são estáticos, mas tendem a piorar com o tempo. Um paciente no início do curso do diabetes tipo 2 consegue manter um controle aceitável da glicose com a simples modificação dietética e perda de peso modesta. Para muitos pacientes, estas medidas isoladas falham com o passar do tempo e tornam-se necessárias combinações de medicações orais e muitas vezes terapia insulínica para controlar os níveis sanguíneos de glicose.

Embora a característica clínica que define o diabetes tipo 2 seja a hiperglicemia, na verdade são as complicações vasculares da doença que causam maior morbidade e mortalidade. Para uma minoria de pacientes, a apresentação clínica inicial do diabetes pode ser a presença das complicações microvasculares diabéticas (retinopatia, neuropatia, nefropatia), que geralmente indicam muitos anos de hiperglicemia não identificada. O mais típico é o aparecimento insidioso de complicações microvasculares sintomáticas após muitos anos de diabetes, em particular se for mal controlado.

Diabetes Atípico

A CAD pode ser a apresentação clínica inicial para uma minoria dos pacientes com diabetes tipo 2, que subsequentemente recuperam a função das células β e não requerem tratamento com insulina. Essa entidade, referida como diabetes tipo 2 "propenso à cetose" ou diabetes de Flatbush (nomeando o bairro de Nova York onde foi descrita pela primeira vez), parece ser mais comum entre afro-americanos e algumas outras minorias étnicas. Esses pacientes em geral não têm marcadores de autoimunidade das células β e têm uma forte história familiar de diabetes tipo 2. Quando o episódio inicial de CAD é tratado e os níveis de glicose estabilizam, os pacientes podem ter remissões quase normoglicêmicas durando muitos anos. A patogenia dessa forma de diabetes não é clara, mas tem sido proposta uma predisposição única das células β para a dessensibilização da glicose ("toxicidade de glicose").

Diabetes Gestacional

O diabetes que aparece pela primeira vez durante a gravidez e na maior parte das vezes regride após o parto é denominado diabetes gestacional (Cap. 239). As mulheres que desenvolvem diabetes gestacional em geral têm fatores de risco, incluindo excesso de peso ou obesidade, idade avançada (>30 anos) e uma história familiar de diabetes tipo 2. A maioria irá desenvolver diabetes tipo 2 permanente durante a sua vida. As alterações hormonais (aumentos de lactogênio placentário, estrogênio, progesterona) induzem resistência à insulina durante a gravidez e podem revelar defeitos latentes das células β em mulheres com predisposição. Os bebês nascidos de mães com diabetes melito correm o risco de uma variedade de desfechos adversos, especialmente macrossomia mas também parto prematuro, hipoglicemia neonatal e hiperbilirrubinemia. A triagem de rotina, com um teste de tolerância à glicose oral, de todas as mulheres grávidas nas 24 a 28 semanas de gestação é atualmente recomendada. Como os níveis de glicose tendem a ser mais baixos do que no estado não gravídico, foram desenvolvidos critérios separados para o diagnóstico de diabetes na gravidez. Estes incluem a presença de qualquer um dos seguintes: concentração de glicose em jejum de 92 mg/dL ou superior; concentração de glicose de 180 mg/dL ou superior à uma hora ou 153 mg/dL ou superior às duas horas após uma carga de glicose oral de 75 g. Foi demonstrado que o controle agressivo da glicemia reduz os desfechos adversos da gravidez, incluindo a macrossomia e o parto traumático, embora seus efeitos sobre os desfechos em longo prazo na prole não tenham sido estabelecidos. A terapia médica nutricional é recomendada para todas as mulheres com diabetes gestacional, com ênfase na ingestão moderada de carboidratos e em evitar ganho de peso excessivo. Se a modificação da dieta for insuficiente para manter a euglicemia, historicamente a insulina foi considerada o tratamento farmacológico de primeira linha para diabetes gestacional. As medicações antidiabéticas orais, incluindo a gliburida e a metformina, estão sendo cada vez mais usadas para tratar o diabetes gestacional, embora elas não sejam aprovadas para esta indicação pela FDA. Após o parto, as mulheres com diabetes gestacional devem continuar sendo observadas para o desenvolvimento de diabetes tipo 2.

Tratamento

O tratamento eficaz do diabetes tipo 2 é excepcionalmente desafiante, uma vez que engloba o controle dos fatores do estilo de vida (incluindo a dieta, exercício e controle do peso), uso de múltiplas medicações orais ou injetáveis, automonitoramento da concentração sanguínea de glicose e a vigilância e tratamento das complicações diabéticas agudas e crônicas. A participação ativa do paciente neste programa complexo é crítica para o controle bem-sucedido do diabetes, e muitos pacientes beneficiam-se da participação em um programa de educação de autocontrole do diabetes.

Objetivos da Terapia Incluindo as Metas Glicêmicas

Os principais objetivos do tratamento do diabetes consistem em evitar a hiperglicemia e hipoglicemia sintomáticas e prevenir as complicações vasculares associadas ao diabetes (ver seção adiante em complicações vasculares crônicas). O controle glicêmico intensivo (quase normoglicemia) demonstrou reduzir as complicações microvasculares e neuropáticas do diabetes, mas não a DCV ou a mortalidade.[A2] A perspectiva consensual atual é de que a redução do nível de HbA_{1c} para 7% ou menos é uma meta adequada para a maioria dos pacientes com diabetes. Um controle glicêmico mais rigoroso (nível de HbA_{1c} próximo do normal) pode ser adequado para alguns indivíduos (p. ex., pacientes jovens com duração curta da doença), se isso puder ser alcançado sem hipoglicemia excessiva. Por outro lado, metas menos rigorosas podem ser adequadas para pacientes com vasculopatia estabelecida, comorbidades significativas ou expectativa de vida reduzida. Geralmente, os alvos aceitos para os níveis de glicose em jejum e pós-prandial são de 70 a 130 mg/dL e inferior a 180 mg/dL, respectivamente. As metas glicêmicas durante a gravidez são diferentes, em parte porque os níveis de glicose plasmática são normalmente mais baixos durante a gravidez e por causa do risco de desfechos adversos fetais mesmo com hiperglicemia modesta (Tabela 229-8).

Tabela 229-8

Alvos glicêmicos recomendados para adultos com diabetes

	NÍVEL DE GLICOSE EM JEJUM	NÍVEL DE GLICOSE PÓS-PRANDIAL	HBA_{1c}
Adultos não grávidos	70 a 130 mg/dL	<180 mg/dL	<7%
Diabetes gestacional	≤95 mg/dL	<140 mg/dL (uma hora após a refeição) ou <120 mg/dL (duas horas após a refeição)	—
Diabetes pré-gestacional	60 a 99 mg/dL	100 a 129 mg/dL	<6%

Modificado de American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl 1):S33-S40.

Controle da Dieta e Estilo de Vida

As recomendações dietéticas para pacientes com diabetes tipo 2 têm variado ao longo dos anos e, no passado, incluíam a abstinência estrita de açúcares e o uso de planos de dieta específicos (p. ex., "sistemas de troca") que consistiam na prescrição de quantidades de carboidratos, gordura e proteínas. As abordagens atuais para a maioria dos pacientes centram-se na restrição de calorias para atingir e manter uma perda de peso modesta (cerca de 5% a 10% do peso corporal), ingestão moderada de carboidratos e evitar doces concentrados e alimentos ricos em gorduras saturadas e colesterol. A distribuição de macronutrientes ideal para pacientes

com diabetes tipo 2 não foi estabelecida e recomenda-se a individualização dos planos nutricionais, dependendo de fatores como a função renal, estado do peso e da preferência do paciente. A evidência sugere que uma dieta com baixo teor de gordura e carboidratos (tipo Atkins) e a dieta tipo mediterrânea possam ser eficazes a promover a perda de peso e melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes. O consumo moderado de álcool não é proibido, com a devida consideração da ingestão calórica (7 kcal/g) e do risco de hipoglicemia se o álcool for consumido sem alimento, particularmente em pacientes tratados com insulina. O encaminhamento para um nutricionista registrado em terapia médica nutricional deve ser considerado para pacientes diagnosticados recentemente com diabetes tipo 2 e para aqueles que não estão atingindo os alvos de peso ou glicêmicos.

O exercício regular é um componente importante do controle do diabetes, mas muitas vezes negligenciado. Tanto o exercício aeróbico quanto o treinamento de resistência podem melhorar o controle da glicose sanguínea, mesmo na ausência de alteração significativa do peso. As recomendações atuais consistem em um mínimo de 150 minutos por semana de atividade física de intensidade moderada, tal como a caminhada, ciclismo ou natação e exercícios de fortalecimento muscular duas ou três vezes por semana. A avaliação do estado cardiovascular antes do início de um programa de exercício deve ser considerada para pacientes selecionados, mas a triagem de rotina (p. ex., com um teste ergométrico) dos pacientes assintomáticos não é recomendada. A presença de algumas complicações diabéticas pode exigir a restrição de certas atividades. Por exemplo, em pacientes com retinopatia proliferativa, o exercício vigoroso aeróbico ou de resistência pode precipitar hemorragia ou descolamento da retina. A presença de perda sensorial significativa devido à neuropatia periférica pode aumentar o risco de lesão no pé, incluindo ulceração da pele e destruição articular de Charcot. A utilização de calçado adequado e a inspeção cuidadosa do pé são recomendadas, e evitar exercícios de levantamento de pesos pode ser necessário para pacientes de alto risco. Por último, a hipoglicemia induzida pelo exercício pode ocorrer em pacientes tratados com insulina ou alguns secretagogos (*i. e.*, sulfonilureias) e pode exigir o ajuste do regime de medicação ou a adição de carboidratos antes do exercício.

Cirurgia Bariátrica

A perda de peso é considerada o pilar do tratamento de pacientes com diabetes tipo 2, a maioria dos quais tem excesso de peso ou obesidade. Foi claramente demonstrado que isso melhora o controle glicêmico. Tal como esperado, os pacientes diabéticos que se submetem à cirurgia bariátrica (redução de peso) (Cap. 220) também apresentam melhora do controle da glicose, que em alguns casos é dramática. As melhorias na glicemia com frequência ocorrem quase imediatamente após a cirurgia, antes de ter ocorrido perda de peso significativa, e parecem estar relacionadas com alterações nos hormônios intestinais (incluindo o GLP-1 e GIP) ou no metabolismo dos ácidos biliares. Muitos pacientes conseguem interromper a medicação antidiabética, e foram reportadas taxas de remissão de diabetes acima de 50%. Entre os pacientes obesos com diabetes tipo 2 não controlado foi reportado que três anos de terapia médica intensiva juntamente com cirurgia bariátrica resultam no controle glicêmico em significativamente mais pacientes do que a terapia médica isolada; o peso corporal, a utilização de medicação hipoglicemiante e a qualidade de vida também mostraram resultados mais favoráveis em três anos nos grupos cirúrgicos.[A3]

Tratamento Farmacológico

Embora o controle de peso e a nutrição formem a base de um controle eficaz, a maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 exigirá o uso de agentes farmacológicos, frequentemente múltiplos, para manter os níveis recomendados de controle glicêmico. Durante as últimas duas décadas, várias classes de fármacos novas, incidindo em diferentes vias metabólicas, tornaram-se disponíveis para o tratamento do diabetes tipo 2. No entanto, alguns dos fármacos mais eficazes são os mais antigos e o perfil de segurança em longo prazo dos agentes mais recentes continua por ser determinado. As medicações podem ser amplamente categorizadas como aquelas que aumentam a disponibilidade de insulina (insulina e secretagogos de insulina), aquelas que melhoram a ação da insulina ou como um grupo diversificado com outros alvos. A terapia insulínica também é mencionada adiante e na seção do diabetes tipo 1.

Sensibilizadores de Insulina

Metformina

O fármaco biguanida, metformina, consiste na medicação antidiabética mais amplamente utilizada e é considerada a terapia inicial preferida para pacientes com diabetes tipo 2. Pensa-se que os efeitos pleiotrópicos da metformina sejam mediados principalmente através da inibição do complexo 1 mitocondrial (*i. e.*, efeitos sobre a fosforilação oxidativa mitocondrial e fornecimento da energia celular) e, em parte, através da regulação da atividade da proteína quinase ativada por 5′-monofosfato de adenosina e do alvo da rapamicina em mamíferos. A metformina reduz os níveis de glicose principalmente através da supressão da produção hepática de glicose, mas também pode melhorar a sensibilidade à insulina (melhora da captação de glicose mediada por insulina) e limitar a absorção intestinal de glicose. A perda de peso modesta e sustentada (~2 a 4 kg) é comum com a metformina.[11] A metformina é administrada por via oral duas vezes por dia e estão disponíveis formas de liberação prolongada para dosagem de uma vez por dia. A hipoglicemia ocorre raramente ou nunca com a metformina em monoterapia. O efeito adverso mais comum é a intolerância gastrointestinal (dispepsia, diarreia) que pode ser minimizada pela lenta titulação da dose. Também foi reportada má absorção de vitamina B_{12}, levando à deficiência clínica de B_{12}. A ocorrência de acidose láctica é o efeito adverso mais grave, embora raro, que ocorre quase exclusivamente em pacientes com insuficiência renal e outro fator precipitante, como a sepse ou choque. A função renal deve ser monitorada periodicamente; a metformina deve ser usada com cautela em indivíduos com uma taxa de filtração glomerular (TFG) estimada de 45 mL/min ou inferior e deve ser descontinuada com uma TFG estimada de 30 mL/min ou inferior. Única entre as terapias antidiabéticas disponíveis, a metformina mostrou reduzir a mortalidade cardiovascular e por todas as causas no U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS), o que reforça a sua adequação como agente de primeira linha. A metformina também tem sido usada para a prevenção de diabetes e para o tratamento da síndrome do ovário policístico.

Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas, que incluem a rosiglitazona e a pioglitazona, melhoram a captação de glicose mediada por insulina e reduzem a produção hepática de glicose. Elas se ligam a um receptor nuclear, receptor ativado por proliferadores de peroxissomo γ, e regulam assim a transcrição de uma variedade de genes envolvidos no metabolismo de carboidratos e lipídios. A terapia com tiazolidinediona tem efeitos significativos sobre o tecido adiposo, reduzindo a lipólise, aumentando a massa gorda e provocando a redistribuição de gordura dos depósitos viscerais para os subcutâneos. Os aumentos da adiponectina circulante, uma adipocina com propriedades anti-inflamatórias e sensibilizantes de insulina, também podem desempenhar um papel no efeito hipoglicemiante destes fármacos. As tiazolidinedionas são administradas por via oral numa dosagem de uma vez por dia. Os efeitos adversos comuns incluem ganho de peso e retenção de líquidos, incluindo a precipitação ou agravamento da insuficiência cardíaca congestiva. Também foi relatado um aumento de fraturas em mulheres na pós-menopausa e um aumento do risco de câncer de bexiga. A potencial toxicidade cardiovascular da rosiglitazona permanece controversa, e seu uso foi restringido em muitos países; estes efeitos não foram observados com a pioglitazona.

Secretagogos de Insulina

Sulfonilureias

A classe de secretagogos de insulina das sulfonilureias está entre os mais antigos fármacos antidiabéticos orais disponíveis. As sulfonilureias atualmente de utilização comum incluem a glipizida, gliburida e a glimepirida; as sulfonilureias mais antigas (clorpropamida, tolbutamida) ainda são algumas vezes utilizadas fora dos Estados Unidos. Seu mecanismo de ação consiste em ligar o canal de potássio sensível ao ATP à membrana da célula β (em um local denominado receptor de sulfonilureia), resultando na despolarização da membrana e, por fim, na liberação de insulina dos grânulos secretórios pré-formados. Portanto, é necessária a presença de uma massa suficiente de células β intactas para a eficácia desses fármacos. Eles podem ser usados em monoterapia ou em combinação com outros fármacos. O principal efeito adverso das sulfonilureias é o seu potencial para causar hipoglicemia, uma vez que a secreção de insulina ocorre independentemente da glicose do meio plasmático. O ganho modesto de peso também é comum. Os resultados de um estudo realizado na década de 1970 (University Group Diabetes Program) sugeriram que os fármacos como as sulfonilureias podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares e mortalidade. Esses achados não foram confirmados em outros ensaios, mas a questão permanece controversa. Apesar disso, as sulfonilureias estão entre as medicações antidiabéticas mais amplamente utilizadas.

Glinidas

A repaglinida e a nateglinida são secretagogos de insulina, não sulfonilureias, quimicamente distintas que também se ligam ao canal de potássio sensível ao ATP na membrana da célula β. Seu início e duração de ação são muito mais curtos do que os das sulfonilureias, e a frequência de hipoglicemia em jejum pode ser menor. Elas são administradas por via oral antes de cada refeição, tornando-as um pouco menos convenientes do que as medicações com dose única diária, mas têm o potencial de fornecer uma vantagem para os pacientes com refeições inconsistentes quanto ao tempo ou conteúdo.

Terapias Baseadas em Incretinas/Agonistas do GLP-1

A exenatida e a liraglutida são análogos da incretina endógena GLP-1 e estimulam a secreção de insulina por ligação aos receptores do GLP-1 nas células β. Estes fármacos aumentam a secreção de insulina estimulada por glicose, tendo assim menos potencial para causar hipoglicemia do que as sulfonilureias e as glinidas. Também suprimem a produção hepática de glicose (pela redução da secreção de glucagon), atrasam o esvaziamento gástrico e suprimem o apetite, resultando em

perda de peso modesta para muitos pacientes. Os agonistas do GLP-1 são administrados por injeção uma ou duas vezes por dia, e uma formulação de ação prolongada semanal também está disponível. Os principais efeitos adversos incluem intolerância gastrointestinal (náuseas e vômitos), que pode ser minimizada pela iniciação com uma dose baixa e titulação gradual. Foi relatado um risco aumentado de pancreatite aguda com os agonistas do GLP-1 (e com os inibidores da DPP-4; ver adiante), mas a magnitude do risco é incerta e é necessária investigação adicional. Foi observado um aumento da hiperplasia de células C e de câncer medular da tireoide em animais de laboratório, no entanto a relevância disso para os humanos é desconhecida.

Terapias Baseadas em Incretina/Inibidores da DPP-4

Os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), uma protease de serina ubíqua, funcionam impedindo a degradação do GLP-1 endógeno, prolongando assim os seus efeitos. Os inibidores da DPP-4, incluindo a sitagliptina, a saxagliptina e a linagliptina, são administrados por via oral em dose única diária. Semelhante aos agonistas do GLP-1, eles raramente causam hipoglicemia, mas são geralmente neutros em relação ao peso e causam menos efeitos colaterais gastrointestinais. A preocupação sobre o potencial risco de pancreatite e câncer medular de tireoide também foi levantada, mas não está confirmado.

Outros Agentes Farmacológicos

Inibidores do SGLT2

A canagliflozina e a dapagliflozina são inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2) no túbulo renal proximal. Esta inibição impede a reabsorção da glicose filtrada e resulta em glicosúria, que é acompanhada por diurese osmótica leve e perda de peso modesta. A experiência até o momento com inibidores do SGLT2 é limitada, e pouco se sabe sobre a eficácia e toxicidade em longo prazo. O efeito adverso mais comum é o aumento de infecções genitais micóticas; também foram relatadas hipercalemia, infecções do trato urinário e redução da pressão arterial.

Inibidores da α-Glicosidase

A acarbose e o miglitol são inibidores das enzimas α-glicosidase do lúmen intestinal que são necessárias para a degradação e absorção de carboidratos complexos. A utilização de inibidores da α-glicosidase retarda a absorção de carboidratos no intestino delgado, atrasando assim a disponibilidade sistêmica da glicose no período pós-prandial e permitindo uma melhor coordenação com a secreção de insulina endógena lenta. Os inibidores da α-glicosidase são administrados com as refeições, são neutros em relação ao peso e não causam hipoglicemia quando usados em monoterapia. O principal fator limitante para a utilização de inibidores da α-glicosidase são os efeitos colaterais gastrointestinais, predominantemente a flatulência e distensão abdominal devido à ação das bactérias do cólon no conteúdo intestinal. A titulação de dose extremamente lenta pode superar este efeito, mas muitos pacientes não conseguem ou não irão tolerar estes sintomas.

Pramlintide

O pramlintide é um análogo do peptídeo amilina, que é cossecretado pela célula β juntamente com a insulina. Os principais efeitos do pramlintide são a supressão da produção hepática de glicose no período pós-prandial e o retardo do esvaziamento gástrico. O pramlintide é administrado por injeção na hora das refeições e está aprovado para uso em pacientes tratados com insulina. Náuseas e anorexia leves são comuns, o que resulta em perda de peso modesta em alguns pacientes.

Bromocriptina

A bromocriptina, agonista da dopamina, é utilizada há muitos anos como terapia para a doença de Parkinson e para a hiperprolactinemia. Observou-se que tem um efeito hipoglicemiante e foi aprovada como fármaco antidiabético. Acredita-se que seu mecanismo de ação se dê através da redução da ativação do sistema nervoso simpático, resultando em menores taxas de produção de glicose hepática e lipólise. Seu efeito hipoglicemiante é modesto e os efeitos adversos (náuseas, tonturas, fraqueza) são comuns.

Colesevelam

A resina de ligação aos ácidos biliares colesevelam foi aprovada originalmente como um fármaco redutor de colesterol e também se descobriu que tem um efeito hipoglicemiante. O mecanismo de sua ação antidiabética não está bem compreendido, mas pode envolver a disponibilidade aumentada de hormônios incretinas, inclusive o GLP-1. O tratamento com colesevelam requer uma dosagem duas ou três vezes por dia e é acompanhado de efeitos colaterais gastrointestinais, designadamente a obstipação. O fármaco tem um modesto efeito redutor da lipoproteína de baixa densidade (LDL), mas os aumentos dos triglicerídeos são comuns e podem ser limitantes para alguns pacientes.

Tratamento Insulínico

O tratamento com insulina pode ser considerado para pacientes com diabetes tipo 2 em qualquer momento do curso da doença, embora seja normalmente usado após o "fracasso" dos tratamentos orais ou de outros tratamentos não insulínicos. A insulina também pode ser o tratamento preferido em situações específicas, tais como durante as internações (em especial no período perioperatório) ou na gravidez. Em contraste com os pacientes com diabetes tipo 1, os pacientes com diabetes tipo 2 podem ser adequadamente controlados com insulina basal isolada ou em combinação com outras medicações antidiabéticas. A insulina basal é frequentemente utilizada em combinação com medicações orais (p. ex., metformina, inibidores da DPP-4) ou agonistas do GLP-1 (exenatida, liraglutida). No entanto, refletindo a heterogeneidade do diabetes tipo 2, alguns pacientes podem necessitar de substituição de insulina fisiológica semelhante à usada no diabetes tipo 1, e a terapia com bomba de insulina é uma opção segura e valiosa em pacientes que, caso contrário, requerem múltiplas injeções diárias.[A4] As necessidades diárias de insulina tendem a ser mais elevadas para os pacientes com diabetes tipo 2 em comparação com o tipo 1, refletindo a existência de resistência à insulina. São apresentadas informações sobre as preparações e regimes de insulina disponíveis anteriormente na seção do tratamento insulínico sob o diabetes tipo 1 e na Tabela 229-6.

Algoritmos de Tratamento

A utilização de regimes multifármacos é comum no diabetes tipo 2 e foram desenvolvidos algoritmos para orientar o tratamento; no entanto, a base de evidências atual para apoiar estas recomendações é limitada. Existe um acordo generalizado de que a metformina deve ser o tratamento inicial para a maioria dos pacientes e de que os fármacos subsequentes (quando necessários) são adicionados mas não substituem a metformina. A escolha de uma combinação de fármacos específica é impulsionada por uma série de fatores, incluindo a eficácia, custo, perfil de efeitos colaterais (p. ex., hipoglicemia, ganho de peso) e preferência do paciente (Fig. 229-5).

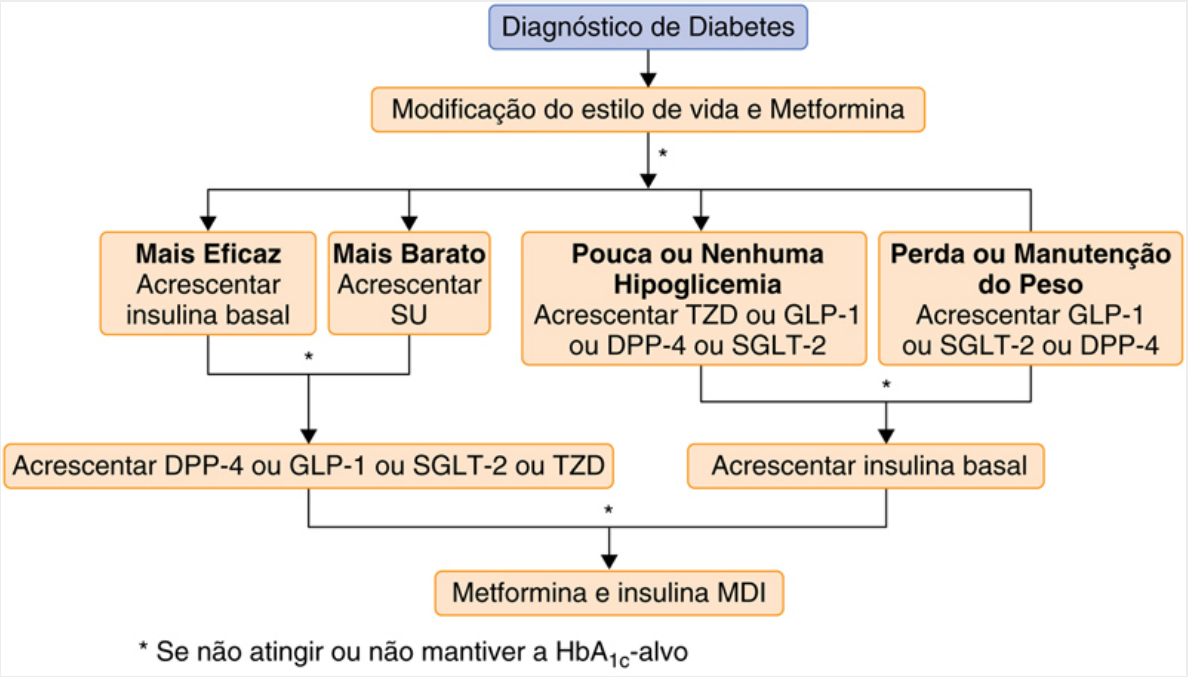

FIGURA 229-5 Algoritmo para o tratamento farmacológico do diabetes tipo 2.
DPP-4 = dipeptidil peptidase 4; DPP-4-I = inibidor da DPP-4; GLP-1 = peptídio semelhante ao glucagon 1; GLP-1-RA = agonista do receptor do GLP-1; HbA_{1c}= hemoglobina glicada; MDI = múltiplas doses de insulina; SU = sulfonilureia; TZD = tiazolidinediona.

Monitoramento Metabólico

A avaliação contínua do controle glicêmico é necessária para garantir desfechos ótimos em pacientes com diabetes. A medição da HbA_{1c}, que reflete os níveis médios de glicose durante o período dos dois a três meses precedentes, deve ser realizada de modo rotineiro em todos os pacientes com diabetes, começando no momento do diagnóstico e periodicamente depois disso. Devem ser realizados testes trimestrais nos pacientes cuja terapia foi recentemente alterada ou que não atinjam os objetivos glicêmicos. Os pacientes mais estáveis podem ser testados duas vezes por ano. O automonitoramento dos níveis sanguíneos de glicose é recomendado para todos os pacientes que utilizam insulina e pode ser útil para qualquer paciente que está tentando alcançar o controle da glicose-alvo. O monitoramento do desenvolvimento de complicações vasculares é abordado na seção posterior, nas complicações vasculares crônicas.

Tratamento no Paciente Internado

O controle dos níveis sanguíneos de glicose durante a internação é cada vez mais reconhecido como uma questão clínica importante, especialmente porque 40% a 70% dos pacientes internados têm um diagnóstico concomitante de diabetes. Muitas vezes, o diabetes não é o motivo da admissão e a atenção com o controle da glicose é secundária a outros problemas médicos mais críticos. No entanto, tanto a hiperglicemia como a hipoglicemia estão associadas a desfechos adversos em pacientes internados, o que estimulou o desenvolvimento de algoritmos e diretrizes para o controle da glicose em regime de internamento, embora a base de evidência para apoiá-los seja limitada. Claramente, todos os pacientes com diabetes tipo 1 requerem a utilização de insulina contínua durante a internação.

Pacientes Criticamente Enfermos

Após o entusiasmo inicial com o controle intensivo da glicose (manutenção de quase normoglicemia) para pacientes criticamente enfermos, as evidências mais recentes sugerem que este pode ser prejudicial, especialmente quando é acompanhado de hipoglicemia.[A5] As diretrizes recentes recomendam a administração intravenosa de insulina a pacientes criticamente doentes em contextos de cuidados intensivos, com o objetivo de manter a concentração plasmática de glicose entre 140 e 180 mg/dL.[12] A aplicação de protocolos de infusão padronizados é recomendada, o que inclui o monitoramento frequente da glicose.

Pacientes Não Criticamente Enfermos

A base de evidência que apoia as diretrizes de tratamento específico para pacientes internados não criticamente enfermos é fraca, porque isso não foi estudado de forma sistemática em ensaios clínicos randomizados. No entanto, existe acordo em que a administração subcutânea de insulina é o tratamento preferido para controlar a glicose na maioria dos pacientes internados (não criticamente enfermos) com diabetes. Os alvos geralmente aceitos são abaixo de 140 mg/dL para a concentração de glicose em jejum e abaixo de 180 mg/dL para a concentração de glicose pós-prandial ou aleatória, se isso puder ser conseguido com risco mínimo de hipoglicemia. O estado do paciente deve ser reavaliado com frequência e as doses de insulina devem ser ajustadas conforme necessário para manter os níveis-alvo de glicose. A utilização de insulina basal (Tabela 229-6) é suficiente para muitos pacientes tipo 2, mas alguns podem exigir a adição de doses prandiais ou corretivas de insulina de ação curta. No entanto, a dependência prolongada de "escalas móveis" de insulina para controlar a hiperglicemia deve ser evitada, pois raramente é bem-sucedida e comporta um risco aumentado de hipoglicemia. Para pacientes estáveis que estão fazendo refeições consistentes e para aqueles que estão perto de receber alta hospitalar, pode ser considerada a retomada da sua medicação habitual oral ou injetável não insulínica. A maioria dos pacientes com diabetes tipo 1 podem ser controlados com seu regime de injeção de insulina habitual durante a internação, mas deve ser prestada atenção extra ao risco de hipoglicemia devido a refeições não realizadas ou atrasadas. O tratamento com bomba de insulina pode ser continuado durante a internação se o paciente for capaz de manejá-la e se o pessoal do hospital estiver suficientemente familiarizado com esta forma de tratamento.

Prevenção do diabetes tipo 2

A substancial carga humana e social que acompanha o diabetes tipo 2 e a dificuldade em tratá-lo eficazmente uma vez desenvolvido torna-o um alvo apropriado para a prevenção. Além disso, a existência de um estado definido de risco aumentado, pré-diabetes (*i. e.,* tolerância à glicose prejudicada e alteração da glicemia em jejum), permite a identificação dos pacientes com mais probabilidade de se beneficiarem. As intervenções que foram estudadas até hoje incluem a alteração do estilo de vida (*i. e.,* perda de peso e exercício) e várias medicações antidiabéticas.

Alteração do Estilo de Vida

O maior e mais longo estudo de prevenção de diabetes até esta data foi o Diabetes Prevention Program realizado nos Estados Unidos, tendo sido iniciado na década de 1990. Os indivíduos com alto risco para diabetes tipo 2 com base na presença de sobrepeso ou obesidade e hiperglicemia pré-diabética (concentração de glicose em jejum de 95 a 125 mg/dL e concentração de glicose às duas horas de 140 a 199 mg/dL) foram aleatoriamente atribuídos a um programa intensivo de estilo de vida ou a um grupo de medicação (metformina *versus* placebo) e observados por uma média de três anos. A intervenção de estilo de vida resultou em redução modesta de peso (mínimo de 7% do peso corporal) com uma dieta com baixo teor de gordura e hipocalórica e atividade física de intensidade moderada por 150 minutos/sem. A incidência de diabetes (determinada pelo teste de tolerância à glicose oral) foi reduzida em 58% em comparação com o placebo, embora a redução do risco tenha diminuído um pouco (34%) com o acompanhamento em longo prazo da coorte. A perda de peso bem-sucedida foi o principal preditor da prevenção de diabetes, sendo que cada quilograma de peso perdido reduziu o risco de diabetes em 16%. Resultados semelhantes foram relatados em outros estudos, incluindo o Finnish Diabetes Prevention Study. Mesmo entre os indivíduos que não perderam peso, atingir o objetivo da atividade física foi associado a menor risco de diabetes.

Medicação

Várias classes de fármacos antidiabéticos têm sido estudadas para a prevenção do diabetes, incluindo a metformina, que reduziu o risco de diabetes em 31% no Diabetes Prevention Program. Em estudos menores, o inibidor da α-glicosidase acarbose mostrou uma redução modesta do risco de diabetes (~25%). As tiazolidinedionas (p. ex., troglitazona e rosiglitazona) também mostraram efeitos de prevenção de diabetes, mas não são amplamente utilizadas para este fim devido a preocupações com a sua segurança em longo prazo. Nenhum destes fármacos está aprovado pela FDA para prevenção de diabetes.

Recomendações

A alteração do estilo de vida e a metformina podem ser recomendadas para os indivíduos com alto risco de diabetes.[A6] Os candidatos para a prevenção incluem aqueles com anormalidades definidas da glicose (tolerância à glicose prejudicada, alteração da glicose em jejum) e aqueles com sobrepeso ou obesidade mais um fator de risco adicional, como o histórico familiar de diabetes. O programa para a intervenção no estilo de vida utilizado no Diabetes Prevention Program está disponível *on-line* (http://www.bsc.gwu.edu/dpp/lifestyle/dpp_part.html) e tem sido amplamente implementado em contextos de comunidade, incluindo o YMCA. Tanto a alteração do estilo de vida quanto a metformina demonstraram efeitos positivos nos fatores de risco cardiovascular, mas ainda não foi determinado se as intervenções para prevenir diabetes irão resultar em taxas mais baixas de complicações microvasculares ou macrovasculares.

Triagem do Diabetes Tipo 2

Os indivíduos com fatores de risco para diabetes tipo 2 devem ser considerados para triagem de diabetes e de alterações da regulação da glicose. Isto é especialmente importante dado que a hiperglicemia pode estar presente durante anos sem sintomas específicos e até 30% das pessoas com diabetes nos Estados Unidos não estão diagnosticadas. A triagem também permitirá a identificação dos indivíduos com pré-diabetes, os quais podem beneficiar de intervenções preventivas (Tabela 229-9).

Tabela 229-9

Critérios para triagem de diabetes em adultos assintomáticos

Os testes devem ser considerados para qualquer adulto com excesso de peso (IMC >25 kg/m^2) e com pelo menos um fator de risco adicional:
- Inatividade física
- Parente de primeiro grau com diabetes tipo 2
- Raça/etnia de alto risco (p. ex., afro-americano, latino, nativo americano, asiático-americano, das ilhas do Pacífico)
- Mulheres com história de diabetes gestacional ou que tiveram um filho pesando >4 kg
- Hipertensão
- Colesterol HDL <35 mg/dL ou nível de triglicerídeos >250 mg/dL
- Mulheres com síndrome do ovário policístico
- Condições clínicas associadas a resistência à insulina (p. ex., obesidade grave, acantose nigricans)

Na ausência dos fatores de risco acima, os testes devem ser iniciados na idade de 45 anos.
Se os resultados forem normais, a triagem deve ser repetida pelo menos em intervalos de três anos.

Modificado de American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl 1):S8-S16.

IMC = índice de massa corporal; HDL = lipoproteína de alta densidade.

A triagem do diabetes pode ser realizada com o nível de HbA_{1c}, concentração de glicose em jejum ou teste de tolerância à glicose oral, sendo que a escolha do teste depende do contexto clínico e da preferência do paciente. A triagem também deve ser considerada para crianças assintomáticas com IMC acima do percentil 85 para a idade e sexo e com quaisquer dois dos seguintes fatores de risco: histórico familiar de diabetes tipo 2, raça/etnia de alto risco ou evidência de resistência à insulina ou características associadas com resistência à insulina (acantose nigricans, hipertensão arterial, dislipidemia, síndrome do ovário policístico ou baixo peso ao nascer para a idade gestacional). As gestantes com fatores de risco para diabetes devem ser triadas para diabetes não diagnosticado na primeira consulta pré-natal. Caso contrário, deve ser realizado um teste de tolerância oral à glicose de 75 g nas semanas 24 a 28 de gestação para detectar diabetes gestacional.

Prognóstico

O diabetes tipo 2 é uma condição crônica e, na maioria dos casos, progressiva com consequências potencialmente graves para a saúde. No entanto, também é excepcionalmente sensível à modificação de fatores nutricionais e de estilo de vida, que demonstrou ser eficaz na prevenção e tratamento do diabetes. Além disso, estão disponíveis várias classes de medicações anti-hiperglicêmicas eficazes. Existem evidências substanciais de que uma intervenção precoce com uma abordagem multifatorial para alcançar e manter o controle metabólico, juntamente com o controle agressivo dos fatores de risco para DCV, irá reduzir de forma substancial a carga de complicações do diabetes e melhorar a qualidade de vida.[A7]

Complicações metabólicas agudas do diabetes

Hipoglicemia

A hipoglicemia iatrogênica em indivíduos com diabetes é a causa mais frequente de concentração sanguínea de glicose baixa. A hipoglicemia (Cap. 230) afeta a vida diária dos indivíduos com diabetes e pode ter um efeito dramático na qualidade de vida. Sua presença pode induzir um medo grande, impedir o envolvimento confortável nasatividades de rotina (p. ex., dirigir, dormir sem interrupções) e levar o paciente e o médico a definir alvos glicêmicos mais elevados e agravar, assim, o controle metabólico. Desta forma, a hipoglicemia continua sendo um fator limitante importante no tratamento do diabetes com a maioria das medicações, particularmente o uso de insulina.[13]

Considerando que os fármacos estimuladores da insulina (p. ex., sulfonilureias) e a insulina parenteral são as principais causas de hipoglicemia iatrogênica induzida por fármacos, os defeitos subjacentes em algumas partes da cascata contrarregulatória contribuem para a maior frequência e potencial de morbidade e mortalidade da hipoglicemia em pacientes com diabetes. A resposta contrarregulatória normal à hipoglicemia e os típicos sintomas adrenérgicos e neuroglicopênicos da hipoglicemia são descritos no Capítulo 230.

O limiar do valor de glicose plasmática que resulta em sintomas de hipoglicemia não é constante; é mais baixo após uma hipoglicemia antecedente recente e maior em pacientes com mau controle glicêmico. No entanto, existe consenso geral de que um nível de glicose automonitorado de 70 mg/dL ou inferior é um valor que deve alertar o paciente ou prestador de cuidados, independentemente da presença de sintomas. Um sistema de classificação mais detalhado para descrever a hipoglicemia foi estabelecido e amplamente adotado em contextos de pesquisa (Tabela 229-10).

Tabela 229-10

Classificação da hipoglicemia iatrogênica em pacientes diabéticos tratados

	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Hipoglicemia grave	Episódio com comprometimento neurocognitivo que necessita de outra pessoa para administrar o tratamento
Hipoglicemia sintomática documentada	Medição da concentração de glicose ≤70 mg/dL que coincida com sintomas simpatoadrenérgicos ou neurológicos. O episódio é tratado pelo paciente.
Hipoglicemia assintomática	Medição da concentração de glicose ≤70 mg/dL, mas sem sintomas concomitantes. A ausência de sintomas pode se dever ao desconhecimento da hipoglicemia ou à insuficiência autonômica associada à hipoglicemia.
Pseudo-hipoglicemia	Sintomas típicos de hipoglicemia, mas com medições da concentração de glicose >70 mg/dL. Os sintomas podem ser causados pelo reajuste do sistema contrarregulatório no contexto de mau controle glicêmico crônico.

No entanto, essas distinções não são comumente usadas na prática clínica, e a gravidade dos sintomas é muitas vezes confundida com a gravidade do estado fisiológico prevalecente real. Assim, um paciente pode sentir sintomas intensos com um nível de glicose de 50 a 60 mg/dL para o qual não existe nenhuma evidência de comprometimento cognitivo ou perigo iminente, enquanto níveis de glicose plasmática potencialmente perigosos na faixa de 20 a 40 mg/dL podem ser desvalorizados devido à ausência de sintomas clássicos. Isso também tem implicações para a epidemiologia da hipoglicemia; a maioria dos estudos apurou de modo consistente apenas as taxas de hipoglicemia grave, pois os outros episódios têm menos probabilidade de serem documentados. No diabetes tipo 1, o DCCT relatou 62 episódios graves de hipoglicemia por 100 pacientes/ano, embora o risco real deva ser maior em contextos clínicos. Um episódio de hipoglicemia grave pode ser a causa imediata de morte em pacientes com diabetes tipo 1, sendo que as taxas de mortalidade recentemente relatadas variam de 4% a 10%. Ainda se mantém a incerteza acerca da relação temporal entre a hipoglicemia e a morte, e, embora os episódios prolongados de glicose circulante muito baixa (<15 mg/dL) possam causar morte cerebral, os episódios de hipoglicemia fatal podem derivar de outros mecanismos, tais como arritmias ventriculares. Os episódios de hipoglicemia grave são muito menos comuns em pacientes com diabetes tipo 2 (ver adiante).

Em pacientes com diabetes tratado, a iniciação do evento hipoglicêmico se deve ao fato de os níveis de insulina prevalecentes estarem inadequados para o estado fisiológico subjacente do indivíduo. Assim, mesmo na ausência de superdosagem de insulina aparente, fatores como refeições perdidas, exercício, perda de peso recente, álcool ou fármacos sensibilizantes de insulina criam essa inadequação e podem colocar a concentração plasmática de glicose em uma trajetória descendente. Além disso, os sistemas contrarregulatórios que normalmente iriam impedir o declínio da glicose para níveis perigosos podem estar comprometidos. Em pacientes com diabetes tipo 1, a liberação de glucagon durante a hipoglicemia pode ficar comprometida logo após o início do diabetes, embora o glucagon ainda seja secretado em resposta a outros secretagogos, sugerindo a presença de um defeito funcional. A liberação de epinefrina durante a hipoglicemia também se torna progressivamente defeituosa no diabetes tipo 1; não é desencadeada até que o nível de glicose plasmática seja mais baixo e a concentração máxima de epinefrina liberada seja significativamente reduzida. Esta diminuição da resposta da epinefrina durante a hipoglicemia é acompanhada por uma resposta neural autonômica atenuada, que resulta na síndrome clínica de *comprometimento da consciência subjetiva de hipoglicemia*. Sem sintomas autonômicos, a hipoglicemia leve pode passar despercebida para fases mais avançadas e perigosas. Os pacientes que têm comprometimento da consciência subjetiva da hipoglicemia e contrarregulação defeituosa acarretam o maior risco para o desenvolvimento de hipoglicemia grave.

A *insuficiência autonômica associada à hipoglicemia* no diabetes tipo 1 resulta aparentemente de episódios antecedentes de hipoglicemia leve que degradam ainda mais a resposta contrarregulatória. Em experimentos com indivíduos sem diabetes, episódios recorrentes ou recentes de hipoglicemia estão associados a respostas autonômicas (epinefrina e norepinefrina), sintomáticas e funcionais cognitivas atenuadas aos episódios subsequentes de hipoglicemia, comprometendo os mecanismos de defesa endógenos e os sinais clínicos necessários para a detecção da hipoglicemia. Como os pacientes com diabetes tipo 1 já têm uma resposta contrarregulatória reduzida, a insuficiência autonômica associada à hipoglicemia pode desempenhar um papel no círculo vicioso de hipoglicemia, gerando hipoglicemia. Evitar a hipoglicemia de modo meticuloso é a única abordagem atualmente comprovada para melhorar a resposta da epinefrina e reverter o comprometimento da consciência subjetiva de hipoglicemia.

Comparado com diabetes tipo 1, o diabetes tipo 2 está associado a um risco de hipoglicemia muito menor. No entanto, a hipoglicemia continua sendo um problema clínico importante nessa população. Os episódios de hipoglicemia grave tornam-se progressivamente mais comuns em pacientes com maior duração do diabetes tipo 2 devido, em parte, à insuficiência progressiva das células β e à maior dependência dos tratamentos farmacológicos. A utilização de sulfonilureias é responsável por uma proporção substancial dos casos de hipoglicemia induzida por fármacos, e episódios graves caracterizados por coma foram relatados com todos os agentes de uso comum. O potencial hipoglicêmico de um agente está relacionado com a sua potência, sua meia-vida plasmática e biológica, seu metabolismo e com o uso concomitante de outros fármacos. Por exemplo, a doença hepática prolonga as ações hipoglicemiantes da gliburida e glipizida, uma vez que estes fármacos são parcialmente metabolizados no fígado. Da mesma forma, a doença renal pode prolongar a ação da insulina (devido à depuração anormal de insulina) ou potenciar os efeitos de fármacos hipoglicemiantes por outros mecanismos. Outros agentes antidiabéticos, como a metformina, as tiazolidinedionas e os fármacos baseados em incretinas, foram associados a riscos de hipoglicemia mensuráveis, embora menores; no entanto, a hipoglicemia sintomática é rara a menos que estes agentes sejam usados em combinação com a insulina. Os idosos têm um risco particularmente alto para hipoglicemia iatrogênica porque a intensidade dos sintomas adrenérgicos pode ser menor e o comprometimento cognitivo induzido pela hipoglicemia pode ser maior.

Abordagem clínica para prevenção e tratamento da hipoglicemia

Os pacientes com diabetes precisam estar bem informados sobre os sintomas de hipoglicemia e os fatores que predispõem à sua ocorrência: horário e conteúdo das refeições, exercício e o curso de tempo esperado dos fármacos em uso (especialmente a insulina). Os pacientes também devem estar cientes de que a acurácia de alguns glicosímetros ambulatoriais pode ser reduzida na faixa da hipoglicemia e de que os sintomas simpatoadrenérgicos típicos podem diminuir durante anos de diabetes. A história de hipoglicemia recorrente deve ser cuidadosamente avaliada e devem ser feitas tentativas para determinar se o paciente teve eventos que não foram reconhecidos. Por exemplo, relatos de suores noturnos inexplicáveis ou de estado mental obnubilado ao acordar pela manhã podem se dever a hipoglicemia noturna e devem ser investigados. Os pacientes devem ser encorajados a documentar episódios de hipoglicemia e a entrar em contato com a equipe de saúde se tiverem episódios inesperados ou mais frequentes.

A Tabela 229-11 lista vários fatores de risco para hipoglicemia grave. Os pacientes com estas características exigem maior vigilância, tanto na seleção do regime de tratamento quanto no reconhecimento e tratamento de episódios agudos.

Tabela 229-11

Fatores de risco para hipoglicemia grave em pacientes com diabetes

Idade jovem (crianças)
Idosos que tomam fármacos sulfonilureias ou insulina
Consciência alterada
Uso de etanol
Exercício intenso nas 24 horas anteriores
Hipoglicemia antecedente recente
Uso de pentamidina, quinina ou fármaco β-bloqueador não seletivo
Doenças concomitantes, tais como sepse ou insuficiência hepática, renal ou cardíaca
Diabetes tipo 1 com história de hipoglicemia grave recorrente
Recente melhora rápida da HbA_{1c} para a faixa normal

A maioria dos episódios leves ou moderados de hipoglicemia podem ser autotratados pela ingestão de carboidratos de ação rápida, como tabletes de glicose, géis de glicose ou alimentos (sucos, refrigerantes ou uma refeição). A quantidade sugerida de carboidratos a ingerir é cerca de 15 g, que irá aumentar a concentração plasmática de glicose em cerca de 15 mg/dL. É importante referir que os alimentos ricos em gordura atrasam a absorção de glicose, sendo por isso menos eficazes. Se os níveis de glicose plasmática ainda estiverem abaixo de 70 mg/dL e se os sintomas não diminuírem após 15 minutos, o paciente deve consumir 15 g de carboidratos adicionais. Como a resposta glicêmica à glicose oral é relativamente transitória, recomenda-se a ingestão de um lanche ou refeição logo após a correção da hipoglicemia.

O tratamento parenteral da hipoglicemia é recomendado se o paciente não quiser ou for incapaz de ingerir carboidratos (p. ex., devido ao comprometimento do estado mental) ou se o paciente tiver hipoglicemia induzida por sulfonilureias (que pode ser prolongada). A administração intravenosa de glicose (25 g) é o tratamento preferido para a hipoglicemia. O glucagon parenteral (1 mg por via subcutânea) é uma alternativa, especialmente em pacientes com diabetes tipo 1 que possam necessitar ser tratados por membros da família para hipoglicemia grave. Como o glucagon estimula a secreção de insulina, além de promover a produção de glicose, este é menos eficaz em pacientes com diabetes tipo 2.

A hipoglicemia noturna pode ser um problema particular para pacientes com diabetes tipo 1. Pode ser assintomática e insuspeita, visto a concentração de glicose plasmática raramente ser medida durante a noite. Os fatores de risco para hipoglicemia noturna incluem o aumento da atividade física nas últimas 24 horas, certos

regimes de insulina (p. ex., utilização de insulina NPH ou insulina regular), conteúdo de refeição (p. ex., a quantidade de gordura) e o consumo de álcool. Além disso, o sono está associado a uma diminuição da resposta autonômica à hipoglicemia. Atualmente, as únicas abordagens práticas para detecção de hipoglicemia noturna são o automonitoramento noturno regular (3 horas da manhã) ou a utilização de monitores contínuos de glicose com alarme. Alguns pacientes com hipoglicemia noturna apresentam distúrbios do sono, cefaleias matinais, fadiga crônica ou depressão. As crianças em particular podem apresentar convulsões ou enurese. As estratégias para prevenir hipoglicemia noturna incluem comer lanches "de longa ação" na hora de dormir (carboidratos de absorção lenta, tais como amido de milho cru) e monitoramento regular da concentração sanguínea de glicose na hora de dormir. Foi reportado que o nível de glicose na hora de dormir é altamente preditivo de desenvolvimento subsequente de hipoglicemia durante o sono.

Estados Hiperglicêmicos

CAD e SHH são as mais graves complicações hiperglicêmicas agudas do diabetes. A CAD está normalmente associada a estados graves de deficiência de insulina (*i. e.*, diabetes tipo 1). A CAD também pode ocorrer raramente na diabetes tipo 2 sob condições de estresse extremo, tais como infecção ou trauma importantes ou como apresentação de uma variante do diabetes tipo 2 (diabetes propenso à cetose ou diabetes de Flatbush). Por outro lado, a SHH normalmente ocorre em pacientes com diabetes tipo 2. No entanto, a distinção entre os dois cenários clínicos por vezes não é clara (p. ex., pacientes com SHH podem apresentar cetose e acidose), e esses estados podem ser considerados como parte do espectro da descompensação metabólica grave. Apesar do tratamento agressivo, as taxas de mortalidade permanecem elevadas em ambas as condições, aproximando-se de 5% para CAD e de 15% para SHH. A mortalidade está associada aos extremos de idade (*i. e.*, os muito jovens e muito idosos) e a comorbidades, mas, de maneira importante, com a gravidade da doença ou evento precipitante. Assim, além da correção do desequilíbrio de líquidos e eletrolítico e da administração de insulina, o tratamento também inclui o reconhecimento em tempo útil e tratamento de qualquer doença ou evento precipitante. Uma lista de condições precipitantes comumente associadas a CAD e SHH é apresentada na Tabela 229-12.

Tabela 229-12

Precipitantes da cetoacidose diabética e da síndrome hiperglicêmica hiperosmolar

MAIS COMUNS
Tratamento com insulina inadequado ou não adesão
Diabetes de início recente
Infecções
Infarto do miocárdio
OUTROS FATORES PRECIPITANTES
Acidente vascular cerebral
Embolia pulmonar aguda
Pancreatite aguda
Trombose intestinal ou mesentérica
Intoxicação por álcool
Endocrinopatias: síndrome de Cushing, tireotoxicose, acromegalia
Queimaduras graves, hipertermia, hipotermia
Fármacos: clozapina, olanzapina, cocaína, lítio, simpaticomiméticos, corticosteroides, diuréticos tiazídicos

Biopatologia

A patogenia da CAD e SHH espelha as respectivas formas de diabetes subjacentes. As três características bioquímicas fundamentais da CAD – hiperglicemia, cetose e acidose – resultam dos efeitos combinados da deficiência de insulina circulante e do excesso de hormônios contrarreguladores. Este ambiente hormonal promove a liberação de substratos a partir do músculo (aminoácidos, lactato, piruvato) e do tecido adiposo (ácidos graxos livres, glicerol) para o fígado, onde são convertidos para glicose ou corpos cetônicos (β-hidroxibutirato, acetoacetato, acetona). A glicose e as cetonas são, então, liberadas na circulação a taxas maiores do que a sua utilização, resultando em hiperglicemia grave (>250 mg/dL), cetoacidose (pH arterial <7,30) e diurese osmótica que promove a desidratação e perda de eletrólitos. A despeito das elevações comparáveis de glucagon, na SHH a presença de alguma insulina endógena modula a cetose, embora a concentração plasmática de glicose normalmente exceda 600 mg/dL, enquanto na CAD é geralmente superior a 250 mg/dL.

Em ambos os estados, a depleção de líquidos desempenha um papel importante em causar elevações dramáticas da glicose circulante. Na verdade, a hiperosmolaridade que acompanha a CAD e a SHH está mais ligada ao nível de função neural e cognitiva do paciente, e o tratamento de ambas as condições depende da restauração do equilíbrio de líquidos. Por último, outros fatores têm sido invocados, incluindo outros hormônios (tais como a epinefrina, hormônio do crescimento e cortisol), citocinas pró-inflamatórias (tais como o fator de necrose tumoral-α, interleucina-1β, interleucina-6 e interleucina-8) e marcadores de peroxidação lipídica, bem como o inibidor do ativador do plasminogênio 1 e a proteína C-reativa. Permanece incerto se todos esses fatores são simplesmente "marcadores de estresse" refletindo o estado metabólico desequilibrado ou verdadeiros fatores patogênicos.

Cetoacidose diabética

Manifestações clínicas

A CAD (Cap. 118) pode sinalizar o início do diabetes tipo 1, mas as mudanças na prática médica no mundo desenvolvido durante as últimas décadas têm melhorado o diagnóstico precoce de diabetes tipo 1, e agora a maioria dos casos infantis é detectada e tratada antes de a cetoacidose ocorrer. Assim, a CAD é observada com mais frequência em pessoas com diabetes estabelecido, geralmente no contexto de doenças coexistentes ou má adesão. Por exemplo, um paciente pode ser incapaz de manter a hidratação adequada durante uma doença, como a gastroenterite viral, e pode, de modo equivocado, não administrar a insulina por causa da impossibilidade de se alimentar. Um componente-chave de um programa de tratamento de diabetes é a educação sobre as regras em "dia ruim" direcionadas à prevenção ambulatorial da CAD (p. ex., monitoramento frequente da glicose sanguínea, teste das cetonas urinárias ou séricas, ingestão de líquidos, determinação da dosagem de insulina ou problemas de distribuição). Os fatores comportamentais também podem estar envolvidos; alguns pacientes mais jovens podem não administrar a insulina deliberadamente para promover a perda de peso ou para chamar a atenção para uma situação disfuncional no lar. Isto deve ser suspeitado nos casos de episódios recorrentes de CAD.

O histórico clínico de CAD normalmente envolve deterioração durante várias horas a dias, com poliúria, polidipsia e outros sintomas de hiperglicemia progressivos. Outras características clínicas comuns são a fraqueza, letargia, náusea e anorexia. A dor abdominal superior difusa no contexto de CAD pode mimetizar um abdome agudo. A motilidade reduzida do trato gastrointestinal ou, em casos graves, o íleo paralítico pode contribuir ainda mais para engano no diagnóstico. Náuseas e vômitos são sintomas que indicam a necessidade de tratamento hospitalar, dado que eles impedem a ingestão oral de líquidos. Os achados físicos na CAD são principalmente secundários à desidratação, hiperosmolaridade e acidose; estes incluem secura da pele e membranas mucosas, diminuição da pressão venosa jugular, taquicardia, hipotensão ortostática, função mental deprimida e respiração rápida e profunda (respiração de Kussmaul).

Diagnóstico

Na CAD, os níveis de glicose podem variar desde levemente elevados até mais de 1.000 mg/dL, a concentração sérica de bicarbonato diminui para menos de 18 mEq/L e há um hiato aniônico excessivo que geralmente é proporcional à diminuição do bicarbonato sérico (Tabela 229-13). A hipercloremia pode estar sobreposta se o paciente mantiver uma TFG adequada e for capaz de trocar cetoácidos por íons cloreto no rim. O grau de diminuição do pH arterial depende em grande parte da compensação respiratória. Em casos leves, o pH pode variar de 7,20 a 7,30; em casos graves pode diminuir para menos de 7,00. Ocasionalmente, um grau de alcalose metabólica sobreposta (p. ex., causada por vômitos ou pelo uso de diuréticos) pode obscurecer a verdadeira gravidade da cetoacidose. Um hiato aniônico desproporcional para a queda de bicarbonato deve sugerir essa possibilidade. Outras anormalidades laboratoriais comumente observadas na CAD incluem uma concentração sérica de sódio reduzida (devido à hiperosmolaridade e à alteração osmótica resultante com mobilização da água intracelular para o espaço intravascular), azotemia pré-renal e amilase

sérica elevada. A última é geralmente de origem não pancreática e pode levar a um diagnóstico errôneo de pancreatite. Podem existir concentrações de potássio, fosfato e magnésio normais, elevadas ou reduzidas quando a CAD é diagnosticada; no entanto, grandes déficits destes eletrólitos acompanham invariavelmente diurese osmótica e tornam-se rapidamente aparentes durante o curso do tratamento. A concentração sérica de triglicerídeos está muitas vezes elevada, um reflexo da alteração do metabolismo lipídico no contexto da deficiência de insulina. A contagem de leucócitos está normalmente elevada; a hemoglobina e o hematócrito podem ser elevados, refletindo a contração de volume.

Tabela 229-13

Critérios de diagnóstico para cetoacidose diabética (CAD) e síndrome hiperglicêmica hiperosmolar (SHH)

CRITÉRIOS	CAD LEVE	CAD MODERADA	CAD GRAVE	SHH
Concentração de glicose plasmática (mg/dL)	≥250	≥250	≥250	≥600
Osmolalidade sérica efetiva (mOsm/kg)	Variável	Variável	Variável	≥320
Cetonas urinárias ou séricas (reação de nitroprussiato)	Positiva	Positiva	Positiva	Negativa a pequena
pH arterial	7,25 a 7,30	7,00 a 7,24	<7,00	>7,30
Bicarbonato sérico (mEq/L)	15 a 18	10 a 15	<10	>15
Hiato aniônico (mEq/L)	>10	>12	>12	Variável, geralmente <12
Estado mental típico	Alerta	Sonolência	Estupor ou coma	Estupor ou coma

Deve-se prestar uma atenção especial à interpretação dos resultados das cetonas séricas ou urinárias. Como as medições quantitativas de β-hidroxibutirato e acetoacetato não estão prontamente disponíveis, o diagnóstico rápido geralmente requer a avaliação qualitativa das cetonas séricas através da utilização de diluições séricas e tiras reagentes (p. ex., Ketostix®) ou pastilhas (p. ex., Acetest®), que dependem da reação do nitroprussiato com acetoacetato. No entanto, a acetona reage fracamente com o nitroprussiato e o β-hidroxibutirato não reage de modo algum; assim, os resultados dos testes qualitativos para cetonas podem ser falsamente baixos. Além disso, devido à presença de acidose intracelular, os níveis de β-hidroxibutirato são frequentemente muito mais elevados do que os níveis de acetoacetato, o que pode ocultar ainda mais o verdadeiro grau de cetoacidose. Por outro lado, após a terapia de insulina ser iniciada, a reação de nitroprussiato pode dar uma "falsa" impressão de cetoacidose sustentada por horas ou mesmo dias. Isso acontece porque a acetona não ácida é lentamente depurada da circulação e também porque, à medida que a acidose melhora, o β-hidroxibutirato é convertido a acetoacetato, dando a falsa impressão de que a cetose está se agravando.

Tratamento

Uma perspectiva geral do tratamento da CAD e da SHH é apresentada na Figura 229-6.

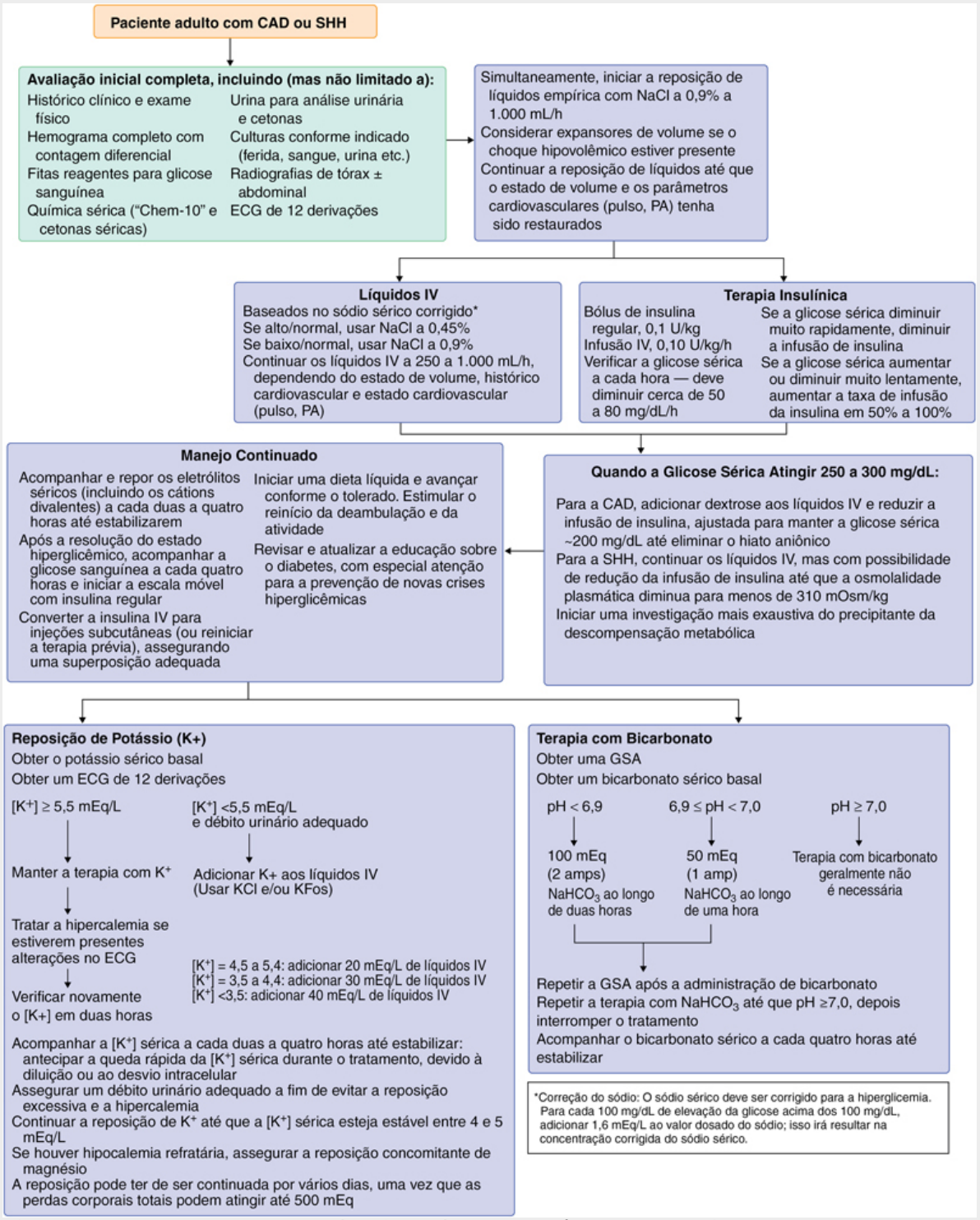

FIGURA 229-6 **Tratamento da cetoacidose diabética (CAD) e síndrome hiperglicêmica hiperosmolar (SHH).**
GSA = gasometria arterial; PA = pressão arterial; ECG = eletrocardiograma; IV = intravenoso.

Nas primeiras horas de tratamento, as principais considerações são restaurar o volume intravascular, corrigir a hipoperfusão tecidual e restaurar a sensibilidade à insulina. Com a CAD podem existir grandes déficits de água corporal total (5 a 10 L), sódio (5 a 10 mEq/kg) e outros eletrólitos (Cap. 118). Estas perdas são ainda mais profundas na SHH, que normalmente se desenvolve durante um longo período de tempo. Embora a perda hídrica normalmente exceda a perda de sódio, é quase sempre preferível começar a reposição hídrica com solução salina isotônica (NaCl a 0,9%) para uma restauração eficiente do volume intravascular. Os regimes de reposição hídrica variam, mas é comum administrar 1 L de solução salina isotônica dentro da primeira hora, seguida por uma infusão contínua de NaCl a 0,45% ou a 0,9%, dependendo da concentração sérica de sódio corrigida, do estado hemodinâmico do paciente e da avaliação clínica da perfusão tecidual. Do mesmo modo, a taxa de infusão (comumente 250 a 500 mL/h) deve ser ajustada de acordo com as respostas bioquímicas, com a idade e com a condição clínica do paciente (p. ex., oligúria ou DCV subjacente). Em crianças, as soluções isotônicas geralmente são preferidas por serem menos propensas a deslocamentos hídricos rápidos para o espaço intracelular e com menor contribuição para o edema cerebral do que as hipotônicas. À medida que a concentração de glicose diminui para menos de 250 mg/dL, a dextrose deve ser adicionada aos líquidos intravenosos a fim de evitar uma possível hipoglicemia induzida pela insulina, já que a administração contínua de insulina pode ser necessária para corrigir a acidemia persistente.

Embora a resistência à insulina esteja presente tanto na CAD quanto na SHH, as doses suprafisiológicas de insulina são desnecessárias e mais propensas a provocar hipocalemia, hipofosfatemia e hipoglicemia retardada. Um típico regime de substituição de insulina utiliza um bólus intravenoso de 0,15 U/ kg de insulina de ação rápida (*i. e.*, regular), seguida por 0,1 U/kg/h posteriormente. A administração intravenosa constitui o modo mais previsível de liberação de insulina para os tecidos-alvo, em particular nos pacientes gravemente hipovolêmicos, com fluxo sanguíneo periférico reduzido. Se a administração intravenosa não for possível, as vias intramuscular ou subcutânea de administração podem ser usadas. Ela é ideal se os níveis de glicose sanguínea diminuírem a uma taxa constante e previsível (50 a 75 mg/dL/h), de modo que é importante monitorar os níveis glicêmicos a cada hora durante a terapia insulínica a fim de assegurar uma taxa de declínio apropriada. Os níveis glicêmicos não devem diminuir muito rápido, especialmente em crianças pequenas, nas quais a correção acelerada das concentrações plasmáticas de glicose tem sido associada a edema cerebral.

Depois de um nível estável de glicose, de 150 a 250 mg/dL, ter sido alcançado com a resolução da acidose com hiato aniônico, a administração subcutânea de insulina pode ser iniciada e a infusão intravenosa de insulina pode ser interrompida. Na CAD é importante sobrepor as vias intravenosa e subcutânea por pelo

menos uma a duas horas, de modo a evitar a cetoacidose de rebote se os níveis de insulina diminuírem repentinamente. Após a estabilização e com a restauração da ingestão oral de alimentos, o tratamento médico de longo prazo deve ser iniciado (ou retomado), tanto com insulinas de longa ação quanto de curta para que se aproximem do regime ambulatorial desejado. Uma "escala móvel de insulina regular" temporária deve ser evitada, uma vez que esta terapia é reativa à hiperglicemia e as oscilações da glicemia não iriam permitir a alta segura do paciente. As eventuais dosagem e frequência da insulina dependem de múltiplos fatores, incluindo o peso corporal, comorbidades, sensibilidade à insulina e eficácia de regimes terapêuticos anteriores.

A reposição de potássio é normalmente necessária na CAD. A hipocalemia aparente pode resultar em fraqueza muscular, cãibras e náuseas; tanto a hipercalemia quanto a hipocalemia estão associadas a arritmias cardíacas. Mesmo na ausência de hipocalemia grave, os pacientes apresentam um significativo déficit corporal de potássio (cerca de 3 a 7 mEq/kg), porém os níveis séricos de potássio podem estar normais ou elevados porque a acidose e a insuficiência renal podem mascarar a deficiência de potássio. À medida que a insulina é infundida, o potássio move-se para o espaço intracelular, diminuindo ainda mais o potássio sérico para níveis que podem desencadear arritmias fatais. Além disso, a reposição hídrica provoca a diluição extracelular do potássio levando a uma melhora da perfusão renal e a um aumento da excreção urinária de potássio. Dessa forma, a reposição de potássio deve ser iniciada assim que for estabelecido que o paciente não esteja em insuficiência renal. Um nível baixo de potássio (<3,5 mEq/L) exige tratamento imediato com até 40 mEq/h, enquanto níveis séricos "normais" (3,5 a 5,0 mEq/L) exigem uma reposição de potássio menos agressiva (10 a 30 mEq/h), admitindo-se um débito urinário adequado. Nos pacientes que possam ter perdido potássio por outros motivos, como o uso de diuréticos ou perdas gastrointestinais, haverá necessidade de uma maior suplementação de potássio.

Na maioria dos pacientes com CAD leve a moderada, os cetoácidos são espontaneamente eliminados com as medidas terapêuticas-padrão, e a correção do pH com álcalis (bicarbonato) é desnecessária. A supressão da lipólise pela insulina reduz o fluxo de ácidos graxos livres para o fígado e bloqueia a cetogênese, e os cetoácidos circulantes são então eliminados ou oxidados, com a subsequente regeneração do bicarbonato e restauração do pH arterial. No entanto, em casos de acidose grave (pH <6,9 a 7,0), a administração de bicarbonato pode estar indicada se o contexto clínico assim o impuser (p. ex., hipotensão que não responde à fluidoterapia, disfunção cardíaca, exaustão respiratória). A terapia com bicarbonato deve ser usada com cautela e apenas nas doses mínimas necessárias para estabilizar o paciente, pois pode provocar hipocalemia. Além disso, ao provocar um desvio súbito para a esquerda da curva de dissociação da oxi-hemoglobina, o bicarbonato pode comprometer a liberação de oxigênio para os tecidos. Portanto, se a terapia com álcalis for utilizada, devem ser administradas pequenas quantidades lentamente: 50 mEq de $NaHCO_3$durante uma hora para pH arterial de 6,9 a 7,0 e 100 mEq durante duas horas para pH abaixo de 6,9. Após a administração de bicarbonato, o pH arterial (e os níveis séricos de potássio) deve ser novamente verificado a cada duas horas e o tratamento com álcalis deve ser descontinuado quando o pH subir acima de 7,0.

No contexto da CAD, as perdas de fosfato variam em média de 3 a 7 mmol/kg; as perdas de magnésio atingem 1 a 2 mEq/kg. O fosfato é desviado para o meio extracelular durante os estados hiperosmolares, de modo que os níveis séricos iniciais podem se encontrar falsamente elevados, podendo diminuir rapidamente durante o tratamento. As complicações da hipofosfatemia em geral ocorrem em níveis séricos abaixo de 1,0 mg/dL e incluem fraqueza respiratória e do músculo esquelético, comprometimento do desempenho sistólico cardíaco e anemia hemolítica. A reposição de fosfato deve ser usada em pacientes com níveis séricos de fosfato abaixo de 1,0 mg/dL e em pacientes com evidências de comprometimento cardíaco ou respiratório, hipóxia ou anemia hemolítica. Um meio eficaz de reposição de fosfato é colocar um terço a metade das perdas de potássio (discutido anteriormente) sob a forma de fosfato de potássio. Na hipofosfatemia grave, a administração intravenosa cuidadosa de pequenas quantidades adicionais de fosfato de potássio pode ser necessária. Devido à ligação com o cálcio, a tetania hipocalcêmica pode complicar a terapia com fosfato a menos que também sejam fornecidos suplementos de magnésio; por esse motivo, os níveis séricos de cálcio, fosfato e magnésio devem ser monitorados durante qualquer infusão de fosfato.

Síndrome hiperglicêmica hiperosmolar

Manifestações clínicas

O estado metabólico anteriormente conhecido como estado hiperosmolar hiperglicêmico não cetótico, ou coma, recebeu nova denominação de *síndrome hiperglicêmica hiperosmolar* (SHH) para destacar dois pontos importantes: (1) a cetose (e acidose) pode estar de fato presente em graus variáveis na SHH e (2) as alterações sensoriais ocorrem mais comumente na ausência de coma. De fato, apenas 10% dos pacientes com SHH apresentam coma franco, e uma igual porcentagem não mostra sinais de qualquer alteração do estado mental. Os fatores de risco importantes para SHH incluem idade avançada (a maioria dos casos ocorre em pacientes com 65 anos ou mais) e comprometimento da cognição (*i. e.*, incapacidade para reconhecer sede ou para obter acesso a água).

Tal como apresentado na Tabela 229-13, as características da SHH são hiperosmolaridade (>320 mOsm/L) e hiperglicemia (>600 mg/dL). A hiperglicemia grave ocorre porque os pacientes não conseguem consumir líquidos suficientes para acompanhar uma diurese osmótica vigorosa. O comprometimento da função renal resultante eventualmente reduz ainda mais a excreção de glicose através do rim, levando a acentuadas elevações da glicose sanguínea, algumas vezes excedendo os 1.000 mg/dL. Em contraste com a CAD, ainda que as concentrações de glicose em geral sejam mais altas, a acidose e cetose graves estão normalmente ausentes na SHH. Isso é provavelmente explicado pela presença de alguma capacidade secretória de insulina residual, que é suficiente para suprimir a lipólise e evitar a produção significativa de cetoácidos. Entretanto, alguns pacientes do tipo 2 com secreção reduzida de insulina endógena podem ser incapazes de suprimir totalmente a produção de cetona mediante os hormônios contrarreguladores elevados produzidos por doença física. No entanto, como os pacientes da SHH têm concentrações de insulina mais elevadas na veia porta do que os pacientes com CAD, a produção de cetoácidos pelo fígado é quantitativamente inferior, causando somente uma acidose leve. Na SHH, na ausência de distúrbios acidobásicos concomitantes, o pH raramente reduz para menos de 7,30 e os níveis séricos de bicarbonato normalmente não diminuem para menos de 18 mEq/L.

Na SHH, a gravidade clínica e os níveis de consciência em geral se correlacionam com a gravidade e duração da hiperosmolaridade. Os sinais clínicos indicam profunda desidratação; os sintomas gastrointestinais são observados com menos frequência do que na CAD. Podem existir várias anormalidades neurológicas geralmente reversíveis, incluindo convulsões focais ou estado de mal epiléptico, reflexos do extensor plantar, afasia, déficits hemissensoriais ou motores e agravamento de uma eventual síndrome mental orgânica preexistente. O quadro laboratorial é dominado pelos efeitos do diabetes não controlado e da desidratação; a função renal está comprometida, a hemoglobina e o hematócrito estão elevados e os resultados dos testes de função hepática podem ser anormais em razão da esteatose hepática basal. Embora se espere que a hiperglicemia grave reduza a concentração sérica de sódio, não é incomum observar níveis normais ou até elevados de sódio devido à gravidade da desidratação. A osmolaridade sérica pode ser medida diretamente ou estimada.

Tratamento

A abordagem para o tratamento da SHH é semelhante à da CAD e requer controle agressivo dos fluidos e eletrólitos (Fig. 229-6). É importante referir que os pacientes com SHH tendem a ter uma contração de volume mais drástica e, por definição, a acidose não está presente ou tem um grau mínimo. É importante repor adequadamente o volume do paciente antes de a insulina ser administrada, visto que a mobilização dos fluidos intracelulares que ocorre à medida que os níveis de glicose diminuem pode agravar a perfusão sistêmica tecidual. Na verdade, os níveis de glicose geralmente diminuem substancialmente apenas com a hidratação, em parte por causa da melhora da perfusão renal, promovendo assim a glicosúria. A coadministração de dextrose juntamente com a insulina, tal como é recomendado em pacientes com CAD para permitir a depuração das cetonas e a resolução da acidose, raramente é necessária. Além disso, como a acidose recorrente é uma preocupação menor, os pacientes podem ser transferidos diretamente de infusão de insulina para injeções subcutâneas. Como o estado mental alterado (e, em alguns casos, o coma) é uma característica frequente da SHH, deve-se prestar atenção ao estado respiratório e à proteção adequada das vias respiratórias. Deve ser feita uma pesquisa diligente da doença subjacente precipitante, tendo em mente que o paciente típico da SHH é idoso e pode ter DCV evidente ou subclínica. A presença de comprometimento da função cardíaca, também mais comum entre os idosos, precisa ser considerada no manejo da ressuscitação com fluidos intravenosos.

Após a resolução do episódio de SHH, alguns pacientes podem finalmente ser controlados apenas com agentes orais. No entanto, o desenvolvimento de SHH sugere um grau significativo de deficiência de insulina. Consequentemente, é sempre melhor prescrever injeções de insulina antes da alta do paciente e reservar a decisão acerca da pertinência da utilização de agentes orais até que o progresso do paciente possa ser monitorado e reavaliado em ambiente ambulatorial.

Complicações vasculares crônicas

Epidemiologia

A principal complicação clínica associada ao diabetes de longa duração é o desenvolvimento de doença vascular, que inclui as complicações microvasculares características (retinopatia, nefropatia, neuropatia) e a aterosclerose acelerada de vasos médios e grandes. O diabetes é a principal causa de insuficiência renal, amputação de membros inferiores não traumática e novos casos de cegueira entre adultos dos Estados Unidos. O diabetes é também das principais causas de doença coronariana, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral e constitui a sétima causa de morte nos Estados Unidos. As complicações microvasculares estão diretamente ligadas à hiperglicemia, sendo que a duração do diabetes e o grau de elevação da glicose constituem os principais fatores de risco. Outros fatores, incluindo suscetibilidade genética, tabagismo e doenças concomitantes como a hipertensão, também contribuem para o risco de complicações (Fig. 229-7). As complicações microvasculares diabéticas ocorrem tanto no diabetes tipo 1 quanto no tipo 2; dado que a maioria dos pacientes com diabetes tipo 1 desenvolve-o com idade mais jovem, eles podem enfrentar um risco maior de complicações durante o seu tempo de vida.

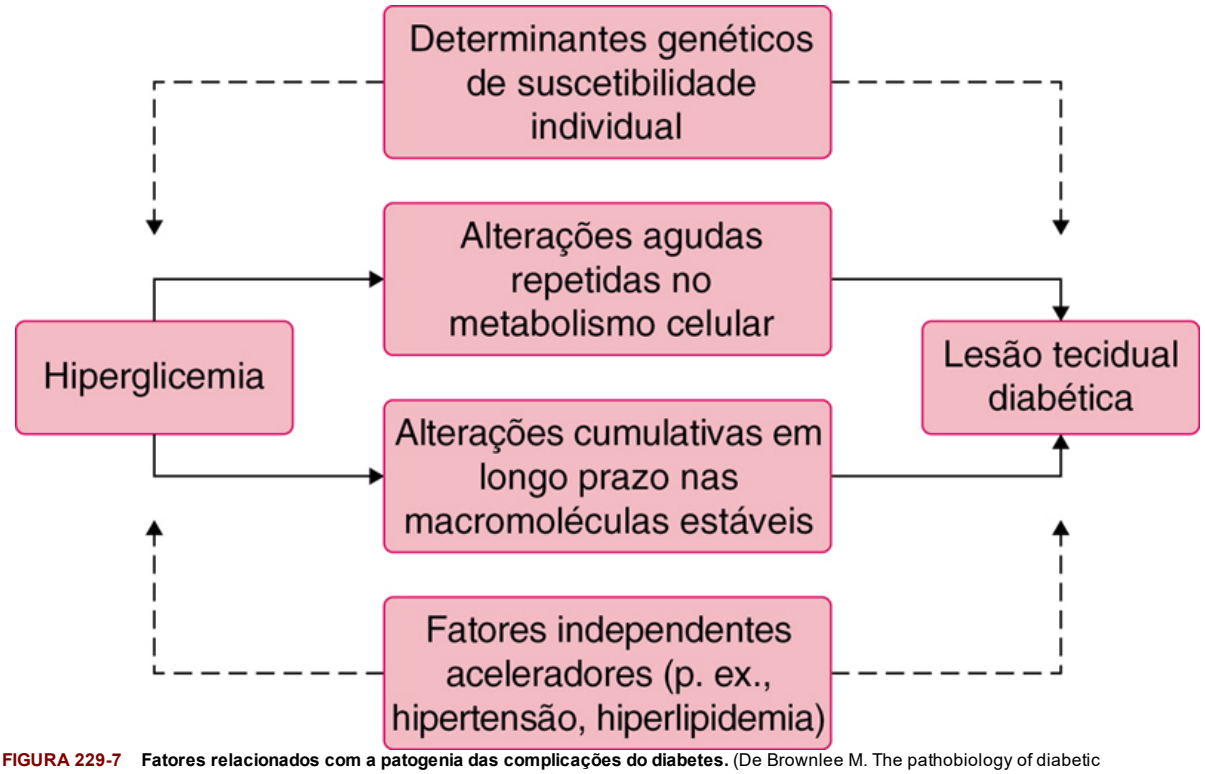

FIGURA 229-7 Fatores relacionados com a patogenia das complicações do diabetes. (De Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54:1615-1625.)

O papel central da hiperglicemia no desenvolvimento das complicações diabéticas foi suspeitado há muito tempo e finalmente confirmado pelo estudo de referência DCCT, que foi publicado em 1993.[14] Neste estudo, 1.441 adolescentes e jovens adultos com diabetes tipo 1 foram aleatoriamente distribuídos para tratamento convencional idealizado para evitar hipoglicemia ou hiperglicemia sintomáticas (tratamento-padrão no momento) ou para um grupo de tratamento experimental idealizado para atingir a quase normoglicemia. O grupo experimental recebeu tratamento intensivo com múltiplas injeções diárias de insulina ou com utilização de uma bomba de insulina subcutânea contínua; automonitoramento com determinações de glicose plasmática frequentes; e adoção de algoritmos detalhados para orientar o paciente a determinar a dosagem de insulina em resposta às refeições, glicose e exercício. No decorrer do estudo, os níveis de HbA_{1c} média foram de 7,2% no grupo intensivo, comparado com 9% para o grupo de tratamento convencional. Os resultados inequívocos do DCCT mostraram substancialmente menores taxas de retinopatia, nefropatia e neuropatia no grupo tratado intensivamente e levaram a grandes mudanças na abordagem ao tratamento do diabetes nos Estados Unidos e em todo o mundo. Os resultados do UKPDS, realizado em uma coorte de pacientes recentemente diagnosticados com diabetes tipo 2, mais tarde confirmaram os benefícios do controle glicêmico mais intensivo na prevenção de complicações microvasculares. Estes e outros estudos forneceram evidências convincentes de que hiperglicemia é a força motriz por trás da doença microvascular diabética. Com efeito, os estudos de acompanhamento em longo prazo da coorte do DCCT mostraram que os benefícios observados no grupo tratado intensivamente persistiram pelo menos uma década após o estudo terminar, mesmo depois de os níveis de HbA_{1c} entre os dois grupos convergirem, sugerindo que os mecanismos subjacentes às complicações microvasculares são condicionados pelo ambiente metabólico predominante.

Biopatologia

Os mecanismos celulares e moleculares que medeiam a lesão tecidual hiperglicêmica são complexos e ainda estão sendo elucidados. Agora sabemos que estão envolvidas várias vias inter-relacionadas, incluindo quatro que receberam mais atenção como mediadores-chave da vasculopatia (Fig. 229-8).

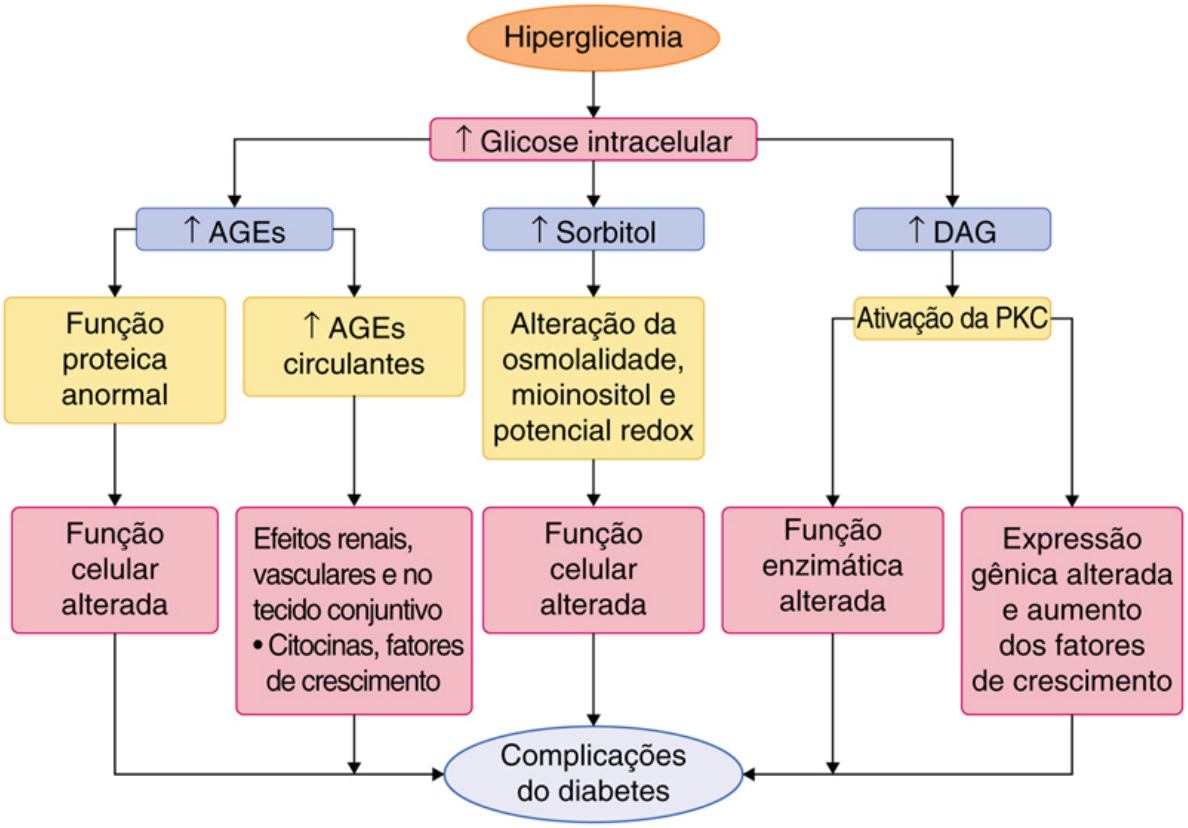

FIGURA 229-8 **Mecanismos propostos de complicações vasculares induzidas pela hiperglicemia.**
Ver texto para discussão. AGEs = produtos finais da glicação avançada; DAG = diacilglicerol; PKC = proteína quinase C.

Produtos Finais da Glicação Avançada

Os produtos finais da glicação avançada (AGEs, do inglês *advanced glycation end products*) são um grupo heterogêneo de compostos que se formam pela interação não enzimática da glicose com os grupos amina das proteínas. Este processo ocorre continuamente *in vivo*, mas é acentuadamente acelerado na presença de hiperglicemia. Com efeito, o teste da HbA_{1c} para monitorar o nível crônico da glicemia foi o resultado das observações da glicosilação de subfrações da hemoglobina adulta. Os níveis de AGEs no plasma e nos tecidos (p. ex., colágeno cutâneo) correlacionam-se com as complicações vasculares diabéticas e com os níveis médios de glicose ao longo do tempo. Os AGEs podem alterar as propriedades e a função das proteínas de vida longa, tais como colágeno e elastina, levando à rigidez vascular e a aumentos da espessura da membrana basal. A ligação dos AGEs a receptores de superfície celular específicos (p. ex., os receptores de AGEs, RAGE), particularmente em macrófagos e células endoteliais, estimula a ativação de cascatas de sinalização que promovem a inflamação e o estresse oxidativo. Por exemplo, a interação AGE-RAGE ativa o fator de transcrição NF-κB, levando a várias alterações patológicas na expressão gênica. Além disso, os AGEs formados intracelularmente alteram a função de muitas proteínas celulares importantes. Os estudos em modelos animais fornecem fortes evidências de que a formação de AGEs é um processo-chave para mediar a lesão hiperglicêmica. No entanto, até esta data, os estudos de compostos anti-AGE (p. ex., a aminoguanidina) não conseguiram demonstrar eficácia em prevenir ou atenuar as complicações diabéticas em humanos.

Fluxo Aumentado da Via dos Polióis

O metabolismo da glicose pela via da aldose redutase geralmente é pequeno, porque esta enzima tem uma baixa afinidade para a glicose. No entanto, no contexto de hiperglicemia intracelular (mais provável de ocorrer em tecidos sem capacidade de regulação para diminuir a absorção de glicose, como os neurônios e células endoteliais) existe um fluxo aumentado através desta via, levando ao acúmulo de sorbitol osmoticamente ativo dentro da célula. Ocorre um aumento da osmolaridade celular juntamente com um aumento do estresse redox, devido à depleção da forma reduzida do fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida e à redução da glutationa. Os inibidores da aldose redutase foram propostos como estratégia terapêutica para reduzir as complicações diabéticas. As evidências atuais dos ensaios clínicos não suportam sua utilização, mas essa continua sendo uma área de investigação ativa.

Ativação da Proteína Quinase C

A hiperglicemia intracelular leva ao aumento da síntese *de novo* de diacilglicerol, que é um ativador importante das enzimas da família da proteína quinase C. A ativação da proteína quinase C inicia uma complexa rede de sinalização intracelular que altera a expressão gênica e resulta em aumento da angiogênese, vasoconstrição, permeabilidade vascular (pelo aumento do fator de crescimento endotelial vascular), ativação de citocinas e expansão da matriz extracelular. Estas alterações na função celular têm sido associadas ao desenvolvimento de complicações microvasculares (especialmente retinopatia) e aterosclerose. Os inibidores de isoformas específicas da proteína quinase C estão sendo estudados em ensaios clínicos como agentes específicos para retinopatia diabética e edema macular.

Fluxo Aumentado da Via da Hexosamina

No contexto de hiperglicemia e excesso de oxidação de ácidos graxos também existe um aumento do fluxo de glicose através da via da hexosamina, levando a aumentos da glicosamina 6-fosfato e, finalmente, à modificação pós-translacional de certas proteínas citoplasmáticas e nucleares. Associado a isto estão os aumentos da expressão de genes-chave, incluindo os do fator de crescimento transformante (α e β_1) e do inibidor do ativador do plasminogênio 1, e a inibição da atividade da sintase endotelial do óxido nítrico. Apesar de a via ter sido associada a defeitos na ação da insulina, seu papel em complicações específicas permanece obscuro.

Essas múltiplas e complexas vias não são mutuamente exclusivas, mas estão interligadas e podem ter um processo antecedente comum, que é o excesso de produção de superóxido pela cadeia de transporte de elétrons mitocondrial. O superóxido gera a produção de outras espécies reativas de oxigênio que podem levar a danos celulares numa variedade de formas. Os dados de modelos animais suportam a possibilidade de que a correção do excesso de produção de superóxido induzido pelo diabetes terá efeitos positivos a jusante sobre as várias vias que levam ao dano tecidual hiperglicêmico, mas continua sendo necessária a confirmação em estudos humanos.

Complicações Microvasculares

Retinopatia diabética

A retinopatia diabética (Cap. 423) é uma complicação microvascular altamente prevalente, patognomônica, que eventualmente afeta mais de 50% dos pacientes com diabetes de longa duração, embora cause comprometimento da visão com menos frequência. A ocorrência de perda de visão devido à retinopatia diabética diminuiu durante as últimas décadas, uma vez que o controle da glicose e da pressão arterial melhorou na população com diabetes. No entanto, continua sendo uma importante causa de cegueira evitável, em especial entre os pacientes com mau controle metabólico. Tanto os tecidos vasculares da retina quanto os neurais são afetados pela hiperglicemia crônica. As alterações precoces incluem a perda das células de suporte da retina (pericitos), espessamento da membrana basal e mudanças do fluxo

sanguíneo retiniano. Os capilares da retina danificados vazam proteínas, eritrócitos e lipídios, levando a edema da retina. A hipóxia crônica da retina (devido à oclusão capilar) promove a neovascularização; estes novos vasos são anormais e propensos a ruptura. A hemorragia, inflamação e cicatrização da retina, em última análise, podem levar a descolamento tracional da retina e perda de visão permanente (Tabela 229-14).

Tabela 229-14

Classificação da retinopatia diabética

	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
RDNP leve	Pelo menos um microaneurisma
RDNP moderada	Microaneurismas, hemorragias intrarretinianas (manchas), exsudatos moles, perolização venosa, anormalidades microvasculares intrarretinianas
RDNP grave	Hemorragias intrarretinianas mais extensas (>20 em cada um dos quatro quadrantes) *ou* perolização venosa pelo menos em dois quadrantes *ou* anormalidades microvasculares intrarretinianas proeminentes
RDP	Neovascularização e/ou hemorragia vítrea ou pré-retiniana; descolamento tracional da retina
Edema macular clinicamente significativo	Espessamento da retina ou exsudatos duros perto ou envolvendo o centro da mácula

RDNP = retinopatia diabética não proliferativa; RDP = retinopatia diabética proliferativa.

A retinopatia diabética pode ser detectada por fundoscopia dilatada, sendo que os sinais precoces são a presença de microaneurismas, exsudatos e hemorragias intrarretinianas. Os testes adicionais, incluindo a angiografia com fluoresceína e a tomografia de coerência óptica, são úteis para detectar a permeabilidade anormal dos vasos e o edema macular, que podem ameaçar a visão. A triagem regular por um especialista em cuidados oculares (um oftalmologista ou optometrista) é recomendada para todos os pacientes com diabetes, uma vez que a retinopatia significativa e potencialmente ameaçadora da visão pode estar presente na ausência de quaisquer sintomas. A triagem deve começar no momento do diagnóstico do diabetes para pacientes com diabetes tipo 2 pelo fato de a hiperglicemia normalmente ter estado presente durante anos antes de ser reconhecida clinicamente. Para pacientes com diabetes tipo 1, a triagem pode começar cinco anos após o diagnóstico, ou após a puberdade para o diabetes com início na infância. Como a retinopatia pode progredir rapidamente durante a gravidez, a triagem e o acompanhamento devem ser mais agressivos durante esse período (Tabela 229-15).

Tabela 229-15

Intervalos recomendados para triagem da retinopatia diabética

TIPO DE DIABETES	PRIMEIRO EXAME	ACOMPANHAMENTO
Tipo 1	Cinco anos após o diagnóstico	Anual
Tipo 2	No momento do diagnóstico	Anual
Diabetes estabelecido durante a gravidez	Antes ou logo após a concepção	Pelo menos a cada três meses

Tal como acontece com outras complicações diabéticas, o controle glicêmico intensivo pode prevenir a retinopatia diabética e retardar sua progressão, mas tem efeitos limitados na doença avançada da retina. O controle da pressão arterial também é importante para evitar o agravamento da retinopatia; existem algumas evidências de que os bloqueadores do sistema renina-angiotensina (SRA) podem ser especialmente benéficos.

O tratamento de retinopatia diabética (Cap. 423) inclui a fotocoagulação a *laser*, que pode produzir a ablação dos vasos anormais (reduzindo assim o risco de hemorragia), e tratar o edema macular. A fotocoagulação a *laser* pode ser focal (para tratar o edema macular clinicamente significativo ou a retinopatia diabética não proliferativa) ou panretiniana (para tratar a retinopatia diabética não proliferativa grave ou a retinopatia diabética proliferativa). A vitrectomia é um procedimento cirúrgico para remover a hemorragia e o tecido cicatricial que está impedindo a visão. As terapias não cirúrgicas para tratar o edema macular incluem a injeção intravítrea de glicocorticoides e anticorpos monoclonais antifator de crescimento endotelial vascular (p. ex., ranibizumabe).[A8] A eficácia estabelecida do tratamento da retinopatia na prevenção da perda da visão, particularmente a fotocoagulação, fornece forte justificativa para a triagem de rotina da retinopatia. Existem evidências de que o tratamento com fenofibrato reduz a progressão da retinopatia,[A9] embora a medicação não tenha sido aprovada para esta indicação nos Estados Unidos. Além dos seus conhecidos efeitos sobre o metabolismo lipídico, o fenofibrato parece ter significativas propriedades anti-inflamatórias, antiangiogênicas e antioxidantes que são relevantes para doenças retinianas. A presença de retinopatia não é considerada uma contraindicação ao uso de ácido acetilsalicílico para prevenção de DCV.

Outras doenças oculares também afetam os pacientes com diabetes. Os erros refrativos transitórios osmoticamente induzidos são comuns, em particular no momento do diagnóstico de diabetes, mas se resolvem com o controle da glicose. As doenças oculares relacionadas com a idade, como a catarata e o glaucoma, tendem a ocorrer em idades mais jovens entre pacientes diabéticos. A diplopia e outros distúrbios de estrabismo devido a mononeuropatia aguda envolvendo os nervos cranianos (usualmente o terceiro ou quarto) também são mais comuns no diabetes.

Nefropatia diabética

A nefropatia diabética (Cap. 125) continua sendo a causa isolada mais comum de insuficiência renal terminal, respondendo por até 50% dos casos nas sociedades ocidentais. Além disso, apesar dos avanços no controle da glicose e hipertensão arterial, a prevalência da doença renal crônica em pacientes com diabetes não diminuiu nas últimas décadas. Em geral, 20% a 30% dos pacientes diabéticos do tipo 1 e tipo 2 desenvolvem evidências de nefropatia, embora um menor número de pacientes com diabetes tipo 2 progrida para doença renal terminal (DRT). Isto pode dar-se por causa de concorrente mortalidade por DCV, com poucos pacientes sobrevivendo para desenvolver DRT. No entanto, devido à sua muito maior frequência na população, a maioria dos pacientes diabéticos que se apresentam para tratamento da DRT (diálise ou transplante) tem diabetes tipo 2. O principal fator de risco para o desenvolvimento da neuropatia diabética é a duração e gravidade da hiperglicemia, mas existe evidência de variação na suscetibilidade genética. Por exemplo, os afro-americanos e os indivíduos com história familiar de doença renal diabética ou não diabética estão em maior risco para nefropatia diabética. Tem sido amplamente relatado que um polimorfismo de inserção/deleção no gene que codifica a enzima conversora da angiotensina (ECA) está associado a um aumento do risco de nefropatia diabética, mas também foram identificadas variantes em genes envolvidos na via dos polióis, metabolismo lipídico, citocinas inflamatórias, angiogênese e estresse oxidativo.

A nefropatia diabética desenvolve-se durante muitos anos a décadas, com um período "silencioso" prolongado antes da detecção clínica, seguido por uma progressão mais rápida para doença renal evidente (Cap. 125). Na apresentação clássica, a principal característica da nefropatia diabética é o desenvolvimento de proteinúria, que se deve a alterações da permeabilidade da membrana basal glomerular e a aumentos da pressão intraglomerular. A primeira evidência clínica de nefropatia incipiente é o desenvolvimento de albuminúria, que é quantitativamente menor no início (microalbuminúria, razão albumina/creatinina urinária de 30 a 300 mg/g) e depois progride para proteinúria evidente, por vezes na faixa nefrótica (>2 g/dia). Durante a fase de microalbuminúria, a TGF está preservada, mas começa a diminuir em paralelo com o aumento da proteinúria, levando à DRT cinco a 15 anos após a primeira detecção de excreção anormal de albumina. No entanto, evidências recentes sugerem que a doença renal crônica no diabetes é mais heterogênea do que se pensava anteriormente, com alguns pacientes progredindo para estágios avançados de doença renal crônica na ausência de albuminúria (Fig. 229-9). A doença renal diabética não albuminúrica parece ter mais probabilidade de ocorrer em pacientes mais idosos com diabetes tipo 2 e isso pode refletir, em parte, a contribuição de vários fatores de risco renais, incluindo hipertensão, obesidade e dislipidemia. Além disso, a progressão da microalbuminúria não é inevitável, sendo que alguns pacientes regridem para o normal ou mantêm quantidades pequenas, mas estáveis, de albuminúria. No entanto, uma albuminúria persistente e crescente é um marcador de alto risco de progressão para nefropatia clínica. As alterações patológicas que são típicas da nefropatia diabética incluem o aumento da espessura da membrana basal glomerular e o acúmulo de matriz extracelular, levando à expansão mesangial e à clássica lesão nodular de Kimmelstiel-Wilson.

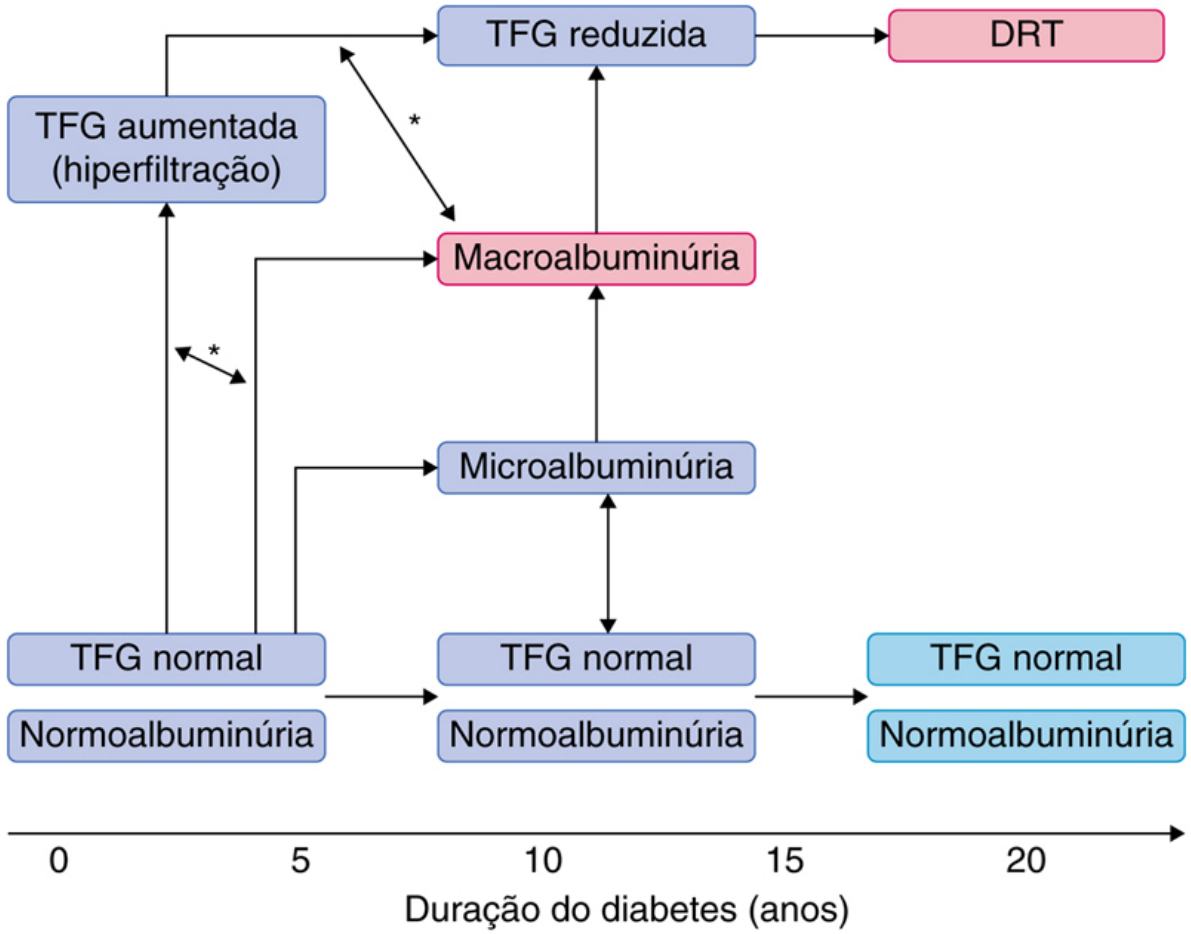

FIGURA 229-9 Desenvolvimento da nefropatia diabética.
Ver texto para discussão. TFG = Taxa de filtração glomerular; DRT = Doença renal terminal. *A TFG e a albuminúria podem progredir independentemente uma da outra, ou seja, os pacientes podem ter micro ou macroalbuminúria apesar de sua TFG ser normal ou levemente elevada. No entanto, a macroalbuminúria está geralmente associada à TFG reduzida e constitui um forte risco para DRT progressiva. (De Boger CA, Sedor JR. GWAS of diabetic nephropathy: is the GENIE out of the bottle? *PLoS Genet.* 2012;8:e1002.)

Os pacientes com diabetes devem ser triados anualmente para o comprometimento renal (Cap. 125) através da medição da albumina em uma amostra de urina com um imunoensaio sensível para detectar microalbuminúria e através da medição da creatinina sérica para cálculo da TFG estimada. O achado de uma razão albumina-creatinina urinária moderadamente aumentada (30 a 300 mg de albumina por grama de creatinina) deve ser confirmado em dois de três testes repetidos, em razão de os aumentos transitórios não serem incomuns mas poderem não ser clinicamente importantes. Os dados do DCCT e de outros estudos fornecem forte evidência de que o controle glicêmico agressivo pode prevenir o desenvolvimento de nefropatia diabética e pode retardar a progressão da microalbuminúria. No entanto, existe pouca evidência de que o controle glicêmico possa modular o curso quando a albuminúria clínica (>300 mg/dia) e o declínio da TFG já ocorreram. O controle intensivo da pressão arterial é central para o tratamento dos pacientes com albuminúria (micro ou clínica), preferencialmente através do bloqueio do SRA. Tanto os inibidores da ECA quanto os bloqueadores dos receptores da angiotensina mostraram atrasar a progressão da nefropatia diabética e são recomendados para pacientes com albuminúria, mesmo na ausência de hipertensão. Apesar do entusiasmo inicial, o tratamento combinado com inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores da angiotensina não é recomendado por causa das altas taxas de hipercalemia e lesão renal aguda. Em pacientes hipertensos, outros fármacos, como os bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos e β-bloqueadores, podem ser usados como tratamento adicional, se necessário, para conseguir o controle adequado de pressão arterial.[A10] Existe pouca evidência para apoiar o uso do bloqueio do SRA em pacientes diabéticos normotensos e normoalbuminúricos, embora possa haver uma lógica terapêutica para o uso desses agentes em pacientes que não conseguem alcançar o controle glicêmico adequado. A restrição dietética de proteínas foi recomendada no passado para pacientes com nefropatia, mas os ensaios recentes têm sido incapazes de demonstrar o efeito da dieta hipoproteica sobre a taxa de deterioração da TFG.[15]

Neuropatia diabética

A neuropatia diabética (Cap. 420) é uma complicação comum do diabetes, com uma prevalência estimada durante a vida de cerca de 50%. A neuropatia diabética pode-se manifestar em uma variedade de síndromes, incluindo a radiculoplexopatia e a neuropatia autonômica, mas a forma mais comum é uma polineuropatia simétrica distal (PSD) característica, resultante da lesão de fibras nervosas grossas. Apesar de sua alta prevalência, não existe nenhum sintoma neuropático ou lesão distintiva específica de diabetes, e a distinção da neuropatia diabética de outras causas de lesão de nervo pode ser problemática. Tal como as outras complicações microvasculares, a etiologia da PSD é atribuída à lesão hiperglicêmica, como demonstrado pela dramática redução de 60% de neuropatia no grupo de tratamento intensivo do estudo DCCT. No entanto, surgiu recentemente a possibilidade de que a patogenia da PSD possa diferir no diabetes tipo 2, com a dislipidemia e a resistência à insulina também contribuindo. O suporte para esta perspectiva vem dos resultados largamente negativos de neuropatia em ensaios clínicos de controle intensivo da glicose no diabetes tipo 2 (p. ex., o ensaio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes [ACCORD] e o estudo VA Cooperative) e da observação de que a prevalência de PSD já é maior no contexto de pré-diabetes e síndrome metabólica.

As manifestações clínicas da PSD incluem sintomas de dor, parestesias e dormência, que normalmente começam nos pés e progridem mais proximalmente em uma distribuição de "meia e luva" (Cap. 420). Para alguns pacientes, a dor neuropática pode ser grave e incapacitante, resultando em uma grande redução na qualidade de vida. A perda de sensibilidade, que não pode ser notada pelo paciente, constitui um importante fator de risco para quedas devido à instabilidade da marcha. Também podem ocorrer ulceração, infecção não controlada e amputação devido à mecânica alterada do pé e à incapacidade de perceber traumas repetitivos ou outras lesões no pé. A PSD pode ser diagnosticada pela presença de sintomas clássicos e pela perda da capacidade de perceber a pressão de um monofilamento de náilon (Semmes-Weinstein). Testes adicionais, tais como estudos de condução nervosa ou eletromiografia, por vezes são indicados para distinguir a PSD de radiculopatia. As opções atuais de tratamento limitam-se principalmente ao controle dos fatores de risco metabólicos (*i. e.*, glicose, lipídios) e dos sintomas, embora alguns agentes em ensaios clínicos (p. ex., inibidores da aldose redutase) tenham se mostrado promissores. A dor crônica da PSD pode ser difícil de manejar. Os tratamentos disponíveis incluem os antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina, anticonvulsivantes (como a gabapentina e pregabalina) e opioides.

Outras formas de lesões nervosas em diabéticos (Cap. 420)[16] incluem a neuropatia predominantemente de pequenas fibras, radiculoplexopatia (amiotrofia diabética), radiculopatia não compressiva e mononeurite múltipla. A neuropatia autonômica pode se manifestar como gastroparesia, retenção urinária, disfunção erétil, disfunção sudomotora (normalmente anidrose das extremidades com ou sem hiperidrose do tronco), arritmias cardíacas e distúrbios da motilidade intestinal (diarreia ou obstipação diabética). A neuropatia autonômica cardíaca é uma forma especialmente nefasta de neuropatia autonômica diabética. As manifestações clínicas típicas da neuropatia autonômica cardíaca incluem a taquicardia em repouso, variabilidade diminuída da frequência cardíaca e alterações da pressão arterial ortostática. Os pacientes com neuropatia autonômica cardíaca têm alto risco para infarto miocárdico, insuficiência cardíaca congestiva e morte súbita cardíaca.

Pé diabético

A combinação de comprometimento sensorial devido à neuropatia periférica com a redução da perfusão tecidual devido à aterosclerose de grandes vasos (doença arterial periférica) ou disfunção microvascular pode resultar em ulceração, infecção e, em última instância, amputação da extremidade inferior. Um caso típico envolve o desenvolvimento de uma ulceração (muitas vezes circundada pela formação de calo) na superfície plantar do pé, com frequência por baixo da cabeça dos metatarsos. A ulceração pode demorar a curar devido ao trauma repetitivo provocado pelo andar e ao comprometimento do fluxo sanguíneo; a hiperglicemia também pode prejudicar a cicatrização das feridas pelos efeitos sobre a migração e função dos leucócitos. Na ausência da sensibilidade protetora, uma infecção pode deteriorar-se durante semanas e eventualmente invadir o osso, levando à osteomielite. A mecânica alterada do pé também pode levar a fraturas repetidas (e geralmente não detectadas) que destroem a arquitetura normal do pé e resultam na clássica deformidade do pé de Charcot.

Para muitos pacientes, a amputação do pé é a complicação diabética mais temida; felizmente, pode ser evitada na maioria dos casos, mas requer vigilância por parte do paciente e da equipe de saúde. A observação rotineira do pé, em especial para pacientes que têm evidência de perda sensorial, deve ser realizada em todas as consultas médicas, e os pacientes devem ser instruídos a inspecionar os seus pés diariamente para rachaduras, fissuras, úlceras ou inflamação. Os pacientes devem evitar andar descalços (mesmo em casa) e devem usar uma cobertura protetora (evitar sandálias) na rua. As lesões térmicas podem ser prevenidas evitando o uso de almofadas de aquecimento ou bolsas de água quente nos pés. O encaminhamento para um especialista em cuidados dos pés deve ser considerado para pacientes com perda sensorial, deformidade dos pés, formação extensa de calos e úlceras não curadas. As úlceras são tratadas com desbridamento agressivo do tecido necrótico e antibioticoterapia sistêmica (guiada por cultura dos tecidos infectados) se infecção estiver presente. O alívio da pressão pelo uso de sapatos especiais, órteses ou aplicação de gesso de contato total pode ser necessário para permitir a cicatrização. Os tratamentos adicionais incluem o uso tópico de fator de crescimento derivado de plaquetas, substitutos de pele de bioengenharia, oxigênio hiperbárico e terapia de feridas com pressão negativa, embora nenhum deles tenha mostrado evidências conclusivas de eficácia em promover a cicatrização das feridas.

Outras condições associadas

Embora não sejam tradicionalmente reconhecidas como complicações diabéticas, existe uma série de distúrbios que estão presentes com maior frequência ou gravidade em pacientes com diabetes e que têm uma relação provável ou estabelecida com a hiperglicemia. Estes incluem a doença periodontal, demência de Alzheimer e distúrbios musculoesqueléticos tais como mobilidade articular limitada, capsulite adesiva, contratura de Dupuytren e dedo em gatilho (tenossinovite do flexor). É amplamente considerado que os pacientes com diabetes mal controlado têm aumento de suscetibilidade à infecção, particularmente dos patógenos fúngicos. Os defeitos na função imune (quimiotaxia de neutrófilos prejudicada) têm sido descritos no diabetes, mas não está claro se isso ocorre no diabetes razoavelmente controlado ou se contribui para a infecção clínica. A incidência de fraturas osteoporóticas parece ser aumentada em mulheres com diabetes, apesar da presença de densidade óssea normal ou mesmo aumentada. Também existe evidência emergente de que a frequência de alguns tipos de câncer (p. ex., pancreático, endometrial, colorretal, da mama) é maior entre os indivíduos com diabetes.

Doença Cardiovascular no Diabetes

A DCV aterosclerótica é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com diabetes e contribui substancialmente para os seus custos econômicos. As características clínicas e patológicas da DCV no diabetes geralmente não são distinguíveis das que ocorrem em indivíduos não diabéticos, mas elas manifestam-se em uma idade mais precoce, são mais agressivas e estão associadas com taxas de mortalidade duas a quatro vezes maiores em pacientes com diabetes (Cap. 52). Este risco aumentado de DCV é verdadeiro para o diabetes tipo 1 e tipo 2, sendo que a DCV no diabetes tipo 1 está fortemente associada com a presença simultânea de doença renal. O diabetes também é um importante fator de risco para doença vascular periférica e acidente vascular cerebral, o que acarreta um risco de mortalidade maior do que em pacientes não diabéticos.

Biopatologia da doença cardiovascular no diabetes

A patogenia da DCV aterosclerótica no diabetes é complexa e multifatorial, com vários mecanismos desempenhando papéis importantes. Os *fatores metabólicos*, incluindo hiperglicemia, resistência à insulina, dislipidemia e aumento dos ácidos graxos livres circulantes, contribuem para a formação da placa aterosclerótica. O aumento da *oxidação e glicoxidação* das lipoproteínas aumenta a sua aterogenicidade e potencia a formação de células espumosas. A *disfunção endotelial*, um evento precoce no desenvolvimento da aterosclerose, tem sido descrita em associação com vários componentes da síndrome metabólica, incluindo hiperglicemia, resistência à insulina, hipertensão e dislipidemia. A *inflamação* sistêmica, que contribui para a formação acelerada da placa, está aumentada no diabetes e obesidade em consequência do aumento da produção de citocinas pelo tecido adiposo. Por último, o diabetes é caracterizado por um estado *pró-trombótico* devido ao aumento da reatividade plaquetária e às alterações nos fatores de coagulação, incluindo o aumento dos níveis circulantes de fibrinogênio e de inibidor do ativador do plasminogênio 1.

Cardiomiopatia e insuficiência cardíaca no diabetes

A cardiomiopatia diabética é definida como alterações na estrutura e função cardíacas que não sejam diretamente atribuíveis à doença arterial coronariana ou hipertensão (Caps. 58 e 59). As suas características incluem hipertrofia cardíaca, disfunção ventricular esquerda (a diastólica pode preceder a sistólica) e alteração do metabolismo miocárdico. O diabetes é um reconhecido fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, mesmo na ausência de doença aterosclerótica. Por exemplo, no Framingham Heart Study, a frequência de insuficiência cardíaca foi duas vezes maior em homens diabéticos e cinco vezes maior em mulheres diabéticas em comparação com os controles da mesma idade e persistiu apesar de correção para a hipertensão, obesidade, dislipidemia e doença arterial coronariana. Acredita-se que o aumento da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e a formação de AGEs contribuam para a rigidez e fibrose do miocárdio, e que a utilização alterada do substrato (utilização preferencial de ácidos graxos livres) pode promover a disfunção dos miócitos pela maior produção de espécies reativas de oxigênio e por outros mecanismos. No estudo DCCT e Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) foram relatadas alterações características na estrutura e função miocárdicas no diabetes tipo 1 e estas foram associadas ao controle glicêmico de longo prazo.

Prevenção da Doença Cardiovascular no Diabetes

O controle agressivo dos fatores de risco para DCV é recomendado para a maioria dos pacientes com diabetes, tendo em mente que a presença de diabetes é considerada o risco equivalente de um infarto do miocárdio prévio pela maioria dos algoritmos de avaliação de risco (p. ex., escore de risco de Framingham, Adult Treatment Panel III Report of the National Cholesterol Education Program). A avaliação da pressão arterial, perfil lipídico e tabagismo deve ser incluída como parte dos cuidados de rotina do diabetes. A determinação dos alvos ótimos para o controle dos fatores de risco tem sido objeto de vários grandes ensaios clínicos randomizados que guiaram as diretrizes de consenso.

Controle da glicose

A hiperglicemia constitui um grande risco para DCV aterosclerótica. Em estudos baseados na população que incluíram coortes de diabéticos e não diabéticos, a HbA_{1c} tem sido relatada como um preditor independente de mortalidade por DCV e por todas as causas, e entre os indivíduos com diabetes, cada aumento de 1% da HbA_{1c} está associado a um aumento de 30% na mortalidade por todas as causas e a um aumento de 40% na mortalidade por DCV. O estudo DCCT/EDIC apresentou evidências convincentes do benefício do controle glicêmico intensivo em pacientes com diabetes tipo 1, no qual os eventos de DCV sofreram uma redução de 58%. No entanto, no diabetes tipo 2, a hiperglicemia ocorre no contexto de vários outros fatores de risco para DCV, incluindo hipertensão, dislipidemia e obesidade, que também contribuem para o risco, de modo que a contribuição do controle glicêmico não é clara. Diversos ensaios clínicos grandes em pacientes com diabetes tipo 2 não conseguiram provar que o controle da hiperglicemia tem efeitos importantes sobre os desfechos da DCV (ver adiante), evidenciando a complexa patogenia da doença vascular no diabetes. Da mesma forma, um programa intensivo de estilo de vida projetado para atingir os objetivos de perda de peso e exercício também não conseguiu demonstrar efeitos significativos sobre os desfechos de DCV em pacientes com diabetes tipo 2.[A11]

A evidência mais forte a favor do controle glicêmico intensivo vem do acompanhamento em longo prazo do UKPDS, que demonstrou uma redução de 15% do infarto do miocárdio e uma redução de 13% na mortalidade por todas as causas no grupo de tratamento intensivo *versus* convencional. Mais recentemente, no estudo ACCORD, um grupo de tratamento intensivo, projetado para manter a HbA_{1c} abaixo de 6%, foi comparado com o tratamento convencional com uma meta de HbA_{1c} de 7,5% em uma coorte de pacientes com diabetes tipo 2 em alto risco para DCV. Este estudo foi interrompido mais cedo devido a um inesperado aumento da mortalidade, em grande parte relacionado com DCV, no grupo do tratamento intensivo. Os motivos para o aumento da mortalidade com o tratamento intensivo não são conhecidos com certeza, mas foram propostos o aumento da frequência e gravidade da hipoglicemia ou a toxicidade de fármacos ou combinações específicas. A análise secundária dos dados do ACCORD mostrou uma redução do miocárdio não fatal no grupo de tratamento intensivo, levando à especulação de que alguns pacientes ainda podem se beneficiar. Outros estudos projetados para abordar o assunto, incluindo o VA Cooperative Study e o ADVANCE, também não conseguiram mostrar benefício do

controle glicêmico intensivo na DCV.[A12] Estes ensaios diferiam um pouco nas características dos pacientes, nas metas da HbA_{1c} e nos regimes específicos de tratamento, e os resultados amplamente negativos estimularam a controvérsia. No entanto, emergiram algumas perspectivas consensuais[17]: (1) na era atual de tratamento eficaz de outros fatores de risco de DCV (*i. e.*, com estatinas, bloqueadores do SRA, terapia antiplaquetária), os benefícios adicionais do controle glicêmico intensivo, no máximo, são modestos; (2) os pacientes com diabetes de longa data ou DCV estabelecida são menos suscetíveis de se beneficiar da redução intensiva da glicose; (3) os benefícios da redução da glicose na prevenção de complicações microvasculares constituem uma justificativa independente para o controle glicêmico rigoroso em muitos pacientes; e (4) as metas glicêmicas específicas devem ser individualizadas de acordo com as características (p. ex., comorbidades, expectativa de vida, risco de hipoglicemia) e preferências do paciente.

Hipertensão

A hipertensão (Cap. 67) é uma comorbidade comum no diabetes que afeta a maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 e constitui um importante fator de risco modificável de DCV. Além disso, mesmo nos primeiros estágios da nefropatia diabética (*i. e.*, microalbuminúria), a hipertensão é ainda mais acelerada. No diabetes tipo 1, a hipertensão é geralmente o resultado de doença renal concomitante, com ambos contribuindo para o risco de DCV. A importância do controle da pressão arterial na redução de eventos de DCV e de desfechos microvasculares em pacientes com diabetes foi estabelecida em vários estudos importantes, incluindo o UKPDS, Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP), Hypertension Optimal Treatment (HOT) e outros. No entanto, a análise destes e de outros estudos não mostra evidências de melhora dos desfechos (*i. e.*, do infarto do miocárdio ou da mortalidade) com metas de pressão arterial sistólica de 130 mm Hg ou inferior. No estudo ACCORD, uma meta de pressão arterial sistólica ainda mais agressiva de menos de 120 mm Hg não mostrou nenhum benefício adicional na redução de eventos de DCV. O consenso atual é que as metas de pressão arterial devem ser menos rigorosas do que o recomendado anteriormente. As diretrizes do Eighth Joint National Committee (JNC8) recomendam uma meta de pressão arterial inferior a 140/90 mm Hg para todos os pacientes com menos de 60 anos, independentemente do estado renal ou do diabetes, e inferior a 150/90 mm Hg para pacientes com 60 anos ou mais.[18] Outras diretrizes, incluindo as da American Diabetes Association (ADA), sugerem uma pressão arterial-alvo inferior a 140/80 mm Hg para pacientes com diabetes, mas com a recomendação adicional de que pode ser considerada uma meta inferior para pacientes mais jovens se isso puder ser alcançado sem uma carga excessiva de tratamento. No entanto, muitas destas recomendações são baseadas na opinião de especialistas e não em evidências de ensaios clínicos randomizados, e continua existindo alguma incerteza.

A escolha do agente anti-hipertensivo também foi alvo de estudo considerável, que é complicada pelo fato de muitos pacientes exigirem tratamento com dois ou mais fármacos para atingir a pressão arterial-alvo. Os inibidores da ECA e os bloqueadores dos receptores da angiotensina são geralmente considerados o tratamento de primeira linha para pacientes com diabetes, em parte com base em seus benefícios renoprotetores comprovados. Além disso, os resultados de vários estudos randomizados, incluindo o Heart Outcomes Protection Study (HOPE), Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET) e o Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD), indicaram melhores desfechos cardiovasculares com inibidores da ECA em comparação com outros fármacos anti-hipertensivos, embora este não seja o caso para o UKPDS, em que os β-bloqueadores foram igualmente eficazes. Os bloqueadores dos canais de cálcio e os diuréticos em baixa dose também são recomendados como terapia complementar, se necessário, para atingir as metas de pressão arterial. O uso de β-bloqueadores deve ser considerado no contexto de DCV estabelecida por causa de seus benefícios comprovados em pacientes com infarto do miocárdio prévio e insuficiência cardíaca congestiva. No entanto, os β-bloqueadores devem ser usados com cautela em pacientes com alto risco para hipoglicemia, pois eles podem amenizar os sintomas autonômicos de alarme associados à baixa concentração de glicose. Foi reportado que tanto os β-bloqueadores quanto os diuréticos tiazídicos aumentam o risco de desenvolvimento de diabetes, embora exista pouca evidência de deterioração significativa do controle glicêmico em pacientes com diabetes.

Dislipidemia

A dislipidemia característica do diabetes tipo 2 e os estados de resistência à insulina, que incluem os níveis baixos de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídeos elevados e partículas de LDL pequenas e densas, são altamente aterogênicos (Cap. 206). As LDLs também são propensas à modificação oxidativa no contexto de hiperglicemia, o que aumenta a sua aterogenicidade. Existem evidências substanciais de estudos clínicos para apoiar a redução dos níveis de colesterol LDL com estatinas na maioria dos pacientes com diabetes com mais de 40 anos. Estes achados provêm de estudos limitados a diabéticos (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study [CARDS]) e da análise de subgrupos de diabéticos de estudos maiores (Heart Protection Study), os quais relatam benefícios similares na DCV do tratamento com estatinas entre diabéticos e não diabéticos. As recomendações da ADA são níveis-alvo de LDL inferiores a 100 mg/dL para a maioria dos pacientes adultos com diabetes e inferiores a 70 mg/dL para os pacientes diabéticos com DCV estabelecida ou com múltiplos fatores de risco. As diretrizes recentes da American Heart Association (AHA) e American College of Cardiology (ACC) centraram-se na estratificação do risco de DCV para determinar a necessidade e a intensidade do tratamento com estatinas.[19] Com esta abordagem, virtualmente todos os pacientes com diabetes (com 40 a 75 anos) seriam candidatos ao tratamento com estatinas, independentemente do nível basal de colesterol LDL. Os pacientes diabéticos com DCV aterosclerótica estabelecida ou com risco estimado em dez anos de DCV superior a 7,5% receberiam tratamento com estatinas de alta intensidade (regimes suficientes para reduzir o colesterol LDL >50% da linha basal sem tratamento); todos os outros seriam considerados para tratamento de intensidade moderada (redução do colesterol LDL de 30% a <50%). A base de evidência para apoiar estas novas recomendações é considerada relativamente forte. Embora as diretrizes da ADA e AHA/ACC difiram em estrutura, no fim as recomendações para a maioria dos pacientes com diabetes serão semelhantes com qualquer uma das abordagens.

As observações recentes, provenientes de vários ensaios (p. ex., o JUPITER) e estudos observacionais de coorte, do aumento da incidência de diabetes com o tratamento com estatinas têm gerado preocupação, embora o risco pareça ser de pequena magnitude (razão de risco ~1,2) e seja compensado pelos substanciais benefícios de proteção contra a DCV.[20] Não foram relatados efeitos clinicamente relevantes das estatinas no controle da glicemia entre os pacientes com diabetes estabelecido. O ácido nicotínico (niacina) pode ser usado em pacientes intolerantes às estatinas, embora os ensaios de desfechos de DCV tenham sido decepcionantes, apesar da melhoria substancial nos parâmetros lipídicos, incluindo a redução do colesterol LDL e o aumento dos níveis de colesterol HDL. Além disso, o ácido nicotínico pode agravar a resistência à insulina e o controle glicêmico em alguns pacientes. Os sequestradores de ácidos biliares, como colesevelam ou a colestiramina, também podem ser usados, mas podem exacerbar a hipertrigliceridemia característica da dislipidemia do diabetes.

Em contraste com os benefícios definitivos da diminuição do LDL, existe menos evidências de que o tratamento farmacológico da hipertrigliceridemia ou dos níveis baixos de colesterol HDL reduza o risco de DCV. Isso pode ser em parte devido à menor eficácia dos fármacos disponíveis para alterar essas subfrações lipídicas. Os ensaios com derivados dos fibratos (gemfibrozil e o fenofibrato) produziram resultados mistos e, no ensaio ACCORD, a adição de fenofibrato a uma estatina não reduziu a taxa de eventos importantes de DCV em comparação com estatina isolada. Como a maioria das estatinas têm algum efeito de redução de triglicerídeos, deve ser considerada a maximização da dose de estatinas para pacientes com altos níveis de triglicerídeos. A alteração dos fatores de estilo de vida também é eficaz, incluindo perda de peso e modificação dietética (dieta com baixo teor em gordura, abstenção de álcool). A suplementação com ácidos graxos ômega-3 é uma outra opção para reduzir os níveis de triglicerídeos, embora estejam faltando dados sobre os desfechos de DCV. O tratamento farmacológico (*i. e.*, com fibratos ou suplementos de óleo de peixe) da hipertrigliceridemia grave (nível de triglicerídeos >1.000 mg/dL) é indicado para prevenir a pancreatite aguda.

Tratamento antiplaquetário

O tratamento com ácido acetilsalicílico profilático é amplamente utilizado para prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco (*i. e.*, aqueles com infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral prévios), com reduções do risco relatadas de cerca de 12% (Cap. 38). Os resultados de ensaios clínicos em pacientes com diabetes sugerem que o ácido acetilsalicílico pode ser um pouco menos eficaz para a prevenção de DCV do que em pacientes sem diabetes, embora isso não tenha sido um achado consistente. As diretrizes atuais recomendam tratamento com ácido acetilsalicílico para pacientes diabéticos com um evento de DCV prévio (prevenção secundária) ou com risco aumentado de DCV (risco em dez anos de >10%). Isto inclui a maioria dos homens com mais de 50 anos ou mulheres com mais de 60 anos que também tenham um ou mais fatores de risco adicionais de DCV: tabagismo, hipertensão, albuminúria, dislipidemia ou história familiar de DCV. Para pacientes com menor risco de DCV, os efeitos adversos potenciais de hemorragia podem ultrapassar os benefícios potenciais, de modo que a sua utilização rotineira não está recomendada. A dose ótima (equilibrando a prevenção de trombose com o risco de hemorragia) do ácido acetilsalicílico não foi estabelecida e pode diferir de acordo com as características do paciente, mas são comumente recomendados 75 a 162 mg/dia. Para os pacientes de alto risco que são incapazes de tolerar o ácido acetilsalicílico, o clopidogrel é uma alternativa eficaz.

Em geral, o tratamento da DCV clinicamente estabelecida, incluindo as síndromes coronarianas agudas e a angina estável, é semelhante em pacientes diabéticos e não diabéticos. Existem algumas evidências de que os sintomas isquêmicos podem ser menos intensos, atípicos ou ausentes em pacientes diabéticos, levando a taxas mais elevadas de infarto miocárdico "silencioso". No entanto, a estratégia de triagem para doença cardíaca isquêmica, através do teste ergométrico, em pacientes assintomáticos não resultou em taxas mais baixas de eventos ou melhora dos desfechos. Portanto, as recomendações atuais consistem em triagem da doença arterial coronariana em pacientes com sintomas sugestivos de isquemia.

O papel da insulina intravenosa (com ou sem infusão de potássio e glicose) no contexto de infarto agudo do miocárdio foi considerado em alguns estudos. No estudo Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI), os pacientes com infarto agudo do miocárdio com diabetes foram tratados com o tratamento-padrão ou com infusão de insulina durante as primeiras 48 horas, seguido pela utilização contínua de insulina após a alta hospitalar. A mortalidade após um ano foi reduzida em 30% no grupo tratado com insulina. No entanto, as implicações destes resultados foram debatidas porque existiam outros fatores, à exceção do tratamento com insulina, que diferiam entre os dois grupos (*i. e.,* as sulfonilureias foram rotineiramente utilizadas no grupo do tratamento-padrão mas retiradas do grupo da insulina). Estes achados posteriormente não foram confirmados em um estudo de acompanhamento e esta abordagem foi amplamente abandonada.

Vários estudos avaliaram os papéis do tratamento médico e da revascularização em pacientes diabéticos com doença arterial coronariana. Entre eles, o estudo Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) demonstrou que a abordagem do tratamento médico (incluindo a modificação agressiva dos fatores de risco) é tão eficaz quanto a revascularização precoce em pacientes diabéticos com angina estável. No ensaio Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Melito: Optimal Management of Multivessel Disease (FREEDOM), os pacientes diabéticos com doença coronária em múltiplos vasos tiveram melhores desfechos (taxas reduzidas de morte por qualquer causa ou infarto do miocárdio não fatal) com a cirurgia de revascularização coronária em comparação com a intervenção percutânea com *stents* revestidos com fármacos, embora os acidentes vasculares cerebrais tenham sido mais frequentes no grupo cirúrgico.

Hipoglicemia e distúrbios das células das ilhotas pancreáticas

Khalid Hussain

Definições

A hipoglicemia é uma das anormalidades bioquímicas mais comuns observadas na prática clínica. Constitui um achado bioquímico e não um diagnóstico. Os distúrbios hipoglicêmicos são mais comuns em recém-nascidos, lactentes e crianças em comparação com adultos. A hipoglicemia tratada de forma inadequada pode ter consequências graves, incluindo convulsões, lesões cerebrais permanentes ou morte. Este é o caso especialmente em neonatos com formas persistentes de hipoglicemia que estão em alto risco de lesão cerebral devido a atrasos no diagnóstico e tratamento eficaz.

Os distúrbios hipoglicêmicos em recém-nascidos, lactentes e crianças diferem dos adultos em aspectos importantes. Primeiro, eles são mais frequentes devido a anormalidades congênitas ou genéticas, tais como distúrbios da secreção de insulina, bem como uma gama de doenças endócrinas e metabólicas. Segundo, durante um período transitório de um a três dias após o nascimento, são comuns baixas concentrações plasmáticas de glicose em recém-nascidos normais, o que torna difícil identificar a minoria que tem um distúrbio hipoglicêmico persistente ou um distúrbio hipoglicêmico genético. Terceiro, a importância do reconhecimento e tratamento precoce de tais distúrbios hipoglicêmicos persistentes em recém-nascidos é enfatizada por relatos de que as deficiências do desenvolvimento, que poderiam ter sido evitadas pelo tratamento e reconhecimento precoce, ocorrem em 25% a 50% dos casos de hiperinsulinismo congênito.[1]

Não existe nenhum número absoluto que defina a hipoglicemia em adultos e em crianças. As recomendações atuais para adultos definem a hipoglicemia clínica como uma concentração plasmática (ou sérica) de glicose baixa o suficiente para causar sintomas e/ou sinais, incluindo o comprometimento da função cerebral. Como as manifestações clínicas e os sintomas de hipoglicemia são inespecíficos, não é possível determinar uma concentração plasmática de glicose única que defina categoricamente a hipoglicemia. A concentração plasmática ou sérica de glicose medida pode estar baixa devido a um artefato (p. ex., quando a amostra de sangue é coletada em um tubo que não contém um inibidor da glicólise e quando há atraso na centrifugação para a separação do plasma ou soro).

Por estas razões, as diretrizes para adultos enfatizam o valor da tríade de Whipple para confirmar a hipoglicemia: (1) sintomas e/ou sinais compatíveis com hipoglicemia, (2) uma concentração plasmática de glicose medida baixa e (3) a resolução dos sintomas e sinais quando as concentrações de glicose se elevam. Como os combustíveis circulantes como os corpos cetônicos podem ser utilizados pelo cérebro, podem ocorrer concentrações plasmáticas de glicose baixas em indivíduos saudáveis, especialmente em mulheres e crianças, sem sintomas ou sinais durante o jejum prolongado. Portanto, por todas estas razões, não é possível determinar uma concentração plasmática de glicose única que defina categoricamente a hipoglicemia.

O objetivo deste capítulo é descrever as alterações fisiológicas e bioquímicas associadas à manutenção de um nível de glicose sanguínea normal, descrever o papel dos hormônios contrarreguladores, rever os diferentes distúrbios hipoglicêmicos observados em adultos e crianças e, finalmente, discutir as várias estratégias de tratamento.

Biopatologia

Alterações Fisiológicas e Bioquímicas Durante o Jejum e Estado Prandial

Visão Geral

A concentração plasmática de glicose é estritamente controlada por um equilíbrio entre a produção e utilização de glicose. A glicose deriva de três fontes: (1) absorção intestinal posterior à digestão dos carboidratos dietéticos; (2) glicogenólise, a quebra de glicogênio, que é a forma de glicose polimerizada e armazenada; e (3) gliconeogênese, a formação de glicose a partir de precursores, incluindo o lactato (e piruvato), aminoácidos (especialmente alanina e glutamina) e, em menor extensão, o glicerol. Normalmente, existe uma coordenação estreita entre as taxas de influxo de glicose endógena para a circulação e de efluxo de glicose para fora da circulação para os tecidos insulino-dependentes (músculo esquelético, tecido adiposo e fígado). Esta coordenação, independentemente dos períodos prandiais e de jejum, mantém a concentração plasmática de glicose numa faixa relativamente estreita entre 70 e 110 mg/dL (3,8 a 6 mmol/L). A Figura 230-1 apresenta uma descrição da fisiologia da glicose.

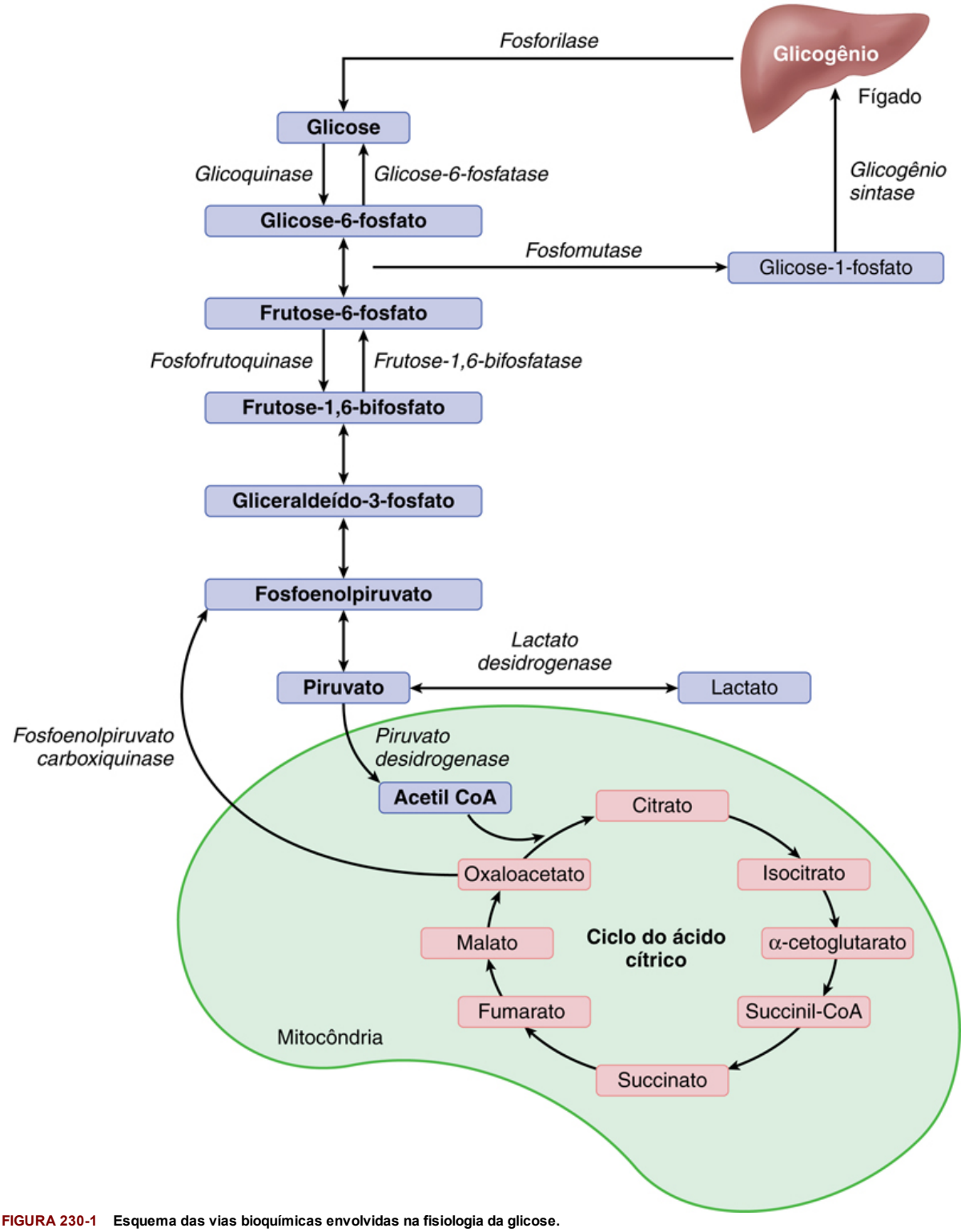

FIGURA 230-1 **Esquema das vias bioquímicas envolvidas na fisiologia da glicose.**

A glicose é um combustível metabólico obrigatório para o cérebro em condições fisiológicas. Ao contrário de outros tecidos corporais, o cérebro não consegue oxidarácidos graxos nem sintetizar/armazenar glicose para uso posterior. É dependente de um fornecimento contínuo de glicose a partir da circulação. Dada a importância vital da função cerebral e das circunstâncias anteriores, não é surpreendente que os mecanismos fisiológicos tenham evoluído para a manutenção das concentrações plasmáticas de glicose.

Alterações Durante o Jejum

Durante o jejum, a taxa basal de produção de glicose pelo fígado é precisamente a mesma da absorção de glicose pelos vários tecidos corporais. As taxas são em média de 2,2 mg/kg/min em adultos saudáveis após um jejum noturno. Em lactentes essas taxas são muito mais elevadas (≈6 mg/kg/min) por causa da sua maior massa cerebral em relação ao peso corporal. O cérebro é responsável por quase dois terços da utilização basal de glicose. O terço restante é utilizado pelos eritrócitos, medula renal e, em alguma extensão, músculo e gordura.

A produção hepática de glicose resulta de uma combinação da glicogenólise e gliconeogênese. A produção endógena de glicose também tem a contribuição da gliconeogênese nos rins. A degradação do glicogênio hepático armazenado é uma fonte prontamente disponível de glicose livre. No entanto, em um adulto médio, este processo apenas consegue produzir um fornecimento com duração inferior a oito horas de glicose disponível. (Em lactentes, pode produzir apenas quatro horas de glicose livre.) Considerando esta capacidade limitada da glicogenólise, a gliconeogênese é muito importante na contribuição para as reservas hepáticas de glicogênio durante o jejum ao longo da noite.

A gliconeogênese utiliza várias enzimas-chave: piruvato carboxilase, fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK) e frutose-1,6-bifosfatase e seus precursores, incluindo lactato, alanina, glutamina, glicerol e piruvato. O músculo e o tecido adiposo, que utilizam a glicose no estado prandial, respondem ao jejum prolongado reduzindo a sua absorção de glicose virtualmente para zero e satisfazem suas necessidades energéticas através da β-oxidação de ácidos graxos. Em adição a isso, através do processo de proteólise, o tecido muscular fornece aminoácidos ao fígado para servirem como precursores gliconeogênicos para a formação de glicose. As alterações no ambiente hormonal durante o jejum (insulina suprimida e hormônios contrarreguladores elevados) estimulam a cetogênese. As cetonas tornam-se uma importante fonte de

combustível para o cérebro quando a utilização de glicose pelo cérebro diminui. Isso resulta na diminuição da taxa de gliconeogênese necessária para manter a concentração de glicose plasmática e, consequentemente, na diminuição das perdas proteicas.

Alterações Durante o Estado Prandial

Após uma refeição, a absorção de glicose para a circulação aumenta as concentrações de glicose, o que estimula a secreção de insulina pelas células β pancreáticas e suprimea secreção de glucagon pelas células α pancreáticas. Essa alteração no ambiente hormonal inibe a produção endógena hepática de glicose e acelera a utilização de glicose pelo fígado, músculo e tecido adiposo. A concentração de glicose depois retorna gradualmente ao nível pós-absortivo, em que a produção endógena de glicose é igual à absorção de glicose pelos tecidos periféricos.

Respostas Hormonais Contrarreguladoras à Hipoglicemia

Os hormônios contrarreguladores desempenham um papel fundamental na manutenção da concentração plasmática de glicose normal.[2] Se a contrarregulação estiver intacta, a hipoglicemia (independentemente da causa) resultará em uma diminuição da secreção de insulina e aumento da secreção de glucagon, epinefrina, norepinefrina, cortisol e hormônio do crescimento (GH). A secreção de glucagon aumenta rapidamente em resposta à hipoglicemia, e os estudos têm mostrado que a resposta do glucagon é o principal mecanismo de defesa essencial contra a hipoglicemia aguda. O GH e o cortisol têm numerosos efeitos sobre o metabolismo da glicose, incluindo o aumento da taxa de gliconeogênese e o antagonismo dos efeitos da insulina. Em adultos, os limiares da glicemia para a ativação dos hormônios contrarreguladores da glicose, como o GH e o cortisol, situam-se dentro ou logo abaixo da concentração plasmática de glicose fisiológica e um pouco acima do limiar para sintomas. Isto sugere que a secreção de GH e cortisol aumenta em resposta a concentrações plasmáticas de glicose dentro da faixa da normoglicemia, e esses aumentos são inversamente proporcionais ao nadir da glicose plasmática. A Figura 230-2 descreve o papel dos hormônios contrarreguladores.

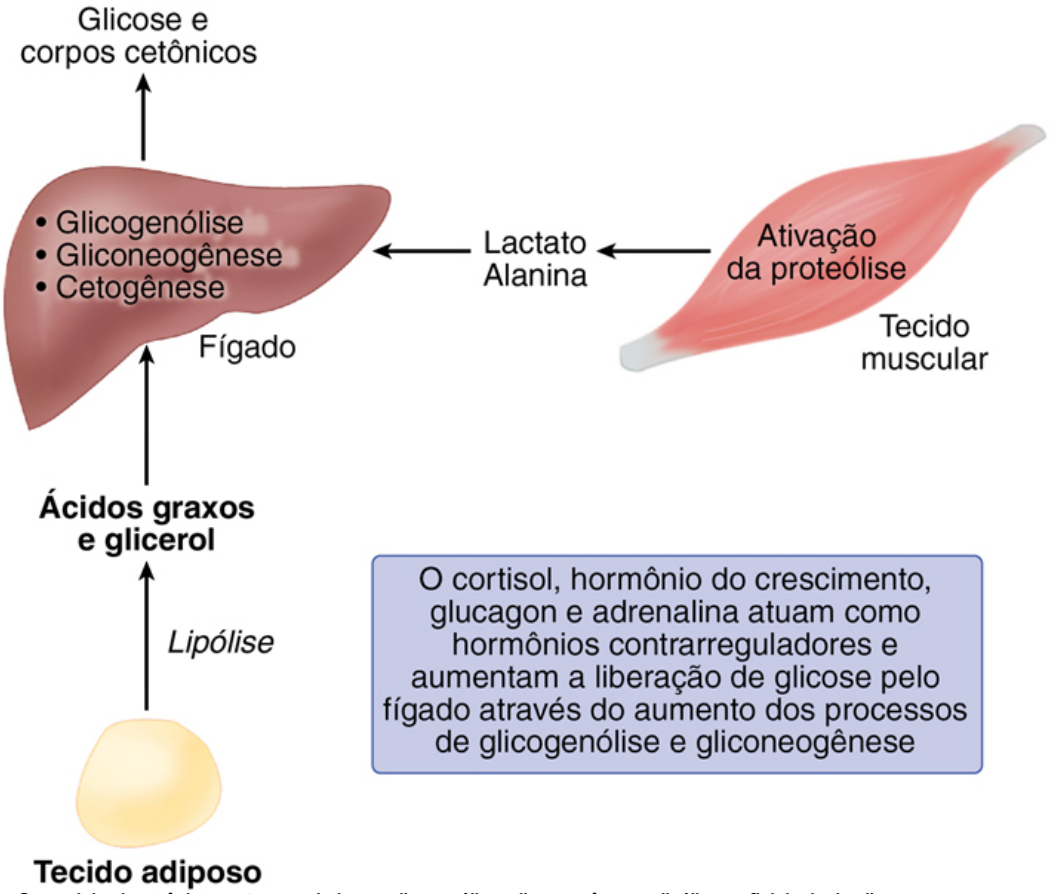

FIGURA 230-2 **O papel dos hormônios contrarreguladores, glicogenólise, gliconeogênese e lipólise na fisiologia da glicose.**

A secreção de insulina a partir das células β do pâncreas em indivíduos saudáveis é inibida quando a concentração de glicose desce abaixo de 72 mg/dL (4,0 mmol/L). À medida que a secreção de insulina diminui, o efeito inibitório da insulina sobre a função das células α pancreáticas é removido, aumentando rapidamente a secreção de glucagon. O glucagon atua no fígado para aumentar a glicogenólise e gliconeogênese hepáticas. Quando a concentração plasmática de glicose diminui ainda mais (≈68 mg/dL [3,8 mmol/L]), a epinefrina e norepinefrina são liberadas pelas suprarrenais e pelos terminais nervosos diretamente no líquido intersticial, suprimindo ainda mais a secreção de insulina, aumentando a secreção de glucagon e diminuindo a utilização periférica de glicose no músculo e aumentando a lipólise no tecido adiposo.

As respostas adicionais incluem a secreção de GH e cortisol, que ocorre com uma concentração plasmática de glicose abaixo de cerca de 66 mg/dL (≈3,7 mmol/L), e constituem as iniciadoras da resposta adaptativa à hipoglicemia (p. ex., durante inanição prolongada); as ações de aumento da glicose são muito mais lentas no início (várias horas). Estas respostas hormonais estimulam a lipólise, cetogênese e gliconeogênese. São necessárias quantidades permissivas de cortisol e GH para uma resposta hepática normal ao glucagon e epinefrina. Em indivíduos saudáveis, este sistema garante que a hipoglicemia raramente aconteça e que ocorra apenas durante a inanição ou durante esportes de ultrarresistência. Fármacos ou doenças que inibem a secreção ou ação contrarreguladora predispõem os pacientes à hipoglicemia.

A ativação da contrarregulação depende de detecção eficaz da queda dos níveis de glicose plasmática. Isso é conseguido através da integração complexa de vários sistemas sensíveis à glicose no sistema nervoso central e periférico.[3] As flutuações dos níveis periféricos de glicose são detectadas pelos neurônios sensíveis à glicose na cavidade oral, intestino, veia porta/mesentérica (VPM) e corpo carotídeo. Os neurônios VPM detectam alterações da glicose plasmática antes da entrada no fígado a partir do intestino. Esta informação é, então, transmitida através do nervo vago e da medula espinhal ao rombencéfalo e depois ao hipotálamo. Além disso, devido à sua localização adjacente ao terceiro ventrículo e à eminência mediana, o hipotálamo pode identificar fatores da circulação periférica, incluindo a glicose e hormônios como insulina e leptina. Embora tenha sido descrita uma complexa rede de sensores de glicose no sistema nervoso central e perifericamente, o cérebro parece ter o papel dominante durante a hipoglicemia e, especificamente, na região ventromedial do hipotálamo (HVM). Os neurônios HVM contêm os mesmos mecanismos sensíveis à glicose (p. ex., glicoquinase, canais de K^+sensíveis ao ATP) encontrados nas células β pancreáticas.

Manifestações clínicas

Sintomas de Hipoglicemia

Os sintomas de hipoglicemia refletem as respostas do cérebro a uma diminuição do nível de glicose plasmática; tais sintomas podem ser inespecíficos e vagos, principalmente no período da infância. As crianças podem não ser capazes de comunicar os seus sintomas de hipoglicemia. Os sintomas de hipoglicemia podem ser classificados em dois grupos principais: (1) aqueles que surgem em resultado de o sistema nervoso central ser privado de glicose (neuroglicopênicos) e (2) os sintomas decorrentes da percepção das alterações fisiológicas causadas pela descarga simpatoadrenal mediada pelo sistema nervoso central desencadeada pela hipoglicemia

(neurogênicos ou autonômicos).[4] Os sintomas neurogênicos da hipoglicemia são, em grande parte, o resultado da ativação neural simpática ao invés da ativação adrenomedular.

Os sintomas neuroglicopênicos (p. ex., tontura, confusão, fadiga, dificuldade para falar, cefaleia, incapacidade de concentração, coma e convulsões) surgem a partir da insuficiência da função cerebral em si e são causados pelo fornecimento deficiente de glicose ao cérebro.[5] Os sintomas neurogênicos incluem respostas adrenérgicas (sintomas mediados por catecolaminas, como palpitações, tremor e ansiedade) e respostas colinérgicas (sintomas mediados pela acetilcolina, como sudorese, fome, parestesias). A tomada de consciência da hipoglicemia depende principalmente da percepção dos efeitos centrais e periféricos das respostas neurogênicas à hipoglicemia (em oposição às neuroglicopênicas).

Em adultos não diabéticos, durante a hipoglicemia aguda induzida por insulina, os sintomas autonômicos tornam-se aparentes no limiar de aproximadamente 60 mg/dL (3,3 mmol/L) e o comprometimento da função cerebral manifestada por sintomas neuroglicopênicos ocorre no limiar de aproximadamente 50 mg/dL (2,8 mmol/L) no sangue venoso arterializado (os níveis venosos seriam inferiores em ≈3 mg/dL [0,16 mmol/L]). No entanto, em pacientes com hipoglicemia recorrente, os limiares glicêmicos para as respostas à hipoglicemia são redefinidos para uma concentração plasmática de glicose inferior. Os limiares de glicose para a ativação de sintomas neuroglicopênicos e autonômicos em crianças não estão tão claramente definidos como em adultos. Os sintomas e sinais de hipoglicemia não são influenciados pela taxa de declínio da glicose plasmática em indivíduos não diabéticos.

Abordagem Clínica ao Paciente com Hipoglicemia

Uma cuidadosa história clínica, a descrição dos sintomas, o exame físico e uma abordagem sistemática passo a passo são os pilares para estabelecer o diagnóstico. Os sintomas de hipoglicemia podem ser muito inespecíficos, e como tal, qualquer criança ou adulto sintomático deve ter o nível de glicose plasmática medido e documentado.

A relação de um episódio de hipoglicemia com a refeição mais recente pode ser importante para o diagnóstico. A hipoglicemia que ocorre após um curto jejum (duas a três horas) pode ser sugestiva de hiperinsulinismo ou doença do armazenamento de glicogênio. A hipoglicemia que ocorre após um longo jejum (12 a 14 horas) pode sugerir um distúrbio da gliconeogênese. A hipoglicemia pós-prandial pode indicar galactosemia, intolerância hereditária à frutose, síndrome de *dumping*, insulinoma, síndrome autoimune do anticorpo anti-insulina e síndrome da hipoglicemia pancreatogênica não insulinoma. Tanto em crianças quanto em adultos é importante uma documentação clara da história da medicação.

Diagnóstico

Depois de a história clínica ser colhida e de o exame físico estar completo, é necessária uma sequência diagnóstica de testes adequados. Estes podem ser orientados no contexto das causas mais comuns de hipoglicemia conforme listado na Tabela 230-1.

Tabela 230-1

Diagnóstico diferencial de hipoglicemia*

HIPOGLICEMIA HIPERINSULINÊMICA (INCLUINDO PÓS-PRANDIAL)

Transitória: filho de mãe diabética, asfixia perinatal, eritroblastose fetal, retardo de crescimento intrauterino, síndrome de Beckwith-Wiedemann
Congênita: *ABCC8*, *KCNJ11*, ***GCK***, *GDH*, *HADH*, *HNF4A*, ***SLC16A1***
Síndrome de *dumping*
Anticorpos e mutações do receptor de insulina
Insulinoma
Hipoglicemia pancreatogênica não insulinoma (adultos)
Cirurgia de *bypass* gástrico para obesidade mórbida
Hipoglicemia de tumor de células não ilhota (HTCNI) ou IGF-2-oma
Síndrome autoimune do anticorpo anti-insulina
Hipoglicemia artificial induzida por insulina

DEFICIÊNCIA/RESISTÊNCIA HORMONAL

Hormônio adrenocorticotrófico
Cortisol
Hormônio do crescimento
Glucagon†
Adrenalina†

DEFEITOS NA LIBERAÇÃO/ARMAZENAMENTO DO GLICOGÊNIO HEPÁTICO

Doenças do armazenamento de glicogênio: **glicose-6-fosfatase**, **deficiência de amilo-1,6-glicosidase**, deficiência de fosforilase hepática, doença do armazenamento de glicogênio tipo 0

DEFEITOS NA GLICONEOGÊNESE

Deficiência de frutose-1,6-bifosfatase, deficiência de fosfoenolpiruvato carboxiquinase, deficiência de piruvato carboxilase

METABOLISMO DA CARNITINA

Deficiência de carnitina (primária e secundária)
Deficiência de carnitina palmitoiltransferase (CPT 1 e 2)
Defeitos no transportador de carnitina

OXIDAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS

Deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeias médias (MCAD)
Deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeias muito longas (VLCAD)
Deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeias curtas (SCAD)
Deficiência de L-3-hidroxiacil-CoA de cadeias longas/curtas (L/SCHAD)

DEFEITOS NA SÍNTESE/UTILIZAÇÃO DE CORPOS CETÔNICOS

Deficiência de HMG-CoA sintase, deficiência de HMG-CoA liase
Succinil-CoA: deficiência de 3-oxiácido-CoA transferase (SCOT)

CONDIÇÕES METABÓLICAS (MAIS COMUNS)

Acidemias orgânicas (propiônico, metilmalônico)
Doença da urina de xarope de ácer, galactosemia, frutosemia, tirosinemia
Intolerância hereditária à frutose
Deficiências complexas da cadeia respiratória mitocondrial
Doenças congênitas da glicosilação (DCG)

INDUZIDA POR FÁRMACOS

Sulfonilureias
Insulina
β-bloqueadores
Salicilatos
Álcool
Quinina
Haloperidol
Pentamidina
Levofloxacina
Metadona
Disopiramida
Indometacina
Cibenzolina
Gatifloxacina

CAUSAS DIVERSAS (MECANISMO[S] INCERTO[S])

Hipoglicemia cetótica idiopática (diagnóstico de exclusão)
Infecções (sepse, malária), doença cardíaca congênita

HMG = 3-hidroxi-3-metilglutaril; IGF = fator do crescimento semelhante à insulina.

* Negrito indica mais comum em adultos.

† Ainda nenhum caso humano relatado com deficiência de glucagon ou adrenalina.

As recomendações atuais para adultos[6] afirmam que a avaliação e tratamento da hipoglicemia só devem ser realizados em pacientes em que a tríade de Whipple – sintomas, sinais ou ambos consistentes com hipoglicemia; concentração plasmática de glicose baixa; e resolução desses sintomas ou sinais após a concentração plasmática de glicose aumentar – esteja documentada. No entanto, isto não se aplica a crianças pelas razões discutidas anteriormente.

Causas de Hipoglicemia

A hipoglicemia é mais comum durante o período da infância do que em adultos e pode dever-se a um grande número de causas. A Tabela 230-1 resume o diagnóstico diferencial de hipoglicemia.

Hipoglicemia Devido a Produção Excessiva de Hormônios

A produção inadequada e excessiva de certos hormônios pode levar à hipoglicemia. As duas condições mais comuns associadas ao excesso de produção de um hormônio são a hipoglicemia hiperinsulinêmica (HH) e a hipoglicemia de tumor de células não ilhota (HTCNI) ou IGF-2-oma (tumor secretor de fator de crescimento semelhante à insulina). A produção inadequada de insulina pode levar a hipoglicemia de jejum ou a hipoglicemia pós-prandial.

Hipoglicemia Hiperinsulinêmica

A HH é um grupo heterogêneo de distúrbios caracterizado pela secreção desregulada de insulina pelas células β pancreáticas. Perante a hipoglicemia, os pacientes têm níveis de insulina sérica inapropriadamente detectáveis, corpos cetônicos baixos e ácidos graxos baixos e apresentam uma resposta glicêmica ao glucagon.[7]

Formas Congênitas de Hipoglicemia Hiperinsulinêmica

Em pacientes com formas congênitas de HH, foram identificadas mutações em genes-chave (*ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*, *HADH*, *SLC16A1*, *HNF4A*, *HNF1A* e *UCP2*) que regulam a secreção de insulina.[8] As crianças com mutações inativadoras nos genes *ABCC8* e *KCNJ11* apresentam-se com as formas mais graves de HH congênita, geralmente no período neonatal. A síndrome do hiperinsulinismo-hiperamonemia devido a mutações de ativação no gene *GLUD1* e a mutações de ativação no gene *GCK*, levando à HH, foi descrita em adultos e em crianças. A HH induzida pelo exercício devido a mutações ativadoras no gene *SLC16A1* também foi reconhecida em adultos.

Insulinoma

Um insulinoma é a causa mais comum de HH endógena em adultos. Os insulinomas têm a maior incidência na quinta e sexta décadas de vida.[9] Os insulinomas são tumores secretores de insulina de origem pancreática, com uma incidência de 1 a 4 por milhão. A maioria destes (90%) são benignos, solitários, intrapancreáticos e com menos de 2 cm de diâmetro. Classicamente, os sintomas tornam-se evidentes no estado de jejum ou após exercício. No entanto, agora se sabe que o insulinoma também pode se apresentar com sintomas pós-prandiais. O diagnóstico é baseado na detecção de níveis séricos anormais de insulina e peptídio C (também pró-insulina) no momento da hipoglicemia de jejum. Um insulinoma pode ocorrer isoladamente ou em associação com neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1), e tem uma prevalência durante a vida de 10% em adultos com mutações no *NEM1* (Cap. 231). Cerca de 6% dos insulinomas ocorrem em pacientes com NEM 1 e a maioria dos insulinomas é benigna, mas 5% a 10% são malignos.

Hipoglicemia Hiperinsulinêmica Pós-prandial

A hipoglicemia hiperinsulinêmica pós-prandial (HHPP) refere-se à hipoglicemia que ocorre dentro de algumas horas após a ingestão de uma refeição, secundária à secreção inadequada de insulina em resposta à refeição. Se existir suspeita clínica de HHPP, realiza-se um teste de tolerância à glicose oral (TTGO) ou um teste de provocação de refeição mista. (Ver adiante na seção "Investigações para Hipoglicemia.") Uma queda fisiológica do nível de glicose sanguínea observada no TTGO pode levar a diagnóstico errado. No entanto, a evidência bioquímica correspondente de HH endógena e os sintomas de neuroglicopenia durante um episódio de hipoglicemia ajudariam a distinguir entre HHPP patológica e hipoglicemia reativa. Uma diminuição de mais de 108 mg/dL (6 mmol/L) entre o pico e o nadir da glicose sanguínea durante o TTGO tem sido utilizada como critério diagnóstico para síndrome de *dumping* em adultos.

Síndrome de dumping

A síndrome de *dumping* observada em crianças após a fundoplicatura de Nissen é um exemplo clássico de HHPP. O esvaziamento repentino de soluções hiperosmolares contendo carboidratos para o intestino delgado resulta na absorção rápida de glicose, hiperglicemia e hipoglicemia reativa. Essas crianças também tendem a ter uma secreção de peptídio semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) anormalmente exacerbada, o que pode contribuir para o aumento exagerado de insulina e para a hipoglicemia resultante.[10]

Síndrome autoimune do anticorpo anti-insulina

A síndrome autoimune do anticorpo anti-insulina, ou doença de Hirata, é uma condição rara caracterizada por HH associada a altos títulos de anticorpos contra a insulina endógena, na ausência de anormalidades patológicas das ilhotas pancreáticas e previamente à exposição à insulina exógena. A doença é extremamente rara nos países ocidentais. A síndrome autoimune do anticorpo anti-insulina afeta igualmente homens e mulheres e é observada com mais frequência em pacientes com idade superior a 40 anos. Acredita-se que a cinética de ligação dos anticorpos à insulina endógena resulte em níveis fisiologicamente inadequados de insulina biodisponível, causando hiper ou hipoglicemia.

Nesta síndrome, os níveis de insulina estão acentuadamente elevados, normalmente acima de 100 mU/L. Depois de uma refeição ou carga de glicose, estes pacientes muitas vezes demonstram hiperglicemia inicial, seguida por hipoglicemia algumas horas mais tarde. A hiperglicemia é causada por anticorpos anti-insulina que se ligam à insulina secretada em resposta ao aumento da glicemia após uma refeição. Essa ligação reduz a biodisponibilidade da insulina secretada para os receptores dos tecidos hepáticos e periféricos, resultando em hiperglicemia e ainda mais secreção de insulina. À medida que as concentrações de glicose sanguínea começam a diminuir e que a secreção de insulina declina, a insulina ligada aos anticorpos é liberada, resultando em concentrações de insulina livre inadequadamente altas para a glicose sanguínea, causando hipoglicemia.

Hhpp em pacientes com mutações no receptor da insulina

A HHPP foi descrita em pacientes com uma mutação heterozigota (Arg1174Gln) no gene do receptor da insulina. O hiperinsulinismo parece estar associado com a diminuição da degradação da insulina, ao invés do aumento da secreção, tal como evidenciado pelo aumento dos níveis séricos de insulina em jejum, apesar dos níveis séricos normais do peptídio C e da depuração reduzida da insulina exógena durante os estudos *clamp*.

Hhpp após cirurgia de bypass gástrico

Uma consequência da epidemia da obesidade consiste na utilização crescente da cirurgia de *bypass* gástrico em pacientes com obesidade grave, clinicamente complicada (Cap. 220), conduzindo a numerosos relatos de HH pós-prandial.[11] Em uma revisão do registro Swedish Bariatric Surgery, a incidência de hospitalização por hipoglicemia em pacientes pós-*bypass* gástrico foi relatada como menos de 1%.

Foram sugeridas várias explicações diferentes para justificar a hipoglicemia após a cirurgia de *bypass* gástrico. Esta pode ser uma manifestação de síndrome de *dumping* ou derivar do fato de a melhor sensibilidade à insulina após a perda de peso revelar uma síndrome de hiperinsulinemia subjacente. A hipoglicemia também pode ocorrer devido a um efeito sobre o eixo enteroinsular induzido pelo desvio de nutrientes no intestino delgado.

A razão principal parece ser o aumento da secreção de insulina pós-prandial, o qual se acredita ocorrer principalmente devido ao aumento da secreção do polipeptídio insulinotrófico dependente de glicose (GIP) e especialmente do GLP-1. Atualmente está bem documentado que os níveis de GLP-1 aumentam duas a cinco vezes após *bypass* gástrico. As elevações das incretinas tendem a ser observadas de modo precoce, tão cedo quanto dois dias após o *bypass* gástrico, e os níveis podem diminuir à medida que ocorre perda de peso substancial e normalização da sensibilidade à insulina. Em pacientes com HHPP, os níveis elevados de GIP e GLP-1 persistiram por anos após a cirurgia.

O aumento da secreção pós-prandial de insulina pelas incretinas é mediado pela hipertrofia e hiperplasia das células das ilhotas β pancreáticas. Tanto o GIP quanto o GLP-1 foram implicados no aumento da massa de células β pancreáticas em modelos de roedores. O GLP-1 regula o crescimento das ilhotas através da indução da expressão do fator de transcrição duodenopancreático homeobox 1 (PDX-1).

Em comparação com os controles, observou-se superexpressão do receptor alfa do IGF-2 e IGF-1 (IGF1Rα) no tecido pancreático removido de pacientes com HHPP persistente após cirurgia de *bypass* gástrico. Esses achados são sugestivos do papel dos fatores de crescimento na hiperfunção das ilhotas observada em pacientes após *bypass* gástrico.

Síndrome da hipoglicemia pancreatogênica não insulinoma

A síndrome da hipoglicemia pancreatogênica não insulinoma (SHPNI) é caracterizada por neuroglicopenia pós-prandial na presença de testes de jejum prolongado negativos e de estudos de localização perioperatórios negativos para insulinoma.[12] No entanto, em alguns pacientes o teste de estimulação com cálcio seletivo arterial é

positivo, com a histologia do pâncreas ressecado mostrando nesidioblastose. A base genética subjacente da SHPNI não é conhecida.

Estes pacientes são negativos para mutações no *ABCC8/KCNJ11* e mostram hipertrofia das ilhotas na histologia (como observado na HH congênita difusa).

Os estudos imuno-histológicos do tecido pancreático ressecado falharam em mostrar um aumento da taxa de proliferação das células β ou uma síntese e/ou processamento anormal da pró-insulina ou amilina. Também não houve qualquer evidência de superexpressão dos fatores de diferenciação do pâncreas, PDX-1 e Nkx-6.1, nem dos receptores sensíveis ao cálcio (CaSR).

Hipoglicemia Iatrogênica Induzida por Insulina

A hipoglicemia também pode ser induzida farmacologicamente, seja de modo intencional, como ferramenta diagnóstica, acidental, como complicação do tratamento do diabetes melito, ou como consequência de intoxicação com insulina em si ou com fármacos (p. ex., sulfonilureias) que estimulam a liberação de insulina. Sempre que ocorre hipoglicemia grave com hiperinsulinismo documentado, a possibilidade de síndrome de Munchausen deve ser considerada em crianças. A possibilidade de administração inadvertida de insulina ou de uma sulfonilureia oral deve ser sempre suspeitada nos casos de início súbito de hipoglicemia em um indivíduo previamente saudável. No caso de administração de insulina, a pista na avaliação bioquímica será um nível de insulina elevado acompanhado de peptídio C normal.

Hipoglicemia por Tumor de Células Não Ilhota ou IGF-2-oma

HTCNI ou IGF-2-oma denota a síndrome de hipoglicemia produzida por ou associada a qualquer neoplasia que não seja um insulinoma. Em geral, estes são tumores de origem mesenquimal e epitelial (incluindo hepatomas, fibromas e fibrossarcomas). O mecanismo subjacente da hipoglicemia em quase todos os pacientes com esta síndrome consiste na superprodução de IGF-2 pelo tumor, que inclui IGF-2 maduro e as formas de IGF-2 não completamente processadas, denominadas coletivamente como "grande" IGF-2.[13] Os peptídios relacionados com IGF-2 elevados mimetizam a hipoglicemia em jejum característica dos pacientes com tumores de células das ilhotas produtoras de insulina. Raramente, níveis de IGF-2 acentuadamente elevados produzem alterações somáticas sugestivas de acromegalia. Normalmente, os níveis elevados de IGF-2 estão associados a níveis plasmáticos suprimidos de insulina, IGF-1 e GH.

Hipoglicemia Devido a Deficiência de Hormônios

Deficiência de glucagon, adrenalina, GH e cortisol pode causar hipoglicemia. A deficiência de glucagon e adrenalina é extremamente rara e, até hoje, não foram descritos verdadeiros defeitos humanos, geneticamente comprovados, na deficiência de glucagon e adrenalina. Crianças e adultos podem se apresentar com hipoglicemia devido à deficiência de vários hormônios. Isso pode ocorrer de modo isolado (p. ex., deficiência isolada de GH, hormônio adrenocorticotrófico [ACTH] ou cortisol) ou em combinação com outros hormônios, tal como em pacientes com hipopituitarismo. A etiologia da hipoglicemia resultante da deficiência de cortisol e GH deve-se a uma combinação de fatores, incluindo disponibilidade reduzida de substratos gliconeogênicos (mobilização reduzida de gorduras e proteínas) e utilização aumentada de glicose devido à sensibilidade à insulina aumentada dos tecidos na ausência desses dois hormônios.

O hipopituitarismo adquirido pode resultar de tumores (mais comumente o craniofaringioma), radiação, infecção, hidrocefalia, anomalias vasculares e trauma. A doença de Addison (DA) resulta da hipofunção/disfunção do córtex suprarrenal, com produção deficiente de glicocorticoides, mineralocorticoides e androgênios e com altos níveis de ACTH e de atividade da renina plasmática (Cap. 227). A DA autoimune é a forma etiológica mais frequente em pacientes adultos, representando cerca de 80% dos casos, seguida pela DA pós-tuberculose em 10% a 15%; os restantes 5% dos casos devem-se a formas genéticas raras, vasculares ou neoplásicas.

Os marcadores de DA autoimune são autoanticorpos contra o córtex suprarrenal (ACA) ou contra a 21-hidroxilase (21-OHAbs) e estão presentes no momento do diagnóstico em mais de 90% dos casos. Na DA autoimune, o córtex suprarrenal está infiltrado por linfócitos e células plasmáticas, e as glândulas estão esclerosadas e com volume reduzido. A DA autoimune ocorre principalmente em mulheres de meia-idade, em isolado ou associada a outras doenças autoimunes (clínicas, subclínicas ou potenciais), dando origem a várias formas de síndrome poliglandular autoimune. A terapia de reposição com glicocorticoides e mineralocorticoides é vital para pacientes com insuficiência crônica da suprarrenal.

Hipoglicemia Devido a Defeitos de Liberação/Armazenamento do Glicogênio Hepático

A deficiência de glicose-6-fosfatase (doença do armazenamento de glicogênio [DAG] tipo I, doença de von Gierke) é a mais comum das doenças do armazenamento de glicogênio que causam hipoglicemia (Cap. 207). A deficiência desta enzima resulta na incapacidade de liberar glicose livre a partir de glicose-6-fosfato, com hepatomegalia resultante devido ao glicogênio armazenado. Estas crianças e adultos se apresentam com hipoglicemia recorrente associada à acidose láctica, hiperuricemia e hiperlipidemia.[14] As duas outras doenças do armazenamento de glicogênio que causam hipoglicemia se devem a deficiências das enzimas amilo-1,6-glicosidase (DAG tipo III) e fosforilase hepática (DAG tipo VI). As características clínicas e bioquímicas dos indivíduos com DAG-III são bastante heterogêneas.

Hipoglicemia Devido a Defeitos na Gliconeogênese

A gliconeogênese, ou formação de glicose majoritariamente a partir de lactato/piruvato, glicerol, glutamina e alanina, desempenha um papel essencial na manutenção da normoglicemia durante o jejum. São conhecidas deficiências congênitas em cada uma das quatro enzimas da via glicolítica-gliconeogênica, que assegura um fluxo unidirecional do piruvato até a glicose: piruvato carboxilase, fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK), frutose-1,6-bifosfatase e glicose-6-fosfatase. Essencialmente, a gliconeogênese pode ser vista como uma inversão da glicólise, mas com algumas diferenças importantes. Os pacientes com defeitos na gliconeogênese se apresentam com hipoglicemia e acidose láctica em jejum. A deficiência de piruvato carboxilase pode levar a uma apresentação clínica mais abrangente, com acidose láctica, retardo mental e de desenvolvimento grave e acidose tubular renal proximal.

Hipoglicemia Devido a Distúrbios do Metabolismo da Carnitina e Defeitos de Oxidação dos Ácidos Graxos

Podem ocorrer consequências clínicas graves se a oxidação de ácidos graxos (OAG) estiver prejudicada, incluindo convulsões hipoglicêmicas, lesão muscular, cardiomiopatia, acidose metabólica e disfunção hepática. Os ácidos graxos são tomados pelos hepatócitos e músculo, onde são posteriormente ativados aos seus ésteres de coenzima A (CoA). Os distúrbios da OAG são individualmente raros, mas são coletivamente comuns devido ao número de diferentes enzimas afetadas. Quando os defeitos ocorrem na degradação do ácido graxo, o excesso de intermediários acilcarnitina acumula nos tecidos, incluindo o coração, fígado e músculo esquelético, o que pode levar a disfunção orgânica. O desvio dos intermediários acil-CoA para a β-oxidação resulta em acúmulo de ácidos dicarboxílicos tóxicos. As acilcarnitinas que passam para o sangue constituem um marcador para o diagnóstico.

A deficiência primária de carnitina é uma doença autossômica recessiva da oxidação dos ácidos graxos que pode se apresentar em diferentes idades com hipoglicemia hipocetótica e cardiomiopatia e/ou miopatia esquelética (Cap. 205). Esta doença é suspeitada com base em níveis reduzidos de carnitina no plasma e confirmada pela medição do transporte de carnitina nos fibroblastos do paciente. O transporte de carnitina está substancialmente reduzido (em geral <5% do normal) nos fibroblastos dos pacientes com deficiência primária de carnitina. Os pacientes com deficiência da isoforma hepática da carnitina palmitiltransferase (CPT)-1 apresentam-se com hipoglicemia hipocetótica no período neonatal.

O distúrbio mais comum de β-oxidação dos ácidos graxos consiste na deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeias médias (MCAD), uma doença autossômica recessiva que se apresenta em crianças que estão geralmente assintomáticas, exceto durante os períodos de jejum e estresse metabólico normalmente associado a uma doença viral, quando se apresentam com hipoglicemia não cetótica em jejum; se não for diagnosticada, 20% a 25% dos pacientes afetados morrerão durante o primeiro episódio.

Doenças Metabólicas

A hipoglicemia também pode ocorrer devido a uma série de condições metabólicas (Cap. 205), incluindo a galactosemia, frutosemia, tirosinemia, acidemias orgânicas, doença da urina em xarope de ácer, acidúria glutárica tipo II e defeitos da cadeia respiratória mitocondrial. A intolerância hereditária à frutose, causada pela deficiência catalítica da aldolase B (frutose-1,6-fosfato aldolase), é uma condição hereditária recessiva em que os homozigotos afetados desenvolvem hipoglicemia e sintomas abdominais graves depois de ingerir alimentos que contenham frutose e açúcares relacionados. A ingestão continuada de açúcares nocivos leva à lesão hepática e renal e a retardo no crescimento.

Tumores de Células das Ilhotas Não Insulinoma

Os tumores de células das ilhotas apresentam um desafio importante para o médico por causa de suas manifestações multifacetadas e potencial letalidade. Estes tumores podem ser clinicamente silenciosos ou ativos (funcionantes). O diagnóstico precoce é fundamental e depende do reconhecimento das síndromes clínicas clássicas e das variantes, seguido da confirmação de níveis elevados de peptídio por radioimunoensaio.[15] O glucagonoma, gastrinoma, VIPoma (VIP = peptídio intestinal vasoativo), somatostatinoma e ACTHoma são tumores funcionantes que podem ocorrer isoladamente, mas também podem ser parte da síndrome NEM 1 (Cap. 231) e da doença de von Hippel-Lindau (Cap. 417).

A medição dos marcadores tumorais fornece informações úteis para o acompanhamento e tratamento de pacientes com tumores de células das ilhotas não insulinoma (tumores neuroendócrinos). Os marcadores tumorais atualmente usados são a enolase específica do neurônio (NSE) e a cromogranina A (CgA). A acurácia clínica destes biomarcadores depende do histotipo e da extensão da doença. Acredita-se que a CgA é o marcador ideal para a maioria dos tumores neuroendócrinos, uma vez que é independente das características biológicas do tumor.

Glucagonoma

Os glucagonomas são tumores de células α que, quando estão ativos, produzem uma síndrome caracterizada por eritema necrolítico migratório, diabetes melito, perda de peso, anemia, glossite, tromboembolismo, distúrbios neuropsiquiátricos e hiperglucagonemia. A caracterização do tumor é feita por tomografia computadorizada (TC) e/ou ultrassonografia endoscópica pancreática e octreoscan marcado com índio. O diagnóstico é estabelecido documentando a presença de hiperglucagonemia, sendo os níveis diagnósticos geralmente acima de 500 pg/mL (normal, <120). É importante lembrar que outras doenças também podem causar hiperglucagonemia, incluindo cirrose, pancreatite, diabetes melito, jejum prolongado, sepse, queimaduras, insuficiência renal, acromegalia e hiperglucagonemia familiar. A cirurgia é o principal componente do tratamento, em alguns casos em associação com quimioterapia.

Gastrinoma

Os gastrinomas são tumores incomuns do sistema endócrino, ocorrendo no pâncreas e duodeno. A superprodução do hormônio gastrina por estes tumores provoca um aumento sustentado da secreção de ácido gástrico, levando a complicações de úlcera péptica conhecidas como síndrome de Zollinger-Ellison (SZE). Os gastrinomas podem ocorrer esporadicamente ou em padrão familiar como componente da síndrome NEM 1. Os gastrinomas têm potencial de metastização para linfonodos regionais, fígado e outros locais distantes.

VIPoma

O VIPoma é muito raro, sendo 80% destes tumores originários do pâncreas, majoritariamente na cauda. A maioria dos casos é esporádica. Cerca de 50% a 60% dos casos têm metástases no momento em que o diagnóstico é realizado. A maioria dos pacientes tem diarreia aquosa secretora, resultando em distúrbios eletrolíticos, tais como hipocalemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia e acidose metabólica (síndrome de Verner-Morrison, cólera pancreática, síndrome DAHA [diarreia aquosa, hipopotassemia e acloridria]). Hipocloridria ou acloridria ocorrem em 75% dos casos, devido à inibição da produção de ácido gástrico pelo VIP (polipeptídio intestinal vasoativo). A acidose hiperclorêmica também pode ocorrer como resultado dos níveis baixos de bicarbonato pela perda intestinal grave. Por vezes, podem estar presentes hipercalcemia, intolerância à glicose e hipotensão. O nível de VIP está elevado em quase todos os casos, mas também pode estar normal entre os episódios de diarreia.

Somatostatinoma

Os somatostatinomas são tumores neuroendócrinos raros com uma incidência de um em 40 milhões. Estes tumores incomuns surgem predominantemente no pâncreas e duodeno peripancreático, e os pacientes com frequência apresentam sintomas inespecíficos. Raramente, os pacientes apresentam-se com síndrome de somatostatinoma (diabetes, litíase biliar e esteatorreia) quando o tumor é secretor.

Investigações para Hipoglicemia

Na história clínica, descrição dos sintomas e exame físico podem exibir pistas importantes para a causa subjacente da hipoglicemia, e as investigações podem, então, ser adaptadas para a causa específica. No entanto, em alguns casos, o histórico clínico e o exame físico podem não fornecer nenhuma pista, e nesses casos, o paciente deverá ser investigado mais extensivamente.

As tiras reagentes, em combinação com um medidor de reflectância, constituem o método mais comum de medição dos níveis de glicose sanguínea à beira do leito. No entanto, é importante lembrar que elas devem ser usadas apenas como orientação (pois podem ser imprecisas), e a concentração de glicose sanguínea deve ser sempre verificada em laboratório. A glicose sanguínea total é aproximadamente 15% inferior aos níveis séricos de glicose devido ao menor conteúdo de água intracelular e glicose dos eritrócitos. As concentrações de glicose no sangue venoso são 10% inferiores às do sangue arterial. A amostra de sangue para medição da glicose deve ser coletada em um tubo de flúor para inibir a glicólise. Também deve ser analisada imediatamente porque, mesmo na presença de flúor, a concentração de glicose sanguínea irá diminuir ao longo do tempo.

Em uma situação ideal, o nível de glicose sanguínea deve ser medido durante um episódio espontâneo de hipoglicemia, devendo ser coletadas amostras para concentrações de glicose plasmática, insulina, peptídio C, pró-insulina e β-hidroxibutirato e deve ser realizada a triagem toxicológica para agentes hipoglicemiantes orais. A glicemia deve ser considerada no contexto de economia total dos combustíveis e tendo em conta as concentrações hormonais concomitantes. No entanto, isso nem sempre é possível e os pacientes podem necessitar de testes adicionais (p. ex., testes de jejum, refeição mista ou provocatórios) para esclarecer a causa da hipoglicemia. Os vários testes utilizados para esclarecer a hipoglicemia em adultos e crianças são descritos a seguir. A Tabela 230-2 apresenta as investigações iniciais de rotina que devem ser executadas em crianças e adultos que se apresentem com hipoglicemia.

Tabela 230-2

Investigações iniciais de rotina em pacientes com suspeita de hipoglicemia

SANGUE	URINA
Glicose	Cetonas
Insulina	Substâncias redutoras
Cortisol	Ácidos orgânicos
Lactato	
Hormônio do crescimento	
Ácidos graxos não esterificados	
3β-hidroxibutirato	
Carnitina (livre e total)	
Acilcarnitina por espectrometria	
Amônia	

Testes de Jejum

Os testes em jejum controlados são procedimentos importantes para esclarecer a causa da hipoglicemia em crianças e adultos. Em adultos recomenda-se que um jejum prolongado supervisionado (72 horas) seja realizado de forma padronizada (Tabela 230-3). Durante o jejum, se os pacientes tiverem quaisquer sinais ou sintomas de hipoglicemia, com um nível baixo documentado de glicose sanguínea, o jejum deve ser interrompido. Atualmente, no caso de os pacientes não terem quaisquer sintomas ou sinais de hipoglicemia e se não for documentado nível baixo de glicose sanguínea, recomenda-se que o jejum não seja prolongado além das 72 horas. O monitoramento dos sintomas ou sinais de hipoglicemia durante o jejum é essencial, uma vez que os pacientes podem experimentar alguns sintomas mas terem níveis séricos de glicose superiores à faixa de hipoglicemia. Em algumas mulheres (altas e magras) e homens saudáveis, os níveis de glicose sanguínea podem baixar para 40 mg/dL (2,2 mmol/L) durante o jejum prolongado. Alguns pacientes têm limiares glicêmicos mais baixos sem sintomas ou sinais de hipoglicemia.

Tabela 230-3

Protocolo para jejum de 72 horas em adultos

1. Iniciar o jejum a partir da última ingestão de uma refeição. Interromper todos os medicamentos que possam interferir com o teste.
2. O paciente pode beber água durante o teste.
3. O paciente deve se manter ativo durante as horas em que estiver acordado.
4. Medir os níveis plasmáticos de glicose, insulina, peptídio C, β-hidroxibutirato (na mesma amostra de punção venosa) a cada seis horas até que a glicose plasmática atinja 60 mg/dL (3,3 mM). Em seguida, medir a cada uma a duas horas.
5. Interromper o jejum quando a glicose plasmática for 45 mg/dL (2,5 mM) e o paciente tiver sintomas ou sinais de hipoglicemia, ou quando a glicose plasmática for 55 mg/dL se a tríade de Whipple tiver sido demonstrada anteriormente.
6. No final do jejum, medir a glicose plasmática, insulina, peptídio C, β-hidroxibutirato e sulfonilureia (na mesma amostra de punção venosa). Em seguida, injetar 1 mg de glucagon por via intravenosa e medir a glicose plasmática a cada dez minutos, três vezes. Quando o jejum estiver concluído, permitir que o paciente volte a comer normalmente.

Adaptado de Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:709-728.

Em um paciente adulto onde foi demonstrada a tríade de Whipple, o jejum de 72 horas pode ser interrompido se a concentração plasmática de glicose for de 55 mg/dL (3 mmol/L) ou inferior. A interpretação da insulina sérica, peptídio C e pró-insulina durante o jejum de 72 horas depende da concentração plasmática de glicose concomitante. A secreção de insulina pelas células β torna-se indetectável em pessoas saudáveis quando a concentração plasmática de glicose é reduzida a 55 mg/dL (3 mmol/L). A maioria dos pacientes com um insulinoma torna-se hipoglicêmica antes das 72 horas. No entanto, é necessária a continuação do jejum até as 72 horas para excluir a possibilidade de hipoglicemia orgânica.

A HH em adultos caracteriza-se por concentrações plasmáticas de insulina de 3 μU/mL ou superiores (peptídio C de 200 pmol/L ou mais e pró-insulina de 5 pmol/L ou mais). Os pacientes com insulinoma apresentam concentrações plasmáticas de insulina que raramente excedem os 100 μU/mL, e níveis plasmáticos de insulina superiores a 1.000 μU/mL sugerem administração exógena de insulina ou a presença de anticorpos anti-insulina. No período da infância, qualquer insulina plasmática detectável na presença de hipoglicemia é inapropriada e é altamente sugestiva de HH.

A medição da concentração plasmática de β-hidroxibutirato é usada como um marcador substituto da ação da insulina no final do jejum de 72 horas em indivíduos adultos saudáveis e quando a tríade de Whipple está presente em pacientes durante um jejum diagnóstico. Em pacientes com HH, devido à ação supressiva da insulina na cetogênese, as concentrações plasmáticas de β-hidroxibutirato são normalmente inferiores a 2,7 mmol/L. Isso acontece em oposição aos indivíduos saudáveis, os quais irão apresentar um aumento progressivo da concentração de β-hidroxibutirato durante o teste de 72 horas. Se for documentado um valor acima de 2,7 mmol/L em qualquer ponto do tempo de jejum, o teste pode ser interrompido. No período de infância não existe nenhum nível plasmático bem definido de β-hidroxibutirato que possa ser usado para confirmar HH.

Outro marcador útil da ação da insulina em adultos e crianças consiste no aumento da glicemia em resposta a uma injeção intravenosa/intramuscular de glucagon (dose de 1 mg em adultos). Os pacientes com HH apresentarão reservas aumentadas de glicogênio e a administração de glucagon resultará em glicogenólise. Uma resposta positiva é definida como um aumento máximo, pelo menos, 25 mg/dL (1,3 mmol/L) maior do que a glicose sérica terminal em jejum.

Durante o jejum prolongado de 72 horas, também deve ser coletado sangue para medição das sulfonilureias e meglitinidas plasmáticas se o paciente desenvolver hipoglicemia. As sulfonilureias estimulam a secreção de insulina e peptídio C pelas células β pancreáticas e o padrão bioquímico é similar ao de um insulinoma.

Teste de Refeição Mista

O teste de refeição mista é realizado em pacientes nos quais existe uma história sugestiva de sintomas neuroglicopênicos por até cinco horas após a ingestão de alimentos (Tabela 230-4). Um teste positivo é definido como o início dos sintomas neuroglicopênicos em associação com um nível de glicose sanguínea baixo documentado (p. ex., ≤50 mg/dL). Na HH pós-prandial, os níveis plasmáticos de insulina e peptídio C podem estar inadequadamente elevados. São relatados sintomas neuroglicopênicos depois de uma refeição em pacientes com insulinoma, pacientes com SHPNI e nos pacientes submetidos a cirurgia para obesidade.

Tabela 230-4

Protocolo sugerido para teste diagnóstico de refeição mista em adultos

1. Paciente em jejum durante a noite. Interromper todos os medicamentos que possam interferir com o teste.
2. Utilizar uma refeição mista semelhante àquela que faz o paciente experimentar sintomas.
3. Coletar amostras para glicose plasmática, insulina, peptídio C e pró-insulina antes de ingestão e a cada 30 minutos ao longo de 300 minutos após a ingestão da refeição.
4. Observar o paciente para sintomas e/ou sinais de hipoglicemia e pedir ao paciente para manter um registro escrito de todos os sintomas cronologicamente a partir da ingestão da refeição.
5. O teste da refeição mista deve ser interpretado com base nas concentrações plasmáticas de glicose medidas laboratorialmente, não naquelas estimadas com um monitor de glicose à beira do leito. Se for considerado necessário tratar antes dos 300 minutos por causa de sintomas graves, obter amostras para todos os seguintes *antes* de administrar os carboidratos: insulina plasmática, peptídio C e pró-insulina (enviados para análise somente em amostras nas quais a glicose plasmática seja <60 mg/dL [3,3 mmol/L]), e uma medição dos agentes hipoglicemiantes orais. Se a tríade de Whipple for demonstrada, os anticorpos anti-insulina também devem ser medidos.

Adaptado de Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:709-728.

A combinação de um teste de refeição mista positivo e um jejum de 72 horas negativo pode ocorrer em pacientes com insulinoma ou com SHPNI. O teste de tolerância à glicose oral de cinco horas não deve ser usado como teste diagnóstico para hipoglicemia, visto uma porcentagem substancial de indivíduos saudáveis poderem ter uma concentração sérica de glicose de 50 mg/dL (2,7 mmol/L) ou inferior.

Anticorpos Anti-insulina

A síndrome autoimune do anticorpo anti-insulina (SAI) é uma causa incomum de HH caracterizada por autoanticorpos contra a insulina endógena em indivíduos sem exposição anterior à insulina exógena. A SAI é a terceira principal causa de hipoglicemia espontânea no Japão e é cada vez mais reconhecida mundialmente em populações não asiáticas. Em pacientes com hipoglicemia autoimune originada pela geração espontânea de anticorpos anti-insulina, tais anticorpos podem ser monoclonais ou policlonais e estão presentes em títulos muito elevados, em contraste com os títulos muito inferiores dos pacientes com diabetes tratados com insulina. É importante testar a presença de anticorpos anti-insulina, porque até mesmo títulos baixos – que podem não ter significado diagnóstico – podem causar falsos resultados no ensaio da insulina. A hipoglicemia devido a SAI normalmente ocorre no período de jejum, mas também pode ocorrer no período pós-prandial.

Investigação Radiológica

Os procedimentos de imagem não invasivos, como a TC e a ressonância magnética (RM), são utilizados após o diagnóstico de insulinoma estar estabelecido para localizar a fonte da secreção patológica de insulina. As modalidades invasivas, como a ultrassonografia endoscópica (USE) e a estimulação arterial seletiva com coleta de sangue venoso (ASVS, do inglês, *arterial stimulation venous sampling*), são altamente acuradas na localização pré-operatória de insulinomas e com frequência mostraram ser superiores às técnicas não invasivas de localização.[16] A palpação manual intraoperatória do pâncreas por um cirurgião experiente e a ultrassonografia intraoperatória são ambas métodos sensíveis com os quais se pode precisar a localização dos insulinomas.

A sensibilidade da ultrassonografia transabdominal na localização de insulinomas é baixa (variando de 9% a 64%). No entanto, os insulinomas apresentam aspectos característicos quando avaliados com RM e TC, e a sensibilidade dessas técnicas é de 33% a 64% e 40% a 90%, respectivamente. A sensibilidade e especificidade da RM em geral são superiores às da TC, tal como a detecção de extensões extrapancreáticas. Os insulinomas, na maior parte das vezes, demonstram baixa intensidade do sinal nas imagens ponderadas em T1 e alta intensidade do sinal em imagens ponderadas em T2.

As modalidades invasivas, como a USE e a ASVS, mostraram ser altamente acuradas na localização pré-operatória de insulinomas e frequentemente mostraram ser superiores às técnicas não invasivas de localização. A USE é atualmente o teste de escolha na maioria dos centros ocidentais, com taxas de detecção relatadas de 86,6% a

92,3%.

A ASVS facilitou enormemente a localização precisa de insulinomas menores que 2 cm, os quais técnicas não invasivas como a ultrassonografia, TC e RM muitas vezes não conseguem localizar. Este teste requer acesso a vasos intra-abdominais, incluindo a veia hepática direita, artéria esplênica, artéria gastroduodenal e artéria mesentérica superior. Um aumento de duas a três vezes na concentração de insulina na veia hepática direita em resposta à injeção de cálcio em uma ou mais das artérias que irrigam o pâncreas sugere que a região servida por aquela artéria pode ter células β anormalmente funcionantes, seja por insulinoma ou hipertrofia das ilhotas ou nesidioblastose. A injeção de cálcio estimulará uma resposta rápida da insulina, peptídio C e pró-insulina simultaneamente, e a magnitude do aumento de insulina e peptídio C aparenta estar bem correlacionada com o grau de diferenciação das células do tumor.

Mostrou-se que os insulinomas expressam GLP-1R em alta densidade, e foram utilizadas técnicas de imagem com GLP-1R em alguns pacientes para a localização de insulinomas. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) com flúor-18-L-di-hidroxifenilalanina (18F-DOPA) também tem sido usada na localização de tumores neuroendócrinos. Em crianças com HH congênita, a PET/TC com 18F-DOPA é o teste-padrão para a localização de lesões focais antes da cirurgia. A PET com 18F-DOPA é útil em alguns pacientes com insulinoma que tiveram resultados negativos na TC, RM e ultrassonografia.

As respostas positivas à estimulação arterial seletiva com cálcio em alguns pacientes com SHPNI, apesar dos estudos de localização radiológicos negativos, estabelecem que essa técnica deve ser realizada em todos os adultos com HH de etiologia desconhecida.

Testes de Sensibilidade a Proteínas/Leucina

A sensibilidade a proteínas é observada em alguns pacientes com HH congênita. Normalmente, as mutações nos genes *ABCC8*/*KCNJ11*, *GDH* e *HADH* levam à hipoglicemia induzida por proteínas. Estes pacientes irão demonstrar hipoglicemia grave em resposta a uma carga de proteínas ou leucina.

Teste Ergométrico

Em alguns pacientes o exercício pode desencadear uma secreção desregulada de insulina. Isto é denominado hiperinsulinismo induzido por exercício. As mutações ativadoras do promotor induzem a expressão do gene *SLC16A1* nas células β, onde este gene geralmente não é transcrito, permitindo a absorção de piruvato e a liberação de insulina estimulada por piruvato apesar da hipoglicemia que se segue. Um teste de exercício físico irá identificar este grupo de pacientes.

Estudos Genéticos

Os testes genéticos devem ser realizados em crianças que foram diagnosticadas com HH congênita e outras causas de hipoglicemia que possam ter uma base genética. As mutações nos genes *ABCC8*/*KCNJ11* são a causa mais comum de HH congênita não responsiva à medicação. Todos os pacientes com insulinoma e com tumores de células das ilhotas não insulinoma devem ser testados para mutações no gene *MEN1*.

Tratamento

O tratamento correto da hipoglicemia dependerá da causa subjacente. Por conseguinte, estabelecer o diagnóstico correto é fundamentalmente importante em crianças e adultos.

Tratamento de Emergência

O tratamento agudo da hipoglicemia envolve a administração de um bólus de glicose intravenosa (em adultos um bólus de dextrose 50%) para corrigir o nível de glicose sanguínea. Isto deverá ser seguido por uma infusão de dextrose a 10% para manter a normoglicemia. O glucagon pode ser usado no tratamento de emergência da hipoglicemia (em caso de emergência, administrar 1 mg imediatamente por via intramuscular). O glucagon pode causar hipoglicemia de rebote, razão pela qual o paciente vai necessitar de monitoramento da glicose sanguínea após a administração de glucagon.

Manejo de Causas Específicas de Hipoglicemia

O tratamento em longo prazo da hipoglicemia depende da causa subjacente. A seguir está um resumo do tratamento dos diferentes tipos de hipoglicemia.

Hipoglicemia Hiperinsulinêmica

O diazóxido (5 a 20 mg/kg/dia por via oral, três vezes ao dia) é o tratamento médico de primeira linha em crianças e adultos com HH. A retenção hídrica é um efeito colateral importante. O diazóxido pode ser combinado com um diurético para reduzir o efeito colateral de retenção hídrica. As terapias de segunda linha incluem o uso de octreotídeo (5 a 35 μg/kg/dia por infusão ou injeção três ou quatro vezes ao dia) e glucagon (1 a 10 μg/kg/h por infusão intravenosa ou subcutânea).

Para pacientes adultos com insulinoma, a pancreatectomia é o tratamento de escolha.[17] No entanto, existem relatos de insulinoma em adultos que respondem ao tratamento com diazóxido e octreotídeo (incluindo octreotídeo de longa ação). Foi relatado que o inibidor de mTOR everolimo é eficaz no controle da hipoglicemia em pacientes com insulinomas malignos ou naqueles que não podem submeter-se a ressecção cirúrgica. Os pacientes adultos com HHPP após a cirurgia de *bypass* gástrico podem ser tratados com diazóxido e octreotídeo, mas alguns exigirão pancreatectomia.[18] A síndrome autoimune do anticorpo anti-insulina irá responder à terapia com glicocorticoides, mas alguns pacientes responderam ao diazóxido e octreotídeo. Os pacientes com HTCNI ou IGF-2-oma exigirão a ressecção do tumor primário.

Hipoglicemia Devido a Deficiências Hormonais

Os pacientes adultos e crianças com deficiência de GH e cortisol irão necessitar de tratamento de reposição com GH recombinante e hidrocortisona (prednisolona), respectivamente. O tratamento de reposição com glicocorticoides e mineralocorticoides pode salvar a vida dos pacientes com insuficiência suprarrenal.

Hipoglicemia Devido a Doenças do Armazenamento de Glicogênio

Os pacientes com hipoglicemia devido a doenças de armazenamento e liberação do glicogênio hepático precisam evitar períodos prolongados de jejum. As crianças exigirão alimentação contínua durante a noite. O amido de milho cru é comumente usado como fonte de liberação lenta de glicose e ajuda a prolongar o período de jejum.

Hipoglicemia Devido a Defeitos na Oxidação de Ácidos Graxos, Distúrbios da Gliconeogênese e Distúrbios do Metabolismo dos Corpos Cetônicos

Princípios semelhantes aos discutidos anteriormente também se aplicam a estes pacientes. No entanto, os pacientes com distúrbios de oxidação dos ácidos graxos devem receber suplementação de carnitina.

Referências Gerais

1. Ludwig A, Ziegenhorn K, Empting S, et al. Diabetes Patienten-Verlaufsdokumentationssystem (DPV) Group, Mohnike K. Glucose metabolism and neurological outcome in congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg*. 2011;20:45–49.
2. Tesfaye N, Seaquist ER. Neuroendocrine responses to hypoglycemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1212:12–28.
3. Watts AG, Donovan CM. Sweet talk in the brain: glucosensing, neural networks, and hypoglycemic counterregulation. *Front Neuroendocrinol*. 2010;31:32–43.
4. Chan O, Sherwin R. Influence of VMH fuel sensing on hypoglycemic responses. *Trends Endocrinol Metab*. 2013;24:616–624.
5. McCrimmon RJ. Update in the CNS response to hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1–8.
6. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:709–728.
7. Douillard C, Mention K, Dobbelaere D, et al. Hypoglycaemia related to inherited metabolic diseases in adults. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:26.
8. Senniappan S, Shanti B, James C, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35:589–601.
9. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*. 2013;19:829–837.
10. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Blockade of glucagon-like peptide 1 receptor corrects postprandial hypoglycemia after gastric bypass. *Gastroenterology*. 2014;146:669–680.

11. Milone M, Di Minno MN, Leongito M, et al. Bariatric surgery and diabetes remission: sleeve gastrectomy or mini-gastric bypass? *World J Gastroenterol*. 2013;19:6590–6597.
12. Galati SJ, Rayfield EJ. Approach to the patient with postprandial hypoglycemia. *Endocr Pract*. 2014;20:331–340.
13. Dynkevich Y, Rother KI, Whitford I, et al. Tumors, IGF-2, and hypoglycemia: insights from the clinic, the laboratory, and the historical archive. *Endocr Rev*. 2013;34:798–826.
14. Douillard C, Mention K, Dobbelaere D, et al. Hypoglycemia related to inherited metabolic diseases in adults. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:26.
15. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26:737–753.
16. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*. 2013;19:829–837.
17. Partelli S, Maurizi AI, Tamburrino D, et al. GEP-NETS update: a review on surgery of gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol*. 2014;171:R153–R162.
18. Iglesias P, Díez JJ. Management of endocrine disease: a clinical update on tumor-induced hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:R147–R157.

No Brasil

Diazóxido não é disponível no Brasil. Assim, conforme recomendação da sociedade americana de endocrinologia em seu último consenso, a hipoglicemia pancreatogênica não insulinoma deve ser tratada com fracionamento de dieta, diminuição da ingesta de carboidratos e fármacos - acarbose (inibidor da alfa-glicosidade) e/ou octreotide (análogo da somatostatina) no Brasil. Em geral, somente se as respostas dietética e farmacológica forem insuficientes (com manutenção de hipoglicemias) opta-se pela pancreatectomia parcial.

Bibliografia

Philip E, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94:709–728.

Distúrbios poliglandulares

Lynnette K. Nieman

Allen M. Spiegel

Definição e significado clínico

As síndromes poliglandulares são distúrbios em que existem disfunção e comprometimento patológico de mais de uma glândula endócrina. Estes distúrbios podem ser classificados em (a) síndromes neoplásicas em que existe proliferação anormal de células endócrinas e frequentemente, mas não invariavelmente, hipersecreção hormonal e (b) em síndromes autoimunes em que existe evidência de destruição imune de células endócrinas, muitas vezes resultando em hipofunção e secreção hormonal reduzida. Ambas as síndromes poliglandulares, neoplásicas e autoimunes, têm com frequência manifestações não endócrinas que são relativamente específicas da síndrome.

Com poucas exceções, as síndromes poliglandulares devem-se a mutações germinativas em genes-chave reguladores do crescimento (síndromes neoplásicas) ou imunorreguladores (síndromes autoimunes).[1] É importante reconhecer esses distúrbios e diferenciá-los de doenças esporádicas de glândula endócrina única por várias razões. Primeiro, o reconhecimento de uma síndrome poliglandular específica deve alertar o clínico para procurar outras manifestações endócrinas e extraendócrinas da síndrome. Embora alguns pacientes se apresentem com manifestações de múltiplas glândulas endócrinas, alguns apresentam-se inicialmente apenas com uma única glândula endócrina afetada. Nestes casos é necessário histórico familiar detalhado e a triagem para outras manifestações endócrinas e extraendócrinas características. Em segundo lugar, o tratamento da doença poliglandular pode diferir do tratamento da doença de glândula individual. Em terceiro, devido à base genética da maioria destas síndromes, está indicada a obtenção de um histórico familiar detalhado e, em alguns casos, a triagem de outros membros da família para permitir a prevenção da doença nos indivíduos afetados.

Este capítulo discute os distúrbios poliglandulares mais bem caracterizados. Os outros capítulos sobre hipófise anterior (Cap. 224), tireoide (Cap. 226), córtex suprarrenal (Cap. 227), medula suprarrenal (Cap. 228), ilhotas pancreáticas (Caps. 195 e 230) e paratireoides (Cap. 245) devem ser consultados para uma discussão mais detalhada das doenças das glândulas individuais.

Síndromes neoplásicas

Existem seis síndromes neoplásicas diferentes que envolvem mais de uma glândula endócrina. Estas incluem a neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1), neoplasia endócrina múltipla tipos 2A (NEM 2) e 2B (por vezes denominada NEM 3), neoplasia endócrina múltipla tipo 4 (NEM 4), complexo de Carney,[2] doença de von Hippel-Lindau (VHL) e síndrome de McCune-Albright (SMA) (Tabela 231-1).[3] Todas menos a última são causadas por mutações germinativas heterozigotas e são herdadas de forma autossômica dominante. Os genes responsáveis pela NEM 1 e 4, complexo de Carney e doença de von Hippel-Lindau atuam como genes supressores de tumor. As mutações germinativas de perda de função em um alelo são seguidas por mutações somáticas que inativam o segundo alelo normal, levando a tumorigênese. A base da expressão das manifestações endócrinas e extraendócrinas específicas dos tecidos nestas síndromes não é bem compreendida, mas a natureza germinativa da mutação e a expressão do gene afetado em mais de uma glândula endócrina justificam a característica poliglandular do distúrbio. As NEM 2A e B, em contrapartida, são causadas por mutações germinativas ativadoras de um oncogene, *RET*. O padrão de expressão deste gene, envolvendo células cromafins, ajuda a explicar as manifestações clínicas específicas. A síndrome de McCune-Albright é causada por uma mutação somática, ao invés de germinativa, que ativa constitutivamente o gene *GNAS* ubiquamente expresso. Esta mutação, que pode ocorrer no início da embriogênese, leva à formação desregulada de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) nas células afetadas. A distribuição em mosaico resultante do gene mutante ajuda a explicar as manifestações pleiotrópicas da doença.

Tabela 231-1

Síndromes poliglandulares neoplásicas

SÍNDROME	BASE GENÉTICA*	TUMORES ENDÓCRINOS	CARACTERÍSTICAS NÃO ENDÓCRINAS
NEM 1	*MEN1*	Paratireoide	Lipomas subcutâneos
		Hipófise anterior	Colagenomas cutâneos
		Ilhotas pancreáticas	
NEM 2 (A e B)	*RET*	Câncer medular da tireoide	Neuromas mucosos (2B)
		Feocromocitoma	Megacólon (2B)
		Paratireoide (2A)	
NEM 4	*CDNK1B*	Hipófise anterior	Tumores renais
		Paratireoide	
Complexo de Carney	*PKAR1A*	Córtex suprarrenal	Mixomas atriais
		Hipófise anterior	Lentigo cutâneo
		Tireoide	
Doença de von Hippel-Lindau	*VHL*	Feocromocitoma	Câncer de células renais
		Ilhota pancreática	Hemangioblastoma do SNC
Síndrome de McCune-Albright	*GNAS* (mosaico)	Tireoide	Displasia fibrosa
		Hipófise anterior	Lesões cutâneas café com leite
		Córtex suprarrenal	
		Gônadas	

SNC = sistema nervoso central.

* Com exceção da McCune-Albright, todas as síndromes são causadas por mutações germinativas heterozigotas do gene listado e apresentam hereditariedade autossômica dominante.

Os pacientes com síndromes neoplásicas poliglandulares apresentam-se normalmente com seus respectivos tumores endócrinos em uma idade mais jovem do que os pacientes com tumores endócrinos esporádicos de glândula única. O tratamento das síndromes neoplásicas poliglandulares, tanto no que se refere ao componente neoplásico quanto da hipersecreção hormonal, apresenta desafios maiores do que o tratamento dos tumores endócrinos individuais.[4] Para os distúrbios com alto risco de neoplasia fatal, como o câncer medular de tireoide na NEM 2, está indicado o diagnóstico genético precoce e a remoção cirúrgica profilática da tireoide.[5] Em outros distúrbios, como a NEM 1 e o complexo de Carney, podem ser mais apropriadas abordagens menos agressivas, como a ressecção seletiva do tumor e o tratamento farmacológico para reduzir a hipersecreção hormonal. Uma discussão mais detalhada sobre as características clínicas, diagnóstico e tratamento dessas síndromes neoplásicas pode ser encontrada em outros capítulos (NEM 1 no Cap. 245; NEM 2 e 3 no Cap. 246; Síndrome de McCune-Albright nos Caps. 233 e 235).

Síndromes autoimunes

A doença autoimune específica de órgão, caracterizada por infiltração linfocítica e autoanticorpos específicos de órgão, comumente resulta em hipofunção endócrina. No entanto, não raramente, os distúrbios de mais de uma glândula endócrina aparecem em famílias ou pacientes individuais. Os padrões característicos da apresentação da doença e da herança genética permitem a definição de duas síndromes com sobreposição de manifestações (Tabela 231-2).[6]

Tabela 231-2

Características clínicas das síndromes poliglandulares autoimunes

CARACTERÍSTICA	TIPO 1	TIPO 2
Candidíase mucocutânea	Muito comum	Não observado
Hipoparatireoidismo	Comum	Raro
Doença de Addison	Comum	Comum
Hipogonadismo primário	Comum	Ocorre
Doença tireoidiana autoimune	Raro	Comum
Diabetes autoimune	Ocorre	Comum
Hipofisite	Ocorre	Ocorre
Hepatite autoimune	Ocorre	Não observado
Anemia perniciosa	Ocorre	Ocorre
Vitiligo	Ocorre	Ocorre
Síndrome de má absorção	Ocorre	Ocorre como doença celíaca
Alopecia	Comum	Ocorre
Miastenia *gravis*	Não observado	Ocorre
Ceratopatia	Comum	Não observado
Calcificação da membrana timpânica	Comum	Não observado
Hereditariedade	Autossômica recessiva	Associação ao HLA
Idade de início	Geralmente na infância	Geralmente na idade adulta

HLA = antígeno leucocitário humano.

Síndrome poliglandular autoimune tipo 1

Definição

A síndrome poliglandular autoimune (SPA) tipo 1 é uma doença rara que também é conhecida como poliendocrinopatia autoimune, candidíase e síndrome de distrofia ectodérmica. Normalmente, manifesta-se no início da infância.

Patogenia

A SPA tipo 1 é um distúrbio autossômico recessivo causado por uma variedade de mutações inativadoras no gene que codifica o regulador autoimune 1 (AIRE-1),[7] que controla a expressão de autoantígenos pelas células epiteliais medulares do timo. Esses antígenos também são expressos em tecidos periféricos. Sua expressão no timo é importante para a seleção negativa (eliminação) das células T autorreativas, o que está na base do desenvolvimento da (auto) tolerância. Estas células T autorreativas escapam para a periferia na ausência de AIRE e, se forem ativadas, induzem a destruição autoimune do tecido específico. O surgimento de autoanticorpos específicos de órgão precede a apresentação da doença e prevê o desenvolvimento de lesão específica de órgão-alvo. Contudo, o papel destes anticorpos é desconhecido.

Manifestações clínicas

A candidíase mucocutânea (Cap. 338) ocorre em praticamente todos os pacientes e é geralmente a primeira manifestação da doença. O hipoparatireoidismo e a doença de Addison são as manifestações endócrinas mais comuns; cada uma destas doenças ocorre em 70% a 80% dos pacientes. O hipoparatireoidismo normalmente precede a doença de Addison; ambas as doenças normalmente se manifestam antes dos 15 anos de idade. A insuficiência ovariana prematura (em 60% das mulheres afetadas) em geral apresenta-se como amenorreia secundária; a insuficiência testicular ocorre com menos frequência. O diabetes melito insulinodependente ocorre em 12% dos pacientes, geralmente em idade adulta; o hipotireoidismo é incomum.

Os componentes não endócrinos desta síndrome, além da candidíase mucocutânea, incluem a alopecia, vitiligo, opacidades da córnea, hepatite autoimune, hipoplasia do esmalte dentário, calcificação da membrana timpânica, distrofia ungueal que se correlaciona apenas levemente com candidíase franca, atrofia das células parietais e má absorção de vitamina B_{12}, e má absorção intestinal mais geral com esteatorreia. O asplenismo, com corpúsculos de Howell-Jolly no esfregaço de sangue periférico (Cap. 157), foi observado em vários pacientes. Cada um dos componentes da doença deve ser investigado quando qualquer paciente se apresenta com hipoparatireoidismo, insuficiência suprarrenal primária ou candidíase mucocutânea.[8]

Tratamento

O hipoparatireoidismo é tratado, tal como a doença esporádica, com cálcio oral e 1,25-di-hidroxivitamina D, embora a má absorção intestinal variável possa apresentar um desafio terapêutico particular. A candidíase pode ser satisfatoriamente controlada com cetoconazol. A insuficiência suprarrenal primária é tratada com reposição de glicocorticoides e mineralocorticoides.

Prognóstico

O prognóstico dos distúrbios hormonais com expressão variável é similar ao de seus homólogos esporádicos. Quando é estabelecido o diagnóstico de SPA tipo 1, a investigação de outros componentes da síndrome pode permitir um tratamento mais precoce do que ocorreria de outra forma.

Síndrome poliglandular autoimune tipo 2

Patogenia

A SPA tipo 2 geralmente é herdada em famílias com variantes características (normais) de genes que regulam a apresentação de antígenos às células T e a subsequente função das células T. O *locus* genético mais comumente associado a esta síndrome é o *locus* do antígeno leucocitário humano (HLA), particularmente os alelos B8, DR3 e D4.[9] As associações HLA não indicam a presença de doença de forma absoluta, mesmo em gêmeos idênticos, de modo que os fatores ambientais devem contribuir para a apresentação da doença. A expressão anormal do gene que codifica o antígeno 4 dos linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) também pode predispor para SPA tipo 2. O gene da proteína tirosina fosfatase não receptora tipo 22 que codifica a tirosina fosfatase linfoide opõe-se à sinalização do receptor das células T ativadas. Uma variante deste gene está potenciada em famílias com diabetes melito tipo 1 e doença autoimune da tireoide. Os estudos de associação ampla do genoma identificaram um grande número de genes associados ao diabetes tipo 1. Embora essa abordagem ainda não seja usada para a SPA tipo 2, parece provável que muitos dos genes identificados nestes estudos provarão ser relevantes, uma vez que grande parte deles parece influenciar a capacidade de resposta imunológica.

Manifestações clínicas

A SPA tipo 2 é consideravelmente mais comum do que a tipo 1 e, em geral, se manifesta na quarta década de vida. O diabetes melito insulinodependente e a disfunção tireoidiana, seja hipotireoidismo autoimune ou doença de Graves, são as manifestações mais frequentes. A doença de Addison (Cap. 227) é o terceiro componente endócrino mais importante deste distúrbio. Embora a maioria dos pacientes que se apresenta com diabetes autoimune ou doença tireoidiana tenha envolvimento clínico de apenas uma glândula, muitos pacientes com doença de Addison autoimune desenvolvem doença clinicamente evidente em outras glândulas endócrinas. Os componentes menos comuns da SPA tipo 2 incluem o hipogonadismo primário e a hipofisite. A anemia perniciosa, vitiligo, doença celíaca, alopecia e miastenia *gravis* também estão associados a esta síndrome.

Os anticorpos específicos de órgão aparecem antes da doença clínica e indicam doença subsequente. No entanto, o papel destes anticorpos na hipofunção de órgão não foi estabelecido.

Tratamento

O tratamento de cada componente desta síndrome é idêntico ao tratamento de cada distúrbio isolado, embora o possível agrupamento das doenças deva ser tido em conta durante a avaliação e acompanhamento de todos os pacientes com distúrbio de cada componente individual. A terapia com hormônio tireoidiano pode precipitar sintomas de insuficiência suprarrenal em pacientes com estes distúrbios. Por conseguinte, um histórico detalhado (incluindo histórico familiar), exame físico e um baixo limiar para testes laboratoriais específicos para insuficiência suprarrenal devem fazer parte da avaliação de todos os pacientes com hipotireoidismo autoimune. Além disso, combinações de hipogonadismo, insuficiência suprarrenal e hipotireoidismo podem mimetizar o hipopituitarismo, embora os testes hormonais específicos (Cap. 224) possam facilmente diferenciar esses distúrbios. Como vários componentes da síndrome podem aparecer de forma assíncrona, está indicada uma avaliação periódica para o aparecimento precoce de componentes adicionais da doença.

Prognóstico

O prognóstico dos componentes individuais da SPA tipo 2 é o mesmo das versões esporádicas de cada componente.

Referências Gerais

1. Marx SJ. Multiplicity of hormone-secreting tumors: common themes about cause, expression, and management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3139–3148.
2. Salpea P, Stratakis CA. Carney complex and McCune Albright syndrome: an overview of clinical manifestations and molecular genetics. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;386:85–91.
3. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol*. 2014;386:2–15.
4. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2990–3011.
5. Wells Jr SA, Pacini F, Robinson BG, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3149–3164.
6. Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6:270–277.
7. Akirav EM, Ruddle NH, Herold KC. The role of AIRE in human autoimmune disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7:25–33.
8. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, et al. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med*. 2009;265:514–529.
9. Weinstock C, Matheis N, Barkia S, et al. Autoimmune polyglandular syndrome type 2 shows the same HLA class II pattern as type 1 diabetes. *Tissue Antigens*. 2011;77:317–324.

Tumores neuroendócrinos e síndrome carcinoide

Kenneth R. Hande

Tumores neuroendócrinos: Descrição, incidência e apresentação

Os tumores neuroendócrinos são cânceres que surgem das células enterocromafins encontradas por todo o corpo. Um "tumor carcinoide" implica um tumor neuroendócrino bem diferenciado e exclui os tumores neuroendócrinos de alto grau ou pouco diferenciados. Apesar de existirem atualmente vários sistemas de classificação para tumores neuroendócrinos, tem havido uma transição afastando o termo *tumor carcinoide* em favor do termo *tumor neuroendócrino bem diferenciado*.[1]

Os tumores neuroendócrinos bem diferenciados, ou carcinoides, ocorrem com mais frequência no pulmão (30% de todos os tumores carcinoides), intestino delgado (25%), reto (15%), apêndice (10%) e estômago (5%), mas podem ser observados em muitos outros órgãos. Os tumores neuroendócrinos bem diferenciados típicos apresentam um padrão histológico de densos ninhos de células de tamanho e aparência nuclear uniforme que contêm grânulos secretores. Os grânulos neurossecretores contêm várias aminas, tais como a 5-hidroxitriptamina (serotonina), peptídios, taquicininas e prostaglandinas. Os tumores neuroendócrinos de baixo grau têm uma taxa de mutação baixa em comparação com a maioria das neoplasias. Foram identificadas mutações em vias oncogênicas-chave, como a via PI3K/AKT/mTOR.[2] A incidência de tumores carcinoides (2 a 5 por 100.000 indivíduos) tem aumentado nos últimos 20 anos.[3] Como os tumores carcinoides são de crescimento relativamente lento, sua prevalência na verdade é maior que a do câncer esofágico, gástrico ou pancreático. Os tumores carcinoides podem estar associados à síndrome da neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1) (Cap. 231). Os tumores carcinoides do timo presentes em pacientes com NEM 1 indicam um pior prognóstico.[4]

Os pacientes com tumores neuroendócrinos se apresentam ou com sintomas relacionados com a massa tumoral ou com sintomas resultantes da liberação de peptídios biologicamente ativos para a circulação. A dor abdominal, pela massa tumoral ou por obstrução intestinal relacionada com a reação desmoplásica no mesentério envolvente, é um sintoma de apresentação comum. Acredita-se que a reação desmoplásica se desenvolva em resposta à secreção de fatores de crescimento tais como o fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento semelhante à insulina, fator de crescimento epidérmico e fator de crescimento transformador β. Raramente, os tumores primários causam hemoptise ou hemorragia gastrointestinal. A hepatomegalia pode ser observada no momento do diagnóstico. Outros pacientes podem se apresentar com sintomas relacionados à liberação sistêmica de peptídios a partir de células tumorais, denominada síndrome carcinoide.

Síndrome carcinoide

O termo *síndrome carcinoide* refere-se a sinais e sintomas sistêmicos resultantes da liberação de mediadores neuroendócrinos por alguns tumores carcinoides. As manifestações mais comuns da síndrome carcinoide são o rubor cutâneo, diarreia e lesões cardíacas valvares. Apenas 8% a 10% de todos os tumores neuroendócrinos estão associados à síndrome carcinoide, normalmente os carcinoides ileais com metástases hepáticas. Os tumores carcinoides de diferentes locais primários possuem características clínicas únicas. Os tumores carcinoides originários de órgãos do intestino anterior embrionário (p. ex., brônquios, estômago, pâncreas e tireoide) estão raramente associados à síndrome carcinoide; os carcinoides do intestino grosso distal podem metastatizar, mas não exibem efeitos endócrinos.

Fisiopatologia da síndrome carcinoide

A síndrome carcinoide resulta da produção de uma variedade de substâncias biologicamente ativas pelas células dos tumores neuroendócrinos, incluindo a serotonina, taquicininas, histamina e prostaglandinas. A maioria dos tumores neuroendócrinos de baixo grau contém a enzima triptofano hidroxilase, que catalisa a formação de 5-hidroxitriptofano (5-HTP) a partir do triptofano (Fig. 232-1). O tumor carcinoide ileal típico também contém l-aminoácido aromático descarboxilase, que catalisa a conversão de 5-HTP em 5-hidroxitriptamina (5-HT ou serotonina). Após a sua liberação, a serotonina é oxidada a 5-hidroxindolacetaldeído e rapidamente convertida em ácido 5-hidroxindolacético (5-HIAA) pela aldeído desidrogenase. Este ácido é excretado na urina e quase toda a serotonina circulante pode aparecer como 5-HIAA

urinário. As taquicininas também estão armazenadas em tumores neuroendócrinos. Destas, o neuropeptídio K, as neurocininas A e B e a substância P foram identificados em tumores e no sangue de pacientes com a síndrome carcinoide. Alguns tumores carcinoides, em especial aqueles de origem gástrica, liberam quantidades excessivas de histamina. Também foi demonstrada a secreção de uma variedade de prostaglandinas pelos tumores carcinoides. Os tumores neuroendócrinos, particularmente do timo e pulmão, foram associados à produção ectópica do hormônio adrenocorticotrófico e hormônio liberador do hormônio do crescimento.

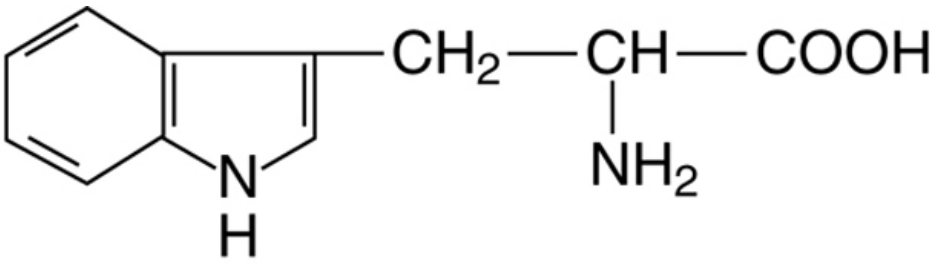

Triptofano

Triptofano hidroxilase

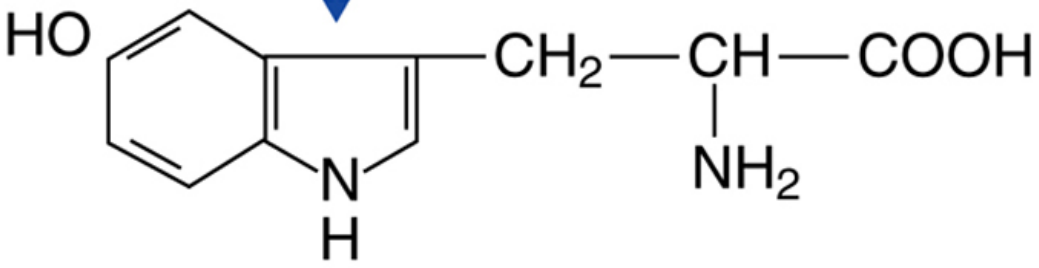

5-hidroxitriptofano

L-aminoácido aromático descarboxilase

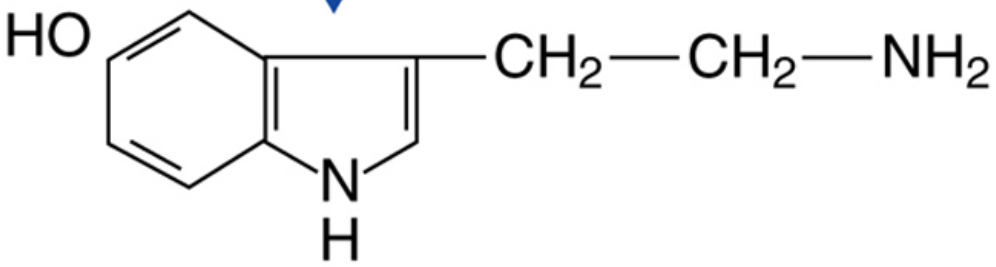

5-hidroxitriptamina (serotonina)

Monoaminoxidase

5-hidroxindolacetaldeído

Aldeído desidrogenase

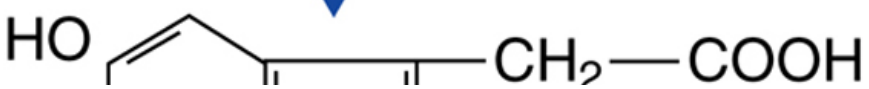

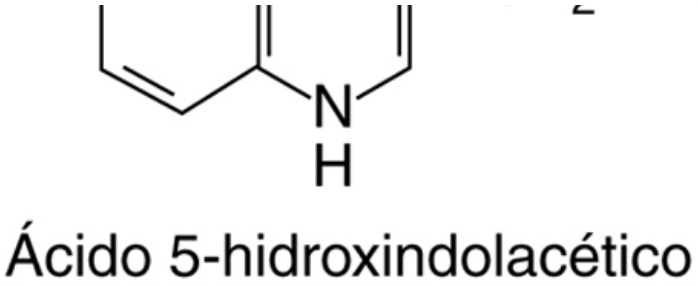

FIGURA 232-1 **Síntese e degradação da serotonina.**

A serotonina contribui para a hipermotilidade intestinal e diarreia associadas à síndrome carcinoide. Um efeito secundário da superprodução de serotonina ocorre quando uma grande fração de triptofano dietético é desviada para a via de hidroxilação, deixando menos triptofano disponível para a formação de ácido nicotínico e proteínas. Quando a excreção urinária de 5-HIAA excede 100 mg/dia, podem ser observados baixos níveis plasmáticos de triptofano e evidência de deficiência de ácido nicotínico (pelagra). A interação da serotonina com as plaquetas e o endotélio cardíaco é considerada a causa da doença cardíaca carcinoide. Esta hipótese é apoiada pelo achado de doença cardíaca valvar em pacientes que tomam inibidores do apetite, como a fenfluramina, que liberam serotonina. O risco de doença cardíaca valvar em pacientes com síndrome carcinoide está correlacionado com a quantidade de 5-HIAA excretado na urina.

A maioria das evidências apontam para as taquicininas como mediadores do rubor carcinoide. As taquicininas são vasodilatadores conhecidos. Os níveis de taquicininas estão aumentados durante o rubor induzido por pentagastrina; quando o rubor induzido por pentagastrina é inibido pela somatostatina, o aumento dos níveis de taquicininas também é bloqueado. A serotonina não parece ser o mediador do rubor. As crises de rubor podem ser atribuídas à histamina em certos tumores carcinoides gástricos. O rubor pode ser desencadeado por catecolaminas, e isso provavelmente explica a associação do rubor com exercício e estímulos emocionais. A injeção de isoproterenol ou pentagastrina também pode desencadear rubor, uma ação que pode explicar a provocação de rubor pela ingestão de alimentos em alguns pacientes. A síndrome carcinoide ocorre quando os mediadores produzidos pelo tumor e normalmente metabolizados pelo fígado escapam para a circulação sistêmica. Assim, a maioria dos pacientes com síndrome carcinoide tem metástases hepáticas.

Manifestações clínicas da síndrome carcinoide

Paroxismos vasodilatadores

O rubor cutâneo, que ocorre em 80% dos pacientes com síndrome carcinoide, é a característica clínica mais comum. O rubor típico é vermelho-escuro a violáceo e envolve a cabeça, o pescoço e a porção superior do tronco (área de rubor). Geralmente o rubor dura de 30 segundos a três minutos. Os tumores neuroendócrinos do intestino anterior produzem um rubor levemente diferente, caracteristicamente variando de rosa-salmão brilhante a vermelho. As crises prolongadas de rubor podem estar associadas a lacrimejamento e edema periorbitário. O rubor pode ser acompanhado de taquicardia. A pressão arterial em geral diminui ou não sofre alteração. A elevação da pressão arterial durante a ruborização é rara e a síndrome carcinoide não é uma causa de hipertensão sustentada. O rubor pode ser provocado por excitação, esforço, consumo de alimentos e ingestão de etanol. Em pacientes com a variante carcinoide bronquial, o rubor pode durar horas. Além dos paroxismos da vasodilatação cutânea, alguns pacientes desenvolvem telangiectasias, que são mais pronunciadas na região malar. Esses pacientes podem ter os aspectos característicos da rosácea.

Sintomas gastrointestinais

A hipermotilidade intestinal com borborigmos e espasmos ocorre em 50% a 70% dos pacientes com síndrome carcinoide. A diarreia secretória explosiva pode ocorrer, embora a diarreia crônica com um componente secretório seja mais comum. Quando a diarreia é grave, pode ocorrer má absorção. O tempo do trânsito gastrointestinal através dos intestinos delgado e grosso é de duas a seis vezes mais rápido que em pacientes fisiologicamente normais.

Pelagra

O triptofano é normalmente utilizado para formar o ácido nicotínico. Nos pacientes com síndrome carcinoide, até 60% do triptofano da dieta pode ser usado para formar o 5-HTP e 5-HT. Os níveis de ácido nicotínico são ocasionalmente esgotados, o que resulta em sintomas de pelagra (dermatite, diarreia e demência) (Cap. 218).

Manifestações cardíacas

A doença cardíaca valvar sintomática está presente em 15% a 20% dos pacientes com síndrome carcinoide (Cap. 60). Até 50% dos pacientes têm evidências ecocardiográficas de doença cardíaca.[5] O espessamento semelhante a placas do endocárdio das cúspides valvares e câmaras cardíacas ocorre principalmente no lado direito do coração, mas pode raramente envolver o lado esquerdo (<10%). As lesões da valva tricúspide (geralmente regurgitação) estão presentes em 65% dos pacientes com doença cardíaca carcinoide, e a doença valvar pulmonar (novamente, em geral regurgitação) é observada em 20%.

Outros sintomas

Fadiga generalizada e debilidade são características subvalorizadas da síndrome carcinoide. A broncoconstrição, geralmente mais pronunciada durante as crises de ruborização, é uma característica menos comuns da síndrome, mas quando ocorre pode ser grave. As crises de ruborização graves e sustentadas com comprometimento hemodinâmico e broncoconstrição potencialmente fatais são denominadas crises carcinoides. Os fatores precipitantes incluem anestesia, cirurgia, necrose tumoral e infusão de catecolaminas. Deficiência cognitiva também foi associada a síndrome carcinoide.[6]

Diagnóstico

Na presença de todas as suas manifestações clínicas, a síndrome carcinoide é facilmente reconhecida. O diagnóstico também deve ser considerado na presença de qualquer uma de suas manifestações clínicas. A característica diagnóstica principal consiste na superprodução de 5-hidroxindol, acompanhada de aumento da excreção urinária de 5-HIAA em um paciente com um tumor carcinoide comprovado por biópsia. Normalmente, a excreção de 5-HIAA não ultrapassa 10 mg/dia. A ingestão de alimentos que contêm serotonina pode complicar o diagnóstico bioquímico da síndrome carcinoide; as bananas, as nozes e determinados outros alimentos contêm serotonina suficiente para produzir elevações anormais na excreção urinária de 5-HIAA após a sua ingestão. Fármacos selecionados (p. ex., guaifenesina, acetaminofeno) também podem elevar erroneamente as mensurações urinárias de 5-HIAA. Uma vez excluídos os 5-hidroxindois da dieta, a excreção urinária de 25 mg/dia de 5-HIAA é diagnóstica da síndrome carcinoide. Podem-se observar elevações na faixa de 9 a 25 mg/dia na síndrome carcinoide, no espru não tropical, nos vômitos ou na obstrução intestinal aguda. A determinação da serotonina no sangue ou nas plaquetas tem interesse, porém tem menos valor diagnóstico do que o ensaio do principal metabólito da serotonina na urina. As concentrações plasmáticas de cromogranina A estão frequentemente elevadas em pacientes com tumores carcinoides, incluindo aqueles que não têm a síndrome carcinoide, e podem servir como um marcador da massa tumoral. No entanto, o valor diagnóstico da cromogranina A plasmática é relativamente baixo, porque essa substância está elevada em pacientes com insuficiência renal, gastrite atrófica e em pacientes que tomam inibidores da bomba de prótons. A avaliação da extensão e localização do tumor tanto primário quanto metastático é auxiliada pela tomografia computadorizada do abdome e tórax e por técnicas de imagem com ligantes do receptor da somatostatina marcados com radionuclídeos.

A síndrome carcinoide típica geralmente resulta de tumores de origem no intestino médio, que quase invariavelmente secretam serotonina. Em contraste, os tumores originários do intestino anterior embrionário têm um conteúdo mais baixo de serotonina e podem secretar 5-HTP. Os pacientes com tumores carcinoides gástricos podem apresentar um rubor particular, começando como eritema brilhante, irregular, com bordas serpentiginosas bem delineadas que coalescem à medida que aumenta o rubor. A ingestão de alimentos é especialmente suscetível de produzir ruborização. Com os tumores carcinoides originários dos brônquios, as crises de ruborização tendem a ser prolongadas e graves e podem estar associadas a edema periorbitário, lacrimejamento e salivação excessivas, hipotensão, taquicardia, ansiedade e tremor. Esse grupo é particular em relação à terapia, pelo fato de as crises graves às vezes poderem ser prevenidas por corticosteroides.

Diagnóstico Diferencial da Síndrome Carcinoide

A ocorrência de episódios de rubor em um paciente com excreção urinária normal de 5-HIAA sugere outras possibilidades diagnósticas. Os distúrbios sistêmicos de ativação dos mastócitos, incluindo mastocitose sistêmica (Cap. 255) e anafilaxia idiopática (Cap. 253), provocam rubor e diarreia, devendo ser considerados quando a excreção de 5-HIAA não está elevada. O rubor também ocorre em indivíduos geneticamente predispostos após a ingestão de etanol, no período pós-menopáusico (Cap. 240) e em conjunto com outros tumores neuroendócrinos, como VIPomas e carcinomas medulares da tireoide.

Tratamento

O tratamento da síndrome carcinoide é orientado para o tratamento farmacológico dos sintomas mediados humoralmente e para as medidas de redução da massa tumoral.

Análogos da Somatostatina

Mais de 80% dos tumores neuroendócrinos têm receptores para somatostatina na superfície celular. A somatostatina pode se ligar a esses receptores e prevenir o rubor e outros sintomas endócrinos. O desenvolvimento de análogos de somatostatina com meias-vidas biológicas mais longas que o hormônio nativo tornou a administração subcutânea e intramuscular factível e foi um grande avanço no tratamento desses pacientes.

Aproximadamente 70% dos pacientes com síndrome carcinoide têm uma redução de 50% ou mais na frequência de diarreia e/ou rubor com o uso de octreotídeo, um dos análogos da somatostatina. A terapia geralmente está associada a uma diminuição na excreção urinária de 5-HIAA e nos níveis plasmáticos de taquicininas. Com a melhora dos sintomas endócrinos e da fadiga, pode ser atingida uma considerável melhora na qualidade de vida. O controle sintomático com octreotídeo pode ser duradouro, e 50% a 60% dos pacientes continuam sentindo melhora dos sintomas de diarreia e rubor passados 12 meses de terapia.[7] Foram desenvolvidos análogos da somatostatina de longa ação (octreotídeo LAR e lanreotídeo), o que permitiu a administração uma vez por mês. Podem ser necessárias duas a quatro semanas para

alcançar níveis estáveis de octreotídeo após a administração de octreotídeo LAR, um período durante o qual pode ser necessária a suplementação com octreotídeo subcutâneo. O octreotídeo geralmente é bem tolerado. No entanto, o octreotídeo pode suprimir a função exócrina pancreática, causando esteatorreia, controle anormal da glicose e inibição da liberação de colecistocinina. A hiperglicemia, colelitíase sintomática, esteatorreia e hipoglicemia são observadas em 9%, 15%, 3% e 2% dos pacientes, respectivamente. O octreotídeo deve ser usado para prevenir as crises carcinoides que acompanham a liberação maciça de mediadores que pode ocorrer durante procedimentos cirúrgicos. Em pacientes com tumores neuroendócrinos gástricos secretores de histamina, o bloqueio dos receptores da histamina H_1 e H_2 melhora o rubor. Em pacientes que recebem octreotídeo, a regressão da massa tumoral é incomum. No entanto, o octreotídeo diminui a taxa de crescimento dos tumores neuroendócrinos de baixo grau. Com a terapia com octreotídeo observa-se estabilidade da doença em 65% dos pacientes em seis meses de acompanhamento, em comparação com apenas 35% dos pacientes que não recebem octreotídeo.[A1]

Cirurgia

O diagnóstico precoce da síndrome carcinoide permite a cura cirúrgica completa em alguns tumores endócrinos que liberam os seus mediadores humorais diretamente para a circulação sistêmica (p. ex., tumores carcinoides bronquiais). Em contraste, os tumores que liberam substâncias humorais para a circulação portal normalmente só produzem a síndrome depois de ocorrerem metástases hepáticas. Tendo em vista a lenta taxa de crescimento dos tumores neuroendócrinos de baixo grau, a redução efetiva da massa tumoral pode melhorar a morbidade e aumentar a qualidade de vida, mesmo depois de ocorrerem metástases. Em pacientes selecionados, esse objetivo pode ser alcançado com a redução cirúrgica do tumor, incluindo hepatectomia parcial para metástases unilobares, excisão de grandes metástases hepáticas superficiais e remoção do tumor primário e linfonodos regionais. Em séries selecionadas,[8] mais de 90% dos pacientes relatam alívio sintomático da dor e/ou síndrome carcinoide após a cirurgia citorredutora (50% a 70% com alívio completo). O tempo médio para a recorrência dos sintomas é de três anos e a sobrevida global é superior a cinco anos. A colecistectomia eletiva durante a intervenção cirúrgica previne a colelitíase que pode resultar do tratamento com octreotídeo. Como o suprimento sanguíneo das metástases hepáticas é em grande parte arterial, a embolização percutânea do suprimento arterial hepático do lobo hepático mais envolvido pode reduzir as metástases hepáticas não operáveis; no entanto, o procedimento acarreta um risco de complicações graves, com uma mortalidade de até 6%.[9] Em séries selecionadas, 90% dos pacientes relatam melhora dos sintomas com uma duração média de dois anos. A sobrevida média em pacientes embolizados é de 24 a 30 meses. A cirurgia de substituição valvar está indicada na doença grave, na qual geralmente consegue melhorar a expectativa de vida (Cap. 60).[10]

Quimioterapia

Em contraste com os cânceres neuroendócrinos pouco diferenciados de alto grau, a quimioterapia com agentes citotóxicos isolados ou combinados raramente produz regressão em tumores neuroendócrinos de baixo grau. No entanto, estudos recentes sugerem que vários fármacos podem diminuir as taxas de crescimento dos tumores neuroendócrinos de baixo grau, incluindo os agentes antiangiogênicos bevacizumabe e sunitinibe e o inibidor da mTOR everolimo. Em um estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo,[A2] 10 mg/dia de everolimo aumentaram a sobrevida livre de progressão de 11 meses nos pacientes-controle para 16 meses (razão de risco, 0,77). No entanto, não foi registrada nenhuma vantagem na sobrevida global e observaram-se efeitos colaterais decorrentes do tratamento, como a estomatite, erupção cutânea, fadiga e diarreia. Para os pacientes que apresentam progressão do tumor ou cuja síndrome clínica não melhorou após citorredução e octreotídeo, o everolimo pode ser considerado para terapia paliativa.

Prognóstico

O potencial de metástase dos tumores carcinoides localizados correlaciona-se com o tamanho, localização e grau histológico do tumor. Mesmo quando são metastáticos, os tumores neuroendócrinos típicos geralmente têm uma taxa de crescimento lenta, e muitos pacientes sobrevivem durante anos após a doença metastática ser identificada. Antes do desenvolvimento de tratamentos para a síndrome carcinoide, a morbidade resultava das manifestações endócrinas do tumor. No entanto, com o tratamento atual, os sintomas da síndrome carcinoide em geral podem ser controlados. A morte por tumores neuroendócrinos típicos normalmente é causada por complicações associadas ao crescimento do tumor, tais como obstrução intestinal ou insuficiência hepática. Uma estratégia combinada, que consiste na remoção do tumor primário, redução da massa tumoral e administração de octreotídeo, pode resultar em considerável melhora dos sintomas e da qualidade de vida, redução da liberação das substâncias humorais que provocam as lesões cardíacas e prolongamento da sobrevida.[11] A sobrevida média dos pacientes com tumores neuroendócrinos metastáticos e síndrome carcinoide ultrapassa agora os cinco anos naqueles que são cuidadosamente acompanhados. Os pacientes que têm tumores primários no intestino delgado vivem mais tempo do que os que têm no pulmão ou colón.

Referência de Grau A

A1. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study of the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID study group. *J Clin Oncol.* 2009;27:4656–4663.

A2. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumors associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;378:2005–2012.

Referências Gerais

1. Bergsland EK. The evolving landscape of neuroendocrine tumors. *Semin Oncol*. 2013;40:4–22.
2. Banck MS, Kanwar R, Kulkarni AA, et al. The genomic landscape of small intestine neuroendocrine tumors. *J Clin Invest*. 2013;123:2502–2508.
3. Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, et al. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21:R153–R163.
4. Ito T, Igarashi H, Uehara H, et al. Causes of death and prognostic factors in multiple endocrine neoplasia type 1: a prospective study: comparison of 106 MEN1/Zollinger-Ellison syndrome patients with 1613 literature MEN1 patients with or without pancreatic endocrine tumors. *Medicine*. 2013;92:135–181.
5. Patel C, Mathur M, Escarcega RO, et al. Carcinoid heart disease: current understanding and future directions. *Am Heart J*. 2014;167:789–795.
6. Pasieka JL, Longman RS, Chambers AJ, et al. Cognitive impairment associated with carcinoid syndrome. *Ann Surg*. 2014;259:355–359.
7. Anthony L, Vinik AI. Evaluating the characteristics and the management of patients with neuroendocrine tumors receiving octreotide during a 6-year period. *Pancreas*. 2011;40:987–994.
8. Gu PI, Wu J, Newman E, et al. Treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors of gastroesophageal and pancreatic origin. *Int J Hepatol*. 2012;2012:131659.
9. Harring TR, Nguyen TN, Goss JA, et al. Treatment of liver metastasis in patients with neuroendocrine tumors: a comprehensive review. *Int J Hepatol*. 2011;2011:1–11.
10. Dobson R, Burgess MI, Pritchard DM, et al. The clinical presentation and management of carcinoid heart disease. *Int J Cardiol*. 2014;173:29–32.
11. Kunz PL, Reidy-Langunes D, Anthony LB, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2013;42:557–577.

Distúrbios do desenvolvimento sexual

Perrin C. White

Definição

Este capítulo revê os conceitos subjacentes à avaliação inicial e ao tratamento de pacientes com distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS). Por definição, tal indivíduo apresenta ausência de concordância de vários aspectos do sexo. Eles incluem os cromossomos sexuais (46,XX, 46,XY ou outro), as gônadas ou glândulas reprodutivas (ovários, tubas uterinas e útero *versus* testículos, vesículas seminais, próstata e ductos ejaculatórios), a genitália (vagina e clitóris *versus* escroto e pênis), bem como o comportamento específico do gênero. Dependendo do sexo cromossômico, a maioria dos pacientes pode ser classificada como: homens incompletamente masculinizados 46,XY; mulheres virilizadas 46,XX; pacientes com anormalidades nos cromossomos sexuais, como a disgenesia gonadal mista. (Outrora, pacientes com DDS 46,XY e 46,XX eram conhecidos como pseudo-hermafrodita masculino e feminino, respectivamente, mas esses termos já não são preferidos.) Muitas condições podem causar DDS (Tabela 233-1).

Tabela 233-1

Distúrbios do desenvolvimento sexual*

VIRILIZAÇÃO OU INVERSÃO SEXUAL EM INDIVÍDUOS DO SEXO FEMININO XX

- Formas de virilização hiperplasia adrenal congênita
  - Deficiência de 21-Hidroxilase (1:16.000 nascimentos) [*CYP21*]: perda de sal ou formas simples de virilização
  - Deficiência de 11β-Hidroxilase [*CYP11B1*]
  - Deficiência de 3β-Hidroxiesteroide desidrogenase [*HSD3B2*]
  - Deficiência de citocromo P-450 óxido-redutase (tem também efeito na mãe) [*POR*]
- Androgênios maternos ou exógenos
  - Fármacos (danazol, progestinas)
  - Luteoma
  - Deficiência de aromatase [*CYP19*]
  - Mutações do fator de transcrição
- Mutações nos genes que afetam a diferenciação das gônadas
  - *SRY* (translocação para X)
  - *SOX9* (duplicação)
  - *WT1* (síndrome de Denys-Drash)
- Estrutural/idiopática

SUBVIRILIZAÇÃO OU INVERSÃO SEXUAL EM INDIVÍDUOS DO SEXO MASCULINO XY

- Defeitos biossintéticos
  - Hiperplasia adrenal lipoide [*STAR*]
  - 17α-Hidroxilase/17,20 liase [*CYP17*]
  - 3β-Hidroxiesteroide desidrogenase [*HSD3B2*]
  - 17-Cetosteroide redutase [*HSD17B3*]
  - 5α-Redutase [*SRD5A2*]
  - Deficiência do citocromo P-450 óxido-redutase [*POR*]
  - Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (1:20.000) [*DHCR7*]
- Insensibilidade androgênica (1:20.000) [*AR*]: completa ou parcial
- Insensibilidade ao hormônio luteinizante [*LHR*]
- Mutações nos genes que afetam a diferenciação das gônadas
  - SRY
  - SOX9 (displasia campomélica)
  - SF1 (às vezes associada à hipoplasia adrenal)
  - WT1 (síndromes de WAGR e Denys-Drash)
  - Duplicações de DAX1 ou WNT4
  - DHH (associada à neuropatia periférica)
  - *ATRX* (retardo mental e α-talassemia ligados ao X)
- Exposição aos inibidores da 5α-redutase, outros desreguladores endócrinos

MICROPÊNIS

- Pan-hipopituitarismo [incluindo mutações de *PROP1*]
- Displasia septo-óptica [incluindo mutações de *HESX*]
- Hipogonadismo hipogonadotrófico
  - Síndrome de Kallmann [*KAL1*]
  - Síndrome de Prader-Willi [eliminação do cromossomo paterno 15q11]
  - Hipoplasia adrenal congênita [*DAX1*]
- Testículos desaparecidos (pode também causar genitália ambígua)

OUTRAS SÍNDROMES QUE AFETAM O SISTEMA REPRODUTOR

- Aneuploidia cromossômica
  - Síndrome de Turner (1:2.500): mosaicos 45,X; 45,X/46,XX; 46,XXr; 46,XXq–
  - Síndrome de Klinefelter (1:1.000): 47,XXY
  - Disgenesia gonadal mista (1:20.000): 45,X/46,XY; 45,X/47,XXY
  - Outras: trissomia 13, trissomia 18, triploidia, 4p–, 13q–
- Síndrome persistente do ducto de Müller no sexo masculino
  - Tipo 1 [*AMH*]
  - Tipo 2 [*AMHR2*]
- Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (atresia vaginal) (1:6.000)

WAGR = tumor de Wilms, aniridia, anomalias geniturinárias ou gonadoblastoma e retardo mental.

* As frequências de doenças relativamente comuns (no mínimo 1:20.000) estão indicadas entre parênteses. Quando os causadores de mutações genéticas forem identificados, o local afetado será observado entre colchetes.

Diferenciação Sexual Normal

Diferenciação Gonadal

Entre a quinta e a sexta semanas de gestação, o primórdio gonadal (crista gonadal) se desenvolve a partir do epitélio celômico acima da superfície média do mesônefro (rim primitivo; Fig. 233-1). Essas gônadas primitivas são idênticas em ambos os sexos. As células germinativas se formam na terceira a quarta semana de gestação e migram através do mesentério intestinal até as gônadas neste estágio bipotencial inicial. Se as células germinativas são direcionadas para a gametogênese masculina ou feminina, depende mais do ambiente gerado pelas somáticas circundantes do que de fatores intrínsecos às células germinativas.

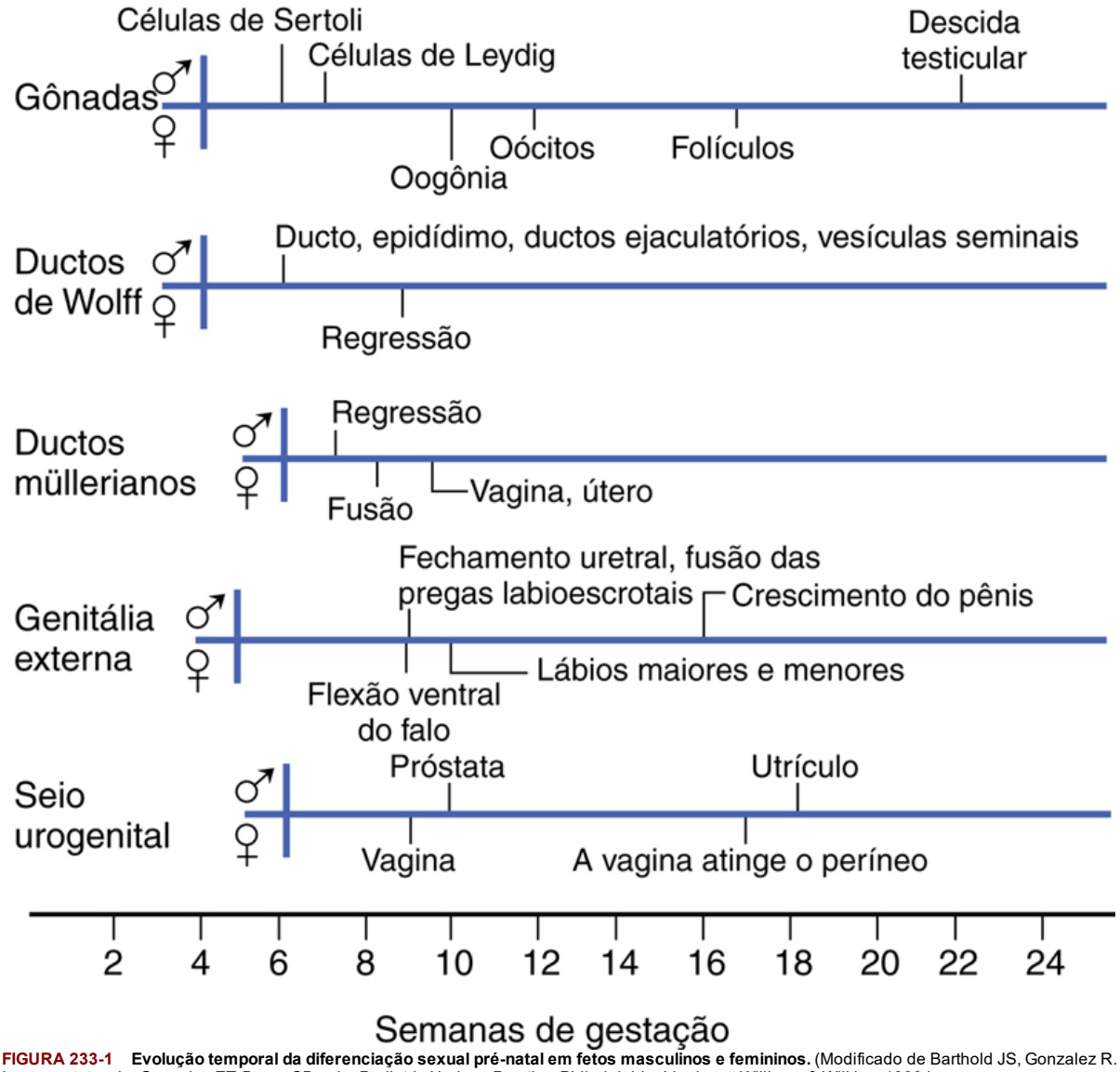

FIGURA 233-1 Evolução temporal da diferenciação sexual pré-natal em fetos masculinos e femininos. (Modificado de Barthold JS, Gonzalez R. Intersex states. In: Gonzales ET, Bauer SB, eds. *Pediatric Urology Practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.)

Durante a sétima semana, as gônadas masculinas XY começam a se diferenciar sob influência de genes de determinação testicular.[1,2] O primeiro a ser expresso é o *SRY*, o principal gene do cromossomo Y, que controla a diferenciação masculina que, por sua vez, dá início ao desenvolvimento de células de Sertoli. As células de Sertoli cercam as células germinativas para formar os cordões testiculares, que alimentam as células germinativas primordiais e as direcionam na via para a gametogênese masculina. O recrutamento de células endoteliais adicionais leva ao desenvolvimento de uma vascularização específica dos testículos, necessária para a organização normal dos testículos.

As células esteroidogênicas se desenvolvem a partir do mesônefro e migram para os testículos e o córtex suprarrenal em desenvolvimento na 8ª semana de gestação. Nos testículos, elas se tornam células de Leydig, que secretam a testosterona necessária para o desenvolvimento reprodutivo masculino subsequente. No primeiro trimestre, a secreção de testosterona está, principalmente, sob o controle da gonadotrofina coriônica humana (HCG) que, subsequentemente, requer hormônio luteinizante (LH) secretado pela hipófise anterior do feto.

Os ovários são reconhecíveis aproximadamente as dez semanas de vida intrauterina. A molécula sinalizadora WNT4 desempenha um papel ativo no desenvolvimento ovariano, reprimindo a expressão de genes específicos dos testículos e desenvolvimento vascular.[3] As células germinativas no ovário continuam na primeira prófase meiótica, iniciando-se na décima segunda semana de gestação e continuando até o sétimo mês de gestação.

Desenvolvimento dos Tratos Reprodutivos Masculino e Feminino

Os tratos reprodutivos são derivados da mesoderme intermediária. O trato reprodutivo masculino se desenvolve a partir dos ductos mesonéfricos (wolffianos) e o trato reprodutivo feminino a partir dos ductos paramesonéfricos (müllerianos) (Fig. 233-2). Os dois tipos de ductos estão presentes em embriões normais.

Genitália Interna

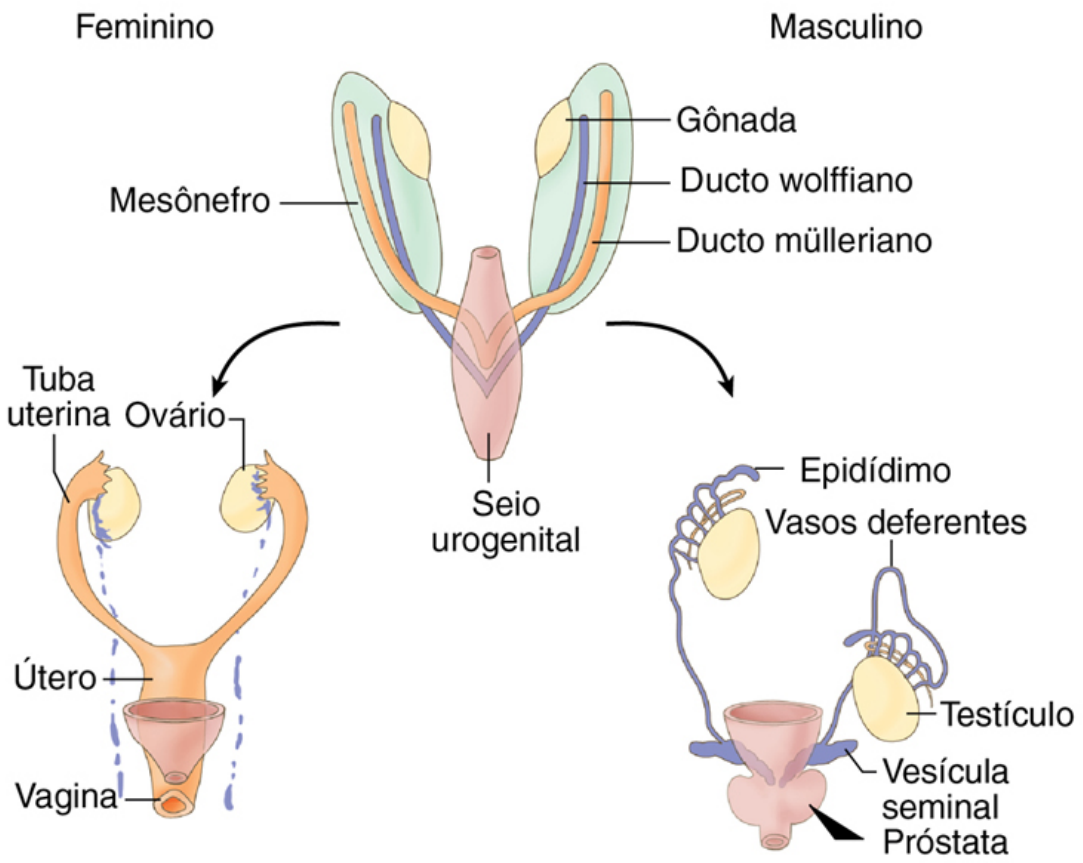

Genitália Externa

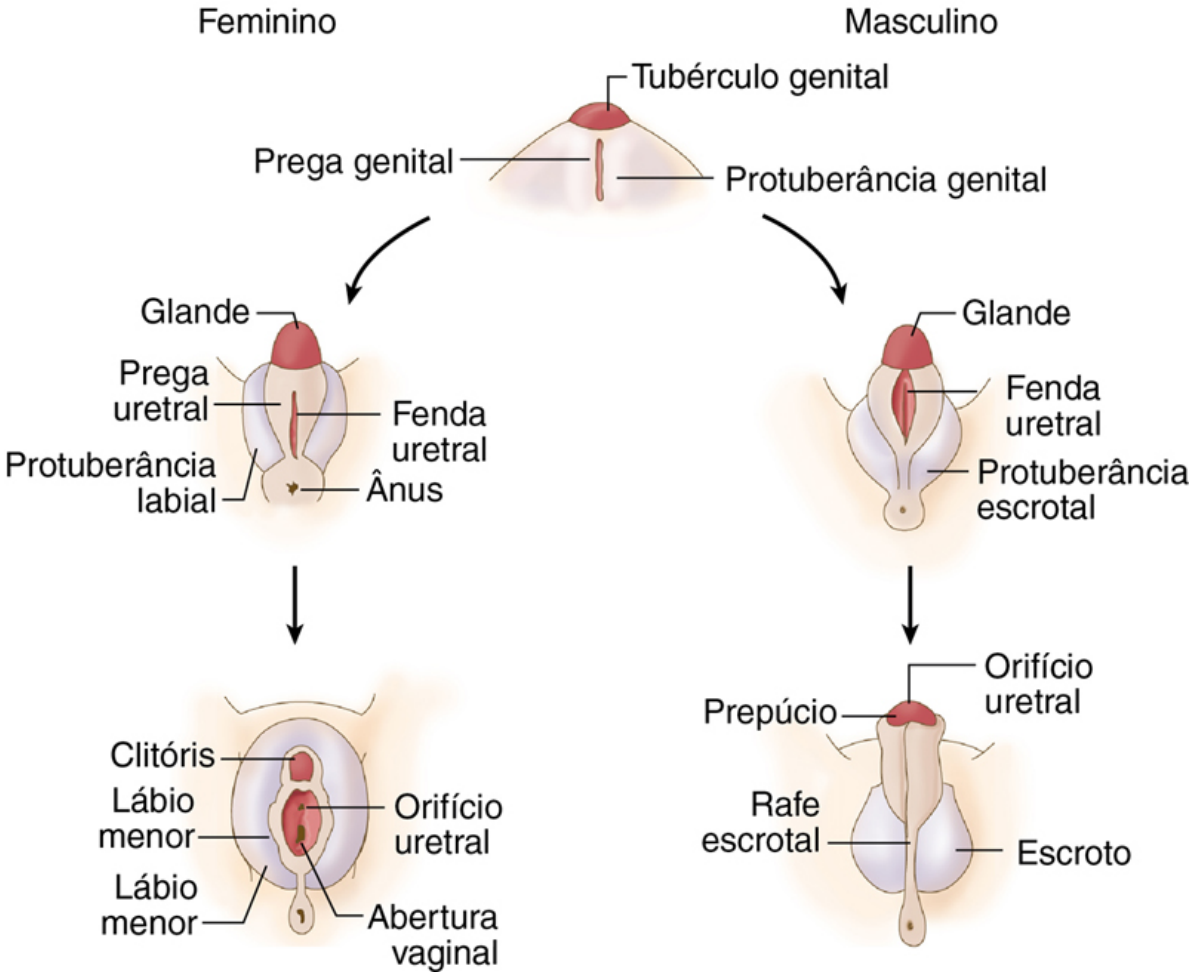

FIGURA 233-2 Diferenciação dos órgãos genitais internos e externos do feto humano. (Modificado de Griffen JE, Ojeda SR, eds. *Textbook of Endocrine Physiology*. New York: Oxford University Press; 1996.)

O desenvolvimento das estruturas wolffianas ou müllerianas depende da presença ou ausência de testículos com funcionalidade normal. As células de Sertoli secretam hormônio antimülleriano (AMH, também denominado substância inibidora mülleriana) iniciando quando os testículos se diferenciam.[4] A expressão do AMH é controlada por vários fatores de transcrição: SF1 e WT1 (*locus* do tumor de Wilms) atuam em sinergia para promover a transcrição, enquanto o DAX1 antagoniza esse efeito. O efeito geral do AMH é a indução da regressão das estruturas müllerianas entre a 8ª e 12ª semanas de gestação. Na sua ausência, o desenvolvimento dos ductos müllerianos procede e as estruturas femininas internas (tubas uterinas útero, cérvix e vagina superior) são formadas.

O desenvolvimento das estruturas derivadas dos ductos wolffianos, incluindo o epidídimo, os ductos deferentes, os ductos ejaculatórios e os túbulos seminíferos, necessitam de altas concentrações locais de testosterona secretada pelas células de Leydig dos testículos aproximadamente na 7ª semana de gestação. Na ausência de testosterona, os ductos wolffianos regridem. Os níveis de testosterona na circulação são insuficientes para desenvolver as estruturas wolffianas. Assim, em condições nas quais as gônadas se desenvolvem assimetricamente (p. ex., hermafroditismo verdadeiro ou disgenesia gonadal mista, ver adiante), as estruturas wolffianas também se desenvolvem assimetricamente. O desenvolvimento das estruturas wolffianas necessita de um receptor de androgênio intacto.

Desenvolvimento da Genitália Externa

As estruturas da genitália externa também são bipotenciais no início da gestação, e consistem em tubérculo genital, pregas genitais (posteriormente, pregas uretrais-labiais) e protuberância genital (posteriormente, as pregas labioescrotais) (Fig. 233-2). A diferenciação para a genitália masculina ocorre aproximadamente de oito a 14 semanas de gestação, sob a influência de di-hidrotestosterona, que deve interagir com um receptor de androgênio intacto. O tubérculo genital se torna a glande do pênis; as pregas genitais se fusionam para formar a haste do pênis e a uretra penial, e as pregas labioescrotais (derivadas da protuberância genital) se fundem para formar o escroto. Sem androgênios, estas estruturas se tornam o clitóris, lábios menores e lábios maiores, respectivamente.

Esteroidogênese Gonadal e Adrenal Normal

Muitas formas de ambiguidade genital resultam de defeitos na biossíntese de esteroides nos testículos (ou no córtex suprarrenal) ou do metabolismo defeituoso de esteroides na placenta ou em tecidos-alvo[5] (Fig. 233-3 e E-Fig. 233-1).

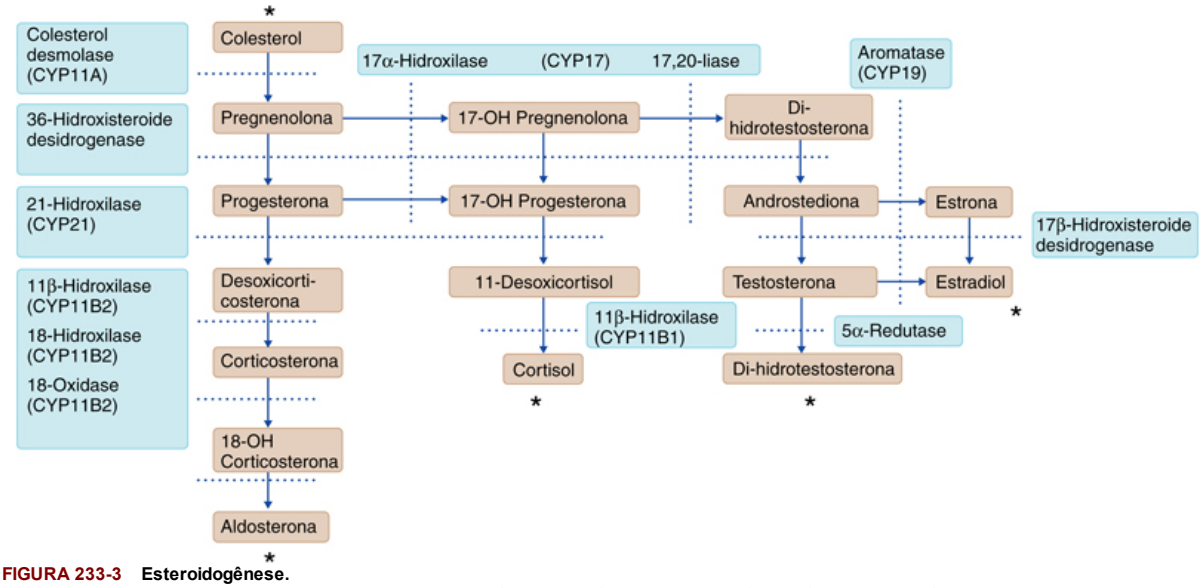

FIGURA 233-3 Esteroidogênese.
As vias para a síntese de progesterona e mineralocorticoides (aldosterona), glicocorticoides (cortisol), androgênios (testosterona e di-hidrotestosterona) e estrogênio (estradiol) estão dispostas da esquerda para a direita. As atividades enzimáticas que catalisam cada bioconversão estão escritas nas caixas. Para essas atividades mediadas por subconjuntos específicos de citocromos P-450, o nome sistemático da enzima (CYP seguido de um número) está listado entre parênteses. CYP11B2 e CYP17 têm atividades múltiplas. *Para uma versão ampliada da imagem, incluindo estruturas planares para o colesterol e os produtos finais de cada via, ver E-Figura 233-1.

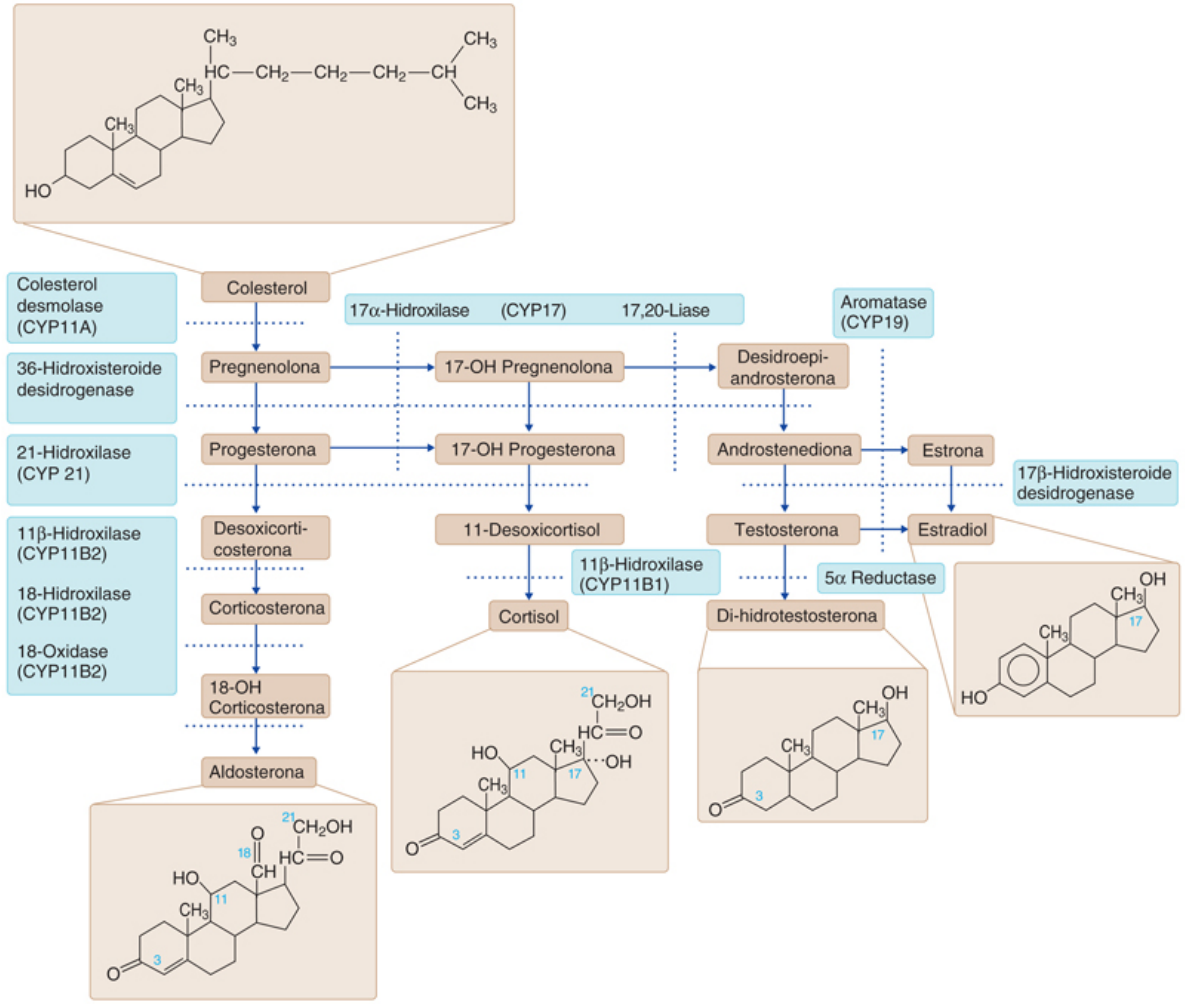

E-FIGURA 233-1 Esteroidogênese.
As vias para a síntese da progesterona e dos mineralocorticoides (aldosterona), glicocorticoides (cortisol), androgênios (testosterona e di-hidrotestosterona), e estrogênios (estradiol) são arranjadas da esquerda para a direita. São mostradas as estruturas planares para o colesterol e os produtos finais de cada via. As atividades enzimáticas que catalisam cada bioconversão são escritas dentro de *boxes*. Para aquelas atividades mediadas pelos subgrupos específicos do citocromo P-450, o nome sistemático da enzima (CYP seguido por um número) é listado em parênteses. CYP1B2 e CYP17 têm múltiplas atividades.

A biossíntese de esteroides nos testículos e nas suprarrenais começa com a importação de colesterol na mitocôndria, um processo altamente regulado, controlado em grande parte pela proteína reguladora aguda da esteroidogênese (StAR); os níveis da StAR são controlados dentro da suprarrenal pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), dentro dos testículos pela HCG, durante o primeiro trimestre, e pelo LH, mais tarde na gestação.

Dentro da mitocôndria, a cadeia lateral de colesterol é clivada entre os carbonos 20 e 22 pela enzima de clivagem da cadeia lateral de colesterol (colesterol desmolase, CYP11A), uma enzima do citocromo P-450. O produto é a pregnenolona, a qual é transportada para o retículo endoplasmático. Alguma pregnenolona é convertida pela 17α-hidroxilase (CYP17) em 17-hidroxipregnenolona. Tanto a 17-hidroxipregnenolona quanto a pregnenolona restantes são convertidas pela 3β-hidroxisteroide desidrogenase (HSD3B2) em 17-hidroxiprogesterona e progesterona, respectivamente. As cadeias laterais da 17-hidroxipregnenolona são clivadas pela atividade 17,20-liase da CYP17 em de-hidroepiandrosterona (DHEA). A DHEA também pode ser convertida em androstenediona pela HSD3B2.

Todos os passos precedentes podem ocorrer no córtex suprarrenal, nas células de Leydig dos testículos e, após a puberdade, nas células da teca dos folículos ovarianos. Os passos biossintéticos subsequentes são específicos para diferentes glândulas. No córtex suprarrenal, a 17-hidroxiprogesterona é convertida pela 21-hidroxilase (CYP21, uma P-450 microssomal) em 11-desoxicortisol, que é então convertida na mitocôndria em cortisol pela 11β-hidroxilase (CYP11B1). Além disso, a progesterona é convertida em desoxicorticosterona pela CYP21 que, em seguida, é convertida em aldosterona pela aldosterona sintase (CYP11B2).

Nas células de Leydig dos testículos, a androstenediona é convertida em testosterona pela 17-cetoesteroide redutase [17β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 3 (HSD17B3)]; a mesma reação ocorre nas células da teca do ovário, catalisada pela 17β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (HSD17B1). Nas células da granulosa do ovário (após a puberdade), a androstenediona e a testosterona são convertidas pela aromatase (CYP19) em estrona e estradiol, respectivamente. Na pele da genitália externa masculina em desenvolvimento, a esteroide 5α-redutase (SRD5A2) converte testosterona em um androgênio mais potente, a di-hidrotestosterona.

A placenta também é um tecido sintetizador e metabolizador de esteroides; ela tem uma alta atividade esteroide sulfatase que converte o sulfato de DHEA da glândula suprarrenal do feto de volta à DHEA. Isso é então sucessivamente convertido pela 3β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (HSD3B1) e aromatase (CYP19) em androstenediona e estrona, respectivamente, que então são convertidas em estradiol pela HSD17B1.

Defeitos de diferenciação sexual

Defeitos de Esteroidogênese

Biopatologia

A ambiguidade genital em indivíduos geneticamente femininos geralmente é o resultado de exposição a níveis excessivos de androgênios. A hiperplasia adrenal congênita (HAC) virilizante, a causa mais comum de ambiguidade genital em bebês do sexo feminino, ocorre em 1 de 16.000 nascimentos.[6]

Inversamente, uma grave deficiência androgênica, se presente desde o início da gestação, pode causar genitália ambígua ou com aparência externa feminina em bebês do sexo masculino. Geralmente, as estruturas müllerianas como o útero, cérvix e vagina superior não estão presentes, porque os testículos são capazes de secretar a substância inibidora mülleriana. Assim, indivíduos com essas condições apresentam uma pequena porção final da vagina em uma bolsa cega.

Hiperplasia adrenal congênita (HAC)

O defeito fundamental entre os pacientes com qualquer forma de HAC é a síntese inadequada de cortisol (Fig. 233-3 e E-Fig. 233-1). A síntese ineficiente de cortisol sinaliza ao hipotálamo e à hipófise para elevar o hormônio liberador de corticotrofina e ACTH, respectivamente (Cap. 223). Consequentemente, as glândulas suprarrenais tornam-se hiperplásicas e precursores esteroides se acumulam próximos ao bloqueio da biossíntese. Em algumas condições, esses precursores podem ser convertidos em androgênios.

Hiperplasia Lipoide

A hiperplasia lipoide resulta de mutações no gene *STAR*. O colesterol não é importado de forma eficiente para a mitocôndria e assim se acumula na célula. A biossíntese de esteroides, que é drasticamente reduzida por causa da ausência de substratos e o acúmulo de lipídios, rapidamente mata as células sintetizadoras de esteroides tanto nas suprarrenais quanto nos testículos. Assim, pacientes masculinos afetados nascem fenotipicamente como femininos por não conseguirem sintetizar testosterona. Pacientes femininas afetadas podem experimentar uma puberdade espontânea transitória, porque as células da granulosa do ovário humano não sintetizam hormônios esteroides (e, assim, não acumulam colesterol) até a puberdade. Ambos os sexos apresentam insuficiência suprarrenal e são incapazes de sintetizar cortisol ou aldosterona.

Deficiência de 17α-Hidroxilase/17,20 Liase

Graves mutações no gene *CYP17* evitam a síntese de qualquer hormônio sexual. Pacientes masculinos afetados possuem genitália com aparência externa feminina, mas não apresentam estruturas müllerianas, porque os testículos sintetizam AMH. Pacientes femininas afetadas permanecem sexualmente infantis sem a reposição de hormônios. Mutações leves resultam em genitália ambígua em pacientes masculinos. Embora a síntese de cortisol também seja abolida, mesmo indivíduos gravemente afetados são capazes de sintetizar corticosterona, um glicocorticoide ativo, assim como aldosterona. Dessa forma, eles não desenvolvem insuficiência suprarrenal. Ao contrário, eles secretam quantidades excessivas de desoxicorticosterona, que possui atividade mineralocorticoide, e, portanto, são propensos a desenvolver hipertensão.

Embora a maioria das mutações no *CYP17* afetem as atividades da hidroxilase e liase, mutações raras podem afetar apenas a atividade da liase. Além disso, mutações em genes diferentes do *CYP17* podem ter o mesmo fenótipo da deficiência de 17,20-liase (*i. e.*, síntese deficiente de androgênios com síntese normal de cortisol). Estes incluem uma proteína acessória de transferência de elétrons, citocromo b_5, e mutações nos genes de duas aldo-ceto redutases, AKR1C2 e AKR1C4. Estas isoenzimas AKR1C normalmente catalisam a atividade da 3α-hidroxiesteroide desidrogenase, que permite a síntese do potente androgênio di-hidrotestosterona através de uma via de biossíntese alternativa que não inclui a testosterona como intermediário.

Deficiência de 3β-Hidroxiesteroide Desidrogenase

Mutações graves no gene *HSD3B2* evitam a síntese de aldosterona, cortisol, testosterona e estrogênios. Como o DHEA, um androgênio fraco, é sintetizado e secretado em altos níveis, algum grau de crescimento fálico pode estar presente. Dessa forma, pacientes do sexo masculino afetados apresentam genitália gravemente ambígua; pacientes do sexo feminino afetadas podem apresentar clitorimegalia (hipertrofia do clitóris ou clitoridiana). Ambos os sexos desenvolvem insuficiência suprarrenal se não forem tratados.

Porque muitas crianças com adrenarca prematura (desenvolvimento precoce de pelos axilares e púbicos), assim como muitas mulheres com síndrome do ovário policístico, apresentam níveis elevados de DHEA, pensou-se que tais indivíduos poderiam apresentar uma forma leve de deficiência no HSD3B2. Entretanto, mutações no *HSD3B2* são raramente encontradas (se alguma vez o forem) nesses indivíduos que, em vez disso, parecem ter um desequilíbrio nos níveis relativos de atividade de HSD3B2 e CYP17 dentro do córtex suprarrenal.

Deficiência de 21-Hidroxilase

Mais de 90% dos casos de HAC são causados por deficiência de 21-hidroxilase resultante de mutações no gene *CYP21* (ou *CYP21A2*). *CYP21* e um pseudogene altamente homólogo, o *CYP21P* (ou *CYP21A1P*), são localizados dentro do principal complexo de histocompatibilidade no cromossomo 6p21.3, uma região genômica muito importante para uma alta taxa de recombinação. Mais de 90% de todas as mutações são resultantes de recombinação entre o gene *CYP21* e o *CYP21P*. A maioria é transferida de mutações deletérias do *CYP21P* para o *CYP21*, enquanto 20% são deleções em rede de *CYP21* resultantes de uma permutação (*crossing over*) meiótica desigual.

Em pacientes com deficiência de 21-hidroxilase, as suprarrenais produzem excesso de 17-hidroxiprogesterona, 17-hidroxipregnenolona e progesterona, que são então metabolizadas em DHEA e androstenediona. Uma vez secretadas, essas substâncias são então metabolizadas em androgênios ativos (testosterona e di-hidrotestosterona) e, em menor extensão, em estrogênios (estrona e estradiol).

A secreção suprarrenal de precursores de androgênios não afeta significativamente a diferenciação sexual masculina. Em pacientes do sexo feminino afetadas, o seio urogenital está em processo de septação quando a suprarrenal do feto começa a produzir androgênios em excesso, que funcionam para evitar a formação dos canais vaginal e uretral separados. Outros androgênios derivados da suprarrenal interagem com os receptores de androgênios na epiderme genital e induzem o aumento clitoridiano, promovem a fusão das pregas labiais e causam a migração rostral do orifício uretral/genital perineal. Entretanto, as estruturas wolffianas internas como próstata e ductos espermáticos geralmente não são virilizadas, provavelmente porque o desenvolvimento dos ductos wolffianos necessita de concentrações locais marcadamente mais elevadas de testosterona do que a genitália externa. No entanto, pacientes do sexo feminino gravemente afetadas podem ocasionalmente apresentar algum desenvolvimento de estruturas genitais internas tipicamente masculinas.

Desse modo, o resultado típico em meninas gravemente afetadas é a genitália externa ambígua ou com aparência masculina com hipospadias perineais e corda fibrosa, mas sem testículos palpáveis (com testículos não descidos) (Fig. 233-4). A gravidade da virilização é frequentemente quantificada utilizando-se uma escala de cinco pontos desenvolvida por Prader (Fig. 233-5). Nem todas as pacientes do sexo feminino com HAC clássica desenvolvem o mesmo grau de ambiguidade genital. Pode-se especular que os sinais físicos do excesso de androgênios dependem não apenas da secreção suprarrenal direta dos precursores de androgênios, mas também da eficiência com a qual os hormônios são convertidos em produtos mais potentes, como a di-hidrotestosterona, por enzimas periféricas como a 5α-redutase. Além disso, a concentração e a atividade transcricional dos receptores de androgênios podem desempenhar um papel na determinação do fenótipo genital.

FIGURA 233-4 Genitália externa virilizada em um bebê do sexo feminino com hiperplasia adrenal congênita causada por deficiência da 21-hidroxilase.
Não há presença de gônadas na bolsa escrotal.

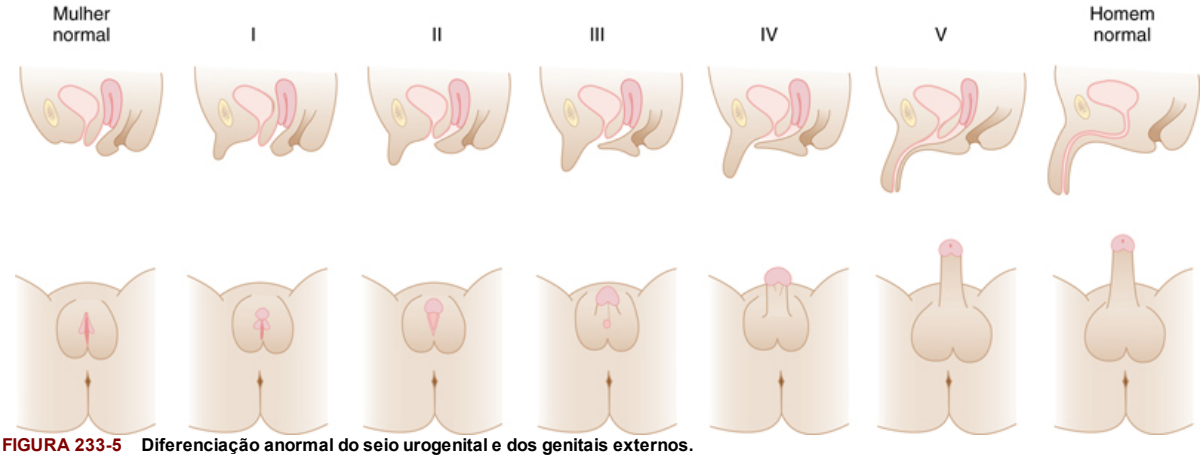

FIGURA 233-5 Diferenciação anormal do seio urogenital e dos genitais externos.
As representações esquemáticas da anatomia normal do sexo feminino e do masculino apoiam uma série de esquemas que ilustram diferentes graus de virilização do sexo feminino, classificados de acordo com a escala desenvolvida por Prader. O útero (sombreado) persiste em fêmeas virilizadas mesmo quando a aparência da genitália externa é totalmente masculina. (Prader grau V). (Modificado de Prader A. Der Genitalbefund beim Pseudohermaphroditismus femininus der kengenitalen adrenogenitalen Syndroms. *Helv Paediatr Acta*. 1954;9:231-248.)

A maior parte dos pacientes (75%) não consegue sintetizar aldosterona suficiente para manter o equilíbrio de sódio e são chamados de *perdedores de sal*. Esses pacientes estão predispostos à desidratação hiponatrêmica episódica e potencialmente com risco para a vida. Pacientes com produção suficiente de aldosterona para evitar a perda de sal e que apresentam sinais de virilização pré-natal e/ou produção marcadamente elevada de substratos hormonais de 21-hidroxilase (p. ex., 17-hidroxiprogesterona) são denominados *virilizantes simples*.

Deficiência de 11β-Hidroxilase

Pacientes com deficiência de 11β-hidroxilase apresentam mutações no gene *CYP11B1*. Eles possuem níveis elevados de desoxicorticosterona e 11-desoxicortisol, assim como dos precursores iniciais de cortisol, como a 17-hidroxiprogesterona. Esses pacientes secretam androgênios suprarrenais em excesso, com consequências similares àquelas observadas na deficiência de 21-hidroxilase. Entretanto, pacientes com deficiência de 11β-hidroxilase sintetizam aldosterona normalmente e não apresentam problemas relativos à perda de sal. Em vez disso, eles tendem a se tornar hipertensos como resultado de níveis elevados de desoxicortisona e seus metabólitos.

Defeitos na biossíntese de androgênios

A hiperplasia lipoide, deficiência de 17-hidroxilase/17,20 liase e deficiência de HSD3B2 afetam a biossíntese tanto de corticosteroides quanto de hormônios sexuais. Em contraste, dois defeitos enzimáticos afetam apenas a biossíntese de androgênios. Eles apresentam fenótipos similares. Os pacientes do sexo masculino nascem com genitália ambígua, mas virilizam na puberdade e frequentemente se redefinem como do sexo masculino quando nascem como sendo do sexo feminino. Neles, as estruturas müllerianas são ausentes, o que é resultado de secreção de AMH pelos testículos.

Deficiência de 17-cetoesteroide Redutase (17-Hidroxiesteroide Desidrogenase 3)

Esse distúrbio é causado por mutações no gene *HSD17B3*. Embora a testosterona não seja bem sintetizada, a androstenediona, um androgênio ativo, é sintetizada. Pelo fato de diversas outras isozimas possuírem atividade 17-cetoesteroide redutase em outros tecidos, alguma testosterona é invariavelmente sintetizada, especialmente na puberdade, quando os níveis circulantes de androstenediona aumentam.

Deficiência de 5α-Redutase

Pacientes com deficiência de 5α-redutase resultante de mutações no gene *SRD5A2* sintetizam quantidades completamente normais de testosterona, mas não conseguem sintetizar quantidades adequadas de di-hidrotestosterona, que é o androgênio naturalmente mais potente. Essa enzima não é expressa em altos níveis nos testículos (os níveis circulantes de di-hidrotestosterona são relativamente baixos); em vez disso, é expressa na epiderme genital. Estruturas wolffianas internas não necessitam dessa enzima e são intactas; níveis elevados de testosterona na puberdade induzem um crescimento fálico significativo sem a atividade da 5α-redutase.

Outros defeitos de esteroidogênese

Deficiência de Aromatase

Mutações no *CYP19* causam deficiência de aromatase tanto no feto quanto na placenta. A placenta pode converter normalmente o sulfato de DHEA em androstenediona e testosterona, mas não consegue converter esses androgênios em estrona e estradiol. Esses androgênios se acumulam tanto na circulação fetal quanto na materna e virilizam a mãe e o feto acometido, se este for do sexo feminino. Bebês do sexo masculino afetados são fenotipicamente normais. Pacientes do sexo feminino virilizam também na puberdade se não forem tratadas. A ausência de atividade da aromatase nos ossos leva a uma estatura elevada em ambos os sexos (porque os estrogênios são necessários para fechar as placas de crescimento) e, posteriormente, à osteoporose.

Deficiência de Citocromo P-450 Oxidorredutase

Essa deficiência é uma das formas da síndrome Antley-Bixler, que se caracteriza por anomalias esqueléticas e craniossinostoses; a maioria dos pacientes também apresenta genitália ambígua associada a mutações no gene *POR*. A síndrome de Antley-Bixler sem anormalidades genitais é causada por mutações no gene receptor de FGF (*FGFR2*).

Como esse distúrbio afeta a atividade de todos os subconjuntos do citocromo P-450 microssomal, a deficiência completa de citocromo P-450 oxidorredutase (POR) é letal e mutações identificadas em seres humanos produzem POR com atividade parcial. As mutações de *POR* podem causar anomalias esqueléticas ao interferir na síntese do colesterol. A ambiguidade genital é causada por vários mecanismos. A atividade reduzida de 17α-hidroxilase/17,20 liase (CYP17) afeta a síntese do androgênio e leva à subvirilização no sexo masculino. Por outro lado, a atividade reduzida da 21-hidroxilase (CYP21) pode virilizar mulheres afetadas. Essas duas deficiências também podem causar insuficiência suprarrenal. Finalmente, a atividade reduzida da aromatase placentária (CYP19) viriliza tanto a mãe quanto o feto atingido (se do sexo feminino).

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

Essa alteração relativamente frequente (1 em 20.000 europeus do Norte) do estágio final da biossíntese do colesterol (conversão de 7-desidrocolesterol) é causada por mutações no gene *DHCR7* que codifica a 7-desidrocolesterol redutase. A síndrome é caracterizada por múltiplas anomalias congênitas, incluindo tamanho pequeno para a idade gestacional (PIG), estatura baixa, microcefalia, retardo mental, comportamento agressivo, convulsões, hipotonia, polidactilia, fenda palatina, defeitos cardíacos, hipoplasia pulmonar e anomalias renais. Os pacientes do sexo masculino apresentam genitália ambígua. A variação da gravidade clínica é ampla e depende da natureza das mutações. Os mecanismos patogênicos para a genitália ambígua podem incluir fornecimento insuficiente de colesterol para a biossíntese de hormônios esteroides ou efeitos tóxicos do precursor, 7-de-hidrocolesterol, nas células esteroidogênicas.

Condições maternas que atingem o feto

Luteoma da gravidez

Os luteomas são as causas mais comuns de virilização materna durante a gravidez. Frequentemente ocorrem bilateralmente. Embora muitos luteomas sejam descobertos acidentalmente durante o parto cesáreo ou laqueaduras tubárias no pós-parto, um quarto das mães viriliza durante a segunda metade da gestação e metade dos bebês

do sexo feminino nascidos dessas mães também exibe sinais de virilização, mais geralmente clitorimegalia e fusão labial. A regressão espontânea do luteoma geralmente começa alguns dias depois do parto.

Exposição a fármacos

Dependendo do agente, a exposição materna a fármacos pode afetar tanto fetos do sexo masculino quanto do feminino. As mulheres podem ser virilizadas por androgênios como 19-nor-testosterona ou progestinas administradas para evitar um aborto espontâneo. Bebês do sexo masculino não virilizados podem nascer de mulheres expostas a inibidores de 5α-redutase, como a finasterida. O agente antifúngico fluconazol pode inibir muitas enzimas do citocromo P-450 e levar a uma condição bem parecida com a síndrome de Antley-Bixler.

O estrogênio sintético dietilestilbestrol foi utilizado há várias décadas na tentativa de evitar o aborto espontâneo (na verdade, ele foi ineficaz para esse fim). Fetos do sexo masculino expostos a esse agente no útero nasceram com hipoplasia testicular, criptorquia, hipospadias e/ou microfalo. Os do sexo feminino apresentaram anormalidades uterinas, cervicais e vaginais, além de aumento do risco para adenocarcinoma de células claras da vagina. Considerando que muitos casos de ambiguidade genital são idiopáticos, é provável que desreguladores endócrinos adicionais no ambiente ainda não tenham sido identificados.[7]

Síndromes de insensibilidade a hormônios e outras deficiências hormonais

Insensibilidade a androgênios

Os homens normalmente carregam uma única cópia do gene receptor de androgênio (RA) ligado ao X.[8] Dessa forma, uma única mutação pode inativar completamente o receptor em indivíduos do sexo masculino e levar a uma completa insensibilidade a androgênios (antes denominada *síndrome da feminização testicular*). Essa é uma das formas mais frequentes de DDS 46,XY, que ocorre em aproximadamente 1 em 20.000 nascimentos de bebês do sexo masculino.[9]

Pacientes com a forma de insensibilidade completa a androgênios apresentam uma genitália externa feminina normal. A menos que uma suspeita seja levantada por um conhecimento prévio do cariótipo do bebê, a condição raramente é descoberta antes da puberdade, a não ser que os testículos sejam palpáveis, na virilha ou lábios, nos exames de rotina. Pelo fato de esses testículos secretarem AMH, as estruturas müllerianas estão ausentes, incluindo útero, tubas uterinas e cérvix. Dessa forma, a vagina geralmente é superficial e de fundo cego. As estruturas wolffianas também estão ausentes. Os testículos podem estar localizados no abdome ou no lábio maior e não apresentam espermatogênese. Os níveis de AMH são elevados durante o primeiro ano e, se os testículos não forem removidos, após a puberdade. Os níveis de testosterona e LH na infância e na puberdade são elevados como resultado de uma regulação por retroalimentação causada pela resistência a androgênios ao nível do hipotálamo.

Na puberdade, os pelos púbicos e axilares são escassos ou ausentes. A testosterona pode ser aromatizada em estradiol pela CYP19 na gordura mamária e os receptores de estrogênios não são afetados nessa condição. Assim, o desenvolvimento mamário é o mesmo de um indivíduo do sexo feminino normal.

A insensibilidade parcial a androgênios (síndrome de Reifenstein) é caracterizada por uma graduação variável de ambiguidade genital e tanto a virilização quanto o desenvolvimento das mamas ocorrem na puberdade. A insensibilidade leve a androgênios também pode ocorrer em um fenótipo masculino, com a ginecomastia e infertilidade como únicas manifestações. Mutações no receptor de androgênios não são detectadas em muitos desses casos, o que pode ser resultado de defeitos em outros fatores de transcrição que afetam as ações do receptor.

Agenesia de células de leydig

A hipoplasia ou agenesia de células de Leydig é uma síndrome autossômica recessiva rara causada por mutações no gene *LHGCR*, que codifica o receptor de LH. Sem a estimulação do LH (ou do HCG no início da gestação), as células de Leydig não se diferenciam normalmente nem secretam testosterona. Desse modo, bebês do sexo masculino afetados nascem com aparência feminina ou com genitália externa ambígua. As estruturas müllerianas estão ausentes por causa da secreção não afetada de AMH pelas células de Sertoli. Os níveis de LH são elevados na infância e na puberdade e respondem normalmente ao hormônio liberador de gonadotrofina, enquanto os níveis de testosterona são baixos e não respondem à estimulação por HCG. Mulheres afetadas são fenotipicamente normais, mas podem apresentar oligomenorreia resultante de disfunção ovariana primária.

Síndrome da persistência do ducto mülleriano

A síndrome da persistência do ducto mülleriano (PMDS) é uma condição autossômica recessiva rara que resulta de mutações nos genes, seja para AMH (PMDS tipo I), seja para o receptor de AMH (gene (*AMHR2* gene, PMDS tipo II). As duas se distinguem clinicamente pelos níveis baixos ou ausentes de AMH em pacientes com mutações nesse hormônio e pelos níveis normais em pacientes com mutações no receptor de AMH.

Pacientes do sexo masculino afetados apresentam secreção normal de testosterona e, por conseguinte, possuem genitália externa e estruturas wolffianas normais. No entanto, a falta de ação do AMH impede a regressão de estruturas müllerianas; assim, esses pacientes também retêm o útero e as tubas uterinas. Essas estruturas são, com frequência, muito próximas do canal deferente. As estruturas müllerianas são geralmente arrastadas para dentro do canal inguinal pelos testículos descendentes. Entretanto, essas estruturas geralmente impedem a descida dos testículos para o escroto, causando, assim, hérnias inguinais bilaterais (com o útero de um lado) e criptorquidia bilateral ou, ocasionalmente, unilateral. Essa condição geralmente é descoberta apenas na cirurgia. A fertilidade em pacientes afetados pode ser normal ou prejudicada, com um risco elevado de doença maligna em testículo não descendente à esquerda no abdome.

Hipogonadismo hipogonadotrófico

Deficiências aparentemente tardias (depois de 13 a 14 semanas) ou mais leves na biossíntese de androgênios podem possibilitar a fusão completa das pregas labioescrotais e o posicionamento normal do meato uretral, mas o subsequente crescimento do falo é subótimo. Tais indivíduos apresentam micropênis. A causa mais comum é a ausência da secreção de gonadotrofina (especificamente, LH); mesmo quando o LH está ausente, o desenvolvimento masculino inicial é normal, porque a secreção de testosterona é controlada principalmente pelo HCG durante o primeiro trimestre.

Pode ocorrer secreção defeituosa do LH e do hormônio foliculoestimulante (FSH) quando os neurônios, que normalmente secretam o hormônio liberador de gonadotrofina, falharem ao migrar para o hipotálamo.[10] Essa condição, a *síndrome de Kallmann*, está mais frequentemente ligada ao X, sendo resultado de mutações no gene *KAL1*. Muitas vezes está associada à anosmia. Outras condições que afetam o desenvolvimento hipotalâmico e causam hipogonadismo hipogonadotrófico incluem a síndrome de Prader-Willi, que é resultado de deleções paternas, defeitos de metilação e dissomia uniparental materna dos *locus* impressos no cromossomo 15q12. Crianças com essa síndrome têm uma aparência característica com diâmetro bitemporal estreito, olhos amendoados com uma inclinação antimongoloide e mãos e pés pequenos. Elas geralmente apresentam uma hipotonia marcante enquanto bebês, com subsequente atraso moderado no desenvolvimento e crescimento somático lento. A obesidade hipotalâmica se desenvolve na infância. Pacientes com hipoplasia adrenal congênita resultante de mutações no fator de transcrição DAX1 apresentam desenvolvimento defeituoso do hipotálamo ventromedial e consequente hipogonadismo hipogonadotrófico, associado à insuficiência na suprarrenal que, em geral, se apresenta com deficiência de aldosterona e perda de sal. O fator 1 esteroidogênico (SF-1), codificado pelo gene *NR5A1*, é um receptor nuclear órfão crucial para o desenvolvimento e função das glândulas suprarrenais, gônadas, gonadotrofos hipofisários, núcleo ventromedial do hipotálamo e diferenciação sexual masculina. Foram identificadas mutações nulas heterozigotas ou mutações mais brandas homozigotas principalmente em indivíduos subvirilizados 46,XY e mulheres 46,XX com insuficiência ovariana prematura. Apenas uma minoria destes indivíduos apresenta insuficiência suprarrenal.

O hipogonadismo hipogonadotrófico frequentemente resulta de insuficiência de toda a glândula hipofisária anterior, ou de populações celulares particulares dela, para se desenvolver.[11] As anormalidades da glândula pituitária (ou hipófise) podem ser associadas a outros defeitos medianos, incluindo a hipoplasia dos nervos ópticos e do septo pelúcido, uma condição denominada *displasia septo-óptica.* Deficiências de hormônios hipofisários (ou pituitários) associadas podem incluir o hormônio do crescimento, ACTH, e o hormônio tireoestimulante (TSH). Essas deficiências podem apresentar-se no período neonatal como hipoglicemia ou hipotireoidismo (detectado por programas de rastreamento em recém-nascidos). A disfunção no nervo óptico é difícil de ser detectada por exames de rotina no período neonatal, mas ela causa nistagmo após alguns meses de idade.

Embora o pan-hipopituitarismo seja, mais frequentemente, esporádico, têm sido documentadas mutações nos fatores de transcrição que controlam o desenvolvimento hipofisário (Cap. 224), particularmente o PROP1. E a displasia septo-óptica tem sido associada a mutações no gene *HESX*. Raramente, mutações no gene que codifica a subunidade β de LH podem gerar um fenótipo similar ao hipogonadismo hipogonadotrófico.

Outras condições genéticas

Aneuploidia dos cromossomos sexuais

Síndrome de Turner

Pacientes com a síndrome de Turner apresentam genitália feminina externa normal e útero e tubas uterinas normais, mas possuem ovários disgênicos em fita.[12] A maior parte dos fetos com a síndrome de Turner sofre aborto espontâneo, mas a incidência em nascidos vivos é, aproximadamente, de 1 em 2.500. Classicamente, o cariótipo é 45,X, mas muitos pacientes mantêm um segundo cromossomo X anormal ou mesmo um fragmento de um cromossomo Y sem *SRY*. Outros pacientes são mosaicos para células 46,XX e 45,X e podem apresentar fenótipos relativamente leves.

Pacientes não tratados são baixos. Muitos apresentam características dismórficas típicas, incluindo linfedema do pescoço ao nascer, pescoço alado, baixa linha posterior de implantação dos cabelos, ângulo de transporte do braço aumentado, tórax protegido com mamilos amplamente espaçados, implantação baixa das orelhas e micrognatia. As pacientes geralmente apresentam amenorreia primária e são estéreis, mas ocasionalmente podem apresentar menarca seguida de insuficiência ovariana prematura.

Síndrome de Klinefelter

Nessa condição, os pacientes do sexo masculino apresentam um desenvolvimento normal do pênis e do escroto, mas os testículos são pequenos e firmes. Os pacientes tendem a ser altos. Na adolescência, a ginecomastia é frequente. Os sinais de deficiência de testosterona ocorrem nos adultos mais afetados e a maioria apresenta azoospermia. O cariótipo usual é 47,XXY. Os resultados hormonais incluem níveis elevados de gonadotrofina e concentração de testosterona sérica reduzida. A síndrome de Klinefelter é uma doença comum que ocorre em um a cada 500-1.000 homens.

Disgenesia Gonadal Mista

A disgenesia gonadal mista, uma causa frequente de ambiguidade gonadal, ocorre em aproximadamente um em cada 20.000 nascimentos.[13] O cariótipo geralmente é um mosaico 45,X/46,XY. As características patológicas gonadais podem variar de fitas fibrosas indistinguíveis daquelas da síndrome de Turner até testículos normalmente desenvolvidos e um fenótipo masculino normal. Geralmente, os pacientes apresentam um testículo de um dos lados e uma fita fibrosa do outro. Alguns pacientes podem apresentar um fenótipo tipo Turner. Uma tuba uterina geralmente está presente ao lado da gônada em fita. A função das células de Leydig, avaliada pela resposta de testosterona ao HCG, e a função das células de Sertoli, avaliada pelos níveis séricos de AMH, variam de precária a normal.

Síndrome do XX masculino

Homens com um cariótipo 46,XX apresentam uma genitália masculina externa e interna normais; entretanto, eles se parecem com pacientes com síndrome de Klinefelter por terem testículos pequenos, azoospermia e infertilidade. A translocação do gene *SRY* para o cromossomo X é detectada em 75% a 90% dos casos esporádicos, o que pode ocorrer porque o gene está localizado muito perto da região pseudoautossômica, onde os braços curtos dos cromossomos X e Y são homólogos e a recombinação meiótica é possível. A duplicação do fator de transcrição SOX9 pode ser responsável por alguns casos familiares de reversão sexual com XX.

Síndrome do XY feminino

Pacientes com disgenesia gonadal XY pura (síndrome de Swyer) apresentam um fenótipo feminino normal, incluindo útero e tuba uterina, porém com gônadas em fita. Essas pacientes estão livres das malformações tipo Turner e alcançam uma estatura normal. Mutações no gene *SRY* foram identificadas em 15% dos casos. Ao contrário de pacientes 45,X com síndrome de Turner, essas pacientes possuem um risco aumentado de gonadoblastoma.

Fenótipos similares resultam da duplicação da região do cromossomo X que contém o gene *DAX1*, da duplicação do gene *WNT4* ou de haploinsuficiência do fator de transcrição SF1 (ver anteriormente). A reversão sexual em XY também pode resultar de mutações no fator de transcrição SOX9, que estão associadas à displasia campomélica, uma forma de nanismo. Mutações no *DHH* causam disgenesia gonadal de XY, associada à neuropatia periférica.

Algumas pacientes 46,XY com ausência de gônadas apresentam vários graus de ambiguidade sexual e sem derivados müllerianos. A implicação de que algum tecido testicular é funcional por até dez semanas de gestação e que, posteriormente, regride leva à chamada *síndrome da regressão testicular fetal*. A regressão testicular pode ocorrer tardiamente na gestação ou até mesmo no período pós-natal; esses pacientes masculinos totalmente virilizados possuem anorquia isolada.

Atresia vaginal

A *síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser* refere-se à aplasia do útero e vagina superior e ocorre em aproximadamente 1 em 5.000 mulheres. Em cerca de um terço dos casos a síndrome ocorre juntamente com outras anormalidades, incluindo aplasia renal unilateral e displasia dos somitos cervicotorácicos (associação de MURCS). A base genética é desconhecida na maioria dos casos. Raros indivíduos afetados têm mutações heterozigotas no *WNT4*; tais pacientes normalmente apresentam sinais clínicos e bioquímicos de excesso de androgênios.

Hermafroditismo verdadeiro (distúrbio do desenvolvimento sexual ovotesticular)

O hermafroditismo verdadeiro (DDS ovotesticular), um distúrbio raro e geralmente esporádico, é definido como a coexistência de túbulos seminíferos e folículos ovarianos no mesmo indivíduo. A maioria dos pacientes possui um ovotéstis com ovário ou com testículo no lado oposto; a gônada no escroto geralmente é um testículo, mas pode ser um ovotéstis.

As genitálias geralmente são ambíguas, mas podem parecer completamente masculinas ou femininas. A anatomia do trato reprodutivo interno depende da natureza das gônadas, particularmente se elas secretam AMH. Um útero ou um corno uterino está presente em 90% dos casos. A resposta de testosterona ao HCG é variável e os níveis de AMH geralmente são baixos. A maioria dos pacientes experimenta o desenvolvimento de mamas, ovulação e até mesmo menstruação na puberdade; gestação e um nascimento bem-sucedido são possíveis se a remoção seletiva do tecido testicular for viável. A menos que o sexo de criação da criança já tenha sido escolhido, a atribuição de sexo masculino deve ser restrita a pacientes sem útero e com tecido testicular descendente, porque este último é geralmente disgenésico e propenso à degeneração maligna. A maioria dos pacientes com DDS ovotesticular possui cariótipo 46,XX. Apesar da presença do tecido testicular, esses pacientes geralmente não têm o *SRY;* isso sugere que a condição é o resultado da ativação constitutiva de um gene normalmente ativado pelo *SRY*.

Tratamento de indivíduos com distúrbios de desenvolvimento sexual: identidade e papel sexual (de gênero)

A influência da exposição pré-natal a esteroides sexuais ou das alterações epigenéticas no receptor do estrogênio[14] na personalidade é controversa.[15] Considerando-se essa questão, é importante distinguir o papel do gênero, a orientação sexual e a identidade sexual (de gênero).

Papel do Sexo

O papel do gênero ou sexual diz respeito aos comportamentos estereotipados de gênero, como a escolha de brinquedos pelas crianças pequenas. Por exemplo, os pais de meninas pequenas com HAC muitas vezes contam que suas filhas preferem brincar com caminhões a brincar com bonecas e tendem a ser masculinizadas tardiamente na infância. A perda de interesse no comportamento materno, começando com brincadeiras de bonecas pouco frequentes no início da infância e se estendendo para a falta de interesse na educação dos filhos nas mulheres e garotas mais velhas, ocorre com frequência.

Orientação Sexual

A orientação sexual se refere a preferências homossexuais *versus* heterossexuais. Em muitos estudos, uma minoria significativa de mulheres com HAC é ativamente homossexual ou bissexual ou tem uma maior tendência para fantasias homoeróticas. Essas características ocorrem com mais frequência em mulheres com a forma de perda de sal da deficiência de 21-hidroxilase, sugerindo que são consequência da exposição pré-natal do cérebro aos androgênios. No entanto, a grande maioria dos homens e mulheres homossexuais não tem nenhuma anormalidade endocrinológica identificável.

Identidade do Sexo

A identidade sexual se refere à autoidentificação como homem ou mulher. A autorredesignação do gênero de volta para o sexo masculino tem sido relatada em casos de pacientes do sexo masculino com trauma peniano ou extrofia da bexiga, que foram criados como meninas. Isso também pode ocorrer em pacientes com distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS) 46,XY criados como meninas, especialmente nos casos de deficiência da 5α-redutase ou 17-cetoesteroide redutase, nos quais o cérebro

pode ser exposto a níveis elevados de androgênios circulantes. A autorredesignação para o sexo masculino é incomum em mulheres com HAC. Quando ocorre, pode ser relacionada com a demora na definição do sexo ou na cirurgia genital ou à supressão inadequada de androgênios suprarrenais com terapia com glicocorticoides.

Raramente, os indivíduos transgênero apresentam anormalidades hormonais identificáveis; os mecanismos não hormonais que controlam a identidade de gênero são mal compreendidos. Os distúrbios de identidade de gênero têm muito mais probabilidade de ocorrer em ambos os gêmeos idênticos do que em gêmeos bivitelinos, sugerindo um alto grau de hereditariedade. Os estudos neuroanatômicos sugerem que o núcleo basal da estria terminal é maior em homens e transexuais feminino para masculino e menores em mulheres e transexuais masculino para feminino. Achados semelhantes envolvendo outras regiões cerebrais sexualmente dismórficas foram identificados por RM. Assim, o distúrbio de identidade de gênero pode ser considerado uma forma limitada ao cérebro de DDS.

Diagnóstico

O tratamento de uma criança nascida com genitália ambígua representa um difícil desafio para a equipe médica.[16] É importante evitar a designação do sexo até que a informação diagnóstica possa ser recolhida. Geralmente, os resultados dos testes podem ser obtidos em 24 a 48 horas e os pais podem ser aconselhados a respeito do sexo cromossômico e gonadal, além da anatomia interna das estruturas sexuais.

Além disso, o médico deve ter em mente que a DDS pode estar associada a anormalidades bioquímicas e anatômicas que colocam a vida em risco. Em especial, a causa mais comum de genitália externa gravemente masculinizada no sexo feminino, a forma de HAC com perda de sal resultante da deficiência do esteroide 21-hidroxilase, pode causar hiponatremia, hipercalemia, hipovolemia e choque. Em contraste, pacientes do sexo masculino com genitália ambígua podem apresentar hiperplasia adrenal lipoide ou uma forma de perda de sal da deficiência de 3β-hidroxisteroide desidrogenase (HSD3B2). Indivíduos do sexo masculino com micropênis podem ter pan-hipopituitarismo – nesse caso, estão em risco para uma hipoglicemia e hiponatremia significativas, resultante de baixos níveis de cortisol (por causa do baixo ACTH) e de hormônio do crescimento – ou podem apresentar hipoplasia adrenal congênita que, nesse caso, pode gerar insuficiência suprarrenal. Finalmente, pacientes com genitália ambígua têm risco aumentado para anormalidades renais ou podem ter síndromes cromossômicas com outras anomalias associadas.

Histórico Clínico

O histórico gestacional deve concentrar-se na potencial exposição a agentes que podem interferir na diferenciação sexual normal. Para um bebê do sexo feminino com genitália virilizada, estes incluem os agentes progestacionais, enquanto a mãe de um menino com genitália incompletamente masculinizada pode ter sido exposta a um inibidor da 5α-redutase por intermédio de seu marido, quando do uso de tal agente para a calvície de padrão masculino ou aumento da próstata. Deve ser determinado se a amniocentese e o cariótipo foram realizados. Uma anamnese familiar deve elicitar casos similares de ambiguidade genital ou casos de morte repentina, que podem levantar a suspeita de HAC com perda de sal não diagnosticada ou hipoplasia adrenal congênita.

Exame Físico

O exame físico deve documentar o tamanho do falo (clitóris ou pênis), o grau de corda fibrosa (inclinação ventral do falo) e a extensão da fusão das pregas labioescrotais. O meato uretral deve ser identificado e, então, palpado cuidadosamente para a identificação das gônadas nos canais inguinais e no lábio ou escroto. A criptorquidia bilateral, mesmo se for um resultado isolado em um paciente fenotipicamente do sexo masculino, deve sempre ser submetida à avaliação para uma possível DDS.

Avaliação Bioquímica da Mulher Virilizada

Os testes diagnósticos mínimos devem incluir a mensuração da 17-hidroxiprogesterona, androstenediona e testosterona séricas basais. Preferencialmente, um perfil completo dos hormônios adrenocorticais é obtido antes da estimulação do córtex suprarrenal e uma hora depois, com 125 a 250 μg de cosintropina ($ACTH_{1-24}$). Esses ensaios devem ser adiados até as primeiras 24 horas de vida. Eles irão identificar potenciais defeitos na esteroidogênese suprarrenal (ou seja, HAC); a deficiência de 21-hidroxilase é identificada por elevações na 17-hidroxiprogesterona, enquanto a 11-desoxicortisol e a 11-desoxicorticosterona são elevadas na deficiência de 11β-hidroxilase.

Avaliação Bioquímica do Homem não Virilizado

Em pacientes 46,XY DDS, é necessário testar a função suprarrenal e a gonadal, assim como o metabolismo androgênico extragonadal. Em relação aos defeitos suprarrenais, a 11-desoxicorticosterona e a proporção de pregnenolona para 17-hidroxipregnenolona são altas na deficiência de 17α-hidroxilase; a 17-hidroxipregnenolona e a DHEA são altas na deficiência de HSD3B2 e todos os esteroides são baixos na hiperplasia lipoide.

Defeitos na esteroidogênese gonadal são mais bem avaliados após estimulação com HCG (1.500 UI intramuscular nos dias 1, 3 e 5, com amostragem de sangue no dia 6). Entretanto, as deficiências de 17-hidroxilase e HSD3B2 afetam tanto as gônadas quanto o córtex suprarrenal, e, dessa forma, são frequentemente diagnosticadas pelo teste de estimulação com cosintropina. Baixos níveis de todos os precursores androgênicos sugerem hiperplasia lipoide, deficiência de 17α-hidroxilase/17,20 liase ou um defeito generalizado na função testicular, como a síndrome do testículo desaparecido (síndrome de regressão testicular) ou insensibilidade à gonadotrofina. Uma alta proporção de androstenediona e testosterona é indicativa de deficiência de 17-cetoesteroide redutase (HSD17B3) e uma razão elevada de testosterona para di-hidrotestosterona é diagnóstico de deficiência de 5α-redutase. O diagnóstico de síndrome de insensibilidade a androgênios é suspeitado quando um paciente 46,XY apresentar genitália ambígua ou com aparência externa feminina, apesar dos níveis circulantes normais ou altos de testosterona e di-hidrotestosterona.

Biópsias Gonadais

Pacientes com disgenesia gonadal mista, hermafroditismo verdadeiro ou diagnóstico indefinido devem ser submetidos a biópsias gonadais bilaterais (as duas gônadasfrequentemente não são idênticas em sua histologia). As gônadas disgenésicas possuem um alto potencial para transformação maligna e geralmente precisam ser removidas na infância.

Tratamento

Manejo Médico Inicial

Pacientes com HAC resultante de deficiências na 21-hidroxilase ou HSD3B2, ou aqueles com hiperplasia lipoide ou hiperplasia adrenal congênita necessitam de substituição tanto de glicocorticoides quanto de mineralocorticoides, geralmente por hidrocortisona (de 15 a 20 mg/m^2/dia em doses divididas) e fludrocortisona (geralmente 0,1 mg/dia, mas até 0,4 mg/dia em neonatos com crises de perda de sal). Neonatos com perda grave de sal podem necessitar de suplementação com cloreto de sódio (≤8 mEq/kg/dia). Pacientes com deficiências de 11β-hidroxilase ou 17α-hidroxilase apresentam biossíntese normal de aldosterona e normalmente necessitam apenas de glicocorticoides. Pacientes com pan-hipopituitarismo geralmente necessitam de tratamento com hidrocortisona, tiroxina e hormônio de crescimento.

Todos os bebês do sexo masculino com genitália ambígua ou micropênis, que são criados como meninos, devem passar por um teste terapêutico de três ou quatro meses, à base de injeções mensais de testosterona (25 mg) para tentarem aumentar o tamanho do falo durante a infância. Esse tratamento pode melhorar a aceitabilidade social da genitália mais tarde na infância e na adolescência e pode ser realizada uma cirurgia reconstrutiva sem dificuldades. Nos casos de suspeita de insensibilidade androgênica parcial, esse tratamento também documenta o grau em que o paciente é androgênio-responsivo e, portanto, pode fornecer informações úteis sobre se a criação como um menino é viável. Doses mais altas de testosterona (75 mg a cada quatro semanas) podem ser utilizadas sob essas circunstâncias.

Considerações Relacionadas com a Determinação do Sexo

Em grandes centros médicos, uma equipe formada por um neonatologista, um endocrinologista pediátrico, um urologista e, preferencialmente, um assistente social experiente e/ou um psiquiatra ou psicólogo infantil deve prontamente rever os dados do diagnóstico inicial e fazer uma recomendação à família quanto ao sexo de criação e quaisquer tratamentos médicos ou cirúrgicos. Essas recomendações devem ser baseadas tanto no conhecimento atual do desenvolvimento psicossexual em indivíduos com DDS quanto na viabilidade de uma tratamento cirúrgico (ver adiante).[17]

Em geral, a designação de sexo recomendada deve ser a do sexo genético/gonadal, se por nenhuma outra razão reter a possibilidade de função reprodutiva. Isso é especialmente verdade para bebês do sexo feminino com HAC que possuem estruturas genitais internas normais e potencial para gravidez. Uma exceção pode ser

considerada em um bebê geneticamente do sexo feminino com uma genitália com aparência completamente masculina, especialmente se a criança tiver sido criada como sendo do sexo masculino por mais de alguns meses. Essa criança não pode ser castrada na puberdade para evitar a feminilização.

Por outro lado, bebês geneticamente masculinos com genitália externa com aparência completamente feminina (geralmente resultante de síndrome de insensibilidade completa a androgênios, mas também observada com defeitos graves de biossíntese de testosterona) devem ser criados como sendo do sexo feminino pelo fato do potencial de reconstrução da genitália masculina ser precário. Estes também necessitam ser castrados no início da idade adulta para evitar a transformação maligna dos testículos. Entretanto, bebês do sexo masculino com deficiência de 17-cetoesteroide redutase ou 5α-redutase geralmente devem ser criados como sendo do sexo masculino porque apresentam níveis normais de androstenediona ou testosterona, respectivamente, e com frequência virilizam significativamente na puberdade. Na verdade, muitos desses pacientes se redefinem para o sexo masculino quando tomam ciência de seu diagnóstico. As mesmas considerações podem ser aplicadas a pacientes do sexo masculino com biossíntese de testosterona normal que apresentam trauma peniano ou anormalidades anatômicas como extrofia da bexiga.

As recomendações para a designação do sexo são, até certo ponto, específicas da cultura. Em culturas que valorizam os meninos em detrimento das meninas, é possível que os pais resistam fortemente em criar um bebê do sexo feminino com genitália ambígua como uma menina; por isso, muitas garotas com genitália externa gravemente virilizada serão criadas como meninos.

Tratamento Cirúrgico

Cirurgia para Genitália Ambígua

Como, quando e se se deve intervir cirurgicamente visando à correção de anomalias genitais são temas de debates contínuos. Alguns pacientes adultos com DDS ficam insatisfeitos com sua designação de gênero ou resultado cirúrgico. Alguns médicos defendem o adiamento da cirurgia genital até que o indivíduo afetado seja capaz de dar um consentimento livre e esclarecido, mantendo, dessa forma, todas as opções em aberto, se o paciente adulto desejar manter a função sexual com a genitália anormal, cuja sensação, contudo, não tenha diminuído com a cirurgia, ou se escolher redefinir seu sexo. Recusar ou adiar a cirurgia não deve ser confundido com criar a criança com um sexo indeterminado, um conceito atualmente bem fora do convencional. A opção de adiar a cirurgia deve sempre ser apresentada como parte do processo do consentimento informado. No entanto, a maioria dos pais quer que seu filho pareça o mais "normal" possível e eles muitas vezes resistem a sugestões de adiamento da cirurgia genital.

Ao abordar essa questão, é melhor considerar os vários tipos gerais de cirurgia genital separadamente. A maior mudança na medicina durante as últimas décadas provavelmente relaciona-se com bebês do sexo masculino com genitália externa ambígua (mas não completamente feminina). Os médicos são muito menos propensos a recomendar que esses pacientes sejam criados como sendo do sexo feminino, porque atualmente se reconhece que muitos deles se redesignarão como do sexo masculino na puberdade. Dessa maneira, a genitália ambígua nesses pacientes deve raramente ser "corrigida" para o sexo feminino. Ao contrário, as técnicas cirúrgicas para reparo de hipospadias têm avançado significativamente, e a reconstrução da genitália masculina é tentada com mais frequência, particularmente se o bebê responder a um curso de testosterona com um crescimento fálico significativo.

A cirurgia para bebês do sexo feminino com genitália ambígua pode precisar ser direcionada para aumento de clitóris, ausência de introito vaginal e presença de um seio urogenital. O clitóris normalmente é proeminente em muitas crianças do sexo feminino. Mesmo quando aumentado em uma garota com HAC virilizante, o clitóris pode ter o aumento de seu crescimento evitado com a supressão adequada de androgênios suprarrenais por glicocorticoides e se tornará menos proeminente à medida que a paciente cresce. Dessa forma, a clitorimegalia leve ou moderada frequentemente é mais bem controlada sem cirurgia. Quando se tentar a clitoroplastia, deve-se ter em mente o papel importante da sensibilidade clitoriana na resposta sexual feminina. Essa cirurgia deve ser realizada apenas por profissionais experientes com uma rigorosa atenção na preservação da inervação do clitóris.

Ainda falta um consenso sobre a melhor idade para a vaginoplastia. Embora muitos cirurgiões evitem um primeiro procedimento na infância, é difícil conservar uma abertura funcionalmente adequada na ausência de exposição a estrogênio e dilatação mecânica (com dilatadores ou por meio de ato sexual), e muitos pacientes necessitam de uma nova operação quando se tornam adultos jovens. Por outro lado, muitas mulheres com atresia da vagina superior (devido à insensibilidade completa a androgênios ou a síndromes de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser) podem usar dilatadores para alongar a vagina sem necessidade de cirurgia.

Existe uma escassez de estudos longitudinais maiores comparando os resultados em pacientes que foram submetidos a uma cirurgia genital precoce contra aqueles que não foram submetidos à cirurgia ou foram operados na adolescência. De acordo com um levantamento de autoavaliação entre mulheres com HAC sexualmente ativas que foram submetidas à cirurgia genital, a maioria se disse capaz de ter um ato sexual satisfatório. Como os esquemas de cirurgia e tratamento têm melhorado nos últimos anos, mais mulheres com HAC têm concebido espontaneamente, completado as gestações e dado à luz com sucesso. Mais frequentemente, o parto ocorre por meio de cesária por causa de uma abertura inadequada, mas o parto vaginal é possível em alguns casos.

O reparo de hispopadias geralmente é iniciado no primeiro ano de vida, após um tratamento com testosterona (se for necessário aumentar o tamanho fálico). Dependendo do grau das hispopadias, mais de um procedimento cirúrgico pode ser necessário.

Remoção de Testículos Intra-abdominais em Pacientes com Distúrbios do Desenvolvimento Sexual 46,XY

Testículos intra-abdominais têm um risco maior de transformação maligna com o passar do tempo. Em um menino com criptorquidia que tenha sido criado como sendo do sexo masculino, a orquiopexia deve ser realizada o mais rápido possível; isso também maximiza a possibilidade de fertilidade quando a condição subjacente não a impedir. Gônadas disgenésicas que não podem ser trazidas para o escroto devem ser removidas logo após o diagnóstico porque o risco de transformação maligna durante a infância é relativamente alto.

Existe falta de consenso com respeito a testículos não disgenésicos em bebês geneticamente do sexo masculino gravemente não virilizados, os quais se planeja criar como menina. Em pacientes com insensibilidade androgênica completa ou defeitos completos na biossíntese de testosterona, não existe a possibilidade de fertilidade e, dessa forma, parece não haver razão para manter os testículos. Ao contrário, o risco de transformação maligna em tais gônadas é baixo antes da puberdade, e pacientes com insensibilidade completa a androgênios podem iniciar espontaneamente o desenvolvimento das mamas na puberdade. A essa altura, os próprios pacientes podem concordar ou consentir para a gonadectomia, que normalmente pode ser realizada por laparoscopia. Isso é de particular importância em pacientes geneticamentemasculinos com insensibilidade parcial a androgênios ou defeitos incompletos na biossíntese de testosterona, porque tais pacientes podem eventualmente desejar ter um papel sexual masculino.

Pacientes com síndrome do ducto mülleriano persistente têm um potencial reduzido, porém, ainda apreciável para a fertilidade, e a virilização não é afetada. Dessa forma, os testículos devem ser removidos apenas se não puderem ser trazidos para o escroto. Como as estruturas müllerianas e wolffianas são muito próximas nesses pacientes, a excisão cirúrgica do útero e da tuba uterina pode resultar em dano isquêmico e/ou traumático dos canais deferentes e dos testículos; assim, a salpingectomia e a histerectomia são indicadas apenas em pacientes cujas estruturas müllerianas limitam o posicionamento intraescrotal dos testículos.

O espaço não permite uma discussão extensa do tratamento cirúrgico dos adultos transgênero; as opções para transexuais masculino para feminino incluem a genitoplastia e, para aqueles que não têm tratamento hormonal durante a adolescência (ver próxima seção), o aumento mamário, contorno corporal e cirurgia facial e/ou laríngea para produzir uma aparência mais feminina. Os transexuais feminino para masculino muitas vezes desejam a cirurgia de redução mamária ou mastectomias completas.

Tratamento dos Indivíduos Transgênero

Crianças e Adolescentes

Os indivíduos transgênero devem ser tratados por equipes multidisciplinares que possam fornecer avaliação e suporte psicossocial.[18,19] As crianças na pré-puberdade não requerem tratamento médico. A maioria dessas crianças não persiste em sua identificação com o sexo oposto, embora muitas venham a ser homossexuais quando adultas. As crianças persistentemente transgênero podem desenvolver disforia de gênero significativa (sofrimento no funcionamento em seu gênero natal) quando a puberdade começa e estão sob maior risco de autoagressão e suicídio com a progressão da adolescência. Se possível, tais crianças devem ser autorizadas a funcionar no papel do gênero desejado. O atual padrão de cuidados em muitos centros para crianças que viveram em um papel transgênero por pelo menos seis meses consiste em atrasar a progressão puberal até o meio da adolescência (~16 anos de idade) com o uso de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), tais como injeções de leuprolida depot ou implantes de histrelina (Supprelin®). Isso impedirá o desenvolvimento de características sexuais secundárias que podem ser angustiantes para o paciente e podem apresentar entraves estéticos ao funcionamento no gênero desejado. Estas incluem o crescimento mamário, alargamento do quadril e distribuição adiposa ginecoide em indivíduos com gênero natal feminino ou aumento do pênis, pelos faciais e corporais, aumento da laringe e voz grave e mandíbula proeminente nos indivíduos com gênero natal masculino.

Quando o paciente está comprovado no papel do gênero desejado (p. ex., vivendo completamente esse papel pelo menos há um ano), o tratamento pode começar com os hormônios sexuais apropriados. Em altas doses, tal tratamento por si só irá suprimir a secreção de gonadotrofinas e o agonista do GnRH pode ser interrompido. Os transexuais feminino para masculino podem ser tratados com testosterona depot, enquanto os transexuais masculino para feminino podem ser

tratados com formas parenterais de estradiol. As preparações orais de estrogênio devem ser evitadas, uma vez que tendem a aumentar a produção de fatores de coagulação pelo fígado e, portanto, podem aumentar o risco de tromboembolismo.

Adultos

O tratamento médico de indivíduos transgênero adultos segue os mesmos princípios dos adolescentes, mas como já se desenvolveram as características sexuais secundárias, o tratamento prolongado com agonistas do GnRH é desnecessário. No entanto, continuar tal tratamento em transexuais masculino para feminino permite o uso de doses de estradiol muito mais baixas, com uma redução concomitante dos riscos associados ao tratamento com estrogênio em alta dose. Não obstante, os custos representam uma barreira para a utilização em longo prazo dos agonistas do GnRH.

Diagnóstico Pré-natal e Tratamento

Muitas condições que causam genitália ambígua podem ser detectadas por cariotipagem das amostras de vilosidade coriônica (para anormalidades cromossômicas) ou diretamente por testes de genética molecular. Na maioria dos casos, esta informação é útil apenas para propósitos de aconselhamento. No caso das formas virilizantes de HAC (particularmente na deficiência de 21-hidroxilase), a mãe do feto feminino afetado pode ingerir dexametasona (20 μg/kg/dia), que pode atravessar a placenta e suprimir a glândula suprarrenal fetal, reduzindo, assim, a secreção de androgênios e melhorando a virilização da genitália externa. Para ser mais eficiente, esse tratamento deve ser iniciado por volta da sexta semana de gestação, antes que o sexo ou o genótipo do feto seja conhecido. Desse modo, sete fetos não afetados ou do sexo masculino devem ser tratados com dexametasona para evitar ambiguidade genital em uma menina afetada, até que possa ser feita a biópsia do vilo corial (ou vilosidades coriônicas) possa ser realizada. Embora seja ineficaz na redução da virilização pré-natal, essa dose de dexametasona pode causar síndrome de Cushing na mãe e a sequela em longo prazo desse tratamento para o feto é desconhecida. As orientações consensuais recentes sugerem que este tratamento seja usado apenas sob protocolos de investigação aprovados que levem em consideração o registro dos casos e o acompanhamento em longo prazo.

Apoio Psicossocial

Famílias de pacientes com DDS devem ser avaliadas para a saúde emocional, inicialmente pelo pediatra e/ou endocrinologista pediátrico. Aos pais deve ser oferecido aconselhamento psicológico logo após a realização do diagnóstico. Uma avaliação intermitente do funcionamento familiar pode ser uma ferramenta útil na predição de problemas futuros. À medida que as crianças amadurecem, elas devem ser repetidamente informadas sobre a sua condição pelos pais e médicos de uma forma sensível e apropriada para a idade. Quando a psicoterapia é realizada, os acompanhantes médicos e psiquiátricos devem manter a comunicação entre si para que ambos estejam cientes da posição do paciente e da família. Infelizmente, muitos locais não possuem profissionais de saúde mental com experiência no aconselhamento de pacientes com DDS e sua família.

Embora o desenvolvimento psicossexual dos indivíduos com DDS não possa ser previsto com confiança, as famílias dos pacientes devem receber aconselhamento antecipado. Por exemplo, o aconselhamento dos pais de meninas afetadas com HAC deve abordar a alta probabilidade de essas meninas exibirem um comportamento masculinizado, preferências por brincadeiras masculinas e, talvez, quando mais velha, a preferência por uma carreira além das atividades domésticas. O endocrinologista e/ou profissional de saúde mental (dependendo da especialização e experiência) responsável pelos cuidados dos adolescentes com DDS devem avaliar a orientação sexual, tanto fantasiada quanto real. Por exemplo, algumas mulheres com HAC estão mais confortáveis como homossexuais; tais indivíduos devem receber suporte psicossocial apropriado. Os pacientes adultos também devem ser informados sobre grupos de defesa relevantes para o paciente.

Referências Gerais

1. Arnold AP, Chen X, Itoh Y. What a difference an X or Y makes: sex chromosomes, gene dose, and epigenetics in sexual differentiation. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;214:67–88.
2. Jørgensen A, Rajpert-De Meyts E. Regulation of meiotic entry and gonadal sex differentiation in the human: normal and disrupted signaling. *Biomol Concepts*. 2014;5:331–341.
3. Biason-Lauber A. WNT4, RSPO1, and FOXL2 in sex development. *Semin Reprod Med*. 2012;30:387–395.
4. Josso N, Rey R, Picard JY. Testicular anti-Müllerian hormone: clinical applications in DSD. *Semin Reprod Med*. 2012;30:364–373.
5. Flück CE, Pandey AV. Steroidogenesis of the testis—new genes and pathways. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2014;75:40–47.
6. Auchus RJ, Arlt W. Approach to the patient: the adult with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2645–2655.
7. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: lowdose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev*. 2012;33:378–455.
8. Tadokoro-Cuccaro R, Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21:499–503.
9. Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, et al. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet*. 2012;380:1419–1428.
10. Silveira LF, Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotrapic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1781–1788.
11. King TF, Hayes FJ. Long-term outcome of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19:204–210.
12. Levitsky LL, Luria AH, Hayes FJ, et al. Turner syndrome: update on biology and management across the life span. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22:65–72.
13. Ocal G, Berberoglu M, Siklar Z, et al. The clinical and genetic heterogeneity of mixed gonadal dysgenesis: does “disorders of sexual development (DSD)” classification based on new Chicago consensus cover all sex chromosome DSD? *Eur J Pediatr*. 2012;171:1497–1502.
14. Matsuda KI. Epigenetic changes in the estrogen receptor alpha gene promoter: implications in sociosexual behaviors. *Front Neurosci*. 2014;8:344.
15. Ubuka T, Tsutsui K. Review: neuroestrogen regulation of socio-sexual behavior of males. *Front Neurosci*. 2014;8:323.
16. Faisal AS, Achermann JC, Arlt W, et al. UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75:12–26.
17. Furtado PS, Moraes F, Lago R, et al. Gender dysphoria associated with disorders of sex development. *Nat Rev Urol*. 2012;9:620–627.
18. Spack NP. Management of transgenderism. *JAMA*. 2013 6;309:478–484.
19. Byne W, Bradley SJ, Coleman E, et al. Report of the American Psychiatric Association Task Force on Treatment of Gender Identity Disorder. *Arch Sex Behav*. 2012;41:759–796.

No Brasil

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) em sua forma perdedora de sal é uma importante causa de mortalidade neonatal. O programa nacional de triagem neonatal (teste do pezinho) incluiu o rastreio da HAC na sua fase IV, em dezembro de 2012. Na prática, a inclusão da HAC no pacote da triagem neonatal vem sendo feita paulatinamente no país. Estudos de incidência brasileiros mostram que a HAC está presente em 1:7.500 a 1:19.927 dos nascidos vivos.

Bibliografia

Ministério da saúde. Portaria n (2829, de 14 de dezembro de 2012. Triagem neonatal: hiperplasia adrenal congênita/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. - Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

Silveira EL, et al. The actual incidence of congenital adrenal hyperplasia may not be as high as inferred -- an estimate based on a public neonatal screening program in the state of Goiás. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2008;21:455–460.

Pezzuti IL, et al. A three-year follow-up of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. *Jornal de Pediatria*. 2014;90:300–307.

Testículos, hipogonadismo, infertilidade e disfunção sexual masculinos

Ronald S. Swerdloff

Christina Wang

Fisiologia

O testículo é um órgão que exerce duas funções, atuando como local de síntese de esteroides sexuais (*i. e.*, síntese da testosterona) e produção de espermatozoides. Os androgênios e seus metabólitos (incluindo os estrogênios) também agem em órgãos não reprodutores e exercem papel essencial nos músculos, tecidos adiposos, ossos, metabolismo e funções cerebrais.

O eixo reprodutor masculino é composto de seis principais elementos: (1) o sistema nervoso central extra-hipotalâmico (SNC); (2) o hipotálamo; (3) a hipófise; (4) os testículos; (5) os órgãos-alvo sensíveis aos esteroides sexuais; (6) os locais de transporte e metabolismo dos androgênios (Fig. 234-1). Os componentes desse sistema funcionam de modo integrado para controlar as concentrações de esteroides gonadais circulantes necessárias ao desenvolvimento e às funções sexuais normais do homem e aos efeitos metabólicos mediados pelos androgênios e estrogênios em órgãos-alvo fundamentais. O eixo reprodutor também é responsável pelo desenvolvimento e maturação das células germinativas. Os órgãos sexuais acessórios, incluindo os epidídimos, vesículas seminais e próstata, são importantes para a produção de fluido seminal e maturação do esperma (epidídimo). Para assegurar a fertilidade masculina é necessário um transporte de esperma e um sistema ejaculatório anatomicamente funcional.

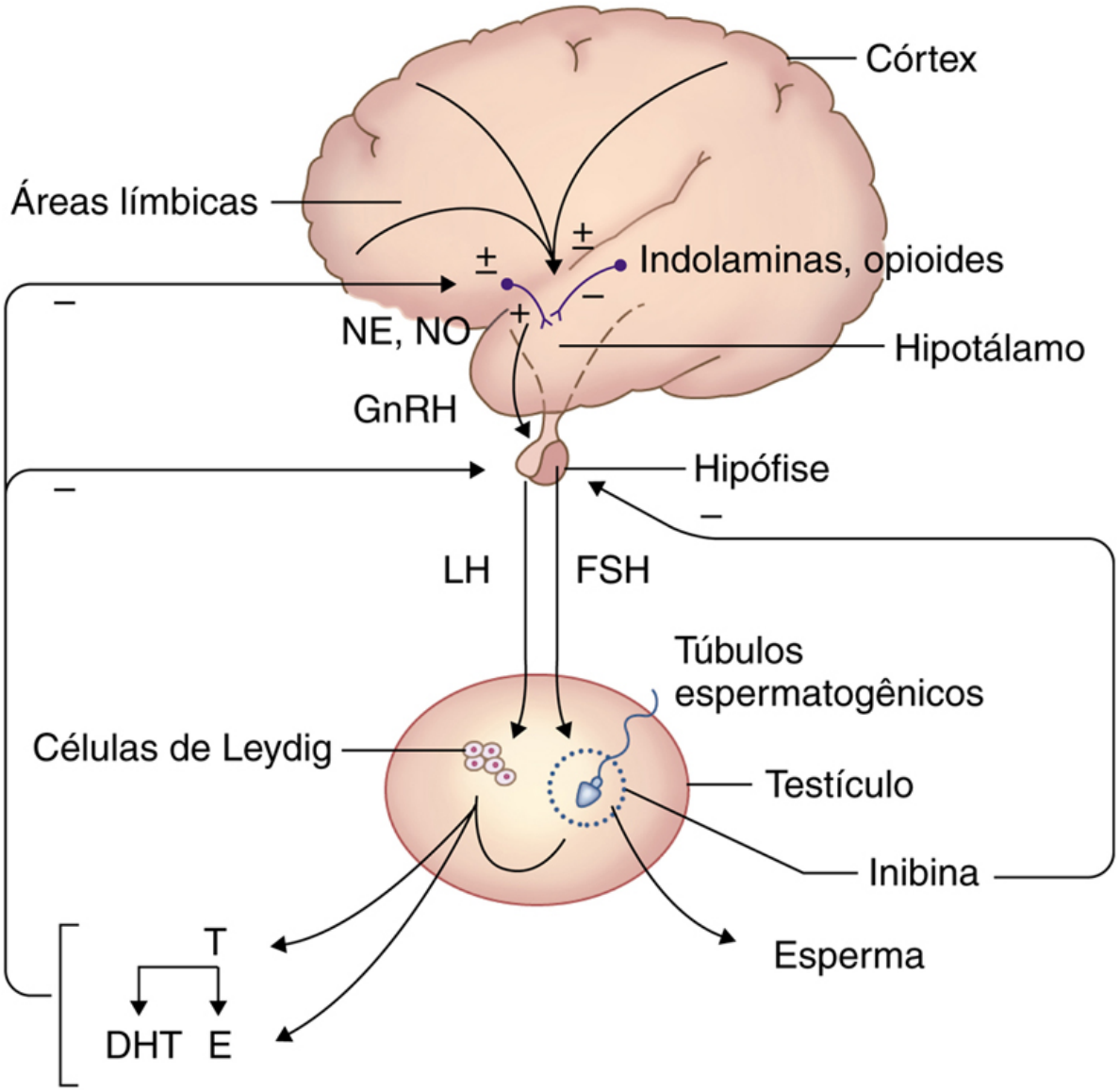

FIGURA 234-1 O eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal no sexo masculino.
DHT = di-hidrotestosterona; E = estrogênio; FSH = hormônio foliculoestimulante; GnRH = hormônio liberador de gonadotrofina; LH = hormônio luteinizante; NE = norepinefrina; NO = óxido nítrico; T = testosterona.

Função Hipotalâmico-hipofisária

O hipotálamo é responsável pela secreção pulsátil normal do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) (Cap. 224). A liberação pulsátil do GnRH fornece os sinais para o momento apropriado da liberação do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio foliculoestimulante (FSH) que ocorre a cada 60 a 90 minutos nos homens. A secreção do GnRH é regulada por impulsos neuronais provenientes dos centros cognitivos e sensoriais superiores e pelos níveis circulantes de esteroides sexuais e hormônios peptídicos, como a prolactina e a leptina (Cap. 223). A testosterona ou seus produtos metabólicos (*i. e.*, estradiol e di-hidrotestosterona [DHT]) inibe a secreção e a liberação de GnRH, LH e FSH. A prolactina é também um potente inibidor da secreção de GnRH.

Tanto o LH quanto o FSH consistem em duas subunidades (α e β). As duas subunidades são necessárias para a atividade biológica; elas podem ser detectadas no soro e aumentadas na presença de determinadas condições patológicas (p. ex., elevação da subunidade α nos adenomas hipofisários secretores de gonadotrofinas). O LH tem meia-vida mais curta que o FSH. Ocorre também regulação da secreção de LH e de FSH por retroalimentação na hipófise, em que a síntese ou a liberação de ambas as gonadotrofinas é inibida pela testosterona, DHT e estrogênios. A inibina peptídica testicular circulante, produzida pelas células de Sertoli, também inibe, de forma seletiva, o FSH. O LH e o FSH atuam nos testículos através de receptores específicos de superfície celular nas células de Leydig e de Sertoli, respectivamente.

Testosterona

O testículo é um órgão complexo que consiste em: 1) túbulos seminíferos que contêm células de Sertoli e células germinativas; 2) interstício, que contém as células secretoras de esteroides (células de Leydig). As células de Leydig sintetizam hormônios esteroides sob a regulação do LH. Os receptores de LH na superfície celular das células de Leydig induzem a ativação, mediada pela proteína G, pela adenil ciclase e pela adenosina monofosfato cíclica, da biossíntese de esteroides.

A testosterona é o principal hormônio masculino secretado pelos testículos; cerca de 5 a 10 mg/dia em homens adultos. A síntese de testosterona ocorre nos testículos humanos através da via Δ^4 ou da via predominante Δ^5. As etapas enzimáticas que limitam as taxas do processo são a proteína reguladora aguda esteroidogênica (StAR) induzível pelo LH e a conversão de colesterol em pregnenolona pela enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol P450SCC (Fig. 234-2).

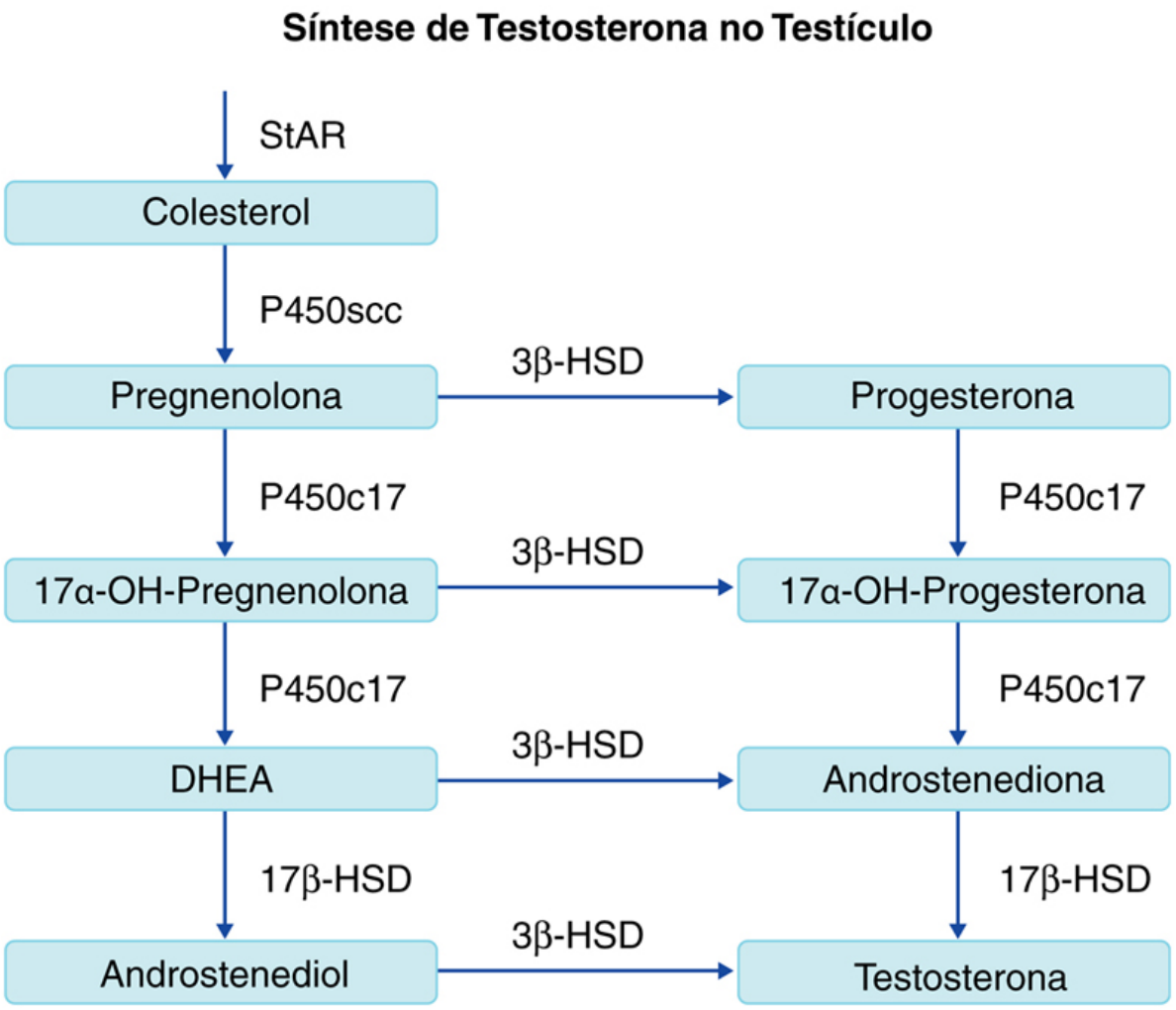

FIGURA 234-2 A proteína reguladora aguda esteroidogênica (StAR) mobiliza o colesterol das reservas celulares à mitocôndria.
Vias esteroidogênicas intratesticulares para a síntese de testosterona. Embora tanto a via Δ^5 (*esquerda*) quanto a via Δ^4 (*direita*) existam, a via Δ^5 é a que predomina nos testículos. DHEA = de-hidroepiandrosterona; HSD = hidroxiesteroide-desidrogenase.

A testosterona circula ligada principalmente a duas proteínas plasmáticas: a globulina de ligação dos hormônios sexuais (SHBG) e a albumina. Em jovens adultos do sexo masculino, cerca de 54% da testosterona estão ligados à albumina e 44% à SHBG e de 2% a 3% encontram-se na forma não ligada. A testosterona biodisponível refere-se à soma de testosterona ligada à albumina mais a sua forma livre, e ela é medida pela separação da testosterona ligada à SHBG da testosterona total. Os níveis séricos da SHBG estão aumentados nos estados hiperestrogenêmicos, hipertireoidismo, envelhecimento, tratamento com fenitoína, anorexia nervosa e estresse prolongado. Os níveis de SHBG estão reduzidos nos estados hiperandrogênicos (endógenos e exógenos como no tratamento com androgênios), obesidade, acromegalia e hipotireoidismo. Na maioria dos casos, a medição da testosterona total no soro fornece suporte bioquímico para o diagnóstico de deficiência de androgênio. Em condições com níveis anormais de SHBG, no entanto, a medição de testosterona total pode ser enganosa e a medição da testosterona não ligada à SHBG pode permitir uma melhor interpretação dos níveis de testosterona bioativa. Isso pode ser conseguido pela medição direta de testosterona livre pelo método de diálise em equilíbrio, medição da testosterona biodisponível ou pelo cálculo da testosterona livre, por uma fórmula que requer as concentrações séricas de testosterona e SHBG. A maioria das diretrizes não recomenda a medição da testosterona livre por um método "direto" ou de deslocamento análogo devido à falta de acurácia detectável para um padrão.

A testosterona exerce seus efeitos ou por meio da ação direta ou após a conversão em DHT por duas isoenzimas separadas de 5α-redutase (1 e 2) ou em estradiol pela enzima aromatase (Fig. 234-3). Desse modo, a testosterona pode agir diretamente no receptor de androgênios ou como precursor da DHT que também se liga de forma eficiente ao receptor de androgênios. Diferentes tecidos também podem apresentar coativadores ou coinibidores, que modificam a ação do complexo androgênio-receptor, proporcionando seletividade e amplificação tecidual. A testosterona também pode agir como precursor do estradiol em alguns tecidos e, após conversão, o estrogênio se liga aos receptores de estrogênio (α ou β) para induzir seus efeitos. Vários órgãos-alvo diferem em suas concentrações e/ou na atividade da izoenzima 5α-redutase e da aromatase. Os defeitos congênitos e adquiridos nessas duas enzimas, bem como nos receptores de estrogênios e de androgênios, resultam em síndromes

distintas com fenótipos característicos que consistem em experimentos na natureza e fornecem uma compreensão das ações de receptores e atividades enzimáticas específicas (Cap. 233).

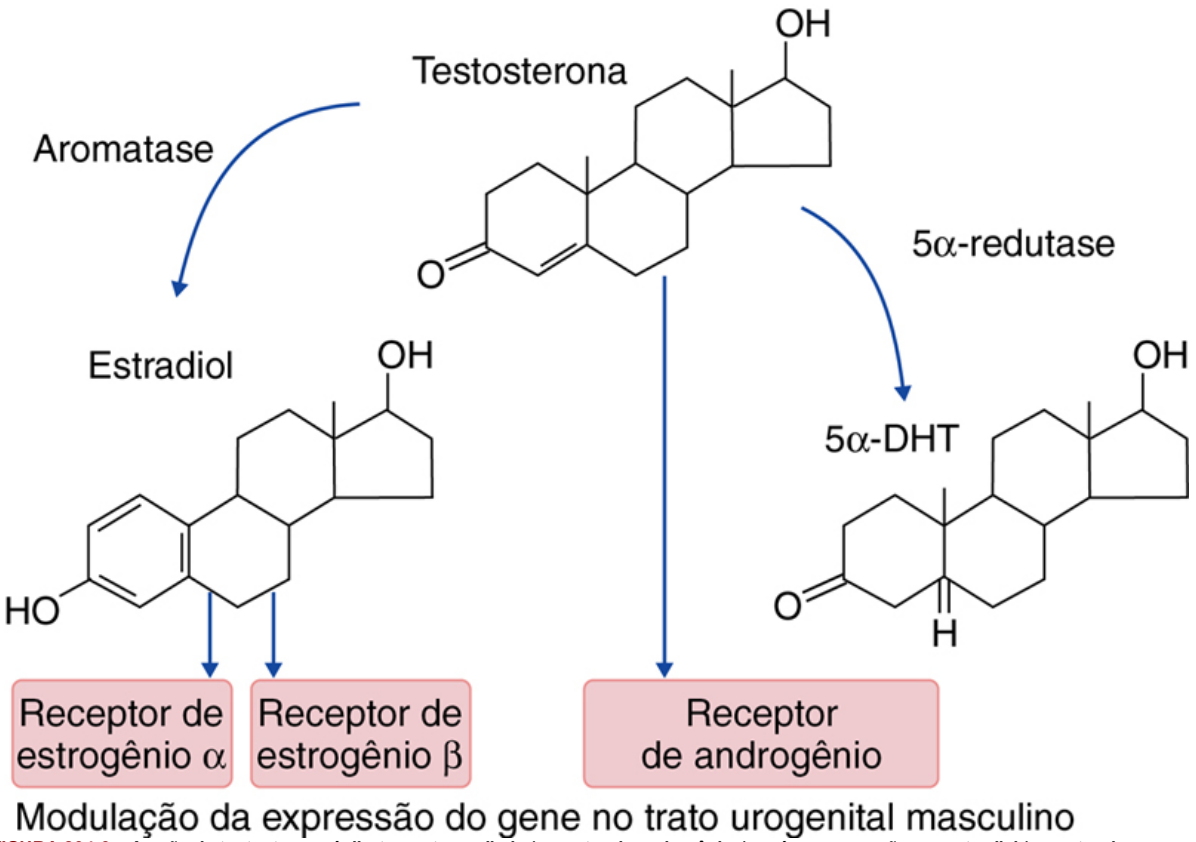

FIGURA 234-3 A ação da testosterona é diretamente mediada (receptor de androgênios), após a conversão em estradiol (receptor de estrogênios α ou β) ou após a conversão em di-hidrotestosterona (DHT; receptor de androgênios). (De Kuiper GCJM, Carlquist M, Gustafsson JA. Estrogen is a male and female hormone. *Sci Med*. 1998;5:36-45.)

Espermatogênese

O compartimento espermatogênico do testículo é formado por células de Sertoli e células germinativas, que interagem intimamente com o compartimento intersticial. As células de Sertoli estabelecem uma ponte entre a membrana basal e o lúmen dos túbulos. Elas constituem o alvo da estimulação da espermatogênese pelos androgênios e pelo FSH e também representam a fonte de numerosos reguladores parácrinos da espermatogênese (p. ex., inibina, ativina, fatores de crescimento, citocinas).

O desenvolvimento e a maturação das células germinativas dependem de meio hormonal (FSH) e parácrino (testosterona) apropriado. A testosterona e o FSH estimulam a progressão das espermatogônias para espermatozoides maduros, limitam a quantidade de morte das células germinativas (apoptose) e regulam a liberação de esperma do epitélio germinativo.

Uma vez completada a espermatogênese, os espermatozoides maduros são liberados no sistema excretor e viajam através de rede testicular e do epidídimo, onde se tornam funcionalmente maduros e adquirem capacidade de fertilização antes de passar para o canal deferente. O fluido seminal adquire constituintes das vesículas seminais, da próstata e das glândulas bulbouretrais antes da ejaculação.

Função Sexual e Fisiologia da Ereção

A função sexual no homem exige o desejo sexual normal (libido) e a capacidade de ereção, ejaculação e orgasmo. O processo é complexo, envolvendo ações integradas cognitivas, sensoriais, hormonais, neuronais autônomas e vasculares penianas para a sua função normal. Podem ocorrer defeitos em múltiplos níveis.

O cérebro é o centro integrador do sistema de resposta sexual. Ele processa informações sensoriais e sinais hormonais para criar a mensagem neuronal hipotalâmica que atravessa a medula espinhal até as vias de saída parassimpáticas sacrais e simpáticas de T9-12. Os nervos do plexo autônomo não colinérgico, não adrenérgico iniciam a vasodilatação das artérias cavernosas e sinusoides dos corpos cavernosos do pênis através da liberação de vasodilatadores locais (p. ex., o óxido nítrico e o peptídio intestinal vasoativo) do endotélio vascular e das células musculares lisas dos sinusoides (Fig. 234-4). O óxido nítrico produz dilatação do músculo liso por meio da geração de monofosfato de guanosina cíclica (cGMP) e da modificação do fluxo de cálcio. Os mecanismos neurogênicos responsáveis pela vasodilatação das arteríolas e sinusoides cavernosos resultam em rápido aumento do fluxo sanguíneo no pênis e expansão dos canais vasculares; isso, por sua vez, inibe o retorno venoso através da compressão dos canais venosos contra a túnica albugínea e limita a drenagem das veias.

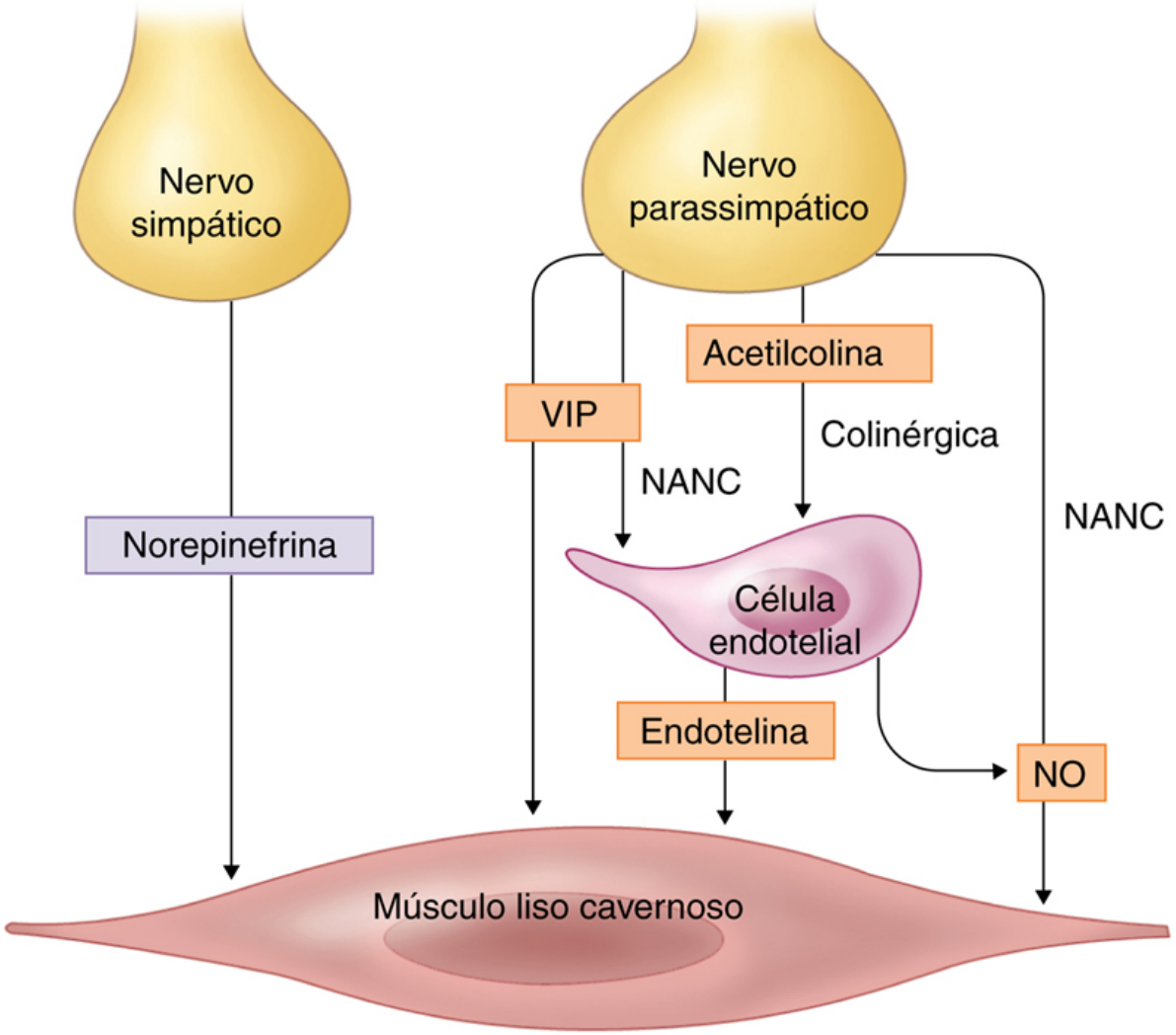

FIGURA 234-4 A interação entre as vias neuronais colinérgicas, adrenérgicas e as não adrenérgicas não colinérgicas (NANC) e sua contribuição para a contração e dilatação do músculo liso do pênis (*setas*).
NO = óxido nítrico; VIP = polipeptídio intestinal vasoativo. (De Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. In: Walsh P, Retick A, Vaughn E, Wein A, eds. *Campbell's Urology*, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998:1164.)

O efeito principal da testosterona na função erétil é intensificar a libido. A testosterona também aumenta a atividade da óxido nítrico sintase peniana e potencia o crescimento das células do músculo liso. O desejo e a fantasia sexuais são altamente sensíveis à testosterona, o que explica a preservação da capacidade erétil em muitos homens com deficiência parcial de androgênio.[1]

Fisiologia no Desenvolvimento e no Envelhecimento

Desenvolvimento do Eixo Reprodutor na Infância e na Puberdade

Adrenarca e Puberdade

A adrenarca ocorre aproximadamente aos sete ou oito anos, quando a zona reticular da glândula suprarrenal sofre maturação, o que leva ao aumento da secreção de androstenediona, de-hidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato de DHEA (DHEA-S). O processo está sob controle se for o hormônio adrenocorticotrófico, não LH ou FSH. Androstenediona e DHEA são, tecnicamente, ferormônios e o surto de crescimento pré-puberdade, bem como o desenvolvimento precoce de pelos pubianos e axilares são mediados em grande parte pela conversão desses precursores em testosterona e DHT em tecidos periféricos.

O início da puberdade é determinado por um aumento no padrão pulsátil da secreção hipotalâmica do GnRH. Esse padrão caracteriza-se por surtos noturnos de secreção de LH. Conforme a puberdade avança, diminui a sensibilidade de retroalimentação do hipotálamo e da hipófise a esteroides circulantes, aumentando, assim, a secreção de gonadotrofinas. As concentrações crescentes de testosterona intratesticular e de FSH circulante estimulam as células de Sertoli a produzir fatores que levam à maturação da espermatogênese. Os eventos extratesticulares nos órgãos-alvo durante a puberdade são, em sua maioria, secundários à elevação dos níveis de testosterona e seus produtos metabólicos (DHT e estradiol) (Tabela 234-1). O pênis e o escroto crescem, tornando-se pigmentados. À medida que a espermatogênese progride, os testículos aumentam de tamanho, de 1 a 2 mL no início da puberdade para 15 a 35 mL no adulto. Há um aumento progressivo dos pelos faciais, axilares, torácicos, abdominais, púbicos e das coxas; os cabelos na parte frontal do couro cabeludo regridem e a voz engrossa (Fig. 234-5). O desenvolvimento dos pelos genitais e sexuais e a regressão dos cabelos temporais no couro cabeludo precisam de DHT. O aumento dos níveis de esteroides sexuais resulta em fechamento da epífise e alcance da estatura adulta.

Tabela 234-1

Fases púberes nos meninos

ESTÁGIO	PELOS PÚBICOS	GENITAL
1	Ausência de pelos pubianos	Escroto, testículos e pênis como de criança (testículos 2 mL)
2	Pelos esparsos, levemente pigmentados, principalmente na base do pênis	Escroto ampliado com pregas precoces e pigmentação; os testículos começam a aumentar (3 a 5 mL)
3	Os pelos ficam mais ásperos, mais escuros, mais enrolados e mais compridos	O pênis cresceu em comprimento e diâmetro; os testículos medem agora 8 a 10 mL; escroto mais enrugado
4	Os pelos são de adultos quanto ao tipo, mas a distribuição não inclui o aspecto medial das coxas	Pênis mais alargado com desenvolvimento da glande; escroto e testículos (10 a 13 mL) (10 a 13 {SP} mL) mais alargados
5	Os pelos são de adulto e se estendem até as coxas	Pênis e escroto completamente adultos; testículos ≥ 15 mL

Modificado de Marshall WA, Tanner JM. Variation in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970;45:13-23.

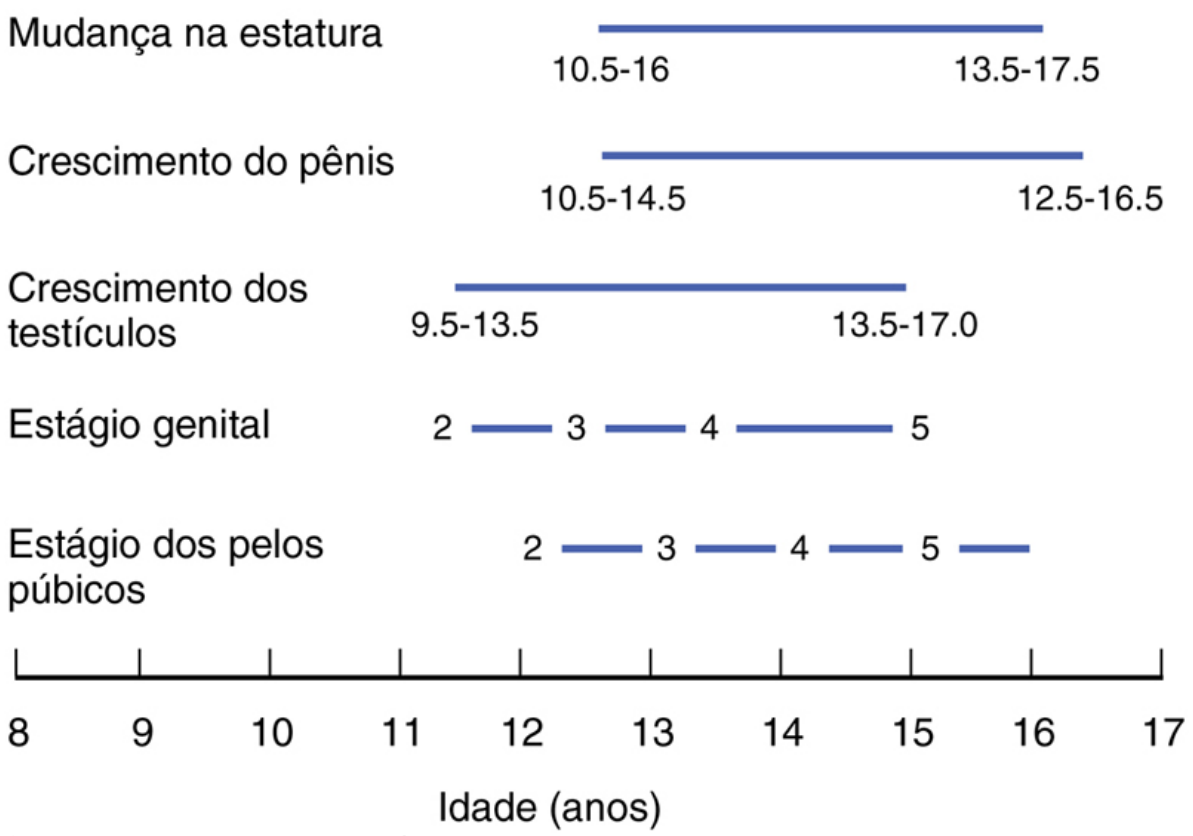

FIGURA 234-5 Diagrama de sincronismo dos vários componentes da puberdade.
A faixa de idade em que cada parâmetro começa e é concluído é mostrada em cada barra. Esses dados foram obtidos a partir de crianças europeias há 40 anos. Desde então, pode haver uma ligeira tendência para um início mais precoce da puberdade. (De Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45:13-23.)

Aberrações de Início da Puberdade

A puberdade tardia, mais comum nos meninos do que nas meninas, é habitualmente definida como uma forma temporária de hipogonadismo hipogonadotrófico hipotalâmico, em que não há início de desenvolvimento sexual até mais ou menos os 13 anos e meio. A idade em relação à estatura (a idade representativa de 50% das crianças normais na altura do paciente) está atrasada no que diz respeito à sua idade cronológica, mas é concordante com a idade óssea. Uma vez iniciada, normalmente a puberdade é concluída dentro de quatro anos e meio. A maioria dos meninos com atraso de desenvolvimento, eventualmente, atinge a maioridade sexual plena. Com frequência, obtém-se um histórico familiar de um dos pais ou de um irmão com desenvolvimento tardio. O gene *GPR54* codifica um receptor acoplado à proteína G sensível à kisspeptina, cuja ausência resulta em hipogonadismo hipogonadotrófico devido ao comprometimento da secreção de GnRH. Uma documentação cuidadosa das alterações físicas e a determinação dos níveis séricos de LH, FSH e testosterona podem fornecer indícios valiosos sobre o início da puberdade. Um aumento do tamanho testicular superior a 3 mL normalmente anuncia outros sinais do início da puberdade. A investigação e a realização de teste para hiposmia ou anosmia e outros defeitos da linha mediana podem indicar uma variante comum de hipogonadismo hipogonadotrófico congênito (síndrome de Kallmann). A decisão de dar início ao tratamento depende do grau de percepção do estresse psicológico associado ao atraso maturacional. A principal preocupação diz respeito à fusão precoce das epífises induzida por tratamento com testosterona, o que compromete a altura ideal; no entanto, com a dosagem e o monitoramento adequados da idade óssea, isso é incomum. Nos meninos adolescentes com puberdade tardia e baixos níveis de gonadotrofinas, efetua-se uma interrupção periódica do tratamento para determinar a ocorrência de puberdade espontânea. Muitos homens adultos diagnosticados e tratados como adolescentes devido a um diagnóstico presumível de hipogonadismo hipogonadotrófico alcançam a função reprodutora normal ao interromper a terapia.

A puberdade precoce em meninos é definida pelo início do desenvolvimento puberal (genital e sexual secundário) antes dos nove anos. A precocidade sexual pode ser ainda classificada em subcategorias, como: puberdade precoce isossexual verdadeira (completa e incompleta) e puberdade pseudoprecoce. A distinção é que a puberdade precoce verdadeira está associada a aumentos na secreção de LH e FSH estimulada pelo GnRH (origem hipotalâmico-hipofisária), ao passo que a puberdade pseudoprecoce não depende da estimulação da secreção de LH e de FSH pelo GnRH. A puberdade precoce verdadeira nos meninos está muitas vezes associada à doença do SNC (dois terços deles), incluindo tumores no hipotálamo, cistos, condições inflamatórias e distúrbios convulsivos. Os resultados diagnósticos de sexualidade precoce incluem níveis séricos inapropriadamente elevados de LH e elevação associada dos níveis de testosterona. O exame de ressonância magnética (RM) pode localizar a maioria das lesões. Outra causa da puberdade precoce central são os germinomas secretores de gonadotrofina coriônica humana (tumores testiculares, hepáticos, hipotalâmicos ou da glândula pineal). A puberdade pseudoprecoce caracteriza-se pelo aumento de testosterona, com supressão de LH. As causas de puberdade pseudoprecoce incluem hiperplasia suprarrenal congênita virilizante, neoplasias testiculares secretoras de testosterona e mutações constitutivamente ativadoras do receptor de LH; a última condição resulta em secreção descontrolada de testosterona (testotoxicose). O tratamento da puberdade precoce verdadeira é a remoção ou correção (com cirurgia ou radioterapia) da lesão do SNC, se possível, e o tratamento com análogos de GnRH para suprimir temporariamente LH e FSH. O

tratamento da puberdade pseudoprecoce depende da causa, mas inclui glicocorticoides para a hiperplasia suprarrenal congênita virilizante e cetoconazol (para suprimir a esteroidogênese), com ou sem antiandrogênios (p. ex., espironolactona, flutamida).

Senescência Masculina: Diminuição de Testosterona e Outros Hormônios Anabólicos

Deficiência de Testosterona em Idosos

As concentrações sanguíneas de testosterona, outros hormônios anabólicos (p. ex., hormônio do crescimento) e pré-hormônios (p. ex., DHEA, DHEA-S) são significativamente mais baixas em homens mais velhos do que em homens adultos jovens. Os níveis séricos de testosterona total e disponível, ou livre, diminuem com a idade (Fig. 234-6). O declínio percentual da testosterona sérica foi estimado entre 1% e 2% por ano. Os níveis séricos de SHBG (globulina de ligação dos hormônios sexuais) também aumentam com a idade nos homens, resultando em maior porcentagem de testosterona circulante, firmemente ligada e menos biodisponível. Entre 20% e 80% dos homens com mais de 70 anos apresentam níveis sanguíneos de testosterona biodisponível ou livre abaixo da faixa normal para jovens adultos (Fig. 234-7). Muitos homens mais velhos com testosterona sérica abaixo da faixa de referência para jovens adultos não se queixam dos sintomas atribuíveis às baixas concentrações de testosterona. Em homens com idade entre 30 e 70 anos, a taxa de prevalência bruta da deficiência sintomática de testosterona foi estimada em aproximadamente 6%. Os baixos níveis de testosterona estão associados a comorbidades, como a obesidade e a síndrome metabólica, e os sintomas mais comumente associados a testosterona total ou livre baixa em homens mais velhos são os sintomas sexuais.[2]

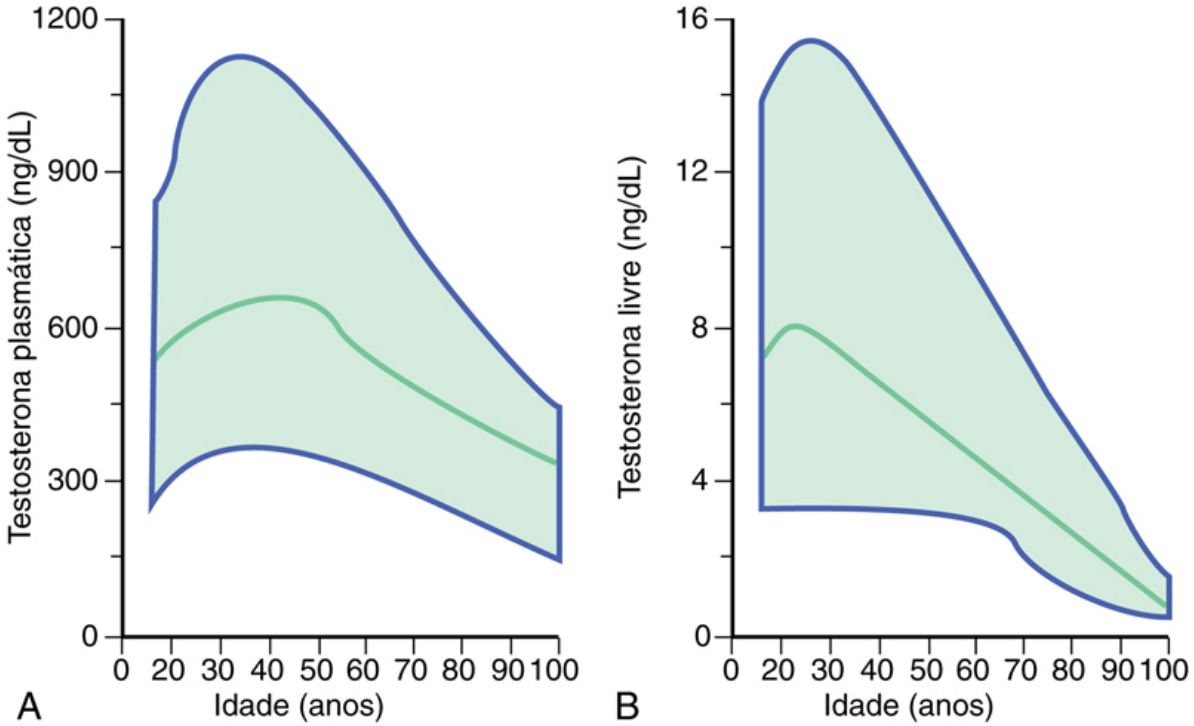

FIGURA 234-6 Relação entre os níveis de testosterona plasmática (**A**) e de testosterona livre (**B**) e a idade em homens normais. (De Baker HWG, Berger HG, DeKretser DM, et al. Changes in the pituitary-testicular system with age. *Clin Endocrinol*. 1996;5:349-372.)

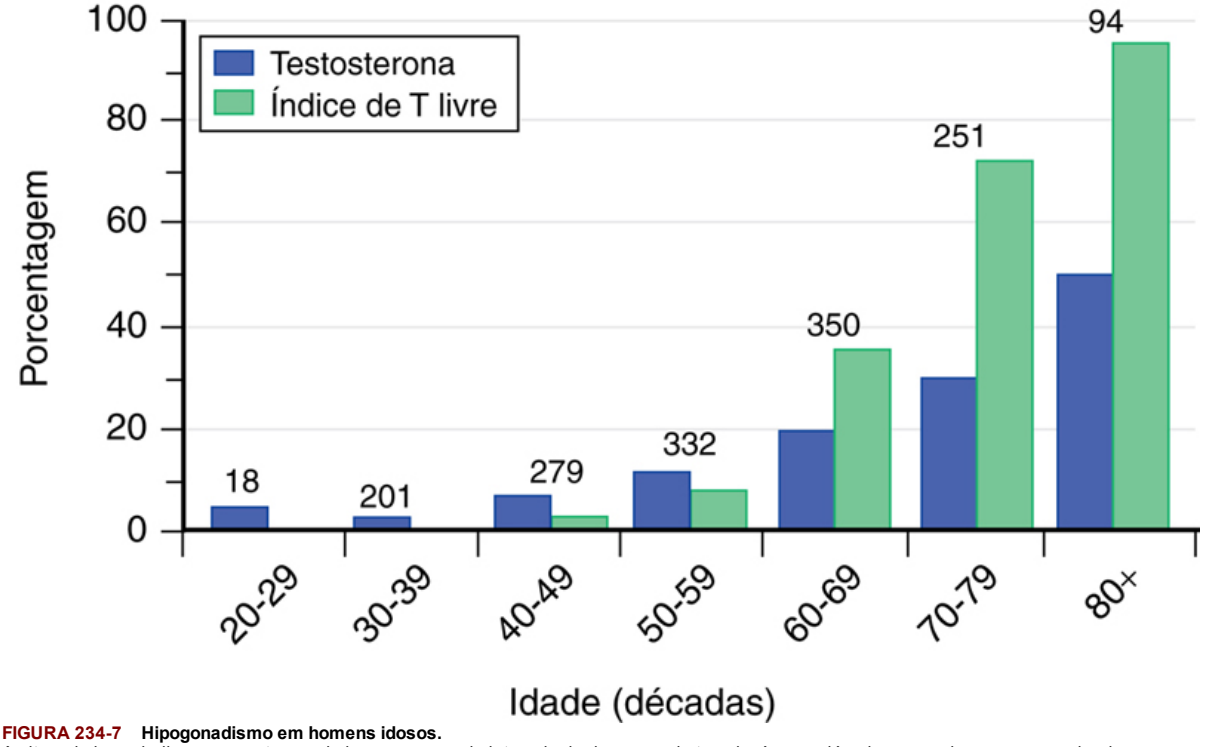

FIGURA 234-7 Hipogonadismo em homens idosos.
A altura da barra indica a porcentagem de homens em cada intervalo de dez anos, da terceira à nona década, com pelo menos um valor de testosterona no intervalo hipogonadal. Os critérios usados para essas determinações são testosterona total menos de 11,3 nmol/L (325 ng/dL) e globulina de ligação do hormônio sexual à testosterona menos de 0,153 nmol/nmol. Os números acima de cada par de barras correspondem ao número de homens estudados na década correspondente. A fração de homens que apresentam hipogonadismo aumenta progressivamente depois dos 50 anos por um critério ou outro. Mais homens sofrem de hipogonadismo pelo índice de T livre do que pela testosterona total após 50 anos e parece ser uma diferença progressivamente maior, com o aumento da idade, entre os dois critérios.

Muitos dos efeitos dos baixos níveis de testosterona nos homens idosos assemelham-se aos observados em homens mais jovens que sofrem de hipogonadismo. Esses efeitos incluem diminuição da libido, da função erétil, da massa e da força muscular, da massa óssea, bem como comprometimento do humor e da sensação de bem-estar. Os homens idosos apresentam aumento da gordura corporal, particularmente da gordura visceral. Os benefícios do tratamento com testosterona para homens mais velhos sintomáticos com baixos níveis de testosterona no soro permanecem controversos. Estão disponíveis recomendações sobre o diagnóstico, investigação e tratamento do hipogonadismo de início tardio, mas faltam evidências de estudos de intervenção de grande escala, randomizados, controlados, nacionais ou internacionais. Um ensaio randomizado de aplicação de gel de testosterona *versus* placebo em homens mais velhos com elevada prevalência de doenças crônicas foi descontinuado no início devido ao risco aumentado de eventos cardiovasculares naqueles que receberam testosterona, mas o pequeno tamanho do ensaio e a população particular evitaram inferências maiores sobre a segurança da terapia com testosterona.[A1] Em um estudo mais recente com homens pertencentes ao sistema de saúde Veterans Administration que foram submetidos à angiografia coronária e que tinham níveis séricos de testosterona baixos, observou-se que a utilização do tratamento com testosterona estava associada a um risco aumentado de desfechos adversos.[3] Os efeitos benéficos da reposição de testosterona têm sido demonstrados em homens idosos com níveis séricos relativamente baixos do hormônio. O tratamento de reposição de testosterona (até três anos) diminui a massa gorda, aumenta a massa magra corporal, melhora a força e aumenta também a densidade mineral nos ossos.[A2] Em estudos mais amplos e recentes sobre o tratamento com testosterona, melhorou a força muscular e a função física em homens idosos frágeis.[A3] [4] A disfunção erétil em homens mais velhos geralmente é multifatorial (ver adiante), sendo o comprometimento da função vasodilatadora do pênis um fator predominante em muitos casos. Assim, a terapia de reposição de testosterona em homens mais velhos pode aumentar a libido, mas muitas vezes não melhora a disfunção erétil. No presente, o tratamento com testosterona não é recomendado para homens com, ou com suspeita de, câncer de próstata, insuficiência cardíaca moderada a grave, apneia do sono grave e não corrigida ou elevada massa de eritrócitos. Antes de o tratamento com testosterona ser instituído deve ser realizado o exame digital retal, a determinação do nível de antígeno específico da próstata e a avaliação de sintomas de obstrução urinária grave.[5]

Deficiência Androgênica da Suprarrenal em Homens Idosos

Foi constatado um acentuado declínio dos níveis circulantes dos androgênios suprarrenais, particularmente DHEA e seu sulfato, DHEA-S, em homens e mulheres de idade mais avançada (Cap. 234). Os níveis séricos de DHEA e DHEA-S atingem valores máximos aproximadamente na terceira década de vida e, a seguir, declinam em cerca de 2% por ano, resultando em níveis de 10% a 20% dos valores basais aos 80 anos de idade. A DHEA é um precursor para androgênios como a testosterona e a DHT. Estudos têm demonstrado que a administração oral de 50 mg de DHEA em homens mais velhos eleva as concentrações séricas de DHEA e DHEA-S aos níveis encontrados em homens jovens sem alteração dos níveis séricos de testosterona, sem efeitos benéficos sobre a qualidade de vida, a função sexual, o humor, a composição corporal ou a capacidade de se exercitar. Nos Estados Unidos, a DHEA está disponível sem prescrição médica como um suplemento à saúde e é amplamente utilizada, o que torna os ensaios de grande escala, multicêntricos, prospectivos, controlados com placebo difíceis de executar.

Hipogonadismo masculino

Definição

O hipogonadismo (deficiência de androgênios) é diagnosticado em homens com sintomas e sinais consistentes e com níveis circulantes de testosterona inequivocamente baixos.[6] A maioria dos homens com deficiência de androgênios mais grave tem concentrações intratesticulares de testosterona muito baixas e é infértil. O hipogonadismo primário indica que a anormalidade se origina no testículo; é caracterizado por níveis séricos aumentados de LH e FSH. O hipogonadismo secundário revela um defeito no hipotálamo ou na hipófise, resultando em diminuição das gonadotrofinas (LH, FSH ou ambos). O hipogonadismo primário e o secundário combinados ocorrem no envelhecimento, bem como na presença de diversas doenças sistêmicas, como alcoolismo, hepatopatia, síndrome metabólica, diabetes melito tipo 2, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), hemocromatose e anemia falciforme. A obesidade leva a níveis baixos de testosterona total e livre. As reduções maiores são observadas nos níveis de testosterona total, uma vez que a obesidade não somente diminui a secreção de testosterona, como também diminui os níveis de SHBG. Pode ocorrer diminuição da ação androgênica, com níveis de testosterona normais ou elevados, simulando uma deficiência de androgênios, em pacientes com defeitos dos receptores de androgênios (resistência aos androgênios), anormalidades na sinalização pós-receptor e incapacidade de converter a testosterona em seu metabólito ativo DHT (5α-redutase).

Muitas das causas do hipogonadismo primário e secundário estão relacionadas nas Tabelas 234-2 e 234-3 (Cap. 233).

Tabela 234-2

Causas de falência testicular primária e resistência do órgão-alvo

- Doenças congênitas
  - Distúrbios cromossômicos
  - Klinefelter e síndromes correlatas (p. ex., homens/meninos XXY, XXY/XY, XYY, XX)
  - Defeitos enzimáticos biossintéticos da testosterona
  - Distrofia miotônica
- Distúrbios do desenvolvimento
  - Síndrome dietilestilbestrol pré-natal
  - Criptorquidia
- Defeitos adquiridos
  - Orquite
  - Caxumba e outras viroses
  - Doença granulomatosa (p. ex., tuberculose, hanseníase)
  - Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana
  - Doença infiltrativa (p. ex., hemocromatose, amiloidose)
  - Lesões traumáticas, cirúrgicas, torção do testículo
  - Irradiação
- Toxinas (p. ex., álcool, fungicidas, inseticidas, metais pesados, óleo de algodão, DDT, outros "disruptores endócrinos" ambientais)
- Fármacos
  - Agentes citotóxicos
  - Inibidores da síntese de testosterona e antiandrogênios (p. ex., cetoconazol, cimetidina, flutamida, ciproterona, espironolactona)
  - Etanol, opioides, outras drogas recreativas
- Falência testicular autoimune
  - Isolada
  - Distúrbios associados a outros órgãos específicos (p. ex., doença de Addison, tireoidite de Hashimoto, diabetes insulinodependente)
- Síndrome de resistência a androgênios
- Deficiência da 5α-redutase
- Doenças sistêmicas* (p. ex., cirrose, insuficiência renal crônica, doença falciforme, síndrome da imunodeficiência adquirida, amiloidose)
- Envelhecimento*

* As doenças sistêmicas e o envelhecimento produzem um padrão misto de disfunção testicular e hipotalâmico-hipofisária.

Tabela 234-3

Causas do hipogonadismo hipogonadotrófico

IDIOPÁTICA OU CONGÊNITA

- Deficiência isolada do hormônio liberador de gonadotrofina
  - Com anosmia (síndrome de Kallmann)
  - Com outras anomalias (síndrome de Prader-Willi, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, encefalocele basal)
- Deficiência parcial do hormônio liberador de gonadotrofina (síndrome do eunuco fértil)
- Deficiência múltipla de hormônios hipotalâmicos e hipofisários
- Hipoplasia ou aplasia hipofisária

ADQUIRIDA

- Lesão cerebral traumática, após cirurgia ou irradiação
- Neoplasia
- Adenoma hipofisário (prolactinoma, outros tumores funcionais ou não funcionais)
- Craniofaringioma, germinoma, glioma, leucemia, linfoma
- Infarto hipofisário, aneurisma da carótida
- Doenças infiltrativas e infecciosas do hipotálamo e da hipófise (sarcoidose, tuberculose, coccidioidomicose, histoplasmose, sífilis, abscessos, histiocitose X, hemocromatose)
- Hipofisite autoimune
- Envelhecimento e doenças sistêmicas*
- Obesidade
- Desnutrição
- Anorexia nervosa, fome/inanição, insuficiência renal, insuficiência hepática
- Drogas e hormônios exógenos
- Antiandrogênios, estrogênios e antiestrogênios, progestagênios, glicocorticoides, cimetidina, espironolactona, digoxina, hiperprolactinemia induzida por fármacos (metoclopramida, tranquilizantes, anti-hipertensivos)

* O envelhecimento e as doenças sistêmicas produzem um padrão misto de disfunção testicular e central.

Manifestações clínicas

Histórico Clínico

O histórico clínico deve concentrar-se nos seguintes aspectos: descenso testicular, desenvolvimento puberal, frequência do barbear, alterações dos pelos corporais e doenças sistêmicas atuais e anteriores. Um histórico sexual completo deve incluir alterações da libido, da função erétil e da função ejaculatória, frequência de masturbação, relações sexuais e fertilidade (inclusive as de parceiros atuais e anteriores). Informações sobre a ocorrência de orquite anterior, queixas sinopulmonares, doenças sexualmente transmissíveis, vírus da imunodeficiência humana (HIV), infecções geniturinárias e procedimentos cirúrgicos anteriores, passíveis de afetar o trato reprodutor (p. ex., vasectomia, reparo de hérnia, prostatectomia, ligadura de varicocele), devem ser obtidas. O histórico social inclui tabagismo e consumo de álcool. O histórico do uso de medicamentos e drogas autoprescritas inclui drogas recreativas, opiáceos, esteroides anabólicos, inibidores da 5α-redutase; e terapias com medicamentos psiquiátricos, anti-hipertensivos, antiandrogênicos, citotóxicos e da medicina alternativa, toxinas ambientais, além de exposição ao calor (incluindo saunas e banheiras de hidromassagem) e irradiação.

Exame Físico

O exame físico geral é complementado pelas medidas de altura e envergadura; caracterização da distribuição dos pelos faciais, púbicos e corporais; presença de acne e rugas faciais; exame das mamas à procura de ginecomastia; avaliação da massa muscular e adiposidade; medida do comprimento do pênis e localização do meato uretral; exame da próstata por via retal; avaliação do campo visual se hipogonadismo secundário for suspeitado. O exame do escroto deve incluir avaliação da fusão na

linha mediana (p. ex., escroto bífido, hipospadias); consistência e tamanho dos testículos; presença de massas intratesticulares; anormalidades do epidídimo; presença bilateral do canal deferente e varicocele, hidrocele ou hérnias. O tamanho testicular normal varia de 3,6 a 5,5 cm de comprimento, 2,1 a 3,2 cm de largura e 15 a 35 mL de volume nos homens brancos e negros. Os homens asiáticos apresentam um tamanho testicular médio ligeiramente menor. Em geral, uma redução do volume testicular indica diminuição no número de células espermatogênicas, visto que os túbulos seminíferos ocupam mais de 80% do volume testicular.

Testes Laboratoriais

Devido à existência de um acentuado ritmo diurno da secreção de testosterona em homens jovens (mais elevados pela manhã), a testosterona, o LH e o FSH são rotineiramente determinados a partir de amostras de sangue colhidas pela manhã. Existe uma ampla faixa de valores de referência para esses hormônios, em parte devido à variabilidade das medições, mas também influenciados pelos critérios de seleção para a população de referência. A maioria dos laboratórios dos hospitais utilizou métodos de imunoensaios para medir a testosterona no soro, os quais podem carecer de precisão em baixos níveis séricos de testosterona. Estudos recentes sugerem que os métodos que utilizam cromatografia de líquido ou gás e espectrometria de massa podem dar resultados mais precisos, mesmo em níveis muito baixos de testosterona no soro. Os níveis elevados de LH e de FSH distinguem o hipogonadismo primário do secundário (ambos apresentam baixos níveis séricos de testosterona), mas muitos homens idosos com baixos níveis séricos de testosterona têm concentrações normais de LH. Os níveis séricos de prolactina devem ser medidos em todos os casos de testosterona baixa, LH baixa (hipogonadismo hipogonadotrófico) e em homens com lesões de massa conhecidas na hipófise ou com galactorreia. A DHT é medida em casos de diferenciação anormal da genitália e quando se suspeita de deficiência de 5α-redutase. Deve-se determinar o nível sérico de estradiol em casos de ginecomastia. Pode ser necessária a avaliação de outros precursores e produtos da testosterona em circunstâncias especiais, incluindo suspeita de defeitos enzimáticos congênitos. A análise do sêmen é a "pedra angular" do exame laboratorial para infertilidade masculina.

Hipogonadismo Testicular Primário

O hipogonadismo primário refere-se a uma condição de deficiência de androgênios, com ou sem infertilidade, na qual o processo patológico reside no testículo. Uma lista das causas comuns é fornecida na Tabela 234-2.

Defeitos congênitos

O defeito congênito mais comum deve-se a anormalidades cromossômicas (síndrome de Klinefelter), e as outras causas estão listadas na Tabela 234-2 e descritas no Capítulo 233.

Defeitos adquiridos

Caxumba, Orquite, Hanseníase, Infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana e Hemocromatose

Após a puberdade, a caxumba (Cap. 369) está associada à orquite clínica em 25% dos casos, sendo que 60% dos pacientes afetados tornam-se estéreis. Durante a orquite aguda, os testículos apresentam-se inflamados, dolorosos e tumefeitos. Isso é acompanhado de uma diminuição gradual do tamanho. Os testículos podem readquirir o tamanho e a função normais ou podem atrofiar. Os defeitos da espermatogênese ocorrem com mais frequência e de forma mais precoce do que a disfunção das células de Leydig. Por conseguinte, os pacientes com infertilidade pós-orquítica podem apresentar níveis normais de testosterona e de LH, com níveis séricos elevados de FSH. Ao longo do tempo, podem aparecer elevações nos níveis séricos de LH e redução nos níveis de testosterona no soro. A hanseníase (Cap. 326) também pode causar orquite e insuficiência gonadal. A infecção por HIV (o vírus da imunodeficiência humana) está frequentemente associada ao hipogonadismo, que pode ser hipogonadotrófico ou hipergonadotrófico. A hemocromatose (Cap. 212) pode afetar o eixo hipotálamo-pituitário (hipofisário), bem como agir diretamente no testículo.

Trauma

A posição exposta dos testículos no escroto faz que sejam particularmente suscetíveis à lesão. A lesão cirúrgica durante a cirurgia no escroto para hérnia, varicocele e vasectomia pode resultar em lesão testicular permanente.

Irradiação

A exposição dos testículos à irradiação no tratamento de doenças malignas produz lesão das células testiculares germinativas e, menos comumente, das células de Leydig.

Medicamentos e toxinas

A quimioterapia, em particular com agentes alquilantes, como a ciclofosfamida, o bussulfano, muitas vezes provoca dano irreversível das células germinativas. Os metais pesados (chumbo, cádmio) e o óleo de algodão (gossipol) causam danos às células germinativas. As células de Leydig são relativamente menos suscetíveis à maioria dos agentes quimioterápicos do que as células de Sertoli e as células germinativas. Alguns medicamentos podem interferir na biossíntese da testosterona (p. ex., cetoconazol, espironolactona) ou na sua ação (p. ex., ciproterona, flutamida). O etanol, independentemente de seu papel como causador de hepatopatia, inibe a biossíntese de testosterona. A maconha, a heroína, a metadona, o acetato de medroxiprogesterona, outras progestinas e os estrogênios reduzem os níveis de testosterona, principalmente ao diminuir o LH. O tratamento médico com androgênios, como a testosterona, a DHT e esteroides anabólicos sintéticos ou seu uso ilícito (p. ex., por atletas e halterofilistas) reduz os níveis séricos de LH e FSH e a contagem de espermatozoides. Os níveis séricos de testosterona ficam baixos após o uso de DHT e de agentes anabólicos sintéticos. As toxinas ambientais, como os fungicidas (p. ex., DBCP, metabólitos de DDT, vinclozolina) e subprodutos da indústria de plásticos (p. ex., ftalatos, bisfenol A), são chamadas de "disruptores endócrinos", porque essas substâncias podem ter efeitos estrogênicos ou antiandrogênicos fracos e foram destacadas por causar disgenesia testicular em filhotes machos, quando administrados em grandes doses em roedores fêmeas grávidas. Os dados que associam os "disruptores endócrinos" com a disfunção reprodutiva masculina em humanos são principalmente derivados de estudos de associações e não provam causalidade.[7]

Insuficiência testicular autoimune

Podem ocorrer anticorpos contra a fração microssomal das células de Leydig como um distúrbio isolado ou como parte de um distúrbio multiglandular (Cap. 231) que afeta, em graus variáveis, a tireoide, a hipófise (glândula pituitária), as glândulas suprarrenais, o pâncreas e outros órgãos.

Resistência aos androgênios (deficiência de sensibilidade aos androgênios nos órgãos-alvo)

Certas condições têm fenótipos clínicos que mimetizam a deficiência de testosterona na ausência de níveis baixos de testosterona. Esses estados de resistência aos androgênios podem ser induzidos por fármacos (antiandrogênios) ou por defeitos genéticos na sensibilidade do receptor dos androgênios, defeitos congênitos ou adquiridos dos receptores na sinalização pós-androgênio ou deficiência da 5α-redutase (Cap. 233).

Hipogonadismo Associado a Doenças Sistêmicas

São observadas anormalidades do eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular em diversas doenças sistêmicas, incluindo insuficiência hepática, insuficiência renal, desnutrição grave, anemia falciforme, neoplasias malignas avançadas, obesidade grave, síndrome metabólica, diabetes tipo 2, fibrose cística e amiloidose, como também nos que estão em regime de hemodiálise crônica. Os efeitos da cirrose hepática sobre a função testicular são complexos e podem ser tanto associados aos efeitos tóxicos diretos do consumo contínuo de álcool, quanto independentes deles. A ginecomastia, a atrofia testicular e a impotência constituem sinais concomitantes de cirrose. Em 50% dos casos, ocorre diminuição da espermatogênese com fibrose peritubular. Os níveis de estradiol são geralmente elevados. Isso resulta em um aumento da proporção de estradiol para testosterona no soro, muitas vezes associado à ginecomastia. Na anemia falciforme e talassemia maior, os meninos podem ter disfunção da maturação sexual e os homens muitas vezes são inférteis. O diabetes e a obesidade são dois fatores de grande importância no hipogonadismo. Dados recentes mostram que o diabetes tipo 2 está associado aos baixos níveis de testosterona no sangue, o que se deve, principalmente, à disfunção hipotalâmico-hipofisária; a diminuição da testosterona sérica está correlacionada ao grau de hiperglicemia.

Insuficiência Gonadal Secundária (Hipogonadismo Hipogonadotrófico)

Hipogonadismo hipogonadotrófico congênito

O hipogonadismo hipogonadotrófico constitui uma deficiência na secreção de gonadotrofinas (LH e FSH), devido a alguma anormalidade intrínseca ou funcional do hipotálamo ou da hipófise (ver anteriormente e no Cap. 233). Esses distúrbios resultam em disfunção secundária das células de Leydig (Tabela 234-3). As manifestações clínicas dependem da idade do paciente por ocasião da instalação do distúrbio.

Distúrbios hipogonadotróficos adquiridos e distúrbios funcionais

Anorexia Nervosa e Perda de Peso

Anorexia nervosa (Cap. 219) e perda de peso são exemplos de defeitos funcionais que resultam em baixos níveis séricos de testosterona. Homens e mulheres com anorexia nervosa apresentam manifestações de hipogonadismo hipogonadotrófico. A fome ou inanição também pode reduzir a secreção gonadotrófica. Exercícios extenuantes têm efeitos mínimos sobre a função testicular nos homens.

Estresse e Doenças

O estresse intenso (p. ex., decorrente de cirurgia ou trauma) e doenças sistêmicas também reduzem os níveis de gonadotrofinas e de testosterona. Os distúrbios hipotalâmico-hipofisários orgânicos incluem lesões neoplásicas, granulomatosas, infiltrativas e pós-traumáticas na região do hipotálamo e da hipófise.

Tumores Hipofisários

Os prolactinomas manifestam-se de modo diferente em homens e mulheres (Cap. 224). Nos homens esses tumores normalmente são grandes (>1 cm de diâmetro; macroadenomas) na época em que são detectados. Os homens com macroadenomas secretores de prolactina geralmente apresentam hipogonadismo, disfunção erétil e manifestações visuais em consequência da extensão suprasselar do tumor. Em tumores pequenos, o hipogonadismo hipogonadotrófico pode ser resultado de efeitos supressores na GnRH anteriormente descrita, mas em tumores grandes, também pode ser decorrência de um efeito maciço que danifica os gonadotrofos não neoplásicos.

Grandes tumores hipofisários não secretores de prolactina (hormônio do crescimento, hormônio adrenocorticotrófico, glicopeptídio e célula nula) também podem produzir insuficiência de gonadotrofinas, devido à lesão da hipófise normal adjacente (Cap. 224), com consequente redução dos níveis séricos de LH e de testosterona.

Diagnóstico

O diagnóstico se baseia em sinais e sintomas clínicos e em níveis séricos de testosterona reduzidos. A faixa normal para uma população de homens adultos jovens varia para diferentes laboratórios, mas de maneira geral deve se situar entre 300 e 1.000 ng/dL (de 10 a 35 nmol/L). Medições precisas de testosterona em faixas condizentes com hipogonadismo grave são mais bem realizadas por cromatografia líquida ou a gás, seguida de utilização simultânea de espectrometria de massa. A determinação da testosterona total pode ser um indicador enganoso da função secretora das células de Leydig em condições nas quais os níveis de SHBG estão anormais (consulte a seção anterior). Nessas circunstâncias, a medição da testosterona livre (pelo método de diálise de equilíbrio), da testosterona biodisponível (que consiste em livre mais ligada à albumina) ou o cálculo da testosterona livre (ao medir testosterona total e SHBG) podem ser úteis.

As seguintes regras sobre a medição da testosterona sérica aplicam-se na maioria dos homens jovens e de meia-idade os quais se suspeita que tenham hipogonadismo. Se o nível sérico de testosterona total na manhã estiver repetidamente abaixo de 230 ng/dL (8 nmol/L) e se ele tiver sintomas ou sinais compatíveis com estado de baixo nível de testosterona, o paciente está provavelmente com hipogonadismo e a reposição de testosterona está indicada. Se o nível sérico de testosterona estiver entre 230 e 320 ng/dL com níveis séricos de LH normais, o paciente pode ou não estar clinicamente com hipogonadismo e a reposição de androgênios pode não melhorar os sintomas (p. ex., disfunção sexual). Dessa forma, quando a testosterona sérica total está no limiar da normalidade e não houve aumento de LH, é indicada uma das medições de testosterona bioativa (p. ex., testosterona livre). As orientações para homens com mais de 60 anos são menos precisas. Como muitas vezes houve aumento dos níveis de SHBG, as concentrações de testosterona total podem superestimar as formas biologicamente ativas. Um nível sérico de testosterona total acima de 350 a 400 ng/dL indica que é muito improvável que o hipogonadismo seja a causa dos sintomas, e o médico deve procurar outras etiologias para explicar os sintomas.

Tratamento

A principal indicação médica para o tratamento de reposição com androgênios é o hipogonadismo masculino (Tabela 234-4). Em cerca de 10% dos homens com hipogonadismo idiopático revertido pelo tratamento com testosterona, a reversão é mantida depois que o tratamento foi interrompido. Isso sugere que alguns pacientes com baixo nível de testosterona no soro podem apresentar uma causa transitória da deficiência. A administração de testosterona em homens idosos com concentrações de testosterona de baixas a normais aumenta a massa magra corporal e diminui a massa gorda. Existem dados insuficientes para afirmar se o tratamento com testosterona irá melhorar o estado funcional ou cognitivo. Estudos cuidadosamente concebidos sobre a eficácia do tratamento com testosterona em homens mais velhos estão em andamento.

Tabela 234-4

Indicações para terapia com androgênios

Deficiência de androgênios (hipogonadismo)
Microfalo (neonatal)
Atraso da puberdade em meninos
Homens idosos com baixos níveis de testosterona total, livre ou biodisponível e sintomas
Edema angioneurótico
Outros usos possíveis ou sob investigação
Contracepção hormonal masculina
Sarcopenia associada ao câncer, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, infecção crônica, debilidade em homens e mulheres mais velhos
Distúrbio sexual hipoativo em mulheres na pós-meunopausa

As contraindicações absolutas para terapia de reposição com androgênio incluem carcinoma da próstata e da mama masculina. Os androgênios devem ser utilizados com cautela em idosos com próstatas aumentadas e sintomas urinários, hematócritos elevados e distúrbios respiratórios relacionados ao sono. Os diversos métodos de administração do tratamento com testosterona são apresentados na Tabela 234-5.

Tabela 234-5

Preparações de androgênios

ROTA	PREPARAÇÃO	DOSE E FREQUÊNCIA DA ADMINISTRAÇÃO
Oral*	Undecanoato de testosterona (não disponível nos Estados Unidos; disponível no Canadá, México, Europa, Ásia)	40 a 80 mg VO, duas ou três vezes ao dia
Bucal	Testosterona transbucal, comprimidos mucoadesivos (Striant®)	30 mg duas vezes ao dia
Injeção	Enantato e cipionato de testosterona	100 mg/semana IM ou 150 a 200 mg IM a cada duas a três semanas
	Undecenoato de testosterona (não disponível nos Estados Unidos)	750 a 1.000 mg IM por 10 a 12 semanas
Implante	Implantes de testosterona	75 mg peletes (nos Estados Unidos), seis a dez inseridos uma vez a cada quatro a seis meses
Transdérmica	Adesivo escrotal	Um adesivo liberando 4 ou 6 mg de testosterona por dia
	Adesivos não escrotais Androderm	Dois adesivos, cada um liberando 2,5 mg de testosterona por dia; ou um adesivo liberando 5 mg de testosterona por dia
	Testoderm TTS	Um adesivo liberando 5 mg de testosterona por dia
Gel transdérmico	AndroGel ou Testogel; Testim; Axiron; Fortesta	Gel de 1% a 2% aplicado uma vez por dia, liberando 50 a 100 mg de testosterona na pele e 5 a 10 mg no organismo

IM = intramuscular; VO = por via oral.

* Androgênios orais modificados 17α-alquilados, como metiltestosterona, fluoximesterona, oximetolona, estanozolol e oxandrolona, não são recomendados para o tratamento de condições de deficiência androgênica por causa do potencial hepatotóxico e dos efeitos adversos sobre os lipídios séricos.

Os ésteres de testosterona, como as injeções de enantato (ou cipionato) de testosterona, são amplamente utilizados nos Estados Unidos e no mundo inteiro. A dose recomendada é de 150 a 200 mg por via intramuscular, uma vez a cada duas a três semanas. As injeções de undecanoato de testosterona administradas a cada dez a 12 semanas estão disponíveis em muitas partes do mundo, mas não ainda nos Estados Unidos.

Os androgênios 17α-alquilados modificados (metiltestosterona e vários esteroides anabólicos), que estão disponíveis em preparações orais não são recomendados para reposição androgênica. Esses agentes podem provocar anormalidades na função hepática, bem como acentuada redução do colesterol HDL e aumentos dos níveis de colesterol total em comparação aos ésteres de testosterona. As cápsulas de undecanoato de testosterona oral estão disponíveis há mais de 20 anos em muitas partes do mundo mas não nos Estados Unidos. A liberação transbucal de testosterona por meio de tabletes mucoadesivos (30 mg aplicados duas vezes ao dia) resulta em níveis de testosterona semelhantes ao fisiológico, através da absorção direta para a circulação sistêmica, evitando, assim, os efeitos da passagem pelo fígado. Os comprimidos podem ser desintegrados da membrana mucosa bucal. Outras formulações orais estão em fase de ensaio clínico nos Estados Unidos.

Os implantes (peletes) de testosterona cristalina estão disponíveis para o tratamento crônico do hipogonadismo. Os níveis séricos de testosterona são mantidos na faixa fisiológica por quatro a seis meses. Os implantes normalmente não são usados, mas estão ganhando alguma popularidade entre os urologistas nos Estados Unidos; são amplamente utilizados na Austrália e no Reino Unido.

Nos Estados Unidos está disponível há 15 anos a administração de testosterona transdérmica mediante adesivos e géis cutâneos. Os adesivos não escrotais liberam 5 mg/dia de testosterona, valor que representa a taxa de produção fisiológica. Esses adesivos proporcionam níveis de testosterona dentro da faixa normal, porém apresentam uma elevada incidência de irritabilidade cutânea (vermelhidão, inchaço ou intumescência e formação de vesículas). Foram desenvolvidos géis de testosterona hidroalcoólicos e não alcoólicos para aplicação transdérmica, que se tornaram a formulação de testosterona mais utilizada nos Estados Unidos. A dose usual é de 50 a 100 mg de gel de testosterona a 1%, 1,62% e 2% aplicado diariamente na pele, liberando 5 a 10 mg de testosterona para o organismo. Isso resulta em concentrações séricas mais consistentes e causa pouca irritação cutânea. É possível passar de um usuário a outro durante uso de rotina, o que pode ser uma preocupação, se houver estreito contato com a pele de mulheres e crianças. Roupas de proteção ou um banho são necessários para evitar a transferência de testosterona por meio do contato pele a pele.

A Tabela 234-6 mostra os benefícios e os efeitos colaterais potenciais do tratamento com androgênios. Nos homens com hipogonadismo, a reposição de androgênio leva ao desenvolvimento e à manutenção dos caracteres sexuais secundários. A testosterona tem efeitos anabólicos consideráveis nos músculos e nos ossos, aumenta a libido e melhora a disfunção sexual. Seu efeito é menor na disfunção erétil. Ela não exerce efeitos maiores em curto prazo no tecido da próstata.[8] Os estudos epidemiológicos indicam que a testosterona baixa é um fator de risco para doença cardiovascular. Muitos estudos pequenos mostraram benefício ou nenhum efeito na doença cardiovascular, mas estudos mais recentes sugerem que a reposição de testosterona pode aumentar o risco de eventos cardiovasculares em homens idosos, especialmente naqueles com debilidade e múltiplas comorbidades.[9]

Tabela 234-6

Terapia androgênica: riscos *versus* benefícios

BENEFÍCIOS	RISCOS
Desenvolvimento ou manutenção de características sexuais secundárias	Retenção de líquidos
Aumento da libido e da função sexual	Ginecomastia
Aumento da força e da massa muscular	Acne, pele oleosa
Aumento da densidade mineral óssea	Aumento de hematócritos
Redução da gordura corporal e visceral	Redução do colesterol HDL (lipoproteína de densidade elevada) (agentes orais de 17α-alquilados produzem o maior efeito)
Melhora do humor	Apneia do sono
Efeito na capacidade cognitiva (?)	Comportamento agressivo (?)
Efeito sobre a vitalidade e a qualidade de vida (?)	Doença da próstata
Diminuição do risco de doença cardiovascular (estudos epidemiológicos); sem benefício/risco nos estudos clínicos	Hiperplasia benigna da próstata (?)
	Carcinoma da próstata (agravamento do câncer existente)
	Aumento de eventos adversos cardiovasculares em um estudo com homens idosos com debilidade e múltiplas comorbidades

Infertilidade masculina

Definição

A infertilidade é definida como o fracasso de um casal na tentativa de engravidar após, no mínimo, um ano de relações sexuais frequentes sem proteção. Se não tiver ocorrido gravidez depois de três anos, é mais provável que a infertilidade persista sem tratamento médico.

Epidemiologia

Estudos realizados nos Estados Unidos e na Europa mostraram uma prevalência de infertilidade de um ano em 15% dos casais. A prevalência nos países em desenvolvimento tende a ser maior, devido à maior prevalência de infecção do trato genital. De 30% a 35% dos casos de subfertilidade podem ser atribuídos a fatores predominantemente femininos; de 25% a 30% a fatores masculinos; e de 25% a 30% a problemas em ambos os parceiros.

Biopatologia

Os distúrbios hipotalâmico-hipofisários constituem causas incomuns de infertilidade masculina e são discutidos na seção sobre hipogonadismo e deficiência de androgênios. Os distúrbios testiculares são a causa identificável mais frequente de infertilidade (Tabela 234-2). As microdeleções do cromossomo Y são cada vez mais reconhecidas como causas genéticas de azoospermia e oligozoospermia grave. Até 25% dos homens estéreis apresentam microdeleções no braço longo do cromossomo Y, muitos dos quais mapeiam a região Yq11 do cromossomo, que é chamado de fator de azoospermia (AZF). As mutações nas regiões a e b do AZF estão associadas a azoospermia, enquanto as mutações na região c do AFZ podem estar associadas a oligozoospermia.[10]

Diagnóstico

A abordagem para o diagnóstico de um casal com infertilidade inclui o tratamento tanto do homem quanto da mulher (Figs. 234-8 e 234-9).

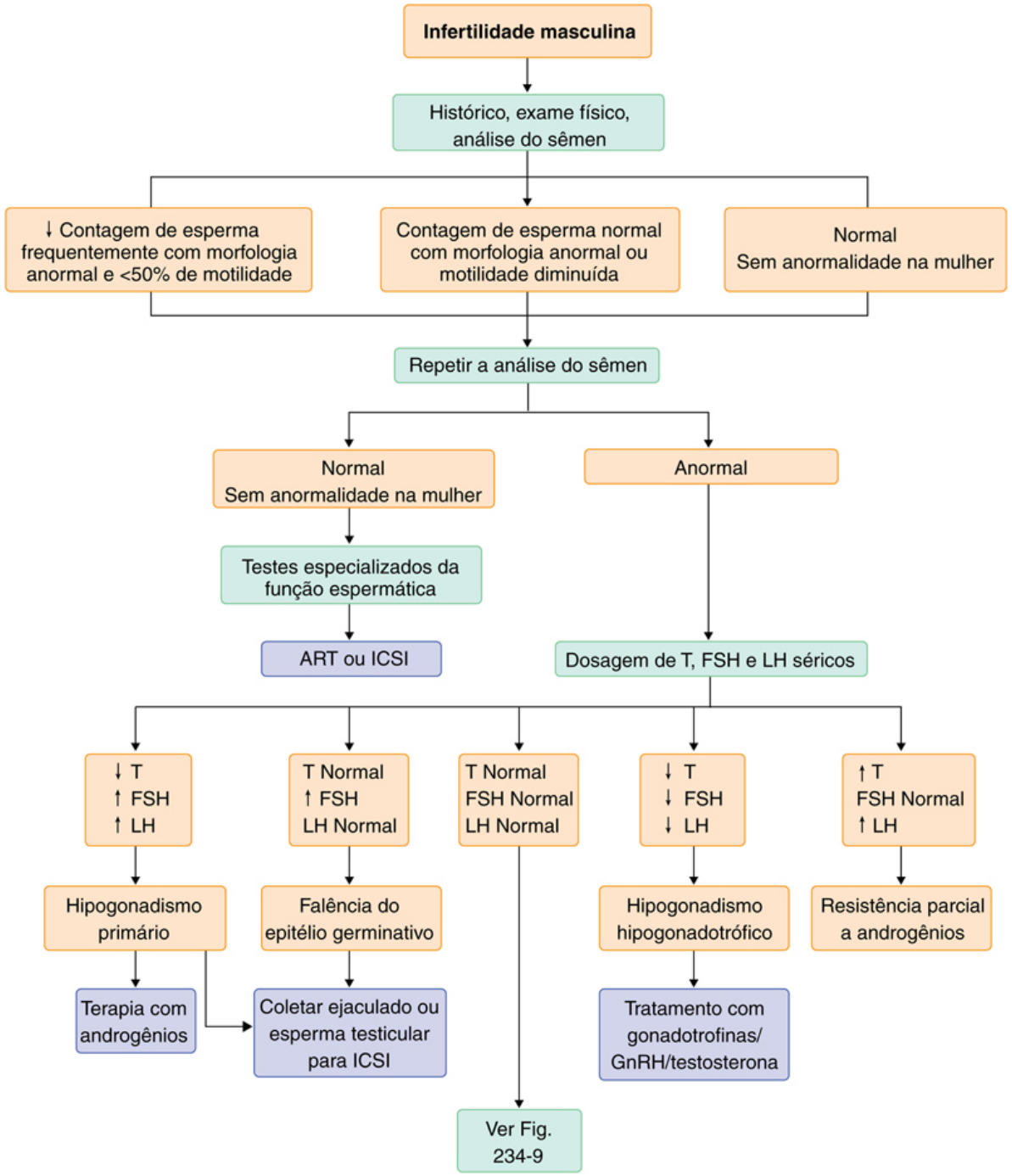

FIGURA 234-8 **Abordagem algorítmica para diagnóstico e tratamento da infertilidade masculina.**
ART = tecnologia de reprodução assistida; FSH = hormônio foliculoestimulante; GnRH = hormônio liberador de gonadotrofina; ICSI = injeção intracitoplasmática de espermatozoides; LH = hormônio luteinizante sérico; T = testosterona sérica.

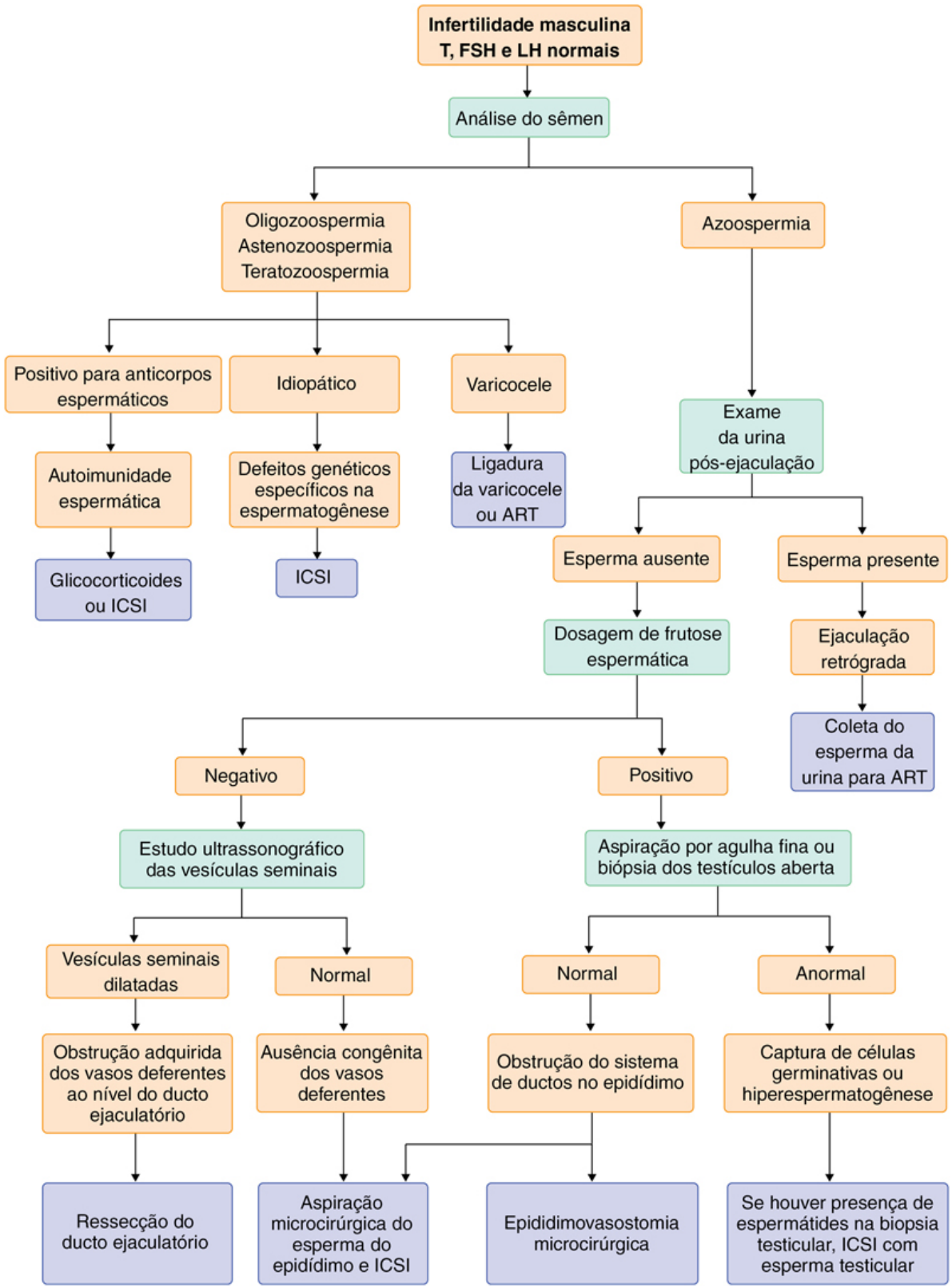

FIGURA 234-9 Abordagem algorítmica para o diagnóstico e tratamento da infertilidade masculina em pacientes com concentrações hormonais séricas normais.
ART = tecnologia de reprodução assistida; FSH = hormônio foliculoestimulante; ICSI = injeção intracitoplasmática de espermatozoides; LH = hormônio luteinizante sérico; T = testosterona sérica

O exame do ejaculado constitui a base para a investigação do homem infértil (Tabela 234-7). As amostras de sêmen são colhidas, quando possível, no consultório do médico ou em casa, de preferência depois de dois a sete dias de abstinência de atividade ejaculatória. Os valores de referência geralmente aceitos para a análise do sêmen são apresentados na Tabela 234-8. Uma concentração normal de espermatozoides é maior do que 15 milhões/mL, com um número total de espermatozoides maior do que 39 milhões por ejaculado; no entanto, homens com contagem baixa de espermatozoides podem ser férteis. Mais de 40% dos espermatozoides devem ser móveis e mais de 32% devem exibir um padrão de motilidade progressivo. De acordo com um critério mais rigoroso para avaliar a morfologia espermática, a porcentagem de formas morfologicamente normais deve estar acima de 4%. Existe sobreposição considerável na qualidade do sêmen de homens férteis e subférteis. A baixa concentração do esperma e/ou a fraca morfologia dos espermatozoides estão associadas a menos probabilidade de concepção natural no parceiro feminino. Em pacientes com resultados anormais para exame de sêmen, indica-se a medição dos níveis séricos de FSH, de LH e de testosterona (Fig. 234-7). Em geral, os níveis elevados de FSH indicam dano severo do epitélio germinativo. A diminuição dos níveis séricos de inibina β também reflete uma disfunção das células de Sertoli e pode indicar uma disfunção espermatogênica. A elevação dos níveis séricos de LH e de FSH, juntamente com baixos níveis séricos de testosterona, indica insuficiência pantesticular, levando a hipogonadismo e infertilidade. As baixas concentrações séricas de FSH, LH e testosterona sugerem disfunção hipotalâmico-hipofisária. Deve-se calcular o nível sérico de prolactina, podendo ser necessária a realização de investigações adicionais. Baixas concentrações de espermatozoides e níveis suprimidos de LH, com níveis séricos elevados, normais ou baixos de testosterona (na ausência de manifestações clínicas de deficiência de androgênios), podem sugerir tratamento com androgênios exógenos. O padrão hormonal na insensibilidade aos androgênios (uma causa incomum de infertilidade masculina) consiste em níveis elevados de LH,

níveis normais de FSH e níveis séricos normais altos a elevados de testosterona. Parâmetros hormonais normais em homens com azoospermia (ausência de esperma no ejaculado) e testículos de tamanho normal podem sugerir obstrução congênita ou adquirida no epidídimo ou nos ductos deferentes.

Tabela 234-7

Infertilidade: testes laboratoriais básicos

ANÁLISES SEMINAIS	ANÁLISES HORMONAIS (EM PACIENTES COM ANÁLISES DE SÊMEN ANORMAIS)
Volume, pH	Hormônio luteinizante sérico e hormônio foliculoestimulante
Microscopia: aglutinação, detritos	Testosterona sérica
Espermatozoides: concentração, motilidade, morfologia, vitalidade	Se os níveis de hormônio luteinizante e de testosterona estiverem baixos, prolactina sérica
Leucócitos	
Células germinativas	
Autoanticorpos (espermatozoides e bioquímica do sêmen, testes de função de espermatozoides)	

Tabela 234-8

Análise seminal: faixa de referência a partir de homens férteis*

PARÂMETRO	FAIXA DE REFERÊNCIA
Volume do sêmen	>1,5 mL
Espermatozoides	
Concentração	>15 milhões/mL
Contagem total	>39 milhões/ejaculação
Motilidade	>40% móveis
	>32% progressivamente móveis
Morfologia	>4% normais†
Vitalidade (vivos)	>58%
Leucócitos	<1 milhão/mL

* Homens cujas parceiras tiveram um tempo para engravidar ≤12 meses foram escolhidos para fornecer distribuições de referência a parâmetros seminais.

† Esse valor é baseado em critérios rigorosos para avaliar a morfologia espermática em estudos que utilizam a fertilização *in vitro* como um ponto final.

Tratamento

Uma abordagem algorítmica do tratamento da esterilidade masculina está ilustrada nas Figuras 234-8 e 234-9. Os princípios do tratamento da infertilidade masculina podem ser resumidos da seguinte maneira: (1) Homens com oligozoospermia de leve a moderada, com ou sem diminuição da motilidade dos espermatozoides e com algum comprometimento da motilidade, são subférteis e não inférteis. Gestações espontâneas podem ocorrer nesse grupo. (2) O tratamento farmacológico de confiança é limitado a 1% a 2% dos homens inférteis com insuficiência de gonadotrofina. (3) Tecnologias de reprodução assistida, incluindo fertilização *in vitro* e injeção intracitoplasmática de espermatozoides, aumentaram drasticamente as taxas de gravidez. (4) Pode ocorrer fator de infertilidade, azoospermia (ausência de espermatozoides no ejaculado) em homens com obstrução do sistema ejaculatório. Nesses pacientes, a fertilização *in vitro* e a injeção intracitoplasmática de espermatozoides, após extração percutânea de espermatozoides do epidídimo ou extração microcirúrgica de espermatozoides do epidídimo, são altamente bem-sucedidas. (5) A azoospermia resultante do comprometimento da espermatogênese pode não ser uma condição estéril, porque o esperma pode estar presente dentro dos testículos. Esse esperma pode ser extraído e a injeção intracitoplasmática de espermatozoides pode ser realizada com bons resultados, mesmo em pacientes com síndrome de Klinefelter.

Disfunção sexual

A disfunção sexual pode ser dividida em quatros principais categorias: (1) perda de desejo (libido); (2) disfunção erétil; (3) insuficiência ejaculatória; (4) estados anorgásmicos.

Diminuição da Libido

A perda da libido está relacionada à diminuição do interesse, da iniciativa e da frequência sexual e da intensidade das respostas a estímulos eróticos internos e externos. Os fatores causais incluem fatores psicogênicos, doença do SNC, deficiência de androgênios e resistência a esses hormônios, bem como efeitos colaterais de medicações (p. ex., anti-hipertensivos, psicotrópicos, álcool, narcóticos, bloqueadores da dopamina, antiandrogênios e, possivelmente, inibidores da 5α-redutase). O tratamento é orientado para o mecanismo causal.

Insuficiência Ejaculatória e Comprometimento do Orgasmo

A insuficiência ejaculatória refere-se à ausência ou redução de emissão seminal ou comprometimento da contração ejaculadora. Em geral, está associada a condições neurológicas e à terapia farmacológica. Um estado anorgásmico é uma condição desagradável, mas relativamente incomum em homens nos quais o processo normal de ereção e ejaculação ocorre na ausência da sensação subjetiva de prazer iniciada no momento da emissão e ejaculação. A ejaculação prematura constitui a forma mais comum de disfunção sexual masculina. As estimativas de sua predominância variam, mas uma estimativa razoável parece ser de 25% a 30%. O manual recentemente publicado Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 (2013) define a ejaculação precoce como ejaculação que ocorre em aproximadamente um minuto da penetração vaginal, antes de a pessoa desejar, em 75% das ocasiões durante pelo menos seis meses e que causa angústia pessoal. A biopatologia da ejaculação precoce é desconhecida. Pode estar associada a angústia acentuada ou dificuldades interpessoais e não é um efeito direto do abuso de substâncias, tais como a abstinência de opiáceos. O diagnóstico é baseado principalmente no histórico sexual e inclui a avaliação do tempo de latência ejaculatório intravaginal, percepção de controle, angústia e dificuldade interpessoal. O tratamento de primeira linha é com inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou inibidores do transportador de serotonina (p. ex., 60

mg de dapoxetina como terapia sob demanda)[A4] juntamente com terapia comportamental e aconselhamento sobre relacionamento. Os cremes anestésicos tópicos podem ser usados como alternativa.[11]

Disfunção Erétil

Definição

A disfunção erétil pode ser definida como a incapacidade que um homem tem de obter uma rigidez suficiente para permitir o coito com duração suficiente para satisfazer a si próprio e à parceira.

Epidemiologia

As estimativas atuais sugerem que 10% a 15% de todos os homens norte-americanos sofrem de disfunção erétil, com aumento progressivo da incidência à medida que o homem envelhece. Os dados do Massachusetts Aging Study mostram que 52% dos homens de 40 a 70 anos de idade apresentam algum grau de disfunção erétil. A prevalência da disfunção erétil é ainda maior nos homens com diabetes melito tipo 2 e após prostatectomia radical por câncer prostático. Os recentes estudos epidemiológicos nos Estados Unidos e na Europa em homens entre 50 e 80 anos de idade indicam que a disfunção erétil está associada a sintomas de obstrução do trato urinário inferior/hiperplasia benigna da próstata.

Biopatologia

As causas de disfunção erétil são muitas, mas geralmente podem ser categorizadas da seguinte forma: vasculogênicas, psicológicas, endócrinas, neurológicas, iatrogênicas (pós-prostatectomia radical), relacionadas com fármacos, por doença sistêmica e envelhecimento. A disfunção erétil é comum em homens mais velhos, apesar dos níveis séricos normais de testosterona; esse efeito parece ser resultado do comprometimento da capacidade vasodilatadora peniana devido à disfunção endotelial. A diminuição da atividade nervosa não adrenérgica e não colinérgica e a redução da produção de óxido nítrico pelas células endoteliais resultam em relaxamento do músculo liso cavernoso, diminuição do enchimento dos sinusoides cavernosos, e a redução da compressão do plexo venoso contra a túnica leva à falência da ereção. Os homens com disfunção erétil partilham fatores de risco comuns com a doença cardiovascular (tabagismo, obesidade, síndrome metabólica, hiperlipidemia e diabetes melito tipo 2).[12] Evidência recente indica que homens com disfunção erétil branda devem ser avaliados para doença cardiovascular, particularmente quando estão presentes outros fatores de risco.

Diagnóstico

O diagnóstico da disfunção erétil baseia-se principalmente em uma detalhada história clínica e sexual do paciente e de seu parceiro, quando disponível. A história pode revelar a causa subjacente ou outros distúrbios comuns associados à disfunção erétil. O exame físico deve centrar-se nos sistemas geniturinário, cardiovascular, endócrino e neurológico. O exame da próstata é importante, dado que a disfunção erétil está comumente associada à hiperplasia benigna da próstata sintomática. Os testes laboratoriais devem incluir uma testosterona sérica da manhã e, se indicado, o antígeno específico da próstata, glicose em jejum (ou hemoglobina A_{1C}) e colesterol. Os testes diagnósticos específicos raramente são necessários.

Tratamento

O tratamento da disfunção erétil consiste em encontrar a causa e tratá-la, se identificada.[13] Os sintomas podem ser eficazmente tratados com a administração oral de inibidores da fosfodiesterase-5 seletivos penianos (sildenafil, vardenafil, tadalafil).[A5] Um algoritmo de tratamento para a disfunção erétil é apresentado na Fig. 234-10. As intervenções no estilo de vida reduzem a obesidade e melhoram a função erétil.[14] A combinação de deficiência de androgênios com diminuição da libido e diminuição da capacidade de resposta peniana, resultante do comprometimento da atividade da óxido nítrico sintase, pode ser comum em homens mais velhos. Com a disponibilidade de medicamentos vasodilatadores penianos eficazes para garantir a capacidade erétil, as queixas de diminuição da libido podem ser tratadas de forma eficaz com suplementação de androgênios.

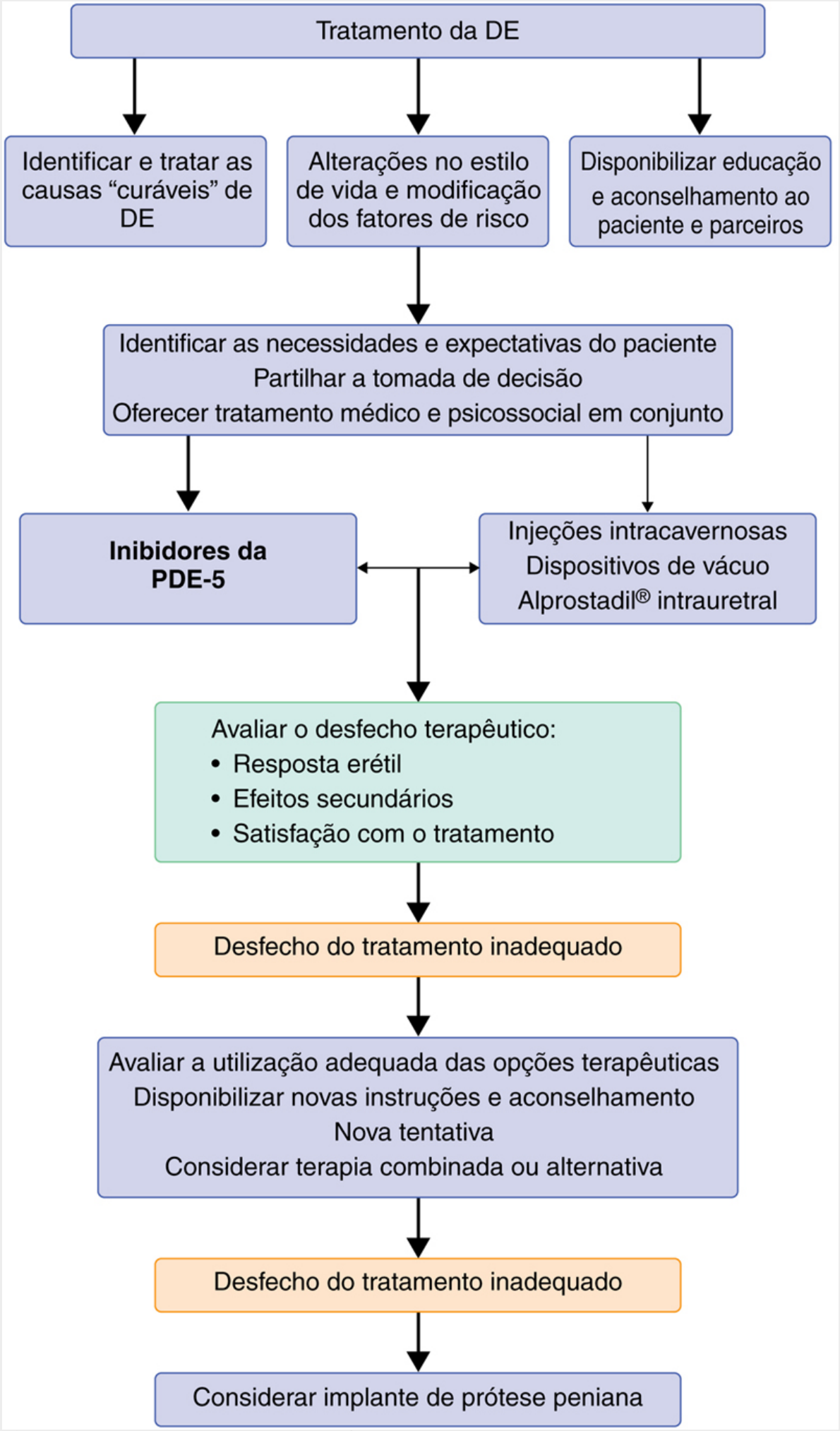

FIGURA 234-10 **Algoritmo do tratamento da disfunção erétil (DE).**
PDE-5 = fosfodiesterase-5. (Reimpresso com permissão de Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al. Guidelines on male sexual dysfunction:

erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol*. 2010;57:804-814. 2015 update: http://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/. Accessed March 26, 2015.)

Tratamento Médico

Medicamentos Orais

Inibidores orais e seletivos da cGMP fosfodiesterase-5 (a principal fosfodiesterase no tecido cavernoso peniano) são eficazes em pelo menos 60% dos homens. A inibição da fosfodiesterase-5 causa a persistência da cGMP estimulada normalmente (sexualmente) nos corpos cavernosos, resultando em tumescência e rigidez prolongadas. Os pacientes com diabetes melito, lesões da medula espinhal, cirurgia de próstata e irradiação pélvica também são beneficiados, com taxas de resposta ligeiramente mais baixas. A dose inicial habitual de sildenafil é de 50 mg, com incrementos de 25 mg até 100 mg. Devido a seu mecanismo de ação, o sildenafil é utilizado quando necessário, sendo administrado de 20 a 60 minutos antes de uma relação sexual. Dois outros inibidores potentes da fosfodiesterase-5 (vardenafil e tadalafil) são amplamente utilizados para o tratamento da disfunção erétil e parecem ser igualmente eficazes. O vardenafil (5, 10 e 20 mg) tem uma duração de ação relativamente maior (quatro a seis horas) e o tadalafil (10 ou 20 mg) tem uma duração de ação ainda mais longa (36 horas). Os ensaios randomizados e controlados mostraram que a administração diária de tadalafil (5 mg) melhorou a função erétil em comparação com o tratamento sob demanda. A dose diária de tadalafil é bem tolerada e eficaz. Assim, uma dose diária iniciada com 2,5 mg de tadalafil pode ser uma alternativa à administração sob demanda se for esperado que o coito seja mais frequente – por exemplo, mais de duas vezes por semana. Os homens com hipogonadismo com disfunção erétil e libido baixa podem se beneficiar de tratamento combinado com testosterona e inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE-5). No entanto, a adição de testosterona ao sildenafil não apresenta melhora adicional na disfunção erétil.[A6] Os inibidores da PDE-5 não devem ser administrados com nitratos, porque o acúmulo de cGMP pode resultar na redução da pressão arterial e hipotensão. Os inibidores da PDE-5 também podem interagir com agentes anti-hipertensivos, incluindo os α-bloqueadores, resultando em hipotensão ortostática.

Injeção Intracavernosa

O tratamento de segunda linha da disfunção erétil envolve uma injeção intracavernosa com vasodilatadores como a prostaglandina E_1 (Alprostadil®) isolada ou com outros vasodilatadores (papaverina, fentolamina). Estes fármacos são injetados no espaço cavernoso com uma agulha de calibre 27 a 30 e podem ser úteis em homens que são refratários a agentes orais. Os principais efeitos colaterais das injeções penianas são a dor e fibrose cavernosa, que geralmente se resolvem após a descontinuação das injeções. A presença de fibrose da túnica pode sugerir doença de Peyronie precoce,[15] e as injeções devem ser interrompidas. Acredita-se que o supositório intrauretral de prostaglandina E_1, Alprostadil®, funcione localmente nos corpos cavernosos como agente vasodilatador. O supositório é aparentemente bem-sucedido na melhora da função erétil em 30% a 66% dos casos.

Próteses Penianas

A implantação cirúrgica de próteses penianas, que incluem dispositivos infláveis e maleáveis, consiste na terceira linha de tratamento para homens que preferem uma solução permanente do seu problema ou para aqueles que não respondem a outras terapias.

Referência de Grau A

A1. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010;363:109–122.

A2. Corona G, Rastrelli G, Giagulli VA, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation in elderly men: a meta-analysis study of placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*.2013;98:3615–3626.

A3. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:639–650.

A4. De Hong C, Ren LL, Yu H, et al. The role of dapoxetine hydrochloride on-demand for the treatment of men with premature ejaculation. *Sci Rep*. 2014;4:7269.

A5. Yuan J, Zhang R, Yang Z, et al. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol*. 2013;63:902–912.

A6. Spitzer M, Basaria S, Travison TG, et al. Effect of testosterone replacement on response to sildenafil citrate in men with erectile dysfunction: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157:681–691.

Referências Gerais

1. Isidori AM, Buvat J, Corona G, et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment-a systematic review. *Eur Urol*. 2014;65:99–112.
2. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010;363:123–135.
3. Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA*. 2013;310:1829–1836.
4. Travison TG, Basaria S, Storer TW, et al. Clinical meaningfulness of the changes in muscle performance and physical function associated with testosterone administration in older men with mobility limitation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66:1090–1099.
5. Surampudi P, Swerdloff RS, Wang C. An update on male hypogonadism therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15:1247–1264.
6. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2536–2559.
7. Knez J. Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. *Reprod Biomed Online*. 2013;26:440–448.
8. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, et al. Clinical review 1: adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2560–2575.
9. Xu L, Freeman G, Cowling BJ, et al. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med*. 2013;11:108.
10. Hotalin JM. Genetics of male infertility. *Urol Clin North Am*. 2014;41(1-17):10.
11. Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, et al. An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). *J Sex Med*. 2014;11:1392–1422.
12. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1378–1385.
13. Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet*. 2013;381:153–165.
14. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, et al. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2011;171:1797–1803.
15. Shaw EJ, Mitchell GC, Tan RB, et al. The non-surgical treatment of Peyronie disease: 2013 update. *World J Mens Health*. 2013;31:183–192.

No Brasil

Em estudo brasileiro no qual 2.835 homens e mulheres, em sete cidades brasileiras, responderam a um questionário, os homens relataram melhor qualidade de vida sexual. Essa qualidade decresce bastante com o avançar da idade em ambos os sexos. Entre os 18 e os 25 anos de idade apenas 6,6% das mulheres e 4,4% dos homens

referiram ter qualidade de vida sexual ruim ou muito ruim. Após os 61 anos, este percentual passa para 26% nas mulheres e 21,2% nos homens. Disfunção erétil foi a queixa masculina mais comum, reportada por 46,2% dos homens, sendo mais frequente com o avançar da idade. Ejaculação precoce foi reportada como frequente por 15,8% dos homens e ocasional por 41% deles. As principais queixas femininas foram falta de desejo sexual (34,6%) e dificuldade para atingir o orgasmo (29,3%). A dificuldade para atingir o orgasmo foi muito mais frequente em mulheres idosas, sendo reportada por 59,5% delas. Dor durante a relação sexual foi quase três vezes mais frequente entre as mulheres (21,1 vs. 8,5%).

Bibliografia

Abdo CHN. Perfil sexual da população brasileira: resultados do Estudo do Comportamento Sexual (ECOS) do Brasileiro. *Revista Brasileira de Medicina*. 2002;59:250–257.

Ovários e desenvolvimento puberal

Robert W. Rebar

William H. Catherino

Definição

Os ovários ou gônadas femininas liberam, de forma episódica, gametas femininos (oócitos ou óvulos) e secretam hormônios esteroides sexuais, principalmente androstenediona, estradiol e progesterona. Os ovócitos ou oócitos são liberados apenas durante a fase adulta reprodutiva, quando a secreção de esteroides sexuais é também maior, mas os ovários são fisiologicamente ativos ao longo da vida.

Os esteroides sexuais afetam o crescimento, a diferenciação e a função de uma variedade de tecidos e órgãos de todo o corpo; portanto, anormalidades dos ovários e da secreção de esteroides sexuais devem ser reconhecidas por todos os médicos. Uma abordagem racional para diagnóstico e tratamento de distúrbios reprodutivos em mulheres requer uma compreensão das funções dos ovários e da sua unidade mais importante, o folículo, durante toda a vida.

Fisiologia

Embriologia

Embriogênese e Diferenciação

A organogênese dos ovários ocorre durante a vida fetal. As células ovarianas são derivadas de duas diferentes fontes: (1) células germinativas primordiais (CGPs) originadas em um local fora das gônadas em perspectiva; (2) células somáticas diferenciadas do epitélio celômico e mesênquima gonadal. Nas mulheres, as CGPs tornam-se oócitos, ao passo que as células somáticas se diferenciam em uma diversidade de tipos de células, incluindo granulosa, teca e células vasculares.

As CGPs no embrião humano podem se distinguir na fase de gástrula (Fig. 235-1). Pouco tempo depois da formação, as CGPs migram através do mesentério dorsal para as cristas genitais. A quimiotaxia desempenha um papel na condução das CGPs para as gônadas. Durante a migração, as CGPs proliferam em resposta a fatores de crescimento, principalmente ligante Kit. A importância de Kit é demonstrada pela descoberta de que as mudanças na perda da função resultam em uma escassez de CGPs, que, por sua vez, resultam em falência prematura do ovário.

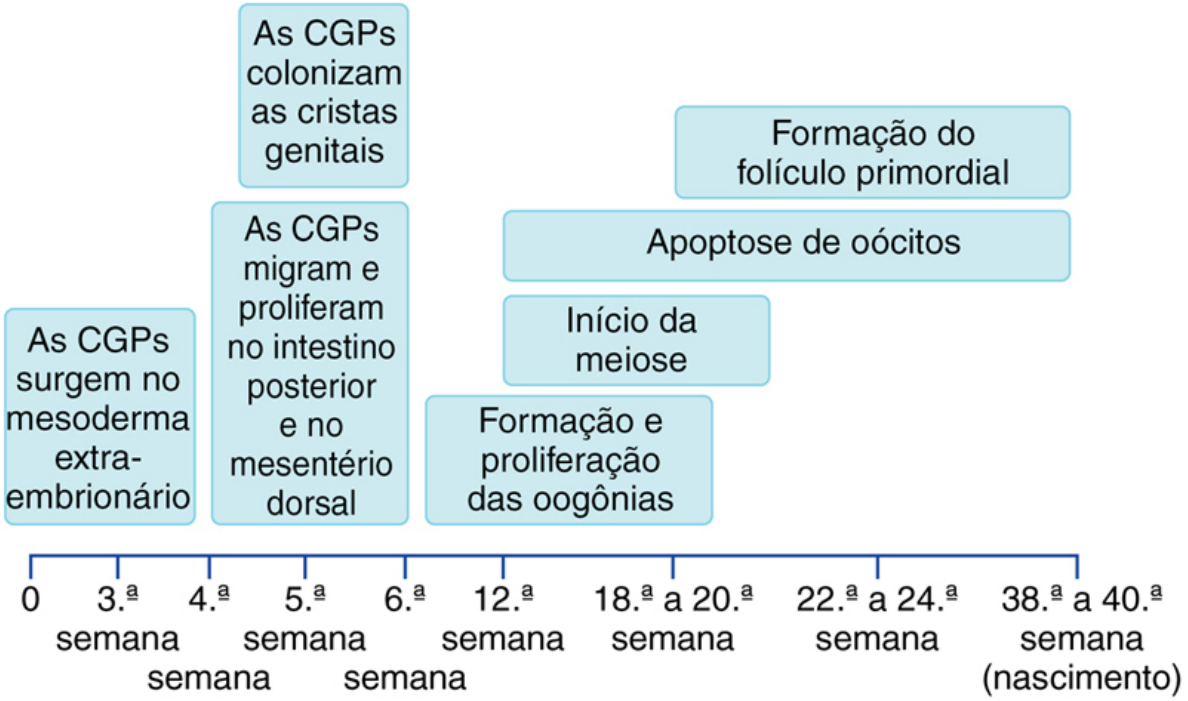

FIGURA 235-1 Diagrama que ilustra o cronograma de desenvolvimento dos principais eventos que levam à formação dos folículos primordiais durante o processo de organogênese ovariana em humanos.
CGP = célula germinativa primordial.

As cristas genitais caracterizam-se por um espessamento do epitélio celômico e mesênquima primário subjacente. Inicialmente, as gônadas são sexualmente indiferentes. A diferenciação gonadal masculina é desencadeada por SRY, fator de determinação testicular do cromossomo Y codificado. A expressão de SRY resulta na diferenciação das células de Sertoli e na secreção da substância inibidora mülleriana, que induz a regressão dos canais de Müller. As células intersticiais testiculares diferenciam-se em células de Leydig, que secretam testosterona que, por sua vez, estimula o desenvolvimento do canal de Wolff. Na mulher, a ausência de substância inibidora mülleriana e a testosterona e a ativação da via WNT4 conduzem à degeneração dos canais de Wolff e ao desenvolvimento dos canais de Müller.[1,2] Desse modo, o desenvolvimento dos ovários e do sistema reprodutor feminino é considerado uma via "padrão".

Quando as CGPs inserem as cristas genitais, elas começam a gametogênese (Fig. 235-1). No sexo feminino, esse processo é chamado de *oogênese* ou *ovogênese* e envolve a diferenciação de CGPs em oogônias (oogônio, ovogônias ou ovogônio) e ovócitos. Uma vez iniciada a diferenciação sexual dos ovários, o cromossomo X inativo nas CGPs torna-se ativo. Isso denota a formação de ovogônias mitoticamente ativas. A importância dos dois cromossomos X funcionais durante a oogênese (ovogênese ou ovulogênese) é enfatizada pelo fato de que fêmeas 45,X carecem de oócitos e passam por menopausa prematura.

Após mitoses repetidas, as ovogônias iniciam a meiose e tornam-se ovócitos (Fig. 235-1). Quase ao mesmo tempo, as células da granulosa se diferenciam dentro do mesênquima gonadal e estabelecem associações íntimas com ovócitos. Os ovócitos que ficam rodeados pelas células da granulosa interrompem a meiose após diplóteno e então os bivalentes entram em um estado de interfase conhecido como dictióteno. Se um ovócito não estiver rodeado de células da granulosa, a meiose continua até a

diacinese e o ovócito morre por apoptose, embora isso possa não ser sempre verdade.[3] As células da granulosa, portanto, são críticas para a sobrevida do oócito. A maior parte dos ovócitos morre durante o desenvolvimento fetal do ovário (Fig. 235-2), aparentemente por uma falta de contato com as células da granulosa.

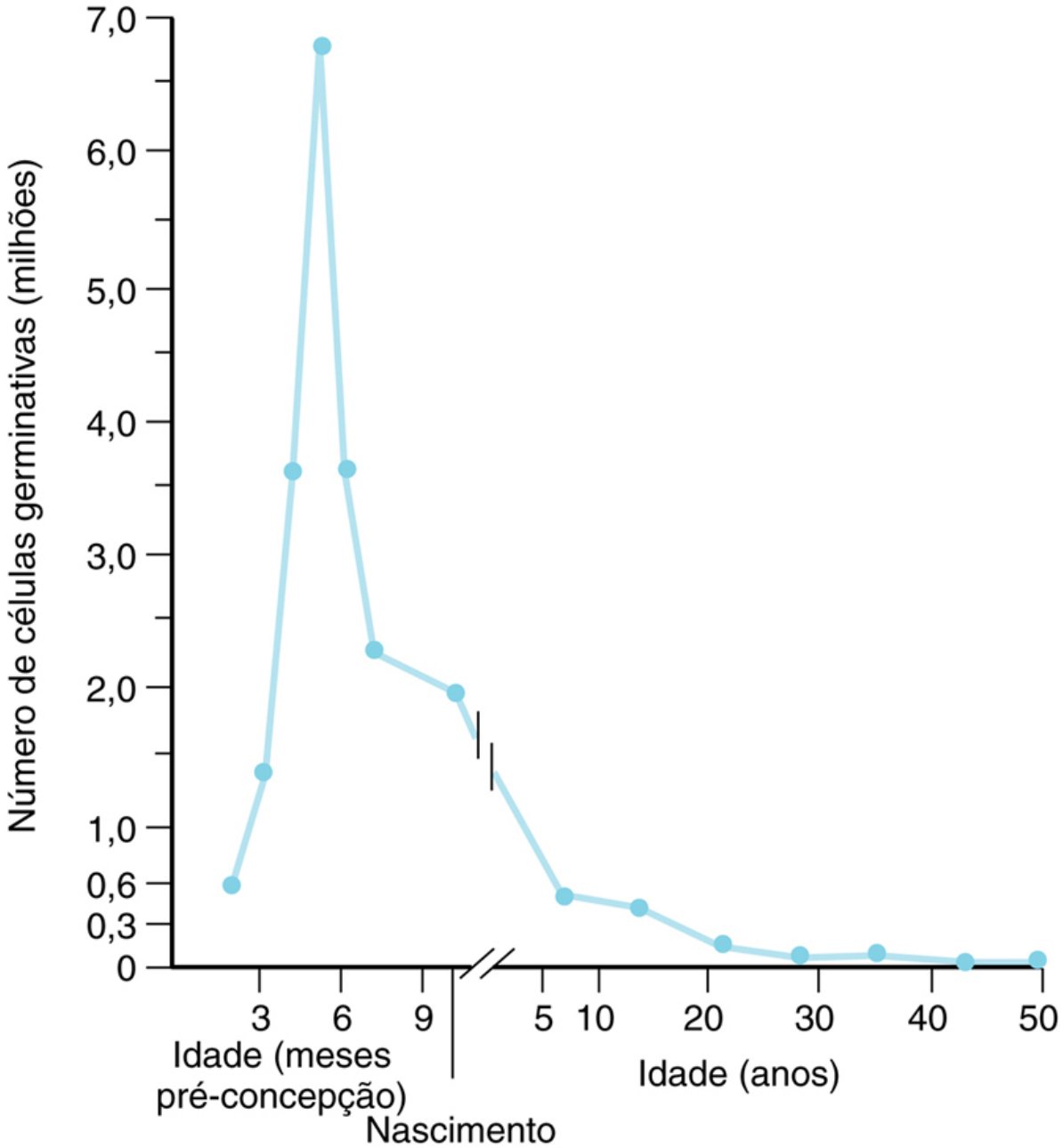

FIGURA 235-2 Alterações do número total de células germinativas nos ovários humanos durante o envelhecimento.
Do início para o meio da gestação, o número de células germinativas aumenta para cerca de sete milhões; pouco tempo depois, o número diminui rapidamente para cerca de dois milhões no nascimento. O número continua a declinar até que nenhum ovócito seja detectado aos 50 anos de idade. p.c.= pós-concepção. (De Baker TG. Radiosensitivity of mammalian oocytes with particular reference to the human female. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;110:746-761.)

Com um maior desenvolvimento, o complexo celular do oócito da granulosa torna-se um folículo primordial. Isso ocorre entre o sexto e nono mês de gravidez (Fig. 235-3).Um folículo primordial é composto por uma única camada de células escamosas da granulosa, um oócito pequeno (cerca de 15 μm de diâmetro) em dictióteno e uma lâmina fina basal (Fig. 235-3). Na fêmea humana, todos os possíveis óvulos futuros entraram em diplóteno de meiose no momento do nascimento.

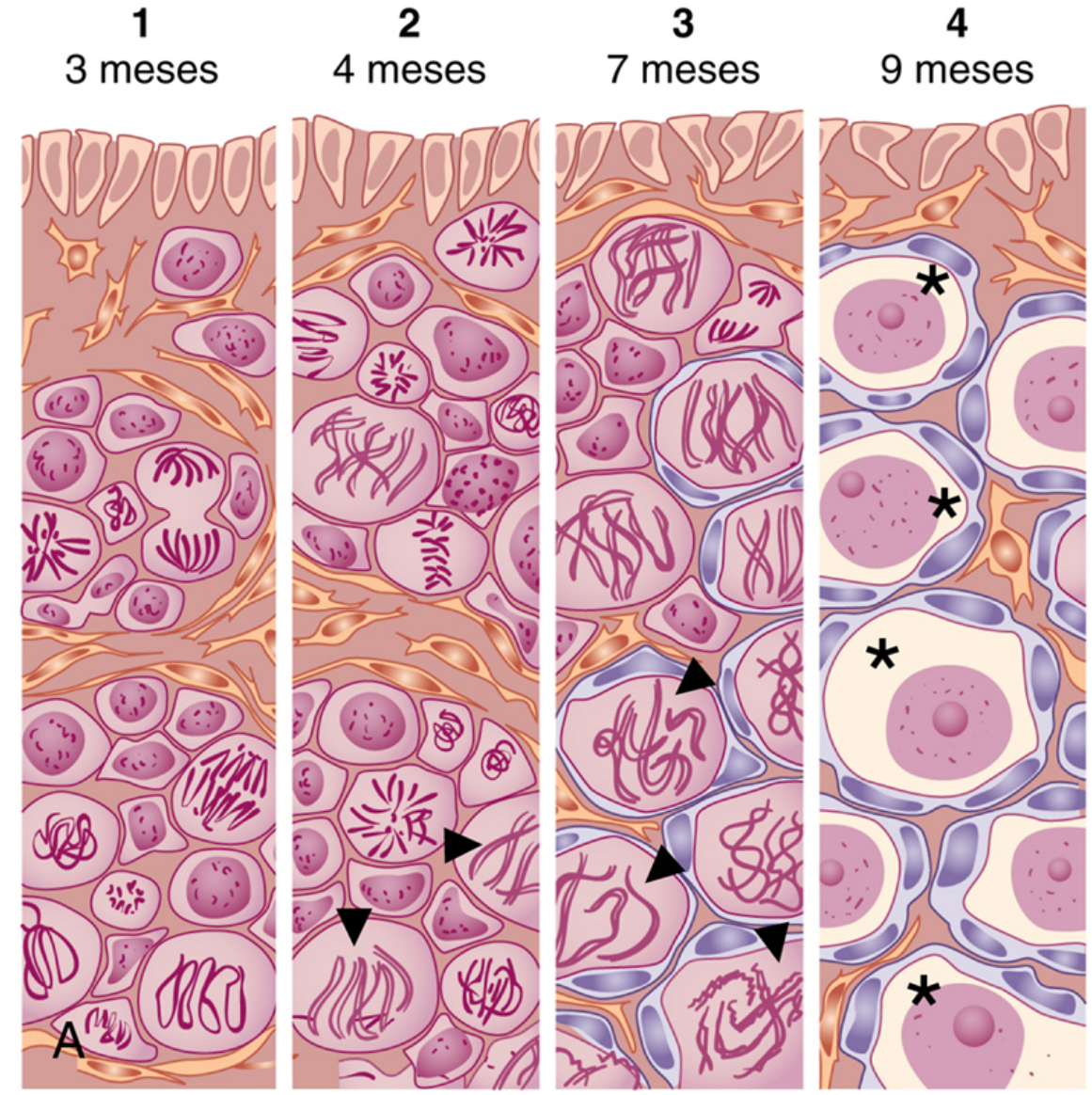
1
3 meses
2
4 meses
3
7 meses
4
9 meses
A

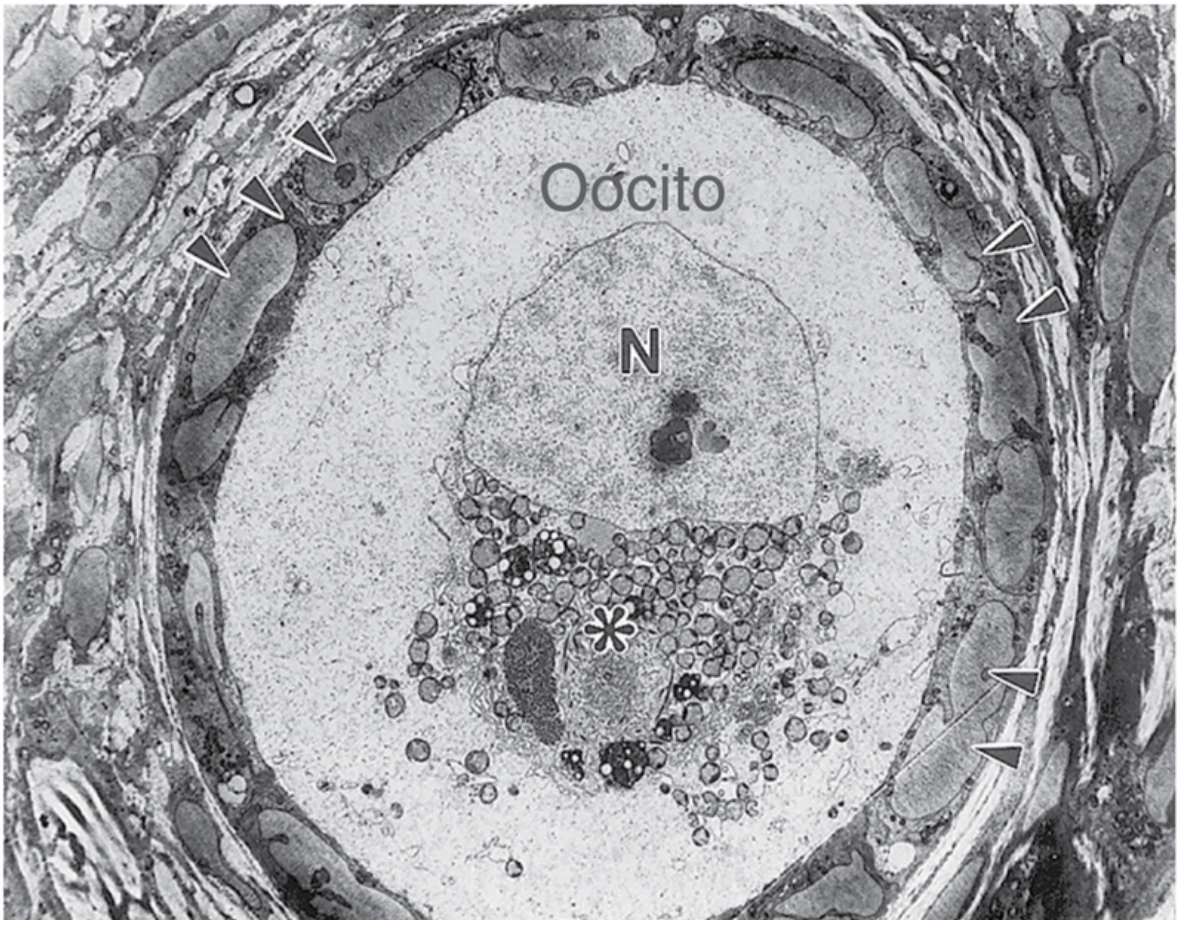
Oócito
N

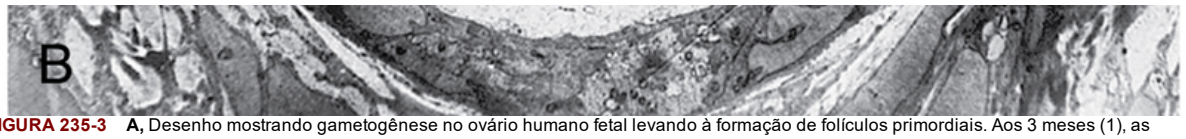

FIGURA 235-3 **A,** Desenho mostrando gametogênese no ovário humano fetal levando à formação de folículos primordiais. Aos 3 meses (1), as oogônias (ou ovogônias) se dividem por mitose. Aos 4 meses (2), algumas ovogônias no fundo dos cordões corticais dão início à meiose (setas). Aos 7 meses (3), as cordas não são mais distintas e todas as células germinativas estão em prófase meiótica I. Aos 9 meses (4), alguns ovócitos estão associados às células da granulosa e aparecem como folículos primordiais (*asteriscos*). **B,** Micrografia eletrônica do folículo primordial humano. São mostrados as células da granulosa (*setas*), o núcleo do ovócito (N) e o corpo de Balbiani (*asterisco*). (De Erickson GF. The ovary: basic principles and concepts. In: Felig P, Baxter JD, Broadus AE, et al, eds.*Endocrinology and Metabolism*, 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1995.)

Anatomia

O Ovário Adulto

Os ovários, que normalmente medem de 2,5 a 5,0 cm de comprimento, de 1,5 a 3,0 cm de largura e de 0,6 a 1,5 cm de espessura em mulheres adultas, são organizados em duas porções principais. Uma região central, a medula, é cercada por uma região periférica proeminente, o córtex (Fig. 235-4). Os folículos de crescimento estão presentes no córtex, em diferentes estágios de desenvolvimento. Geralmente, um folículo por ciclo atinge a maturidade e ovula seu óvulo. Após a ovulação, o folículo se transforma em corpo lúteo. O corpo lúteo do ciclo dura cerca de 14 dias, e, depois disso, morre, tornando-se um nódulo de tecido conjuntivo denso, o *albicans corpus* (Fig. 235-4).

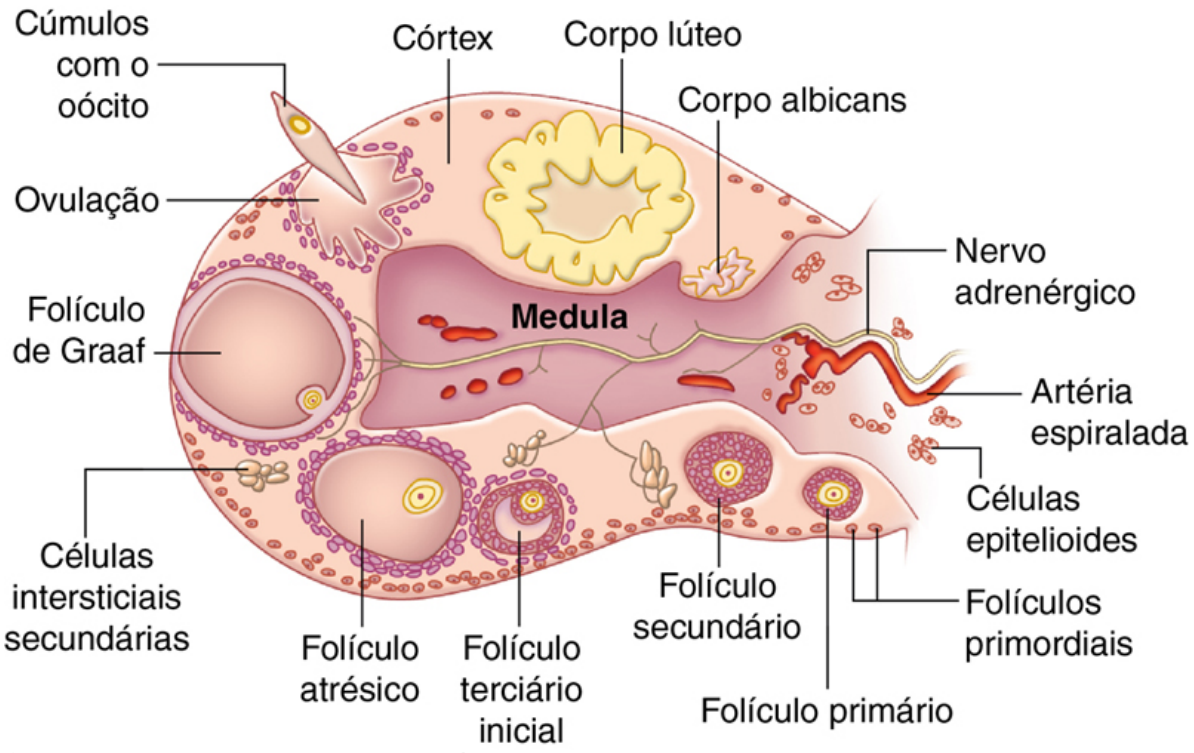

FIGURA 235-4 **Diagrama mostrando a anatomia do ovário humano durante os anos reprodutivos.** Os folículos em desenvolvimento e o corpo lúteo estão localizados no córtex; as células do hilo, os nervos autônomos e as artérias espiraladas estão presentes na medula. (De Erickson GF. The ovary: basic principles and concepts. In: Felig P, Baxter JD, Broadus AE, et al, eds. *Endocrinology and Metabolism*, 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1995.)

A medula é composta de tecido conjuntivo frouxo com inúmeros vasos sanguíneos e nervos associados. O suprimento arterial do ovário origina-se de duas fontes principais: a artéria ovariana e a artéria uterina. Esses dois vasos, que entram na medula vindos de direções opostas, formam um ramo anastomótico e tornam-se um vaso comum chamado de artéria ovárica em ramos (ou artéria em ramos ováricos). Essa artéria dá origem a vários ramos primários (artérias espiraladas) que entram no hilo. No hilo, numerosos ramos secundários e terciários são liberados para abastecer a medula e os folículos, bem como o tecido luteal no córtex (Fig. 235-4). O hilo também contém as células hilares (Fig. 235-4) que, assim como as células de Leydig testiculares, contêm cristais de Reinke e secretam testosterona. O papel fisiológico das células hilares ainda é desconhecido.

Função dos Ovários na Infância e na Puberdade

Mudanças Físicas na Puberdade

A puberdade se estende desde os primeiros sinais de maturação sexual até a obtenção da maturidade física, mental e emocional. As mudanças da puberdade nas meninas resultam, direta ou indiretamente, da maturação da unidade hipotálamo-hipófise-ovariana (HHO).[4] A puberdade humana caracteriza-se, em termos hormonais, por um reajuste do ciclo de retroalimentação negativa dos esteroides gonadais, pelo estabelecimento de novos ritmos circadianos e ultradianos (frequentes) nas gonadotrofinas e pela aquisição, na mulher, de um ciclo de retroalimentação positiva de estrogênio que controla o ciclo menstrual como expressões interdependentes das gonadotrofinas e dos esteroides ovarianos. Nas meninas, o desenvolvimento puberal ocorre geralmente entre sete e 14 anos de idade. A idade de surgimento e a taxa de evolução durante a puberdade são variáveis e dependem de fatores genéticos, fatores socioeconômicos, nutricionais, físicos e psicológicos. Parece que existem diferenças raciais no início do desenvolvimento puberal. Nos Estados Unidos, o desenvolvimento começa mais cedo em meninas afro-americanas (negras) do que em meninas caucasianas (brancas).

As mudanças físicas ocorrem em uma sequência ordenada durante um período de tempo definido na puberdade (Fig. 235-5).[5] O desenvolvimento das mamas nas meninas é normalmente a primeira mudança da puberdade, logo seguida pelo aparecimento de pelos pubianos, com a menarca ocorrendo no final do desenvolvimento puberal. O período desde o aparecimento das mamas (idade média de 10,0 anos em meninas brancas e 8,9 anos em afro-americanas) até a menarca é de dois anos. O desenvolvimento das mamas resulta do aumento da produção ovariana de estrogênio e os pelos pubianos e axilares resultam do aumento da produção de androgênios. Mas os estrogênios também são necessários para o crescimento dos pelos púbicos.

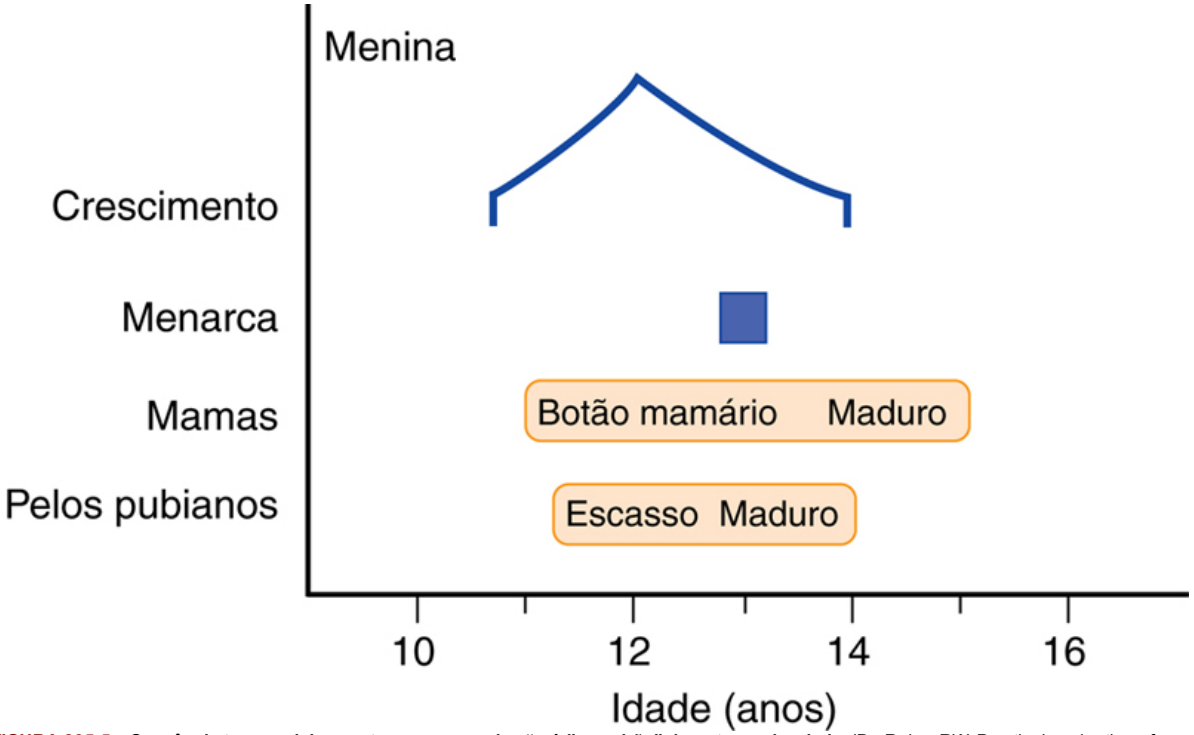

FIGURA 235-5 Sequência temporal de eventos para a menina "média, padrão" durante a puberdade. (De Rebar RW. Practical evaluation of hormonal status. In: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL, eds. *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999:710.)

Os esteroides sexuais ovarianos se juntam ao hormônio do crescimento e aos androgênios suprarrenais para produzir o estirão do crescimento na adolescência. O ápice da velocidade de crescimento é alcançado relativamente cedo, sendo observado pouco crescimento após a menarca. Calcula-se que mais de 50 genes desempenham algum papel na determinação da altura final do adulto. Agora está claro que o estrogênio (e não a testosterona) é o principal hormônio mediador do crescimento ósseo da puberdade em ambos os sexos. A massa magra, a massa óssea e a gordura corporal são iguais em meninos e meninas pré-púberes, mas à medida que chega à maturidade, a mulher tem duas vezes mais gordura corporal que os homens e menos massa magra e óssea, o que é resultado de diferenças na secreção de esteroides sexuais. Os estrogênios são necessários para a formação normal, a mineralização e a maturação dos ossos. Existem padrões bem estabelecidos para determinar se a idade óssea é apropriada para a idade cronológica, geralmente através da análise de radiografias dos ossos do punho. As deficiências de estrogênio retardam e o excesso avança a idade óssea em relação à idade cronológica.

Alterações Hormonais

Mesmo na infância, os ovários funcionam. Os níveis de hormônio luteinizante (LH) e de hormônio foliculoestimulante (FSH) são normalmente baixos, mas esses níveis aumentam se os ovários forem removidos antes da puberdade, como fazem mais tarde na vida, o que indica a sensibilidade excelente da unidade hipotálamo-hipófise aos níveis extremamente baixos de esteroides sexuais circulantes. À medida que se aproxima a puberdade, há uma redução progressiva da sensibilidade da unidade hipotálamo-hipófise a esteroides sexuais, o que leva ao aumento da secreção de gonadotrofinas hipofisárias, à estimulação da produção de esteroides sexuais e ao desenvolvimento das características sexuais secundárias. O aumento da secreção de LH e de FSH ocorre inicialmente à noite, durante o sono, e está associado ao aumento da secreção de estradiol na manhã seguinte (Fig. 235-6). Da mesma forma que é verdade para a maioria dos hormônios, o LH e o FSH são secretados de uma forma episódica ou pulsátil e não de modo contínuo. No final da puberdade, há aumento de secreção de LH e de FSH ao longo de um período de 24 horas, exceto na fase folicular precoce, quando ainda ocorrem elevações noturnas. Os níveis basais de estradiol, o principal estrogênio secretado pelos ovários, aumentam ao longo da puberdade. Uma "massa corporal crítica" pode ser necessária para a retroalimentação positiva de estrogênios e para a ovulação. Nos dois primeiros anos após a menarca, até 90% dos ciclos menstruais podem ser anovulatórios devido a um atraso na sincronização do eixo HHO.

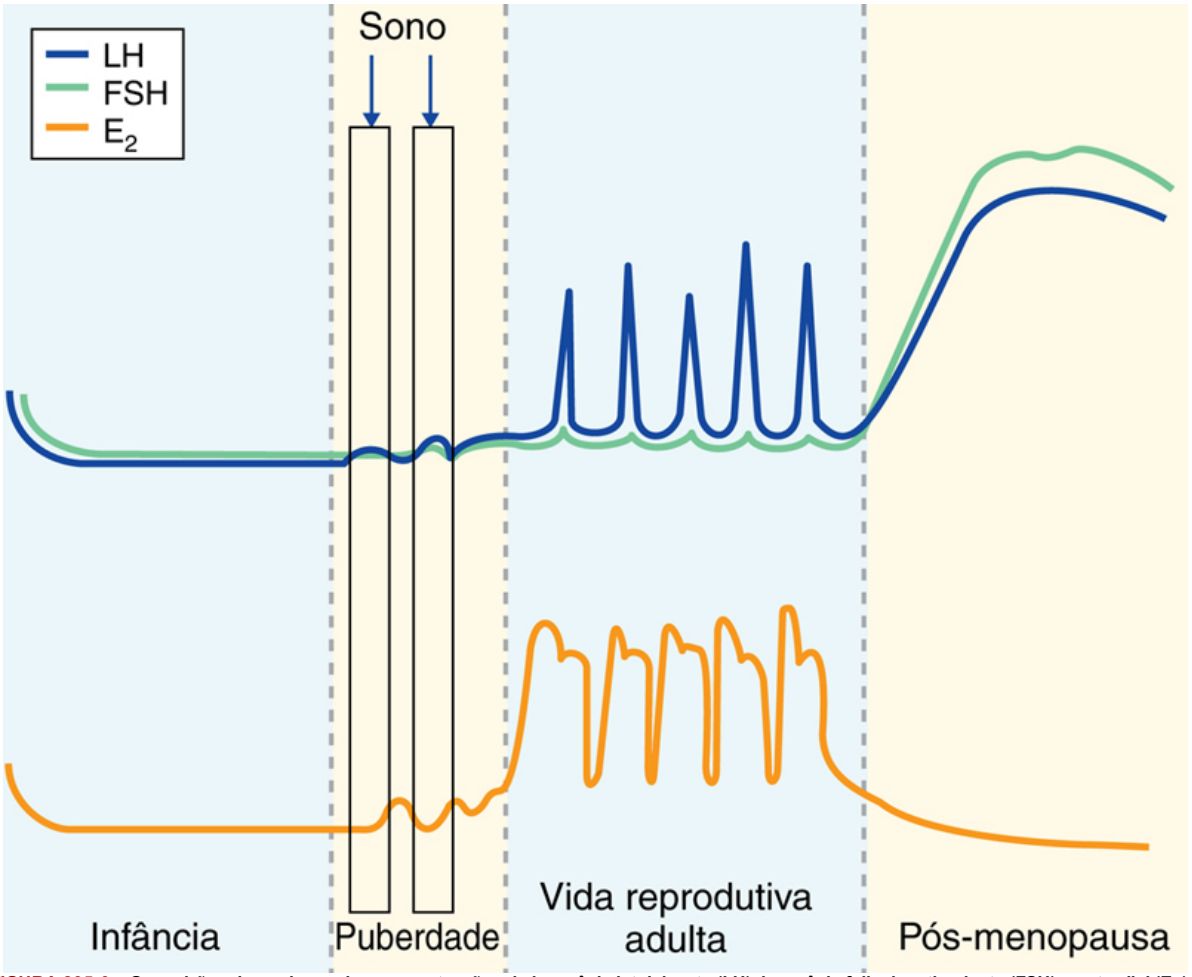

FIGURA 235-6 Os padrões de mudança das concentrações de hormônio luteinizante (LH), hormônio foliculoestimulante (FSH) e estradiol (E_2) no sangue periférico ao longo da vida de uma mulher.
O que não é mostrado é o fato de que tanto o LH quanto o FSH são secretados de maneira pulsátil. O período puberal foi expandido para ilustrar os aumentos associados ao sono no LH e no FSH seguido por aumentos matinais de E2 que são observados durante a puberdade. (Reproduzido com permissão de Endocrine and Metabolism Continuing Education Quality Control Program, 1982. Copyright American Association for Clinical Chemistry Inc.)

Anormalidades no desenvolvimento puberal

As anormalidades do desenvolvimento puberal podem ser divididas em quatro categorias principais (Tabela 235-1):

1. Puberdade precoce representa qualquer alteração antes dos nove anos em meninas caucasianas e antes dos oito anos em meninas afro-americanas. Mas isso ainda permanece controverso. Alguns médicos acreditam que a avaliação só se justifica se o desenvolvimento puberal começar antes dos sete anos em meninas brancas e dos seis anos em afro-americanas. Um consenso pode envolver seleção cuidadosa por meio do histórico e do exame físico de meninas com puberdade precoce, em busca de sintomas no sistema nervoso central (SNC), inquietações comportamentais e quaisquer outros sinais anormais que possam justificar uma avaliação mais aprofundada. O desenvolvimento puberal mais próximo tem início com a idade média de surgimento da puberdade; o menos provável é que deve ter uma base patológica. O desenvolvimento precoce é isossexual quando é comum para o sexo fenotípico do indivíduo e heterossexual quando o desenvolvimento é característico do sexo oposto. A puberdade precoce verdadeira ou central se deve à maturação prematura do eixo hipotálamo-hipófise. Na ausência de aumento da atividade hipotálamo-hipófise, ocorre pseudopuberdade precoce.
2. A puberdade tardia (ou interrompida) é definida como a ausência de características sexuais secundárias até mais ou menos os 13 anos de idade, a ausência da menarca com a idade de 16 anos ou a passagem de cinco anos ou mais do desenvolvimento das mamas para a menarca.
3. O desenvolvimento puberal assíncrono ocorre quando há desvio do padrão normal de desenvolvimento puberal.
4. O desenvolvimento puberal heterossexual ocorre no momento adequado, mas tem alguns traços característicos do sexo oposto.

Tabela 235-1

Anormalidades no desenvolvimento puberal

DESENVOLVIMENTO PRECOCE

- Precocidade isossexual
  - Precocidade sexual incompleta
    - Telarca prematura
    - Pubarca prematura
    - Adrenarca prematura
  - Puberdade precoce verdadeira (central)
    - Idiopático (constitucional)
    - Devido a lesões do sistema nervoso central
    - Hipotireoidismo primário
    - Síndrome de Silver-Russell
  - Pseudopuberdade precoce (de origem periférica)
    - Neoplasias ovarianas
    - Neoplasias suprarrenais
    - Iatrogênico (preparações contendo estrogênios)
    - Neoplasias crônicas secretoras de gonadotrofinas distintas do sistema nervoso central e de tumores ovarianos
    - Síndrome de McCune-Albright
- Precocidade heterossexual
  - Neoplasias ovarianas
  - Neoplasias suprarrenal
  - Hiperplasia adrenal congênita
  - Outros distúrbios raros de diferenciação sexual

DESENVOLVIMENTO PUBERAL TARDIO*

- Anormalidades anatômicas
  - Síndrome de Rokitansky-Küster-Hauser
  - Obstrução do trato genital distal
    - Septo vaginal transverso
    - Hímen imperfurado
    - Agenesia vaginal
- Hipogonadismo hipergonadotrófico (FSH >30 a 40 mUI/mL)
  - Disgenesia gonadal
    - Com estigmas da síndrome de Turner
    - Puro (46,XX ou 46,XY)
    - Misto
  - Insuficiência ovariana com desenvolvimento ovariano normal
    - Distúrbios genéticos
    - Doenças autoimunes
    - Defeitos no receptor ou pós-receptor de gonadotrofinas (ovário resistente ou síndrome de Savage?)
    - Defeitos enzimáticos (deficiência de 17 α-hidroxilase, galactosemia)
    - Causas físicas
      - Irradiação
      - Agentes quimioterápicos
      - Agentes virais
    - Idiopático
- Hipogonadismo hipogonadotrófico ou normogonadotrófico (LH e FSH < 10 mUI/mL, ou LH e FSH 6 a 25 mUI/mL, com pelo menos um sendo <10 mUI/mL)
  - Deficiência isolada de gonadotrofinas
  - Em associação com defeitos de linha média (síndrome de Kallmann)
    - Independente de distúrbios associados
  - Neoplasias do eixo hipotalâmico-hipofisário
    - Craniofaringiomas
    - Tumores da hipófise
    - Outros
  - Processos infiltrativos (histiocitose de células de Langerhans)
  - Hipopituitarismo idiopático
  - Formas de amenorreia “hipotalâmicas”
    - Psicogênico
    - Exercício associado
    - Associado à desnutrição
    - Anorexia nervosa
  - Distúrbios variados
    - Síndrome de Prader-Labhart-Willi
    - Síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl
    - Hipotireoidismo primário
  - Puberdade tardia constitucional

DESENVOLVIMENTO PUBERAL ASSÍNCRONO

- Formas incompletas de insensibilidade androgênica
- Formas completas de insensibilidade androgênica

DESENVOLVIMENTO PUBERAL HETEROSSEXUAL

- Síndrome do ovário policístico
- Hiperplasia adrenal congênita (pseudo-hermafroditismo feminino)
  - Deficiência de 21-hidroxilase
  - Deficiência de 11β-hidroxilase
  - Deficiência de 3β-ol-hidroxiesteroide desidrogenase
- Pseudo-hermafroditismo masculino devido à deficiência de 5α-redutase

Pseudo-hermafroditismo masculino devido à insensibilidade parcial a androgênios	
Disgenesia gonadal mista	
Neoplasias produtoras de androgênios	
Ovariano	
Suprarrenal	
Síndrome de Cushing	

FSH = hormônio foliculoestimulante; LH = hormônio luteinizante.

* Sem desenvolvimento aos 13 anos, ausência de menarca aos 15 ou passagem de no mínimo cinco anos desde o desenvolvimento das mamas sem menarca.

Puberdade Precoce

Diagnóstico

A incidência global de puberdade precoce tem sido estimada em uma a cada 5.000 a 10.000 crianças. Cerca de dez vezes mais meninas que meninos são afetadas.

Diagnóstico Diferencial

O mais importante é a sequência temporal em que aparecem os sinais e sintomas do excesso de hormônio esteroide sexual. *A puberdade precoce isossexual incompleta* indica desenvolvimento prematuro de apenas uma única característica puberal. Se o botão das mamas ocorrer antes dos oito anos, sem qualquer outro tipo de desenvolvimento, o diagnóstico pode ser *telarca prematura.* Acredita-se que a telarca prematura aconteça como resultado de aumentos transitórios na secreção de androgênios ou aumento da sensibilidade das mamas a quantidades pequenas de estrogênios circulantes presentes antes da puberdade. Podem estar presentes cistos ovarianos simples em algumas meninas com esse transtorno, o que pode ser decorrência, em alguns casos, da mesma anormalidade genética encontrada em meninas com síndrome de McCune-Albright (Caps. 231 e 248). Se os pelos púbicos e axilares se desenvolverem sozinhos e persistirem, devem ser consideradas *pubarca* e *adrenarca* prematuras. Essas anormalidades estão associadas a ligeiro aumento de secreção suprarrenal de androgênios, mas não a clitorimegalia ou outros sinais de virilização. Essas síndromes não requerem tratamento, e meninas afetadas geralmente entram na puberdade verdadeira na idade usual. É necessário um acompanhamento cuidadoso para distinguir esses distúrbios da puberdade precoce verdadeira.

Quando o desenvolvimento precoce for isossexual, o objetivo da avaliação é determinar se a causa é central (puberdade precoce verdadeira) ou periférica, caso em que é considerada puberdade precoce ou pseudopuberdade precoce independente do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH). Um interrogatório atento da paciente e de seus pais pode indicar a absorção ou ingestão inadvertida de esteroides sexuais (iatrogênico ou artificial). O equivalente a 20% dos indivíduos com puberdade precoce verdadeira desenvolve uma das várias doenças cerebrais orgânicas, incluindo quaisquer das diversas neoplasias, esclerose tuberosa, neurofibromatose, encefalite, meningite, malformações vasculares e hidrocefalia. Devido à gravidade das lesões intracranianas, as meninas com puberdade precoce devem ter avaliação radiográfica do SNC, mais efetivamente por ressonância magnética (RM). Em pelo menos 75% das meninas com puberdade precoce verdadeira, contudo, nenhuma causa é identificada (idiopática ou constitucional).

O exame físico também pode fornecer informações cruciais acerca da causa do desenvolvimento precoce. Manchas café com leite na pele, assimetria facial, displasia fibrosa poliostótica e outras anormalidades esqueléticas, déficits de nervos cranianos e cistos foliculares ovarianos múltiplos sugerem síndrome de McCune-Albright (Caps. 231 e 248) em uma menina com o desenvolvimento precoce. Sabe-se agora que vários clones de células nas glândulas endócrinas de meninas com esse distúrbio funcionam autonomamente com respeito à produção de monofosfato de adenosina como consequência de uma mutação no éxon 8 do gene *GNAS*, que codifica a subunidade α da proteína G_s. Essa mesma mutação provavelmente explica as lesões ósseas e as manchas de hiperpigmentação (café com leite). Outras células endócrinas podem ser afetadas de modo semelhante e conduzir a adenomas de hipófise (geralmente secretores de hormônio do crescimento), hipertireoidismo e, raramente, hiperplasia adrenal.

Estão em curso estudos sobre as causas etiológicas da puberdade precoce. As mutações heterozigotas no gene *MKRN3* paterno são uma causa diagnosticável de puberdade precoce central familiar.[6] Outra molécula, a kisspeptina, está envolvida no desenvolvimento puberal. A kisspeptina e o seu receptor GPR54 são reguladores essenciais da secreção de gonadotrofinas induzida pelo GnRH e do início puberal. A ativação resulta na estimulação do eixo HHO, e níveis elevados de kisspeptina estão associados à puberdade precoce. Além disso, as mutações de perda de função da kisspeptina resultam em hipogonadismo hipogonadotrófico normósmico idiopático.

O exame do abdome e o do reto podem revelar uma massa, o que sugere um tumor suprarrenal ou ovariano. Uma vez que raramente podem se desenvolver cistos ovarianos palpáveis antes da ovulação, na puberdade precoce verdadeira, a presença de uma massa não confirma o diagnóstico de pseudopuberdade precoce.

Quando o sangramento vaginal é o único sinal de desenvolvimento, deve-se suspeitar de diagnóstico de precocidade sexual. Causas comuns de sangramento nessa faixa etária incluem irritação devido a uma infecção vaginal ou a um corpo estranho, agressão sexual, prolapso do meato uretral e ingestão de medicamentos que contêm estrogênio (mais comumente, preparações contraceptivas orais). Uma neoplasia vaginal ou cervical é também uma rara possibilidade. Dessa maneira, o sangramento vaginal requer um exame da vagina, que, muitas vezes, é mais bem realizado com o paciente sob anestesia, antes de ser realizada uma avaliação mais aprofundada.

A precocidade heterossexual em uma menina aparentemente pré-púbere quase sempre se deve a uma hiperplasia adrenal congênita ou a uma neoplasia ovariana ou suprarrenal secretora de androgênios. Apenas raramente deve ser considerado outro distúrbio de diferenciação sexual (Cap. 233). É importante examinar a genitália externa cuidadosamente, porque a hiperplasia adrenal congênita está normalmente associada a algum grau de ambiguidade sexual.

Androgênios em excesso produzidos de forma endógena pelas glândulas suprarrenais anormais do feto, no útero ou por difusão, através da placenta para o feto a partir da mãe, podem virilizar a genitália externa e resultar em pseudo-hermafroditismo feminino. A extensão da virilização varia de apenas um clitóris aumentado a ambiguidade sexual suficiente para tornar difícil a identificação do gênero.

Uma excessiva secreção materna de androgênios, geralmente originária de uma neoplasia ovariana ou suprarrenal, pode resultar na virilização de um feto do sexo feminino. Isso ocorre muito raramente devido à grande capacidade que a placenta tem de aromatase natural, ocorrendo de androgênios a estrogênios. A virilização de um feto do sexo feminino tem muito mais propensão de ocorrer se uma mulher grávida tiver ingerido uma preparação de esteroides sintéticos com propriedades androgênicas, uma vez que os componentes sintéticos geralmente não podem ser aromatizados.

A secreção excessiva de androgênios que começa no útero está geralmente associada à síntese alterada do cortisol. Consequentemente, a secreção da corticotrofina hipofisária aumenta, o que resulta em hiperplasia adrenal congênita e secreção excessiva de androgênios. Os três diferentes defeitos enzimáticos na via esteroidogênica que podem levar à virilização do feto feminino são descritos no Capítulo 233. A forma mais comum de hiperplasia adrenal congênita é a deficiência de 21-hidroxilase, sendo responsável pelo distúrbio em mais de 90% dos indivíduos afetados. O defeito pode variar de uma deficiência parcial a uma deficiência completa da enzima.

Exames Diagnósticos

Dosagem de Peptídios e Hormônios Esteroides

O aumento dos níveis de gonadotrofina coriônica humana (HCG) imunorreativa pode sugerir neoplasia secretora de HCG, mais comumente um teratoma ovariano ou disgerminoma. Em tais casos, a HCG, que é antigênica e biologicamente semelhante ao LH, estimula a secreção de esteroides ovarianos e o desenvolvimento de pseudopuberdade. Como mesmo imunoensaios específicos do LH mostram alguma reatividade cruzada com HCG, os valores de LH no soro podem ser elevados em indivíduos com tumores secretores de HCG. A HCG imunorreativa é sempre elevada na presença desses tumores. Os níveis e as proporções de FSH e LH típicos da puberdade, ao contrário do que ocorre em meninas pré-púberes, ajudam no diagnóstico de puberdade precoce verdadeira. Em vez de amostras de sangue, podem ser usadas coletas temporizadas de urina para medir a secreção de gonadotrofinas, se necessário. O uso de GnRH exógeno para estimular a secreção de FSH e LH endógenos pode ajudar a diferenciar a puberdade precoce dependente de gonadotrofinas daquela independente de gonadotrofinas e é considerado o "padrão-ouro" do diagnóstico de puberdade precoce central.[7] Se o GnRH não estiver disponível, um análogo do GnRH poderá substituí-lo. Níveis circulantes excessivamente elevados de estrogênios (estradiol acima de 100 pg) sugerem uma neoplasia produtora de estrogênios ou um cisto ovariano funcional. Níveis elevados de testosterona sérica sugerem uma fonte ovariana de androgênios em excesso em meninas com desenvolvimento heterossexual, ao passo que um aumento dos níveis de de-hidroepiandrosterona ou seu sulfato (os principais precursores de 17-cetoesteroides) sugerem uma fonte suprarrenal. Altos níveis de l7-hidroxiprogesterona no soro implicam hiperplasia adrenal congênita secundária até deficiência de 21-hidroxilase, ao passo que altos níveis de 11-deoxicortisol no soro implicam uma deficiência de 11β-hidroxilase (Cap. 233). Na hiperplasia adrenal congênita, esses níveis hormonais devem diminuir prontamente após a administração oral de doses supressivas de dexametasona. A supressão como resposta aos corticoides exógenos ocorre muito menos consistentemente em indivíduos com adenomas suprarrenais corticais e carcinomas (Cap. 227) e raramente em pessoas com neoplasias secretoras de androgênios ovarianos.

Estudos Adicionais

Imagiologia do SNC é o teste mais importante se a puberdade precoce verdadeira estiver presente ou se existirem déficits neurológicos. Uma ultrassonografia das glândulas suprarrenais e dos ovários ou tomografia computadorizada (TC) das suprarrenais pode ser indicada para confirmar suspeitas clínicas. Nas meninas com neoplasias ovarianas ou suprarrenais, o tumor pode quase sempre ser localizado radiograficamente. A cateterização das veias ovarianas e suprarrenais e as medições dos esteroides efluentes de cada glândula devem ser consideradas somente quando a TC, a ultrassonografia ou a RM não conseguirem identificar uma neoplasia suspeita. É também indicada uma estimativa da idade óssea radiográfica, que serve como uma ferramenta útil para acompanhar os resultados do tratamento.

Tratamento

O tratamento da puberdade precoce deve ser iniciado imediatamente para que a altura final do paciente não seja comprometida, como resultado do fechamento prematuro da epífise induzido por esteroides sexuais, e para prevenir ou atenuar distúrbios emocionais no paciente e seus pais.[8]

Os análogos de GnRH são atualmente o tratamento preferido para supressão da secreção de gonadotrofinas e também podem evitar a maturação óssea precoce. Não foram conduzidos estudos aleatórios, mas é universalmente reconhecido que análogos do GnRH aumentam a altura adulta final em meninas que a apresentam antes dos seis anos. Duas questões não resolvidas são se deve iniciar-se o tratamento com análogos de GnRH em meninas entre seis e oito anos e em que idade parar o tratamento. Além disso, alguns dados sugerem que a metformina pode prevenir o hirsutismo e a oligomenorreia nos anos da adolescência, quando iniciada em meninas de oito a 12 anos com uma história de peso no nascimento baixo a normal e puberdade precoce,[A1] embora estes achados não tenham sido confirmados por outros grupos. Os análogos não são eficazes em crianças com síndrome de McCune-Albright e o cetoconazol e a testolactona têm sido bem-sucedidos apenas em parte. Uma solução aquosa de acetato de medroxiprogesterona de depósito (100 a 200 mg por via intramuscular a cada duas a quatro semanas) também pode ser utilizada para suprimir a secreção de gonadotrofinas; no entanto, o medicamento nem sempre evita o fechamento prematuro da epífise e a estatura baixa resultante. O tratamento eficaz parece melhorar a fertilidade na vida adulta.[9]

Indivíduos com neoplasias no SNC ou secretoras de esteroides devem ser submetidos a tratamento adequado para a lesão específica. Meninas com hiperplasia adrenal congênita são adequadamente tratadas com glicocorticoides (mais mineralocorticoides quando indicado), conforme descrito no Capítulo 233.

Puberdade Tardia

As meninas que não têm nenhuma evidência de telarca aos 13 anos ou que não têm a menarca aos 15 anos têm puberdade tardia (ou retardada) e devem ser avaliadas.[10] A insuficiência ovariana, a ausência congênita de útero e vagina e o retardo constitucional compreendem cerca de dois terços dos casos em grandes séries de meninas. Por causa da ansiedade gerada pela puberdade atrasada, algum tipo de avaliação é sempre indicado independentemente da idade do paciente.

Quando o desenvolvimento puberal evolui normalmente, mas a menstruação não começa, deve ser considerada uma anormalidade no trato genital. Malformações congênitas dos canais de Müller são incomuns, ocorrendo em 0,02% de todas as mulheres. A maioria não causa amenorreia e muitas não prejudicam a reprodução. As anomalias associadas à amenorreia variam em gravidade, desde um hímen imperfurado até completa aplasia de todos os derivados müllerianos com atresia vaginal. Embora a aplasia geralmente envolva todos os derivados müllerianos, os defeitos podem envolver apenas uma única parte do trato genital distal. Podem ocorrer agregados familiares dos distúrbios mais comuns de diferenciação de Müller no sexo feminino – aplasia mülleriana e fusão mülleriana incompleta – e são mais bem explicados pela herança poligênica ou multifatorial. É claro que os genes *HOX*, uma família de genes reguladores que codificam fatores de transcrição, são essenciais para o desenvolvimento adequado do trato de Müller.

Uma anomalia do canal de Müller é sugerida por: (1) níveis normais de gonadotrofinas e esteroides séricos; (2) uma via de saída anormal; (3) um histórico de dor abdominal cíclica, com ou sem massa palpável; (4) desenvolvimento normal de características sexuais secundárias. A função ovariana normal ainda induz o crescimento do endométrio e efusão após a menarca, se o útero for normal. Na ausência de uma via de saída normal, entretanto, o efluente menstrual é retido e pode ou não ser capaz de escapar para dentro da cavidade abdominal. Livre na cavidade abdominal, o efluente pode causar a endometriose. Restrito à cavidade uterina, o efluente causa hematômetra e uma grande massa abdominal. Na ausência de massa ou dor cíclica, é indicada cariotipagem em meninas com evidência de trato genital anormal para excluir distúrbios de diferenciação sexual (Cap. 233). Tais transtornos, no entanto, quase nunca ocorrem juntos com o desenvolvimento puberal completamente normal. Nas meninas com um cariótipo normal e anomalia do trato genital, devem ser realizados exame com anestesia e laparoscopia diagnóstica a fim de delinear a extensão do defeito. Quando a anormalidade consistir em um hímen imperfurado ou septo vaginal transversal único, poderá ser feita uma restauração cirúrgica de forma relativamente simples. Não devem ser realizadas tentativas para proporcionar uma via de saída para o útero, se não houver colo uterino, por causa do alto risco de infecção pélvica recorrente. Mesmo com um cérvix (colo uterino) funcional, é improvável a construção de uma via de saída, que permita uma gravidez bem-sucedida. Uma vagina funcional pode ser construída cirurgicamente ou pelo uso diário de dilatadores cada vez maiores. Para evitar retração e cicatrizes, a cirurgia deve ser adiada até que a paciente esteja disposta a usar dilatadores diariamente ou esteja prestes a se tornar sexualmente ativa.

Outras causas de puberdade tardia e amenorreia primária são as mesmas que as que causam amenorreia em mulheres mais velhas (Cap. 236). Quando nenhuma causa aparente de atraso no desenvolvimento for encontrada, a puberdade tardia constitucional deve ser vista como um diagnóstico de exclusão.[11] Um forte histórico familiar de maturação tardia dá suporte a essa dedução. Pequenas doses de estrogênio podem ser administradas para induzir algum desenvolvimento da puberdade, mas isso pode obscurecer uma causa patológica do atraso e pode comprometer o crescimento linear e a altura final.[12]

Desenvolvimento Puberal Assíncrono

O desenvolvimento puberal assíncrono é característico de pseudo-hermafroditismo masculino por insensibilidade ao androgênio, especialmente, feminização testicular completa. Essa síndrome de insensibilidade androgênica é herdada como um traço recessivo ligado ao X ou um traço autossômico dominante limitado ao sexo. Apesar da presença de testículos intra-abdominais ou inguinais, há falência completa de virilização. Indivíduos afetados desenvolvem mamas (mas só para o estágio 3 de Tanner) e um hábito (*habitus*) feminino típico com genitália feminina externa ambígua, mas sem estruturas internas do sexo feminino e, geralmente, apenas uma vagina encurtada, com extremidade cega. Pouco ou nenhum pelo pubiano e axilar se desenvolve. Nesses indivíduos, o cariótipo é 46,XY. Os níveis circulantes de testosterona são equivalentes ou superiores aos encontrados em homens normais, os níveis de LH são elevados e os níveis de FSH são normais em comparação aos de mulheres menstruadas. Para uma descrição mais detalhada, consulte o Capítulo 233.

Desenvolvimento Puberal Heterossexual

Síndrome do ovário policístico

A síndrome do ovário policístico (SOP – em inglês, PCOS) de longe é a causa mais comum de desenvolvimento puberal heterossexual e está associada ao desenvolvimento de algumas características sexuais secundárias, típicas de indivíduos do sexo masculino na idade normal da puberdade. A feminização ocorre em meninas afetadas, que desenvolvem mamas normais e um hábito (*habitus*) feminino típico, mas também ocorre masculinização (em contrapartida, meninas com hiperplasia adrenal congênita geralmente apresentam pouco ou nenhum desenvolvimento feminino na puberdade). Uma síndrome heterogênea, a SOP geralmente começa na ou perto da puberdade, com hirsutismo e menstruação irregular a partir do momento em que ocorre a menarca. Muitas meninas que desenvolvem a síndrome do ovário policístico têm excesso de peso na infância, sendo a obesidade claramente um fator de risco. Atualmente parece que muitas meninas que desenvolvem SOP têm alterações na sinalização da insulina.[13] A menarca pode ser retardada em alguns casos; assim, mulheres jovens podem apresentar amenorreia primária. Os níveis basais de LH tendem a ser um pouco elevados em talvez dois terços dos casos, e os níveis circulantes de todos os androgênios são moderadamente elevados. Algum grau de resistência à insulina normalmente está também presente. Além disso, a ocorrência de hipercolesterolemia pode predispor à doença cardiovascular mais tarde na vida. Isso é discutido de forma mais completa no Capítulo 236.

Hiperplasia adrenal congênita (HAC)

A hiperplasia adrenal congênita é geralmente diagnosticada antes da puberdade, e a pseudopuberdade precoce heterossexual é típica. No entanto, se o defeito for leve e as alterações nos genitais externos forem mínimas, pode ocorrer masculinização com a idade esperada da puberdade. Essa forma atenuada ou não clássica de 21-

hidroxilase parece ocorrer em famílias com um forte histórico de hirsutismo. Meninas afetadas geralmente têm alguma desfeminização, com achatamento das mamas, hirsutismo grave, estatura relativamente baixa e obesidade. Para uma descrição mais detalhada, consulte o Capítulo 233.

Disgenesia gonadal mista

A disgenesia gonadal mista designa desenvolvimento gonadal assimétrico, com um tumor de células germinativas ou um testículo, de um lado, e, do outro, traço indiferenciado, gônadas rudimentares ou nenhum desenvolvimento das gônadas. O grau de virilização genital antes da puberdade é variável nesse distúrbio raro. A maioria dos indivíduos é educada como meninas, mas neles ocorre virilização na puberdade; porém, alguns podem observar também o desenvolvimento das mamas. Os indivíduos afetados têm geralmente um cariótipo mosaico, sendo mais comum 45,X/46,XY. Baixa estatura e outros estigmas associados a um cariótipo 45,X na síndrome de Turner são menos comuns em pacientes com tumores do que em pacientes com testículos. A gonadectomia é indicada em todos os indivíduos com um cromossomo Y, para eliminar o aumento do potencial neoplásico dessas gônadas disgenéticas e em todos os pacientes nos quais ocorre virilização na puberdade, para remover a fonte de androgênio. Após a gonadectomia, é justificada uma terapia de reposição hormonal. Outras causas de pseudo-hermafroditismo masculino associado ao desenvolvimento puberal heterossexual estão descritas no Capítulo 233.

Outras causas

Uma neoplasia suprarrenal produtora de androgênios ou síndrome de Cushing pode ocorrer raramente durante os anos de puberdade e resultar em desenvolvimento heterossexual (Cap. 227).

Referência de Grau A

A1. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, et al. Early metformin therapy (age 8-12 years) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess, and oligomenorrhea in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E1262–E1267.

Referências Gerais

1. Sarraj MA, Drummond AE. Mammalian foetal ovarian development: consequences for health and disease. *Reproduction*. 2012;143:151–163.
2. Biason-Lauber A. WNT4, RSPO1, and FOXL2 in sex development. *Semin Reprod Med*. 2012;30:387–395.
3. Hayashi K, Ogushi S, Kurimoto K, et al. Offspring from oocytes derived from in vitro primordial germ cell-like cells in mice. *Science*. 2012;338:971–975.
4. Choi JH, Yoo HW. Control of puberty: genetics, endocrinology, and environment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20:62–68.
5. Colvin CW, Abdullatif H. Anatomy of female puberty: the clinical relevance of developmental changes in the reproductive system. *Clin Anat*. 2013;26:115–129.
6. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med*. 2013;368:2467–2475.
7. Sultan C, Gaspari L, Kalfa N, et al. Clinical expression of precocious puberty in girls. *Endocr Dev*. 2012;22:84–100.
8. Fugua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2198–2207.
9. Lazar L, Meyerovitch J, de Vries L, et al. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: long-term follow-up and reproductive outcome between the third and fifth decades. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80:570–576.
10. Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. *Delayed puberty. N Engl J Med*. 2012;366:443–453.
11. Harrington J, Palmert MR. Clinical review. Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3056–3067.
12. Dunkel L, Quinton R. Transition in endocrinology: induction of puberty. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:R229–R239.
13. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012;33:981–1030.

Endocrinologia reprodutiva e infertilidade

Robert W. Rebar

William H. Catherino

O ciclo menstrual normal

Entre a menarca e a menopausa, os órgãos reprodutivos das mulheres normais sofrem uma série de mudanças de estreita coordenação com intervalos mensais que constituem o ciclo menstrual normal. O ciclo menstrual é a expressão das interações coordenadas do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, com alterações associadas nos tecidos-alvo (endométrio, colo do útero, vagina) do trato reprodutivo.

Um ciclo menstrual começa com o primeiro dia de hemorragia genital (dia 1; menstruação) e termina pouco antes do próximo período menstrual. A duração do ciclo menstrual médio é de 28 dias, mas normalmente varia de 21 a 35 dias. Os ciclos menstruais variam mais nos anos imediatamente após a menarca e anteriores à menopausa, em parte devido a um aumento de ciclos anovulatórios. Irregularidades na duração do ciclo menstrual podem ser causadas por mudanças na dieta, exercício, distúrbios emocionais, parto ou aborto. O ciclo menstrual tem três fases distintas: folicular, ovulatória e lútea.

Fase Folicular (Pré-ovulatória)

A fase folicular começa com o primeiro dia de hemorragia e estende-se ao dia anterior ao pico hormonal luteinizante pré-ovulatório (LH). Um aumento no hormônio foliculoestimulante do soro (FSH) começa na fase lútea tardia do ciclo menstrual anterior, e continua na fase folicular que se inicia. Isso começa o desenvolvimento de um grupo de folículos (Fig. 236-1). O folículo pré-ovulatório destinado à ovulação é selecionado a partir desta coorte. Após a fase folicular inicial, os níveis de FSH caem e os níveis de LH sobem lentamente. Cerca de sete dias antes do pico de LH pré-ovulatório, o estradiol e a estrona aumentam até o dia anterior ao pico de LH. A divergência de LH e FSH pode estar relacionada à secreção de inibina B, que inibe a liberação de FSH. Vários dias antes do pico de LH, androgênios de plasma começam a aumentar. Eles atingem o auge no dia do pico do LH. A progesterona não aumenta até um pouco antes do início do pico de LH.

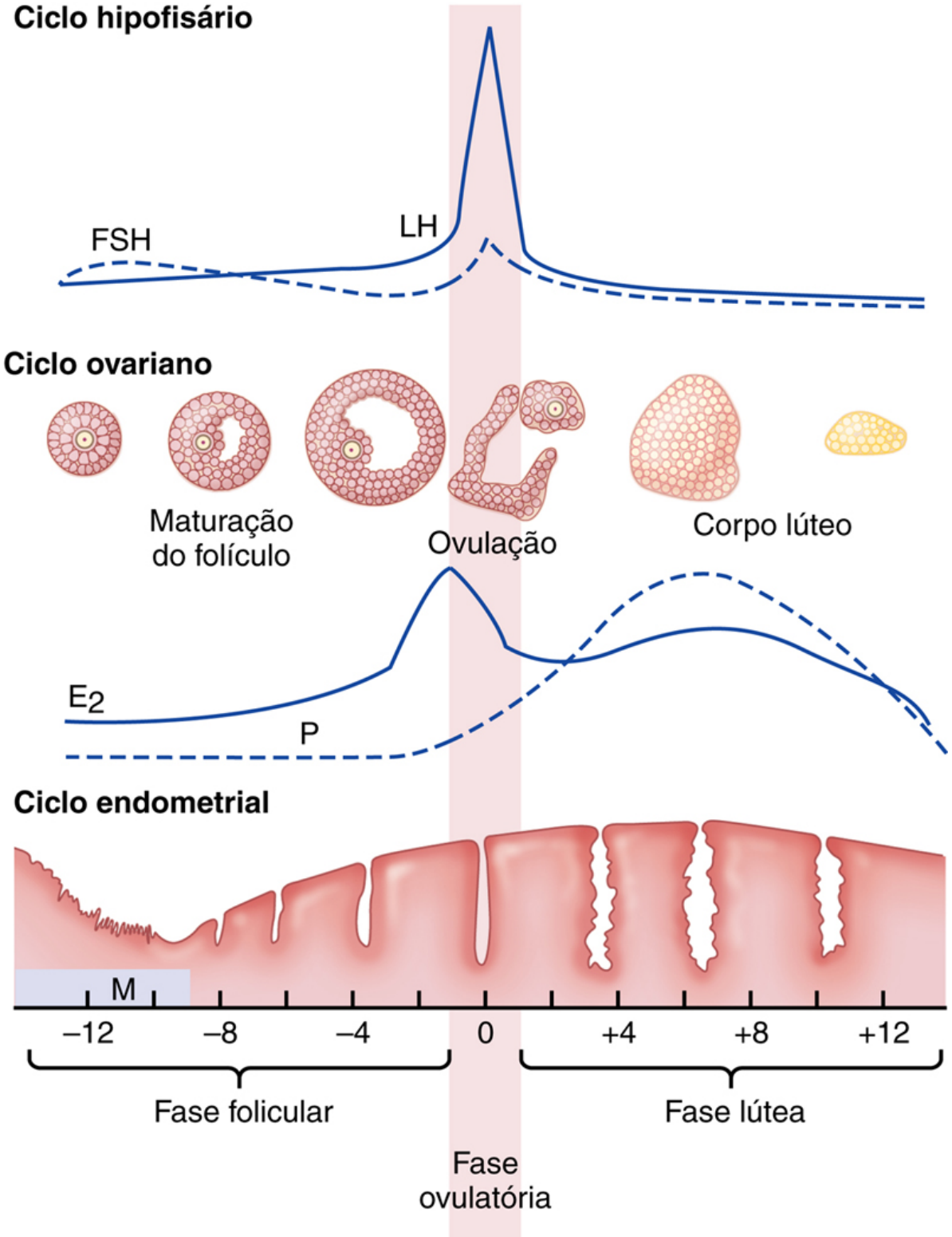

FIGURA 236-1 **As alterações cíclicas idealizadas observadas em gonadotrofinas, estradiol (E_2), progesterona (P) e endométrio uterino durante o ciclo menstrual normal.**
Os dados estão centrados no dia de pico (dia 0) do hormônio luteinizante (LH). Dias de sangramento menstrual são indicados por M. FSH = hormônio foliculoestimulante; LH = hormônio luteinizante. (De Endocrine and Metabolism Continuing Education Quality Control Program, 1982. Copyright American Association for Clinical Chemistry, Inc.)

Fase Ovulatória

Durante esta fase, o óvulo é liberado do folículo de Graaf maduro cerca de 32 a 34 horas após o pico do LH pré-ovulatório. A fase ovulatória estende-se desde um dia antes do pico de LH a um dia após o pico de LH (Fig. 236-1). Algumas mulheres experimentam dor pélvica unilateral perto do momento da ovulação, denominado *mittelschmerz*, que ocorre antes ou após a ovulação. Durante a fase ovulatória, um rápido aumento no LH do plasma em resposta ao *feedback* positivo de estrogênio leva à ovulação. À medida que os níveis de pico de LH são atingidos, os níveis de estradiol caem, mas aumentam os níveis de progesterona.

Fase Lútea (Pós-ovulatória)

A fase lútea tem uma duração de cerca de 14 dias e termina com o início da menstruação (Fig. 236-1). Esta fase inclui o tempo de vida funcional do corpo lúteo, que suporta o óvulo liberado pela secreção de progesterona. A secreção de progesterona aumenta até oito dias após o pico de LH. Ocorrem aumentos menores na 17α-hidroxiprogesterona, estradiol e estrona. A progesterona diminui antes da menstruação, a menos que o óvulo seja fertilizado e aconteça a gravidez. Um nível de progesterona sérica superior a 3 ng/mL uma semana antes da menstruação é provavelmente diagnóstico de ovulação normal.

Alterações cíclicas em órgãos-alvo

Endométrio

O endométrio sofre alterações histológicas e citológicas, que culminam com sangramento menstrual, quando o corpo lúteo deixa de secretar progesterona (Fig. 236-1). A camada basal do endométrio, em seguida, regenera a camada superficial de células epiteliais compactas que revestem a cavidade uterina e uma camada intermediária esponjosa. Ambas as camadas superficiais são eliminadas durante a menstruação. Glândulas do endométrio proliferam sob a influência de estrogênio e a mucosa engrossa. Na fase lútea, as glândulas tornam-se espiraladas e secretoras, com aumento da vascularização e edema do estroma. Com o declínio de estradiol e progesterona, o estroma torna-se edemaciado, e ocorre necrose dos vasos sanguíneos e endométrio; depois ocorre sangramento. A liberação local de prostaglandinas pode iniciar vasoespasmo com necrose isquêmica e contrações uterinas que acompanham o fluxo menstrual. Inibidores da síntese de prostaglandinas podem aliviar cólicas menstruais. As alterações histológicas são características e, portanto, biópsias endométricas podem ser usadas para caracterizar o estágio do ciclo e para avaliar a resposta do tecido aos esteroides gonadais.

Colo do Útero e Muco Cervical

Durante a fase folicular, aumentam a vascularização cervical, a congestão e o edema como resultado do estrogênio O muco cervical aumenta na quantidade (10 a 30 vezes) e na elasticidade. A assim chamada cristalização torna-se proeminente. A progesterona estimula o espessamento do muco cervical e perda de elasticidade e capacidade de cristalização. Estas características são úteis na avaliação da fase do ciclo e da quantidade de estrogênio presente.

Vagina

Baixo estrogênio está associado a epitélio vaginal pálido e fino. Com o aumento do estrogênio, aumenta o número de células epiteliais cornificadas. Subsequentemente, a progesterona diminui a porcentagem de células cornificadas e aumenta o número de células pré-cornificadas intermediárias. Há também um aumento de restos celulares e aglomeração de células descamadas liberadas. As alterações histológicas no epitélio vaginal são indicadores sensíveis de estrogênio.

Ovário

Os ovários produzem um único folículo de Graaf dominante que cresce e se desenvolve no estágio pré-ovulatório durante a fase folicular. Este processo é provocado pelas ações combinadas de FSH e LH na parede do folículo para aumentar a biossíntese de estradiol. O pico de LH age sobre o folículo pré-ovulatório para causar a secreção do oócito fertilizável maduro. Após a ovulação, a parede do folículo transforma-se no corpo lúteo, que produz a progesterona e estradiol. Se a implantação não ocorre, o corpo lúteo sofre luteólise e para a produção hormonal. Na fase lútea tardia, outro folículo dominante se desenvolve, e um novo ciclo menstrual se inicia.

Cronologia da Foliculogênese

O folículo pré-ovulatório começa seu desenvolvimento quando um folículo primordial é recrutado para o grupo de folículos em crescimento. Há duas grandes fases da foliculogênese: os períodos pré-antral (gonadotrofina-independente) e antral (gonadotrofina-dependente). A primeira fase é caracterizada pelo crescimento do oócito e proliferação da granulosa. A foliculogênese pré-antral prossegue lentamente, necessitando de pelo menos 300 dias. Durante a segunda fase, a granulosa e as células da teca proliferam e o antro aumenta. O folículo de Graaf aumenta relativamente rápido enquanto se desenvolve. O folículo de Graaf maduro que vai ovular requer 40 a 50 dias para concluir a fase antral.

Seleção

O folículo dominante é selecionado a partir de um grupo no final da fase lútea do ciclo anterior. O folículo selecionado necessita de 20 dias para se desenvolver para a fase ovulatória.

Pouco depois da fase lútea média do ciclo, as células da granulosa mostram um aumento acentuado na taxa de mitose. A primeira indicação de seleção é a de que as células da granulosa continuam se dividindo a uma taxa elevada. Como consequência da taxa alta e sustentada de mitose e do acúmulo progressivo de fluido folicular, o folículo dominante cresce significativamente. O aumento nos níveis de FSH plasmático, que começa no fim da fase lútea e continua através da fase folicular inicial, suscita a seleção do folículo. A concentração de FSH no fluido folicular do folículo (dominante) saudável aumenta, mas não aumenta nos folículos atrésicos não dominantes. A maneira pela qual este aumento seletivo no FSH é controlado é desconhecida. Mais do que 99,9% de todos os folículos não são selecionados e sofrem atresia.

Mecanismo de Ação do Hormônio Foliculoestimulante

FSH exerce sua influência sobre o crescimento do folículo e o desenvolvimento por estimulação da mitose de células da granulosa e citodiferenciação. FSH ativa receptores de alta afinidade em células da granulosa. O evento de ligação é transduzido em um sinal intracelular através da proteína quinase A dependente do monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) via transdução de sinal. Isso leva a um aumento no número de células e citodiferenciação.

As células da granulosa no folículo escolhido continuam a se dividir a uma taxa relativamente rápida ao longo da fase folicular do ciclo, aumentando de 1×10^6 células para 50×10^6 células na ovulação. O FSH induz a citodiferenciação da granulosa no folículo dominante. A expressão de citocromo P-450 aromatase (P450arom) é induzida pelo FSH. O padrão temporal da expressão de P450arom determina quando e quanto estradiol é produzido. O FSH também induz a expressão de receptores de LH. Isso é adiado até que o folículo dominante seja totalmente diferenciado no dia 12. O grande número de receptores de LH nas células da granulosa é essencial para o pico de LH induzir a ovulação. A diferenciação terminal das células da granulosa é caracterizada pelo acúmulo de outros produtos de genes regulados por FSH, incluindo inibina B, activina e folistatina.

Mecanismo de Ação do Hormônio Luteinizante

A função primária de LH no desenvolvimento folicular é estimular a produção de androgênio pelas células da teca intersticiais. O LH se liga aos receptores de LH-gonadotrofina coriônica humana (HCG), localizadas nas células da teca que interagem com as proteínas G e ativam a adenilciclase, levando à síntese da cAMP que estimula a expressão genética por meio da proteína quinase A. Isso leva a um aumento na conversão de colesterol em androstenediona. Células da teca expressam receptores de insulina, e a insulina estimula produção de androgênios da teca. A interferência entre a insulina e sinalização do receptor de LH é clinicamente relevante devido à relação entre hiperinsulinemia e hiperandrogenismo em mulheres.

Uma das mais importantes consequências da ação do FSH e LH sobre o folículo dominante é a produção de estradiol. Este processo fisiologicamente importante é chamado de *duas-gonadotrofinas, conceito de duas-células* de produção de estrogênio folicular.

Ovulação

No ponto médio do ciclo menstrual, os picos pré-ovulatórios de LH e FSH agem sobre o folículo pré-ovulatório para iniciar os eventos que levam à ovulação. O pico de LH induz a maturação meiótica, um processo que converte o oócito em um ovo fertilizável preso na segunda metáfase meiótica. Durante a maturação meiótica, as células da granulosa próximas ao oócito são estimuladas pelo FSH para submeter-se à expansão do cúmulus. Este é um pré-requisito para a coleta do oócito e transporte pelo oviduto. O pico de LH também estimula a produção de enzimas proteolíticas nas proximidades do estigma presumido. Este processo requer a estimulação da progesterona, LH e prostaglandinas, que são obrigatórios para a formação de estigma. Após 36 horas, o ovo fertilizável e células do cúmulus envolventes são secretados através do estigma.

Luteogênese

A ovulação leva a alterações nas células da granulosa e teca do folículo ovulado que resultam no aumento da produção de progesterona e estradiol durante a primeira semana da fase lútea. Esse evento denominado *luteinização* é importante para a formação e o desenvolvimento de um endométrio secretor. Três principais mecanismos fisiológicos são responsáveis pela luteinização: remoção de inibidores de luteinização; secreção de LH pela hipófise; e liberação de níveis elevados de colesterol. A indução de StAR, P450c22 e hidroxiesteroide desidrogenase 3β nas células luteínas da granulosa leva à produção de progesterona pelo corpo lúteo. O mecanismo de duas-células, duas-gonadotrofinas é responsável pela produção de estradiol. Se o implante não ocorre, o corpo lúteo inicia a luteólise, levando a uma diminuição de progesterona, estradiol e apoptose. Quando ocorre a luteólise, outro folículo dominante é selecionado, e um novo ciclo menstrual se inicia.

Regulação Neuroendócrina dos Ovários

Neurônios que contêm vários hormônios peptídicos que podem liberar ou inibir a secreção das gonadotrofinas são encontrados no hipotálamo (Cap. 223). As células que contêm hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) ocorrem no núcleo arqueado, na eminência mediana e na área pré-óptica. Os axônios desses neurônios fluem no trato tuberoinfundibular e terminam em capilares na eminência mediana, permitindo a liberação de seus produtos para a glândula hipofisária anterior. Neurotransmissores, incluindo norepinefrina, dopamina e serotonina, bem como neuromoduladores, tais como os opiáceos endógenos e prostaglandinas, influenciam a

secreção do GnRH. Estrogênios e androgênios se ligam a células no hipotálamo e na hipófise anterior, e progestinas se ligam a células no hipotálamo, para influenciar a regulação hipotálamo-hipófise da função ovariana.

GnRH é secretado em uma forma pulsátil e é responsável pela liberação pulsátil de gonadotrofinas. A liberação de gonadotrofinas pulsáteis influencia a secreção pulsátil de esteroides sexuais a partir dos ovários. O *feedback* de esteroides sexuais ovarianos na unidade hipotálamo-hipófise para modular a frequência e a amplitude do pulso de gonadotrofina (Fig. 236-2). Pulsos de gonadotrofinas variam ao longo do ciclo menstrual. Os pulsos ocorrem em intervalos de aproximadamente 60 a 90 minutos na fase folicular e em intervalos de 180 minutos na fase lútea.

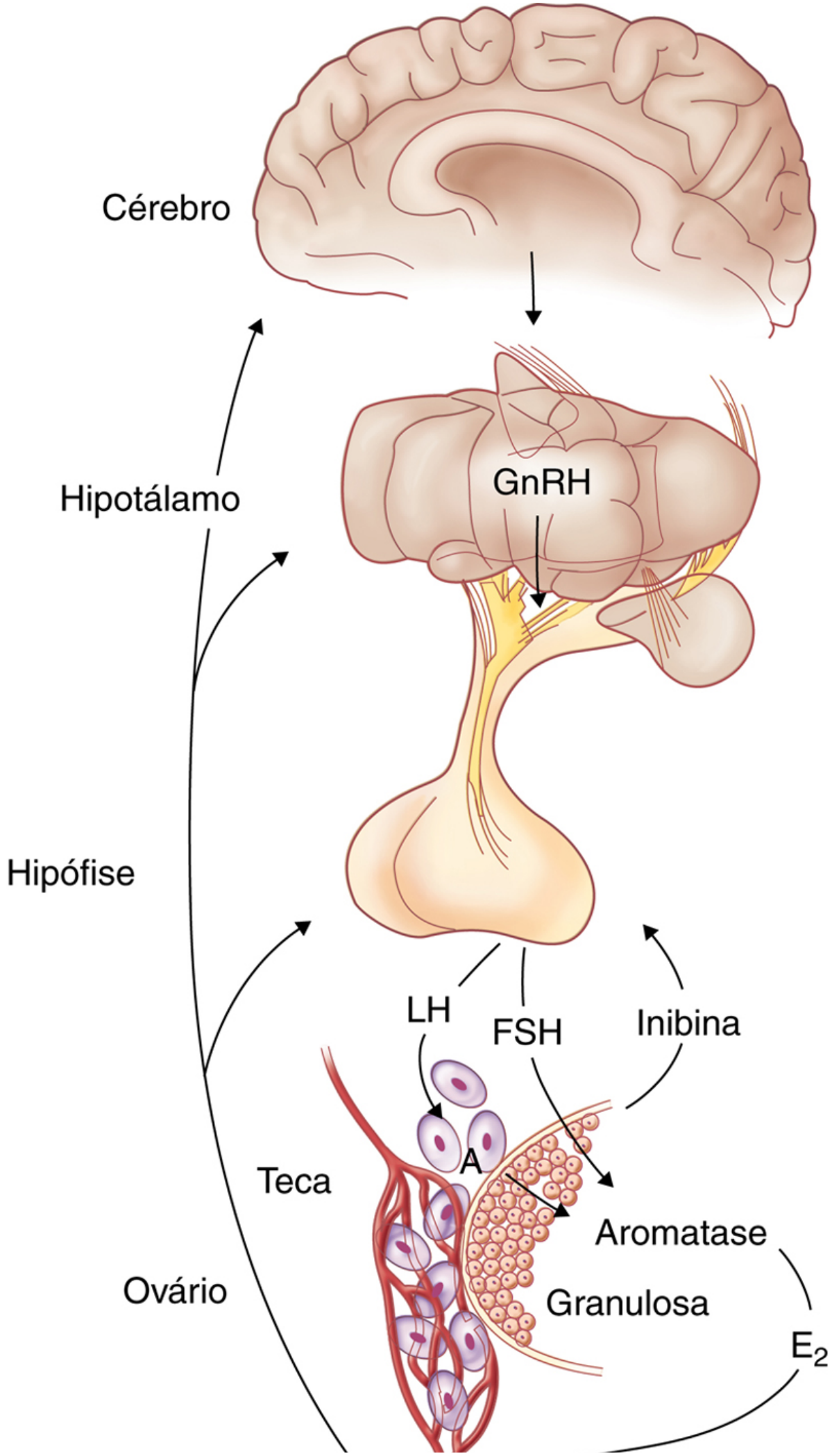
Cérebro
Hipotálamo
GnRH
Hipófise
LH
FSH
Inibina
Teca
A
Aromatase
Granulosa
Ovário
E_2

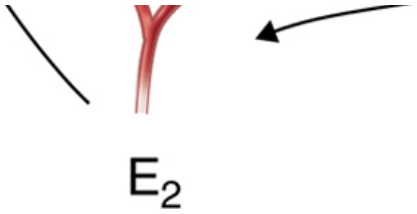

FIGURA 236-2 O eixo hipotálamo-hipófise-ovariano na regulação da maturação folicular e esteroidogênese.
A = androgênios; E_2 = estradiol; FSH = hormônio foliculoestimulante; GnRH = hormônio liberador de gonadotrofina; LH= hormônio luteinizante. (Modificado de Endocrine and Metabolism Continuing Education Quality Control Program, 1982. Copyright American Association for Clinical Chemistry, Inc.)

Os esteroides gonadais podem exercer efeitos de *feedback* positivo e negativo sobre a secreção de gonadotrofina. O 17β-estradiol é o inibidor mais potente da secreção degonadotrofina. Para as mulheres que ovulam, o estradiol também deve provocar um efeito de *feedback* positivo sobre a liberação de gonadotrofina. Os efeitos de *feedback* são dependentes do tempo e da dose. No ciclo menstrual normal, a ação do *feedback* positivo do estradiol levando ao pico de LH é precedida por um período quando os níveis mais baixos de estradiol estão presentes.

Afigura-se que o ovário é o "relógio" para o momento da ovulação, com o hipotálamo estimulando a liberação pulsátil das gonadotrofinas. O complexo do folículo e o corpo lúteo desenvolvem-se em resposta à estimulação de gonadotrofina. Para a regulação ovariana apropriada da função reprodutiva nas mulheres, três características biológicas são necessárias: um equilíbrio adequado e sequência de ações de *feedback* negativo e positivo; efeitos diferenciais de *feedback* sobre a liberação de LH e FSH; e os controles intraovarianos locais sobre o crescimento e a maturação folicular.

Anormalidades dos anos reprodutivos

Dismenorreia e Endometriose

Definição

Dismenorreia, definida como menstruação dolorosa, afeta aproximadamente 50% das mulheres pós-púberes[1] e pode ser classificada como primária ou secundária. *Endometriose,* que pode resultar em dismenorreia, infertilidade e dispareunia (*i. e.,* a relação sexual dolorosa), é a ocorrência ectópica de tecido endometrial, mais comumente dentro da cavidade abdominal, mas por vezes em cicatrizes cirúrgicas, na vulva, no umbigo e em outros locais.[2]

Biopatologia

A dismenorreia primária ocorre apenas em ciclos ovulatórios. Prostaglandinas produzem dismenorreia, iniciando contrações uterinas dolorosas, exageradas e isquemia miometrial. Sintomas sistêmicos associados incluem náusea, diarreia, dor de cabeça e mudanças emocionais. Na dismenorreia secundária, há uma causa patológica, com endometriose sendo a mais comum. Outras causas incluem a doença inflamatória pélvica; anomalias congênitas, como atresia de uma porção do trato genital distal e duplicação cística dos ductos paramesonéfricos; e estenose cervical. Estudos recentes sugerem a possibilidade de que a dor da endometriose é causada pela presença de fibras nervosas dentro do endométrio ectópico.

Tratamento

Inibidores da sintetase da prostaglandina (Cap. 37), como naproxeno, ibuprofeno, ácido mefenâmico e indometacina, são utilizados para tratar a dismenorreia primária.[3]Se a dismenorreia persistir, a adição de um contraceptivo oral para inibir a ovulação e limitar a liberação de prostaglandina é geralmente eficaz. Nos casos em que a dor pélvica permanece intratável, avaliação adicional é necessária. Se a avaliação completa do trato gastrointestinal e urinário não revela uma causa definitiva, o exame sob anestesia e laparoscopia diagnóstica pode ser indicado.

Se a endometriose é diagnosticada na laparoscopia, o tratamento varia de acordo com a gravidade da doença e os objetivos da paciente com relação à fertilidade.[4] É possível retirar-se os implantes ou desfazer as aderências. Os dados disponíveis não demonstram benefício da excisão sobre a ablação no momento do diagnóstico inicial como abordagem preferida para controlar os sintomas.[A1] Desse ponto em diante, os esforços devem ser direcionados para o tratamento médico da endometriose, com cirurgia adicional adiada até que a infertilidade (se houver) se manifeste.[A2] A terapia médica pode consistir em supressão contínua com contraceptivos orais, progestinas (oral, injetável ou implantáveis) ou análogos de GnRH ou danazol durante três a seis meses. Os análogos do GnRH são atualmente a forma mais utilizada de terapia supressiva médica.[A3] Depois de um curso de tratamento, o uso de agentes contraceptivos orais provavelmente deve ser continuado até que a fertilidade seja desejada. A ressecção cirúrgica conservadora do tecido endometrial quase sempre deve ser adiada até que seja estabelecida como a causa da infertilidade. A cirurgia pode ser necessária, no entanto, para a dor grave contínua, endometriose grave ou cistos ovarianos grandes que contenham endometriose (endometriomas). Se os sintomas persistirem apesar do tratamento adequado ou se houver suspeita de sobreposição psicológica, avaliação psiquiátrica pode ser indicada. As causas médicas de dismenorreia, entretanto, devem ser primeiramente eliminadas.

Síndrome Pré-menstrual

Definição

A *síndrome pré-menstrual* (SPM), também conhecida como *tensão pré-menstrual*, é um complexo de sintomas físicos e emocionais que ocorrem repetidamente de forma cíclica antes da menstruação e que diminuem ou desaparecem com a menstruação.[5]

Diagnóstico

Normalmente, esses sintomas cíclicos são suficientemente graves para interferir em alguns aspectos da vida. Mais de 150 sintomas diferentes são agora vistos como interferências do ciclo menstrual (Tabela 236-1). As estimativas da prevalência da SPM variam entre 25% a 100%. O *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) classifica a SPM grave como distúrbio disfórico pré-menstrual (DDPM). Para a maioria das mulheres, a SPM é apenas desagradável; SPM grave (ou DDPM) causa sérias dificuldades para 3% a 5% das mulheres em idade reprodutiva. O diagnóstico de ambas SPM e DDPM é mais bem estabelecido exigindo que os pacientes potenciais mantenham registros diários de sintomas durante um período de dois a três meses. O exame desses registros revela que menos de 50% das pacientes com queixas de SPM são portadoras da síndrome.

Tabela 236-1

Sintomas comuns da síndrome pré-menstrual cíclica

SINTOMAS SOMÁTICOS	
Inchaço abdominal	Constipação ou diarreia
Acne	Dor de cabeça
Intolerância alcoólica	Edema periférico
Sensibilidade e inchaço mamário	Ganho de peso
Falta de jeito	
SINTOMAS MENTAIS E EMOCIONAIS	
Ansiedade	Insônia
Mudança na libido	Irritabilidade
Depressão	Letargia
Fadiga	Mudanças de humor
Desejos alimentares (especialmente sal e açúcar)	Ataques de pânico
Hostilidade	Paranoia
Inabilidade de se concentrar	Violência contra outros e contra si mesmo
Aumento do apetite	Distanciamento das pessoas

A maioria das mulheres busca ajuda para a SPM por volta dos 30 anos, após dez anos ou mais com os sintomas. Muitas relatam que os sintomas começaram na menarca; cerca de metade afirma que os sintomas se seguiram ao parto. A gravidade e a duração dos sintomas são muitas vezes relatadas a aumentar após cada gravidez sucessiva e se tornar mais grave com o avanço da idade. As mulheres com SPM grave de longa data quase sempre descrevem reações psicológicas associadas, incluindo dificuldades sociais, tais como discórdia conjugal, dificuldade relativa aos seus filhos, dificuldade em manter amizades e abandono das atividades sociais.

Tratamento

Medidas Gerais

A causa da SPM é desconhecida, e as pacientes devem ser informadas de que nenhum tratamento tem sido eficaz em todas as mulheres. Mulheres com leves sintomas pré-menstruais geralmente se beneficiam de mudanças simples no estilo de vida, incluindo exercícios aeróbicos leves diariamente; redução na ingestão de bebidas que contêm cafeína, sal e açúcar refinado, particularmente na fase lútea; redução do estresse; e descanso adequado.

Tratamento Medicamentoso

Mulheres com SPM mais graves podem se beneficiar de um tratamento sintomático. Os contraceptivos orais contínuos apresentam benefício terapêutico inconsistente, mas em geral positivo.[6] Bromocriptina (geralmente 2,5 mg duas vezes ao dia) ou danazol (100 a 400 mg/dia dividido em duas doses) pode ser administrado continuamente para o alívio da mastalgia (dor na mama), embora esse uso não esteja listado nas diretivas do fabricante ou aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA), e a eficácia não tenha sido documentada por ensaios randomizados rigorosos. Inibidores da síntese de prostaglandinas podem ajudar a reduzir a dismenorreia e podem aliviar dores de cabeça. Sedativos leves e tranquilizantes podem ajudar a reduzir a insônia e a ansiedade. Baixas doses de fluoxetina (20 mg) e outros inibidores seletivos da recaptação da serotonina, administrados diariamente ou nas últimas duas semanas de cada ciclo menstrual, são altamente eficazes na redução dos sintomas emocionais associados à SPM.[A4] Diuréticos suaves (especialmente espironolactona em doses até 100 mg a cada manhã) podem aliviar o edema cíclico.

A progesterona natural, dada na forma de supositórios vaginais, tem sido utilizada, mas os resultados de ensaios controlados com placebo de dupla ocultação não mostram eficácia.[A5] Da mesma forma, o valor de grandes quantidades de vitaminas múltiplas ou de óleo de prímula, contendo o ácido graxo essencial ácido linolênico-γ, um precursor de prostaglandinas, não está fundamentado.

Tratamento Cirúrgico

Como a SPM requer a ocorrência da ovulação cíclica, a ooforectomia é ocasionalmente considerada para pacientes com sintomas particularmente intratáveis. No entanto, a ooforectomia pode criar novos problemas relacionados à deficiência de estrogênio para mulheres com SPM tratada desta forma permanente. Vários estudos que empregam um agonista de GnRH em conjunto com esteroides exógenos têm sido descritos como redutores da SPM. Ainda não foi determinado se tal tratamento pode ser usado em longo.

Sangramento Uterino Anormal

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

Uma vez que há uma considerável confusão sobre a terminologia de sangramento uterino anormal, é importante determinar exatamente o que está sendo incluído em qualquer outro termo usado do que *sangramento uterino anormal*.[7] O sangramento pós-menarca em adolescentes secundários à imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (resultando em anovulação) responde por cerca de 20% dos casos, e o sangramento da perimenopausa consequente à falência ovariana incipiente constitui mais de metade.

As causas de sangramento uterino anormal nos anos reprodutivos incluem complicações do uso de contraceptivos orais; complicações da gravidez, especialmente ameaçadas, abortos incompletos ou não atendidos e gravidez ectópica; distúrbios de coagulação, mais comumente púrpura trombocitopênica idiopática (Cap. 172) e doença de von Willebrand (Cap. 173); e doença pélvica, como pólipos intrauterinos, leiomiomas e tumores da vagina e do colo uterino. Adenocarcinoma de células claras da vagina ou do colo do útero pode ocorrer em mulheres expostas ao dietilestilbestrol durante a vida fetal (Cap. 199). As mulheres afetadas podem também ter anormalidades congênitas da parte superior da vagina, colo do útero e útero. Mulheres com histórico de exposição ao dietilestilbestrol devem ser tranquilizadas de que a incidência de transformação maligna é extremamente baixa. Trauma (coital ou não), corpos estranhos, doenças sistêmicas, incluindo endocrinopatias diversas (p. ex., diabetes melito, hipotireoidismo e hipertireoidismo, síndrome de Cushing e doença de Addison), leucemia e doenças renais também podem estar associados a sangramento anormal quando a manifestação se apresenta.

Sangramento uterino anormal sem causa genital ou extragenital orgânica demonstrável (75% dos casos) é mais frequentemente associado à anovulação e é apropriadamente denominado sangramento *anovulatório* (algumas vezes denominado de *disfuncional*). A maioria do sangramento anovulatório se deve à perda de estrogênio ou hemorragia de estrogênio. Em mulheres anovulatórias, o estrogênio estimula o endométrio sem oposição pela progesterona. O endométrio prolifera,

torna-se mais espesso e pode verter de forma irregular. O sangramento anovulatório tende a ocorrer em intervalos menos frequentes, e lesões orgânicas tendem a causar sangramento com maior frequência do que a menstruação cíclica.

Avaliação Clínica

Todos os casos de sangramento anormal devem ser avaliados, começando com um histórico completo que enfatiza a quantidade e a duração da perda de sangue. Mapeamento prospectivo dos dias em que ocorre o sangramento pode ser necessário para avaliar o padrão de sangramento. Complicações da gravidez ou diátese hemorrágica devem sempre ser descartadas.

Os achados do exame físico (incluindo exame de Papanicolaou) são normais no sangramento anovulatório, exceto sinais de anemia nos casos mais graves. Os exames laboratoriais devem incluir um hemograma completo, contagem de plaquetas, coagulograma, testes de função da tireoide e a concentração de glicose no sangue em jejum. Sangramento anovulatório deve ser um diagnóstico de exclusão, com o tratamento, dependendo da idade do paciente e da extensão da hemorragia. Uma amostra do endométrio deve ser obtida por biópsia ou por dilatação e curetagem de todas as mulheres maiores de 35 anos e daquelas em maior risco de carcinoma endometrial por sangramento anovulatório prolongado.

Tratamento

Mesmo o sangramento abundante em mulheres anovulatórias hemodinamicamente estáveis quase sempre pode ser tratado com sucesso pela administração de uma combinação de anticoncepcional oral a cada seis horas durante cinco a sete dias, embora esse uso não seja listado nas diretivas do fabricante ou aprovado pela FDA. O sangramento deve cessar no prazo de 24 horas, mas os doentes devem ser avisados para esperar sangramento pesado dois a quatro dias após o tratamento ser interrompido. Se a anemia é grave, transfusão de sangue pode ser necessária. Se o sangramento continua apesar do tratamento, curetagem pode ser realizada. A recorrência pode ser prevenida dando ao paciente uma combinação de agentes contraceptivos orais ciclicamente se a gravidez não é desejada. Se a gravidez é desejada, a ovulação pode ser induzida.

Episódios agudos de sangramento anovulatório também podem ser tratados com estrogênios conjugados administrados por via intravenosa (25 mg a cada quatro horas por até três doses) até que o sangramento cesse, embora esta utilização não esteja listada nas diretivas do fabricante ou aprovada pela FDA. Tratamento de progestina (acetato de medroxiprogesterona, 5 a 10 mg por via oral durante dez dias) deve ser iniciado simultaneamente. Sangramento por privação ocorre após a cessação do tratamento, e a paciente pode então ser tratada com agentes contraceptivos orais durante pelo menos três ciclos.

Para indivíduos com sangramento anovulatório sem um episódio de sangramento abundante, o tratamento com agentes contraceptivos cíclicos orais ou progestina pode ser fornecido a menos que a gravidez seja desejada, caso em que a ovulação deve ser induzida.

A ablação do endométrio por qualquer de vários métodos é cada vez mais utilizada para tratar o sangramento persistente. No entanto, a ablação não é 100% eficiente, e o tratamento médico continua a ser a terapia de primeira linha para a maioria das mulheres. Histerectomia pode ser uma escolha apropriada para um pequeno número de mulheres.

Amenorreia

Definição

Amenorreia é a ausência de menstruação por três meses ou mais em mulheres com menstruação anterior (amenorreia secundária) ou a ausência da menarca até a idade de 15 anos, independentemente da presença ou ausência de características sexuais secundárias (amenorreia primária).[8]

Biopatologia

Se uma via de saída genital intacta existe e não há nenhuma doença primária do útero, amenorreia é um sinal de falha do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano para produzir ciclicamente os hormônios necessários para a menstruação. Amenorreia é fisiológico na menina pré-púbere, durante a gravidez e no início de lactação e após a menopausa. Em qualquer outro momento, é patológico e exige avaliação. O uso do termo *amenorreia pós-pílula* para se referir ao não retorno da menstruação dentro de três meses de descontinuação de contraceptivos orais é inadequado. As mulheres assim afetadas devem ser avaliadas da mesma maneira como qualquer mulher com amenorreia. Da mesma forma, mulheres com a menstruação que ocorre em intervalos frequentes de mais de 40 dias ou com menos de nove menstruações por ano, denominado *oligomenorreia*, devem ser avaliadas de forma idêntica a mulheres com amenorreia.

Diagnóstico

Avaliação Clínica

Em pacientes com amenorreia, alterações hormonais, ainda que sutis, podem levar a sinais e sintomas. O desenvolvimento dos seios indica a exposição a estrogênios, e a presença de pelos pubianos e axilares indica estimulação androgênica.

Os pacientes devem ser questionados, especialmente de perto, para a evidência de distúrbios psicológicos; hábitos alimentares e exercício físico; estilo de vida; estresses ambientais; histórico familiar de anomalias genéticas; crescimento anormal e desenvolvimento; sinais de hiperandrogenismo, como hirsutismo, calvície temporal, engrossamento da voz, aumento da massa muscular, hipertrofia clitoriana; aumento da libido; e sinais de desfeminização, incluindo a diminuição do tamanho dos seios e atrofia vaginal. Qualquer histórico de galactorreia deve ser determinado. Um histórico de sintomas relacionados à disfunção da tireoide e adrenal também deve ser buscado (Caps. 224, 226 e 227).

O exame físico deve se concentrar na avaliação das dimensões do corpo e *habitus*, distribuição de pelos no corpo, desenvolvimento das mamas e secreções e genitália. Em mulheres adultas normais, a extensão de braço é semelhante à altura; em mulheres hipogonadais, a extensão é geralmente mais do que 5 cm maior do que a altura. A distribuição e a quantidade de pelos corporais deverão ser consideradas com base no histórico familiar. A extensão de qualquer hirsutismo deve ser registrada, de preferência por fotografias. Outros sinais de virilização devem ser procurados com cuidado. O desenvolvimento da mama deve ser classificado de acordo com o método de Tanner (Tabela 236-2).[9] Secreção da mama deve ser buscada através da aplicação de pressão nos seios, enquanto o paciente está sentado. Qualquer secreção deve ser examinada microscopicamente para a presença de glóbulos de gordura perfeitamente redondos de tamanho variável, que indicam galactorreia. Finalmente, a genitália feminina deve ser examinada com cuidado, porque é indicadora muito sensível do meio hormonal. A fase de Tanner de desenvolvimento de pelo púbico deve ser observada (Tabela 236-2).

Tabela 236-2

Critérios para distinguir estágios de tanner de 1 a 5 durante maturação puberal

ESTÁGIOS DE TANNER	MAMA	PELOS PUBIANOS
1 (Pré-puberal)	Ausência de tecido glandular palpável ou de pigmentação de aréola; somente elevação da aréola	Ausência de pelos; somente pelos de velo finos e curtos
2	Tecido glandular palpável com elevação da mama e da aréola em conjunto, como um pequeno montículo; aumento do diâmetro areolar	Pelos terminais esparsos, longos e pigmentados, especialmente ao longo dos grandes lábios
3	Aumento adicional sem separação de mama e aréola; embora com pigmentação mais escura, a aréola se mostra pálida e imatura; mamilos geralmente no ou acima do plano médio do tecido mamário quando a paciente está sentada ereta	Pelos escuros, grosseiros e crespos que se estendem esparsamente sobre o monte
4	Elevação secundária da aréola e da papila acima da mama	Pelos do tipo adulto, abundantes mas limitados ao monte e aos lábios
5 (Adulto)	Recessão da aréola para contornar a mama; desenvolvimento das glândulas areolares (glândulas de Montgomery) e ductos na aréola; aumento da pigmentação areolar; mamilos geralmente abaixo do plano médio do tecido mamário quando a paciente está sentada ereta; maturação independente do tamanho da mama	Pelos do tipo adulto em quantidade e distribuição; disseminação para os aspectos internos das coxas na maioria dos grupos raciais

Dados de Ross GT. Disorders of the ovary and female reproductive tract. In: Wilson JD, Foster DW, eds. *Textbook of Endocrinology*, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1985:206; Speroff L, Glass RH, Kase N. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983:377; and Kustin J, Rebar RW. Menstrual disorders in the adolescent age group. *Primary Care*. 1987;14:139-166.

Uma vez que a sensibilidade da genitália aos androgênios diminui progressivamente desde cedo no desenvolvimento do feto, é importante que se determine a extensão de qualquer processo de virilização. A fusão dos lábios e o aumento do clitóris, com ou sem formação de uma uretra peniana, são observados em mulheres expostas aos androgênios durante os primeiros três meses de desenvolvimento fetal (Cap. 233). Significativa clitorimegalia na ausência de outros sinais de ambiguidade sexual e a presença de outros sinais de virilização requerem acentuada estimulação androgênica e implicam fortemente uma neoplasia secretora de androgênios. O desenvolvimento dos pequenos lábios em mulheres pós-puberdade indica a influência de estrogênios. Anomalias evidentes do trato genital distal e qualquer evidência de obstrução à fuga do sangue menstrual devem ser procuradas. Sob a influência do estrogênio, a mucosa vaginal durante a maturação sexual muda de um tecido com aparência vermelho-brilhante com esparsas secreções finas para uma superfície rugosa massiva, cinza-rosa com copiosas secreções espessas.

O histórico e o exame físico rapidamente diferenciam entre as várias causas de amenorreia (Tabela 236-3). Os vários distúrbios de diferenciação sexual e as outras causas anatômicas são muitas vezes aparentes na inspeção. A obstrução do trato genital distal deve ser identificada no momento do exame pélvico, mesmo que a anomalia específica não seja óbvia. O estigma físico da síndrome de Turner, discutidos em seguida, geralmente tornam o diagnóstico simples. Qualquer ambiguidade sexual indica a necessidade de análise cromossômica e a medição de 17α-hidroxiprogesterona para excluir hiperplasia adrenal congênita. Gravidez e doença trofoblástica gestacional podem ser diagnosticadas através da medição da HCG. A possibilidade de sinequias intrauterinas ou aderências (síndrome de Asherman) deve ser considerada em mulheres nas quais a amenorreia se desenvolve após curetagem ou endometrite. Endometrite tuberculosa, especialmente em mulheres mais jovens, também pode levar a esse transtorno. Sem medidas hormonais, pode ser impossível distinguir entre mulheres com anovulação crônica, nas quais a função hipotálamo-hipófise-ovariana é insuficientemente coordenada para produzir ovulação cíclica, e aquelas com falência ovariana. No entanto, é geralmente possível formar uma impressão clínica sobre a causa da amenorreia. Pode ser observado se o paciente tem ausência de desenvolvimento incompleto, ou completo, de características sexuais secundárias. A presença de excesso de pelos no corpo ou galactorreia pode fornecer evidência clínica da patogenia da amenorreia. Sinais e sintomas de disfunção adrenal ou da tireoide também podem ser importantes. A administração de uma progestina (normalmente acetato de medroxiprogesterona, de 5 a 10 mg oralmente, durante cinco a dez dias, ou de progesterona em óleo, 100 mg por via intramuscular) foi preconizada para avaliar o nível de estrogênio endógeno. Esse teste tem, entretanto, um valor limitado, pois quase metade das mulheres jovens com falência ovariana precoce sofre de sangramento por retirada hormonal em resposta à progestina.

Tabela 236-3

Causas da amenorreia

CAUSAS ANATÔMICAS

- Gravidez
- Várias disfunções de diferenciação sexual
  - Obstrução do trato genital distal (agenesia ou disgenesia mülleriana)
  - Disgenesia gonadal*
  - Ambiguidade da genitália externa (pseudo-hermafroditismo masculino e feminino)
- Adesões intrauterinas (Síndrome de Asherman)
- Doença trofoblástica gestacional

ANOVULAÇÃO CRÔNICA

- Devido à disfunção SNC-hipotálamo-hipófise
- Com *feedback* esteroide inapropriado (p. ex., síndrome do ovário policístico)
- Devido a disfunções da tireoide ou adrenal

"FALHA" OVARIANA

- Menopausa
- Anormalidades genéticas
- Causas físicas e ambientais (p. ex., agentes quimioterapêuticos, irradiação)
- Desordens autoimunes
- Idiopática

SNC = sistema nervoso central.

* Disgenesia gonadal pode ser vista como um distúrbio de diferenciação sexual e uma forma de falência gonadal.

Para verificar se a via de saída está intacta, é administrado um estrogênio ativo por via oral, como 2,5 mg de estrogênios conjugados diariamente durante 21 dias, com 5 a 10 mg de acetato de medroxiprogesterona por via oral para os últimos cinco a dez dias. A hemorragia de privação deve ocorrer se o endométrio é normal. Ainda assim, a histerossalpingografia e a histeroscopia podem ser necessárias para o diagnóstico da síndrome de Asherman, porque algumas pacientes com endométrio normal podem não ter hemorragia de privação devido à obstrução do colo pelo tecido cicatricial.

Achados Laboratoriais

Níveis basais de FSH, prolactina e hormônio tireoestimulante (TSH) devem ser medidos em todas as mulheres amenorreicas e oligomenorreicas para confirmar a impressão clínica (Fig. 236-3).[10]

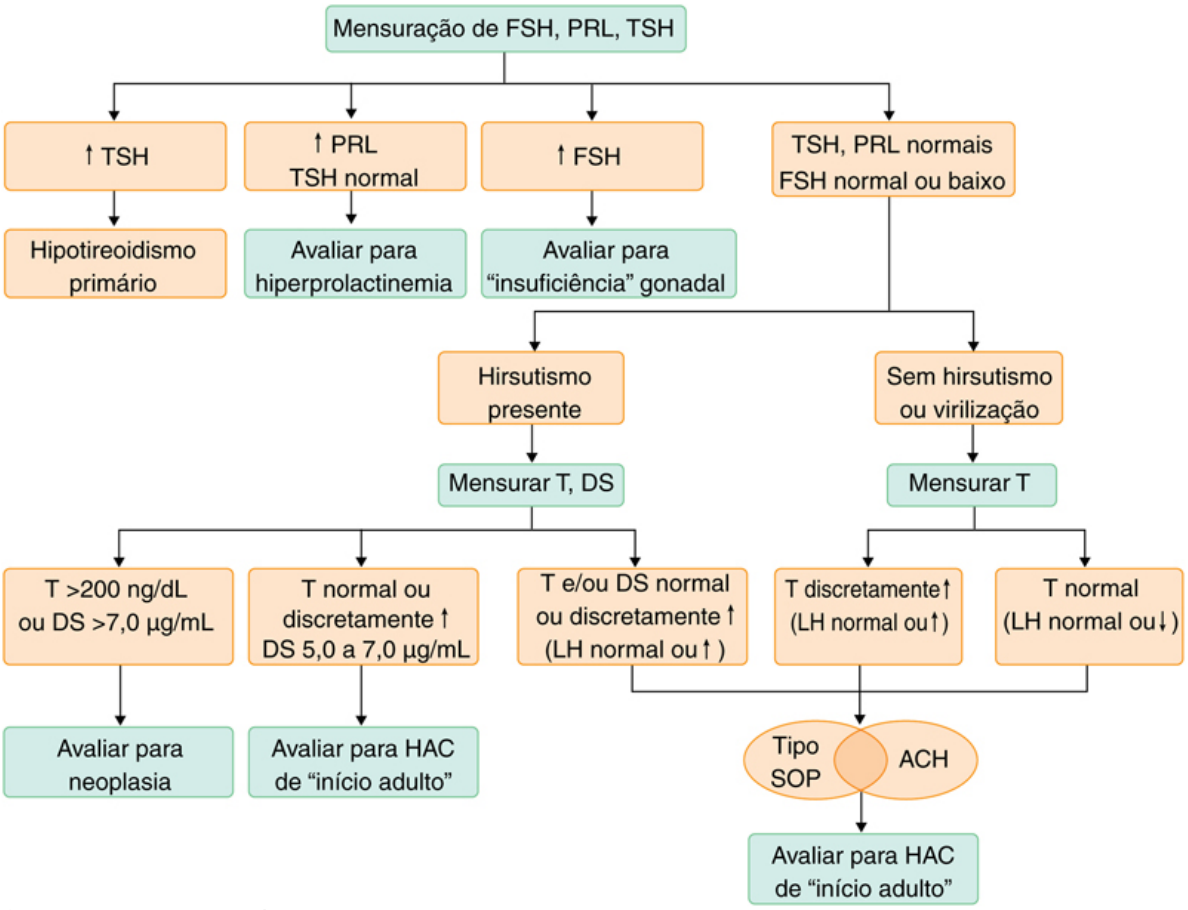

FIGURA 236-3 Avaliação bioquímica da amenorreia.
Este esquema deve ser considerado em conjunto com a avaliação clínica do paciente. Ver o texto para detalhes. HAC = hiperplasia adrenal congênita; SD = sulfato de de-hidroepiandrosterona; FSH = hormônio foliculoestimulante; ACH = anovulação crônica hipotalâmica; LH = hormônio luteinizante; Como a SOP = como a síndrome do ovário policístico; PRL = prolactina; T = testosterona; TSH = hormônio tireoestimulante.

Aumento dos níveis de TSH, com ou sem aumento dos níveis de prolactina, implica hipotireoidismo primário, e é indicada uma avaliação posterior para esta doença (Cap. 226). Embora o hipotireoidismo comumente resulte em anovulação, a amenorreia ocorre em apenas algumas mulheres com hipotireoidismo. Menorragia e oligomenorreia também podem ocorrer. Os imunoensaios sensíveis para TSH permitem a identificação de mulheres com hipertireoidismo, mas também porque os níveis de TSH são suprimidos em indivíduos.

Se a concentração de prolactina é minimamente aumentada e o nível de TSH é normal, a determinação da concentração de prolactina deverá ser repetida antes que uma avaliação mais completa seja realizada, porque os níveis de prolactina são aumentados por estímulos estressantes inespecíficos, sono e ingestão de alimentos. Os níveis de prolactina podem ser elevados em até um terço das mulheres com amenorreia.

O aumento dos níveis de FSH (geralmente >30 mUI/mL) implicam falência ovariana e exigem uma avaliação mais aprofundada. A falência ovariana incipiente deve ser considerada em qualquer mulher com níveis de FSH basais de 15 mUI/mL ou superior, exceto durante o pico de LH na metade do ciclo. Muitos médicos acreditam que a avaliação cromossômica é indicada em todos os indivíduos com níveis elevados de FSH antes de 40 anos de idade, e é certamente indicado se amenorreia hipergonadotrófica começa antes dos 30 anos.

Se os níveis de FSH são baixos ou normais, a medição dos níveis de testosterona total pode ser útil havendo ou não qualquer evidência de hirsutismo ou virilização. Mulheres com hiperandrogenismo não precisam ser hirsutas, porque algumas têm relativa insensibilidade dos folículos pilosos para androgênios. Níveis ligeiramente elevados de testosterona (e, talvez, sulfato de de-hidroepiandrosterona também) sugerem síndrome dos ovários policísticos (SOP). No entanto, os níveis totais de androgênios circulantes não necessitam ser elevados por causa das alterações na taxa de depuração metabólica e na globulina de ligação ao hormônio que estão presentes na SOP. Consequentemente, alguns médicos preferem medir os níveis circulantes de testosterona livre.

Os níveis circulantes de LH e FSH podem auxiliar na diferenciação de SOP da disfunção hipotálamo-hipófise. Os níveis de LH são frequentemente elevados em SOP de forma que a proporção de LH para FSH é aumentada; no entanto, os níveis de LH podem ser idênticos às observadas em mulheres normais na fase folicular. Em contraste, os níveis de LH e FSH são normais ou ligeiramente reduzidos na disfunção hipotálamo-hipófise. Há alguma sobreposição entre as mulheres com transtornos como do "ovário policístico" e aquelas com disfunção hipotálamo-hipófise. A avaliação radiográfica da sela túrcica está indicada em todas as mulheres amenorreicas nas quais LH e FSH são consistentemente baixos (ambos <10 mUI/mL) para excluir uma neoplasia hipofisária ou para-hipofisária (Cap. 224). Outras funções hipofisárias devem ser avaliadas em qualquer indivíduo com níveis significativamente alterados de LH e FSH. Tanto os níveis de testosterona total como os de sulfato de de-hidroepiandrosterona devem ser medidos em mulheres hirsutas ou virilizadas. Os níveis de testosterona superiores a 200 ng/dL devem conduzir à investigação para uma neoplasia produtora de androgênio, provavelmente de origem ovariana. Níveis de sulfato de de-hidroepiandrosterona superiores a 7,0 µg/mL devem levar à avaliação para uma neoplasia adrenal, e os níveis entre 5,0 e 7,0 µg/mL devem levar à avaliação para hiperplasia adrenal congênita de adultos.

Amenorreia Hipergonadotrófica (Falência Ovariana Presuntiva, Hipogonadismo Primário, Insuficiência Ovariana Primária)

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

A insuficiência gonadal pode começar a qualquer momento durante o desenvolvimento embrionário ou pós-natal e pode resultar de muitas causas. Normalmente, os ovários enfraquecem na menopausa, quando praticamente nenhum folículo que funcione permanece. No entanto, pode ocorrer a perda prematura de oócitos antes dos 40 anos e levar à falência ovariana prematura. Níveis circulantes de gonadotrofinas aumentam sempre que ocorre falha ovárica devido à diminuição do *feedback* de estrogênio negativo para a unidade de hipotálamo-hipófise.

Biopatologia

Existem várias causas para a falha prematura ovariana, incluindo causas genéticas (uma lista crescente que inclui anormalidades cariotípicas, mutações de um único gene e de herança poligênica multifatorial complexa), causas físicas e ambientais e distúrbios autoimunes. Além disso, pode haver famílias em que a menopausa começa

mais cedo do que a idade esperada, sem qualquer outra causa patológica.

Anormalidades Genéticas

Várias condições patológicas com gônadas disgenéticas envolvem níveis elevados de gonadotrofinas e amenorreia, bem como anomalias do cromossomo X. O termo *disgenesia gonadal* refere-se a indivíduos com gônadas em fita indiferenciadas, sem qualquer associação com qualquer estigma extragonadal ou aberrações sexuais. Como os indivíduos com disgenesia gonadal têm o complemento normal de oócitos em 20 semanas de idade fetal, mas praticamente nenhum no nascimento, este distúrbio é uma forma de falência ovariana prematura.

Síndrome de Turner

A Síndrome de Turner (Cap. 233) descreve pacientes com gônadas em fita, compostas por estroma fibroso e quatro características fundamentais: um fenótipo feminino; infantilismo sexual; baixa estatura; e várias anormalidades físicas, às vezes incluindo pescoço alado, implantação baixa de orelhas, nevos pigmentados múltiplos, pestanas duplas, micrognatia, epicanto, peito como escudo com microtelia, quartos metacarpos curtos, aumento do ângulo de carregamento dos braços e certos defeitos renais e cardiovasculares (mais comumente coarctação da aorta e estenose aórtica) (Fig. 236-4).[11] O diagnóstico pode, às vezes, ser feito no momento do nascimento por causa do inexplicável linfedema das mãos e dos pés. A síndrome está associada a uma anormalidade de número do cromossomo sexual, morfologia, ou ambos. Mais comumente, o segundo cromossomo sexual está ausente (45,X). A síndrome de Turner é o único distúrbio mais comum de cromossomos nos seres humanos, mas mais do que 95% dos fetos são abortados e a incidência em recém-nascidos é de aproximadamente 1 em 3.000 a 5.000. Quebras cromossômicas e mosaicismo também ocorrem. Em indivíduos com mosaicismo com uma linhagem de células normais 46,XX, folículos suficientes podem persistir após o parto para iniciar as mudanças da puberdade e para a ovulação ocorrer de forma que a gravidez seja possível. Deleções do gene *SHOX* ligadas ao cromossomo X explicam muitas das características dismórficas esqueléticas que estão presentes, incluindo a baixa estatura. Acredita-se que o número de resultados fenotípicos pode estar relacionado à porcentagem de células que são 45,X. Também pode haver um efeito de impressão com a variação no fenótipo, em parte explicada pela origem parental de um cromossomo X restante.

A

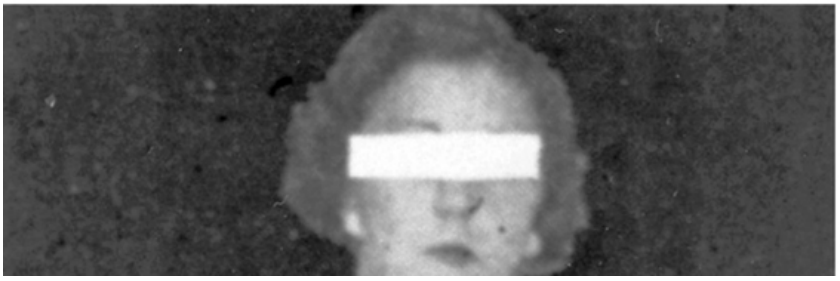

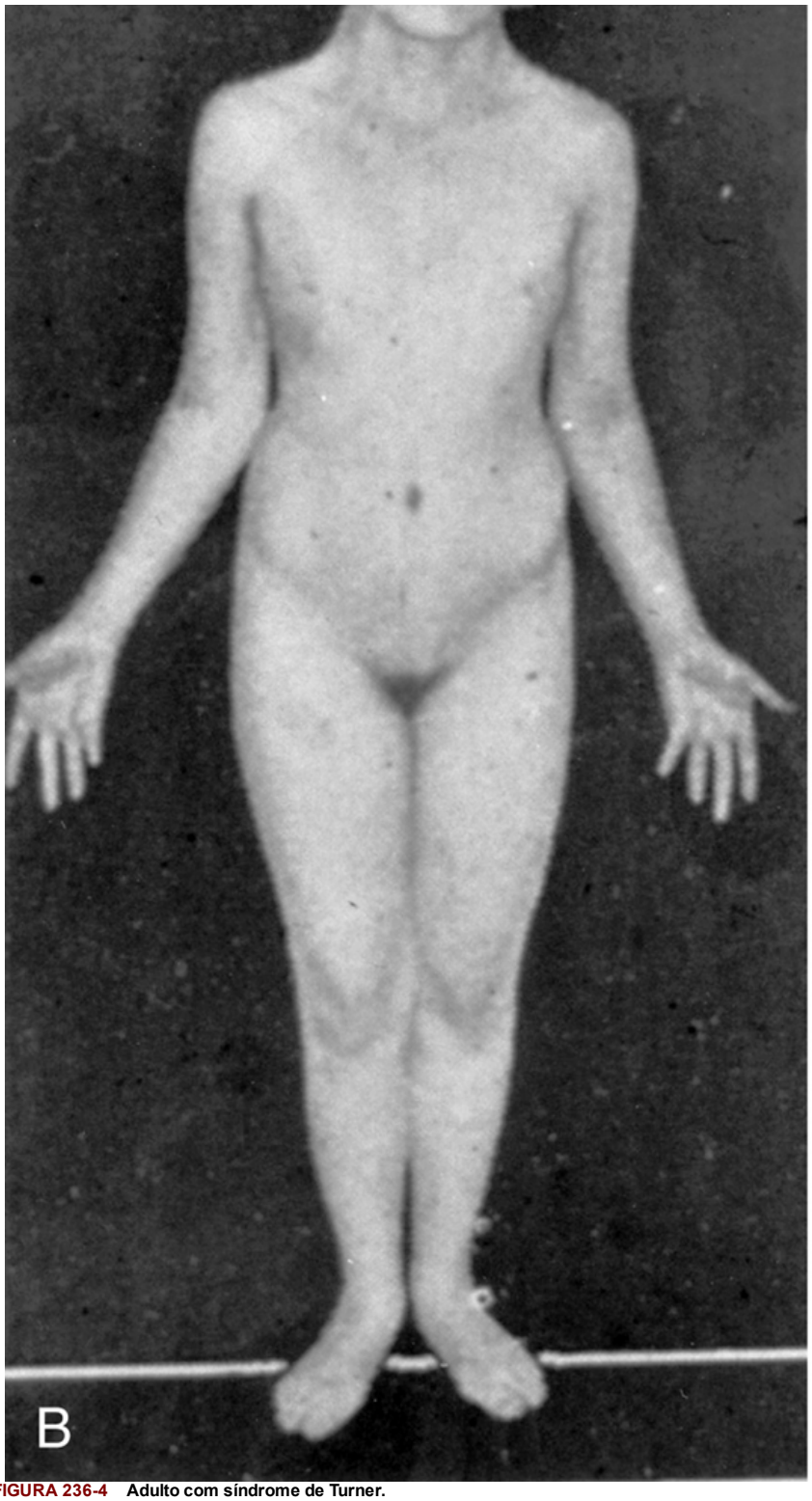

FIGURA 236-4 **Adulto com síndrome de Turner.**
Esta mulher foi observada pelo autor do capítulo (Dr. Rebar) quando tinha 56 anos de idade e foi o caso número 2, uma adolescente nessa época, na publicação original em que o Dr. Henry Turner descreveu a síndrome.

Disgenesia Gonadal Pura

Disgenesia gonadal pura é o termo dado aos indivíduos fenotipicamente do sexo feminino com gônadas em fita, que são de estatura normal e não têm nenhum dos estigmas físicos associados à síndrome de Turner. Tais indivíduos têm um cariótipo de 46,XX ou 46,XY. O defeito de 46,XX pode ser herdado como um traço autossômico recessivo, e 10% dos indivíduos têm surdez nervosa associada. O defeito do 46,XY pode ser herdado como um recessivo ligado ao X, com clitorimegalia ocorrendo em 10% a 15% e desenvolvimento de tumores gonadais em 25% se as gônadas não são removidas.

Mutações no Cromossomo X Associadas à Insuficiência Prematura do Ovário

Várias regiões do cromossomo X são agora reconhecidas como contendo mutações em genes que podem resultar em falência ovariana prematura. De particular interesse é o gene do retardo mental, X frágil *(FMR1)*. Mais de 5% das mulheres com falha ovárica espontânea prematura do 46,XX têm mutações do gene *FMR1*. Este risco aumenta se existe histórico familiar de falência ovariana prematura. Um histórico familiar de síndrome do X frágil, retardo mental inexplicável, demência, atraso no desenvolvimento de uma criança ou síndrome da ataxia-tremor é razão para aconselhamento genético. Mutações no gene *FMR1* são conhecidas por estarem associadas a uma doença neurodegenerativa. As mulheres com mutações no gene *FMR1* que correm o risco de ter uma criança com retardo mental, devem ser uma das 6% a 8% de mulheres com falência ovariana prematura que concebem espontaneamente. Para *FMR1*, ocorre uma sequência de repetição de CGG, com até 60 repetições normais. Expansão para mais de 200 repetições leva à síndrome de X frágil, com o elevado nível de repetições causando hipermetilação do promotor do gene e silenciamento do gene. Portadoras da permutação têm um número intermediário instável de repetições (ou seja, 60 a 199) e a predisposição para falência ovariana prematura.

Trissomia X

A trissomia X (cariótipo 46,XXX) também está associada à menopausa precoce, embora muitos desses indivíduos normais tenham vida reprodutiva. A menopausa prematura também pode ocorrer em indivíduos com mosaicismo com linhagens de células com cromossomos X em excesso. Quando anomalias gonadais ocorrem em mulheres com excesso de cromossomos X, elas parecem ocorrer após a diferenciação ovariana, de forma que alguma função ovariana seja possível. Só mais tarde na vida essas mulheres desenvolvem amenorreia secundária e falência ovariana prematura.

Conhecidas Alterações Genéticas de Genes Específicos

Em meninas com a rara síndrome de deficiência de 17α-hidroxilase envolvendo o *p450c17* que sobrevivem até a idade esperada da puberdade, infantilismo sexual e amenorreia primária ocorrem em conjunto com níveis elevados de gonadotrofinas (Cap. 233). Defeitos nas enzimas 20,22-liase *(p450scc)* ou aromatase *(p450arom)* também podem levar à falência ovariana. As mulheres com galactosemia também enfrentam a falha ovariana precoce na vida, mesmo quando uma dieta restrita de galactose é introduzida precocemente na infância.

As mutações de vários genes autossômicos resultam na falência ovariana prematura. Incluídas neste lista crescente estão as mutações que envolvem *FSHR* (o gene receptor de FSH), *FOXL2* (um fator de transcrição cabeça em garfo associado à síndrome da blefarofimose ptose epicanto inverso), *INHA* (o gene inibina-α), *E1F2B* (uma família de genes associados à leucodistrofia do sistema nervoso central e falência ovariana), *PMM2* (o gene para a fosfomanomutase), *GALT* (o gene para a galactose-1-fosfato-uridiltransferase) e *AIRE* (levando à síndrome da distrofia poliendocrinopatia-candidíase-ectodérmica autoimune). A distrofia miotônica (Cap. 421) é causada por uma mutação de repetição autossômica tripla, como a síndrome de X frágil, que é igualmente associada à perda prematura de células germinais do ovário. A lista de mutações associadas a falência ovariana precoce continua aumentando à medida que é determinada a função de mais genes.

Mutações Envolvendo Hormônios Reprodutivos, Seus Receptores e Ação

A síndrome do ovário resistente (de Savage) ocorre em mulheres jovens com amenorreia que têm concentrações elevadas de gonadotrofina periférica, folículos normais (embora imaturos) presentes na biópsia de ovário, cariótipo 46,XX sem evidências de mosaicismo, características sexuais secundárias totalmente desenvolvidas e resistência ovariana na estimulação com gonadotrofinas da menopausa humana ou hipofisária. Pelo menos algumas dessas mulheres têm mutações no receptor do FSH. Provavelmente é inapropriado usar o termo "síndrome do ovário resistente", uma vez que existe a probabilidade de este ser um distúrbio heterogêneo devido a várias mutações genéticas.

Outras Causas

Físicas e Ambientais

Agentes de irradiação e quimioterapêuticos utilizados para tratar várias doenças malignas podem também causar falência ovariana prematura. Menstruação cíclica eovulação retornam em alguns desses pacientes, mesmo após intervalos prolongados de amenorreia hipergonadotrófica associada a sinais e sintomas de hipoestrogenismo profundo. Em geral, quanto mais jovem for a paciente no momento do tratamento menor é a probabilidade de ela ter falência ovariana permanente após o tratamento estar completo. Raramente, a caxumba afeta os ovários e provoca falência ovariana.

Doenças Autoimunes

A falência ovariana precoce pode ocorrer em conjunto com várias doenças autoimunes. A síndrome mais conhecida (síndrome autoimune poliglandular tipo 1) envolve hipoadrenalismo, hipoparatireoidismo e candidíase mucocutânea juntamente com falência ovariana (Cap. 231). Teste para detecção de anticorpos adrenais por imunofluorescência indireta irão identificar os 4% das mulheres com falência ovariana prematura espontânea que têm autoimunidade celular esteroidogênica e correm o risco de insuficiência adrenal. Tireoidite é a anormalidade mais comumente associada. Os anticorpos do receptor de FSH foram identificados em alguns casos. Estas associações tornam obrigatório descartar outras endocrinopatias potencialmente fatais em mulheres jovens com amenorreia hipergonadotrófica.

Tratamento

Mulheres com amenorreia hipergonadotrófica e falência ovariana devem ser tratadas de forma idêntica, tenham elas ou não sinais de hipoestrogenismo ou gravidez desejada. Aconselhamento e apoio psicológico são indicados para mulheres nas quais é feito diagnóstico de insuficiência prematura do ovário. A biópsia de ovário não é indicada para documentar a existência de folículos, porque somente uma pequena parte de cada ovário pode ser amostrada e porque a gravidez resultou em pacientes que tiveram amostras de biópsia desprovidas de folículos. A reposição de estrogênio é justificada para evitar a perda óssea acelerada que se sabe ocorrer nas mulheres afetadas (Cap. 243). O estrogênio deverá ser administrado sequencialmente com uma progestina para evitar a hiperplasia do endométrio. Mulheres jovens com falência ovariana podem exigir duas vezes mais estrogênio, como as mulheres na pós-menopausa, para alívio dos sinais e sintomas de hipoestrogenismo. Inexplicavelmente, as mulheres com falência ovariana prematura podem conceber, enquanto estiverem tomando estrogênio exógeno, mesmo sob a forma de agentes contraceptivos orais, à mesma taxa daquelas que não tomam estrogênio, de modo que a contracepção de barreira deve ser discutida se a gravidez não é desejada.

Mulheres com amenorreia hipergonadotrófica raramente são capazes de engravidar. Não está claro por que a gravidez pode ocorrer raramente em tais mulheres, mas a taxa de gravidez e parto é de 6% a 8%. O tratamento da infertilidade das mulheres jovens com amenorreia hipergonadotrófica envolve reposição hormonal para imitar o ciclo menstrual normal e transferência de embriões através da utilização de oócitos doados. As taxas de gravidez são maiores do que em outras mulheres submetidas à fertilização *in vitro* e superior a 30% por ciclo. Se as mulheres com disgenesia gonadal devem engravidar pelo uso de ovócitos de doadores é atualmente objeto de debate, porque uma incidência significativamente maior de ruptura da aorta durante a gravidez secundária à necrose medial tem sido documentada.

Mulheres com síndrome de Turner que pensam em engravidar devem ser aconselhadas sobre os riscos. A coordenação dos cuidados de saúde das mulheres adultas com síndrome de Turner muitas vezes fica a cargo do endocrinologista, visto muitas das complicações da doença serem endocrinológicas: hipotireoidismo, diabetes, hipertensão, obesidade, osteoporose e hipogonadismo. No entanto, foram publicadas diretrizes sobre a vigilância de outras condições multissistêmicas para as quais os pacientes com síndrome de Turner estão em risco, incluindo problemas psicossociais significativos, cardiopatia congênita, surdez e distúrbios gastrointestinais e hepáticos.

Anovulação crônica

Anovulação crônica, a forma mais frequente de amenorreia encontrada em mulheres em idade reprodutiva, implica que os folículos ovarianos funcionais permanecem e que a ovulação cíclica pode ser induzida com a terapêutica adequada (Tabela 236-4). A causa da anovulação deve ser determinada. As bases fisiopatológicas para várias formas de anovulação são desconhecidas, mas a anovulação pode ser interrompida transitoriamente por indução não específica da ovulação na maioria das mulheres afetadas. É importante reconhecer que esse distúrbio pode resultar em amenorreia ou em menstruação irregular (geralmente menos frequente).

Tabela 236-4

Causas da anovulação crônica

- Anovulação crônica de origem hipotalâmica-hipofisal
  - Anovulação crônica hipotalâmica
    - Psicogênica
    - Associada ao exercício
    - Associada a dieta, perda de peso, má nutrição
    - Anorexia nervosa e bulimia
    - Pseudociese
  - Formas de hipogonadismo hipogonadotrófico isolado (idiopática) (incluindo síndrome de Kallmann)
  - Devido a danos do eixo hipotálamo-hipófise
    - Tumores pituitário e parapituitário
    - Síndrome da sela vazia
    - Após a cirurgia
    - Após a irradiação
    - Após trauma
    - Após infecção
    - Após infarto
  - Hipopituitarismo idiopático
  - Disfunção hipotálamo-hipófise ou falência com hiperprolactinemia (causas múltiplas)
  - Devido a doenças sistêmicas
- Anovulação crônica devido ao *feedback* inapropriado (*i. e.*, síndrome do ovário policístico)
  - Produção de estrogênio extraglandular excessivo (*i. e.*, obesidade)
  - *Bufering* anormal envolvendo pobulina de ligação de hormônio sexual (incluindo doença hepática)
  - Excesso de androgênio funcional (adrenal ou ovariano)
  - Neoplasias produtoras de androgênios e estrogênios
  - Neoplasias produtoras de gonadotrofina coriônica
- Anovulação crônica devido a outras disfunções endócrinas e metabólicas
  - Hiperfunção adrenal
    - Síndrome de Cushing
    - Hiperplasia adrenal congênita (pseudo-hermafroditismo feminino)
  - Disfunção da tireoide
    - Hipertireoidismos
    - Hipotireoidismo
  - Prolactina ou excesso de hormônio do crescimento
    - Disfunção hipotalâmica
    - Disfunção hipófise (microadenomas e macroadenomas)
    - Fármaco-induzida
  - Má nutrição

Anovulação Crônica Hipotalâmica

Definição

A anovulação crônica hipotalâmica (ACH) representa um grupo heterogêneo de doenças com manifestações semelhantes. Estresse emocional e físico, exercício excessivo, deficiências nutricionais, perda de peso, redução da gordura corporal e outros fatores não reconhecidos podem contribuir em proporções variáveis para a anovulação. Mulheres com ACH têm achados neuroanatômicos normais.

Anorexia nervosa

Os indivíduos com amenorreia e perda de peso significativa devem ser examinados sobre a possibilidade de anorexia nervosa (Cap. 219).

Hipogonadismo hipogonadotrófico isolado

Os indivíduos afetados têm ausência de desenvolvimento puberal espontâneo. A maioria tem deficiência de GnRH funcional, mas alguns têm anormalidades da deficiência de gonadotrofinas localizadas na glândula hipófise.

A síndrome de Kallmann é uma doença familiar composta por deficiência de gonadotrofina, anosmia ou hiposmia e daltonismo em homens ou, mais raramente, em mulheres (Cap. 223). Agenesia parcial ou completa do bulbo olfativo está presente na autópsia, sendo responsável pelo uso do termo *displasia olfatogenital.* É também possível a ocorrência de insuficiência isolada de gonadotrofina na ausência de anosmia. Infantilismo sexual com um *habitus* eunucoide é a marca clínica da doença, mas pode ocorrer o desenvolvimento moderado da mama. Os níveis de LH e FSH circulantes são baixos, mas quase sempre detectáveis. Foram identificadas mutações nos genes *KAL1*, *FGFR1*, *FGF8*, *PROK2*, *ROKR2*, *HS6ST1*, *WDR11* ou *CHD7* em uma minoria de pacientes com síndrome de Kallmann. A indução da ovulação requer o uso de gonadotrofinas exógenas e HCG ou GnRH pulsátil. Tratamento de reposição estrogênico é indicado nestas mulheres até que a gravidez seja desejada. Pode não ser possível fazer a distinção entre deficiência parcial isolada de gonadotrofina e ACH funcional em todos os casos.

Hipopituitarismo

O hipopituitarismo pode ser óbvio na inspeção superficial ou suficientemente sutil para exigir testes endócrinos (Cap. 224). A apresentação clínica depende da idade de início, da causa e do estado nutricional do indivíduo. A falha no desenvolvimento das características sexuais secundárias sempre deve levantar a questão do hipopituitarismo A ovulação pode ser induzida com sucesso com gonadotrofinas exógenas, quando é desejada a gravidez e após o hipopituitarismo ser tratado apropriadamente. O tratamento de reposição com estrogênio é indicado.

Hiperprolactinemia

Galactorreia associada à hiperprolactinemia, seja qual for a causa, quase sempre ocorre em conjunto com amenorreia causada pela disfunção ou falha do eixo hipotálamo-hipófise. Muitas condições podem causar o excesso de secreção de prolactina (Cap. 224). Um prolactinoma deve ser excluído. Hirsutismo pode ser observado ocasionalmente em associação com amenorreia-galactorreia e hiperprolactinemia. Níveis elevados de androgênios, de-hidroepiandrosterona adrenal e sulfato de de-hidroepiandrosterona podem ser observados e podem ser responsáveis por ovários do tipo policísticos presentes em algumas mulheres com hiperprolactinemia.

Falha da unidade hipotálamo-hipófise

A unidade de hipotálamo-hipófise também pode não funcionar normalmente num certo número de doenças sistêmicas debilitantes, estressantes que interferem no crescimento somático e desenvolvimento. Insuficiência renal crônica, doença hepática e diabetes melito são os exemplos mais proeminentes.

Diagnóstico

Interrupção abrupta do fluxo menstrual em mulheres com menos de 30 anos que não têm anormalidades anatômicas do eixo hipotálamo-hipófise-ovário e sem outros distúrbios endócrinos sugere o diagnóstico de ACH. Os indivíduos afetados tendem a ser brilhantes, educados e envolvidos em ocupações intelectuais e podem muito bem dar um histórico de problemas psicossexuais e trauma socioambiental. A ACH caracteriza-se por níveis baixos a normais de gonadotrofinas e hipoestrogenismo

relativo. Entretanto, as mulheres afetadas raramente apresentam sinais e sintomas de deficiência de estrogênio. É importante excluir uma lesão central como a causa do hipogonadismo hipogonadotrófico em mulheres que parecem ter ACH.

Tratamento

Aconselhamento psicológico ou uma mudança no estilo de vida, especialmente para as mulheres envolvidas em programas de exercícios extenuantes, podem ser eficazes na indução de ovulação cíclica e menstruação em mulheres com ACH funcional. A terapia do comportamento cognitivo é eficaz em uma porcentagem de mulheres com ACH funcional. Para as mulheres que querem engravidar, a ovulação também pode ser induzida por citrato de clomifeno (50 a 100 mg/dia por cinco dias, começando no terceiro ao quinto dia da hemorragia de privação). O tratamento com gonadotrofinas exógenas para induzir a maturação folicular seguido por HCG para induzir a ruptura folicular pode ser eficaz em mulheres que não ovulam em resposta ao clomifeno. Como as mulheres com ACH têm baixos níveis circulantes de leptina, os pesquisadores têm dado leptina recombinante e documentado que a ovulação pode retomar em algumas mulheres afetadas. Dada a natureza heterogênea da doença, não é de estranhar que a leptina exógena não tenha efeito em todas as mulheres.

A maioria dos médicos defende o uso de esteroides sexuais exógenos para prevenir a osteoporose. Um regime pode consistir em estrogênios conjugados ou esterificados orais diários (0,625 a 1,25 mg), etinil estradiol (20 μg) ou estradiol micronizado-17β (1 a 2 mg) ou estradiol transdérmico-17β (0,05 a 0,10 mg) diariamente, com acetato de medroxiprogesterona por via oral (5 a 10 mg) acrescentado nos primeiros 12 a 14 dias de cada mês. Agentes contraceptivos orais podem ser administrados como uma alternativa para mulheres sexualmente ativas. Se o tratamento esteroide é administrado, as pacientes devem ser informadas de que a amenorreia provavelmente estará presente quando o tratamento for interrompido. Outros médicos acreditam que somente a observação periódica é indicada, com métodos anticoncepcionais de barreira recomendados para controle da fertilidade. Ingestão adequada de cálcio deve ser assegurada, independentemente da terapia. A contracepção é necessária para as mulheres sexualmente ativas com ACH, pois o defeito funcional é leve nestes distúrbios e pode resolver-se espontaneamente a qualquer momento, com a ovulação ocorrendo antes de qualquer episódio de menstruação.

Anovulação Crônica Relacionada ao *Feedback* Inapropriado

Definição

SOP (síndrome do ovário policístico) é uma doença heterogênea em que existe uma variabilidade clínica e bioquímica considerável entre os indivíduos afetados. (Ver SOP como causa mais comum de desenvolvimento puberal heterossexual no Cap. 235.) Considera-se que atualmente a SOP exista em mulheres com qualquer dois dos seguintes: (1) oligo-ovulação ou anovulação, (2) hiperandrogenismo ou (3) ovário policístico em ultrassom, e nos quais outras etiologias foram eliminadas. A SOP é o clássico distúrbio em que a amenorreia ou oligomenorreia resulta da inadequada retroalimentação dos esteroides gonadais a partir dos ovários.

Biopatologia

Evidências recentes sugerem que a unidade hipotálamo-hipófise é intacta e que um desarranjo funcional, talvez envolvendo fatores de crescimento como de insulina (IGF), como IGF-I dentro do ovário, resulta na secreção de gonadotrofina anormal. A SOP é caracterizada pela resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória. (Ver associação entre SOP, resistência à insulina e obesidade no Cap. 220.) A resistência à insulina tem sido encontrada em mulheres afetadas de muitos grupos étnicos e raciais, sugerindo que é uma característica universal e que um defeito comum pode estar presente. Há evidências crescentes de anormalidades genéticas específicas em algumas mulheres com SOP.

Manifestações clínicas

Embora as pacientes geralmente apresentem amenorreia, hirsutismo e obesidade, as mulheres afetadas podem, em vez disso, queixar-se de sangramento uterino abundante e irregular, podem não ter hirsutismo e podem ter peso normal (Fig. 236-5). Excesso de androgênios a partir de qualquer fonte ou aumento da conversão extraglandular de androgênios para estrogênios pode levar a achados típicos da SOP. Incluem-se distúrbios tão diversos como a síndrome de Cushing, hiperplasia adrenal congênita leve, tumores virilizantes de origem adrenal ou ovariana, hipertireoidismo e hipotireoidismo, obesidade e síndrome do ovário policístico primária com nenhuma outra causa reconhecível.

A

FIGURA 236-5 Adulto com síndrome do ovário policístico (SOP).
Esta mulher de 28 anos de idade com SOP documentada tinha níveis elevados de hormônio luteinizante, menstruações irregulares e hirsutismo desde a puberdade. Note o aumento dos pelos na linha média se estendendo até o umbigo e acima deste. Outros achados (não necessariamente anormais) são os pelos periareolares e a hipertricose dos braços.

Na síndrome primária, menstruações irregulares, obesidade leve e hirsutismo começam durante a puberdade e, normalmente, tornam-se mais graves com o tempo, embora exista evidência crescente de melhora nos anos que antecedem a menopausa. A obesidade por si só pode levar a uma síndrome de ovário policístico, com o grau de obesidade necessário para causar anovulação variando amplamente. O aumento na prevalência da obesidade está levando a um aumento da prevalência da síndrome do ovário policístico. Todas essas pacientes são bem estrogenizadas independentemente do fato de elas apresentarem amenorreia primária ou secundária ou sangramento disfuncional. As concentrações de LH tendem a ser elevadas, com níveis relativamente baixos e constantes de FSH, mas ambos podem estar na faixa normal para a fase folicular do ciclo menstrual. Os níveis da maioria dos androgênios circulantes, especialmente a testosterona, tendem a ser levemente elevados.

Diagnóstico

Após a exclusão de outras etiologias, dois dos seguintes três fatores são necessários para o diagnóstico de SOP: (1) hiperandrogenismo (clínico ou bioquímico), (2) oligo-ovulação ou anovulação (3); ovários policísticos para o exame de ultrassom ou no momento da cirurgia.[12]

Esta definição é confusa para os médicos, porque implica que as mulheres hirsutas com ovários policísticos na ultrassonografia que ovulam regularmente devem ser consideradas como tendo SOP. Além disso, é claro que ovários policísticos podem ser identificados no exame ultrassom em mulheres normais. Em qualquer caso, o objetivo da avaliação diagnóstica é de excluir quaisquer causas (como neoplasias) que requerem tratamento definitivo. O hirsutismo deve ser avaliado, conforme descrito no Capítulo 442.

Um subconjunto particular gravemente afetado das mulheres apresenta obesidade acentuada, anovulação, intolerância à glicose leve com altos níveis de insulina circulante, acantose nigricans, hiperuricemia, hirsutismo grave e níveis de androgênios circulantes elevados. Essas mulheres têm hipertecose dos ovários, em que as células produtoras de androgênio nas regiões do estroma, hilar e tecal aumentam muito em número. A hipertecose provavelmente deve ser vista como uma parte do espectro de desordens que constituem a SOP.

Tratamento

As pacientes geralmente requerem tratamento para hirsutismo, para a indução da ovulação se a gravidez é desejada e para a prevenção de hiperplasia endometrial induzida por estrogênio e câncer. Nenhum tratamento ideal existe, a abordagem terapêutica deve ser individualizada. Os riscos para a síndrome metabólica, doenças

cardiovasculares e diabetes melito são maiores em mulheres com SOP, pelo menos em parte por causa do aumento dos androgênios e resistência à insulina. Além disso, muitas mulheres têm níveis elevados de colesterol.

Tratamento Medicamentoso

Na mulher anovulatória que não deseja gravidez e não é hirsuta, o tratamento com a administração de progestina intermitente (p. ex., acetato de medroxiprogesterona, 5 a 10 mg por via oral, durante dez a 14 dias de cada mês) ou contraceptivos orais podem ser proporcionados para reduzir o aumento do risco de carcinoma do endométrio que está presente em uma mulher com estrogênio sem oposição. Todas as mulheres que usam a administração de progestina intermitente devem ser advertidas sobre a necessidade de uma contracepção eficaz se elas são sexualmente ativas, porque esses agentes não inibem a ovulação quando são administrados de forma intermitente.

Melhorias na sensibilidade à insulina em mulheres com ovários policísticos, através de mudanças de estilo de vida (ou seja, exercício e dieta) ou através de intervenção farmacológica, consistentemente resultam em melhora nas anomalias reprodutivas e metabólicas. O restabelecimento da ovulação pode ocorrer em até 60% a 70% das mulheres afetadas.

As experiências maiores e mais longas publicadas com qualquer agente que melhora a sensibilidade à insulina na SOP é com metformina, uma biguanida que funciona principalmente pela supressão da gliconeogênese hepática e também melhora a sensibilidade à insulina.[A6] Seu uso na SOP leva a reduções nos níveis de insulina e de androgênios e ao restabelecimento da menstruação em algumas mulheres. Doses divididas de 1.500 a 2.000 mg/dia provaram ser eficazes.

Alguns clínicos defendem administrar metformina para todas as mulheres com ovários policísticos, enquanto outros a administram como um agente apenas para aquelas com comprovada resistência à insulina. Alguns médicos também defendem administrar metformina primeiro a mulheres que desejam engravidar, seguida da adição de um agente para induzir a ovulação se a metformina for ineficaz. Esses agentes não são aprovados para uso em mulheres grávidas ou para a indução da ovulação.

Tratamento Considerando Gravidez

Agentes contraceptivos orais são a primeira linha de tratamento para a mulher anovulatória hirsuta que não deseja gravidez e oferecem proteção para hiperplasia endometrial. Em mulheres com SOP que estão desejando engravidar, citrato de clomifeno ou letrozol pode ser usado para induzir a ovulação.[A7] [A8] O letrozol não está aprovado para este uso pela FDA, mas um grande ensaio randomizado multicêntrico demonstrou sua superioridade em relação ao clomifeno em mulheres obesas com SOP.[A9] Cerca de 75% a 80% concebem com tal tratamento. Além dos agentes sensibilizadores de insulina, outros métodos possíveis de indução da ovulação incluem o uso de gonadotrofinas exógenas e HCG e cirurgia de ovário laparoscópica com punções múltiplas do ovário por diatermia ou *laser*. Um grande ensaio clínico comprovou que o citrato de clomifeno é mais eficaz que a metformina na indução da ovulação e que resulta em gravidez; não houve melhora adicional quando os dois agentes foram utilizados concomitantemente.[A10]

Tratamento Cirúrgico

Cirurgia laparoscópica do ovário pode obter a ovulação unifolicular ou torná-la mais fácil para a indução da ovulação médica, mas aumenta o risco para o desenvolvimento de aderências do ovário (que levam à infertilidade). Pode ser bem-sucedida em um pequeno subgrupo de mulheres com SOP que estejam geograficamente afastadas de cuidados médicos de qualidade.

Anovulação Crônica Relacionada a Outros Distúrbios Endócrinos e Metabólicos

A hiperfunção adrenal parece causar anovulação crônica por induzir a síndrome do ovário policístico, como a síndrome secundária a um aumento da secreção andrógena adrenal. O hipertireoidismo e o hipotireoidismo estão associados a uma variedade de distúrbios menstruais, incluindo hemorragia uterina disfuncional e amenorreia como resultado de alterações no metabolismo dos androgênios e estrogênios. Essas alterações metabólicas, por sua vez, resultam em *feedback* esteroide inapropriado e em anovulação crônica.

Síndrome do Folículo não Rompido Luteinizado

A síndrome do folículo não rompido luteinizado se refere ao desenvolvimento de um folículo dominante sem seu subsequente rompimento e liberação do óvulo. A anomalia pode ser diagnosticada por ultrassonografia ou pela ausência de evidência de ovulação, quando o ovário é visto em laparoscopia. O distúrbio ocorre com pouca frequência e não é uma causa importante de infertilidade. Os ciclos menstruais no qual nenhum óvulo é liberado são caracterizados por evidência presuntiva da ovulação, incluindo temperaturas corporais basais bifásicas, endométrio secretor, pico de LH normal e produção de progesterona normal na fase lútea

Disfunção da Fase Lútea

Biopatologia

A secreção de progesterona na fase lútea pode ser reduzida na duração (denominada *insuficiência da fase lútea*) ou na quantidade (denominada *inadequação da fase lútea*). Mais raramente, o endométrio pode ser incapaz de responder à progesterona secretada por causa da ausência de receptores de progesterona. Esses distúrbios representam causas de infertilidade (devido à incapacidade de ovos fertilizados para implantar) em menos de 5% dos casais inférteis. Anormalidades da fase folicular, especialmente na frequência de pulsos da gonadotrofina, podem ser responsáveis pela maioria dos defeitos da fase lútea. Defeitos da fase lútea também podem ocorrer esporadicamente em mulheres que ovulam normalmente.

Diagnóstico

A disfunção da fase lútea pode ser associada a diversas entidades clínicas, incluindo hiperprolactinemia leve ou intermitente, exercícios físicos extenuantes, deficiência da 21-hidroxilase inadequadamente tratada e aborto recorrente. A disfunção lútea ocorre mais comumente nos extremos da vida reprodutiva e nos primeiros ciclos menstruais após o parto a termo, aborto ou interrupção dos contraceptivos orais. Ela também pode ocorrer durante ciclos ovulatórios induzidos com citrato de clomifeno ou gonadotrofinas exógenas e HCG.

Tratamento

O tratamento da disfunção lútea é controverso. Qualquer defeito subjacente deve ser tratado. Se a função lútea subsequente depende do desenvolvimento folicular anterior, a modificação do desenvolvimento folicular com citrato de clomifeno (25 a 100 mg diariamente por via oral por cinco dias iniciando nos dias 3 a 5 do ciclo) ou FSH (75 a 300 UI intramuscular três a cinco dias iniciando nos dias 3 a 5 do ciclo) pode ser usado; HCG (2.500 a 5.000 UI intramuscular em intervalos de dois a três dias começando com a mudança na temperatura basal do corpo) ou progesterona (12,5 mg por via intramuscular em óleo diariamente ou 25 mg duas vezes por dia, como supositórios retais ou vaginais) também podem ser usados. Bromocriptina pode corrigir a anormalidade em indivíduos com hiperprolactinemia. Agentes progestacionais sintéticos não devem ser utilizados no tratamento de defeitos da fase lútea devido à sua possível associação com anomalias congênitas. Além disso, as progestinas sintéticas produzem um endométrio anormal. Nenhum desses agentes demonstrou aumentar o índice de gravidez.

Infertilidade

Definição

A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu *infertilidade* como "uma doença do sistema reprodutivo definida pela incapacidade de conseguir uma gravidez clínica após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares desprotegidas". *Esterilidade* é a incapacidade total de reprodução. Mais de 10% dos casais nos Estados Unidos procuram assistência médica para a infertilidade.

Os requisitos para que a gravidez ocorra são vários:

- O homem deve produzir um número adequado de espermatozoides, móveis.
- O homem deve ser capaz de ejacular o esperma através de um sistema ductal patente.
- O esperma deve ser capaz de atravessar um aparelho reprodutor feminino desobstruído.
- A mulher deve ovular e liberar um óvulo.
- O esperma deve ser capaz de fertilizar o óvulo.
- O óvulo fertilizado deve ser capaz de se desenvolver e implantar-se no endométrio adequadamente preparado.

Em aproximadamente 40% dos casos, a infertilidade é causada pelo homem (Tabela 236-5). Em um terço dos casais, mais do que uma causa contribui para a infertilidade.

Tabela 236-5

Causas de infertilidade e sua incidência aproximada (quando disponível)*

- Fatores masculinos (40%)
  - Diminuição da produção de espermatozoides
    - Varicocele
    - Falha testicular
    - Disfunções endócrinas
    - Criptorquidismo
    - Estresse, fumo, cafeína, nicotina, drogas ilícitas
  - Obstrução ductal
    - Epididimal (após infecção)
    - Ausência congênita dos vasos deferentes
    - Ducto ejaculatório (após infecção)
    - Após vasectomia
  - Incapacidade de deixar o esperma dentro da vagina
    - Problemas ejaculatórios
    - Hipospadias
    - Problemas sexuais (*i. e.*, impotência), médicos ou psicológicos
  - Sêmen anormal
    - Infecção
    - Volume anormal
    - Viscosidade anormal
  - Fatores imunológicos
    - Anticorpos imobilizadores dos espermatozoides
    - Anticorpos aglutinadores dos espermatozoides
- Fatores femininos
  - Doença da tuba uterina (20% a 30%)
    - Doença inflamatória pélvica ou infecção puerperal
    - Anomalias congênitas
    - Endometriose
    - Secundária à peritonite anterior de origem não genital
  - Amenorreia e anovulação (15%)
  - Distúrbios ovulatórios menores (<5%)
  - Fatores cervicais e uterinos (10%)
    - Leiomiomas e pólipos
    - Anomalias uterinas
    - Sinequias intrauterinas (Síndrome de Asherman)
    - Glândulas endocervicais destruídas (após cirurgia ou após infecção)
  - Fatores vaginais (<5%)
    - Ausência de vagina congênita
    - Hímen imperfurado
    - Vaginismo
    - Vaginite
  - Fatores imunológicos (<5%)
    - Anticorpos imobilizadores de espermatozoides
    - Anticorpos aglutinadores de espermatozoides
  - Fatores nutricionais e metabólicos (5%)
    - Distúrbios da tireoide
    - Diabetes melito
    - Distúrbios nutricionais graves
- Idiopático ou inexplicado (<10%)

* Definição de infertilidade da Organização Mundial da Saúde: ≥12 meses de relações sexuais regulares não protegidas. Em cerca de um terço dos casais, mais de uma causa contribui para a infertilidade.

A idade de pico para a fertilidade na mulher é 25 anos. Para as mulheres nulíparas desta idade, o tempo médio durante o qual ocorre relação sexual desprotegida, até a concepção, é de 5,3 meses. Para as mulheres que já deram à luz, a duração média de relações sexuais até a concepção é de 2,7 meses. O desempenho reprodutivo dos casais é influenciado pela idade dos parceiros do sexo feminino e masculino, a frequência de relações sexuais, bem como a duração de tempo que o casal vem tentando conceber. Há um declínio no desempenho reprodutivo feminino e masculino após a idade de 25 anos.

Diagnóstico

Os casais que se queixam de infertilidade merecem avaliação, independentemente da duração da infertilidade. A avaliação é obrigatória em todas as mulheres após 12 meses e em mulheres de 35 anos ou mais após seis meses de relações sexuais regulares desprotegidas.

A avaliação começa com um histórico detalhado obtido a partir de ambos os parceiros e exames físicos de ambos os indivíduos. Se possível, o casal deve ser avaliado junto. Cada casal deve ser interrogado em conjunto e separadamente porque entrevistas separadas podem revelar informações que não seriam conferidas na presença do parceiro.

A avaliação inicial da infertilidade inclui a avaliação de sêmen; comprovação de ovulação pela temperatura corporal basal, determinação de progesterona sérica de seis a oito dias antes da menstruação, hormônio da tireoide do soro, ou (raramente) uma biópsia do endométrio menos de três dias antes do início da menstruação; e avaliação do trato genital feminino por meio da histerossalpingografia ou histerossonografia. Laparoscopia de diagnóstico com a instilação de corante tubário pode ser realizada se os resultados de todos os testes anteriores são normais porque se descobre que 30% a 50% das mulheres têm endometriose ou doença tubária na avaliação cirúrgica; alternativamente, os pacientes com resultados iniciais normais podem ser meramente tratados como tendo infertilidade idiopática.

Tratamento

O tratamento deve ser elaborado com base nas conclusões da avaliação da infertilidade. As anormalidades de espermatozoides são doenças difíceis de tratar. Baixa contagem de espermatozoides ou mobilidade deficiente são mais bem tratadas, quer por inseminação artificial ou fertilização *in vitro* com injeção intracitoplasmática de um único espermatozoide viável para cada ovócito. A obstrução da tuba uterina pode ser amenizada por intervenção cirúrgica, mas as taxas de sucesso são frequentemente maiores com fertilização *in vitro*. A endometriose que causa infertilidade pode ser tratada por cirurgia ou várias drogas supressivas, como indicado; no entanto, também aqui, a fertilização *in vitro* pode ser indicada.

A indução da ovulação é um dos tratamentos mais bem-sucedidos quando utilizados em mulheres anovulatórias

A indução da ovulação nunca deve ser tentada até que graves distúrbios que impedem a gravidez sejam descartados ou tratados. Além disso, a indução da ovulação não deve ser utilizada em mulheres com falha ovárica, porque eles não respondem a qualquer forma de indução da ovulação.

O citrato de clomifeno é o agente que induz a ovulação geralmente mais facilmente. O clomifeno deve ser utilizado em indivíduos sem hiperprolactinemia que têm a capacidade de liberação de LH e FSH. Um curso típico da terapia de clomifeno é iniciado no terceiro ao quinto dia após o sangramento uterino espontâneo ou induzido. A dose inicial é de 50 mg diariamente, por cinco dias. O clomifeno parece agir como um antiestrogênio e estimula a secreção de gonadotrofina pela hipófise para iniciar o desenvolvimento folicular. Se a ovulação não for atingida no primeiro ciclo de tratamento, a dosagem diária é aumentada para 100 mg. Se a ovulação ainda não é alcançada, a dosagem é aumentada de uma forma faseada em incrementos de 50 mg até um máximo de 200 a 250 mg diariamente por cinco dias. A dose mais elevada deverá ser continuada durante três a seis meses antes de o paciente ser considerado como irresponsivo ao clomifeno. A quantidade de droga e o período de tempo que ele pode ser usado, como sugerido aqui, são maiores do que as recomendadas pelos fabricantes e pela FDA, mas estão em conformidade com séries publicadas. Apesar da ausência de aprovação da FDA, o letrozol está sendo cada vez mais utilizado em substituição do clomifeno.

O pico ovulatório de LH pode ocorrer de cinco a 12 dias (média, sete dias) após a conclusão do último dia de tratamento de clomifeno. Os casais são aconselhados a ter relações sexuais em dias alternados durante este intervalo. A ovulação pode ser documentada por monitoramento das alterações na temperatura basal do corpo ou, de preferência, através da medição de progesterona no soro 14 dias após a última dose de clomifeno. Menstruação deve ocorrer depois de três semanas. A hemorragia de privação com progestina pode ser induzida, se a paciente deixa de sangrar dentro de quatro semanas de tratamento e se o nível sérico de HCG indica que a paciente não está grávida. Teste de urina para um pico de LH pode também ser útil na temporização de ovulação.

Alguns médicos administram 5.000 a 10.000 UI de HCG intramuscular sete dias após o último dia do tratamento de clomifeno para induzir a ovulação, mas esta abordagem não estabeleceu aumento da eficácia. A administração de HCG, no entanto, não serve para a ovulação de temporização e pode ser útil em casais selecionados. Espera-se que a ovulação ocorra aproximadamente 36 horas após a administração de HCG.

Das pacientes selecionadas, aproximadamente 75% a 80% ovulam, e pode-se esperar que 40% a 50% fiquem grávidas. O índice de gravidez em cada ciclo ovulatório é de cerca de 15%. A taxa de gravidez múltipla é cerca de 8%, com quase todas sendo de gêmeos. Não aumenta a incidência de anomalias congênitas.

Os efeitos colaterais do clomifeno são incomuns e raramente graves. Os mais graves incluem rubor vasomotor (10%), desconforto abdominal (5%), sensibilidade da mama (2%), náusea e vômito (2%), sintomas visuais (1,5%) e dor de cabeça (1%). Aumento do ovário pode ocorrer, mas é raro (5%). Preocupação foi levantada sobre o potencial do clomifeno poder aumentar o risco de câncer epitelial de ovário. A maioria das evidências agora indica que o clomifeno não aumenta esse risco.

A adição de dexametasona, 0,5 mg oralmente ao deitar, que neutraliza a secreção noturna do hormônio adrenocorticotrófico pode ser útil em mulheres com hiperandrogenismo que não ovulam em resposta ao clomifeno. Outras pacientes que não respondem a essa droga exigem comumente a administração de gonadotrofinas exógenas e HCG, ou talvez GnRH pulsátil para induzir a ovulação.

Tanto a bromocriptina como a cabergolina são eficazes na indução de ovulação em mulheres com hiperprolactinemia. O medicamento deve ser interrompido quando a gravidez é confirmada. Menstruações ovulatórias e gravidez são alcançadas em cerca de 80% das pacientes com galactorreia e hiperprolactinemia. A maioria das mulheres com tumores hipofisários secretores de prolactina permanecem assintomáticas durante a gravidez. É raro que pacientes com microadenoma ou macroadenoma desenvolvam um problema relacionado ao tumor que afeta a mãe ou o feto durante a gravidez. Acompanhamento durante a gravidez deve consistir apenas em questionamento da paciente sobre o desenvolvimento de sintomas visuais e dores de cabeça. A avaliação formal dos campos visuais e ressonância magnética ou tomografia computadorizada devem ser realizadas em qualquer paciente com sintomas sugestivos. Os sintomas geralmente desaparecem com a instituição do tratamento com um agonista da dopamina. Nenhum efeito adverso dos agonistas da dopamina em fetos ou gravidezes tem sido relatado. Preocupações têm sido levantadas que agonistas da dopamina derivados do ergot, nas grandes doses utilizadas no tratamento da doença de Parkinson, podem aumentar o risco de regurgitação da valva cardíaca. Embora não haja nenhuma evidência de risco em mulheres tratadas com doses muito mais baixas para hiperprolactinemia, elas devem ser orientadas sobre este efeito colateral potencial.

Diversos preparados de gonadotrofinas sintéticas, purificadas e bioquimicamente modificadas para uso na indução da ovulação já existem. Preparações sintéticas consistem inteiramente em FSH, ao passo que a maioria das preparações purificadas também contém algum LH. Cada frasco normalmente contém 75 UI de gonadotrofina. Os indivíduos com deficiência de gonadotrofina requerem uma preparação que contenha algum LH. Gonadotrofinas exógenas são normalmente administradas em doses de dois a quatro frascos (por via intramuscular ou subcutânea, dependendo da preparação) durante cinco a 12 dias para alcançar o desenvolvimento folicular como monitorado por ultrassonografia e concentrações de estradiol de soro ou urina; HCG, 5.000 a 10.000 UI, é administrada em uma única dose intramuscular quando a maturação folicular é aparente. A HCG deve ser suspensa se houver mais de três folículos maduros juntos. Análogos de GnRH agora são usados para suprimir a atividade folicular endógena antes do início da terapia com gonadotrofinas exógenas e continuam até a HCG ser administrada em mulheres mais velhas e naquelas com fraca resposta às gonadotrofinas exógenas. O uso dos análogos requer a administração de doses maiores de gonadotrofinas exógenas. As taxas de sucesso, no entanto, parecem ser um pouco melhoradas com esta terapia combinada. Devido ao custo e à taxa de complicações, uma avaliação completa deve ser realizada para excluir outras causas de infertilidade antes que gonadotrofinas exógenas e HCG sejam utilizadas. A ovulação poderá ser induzida em quase 100% das pacientes, mas a gravidez ocorre em apenas 50% a 70%. Não há aumento do risco de anomalias congênitas com gonadotrofinas exógenas e HCG. A taxa de gravidez múltipla com gonadotrofinas exógenas e HCG pode-se aproximar de 30%, com 5% sendo tripletos ou mais.

A hiperestimulação ovariana (*síndrome da hiperestimulação ovariana*, ou SHO) é o principal efeito colateral e pode ser fatal. Os ovários aumentam notoriamente e cistos foliculares múltiplos, edema estromal e vários corpos lúteos estão presentes. Há um desvio de fluido do espaço intravascular para dentro da cavidade abdominal com hipovolemia e hemoconcentração resultantes. A causa da ascite é desconhecida. As complicações mais graves de SHO podem incluir tromboembolismo, insuficiência renal, síndrome da dificuldade respiratória do adulto e hemorragia a partir de ruptura do ovário. O tratamento é conservador, com acompanhamento de fluido e eletrólitos. Exames pélvicos não devem ser realizados por receio de ruptura dos ovários. A hiperestimulação geralmente se resolve vagarosamente dentro de uma semana, mas dura mais tempo se o ciclo resultar em gestação.

O uso de citrato de clomifeno ou gonadotrofinas exógenas, juntamente com a inseminação intrauterina de espermatozoides, pode ser realizado em mulheres com infertilidade inexplicada como a chamada hiperestimulação ovariana controlada (HOC). A intenção é estimular vários óvulos para serem ovulados, mas a gestação múltipla (às vezes de alta ordem) é um risco significativo. Em um ensaio randomizado foi observado que o risco para a gestação múltipla e os custos são reduzidos se HOC com gonadotrofinas não é usada e os pacientes são dirigidos imediatamente para o tratamento de fertilização *in vitro*.

Tecnologias de Reprodução Assistidas

As tecnologias de reprodução assistida, em que, por definição, os óvulos e espermatozoides são ambos tratados fora do corpo, são utilizadas comumente para tratar casais inférteis com doença tubária, endometriose, oligospermia e azoospermia, anticorpos do esperma e infertilidade inexplicada. O procedimento consiste em fertilização *in vitro* e diversas variantes. A fertilização *in vitro* envolve hiperestimulação ovariana, recuperação de oócitos, fertilização, cultura de embriões e transferência de embriões. A hiperestimulação ovariana com citrato de clomifeno e gonadotrofinas exógenas, apenas gonadotrofinas, ou um agonista de GnRH ou antagonista mais gonadotrofinas normalmente resulta em um a 20 oócitos maduros, dependendo da idade da paciente e da "reserva ovariana". Após o crescimento folicular ser considerado suficiente pela ultrassonografia, a HCG é dada para induzir a maturação folicular final. Cerca de 34 horas após a administração de HCG, os oócitos são recuperados por punção direta de cada folículo, normalmente por via transvaginal com a orientação do ultrassom. Os oócitos são então inseminados *in vitro* com esperma lavado, ou um único espermatozoide é injetado diretamente em um único ovo (a chamada injeção intracitoplasmática de espermatozoide). Os embriões são cultivados durante cerca de 40 a 120 horas, após o que um ou mais embriões são transferidos para a cavidade uterina. Os embriões podem ser cultivados para o estágio de blastocisto (a 120 horas) antes da transferência. Embriões adicionais podem ser congelados em nitrogênio líquido para transferência em um ciclo natural subsequente. A taxa de sucesso é mais dependente da idade da mulher. Nos Estados Unidos, a porcentagem de ciclos resultando em nascimentos

varia de 40,1% em mulheres commenos de 35 anos para 12,2% em mulheres com idades entre 41 e 42 anos. Aproximadamente 30% são gêmeos e 1% são trigêmeos ou múltiplos de ordem superior.

Atualmente, é possível testar o embrião para anormalidades genéticas por remoção de qualquer uma única célula (*i. e.*, blastômero) ou um corpo polar do embrião *in vitro* e testá-lo com sondas por hibridização *in situ* fluorescente, com o auxílio da reação em cadeia de polimerase, ou mais recentemente por hibridização genômica comparativa. A identificação de embriões normais e anormais permite que apenas os embriões normais sejam transferidos em famílias com reconhecidas e testáveis anormalidades genéticas.

Função e disfunção sexual

Função Sexual

Definição

Respostas sexuais historicamente foram divididas em quatro fases: excitação, platô, orgasmo e resolução. Com o estímulo e a excitação sexual, a vasocongestão e tensão muscular aumentam progressivamente, principalmente na região genital, que se manifesta pela lubrificação vaginal na mulher. A lubrificação é devido à formação de um transudato na vagina. A excitação sexual é iniciada por qualquer um de uma variedade de estímulos sexuais psicogênicos ou somatogênicos e devem ser reforçados para resultar em orgasmo. Com a estimulação contínua, a fase de excitação aumenta de intensidade para uma fase de platô durante o qual um elevado estado de interesse sexual é mantido. A fase de platô pode ser curta ou longa, e é a partir desta fase que um indivíduo pode passar ao orgasmo. A fase orgásmica tende a ser breve e é caracterizada por uma rápida liberação da vasocongestão e tensão muscular desenvolvidas. A liberação orgásmica também é conhecida como o ponto culminante por causa da intensidade psíquica e física de pico alcançada e há uma sensação de satisfação. Secreção abundante e transudato podem fluir durante o orgasmo nas mulheres. Durante essas fases ocorrem respostas genitais e extragenitais características. Estrogênios ampliam as respostas sexuais, mas as respostas podem ocorrer em mulheres deficientes de estrogênios. Para as mulheres, essas alterações ocorrem nos seios e na região pudenda e são variáveis de um ciclo de resposta para o outro. Para algumas mulheres, a excitação passa rapidamente através do platô ao orgasmo, e o orgasmo é explosivo e acompanhado de vocalização e contrações involuntárias dos músculos pélvicos esqueléticos. Para outras mulheres, as respostas são lentas na construção, controladas em amplitude e de longa duração. Para poucas mulheres, o orgasmo nunca ocorre; para muitas, é intermitentemente ausente.

O foco sensorial somático que permite a liberação orgásmica é variável e pode incluir estimulação dos seios, vagina ou clitóris. O aspecto psicológico do coito pode envolver concentração no parceiro atual ou ato ou fantasias sobre outros tempos e pessoas. Embora os orgasmos possam variar em intensidade fisiológica, o que é importante é a satisfação psicológica. Satisfação para homens e mulheres pode ser obtida sem orgasmo.

Muitos médicos têm observado diversas limitações deste ciclo de resposta sexual humana tradicional. Muitos médicos e pesquisadores veem o ciclo como circular, com estímulos de diferentes tipos que levam à excitação. Os médicos neste campo agora estenderam esta teoria para incluir o desejo e a excitação. Mulheres procuram experiências sexuais de intimidade, bem como para a gratificação sexual. As mulheres podem ser receptivas ou buscar estímulos sexuais para aumentar a intimidade. Fatores biológicos e psicológicos contribuem para o processamento desses estímulos e podem melhorar a excitação e o desejo ao mesmo tempo.

Disfunção Sexual

As mulheres podem procurar consulta por causa de perturbações na excitação sexual normal ou o orgasmo.[13] Essa disfunção sexual pode ser decorrente de perturbações tanto orgânicas como funcionais.

Uma variedade de doenças que afetam a função neurológica, incluindo diabetes melito e esclerose múltipla, pode impedir a excitação sexual. Assim, desordens pélvicas locais, como endometriose e vaginite, que causam dispareunia, também podem levar à prevenção sexual. A deficiência de estrogênio que causa atrofia vaginal e dispareunia é uma causa relativamente comum de disfunção sexual. Doenças sistêmicas debilitantes como doença maligna também podem afetar indiretamente a função sexual.

Em muitos casos, a causa da disfunção sexual é psicológica.[14] Por exemplo, o vaginismo envolve contrações involuntárias dos músculos que circundam o introito e leva à dispareunia. É uma resposta condicionada gerada por uma experiência sexual anterior traumática real ou imaginária. Sentimentos de culpa (causados por incesto ou estupro, por exemplo), de inadequação (causados por histerectomia ou mastectomia) ou de depressão ou ansiedade podem despertar a incapacidade. A incapacidade de atingir o orgasmo pode ser vista como uma disfunção, se a mulher está frustrada ou insatisfeita.

Tratamento

Tratamento da disfunção sexual deve eliminar as causas funcionais e proporcionar ao paciente, muitas vezes juntamente com seu parceiro, aconselhamento psicológico adequado.[15] A modificação comportamental é eficaz no tratamento de muitas mulheres com disfunção sexual psicológica. Em um ensaio randomizado, a satisfação sexual autorrelatada aumentou em mulheres tratadas com testosterona.[16] No entanto, as orientações posológicas não são claras, e a terapia não pode ser considerada o tratamento-padrão com base em evidências atuais.

Referência de Grau A

A1. Healey M, Ang WC, Cheng C. Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blind trial comparing excision and ablation. *Fertil Steril.* 2010;94:2536–2540.

A2. Alkatout I, Mettler L, Beteta C, et al. Combined surgical and hormonal therapy for endometriosis is the most effective treatment: prospective, randomized, controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013;20:473–481.

A3. Guzick DS, Huang LS, Broadman BA, et al. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril.* 2011;95:1568–1573.

A4. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD001396.

A5. Ford O, Lethaby A, Roberst H, et al. Progesterone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD003415.

A6. Kjøtrød SB, Carlsen SM, Rsmussen PE, et al. Use of metformin before and during assisted reproductive technology in non-obese young infertile women with polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized, double-blind, multi-centre study. *Hum Reprod.* 2011;26:2045–2053.

A7. Roy KK, Baruah J, Singla S, et al. A prospective randomized trial comparing the efficacy of letrozole and clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. *J Hum Reprod Sci.* 2012;5:20–25.

A8. Badawy A, Gibreal A. Clomiphene citrate versus tamoxifen for ovulation induction in women with PCOS: a prospective randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*2011;159:151–154.

A9. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371:119–129.

A10. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2007;356:551–566.

Referências Gerais

1. Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev*. 2014;36:104–113.
2. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, et al. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:261–275.
3. Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: an update on pharmacological treatments and management strategies. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13:2157–2170.
4. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29:400–412.
5. Rapkin AJ, Akopians AL. Pathophysiology of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Menopause Int*. 2012;18:52–59.
6. Freeman EW, Halbreich U, Grubb GS, et al. An overview of four studies of a continuous oral contraceptive (levonorgestrel 90 mcg/ethinyl estradiol 20 mcg) on premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome. *Contraception*. 2012;85:437–445.
7. Deligeoroglou E, Karountzos V, Creatsas G. Abnormal uterine bleeding and dysfunctional uterine bleeding in pediatric and adolescent gynecology. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29:74–78.
8. Roberts-Wilson TK, Spencer JB, Fantz CR. Using an algorithmic approach to secondary amenorrhea: avoiding diagnostic error. *Clin Chim Acta*. 2013;423:56–61.
9. Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP, et al. Onset of breast development in a longitudinal cohort. *Pediatrics*. 2013;132:1019–1027.
10. Azurah AG, Zainuddin AA, Jayasinghe Y. Diagnostic pitfalls in the evaluation and management of amenorrhea in adolescents. *J Reprod Med*. 2013;58:324–336.
11. Chacko E, Graber E, Regelmann MO, et al. Update on Turner and Noonan syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41:713–734.
12. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014;171:P1–P29.
13. Chen CH, Lin YC, Chiu LH, et al. Female sexual dysfunction: definition, classification, and debates. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2013;52:3–7.
14. Bradford A, Meston CM. Behavior and symptom change among women treated with placebo for sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2011;8:191–201.
15. Frühauf S, Gerger H, Schmidt HM, et al. Efficacy of psychological interventions for sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Sex Behav*. 2013;42:915–933.
16. Folladi E, Davis SR. An update on the pharmacological management of female sexual dysfunction. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13:2131–2142.

SEÇÃO XIX

Saúde da mulher

Capítulo 237: Abordagem à saúde das mulheres

Capítulo 238: Contracepção

Capítulo 239: Problemas clínicos comuns na gravidez

Capítulo 240: Menopausa

Capítulo 241: Violência por parceiro íntimo

Abordagem à saúde das mulheres

Karen Freund

Uma abordagem para o tratamento de mulheres deve ir além de uma compreensão das diferenças na incidência da doença entre homens e mulheres. Os provedores precisam considerar o impacto das diferenças sexuais (aqueles com base nas diferenças genéticas e hormonais) e de gênero (as atribuídas aos papéis de homens e mulheres na sociedade). As decisões terapêuticas devem levar em consideração as diferenças ambientais e genéticas na apresentação da doença, a eficácia das opções terapêuticas, a fase de vida reprodutiva do paciente, das comorbidades e dos contextos de assistência social e cultural. Evidências empíricas sobre cuidados para mulheres aumentaram desde 1994, quando o National Institutes of Health entendeu como necessária a inclusão das mulheres como indivíduos de pesquisa. O aumento do número de mulheres participantes na pesquisa clínica, em conjunto com iniciativas do *Office on Research and Women's Health*, levou a uma ampla expansão do conhecimento; no entanto, existe uma necessidade contínua de análise de dados específicos por sexo para avaliar o impacto de qualquer intervenção terapêutica.

Grupos etários

Muitas questões importantes de saúde feminina estão associadas aos contextos sociais, psicológicos e biológicos em determinadas idades e estágios da vida. Quando se consideram tanto os cuidados preventivos quanto as causas comuns de mortalidade e morbidade, esses estágios fornecem um contexto para a organização do cuidado (Tabela 237-1).

Tabela 237-1

Importantes questões de saúde da mulher mediante o tempo de vida

	IDADES		
QUESTÃO	***15-44 ANOS***	***45-65 ANOS***	***65+ ANOS***
Problemas comportamentais	Comportamentos de risco Comportamento sexual Tabagismo Álcool e uso de drogas Exercício Dieta	Comportamentos de risco Tabagismo Álcool e uso de drogas Exercício Dieta	Comportamentos de risco Tabagismo Exercício
Papéis sociais	Entrar na força de trabalho Transições de relacionamentos Relações com os pais	Cuidados para várias gerações Transições em ambientes de trabalho e familiar	Perdas e isolamento social
Questões de reprodução	Problemas de saúde reprodutiva	Climatério	
Lesão	Violência interpessoal não intencional e intencional Acidentes de veículo		Quedas
Causas comuns de mortalidade e morbidade	Depressão Ansiedade HIV/AIDS	Depressão Ansiedade Câncer Obesidade Diabetes	Doença cardiovascular Câncer Declínio cognitivo Incontinência Osteoartrite Osteoporose Depressão Ansiedade

Para a maioria das mulheres, a idade adulta (15 a 44 anos) é marcada por transições sociais na estrutura familiar, como a formação de sua própria família e sua entrada na força de trabalho. As taxas de mortalidade são baixas, e as consultas de saúde podem se concentrar em decisões comportamentais que irão influenciar o risco para doença no futuro, tais como aquelas pertinentes a comportamento sexual, tabagismo, uso de álcool e drogas, dieta e exercício. As principais fontes de morbidade se devem às lesões acidentais, assim como às intencionais, incluindo a violência interpessoal (Cap. 241) e acidentes de carro. O HIV é a principal causa de morbidade e mortalidade nessa faixa etária. Depressão e ansiedade são comuns nesse e em todos os estágios da vida. Problemas reprodutivos são considerados na maioria das decisões terapêuticas.

A meia-idade (45 a 65 anos) continua sendo influenciada por decisões comportamentais, especialmente dieta, exercício, álcool e uso de drogas. O contexto social inclui alterações à medida que os filhos atingem a idade adulta; as responsabilidades de prestação de cuidados são direcionadas para os filhos dependentes e possivelmente os netos, bem como para os próprios pais ao envelhecerem. O climatério pode ser acompanhado por novos sintomas. Causas comuns de morbidade, incluindo diabetes e obesidade, agora refletem decisões comportamentais anteriores. O câncer é a principal causa de mortalidade.

Problemas de saúde em mulheres mais velhas (65+ anos) podem ocorrer no contexto de perda de função e da independência, e pelo fato de elas comumente sobreviverem a seus parceiros masculinos, são mais propensas, nessa fase da vida, a serem solitárias e mais isoladas. A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade, seguida por câncer, doença cerebrovascular, doença pulmonar obstrutiva crônica e pneumonia. Perda da independência é relacionada com declínio cognitivo, osteoartrite, fraturas osteoporóticas e incontinência.

Disparidades da saúde entre mulheres

É importante considerar as diferenças raciais e étnicas nos resultados para causas mais comuns de mortalidade e morbidade quando se avalia o estado de saúde das mulheres. Mulheres americanas com uma filiação étnica ou racial não predominante, incluindo aquelas de ascendência africana (sejam nascidas nos Estados Unidos ou no exterior), as de muitos países asiáticos e do Pacífico, índias americanas e mulheres latinas, compartilham um pior prognóstico para uma ampla variedade de condições. Esse largo achado de resultados piores em muitos grupos étnicos e raciais indica também diversos pontos de diferenças genéticas específicas nessas populações e concorre para fatores sociais e determinantes da saúde. Descendências étnicas e raciais minoritárias estão correlacionadas com baixas aquisições educacionais, renda inferior, residência em bairros com maior criminalidade, mais riscos à saúde ambiental, menor acesso a seguro de saúde abrangente e menor acesso aos cuidados mesmo quando segurados. As recomendações habituais para a promoção da saúde, nas quais se inclui uma dieta pobre em gorduras e açúcares processados e rica em grãos integrais, frutas e vegetais, juntamente com exercício regular, como andar, podem ser difíceis de seguir na vizinhança de alta criminalidade ou na impossibilidade de se oferecer uma variedade de alimentos nutritivos. As barreiras ao acesso à assistência à saúde e a falta de adesão à terapia clínica são mais

comuns em mulheres de baixa renda. Por exemplo, elas podem ter dificuldade para marcar consultas que não interfiram em seus horários de trabalho ou no seu tempo livre. A necessidade de cuidar de crianças dependentes ou idosos pode interferir na capacidade de lidar com suas próprias necessidades de cuidados em termos de saúde. Falta de educação em saúde e as barreiras culturais podem criar as dificuldades adicionais (Cap. 5).

Causas comuns de mortalidade em mulheres

Doença Cardiovascular

Doença cardiovascular (DCV; Cap. 52) é a principal causa de morte em mulheres. Entretanto, como a morte relacionada com DCV ocorre mais frequentemente em mulheres acima de 65 anos de idade, seu impacto não é reconhecido ou é subestimado com frequência. Etnias raciais desempenham um grande papel no risco para DCV; as mulheres afro-americanas têm taxas muito mais altas de DCV e morte por essa causa do que qualquer outro grupo étnico ou racial, e as mulheres latinas e asiáticas também têm taxas mais altas de DCV e morte por DCV do que as populações brancas.

A taxa de incidência de DCV em mulheres fica 10 anos atrás da dos homens de 40 a 70 anos; isto é, uma mulher de 65 anos corre risco semelhante ao de um homem de 55 anos. Não há aumento abrupto no risco de DCV nas mulheres após a menopausa, sugerindo que nessa fase as alterações no estado de estrogênio ou progesterona não são responsáveis pela diferença entre os sexos. Além disso, estudos clínicos aleatórios têm confirmado que a terapia hormonal em mulheres não previne DCV e, portanto, não é indicada para este fim.[A1] Reanálises do estudo *Women's Health Initiative* confirmou o aumento do risco de DCV *com* terapia hormonal, mesmo quando o tratamento é iniciado 10 anos depois da menopausa.[1] Tem havido alguma controvérsia sobre o impacto da suplementação de cálcio, para o osso e para promoção da saúde, no aumento do risco de infarto do miocárdio, mas não das mortes por DCV. No entanto, a maioria dos estudos observacionais não identifica uma associação entre as mulheres e a suplementação de cálcio, e a vitamina D ainda é recomendada para as mulheres independentemente do risco de DCV (Cap. 243).[2-4] Outros fatores de risco para DCV em mulheres são os mesmos em homens: níveis elevados de lipídios, falta de atividade física, obesidade, tabagismo, hipertensão e diabetes. Mulheres com diabetes têm o mesmo risco de DCV que os homens da mesma idade com diabetes. Como as taxas de tabagismo nas atuais coortes de mulheres jovens continuam a aumentar, o tabagismo continua sendo um importante fator de risco comportamental para DCV, especialmente em mulheres mais jovens, mulheres indígenas americanas e mulheres com baixa renda e baixa escolaridade. A incidência de muitos fatores de risco conhecidos, incluindo obesidade, hipertensão e hipercolesterolemia, é maior em mulheres afro-americanas que em brancas. Além disso, os dados sugerem que as mulheres têm menos probabilidade de receber terapia de redução dos fatores de risco, refletindo uma inércia causada pela percepção errônea do risco de doença cardíaca por parte dos médicos e pacientes.

A apresentação da doença coronariana em mulheres difere da mesma em homens. Embora a dor torácica seja a apresentação mais comum em mulheres, a dor atípica e a não cardíaca são formas mais comuns de apresentação em mulheres do que em homens, e menos mulheres têm a típica sensação de aperto no peito ou pressão como queixa inicial. Por essas e outras razões, para as mulheres, a procura e a prestação de cuidados de emergência em todas as etapas desde sua casa até a chegada ao hospital são mais tardias em comparação com os homens, o que pode limitar algumas opções terapêuticas e aumentar a gravidade das complicações da doença, incluindo insuficiência cardíaca congestiva.

As diretrizes para o tratamento dos distúrbios lipídicos (Cap. 206) não diferem por si em relação ao sexo, mas têm em conta as diferenças de gênero nos modelos de risco utilizados para orientar a terapia. A decisão de iniciar a terapia com estatinas baseia-se no nível absoluto de lipoproteína de baixa densidade (LDL), bem como na idade e presença de diabetes. A terapia com estatinas de alta intensidade é recomendada para mulheres com doença vascular clínica com idade inferior a 75 anos, para prevenção primária quando a LDL é superior a 190 mg/dL ou para mulheres com um risco de doença cardiovascular aterosclerótica, calculado em 10 anos, superior a 7,5%.

O tratamento clínico é semelhante para homens e mulheres com síndromes coronarianas agudas, incluindo angina instável e infarto agudo do miocárdio (Cap. 72). O uso de ácido acetilsalicílico, β-bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), heparina, terapia trombolítica e as recomendações para testagem não invasiva são iguais para mulheres e homens. Estudo clínico controlado e aleatório mostra que as mulheres em baixo risco, com angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST, não se beneficiam com a revascularização precoce e que o tratamento médico é indicado.[A2]

Diabetes Tipo 2

As taxas de diabetes tipo 2 (Cap. 229) continuam a subir, com um risco maior em mulheres com sobrepeso ou obesas e fisicamente inativas. As taxas são mais altas em muitos grupos étnicos e raciais do que entre as mulheres brancas, incluindo afro-americanas, asiáticas, americanas nativas e latinas. Até o momento, nenhum ensaio clínico randomizado sobre populações de risco baixo a moderado mostrou benefício da triagem sobre a mortalidade, e a maioria das diretrizes atualmente não recomenda o rastreamento universal. Alguns recomendam a realização do rastreamento dos fatores de risco conhecidos nas mulheres (p. ex., hipertensão [pressão arterial >130/85 mmHg], obesidade, histórico familiar). Para mulheres que desenvolvem diabetes gestacional (Cap. 239), o risco de ter diabetes tipo 2 em fases mais tardias da vida aumenta cinco vezes; portanto, alguns recomendam o rastreamento com hemoglobina A_{1C}, 6 a 12 semanas após o parto e a cada 3 anos daí em diante.

A incidência de diabetes está aumentando em mulheres em idades mais jovens, com significativas implicações perinatais. Discussão contínua sobre controle de fertilidade e planejamento familiar é crítica em mulheres diabéticas com potencial reprodutivo. O controle glicêmico rígido antes da concepção e durante o primeiro trimestre é fundamental para diminuir o risco de nascimento com anomalias e importante para diminuir o risco de eventos adversos mais tarde na gestação, incluindo macrossomia fetal (grande para a idade gestacional) e parto prematuro (Cap. 239). Em condições ideais, mulheres que planejam uma gravidez devem mudar dos agentes orais para a insulina, com monitoração da glicose domiciliar para um controle rígido (Tabela 237-2).

Tabela 237-2

Medicamentos preferenciais para mulheres com potencial reprodutivo

CONDIÇÕES COMUNS EM MULHERES COM POTENCIAL REPRODUTIVO	QUESTÕES A SABER	MEDICAMENTOS PREFERENCIAIS OU GRUPOS DE MEDICAÇÕES
Depressão	Devem-se considerar os efeitos da depressão não tratada na mãe e no lactente	Evitar medicamentos novos quando fármacos mais antigos, com mais informações, estão disponíveis ISRSs são geralmente considerados seguros; fluoxetina tem a maior parte de dados seguros
Ansiedade	Comumente associada a depressão nas mulheres	Os benzodiazepínicos geralmente são considerados seguros
DRGE	Não há dados sobre os efeitos nocivos de H_2-bloqueadore ou IBPs Misoprostol é contraindicado, pois pode causar aborto espontâneo, morte fetal, anomalias congênitas	Antiácidos contendo cálcio são a terapia preferida H_2-Bloqueadores são preferidos aos IBPs
Acne	Isotretinoína oral e tazaroteno tópico são contraindicados devido a defeitos congênitos	A maioria dos outros agentes tópicos é considerada classes B e C
Asma	Dados extensos sobre a segurança de categorias comuns de medicamentos: benefício excede em muito o risco no tratamento de mulheres	Inaladores de cortisona Lúpus, prednisona para exacerbações Broncodilatadores de ações curta e prolongada
Distúrbios convulsivos	Difícil separar os efeitos da medicação sobre o desenvolvimento fetal dos efeitos da crise Todos os agentes associados a algum risco aumentado de anormalidade fetal (4% a 8% em comparação com 1% a 2% na população geral). O valproato e o fenobarbital têm os riscos mais altos	Monoterapia com menores doses recomendadas Evitar alterações de medicação no primeiro trimestre Suplementação de folato no período de pré-concepção
Hipertensão (não pré-eclâmpsia)	Os inibidores da ECA e BRA são contraindicados na gravidez; possivelmente associados a anomalias cardiovasculares e neurológicas no primeiro trimestre; podem causar anormalidades na hemodinâmica renal no terceiro trimestre Maioria dos dados sugere que diuréticos tiazídicos são seguros se o uso for estável antes da gravidez	β-bloqueadores, especialmente o labetalol, e metildopa são escolhas principais Bloqueadores dos canais de cálcio também são considerados seguros
Distúrbios	Os níveis de lipídios circulantes estão elevados com a gravidez e a amamentação	Nenhum medicamento durante a gestação; o ideal seria parar estatinas antes da concepção
Analgésicos para febre e tratamento da dor	Há controvérsias sobre se os AINEs aumentam ligeiramente o risco de aborto no primeiro trimestre	O acetaminofeno é preferível; o ácido acetilsalicílico também é considerado seguro
Dor de cabeça	Há controvérsias sobre se os AINEs aumentam ligeiramente o risco de aborto no primeiro trimestre	O acetaminofeno é preferível; o ácido acetilsalicílico também é considerado seguro
Diabetes	Sulfonilureias de primeira geração; contraindicadas na gravidez, podem causar hiperinsulinemia fetal e defeitos de nascimento	Conversão para insulina durante período planejado de pré-concepção Insulina, metformina e gliburida são preferidas para mulheres com potencial reprodutivo
Doenças autoimunes	Devem ter benefícios do uso de imunossupressores contra os potenciais riscos tanto para a mãe quanto para o lactente Metotrexato é contraindicado na gravidez, pois induz aborto Sem dados sobre a segurança ou risco de inibidores de TNF e IL-1	Prednisona geralmente é considerada segura na gravidez, Sulfassalazina, ciclosporina, azatioprina e hidroxicloroquina são geralmente preferidas, se necessário
Controle do tabagismo	O tabagismo mostrou efeitos nocivos ao feto Em um pequeno estudo clínico controlado, a reposição de nicotina foi associada a níveis reduzidos de nicotina e melhora no nascimento Bupropiona está associada a relatos de anomalias fetais	Tente as abordagens não farmacológicas para cessação primeiramente Reposição de nicotina provavelmente melhor para o feto do que tabagismo
Doença ovariana policística	A metformina pode restaurar os ciclos ovulatórios; usar a contracepção	
Infecções bacterianas	Tetraciclinas se acumulam nos ossos e dentes fetais Fármacos à base de sulfa podem aumentar o risco de defeitos do tubo neural com o uso no primeiro trimestre e *kernicterus* com o uso em terceiro trimestre Trimetoprim interfere no metabolismo do ácido fólico, associada a surdez bilateral e canamicina Estreptomicina e canamicina associadas a surdez bilateral	Penicilinas, cefalosporinas, eritromicina, azitromicina

AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; BRA = bloqueador do receptor de angiotensina; DRGE = doença do refluxo gastroesofágico; ECA = enzima conversora de angiotensina; IBP = inibidor da bomba de prótons; IL = interleucina; ISRS = inibidor seletivo da recaptação de serotonina; TNF = fator de necrose tumoral.

Câncer

O câncer é a principal causa de morte em mulheres de 40 a 65 anos de idade. O câncer de mama (Cap. 198) é o tipo mais comum e a segunda principal causa de morte por câncer em mulheres, embora a maioria daquelas que o desenvolvem sobreviva. Estudos indicam que muitas mulheres superestimam significativamente seu risco pessoal de doença. A falta de compreensão da causa da maioria dos cânceres de mama e as limitações das modalidades de imagem usadas como testes de triagem têm

limitado os esforços para o controle do câncer de mama. Os dados recentes que sugerem um sobrediagnóstico do câncer de mama, especialmente em mulheres entre 40 e 50 anos de idade, levaram ao crescente interesse na tomada de decisão conjunta relativamente ao rastreamento neste grupo etário.[5] Após décadas de um aumento da incidência de câncer de mama nos Estados Unidos, as taxas de incidência caíram nos últimos 12 anos. A causa dessa queda não é compreendida, mas a redução do uso de terapia hormonal pós-menopausa e recentes declínios nas taxas de triagem têm sido implicados.

O câncer de pulmão (Cap. 191) é atualmente a principal causa de morte por câncer em mulheres, e as taxas continuam aumentando de modo proporcional ao número de mulheres que começaram a fumar nas décadas de 1940 e 1950 e às menores taxas de abandono de tabagismo por mulheres comparadas com homens. A maioria dos tumores de pulmão é relacionada com tabagismo, embora as mulheres sejam mais propensas que os homens a apresentar tumores de pulmão não relacionados a tabaco. A tomografia de tórax de baixa dose mostrou reduzir a mortalidade por câncer de pulmão em indivíduos com história de tabagismo de mais de 30 maços por ano, que são fumantes atuais ou interromperam o tabagismo nos últimos 15 anos; os danos são os exames falso-positivos e o potencial sobrediagnóstico.[A3] O *National Lung Screening Trial* envolveu 41% de mulheres, mas, até agora, ainda não forneceu quaisquer análises específicas de gênero. Uma análise baseada nos quintis do risco de câncer de pulmão, incluindo o sexo, mostrou que o sexo feminino está associado a um menor risco de câncer. Essa subanálise sugere que o benefício do rastreamento para as mulheres é menor do que para os homens, independentemente da quantidade de maços/ano. Considerando os danos do rastreamento, os esforços para cessação do tabagismo continuam sendo recomendados como a estratégia mais eficaz para prevenir o câncer de pulmão.

O câncer colorretal (Cap. 193) tem uma incidência similar em mulheres e homens. O teste de sangue oculto nas fezes usando o teste imunoquímico fecal, a sigmoidoscopia e a colonoscopia são eficazes na detecção de lesões pré-cancerosas, reduzindo, assim, as taxas de novos tumores e a doença em estágio avançado.

O câncer de ovário (Cap. 199) é relativamente raro, com 21.500 casos nos Estados Unidos anualmente, mas a mortalidade é alta, devido à sua apresentação em estágios tardios na maioria dos casos. Dor pélvica ou abdominal baixa, sintomas urinários e mudanças nos hábitos intestinais são inespecíficos e comuns em muitas mulheres, o que limita a capacidade para detectar o câncer em estágio inicial. Não há teste de triagem eficaz para as mulheres com risco médio e a triagem com exame pélvico não é mais recomendada em mulheres assintomáticas.[6] O CA-125 possui baixas sensibilidade e especificidade, com níveis normais em doença em estágio inicial e elevações com patologia ovariana não maligna. Um estudo clínico randomizado com mulheres de risco médio não mostrou nenhum benefício quanto à mortalidade e aumentou os danos no que se refere a estudos falso-positivos e complicações devido a procedimentos cirúrgicos.[A4] Enquanto se aguardam os resultados de outro grande estudo randomizado controlado, as recomendações atuais consistem em considerar aconselhamento genético e testes para as mulheres com história familiar de câncer ovariano.

O maior avanço recente na prevenção do câncer é o desenvolvimento de vacinas contra os mais carcinogênicos subtipos do papilomavírus humano (HPV) associados ao cânceres cervical (Caps. 192 e 373) e anal. A vacina tem o potencial de reduzir a morbidade significativa causada por tratamento de lesões pré-malignas, incluindo o risco de incompetência cervical e parto prematuro. As taxas de vacinação nos Estados Unidos são baixas, especialmente em comunidades minoritárias. Apesar disso, existe evidência de redução da prevalência de HPV desde que a vacina ficou disponível. Apesar de as preocupações com o fato de a aprovação tácita poder resultar em aumento da atividade sexual entre jovens adolescentes terem sido citadas pelos pais como um motivo para atrasar a vacinação, a evidência não demonstra que essa preocupação seja fundamentada. Agora as diretrizes recomendam adiar a triagem com teste de Papanicolaou em mulheres até a idade de 21 anos e aumentar o intervalo de triagem para a cada 2 anos em mulheres de 20 a 29 anos e a cada 3 a 5 anos em mulheres de 30 anos e mais velhas, caso tenha sido demonstrado na primeira triagem que não há riscos para os subtipos de HPV e que a sorologia para HPV é negativa.[7] Os testes de Papanicolaou não são recomendados para mulheres após histerectomia por indicações não malignas ou para mulheres com idade superior a 65 anos com rastreamento recente adequado e sem fatores de risco.

Osteoporose

Fratura de quadril devido à osteoporose (Cap. 243) é uma das principais causas de incapacidade, perda de independência e elevação da taxa de mortalidade em mulheres mais velhas. A prevenção da osteoporose pela ingestão de cálcio e vitamina D e exercícios de levantamento começam na puberdade e se estendem por toda a vida adulta. As mulheres precisam de uma ingestão de cálcio de 1.000 mg/dia, aumentando para 1.300 mg na puberdade e amamentação e para 1.200 mg após a menopausa, a fim de manter a força estrutural do osso. A vitamina D é um elemento necessário para a absorção de cálcio (Cap. 218) e está disponível mediante exposição direta ao sol ou suplementação de vitamina D do leite (não da maioria dos demais laticínios) e de alguns sucos. Dados epidemiológicos sugerem deficiência de vitamina D em mulheres nos Estados Unidos. Isso é atribuído a baixos níveis de reposição dietética, diminuição da exposição ao sol com o uso de protetores solares e falta de produção de vitamina D na pele (mesmo com a exposição ao sol), em climas frios, durante os meses de inverno. A triagem para uma única linha de base de nível sérico de 25-hidroxivitamina D pode fornecer informações úteis sobre a adequação de mulheres a suas dietas, com níveis acima de 20 ng/mL sendo considerados suficientes ou ideais. A reposição diária de 600 UI de vitamina D é recomendada para mulheres, com 800 UI sendo recomendadas após 70 anos de idade.

Embora não exista prognóstico em longo prazo sobre os benefícios da absortometria radiológica de dupla energia (DXA) e de triagem (densitometria óssea por DEXA), a maioria das diretrizes recomenda triagem com DXA nas mulheres com 65 anos de idade e nas mulheres com 50 a 65 anos que têm um fator de risco (tabagismo, história familiar, IMC <22 ou uso de álcool). Um algoritmo para avaliar o risco de fratura óssea de acordo com a DXA e fatores de risco individuais está disponível através da Organização Mundial da Saúde e pode guiar a tomada de decisão sobre tratamento preventivo.[8] Terapia com estrogênio em longo prazo não é recomendada para a prevenção da osteoporose. As complicações da terapia com bifosfonatos incluem as erosões gastroesofágicas, que são evitáveis na maioria das mulheres com a administração de doses semanais, com o estômago vazio, mantendo a posição sentada durante 30 minutos. Osteonecrose mandibular (Cap. 248), rara mas debilitante, foi observada em mulheres com e sem fatores de risco, como a doença dentária. O raloxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrogênio, tem os benefícios da prevenção de osteoporose, reduzindo o risco de câncer de mama, sem aumentar o risco de DCV; ele tem sido subutilizado como um agente de prevenção.

Causas comuns de morbidade em mulheres

Obesidade

As taxas de obesidade continuam subindo, e sua prevalência é maior em mulheres do que em homens, especialmente entre as de baixa renda e grupos minoritários (Cap. 220). As taxas de aumento da obesidade em mulheres duplicaram desde 1976-1980, quando eram de 17%, para uma taxa de 35% em 2007-2010. A redução dietética em calorias e o consumo calórico aumentado com exercício aeróbico são estratégias para tratamento de curto e longo prazos. Estudos sugerem que nenhuma dieta simples é superior às outras, e algumas dietas comuns podem reduzir o peso corporal. O aumento da atividade durante o curso da rotina diária é tão eficaz quanto a intervalos mais curtos de mais atividade vigorosa. Os programas mais eficazes incluem uma combinação de terapia comportamental, quer individualmente ou em grupos, para lidar com padrões comportamentais na ingestão alimentar, juntamente com a dieta e o exercício. Perda de peso de meio a 1 kg por semana e uma perda total de até 5% a 10% do peso corporal são objetivos realistas. Mesmo pequenas alterações no peso e aumentos modestos na atividade física reduzem a morbidade e a mortalidade em uma base populacional.

Exercício e alterações na dieta são difíceis para muitas pessoas, por uma ampla variedade de razões. O ambiente físico pode não ser favorável à atividade física devido à natureza sedentária da maioria dos locais de trabalho, à falta de áreas seguras para exercícios e a projetos da arquitetura característicos, tais como a falta de acesso fácil a escadas em vez de elevadores. O uso de alimentos preparados e o consumo de *fast-food*, ricos em gordura e calorias e de baixo conteúdo nutricional, aumenta o risco da obesidade.

Atualmente não existem intervenções baseadas em evidências para apoiar a redução de peso no contexto de uma breve visita ao consultório. A maioria das diretrizes foca na avaliação do índice de massa corporal (IMC) em todas as mulheres e na recomendação de restrição de dieta para redução de peso e exercício, incluindo a terapia comportamental para apoiar tais alterações comportamentais. O orlistat e a sibutramina são fármacos aprovados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA), com eficácia moderada na redução do peso, que devem ser usados em conjunto com um programa de exercício e dieta e não como terapia única. Para mulheres obesas com IMC maior que 40, ou aquelas com um IMC maior que 35 e comorbidades importantes, tais como diabetes, apneia do sono ou osteoartrite, a cirurgia bariátrica (Cap. 220) é indicada, uma vez que a perda de peso por outros métodos falhou. A cirurgia bariátrica leva a benefícios de curto e longo prazos em múltiplas comorbidades e redução da mortalidade devido a melhora nas comorbidades. Essencial para o sucesso dessa intervenção é uma abordagem de equipe, com avaliação psicológica, dieta e programas de exercícios, começando antes e se mantendo após a cirurgia. O tratamento da obesidade em geral é discutido com mais detalhe no Capítulo 220.

Depressão

Depressão maior e outros distúrbios relacionados, incluindo a distimia, predominam em mulheres (Cap. 434). Várias pequenas ferramentas de triagem têm sido desenvolvidas para identificar a depressão. Mulheres com depressão têm alta probabilidade de chamar a atenção do sistema de atendimento à saúde. Depressão é uma comorbidade significativa em muitas condições médicas crônicas. As queixas somáticas são uma apresentação comum de distúrbios depressivos. Há uma probabilidade de que todas as especialidades atendam os pacientes com sintomas inexplicados, como dor torácica, dor de cabeça, dor abdominal e outras queixas. A depressão deve ser considerada um diagnóstico primário ou secundário para ser tratada como parte do plano terapêutico geral.

Transtornos de Ansiedade

Transtornos de ansiedade também predominam em mulheres e comumente coexistem com os distúrbios depressivos. Distúrbios de ansiedade, incluindo o transtorno de estresse pós-traumático, podem ser uma consequência de violência contra as mulheres, que frequentemente permanece não identificada (Cap. 241). Os benzodiazepínicos têm demonstrado ser seguros e eficazes no uso em curto prazo. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e terapias comportamentais são eficazes para o tratamento em longo prazo dos transtornos de ansiedade.

Osteoartrite

Osteoartrite (Cap. 262) é uma das causas mais comuns de morbidade e limitação do estado funcional, especialmente no envelhecimento de mulheres. A avaliação da dor e o estado funcional são básicos no tratamento. A fisioterapia e a terapia ocupacional, para restaurar o estado funcional, são componentes críticos do tratamento. Substituição articular (Cap. 276) deve ser considerada e recomendada quando o estado funcional interfere nas atividades da vida diária e os cuidados de suporte e outras estratégias de controle dos sintomas se mostram ineficazes.

Tabagismo

O uso de tabaco, mais comumente do cigarro, continua a ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade preveníveis em mulheres (Cap. 32). Embora tenha havido muito progresso nos esforços para a interrupção do tabagismo, mulheres jovens continuam a iniciar o tabagismo, sendo altas as taxas de falha na cessação desse hábito. A atuação dos prestadores de cuidados de saúde pode determinar taxas de abandono ao tabagismo de 1% a 2% por meio de afirmações simples incentivando os fumantes a pararem. Ganhos adicionais na cessação do tabagismo são possíveis com o aconselhamento do paciente, que envolve a avaliação da fase de prontidão para mudanças e o fornecimento de aconselhamento específico para cada estágio.

A reposição de nicotina é igualmente eficaz para mulheres e homens. Fumantes com dependência de nicotina (aquelas que fumam mais de um maço ao dia ou fumam 20 minutos depois de despertarem) se beneficiarão mais da reposição de nicotina. Muitas mulheres relatam ganho de peso e isso é uma grande barreira ao abandono do tabagismo. O Capítulo 32 descreve em detalhe o tabagismo e as abordagens para o tratamento.

Uso de Álcool e Uso de Substâncias

Estima-se que a dependência de álcool esteja presente em 5% das mulheres; no entanto, isso é subidentificado na prática clínica (Cap. 33). Está bem estabelecido que, nas mulheres, as quantidades de álcool que causam doença hepática relacionada com o álcool e outras doenças são menores em comparação com as usadas pelos homens e aumentam o risco de câncer de mama. Também preocupante é a frequência do consumo excessivo de álcool numa só ocasião (*binge drinking*, definido como quatro doses ou mais em uma única ocasião) por mulheres. Existem relatos de que uma em cada oito mulheres bebe com esse padrão, apresentando risco de más decisões quanto à segurança pessoal.

Embora as mulheres em geral apresentem taxas de abuso da maioria das substâncias mais baixas do que os homens, elas têm taxas semelhantes de utilização não médica de narcóticos (cerca de 2% da população), um problema que mais do que duplicou na última década, sendo que as mortes por *overdose* de narcóticos aumentaram cinco vezes nas mulheres no mesmo período de tempo. As recomendações atuais incluem treinamento específico para todos os médicos que prescrevem; além disso, todos os pacientes não oncológicos que recebem prescrição de narcóticos por mais do que 30 dias devem fazer parte de um programa de narcóticos que inclua assinatura de consentimento sobre riscos e benefícios, acordo para obtenção dos medicamentos a partir de uma única clínica e acordo para monitoramento, incluindo contagens aleatórias de comprimidos e exame toxicológico para identificar a presença da medicação prescrita e a ausência de outras substâncias.[9]

O abuso e dependência de álcool e o abuso e dependência de drogas estão descritos e discutidos detalhadamente nos Capítulos 33 e 34, respectivamente.

Incontinência

A incontinência urinária (Cap. 26) é uma causa frequentemente negligenciada das principais limitações do estado funcional em mulheres de meia-idade e idosas. Até metade das mulheres afetadas sub-relata esse problema para seus médicos e altera seus estilos de vida para se adaptar, incluindo a redução da ingesta de líquidos, evitação de atividades que exacerbam o problema e restrição de viagens em que o acesso a instalações sanitárias é incerto. Existem duas categorias de incontinência — incontinência de esforço e incontinência de urgência, embora as mulheres comumente tenham aspectos de ambos os tipos. A incontinência de esforço é definida como perda urinária decorrente do aumento da pressão intra-abdominal, tal como ocorre com espirros ou tosse, bem como ao correr ou andar. As razões mais comuns são relaxamento do assoalho pélvico, geralmente decorrente de parto. Exercícios de Kegel são frequentemente recomendados, mas são de valor limitado. Uma série de procedimentos cirúrgicos está disponível para lidar com essa condição. Os procedimentos menos invasivos podem ser testados inicialmente e incluem o pessário vaginal, ou injeções periuretrais com material biodegradável como o colágeno ou com materiais não biodegradáveis. Incontinência de urgência, descrita como instabilidade do músculo detrusor, resulta em necessidade de micção com baixos volumes. Medicamentos anticolinérgicos e treinamento esfincteriano são eficazes. A avaliação urodinâmica deve ser considerada se o histórico não identificar claramente uma causa. O problema da incontinência é tratado em mais detalhe no Capítulo 26.

Doença pelo HIV

Os fatores de risco para doença pelo HIV em mulheres são os contatos heterossexuais em 80% dos casos novos e o uso de drogas injetáveis em 20%. O HIV continua a afetar mulheres dos grupos minoritários desproporcionalmente, com 61% dos casos incidentes manifestando-se em mulheres afro-americanas. As taxas de incidência continuam menores em mulheres do que em homens, com apenas os 27% dos casos; em grande parte, isso é devido ao fato de que o contato sexual entre homens continua a ser responsável por 72% dos novos casos entre o sexo masculino. Entretanto, o número absoluto de novas infecções por contato heterossexual é duas vezes mais alto nas mulheres do que em homens. Mulheres com HIV/AIDS continuam a ter sobrevida pior do que os homens, apesar da disponibilidade da terapia antirretroviral. Não existem dados sobre as diferenças da eficácia da terapia por gênero e não existem recomendações específicas de gênero quanto ao momento e tipo de terapia antirretroviral. Alguns dados sugerem que é menos provável que as mulheres adiram a um esquema de terapia antirretroviral do que os homens. A diferença de gênero na adesão à terapia, segundo um estudo, foi associada ao fato de que, ao cuidarem de crianças dependentes, descuidam-se de seu próprio tratamento. Displasia e cânceres cervical e anal são mais comuns entre mulheres com HIV do que naquelas sem o vírus. Portanto, os exames anuais de Papanicolaou são recomendados para todas as mulheres com infecção pelo HIV, mesmo na ausência de um resultado positivo de teste para HPV. Não há evidências suficientes para apoiar o rastreamento para displasia anal, mas os prestadores de cuidados devem estar cientes do risco aumentado e realizar um exame externo em busca de evidências de lesões.

Profilaxia e tratamento das complicações de HIV/AIDS são discutidos em detalhe no Capítulo 389, e outros aspectos do HIV/AIDS são abordados em capítulos individuais na Seção XXIV.

Saúde reprodutiva

Todos os profissionais que cuidam de mulheres com potencial reprodutivo devem considerar as implicações da prevenção e das decisões terapêuticas. Como a metade de todas as gestações nos Estados Unidos não é planejada, os médicos devem habitualmente perguntar sobre práticas contraceptivas e considerá-las em seus planos de cuidados.

Todos os prestadores de atendimento primário devem ficar à vontade para procederem ao aconselhamento de pacientes sobre as opções contraceptivas e a prescrição de contraceptivos orais. As contraindicações absolutas para contraceptivos orais são histórico pessoal de DCV, doença tromboembólica, enxaqueca com aura e câncer ginecológico ou de mama. Uma histórico familiar de câncer não é considerado uma contraindicação; de fato, os dados sugerem que o uso de contraceptivos orais diminui o risco de câncer de endométrio e ovário. As fumantes em uso de contraceptivos orais apresentam aumento do risco de eventos tromboembólicos, mais especialmente aquelas com mais de 30 anos. O uso de anticoncepcional oral é considerado seguro para mulheres não fumantes até a menopausa. Embora o fator V de Leiden e outras trombofilias (Cap. 176) tenham sido associados a um risco aumentado de trombose venosa profunda em pacientes que tomam contraceptivos orais, o risco absoluto para qualquer mulher ainda é muito baixo, portanto a triagem para essa e outras trombofilias genética não é indicada. A hipertensão preexistente é uma contraindicação relativa para o uso de anticoncepcional oral. Algumas mulheres desenvolvem pressão arterial elevada com contraceptivos orais, portanto a pressão arterial deve ser monitorada em 3 meses após o início do tratamento com o medicamento e, então, anualmente.

Os profissionais da saúde devem considerar as implicações reprodutivas de todos os medicamentos crônicos em mulheres com potencial reprodutivo (Cap. 239), já que os efeitos teratogênicos das medicações podem ocorrer durante o primeiro trimestre e antes de uma avaliação obstétrica inicial. Por princípio, quando se escolhe um medicamento para doenças crônicas para mulheres durante seus anos reprodutivos, devem-se selecionar aqueles com maior perfil de segurança durante o primeiro trimestre de gravidez.[10] A Tabela 237-2 descreve categorias comuns de fármacos e recomendações para uso na gestação.

Medicações antidepressivas merecem atenção particular em virtude de os dados serem conflitantes com relação ao seu uso na gestação.[11] Alguns relatórios iniciais sugeriram que os antidepressivos, especialmente a paroxetina, estavam associados a defeitos congênitos, parto prematuro e mortalidade neonatal. No entanto, nos estudos capazes de avaliar se as prescrições foram aviadas ou não e que tiveram em conta a gravidade da depressão e outros fatores de risco para defeitos congênitos, especificamente o tabagismo, os riscos dos antidepressivos não foram superiores aos da população em geral. Para mulheres que não desejam usar medicação durante a gravidez, a recomendação é proceder à redução gradual da dosagem durante o curso de várias semanas, e não parar abruptamente, mantendo a medicação. O risco de depressão não tratada durante a gravidez e de depressão pós-parto para a mulher e seu bebê é substancial. Portanto, os objetivos do tratamento devem consistir em fornecer uma dose adequada e até mesmo maior para evitar o agravamento da depressão durante este período e prover uma vigilância intensa das mulheres, quer interrompam ou não os medicamentos antidepressivos.

Referência de Grau A

A1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321–333.

A2. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non–ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:71–80.

A3. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med.* 2013;369:245–254.

A4. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2011;305:2295–2303.

Referências Gerais

1. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:1243–1262.
2. Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart*. 2012;98:920–925.
3. Van Hemelrijck M, Michaelsson K, Linseisen J, et al. Calcium intake and serum concentration in relation to risk of cardiovascular death in NHANES III. *PLoS ONE*. 2013;8:e61037.
4. Xiao Q, Murphy RA, Houston DK, et al. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: the National Institutes of Health-AARP diet and health study. *JAMA Intern Med*. 2013;173:639–646.
5. Bleyer A, Welch HG. Effect of screening mammography on breast cancer incidence. *N Engl J Med*. 2012;367:1998–2005.
6. Qaseem A, Humphrey LL, Harris R, et al. Screening pelvic examination in adult women: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2014;161:67–72.
7. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:147–172.
8. FRAX WHO Risk Assessment Tool. http://www.shef.ac.uk/FRAX/; Accessed February 7, 2015.
9. Vital signs:. overdoses of prescription opioid pain relievers and other drugs among women—United States. *1999-2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62:537–542.
10. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, et al. North American AED Pregnancy Registry; North American AED Pregnancy Registry. *Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. Neurology*. 2012;78:1692–1699.
11. Stephansson O, Kieler H, Haglund B, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. *JAMA*. 2013;309:48.

No Brasil

As políticas públicas de saúde voltadas para a atenção à saúde da mulher no Brasil têm dado enfoque à prevenção e ao diagnóstico precoce dos cânceres de mama e colo uterino e à saúde reprodutiva, com programas voltados para a atenção no pré-natal, parto, puerpério e para o planejamento familiar.

A priorização dos programas deve-se ao impacto dessas condições à morbimortalidade das mulheres brasileiras: o câncer de mama é o mais incidente na população feminina, excluídos os tumores de pele não melanoma (estimativa de 57.960 casos em 2016, segundo o Instituto Nacional do Câncer – INCA), com uma taxa de mortalidade de aproximadamente 12 óbitos a cada 100 mil mulheres, e o câncer de colo uterino (estimativa de 16.340 casos em 2016, segundo o INCA) representa a quarta causa de morte por câncer entre mulheres no Brasil. As disparidades na saúde também são observadas na população brasileira: na região Norte, por exemplo, o câncer de colo do útero é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres.

O enfoque dado aos programas para a saúde reprodutiva das mulheres justifica-se pelas altas taxas de mortes maternas evitáveis observadas no Brasil. Apesar dos esforços para a melhoria da qualidade da atenção ao pré-natal, parto e puerpério, a mortalidade materna no Brasil mantém-se estável desde 1996, com taxa em torno de 50 mortes por 100.000 nascidos vivos. Para a microrregião do norte do Espírito Santo, as estatísticas apresentam-se ainda mais preocupantes, já que essa razão de mortalidade materna pode chegar a aproximadamente 100/100.000 nascidos vivos.

Recentemente tem-se buscado o acolhimento das necessidades de saúde das mulheres de todas as faixas etárias, com a inclusão de programas voltados para a saúde das adolescentes – recomendação de vacinação contra o HPV – e das mulheres na menopausa – instituição da Portaria n° 451/2014 que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. A seguir, relacionaremos as principais recomendações brasileiras para o cuidado integral à saúde das mulheres (Tabela 1).

Tabela 1

Principais recomendações brasileiras para o cuidado integral às necessidades de saúde da mulher

Condição clínica	Recomendações
Hipertensão arterial	Rastreamento por meio da aferição da pressão arterial em mulheres a partir de 18 anos de idade
Dislipidemias	Rastreamento por meio da dosagem dos lipídios séricos em mulheres a partir dos 20 anos de idade, quando se enquadrarem como grupo de alto risco para doença coronariana
Diabetes tipo 2	Rastreamento por meio da glicemia de jejum em mulheres acima de 18 anos com pressão arterial sustentada maior do que 135/80 mmHg
Câncer de mama	Exame clínico das mamas (ECM) anual a partir dos 40 anos de idade. Se ECM alterado, mamografia. Rastreamento com mamografia em intervalos de dois anos em mulheres entre 50 e 74 anos de idade. Rastreamento com mamografia anual em mulheres de 35 anos ou mais com risco elevado para câncer de mama
Câncer de colo uterino	Vacinação de adolescentes entre 9 e 13 anos de idade, com duas doses da vacina quadrivalente (0 e 6 meses) Até 2015 preconizava-se a vacinação com três doses em esquema estendido (0, 6 e 60 meses). Há evidências de maiores títulos de anticorpos nas segunda e terceira doses quando a vacinação é realizada no esquema estendido. Esse esquema também tem sido utilizado em outros países, como Canadá, México, Colômbia e Suíça. Estudos recentes com o esquema de duas doses não mostraram diferenças nos níveis de anticorpos em relação ao esquema estendido.
	Rastreamento por meio de citologia oncótica (*Papanicolaou*) a cada três anos em mulheres com idade entre 25 e 64 anos que já tiveram ou têm atividade sexual. Mulheres HIV positivas ou imunossuprimidas devem ser rastreadas anualmente a partir do início da atividade sexual.
Câncer colorretal	Rastreamento por meio de pesquisa de sangue oculto nas fezes, colonoscopia ou sigmoidoscopia, em intervalo anual ou bienal, em mulheres entre 50 e 75 anos de idade.
Osteoporose	Ingestão diária de 800 – 1.000 UI de vitamina D para mulheres a partir de 50 anos de idade. Dieta rica em cálcio (1.200 mg/dia). Densitometria óssea em mulheres com idade igual ou superior a 65 anos ou em mulheres entre 50 e 69 anos com fatores de risco para fratura. Tratamento: atividade física, prevenção de quedas, desencorajamento do tabagismo e da ingestão excessiva de álcool, suplementação de cálcio e vitamina D, alendronato ou risendronato de sódio.

Bibliografia

Ministério da Saúde *Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa. Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres*. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.

Ministério da Saúde *Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Controle dos cânceres do colo do útero e da mama*. 2ª ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2013.

Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de Saúde. Estatísticas vitais. Mortalidade e nascidos vivos: nascidos vivos 1994-2011. Brasília, 2013.

Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Vacina contra HPV na prevenção de câncer de colo do útero: Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 82. Brasília, 2013.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n (451 de 9 de junho de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Brasília, 2014.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Rastreamento. Brasília, 2010.

Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Diretrizes Brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2ª edição. Rio de Janeiro, 2016.

Contracepção

Beverly Winikoff

Daniel Grossman

Uso de contraceptivos

A contracepção permite que homens e mulheres evitem a fertilidade indesejada através da prevenção da gravidez. Os métodos podem ser classificados de muitas formas diferentes. Alguns esquemas de classificação distinguem entre os mecanismos (p. ex., barreiras ao encontro entre o espermatozoide e o óvulo *versus* métodos que impedem a ovulação); outras categorias enfatizam o momento da utilização (no momento da relação sexual *versus* contínua); outras classificações concentram-se na permanência do método (esterilização, que é utilizada como um método permanente, os métodos de ação prolongada que duram anos e os métodos de curto prazo que dependem periodicamente do comportamento do usuário, todos os dias ou a cada exposição à gravidez). Existem vantagens e desvantagens para cada método contraceptivo. Essasvantagens e desvantagens devem ser completamente esclarecidas para que o indivíduo ou o casal escolha o método mais apropriado, que se adapte ao seu estilo de vida e seja usado da forma mais eficaz. Como as contraindicações médicas para cada método são incomuns entre as mulheres jovens, na maioria dos casos a escolha do método contraceptivo depende principalmente das preferências da usuária.

Nos Estados Unidos, aproximadamente 62 milhões de mulheres estão em idade reprodutiva (15 a 44 anos) e aproximadamente 38 milhões (62%) estão usando um método contraceptivo.[1] Entre as restantes mulheres, a maioria era ou estéril sem contraceptivos (cerca de 2%), estava grávida ou tentando engravidar (8%), ou nunca foi sexualmente ativa ou não havia tido atividade sexual recentemente (19%). Cerca de 8% das mulheres eram sexualmente ativas nos 3 meses anteriores, mas não estavam usando um método de contracepção. Cerca de 50% das gravidezes nos Estados Unidos são acidentais[2] e mais da metade dessas gestações ocorrem em mulheres que não estão praticando contracepção.[3]

Nos Estados Unidos, de 2006 a 2010, os métodos de prevenção da fertilidade mais comumente utilizados foram os contraceptivos orais (COs) e a esterilização feminina, usados por 17,1% e 16,5% das mulheres com idades entre 15 e 44 anos, respectivamente.[4] Em seguida, na frequência de utilização, estava o preservativo peniano (10,2%), seguido pela esterilização masculina (6,2%). A progestina injetável foi usada por 2,4%. No entanto, o dispositivo intrauterino (DIU), o método mais eficaz de contracepção reversível, foi usado por apenas 3,5%, embora este valor seja cerca de três vezes maior do que a proporção usando um DIU em 2002. Entre 1982 e o período de 2006 a 2010, houve uma diminuição acentuada da utilização do diafragma e um aumento do uso do preservativo peniano.

Eficácia dos Contraceptivos

Apesar do aumento no uso de métodos contraceptivos pelas mulheres americanas desde 1982, cerca de metade das gravidezes não é planejada, ou seja, é inoportuna ou indesejada. Das 6,6 milhões de gravidezes que ocorreram nos Estados Unidos em 2006 (os dados disponíveis mais recentes), 49% não foram planejadas e 43% dessas gravidezes foram interrompidas por aborto eletivo. Das mulheres com uma gravidez não planejada, 50% afirmaram que estavam usando um método contraceptivo no mês em que conceberam. Nos últimos anos, as taxas de gravidez na adolescência diminuíram e as mulheres com idade entre 18 e 24 anos apresentaram as maiores taxas de gravidez não planejada. As mulheres pobres e as mulheres solteiras que vivem com um parceiro têm taxas significativamente mais elevadas de gravidez indesejada em comparação com as mulheres com maiores rendimentos e as mulheres que são casadas ou que não vivem com um parceiro. A investigação identificou uma variedade de fatores associados com a não utilização de contracepção ou com falhas no uso, incluindo os efeitos colaterais (experienciados e temidos), a não apreciação de um método, as razões pessoais ou religiosas e as barreiras ao acesso, incluindo a dificuldade de obtenção da prescrição ou do método em si e o elevado custo de um método.

A necessidade mais premente no mundo é que os métodos contraceptivos altamente eficazes já disponíveis sejam acessíveis para a maioria da população e, também, que esses métodos satisfaçam as necessidades das mulheres de diferentes idades e com diferentes requisitos reprodutivos.[5]

Uso Perfeito *versus* Uso Típico

Os termos *uso perfeito* e *uso típico* descrevem diferentes aspectos da eficácia dos vários métodos contraceptivos. O uso perfeito refere-se à utilização do método tal como recomendado e abrangendo todos os atos de exposição à gravidez. Então, por exemplo, para os métodos dependentes do usuário como as pílulas orais ou preservativos penianos, essa medida só pode ser aplicada a situações em que o usuário usa o método de forma confiável todos os dias ou em cada ato de relação sexual. O uso perfeito é uma medida da máxima eficácia possível do método. Por outro lado, o *uso típico* é uma medida de quão eficazes são os métodos quando usados da forma que um grupo de pessoas sob estudo realmente os usa. Essas taxas podem ser consideravelmente menores que as taxas de uso perfeito, especialmente se existir a possibilidade de não usar o método em todas as relações sexuais ou, de outra forma, não usar o método conforme recomendado. Os métodos utilizados no momento do coito têm maiores taxas de falha do que os COs, implantes, injeções, DIUs e esterilização. Os DIUs, implantes e esterilização têm menores taxas de falha do que os comprimidos, injeções e adesivos porque eles agem por um longo período de tempo e porque a usuária não precisa fazer para continuar a usá-los. A Tabela 238-1 ilustra as diferenças nas taxas de insucesso entre os métodos contraceptivos em condições de uso perfeito e típico.

Tabela 238-1

porcentagem de mulheres que têm uma gravidez indesejada durante o primeiro ano de uso típico e uso perfeito da contracepção e porcentagem de mulheres que continua usando no final do primeiro ano — estados unidos

MÉTODO	*MULHERES QUE TÊM UMA GRAVIDEZ INDESEJADA DURANTE O PRIMEIRO ANO DE USO (%)*		*MULHERES QUE CONTINUAM USANDO NO FINAL DO 1° ANO (%)*‡
	USO TÍPICO*	USO PERFEITO†	
Nenhum método§	85	85	—
Espermicidas‖	28	18	42
Métodos baseados no conhecimento da fertilidade¶	24	—	47
Método dos dias-padrão	—	5	—
Método dos 2 dias	—	4	—
Método da ovulação	—	3	—
Método sintotérmico	—	0,4	—
Coito interrompido	22	4	46
Esponja			
Mulheres multíparas	24	20	36
Mulheres nulíparas	12	9	—
Preservativo**			
Feminino	21	5	41
Masculino	18	2	43
Diafragma††	12	6	57
Pílula combinada e pílula somente de progestina	9	0,3	67
Adesivo Evra	9	0,3	67
NuvaRing	9	0,3	67
Depo-Provera	6	0,2	56
Dispositivos intrauterinos			
Paragard (contendo cobre)	0,8	0,6	78
Mirena (liberador de levonorgestrel)	0,2	0,2	80
Implanon	0,05	0,05	84
Esterilização feminina	0,5	0,5	100
Esterilização masculina	0,15	0,10	100
Método da amenorreia lactacional‡‡	—	—	—

Adaptada de Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*. 2011;83:397-404.

* Porcentagem das que têm uma gravidez acidental durante o primeiro ano se não pararem o uso por qualquer outro motivo, entre os casais típicos que iniciam o uso de um método (não necessariamente pela primeira vez). As estimativas da probabilidade de gravidez durante o primeiro ano de uso típico para os espermicidas e diafragma são retiradas do *National Survey Growth* (NSFG) de 1995 e corrigidas para a subnotificação do aborto; as estimativas para os métodos baseados no conhecimento da fertilidade, coito interrompido, preservativo masculino, pílula e Depo-Provera são retiradas do NSFG de 1995-2002 e corrigidas para a subnotificação do aborto.

† Porcentagem das que têm uma gravidez acidental durante o primeiro ano se não pararem o uso por qualquer outro motivo, entre casais que iniciam o uso de um método (não necessariamente pela primeira vez) e o usam perfeitamente (consistente e corretamente).

‡ Porcentagem de casais tentando evitar a gravidez que continuam usando um método por 1 ano.

§ A porcentagem das que engravidam apresentada na segunda e terceira colunas é baseada em dados de populações em que a contracepção não é usada e em que as mulheres deixam de usar contracepção para engravidar. Nessas populações, cerca de 89% engravidam dentro de 1 ano. Essa estimativa foi ligeiramente reduzida (para 85%) de modo a representar a porcentagem que ficaria grávida dentro de 1 ano, entre as mulheres que não dependem de métodos de contracepção reversíveis, se abandonassem completamente a contracepção.

‖ Espumas, cremes, géis, supositórios vaginais e filme vaginal.

¶ O método da ovulação e dos 2 dias baseiam-se na avaliação do muco cervical. O método dos dias-padrão evita relações sexuais nos dias 8 a 19 do ciclo. O método sintotérmico é um método de dupla segurança baseado na avaliação do muco cervical para determinar o primeiro dia fértil e na avaliação do muco cervical e temperatura para determinar o último dia fértil.

** Sem espermicidas.

†† Com creme espermicida ou geleia.

‡‡ Este é um método de contracepção temporário altamente eficaz. No entanto, para manter a proteção eficaz contra a gravidez, deve ser utilizado outro método de contracepção assim que a menstruação reinicia, a frequência dos períodos de amamentação diminui, as mamadeiras são introduzidas ou o bebê atinge 6 meses de idade.

As taxas cumulativas de falha para a utilização dos métodos de ação prolongada são baixas. A eficácia da contracepção reversível de ação prolongada é superior à das pílulas contraceptivas, adesivo ou anel e não é alterada em adolescentes e mulheres jovens.[6] As taxas cumulativas de falha de todos os tipos de esterilização tubária são de 1,31% durante os primeiros 5 anos após o procedimento e de 1,85% após 10 anos; as taxas são mais elevadas para fulguração tubária e menores para a ressecção segmentar. A taxa cumulativa de gravidez para uma utilização de 5 anos do DIU liberador de levonorgestrel é de 0,5% e para uma utilização de 10 anos do DIU T380 de cobre é de 1,7%.

A Organização Mundial da Saúde desenvolveu um gráfico que representa muito bem as taxas de falha do uso real (típico) da maioria dos contraceptivos, dividindo-os em três classes principais de eficácia (Fig. 238-1).

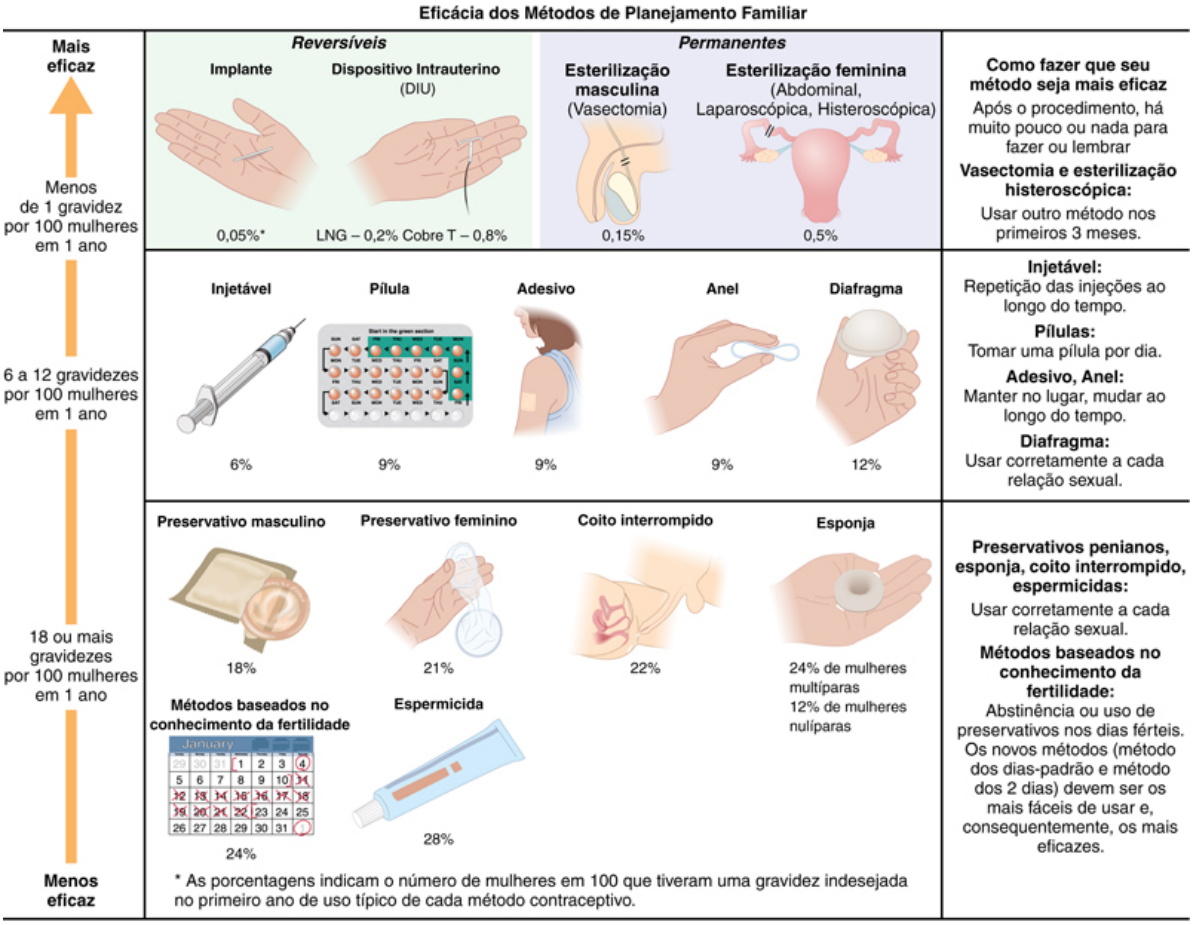

Os preservativos penianos devem ser sempre usados para reduzir o risco de infecções sexualmente transmissíveis.

Outros métodos de contracepção

Método da Amenorreia Lactacional: O MAL é um método de contracepção temporário altamente eficaz.

Contracepção de Emergência: Os comprimidos de contracepção de emergência ou o DIU de cobre após uma relação sexual não protegida reduzem substancialmente o risco de gravidez.

FIGURA 238-1 Diagrama detalhado da eficácia dos métodos de planejamento familiar com instruções para as usuárias. (Adaptada de World Health Organization (WHO) Department of Reproductive Health and Research, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs (CCP), Knowledge for Health Project. *Family Planning: A Global Handbook for Providers.* 2011 updates. Baltimore, Geneva: CCP and WHO; 2011, and Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception.* 2011;83:397-404.)

Contraindicações, Riscos e Benefícios

A maioria dos contraceptivos pode ser usada com segurança pela maioria das pessoas, mas algumas condições ou medicamentos concomitantes são considerados contraindicações para o seu uso. Os U.S. Centers for Disease Control and Prevention desenvolveram os Critérios Médicos de Elegibilidade (CME) com base na evidência para o uso de contraceptivos, segundo um documento semelhante desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde.[7,8] Os CME categorizam as condições ou medicamentos em quatro grupos para cada método contraceptivo: 1 — sem restrição ao uso; 2 — as vantagens do uso geralmente superam os riscos teóricos ou comprovados; 3 — os riscos teóricos ou comprovados geralmente superam as vantagens do uso do método; e 4 — a condição representa um risco inaceitável para a saúde se o método for usado. Para as condições que representam contraindicações relativas (categoria 3 dos CME), é importante reconhecer que a gravidez também pode ser arriscada, e se o método for a melhor escolha para evitar uma gravidez indesejada, o risco pode compensar.

Além de evitarem uma gravidez indesejada, muitos métodos contraceptivos têm benefícios adicionais. Alguns dos benefícios não contraceptivos mais significativos incluem a redução do risco de transmissão do HIV e de outras doenças sexualmente transmissíveis associada ao uso de preservativos penianos masculinos e preservativos femininos, bem como a redução da dismenorreia e menorragia associada ao uso de contracepção hormonal combinada.

Tipos de contraceptivos

Métodos Naturais

Os métodos que dependem da infertilidade natural das diferentes fases do ciclo menstrual ou da vida frequentemente são chamados métodos "naturais". Na verdade, esses métodos não são mais naturais do que outros métodos, pois envolvem interrupções no desejo "natural" de intimidade sexual; no entanto, eles não dependem de qualquer tecnologia externa específica para criar um estado de baixa fertilidade potencial. Como o espermatozoide masculino só consegue sobreviver por 5 dias no trato genital feminino e os óvulos femininos têm uma expectativa de vida de apenas cerca de 24 horas, a janela para a fertilização é de apenas 5 a 6 dias em cada mês. Em teoria, se os casais evitarem as relações sexuais não protegidas nesses 5 a 6 dias, o potencial de gravidez é acentuadamente reduzido. O método do calendário conta os dias do ciclo para prever os dias férteis e inférteis e o método sintotérmico depende do calendário juntamente com os sinais biológicos da ovulação iminente (alterações no muco vaginal) e da ovulação em si (aumento da temperatura corporal basal) para melhorar a previsão dos dias "seguros" para ter relações sexuais. A amamentação no período pós-parto também reduz a fertilidade e é considerada outro método natural de contracepção. A amamentação exclusiva durante os primeiros 6 meses após um parto fornece um bom nível de proteção contra a gravidez. No entanto, quando o lactente ultrapassa os 6 meses de idade ou quando outros alimentos além do leite materno se tornam parte da sua dieta, a mulher apresenta um risco muito maior para ovulação e possível gravidez.

O coito interrompido (quando o pênis é removido da vagina antes da ejaculação) é um método comumente usado, sendo que até 60% das mulheres reportam que já o usaram. Embora o método possa ser eficaz com o uso perfeito, com uma taxa de gravidez de somente 4% no primeiro ano de uso, a falha é muito mais comum em uso típico. Um estudo recente relatou que entre as mulheres americanas com idades dos 15 aos 24 anos usando o coito interrompido como seu principal método, 21% tiveram uma gravidez indesejada, o que constituiu uma taxa de gravidez significativamente mais elevada em comparação com as usuárias de outros métodos contraceptivos.

Métodos de Barreira

Os métodos de barreira são assim denominados porque o seu mecanismo de ação consiste em impor uma barreira química ou física entre o óvulo e o espermatozoide para que a fecundação não seja possível. Os métodos de barreira incluem os espermicidas, diafragma e preservativos penianos e femininos, entre outros.

Espermicidas

Todos os agentes espermicidas contêm um surfactante (nos produtos dos Estados Unidos este produto químico é o nonoxinol-9) que imobiliza ou mata o espermatozoide ao contato. Os produtos espermicidas estão disponíveis em espumas, cremes e supositórios vaginais que precisam ser colocados na vagina antes de cada ato de coito — e reaplicados mesmo se os atos de coito se seguirem imediatamente um após o outro. A eficácia do uso típico dos espermicidas como único contraceptivo está entre as mais baixas dos métodos modernos (cerca de 28% das mulheres usando o método relatam uma gravidez indesejada durante 1 ano de uso). Não existe nenhum aumento do risco de defeitos congênitos na descendência das mulheres que engravidam durante o uso de espermicidas.

Diafragma

Um diafragma é um dispositivo em forma de cúpula, de látex ou silicone, com um aro flexível que isola o trato genital superior do contato com o sêmen depositado. Geralmente é usado com um espermicida aplicado dentro e ao redor do aro. O dispositivo deve ser ajustado por um prestador de cuidados de saúde, que utiliza o maior tamanho possível que não cause desconforto ou pressão excessiva na vagina. A mulher precisará inserir o diafragma antes de cada ato de coito. Ele deve ser deixado no lugar por 6 horas após o coito, mas não deve ser deixado no lugar por mais de 24 horas porque pode causar ulceração do epitélio vaginal. No uso real, o diafragma é mais eficaz do que outros métodos de barreira (taxa de gravidez indesejada de 12% no primeiro ano de uso) e fornece proteção contraceptiva quase como as pílulas hormonais em uso real. O tamanho do diafragma para qualquer mulher pode mudar após um parto, aborto espontâneo ou aborto provocado após 14 semanas, uma cirurgia abdominal/pélvica ou uma alteração do peso de mais de 20%. O diafragma pode fornecer alguma proteção contra gonorreia e infecção por *Chlamydia*, mas não contra o HIV e herpes. Recomenda-se a utilização de preservativo se a infecção for uma preocupação. As usuárias de diafragma têm um risco aumentado de infecção do trato urinário.

Preservativo Masculino

O preservativo masculino é um dos contraceptivos conhecidos mais antigos. É seguro, fácil de usar e amplamente disponível. A versão moderna consiste em látex elástico ou bainha de plástico que se ajusta sobre o pênis ereto e captura o ejaculado do homem durante o coito. É a forma mais eficaz de prevenir a transmissão de infecções (incluindo HIV) durante o sexo e pode ser usado durante a relação sexual vaginal, oral ou anal. No entanto, os preservativos penianos de membrana natural (feitos de intestino de ovelha) não previnem infecções sexualmente transmissíveis. Os preservativos penianos podem ser usados para proteção contra a infecção, mesmo quando se usa outro método para proteção contra a gravidez. Em uso típico, se o preservativo for utilizado isoladamente para contracepção, cerca de 18% das mulheres terão uma gravidez indesejada em 1 ano. Para uma proteção ideal, o preservativo deve ser usado em cada ato sexual e requer a participação ativa do homem. Os lubrificantes que contêm produtos à base de óleo podem enfraquecer os preservativos penianos de látex e não devem ser usados em conjunto; os lubrificantes à base de água (K-Y gel é um deles) são seguros. O preservativo masculino não tem efeitos colaterais, exceto uma possível irritação ou alergia.

Preservativo Feminino

O preservativo feminino é uma bolsa macia, pouco ajustada e pré-lubrificada com dois anéis de poliuretano flexíveis, um em cada extremidade. O anel menor, na extremidade fechada, é inserido bem no fundo da vagina, criando uma barreira ao esperma. O anel maior permanece fora da vagina, cobrindo a vulva e fornecendo proteção adicional. O preservativo feminino pode ser inserido antes de iniciar a atividade sexual e deixado no lugar por mais tempo do que o preservativo masculino depois de a ejaculação ocorrer. Como o poliuretano é mais forte do que o látex usado na maioria dos preservativos penianos, a ruptura do preservativo feminino é menos provável. O poliuretano e o látex previnem a transmissão de vírus e devem reduzir o risco de adquirir a infecção pelo HIV.

Contracepção Hormonal (Esteroidal)

A contracepção usando hormônios esteroides está disponível desde a década de 1960. A utilização dos hormônios (ou derivados/análogos de hormônios) presentes naturalmente no ciclo reprodutivo feminino pode alterar o sistema reprodutivo, de modo a não ocorrer ovulação ou a alterar os fatores físicos (como a produção de muco, motilidade tubária e espessura endometrial) que aumentam a probabilidade de fertilização ou implantação. Todas as formulações hormonais modernas são compostas por esteroides sintéticos. Os hormônios consistem ou numa combinação de um estrogênio e uma progestina, ou em algumas formulações, numa progestina isolada. Existem dois tipos principais de progestinas sintéticas: derivados da 19-nortestosterona (que são usados em COs) e derivados da 17α-acetoxiprogesterona (pregnanos). Os pregnanos são estruturalmente relacionados com a progesterona e são usados em contraceptivos injetáveis, mas não nas pílulas.

Após interrupção dos contraceptivos hormonais, a velocidade de retorno da fertilidade é um pouco menor para as usuárias de COs do que para as usuárias de métodos de barreira — mas é mais rápida do que para as usuárias de Depo-Provera. Os COs não causam infertilidade permanente e não afetam adversamente as gestações que ocorrem após a sua interrupção. Os COs não são teratogênicos se forem ingeridos acidentalmente durante a gravidez.

Do ponto de vista da usuária, as principais diferenças são a via de administração, duração de ação, quantidade de atenção que a usuária precisa dar à administração do fármaco e os efeitos colaterais. Todos esses métodos são muito eficazes e, se usados consistentemente, têm taxas de gravidez muito baixas. Mesmo com o uso típico, esses estão entre os métodos mais eficazes; no entanto, com exceção dos implantes, são menos eficazes do que a esterilização ou o DIU. Desses métodos, o mais comumente usado é o CO ("a pílula"), que também foi o primeiro contraceptivo hormonal e o mais amplamente usado à escala global.

Contraceptivos Orais

Existem três tipos principais de formulações de COs: combinação de dose fixa, combinação fásica e progestina diária. As formulações combinadas são as mais amplamente utilizadas e as mais eficazes. Elas consistem em comprimidos contendo um estrogênio e uma progestina, normalmente administrados continuamente por 3 semanas. Em geral não são administrados esteroides durante a quarta semana. Três tipos de formulações fornecem comprimidos ativos durante 24 dias, seguidos por 4 dias de comprimidos inativos. Outros tipos fornecem comprimidos ativos durante 84 dias, seguidos por 7 dias sem comprimidos ativos ou com uma baixa dose de estrogênio para permitir o sangramento de privação. Geralmente, o endométrio começa a se desprender 1 a 3 dias após a suspensão da ingestão dos esteroides, provocando o sangramento de privação, que costuma durar 3 a 4 dias (e que as usuárias interpretam como sangramento menstrual). A perda de sangue uterino com o uso de CO é, em média, cerca de 25 mL por ciclo, inferior à média de 35 mL dos ciclos ovulatórios.

São utilizados três estrogênios (etinilestradiol e seu 3-metil-éter, mestranol, bem como um agente com valerato de estradiol) nos COs combinados. Eles são combinados com um dos dois tipos principais de progestinas de 19-nortestosterona — estranos e gonanos — ambos os quais têm atividade androgênica. Os estranos usados atualmente em diversos COs são a noretindrona e seus acetatos, acetato de noretindrona e diacetato de etinodiol. Os gonanos têm maior atividade progestagênica por unidade de peso do que estranos e, portanto, essas progestinas são usadas em menor quantidade nas formulações dos COs. Outro tipo de progestina estruturalmente relacionada com a espironolactona foi formulada em um CO. Essa progestina é denominada drospirenona e tem ações antimineralocorticoide e antiandrogênica, bem como atividade progestagênica sem atividade androgênica. Também existem formulações diárias de progestina isolada que incluem a noretindrona, o levonorgestrel ou o desogestrel.

Os COs combinados, que contêm estrogênio e progestina, inibem consistentemente o pico das gonadotrofinas no meio do ciclo, impedindo, assim, a ovulação. As formulações com progestina isolada têm uma dose mais baixa desse hormônio do que os agentes combinados e não inibem consistentemente a ovulação, mesmo sendo ingeridas todos os dias. As pílulas com progestina isolada contendo desogestrel parecem inibir a ovulação de forma mais consistente do que as outras formulações com progestina isolada. Tanto os COs combinados quanto as formulações de progestina isolada atuam também sobre o muco cervical e a motilidade tubária, interferindo no transporte dos espermatozoides. As progestinas também alteram o endométrio para impedir a implantação, caso ocorra fertilização. Para manter a eficácia contraceptiva com as formulações combinadas, é muito importante que o intervalo livre de pílulas fique limitado a no máximo 7 dias. Para isso, é mais fácil lembrar essa questão incluindo pílulas-placebo no pacote para os 7 dias livres de hormônios. Os COs combinados contínuos ou de ciclo prolongado parecem ser uma opção igualmente segura para mulheres que a preferem.[A1]

Efeitos Colaterais

Nas formulações de COs, os esteroides sintéticos têm muitos efeitos metabólicos além de suas ações contraceptivas. Esses efeitos podem causar reações colaterais mais comuns e menos graves, bem como complicações raras e graves. A magnitude desses efeitos está diretamente relacionada com a dosagem e potência dos esteroides contidos nas formulações.

Os sintomas mais frequentes produzidos pelo componente de estrogênio incluem náuseas, sensibilidade nos seios e retenção de líquidos (empachamento). As progestinas podem produzir certos efeitos androgênicos, tais como ganho de peso, acne e depressão. Mas, uma vez que os estrogênios diminuem a produção de sebo, as mulheres com acne podem ter melhora dos seus sintomas. A insuficiência de estrogênio, a progestina em excesso ou uma combinação de ambas pode resultar em sangramento não programado (*breakthrough*). Esse problema é mais comum com formulações contendo 20 μg de estrogênio do que com aquelas contendo 30 a 35 μg e está aumentado em mulheres que também fumam cigarros. A redução do intervalo sem pílula para 3 a 4 dias pode diminuir a incidência de sangramento não programado em formulações com níveis baixos de estrogênio.

Os estrogênios sintéticos usados em COs provocam um aumento da produção hepática de várias proteínas. Algumas das proteínas aumentadas pelo etinilestradiol, como os fatores V, VIII, X e o fibrinogênio, têm potencial para acentuar a trombose (ver adiante), e um aumento nos níveis de angiotensinogênio pode elevar a pressão arterial em algumas usuárias. A incidência de trombose tanto venosa quanto arterial é maior nas formulações com 50 μg de estrogênio do que naquelas com 20 a 35 μg de estrogênio. A pressão arterial deve ser monitorada em todas as usuárias de COs combinados e o fármaco deve ser descontinuado se houver um aumento clinicamente significativo. As progestinas não afetam a síntese de proteínas, exceto para reduzir os níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais.

As formulações com altos níveis de progestina têm um efeito adverso sobre o perfil lipídico. No entanto, o estrogênio tem um efeito benéfico na parede arterial e nos lipídios séricos, de modo que as usuárias desses agentes não apresentam risco aumentado de doença cardiovascular. As novas formulações combinadas com progestina menos androgênica têm um efeito mais favorável sobre o perfil lipídico. O efeito dos COs no metabolismo da glicose está diretamente relacionado com a dose, a potência e o tipo de progestina. Embora as formulações com altos níveis de progestina tenham provocado resistência periférica à insulina, as formulações com baixos níveis de progestina utilizadas atualmente não alteram significativamente os níveis de glicose, insulina ou glucagon após uma carga de glicose.

Complicações e Fatores de Risco

Trombose

A taxa de trombose venosa e embolia em mulheres em idade reprodutiva é de cerca de 3 em 10.000 mulheres por ano. As mulheres em idade reprodutiva que não estão grávidas ou estão usando COs têm trombose a uma taxa de 1,9 a 3,7 em 10.000 mulheres por ano. Entre as usuárias de COs, o risco relativo é de 3,5 (intervalo de confiança de 95%, 2,9 a 4,3) em comparação com as não usuárias, mas é inferior à taxa de 5 a 20 em 10.000 mulheres por ano que ocorre em associação com a gravidez.[A2] O risco de trombose venosa e embolia é maior entre as mulheres que usam COs com 50 μg de etinilestradiol do que aqueles com 30 a 35 μg. Na presença de um estado de hipercoagulabilidade hereditário (Cap. 176), o risco de trombose venosa aumenta várias vezes. A triagem para deficiências da coagulação antes de as mulheres iniciarem o uso de COs não está recomendada, a menos que exista um histórico pessoal ou familiar significativo de eventos trombóticos. As mulheres com condições trombogênicas conhecidas, herdadas ou adquiridas, não devem usar contraceptivos esteroides contendo estrogênio em forma de pílulas, anéis ou adesivos, pois esses agentes têm efeitos trombogênicos. Alguns estudos epidemiológicos demonstraram que o risco de tromboembolismo venoso é maior nas mulheres que ingerem COs com progestinas mais recentes e menos androgênicas do que aqueles que contêm levonorgestrel com a mesma quantidade de estrogênio. No entanto, outros estudos relataram que o risco é semelhante com as formulações contendo esses dois tipos de progestina. Esses estudos são todos observacionais e, portanto, sujeitos a viés.

Infarto do Miocárdio e Acidente Vascular Cerebral

O infarto do miocárdio é raro nas mulheres em idade reprodutiva, ocorrendo a uma taxa de 10,1 em 100.000 mulheres por ano em uma coorte dinamarquesa recente. Embora os riscos absolutos para infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral trombótico associados com o uso de contracepção hormonal sejam baixos, o risco foi multiplicado por um fator de 0,9 a 1,7 com a utilização de COs que incluem o etinilestradiol na dose de 20 μg e por um fator de 1,3 a 2,3 com aqueles que incluem etinilestradiol na dose de 30 a 40 μg, com diferenças relativamente pequenas de risco de acordo com o tipo de progestina. O uso de COs de altas doses por mulheres fumantes aumenta cerca de 10 vezes o risco de infarto do miocárdio. Assim sendo, os COs combinados não devem ser prescritos a mulheres fumantes com mais de 35 anos ou que usam formas alternativas de nicotina. Os estudos epidemiológicos indicam que o uso de COs de baixas doses por mulheres não fumantes sem hipertensão não está associado a uma incidência significativamente aumentada de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral hemorrágico ou trombótico.

Cânceres do Sistema Reprodutivo

Uma análise dos dados epidemiológicos mundiais em 1988 mostrou que o risco para diagnóstico de câncer de mama aumentava cerca de 25% nas mulheres jovens que estavam usando COs, mas esse aumento do risco já não estava presente 10 anos ou mais depois da suspensão do uso dos COs. Vários estudos reportaram que o uso de COs por mulheres com histórico familiar de câncer de mama não aumenta o risco de desenvolvimento de câncer de mama. Um grande estudo conduzido para mulheres com idades entre 35 e 64 anos nos Estados Unidos relatou que não existe aumento significativo do risco para câncer de mama nas usuárias atuais e antigas de COs em comparação com as mulheres que nunca os usaram. Em 1968 foi iniciado um estudo de coorte muito grande na Grã-Bretanha comparando as usuárias de COs e as não usuárias da mesma idade. Os dados cumulativos até 2004 mostraram uma incidência semelhante de câncer de mama em ambos os grupos.[A3]

Os dados epidemiológicos são contraditórios quanto à relação entre o uso de COs e o risco para câncer cervical invasivo ou neoplasia intraepitelial cervical. A maioria dos estudos bem controlados indica que não existe alteração do risco para neoplasia intraepitelial cervical com uso de COs. Atualmente, o estudo existente mais abrangente indica um aumento significativo do risco para câncer cervical entre as usuárias de COs, que aumenta com a duração de utilização e diminui com intervalo desde a última utilização.

Vários estudos demonstraram que o uso de COs exerce um efeito protetor contra o câncer do endométrio. Além disso, a diminuição do risco persiste por muitos anos após a suspensão dos COs. Esse efeito protetor está relacionado com a duração do uso, aumentando de uma redução de 20% com 1 ano de uso para uma redução de 60% com 4 anos de uso. O nível de proteção diminui com o tempo após a suspensão do uso.

Além disso, os COs reduzem o risco de desenvolvimento de câncer ovariano epitelial, assim como dos cânceres com baixo potencial de malignidade. A magnitude da redução desse risco está diretamente relacionada com a duração do uso dos COs, aumentando de cerca de 40% de redução com 4 anos de uso para 60% de redução com 12 anos de uso. O efeito protetor continua por pelo menos 20 anos após a suspensão do contraceptivo. Assim, como com o câncer do endométrio, esse efeito protetor só ocorre em mulheres com poucos partos (menos de quatro), que estão em maior risco para esse tipo de câncer.

Estudos demonstraram que os COs reduzem significativamente o risco de desenvolvimento de câncer colorretal em cerca de 20%.

Adenoma Hepatocelular Benigno

O desenvolvimento de adenoma hepatocelular benigno foi uma ocorrência rara em usuárias de longo prazo de COs com dosagem elevada contendo mestranol, mas não aumentou com o uso de COs contendo etinilestradiol. Não há aumento do risco de câncer do fígado associado ao uso de COs.

Contraindicações

Os COs podem ser prescritos para a maioria das mulheres em idade reprodutiva. De acordo com os CME, diversas condições são consideradas contraindicações absolutas ao uso de contraceptivos hormonais combinados (categoria 4), incluindo o uso de 15 cigarros ou mais por dia em mulheres com 35 anos de idade ou mais velhas e hipertensão grave, entre outras. Não existe nenhuma evidência de que as pessoas com prolapso assintomático da valva mitral devam evitar o uso de COs. A presença de enxaqueca sem aura também não constitui uma contraindicação ao uso de COs, mas se estiver presente aura, os COs combinados não devem ser prescritos devido ao possível aumento do risco de acidente vascular cerebral. O uso de COs não aumenta o risco de desenvolvimento de melanoma maligno ou adenomas hipofisários secretores de prolactina.

Manejo da Terapia com COs

Se uma mulher saudável não apresentar nenhuma contraindicação ao uso de COs, não é necessária a realização de nenhum teste laboratorial, incluindo citologia cervical, antes de iniciar o seu uso. Não é necessário realizar um exame pélvico. O início da utilização das pílulas no dia da consulta está associado a um melhor uso do método em longo prazo. Não há nenhuma razão para interromper o uso de COs, a menos que se deseje uma gravidez. A interrupção intermitente é desnecessária e põe as mulheres em risco de uma gravidez indesejada.

Embora os esteroides sexuais sintéticos possam retardar a biotransformação de certos fármacos (p. ex., fenazona e meperidina) como resultado da competição entre substratos, essa interferência normalmente não é importante em termos clínicos. Entretanto, alguns fármacos podem interferir clinicamente na ação dos COs por induzirem enzimas hepáticas que convertem os esteroides em metabólitos mais polares e menos ativos biologicamente. Esses fármacos incluem os barbitúricos, sulfonamidas, ciclofosfamida, griseofulvina e rifampicina. Existe uma elevada incidência de falha dos COs em mulheres que ingerem rifampicina, bem como griseofulvina sistêmica, e essas duas substâncias não devem ser administradas em simultâneo com COs. Os produtos contendo erva-de-são-joão reduzem a eficácia contraceptiva e provocam sangramento tipo *spotting*. As mulheres que tomam certos medicamentos para epilepsia devem ser tratadas com formulações contendo 50 μg de estrogênio, pois muitos medicamentos antiepiléticos reduzem os níveis de etinilestradiol e provocam *spotting*, o que pode resultar na suspensão prematura do contraceptivo.

Devido aos muitos benefícios dos COs para a saúde, incluindo a redução do risco de câncer endometrial e ovariano e a indução de sangramento uterino cíclico regular, seu uso pode ser continuado até a menopausa em mulheres normotensas, não fumantes, sem contraindicações.

Uma pergunta comum na prática clínica é o que fazer quando uma pílula é omitida. O aconselhamento-padrão para os COs combinados consiste em tomar a primeira pílula omitida logo que possível e tomar os restantes comprimidos à hora usual, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos no mesmo dia (descartando

quaisquer outras pílulas adicionais não ingeridas). Se não forem ingeridas duas ou mais pílulas seguidas, deve-se tomar a pílula não ingerida mais recente logo que possível, continuar a tomar as restantes pílulas à hora usual, mesmo que isso signifique tomar duas ou mais pílulas no mesmo dia, e usar contracepção extra (p. ex., preservativos penianos) ou evitar relações sexuais até as pílulas serem tomadas por pelo menos 7 dias consecutivos. Se a omissão da ingestão das pílulas ocorrer na última semana de pílulas hormonais (terceira semana do ciclo), deve-se omitir o intervalo livre de hormônios e iniciar uma nova cartela no dia seguinte. A contracepção de emergência deve ser considerada. Vômitos e diarreia por até 48 horas devem ser considerados quando se esquece de tomar uma pílula; vômitos e diarreia por mais de 48 horas devem ser entendidos como duas ou mais pílulas não ingeridas. Para as pílulas de progestina isolada contendo noretindrona, uma pílula é considerada "não ingerida" se tiver mais de 3 horas de atraso.

Contracepção de Emergência

Atualmente existe uma forma de a mulher poder evitar a gravidez mesmo após uma relação sexual desprotegida. O método é denominado *contracepção de emergência*, pois deve ser usado o mais cedo possível após a relação sexual desprotegida. Uma formulação de 1.500 µg (1,5 mg) de levonorgestrel em um único comprimido impede cerca de 85% das gravidezes esperadas, se usada dentro de 72 horas após o coito.[9,10] Outro agente recentemente aprovado para contracepção de emergência é o modulador seletivo dos receptores da progesterona, acetato de ulipristal, administrado como dose única de 30 mg. Esse agente é tão eficaz como o levonorgestrel e é eficaz durante 5 dias após o coito.[A4]

Contraceptivos Esteroides Transdérmicos e Intravaginais

Adesivo Transdérmico

Nos Estados Unidos existe um adesivo contraceptivo transdérmico que contém estrogênio e progestina (Ortho Evra). O adesivo tem uma área de 20 cm^2 e libera 150 µg da progestina norelgestromina, um metabólito ativo do norgestimato, e 20 µg de etinilestradiol diariamente. Pode ser aplicado nas nádegas, abdome inferior, parte superior do braço ou parte superior do tronco (mas não nas mamas). O adesivo deve ser removido após 7 dias e deve ser aplicado um novo adesivo em uma área diferente da pele. Uma mulher que utiliza esse método usa três adesivos sequencialmente, cada um por 7 dias. Após a remoção do terceiro adesivo, a mulher aguarda 7 dias antes de colocar o próximo adesivo, mimetizando assim o ciclo de 28 dias dos COs combinados (21 dias de hormônios, seguidos por 7 dias sem hormônios, durante os quais ocorre o sangramento de privação). Como o adesivo não requer atenção diária, a adesão é um pouco maior do que com os COs. A eficácia contraceptiva, os padrões de sangramento e os efeitos colaterais são semelhantes aos associados com os COs, e as contraindicações são similares. Embora a eficácia do adesivo possa ser reduzida nas mulheres com mais de 90 kg de peso, não parece haver uma associação entre o risco de gravidez e o índice de massa corporal (IMC). Para todos os contraceptivos hormonais combinados, um IMC de 30 kg/m^2 ou superior é considerado categoria 2 (os benefícios do uso superam os riscos potenciais) pelos CME.

Anel Intravaginal

Outra opção para contracepção hormonal não oral é o anel vaginal (NuvaRing nos Estados Unidos). Esse anel macio e flexível mede 58 mm de diâmetro e 4 mm de espessura. O anel é composto por etinil vinil acetato e contém a progestina etonogestrel, o metabólito principal do desogestrel, e etinilestradiol. O anel é inserido e removido pela própria mulher. Não existe nenhuma posição ou colocação do anel "errada" desde que esteja dentro da vagina. Cada anel é deixado no lugar por 3 semanas, depois é removido por 1 semana para permitir o sangramento de privação. A cada dia são liberados 120 µg de etonogestrel e 15 µg de etinilestradiol a partir do anel e é incomum ocorrer sangramento com o anel no lugar. A eficácia contraceptiva e os efeitos colaterais são semelhantes aos dos COs combinados, assim como as suas contraindicações. As mulheres podem permanecer com o anel no lugar durante a relação sexual, ou este pode ser removido com segurança por até 3 horas e depois reinserido. Os absorventes internos também podem ser utilizados ao mesmo tempo que o anel sem afetar sua eficácia.

Contraceptivos Esteroides Injetáveis

Constituintes e Uso

Embora estejam em uso vários tipos de formulações de esteroides injetáveis para contracepção em todo o mundo, atualmente a única injetável disponível nos Estados Unidos é o acetato de medroxiprogesterona *depot* (DMPA, do inglês, *depot medroxyprogesterone acetate*). A formulação inicial desse contraceptivo foi administrada como injeção intramuscular de 1 mL de uma suspensão aquosa contendo 150 mg de acetato de medroxiprogesterona cristalina, uma vez a cada 3 meses. Uma formulação desenvolvida recentemente administrada por via subcutânea (DMPA-SC) contém 104 mg de DMPA em 0,65 mL de solução. Essa formulação com dose mais baixa tem um pico de acetato de medroxiprogesterona mais baixo do que o DMPA e uma longa duração de ação que suprime a ovulação por pelo menos 13 semanas e não é afetada pela massa corporal. A fórmula para administração subcutânea permite a possibilidade de as mulheres autoinjetarem o medicamento. Outros contraceptivos injetáveis incluem o enantato de noretindrona, administrado na dose de 200 mg a cada 2 meses, e várias injeções mensais de combinações de diferentes estrogênios e progestinas.

O DMPA tem uma baixa taxa de falha, 0,1% em 1 ano e 0,4% em 2 anos. A principal ação contraceptiva do DMPA é a inibição da ovulação, e também o impedimento do transporte de espermatozoides através do espessamento do muco cervical. Com o DMPA e DMPA-SC, os níveis séricos de medroxiprogesterona aumentam rapidamente para níveis sanguíneos eficazes na contracepção (>0,5 ng/mL) dentro de 24 horas após a injeção. Com o DMPA, os níveis de medroxiprogesterona estabilizam por cerca de 3 meses, após os quais existe um declínio gradual até os níveis se tornarem indetectáveis 7 a 9 meses após a injeção. Com o DMPA-SC, os níveis de medroxiprogesterona diminuem de forma constante após o pico inicial e atingem 0,2 ng/mL 3 a 4 meses após a injeção.

Efeitos Colaterais

Com ambas as formulações, os níveis médios de estradiol endógeno permanecem acima da faixa pós-menopáusica (40 a 60 pg/mL) e os sintomas de deficiência de estrogênio não ocorrem. Embora o DMPA possa diminuir a densidade mineral óssea durante o seu uso, não é necessário medir a densidade mineral óssea ou administrar agentes antirreabsortivos ósseos a usuárias de DMPA, pois a perda óssea é temporária e reversível após a suspensão do DMPA.

Em virtude do tempo necessário para eliminar o DMPA da circulação, a retomada da ovulação é atrasada por períodos variáveis após a última injeção. Pode demorar até 1 ano até a retomada dos ciclos ovulatórios. Após esse atraso inicial, a fecundidade volta a uma taxa semelhante à encontrada após a suspensão de um contraceptivo de barreira.

O principal efeito colateral do DMPA é a completa interrupção do ciclo menstrual. Como essa formulação contém apenas uma progestina, sem um estrogênio, a integridade endometrial não é mantida e normalmente ocorre sangramento uterino leve em intervalos irregulares e imprevisíveis. À medida que aumenta a duração da terapia, a incidência de sangramento frequente diminui de forma constante e a incidência de amenorreia aumenta progressivamente, de modo que ao fim de 2 anos cerca de 70% das usuárias estão amenorreicas. Como o principal motivo para a descontinuação de todos os contraceptivos injetáveis de progestina é a irregularidade menstrual, foram desenvolvidos vários injetáveis combinados de estrogênio e progestina, que são administrados uma vez por mês e produzem um sangramento de privação regular, mas estes não estão disponíveis nos Estados Unidos.

A maioria das usuárias de DMPA ganha 1,5 a 4 kg de peso no primeiro ano de uso e continua aumentando de peso daí em diante. Se ocorrer ganho de peso, a ingestão de calorias deve ser diminuída. Como não existe nenhum estrogênio no DMPA, seu uso não causa hipertensão ou tromboembolismo. O uso de DMPA está associado a uma redução das convulsões nas mulheres com epilepsia, bem como a uma redução das crises dolorosas nas mulheres com doença falciforme.

Implantes Subcutâneos

Constituintes e Uso

O único implante subcutâneo atualmente disponível nos Estados Unidos consiste em um bastonete único, com dimensões de 4 cm por 2 mm, de acetato de vinil etileno contendo 68 µg de etonogestrel, o metabólito ativo do desogestrel (Implanon ou Nexplanon, que é radiopaco). O implante fornece contracepção eficaz durante 3 anos. O bastonete está embalado em um trocarte metálico descartável e não exige incisão cutânea para a inserção, apenas para a remoção. A ovulação é inibida pelos níveis circulantes de etonogestrel e não foi relatada nenhuma gravidez em três grandes ensaios clínicos. Tal como ocorre com outros implantes apenas com progestina, a queixa clínica mais comum é o sangramento irregular. Como os implantes não são dependentes da usuária, as taxas de falha do uso típico e uso perfeito são idênticas e muito baixas, tornando este método essencialmente tão eficaz como o DIU e a esterilização. Outro implante subcutâneo, o Jadelle, consiste em dois bastonetes de 4,3 cm, cada um contendo 75 mg de levonorgestrel, e está aprovado para 5 anos de contracepção; ainda não está disponível nos Estados Unidos.

Dispositivos Intrauterinos

Nos Estados Unidos estão disponíveis duas opções de contracepção intrauterina: o DIU contendo cobre e o sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG). Ambos os métodos são extremamente eficazes, com taxas de falha de uso perfeito e típico inferiores a 1%.

O DIU de cobre T380A está aprovado para uso nos Estados Unidos por 10 anos e mantém seus níveis elevados de eficácia por, pelo menos, 12 anos. O SIU-LNG está aprovado para 5 anos de uso e libera uma dose de 20 µg por dia de levonorgestrel do dispositivo para a cavidade endometrial. Isso provoca atrofia da mucosa endometrial, que reduz consideravelmente a quantidade de sangramento uterino, e está aprovado para tratar menorragias. Recentemente, nos Estados Unidos ficou disponível um novo DIU contendo LNG, que é menor e concebido para uso por mulheres nulíparas.

O principal mecanismo de ação do DIU de cobre é o efeito espermicida. Esse efeito é causado por uma resposta leucocitária estéril local produzida pelo cobre, bem como pelo DIU de plástico. O DIU liberador de levonorgestrel atua principalmente impedindo o transporte dos espermatozoides pelo muco cervical e prevenindo, assim, a fertilização do óvulo. Além disso, algumas mulheres não ovulam devido à absorção sistêmica do levonorgestrel. Após a remoção de cada tipo de DIU, a reação inflamatória desaparece rapidamente e a retomada da fertilidade é imediata.

A principal diferença entre os dois DIUs é o padrão de sangramento menstrual. Com o DIU de cobre, as mulheres geralmente continuam tendo um período menstrual regular, o qual pode estar associado a mais dor e a sangramento mais intenso. Com o SIU-LNG, o sangramento irregular é comum nos primeiros 4 a 6 meses de uso, mas após esse tempo, a maioria das mulheres desenvolve amenorreia.

Ambos os DIUs podem ser inseridos facilmente por qualquer médico treinado. Não são necessários testes especiais de rotina antes da inserção e, se for razoavelmente certo que a mulher não está grávida, o DIU pode ser inserido no mesmo dia em que a mulher o solicita. Não é necessário esperar pelo próximo período menstrual. Quase todas as mulheres, incluindo as mulheres jovens e nulíparas, são consideradas boas candidatas para o DIU. A perfuração uterina é uma complicação rara da inserção do DIU, ocorrendo em menos de 0,1% dos casos. A expulsão espontânea do DIU após a inserção também é rara e acontece em menos de 5% das usuárias. O DIU pode ser inserido com segurança imediatamente após um parto ou aborto, apesar de a taxa de expulsão poder ser ligeiramente superior.[A5]

O desenvolvimento de salpingite aguda mais de 1 mês após a inserção do DIU deve-se a infecção por um patógeno sexualmente transmissível e não está relacionado com a presença do dispositivo. Todas as infecções do trato genital superior relacionadas com o DIU ocorrem somente durante o processo de inserção. Se houver suspeita clínica de presença de cervicite, deve ser efetuado um teste endocervical para clamídia e gonorreia e a inserção deve ser adiada até se obterem resultados negativos. De modo rotineiro, não se recomenda a administração de antibióticos com a inserção do DIU.

Esterilização

Considerando a laqueadura tubária para mulheres e vasectomia para homens, a esterilização é o método contraceptivo mais comumente usado por casais nos Estados Unidos. A esterilização feminina pode ser realizada por via transabdominal, como no momento da cesariana; através de uma incisão de minilaparotomia imediatamente após o parto; por laparoscopia; ou por histeroscopia. A laqueadura laparoscópica e a esterilização histeroscópica podem ser realizadas como procedimentos ambulatoriais. A oclusão tubária histeroscópica usando o dispositivo Essure requer avaliação com um histerossalpingograma 3 meses após o procedimento para confirmar a oclusão tubária.

A vasectomia é um procedimento ambulatorial simples que pode ser realizado sob anestesia local. A função sexual não é afetada pela vasectomia, embora muitos homens se preocupem com essa possibilidade. Com frequência existem programas que oferecem serviços de contracepção para mulheres com baixa renda, mas muitas vezes é mais difícil os homens de baixa renda terem acesso à vasectomia.

Referência de Grau A

A1. Edelman A, Micks E, Gallo MF, et al. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7:CD004695.

A2. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5298.

A3. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Contraception.* 2013;88:678–683.

A4. Piaggio G, Kapp N, von Hertzen H. Effect on pregnancy rates of the delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception: a combined analysis of four WHO trails. *Contraception.* 2011;84:35–39.

A5. Hohmann HL, Reeves MF, Chen BA, et al. Immediate versus delayed insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine device following dilation and evacuation: a randomized controlled trial. *Contraception.* 2012;85:240–245.

Referências Gerais

1. Finer LB, Zolna MR. Unintended pregnancy in the United States: incidence and disparities, 2006. *Contraception*. 2011;84:478–485.
2. Finer LB, Zolna MR. Shifts in intended and unintended pregnancies in the United States, 2001-2008. *Am J Public Health*. 2014;104:S43–S48.
3. Fact sheet. Unintended pregnancy in the United States. Guttmacher Inst. 2013; www.guttmacher.org/pubs/FB-Unintended-Pregnancy-US.html. Accessed February 7, 2015.
4. Jones J, Mosher W, Daniels K. Current contraceptive use in the United States, 2006-2010, and changes in patterns of use since 1995. *Natl Health Stat Report*. 2012:1–25.
5. Bahamondes L, Bahamondes MV. New and emerging contraceptives: a state-of-the-art review. *Int. J Women's Health*. 2014;6:221–234.
6. Winner B, Peipert JK, Zhao Q, et al. Effectiveness of long-acting reversible contraception. *N Engl J Med*. 2012;366:1998–2007.
7. Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention (CDC)U. S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013: adapted from the World Health Organization selected practice recommendations for contraceptive use, 2nd edition. *MMWR Recomm Rep.* 2013;62:1–60.
8. Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. U. S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013. Adapted from the World Health Organization selected practice recommendations for contraceptive use, 2nd ed. *MMWR*. 2013;62:1–46.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 112: emergency contraception. *Obstet Gynecol*. 2010;115:1100–1109.
10. Koyama A, Hagopian L, Linden J. Emerging options for emergency contraception. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2013;7:23–35.

No Brasil

Segundo análise dos dados de cerca de 15 mil mulheres das cinco regiões do Brasil realizada na Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher – PNDS 2006, houve uma mudança considerável no padrão contraceptivo entre 1996 e 2006. Em 2006 uma proporção maior de mulheres atualmente unidas fazia uso de algum método contraceptivo (81,6% em 2006 e 77,9% em 1996). Houve uma diminuição na prevalência da esterilização feminina (38,5% em 1996 e 15,9% em 2006). Essa queda foi mais acentuada entre as mulheres das classes econômicas mais altas e pode ser parcialmente explicada pela promulgação da Lei do Planejamento Familiar (Lei n° 9263/1996), que, além de regulamentar o acesso igualitário a ações educativas e aos meios, métodos e técnicas para a regulação da fecundidade, ainda restringiu a esterilização cirúrgica em mulheres no ciclo gravídico-puerperal.

Observamos também um aumento na proporção de mulheres em uso de pílula anticoncepcional (23,1% em 1996 e 27,4% em 2006) e de mulheres com parceiro vasectomizado (2,8% em 1996 e 5,1% em 2006). De maneira semelhante ao que ocorre nos Estados Unidos, o percentual de mulheres brasileiras em uso do dispositivo intrauterino (DIU) e de hormônios injetáveis, métodos reversíveis de maior eficácia, também é baixo (1,5% e 3,5%, respectivamente).

O padrão atual do uso de métodos contraceptivos no Brasil é apresentado na Tabela 1, no PNDS: Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher*. Para a análise dos dados devemos ressaltar algumas diferenças entre os Estados Unidos e o Brasil em relação aos métodos comercializados. No Brasil

DMPA-SC (método injetável, subcutâneo, de longa duração), enantato de norentindrona (método injetável, de longa duração) e ulipristal (contraceptivo de emergência com eficácia até cinco dias após coito desprotegido) não estão disponíveis para comercialização. Entre os implantes, apenas o implante com 68 mg de etonogestrel é comercializado no país. Na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME 2014) temos disponíveis: acetato de medroxiprogesterona (suspensão injetável com 50 mg/mL e 150mg/mL), enantato de noretisterona + valerato de estadiol (solução injetável com 50 mg/mL + 5 mg/mL), etinilestradiol + levonorgestrel (comprimido ou drágea com 0,03 mg + 0,15 mg), dispositivo intrauterino (modelo T 380 mm2), diafragma, preservativo feminino e masculino.

Bibliografia

Ministério da Saúde, Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher – PNDS 2006: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança. Brasília, 2009.

Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2014. 9ª edição. Brasília, 2015.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde Sexual e Reprodutiva (Série A. Normas e Manuais Técnicos. Cadernos de Atenção Básica, n° 26). Brasília, 2010.

---

* Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/pnds/img/relatorio_final_PNDS2006_04julho2008.pdf

Problemas clínicos comuns na gravidez

Karen Rosene-Montella

Introdução

Existem 62 milhões de mulheres em idade reprodutiva nos Estados Unidos, mais de 85% das quais darão à luz por volta dos 44 anos. A maioria dessas mulheres não terá atenção em serviços de saúde preventivos e mais de metade das gestações serão não planejadas ou não intencionais. Pelo menos 25% entrarão na gravidez com uma enfermidade clínica crônica e mais da metade serão portadoras de sobrepeso ou obesidade, tornando o papel do médico fundamental na saúde materna. Na mais recente *Confidential Enquiry* sobre a mortalidade materna no Reino Unido, mais da metade de todas as mulheres que morreram por causas diretas ou indiretas apresentavam sobrepeso ou obesidade e mais de 15% de todas as mortes foram de mulheres com obesidade mórbida. Cerca de 16% das mulheres grávidas têm depressão no período perinatal, e as taxas de depressão são ainda maiores naquelas com doenças crônicas como diabetes ou asma.

No momento em que as pacientes grávidas são vistas por seus obstetras, a maioria das principais anormalidades teratogênicas já ocorreu (Fig. 239-1), e a janela de oportunidade para a prevenção, optando-se por um perfil o mais seguro possível no uso de medicações para as diversas doenças preexistentes, pode ter sido perdida. Por essa razão, clínicos gerais que cuidam de mulheres em idade fértil têm a única responsabilidade de fornecer assistência pré-concepcional em um momento oportuno, quando as intervenções terão o máximo benefício tanto para o feto quanto para a mãe. A Tabela 239-1 descreve as intervenções preconcepção para as mulheres com doenças crônicas.

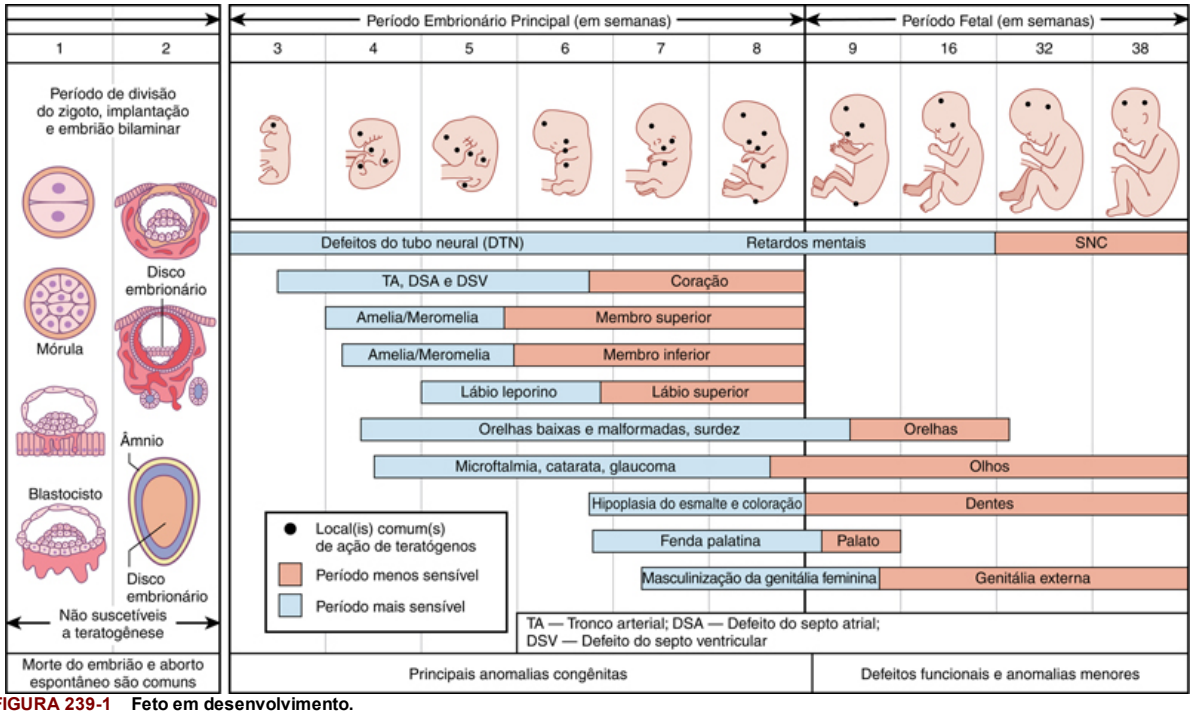

FIGURA 239-1 Feto em desenvolvimento.
SNC = sistema nervoso central. (De Moore K. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. Philadelphia: WB Saunders; 1982, com permissão de Annals of Internal Medicine.)

Tabela 239-1

Intervenções preconceptivas para mulheres com doenças

DIABETES TIPO 1 E TIPO 2

- Discutir a importância da hemoglobina A_{1C} normal antes da concepção e a importância da contracepção até que seja alcançada
- Avaliar para complicações microvasculares e obter remissão para retinopatia proliferativa
- Enfatizar a necessidade de descontinuar o inibidor da ECA após a primeira falta de menstruação
- Descontinuar tiazolidinedionas e estatinas
- Considerar mudança para a terapia com insulina para as pacientes diabéticas tipo 2 em uso de agentes orais, a menos que a indicação da utilização da metformina seja para a indução da ovulação na SOP
- Discutir provável necessidade para reduzir a dose de insulina no primeiro trimestre

DOENÇA DA TIREOIDE

- Triagem para hipotireoidismo em mulheres em risco
- Normalização do TSH e T_4 livre antes da gravidez
- Aconselhar as mulheres que tomam levotiroxina acerca da provável necessidade de aumentar a dose logo após a concepção
- Diagnosticar a causa de hipertireoidismo e considerar a terapia ablativa para mulheres com doença de Graves que necessitem de altas doses de PTU

HIPERTENSÃO CRÔNICA/DOENÇA RENAL

- Excluir as causas secundárias de hipertensão, se indicado
- Avaliar extensão da doença em órgãos-alvo
- Quantificar a TFG e a proteinúria
- Discutir fármacos de escolha para tratamento da hipertensão e substituir o inibidor da ECA
- Discutir o risco de pré-eclâmpsia sobreposta e o uso de baixas doses de ácido acetilsalicílico para mulheres em risco significativo de pré-eclâmpsia

DOENÇA TROMBOEMBÓLICA

- Considerar a avaliação para trombofilias adquiridas ou congênitas em mulheres com TEV prévia, mau resultado obstétrico prévio ou histórico familiar
- Discutir os riscos da varfarina na gravidez, a necessidade de interromper a varfarina por 4 a 6 semanas de gestação e a substituição por heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular
- Discutir as opções de contraceptivos orais combinados

EPILEPSIA

- Determinar se a paciente é uma candidata para a abstinência de fármacos antiepilépticos
- Considerar a monoterapia com agente mais eficaz na menor dose possível
- Prescrever folato 1 a 4 mg/dia
- Discutir possíveis ineficiências de baixa dose de fenobarbital, fenitoína, valproato e carbamazepina
- Considerar a descontinuação de contraceptivos

DOENÇA CARDÍACA

- Obter ecocardiografia com valores de base se doença congênita, lesão estenótica ou hipertensão pulmonar suspeita
- Avaliação para doença arterial coronariana em mulheres com múltiplos fatores de risco

ASMA

- Verificar o plano de ação para a asma da paciente e o uso de medidor de fluxo de pico
- Discutir segurança relativa de todos os medicamentos para asma, exceto os modificadores de leucotrienos

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E DOENÇA AUTOIMUNE

- Avaliar para doença renal e cardiopulmonar e anticorpos anti-Ro, anti-La, antifosfolipídio
- Evitar a gravidez se a doença estiver ativa
- Discutir segurança relativa da maioria dos imunossupressores

De Rosene-Montella K, Keely EJ, Lee RV, Barbour LA, eds. *Medical Care of the Pregnant Patient.* 2nd ed. Philadelphia: ACP Press/American College of Physicians; 2008.

ECA = enzima conversora de angiotensina; PTU = propiltiouracil; SOP = síndrome dos ovários policísticos; T_4 = tiroxina; TFG = taxa de filtração glomerular; TSH = hormônio estimulante da tireoide; TEV = tromboembolismo venoso.

Os princípios básicos envolvidos no cuidado de pacientes grávidas com distúrbios clínicos são revistos aqui, seguidos por uma discussão mais detalhada de certas condições médicas devido a sua contribuição para a mortalidade materna ou em função da frequência com que eles ocorrem.

Princípios básicos

A gravidez está associada a importantes alterações fisiológicas significativas, mas que têm impacto no diagnóstico, no tratamento de certas doenças e na farmacocinética da maioria dos fármacos eventualmente indicados (Tabela 239-2).[1] As alterações fisiológicas necessárias durante a gravidez podem estressar a mulher sem capacidade de se adaptar, particularmente na presença de uma doença subjacente. A gestação muitas vezes desmascara doenças incipientes ou não detectadas, além de poder predizer riscos futuros frente às respostas observadas no período gestacional, de modo que essa é uma oportunidade para identificar as mulheres em risco para outras doenças não relacionadas com gravidez. Por exemplo, o diabetes gestacional é preditivo de um aumento do risco de diabetes tipo 2 no futuro; a pré-eclâmpsia é preditiva de risco aumentado para doença cardíaca isquêmica e acidente vascular cerebral (AVC);[2] e a trombose, perda fetal tardia ou pré-eclâmpsia podem desmascarar uma trombofilia subjacente.

Tabela 239-2

Alterações fisiológicas normais na gravidez

CARDÍACAS

Débito cardíaco aumentado em 40%
Volume sanguíneo aumentado em 30% a 50%
Frequência cardíaca elevada para 10 a 20 batimentos/minuto
Pressão arterial diminuída em 10 a 15 mmHg
Alterações no ECG relacionadas com tórax alargado, rotação do coração para a direita e elevação do diafragma

PULMONARES

Hiperemia das vias respiratórias superiores e hiperatividade glandular levando a aumento do edema e friabilidade
Congestão nasal, rinite gestacional, ronco
Difícil cuidado das vias respiratórias e falha na entubação
Ventilação-minuto aumentada (devido a um aumento do volume corrente, mas não na taxa respiratória, que permanece inalterada), o que leva a alcalose respiratória relativa (pH 7,4 a 7,45)
PaO_2 normal 100 a 105 mmHg
$PaCO_2$ normal 28 e 32 mmHg

RENAIS

TGF aumentada de 150 a 180 mL/min/1,73 m^2
Creatinina sérica normal <0,8 mg/dL
Aumento da excreção renal de bicarbonato, limitação da capacidade de tamponamento em pacientes que se tornam acidóticos
Pressão oncótica diminuída

FARMACOCINÉTICA ALTERADA

Aumento do *clearance* renal e hepático de fármacos
Alteração da absorção
Alteração da proteína de ligação
Aumento do volume de distribuição

ECG = eletrocardiograma; TFG = taxa de filtração glomerular.

A vitalidade fetal depende do bem-estar materno. Embora muitas vezes pareça haver uma dicotomia entre as necessidades maternas e as fetais, elas geralmente se associam. O feto é dependente da perfusão materna, da sua oxigenação e da sua nutrição, portanto mais dano pode ser determinado pelo fato de a mulher não disponibilizar as condições necessárias para tal, além da não investigação em mulheres grávidas e da não identificação dessas situações. Sintomas não investigados podem levar à progressão da doença materna não tratada e comprometer a segurança, o crescimento fetal e o seu desenvolvimento. A principal causa de exacerbações de asma e convulsões durante a gravidez é a interrupção abrupta de medicamentos, expondo o feto a hipoxemia e acidose, em um esforço para salvar o feto a partir da exposição do medicamento. Uma análise populacional das prescrições de medicamentos para asma na Holanda mostrou que as prescrições de medicamentos para controle diminuíram 30% durante os primeiros meses de gravidez.[3] Em pesquisa confidencial no Reino Unido, mais de metade dos casos de morte materna por embolia pulmonar se deveram a ineficiência para fazer o diagnóstico devido ao medo infundado de que testes diagnósticos poderiam ser prejudiciais ao feto. Mais diagnósticos por imagem podem ser usados com segurança durante a gravidez. Os efeitos da radiação no útero dependem tanto da idade gestacional quanto do nível de exposição. As recomendações da National Commission on Radiação Protection sobre a exposição fetal estão resumidas na Tabela 239-3. A exposição à radiação de testes diagnósticos específicos é mostrada na Tabela 239-4.

Tabela 239-3

Recomendações national commission on radiation protection (ncrp) para exposições durante a gravidez

EXPOSIÇÃO TOTAL DURANTE A GRAVIDEZ (RAD)	RECOMENDAÇÕES DA NCRP
≤5	Aceitável; baixa probabilidade de problemas
5-10	Baixo risco de problemas
10-15 (em ≤8 semanas de gestação)	Alto risco; consideração de interrupção
>15	Interrupção da gravidez recomendada

De Rosene-Montella K, Keely EJ, Lee RV, Barbour LA, eds. *Medical Care of the Pregnant Patient.* 2nd ed. Philadelphia: ACP Press/American College of Physicians; 2008.

Tabela 239-4

Exposição à radiação

ESTUDO	EXPOSIÇÃO À RADIAÇÃO (RAD)
Raios X de tórax	<0,001
Cintilografia pulmonar	Ventilação 0,01-0,02 Perfusão 0,01-0,03
Angiografia pulmonar	<0,050 pela via braquial
	0,2-0,3 por via femoral
Angiografia por TC	0,2-0,3
Ultrassom	Nenhuma
RM/Angio-RM/RMV	Nenhuma
Série do trato gastrointestinal superior	0,1
Série da coluna lombar	0,9
Enema de bário	1
PIV completa	0,5
TC da cabeça	<0,01
TC do abdome	2,0-3,0

Angio-RM = angiografia por ressonância magnética; PIV = pielografia intravenosa; RM = ressonância magnética; TC = tomografia computadorizada; VRM = venografia por ressonância magnética.

O efeito dos agentes de contraste é relacionado com a biodisponibilidade de iodo e há preocupação quanto ao impacto sobre a tireoide fetal. A disponibilidade de iodo é extremamente baixa e é improvável que exposições, mesmo se forem altas, em dose única, sejam prejudiciais. Portanto, os agentes de contraste podem ser utilizados quando necessário. Existem dados limitados sobre o gadolínio, de modo que a recomendação atual é evitar essa exposição, se possível.

O uso de medicamentos para tratar grávidas exige uma análise racional do risco-benefício e uma boa compreensão das indicações maternas. Essa avaliação é útil para visualizar o tratamento como justificável ou não justificável, em vez de seguro ou não seguro. É importante considerar se a condição é autolimitada ou inócua, quais serão as consequências maternas e fetais da descontinuação da medicação e os dados de segurança para o medicamento. As categorias do U.S. Food and Drug Administration podem ser enganadoras e frequentemente não incluem dados adequados para a análise do risco-benefício. Recursos como o *Teratology Information Service*, encontrado em http://depts.washington.edu/terisweb/teris, oferecem informações mais completas.

A lista de teratógenos humanos conhecidos é pequena e inclui varfarina, ciclofosfamida, dietilestilbestrol, lítio, talidomida, penicilamina, isotretinoína, metotrexato, acetazolamida e fármacos antiepilépticos como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e ácido valproico. Dos fármacos antiepilépticos, o valproato tem dados mais significativos e é o único fármaco antiepiléptico cuja descontinuação durante a gravidez é recomendada, se houver uma alternativa efetiva.[4] Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) devem ser adicionados a essa lista, com base em dados que confirmam que no primeiro trimestre essa exposição é associada a agenesia renal fetal e insuficiência renal. As tetraciclinas devem ser evitadas devido aos efeitos tardios nos dentes e ossos.

Distúrbios hipertensivos da gravidez

Definição

É considerada hipertensão na gravidez uma pressão arterial (PA) de 140/90 mmHg ou mais, sendo definida como hipertensão crônica quando antecede a gravidez ou é diagnosticada antes das 20 semanas de gestação ou persiste após o parto. A hipertensão gestacional transitória ou tardia ocorre em direção ao termo e se resolve após o parto, na ausência de quaisquer outros sinais ou sintomas de pré-eclampsia.

Epidemiologia

Hipertensão crônica é a condição clínica mais comum encontrada em mulheres em idade reprodutiva. A incidência está aumentando em paralelo com o aumento da obesidade, resistência à insulina e gestações em mulheres com mais de 30 anos de idade. A hipertensão complica 5% a 8% das gestações e é associada a uma taxa de 20% de risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia.

Biopatologia

A PA sistêmica diminui 10 a 15 mmHg durante a gravidez normal, com uma queda na pressão sistólica maior que na diastólica, provavelmente devido à diminuição da sensibilidade à angiotensina II, que tem sido demonstrada em mulheres grávidas. A PA começa a cair no primeiro trimestre, atingindo um nadir até o final do segundo e retornando em direção à linha de base no termo. Essa diminuição pode ser exagerada em mulheres com hipertensão crônica, tornando o diagnóstico muito difícil durante a gravidez, o que afeta não só a sua concretização, mas também a implantação de uma terapêutica adequada.

Diagnóstico

O diagnóstico de hipertensão é baseado apenas na medição da PA na posição sentada, no nível do coração, 140/90 mmHg ou acima, em duas ocasiões com 6 horas de intervalo. Posteriormente na gravidez, a veia cava inferior, por compressão do útero grávido, pode reduzir a PA substancialmente na posição supina, de modo que é fundamental que se faça a medida da PA materna na posição sentada. A avaliação inicial também deve documentar os danos no órgão-alvo, como hipertrofia ventricular esquerda, doença renal (concentração de creatinina, exame de urina e concentração de potássio) e retinopatia, de modo que uma linha de base é estabelecida. A consideração de causas secundárias é necessária nessa população jovem (Cap. 67), mas esses diagnósticos são dificultados pelas alterações relacionadas com a própria gravidez normal.[5] O diagnóstico de síndrome de Cushing é dificultado pelos níveis elevados de cortisol e pela produção placentária dos hormônios adrenocorticotrófico e liberador de corticotropina, de modo que o melhor teste é o cortisol livre na urina de 24 horas, utilizando valores específicos da gestação. O hiperaldosteronismo primário (Cap. 227) também pode ser difícil de se diagnosticar em face de na gravidez normal ocorrerem elevações na atividade de renina plasmática e aldosterona, devido ao fato de a progesterona melhorar tanto a hipertensão quanto os efeitos caliuréticos da aldosterona. O hiperaldosteronismo primário deve ser fortemente considerado em qualquer paciente com hipertensão crônica na qual há um aumento acentuado na PA em direção ao termo ou no pós-parto. O feocromocitoma (Cap. 228) está associado a alta taxa de mortalidades materna e fetal, em grande parte devido a um atraso no diagnóstico. Tanto a ressonância magnética quanto a angiografia por ressonância magnética (que não necessita de gadolínio) podem ser utilizadas de maneira segura na gestação para avaliar as glândulas suprarrenais e artérias.

Tratamento

As pacientes sob terapia medicamentosa muitas vezes podem interromper a administração de agentes anti-hipertensivos e reiniciá-los quando a pressão começar a subir. É difícil determinar se a elevação da PA representa um retorno fisiológico normal para níveis anteriores ou se está ocorrendo o desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Os testes laboratoriais de pré-eclâmpsia (ver adiante) devem ser acompanhados de perto pelo obstetra e pela gestante. Pacientes com bom controle da PA

podem preferir continuar seguras com suas medicações a modificarem para outro regime. Os medicamentos para os quais há evidências de eficácia e segurança grau A são metildopa e labetalol (Tabela 67-5). Nifedipina, hidralazina e outros β-bloqueadores, especialmente aqueles com atividade simpaticomimética intrínseca, também têm sido estudados e são aceitáveis agentes de segunda e terceira escolhas.

A dosagem deve levar em consideração o aumento do *clearance* renal e hepático e do volume de distribuição, que pode exigir doses mais altas ou diminuição nos intervalos de doses durante a gravidez. Os IECAs e os BRAs devem ser descontinuados quando for diagnosticada gravidez, por causa de sua teratogenicidade fetal e neonatal e sua associação com agenesia renal e insuficiência renal, mesmo quando usados mais tarde na gestação.

O objetivo da terapia anti-hipertensiva na gravidez não está claro. A maioria das recomendações de consenso aborda preocupações fetais e maternas apenas quanto à segurança em curto prazo, recomendando manter a PA abaixo de 160/100 mmHg. Dados em longo prazo, na maioria dos centros, preferem manter a PA materna, particularmente em pacientes com diabetes ou doença renal, abaixo de 140/90 mmHg. As recomendações de consenso concordam que é necessário manter a PA acima de 120/80 mmHg para preservar a perfusão placentária. Não há evidências de que a restrição de sal ou alterações dietéticas melhorem o controle da PA na gravidez, e a perda de peso não é recomendada. Da mesma forma, não há evidências de que o controle da PA diminua o risco de pré-eclâmpsia. É importante fazer os exames laboratoriais para detecção da pré-eclâmpsia (hemograma completo, contagem de plaquetas, concentração de creatinina, nível de ácido úrico, nível de aspartato transaminase, urinálise) em todos as pacientes com hipertensão em função do risco de 20% para pré-eclâmpsia, e uma dose baixa de ácido acetilsalicílico e a suplementação de cálcio devem ser consideradas para preveni-la (ver adiante). Monitoração fetal com ultrassonografia em série para avaliação do crescimento e volume de líquido amniótico, cardiotocografia (aceleração da frequência cardíaca fetal em resposta ao movimento) uma ou duas vezes por semana após a 32ª semana e velocimetria com Doppler de fluxo são recomendadas.

A maioria dos agentes anti-hipertensivos é segura durante o aleitamento materno, que deve ser encorajado. Hidroclorotiazidas, α-metildopa, nifedipina, acebutolol e metoprolol são aprovados pela American Academy of Pediatricians. Não há evidência de que as hidroclorotiazidas afetem o volume de leite, mas sim de que o propranolol ou atenolol são concentrados no leite materno, de modo que devem ser evitados. Enalapril e captopril são os IECAs preferidos em mulheres que amamentam, mas pode ser prudente adiar os IECAs para as primeiras semanas de vida do bebê e para as mães de bebês prematuros, devido aos efeitos colaterais na gravidez.

Prognóstico

A hipertensão pode aumentar o risco de descolamento da placenta, restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e bebês com baixo peso ao nascer. Os principais riscos, contudo, são a sua contribuição para o risco de pré-eclâmpsia e o aumento associado da morbidade e mortalidade perinatais. Além disso, a hipertensão crônica em pacientes com outras comorbidades aumenta de modo significativo o risco de complicações maternas e fetais[6] (Tabela 239-5).

Tabela 239-5

***Odds ratios* para complicações maternas e fetais: 1995-2008**

VARIÁVEL	DIABETES PRÉ-GESTACIONAL		DOENÇA RENAL CRÔNICA		DOENÇA VASCULAR DO COLÁGENO		DISTÚRBIOS DA TIREOIDE	
	COM HIPERTENSÃO CRÔNICA	*SEM HIPERTENSÃO CRÔNICA*	*COM HIPERTENSÃO CRÔNICA*	*SEM HIPERTENSÃO CRÔNICA*	*COM HIPERTENSÃO CRÔNICA*	*SEM HIPERTENSÃO CRÔNICA*	*COM HIPERTENSÃO CRÔNICA*	*SEM HIPERTENSÃO CRÔNICA*
DESFECHOS FETAIS								
Natimorto[a]	4,30 (3,81-4,85)	3,05 (2,88-3,23)	7,29 (5,59-9,52)	1,74 (1,51-2,02)	7,42 (5,37-10,25)	2,74 (2,35-3,20)	1,86 (1,48-2,33)	0,98 (0,92-1,05)
Baixo crescimento fetal[a]	2,66 (2,40-2,94)	1,20 (1,14-1,27)	7,94 (6,67-9,44)	2,29 (2,12-2,49)	7,99 (6,44-9,91)	3,87 (3,55-4,22)	3,59 (3,20-4,02)	1,29 (1,25-1,34)
Parto espontâneo com <37 semanas de gestação[a]	4,88 (4,63-5,15)	2,90 (2,83-2,98)	8,60 (7,64-9,67)	2,25 (2,15-2,35)	7,19 (6,22-8,30)	3,15 (2,98-3,33)	3,24 (3,02-3,48)	1,24 (1,21-1,27)
DESFECHOS MATERNOS								
Pré-eclâmpsia[a]	13,96 (13,29-14,66)	3,80 (3,69-3,91)	27,87 (24,85-31,25)	3,28 (3,10-3,47)	17,41 (15,09-20,09)	2,96 (2,76-3,18)	9,74 (9,15-10,35)	1,38 (1,35-1,42)
Acidente vascular cerebral/complicações cerebrovasculares[a]	7,14 (4,90-10,40)	1,85 (1,41-2,44)	13,73 (6,63-28,44)	3,52 (2,34-5,31)	23,00 (11,47-46,14)	7,60 (5,26-10,97)	3,87 (2,07-7,23)	1,58 (1,29-1,94)
Insuficiência renal aguda[a]	35,41 (28,39-44,16)	4,43 (3,57-5,48)	253,4 (199,5-321,9)	62,40 (54,37-71,63)	191,5 (141,4-259,4)	12,60 (8,88-17,88)	14,17 (9,65-20,82)	1,27 (0,97-1,65)
Edema pulmonar[a]	11,97 (7,86-18,24)	4,01 (3,07-5,25)	23,29 (10,32-52,56)	9,06 (5,84-14,06)	15,52 (4,92-48,95)	6,08 (3,46-10,69)	9,85 (5,64-17,19)	1,54 (1,16-2,05)
Ventilação[a]	11,87 (9,22-15,26)	3,34 (2,80-4,00)	19,29 (11,36-32,76)	8,25 (6,43-10,60)	26,20 (15,04-45,63)	11,09 (8,46-14,52)	5,71 (3,69-8,86)	1,84 (1,55-2,18)
Parto por cesariana[b]	5,75 (5,46-6,05)	3,33 (3,26-3,41)	5,73 (5,03-6,53)	1,74 (1,68-1,81)	4,38 (3,74-5,12)	1,89 (1,80-1,98)	3,16 (2,97-3,36)	1,27 (1,25-1,29)
Duração da internação >6 dias[c]	14,74 (13,68-15,89)	5,34 (5,09-5,60)	42,16 (36,78-48,32)	6,52 (6,12-6,95)	30,29 (25,45-36,04)	6,18 (5,69-6,71)	8,40 (7,60-9,28)	1,77 (1,71-1,84)
Mortalidade hospitalar[a]	6,02 (2,71-13,40)	2,58 (1,59-4,17)	27,02 (8,72-83,73)	6,88 (3,56-13,29)	88,81 (41,90-188,2)	23,81 (14,67-38,66)	1,74 (0,24-12,40)	1,72 (1,06-2,77)

De Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S, et al. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:134.e1-134.e8, 2012.

Para cada análise, o grupo de referência consistiu nas internações para partos sem hipertensão crônica e sem comorbidades de interesse. As internações com hipertensão crônica, mas sem comorbidades de interesse, foram incluídas como um grupo em cada análise. Esses resultados não foram apresentados devido à semelhança entre as estimativas de associação nesses grupos e as estimativas obtidas quando se analisa o efeito da hipertensão crônica global.

a. Ajustado para múltiplos nascimentos, ano do estudo, estado do seguro, região e idade.

b. Ajustado para cesariana anterior, múltiplos nascimentos, ano do estudo, estado do seguro, região e idade.

c. Ajustado para estado de disposição, estado de admissão, múltiplos nascimentos, ano do estudo, estado do seguro, região e idade.

Mulheres que desenvolvem hipertensão durante a gravidez apresentam maior risco de desenvolver hipertensão crônica, mesmo que a PA se normalize no pós-parto.[7]

Pré-eclâmpsia

Definição

Pré-eclâmpsia é um distúrbio multissistêmico definido como PA de 140/90 mmHg ou mais, acompanhado de proteinúria maior que 300 mg/24 horas após a semana 20 de gestação em uma paciente previamente normotensa. Quando diagnosticada em uma paciente com hipertensão crônica preexistente, é referida como hipertensão crônica com a pré-eclâmpsiasobreposta.

Uma relação proteína-creatinina de pelo menos 0,3 pode tornar-se um critério para proteinúria, mas o American College of Obstetricians and Gynecologists ainda não referendou esta definição. Edema e hiper-reflexia não são mais considerados critérios de diagnóstico, e a elevação de 30 mmHg na pressão sistólica e/ou 15 mmHg na pressão diastólica foi eliminada como critério para a hipertensão. A pré-eclâmpsia grave é definida como a presença de um dos seguintes sinais ou sintomas: pressão arterial sistólica de 160 mmHg ou mais, ou PA diastólica de 110 mmHg ou mais, em duas ocasiões diferentes, por no mínimo 6 horas; proteinúria maior que 5 g em um período de 24 horas; edema pulmonar; oligúria (<400 mL em 24 horas); dores de cabeça persistentes; dor epigástrica e/ou função hepática prejudicada; trombocitopenia e RCIU.

Epidemiologia

Pré-eclâmpsia complica 6% a 8% das gestações em todo o mundo. Pré-eclâmpsia/eclâmpsia é uma das principais causas de mortalidade materna no mundo em desenvolvimento e continua a contribuir para a mortalidade materna nos Estados Unidos, apesar da disponibilidade de agentes anti-hipertensivos e medicamentos anticonvulsivantes. Nos Estados Unidos, a pré-ecâmpsia é considerada responsável por 15% dos partos prematuros e por 17,6% das mortes maternas. Em todo o mundo estima-se que a pré-eclâmpsia e a eclâmpsia são responsáveis por, aproximadamente, 14% das mortes maternas por ano (50.000 e 75.000).

Primigestas e multíparas com novos parceiros estão sob risco aumentado, sugerindo um papel para os antígenos paternos. Outros fatores de risco incluem raça negra, histórico pregresso de pré-eclâmpsia ou de resistência à insulina, obesidade, diabetes, lúpus eritematoso sistêmico (LES), doença renal, hipertensão, trombofilia, obesidade, gravidez molar, gestação múltipla e extremos de idade (menos de 20 ou mais de 40).

Biopatologia

Pré-eclâmpsia é um distúrbio de placentação anormal que começa na fase inicial da gestação e, bem antes de suas manifestações, é clinicamente aparente na gravidez normal. Na gestação normal, as artérias espiraladas uterinas sofrem remodelação quando são invadidas por células citotrofoblásticas fetais, resultando em uma troca de receptores de adesão das células com células epiteliais características a células com o fenótipo de células endoteliais. Isso leva à transformação nos vasos do útero materno, que são previamente estreitos, com alta resistência, e se tornam dilatados, de alta capacidade. Partes proximais das artérias em espiral são mais dilatadas por efeitos hormonais de estrogênio e progesterona, resultando em um aumento global do fluxo sanguíneo uterino de 45 mL/minuto durante a menstruação a 750 mL/minuto na gestação a termo. Na pré-eclâmpsia, isso não ocorre, e a mudança de células fetais de apenas invasão superficial na vasculatura materna resulta em perfusão placentária limitada. À medida que a gravidez progride, a placentação anormal produz hipoxia e isquemia. Como esse comprometimento relativo do fluxo sanguíneo uterino não pode acompanhar a demanda crescente do feto e da placenta, o resultado é disfunção endotelial difusa que se manifesta como a síndrome clínica de pré-eclâmpsia (Fig. 239-2).

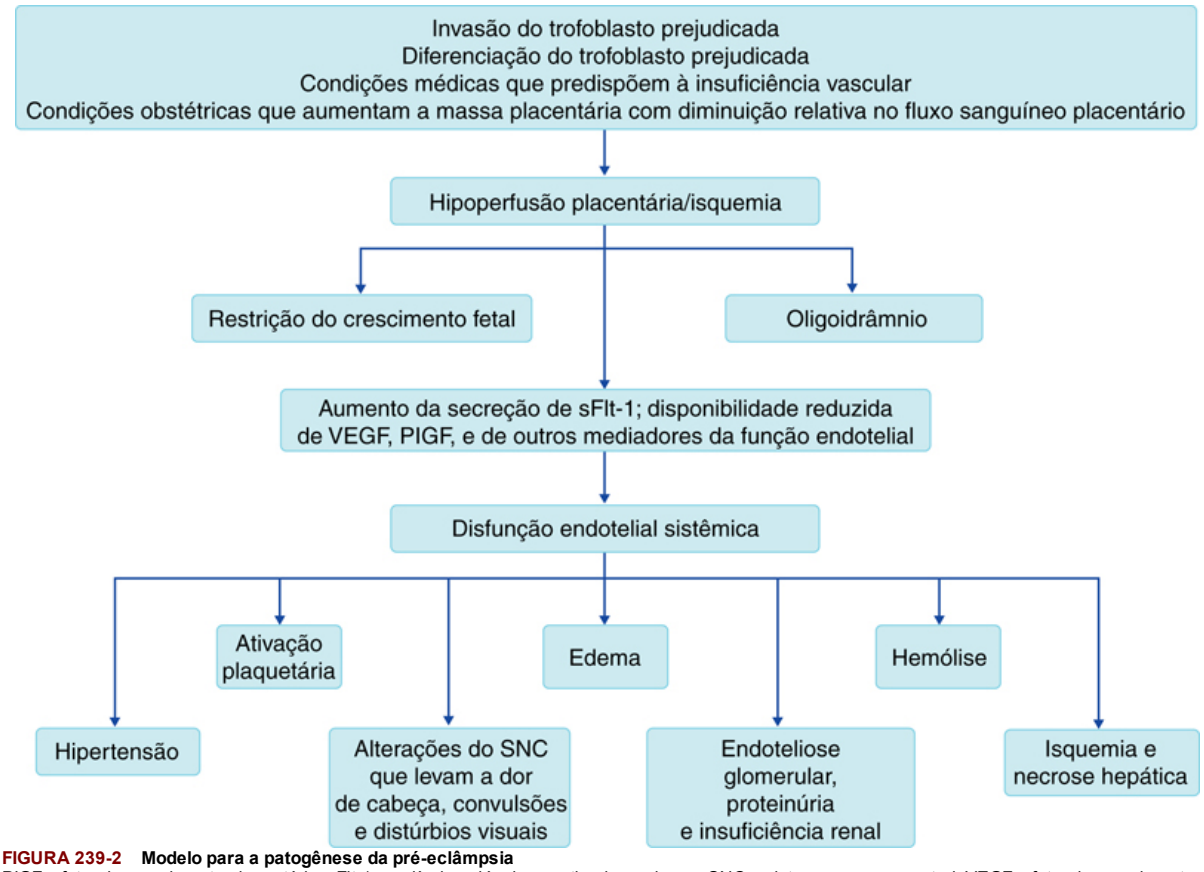

FIGURA 239-2 Modelo para a patogênese da pré-eclâmpsia
PIGF = fator de crescimento placentário; sFlt-1 = película solúvel como tirosina quinase; SNC = sistema nervoso central; VEGF = fator de crescimento do endotélio vascular. (De Rosene-Montella K, Keely EJ, Lee RV, Barbour LA, eds. *Medical Care of the Pregnant Patient.* 2nd ed. Philadelphia: ACP Press/American College of Physicians; 2008.)

Trabalho recente sobre o mecanismo potencial da disfunção endotelial que explica essa doença tem focado no desequilíbrio entre fatores pró-coagulantes e antiangiogênicos decorrentes dos estudos mostrando concentrações elevadas de tirosina quinase 1 placentária no plasma de mulheres com pré-eclâmpsia. Essa proteína impede a interação dos fatores de crescimento placentário e de crescimento do endotélio vascular com receptores endoteliais, induzindo a disfunção endotelial. Um correceptor do fator transformador de crescimento-β solúvel derivado da placenta, a endoglina solúvel, é elevado no soro de pacientes com pré-eclâmpsia, induzindo permeabilidade vascular e hipertensão; o grau de elevação correlaciona-se com a gravidade da doença, e os níveis diminuem após o parto. Outros fatores que estão sendo estudados atualmente incluem os marcadores de trofoblasto e angiogênese ADAM12, a proteína A plasmática associada à gestação, a proteína placentária 13 e o fator de crescimento placentário.[8] Até esta data, não foi estabelecido nenhum modelo preditivo definitivo. Estudos atuais para lidar com a causa e o mecanismo que associam a pré-eclâmpsia e o risco de doença cardiovascular estão em andamento e concentram-se na disfunção endotelial.[9]

Diagnóstico

O diagnóstico de pré-eclâmpsia depende de uma PA de 140/90 mmHg ou mais e proteinúria maior que 300 mg/24 horas depois de 20 semanas de gestação. A eclâmpsia é diagnosticada quando uma paciente com pré-eclâmpsia tem uma convulsão. Anormalidades adicionais que contribuem para o diagnóstico incluem hiperuricemia, hemoconcentração, creatinina ou testes de função hepática elevados e trombocitopenia. A síndrome HELLP (do inglês, *hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets* —

hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetas baixas) (Cap. 172) é, provavelmente, a forma mais grave de pré-eclâmpsia. O diagnóstico de pré-eclâmpsia grave depende de critérios previamente listados.

A avaliação diagnóstica deve incluir um histórico cuidadoso, com investigação de cefaleia, queixas visuais, dor epigástrica, ganho de peso e edema e revisão da presença de fatores de risco. O exame físico deve incluir um exame neurológico cuidadoso, procurando por alterações fundoscópicas (da retina, vasospasmo, edema ou hemorragia) ou hiper-reflexia, além de quaisquer achados focais sugestivos de efeito de massa, sensibilidade dolorosa hepática e edema. Os testes laboratoriais para pré-eclâmpsia incluem hemograma completo, contagem de plaquetas, relação proteína-creatinina em urina de 24 horas, testes de função hepática, concentração de creatinina e nível de ácido úrico. Avaliação adicional inclui testes fetais e maternos para o monitoramento das possíveis consequências que ameaçam a vida, como hipertensão grave, convulsões, edema pulmonar, hemorragia cerebral, infarto hepático ou ruptura, coagulação intravascular disseminada e insuficiência renal.

Atualmente, o diagnóstico depende de desenvolvimento da síndrome clínica, mas o diagnóstico precoce pode ser possível com base nos biomarcadores. É provável que um modelo combinado que avalie a endoglina solúvel, tirosina quinase 1 solúvel, proteína A plasmática associada à gravidez, ADAM12 e as concentrações de fator de crescimento placentário seja um instrumento melhor de predição antes de 20 semanas de gestação que qualquer marcador isolado.

O diagnóstico diferencial de cada manifestação isolada da pré-eclâmpsia é amplo, de modo que o diagnóstico baseia-se na constelação de sinais e sintomas que sugerem a doença. As condições clínicas que podem simular pré-eclâmpsia incluem LES com nefrite (Cap. 266), púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica (Cap. 172). A diferenciação entre a pré-eclâmpsia de um surto de LES com nefrite (Cap. 266) é muito difícil porque ambas podem causar hipertensão, proteinúria, trombocitopenia e elevações nos níveis séricos de creatinina. Os aspectos que favorecem o diagnóstico diferencial do LES incluem queda nos níveis séricos de complemento, aumentando os anticorpos anti-DNA, e manifestações extrarrenais de LES, como erupções cutâneas e artralgias. Proteinúria e hipertensão na pré-eclâmpsia são mais propensas a serem súbitas.

Tratamento

Quando a pré-eclâmpsia ocorre, o único tratamento conhecido é o parto, assim que possível.[A1] No entanto, a pré-eclâmpsia pode se manifestar após o parto, e tanto a pré-eclâmpsia quanto a eclâmpsia foram relatadas até 21 dias após o parto. A terapia da pré-eclâmpsia inclui tratamento da hipertensão, profilaxia de convulsão e limitação de líquidos, devido ao risco de edema pulmonar. O tratamento de hipertensão grave em pré-eclâmpsia é revisto na Tabela 239-6. Sulfato de magnésio é recomendado como tratamento de primeira linha para a eclâmpsia, bem como para profilaxia contra a eclâmpsia em mulheres com pré-eclâmpsia grave e mesmo não grave.[A2] Fenitoína e benzodiazepínicos não devem ser usados para a profilaxia da eclâmpsia ou para seu tratamento, a menos que haja contraindicação para sulfato de magnésio ou que ele tenha sido ineficaz. Há evidências, a partir de dois estudos aleatórios e controlados, que o magnésio é superior à fenitoína para a prevenção de crises primária e convulsões recorrentes em eclâmpsia.

Tabela 239-6

Tratamento de hipertensão grave em pacientes com pré-eclâmpsia

MEDICAMENTO	INÍCIO E DURAÇÃO DA AÇÃO	DOSAGEM PARA HIPERTENSÃO AGUDA GRAVE	DOSE DE MANUTENÇÃO
Labetalol	Começa a atuar em 5 a 10 minutos Dura 3 a 6 horas	Administrada em *bolus* até que a PA atinja o nível desejável: 10 mg IV em seguida, em 10 minutos, 20 mg IV em seguida, em 10 minutos, 40 mg IV em seguida, em 10 minutos, 80 mg IV em seguida, em 10 minutos, 80 mg IV até uma dose total de não mais que 300 mg, VO, Seguir com labetalol ou labetalol por gotejamento	100 a 200 mg VO duas a três vezes/dia (100 a 600 mg duas vezes/dia máximo de 2.400 mg/dia) Infusão IV 0,5 a 2 mg/min (labetalol em frascos de 100 mg/20 mL Colocar cinco frascos (100 mL) de labetalol em 150 mL de fluido IV (SG a 5%, RL ou SN) para obter uma solução de 2 mg/mL; começar com 15 mL/h (0,5 mg/min); dose tão elevada quanto 60 mL/h (2 mg/min)
Nifedipina	Começar com <30 min Com duração de 4 a 5 horas	10 a 20 mg VO a cada 30 minutos até um máximo de 50 mg	10 a 20 mg VO três vezes/dia de nifedipina de curta ação, ou 30 a 120 mg uma vez/dia da formulação de longa duração
Hidralazina	Começa a atuar em 10 a 20 minutos Dura 3 a 6 horas	2,5 a 10 mg IV a cada 30 minutos	Começar com 10 mg, VO, quatro vezes/dia; pode ser aumentado gradualmente para 50 mg, VO, quatro vezes/dia

De Rosene-Montella K, Keely EJ, Lee RV, Barbour LA, eds. *Medical Care of the Pregnant Patient.* 2nd ed. Philadelphia: ACP Press/American College of Physicians; 2008.

PA = pressão arterial; RL = solução de Ringer lactato; SN = salina normal (solução); SG a 5% = dextrose a 5% em água;

O tratamento de crises convulsivas em eclâmpsia inclui proteção das vias respiratórias, monitoramento fetal, magnésio e o controle da PA. O tratamento de hipertensão grave está descrito na Tabela 239-6.

Manifestações maternas graves de pré-eclâmpsia que podem demandar parto antecipado incluem convulsões, insuficiência renal, hipertensão grave, trombocitopenia ou hemólise acentuada ou elevação da aspartato transaminase ou alanina transaminase maior que duas a três vezes o normal, edema pulmonar, hemorragia da retina ou outros sintomas sugestivos de dano aos órgãos-alvo (cefaleia, distúrbios visuais, dor epigástrica ou no quadrante superior direito). As indicações fetais para o parto incluem crescimento fetal restrito, oligoidrâmnio e testes fetais não tranquilizadores. Mulheres com pré-eclâmpsia antes de 34 semanas de gestação devem receber corticosteroides que atravessem a placenta, como a dexametasona e a betametasona, para a aceleração da maturidade pulmonar fetal.

Prevenção

Múltiplos ensaios com anti-hipertensivos, suplementação de antioxidantes com as vitaminas C e E, magnésio,[A3] proteína ou restrição de sal, óleo de peixe e outras alterações dietéticas falharam em prevenir a pré-eclâmpsia. Baixa dose de ácido acetilsalicílico em populações de alto risco é a única intervenção com dados para sustentar um efeito positivo. Estudos iniciais mostraram efeitos limitados, mas uma metanálise subsequente constatou que ácido acetilsalicílico em baixa dose (<100

mg/dia) diminui o risco de pré-eclâmpsia e mortes fetais e neonatais.[A4] Recomendam-se 81 mg/dia de ácido acetilsalicílico a todas as pacientes com fatores de risco para pré-eclâmpsia. Estudos de suplementação de cálcio têm mostrado resultados conflitantes, mas dados mostram relação inversa entre a ingestão dietética de cálcio e a PA na população geral, portanto, a suplementação de, pelo menos, 1 g/dia é recomendada para mulheres com baixa ingestão dietética de cálcio (<600 mg/dia). Uma alternativa para a suplementação pode ser aumentar a ingestão dietética de cálcio para três a quatro porções por dia de produtos lácteos (presumindo 250 a 300 mg de cálcio por porção).

Prognóstico

As mulheres que tiveram pré-eclâmpsia apresentam risco aumentado de doença cardíaca, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular. Pré-eclâmpsia é também um marcador para risco aumentado de doença renal em fase terminal. Um ano após o parto, pacientes com pré-eclâmpsia observadas em um estudo longitudinal por Smith et al. tinham evidências de aumento da resistência à insulina, hipertensão, elevação do colesterol e triglicerídeos, que podem ser a primeira manifestação da síndrome metabólica. Recentemente, o mesmo grupo publicou sobre o risco de doença cardiovascular calculado em 10 anos, 30 anos e ao longo da vida nessa coorte.[10] O risco de desenvolvimento de doença cardiovascular em 10 anos, 30 anos e ao longo da vida foi de 18,2% *versus* 1,7%, 31,3% *versus* 5,1% e 41,4%, *versus* 17,8% em controles pareados que não tiveram pré-eclâmpsia. Não está claro se há uma patogênese comum, se é uma revelação da doença já estabelecida, ou se é uma contribuição para o desenvolvimento da doença. É possível que uma função endotelial anormal preexistente predisponha a doença vascular mais tarde na vida, e é, na verdade, a mesma anormalidade que perturba a implantação, resultando em pré-eclâmpsia e perda fetal. Também é possível que a pré-eclâmpsia por si só contribua para o desenvolvimento posterior da doença.

Cuidados continuados além de 6 semanas pós-parto são fortemente recomendados. Mulheres com histórico de pré-eclâmpsia grave devem ser avaliadas para hipertensão preexistente, doença renal subjacente, trombofilia e, possivelmente, para causas secundárias de hipertensão. Elas também devem ser informadas sobre o risco de pré--eclâmpsia em gestações subsequentes, particularmente se o intervalo de nascimento for inferior a 2 anos ou superior a 10 anos. Mulheres com excesso de peso devem ser aconselhadas a normalizar seus índices de massa corporal antes da gravidez para reduzir o risco em longo prazo. Mulheres com hipertensão preexistente e aquelas cuja PA normaliza-se são passíveis de se beneficiarem de uma avaliação global de risco cardiovascular que inclui perfil lipídico, cessação do tabagismo e intervenções precoces para reduzir o risco.

Trombose venosa profunda, embolia pulmonar e trombofilia (Caps. 81, 98 e 176)

Embolia pulmonar (EP) é a principal causa clínica de mortalidade materna no mundo desenvolvido. Ela foi responsável por 30% das mortes maternas diretas na mais recente investigação confidencial no Reino Unido. Apesar dos grandes esforços, as taxas de mortalidade de EP na gravidez não mudaram em mais de duas décadas, e a sua incidência nos Estados Unidos está aumentando, provavelmente devido ao aumento da obesidade e de partos por cesariana. As estratégias para reduzir o risco de EP devem abordar o uso disseminado de profilaxia apropriada, a detecção precoce de tromboembolismo venoso (TEV) e uma pronta, segura e eficaz terapia.[11]

Epidemiologia

Mais da metade dos eventos de TEV em mulheres com menos de 40 anos ocorre associada à gravidez. O TEV é 10 vezes mais comum em mulheres gestantes que em não gestantes na mesma idade. Ocorre em 5 a 12 de 10.000 gestantes antes do parto e em 3 a 7 de 10.000 no pós-parto. O risco de TEV na gravidez é aumentado pela presença de fatores de risco adicionais, incluindo repouso prolongado no leito, parto cesáreo, pré-eclâmpsia, três ou mais filhos, tabagismo, obesidade, tromboflebite superficial anterior, TEV prévio, histórico familiar de TEV e trombofilia.

Biopatologia

A gravidez é um estado de hipercoagulabilidade (Cap. 176) caracterizado por estase venosa, desequilíbrio pró-trombótico materno, no qual a ativação do sistema de coagulação excede a resposta fibrinolítica progressivamente ao longo do curso da gestação, e rompimento endotelial. Estase venosa ocorre como resultado da venodilatação induzida pela progesterona no início da gestação e mais tarde é aumentada pela compressão do útero gravídico. A compressão da veia ilíaca esquerda pela artéria ilíaca direita aumenta ainda mais a estase venosa à esquerda, o que pode explicar o achado de que mais de 90% dos casos de trombose venosa profunda (TVP) na gravidez ocorrem na perna esquerda. O dano endotelial que ocorre com a pré-eclâmpsia, tanto com parto vaginal quanto no cirúrgico, contribui ainda mais para o risco de TEV.

Trombofilias Genéticas e Adquiridas

Um histórico familiar positivo para TEV (possivelmente um marcador para trombofilia) ou uma trombofilia conhecida aumenta significativamente o risco de TEV na gravidez (Cap. 176). As trombofilias genéticas mais bem descritas incluem deficiências de proteína C, proteína S e antitrombina III, todas parecendo ter uma herança autossômica dominante com penetrância variável e a presença de mutações de um único gene, fator V de Leiden e protrombina G202010. Homozigotos com deficiência de antitrombina (infrequentes) ou heterozigotos compostos têm maior risco de TEV na gravidez. As trombofilias também têm sido associadas a complicações obstétricas, incluindo RCIU, descolamento prematuro da placenta, perdas gestacionais tanto precoces quanto tardias e pré-eclâmpsia (formas graves e precoces ou recorrentes). A síndrome do anticorpo antifosfolipídio é a principal trombofilia adquirida para a qual existem dados convincentes que sustentam uma ligação com o risco de trombose e complicações obstétricas, bem como o uso de tromboprofilaxia para prevenir o mau resultado obstétrico (Cap. 176). Um grande estudo clínico multicêntrico internacional — *o Thrombophilia in Pregnancy Prophylaxis Study* — está atualmente em andamento, randomizando pacientes com trombofilias e resultados adversos da gravidez com a vigilância *versus* tromboprofilaxia. A análise dos dados preliminares falhou em demonstrar a eficácia da tromboprofilaxia na prevenção dos desfechos adversos da gestação descritos anteriormente, e as recomendações do boletim técnico mais recente do American College of Obstetricians and Gynecologists são contra a profilaxia para prevenção dos desfechos adversos da gestação em pacientes com trombofilias, com exceção da síndrome do anticorpo antifosfolipídio.[12]

Diagnóstico

O diagnóstico de TEV durante a gestação é complicado por alterações fisiológicas relacionadas com a gravidez normal e a relutância em se usarem imagens diagnósticas na gravidez. Os sinais clínicos não são confiáveis, e o edema da perna e as queixas de dispneia são comuns durante a gravidez, fazendo que seja difícil decidir quando investigar TEV. O achado de que 90% das TVPs ocorrem na perna esquerda levou à observação de que a combinação de sintomas nesta perna, diferença na circunferência da panturrilha de 2 cm ou mais, e apresentação no primeiro trimestre (quando o edema da perna é menos provável) é altamente preditiva de TVP. Mais TVPs ocorrem na gravidez antes do parto e são uniformemente distribuídos por toda a gestação. A maior parte dos óbitos por EPs na maioria dos estudos ocorreu no período pós-parto, de modo que é necessária vigilância por tempo prolongado após o parto. O diagnóstico de TVP requer a ultrassonografia de compressão, que inclui as veias ilíacas e cava inferior no nível do fígado (Cap. 81), e também exige a repetição do exame caso os achados do estudo sejam normais na presença de alta probabilidade e sintomas da patologia. Em pacientes com suspeita de trombose venosa ilíaca ou pélvica e estudos ultrassonográficos negativos, a ressonância magnética ou a venografia por ressonância magnética é recomendada.

O diagnóstico de EP é ainda mais problemático devido à frequência de dispneia, à probabilidade de oxigenação normal em pacientes jovens sem doença cardiopulmonar subjacente e à maior natureza invasiva dos testes de diagnóstico. Os gases no sangue arterial não são úteis; o gradiente A-a era normal em 60% das pacientes gestantes com EP documentada em uma revisão retrospectiva feita em dois centros.

A exposição à radiação a partir de imagens necessárias para o diagnóstico de EP é bem abaixo do permitido pela National Commission on Radiation Protection (Tabela 239-3), de modo que testes não devem ser excluídos em virtude da preocupação com a exposição fetal. Cintilografia da ventilação-perfusão (V/Q) ultrarrápida ainda é o teste diagnóstico de escolha na maioria dos centros fora dos Estados Unidos. Ela é mais bem validada na gravidez, não envolve a administração de contraste e apresenta bom valor preditivo negativo em imagens normais e em cintilografias quando pareada com estudos da perna. Se V/Q for usada, deve ser compreendido que ainda há um risco significativo de EP em pacientes com resultados "intermediários" e "indeterminados", de modo que testes adicionais são necessários nesses casos. A angiografia por tomografia computadorizada (TC) substituiu a cintilografia V/Q na maioria dos centros nos EUA, com base em seu uso na população não gestante. A técnica é dependente do débito cardíaco e do volume plasmático, e ambos os quais estão aumentados durante a gravidez. Isso pode levar à diminuição da opacificação dos vasos, causando artefatos que podem ser interpretados como defeitos de enchimento ou em falha para visualizar coágulos, de modo que a técnica deve ser ajustada para a gravidez. É um teste sensível, com melhor relação custo-benefício e que oferece um diagnóstico alternativo em 25% a 40% dos casos, sendo preferível se houver uma radiografia de tórax anormal. Ele é bem tolerado e tem um tempo mais curto de retenção da respiração do que os exames com V/Q, de modo que também é preferível em pacientes instáveis, especialmente se houver suspeita de um diagnóstico alternativo. É importante observar que a angiografia por TC expõe a mulher a 2 a 3,5 rads, e a exposição do seio para 1 rad aumenta o risco de câncer de mama em 13%. O uso de protetores diminui essa exposição em cerca de 50% sem comprometer a integridade do teste, de modo que as proteções de mama são fortemente recomendadas.

O papel do teste de D-dímero na gravidez ainda não foi elucidado, pois ele se encontra elevado durante a gravidez normal. Pode ter algum uso pelo seu valor preditivo negativo, mas os estudos ainda não são adequados para recomendar a sua utilização.

Tratamento

A segurança de heparina não fracionada (HNF) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) (Cap. 38) para o feto está bem estabelecida, de modo que são os fármacos de escolha para o tratamento e prevenção de TEV. A varfarina é um teratógeno que atravessa a placenta e tem sido associado a sangramento fetal e anormalidades do sistema nervoso central tardiamente na gestação, não sendo por isso utilizado para essa indicação na gravidez. O tratamento inicial de TEV na paciente grávida é seguido por HNF intravenosa ou HBPM ou HNF subcutânea, ou uma dose de HBPM inicialmente ajustada que é, então, mantida; ambos são aceitáveis.

A HBPM provoca menor incidência de trombocitopenia induzida por heparina (Cap. 172) e menos osteoporose, de modo que, dada a exposição prolongada durante a gestação, este é o agente preferido. Atualmente, as diretrizes do consenso de 2012 do American College of Chest Physicians recomenda a HBPM como o agente preferencial na gestação.[13] A mesma conferência de consenso sugere limitar a utilização de fondaparinux e inibidores parenterais diretos da trombina em pacientes com reações alérgicas graves à heparina (p. ex., trombocitopenia induzida por heparina) que não podem receber danaparoide. O uso de inibidores diretos da trombina e anti-Xa orais não é recomendado (Tabela 239-7). A HBPM tem biodisponibilidade aumentada, mas a facilidade de administração na gravidez é mitigada pela necessidade de duas aplicações ao dia e monitoramento frequente. A dosagem necessária aumenta com o progredir da gestação, sendo necessário acompanhar os níveis anti-Xa. Como a HBPM tem limitada reversibilidade com protamina, e por ela ter sido associada aos hematomas epidurais em não gestantes e em pacientes que receberam anestesia espinal ou peridural, a maioria dos centros recomenda uma mudança para HNF entre a 34ª e a 36ª semana. Isso permite que as pacientes tenham a opção de anestesia epidural para o parto, e, em caso de um parto de emergência antes de assegurar a anticoagulação, a HNF pode ser revertida com protamina. Recomendações de tratamentos específicos são descritas na Tabela 239-8.

Tabela 239-7

Segurança e farmacocinética dos anticoagulantes na gravidez

	HNF	HBPM	HEPARINOIDES SEMISSINTÉTICOS (DANAPAROIDE)	HEPARINAS SINTÉTICAS E INIBIDOR DO FATOR Xa (FONDAPARINUX, RIVAROXABANA)	INIBIDORES DA TROMBINA (HIRUDINAS RECOMBINANTES)	INIBIDORES DA TROMBINA (ARGATROBANA, DABIGATRANA)	VARFARINA (COUMADIN)
Monitoramento	TTPa	Nível de anti-Xa	Nível de anti-Xa	Nível de anti-Xa	TTPa	TTPa	INR
Meia-vida	1,5 hora	Enoxaparina: 4,5 a 7 horas Tinzaparina: 3 a 4 horas Dalteparina: 3 a 5 horas Todas prolongadas na disfunção renal	24 horas Prolongados na disfunção renal grave	17 a 21 horas Prolongadas na disfunção renal grave	Lepirudina: 1,3 hora Bivalirudina: 25 minutos Desirudina: 2 horas Todas prolongadas na disfunção renal	Argatrobana: 39 a 51 min Dabigatrana: 12 a 17 horas	20 e 60 horas
Clearance	Fígado, sistema reticuloendotelial	Fígado Excreção urinária de 40%	Plasma Excreção urinária	Metabolismo desconhecido Excreção urinária	Lepirudina: metabolismo desconhecido; excreção urinária de 48% Bivalirudina: plasma (80%); excreção urinária (20%) Desirudina: rim	Argatrobana: fígado; excreção urinária e fecal Dabigatrana: fígado; excreção urinária	Fígado Excreção urinária de 92%
Segurança	Não atravessa a placenta Não há risco conhecido de teratogenicidade	Enoxaparina, tinzaparina e dalteparina: não parecem atravessar a placenta e acredita-se que não aumentam o risco de defeitos congênitos com base em estudos de animais e em alguns desfechos de estudos em humanos.	Já não está disponível nos Estados Unidos Muitos relatos de casos de uso de danaparoide na gravidez em várias doses e durações mostraram desfechos de gravidezes bem-sucedidas.	Fondaparinux: com base em estudos experimentais com animais, não é esperado que o uso de fondaparinux na gravidez aumente o risco de malformações. Pequenas quantidades atravessam a placenta, mas seu significado clínico é desconhecido. Rivaroxabana: observou-se aborto pós-implantação, aumento da toxicidade fetal e complicações hemorrágicas maternas em estudos com animais. Não existem estudos humanos adequados e bem controlados.	Lepirudina: com base em estudos experimentais com animais, não é esperado que esta aumente o risco de malformações congênitas, embora se saiba que atravessa a placenta do rato. Relatos de casos de seu uso durante vários momentos da gravidez não apresentaram efeitos adversos nos neonatos expostos. Bivalirudina: não foram reportados estudos epidemiológicos de anomalias congênitas entre crianças nascidas de mulheres tratadas com bivalirudina durante a gravidez. Desirudina: foram observados efeitos teratogênicos em alguns estudos de reprodução em animais.	Argatrobana: não produziu malformações em ratos e coelhos, mas a dosagem era baixa em comparação com os níveis da dose terapêutica humana. Alguns relatos de casos descrevendo o seu uso durante a gravidez sem desfechos adversos para o neonato. Dabigatrana: foram observados eventos adversos em alguns estudos de reprodução em animais. Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.	A varfarina atravessa a barreira placentária. Risco de defeitos congênitos com exposição precoce; potencial para hemorragia fatal do feto no útero.

	HNF	HBPM	HEPARINOIDES SEMISSINTÉTICOS (DANAPAROIDE)	HEPARINAS SINTÉTICAS E INIBIDOR DO FATOR Xa (FONDAPARINUX, RIVAROXABANA)	INIBIDORES DA TROMBINA (HIRUDINAS RECOMBINANTES)	INIBIDORES DA TROMBINA (ARGATROBANA, DABIGATRANA)	VARFARINA (COUMADIN)
Lactação	Segura	Enoxaparina: desconhecem-se excreções no leite Tinzaparina, dalteparina: dados não disponíveis	Pouco ou nenhum danaparoide e aparece no leite materno e provavelmente seria inativado no estômago do lactente	Fondaparinux: aparece no leite do rato. Não foram descritos possíveis efeitos adversos da exposição através do leite. Rivaroxabana: dados não disponíveis	Lepirudina: em um relato de caso foi usada durante a lactação, sem efeitos adversos. Não foi detectada no leite. Bivalirudina e desirudina: dados não disponíveis	Argatrobana, dabigatrana: dados não disponíveis	Segura
Administração	SC e IV	SC e IV	SC e IV	Fondaparinux sódico: IV Rivaroxabana: VO	IV	Argatrobana: IV Dabigatrana: VO	VO

De Mazer J, Zouein J, Bourjeily G. Treatment of pulmonary embolism in pregnancy. *US Respir Dis.* 2012;8:30-35.

HBPM = heparina de baixo peso molecular; HNF = heparina não fracionada; INR = relação normalizada internacional; TTPa= tempo de tromboplastina parcial ativada.

Tabela 239-8

Tratamento de tromboembolismo venoso na gravidez: anticoagulação anteparto

MEDICAMENTO	*PROFILAXIA*		*PROFILAXIA AGRESSIVA*		
	PRIMEIRAS 20 SEMANAS	*20-37 SEMANAS*	*PRIMEIRAS 20 SEMANAS*	*20 SEMANAS ATÉ O TÉRMINO*	TRATAMENTO COMPLETO
Dalteparina	5.000 U/dia	5.000 U a cada 12 horas	100 U/kg/dia	100 U/kg/dia	100 U/kg a cada 12 horas com monitoramento anti-Xa
Enoxaparina	30 mg/dia	30 mg a cada 12 horas	1 mg/kg/dia	1 mg/kg/dia	1 mg/kg a cada 12 horas com monitoramento anti-Xa
Tinzaparina	4.500 U/dia	4.500 U a cada 12 horas	88 U/kg/dia	88 U/kg/dia	88 U/kg a cada 12 horas com monitoramento anti-Xa
Heparina	Alternativa se HBPM inacessível: 750 U duas vezes/dia nas primeiras 20 semanas; 10.000 U nas semanas 20 a 37		Alternativa se HBPM inacessível: 10.000 U duas vezes/dia para atingir níveis anti-Xa de 0,1 a 0,3 U/mL		Ajustada para intervalo médio anti-Xa de 0,35 a 0,67 com injeções SC a cada 12 horas

Modificada de Bourjeily G, Rosene-Montella K, eds. Venous thromboembolism in pregnancy. In: *Pulmonary Problems in Pregnancy, Respiratory Medicine*. New York: Humana Press; 2009.

HBPM = Heparina de baixo peso molecular.

Prevenção

O risco de recorrência de TEV durante a gravidez varia de 5% a 20%, dependendo, em parte, dos índices de coagulação. Pacientes com TEV idiopático anterior à gestação ou secundário, quando o TEV ocorreu durante uma gravidez anterior ou com uso de contraceptivos orais, ou pacientes com um histórico familiar positivo ou caso seja identificada trombofilia, estão em maior risco. As trombofilias com maior risco de recorrência são a síndrome do anticorpo antifosfolipídio, a homozigosidade ou a heterozigosidade composta por mais de uma mutação e deficiência de antitrombina. A tromboprofilaxia é necessária em todos esses grupos, e sua intensidade está relacionada com a gravidade do risco (Tabela 239-8). O menor risco de recorrência, com base em dados retrospectivos, parece se relacionar com pacientes sem uma histórico familiar ou trombofilia nos quais o TEV prévio ocorreu em associação a um fator de risco transitório, como em outra gravidez ou no uso de contraceptivos orais. Atualmente, as diretrizes do consenso do American College of Chest Physicians sugerem vigilância com tromboprofilaxia pós--parto nesse grupo, mas muitos centros dos EUA também oferecem tromboprofilaxia pré-parto. A profilaxia deve ser continuada por no mínimo 6 a 8 semanas após o parto, quando as modificações da hemostasia retornam aos valores anteriores à gestação. Grupos adicionais que devem ser considerados para a tromboprofilaxia são os das pacientes que passaram por cesariana, particularmente se possuem um fator de risco adicional para TEV, assim como as que passaram por repouso prolongado. As pacientes em tratamento profilático ou com doses contínuas no pós-parto têm a opção de mudar para a varfarina, que é segura em mulheres que amamentam.

Prognóstico

TEV durante a gravidez pode ser a primeira manifestação de um estado de hipercoagulabilidade, pois a gravidez atua como um teste de sobrecarga para trombofilia. Cerca de 50% dos episódios iniciais de TEV em mulheres com menos de 40 anos de idade se associam à gravidez. Uma avaliação de trombofilia é indicada para todos as pacientes que apresentam TEV durante a gravidez ou histórico familiar, para avaliar os riscos em longo prazo e orientar a profilaxia. Pacientes com trombofilia identificada e um resultado adverso da gravidez estão em risco de resultado semelhante em gestações posteriores e devem ser aconselhadas sobre isso e consideradas para a tromboprofilaxia.

As pacientes que tiveram TVP durante a gravidez apresentam risco alto de síndrome pós-flebítica e insuficiência venosa. Dois ensaios randomizados controlados demonstraram uma redução de 50% no risco de sintomas de síndrome pós-trombótica com o uso de meias de compressão em 1 mês do diagnóstico e continuado por, no mínimo, 1 ano depois.

Asma (cap. 87)

Manter o controle adequado da asma durante a gravidez é importante para as consequências maternas e fetais. A asma pode ser associada a aumento da mortalidade perinatal, parto prematuro, RCIU, diabetes gestacional e pré-eclâmpsia. Asma bem controlada reduz a probabilidade de ocorrerem esses eventos adversos, voltando os riscos ao valor basal, de modo que é mais seguro tratar a mãe e o feto do que permitir que ocorra exacerbação da doença.

Epidemiologia

A asma é a doença respiratória mais comum na gravidez e afeta 3,7% a 8,4% das gestações nos Estados Unidos e 12% a 13% na Austrália e no Reino Unido. Aproximadamente 10% das mulheres nos EUA em idade reprodutiva têm asma, e as taxas de asma relatadas durante o trabalho de parto e o parto duplicaram na última década.

Efeito da Gravidez sobre a Asma

O curso da asma na gravidez é imprevisível, e a maioria dos estudos descobriu que um terço dos pacientes melhora, um terço piora e outro terço permanece o mesmo. O preditor mais provável em qualquer paciente individualmente é sua evolução durante uma gravidez prévia. Em grande parte dos estudos, a maioria das exacerbações ocorreu entre 17 e 32 semanas, com alguma melhora relatada com 36 semanas de gestação. Pacientes com asma leve se saem bem durante o trabalho de parto e o parto, mas quase 50% daquelas com asma grave pioram durante os dois períodos. Os fatores de risco incluem asma grave, falta de adesão ao tratamento com corticosteroides inalatórios, obesidade, infecções virais, rinite, refluxo gastroesofágico e pré-natal deficiente. Morbidade e mortalidade mais altas são relatadas em pacientes afro-americanas.

Efeito da Asma sobre a Gravidez

A gravidez e os efeitos perinatais melhoram quando a asma está bem controlada. A asma mal compensada aumenta o risco de abortamento espontâneo, baixo peso ao nascer, RCIU e parto cesáreo. Parto prematuro, diabetes gestacional e pré-eclâmpsia também têm sido associados a asma mal controlada, mas não está claro o quanto os esteroides sistêmicos contribuem para essas complicações. Esteroides sistêmicos têm sido associados a risco aumentado de pré-eclâmpsia, ruptura prematura de membranas, prematuridade, baixo peso ao nascimento e diabetes gestacional. Um estudo retrospectivo sugeriu que algumas complicações podem aumentar mesmo em pacientes com asma leve ou asma bem controlada.

Biopatologia

Alterações fisiológicas normais da gestação podem contribuir para as variações na gravidade da asma. Os fatores que contribuem para a piora da asma incluem doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e rinite ou sinusite — que são comuns durante a gravidez e podem desencadear a doença. A DRGE pode apresentar-se inicialmente durante a gravidez ou piorar em pacientes com refluxo devido a efeitos hormonais e mecânicos. A progesterona atua como um dilatador da musculatura lisa que reduz a pressão do esfíncter esofágico inferior e contribui para o esvaziamento gástrico retardado. Mais tarde na gestação, o crescimento uterino também contribui para o deslocamento gástrico e o aumento do refluxo. Rinite e sinusite claramente contribuem para exacerbações da asma em pacientes não grávidas. Rinite gestacional relacionada com efeitos hormonais está presente na maioria das mulheres grávidas, e seu comportamento se iguala ao da asma. Sinusite bacteriana é cinco a seis vezes mais comum na gravidez e deve ser tratada agressivamente.

Efeitos hormonais sobre as vias respiratórias também podem contribuir para a asma. Há um aumento progressivo de cortisol e estradiol plasmáticos, que têm impacto na qualidade de produção de muco e progesterona, o que diminui a contratilidade do músculo liso e, portanto, causa dilatação das vias respiratórias e melhora a ventilação-minuto. Fatores imunológicos também podem contribuir para o curso da asma durante a gravidez normal. Há uma supressão da imunidade mediada por células, com um ambiente predominante de T_H2 e elevação da interleucina-5 e do RNA mensageiro do fator de necrose tumoral. Em mulheres grávidas com asma (que não receberam terapia de corticosteroides inalatórios), a relação T_H1/T_H2 é ainda mais alta, possivelmente contribuindo para a exacerbação.

O mecanismo pelo qual a exacerbação da asma afeta a evolução perinatal está provavelmente relacionado com a hipoxia materna crônica, com consequentes disfunção placentária e diminuição do fluxo uteroplacentário, o que contribui para a redução do crescimento fetal. A asma mal controlada aumenta 2,5 vezes o baixo peso ao nascer. É provável que a isquemia placentária relativa na asma, particularmente na doença que foi mal controlada antes da concepção, apresente um risco aumentado de pré-eclâmpsia. A placenta de mulheres com asma revela uma mudança na resposta aos vasodilatadores e constritores *in vitro*, semelhante à que é observada na pré-eclâmpsia.

Diagnóstico

O diagnóstico de asma durante a gravidez é o mesmo que no estado não gravídico (Cap. 87): volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1)/capacidade vital forçada em testes de função pulmonar de base com uma fisiologia obstrutiva durante exacerbações, que é reversível espontaneamente ou com medicamentos. Hiper-responsividade das vias respiratórias, como demonstrado pela broncoprovocação com metacolina, causando uma queda de 20% no VEF_1 a partir da condição basal, também é útil para o diagnóstico na gravidez. A classificação da gravidade da asma na gravidez é a mesma que em pacientes não grávidas e se utiliza a nova classificação da gravidade da asma, que inclui o uso de β-agonistas de curta duração. A nova classificação inclui tanto o nível de prejuízo (frequências noturna e diurna, qualidade de vida, interferência em atividades normais e função pulmonar) quanto o risco de exacerbações com base na frequência e na gravidade das exacerbações prévias.

Diagnóstico Diferencial

Dispneia da gravidez é uma condição benigna que geralmente ocorre mais tarde na gestação e é caracterizada por um aumento da conscientização sobre o trabalho da respiração, que é perturbador para muitos pacientes. Ela provavelmente não é aguda, ocorre menos com repouso e não deve interferir nas atividades diárias normais. A dispneia da gravidez não deve ser acompanhada por aumento na frequência respiratória, sibilos ou hipoxia. É importante considerar o edema pulmonar em qualquer paciente grávida com queixa de falta de ar (Cap. 69). As causas de edema pulmonar e síndrome do desconforto respiratório agudo na gestação incluem uso de tocolíticos (fármacos que inibem as contrações), pré-eclâmpsia, aspiração gástrica, embolia de líquido amniótico, sepse (relacionada com pielonefrite, corioamnionite, endometrite e aborto séptico), descolamento prematuro da placenta e hemorragias obstétricas. Causas cardíacas devem ser suspeitadas quando o edema pulmonar se apresenta no pico de volume de sangue (28 e 32 semanas), no momento em que a doença valvar oculta é mais provável de ser descoberta (Cap. 75). Fatores cardíacos adicionais são determinados por cardiomiopatia periparto, pré-eclâmpsia, e doença cardíaca isquêmica, que na gravidez também pode ser causada por dissecção coronariana.

Tratamento

O tratamento da asma durante a gravidez não difere consideravelmente daquele da paciente não gestante (Cap. 87).[15] Entretanto, a pressão arterial de dióxido de carbono normal ($PaCO_2$) na gravidez é de 28 e 32 mmHg, de modo que grávidas com taquipneia com $PaCO_2$ acima dessa faixa podem estar em insuficiência respiratória iminente. A ventilação-minuto na gravidez aumenta em decorrência da elevação no volume corrente, mas a frequência respiratória está inalterada durante a gravidez, de modo que a taquipneia é sempre um achado anormal.

O objetivo da terapia para asma durante a gravidez é manter o controle adequado a fim de garantir a saúde da mãe e do feto. É sempre mais seguro que a mulher grávida seja tratada com medicamentos para asma do que apresentar sintomas e exacerbações da doença.[A5] O monitoramento cuidadoso durante todas as consultas do pré-natal, de preferência com espirometria, e a terapia intensificada são necessários para o controle da asma materna e para assegurar oxigenação adequada do feto. A saturação materna de oxigênio arterial deve ser mantida em 95% ou mais, ou a pressão arterial de oxigênio (PaO_2) deve permanecer em 80 mmHg ou mais, para manter a oxigenação do feto. A E-Figura 239-1 descreve a classificação da asma e os cuidados para pacientes grávidas com asma. As recomendações para controle domiciliar das exacerbações e mais detalhes para hospitalização e cuidados de emergência para gestantes podem ser encontrados no *National Asthma Education and Prevention Program Working Group Report for Managing Asthma during Pregnancy.*

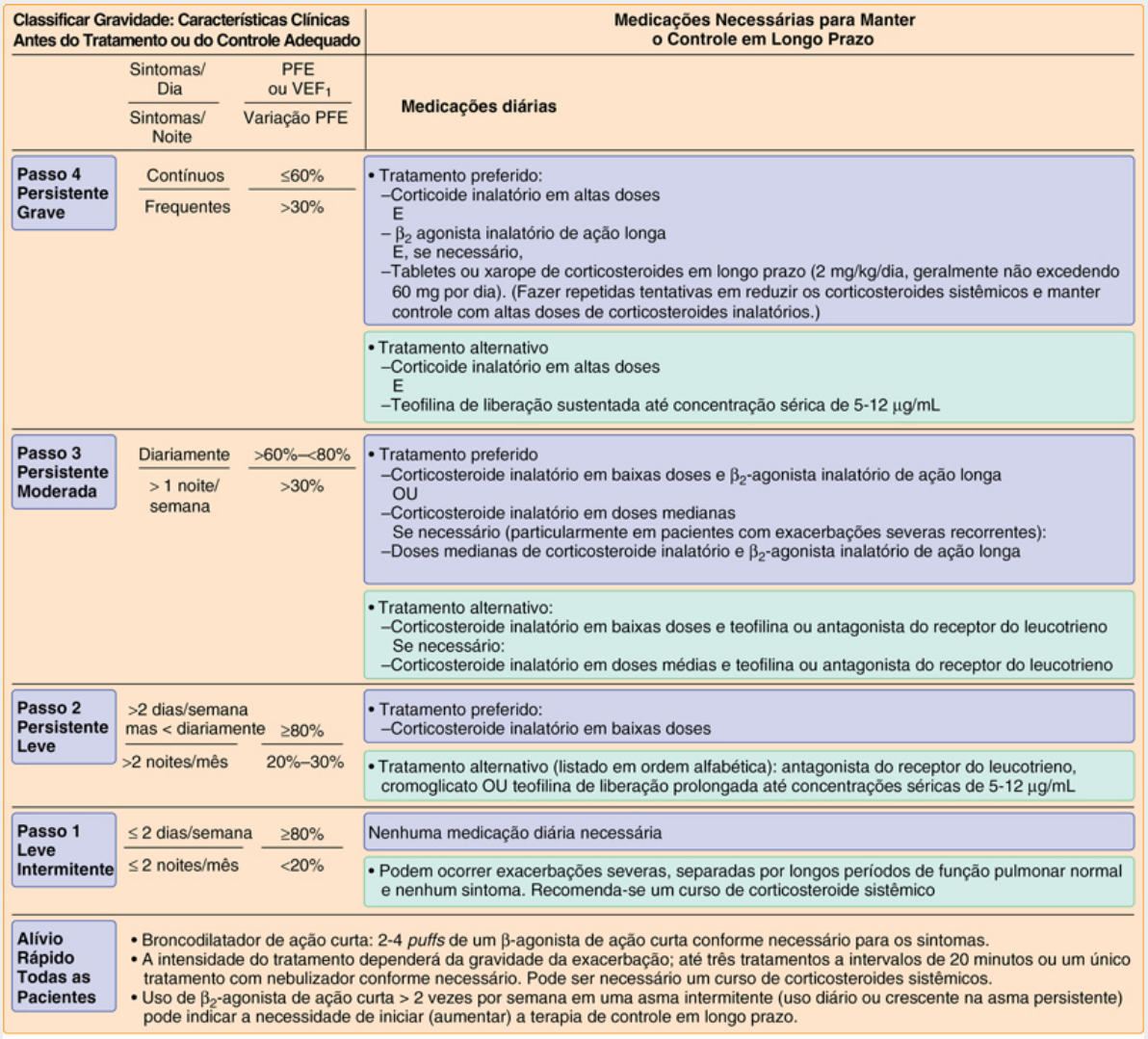

E-FIGURA 239-1 Abordagem progressiva para o manejo da asma durante a gravidez e a lactação.
PFE= pico de fluxo expiratório; VEF_1= volume expiratório forçado em 1 segundo. (De National Asthma Education and Prevention Program Working Group Report on Managing Asthma During Pregnancy. *Recommendations for Pharmacologic Treatment—Update 2004.NIH Publication No. 05-5236.* U.S. Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute; March 2005.)

O albuterol (salbutamol) é o β-agonista de curta duração preferido porque tem um perfil de segurança excelente durante a gestação humana. O corticosteroide inalatório é a medicação preferida para o controle em longo prazo. A budesonida é o fármaco preferido entre os corticosteroides inalatórios unicamente por causa da quantidade de dados tranquilizadores sobre seu uso em pacientes grávidas, não havendo, no entanto, dado adverso sobre os outros corticosteroides inalatórios. Os dados sobre a eficácia e a segurança de inalação de β-agonistas de ação prolongada durante a gravidez são limitados, embora seja razoável presumir que eles tenham um perfil de segurança semelhante ao do salbutamol. O salmeterol é o agente preferido, com base apenas na sua maior disponibilidade, e não há relatos de eventos adversos em gestações expostas. O cromoglicato tem um perfil de segurança excelente, mas eficácia limitada em comparação com corticosteroides inalatórios.

Poucos relatos publicados estão disponíveis sobre o uso de antagonistas de receptor de leucotrieno durante a gestação; entretanto, os dados de segurança em animais são seguros. As diretrizes atuais não recomendam antagonistas dos receptores de leucotrienos devido à escassez de dados, a menos que a asma de uma paciente tenha sido bem controlada com esse tipo de medicamento antes da gravidez.

Os corticosteroides intranasais são recomendados para o tratamento de rinite alérgica (Cap. 251), dado o efeito sistêmico ser limitado. Os anti-histamínicos não sedativos atuais de escolha são loratadina e cetirizina.

As pacientes em risco para asma fatal são aquelas com grande variação circadiana na função pulmonar, com excessiva resposta broncodilatadora, dependência excessiva de broncodilatadores de ação curta, história de hospitalização ou entubação e uso de corticosteroides sistêmicos. Há considerações específicas com base na fisiologia da gestação em pacientes grávidas que podem necessitar de entubação da via respiratória. As pacientes grávidas têm baixas capacidade residual funcional e reserva de oxigênio, uma resposta mais profunda para sedativos, edema das vias respiratórias e vias respiratórias maiores. As falhas na entubação são muito maiores em mulheres grávidas, de modo que a entubação deve ser realizada pelo profissional mais experiente.

O aleitamento materno deve ser encorajado em todas as pacientes com asma, visto que há algumas evidências de que diminui a atopia na prole. Os dados são conflitantes quanto ao desenvolvimento de asma na prole.

Diabetes (cap. 229)

O diabetes afeta 1,85 milhão de mulheres em idade reprodutiva, e estima-se que o controle preconcepção possa reduzir o risco para 113.000 nascimentos por ano. Todas as mulheres em idade fértil com diabetes devem ser aconselhadas sobre a relação entre o controle glicêmico pré-gestacional e anomalias congênitas. A hiperglicemia é um teratógeno, e a incidência de anomalias congênitas está diretamente relacionada com o nível de hemoglobina A_{1C} na concepção (Fig. 239-3). A taxa de anomalia foi de 11% em mulheres sem cuidados na preconcepção, incluindo anomalias cardíacas, defeitos do tubo neural e agenesia sacral. A única e mais importante contribuição que um médico clínico pode fazer para a prevenção de anomalias congênitas é trabalhar com o risco de gravidez em todas as mulheres em idade fértil que apresentem diabetes. A responsabilidade para normalizar a hemoglobina A_{1C} antes da concepção recai sobre o médico assistente, pois o obstetra somente receberá a mulher diabética com a gestação já em andamento, quando os efeitos teratogênicos da glicose já ocorreram.

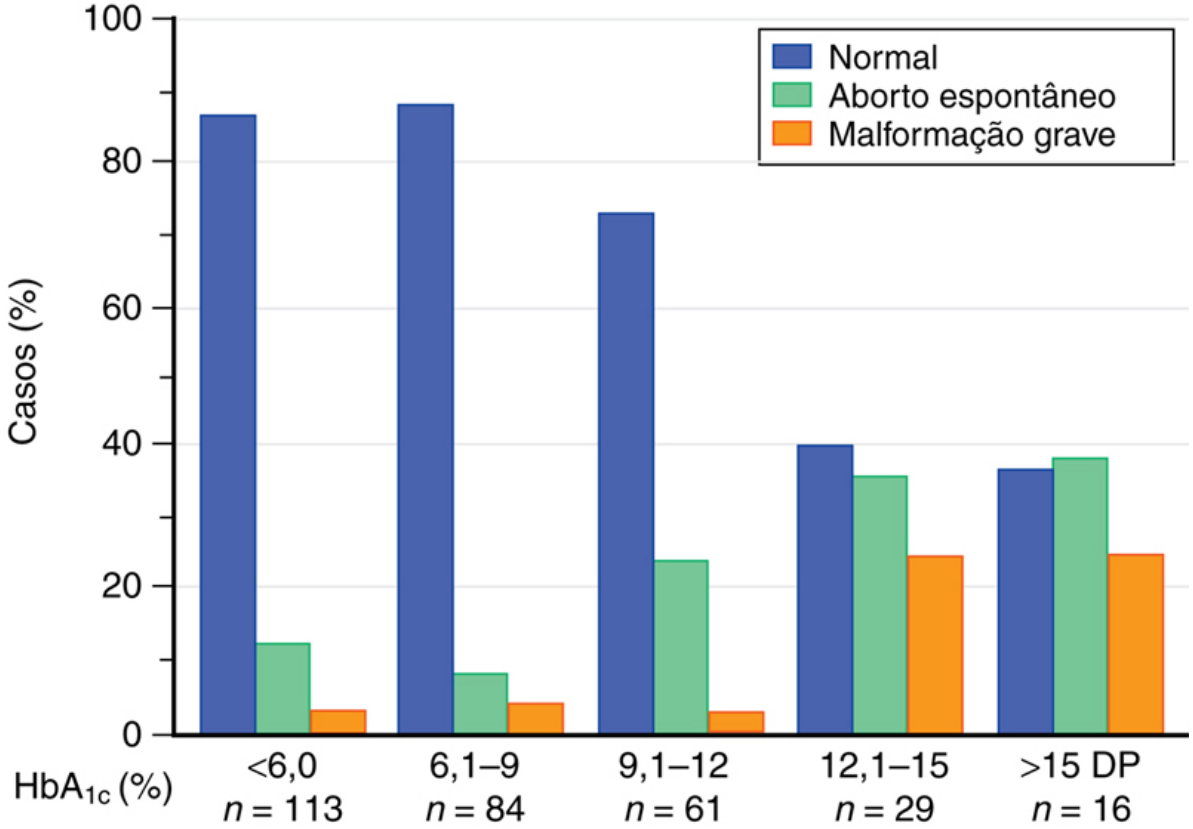

FIGURA 239-3 Relação de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), anomalias congênitas e aborto espontâneo.

Definição

Diabetes melito gestacional (DMG) é definido como intolerância à glicose que ocorre pela primeira vez ou é identificado pela primeira vez durante a gravidez. Diabetes tipo 1 ou tipo 2 em uma paciente grávida é referido como pré-gestational ou preexistente.

Epidemiologia

A frequência de DMG está aumentando nos Estados Unidos, atualmente ocorrendo em 4% a 14% de todas as gestações, dependendo das características da paciente. A epidemia de diabetes tipo 2 tem resultado em uma maior prevalência em idades mais jovens; nos Estados Unidos, houve 70% de aumento na prevalência de diabetes na faixa etária entre 30 e 39 anos em comparação com 33% no geral. A proporção de mulheres com diabetes tipo 2 *versus* tipo 1 pré-gestacional também aumentou de 26%, em 1980, até 65% em 2000, e ainda está aumentando. A morbidade e mortalidade perinatais associadas ao diabetes tipo 2 são pelo menos tão grandes quanto aquelas associadas ao tipo 1 durante a gravidez.

Biopatologia

O diabetes tipo 1 é causado pela destruição autoimune das células β-pancreáticas, resultando em uma deficiência absoluta de insulina. Cerca de 90% dos casos são diagnosticados antes da idade de 25 anos e são frequentemente associados a outras doenças autoimunes ou histórico familiar de doença autoimune, incluindo distúrbios da tireoide, doença de Addison e doença celíaca. Diabetes tipo 2 é parte da síndrome metabólica, que inclui resistência à insulina, hiperinsulinemia, dislipidemia, circunferência abdominal e hipertensão com aterosclerose prematura; provavelmente tem um componente genético. O DMG também pode ser uma manifestação da síndrome metabólica, revelado pelo estado insulinorresistente da gravidez. Pacientes com DMG têm 50% de chance de desenvolver diabetes tipo 2 nos próximos 5 a 10 anos e um risco em longo prazo de aproximadamente 70%.

A gravidez é um estado de inanição acelerada e acentuada resistência à insulina. Baixos níveis de glicose em jejum são vistos no início do primeiro trimestre, e a hipoglicemia noturna é comum. A consciência hipoglicêmica é embotada devido à diminuição da epinefrina e liberação de norepinefrina, com quedas de açúcar no sangue e aumento da cetogênese, resultando em aumento do risco de cetoacidose diabética. A necessidade de insulina pode diminuir 20% em 7 a 12 semanas, mas, em seguida, gradualmente aumenta na gestação, de tal forma que as doses de insulina devem ser aumentadas a partir de 16 semanas de gestação. Acentuada resistência à insulina está relacionada com a presença de níveis elevados de cortisol, prolactina, lactogênio placentário humano e hormônio do crescimento placentário humano. A sensibilidade à insulina é reduzida para cerca de 50% no terceiro trimestre, resultando em aumento da insulina sérica e dos níveis pós-prandiais de glicose, o que pode explicar a cronologia do início de DMG.

Diagnóstico

O diagnóstico de diabetes pré-gestational é baseado no achado de um nível de açúcar no sangue em jejum maior que 125 mg/dL ou glicemia aleatória ou de 2 horas de 200 mg/dL ou mais. A American Diabetes Association recentemente acrescentou um nível de hemoglobina A_{1C} de 6,5% ou mais como uma alternativa aceitável para critério diagnóstico. O DMG é baseado nos resultados de um teste de rastreamento com 50 g de glicose (≥140 mg/dL) seguido por um teste de tolerância à glicose oral com 100 g em 3 horas para confirmação. Os resultados são positivos quando dois valores são iguais ou maiores que: em jejum, 95 mg/dL ou maior; 1 hora, 180 mg/dL; 2 horas, 155 mg/dL; e 3 horas, 140 mg/dL, podendo ser difícil distinguir entre DMG e diabetes tipo 2 que não foi diagnosticado antes da gravidez. Níveis elevados de glicose em jejum antes de 24 semanas de gestação e hemoglobina A_{1C} alta são sugestivos de diabetes tipo 2. Qualquer diabetes diagnosticado durante a gravidez é referido como DMG; se persiste após o parto, é classificado como diabetes tipo 2.

Tratamento

As recomendações dietéticas são para 30 kcal/kg, com 40% a 50% de carboidratos, divididas em três refeições e três lanches. Exercícios aeróbicos podem diminuir a resistência à insulina e os níveis de glicose maternos e ser adjuvantes efetivos para a dieta em pacientes com DMG. Ajuste de medicamentos deve incluir a suspensão do uso de IECA, os BRAs e estatinas e a instituição pré-natal de folato e vitaminas. Uma avaliação basal do estado de doença em todos os pacientes com diabetes deve incluir hemoglobina A_{1C}, exame oftalmológico, eletrocardiograma, avaliação da excreção urinária de proteína, concentração de creatinina sérica e nível do hormônio estimulante da tireoide. Exames básicos para pré-eclâmpsia também são recomendados.

A avaliação inclui ultrassonografia obstétrica para confirmar a data da gestação e a viabilidade fetal pedida pelo obstetra, e também um teste quádruplo, procurando marcadores séricos que sugiram defeitos do tubo neural ou síndrome de Down, além de uma ultrassonografia nível 2 para avaliar a presença de

anomalias congênitas e um ecocardiograma fetal.

Controle da Glicose Sanguínea

O objetivo do tratamento para o diabetes pré-gestational é o melhor nível de hemoglobina A_{1C} possível, sem excesso de hipoglicemia. Isso é alcançado por ajustes frequentes da insulina e automonitoramento da glicemia pelo menos quatro vezes ao dia. As metas específicas para DMG e diabetes pré-gestational são uma concentração da glicose de jejum de 65 a 95 mg/dL, concentração da glicose pós-prandial de 1 hora inferior a 140 mg/dL, ou concentração da glicose inferior a 120 mg/dL após 2 horas. Isso é mais facilmente alcançado por doses múltiplas de insulina, incluindo basal, intermediária ou de ação prolongada, com insulina de ação rápida em *bolus* pré-prandial para cobrir a carga antecipada de carboidratos. Esse regime necessita de automonitoramento da glicemia seis ou sete vezes ao dia, de modo que pode ser difícil cumpri-lo. Além disso, o risco de hipoglicemia grave pode limitar esses alvos glicêmicos, particularmente em mulheres com diabetes tipo 1. Extrema vigilância é necessária para evitar hipoglicemia grave, particularmente em 7 a 12 semanas, quando as necessidades de insulina são mais baixas.[16] Em pacientes com diminuição da consciência glicêmica durante a gravidez, o risco de hipoglicemia noturna é significativo, e os parceiros das pacientes devem ser aconselhados sobre esse risco.

Análogos da insulina estão sendo utilizados com maior frequência. Quanto aos análogos de ação rápida, não há dados que confirmem que lispro ou asparte não atravessem a placenta. Embora a insulina de ação prolongada glargina esteja sendo utilizada na gravidez, sua transferência placentária é desconhecida, e existem preocupações teóricas sobre sua ligação com o receptor do fator de crescimento semelhante à insulina e seu potencial mitogênico.

Dos agentes orais que possuem relatos, a gliburida é segura e eficaz em mulheres com DMG e é mais eficaz do que a metformina neste contexto.[A6] Agentes orais são menos úteis, com significativa resistência à insulina e diabetes tipo 2, de modo que a insulina continua sendo o "padrão-ouro" para esse grupo. A metformina não parece aumentar o risco de anomalias congênitas ou aborto espontâneo, mas não atravessa a placenta. As mulheres com síndrome do ovário policístico tratadas com metformina podem recuperar sua fertilidade e devem ser aconselhadas a usar a anticoncepção. Estudos recentes apoiam a segurança da metformina no segundo e terceiro trimestres. Nos Estados Unidos, a metformina ainda não é recomendada para o tratamento do diabetes tipo 2 na gravidez ou para DMG. Não há dados suficientes sobre meglitinidas e glitazonas na gravidez.

Monitoramento Fetal e Materno

Durante a gravidez, são necessários avaliação contínua e aumento da vigilância sobre desenvolvimento de complicações, incluindo hipertensão, pré-eclâmpsia, piora da nefropatia e retinopatia. A incidência de retinopatia em mulheres grávidas com diabetes tipos 1 e 2 é de 34% a 50% e de 3% a 5%, respectivamente. A nefropatia é encontrada em 4% das gestações de mães diabéticas e está associada ao aumento das morbidades materna e perinatal. A maioria dos estudos concorda que a gravidez pode acelerar a progressão da nefropatia, mas a reversibilidade dessa complicação ainda não está clara. A maioria dos estudos mostra uma piora da retinopatia em pacientes grávidas, similar àquela que ocorre no mesmo período em pacientes não grávidas. O nível de gravidade da retinopatia antes da gravidez é fator preditivo de piora durante a mesma e o tratamento é recomendado antes da concepção.

Trabalho de Parto e Parto

Durante o trabalho de parto e o parto, o firme controle da glicose é necessário para evitar a hipoglicemia neonatal devido à hiperinsulinemia ao nascimento. O objetivo é manter os níveis séricos de glicose de 72 até 144 mg/dL. É recomendado o uso de um gotejamento de insulina com infusão de dextrose na fase ativa do parto. Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina diminuem, retornando aos níveis pré-gestação. As necessidades de insulina devem representar 50% a 66% dos requisitos pré-gestacionais, com uma posterior diminuição da necessidade encontrada em lactantes.

Considerações Pós-parto

Cerca de 15% a 25% dos diabéticos tipo 1 desenvolvem tireoidite pós-parto, de modo que todas as pacientes necessitam de avaliações do TSH no pós-parto e de acompanhamento por 6 meses. Outras recomendações pós-parto são reiniciar IECA e monitorar de perto as infecções. É importante discutir a prevenção do diabetes na prole e abordar a contracepção. É da maior importância recomendar um eficiente método contraceptivo que seja aceitável para a paciente. Os estrogênios orais podem aumentar os triglicerídeos, e tanto o contraceptivo oral quanto o injetável com somente progesterona podem aumentar a resistência à insulina. Os contraceptivos combinados com baixas doses e o dispositivo intrauterino de liberação de progesterona parecem ter pouco efeito sobre a glicemia.

A insulina é aceitável em mulheres no período de amamentação, e dados limitados sugerem que a metformina e a gliburida são seguras. Um pequeno estudo descobriu que a gliburida não é excretada no leite materno e que a metformina é excretada em pequena quantidade, provavelmente não significativa em termos clínicos.

Prognóstico e complicações

As complicações maternas do diabetes podem ser impactadas pela gestação e afetar o seu curso. Pacientes com proteinúria e nefropatia experimentam um aumento no risco de progressão da doença renal, especialmente se a concentração de creatinina sérica for maior que 1,4 mg/dL. Há um risco aumentado de hipertensão, que é vista em 30% durante o primeiro trimestre e em 75% no terceiro trimestre. A neuropatia autonômica pode piorar, manifestada pelo aumento de gastroparesia, hipotensão ortostática e redução da percepção de hipoglicemia. As pacientes com diabetes de longa duração podem precisar ser avaliadas para doença cardíaca isquêmica, que pode prejudicar a habilidade do coração para satisfazer as demandas cardiovasculares da gravidez. As pacientes grávidas também estão em risco para hiperlipidemia e pré-eclâmpsia. O diabetes aumenta o risco de parto operatório e infecções, das quais as mais comuns são as da ferida, do trato urinário e respiratória.

Cetoacidose diabética pode ser precipitada por uso de esteroides para a maturidade pulmonar do feto, hiperêmese, infecção e falta de adesão ao regime de insulina. A acidose pode ocorrer mais rapidamente e em baixos níveis de glicemia em uma gestante do que em pacientes não grávidas. Há uma alta mortalidade fetal associada a cetoacidose diabética (9% a 10%), e as pacientes devem ser monitoradas em um contexto de terapia intensiva.

Efeitos Fetais e Neonatais (Fig. 239-4)

Há risco aumentado de aborto espontâneo, parto prematuro, perda fetal, anomalias congênitas e pré-eclâmpsia em pacientes com diabetes. Mau controle glicêmico durante a gravidez, especialmente no diabetes tipo 2 e DMG, também está associado à macrossomia (bebê pesando >4.000 g) e hipertrofia do septo intraventricular fetal. Mau controle também está associado aos efeitos da doença vascular materna e renal e cetoacidose, que incluem perda fetal, pré-eclâmpsia e baixo peso ao nascer. Um estudo que observou as diferenças das causas da perda da gestação entre as gestantes com diabetes tipo 1 e tipo 2 comparou a histologia da placenta das pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2. Esse estudo detectou um aumento dos infartos histológicos no tipo 2, sugerindo uma causa vascular em vez de uma causa glicêmica para as complicações gestacionais, e sinais de desenvolvimento anormal das placentas das pacientes com doença tipo 1.[17]

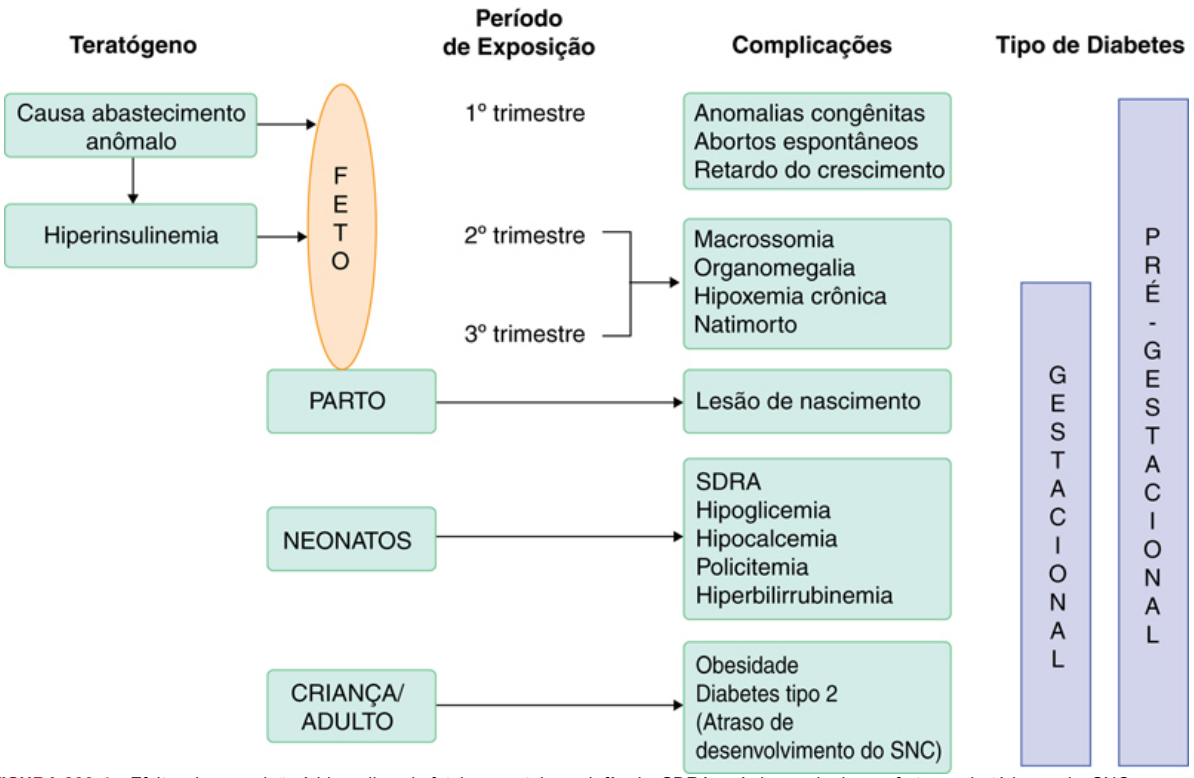

FIGURA 239-4 Efeitos da exposição à hiperglicemia fetal, neonatal e na infância. SDRA = síndrome do desconforto respiratório agudo; SNC = sistema nervoso central.

Complicações neonatais incluem síndrome do desconforto respiratório, hipoglicemia, hipocalcemia, hipertrofia cardíaca, hiperbilirrubinemia e policitemia. O risco de hipoglicemia pode ser melhorado pelo controle cuidadoso dos níveis de glicose materna durante o trabalho de parto e o parto. A normalização da glicose materna impede a hiperinsulinemia no feto e diminui o risco de hipoglicemia neonatal.

Efeitos Maternos

O DMG é um marcador para diabetes tipo 2: 50% das pacientes irão desenvolver diabetes tipo 2 em 7 a 10 anos e, de maneira geral, 70% desenvolverão a doença. Aspacientes que tiveram DMG devem ser orientadas a realizar teste na consulta de 6 semanas pós-parto, fazer uma triagem anual e seguir as recomendações para a modificação do estilo de vida e redução do risco cardiovascular. A prole das pacientes com DMG e diabetes tipo 2 tem maior risco de obesidade e intolerância à glicose.

Doença hepática na gravidez

A doença hepática encontrada durante a gravidez pode ser exclusiva da gravidez, pode representar uma doença hepática subjacente desmascarada durante a gravidez ou pode se desenvolver durante a gravidez. A maioria dos resultados dos testes da função hepática não altera com a gravidez, com exceção do aumento da fosfatase alcalina (que é produzida pela placenta), aumento do fibrinogênio e diminuição da albumina sérica.

A Tabela 239-9 descreve a doença hepática relacionada com a gravidez. Essa discussão enfoca as doenças exclusivas da gravidez e as doenças para as quais existem considerações específicas de tratamento durante a gravidez.

Tabela 239-9

Doença hepática e gravidez

EXCLUSIVA DA GRAVIDEZ
Fígado gorduroso agudo (esteatose hepática) da gravidez
Síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetas baixas)
Hiperêmese gravídica (*Hyperemesis gravidarum*)
Colestase intra-hepática da gravidez
Pré-eclâmpsia e eclâmpsia
INCIDÊNCIA AUMENTADA DURANTE A GRAVIDEZ
Síndrome de Budd-Chiari
Hepatotoxicidade induzida por fármacos
Cálculos biliares
Transplante hepático
Sepse
Hepatite viral
CONDIÇÃO SUBJACENTE QUE PODE SER REVELADA
Hepatite autoimune
Cirrose
Hepatites B e C
Cirrose biliar primária
Colangite esclerosante primária
Doença de Wilson

Modificada de Mufti AR, Reau N. Liver disease in pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2012;16:247-269.

Doenças Hepáticas Exclusivas da Gravidez

Colestase intra-hepática da gravidez (colestase obstétrica)

Diagnóstico

A colestase intra-hepática da gravidez (CIHG), ou colestase obstétrica, afeta 0,5% a 2% das mulheres grávidas, embora tenham sido observadas taxas de 4% a 28% na Bolívia e no Chile. A CIHG manifesta-se mais comumente no final do segundo ou no terceiro trimestre, com prurido intenso acompanhado por aumento dos ácidos biliares séricos e frequentemente das transaminases e tempo de protrombina. A CIHG provavelmente é uma doença metabólica de etiologia multifatorial, caracterizada na maioria dos casos por uma variação genética nos transportadores e receptores biliares que regulam a homeostase dos ácidos biliares.[18] É mais comum em pacientes com hepatite C subjacente, de modo que é importante fazer o rastreio a todas as pacientes com sorologia de hepatite C. A CIHG está associada a trabalho de parto pré-termo, presença de mecônio, hipoxia fetal e morte súbita do feto.

Tratamento

Como não existe nenhum teste pré-natal capaz de prever quais as pacientes com risco de morte fetal, as diretrizes de consensos recomendam a realização do parto às 37 a 38 semanas de gestação nas pacientes com elevação significativa dos ácidos biliares séricos (≥40 μmol/L). O tratamento de escolha é o ácido ursodesoxicólico em dose de 10 a 15 mg/kg, o que leva à melhora sintomática e bioquímica. Não existem estudos demonstrando um efeito benéfico sobre o desfecho da gravidez.

Pré-eclâmpsia e eclâmpsia

Tal como discutido anteriormente, a pré-eclâmpsia pode estar associada a anormalidades hepáticas, incluindo edema e infarto do fígado, hematoma subcapsular, laceração hepática e síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetas baixas).

Hiperêmese gravídica

A hiperêmese gravídica (*hyperemesis gravidarum*), definida como náuseas e vômitos da gravidez persistentes e graves, com perda de peso, cetose ou desidratação, pode estar associada a elevações das transaminases em 50% a 60% dos casos.

Tratamento

O tratamento é de suporte, com reidratação, antieméticos e reposição de vitaminas,[19] frequentemente exigindo hospitalização. A repleção hídrica muitas vezes pode ser conseguida por via oral, pois os cateteres intravenosos permanentes têm sido associados com um risco significativo de trombose e infecções. A hiperêmese gravídica normalmente é uma condição reversível sem dano hepático permanente.

Fígado gorduroso (esteatose hepática) agudo da gravidez

Diagnóstico

O fígado gorduroso (esteatose hepática) agudo da gravidez é uma condição rara que se estima que ocorra em 5 por 100.000 gravidezes. Mais comumente manifesta-se no terceiro trimestre e no pós-parto; em sua forma mais grave, pode estar associado a insuficiência hepática fulminante e necessidade de transplante hepático. Anteriormente, pensava-se que as taxas de mortalidade materna eram tão elevadas quanto 20%, mas um estudo mais recente do Reino Unido encontrou uma taxa de mortalidade materna de 2% e uma taxa de mortalidade perinatal de 11%. Os critérios de Swansea foram recentemente validados como uma ferramenta diagnóstica para o diagnóstico do fígado gorduroso agudo da gravidez (Tabela 239-10).

Tabela 239-10

Critérios diagnósticos de swansea para fígado gorduroso agudo (esteatose hepática) da gravidez

Seis ou mais dos seguintes itens na ausência de outra explicação:

- Vômitos
- Dor abdominal
- Polidipsia/poliúria
- Encefalopatia
- Bilirrubina elevada
- Hipoglicemia
- Ácido úrico elevado
- Leucocitose
- Ascite ou fígado brilhante na ultrassonografia
- Transaminases elevadas
- Amônia elevada
- Disfunção renal
- Coagulopatia
- Esteatose microvesicular na biópsia hepática

De Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, et al. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut.* 2002;51:876-880.

Prognóstico

A taxa de mortalidade materna foi estimada em 18%. A esteatose hepática aguda da gravidez está associada a um defeito hereditário da β-oxidação mitocondrial dos ácidos graxos. O defeito resulta no acúmulo de metabólitos tóxicos produzidos pelo feto e placenta que, depois de entrarem na circulação materna, são depositados no fígado materno. O diagnóstico é clínico e baseia-se no conjunto de achados descritos na Tabela 239-10. As anormalidades da função hepática podem ser graves, e a hipoglicemia é um sinal de mau prognóstico. Qualquer pessoa com evidência de insuficiência hepática deve ser observada em um centro de transplantes na fase mais inicial possível do curso.

Doença Hepática Preexistente ou de Novo Início Durante a Gravidez

O reconhecimento da doença hepática subjacente na gravidez é muito importante para a saúde materna e para aquelas doenças em que a falta de tratamento resulta em uma alta taxa de transmissão vertical para o feto ou neonato.

Hepatite viral

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) (Cap. 148) tem se tornado uma questão cada vez mais importante e prevalente na gravidez; as taxas de transmissão vertical do VHC da mãe para a criança são de 5% a 10% e atingem 22% com a coinfecção do HIV. As novas diretrizes para o rastreio levarão a uma triagem mais universal nesse grupo etário. O tipo de parto não tem impacto sobre as taxas de transmissão vertical. Quanto maior a carga viral e quanto maior for a duração da ruptura de membranas, maior será o risco de transmissão. A infecção com o vírus da hepatite E e vírus herpes simples tem muito mais probabilidade de ser grave nas mulheres grávidas. Particularmente no terceiro trimestre, pode estar associada a doença fulminante e a elevadas mortalidades materna e perinatal. Todas as pacientes grávidas com hepatite de novo início devem ser rastreadas também para citomegalovírus e vírus Epstein-Barr.

Tratamento

Todas as mulheres grávidas nos Estados Unidos fazem rastreio para o vírus da hepatite B (VHB) com o antígeno de superfície da hepatite B (Cap. 148). Todos os neonatos nascidos de mães positivas são tratados com imunoglobulina da hepatite B dentro das primeiras 12 horas após o nascimento e recebem a primeira dose de vacina do VHB no nascimento. Esse regime é menos eficaz em mães com uma elevada carga viral ou na presença de positividade do antígeno e da hepatite B.

Os riscos fetais envolvidos no uso de interferon durante a gravidez são superiores aos seus benefícios. Todos os atuais fármacos orais anti-VHB (incluindo lamivudina, entecavir e adefovir) estão categorizados pela FDA como categoria farmacológica C da gravidez, exceto a telbivudina e o tenofovir, que estão na categoria farmacológica B da gravidez.[20] A transmissão vertical do VHC ocorre, mas os dados que apoiam as recomendações para a prevenção são limitados. Tanto a ribavirina quanto o interferon estão contraindicados durante a gravidez.

Doença hepática crônica

A doença hepática crônica pode estar associada com anovulação, amenorreia e infertilidade. Assim, não é comum ver pacientes grávidas com descompensação hepática significativa e cirrose. Podem ser observadas pacientes com hipertensão portal, hepatite autoimune, doença de Wilson, massas hepáticas e transplante hepático bem-sucedido durante a gravidez.

Tratamento

O tratamento dessas pacientes requer uma compreensão do seu curso na gravidez e o reconhecimento da importância do tratamento contínuo antes da gravidez.

A hipertensão portal (Cap. 153) por qualquer causa será afetada pelo aumento do volume sanguíneo durante a gravidez, o que requer um acompanhamento cuidadoso e o tratamento das varizes esofágicas e aneurisma da artéria esplênica. Os β-bloqueadores devem ser continuados e deve ser realizada precocemente uma endoscopia de base para considerar a laqueação das varizes maiores.

A hepatite autoimune (Cap. 149) melhora drasticamente com imunossupressão, de tal modo que muitas mulheres recuperam a fertilidade com o tratamento.[21] A imunossupressão com esteroides e azatioprina deve ser continuada para evitar recidiva e progressão da doença. A colestase associada à cirrose biliar primária pode ser tratada com ácido ursodesoxicólico, conforme descrito para a CIHG.

De modo semelhante às mulheres com hepatite autoimune, as pacientes com doença de Wilson tratada (Cap. 211) recuperam a fertilidade. A terapia de quelação deve ser continuada, pois a descontinuação está associada a aumentos acentuados dos níveis de cobre e pode levar a insuficiência hepática fulminante.

Nas mulheres em idade fértil, as massas hepáticas são mais comumente adenomas benignos, hiperplasia nodular focal ou hemangiomas. O acompanhamento cuidadoso dessas massas sensíveis ao estrogênio é importante, uma vez que o aumento do seu tamanho e a hemorragia podem ser complicações da gravidez.

Resumo

As mulheres em idade fértil com condições médicas crônicas se beneficiam muito de aconselhamento e intervenções que abordem o controle da doença e a segurança de seus medicamentos. Pacientes grávidas com doenças médicas crônicas ou agudas exigem uma equipe multidisciplinar que compreenda os riscos maternos e fetais relacionados com a doença subjacente e a doença não tratada. A gravidez é uma janela de oportunidade para lidar com a saúde materna, e a resposta materna à gravidez

pode ser preditiva de risco futuro. A consulta 6 semanas pós-parto, em vez de ser o final do cuidado da gravidez, deve representar o início de cuidados de saúde em longo prazo da mulher.

Referência de Grau A

A1. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374:979–988.

A2. Belfort MA, Anthony J, Saade GR, et al. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med.* 2003;348:304–341.

A3. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med.* 2010;362:1282–1291.

A4. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, et al. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2014;160:695–703.

A5. Bain E, Pierides KL, Clifton VL, et al. Interventions for managing asthma in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10: CD010660.

A6. Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, et al. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010;115:55–59.

Referências Gerais

1. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*. 2014;130:1003–1008.
2. Mannisto T, Mendola P, Vaarasmaki M, et al. Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. *Circulation*. 2013;127:681–690.
3. Zetstra-van der Woude PA, Vroegop JS, Bos HJ, et al. A population analysis of prescriptions for asthma medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.*2013;131:711–717.
4. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012;78:1692–1699.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists ACOG Practice Bulletin No. 125: Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2012;119:396–407.
6. Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S, et al. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206:134e1–134e8.
7. Ahmed R, Dunford J, Mehran R, et al. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: a review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1815–1822.
8. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, et al. First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. *Obstet Gynecol*. 2012;119:1234–1242.
9. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, et al. The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstet Gynecol*. 2012;120:815–822.
10. Smith GN, Pudwell J, Walker M, et al. Ten-year, thirty-year, and lifetime cardiovascular disease risk estimates following a pregnancy complicated by preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012;34:830–835.
11. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, et al. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet*. 2010;375:500–512.
12. Practice Bulletin No. 138Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122:706–716.
13. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e691S–e736S.
14. Mihălţan FD, Antoniu SA, Ulmeanu R. Asthma and pregnancy: therapeutic challenges. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290:621–627.
15. Murphy VE, Gibson PG. Asthma in pregnancy. *Clin Chest Med.* 2011;32:93–110.
16. Mathiesen ER, Ringholm L, Damm P. Therapeutic management of type 1 diabetes before and during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12:779–786.
17. Beauharnais CC, Roberts DJ, Wexler DJ. High rate of placental infarcts in type 2 compared with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E1160–E1164.
18. Dixon PH, Wadsworth CA, Chambers J, et al. A comprehensive analysis of common genetic variation around six candidate loci for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:76–84.
19. van der Woude CJ, Metselaar HJ, Danese S. Management of gastrointestinal and liver diseases during pregnancy. *Gut*. 2014;63:1014–1023.
20. Piratvisuth T. Optimal management of HBV infection during pregnancy. *Liver Int*. 2013;33:188–194.
21. Mufti AR, Reau N. Liver disease in pregnancy. *Clin Liver Dis*. 2012;16:247–269.

No Brasil

As recomendações para o manejo dos problemas clínicos que acometem as mulheres no período gestacional não diferem muito entre os países. Ressaltaremos, a seguir, algumas peculiaridades relacionadas ao rastreamento, à prevenção ou ao tratamento dos distúrbios hipertensivos e do diabetes gestacional no Brasil (Tabela 1).

Tabela 1

Recomendações brasileiras para o rastreamento, a prevenção e o tratamento das síndromes hipertensivas na gravidez e do diabetes gestacional

Distúrbios hipertensivos da gravidez	
Prevenção	Ácido acetilsalicílico 100 mg/dia a partir da 12ª - 14ª semana de gestação, em gestantes com alto risco para pré-eclâmpsia
Tratamento*	Metildopa (250 mg – 2.000 mg/dia, em até quatro doses)
Nifedipina (30 mg – 60 mg/dia, máximo 120 mg/dia)	
Hidralazina (10, 25, 50, 100 mg, em duas a quatro doses, máximo 400 mg/dia)[2]	
Diabetes	
Rastreamento	Até o momento o Ministério da Saúde reconhece duas estratégias de rastreamento:
- Rastreamento universal com glicemia de jejum antes de 24 semanas; se glicemia de jejum < 85 a 90 mg/dL e na ausência de fatores de risco para diabetes, rastreamento negativo. Se glicemia de jejum < 85 a 90 mg/dL na presença de fatores de risco ou se glicemia de jejum entre 90 a 109 mg/dL, proceder, entre a 24ª e a 28ª semana, ao teste de tolerância à glicose após ingestão de 75 mg de glicose anidra, com determinação das glicemias de jejum e duas horas após. Os pontos de corte são 110 mg/dL e 140 mg/dL, respectivamente. Um valor alterado confirma o diagnóstico. Se glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL, repetir glicemia de jejum imediatamente. Dois valores ≥ 110 mg/dL confirmam o diagnóstico.	
- Rastreamento universal com glicemia de jejum antes de 20 semanas; se glicemia de jejum < 85 mg/dL e na ausência de fatores de risco para diabetes, repetir glicemia de jejum entre 24ª e 28ª semana de gestação. Se glicemia de jejum ≥ 85 mg/dL e/ou na presença de fatores de risco, duas glicemias plasmáticas ≥ 126 mg/dL confirmam diagnóstico de diabetes gestacional. Se glicemia de jejum entre 85 e 125 mg/dL e/ou na presença de fatores de risco, proceder ao teste oral de tolerância à glicose após ingestão de 75 mg de glicose anidra. A glicemia é determinada em jejum após uma hora e duas horas. Os pontos de corte são ≥ 95, 180 e 155, respectivamente. Dois valores alterados confirmam o diagnóstico.	
	Atualmente a Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza dois métodos diagnósticos:
- Para o diagnóstico de diabetes na gravidez: glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL ou glicemia duas horas após 75 g de glicose anidra ≥ 200 mg/dL ou glicemia casual ≥ 200 mg/dL na presença de sintomas.	
- Para o diagnóstico de diabetes gestacional: glicemia de jejum entre 92 e 125 mg/dL ou glicemia uma hora após 75 g de glicose anidra ≥ 180 mg/dL ou glicemia duas horas após 75 g de glicose entre 153 mg/dL e 199 mg/dL.	

* O labetalol não está disponível para comercialização no Brasil.

Bibliografia

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Atenção ao Pré-Natal de baixo risco (Série A. Normas e Manuais Técnicos. Cadernos de Atenção Básica, n° 32). Brasília, 2012.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Gestação de alto risco: manual técnico (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Brasília, 2010.

World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycemia first detected in pregnancy. Geneva, 2013.

Menopausa

Deborah Grady

Elizabeth Barrett-Connor

Definição

Todas as mulheres saudáveis passam pela transição de um período reprodutivo ou de pré-menopausa, caracterizado por ovulação regular e sangramento menstrual cíclico, para um período de pós-menopausa, caracterizado por infertilidade e amenorreia (Fig. 240-1). O início dessa transição é geralmente marcado por encurtamento sutil da duração dos ciclos menstruais e alterações da duração ou quantidade do fluxo menstrual. À medida que a transição menopausal progride, os ciclos menstruais começam a falhar até que a amenorreia completa se instale, porém o padrão de falha dos ciclos não é previsível. A amenorreia por alguns meses não é um bom indicador de menopausa, pois cerca de metade a três quartos das mulheres de meia-idade que ficam amenorreicas por 6 meses voltam a apresentar ciclos menstruais. Assim, a menopausa é tipicamente definida retrospectivamente após 12 meses de amenorreia.

Fim do período menstrual

	Reprodutivo		Transição da Menopausa		Pós-menopausa	
Período reprodutivo	Inicial Pico Tardio		Inicial Tardio		Inicial	Tardio
			Perimenopausa			
Ciclo menstrual	Variável ou regular	Regular	Duração do ciclo variável, falha de um ou dois ciclos por ano	Falha de três ou mais ciclos por ano	Nenhum	
Idade (duração)	Puberdade até meados dos 40 anos		Meados dos 40 anos até meados dos 50 anos (4 anos)		Média de 51 anos até a morte	
Hormônios esteroides	Estradiol 50 a 200 pg/mL Testosterona 400 pg/mL		O mesmo ou levemente maior O mesmo		40 pg/mL o mesmo	0-15 pg/mL o mesmo
Hormônios hipofisários	FSH 10 mUI/mL dias 2 a 4 LH 10 mUI/mL dias 2 a 4		O mesmo ou maior O mesmo ou maior		>100 mUI/mL >100 mUI/mL	

FIGURA 240-1 Estágios da transição da menopausa.
FSH = hormônio foliculoestimulante; LH = hormônio luteinizante.

Epidemiologia

A transição menopausal geralmente se inicia da metade ao final da quarta década de vida e dura aproximadamente 4 anos, com a menopausa ocorrendo na idade média de 51 anos e variando, em idade, desde aproximadamente os 45 até os 57 anos. A idade na menopausa não mudou significativamente durante o último século. No entanto, o aumento gradual na expectativa de vida, que hoje se encontra próximo dos 80 anos, significa que, em média, as mulheres permanecem mais de um terço das suas vidas na pós-menopausa. A idade da menopausa não varia significativamente em função da raça ou da etnia, mas, em média, as mulheres tabagistas apresentam menopausa aproximadamente 2 anos antes das não tabagistas.

Biologia

Durante a fase precoce da transição menopausal, os níveis de estrogênio geralmente estão normais (50 a 200 pg/mL, dependendo do estágio do ciclo menstrual) ou até mesmo levemente elevados, enquanto os níveis do hormônio foliculoestimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH) começam a aumentar (Fig. 240-1). À medida que a transição progride, os níveis de estrogênio caem acentuadamente e o FSH continua a se elevar. Após a menopausa, as mulheres não ovulam e seus ovários não produzem estradiol nem progesterona. Entretanto, uma pequena quantidade de estrogênio pode ser produzida pela metabolização dos esteroides suprarrenais em estradiol no tecido adiposo periférico. No início do período de pós-menopausa, os níveis de estradiol são, em média, de aproximadamente 40 pg/mL e caem para menos de 15 pg/mL no período tardio da pós-menopausa. Dependendo do método de medição, o estradiol é imensurável em cerca de 15% a 30% das mulheres mais velhas pós-menopáusicas. Após a menopausa, os níveis de testosterona podem diminuir ligeiramente, mas em geral são semelhantes aos níveis na pré-menopausa.

Não está claro o que causa a menopausa, mas duas teorias principais têm sido propostas.[1] A depleção dos folículos ovarianos relacionada à idade pode levar a uma produção diminuída de estrogênio e inibina e assim alterar o *feedback* hipotalâmico-hipofisário que resulta na menopausa. Por outro lado, as alterações na produção hipotalâmica de hormônio liberador de gonadotrofinas relacionadas à idade e os seus efeitos subsequentes sobre o FSH e o LH podem ser responsáveis pelo aumento da taxa de perda dos folículos ovarianos, com consequentes diminuição da função ovariana e menopausa.

Sintomas da menopausa

A menopausa é um acontecimento positivo na vida de muitas mulheres, marcando o fim do sangramento cíclico e da necessidade de contracepção. Ocorre na idade em que os filhos geralmente já se tornaram adultos independentes, reduzindo assim as responsabilidades de cuidado da criança e da família. Ao mesmo tempo, a menopausa é um sinal notável do envelhecimento em uma cultura que valoriza a juventude. Além disso, com frequência ocorre paralelamente a outras dificuldades, como a necessidade de cuidar de parentes idosos ou doentes. As mulheres na transição menopausal comumente relatam uma grande variedade de sintomas, incluindo fogachos, sudorese noturna, secura vaginal, distúrbios do sono, disfunção sexual, depressão, ansiedade, labilidade emocional, perda de memória, fadiga, cefaleia, artralgia, ganho de peso e incontinência urinária.

Apenas os sintomas vasomotores, a secura vaginal e os distúrbios do sono estão consistentemente associados ao climatério. Outros sintomas relatados podem resultar do envelhecimento ou do estresse associado à menopausa. Sintomas como depressão, ansiedade, perda de memória e fadiga podem ser consequência dos fogachos ou do sono sem qualidade.

Sintomas Vasomotores

Definição

Os sintomas vasomotores incluem fogachos, calafrios e sudorese.[2] Um fogacho é uma sensação súbita de calor, geralmente mais intensa na face, no pescoço e no tórax. Sua duração é variável, mas gira em torno de 4 minutos. É frequentemente acompanhado por sudorese, que pode ser profusa e seguida de um calafrio.

Epidemiologia

A prevalência dos fogachos é máxima na fase tardia da transição menopausal, ocorrendo em aproximadamente 50% das mulheres (Fig. 240-2).[3] Entretanto, essa prevalência varia acentuadamente, dependendo da definição do fogacho (qualquer fogacho, fogacho diário, fogacho incômodo) e da população estudada. A prevalência mais baixa é a relatada entre as mulheres da China, do Japão e de outros países asiáticos. A razão para essa variação não está clara, mas pesquisadores sugerem que tal observação pode resultar de diferenças biológicas, de influências culturais na vivência e no relato dos fogachos, ou da dieta e do estilo de vida. Cerca de 15% das mulheres com sintomas de menopausa consultam um médico.

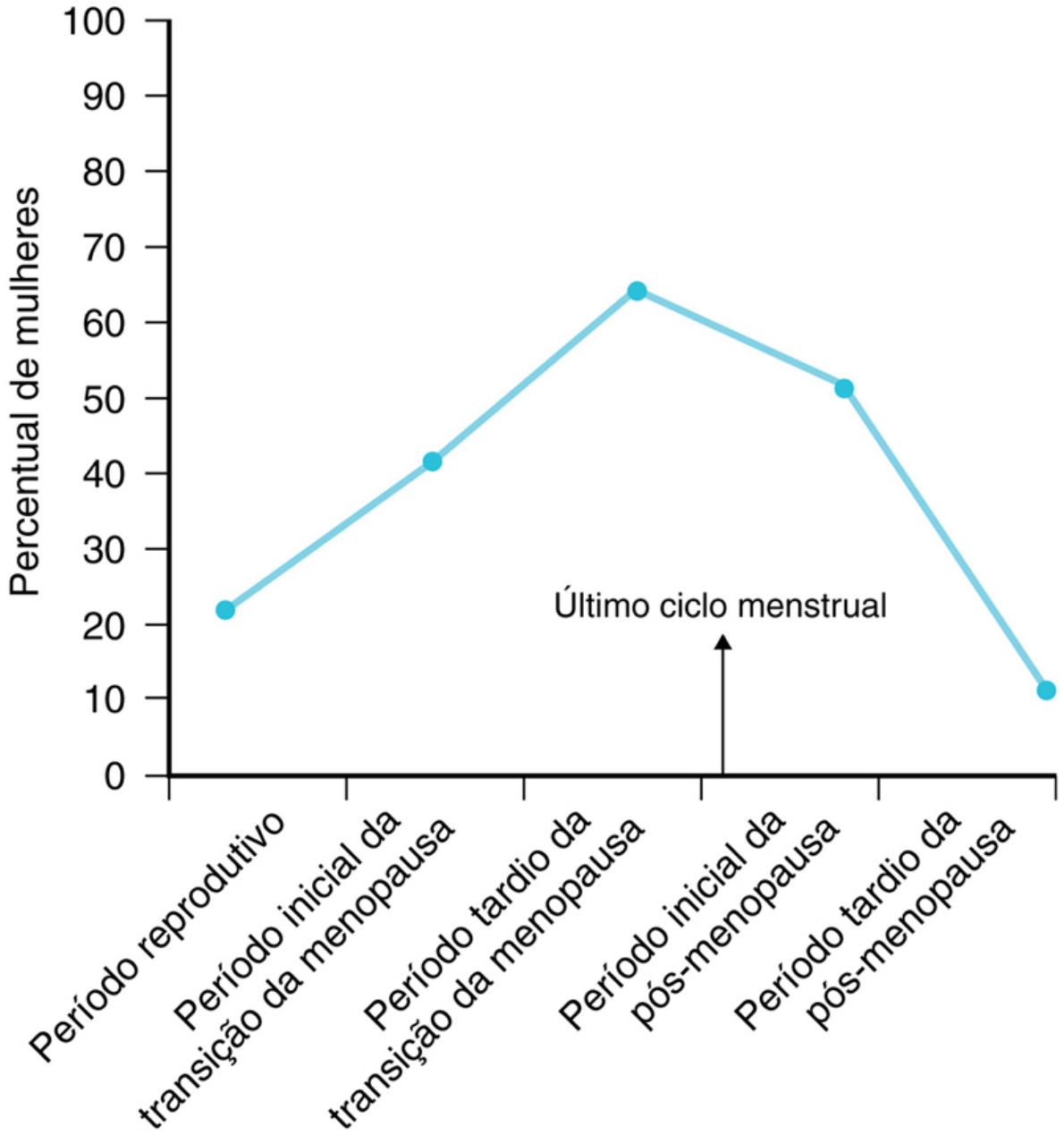

FIGURA 240-2 Prevalência dos fogachos durante a transição da menopausa (MP).

O tabagismo aumenta a probabilidade dos fogachos, mas outros fatores de risco potenciais, incluindo menopausa cirúrgica, atividade física, índice de massa corporal, consumo de álcool e *status* socioeconômico, têm sido associados aos fogachos de maneira inconsistente. Atualmente, não há uma forma para prever se uma mulher apresentará fogachos.

Na maioria das mulheres, os fogachos são transitórios. Aproximadamente 50% relatam a resolução dos sintomas dentro de poucos anos. Em cerca de 90% dos casos os sintomas se resolvem em 8 anos. Entretanto, algumas mulheres continuam a apresentar fogachos frequentes e intensos muitos anos após a menopausa. Aproximadamente 10% das mulheres na metade para o final dos 60 anos de vida relatam fogachos significativos. Não está claro por que os fogachos persistem por muitos anos em algumas mulheres e resolvem-se em outras.

Biopatologia

A regulação térmica está anormal nas mulheres que estão na menopausa e têm fogachos. Nos seres humanos, a temperatura corporal é regulada por indução de vasodilatação e sudorese para liberar calor, e vasoconstrição e tremores, para conservar calor. A regulação térmica é complexa e depende de estímulo central do hipotálamo anterior e de alterações locais na vasoconstrição ou vasodilatação cutânea (Caps. 223 e 418). Um fogacho é muito semelhante a uma resposta de dissipação de calor, porque ambos resultam em vasodilatação, sudorese e redução na temperatura corporal central. O mecanismo da regulação térmica alterado não está claro. A vasodilatação aguda associada aos fogachos é precedida por um aumento acentuado da atividade simpática da pele, que medeia a vasodilatação por meio de diversas substâncias, incluindo óxido nítrico, peptídeo intestinal vasoativo, prostaglandinas e substância P. O bloqueio local da atividade simpática da pele impede a vasodilatação, tal como o bloqueio local do óxido nítrico.

Uma teoria sugere que as anormalidades da neurotransmissão adrenérgica do sistema nervoso central causam fogachos. Essa teoria é apoiada por estudos que mostram que a administração sistêmica de ioimbina, um antagonista α_2-adrenérgico que aumenta a liberação de norepinefrina, provoca fogachos, enquanto a administração de clonidina, um agonista α_2-adrenérgico que diminui a liberação de norepinefrina, reduz a sua frequência. Por outro lado, algumas evidências indicam que alterações na transmissão serotonérgica poderiam causar fogachos. Os níveis decrescentes de estrogênio durante o climatério resultam em alterações na transmissão serotoninérgica que poderiam causar fogachos. Níveis mais baixos de estrogênio estão associados a níveis mais baixos de serotonina (5-hidroxitriptamina) no sangue, resultando em um aumento da sensibilidade dos receptores 5-hidroxitriptamina tipo 2A no hipotálamo. O estímulo desses receptores pode alterar o ponto de definição do centro de regulação térmica em animais. Fatores estressores leves, como calor ou ansiedade, causam uma rápida liberação de 5-hidroxitriptamina que pode estimular os receptores centrais 5-hidroxitriptamina tipo 2A, diminuir o ponto de definição do centro de regulação térmica e causar fogacho. Essa hipótese é apoiada pelo achado de que vários fármacos que aumentam os níveis centrais de serotonina são modestamente eficazes no tratamento dos fogachos.

O tratamento com estrogênio alivia efetivamente os fogachos, mas o papel exato do estrogênio nos fogachos não está claro. Flutuações nos níveis de estrogênios em uma mulher não se correlacionam com a instalação dos fogachos. Meninas pré-púberes com níveis muito baixos de estrogênio endógeno, mulheres na pré-menopausa com flutuações acentuadas do estrogênio durante o ciclo menstrual e a maioria das mulheres na pós-menopausa com níveis de estradiol constantemente baixos não apresentam fogachos. Entretanto, mulheres portadoras de disgenesia gonadal (Cap. 233) tratadas com estrogênio por vários meses apresentam fogachos quando descontinuam o tratamento. Assim, a retirada do estrogênio, e não o nível absoluto de estrogênio, parece ter um papel importante na etiologia dos fogachos.

Além das alterações no estradiol, a menopausa é associada a múltiplas outras alterações hormonais. No *Study of Women's Health Across the Nation*, um grande estudo de coorte nos Estados Unidos, níveis de estradiol mais baixos foram associados a fogachos em mulheres de meia-idade em modelos univariados. Entretanto, FSH mais elevado foi a única medida independentemente associada a fogachos após correção multivariável para outros níveis hormonais. Fogachos correlacionam-se a elevações pulsáteis de LH, mas a supressão do LH com agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas não elimina os fogachos. Os androgênios também podem ter um papel, já que homens tratados com terapia de privação de androgênios para câncer de próstata frequentemente relatam fogachos.

Diagnóstico

Os sintomas vasomotores são manifestações clássicas da transição menopausal e o diagnóstico geralmente é óbvio a partir da idade da mulher e da descrição dos sintomas. Não há achados anormais de exame físico associados aos fogachos. Os níveis de estradiol, FSH e LH podem estar dentro dos valores normais da pré-menopausa durante a transição menopausal (Fig. 240-1). Uma mulher na metade da quarta para a quinta década de vida com queixas de fogachos clássicos não necessita de avaliação física ou laboratorial específica, a não ser que haja uma razão relevante para suspeitar de outra causa para o fogacho (Tabela 240-1). Entretanto, uma determinação dos valores de FSH pode ser útil na avaliação do risco de gravidez. Uma mulher entre sua quarta e quinta décadas de vida, com um nível de FSH obtido no terceiro dia após a menstruação maior do que 20 UI/L, apresenta risco muito baixo de engravidar.

Tabela 240-1

Diagnóstico diferencial dos fogachos

Consumo de álcool
Síndrome carcinoide
Síndrome de *dumping*
Hipertireoidismo
Abstinência de narcóticos
Feocromocitoma
Medicações
Inibidores da aromatase
Agonistas ou antagonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas
Ácido nicotínico
Nitratos
Moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (tamoxifeno e raloxifeno)

Tratamento

Uma vez que a frequência e a intensidade autorreferidas dos fogachos melhoram acentuadamente com o placebo, a evidência conclusiva da eficácia dos tratamentos requer ensaios cegos randomizados.

Medidas Gerais

Terapias Comportamentais e Terapias Alternativas

Muitas mulheres apresentam fogachos leves e obtêm alívio adequado com medidas simples como a redução da temperatura ambiente e o uso de roupas mais leves. Foi demonstrado que a perda de peso melhora os fogachos, mas o exercício moderado não alivia o rubor.

Não há evidência convincente de que acupuntura, *yoga*, ervas chinesas, *dong quai*, óleo de prímula-da-noite, *ginseng*, *kava*, ácidos graxos ômega-3 ou extrato de trevo-dos-prados melhorem os fogachos, no entanto, um estudo mais recente demonstrou que, entre as mulheres saudáveis sedentárias menopáusicas, o *yoga* parece melhorar a qualidade de vida na menopausa.[A1] Evidência com relação à erva-de-são-cristóvão é mista, mas principalmente negativa. Múltiplos ensaios foram realizados com a utilização de preparações diferentes de fitoestrogênios. Apesar de alguns desses estudos terem relatado benefício, o peso da evidência, especialmente dos ensaios cínicos de boa qualidade com comparações cegas, sugere pouco benefício. Um ensaio de suplementação de vitamina E mostrou melhora dos fogachos, mas a queda foi de apenas um episódio de fogacho por dia. Muitas mulheres preferem medicações alternativas porque acreditam que esses tratamentos são inócuos, mas os fitoestrogênios e, possivelmente, a erva-de-são-cristóvão ligam-se aos receptores de estrogênio e teoricamente poderiam causar efeitos adversos semelhantes àqueles observados com estrogênio. Nenhum estudo dessas preparações apresentou tamanho ou duração adequada para documentar segurança.

Terapia Medicamentosa

Estrogênios

Múltiplos ensaios clínicos randomizados demonstraram que o estrogênio melhora acentuadamente a frequência e a intensidade dos fogachos.[4,5] Todos os tipos, preparações e vias de administração de estrogênio são eficazes, reduzindo a frequência dos fogachos em 60% a 95%, dependendo da dose. Doses maiores de estrogênio podem controlar os sintomas mais rapidamente, mas também estão associadas a taxas mais altas de efeitos colaterais, incluindo sangramento uterino, mastalgia e cefaleia.

Em doses biologicamente ativas e semelhantes, as vias de administração oral e transdérmica de estrogênio têm eficácia semelhante para o tratamento dos sintomas vasomotores. Os estrogênios orais sofrem o metabolismo da "primeira passagem" no fígado, que resulta em alterações nas proteínas e enzimas hepáticas. Os efeitos hepáticos são responsáveis pelos efeitos benéficos do estrogênio sobre as lipoproteínas (redução do colesterol da lipoproteína de baixa densidade e aumento do colesterol da lipoproteína de alta densidade), mas também podem causar efeitos adversos, como aumento dos fatores de coagulação. A via transdérmica pode ser mais segura porque minimiza essas alterações.

Muitas preparações de estrogênio estão aprovadas para o tratamento dos sintomas vasomotores (Tabela 240-2).[6] Para individualizar o tratamento, os médicos devem familiarizar-se com várias dessas preparações.

Tabela 240-2

Preparações de estrogênio e progesterona para o tratamento dos sintomas vasomotores da menopausa

HORMÔNIOS	NOME GENÉRICO	NOME COMERCIAL	DOSE (MG/DIA)
ESTROGÊNIOS*			
Oral	Estrogênios conjugados	Premarin	0,3; 0,45; 0,625; 0,9; 1,25
	17β-Estradiol	Estrace/genéricos	0,5; 1,0; 2,0
Transdérmica	17 β-Estradiol	Alora adesivo†	0,025; 0,05; 0,075; 0,1
		Climara adesivo‡	0,025; 0,0375; 0,05; 0,075; 0,1
		Menostar adesivo‡	0,014
		Evamist *spray*	1,53/*spray*
		Elestrin gel	0,025/bomba
Vaginal	Acetato de estradiol	Femring anel vaginal§	0,05; 0,1
PROGESTINAS			
Oral	Acetato de medroxiprogesterona	Provera/genéricos	2,5; 5,0; 10,0
	Progesterona micronizada	Prometrium	100; 200 (em óleo de amendoim)
Vaginal	Progesterona	Prochieve 4%	45 em dias alternados
PREPARAÇÕES COMBINADAS			
Sequencial oral‖	Estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona	Premphase	0,625 + 5,0
Oral contínua¶	Estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona	Prempro	0,625 + 2,5 ou 5,0; 0,45 + 2,5 ou 1,5; 0,3 + 1,5
	17β-estradiol e acetato de noretindrona	Activella	1,0 + 0,5; 0,5 + 0,1
	Estrogênios conjugados e bazedoxifeno	Duavee	0,45 + 20
Transdérmica contínua¶	17β-estradiol e levonorgestrel	Climara Pro‡	0,045 + 0,015
	17β-estradiol e acetato de noretindrona	CombiPatch†	0,05 + 0,14 ou 0,25

* Doses aproximadamente equivalentes de estrógenos estão **em negrito**.

† Adesivo aplicado duas vezes por semana.

‡ Adesivo aplicado uma vez por semana.

§ Anel vaginal inserido a cada 90 dias: observe que Femring, em oposição às preparações vaginais listadas na Tabela 240-3, fornece níveis sistêmicos de estrogênio e deve ser contraposto por uma progesterona em mulheres com útero.

‖ Cada pílula contém estrogênio nos dias 1 a 14 e estrogênio com progesterona nos dias 15 a 28.

¶ Cada pílula ou adesivo contém estrógeno e progesterona.

O tratamento apenas com estrogênio aumenta acentuadamente o risco de hiperplasia uterina e câncer endometrial. O risco de anormalidades endometriais parece não ser aumentado com o uso de estrogênios vaginais que liberam doses sistêmicas baixas, especialmente se forem utilizados apenas poucas vezes durante a semana, como geralmente é sugerido (Tabela 240-3).

Tabela 240-3

Preparações vaginais de estrogênio para tratamento da secura vaginal*

PREPARAÇÃO	NOME GENÉRICO	MARCA COMERCIAL (EUA)	DOSE
Creme vaginal	Estrogênios conjugados	Premarin	0,625 mg/2 g de creme: 2 g/dia por 2 semanas, então 1 a 2 g em duas a três vezes/sem
	17β-estradiol	Estrace	0,1 mg/2 g de creme: 2 g/dia por duas semanas, então 1 a 2 g em duas a três vezes/sem
Comprimido vaginal	Estradiol hemi-hidrato	Vagifem	Comprimido de 0,025 mg: 1 comprimido/dia por 2 semanas, então 1 comprimido duas vezes por semana
Anel vaginal	17β-estradiol	Estring†	0,0075 mg/dia

* A maioria dos produtos orais, transdérmicos e vaginais listados na Tabela 240-2 para o tratamento dos sintomas vasomotores também é aprovada para o tratamento da secura vaginal.

† O anel vaginal é inserido a cada 90 dias.

A adição de uma progesterona à terapia com estrogênio previne o risco aumentado de câncer uterino. Por essa razão, uma mulher não histerectomizada que usa estrogênio também deve utilizar progesterona.[7] Não há razão para se acrescentar progesterona à terapia hormonal de mulheres que já foram submetidas à histerectomia. Várias progesteronas foram aprovadas pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para esse propósito e estão disponíveis, ou para serem adicionadas ao estrogênio, ou em preparações combinadas com estrogênio (Tabela 240-2). Em geral, duas abordagens de prescrição da progesterona para proteção endometrial podem ser utilizadas. A terapia sequencial (estrogênio oral diariamente com adição da progesterona nos últimos 14 dias de um ciclo de 28 dias) resulta em descamação endometrial e sangramento cíclico semelhante ao período menstrual em aproximadamente 80% das mulheres. Para evitar o sangramento mensal semelhante à menstruação, a progestina pode ser adicionada ao estrogênio a cada 3 a 6 meses. No entanto, os dados sobre a segurança dessa abordagem de "ciclo longo" para evitar a hiperplasia endometrial são controversos e as mulheres que utilizam esse regime devem realizar ultrassonografia vaginal ou biópsia endometrial se tiverem sangramento vaginal anormal.

Além disso, a progesterona pode ser adicionada ao estrogênio todos os dias. Esse regime contínuo resulta em atrofia endometrial e sangramento uterino ou escape de forma imprevisível, que pode ser difícil para a mulher antecipar e manejar. O sangramento ocorre em 80% das mulheres nos primeiros 6 meses de tratamento contínuo. A amenorreia se torna mais comum com o uso prolongado, mas algumas mulheres continuam a sangrar ou a apresentar sangramento de escape por muitos anos.

As progesteronas mais comumente utilizadas nos regimes sequenciais em mulheres que utilizam doses-padrão de estrogênios (0,625 mg de estrogênios conjugados orais, 1 mg de estradiol oral ou 0,05 mg de estradiol transdérmico) são o acetato de medroxiprogesterona, 5 mg, e a progesterona micronizada, 200 mg, por 10 a 14 dias por mês. Os regimes contínuos geralmente contêm cerca da metade dessas doses de progesterona, administradas diariamente. Em algumas situações, pode ser um pouco menos dispendioso prescrever estrogênio e progesterona separadamente, mas a conveniência de se utilizar uma única pílula e a segurança de que o estrogênio está sendo adequadamente contraposto pela progesterona indicam que as preparações combinadas são preferíveis.

Uma combinação de estrogênios equinos conjugados (0,45 mg) e bazedoxifeno (20 mg) foi aprovada pela FDA para o tratamento de fogachos nas mulheres com útero. O bazedoxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrogênio que, tal como a progestina, parece bloquear os efeitos cancerígenos do estrogênio no útero. Em ensaios clínicos, os estrogênios conjugados juntamente com o bazedoxifeno reduziram a frequência de fogachos em cerca de 80%, melhoraram a dispareunia e aumentaram a densidade óssea, com poucos efeitos colaterais.[A2] Os estudos até 2 anos de acompanhamento não identificaram outros efeitos adversos importantes, tais como câncer de endométrio, câncer de mama, eventos tromboembólicos venosos ou acidente vascular cerebral, mas a experiência com essa preparação é limitada.

O uso de "hormônios bioidênticos" é baseado no conceito de que os estrogênios (estradiol, estrona e estriol) e progestinas (progesterona) produzidos a partir de produtos de plantas são idênticos aos hormônios endógenos das mulheres e, por isso, seriam mais naturais, mais seguros e mais eficazes do que as preparações hormonais aprovadas pela FDA. A terapia com hormônios bioidênticos frequentemente utiliza doses e combinações de hormônios esteroides guiadas pelos sintomas da paciente ou por níveis hormonais no soro, e, em geral, as prescrições são preparadas por farmácias de manipulação existentes na Internet. Há pouca lógica científica para as misturas e proporções de hormônios empregadas, e não há dados provenientes de estudos clínicos adequados para apoiar a segurança ou eficácia desses regimes de tratamento, alguns dos quais incluem doses muito altas de estradiol. Os hormônios bioidênticos não estão aprovados pela FDA para o tratamento dos sintomas da menopausa.

Efeitos Colaterais e Riscos da Terapia Hormonal na Pós-menopausa

O estrogênio é geralmente bem tolerado, mas pode causar cefaleia (especialmente em mulheres com histórico de enxaqueca) e mastalgia. A adição de progesterona tende a tornar esses efeitos colaterais mais intensos e também causa sangramento uterino.

Os efeitos da terapia hormonal sobre os desfechos clínicos foram avaliados entre mulheres na pós-menopausa nos ensaios clínicos randomizados da *Women's Health Initiative* (WHI) (Tabela 240-4). Tanto a monoterapia com estrogênio como a terapia combinada de estrogênio com progesterona reduziram o risco de fratura de quadril em 35% a 40%. Nem a monoterapia com estrogênio nem a terapia combinada de estrogênio com progesterona reduziram o risco para eventos coronarianos, e ambas aumentaram o risco de acidentes vasculares cerebrais em aproximadamente 40%.

Tabela 240-4

Resultados dos ensaios clínicos randomizados da women's health initiative sobre os efeitos da terapia hormonal em desfechos clínicos em mulheres na pós-menopausa

	RISCO RELATIVO E INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95%	
DESFECHOS CLÍNICOS	***ESTROGÊNIO E PROGESTINA****	***ESTROGÊNIO**†**
Eventos coronarianos	1,29 (1,02-1,63)	0,91 (0,75-1,12)
Acidente vascular cerebral	1,41 (1,07-1,85)	1,39 (1,10-1,77)
Embolia pulmonar	2,13 (1,39-3,25)	1,34 (0,87-2,06)
Câncer de mama	1,26 (1,00-1,59)	0,77 (0,59-1,01)
Câncer de cólon	0,63 (0,43-0,92)	1,08 (0,75-1,55)
Fratura de quadril	0,66 (0,45-0,98)	0,61 (0,41-0,91)
Demência	2,05 (1,21-3,48)	1,49 (0,83-2,66)
Morte	0,98 (0,82-1,18)	1,04 (0,88-1,22)

* Resultados do ensaio randomizado com estrogênio e progesterona da *Women's Health Initiative* (WHI): 16.608 mulheres na pós-menopausa não submetidas a histerectomia randomizadas em dois grupos, um utilizando 0,625 mg de estrogênios conjugados mais 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona por dia, e o outro utilizando placebo, da mesma forma, seguidos por 5,2 anos.

† Resultados do ensaio randomizado apenas com estrogênio do WHI: 10.739 mulheres na pós-menopausa previamente submetidas à histerectomia randomizadas em dois grupos, um utilizando 0,625 mg de estrogênios conjugados por dia e o outro utilizando placebo, da mesma forma, seguidos por 6,8 anos.

Em comparação com a monoterapia com estrogênio, a terapia combinada com progesterona parece aumentar o risco de eventos coronarianos, embolia pulmonar, câncer de mama e demência (Tabela 240-4). Esse achado sugere que a adição de progesterona deveria ser evitada, mas o tratamento sem a contraposição ao estrogênio em mulheres com útero aumenta acentuadamente o risco de hiperplasia endometrial e câncer, assim como a taxa de procedimentos ginecológicos e de histerectomia. A substituição das progestinas pelo modulador seletivo do receptor de estrogênio, bazedoxifeno, é uma nova abordagem para bloquear os efeitos cancerígenos do estrogênio sobre o útero, mas até agora não foi comprovado que o bazedoxifeno seja mais seguro do que a progesterona.

O risco excessivo de qualquer um dos eventos adversos listados na Tabela 240-4 nos ensaios clínicos do WHI foi de 2 por 1.000 mulheres tratadas por 1 ano com a terapia combinada de estrogênio com progesterona (4 por 1.000 por ano em mulheres com mais de 65 anos caso a demência seja incluída) e de 1 acidente vascular cerebral por 1.000 mulheres tratadas com estrogênio sem contraposição com progesterona.[A3] Esses riscos são relativamente pequenos, mas se acumulam de tal forma que o tratamento por 5 anos está associado a um risco excessivo de um evento por 100 mulheres tratadas com a terapia combinada de estrogênio com progesterona e três acidentes vasculares cerebrais por 1.000 mulheres tratadas com a monoterapia com estrogênio. Dados esses danos potenciais e a disponibilidade de outros fármacos efetivos e seguros para a prevenção de fraturas osteoporóticas, a terapia hormonal na pós-menopausa apresenta, atualmente, um papel muito limitado na prevenção dessa doença, especialmente em mulheres mais velhas.

A média de idades das mulheres cadastradas nos ensaios WHI foi de 63 anos. Em contraste, a maioria das mulheres que tomam terapia hormonal para tratamento de fogachos está geralmente na faixa dos 50. As análises dos subgrupos por idade a partir dos ensaios WHI que incluem mulheres que tomaram terapia hormonal durante 5 a 7 anos mostram que o risco *relativo* para qualquer evento adverso entre mulheres que tomaram estrogênio mais progestina foi semelhante para mulheres mais jovens (50 a 59 anos) e mulheres mais velhas (70 a 79 anos); mas, considerando a baixa taxa de eventos em mulheres mais jovens, o aumento *absoluto* da taxa de qualquer evento adverso maior nas mulheres mais jovens foi cerca de 1 em 1.000 por ano, em comparação com 4 em 1.000 por ano para mulheres mais velhas. Entre as mulheres que tomaram apenas estrogênio, o risco *relativo* foi menor em mulheres mais jovens do que em mulheres mais velhas, e a taxa *absoluta* de eventos adversos diminuiu para 2 em 1.000 por ano nas mulheres mais jovens em comparação com um aumento para 5 em 1.000 por ano nas mulheres mais velhas. Esses dados sugerem que o risco das mulheres na faixa dos 50 que tomam estrogênio mais progestina durante alguns anos para o tratamento de fogachos é muito baixo, e não pode haver nenhum risco associado com a ingestão de estrogênio isolado.

Apesar desses achados, a terapia hormonal é relativamente contraindicada para mulheres com histórico de acidente vascular cerebral, câncer de mama e eventos tromboembólicos venosos, devendo ser evitada naquelas com alto risco para essas doenças.

Suspensão da Terapia Hormonal

Devido aos possíveis efeitos adversos da terapia hormonal, as diretrizes atuais recomendam que as mulheres utilizem a dose efetiva mais baixa pelo menor tempo necessário. Os sintomas vasomotores melhoram ou se resolvem espontaneamente dentro de poucos meses a poucos anos desde a sua instalação na maioria das mulheres, um achado sugestivo de que a maioria das mulheres dever ser capaz de descontinuar a terapia hormonal dentro de alguns anos após o início do tratamento. Aquelas que utilizam a terapia hormonal para tratamento dos sintomas deveriam parar o tratamento a cada 6 a 12 meses para determinar se os sintomas já melhoraram a ponto de o tratamento não ser mais necessário. Uma pequena porcentagem das mulheres é incapaz de parar a terapia hormonal devido à persistência dos sintomas vasomotores durante muitos anos.

As mulheres que apresentam sintomas intoleráveis após a interrupção da terapia hormonal podem ser orientadas a retornar ao tratamento ou iniciar uma retirada gradual ou, ainda, esperar 6 meses antes de tentar parar novamente. A retirada lenta pode ser conseguida através da diminuição da dose da terapia hormonal, mas talvez seja mais fácil reduzir o número de dias do uso da terapia em 1 semana. A *retirada gradual da dose* envolve a diminuição progressiva da dose da terapia hormonal, por exemplo, reduzindo a dose dos estrógenos conjugados de 0,625 mg/dia para 0,45 a 0,3 mg/dia e, depois, a suspensão da terapia. Caso a diminuição da dose esteja associada à recorrência dos sintomas toleráveis, a próxima redução não deve ocorrer até que os sintomas melhorem e se tornem facilmente toleráveis, o que pode requerer de 3 a 6 meses em algumas mulheres. A *redução gradual diária* envolve a diminuição do número de dias por semana do uso da terapia hormonal, diminuindo efetivamente a dose semanal. Por exemplo, a terapia com a mesma dose pode ser continuada, mas apenas de segunda a sexta-feira. Caso essa dose semanal reduzida seja tolerada, a terapia pode ser descontinuada às quintas-feiras, e assim por diante. Se os sintomas aparecerem com a redução gradual da dose semanal, a dose deverá ser mantida até a sua melhora. Ambas as abordagens para redução gradual podem requerer muitos meses ou mesmo anos até que a terapia hormonal possa ser descontinuada. A redução gradual diária possui as vantagens de permitir pequenas reduções na dose semanal, assegurando que a dose de estrogênio seja apropriadamente contraposta por uma progesterona em mulheres em uso da terapia combinada contínua, e não requer múltiplas prescrições novas para diferentes doses de terapia hormonal. Para mulheres que não toleram nem mesmo uma redução lenta, o valor do alívio dos sintomas provavelmente sobrepuja os riscos da terapia hormonal.

Outras Prescrições Medicamentosas

As progesteronas megestrol e acetato de medroxiprogesterona são eficazes para o tratamento dos fogachos, mas apresentam efeitos colaterais frequentes. O uso de progesterona também foi associado ao risco aumentado dos efeitos adversos nos estudos do WHI. Vários inibidores seletivos de recaptação da serotonina e da serotonina-norepinefrina e a gabapentina vêm sendo estudados (Tabela 240-5). A paroxetina[A4] e o escitalopram[A5] reduzem a frequência dos fogachos em cerca de 0,5 a 1 fogacho por dia a mais do que o placebo; esses fármacos têm os efeitos colaterais típicos dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina. O mesilato de paroxetina em baixa dose (7,5 mg/dia) reduz a frequência de fogachos em cerca de um fogacho por dia a mais do que o placebo e os efeitos colaterais foram incomuns.[A6] Esse é o único fármaco não hormonal atualmente aprovado pela FDA para o tratamento de fogachos. Em um ensaio randomizado duplo-cego, a eficácia do estradiol oral em baixas doses (0,5 mg/dia) mostrou ser apenas ligeiramente superior à do inibidor da recaptação de serotonina-norepinefrina, venlafaxina (liberação prolongada, 75 mg/dia), em aliviar os sintomas vasomotores.[A7] A gabapentina também tem uma eficácia apenas modesta (reduzindo a frequência de fogachos em 0,5 a 1 fogacho por dia a mais do que o placebo), mas está associada a tonturas, sonolência, cefaleias e náuseas. A gabapentina de liberação prolongada foi estudada em três ensaios randomizados de fase III, mas os resultados não foram publicados e o fármaco não foi aprovado pela FDA para o tratamento de fogachos. Em geral, os ensaios clínicos desses fármacos de prescrição médica duraram apenas 3 meses e não foram suficientemente grandes ou prolongados para detectar efeitos adversos incomuns.

Tabela 240-5

Evidência de ensaios clínicos randomizados controlados sobre a eficácia de fármacos não estrogênicos para o tratamento dos fogachos da menopausa

TRATAMENTO	EVIDÊNCIA DO BENEFÍCIO	COMENTÁRIOS	REFERÊNCIAS	EFEITOS COLATERAIS*
ANTIDEPRESSIVOS				
Citalopram	Não	Nenhum benefício de 30 mg de citalopram em comparação com o placebo	Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundstrom H, et al. *Menopause.* 2005;12:18-26.	Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina): náusea, vômito, diarreia, insônia ou sonolência, ansiedade, diminuição da libido, boca seca, agravamento da depressão, mania, tendências suicidas, síndrome da serotonina, síndrome de abstinência e possível redução da eficácia do tamoxifeno.
Escitalopram	Sim	Entre mulheres saudáveis, redução da frequência dos fogachos em 47% com escitalopram 10 a 20 mg/dia em comparação com 33% com placebo.	Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, et al. *JAMA.* 2011;305:267-274.	
Fluoxetina	Mista	Entre sobreviventes de câncer de mama, a frequência dos fogachos foi reduzida em 50% com fluoxetina 20 mg/dia em comparação com redução de 36% com placebo.	Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. *J Clin Oncol.* 2002:20:1578-1583.	
		Nenhum benefício entre as mulheres com câncer de mama tratadas com 30 mg de fluoxetina em comparação com placebo.	Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundstrom H, et al. *Menopause.* 2005;12:18-26.	
Paroxetina	Sim	Entre mulheres saudáveis, a frequência dos fogachos foi reduzida em 62% com 12,5 mg e em 65% com 25 mg de paroxetina CR em comparação com redução de 38% com placebo.	Steans V, Beebe KL, Lyengar M, et al. *JAMA.* 2003;289:2827-2834.	
		Em um ensaio clínico cruzado no qual 81% das participantes tinham histórico de câncer de mama, paroxetina 10 mg reduziu a frequência de fogacho em 41% em comparação com redução de 14% com placebo; paroxetina 20 mg reduziu a frequência de fogacho em 52% em comparação com redução de 27% com placebo.	Stearns V, Slack R, Greep N, et al. *J Clin Oncol.* 2005;23:6919-6930	
		Em dois ensaios similarmente concebidos de 7,5 mg de mesilato de paroxetina diariamente em comparação com placebo, a paroxetina reduziu a frequência de fogachos em cerca de um fogacho por dia a mais do que o placebo.	Simon JA, Portman DJ, Kaunitz AM, et al. *Menopause.* 2013;20:1027-1035.	
Sertralina	Não	Entre mulheres com um histórico de câncer de mama, nenhum benefício do tratamento com 50 mg de sertralina em comparação com placebo.	Kimmick GG, Lovato J, McQuellon R, et al. *Breast J.* 2006;12:114-122.	
		Entre mulheres saudáveis, nenhum benefício de 100 mg de sertralina em comparação com o placebo.	Grady D, Cohen B, Tice J, et al. *Obstet Gynecol.* 2007;109:823-830.	
Venlafaxina	Mista	Entre sobreviventes de câncer de mama, redução da frequência dos fogachos em 61% com 75 ou 150 mg de venlafaxina em comparação com redução de 27% com placebo.	Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. *Lancet.* 2003;356:2059-2063.	Além dos efeitos colaterais já listados, os inibidores seletivos de recaptação de serotononina-norepinefrina venlafaxina e desvenlafaxina também podem causar hipertensão.
		Entre as mulheres sem câncer de mama, nenhum efeito sobre a frequência dos fogachos com 75 mg de venlafaxina, mas as mulheres tratadas com venlafaxina foram mais propensas a relatar melhora dos fogachos em comparação com mulheres em uso de placebo.	Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, et al. *Obstet Gynecol.* 2005;105:161-166.	
Desvenlafaxina	Sim	Uma metanálise dos resultados de seis ensaios randomizados mostrou que o tratamento com 100 a 150 mg de desvenlafaxina por dia reduz a frequência de fogachos em 0,3 a 0,5 a mais do que o placebo.	Umland EM, Falconieri L. *Int J Womens Health.* 2012;4:305-319.	
ANTI-HIPERTENSIVOS				

TRATAMENTO	EVIDÊNCIA DO BENEFÍCIO	COMENTÁRIOS	REFERÊNCIAS	EFEITOS COLATERAIS*
Clonidina	Mista	Pequenos ensaios sugerem pouco ou nenhum benefício.	Nelson HD, Haney E, Humphrey L, et al. AHRQ Publication No. 05-E016-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005. Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, et al. *J Clin Oncol.* 1994;12:155-158. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, et al. *Ann Intern Med.* 2000;132:78-93.	Antagonistas α-adrenérgicos (clonidina e metildopa): boca seca, sonolência, tontura, hipotensão, hipertensão de rebote.
Metildopa	Não		Nelson HD, Haney E, Humphrey L, et al. AHRQ Publication No. 05-E016-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005.	
HORMÔNIOS				
Acetato de medroxiprogesterona	Sim	A frequência dos fogachos foi reduzida em 74% com 20 mg de acetato de medroxiprogesterona em comparação com redução de 26% com placebo.	Schiff I, Tulchinsky D, Cramer D, et al. *JAMA.* 1980;244:1443-1445.	Progestinas medroxiprogesterona e megestrol: náusea, vômito, constipação, sonolência, depressão, mastalgia, sangramento uterino; possível aumento de risco para tromboembolismo venoso, eventos cardiovasculares e câncer de mama.
Megestrol	Sim	Entre sobreviventes de câncer de mama, a frequência dos fogachos foi reduzida em 74% com 20 mg de megestrol duas vezes ao dia em comparação com redução de 27% com placebo.	Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, et al. *N Engl J Med.* 1994;331:347-352.	
OUTROS FÁRMACOS				
Gabapentina	Sim	Entre mulheres saudáveis, a frequência dos fogachos foi reduzida em 45% com 300 mg de gabapentina três vezes/dia em comparação com redução de 29% com placebo.	Guttuso TJ, Kurlan R, McDermott MP, et al. *Obstet Gynecol.* 2003;101:337-345.	Náuseas, vômitos, sonolência, tontura, erupção cutânea, ataxia, fadiga, leucopenia.
		A frequência dos fogachos foi reduzida em 31% em comparação com placebo entre sobreviventes de câncer de mama.	Pandya JK, Morrow GR, Rosco JA, et al. *Lancet* 2005;366:818-824.	

* Os efeitos colaterais foram relatados em ensaios clínicos ou na referência de medicamentos Epocrates RX (disponível em www.epocrates.com).

Resumo da Abordagem para o Tratamento dos Sintomas Vasomotores

As mulheres com sintomas vasomotores leves podem conseguir alívio adequado usando roupas leves e mantendo a temperatura da casa e do quarto de dormir mais fresca. As mulheres com sintomas moderados podem optar por uma terapia com baixa dose de estrogênio ou por uma terapia não estrogênica. A paroxetina em doses baixas é modestamente eficaz e provavelmente apresenta o melhor perfil de efeitos colaterais dos fármacos não hormonais e está aprovada pela FDA para essa indicação. Para as mulheres com sintomas graves, a terapia hormonal é o tratamento mais eficiente.

Sintomas Vaginais

Epidemiologia

A prevalência de ressecamento vaginal, desconforto, prurido e dispareunia aumenta à medida que as mulheres fazem a transição para a menopausa. Até 30% das mulheres na perimenopausa e na pós-menopausa precoce e uma grande proporção das mais idosas na menopausa fazem essas queixas. Os sintomas urológicos, incluindo urgência, frequência, disúria e incontinência, não estão claramente correlacionados à transição menopausal.

Biopatologia

Os sintomas vaginais em geral correlacionam-se com os achados (frequentemente chamados de atrofia vaginal) de palidez, secura, friabilidade e rugosidade diminuída da mucosa vaginal. A secreção vaginal da mulher na pré-menopausa é ácida, com pH variando aproximadamente entre 4,5 e 5,5, com uma leve alcalinização próximo de 6,0 antes da ovulação. A acidez é produzida pela excreção de prótons das células epiteliais vaginais e pelo metabolismo do glicogênio estocado nas células epiteliais vaginais pelos *Lactobacillus* sp., a flora vaginal normal. O ambiente ácido inibe o crescimento de *Escherichia coli* e outras bactérias entéricas Gram-negativas que são uma possível causa de infecções do trato urinário. O pH vaginal pode ser facilmente medido através da análise da secreção da parede vaginal lateral.

Nas mulheres na pós-menopausa, o pH vaginal é geralmente neutro e a flora predominante é frequentemente *E. coli* e outras bactérias Gram-negativas. Isso parece ocorrer porque a deficiência de estrogênio associada à menopausa causa disfunção das células epiteliais vaginais, incluindo diminuição do estoque de glicogênio, menor habilidade para acidificar a secreção vaginal e menor produção de lubrificação vaginal. As células epiteliais vaginais, que são principalmente superficiais e intermediárias nas mulheres na pré-menopausa, alteram-se para células predominantemente parabasais imaturas nas mulheres na pós-menopausa. O tratamento com estrogênio melhora ou alivia a secura vaginal, diminui o pH vaginal e aumenta a proporção de células superficiais no epitélio vaginal.

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se principalmente nas queixas típicas de secura vaginal, desconforto, prurido ou dispareunia em mulheres na transição menopausal ou em mulheres mais idosas na pós-menopausa. O exame pélvico deve ser realizado para excluir outras causas de sintomas, incluindo infecções, lesões e trauma. Os achados físicos de ressecamento vaginal, palidez e friabilidade da mucosa e pH vaginal maior do que 5,5 favorecem o diagnóstico. O exame citológico da proporção de células superficiais,intermediárias e parabasais, realizado a partir de um esfregaço da parede vaginal lateral (índice de maturação vaginal) e mostrando primariamente células parabasais, também pode favorecer o diagnóstico. Na prática clínica, a medida no pH e do índice de maturação vaginal não é necessária para o diagnóstico.

Tratamento

Algumas mulheres com dispareunia leve podem obter alívio adequado com lubrificantes vaginais que não exigem receita, usados quando necessário para a relação sexual.[8] Os hidratantes vaginais de venda livre, como o Replens (um gel vaginal de policarbofil bioadesivo usado diariamente ou três vezes por semana), mostraram melhorar os achados e sintomas vaginais. A terapia com estrogênio é altamente eficaz.[9] A terapia tópica é eficiente[10] e preferível porque geralmente resulta em aumentos menores dos níveis sistêmicos de estrogênio do que a terapia oral e a transdérmica.[A8] Os cremes, comprimidos e anéis de estrogênio aprovados para o tratamento da secura vaginal estão listados na Tabela 240-3.

A maioria dos médicos não adiciona progesterona para proteger o útero das mulheres em tratamento com estrogênio vaginal, mas a evidência sobre a segurança uterina com o uso do estrogênio vaginal é limitada a estudos de duração muito curta. O tratamento intermitente com dose baixa de estrogênios (p. ex., 1 a 2 g de estrogênios conjugados em creme ou 0,025 mg de estradiol em comprimido duas vezes por semana) resulta em elevações pequenas nos níveis sistêmicos de estrogênio que parecem não causar estímulo endometrial. Entretanto, o tratamento diário com dose plena mostrou aumento nos níveis de estradiol para até 50 pg/mL ou mais em aproximadamente metade das mulheres tratadas e foi associado a sangramento uterino e hiperplasia.

O ospemifeno, um modulador oral seletivo do receptor de estrogênio, está aprovado pela FDA para o tratamento da secura vaginal e dispareunia associadas à menopausa. O tratamento com 60 mg uma vez por dia reduz o incômodo dos sintomas vaginais cerca de 10% a 15% mais do que o placebo, mas está associado a fogachos, infecção do trato urinário e infecções vaginais.[A9] Pequenos estudos com duração de até 1 ano não demonstraram aumento do risco de câncer endometrial, câncer de mama, eventos tromboembólicos venosos ou acidente vascular cerebral, mas como o ospemifeno é um agonista seletivo do estrogênio, esses potenciais efeitos adversos são preocupantes.

Distúrbios do Sono

A prevalência de distúrbios do sono autorreferidos aumenta de aproximadamente 40% nas mulheres na pré-menopausa para algo em torno de 60% nas em pós-menopausa. Os distúrbios do sono, incluindo dificuldade de iniciar o sono e despertar precoce, são relatados por mulheres na menopausa, mas o despertar durante a noite parece ser o distúrbio mais incômodo.

A etiologia dos distúrbios do sono associada à menopausa não está clara. As mulheres na pós-menopausa com fogachos relatam distúrbios do sono com mais frequência do que aquelas sem fogachos, e as mulheres comumente queixam-se de ser acordadas pelos fogachos. Entretanto, estudos com o uso da polissonografia relatam que os fogachos noturnos não ocorrem sistematicamente ao mesmo tempo que os distúrbios do sono. Assim, os distúrbios do sono parecem fazer parte de uma síndrome da menopausa, mas podem não ser causados pelos fogachos.

Os distúrbios do sono causados pela menopausa podem ser tratados com o uso de abordagens padronizadas para higiene do sono e de prescrição de medicações. Tanto as preparações orais quanto as transdérmicas de estrogênio melhoram o sono de mulheres na perimenopausa e na pós-menopausa com fogachos.

Referência de Grau A

A1. Reed SD, Guthrie KA, Newton KM, et al. Menopausal quality of life: RCT of yoga, exercise, and omega-3 supplements. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210:244.e1–244.e11.

A2. Pinkerton JV, Utian WH, Constantine GD, et al. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause.* 2009;16:1116–1124.

A3. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013;310:1353–1368.

A4. Simon JA, Portman DJ, Kaunitz AM, et al. Low-dose paroxetine 7.5 mg for menopausal vasomotor symptoms: two randomized controlled trials. *Menopause.* 2013;20:1027–1035.

A5. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305:267–274.

A6. Hayes LP, Carroll DG, Kelley KW. Use of gabapentin for the management of natural or surgical menopausal hot flashes. *Ann Pharmacother.* 2011;45:388–394.

A7. Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ, et al. Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1058–1066.

A8. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;4: CD001500.

A9. Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause.* 2013;20:623–630.

Referências Gerais

1. Pollycove R, Naftolin F, Simin JA. The evolutionary origin and significance of menopause. *Menopause*. 2011;18:336–342.

2. Goodman NF, Cobin RH, Ginzburg SB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause: executive summary of recommendations. *Endocr Pract*. 2011;17:949–954.
3. Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014;21:924–932.
4. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2012;19:257–271.
5. U.S. Preventive Services Task Force. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions. January 2013. http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspspmho.htm; Accessed October 17, 2013.
6. Nelson HD, Walker M, Zakher B, et al. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendations. *Ann Intern Med*. 2012;157:104–113.
7. Reid R, Abramson BL, Blake J, et al. Managing menopause. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36:830–838.
8. North American Menopause Society Position Statement. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20:888–902.
9. Singh S, van Herwijnen I, Phillips C. The management of lower urogenital changes in the menopause. *Menopause Int*. 2013;19:7–81.
10. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2013;20:888-902.

No Brasil

O tratamento dos sintomas vasomotores e urogenitais (atrofia vulvovaginal) constitui a principal indicação para a terapia hormonal (TH) no Brasil. Segundo recomendações da Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC), o tempo de tratamento deve ser individualizado. Devemos considerar a segurança na utilização das associações estroprogestativas por até cinco anos, com maior flexibilidade no tempo de utilização para terapias com estrogênio isolado.

Várias são as preparações hormonais para o tratamento dos sintomas da menopausa disponíveis para comercialização. No Brasil não estão disponíveis preparações de 17ß-estradiol na dose de 0,5 mg/dia, considerada ideal para o tratamento inicial dos sintomas da menopausa nas principais diretrizes americanas e europeias. No entanto, a tibolona, que ainda não foi aprovada pela FDA nos EUA, tem aprovação para comercialização no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Apesar das evidências insuficientes acerca do uso dos fitoestrógenos no tratamento dos sintomas vasomotores da menopausa, o Ministério da Saúde aponta alguns fitoterápicos como opção para mulheres que desejam conduzir a transição menopausal sem a utilização da terapia hormonal.

Bibliografia

Wender MCO, et al. *Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa: Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC)*. São Paulo: Leitura Médica; 2014.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual de Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa. Brasília, 2008.

Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2014. 9ª edição. Brasília, 2015.

Formoso G, et al. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2012;15(2): CD008536.

Violência por parceiro íntimo

Gene Feder

Harriet L. Macmillan

Definição

A violência por parceiro íntimo (VPI) é definida como qualquer comportamento dentro de um relacionamento ou ex-relacionamento íntimo que causa danos físicos, psicológicos ou sexuais. Isso inclui agressão física, como golpes, chutes e espancamento; violência psicológica, como intimidação e humilhação constante; vários comportamentos de controle, como o isolamento da família e dos amigos, monitoramento dos deslocamentos, controle financeiro e restrição do acesso aos serviços; e violência sexual, incluindo sexo forçado e outros tipos de coerção sexual. A prevalência ao longo da vida de atos violentos isolados nos relacionamentos é semelhante entre homens e mulheres, mas a violência coercitiva, sexual ou física grave repetida é cometida principalmente por homens contra mulheres. Embora a VPI também ocorra em relações do mesmo sexo, as evidências científicas sobre as consequências de saúde da VPI e sobre o cuidado dos sobreviventes são, em grande parte, restritas a mulheres em relações heterossexuais.

Historicamente, há o estereótipo do agressor do sexo masculino como aquele que usa de violência grave, repetida e unilateral contra uma vítima não violenta do sexo feminino. No entanto, atualmente reconhece-se que a *violência bilateral* é uma forma comum de VPI, mesmo que a sobrecarga de morbidade e mortalidade relacionada à VPI seja vivenciada por mulheres. A violência bilateral, algumas vezes referida como *violência comum ao casal*, é considerada menos grave do que o padrão de abuso conhecido como *espancamento ou terrorismo íntimo* — uma forma grave e crescente de VPI caracterizada por ameaças, terrorismo, várias formas de abuso e comportamentos de controle por parte do agressor. Pesquisas atuais sugerem que as mulheres raramente sujeitam os homens a situações de espancamento.

A VPI é um fator de risco para uma ampla variedade de condições médicas e psiquiátricas e, portanto, pode ser entendida como uma exposição epidemiológica. A violência cometida por um parceiro ou ex-parceiro íntimo é também essencialmente uma violação de direitos humanos e uma questão psicossocial evitável que precisa ser abordada por meio de políticas sociais e educacionais.

Epidemiologia

A prevalência da VPI contra mulheres varia no mundo todo, mas é universalmente alta, comparável a doenças crônicas como diabetes e asma. O estudo comparativo mais consistente (24.097 mulheres de 15 locais em 10 países), conduzido pela Organização Mundial da Saúde (OMS), encontrou uma prevalência de violência sexual ou física, ou ambas, variando de 15% a 71% ao longo da vida.[1] A prevalência de violência sexual ou física durante o último ano variou de 15% a 54%. Em todos os locais desse estudo, exceto em um, as mulheres estavam em maior risco de violência por parceiro ou ex-parceiro do que de violência por outras pessoas. Uma revisão sistemática que incluiu dados de 66 países descobriu que um em cada sete homicídios, de modo global, é cometido por um parceiro íntimo; este valor é seis vezes maior para homicídios femininos em comparação com homicídios masculinos.[2]

Causas

Várias teorias sobre as causas da VPI foram propostas nos últimos anos. A teoria da aprendizagem social sugere que a VPI é um comportamento aprendido. O fato de que os agressores do sexo masculino e as vítimas do sexo feminino são mais propensos a relatar histórico de exposição à violência na infância apoia essa teoria. Entretanto, a maioria dos indivíduos expostos à violência na infância não a comete quando adultos, e nem todos os que abusam tiveram uma infância violenta. Além disso, a ligação entre maus pais (geralmente pais com atitudes negligentes) e VPI subsequente na idade adulta sugere que o efeito não é simplesmente decorrente de um modelo de comportamento abusivo. A exposição a pais com comportamentos de negligência ou rejeição está relacionada a efeitos adversos no desenvolvimento intra e interpessoal (p. ex., baixa autoestima) que estão associados à VPI.

Uma perspectiva feminista enxerga a VPI contra as mulheres como uma forma de controle social que resulta da estrutura patriarcal da sociedade, levando à desigualdade nas relações de poder entre homens e mulheres. A observação de que a VPI parece ser menos comum nas sociedades mais democráticas e economicamente menos polarizadas dá suporte a essa perspectiva feminista. Embora a VPI ocorra mais frequentemente em contextos nos quais há apoio para a autoridade masculina na família e em que as mulheres têm menos acesso à segurança econômica, não está claro por que alguns indivíduos são mais propensos a ser violentos em tais condições do que outros.

Em relação à teoria psicológica, há opiniões contraditórias sobre a associação entre a VPI e a psicopatologia. Alguns pesquisadores argumentam que homens agressores apresentam *deficits* em um ou mais mecanismos de enfrentamento, no controle da raiva e nas habilidades de comunicação, enquanto outros sugerem que a VPI resulta de padrões disfuncionais de interação entre parceiros. Uma vez que os tipos de VPI não são os mesmos para todos os casais, provavelmente existem múltiplas causas para sua ocorrência. A maioria dos estudos tem focado nos fatores associados ao risco aumentado de homens agredirem mulheres (Tabela 241-1).[3] Entretanto, não se sabe se esses fatores têm relação "causal".

Tabela 241-1

Fatores associados ao risco de um homem abusar de sua parceira

INDIVIDUAL	RELACIONAMENTO	COMUNIDADE	SOCIAIS
Idade jovem Abuso de bebida Depressão Transtornos de personalidade Baixo desempenho acadêmico Baixa renda Exposição à violência na infância	Mau funcionamento da família Instabilidade conjugal Conflito conjugal Dominância masculina Estresse econômico	Fracas sanções comunitárias contra a violência por parceiro íntimo Pobreza Desigualdade econômica Baixo capital social	Normas de gênero tradicionais Normas sociais de apoio à violência

Modificada de World Health Organization: World Report on Violence and Health. Geneva: World Health Organization; 2002.

Manifestações Clínicas

As informações nesta seção referem-se a pacientes do sexo feminino, já que a maioria dos estudos sobre as manifestações clínicas associadas à exposição à VPI tem se concentrado nas mulheres. No entanto, estudos recentes sugerem que vítimas do sexo masculino também apresentam risco aumentado para problemas de saúde, bem como problemas crônicos de saúde física e emocional.[4]

As pacientes raramente apresentam-se com uma queixa principal de VPI. As lesões são a manifestação mais óbvia; o médico deve suspeitar de VPI quando houver lesões múltiplas, o histórico inicial de lesões não for compatível com o exame físico e quando houver um atraso em buscar assistência médica pelas lesões. Pacientes

expostas à violência física podem apresentar lesões que variam de escoriações mínimas a um trauma grave. Embora possa haver sobreposição entre as lesões resultantes de VPI e lesões por outras causas, as primeiras tipicamente envolvem trauma em cabeça, face e pescoço, enquanto nas últimas as lesões são mais tipicamente nas extremidades.[5] Múltiplas lesões faciais são mais sugestivas de VPI do que de outras causas e aquelas mais específicas para VPI incluem fraturas complexas do zigomático, fraturas de explosão orbital e perfuração da membrana timpânica. Embora as lesões faciais sejam as mais comumente associadas à VPI, elas apresentam baixa especificidade. As musculoesqueléticas são consideradas o segundo tipo mais comum de lesões, incluindo entorses, fraturas e luxações.[6] Traumas contusos nos antebraços devem levantar a suspeita de VPI porque podem ocorrer na tentativa de bloqueio da agressão.

As vítimas de VPI frequentemente apresentam múltiplos mecanismos de lesão; ser atingida por mão é a mais comum, seguida pela lesão direta pelo uso de objetos domésticos. As lesões por armas como facas e armas de fogo são muito menos comuns (<1%), mas estão associadas a maior risco de mortalidade. O estrangulamento também ocorre frequentemente,[7] mas pouco se sabe sobre os tipos de manifestações clínicas que resultam dessa forma de VPI. Outras lesões que levantam suspeita de VPI incluem fraturas da coluna ou tronco, mordidas, arrancamento de cabelo e feridas abertas. Mulheres expostas ao abuso sexual podem apresentar sinais de trauma na área genital, mas o estupro está associado a sinais de lesão em menos de um terço dos casos.

A maioria das vítimas de VPI que se submetem a cuidados de saúde não apresenta sinais de trauma óbvios, mas, em vez disso, uma constelação de problemas de saúde física e mental que se sobrepõem. Uma paciente que se apresenta com sinais e sintomas vagos ou queixas somáticas crônicas, incluindo dor, sugere a possibilidade de VPI. Outros comportamentos que sugerem a VPI incluem demora na busca do atendimento médico ou múltiplos cancelamentos de consultas médicas, e a não adesão a terapêutica vital (p. ex., insulina).

Não existem revisões sistemáticas de estudos sobre as consequências da VPI para a saúde física geral. No entanto, uma revisão de estudos relatou maiores taxas de doenças físicas crônicas, particularmente ginecológicas, gastrointestinais e distúrbios do sistema nervoso central, bem como aumento do risco cardiovascular, embora a maioria dos estudos fosse pequena e mal-ajustada para outros fatores de risco. A revisão também demonstrou que as mulheres com histórico de abuso, particularmente violência física e sexual, eram mais propensas a vivenciar dor crônica e sintomas inespecíficos, embora uma associação entre abuso e número de sintomas físicos também seja encontrada em mulheres que sofrem abuso emocional, sem qualquer abuso físico. O estudo da OMS relatou associações significativas entre as experiências de violência de parceiro durante a vida da mulher e o autorrelato de problemas de saúde nas 4 semanas anteriores, tal como dificuldade de marcha, dificuldade com atividades diárias, dor, perda de memória, tonturas e corrimento vaginal. Outras condições físicas que devem levantar a suspeita de VPI incluem sintomas ginecológicos ou gastrointestinais crônicos, como a síndrome do intestino irritável ou dor pélvica crônica. Não deve ser considerado, contudo, que há uma maior associação entre os distúrbios funcionais, como a síndrome do intestino irritável ou fibromialgia, do que entre o relato de síndromes físicas. A exposição à VPI está associada a risco aumentado para infecções sexualmente transmissíveis, incluindo o papilomavírus humano.

A exposição a qualquer tipo de VPI pode estar associada a uma ampla variedade de sintomas emocionais e comportamentais;[8] depressão e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) são as duas condições emocionais mais comumente associadas, mas outros transtornos de ansiedade e o abuso de substâncias também são associados à VPI. No estudo da OMS, mulheres que relataram exposição à VPI pelo menos uma vez durante a vida apresentaram de três a quatro vezes mais estresse emocional, pensamentos suicidas e tentativas de suicídio do que aquelas que não sofreram abuso. Existem evidências fortes de maior risco de depressão, ansiedade, abuso de substâncias e TEPT. Estudos longitudinais relatam aumento da morbidade após a violência. Uma metanálise recente que examinou a associação entre a VPI contra mulheres adultas e as condições depressivas identificou um aumento de duas a três vezes no risco de desenvolvimento de transtorno depressivo maior e de 1,5 a 2 vezes no risco de depressão pós-parto e de elevados sintomas depressivos.[9] O desenho transversal da maioria dos estudos que examinaram a disfunção associada à VPI não permite chegar a conclusões sobre o papel causal da VPI nessas condições, mas os poucos estudos longitudinais publicados mostram o início ou agravamento da depressão, do TEPT e do abuso de substâncias psicoativas *após* a exposição à VPI.

Mulheres grávidas merecem menção especial, já que a VPI pode ameaçar a saúde da mãe e do feto. As lesões durante a gravidez são mais propensas a ser centrais, incluindo trauma contuso em cabeça, tórax, abdome, mamas e genitália. A agressão direcionada para o abdome pode levar a desfechos desfavoráveis da gravidez e morte perinatal. Embora a evidência de uma associação direta entre a VPI na gravidez e o baixo peso ao nascer tenha sido conflitante, o aumento do risco de parto prematuro e outros fatores, como o estresse psicossocial, podem desempenhar um papel sobre os resultados adversos para lactentes, porém mais estudos ainda são necessários.

Embora extrapole o escopo deste capítulo, há um reconhecimento crescente de que a exposição de crianças à VPI mostra uma associação significativa com problemas de internalização e externalização, incluindo sintomas de trauma, atraso no desenvolvimento, problemas educacionais e condições crônicas de saúde mental.[10]

Identificação

Apesar de existirem algumas diretrizes que recomendam o rastreamento universal de VPI, os estudos randomizados controlados mostraram que, embora esse rastreamento aumente a identificação das mulheres que sofrem VPI, não demonstrou melhorar os desfechos de saúde da mulher ou reduzir a ocorrência de VPI.[A1-A3] De acordo com as diretrizes da Organização Mundial da Saúde referidas anteriormente, o rastreamento de VPI não é recomendado para mulheres de qualquer faixa etária.[11] No entanto, é importante estar alerta aos sinais e sintomas associados com a VPI, inclusive aqueles associados com ampla variedade de condições de saúde física e mental referidas previamente, também porque os médicos têm um baixo limiar para questionar sobre o abuso. Os indicadores que apontam para uma alta probabilidade de VPI incluem sintomas de depressão, somatização e TEPT na paciente do sexo feminino, e histórico de abuso de álcool ou drogas e desemprego no parceiro masculino (ou ex-parceiro). É importante perguntar sobre a exposição à VPI de maneira privativa, sem outra pessoa presente, incluindo crianças (além da primeira infância) ou parceiro, pois, se a investigação ou resposta for ouvida, o fato pode colocar a paciente em risco de VPI posterior. Uma recente metanálise de estudos qualitativos sobre as expectativas e experiências das mulheres quando o tema da VPI é levantado revelou que as pacientes desejam um questionamento sem pré-julgamentos, compassivo e carinhoso.[11]Mulheres desejam ser questionadas sobre a VPI com confidencialidade assegurada, mas não querem ser pressionadas a revelações. Em algumas jurisdições, no entanto, a revelação de VPI quando uma paciente tem crianças em casa pode levar à notificação obrigatória dos serviços de proteção à criança. É importante que as pacientes sejam aconselhadas sobre os limites da confidencialidade antes de serem questionadas sobre a exposição à VPI.

Eis algumas possíveis perguntas a se fazer caso haja suspeita de VPI:

> Algumas vezes, parceiros ou ex-parceiros usam força física. Isso já aconteceu com você?
> Você já se sentiu humilhada ou emocionalmente prejudicada por seu parceiro ou ex-parceiro?
> Você está ou já esteve com medo de seu parceiro ou ex-parceiro?
> Você alguma vez já foi ameaçada ou fisicamente atingida por seu parceiro ou ex--parceiro?
> Você já foi forçada por seu parceiro ou ex-parceiro a ter qualquer tipo de atividade sexual?
> O seu parceiro ou ex-parceiro já tentou controlar o seu comportamento (p. ex., controlar aonde você vai ou quem você vê)?

A resposta clínica inicial quando a VPI é identificada deve incluir a validação da experiência (p. ex., todos merecem sentir-se seguros em casa), a afirmação de que a violência é inaceitável e a expressão de apoio. O médico deve reconhecer a complexidade da VPI e respeitar preocupações e decisões individuais da paciente. A avaliação deve incluir a segurança; a paciente deve ser questionada se é seguro para ela (ou para ele, ou para as crianças) voltar para casa. A seguir, alguns exemplos de considerações de segurança:

> A frequência ou gravidade da agressão aumentou?
> O parceiro ou ex-parceiro é obcecado pela paciente?
> Quão segura(o), ela(ele) se sente?
> O parceiro ou ex-parceiro tem uma arma ou acesso a uma?
> Ela(ele) tem sido ameaçada(o) com uma arma?

Embora uma discussão de violência por arma esteja além do objetivo deste capítulo, ter armas de fogo em casa está relacionado com risco aumentado de homicídio associado à VPI. Outro preditor de homicídio doméstico é a ameaça de violência fatal.

Tratamento

Investigação e Revelação

A resposta inicial dos médicos à revelação da VPI por pacientes do sexo feminino (seja a revelação espontânea ou o resultado de investigação clínica) é crucial para ganhar confiança e é a base do manejo posterior. A VPI é uma condição altamente estigmatizada, relacionada à infecção sexualmente transmissível ou ao abuso de substâncias, que conta ainda com o risco adicional de futuras lesões decorrentes da violação da confidencialidade. Uma série de estudos qualitativos a respeito de expectativas e experiências das mulheres (847 informantes) descreveu maneiras de comunicação consistentes sobre como os médicos podem responder adequadamente à revelação da VPI. *Antes da revelação ou do questionamento*, os médicos devem entender o problema, inclusive conhecer os serviços comunitários disponíveis e os sistemas de encaminhamento apropriados; assegurar que o ambiente clínico é de suporte, acolhedor e não ameaçador; disponibilizar panfletos e pôsteres no serviço de saúde; tentar garantir a continuidade do cuidado; assegurar a privacidade, a confidencialidade e a segurança das mulheres abusadas; estar alerta aos sinais de abuso e levantar a questão quando for indicado; usar habilidades de comunicação verbal e não verbal para desenvolver confiança; e ter compaixão, apoiar e respeitar as mulheres abusadas. *Quando o tema da VPI é levantado*, os médicos devem ser imparciais, compassivos e cuidadosos durante o questionamento sobre o abuso; ser confidentes e estar confortáveis para questionar sobre violência doméstica; não pressionar mulheres para revelar abuso simplesmente porque levantar o tópico pode ser útil para elas; perguntar sobre abuso ao longo do curso de várias entrevistas porque a mulher pode revelar abuso apenas em uma data futura; assegurar que o ambiente é privado e confidencial; e proporcionar tempo. *A resposta imediata à revelação* deve ser imparcial, com compaixão, suporte e convicção de experiências. Por isso, os médicos devem reconhecer a complexidade do problema e respeitar as preocupações e decisões únicas da mulher; colocar as necessidades identificadas pela mulher em primeiro lugar e garantir que as necessidades sociais e psicológicas serão alcançadas; ter tempo para ouvir, fornecer informações e encaminhamento para um especialista; validar as experiências da mulher, desafiar suposições e fornecer encorajamento; e responder a quaisquer preocupações acerca de segurança. *A resposta em interações posteriores* deve ser paciente e de suporte, permitindo que a mulher progrida em seu próprio ritmo terapêutico; os médicos devem compreender a cronicidade do problema e fornecer acompanhamento e suporte contínuo; respeitar os desejos da mulher e não pressioná-la para tomar quaisquer decisões; ser imparciais se a mulher não der seguimento às orientações imediatamente; e oferecer à mulher abusada a oportunidade para revelar o abuso em uma data posterior.

Serviços de Encaminhamento e Defensoria

Além da resposta inicial e do manejo das sequelas clínicas do abuso, a maioria dos clínicos não tem a experiência nem a capacidade para atender as necessidades específicas das mulheres que vivenciam a VPI, que incluem necessidades legais, financeiras, de moradia e segurança. Um passo fundamental, particularmente no contexto de violência atual ou recente, é oferecer encaminhamento para algum tipo de apoio especializado. Dois tipos principais de serviços têm sido avaliados: programas de defensoria e intervenções psicológicas (individuais ou em grupo). Geralmente, a defensoria compromete-se com as mulheres que sofreram abuso de maneira individual, objetivando seu fortalecimento e sua vinculação a serviços da comunidade. Atividades centrais dos programas de defensoria incluem o fornecimento de aconselhamento legal, financeiro e de moradia, facilitando o acesso ou a utilização de recursos da comunidade, como casas de refúgio (abrigos, casas seguras) e a provisão de moradia de emergência e de aconselhamento para planejamento de segurança. A defensoria também pode fornecer aconselhamento informal e suporte contínuo. Uma revisão da Cochrane de 10 ensaios randomizados controlados (1.527 participantes) sobre programas de defensoria na violência doméstica concluiu que houve evidência equivocada de que a defensoria para mulheres recrutadas em abrigos para vítimas de violência doméstica (refúgios) tivesse um efeito benéfico sobre o bem-estar físico e psicossocial dessas mulheres. Os estudos foram incapazes de extrair quaisquer conclusões para mulheres que receberam assistência da defensoria nos serviços de saúde ou que foram recrutadas nos serviços de saúde.[A4] Uma revisão mais ampla, que incluiu todos os estudos controlados sobre programas de defensoria na violência doméstica, concluiu que a maioria dos estudos demonstrou redução do abuso, aumento do suporte social e melhora da qualidade de vida, bem como aumento do uso de comportamentos de segurança e do acesso aos recursos da comunidade. [A5] Apenas dois dos estudos tiveram participantes recrutadas dos serviços de saúde. Os médicos devem ser capazes de encaminhar as pacientes aos defensores especialistas em VPI e ser mais propensos a perguntar sobre abuso caso tenham o apoio desses serviços. Se tais serviços não estão imediatamente disponíveis, abrigos e refúgios muitas vezes fornecem esses tipos de serviços para mulheres tanto nas residências como em outros lugares.

Intervenções Psicológicas Individuais e de Grupo

Uma revisão sistemática de estudos controlados sobre intervenções psicológicas para sobreviventes de VPI identificou 17 estudos — sete sobre intervenções individuais e 10 sobre intervenções de grupo. Houve uma ampla variedade de intervenções psicológicas que demonstraram melhora nos desfechos psicológicos, incluindo depressão, TEPT e problemas de autoestima. Ensaios clínicos bem executados sobre intervenções baseadas em terapia cognitiva para mulheres com TEPT que já não estavam vivenciando violência forneceram evidências razoáveis para essa intervenção, mas isso não pode ser extrapolado para mulheres que ainda se encontram em um relacionamento abusivo.[A6,A7] Todos os estudos sobre intervenções psicológicas de grupo demonstraram melhora em um ou mais desfechos psicológicos ou de saúde mental. Porém, com exceção de um estudo, os ensaios foram executados de forma inadequada. Consequentemente, a eficácia desse tipo de intervenção permanece incerta, particularmente para as mulheres que ainda estão vivenciando a VPI.

Tratamento do Abusador e Terapia de Casal

Embora a avaliação e o tratamento do agressor devam ser realizados por profissionais de saúde mental com experiência na área, pode ser útil aos médicos generalistas ter alguma percepção sobre os efeitos do tratamento. A evidência para o tratamento do agressor é mista, com os estudos de melhor desenho geralmente indicando pouco ou nenhum benefício ou dano potencial (i.e., aumento de recidiva).[A8] Até o momento, não há evidências suficientes para recomendar tratamento específico para aqueles que cometem VPI. A evidência para a terapia de casais é mista, com provas em nível de ensaio clínico indicando nenhum benefício em uma amostra de militares.[A9] A maioria dos autores adverte que esses programas de terapia de casais não são seguros para muitas mulheres abusadas, particularmente aquelas que sofrem "terrorismo íntimo". Além disso, quando os agressores estão cadastrados em programas de tratamento, é importante que sejam fornecidos aconselhamento e suporte concomitantemente para as mulheres. Há alguma evidência para sugerir que ordens de proteção civil permanentes, mas não as temporárias, podem ser eficazes na redução de violência futura.

Prevenção

De uma perspectiva de saúde pública, a prevenção primária de VPI é desejável, embora a maioria das pesquisas disponíveis se concentre na resposta aos cuidados de saúde para sobreviventes de VPI, tanto enquanto uma mulher ainda está exposta ao abuso (prevenção secundária) como quando ela estiver vivenciando os problemas de saúde em longo prazo associados com a VPI (prevenção terciária).

Em geral, os esforços voltados para a prevenção primária da VPI através de programas educacionais têm focalizado nas mudanças de atitude, conhecimento, habilidades ou autorrelatos de violência no namoro (relacionamento). Até hoje, nenhum estudo mediu os desfechos de saúde física ou emocional. Uma metanálise avaliou a eficácia de intervenções destinadas a prevenir a violência no namoro ou relacionamento entre adolescentes e adultos jovens; tal violência muitas vezes é considerada um precursor da VPI na idade adulta.[A10] Os autores concluíram que não havia nenhuma evidência de que as intervenções fossem eficazes na melhora das atitudes, comportamentos ou habilidades relacionadas com a violência no relacionamento ou na redução dos episódios de violência no relacionamento; houve uma pequena melhora do conhecimento sobre relacionamentos. No entanto, tendo em conta que existia uma considerável heterogeneidade entre os estudos, e que, quando esses estudos eram considerados de alto risco de viés de seleção eles eram excluídos, o único estudo restante não mostrou nenhum efeito sobre o conhecimento, e a conclusão global foi que não existe evidência de efeito para as intervenções.

Não há evidências de estudos clínicos para a eficácia de intervenções fornecidas em serviços de medicina geral com o objetivo de prevenção secundária. Uma revisão sistemática concluiu que existem evidências insuficientes para determinar a eficácia das intervenções na prevenção da VPI contra mulheres grávidas.[A11] No entanto, um programa de defensoria e fortalecimento em clínicas pré-natais reduziu as violências psicológica e física de menor gravidade.[A12] Um programa para gestantes afro-americanas baseado em sessões individuais de aconselhamento reduziu a violência e melhorou os desfechos da gravidez.[A13] Em um contexto de medicina familiar na

Austrália, constatou-se um benefício ambíguo em relação à saúde mental e segurança com uma intervenção de aconselhamento breve realizada pelos médicos.[A14] Fora dos ambientes dos serviços de saúde, a defensoria intensiva (12 horas ou mais de duração) pode diminuir o abuso físico entre mulheres que deixam os abrigos ou refúgios após 12 a 24 meses de acompanhamento, mas não para períodos de acompanhamento menores ou maiores. Existem evidências de que um programa de treinamento e suporte para os médicos dos cuidados primários aumenta a identificação das mulheres que passam por abuso e o encaminhamento para serviços de defensoria.[A15] A Organização Mundial da Saúde publicou diretrizes para a resposta dos cuidados de saúde à VPI com recomendações associadas à base de evidência atual. A Tabela 241-2 descreve as principais recomendações relacionadas com a prevenção de VPI e o tratamento das condições associadas com a exposição à VPI. A recomendação sobre treinamento para os médicos na primeira linha de apoio às mulheres que revelam VPI e as recomendações contra o rastreamento e a notificação obrigatória são particularmente notáveis.

Tabela 241-2

Resumo de recomendações selecionadas sobre violência por parceiro íntimo da organização mundial da saúde

CATEGORIA	RECOMENDAÇÃO	QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	FORÇA DA RECOMENDAÇÃO
Cuidados centrados na mulher	As mulheres que revelam qualquer forma de violência por um parceiro íntimo (ou outro membro familiar) devem receber apoio imediato pelos clínicos, no mínimo. Se os clínicos forem incapazes de fornecer esse apoio de primeira linha, devem garantir que alguém (dentro do contexto de cuidados de saúde ou outro que seja facilmente acessível) está imediatamente disponível para fazê-lo.	Indireta	Forte
Identificação dos sobreviventes	O rastreamento universal não está recomendado.	Baixa-moderada	Condicional
	Perguntar sobre exposição a VPI ao avaliar condições que possam ser causadas ou complicadas por abuso.	Indireta	Forte
	Deve estar disponível informação escrita sobre VPI em todos os contextos de cuidados de saúde.	Nenhuma evidência relevante	Condicional
Cuidados para os sobreviventes	As mulheres com distúrbios mentais preexistentes diagnosticados ou relacionados com VPI devem receber cuidados de saúde mental prestados por profissionais de saúde com boa compreensão sobre violência contra mulheres.	Indireta	Forte
	A terapia cognitivo-comportamental ou a dessensibilização do movimento dos olhos e as intervenções de reprocessamento, realizadas por profissionais de saúde com uma boa compreensão da violência contra mulheres, devem ser disponibilizadas às mulheres com transtorno de estresse pós-traumático que já não são mais vítimas de violência.	Baixa-moderada	Forte
	As mulheres que passaram pelo menos uma noite em um abrigo, refúgio ou lar seguro devem receber um programa estruturado de defesa, apoio e/ou capacitação.	Baixa	Condicional
	Deve ser disponibilizada uma intervenção psicoterapêutica para as crianças expostas a VPI em casa.	Moderada	Condicional
Formação dos clínicos	Deve ser fornecida aos clínicos formação ao nível de pré-qualificação sobre apoio de primeira linha às mulheres vítimas de VPI (em particular médicos, enfermeiros e parteiras).	Muito baixa	Forte
	Os clínicos que prestam cuidados às mulheres devem receber formação durante o trabalho, integrada com treinamento sobre o manejo de agressão sexual.	Baixa-moderada	Forte
Política dos cuidados de saúde	Os cuidados prestados às mulheres vítimas de VPI devem estar integrados aos serviços de saúde existentes, e não constituírem um serviço autônomo.	Muito baixa	Forte
Notificação obrigatória	Não é recomendada a notificação obrigatória à polícia pelos clínicos; os clínicos devem se disponibilizar para reportar o incidente às autoridades competentes (incluindo a polícia) se a mulher o quiser e se estiver ciente dos seus direitos.	Muito baixa	Forte

(De Feder G, Wathen CN, MacMillan HL. An evidence-based response to intimate partner violence: WHO guidelines. *JAMA* 2013;310:479-480.)

VPI = violência por parceiro íntimo.

Prognóstico

O prognóstico da VPI com e sem intervenção é incerto. Ensaios de intervenções têm amostras pequenas e curto período de acompanhamento, e a maioria apresenta perdas substanciais de participantes. Considerando-se o "histórico natural" da condição, estudos de coorte são raros e estudos de corte transversal são potencialmente ilusórios. Em um acompanhamento de 3 anos de participantes que receberam uma intervenção de defensoria depois de sair do abrigo, 36% tinham sido vítimas de seu parceiro original ou de um novo parceiro 6 meses antes da entrevista. As diferenças na revitimização em 2 anos entre os braços de intervenção e de controle do estudo não persistiram, mas ainda houve uma diferença significativa na qualidade de vida e no apoio social entre as mulheres que receberam a intervenção da defensoria. Em um estudo de coorte nos Estados Unidos, 44% das participantes ainda estavam sendo abusadas após 3,5 anos.

Referência de Grau A

A1. MacMillan HL, Wathen CN, Jamieson E, et al. Screening for intimate partner violence in health care settings: a randomized trial. *JAMA.* 2009;302:493–501.

A2. Klevens J, Kee R, Trick W, et al. Effect of screening for partner violence on women's quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;308:681–689.

A3. O'Doherty LJ, Taft A, Hegarty K, et al. Screening women for intimate partner violence in healthcare settings: abridged Cochrane systematic review meta-analysis. *BMJ.* 2014;348:g2913.

A4. Ramsay J, Carter Y, Davidson L, et al. Advocacy interventions to reduce or eliminate violence and promote the physical and psychosocial well-being of women who experience intimate partner abuse. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;3:CD005043.

A5. Feder G, Ramsay J, Dunne D, et al. How far does screening women for domestic (partner) violence in different health-care settings meet criteria for a screening programme? Systematic reviews of nine UK National Screening Committee criteria. *Health Technol Assess.* 2009;13:137–347: iii-iv, xi-xiii, 1-113.

A6. Kubany ES, Hill EE, Owens JA, et al. Cognitive trauma therapy for battered women with PTSD (CTT-BW). *J Consult Clin Psychol.* 2004;72:3–18.

A7. Tirado-Munoz J, Gilchrist G, Farre M, et al. The efficacy of cognitive behavioural therapy and advocacy interventions for women who have experienced intimate partner violence: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2014;46:567–586.

A8. Babcock JC, Green CE, Robie C. Does batterers' treatment work? A meta-analytic review of domestic violence treatment. *Clin Psychol Rev.* 2004;23:1023–1053.

A9. Dunford FW. The San Diego Navy experiment: an assessment of interventions for men who assault their wives. *J Consult Clin Psychol.* 2000;68:468–476.

A10. Fellmeth GLT, Heffernan C, Nurse J, et al. Educational and skills-based interventions for preventing relationship and dating violence in adolescents and young adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6: CD004534.

A11. Jahanfar S, Janssen PA, Howard LM, et al. Interventions for preventing or reducing domestic violence against pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2: CD009414.

A12. Tiwari A, Leung WC, Leung TW, et al. A randomised controlled trial of empowerment training for Chinese abused pregnant women in Hong Kong. *Br J Obstet Gynaecol.*2005;112:1249–1256.

A13. Kiely M, El-Mohandes AA, El-Khorazaty MN, et al. An integrated intervention to reduce intimate partner violence in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.*2010;115:273–283.

A14. Hegarty K, O'Doherty L, Taft A, et al. Screening and counselling in the primary care setting for women who have experienced intimate partner violence (WEAVE): a cluster randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;382:249–258.

A15. Feder G, Davies RA, Baird K, et al. Identification and Referral to Improve Safety (IRIS) of women experiencing domestic violence with a primary care training and support programme: a cluster randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;378:1788–1795.

Referências Gerais

1. World Health Organization. Responding to intimate partner violence and sexual violence against women: WHO clinical and policy guidelines. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85240/1/9789241548595_eng.pdf; Accessed January 20, 2015.
2. Stöckl H, Devries K, Rotstein A, et al. The global prevalence of intimate partner homicide: a systematic review. *Lancet*. 2013;382:859–865.
3. Abramsky T, Watts CH, Garcia-Moreno C, et al. What factors are associated with recent intimate partner violence? Findings from the WHO multi-country study on women's health and domestic violence. *BMC Public Health*. 2011;11:109.
4. Jonas S, Khalifeh H, Bebbington PE, et al. Gender differences in intimate partner violence and psychiatric disorders in England: results from the 2007 adult psychiatric morbidity survey. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2014;23:189–199.
5. Wu V, Huff H, Bhandari M. Pattern of physical injury associated with intimate partner violence in women presenting to the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Trauma Violence Abuse*. 2010;11:71–82.
6. Sprague S, Bhandari M, Della Rocca GJ, et al. Prevalence of abuse and intimate partner violence surgical evaluation (PRAISE) in orthopaedic fracture clinics: a multinational prevalence study. *Lancet*. 2013;382:866–876.
7. Sorenson SB, Joshi M, Sivitz E. A systematic review of the epidemiology of nonfatal strangulation, a human rights and health concern. *Am J Public Health*. 2014;104:e54–e61.
8. Trevillion K, Oram S, Feder G, et al. Experiences of domestic violence and mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2012;7:e51740.
9. Beydoun HA, Beydoun MA, Kaufman JS, et al. Intimate partner violence against adult women and its association with major depressive disorder, depressive symptoms and postpartum depression: a systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med*. 2012;75:959–975.
10. Stewart DE, MacMillan H, Wathen N. Intimate partner violence. *Can J Psychiatry.* 2013;58: Insert 1-15, Encart 1-17.
11. Feder G, Wathen CN, MacMillan HL. An evidence-based response to intimate partner violence: WHO guidelines. *JAMA*. 2013;310:479–480.

No Brasil

Aproximadamente 10% das mulheres brasileiras relatam alguma forma de violência sexual por parceiro íntimo ao menos uma vez na vida. Os números chegam a aproximadamente 30% e 40% para formas de violência física e psicológica, respectivamente, com taxas ainda maiores entre mulheres da zona rural. Esses dados são provenientes do estudo multipaíses proposto pela Organização Mundial da Saúde, do qual o Brasil foi integrante.

Entre os dez países estudados nesse estudo multicêntrico, o Brasil se encontra em posição intermediária na variação das prevalências da violência por parceiro íntimo: as frequências de violência física variaram de 13% (Japão) a 61% (Peru), e de violência sexual entre 6% (Japão e Sérvia/Montenegro) a 59% (Etiópia).

Mesmo sem apresentar as maiores taxas em comparações internacionais, os dados brasileiros confirmam que a violência por parceiro íntimo é altamente prevalente e apresenta uma complexa rede de associação: baixa escolaridade, presença de violência conjugal entre os pais da mulher e histórico de abuso sexual na infância são fatores de risco para a violência por parceiro íntimo entre as mulheres brasileiras.

As questões de gênero parecem ter papel importante nesses fatores. Por isso, políticas de caráter preventivo no Brasil devem buscar medidas de equidade tanto social quanto de gênero. Para o atendimento das mulheres brasileiras em situação de violência, o Ministério da Saúde preconiza a organização de redes integradas, constituídas por diversos serviços e instituições, incluindo os serviços de saúde, segurança pública e assistência social. O conhecimento da rede de instituições e serviços por parte dos profissionais da saúde é fundamental para garantir a atenção integral a essas mulheres.

Bibliografia

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher. 1a edição. Brasília, 2011.

Schraiber LB, et al. Prevalência da violência contra a mulher por parceiro íntimo em regiões do Brasil. *Revista de Saúde Pública.* 2007;41:797–807.

Schraiber LB, et al. Violência sexual por parceiro íntimo entre homens e mulheres no Brasil urbano, 2005. *Revista de Saúde Pública*. 2008;42(Suplemento 1):127–137.

D'Oliveira AFPL, et al. Fatores associados à violência por parceiro íntimo em mulheres brasileiras. *Revista de Saúde Pública*. 2009;43:299–310.

Garcia-Moreno C, et al. Prevalence of intimate partner violence: findings from the WHO multi-country study on women's health and domestic violence. *Lancet*. 2006;368:1260–1269.

SEÇÃO XX

Doenças do metabolismo ósseo e mineral

Capítulo 242: Abordagem do paciente com doença do metabolismo ósseo

Capítulo 243: Osteoporose

Capítulo 244: Osteomalacia e raquitismo

Capítulo 245: Glândulas paratireoides, hipercalcemia e hipocalcemia

Capítulo 246: Carcinoma medular da tireoide

Capítulo 247: Doença de paget óssea

Capítulo 248: Osteonecrose, osteosclerose/hiperostose e outros distúrbios ósseos

Abordagem do paciente com doença do metabolismo ósseo

Thomas J. Weber

Diagnóstico

Histórico

Os pacientes com doenças do metabolismo ósseo podem ter apresentações clínicas variadas, desde ausência de sintomas a dor musculoesquelética incapacitante, dependendo da natureza da doença subjacente. As condições mais comuns, osteoporose e hiperparatireoidismo primário, abrangem um espectro clínico que varia de assintomático (diagnosticado por baixa densidade óssea e um aumento do cálcio sérico, respectivamente)[1] a doença grave (fraturas e dor óssea). Condições menos comuns, como a osteomalacia, têm apresentações mais previsíveis. Na osteoporose, as fraturas dos ossos longos (úmero, antebraço distal, fêmur e tíbia) são claramente evidentes, enquanto fraturas em outros locais (vértebras, costelas, pelve) podem não ser (ver adiante e Cap. 243).[2] Os pacientes com osteomalacia podem queixar-se de dor óssea profunda ou dor generalizada, embora muitas vezes o paciente tenha dificuldade de distinguir entre esta e a dor muscular. Também podem relatar fraqueza muscular proximal que prejudica sua capacidade de subir escadas. A deficiência de vitamina D, a causa mais comum de osteomalacia, também pode ocasionar queixas ósseas e musculares semelhantes. No hiperparatireoidismo, relatos de fadiga ou fadiga provocada podem ser uma queixa comum, juntamente com cognição e memória ligeiramente alteradas. Uma história de nefrolitíase recorrente é uma característica do hiperparatireoidismo primário sintomático.

Exame Físico

Os pacientes podem apresentar indícios físicos para a sua condição esquelética. A perda de altura de mais de 5 cm de uma altura máxima relatada pelo paciente, medida com precisão com um estadiômetro calibrado, pode sugerir a presença de fraturas por compressão vertebral, que são clinicamente silenciosas em até três quartos dos pacientes. Cifose torácica correspondente pode estar presente, e aumento da sensibilidade à palpação ou percussão sobre o processo espinhoso pode sugerir uma fratura vertebral recente. A cifose torácica também irá conferir características físicas quantificáveis, incluindo diminuição ou aumento das distâncias costelas-pelve e parede-occipital, respectivamente, que podem ser seguidas clinicamente em pacientes e ajudar a prever de forma significativa a presença de fraturas vertebrais. O método para a medição da distância costelas-pelve é ilustrado na Figura 242-1. A distância da parede-occipital é o espaço entre a parede e o occipital da cabeça quando um paciente está em linha reta com o calcanhar, nádegas e costas contra a parede: isso reflete o grau de cifose. Os pacientes também podem apresentar sinais de causas secundárias de osteoporose (p. ex., esclera azul na osteogênese imperfeita, bócio e proptose no hipertireoidismo, pletora facial e estrias violáceas na síndrome de Cushing). Os pacientes com a doença de Paget podem ter uma deformidade esquelética e calor ao longo dos locais afetados. Os pacientes com osteomalacia muitas vezes têm sensibilidade à palpação ao longo da tíbia ou outros ossos longos, devido à expansão do espaço subperiosteal por osteoide não mineralizado com irritação do nervo. Esses pacientes podem também ter uma marcha bamboleante, devido à dor. Os pacientes com hiperparatireoidismo podem ter dor no flanco se nefrolitíase ativa está presente e, raramente, podem apresentar calcificação da córnea se a hipercalcemia é grave e de longa duração. Esses pacientes raramente têm adenoma da paratireoide palpável. Se estiver presente, no entanto, um diagnóstico de carcinoma de paratireoide deve ser considerado.

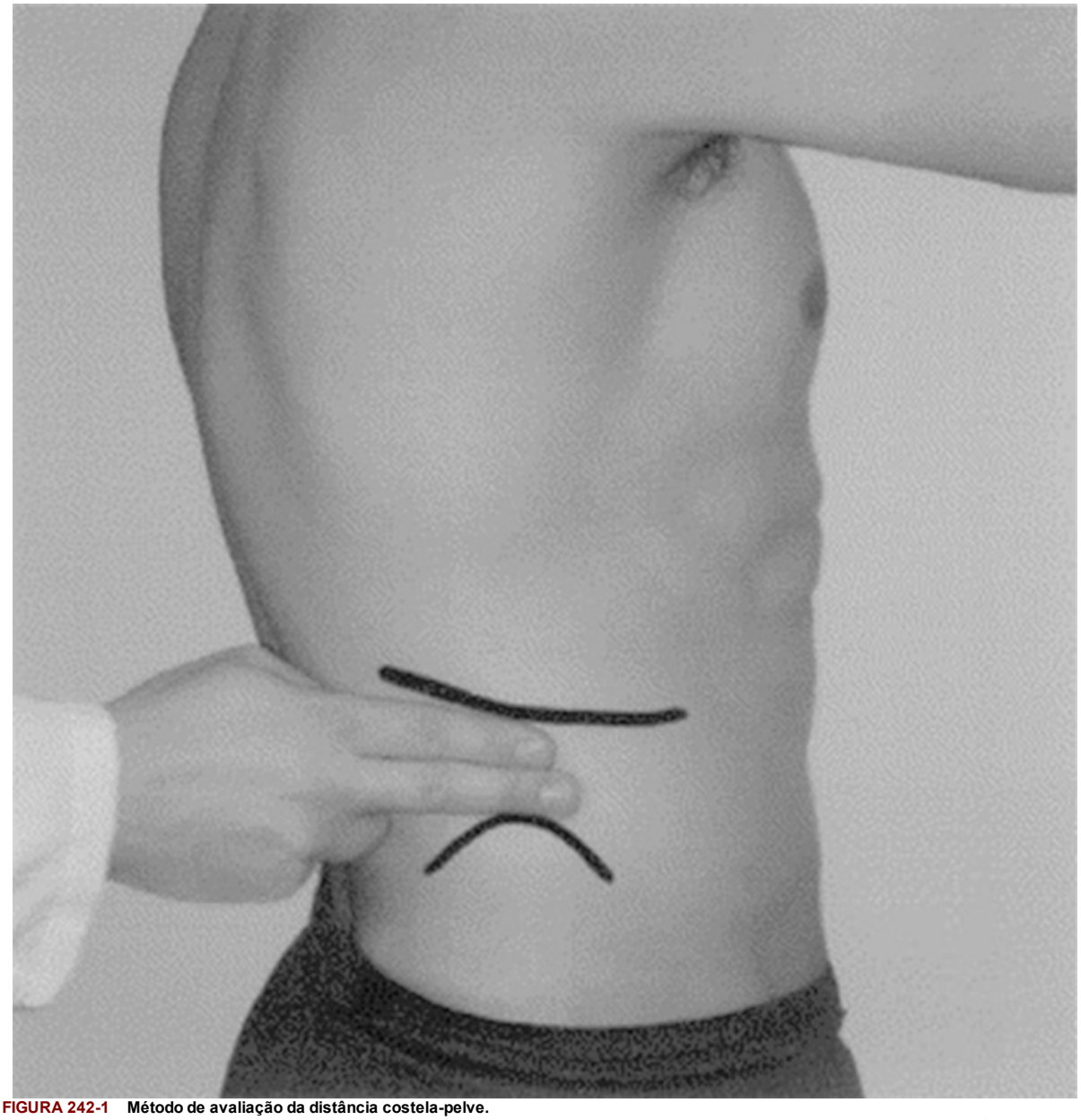

FIGURA 242-1 Método de avaliação da distância costela-pelve.
Enquanto se coloca em pé atrás do paciente, o examinador mantém suas mãos verticalmente e coloca-as no espaço entre a margem inferior das costelas e a superfície superior da pelve na linha medioaxilar. A distância vertical é então medida em "larguras de dedo".

Investigações Laboratoriais e Imaginológicas

Os estudos laboratoriais são um complemento útil na avaliação da doença óssea metabólica, embora a sua especificidade dependa em parte da doença que está sendo avaliada. Estudos realizados na área da osteoporose, em particular, são geralmente mais úteis do que apenas para o diagnóstico, pois também auxiliam na definição de etiologias secundárias que podem contribuir para a perda óssea. Exemplos incluem níveis do hormônio estimulante da tireoide, de 25(OH)D, e de testosterona (Tabela 242-1). Além de uma avaliação detalhada, investigações adicionais também podem ser realizadas com base nas indicações clínicas e em indivíduos com absortometria por dupla emissão de raios X (DXA) com deficiência de densidade óssea maior do que o esperado para a idade (ver mais adiante e no Cap. 243).[3] Em contraste, o diagnóstico de outras condições é mais preciso com base em achados anormais, tais como a fosfatase alcalina (elevada na doença de Paget e reduzida na hipofosfasia) e hormônio da paratireoide (elevado no hiperparatireoidismo). Estudos mais sofisticados que têm como alvo um diagnóstico específico devem basear-se no histórico e exame (*i.e.*, testes genéticos para osteogênese imperfeita). Marcadores de *turnover* ósseo, que são produtos celulares de formação e reabsorção óssea que podem ser medidos no sangue e na urina de pacientes, podem fornecer informações não invasivas sobre o *turnover* ósseo (*i.e.*, elevado ou reduzido), mas não podem ser utilizados para o diagnóstico. Eles apresentam variabilidade biológica e medições imprecisas que impedem a sua utilidade clínica neste momento.

Tabela 242-1

Avaliação laboratorial da osteoporose

TODOS OS PACIENTES COM OSTEOPOROSE/OSTEOPENIA	CONFORME INDICAÇÃO CLÍNICA
Níveis séricos de creatinina, cálcio, proteína total, albumina, fósforo, fosfatase alcalina, teste de função hepática	Eletroforese de proteínas na urina e séricas (ELPU e ELPS) (se a relação proteína total-albumina é >2,0)
Hemograma completo	Paratormônio
Hormônio estimulante da tireoide	Cortisol urinário de 24 horas
Creatinina e calciúria de 24 horas	Painel doença celíaca (anticorpos antigliadina/antiendomísio)
25(OH)D sérica	Testosterona em jejum (homens)

Os estudos radiológicos são fundamentais para o diagnóstico e tratamento desses pacientes. Como o evento clínico mais comum é a fratura, as radiografias simples dos locais envolvidos são muitas vezes indicadas.[4] É importante observar que as radiografias são relativamente insensíveis na identificação de fraturas de estresse e podem também não identificar uma fratura franca por horas ou dias. Como tal, modalidades adicionais mais sensíveis podem ser utilizadas, incluindo tomografia computadorizada e ressonância magnética, para confirmar uma fratura. Esses estudos também revelaram padrões característicos de envolvimento esquelético em

determinadas condições (*i.e.*, doença de Paget). Uma cintilografia óssea de corpo inteiro com o radioisótopo de tecnécio-99m é a ferramenta mais sensível para identificar um processo de esqueleto ativo, mas não é específica quanto à natureza do processo subjacente (p. ex., fratura, infecção, malignidade). Talvez o mais amplamente utilizado e crítico para o tratamento da osteoporose seja o teste da densidade mineral óssea (DMO), geralmente por DXA. Conforme detalhado no Capítulo 243, a DXA é um exame com baixo grau de radiação, não invasivo da coluna vertebral, fêmur proximal e do antebraço distal que pode ser usado para identificar e subsequentemente seguir a resposta ao tratamento com as terapias farmacológicas ou conservadoras. Finalmente, embora raramente necessária, a biópsia óssea transcortical da crista ilíaca marcada com tetraciclina, com análise histomorfométrica subsequente, pode ser útil no tratamento de pacientes. A biópsia óssea, que é geralmente realizada por um cirurgião ortopédico sob sedação consciente, pode ser indicada para melhor direcionar o tratamento em pacientes com fragilidade óssea excessiva que não pode ser caracterizada de forma adequada por meios não invasivos (p. ex., pacientes com osteodistrofia renal, suspeita de osteomalacia, fraturas com DMO normal por DXA).

Tratamento

O tratamento de pacientes com doença óssea metabólica é geralmente dirigido pelo curso da doença, embora existam alguns aspectos unificadores do tratamento. A ingestão adequada de cálcio e vitamina D, geralmente através de uma combinação de dieta e suplementos, é recomendada para pacientes com osteoporose. Altas doses de vitamina D são indicadas para osteomalacia relacionada com níveis baixos de vitamina D, e fósforo em associação com análogos da vitamina D (*i.e.*, calcitriol) é necessário para tratar a osteomalacia e facilitar o crescimento longitudinal normal em crianças e adolescentes com certas condições de osteomalacias (p. ex., raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X ou hipofosfatemia ligada ao X). Exercícios de força e resistência também são aconselháveis para pacientes com osteoporose, apesar de estar indicada consulta com fisioterapeuta para pacientes com alto risco de fratura (fraturas prévias, quedas frequentes). A farmacoterapia com bifosfonatos orais e parenterais é terapia de primeira linha para pacientes com osteoporose e doença de Paget devido ao efeito anticatabólico na reabsorção óssea osteoclástica excessiva que ocorre nessas doenças. Além disso, outros fármacos antirreabsortivos, como o raloxifeno e denosumabe, estão aprovados para o tratamento da osteoporose. Os bifosfonatos parenterais e o denosumabe também são eficazes no combate à doença óssea relacionada com neoplasias (p. ex., câncer metastático de mama, mieloma múltiplo). Finalmente, o agente anabolizante ósseo teriparatide, um análogo recombinante do hormônio da paratireoide, é útil na formação óssea e redução do risco de fraturas em pacientes com osteoporose grave, definida como DMO muito baixa, alto risco de fratura e/ou fraturas múltiplas. Novos fármacos em desenvolvimento que têm como alvo os aspectos da fisiologia do osso mais recentemente identificados (p. ex., a via Wnt na formação do osso), bem como distúrbios específicos em doenças menos comuns (p. ex., anticorpo FGF 23 na hipofosfatemia ligada ao cromossomo X) irão necessariamente melhorar ainda mais o tratamento de pacientes com doença óssea metabólica.

Referências Gerais

1. Leslie WD, Morin SN. Osteoporosis epidemiology 2013: implications for diagnosis, risk assessment, and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:440–446.
2. McKenna MJ, Heffernan E, Hurson C, et al. Clinician approach to diagnosis of stress fractures including bisphosphonate-associated fractures. *QJM*. 2014;107:99–105.
3. Kling JM, Clarke BL, Sandhu NP. Osteoporosis prevention, screening, and treatment: a review. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014;23:563–572.
4. McConnell Jr CT, Wippold 2nd FJ, Ray Jr CE, et al. ACR appropriateness criteria management of vertebral compression fractures. *J Am Coll Radiol*. 2014;11:757–763.

Osteoporose

Thomas J. Weber

Definição

A osteoporose é definida como uma doença do esqueleto caracterizada por uma resistência óssea comprometida predispondo a um risco aumentado de fratura. Os resultados clínicos pertinentes dessa doença incluem fraturas, dor óssea, perda de altura e deformidade física. Essa definição foi desenvolvida pelo National Institutes of Health, em 2000, para auxiliar os médicos a melhor diagnosticar e tratar pacientes com a doença. O conceito de resistência óssea é fundamental para compreender o distúrbio porque os pacientes que sofrem de fraturas por fragilidade ou osteoporóticas podem ou não ter osteoporose pelos critérios de densidade mineral óssea (DMO). A Organização Mundial da Saúde define a osteoporose como uma DMO que é igual ou superior a duas vezes o desvio-padrão (DP) abaixo do de um indivíduo médio no pico da massa óssea (geralmente com 20 a 30 anos, dependendo do local do esqueleto medido). No entanto, está bem estabelecido que a maioria das fraturas de fragilidade, que são definidas como fraturas que ocorrem a partir da energia transmitida por uma queda da própria altura ou menos, ocorre em indivíduos que têm DMO baixa (osteopenia) ou mesmo normal. (Osteopenia, ou baixa densidade óssea, é definida como uma DMO entre −1,0 e −2,5 DP abaixo da média normal no jovem). Essa observação é consistente com a falta de um limiar específico para DMO para fratura. Tendo em conta essas observações, é claro que outros fatores também devem influenciar significativamente o risco de fratura. Certamente, quedas e lesões traumáticas são um fator de risco significativo e independente para fraturas. Excluindo quedas e trauma, no entanto, os estudos até a presente data têm também identificado fatores qualitativos que são essenciais para a resistência óssea, incluindo a microarquitetura óssea, *turnover* ósseo, o acúmulo de danos (p. ex., microfraturas) e padrão ou grau de mineralização. Novas tecnologias estão atualmente em desenvolvimento para melhorar a nossa compreensão de como essas mudanças qualitativas no osso comprometem a força esquelética, incluindo a tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT, do inglês, *high-resolution peripheral quantitative computed tomography*) e a ressonância magnética (RM) de alta resolução (Fig. 243-1).[1] Embora promissoras, essas técnicas mais recentes não estão amplamente disponíveis. Mais importante, até o momento não se mostraram mais eficientes na previsão de fratura em relação aos fatores de risco conhecidos e DMO. Na verdade, a disponibilidade generalizada e aplicação de ferramentas de previsão de fraturas com base na Internet, tais como o FRAX, que incorpora fatores independentes, fatores de risco clínico adicionais para fratura com ou sem DMO do quadril, são atualmente a melhor abordagem para a identificação de indivíduos em risco e com maior probabilidade de se beneficiar do tratamento para prevenir fraturas por fragilidade.

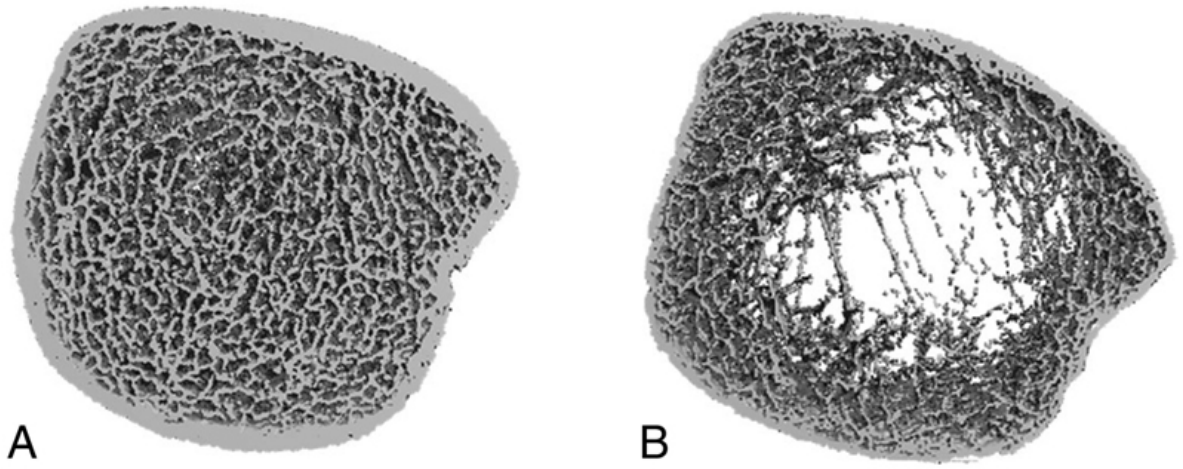

FIGURA 243-1 Tomografia computadorizada periférica de alta resolução (Xtreme CT) da tíbia distal em um indivíduo com densidade mineral óssea normal (A) e osteoporose grave (B).
A deterioração na arquitetura trabecular com número trabecular reduzido, afinamento trabecular, aumento do espaçamento trabecular, afinamento cortical generalizado e aumento da porosidade cortical é facilmente apreciável no indivíduo osteoporótico. (De Griffith JF, Genant HK. New advances in imaging osteoporosis and its complications. *Endocrine*. 2012;42:39-51.)

Epidemiologia

Aproximadamente metade das mulheres brancas irá desenvolver uma fratura relacionada à osteoporose na sua vida, que é maior do que o risco de câncer de mama, infarto e acidente vascular cerebral (AVC) combinados. Além disso, um em cada cinco homens também irá ter fratura.[2] Mais de 2 milhões de fraturas ocorrem anualmente nos Estados Unidos, com um custo direto total estimado de US$ 17 bilhões. Quase três quartos ocorrem em mulheres, sendo a maioria em mulheres brancas. No entanto, não há exclusões étnicas para desenvolver a doença. O local mais comum de fratura osteoporótica é a coluna vertebral, sendo responsável por mais de 750.000 fraturas por ano. As fraturas do fêmur proximal, que conferem um custo desproporcionalmente maior do que outras fraturas osteoporóticas, são responsáveis por 14% das fraturas incidentes, mas correspondem a quase três quartos dos custos. Os locais adicionais de fratura incluem o antebraço distal, o úmero proximal e a pelve, sendo os dois últimos mais frequentes em pessoas idosas. O risco de fratura aumenta significativamente com a idade, embora o padrão do risco de fratura seja distinto dependendo do local no esqueleto. O risco de fratura de Colles aumenta até meados dos 60 anos e, em seguida, estabiliza-se, enquanto o risco de fraturas do quadril aumenta exponencialmente na mulher após a idade de 65 anos. O risco de fraturas vertebrais eleva-se mais cedo do que o de quadril, apesar de que muitas fraturas vertebrais não são clinicamente aparentes, sendo apenas identificadas por avaliação radiográfica. Embora clinicamente silenciosas, essas fraturas conferem um risco independente significativo de fraturas futuras, em particular se forem de ocorrência recente.[3] Os homens também apresentam um aumento independente de idade do risco de fratura, embora o aumento da incidência geralmente fique pelo menos 5 a 10 anos atrás do das mulheres (Fig. 243-2). A razão para a diferença de gênero na incidência de fraturas provavelmente está relacionada com diferenças anatômicas, porque, embora os homens e mulheres tenham a densidade óssea volumétrica semelhante em uma determinada parte do esqueleto, o tamanho do osso é maior nos homens do que nas mulheres e confere uma proteção mecânica independente contra a fratura. No entanto, a contribuição independente da idade para o risco de fratura prevê necessariamente uma maior morbidade e custos relacionados com a osteoporose em homens e em mulheres, com um aumento apenas nos Estados Unidos, no ano de 2025, para mais de 3 milhões de fraturas, com um custo anual associado de US$ 25,3 bilhões.

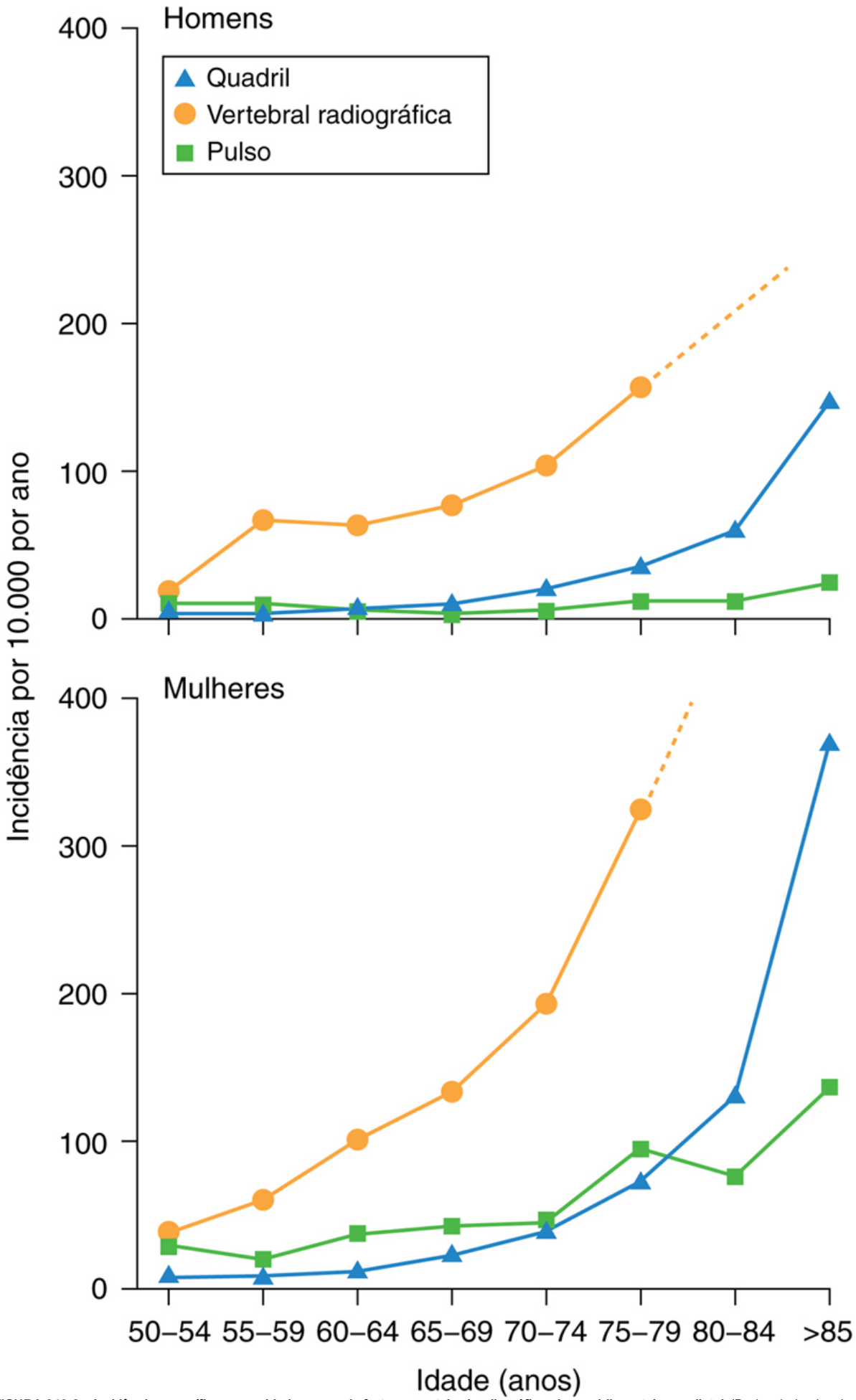

FIGURA 243-2 **Incidência específica para a idade e sexo de fraturas vertebral radiográfica, do quadril e antebraço distal.** (Dados derivados de European Prospective Osteoporosis Study and General Practice Research Database; from Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet.* 2006;367:2010-2018.)

Há também diferenças étnicas e geográficas significativas na taxa de fraturas osteoporóticas. Os afro-americanos têm um risco mais baixo de fratura osteoporótica durante a vida, de cerca de metade do risco dos indivíduos brancos. Diferenças no tamanho do osso, microarquitetura óssea (trabéculas mais espessas em indivíduos de

raça negra), estrutura corporal, a absorção de cálcio na juventude e a média de esperança de vida são razões potenciais para essa observação. Os americano-asiáticos e hispânicos têm um risco de fratura que é intermediária entre a de brancos e negros, apesar do fato de que os primeiros têm uma DMO geralmente se aproximando da dos brancos. Com efeito, o risco de fratura de quadril em homens e mulheres americano-asiáticos é efetivamente igual ou menor do que o de afro-americanos. Os dados dos EUA são também consistentes com a experiência global, uma vez que as taxas de fratura de quadril na China são mais baixas do que as observadas nos Estados Unidos, apesar da densidade óssea semelhante do quadril. Diferenças na geometria do quadril, atividade física e dieta têm sido propostas como possíveis explicações. Apesar disso, as taxas de fratura do quadril têm, efetivamente, aumentado no Extremo Oriente, enquanto apresentam tendência decrescente nos Estados Unidos por razões pouco claras. A mudança dos padrões de nutrição e atividade física poderia ser responsável pela primeira, embora esta última observação permaneça até então inexplicável.

Biopatologia

Biologia Óssea Normal

A DMO em adultos é determinada pela magnitude da aquisição óssea durante a adolescência e início da idade adulta, e a taxa de perda óssea que se segue depois. Esses processos são, em geral, referidos como modelação e remodelação óssea. Fatores hereditários, incluindo o sexo e a etnia, são responsáveis por 60% a 80% da variabilidade no desenvolvimento do esqueleto, incluindo o pico de massa óssea, o tamanho do osso e geometria óssea, embora a nutrição, estilo de vida e outros fatores também tenham um impacto significativo. O pico de massa óssea é atingido na maioria dos indivíduos entre o início e até o fim dos 20 anos e difere no tempo de acordo com o local no esqueleto (idade de 18 a 20 anos para o fêmur proximal, de 25 a 30 anos para a coluna). A modelação do esqueleto ocorre durante este tempo e representa um verdadeiro aumento na massa óssea e do tamanho do osso por meio de ossificação endocondral do esqueleto axial e aposição periosteal do esqueleto apendicular.

Para melhor compreender a fisiopatologia subjacente da osteoporose, é preciso primeiramente apreciar o conceito de remodelação óssea. A remodelação esquelética é um processo finamente orquestrado de reabsorção óssea e formação subsequente. É uma função fisiológica necessária que resulta na reparação do osso danificado e redistribuição do esqueleto a fim de se adaptar às mudanças do estresse mecânico e fornecer cálcio à circulação sistêmica para processos celulares fundamentais. Evidências recentes sugerem que o osteócito, que representa 90% a 95% de todas as células do osso, é a célula crítica que regula a reabsorção e a formação. Os osteócitos são derivados de osteoblastos que são incorporados dentro da matriz óssea. Durante essa fase de maturação, essa célula "osteoide-osteócito" segrega ativamente e calcifica material de matriz óssea. Além disso, os osteócitos maduros dentro do osso contêm processos dendríticos que podem regular diretamente o recrutamento de osteoblastos e formação óssea. Estudos recentes também sugerem que os osteócitos maduros podem formar osso novo dentro das suas lacunas. Ainda, os osteócitos produzem proteínas que regulam a mineralização, incluindo fatores positivos (PHEX, DMP-1) (FGF-23) e negativos.

Os osteócitos também regulam a reabsorção óssea, tanto diretamente, através de apoptose na proximidade de microfissuras esqueléticas ou danos por fadiga com necessidade de reparação, quanto indiretamente, através do aumento do desenvolvimento dos pré-osteoblastos ou das células estromais mesenquimais (MSCs, do inglês, *mesenchymal stromal cells*). (As MSCs também podem se diferenciar em adipócitos, condrócitos e células musculares, dependendo dos estímulos de desenvolvimento.) Esses acontecimentos resultam na produção, expressão e liberação de citocinas críticas para o recrutamento e desenvolvimento de osteoclastos, incluindo a interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), osteoprotegerina (OPG), e ligante do receptor do ativador de fator nuclear κB (RANKL). O receptor cognato para RANKL, RANK, é expresso sobre a superfície dos osteoclastos maduros e em desenvolvimento, que em si é um derivado de células da linhagem monócito-macrófago. O RANKL é um determinante crítico do recrutamento, desenvolvimento e sobrevivência dos osteoclastos, de tal modo que a interrupção da sinalização RANKL resulta em distúrbios de fragilidade de osso de elevada densidade (p. ex., osteopetrose). A OPG, que também é produzida pelos pré-osteoblastos, é um receptor chamariz para o RANK que se liga ao RANKL, impedindo o RANKL de se ligar ao RANK e, assim, servindo como um supressor endógeno da função dos osteoclastos. Em essência, o RANKL/OPG representam um paradigma "yin/yang" no qual a biologia dos osteoclastos e a reabsorção óssea estão intrinsecamente reguladas e controladas (Fig. 243-3).

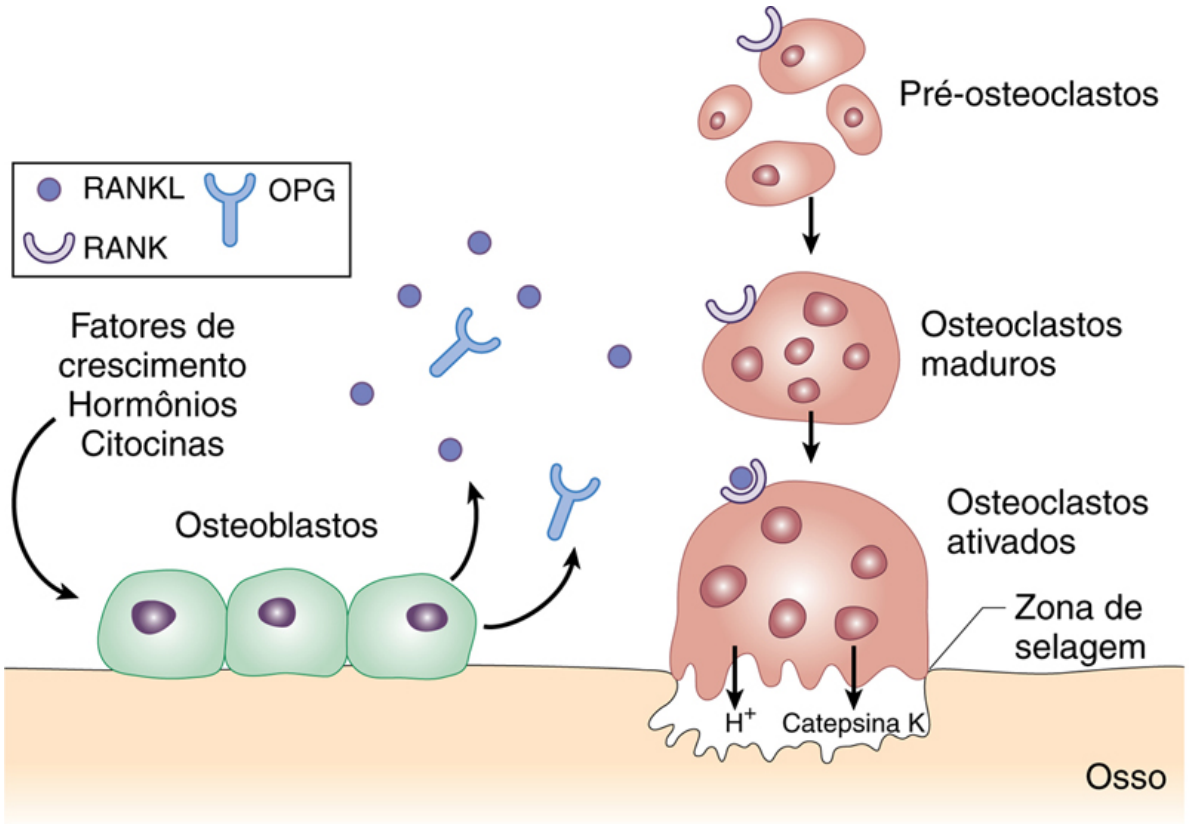

FIGURA 243-3 RANKL expresso por células da linhagem dos osteoblastos liga-se ao RANK na superfície dos pré-osteoclastos e osteoclastos maduros, resultando no aumento da reabsorção óssea através de um aumento da diferenciação de osteoclastos, da atividade e sobrevida. A osteoprotegerina (OPG) é um receptor chamariz, também produzido pelos osteoblastos, que se liga ao RANKL, impedindo o RANKL de se ligar ao RANK e assim inibir a reabsorção óssea pelos osteoclastos. É o balanço de RANKL e OPG que determina a taxa final de reabsorção óssea. (Adaptada de Lewiecki EM. New targets for intervention in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:631-638.)

Fatores que Afetam o Pico de Massa Óssea e Remodelação

Como mencionado, o pico de massa óssea é atingido pela terceira década. Estudos longitudinais em crianças e adolescentes sugerem que a atividade hormonal, física, nutricional e fatores genéticos são importantes nesse processo. A influência hereditária é o determinante mais importante e, até agora, o menos bem compreendido. O hormônio do crescimento e hormônios sexuais desempenham papéis críticos no crescimento do esqueleto apendicular (ossos longos) e axial (vértebras), com o primeiro se desenvolvendo mais cedo do que o último (final da puberdade *versus* início da vida adulta). Os homens têm ossos maiores, como resultado de uma maior expansão do periósteo (superfície externa do osso) do osso que ocorre em mulheres. A evidência atual suporta um efeito positivo do exercício e da sobrecarga no tamanho e

densidade óssea mineral, embora um potencial benefício antifratura subsequente, mais tarde na vida adulta, não esteja provado. Má nutrição e doenças concomitantes também podem afetar o ganho ósseo, principalmente por atrasar o início da puberdade e sua progressão, embora estudos sugiram um potencial de "*catch-up*" de crescimento, que depende do grau de insulto e do tempo de resolução.

Embora esses fatores sejam importantes, os fatores genéticos parecem representar 60% a 80% da variação no pico de DMO. Estudos de associação pangenômica identificaram 62 *loci* distintos que estão significativamente associados com a DMO.[4] Três vias obrigatórias conhecidas do metabolismo ósseo foram identificadas por estudos de associação pangenômica, entre elas, Wnt, RANK-RANKL-OPG e ossificação endocondral. A via RANK foi discutida anteriormente. A via de sinalização Wnt é obrigatória para a formação de osso devido ao seu papel na proliferação e diferenciação dos osteoblastos. Foi inicialmente descoberta através do estudo em famílias com massa óssea elevada e síndrome de pseudoganglioma osteoporose, que têm, respectivamente, mutações ativadoras e inativadoras no receptor LRP5 da via Wnt. A ossificação endocondral, um processo que envolve a placa de crescimento da cartilagem e subsequente ossificação do esqueleto cartilaginoso, é dependente de fatores de transcrição (SOX6, RUNX2) e proteínas (peptídeo relacionado com o hormônio paratireoide, sialoproteína 2 óssea e osteopontina), que são necessários para o desenvolvimento da placa de crescimento da cartilagem, a mineralização da matriz óssea e diferenciação osteoblástica. Com efeito, as duas primeiras vias já são o alvo de terapias existentes e em desenvolvimento para a osteoporose. Apesar desses avanços, nossa compreensão da relação entre os genes e o acúmulo de massa óssea permanece pobre, tal como evidenciado pelo fato de menos de 6% da variância da DMO do colo do fêmur ser explicada pelos *loci* identificados em estudos de associação pangenômica.

Em adultos, a remodelação óssea é um processo fisiológico por meio do qual a reparação esquelética e adaptação a mudanças no estresse biomecânico ocorrem. A unidade multicelular básica (UMB), a qual é composta de osteoclastos de reabsorção óssea, os osteoblastos formadores de osso, células ósseas e osteócitos justapostos, é o dispositivo celular que facilita a remodelação (Fig. 243-4). Após a idade de 30 anos, esse processo é razoavelmente compatível, resultando em uma taxa de perda óssea de apenas 0,3% a 0,5% ao ano a partir da terceira à quinta décadas de vida. À medida que as pessoas envelhecem, alterações na remodelação óssea, seja devido à formação reduzida, ao aumento da reabsorção ou a uma combinação de ambas, resultam em maiores taxas de perda óssea. As mudanças biológicas, tais como menopausa e envelhecimento, doença sistêmica, vícios pessoais e medicamentos (mais notavelmente glicocorticoides), podem contribuir para esse desequilíbrio. Além disso, há evidências de que fatores genéticos também influenciam as taxas de perda óssea e fraturas. Embora não seja uma influência tão robusta quanto no pico de DMO, estudos em gêmeos e de base familiar sugerem que fatores genéticos contribuem aproximadamente em 30% a 50% da variação nas taxas de perda óssea na coluna, quadril e antebraço. No entanto, os estudos que procuram identificar genes específicos que estão associados a taxas aceleradas de perda óssea têm sido inconsistentes até esta data, incluindo aqueles que identificaram o gene do colágeno (*COL1A1*), gene do receptor de vitamina D (*VDR*), o gene receptor do estrogênio 1 (*ESR1*), interleucina-6 (IL-6) e o alelo da apoproteína AOE*4 como potenciais candidatos. Essa inconsistência pode ter origem na insuficiência de conjuntos de dados que não têm medidas repetidas de densidade óssea. Curiosamente, existe uma hereditariedade bastante robusta do início da menarca e menopausa, talvez em paralelo com as observações sobre *ESR1* e IL-6 (cuja produção é suprimida pelo estrogênio) e apoiando as vias hormonais como um alvo potencial da perda de massa óssea geneticamente mediada.

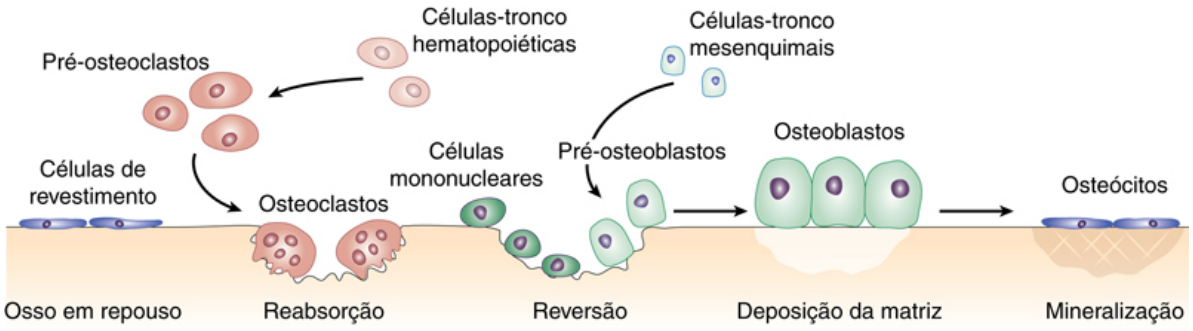

FIGURA 243-4 A unidade multicelular básica (UMB) move-se através do tecido ósseo.
Em primeiro lugar, 10 a 20 osteoclastos reabsorvem tecido gasto ou danificado; em seguida, recrutam 1.000 a 2.000 osteoblastos, que produzem nova matriz óssea. A UMB move-se a uma velocidade de 20 a 40 μm/dia e sobrevive durante até 6 meses. (De Kapinas K, Delany AM. MicroRNA biogenesis and regulation of bone remodeling. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:220.)

Embora uma melhor compreensão das influências genéticas sobre o acúmulo de massa óssea e perda subsequente seja criticamente necessária, é talvez mais importante ampliar essas análises ao resultado clínico pertinente nesta doença – a fratura. Isto é ainda reforçado levando-se em consideração a discrepância descrita anteriormente entre a DMO e o risco de fratura. Infelizmente, esse tipo de trabalho tem produzido resultados decepcionantes até o momento, provavelmente porque, em parte, a hereditariedade do risco de fratura diminui significativamente com o envelhecimento. Além disso, as contribuições de variantes genéticas individuais para o risco de fraturas são muito pequenas e com potencial falsamente negativo quando estudadas. No entanto, há evidências preliminares de que a caracterização genética simulada usando um grande número de variantes poderia aumentar o valor discriminatório de modelos de previsão de fratura existentes e reestratificar de forma significativa as pessoas que necessitem de terapia antifratura ou não.[5]

Mecanismos de Perda Óssea

Perda Óssea "Natural" e Relacionada com o Envelhecimento

Conforme observado anteriormente, a perda óssea líquida durante a vida adulta é esperada, embora a taxa de perda de massa óssea acelere durante as últimas décadas devido a uma série de fatores. Talvez o mais importante para as mulheres, as taxas de perda óssea aumentam substancialmente nos anos perimenopausa e início dos anos pós-menopausa, acarretando perdas de 1% a 5% ao ano. Infelizmente, não existem atualmente marcadores biológicos que ajudem a determinar as mulheres que, *a priori*, são "perdedoras rápidas." A perda óssea é mais lenta em mulheres obesas, provavelmente por causa dos altos níveis de estrogênio oferecidos pela produção através da aromatização no tecido adiposo. Um declínio nos níveis de estrogênio circulante é o principal responsável pela perda de massa óssea tanto após a menopausa natural quanto cirúrgica, a qual é mediada principalmente através da regulação positiva de citocinas (principalmente RANKL) e por um consequente aumento no número, atividade e profundidade dos locais de reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. Além disso, a produção de OPG é diminuída, ampliando ainda mais a reabsorção óssea, apesar de a reposição de estrogênio poder restaurar a produção de OPG, reduzindo a expressão de RANKL, e, assim, ajudar a reduzir a perda óssea durante esse período. Embora a reabsorção e formação ósseas ocorram sequencialmente durante esse período, a reabsorção supera a formação devido à potenciação da primeira auxiliada pela liberação de citocinas solúveis, resultando em um desacoplamento significativo de remodelação óssea e na perda óssea acelerada. Felizmente, essa fase de perda óssea rápida é normalmente limitada a 5 a 7 anos na maioria das mulheres.

As evidências atuais suportam o papel importante na perda óssea por níveis de estrogênio reduzidos em homens, talvez devido à reduzida atividade da aromatase no tecido adiposo. O declínio dos níveis circulantes de fator do crescimento semelhante à insulina-I também ocorre com o envelhecimento, que pode inibir a produção de MSCs e pré-osteoblastos, além de limitar a expansão do osso periosteal. O último é um processo adaptativo ao envelhecimento normal, que aumenta o tamanho do osso, mais nos homens do que nas mulheres, de certo modo atenuando o aumento observado no risco de fratura com o envelhecimento. A perda óssea nas décadas seguintes também é causada por níveis mais baixos de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), relacionada com a restrição da exposição solar e a uma capacidade reduzida de gerar pré-vitamina D na pele com o envelhecimento, assim como o consumo limitado de vitamina D e cálcio. Com efeito, mais de 75% dos indivíduos nos Estados Unidos têm deficiência ou insuficiência de vitamina D (25[OH]D <30 ng/mL). Níveis baixos de vitamina D resultam em hiperparatireoidismo secundário, que acelera a perda de osso cortical, bem como em um aumento provável do risco de quedas. O aumento da adiposidade da medula óssea é também inverso e significativamente correlacionado com a perda óssea relacionada com o envelhecimento. Esse processo provavelmente reduz a formação de osso através da produção de menos precursores de osteoblastos, que partilham uma linhagem mesenquimatosa comum de células-tronco com adipócitos. É também provável que o resultado do aumento da ativação do receptor nuclear proliferador de peroxissomo ativador do receptor-γ (PPARG, do inglês, *peroxisome proliferator activator receptor-γ*) direcione as células-tronco para a diferenciação em adipócitos e afaste da diferenciação para osteoblastos. Além disso, as adipocinas derivadas de gordura (adiponectina e leptina) podem afetar de forma negativa a remodelação óssea através de uma conexão "gordura-osso", reduzindo a formação de osso e exacerbando a perda óssea.[6] Finalmente, a perda de peso e

massa muscular (sarcopenia) está associada à perda óssea, com evidências de um fator comum recentemente identificado (miostatina) que pode fornecer novas visões sobre esta interação músculo-osso.[7]

Causas Secundárias e Impacto Clínico da Perda Óssea

A perda óssea também ocorre como resultado de processos secundários, tais como doenças e medicamentos. Na verdade, tais processos são identificáveis em mais de um quarto dos indivíduos com osteoporose e são mais prováveis em situações de maior *deficit* esquelético. A lista de causas secundárias de osteoporose, com base em uma abordagem baseada em sistemas, é descrita na Tabela 243-1. Como esperado, doenças endócrinas como hipogonadismo e síndrome de Cushing predominam. No entanto, a perda óssea em várias condições é mediada indiretamente através de efeitos resultantes no metabolismo da vitamina D (p. ex., má absorção, doença crônica hepática), assim como com certos medicamentos (fármacos antiepilépticos fenitoína e fenobarbital). No caso de deficiência de vitamina D, a baixa mineralização do osso pode confundir o quadro clínico de perda óssea e deve ser considerada em primeiro lugar, antes do início de medicamentos com atividade óssea (ver adiante). Raramente, as neoplasias podem ser a principal causa da osteoporose, sendo o melhor exemplo o mieloma múltiplo (Cap. 187). O mieloma provoca perda de massa óssea através do desequilíbrio entre a reabsorção e a formação óssea, esta última ocorrendo através da inibição da Wnt pela proteína Dickkopf. Os medicamentos também podem causar perda óssea quer através da ativação osteoclástica, quer pela inibição dos osteoblastos. A redução da formação óssea é o mecanismo pelo qual os glicocorticoides causam perda óssea, tanto através de administração exógena como de superprodução exógena. Trabalhos prévios confirmaram a função osteoblástica, osteocítica e de redução de sobrevida como o principal mecanismo de osteoporose induzido por glicocorticoides. A anorexia nervosa provavelmente interfere com o efeito anabólico do fator de crescimento semelhante à insulina-I no osso. O excesso de álcool parece suprimir a função dos osteoblastos, talvez tanto direta como indiretamente, através da desnutrição associada, mas também pode causar perda óssea através de hipogonadismo, que resulta em *turnover* acelerado. Finalmente, doenças do tecido conjuntivo relativamente raras, como a osteogênese imperfeita e síndrome de Marfan, aumentam a fragilidade esquelética devido a distúrbios na matriz esquelética e integridade mecânica, e não da remodelação óssea alterada.

Tabela 243-1

Causas secundárias de osteoporose

DISTÚRBIOS ENDÓCRINOS
Hipogonadismo: feminino e masculino
Hipercortisolismo: endógeno e exógeno
Hipertireoidismo
Hiperparatireoidismo
Hipercalciúria idiopática
Diabetes melito: tipo 1 e tipo 2
DISTÚRBIOS NUTRICIONAIS E GASTROINTESTINAIS
Má absorção: doença celíaca, *bypass* gastrointestinal
Deficiência de vitamina D
Cirrose (incluindo cirrose biliar primária)
Insuficiência pancreática
Doença inflamatória intestinal
Fibrose cística
Anorexia nervosa, bulimia
DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS E ONCOLÓGICOS
Mieloma múltiplo
Anemia hemolítica
Hemoglobinopatias: talassemia, anemia falciforme
Neoplasias mieloproliferativas
Metástases ósseas
Doença de Pompe
Mastocitose
DISTÚRBIOS DO TECIDO CONJUNTIVO E METABÓLICOS
Osteogênese imperfeita
Síndrome de Ehlers-Danlos
Síndrome de Marfan
Homocistinúria
Doença de Gaucher
Doença de Pompe
MEDICAÇÕES
Glicocorticoides
Tiroxina (excessiva)
Antiepilépticos
Heparina
Agonistas do hormônio liberador da gonadotrofina
Depo-Provera
Imunossupressores: tacrolimo, ciclosporina
Quimioterapia
Inibidores da recaptação seletiva da serotonina*
Inibidores da bomba de prótons*
Tiazolidinedionas*
Álcool
CAUSAS DIVERSAS
Artrite reumatoide
Imobilização
Osteoporose juvenil
Osteoporose associada à gravidez

* Com base em associações.

O impacto clínico resultante da perda de massa óssea e a persistência do efeito dependem de uma série de fatores, tanto potencialmente modificáveis quanto não modificáveis. A idade na qual a perda óssea ocorre (p. ex., jovens adultos *versus* 80 anos de idade) afeta a capacidade de recuperar DMO com resolução ou tratamento da condição (as pessoas mais jovens têm recuperação mais robusta do que as pessoas idosas) e também parece manter condições de reabsorção acelerada de osso (p. ex., imobilização) ou formação óssea reduzida (p. ex., glicocorticoides). Com base nessa observação e em paralelo a esta, a resposta da DMO ao tratamento é geralmente mais pronunciada nos indivíduos com maiores taxas de *turnover* ósseo, o que provavelmente reflete, em certa medida, um "preenchimento" de espaço de remodelação óssea. A fase de menopausa nas mulheres também influencia a taxa de perda óssea, como descrito anteriormente, com maiores taxas de declínio ocorrendo dentro dos primeiros 5 a 7 anos de supressão da menstruação (Cap. 240). A deficiência de vitamina D concomitante e hiperparatireoidismo secundário resultante também potenciam as taxas de perda de DMO, principalmente em pessoas idosas; acredita-se ser um fator importante que contribui para o aumento da incidência de fratura do quadril neste grupo. O uso excessivo de tabaco e de álcool também pode acelerar a perda óssea graças a efeitos globais que incluem a redução de hormônios sexuais, o metabolismo do cálcio alterado, e perda de peso e fragilidade, resultando em remodelação óssea desequilibrada. Portanto, uma apreciação diferente do contexto clínico é fundamental para a definição de uma abordagem de diagnóstico e tratamento apropriados para os pacientes com osteoporose.

Manifestações clínicas

Historicamente, a osteoporose era diagnosticada no indivíduo que apresentava fraturas de fragilidade ou baixo trauma, normalmente das vértebras ou quadril. Representações clássicas de mulheres com a chamada "corcunda da viúva" ou deformidades cifóticas eram representações comuns da doença. Atualmente, no entanto, a doença é analisada tanto pelas suas manifestações clínicas como subclínicas, devido ao advento dos testes de densidade óssea, e também pela observação de que muitas fraturas vertebrais são clinicamente silenciosas. Essa abordagem é semelhante ao paradigma que identifica um marcador substituto para o diagnóstico e estratificação de risco, como a hipertensão para o AVC e a hiperlipidemia para o infarto do miocárdio.

Uma história de fratura por fragilidade é fortemente sugestiva de osteoporose, embora haja evidência de que história de fraturas de alto trauma também identifique pessoas com DMO baixa e aquelas em maior risco para fratura por baixo trauma. A National Osteoporosis Foundation considera as fraturas da coluna, fêmur proximal, antebraço distal e úmero proximal como fraturas osteoporóticas "importantes", embora outros locais do esqueleto também sejam propensos a fraturas por fragilidade. Estes incluem a pelve, costelas e tíbia proximal, embora haja controvérsia sobre se fraturas do tornozelo devam ser consideradas como tal. As fraturas da coluna vertebral são geralmente da região mediotorácica até a região lombar inferior, com maior frequência em T11 até L2.[8] Os pacientes frequentemente apresentam-se após uma queda ou um evento de flexão em carga da coluna no qual podem ter ouvido um "pop" e queixam-se de dor em facada na linha média da coluna, que pode irradiar para os flancos. Os pacientes também podem apresentar queixas de "cansaço" lombar, que melhora com a posição sentada ou deitada. Esse sintoma está provavelmente relacionado com fraqueza paravertebral ou espasmo da curvatura da coluna vertebral anormal que ocorre com compressão vertebral crônica. A dor lombar pode ser comumente relacionada com outras patologias, tais como doença degenerativa do disco e da coluna vertebral, que está concomitantemente presente. É importante sublinhar isso porque a baixa massa óssea em si não causa dor, a menos que seja devido à osteomalacia (ver adiante). As fraturas vertebrais também podem ocorrer sem sintomas agudos, como observado mais tarde. Em contraste, os eventos de fraturas não vertebrais são sempre clinicamente evidentes. As fraturas do quadril ocorrem, em geral, com quedas, embora possam ocorrer raramente com força limitada, como torcer-se.

O exame físico também pode indicar a presença de osteoporose e fraturas associadas, bem como potencialmente identificar processos secundários subjacentes que contribuem para a doença. A perda de altura medida, idealmente confirmada utilizando-se um dispositivo calibrado como um estadiômetro, superior a 4 cm de altura máxima no jovem adulto é sugestiva de fraturas vertebrais anteriores. A perda de altura também ocorre com a escoliose e o envelhecimento (cerca de 0,85 cm de altura é perdido por década após a idade de 50 anos). Uma deformidade cifótica da coluna torácica superior pode estar presente, embora seja importante distinguir da lordose cervical acentuada com proeminência associada de T1. Sensibilidade espinal à palpação e percussão pode ocorrer com uma fratura de compressão vertebral aguda. A sensibilidade à palpação dos ossos longos pode sugerir, por sua vez, osteomalacia subjacente, devido à expansão do periósteo e irritação nervosa. Distâncias da costelas-pelve reduzidas e parede-occipital aumentadas estão correlacionadas também com fraturas vertebrais.

Além do histórico e exame físico, achados radiológicos podem identificar a presença de osteoporose, por vezes, sub-repticiamente. As radiografias simples podem detectar a perda de osso por meio da acentuação das estrias verticais nas radiografias da coluna que representam perda de trabéculas horizontais, embora isso geralmente indique uma perda de DMO de pelo menos 25% ou mais. Cifose e compressão das fraturas podem estar presentes, e os pacientes muitas vezes não têm conhecimento das deformidades porque quase três quartos de tais fraturas ocorrem sem dor aguda. Além disso, o laudo radiológico dessas fraturas é inconsistente, sugerindo que, se possível, deve-se efetuar a avaliação clínica de radiografias de tórax laterais digitalizadas e mesmo de filmes de incidência lateral, muitas vezes disponíveis a partir da tomografia computadorizada (TC) para identificar tais fraturas (Fig. 243-5). Isto é crítico para um bom manejo, dado o risco mencionado conferido por fraturas anteriores sobre eventos de fraturas futuras. O grau de fratura de compressão também é importante, dado que fraturas mais graves (>25% de perda da altura vertebral) parecem ser melhores para predizer fraturas futuras, assim como as fraturas não vertebrais. Quando existe suspeita de fraturas, TC e RM podem ser utilizadas, uma vez que radiografias simples têm uma menor sensibilidade aguda e para fraturas por estresse. A RM pode também ser utilizada para definir uma fratura vertebral com turgescência persistente e edema com base nas características em T2, identificando potencialmente os pacientes que poderiam beneficiar de vertebroplastia ou cifoplastia (ver adiante). Finalmente, a cintilografia óssea de corpo inteiro é o teste mais sensível para a fratura, mas pode ser falsamente positivo devido a inflamação, infecção ou tumor, e geralmente é positivo durante 6 a 12 meses após um evento de fratura.

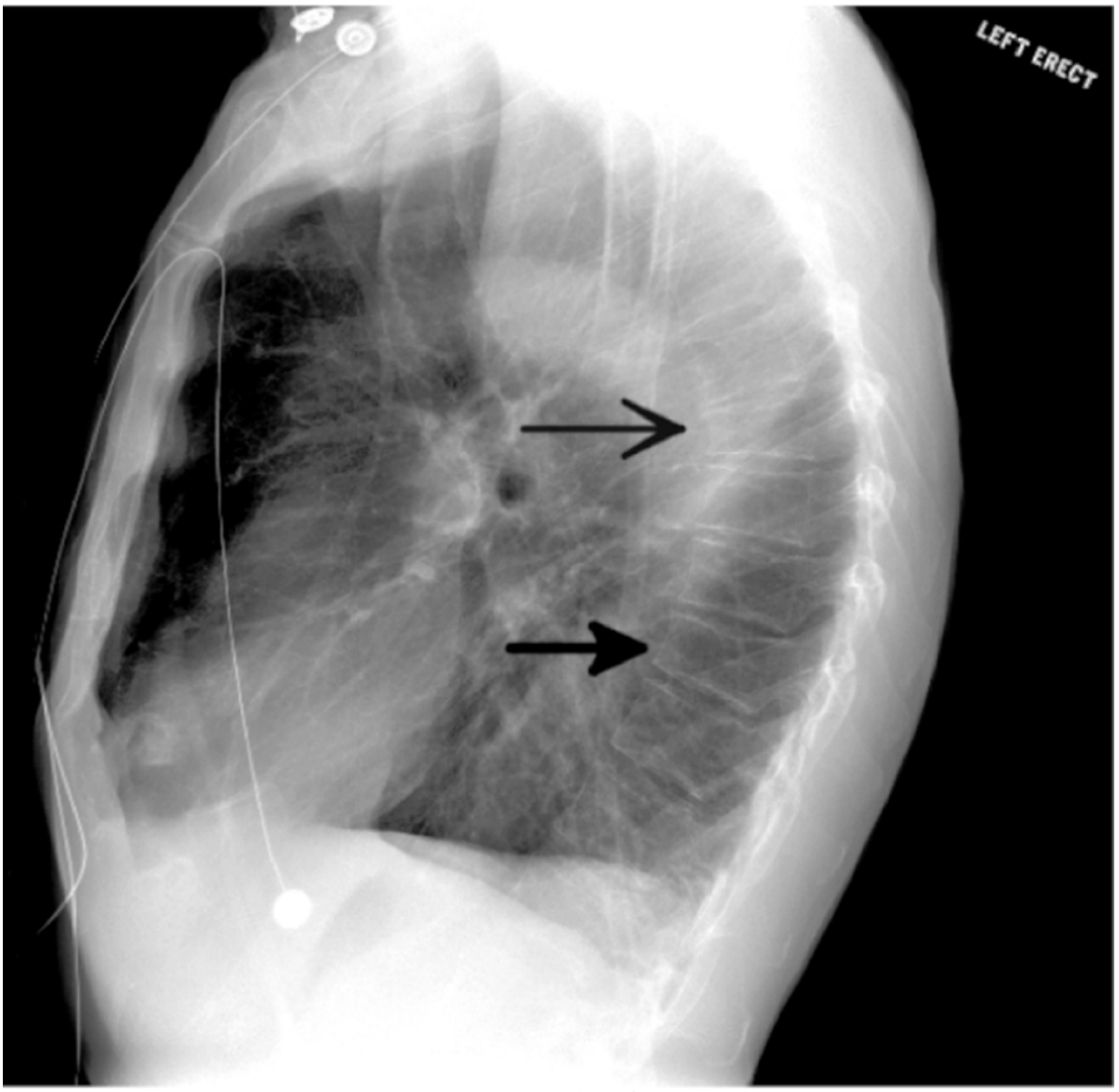

FIGURA 243-5 Fraturas por compressão vertebral incidental na radiografia de tórax.
Radiografia lateral do tórax de um homem de 74 anos de idade para avaliação de tosse. Nenhuma anomalia pulmonar relevante foi observada na radiografia frontal (não mostrada). O exame da coluna vertebral torácica mostra a presença de uma fratura de compressão em cunha anterior de T9 leve (*seta espessa*) e fratura anterior em cunha moderada de T6 (*seta fina*). Nenhuma fratura foi reportada no relatório radiográfico.

Diagnóstico

Apesar de uma fratura recente por fragilidade ser uma base razoável para o diagnóstico da osteoporose, outras condições esqueléticas também devem ser consideradas, incluindo osteomalacias hereditárias e adquiridas e fraturas patológicas devido a neoplasias. Esses distúrbios podem, com frequência, ser diferenciados entre si pelo histórico e exame físico, embora investigações adicionais possam ser necessárias. Essa distinção é fundamental, porque as terapias podem diferir muito entre distúrbios. A maioria dos pacientes com osteoporose é diagnosticada com base na medida da DMO, geralmente por absortometria por dupla emissão de raios X (DXA). A DXA é uma medição radiológica baseada em baixa radiação da densidade de área óssea (g/cm^2) da coluna lombar, fêmur proximal e rádio distal. A osteoporose pode ser diagnosticada se a DMO de uma mulher na pós-menopausa ou um homem com idade superior a 50 anos é mais do que 2,5 DP abaixo da média do jovem normal (T-escore ≤–2,5). Uma pontuação T entre –1,0 e –2,5 é considerada como baixa densidade óssea ou osteopenia, e uma pontuação Z (DMO ajustada à idade) em mulheres na pré-menopausa e homens com menos de 50 anos, que é mais de 2 DP abaixo da média de um indivíduo de idade semelhante, é considerada como baixa densidade óssea para a idade. A DMO é um preditor independente do risco de fratura, de modo que o risco relativo de fratura aumenta em 1,5 a 2 vezes para cada redução de 1 DP no T-escore. Além disso, o risco de fratura aumenta exponencialmente abaixo de um T-escore de –2,5. Além disso, a DMO do colo do fêmur pode ser utilizada em modelos de previsão de fratura, como o FRAX, para melhor definir o risco de um indivíduo para a fratura posterior (ver adiante). Além da DXA, outras modalidades também são utilizadas para diagnosticar a osteoporose, incluindo a TC quantitativa da coluna (TCQ) e do pulso e da tíbia (pTCQ), DXA do dedo e ultrassonografia do calcâneo ou pulso. A avaliação da DMO por todas essas técnicas foi capaz de prever globalmente fraturas de forma semelhante à DXA. A QCT e pQCT fornecem informações adicionais sobre os compartimentos de osso cortical e trabecular, mas são acompanhadas por uma maior exposição à radiação e menor reprodutibilidade em comparação com a DXA. A ultrassonografia é livre de radiação e fácil de operar, mas é menos sensível no diagnóstico de osteoporose e não mede de forma confiável as variações em decorrência da idade ou resposta ao tratamento, tornando-a útil como uma modalidade de triagem, mas não para o cuidado longitudinal.

Embora a DXA seja uma ferramenta de diagnóstico eficaz, várias limitações e advertências potenciais precisam ser consideradas pelo médico. Em primeiro lugar, a DXA não consegue distinguir entre a baixa densidade óssea e a matriz óssea submineralizada, a última das quais ocorre na osteomalacia (Cap. 244). A DMO também pode ser bastante discrepante entre regiões, talvez em mais do que um terço dos indivíduos. Essa inconsistência resulta de uma série de fatores, incluindo as diferenças na composição óssea (predominantemente osso trabecular na coluna vertebral e osso cortical no um terço do rádio) com variações resultantes nas taxas de perda óssea devido ao envelhecimento e à doença (perda de massa óssea vertebral com a menopausa e utilização de glicocorticoides *versus* perda óssea cortical no hiperparatireoidismo). As alterações degenerativas devido ao envelhecimento, tais como osteoartrite da faceta e calcificação aórtica, podem artificialmente aumentar o valor da DMO da coluna. Tendo em conta essas considerações, o local do esqueleto com menor valor deve ser utilizado para o diagnóstico. Finalmente, a DMO deve ser medida longitudinalmente na mesma máquina de DXA, se possível, devido às diferenças entre máquinas e entre fabricantes que podem confundir a capacidade de validar alterações das medidas ao longo do tempo. Apesar dessas advertências, a DXA continua sendo o melhor método para diagnosticar e tratar a osteoporose por testes de densidade óssea.

Apesar da sua utilidade, a densidade óssea tem sido limitada historicamente na otimização da capacidade de prever o risco de fratura em pacientes individuais. Além disso, a DMO não leva em consideração fatores clínicos que são preditores independentes de fratura. Sob essa premissa, foram desenvolvidos modelos de previsão de fratura que combinam a DMO e fatores de risco para melhor estratificar o risco de fratura. O mais conhecido e mais amplamente utilizado desses modelos de previsão é o FRAX. O FRAX foi desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde, em colaboração com fundações nacionais e internacionais de osteoporose como um algoritmo

computadorizado, baseado na utilização da Internet, que define o risco em 10 anos de uma pessoa para fratura do quadril e fratura osteoporótica maior (quadril, coluna, antebraço e úmero proximal em combinação). O modelo utiliza dados específicos de cada país sobre fatores de risco clínico e a DMO do colo femoral para calcular a probabilidade de fratura, e está disponível como uma ferramenta baseada na *web* que pode ser usada por médicos juntamente com os seus pacientes para auxiliar na tomada de decisões informadas sobre o tratamento da osteoporose (http://www.shef.ac.uk/FRAX/). O FRAX também pode ser usado para definir os limiares de diagnóstico e tratamento recomendado específicos de cada país. Um exemplo disso é a orientação da National Osteoporosis Foundation, para a qual o risco em 10 anos igual ou superior a 3% e 20% para o quadril e fratura maior, respectivamente, indica a consideração de tratamento farmacológico, que se baseia na análise de custo-eficácia dos Estados Unidos. Mais, o número necessário para tratar (NNT) pode ser determinado de modo a melhor informar os pacientes sobre o risco esperado e benefício do tratamento (p. ex., o uso de bifosfonatos reduz o risco de fratura do quadril para cerca de metade, ou de 10% para 5%, com NNT de 1/0,05, ou 20 pacientes tratados para prevenir uma fratura doquadril). Apesar da sua utilidade e facilidade de uso, o FRAX tem limitações. Estas incluem a incapacidade de usar pacientes que já receberam tratamento, risco subestimado de fratura em pessoas com níveis mais baixos de DMO na coluna do que no quadril, ausência de história de queda/risco de queda no modelo e o uso de fatores de risco clínicos fixos. Foram sugeridas modificações para as últimas orientações, incluindo o ajuste do escore de FRAX para cima ou para baixo com base na dose de glicocorticoide. Além disso, embora calculadoras do risco de fratura que incorporam o risco de queda estejam disponíveis (p. ex., a partir do Garvan Institute), estas não incluem o risco competitivo de mortalidade como o FRAX. Como tal, o FRAX deve ser visto não como perfeito, mas sim como uma ferramenta complementar para a DMO com melhor capacidade de definição do risco de fratura pessoal e possibilidade de intervenção farmacológica.

Finalmente, todos os pacientes com osteoporose requerem uma avaliação para as causas secundárias de perda de massa óssea, dado que 20% a 25% das mulheres e, talvez, uma parte ainda maior de homens terão etiologias identificáveis adicionais que podem contribuir para a perda óssea (Tabela 243-1). A maioria dos pacientes deverá ter rotina bioquímica, hematológica e estudos de tireoide como parte de seu exame anual. O nível de 25(OH)D deve ser medido em todos os pacientes por várias razões, como discutido anteriormente. Investigações adicionais também devem ser consideradas, como indicado pela história clínica e exame físico. Além disso, um maior grau de deficiência de DMO (*i.e.*, menor pontuação Z) indica a necessidade de testes mais extensos, dada a maior probabilidade de causas secundárias estarem presentes. Marcadores de *turnover* ósseo (MTOs) são produtos do soro e urinários de formação óssea ou reabsorção que também podem ser utilizados para auxiliar o tratamento. Os testes disponíveis incluem fosfatase alcalina específica do osso, osteocalcina, propeptídeo aminoterminal do pró-colágeno tipo I, e pró-peptídeo carboxiterminal do pró-colágeno tipo I como marcadores de formação, e peptídeos C- e N-terminais do colágeno tipo I no soro e na urina como marcadores de reabsorção óssea, entre outros. Seu uso baseia-se em estudos que mostram que o alto *turnover* do osso aumenta o risco de fratura independentemente da DMO. Além disso, a redução do risco de fratura correlaciona-se bem com a redução do *turnover* ósseo com base em ensaios clínicos com agentes anticatabólicos. No entanto, sua utilidade clínica tem sido minimizada até o momento por várias questões. Em primeiro lugar, há significativa variabilidade biológica devido a fatores não modificáveis (p. ex., idade, sexo, comorbidades subjacentes, medicamentos) e modificáveis (p. ex., hora do dia, ingestão alimentar, presença de fratura) que limitam a capacidade de detectar mudanças significativas ao longo do tempo em um paciente individual. Em segundo lugar, o processamento ótimo das amostras é necessário para que resultados e interpretação sejam válidos. Finalmente, e talvez em parte secundário a essas e outras questões, as provas até esta data não demonstram benefício significativo dos MTOs, em pacientes individuais, na previsão com segurança do aumento da densidade óssea, redução do risco de fratura ou custo-eficácia através da resposta do paciente e melhor aderência. Portanto, nesse momento, os MTOs não devem ser utilizados na prática clínica rotineira, embora pudessem ajudar a monitorar o tratamento em casos mais complicados de doença óssea metabólica.[9]

Prevenção e tratamento

Cálcio

A ingestão adequada de cálcio é essencial para o acúmulo e a manutenção da densidade mineral óssea ótima. A suplementação de cálcio tem um impacto significativo sobre a DMO e a redução do risco de fratura, embora esta última não seja comprovada. A DMO é modestamente aumentada entre 1% a 2%, embora ainda não haja evidência atual de uma redução definitiva no risco de fratura de quadril e não vertebral, quando o cálcio é administrado sem vitamina D, ainda que estudos anteriores tenham sugerido uma tendência para a redução do risco de fraturas vertebrais. Dado o aumento estabelecido na taxa de nefrolitíase e um possível, embora não comprovado, potencial aumento de eventos cardíacos não fatais com a suplementação de cálcio em dose mais elevada, parece prudente recomendar que os adultos com osteoporose obtenham 1.200 a 1.500 mg de cálcio a partir da combinação de suplementos e fontes alimentares.

Vitamina D

Os níveis circulantes adequados de 25(OH)D são necessários para a absorção intestinal ótima de cálcio, ganho esquelético e manutenção. Apesar disso, uma proporção significativa de crianças e adultos têm níveis de vitamina D que seriam considerados insuficientes (*i.e.*, 25[OH]D <20 ng/mL). Os dados em adultos com osteoporose confirmam um benefício na suplementação de vitamina D para a redução do risco de fratura, embora o efeito seja dependente da população de pacientes e quantidade da suplementação. Doses de 400 a 800 UI de vitamina D combinada com 1.000 mg de cálcio reduzem o risco de fratura de quadril em mulheres na pós-menopausa e em homens com 65 anos ou mais, embora o benefício seja menos certo em indivíduos residentes na comunidade do que para aqueles em lares.[A1] Além disso, parece que um nível de 25(OH)D de, pelo menos, 30 ng/mL é necessário para reduzir o risco de fratura de quadril,[A2] embora haja alguma controvérsia sobre essa recomendação com base nos resultados de outras metanálises com metodologias provavelmente diferentes. Além disso, uma dose diária de vitamina D de pelo menos 800 UI também reduz o risco de quedas, provavelmente por melhoria da força muscular e redução da oscilação corporal.[A3] É interessante observar que as recomendações da *Preventive Services Task Force* americana contra o uso de cálcio e vitamina D[10] baseou-se na população geral dos EUA e não se refere a pacientes com osteoporose. Finalmente, embora os análogos ativados de vitamina D, tais como o calcitriol e o α-calcidiol, tenham demonstrado reduzir o risco de fratura, em geral não são indicados devido ao risco inaceitável de hipercalcemia. A exceção ao uso de análogos da vitamina D é, possivelmente, para pacientes com estágios 3 e 4 de doença renal crônica, nos quais o tratamento do hiperparatireoidismo secundário poderia fornecer benefício esquelético.

Exercício e Estilo de Vida

A atividade física é também um elemento importante do tratamento da osteoporose, a qual pode ser indiretamente inferida com base nos efeitos profundos conhecidos da diminuição da força gravitacional (*i.e.*, imobilização, paraplegia, ausência de gravidade no espaço) em induzir a perda de osso. É provável que a atividade física confira, ainda, benefícios adicionais através de maior força muscular, melhoria do estado cardiovascular e redução do risco de queda. Uma metanálise confirmou um benefício modesto do exercício na DMO da coluna lombar (diferença média = 0,85%) e trocantérica (diferença média = 1,03%) em mulheres na pós-menopausa, em comparação com o placebo, embora não tenha mostrado alterações significativas na DMO do colo do fêmur ou total do quadril.[A4] No entanto, estudos até agora não confirmaram melhora na resistência óssea com o exercício nesse grupo de pacientes. Estudos sobre os homens de meia-idade e mais velhos são muito mais limitados em número e qualidade, embora a evidência preliminar sugira que o treino de resistência com ou sem atividades de impacto tem o maior benefício na DMO. É importante ressaltar que, apesar de nenhum dos referidos estudos ter demonstrado um benefício claro do exercício na prevenção da fratura, existem numerosos dados de que múltiplas intervenções de exercícios direcionados para reduzir o risco de queda (*Tai Chi*) ou tanto a taxa quanto o risco de queda (programas baseados em exercícios de grupo e em casa)[A5] poderão com mais probabilidade incitar um evento em pacientes mais velhos que irá implicar uma fratura osteoporótica. Finalmente, a modificação de estilos de vida aberrantes também está indicada em pacientes com osteoporose, especialmente a cessação do tabagismo e a moderação da cafeína, bebidas gaseificadas e ingestão de álcool. No entanto, não existem dados sobre se essas modificações irão reduzir o risco global de fratura.

Medicações

Existem fortes evidências de que a terapia farmacológica reduz de forma clinicamente significativa e custo-efetiva o risco de fratura osteoporótica.[11] Os medicamentos aprovados para a osteoporose podem ser classificados com base no seu mecanismo de ação: anticatabólicos (*i.e.*, antirreabsortivos) e anabólicos (*i.e.*, formadores ósseos).

Agentes Anticatabólicos

Os fármacos anticatabólicos, ou antirreabsortivos como eram mais comumente conhecidos, inibem a mobilização, função e/ou sobrevivência dos osteoclastos, resultando em reduções no *turnover* esquelético e perda óssea. Esses agentes, dependendo da potência e da persistência do efeito ósseo, reduzem o número de novos locais de ativação (unidade multicelular básica, UMB) e o espaço de remodelação óssea, melhorando assim a DMO, enquanto reforçam a microestrutura esquelética e reduzem do risco de fratura.

Bifosfonatos

Os bifosfonatos (BPs) são os fármacos mais amplamente prescritos e utilizados para o tratamento da osteoporose, em grande parte devido à boa tolerabilidade e a uma capacidade para doses ampliadas (a partir de uma vez por semana a uma vez por ano, dependendo do fármaco). Os BPs são análogos quimicamente modificados da molécula de pirofosfato de existência natural, na qual uma molécula de carbono é substituída por um átomo de oxigênio. Como resultado, os BPs têm uma afinidade extremamente elevada pelos cristais de hidroxiapatita dentro do osso. Após a incorporação no osso, os BPs são incorporados por osteoclastos e, posteriormente, inibem a adesão celular, função e sobrevida. As moléculas de cadeia lateral de carbono em grande parte determinam a afinidade esquelética e potência do efeito dos BPs. O fármaco BP etidronato de primeira geração, que não está aprovado nos Estados Unidos para o tratamento da osteoporose, é o agente menos potente da classe. Também deve ser administrado de forma intercalada por 2 semanas a cada 3 meses, devido ao potencial para causar osteomalacia focal, podendo ainda causar sintomas gastrointestinais menores (*i.e.*, dor abdominal e diarreia). No entanto, demonstrou reduzir o risco de fraturas vertebrais, mas não de quadril nem não vertebrais.

Três bifosfonatos orais estão aprovados pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) e estão atualmente disponíveis nos Estados Unidos: alendronato, risedronato e ibandronato, em ordem cronológica de aprovação inicial do FDA. Todos os três fármacos também estão disponíveis como preparações genéricas, embora existam algumas diferenças entre a marca e os medicamentos genéricos em relação aos excipientes inativos. Os BPs orais podem ser administrados uma vez por semana (alendronato e risedronato) ou uma vez por mês (risedronato e ibandronato), em jejum de manhã apenas com água, e o paciente deve permanecer em jejum em posição sentada ou em pé por 30 a 60 minutos após a dose. Recentemente, foi aprovada uma formulação de liberação prolongada de risedronato (Atelvia) que pode ser tomada imediatamente depois do café da manhã. O efeito colateral mais comum é precipitação ou agravamento do refluxo gastroesofágico, embora a maioria dos pacientes tolere os fármacos sem dificuldade. À luz desse efeito colateral e de um risco potencial de irritação esofágica e ulceração, esses fármacos são contraindicados em pacientes com distúrbios funcionais ou anatômicos do trânsito esofágico (*i.e.*, estreitamento esofágico, acalasia). Todos os três fármacos reduzem de forma significativa o risco de fraturas vertebrais, embora existam evidências fortes para a redução de fratura de quadril e não vertebrais com o alendronato e risedronato, mas não com o ibandronato (Tabela 243-2).[A6] Além disso, os estudos confirmam a DMO persistente e benefício antifratura provável após 5 anos de terapia.

Tabela 243-2

Força das evidências para a redução do risco para os tipos de fratura com farmacoterapia em mulheres com osteoporose pós-menopausa

	LOCAIS DE FATURAS ESQUELÉTICAS			
	VERTEBRAL	**NÃO VERTEBRAL**	**QUADRIL**	**PULSO**
Alendronato	• • •	• • •	• • •	•
Ibandronato	• • •	• •	•	ı
Risedronato	• • •	• • •	• • •	•
Zoledronato	• • •	• • •	• • •	ı
Denosumabe	• • •	• • •	• • •	ı
Teriparatida	• • •	• •	•	ı
Raloxifeno	• • •	ı	ı	ı

(Adaptada com permissão de Levis S, Theodore G. Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of treatment to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis: update of the 2007 report. *J Manag Care Pharm.* 2012;18[4 Suppl B]:S1-S15, discussion S13.)

Legenda do símbolo de força de evidência: ı = força de evidência insuficiente; • = força de evidência baixa; • • = força de evidência moderada; • • • = força de evidência alta.

Os BPs parenterais também estão aprovados e disponíveis para o tratamento da osteoporose, embora eles devam ser considerados como de segunda linha em relação aos BPs orais, com base na avaliação global do risco-benefício na maioria dos pacientes com osteoporose. Podem ser considerados para uso em pacientes com contraindicações para BPs orais (p. ex., doença esofágica, incapacidade de sentar-se ereto e/ou em jejum após a dose), baixa adesão documentada ou esperada aos BPs orais, ou falta de resposta a BPs orais ou outra terapia aprovada pelo FDA (fraturas recorrentes, declínio da DMO). O ácido zoledrônico, 5 mg uma vez por ano, e o ibandronato, 3 mg trimestralmente, podem ser administrados, embora evidências fortes sejam a favor da utilização do ácido zoledrônico, dado o seu efeito inequívoco na redução do risco de fraturas na coluna, quadril e não vertebrais.[A6] Curiosamente, o ácido zoledrônico também tem demonstrado reduzir a mortalidade em mulheres e homens depois de uma fratura de quadril de baixo trauma,[A7] embora o mecanismo do benefício na mortalidade seja desconhecido. Finalmente, a DMO permanece estável e o efeito antifratura provavelmente persiste por 3 anos após três doses anuais de ácido zoledrônico.[A8] Ambos os fármacos estão associados a uma probabilidade de cerca de 15% a 20% de reação semelhante à gripe, consistindo normalmente em febre, artralgias e mialgias, em geral limitadas à primeira infusão, e muitas vezes com duração de 24 a 48 horas, embora sintomas com duração de semanas a meses tenham sido raramente relatados ao FDA. Ambos os fármacos conferem um risco mais elevado para a osteonecrose de mandíbula em comparação com BPs orais (ver adiante).

Efeitos adversos raros, consideravelmente mais graves, foram associados quer com BPs orais, quer intravenosos. Osteonecrose da mandíbula, que é definida como osso exposto dentro da cavidade oral durante mais de 8 semanas na sequência de um procedimento dentário invasivo (p. ex., extração de dentes, implantes dentários) ou perda de dentes espontânea, ocorre em cerca de 1 em 10.000 a 100.000 pacientes tratados com BPs orais, ao passo que ocorre em 1 em 1.000 a 10.000 pacientes tratados com BPs intravenosos com osteoporose. Evidência corrente sugere que a formação de biofilme microbiano sobre uma superfície óssea acelular, talvez facilitada pelos BPs e o fármaco não BP denosumabe (ver adiante), pode estar associada com o desenvolvimento dessa doença. Como tal, ao fazer uso de BPs intravenosos, os pacientes devem manter uma higiene bucal ideal e considerar a suspensão temporária de BP ou atraso na dose se estiverem previstos procedimentos orais invasivos. Fraturas do fêmur atípicas também têm sido recentemente descritas em pacientes em tratamento com bifosfonatos em longo prazo, geralmente após 5 anos ou mais de tratamento. Os pacientes terão normalmente dor prodrômica na coxa ou na virilha, que é referida como uma fratura de estresse do córtex femoral lateral espessado, inferior ao grande trocanter. Essas fraturas podem ser de natureza bilateral e podem ser identificadas radiologicamente com radiografias simples, RM ou TC. Esses pacientes estão em risco de fraturas de baixo trauma, graves, oblíquas, fraturas de "*chalk-stick*", que muitas vezes representam desafios de reparação ortopédica e cura. Felizmente, a prevalência estimada de fraturas do fêmur atípicas é baixa (~1 em 5.000 a 10.000). No entanto, as manifestações graves da osteonecrose da mandíbula e fraturas de fêmur atípicas tornam prudente que os médicos considerem uma suspensão temporária dos fármacos BPs, sobretudo tendo em conta a forte evidência de um benefício contínuo após descontinuação.

Moduladores Seletivos do Receptor de Estrogênio

Os moduladores seletivos do receptor de estrogênio (MSREs) são compostos que se ligam ao receptor de estrogênio e, assim, influenciam a biologia do osso e reprodutiva. Tal como acontece com o estrogênio (ver adiante), os MSREs são agentes anticatabólicos no osso, agindo através de uma redução de citocinas (RANKL, fator de necrose tumoral-α), que originam a ativação e função dos osteoclastos. O raloxifeno é o único fármaco aprovado pelo FDA para a prevenção e tratamento da osteoporose em mulheres na menopausa, embora o fármaco para o câncer de mama, tamoxifeno, provavelmente tenha também benefícios esqueléticos. Ambos os fármacos têm efeitos antiestrogênicos na mama e estão aprovados pelo FDA para a prevenção do câncer de mama em pacientes de alto risco. O raloxifeno reduz o risco de fraturas vertebrais em aproximadamente 30% a 50%, mas não reduz o risco de fraturas não vertebrais e de quadril. Esse perfil antifratura posiciona-o como uma alternativa aos bifosfonatos em mulheres pós-menopausa com osteopenia e um risco relativamente baixo de fraturas não vertebrais e de quadril. Os efeitos secundários mais comuns incluem ondas de calor e cãibras nas pernas em cerca de 10% a 15% e cerca de 5% dos pacientes, respectivamente. Os MSREs também aumentam o risco de trombose venosa profunda, com um risco absoluto de cerca de 1 em 400, semelhante ao observado com a terapia de substituição de estrogênio por via oral (TSE). Da mesma forma, o raloxifeno tem sido associado a um risco aumentado de AVC fatal em mulheres com risco basal superior para AVC, o que provavelmente impede que seja considerado em mulheres com mais de 65 anos.

Estrogênio

A TSE, quer isoladamente, quer em combinação com um progestágeno em mulheres com um útero intacto, foi historicamente um agente de primeira linha no tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausa (Cap. 240). A TSE previne a perda óssea, se administrada em mulheres na menopausa, e aumenta significativamente a DMO em cerca de 3% a 5% em mulheres já na menopausa por longo período. Embora doses mais baixas de estrogênios possam ter benefícios esqueléticos, doses-padrão de estrogênio (0,625 mg de estrogênio equino conjugado e 1,0 mg de etinil-estradiol) provaram maior eficácia. A terapia de estrogênio de longa duração reduz o risco para todas as fraturas clínicas em cerca de 27%, com base em evidência disponível de moderada qualidade.[A9] A TSE é também o agente mais eficaz disponível para o tratamento de sintomas vasomotores. Apesar desses dados, a TSE está associada a um risco aumentado de AVC (aumento de 34%),[A9] e a utilização da terapia de reposição hormonal (TRH) combinada contínua confere um risco global inaceitável e maior do que benefício na mulher que vai iniciar a TRH, com base nos resultados da *Woman's Health Initiative*. Esses resultados, no entanto, podem não ser aplicáveis à população pós-menopausa mais jovem, com base em diferenças de risco cardiovascular, embora dados que confirmem essa hipótese não existam atualmente. A TSE e a TRH estão, ainda, associadas a um aumento de duas a três vezes no risco para doença tromboembólica venosa. Portanto, a TSE/TRH é recomendada apenas para mulheres pós-menopáusicas com risco significativo de fratura para quem outras terapias antifratura são inadequadas.

Denosumabe

Conforme descrito anteriormente, o aumento da ativação dos osteoclastos através da via RANKL é um mecanismo fundamental através do qual a perda óssea ocorre na menopausa e em outras condições osteoporóticas. Intuitivamente, uma terapia que tem como alvo direto este processo seria desejável. O denosumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado para RANKL que é aprovado pelo FDA para o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausa e em homens, bem como para indivíduos com câncer de mama e câncer da próstata com o objetivo de reduzir a perda óssea associada à terapia de privação hormonal. É administrado na clínica em injeção subcutânea duas vezes por ano e reduz claramente o risco de fraturas da coluna, quadril e não vertebrais.[A10] O denosumabe não sofre metabolismo hepático ou renal e, assim, pode potencialmente ser utilizado em pacientes com disfunção renal mais avançada, ao contrário dos BPs. Em contraste com os BPs, é reversível, de tal modo que a perda de osso sólido recomeça uma vez que a medicação seja interrompida. O denosumabe é bem tolerado em estudos clínicos, apesar de uma maior incidência de doenças da pele (eczema e erisipela) e infecções, incluindo infecções graves que necessitam de hospitalização, as quais foram observadas em indivíduos tratados com o fármaco *versus* placebo. Portanto, o medicamento não é provavelmente adequado para pacientes em terapia imunossupressora que têm maior risco basal para infecção.

Agentes Anabólicos

Embora os medicamentos anticatabólicos sejam eficazes em retardar a perda óssea e reduzir o risco de fratura, os fármacos anabolizantes ou de "formação óssea" seriam preferíveis. A teriparatida (TPTD) é um análogo do hormônio da paratireoide humana recombinante que compreende aminoácidos 1 a 34 e foi aprovada pelo FDA em 2002. Administrada como uma injeção subcutânea uma vez por dia autoadministrada, a TPTD é verdadeiramente um anabólico baseado em aumentos robustos na densidade óssea (~10% ao longo de 2 anos na coluna lombar) e formação de osso, tal como determinado por biópsias ósseas e outros estudos de imagem sofisticados. Mais importante, a TPTD reduz significativamente o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais em dois terços e metade dos casos, respectivamente. A reabsorção óssea aumenta com a formação óssea e, portanto, a perda óssea geralmente ocorre na interrupção da terapia, sendo necessário o início de um medicamento anticatabólico ósseo para preservar o aumento na DMO induzida pela TPTD. Finalmente, embora seja plausível considerar que uma combinação de TPTD e um fármaco anticatabólico é mais benéfica do que um ou outro fármaco isoladamente, evidências de estudos randomizados controlados até o momento não foram capazes de confirmar isso. Estudos recentes, contudo, sugerem que a combinação de TPTD e denosumabe pode ter um efeito verdadeiramente sinérgico sobre a DMO.

A TPTD é mais cara do que outros tratamentos para a osteoporose, embora seja geralmente coberta pelo seguro de pacientes que têm osteoporose grave (com base na densidade mineral óssea e/ou risco de fratura) e que não podem tolerar ou têm contraindicações para outros agentes antifratura. O medicamento é geralmente bem tolerado, e tem como efeitos adversos mais comuns as tonturas e as cãibras nas pernas. A TPTD tem um aviso de tarja preta, com base no fato de estudos toxicológicos em ratos terem revelado um aumento no risco de osteossarcoma em animais tratados com doses suprafarmacológicas do medicamento, particularmente em animais em crescimento. Diante disso, o medicamento é contraindicado para pacientes que estão em risco basal mais elevado para osteossarcoma, incluindo pacientes com a doença de Paget e radioterapia terapêutica prévia, bem como para indivíduos mais jovens com epífises abertas. Felizmente, não foi observado um aumento na taxa de osteossarcoma em pacientes tratados com teriparatida acima do esperado para a população em geral até o momento.

Outras Terapias e Considerações de Tratamento

Terapias Atualmente Disponíveis e Emergentes

A calcitonina nasal está aprovada pelo FDA e disponível no momento da redação deste artigo para o tratamento da osteoporose pós-menopausa, embora seja amplamente considerada o mais fraco agente antifratura, com base no benefício marginal para a fratura vertebral. Além disso, estudos humanos recentes sugeriram uma possível ligação com o câncer, o que potencialmente irá limitar ainda mais a sua utilidade clínica e disponibilidade futura nos Estados Unidos. O ranelato de estrôncio está aprovado na Europa para o tratamento da osteoporose e pode ter um efeito duplo catabólico-pró-formação no osso. Foi demonstrado que reduz o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, bem como fraturas osteoporóticas clínicas.[A11] Não está disponível para utilização nos Estados Unidos, e formas alternativas de sais de estrôncio não podem ser assumidas como eficazes. Além disso, a DMO por DXA não pode ser seguida em pacientes sob estrôncio, devido ao aumento artificial da DMO relacionado com a incorporação no osso do sal de estrôncio.

Terapias emergentes provavelmente irão proporcionar ferramentas adicionais para tratar essa doença debilitante, incluindo novos agentes anticatabólicos (p. ex., os inibidores da catepsina K) e novas terapias anabolizantes (p. ex., anticorpo esclerostina). O odanacatibe é uma pequena molécula oral que inibe reversivelmente a catepsina K, que é produzida pelos osteoclastos ativados e é a principal responsável pela degradação do colágeno tipo 1. O odanacatibe, da mesma forma, não suprime significativamente a formação óssea, talvez por desequilíbrio no *turnover* ósseo de forma favorável para potenciar aumento na DMO. A esclerostina é um inibidor natural da via de Wnt e formação óssea, e estudos clínicos preliminares confirmam um efeito anabólico e aumento significativo da DMO com a administração intermitente de um anticorpo monoclonal para a esclerostina.[A12] Curiosamente, ao contrário da TPTD, a inibição da esclerostina não parece estimular a reabsorção óssea, potencialmente proporcionando ganhos maiores e mais persistentes na DMO. Estudos clínicos em curso e futuros são necessários para confirmar o efeito benéfico antifratura desse composto.

Osteoporose Induzida por Corticoides e Masculina

Conforme descrito anteriormente, os glicocorticoides são uma das principais causas e a etiologia mais comum de osteoporose secundária relacionada com a medicação. Os glicocorticoides são prescritos para uma variedade de condições inflamatórias comuns, muitas vezes de forma crônica em longo prazo. São supressores potentes da formação óssea e é provável que, em doses mais elevadas, aumentem a reabsorção óssea, principalmente através da supressão de produção central de esteroides sexuais. Este desequilíbrio resultante do *turnover* ósseo pode resultar em declínios dramáticos na DMO nos primeiros 6 meses do início do tratamento. Além da perda óssea, há boas evidências que suportam que os indivíduos sob glicocorticoides podem sofrer fraturas a um nível superior de DMO em comparação com pacientes não tratados com glicocorticoides. As taxas de fraturas estão também aumentadas com doses tão baixas de prednisona quanto 2,5 mg por dia, embora o aumento do risco pareça atenuar com a interrupção dos glicocorticoides. A abordagem de tratamento para a osteoporose induzida por glicocorticoides é semelhante à da osteoporose em geral, com exceção de que devem ser feitas todas as tentativas para minimizar a dose de esteroides dentro do possível para a doença.[12] O cálcio e a vitamina D são adjuvantes importantes, mas são insuficientes para prevenir a perda óssea ou fraturas. Embora não claramente baseada em evidências, a reposição de esteroides sexuais que estão deficientes é uma estratégia razoável em indivíduos mais jovens que estão em menor risco de fratura. Os BPs alendronato, risedronato e ácido zoledrônico estão aprovados pelo FDA para a osteoporose induzida por glicocorticoides em mulheres e homens, embora o benefício estabelecido baseie-se principalmente na melhora da DMO. Um tratamento mais lógico e, na verdade superior, da osteoporose induzida por glicocorticoides é a TPTD, que, como um fármaco anabólico, aborda mais diretamente o principal mecanismo da perda óssea na osteoporose induzida por glicocorticoides: a inibição dos osteoblastos. A TPTD está aprovada pelo FDA para o tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoides em mulheres e homens e é superior ao alendronato na melhora da DMO e na redução do risco de fraturas vertebrais.[A13] Embora o fármaco tenha sido utilizado por 36 meses em ensaio *head-to-head*, o tratamento é recomendado por um período inferior a 24 meses, com base nos critérios de segurança mencionados anteriormente.

A osteoporose masculina tem sido historicamente sub-reconhecida e subestimada tanto pelos médicos de cuidados primários quanto pelos pacientes, embora os dados atuais suportem a existência de um distúrbio significativamente mais prevalente e clinicamente mais significativo. Mais de 2 milhões de homens nos Estados Unidos têm osteoporose, e um em cada quatro homens com mais de 50 anos sofrerá uma fratura por fragilidade no resto da sua vida. Cerca de 30% das fraturas

vertebrais e do quadril combinadas ocorrem em homens, e estas são as fraturas mais comuns em homens mais velhos. Além disso, os homens têm uma mortalidade significativamente maior após fratura de quadril em comparação com as mulheres. Tal como em mulheres, o envelhecimento, baixo peso corporal e fraturas de fragilidade anteriores são preditores independentes de fratura. Em contraste com as mulheres, no entanto, a osteoporose em homens é mais comumente multifatorial na etiologia, e tem como causas secundárias mais comuns os glicocorticoides em excesso, hipogonadismo e uso excessivo de álcool. Apesar dessas associações e outras (tabagismo, história de quedas), não há no momento provas suficientes que justifiquem a utilização de testes específicos ou estratégia de rastreio para identificar homens com maior risco de fratura. A investigação laboratorial na osteoporose masculina é semelhante àquela para as mulheres, com exceção do nível matinal em jejum de testosterona. Osteoporose idiopática também pode ocorrer, especialmente em homens mais jovens sem nenhuma causa discriminada. Fatores genéticos podem ser importantes nesses homens, com estudos sugerindo uma associação a menor produção e níveis de estrogênio circulante. Tal como em mulheres, o tratamento primário da osteoporose masculina é dirigido para as mudanças de estilo de vida, nutrição adequada (cálcio e vitamina D) e exercício. Os bifosfonatos (orais e intravenosos), denosumabe e TPTD são todos eficazes em melhorar a DMO em homens. Embora de âmbito mais limitado, a eficácia antifratura é evidente com o denosumabe em homens com câncer de próstata sob terapia de privação de androgênio. A verdadeira eficácia antifratura com os outros agentes ou é menos convincente ou ausente, com base na escassez de dados de ensaios randomizados controlados, embora isto não deva ser interpretado como uma razão para não tratar. A reposição de testosterona nos homens com hipogonadismo bioquímico significativo (T-escore total <200 ng/dL) melhora de fato a densidade óssea, embora os dados sobre a redução do risco de fratura sejam escassos. Em homens mais velhos (>50 anos) com um risco substancial para fratura com base na história e fatores de risco, a reposição androgênica deve ser considerada como de segunda linha depois das outras terapias mencionadas, com base no risco-benefício global e ausência de dados sobre fratura.

Vertebroplastia e Cifoplastia e Vibração de Baixa Intensidade

Embora muitas vezes clinicamente silenciosas, as fraturas vertebrais podem causar dor nas costas aguda e grave. Além disso, até um terço de fraturas vertebrais permanece cronicamente doloroso, talvez relacionando-se com a cura incompleta ou instabilidade da fratura. Durante a última década, a vertebroplastia e cifoplastia foram desenvolvidas e aprimoradas a fim de reduzir a morbidade associada com fraturas vertebrais agudas. Esses procedimentos invasivos introduzem, através dos pedículos da coluna vertebral, uma substância semelhante a cimento (polimetilmetacrilato) para o corpo vertebral comprimido, com (cifoplastia) ou sem (vertebroplastia) a utilização da infusão de um balão (*bone tamp*) de solução salina, que permite alguns milímetros de elevação das placas vertebrais terminais. Ensaios randomizados iniciais sugeriram benefício da vertebroplastia sobre o tratamento conservador em pacientes com fraturas vertebrais agudas, apesar de uma recente metanálise de dados de dois ensaios clínicos randomizados não ter confirmado este achado.[A14] Além disso, pode haver preocupação sobre fratura das vértebras adjacentes na sequência do processo, o que reforça a necessidade de mais ensaios clínicos, adequada e corretamente desenhados.

Vibrações de baixa intensidade também estão sob investigação ativa como uma intervenção anticatabólica e possivelmente anabólica para a osteoporose. Estudos em animais usando vibrações de baixa intensidade parecem mostrar desenvolvimento aumentado de osteoblastos e reprimido de osteoclastos, equilibrando assim a remodelação óssea. Estudos clínicos sugerem um benefício modesto, mas significativo, da DMO em mulheres na pós-menopausa e outros grupos (crianças com paralisia cerebral, adultos em repouso prolongado), embora mais estudos sejam necessários para confirmar o verdadeiro benefício clínico e antifratura dessa intervenção.

Prognóstico

É incontestável que, com base nas informações e dados discutidos anteriormente, os encargos assumidos pelos pacientes individuais e pela sociedade como um todo podem ser bastante reduzidos através de uma combinação de intervenções diagnósticas, preventivas e terapêuticas. Embora não haja nenhuma verdadeira "cura" para a osteoporose, as farmacoterapias atuais reduzem pela metade o risco de fratura. Essa redução é crítica porque existem fortes evidências que sugerem um aumento independente na mortalidade após uma fratura osteoporótica, incluindo fraturas da coluna, úmero, tíbia e pelve, bem como do fêmur proximal. Além disso, os dados disponíveis, principalmente de ensaios clínicos randomizados com bifosfonatos, confirmam uma redução estatisticamente significativa na mortalidade com o tratamento farmacológico da osteoporose, embora o mecanismo desse efeito não seja conhecido.[13] Esses dados sublinham ainda mais a importância de identificar e tratar pacientes com osteoporose.

Referência de Grau A

A1. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;14: CD000227.

A2. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2009;169:551–561.

A3. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3692.

A4. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;7: CD000333.

A5. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9: CD007146.

A6. Levis S, Theodore G. Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of treatment to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis: update of the 2007 report. *J Manag Care Pharm*. 2012;18:S1–S15.

A7. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;357:1799–1809.

A8. Black DM, Rein IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012;27:243–254.

A9. Marjoribanks J, Farguhar C, Roberts H, et al. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7: CD004143.

A10. Cummings SR, Ensrud K, Delmas PD, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361:756–765.

A11. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of the effect of strontium ranelate on the risk of vertebral and non-vertebral fracture in postmenopausal osteoporosis and the interaction with FRAX(®). *Osteoporos Int*. 2011;22:2347–2355.

A12. McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2014;370:412–420.

A13. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3346–3355.

A14. Staples MP, Kallmes DF, Comstock BA, et al. Effectiveness of vertebroplasty using individual patient data from two randomised placebo controlled trials: meta-analysis. *BMJ*. 2011;343:d3952.

Referências Gerais

1. Griffith JF, Genant HK. New advances in imaging osteoporosis and its complications. *Endocrine*. 2012;42:39–51.
2. Leslie WD, Morin SN. Osteoporosis epidemiology 2013: implications for diagnosis, risk assessment, and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:440–446.
3. van den Bergh JP, van Geel TA, Geusens PP. Osteoporosis, frailty and fracture: implications for case finding and therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:163–172.
4. Richards JB, Zheng HF, Spector TD. Genetics of osteoporosis from genome-wide association studies: advances and challenges. *Nat Rev Genet*. 2012;13:576–588.
5. Nguyen TV, Eisman JA. Genetic profiling and individualized assessment of fracture risk. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9:153–161.
6. Kawai M, de Paula FJ, Rosen CJ. New insights into osteoporosis: the bone-fat connection. *J Intern Med*. 2012;272:317–329.
7. Bonewald LF, Kiel DP, Clemens TL, et al. Forum on bone and skeletal muscle interactions: summary of the proceedings of an ASBMR workshop. *J Bone Miner Res*. 2013;28:1857–1865.

8. Gerdhem P. Osteoporosis and fragility fractures: vertebral fractures. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27:43–55.
9. Naylor K, Eastell R. Bone turnover markers: use in osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:379–389.
10. Moyer VA. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2013;158:691–696.
11. Andreopoulou P, Bockman RS. Management of postmenopausal osteoporosis. *Annu Rev Med*. 2014;66:329–342.
12. Rizzoli R, Biver E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: who to treat with what agent? *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:98–109.
13. Grey A, Bolland MJ. The effect of treatments for osteoporosis on mortality. *Osteoporos Int*. 2013;24:1–6.

No Brasil

Existem vários estudos sobre prevalência de osteopenia e osteoporose no Brasil, mostrando uma ampla variabilidade devido às diferenças no tamanho da população estudada, nos critérios de inclusão e na metodologia utilizada. Em mulheres pós-menopausa, a frequência de osteopenia variou de 30 a 56,6%, e de osteoporose de 14,7 a 33,8%, nos diversos estudos. Em mulheres pré-menopausa, Martini et al. encontraram uma frequência de osteopenia de 22% e de osteoporose de 6%. Por outro lado, nos homens, a prevalência de osteopenia variou de 33,3 a 57,4%, e de osteoporose de 6,4 a 16,1%. Estudo epidemiológico nacional (BRAZOS- Brazilian Osteoporosis Study) de uma amostra representativa de homens e mulheres brasileiros com idade igual ou superior a 40 anos mostrou que 6% da população adulta sabiam ter o diagnóstico de osteoporose, no entanto, nesse estudo, não foi realizada a densitometria óssea, explicando a baixa prevalência dessa síndrome.

Fraturas Vertebrais

A prevalência de fraturas vertebrais na população brasileira foi avaliada em trabalho realizado em São Paulo analisando 943 indivíduos da comunidade maiores que 65 anos de idade (São Paulo Ageing & Health Study). Nesse estudo encontrou-se uma prevalência de fraturas vertebrais, avaliadas por radiografia de coluna torácica e lombar (análise semiquantitativa de Genant) de 29,4%. A frequência dessas fraturas em mulheres foi de 27,5%, e de 31,8% nos homens (IC95%. Interessantemente, observou-se que a densidade mineral óssea do quadril foi um fator de risco independente para a presença de fraturas vertebrais em ambos os sexos.

No LAVOS (Latin American Vertebral Osteoporosis Study) encontrou-se uma prevalência de fraturas vertebrais de 11,18%, e especificamente na amostra brasileira estudada (população de Vila Velha, Espírito Santos) essa frequência foi de 14,8%.

Fraturas de Baixo Impacto não Vertebrais

Na coorte brasileira (SPAH – São Paulo Ageing & Health Study) foi encontrada uma prevalência de fraturas por fragilidade de 13,2%, sendo que os sítios mais acometidos foram antebraço (6,0%), úmero (2,3%) e costelas (1,1%). Neste estudo houve uma maior prevalência nas mulheres (17,5%) do que nos homens (6,9%). Sexo feminino, tabagismo atual e a densidade mineral óssea do fêmur permaneceram como fatores de risco independentes para fraturas osteoporóticas.

No BRAZOS a prevalência de fraturas de baixo impacto variou de 10,5% a 17% em mulheres e de 10,6% a 21,8% nos homens, sendo que foram detectados como principais fatores de risco: idade avançada, sedentarismo, histórico familiar de fratura de quadril, tabagismo atual, quedas recorrentes, diabetes e má qualidade de vida. Neste estudo foi observada uma frequência significativa de fraturas em mulheres vivendo em áreas urbanas em oposição às zonas rurais, e uma frequência elevada de fraturas em homens residentes no Nordeste do Brasil.

Fraturas de Quadril

Atualmente estima-se que ocorram no Brasil 121.000 fraturas de quadril/ano, com proporções de aumento dessa taxa para 140.000 e 160.000 nos anos de 2020 e 2050, respectivamente. Estudos publicados em 1999 e 2004 demonstraram taxas de incidência de fraturas de quadril de 153-343 para cada 100.000 pessoas com 50 anos de idade ou mais. Estima-se que 97% das fraturas de quadril se tratam cirurgicamente.

Bibliografia

Martini LA, et al. Prevalência de diagnóstico autorreferido de osteoporose, Brasil. *2006. Revista de Saúde Pública*. 2009;43(supl 2):107–116.

Lanzillotti HS, et al. Osteoporosis in postmenopausal women, dietary calcium and other risk fac-tors. *Revista de Nutrição*. 2003;16:181–193.

Camargo MB, et al. Bone mineral density and osteoporosis among a predominantly caucasian elderly population in the city of São Paulo. *Brazil. Osteoporosis International*. 2005;16:1451–1460.

Clark P, et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporosis International*. 2009;20:275–282.

Tanaka T, et al. Risk factors for proximal femur osteoporosis in men aged 50 years or older. *Oste-oporosis International*. 2001;12:942–949.

Pinheiro MM, et al. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporosis International*. 2009;20:399–408.

Lopes JB, et al. Prevalence and risk factors of radiographic vertebral fracture in Brazilian commu-nity-dwelling elderly. *Osteoporosis International*. 2011;22:711–719.

Osteomalacia e raquitismo

Robert S. Weinstein

Definição

Raquitismo refere-se à mineralização deficiente da placa de crescimento cartilaginosa e formação óssea anormal endocondral e, portanto, não ocorre em adultos após o fechamento epifisário.[1] Osteomalacia significa literalmente amolecimento do osso e refere-se à mineralização defeituosa ou retardada da matriz orgânica do osso, ou osteoide, na interface entre o osso calcificado e o osteoide, e pode ocorrer em qualquer idade. Tanto o raquitismo quanto a osteomalacia podem estar presentes em uma criança em crescimento, mas a mineralização defeituosa pode causar osteomalacia apenas em adultos; portanto, o presente capítulo concentra-se na osteomalacia. Apesar dos avanços em nossa compreensão do metabolismo da vitamina D e do aumento da sensibilidade das medições dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D, a osteomalacia permanece uma doença comum, mas frequentemente negligenciada no mundo. A terapia ideal requer a identificação precisa da etiologia da mineralização anormal, o que pode representar um problema, já que há numerosas causas (Tabela 244-1). No entanto, uma vez que um diagnóstico correto é feito, o tratamento geralmente é gratificante e, muitas vezes, espetacular. O reconhecimento precoce da osteomalacia depende da familiaridade com as manifestações clínicas e cenários típicos. É útil saber que a doença óssea quase sempre se manifesta da mesma maneira, independentemente da causa da osteomalacia.

Tabela 244-1

Causas da osteomalacia

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

Privação alimentar e falta de exposição à luz solar

MÁ ABSORÇÃO DE VITAMINA D

Pós-gastrectomia
Bypass gástrico para obesidade
Enteropatia por glúten
Doença do intestino delgado ou ressecção
Insuficiência pancreática
Colestiramina terapia para a doença hepática colestática
Abuso de laxantes

1-HIDROXILAÇÃO DA 25-HIDROXIVITAMINA D COMPROMETIDA

Raquitismo dependente da vitamina D tipo I
Hipofosfatemia ligada ao X
Raquitismo/osteomalacia hipofosfatêmica autossômica dominante
Osteomalacia oncogênica

RESPOSTA PREJUDICADA DE ÓRGÃO-ALVO A 1,25-DI-HIDROXIVITAMINA D

Raquitismo dependente de vitamina D tipo II

HIPOFOSFATEMIA

Hipofosfatemia ligada ao X
Raquitismo/osteomalacia hipofosfatêmica autossômica dominante
Hipofosfatemia esporádica
Displasia fibrosa
Osteomalacia oncogênica
Osteomalacia induzida por antiácidos
Acidose metabólica crônica
Paraproteinemia
Sacarato de hidróxido de ferro
Tenofovir
Cádmio

INIBIDORES DE MINERALIZAÇÃO

Etidronato
Fluoreto
Alumínio
Ferro

DIVERSOS

Hipofosfatasia
Osteomalacia axial
Fibrogenesis imperfecta ossium

Epidemiologia

Cerca de 20% das mulheres norte-americanas que recebem tratamento para a osteoporose têm níveis de 25-hidroxivitamina D abaixo de 20 ng/mL (os valores adequados são maiores do que 30 ng/mL), e 8% têm níveis abaixo de 15 ng/mL, indicando que a mineralização óssea deficiente pode ser um fator de confusão no tratamento da osteoporose e que, na pior das hipóteses, a osteomalacia pode ser o diagnóstico correto (um defeito na mineralização) em vez de osteoporose (diminuição da quantidade de osso normalmente mineralizado). Uma resposta inadequada ao tratamento com bifosfonatos, comumente utilizado para osteoporose pós-menopausa, é quatro vezes mais provável quando os níveis de 25-hidroxivitamina D estão abaixo do normal do que quando os níveis são superiores a 30 ng/mL.[2] A deficiência de vitamina D é

mais comum em pessoas idosas, particularmente em pessoas com baixo nível socioeconômico, durante o inverno, em latitudes mais altas e com baixa exposição solar. A deficiência de vitamina D também é comumente encontrada em pacientes internados, institucionalizados e nas mulheres pós-menopausa com fratura aguda de quadril.[3]

A prevalência de osteomalacia por deficiência de vitamina D varia com a fonte de referência. O distúrbio é mais frequente quando os pacientes são encaminhados por médicos geriatras, gastroenterologistas (a osteomalacia pode ser encontrada em até 30% dos pacientes com cirurgia gástrica ou com *bypass* para obesidade), asilos, ou ortopedistas preocupados com fraturas simétricas ou que não se curam. A osteomalacia hipofosfatêmica mais comum é a doença hereditária da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (XLHR ou HYP), mas os adultos afetados raramente procuram o generalista, somente quando acometidos por dor óssea grave ou não consolidação das fraturas.

Biopatologia

Uma revisão de remodelação óssea normal e da mineralização do osteoide (matriz óssea) serve como pano de fundo para a compreensão da mineralização anormal característica de osteomalacia. A remodelação óssea, ou *turnover*, é realizada por equipes de osteoclastos e osteoblastos justapostos, compreendendo estruturas anatômicas temporárias conhecidas como unidades multicelulares básicas (UMBs). No osso cortical, as UMBs perfuram túneis ou "cones de corte" através do tecido compacto, enquanto no osso de estrutura esponjosa, cinzelam a superfície trabecular, formando valas serpiginosas. A remodelação óssea começa por conversão de uma superfície esquelética quiescente a um local de remodelação, um processo referido como *ativação*. A ativação envolve a proliferação de novos vasos sanguíneos necessários para trazer progenitores de osteoclastos recrutados para o local de remodelação e a retração das células de revestimento que recobrem as superfícies quiescentes para expor a superfície do osso mineralizado. As células recrutadas tornam-se osteoclastos multinucleados, que se ligam à superfície do osso recentemente exposto com um anel de proteínas contráteis selando um compartimento de reabsorção subosteoclástica. As enzimas lisossomais, os íons hidrogênio e a colagenase são secretados através das microvilosidades da borda inferior em escova dos osteoclastos, e estes produtos químicos levam à formação de uma cavidade de reabsorção. Os osteoclastos removem tanto mineral quanto a matriz óssea. É um equívoco atribuir a essas células ou à acidose metabólica a capacidade de remover apenas o mineral deixando para trás o osteoide desmineralizado; osso desmineralizado *in vivo* é um termo impróprio. O osso desmineralizado ou descalcificado só ocorre quando os ossos são colocados em ácido (1 N HCl) ou soluções de quelação (etilenodiaminotetracético, ou EDTA). Os osteoclastos são células móveis, capazes de reabsorver mais do que apenas a cavidade na qual eles são identificados. Depois que um osteoclasto escava uma cavidade, ele pode soltar do osso e passar para um novo local de reabsorção ou morrer por apoptose e ser rapidamente removido por fagócitos. Quando os osteoclastos se mudam, os osteoblastos se reúnem para reconstituir a cavidade previamente reabsorvida com o osso novo. Em qualquer UMB estabelecida, ambos os eventos estão acontecendo ao mesmo tempo; a formação óssea começa a ocorrer enquanto a reabsorção óssea avança.

Entre o final da reabsorção óssea e o início da formação do osso está a fase de reversão, quando os fagócitos mononucleares suavizam as baias de erosão serrilhadas. Durante essa fase, o osso velho é revestido por uma fina camada de substância de cimentação, uma matriz deficiente em colágeno e em mineral, rica em glicosaminoglicanos, glicoproteínas e fosfatase ácida, na qual os osteoblastos novos são anexados. Nos adultos, os osteoblastos novos reúnem-se apenas em locais onde os osteoclastos recentemente erodiram o osso, um fenômeno designado por *acoplamento*. A chegada dos osteoblastos no lugar certo, na hora certa e em número suficiente para reconstituir a cavidade é conhecida como *equilíbrio de remodelação* e ocorre provavelmente devido à produção proporcional de osteoblastos e osteoclastos na medula óssea, à liberação de substâncias de recrutamento de osteoblastos da superfície óssea reabsorvida, e à quimiotaxia pelas substâncias de cimentação. Conforme os osteoblastos completam a sua síntese da matriz óssea e se afastam da linha de cimento, eles gradualmente se achatam. Alguns osteoblastos tornam-se células de revestimento ósseo, e alguns se tornam osteócitos, mas até 65% dos osteoblastos que originalmente se reúnem no local de remodelação morrem por apoptose. É o equilíbrio entre a proliferação celular e a apoptose que determina a quantidade de trabalho realizado por essas células.

Normalmente, até 70% da mineralização do osteoide depositado pelos osteoblastos começa dentro de 4 a 12 dias e prossegue a cerca de 1 μm por dia, mas, na osteomalacia, a deposição mineral no osteoide retarda ou para completamente, enquanto os osteoblastos continuam a fazer o osteoide, que então se acumula em quantidades excessivas. Portanto, a largura normal do osteoide é cerca de 4 a 12 μm, mas na osteomalacia a largura do osteoide pode tornar-se drasticamente aumentada. Dependendo da extensão do atraso na mineralização, a osteomalacia franca pode levar muitos anos para se desenvolver. Em indivíduos normais, a mineralização futura prossegue lentamente ao longo de meses ou anos e à custa de deslocamento da água nos cristais de hidroxiapatita, resultando em fragilidade moderadamente aumentada e na eventual necessidade de um outro ciclo de remodelação. Muito embora 1 milhão de UMBs estejam sob remodelação a cada dia, a massa óssea em um adulto saudável é preservada graças a um balanço extremamente limitado entre a quantidade de osso reabsorvida e a quantidade formada durante cada ciclo de remodelação. Assim, o esqueleto adulto é quase completamente regenerado a cada 10 anos.

A mineralização requer a disponibilidade de cálcio e fósforo suficiente no local da remodelação, a presença de uma matriz colágena óssea normal, a ausência de inibidores de mineralização, e uma quantidade adequada de atividade de fosfatase alcalina esquelética. Defeitos nesses requisitos são a causa da maior parte das formas de osteomalacia. A deficiência de vitamina D por si só tem sido tradicionalmente incriminada como a causa da osteomalacia, mas, hoje, considerável evidência indica que a mineralização anormal associada a deficiência de vitamina D depende mais da deficiência de cálcio e fósforo do que da ausência de um efeito direto da vitamina D nas células ósseas. A função primária da vitamina D é proporcionar níveis adequados de cálcio e fósforo, aumentando a sua absorção intestinal. A acidose metabólica crônica também tem sido identificada como uma causa de osteomalacia, mas as evidências sugerem que a doença óssea associada à acidose metabólica crônica é primariamente devido à hipofosfatemia associada.

Manifestações clínicas

A apresentação clínica da osteomalacia depende de três manifestações que se sobrepõem. Aquelas devido ao distúrbio subjacente, como a doença gastrointestinal ou cirurgia (especialmente a ressecção, grampeamento, ou desvio gástrico para tratamento da obesidade, e má absorção intestinal); aquelas devido à hipocalcemia ou hipofosfatemia, e aquelas decorrentes diretamente da doença óssea. Os sintomas e sinais mais comuns são dor óssea, fraqueza muscular e sensibilidade óssea. A dor óssea geralmente é inespecífica e mal localizada. Devido à escassez de achados, as dores são frequentemente atribuídas a reumatismo ou neurose. Podem ser pior à noite e após movimentos bruscos como virar na cama ou a mudança da posição sentada para a posição em pé. Na maioria das vezes, a dor é na região lombar, pelve e pernas e é pior ao carregar peso, resultando em uma marcha característica, sem gingado e com pés chatos, agravada pela fraqueza muscular proximal. A marcha tem sido referida como "caminhada da mãe-pinguim". Os pacientes podem queixar-se de que só podem subir escadas segurando no corrimão ou levantar-se de uma cadeira ou ir ao banheiro usando as mãos para dar impulso. A diminuição da força é geralmente muito maior do que o grau de perda de massa muscular. As fasciculações estão ausentes e tanto os reflexos quanto as sensações permanecem normais. Os músculos bulbares, faciais e oculares são sempre poupados. No entanto, a fraqueza muscular é ausente quando a osteomalacia ocorre devido à hipofosfatemia ligada ao X (Tabela 244-1). Muitas vezes, a sensibilidade óssea pode ser provocada pela compressão torácica ou pressão na tíbia, punhos, ramo púbico ou cristas ilíacas. A hipocalcemia é geralmente de leve a moderada, mas raramente pode ser grave o suficiente para apresentar-se com parestesias, cãibras musculares, um sinal de Chvostek positivo ou convulsões. Se a osteomalacia for confundida com osteoporose e o tratamento for iniciado com um bifosfonato, o paciente pode referir parestesias, cãibras musculares e palpitações de início recente. Esse cenário não é incomum, porque o tratamento antirreabsortivo interfere com o hiperparatireoidismo secundário compensatório e agrava a hipocalcemia.

Diagnóstico

As alterações bioquímicas dependem da fase da doença e da sua etiologia. Na deficiência de vitamina D, a hipofosfatemia precede e é mais grave do que a hipocalcemia por causa do hiperparatireoidismo secundário ou compensatório (Cap. 245) que invariavelmente já acompanha o transtorno quando a osteomalacia se instala. Na má absorção, a hipomagnesemia pode contribuir para a hipocalcemia, e a hipoalbuminemia pode levar a um falso diagnóstico de hipocalcemia. O aumento da atividade da fosfatase alcalina sérica é classicamente associado a osteomalacia por deficiência de vitamina D, mas não é uma pista precoce ou confiável, pois alguns pacientes podem ter níveis normais ou limítrofes. Os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D são frequentemente menores que 10 a 15 ng/mL. Em contraste, os níveis séricos de 1,25-di-hidroxivitamina D são geralmente elevados devido ao hiperparatireoidismo concomitante e não contribuem para o diagnóstico de osteomalacia, exceto nas raras anomalias de resistência à vitamina D (quando os níveis de 1,25-di-hidroxivitamina D podem ser extraordinariamente altos) ou quando há defeito na 1-hidroxilação (e os níveis de 1,25-di-hidroxivitamina D sérica são baixos). Um padrão bem diferente ocorre na hipofosfatasia hereditária: a 25-hidroxivitamina D sérica e o cálcio são normais, o fósforo e os níveis de vitamina B_6 estão no limite superior da normalidade ou francamente elevados, e a atividade da fosfatase alcalina está abaixo do limite da normalidade.[4]

Os achados radiográficos podem estar ausentes na osteomalacia precoce, e apenas as margens desfocadas do osso esponjoso com córtices finos podem ser observados. A presença de bandas radiolúcidas bilaterais, finas (2 a 3 mm), conhecidas como *pseudofraturas* (Fig. 244-1), localizadas perpendicularmente à superfície do periósteo nas costelas, ramo púbico e isquiático, no colo do fêmur e metatarsos, e abaixo da cavidade glenoide na escápula, e é geralmente considerada patognomônica da osteomalacia, mas esse sinal radiográfico clássico é pouco frequente hoje. Raramente, pode ser visto em distúrbios que não têm tecido osteoide excessivo. Essas pseudofraturas (às vezes chamadas de *zonas de Looser* ou *fraturas de Milkman*) mostram aumento da captação na cintilografia óssea (Fig. 244-2) e podem induzir a uma

busca inadequada por um tumor maligno primário. Os T-escores da densidade mineral óssea são frequentemente −3 ou −4, com a densidade radial diafisária menor do que a da coluna lombar ou fêmur proximal total.

FIGURA 244-1 **Evidência radiográfica de uma pseudofratura do colo do fêmur leva à suspeita de osteomalacia (*seta*).**

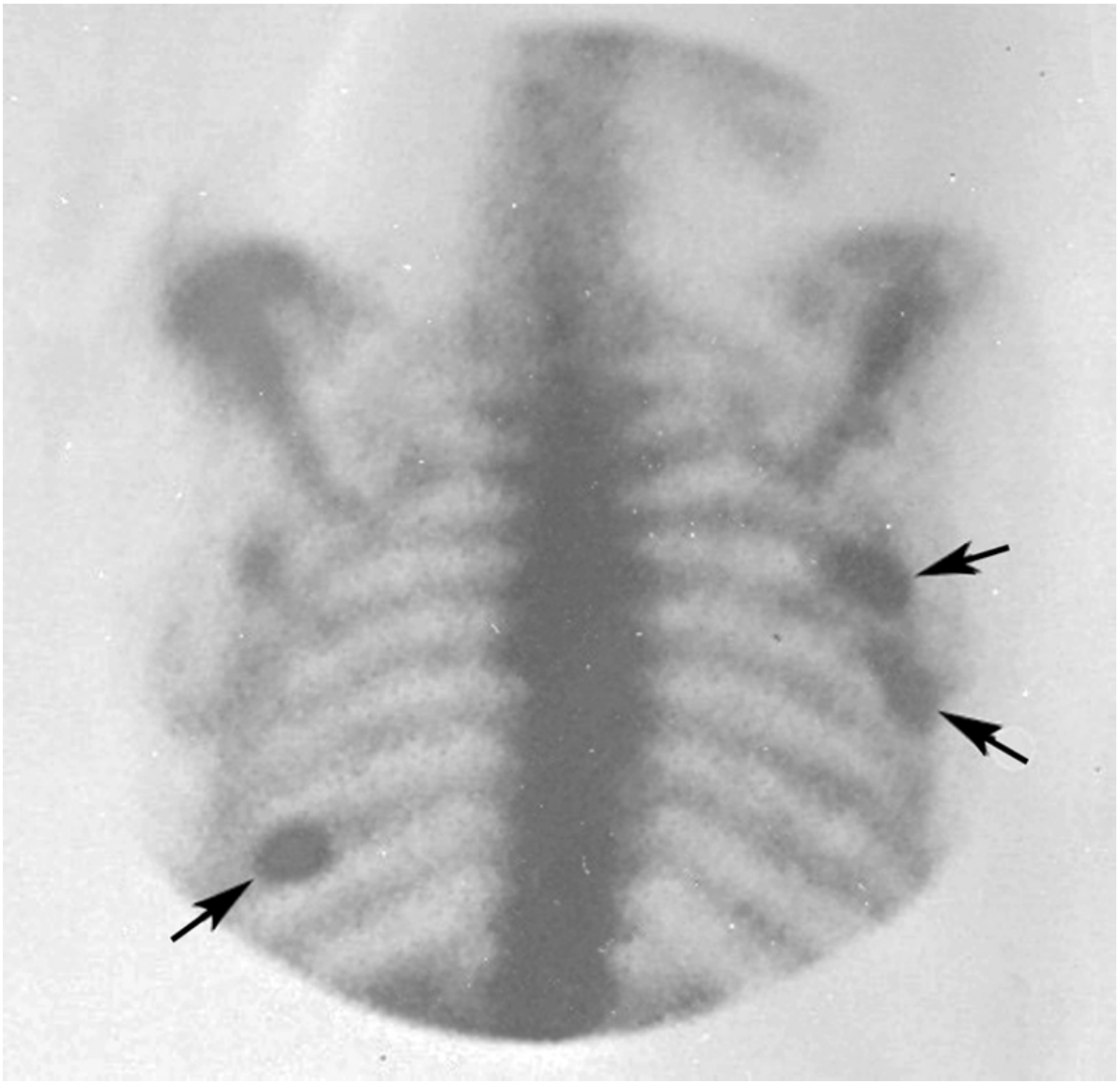

FIGURA 244-2 **Na osteomalacia, o aumento da captação focal do radionuclídeo na cintilografia óssea pode erroneamente sugerir doença metastática (*setas*).**

Apesar de os achados clínicos, radiológicos e bioquímicos poderem sugerir osteomalacia, a ausência desses achados não pode excluir o diagnóstico. O exame histológico quantitativo do osso descalcificado, portanto, é necessário para estabelecer a presença inequívoca de osteomalacia (Fig. 244-3). Os critérios dinâmicos rigorosos para o reconhecimento histológico de osteomalacia são necessários para preservar as conotações tradicionais clínicas, bioquímicas e terapêuticas do termo. Portanto, uma revisão dos achados histológicos ósseos quantitativos ou histomorfometria na osteomalacia é útil.[5] O diagnóstico histomorfométrico da osteomalacia exige a presença simultânea de três achados: (1) excesso de osteoide (área osteoide >10% da área de osso esponjoso; normal é <4%), (2) aumento da largura osteoide (>15 μm; normal é 4 a 12 μm) (3) e prolongamento do tempo de mineralização (>100 dias; normal é de 9 a 20 dias), que é determinado pela largura osteoide dividida pela distância entre extensão linear da dupla marcação de tetraciclina observada no osso após o paciente receber dois cursos de tetraciclina oral separados por um intervalo. A tetraciclina é depositada no início da formação de cristais de hidroxiapatita e gera faixas brilhantes na interface entre osso mineralizado e osteoide, sob microscopia de fluorescência. Se os dois cursos de tetraciclina (1 g/dia durante 3 dias) forem separados por um intervalo de 14 dias, a taxa de mineralização (μm/dia) pode ser calculada medindo-se a distância média entre a dupla marcação dividida pelo número de dias entre os dois cursos. Quando a dupla marcação é numerosa e largamente espaçada, a mineralização está intacta, e o excesso de osteoide deve ser devido ao aumento do metabolismo ósseo. A escassez de rótulos de tetraciclina que são estreitamente espaçados indica que há excesso de osteoide presente, e ele deve ser devido à mineralização atrasada ou interrompida pela osteomalacia (Fig. 244-4).

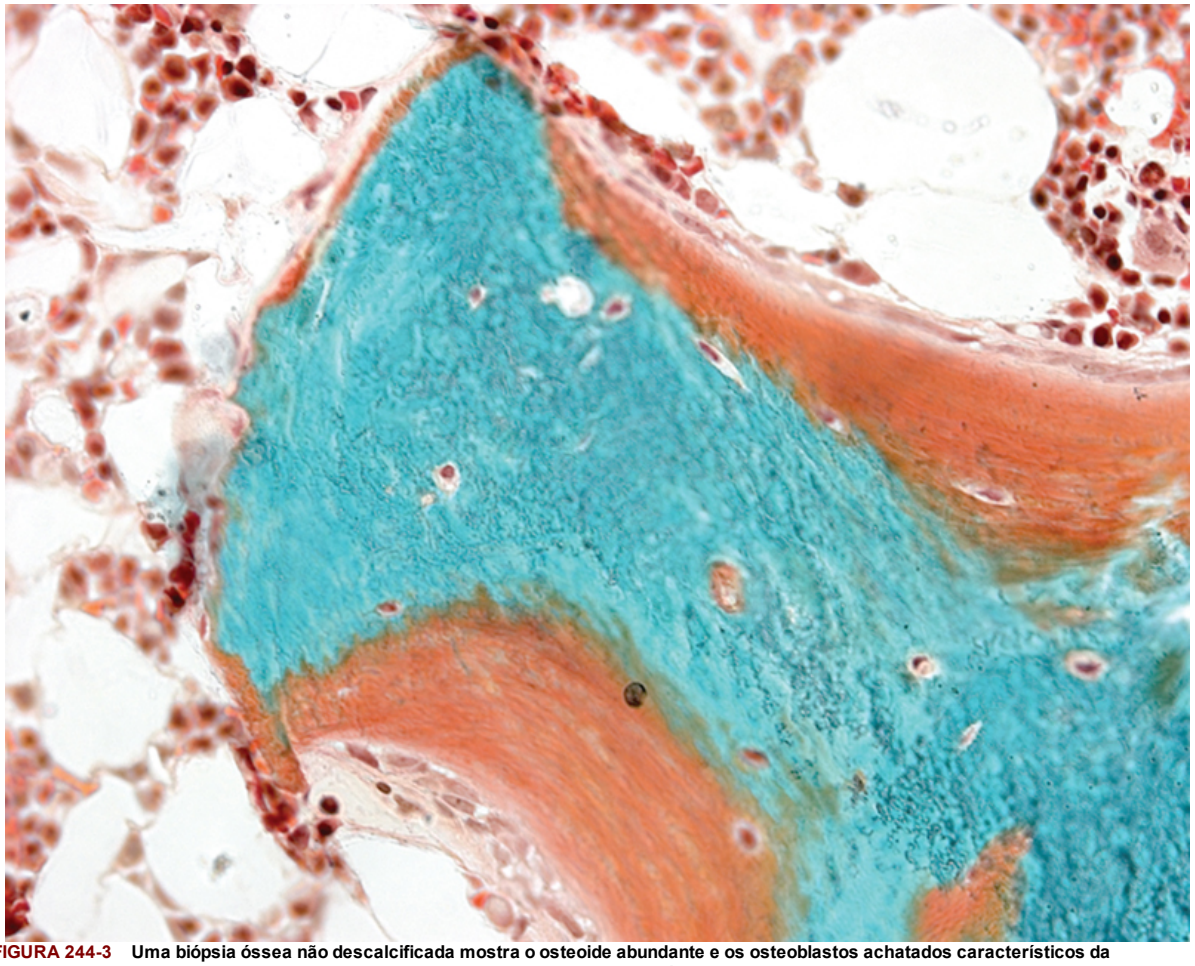

FIGURA 244-3 **Uma biópsia óssea não descalcificada mostra o osteoide abundante e os osteoblastos achatados característicos da osteomalacia (normalmente, o osso mineralizado aparece em *azul*, e o osteoide é *vermelho*.)**

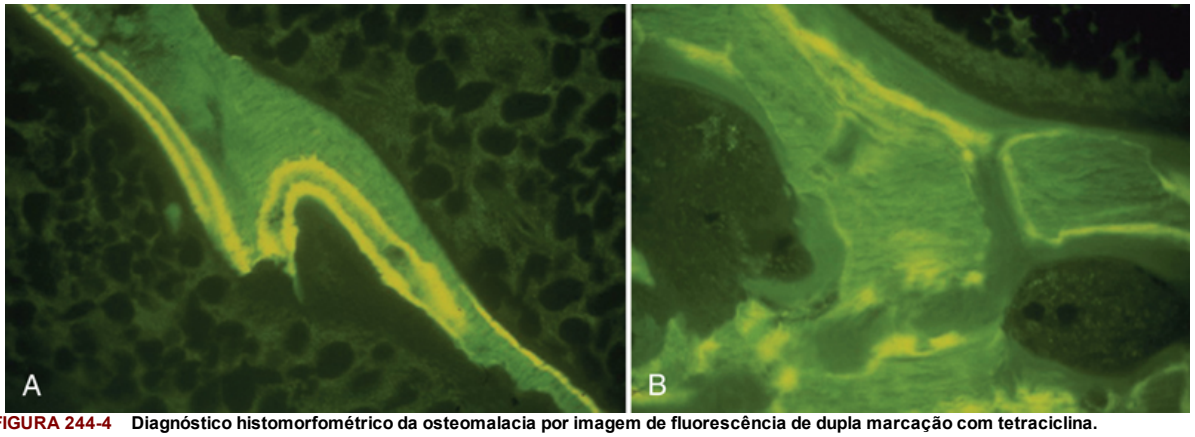

FIGURA 244-4 **Diagnóstico histomorfométrico da osteomalacia por imagem de fluorescência de dupla marcação com tetraciclina.** **A,** A dupla marcação com tetraciclina é numerosa, discreta e amplamente espaçada, como é típico da mineralização intacta. **B,** A marcação com tetraciclina é tênue e esparsa, apesar da administração dos dois cursos de tetraciclina por via oral, indicando que a mineralização deve estar atrasada ou ter cessado, como é típico na osteomalacia.

Portanto, o excesso de osteoide pode decorrer de dois mecanismos distintos. A osteomalacia é a consequência do defeito de mineralização, enquanto a produção osteoide continua. No entanto, também acontecerá acúmulo de osteoide se a formação de osso estiver acelerada e a taxa de deposição de osteoide exceder a taxa de mineralização, como ocorre nos estados de aumento importante do metabolismo ósseo, como hiperparatireoidismo (Cap. 245), doença de Paget (Cap. 247) ou tirotoxicose (Cap. 226). Mesmo considerando o fato de os osteoblastos na osteomalacia serem geralmente escassos e achatados, enquanto eles são numerosos, grandes e cuboides na remodelação óssea elevada, esses dois grupos de doenças só podem ser diferenciados apropriadamente pela marcação com tetraciclina. O tratamento do aumento do metabolismo ósseo e da mineralização defeituosa é completamente diferente e é por isso que os três critérios histomorfométricos são necessários. Além disso, a avaliação de cada um dos critérios isoladamente tem limitações. Em relação ao primeiro requisito, um pequeno aumento na área osteoide em relação a área óssea total pode ocorrer na osteoporose com uma diminuição na quantidade de osso mineralizado. No segundo requisito, as amplas bainhas de osteoide podem ser vistas em algumas amostras obtidas em pacientes com hiperparatireoidismo secundário grave, como aqueles em tratamento de hemodiálise de manutenção (Cap. 131). No terceiro requisito, redução da taxa de aposição mineral e aumento do intervalo de mineralização são indícios inespecíficos de defeito na síntese de matriz pelos osteoblastos, como é frequentemente encontrado em pacientes com osteoporose involucional. Somente quando todos os três requisitos são cumpridos é que o diagnóstico de osteomalacia é conclusivo.

Diversas causas presumidas de osteomalacia (anticonvulsivantes, acidose metabólica sem hipofosfatemia, pseudo-hipoparatireoidismo e insuficiência renal crônica) não têm cumprido todos os requisitos e representam principalmente hiperparatireoidismo secundário. Os pacientes com a síndrome nefrótica perdem albumina e os metabólitos de vitamina D na urina, mas as evidências indicam que o cálcio ionizado sérico e os níveis de hormônio da paratireoide são normais e que a doença óssea metabólica em adultos com a síndrome nefrótica é ausente. Fraqueza muscular e dor óssea são significativamente mais comuns em pacientes nos quais o diagnóstico histológico rigoroso de osteomalacia foi comprovado. No entanto, a biópsia óssea nem sempre é necessária para ter razoável certeza do diagnóstico. Quando a biópsia é necessária, o patologista local deve estar familiarizado com o processamento de espécimes ósseas não descalcificadas e incorporação em plástico, caso contrário, a melhor solução é encaminhar o paciente para um centro de histomorfometria óssea para biópsia. Isso assegura uma comunicação satisfatória entre clínico, operador e patologista e é a melhor garantia contra as amostras incompletas de ossos quebrados, fragmentados ou acidentalmente descalcificados. Essa referência pode ser

indispensável na avaliação de um paciente com doença excepcionalmente dolorosa ou perda progressiva da densidade mineral óssea, particularmente quando os resultados do exame físico, radiografias e os resultados bioquímicos são ambíguos. A biópsia também pode ser indicada em pacientes com hipofosfatemia crônica inexplicável.

A melhor abordagem é evitar negligenciar o diagnóstico da osteomalacia, mantendo um alto grau de suspeita nos quadros clínicos típicos.[6] Isto é especialmente importante porque osteomalacia pode geralmente ser tratada com sucesso. Uma investigação para osteomalacia é indicada em pacientes idosos com dor nos ossos e fraqueza muscular, em pacientes com cirurgia gástrica e baixa densidade mineral óssea ou dor óssea e em pacientes com hipofosfatemia persistente. Os aumentos inexplicáveis da atividade da fosfatase alcalina sérica ocorrem geralmente devido a fármacos (p. ex., anticonvulsivantes, esteroides anabolizantes, fenotiazinas, ou antibióticos) ou doença de Paget do osso (Cap. 247), mas podem ser a única pista bioquímica para osteomalacia em um paciente com desconforto esquelético variável. As fraturas bilaterais ou de consolidação lenta também devem incluir uma investigação para a osteomalacia.

Tratamento

No sentido de facilitar a compreensão do tratamento da osteomalacia, pode-se classificar a doença em quatro subgrupos. O *primeiro subgrupo* é a osteomalacia devido aos distúrbios de absorção de vitamina D ou metabólitos; o *segundo* é a osteomalacia devido à hipofosfatemia crônica. A maioria dos pacientes com osteomalacia estará nesses primeiros dois subgrupos. O tratamento da osteomalacia causada por esses dois subgrupos é discutido em detalhe nas duas seções seguintes. O *terceiro subgrupo* inclui a osteomalacia causada pelos inibidores de mineralização, como o etidronato (o primeiro bifosfonato oral, agora raramente utilizado na América do Norte e no Brasil); altas doses de fluoreto; acúmulo esquelético de alumínio a partir de água utilizada para a diálise ou como um contaminante em soluções utilizadas para a nutrição parenteral (agora raramente visto); sobrecarga de ferro na talassemia; e cádmio, que induz a lesão tubular proximal da síndrome de Fanconi e causa osteomalacia devido à hipofosfatemia resultante. O *quarto subgrupo* inclui diversas causas de osteomalacia que não possuem tratamento específico, mas felizmente são muito raras. Esse último subgrupo inclui as formas variáveis da hipofosfatasia hereditária, causada por uma deficiência da fosfatase alcalina não tecido-específica (osso, fígado, rim) (embora ensaios terapêuticos tenham demonstrado que a substituição enzimática é eficaz); osteomalacia axial, um distúrbio osteosclerótico esporádico que afeta principalmente os homens de meia-idade e apresenta-se com dor branda a moderada da coluna vertebral e pelve (mas sem fraturas), aparentemente devido à produção de uma matriz óssea anormal e fracamente mineralizada por osteoblastos; e *fibrogenesis imperfecta ossium*, outro transtorno esporádico apresentando dor óssea intratável e fraturas principalmente em homens e mulheres de meia-idade, aparentemente também devido à produção de uma matriz óssea anormal pelos osteoblastos. Na osteomalacia axial e *fibrogenesis imperfecta ossium*, os níveis séricos de cálcio, fósforo e de vitamina D são normais, mas a atividade da fosfatase alcalina sérica pode ser aumentada. As medidas gerais para este último subgrupo incluem aconselhamento nutricional de rotina e prevenção de perda óssea devido à osteoporose pós-menopausa ou involucional. A terapia com alta doses de vitamina D nesses distúrbios pode causar nefrocalcinose, nefrolitíase e insuficiência renal, e deve ser evitada.

Osteomalacia devido a Distúrbios da Vitamina D

Anemia ferropriva, hipocalcemia, perda de peso, glossite ou erupção cutânea pruriginosas e desconforto ósseo em um paciente com baixa densidade mineral óssea sugerem o diagnóstico de doença celíaca, mesmo sem sintomas gastrointestinais. Esses sinais sugerem a necessidade de testar para anticorpos imunoglobulina A antiendomísio e antitransglutaminase tecidual. A terapia com colestiramina para doença hepática pode aumentar a má absorção de vitamina D por se ligar a sais biliares. O abuso de laxantes pode causar osteomalacia e resistência grave à suplementação de vitamina D, incluindo o tratamento com calcitriol. Os conselhos sobre nutrição e exposição solar, a descontinuação de medicamentos associados a osteomalacia, a adesão a uma dieta livre de glúten e a reposição de enzimas pancreáticas podem curar o defeito de mineralização em casos leves, sem a necessidade de tratamento adicional.

Os pacientes com doença grave geralmente precisam de vitamina D e suplementação de cálcio. As doses de substituição dependem do nível sérico de 25-hidroxivitamina D, como mostrado na Tabela 244-2. Dado que as doses farmacológicas de qualquer preparação de vitamina D têm o risco de causar intoxicação por vitamina D, o aumento na dose deve ser feito cuidadosamente. O intervalo entre incrementos da dose deverá ser de pelo menos o tempo necessário para atingir os efeitos máximos e adicionalmente cerca de 50%. Contudo, a experiência com as doses indicadas na Tabela 244-2 indica que os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D raramente atingem 80 a 100 ng/mL. A intoxicação por vitamina D é improvável mesmo com níveis de 200 a 250 ng/mL. O objetivo é aumentar o nível de 25-hidroxivitamina D sérica para mais de 30 ng/mL e restaurar a concentração elevada de hormônio paratireoide ao normal sem hipercalcemia ou hipercalciúria. A excreção de cálcio urinário deve ser monitorada quando o tratamento tiver normalizado o nível de cálcio no soro. A proporção de cálcio para a creatinina urinária (mg/mg) deve ser mantida abaixo de 0,22. Cerca de 1 a 1,5 g/dia de cálcio oral elementar é uma dose inicial razoável. Pequenas doses frequentes (três vezes ao dia) são mais eficazes e toleráveis do que as maiores, e a absorção de suplementos de cálcio é reforçada com as refeições. A maioria dos pacientes se dá bem com os preparos de cálcio utilizados para a osteoporose, como carbonato de cálcio (40% de cálcio como no Ss-Cal® ou equivalente) ou citrato de cálcio (21% de cálcio como no Caltrate® ou equivalente). Em alguns pacientes que não toleram o carbonato de cálcio, o citrato de cálcio pode ser utilizado, ocasionando menos sintomas gastrointestinais com a utilização das formulações de chocolate ou café com sabor conhecidos como Viativ® (500 mg de cálcio por comprimido). O teor de vitamina D destes suplementos de cálcio é trivial no tratamento de osteomalacia.

Tabela 244-2

Preparos de vitamina d para o tratamento da osteomalacia

	VITAMINA D_2 (COLECALCIFEROL)	CALCITRIOL ($1,25[OH]_2D_3$)
Nome comercial	Calciferol, BIOTECH[†]	Calcitriol
Forma de dosagem	Cápsulas: 50.000 unidades = 1,25 mg	Cápsulas: 0,25 e 0,50 µg
Posologia:		0,50 a 2,0 µg/dia
Se 25(OH)D sérica = 20 a 30 ng/mL	50.000 unidades uma vez por semana × 10 semanas[*] e, em seguida, uma vez ao mês	
Se 25(OH)D sérica = 10 a 20 ng/mL	50.000 unidades duas vezes por semana × 10 semanas[*] e, em seguida, duas vezes ao mês	
Se 25(OH)D sérica = menos que 10 ng/mL	50.000 unidades três vezes por semana × 10 semanas[*] e, em seguida, três vezes ao mês	
Posologia em casos resistentes	Até 50.000 unidades por dia	5 a 20 µg/dia
Tempo para atingir os efeitos máximos	4 a 10 semanas	3 a 7 dias
Persistência dos efeitos após a cessação	6 a 30 semanas	3 a 7 dias
Custo nos Estados Unidos	US$ 40/100 cápsulas de 50.000 unidades	US$ 130/100 cápsulas de 0,25 µg
		US$ 150/100 cápsulas de 0,5 µg

25(OH)D = 25-hidroxivitamina D.

[*] Se não >30 ng/mL após 10 semanas, excluir a má absorção, enteropatia por glúten e a não aderência. Colecalciferol de alta qualidade, livre de glúten, leite, ovo, nozes, soja ou corantes artificiais pode ser obtido em

[†] BIOTECH, no 1-800-345-1199. Os tratamentos semanais de bronzeamento artificial em leito podem ser usados se a terapia por via oral de vitamina falhar, ou o uso de calcitriol, mais dispendioso, pode ser necessário.

Em pacientes com má absorção, os requisitos de vitamina D podem aumentar durante os períodos de diarreia aumentada, e o calcitriol pode ser mais facilmente absorvido nesses pacientes. O seu rápido início de ação e clareamento após a cessação propiciam segurança ao tratamento, embora a um custo muito maior. Cálcio,

fósforo, potássio, magnésio, multivitaminas e esteroides gonadais também podem ser benéficos em pacientes com má absorção. Alguns pacientes não toleram qualquer forma oral de vitamina D, e as preparações de ergocalciferol parenteral disponíveis na América do Norte são ineficazes. Esses pacientes podem melhorar, embora não voltem ao normal, através da utilização de sessões semanais de bronzeamento artificial em áreas do corpo normalmente não expostas ao sol, com intuito de minimizar o risco de câncer de pele induzido por energia solar. O calcitriol é o fármaco de escolha em pacientes com raquitismo autossômico recessivo dependente de vitamina D tipo I, em que a enzima 1 α-hidoxilase necessária para converter a 25-hidroxivitamina D em 1,25-di-hidroxivitamina D é deficiente. No raquitismo dependente de vitamina D tipo II, para outra doença autossômica recessiva rara apresentando-se com alopecia e insensibilidade periférica a 1,25-di-hidroxivitamina D podem ser necessárias doses extremamente elevadas de calcitriol. Se o tratamento oral falhar, as infusões noturnas de cálcio e fósforo têm sido bem-sucedidas, proporcionando evidência adicional de que a osteomalacia decorre de cálcio e fósforo inadequados em vez do defeito no metabolismo da vitamina D.

Um aumento na atividade de fosfatase alcalina sérica (o "pico" da cura) e um pequeno aumento nos níveis de cálcio no soro e na urina são os primeiros sinais de tratamento eficaz. Depois disso, o nível de atividade sérica de fosfatase alcalina cai progressivamente à medida que a cura ocorre. No início da terapia, os níveis séricos de cálcio devem ser medidos em intervalos semanais. Se a hipoalbuminemia está presente, as determinações de cálcio ionizado sérico são mais úteis. Quando a terapia parece estabilizada, os intervalos quinzenais ou mensais são suficientes para os primeiros 3 ou 4 meses, mas mesmo com terapia em longo prazo as medidas devem ser de pelo menos duas ou três vezes por ano. Em alguns pacientes com osteomalacia grave, dores ósseas e parestesias podem aumentar, e os níveis séricos de cálcio podem diminuir durante as primeiras semanas de terapia. Isto ocorre devido ao aumento da avidez esquelética pelo mineral durante a cura e indica a necessidade de suplementos de cálcio adicionais.

Osteomalacia devido a Hipofosfatemia

A terapia de hipofosfatemia crônica visa à manutenção das concentrações normais de fósforo no soro, sem indução de hiperparatireoidismo secundário ou nefrocalcinose. Essa tarefa consideravelmente difícil requer doses divididas de suplementos de fósforo (1 a 3 g/dia) e calcitriol (1 a 4 μg/dia) para aumentar a absorção de fósforo e evitar o aumento do hormônio da paratireoide (Tabelas 244-2 e 244-3). Se o hiperparatireoidismo secundário induzido por fósforo se desenvolve, os suplementos de fósforo são rapidamente excretados e a terapia não só é inútil, mas também pode provocar a doença óssea adicional do hiperparatireoidismo (Cap. 253). Exame inicial e seguimento anual com ultrassom renal são necessários para reconhecer a nefrocalcinose precoce ou a nefrolitíase.

Tabela 244-3

Preparos de fosfato para o tratamento da osteomalacia

PREPARO	MARCAS E FORMA DE COMPRIMIDOS	CONTEÚDO DE SÓDIO (MEQ)	CONTEÚDO DE POTÁSSIO (MEQ)	QUANTIDADE QUE CONTÉM 1 GRAMA DE FÓSFORO ELEMENTAR
Neutra-Phos	0	28,5	28,5	4 unidades de cápsulas*
Neutra-Phos-K	0	0	57,0	4 unidades de cápsulas*
K-Phos Neutral	"Beach 11-25" alongado	50,4	4,6	4 comprimidos
K-Phos Original	"Beach 1111" arredondado	0	33,0	9 comprimidos

* Cada cápsula de dose unitária é reconstituída com 75 mL de água, suco de frutas ou refrigerante, e essa formulação é preferida pelas crianças. A cápsula de dose unitária contém o concentrado em pó e não é para ser engolida sem diluição. Os adultos preferem os comprimidos K-Phos Neutral.

A hipofosfatemia ligada ao X (XLHR ou HYP) é a causa mais comum de hipofosfatemia crônica, e na presença de uma história familiar positiva, o início na infância e pernas arqueadas geralmente confirmam o diagnóstico. O tratamento com um anticorpo anti-FG23 pode elevar o fósforo sérico e os níveis de 1,25-di-hidroxivitamina D,[A1] embora os benefícios em longo prazo ainda não sejam conhecidos. No entanto, alguns pacientes com hipofosfatemia têm história familiar autossômica dominante e apresentam-se na vida adulta com osteomalacia, mas sem deformidades dos membros inferiores. Tal como os pacientes afetados com XLHR ou HYP, esses pacientes podem apresentar dor óssea, pseudofraturas e níveis no limite superior da normalidade ou francamente elevados de fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF23), uma proteína fosfatúrica que interfere com a 1-hidroxilação da 25-hidroxivitamina D.[7] Pacientes com osteomalacia hipofosfatêmica autossômica dominante (ADHR) parecem desenvolver as perdas de fosfato renal na adolescência ou na idade adulta, enquanto em outros pacientes com ADHR esse defeito desaparece à medida que eles envelhecem. Um problema de diagnóstico surge quando um paciente com hipofosfatemia crônica apresenta-se sem história familiar positiva ou pernas arqueadas, porque esta apresentação se assemelha à de pacientes com osteomalacia oncogênica. Essa doença está associada com uma variedade de tumores mesenquimais benignos pequenos, difíceis de encontrar, que secretam FGF23.[8,9] Dor muscular, fraqueza, fraturas e osteomalacia características dessa síndrome ocorrem devido à hipofosfatemia agravada pelos níveis inadequadamente baixos de 1,25-di-hidroxivitamina D. A osteomalacia oncogênica também é tratada com suplementação de fósforo e calcitriol até que o tumor indutor de hipofosfatemia seja localizado e ressecado. Uma melhora na localização do tumor tem sido relatada com a tomografia por emissão de pósitrons e tomografia computadorizada.[9-11] A correção cirúrgica de deformidades deve ser adiada até que o tratamento clínico atinja níveis persistentemente normais de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina. Uma exceção a essa regra é uma fratura aguda do colo femoral. A reparação cirúrgica imediata pode ser essencial para evitar a osteonecrose. A osteomalacia oncogênica raramente ocorre com os tumores malignos que secretam FGF23, mas, a menos que a ressecção cirúrgica seja completa, a osteomalacia irá persistir. Evidências recentes sugerem que os tumores em locais cirurgicamente difíceis podem ser tratados com ablação por radiofrequência.[12] Hipofosfatemia induzida por antiácidos devido à ingestão de grandes quantidades de antiácidos que se ligam ao fosfato se tornou rara, devido ao maior uso de inibidores da bomba de prótons, mas ainda ocorre ocasionalmente.

Prevenção

Aconselhamento sobre a suplementação de vitamina D deveria ajudar a prevenir a osteomalacia causada pela deficiência de vitamina D, mas isso se provou difícil porque os suplementos de rotina podem ser inadequados e a aderência a suplementos nutricionais é ruim. A dose ideal de suplementação de vitamina D não é clara, mas a maioria dos problemas ósseos e minerais é evitada por 50.000 unidades de ergocalciferol dadas uma vez por mês. As exceções notáveis ocorrem em pacientes com doença celíaca, cirurgia gástrica ou *bypass* para obesidade, que muitas vezes exigem quantidades muito maiores (Tabela 244-2). Em pacientes com osteomalacia devido à hipofosfatemia, a necessidade de suplementação de fósforo pode ser permanente. Raras exceções ocorrem na osteomalacia oncogênica se a remoção cirúrgica completa ou destruição do tumor é realizada.

Prognóstico

A resposta ao tratamento apropriado na maioria das formas de osteomalacia é geralmente excelente. A melhora da dor óssea e fraqueza muscular geralmente ocorre dentro de 2 ou 3 meses, e a cura de lesões ósseas, no prazo de 6 a 18 meses. Dependendo da quantidade do excesso de osteoide, a repetição das determinações da densidade mineral óssea pode mostrar até 20% de ganho na coluna lombar e fêmur proximal total. No entanto, a densidade óssea na diáfise radial pode não melhorar, devido à perda irreversível de osso cortical resultante de hiperparatireoidismo secundário prolongado. Além disso, se houve diminuição do volume ósseo, além do tecido osteoide em excesso, a recuperação do esqueleto pode ser incompleta, e o risco de fraturas permanecer aumentado.

Referência de Grau A

A1. Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD, et al. Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest*. 2014;124:1587–1597.

Referências Gerais

1. Elder CJ, Bishop NJ. Rickets. *Lancet*. 2014;383:1665–1676.
2. Peris P, Martinez-Ferrer A, Monegal A, et al. 25 Hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2012;51:54–58.
3. van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25:671–680.
4. Berkseth KE, Tebben PJ, Drake MT. Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults. *Bone*. 2013;54:21–27.
5. Kulak CA, Dempster DW. Bone histomorphometry: a concise review for endocrinologists and clinicians. *Arq Bras Endoocrinol Metab*. 2010;54:87–98.
6. Priemel M, von Domarus C, Klatte TO, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res*. 2010;25:305–312.
7. Quarles LD. Dem bones" are made for more than walking. *Nat Med*. 2011;17:428–430.
8. Manger B, Schett G. Paraneoplastic syndromes in heumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:663–670.
9. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, et al. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18:53–77.
10. Chong WH, Andreopoulou P, Chen CC, et al. Tumor localization and biochemical response to cure in tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res*. 2013;28:1386–1398.
11. Clifton-Bligh RJ, Hofman MS, Duncan E, et al. Improving diagnosis of tumor-induced osteomalacia with gallium-68 DOTATATE PET/CT. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:687–694.
12. Jadhav S, Kasaliwal R, Shetty NS, et al. Radiofrequency ablation, an effective modality of treatment in tumor-induced osteomalacia: a case series of three patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3049–3054.

Glândulas paratireoides, hipercalcemia e hipocalcemia

Rajesh V. Thakker

Metabolismo do cálcio

Um organismo adulto saudável tem um total de 1 kg de cálcio; cerca de 99% deste está presente dentro da estrutura cristalina do osso mineral, e menos de 1% está na forma solúvel nos compartimentos dos fluidos extracelulares e intracelulares. No compartimento de fluido extracelular (FEC), cerca de metade do cálcio total está ionizado, e o restante está principalmente ligado à albumina ou complexado com contra-íons. O cálcio ionizado no FEC desempenha um papel importante em muitas vias fisiológicas, incluindo a contração muscular, secreção de neurotransmissores e hormônios, e vias de coagulação. As concentrações séricas de cálcio ionizado variam de 4,65 a 5,25 mg/dL (1,16 a 1,31 mmol/L), e a concentração sérica de cálcio total varia de 8,5 a 10,5 mg/dL (2,12 a 2,62 mmol/L).[1] No entanto, a razão habitual de 2:1 de cálcio total pelo ionizado pode ser perturbada por distúrbios tais como acidose metabólica, que reduz a ligação de cálcio pelas proteínas, ou por alterações na concentração de proteínas, devido a cirrose, desidratação, estase venosa ou mieloma múltiplo 1. Desse modo, as concentrações séricas de cálcio total são ajustadas, ou "corrigidas", a uma concentração de albumina de referência: o valor de cálcio sérico total efetivo é ajustado pela adição ou subtração de 0,8 mg/dL (0,016 mmol/L) para cada 1 g/dL (1 g/L) de albumina abaixo ou acima da concentração de albumina de referência de 4 g/dL (40 g/L), respectivamente.

O controle do cálcio corporal envolve um equilíbrio entre os valores que são absorvidos pelo intestino, depositados no osso e nas células e excretados a partir do rim (Fig. 245-1).[2] Esse equilíbrio delicado, que envolve os três órgãos, está principalmente sob o controle do hormônio da paratireoide (PTH), que é sintetizado e segregado pelas glândulas paratireoides. A hipocalcemia leva a um aumento da secreção de PTH, enquanto a hipercalcemia resulta na secreção diminuída de PTH. A regulação do cálcio extracelular ocorre através de interações complexas (Fig. 245-2) nos órgãos-alvo do hormônio principal de regulação de cálcio, o PTH, e vitamina D e seus metabólitos ativos, 1,25-di-hidroxivitamina D (1,25[OH]$_2$D).

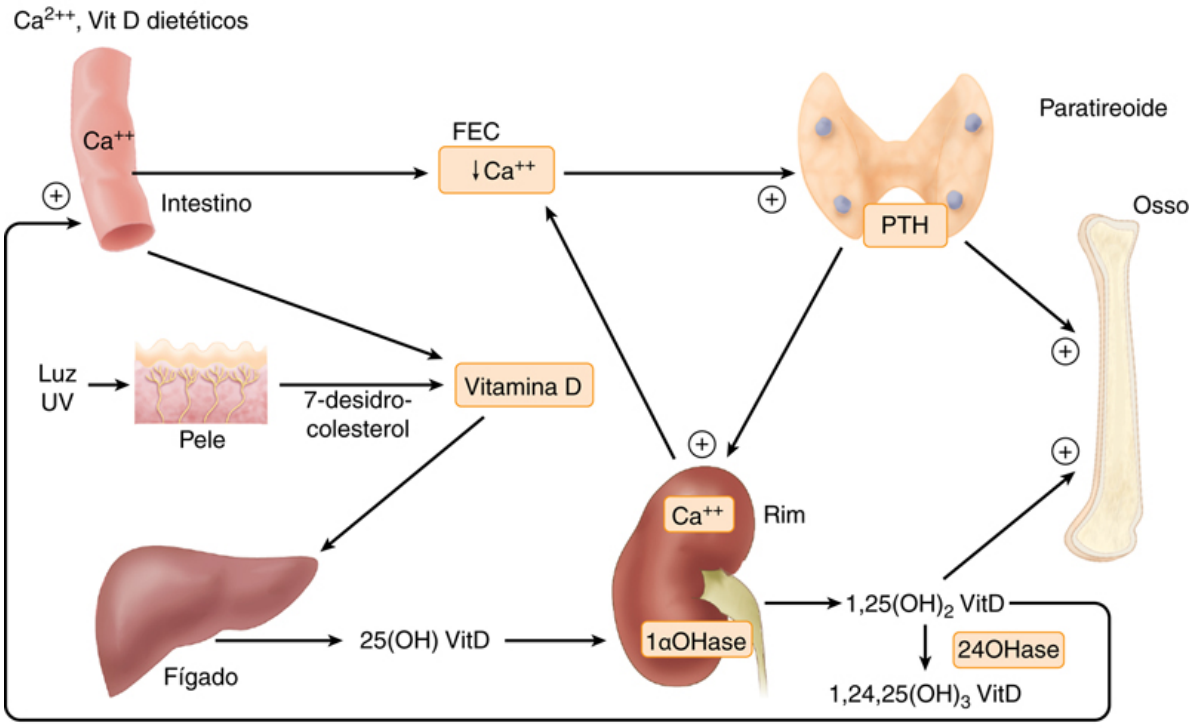

FIGURA 245-1 Regulação do cálcio (Ca2+) do fluido extracelular (FEC) por ação do hormônio da paratireoide (PTH) no rim, osso e intestino. Uma diminuição no Ca^{2+} do FEC é detectada pelo receptor sensível ao cálcio (Fig. 245-2), e isso conduz ao aumento da secreção de PTH e à redução da degradação do PTH. O aumento do PTH circulante atua, de forma predominante, diretamente no rim e osso, que possuem o receptor de PTH (PTHR, Fig. 245-2). Os efeitos esqueléticos do PTH são aumentar (+) a reabsorção óssea osteoclástica. No entanto, como os osteoclastos não tem PTHRs, essa ação é mediada pelos osteoblastos, que têm PTHRs e em resposta liberam citocinas e fatores que, por sua vez, ativam os osteoclastos. No rim, o PTH estimula (+) a 1α-hidroxilase (1αOHase) para aumentar a conversão de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) para o metabólito ativo 1,25-di-hidroxivitamina D (1,25[OH]$_2$D). Adicionalmente, o PTH aumenta (+) a reabsorção de Ca^{2+} do túbulo renal distal e inibe a reabsorção de fosfato do túbulo proximal, conduzindo assim a hipercalcemia e hipofosfatemia. O PTH também inibe a atividade antiporte Na^+, H^+ e reabsorção de bicarbonato, causando, dessa forma, acidose hiperclorêmica leve. A 1,25(OH)$_2$D elevada atua sobre o intestino para aumentar (+) a absorção do cálcio dietético e fosfato. É importante notar que o PTH não parece ter uma ação direta no intestino. Assim, em resposta à hipocalcemia e ao aumento da secreção de PTH, todas essas ações diretas e indiretas do PTH sobre o rim, osso e intestino vão ajudar a aumentar o Ca^{2+} no FEC, o que, por sua vez, vai atuar através do receptor sensível ao cálcio para diminuir a secreção de PTH. (De Thakker RV, Bringhurst FR, Jüppner HH. Regulation of calcium homeostasis and genetic disorders that affect calcium metabolism. In: Jameson JL, De Groot LJ, giudice LC, et al., eds. *Endocrinology: Adult & Pediatric.* 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2016.)

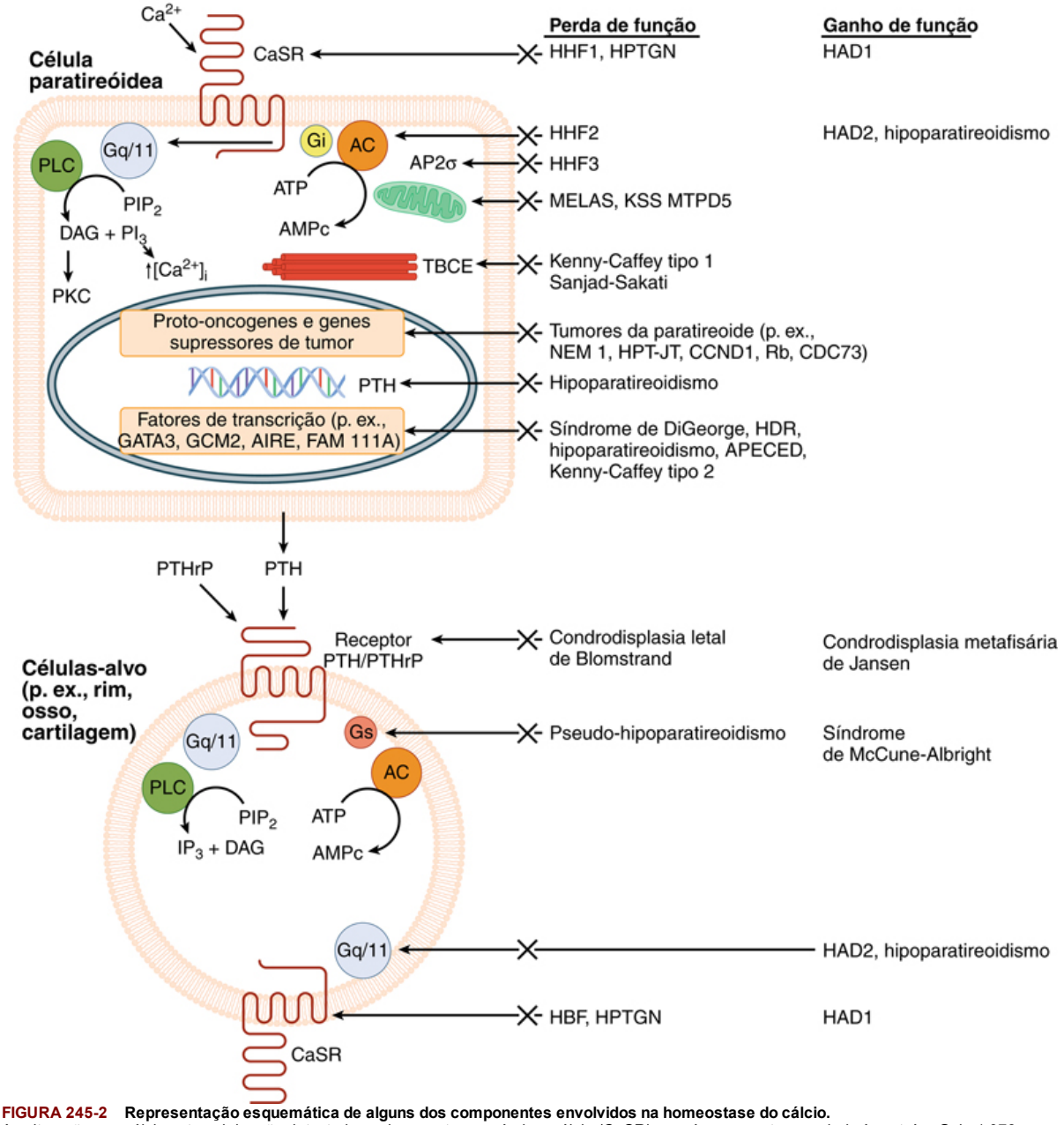

FIGURA 245-2 **Representação esquemática de alguns dos componentes envolvidos na homeostase do cálcio.**
As alterações no cálcio extracelular são detectadas pelo receptor sensível ao cálcio (CaSR), que é um receptor acoplado à proteína G de 1.078 aminoácidos. O receptor PTH/PTHrP, que medeia as ações de PTH e PTHrP, é também um receptor acoplado à proteína G. Assim, o Ca^{2+}, PTH e PTHrP envolvem as vias de sinalização acopladas à proteína G, e a interação com seus receptores específicos pode levar à ativação de Gs, Gi e Gq, respectivamente. Gs estimula a adenilciclase (AC), que catalisa a formação de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) a partir do trifosfato de adenosina (ATP). Gi inibe a atividade da AC. O AMPc estimula a proteína quinase A (PKA), que fosforila substratos específicos das células. A ativação da Gq estimula a fosfolipase C (PLC), que catalisa a hidrólise do fosfoinositídeo (PIP_2) em trifosfato de inositol (IP_3), que, em seguida, aumenta o cálcio intracelular, e diacilglicerol (DAG), que ativa a proteína quinase C (PKC). Esses sinais proximais modulam as vias a jusante, que resultam em efeitos fisiológicos específicos. A perda da função de vários genes, mostrada com os seus respectivos locais de ação à direita, tem sido identificada em distúrbios específicos da homeostase de cálcio (ver também a Tabela 245-1). (De Thakker RV, Bringhurst FR, Jüppner H. Regulation of calcium homeostasis and genetic disorders that affect calcium metabolism. In: Jameson JL, D e Groot LJ, giudice LC, et al., eds. *Endocrinology: Adult & Pediatric.* 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2016.)

Glândulas paratireoides, hormônio paratireoidiano, gene *pth* e ações do hormônio paratireoidiano

Glândulas Paratireoides

Normalmente existem quatro glândulas paratireoides, que estão localizadas em estreita proximidade aos polos superiores e inferiores dos lóbulos da glândula tireoide. As paratireoides superiores são derivadas da endoderme da quarta bolsa faríngea embrionária, e as paratireoides inferiores são derivadas, com o timo, da endoderme da terceira bolsa faríngea. Glândulas paratireoides extras são comumente encontradas em localizações aberrantes ao longo desse caminho migratório e também dentro do timo e da tireoide. As células da paratireoide expressam um receptor acoplado à proteína G (GPCR, do inglês, *G protein − coupled receptor*), referido como o *receptor sensível ao cálcio* (CaSR, do inglês, *calcium-sensing receptor*), que detecta alterações no cálcio extracelular e leva a alterações nas secreções do PTH.[3] Por exemplo, a ativação do CaSR, que é também expresso nas células tubulares renais, como resultado de concentrações de cálcio extracelular elevadas, origina a estimulação dependente de proteína G da atividade da fosfolipase C através de Gαq e Gα11, que leva a uma acumulação de 1,4,5-trisfosfato de inositol e a um aumento nas concentrações de cálcio intracelular.[4] Essas alterações, por sua vez, conduzem a concentrações de PTH circulante reduzidas e ao aumento da excreção urinária de cálcio. Distúrbios das glândulas paratireoides podem causar hipercalcemia ou hipocalcemia, e estes podem ser classificados tendo em conta se surgem de um excesso de PTH, da sua deficiência ou da insensibilidade aos seus efeitos (Tabela 245-1; Fig. 245-2).

Tabela 245-1

Doenças da paratireoide e suas localizações cromossômicas

ANOMALIAS METABÓLICAS	DOENÇA	HEREDITARIEDADE	GENE/PRODUTO GÊNICO	LOCALIZAÇÃO CROMOSSÔMICA
HIPERCALCEMIA				
	Neoplasia endócrina múltipla tipo 1	Autossômica dominante	MENIN	11q13
	Neoplasia endócrina múltipla tipo 2	Autossômica dominante	*RET*	10q11.2
	Hiperparatireoidismo hereditário e tumor da mandíbula (HPT-TM)	Autossômica dominante	PARAFIBROMIN	1q31.2
	Hiperparatireoidismo esporádico	Esporádica	*PRAD1/CCND1*	11q13
			Retinoblastoma	13q14
			Desconhecido	1p32-pter
	Carcinoma da paratireoide	Autossômica dominante ou esporádica	PARAFIBROMINA	1q31.2
			Retinoblastoma	13q14
	Hipercalcemia benigna familiar (HBF)			
	HBF1	Autossômica dominante	*CaSR*	3q 21.1
	HBF2	Autossômica dominante	Gα11	19p13
	HBF3	Autossômica dominante	*AP2S1*	19q13
	Hiperparatireoidismo grave neonatal (HPTGN)	Autossômica recessiva ou autossômica dominante	*CaSR*	3q21.1
	Doença de Jansen	Autossômica dominante	Receptor PTHR/PTHrP	3p21.3
	Síndrome de Williams	Autossômica dominante	*Elastin, LIMK* (e outros genes)	7q11.23
	Hipercalcemia infantil	Autossômica recessiva	*CYP24A*	20q13.2-q13.3
	Síndrome de McCune-Albright	Mutações durante o desenvolvimento embrionário precoce	Gsα	20q13.3
HIPOCALCEMIA				
	Hipoparatireoidismo isolado	Autossômica dominante	*PTH, GCMB*	11p15*
		Autossômica recessiva	*PTH, GCMB*	11p15*, 6p24.2
		Recessiva ligada ao X	*SOX3*	Xq26–27
	Hipocalcemia autossômica dominante tipo 1 (HAD1)	Autossômica dominante	*CaSR*	3q21.1
	Hipocalcemia autossômica dominante tipo 2 (HAD2)	Autossômica dominante	Gα11	19p13
	Hipoparatireoidismo associado a síndrome poliglandular autoimune (APECED)	Autossômica recessiva	*AIRE-1*	21q22.3
	Hipoparatireoidismo associado a Kearns-Sayre e MELAS	Maternal	Genoma mitocondrial	
	Hipoparatireoidismo associado a síndromes congênitas complexas			
	Síndrome de DiGeorge	Autossômica dominante	*TBX1*	22q11.2/10p
	Síndrome HDR	Autossômica dominante	*GATA3*	10p15
	Condrodisplasia letal de Blomstrand	Autossômica recessiva	Receptor PTHR/PTHrP	3p21.3
	Síndrome de Kenny-Caffey tipo 1, síndrome de Sanjad-Sakati	Autossômica dominante	*TBCE*	1q42.3
	Síndrome de Kenny-Caffey 2	Autossômica recessiva	*FAMIIIA*	11q12.1
	Síndrome de Barakat	Autossômica recessiva†	Desconhecido	?
	Linfedema	Autossômica recessiva	Desconhecido	?
	Nefropatia, surdez nervosa	Autossômica dominante†	Desconhecido	?
	Surdez nervosa sem displasia renal	Autossômica dominante	Desconhecido?	?
	Pseudo-hipoparatireoidismo (tipo 1a)	Autossômica dominante com impressão parental	*GNAS éxons 1-3*	20q13.3
	Pseudo-hipoparatireoidismo (tipo 1b)	Autossômica dominante com impressão parental	*GNAS* Deleção a montante	20q13.3

HDR = hipoparatireoidismo, surdez e displasia renal; MELAS = encefalopatia mitocondrial, episódios semelhantes a AVC e acidose lática; ? = localização desconhecida.

* As mutações do gene PTH são identificadas apenas em algumas famílias.

† Hereditariedade mais provável.

O peptídeo de PTH maduro é codificado pelo gene *PTH* e segregado a partir das células principais da paratireoide como um peptídeo de 84 aminoácidos; no entanto, quando o RNAm de *PTH* é primeiramente traduzido, é um peptídeo pré-pró-PTH. A sequência "pré" consiste em um peptídeo sinal de 25 aminoácidos (sequência líder) que é responsável por dirigir o peptídeo nascente para o retículo endoplasmático para ser acondicionado para a secreção a partir da célula. A sequência "pró" é de seis aminoácidos de comprimento e, embora a sua função seja menos bem definida do que a da sequência "pré", também é essencial para o processamento correto do PTH e a secreção. Após a secreção do peptídeo de PTH maduro de 84 aminoácidos a partir da célula da paratireoide, este é eliminado da circulação com uma meia-vida curta de cerca de 2 minutos, por captação hepática não saturável e excreção renal.

Ações do Hormônio Paratireoidiano

O PTH partilha um receptor com a proteína relacionada ao PTH (PTHrP); este receptor de PTH/PTHrP (Fig. 245-2) é um membro de um subgrupo da família de receptores acoplados à proteína G.[5] Os receptores PTH/PTHrP são expressos no rim e osso, sendo o PTH o seu agonista principal e, assim, o PTH atua diretamente sobre as células renais e ósseas e indiretamente sobre as células intestinais (Fig. 245-1) para aumentar a reabsorção renal de cálcio, liberar cálcio armazenado nos ossos para o FEC e aumentar a absorção intestinal de cálcio, respectivamente. A expressão do receptor de PTH/PTHrP também ocorre no cérebro, coração, pele, pulmão, fígado e testículo, onde medeia as ações da PTHrP. As mutações envolvendo os genes que codificam essas proteínas e receptores nessa via de regulação do cálcio (Fig. 245-2) estão associadas a distúrbios hipercalcêmicos e hipocalcêmicos (Tabela 245-1).

Ações Renais

O cálcio é absorvido em múltiplos locais e por diferentes mecanismos, que incluem o transporte paracelular passivo ou transcelular ativo, ao longo do túbulo renal.[2] As ações renais do PTH são (1) estimular a atividade das células tubulares proximais 1α-hidroxilase; (2) aumentar a reabsorção de cálcio pelas células do túbulo distal, túbulos coletor e o ramo ascendente espesso da alça de Henle (TALH); e (3) inibir a reabsorção de fosfato pelas células tubulares proximais (Fig. 245-1). O PTH aumenta a formação de $1,25(OH)_2D$ biologicamente ativo a partir do seu precursor 25-OH-D pela estimulação da atividade da 1α-hidroxilase renal e inibição da 24-hidroxilase, que metaboliza $1,25(OH)_2D$ à sua forma inativa $24,25(OH)_2D$ (Fig. 245-1). O PTH regula a reabsorção de cálcio pelas células tubulares distais através da hiper-regulação da expressão do receptor de potencial transitório vaniloide 5 (TRPV5), promovendo assim a entrada de cálcio na célula, e do aumento da expressão de calbindina-D28K para aumentar a reabsorção transcelular de cálcio por aumento do *buffering* de íons subapicais Ca^{2+}. No TALH, o PTH pode aumentar o transporte ativo intracelular de cálcio, bem como o transporte de cálcio paracelular, aumentando o gradiente de tensão transepitelial. O transporte de fosfato nas células tubulares proximais é mediado pelos cotransportadores 2a e 2c de sódio-fosfato da membrana luminal (NPT2a e NPT2c), e as ações do PTH conduzem à internalização e degradação de NPT2a e NPT2c, resultando assim na diminuição da reabsorção do fosfato.

O PTH é um peptídeo com 84 aminoácidos codificado pelo gene *PTH*, que está localizado no cromossomo 11p15 e consiste em três éxons (regiões de transcrição) que são separados por dois introns. O éxon 1 do gene *PTH* tem 85 pares de bases (pb) de comprimento e não é traduzido, enquanto os éxons 2 e 3 codificam o peptídeo pré-próPTH com 115 aminoácidos. O éxon 2 tem 90 pb de comprimento e codifica o códon de iniciação (ATG), a sequência pré-hormônio, e parte da sequência pró--hormônio. O éxon 3 tem 612 pb e codifica o restante da sequência pró-hormônio, o peptídeo PTH maduro e a região 3′ não traduzida. A sequência regulatória 5′ do gene *PTH* humano contém um elemento de resposta à vitamina D de 125 pb acima do sítio de início da transcrição, que regula para baixo o RNA mensageiro (RNAm) do *PTH* em resposta à ligação do receptor da vitamina D. A transcrição do gene *PTH* (assim como a secreção do peptídeo PTH) também é dependente da concentração de cálcio extracelular, apesar de a presença de um "elemento de resposta ao cálcio" específico ainda não ter sido demonstrada.

Ações Ósseas

O PTH atua diretamente sobre os osteoblastos e indiretamente sobre os osteoclastos para aumentar seus números e atividade, reforçando assim o *turnover* ósseo e liberação do cálcio armazenado. Assim, o PTH aumenta o tamanho do conjunto de precursores de osteoblastos, aumenta a atividade de formação óssea dos osteoblastos maduros e estimula a liberação de citocinas pelos osteoblastos, tais como fator estimulante de colônias 1 e ligante do receptor ativador do fator nuclear κB (NF-κB) (RANKL), que estimulam a formação de novos osteoclastos e ativam os osteoclastos maduros. O PTH também inibe a produção pelos osteoblastos de osteoprotegerina (OPG), que é um receptor chamariz solúvel para o RANKL que inibe o desenvolvimento de osteoclastos. O transporte de cálcio envolve o TRPV4 e o TRPV5 em células ósseas; o TRPV4 regula a concentração intracelular de cálcio em osteoblastos e osteoclastos, enquanto o TRPV5, expresso nos osteoclastos, participa na remoção da matriz do osso mineral.[2] O resultado líquido de elevações persistentes de PTH está associado a um aumento na atividade dos osteoclastos mais do que na atividade dos osteoblastos, liberando, por conseguinte, as reservas de cálcio para o FEC (Fig. 245-1).

Ações Intestinais

O cálcio é absorvido pelo intestino pelas vias paracelular passiva e transcelular ativa, as quais envolvem o TRPV6 e a calbindina D9K. O PTH exerce ações indiretas sobre a absorção de cálcio no intestino através do aumento das concentrações séricas de $1,25(OH)_2D$ (Fig. 245-1). O aumento das concentrações de $1,25(OH)_2D$ aumenta a expressão de TRPV6, o que facilita a entrada reforçada de cálcio para dentro da célula a partir do lúmen, e a expressão de calbindina D9K citosólica, que facilita o transporte transcelular de cálcio.

Hipercalcemia

Definição

A *hipercalcemia* é definida como uma concentração de cálcio sérica superior a 2 desvios-padrão acima da média normal, e esta é normalmente uma concentração total de cálcio sérico acima de 10,5 mg/dL (2,62 mmol/L) e de cálcio ionizado sérico acima de 5,25 mg/dL (1,31 mmol/L). Não existe nenhum sistema de classificação formal para definir a gravidade da hipercalcemia, mas hipercalcemia leve, moderada ou grave é geralmente considerada para concentrações totais de cálcio sérico inferiores a 12 mg/dL (3 mmol/L), entre 12 e 14 mg/dL (3 a 3,5 mmol/L) e maiores que 14 mg/dL (3,50 mmol/L), respectivamente.

Biopatologia

A hipercalcemia pode surgir através de um dos três mecanismos: aumento da reabsorção óssea, aumento da absorção gastrointestinal de cálcio e diminuição da excreção renal do cálcio (Fig. 245-1). Por exemplo, as metástases ósseas líticas causam um aumento da reabsorção óssea; os diuréticos tiazídicos levam a uma redução da excreção de cálcio; e o excesso de PTH irá, quer diretamente ou indiretamente, através do aumento da produção de $1,25(OH)_2D$, estimular a reabsorção óssea e a absorção de cálcio a partir do intestino e túbulos renais.[6] As causas da hipercalcemia podem ser classificadas de acordo com as concentrações de PTH séricas, que podem estar elevadas (*i.e.*, hiperparatireoidismo primário ou terciário devido a tumores da paratireoide) ou reduzidas (*i.e.*, não devido a tumores da paratireoide, mas em vez disso, uma produção excessiva de PTHrP por câncer; um defeito no receptor do PTH, por exemplo, receptor de PTH/PTHrP; um excesso de produção de mediadores a jusante, por exemplo, $1,25(OH)_2D$; ou um ponto de ajuste alterado no receptor sensível ao cálcio) (Tabela 245-2; Fig. 245-2). O hiperparatireoidismo primário e neoplasias são as causas mais comuns, e são responsáveis por mais de 90% dos pacientes com hipercalcemia. Um histórico clínico e exame detalhados normalmente irão ajudar a diferenciar entre esses dois diagnósticos. No hiperparatireoidismo primário, a hipercalcemia é muitas vezes inferior a 12 mg/dL (3 mmol/L), assintomática, e pode ter estado presente durante meses ou anos. Se sintomática, como a presença de litíase renal, então geralmente está presente durante vários meses. No entanto, nas neoplasias, os pacientes estão em geral agudamente doentes, muitas vezes com sintomas neurológicos; a hipercalcemia é mais do que 12 mg/dL (3 mmol/L); e o câncer (p. ex., pulmão, mama ou mieloma) é muitas vezes facilmente evidente. Hipercalcemia por outras causas que não o hiperparatireoidismo primário ou neoplasia também pode ocorrer (Tabela 245-2), e um histórico cuidadoso (p. ex., ingestão de vitamina D, fármacos, doença renal) e exame (p. ex., para tireotoxicose, doença da suprarrenal, doenças granulomatosas), juntamente com investigações adequadas (Tabela 245-3; Fig. 245-3), são essenciais para estabelecer o diagnóstico.

Tabela 245-2

Causas de hipercalcemia

NÍVEIS DE HORMÔNIO DA PARATIREOIDE ELEVADOS

Hiperparatireoidismo primário* (adenoma, hiperplasia ou carcinoma): não familiar ou familiar, p. ex., NEM 1, NEM 2, HPT-JT, HPIF
Hiperparatireoidismo terciário (hiperplasia ou adenoma na doença renal crônica)

NÍVEIS DE HORMÔNIO DA PARATIREOIDE BAIXOS

Neoplasia*
- Primária
  - Proteína relacionada ao hormônio da paratireoide (PTHrP): carcinoma do pulmão, esôfago, célula renal, ovário e bexiga
  - Excesso de produção de $1,25(OH)_2D$ (linfoma)
- Secundária
  - Metástases líticas ósseas* (mieloma múltiplo* e câncer de mama*)
  - Outras localizações, fatores ectópicos (p. ex., citocinas)

Excesso de vitamina D
- Toxicidade exógena da vitamina D pelo composto parental D, vitamina $25(OH)D_3$, ou vitamina $1,25(OH)_2D_3$ em preparações de vitaminas, óleo de fígado de bacalhau, medicamentos à base de plantas
- Produção endógena de vitamina $25(OH)D_3$ — síndrome de Williams
- Produção endógena de vitamina $1,25(OH)_2D_3$, p. ex., distúrbios granulomatosos (sarcoidose, HIV, TB, histoplasmose, coccidioidomicose, lepra), linfoma e hipercalcemia infantil

Fármacos
- Diuréticos tiazídicos
- Lítio
- Nutrição parenteral total
- Estrogênios/antiestrogênios, testosterona
- Síndrome do leite alcalino
- Toxicidade por vitamina A
- Intoxicação por alumínio (na doença renal crônica)
- Aminofilina

Distúrbios endócrinos não paratireóideos
- Tirotoxicose
- Feocromocitoma
- Insuficiência adrenal aguda
- Tumor intestinal vasoativo produtor de hormônio polipeptídico (VIPoma)
- Imobilização

NÍVEIS DE HORMÔNIO DA PARATIREOIDE INAPROPRIADOS DEVIDO A ALTERAÇÕES DO PONTO DE REGULAÇÃO

Hipercalcemia hipercalciúrica benigna familiar (HBF ou HHF)

HIV = vírus da imunodeficiência humana; HPIF = hiperparatireoidismo isolado familiar; HPT-TM = hiperparatireoidismo com tumores da mandíbula; NEM = neoplasia endócrina múltipla; TB = tuberculose.

* Causas mais comuns.

Tabela 245-3

Investigações preliminares para hipercalcemia

SANGUE

× 2 a 3 estimativas do cálcio sérico, fosfato, albumina, ureia e eletrólitos, creatinina, fosfatase alcalina, testes de função hepática
Hormônio da paratireoide
Hemograma completo
Fita de proteína eletroforética ou eletroforese de proteínas séricas
$25(OH)D_3$ (e se indicado, $1,25[OH]_2D_3$)
Testes de função tireoidiana
Magnésio
Proteína relacionada ao hormônio da paratireoide (se suspeita de neoplasia)

URINA

× 2 a 3 estimativas do *clearance* de cálcio e urina de 24 horas, e relação de *clearance*
Imaginologia
- Radiografia torácica
- Radiografia das mãos
- Ultrassonografia renal

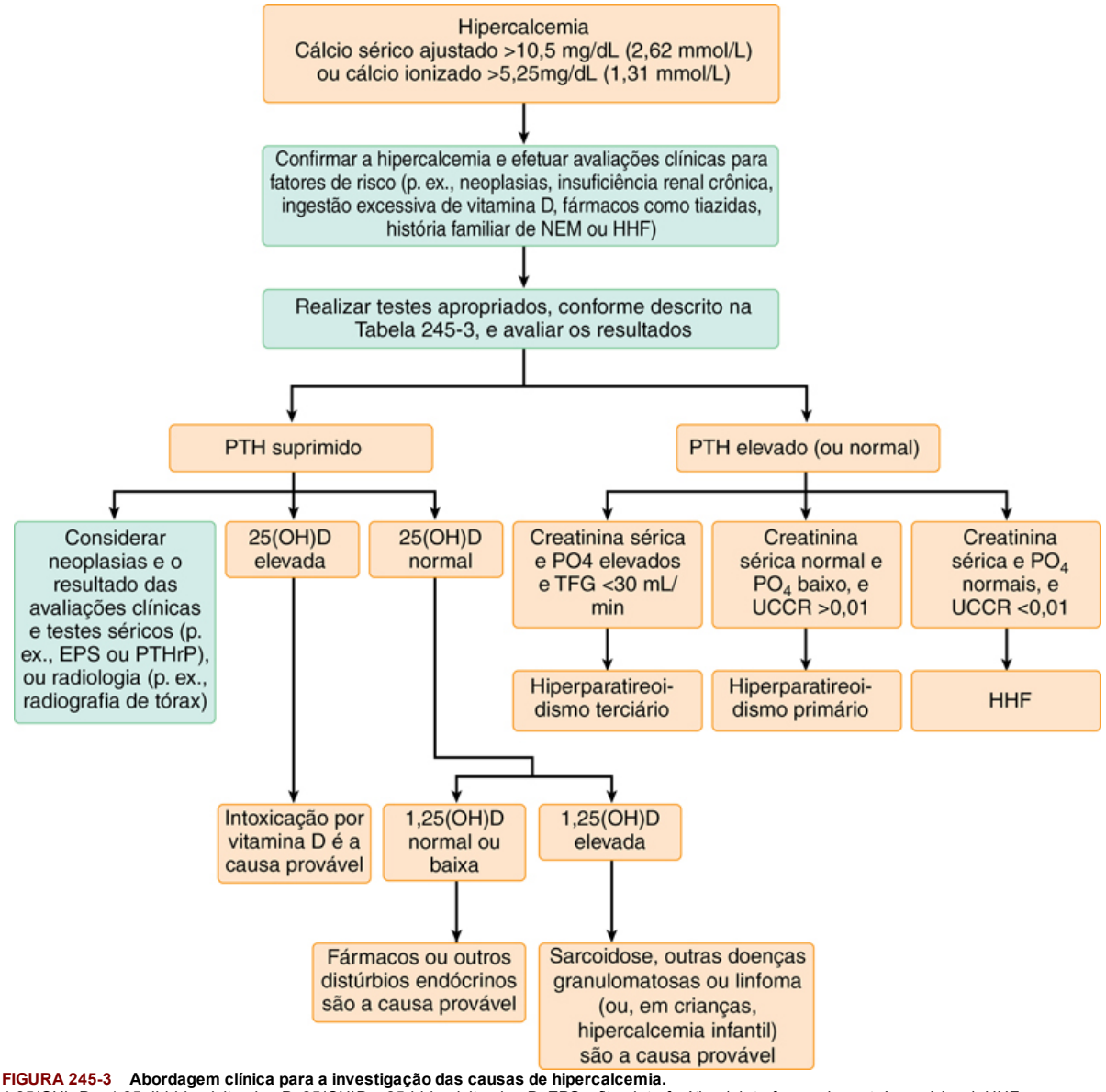

FIGURA 245-3 Abordagem clínica para a investigação das causas de hipercalcemia.
$1,25(OH)_2D$ = 1,25 di-hidroxivitamina D; 25(OH)D = 25-hidroxivitamina D; EPS = fita eletroforética (eletroforese de proteínas séricas); HHF = hipercalcemia hipocalciúrica familiar; NEM = neoplasia endócrina múltipla; PTH = hormônio da paratireoide; PTHrP = proteína relacionada ao hormônio da paratireoide; TFG = taxa de filtração glomerular; UCCR = relação *clearance* de cálcio urinário-*clearance* de creatinina em urina de 24 horas.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A apresentação clínica da hipercalcemia varia de uma anomalia bioquímica leve, assintomática, detectada durante os exames de rotina a uma emergência médica com risco de morte. Em geral, a presença ou ausência de sintomas correlaciona-se com a gravidade e rapidez de início da hipercalcemia. Assim, os sintomas geralmente não se desenvolvem quando o cálcio sérico é inferior a 12 mg/dL (3 mmol/L) e estão invariavelmente presentes quando a hipercalcemia excede os 14 mg/dL (3,5 mmol/L). No entanto, existe uma variabilidade considerável, e alguns pacientes podem ser sintomáticos com hipercalcemia leve. Embora haja muitas causas de hipercalcemia (Tabela 245-2), os sinais e sintomas de hipercalcemia são semelhantes, independentemente da sua etiologia. Com efeito, as manifestações clínicas da hipercalcemia envolvem vários sistemas de órgãos que incluem o sistema renal, musculoesquelético, gastrointestinal, neurológico e cardíaco (Tabela 245-4), e muitos deles têm sido referidos como "gemidos, grunhidos abdominais, dores e pedras". As investigações devem ser dirigidas para confirmar a presença de hipercalcemia e estabelecer a causa (Tabela 245-3 e 245-5).

Tabela 245-4

Características clínicas da hipercalcemia

Renais
Cálculos (nefrolitíase) e nefrocalcinose, poliúria, polidipsia
Musculoesqueléticas
Dor óssea, osteopenia, fraturas, fraqueza muscular, especialmente miopatia proximal
Gastrointestinais
Náuseas, vômitos, perda de apetite, obstipação, úlceras pépticas e pancreatite
Neurológicas
Cansaço, letargia, incapacidade de concentração, aumento da sonolência, depressão, confusão, coma
Cardíacas
Bradicardia, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, arritmias, intervalo QT curto

Tabela 245-5

Resumo das diretrizes para a cirurgia das paratireoides em paciente com hiperparatireoidismo primário

Cirurgia* recomendada se os pacientes cumprirem qualquer um dos seguintes critérios:

- Cálcio sérico >1 mg/dL (0,25 mmol/L) acima do limite superior da normalidade
- Qualquer complicação do hiperparatireoidismo primário (p. ex., nefrolitíase† ou erosões ósseas da osteíte fibrosa cística)
- Um episódio de hiperparatireoidismo primário agudo com hipercalcemia com risco de morte
- Redução significativa no *clearance* de creatinina (*i.e.*, <60 mL/min)
- Redução na densidade mineral óssea (*i.e.*, T-escore < − 2,5, e/ou fratura de fragilidade prévia)
- Idade <50 anos

Adaptada de Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 200;94:335-339.

* A cirurgia também está indicada em pacientes para os quais a vigilância médica não é nem desejada nem possível.

† Alguns médicos ainda consideram hipercalciúria acentuada (>9 mmol/L em 24 horas ou >400 mg/24 horas) como uma indicação para a cirurgia.

Tratamento

O tratamento da hipercalcemia depende da gravidade e da presença de sintomas. Assim, os pacientes assintomáticos com hipercalcemia leve, em geral, não necessitam de tratamento urgente, enquanto os pacientes com hipercalcemia grave exigem tratamento, independentemente dos sintomas, e os pacientes com hipercalcemia moderada exigem tratamento urgente, se sintomáticos. Antes de instituir o tratamento, é sempre importante considerar as causas subjacentes (Tabela 245-2) e iniciar investigações (Tabela 245-3). Além disso, fármacos como os tiazídicos e compostos de vitamina D que causam hipercalcemia devem ser interrompidos e, se for apropriado, deve ser feita restrição dietética de cálcio.

O tratamento agudo da hipercalcemia envolve medidas gerais para melhorar a hidratação e diurese e medidas específicas que utilizam medicamentos para baixar os níveis séricos de cálcio. A desidratação devido a sintomas hipercalcêmicos, tais como anorexia, náuseas, vômitos e poliúria em consequência de concentração urinária deficiente, é muito comum, e os pacientes podem necessitar de 5 a 10 litros de cloreto de sódio a 0,9% ao longo de um período de 24 a 48 horas. Essa hidratação vigorosa com solução salina normal pode reduzir os níveis séricos de cálcio de 1 a 3 mg/dL (0,25 a 0,75 mmol/L); isso aumenta a excreção urinária de cálcio por aumentar a filtração glomerular e reduzir a reabsorção tubular renal proximal e distal de cálcio e de sódio. Essa diurese salina pode necessitar de terapia adjuvante com um diurético de alça (p. ex., furosemida, 10 a 20 mg), como medida necessária para controlar as complicações devido à sobrecarga de volume, especialmente em pacientes idosos e naqueles com disfunções cardiovascular e renal. Note que o uso excessivo de furosemida antes de o volume intravascular ser restaurado pode piorar a hipercalcemia por exacerbar a depleção de volume. A diurese salina pode levar a hipocalemia, hipomagnesemia e desequilíbrio eletrolítico, que precisam de correção.

Se a diurese salina não for bem-sucedida, em particular se a hipercalcemia é muito grave, então medidas mais específicas, como diálise e/ou fármacos, serão necessárias. Os fármacos de eleição são o pamidronato e o ácido zoledrônico, que são bifosfonatos potentes, mas estes não devem ser utilizados se a hipercalcemia resultar de hiperparatireoidismo primário ou terciário. Os tratamentos recomendados são a administração de pamidronato (15 a 60 mg, em função da concentração sérica de cálcio, numa única infusão IV ou em doses divididas, dependendo da função e resposta renal, ao longo de 2 a 4 dias; máximo de 90 mg por ciclo de tratamento) ou ácido zoledrônico (4 mg em infusão única IV). Outros bifosfonatos (p. ex., etidronato e clodronato) e outros agentes, tais como a mitramicina, a calcitonina e o nitrato de gálio, também têm sido utilizados. A terapia com glicocorticoides (p. ex., hidrocortisona, 120 mg/dia em três doses divididas, em adultos) é particularmente eficaz quando a hipercalcemia é mediada pelas ações de $1,25(OH)_2D$, por exemplo, na doença granulomatosa ou linfoma, ou mieloma. A diálise utilizando um dialisado baixo ou nulo em cálcio deve ser considerada se esses tratamentos não forem eficazes ou se o paciente apresentar insuficiência renal. Quando o tratamento agudo de hipercalcemia tiver sido concluído, o tratamento apropriado para a causa subjacente deverá ser realizado.

Hiperparatireoidismo

Definição

O hiperparatireoidismo é caracterizado por concentrações elevadas de PTH no soro imunorreativo, e três tipos, designados por primário, secundário e terciário, são reconhecidos. Hiperparatireoidismos primário e terciário estão associados a hipercalcemia (Tabela 245-2), ao passo que o hiperparatireoidismo secundário está associado com hipocalcemia (ver adiante). O hiperparatireoidismo primário ocorre geralmente como uma endocrinopatia não sindrômica isolada e menos comumente como parte de distúrbios sindrômicos complexos, como a neoplasia endócrina múltipla (NEM)[7] e hiperparatireoidismo com tumores da mandíbula (HPT-JT). As formas sindrômica e não sindrômica de hiperparatireoidismo primário também podem ocorrer como hereditárias (*i.e.*, familiar), geralmente distúrbios autossômicos dominantes, ou podem ocorrer como doenças não familiares (*i.e.*, esporádicos). O hiperparatireoidismo terciário geralmente surge em associação com insuficiência renal crônica.

Hiperparatireoidismo Primário

Epidemiologia

O hiperparatireoidismo primário, que afeta três em 1.000 adultos, é uma das duas causas mais comuns de hipercalcemia e é causada por um excesso de secreção de PTH a partir de um ou mais tumores da paratireoide. Os estudos estimam que a prevalência global de tumores da paratireoide é de 4 milhões. O hiperparatireoidismo primárioocorre geralmente como uma endocrinopatia isolada não sindrômica, entre as idades de 40 e 65 anos, e é três vezes mais comum em mulheres do que em homens.

Biopatologia

Oitenta por cento dos pacientes com hiperparatireoidismo primário terão um adenoma da paratireoide solitário, e 15% a 20% dos pacientes terão hiperplasia envolvendo todas as quatro glândulas paratireoides. O carcinoma da paratireoide ocorre em menos de 0,5% dos pacientes com hiperparatireoidismo primário. As causas subjacentes de hiperparatireoidismo primário são, em grande parte, desconhecidas. No entanto, mais de 10% dos pacientes com hiperparatireoidismo primário não familiar clínico que ocorre antes dos 45 anos de idade têm uma mutação da linha germinativa em um de 11 genes, incluindo aquelas do NEM 1 (*MEN1*), ciclo de divisão celular 73 (*CDC73*) e *CaSR*. Além disso, estudos de adenomas paratireoides esporádicos não familiares mostraram que 35% a 50% têm mutação somática do gene *MEN1*; 15% têm superexpressão de ciclina D1; e mais de 85% têm uma anomalia da via Wnt/β-catenina.[8,9]

Manifestações clínicas

Muitos pacientes com hiperparatireoidismo primário são assintomáticos, e a hipercalcemia, que é geralmente leve, é detectada por acaso no momento do rastreio bioquímico por outras razões.[10,11] No entanto, é importante observar que quase metade dos pacientes tem sintomas sutis neuromusculares tais como fadiga e fraqueza, e isso torna-se aparente apenas em retrospectiva depois de uma paratireoidectomia bem-sucedida.

A hipercalcemia sintomática (Tabela 245-4) afeta predominantemente os sistemas esquelético, renal e gastrointestinal; úlceras pépticas e pancreatite podem ocorrer. As alterações esqueléticas da osteíte fibrosa cística devido a reabsorção subperiosteal das falanges distais, afinamento das clavículas distais, uma aparência de sal e pimenta do crânio, cistos ósseos e tumores marrons dos ossos longos são agora identificadas em menos de 5% dos pacientes. No entanto, osteopenia, tal como avaliada por

densidade mineral óssea, ocorre em 25% dos pacientes. Calculose renal (nefrolitíase e nefrocalcinose) ocorre em 20% dos pacientes, e hipercalciúria ocorre em 30% dos pacientes; a insuficiência renal pode complicar essa doença.

Diagnóstico

Na presença de hipercalcemia, a descoberta de concentrações elevadas de PTH circulante estabelece o diagnóstico, uma vez que o PTH está elevado em cerca de 90% dos pacientes com hiperparatireoidismo primário, que têm invariavelmente hipercalcemia (Fig. 245-3). No entanto, é importante ter a certeza de que os ensaios imunorradiométrico (IRMA) e imunoquimioluminométrico (ICMA) para o PTH estão sendo usados para medir a molécula intacta, no lugar dos radioimunoensaios mais antigos, que não eram tão confiáveis. Os únicos outros distúrbios hipercalcêmicos em que o PTH pode ocasionalmente estar elevado são aqueles relacionados com a hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar (HBF ou HHF), imobilização ou utilização de lítio ou diurético tiazídico (Tabela 245-2), e o histórico cuidadoso e interrupção da utilização de fármacos ajudam a excluir essas possibilidades.[12,13] A hipercalcemia do hiperparatireoidismo primário, ao contrário da doença neoplásica ou granulomatosa, geralmente não é eliminada por um curso de 10 dias de hidrocortisona oral (120 mg/dia, administrados em três doses). Esse teste, conhecido como *teste de supressão de esteroides*, era previamente utilizado para diferenciar o hiperparatireoidismo primário de outras causas de hipercalcemia; no entanto, com o advento dos ensaios de PTH mais confiáveis, esse teste hoje em dia é raramente utilizado. Cerca de um terço dos pacientes com hiperparatireoidismo primário apresenta baixo nível de fosfato sérico (Fig. 245-3), e nos outros, este está no limite inferior da normalidade. Além disso, alguns pacientes têm um pequeno aumento da concentração sérica de cloreto e uma diminuição concomitante na concentração de bicarbonato. A atividade da fosfatase alcalina pode estar elevada em alguns pacientes, e a excreção urinária de cálcio está aumentada em 30% dos pacientes. A concentração de $1,25(OH)_2D$ circulante está elevada em alguns pacientes com hiperparatireoidismo primário, embora não seja de valor diagnóstico, pois também está elevada em outras doenças hipercalcêmicas como a sarcoidose e linfomas (Fig. 245-3). A concentração sérica de 25(OH) D está dentro do intervalo normal. Densitometria óssea é utilizada na detecção das alterações esqueléticas iniciais. Os pacientes com hiperparatireoidismo primário desenvolvem densidade mineral óssea reduzida (osteopenia), principalmente do osso cortical (p. ex., terço distal do antebraço), em vez do osso trabecular (p. ex., coluna lombar). Os ossos do quadril, que são uma mistura igual de osso cortical e trabecular, mostram reduções intermediárias na densidade mineral óssea. Em geral, o risco de fraturas ósseas em pacientes com hiperparatireoidismo primário leve é semelhante ao dos controles pareados normais. No entanto, uma paratireoidectomia eficaz leva ao aumento da densidade mineral óssea durante um período de 6 a 12 meses, e esta continua a aumentar durante até 10 anos. De fato, as avaliações da densidade mineral óssea são utilizadas na avaliação de pacientes com hiperparatireoidismo primário e na decisão conservadora em oposição ao tratamento cirúrgico (Tabela 245-5).

Deve ser definida a localização pré-cirúrgica para esclarecer os locais dos tumores da paratireoide.[14] Os testes não invasivos consistem em ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e cintilografia com tecnécio-99m sestamibi. A cintilografia com sestamibi tem se estabelecido como o melhor e mais conveniente teste de localização; pode ser realizada com técnicas de TC (p. ex., tomografia computadorizada de emissão de fóton único [SPECT]) para se obter uma imagem tridimensional com maior resolução anatômica. É importante observar que existe uma incidência apreciável de taxas de falso-positivos com todos os procedimentos não invasivos de localização, de modo que a confirmação utilizando dois métodos é preferível. Os testes de localização invasivos consistem na arteriografia e amostragem venosa seletiva para PTH nas veias que drenam a região tireoidiana. Esses ensaios são demorados, caros, difíceis e dependentes da habilidade do radiologista. Em geral, é aceitável que esses testes de localização pré-cirúrgicos sejam indicados para aqueles pacientes que tiveram uma cirurgia anterior ao pescoço. No entanto, seu papel em pacientes que não passaram por cirurgia prévia ainda não foi estabelecido, e atualmente as preferências e os conhecimentos das equipes médica, radiológica e cirúrgica locais normalmente determinam o uso de procedimentos de amostragem venosa.

Tratamento

A paratireoidectomia, que é a cura definitiva, é um procedimento geralmente bem-sucedido e seguro se realizado por um cirurgião experiente. Também houve grandes avanços na cirurgia que facilitaram a abordagem cirúrgica sob anestesia local, em oposição à anestesia geral. Um exemplo disso é a utilização de paratireoidectomia minimamente invasiva (PMI) no paciente com a doença de glândula única, que foi localizada com êxito pela utilização combinada de cintilografia com sestamibi e ultrassonografia. A cirurgia é recomendada para pacientes sintomáticos e para aqueles que têm complicações ósseas e renais (Tabela 245-5). As complicações da cirurgia da paratireoide incluem dano recorrente no nervo laríngeo e hipoparatireoidismo permanente. No entanto, a decisão de recomendar a cirurgia pode ser difícil em pacientes assintomáticos, que podem representar mais de 50% dos pacientes com hiperparatireoidismo primário. A história natural do hiperparatireoidismo primário na maioria dos pacientes é a progressão lenta ou nenhuma progressão. Por exemplo, em pacientes assintomáticos, apenas 25% apresentam doença progressiva, que é normalmente manifestada através de redução na densidade mineral óssea durante um período de 10 anos. Isto levou a uma controvérsia sobre as indicações para a cirurgia, e foram fornecidas diretrizes pelo *Third International Workshop* (2008) *on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism* (Tabela 245-5). No entanto, essas orientações podem não influenciar exclusivamente a decisão a favor ou contra a cirurgia, e avaliação cuidadosa e estimativa dos riscos e benefícios são consideradas pela maioria das equipes médicas e cirúrgicas em conjunto com o paciente. Claramente, alguns pacientes não vão querer continuar vivendo com uma doença curável, preferindo a cirurgia apesar das diretrizes (Tabela 245-5), ao passo que outros vão recusar a cirurgia, apesar de, segundo as diretrizes, haver indicações para tal, pois sentem que os riscos para a cirurgia são muito grandes na eventualidade de condições médicas coexistentes.

Os pacientes que não se submetem à paratireoidectomia devem ser avaliados clinicamente e também monitorados para níveis séricos de cálcio, creatinina e PTH em intervalos de 12 meses e para a densidade mineral óssea em intervalos de 12 a 24 meses. Em adição a isso, é recomendado seguir as orientações médicas. Em primeiro lugar, devem evitar a desidratação e manter a capacidade de deambular. Em segundo lugar, a ingestão dietética de cálcio deve ser moderada, isto é, igual ou inferior a 1.000 mg/dia, e os diuréticos tiazídicos devem ser evitados. Finalmente devem evitar fármacos de ervas e tônicos que possam conter vitamina D ou vitamina A. Os fármacos que têm sido utilizados para o tratamento do hiperparatireoidismo primário incluem o fosfato oral, estrogênios ou moduladores seletivos do receptor de estrogênio (MSREs) em mulheres na pós-menopausa, bifosfonatos e o calcimimético cinacalcet. O fosfato não é usado por causa de preocupações relacionadas com a calcificação ectópica de tecidos moles. Os estrogênios e MSRE (p. ex., o raloxifeno) aumentam a densidade óssea em mulheres pós-menopáusicas com hiperparatireoidismo primário, mas têm apenas pequenos efeitos sobre o cálcio sérico e as concentrações de PTH. Os bifosfonatos (p. ex., alendronato e ácido zoledrônico) inibem a reabsorção óssea e reduzem o cálcio sérico. No entanto, esses efeitos não são sustentados. Em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, o cinacalcet foi eficaz na redução das concentrações de cálcio sérico para valores normais e redução dos níveis de PTH em pacientes com hiperparatireoidismo primário.[A1] Esses efeitos foram mantidos com tratamento em, longo prazo sem efeitos adversos graves. A densidade mineral óssea nos pacientes tratados permaneceu inalterada, mas houve uma redução dos marcadores bioquímicos de reabsorção e formação óssea. O cinacalcet pode, portanto, representar um tratamento não cirúrgico eficaz para o manejo do hiperparatireoidismo primário. Doses elevadas diárias (70 mg ou 2.800 U) de colecalciferol podem também diminuir o PTH e melhorar a densidade óssea quando administradas durante 6 meses antes e depois da paratireoidectomia.[A2]

Hiperparatireoidismo primário familiar

O hiperparatireoidismo primário é encontrado, com mais frequência, como um distúrbio não familiar (esporádico). No entanto, aproximadamente 10% dos pacientes com hiperparatireoidismo primário têm uma forma hereditária que pode ser tanto parte das síndromes NEM 1, NEM 2, NEM 3 e NEM 4, quanto parte da síndrome HPT-JT. Além disso, o hiperparatireoidismo primário hereditário pode-se desenvolver como uma endocrinopatia solitária, e isso também tem sido referido como hiperparatireoidismo isolado familiar (HPIF). Os pacientes com essas formas familiares de hiperparatireoidismo primário, incluindo as síndromes NEM, têm diferenças importantes daqueles com desenvolvimento de formas não familiares; estas incluem uma idade mais precoce de início (20 a 25 anos *versus* 55 anos) e proporção igual masculino-feminino (1:1 *versus* 1:3). Além disso, as síndromes NEM estão associadas à ocorrência de vários tumores da paratireoide, em vez de adenomas solitários da paratireoide, normalmente encontrados sob a forma esporádica; e a síndrome do HPT-TM está associada com a ocorrência de carcinoma da paratireoide em 15% dos pacientes. Isso tem implicações no tratamento de tumores da paratireoide em pacientes com esses distúrbios. Assim, paratireoidectomia minimamente invasiva é uma abordagem inadequada em pacientes NEM devido à doença multiglandular, e os pacientes com HPT-JT irão provavelmente requerer cirurgia precoce devido ao maior risco de carcinoma da paratireoide. As investigações sobre as formas hereditárias e esporádicas de hiperparatireoidismo primário ajudaram a identificar alguns dos genes e regiões cromossômicas que estão envolvidos na etiologia dos tumores da paratireoide (Tabela 245-1; Fig. 245-2). O HPIF tem sido relatado em diversas famílias, e alguns têm mostrado possuir mutações dos genes *MEN1*, *CDC73* ou *CaSR*. As síndromes familiares associadas a tumores da paratireoide incluem NEM 1, NEM 2, NEM 3 e NEM 4. Elas são analisadas em detalhe no Capítulo 231.

Hiperparatireoidismo–síndrome do tumor da mandíbula

A síndrome de HPT-TM é uma doença autossômica dominante caracterizada pela ocorrência de tumores da paratireoide, que podem ser carcinomas em aproximadamente 15% dos pacientes, e fibromas ossificantes que normalmente afetam a maxila ou a mandíbula. Além disso, alguns pacientes podem também desenvolver tumores de Wilms, cistos renais, hamartomas renais, adenomas corticais renais, carcinomas renais papilares, tumores uterinos que podem ser malignos, adenocarcinomas pancreáticos, tumores mistos das células germinais testiculares com um componente seminoma principal e adenomas das células de Hurthle da tireoide. As mutações do gene *CDC73*, que está localizado no cromossomo 1q31.2 e codifica uma proteína de 531 aminoácidos, a parafibromina, causam HPT-TM. A parafibromina tem demonstrado estar associada com o homólogo humano do complexo proteico da Paf1, que interage com a RNA polimerase II, e como parte deste complexo proteico, a parafibromina pode regular os eventos de pós-transcrição e modificação da histona. Os pacientes com carcinomas da paratireoide não familiares frequentemente abrigam mutações germinativas de *CDC73*.

Hiperparatireoidismo urêmico

Biopatologia

Os níveis séricos de PTH sobem em resposta à hipocalcemia, e este hiperparatireoidismo secundário geralmente se resolve com o tratamento da causa subjacente da hipocalcemia (Tabela 245-6). No entanto, na insuficiência renal crônica (Cap. 130), o hiperparatireoidismo secundário pode persistir durante muito tempo, e, eventualmente, as células da paratireoide ganham uma função autônoma, secretando PTH excessivo apesar da hipercalcemia; esse estado é referido como hiperparatireoidismo terciário (Tabela 245-2). A causa de progressão da hiperplasia secundária, precoce, presumivelmente policlonal das paratireoides para os tumores tardios, possivelmente monoclonais, não é compreendida e parece envolver outros genes além daqueles envolvidos na etiologia das formas esporádicas e familiares de hiperparatireoidismo primário (Tabela 245-2).

Tabela 245-6

Causas de hipocalcemia

NÍVEIS BAIXOS DE HORMÔNIO DA PARATIREOIDE (HIPOPARATIREOIDISMO)
Agenesia das paratireoides
Isolada ou como parte de uma anomalia de desenvolvimento complexa (p. ex., síndrome de DiGeorge)
Destruição da paratireoide
Cirurgia*
Radiação
Infiltração por metástases ou doença sistêmica (p. ex., hemocromatose, amiloidose, sarcoidose, doença de Wilson, talassemia)
Autoimune
Isolada
Poliglandular (tipo 1)
Função da paratireoide reduzida (*i.e.*, secreção do hormônio da paratireoide)
Defeitos nos genes do hormônio da paratireoide
Hipomagnesemia*
Hipocalcemia neonatal (pode ser associada com hipercalcemia materna)
Doença do osso faminto (pós-paratireoidectomia)
Mutações do receptor sensível ao cálcio ou Gα11
NÍVEIS ELEVADOS DE HORMÔNIO DA PARATIREOIDE (HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO)
Deficiência de vitamina D*
Como resultado de nutrição deficiente,* má absorção,* doença hepática ou defeito nos receptores de vitamina D
Produção inadequada de vitamina D ativa (1,25[OH]$_2$D) como resultado de doença renal crônica*
Resistência de vitamina D (raquitismo)
Como resultado de disfunção tubular renal (síndrome de Fanconi) ou defeitos no receptor da vitamina D
Resistência ao hormônio da paratireoide
(p. ex., pseudo-hipoparatireoidismo, hipomagnesemia)
Fármacos
Quelante de cálcio (p. ex., transfusões de sangue citratado, fosfato — o leite de vaca é rico em fosfato)
Inibidores da reabsorção óssea (p. ex., bifosfonatos, calcitonina, plicamicina)
Metabolismo alterado da vitamina D (p. ex., fenitoína, cetoconazol)
Foscarnet
Vários
Pancreatite aguda
Rabdomiólise aguda
Lise tumoral massiva
Metástases osteoblásticas (p. ex., do câncer da próstata ou de mama)
Síndrome do choque tóxico
Hiperventilação

* Causas mais comuns.

Manifestações clínicas e tratamento

Na insuficiência renal crônica, as subsequentes retenção de fosfato e diminuição da produção de 1,25(OH)$_2$D resultam em hipocalcemia e hiperparatireoidismo secundário. Essa combinação de alterações bioquímicas resulta em doença óssea grave que demonstra características combinadas de deficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo (*i.e.*, osteomalacia). Assim, na osteodistrofia renal, erosões ósseas e osteomalacia são observadas em simultâneo. O tratamento baseia-se na correção da hipocalcemia, por exemplo, com a administração oral de sais de cálcio, o que também melhora a hiperfosfatemia pela quelação do fosfato no intestino, e com calcitriol (1,25[OH]$_2$D). A utilização do quelante de fosfato mais conveniente não está bem estabelecida, mas é evidente que os compostos contendo alumínio devem ser evitados. O alumínio nessas preparações e como contaminante nas soluções de diálise contribuiu, num passado recente, para a doença óssea osteomalácica e outros aspectos da toxicidade do metal em pacientes com insuficiência renal (p. ex., anemia hipocrômica e encefalopatia). O tratamento precoce do distúrbio metabólico irá prevenir ou retardar o aparecimento de hiperparatireoidismo secundário grave e hiperparatireoidismo terciário, que requer paratireoidectomia. Para pacientes que sofrem de insuficiência renal em fase terminal e estão em diálise, o cinacalcet, o ativador alostérico da CaSR, pode ser usado para tratar o hiperparatireoidismo secundário grave. O cinacalcet irá reduzir as concentrações de PTH e pode também ter um efeito antiproliferativo.

Distúrbios e síndromes associados com hipercalcemia

Causas Endócrinas de Hipercalcemia Diferentes de Hiperparatireoidismo

Vários distúrbios não paratireóideos (Tabela 245-2) estão associados com hipercalcemia, e estes incluem tirotoxicose, feocromocitoma, doença de Addison, tumor intestinal vasoativo produtor de hormônio polipeptídico (VIPomas), hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar, doença de Jansen e síndrome de Williams.

Tirotoxicose

A hipercalcemia leve (<12 mg/dL, ou de 3 mmol/L) frequentemente acompanha a tirotoxicose, o que leva a um aumento do *turnover* e reabsorção ósseos. A hipercalcemia pode responder ao tratamento com bloqueadores β-adrenérgicos.

Hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar

A hipercalcemia hipocaliúrica benigna familiar (HBF), que também é referida como hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), é uma doença autossômica dominante, caracterizada por hipercalcemia assintomática ao longo da vida, em associação com uma inadequadamente baixa excreção urinária de cálcio (*i.e.*, relação *clearance* de cálcio-creatinina (CCR) <0,01), e concentrações circulantes de PTH normais em 80% dos pacientes. A hipermagnesemia também está normalmente presente. Embora a maioria dos pacientes com HBF seja assintomática, têm sido ocasionalmente observadas condrocalcinose e pancreatite aguda. Pacientes com HHF têm sido erroneamente diagnosticados como tendo hiperparatireoidismo primário, porque 20% dos pacientes com HHF podem ter concentrações elevadas de PTH do plasma. Além disso, 20% dos pacientes com HHF podem ter um CCR maior do que 0,01 e, portanto, não se distinguir de pacientes com hiperparatireoidismo primário. Mais, CCRs baixos são observados em pacientes com hiperparatireoidismo primário que têm deficiência de vitamina D ou insuficiência renal ou são de origem afro-americana. É importante distinguir pacientes com HHF daqueles com hiperparatireoidismo primário, porque a hipercalcemia na HHF é geralmente benigna e não resulta em sequelas (Tabela 245-4). Além disso, a paratireoidectomia não corrige a hipercalcemia na HHF. A análise mutacional pode ajudar na identificação de pacientes com HHF, isolando-os daqueles com hiperparatireoidismo primário.

A HHF é geneticamente heterogênea, com três variantes reportadas — HHF1, HHF2 e HHF3 — cujos *loci* estão nos cromossomos 3q21.1, 19p e 19q13, respectivamente (Tabela 245-1). A HHF1 deve-se a mutações heterozigóticas com perda de função do CaSR, que é um GPCR que sinaliza através de Gαq e Gα11. O CaSR humano, um GPCR da superfície celular de 1.078 aminoácidos codificado pelo gene *CaSR* localizado no cromossomo 3q21.1, é expresso nas células da paratireoide, células da tireoide e rins (Fig. 245-2). Cerca de dois terços das famílias com HHF têm mutações heterozigóticas únicas do CaSR, e estudos de expressão dessas mutações demonstraram uma perda da função do CaSR enquanto existe um aumento no ponto de regulação dependente de íons cálcio para a liberação do PTH a partir das células da paratireoide. HHF2 resulta de mutações com perda de função na subunidade α11 da proteína G (Gα11) (Fig. 245-2), que diminui a sensibilidade das células que expressam o CaSR, provavelmente por alterar a liberação do difosfato de guanosina. Tais mutações com perda de função de Gα11 podem ocorrer em menos de 5% dos pacientes com HHF.

HHF3 deriva de mutações com perda de função da proteína adaptadora 2 (AP2) subunidade sigma (AP2σ) (Fig. 245-2). A AP2 é um componente central das vesículas revestidas por clatrina (CCVs) e é crucial na endocitose mediada por clatrina, que internaliza constituintes da membrana plasmática, tais como os GPCRs. A AP2 é um heterotetrâmero das subunidades α, β, μ e σ que liga a clatrina às membranas vesiculares e liga-se aos motivos baseados em tirosina e dileucina das membranas associadas a proteínas iônicas. As HHF3 associadas a mutações AP2σ, todas envolvendo um resíduo de Arg15 que forma contatos-chave com os motivos baseados em dileucina em proteínas iônicas de CCV, resultam em uma diminuição da sensibilidade das células expressoras de CaSR ao cálcio extracelular e redução da endocitose do CaSR, provavelmente devido à perda de interação com um motivo baseado em dileucina no C-terminal do CaSR, cujo rompimento também diminui a sinalização intracelular. Tais mutações AP2σ com perda de função ocorrem em mais de 5% dos pacientes com HHF. HHF1, HHF2 e HHF3 têm características clínicas semelhantes e, portanto, a análise genética é necessária para identificar as mutações relevantes.

Hipercalcemia hipocalciúrica autoimune

Alguns pacientes, que têm as características clínicas de HHF1, mas sem mutações de CaSR, podem ter hipercalcemia hipocalciúrica autoimune (HHA). Tais pacientes podem ter múltiplas manifestações clínicas autoimunes, incluindo anticorpos antitireoidianos, antigliadina ou antiendomício. Esses pacientes demonstraram ter anticorpos circulantes para o domínio extracelular do CaSR, e esses anticorpos estimulam a liberação de PTH a partir das células da paratireoide humanas dispersas *in vitro*, provavelmente através da inibição da ativação do CaSR pelo cálcio extracelular. Os efeitos do tratamento com glicocorticoides têm sido variáveis, com a hipercalcemia respondendo em um paciente, mas não em outro. Assim, a HHA é uma condição de detecção de cálcio extracelular que deve ser considerada em pacientes com HHF1 que não possuem mutações CaSR.

Hiperparatireoidismo primário grave neonatal

Hiperparatireoidismo primário grave neonatal (HPTGN) é definido como hipercalcemia sintomática, com manifestações esqueléticas de hiperparatireoidismo nos primeiros 6 meses de vida.[5] Crianças com HPTGN frequentemente apresentam-se nos primeiros dias ou semanas de vida com insuficiência de crescimento, desidratação, hipotonia, obstipação, deformidades da caixa torácica e múltiplas fraturas devido à submineralização óssea. As crianças com HPTGN muitas vezes têm hipercalcemia com risco de morte e requerem paratireoidectomia urgente, que corrige a hipercalcemia e a desmineralização óssea dependente de PTH. HBF ou HHF resulta de mutações heterozigóticas de inativação do CaSR, e o HPTGN está frequentemente associado a mutações homozigóticas inativadoras de CaSR quando as crianças são filhas de pais consanguíneos com HHF1 (Fig. 245-2). No entanto, o HPTGN também foi observado em crianças com um único progenitor com HBF clinicamente aparente, e muitos outros pacientes com HPTGN parecem ser esporádicos; isto é, ambos os pais têm concentrações normais de cálcio sérico. Em tais pacientes com HPTGN com mutações heterozigóticas de CaSR, o CaSR mutante pode exercer uma ação negativa dominante sobre o CaSR normal.

Doença de jansen

A doença de Jansen é uma doença autossômica dominante, caracterizada por nanismo com membros curtos devido a condrodisplasia metafisária e hipercalcemia e hipofosfatemia grave apesar dos níveis séricos normais ou indetectáveis de PTH. Essas alterações estão associadas com mutações de ativação do receptor de PTH (Fig. 245-2), representando assim uma ativação independente de PTH do receptor do PTH (PTHR).

Síndrome de williams

A síndrome de Williams é uma doença autossômica dominante, caracterizada por estenose supravalvar aórtica, fácies tipo elfo, atraso psicomotor e hipercalcemia infantil. A anomalia subjacente responsável pela hipercalcemia, que afeta 5% a 50% dos pacientes, permanece desconhecida, mas o metabolismo anormal de $1,25(OH)_2D_3$ e a diminuição da produção de calcitonina têm sido implicados, embora nenhuma anomalia tenha sido consistentemente demonstrada. A hemizigosidade devido a uma microdeleção do cromossomo 7q11.23 envolvendo os genes *ELASTIN* e *LIM-KINASE*, que pode explicar as respectivas características cardiovasculares e neurológicas, tem sido relatada em pacientes com síndrome de Williams. Contudo, o gene do receptor da calcitonina, localizado no cromossomo 7q21 e perto da região deletada na síndrome de Williams, não estava envolvido na deleção encontrada em quatro pacientes com a síndrome de Williams, indicando que é improvável ser implicado na hipercalcemia de tais crianças. Outro gene ainda não caracterizado, que está contíguo a esta região de deleção, está provavelmente envolvido nas anomalias do metabolismo do cálcio.

Hipercalcemia infantil

A hipercalcemia infantil está associada a insuficiência de crescimento e é caracterizada por hipercalcemia grave, hipercalciúria e nefrocalcinose e concentrações elevadas de $1,25(OH)_2D$ circulante. Algumas crianças com esse transtorno têm mutações homozigóticas ou heterozigóticas compostas do gene que codifica a enzima 24-hidroxilase (CYP24A1), que metaboliza a forma ativa $1,25(OH)_2D$ para a inativa $1,24,25(OH)_3D$ (Fig. 245-1).

Neoplasias

A hipercalcemia pode ocorrer em 20% a 30% dos pacientes com uma doença maligna, e isto é geralmente devido a um aumento da reabsorção óssea, a qual pode ser uma consequência direta de metástases ósseas, ou indireta, devido à produção do tumor de um fator humoral que estimula a reabsorção óssea osteoclástica (Cap. 179). Os cânceres que normalmente metastatizam para produzir lesões ósseas líticas são o de mama, linfomas ou mieloma múltiplo (Tabela 245-2). A osteólise associada, mediada pelo recrutamento e ativação dos osteoclastos, envolve citocinas. O denosumabe, um anticorpo monoclonal humanizado neutralizador para RANKL, pode ser utilizado para prevenir o recrutamento e ativação de osteoclastos. Os cânceres que estão normalmente associados com a hipercalcemia humoral maligna (HHM) são os

carcinomas espinocelulares do pulmão, esôfago, colo do útero, vulva, pele, cabeça ou pescoço, mas outros tipos como do rim, bexiga, ovário e de mama também podem ocorrer. A HHM é responsável por até 80% dos pacientes com hipercalcemia associada à malignidade. O fator mais comum que causa a HHM é PTHrP, que pode ser medido no soro por imunoensaio. No entanto, esses ensaios são relativamente insensíveis, e a incapacidade de detectar PTHrP no soro não exclui o diagnóstico de HHM. Os pacientes com HHM têm, em geral, hipercalcemia associada com os níveis de PTH séricos mais baixos ou indetectáveis, hipercalcemia acentuada e níveis plasmáticos de $1,25(OH)_2D$ reduzidos. A terapia da HHM destina-se a (1) reduzir a carga do tumor por cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia; (2) reduzir a reabsorção óssea osteoclástica por utilização de bifosfonatos (p. ex., zoledronato), calcitonina ou denosumabe; e (3) aumentar o *clearance* renal de cálcio por uma diurese salina.

Distúrbios granulomatosos

Vários distúrbios granulomatosos estão associados com hipercalcemia (Tabela 245-2), e isto está invariavelmente associado a concentrações circulantes elevadas de $1,25(OH)_2D$, que se devem à síntese extrarrenal. A sarcoidose é a doença granulomatosa mais frequentemente associada a hipercalcemia; 10% dos pacientes com sarcoidose têm hipercalcemia, e cerca de metade dos pacientes torna-se hipercalciúrica. A descoberta de atividade elevada da enzima conversora de angiotensina (ECA) pode ajudar a confirmar o diagnóstico. Os glicocorticoides (p. ex., 40 a 60 mg de prednisolona) diminuem a produção de $1,25(OH)_2D$ e restauram a concentração de cálcio ao normal. A falha em alcançar concentrações normais de cálcio sérico dentro de 10 dias da terapia de glicocorticoides (p. ex., hidrocortisona, 40 mg três vezes por dia), o teste de supressão de esteroides, deve sugerir a coexistência de uma outra causa para a hipercalcemia, tal como hiperparatireoidismo primário ou neoplasias.

Fármacos

Vários fármacos (Tabela 245-2) podem causar hipercalcemia por diferentes mecanismos. Os compostos que contêm vitaminas D e A são comuns e frequentemente associados a hipercalcemia. O uso de diuréticos tiazídicos é muitas vezes associado a hipercalcemia. A hipercalcemia parece ser em grande parte de origem renal, dado que os diuréticos tiazídicos aumentam a reabsorção tubular distal renal de cálcio. A hipercalcemia reverte rapidamente com a interrupção do fármaco.

A síndrome do leite alcalino foi descrita pela primeira vez na década de 1930, geralmente no contexto do tratamento de úlcera com grandes quantidades de leite em conjunto com o bicarbonato de sódio. Atualmente, o agente responsável é o carbonato de cálcio, embora o consumo de grandes quantidades de produtos lácteos (leite, queijo e iogurte) ainda possa contribuir. A características clássicas incluem hipercalcemia moderada a grave com alcalose e insuficiência renal. A quantidade de cálcio ingerido pelos pacientes com esta síndrome é, em geral, de 5 a 15 g/dia. O tratamento consiste na (1) supressão da ingestão de produtos contendo cálcio e antiácidos; (2) re-hidratação; e (3) diurese salina.

Hipocalcemia

Definição

A hipocalcemia é definida como uma concentração de cálcio no soro abaixo do limite inferior da faixa normal, e esta é normalmente um cálcio ionizado sérico abaixo de 4,65 mg/dL (1,16 mmol/L) e cálcio total sérico abaixo de 8,5 mg/dL (2,12 mmol/L). A hipocalcemia leve é definida como cálcio sérico total de 8 a 8,5 mg/dL (2 a 2,12 mmol/L) e a hipocalcemia grave como cálcio sérico total inferior a 7,6 mg/dL (1,9 mmol/L).

Biopatologia

A hipocalcemia (Tabela 245-6) pode ser classificada pela causa, de acordo com se as concentrações do PTH sérica são baixas (*i.e.*, distúrbios hipoparatireóideos) ou altas (*i.e.*, distúrbios associados com hiperparatireoidismo secundário). A hipocalcemia é mais comumente causada por hipoparatireoidismo, deficiência ou metabolismo anormal da vitamina D, insuficiência renal aguda ou crônica, ou hipomagnesemia. Doenças hipocalcêmicas (Tabela 245-6) podem surgir por causa de uma destruição das glândulas paratireoides, falha no desenvolvimento da glândula paratireoide ou pela secreção de PTH reduzida ou ações mediadas por PTH em tecidos-alvo. Assim, essas doenças podem ser classificadas como sendo devido a uma deficiência de PTH, um defeito no receptor de PTH (*i.e.*, o receptor PTH/PTHrP) ou insensibilidade ao PTH causada por defeitos a jusante do receptor de PTH/PTHrP (Fig. 245-2). As doenças também podem ser classificadas como sendo parte dos distúrbios hipoparatireóideos, das anomalias de CaSR ou dos distúrbios pseudo-hipoparatireóideos.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A apresentação clínica da hipocalcemia varia de uma anomalia bioquímica assintomática a uma condição grave, com risco de morte. Na hipocalcemia leve, os pacientes podem ser assintomáticos. Aqueles com hipocalcemia mais grave e de longa duração podem desenvolver sintomas agudos de irritabilidade neuromuscular (Tabela 245-7),calcificação ectópica (p. ex., nos gânglios da base, que pode ser associada a sintomas neurológicos extrapiramidais), cataratas subcapsulares, papiledema e dentição anormal. As investigações devem ser direcionadas para confirmar a presença de hipocalcemia e estabelecer a causa (Fig. 245-4).

Tabela 245-7

Características clínicas hipocalcêmicas da irritabilidade neuromuscular

Parestesias, habitualmente nos dedos das mãos, pés e região zigomática
Tetania, espasmo carpopedal, câibras musculares
Sinal de Chvostek*
Sinal de Trousseau†
Convulsões de todos os tipos (*i.e.*, focal ou pequeno mal, grande mal ou síncope)
Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma
Laringospasmo
Broncospasmo

* O sinal de Chvostek consiste em espasmos nos músculos faciais em resposta à percussão suave do nervo facial imediatamente anterior ao ouvido; pode estar presente em 10% dos indivíduos normais.

† O sinal de Trousseau consiste em espasmos carpais provocados pela insuflação de um manguito de pressão arterial a 20 mmHg acima da pressão arterial sistólica do paciente durante 3 minutos.

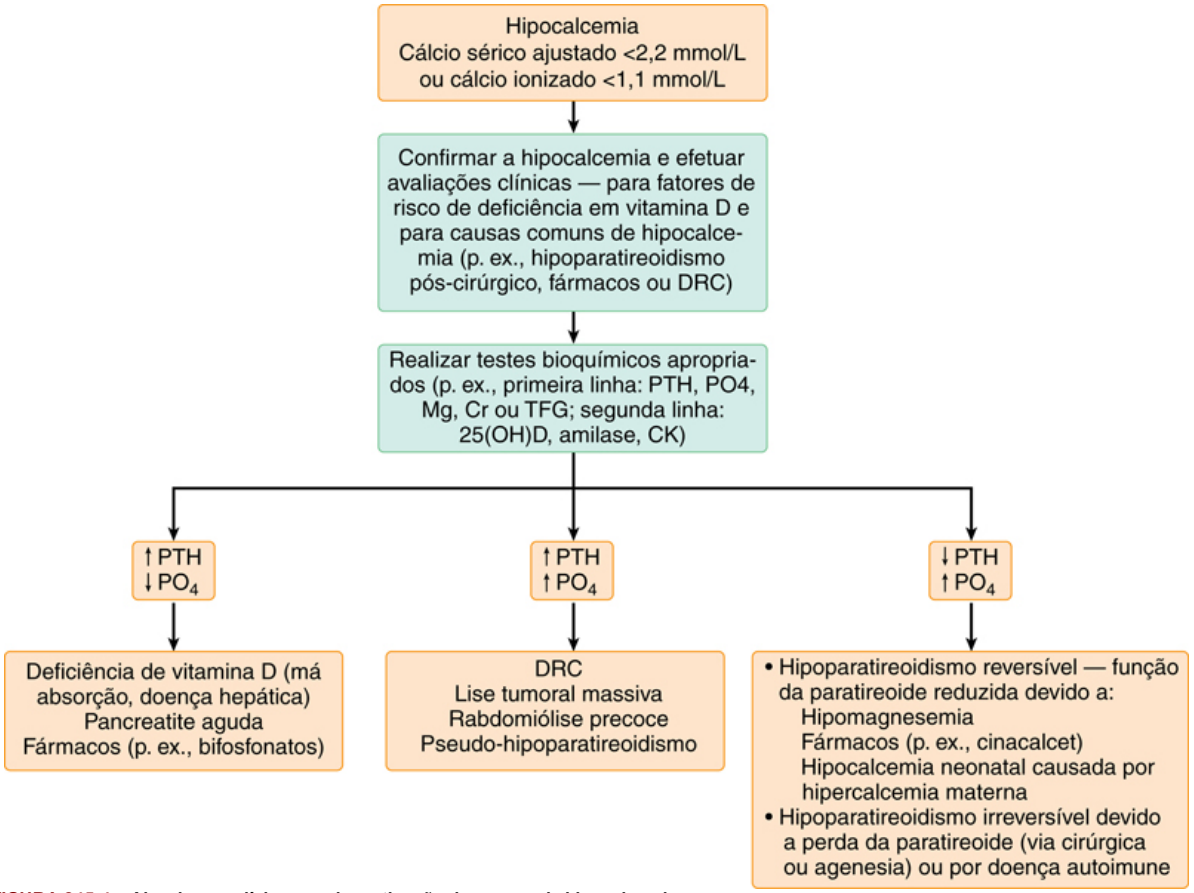

FIGURA 245-4 Abordagem clínica para investigação de causas de hipocalcemia.
25(OH)D = 25-hidroxivitamina D; CK = creatina quinase; Cr = creatinina; DRC = doença renal crônica; PTH = hormônio da paratireoide; TFG = taxa de filtração glomerular.

No hipoparatireoidismo, o cálcio sérico é baixo, o fosfato é alto e o PTH, indetectável; a função renal e concentrações dos metabólitos 25-hidroxi e 1,25-di-hidroxi de vitamina D são geralmente normais (Fig. 245-4). As características do pseudo- hipoparatireoidismo são semelhantes às do hipoparatireoidismo, exceto para o PTH, que está pronunciadamente aumentado.[15] Na insuficiência renal crônica, que é a causa mais comum de hipocalcemia, o fosfato está alto e a fosfatase alcalina, creatinina e o PTH estão elevados; o 25(OH)D_3 é normal e o 1,25$(OH)_2D_3$ é baixo (Fig. 245-1). Na osteomalacia por deficiência de vitamina D, o cálcio e fosfato séricos são baixos, a fosfatase alcalina e PTH estão elevados, a função renal é normal, e 25(OH)D_3 é baixa (Fig. 245-4). A causa mais frequente artefatual de hipocalcemia é a hipoalbuminemia, tal como ocorre nas doenças hepáticas ou síndrome nefrótica.

Tratamento

Hipocalcemia Aguda

O tratamento da hipocalcemia aguda depende da gravidade da hipocalcemia, da rapidez com que se desenvolveu e do grau de irritabilidade neuromuscular (Tabela 245-7). O tratamento deve ser administrado a pacientes sintomáticos (p. ex., com convulsões ou tetania) e pacientes assintomáticos com um cálcio sérico inferior a 7,6 mg/dL (1,90 mmol/L), que estão em alto risco de desenvolver complicações. O tratamento preferido para a hipocalcemia aguda sintomática é o gluconato de cálcio, 10 mL de 10% m/v (2,20 mmol de cálcio) por via intravenosa, diluído em 50 mL de glicose a 5% ou de cloreto de sódio a 0,9%, e administrado por injeção lenta (>5 minutos); pode ser repetido conforme necessário para controlar os sintomas. As concentrações séricas de cálcio devem ser avaliadas regularmente. A hipocalcemia persistente pode ser controlada de forma aguda por administração de uma infusão de gluconato de cálcio; por exemplo, diluem-se 10 ampolas de gluconato de cálcio, 10 mL a 10% m/v (22 mmol de cálcio), em 1 litro de glicose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9%, começa-se a infusão a 50 mL/h, e atitula-se para manter as concentrações séricas de cálcio no intervalo normal. Em geral, 1,2 a 1,6 mg/kg (0,3 a 0,4 mmol/kg) de cálcio elementar infundido ao longo de 4 a 6 horas aumenta o cálcio sérico de 2 a 3 mg/dL (0,5 a 0,75 mmol/L). Se existe a possibilidade de persistência da hipocalcemia, a terapia com vitamina D oral (ver adiante) também deve ser administrada. Em pacientes hipocalcêmicos que também são hipomagnesêmicos, a hipomagnesemia deve ser corrigida antes da resolução da hipocalcemia. Isso pode ocorrer durante o período de pós-paratireoidectomia ou em pacientes com má absorção grave, por exemplo, naqueles com doença celíaca estabelecida (Cap. 140).

Hipocalcemia Crônica

Os dois principais agentes disponíveis para o tratamento de hipocalcemia crônica (em longo prazo) são o cálcio suplementar, cerca de 10 a 20 mmol de cálcio a cada 6 a 12 horas, e preparações de vitamina D. Os pacientes com hipoparatireoidismo raramente necessitam de suplementos de cálcio após as fases iniciais de estabilização com vitamina D. Uma variedade de preparações de vitamina D tem sido utilizada. Estas incluem a vitamina D_3 (colecalciferol) ou vitamina D_2 (ergocalciferol), de 10.000 a 50.000 unidades (0,25 a 1,25 mg/dia); di-hidrotaquisterol (agora raramente utilizado), 0,25 a 1,25 mg/dia; alfacalcidol (1α-hidroxicolecalciferol), 0,25 a 1 μg/dia; e calcitriol (1,25-di-hidroxicolecalciferol), 0,25 a 2 μg/dia. Em crianças, essas preparações são prescritas em doses baseadas no peso corporal. O colecalciferol e o ergocalciferol são as preparações menos dispendiosas, mas têm ação mais longa e podem resultar em toxicidade prolongada; no entanto, são as preparações de escolha para o tratamento de hipocalcemia associada com deficiência de vitamina D (Tabela 245-6). As outras preparações, as quais não requerem 1α-hidroxilação renal, têm a vantagem de meia- vida mais curta, portanto minimizam o risco de toxicidade prolongada. Para o tratamento da hipocalcemia devido a hipoparatireoidismo ou insuficiência renal crônica, o calcitriol é o fármaco de escolha porque é o metabólito ativo e, ao contrário do alfacalcidol, não necessita de 25-hidroxilação hepática. Um controle rigoroso (em cerca de 1 a 2 semanas de intervalo) das concentrações séricas e urinárias do cálcio do paciente é necessário inicialmente, e intervalos de 3 a 6 meses são apropriados uma vez que a estabilização tenha sido conseguida. O objetivo é evitar a hipercalcemia, hipercalciúria, nefrolitíase e insuficiência renal. Note que a hipercalciúria pode ocorrer na ausência de hipercalcemia. O uso de PTH (1-84) em pacientes hipoparatiróideos foi relatado como estando associado a uma melhora nos índices bioquímicos e do esqueleto, bem como na saúde mental e física.[16]

Hipoparatireoidismo

Definição

O hipoparatireoidismo é caracterizado por hipocalcemia e hiperfosfatemia, que são o resultado de uma deficiência na secreção ou ação de PTH.[17] As concentrações séricas de PTH imunorreativo são baixas ou não detectáveis, e as concentrações de $1,25(OH)_2D_3$ estão geralmente no limite ou abaixo do limiar normal, mas a atividade da fosfatase alcalina está inalterada (Fig. 245-4). A excreção urinária diária de cálcio está reduzida, embora a excreção fracionada de cálcio esteja aumentada. A excreção de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) nefrogênico é baixa, e a reabsorção tubular renal de fosfato é elevada. O AMPc urinário, AMPc plasmático e a excreção urinária de fosfato aumentam acentuadamente após a administração de PTH bioativo exógeno (testes de Chase-Aurbach e Ellsworth-Howard).

Biopatologia

O hipoparatireoidismo pode resultar da agenesia (p. ex., síndrome de DiGeorge) ou destruição das glândulas da paratireoide (p. ex., após cirurgia de pescoço, doenças autoimunes), por redução da secreção de PTH (p. ex., hipocalcemia neonatal ou hipomagnesemia) ou por resistência ao PTH (que pode ocorrer como uma doença primária, como, p. ex., pseudo-hipomagnesemia ou secundária à hipomagnesemia) (Tabela 245-6). Além disso, o hipoparatireoidismo pode ocorrer como uma doença hereditária sindrômica (Tabela 245-1), que pode ser parte de um defeito complexo congênito (p. ex., síndrome de DiGeorge) ou parte de um distúrbio autoimune poliglandular (Tabela 245-6; Fig. 245-2). O hipoparatireoidismo também pode ocorrer como uma endocrinopatia solitária não sindrômica, que tem sido referida como hipoparatireoidismo isolado ou idiopático. Ocorrências familiares de hipoparatireoidismo isolado com hereditariedade autossômica dominante, autossômica recessiva e recessiva ligada ao X foram estabelecidas.

Hipoparatireoidismo Isolado

O hipoparatireoidismo isolado tanto pode ser hereditário quanto adquirido por lesão às paratireoides no momento da cirurgia, por metástases infiltrantes ou por uma doença sistêmica (Tabela 245-6).

Formas adquiridas de hipoparatireoidismo

O hipoparatireoidismo pode ocorrer após cirurgia ao pescoço, após irradiação ou por infiltração metastática ou doença sistêmica, por exemplo, hemocromatose, amiloidose, sarcoidose, doença de Wilson ou talassemia (Tabela 245-6). Lesões cirúrgicas das paratireoides ocorrem mais comumente a seguir a um esvaziamento cervical radical, como por carcinoma da laringe ou esôfago, depois de uma ressecção completa da tireoide ou após paratireoidectomias de repetição para a doença poliglandular (p. ex., no NEM 1 ou NEM 2, discutidos anteriormente). Os sintomas hipocalcêmicos começam 12 a 24 horas após a cirurgia e podem necessitar de tratamento com cálcio oral ou intravenoso. A função da paratireoide muitas vezes regressa, mas a hipocalcemia persistente exige tratamento com preparações de vitamina D.

O hipoparatireoidismo neonatal que resulta em hipocalcemia pode ocorrer no recém-nascido de uma mãe com hipercalcemia causada por hiperparatireoidismo primário (Tabela 245-6). A hipercalcemia materna resulta no aumento da entrega de cálcio ao feto, e essa hipercalcemia fetal suprime a secreção de PTH fetal. Após o parto, as paratireoides suprimidas da criança são incapazes de manter a normocalcemia. Esse distúrbio é geralmente autolimitado, mas ocasionalmente pode ser necessária terapia. Além disso, a alimentação de lactentes com leite de vaca, que tem um elevado teor de fosfato, pode resultar em hipocalcemia em algumas crianças.

O hipoparatireoidismo funcional pode derivar de hipomagnesemia grave (<0,4 mmol/L), possivelmente como consequência de uma doença de má absorção intestinal grave (p. ex., doença de Crohn) ou um distúrbio tubular renal (Tabela 245-6). Está associado com hipoparatireoidismo porque o magnésio é necessário para a liberação de PTH a partir da glândula da paratireoide e também para ação de PTH através de adenilciclase. O cloreto de magnésio, 35 a 50 mmol por via intravenosa em um 1 litro de glicose a 5% ou outra solução isotônica administrada durante 12 a 24 horas, pode ser necessário repetidamente para restaurar a normomagnesemia.

Hipoparatireoidismo hereditário

Os pacientes com formas hereditárias de hipoparatireoidismo podem desenvolver convulsões hipocalcêmicas nos períodos neonatal ou infantil e requerem tratamento ao longo da vida com preparações de vitamina D orais, tais como o calcitriol. Hereditariedades autossômica dominante, autossômica recessiva e recessiva ligada ao X para hipoparatireoidismo foram observadas (Tabela 245-1). Algumas das formas autossômicas devem-se a mutações do gene *PTH*, o CaSR (ver adiante), à subunidade Gα11 (ver adiante) e ao fator de transcrição *GCMB* (*glial cells missing B*). As formas ligadas ao X provavelmente alteram a regulação do SOX3 (Fig. 245-4).

Hipocalcemia Autossômica Dominante Tipo 1 e Tipo 2

A hipocalcemia autossômica dominante tipo 1 (HAD1) é caracterizada por hipocalcemias leves ou graves ao longo da vida em associação com concentrações séricas de PTH normais em cerca de 40% dos pacientes ou concentrações séricas de PTH baixas em cerca de 60% dos pacientes. As concentrações séricas de fosfato e magnésio podem estar elevadas ou baixas, respectivamente. Aproximadamente 50% dos pacientes com HAD1 têm hipocalcemia assintomática, e os restantes 50% podem relatar parestesias, câibras musculares, espasmos carpopedais e convulsões, que podem ser associadas a uma doença febril. Além disso, cerca de 10% dos pacientes com HAD1 podem ter hipercalciúria absoluta, que pode estar associada com nefrocalcinose e cálculos renais em 35% dos pacientes. As preparações de vitamina D e suplementação de cálcio para corrigir a hipocalcemia podem piorar a hipercalciúria e levar a insuficiência renal. Os gânglios basais ou calcificação ectópica podem ser encontrados em mais de 35% dos pacientes. Cerca de 20% dos pacientes com HAD1 não têm história familiar anterior, uma vez que têm mutações *de novo*. A HAD1 resulta de mutações com ganho de função do CaSR (Tabela 245-1; Fig. 245-2). A HAD2 se deve a mutações com ganho de função da subunidade Gα11, e pacientes com HAD2 parecem ter características clínicas semelhantes às dos pacientes com HAD1.

Síndromes Complexas Associadas a Hipoparatireoidismo

O hipoparatireoidismo pode ocorrer como parte de uma síndrome complexa que pode estar associada a desenvolvimento congênito anormal ou a uma síndrome autoimune. As anomalias de desenvolvimento congênito relacionadas com hipoparatireoidismo, que ocorre em 1 em cada 4.000 nascidos vivos, incluem a síndrome de DiGeorge, síndrome de hipoparatireoidismo, surdez e displasia renal (HDR), síndromes de Kenny-Caffey e Barakat, e também síndromes associadas tanto com linfedema como com características dismórficas e atraso de crescimento (Tabela 245-1; Fig. 245-2).

Hipoparatireoidismo autoimune poliglandular

O hipoparatireoidismo autoimune poliglandular inclui hipoparatireoidismo, doença de Addison, candidíase e dois ou três dos seguintes: diabetes melito tipo 1, hipogonadismo primário, doença autoimune da tireoide, anemia perniciosa, hepatite crônica ativa, esteatorreia (má absorção), alopecia (*totalis* ou areata) e vitiligo. O distúrbio também tem sido referido como síndrome de poliendocrinopatia autoimune–candidíase–distrofia ectodérmica (APECED, do inglês, *autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy*) ou síndrome poliglandular autoimune tipo 1 (Tabela 245-1). Os anticorpos dirigidos contra as suprarrenais, tireoide e glândulas paratireoides são detectados no soro de alguns pacientes. A síndrome poliglandular autoimune tipo 2 é caracterizada por insuficiência suprarrenal, diabetes melito tipo 1 e doenças da tireoide, e não envolve hipoparatireoidismo. A APECED, que é autossômica recessiva, tem uma alta incidência na Finlândia e entre os judeus iranianos. O gene *APECED*, que foi localizado no cromossomo 21q22.3, codifica uma proteína de 545 aminoácidos que contém motivos associados a um fator de transcrição e inclui dois motivos dedos de zinco (*zinc-finger*), uma região rica em prolina e três motivos LXXLL. O gene é referido como *AIRE* (regulador autoimune) (Fig. 245-2). Quatro mutações *AIRE* são comumente encontradas em famílias com APECED, e estas provavelmente abolem a atividade da ubiquitina-ligase E3 da proteína AIRE1. A AIRE1 demonstrou regular a eliminação de células T específicas de órgão, no timo, e a APECED é provavelmente causada por uma falência desse mecanismo especializado em eliminar as células T proibidas e estabelecer a tolerância imunológica.

Hipoparatireoidismo autoimune adquirido

Vinte por cento dos pacientes que tinham hipoparatireoidismo adquirido (HA) em associação com hipotireoidismo autoimune comprovaram ter autoanticorpos contra o domínio extracelular do CaSR (Tabela 245-1; Fig. 245-2). Os autoanticorpos para CaSR não persistiram por muito tempo; 72% dos pacientes que tinham HA há menos de 5 anos tinham autoanticorpos CaSR detectáveis, enquanto apenas 14% dos pacientes com HA há mais de 5 anos tiveram tais autoanticorpos. A maioria dos pacientes que tinham autoanticorpos CaSR era do sexo feminino, uma conclusão similar à encontrada em outras doenças mediadas por autoanticorpos. De fato, alguns pacientes com hipoparatireoidismo adquirido também tiveram características de síndrome poliglandular autoimune tipo 1. Os epítopos para os anticorpos anti-CaSR foram localizados no N-terminal do domínio extracelular do receptor. Essas conclusões estabelecem que o CaSR é um autoantígeno no hipoparatireoidismo adquirido.

Síndrome de digeorge

Os pacientes com a síndrome de DiGeorge sofrem de hipotireoidismo neonatal, imunodeficiência de células T, defeitos cardíacos congênitos e deformidades do ouvido, nariz e boca (p. ex., fissura de lábio e/ou palato). As crianças com síndrome de DiGeorge muitas vezes morrem de infecções relacionadas com a imunodeficiência. O distúrbio resulta de uma falha no desenvolvimento congênito dos derivados das terceira e quarta bolsas faríngeas com a resultante ausência ou hipoplasia da paratireoide e timo. A maioria dos casos é esporádica, mas foi observada uma hereditariedade autossômica dominante da síndrome de DiGeorge, e a associação entre a síndrome e uma translocação desequilibrada e deleções envolvendo o cromossomo 22q11.2 também tem sido relatada (Tabela 245-1). Em alguns pacientes, deleções de outro *locus* no cromossomo 10p13-p14 têm sido observadas em associação com a síndrome de DiGeorge, e isso é referido como DGS2, ao passo que os pacientes com deleções 22q11.2 são referidos como tendo DGS1. Estudos da região deletada do DGS1 no cromossomo 22q11.2 revelaram quatro genes (*RNEX40*, *NEX2.2-NEX3*, *UDFIL* e *TBX1*) envolvidos. No entanto, as mutações pontuais em pacientes DGS1 foram detectadas apenas no gene *TBX1*, e o *TBX1* é agora considerado como sendo o gene que causa DGS1 (Tabela 245-1; Fig. 245-2). O *TBX1* codifica um fator de transcrição de ligação ao DNA, da família T-BOX, conhecido por ter um papel importante na organogênese e formação de um padrão em vertebrados e invertebrados. O gene *TBX1* é deletado em aproximadamente 96% de todos os pacientes DGS1, e demonstrou-se que alguns daqueles sem deleções possuem mutações de *TBX1*.

Síndrome de hipoparatireoidismo, surdez e displasias renais

A síndrome de HDR é uma doença autossômica dominante na qual os pacientes muitas vezes têm hipocalcemia assintomática com concentrações séricas indetectáveis ou inapropriadamente normais de PTH. Ocorre surdez bilateral, simétrica, neurossensorial, envolvendo todas as frequências, e as anomalias renais consistem principalmente em cistos bilaterais que comprimem os glomérulos e túbulos e levam à insuficiência renal. As anomalias citogenéticas envolvendo o cromossomo 10p14-10pter foram identificadas em pacientes HDR, e pacientes HDR têm deleções ou mutações do fator de transcrição dedo de zinco *GATA3* (Tabela 245-1; Fig. 245-2).

Doenças mitocondriais associadas com hipoparatireoidismo

O hipoparatireoidismo tem sido referido como ocorrendo em três distúrbios associados à disfunção mitocondrial: síndrome de Kearns-Sayre, síndrome MELAS e uma síndrome de deficiência de proteína trifuncional mitocondrial (MTPDS) (Tabela 245-1; Fig. 245-2). A síndrome de Kearns-Sayre é caracterizada por oftalmoplegia externa progressiva e retinopatia pigmentar antes dos 20 anos de idade e é frequentemente associada a bloqueio cardíaco ou cardiomiopatia. A síndrome MELAS consiste em encefalopatia mitocondrial de início na infância, acidose lática e episódios semelhantes a acidente vascular cerebral. Além disso, vários graus de miopatia proximal podem ser vistos em ambas as condições. Ambas as síndromes, de Kearns-Sayre e MELAS, foram relatadas ocorrendo com diabetes melito tipo 1 e hipoparatireoidismo, e anomalias genéticas mitocondriais foram identificadas em alguns pacientes. A deficiência de proteína trifuncional mitocondrial é um distúrbio da oxidação dos ácidos graxos que está associado com neuropatia periférica, retinopatia pigmentada, degeneração e esteatose hepática aguda em mulheres grávidas que carregam um feto afetado. O hipoparatireoidismo foi observado em um paciente com deficiência em proteína trifuncional.

Síndromes de Kenny-Caffey, Sanjad-Sakati e Kirk-Richardson

O hipoparatireoidismo tem sido relatado em mais de 50% dos pacientes com síndrome de Kenny-Caffey, que está associada a baixa estatura, osteosclerose, espessamento cortical dos ossos longos, encerramento tardio da fontanela anterior, calcificação dos gânglios basais, nanoftalmia e hipermetropia. O tecido paratireoide não pôde ser encontrado em um exame *post mortem* detalhado de um paciente, e isto sugere que o hipoparatireoidismo pode ser devido a um defeito do desenvolvimento embriológico da paratireoide. Nas síndromes de Kirk-Richardson e Sanjad-Sakati, semelhantes entre si, o hipoparatireoidismo está associado com atraso de crescimento grave e características dismórficas. Têm sido relatadas em pacientes com origem no Oriente Médio, cujos pais eram consanguíneos, indicando que estas são doenças autossômicas recessivas. Investigações genéticas moleculares identificaram as mutações do transportador específico da tubulina (*TBCE*), localizado no cromossomo 1q42-q43, a ser associado com a síndrome de Kenny-Caffey tipo 1 e Sanjad-Sakati (Tabela 245-1; Fig. 245-2). O *TBCE* codifica uma de várias proteínas transportadoras necessárias para o *folding* adequado das subunidades α-tubulina e formação dos heterodímeros $\alpha\beta$-tubulina. A síndrome Kenny-Caffey tipo 2 resulta de mutações de um membro da família com semelhança de gene de sequência 111 (*FAM111A*), localizado no cromossomo 11q12.1.

Pseudo-hipoparatireoidismo

Os pacientes com pseudo-hipoparatireoidismo (PHP), o qual pode ser herdado como uma doença autossômica dominante, são caracterizados pela hipocalcemia e hiperfosfatemia devido à resistência ao PTH, em vez de deficiência de PTH (Tabela 245-6). Cinco variantes são reconhecidas com base em características bioquímicas e somáticas (Tabela 245-8), e três destas — PHP tipo 1a (PHP 1a), PHP tipo 1b (PHP 1b) e pseudopseudo-hipoparatireoidismo (PPHP) — serão revistas em maior detalhe. Os pacientes com PHP 1a exibem resistência ao PTH (hipocalcemia, hiperfosfatemia, PTH sérico elevado e uma ausência de aumento sérico e urinário de AMPc e fosfato urinário após infusão de PTH humano intravenoso), em conjunto com características de osteodistrofia hereditária de Albright (AHO), que inclui baixa estatura, obesidade, calcificação subcutânea, atraso mental, rosto arredondado, hipoplasia dentária e braquidactilia (*i.e.*, encurtamento dos metacarpos, especialmente o terceiro, quarto e quinto). Além de braquidactilia, outras anomalias esqueléticas dos ossos longos e encurtamento dos metatarsos podem ocorrer. Os pacientes com PHP 1b apresentam somente resistência ao PTH e não têm as características somáticas da AHO, enquanto os pacientes com PPHP exibem as características somáticas da AHO na ausência de resistência ao PTH. A ausência de uma subida normal na excreção urinária de AMPc após infusão de PTH em PHP 1a indica um defeito em algum local do receptor de PTH-sistema adenilciclase (Fig. 245-2). Esse sistema receptor é regulado por pelo menos duas proteínas G, uma que estimula (Gsα) e outra que inibe (Giα) a atividade da enzima ligada à membrana que catalisa a formação do segundo mensageiro intracelular AMPc. Pacientes com PHP 1a também podem mostrar resistência a outros hormônios, como o hormônio estimulante da tireoide, hormônio foliculoestimulante e hormônio luteinizante, que atuam através de GPCRs. Mutações inativadoras do gene Gsα (referido como *GNAS1*), que está localizado no cromossomo 20q13.2, foram identificadas em pacientes com PHP 1a e PPHP (Tabela 245-1; Fig. 245-2). No entanto, as mutações *GNAS1* não explicam totalmente os fenótipos PHP 1a ou PPHP, e estudos de PHP 1a e PPHP que ocorreram na mesma família revelaram que a resistência hormonal é impressa de forma parental. Assim, o PHP 1a ocorre numa criança só quando a mutação é herdada de uma mãe afetada com PHP 1a ou PPHP; e PPHP ocorre numa criança somente quando a mutação é herdada de um pai afetado com qualquer PHP 1a ou PPHP. O PHP 1b resulta de deleções que estão localizadas a montante do gene *GNAS1*. Além disso, em indivíduos afetados, a deleção envolveu o alelo materno, ao passo que a sua ocorrência no alelo paterno resultou em portadores sãos não afetados. Isto é consistente com a impressão parental da anomalia *GNAS1* responsável pelo PHP 1b.

Tabela 245-8

Características clínicas, bioquímicas e genéticas dos distúrbios do hipoparatireoidismo e pseudo-hipoparatireoidismo

	HIPOPARATIREOIDISMO	*PSEUDO-HIPOPARATIREOIDISMO*				
		PHP 1A	*PPHP*	*PHP 1B*	*PHP 1C*	*PHP 2*
Manifestações de AHO	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Cálcio sérico	↓	↓	N	↓	↓	↓
PO_4 sérico	↑	↑	N	↑	↑	↑
PTH sérico	↓	↑	N	↑	↑	↑
Resposta ao PTH:						
AMPc* urinário (teste de Chase-Aurbach)	↑	↓	↑	↓	↓	↑
PO_4 urinário (teste de Ellsworth-Howard)	↑	↓	↑	↓	↓	↓
Atividade Gsα	N	↓	↓	N	N	N
Hereditariedade	AD, AR, X	AD	AD	AD	AD	Esporádica
Defeito molecular	PTH, CaSR, GATA3, Gcm2, outros	GNAS1	GNAS1	GNAS1†	?Adenilciclase	? alvos AMPc
Outra resistência hormonal	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não

↓ = diminuído; ↑ = aumentado; ? = presumido, mas não provado; AD = autossômica dominante; AHO = osteodistrofia hereditária de Albright; AR = autossômica recessiva; N = normal; PHP = pseudo-hipoparatireoidismo; PPHP = pseudopseudo-hipoparatireoidismo; PTH = hormônio da paratireoide; X = ligada ao X.

* As respostas plasmáticas do monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) são semelhantes às do AMPc urinário.

† Envolve deleções que estão localizadas a montante da GNAS1.

Síndromes Familiares Adicionais

Foram relatadas síndromes familiares isoladas nas quais o hipoparatireoidismo é um componente (Tabela 245-1). Dessa forma, uma associação de hipoparatireoidismo, insuficiência renal e retardo de desenvolvimento foi relatada em uma família asiática em que foi estabelecida uma herança autossômica recessiva do transtorno. A ocorrência de hipoparatireoidismo, surdez de origem nervosa e uma nefrose resistente ao uso de esteroides, levando à insuficiência renal, que foi denominada como síndrome de Barakat, foi relatada em quatro irmãos de uma família, e uma associação de hipoparatireoidismo com linfedema congênito, nefropatia, prolapso da válvula mitral e braquitelefalangia foi observada em dois irmãos de outra família. Até o momento, não foram publicados estudos genéticos moleculares relacionados a essas duas famílias.

Doença de blomstrand

A condrodisplasia de Blomstrand é uma doença autossômica recessiva caracterizada por letalidade precoce, maturação óssea dramaticamente avançada e diferenciação acelerada de condrócitos. Os bebês afetados, normalmente com pais consanguíneos não afetados, desenvolvem uma hiperdensidade pronunciada de todo o esqueleto com ossificação acentuadamente avançada, resultando no encurtamento extremo e defeitos de modelagem dos ossos longos. Mutações do receptor PTH/PTHrP que prejudicam a sua função estão associadas à doença de Blomstrand (Tabela 245-1 e Fig. 245-2). Assim, parece provável que os bebês afetados, além dos defeitos esqueléticos, apresentem anormalidades em outros órgãos, incluindo hiperplasia secundária das glândulas paratireoides, presumivelmente devido à hipocalcemia.

Referência de Grau A

A1. Peacock M, Bilezikian JP, Bolognese MA, et al. Cinacalcet HCl reduces hypercalcemia in primary hyperparathyroidism across a wide spectrum of disease severity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E9–E18.

A2. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1072–1080.

Referências Gerais

1. Hannan FM, Thakker RV. Investigating hypocalcaemia. *BMJ*. 2013;9:f2213.
2. Ferrè S, Hoenderop JG, Bindels RJ. Sensing mechanisms involved in Ca^{2+} and Mg^{2+} homeostasis. *Kidney Int*. 2012;82:1157–1166.
3. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, et al. Mutations affecting G-protein subunit alpha11 in hypercalcemia and hypocalcemia. *N Engl J Med*. 2013;368:2476–2486.
4. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, et al. Mutations in AP2S1 cause familial hypocalciuric hypercalcemia type 3. *Nat Genet*. 2013;45:93–97.
5. Wysolmerski JJ. Parathyroid hormone-related protein: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2947–2956.
6. Marcocci C, Cetani F. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med*. 2011;365:2389–2397.
7. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2990–3011.
8. Starker LF, Akerstrom T, Long WD, et al. Frequent germ-line mutations of the MEN1, CASR, and HRPT2/CDC73 genes in young patients with clinically non-familial primary hyperparathyroidism. *Horm Cancer*. 2012;3:44–51.
9. Costa-Guda J, Soong CP, Parekh VI, et al. Germline and somatic mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes CDKN1A, CDKN2B, and CDKN2C in sporadic parathyroid adenomas. *Horm Cancer*. 2013;4:301–307.
10. Pallan S, Rahman MO, Khan AA. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *BMJ*. 2012;344:e1013.
11. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3570–3579.
12. Eldeiry LS, Ruan DT, Brown EM, et al. Primary hyperparathyroidism and familial hypocalciuric hypercalcemia: relationships and clinical implications. *Endocr Pract*. 2012;18:412–417.
13. Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V, et al. Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors. *Support Care Cancer*. 2014;22:679–687.
14. Augustine MM, Bravo PE, Zeiger MA. Treatment of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2011;17:75–82.
15. Mantovani G. Clinical review: pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3020–3030.
16. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al. PTH(1-84) is associated with improved quality of life in hypoparathyroidism through 5 years of therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3694–3699.
17. De Sanctis V, Soliman A, Fiscina B. Hypoparathyroidism: from diagnosis to treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19:435–442.

Carcinoma medular da tireoide

Samuel A. Well Jr.

Carcinoma medular da tireoide

Definição

O carcinoma medular da tireoide (CMT) é um câncer raro que surge das células C derivadas da crista neural da glândula tireoide.

Epidemiologia

O CMT é responsável por 5% dos cânceres da tireoide, e haverá cerca de 3.000 novos casos nos Estados Unidos em 2015. O CMT ocorre de forma esporádica (75% dos casos) ou como parte da síndrome de neoplasia endócrina múltipla (NEM), NEM 2A (*Online Mendelian Inheritance in Man* [OMIM] n° 171400) ou NEM 2B (OMIM n° 162300), ou ainda a síndrome relacionada ao carcinoma medular da tireoide familiar (CMTF) (OMIM n° 155240).[1] A incidência de NEM 2A e CMTF combinados é de aproximadamente 1 em 100.000 nascidos vivos, enquanto a incidência de NEM 2B é de aproximadamente 1 em 2.000.000 nascidos vivos.

Biopatologia

O complexo lateral da tireoide fecha durante a embriogênese e as células C são incorporadas dentro das porções média e alta dos lóbulos da tireoide. Devido à sua localização anatômica, o CMT é classificado como um tumor da tireoide; no entanto, considerando sua origem a partir da crista neural em vez das células foliculares da tireoide, é um tumor neuroendócrino. O CMT esporádico ocorre como um tumor solitário em um lóbulo da tireoide, enquanto o CMT hereditário se desenvolve em ambos os lóbulos da tireoide e é multicêntrico. Em pacientes com CMT hereditário, a primeira manifestação de um distúrbio de células C é a hiperplasia das células C (HCC), que progride ao longo do tempo para CMT microinvasivo e, em seguida, para CMT invasivo.[2]

A massa de células C é muito maior nas glândulas da tireoide de homens do que das mulheres, o que explica os níveis de calcitonina séricos mais elevados observados nos homens em comparação com as mulheres.

As células C têm atividade biossintética diversificada e secretam calcitonina (CTN) e antígeno carcinoembrionário (CEA), que são excelentes marcadores séricos para detectar a presença de um distúrbio de células C. Pensava-se que a CTN era importante na homeostase do cálcio; no entanto, sua importância fisiológica tem sido posta em dúvida. O proto-oncogene *RET* codifica um receptor transmembrana de passagem única da família de proteínas da tirosina quinase. Em várias fases do desenvolvimento, este é expresso nas células derivadas do arco branquial (paratireoides), da crista neural (cérebro, gânglios parassimpáticos e simpáticos, células C da tireoide, medula suprarrenal e gânglios entéricos) e do sistema urogenital. Mutações pontuais germinativas ativadoras no *RET* estão presentes em virtualmente todos os CMTs hereditários, e as mutações somáticas de *RET* estão presentes em aproximadamente metade dos CMTs esporádicos.[3,4] Recentemente, foi descoberto que mutações somáticas no *HRAS*, *KRAS* e raramente *NRAS* estão presentes em CMTs esporádicos e quase sempre são mutuamente exclusivas com a presença de mutações *RET* somáticas.[5]

Cerca de 75 mutações *RET* têm sido relatadas em associação com NEM 2A, NEM 2B e CMTF. As mutações para NEM 2A e CMTF estão localizadas nos éxons 5, 8, 10, 11, 13, 14, 15 e 16. As mutações para NEM 2A estão localizadas principalmente na região extracelular, rica em cisteína do éxon 10 (incluindo códons 609, 611, 618 e 620) e o éxon 11 (incluindo os códons 630 e 634). Aproximadamente 85% das mutações associadas a NEM 2A envolvem *RET* no códon 634, cerca de metade das quais compreende mutações *RET C634R*. As mutações *RET* em NEM 2B causam ativação constitutiva, que altera a especificidade do substrato, presumivelmente devido a uma alteração conformacional no local de ligação da quinase. Aproximadamente 95% das mutações que causam NEM 2B estão no códon M918T, e 5% no códon A883F. Casos raros de NEM 2B são causados por mutações *RET* somáticas duplas envolvendo o códon V804M e outros códons, como Y806C, S904C ou E805K.

Em 50% dos pacientes com NEM 2B e 10% dos pacientes com NEM 2A e CMTF, a doença surge *de novo*. Em tais casos fundadores, a mutação *de novo* quase sempre deriva do alelo paterno.[6]

Manifestações clínicas

O pico de incidência do CMT esporádico é na quinta década de vida, e a maioria dos pacientes apresenta-se com um nódulo solitário da tireoide e metástases dos nódulos linfáticos. Clinicamente, os tumores são mais agressivos do que o carcinoma papilar da tireoide e o carcinoma folicular da tireoide, mas menos agressivos que o carcinoma anaplásico da tireoide (Cap. 226). A taxa de sobrevida em 10 anos é de 75%. Na expectativa de detectar CMT em fase inicial, os clínicos na Europa avaliam os níveis séricos de CTN em pacientes com nódulos da tireoide que não têm história de CMT hereditário. No entanto, a taxa de detecção de CMT é inferior a 0,5%, e os clínicos nos Estados Unidos não adotaram essa prática. As manifestações clínicas de NEM 2A, NEM 2B e CMTF estão listadas na Tabela 246-1.

Tabela 246-1

Manifestações clínicas de neoplasia endócrina múltipla 2A, 2B e carcinoma medular da tireoide familiar

NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA (NEM) 2A
Carcinoma medular da tireoide (~100%)
Feocromocitoma (incidência de 50% em famílias com mutações germinativas *RET* no códon 634 e menor em famílias com mutações *RET* em outros códons)
Hiperparatireoidismo (incidência de 30% em famílias com mutações germinativas *RET* no códon 634 e menor em famílias com mutações *RET* em outros códons.)
VARIANTES DE NEM 2A
NEM 2A com líquen cutâneo amiloidótico (quase sempre associada a mutações germinativas *RET* no códon 634)
NEM 2A com doença de Hirschsprung (mais comum em famílias com mutações germinativas *RET* envolvendo mais comumente o códon 620)
CARCINOMA MEDULAR DA TIREOIDE FAMILIAR (CMTF)
Desde a descrição inicial dessa síndrome, tem havido confusões acerca da designação CMTF. A maioria dos clínicos considera agora que se trata de uma variante de NEM 2A.
NEM 2B
Carcinoma medular da tireoide (~100%)
Feocromocitoma (50%)
Neuroma mucoso, ganglioneuromatose, aspecto marfanoide, anomalias do cólon, aparência física característica (~100%)

NEM 2A (80% dos casos), NEM 2B (5% dos casos) e CMTF (15% dos casos) são herdados de forma autossômica dominante com penetrância quase completa e, nos casos de NEM 2A e NEM 2B, com expressividade variável. Aproximadamente 50% dos pacientes com NEM 2A (e uma mutação do códon 634) desenvolvem feocromocitomas (Caps. 228 e 231), sendo a frequência muito mais baixa quando associados com mutações nos códons 609, 611, 618 e 620.[7] Antes da disponibilidade do

rastreio bioquímico e genético em famílias com NEM 2A, a causa mais frequente de morte era o feocromocitoma, e não o CMT. As mortes ocorreram, com mais frequência, em pacientes durante o parto ou procedimentos intervencionistas. Assim, o feocromocitoma deve ser excluído em pacientes com diagnóstico confirmado ou presuntivo de CMT hereditário (Cap. 228). Com raras exceções, o feocromocitoma deve ser excisado primeiramente em pacientes que também têm CMT.

A hiperplasia da paratireoide ocorre em até 30% dos pacientes com NEM 2A e está geralmente associada com uma mutação *RET* no códon 634. A doença é muitas vezes assintomática, tendo como única anormalidade uma concentração de cálcio sérico elevada.[8]

Os pacientes com NEM 2A também podem desenvolver líquen cutâneo amiloidótico (LCA) ou doença de Hirschsprung (DH).[9] O LCA ocorre em cerca de 25% dos pacientes e envolve a região interescapular das costas, correspondendo aos dermátomos de T2 a T6. O prurido, o sintoma dominante, leva o paciente a coçar-se repetidamente e a alterações secundárias da pele caracterizadas por deposição de amiloide. A lesão pode ser evidente na infância, servindo, assim, como um marcador de precursor da NEM 2A. O líquen cutâneo amiloidótico é quase sempre associado à mutação *RET* do códon 634.

A DH, que se manifesta pela ausência de células ganglionares intrínsecas no trato gastrointestinal distal, tem sido reportada em 30 ou mais famílias com NEM 2A ou CMTF e está associada a mutações *RET* no éxon 10 envolvendo os códons 609 (15%), 611 (4%), 618 (30%) e 620 (50%). Em estudos funcionais, a expressão superficial celular de *RET* com essas mutações de códons é menor do que a encontrada com uma mutação do códon 634. Isto sugere um novo mecanismo pelo qual as mutações *RET* especificadas têm atividade transformadora baixa, que é suficiente para provocar o desenvolvimento de CMT e feocromocitoma, mas insuficiente para estimular a diferenciação de células ganglionares intestinais. É também importante observar que 50% dos pacientes com DH familiar e 30% dos pacientes com DH esporádica têm mutações *RET* germinativas.

Pacientes com NEM 2B desenvolvem neuromas das mucosas, ganglioneuromatose ao longo do trato aerodigestivo, hipotonia, malformações ósseas e nervos corneanos medulares. Também desenvolvem disfunção do cólon que se manifesta por dor abdominal e obstrução intestinal ocasionalmente. Os pacientes têm uma aparência física característica, o que pode não ser evidente precocemente na vida. A falha no diagnóstico de NEM 2B numa idade jovem pode ser catastrófica, porque o CMT é muitas vezes evidente logo após o nascimento, e as metástases regionais ou distantes ocorrem logo depois. O CMT associado a NEM 2B é muito mais agressivo do que o que ocorre com NEM 2A ou CMTF. A base principal para a diferença é que as mutações NEM 2B estão associadas com aumento significativo da atividade basal da quinase em comparação com mutações no NEM 2A e CMTF. Os pacientes com CMTF desenvolvem apenas CMT, que, em comparação com os tumores em pacientes com NEM 2A e NEM 2B, é de crescimento lento. Muitos médicos consideram o CMTF uma variante do NEM 2A.

Diagnóstico

A avaliação dos níveis séricos de CTN, tanto no estado basal como após a administração intravenosa de secretagogos do cálcio, pentagastrina, ou ambos, foi inicialmente o principal método para estabelecer o diagnóstico de um distúrbio das células C. Com a descoberta de que a NEM 2A, NEM 2B e o CMTF são causados por mutações no proto-oncogene *RET*, a análise direta do DNA tornou-se o método de escolha para a identificação de membros da família afetados que herdaram um alelo *RET* mutado. Atualmente, a determinação da CTN é utilizada principalmente para detectar CMT persistente ou recorrente após tireoidectomia ou para avaliar a resposta à terapia em pacientes com doença local ou metastática. Como aprendemos mais sobre a expressão clínica variável da NEM 2A em famílias com a mutação *RET* idêntica, no entanto, a avaliação basal e estimulada dos níveis séricos de CTN assumiu importância na temporização da tireoidectomia em membros da família jovens com mutações *RET*.[10] O ensaio imunométrico quimioluminescente "dois locais, duas etapas", que é altamente específico para CTN monomérica, é o método preferido para a quantificação dos níveis séricos de CTN.

Atualmente, a análise direta do DNA de *RET* tornou-se o método preferido de detecção de mutações *RET* em famílias com CMT hereditário. O diretório do *Gene Tests* lista atualmente 63 laboratórios que realizam análises de DNA para mutações *RET* (http://www.genetests.org). Quase todos os laboratórios utilizam análise de sequência direta para avaliar mutações nos éxons 10, 11, 13, 14, 15 e 16, e alguns laboratórios incluem o éxon 8. Caso não sejam encontradas mutações nesses éxons, toda a região codificante de *RET* pode ser sequenciada. É importante realizar a análise de DNA direta para mutações *RET* em todos os pacientes com CMT esporádico presumido porque aproximadamente 7% deles terão CMT hereditário. O diagnóstico de CMT hereditário neste cenário exige uma estratégia de tratamento diferente para o paciente, bem como os seus familiares, aos quais deve ser oferecida a oportunidade de avaliação clínica e testes genéticos.

Tratamento

O principal tratamento para pacientes com CMT, seja esporádico ou hereditário, é a tireoidectomia total. A ressecção dos linfonodos no compartimento central está incluída em todos os adultos e crianças com NEM 2B, mas é excluída em jovens aparentemente normais com NEM 2A e CMTF que são submetidos a tireoidectomia precoce, com base na análise de DNA dirigida. Caso seja evidente um aumento dos linfonodos cervicais no exame de ultrassom pré-operatório ou no momento da tireoidectomia, o compartimento nodal anatomicamente envolvido também deve ser ressecado. Durante a tireoidectomia, deve-se tomar grande cuidado para preservar as glândulas paratireoides, os nervos laríngeos recorrentes e o ramo externo do nervo laríngeo superior. No pós-operatório, a calcitonina sérica é normal em apenas 10% dos pacientes com doença do nódulo positiva, em comparação com 60% dos pacientes doença do nódulo negativa. Muitos pacientes com metástases em linfonodos regionais têm, contudo, um bom prognóstico, com taxas de sobrevida em 5 e 10 anos de 80% e 70%, respectivamente.

Uma nova intervenção cirúrgica de pescoço após tireoidectomia inicial está indicada em pacientes com complicações de compressão devido à recorrência do tumor ou invasão de estruturas vitais, como a medula espinal, vias respiratórias ou esôfago. Além disso, os pacientes que têm diarreias intratáveis devido a secreções hormonais tumorais marcadamente elevadas, presumivelmente CTN, poderão obter alívio dos sintomas através da remoção parcial do tumor. Os pacientes que desenvolvem CMT persistente ou recorrente após tireoidectomia, como indicado pelos níveis séricos elevados de CTN ou CEA, também são candidatos para uma nova intervenção cirúrgica; no entanto, o benefício de tais procedimentos cirúrgicos é uma questão em aberto, porque não existem dados de longo prazo sobre qualidade de vida e sobrevida. Raramente, os pacientes com CMT desenvolvem síndrome de Cushing (Cap. 227), devido a secreção inapropriada de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ou hormônio liberador de corticotropina. Tais pacientes têm doença avançada, e a adrenalectomia bilateral pode ser necessária se os inibidores da esteroidogênese forem ineficazes. A secreção inapropriada de ACTH é um sinal de mau prognóstico, associado a uma sobrevida média de 2 anos.

O tratamento do feocromocitoma é realizado por adrenalectomia, conforme descrito no Capítulo 228. O hiperparatireoidismo (Cap. 245) é tratado quer por paratireoidectomia subtotal, quer total com autotransplante heterotópico.

Para pacientes com CMTs localmente avançados ou metastáticos, regimes quimioterápicos com um fármaco isolado ou esquemas combinados foram minimamente eficazes, sendo caracterizados por baixas taxas de resposta de curta duração. A radioterapia com feixe externo é indicada principalmente para o tratamento de metástases localizadas, sobretudo do sistema nervoso central ou osso.

Com a demonstração de que o inibidor da tirosina quinase, imatinibe, induz remissões em pacientes com leucemia mieloide crônica e tumores estromais gastrointestinais, criou-se a expectativa de que agentes terapêuticos com alvos moleculares semelhantes (MTTs, do inglês, *molecular targeted therapeutics*) seriam desenvolvidos para outros tumores sólidos, incluindo o CMT. Em um estudo recente prospectivo, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, de fase III, os pacientes tratados com o MTT vandetanibe tiveram uma sobrevida livre de progressão significativamente prolongada em comparação com o placebo.[A1] Com base neste estudo, o U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprovou o vandetanibe para o tratamento de pacientes com CMT avançado.[11] O FDA também aprovou recentemente um segundo MTT, cabozantinibe,[12] com base em resultados semelhantes de um estudo de fase III.[A2] Assim, as terapias sistêmicas eficazes estão disponíveis para pacientes com CMT avançado, e estudos adicionais de outros MTTs foram recentemente iniciados.

Prevenção

Em pacientes com uma síndrome cancerígena hereditária, a remoção de um órgão destinado a tornar-se maligno deve ser considerada à luz de cinco fatores. Deverá haver (1) penetrância quase completa do gene mutado, (2) um método confiável para detectar membros da família que herdaram o alelo mutado, (3) morbidade mínima associada à remoção do órgão em risco, (4) excelente terapia de substituição da função do órgão removido, e (5) um método confiável para determinar se o procedimento cirúrgico foi curativo. Algumas neoplasias hereditárias satisfazem todos esses critérios; felizmente, a NEM 2A, NEM 2B e o CMTF cumprem cada um deles. Parentes jovens de pacientes com CMT hereditário nos quais se encontrou um alelo *RET* mutado no rastreio genético têm maior probabilidade de serem curados precocemente por tireoidectomia. Os cirurgiões de vários países têm reportado sucesso com esse procedimento cirúrgico, e a questão não é mais se deveria ou não ser feito, mas sim em que idade.

O Consensus Committee of the 7th Internacional Workshop do NEM, o National Comprehensive Cancer Network e a American Thyroid Association têm propostas de diretrizes para o melhor momento de indicar tireoidectomia profilática em pacientes com NEM 2A, NEM 2B e FMTC.[13] As recomendações dos três grupos são similares, nas quais as crianças com NEM 2B (ou com mutações nos códons 918 ou 882) deverão submeter-se a tireoidectomia no momento do diagnóstico, mesmo durante os primeiros meses de vida. Crianças com NEM 2A e mutações nos códons 611, 618, 620 ou 634 devem ser submetidas à remoção da tireoide aos 5 anos de idade ou antes. Em crianças com mutações em outros códons de *RET*, o tempo recomendado para tireoidectomia é menos claro, mas é geralmente entre os 5 e 10 anos de idade.

Prognóstico

Vários fatores são preditores de um resultado adverso em pacientes com CMT.[14] O mau prognóstico está associado a idade avançada, doença avançada no momento do diagnóstico de um tumor primário grande, metástases nos nódulos linfáticos, níveis séricos significativamente elevados de CTN e CEA no pré-operatório, invasão extratireoidiana da traqueia ou tecidos moles e metástases a distância. Pacientes com NEM 2B e pacientes com NEM 2A que têm mutações *RET* nos códons 634 apresentam pior prognóstico do que aqueles com mutações *RET* nos outros códons. Além disso, em pacientes com CMT esporádico, a presença de uma mutação *RET M918T*, em comparação com outras mutações de códons, está associada a tumor mais agressivo e mau prognóstico. Os pacientes aparentemente curados por tireoidectomia são seguidos em intervalos de 6 meses com avaliação dos níveis séricos de CTN e CEA. Os tempos de duplicação de CTN séricos são especialmente úteis na previsão do curso da doença. Tempos de duplicação de CTN de menos de 6 meses (em comparação com aqueles com mais de 24 meses) estão associados a um prognóstico pior.

Referência de Grau A

A1. Wells Jr SA, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:134–141.

A2. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:3639–3646.

Referências Gerais

1. Wells Jr SA, Pacini F, Robinson BG, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3149–3164.
2. Mete O, Asa SL. Precursor lesions of endocrine system neoplasms. *Pathology*. 2013;45:316–330.
3. Frank-Raue K, Rondot S, Raue F. Molecular genetics and phenomics of RET mutations: impact on prognosis of MTC. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;322:2–7.
4. Agrawal N, Jiao Y, Sausen M, et al. Exomic sequencing of medullary thyroid cancer reveals dominant and mutually exclusive oncogenic mutations in RET and RAS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E364–E369.
5. Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE, et al. High prevalence of RAS mutations in RET-negative sporadic medullary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E863–E868.
6. Choi SK, Yoon SR, Calabrese P, et al. Positive selection for new disease mutations in the human germline: evidence from the heritable cancer syndrome multiple endocrine neoplasia type 2B. *PLoS Genet*. 2012;8:e1002420.
7. Welander J, Soderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18:R253–R276.
8. Scholten A, Schreinemakers JM, Pieterman CR, et al. Evolution of surgical treatment of primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Endocr Pract*. 2011;17:7–15.
9. Moore SW, Zaahl M. The Hirschsprung's-multiple endocrine neoplasia connection. *Clinics*. 2012;67:63–67.
10. Rowland KJ, Moley JF. Hereditary thyroid cancer syndromes and genetic testing. *J Surg Oncol*. 2015;111:51–60.
11. Karras S, Anagnostis P, Krassas GE. Vandetanib for the treatment of thyroid cancer: an update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10:469–481.
12. Nix NM, Braun K. Cabozantinib for the treatment of metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Adv Pract Oncol*. 2014;5:47–50.
13. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, et al. Medullary carcinoma. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2010;8:512–530.
14. Ho AS, Wang L, Palmer FL. Postoperative nomogram for predicting cancer-specific mortality in medullary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014: [Epub ahead of print].

Doença de paget óssea

Stuart H. Ralston

Definição

A doença de Paget do osso é um distúrbio do esqueleto caracterizado por aumento e desorganização da remodelação óssea afetando um ou mais locais do esqueleto. Os ossos afetados alargam-se, ficam deformados e estão em maior risco de fraturas patológicas.

Epidemiologia

A prevalência populacional da doença de Paget é de cerca de 1% nos Estados Unidos e 2% no Reino Unido. Também é comum na Europa Ocidental e em pessoas de ascendência europeia que migraram para outras partes do mundo. A doença de Paget é rara em escandinavos, africanos e asiáticos. Acredita-se que essas diferenças tenham uma base genética e sejam causadas por mutações fundadoras que ocorreram nos europeus há muitos séculos, com a posterior disseminação para o resto do mundo através da emigração. A doença de Paget é fortemente relacionada com a idade; no Reino Unido, a incidência é de 0,3 a 0,5 por 10.000 pessoas/ano no grupo etário de 55 a 59 anos, mas duplica em frequência a cada década após essa faixa etária para atingir uma incidência de 5,4 por 10.000 pessoas/ano em mulheres e 7,6 por 10.000 pessoas/ano em homens com 85 anos de idade ou mais. A prevalência e gravidade da doença de Paget têm diminuído na maioria dos países durante os últimos 25 anos.[1] As causas não são claras, e as possíveis explicações incluem o afluxo de migrantes de áreas de baixa prevalência em algumas populações, melhora da nutrição, estilo de vida mais sedentário com uma redução nas lesões ósseas e redução da exposição a infecções.[2]

Biopatologia

A suscetibilidade à doença de Paget parece ser geneticamente determinada, mas fatores ambientais também desempenham um papel-chave na regulação do aparecimento e gravidade da doença. A importância da genética é enfatizada pelo fato de entre 15% e 40% dos pacientes terem uma história familiar positiva e de o risco de desenvolver doença de Paget num parente em primeiro grau de um paciente ser aproximadamente sete vezes mais elevado do que na população em geral.[3] Em muitas famílias, a doença é transmitida de forma autossômica dominante, embora a penetrância seja incompleta. O gene de suscetibilidade mais importante para a doença de Paget clássica é o *SQSTM1*. Mutações do *SQSTM1* estão presentes em até 40% dos pacientes com história familiar e em 5% a 10% das pessoas com doença esporádica. O gene *SQSTM1* codifica uma proteína chamada p62 que está envolvida na regulação da transdução de sinal a jusante do receptor do ativador do fator nuclear κB (RANK), que desempenha um papel fundamental na regulação da osteoclastogênese quando ativado pelo ligante do RANK (RANKL) (Fig. 247-1). As mutações causadoras de doenças aglomeram-se no domínio associado à ubiquitina e têm o efeito de sobrerregular o fator nuclear κB (NFκB), sinalizando e estimulando a osteoclastogênese por mecanismos complexos que são revistos em detalhe em outro lugar. Estudos de associação pangenômica identificaram outros sete *loci* que predispõem à doença de Paget, o que aumenta o risco individual entre 1,4 e 1,7 vez.[4,5] Esses *loci* têm efeitos aditivos tais que os indivíduos que possuem vários alelos predisponentes têm um aumento substancial do risco de desenvolver doença de Paget. Muitos desses *loci* estão perto de genes que desempenham um papel-chave na função dos osteoclastos, incluindo *CSF1*, que codifica o fator estimulante de colônias de macrófagos (M-CSF); *TNFRSF11A*, que codifica o RANK; *TM7SF4*, que codifica DC-STAMP; e *OPTN*, que codifica a optineurina (Fig. 247-1). Várias doenças hereditárias com características clínicas que se sobrepõem às da doença de Paget também foram descritas (Tabela 247-1). Essas síndromes são também causadas por mutações em genes que regulam a função dos osteoclastos.

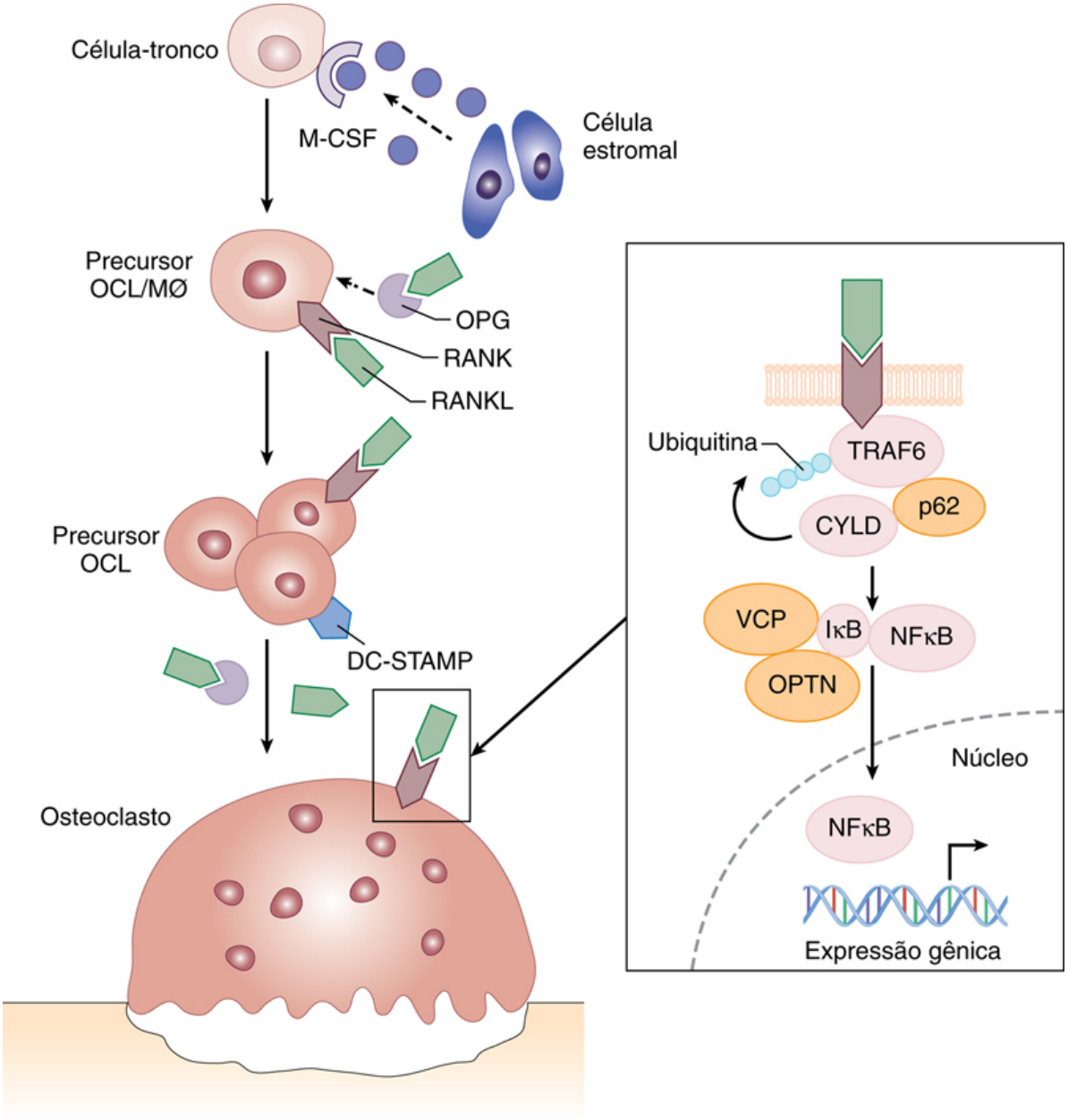

FIGURA 247-1 Reguladores de disfunção dos osteoclastos na doença de Paget.
São ilustradas algumas das principais moléculas que têm sido implicadas na patogênese da doença de Paget. O fator estimulador das colônias de macrófagos (M-CSF) codificado pelo *CSF1* é necessário para a diferenciação de células-tronco da linhagem de osteoclastos/macrófagos (OCL/MØ). A diferenciação e atividade dos osteoclastos são estimuladas quando o RANK (codificado pelo *TNFRSF11A*) é ativado pelo RANKL, mas inibidas pela OPG (codificado pelo *TNFRSF11B*). A fusão de precursores de osteoclastos para formar osteoclastos maduros requer DC-STAMP (codificado por *TM7SF4*). Dentro da célula (*caixa*), o p62 (codificado pelo *SQSTM1*) é necessário para a transdução de sinal a jusante do receptor RANK e também está envolvido na regulação da autofagia. Ambos, VCP (codificado pelo *VCP*) e OPTN (codificado pelo *OPTN*), também desempenham um papel na regulação da sinalização do NFκB e autofagia.

Tabela 247-1

Genes que predispõem a síndromes semelhantes à doença de paget

SÍNDROME	GENE (PROTEÍNA)	FUNÇÃO DO GENE	HEREDITARIEDADE/MUTAÇÃO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Osteólise expansiva familiar Início precoce da doença de Paget óssea familiar Hiperplasia esquelética expansiva	*TNFRSF11A* (RANK)	Estimula a diferenciação osteoclástica e reabsorção óssea	Autossômica dominante Mutações de inserção no éxon 1	Início durante a adolescência, lesões ósseas extensas, surdez, perda de dentes
Doença de Paget juvenil	*TNFRSF11B* (OPG)	Inibe a diferenciação osteoclástica e reabsorção óssea	Autossômica recessiva Várias mutações com perda de função	Início durante a infância, lesões ósseas extensas, surdez, fraturas, deformidade, doença cardiovascular prematura
Miopatia de corpos de inclusão, doença de Paget, e demência frontotemporal	*VCP* (p97)	Múltiplas funções celulares, incluindo papel na sinalização NFκB e autofagia	Autossômica dominante Mutações com perda de função do domínio UBA	Início durante a terceira e quarta décadas, com miopatia, doença de Paget e demência ocorrendo durante a quinta e sexta décadas

Em circunstâncias normais, o osso é renovado e reparado de forma ordenada e bem regulado através do processo de remodelação óssea. O processo de remodelação óssea é altamente anormal na doença de Paget. Os osteoclastos estão aumentados em número, são maiores do que o normal e hipernucleados. Alguns contêm corpos de inclusão nucleares. Originalmente pensava-se serem nucleocapsídeos de paramixovírus, mas tem sido sugerido mais recentemente que estes podem ser agregados de proteínas não degradadas causados por um defeito na via da autofagia. A formação óssea é também bastante aumentada, mas a quantidade de osso novo que é formado excede em muito o que foi removido por atividade dos osteoclastos, levando ao alargamento e à deformidade dos ossos afetados (Fig. 247-2). O osso que se forma

dispõe-se de forma desorganizada (osso entrelaçado) e tem resistência mecânica prejudicada. Outras características incluem o aumento da vascularização e fibrose medular. A natureza focal da doença de Paget continua sendo um enigma. As explicações propostas incluem a ocorrência de mutações somáticas nos ossos afetados, o que aumenta localmente a atividade dos osteoclastos, ou carga mecânica excessiva ou ferimentos esqueléticos na infância, que, ao causarem microlesões, agem como um foco para aumentos localizados na remodelação óssea.

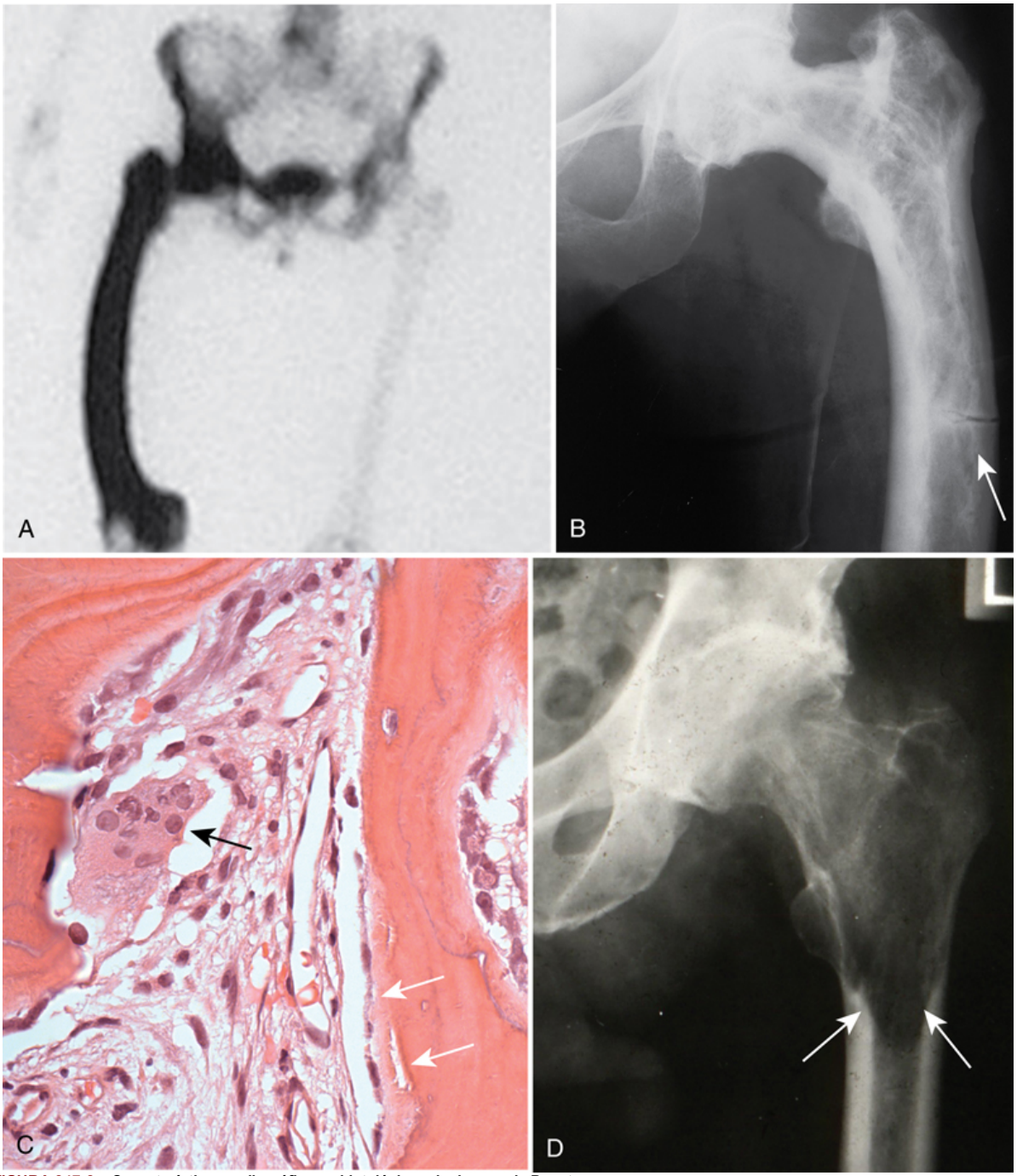

FIGURA 247-2 Características radiográficas e histológicas da doença de Paget.
A, Imagem de cintilografia óssea mostrando captação intensa do radionuclídeo, típico da doença de Paget óssea (DPO) no fêmur direito. **B**, Radiografia de um fêmur esquerdo afetado mostrando expansão óssea com áreas mistas osteolíticas/osteoscleróticas e perda do padrão trabecular normal. Uma pseudofratura é visível na cortical lateral (*seta*). **C**, Características histológicas de uma secção corada com hematoxilina e eosina. Um grande osteoclasto é visível (*seta preta*) perto de uma área de nova formação óssea (*setas brancas*). Há uma extensa fibrose medular. Linhas de cimento irregulares típicas de tecido ósseo são visíveis à direita da seção. **D**, Doença de Paget predominantemente lítica do fêmur esquerdo. A área lítica envolve a região intertrocantérica e estende-se para baixo do eixo femoral (*setas brancas*).

Manifestações clínicas

Foi estimado que entre 7% e 16% dos pacientes com a doença de Paget irão procurar ajuda médica, e a apresentação é altamente variável.[6] Muitos pacientes são assintomáticos, e a doença de Paget é detectada como resultado de uma fosfatase alcalina (FA) sérica aumentada ou uma radiografia anormal em pacientes que estão sendo investigados por outra razão. Naqueles que apresentam sinais clínicos, os sintomas que são atribuíveis à doença de Paget são observados em cerca de 75% dos casos. O mais comum é a dor, que pode ser devido ao *turnover* ósseo aumentado ou a uma complicação como osteoartrite, estenose espinal, pseudofraturas ou síndromes de compressão do nervo. Surdez pode ocorrer em pacientes com envolvimento craniano, mas é normalmente condutiva e não devido à compressão do nervo auditivo. O osteossarcoma ocorre em menos de 0,5% dos casos, mas deve ser suspeitado em pacientes que apresentam um aumento súbito da dor óssea ou edema do local afetado. Outras complicações raras incluem hidrocefalia obstrutiva, insuficiência cardíaca de alto débito e hipercalcemia em pacientes que estão imobilizados. O risco para doença cardiovascular é maior em pacientes com doença de Paget em comparação com controles pareados por idade e gênero, provavelmente devido ao aumento da prevalência de calcificação vascular. A maioria dos pacientes não apresenta sinais clínicos, mas alguns apresentam deformidade óssea (Fig. 247-2) ou aumento da temperatura da pele que recobre o osso afetado.

Diagnóstico

O diagnóstico pode geralmente ser feito por radiografia, que demonstra características típicas de osteólise focal com aumento do padrão trabecular, expansão óssea e espessamento cortical (Fig. 247-2). Por vezes, a doença pode ser de natureza predominantemente lítica (Fig. 247-2). A maneira mais sensível de definir a extensão da doença de Paget é por cintilografia óssea, na qual a captação do radionuclídeo é intensamente aumentada nos locais afetados (Fig. 247-2). Imaginologia por ressonância magnética e tomografia computadorizada geralmente não é necessária, exceto nos casos em que exista suspeita de complicações como estenose espinal ou osteossarcoma. Os testes laboratoriais devem incluir a avaliação da função renal, cálcio, albumina, fosfatase alcalina (FA) e 25(OH)D; a função hepática deve ser avaliada para descartar a possibilidade de que elevações na FA sejam de origem hepática. Normalmente, a doença de Paget apresenta-se com uma elevação na FA com o restante da bioquímica normal, mas níveis normais de FA não excluem o diagnóstico. A deficiência de vitamina D é um achado comum, mas muito provavelmente reflete o fato de que a doença de Paget afeta predominantemente pessoas idosas, nas quais a deficiência de vitamina D é prevalente. Marcadores específicos, tais como FA específica do osso ou um pró-peptídeo N-terminal do pró-colágeno tipo 1, podem ser úteis em pacientes com doença hepática coexistente, mas, por outro lado, não oferecem vantagem sobre a FA total no diagnóstico e avaliação da resposta ao tratamento. A suscetibilidade à doença de Paget pode ser avaliada em parentes de pacientes afetados por um teste genético para mutações *SQSTM1*, embora este não seja comumente realizado na prática clínica de rotina.

O diagnóstico diferencial inclui hiperostose *frontalis* interna (uma condição benigna caracterizada por osteosclerose dos ossos frontais do crânio), displasia fibrosa, artro-osteíte pustulótica (que pode se apresentar com lesões osteoscleróticas e osteolíticas mistas da clavícula e costelas)[7] e metástases osteoscleróticas, particularmente de carcinoma da próstata. Geralmente, a doença de Paget pode ser distinguida dessas condições bioquimicamente e por meio de imagem, mas por vezes pode ser necessária biópsia do local afetado.

Tratamento

A indicação mais comum para o tratamento médico de doença de Paget é a dor óssea localizada em um local afetado.[8] Embora essa dor possa ser causada por aumento da atividade metabólica, outras causas podem ser também funcionais, incluindo síndromes de compressão nervosa, pseudofraturas, osteoartrite secundária e outras condições musculoesqueléticas. A avaliação criteriosa do paciente é, portanto, necessária para decidir sobre o tratamento mais adequado. A dor óssea causada pelo aumento da atividade metabólica está localizada no local afetado e é normalmente acompanhada por um nível FA elevado. É comum encontrar pacientes nos quais a dor ocorre na presença de osteoartrite coexistente, deformidade do osso ou de outras condições musculoesqueléticas. Nesses casos, pode ser difícil ter certeza sobre a origem da dor, e muitos clínicos iniciam um ensaio terapêutico com bifosfonatos. Se ocorrer resposta da dor, pode-se assumir que era devido ao aumento da atividade metabólica; se isso não acontecer, uma avaliação mais aprofundada deve ser realizada para identificar a causa e tratar o paciente de forma adequada. As pseudofraturas representam um problema de tratamento distinto. Essas são áreas de osteólise focal que atravessam a cortical lateral dos ossos que suportam o peso dos membros inferiores. Algumas permanecem estáveis por períodos prolongados sem causar sintomas; outras regridem espontaneamente; e outras progridem para fraturas patológicas, com frequência em associação ao aumento localizado da dor no local afetado.[9]

Bifosfonatos

Os bifosfonatos são os medicamentos de primeira escolha para o tratamento da dor que se acredita ser devido a um aumento da atividade metabólica. Hoje em dia, os bifosfonatos contendo nitrogênio (aminobifosfonatos) são utilizados de preferência em detrimento dos bifosfonatos mais antigos, devido à sua maior potência (Tabela 247-2).

Tabela 247-2

Bifosfonatos utilizados no tratamento da doença de paget

FÁRMACO	DOSE	EFEITOS ADVERSOS COMUNS
ORAL		
Etidronato*	400 mg/dia oralmente por 3 a 6 meses	Diarreia, náuseas, dor abdominal
Tiludronato	400 mg/dia oralmente por 3 meses	Diarreia, náuseas, dispepsia
Risedronato	30 mg/dia oralmente por 3 meses	Dispepsia, esofagite
Ácido alendrônico†	40 mg/dia oralmente por 6 meses	Dispepsia, esofagite
Intravenoso		
Pamidronato	180 mg IV em dose única de 30 mg semanalmente ou 60 mg em semanas alternadas	Resposta de fase aguda, hipocalcemia
Ácido zoledrônico	5 mg IV	Resposta de fase aguda, hipocalcemia

* Agora raramente usado.

† Não licenciado no Reino Unido ou na Europa para a doença de Paget. O etidronato, pamidronato, tiludronato e risedronato devem ser evitados se a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) for <30; ácido zoledrônico e ácido alendrônico devem ser evitados se TFGe <35.

Ensaios controlados com placebo demonstraram que a maioria dos bifosfonatos é eficaz na melhora da dor óssea na doença de Paget. A superioridade dos aminobifosfonatos sobre etidronato e tiludronato na supressão dos níveis de FA foi demonstrada, mas com uma pequena diferença na resposta da dor. Existem poucos dados comparando diferentes aminobifosfonatos. Em um estudo aberto comparando pamidronato 180 mg por via intravenosa em doses unitárias de 30 mg semanais ou 60 mg em semanas alternadas por via oral ao alendronato 40 mg por dia, administrado por ciclos de 3 meses durante um período de 2 anos, não houve diferenças significativas na proporção de pacientes que atingiram níveis normais de FA (86% e 91%, respectivamente) ou em resposta sintomática.[A1] Outro estudo que comparou uma perfusão única de 5 mg de ácido zoledrônico com risedronato oral de 30 mg por dia durante 2 meses mostrou superioridade significativa do ácido zoledrônico na redução da FA. Aqueles randomizados para o ácido zoledrônico tiveram uma maior melhoria em alguns aspectos da saúde relacionados com a qualidade de vida, mas as diferenças entre os grupos foram pequenas (1 a 2 pontos) e abaixo do limiar de 5 pontos, que é considerado clinicamente significativo.[A2] Outro estudo randomizado comparou os efeitos de administrar cursos repetidos de bifosfonatos (principalmente risedronato), com o objetivo de normalizar a FA (tratamento intensivo), com a terapia destinada principalmente a controlar os sintomas (terapia sintomática) na doença de Paget.[A3] Este não mostrou nenhuma diferença na resposta à dor, qualidade de vida ou de complicações entre os grupos, indicando que a regularização para os níveis normais de FA não confere nenhuma vantagem clínica na maioria dos pacientes com a doença de Paget.

Após o início do tratamento com bifosfonatos, os níveis de FA começam a cair dentro de cerca de 10 dias e atingem o valor mais baixo entre 3 e 6 meses. Os níveis de FA podem permanecer suprimidos por muitos meses ou anos depois, particularmente com ácido zoledrônico. Os sintomas podem melhorar enquanto os níveis de FA ainda estão reduzindo-se, e boas respostas clínicas são frequentemente observadas em pacientes cujos níveis de FA não retornam ao normal.

Os bifosfonatos intravenosos podem causar dor óssea transitória, mialgia, cefaleias, náuseas, febre e fadiga durante 1 a 3 dias após a infusão em cerca de 25% dos casos (resposta de fase aguda). Esses sintomas podem ser minimizados por acetaminofeno administrado antes e durante alguns dias após a infusão, mas quase sempre desaparecem dentro de 7 dias, mesmo sem tratamento. A resposta de fase aguda é menos comum após a segunda infusão e infusões subsequentes. Hipocalcemia pode ocorrer, particularmente em pacientes com elevações substanciais do *turnover* ósseo e deficiência de vitamina D. O risco pode ser minimizado pela correção da deficiência de vitamina D antes do tratamento e fornecimento de suplementos de cálcio e vitamina D na primeira e segunda semanas após a infusão.

Os pacientes que tomam bifosfonatos orais devem fazê-lo em jejum por 30 minutos (risedronato, alendronato) ou 120 minutos (etidronato, tiludronato) antes e depois da dose para alcançar uma absorção adequada. Os efeitos adversos mais comuns são a dispepsia (risedronato e ácido alendrônico) e a diarreia (tiludronato e etidronato). Outros efeitos secundários raros dos bifosfonatos incluem uveíte, erupções cutâneas, fibrilação atrial e osteonecrose da mandíbula, bem como fraturas subtrocantéricas atípicas. Os bifosfonatos podem causar lesões renais e estão contraindicados em pacientes com insuficiência renal significativa.

Outros Tratamentos Farmacológicos

Os analgésicos, anti-inflamatórios e agentes antineuropáticos são muitas vezes necessários nos pacientes com a doença de Paget, particularmente quando há osteoartrite ou uma síndrome de compressão do nervo coexistente. A calcitonina pode melhorar a dor óssea devido à atividade metabólica na doença de Paget, mas é raramente usada, exceto em pacientes para os quais os bifosfonatos estão contraindicados. Os efeitos adversos, tais como náuseas e rubor (*flushing*), podem ser problemáticos, e a resistência pode se desenvolver graças à formação de anticorpos neutralizantes. Relatos pontuais sugerem que o inibidor dos osteoclastos denosumabe pode também ser eficaz na redução dos níveis de FA na doença de Paget do osso, mas este não está licenciado para esta indicação.

Tratamentos Não Farmacológicos

Abordagens não farmacológicas (acupuntura, fisioterapia, hidroterapia e estimulação elétrica nervosa transcutânea) são, muitas vezes, utilizadas para controlar a dor, mas sua eficácia não tem sido especificamente estudada em ensaios controlados. A experiência clínica sugere que os problemas específicos, tais como encurtamento do membro e deformidade, podem ser resolvidos por auxiliares e dispositivos tais como bengalas e sapato de tamanhos maiores.

Monitoramento da Atividade da Doença e Efeitos do Tratamento

A atividade metabólica e a resposta ao tratamento são normalmente analisadas pela avaliação da FA, embora os níveis possam ser normais em pacientes com doença localizada que é metabolicamente ativa. Outros ciclos de tratamento devem ser considerados em pacientes com dor recorrente ou persistente nos quais os níveis de FA se mantenham ou se tornem elevados.

Cirurgia

A cirurgia ortopédica pode ser necessária para o tratamento da osteoartrite, pseudofraturas, fraturas, deformidade óssea e estenose espinal coexistentes. Osteotomia é realizada com pouca frequência, mas as análises de casos de pequenas séries têm relatado bons resultados em cerca de 60% dos pacientes. A cirurgia é necessária com muito mais frequência para reparar fraturas e substituir articulações que são afetadas por osteoartrite. O tratamento cirúrgico da doença de Paget pode ser tecnicamente desafiador por causa da deformidade, osteosclerose e aumento da vascularização, mas as evidências de séries de casos indicam que as fraturas no osso com doença de Paget curam normalmente e que a cirurgia de substituição da articulação tem bons resultados. Tem sido sugerido que um bifosfonato deve ser administrado antes da cirurgia ortopédica e espinal, com o objetivo de reduzir a perda de sangue operatória, mas a eficácia desse procedimento não tem sido estudada. Há uma preocupação teórica de que a terapia prévia com bifosfonatos pode prejudicar a consolidação da fratura e reparação óssea, mas há pouca evidência para sugerir que seja um problema na prática clínica.[10] A cirurgia ortopédica também pode ser necessária em pacientes que desenvolvem osteossarcoma, mas o prognóstico é ruim mesmo com tratamento cirúrgico agressivo.

Prognóstico

O prognóstico da doença de Paget é altamente variável. Alguns pacientes permanecem completamente assintomáticos durante toda a vida, mas aqueles que se apresentam com sintomas clínicos frequentemente têm complicações e uma redução significativa na qualidade de vida.[A3] Embora os bifosfonatos modernos sejam muito eficazes na supressão do *turnover* ósseo na doença de Paget,[11] ainda não se demonstrou a sua capacidade de mudar a história natural da doença ou evitar complicações. A gravidade e extensão da doença pode ser prevista por genotipagem de mutações *SQSTM1* e outros alelos de risco, e estudos estão atualmente em curso para determinar se os testes genéticos podem ser combinados com terapia profilática com bifosfonatos para prevenir ou retardar o aparecimento da doença.

Referência de Grau A

A1. Walsh JP, Ward LC, Stewart GO, et al. A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Paget disease of bone. *Bone*. 2004;34:747–754.

A2. Reid IR, Miller P, Lyles K. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget disease. *N Engl J Med*. 2005;353:898–908.

A3. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, et al. Randomised trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in Paget disease of bone. *J Bone Miner Res*. 2010;25:20–31.

Referências Gerais

1. Corral-Gudino L, Garcia-Aparicio J, Sanchez-Gonzalez MD. Secular changes in Paget disease: contrasting changes in the number of new referrals and in disease severity in two neighboring regions of Spain. *Osteoporos Int*. 2013;24:443–450.
2. Ralston SH. Clinical practice: Paget disease of bone. *N Engl J Med*. 2013;368:644–650.
3. Ralston SH, Layfield R. Pathogenesis of Paget disease of bone. *Calcif Tissue Int*. 2013;91:97–113.
4. Albagha OME, Wani S, Visconti MR, et al. Genome-wide association identifies three new susceptibility loci for Paget disease of bone. *Nat Genet*. 2011;43:685–689.
5. Albagha OM, Visconti MR, Alonso N. Genome-wide association study identifies variants at CSF1, OPTN and TNFRSF11A as genetic risk factors for Paget disease of bone. *Nat Genet*. 2010;42:520–524.
6. Tan A, Ralston SH. Clinical presentation of Paget disease: evaluation of a contemporary cohort and systematic review. *Calcif Tissue Int*. 2014;95:385–392.
7. Nguyen MT, Borchers A, Selmi C, et al. The SAPHO syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42:254–265.
8. Gruener G, Camacho P. Paget disease of bone. *Handb Clin Neurol*. 2014;119:529–540.
9. Tan A, Ralston SH. Paget disease of bone. *QJM*. 2014;107:865–869.
10. Goldhahn J, Feron JM, Kanis J, et al. Implications for fracture healing of current and new osteoporosis treatments: an ESCEO consensus paper. *Calcif Tissue Int*. 2012;90:343–353.
11. Devogelaer JP, Geusens P, Daci E, et al. Remission over 3 years in patients with Paget disease of bone treated with a single intravenous infusion of 5 mg zoledronic acid. *Calcif Tissue Int*. 2014;94:311–318.

No Brasil

No Brasil existem poucos estudos clínicos sobre a prevalência da Doença de Paget. A maioria dos casos relatados da Doença de Paget é proveniente da cidade de Recife, Pernambuco, e acredita-se que a prevalência elevada nesta cidade seja devida aos ancestrais holandeses dessa população. Em 2006 Griz et al. relataram 103 casos de Doença de Paget em Recife, e no ano de 2010 esses autores descreveram 108 casos da Doença de Paget diagnosticados em duas diferentes instituições da cidade. Recentemente Castro et al., 2012, reportaram 134 pacientes com diagnóstico de Paget na ilha de Florianópolis, Santa Catarina. Interessantemente, esta ilha foi colonizada principalmente por portugueses do Arquipélago dos Açores, onde a prevalência de doença de Paget é baixa; assim, acredita-se que o grande número de indivíduos afetados pela doença de Paget em Florianópolis pode ser atribuído a outros grupos europeus que também contribuíram para a colonização local, como alemães, italianos e indivíduos do sul de Portugal.

Bibliografia

Griz L, et al. Paget's disease of bone. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo*. 2006;50:814–822.

Bandeira F, et al. Characteristics of Paget's disease of bone in the city of Recife. *Brazil. Rheumatology International*. 2010;30:1055–1061.

Werner de Castro GR. Paget's disease of bone: analysis of 134 cases from an island in Southern Brazil: another cluster of Paget's disease of bone in South America. *Rheumatology International*. 2012;32:627–631.

Osteonecrose, osteosclerose/hiperostose e outros distúrbios ósseos

Michael P. Whyte

Osteonecrose

Definição

Osteonecrose (necrose asséptica, avascular ou isquêmica do osso) diz respeito ao infarto esquelético. Os infartos ósseos podem ser assintomáticos, causar desconforto autolimitado ou desencadear um colapso doloroso do osso subcondral que leva à destruição articular.

Biopatologia e patogênese

Muitas condições estão associadas à osteonecrose (Tabela 248-1). Em adultos, as causas mais comuns são o abuso do álcool e a terapia prolongada com glicocorticoides, ambas demonstrando efeitos dose-dependentes.

Tabela 248-1

Causas de necrose avascular da cartilagem e do osso

Endócrinas/metabólicas
Abuso do álcool
Corticoterapia
Doença de Cushing
Diabetes melito
Hiperuricemia
Osteomalacia
Hiperlipidemia
Terapia antirreabsortiva óssea (osteonecrose da mandíbula)
Doenças de depósito (p. ex., doença de Gaucher)
Hemoglobinopatias (p. ex., anemia falciforme)
Trauma (p. ex., deslocamento, fratura)
Infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV)
Condições disbáricas (p. ex., doença dos mergulhadores)
Doença do colágeno
Irradiação
Pancreatite
Transplantes de órgãos
Hemodiálise
Queimaduras
Coagulação intravascular
Idiopática, familiar
Gestação

O infarto esquelético pode resultar da destruição dos vasos sanguíneos (p. ex., luxação articular, fratura), obstrução (p. ex., tromboembolismo, anemia falciforme, embolia gordurosa, doença da descompressão dos mergulhadores), ou, hipoteticamente, da compressão pela expansão local do tecido adiposo (p. ex., abuso do álcool, tratamento com glicocorticoides, diabetes melito). Entretanto, os sintomas podem não ocorrer a menos que, semanas mais tarde, a reabsorção do osso morto durante o processo de reparação do tecido esquelético leve a uma fratura patológica. Certos locais do esqueleto (geralmente regiões subcondrais) estão predispostos a osteonecrose, mas diferem em relação a processos traumáticos e não traumáticos e entre crianças e adultos. A *osteocondrose* é a necrose dos centros de ossificação; mais de 50 tipos eponímicos são registrados. A suscetibilidade das crianças à osteonecrose e sua patogênese ainda são mal compreendidas. Entretanto, em todas as idades a cabeça femoral é especialmente propensa ao infarto. A osteonecrose não traumática também afeta comumente a cabeça do úmero, os côndilos femorais, a extremidade distal da tíbia, a cabeça do úmero e o tálus. Embora a patogênese seja incerta, a administração de agentes antirreabsortivos ósseos potentes, especialmente em pacientes com doença maligna, tem sido associada a osteonecrose da mandíbula (Fig. 248-1).[1]

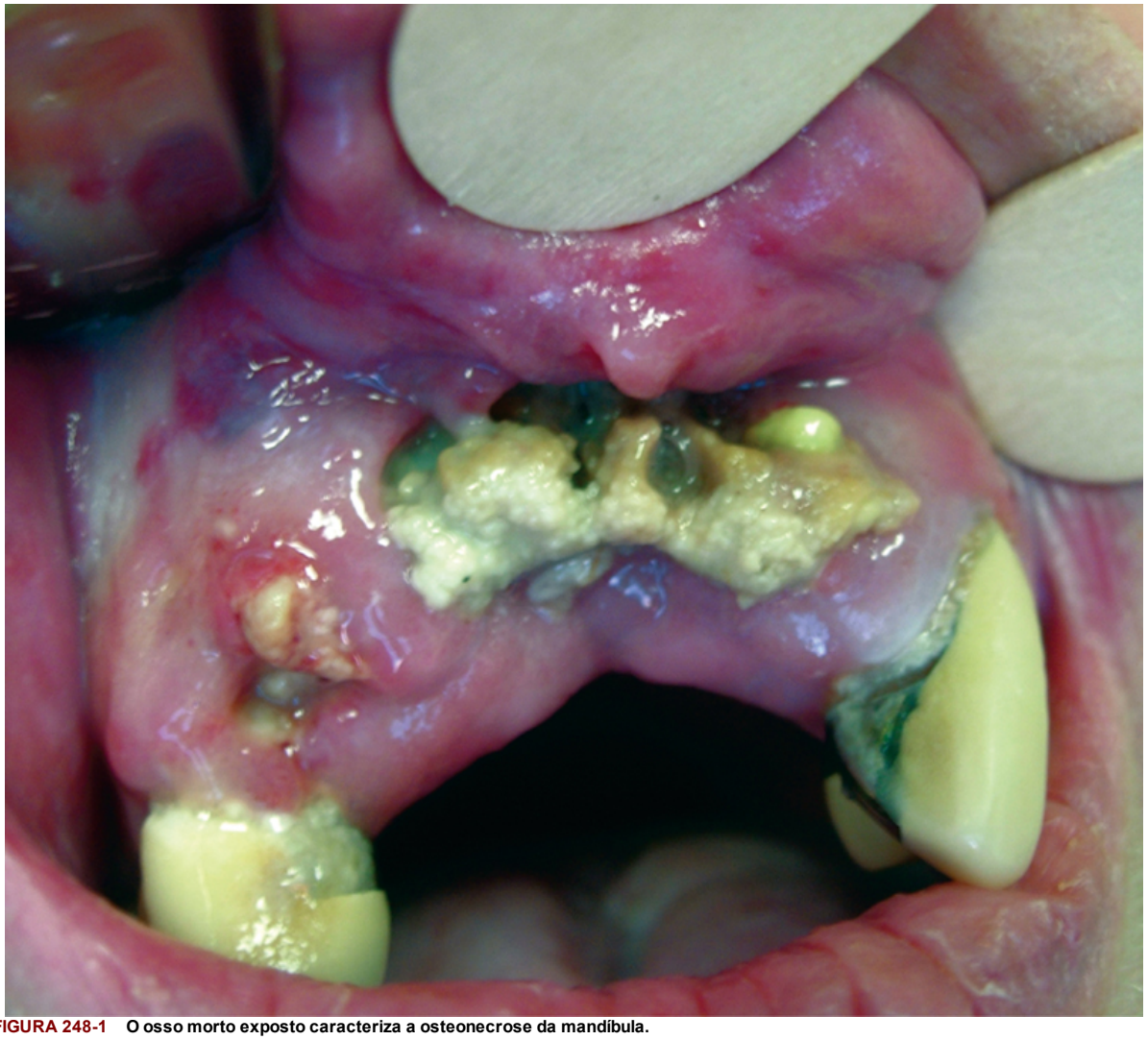

FIGURA 248-1 **O osso morto exposto caracteriza a osteonecrose da mandíbula.**

Manifestações clínicas

A dor ocorre agudamente com o colapso esquelético. A artralgia crônica resulta da descamação do tecido necrótico e da destruição articular.

Diagnóstico

A ressonância magnética (RM) que demonstra edema da medula óssea é especialmente sensível para a detecção precoce da osteonecrose. A cintilografia óssea demonstra a reconstituição óssea com ou sem fratura. Em uma fase relativamente tardia do processo patológico, as radiografias inicialmente demonstram áreas irregulares de osteopenia e osteosclerose que refletem a reparação óssea. Uma radiolucência subcondral linear (sinal do crescente) indica o colapso do osso.

Tratamento

A restrição total de carga é aconselhável para o membro afetado. Descompressão com inserção de uma trefina é utilizada para alguns locais. A artrotomia para a remoção de resíduos, osteotomia transposicional, artroplastia ou substituição articular podem ser necessárias.

Osteosclerose/hiperostose

Muitas condições estão associadas a evidências radiológicas de um aumento da densidade óssea. Displasias ósseas, desordens metabólicas e uma variedade de outros distúrbios podem causar aumento generalizado ou focal da massa óssea (Tabela 248-2). Anormalidades no crescimento do esqueleto, modelação e/ou remodelação (*turnover*) podem estar ocorrendo. A *osteosclerose* é o espessamento do osso trabecular (esponjoso). A *hiperostose* é uma condição na qual se observa um alargamento do osso cortical (compacto). Os aumentos no osso trabecular, cortical ou em ambos podem elevar a densidade do esqueleto.

Tabela 248-2

Distúrbios que causam ossos densos

DISPLASIAS

Osteosclerose central com displasia ectodérmica
Displasia craniodiafisária
Displasia craniometafisária
Disosteosclerose
Hiperostose endosteal
Doença de van Buchem
Esclerosteose
Tipo Worth (ativação de LRP5)
Displasia frontometafisária
Hiperostose cortical infantil (doença de Caffey)
Doença de Paget juvenil
Síndrome de Lenz-Majewski
Melorreostose
Displasia metafisária (doença de Pyle)
Distrofia óssea mista esclerosante
Displasia ósseo-oculodental
Osteodistrofias de Melnick e Agulhas
Osteopatia estriada
Osteopetrose (vários tipos)
Osteopoiquilose
Displasia diafisária progressiva (doença de Engelmann)
Picnodisostose

CONDIÇÕES METABÓLICAS

Deficiência de anidrase carbônica II
Fluorose
Intoxicação por metais pesados
Osteosclerose associada à hepatite C
Hiperparatireoidismo, hipoparatireoidismo, pseudo-hipoparatireoidismo
Hipervitaminose A, D
Raquitismo hipofosfatêmico ou osteomalacia
Síndrome do leite alcalino
Osteodistrofia renal

OUTROS DISTÚRBIOS

Osteomalacia axial
Fibrogenesis imperfecta ossium
Radiação ionizante
Linfoma
Mastocitose
Mieloma múltiplo
Mielofibrose
Osteomielite
Osteonecrose
Doença óssea de Paget
Sarcoidose
Metástases esqueléticas
Esclerose tuberosa

De Whyte MP. Skeletal disorders characterized by osteosclerosis or hyperostosis. In: Avioli LV, Krane SM, eds. *Metabolic Bone Disease*. 3rd ed. San Diego: Academic Press; 1998.

Osteosclerose

Distúrbios neoplásicos, hematológicos e metabólicos podem causar preferencialmente a esclerose no osso trabecular, pois ele abriga a medula óssea e sofre remodelação mais rapidamente do que o osso cortical.

Fibrogenesis imperfecta ossium

Definição

Esta condição rara tem como característica osteopenia generalizada, mas o espessamento dos espaços trabeculares restantes está entre os distúrbios que manifestam osteosclerose.

Biopatologia

A causa é desconhecida. A formação de osso subperiosteal e a síntese de colágeno em tecidos não ósseos parecem ser normais.

Manifestações clínicas

Normalmente, uma dor esquelética intratável começa de forma gradual em indivíduos de meia-idade ou mais velhos e depois aumenta rapidamente com um curso debilitante e imobilidade. As fraturas espontâneas são uma complicação proeminente. O exame físico revela acentuada sensibilidade óssea.

Diagnóstico

Na radiografia, apenas o crânio é poupado. Inicialmente, a osteopenia e uma aparência levemente anormal do osso trabecular são observadas. Subsequentemente, as alterações sugerem osteomalacia. As junções corticomedulares se tornam indistintas conforme o osso compacto é substituído por um padrão esponjoso anormal. A osteopenia generalizada faz com que o osso esponjoso remanescente pareça irregular e denso em um padrão de rede de pesca, com áreas líticas entremeadas com áreas escleróticas. A atividade da fosfatase alcalina no soro está elevada.

A lesão esquelética é uma forma localizada de osteomalacia que varia consideravelmente em gravidade de área para área.

Hiperostose

Displasia diafisária progressiva (doença de Camurati-Engelmann)

Fisiopatologia

A displasia diafisária progressiva (doença de Camurati-Engelmann) afeta todas as raças, sendo um processo hereditário de caráter autossômico dominante com expressividade variável. A formação de osso novo gradualmente envolve as superfícies periosteal e endosteal das diáfises dos ossos longos. Nos casos graves da doença, também se observa osteosclerose no esqueleto axial.

As mutações alteram o gene que codifica o fator transformador de crescimento- β1. A diferenciação dos osteoblastos também pode sofrer alteração.

Manifestações clínicas

Durante a infância, a claudicação ou uma marcha de base larga e anserina são observadas. Pode haver um diagnóstico equivocado de distrofia muscular. Indivíduos gravemente afetados possuem um biótipo corporal característico, apresentando cabeça grande e fronte proeminente, proptose e membros finos com pouca gordura subcutânea ou massa muscular e ossos sensíveis e espessados. Podem ocorrer paralisias dos nervos cranianos e aumento da pressão intracraniana. Alguns pacientes têm hepatosplenomegalia e fenômeno de Raynaud. Os sintomas podem entrar em remissão após a puberdade.

Diagnóstico

Hiperostose irregular das diáfises dos principais ossos longos se desenvolve lentamente como resultado da formação de osso novo periosteal e endosteal. O fêmur e a tíbia são mais comumente afetados. As metáfises podem ser envolvidas. A idade de início, a velocidade de progressão e a gravidade do processo são variáveis. Os achados clínicos, radiográficos e da cintilografia óssea geralmente são concordantes. A atividade da fosfatase alcalina sérica, marcadores bioquímicos de remodelação óssea e a velocidade de hemossedimentação podem estar elevados. O estudo histopatológico revela a formação de osso novo não lamelar (*woven bone*) que amadurece e fica incorporado ao osso cortical. A microscopia eletrônica do músculo pode demonstrar alterações miopáticas e anormalidades vasculares.

Tratamento

A terapia com glicocorticoides (normalmente baixas doses de prednisona em dias alternados) pode aliviar a dor óssea e normalizar a histologia óssea. Os bifosfonatos são, por vezes, úteis.

Hiperostose endosteal

Biopatologia

Esclerosteose e doença de van Buchem, distúrbios autossômicos recessivos, são os tipos mais graves de hiperostose endosteal. A esclerosteose é causada por mutações em um gene chamado *SOST*. A doença de van Buchem envolve uma deleção *downstream* de *SOST*. A atividade dos osteoblastos aumentada a partir da deficiência de esclerostina, com falência de osteoclastos para compensar o aumento da formação óssea, leva a alterações do esqueleto.

Manifestações clínicas

A esclerosteose (hiperostose cortical com sindactilia) ocorre principalmente em pacientes de ascendência holandesa. A distribuição de gênero parece ser igual. Os pacientes são altos e pesados, com o distúrbio começando ainda na infância, apresentam proeminência da mandíbula com configuração quadrada, surdez e paralisia do nervo facial por aprisionamento dos nervos cranianos. O aumento da pressão intracraniana e cefaleia podem refletir uma cavidade craniana pequena que pode diminuir a expectativa de vida. A doença de van Buchem provoca alargamento assimétrico progressivo da mandíbula durante a puberdade. Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar, desde a infância, paralisia do nervo facial, surdez e atrofia óptica devido ao estreitamento dos forames cranianos. Os ossos longos podem doer à compressão, mas são fortes.

Diagnóstico

Na esclerosteose, o esqueleto é radiograficamente normal na primeira infância, exceto para sindactilia, que é comum e costuma envolver o indicador e o terceiro dedo. O espessamento ósseo progressivo alarga o crânio e causa prognatismo. A osteosclerose envolve a base do crânio, ossos faciais, vértebras, pelve e costelas. O espessamento endosteal homogêneo alarga a diáfise cortical e estreita o canal medular. A tomografia computadorizada demonstra a fusão dos ossículos e estreitamento dos canais auditivos internos e dos aquedutos cocleares. A atividade da fosfatase alcalina sérica pode estar elevada devido a um aumento da formação óssea.

Tratamento

A descompressão cirúrgica dos forames estreitados pode aliviar as paralisias dos nervos cranianos.

Paquidermoperiostose

Biopatologia

A paquidermoperiostose (osteoartropatia hipertrófica, primária ou idiopática) é um distúrbio autossômico dominante que apresenta baqueteamento digital, hiperhidrose com espessamento da pele (especialmente a da face) e formação de osso novo periosteal proeminentemente nas extremidades distais dos membros. Nem todos os pacientes apresentam todas as três características principais.[2] Uma mutação de perda de função é encontrada no gene que codifica a 15-hidroxiprostaglandina desidrogenase. Também pode ocorrer um padrão hereditário autossômico recessivo.

Manifestações clínicas

Os homens parecem ser afetados mais gravemente do que as mulheres e os negros mais comumente do que os brancos. Os sintomas normalmente começam durante a adolescência, intensificam-se durante a década seguinte, mas depois se tornam quiescentes. Artralgia e fadiga são sinais comuns. Rigidez e limitação da mobilidade ocorrem no esqueleto apendicular e axial. O baqueteamento digital com uma dilatação lentamente progressiva das mãos e pés resulta em uma aparência similar a uma pata. As alterações cutâneas incluem espessamento, aparecimento de rugas, depressões e oleosidade, especialmente no couro cabeludo e na face.

Diagnóstico

Periostite promove o espessamento das porções distais da tíbia, fíbula, rádio e ulna. O baqueteamento é óbvio, e uma acro-osteólise pode ocorrer. A proliferação periostal é exuberante, com textura irregular, e geralmente envolve as epífises, enquanto a osteoartropatia hipertrófica secundária (pulmonar ou de outros locais) causa usualmente uma reação periosteal suave e ondulada. A anquilose das articulações, especialmente das mãos e pés, pode perturbar pacientes mais velhos. A cintilografia óssea nessas condições revela uma captação regular, simétrica e difusa ao longo das margens corticais dos ossos longos, especialmente nas pernas, chamada de sinal da "faixa dupla".

Tratamento

Derrames sinoviais dolorosos podem responder aos anti-inflamatórios não esteroides. As contraturas ou as compressões neurovasculares por lesões osteoscleróticas podem necessitar de intervenção cirúrgica.

Osteosclerose com hiperostose

Osteopetrose

Definição

A osteopetrose (doença dos ossos de mármore) é um grupo de distúrbios raros caracterizado por um aumento da massa óssea devido a uma disfunção ou falta de osteoclastos durante o crescimento. Há duas categorias principais: a autossômica recessiva ou tipo "maligno", que muitas vezes resulta em morte durante a infância se não tratada, e a autossômica dominante ou tipo "benigno", que causa menos complicações. Os tipos autossômicos recessivos podem demonstrar gravidade intermediária, doença de depósito neuronal ou acidose tubular renal com calcificação cerebral secundária à deficiência da anidrase carbônica II. Recentemente, também foi registrada uma osteopetrose induzida por bifosfonatos.

Patogênese

O gene defeituoso que causa a osteopetrose autossômica dominante codifica um canal de cloro importante para a atividade dos osteoclastos. Mutações bialélicas nesse gene, ou naqueles que codificam componentes de uma bomba de prótons vacuolar, resultam em osteopetrose maligna. A deficiência da anidrase carbônica II é causada por mutações desativantes no gene que codifica essa isoenzima. Casos especialmente raros autossômicos recessivos envolvem osteoclastogênese deficiente por mutações com perda de função nos genes do receptor do ativador de fator nuclear kB (RANK) ou do seu ligante (RANKL).

Os estudos histopatológicos demonstram que todas as formas verdadeiras de osteopetrose apresentam uma profunda deficiência da ação dos osteoclastos. O osso incorporado na esponjosa primária (cartilagem calcificada depositada durante a formação de osso endocondral) persiste fora das placas de crescimento e constitui o achado patognomônico. Defeito na reabsorção de osso endosteal prejudica a formação do espaço medular. O remodelamento esquelético quiescente leva a uma fragilidade óssea causada pela diminuição da interconexão entre os ósteons e por um retardo de conversão de osso imaturo (não lamelar em maduro [compacto]). A doença do depósito neuronal (lipofuscina ceroide) pode refletir um defeito lisossomal. Tem sido considerado que a produção deficiente de superóxidos (necessários para a reabsorção óssea) é um fator patogenético.

Manifestações clínicas

A osteopetrose maligna pode se manifestar inicialmente durante a infância como uma "obstrução" nasal devido a um subdesenvolvimento do mastoide e dos seios paranasais. Forames cranianos pequenos podem causar paralisia óptica, oculomotora ou paralisia do nervo facial. A falha de desenvolvimento, retardo da dentição e fraturas são comuns. Hiperesplenismo e infecções recorrentes, hematomas e sangramentos refletem inflitração da medula. Baixa estatura, cabeça grande, aparecimento de bossa frontal, nistagmo, hepatosplenomegalia e geno valgo são as características físicas marcantes. As crianças não tratadas geralmente morrem durante a primeira década de vida devido a hemorragia, pneumonia, anemia grave ou sepse. A osteopetrose benigna pode causar fraturas, paralisia facial, surdez, osteomielite mandibular, insuficiência da medula óssea, *deficit* visual, retardo psicomotor, síndrome do túnel do carpo ou osteoartrite. A deficiência da anidrase carbônica II pode resultar em falha de desenvolvimento, fraturas, retardo do desenvolvimento, deficiência mental e baixa estatura. As calcificações cerebrais se desenvolvem durante a infância, mas o modelamento esquelético defeituoso e a osteosclerose podem apresentar uma correção. Tanto a acidose tubular renal proximal quanto a distal têm sido descritas.

Diagnóstico

Um aumento generalizado na densidade óssea é a marca radiológica da osteopetrose. Na doença grave, os defeitos da modelação nos ossos longos produzem uma deformidade em "frasco de Erlenmeyer" (Fig. 248-2). Bandas densas e lucentes alternadas comumente ocorrem nas metáfises e na pelve. O crânio geralmente está espessado e denso, especialmente na base, e os seios paranasais e o mastoide estão subpneumatizados. As vértebras podem demonstrar, na incidência lateral, uma configuração "osso-no-osso" (endo-óssea) ou esclerose da placa terminal causando uma aparência de "malha amassada". A cintilografia esquelética pode demonstrar fraturas e osteomielite. A RM ajuda a monitorar a resposta ao transplante de medula óssea.

FIGURA 248-2 Osteopetrose.
A radiografia anteroposterior da extremidade distal do fêmur mostra uma região alargada metadiafisária, com característica de bandas alternadas densas e lucentes.(De Whyte MP, Murphy WA. Osteopetrosis and other sclerosing bone disorders. In: Avioli LV, Krane SM, eds. *Metabolic Bone Disease*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1990.)

Os níveis séricos de fosfatase ácida e creatina quinase (isoenzima cerebral) são muitas vezes aumentados. Na osteopetrose maligna, hipocalcemia com hiperparatireoidismo secundário e concentrações séricas elevadas de calcitriol podem acompanhar as alterações radiológicas que se assemelham ao raquitismo. Na osteopetrose benigna, os índices bioquímicos da homeostase mineral normalmente não são notáveis, apesar de os níveis de hormônio da paratireoide (paratormônio) poderem estar elevados.

Tratamento

Uma vez que origem, patogênese molecular, prognóstico e tratamento de mais de 10 tipos de osteopetrose podem diferir, o diagnóstico preciso é crucial.[3] Atualmente, a análise de mutações comercialmente disponível pode delinear a maioria dos pacientes. Para a forma maligna, o uso imediato de transplante de medula óssea–antígeno leucocitário humanocompatível para fornecer osteoclastos funcionais beneficiou notavelmente algumas crianças. Dietas deficientes em cálcio têm sido experimentadas, mas podem ser limitadas pela hipocalcemia e raquitismo e apresentam eficácia incerta. Doses farmacológicas de calcitriol (1,25-di-hidroxivitamina D_3) administradas por via oral, juntamente com restrição dietética de cálcio (para prevenir hipercalciúria e hipercalcemia) ou interferon-γ humano, que se acredita aumentar a produção de superóxido, têm demonstrado estimular a atividade dos osteoclastos. A prednisona, administrada isoladamente ou com uma dieta com baixos teores de cálcio e altos níveis de fosfato, também pode ser eficiente. A terapia com glicocorticoides estabiliza a pancitopenia e a hepatosplenomegalia. A oxigenoterapia hiperbárica ajuda no tratamento da osteomielite. A descompressão cirúrgica dos nervos óptico e facial pode ser benéfica.

Picnodisostose

Epidemiologia

Acredita-se que a picnodisostose tenha afetado o pintor impressionista francês Henri de Toulouse-Lautrec (1864-1901). A maioria das descrições dessa doença vem da Europa e dos Estados Unidos, mas o distúrbio parece ser especialmente comum no Japão.

Biopatologia

Essa condição autossômica recessiva é causada por mutações de perda de função no gene *CTSK* que codifica a catepsina K.[4] Consequentemente, a degradação do colágeno e o remodelamento ósseo estão diminuídos. Foram descritas inclusões anormais nos condrócitos e osteoblastos.

Manifestações clínicas

Os achados característicos da picnodisostose observados durante os primeiros anos de vida ou durante a infância são crânio relativamente grande, proeminência fronto-occipital, proptose, escleras azuis, nariz adunco e em formato de bico de ave, face e queixo pequenos, ângulo mandibular obtuso, palato de arco alto, má oclusão dentária com retenção dos dentes primários e uma estatura desproporcionalmente baixa. As suturas do crânio permanecem abertas. Os dedos são curtos e baqueteados devido à acro-osteólise ou à aplasia das falanges terminais, e as mãos são pequenas e quadradas. Repetidas fraturas causam uma deformidade em geno valgo. O retardo mental é observado em aproximadamente 10% dos pacientes. A altura do adulto varia aproximadamente de 1,29 metro a 1,50 metro. A expectativa de vida pode ser encurtada por infecções respiratórias recorrentes e insuficiência cardíaca do lado direito a partir da obstrução crônica das vias respiratórias superiores secundárias à micrognatia.

Diagnóstico

A osteosclerose é uniforme, tornando-se aparente durante a infância e aumentando com o passar dos anos. Não ocorrem defeitos de modelamento esquelético, apesar de os ossos longos parecerem apresentar córtices espessados devido aos estreitos canais medulares. As clavículas são frágeis e hipoplásicas em seus segmentos laterais. O calvário e a base do crânio são escleróticos, as bordas orbitais são densas, e os ossos suturais estão presentes.

Tratamento

Nenhuma terapia clínica eficaz tem sido documentada. As fraturas dos ossos longos geralmente consolidam-se satisfatoriamente. A fixação interna dos ossos longos é notável por causa do seu estreito espaço medular e dureza óssea. A extração dos dentes é difícil. A osteomielite da mandíbula pode necessitar de terapia antibiótica, cirúrgica e/ou hiperbárica.

Osteosclerose Associada à Hepatite C

Raramente, membros doloridos e sensíveis desenvolvem-se periodicamente em indivíduos infectados com o vírus da hepatite C. Os estudos radiográficos revelam um acentuado aumento generalizado da massa óssea a partir de osteosclerose e hiperostose. Distúrbios no sistema do fator de crescimento similar à insulina podem explicar o aumento da formação óssea. Terapia com calcitonina e bifosfonatos para diminuir o remodelamento ósseo ou tratamento antiviral tem beneficiado alguns pacientes.

Osteosclerose focal/hiperostose

Osteopoiquilose

A osteopoiquilose (“ossos manchados”) em geral é uma curiosidade radiológica decorrente de uma mutação com desativação do gene *LEMD3* e de origem hereditária na forma de um traço autossômico dominante de alta penetrância. As lesões ósseas são normalmente assintomáticas. Entretanto, o diagnóstico incorreto pode levar a confusões com condições graves, incluindo doença metastática.[5] Alguns pacientes apresentam nevos de tecidos conjuntivo denominados *dermatofibrose lenticular disseminada* (*i.e.*, síndrome de Buschke-Ollendorff). Radiologicamente, inúmeros pequenos focos arredondados ou ovais de esclerose óssea aparecem no osso esponjoso das regiões tarsal, carpal, pélvica e metaepifisária dos ossos tubulares.

Osteopatia Estriada

Esse achado normalmente é uma curiosidade autossômica dominante de estrias lineares assintomáticas nas regiões metafisárias dos ossos longos e no ilíaco. No entanto, dois distúrbios dominantes ligados ao X clinicamente importantes na osteopatia estriada afetam as mulheres de forma predominante: osteopatia estriada com esclerose craniana devido a uma mutação do gene *WTX*;[6] e osteopatia estriada, com áreas lineares generalizadas de hipoplasia dérmica e vários defeitos ósseos nos membros devido à mutação do gene *PORCN* (síndrome de Goltz).

Melorreostose

Definição

A melorreostose é um distúrbio esporádico que apresenta alterações ósseas com aparência de parafina derretida gotejando de uma vela. Não foi estabelecida nenhuma base mendeliana para esse distúrbio. A distribuição anatômica sugere um defeito segmentar pós-zigótico.

Manifestações clínicas

Em geral, observa-se um envolvimento monomélico; a doença bilateral normalmente é assimétrica. As alterações cutâneas sobre os ossos afetados são comuns (p. ex., áreas lineares semelhantes à esclerodermia e hipertricose) e geralmente aparecem antes da hiperostose. Os sintomas normalmente têm início antes da infância, sendo a dor e a rigidez as principais queixas. As articulações se tornam contraídas e deformadas a partir de osso ectópico. A desigualdade no comprimento dos membros inferiores resulta das contraturas dos tecidos moles e da fusão prematura das epífises. As alterações esqueléticas parecem progredir mais rapidamente durante a infância. Durante a vida adulta, a melorreostose pode ou não se disseminar gradualmente, apesar de a dor ser especialmente comum.

Diagnóstico

Sob a visão radiológica, a hiperostose endosteal e periosteal irregular densa e excêntrica afeta um único osso ou vários ossos adjacentes. Os membros inferiores são os mais afetados. O espessamento endosteal predomina durante a infância e a formação de osso periosteal novo, durante a vida adulta. Pode ocorrer a formação de osso ectópico, particularmente próximo às articulações.

Tratamento

A correção cirúrgica das contraturas é difícil. A deformidade recorrente é comum.

Distrofia Óssea Mista Esclerosante

Este distúrbio usualmente esporádico apresenta combinações de osteopoiquilose, osteopatia estriada, melorreostose, esclerose craniana ou outros defeitos esqueléticos em um indivíduo. As complicações derivam dos tipos específicos de osteosclerose ou hiperostose, como paralisia do nervo com esclerose craniana e dor óssea com melorreostose.

Outros distúrbios do osso

Displasia Fibrosa

Este distúrbio esporádico do desenvolvimento apresenta uma ou várias lesões fibrosas expansíveis dentro do osso. A doença poliostótica é normalmente vista antes da idade de 10 anos; a doença monostótica começa na adolescência ou início da idade adulta. A *síndrome de McCune-Albright* é uma displasia fibrosa poliostótica, manchas café com leite (Fig. 248-3) e hiperfunção endócrina.[7]

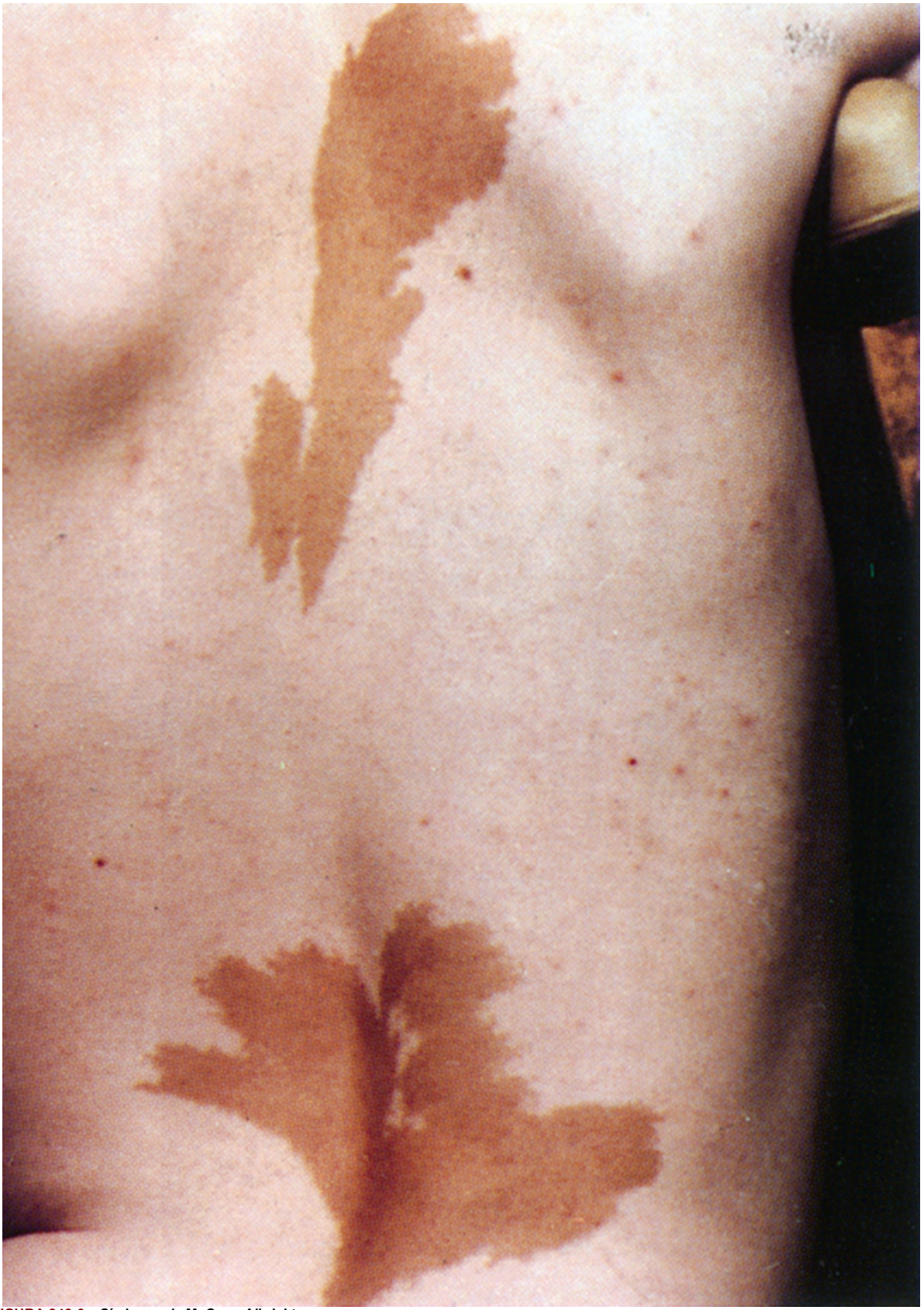

FIGURA 248-3 Síndrome de McCune-Albright.
Extremidades ásperas típicas ("costa do Maine"), máculas pigmentadas café com leite. (De Whyte MP. Metabolic and dysplastic disorders. In: Coe FL, Favus MJ, eds. *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. New York: Raven Press; 1992.)

Biopatologia

A displasia fibrosa e a síndrome de McCune-Albright são causadas pelo mosaicismo somático para uma mutação ativadora do gene que codifica a subunidade α da proteína G de acoplamento do receptor/adenilato ciclase, *GNAS*. O osso imperfeito se forma, porque as células mesenquimais não se diferenciam completamente em osteoblastos.

Manifestações clínicas

A displasia fibrosa monostótica é mais comum do que a doença poliostótica. O crânio e os ossos longos são afetados com maior frequência. As lesões esqueléticas podem deformar o osso, causar fraturas e ocasionalmente aprisionar os nervos. A degeneração sarcomatosa é rara (<1%), mas normalmente ocorre dentro dos ossos faciais ou do fêmur e é mais frequente com a doença poliostótica. A gestação pode reativar lesões previamente quiescentes. A síndrome de McCune-Albright geralmente provoca pseudopuberdade precoce em garotas. Menos comumente observa-se puberdade pseudoprecoce em meninos. Também podem ocorrer tireotoxicose, doença de Cushing, acromegalia, hiperprolactinemia ou hiperparatireoidismo. Em alguns pacientes, a perda renal adquirida de fosfato causa raquitismo hipofosfatêmico ou osteomalacia.

Diagnóstico

As lesões esqueléticas têm uma aparência radiográfica característica. Nos ossos longos, são encontradas tanto na metáfise como na diáfise, sendo normalmente bem definidas, com córtices finos, e têm um aspecto em vidro fosco (Fig. 248-4). Com o envelhecimento, os defeitos podem-se tornar lobulados, com áreas trabeculadas de radiolucência.

FIGURA 248-4 Displasia fibrosa.
Uma lesão expansiva característica com uma aparência de vidro fosco causou afinamento do córtex na meia diáfise da fíbula. (De Whyte MP. Fibrous dysplasia. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.)

Tratamento

Em pacientes com doença leve, as lesões ósseas podem não se expandir. Nos casos graves, os defeitos individuais podem progredir e outros novos podem aparecer durante a infância. Não ocorre cicatrização espontânea, mas as fraturas patológicas geralmente se consolidam bem. Entretanto, as fraturas por estresse podem ser de difícil detecção e tratamento. Quando o crânio é envolvido, a compressão de nervos pode necessitar de intervenção cirúrgica. Na síndrome de McCune-Albright, a pesquisa e o controle farmacológico de endocrinopatias associadas são muitas vezes importantes. O tratamento com antirreabsortivo ósseo tem ajudado alguns pacientes.

Exostoses Múltiplas Hereditárias

Este distúrbio autossômico dominante de alta penetrância e relativamente comum apresenta excrescências ósseas irregulares que fazem protrusão a partir das metáfises expandidas. Mutações nos genes *EXT1* e *EXT2* foram identificadas. As exostoses osteocartilaginosas surgem das placas de crescimento e aumentam de tamanho até que o crescimento linear termine. As lesões podem se separar ou não do osso fonte. A sua estrutura é relativamente normal, com um córtex externo e uma esponjosa interna. A incapacidade resulta primariamente das discrepâncias dos comprimentos dos membros quando o crescimento linear do osso sofre à custa da expansão transversal. A compressão dos nervos, da medula espinal ou do sistema vascular ocorre ocasionalmente. A degeneração sarcomatosa (0,5% a 2% dos pacientes) deve ser suspeitada quando uma exostose se expande rapidamente, em especial durante a vida adulta.

Encondromatose (Discondroplasia, Doença de Ollier)

Este distúrbio esporádico apresenta massas cartilaginosas dentro do osso trabecular que surgem a partir das placas de crescimento. A condição começa na infância com uma tumefação localizada e interfere com o crescimento linear do osso. Na puberdade, a expansão das massas de cartilagem é interrompida, e elas podem ser substituídas por osso maduro. Os encondromas aparecem nas radiografias como defeitos lucentes nos ossos chatos ou nas metáfises dos ossos tubulares, geralmente com um pontilhado central de material calcificado. Quando a encondromatose ocorre com múltiplos hemangiomas (síndrome de Maffucci), os encondromas ou hemangiomas sofrem transformação maligna em cerca de 15% dos casos. A doença de Ollier e a síndrome de Maffucci são causadas por mutações somáticas em mosaico nos genes *IDH1* e *IDH2*.

Acondroplasia

As condrodistrofias são distúrbios do crescimento cartilaginoso que resultam em uma estatura desproporcionalmente baixa, e a acondroplasia é a mais comum. Um defeito ocorre no gene que codifica o receptor do fator de crescimento de fibroblastos tipo 3; 80% dos casos são o resultado de novas mutações autossômicas dominantes, que aumentam de frequência com o aumento da idade paterna. Ossos tubulares curtos se formam por causa de uma ossificação endocondral anormal nos membros. No condrocrânio, a ossificação membranosa não sofre distúrbios, portanto, a abóbada craniana é normal. Entretanto, a base do crânio e o forame magno são pequenos. A cabeça é grande, com formação de bossa frontal e hipoplasia da região média da face. A lordose lombar apresenta uma grande acentuação, e o canal espinal se estreita dos segmentos superiores para os inferiores da coluna vertebral. Esse distúrbio é revelado radiograficamente pela diminuição da distância interpedicular. O tronco apresenta tamanho relativamente normal, mas os membros demonstram um encurtamento rizomélico e as mãos apresentam configuração em tridente. Os ossos longos aparecem maciços devido a sua largura desproporcionalmente anormal. As placas de crescimento não são amplamente desorganizadas, e os condrócitos aparecem normais. As complicações podem incluir hidrocefalia ou compressão do tronco cefálico, medula espinal ou raízes nervosas. Uma mínima compressão por um disco ou osteófito sobre o canal vertebral pode causar distúrbios neurológicos.[8] Apesar desses problemas, a acondroplasia é compatível com boa saúde e uma vida normal.

Referências Gerais

1. Sigua-Rodriguez EA, da Costa Ribeiro R, de Brito AC, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the literature. *Int J Dent*. 2014;2014:192320.
2. Pineda C, Martinez-Lavin M. Hypertrophic osteoarthropathy: what a rheumatologist should know about this uncommon condition. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39:383–400.
3. Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP, et al. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9:522–536.
4. Arman A, Bereket A, Coker A, et al. Cathepsin K analysis in a pycnodysostosis cohort: demographic, genotypic and phenotypic features. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:60.
5. Ng C, Schwartzman L, Moadel R, et al. Osteopoikilosis: a benign condition with the appearance of metastatic bone disease. *J Clin Oncol*. 2014: [Epub ahead of print].
6. Fujita A, Ochi N, Fujimaki H, et al. A novel WTX mutation in a female patient with osteopathia striata with cranial sclerosis and hepatoblastoma. *Am J Med Genet A*. 2014;164A:998–1002.
7. Lietman SA, Levine MA. Fibrous dysplasia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013;10(suppl 2):389–396.
8. Hecht JT, Bodensteiner JB, Butler IJ. Neurologic manifestations of achondroplasia. *Handb Clin Neurol*. 2014;119:551–563.

SEÇÃO XXI

Doenças alérgicas e imunologia clínica

Capítulo 249: Abordagem ao paciente com doenças alérgicas ou imunológicas

Capítulo 250: Doenças de imunodeficiência primária

Capítulo 251: Rinite alérgica e sinusite crônica

Capítulo 252: Urticária e angioedema

Capítulo 253: Anafilaxia sistêmica, alergia alimentar e alergia a ferroadas de insetos

Capítulo 254: Alergia a fármacos

Capítulo 255: Mastocitose

Abordagem ao paciente com doenças alérgicas ou imunológicas

Stephen I. Wasserman

As doenças alérgicas e os distúrbios do sistema imunológico afetam vários sistemas do organismo e podem surgir de várias maneiras. O leitor deve consultar a Seção VII para uma discussão detalhada do sistema imunológico e das doenças autoimunes e imunológicas específicas adquiridas. Este capítulo irá enfocar as doenças alérgicas que são as manifestações mais comuns de disfunção do sistema imunológico e as imunodeficiências primárias, que são distúrbios menos frequentes. A título de clareza, esses dois assuntos são tratados separadamente.

Doença alérgica

Definição

As doenças alérgicas são muito comuns e sua prevalência está aumentando, principalmente nos centros urbanos das sociedades ocidentais. Já foi dito que as doenças alérgicas são os distúrbios mais comuns vistos pelo clínico geral. Além disso, mesmo nos pacientes não alérgicos, a alergia deveria, frequentemente, ser considerada no diagnóstico diferencial do problema em questão. Dessa forma, o conhecimento de como realizar o diagnóstico e o tratamento dos processos alérgicos é de grande importância para a prática da medicina interna. As doenças alérgicas são desencadeadas pela interação entre um hospedeiro previamente sensibilizado (que produz anticorpos de imunoglobulina E [IgE] que reconhecem um antígeno específico) e um alérgeno específico. Nem todos os pacientes que possuem anticorpos IgE específicos reagem adversamente quando entram em contato com o alérgeno, e tais indivíduos são sensibilizados, mas não alérgicos. Os distúrbios alérgicos primários incluem a rinoconjuntivite e sinusite alérgica sazonal (febre do feno), a rinite alérgica perene, a asma, a anafilaxia (especialmente secundária a alimentos, látex, medicamentos e ferroadas de insetos da classe himenóptera), a urticária ou o angioedema, a dermatite atópica (eczema) e a alergia a alimentos.

Epidemiologia

Estima-se que mais de 50% da população seja atópica (i.e., capaz de induzir uma resposta imune com a produção de anticorpos da classe IgE e reagir aos testes cutâneos para os aeroalérgenos comuns com uma reação de hipersensibilidade imediata). Na população geral, 10% a 20% apresentam clinicamente rinoconjuntivite alérgica, 5% a 7%, asma, e 20% já tiveram um episódio de urticária durante suas vidas. A incidência de rinite alérgica e asma vem aumentando em todo o mundo e de forma mais rápida nas áreas com baixa incidência prévia dessas desordens.

O aumento na incidência das doenças alérgicas observado nas últimas duas décadas tem sido relacionado com a melhoria das condições de higiene, a redução das infecções nos bebês e nas crianças e a uma vida cada vez mais sedentária e em ambientes fechados, com suas exposições concomitantes aos alérgenos domésticos e risco para a obesidade. Essas mudanças parecem inibir a ativação da resposta imune inata, alterando assim o amadurecimento eficaz do sistema imunológico adaptativo. No ambiente uterino e nas crianças, prevalece o padrão de resposta imune mediada por linfócitos T auxiliares (*helper*) tipo 2 (T_H2), que é a via imunológica necessária à expressão das doenças alérgicas. A geração inapropriada de linfócitos T reguladores está associada ao desencadeamento e à persistência desses distúrbios. Foi então postulado que, sem uma exposição imunitária (p. ex., infecção) suficiente na infância para induzir à mudança para o padrão de resposta imune eficaz e protetora, mediada por linfócitos T auxiliares tipo 1 (T_H1), há maior probabilidade de surgimento de doenças alérgicas nessa fase da vida. Muitas evidências epidemiológicas apoiam este conceito, agora denominado hipótese da higiene. Assim, a alergia é mais prevalente em indivíduos provenientes de um extrato socioeconômico mais alto, naqueles que vivem em áreas urbanas, em comunidades menos poluídas (p. ex., a Alemanha Ocidental), nos primogênitos, quando comparados aos outros irmãos, nos que receberam várias vacinas e naqueles que não foram expostos a doenças por micobactérias. Por outro lado, os indivíduos que vivem em fazendas, comunidades rurais, áreas altamente poluídas, assim como crianças acometidas por doenças causadas por micobactérias e as que tiveram várias infecções na primeira infância, estão menos predispostos a desenvolver doenças alérgicas. Parece haver uma relação concentração *versus* efeito entre a exposição a endotoxinas (como um marcador da higiene) e a incidência de sensibilidade alérgica. Níveis baixos e muito altos de exposição a endotoxinas estão associados à maturação imunológica anormal e à expressão alérgica, enquanto níveis moderados de exposição predispõem ao fenótipo não alérgico.

Biopatologia

A persistência da ativação aberrante dos linfócitos T_H2 leva à geração de citocinas (p. ex., interleucinas-4, -5 e -13) que estimulam a síntese de IgE pelos linfócitos B e a produção de leucócitos polimorfonucleares eosinofílicos. As manifestações das doenças alérgicas ocorrem devido à interação do alérgeno específico com a IgE ligada a receptores de alta afinidade presentes nos mastócitos e basófilos. Essa interação leva à ativação dessas células-alvo e sua liberação de mediadores associados a grânulo pré-formados (exemplificados por histamina), à síntese de mediadores lipídicos de membrana (leucotrienos sulfidopeptídeos) e à transcrição e secreção de citocinas, incluindo fator de necrose tumoral-α e interleucinas-4, -5 e -13. Esses mediadores induzem diretamente leves contrações musculares, dilatação vascular e vazão endotelial; também causam expressão da molécula de adesão vascular e atraem e ativam os leucócitos inflamatórios, especialmente os linfócitos T $CD4^+$, basófilos e eosinófilos. Acredita-se que esses e outros mediadores dependentes de IgE sejam os responsáveis por estimular a proliferação dos músculos lisos e o remodelamento tecidual.

Diagnóstico

A alergia é um distúrbio imunológico sistêmico e sua expressão pode manifestar-se em vários locais. É essencial ter em mente este fato ao examinar um paciente suspeito de ter problemas alérgicos, pois direcionar a atenção somente para o sintoma principal pode não ser suficiente para identificar todos os problemas médicos pertinentes apresentados por um determinado indivíduo.

Histórico

As doenças alérgicas são, em grande parte, determinadas por herança genética, havendo um alto grau de concordância da doença em gêmeos idênticos. O risco de desenvolver doenças alérgicas é maior se ambos os pais forem atópicos. Nas manifestações alérgicas específicas a um determinado alérgeno ao qual o paciente está sensibilizado, a herança é mais complexa. Frequentemente, o diagnóstico de doença alérgica pode ser feito por meio de perguntas a respeito do tipo de queixas do paciente, quando e onde as reações ocorrem, e a qual exposição o paciente acredita ser relevante para a indução dos sintomas ou a sua exacerbação (Tabela 249-1).

Tabela 249-1

Sintomas, sinais e tratamento de doenças alérgicas

SINTOMAS E SINAIS	ABORDAGEM AO TRATAMENTO
SINTOMAS	
Cutâneos: prurido, eritema	H_1-anti-histamina
Oculares: sensação de atrito, prurido	H_1-anti-histamina tópica ou agente de estabilização de mastócitos
Respiratórios superiores: prurido palatal, rinorreia clara, espirros, obstrução nasal	Corticosteroide oral H_1-anti-histamina tópica, antagonista de receptor de leucotrieno, H_1-anti-histamina tópica nasal
Respiratórios inferiores: sibilância, tosse, dispneia	β_2-agonista, corticosteroide inalado, β_2-agonista inalado, antagonista de receptor de leucotrieno, metilxantina oral, corticosteroide parenteral, anti-IgE parenteral
Gastrointestinais: náuseas, vômito, cólicas	Epinefrina (se causada por anafilaxia), corticosteroide oral, cromolina oral
SINAIS	
Cutâneos: rubor, urticária, angioedema, eczema	
Oculares: eritema conjuntivo, quemose	
Respiratórios superiores: palidez, edema, rinorreia clara, pólipos	
Respiratórios inferiores: sibilância	

Rinite Sazonal e Perene

Os pacientes com rinite sazonal ou perene (Cap. 251) geralmente se queixam de prurido no nariz e no palato, espirros, rinorreia aquosa, coceira, lacrimejamento e ardência nos olhos, e obstrução nasal que, quando grave, pode causar anosmia. Na avaliação de possíveis causas de rinoconjuntivite ou sinusite sazonal, o período do ano em que os sintomas ocorrem é pertinente. Os sintomas podem estar associados à polinização das árvores (início da primavera), a gramas (final da primavera e verão) ou a ervas daninhas (outono). Existem diferenças geográficas importantes na concentração do alérgeno e na exposição; por exemplo, existe pouca ambrósia no oeste dos Estados Unidos, e as gramíneas presentes na Nova Inglaterra e Flórida são bastante diferentes. A superposição de várias épocas de polinização é a responsável pela presença de sintomas perenes em alguns pacientes. No entanto, deve-se avaliar a exposição a animais que possuem pelos, a ácaros ou a insetos presentes na poeira doméstica, e ao mofo, especialmente em ambientes fechados como em casa, na escola, no trabalho ou em locais de recreação, à procura de causas adicionais de sintomas perenes. O mofo e os ácaros são encontrados em ambientes úmidos, sendo os últimos encontrados praticamente em todas as camas e nas casas com animais de estimação, tapetes e móveis estofados. As exposições ocupacionais ou recreativas adicionais podem ser pertinentes em alguns casos (i.e., padeiros, criadores de cavalos, pessoas que trabalham na área de saúde, as que lidam com alimentos, manipulam animais de laboratório), nos quais alérgenos específicos podem ser identificados. Como muitos pacientes que apresentam rinite também têm asma, é importante durante a anamnese obter informações sobre a presença dessa doença nos pacientes acometidos pela rinite. A concomitância de asma e rinite levou ao conceito de uma "via aérea única", na qual as lesões/respostas em uma parte da via aérea (i. e., na via superior) podem ser refletidas na outra parte (i.e., nas vias aéreas inferiores).

Asma

Pacientes com asma (Cap. 87) podem apresentar tosse ou sibilos com dispneia, que são reversíveis espontaneamente ou com o tratamento. Além das associações à rinite verificada durante a anamnese, deve-se indagar a respeito da influência de exercícios, da exposição à fumaça de cigarro, do efeito de infecções respiratórias (principalmente virais), das exposições ocupacionais (p. ex., ≤30% dos tratadores de animais que são atópicos desenvolvem asma) e do uso de medicamentos (p. ex., bloqueadores β-adrenérgicos). Como a maioria dos pacientes com asma apresenta também rinite, é essencial que o médico avalie essa possibilidade em todos os pacientes asmáticos. Ossibilos podem acompanhar outras doenças, como o edema pulmonar na insuficiência cardíaca congestiva e doença embólica pulmonar.

Urticária e Angioedema

Os pacientes com urticária (Cap. 252) descrevem o aparecimento lesões cutâneas pruriginosas, eritematosas, com bordas regulares ou irregulares, podendo ocorrer em qualquer lugar do corpo e ter dimensões muito pequenas (1 × 1 mm) ou extremamente grandes. Em geral, as lesões são precedidas por intenso prurido intertriginoso e eritema. Elas persistem por algumas horas e, raramente, por mais de 24 horas.[1] No entanto, muitos distúrbios podem causar uma sensação de coceira (para saber mais sobre doenças cutâneas e sistêmicas associadas ao prurido, consulte o Capítulo 436). O angioedema (Cap. 252) ocorre mais frequentemente no rosto, nas mãos e em outros tecidos moles, e é, em geral, acompanhado pela sensação de estiramento, formigamento e tensão da pele, em vez de prurido. As lesões, especialmente no rosto, costumam durar entre 24 e 36 horas. Apesar de a maioria dos casos de urticária e angioedema não ser mediada por alérgeno/IgE (particularmente na urticária crônica), é importante identificar os alimentos e os medicamentos usados pelos pacientes com urticária e angioedema agudos, especialmente os que foram ingeridos entre 2 e 4 horas antes do aparecimento das lesões, e, também, indagar sobre a ocorrência de ferroadas de insetos. A participação da IgE é menos frequente na urticária crônica; dessa forma, deve-se averiguar o uso de medicamentos, especialmente anti-inflamatórios não esteroides, a ocorrência recente de infecções (especialmente pelo vírus Epstein-Barr), assim como a presença de autoanticorpos contra o receptor de IgE. Aproximadamente entre metade e dois terços dos pacientes que possuem tais anticorpos também apresentam anticorpos dirigidos aos antígenos tireoidianos. Nos casos de angioedema, deve-se investigar o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, com especial atenção naqueles de herança afro-americana. A dermatite atópica é outra doença alérgica cutânea em que os pacientes se queixam de prurido intenso, especialmente nas regiões de dobra. Nos adultos, os eventos precipitantes mais comuns são os alimentos (reação mediada pela IgE) e as infecções cutâneas causadas pelo *Staphylococcus aureus* (reação mediada por um superantígeno).

Anafilaxia

A anafilaxia (Cap. 253) é a emergência alérgica mais importante, já que pode causar morte. Consiste em uma resposta alérgica aguda associada a sintomas cutâneos (urticária, angioedema, eritema), respiratórios (edema laríngeo, asma), cardiovasculares (arritmia, hipotensão, perda de fluido extravascular), gastrointestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia) e sintomas inespecíficos (gosto metálico, sensação de morte iminente) que podem ocorrer isoladamente ou em conjunto. Informações importantes, obtidas por meio da anamnese, incluem todos os medicamentos, alimentos e outros contatos nas 2 horas que precederam a reação. Informações epidemiológicas sugerem que os alimentos (especialmente amendoim, castanhas, frutos do mar, leite e ovos), as ferroadas de insetos himenópteros e os medicamentos (antibióticos, relaxantes musculares, contrastes radiológicos) são as causas de anafilaxia mais frequentemente identificadas. Os pacientes com níveis basais elevados de triptase estão em maior risco de anafilaxia, especialmente perante picadas de himenópteros, e todos os pacientes que sofrem de anafilaxia após tal exposição deverão efetuar a determinação do nível basal de triptase; se este for elevado, dever-se-á realizar uma adequada avaliação de seguimento para os distúrbios ocultos de mastócitos.

Alergia a Alimentos

Os pacientes que apresentam alergia a alimentos[2] geralmente se queixam de prurido oral, náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Como dito anteriormente, o eczema, a urticária e a anafilaxia podem ser uma consequência da alergia a alimentos. Em geral, os sintomas alérgicos decorrentes da ingestão de alimentos ocorrem poucos minutos ou até 2 horas após o consumo do agente causador; os sintomas que surgem após esse período provavelmente não são causados pela interação da IgE com o alérgeno. A esofagite eosinofílica foi recentemente adicionada à lista de desordens em que se considera que a alergia alimentar desempenhe um papel. Outros sintomas atribuídos aos alimentos são mais difíceis de serem explicados pelos mecanismos alérgicos e são denominados intolerância alimentar.

Exame Físico

O exame físico do paciente com suspeita de ter uma doença alérgica deve enfatizar os órgãos relacionados às queixas do paciente. Deve-se examinar a pele à procura de lesões urticariformes ou de angioedema, e de sinais de dermatite atópica, incluindo pápulas, escoriações e liquenificação nas regiões de dobra. A ceratose pilar, principalmente na face externa da parte superior do braço, está comumente associada à dermatite atópica. A urticária consiste normalmente em lesões pequenas, rosadas, irregulares, que ficam esbranquiçadas quando submetidas à pressão e então desaparecem sem deixar cicatrizes. Em um paciente com urticária, deve-se avaliar a presença de dermatografismo. As lesões angioedematosas são maiores e mais difusas, pálidas e, na maioria das vezes, afetam o rosto e as extremidades.

Os olhos, os ouvidos, o nariz e a garganta devem ser examinados em todos os pacientes com suspeita de doença alérgica, especialmente naqueles cujos sintomas sugerem rinoconjuntivite-sinusite alérgica perene ou sazonal ou asma. Nas doenças alérgicas, as conjuntivas encontram-se geralmente injetadas e podem estar edemaciadas. Alterações epiteliais em forma de "pedras de calçamento" (*cobblestoning*) também podem estar presentes. Os tecidos periorbitais podem estar edemaciados e escurecidos. O exame das narinas pode revelar uma mucosa nasal pálida e edematosa, com cornetos edemaciados e, por vezes, pode-se observar a presença de pólipos. É possível, também, visualizar a presença de secreções, geralmente claras, nas passagens nasais ou na parte posterior da faringe. Tais secreções geralmente contêm um grande número de eosinófilos (ver adiante) e a sua ausência é um bom indício para se afastar uma causa alérgica. O aparecimento de febre e secreções espessas, especialmente as de coloração amarelada ou esverdeada, na presença de leucócitos polimorfonucleares neutrofílicos, sugere um processo infeccioso. A percussão dos seios frontal ou maxilar pode causar dor na sinusite aguda. Na sinusite crônica, o exame físico pode não mostrar nenhuma alteração. Na otite média, pode haver eritema, e a membrana timpânica pode estar protuberante ou perfurada, com a presença de fluido no canal auditivo, e, nos casos crônicos, pode haver cicatrização e retração da mesma. A alteração na condução através do ar também pode ser notada.

Os pacientes com asma aguda podem apresentar taquipneia, sibilos audíveis e incapacidade de completar as frases devido à falta de ar. Deve-se examinar o paciente observando-se o uso dos músculos acessórios da respiração e a presença de cianose. A inspeção do tórax também inclui a pesquisa de evidências de hiperinsuflação e a ausculta pulmonar à procura de sibilos (que, se forem unilaterais, podem sugerir a presença de um corpo estranho ou de um tumor). Na asma leve, os achados do exame físico podem ser normais; às vezes, os únicos achados são os sibilos à expiração forçada e um discreto prolongamento da fase expiratória.

Os pacientes com anafilaxia aguda geralmente apresentam rubor, além de urticária e angioedema concomitantes. A avaliação dos sinais vitais pode revelar hipotensão e taquicardia. Em algumas situações, há rouquidão ou estridor relacionados ao edema da laringe ou sibilos secundários à asma. O peristaltismo pode ser observado. Podem ocorrer hipoxia e cianose progressivas. Nos casos de anafilaxia grave, ocorrência de colapso cardiovascular secundário à hipoxia e à hipotensão pode resultar em morte.

Avaliação Laboratorial

Na avaliação dos pacientes com distúrbios alérgicos, o laboratório pode auxiliar tanto na identificação quanto na quantificação de disfunção do órgão afetado, assim como na avaliação da presença e especificidade de anticorpos IgE.[3]

Avaliação da Imunoglobulina Total e Específica para um Alérgeno

Essencialmente todas (>95%) as moléculas de IgE estão ligadas a receptores específicos de alta afinidade nos mastócitos teciduais e nos basófilos do sangue periférico. A pequena quantidade de IgE sérica circulante pode ser medida em nanogramas e só pode ser identificada usando-se técnicas suficientemente sensíveis. Uma grande proporção da IgE presente em um indivíduo pode ser direcionada a um único antígeno. Então os níveis totais de IgE podem ser normais na presença de doença alérgica e a determinação do nível de IgE no soro raramente ajuda no estabelecimento do diagnóstico. Em algumas situações, como na dermatite atópica do adulto ou na aspergilose broncopulmonar alérgica, a determinação dos níveis séricos totais da IgE pode ajudar a avaliar a gravidade da doença ao determinar o risco de uma exacerbação.

No paciente com suspeita de doença alérgica, é mais importante a determinação da IgE específica para um alérgeno (Tabela 249-2).[4] Ela pode ser identificada *in vitro* ou *in vivo*. Sua pesquisa é particularmente útil na avaliação de pacientes com suspeita de rinite alérgica, asma, eczema, alergia alimentar e anafilaxia. A avaliação *in vitro* é muito semelhante ao teste realizado para a quantificação da IgE total, a não ser pelo fato de que o reagente inicial de captura ligado à fase sólida é um alérgeno específico de pólen, mofo, ácaro ou o componente de um veneno, de um alimento ou de outro material. O desenvolvimento do ensaio é idêntico ao usado para quantificar a IgE total, e os resultados são, geralmente, relatados de maneira semiquantitativa. A magnitude da reação está levemente correlacionada com o grau de sensibilização e de expressão da alergia, apesar de existirem informações mais precisas para certos alimentos sobre a correlação entre o risco de desenvolver alergia e a quantidade de IgE específica detectada. Para avaliar a IgE específica *in vivo*, uma diminuta quantidade do alérgeno em questão é introduzida na pele, através da técnica de puntura (*prick*), e a resposta é avaliada 15 a 30 minutos depois. A resposta é considerada positiva quando houver no local da puntura uma pápula e um eritema pelo menos 2 mm maior do que os produzidos pela salina (controle negativo). Os testes *in vivo* são rápidos e baratos; para sua realização, o paciente não deve apresentar dermatografismo, não estar utilizando nenhum anti-histamínico e apresentar resposta positiva à histamina (controle positivo). Em algumas situações (p. ex., na alergia à penicilina ou à ferroada de um inseto himenóptero), um alérgeno mais diluído é injetado na pele e a resposta de pápula e eritema é avaliada da mesma maneira. A presença de anticorpo IgE-específico e uma clara correlação temporal entre a exposição ao alérgeno e o início dos sintomas são necessárias para concluir que o paciente é alérgico a um antígeno específico. Na ausência de sintomas, o paciente com IgE específica é denominado sensibilizado, mas não é alérgico.

Tabela 249-2

Vantagens e desvantagens de diferentes métodos de testes alérgicos

MÉTODO	SELEÇÃO DE PACIENTE	VANTAGENS CLÍNICAS	DESVANTAGENS CLÍNICAS
Teste cutâneo	Indicação clínica sugerindo doença alérgica	Retorno rápido (15 a 30 min) Sensível e específico; punção para aeroalérgenos, punção seguida de testes intradérmicos para fármacos, soro e venenos	Pacientes não devem tomar agentes H_1-anti-histamina por 5 a 7 dias Não interpretável na presença de dermatografismo Requer suficiente quantidade de pele normal para o teste
Teste *in vitro*	Indicação clínica sugerindo doença alérgica	Terapia com anti-histamina não é contraindicada Dermatografismo não é um problema Sensível e específico; igual ao teste cutâneo de punção	Requer retirada de sangue Demorado (7 a 14 dias)

Testes de provocação específicos *in vivo* também podem ser usados para identificar a resposta a alérgenos. Tais testes, na presença de IgE específica, podem ser úteis para a pesquisa ou podem ser usados clinicamente para esclarecer a relação exata entre a exposição e o aparecimento dos sintomas. No entanto, esses testes podem ser perigosos, pois introduzem o alérgeno ao qual o paciente é supostamente alérgico. No caso de alergia a alimentos, tais testes são mais bem realizados em um teste duplo-cego controlado com placebo, e podem ser úteis para diferenciar a alergia da sensibilização ou para descartar um alimento suspeito. Entretanto, os testes com alimentos são desnecessários no caso de anafilaxia e de um teste com resposta positiva para IgE para o alérgeno imputado. Como muitos pacientes têm a noção errada de que determinados alimentos são responsáveis por seus sintomas, os testes duplo-cegos podem ser úteis para afastar essas preocupações direcionando sua atenção para outros fatores. Os testes de inalação, usando alérgenos específicos ou substâncias químicas, são úteis na elucidação de determinados casos de alergia ou asma ocupacional.

Outros Exames Laboratoriais na Doença Alérgica

Nos pacientes com asma aguda, a radiografia de tórax geralmente mostra a hiperinsuflação. Em alguns casos, pode haver evidência de bronquiectasias, um achado que levanta a suspeita de aspergilose broncopulmonar. A presença de um tumor ou de um corpo estranho radiopaco deve ser pesquisada por meio de radiografia torácica nos pacientes que apresentam sibilos unilaterais localizados. No exame do paciente com asma de início recente, a avaliação tanto do fluxo quanto do volume de ar pode dar uma ideia mais clara da gravidade da asma e de sua resposta ao tratamento. As curvas de fluxo e volume também podem identificar a presença de disfunção das cordas vocais ou traqueomalacia. Quando é feita a avaliação dos pacientes com obstrução das vias aéreas, a resposta à inalação de agonistas β_2-adrenérgicos (ou a um anticolinérgico de ação curta) pode ajudar a elucidar a natureza reversível de sua alteração. A maioria dos pacientes asmáticos com broncoconstrição apresenta uma resposta broncodilatadora após a inalação de tais agentes. Nos casos em que há suspeita de asma, quando a função pulmonar está normal, pode-se realizar um teste de

provocação com histamina ou metacolina. Esses agentes revelam a presença de hiper-reatividade brônquica inespecífica, característica dos pacientes asmáticos. A ausência de broncoconstrição após a inalação de uma dessas substâncias é uma forte evidência contra o diagnóstico de asma.

Outras ferramentas laboratoriais podem ser clinicamente benéficas na identificação e classificação das doenças alérgicas. A audiometria pode esclarecer o grau de perda da audição causada pela otite média em pacientes com rinite alérgica. Quando houver suspeita de sinusite, a tomografia computadorizada dos seios da face fornece a imagem mais completa e apresenta o maior grau de sensibilidade na identificação do espessamento da mucosa, da opacificação dos espaços aéreos e da presença de pólipos e de erosão óssea. Ela é particularmente útil para examinar os seios etmoide e esfenoide, que geralmente estão afetados na doença alérgica crônica e são difíceis de serem avaliados no exame físico ou em radiografias simples. No entanto, os estudos de imagem não são indicados na maioria dos casos de sinusite aguda.

A quantificação de eosinófilos no sangue, no escarro, no muco nasal ou nos tecidos e a resposta ao tratamento com corticosteroides são correlações úteis na identificação e no tratamento das doenças alérgicas. A quantificação da triptase, uma protease específica dos mastócitos que apresenta uma meia-vida plasmática de 2 horas, se realizada no sangue ou no plasma obtido poucas horas após uma resposta sistêmica associada à hipotensão, pode ajudar no diagnóstico quando há suspeita de anafilaxia. A quantificação de óxido nítrico exalado tem sido usada para avaliar a inflamação das vias aéreas na asma e reflete principalmente uma inflamação eosinofílica.

Doença imunológica

Epidemiologia

As imunodeficiências são doenças relacionadas ao desarranjo do sistema imunológico e são menos comuns do que as doenças alérgicas. A mais frequente é a deficiência de IgA, que ocorre em aproximadamente um de cada 1.000 indivíduos e é geralmente assintomática. A seguir, vêm as doenças dos linfócitos B e T, como a hipogamaglobulinemia comum variável, e outras enfermidades, incluindo a síndrome de DiGeorge e a imunodeficiência grave combinada (Cap. 250). Os defeitos na função dos neutrófilos ou do sistema complemento são muito menos frequentes.

Diagnóstico

A expressão das imunodeficiências se dá por meio de infecções relacionadas às alterações nas defesas do hospedeiro. Assim, na suspeita de uma imunodeficiência, avalia-se a presença de infecções recorrentes, persistentes, graves, incomuns e, de outra forma, inexplicáveis. Muitas, mas nem todas, das disfunções imunológicas se manifestam na infância, e com a melhora do tratamento, muitos pacientes sobrevivem até a idade adulta. É importante que o clínico geral e o especialista saibam como essas doenças se apresentam.

Histórico

As informações mais importantes obtidas por meio da anamnese são referentes à idade em que o problema em questão teve início; o histórico familiar de infecções frequentes ou da existência de familiares que morreram muito novos devido a uma infecção; o número, os locais e o tipo das infecções; e a presença de outras anormalidades físicas (Tabela 249-3). Quanto mais cedo as infecções se iniciarem, provavelmente mais grave deve ser a imunodeficiência. Os defeitos dos linfócitos T, aliados ou não a deficiências das células B, geralmente aparecem nos primeiros 3 a 5 meses de vida, enquanto a função dos linfócitos B é suprida pelos anticorpos maternos até, pelo menos, o sexto mês de vida. Várias disfunções imunológicas são ligadas ao cromossomo X e, em tais situações, o conhecimento do histórico familiar é essencial. A morte relacionada à infecção de um parente do sexo masculino de um paciente ou da mãe do paciente deve levar à busca de uma doença ligada ao cromossomo X.

Tabela 249-3

Pontos principais com relação a distúrbios imunológicos

DISTÚRBIOS DE DEFICIÊNCIA DE ANTICORPOS

- Início após 6 meses de idade
- Infecção respiratória recorrente
- Infecção com bactérias, especialmente organismos encapsulados
- Ausência de isoemaglutininas
- Avaliação da função de células B, não quantidade

DEFEITOS IMUNES CELULARES

- Início antes dos 6 meses de idade
- Infecção recorrente viral, fúngica ou parasítica (oportunista)
- Respostas cutâneas de hipersensibilidade tardia defeituosas
- Má absorção ou diarreia

DEFICIÊNCIAS DE COMPLEMENTO

- Infecção bacteriana recorrente
- Infecção por *Neisseria* recorrente (deficiência de componentes tardios)
- Distúrbio reumático associado (especialmente lúpus eritematoso sistêmico)

FATORES QUE SUGEREM DISFUNÇÃO NEUTROFÍLICA

- Separação tardia do cordão umbilical
- Leucocitose neutrofílica persistente
- Gengivite ou periodontite recorrente ou persistente
- Infecção bacteriana recorrente com formação de granuloma

Nos pacientes com disfunções dos linfócitos T, as infecções causadas por bactérias, vírus, fungos, micobactérias ou outras infecções oportunistas (*Pneumocystis jirovecii, Toxoplasma gondii*) são observadas com mais frequência, e a vacinação com vírus vivo pode estar associada à doença viral disseminada e progressiva. Estomatite por monilíase, diarreia e má absorção persistentes e a falha de desenvolvimento na primeira infância podem sugerir a presença de anormalidades nas células T.

Na deficiência de linfócitos B ou de anticorpos, as infecções por bactérias piogênicas predominam, sendo causadas, principalmente, por microrganismos encapsulados. Geralmente, tais infecções afetam tanto as vias aéreas superiores e inferiores quanto a pele, sendo graves, recorrentes e, muitas vezes, persistentes. As infecções por microrganismos incomuns, com complicações inesperadas ou envolvendo vários locais (pulmões, seios da face, articulações, ossos, meninges, formação de abscessos ou sepse) devem aumentar o índice de suspeita. Nos adultos, a condição mais comum nesta classe é a chamada imunodeficiência comum variável.

Como em qualquer outro paciente acometido por uma infecção, devem-se obter informações sobre a exposição a indivíduos doentes ou a fatores irritantes, como a fumaça de cigarro, o grau de higiene do ambiente ao qual o paciente está exposto e a presença de anormalidades anatômicas ou de alergias que podem predispor a infecções.

Exame Físico

O exame físico, além de avaliar a extensão e a gravidade de uma infecção, deve, também, ser direcionado para os órgãos imunológicos. Faz-se necessário avaliar o tecido tonsilar, assim como a presença e o tamanho dos linfonodos, do baço e do fígado. Os pacientes com imunodeficiência comum variável geralmente apresentam hepatoesplenomegalia e hiperplasia de linfonodos, enquanto na hipogamaglobulinemia ligada ao cromossomo X, o tecido linfoide está ausente. A telangiectasia (ataxia-telangiectasia), os defeitos cardíacos (síndrome de DiGeorge), o eczema crônico (síndrome de Wiskott-Aldrich) e a periodontite crônica (neutrófilos defeituosos) sugerem a presença de uma síndrome de imunodeficiência.

Avaliação Laboratorial

O uso apropriado de exames laboratoriais é essencial para elucidar a suspeita de uma imunodeficiência. Os exames de triagem apropriados ao clínico geral para a avaliação inicial devem incluir um hemograma completo com determinação do número de neutrófilos e linfócitos, os níveis quantitativos de imunoglobulinas e a avaliação das isoemaglutininas (especialmente quando se suspeita de imunodeficiência comum variável). Em algumas situações, a quantificação das subclasses da IgG pode ser necessária para a identificação de sua deficiência específica. Com relação aos defeitos dos linfócitos T, é importante determinar o número total dessas células e de seus subtipos. Os testes cutâneos de hipersensibilidade do tipo tardio, que avaliam a memória para antígenos, são úteis para a avaliação da imunidade celular. Quando há suspeita de defeitos neutrofílicos, pode-se fazer o teste do NBT (*nitroblue tetrazolium*) ou a mensuração do potencial fagocitário dessas células. Os defeitos de complemento são mais bem endereçados pela obtenção do nível de CH_{50}. O CH_{50} é a quantidade de soro do paciente necessária para causar a lise de 50% dos eritrócitos testados. É comparado à quantidade de soro normal coletado necessário para causar o mesmo grau de lise. Em circunstâncias especiais, podem-se solicitar exames dos componentes individuais específicos do sistema complemento ou de suas proteínas reguladoras (p. ex., os componentes tardios do complemento em pacientes com infecção recorrente por espécies de *Neisseria*).

Exames adicionais sobre a produção de anticorpos em resposta a um estímulo definido, incluindo as vacinações, podem ser úteis quando se suspeita de deficiência seletiva de anticorpos ou quando os níveis de imunoglobulinas estão no limiar de normalidade em face de infecções frequentes. Em algumas situações, a avaliação da proliferação dos linfócitos T em resposta a mitógenos ou antígenos pode ser útil. Outros testes podem incluir a avaliação da função das células *natural killer* e a produção de citocinas pelos linfócitos ativados. Em geral, tais exames laboratoriais adicionais devem ser realizados com a consulta a um especialista em doenças imunológicas.

Referências Gerais

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69:868–887.
2. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary and the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res*. 2011;31:61–75.
3. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:1442–1460.
4. National Clinical Guideline Centre (UK) *Drug Allergy: Diagnosis and Management of Drug Allergy in Adults, Children and Young People*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.
5. Al-Herz W, Natarangelo LD. Classification of primary immunodeficiency disorders: one size fits all does not help anymore. *Clin Immunol*. 2012;144:21–25.
6. Ochs HD, Hagin D. Primary immunodeficiency disorders: general classification, new molecular insights, and practical approach to diagnosis and treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:489–495.

Doenças de imunodeficiência primária

Charlotte Cunningham-Rundles

Desde as descrições dos primeiros defeitos genéticos no sistema imune, da imunodeficiência combinada grave (SCID, do inglês, *severe combined immunodeficiency*) e da agamaglobulinemia ligada ao X (XLA, do inglês, *X-linked agammaglobulinemia*), na década de 1940, o número de deficiências conhecidas da imunidade primária (175 +) expandiu-se de forma exponencial.[1] Para manter o ritmo, em cada período de alguns anos, a International Union of Immunological Societies compilou essas deficiências em oito categorias gerais: deficiências combinadas de células T e B, deficiências de células B/anticorpos, distúrbios do complemento, deficiências de fagócitos, defeitos com características sindrômicas, doenças de desregulação imunitária, síndromes autoinflamatórias e deficiências da imunidade inata (Tabela 250-1).[2] As síndromes autoinflamatórias estão descritas no Capítulo 261. Neste capítulo, a nossa compreensão atual dessas outras deficiências imunológicas primárias é abordada com ênfase nos defeitos imunes encontrados em adultos. Os distúrbios do complemento e dos fagócitos são discutidos com mais detalhe nos Capítulos 50 e 169, respectivamente.

Tabela 250-1

Categorias de doenças de imunodeficiência primária

Deficiências combinadas de células B e T
Deficiências dos anticorpos
Distúrbios do complemento
Defeitos fagocíticos
Defeitos bem definidos com características sindrômicas
Síndromes de desregulação imunológica
Deficiências autoinflamatórias
Defeitos de imunidade inata

Uma abordagem para a avaliação do sistema imunitário

Por causa do número e dos tipos de deficiência imunológica, o reconhecimento dos muitos fenótipos clínicos pode ser difícil, levando, em muitos casos, a um diagnóstico tardio. O espectro de deficiências imunológicas encontrado em populações varia com a idade do paciente e com os defeitos combinados de células imunológicas T e B, defeitos de função de fagócitos, deficiências com características sindrômicas, deficiências de desregulação imunitária e deficiências inatas; as infecções específicas são mais comumente reconhecidas na infância, enquanto as deficiências do complemento e da produção de anticorpos são mais características dos indivíduos adultos. No entanto, existem muitas exceções a esta observação geral; além disso, mesmo que um defeito imunológico tenha sido diagnosticado na infância, o tratamento adequado tem permitido a esses pacientes aparecer cada vez mais nos consultórios de internistas e dos médicos especialistas na idade adulta.

Para a maioria dos pacientes, o primeiro sintoma de uma deficiência imunitária é um conjunto de infecções relativamente comuns, em particular envolvendo as vias respiratórias. Estas podem incluir sinusite crônica, otite e pneumonia bacteriana. Em relação aos adultos com defeitos imunológicos, as infecções tendem a durar mais tempo, sendo provável que exijam cursos adicionais de antibióticos, e podem recorrer. As infecções podem conduzir a complicações ou procedimentos médicos adicionais, tais como um empiema após pneumonia bacteriana ou a necessidade de colocação de tubos de miringotomia em um adulto com otite crônica. Em bebês e crianças, as infecções crônicas levam à falta de apetite e a uma falha óbvia em crescer de forma normal; em adultos, pode ocorrer alguma perda de peso, mas é menos evidente. Devido a uma falha na imunidade, o herpes-zóster (Cap. 375) é relativamente comum em pacientes com deficiências de células T ou com falta de anticorpos. Outras apresentações clínicas comuns incluem infecções gastrointestinais agudas com organismos característicos, tais como *Giardia* (Cap. 351) e doenças inflamatórias intestinais crônicas com perda de peso e má absorção (Cap. 140). As diretrizes gerais para a abordagem da avaliação laboratorial dos principais defeitos do sistema imunológico descritos neste capítulo, com base nas suas apresentações clínicas,[3] são fornecidas na Tabela 250-2. Os fluxogramas de estudo do diagnóstico dos defeitos imunológicos na Tabela 250-1, com base em fenótipos clínicos, foram publicados.[4]

Tabela 250-2

Apresentação clínica e avaliação do sistema imunológico

APRESENTAÇÃO CLÍNICA	DEFICIÊNCIAS	DEFICIÊNCIAS IMUNOLÓGICAS	CONDIÇÕES	TESTES LABORATORIAIS
Infecções bacterianas, virais ou fúngicas recorrentes ou crônicas Infecções oportunistas	Imunidade mediada por células	Eliminação prejudicada de organismos intracelulares Prejuízo da imunidade viral Hipogamaglobulinemia	SCID	Contagem absoluta de linfócitos Enumeração de células T e subgrupos de células T Testes de proliferação para avaliar a função das células T
Infecções bacterianas Infecções virais Autoimunidade Doenças inflamatórias Enteropatia Giardíase	Células B	Hipogamaglobulinemia Prejuízo da eliminação bacteriana Prejuízo do *clearance* de vírus ou toxinas	Hipogamaglobulinemia Agamaglobulinemia Deficiência de IgA DICV Deficiências de subclasse de IgG Deficiências de anticorpos	Enumeração de células B IgG, IgA e IgM séricas Teste de anticorpos (i.e., tétano, difteria) Teste de vacinação e teste de anticorpos (vacina pneumocócica)
Infecções bacterianas Suscetibilidade à doença meningocócica Autoimunidade Angioedema	Complemento	Prejuízo da opsonização Prejuízo da eliminação bacteriana Ausência de eliminação dos complexos imunes	Deficiência do fator de complemento C2 Outras deficiências do complemento AEH	CH_{50} AH_{50} Medição dos componentes individuais da proteína inibidora de C1 e sua função
Infecções bacterianas Má cicatrização cutânea Infecções fúngicas Estomatite Doença periodontal	Células fagocíticas	Diminuição da mobilização dos neutrófilos Prejuízo da opsonização Prejuízo da eliminação bacteriana	Neutropenia crônica Neutropenia cíclica Neutropenia autoimune LAD DGC	Contagem absoluta de neutrófilos Avaliação da explosão oxidativa de neutrófilos por di-hidrorodamina e por citometria de fluxo Exame do esfregaço sanguíneo Anticorpos antineutrófilos

AEH = angioedema hereditário; DGC = doença granulomatosa crônica; DICV = deficiência da imunidade comum variável; LAD = deficiência da adesão leucocitária; SCID = imunodeficiência combinada grave.

Deficiências combinadas de células T e B

Definição

As imunodeficiências combinadas são doenças em que tanto os compartimentos de células T quantos de células B são muito prejudicados. Com o aparecimento muito precoce e a natureza grave desses defeitos, este grupo contém todas as formas de SCID e outras síndromes, nas quais as linhagens de células T e células B do sistema imunológico são acentuadamente anormais.

Epidemiologia

A incidência de SCID foi submetida a uma revisão para baixo a partir da estimativa de 1:100.000 há alguns anos por causa do rastreio neonatal, atualmente realizado em cerca de metade de todos os recém-nascidos nos Estados Unidos.[5] A incidência agregada dessas formas, listadas na Tabela 250-3, parece ser de cerca de 1:54.000. Quando o maior espectro de deficiências imunes combinadas também for incluído nesta contagem, é provável que aquela incidência aumente.

Tabela 250-3

Exemplos de imunodeficiências combinadas

TIPO DE SCID	GENES	HEREDITARIEDADE	CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS	DOENÇA E COMPLICAÇÕES
Deficiência da recombinação de V(D)J	*RAG1*, *RAG2* ARTEMIS DNA-PKcs	AR	Contagens muito baixas de linfócitos com perda de células T e B; hipogamaglobulinemia	Infecções graves, má evolução no desenvolvimento; as versões de vazamento podem envolver células T autorreativas (síndrome de Omenn)
Deficiência de adenosina desaminase	Adenosina desaminase	AR	Contagens variáveis e baixas de linfócitos com perda de células T e B; também contagens baixas de células NK; hipogamaglobulinemia	Infecções graves, má evolução no desenvolvimento; frequentemente com anomalias nas junções costocondrais, alterações típicas neurológicas, alterações auditivas, manifestações pulmonares e hepáticas
SCID ligada ao cromossomo X	Cadeia γ comum dos receptores de citocinas	XL	Contagem de linfócitos baixa com perda de células T; células B presentes; diminuição de células NK; hipogamaglobulinemia	Infecções graves, má evolução no desenvolvimento; os casos de vazamento podem estar presentes com baixas contagens de células T ou NK ou síndrome de Omenn
Deficiência de JAK3	*JAK3*	AR	Contagens baixas de linfócitos com perda de células T; células B presentes; hipogamaglobulinemia	Infecções graves, má evolução no desenvolvimento; os casos de vazamento podem estar presentes com números variáveis de células T ou NK
Deficiência de IL-7	Cadeia α do receptor de IL-7	AR	Contagens baixas de linfócitos com perda de células T; células B presentes; células NK normais; hipogamaglobulinemia	Infecções graves, má evolução no desenvolvimento; casos de vazamento poderão se apresentar com contagens baixas de células T ou NK ou síndrome de Omenn
Deficiência de cadeias de receptores de células T	Mutações das cadeias γ, ε e ζ	AR	Contagens baixas de linfócitos devido à perda de células T; células B e NK normais; hipogamaglobulinemia	Infecções graves, má evolução no desenvolvimento; casos de vazamento poderão se apresentar com contagens baixas de células T ou NK ou síndrome de Omenn

AR = autossômica recessiva; DNA-PKcs = subunidades catalíticas da proteína quinase dependentes do DNA; IL-7 = interleucina-7; JAK3 = quinase associada ao Janus 3; NK = *natural killer*; SCID = imunodeficiência combinada grave; XL = ligado ao cromossomo X.

Biopatologia e genética

A marca característica da existência de deficiências combinadas é que elas eliminam ou prejudicam de forma importante o desenvolvimento de células T, levando, namaioria dos casos, a uma profunda linfopenia. Os recém-nascidos com defeitos que afetam a formação de receptores de células T e de células B, tais como as

deficiências dos genes envolvidos na ativação da *RAG1* e *RAG2*, que prejudicam a recombinação VDJ, têm poucas ou nenhumas células T e B. Da mesma forma, outras deficiências da recombinação de DNA ou de genes de reparação (ARTEMIS, DNA-PKcs) terão um fenótipo semelhante. Quando a imunidade de células T está ausente, as células B podem estar presentes, mas elas não terão qualquer função. Este é o caso presente na forma mais comum de SCID, sob a forma ligada ao cromossomo X, devido a mutações na cadeia γ da citocina, o componente de sinalização de seis receptores de citocinas: interleucina (IL)-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. Do mesmo modo, os defeitos no gene *JAK3*, a jusante da cadeia γ da citocina, ou do próprio receptor de IL-7, originam um perfil imunológico semelhante.

Manifestações clínicas

Com a perda de ambas as linhagens essenciais do sistema imunitário adaptativo, os bebês com deficiências imunológicas combinadas têm infecções graves e recorrentes causadas por bactérias, vírus e fungos. Outras características comuns incluem diarreia, dermatite e falha no desenvolvimento. Clinicamente, a maioria dos pacientes apresenta os sintomas antes dos 3 meses de idade, mas existe um número significativo de exceções, já que as crianças podem iniciar a sintomatologia mais tarde, embora seja usual isso acontecer ainda no primeiro ano de vida. Sem intervenção, a SCID geralmente resulta em infecções graves e morte pela idade dos 2 anos. Em alguns casos, o defeito imunológico é tal que algumas células T podem-se desenvolver mas são frequentemente autorreativas; estes casos são muitas vezes denominados SCID vazantes. Quando a apresentação desses casos inclui erupções e evidência de autoimunidade, considera-se que as crianças possuem a síndrome de Omenn.

Diagnóstico

Os recém-nascidos têm normalmente uma contagem absoluta de linfócitos igual ou superior a 4.000/mm^3. Assim, a primeira providência perante a suspeita de SCID é a contagem sanguínea completa; a maioria das crianças tem linfopenia significativa. Quando as manifestações clínicas sugerem SCID, um citômetro de fluxo de painel é utilizado para contagem de células T, B e NK; isso também vai sugerir os genes que poderão ser responsáveis. Testes genéticos adicionais podem ser efetuados, mas só depois de as abordagens de transplante de células estaminais terem sido lançadas.[6] Uma série de estados norte-americanos introduziu recentemente o rastreio neonatal para SCID, com base em uma amostra padronizada de sangue num papel de filtro contido em um cartão (teste de Guthrie), para determinar se a assinatura do DNA das novas células T que emigram do timo infantil pode ser detectada em números normais. Esse método tem demonstrado sensibilidade e especificidade elevadas, havendo a possibilidade de ser adotado universalmente.

Tratamento e Prognóstico

Sem a reconstituição imunológica, os bebês com SCID morrerão, pelo que o reconhecimento imediato dessa patologia é essencial. A reconstituição precoce com células-tronco de antígeno leucocitário humano (HLA) compatíveis com a medula óssea ou células-tronco mobilizadas do sangue periférico é obrigatória. Quando o diagnóstico é feito o mais cedo possível e não ocorreu nenhuma infecção grave, a probabilidade de o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH; Cap. 178) ser curativo é de 90%. A terapia gênica, em alguns casos, está ganhando um novo papel e provavelmente irá levar a opções adicionais no futuro.

Defeitos dos anticorpos

Definição

Os defeitos dos anticorpos se devem à perda do desenvolvimento de células B, perda de produção de um ou mais isótipos de imunoglobulina (Ig) ou perda da produção de anticorpos funcionais.

Epidemiologia

Como um grupo, as deficiências dos anticorpos são os defeitos imunológicos mais prevalentes e são encontrados em pacientes de todas as idades. A deficiência seletiva de IgA é mais comum em pacientes de raça branca, mas a incidência varia de acordo com a população estudada, desde 1:400 até mais de 1:10.000. A deficiência de IgA é encontrada em 1:400 na Finlândia, mas muito menos comumente em afro-americanos ou asiáticos (1:14.000 ou menos). A deficiência imunológica comum variável (DICV) tem uma incidência estimada de 1 em 50.000; as deficiências da subclasse de IgG ou de anticorpos seletivos também são comuns, mas a incidência é desconhecida.

Biopatologia e manifestações clínicas

Enquanto as causas genéticas foram elucidadas para muitas das formas combinadas de deficiência imunológica, os genes não são ainda conhecidos para muitos dos defeitos de células B mais comuns (Tabela 250-4). Os defeitos dos anticorpos podem ser considerados em três formas principais: as células B estão ausentes; as células B estão presentes, mas um ou mais isótipos de imunoglobulina não são produzidos; e os níveis de células B e de imunoglobulina são normais, mas as imunoglobulinas produzidas não têm função.

Tabela 250-4

Exemplos de deficiências dos anticorpos

TIPO	GENES	HEREDITARIEDADE	CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS	DOENÇA E COMPLICAÇÕES
CÉLULAS B AUSENTES: DIMINUIÇÃO GRAVE DE IGG, IGA E IGM				
Agamaglobulinemia ligada ao X	Tirosina quinase de Bruton	XL	Diminuição muito acentuada ou ausência de IgG, IgA e IgM	Infecções bacterianas graves
Formas autossômicas de agamaglobulinemia	Deficiências dos receptores de células B ou nas suas vias de sinalização; λ5, Igα, Igβ	AR	Diminuição muito acentuada ou ausência de IgG, IgA e IgM	Infecções bacterianas graves
Síndrome de Good	Desconhecidos	Desconhecida	Hipogamaglobulinemia variável	Associação com timoma; podem ocorrer infecções oportunistas
CÉLULAS B PRESENTES MAS DIMINUIÇÃO DE IGG, IGA E/OU IGM				
Deficiências imunológicas variáveis comuns	Desconhecidos	Desconhecida	Diminuição de IgG, IgA e/ou IgM	Infecções bacterianas e outras complicações inflamatórias
Deficiência de ICOS	ICOS	AR	Diminuição de IgG, IgA e/ou IgM	Infecções recorrentes; autoimunidade
Defeito de receptores de células B	CD19, CD81, CD20, CD21	AR	Diminuição de IgG, IgA e/ou IgM	Infecções recorrentes
Defeito de outros receptores de células B	TACI, BAFFr, TWEAK	AD e esporádica	De forma variável, diminuição de IgG, IgA e/ou IgM; defeitos de anticorpos	Infecções recorrentes e autoimunidade; expressão clínica variável
CÉLULAS B PRESENTES: REDUÇÃO GRAVE DE IGG E IGA SÉRICAS MAS IGM NORMAL OU AUMENTADA				
Síndrome de hiper-IgM ligada ao X	Ligante CD40	XL	Diminuição de IgG e IgA; contagem normal ou aumentada de IgM; contagem normal ou aumentada de células B	Infecções oportunistas bacterianas, neutropenia, doença autoimune
Deficiência de CD40	CD40	AR	Diminuição de IgG e IgA; contagem normal ou aumentada de IgM	Infecções oportunistas e bacterianas, neutropenia, doença autoimune
Deficiência na recombinação do DNA	AID e UNG	AR	Diminuição de IgG e IgA; aumento de IgM	Infecções bacterianas; linfadenopatias com aumento dos centros germinativos
CÉLULAS B PRESENTES: DEFICIÊNCIAS DE ISÓTIPO				
Deficiência seletiva de IgA	Desconhecidos	Desconhecida	Ausência de IgA	Usualmente assintomáticos; alergias e autoimunidade podem ser frequentes
Deficiência de IgA com deficiência de subclasse de IgG	Desconhecidos	Desconhecida	Diminuição de IgA com diminuição de uma ou mais subclasses de IgG	Infecções em alguns casos de perda de anticorpos
Deficiência de subclasse de IgG	Desconhecidos	Desconhecida	Diminuição em uma ou mais subclasses de IgG	Muitos são assintomáticos; em alguns casos de perda de anticorpos, infecções
CÉLULAS B PRESENTES: IGG, IGA E IGM NORMAIS				
Deficiência de anticorpos	Desconhecidos	Desconhecida	Imunoglobulinas séricas normais mas sem resposta às vacinas de antígenos de proteínas e de carboidratos ou vacinas	Pode levar a infecções recorrentes

AD = autossômico dominante; AR = autossômico recessivo; ICOS = coestimulador indutível de células T; XL = ligado ao cromossomo X.

Ausência de Células B Causando Agamaglobulinemia

O primeiro defeito grave de anticorpos descrito foi a forma da agamaglobulinemia ligada ao X (XLA). O gene afetado, uma tirosina quinase (BTK), situado no cromossomo X, é essencial para a sinalização a jusante a partir do receptor de células B. Sem esses sinais, as células B não sobrevivem, levando a hipogamaglobulinemia profunda. A incidência da doença é de aproximadamente 1 em 100.000 indivíduos. As principais manifestações clínicas aparecem no primeiro ano de vida, mas os indivíduos do sexo masculino podem ser diagnosticados mais tarde, em alguns casos, só na segunda década de vida. Enquanto a hereditariedade ligada ao X é uma característica central, a história familiar pode ou não ser positiva por causa de mutações *de novo*. As infecções são geralmente bacterianas, em geral com organismos encapsulados como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* e espécies de *Pseudomonas*. A propensão particular para infecções de *Mycoplasma* na XLA tem sido documentada há muito tempo; essas infecções podem ocorrer nas articulações ou no trato urinário e podem ser difíceis de diagnosticar, já que técnicas de cultura apropriadas não estão amplamente disponíveis.

Além da XLA, existem outras formas genéticas de agamaglobulinemia. Estas são defeitos genéticos do próprio receptor de células B, como a cadeia pesada μ, o substituto de cadeia leve λ5, Igα e Igβ. Do mesmo modo, as mutações em proteínas sinalizadoras imediatamente a jusante do receptor de célula B originam o mesmo resultado, com a perda de todas as células B. Como esses genes não se localizam no cromossomo X, esses defeitos, embora raros, são encontrados em ambos os sexos.

Síndrome de Good

Um caso especial de agamaglobulinemia com perda de células B em adultos é um defeito imunológico mal conhecido, relacionado com timomas (síndrome de Good). Este parece ser um defeito imunológico secundário, mas a sua inclusão aqui é importante, já que a perda de células B, quer com agamaglobulinemia, quer hipogamaglobulinemia, conduz a muitas das mesmas manifestações infecciosas que os outros defeitos profundos dos anticorpos. Bastante rara, a síndrome de Good ocorre em adultos, na maioria das vezes após os 40 anos, e inclui um aumento da incidência de infecções oportunistas, como *Pneumocystis jiroveci*, infecções por *Candida* com envolvimento cutâneo ou das unhas, infecções virais e complicações inflamatórias, como líquen plano. A conexão entre timoma, perda da função de células B e infecções não usuais permanece obscura.

Hipogamaglobulinemia com Células B

Deficiência Imunológica Comum Variável

Os pacientes com DICV têm diferentes graus de hipogamaglobulinemia, que vão desde a perda quase total de imunoglobulinas a reduções mais modestas de IgG e IgM ou IgA. Do ponto de vista clínico, o DICV é uma condição digna de nota, uma vez que é relativamente comum (1:25.000 e 1:50.000), tem um início mais tardio do que os outros defeitos imunológicos (geralmente entre as idades de 20 e 40 anos) e tem uma apresentação clínica bastante heterogênea. Os atrasos no diagnóstico são comuns. Antes do diagnóstico, cerca de 80% dos indivíduos com DICV terão tido um ou mais episódios de pneumonia, algumas vezes levando a empiema. Ao longo do tempo, podem desenvolver bronquiectasia. As espécies de bactérias mais frequentemente encontradas incluem *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* e as espécies de *Mycoplasma*. O trato gastrointestinal não raramente está envolvido; isto pode ser de causa infecciosa (p. ex., *Giardia*, *Campylobacter*, norovírus) ou inflamatória, incluindo hiperplasia linfoide e formas de doença inflamatória intestinal que conduzem à má absorção. No entanto, uma biópsia irá mostrar perda de plasmócitos na mucosa gastrointestinal. Cerca de um quarto dos indivíduos com DICV tem condições autoimunes, tais como trombocitopenia, anemia hemolítica, acloridria, anemia perniciosa e doença granulomatosa sugerindo sarcoidose.[7] Clinicamente, é comum ocorrer linfadenopatia, e é detectada esplenomegalia em 28% dos casos. O risco de doença maligna também está aumentado, geralmente linfomas de células B, mas outros tipos de câncer parecem ser também mais comuns. Na última década, algumas das mutações genéticas responsáveis por uma minoria desses casos foram descobertas e estão incluídas na Tabela 250-4. No entanto, neste momento, a maioria dos indivíduos com hipogamaglobulinemia não tem um defeito gênico conhecido.

Síndromes de Hiperimunoglobulina M

As síndromes de hiperimunoglobulina M (hiper-IgM) são defeitos em que há uma perda de troca de isótipos; isto é, enquanto as células B produzem IgM, elas não secretam IgG ou IgA. A forma prototípica é a versão ligada ao X, na qual um receptor essencial da ativação das células T, o ligante de CD40 codificado no cromossomo X, não é funcional ou está ausente. As mutações no gene para o seu parceiro receptor, o CD40 nas células B, conduzem a um defeito semelhante. Vários outros defeitos genéticos levam a um fenótipo imunológico semelhante, incluindo os defeitos no gene da enzima citidina desaminase induzida por ativação (*AICDA*) e da uracil-DNA glicosilase, ambos importantes para a recombinação de DNA. As complicações das síndromes de hiper-IgM incluem infecções bacterianas, autoimunidade e enteropatia semelhantes a DICV, mas também pneumonia por *P. jiroveci*, neutropenia e tumores incomuns. Uma predileção por infecções por *Cryptosporidium* foi observada nas síndromes de hiper-IgM, que, infelizmente, podem levar a doença hepática irreversível.

Deficiência de IgA

A deficiência seletiva de IgA (IgA <7 mg/dL com outros isótipos normais) é a mais comum das desordens de imunodeficiência primária, mas a maioria dos indivíduos é assintomática. A ausência de infecções na maioria desses indivíduos é geralmente atribuída à função de sobreposição e de compensação de outras funções imunitárias, mas este processo não é claramente entendido. No entanto, as alergias, a autoimunidade, o aumento de IgE, a asma, a artrite reumatoide, a intolerância ao glúten e a doença inflamatória intestinal são encontrados com mais frequência em indivíduos com deficiência seletiva de IgA do que em outras populações.[8] Presumivelmente devido à perda de IgA secretora, infecções por *Giardia* podem ocorrer (Cap. 351). Os tratamentos utilizados nos indivíduos com deficiência de IgA baseiam-se nas condições clínicas encontradas. Alguns indivíduos com deficiência de IgA apresentam deficiência de IgG2 e IgG4, com perda de anticorpo antibacteriano que conduz a infecções graves e, em alguns casos, a doença pulmonar obstrutiva crônica.

Defeitos da Subclasse de IgG

Outro defeito imunológico variável é representado pelos defeitos da subclasse de IgG. A incidência destes é difícil de determinar, em parte por causa da variação dos intervalos laboratoriais considerados normais. As consequências clínicas dependem da porcentagem da perda da função de anticorpo. Enquanto existem diferenças estruturais entre isótipos de IgG, seus papéis funcionais têm uma sobreposição considerável; portanto, a importância dos defeitos de isótipo pode ser controversa, especialmente se a perda de anticorpo não for demonstrável. Em adultos, a deficiência de IgG3 parece ser a situação mais comum, mas é provável que não tenha nenhum significado. No entanto, a diminuição de IgG2 ou IgG4, encontrada mais vezes em indivíduos com deficiência seletiva de IgA, pode levar a uma profunda deficiência da produção de anticorpos, em especial de antígenos carboidratos, tais como os contidos na vacina pneumocócica.

Deficiência de Anticorpos com Imunoglobulinas Normais

Mais complexo e heterogêneo é o defeito vagamente descrito denominado deficiência de anticorpos com imunoglobulinas séricas normais. A incidência é desconhecida; todas as idades são afetadas, mas, em geral, as crianças menores de 5 anos não estão incluídas, de forma a permitir que formas transitórias de deficiência imunológica fisiológica possam se resolver espontaneamente. Embora as células B estejam presentes e existam níveis normais de IgG, IgA, e IgM, estes indivíduos não formam níveis protetores de anticorpos séricos após a exposição a uma infecção ou a uma vacinação com vacinas de proteína ou hidratos de carbono. Nos casos mais graves, até mesmo fortes imunogênios como a vacina para o herpes-zóster ou tétano são ineficazes; em casos mais leves, a vacina pneumocócica não induz a produção de títulos de anticorpos considerados suficientes para a proteção.

Diagnóstico

O diagnóstico dos defeitos de anticorpos é calculado com base nos testes laboratoriais de contagem de células B, nos níveis séricos de imunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) e em uma avaliação de um painel de respostas às vacinas para determinar os níveis de anticorpos funcionais.[9] Se as células B estão ausentes e os níveis de imunoglobulinas são muito baixos, não são necessários testes adicionais de anticorpos. Para um jovem do sexo masculino com uma história familiar de homens com deficiência imunitária, o diagnóstico de XLA ou hiper-IgM pode ser investigado por citometria de fluxo (para determinar o número de células B para XLA) ou através de testes genéticos (hiper-IgM). Para os indivíduos mais velhos (geralmente com idade superior a 45 anos), um timoma pode ser procurado por tomografia computadorizada de tórax, que pode mostrar uma massa no mediastino. A maioria dos indivíduos com hipogamaglobulinemia terá células B no sangue periférico e uma certa quantidade sérica de IgG, IgA ou IgM. Nestes casos, a perda de anticorpos funcionais deve ser testada por laboratórios comerciais para determinar se os títulos de proteção de anticorpo para os antígenos comuns das vacinas (i.e., do tétano, da difteria, *H. influenzae* e pneumococos) podem ser detectados. Em alguns casos, pode ser necessária a revacinação para determinar se ocorre uma resposta (testada novamente no espaço de 4 a 6 semanas). A maioria das autoridades usa os intervalos de referência de proteção estipulados em laboratório para as vacinas de proteínas e para a vacinação pneumocócica, geralmente 1,3 μg/mL para os sorótipos individuais. Quando níveis elevados de células B são encontrados em adultos, a possibilidade de uma expansão clonal de células B deve ser considerada (p. ex., leucemia linfocítica crônica). Em indivíduos com defeitos de subclasse de IgG ou níveis de imunoglobulinas normais, também é recomendado o uso de um painel de titulação de anticorpos para se obter uma compreensão clara da competência ou da deficiência imunológica.

Tratamento

O tratamento básico dos defeitos significativos de anticorpos IgG é a imunoglobulina intravenosa ou subcutânea, normalmente administrada em doses de 400 a 600 mg/kg de peso corporal por mês. As formas intravenosas são em geral administradas a cada 3 ou 4 semanas, e as formas subcutâneas numa frequência bissemanal ou semanal, dependendo do peso corporal. Não é necessário um acesso venoso permanente, sendo mesmo o seu uso desencorajado. A maioria dos pacientes também exige ciclos ocasionais de antibióticos, escolhidos com base nos resultados de cultura, com intervalos ditados por eventos clínicos. Referindo-se à Tabela 250-4, os defeitos que requerem a reposição de IgG são aqueles em que as células B estão ausentes (XLA, outras agamaglobulinemias, as síndromes de hiper-IgM, defeitos de subclasse IgG com perda demonstrável de função do anticorpo e alguns casos de perda de anticorpo com imunoglobulinas normais). Os indivíduos com deficiência de IgA não necessitam de reposição de imunoglobulinas, a menos que haja uma perda evidente de anticorpos. Por razões pouco claras, alguns dos defeitos de anticorpos têm uma maior incidência de complicações autoimunes ou inflamatórias. Esses defeitos exigem tratamentos frequentes, prescritos para pacientes imunocompetentes mas com vista a minimizar os ciclos de imunossupressores. As citopenias imunes podem ser tratadas com rituximabe com algum sucesso; dever-se-á evitar a esplenectomia. Como muitos indivíduos com defeitos de anticorpos têm vivenciado uma ou mais crises de pneumonia, a função pulmonar pode ser anormal e pode ser necessário tratamento com antibióticos, de forma intermitente ou profilática, mas não existe consenso sobre o uso dos medicamentos, da dosagem ou dos intervalos entre as doses.

Prognóstico

O prognóstico para os indivíduos com deficiências de anticorpos é variável e depende do grau do defeito, da resposta ao tratamento, da existência de danos a órgãos e do desenvolvimento de outras complicações. Os indivíduos com perda de células B possuem um defeito de células B puro; quando são diagnosticados e tratados precocemente com imunoglobulina em quantidade suficiente, o prognóstico parece ser excelente. Os indivíduos com deficiência seletiva de IgA podem ser indistinguíveis dos seus pares saudáveis da mesma idade. Os indivíduos com DICV com diferentes graus de hipogamaglobulinemia, que vão desde a perda quase total de imunoglobulinas até reduções mais modestas de IgG e IgM ou IgA, muitas vezes têm complicações adicionais, em alguns casos, porque o diagnóstico foi tardio, tendo ocorrido lesão pulmonar ou de outro tipo. A doença pulmonar obstrutiva crônica, a hiperplasia linfoide e a enteropatia gastrointestinal podem ser difíceis de tratar, levando a um aumento da morbidade. A melhoria da sobrevida nos primeiros anos é provavelmente global nos pacientes com DICV, mas as complicações inflamatórias ainda representam um desafio adicional.[10]Em relação aos indivíduos com deficiências de subclasse IgG ou deficiência de anticorpos, com reconstituição imunológica, quando necessária, não é expectável um aumento da morbidade ou mortalidade.

Distúrbios do complemento

Definição

O sistema do complemento é uma rede de proteínas que tanto amplifica como controla uma série de ações do sistema imunitário. Considera-se geralmente que tem três ramos principais, a via clássica, a via alternativa e a via da lectina; as deficiências dos componentes individualmente originam um aumento de suscetibilidade às infecções, à autoimunidade e às doenças inflamatórias (Tabela 250-5). Para mais detalhes sobre estes distúrbios, consulte o Capítulo 50.

Tabela 250-5

Exemplos de defeitos do complemento

TIPO	GENES	HEREDITARIEDADE	CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS	FUNÇÕES ALTERADAS	DOENÇAS E COMPLICAÇÕES
Deficiência de C1q, C1r, C1s	*C1qA, C1qB, C1qC; C1r, C1s*	AR	Atividade hemolítica de CH_{50} ausente	Perda da ativação precoce do complemento; dissolução dificultada dos complexos imunes; diminuição do *clearance* das células apoptóticas	Infecções bacterianas; síndrome tipo LES, doença reumatoide, doenças autoimunes múltiplas, infecções
Deficiência de C4	*C4A* e *C4B*	AR	Atividade hemolítica de CH_{50} ausente	Perda da ativação precoce do complemento	Infecções bacterianas
Deficiência de C2	*C2*	AR	Atividade hemolítica de CH_{50} ausente	Perda da ativação inicial do complemento	Infecções bacterianas; síndrome tipoLES, vasculite, aterosclerose precoce, polimiosite, glomerulonefrite
Deficiência de C3	*C3*	AR	Atividade hemolítica de CH_{50} ausente	Perda da ativação das vias clássica e alternativa do complemento	Infecções piogênicas com risco de morte; doença tipo LES; glomerulonefrite; síndrome hemolítico-urêmica atípica
Deficiência de C5, C6, C7, C8	*C5*	AR	Atividade hemolítica de CH_{50} ausente	Perda da ativação do complemento	Infecções por *Neisseria*, LES
Deficiência de C9	*C9*	AR	Diminuição da atividade hemolítica de CH_{50} e AP_{50}	Perda parcial da ativação do complemento	Algumas infecções por *Neisseria*
Deficiência de inibidor de C1	Inibidor de C1	AD	Ativação do complemento; níveis baixos de C4 e C2	Perda de regulação das atividades do complemento C1	Angioedema

AD = autossômico dominante; AR = autossômico recessivo; LES = lúpus eritematoso sistêmico.

Epidemiologia

A deficiência de complemento C2 é encontrada em 1:10.000 indivíduos brancos e geralmente em indivíduos com um haplótipo conservado do complexo principal de histocompatibilidade devido a um defeito fundador; mais de 95% dos indivíduos com deficiência de C2 são homozigóticos para a mesma mutação *C2*. Os outros defeitos de componentes do complemento são raros, mas encontram-se em uma distribuição desigual em populações selecionadas; a deficiência de C6 é mais comum em descendentes africanos e a deficiência de C9, em asiáticos, com uma incidência estimada de 0,036% a 0,095%. Os distúrbios de membros dessas vias são discutidos aqui; a deficiência do inibidor de C1 é discutida em separado.

Biopatologia

A via clássica é desencadeada pela interação da porção Fc de uma IgG1, IgG2, IgG3 ou de um anticorpo IgM com C1q, que, posteriormente, recruta C1r, C1s, C2 e C3, que conduz à ativação de C4, C5, C6, C7, C8 e C9, resultando na lise das bactérias (Cap. 50). Como a opsonização das bactérias é essencial para a função do anticorpo, os pacientes com esses defeitos têm infecções semelhantes aos indivíduos que possuem perda de imunoglobulinas. A via alternativa é ativada de uma forma independente do anticorpo e envolve a opsonização das bactérias, com o subsequente envolvimento de C3 e da via alternativa. A via da lectina inclui outras proteínas séricas de ligação que revestem as bactérias ou os fungos, levando à ativação do complemento a jusante e à montagem do complexo de ataque à membrana, os componentes C7, C8 e C9, responsáveis pela lise microbiana. Os genes do sistema do complemento estão localizados em muitos cromossomos e, de um modo geral, os defeitos são herdados de forma autossômica recessiva, com uma exceção, os defeitos da properdina ligada ao X. Além das três vias de ativação, o sistema do complemento também inclui um número ainda maior de proteínas de controle que, quando geneticamente defeituosas, também conduzem a infecções graves, à síndrome hemolítico-urêmica, à eclâmpsia grave, à glomerulonefrite, à trombose e à degeneração macular, as quais estão fora do âmbito do presente capítulo.

Manifestações clínicas

Com a perda genética das vias clássica e alternativa, infecções bacterianas graves são prováveis; isto é particularmente verdadeiro em indivíduos com defeitos de C3, que fica na convergência das três vias. Por razões pouco claras, com a perda de C6, C7, C8 e C9 ou de properdina, as infecções por *Neisseria gonorrhoeae* ou *Neisseria meningitidis* são mais comuns. Mais complexo, porém igualmente potente, é o papel que desempenham as proteínas do complemento na regulação imunológica. Com a perda de componentes iniciais do sistema clássico, C1q, C1r, C1s, C2 e C4, a autoimunidade torna-se comum, especialmente o lúpus eritematoso sistêmico; estima-se que essa complicação ocorra em 93% dos indivíduos com deficiências de C1q e em 75% no caso das deficiências de C4. O complemento é importante para eliminar os complexos imunes e, possivelmente, as células apoptóticas, o que explica potencialmente esta observação.

Diagnóstico

As deficiências de complemento são diagnosticadas por meio do teste sérico do complemento hemolítico total (CH_{50}) e do complemento hemolítico da via alternativa (AP_{50}). O CH_{50} testa as deficiências na via clássica para determinar se o soro do paciente consegue lisar eritrócitos de carneiro revestidos com anticorpos; este irá ser

igual a zero se as proteínas da via clássica forem defeituosas. O AP_{50} testa a atividade da via alternativa. Testes adicionais geralmente incluem a medição e avaliação da função de proteínas de complemento sérico individuais para determinar o diagnóstico mais aplicável. (Note que a razão mais comum para níveis baixos em CH_{50} e AP_{50} é a manipulação sanguínea inadequada.)

Tratamento

Não há nenhum tratamento para as deficiências do complemento. Enquanto a perda desses componentes clássicos pode conduzir a consequências clínicas graves, particularmente em relação a C2, mas também para C4 e C5-C9, pode não existir nenhuma história de doença. A terapia imediata com antibióticos em caso de infecções agudas e o controle da autoimunidade são as terapias importantes. No entanto, imunizações periódicas com as vacinas pneumocócica, *H. influenzae* e meningocócica, podem ser úteis para intensificar os títulos de anticorpos de modo a promover a eliminação bacteriana.

Prognóstico

O prognóstico das deficiências do complemento é altamente variável graças às complicações clínicas; além disso, a maioria desses defeitos foi encontrada em indivíduos saudáveis. No entanto, para os defeitos da via clássica, o reconhecimento e o tratamento precoce de infecções bacterianas e, possivelmente, a vacinação preventiva com vacinas apropriadas seriam importantes. O prognóstico para os indivíduos com autoimunidade dependerá da manifestação da doença e da resposta ao tratamento. Apesar de a deficiência de C2 ser, muitas vezes, vista como geralmente assintomática, alguns dados sugerem maior incidência de doença cardíaca aterosclerótica prematura.

Deficiência do inibidor de C1

Definição

A deficiência do inibidor de C1 (C1 INH) é discutida em detalhe no Capítulo 252. É classificada como genética ou como adquirida. A forma genética é chamada de angioedema hereditário (AEH), devido a mutações de C1 INH, herdada como um traço autossômico dominante. No entanto, cerca de 25% dos pacientes com AEH têm uma mutação espontânea em C1 INH sem história familiar. Os defeitos de C1 INH são classificados como de tipo I em consequência da perda da proteína C1 INH, ou de tipo II, quando a proteína está presente mas não é funcional. Outra forma geneticamente herdada, uma forma de AEH estrogênio-dependente causada por mutações no fator XII, também foi reconhecida. A forma adquirida da deficiência de C1 INH pode dever-se a autoanticorpos interferentes e muitas vezes assemelha-se clinicamente às formas genéticas, com exceção de que esta forma em geral se manifesta mais tarde na vida.

Biopatologia e genética

As deficiências de C1 INH são herdadas de forma autossômica dominante, mas os resultados encontrados nas famílias podem variar consideravelmente, desde a ausência de angioedema em alguns membros até a ocorrência de episódios frequentes em outros membros. A proteína C1 INH é o principal regulador dos passos iniciais de ativação da via clássica do complemento. Ela liga-se a e inativa C1r e C1s no complexo C1 da via clássica, e quando estão presentes quantidades insuficientes, a via clássica pode ser ativada. A proteína C1 INH também inibe as proteases nas vias da bradicinina, aumentando a produção de bradicinina e levando ao angioedema. Com a perda da atividade de C1 INH, ocorre extravasamento de fluidos provenientes do endotélio vascular, levando a edema localizado.

Manifestações clínicas

O diagnóstico da deficiência de C1 INH é sugerido por uma história de ataques recorrentes de angioedema ou, em alguns casos (25%), por episódios de dor abdominal recorrente devido a edema. Esse edema não é depressível, não causa prurido e encontra-se localizado em uma área regional, tal como lábios e boca, mãos, órgãos genitais ou no abdome, levando a uma suspeita de colite aguda ou apendicite. A presença de urticária com angioedema sugere um processo mediado por IgE e não é típica. Como esses defeitos são herdados como defeitos autossômicos dominantes, a existência de história familiar é provável, mas nem sempre é identificada. As formas hereditárias, no geral, tornam-se clinicamente aparentes no início da adolescência, mas o angioedema pode ocorrer antes ou depois, com o aparecimento do primeiro episódio na vida adulta. Os ataques podem ser precedidos por "pródromos" de eritema, náuseas ou uma sensação de formigamento. Embora a causa de um início de ataque, muitas vezes, possa ser imprevisível, há certos fatores desencadeantes de AEH, incluindo procedimentos dentários, acidentes, intervenções cirúrgicas, estresse emocional e infecção. Ao contrário do angioedema alérgico, o angioedema pela deficiência de C1 INH não responde ao tratamento com anti-histamínicos ou corticoides e vai melhorando lentamente durante 3 a 5 dias. Alguns fármacos específicos (estrogênio e inibidores da enzima conversora de angiotensina) podem exacerbar ou provocar ataques e devem ser evitados.

Diagnóstico

O diagnóstico é sugerido por um baixo nível sérico de C4. No AEH I, existe uma diminuição de proteína C1 INH; no AEH II, a quantidade de proteína C1 INH é normal, mas com uma função limitada. A forma adquirida é sugerida por um nível sérico de C4 diminuído, valor e função diminuídos de proteína C1 INH e diminuição de C1q. O diagnóstico desta última forma deve levar a uma avaliação mais aprofundada para descartar doença maligna ou autoimune subjacente. Exames sanguíneos para AEH ou para a forma adquirida devem ser repetidos a fim de confirmar o diagnóstico, porque níveis falsamente diminuídos da função de C1 INH podem resultar de manipulação inadequada da amostra sanguínea.

Tratamento

O tratamento da deficiência hereditária de C1 INH inclui o manejo dos episódios agudos e a profilaxia contra o angioedema. Estes são descritos no Capítulo 252.

Defeitos em fagócitos

Definição

As anomalias do sistema fagocítico são apresentadas em detalhe nos Capítulos 167 e 169. Elas são classificadas como neutropenia, morfologia anormal dos neutrófilos, deficiência na adesão e migração celular defeituosas ou deficiência na eliminação microbiana (E-Tabela 250-1). A neutropenia (Cap. 167) é definida por contagens inferiores a 1.000×10^9/L.

E-Tabela 250-1

Exemplos de defeitos nos fagócitos

TIPO	GENES	HEREDITARIEDADE	CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS	FUNÇÕES ALTERADAS	DOENÇAS E COMPLICAÇÕES
DEFEITOS DA DIFERENCIAÇÃO NEUTROFÍLICA					
Neutropenia congênita grave	*ELANE, GFI1, HAX1*	AD ou AR	Neutropenia	Diferenciação mieloide prejudicada	Suscetível a infecções; mielodisplasia
Neutropenia cíclica	*ELANE*	AR	Neutropenia a intervalos de 21 dias	Diferenciação mieloide prejudicada e cíclica	Suscetível a infecções a certos intervalos, periodontite
DEFEITOS NA MOTILIDADE					
Deficiência de adesão leucocitária (tipos 1-3)	*ITGB2* Proteína de adesão (CD18)	AR	Leucocitose	Aderência neutrofílica e quimiotaxia prejudicadas	Atraso na separação do cordão para o tipo 1; úlceras de pele, cicatrização de feridas ruim, periodontite
Síndrome de Shwachman-Diamond	*SBDS*	AR	Pancitopenia	Quimiotaxia prejudicada	Insuficiência pancreática exócrina, condrodisplasia; risco de leucemia
Síndrome de Chédiak-Higashi	*LYST*	AR	Neutrófilos com inclusões gigantes; cabelo: aglomerados de pigmentos	Quimiotaxia prejudicada	Albinismo parcial, infecções recorrentes, encefalopatia primária de início tardio, aumento no risco de linfoma
DEFEITOS NA EXPLOSÃO RESPIRATÓRIA*					
Doença granulomatosa crônica	$gp91^{phox}$ $p22^{phox}$ $p47^{phox}$ $p67^{phox}$ $p40^{phox}$	LX, AR	Contagens neutrofílicas normais ou aumentadas, mas perda da explosão respiratória	Morte bacteriana prejudicada	Susceptível a infecções bacterianas e fúngicas

AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva; LX = ligado ao X.

* Explosão oxidativa

Epidemiologia

Embora a neutropenia seja um achado laboratorial comum (devido às condições descritas no Cap. 167), as deficiências genéticas que prejudicam o desenvolvimento, adesão, locomoção ou eliminação intracelular dos neutrófilos são raras. A mais comum é a doença granulomatosa crônica (DGC), com uma incidência estimada entre 1:100.000 e 1:200.000.

Biopatologia e genética

Os neutrófilos circulantes são atraídos para os locais de inflamação por componentes do complemento C5a, quimiocininas e subprodutos bacterianos, mas a passagem para esses locais requer a migração através dos capilares em direção aos tecidos. As doenças mais conhecidas em que a adesão de neutrófilos se encontra prejudicada são os defeitos na adesão leucocitária (LAD tipos 1, 2 e 3), discutidos no Capítulo 169. Outros defeitos de motilidade dos neutrófilos incluem a periodontite juvenil, a síndrome de Shwachman-Diamond e a síndrome de Chédiak-Higashi.

Cerca de dois terços dos pacientes com DGC são do sexo masculino, uma vez que têm defeitos em um gene que codifica $gp91^{phox}$ ligado ao X. As deficiências autossômicas em $p47^{phox}$ são a forma seguinte mais comum, ocorrendo em 20% dos pacientes e, muitas vezes, em consequência da mesma deleção. Outras formas autossômicas devem-se a deficiências no gene que codifica as subunidades $p22^{phox}$ ou $p67^{phox}$ (cerca de 5% cada).

Manifestações clínicas

Os distúrbios genéticos dos neutrófilos têm associações clínicas específicas: queda retardada do cordão umbilical e má cicatrização de feridas em LAD-1; atraso de crescimento, atraso mental e grupo sanguíneo com fenótipo Bombaim em LAD-2; defeitos de condução nos nervos periféricos, diluição da pigmentação com albinismo parcial oculocutâneo, propensão a ferimentos e risco de doença hemofagocítica na síndrome de Chédiak-Higashi; e insuficiência pancreática (má absorção de gorduras), falha no crescimento e anormalidades esqueléticas na síndrome de Shwachman-Diamond. Tanto na síndrome de Shwachman-Diamond quanto nas neutropenias congênitas graves, há um risco de desenvolvimento de doença mielodisplásica e leucemia.

As manifestações clínicas da DGC geralmente incluem infecções bacterianas ou fúngicas. Os indivíduos do sexo masculino com a forma ligada ao X irão geralmente apresentar sintomas na primeira década de vida, enquanto os indivíduos com formas autossômicas podem ter um início mais tardio dos sintomas (na segunda década de vida). Independentemente da causa genética, a maioria dos pacientes com DGC terá um ou mais episódios de pneumonia; as causas mais comuns da infecção são *Staphylococcus*, *Burkholderia cepacia*, *Klebsiella*, *Aspergillus*, *Serratia* e espécies de *Nocardia*. As manifestações clínicas mais comuns incluem linfadenite aguda ou crônica, colite levando a diarreia recorrente, abscesso hepático por *Staphylococcus*, osteomielite e abscesso retal. Os pacientes com DGC também são propensos a infecções por organismos pouco comuns, por exemplo, *Chromobacterium violaceum*, *Trichosporon inkin*, *Francisella philomiragia* e *Granulibacter bethesdensis*. Por essa razão, exposição à água contaminada ou à decomposição de materiais de plantas contaminados (compostagem, terra vegetal) apresenta um risco significativo para indivíduos com DGC.

Diagnóstico

O diagnóstico diferencial de neutropenia é apresentado na Tabela 167-4; o diagnóstico genético de síndromes congênitas de neutropenia, na Tabela 167-5; e uma abordagem diagnóstica na suspeita de defeitos de fagócitos, na Figura 169-4.

Tratamento

A conduta de pacientes com neutropenia é discutida no Capítulo 167. O tratamento da DGC está resumido no Capítulo 169.

Defeitos bem definidos com características sindrômicas

Outro grupo de deficiências imunológicas primárias é aquele que tem características sistêmicas distintivas, ao lado das óbvias anormalidades no sistema imunológico (Tabela 250-6). As mais conhecidas são a síndrome de Wiskott-Aldrich, a ataxia-telangiectasia, a síndrome de DiGeorge, a hiperimunoglobulina E (Buckley-Job) e a hipoplasia do cabelo-cartilagem. Como essas patologias são diferentes umas das outras, elas são discutidas separadamente.

Tabela 250-6

Defeitos bem definidos da imunidade com características sindrômicas

TIPO	GENES	HEREDITARIEDADE	CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS	FUNÇÕES ALTERADAS	DOENÇAS E COMPLICAÇÕES
Síndrome de Wiskott-Aldrich	*WAS*	LX	Trombocitopenia, plaquetas pequenas	Diminuição da ativação celular e da mobilidade	Eczema; linfoma; doença autoimune; infecções bacterianas e virais
Ataxia-telangiectasia	*ATM*	AR	Deficiência de IgA em alguns casos; defeitos de IgG, linfopenia em outros casos	Diminuição da reparação da quebra da cadeia dupla de DNA	Ataxia; telangiectasia; infecções pulmonares; neoplasias linforreticulares e outras neoplasias malignas; α-fetoproteína aumentada; sensibilidade aos raios X
Síndrome de DiGeorge	Deleção de 22q11.2; raramente uma deleção de 10p	*De novo* (a maioria dos casos) ou AD	Linfopenia; diminuição da contagem de células T; deleção importante no cromossomo 22 por hibridização *in situ* por fluorescência	Diminuição da imunidade das células T	Anomalias cardíacas; hipoparatireoidismo, fácies anormal
Síndrome de hiper-IgE (síndrome de Buckley-Job)	*STAT3*	AD, *de novo*	Eosinofilia, IgE elevada	Perda da ativação normal das citocinas, defeito na IL-17	Infecções bacterianas; eczema, características faciais distintivas, osteoporose, fraturas, escoliose, queda tardia dos dentes da dentição primária, articulações hiperextensíveis, candidíase
Hipoplasia do cabelo-cartilagem	*RMRP*	AR	Linfopenia, diminuição de contagem de células T	Diminuição do processamento de RNA mitocondrial	Nanismo de membros curtos, alopecia, doença celíaca, doença de Hirschsprung, aplasia medular, autoimunidade, suscetibilidade ao linfoma

AD = autossômico dominante; AR = autossômico recessivo; IL = interleucina; LX = ligado ao cromossomo X.

Síndrome de Wiskott-Aldrich

Definição e Epidemiologia

A síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) é uma doença recessiva rara ligada ao X, caracterizada por eczema, trombocitopenia e deficiência imunológica. A SWA é rara, com uma incidência estimada entre um e 10 casos por um milhão de indivíduos do sexo masculino. Não são conhecidas diferenças étnicas.

Biopatologia e manifestações clínicas

A SWA é transmitida como uma doença ligada ao X e as principais manifestações na primeira infância incluem eczema, trombocitopenia crônica, levando por vezes a diarreia sanguinolenta e a deficiência imunológica com infecções recorrentes.[11] Não raro, surge doença autoimune ou doença inflamatória, incluindo anemia hemolítica autoimune, esplenomegalia, artrite, doença inflamatória intestinal e vasculite. Existe um claro aumento na incidência de linfoma na SWA. A síndrome é causada por mutações no gene *WAS*, que codifica uma proteína chamada WASP, uma proteína intracelular citoplasmática de suporte, importante para a ativação e mobilidade de todas as células sanguíneas. A WASP está envolvida na polimerização de actina e na criação de uma interface entre células do sistema imunológico (sinapse imunológica). Na dependência parcial da localização da mutação no gene *WAS*, são conhecidas versões mais leves da doença, levando a trombocitopenia ligada ao X, em algumas coortes. Outra versão muito mais rara leva a neutropenia ligada ao X.

Diagnóstico

O diagnóstico é feito geralmente nos primeiros anos de vida em homens com sintomas característicos de eczema com trombocitopenia, levando à ocorrência de petéquias. Normalmente, os níveis de IgM são baixos, enquanto os níveis de IgA (e às vezes de IgE) estão aumentados. O tamanho das plaquetas é menor do que o normal e a retração do coágulo é pobre. História familiar pode incluir parentes do sexo masculino com SWA ou trombocitopenia. O diagnóstico pode ser sugerido pela ausência da proteína WAS, detectada por citometria de fluxo em laboratórios de referência, mas o diagnóstico definitivo requer o teste genético.

Tratamento

As estratégias de tratamento na SWA são diversas e, em geral, consideradas caso a caso. O tratamento conservador inclui antibióticos profiláticos, imunização com vacinas conjugadas de polissacarídeos e imunoglobulina intravenosa ou subcutânea em pacientes com infecções repetidas. Para o eczema, são usadas terapias padronizadas (Cap. 438). Para a trombocitopenia significativa (Cap. 172), realizava-se esplenectomia no passado, mas atualmente este procedimento é desencorajado, já que uma sepse pós-esplenectomia permanente representa um risco significativo. Para esses indivíduos, a profilaxia antibiótica ao longo da vida é obrigatória. As transfusões de plaquetas devem ser reservadas aos sangramentos ativos que não podem ser manejados com os métodos usuais (p. ex., ácido aminocaproico) e evitadas nos indivíduos em relação aos quais o transplante esteja sendo considerado. A autoimunidade pode ser difícil de controlar e a imunossupressão deve ser utilizada com precaução. O tratamento de linfomas é realizado através de terapias padronizadas (Cap. 185). O tratamento definitivo é por TCTH, que tem sido bem-sucedido em muitos pacientes. Os ensaios clínicos com terapia gênica também se encontram em curso.

Prognóstico

O prognóstico na SWA é altamente heterogêneo. Alguns indivíduos têm trombocitopenia leve levando a sangramentos nasais ocasionais, ao passo que outros indivíduos têm doença inflamatória ou outras complicações que requerem tratamento médico adicional, por vezes de forma intensa. O TCTH (Cap. 178) oferece uma cura, mas este é mais eficaz se realizado precocemente e requer uma combinação cuidadosa e protocolos padronizados.

Ataxia-Telangiectasia

Definição e epidemiologia

A ataxia-telangiectasia (AT) é uma doença neurodegenerativa rara que leva a atrofia cerebelar, telangiectasias na pele e defeitos imunológicos. Estima-se que a AT ocorra em 1 em 40.000 a 100.000 indivíduos, mas é mais comum nas populações isoladas selecionadas. Ambos os sexos são afetados igualmente.

Biopatologia

A AT resulta de mutações recessivas no gene que codifica a proteína ATM, importante tanto para a divisão celular quanto para a reparação do DNA. Com a perda da proteína ATM, a quebra do DNA não pode ser reparada, levando à morte celular.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas incluem a dificuldade progressiva em caminhar, com o início de ataxia por volta dos 5 anos de idade. As telangiectasias cutâneas desenvolvem-se na conjuntiva bulbar e atrás dos pavilhões auriculares. Os defeitos imunológicos incluem a deficiência de IgA, defeitos das subclasses de IgG e defeitos celulares que levam a infecções pulmonares recorrentes e a dano pulmonar em alguns casos. Os indivíduos com AT têm radiossensibilidade, e o desenvolvimento de linfomas é comum com o avançar da idade.

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser feito usualmente pelo fenótipo clínico típico, em conjunto com um aumento de α-fetoproteína no sangue. A radiossensibilidade pode ser avaliada *in vitro* em linhas celulares de fibroblastos. O diagnóstico definitivo é feito por sequenciamento do gene *ATM*.

Tratamento e Prognóstico

O tratamento para a AT inclui medidas de suporte e fisioterapia, conforme necessário. A expectativa de vida para pacientes com AT varia muito, mas a maioria sobrevive até o início da idade adulta.

Síndrome de DiGeorge

Definição e epidemiologia

A síndrome de DiGeorge é um defeito dominante autossômico e um dos membros da síndrome da deleção 22q11.2, que inclui a síndrome velocardiofacial, a síndrome da anomalia facial conotruncal, a aplasia congênita do timo e a hipoplasia do timo. A síndrome de DiGeorge é um dos defeitos imunológicos mais comuns, estimada em 1:4.000. Ambos os sexos são igualmente afetados.

Biopatologia e manifestações clínicas

Embora seja classificada como uma deficiência imunológica por causa da hipoplasia ou aplasia do timo, os pacientes com a síndrome de DiGeorge provavelmente terão também probabilidade de ter uma doença cardíaca congênita, defeitos de encerramento da faringe ou fenda palatina, fácies característica, hipocalcemia devido à insuficiência paratireóidea e dificuldades de aprendizagem. As anomalias cardíacas mais comuns incluem tetralogia de Fallot, arco aórtico interrompido, defeitos do septo ventricular, anéis vasculares e retorno anômalo das artérias braquiais. A mnemônica CATCH-22 tem sido utilizada: problemas Cardíacos, Anomalias da face, aplasia do Timo, fenda (*cleft* em inglês) palatina e Hipocalcemia. Com a perda de tecido do timo, a imunidade celular é leve a moderada, levando a infecções recorrentes.

A hipogamaglobulinemia não é incomum e pode ser associada a citopenias autoimunes, em especial à trombocitopenia.[12]

Diagnóstico

O diagnóstico da síndrome de DiGeorge na maioria dos pacientes é baseado no teste genético de hibridação *in situ* por fluorescência que detecta a perda do segmento do gene 22q11.2 ou, mais raramente, uma perda de 10p14-p13. No entanto, cerca de 10% dos indivíduos não têm um defeito genético mas têm a síndrome devido ao diabetes melito materno, síndrome alcoólica fetal ou exposição pré-natal à isotretinoína (Accutane).

Tratamento

O tratamento da síndrome de DiGeorge é baseado em necessidades individuais e pode implicar cirurgia cardíaca, reparação da fenda palatina e a suplementação de cálcio e vitamina D em caso de hipocalcemia. Alguns indivíduos possuem hipotireoidismo, necessitando de suplementação tireóidea. O defeito imunológico na síndrome de DiGeorge varia amplamente, desde a perda completa do desenvolvimento do timo sem células T circulantes até situações com contagens de células T normais. A maioria dos indivíduos possui hipoplasia do timo, e enquanto o nível de células T pode ser subnormal para a idade, uma função suficiente de células T permanece intacta, não havendo necessidade de tratamento específico. A proibição de vacinas de vírus vivos pode não ser necessária, uma vez que relatórios sobre efeitos adversos são raros, sendo provável que a proteção fornecida pela vacina supere qualquer risco. Em casos de perda completa do timo, o transplante de timo, o TCTH ou, em alguns indivíduos, a perfusão de células T periféricas HLA-compatíveis podem fornecer a reconstituição imunológica suficiente.

Prognóstico

Na maioria dos indivíduos, o prognóstico depende dos problemas médicos concomitantes, como os resultados da cirurgia cardíaca, a correção cirúrgica da fenda palatina, o manejo das dificuldades de deglutição e dos recursos para melhorar a força muscular e para superar as dificuldades da fala e da aprendizagem. Para a maioria deles, a deficiência de células T é um componente menor e é provável que implique uma expectativa de vida normal; mas com o avançar da idade, a autoimunidade pode se tornar mais proeminente.

Síndrome de Hiperimunoglobulina E

Definição

A síndrome de hiperimunoglobulina E (SHIE), também chamada de síndrome de Buckley-Job, é uma síndrome de deficiência imunológica caracterizada por eczema, abscessos cutâneos e pulmonares, articulações hiperextensíveis e fraturas ósseas recorrentes, fácies grosseira característica, eosinofilia e altos níveis séricos de IgE.

Biopatologia e manifestações clínicas

A maioria, mas nem todos os pacientes com SHIE, possui um defeito dominante autossômico no gene *STAT3*, que codifica um fator de transcrição, um transdutor de sinal e um ativador de transcrição 3. Após a ativação por citocinas e fatores de crescimento selecionados, a proteína STAT3 é fosforilada e translocada para o núcleo da célula. Embora a perda da sinalização de STAT3 afete muitos processos celulares, a síndrome em si é muitas vezes clinicamente reconhecível a partir dos achados clínicos característicos de eczema, furúnculos recorrentes, fácies incomum com nariz tubular, pneumonias com formação de cistos, muitas vezes devido a *S. aureus*, e aumento sérico de IgE. Outras manifestações comuns incluem erupção cutânea no período neonatal; candidíase mucocutânea; e anormalidades esqueléticas, tais como escoliose, osteoporose, fraturas na sequência de um traumatismo mínimo e queda tardia da dentição primária. Características da SHIE foram encontradas em alguns poucos pacientes com raros defeitos autossômicos recessivos em genes que codificam a tirosina quinase 2 (Tyk2) e o dedicador de citocinese 8 (DOCK8), mas em ambos as infecções virais também são proeminentes.

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser fortemente suspeitado em bases clínicas, mas um sistema de pontuação constituído por um conjunto de características laboratoriais e clínicas demonstrou ser útil para ajudar na discriminação entre os indivíduos com hiperimunoglobulina E e outros indivíduos com altos níveis séricos de IgE, por exemplo, os indivíduos com atopia grave. Os níveis de IgE podem variar desde 1.000 a 40.000 UI ou mais; algumas referências documentam que os níveis de IgE podem normalizar em indivíduos mais velhos. A eosinofilia é comum. No entanto, o diagnóstico definitivo é mais bem confirmado através da identificação de uma mutação do gene *STAT3*.

Tratamento

Não existe um tratamento definitivo para a SHIE. Devido à propensão para infecções por estafilococos, a profilaxia com antibióticos apropriados (trimetoprim-sulfametoxazol, 5 mg/kg/dia trimetoprim, sendo a dose dividida duas vezes por dia) é comumente utilizada, juntamente com antifúngicos orais, tais como o itraconazol, 100 mg por dia para os pacientes com idade <13 anos ou peso <50 kg; 200 mg por dia para aqueles com idade >13 anos ou com peso >50 kg. A drenagem cirúrgica de abscessos também é importante, mas a cicatrização de feridas pode ser fraca. Os cuidados cutâneos para o eczema podem incluir banhos de água sanitária para reduzir a carga bacteriana e anti-histamínicos para controlar o prurido. A otimização dos níveis de cálcio e vitamina D pode ser útil para fortalecer os ossos.

Prognóstico

A SHIE é uma doença permanente ao longo da vida e as infecções ou complicações requerem cuidados individuais. Com o aumento da idade, é provável que ocorra aumento da disfunção respiratória. Relatórios recentes referem a coexistência de anomalias vasculares, especialmente arteriais, as quais a definição é importante.

Hipoplasia do Cabelo-Cartilagem

Definição e epidemiologia

A hipoplasia do cabelo-cartilagem (HCC) é uma forma autossômica recessiva rara de nanismo com membros curtos, associada a uma deficiência imunológica celular variável. Na população da Velha Ordem dos Amish, a HCC afeta 1 em cada 1.300 recém-nascidos; para os descendentes finlandeses, a incidência é de cerca de 1 em 20.000. Uma mutação em um ponto comum do gene é prevalente nas populações particularmente afetadas.

Biopatologia e manifestações clínicas

A deficiência genética na HCC é no gene *RMRP*, que codifica o RNA em uma endorribonuclease de processamento do RNA mitocondrial que auxilia na cópia de DNA mitocondrial e que processa o RNA ribossômico. Na HCC, o RNA codificado é instável, levando a displasia do esqueleto, cabelo escasso e à doença da deficiência de predomínio de células T. Por razões pouco claras, o defeito celular é variado, indo desde a imunidade ligeiramente alterada a defeitos graves que necessitam de TCTH. Outras características clínicas da HCC incluem baixa estatura, anemia, autoimunidade, doença celíaca, doença de Hirschsprung e vários tumores, incluindo o linfoma.

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser suspeitado por padrões de hereditariedade e fenótipo clínico, mas o diagnóstico definitivo é feito por sequenciamento genético do gene *RMRP*.

Tratamento e Prognóstico

Para os pacientes com defeitos graves de células T e infecções (essencialmente com o fenótipo de SCID), sugerindo um comprometimento significativo do sistema imunológico, é necessário recorrer a TCTH. À parte o defeito celular, o tratamento é direcionado para as outras questões clínicas que se apresentam. O prognóstico da HCC é variado e depende da gravidade do defeito celular, das terapias necessárias e das complicações clínicas associadas. Dado a deficiência ser tão variável, poder-se-á alcançar uma expectativa de vida normal.

Síndromes de desregulação imunológica

Agrupadas em um conjunto separado de doenças de imunodeficiência, estas síndromes têm uma alteração no sistema imunológico como tema principal. Essas doenças sobretudo monogênicas têm em comum a proliferação linfoide, a ativação imunitária e complicações inflamatórias ou autoimunes. Estas incluem as doenças de linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) (Cap. 169), as síndromes linfoproliferativas associadas ao vírus Epstein-Barr (VEB), a síndrome de poliendocrinopatias autoimunes–candidíase–distrofia ectodérmica (APECED, do inglês, *autoimmune polyendocrinopathy–candidiasis–ectodermal dystrophy*), a síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS, do inglês, *autoimmune lymphoproliferative syndromes*) e as deficiências de células T reguladoras (Tabela 250-7).

Tabela 250-7

Doenças de desregulação imunológica

TIPO	GENES	HEREDITARIEDADE	CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS	FUNÇÕES ALTERADAS	DOENÇAS E COMPLICAÇÕES
Síndromes de linfo-histiocitose hemofagocítica familiar	*PRF1, UNC13D, STX11* e *STXBP2*	AR	Anemia, neutropenia, trombocitopenia, função hepática anormal, ferritina e receptor IL-2 sérico elevados, hemofagocitose na medula óssea e fígado	Diminuição até ausência de células NK e de atividade citotóxica	Febre, hepatosplenomegalia, citopenias, linfo-histiocitose hemofagocítica, doença neurológica em algumas situações
Síndrome de Chédiak-Higashi	*LYST*	AR	Neutrófilos com inclusões gigantes; grânulos de pigmentos agrupados na haste dos fios de cabelo	Diminuição da quimiotaxia	Albinismo parcial, infecções recorrentes, encefalopatia primária de início tardio, risco aumentado de linfoma
Síndromes linfoproliferativas	*SAP, XIAP* (*ITK, CD27*)	LX, AR	Infecção por vírus Epstein-Barr; diminuição de ativação de células NK e $CD8^+$ CTL; deficiência de células NK-T; anemia; hipogamaglobulinemia em algumas situações	Perda de função de células NK-T levando a uma diminuição do controle viral	Características clínicas e imunológicas desencadeadas pela infecção por vírus Epstein-Barr; linfoproliferação, linfoma
Poliendocrinopatias autoimunes–candidíase–distrofia ectodérmica	*AIRE*	AR	Disfunção endócrina; hepatite	Perda de autotolerância tímica	Autoimunidade levando a hipoparatireoidismo, hipotireoidismo, diabetes, disfunção adrenérgica e dos órgãos sexuais; candidíase cutânea; hepatite
Síndrome autoimune linfoproliferativa	*FAS*, ligante de FAS; (caspase 10; *KRAS; NRAS;* proteína quinase Cδ)	AD	Aumento de células T duplamente negativas ($CD4^-/CD8^-$), aumento de B_{12} sérico	Defeitos na apoptose dos linfócitos	Esplenomegalia, linfadenopatia, citopenias autoimunes; risco aumentado de linfoma
Defeitos genéticos de células T reguladoras	*FOXP3* (CD25, *STAT5B* e *ITCH, STAT1*)	LX, AR	Diabetes, anemia, eosinofilia, IgE sérica elevada, hiperglobulinemia, perda de expressão de *FOXP3* na forma LX	Ausência de (ou diminuição da função de) $CD4^+$, $CD25^+$, células T reguladoras $FOXP3^+$(Tregs)	Enteropatia, dermatite, eczema, diabetes de início precoce, tireoidite, anemia hemolítica, trombocitopenia, IgE e IgA elevadas

AD = autossômico dominante; AR = autossômico recessivo; IL = interleucina; LTC = linfócito T citotóxico; LX = ligado ao cromossomo X.

Epidemiologia

A incidência estimada das síndromes genéticas de LHH é de 1:50.000; a incidência da doença linfoproliferativa ligada ao X é de 1 a 3 em 1.000.000; e a incidência de APECED é elevada na Finlândia (1 em 25.000) e nos sardos e judeus iranianos (1 em 9.000), mas à exceção dessas situações, é muito mais rara. A incidência de ALPS e deficiências de células T reguladoras é desconhecida.

Biopatologia e manifestações clínicas

A LHH é uma forma de ativação imune extrema e potencialmente ameaçadora à vida. Esta doença é discutida na seção Linfo-histiocitose Hemofagocítica e Síndrome de Ativação Macrofágica no Capítulo 169. Existem duas formas: a genética, devido a mutações nos genes que controlam a citotoxicidade celular; e a forma secundária, devido a doenças agudas virais, ativação autoimune ou doença maligna subjacente.[13] A forma familiar é uma desordem autossômica recessiva heterogênea resultante de mutações em um dos cinco genes essenciais no controle da citotoxicidade das células T. A ativação imunológica conduz a uma expansão mal controlada de células T citotóxicas e macrófagos, conduzindo à liberação de interferon (IFN)-γ, IL-1, IL-6 e IL-10. Os pacientes apresentam febre alta, citopenias, disfunção hepática, coagulopatia e, por vezes, sintomas neurológicos. A LHH pode ser fatal a menos que seja tratada com medidas agressivas e poderá exigir TCTH. As síndromes de ativação imunológica acelerada com risco de morte são também características de outros defeitos genéticos que prejudicam a citotoxicidade, como a síndrome de Chédiak-Higashi.

Os defeitos monogênicos que levam à diminuição da imunidade ao VEB produzem um outro grupo de síndromes de desregulação imunológica. A primeira síndrome descrita (e a mais comum, de 70% a 80%) é o distúrbio proliferativo ligado ao X (XLP) derivado de mutações do gene *SH2D1A*, ligado ao X, que codifica o gene *SAP*, uma molécula proteica associada à molécula linfocitária de ativação da sinalização (SLAM, do inglês, *signaling lymphocytic activation molecule*). Outras causas genéticas para a perda do controle sobre o VEB devem-se a mutações em *XIAP* (20% a 30%) ou, raramente, em *ITK* e *CD27*. Os genes *XLP* e *XIAP* estão no cromossomo X; as outras deficiências são herdadas de forma autossômica recessiva. Em cada caso, a infecção por VEB origina uma doença aguda com linfoproliferação, hipogamaglobulinemia progressiva mas variável e linfoma no caso de defeitos dos genes *XLP*, *ITP* e *CD27*. Um tema unificador dessas síndromes é a perda da função de células T NK, um subconjunto de células T importante para a imunidade viral.

Um único membro das doenças genéticas de desregulação imunológica é a síndrome poliglandular autoimune tipo 1 ou APECED (Cap. 231). Enquanto a apresentação clínica é geralmente ligada a doenças endócrinas (hipoparatireoidismo, doença de Addison, hipogonadismo e amenorreia secundária), a doença é causada pela perda de reconhecimento, pelo timo, de autoantígenos graças a mutações no gene regulador autoimune (*AIRE*).[14] A candidíase mucocutânea crônica é comum, provavelmente devido aos anticorpos anticitocinas circulantes (interferon e IL-17). O fator de transcrição codificado pelo gene *AIRE*, encontrado nas células epiteliais do timo, está envolvido na seleção negativa precoce de células com potencial autoimune. Clinicamente, a candidíase cutânea ou um defeito do sistema endócrino pode ser o primeiro sinal da síndrome; por razões pouco claras, a diarreia crônica com má absorção também é comum. Outras complicações autoimunes podem incluir hepatite, alopecia, vitiligo, diabetes melito, anemia e anemia perniciosa.

Os defeitos na apoptose de linfócitos levam a uma outra forma de desregulação imunológica; nesses indivíduos, por causa da morte prejudicada dos linfócitos, os gânglios linfáticos e o baço aumentam de tamanho, podendo ocorrer autoimunidade, em especial trombocitopenia e anemia hemolítica. Juntas, essas condições são comumente referidas como ALPS. Desses defeitos, os mais comuns resultam de mutações dominantes autossômicas no gene *FAS*, que codifica o importante receptor de morte celular FAS, e com menos frequência o ligante FAS. Ambos são dominantes mas têm penetrância variável. Outras formas muito menos comuns de linfoproliferação autoimune se devem a mutações na caspase 10 ou, ainda mais raramente, aos oncogenes *KRAS* e *NRAS* ou à proteína quinase Cδ.[15]

Os defeitos de células T reguladoras são o membro final deste conjunto de defeitos genéticos que levam à perda de regulação.[16] O primeiro a ser descrito foi a síndrome de desregulação imunológica, com poliendocrinopatia e enteropatia, ligada ao X (IPEX), uma doença geralmente letal nos indivíduos do sexo masculino, caracterizada pelo início precoce de diabetes melito insulinodependente, enteropatia com diarreia grave e dermatite tipo eczema. Outras manifestações incluem anemia, trombocitopenia, neutropenia, bem como doença autoimune hepática ou renal. O defeito geralmente ocorre graças a mutações do gene *forkhead box protein 3* (*FOXP3*) no cromossomo X, um gene essencial para o desenvolvimento de células T reguladoras. No entanto, outras deficiências genéticas podem levar a uma síndrome clínica similar.[16]

Diagnóstico

O diagnóstico dessas síndromes pode ser suspeitado a partir das manifestações clínicas, história familiar e exames laboratoriais, mas a validação genética é necessária para o diagnóstico definitivo.

Tratamento

Para as doenças de LHH e síndromes relacionadas, é necessário recorrer à imunossupressão imediata através de protocolos estabelecidos e de cuidados de suporte intensivos. Nas formas genéticas, o recurso ao TCTH é muitas vezes necessário. As síndromes linfoproliferativas associadas ao VEB são semelhantes no que diz respeito ao tratamento, já que os cuidados de suporte imediatos são necessários e o transplante é potencialmente curativo. O rituximabe foi usado nesses defeitos para reduzir o número de células B e a carga do VEB caso ocorra uma infecção por VEB. O tratamento das citopenias na ALPS inclui o recurso a corticosteroides, a rapamicina e outros agentes. Por razões pouco claras, o rituximabe pode levar a uma hipogamaglobulinemia permanente na ALPS, devendo-se evitar a esplenectomia. Os pacientes com APECED geralmente necessitam de uma abordagem endócrina e, possivelmente, de conduta nutricional, bem como de tratamento para a candidíase cutânea. Quanto às deficiências de células T reguladoras devido às mutações na síndrome IPEX, o TCTH é a única medida curativa.

Prognóstico

As doenças de desregulação imunológica têm um prognóstico variado. Para as síndromes genéticas de LHH, doenças linfoproliferativas relacionadas com VEB, e IPEX, a reconstituição imunológica é necessária. Graças ao amplo espectro de manifestações para ALPS e APECED, a mera conduta das questões clínicas pode ser suficiente.

Defeitos imunológicos inatos que conduzem a infecções selecionadas

Definição

Ao contrário do sistema imunológico adaptativo (em que é necessária uma exposição prévia para formar a memória imunológica; Cap. 46), muitos dos componentes do sistema imunitário funcionam de forma rápida sem pré-exposição. Esses componentes do sistema imune inato (Cap. 45) incluem, por exemplo, o complemento, as células fagocitárias e as células *natural killer*. O rastreio de grandes populações para determinadas doenças microbianas revelou um certo número de novas deficiências da imunidade inata. Alguns desses defeitos são discutidos aqui (Tabela 250-8).

Tabela 250-8

Exemplos de doenças de imunidade inata

DOENÇA	GENES	HEREDITARIEDADE	CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS	FUNÇÕES ALTERADAS	CARACTERÍSTICAS
Displasia ectodérmica anidrótica com imunodeficiência	*NEMO* (*IKBKG*), *IKBA*	LX, AD	Hipogamaglobulinemia variável para NEMO com aumento de IgM em algumas situações; ausência de resposta dos anticorpos aos polissacarídeos	Via de sinalização defeituosa de NF-κB	Infecções bacterianas e micobacterianasDisplasia ectodérmica, perda de cabelo, intolerância ao calor devido à perda de glândulas sudoríparasAnomalias dentárias
Deficiência de IRAK4	*IRAK4*	AR	Diminuição das respostas das citocinas aos ativadores de receptores *toll-like*	Via de sinalização defeituosa de TIR-IRAK	Infecções bacterianas, especialmente por *Staphylococcus* e *S. pneumoniae*
Deficiência de MyD88	*MYD88*	AR	Diminuição das respostas das citocinas aos ativadores de receptores *toll-like*	Via de sinalização defeituosa de TIR-MyD88	Infecções bacterianas, especialmente por *Staphylococcus* e *S. pneumoniae*
Encefalite por herpes simples	*TLR3* *UNC93B1* *TRAF3*	AD AR	Diminuição da resposta das citocinas aos ativadores de TLR3	Defeito na indução de IFN-α, IFN-β e IFN-γ	Encefalite pelo vírus herpes simples tipo 1
Predisposição para doenças fúngicas	*CARD9*	AR	Culturas para fungos positivas	Defeito na via de sinalização de CARD9	Candidíase invasiva e outras doenças fúngicas
Candidíase mucocutânea crônica	*IL17RA* *IL17F* *STAT1*	AR, AD	Culturas para fungos positivas	Defeito nas vias de sinalização de IL-17R	Candidíase mucocutânea
Deficiência dos receptores de IL-12, IL-23	*IL12RB* *IL12* *IL23*	AR	Culturas para micobactérias positivas	Ligação e sinalização defeituosa do receptor de citocina	Infecções por micobactérias e salmonela
Deficiência dos receptores de IFN-γ 1 e 2	*IFNGR1* *IFNGR2*	AR	Culturas para micobactérias positivas	Ligação e sinalização defeituosa de IFN-γ	Infecções por micobactérias e salmonela
Deficiência de GATA2	*GATA2*	AR, AD	Citopenias multilinhagem; contagem de monócitos muito baixa		Infecções por micobactérias, papilomavírus, histoplasmose, proteinose alveolar, mas também mielodisplasia e leucemias

AD = autossômico dominante; AR = autossômico recessivo; IFN = interferon; IL = interleucina; IL-17R = receptor da interleucina-17; LX = ligado ao cromossomo X; NF-κB = fator nuclear κB; TIR = receptor intracitoplasmático *toll-like* e receptor IL-1; TLR = receptor *toll-like*.

Biopatologia e manifestações clínicas

As deficiências inatas parecem ser raras e sua incidência não é conhecida. Uma das primeiras a ser reconhecida foi a displasia ectodérmica anidrótica com imunodeficiência, uma síndrome resultante de mutações no gene *IKBKG* que codifica o modulador essencial (NEMO) do fator nuclear κB (NF-κB). Esta é uma doença ligada ao cromossomo X e foi atribuída, em primeiro lugar, à categoria de síndromes de hiper-IgM. No entanto, o fenótipo real é amplo em função do comprometimento de NEMO, que é essencial tanto para as vias de sinalização das citocinas como para as vias de sinalização de receptores *toll-like*. A disfunção neste gene leva a infecções bacterianas graves e a doenças por micobactérias, bem como às características de displasia ectodérmica: cabelos escassos, desenvolvimento dentário anormal e falta de glândulas sudoríparas. Depois de os defeitos da molécula NEMO terem sido reconhecidos, uma série de outras deficiências genéticas nos receptores *toll-like* e nas suas vias de sinalização foi reconhecida, por exemplo, deficiências autossômicas recessivas em IRAK4 e MyD88, as quais levam a infecção grave por pneumococos e estafilococos. Em contraste, os efeitos da via TLR3 levam a encefalite precoce por herpes simples. Muito mais clinicamente heterogêneas são as deficiências genéticas que levam à candidíase mucocutânea crônica. Esses defeitos podem ser autossômicos dominantes ou recessivos e originam desde uma onicomicose simples em alguns indivíduos até infecções fúngicas invasivas em outros. Os indivíduos de qualquer idade podem ter deficiências nessas vias. A patogênese de algumas dessas patologias inclui genes que interrompem a via da dectina-1. A dectina-1 é um receptor de superfície da lectina que reconhece o glicano β1-3 dos fungos; as mutações a jusante em *CARD9* prejudicam a secreção de IL-17A, IL-17F e IL-22, citocinas que são essenciais na eliminação fúngica.[17]

Uma categoria separada e única de deficiências inatas é a das mutações de citocina/receptor que prejudicam as funções de citocinas IL-12, IL-23 e IFN-γ, as quais são necessárias para o controle de infecções micobacterianas e outras infecções intracelulares, tais como a salmonelose. As infecções micobacterianas crônicas também podem ocorrer em pacientes com mutações autossômicas recessivas no gene para o transdutor de sinal e ativador de transcrição 1 (*STAT1*), um gene a jusante dos receptores de IFN-γ e IFN-α. Entretanto, como as funções de ambas as citocinas são prejudicadas, esses pacientes também podem ter infecções fúngicas ou virais graves. Por outro lado, as mutações dominantes (de ativação) em *STAT1* podem levar a candidíase cutânea simples ou a resultados clínicos mais graves em outros indivíduos. Mais complexa é a síndrome da deficiência GATA2, em que a doença por micobactérias pode se desenvolver, mas também outros organismos (papilomavírus, fungos) e complicações sérias (citopenias, mielodisplasia, proteinose alveolar pulmonar, edema periférico) podem ter um papel mais importante. Embora a deficiência de *GATA2* seja herdada de forma dominante, os membros da mesma família com as mesmas mutações podem ter manifestações clínicas muito diferentes.

Diagnóstico

O diagnóstico de deficiências inatas é baseado, primeiramente, na exclusão de outras causas e, em seguida, confirmado por testes genéticos. A história familiar pode ser útil, mas para os pacientes com mutações no *STAT1* ou *GATA2*, apesar de a transmissão ser provavelmente dominante, a extrema variedade de fenótipos clínicos pode obscurecer o fácil reconhecimento destas patologias.

Tratamento e Prognóstico

O tratamento de deficiências inatas inclui terapia antimicrobiana para eliminar infecções ativas e, provavelmente, terapia profilática relevante em uma base contínua. No caso das deficiências mais graves, é necessário recorrer ao TCTH.

Referências Gerais

1. Milner JD, Holland SM. The cup runneth over: lessons from the ever-expanding pool of primary immunodeficiency diseases. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:635–648.
2. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2014;5:162.
3. Ochs HD, Hagin D. Primary immunodeficiency disorders: general classification, new molecular insights, and practical approach to diagnosis and treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:489–495.
4. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *J Clin Immunol*. 2013;33:1078–1087.
5. Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014;312:729–738.
6. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1092–1098.
7. Tam JS, Routes JM. Common variable immunodeficiency. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:260–265.
8. Singh K, Chang C, Gershwin ME. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2014;13:163–177.
9. Orange JS, Ballow M, Stiehm ER, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:S1–S24.
10. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, et al. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012;119:1650–1657.
11. Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1285:26–43.
12. Gennery AR. Immunological features of 22q11 deletion syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25:730–735.
13. Chandrakasan S, Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Pediatr*. 2013;163:1253–1259.
14. Arstila TP, Jarva H. Human APECED; a sick thymus syndrome? *Front Immunol*. 2013;4:313.
15. Oliveira JB. The expanding spectrum of the autoimmune lymphoproliferative syndromes. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25:722–729.
16. Verbsky JW, Chatila TA. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders: an evolving web of heritable autoimmune diseases. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25:708–714.
17. Lanternier F, Cypowyj S, Picard C, et al. Primary immunodeficiencies underlying fungal infections. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25:736–747.

Rinite alérgica e sinusite crônica

Larry Borish

Rinite alérgica

A rinite alérgica (RA) é uma doença caracterizada por sintomas nasais e oculares decorrentes de reações inflamatórias de hipersensibilidade a aeroalérgenos depositados na mucosa nasal e na conjuntiva.

Epidemiologia

A rinite alérgica, a doença crônica mais comum nos Estados Unidos, afeta entre 10% e 30% dos adultos e mais de 40% das crianças. A cada ano, cerca de 80 milhões de americanos apresentam sintomas oculares ou nasais da doença por um período de, pelo menos, 7 dias. Embora não seja uma enfermidade grave, o custo socioeconômico da RA é substancial. Esta é uma das principais razões de consultas a médicos generalistas; além disso, prejudica a produtividade no trabalho e na escola e limita a socialização. Seu impacto também se reflete na associação da RA com várias comorbidades, incluindo a asma (Cap. 87), a sinusite crônica, a polipose nasal, a otite média secretora e os distúrbios do sono. O cuidado adequado da RA requer um profundo entendimento de sua fisiopatologia, sua relação com essas comorbidades e os efeitos das várias opções terapêuticas nestes processos.

Biopatologia

Aeroalérgenos

As doenças alérgicas respiratórias decorrem de reações imunológicas de hipersensibilidade a alérgenos presentes no ar. Esses alérgenos incluem os polens e os fungos, responsáveis pela RA sazonal (RAS), e os alérgenos intradomiciliares, como os ácaros presentes na poeira doméstica, os fungos de interior e as proteínas animais, responsáveis pela RA perene (RAP) (Tabela 251-1).

Tabela 251-1

Alérgenos que causam rinite alérgica

NOME COMUM	SAZONAL
ALÉRGENOS SAZONAIS	
Árvores	
Bétula	Março-maio
Salgueiro	Abril-maio
Olmo	Fevereiro-maio
Cedro	Março-maio
Carvalho	Maio-junho
Ácer	Março-maio
Gramíneas	
Kentucky blue	Meados de maio-junho
Timothy	Meados de maio-junho
Pomar	Meados de maio-junho
Sweet vernal	Meados de maio-junho
Fescue	Meados de maio-junho
Bermuda	Meados de maio-junho
Ervas Daninhas	
Ambrósia-americana	Agosto-setembro
Kochia	Julho-setembro
Salsola	Julho-setembro
Sálvia	Julho-setembro
Marsh elder	Julho-setembro
Língua de ovelha	Julho-setembro
Bolor Externo	
Alternaria	Primavera-outono
Cladosporium	Primavera-outono
ALÉRGENOS PERENES	
Alérgenos Domésticos	
Baratas (alemãs e americanas)	
Ácaros: *Dermatophagoides farinae, D. pteronyssinus, Blomia tropicalis*	Mais ativos no verão e em meses úmidos
Outros insetos (aranhas, joaninhas)	
Animais	
Gatos Cães Outros animais de estimação (porquinho-da-índia, furão, *hamster*, cavalo) Roedores	
Bolor Interno	
Aspergillus *Cladosporium* *Penicillium*	

Em qualquer localidade, os polens específicos capazes de causar sintomas podem ser preditos pelo número de dias em que um deles fica no ar por longos períodos. Todos os polens se utilizam de mecanismos baseados no vento para a fertilização. Polens que são disseminados por insetos, principalmente os produzidos por flores, não costumam permanecer no ar e, portanto, não são inalados em concentrações suficientes para gerar respostas imunológicas. Nos Estados Unidos, os polens de gramíneas (entre maio e junho) e de ambrósia-americana (de meados de agosto a outubro) são as causas mais importantes de RAS. Os polens de árvores variam conforme as localidades, mas normalmente começam a aparecer no final de fevereiro e continuam até abril. As principais árvores implicadas na alergia nos Estados Unidos são a bétula, ao norte; o carvalho, na região do meio-leste; as diferentes espécies de carvalho, ao sul; e o cedro da montanha, a sudoeste. Além dos polens, fungos do ambiente extradomiciliar, principalmente os dos gêneros *Alternaria* e *Cladosporium*, podem causar sintomas. Esses fungos esporulam em diferentes épocas do ano, dependendo do clima, e atingem altas concentrações aéreas, especialmente entre os meses de março e outubro. Nos últimos anos, a mudança climática influenciou tanto a duração quanto a região de concentração de pólen.

A RAP pode ocorrer durante todo o ano, mas esta denominação é aplicada a qualquer rinite que não possui uma associação sazonal específica. As causas mais comuns incluem (1) fungos intradomiciliares, relacionados a períodos de grande umidade; (2) descamações da pele de animais, principalmente de gatos, embora as de roedores (camundongos, ratos, cobaias, furões e *hamsters*), assim como as de coelhos, cães e pássaros, também possam ser importantes; (3) ácaros de poeira pertencentes ao gênero *Dermatophagoides*, que crescem em carpetes, camas, travesseiros, sofás e artigos do gênero e que são semissazonais, atingindo concentrações máximas entre agosto e dezembro; e (4) outros insetos (os mais estudados são as baratas, mas as mariposas, os grilos, as joaninhas, as aranhas e os besouros também podem ser localmente importantes). Os ácaros de poeira e os gatos produzem os mais importantes alérgenos intradomiciliares. Esses ácaros crescem bem apenas se a umidade relativa for maior que 50%. A alergia a ácaros é provavelmente relevante em localidades onde há mais de 6 meses úmidos durante o ano.

Ativação de Mastócitos e Basófilos e Síntese de Imunoglobulina E

Tradicionalmente, considera-se que a RA é fruto da desgranulação mastocitária causada por ligações cruzadas entre as imunoglobulinas E (IgE) presentes nas superfícies celulares e os aeroalérgenos. Da mesma forma que em respostas imunes mediadas por anticorpos, a exposição inicial ao antígeno resulta na secreção de linfócitos B de anticorpos IgM de baixa afinidade. Exposição subsequente ao alérgeno em indivíduos geneticamente predispostos leva a uma resposta imune secundária caracterizada pela mudança de isótipo para IgE. Os mecanismos específicos subjacentes à comutação isotípica para IgE são controversos, incluindo a localização exata onde este processo ocorre e até que ponto isso requer uma IgG IgG intermediária. Do mesmo modo, a produção relativa de células B ou plasmócitos de vida longa, produtores de

IgE, é muito pouco conhecida, embora a experiência com picadas de abelhas e a alergia a fármacos sugiram uma síntese contínua de IgE durante um período que pode ir até 10 anos depois da exposição a um alérgeno isolado.[1] A liberação resultante de anticorpos IgE na circulação não causa sintomas alérgicos; somente após esses anticorpos IgE se ligarem a receptores de alta afinidade em basófilos e mastócitos é que os sintomas se desenvolvem com a subsequente exposição ao alérgeno. É necessária a ligação cruzada de aproximadamente 300 receptores IgE e células para estimular a desgranulação. Dessa forma, e com o grande número de mastócitos dispersos por praticamente todos os tecidos, várias estações alérgicas são necessárias para que exista número suficiente de IgE alérgeno-específica na superfície de um determinado mastócito para que esta célula desgranule. Isso significa que o desenvolvimento de RA sintomática é, portanto, um processo prolongado, que costuma requerer pelo menos três ou quatro exposições. Assim, a doença não costuma ser vista em crianças com menos de 4 anos de idade. Da mesma forma, em adultos, as respostas sintomáticas a alérgenos locais podem não se manifestar por até aproximadamente 4 anos da mudança para outra área. A RAP, porém, pode se desenvolver muito mais rapidamente.

Minutos após a exposição aos alérgenos, os mastócitos sensibilizados pela IgE desgranulam e liberam mediadores pré-formados ou recém-sintetizados, incluindo histamina, proteases (triptase e quimase), cisteinil-leucotrienos, prostaglandinas, fator ativador de plaquetas e citocinas. Alguns desses mediadores produzem sintomas característicos da fase inicial de RA — espirro, prurido, rinorreia e também congestão. Outros mediadores estimulam a infiltração da mucosa nasal com células inflamatórias, incluindo basófilos, eosinófilos, neutrófilos, mastócitos adicionais e células mononucleares. Essa infiltração de células inflamatórias e a consequente liberação de uma segunda onda de mediadores sustentam a reação inflamatória e produzem os sintomas da fase tardia da RA. Essa resposta inflamatória de desenvolvimento lenta é caracterizada, principalmente, pela congestão nasal. A inflamação desenvolvida durante uma estação alérgica está associada a um aumento de cerca de 10 vezes nos números de mastócitos presentes no epitélio nasal e no tecido submucoso. Isto reflete a migração de mastócitos preexistentes para o epitélio e a diferenciação e o influxo de novos mastócitos recém-formados devido à influência de fatores de crescimento. Durante a estimulação da alergia crônica, os mastócitos também demonstram maior potencial para *ativação*, já que apresentam aumento no número de receptores para IgE e destas próprias imunoglobulinas ancoradas às superfícies celulares, assim como das vias de transdução de sinal. Como resultado, com a progressão da estação alérgica, cada vez menos alérgeno é necessário (recrutamento cada vez menor de receptores de IgE) para desencadear a desgranulação mastocitária.

Células Apresentadoras de Antígenos e Ativação de Linfócitos T Auxiliares

Além de seus mecanismos de interação com os mastócitos, os alérgenos também se comportam como qualquer outro antígeno estranho, sendo processados e apresentados por células apresentadoras de antígenos a linfócitos T auxiliares (T_H). A ativação dessas células apresentadoras de antígenos, que incluem as células fagocíticas mononucleares, os linfócitos B e, principalmente, as células dendríticas, é uma fonte importante de citocinas, em especial aquelas associadas à imunidade inata, como a interleucina (IL)-1, a IL-6 e o fator de necrose tumoral-α (TNF-α). O conhecimento recente do mimetismo molecular dos alérgenos tem ampliado cada vez mais a nossa compreensão do papel dos padrões de receptores moleculares associados aos patógenos na ativação de células dendríticas, como o recrutamento do receptor *toll-like* 4 por *Dermatophagoides* e, da mesma forma, o recrutamento do receptor dectina-2 da lectina por *Aspergillus*.[2] O recrutamento desses receptores promove uma resposta inflamatória a estas partículas inaladas, que de outra forma seriam inócuas. Com o subsequente desenvolvimento da inflamação alérgica, há maior presença de linfócitos B, que expressam imunoglobulinas de superfície antígeno-específicas, e de células dendríticas recobertas por IgE. Os anticorpos de isótipo IgE podem funcionar como receptores de alérgenos, "capturando-os" e aumentando a eficiência do processamento antigênico por essas células. Os linfócitos T recém-ativados tendem a apresentar perfis T_H2, caracterizados por síntese de IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 e fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF). Essas citocinas são os principais componentes da resposta inflamatória na RA e contribuem para o aumento na produção, no recrutamento e na ativação de eosinófilos, mastócitos e basófilos. Um microambiente rico em IL-4 e IL-13 direciona a troca de classe para IgE e contribui para a futura produção de anticorpos alérgeno-específicos deste isótipo e para a síntese de IgE. A IL-13 também impulsiona a diferenciação metaplásica de células epiteliais nasais em células caliciformes que são caracterizadas não apenas pela produção de muco, mas, de forma mais importante, também pela produção de quimiocinas, como CCL5, CCL11, CCL24 e CCL26, que reforçam a mediação da quimiotaxia de basófilos e eosinófilos.

Células Linfoides Inatas Tipo 2 como Fontes Adicionais de Citocinas de Assinatura Tipo 2

Um tipo adicional de células, as células linfoides inatas tipo 2 (ILC2), que possuem características de células NK e partilham com a célula NK a ausência de um receptor de células T, foi recentemente definido e distinguido pela sua secreção de IL-5 e IL-13 pré-formadas.[3] As ILC2s podem ser ativadas através de várias vias, mas cada vez mais se considera que as células epiteliais nasais respondem, elas próprias, aos alérgenos para secretar duas citocinas, IL-25 e IL-33, que são centrais nesse processo. Esse mecanismo celular define uma via que liga o recrutamento alérgeno de receptores no epitélio que impulsiona a sua secreção de IL-25 e IL-33, levando, por sua vez, a um ambiente inflamatório alérgico impulsionado por IL-5 e IL-13, derivadas de ILC2. Isso proporciona um caminho paralelo para o desenvolvimento de uma inflamação induzida por alérgeno que não requer o envolvimento do sistema imune adaptativo (i.e., de IgE específica para o alérgeno ou de células T efetoras alérgeno-alvo).

Por meio desses mecanismos, durante o decurso sazonal da exposição ao alérgeno, a rinite evolui e se torna mais dependente de mediadores associados à infiltração de eosinófilos, basófilos, neutrófilos, células mononucleares e linfócitos T_H, bem como por mastócitos ainda mais propensos à ativação. Os sintomas da rinite aguda, como espirros, coceira e rinorreia, são, em grande parte, reflexo da liberação de mediadores vasoativos, principalmente de histamina. Conforme a RAS ou a RAP persiste, porém, essas células infiltradas continuam a produzir citocinas e outros mediadores inflamatórios, levando a hipersecreção mucosa, edema tecidual, hiperplasia de células caliciformes e dano tecidual, que se tornam as fontes primárias dos sintomas nos pacientes com alergias. Uma vez que o papel da histamina diminui conforme a RA progride, como será discutido posteriormente, os anti-histamínicos passam a ser menos eficazes de forma progressiva.

Os eosinófilos são componentes importantes da inflamação desenvolvida na RA. Essas células liberam vários mediadores pró-inflamatórios, incluindo os cisteinil-leucotrienos (leucotrienos C4, D4 e E4), a proteína catiônica eosinofílica, a peroxidase eosinofílica e a proteína básica principal, além de IL-3, IL-4, interferon-γ, GM-CSF e fator ativador de plaquetas. Os mediadores eosinofílicos são os principais componentes da resposta alérgica crônica e produzem a maioria dos sintomas da RA, principalmente a congestão nasal. Na RA, os sintomas pioram de forma inexorável por muitas semanas enquanto há exposição contínua ao alérgeno. Os sintomas não costumam atingir um pico máximo até muito tempo depois do pico das contagens de pólen, mas persistem mesmo após a diminuição nesses números. Essas observações refletem a janela temporal entre o início da inflamação nasal e o dano tecidual. O influxo de eosinófilos para a mucosa nasal correlaciona-se com o desenvolvimento e com a progressão dos sintomas. Em resumo, o histórico natural da RA representa a evolução de um processo agudo, primariamente mediado por mastócitos e responsivo a anti-histamínicos, para um processo inflamatório crônico, que é mediado principalmente por eosinófilos e é bem menos responsivo aos anti-histamínicos.

Manifestações clínicas

O diagnóstico da RA é baseado em um histórico de espirros, geralmente paroxísmicos, rinorreia com secreções aquosas e claras, congestão nasal e prurido nas narinas e no palato. Esses sintomas costumam estar associados à conjuntivite alérgica, caracterizada por prurido ocular, lacrimejamento e vermelhidão da conjuntiva. A conjuntivite grave é mais comum na RAS do que na RAP. A melhor explicação para essa diferença é que os grãos de pólen afetam os olhos quando neles são assoprados. Com exceção dos alérgenos derivados do gato, que têm uma forte tendência para permanecer no ar, os alérgenos de interior, incluindo aqueles derivados de cães e os ácaros do pó, são menos suscetíveis de atingir os olhos, porque esses alérgenos encontram-se em partículas pesadas que não permanecem no ar. Em vez i disso, esses aeroalérgenos interiores são atraídos para dentro das fossas nasais pela respiração.

O papel da RA como doença sistêmica associada à circulação de linfócitos T ativados e células mononucleares fagocíticas tem sido menos estudado na literatura científica, mas não é menos apreciado por aqueles que sofrem com RA. A ativação dessas células é demonstrada pela produção de citocinas associadas à imunidade inata, tais como IL-1, TNF-α e IL-6. Essas citocinas são responsáveis por letargia, fadiga, artralgias, mialgias e problemas cognitivos que frequentemente acompanham a RA. Esses sintomas sistêmicos, que costumam ser as principais queixas dos alérgicos, contribuem para a diminuição da qualidade de vida e podem ser suficientemente graves para limitar as atividades normais, incluindo o trabalho e o estudo.[4] Embora a febre não seja considerada uma característica da RA, uma denominação leiga desta doença é *febre do feno*, o que reflete sua semelhança à gripe.

Diagnóstico

O diagnóstico da RA é primariamente clínico e baseia-se na sintomatologia e no histórico de exposição apresentados pelos pacientes. Esta é uma disfunção genética complexa e os alérgicos costumam fornecer um histórico familiar positivo. Mediadores vasoativos induzem secreções glandulares e extravasamento vascular, juntamente com o ingurgitamento da capacitância nasal de sinusoides venosas. Ao exame físico, a mucosa nasal encontra-se cianótica, intumescida e com secreções claras. Os esfregaços nasais (corante de Hansel) são raramente pedidos, mas, quando realizados, costumam evidenciar eosinófilos.

O diagnóstico da RA é confirmado pela demonstração de anticorpos IgE específicos, reativos aos alérgenos relevantes, por métodos imunológicos ou testes cutâneos positivos (Vídeo 251-1). A identificação de alérgeno desencadeante específico é essencial para a instituição de controles ambientais adequados. Os testes cutâneos de

puntura (*prick tests*) são seguros, específicos e rápidos e são o exame de escolha para a identificação dos alérgenos relevantes. Um resultado positivo no teste intradérmico associado a um negativo no teste de puntura costuma ser um falso-positivo. Os testes intradérmicos raramente são indicados e são associados a reações sistêmicas graves. Se o teste de puntura não estiver disponível ou não puder ser realizado (p. ex., em crianças pequenas ou em pacientes com eczemas ou dermatografismos ou ainda submetidos à terapia com anti-histamínicos ou antipsicóticos), os imunoensaios para detecção de IgE são uma alternativa adequada. Como os testes cutâneos, os imunoensaios de IgE se correlacionam com os sintomas causados pela exposição natural, definem o diagnóstico da RA e podem formar a base para a terapia ambiental. Esses ensaios devem, portanto, ser extensivamente utilizados por clínicos gerais que cuidam de pacientes com RA. Por outro lado, um imunoensaio negativo associado à forte suspeita clínica sugere a necessidade de encaminhamento ao especialista.

Diagnóstico Diferencial

Outras causas de rinite são apresentadas na Tabela 251-2, e a abordagem a pacientes com espirros e rinorreia é ilustrada na Figura 251-1.

Tabela 251-2

Diagnóstico diferencial de rinite

ALÉRGICA
Rinite alérgica sazonal (RAS)
Rinite alérgica perene (RAP)
INFLAMATÓRIA
Rinite infecciosa (viral)
Rinite não alérgica com síndrome eosinofílica (RENA)
Sinusite crônica com ou sem polipose nasal
Refluxo laringofaríngeo
HORMONAL
Gravidez, contraceptivos orais, perimenopausa
Hipotireoidismo
Hipertireoidismo
RINITE MEDICAMENTOSA
Descongestionantes tópicos ou, menos comumente, orais
Anti-hipertensivos
Antidepressivos
Cocaína
VASOMOTORA
Induzida por irritantes (poluição, fumaça de cigarro)
Induzida por ar frio
Gustatória (induzida por alimentos)
ANATÔMICA
Desvio de septo
Tumor, neoplasma
Corpo estranho
Vazamento de líquido cefalorraquidiano
Atrófico (pós-cirúrgico ou trauma)

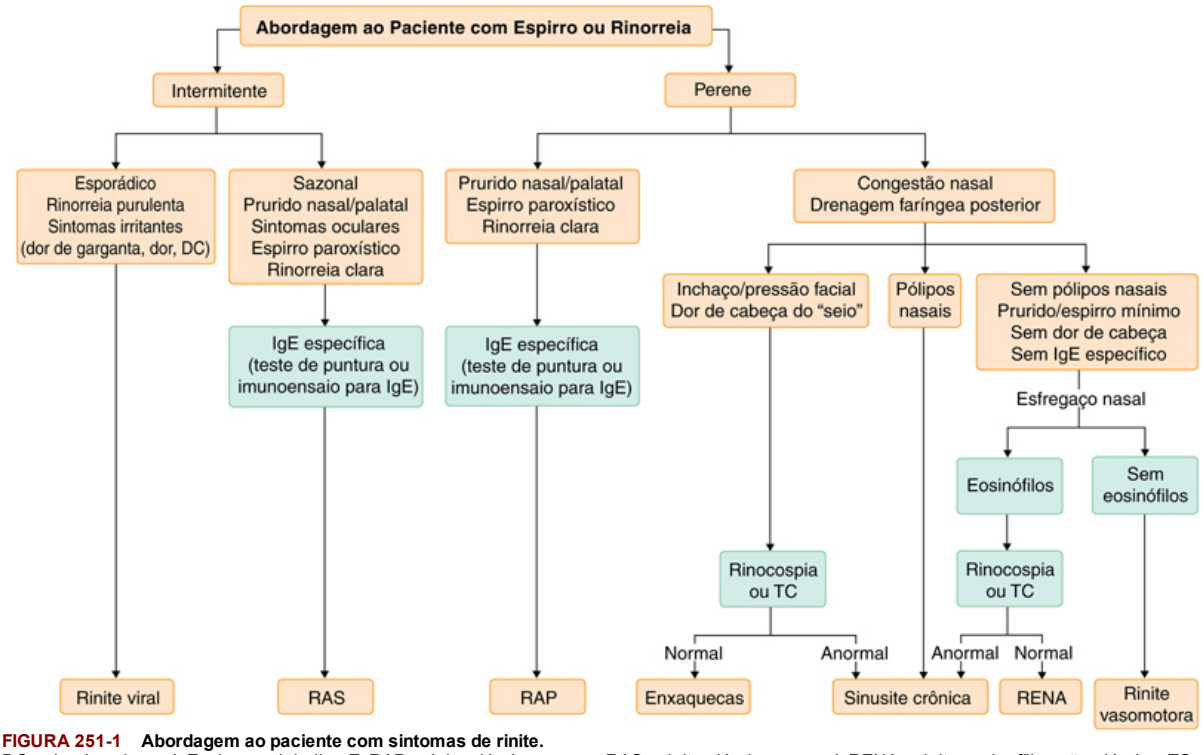

FIGURA 251-1 Abordagem ao paciente com sintomas de rinite.
DC = dor de cabeça; IgE = imunoglobulina E; RAP = rinite alérgica perene; RAS = rinite alérgica sazonal; RENA = rinite eosinofílica não alérgica; TC = tomografia computadorizada;

A rinite viral pode ser difícil de ser diferenciada da RAS. Essa doença não está associada à liberação de mediadores mastocitários. Os principais mediadores presentes nas secreções nasais de pacientes com resfriados comuns são as cininas; a histamina e os leucotrienos cisteínicos são menos prevalentes. Em contraste com a eosinofilia penetrante na RA, a rinite infecciosa é definida pela presença de leucócitos polimorfonucleares, o que reflete, em grande parte, a secreção de IL-8 pelo epitélio infectado. A presença desses diferentes mediadores está de acordo com a observação de que prurido, espirros paroxísmicos e secreções claras ajudam a diferenciar a RAS da rinite viral, além da recorrência sazonal típica da alergia. Na rinite viral, observam-se secreções purulentas, mais espessas, e, nos esfregaços nasais, são vistos neutrófilos. Os sintomas conjuntivais são menos pronunciados e, ao exame físico, a mucosa nasal encontra-se eritematosa e edemaciada.

As influências hormonais que podem produzir congestão nasal crônica e rinorreia incluem hipotireoidismo, uso de pílula anticoncepcional, gravidez e menopausa. O uso abusivo de descongestionantes nasais tópicos (p. ex., a oximetazolina) leva à vasodilatação reflexa crônica e foi, durante muitos anos, a causa mais comum de rinite medicamentosa; porém, o abuso de cocaína e narcóticos nasais é outra causa comum dessa afecção. A obstrução nasal unilateral crônica sugere um defeito anatômico, normalmente decorrente de fratura ou desvio de septo, mas também pode ser decorrente de pólipos, corpos estranhos e tumores, que podem ser malignos. Essa história clínica requer o encaminhamento para rinoscopia (Vídeo 251-2) e, possivelmente, para tomografia computadorizada (TC) do nariz e dos seios sinusais. O desvio de septo nasal é uma causa pouco provável de congestão nasal bilateral e, nesta situação, o tratamento cirúrgico é pouco eficaz.

Uma resposta neurogênica anormal a irritantes (p. ex., ar frio, poluentes, fumaça de cigarro, odores fortes, álcool ou alimentos) é a principal característica da rinite vasomotora. Essa enfermidade é caracterizada pela disfunção da inervação autônoma do nariz. Pacientes com rinite vasomotora costumam apresentar congestão nasal crônica e drenagem de secreções para a região posterior da faringe, mas não apresentam espirros paroxísmicos, rinorreia, conjuntivite ou sintomas sistêmicos que usualmente acometem os indivíduos com RA. Além disso, os eosinófilos estão ausentes no muco nasal. Os anti-histamínicos tópicos (p. ex., azelastina nasal, olopatadina) costumam ser eficazes nessa afecção. Os pacientes afetados também respondem à terapia com corticosteroides tópicos ou atropina (brometo de ipratróprio nasal).

Uma causa cada vez mais reconhecida de congestão nasal perene e de drenagem posterior na faringe, que ocorre muitas vezes em associação com tosse e rouquidão, pode ser atribuída ao refluxo laringofaríngeo. Esses pacientes são muitas vezes assintomáticos no que diz respeito ao refluxo gastroesofágico ("silencioso"), tornando o seu reconhecimento um desafio. O eritema intra-aritenóideo visto na laringoscopia é tradicionalmente atribuído ao refluxo; no entanto, a especificidade dessa observação nunca foi determinada, e outras causas de tosse crônica podem produzir resultados idênticos. Dado que os sintomas podem não se resolver até depois de vários meses de tratamento agressivo do refluxo e dado que os inibidores da bomba de prótons, por si sós, podem não impedir o refluxo de enzimas digestivas (p. ex., a pepsina) ou de outros irritantes provenientes do estômago, pode ser complicado chegar ao diagnóstico correto. Técnicas mais recentes, incluindo o teste de impedância esofágica e os esfregaços de laringe para pepsina, constituem avanços diagnósticos promissores.

Sinusite crônica (seção seguinte) com ou sem polipose nasal pode produzir uma variedade de sintomas, incluindo rinorreia, dreno faríngeo posterior mucopurulento e congestão nasal, que podem ser confundidos com RAP. No entanto, a sinusite crônica, especialmente quando eosinófila (discutida mais adiante), é muitas vezes assintomática, e um olfato reduzido ou ausente pode ser a única reclamação. Diferentemente de sinusite aguda (infecciosa), as dores de cabeça são uma manifestação incomum de rinite perene (alérgica ou não alérgica) ou sinusite crônica, e virtualmente todos os pacientes que reclamam de "dores de cabeça de sinusite" sofrem de enxaquecas incomuns ou outras síndromes de dores de cabeça.[5] Enxaquecas incomuns geralmente produzem dores de cabeça que ocorrem em uma distribuição bilateral que envolve os ramos maxilares ou oftálmicos do nervo trigeminal; esta distribuição, especialmente quando combinada com sintomas vasomotores como congestão nasal, rinorreia e injeção conjuntiva, muitas vezes leva ao diagnóstico errôneo de sinusite crônica ou rinite. Este complexo torna-se ainda mais confuso com o reconhecimento de que os mediadores vasoativos (p. ex., histamina) liberados em associação com a rinite alérgica (ou não alérgica) podem desencadear enxaquecas. Devido a essa sobreposição de sintomas entre sinusite crônica, rinite perene e enxaquecas atípicas e suas influências sinérgicas mútuas, uma avaliação objetiva com TC ou rinoscopia é geralmente necessária para estabelecer o diagnóstico de sinusite crônica.

A rinite atrófica é caracterizada pela atrofia do epitélio nasal e é associada a queixas de congestão nasal e à percepção de um odor fétido. É observada em pacientes idosos, mas sua causa mais comum é a desvascularização secundária a cirurgias ou traumatismos nasais.

Por fim, uma doença nasal não alérgica caracterizada por grande infiltração linfocitária foi descrita e denominada rinite eosinofílica não alérgica (ou RENA). Depois de maior análise, muitos dos pacientes provam ter sinusite crônica e pólipos nasais. Pacientes com RENA apresentam sintomas semelhantes àqueles de rinite vasomotora. RENA é diagnosticada por esfregaço nasal (coloração de Hansel) para eosinófilos; no entanto, TC ou rinoscopia são necessários para descartar sinusite crônica ou polipose nasal, pois essas condições podem ser minimamente sintomáticas. Ao contrário da rinite vasomotora, a RENA responde melhor à terapia intranasal com corticosteroides intranasais.

Sinusite crônica

A sinusite crônica inclui muitos processos patológicos, como os causados por infecções bacterianas crônicas, fibrose cística, síndrome dos cílios imóveis, imunodeficiências, inflamações inespecíficas, hipersensibilidade a fungos e uma doença chamada sinusite hiperplásica eosinofílica crônica (SHEC) (Tabela 251-3).[6] Na ausência de imunodeficiência ou de fibrose cística, infecção é uma causa *muito* pouco comum de sinusite crônica. As formas não eosinofílicas de sinusite crônica refletem mais frequentemente variações anatômicas de doenças nasais (p. ex., rinite alérgica), congênitas ou adquiridas, que levam à oclusão ostial, com o desenvolvimento

secundário de infecções agudas frequentes e prolongadas. Isto, por fim, produz uma remodelação do tecido dentro dos seios frontais (com ou, mais frequentemente, sem pólipos nasais). Esses pacientes normalmente respondem às intervenções cirúrgicas que abordam o fator precipitante anatômico subjacente.

Tabela 251-3

Heterogeneidade da sinusite crônica

FENÓTIPO	CARACTERÍSTICA
Infecciosa	Muito incomum como causa de sinusite crônica Ocorre em associação com fibrose cística, deficiência imune, discinesia ciliar
Inflamatória	Reflete a remodelagem secundária à sinusite aguda recorrente e frequente Desenvolve-se após a obstrução anatômica do ósteo do seio nasal; frequentemente é resolvida após a correção cirúrgica O exame patológico mostra densas fibrilas de colágeno, metaplasia das células caliciformes e hipertrofia glandular e um infiltrado mononuclear crônico, com ou sem neutrófilos Biofilmes bacterianos contribuem para a presença e gravidade Com menos frequência associada a pólipos nasais
Hiperplásica eosinofílica	Infiltrado eosinofílico proeminente com eosinofilia sistêmica O exame patológico demonstra edema, espessamento sub-basal Associação frequente com alergias e asma Geralmente associada a pólipos nasais
Alérgica fúngica	Muitas vezes unilateral; se apresenta como infiltrado expansivo e denso em imagens de TC Associada a IgE total elevada e IgE específica para o fungo colonizador
Doença respiratória exacerbada por ácido acetilsalicílico (tríade de Samter)	Infiltrado eosinofílico intenso Geralmente associado a pólipos nasais e asma Exacerbações de doença respiratória superior e inferior (asma) após a ingestão de ácido acetilsalicílico e inibidores COX1 não seletivos

COX1 = ciclo-oxigenase 1; IgE = imunoglobulina E; TC = tomografia computadorizada.

A SHEC, que geralmente ocorre associada à polipose nasal, é uma doença inflamatória caracterizada pelo acúmulo de eosinófilos, fibroblastos, mastócitos e outras células estromais e linfócitos T_H2 junto com metaplasia de células caliciformes e hipertrofia das glândulas mucosas. O grande acúmulo de eosinófilos, porém, é a principal característica desta doença. O tecido inflamado expressa citocinas responsáveis por eosinofilopoiese (IL-5), sobrevivência (IL-3, IL-5, e GM-CSF), recrutamento (CCL11 [eotaxina]) e ativação (CCL11, CCL5 [RANTES], IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, e TNF-α). Este aspecto histológico e perfil imunológico da SHEC ostenta a impressionante semelhança com a asma. Com efeito, cerca de metade dos pacientes com SHEC tem asma, e virtualmente todos os asmáticos possuem algum componente de SHEC. Em conjunto, essas observações sugerem que SHEC e asma são doenças semelhantes, que afetam as porções superior e inferior das vias aéreas (o conceito"unificado" das vias aéreas). Enquanto a cirurgia pode ser um adjuvante terapêutico útil, tal como no caso da asma, o tratamento requer uma terapia anti-inflamatória ao longo da vida. As terapias úteis na asma, como corticosteroides tópicos e a bioterapia, que têm como alvo a IgE e IL-5, também parecem ser úteis na SHEC.[7,8]

Prevenção

Como Evitar o Alérgeno e Realizar o Controle Ambiental

Quando possível, evitar ou eliminar a fonte do alérgeno é o melhor tratamento para os pacientes com RA. São poucos os estudos sobre o impacto do controle da exposição aos alérgenos na RA, e a quantidade de redução de alérgeno necessária para aliviar os sintomas de forma eficiente é desconhecida. Esses mesmos estudos, realizados em asmáticos (Cap. 87), demonstram claramente os efeitos benéficos na hiper-reatividade brônquica, na gravidade dos sintomas e na necessidade de terapia de resgate com β-agonistas.

Evitar exposição a ácaros envolve quatro princípios: (1) remova reservatórios para crescimento de ácaros (i.e., use colchões e fronhas impermeáveis a alérgenos), (2) mantenha a umidade relativa abaixo de 50%, (3) lave a roupa de cama em água quente (55° C) para matar os ácaros, e (4) use uma máscara simples quando o pó estiver sendo agitado. Muitas das medidas de controle sugeridas para os ácaros também funcionam com os fungos, principalmente a desumidificação. Janelas, cortinas de *boxes* e plantas são locais importantes para o crescimento fúngico e podem ser tratadas com desinfetantes suaves (como o hipoclorito de uso doméstico diluído).

Em alguns tipos de habitação, principalmente cortiços, há muitas baratas, e a sensibilidade mediada por IgE é muito comum. Embora possa ser difícil matar as baratas que infestam um apartamento, é possível livrar-se delas utilizando inseticidas em *spray* e armadilhas. Deve-se ter cautela na utilização dos *sprays*, pois podem ser irritantes para os pacientes asmáticos.

Manter as janelas fechadas e utilizar o ar-condicionado reduz os alérgenos sazonais; além disso, a desumidificação provocada por esses aparelhos reduz as cargas de ácaros e fungos.

Animais de estimação, especialmente gatos, são as fontes mais previsíveis de doenças alérgicas. As descamações dérmicas animais acumulam-se nas residências por longos períodos, sendo necessários meses para eliminá-las após a retirada do animal de estimação. Embora seja difícil persuadir o paciente a se livrar de seus animais, é possível mantê-los fora na garagem ou restringir seu acesso a certas partes da casa. Cães que são mantidos em áreas externas e têm acesso à casa apenas ocasionalmente não parecem ser causas importantes de sintomatologia. A alergia a gatos constitui um problema muito mais sério, pois um único animal é capaz de depositar uma altíssima quantidade de alérgenos, e os alérgenos dos gatos permanecem no ar por períodos prolongados. Os próprios donos de gatos podem transportar esses alérgenos para salas de aula e outros ambientes em concentrações suficientes para induzir sintomas em seus colegas. O principal alérgeno de roedores é uma proteína presente na urina, e, assim como os gatos, esses animais podem depositar grandes quantidades de alérgenos em uma casa.

Tratamento

Embora as medidas para controlar a exposição possam significativamente reduzir as concentrações de alérgenos, elas não costumam promover melhoras clínicas acentuadas. Como resultado, a farmacoterapia muitas vezes é necessária.

Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos são os fármacos mais antigos usados no tratamento da RA e são considerados terapias de primeira linha. Os anti-histamínicos competem com a histamina pelos receptores H_1, que contribuem para os espirros, a coceira, a rinorreia e a conjuntivite. Os anti-histamínicos orais melhoram esses sintomas da RA, mas, em geral, não agem na congestão nasal. Eles também reduzem a ativação de mastócitos, o que diminui a secreção de histamina, cisteinil-leucotrienos e triptase por essas células. Os anti-histamínicos de primeira geração atravessam a barreira hematoencefálica, causando sedação e efeitos anticolinérgicos significativos. Além de causarem sonolência, esses medicamentos interferem na escola, no trabalho, na direção de veículos e no uso de maquinaria e, por isso, a administração desses agentes não é mais recomendada. Os anti-histamínicos de segunda geração apresentam maior tempo de ação, não atravessam a barreira hematoencefálica e não produzem sedação. Esses agentes incluem a cetirizina, a levocetirizina, a fexofenadina, a descarboxiloratadina e a loratadina. Embora menos sedativas que o composto semelhante hidroxizina, a cetirizina e a levo-cetirizina podem ocasionalmente produzir sedação. Os anti-histamínicos intranasais azelastina e olopatadina têm um início de ação mais rápido do que os anti-histamínicos orais, e refletindo as elevadas concentrações locais que eles são capazes de atingir, eles realmente têm

eficácia descongestionante. Também são distintos dos anti-histamínicos orais uma vez que são eficazes nas formas de rinite não alérgica. Nenhum estudo demonstrou de forma convincente a superioridade de um anti-histamínico oral sobre outro.

Como discutido anteriormente, o papel da histamina diminui com a progressão da estação alérgica ou da RAP, fazendo os anti-histamínicos tornarem-se menos eficazes. Os anti-histamínicos são bastante eficazes nas reações alérgicas agudas, que são mediadas principalmente pela histamina derivada de mastócitos e, de tal forma, são mais benéficos em pacientes que se expõem de forma intermitente aos alérgenos, como aqueles ocasionalmente expostos durante as polinizações. Entretanto, em pacientes que se expõem continuamente a alérgenos, como os acometidos por RAP desencadeada por alérgenos intradomiciliares ou aqueles que se expuseram por vários dias aos alérgenos sazonais, esses fármacos costumam ser apenas ligeiramente mais benéficos que os placebos.

Descongestionantes

Os descongestionantes, como a pseudoefedrina, tratam o edema nasal, mas são estimulantes brandos, e até mesmo em formulações orais podem produzir congestão de rebote (*rebound*) e dores de cabeça. Esses fármacos costumam ser combinados a anti-histamínicos para controlar todo o espectro de sintomas da RA. Os anti-histamínicos e os descongestionantes, isolados, não costumam aliviar satisfatoriamente os sintomas de pacientes com RA moderada ou grave.

Modificadores de Leucotrienos

Os modificadores de leucotrienos (zileuton, zafirlucaste, montelucaste) são comprovadamente eficazes na RA quando comparados aos anti-histamínicos, mas melhoram significativamente os espirros, a rinorreia, os sintomas oculares e a qualidade de vida dos pacientes com RAS e RAP. Essa eficácia reflete a presença e a importância destes mediadores pró-inflamatórios vasoativos na RA.

Cromoglicato Nasal

O cromoglicato nasal estabiliza os mastócitos e medeia efeitos anti-inflamatórios adicionais. Embora não seja tão eficaz quanto os corticosteroides intranasais, o cromoglicato alivia os sintomas brandos ou moderados apresentados por pacientes com RA. Seu valor é diminuído pela necessidade de aplicações frequentes (quatro vezes ao dia), pela ausência de resposta apresentada por 30% a 40% dos indivíduos e pela eficácia superior dos corticosteroides intranasais verificada em estudos controlados. O cromoglicato pode ser útil principalmente na prevenção dos sintomas (p. ex., imediatamente antes da exposição). O cromoglicato para uso oftálmico tem sido útil no controle da conjuntivite alérgica. Efeitos colaterais significativos não foram associados à sua utilização.

Corticosteroides Intranasais

Corticosteroides intranasais (fluticasona [Flonase®, Veramist®], beclometasona [Qnasl®], triancinolona [Nasacort], flunisolida [Nasarel®], budesonida [Rhinocort®], mometasona [Nasonex®] e ciclesonida [Omnaris®]) são os tratamentos mais eficientes para RA e são considerados os tratamentos de eleição para pacientes com RAS ou RAP moderados a graves.[A1] Estudos comparativos de anti-histamínicos e corticosteroides intranasais consistentemente favorecem os corticosteroides.[A2] Em estudos controlados por placebo bem realizados, os corticosteroides intranasais fornecem uma redução de 50% a 90% nos sintomas (comparados a 20% a 30% para anti-histamínicos). Diferentemente dos anti-histamínicos orais, os corticosteroides tópicos reduzem a congestão nasal, além de aliviarem a coceira, a rinorreia, os espirros *e* a conjuntivite alérgica.[9] Alguns estudos diretamente focam a influência de corticosteroides nos efeitos sistêmicos de RA — incluindo faltas ao trabalho e escola, baixa produtividade, redução de cognição e fadiga — que são frequentemente as principais reclamações de pacientes com RA; no entanto, corticosteroides intranasais significativamente melhoram a qualidade de vida, refletindo o alívio dessas reclamações. Embora eles sejam mais lentos quanto ao início de ação do que os anti-histamínicos, os corticosteroides intranasais produzem alguma melhoria clínica, de forma rápida, no espaço de 6 a 8 horas e atingem sua plena eficácia depois de vários dias de terapia.

A terapia com corticosteroides tópicos não inibe a síntese de IgE ou a desgranulação de mastócitos, considerados os dois principais determinantes do desenvolvimento da RA. Porém, os corticosteroides realmente inibem a proliferação de linfócitos T, a produção de citocinas e quimiocinas, o recrutamento de eosinófilos e basófilos, a secreção de muco, a permeabilidade vascular e a proliferação de mastócitos. O uso de corticosteroides intranasais está, portanto, associado à diminuição da eosinofilia nasal, dos números de mastócitos e da expressão de citocinas. Sua eficácia enfatiza a importância dos mecanismos não histamínicos na fisiopatologia da RA.

Várias preparações corticosteroides intranasais estão disponíveis nos dias de hoje e diferem quanto à dose, à idade mínima aprovada para administração e aos propelentes (Tabela 251-4). Nenhum estudo demonstrou a eficácia superior de qualquer uma dessas medicações. A experiência clínica com a asma (Cap. 87) sugere que pacientes refratários a um corticosteroide intranasal podem trocá-lo por outro corticosteroide mais potente; porém, sabe-se que todos esses agentes têm o mesmo valor quando os pacientes de fato aderem ao tratamento. As escolhas devem ser baseadas principalmente na preferência do paciente alérgico.

Tabela 251-4

Corticosteroides intranasais*

NOME GENÉRICO	DOSE (POR ATUAÇÃO)	IDADE MÍNIMA APROVADA	DOSAGEM COMUM
Beclometasona AQ	42 µg	6 anos	Duas vezes ao dia
Beclometasona HFA	80 µg	12 anos	Uma vez por dia
Flunisolida	25 µg	6 anos	Duas vezes ao dia
Triancinolona	55 µg	6 anos	Uma vez por dia
Budesonida	32 µg	6 anos	Duas vezes ao dia
Furoato de fluticasona	27,5 µg	2 anos	Uma vez por dia
Propionato de fluticasona	50 µg	4 anos	Uma vez por dia
Mometasona	50 µg	2 anos	Uma vez por dia
Ciclesonida	50 µg	6 anos	Uma vez por dia
Ciclesonida HFA	37 µg	12 anos	Uma vez por dia

* Corticosteroides internasais são geralmente administrados em dois *sprays* por narina.

Não há nenhuma evidência convincente sobre a absorção ou sobre reações adversas sistêmicas clinicamente significativas dos corticosteroides intranasais. Com a hidrofobicidade desses medicamentos, metabolismo local e falta de absorção de tecido pulmonar, a absorção sistêmica clinicamente importante das passagens nasais é improvável. Os corticosteroides intranasais, mesmo em doses maiores do que as recomendadas, não suprimem de forma significativa os níveis séricos ou urinários de cortisol. Há um efeito pequeno, mas estatisticamente significativo, na velocidade de crescimento no curto prazo em crianças com RAP, mas com impacto mínimo ou nulo na altura final do adulto. Os corticosteroides intranasais causam efeitos colaterais tópicos mínimos, como irritação local, secura e epistaxe. As perfurações nasais foram documentadas, mas principalmente quando havia desvascularização prévia (por traumas, cirurgias ou uso de cocaína).

Imunoterapia

A eficácia clínica da imunoterapia subcutânea para a RA causada por polens de gramíneas, bétulas e outras plantas, assim como por descamações de gatos e cães, e ácaros de poeira, foi estabelecida categoricamente em vários excelentes estudos controlados.[10] A imunoterapia diminui a gravidade da RA, reduz a necessidade de farmacoterapia e melhora de forma significativa a qualidade de vida. Em pacientes com RA severa e conjuntivite mal controlada por anti-histamínicos e corticosteroides intranasais, a imunoterapia pode reduzir a sensibilidade ao alérgeno em mais de 10 vezes, além de diminuir significativamente os sintomas totais e reduzir o uso total de medicamentos antialérgicos. A eficácia depende do uso do antígeno correto na dosagem adequada, de injeções regulares por 3 a 5 anos (entre 10 e 15 µg) e da administração de uma dose adequada do alérgeno muito maior do que a historicamente empregada.

A imunoterapia é indicada principalmente para pacientes com rinite refratária ou que apresentam efeitos colaterais muito sérios quando recebem as terapias convencionais. Uma vez que os corticosteroides intranasais não são universalmente eficazes nem aliviam completamente os sintomas em todos os pacientes, é

preciso considerar a imunoterapia como opção. Além disso, apesar do excelente perfil de segurança dos corticosteroides intranasais, muitos pacientes relutam em usá-los. Os pacientes costumam passar por pelo menos uma estação de polinização antes de considerar a imunoterapia. A imunoterapia é o único tratamento que produz modulação imune no longo prazo. Tanto o controle da exposição alergênica quanto a farmacoterapia são eficazes apenas enquanto são mantidos. Os efeitos da imunoterapia, por outro lado, persistem por muitos anos após 3 a 5 anos de terapia e podem, até mesmo, perdurar por toda a vida. Portanto, um decurso de 5 anos de imunoterapia é muito mais vantajoso do que a farmacoterapia prolongada. Muitos pacientes sentem-se atraídos pela imunoterapia devido ao seu potencial imunomodulador prolongado, à remissão da sintomatologia e ao fim da farmacoterapia diária.

A imunoterapia está associada a um pequeno risco de anafilaxia fatal (aproximadamente três fatalidades ao ano nos Estados Unidos em cerca de dois milhões de pessoas que recebem esta modalidade de tratamento). Devido ao risco de anafilaxia, a imunoterapia deve ser administrada em um local que disponha de equipamentos para reanimação e pessoal treinado. Os pacientes asmáticos apresentam um risco maior de desenvolver anafilaxia fatal e, portanto, este tratamento deve ser recomendado com cautela a estes indivíduos.

Por causa do risco de anafilaxia e da inconveniência de ter que receber imunoterapia subcutânea em uma instituição onde a avaliação e o tratamento da anafilaxia estejam disponíveis, existe um crescente entusiasmo por formas alternativas de imunoterapia, especificamente, a imunoterapia sublingual. A imunoterapia sublingual tem sido extensivamente estudada e documentada como proporcionando um benefício clínico importante, em conjunto com uma necessidade reduzida de terapia farmacológica para numerosos alérgenos, incluindo as gramíneas, ambrósia-americana e ácaros da poeira.[A3–A6] Em comparação com a administração subcutânea, a imunoterapia sublingual é suficientemente segura para permitir a sua administração em casa. Tal como acontece com a imunoterapia subcutânea, os benefícios clínicos em longo prazo são observados após a sua suspensão, apesar de as recidivas serem comuns decorridos 5 a 10 anos após o tratamento. Embora alguns estudos comparativos diretos tenham sido realizados, a preponderância de evidências sugere que a imunoterapia subcutânea fornece benefícios superiores e mais duradouros.[11]

Resumo

Muitos pacientes apresentam sensibilidade a vários alérgenos, e a imunoterapia em doses efetivas pode não ser praticável. Além disso, a imunoterapia é pouco eficaz para muitos antígenos, como os fungos. Essas questões levaram à busca de novas terapias baseadas em mecanismos imunológicos que sejam capazes de atenuar a inflamação alérgica. Muitas abordagens experimentais desenvolvidas para asma, incluindo várias terapias de anticitocinas, podem ter eficácia para RA.

Em geral, no entanto, as terapias disponíveis atualmente fornecem alívio adequado para quase todos os pacientes de RA. A persistência dos sintomas nasais com farmacoterapias direcionadas à RA deve sugerir o diagnóstico de uma forma alternativa de rinite (Fig. 251-1) ou a presença de sinusite — especialmente na presença de cefaleias — ou enxaquecas atípicas e cefaleias de rebote. Devido à alta frequência de RA na população (e maior prevalência de sensibilização alérgica), o tratamento se torna especificamente desafiador quando um paciente apresenta sintomas nasais não alérgicos e tanto RA concomitante quanto sensibilização alérgica clinicamente inócua (respostas positivas ao teste cutâneo ou resultados de imunoensaios de IgE-positivos), ocorrem na ausência efetiva de RA.

Referência de Grau A

A1. Zalmanovici Trestioreanu A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12: CD005149.

A2. Glacy J, Putnam K, Godfrey S, et al. Treatments for Seasonal Allergic Rhinitis [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013. Report No.: 13-EHC098-EF.

A3. Aasbjerg K, Backer V, Lund G, et al. Immunological comparison of allergen immunotherapy tablet treatment and subcutaneous immunotherapy against grass allergy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:417–428.

A4. Creticos PS, Maloney J, Bernstein DI, et al. Randomized controlled trial of a ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults. *J Allergy Clin Immunol.*2013;131:1342–1349.

A5. Wang DH, Chen L, Cheng L, et al. Fast onset of action of sublingual immunotherapy in house dust mite–induced allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Laryngoscope.* 2013;123:1334–1340.

A6. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA.* 2013;309:1278–1288.

Referências Gerais

1. Davies JM, Platts-Mills TA, Aalberse RC. The enigma of IgE+ B-cell memory in human subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:972–976.
2. Tengroth L, Millrud CR, Kvarnhammar AM, et al. Functional effects of Toll-like receptor (TLR)3, 7, 9, RIG-I and MDA-5 stimulation in nasal epithelial cells. *PLoS ONE*. 2014;9:e98239.
3. Walker JA, McKenzie AN. Development and function of group 2 innate lymphoid cells. *Curr Opin Immunol*. 2013;25:148–155.
4. Patterson AM, Yildiz VO, Klatt MD, et al. Perceived stress predicts allergy flares. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:317–321.
5. Marmura MJ, Silberstein SD. Headaches caused by nasal and paranasal sinus disease. *Neurol Clin*. 2014;32:507–523.
6. Sarber KM, Dion GR, Weitzel EK, et al. Approaching chronic sinusitis. *South Med J*. 2013;106:642–648.
7. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:989–995.
8. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:110–116.
9. Baroody FM, Naclerio RM. Nasal-ocular reflexes and their role in the management of allergic rhinoconjunctivitis with intranasal steroids. *World Allergy Organ J*. 2011;4(suppl):S1–S5.
10. Roche AM, Wise SK. Subcutaneous immunotherapy. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4(Suppl 2):S51–S54.
11. Dretzke J, Meadows A, Novielli N, et al. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1361–1366.

No Brasil

Na população brasileira, dados de um estudo internacional sobre asma, rinite e eczema em escolares com idades de seis a sete anos e 13 a 14 anos, conhecido como ISAAC (Internacional Study of Asthma and Allergies in Chilhood), mostram que na faixa etária de seis a sete anos a prevalência média de diagnóstico médico de rinite foi de 19,9%, enquanto entre os adolescentes variou entre 7,9 e 31,7%. A primeira fase desse estudo no Brasil (Fase I) foi concluída em 1996, com a participação de centros em Recife, Salvador, Uberlândia, Itabira, São Paulo, Curitiba e Porto Alegre, mostrando as maiores prevalências de rinites nos grandes centros urbanos. Nas cidades do Sul e Sudeste observou-se aumento de prevalência nos meses mais frios do ano, enquanto no Nordeste não houve variação sazonal na prevalência dos sintomas nasais. Sete anos depois foi realizado um novo levantamento epidemiológico (Fase III), com aumento do número de centros participantes e abrangendo todas as regiões do país. A análise dos dados obtidos não observou o que vem sendo apontado pela literatura internacional sobre o aumento da prevalência da rinite.

A rinite alérgica no Brasil é classificada em intermitente e persistente leve, moderada ou grave, conforme a frequência ou a intensidade dos sintomas.

No Brasil a maioria dos casos é provocada por ácaros da poeira domiciliar, como *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*, os principais alérgenos responsáveis pela sensibilização em nosso meio. O padrão dos sintomas é perene, uma vez que a exposição a esses alérgenos se dá de maneira contínua, ao longo do ano todo. Os alérgenos sazonais, como os polens, apresentam maior importância clínica na região Sul do país.

Bibliografia

Sole D, Sakano E. (coordenadores)III Consenso Brasileiro sobre Rinites. *Jornal Brasileiro de Otorrinolaringologia*. 2012:75.

Sole D, et al. Prevalence of asthma, rhino-conjunctivitis, and atopic eczema among Brazilian ado-lescents. *Comparison between ISAAC phase I and III, Journal of Allergy, Asthma and Immu-nology*. 2000;84:397–402.

Urticária e angioedema

Stephen C. Dreskin

Urticária

A urticária manifesta-se clinicamente como pápulas pruriginosas, edemaciadas, eritematosas e descoradas, com áreas centrais empalidecidas; o formato dessas lesões varia entre o arredondado e o ovalado e seu tamanho vai de vários milímetros a alguns centímetros. Tais pápulas são transitórias, com duração de minutos a dias (Fig. 252-1). O angioedema se manifesta como um edema sem pápulas, normalmente sem margens definidas ou eritema. Pode ser acompanhado por sensações de queimação e pressão ou dor, mas sem prurido, e distingue-se dos outros estados edematosos por frequentemente acometer os lábios, a língua, as pálpebras, as mãos, os pés ou a genitália, e apenas em raras ocasiões é visto em outras áreas do corpo. Episódios (diários, ou ao menos sintomas diários) de urticária e/ou angioedema recorrente por períodos inferiores a 6 semanas são considerados agudos; os de maior duração são crônicos. Pacientes se apresentam usualmente somente com urticária ou urticária com angioedema e isto torna-se um dilema diagnóstico, pois o angioedema, como um achado isolado, pode ser devido à ativação do sistema das cininas ou pode derivar da ativação de mastócitos (mais adiante). Raramente, os pacientes se apresentam somente com angioedema. Os termos *urticária* e *urticária/angioedema* são aqui usados como sinônimos e referem-se a doenças caracterizadas por urticária e/ou angioedema nas quais os mastócitos estão ativados.

FIGURA 252-1 Urticária extensa.
Muitas apresentações são ainda mais sutis. (De Roitt I, Brostoff J, Male D, eds. *Immunology*. 6th ed. London: Mosby; 2001.)

Epidemiologia

A ocorrência de urticária/angioedema em alguma fase da vida se dá em 15% a 25% dos indivíduos; essa enfermidade não apresenta predileção por sexo ou raça. A urticária aguda é mais comum em adultos jovens e crianças. Já a urticária crônica é mais comum em adultos e afeta mais mulheres (75% dos casos) do que homens.[1]

Biopatologia

Os mastócitos, as principais células efetoras em urticária/angioedema, são encontrados em grande número por todo o corpo, em especial no tecido conjuntivo. Após serem ativados, os mastócitos liberam rapidamente (em menos de 10 minutos) histamina, leucotrieno C_4 e prostaglandina D_2, o que causa vasodilatação, extravasamento de plasma a partir das vênulas pós-capilares para os tecidos subcutâneos e intradérmicos, e prurido. Algum tempo depois (4 a 8 horas), os mastócitos passam a

secretar citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral-α (TNF-α), interleucinas (IL-4) e IL-5, que provocam inflamação e lesões cutâneas. O angioedema se forma por meio de um extravasamento fluido similar, não superficialmente na pele, mas em regiões dérmicas e subdérmicas mais profundas.

As lesões da urticária aguda costumam ser marcadas por edema subcutâneo, com espessamento das papilas dérmicas e das fibras de colágeno e a presença de poucas células inflamatórias. A maioria dos episódios de urticária/angioedema agudo é causada por reações de hipersensibilidade imediata a fármacos ou a alimentos ou resulta de processos inflamatórios iniciados por doenças virais. Os medicamentos que mais causam urticária/angioedema são as penicilinas, as sulfonamidas, os relaxantes musculares, os diuréticos e os anti-inflamatórios não esteroides (AINES), embora qualquer fármaco que possa atuar como um hapteno seja capaz de desencadear uma resposta alérgica. Para as crianças, os principais alimentos alergênicos são leite, ovos e amendoins; já para os adultos, as alergias são principalmente desencadeadas por amendoins, nozes, peixes e mariscos, embora outros alimentos também possam causar sensibilização. Esses alérgenos se ligam às imunoglobulinas E (Ig) ancoradas a seus receptores de alta afinidade (FcεRI), levando à ativação dos mastócitos. Alguns fármacos (p. ex., os opioides, a vancomicina e os AINEs), assim como os contrastes radiológicos, podem ativar os mastócitos por um mecanismo independente de IgE (pseudoalergia). A ingestão de peixe contaminado por bactérias produtoras de histamina causa um tipo de intoxicação alimentar, por reações tóxicas a este mediador.

As lesões da urticária crônica são caracterizadas por achados edematosos similares, associados à densa infiltração inflamatória perivascular constituída por linfócitos T $CD4^-$ e $CD8^+$, eosinófilos, basófilos e neutrófilos. Alguns poucos pacientes apresentam vasculite por urticária, caracterizada por dano vascular e leucocitoclasia.

O maior subgrupo de urticária/angioedema crônico é a urticária idiopática, responsável por cerca de 70% a 80% dos casos. Recentemente, foi feito um esforço para substituir o termo *urticária idiopática crônica* pelo termo mais descritivo de *urticária espontânea crônica*. Esses pacientes apresentam sintomas na ausência de um desencadeador físico específico, exposição ao alérgeno ou doença coexistente. Metade dos pacientes com urticária idiopática tem evidência de autoimunidade baseada na presença de anticorpos IgG que podem fazer ligação cruzada de anticorpos FcεRI e/ou antitireoide. Alguns especialistas consideram esses pacientes como tendo uma entidade separada chamada de urticária autoimune, enquanto outros consideram esses pacientes como tendo urticária idiopática com evidência de autoimunidade.[2]

O estímulo físico ativa os mastócitos por mecanismos desconhecidos e é responsável por cerca de 20% a 30% dos casos de urticária crônica. A urticária física mais comum é o dermografismo (também chamado de urticária dermográfica ou urticária factícia), no qual as pápulas podem ser "escritas na pele" pelos simples atos de arranhar ou coçar. A urticária colinérgica costuma ser incluída no subgrupo das urticárias físicas, no qual o desencadeante da desgranulação mastocitária está relacionado ao estímulo colinérgico que se dá depois da exposição ao calor ou após exercício. Outros estímulos físicos podem causar urticária, incluindo frio, radiação solar, pressão, vibração e água. A urticária induzida pelo frio é, em raras ocasiões, causada por crioglobulinas. A urticária induzida pelo frio deve ser distinguida das síndromes de febre periódica associadas à criopirina, que incluem a síndrome autoinflamatória familiar induzida pelo frio e a síndrome de Muckle-Wells (ver adiante e no Cap. 261).

Em aproximadamente 1% a 2% dos pacientes com urticária/angioedema crônico, os sintomas parecem ser causados pela ingestão de substâncias (p. ex., alimentos, medicações, suplementos alimentares) ou por contactantes (p. ex., sabões, detergentes, cosméticos, produtos para cabelos ou unhas, látex), infecções concomitantes, mudanças hormonais ou doenças sistêmicas. Um alimento deve ser consumido com regularidade para causar urticária crônica. O trigo, em raras ocasiões, pode ser um desencadeante. Parasitas multicelulares (p. ex., aqueles que causam estrongiloidíase ou filariose) levam a fortes respostas mediadas por IgE e são causas importantes de urticária nas regiões onde são endêmicos. Algumas poucas pacientes relatam que a urticária somente ocorre durante a menstruação ou suas manifestações pioram neste período. Apesar de a variação hormonal estar muitas vezes associada a um agravamento da urticária, uma história detalhada pode revelar a ingestão de AINEs para o alívio de cólicas uterinas. As apresentações crônicas de urticária/angioedema podem estar associadas a episódios de doenças reumáticas, outras doenças autoimunes (incluindo a tireoidite de Hashimoto) ou neoplasias. Neoplasias ocultas, porém, são causas pouco prováveis de urticária crônica.

Manifestações clínicas

Os pacientes costumam relatar que a primeira sensação da urticária é um prurido de localização incerta que rapidamente progride para as lesões típicas da doença. A intensidade do prurido varia de um desconforto mínimo a uma sensação insuportável, que pode levar à escoriação da pele. Grupos de lesões podem surgir juntos, por um curto período de tempo, e episódios de lesões podem surgir em ondas, várias vezes ao dia. Os pacientes com urticária colinérgica costumam ter apresentações clínicas distintas, caracterizadas por lesões urticárias difusas de poucos milímetros de diâmetro suficientes para causar sudorese. O prurido é particularmente intenso e todos os sintomas costumam se limitar à pele. Uma pesquisa, na qual os pacientes com urticária crônica autoavaliaram sua qualidade de vida, revelou dramáticas deficiências de sono, além de fadiga e desconforto emocional. O angioedema pode originar-se próximo a uma pápula ou aparecer de forma independente em outras partes do corpo. Os sintomas variam de um desconforto menor a uma intensa sensação de pressão e podem levar a outros quadros, como grave falta de ar se houver comprometimento das vias aéreas. Raramente, os pacientes relatam a ocorrência de angioedema cerca de 4 a 6 horas após a aplicação de pressão local, e essa situação é denominada urticária de pressão tardia. Essa é uma condição debilitante muitas vezes difícil de tratar.

Diagnóstico

O primeiro episódio de urticária/angioedema agudo pode ocorrer na ausência de um estímulo identificável. Se as pápulas aparecerem de 5 e 30 minutos após a ingestão de fármacos ou alimentos, o paciente pode identificar a associação. À consulta médica, o melhor a se fazer é obter um histórico clínico detalhado, com atenção às substâncias ingeridas e às doenças concomitantes. A ingestão de medicações desnecessárias e suplementos alimentares deve ser interrompida e qualquer medicamento recém-adicionado deve ser trocado por um agente de estrutura química diferente. Na maioria das vezes, nenhum agente causativo é identificado e as pápulas podem ser tratadas sintomaticamente (ver adiante) por dias ou semanas, até a remissão espontânea do quadro.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial de urticária/angioedema crônicos inclui os subgrupos de urticária discutidos anteriormente: idiopática, autoimune, física, mediada por ingestão e associada a uma variedade de doenças sistêmicas.[3] Outras enfermidades que podem ser confundidas com as apresentações crônicas de urticária/angioedema incluem prurido difuso complicado por dermografismo, rubores, vasculite por urticária, urticária pigmentosa (mastocitose cutânea), mastocitose sistêmica, anafilaxia induzida por exercício e/ou por alimentos, anafilaxia idiopática, angioedema hereditário, angioedema adquirido e angioedema associado aos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) (Tabela 252-1).

Tabela 252-1

Classificação de urticária e angioedema

- I. Urticária/angioedema agudos
  - A. Reações de hipersensibilidade
    - 1. Alergia a fármacos
    - 2. Alergia alimentar
    - 3. Alergia a insetos
  - B. Idiopáticos
  - C. Reações pseudoalérgicas
    - 1. Fármacos
    - 2. Corante de contraste radiológico
  - D. Reações tóxicas
  - E. Complexo imune
    - 1. Doença sérica
    - 2. Relacionados à transfusão
    - 3. Pós-viral
- II. Urticária/angioedema crônicos
  - A. Idiopáticos
    - 1. Associados a autoanticorpos
      - a. Receptor anti-IgE (FcεRI)
      - b. Anti-IgE
      - c. Antitireoide
      - d. Outros
    - 2. Não associados a autoanticorpos
  - B. Físicos
    - 1. Dermografismo
    - 2. Colinérgicos
    - 3. Pressão atrasada
    - 4. Solares
    - 5. Frios
    - 6. Vibratórios
    - 7. Aquagênicos
  - C. Complexo imune
    - 1. Vasculite urticária
    - 2. Doença vascular do colágeno associada
- III. Urticária pigmentosa e mastocitose sistêmica
- IV. Angioedema mediado por cinina e relacionado a complemento
  - A. Angioedema hereditário
  - B. Angioedema adquirido
  - C. Angioedema induzido por inibidor da enzima conversora de angiotensina
  - D. Angioedema induzido por inibidor de renina
- V. Urticária pigmentosa e mastocitose sistêmica

Aproximadamente 95% dos pacientes com urticária/angioedema não apresentam histórico de ingestão de uma substância ou alguma doença de base que possa causar as pápulas. Porém, às vezes, é difícil para os pacientes (e também para alguns médicos) aceitar este fato, o que acaba por levar a investigações extensas, invasivas, caras e desnecessárias. O melhor "teste" para diagnosticar pacientes sem causa de base específica (i.e., desencadeante físico, doenças autoimunes, alérgenos ou doenças sistêmicas) é a realização de um histórico clínico cuidadoso e detalhado e de exame físico completo.

Excluir possíveis desencadeantes físicos é um bom começo. Exames específicos estão disponíveis para o estabelecimento do diagnóstico da maioria das urticárias físicas, incluindo o teste do dermografismo na pele e a exposição a calor, gelo, pressão, radiação ultravioleta ou água. A urticária pelo frio deve ser diferenciada das síndromes de febre periódica associadas à criopirina, caracterizadas por erupções papulares induzidas pelo frio e que agora são classificadas como síndromes febris periódicas hereditárias. A urticária solar deve ser diferenciada de outros tipos de fotossensibilidade, incluindo anomalias metabólicas (p. ex., porfiria eritrogênica) e fotossensibilidade causada por fármacos.

Muito embora os alimentos e os fármacos sejam causas infrequentes de urticária crônica, muitos pacientes não se tranquilizam até excluí-los como possíveis agentes etiológicos. Assim como na avaliação da urticária aguda, o paciente deve descontinuar o uso de todos os suplementos alimentares e medicamentos que não sejam extremamente necessários e, se possível, trocar as medicações essenciais por compostos estruturalmente não relacionados. O paciente deve então manter um diário alimentar para identificar os alimentos suspeitos, para que possam ser eliminados. Alguns alergistas usam testes cutâneos com alimentos para identificar "suspeitos" (Cap. 249), mas essa abordagem não está comprovada. Em pacientes altamente motivados, 2 semanas de uma dieta bastante restrita, geralmente à base de cordeiro e arroz, são recomendadas. Anti-histamínicos e outros medicamentos utilizados para tratar a urticária devem ser descontinuados. Se a urticária se resolver, a reintrodução de alimentos deve ser de forma controlada, para identificar o que causa o quadro clínico e reinstalar uma dieta saudável.

Infecções crônicas, incluindo sinusite, abscessos dentários, infecção gástrica por *Helicobacter pylori*, colecistite, onicomicose e *tinea pedis*, foram associadas à urticária. Relatos de casos anedóticos (isolados) indicam a resolução da urticária após o tratamento dessas infecções, mas ainda não há provas resolutas desse fenômeno. O histórico natural da urticária crônica provavelmente é responsável pela melhora espontânea coincidente após o tratamento dessas doenças, ao menos em alguns casos.

A avaliação laboratorial de um paciente com urticária típica deve, sempre, incluir hemograma completo com contagem diferencial, painel metabólico básico, enzimas hepáticas e urinálise. Os especialistas não concordam se há necessidade de maior pesquisa laboratorial. Os níveis de hormônio estimulador da tireoide e de anticorpos antitireoidianos podem ser mensurados em pacientes sem suspeita de alterações na tireoide à procura de tireoidite de Hashimoto subclínica. Os testes cutâneos para hipersensibilidade imediata a alimentos podem ser solicitados em pacientes com histórico sugestivo. Alguns especialistas não pedem nenhum desses exames. Com a maior disponibilidade de exames *in vitro* para a pesquisa de autoanticorpos anti-FcεRI, mais especialistas irão realizar esses exames. Um teste positivo para autoanticorpos anti-FcεRI é útil, pois reafirma ao paciente o fato de a urticária se dever a um processo autoimune, e não pela ingestão de substâncias ou por uma doença oculta. Os demais exames devem ser pedidos apenas em decorrência de achados positivos no histórico clínico e no exame físico.[4]

Embora não seja rotineiramente indicada em todos os casos de urticária crônica, a biópsia de pele pode fornecer informações relevantes. A indicação mais comum desse procedimento é para a exclusão da vasculite por urticária, quando as pápulas são mais dolorosas do que pruriginosas, duram mais de 24 horas ou deixam sequelas. A presença de lesão vascular, necrose fibrinoide e deposição de imunocomplexos ao exame microscópico (incluindo imunofluorescência) deve levar à consideração de causas específicas de vasculite por urticária (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico), para que um tratamento mais agressivo possa ser rapidamente instituído.

As alterações mastocitárias primárias raramente se manifestam como urticária crônica (Cap. 255). A mastocitose sistêmica é uma doença muito rara, caracterizada por números maiores de mastócitos atípicos na medula óssea, pele e outros órgãos. Os níveis séricos de triptase (uma enzima específica dos mastócitos) costumam estar elevados. Essa enfermidade costuma ser acompanhada por ruborização, urticária pigmentosa, sintomas gastrointestinais importantes, sintomas neuropsiquiátricos e/ou anafilaxia recorrente. A urticária pigmentosa é caracterizada por lesões cutâneas pigmentadas distintas, contendo ninhos de mastócitos, e dificilmente é confundida com urticária/angioedema.

Os angioedemas hereditários, adquiridos, ou associados aos inibidores da ECA serão discutidos mais adiante. Essas síndromes são caracterizadas por inchaços sem urticária e são mais bem identificadas por meio de histórico clínico detalhado, exame físico e avaliação laboratorial direcionada.[5] Uma abordagem para a avaliação e tratamento dos pacientes com urticária ou angioedema encontra-se resumida na Figura 252-2.

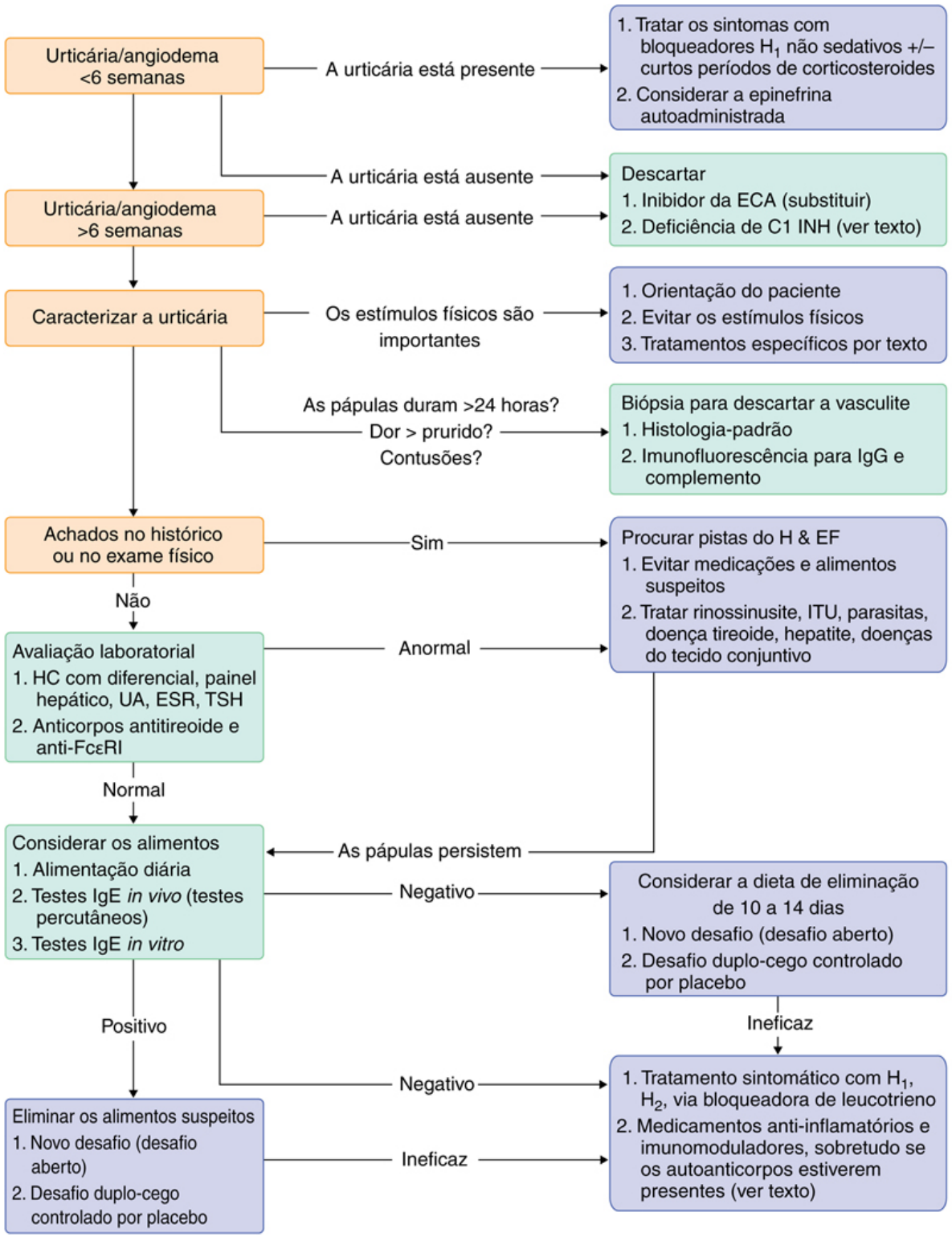

FIGURA 252-2 Avaliação e tratamento de urticária/angioedema.
O tratamento de urticária com ou sem angioedema (AE) pode ser semelhante. No entanto, o tratamento de AE sem urticária depende da causa. Se a AE é causada por um inibidor de enzima conversora de angiotensina (IECA), a interrupção da medicação é necessária. O tratamento de AE causado por uma deficiência ou disfunção do inibidor C1 (C1 INH) é discutido neste texto. O AE idiopático muitas vezes responde a tratamentos descritos para urticária/angioedema. FcεRI = receptor de alta afinidade para IgE; HC = hemograma completo; H & EF= histórico e exame físico; H_1 = antagonista do receptor da histamina 1; H_2 = antagonista do receptor da histamina 2; IgE = imunoglobulina E; IgG = imunoglobulina G; ITU= infecção do trato urinário; TSH = hormônio estimulante da tireoide; UA = urinálise.

Tratamento

A urticária aguda costuma ser autolimitante e responde bem a anti-histamínicos tipo 1 (anti-H_1). Os anti-histamínicos funcionam melhor quando são tomados profilaticamente do que após a liberação da histamina e a ligação a seu receptor. Os pacientes costumam automedicar-se ou receber prescrições de difenidramina (25 a 50 mg a cada 6 horas) ou hidroxizina (25 a 50 mg a cada 6 horas), mas podem apresentar sedação significativa. Os anti-histamínicos de segunda geração, como a

cetirizina (10 mg antes de dormir), fexofenadina (180 mg ao dia) e loratadina (10 mg ao dia) são muito mais bem tolerados e podem ser eficazes, embora doses duas a quatro vezes maiores do que as padronizadas possam ser algumas vezes necessárias. Ocasionalmente, é necessária a administração de corticosteroides por um breve período para controlar os sintomas graves. A epinefrina (0,3 mL a 1:1.000, intramuscularmente) reverte os sinais e sintomas da urticária e do angioedema de forma rápida (mas transitória). Pacientes que apresentam angioedema potencialmente fatal ou anafilaxia devem sempre ter acesso à epinefrina autoinjetável e conhecer sua indicação, a administração e o período de duração da ação. β-bloqueadores podem não só agravar a urticária, mas também interferir na ação da epinefrina. Os AINES e a codeína também podem levar à ativação mastocitária independente de IgE. Essas medicações devem ser descontinuadas, desde que isso seja clinicamente seguro.

Os anti-histamínicos anti-H_1 são a pedra fundamental da terapia para urticária/angioedema, mas, com frequência, controlam os sintomas de forma inadequada. Alguns anti-H_1 foram propostos como "preferenciais" no tratamento de subtipos particulares de urticária crônica, como a hidroxizina (25 a 50 mg três a quatro vezes ao dia) para a urticária colinérgica ou a ciproeptadina (2 a 4 mg a cada 6 horas) para a urticária induzida pelo frio. Alguns especialistas defendem o uso de múltiplos anti-histamínicos anti-H_1, a troca ou a "rotação" de agentes, ou ainda o uso em doses bem maiores do que as aprovadas pelo U. S. Food and Drug Administration (FDA).[6]

Aproximadamente 15% dos receptores de histamina na pele são do subtipo H_2 e, portanto, a adição de anti-histamínicos H_2, tais como a ranitidina (150 mg duas vezes ao dia) ou a famotidina (20 mg duas vezes ao dia), aos regimes terapêuticos anti-H_1 é lógica e provê maiores benefícios clínicos. O antidepressivo tricíclico doxepina (10 a 100 mg ao deitar) possui alta atividade anti-histamínica H_1 e H_2, e apresenta afinidade pelo receptor H_1 quase 800 vezes maior do que a difenidramina, e pelo H_2, seis vezes maior do que a cimetidina, mas seu uso pode ser limitado pela sedação que provoca e pela sua tendência para estimular o apetite, levando a um aumento de peso significativo.

Os sintomas costumam persistir apesar do uso de doses máximas ou supramáximas de anti-histamínicos. Isto não surpreende, considerando o grande número de mediadores vasoativos e pruriginosos liberados pelos mastócitos, do qual a histamina faz parte. Medicamentos antileucotrienos, como o montelucaste (10 mg ao dia) ou o zafirlucaste (20 mg duas vezes ao dia), podem ser adicionados aos anti-histamínicos com algum sucesso. Sintomas muito graves podem requerer corticosteroides sistêmicos (prednisona, 10 a 60 mg ao dia) para seu controle, mas fortes preocupações acerca dos efeitos colaterais limitam seu uso.

Sintomas refratários foram tratados com vários outros medicamentos. Acredita-se que alguns deles (agentes adrenérgicos, bloqueadores de canais de cálcio) diminuam a liberação de mediadores pelos mastócitos. Outros fármacos são anti-inflamatórios (hidroxicloroquina, sulfassalazina, dapsona, colchicina), imunomoduladores (ciclosporina, tacrolimo, micofenolato) ou antimetabólicos (azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato). Outros tratamentos para a urticária crônica autoimune incluem as imunoglobulinas intravenosas, plasmaférese e omalizumabe (anti-IgE).

Tratamentos Baseados em Evidências

Em vários estudos randomizados e controlados com placebos, demonstrou-se a eficácia de anti-histamínicos, sedativos ou não, no tratamento de urticária/angioedema crônico.[7] Se os anti-histamínicos sedativos tiverem que ser usados, a doxepina é mais eficaz do que a difenidramina, mas deve ser indicada cuidadosamente para evitar a sedação. Os antagonistas dos receptores H_2, por si sós, são ineficazes, mas uma metanálise de quatro estudos com um total de 144 pacientes demonstrou que eles são eficazes quando combinados com antagonistas dos receptores H_1.[A1] A prednisona pode ser usada em casos difíceis, mas não foi formalmente estudada. A ciclosporina (4 mg/kg/dia) mostrou ser eficiente em um estudo paralelo, randomizado, controlado por placebo, de 30 pacientes com urticária autoimune.[8] Antagonistas de receptores do leucotrieno C_4 (montelucaste, zafirlucaste) não fornecem nenhum aumento de benefício quando adicionados aos anti-histamínicos. O omalizumabe (um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao IgE e o inativa; 300 mg, SC, a cada 4 semanas) demonstrou ser eficaz em um grande ensaio clínico randomizado, controlado por placebo.[A2] Embora bem descritos em estudos de caso e usados por peritos, sulfassalazina, hidroxicloroquina, dapsona, colchicina, metotrexato, azatioprina e gamaglobulina intravenosa são agentes imunomoduladores que parecem ser eficazes mas não foram formalmente estudados.

Prevenção

É essencial encorajar pacientes com urticária crônica a aceitarem a cronicidade de sua doença e focarem atingir controle sintomático razoável com tratamentos eficientes que causem os menores efeitos colaterais. Muitos pacientes com urticárias físicas podem aprender a evitar ou minimizar o contato com os desencadeantes. Os poucos pacientes cujas doenças crônicas sejam uma característica de doença sistêmica podem encontrar alívio se a enfermidade de base for adequadamente tratada. Um excelente exemplo é a urticária crônica em pacientes com doença tireoidiana clinicamente evidente, que se resolve quando a tireoide é tratada. Para muitos pacientes, outros fatores que aumentam seus sintomas específicos podem ser identificados, incluindo estresse e ansiedade, flutuações hormonais, uso de ácido acetilsalicílico e outros AINEs e agentes que causam vasodilatação cutânea (p. ex., álcool, banhos quentes, exercícios, camas d'água aquecidas). O estresse psicossocial é comumente referido como agravante dos sintomas. Um mecanismo bioquímico plausível para este fenômeno inclui a maior liberação de neuropeptíeos cutâneos conhecidos por reduzir o limiar de desgranulação dos mastócitos.

Prognóstico

O prognóstico para a maioria dos pacientes com urticária/angioedema crônico é bom. A resolução espontânea ocorre em 12 meses em 50% dos pacientes e em 5 anos em mais 20% deles. Porém, entre 10% e 20% dos pacientes, principalmente aqueles com urticárias físicas ou autoimunes, continuam a apresentar sintomas por até 20 anos. Pacientes que apresentaram um episódio de urticária crônica que perdurou por meses ou anos podem ter uma ou mais recorrências da doença em fases mais tardias da vida.

Direções futuras

No tratamento de urticária/angioedema, a tendência atual é usar vários anti-histamínicos e outros agentes bloqueadores das ações dos mediadores produzidos pelos mastócitos. Em um futuro próximo, é provável que os pacientes sejam tratados precocemente com fármacos anti-inflamatórios e imunomoduladores. Alguns agentes em desenvolvimento para o tratamento de asma e rinite podem ser úteis no controle de urticária/angioedema, incluindo inibidores da lipo-oxigenase 5, antagonistas dos receptores de prostaglandina D_2 e anti-histamínicos não sedativos mais potentes. Fármacos que diminuem a sensibilidade dos mastócitos à desgranulação, como os inibidores de fosfodiesterase 4 e de tirosina quinase esplênica (Syk), poderão também ser usados no tratamento dessa doença. Apesar do fato de urticária/angioedema crônico não ser considerada uma doença mediada por IgE, como mencionado antes, omalizumabe (anti-IgE) tem mostrado ser muito eficaz. Isso pode ser devido a efeitos inesperados de IgE na ativação dos mastócitos. Este achado pode ter um impacto significativo em terapias futuras.[9]

Angioedema hereditário e doenças relacionadas

Definição

O angioedema hereditário (AEH) e as doenças a ele relacionadas são caracterizados por ataques recorrentes de angioedema mediados por peptídeos vasoativos como a bradicinina.[10]

Epidemiologia

O AEH afeta aproximadamente 1 em 50.000 pessoas. É uma doença autossômica dominante e, assim, afeta 50% da descendência de ambos os sexos. Frequentemente, os pacientes acabam por relatar várias gerações da família acometidas pelo AEH, mas novas mutações ocorrem e, de tal forma, um histórico familiar negativo não é incomum. O angioedema adquirido (AEA) é mais raro; afeta pessoas mais velhas que costumam apresentar gamopatia monoclonal ou doença maligna, como linfomas. O angioedema associado aos inibidores da ECA ocorre entre 0,1% e 0,2% dos pacientes tratados.[11]

Biopatologia

O AEH e o AEA são causados pela diminuição dos níveis ou pelo funcionamento anormal de uma proteína reguladora plasmática, o inibidor de C1 (deficiência de C1 INH), que controla o sistema do complemento e as vias fibrinolíticas e geradoras de cininas. Uma vez que há um gene normal, o C1 INH pode ser detectado, mas, devido ao gene anômalo, não existe em níveis suficientes para controlar a geração de cininas. A enzima C1 esterase, quando ativada, cliva dois produtos do

complemento, C4 e C2. Sem a inibição apropriada, os títulos desses componentes diminuem na circulação. O C1 INH é, também, um modulador importante da via da bradicinina, e a diminuição de sua função aumenta as taxas deste mediador. A maior síntese de bradicinina, não a presença de mediadores provenientes dos mastócitos ou a ativação do sistema complemento, leva ao extravasamento capilar e, consequentemente, ao angioedema. As alterações nos níveis de C4 e C2, embora não sejam importantes para o mecanismo fisiopatológico da doença, são úteis para o diagnóstico.[12]

No AEH tipo I (que acomete 85% dos pacientes), o gene anormal não produz C1 INH. No AEH tipo II (presente em 15% dos pacientes), o C1 INH é produzido e a proteína é antigenicamente detectável, mas não é funcional. Já no AEH tipo III (muito raro), o C1 INH está presente e é funcional, mas há uma anormalidade ainda não definida na geração dos compostos vasoativos. No AEA, fatores desconhecidos ativam o C1 e diminuem a atividade de C1 INH no plasma, ou há autoanticorpos anti-C1 INH que interferem na função da proteína. Angioedema associado a inibidores ECA é devido à inibição não intencional da enzima que desativa a bradicinina; a rota complementar não é afetada.

Manifestações clínicas

Crianças com AEH podem apresentar episódios da doença logo após o nascimento, que tendem a ser brandos. Na maioria dos pacientes, a gravidade dos ataques piora na puberdade, com episódios de inchaço (edema) que podem afetar qualquer parte da superfície externa do corpo, inclusive a genitália. As superfícies mucosas também são afetadas e pode ocorrer edema potencialmente fatal na úvula e na faringe posterior, podendo levar à asfixia. O inchaço da submucosa do trato gastrointestinal pode causar sintomas de "abdome agudo", levando a laparotomias exploratórias desnecessárias (laparotomia branca). Cerca de metade dos pacientes relata que os traumatismos, especialmente traumas relacionados à pressão local, precipitam os ataques; a mesma proporção de indivíduos observa maior frequência de ataques em períodos de estresse emocional. Os ataques em pacientes com AEA são clinicamente similares aos apresentados pelos acometidos por AEH. Em pacientes que tomam inibidores de ECA, o angioedema pode se manifestar como um grave inchaço ou simplesmente uma tosse crônica que se inicia dias ou meses após a instituição da terapia.

Diagnóstico

Os melhores exames para confirmar o diagnóstico de AEH ou AEA são as dosagens dos níveis de C1 INH e de C4, principalmente durante um ataque. As características distintivas do AEA incluem o aparecimento mais tardio e a presença de neoplasias ou paraproteinemia. Porém, os pacientes com AEA, além de apresentarem baixos níveis de C4 e C2, podem, também, ter concentrações muito diminuídas de C1, uma proteína que costuma estar inalterada no AEH. O angioedema associado aos inibidores da ECA pode começar a se manifestar em poucas horas ou muitos meses após e mesmo anos o início da terapia. O angioedema presente na urticária/angioedema é característico, uma vez que geralmente está associado a uma erupção urticariforme pruriginosa, a avaliação laboratorial é normal, não há história de terapia com um IECA e responde aos anti-histamínicos, esteroides e epinefrina.

Tratamento

Ataques Agudos de Angioedema Hereditário

O concentrado C1 INH purificado a partir do plasma humano (Berinert®; 20 unidades/kg por via intravenosa), o icatibant, um antagonista do receptor 2 da bradicinina (Firazyr®; 30 mg SC), e o ecalantide, um inibidor da calicreína (Kalbitor®; 30 mg SC), foram todos aprovados pelo FDA para as crises agudas de AEH. Se esses fármacos não estiverem disponíveis, o tratamento de angioedema das vias respiratórias deve incluir epinefrina racêmica (1:1.000) aplicada nas vias respiratórias por nebulização e por injeções intramusculares (0,2 a 0,3 mL de 1:1.000 em intervalos de 20 a 30 minutos). A adição de anti-histamínicos para sedação pode auxiliar. Os médicos devem estar preparados para realizar entubações nasotraqueais, preferencialmente em centro cirúrgico em condições de fazer traqueostomia, se for necessário. Os ataques agudos podem ser abrandados pela administração de duas unidades de plasma fresco congelado (PFC) para compensar a falta de C1 INH, mas, em raras ocasiões, este procedimento aumenta o edema, o que talvez reflita a maior disponibilidade de substratos para a geração de cininas. Portanto, o PFC pode ser útil no tratamento de ataques agudos que não acarretam risco de morte, mas não é recomendado para edema laríngeo que ameace a vida.[13]

Tratamento no Longo Prazo de Angioedema Hereditário

Os andrógenos atenuados, como o danazol (50 a 200 mg até duas vezes ao dia), aumentam a síntese de C1 INH, causando uma acentuada melhora da sintomatologia em pacientes com AEH. Os efeitos colaterais masculinizantes costumam ser brandos, mas podem ser problemáticos. Esses fármacos são absolutamente contraindicados na gravidez. O C1 INH concentrado (1.000 unidades IV a cada 3 ou 4 dias) é aprovado como tratamento no longo prazo, mas é muito caro. Muitos pacientes com uma doença relativamente leve ou episódios pouco frequentes são tratados com a terapia "*on-demand*" quer com C1 INH, icatibanto ou ecalantide.[14]

Profilaxia

Os pacientes devem ser tratados profilaticamente antes de procedimentos dentários ou outros que envolvam trauma ao tecido. Aqueles tratados com andrógenos atenuados, agentes antifibrinolíticos, FFP (duas unidades intravenosamente) ou C1 INH concentrado (500 unidades subcutaneamente) têm menos ataques.

Angioedema Adquirido

O tratamento do AEA é similar ao do AEH, mas a terapia definitiva requer a cura da doença de base.

Angioedema Associado a um Inibidor da ECA

O tratamento do angioedema associado ao uso de IECA inclui anti-histamínicos e epinefrina ou ambos, conforme necessário, e a descontinuação do uso desses inibidores. O inibidor de renina direto aliscireno é também associado a um risco significativo de angioedema. Raros indivíduos desenvolvem angioedema quando tomam bloqueadores do receptor da angiotensina. Esses pacientes são mais propensos a ter angioedema idiopático do que angioedema devido ao uso de bloqueador do receptor da angiotensina.

Tratamentos com Base na Evidência

A terapia atual para o AEH nos Estados Unidos inclui tanto o tratamento profilático quanto o tratamento *on-demand*, centrado no paciente com episódios agudos. A administração profilática de esteroides anabólicos e de concentrado de C1 INH[A3] demonstrou em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, uma redução significativa do número de ataques agudos. O tratamento *on-demand* para os episódios agudos demonstrou ser eficaz com C1 INH,[A4] icatibanto[A5] [A6] e ecalantide.[A7] O ecalantide apresenta apenas benefícios marginais para o tratamento do episódio agudo de angioedema induzido por um IECA no contexto do departamento de emergência.[A8]

Prognóstico

No longo prazo, o prognóstico dos pacientes com AEH depende, em grande parte, do fenótipo da doença (frequência de ataques laríngeos), da capacidade do paciente para tolerar andrógenos atenuados e do acesso do paciente ao concentrado C1 INH, icatibanto ou ecalantide. O uso repetido desses medicamentos para os episódios agudos recorrentes parece ser seguro e eficaz.[15] Para a maioria dos pacientes, a expectativa de vida é normal. O AEA costuma se resolver com o tratamento da doença de base, mas o prognóstico definitivo depende da natureza de cada enfermidade. O angioedema associado ao uso de IECA se resolve quando a medicação é removida.

DIREÇÕES futuras

Nos últimos anos, tem havido um progresso drástico na disponibilidade de fármacos para o AEH.[16] Num futuro próximo, o objetivo principal basear-se-á na terapia feita à medida de cada paciente individualmente e no controle de custos.

Referência de Grau A

A1. Fedorowicz Z, van Zuren EJ, Hu N. Histamine H_2-receptor antagonists for urticaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3: CD008596.

A2. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013;368:924–935.

A3. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363:513–522.

A4. Riedl MA, Bernstein JA, Li H, et al. Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112:163–169.

A5. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363:532–541.

A6. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B_2 receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107:529–537.

A7. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363:523–531.

A8. Lewis LM, Graffeo C, Crosley P, et al. Ecallantide for the acute treatment of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a multicenter, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2014;65:204–213.

Referências Gerais

1. Zuberbier T. Chronic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12:267–272.
2. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*. 2013;68:27–36.
3. Lang DM. Evidence-based diagnosis and treatment of chronic urticaria/angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35:10–16.
4. Sanchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J*. 2012;5:125–147.
5. Tarbox JA, Gutta RC, Radojicic C, et al. Utility of routine laboratory testing in management of chronic urticaria/angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107:239–243.
6. Zuberbier T. Pharmacological rationale for the treatment of chronic urticaria with secondgeneration non-sedating antihistamines at higher-than-standard doses. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:9–18.
7. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1270–1277.
8. Trojan TD, Khan DA. Calcineurin inhibitors in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12:412–420.
9. Lang DM. A critical appraisal of omalizumab as a therapeutic option for chronic refractory urticaria/angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:276–279.
10. Altman KA, Naimi DR. Hereditary angioedema: a brief review of new developments. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:923–930.
11. Vasekar M, Craig TJ. ACE inhibitor-induced angioedema. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12:72–78.
12. Caballero T, Baeza ML, Cabanas R, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:333–347.
13. Bork K. Current management options for hereditary angioedema. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12:273–280.
14. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10:50.
15. Malbrán A, Riedl M, Ritchie B, et al. Repeat treatment of acute hereditary angioedema attacks with open-label icatibant in the FAST-1 trial. *Clin Exp Immunol*. 2014;177:544–553.
16. Altman KA, Naimi DR. Hereditary angioedema: a brief review of new developments. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:923–930.

Anafilaxia sistêmica, alergia alimentar e alergia a ferroadas de insetos

Lawrence B. Schwartz

Definição

A reação anafilática sistêmica, uma forma de hipersensibilidade imediata, ocorre quando os mastócitos, e, possivelmente, os basófilos, são estimulados a secretar mediadores com potentes ações vasoativas e de contração da musculatura lisa que provocam uma resposta sistêmica. Embora os mastócitos de vários órgãos possam estar envolvidos, dependendo da distribuição do estímulo provocador, os principais alvos incluem os sistemas cardiovascular, cutâneo, respiratório e gastrointestinal, locais em que estas células são abundantes. A anafilaxia sistêmica pode ocorrer quando essas células são ativadas por um alérgeno que liga a imunoglobulina (Ig) E, ou hipersensibilidade imediata clássica, e quando são ativadas por rotas alternativas.

Epidemiologia

As avaliações da incidência anual de anafilaxia sistêmica e da prevalência de pessoas que apresentam o risco de desenvolver uma reação anafilática sistêmica estão comprometidas pela imprecisão das medidas diagnósticas. Aproximadamente 1.500 a 2.000 mortes nos Estados Unidos por ano são atribuídas à anafilaxia sistêmica. Estima-se que a incidência de casos não fatais se situe entre os 10 e 100 casos por 100.000 pessoas/ano. Uma pesquisa aleatória telefônica pública envolvendo 1.000 adultos, realizada em 2011 e projetada para estimar a prevalência da anafilaxia sistêmica por toda a vida, detectou uma história pessoal positiva em 7,7% dos participantes, que diminuiu posteriormente para 1,6%, ao utilizar critérios rigorosos com base na gravidade (hospitalização e "ocorrência do sentimento de que a sua vida estava em perigo") e no envolvimento de, pelo menos, dois sistemas de órgãos, incluindo o sistema respiratório ou cardiovascular ou ambos.[1] Em crianças e adolescentes,[2] dado que a alergia alimentar é mais comum, é possível que a incidência de anafilaxia seja mais elevada. Uma outra pesquisa que envolveu cerca de 1.000 pacientes de risco, também foi realizada focalizando indivíduos que tiveram uma história de algum tipo de reação alérgica generalizada, tendo-se identificado a ocorrência de anafilaxia sistêmica em cerca de um terço deles. Quer nas pesquisas públicas, quer nas pesquisas envolvendo pacientes, os sintomas respiratórios ou cutâneos ocorreram, cada um deles, em mais de 50% das situações, enquanto os sintomas cardiovasculares, neurológicos e gastrointestinais foram reconhecidos em menos de 50%. Entre os pacientes, os medicamentos foram o fator desencadeante mais comum, seguido por picadas de insetos, alimentos, alérgenos ambientais e a exposição ao látex, mas a lista de agentes causais era extensa e, em alguns casos, desconhecida. Cerca de metade das reações ocorreu em casa, 14% em uma instituição hospitalar ou clínica e 6% a 7% na residência de um membro da família ou de um amigo, no trabalho ou em um restaurante. Entre os adolescentes, estima-se que uma em cada quatro reações ocorre pela primeira vez fora de casa, e, como tal, a formação prestada em ambiente escolar e à equipe da universidade também é essencial.[2] Os antibióticos e meios de contraste radiológico são os fatores desencadeantes mais comuns nos hospitais. No período perioperatório, as reações anafiláticas sistêmicas ocorrem com uma frequência de cerca de 1 em 3.500, sendo os relaxantes musculares os mais comuns, mas os antibióticos, o látex, os agentes de indução anestésica e outros fármacos também podem ser os culpados.[3]

A anafilaxia a alimentos e a ferroadas de insetos são responsáveis, cada uma, por cerca de 100 mortes ao ano. A maioria das reações anafiláticas fatais à inoculação de venenos se inicia até 30 minutos após a ferroada. As reações alimentares e de inseto mais fatais e muitas reações a fármacos são precedidas por uma reação de hipersensibilidade leve imediata ao mesmo alérgeno. O reconhecimento de que esses eventos anteriores são um fator de risco importante para anafilaxias fatais futuras deve levar à implantação de um plano de ação para prevenir e lidar com tais reações.

A alergia alimentar é encontrada em cerca de 6% das crianças menores de 3 anos de idade e em 3% dos adultos; esses indivíduos estão sob risco de anafilaxia induzida pelos alimentos. A maioria dessas crianças perde sua sensibilidade alérgica ao leite de vaca, ao ovo, ao trigo ou à soja em torno de 5 anos de idade; por outro lado, a sensibilidade a amendoins, nozes e frutos do mar é mais duradoura. Cerca de 20% das crianças perdem a sensibilidade ao amendoim ao atingir a idade escolar, mas uma pequena porção desses indivíduos volta a ser alérgica a este alimento em fases mais tardias da vida, principalmente se continuarem a evitar seu consumo.

O látex provoca reações anafiláticas em um pequeno mas significativo grupo de indivíduos, principalmente nos pacientes que foram submetidos a vários procedimentos cirúrgicos nos primeiros anos de vida, como os portadores de espinha bífida ou de alterações congênitas do trato urinário, e nas pessoas frequentemente expostas a este material, como os profissionais médicos. Estima-se que a prevalência da hipersensibilidade ao látex varie de 1% a 6% na população geral e seja próxima aos 10% entre os profissionais da área de saúde regularmente expostos a ele. Durante um período de 5 anos, o U.S. Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos reuniu aproximadamente 1.100 relatos de anafilaxia induzida pelo látex, incluindo 15 mortes. A eliminação de luvas de látex em pó e a disponibilidade de luvas que não sejam de látex diminuíram a prevalência desse problema. A hipersensibilidade de contato é diagnosticada pelo teste de contato, e a hipersensibilidade imediata é diagnosticada pelo exame da IgE específica contra o látex realizado *in vitro*. Reagentes para testes cutâneos de alergia ao látex ainda não foram aprovados pelo FDA.

Biopatologia

Etiologia

Os mediadores produzidos pela ativação de mastócitos e basófilos iniciam muitos dos sinais e sintomas de anafilaxia. Estas células constitutivamente expressam o receptor de alta afinidade para IgE, FcεRI, nas superfícies dessas células. Consequentemente, as células estão sempre armadas pela IgE específica de antígeno, a qual é produzida por indivíduos sensíveis e permite que as células respondam a antígenos que agregam complexos IgE-FcεRI em suas superfícies. Intervenções terapêuticas buscam prevenir a ativação dessas células e bloquear a produção ou ação de seus mediadores. Sem dúvida, outras células além dos mastócitos e basófilos também participam da reação anafilática sistêmica, principalmente as que expressam FcεRI. Os eosinófilos, os monócitos, as células apresentadoras de antígenos e as células epiteliais podem ser induzidos a expressar esse receptor, afetando, assim, a intensidade, a duração ou o caráter das reações anafiláticas.

A maior parte da ativação dos mastócitos dependente de IgE ocorre em sítios locais e causa uma doença local. A conjuntivite alérgica, a rinite alérgica ou a asma alérgica, por exemplo, normalmente ocorrem quando um alérgeno entra em contato com a superfície mucosa correspondente de um indivíduo sensibilizado e se difunde em tecidos onde os mastócitos residem. Acredita-se que, na anafilaxia sistêmica, o alérgeno (ou um agonista não alérgico) se distribua sistemicamente, ativando os mastócitos em locais distantes. Isso ocorre mais facilmente com a administração parenteral do alérgeno e é mais improvável que aconteça com a administração oral, por inalação ou por contato cutâneo ou ocular direto. A ativação dos mastócitos em locais perivasculares deve ter maior efeito nas respostas vasculares sistêmicas. Além disso, a capacidade de resposta dos vários sistemas de órgãos aos mediadores dos mastócitos pode ser influenciada por fatores locais. Embora mediadores liberados em um local tecidual devam, em tese, entrar na circulação e afetar locais remotos, a maioria dos mediadores vasoativos é rapidamente metabolizada.

Alérgenos

Os alérgenos que mais comumente causam reações anafiláticas incluem os medicamentos, o veneno de insetos, os alimentos, os contrastes radiológicos, as injeções de imunoterapia e o látex (Tabela 253-1). A maioria dos alérgenos compreende proteínas ou glicoproteínas que funcionam como antígenos completos, tendo sido reconhecidos pelo menos dois epítopos pelos diferentes anticorpos IgE, capazes de gerar reações de hipersensibilidade imediata em um indivíduo sensibilizado sem processamento adicional. A atividade de protease que alguns alérgenos possuem, tais como os antígenos Der p1 dos ácaros do pó no domicílio, pode facilitar sua penetração nas mucosas. Outros têm domínios de ligação lipídicas, como os Der p2, que aumentam sua potência antigênica. As reações anafiláticas a um anticorpo monoclonal humanizado, o cetuximabe, podem ocorrer durante a primeira exposição, devido à IgE contra uma parte de carboidrato não humano, o alfa-gal, que foi feito

com recurso a células animais e conjugado com o anticorpo humanizado recombinante que é expresso. Este anticorpo IgE parece formar-se contra o alfa-gal presente nas secreções dos carrapatos, causando também reações anafiláticas retardadas 3 a 6 horas após a ingestão de carnes vermelhas, que contêm alfa-gal.

Tabela 253-1

Causas de anafilaxia sistêmica

MEDIADA POR IgE (ANAFILAXIA)	NÃO MEDIADA POR IgE (ANAFILACTOIDE)
Picadas de inseto	Ácido acetilsalicílico
Alimentos	Contraste radiológico
Fármacos	Exercício
Látex	Narcóticos, vancomicina
Extratos de alérgenos	Autoimune
	Idiopática

IgE = imunoglobulina E.

Ao contrário dos antígenos completos, porém, a maior parte dados fármacos age como haptenos. Eles se ligam de forma covalente a proteínas endógenas na circulação, nos tecidos ou nas células; estes complexos agem como alérgenos multivalentes. A multivalência é importante para a hipersensibilidade imediata, pois a ligação cruzada de duas moléculas de IgE na superfície das células agrega moléculas de FcεRI, que então transmitem um sinal de ativação para a célula. Os antígenos monovalentes não são capazes de induzir a liberação de mediadores, já que se unem a moléculas de IgE sem causar sua ligação cruzada.

A exposição ao alérgeno deve levar à sensibilização antes que uma reação de hipersensibilidade imediata possa ocorrer. Este processo, que leva pelo menos 1 semana, envolve o processamento do antígeno por células apresentadoras de antígenos, que então apresentam os peptídeos antigênicos a linfócitos T auxiliares (*helper*) 2 (T_H2). Essas células selecionam, estimulam e instruem os linfócitos B alérgeno-específicos a mudar a classe de imunoglobulinas que produzem, de IgM ou IgG para IgE. A produção de interleucina-4 (IL-4) ou IL-13 por células T_H2 e a ligação do ligante de CD40 de T_H2 ao CD40 das células B são essenciais para essa mudança de classe de anticorpo. Consequentemente, a anafilaxia não ocorre normalmente na primeira exposição a um alérgeno (fase de sensibilização) porque é provável que o antígeno já tenha desaparecido quando a IgE específica para o antígeno estiver sendo produzida, mas pode ocorrer após exposições subsequentes.

Alimentos

A maioria dos casos de *anafilaxia induzida por alimentos* em crianças ocorre em resposta ao ovo, ao amendoim, ao leite de vaca, ao trigo e à soja; nos adultos, essas reações são principalmente causadas por amendoim, nozes e frutos do mar. As reações às sementes, como às de gergelim, parecem estar se tornando mais importantes; além disso, vários outros alimentos mostraram ser alérgenos relevantes em certos indivíduos. Alguns pacientes têm a *síndrome de alergia oral*, que normalmente ocorre em indivíduos sensíveis a alérgenos de pólen, sendo que suas IgE específicas para o pólen reagem cruzadamente com determinados alérgenos alimentares, tais como a ambrósia-americana com o melão ou a bétula com o pêssego ou a maçã. Além disso, os epítopos de alimentos envolvidos são normalmente conformacionais (em vez de lineares), sendo, por isso, mais facilmente destruídos pelo aquecimento (cozimento), pelos ácidos no estômago ou por proteases no intestino e, assim, raramente progridem para reações sistêmicas.

A *anafilaxia dependente de exercício associada à alergia alimentar* ocorre quando um indivíduo sensível se exercita algumas horas após ingerir o alimento para o qual ele é sensível, mas não quando o alimento é ingerido sem exercícios. Camarão e trigo são frequentemente implicados. O exercício parece aumentar a permeabilidade intestinal aos antígenos alimentares, que entram na circulação sistêmica. Ácido acetilsalicílico e agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) também agem aumentando a permeabilidade intestinal. Recomenda-se evitar os alimentos implicados entre 4 e 6 horas antes de se exercitar.

Picada de Inseto

As famílias de *Hymenoptera* mais responsáveis pelas reações alérgicas são a *Apidae* (abelhas melíferas e mamangabas), a *Vespidae* (vespão, *yellow jackets* e *paper wasps*) e a *Formicidae* (formigas lava-pés). Os principais alérgenos das abelhas são a fosfolipase A_2 (Api m 1), a hialuronidase (Api m 2) e a melitina (Api m 4). As proteínas do veneno da mamangaba exibem reatividade imunológica cruzada com as das abelhas, apesar da ausência da melitina. Os venenos vespídeos apresentam reatividade cruzada entre eles e incluem uma proteína denominada antígeno 5, fosfolipase e hialuronidase; a hialuronidase das vespas reage cruzadamente com a das abelhas. A toxicidade do veneno da formiga lava-pés é causada principalmente por vários alcaloides, que não são alergênicos. As reações de hipersensibilidade imediata ao veneno da formiga lava-pés são dirigidas a uma fosfolipase que reage de forma cruzada com a enzima similar das vespas e a várias outras proteínas que são antígenos únicos. Os alérgenos presentes no veneno da formiga lava-pés reagem de maneira cruzada com os encontrados no veneno do escorpião. Um indivíduo pode exibir uma reação anafilática na primeira exposição a uma ferroada de inseto se tiver sido previamente sensibilizado com um veneno de outro inseto que reaja de forma cruzada. Ao contrário dos insetos que ferroam, os alérgenos dos insetos que picam, como os da ordem *Diptera* (pernilongos, mosquitos, mosquitos-pólvora, moscas), têm origem salivar e não reagem cruzadamente com os alérgenos dos venenos dos himenópteros. A anafilaxia a esas proteínas salivares parece ser incomum, mas a obtenção precisa de dados epidemiológicos é prejudicada porque, com frequência, as pessoas não percebem que foram ferroadas e pela falta de reagentes diagnósticos comerciais de boa qualidade.

Látex

Os alérgenos do látex são derivados da seringueira, *Hevea brasiliensis*. A dermatite irritativa é a mais frequente reação de contato e não está relacionada à imunidade adaptativa. A hipersensibilidade de contato, resultante da imunidade mediada por células direcionada contra substâncias químicas haptênicas adicionadas ao látex durante seu processamento, produz uma reação local similar à causada pela hera venenosa que pode aparecer 1 dia depois que o indivíduo sensível foi exposto. Por outro lado, a hipersensibilidade imediata ocorre quando a IgE é produzida contra proteínas naturalmente encontradas neste produto de origem botânica. As vias de exposição cutânea (materiais elásticos), mucosa ou intravascular (cateteres), oral (balões) ou respiratória (luvas de látex com talco) foram bem documentadas e geralmente apresentam sinais e sintomas elícitos dentro de minutos após a exposição. As reações cruzadas mediadas por IgE entre as proteínas do látex e os alérgenos encontrados em alguns alimentos frescos, como banana, castanha, abacate, *kiwi*, pêssego, pimentão e tomate, foram relatadas e podem exigir sua eliminação da dieta.

Agonistas não Dependentes de IgE

A maioria dos agentes estranhos que desencadeiam anafilaxia não dependente de IgE não precisa ser processada e pode ativar os mastócitos já na primeira exposição. Entre eles, encontram-se os contrastes radiológicos, os opioides, como a codeína e a morfina, e a vancomicina (Tabela 253-1). A dose, a velocidade de administração e as variações individuais de sensibilidade são determinantes da gravidade da reação. Quanto aos contrastes radiológicos, é menos provável que meios de baixa força iônica e iso-osmolaridade causem uma reação sistêmica do que os meios de alta força iônica e hiperosmolaridade. A vancomicina produz um evento de ativação dos mastócitos não dependente da IgE, conhecido como *síndrome do homem vermelho*, geralmente envolvendo rubor e, por vezes, urticária, mas sem comprometimento cardiovascular, a menos que seja infundida muito rapidamente; e essas reações, em geral, podem ser evitadas através da redução da taxa de administração do antibiótico, reduzindo-se assim seus níveis de pico.

Os ativadores endógenos dos mastócitos incluem os neuropeptídeos, como a substância P, a neurocinina A, o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e as anafilatoxinas do sistema complemento, C3a e C5a. Ainda não foi demonstrado se a secreção ou a geração endógena desses peptídeos pode causar uma ativação dos mastócitos intensa o suficiente para produzir uma anafilaxia sistêmica. Por exemplo, uma síndrome semelhante ao choque anafilático ocorreu em pacientes que realizavam hemodiálise quando expostos a uma membrana de hemodiálise contaminada, que foi associada à ativação do complemento sem a ativação detectável de mastócitos, e a infusão de heparina contaminada com sulfato de condroitina hipersulfatado levou a uma situação de choque através da ativação da via de contato e, presumivelmente, por levar à produção de bradicinina.

Ácido Acetilsalicílico e AINEs

A hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico normalmente se manifesta por meio de uma reação respiratória ou cardiovascular, embora algumas vezes ocorra uma sobreposição de sintomas.[4] As reações respiratórias incluem broncospasmo, congestão nasal e rinorreia, podendo estender-se além do trato respiratório e causar cólica

abdominal, diarreia aquosa e urticária. Reações cardiovasculares clinicamente idênticas à reação anafilática sistêmica induzida por alérgenos e o choque também podem ocorrer. Na maioria dos casos, tais reações parecem ser mediadas farmacologicamente (não pela IgE) e, nos pacientes sensibilizados, podem ocorrer com o uso de qualquer um dos inibidores da ciclo-oxigenase 1 (COX-1). Apesar de os inibidores da COX poderem desviar o metabolismo do ácido araquidônico para a via da lipo-oxigenase, ainda não foi descoberto um mecanismo que explique a ativação dos mastócitos. Os inibidores seletivos de COX-2 parecem ser relativamente seguros em pacientes asmáticos com intolerância ao ácido acetilsalicílico, mas podem ainda causar reações cardiovasculares naqueles apresentando esta manifestação. De forma menos comum, a sensibilidade se dá com somente um medicamento dessa classe, sendo causada por moléculas de IgE dirigidas contra uma porção única do fármaco. Os mastócitos humanos também expressam o receptor de IgG de baixa afinidade, FcγRIIa, que quando agregado por complexos imunes de IgG é capaz de ativar mastócitos, podendo, pelo menos em teoria, contribuir para alguns episódios de anafilaxia.[5]

Estímulos Físicos

Estímulos físicos podem precipitar anafilaxia sistêmica em certos indivíduos. Episódios podem ocorrer em resposta a exercícios, calor, radiação solar, vibração, pressão ou frio. A anafilaxia dependente do exercício está algumas vezes associada à ingestão de qualquer alimento, independentemente de a sensibilidade ter sido documentada ou não, ocorre dentro de algumas horas após a alimentação, e pode ser evitada retardando-se a realização do exercício até várias horas após a refeição.

Autoimunidade e Mutações que Ativam o Kit

Alguns pacientes apresentam surtos espontâneos de anafilaxia sem um estímulo óbvio. Aqueles com mastocitose sistêmica (Cap. 255) estão particularmente propensos à anafilaxia sistêmica, talvez por terem mastócitos em demasia e por esses mastócitos manterem uma mutação de ativação adquirida somaticamente da tirosina quinase Kit que ativa seu estado de ativação.[6] Um corolário disso é que a anafilaxia sistêmica após uma picada de inseto pode ser uma manifestação de apresentação da mastocitose, principalmente se houver um nível elevado de triptase sérica basal (mais adiante).[7] Uma patologia relacionada, a *síndrome de ativação dos mastócitos*, inclui pacientes com patologias clonais de mastócitos, refletidas por essas mesmas mutações Kit, que têm episódios recorrentes de anafilaxia mas podem satisfazer ou não os critérios de diagnóstico para mastocitose sistêmica.[8] Uma coorte de pacientes, descrita em 2014, possuía níveis elevados de triptase sérica basal, atopia e patologias do tecido conjuntivo, bem como episódios de anafilaxia espontânea ou de anafilaxia desencadeada pelo calor, exercício, vibração, estresse emocional, alimentos não específicos ou traumatismo físico pequeno, herdando este fenótipo em um padrão autossômico dominante, mas não tendo mutações discerníveis no seu gene *c-Kit*, o que sugere que mutações em outros genes podem aumentar o risco de anafilaxia.

Sabe-se que alguns casos de urticária crônica estão associados a anticorpos IgG e IgM dirigidos contra o FcεRI ou a IgE.[9] Nesses casos, postulou-se que a ativação do sistema complemento e a geração de anafilatoxinas na superfície dos mastócitos agem em sinergia com a ativação mediada pelo FcεRI. Essas reações podem ocorrer, preferencialmente, na pele porque os receptores de anaflotoxina são expressos no tipo de mastócito predominante na pele, mas não no tipo predominante no pulmão. É possível que um processo autoimune análogo, embora especulativo, seja capaz de ativar os mastócitos localizados na parede dos vasos sanguíneos, causando uma reação anafilática.

A anafilaxia mediada por progesterona autoimune, *anafilaxia catamenial*, que tende a ocorrer logo antes da menstruação, é incomum mas bem documentada, e pode responder a intervenções médicas ou cirúrgicas para evitar as menstruações.[10]

Fisiopatologia

Os mastócitos participam tanto da imunidade inata quanto da adaptativa (Cap. 255). Essas células se desenvolvem nos tecidos periféricos a partir de progenitores na medula óssea, primariamente sob a influência do fator de células-tronco, o ligante para o receptor de tirosina quinase chamado Kit. Por possuírem moléculas de IgE específicas para o alérgeno, os mastócitos são ativados por alérgenos multivalentes, que causam uma reação cruzada entre as moléculas de IgE e as moléculas do FcεRI associadas que estão presentes em sua superfície. Isto pode ser importante na defesa contra certos parasitas que desencadeiam uma resposta de IgE intensa. Experimentos realizados em roedores sugerem que os mastócitos também podem ser ativados diretamente por certos produtos microbianos, levando à secreção de mediadores que recrutam neutrófilos. Essa resposta inata pode limitar a disseminação bacteriana até que uma resposta imunológica adaptativa mais potente se desenvolva. A ativação dos mastócitos por peptídeos endógenos, como a substância P ou o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, pode influenciar processos biológicos básicos, como a cicatrização de feridas e a angiogênese. Ainda é controverso se o papel desempenhado pelos mastócitos humanos nesses processos biológicos e imunológicos é essencial e não redundante. Entretanto, o seu papel central na hipersensibilidade imediata é claro.

Os mediadores liberados pelos mastócitos incluem mediadores pré-formados armazenados em grânulos secretores, alguns dos quais são preferencial ou exclusivamente produzidos por mastócitos, produtos lipídicos recém-gerados, os quais não são biomarcadores precisos para mastócitos e incluem metabólitos do ácido araquidônico e uma variedade de citocinas e quimiocinas. A histamina, produzida a partir da histidina pela ação da histidina descarboxilase, é a única amina biogênica armazenada em todos os grânulos dos mastócitos e dos basófilos humanos. Após ser liberada pelos mastócitos ou basófilos, a histamina se dissemina livremente e interage com os receptores H_1, H_2, H_3 e H_4. Os receptores H_1 são encontrados nas células endoteliais, nas células musculares lisas e nos nervos sensoriais; quando estimulados, pode ocorrer contração da musculatura lisa dos brônquios e do trato gastrointestinal, relaxamento da musculatura vascular lisa, aumento da permeabilidade das vênulas pós-capilares, vasoconstrição da artéria coronária e prurido — sinais e sintomas geralmente associados à reação anafilática sistêmica. O bloqueio dos receptores H_1 no sistema nervoso central (SNC) parece causar sonolência. Os receptores H_2 são encontrados nas células parietais do estômago e, em menor concentração, nas células inflamatórias, no epitélio brônquico, no endotélio e no SNC. Pode ocorrer um aumento transitório da produção ácida no estômago mediada pelo receptor H_2 durante a reação anafilática sistêmica, mas é mais provável que esse efeito seja clinicamente significativo quando os níveis de histamina estão cronicamente elevados, como ocorre na mastocitose sistêmica. Os receptores H_3são primariamente encontrados nas células do SNC. Os receptores H_4 são expressos por células hematopoiéticas, como os mastócitos, os basófilos, os eosinófilos e os linfócitos e podem modular alguns aspectos da inflamação, como o recrutamento eosinofílico, além de prurido. Após sua secreção pelos mastócitos e basófilos, a histamina é rapidamente metabolizada em metil-histamina inativa e ácido metilimidazol acético.

A prostaglandina D_2 (PGD_2) é o principal produto do ácido araquidônico catalisado pela COX e secretado pelos mastócitos ativados, mas não é produzido pelos basófilos. A PGD2 se liga aos receptores acoplados à proteína G, CRTH2 e DP. Tanto a COX-1 quanto a COX-2 estão envolvidas na produção de PGD_2 pelos mastócitos. Consequentemente, um inibidor da COX que atue nas duas enzimas pode ser melhor do que aquele que bloqueia seletivamente as respostas mediadas pela PGD_2 durante a anafilaxia, que podem incluir hipotensão, broncospasmo e inibição da agregação plaquetária e o eritema cutâneo assintomático prolongado.

O leucotrieno C_4 (LTC_4) é liberado tanto pelos mastócitos quanto pelos basófilos após sua formação a partir do ácido araquidônico e da glutationa, e é catalisado em sequência, primeiro pela 5-lipo-oxigenase e pela proteína ativadora da 5-lipo-oxigenase e depois pela LTC sintase. A conversão em LTD_4 e LTE_4, que também têm atividade biológica, ocorre no espaço extracelular. Esses leucotrienos peptídicos se ligam aos receptores de cisteinil leucotrieno 1 ($CysLT_1$) acoplados à proteína G, nas células musculares brônquicas, epiteliais e endoteliais, e nos leucócitos, e ao $CysLT_2$, na musculatura lisa vascular, nas células endoteliais e epiteliais, nos leucócitos e no músculo cardíaco. O LTE_4 pode ter afinidade seletiva pelo receptor P2Y, grp99. Os leucotrienos peptídicos causam broncoconstrição, secreção de muco, recrutamento de eosinófilos, aumento da permeabilidade vascular, diminuição da contratilidade cardíaca, vasoconstrição das artérias coronárias e das artérias periféricas, vasodilatação das vênulas e uma resposta cutânea em queimadura, com pápula e rubor. Antagonistas de $CysLT_1$ (montelucaste, zafirlucaste), mas não de $CysLT_2$, assim como um inibidor da 5-lipo-oxigenase (zileuton), estão atualmente disponíveis aos pacientes.

O fator de ativação de plaquetas (PAF, do inglês, *platelet-activating factor*) é gerado a partir de 2-liso-glicero-3-fosforilcolina quando um grupo acetil é colocado no sn-2 carbono do glicerol por acetiltransferase. O PAF ativa as plaquetas, mas também é um potente mediador vasoativo, que aumenta a vasodilatação e a vasopermeabilidade, e um leve constritor muscular, que é capaz de induzir broncospasmo. O PAF é gerado tanto por mastócitos quanto por basófilos, além de outros tipos de células. Níveis elevados de PAF e níveis baixos de acetil-hidrolase PAF circulante, que convertem PAF de volta a PAF-liso inativo ao remover a metade de sn-2 acetil, foram associados à anafilaxia sistêmica induzida por alimentos mais grave.

Esfingosina-1-fosfato (S1P) é gerada a partir da esfingosina por quinase esfingosina em mastócitos ativados e outros tipos de células, e pode afetar a resposta vascular durante a anafilaxia sistêmica.

Os mastócitos são a principal fonte da proteoglicana heparina e de certas proteases. Todos os mastócitos expressam β-triptase e uma subpopulação dessas células também expressa quimase, carboxipeptidase mastocitária e catepsina G (assim como os neutrófilos e monócitos). Os mastócitos que expressam apenas triptase são chamados de células MC_T; aqueles que também expressam outras proteases são designados células MC_{TC}. A triptase madura é armazenada nos grânulos secretores de todos os mastócitos e é liberada durante a desgranulação das células ativadas; níveis séricos agudos constituem um biomarcador clínico para a ativação dos mastócitos.

Por outro lado, as formas precursoras da triptase (pró-triptase) são secretadas espontaneamente pelos mastócitos em repouso; níveis basais séricos refletem a carga corporal total de mastócitos, constituem um critério menor de diagnóstico para mastocitose sistêmica, e servem como um biomarcador para o risco anafilático em indivíduos sensibilizados por alérgenos. Os MC_{TC}, mas não as células MC_T, expressam o CD88, o receptor de C5a e, portanto, são ativados pelo fator C5a do complemento. Os basófilos são relativamente deficientes nestas proteases, mas expressam igualmente o CD88.

As citocinas (fator de necrose tumoral-α [TNF-α, do inglês, *tumor necrosis factor-α*]; interleucinas [IL]-4, 5, 6, 8, 13 e 16; fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos [GM-CSF, do inglês, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*]; fator básico de crescimento de fibroblastos [bFGF, do inglês, *basic fibroblast growth factor*]; fator de crescimento do endotélio vascular [VEGF, do inglês, *vascular endothelial growth factor*]) e as quimiocinas (IL-8, proteína quimiotática de monócito-1 e a proteína inflamatória de monócito-1α) representam outra dimensão de mediadores liberados pelos mastócitos e basófilos. Apesar de não serem produzidos unicamente por esses tipos celulares, o potencial vasoativo e inflamatório de tais mediadores pode afetar a gravidade e a duração da anafilaxia. Com o desenvolvimento e os testes clínicos de antagonistas seletivos das citocinas e quimiocinas mais importantes, os papéis desses mediadores na patogenia da anafilaxia serão mais bem compreendidos.

Diagnóstico

A anafilaxia sistêmica pode ser diagnosticada clinicamente em tempo real por critérios de consenso, descritos na Figura 253-1.[11-13] O início agudo de sinais cutâneos de hipersensibilidade imediata, juntamente com hipotensão ou comprometimento respiratório na aparente ausência de exposição alérgica, o rápido início de sinais de hipersensibilidade envolvendo ao menos dois órgãos entre os sistemas cutâneos, gastrointestinais, respiratório e cardiovascular após a exposição a um provável alérgeno, ou o início rápido de hipotensão após a exposição a um alérgeno conhecido podem ser usados para diagnosticar anafilaxia sistêmica — que às vezes pode ser confirmada com precisão no laboratório ao demonstrar-se a IgE específica de antígeno (sensibilização) e um nível de soro agudo de triptase (ativação de mastócito) total (maduro e pró-) maior que o nível basal obtido em no mínimo 2 horas após todos os sinais e sintomas terem desaparecido. Deve-se esperar por pelo menos 2 semanas após o evento precipitante para a realização de testes cutâneos ou a determinação *in vitro* da presença de IgE antígeno-específica para prevenir resultados falso-negativos. Alergias a veneno de inseto também foram avaliadas por desafios de picadas experimentais, mas estes não são recomendados para avaliação de rotina. Nas alergias alimentares, maior resposta de trigo e exacerbação a testes cutâneos de puntura e maiores títulos de IgE a alérgenos específicos estão associados a reações mais graves. Provocações orais com alimentos são realizadas em determinadas circunstâncias, tomando-se o cuidado de minimizar o risco de anafilaxia sistêmica. Essas reações alérgicas a alimentos envolvem sensibilização por IgE e mecanismos dependentes de IgE, devendo ser diferenciadas de uma variedade de outros tipos de reações adversas alimentares, incluindo intolerância à lactose devido à deficiência de lactase, enterocolite induzida por alimentos em crianças (em reação a leite de vaca, soja ou grãos) e doença celíaca associada à ingestão de glúten presente no trigo e em outros grãos.

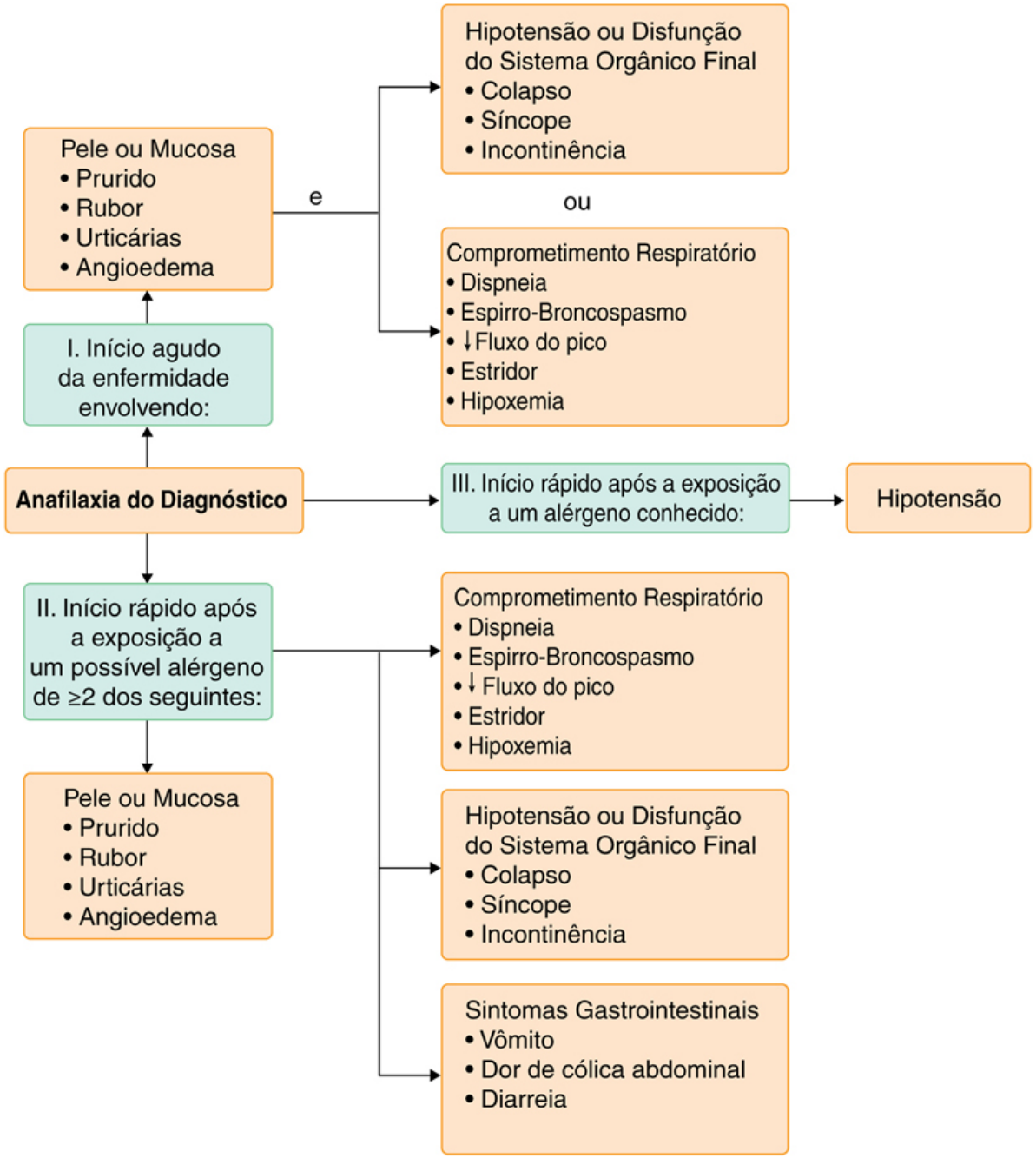

FIGURA 253-1 Diagnóstico clínico de anafilaxia sistêmica.
Início agudo de anafilaxia sistêmica na aparente ausência de exposição de alérgeno significa que os sinais e sintomas se desenvolvem em minutos a várias horas, enquanto o início rápido após a exposição a um alérgeno provável ou conhecido significa que os sinais e sintomas começam a ocorrer dentro de minutos a várias horas após essa exposição. Baseado em Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. (De Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:391-397.)

Um aumento do nível de triptase total (acima da linha basal) sérica aguda, que apresenta seu pico 15 a 60 minutos após o aparecimento dos sinais ou sintomas de anafilaxia e, em seguida, diminui com uma meia-vida de cerca de 2 horas (os níveis normais da linha basal variam de 1 a 11 ng/mL), indica que ocorreu a ativação de mastócitos. Durante um estudo experimental de anafilaxia induzida por picada de inseto, o aumento do nível de triptase estava intimamente relacionado com a queda na pressão arterial média, o que indica que a magnitude da ativação de mastócitos é o principal determinante da gravidade clínica. Embora o aumento do nível de triptase total sérica durante um suposto episódio de anafilaxia sistêmica possa ser útil para distinguir a anafilaxia de outras condições no diagnóstico diferencial, as elevações não podem ser detectadas após a anafilaxia provocada pela ingestão de alimentos, ou, em geral, se a gravidade anafilática ou é modesta (ocorrendo sem nenhuma hipotensão) ou local (ocorrendo com edema da laringe), ou se a amostra aguda foi recolhida fora do tempo ideal. Desconhece-se se existem vias anafiláticas dependentes de IgE que não necessitam da ativação de mastócitos, mas que, em vez disso, envolvem a ativação de basófilos, mas estas têm sido consideradas para a anafilaxia provocada pela ingestão de alimentos alérgenos. A histamina plasmática, dado ser rapidamente metabolizada, não é tão prática como a triptase sérica ou plasmática para detectar anafilaxia. No entanto, os níveis de histamina ou metil-histamina urinária também podem refletir os níveis globais de histamina liberada, acumulando-se na urina durante a reação de anafilaxia e ficando armazenada na bexiga até a micção; porém, seus níveis são afetados pelos alimentos ingeridos que contêm histamina, por bactérias das mucosas produtoras de histamina e pela variabilidade do metabolismo da histamina. A PGD_2, que é produzida por diversos tipos de células, incluindo os mastócitos ativados, é rapidamente metabolizada a $PGF_{2\alpha}$, e os níveis urinários deste metabólito devem estar elevados na urina formada durante o episódio de anafilaxia.

Níveis basais elevados de triptase sérica total também parecem ser um fator de risco para aumentar a gravidade de anafilaxia sistêmica mediada por veneno de inseto, talvez em parte devido a um distúrbio clonal de mastócitos subjacente com a ativação da mutação no c-kit. Maiores estudos irão determinar se os níveis séricos de triptase basal devem orientar a terapia para indivíduos sensíveis a veneno assim como aqueles com outras sensibilidades alérgicas. Outros fatores de risco para anafilaxia sistêmica grave incluem um evento alérgico anterior àquele alérgeno e pressão arterial alta, especialmente se este último for tratado com β-bloqueadores não específicos ou inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA).

Baixos níveis séricos de PAF acetil-hidrolase, que metaboliza PAF, e de ECA, que metaboliza bradiquinina, foram associados à anafilaxia sistêmica grave induzida por alimentos. Ainda não há definição se o metabolismo lento de PAF e a bradiquinina poderiam permitir que esses mediadores tenham uma função em tais reações, e se terapias com mediadores específicos seriam clinicamente úteis em tais reações.

Diagnóstico Diferencial

A anafilaxia deve ser distinguida de uma variedade de distúrbios com apresentações semelhantes. A síncope vasovagal causa diaforese, náusea, hipotensão e bradicardia, mas sem urticária e taquicardia. Doenças que se apresentam com rubor podem ser benignas e não apresentar nenhuma relação com a anafilaxia, ou podem ser uma manifestação de condições patológicas, como a síndrome carcinoide (Cap. 232), que não está normalmente associada à urticária e à hipotensão grave, ou o feocromocitoma (Cap. 228), que causa episódios de hipertensão. A detecção precisa dessas últimas condições encontra-se fora do âmbito deste capítulo. Ataques de pânico e disfunção das cordas vocais podem ser difíceis de diferenciar da reação anafilática, especialmente com base somente no histórico clínico; todavia, devem ser considerados diagnósticos diferenciais. Episódios agudos de angioedema hereditário e adquirido (Cap. 252) devido à deficiência do inibidor da C1 esterase não estão associados à urticária pruriginosa e duram mais do que os episódios de anafilaxia. O choque devido à ativação do complemento pela tubagem contaminada da hemodiálise, conduzindo à geração de anafilatoxinas C3a e C5a, ou à ativação do sistema de contato por um contaminante de sulfato de condroitina hipersulfatado em preparações de heparina, que leva à produção de bradicinina, pode ocorrer sem envolver a ativação de mastócitos. A intoxicação pela toxina escombroide (envenenamento de peixes por histamina) ocorre entre 5 e 90 minutos após a ingestão de histamina presente usualmente em peixes que não foram armazenados corretamente e se apresenta com rubor, palpitação, cefaleia e sintomas gastrointestinais. Ela dura várias horas e tanto sua duração quanto sua gravidade dependem da quantidade de histamina que foi ingerida. Essa intoxicação geralmente responde aos bloqueadores dos receptores H_1 e H_2, mas há casos em que são necessárias a administração de epinefrina e hidratação intravenosa. A doença do soro aguda, as várias síndromes de ativação celular, o choque séptico mediado por endotoxina e a síndrome do choque tóxico mediado por superantígenos se apresentam com febre, o que não é uma característica da reação anafilática. A hipoglicemia, as convulsões e os eventos pulmonares ou cardíacos primários também devem ser diferenciados da anafilaxia.

Em alguns casos, a anafilaxia sistêmica ocorre em conjunto com uma outra patologia. Por exemplo, um homem de 65 anos de idade, após ter sido picado por uma vespa, queixou-se de tontura e falta de ar, tendo ficado com hipotensão e urticária, e respondeu ao tratamento com epinefrina intramuscular, mas também referiu pressão no peito; o eletrocardiograma revelou infarto da parede inferior do miocárdio. Os níveis séricos agudos tanto de triptase quanto das enzimas cardíacas estavam elevados, indicando que tinha ocorrido tanto um episódio de anafilaxia quanto um episódio de infarto do miocárdio.

É importante incluir a mastocitose sistêmica (Cap. 255) no diagnóstico diferencial da anafilaxia. Em adultos, uma mutação somática de ativação do gene para Kit nos progenitores dos mastócitos resulta na hiper-reatividade de mastócitos e em um excesso de mastócitos no organismo. A doença pode regredir espontaneamente em crianças com essa patologia, mas isso não é comum em adultos. Os pacientes com número excessivo de mastócitos estão em maior risco de anafilaxia, e esta pode ser uma manifestação inicial de mastocitose sistêmica. Por exemplo, uma reação anafilática a uma ferroada de inseto, em especial na ausência de IgE específica contra o seu veneno (devido a agonistas diretos mastocitários), sugere a possibilidade de mastocitose sistêmica. Os testes de diagnóstico da mastocitose sistêmica podem incluir uma biópsia da lesão de pele quando há suspeita de urticária pigmentosa e uma biópsia de medula óssea, cada uma corada para mastócitos através de coloração imuno-histoquímica antitriptase e anti-Kit (CD117). Os achados de granulomas de mastócitos (critério importante) e numerosos mastócitos fusiformes (critério menor) na biópsia de medula óssea, juntamente com os mastócitos que expressam CD2 ou CD25, uma mutação Kit D816V e um nível elevado de triptase sérica basal total (>20 ng/mL) durante um intervalo clinicamente quiescente (critérios menores) são usados para diagnosticar mastocitose sistêmica. As recomendações da Organização Mundial da Saúde para o diagnóstico englobam um critério importante e um menor ou três critérios menores. A síndrome de ativação dos mastócitos pode ser diagnosticada quando a anafilaxia espontânea ocorre em associação com apenas dois desses critérios menores.

Tratamento

Consequências fatais na anafilaxia são decorrentes principalmente da constrição das vias aéreas ou da hipotensão. Assim, o tratamento agudo da reação anafilática sistêmica requer a avaliação da patência das vias aéreas, da pressão sanguínea e das condições cardíacas do paciente (Fig. 253-2).[14] Epinefrina, entubação, traqueostomia e o uso de extensores de volume ou de vasopressores podem ser necessários. Os pacientes que exibem quaisquer sinais e sintomas de hipotensão devem ser imediatamente colocados na posição de Trendelenburg, o que pode prevenir a progressão para o choque anafilático ou para o que foi chamado de *síndrome do ventrículo vazio*, uma vez que quase todas as mortes por hipotensão anafilática são precedidas por síncope que ocorre na posição sentada ou em pé. A administração intramuscular de epinefrina (0,2 a 0,5 mg nos adultos e 0,01 mg/kg [até o máximo de 0,3 mg] em crianças, repetido a cada 5 a 30 minutos, conforme necessário) é a medida mais importante a ser tomada, e quanto mais precocemente for aplicada durante o curso de uma reação anafilática, melhor será o resultado. Alternativamente, a administração intravenosa de uma solução de epinefrina (1 mg/100 mL de solução, começando a 30 a 100 mL/hora), titulada à menor taxa eficaz de infusão, pode ser realizada. A epinefrina relaxa a musculatura lisa dos brônquios e melhora o tônus vasomotor e a permeabilidade vascular, contrabalançando, assim, o broncospasmo, a hipotensão e o edema tecidual. Entretanto, os benefícios da epinefrina devem ser avaliados com relação às suas desvantagens nos pacientes mais velhos e naqueles acometidos por doença vascular cerebral ou coronariana, hipertensão, diabetes, hipertireoidismo, cardiomiopatia ou glaucoma de ângulo fechado, nos quais eventos adversos, como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou edema pulmonar, podem ser precipitados. Os pacientes que fazem uso de β-bloqueadores podem ser resistentes à epinefrina; nestes casos, o glucagon (1 a 5 mg/hora IV) ou a vasopressina (2 a 40 UI IV) podem ser utilizados. O oxigênio deve ser administrado por cânula nasal. A inalação de broncodilatadores pode aliviar o broncospasmo. A administração parenteral de anti-histamínicos H_1 (difenidramina, 1 a 2 mg/kg, dose máxima de 50 mg) e H_2 (ranitidina, 50 mg em adultos e 1 mg/kg em crianças, IV administrados em 5 minutos) pode prevenir a progressão de alguns dos sinais e sintomas, principalmente da urticária e do prurido, mas é pouco provável que reverta a hipotensão ou o edema tecidual. A prednisona (20 mg oralmente) ou o Solu-Medrol® (40 mg IV) podem reduzir o risco de uma reação prolongada ou a fase tardia da anafilaxia bifásica, mas provavelmente não oferecem benefício na fase aguda.

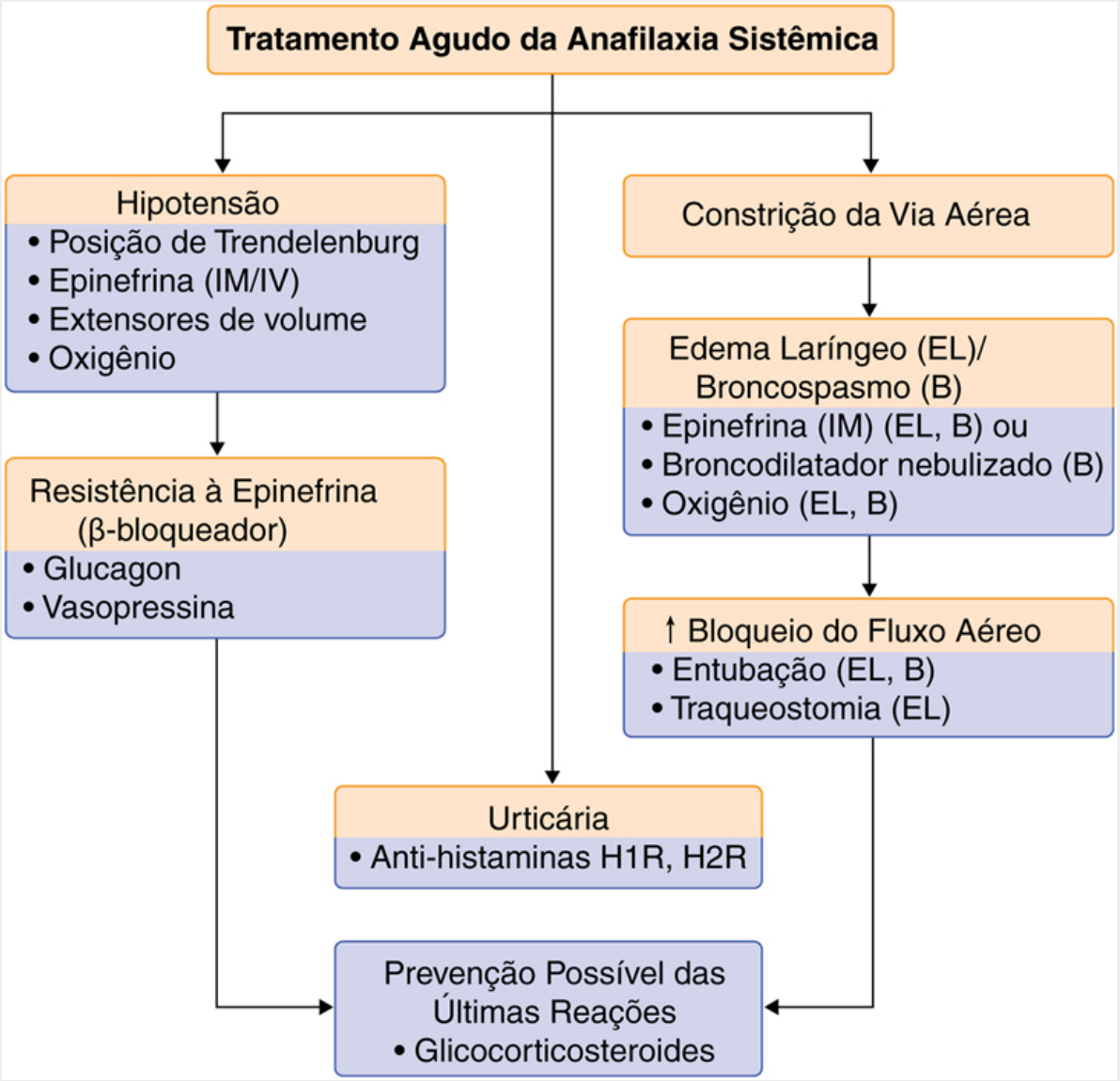

FIGURA 253-2 **Tratamento agudo de anafilaxia sistêmica.**
B = broncospasmo; EL = edema laríngeo; H1R = receptor de histamina-1; H2R = receptor de histamina-2, IM = intramuscular.

Prevenção

Os pacientes que tiveram uma reação anafilática apresentam risco maior de sofrer outro episódio. Esses indivíduos devem usar uma pulseira de alerta e serem instruídos a usar a epinefrina (p. ex., EpiPen®), que devem levar consigo. Recomenda-se que evitem o uso de β-bloqueadores não específicos e de inibidores da ECA, pois eles podem piorar a gravidade de um episódio de anafilaxia, e os β-bloqueadores interferem claramente no tratamento β-agonista. Em pacientes com episódios recorrentes de anafilaxia, o uso profilático de bloqueadores dos receptores H_1 e H_2 é útil. Em tese, um antagonista dos leucotrienos e um inibidor da COX ofereceriam benefício adicional, mas isso ainda não foi bem estudado. Finalmente, deve-se considerar o uso da ciclosporina (3 a 5 mg/kg/dia) nos casos difíceis de anafilaxia recorrente devido à sua habilidade em inibir a ativação dos mastócitos *in vitro* e *in vivo* na urticária crônica. O omalizumabe neutraliza a IgE livre, e relatos ocasionais mostram o benefício no controle tanto da urticária como dos episódios espontâneos de anafilaxia em pacientes com mastocitose, mas não está atualmente aprovado pelo FDA para esta indicação. Glicocorticoides não inibem a ativação dos mastócitos *in vitro* ou as respostas imediatas a alérgenos em testes cutâneos *in vivo*, mas, no entanto, podem ser benéficos em alguns pacientes que apresentam anafilaxia recorrente.

As síndromes anafiláticas específicas apresentam considerações terapêuticas únicas. A terapia anti-IgE em indivíduos alérgicos a amendoim pode aumentar o limiar de sensibilidade numa média de meio amendoim a quase nove amendoins.[A1] A sensibilidade a veneno de inseto pode ser seletivamente tratada com imunoterapia a veneno,[A2]que diminui dramaticamente o risco de anafilaxia em resposta a ferroadas futuras.[15] As reações aos contrastes radiológicos podem ser prevenidas ou atenuadas pela administração prévia de prednisona e bloqueadores de receptores H_1 e H_2. Os pacientes alérgicos à penicilina em geral devem evitar os antibióticos β-lactâmicos, mas podem ser dessensibilizados quando há uma necessidade premente de um antibiótico desta classe (p. ex., penicilina para o tratamento de neurossífilis). No entanto, a dessensibilização é temporária; quando o medicamento for eliminado do corpo, a alergia provavelmente voltará. A anafilaxia catamenial pode responder ao análogo do hormônio liberador da gonadotrofina (Lupron®), à ooforectomia ou aos estrogênios conjugados. Os pacientes com mastocitose sistêmica, além de medidas farmacológicas profiláticas, devem evitar o uso de agonistas diretos dos mastócitos, como codeína, morfina e vancomicina. Os pacientes com intolerância ao ácido acetilsalicílico podem ser dessensibilizados, mas então devem continuar a ingerir uma dose diária de ácido acetilsalicílico para manter o estado de dessensibilização, beneficiando-se, assim, de um melhor controle da asma e da regressão de quaisquer pólipos nasais que possam estar presentes. Os pacientes com alergia alimentar ou a látex devem evitar o agente causador, embora resultados preliminares da terapia de neutralização com anti-IgE e imunoterapia oral indiquem que essas medidas podem fornecer alguma proteção nos indivíduos sensíveis ao amendoim expostos inadvertidamente a pequenas porções deste alimento. Pesquisas futuras devem produzir intervenções mais eficazes e duradouras que reduzam o risco anafilático (incluindo melhores regimes de dessensibilização) e revertam de forma mais eficaz os sinais e sintomas desta doença potencialmente fatal.

Referência de Grau A

A1. Anagnostou K, Islam S, King Y, et al. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383:1297–1304.

A2. Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, et al. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10: CD008838.

Referências Gerais

1. Wood RA, Camargo Jr CA, Lieberman P, et al. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:461–467.
2. Gupta RS. Anaphylaxis in the young adult population. *Am J Med*. 2014;127(1 suppl):S17–S24.
3. Mertes PM, Tajima K, Regnier-Kimmoun MA, et al. Perioperative anaphylaxis. *Med Clin North Am*. 2010;94:761–789.
4. Kowalski ML, Stevenson DD. Classification of reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013;33:135–145.
5. Jonsson F, Mancardi DA, Zhao W, et al. Human FcgammaRIIA induces anaphylactic and allergic reactions. *Blood*. 2012;119:2533–2544.
6. Soucie E, Brenet F, Dubreuil P. Molecular basis of mast cell disease. *Mol Immunol*. 2015;63:55–60.
7. Alvarez-Twose I, Bonadonna P, Matito A, et al. Systemic mastocytosis as a risk factor for severe Hymenoptera sting-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:614–615.
8. Valent P, Akin C, Arock M, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157:215–225.
9. Viegas LP, Ferreira MB, Kaplan AP. The maddening itch: an approach to chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24:1–5.
10. Bauer CS, Kampitak T, Messieh ML, et al. Heterogeneity in presentation and treatment of catamenial anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111:107–111.
11. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:477–480.
12. Simons FE, Ardusso LR, Dimov V, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;162:193–204.
13. Lieberman PL. Recognition and first-line treatment of anaphylaxis. *Am J Med*. 2014;127(1 suppl):S6–S11.
14. Casale TB, Burks AW. Hymenoptera-sting hypersensitivity. *N Engl J Med*. 2014;370:1432–1439.
15. Golden DBK. Advances in diagnosis and management of insect sting allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111:84–89.

No Brasil

Com relação à alergia a venenos de insetos no Brasil, existem algumas particularidades. Ao contrário do Hemisfério Norte, em que os gêneros de vespas mais frequentes são Dolichovespula, Vespula e Vespa, no Brasil as espécies mais encontradas são dos gêneros Polistes (*Polistes versicolor*), Polybia (*Polybia ignobilis* e *Polybia paulista*), Agelaia (*Agelaia pallipes*), Apoica (*Apoica pallida*) e Brachygastra (*Brachygastra* sp.). Em estudos realizados no Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo encontrou-se maior frequência de urticária em pacientes alérgicos à formiga, de síncope em alérgicos à abelha e tontura em alérgicos à vespa. Além disso, em testes cutâneos para investigação de alergia a ferroadas de vespas o uso de extratos importados teve positividade de apenas 53,1% nos casos de alergia, enquanto o uso de extratos com o veneno específico da vespa brasileira responsável pelo acidente teve positividade de 83,7%. Isso ressalta a importância de uso de extratos produzidos a partir das espécies de vespas presentes em cada região, tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento da alergia a ferroada de vespas. Outros trabalhos desse mesmo grupo permitiram a identificação de alguns componentes de venenos de vespas brasileiras, como a fosfolipase A1 da *Polibia paulista* e o antígeno 5 e serino-proteases da *Agelaia pallipes*, o que pode ter utilidade futura para diagnóstico de alergia aos venenos desses insetos.

Em relação às alergias alimentares o amendoim não é um alérgeno importante como algumas frutas, como kiwi, manga, pêssego, melão, mamão e outras, todas com potencial reatividade ao látex da borracha. Recentemente pesquisadores da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo identificaram um novo alérgeno da mandioca (Man e 1), alimento comum no Brasil. Reações anafiláticas importantes foram observadas com esse alimento, inclusive com reatividade cruzada com o látex.

Bibliografia

Esher SHG. *Características clínicas das reações por venenos de Hymenoptera e valor diagnóstico da determinação de IgE sérica específica nas alergias provocadas por esses insetos*. São Paulo: Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004: 95p.

Morato Castro FF, Palma MS. *Alergia a venenos de insetos*. 1 ed. São Paulo: Editora Manole Ltda; 2008: v.01.

Santos KS, et al. Allergic reactions to manioc (Manihot esculenta Crantz): Identification of novel allergens with potential involvement in latex-fruit syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;18:1–3.

Alergia a fármacos

Leslie C. Grammer

Definição

As reações adversas a fármacos (RAFs) são reconhecidas como importantes problemas de saúde pública, já que resultam tanto em morbidade quanto em mortalidade. Uma RAF é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma resposta nociva e indesejada a um fármaco administrado na dose geralmente prescrita em pacientes humanos. A definição farmacológica clássica de RAFs por Rawlins e Thompson as separam em dois tipos principais: reações tipo A, que são previsíveis e dependentes da dose; e reações tipo B, que são imprevisíveis e não dependentes de dose. As reações tipo B são responsáveis por 10% a 25% de todas as RAFs e incluem alergia afármacos. O Comitê Revisor de Nomenclatura da OMS define *alergia a* fármacos como uma reação de hipersensibilidade para qual um mecanismo imunológico definido, seja um processo mediado por célula T ou por célula B (anticorpos), é documentado. A maioria dos estudos epidemiológicos publicados refere-se às RAFs em geral, e não à alergia a fármacos de forma específica, já que a demonstração dos mecanismos mediados por células T ou B é difícil e o agente culpado pelas reações imunes pode ser apenas um metabólito do fármaco.

Epidemiologia

A alergia a fármacos é responsável por morbidade, mortalidade e custos socioeconômicos que, embora significativos, costumam ser subestimados. Os dados atuais devem ser avaliados com cuidado, uma vez que envolvem diferentes populações, definições de RAFs e alergia a fármacos diversos e metodologias distintas, especialmente no que diz respeito à análise dos resultados obtidos. O *Boston Collaborative Drug Surveillance Program* coletou informações de todas as RAFs observadas em 4.031 pacientes hospitalizados durante um período de 6 meses. Foi reportada uma incidência de 6,1%, dos quais 42% foram casos graves e 1% causou a morte do paciente. Usando um sistema de detecção automática em um hospital da cidade de Salt Lake, Claussen e coinvestigadores identificaram 731 RAFs entre 36.653 pacientes internados. Um fato surpreendente dessa pesquisa foi a constatação de que apenas 12,3% desses casos foram relatados pelos médicos do hospital. Lazarou, em uma metanálise de 33 estudos prospectivos realizados nos Estados Unidos, relatou que 15% dos pacientes internados apresentaram RAF e que a frequência de internação motivada por fármacos variou entre 3% e 6%. A maioria dos outros estudos que se seguiram apresentou resultados similares.[1] As informações epidemiológicas acerca das alergias a fármacos em indivíduos não hospitalizados e na população em geral são ainda mais limitadas e costumam estar concentradas em estudos com antibióticos.

Fatores de Risco

Alguns fatores de risco foram identificados para o desenvolvimento de alergias a fármacos.[2] Alguns fármacos causam alergia de forma mais comum e outros são responsáveis por reações mais graves (Tabela 254-1). A dosagem e a via de administração de um fármaco também podem ser fatores de risco; as administrações intermitentes e repetidas de um fármaco podem ser mais sensibilizantes do que a terapia ininterrupta. A alergia a fármacos é mais frequentemente relatada em mulheres e em pacientes com infecção pelo HIV[3] ou por reativação de alguns vírus de herpes. Alguns grupos étnicos parecem ser mais propensos a certos RAFs. Por exemplo, os americanos de raça branca apresentam maior risco de reações de hipersensibilidade ao abacavir, um inibidor da transcriptase reversa, do que outros grupos étnicos. No que diz respeito à alergia a fármacos causada por inibidores da enzima conversora de angiotensina, a população mais vulnerável é a afro-americana.

Tabela 254-1

Fármacos frequentemente envolvidos em reações alérgicas

Alopurinol
Amiodarona
Fármacos antiarrítmicos (procainamida, quinidina)
Antibióticos (β-lactâmicos, sulfas, nitrofurano)
Anticonvulsivos (hidantoína, fenobarbital, carbamazepina)
Agentes anti-hipertensivos (inibidores da enzima conversora de angiotensina)
Tranquilizantes antipsicóticos
Antissoros (antitoxinas, antivirais)
Fármacos antituberculose (isoniazida, rifampicina)
Ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroides
Biológicos (anticorpos monoclonais tais como o fator de necrose antitumoral e outros produtos proteicos de DNA recombinante)
Agentes de quimioterapia (cisplatina, doxorrubicina, taxanos)
Enzimas (L-asparaginase, estreptoquinase, quimopapaína)
Metais pesados (sais de ouro)
Relaxantes musculares (rocurônio, succinilcolina)
Meios de contraste radiológico
Vacinas (com base em ovos, gelatina)

Nos Estados Unidos, cerca de 10% dos indivíduos que procuram assistência médica possuem um histórico de alergia à penicilina. Porém, se testados com um painel apropriado de testes cutâneos, menos de 10% deles seriam realmente alérgicos a este antibiótico. Indivíduos com histórico positivo e testes cutâneos negativos toleram a penicilina tão bem quanto a população geral com histórico negativo; além disso, a taxa de sensibilização é muito baixa.

Biopatologia

As reações de hipersensibilidade a fármacos podem ser classificadas de acordo com o tipo de reação imunológica, como descrito originalmente por Gell e Coombs, com modificações posteriores por Janeway, Kay e Pichler. Uma resposta imunológica a um dado antígeno pode ser diversa, gerando reações complexas: os fármacos não são exceção. Fármacos que são mais frequentemente causadores de alergias significativas estão listados na Tabela 254-1.

A maioria dos agentes farmacológicos compreende estruturas simples com pesos moleculares menores que 1.000 D. Sozinhos, são incapazes de induzir respostas imunológicas de hipersensibilidade. Porém, a maioria desses agentes apresenta a habilidade de se ligar covalentemente a proteínas e formam complexos hapteno-carreadores, nos quais o agente de baixo peso molecular atua como hapteno, e a proteína, como carreadora. Os complexos hapteno-carreadores podem induzir respostas imunológicas, a maioria dirigida contra o hapteno. Além dos medicamentos de baixo peso molecular, que atuam como haptenos, há evidências de que eles podem ativar os imunorreceptores, ligando-se diretamente a eles. Isto é conhecido como interação farmacológica com o conceito de imunorreceptores (ou o p-I).4

fármaco de baixo peso molecular é a penicilina. A benzilpenicilina tem peso molecular aproximado de 300 D e é metabolizada em um hapteno peniciloil. Esse hapteno, que constitui cerca de 95% de todos os metabólitos da penicilina, é considerado o principal responsável pelas alergias, por ser o principal metabólito em termos de quantidade. Ele foi conjugado a poli-D-lisina para formar a peniciloil-polilisina, agora comercializada como Pre-Pen® (Alk-Abello, Round Rock, TX, EUA) para testes cutâneos. Os outros 5% dos metabólitos de penicilina são denominados determinantes secundários. Embora estejam presentes em menores concentrações, esses

determinantes na verdade causam as principais reações anafiláticas de tipo imediato, enquanto o determinante principal está associado a reações menos graves e mais tardias. Reagentes para testar os determinantes menores nunca foram comercializados nos Estados Unidos. Os testes cutâneos para penicilina não são muito utilizados por médicos americanos;[5] anualmente, apenas 40.000 doses de determinantes principais são vendidas.

Em contraste com os fármacos de baixo peso molecular, os agentes terapêuticos constituídos por proteínas com peso molecular maior que 5.000 D podem ser reconhecidos pelo sistema imunológico humano, o que pode gerar sensibilização e, em uma exposição subsequente, reações de hipersensibilidade. Uma vez que essas proteínas são antígenos completos, podem ser usadas como reagentes em testes cutâneos ou como antígenos ou alérgenos em ensaios *in vitro*. Dentre as proteínas terapêuticas capazes de causar hipersensibilidade estão a globulina antitimócito (produzida em coelhos ou cavalos), a estreptoquinase, o látex e algumas vacinas, como as de toxoide tetânico. Os anticorpos biológicos, incluindo os anticorpos monoclonais, são cada vez mais conhecidos por causar hipersensibilidade a fármacos. Como esperado, os anticorpos murinos são mais imunogênicos, seguidos pelos anticorpos quiméricos e, depois, pelos anticorpos humanizados monoclonais. Inesperadamente, documentou-se que várias proteínas recombinantes humanas, incluindo a insulina e os anticorpos monoclonais totalmente humanizados, podem causar reações de hipersensibilidade. Além de reações de hipersensibilidade, biológicos como anticorpos monoclonais podem causar outras reações imunológicas (Cap. 36). Um exemplo de tal reação é a *síndrome de liberação de citocina*, na qual altos níveis de citocina resultam em sintomas sistêmicos, incluindo febre, artralgia e extravasamento capilar; a interleucina-2 é o agente biológico original no qual isso foi descrito.[6] O desequilíbrio imunológico é outra reação imunológica, exemplificada pela terapia de fator necrótico antitumor que resulta na desregulamentação imune, consistindo em um aumento na suscetibilidadea infecções ou autoimunidade.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas das alergias a fármacos costumam incluir um componente dermatológico (Cap. 440). Estima-se que 80% a 90% das alergias a fármacos resultem em uma ou mais das seguintes manifestações cutâneas: erupções exantemáticas ou morbiliformes; urticária, angioedema ou ambos; dermatite de contato; erupção medicamentosa fixa; erupções semelhantes às do eritema multiforme; ou fotossensibilidade.[7] As reações cutâneas graves adversas (RCGAs) são geralmente induzidas por fármacos e abrangem as condições da síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica; a eosinofilia induzida por fármacos e a síndrome sistêmica, também conhecida como síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos; e a pustulose exantemática aguda generalizada. Essas condições, embora raras, causam morbidade significativa e até mesmo mortalidade, sendo, por isso, importante que o médico reconheça prontamente as RCGAs e ordene a suspensão dos medicamentos implicados. Algumas características das RCGAs que as distinguem de reações cutâneas não graves incluem o envolvimento de outros órgãos (p. ex., fígado, rins); febre; eosinofilia; envolvimento das mucosas e lesões dolorosas, bolhosas ou pustulosas.

Diagnóstico

O diagnóstico de alergia a fármacos pode ser simples se um paciente iniciou recentemente terapia com um único agente sabidamente causador de hipersensibilidade, tal como o antibiótico β-lactâmico. Por outro lado, em um paciente hospitalizado em quem múltiplos fármacos foram iniciados e interrompidos, identificar o fármaco causador pode ser difícil, necessitando de um histórico completo e detalhado, juntamente com um exame físico. Manifestações clínicas compatíveis e relacionamentos temporais são também necessários. Exames *in vitro* raramente são clinicamente úteis. Os exames *in vivo*, como os testes cutâneos e de provocação, podem ser indicados em algumas situações.

Diagnóstico Diferencial

Para distinguir as alergias a fármacos de outras RAFs, vários critérios são úteis.[8] As reações alérgicas ocorrem em uma pequeníssima fração de indivíduos que recebem os fármacos e não podem ser preditas. Os efeitos clínicos observados nas alergias não são similares às ações farmacológicas conhecidas do fármaco. Na ausência de uma exposição prévia ao agente, os sintomas alérgicos ou de hipersensibilidade raramente aparecem antes de 1 semana de terapia contínua. Em geral, fármacos utilizados de forma consistente por muitos meses ou períodos ainda maiores raramente são as responsáveis pelo quadro clínico.

As reações a fármacos costumam ser similares às observadas em quadros de alergia ou hipersensibilidade, tais como anafilaxia, urticária e doença do soro. Embora muitas das reações a fármacos incluam manifestações cutâneas, algumas envolvem apenas outros sistemas orgânicos e causam, por exemplo, infiltrados eosinofílicos pulmonares, hepatite e nefrite intersticial aguda. Uma lista de fármacos que causam reações orgânicas específicas é fornecida na Tabela 254-2. Foram identificados anticorpos fármaco-específicos, receptores de linfócitos T nas reações desencadeadas por fármacos suspeitados ou seus metabólitos relevantes. Assim como nas RAFs em geral, a reação costuma desaparecer após a administração do fármaco ser descontinuada. Porém, uma reação de hipersensibilidade pode persistir e mesmo se intensificar, dada a formação de metabólitos do fármaco, que atuam como haptenos e se ligam às proteínas carreadoras, como a albumina sérica humana.

Tabela 254-2

Reações orgânicas específicas e fármacos envolvidos

REAÇÃO	FÁRMACO ENVOLVIDO
MANIFESTAÇÕES PULMONARES	
Infiltrados pulmonares com eosinofilia	Minociclina, nitrofurantoína
Pneumonite e fibrose	Bleomicina, amiodarona
Edema pulmonar não carcinogênico	Hidroclorotiazida, cocaína, heroína, metadona
MANIFESTAÇÕES AUTOIMUNES	
Lúpus induzido por fármacos	Hidralazina, procainamida
CITOPENIAS IMUNES INDUZIDAS POR FÁRMACOS	
Trombocitopenia	Quinidina, sais de ouro, sulfonamidas, heparina
Anemia hemolítica	Penicilina, metildopa
Agranulocitose	Sulfonamidas, propiltiouracil, quinidina, procainamida, fenitoína
MANIFESTAÇÕES HEPÁTICAS	
Colestase	Ácido aminossalicílico, dapsona
Danos hepatocelulares	Fenotiazinas, eritromicina
Padrão misto	Halotano, isoniazida, diclofenaco, fenitoína, sulfonamidas
MANIFESTAÇÕES RENAIS	
Síndrome nefrótica	Sais de ouro, captopril, AINEs, penicilamina
Nefrite intersticial aguda	Antibióticos β-lactâmicos, AINEs, sulfonamidas
MANIFESTAÇÕES DO SISTEMA LINFOIDE	
Pseudolinfoma	Fenitoína
Síndrome semelhante à mononucleose infecciosa	Ácido aminossalicílico, dapsona
MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS	Sulfonamidas, antibióticos β-lactâmicos
MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS	
Neurite periférica	Colchicina, nitrofurantoína, sulfonamidas

AINEs = anti-inflamatórios não esteroides.

Tratamento

Tratamentos Baseados na Evidência

Existe uma escassez de informação com base na evidência sobre alergia medicamentosa, uma doença que geralmente é iatrogênica. Um estudo avaliou pacientes com HIV que tiveram previamente uma reação adversa ao cotrimoxazol; concluiu-se que a dessensibilização resultou em menos reações adversas e na menor incidência de descontinuação do tratamento em pacientes com uma história anterior de hipersensibilidade leve ou moderada.[A1] Um segundo estudo, avaliando o tratamento para necrólise epidérmica tóxica, concluiu que não existem estudos controlados randomizados das terapias mais frequentemente utilizadas (i.e., esteroides sistêmicos, ciclosporina, imunoglobulina intravenosa).

Há diretrizes clínicas publicadas para o cuidado das reações de hipersensibilidade relacionadas às infusões de quimioterápicos ou de terapias biológicas. Essas diretrizes foram desenvolvidas como parte de uma iniciativa de melhorar o desempenho terapêutico e levou a uma abordagem padronizada para o manejo e o relato das RAFs.

Prevenção

Embora o desfecho das RAFs seja, em geral, favorável, a prevenção é o único objetivo óbvio. O médico deve prescrever medicações apenas se clinicamente apropriadas e, além disso, deve, se possível, evitar os fármacos conhecidos por desencadearem reações alérgicas significativas (Tabela 254-1). Antes de iniciar o tratamento com um medicamento, os pacientes devem ser indagados a respeito de RAFs prévias ao fármaco ou a outros compostos farmacologicamente relacionados. Se apropriado, a administração oral é preferida à parenteral, pois, desse modo, a anafilaxia, assim como a sensibilização, é menos provável. Existem protocolos dos testes cutâneos a antissoros estranhos e de tratamento das reações de hipersensibilidade (p. ex., a pré-medicação, os testes de provocação e a dessensibilização).[9,10] Diretrizes terapêuticas acerca dos tratamentos das mais importantes e comuns reações alérgicas a fármacos são também mencionadas nas referências.[11] Um algoritmo geral é fornecido na Figura 254-1.

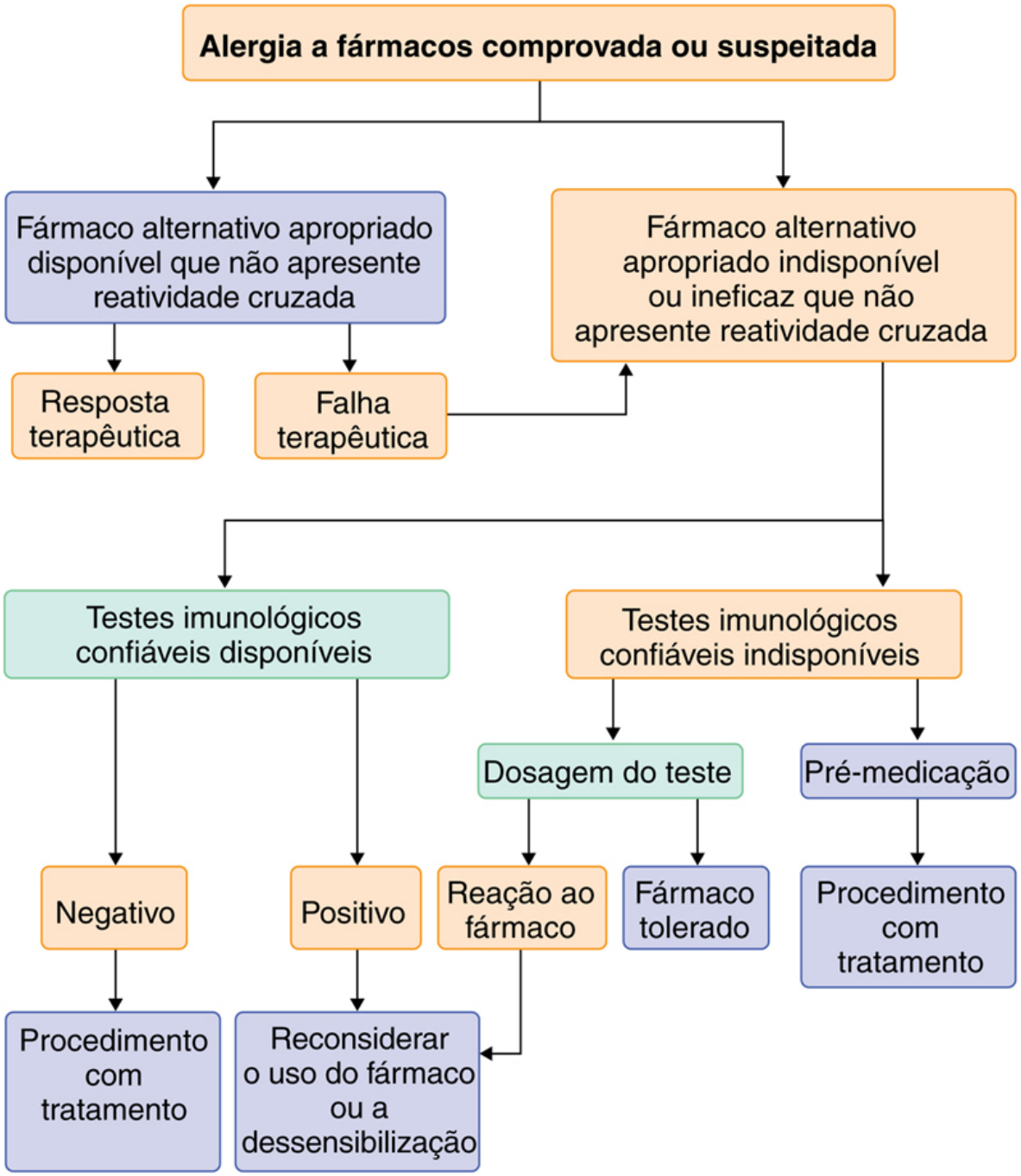

FIGURA 254-1 Diretrizes para o tratamento de pacientes com histórico de alergia a fármacos.
Em pacientes com suspeita ou sabidamente alérgicos a fármacos, a primeira opção é usar um fármaco sem reação cruzada adequada. Se tal fármaco não estiver disponível, ou se o paciente não responder a ele, avaliações mais profundas devem ser feitas com base em um teste imunológico confiável para detectar a hipersensibilidade ao fármaco.

O risco de uma reação anafilática a um fármaco como a penicilina depende do histórico do aparecimento, da gravidade e da proximidade temporal do quadro (Tabela 254-3). Se um indivíduo apresentar uma reação tipo imediata, de rápido aparecimento, com sinais e sintomas potencialmente fatais e ocorridos recentemente, ele terá risco maior de anafilaxia grave em uma exposição subsequente.

Tabela 254-3

Risco de reação anafilática à penicilina OU outro a agente farmacoterapêutico

FATOR	BAIXO RISCO	ALTO RISCO
Início da reação anterior	>24 h	<30 min
Sinais e sintomas da reação anterior	Erupção morbiliforme Somente urticária	Sintomas de ameaça à vida: hipotensão, angioedema nas vias respiratórias superiores, broncospasmo
Tempo transcorrido desde a reação anterior	>20 anos	<1 ano

Mesmo com um teste cutâneo Pre-Pen® negativo, um paciente pode ter reação contra determinantes menores e, portanto, a abordagem ao paciente que necessita de um antibiótico β-lactâmico depende do risco conforme listado na Tabela 254-3. Os riscos e benefícios devem ser bastante discutidos e documentados. Em um indivíduo que apresenta alto risco de desenvolvimento de reações alérgicas, o teste cauteloso de provocação pode ser realizado. Se ocorrer reação, a dessensibilização deve ser considerada se os riscos clínicos e os benefícios da terapia forem compensadores.

Prognóstico

Muitas alergias a fármacos envolvem erupções cutâneas, que são autolimitantes e resolvem-se espontaneamente após a descontinuação do uso do agente desencadeador. Porém, reações graves e potencialmente fatais ocorrem em cerca de um em cada 1.000 pacientes internados. As RCGAs são, particularmente, propensas a causar morbidade e mortalidade. Em 1998, a taxa de mortalidade para pacientes *Medicare* hospitalizados foi 20% maior naqueles que tiveram uma RAF. A proporção de RAFs

que eram reações alérgicas não foi determinada neste estudo, mas pode ser estimada em cerca de um quinto dos pacientes. A incidência das reações cutâneas adversas é maior em mulheres do que em homens. Há também maior incidência de RAFs em idosos.

Uma das mais graves reações associadas às reações alérgicas a fármacos é o choque anafilático (Cap. 253). Esta reação costuma ser mediada pela imunoglobulina E (IgE), mas pode ocorrer de forma independente, como nas reações a anti-inflamatórios não esteroides e contrastes radiológicos. Estima-se que 1.500 pessoas morrem anualmente nos Estados Unidos em decorrência de anafilaxias desencadeadas por medicamentos. No Reino Unido, os fármacos são as maiores causas de anafilaxias fatais.

Direções futuras

A farmacogenômica será um método importante na identificação de indivíduos em maior risco de desenvolver uma reação alérgica significativa a um dado fármaco.[12] A genotipagem do antígeno leucocitário humano (HLA) pode identificar os pacientes que apresentam maior risco de hipersensibilidade a fármacos. Por exemplo, indivíduos com HLA-B*5701 têm maior risco de reação de hipersensibilidade ao abacavir, um inibidor de transcriptase do HIV. Reações cutâneas adversas graves ao alopurinol são muito associadas ao marcador genético HLA-B*5801. Em pacientes de descendência asiática, o HLA-B*1508 é associado ao desenvolvimento da síndrome de Stevens-Johnson se a carbamazepina for receitada. Ainda não sabemos o motivo de esta variante genética não ser um fator de risco em pacientes com descendência africana ou europeia.[13]Outras maneiras pelas quais indivíduos suscetíveis podem ser identificados incluem polimorfismos em genes para moléculas de reconhecimento imunes, enzimas de metabolização de fármacos e sistemas de reparo de adução macromolecular.

Referência de Grau A

A1. Lin D, Li WK, Rieder MJ. Cotrimoxazole for prophylaxis or treatment of opportunistic infections of HIV/AIDS in patients with previous history of hypersensitivity to cotrimoxazole. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2: CD005646.

Referências Gerais

1. Classen DC, Jaser L, Budnitz DS. Adverse drug events among hospitalized Medicare patients: epidemiology and national estimates from a new approach to surveillance. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2010;36:12–21.
2. Thong BYH, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71:684–699.
3. Yunihastuti E, Widhani A, Karjadi TH. Drug hypersensitivity in human immunodeficiency virus– infected patient: challenging diagnosis and management. *Asia Pac Allergy*. 2014;4:54–67.
4. Warrington R. Drug allergy: causes and desensitization. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8:1513–1524.
5. Fox S, Park MA. Penicillin skin testing in the evaluation and management of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106:1–7.
6. Sathish JG, Sethu S, Bielsky MC, et al. Challenges and approaches for the development of safer immunomodulatory biologics. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12:306–324.
7. Stern RS. Clinical practice. Exanthematous drug eruptions. *N Engl J Med*. 2012;366:2492–2501.
8. Dworzynski K, Ardern-Jones M, Nasser S, et al. Diagnosis and management of drug allergy in adults, children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:g4852.
9. Scherer K, Brockow K, Aberer W, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions—an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2013;68:844–852.
10. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010; 105:259-273.
11. Gangemi S, Guameri C, Romeo P, et al. Safety and reliability of the drug tolerance test: our experience in 739 patients. *Pharmacology*. 2011;87:90–95.
12. Karlin E, Phillips E. Genotyping for severe drug hypersensitivity. *Cur Allergy Asthma Rep*. 2014;14:418.
13. Yip VL, Alfirevic A, Pirmohamed M. Genetics of immune-mediated adverse drug reactions: a comprehensive and clinical review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014: [Epub ahead of print].

Mastocitose

Cem Akin

Definição

A mastocitose compreende um grupo heterogêneo de alterações caracterizadas pelo acúmulo patológico de mastócitos em tecidos como a pele e a medula óssea. De acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), com base nas apresentações clínicas e nos achados patológicos, há sete formas distintas de mastocitose (Tabela 255-1). O termo *mastocitose cutânea* refere-se à doença de pele isolada, sem evidência de envolvimento de órgãos internos, enquanto o termo *mastocitose sistêmica* descreve a enfermidade que também envolve órgãos internos, associada ou não à doença cutânea.

Tabela 255-1

Classificação de mastocitose da organização mundial da saúde

Mastocitose cutânea
Mastocitose sistêmica indolente
Mastocitose sistêmica associada à doença hematológica clonal de linhagem não mastocitária
Mastocitose sistêmica agressiva
Leucemia de mastócitos
Sarcoma de mastócitos
Mastocitoma extracutâneo

De Horny HP, Metcalfe DD, Bennett JM, et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008:54-63.

Epidemiologia

A mastocitose pode ser diagnosticada em qualquer idade.[1] Suas formas de aparecimento pediátrico ou adulto são distinguidas com base na idade em que o paciente foi diagnosticado pela primeira vez. Tais formas diferem em sua evolução clínica, patologia molecular e prognóstico. O cenário clínico mais comum que leva ao diagnóstico da doença na população pediátrica é a apresentação de lesões na pele devido à mastocitose cutânea durante o primeiro ano de vida. Em pacientes nos quais as lesões cutâneas surgem tardiamente, o diagnóstico mais provável é o de mastocitose sistêmica, o principal subtipo de doença observado em indivíduos que começam a apresentar sintomas na vida adulta. A doença já foi diagnosticada em todos os grupos étnicos. Estimativas acerca da prevalência de pacientes com mastocitose cutânea nas clínicas dermatológicas variam de 1 em 500 a 1 em 8.000. Já a prevalência da mastocitose sistêmica é mais difícil de estimar, pois o diagnóstico requer biópsia de tecido acometido e um alto grau de suspeita clínica, especialmente se lesões cutâneas estiverem ausentes. É provável que a mastocitose sistêmica seja subdiagnosticada, uma vez que não há achados específicos da doença no exame físico, na rotina hematológica ou na bioquímica sérica. Consequentemente, não é incomum que muitos anos se passem entre o início da sintomatologia e o fechamento do diagnóstico. A doença é esporádica, embora raros casos de ocorrência familiar tenham sido relatados.

Biopatologia

Patogênese

A patogênese da mastocitose envolve o acúmulo de mastócitos nos tecidos e a liberação de mediadores por essas células ativadas. A razão primária para o aumento no número de mastócitos nos tecidos parece ser a apoptose defeituosa, e não a proliferação descontrolada. Não é comum ver um aumento da atividade mitótica em amostras de biópsias obtidas de pacientes com mastocitose e, na maioria dos pacientes, a doença segue um curso indolente. O microambiente tecidual e a quimiotaxia alterada também podem contribuir para a carga mastocitária tecidual final.

Genética

Os mastócitos são derivados de progenitores hematopoiéticos (Cap. 156). A mastocitose sistêmica está associada ao ganho de função somática de mutações pontuais no gene *KIT* (antigamente chamado de *c-kit*) presente na célula progenitora mastocitária, o que leva à expansão clonal neoplásica dos mastócitos. O *KIT* codifica um receptor transmembrânico (Kit), cuja porção intracelular funciona como uma tirosina quinase. A porção extracelular do Kit se liga à citocina fator de célula-tronco (SCF [do inglês, *stem cell factor*] ou ligante de Kit). A interação entre SCF e Kit fornece um único, e mais importante, estímulo para o crescimento e a diferenciação de células progenitoras amastócitos. Em condições fisiológicas, o SCF homodimérico se liga de forma cruzada a duas moléculas do receptor Kit, o que leva à autofosforilação dos aminoácidos de tirosina da porção intracelular de Kit. Resíduos de tirosina fosforilada, por sua vez, agem como locais de acoplagem para adaptadores a montante e moléculas de transdução de sinais que regulam a diferenciação, proliferação, quimiotaxia e ativação funcional dos mastócitos.

A mutação mais comum relatada na mastocitose[2] envolve o códon 816 do *KIT* (localizado no éxon 17), resultando na substituição de um ácido aspártico por um resíduo de valina (D816V) na proteína Kit, levando à autofosforilação independente do ligante. A mutação D816V tem sido demonstrada em mastócitos lesionados provenientes da pele ou do tecido de medula óssea de mais de 90% dos adultos e de cerca de 40% dos pacientes pediátricos com mastocitose. Outros 40% dos pacientes pediátricos são portadores de mutações *KIT* em outros éxons, mais frequentemente nos éxons 8 e 9. As mutações *KIT* podem ser demonstradas em células hematopoiéticas de linhagens de não mastócitos em variantes avançadas de mastocitose sistêmica, similares ao envolvimento multilinhagem observado em neoplasias mieloproliferativas (Cap. 166). A sensibilidade de detecção da mutação é muito maior quando o tecido da lesão, tal como a medula óssea ou a pele, é analisado em comparação com o sangue periférico. Outros fatores patogênicos, alguns ainda não esclarecidos, parecem ser responsáveis pelo fenótipo final da doença, já que a presença da mutação D816V *KIT* não explica a marcante heterogeneidade dos quadros clínicos e prognósticos. Aberrações moleculares em *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *CBL*, *RUNX1* e *DNMT3A* foram as outras mutações mais frequentemente identificadas em formas avançadas de mastocitose sistêmica. Na mastocitose sistêmica avançada, a maioria dos pacientes transporta três ou mais mutações.

Manifestações clínicas

Sintomatologia

A sintomatologia da mastocitose está relacionada, primariamente, com a liberação de mediadores de mastócitos e apenas em raras ocasiões se deve à infiltração destrutiva dessas células nos tecidos. A ativação dos mastócitos resulta na liberação de vários mediadores pré-formados armazenados nos grânulos dessas células, na síntese *de novo* de leucotrienos sulfidopeptídeos como o LTC_4, e de prostaglandinas (em especial a PGD_2) das membranas lipídicas e na produção de citocinas. Os mediadores pré-formados armazenados nos grânulos dos mastócitos incluem histamina, proteases, como triptase, quimase e carboxipeptidase A, e proteoglicanas, como a heparina e o sulfato de condroitina. Os mediadores vasoativos, como a histamina, o LTC_4 e a PGD_2, tanto nos locais de liberação como em tecidos distantes, causam vasodilatação, que pode levar ao aparecimento de rubor, taquicardia, hipotensão, pré-síncope e síncope. A histamina também causa prurido e estimula a hipersecreção ácida estomacal, por sua ação nas células parietais do estômago. Os mastócitos são ricas fontes de citocinas. Níveis séricos elevados de fator de necrose tumoral-α e interleucina-6 foram encontrados em pacientes com mastocitose e podem contribuir para a fisiopatologia da fadiga e da acelerada osteoporose observadas em alguns

pacientes. Formas raras e agressivas de mastocitose podem estar associadas a uma infiltração mastocitária extensa e destrutiva em tecidos como os do trato gastrointestinal, o que pode acarretar má absorção, e os do fígado, que pode levar à fibrose associada à hipertensão porta.

A ativação dos mastócitos e a consequente liberação de mediadores podem ser desencadeadas por mudanças de temperatura (p. ex., banhos quentes), exercício, ingestão de álcool ou comidas apimentadas, estresse emocional, ferroadas de inseto e fármacos, como analgésicos opioides, anti-inflamatórios não esteroides ou relaxantes musculares. Estes fenômenos também podem acontecer espontaneamente, sem um desencadeante específico. A prevalência de doença atópica em pacientes com mastocitose é similar à observada na população em geral, e os títulos séricos de imunoglobulina E (IgE) são, com frequência, baixos. No entanto, pacientes com sensibilidade anafilática a venenos de himenópteros parecem ter uma incidência desproporcionalmente alta de mastocitose.[3]

A mastocitose é uma doença com manifestações clínicas extremamente variáveis. Embora em alguns pacientes a única queixa seja a aparência cosmética das lesões da urticária pigmentosa, outros sofrem de episódios frequentes de instabilidade vascular ou apresentam doenças hematológicas que podem ser fatais. Em geral, pacientes com mastocitose se enquadram em uma ou duas categorias amplas, de acordo com o local do envolvimento do tecido: aqueles somente com doenças cutâneas, ou aqueles com doenças sistêmicas com ou sem envolvimento cutâneo. A mastocitose cutânea (i.e., a doença limitada à pele sem envolvimento de órgãos internos) é comumente diagnosticada em crianças no primeiro ano de vida, enquanto a mastocitose sistêmica é mais diagnosticada em adultos, por meio de biópsia e aspirado de medula óssea.

Manifestações Cutâneas

As lesões de pele da urticária pigmentosa são as apresentações mais comuns da mastocitose cutânea (Fig. 255-1). Elas também estão presentes em 50% a 90% dos pacientes com mastocitose sistêmica, dependendo da forma da doença. As lesões vistas na urticária pigmentosa são bastante diferentes das vistas na urticária; são fixas, de coloração entre o marrom e o róseo e de tamanho variável, de poucos milímetros a alguns centímetros. Essas lesões são mais observadas no tronco e nas extremidades e tendem a poupar o rosto e as áreas expostas ao sol, embora o acometimento facial possa ser visto em crianças. Em crianças de até 3 anos de idade, as lesões podem formar bolhas. Elas não costumam ser pruriginosas em repouso, mas pode haver urticária após a exposição aos desencadeantes (seção Biopatologia). Muitos pacientes notam que as lesões cutâneas ficam mais proeminentes após a exposição ao calor ou após irritação física, como a provocada pela fricção. As lesões podem ser encontradas em áreas propensas à irritação, como as axilas e a virilha.

FIGURA 255-1 Urticária pigmentosa.

Apresentações incomuns das mastocitoses cutâneas incluem os mastocitomas, a mastocitose cutânea difusa e a *telangiectasia macularis eruptiva perstans* (TMEP). Os mastocitomas são benignos e, de forma geral, apresentam-se como massas tumorais isoladas, embora se saiba que possam preceder a urticária pigmentosa em alguns casos. Sua ocorrência é quase exclusiva em crianças e a irritação física da lesão pode resultar em rubor generalizado e outros sintomas derivados da liberação de mediadores mastocitários. A mastocitose cutânea difusa (MCD) é outra forma de acometimento cutâneo vista apenas em crianças. É caracterizada pelo espessamento difuso da pele e de seus anexos, que ficam com aparência de casca de laranja, sem a existência de lesões individuais de urticária pigmentosa. A TMEP é uma forma rara de mastocitose cutânea caracterizada pela presença de máculas telangiectásicas difusas. Uma vez que as lesões da TMEP costumam ser vistas associadas às da urticária pigmentosa, discute-se se a TMEP representa ou não uma forma distinta de mastocitose cutânea.

Os pacientes com mastocitose cutânea podem apresentar sintomas sistêmicos, como dor abdominal, diarreia e rubor.

Manifestações Sistêmicas

Os sintomas causados pela desgranulação mastocitária podem tomar a forma de episódios breves, recorrentes e autolimitantes de manifestações em múltiplos órgãos ou de queixas crônicas, que se estendem por longos períodos de tempo. Em um episódio típico de desgranulação mastocitária, podem ocorrer rubor, hiperemia conjuntival, náusea, vômito, cólicas abdominais, diarreia, taquicardia e confusão mental. Pode haver hipotensão e o episódio pode, em alguns pacientes, progredir até a perda total de consciência. Portanto, a mastocitose deve ser excluída em todos os pacientes com anafilaxia recorrente antes que um diagnóstico de anafilaxia idiopática seja feito.[4] A triptase, uma protease armazenada nos grânulos dos mastócitos, pode ser encontrada em níveis acima dos basais no soro ou no plasma, se mensurada em até 3 horas após o início do episódio em pacientes com suspeita de desgranulação mastocitária ou anafilaxia, independentemente da causa. Angioedema, pápulas e respiração ruidosa são incomuns na mastocitose, mas não nas anafilaxias idiopáticas. O rubor costuma atingir a face e a área torácica superior. Fatores desencadeantes consistentes podem ser identificados em apenas um pequeno número de pacientes (seção Biopatologia). Os episódios costumam durar de 30 minutos a algumas horas. Episódios hipotensivos podem ser fatais, principalmente na presença de comorbidades como doenças cardíacas ou pulmonares. A mastocitose sistêmica deve ser suspeitada em todos os pacientes com reações sistêmicas à picada de himenópteros, especialmente aquelas que envolvem síncope hipotensiva ou quase síncope.

Sintomas Gastrointestinais

Sintomas gastrointestinais são observados em mais de 50% dos pacientes com mastocitose. Dor epigástrica, cólicas no abdome inferior, náusea, vômito e diarreia podem ocorrer em episódios agudos de desgranulação mastocitária ou de forma crônica. A hipersecreção ácida no estômago, induzida pela histamina sintetizada pelos mastócitos, pode levar a esofagite, gastrite e úlcera péptica, embora as medidas da secreção ácida basal possam variar muito entre os diferentes estudos, de hipersecreção ácida na síndrome de Zollinger-Ellison a acloridria. Edema mucoso, aumento de espessura das dobras das mucosas gástricas e duodenais ou lesões nodulares podem ser vistos em radiografias ou endoscopias. Pode surgir diarreia alternada com constipação. A diarreia grave e persistente pode ser complicada por má absorção clinicamente significativa em pacientes com mastocitose sistêmica grave. Hematoquezia, hematêmese e melena são sintomas incomuns e devem ser avaliados endoscopicamente para descartar outras comorbidades. Os mastócitos são constituintes normais da lâmina própria da mucosa gastrointestinal e podem ser encontrados em maiores números quando há inflamação no trato gastrointestinal. Porém, a quantificação de mastócitos em amostras de biópsias gastrointestinais não costuma ser esclarecedora e o

diagnóstico de doença mastocitária por este método, baseado unicamente no aumento de mastócitos sem evidência de outros critérios da OMS, deve ser evitado. A hepatomegalia branda a moderada, acompanhada ou não por alterações nos níveis de transaminases séricas, pode ser observada, embora hipertensão porta e ascite sejam raras e indiquem a presença de formas mais avançadas de mastocitose. A icterícia e os achados à colangiografia, similares aos encontrados na colangite esclerótica primária, foram relatados em alguns pacientes.

Sintomas Musculoesqueléticos

A dor musculoesquelética é comum em pacientes com mastocitose e é causada principalmente por dor em tecidos moles, similar à da fibromialgia. A osteoporose acelerada pode ser vista em um subgrupo de pacientes, formado principalmente por indivíduos que também apresentam outros fatores de risco, como mulheres na fase de pós-menopausa, ou nos tratados com glicocorticoides. Fraturas compressivas patológicas podem ser o achado inicial em alguns pacientes.[5] A medida da densitometria óssea deve ser recomendada como parte da avaliação-padrão de mulheres com mastocitose ou de qualquer paciente com histórico de fraturas patológicas. As anormalidades radiológicas foram reportadas em mais de 75% dos pacientes acometidos pela mastocitose. Além da osteoporose generalizada, pode-se encontrar, nos ossos, uma mistura de lesões escleróticas ou líticas, e a cintilografia esquelética pode revelar a captação focal ou difusa do radiomarcador.

Manifestações Hematológicas

Anomalias no sangue periférico foram observadas em mais de 50% dos pacientes com mastocitose sistêmica. Anemia normocítica normocrômica leve é a alteração mais comum, seguida por trombocitopenia, eosinofilia, monocitose e leucopenia. A eosinofilia na mastocitose raramente causa dano orgânico, diferentemente da leucemia eosinofílica crônica ou da síndrome hipereosinofílica idiopática (Cap. 170). É importante diferenciar a doença eosinofílica primária da mastocitose com eosinofilia. Alguns casos de leucemia eosinofílica crônica foram associados ao gene de fusão *FIP1L1-PDGFRA* e respondem ao tratamento com imatinibe, enquanto a mastocitose sistêmica está associada a mutações pontuais no códon 816 do gene *KIT*, que confere resistência a esse fármaco.

Em aproximadamente 20% dos pacientes com mastocitose sistêmica há evidência de outras doenças hematológicas clonais não mastocitárias. As neoplasias hematológicas clonais não mastocitárias associadas à mastocitose costumam ser de natureza mieloide (neoplasias mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicas ou leucemias mieloides), mas também podem envolver doenças linfoproliferativas como os linfomas, os mielomas e as leucemias linfocíticas.

Diagnóstico

O diagnóstico e a classificação das mastocitoses são realizados de acordo com as normas publicadas pela OMS. Um algoritmo sugerido para o diagnóstico da mastocitose é apresentado na Figura 255-2.

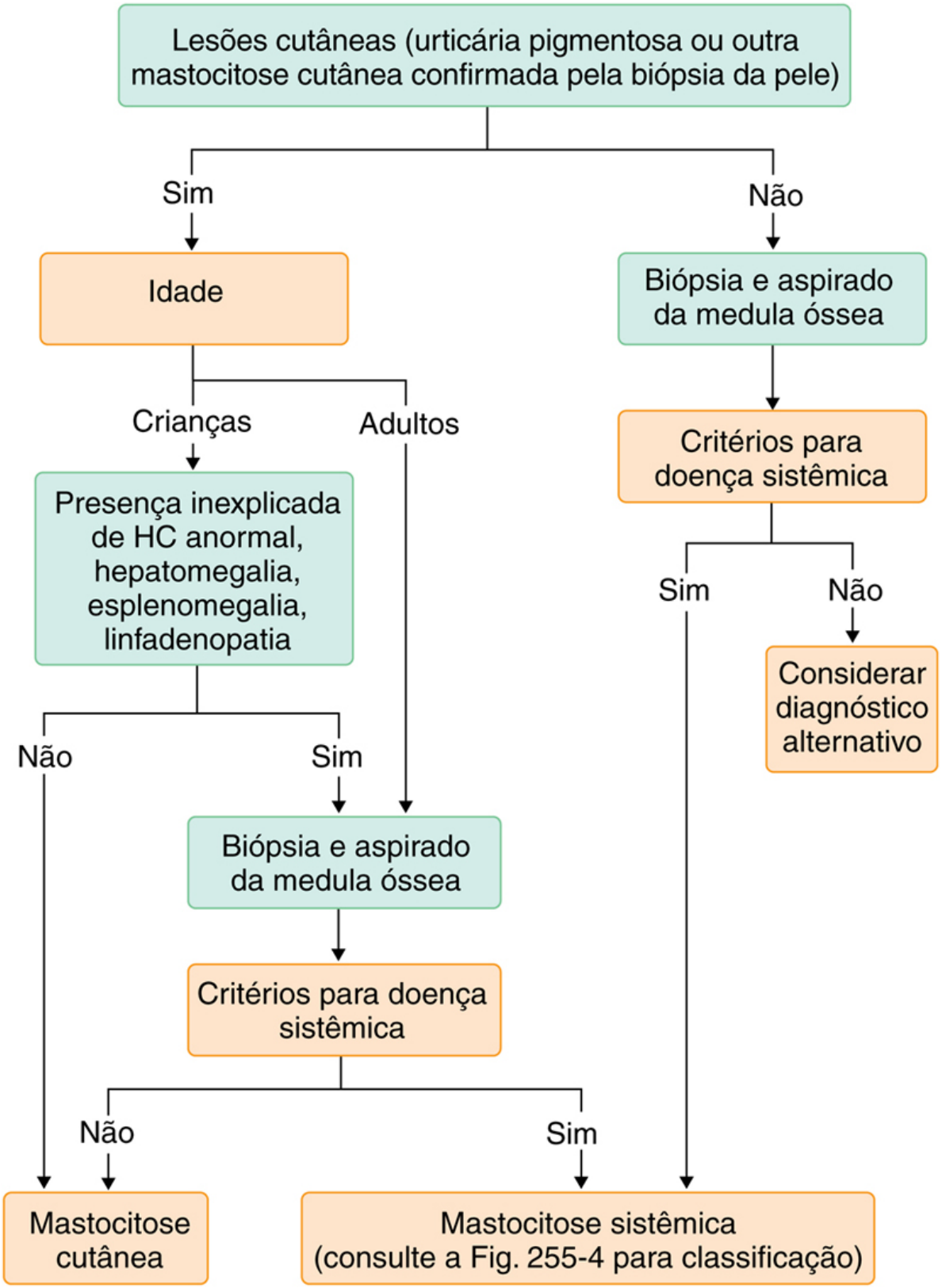

FIGURA 255-2 **Algoritmo de diagnóstico sugerido para mastocitose. HC = hemograma completo.**

Mastocitose Cutânea

O diagnóstico da mastocitose cutânea é feito pela observação de lesões maculopapulares típicas de urticária pigmentosa e é confirmado pela biópsia de pele, que mostra infiltrados de mastócitos nas camadas superiores da derme, principalmente nas zonas perivasculares. Podem ser observados pequenos aumentos nos números de mastócitos em doenças inflamatórias e neoplásicas da pele; portanto, o diagnóstico de mastocitose por biópsias cegas de pele ou de lesões que não apresentam as características típicas da urticária pigmentosa deve ser evitado. Uma reação localizada com pápulas e vermelhidão, limitada à área lesionada, que surge alguns minutos após a escarificação da pele, é conhecida como sinal de Darier. O diagnóstico de urticária pigmentosa em adultos deve sempre levar à investigação de uma possível mastocitose sistêmica.

Mastocitose Sistêmica

Biópsia

A aspiração e a biópsia de medula óssea são os procedimentos diagnósticos recomendados para avaliar a presença dos critérios diagnósticos da OMS para a doença sistêmica (ver adiante). Esse procedimento é recomendado em todos os pacientes com urticária pigmentosa de aparecimento adulto, assim como naqueles com sintomas recorrentes sugestivos de desgranulação mastocitária (como vermelhidão e hipotensão acompanhadas por queixas abdominais), com osteoporose não explicada ou com suspeita de doença hematológica (seção Manifestações Clínicas). Em crianças que começaram a apresentar lesões no primeiro ano de vida, as biópsias medulares geralmente não são necessárias, a não ser que esses pacientes apresentem hemogramas anormais, linfadenopatia, hepatomegalia ou esplenomegalia. Em indivíduos nos

quais as lesões apareceram mais tardiamente na infância e naqueles em quem a urticária pigmentosa persiste na vida adulta, deve-se suspeitar do diagnóstico de doença sistêmica.

Critérios Diagnósticos da Organização Mundial da Saúde

As orientações da OMS para o diagnóstico da mastocitose sistêmica são compostas por um critério maior e quatro critérios menores (Tabela 255-2). A presença do critério maior e de pelo menos um critério menor, ou a demonstração de três critérios menores na ausência de um maior, é necessária para o estabelecimento do diagnóstico de mastocitose sistêmica e a sua diferenciação de uma hiperplasia mastocitária reacional. O critério diagnóstico maior é a presença de agregados densos, multifocais, de 15 ou mais mastócitos, em amostras obtidas por meio de biópsias de medula óssea ou outros tecidos extracutâneos (Fig. 255-3A). Esses agrupamentos costumam ser visualizados ao redor dos vasos sanguíneos ou próximos às trabéculas ósseas nas biópsias medulares. O método recomendado para a evidenciação dos mastócitos é a coloração imuno-histoquímica para a pesquisa de triptase. A hematoxilina e eosina de rotina ou colorações metacromáticas, como o azul de toluidina, não são recomendadas por não serem suficientemente sensíveis para demonstrar infiltrados mastocitários sutis ou anomalias morfológicas de mastócitos dentro dos infiltrados em cortes descalcificados de biópsias de medula óssea.

Tabela 255-2

Critérios de diagnóstico da organização mundial da saúde para mastocitose sistêmica

MAIORES
Infiltrados densos e multifocais de mastócitos que consistem em 15 ou mais mastócitos em agregados detectados em secções de medula óssea e/ou outros órgãos extracutâneos, confirmados por imuno-histoquímica de triptase ou outras colorações especiais
MENORES
Mais de 25% dos mastócitos em secções de biópsia ou esfregaços de aspirado de medula óssea mostrando formas fusiformes ou morfologia atípica
Detecção de um códon de ponto de mutação 816 *KIT* em medula óssea, sangue ou outros órgãos extracutâneos
Expressão de CD2 e/ou CD25 por mastócitos em medula óssea, sangue ou órgãos extracutâneos
Elevação persistente da triptase total sérica >20 ng/mL*

De Horny HP, Metcalfe DD, Bennett JM, et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO* Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008:54-63.

* Critério não válido se houver distúrbio mieloide clonal associado.

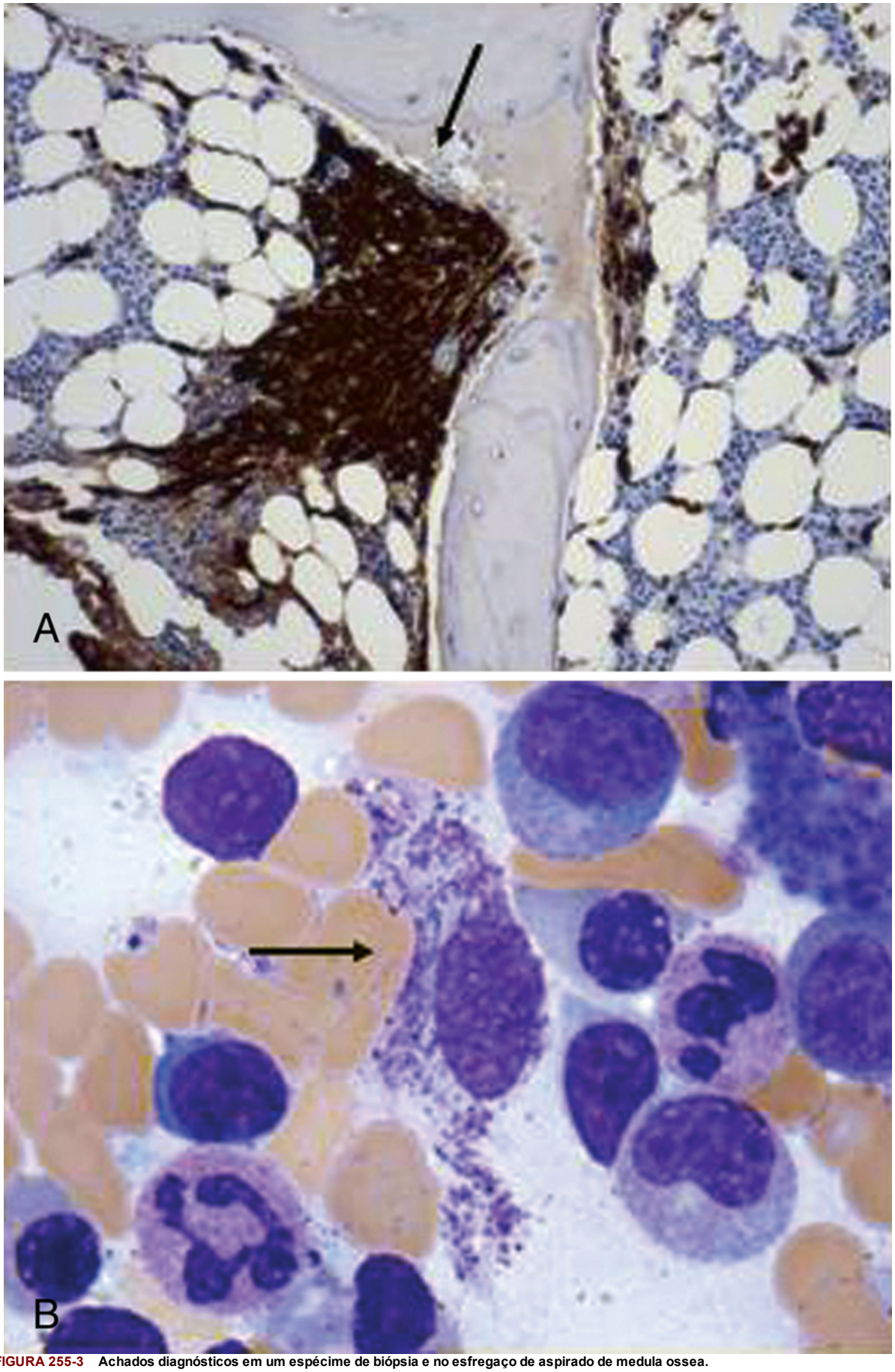

FIGURA 255-3 Achados diagnósticos em um espécime de biópsia e no esfregaço de aspirado de medula ossea.
A, Mastócitos característicos que agregam mancha de triptase (critério principal) na secção de biópsia (*seta*). **B,** Mastócitos com formas fusiformes em esfregaço de aspirado *(seta)*.

A morfologia dos mastócitos na medula óssea fornece pistas importantes para o diagnóstico da mastocitose sistêmica. Os mastócitos medulares na mastocitose sistêmica costumam apresentar morfologia atípica, como formato alongado (fusiforme), hipogranularidade e núcleo excêntrico ou lobulado (Fig. 255-3B). Esses mastócitos atípicos costumam ser observados em íntima associação com as espículas medulares nos esfregaços de aspirados. Já os mastócitos na leucemia mastocitária (LM) apresentam granulação bastante esparsa.

A análise por citometria de fluxo dos mastócitos obtidos por meio da aspiração da medula óssea, quando realizada de modo apropriado, constitui uma técnica diagnóstica sensível. A porcentagem média de mastócitos em um aspirado de medula óssea saudável é cerca de 0,02% e não passa de 1% nos pacientes com mastocitose. Portanto, para visualizar corretamente a população mastocitária, o número total de células analisadas na citometria de fluxo deve ser significativamente mais alto do que

os empregados em outras avaliações mais rotineiras (p. ex., a fenotipagem leucêmica). À citometria de fluxo, o achado mais característico de mastocitose sistêmica é a expressão aberrante de CD25 ou CD2 nos mastócitos $CD117^+$. O CD25 é mais sensível do que o CD2, já que o CD2 pode estar ausente ou ser expresso de forma fraca em alguns casos de mastocitose avançada. A expressão aberrante de CD25 também pode ser demonstrada por coloração imuno-histoquímica de espécimes de biópsia da medula óssea.[6] Os níveis de triptase sérica podem estar elevados em pacientes com mastocitose.[7] Imunoensaios para detecção dessa enzima são comercializados e medem suas concentrações totais, além das de triptase madura e de seus precursores. A triptase madura é uma serina protease armazenada nos grânulos dos mastócitos que se eleva de forma transitória no soro ou no plasma após episódios de desgranulação mastocitária, como as anafilaxias. Por outro lado, as proenzimas precursoras da triptase (as pró-triptases α e β) são constitutivamente secretadas para fora das células e seus níveis séricos de base correlacionam-se com as cargas mastocitárias. O valor de referência para a triptase sérica é de cerca de 5 ng/mL. Níveis maiores que 20 ng/mL levantam a suspeita de mastocitose sistêmica, desde que outros parâmetros clínicos sejam compatíveis. Concentrações normais de triptase não excluem o diagnóstico de mastocitose, e títulos mais elevados podem ser vistos em outras doenças, como síndromes mielodisplásicas, leucemias mieloides agudas, leucemias eosinofílicas crônicas e insuficiência renal. Metabólitos da histamina, como a *N*-metil-histamina e a prostaglandina D_2, encontram-se elevados nas amostras de urina de 24 horas, mas não são mais específicos nem mais sensíveis do que as mensurações basais de triptase sérica na mastocitose.

A demonstração da mutação no códon 816 do *KIT* (D816V) pode ser necessária para o fechamento do diagnóstico em pacientes que não apresentam os critérios maiores descritos pela OMS (seção Biopatologia).[8] O exame dos tecidos lesionais tais como pele e medula óssea garantem maior sensibilidade. As mutações no códon 816 de *KIT* foram detectadas em diversas doenças neoplásicas, como nas leucemias mieloides agudas ligadas a fator nuclear, nos linfomas dos seios paranasais e nos seminomas, além da mastocitose.

Uma variante histológica rara, com o agrupamento de mastócitos redondos maduros sem expressão de CD25, denominada mastocitose sistêmica bem diferenciada, foi descrita. Esses pacientes geralmente têm uma história de mastocitose com início na infância sem a mutação D816V *KIT* e, portanto, podem responder ao imatinibe, ao contrário daqueles com mastocitose sistêmica típica, que carregam a mutação D816V (seção Tratamento).

Categorias da Doença segundo a Organização Mundial da Saúde

Cada diagnóstico de mastocitose deve ser incluído em uma categoria da doença, de acordo com a classificação da OMS (Tabela 255-1). *Mastocitose cutânea*, na ausência de envolvimento da medula óssea ou de órgãos internos, é a forma mais comum em pacientes com mastocitose de aparecimento infantil.

A mastocitose sistêmica pode ser classificada como indolente, associada à doença hematológica clonal de linhagem não mastocitária (MS-DHCLNM), mastocitose sistêmica agressiva e LM. Um algoritmo para a classificação de mastocitose sistêmica é apresentado na Figura 255-4. *Mastocitose sistêmica indolente* é a categoria mais comum em adultos. Os pacientes nessa categoria geralmente têm uma expectativa de vida normal, em comparação com a população em geral da mesma idade, embora esses pacientes experimentem sintomas relacionados com a liberação de mediadores de mastócitos.[9] A mastocitose sistêmica indolente tem evolução persistente, mas sua progressão a uma categoria mais avançada é incomum (<5% dos casos). A *MS-DHCLNM* é a segunda categoria de mastocitose mais comum nos adultos, e é frequente que uma doença hematológica não mastocitária seja diagnosticada antes que a mastocitose em si seja constatada. Portanto, as amostras de medula óssea, obtidas por biópsias ou aspiração, devem ser cuidadosamente avaliadas quanto à presença de outras doenças hematológicas, toda vez que um diagnóstico de mastocitose sistêmica é feito. A *mastocitose sistêmica agressiva* é uma categoria rara, caracterizada pela presença de disfunção orgânica decorrente da infiltração mastocitária destrutiva. A mastocitose sistêmica agressiva pode envolver os sistemas hematopoiético, gastrointestinal e esquelético na forma de citopenias, hiperesplenismo, má absorção com perda de peso, hepatomegalia com hipertensão portal e ascite, além de grandes lesões osteolíticas com fraturas patológicas; estes constituem os chamados achados-C, como definidos pelos critérios da OMS. A LM é caracterizada pelo achado de 10% ou mais de mastócitos na circulação periférica e/ou 20% ou mais de mastócitos nos esfregaços realizados com aspirados de medula óssea. Para diagnosticar a LM, a porcentagem de mastócitos nos esfregaços de aspirados de medula deve ser obtida em uma área da lâmina suficientemente distante das espículas. Os *sarcomas mastocitários* e os *mastocitomas extracutâneos* são diagnósticos raros, caracterizados por coleções sólidas de mastócitos, respectivamente malignas e benignas.

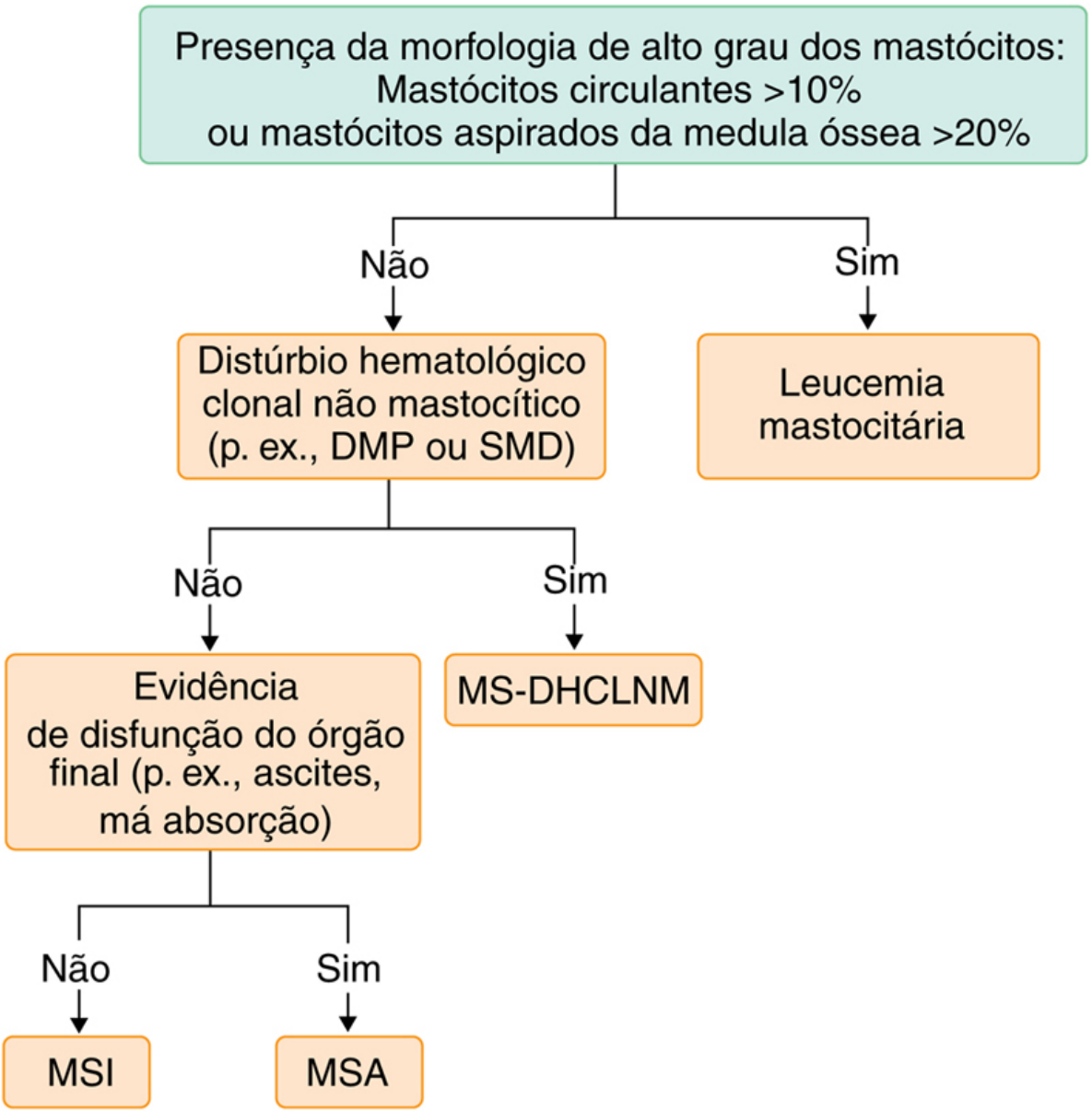

FIGURA 255-4 **Um algoritmo para a classificação de mastocitose sistêmica.**
DMP = distúrbios (neoplasias) mieloproliferativos; MSA = mastocitose sistêmica agressiva; MS-DHCLNM = mastocitose sistêmica associada à doença hematológica clonal de linhagem não mastocitária; MSI = mastocitose sistêmica indolente; SMD = síndromes mielodisplásicas.

Estudos recentes identificaram um subconjunto de pacientes com anafilaxia idiopática recorrente ou induzida por veneno e himenópteros que apresentaram evidências de mastócitos clonais carregando a mutação D816V *KIT* ou superfície CD25 expressa de maneira aberrante, sem atender inteiramente aos critérios de diagnóstico da OMS e sem apresentar lesões cutâneas pigmentosas de urticária. Tais pacientes são provisoriamente referidos por tendo uma "síndrome de ativação de mastócitos monoclonais".

Tratamento

O maior objetivo do tratamento de todas as formas de mastocitose é o controle da sintomatologia. A redução do número de mastócitos é considerada apenas nas formas da doença que apresentam mau prognóstico (i.e., MS--DHCLNM, mastocitose sistêmica agressiva, LM e sarcoma mastocitário).[10,11] As modalidades terapêuticas atuais não alteram o curso natural da doença.[12]

Terapia Médica

Pacientes com mastocitose sistêmica indolente e cutânea são tratados sintomaticamente. O prurido na mastocitose costuma responder a esquemas terapêuticos com anti-histamínicos bloqueadores do receptor de histamina$_1$, tais como a fexofenadina ou a cetirizina. Anti-histamínicos sedativos, como a hidroxizina ou a difenidramina, podem ser administrados à noite. A fotoquimioterapia (psoraleno oral mais radiação ultravioleta A) ou fototerapia pode auxiliar pacientes com prurido refratário; essa terapia causa melhora sintomática e descoloração temporária das lesões cutâneas pigmentadas em mais de 50% dos pacientes. Os efeitos colaterais da fototerapia, incluindo o aumento do risco de câncer de pele, devem ser levados em consideração quando este tratamento é indicado.

Os anti-histamínicos bloqueadores do receptor de histamina$_2$, tais como a ranitidina ou a famotidina, costumam ser prescritos como primeira linha de tratamento em pacientes com queixas gastrointestinais, como queimação, náusea e dor abdominal. Inibidores de bombas de prótons podem ser administrados concomitantemente em pacientes nos quais os sintomas gastrointestinais são refratários aos bloqueadores do receptor de histamina$_2$. A cromolina sódica oral (dose adulta, 200 mg quatro vezes ao dia) foi eficaz na redução dos sintomas de dor abdominal, diarreia, náusea, vômitos e prurido em vários estudos, embora estes efeitos benéficos variem entre os pacientes. Finalmente, doses baixas ou moderadas de glicocorticoides podem ser benéficas em casos atípicos de mastocitose agressiva que se manifestam com diarreia recalcitrante associada à má absorção ou hepatomegalia com ascite.

Acredita-se que os cisteinil-leucotrienos, como o LTC_4, que são produzidos após a ativação dos mastócitos, contribuam para a sintomatologia da mastocitose. Portanto, fármacos que têm como alvos a síntese ou a ligação desses mediadores a seus receptores costumam ser incluídos nos esquemas terapêuticos em pacientes que conseguem apenas alívio subótimo da coceira e da dor abdominal com o uso de anti-histamínicos. Porém, ainda não foram realizados estudos controlados para avaliar a eficácia clínica desses fármacos em indivíduos acometidos pela mastocitose.

A epinefrina para autoadministração deve ser considerada para todos os pacientes, mesmo que não tenham nenhum histórico de episódios hipotensivos ou anafiláticos que resultaram em pré-síncope ou síncope causadas pela desgranulação mastocitária aguda. Esses episódios devem ser tratados da mesma forma que a anafilaxia sistêmica (Cap. 253).

A terapia citorredutora, considerada nas doenças agressivas de prognóstico ruim, apresentou, até o momento, resultados decepcionantes. Alguns pacientes com episódios de risco de morte recorrentes, com liberação de mediadores de mastócitos, que permanecem não responsivos à terapia convencional também podem ser candidatos à terapia de citorredução após uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios. As abordagens utilizadas na terapia citorredutora da mastocitose incluem interferon (IFN)-α2b e o nucleosídeo análogo 2-clorodesoxiadenosina (2-CDA). Foi relatado que o IFN-α2b (0,5 a 5 milhões de unidades, três ou cinco vezes por semana), associado ou não à prednisona, promoveu melhoras clínicas e laboratoriais parciais em cerca de 50% dos pacientes acometidos por mastocitose sistêmica agressiva, osteoporose ou fraturas patológicas, ou em pacientes com anafilaxia recorrente recalcitrante, embora remissões histopatológicas e moleculares completas pareçam ser raras. O IFN-α é pouco tolerado, pois produz muitos efeitos colaterais, incluindo sintomas semelhantes aos da gripe, dor óssea e depressão. Um esquema terapêutico empregando 2-CDA (0,10 a 0,17 mg/kg/dia por 5 dias, repetido em intervalos de 4 a 8 semanas) resultou em respostas parciais e transitórias em pacientes com formas avançadas de mastocitose, documentadas em relatos de casos e estudos de pequeno porte. A LM geralmente é tratada com poliquimioterapia, como na leucemia mieloide aguda (Cap. 183), embora um esquema terapêutico bem-sucedido ainda não tenha sido identificado.

Imatinibe, um inibidor de tirosina quinase com atividade contra *KIT* selvagem, *PDGFR* e *abl*, foi eficiente em um pequeno número de pacientes sem mutação D816V *KIT* ou com o gene de fusão *FIP1L1-PDGFRA*, que se apresenta com leucemia eosinofílica crônica (Cap. 170) com um leve aumento nos mastócitos de medula. No entanto, a maioria dos pacientes com mastocitose tem a mutação D816V *KIT*, que confere resistência ao imatinibe, e portanto não é candidata adequada para esta terapia.[13]

Terapias Auxiliares e Outras

Evitar os desencadeantes da desgranulação mastocitária é um adjuvante importante no tratamento farmacológico dos sintomas. Esses desencadeantes são de naturezas diversas (seção Biopatologia), e o histórico médico individual pode ajudar a identificá-los. Anestesia geral e cirurgias apresentam riscos maiores em pacientes com mastocitose, já que vários agentes usados no pré-operatório, como relaxantes musculares, analgésicos opioides e anti-inflamatórios não esteroides, podem induzir a desgranulação mastocitária aguda. Registros de cirurgias e anestesias prévias devem ser obtidos, caso estejam disponíveis, e deve-se traçar uma estratégia apropriada para o manejo anestésico de cada paciente, envolvendo o próprio paciente, o anestesiologista, o cirurgião e um alergista.

Doenças hematológicas clonais não mastocitárias associadas à mastocitose devem ser tratadas da maneira habitual, independentemente da presença desta última. Os transplantes de medula óssea (Cap. 178) produziram resultados variados no tratamento da doença mastocitária e, em alguns casos, foi relatada a remissão completa da enfermidade.

A imunoterapia com veneno é recomendada para aqueles pacientes com história de reações sistêmicas aos himenópteros que têm evidência de sensibilização mediada por IgE (através de testes sanguíneos ou de alergia cutânea). A maioria dos especialistas recomenda que a duração da terapia possa ser indefinida, já que foram relatados episódios fatais após a interrupção da imunoterapia.

Dada a alta prevalência de osteoporose e fraturas ósseas patológicas na mastocitose, a densitometria óssea deve ser considerada um procedimento de diagnóstico padronizado em pacientes adultos com mastocitose. Caso seja detectada osteoporose, esta deverá ser tratada através de recomendações padronizadas (Cap. 243).

Prognóstico

O prognóstico da mastocitose varia de acordo com a forma da doença. Pelo menos 50% dos pacientes com mastocitose cutânea de aparecimento pediátrico apresentam completa resolução da doença na puberdade; e na maioria dos demais acometidos, há melhora ou clareamento das lesões. A mastocitose sistêmica indolente é uma doença persistente, mas que apresenta bom prognóstico, não diminui a expectativa de vida do paciente e raramente evolui para formas mais graves.[14] Fatores associados a um prognóstico pior foram relatados e incluem ausência de urticária pigmentosa, idade mais avançada quando do primeiro aparecimento dos sintomas, aumento de lactato desidrogenase ou fosfatase alcalina séricas, trombocitopenia, anemia, anormalidades nos esfregaços de sangue periférico e detecção da mutação D816V *KIT* no sangue periférico. O prognóstico da MS-DHCLM corresponde ao da doença hematológica associada. A mastocitose sistêmica agressiva e a LM apresentam prognósticos piores, com sobrevida média de menos de 3 anos e menos de 1 ano, respectivamente.

Referências Gerais

1. Carter MC, Metcalfe DD, Komarow HD. Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34:181–196.
2. Molderings GJ. The genetic basis of mast cell activation disease—looking through a glass darkly. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;93:75–89.
3. Alvarez-Twose I, Bonadonna P, Matito A, et al. Systemic mastocytosis as a risk factor for severe Hymenoptera sting–induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:614–615.
4. Akin C. Anaphylaxis and mast cell disease. What is the risk? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010;10:34–38.
5. van der Veer E, van der Goot W, de Monchy JG, et al. High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis. *Allergy*. 2012;67:431–438.
6. Morgado JM, Sánchez-Muñoz L, Teodósio CG, et al. Immunophenotyping in systemic mastocytosis diagnosis: "CD25 positive" alone is more informative than the "CD25 and/or CD2" WHO criterion. *Mod Pathol*. 2012;25:516–521.
7. Valent P, Sperr WR, Sotlar K, et al. The serum tryptase test: an emerging robust biomarker in clinical hematology. *Expert Rev Hematol*. 2014;7:683–690.
8. Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy*. 2014;69:1267–1274.
9. Rabenhorst A, Christopeit B, Leja S, et al. Serum levels of bone cytokines are increased in indolent systemic mastocytosis associated with osteopenia or osteoporosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1234–1237.
10. Siebenhaar F, Akin C, Bindslev-Jensen C, et al. Treatment strategies in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34:433–447.
11. Pardanani A, Tefferi A. Systemic mastocytosis in adults: a review on prognosis and treatment based on 342 Mayo Clinic patients and current literature. *Curr Opin Hematol*. 2010;17:125–132.
12. Cardet JC, Akin C, Lee MJ. Mastocytosis: update on pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:2033–2045.
13. Ustun C, DeRemer DL, Akin C. Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of systemic mastocytosis. *Leuk Res*. 2011;35:1143–1152.
14. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34:283–295.

SEÇÃO XXII

Doenças reumáticas

Capítulo 256: Abordagem do paciente com doença reumática
Capítulo 257: Análise laboratorial nas doenças reumáticas
Capítulo 258: Exames de imagem nas doenças reumáticas
Capítulo 259: Estrutura e função do tecido conjuntivo
Capítulo 260: Doenças hereditárias do tecido conjuntivo
Capítulo 261: Doenças autoinflamatórias sistêmicas
Capítulo 262: Osteoartrite
Capítulo 263: Bursite, tendinite e outras síndromes periarticulares, e medicina esportiva
Capítulo 264: Artrite reumatoide
Capítulo 265: Espondiloartropatias
Capítulo 266: Lúpus eritematoso sistêmico
Capítulo 267: Esclerose sistêmica (esclerodermia)
Capítulo 268: Síndrome de sjögren
Capítulo 269: Miopatias inflamatórias
Capítulo 270: As vasculites sistêmicas
Capítulo 271: Polimialgia reumática e arterite temporal
Capítulo 272: Infecções de bursas, articulações e ossos
Capítulo 273: Doenças por depósito de cristais
Capítulo 274: Fibromialgia, síndrome de fadiga crônica e dor miofascial
Capítulo 275: Doenças sistêmicas nas quais a artrite é uma característica
Capítulo 276: Tratamento cirúrgico das doenças articulares

Abordagem do paciente com doença reumática

Vivian P. Bykerk

Mary K. Crow

As doenças reumáticas são comuns e podem ser uma causa importante de diminuição da qualidade de vida, aumento das comorbidades e diminuição da esperança média de vida. Elas causam uma sobrecarga socioeconômica significativa e exigem perícia por parte de todos os médicos que tratam dos pacientes. Este capítulo apresenta um conjunto de conceitos para abordar a avaliação dos pacientes que apresentam sinais e sintomas sugestivos de doença reumática. É apresentada uma abordagem algorítmica que permite ao médico incorporar características gerais, características do paciente, estruturas anatômicas bem como testes diagnósticos, de forma a facilitar o diagnóstico e plano de tratamento.

Definição e classificação

As doenças reumáticas são alterações do tecido conjuntivo no qual a inflamação generalizada ou localizada se manifesta frequentemente sob a forma de dor atribuída às articulações periféricas, à coluna vertebral ou aos músculos. Sinais sistêmicos como rigidez, febre ou perda de peso e uma multiplicidade de sinais não musculoesqueléticos, desde erupções cutâneas a insuficiência renal, acompanham com frequência as doenças reumáticas. Na maioria dos casos, a patologia básica subjacente é determinada, embora isso não aconteça da mesma forma no caso das alterações dolorosas que surgem isoladas ou em conjunto com uma doença reumática (Cap. 30). Na maioria das doenças reumáticas, ainda não estão completamente esclarecidos os mecanismos moleculares subjacentes através dos quais se desencadeiam condições relativas ao meio ambiente ou a fatores de suscetibilidade genética que são necessários para induzir uma determinada doença reumática num indivíduo. Essas doenças podem ser consideradas, de forma geral, como aquelas que são principalmente degenerativas, com a inflamação ocorrendo de forma secundária, e aquelas em que a inflamação é o principal mediador da doença. Neste último caso, a patogênese pode ser mediada através de respostas aberrantes do sistema imunitário ou como resultado de anomalias metabólicas.

Histopatologia

As doenças reumáticas também são muitas vezes denominadas *doenças do tecido conjuntivo*, o que é compreensível dado que o tecido conjuntivo é o tecido mais abundante no corpo, suportando e ligando outros tecidos e órgãos. Os tecidos conjuntivos mole e denso incluem componentes celulares e matriz extracelular. O tecido conjuntivo mole preenche os espaços entre as bainhas dos músculos, reveste os vasos sanguíneos e linfáticos e mantém os fibroblastos que sintetizam as fibras de colágeno. Isso inclui as fibras reticulares que constituem o esqueleto de células musculares, nervos e capilares. O tecido conjuntivo denso sustenta os tecidos moles do corpo e inclui mais fibras de colágeno e menos células. Está presente na derme, nas cápsulas articulares, cartilagem, osso e fáscias dos músculos e forma tendões, ligamentos e pontos de união em que estes se ligam ao osso (aponeurose).

As células incluídas no tecido conjuntivo podem ser células temporárias, como mastócitos ou macrófagos, ou células fixas, como fibroblastos, fibrócitos ou células reticulares. Os fibroblastos são responsáveis pela síntese do colágeno, das fibras reticulares elásticas e pela substância fundamental da matriz extracelular, incluindo fluidos nos tecidos e fibras de colágeno. O tecido conjuntivo está essencialmente integrado nas células associadas ao sistema de defesa do corpo: linfócitos, células plasmáticas, macrófagos, células dendríticas e eosinófilos. A grande proximidade do tecido conjuntivo aos vasos sanguíneos e células do sistema imunitário proporciona um ambiente propício a um grupo de doenças que são mediadas por uma regulação deficiente do sistema imunitário e por alterações do sistema vascular.

Classificação das Doenças Reumáticas

Foram descritos mais de 100 tipos de doenças reumáticas. Embora possam, na essência, ser baseadas em processos fundamentalmente ou degenerativos ou inflamatórios, as primeiras podem subdividir-se em doenças reumáticas da seguinte forma (também salientado na Tabela 256-1): (1) doenças associadas à degeneração dos tecidos conjuntivos devido a (a) trauma, (b) desequilíbrios estruturais/mecânicos ou (c) morte prematura de componentes celulares; (2) doenças autoimunes sistêmicas,[1] frequentemente relacionadas com autoanticorpos detectáveis que podem se manifestar principalmente através de (a) sinovite, (b) envolvimento generalizado dos órgãos, (c) vasos sanguíneos inflamados ou (d) inflamação do músculo; (3) outras doenças inflamatórias do tecido conjuntivo que envolvem tecidos mais densos, não associados à formação de autoanticorpos e, por isso, denominadas *doenças reumáticas soronegativas* ou *espondiloartrites*; (4) doenças com predominância de inflamação da vasculatura, principalmente das artérias pequenas, médias ou grandes; (5) doenças autoinflamatórias que podem estar associadas a depósitos de cristais ou mutações genéticas relacionadas com as vias de sinalização das citocinas e (6) síndromes dolorosas que, muitas vezes, têm de ser consideradas no âmbito dessas doenças, nas quais algumas aparentam ser comorbidades e estar estreitamente relacionadas com a doença reumática subjacente, tal como a dor difusa associada à síndrome de Sjögren, hipermobilidade do tecido conjuntivo ou as síndromes dolorosas anatomicamente relacionadas com perturbações mecânicas. Os pacientes que apresentam síndromes dolorosas generalizadas requerem avaliação para excluir uma doença do tecido conjuntivo. Cada vez mais, têm sido identificados genótipos que estão associados a doenças pertencentes a cada uma dessas categorias, e, em alguns casos, determinadas vias de sinalização imunológicas têm permitido a determinação de um conjunto de doenças reumáticas anteriormente consideradas como mais diferenciadas.

Tabela 256-1

Classificação geral das doenças reumáticas comuns de acordo com a patogênese

DOENÇAS DEGENERATIVAS DOS OSSOS E ARTICULAÇÕES	DOENÇAS SISTÊMICAS AUTOIMUNES	ESPONDILOARTRITES	DOENÇAS REUMÁTICAS VASCULARES	DOENÇAS AUTOINFLAMATÓRIAS	DESORDENS DOLOROSAS
Osteoartrite	Artrite reumatoide	Espondilite anquilosante	Vasculite ANCA-associada	Doença de Still na idade adulta	Síndromes dolorosas regionais miofasciais
DISH	Lúpus sistêmico eritematoso	Artrite psoriática	Arterite temporal	Doenças por depósitos de cristais	Tendinite/bursite
Doença discal degenerativa	Síndrome de Sjögren	Artrite reativa	Polimialgia reumática	Síndrome febril periódica pediátrica	Capsulite adesiva
Estenose da coluna vertebral	Miopatias inflamatórias (polimiosite, dermatomiosite)	Artrite enteropática	Doença de Behçet		Distrofia simpática reflexa
Osteoporose	Esclerose sistêmica				Dor com síndromes de hipermobilidade
					Fibromialgia*

ANCA = anticorpo anticitoplasma de neutrófilos; DISH = hiperostose esquelética idiopática difusa (também relacionada com fatores metabólicos, incluindo níveis elevados de hormônio do crescimento).

* A única desordem dolorosa que não foi associada de forma primária à dor.

Existem "imitações" das doenças reumáticas e os médicos devem estar atentos e considerar essa possibilidade quando forem avaliar doenças reumáticas. Por exemplo, as artropatias e síndromes semelhantes a uma doença reumática podem ocorrer no início de uma infecção ou de uma malignidade. Os fenômenos autoimunes são, cada vez mais, reconhecidos no início de uma malignidade.[2] É necessário considerá-los um "sinal de alerta" na avaliação de um paciente para uma possível doença reumática.

Não existe nenhuma classificação da doença reumática que possa explicar completamente a sua gênese. No entanto, o recurso a um esquema de classificação pode ser útil na abordagem do paciente em que estas doenças estejam sendo consideradas (ver Tabela 256-1).

Epidemiologia

Embora as doenças do tecido conjuntivo possam ser categorizadas de forma geral, tal como apresentado na Tabela 256-1, nos adultos existem seis doenças reumáticas prototípicas mais frequentemente diagnosticadas e tratadas por reumatologistas: artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose sistêmica (ES), espondiloartrite (SpA) (principalmente espondilite anquilosante [EA]), síndrome de Sjögren (SS) e vasculite. Essas doenças estão espalhadas pelo mundo de forma generalizada (Tabela 256-2) e, na sua maioria, apresentam uma incidência e prevalência semelhantes em nível mundial. Cada uma está associada a anomalias imunológicas diferenciadas e a mecanismos de danos inflamatórios, embora a causa e os motivos da cronicidade ainda permaneçam desconhecidos. As doenças reumáticas autoimunes estão também entre as principais causas de morte e morbidade no mundo industrializado, parcialmente relacionadas com comorbidades associadas principalmente à doença cardiovascular. Essas doenças representam um impacto socioeconômico significativo. Existem cada vez mais evidências sugerindo o papel dos riscos associados a fatores ambientais, fatores socioeconômicos e da exposição a fatores infecciosos, radiação ultravioleta e poluentes. O tabagismo, em especial, tem sido associado a um risco aumentado de LES e AR em indivíduos geneticamente suscetíveis nas culturas ocidentais. Os efeitos da migração explicam alguns desses riscos. Por exemplo, os africanos que migraram e se afastaram das suas origens ambientais e culturais demonstram uma maior suscetibilidade ao LES. Além disso, alguns relatórios relacionaram exposições a produtos como pó de sílica, mercúrio, pesticidas, solventes e metais a um risco aumentado de LES e AR.

Tabela 256-2

Prevalência* e incidência mundiais das doenças reumáticas associadas à autoimunidade

DOENÇA	AMÉRICA DO NORTE	AMÉRICA CENTRAL	AMÉRICA DO SUL	EUROPA	ORIENTE MÉDIO	ÁSIA	ÁFRICA SUBSAARIANA	AUSTRÁLIA
AR	600-1.000 (40)	400-2.000	100-500	200-900 (2-7)	200-1.500	100-800 (40-90)	Rara - 900	2.000
LES	20-60 (2-7)	50-60 (5)	N/A	20-70 (2-7)	N/A	20-70 (3)	Rara	20-80 (11)
ES	13-28	N/A	N/A	<10-15 (<2)	N/A	<10	N/A	23 (2)
SpA	50-130 (7)	N/A	N/A	100-850 (2-9)	500	10-240	Rara	N/A
SS	320 (4)	N/A	N/A	200-600 (4-5)	N/A	330-700 (China)	N/A	N/A

Dados de Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(8):468-476; e Chaaya M, Slim ZN, Habib RR, et al. High burden of rheumatic diseases in Lebanon: a COPCORD study. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(2):136-143.

AR = artrite reumatoide; ES = esclerose sistêmica; LES = lúpus eritematoso sistêmico; SpA = espondiloartrite (primariamente espondilite anquilosante); SS = síndrome de Sjögren.

* Prevalência (incidência anual) por 100.000 por regiões mundiais.

Em alguns casos, grupos geográficos de doenças autoimunes raras são um argumento de determinantes genéticos específicos. Por exemplo, no caso da ES, foram reportadas taxas superiores de incidência, prevalência e mortalidade nas populações de afro-americanos quando comparados com populações de raça branca, e foi reportada maior prevalência no sul da Europa, principalmente na Itália (prevalência de sete a 33 por 100.000). Além disso, os fatores sociais e demográficos podem contribuir para a epidemiologia das doenças reumáticas. Por exemplo, a prevalência de LES foi reportada como sendo muito elevada no estado da Geórgia, Estados Unidos, enquanto a prevalência de EA é rara nas regiões endêmicas de malria, onde os genótipos HLA-B27 são raros.

As artropatias inflamatórias, incluindo AR e EA, apresentam maior prevalência nas populações nativas norte-americanas.

Manifestações clínicas

É importante compreender as manifestações clínicas potenciais e o histórico natural das doenças reumáticas. Os prestadores de cuidados básicos e hospitalares são muitas vezes os primeiros a avaliar um paciente com uma doença reumática em evolução e devem estar atentos aos sinais apresentados de forma a fazer o diagnóstico em tempo útil. Em muitos casos, esses sinais podem indicar uma condição de ameaça à vida ou a um órgão do paciente. A avaliação de sintomas constitucionais, sistêmicos e articulares deve sempre incluir uma doença reumática no diagnóstico diferencial.

Sintomas Articulares como Característica Comum

Quase todas as doenças reumáticas podem apresentar sintomas relacionados com as articulações como uma característica significativa e frequente. Esta pode incluir sintomas de dor, rigidez, inchaço e *rash*, como é o caso das doenças autoinflamatórias, como a gota ou a pseudogota. O padrão de sintomas articulares, principalmente a

duração e frequência dos sintomas, pode ajudar o prestador de serviços de saúde a identificar os pacientes com espondiloartropatia ou outra artrite inflamatória, independentemente da classificação patogênica. Por exemplo, a dor nas articulações que se apresenta pior no período da manhã, associada a rigidez prolongada e que melhora após atividade física, é um sinal clássico de dor inflamatória. Pelo contrário, a dor que se agrava com a atividade física e melhora com o descanso e que está associada a períodos curtos de rigidez é indicativa de doença degenerativa. A localização fornece indícios para uma classificação mais abrangente. Os pacientes que apresentam "dor em todo lado" podem indiciar uma síndrome dolorosa primária. No entanto, a dor associada a um padrão inflamatório e localizada na coluna vertebral ou numa "entese" (local de inserção dos ligamentos) pode provavelmente indicar uma espondiloartropatia soronegativa. Um paciente que refira um padrão de sintomas inflamatórios nas pequenas articulações das mãos e dos pés é passível de ter uma das doenças reumáticas autoimunes associadas quer a um anticorpo antinuclear (ANA) positivo, quer a um fator reumatoide (FR). Assim, os padrões de sintomas articulares tornam-se centrais na avaliação de qualquer doença reumática.

Apresentações Clínicas não Específicas

Todas as doenças reumáticas podem estar associadas às articulações. No entanto, os sintomas articulares nem sempre estão presentes em muitas dessas doenças, razão pela qual é importante um conhecimento atualizado de outros padrões de apresentação. Febre ou manifestações cutâneas, incluindo erupções, são comuns na vasculite e na apresentação de LES. Os sintomas "sicca" são patognomônicos da síndrome de Sjögren. A síndrome de Sjögren e a inflamação dos vasos sanguíneos podem ocorrer de forma simultânea em pacientes com LES. Manifestações sistêmicas como mialgias ou fadiga são comuns a quase todas as doenças reumáticas independentemente da sua classificação, enquanto a fraqueza é a única condição indicativa de uma miopatia inflamatória. Os problemas renais são comuns nas doenças autoimunes sistêmicas soropositivas e na vasculite e podem provocar anasarca se a proteinúria for grave ou prolongada. Consequentemente, as apresentações específicas e não específicas associadas a várias doenças do tecido conjuntivo devem ser identificadas para que seja desenvolvido, de forma correta, um diagnóstico diferencial que se enquadre na classificação descrita na Tabela 256-1. As apresentações podem surgir sequencialmente ao longo do tempo, e, como tal, deve-se considerar mais de uma possibilidade diagnóstica inicialmente, sendo atribuída ao paciente uma indicação de doença não específica ou indiferenciada do tecido conjuntivo. A maioria das doenças reumáticas possui critérios de classificação específicos. Se estes ainda não estiverem preenchidos, as apresentações são tidas em consideração no contexto das classificações mais amplas, e termos como *poliartrite indiferenciada* ou *espondiloartropatia indiferenciada* podem ser usados de modo provisório para ajudar no diagnóstico e abordagem. Enquanto a doença de um paciente não é diagnosticada, as investigações e monitoramento ao longo do tempo, como indicados na Figura 256-1, podem acabar ajudando a identificar uma doença reumática emergente.

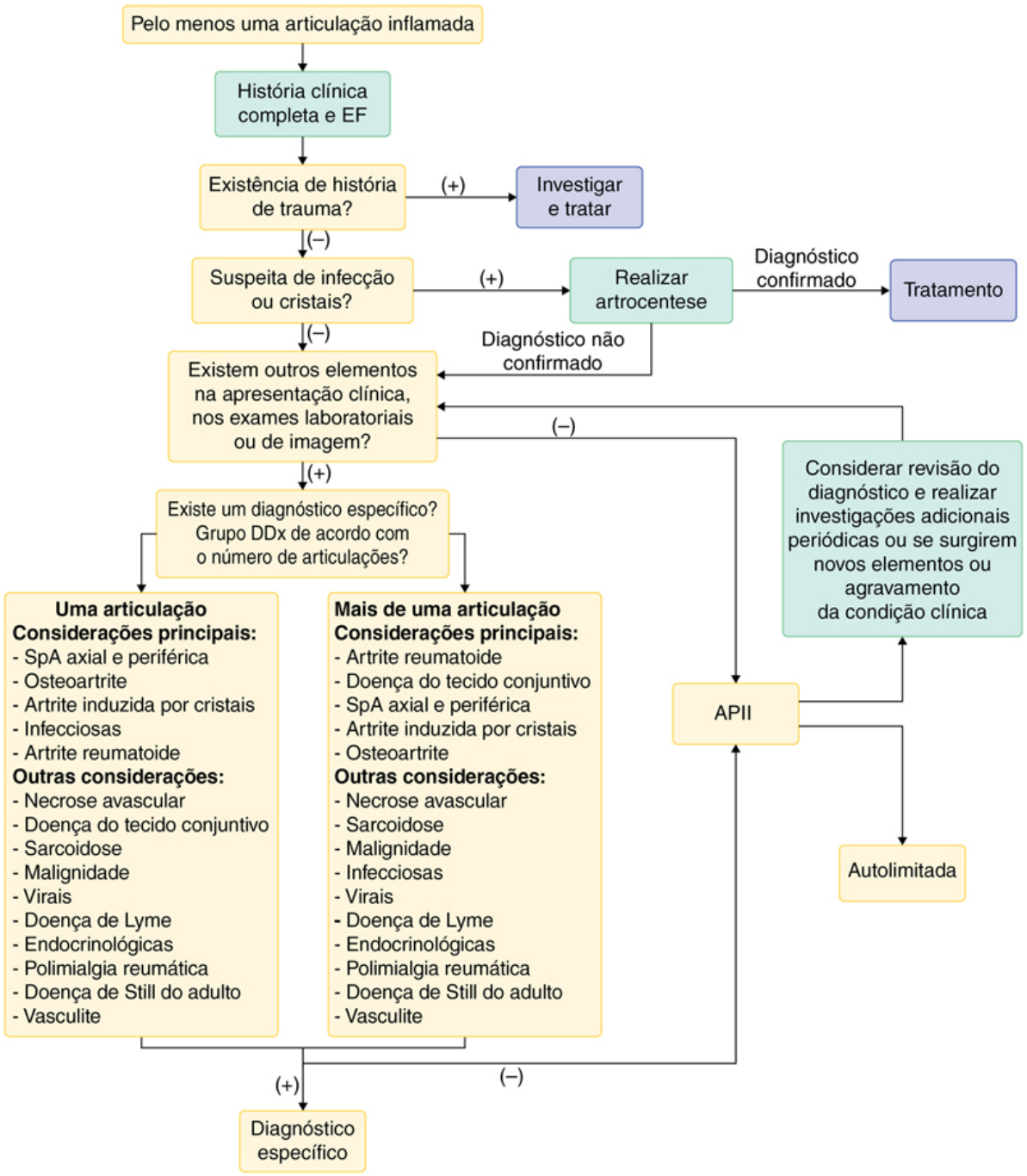

FIGURA 256-1 Algoritmo para identificação de artrite inflamatória periférica indiferenciada.
Análises mínimas recomendadas em todos os pacientes: fator reumatoide e/ou anticorpos antipeptídeo citrulinados, velocidade de hemossedimentação dos eritrócitos e/ou proteína C-reativa, hemograma completo e radiografias das articulações afetadas. APII = artrite periférica inflamatória indiferenciada; DDx = diagnóstico diferencial; EF = exame físico; SpA = espondiloartrite. (De: Hazlewood G, Alethaha D, Carmona L, et al. Algorithm for identification of undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: a multinational collaboration through the 3e initiative. *J Rheumatol Suppl.* 2011;87:54-58.)

Manifestações Cutâneas

Embora as manifestações cutâneas sejam frequentes nos pacientes com doenças autoimunes soropositivas, especialmente LES, estas são manifestações importantes em todas as doenças autoimunes. Um *rash* com vermelhidão que não desaparece à digitopressão pode indicar vasculite, e *rash* nas regiões extensoras específicas é comum na dermatomiosite. Nos casos de LES ou dermatomiosite, os *rashes* são desencadeados ou agravados pela exposição à luz ultravioleta e distribuem-se de acordo com a exposição à luz. Os *rashes* da vasculite podem indicar a presença de uma doença autoimune, como LES, ou doença vascular inflamatória, como os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) associados à vasculite. Estes tendem a apresentar-se durante dias e são, com frequência, palpáveis; uma biópsia das lesões pode ser muito útil para o diagnóstico. Os *rashes* podem ser temporários. Na doença de Still de início tardio (uma forma de artrite sistêmica inflamatória nos adultos, classificada como doença autoinflamatória), os pacientes apresentam picos diários de febre, mais elevados no final do dia, associados a *rash* cutâneo evanescente branqueável com coloração cor de salmão e com duração de apenas 1 ou 2 horas. A localização específica de um *rash* é útil no diagnóstico. O *rash* facial que não atinge as dobras nasolabiais é indicativo de lúpus. Um *rash* que atinja as dobras nasolabiais é sugestivo de rosácea. A psoríase está quase sempre presente na artrite psoriática (uma variante de espondiloartropatia). Embora a psoríase se apresente frequentemente disseminada, envolvendo superfícies extensoras, pode não ser detectada se existirem poucas lesões ou se estiver localizada em áreas que não são facilmente visíveis (regiões intertriginosas, tais como ouvidos, umbigo, dobras da região das nádegas ou couro cabeludo) ou se apenas atingir as unhas. O *rash* da psoríase pode estar presente em muitas variantes das espondiloartrites. Ocasionalmente, a AR poderá se manifestar através de nódulos ao longo das regiões extensoras ou *rash* nas mesmas regiões, mas isso é cada vez mais raro. No entanto, a presença de nódulos nas regiões extensoras também pode indicar tufos gotosos. Na ES ainda podem surgir endurecimento distal da pele, telangiectasias e úlceras digitais. Estas também devem ser avaliadas no contexto da síndrome de Raynaud, caracterizada por espasmos vasculares nas mãos.

Padrões de Aparecimento das Doenças Reumáticas por Categoria

A maioria das doenças reumáticas muitas vezes surge de forma espontânea e insidiosa ou através de uma apresentação subaguda. Nem todos os pacientes manifestam todas as características típicas quando do seu surgimento, e o diagnóstico pode demorar, apenas podendo ser feito à medida que as características específicas vão surgindo. Quase todas as doenças reumáticas possuem critérios de classificação publicados e que representam as características típicas e específicas da doença (estas são apresentadas em detalhe em outros capítulos). Embora os critérios de classificação sejam normalmente publicados para assegurar um recrutamento homogêneo dos

participantes em estudos clínicos, também podem ser úteis para o diagnóstico. No entanto, um diagnóstico pode ser feito sem que estejam reunidos todos os critérios de classificação, pois algumas das características de uma doença reumática são altamente específicas e não estão associadas a outras doenças. Por exemplo, o LES é a única doença que apresenta *rash* malar e um anticorpo específico, anti-Sm, no soro.

A história natural de cada doença reumática está relacionada com a gravidade da apresentação, com os órgãos adicionais específicos envolvidos e com o desenvolvimento de comorbidades. A AR pode apresentar duas ou três articulações edemaciadas ou dor no peito do pé. No entanto, quando o paciente tem um nível elevado de anticorpo antipeptídeo citrulinado (ACPA, do inglês, *anti – cyclic citrullinated peptide antibody*), um autoanticorpo associado ao desenvolvimento de doença articular erosiva, o diagnóstico pode ser rapidamente feito e o tratamento, iniciado mais cedo. As doenças reumáticas autoimunes e vasculares estão associadas a altas morbidade e mortalidade quando não são tratadas; são necessários todos os esforços na investigação de todas as manifestações em tempo útil.

Doenças Reumáticas Degenerativas

Estas referem-se às doenças reumáticas normalmente associadas ao avançar da idade. A doença articular degenerativa (DAD) inclui normalmente osteoartrite (OA) e doença discal degenerativa (DDD). A DAD é desencadeada pela degradação das estruturas articulares de colágeno (cartilagem ou discos intervertebrais) e pelo desenvolvimento de hipertrofia óssea. No entanto, persiste a dúvida sobre qual das situações ocorre em primeiro lugar. À medida que as estruturas de colágeno se degradam, a inflamação associada surge e a dor resultante das diversas causas contribui para imobilidade, comorbidades secundárias e invalidez. A DAD representa, de longe, a doença mais comum das doenças reumáticas e é descrita em detalhe no Capítulo 262. De forma geral, essas doenças não estão associadas a *rash* ou a sintomas constitucionais não específicos.

Doenças Reumáticas Autoimunes

Estas doenças incluem LES, AR, ES, síndrome primária de Sjögren, miosite inflamatória idiopática e as vasculites sistêmicas. Atingem vários sistemas orgânicos, apresentam manifestações clínicas heterogêneas,[3] estão associadas e são parcialmente caracterizadas por autoanticorpos que podem ser medidos no soro (Tabelas 256-3 e 256-4). Muitas dessas doenças afetam mais as mulheres do que os homens. A mais surpreendente é o LES (Cap. 266), que afeta oito em cada 10 mulheres por cada homem e, normalmente, aparece na idade fértil. Como mencionado, as manifestações cutâneas, os sintomas "sicca" (olhos ou boca secos), a ulceração na mucosa, febres, alopecia e a síndrome de Raynaud são comuns e são descritos com frequência pelos pacientes. Eles surgem isolados ou em conjunto com sintomas que afetam as articulações e os músculos. A AR (Cap. 264) tem uma razão mulher/homem de cerca de 3:1 e seu aparecimento ocorre nas últimas décadas da vida adulta, tendo como principal característica a artrite simétrica. Os sintomas de rigidez da pele são específicos da ES (Cap. 267), muitas vezes referida como esclerodermia. Inicialmente está associada a inchaço dos dedos, posteriormente a rigidez das mãos e, por fim, a rigidez da pele. Além disso, a rigidez da pele pode abranger o rosto, braços e, no caso da ES difusa, tronco, costas e pernas. Embora essas doenças possam se apresentar de forma clássica facilitando um rápido diagnóstico, as características apresentadas podem sobrepor-se. Por exemplo, a síndrome de Sjögren (Cap. 268), com os sintomas "sicca" e autoanticorpos, pode surgir de forma concomitante no LES e na AR. As vasculites autoimunes e o LES podem apresentar manifestações semelhantes ao nível dos sistemas orgânicos, incluindo os que envolvem os pulmões, rins, pele e sistema nervoso. A maioria pode apresentar distúrbios constitucionais, artralgia e artrite, e mialgias. A sobreposição de sintomas amplia o diagnóstico diferencial, sendo que muitas vezes não é possível uma rápida e clara distinção, mesmo após testes sorológicos. A biópsia dos tecidos pode ajudar a obter uma resposta definitiva.

Tabela 256-3

Indícios para o diagnóstico de cada categoria de doença reumática

DOENÇAS DEGENERATIVAS DOS OSSOS E ARTICULAÇÕES	DOENÇAS AUTOIMUNES SISTÊMICAS	ESPONDILOARTRITES	DOENÇAS REUMÁTICAS VASCULARES	DOENÇAS AUTOINFLAMATÓRIAS	DESORDENS DOLOROSAS
Investigar se os sintomas persistem >6 semanas ou no caso de falha das medidas conservadoras (fisioterapia, acetaminofeno, AINEs). Se existir risco de perda de massa óssea ou possível fratura, considerar osteoporose.	Frequentemente associadas a dor articular inflamatória e/ou edema com ou sem sintomas constitucionais e envolvimento de outro órgão. Realizar ANA, FR, ESR, PCR.	Considerar se existe psoríase ou se a dor na coluna apresenta características inflamatórias; considerar presença de características não articulares conhecidas (p. ex., uveíte, doença inflamatória intestinal, uretrite, entesite, dactilite).	Considerar em todas as situações nas quais tenha ocorrido destruição dos tecidos ou no caso de existir *rash* vasculítico, hemorragia pulmonar ou síndromes renais agudas ou subagudas.	Todas podem apresentar febre. Nas crianças, são normalmente síndromes geneticamente determinadas, mediadas através de interleucina-1 ou TNF-α. Nos adultos, considerar doenças por depósitos de cristais.	Considerar nas situações em que a dor está presente em muitos achados, com história de trauma ou tensão repetitiva, sintomas dolorosos referidos, dor difusa ou descrições coloridas da dor.
ABORDAGEM NA INVESTIGAÇÃO INICIAL PARA CONFIRMAR SUSPEITA DE DOENÇA REUMÁTICA EM CADA CATEGORIA					
Avaliação imaginológica da região associada com a dor (considerar possibilidade de dor referida). Se a osteoporose for uma preocupação, realizar exame de DMO e investigar doenças ósseas metabólicas.	O estudo deve incidir especificamente nas doenças suspeitas, p. ex., realizar CPK no caso de fraqueza ou mialgia; anti-CCP (ACPA) se provável AR; ANA, dsDNA, C3, C4, ENA se provável LES.	Exame de imagem das articulações sacroilíacas (SI) (radiografias no caso de sintomas persistentes ou RM no caso de aparecimento mais recente). Exame HLA-B27 no caso de dor inflamatória da coluna ou se a dor SI for mais predominante, suspeita clínica elevada de dor inflamatória da coluna, mas com exame de imagem negativo.	ANCA Anti-PR3 Anti-MPO Provas inflamatórias (VHS, PCR) Amostra dos tecidos envolvidos para facilitar classificação fisiopatológica.	No caso de suspeita de doença por depósito de cristais, realizar aspiração do líquido sinovial e examinar através de microscopia de luz polarizada.	Normalmente um diagnóstico de exclusão. Na distrofia simpática reflexa, tendinite ou entesite, os achados físicos específicos e os exames de imagem podem facilitar o diagnóstico.

ACPA = anticorpos antipeptídeo citrulinados; AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; ANA = anticorpos antinucleares; ANCA = anticorpo citoplasmático anti-neutrófilo; anti-CCP = anticorpo peptídeo citrulinado anticíclico; anti-MPO = antimieloperoxidase; anti-PR3 = antiproteinase-3; CPK = creatinofosfoquinase; DMO = densidade mineral óssea; dsDNA = anti-DNA de dupla-hélice; ENA = anticorpos para antígenos nucleares extraíveis (p. ex., Ro, La, Sm, RNP, Scl70, Jo-1); FR = fator reumatoide; LES = lúpus eritematoso sistêmico; PCR = proteína C-reativa; RM = ressonância magnética; TNF-α = fator de necrose tumoral-α; VHS = velocidade de hemossedimentação.

Tabela 256-4

Autoanticorpos associados a características específicas das doenças autoimunes sistêmicas soropositivas

	PREVALÊNCIA DO ANTICORPO	PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ASSOCIAÇÕES
LES		
DNA de dupla-hélice	70-80	Doença renal, doença de pele
Nucleossomos	60-90	Doença renal, doença de pele
Sm (Smith)	10-30	Doença renal
Pequenas ribonucleoproteínas nucleares (spliceossomos, U1-RNP, 70kD, A, C)	15-25	Raynaud, edema de dedos, miosite e hipergamaglobulinemia
Receptor *N*-metil-D-aspartato	33-50	Lúpus com envolvimento do SNC
Fosfolipídios (cardiolipina, β2 GP1, protrombina)	20-30	Trombose, aborto, espessamento da válvula cardíaca e livedo *reticularis*
α-Actinina	20	Envolvimento renal
Ribossomos P0, P1, P2	4-12	Hepáticas, manifestações do SNC (psicose)
C1q	40-50	Doença dos rins associada aos sintomas da doença
LES E SÍNDROME DE SJÖGREN		
Ro/SSA	30-40	Envolvimento renal no LES na ausência de anti-La/SSB, doença de pele no LES e fotossensibilidade; bloqueio cardíaco congênito e lúpus eritematoso neonatal, sintomas sicca; lúpus cutâneo subagudo, hipergamaglobulinemia, leucopenia; nefrite intersticial e risco aumentado de linfoma não Hodgkin nos pacientes com síndrome de Sjögren
La/SSB	15-20	Bloqueio cardíaco congênito e lúpus eritematoso neonatal, sintomas sicca; fotossensibilidade, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, hipergamaglobulinemia, leucopenia; risco aumentado de linfoma não Hodgkin nos pacientes com síndrome de Sjögren
α-Fodrina	46-100 na síndrome de Sjögren e 30 no LES	Sintomas sicca
MIOSITE IDIOPÁTICA INFLAMATÓRIA		
Jo-1, Pl-7, Pl-12, OJ, EJ	20-30	Síndrome antissintetase
Partícula de reconhecimento de sinal	2-8	Miopatia necrosante
Mi-2	8-12 na miosite idiopática inflamatória, 15-20 dermatomiosite	Dermatomiosite e miosite inflamatória idiopática
TRIM33	10-30 dermatomiosite	Dermatomiosite, malignidade
U1-RNP/U2-RNP	8-15	Doença mista do tecido conjuntivo mais comum que lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica e doença indiferenciada do tecido conjuntivo
PM/Scl	12-16	Dermatomiosite e síndrome de sobreposição à esclerose sistêmica, esclerose sistêmica e dermatomiosite
Ku	1-7	Síndrome de sobreposição à miosite, LES, miosite idiopática inflamatória e esclerose sistêmica
CADM-140/anti-MDA-5 anticorpo (dermatomiosite clinicamente amiopática/antimelanoma associado a diferenciação de gene 5)	Não frequente	Dermatomiosite amiopática (53%) com doença intersticial
ESCLEROSE SISTÊMICA		
Centrômero	15-40	Esclerose sistêmica limitada, hipertensão pulmonar
Scl-70/topoisomerase	10-40	Esclerose sistêmica cutânea difusa, fibrose pulmonar
RNA polimerase III	5-25	Esclerose sistêmica cutânea difusa, crise renal, hipertensão pulmonar
AUTOANTICORPOS SEM ESPECIFICIDADE DE DOENÇA		
Fator reumatoide	30-40, 90-95, e 10-20	LES, Síndrome de Sjögren e miosite
Anticorpos contra subunidades do proteossoma	40-60, 50-60, e 40	Miosite idiopática inflamatória, LES e síndrome de Sjögren

De Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet.* 2013;382(9894):797-808.

LES = lúpus eritematoso sistêmico; SNC = sistema nervoso central.

Espondiloartrites

A EA (Cap. 265) é mais comum nos homens do que nas mulheres. A localização dos sintomas nas costas, articulações sacroilíacas e nas grandes articulações dos membros inferiores pode ser utilizada para distinguir a EA da AR. A presença típica de lesões psoriáticas na pele nos pacientes com artrite psoriática pode ser uma característica identificadora de AR.

Formas de Vasculites

Existem muitas vasculites e estas são normalmente agrupadas segundo o tamanho dos vasos (Cap. 270). Algumas são classificadas dessa forma embora não tenham origem vascular. A polimialgia reumática (PMR) (Cap. 271) é uma doença reumática inflamatória dos idosos e possui características patogênicas e epidemiológicas semelhantes às da arterite de células gigantes (ACG), uma forma de vasculite comum nos idosos.[4] Os pacientes queixam-se de dor na região do pescoço, dor bilateral nos ombros e cintura pélvica associada a rigidez matinal importante. O aparecimento dos sintomas pode ser abrupto ou de forma insidiosa durante semanas ou meses. O diagnóstico de PMR é inicialmente clínico, embora tenham sido sugeridos critérios de diagnóstico baseados na apresentação clínica típica e evidência laboratorial de elevação de provas de fase aguda. Doenças que se assemelham à PMR podem incluir AR em idosos, e, portanto, é indicado efetuar testes para excluir a PMR.

No caso de possível PMR, o mais importante é considerar sempre ACG, que implica frequentemente inflamação das artérias temporais, pois as consequências dessa doença podem ser prejudiciais e graves, podendo levar a cegueira em alguns casos.

Doenças Autoinflamatórias

Doenças autoinflamatórias raras baseadas em mutações nos genes e que envolvem as vias inflamatórias são normalmente diagnosticadas em crianças e são descritas com mais detalhe no Capítulo 261. A gota (Cap. 273) é comum nos homens de meia-idade e idosos e sua prevalência parece estar aumentando. As características iniciais são eritema articular extremamente doloroso e inchaço. Também são visíveis tofos gotosos que podem ser confundidos com nódulos reumatoides.

Dor e Síndromes Dolorosas

A dor (ver também Cap. 30) é um sintoma comum e não específico, mas muito importante, de quase todas as doenças reumáticas. A dor é a principal característica inicial da doença articular sentida pelo paciente. Nas síndromes dolorosas regionais, a distribuição da dor é a peça-chave para o diagnóstico. Dor difusa sem evidência de patologia subjacente associada a níveis excessivos de fadiga, difícil de lidar no dia a dia, e as complicadas descrições da dor com recurso a analogias de cor são indicadoras de fibromialgia (Cap. 274). A fibromialgia é definida como uma dor disseminada que abrange os lados direito e esquerdo e as extremidades superiores e inferiores, bem como o pescoço e as costas. A maioria das síndromes dolorosas compreende síndromes dolorosas regionais. Por exemplo, uma síndrome dolorosa regional referente a uma síndrome mecânica do pescoço e ombros vai levar o paciente a sentir dor no pescoço e ombros, mas também no trapézio, na parte superior do peito, antebraço e mão. Umagrande parte dos pacientes que apresentam dor musculoesquelética vai apresentar dor regional relacionada com desequilíbrios musculares com ou sem artrite degenerativa subjacente, tendinopatia ou entesopatia. Como exemplo temos as síndromes na zona do trapézio, que irradia do braço para o deltoide ou mesmo para o antebraço, pode ser multifatorial e associada a uma combinação de espasmos musculares, artrite degenerativa subjacente na coluna cervical ou lesão do manguito rotador, muitas vezes associada a atividades repetitivas. A dor em uma extremidade após trauma ou cirurgia, associada a uma extremidade fria, é sugestiva de distrofia simpático-reflexa. A etiologia de tudo isto poderá tornar-se clara após histórico cuidadoso da dor juntamente com a histórico médico, exame físico e exclusão de "sinais de alerta" ou de fatores que indiquem uma patologia orgânica subjacente. O aparecimento de dor associado a história de malignidade pode sugerir a possibilidade de metástases. Uma picada de carrapato pode indicar presença prévia da doença de Lyme. A maioria das síndromes dolorosas justifica avaliação médica completa antes de ser feito diagnóstico definitivo.

Diagnóstico diferencial e avaliação diagnóstica

É necessário histórico abrangente para se ter uma avaliação completa de um paciente com doença reumática. Deve-se levar em conta a idade e o gênero, a história pessoal do paciente, incluindo estado civil, profissão e fatores psicossociais, sendo que todos são úteis no diagnóstico, prognóstico e opções de tratamento do paciente. Os fatores-chave para o diagnóstico de uma das doenças reumáticas estão resumidos na Tabela 256-3.

A determinação dos sinais e sintomas clínicos é o pilar de um diagnóstico. A maioria das desordens reumáticas vai apresentar sintomas que envolvem, ou aparentam envolver, as articulações. Isso pode ser limitado à dor que atinge uma articulação específica ou ao conjunto de articulações ou estruturas periarticulares. Questionar o paciente a fim de determinar o padrão de sintomas — quer se trate de dor, inchaço ou rigidez associados às articulações — é a chave para limitar o diagnóstico diferencial de uma doença reumática.

Os sintomas articulares podem apresentar características inflamatórias, tais como rigidez prolongada, dor ao repouso, ou características não inflamatórias e mecânicas, tais como instabilidade articular, bloqueio articular ou agravamento dos sintomas com o esforço. Os padrões de envolvimento articular — principalmente as pequenas articulações das mãos, pulso e pés; as grandes articulações dos cotovelos, joelhos, tornozelos, ombros e quadris, ou envolvimento vertebral — vão ajudar a limitar possíveis diagnósticos. Além disso, as questões referentes a doenças recentes, exposição a possíveis patôgenos infecciosos e a presença ou ausência de características sistêmicas como febre, fadiga ou perda de peso vão fornecer pistas importantes. A análise de sinais ou sintomas indicadores de características extra-articulares, principalmente cutâneas, pulmonares, renais, neurológicas ou manifestações vasculares, irá não só ajudar no diagnóstico como também no prognóstico e compreensão da intensidade de tratamento necessária.

A presença de uma doença reumática pode estar associada a comorbidades não relacionadas com o tecido conjuntivo. Por exemplo, o infarto do miocárdio é mais comum em pacientes com doenças reumáticas. A imobilização ou fatores relacionados com tratamentos médicos que provoquem obesidade pode aumentar os riscos de diabetes e degeneração das articulações das extremidades inferiores.

Fatores do Histórico Médico que Contribuem para o Diagnóstico e Prognóstico

Idade e Gênero

Determinadas doenças reumáticas manifestam-se normalmente na infância. Estas incluem doenças de origem genética como a hemofilia, associada à artrite, e uma série de condições autoinflamatórias que são, por definição, doenças infantis. A artrite idiopática juvenil refere-se a formas de artrite cujo aparecimento ocorre antes dos 16 anos de idade. As doenças reumáticas autoimunes e as doenças reumáticas inflamatórias, como as espondiloartrites, AR e LES, podem surgir nos adultos jovens, ao contrário das condições degenerativas, como a OA, que normalmente surgem na meia-idade. O pico do aparecimento da AR ocorre no final da meia-idade, embora o aparecimento possa surgir praticamente em qualquer idade. Os idosos estão mais sujeitos a OA e PMR, mas esta última possui um diagnóstico diferencial abrangente e deve ser considerada em todas as idades. As doenças autoimunes são mais comuns nas mulheres, enquanto as espondiloartrites surgem igualmente nos homens e nas mulheres. A artrite gotosa é mais comum nos homens e raramente acomete as mulheres antes da menopausa.

Atividades Ocupacionais e Recreativas

As atividades ocupacionais e recreativas podem dar origem a tensões físicas e psicológicas. Os requisitos da profissão de cada paciente devem ser entendidos, principalmente quando atividades repetitivas podem contribuir para o desenvolvimento de DAD ou de síndromes dolorosas regionais. De forma semelhante, traumas provocados por esportes, incluindo lesões prévias, podem contribuir significativamente para DAD.

Histórico Familiar

É importante obter o histórico familiar completo, considerando que as doenças autoimunes, espondiloartrites e gota ocorrem com uma incidência aumentada nas famílias. É comum ver linhagens familiares nas quais ocorrem diferentes formas de autoimunidade. Isto não significa que uma doença autoimune apresente hereditariedade específica. Além disso, a OA generalizada que envolve as mãos ou outras articulações tende a ocorrer em famílias.

Uso Concomitante de Medicação

A medicação concomitante pode contribuir para a gênese de uma doença reumática. Por exemplo, os diuréticos podem aumentar a hiperuricemia e o risco de artrite gotosa. A minociclina pode estar associada a manifestações semelhantes ao lúpus. Os antibióticos da classe das fluoroquinolonas têm sido associados a entesopatias. Deve ser considerada um histórico médico completo na análise dos pacientes com doenças reumáticas.

Hábitos e Circunstâncias Sociais

O tabagismo tem sido cada vez mais associado à AR e ao LES. Também as circunstâncias socioeconômicas e o estresse psicossocial ou físico podem contribuir para a gravidade dos sintomas e devem ser levados em consideração no planejamento de estratégias de manejo da doença. De forma semelhante, os pacientes de diferentes origens étnicas e culturais podem apresentar diferenças na sua capacidade de descrever sintomas e na preferência com relação às opções de tratamento.

Aparecimento e Evolução de Sintomas

O conhecimento do padrão de aparecimento, localização e evolução dos sintomas é essencial para o diagnóstico preciso de uma doença reumática. Sintomas que evoluem de horas para dias são normalmente sugestivos de um processo inflamatório ou, possivelmente, infeccioso ou traumático. Quando persistem por mais de 6 semanas, o aparecimento dos sintomas é considerado subagudo e a doença, crônica. No início da apresentação de algumas doenças reumáticas, os sintomas podem ser

intermitentes ou palindrômicos antes de se tornarem constantes. O aparecimento súbito de dor articular e inchaço, especialmente envolvendo uma ou algumas articulações, deve ser entendido, durante o curso da investigação, como tendo origem em uma etiologia infecciosa ou microcristalina.

Dor e Rigidez

A avaliação da dor deve incluir a descrição do seu aparecimento, constância/cronicidade, gravidade, qualidade, fatores causadores ou que melhoram a dor, e localização e irradiação da dor. Rigidez, frequentemente descrita como "aperto" ou ligada a dificuldades no movimento ou função, deve ser determinada em função da localização (p. ex., se se localiza numa articulação em particular ou se é mais difusa) e da periodicidade e duração (p. ex., ocorre depois de um período de descanso). A rigidez que termina 10 a 15 minutos depois é mais característica de OA. Na doença inflamatória, a rigidez normalmente tem maior duração, muitas vezes durando no mínimo 1 hora até o dia todo.

Envolvimento Articular

A distribuição do envolvimento articular é a chave para o diagnóstico de uma doença reumática. A monoartrite afeta uma única articulação; a oligoartrite (ou pauci-articular), duas a quatro articulações, e a poliartrite indica o envolvimento de, pelo menos, cinco articulações. A artrite periférica atinge uma extremidade, enquanto o envolvimento vertebral é denominado *doença axial*. A doença articular periférica simétrica contrasta com a assimétrica, estando mais comumente associada a doenças reumáticas autoimunes, enquanto a artrite assimétrica pode ser associada a espondiloartrites ou OA. Da mesma forma, o envolvimento predominante das pequenas articulações é mais típico na AR e LES, enquanto o envolvimento das grandes articulações é típico das espondiloartrites. Além disso, a presença de entesite associada e sintomas axiais é típica das espondiloartrites. Os sintomas articulares ou na coluna vertebral associados a causas inflamatórias são frequentemente predominantes de manhã, associados a rigidez com duração superior a 60 minutos, que piora com descanso e melhora ao longo do dia e com a atividade. Os sintomas articulares ou na coluna vertebral associados a doença articular degenerativa normalmente agravam-se com a atividade e no fim do dia, apresentando rigidez, que cessa rapidamente após 15 a 30 minutos. A dor articular é geralmente sentida nas articulações (as exceções incluem dor no ombro sentida sobre o deltoide e dor no quadril sentida na virilha). A dor articular devido a causas inflamatórias ou degenerativas pode variar em relação à gravidade. A maioria dos pacientes irá descrever a dor articular como persistente e raramente ultrapassando 8/10 numa escala ascendente de gravidade. A dor relativa às síndromes dolorosas miofasciais localizadas, incluindo tendinopatias e entesopatias, pode ser descrita como estando perto das articulações e que piora com determinados movimentos. Nas pessoas que sofrem de síndromes dolorosas generalizadas, a dor é avaliada como sendo muito elevada (10/10), está mal localizada, envolve as regiões inferiores e superiores do corpo e é caracterizada através de imagens de forma a transmitir a gravidade da dor ("como se tivesse sido atropelado por um caminhão").

Também é importante distinguir entre artralgia (dor articular subjetiva sem sinais objetivos) e artrite, na qual dor e sensibilidade estão associadas a sinais objetivos de inchaço e calor (sinovite) nas articulações, a deformação ou limitação de movimentos. Os achados objetivos do exame físico devem ser identificados de forma a ser feito um diagnóstico de artrite.

Função

De modo usual, a função está comprometida em pacientes com doença reumática. Embora isso possa estar relacionado com fadiga ou fraqueza muscular, no caso das desordens reumáticas nas quais não existe envolvimento articular, a debilidade funcional está normalmente relacionada com envolvimento articular. A função deve ser analisada em relação à capacidade de um paciente executar as atividades diárias, trabalho e interação. Nesse sentido, questionários para reconhecer as limitações funcionais estão disponíveis.

Exame Físico

Conceitos Essenciais

É necessário o exame completo feito por um médico para identificar e classificar uma doença reumática. Este deve incluir uma análise da temperatura, do índice de massa corporal, da afetação, dos comportamentos da dor, da marcha e postura, bem como um exame do couro cabeludo, pele, olhos, nódulos linfáticos, sistema cardiovascular, pulmões, abdome, articulações, coluna cerebral e músculos esqueléticos. Um exame articular sistemático é a chave para o exame de doença reumática e deve incluir todas as regiões, comparando os lados esquerdo e direito. Deve ser observado um padrão do envolvimento articular, incluindo simetria e envolvimento axial *versus* periférico. A utilização de um diagrama das articulações (homúnculo) ajuda a detectar o envolvimento articular. O exame das articulações deve incluir documentação sobre a presença ou ausência de sensibilidade, desgaste periarticular, eritema, inchaço, limitação da amplitude de movimento (ADM), locais de cirurgias anteriores e traumas, e deformação articular, permitindo uma comparação ao longo do tempo e entre diferentes examinadores. A utilização de uma abordagem sistemática de quatro etapas no exame das articulações facilita o exame cuidadoso. Este deve incluir (1) inspeção (pesquisa de assimetria, eritema, inchaço e deformação), (2) palpação (pesquisa de dor à palpação, especificamente na linha articular, calor, espessamento sinovial e efusão, hipertrofia óssea e crepitação), (3) ADM (tanto ativa como passivamente para cada articulação) e (4) testes especiais específicos para cada articulação ou região. Um exame completo também leva em consideração possíveis manifestações extra-articulares relevantes.

Exemplos de Achados Musculoesqueléticos que Ajudam na Classificação da Doença Reumática

No caso de um exame articular, um achado de vermelhidão (eritema) pode indicar inflamação mais aguda e/ou grave. A presença de eritema é normalmente observada no caso de infecção ou artrite microcristalina. O calor na articulação também significa inflamação subjacente. O edema da articulação, um sinal definitivo de inflamação articular ou artrite, pode indicar a presença de derrame articular (sinovite). Todas as doenças reumáticas com poucas síndromes dolorosas específicas podem-se apresentar com sinovite. Os nódulos endurecidos nas faces laterais das articulações indicam a presença de osteófitos, uma característica de OA. A crepitação assemelha-se a uma sensação de "ruído" sob os dedos do examinador durante um movimento articular ativo ou passivo. Crepitação suave pode indicar sinovite proliferativa crônica, enquanto uma crepitação mais grosseira pode indicar tanto desgaste da superfície da cartilagem quanto perda completa da cartilagem hialina. A lesão da articulação pode se manifestar sob a forma de perda de cartilagem ou hipertrofia óssea. Em algumas doenças como AR, artrite psoriática ou artropatia de Jaccoud (uma forma de artropatia deformante relacionada com LES), a deformação ocorre como resultado de subluxação articular ou contratura relacionada a força natural sobre as articulações e tendões, nos quais a sinovite crônica provocou distensão da cápsula articular, flacidez ligamentar, ruptura de tendões ou contratura.

Análise da Limitação da Amplitude de Movimento (ADM)

Devem ser avaliadas tanto a ADM ativa como passiva para analisar a função articular. Geralmente, a ADM ativa é avaliada primeiramente, pedindo-se aos pacientes para demonstrarem a ADM completa de uma articulação; a ADM ativa requer força intacta, inervação, função muscular e do tendão e mobilidade articular. A ADM passiva é avaliada pelo examinador e, na maioria dos casos, avalia a mobilidade da articulação ou, em alguns casos, a restrição do ligamento ou tendão. A avaliação da ADM ativa permite que o examinador analise as potenciais áreas de dor e onde examinar cuidadosamente. Se a mobilidade for total na ADM passiva, podem ser consideradas outras causas para a perda da mobilidade.

Estabelecimento de um Diagnóstico

Os achados encontrados no histórico e exame físico criteriosos podem ser utilizados como guia para um conjunto de investigações. A Tabela 256-3 e a Figura 256-1 apresentam indicações clínicas úteis para o estabelecimento de um diagnóstico baseado nas classificações mais abrangentes da Tabela 256-1. Ao utilizarem o algoritmo e a Tabela 256-3, os médicos podem desenvolver um diagnóstico diferencial mais parcimonioso e utilizar as investigações que irão ajudar a confirmar o diagnóstico suspeitado.

Exames Laboratoriais e de Imagem nas Doenças Reumáticas

A identificação da presença de exames laboratoriais ou de imagem específicos pode apoiar o diagnóstico e ajudar a classificar uma doença reumática específica.[5] Por exemplo, no caso da vasculite, o exame ANCA ou as imagens da árvore vascular de uma área envolvida são determinantes para estabelecer um diagnóstico. Da mesma forma, nas espondiloartrites, é essencial a imagem da articulação sacroilíaca através de radiografias, quando os sintomas são prolongados, ou RM quando se trata de um aparecimento mais recente. Na DAD, as radiografias e RMs de zonas articulares específicas não só auxiliam no estabelecimento do diagnóstico como também no estadiamento da doença. No caso de AR, o teste do fator reumatoide e ACPA são fundamentais. Quando consideramos outras doenças reumáticas sistêmicas soropositivas prototípicas, a lista de autoanticorpos é muito maior e, dependendo do grau de dificuldade em estabelecer o diagnóstico ou a extensão da doença e o envolvimento dos órgãos associados, o exame para vários autoanticorpos pode ser considerado. Esses autoanticorpos estão discriminados na Tabela 256-4. Deve-se salientar que nenhum teste por si só deve ser utilizado para diagnosticar uma doença reumática, devendo apenas servir como apoio diagnóstico.

Tratamento

As abordagens de tratamento de cada doença reumática são apresentadas de forma detalhada nos capítulos seguintes. As abordagens terapêuticas das doenças reumáticas degenerativas continuam a envolver fármacos anti-inflamatórios não esteroides ou analgésicos no controle dos sintomas. Além disso, terapias físicas e injeções de glicocorticoides (GCs) ou outros agentes continuam sendo utilizadas no tratamento dos sintomas. Quando essas abordagens conservadoras falham, a cirurgia ortopédica é frequentemente indicada. No entanto, a abordagem das doenças reumáticas sistêmicas e inflamatórias requer normalmente terapias mais intensas ou imunomodulatórias. Os GCs constituem um componente importante dos regimes de tratamento, principalmente no caso de possíveis danos de órgãos, quando outros agentes demoram a apresentar eficácia plena e nas situações em que não existem alternativas de tratamento. No entanto, os GCs não estão isentos de risco e devem ser discutidos com cada paciente. Dependendo da doença, é geralmente iniciada terapia padronizada de GCs, e a potência ajustada à gravidade e ao risco da doença em si. Por exemplo, aos pacientes com LES que apresentem apenas *rash* ou sinovite pode ser administrada hidroxicloroquina, enquanto aos pacientes com doença renal podem ser administrados micofenolato mofetil, ciclofosfamida ou outros tratamentos que possam ser mais eficazes. Também na AR, os pacientes que apresentam níveis elevados de ACPA, um número elevado de articulações edemaciadas e erosões nas radiografias de referência das mãos e pés podem receber doses, aumentadas progressiva e rapidamente, de metotrexato com ou sem outros fármacos antirreumáticos modificadores da doença e uso precoce de inibidores do fator de necrose tumoral. As abordagens específicas e as terapias padronizadas de GCs serão analisadas nos capítulos referentes a cada doença reumática. Em quase todas as doenças reumáticas, os GCs são usados como terapia transitória e com o intuito de não serem novamente utilizados, exceto nas exacerbações da doença.

Resumo

Um amplo conjunto de classificações de doença reumática pode fornecer estrutura para a consideração de uma variedade de possíveis doenças reumáticas. Quando as classificações são baseadas em mecanismos patogênicos e em características clínicas, essa estrutura facilita a identificação de sintomas e sinais específicos e orienta a linha subsequente de investigação. Embora nem todas as doenças reumáticas se encaixem nessa classificação, a análise sistemática e dirigida irá acelerar o correto diagnóstico do paciente.

Referências Gerais

1. Wahren-Herlenius M, Dörner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet*. 2013;382:819–831.
2. Shah AA, Casciola-Rosen L, Rosen A. Cancer-induced autoimmunity in the rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:317–326.
3. Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet*. 2013;382:797–808.
4. Nesher G. Polymyalgia rheumatic: diagnosis and classification. *J Autoimmun*. 2014:76–78: 48-49.
5. Binder A, Ellis S. When to order an antinuclear antibody test. *BMJ*. 2013;347:f5060.

Análise laboratorial nas doenças reumáticas

David S. Pisetsky

As doenças reumáticas são um grupo heterogêneo de condições que resultam de diversos mecanismos fisiopatológicos que envolvem o sistema musculoesquelético, bem como outros órgãos. Essas condições variam de leve dor difusa muscular e articular até quadros graves com risco de morte, como falência renal e acidente vascular cerebral. Embora as doenças reumáticas tenham diferentes etiopatogenias, a base subjacente mais frequente para a manifestação da doença é aquela relacionada aos distúrbios imunológicos que levam à inflamação local e sistêmica. A abordagem para se estabelecer um diagnóstico envolve, portanto, testes laboratoriais específicos para avaliar distúrbios funcionais de um determinado órgão e sua relação com os processos de inflamação e de autoimunidade.

Os testes laboratoriais em pacientes com doença reumática envolvem a determinação de biomarcadores dos seguintes tipos: antecedentes (risco para doença); rastreio (doença subclínica); diagnóstico (doença evidente); estadiamento (gravidade ou atividade da doença); e prognóstico (curso da doença, resposta à terapia, monitoramento da terapia). Alguns testes são úteis em todos os contextos, embora em outros tenham usos mais específicos relacionados com as suas características de desempenho,especificidade e padrão de expressão durante a doença. No contexto do aumento da eficácia do tratamento para doenças como a artrite reumatoide (AR) e a disponibilidade de ensaios sorológicos mais específicos para o diagnóstico precoce, o rastreio laboratorial pode ser importante para melhorar os resultados através da identificação de indivíduos que têm sintomas (p. ex., artralgias) que possam representar as primeiras manifestações da doença (autoimunidade pré-clínica); o rastreio sorológico pode também ser útil na identificação de indivíduos em risco de doença (p. ex., irmãos ou familiares de primeiro grau). No geral, a avaliação do dano requer testes específicos de função ou estrutura de órgão-alvo em vez de marcadores de processo. A distinção entre a atividade e o dano é importante no manejo dos pacientes, especialmente no que se refere à utilização de terapias associadas com toxicidade. Em muitas doenças, o prognóstico pode refletir a atividade atual da doença, bem como o dano da atividade passada da doença e efeitos do tratamento, com os testes laboratoriais sendo necessários para avaliar estes vários processos.

Marcadores de inflamação

Para grande parte dos pacientes com doenças reumáticas, o principal objetivo da avaliação laboratorial é determinar a presença de processo inflamatório. A inflamação é a resposta do organismo à lesão tecidual e é caracterizada por uma cascata de eventos celulares e moleculares que surgem independentemente do estímulo ou da sua localização (Cap. 48). A resposta imediata ao estímulo inflamatório é denominada *resposta de fase aguda* e inclui um grupo de proteínas produzidas principalmente no fígado em resposta às citocinas, como a interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e IL-1. Essas citocinas são produzidas por macrófagos e células dendríticas após a estimulação de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs, do inglês, *pattern recognition receptors*), que incluem tanto os receptores *toll-like* (TLRs) como outros sistemas celulares sensoriais nãoTLR que desencadeiam o sistema denominado *inflamassomo*; os PRRs reconhecem produtos bacterianos e virais intra e extracelulares, assim como moléculas grandes ou pequenas (p. ex., trifosfato de adenosina, ácido úrico) liberadas pelas células lesadas. O resultado é a estimulação da imunidade inata (Caps. 46 e 48). Muitas proteínas apresentam grandes aumentos nos seus níveis séricos durante a resposta de fase aguda, embora outras possam apresentar redução. Como a magnitude dos níveis dessas proteínas pode aumentar drasticamente, tais proteínas constituem um conjunto sensível e importante de marcadores de inflamação, infecção, trauma ou autoimunidade.

Entre as proteínas produzidas durante a resposta de fase aguda, a proteína C-reativa (PCR) tem maior relevância como marcador de inflamação tanto nas doenças reumáticas quanto naquelas não reumáticas. A PCR é um membro da família das pentraxinas; e, embora sua função não seja totalmente conhecida, sua capacidade de se ligar à fosfocolina sugere uma função de depuração para eliminar produtos bacterianos ou células danificadas e atenuar as consequências da infecção ou da lesão tecidual.[1]Outras moléculas, como a proteína amiloide sérica (PAS), fibrinogênio e complemento também apresentam elevações marcantes dos seus níveis séricos durante a resposta de fase aguda, sugerindo o amplo comprometimento da defesa do hospedeiro.

O nível de PCR é um parâmetro muito útil na avaliação do processo inflamatório e sua determinação pode auxiliar na classificação de um processo clínico (p. ex., artrite inflamatória *versus* artrite não inflamatória), bem como na avaliação da atividade da doença e no prognóstico (p. ex., atividade de AR ou possibilidade de erosão articular). A vantagem em se determinar os níveis de PCR em vez de citocinas no sangue, é que os seus níveis são muito mais altos. Além disso, os níveis de PCR permanecem elevados por um período mais longo (dias) comparativamente aos das citocinas; estas últimas podem aparecer apenas transitoriamente no sangue e, assim, comprometer sua detecção. Os níveis de PCR são, em parte, determinados por fatores genéticos, com valores basais importantes na determinação do significado de quaisquer aumentos que possam estar associados com a atividade da doença. Apesar de os testes da PCR serem muitas vezes realizados para avaliar o risco de aterosclerose, uma complicação frequente da doença reumática sistêmica, a aplicação deste rastreio em um paciente com uma condição inflamatória deve levar em conta os vários determinantes desse marcador, especialmente durante a doença ativa.

Outro teste laboratorial simples que reflete resposta de fase aguda é a determinação da velocidade de hemossedimentação (VHS). Nesse teste, a amostra de sangue anticoagulado é colocada num tubo longo, fino e calibrado para sedimentar sob a ação da gravidade por uma hora. A medida da distância que as hemácias percorrem para sedimentar (VHS) depende de vários fatores, incluindo a concentração de proteínas séricas, como as imunoglobulinas e fibrinogênio, um reagente de fase aguda. A velocidade de hemossedimentação é inespecífica no que concerne à associação com doenças e também é influenciada pela idade e sexo. Os limites superiores de normalidade variam entre mulheres e homens.

Outros testes laboratoriais simples também sugerem resposta de fase aguda. Por exemplo, pacientes com inflamação frequentemente exibem leucocitose ou trombocitose, muito provavelmente refletindo a ação de citocinas e de outros mediadores, incluindo glicocorticoides, durante esse processo. Nesse sentido, no lúpus eritematoso sistêmico (LES), fatores como linfopenia, trombocitopenia e baixos valores de PCR frequentemente caracterizam a atividade de doença, e essa discordância entre os achados laboratoriais e clínicos constitui uma importante informação para o auxílio diagnóstico.

Avaliação laboratorial da doença musculoesquelética

A apresentação mais comum da doença musculoesquelética é dor na articulação e ao seu redor, associada ao comprometimento funcional. De forma geral, as doenças que causam sintomas articulares são denominadas artrites, implicando inflamação. A extensão do processo inflamatório nessas doenças varia muito e, em algumas formas como na osteoartrite (Cap. 262), a evidência de inflamação local ou sistêmica é limitada.

O quadro de artrite é uma manifestação que pode ocorrer em diferentes doenças e pode se apresentar com vários padrões que são definidos pela quantidade e tamanho das articulações afetadas, simetria e comprometimento das articulações axiais, bem como das articulações periféricas. Para cada padrão (p. ex., poliartrite crônica), a questão fundamental para o diagnóstico diz respeito à sua classificação no espectro de artrite inflamatória *versus* artrite não inflamatória. Além disso, embora muitas doenças possam causar artrite, sua prevalência varia enormemente, sendo a osteoartrite ou doença articular degenerativa a forma mais comum de artrite não inflamatória, e a artrite reumatoide (AR), a forma mais comum de artrite inflamatória.

O diagnóstico diferencial da artrite é baseado no histórico detalhado e no exame físico para avaliar os sintomas que sugerem inflamação (p. ex., rigidez matinal e fadiga), presença de sinovite e resultados de testes laboratoriais indicativos de um processo inflamatório. Entre esses testes, a VHS e a PCR são indicadores não específicos de inflamação. Dependendo do estágio da doença e da terapia prévia do paciente, no entanto, tanto a PCR como a VHS podem não estar elevadas no momento da avaliação inicial, porque muitos tratamentos, especialmente aqueles dirigidos às citocinas, podem reduzir de forma efetiva a resposta de fase aguda; ensaios multiplex de vários outros mediadores podem permitir a avaliação da atividade da doença nessa circunstância. Dois testes de autoanticorpos, o fator reumatoide (FR) e os anticorpos para proteínas citrulinadas, fornecem informação diagnóstica mais específica. Os testes para anticorpos antinucleares são frequentemente parte dessa avaliação quando se leva em conta a demografia da artrite inflamatória.

Fator Reumatoide

O FR compreende um grupo de anticorpos que se ligam à molécula de imunoglobulina G (IgG). Esses FRs reconhecem primariamente a região constante da porção Fc da IgG, reagindo com determinantes antigênicos predominantemente conformacionais. FRs tipo IgM são os mais comuns e mais facilmente detectáveis utilizando-se ensaios de aglutinação com hemácias ou partículas de látex cobertas com IgG. Mais recentemente, o ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA) e nefelometria estão sendo também utilizados para detectar FRs.

Os FRs ocorrem em aproximadamente 80% dos pacientes com AR (Cap. 264) e representam um dos critérios para a classificação ou para o diagnóstico dessa doença. Além disso, níveis elevados de FRs estão frequentemente associados a um prognóstico pior, à ocorrência de erosão articular avaliada por exames de raios X e à deformidade. Apesar dessas associações, os FRs ocorrem nos soros de pacientes com uma variedade de doenças inflamatórias e autoimunes, bem como em indivíduos normais, especialmente idosos (Tabela 257-1). Essa marcante frequência de FRs em diferentes condições clínicas pode ser um indicativo de sua etiologia e de seu papel na resposta imune inata, que ao promover a união cruzada entre fragmentos Fc de diferentes moléculas de IgG, acaba por facilitar a ligação do anticorpo ao antígeno. Embora os FRs possam ocorrer em muitas outras condições clínicas que a AR, o teste, não obstante, permanece útil na avaliação de pacientes com artrite inflamatória.

Tabela 257-1

Doenças reumáticas e condições não reumáticas associadas ao fator reumatoide positivo

DOENÇAS	FREQUÊNCIA
Artrite reumatoide	50% a 90%
Lúpus eritematoso sistêmico	15% a 35%
Síndrome de Sjögren	75% a 95%
Esclerose sistêmica	20% a 30%
Polimiosite/dermatomiosite	5% a 10%
Crioglobulinemia	40% a 100%
Doença mista do tecido conjuntivo	50% a 60%
Envelhecimento (>70 anos)	10% a 25%
Infecção	
Endocardite bacteriana	25% a 50%
Doença hepática	15% a 40%
Tuberculose	8%
Sífilis	Até 13%
Doenças parasitárias	20% a 90%
Lepra	5% a 58%
Infecção viral	15% a 65%
Doença pulmonar	
Sarcoidose	3% a 33%
Fibrose pulmonar intersticial	10% a 50%
Silicose	30% a 50%
Asbestose	30%
Outras doenças	
Cirrose biliar primária	45% a 70%
Neoplasias	5% a 25%

Modificada de Shmerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Am J Med*. 1991;91:530.

Anticorpos Antiproteínas Citrulinadas

Os anticorpos antiproteínas citrulinadas são outro grupo de autoanticorpos importantes no diagnóstico da AR (Cap. 264). A citrulina é uma modificação pós-translacional do aminoácido arginina que resulta na sua dimensão. Essa reação química é catalisada pela enzima peptidil-arginina desaminase (PAD) e pode ocorrer no local da inflamação, sendo a função dessa modificação ainda desconhecida. A citrulinação pode afetar várias proteínas, como vimentina, enolase e filagrina.[2]

Embora os anticorpos sejam dirigidos aos resíduos citrulinados das proteínas intactas, eles podem ser detectados utilizando-se peptídeos sintéticos contendo citrulina. Entre esses antígenos sintéticos, proteínas contendo citrulina com estrutura cíclica parecem proporcionar ensaios específicos e sensíveis tipo ELISA. Anticorpos dirigidos a este tipo de antígeno são conhecidos como anti-CCP (peptídeo citrulinado cíclico) e podem ser diferenciados dos anticorpos contra proteínas citrulinadas (ACPAs, ou anticorpos antiproteínas citrulinadas). O termo *anti-CCP* é também comumente empregado para essas especificidades, embora não seja formalmente sinônimo de ACPA. Os ACPAs podem ser avaliados através de uma variedade de técnicas analíticas usando como antígenos proteínas modificadas e vários peptídeos. Para a detecção de anticorpos anti-CCP, a formulação de peptídeos mudou ao longo dos anos como designado pela geração de ensaios. Além disso, entre os ensaios comercialmente disponíveis, os resultados destes podem variar, tornando importante saber as características do desempenho dos ensaios na interpretação dos resultados dos testes.

Os anticorpos anti-CCP estão altamente associados com a AR e representam um critério na classificação de pacientes com esta doença.[3] Dependendo do ensaio, estes anticorpos ocorrem em 60% a 70% dos pacientes com AR e pouco frequentemente naqueles com outras formas de artrite inflamatória, tornando sua presença importante no diagnóstico. De modo significativo, os anticorpos anti-CCP podem ocorrer antes do início de outros sinais e sintomas de AR, sugerindo a utilidade para o rastreio de pacientes em risco. Além disso, em pacientes com artralgias sem evidência clínica de sinovite no exame, a presença de anti-CCP pode predizer o desenvolvimento de artrite subsequente. Assim, devido à especificidade dos anti-CCP para a AR, a presença desses anticorpos nos pacientes com sinais e sintomas precoces da doença pode indicar o diagnóstico de AR e permitir iniciação mais rápida da terapia antes que a doença se manifeste totalmente. Nesse contexto, embora a AR possa ocorrer na ausência de anticorpos anti-CCP, a presença desses anticorpos pode definir subtipos de doença que diferem na etiologia, curso clínico e resposta à terapia.

Análise do Líquido Sinovial

A análise do líquido articular pode fornecer dados decisivos na avaliação da artrite e, em alguns casos, um diagnóstico definitivo. Essa análise é essencial no contexto da monoartrite aguda para investigar a possibilidade de infecção; para formas crônicas de artrite, o líquido sinovial deve ser analisado se houver dúvida com relação ao diagnóstico e comprometimento desproporcional de uma articulação comparativamente às outras. A punção aspirativa articular é um procedimento estéril realizado com um anestésico local. Embora o líquido sinovial possa ser analisado com o intuito de se avaliar a sua viscosidade e o seu conteúdo de mucina, as análises mais informativas compreendem a contagem de células, a identificação de cristais e cultura e coloração específica para microrganismos para avaliar a presença de infecção.

Com base na contagem de células, os líquidos sinoviais podem ser classificados em quatro tipos principais: não inflamatório, inflamatório, séptico e hemorrágico. Líquido não inflamatório apresenta menos de 2.000 células/mm^3 com predominância de células mononucleares. Líquido inflamatório apresenta entre 2.000 células/mm^3 a 50.000 células/mm^3, sendo este último o limite superior frequentemente estabelecido para este tipo de líquido. No líquido inflamatório há o predomínio de células polimorfonucleares. Líquido séptico é um líquido inflamatório em que a cultura ou coloração para microrganismos revela infecção. A suspeita de infecção é maior particularmente quando o líquido sinovial apresenta total de células superior a 50.000/mm^3. Entretanto, a artrite induzida por cristal pode levar a um número de

células dessa magnitude, como também um líquido infectado pode ter um número total de células abaixo desse nível. Líquidos hemorrágicos apresentam predominância de eritrócitos com valores que se aproximam daqueles observados no sangue.

No contexto de uma monoartrite aguda, a doença induzida por cristais é muito mais comum que aquela causada por infecção, com a presença de cristais demonstrada pela microscopia de luz polarizada. Nos quadros de gota, é possível a identificação de cristais de urato monossódico em forma de agulha com forte birrefringência na microscopia de luz polarizada. Em contraste, na pseudogota os cristais de pirofosfato de cálcio di-hidratado têm forma romboide e apresentam fraca birrefringência. Processos infecciosos podem coexistir com a doença induzida por cristais, havendo a necessidade de avaliação microbiológica da amostra de líquido sinovial mesmo quando da presença de cristais. Líquidos hemorrágicos também podem resultar de processos infecciosos, embora possam também sugerir a presença de neoplasia ou processos traumáticos. A Figura 257-1 ilustra um algoritmo para a análise do líquido sinovial.

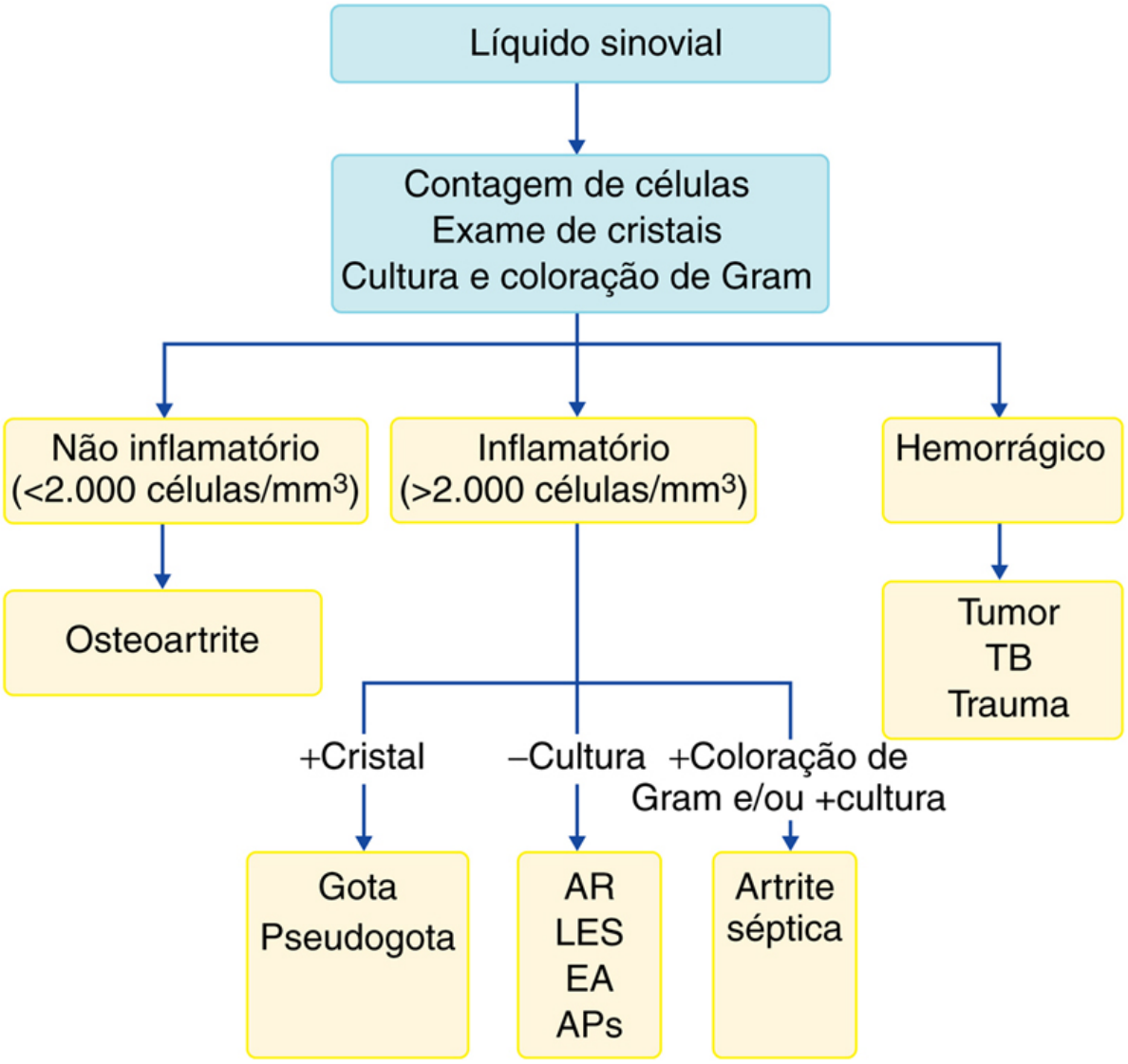

FIGURA 257-1 Algoritmo para a análise de líquido sinovial.
Exemplos de artrite inflamatória são indicados embora muitas condições possam produzir esses resultados. APs = artrite psoriática; AR = artrite reumatoide; EA = espondilite anquilosante; LES = lúpus eritematoso sistêmico; TB = tuberculose.

Dependendo dos achados clínicos e dos resultados dos testes laboratoriais iniciais, outros estudos podem ser realizados para investigar possibilidades diagnósticas menos comuns, como doença metabólica ou neoplasias. A avaliação laboratorial da artrite inflamatória também pode incluir testes sorológicos para infecções como para a doença de Lyme, infecção pelo HIV ou hepatite.

Avaliação laboratorial da doença inflamatória sistêmica

Entre as doenças reumáticas, algumas são caracterizadas por inflamação sistêmica grave que pode levar a manifestações de risco para órgãos como também para a vida do paciente. Essas doenças podem apresentar artrite como parte do seu quadro e como manifestação inicial, mas a sua natureza sistêmica é evidenciada pelo proeminente envolvimento extra-articular que se desenvolve no curso da doença, afetando órgãos como o rim. As doenças reumáticas podem ser classificadas com base nos respectivos achados clínicos, sorológicos e patológicos. O quadro de vasculite pode estar presente em diferentes doenças reumáticas acometendo vasos de diferentes tamanhos e pode ser útil na classificação de algumas dessas doenças.

Ambos os termos. *doença do tecido conjuntivo* (DTC) e *doença vascular do colágeno* são utilizados para identificar um grupo de doenças que incluem AR, LES, síndrome de Sjögren, polimiosite, dermatomiosite e esclerose sistêmica. As doenças nesse grupo podem compartilhar características clínicas comuns ou sobrepostas, especialmente no início de seu curso, quando suas apresentações podem ser semelhantes. Nesse estágio da doença, a denominação *DTC indiferenciada* pode ser usada e, em algumas vezes, os marcadores sorológicos podem ter um valor preditivo no diagnóstico final.

Anticorpos Antinucleares

A expressão de anticorpos para componentes do núcleo celular (anticorpos antinucleares, ou ANAs) é característica das DTCs e uma constante em pacientes com LES (Cap. 266). Esses anticorpos têm como alvo macromoléculas nucleares do hospedeiro, incluindo DNA, RNA e proteínas, bem como complexos de proteínas com ácidos nucleicos. Esses antígenos são expressos ubiquamente nas células e auxiliam nos processos celulares críticos relacionados à estrutura cromossômica, divisão celular, transcrição e tradução. A base da antigenicidade dessas moléculas é desconhecida, embora tanto o DNA como o RNA tenham atividades imunológicas intrínsecas e possam estimular a produção de citocinas através dos receptores PRRs, TLR e não TLR, especialmente na forma de complexos imunes. Além disso, esses antígenos são submetidos a modificação pós-traducional, bem como a reações de clivagem enzimática durante a morte celular, talvez aumentando a sua imunogenicidade.

ANAs são detectados principalmente por ensaios de imunofluorescência (IF) indireta, nos quais os soros a serem analisados são incubados com linhagem de células tumorais humanas mantidas em cultura (p. ex., células Hep2) e fixadas em lâminas de microscopia. Em seguida, a ligação do anticorpo presente no soro do paciente

com o antígeno é visualizada pela microscopia da fluorescência após a incubação da lâmina com um reagente anti-imunoglobulina humana marcado com fluoresceína. Os resultados são expressos em termos de padrão de fluorescência, bem como em título final dos soros no qual a fluorescência pode ainda ser observada. Os padrões de ligação do anticorpo são vários e diferem dependendo da localização do antígeno-alvo macromolecular envolvido, sendo que alguns padrões predominam. Dentre estes incluem-se o nuclear homogêneo, nuclear periférico, nuclear pontilhado, nucleolar e citoplasmático. Apesar de algumas associações com doenças, esses padrões não têm importância diagnóstica. A Tabela 257-2 apresenta os padrões dos ANAs mais comuns e suas associações com doenças.

Tabela 257-2

Seleção de anticorpos antinucleares e sua associação com doenças reumáticas

PADRÃO DE ANA	ANTICORPO	ANTÍGENO	ASSOCIAÇÃO
Nuclear homogêneo	Anti-histona	Histonas H1, H2A, H2B, H3, H4	Lúpus induzido por fármacos (>95%)
Nuclear periférico	Anti-DNA de fita dupla	DNA de fita dupla	LES (50%)
Nuclear pontilhado	Anti-Sm	Proteínas snRNP	LES (30%)
	Anti-U1RNP	Proteínas U1 snRNP	LES (30%); DMTC (>95%)
	Anti-Ro (SS-A)	Duas proteínas complexadas a pequenos RNAs Y1-Y5	LES (30%); síndrome de Sjögren (70% a 80%)
	Anti-La (SS-B)	Proteína mais transcritas de RNA polimerase III	LES (15%); síndrome de Sjögren (50% a 70%)
	Anti-Ku	Proteína que se liga ao DNA	LES (10%)
	Anti-Scl-70	DNA topoisomerase I	ES (40% a 70%); CREST (10% a 20%)
Nucleolar	Anti-PM/Scl	Complexo proteico nucleolar	ES (3%); PM (8%)
	Anti-Mi-2	Complexo proteico nuclear	DM (15% a 20%)
	Anti-RNA polimerase	Subunidades de RNA polimerase I	ES (4%)
Células em divisão	Anticentrômero	Proteínas centroméricas e do cinetocoro	CREST (80%); ES (30%)
	Antiantígeno nuclear de proliferação celular	Proteína cofator da DNA polimerase delta	LES (3%)
Citoplasmático	Anti-Jo-1	Histidil RNAt sintetase	DPI na PM/DM (18% a 25%)
	Anti-PL-7	Treonil RNAt sintetase	PM/DM (3%)
	Anti-PL-12	AlanilRNAt sintetase	PM (4%)
	Anti-SRP	Partícula de reconhecimento de sinal	PM/DM (3%)
	Anti-P ribossomal	Subunidade maior ribossômica	LES (10%)

CREST = calcinose, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasia; DM = dermatomiosite; DMTC = doença mista do tecido conjuntivo; DPI = doença pulmonar intersticial; ES = esclerose sistêmica; LES = lúpus eritematoso sistêmico; PM = polimiosite; RNAt = RNA transportador; snRNP = pequenas ribonucleoproteínas.

A maior limitação do teste de ANA está relacionada à frequência de reatividade positiva observada nos soros de indivíduos aparentemente normais, que não apresentam evidência de DTC. Dependendo da titulação para o rastreio, o soro de 20% de indivíduos normais expressa reatividade no teste IF ANA.[4] A base dessa reatividade, que ocorre mais frequentemente em mulheres do que em homens, não é bem compreendida, embora também possa refletir a predisposição a autoimunidade que se manifesta na produção de ANA na ausência de outros distúrbios imunopatológicos para o desenvolvimento completo de uma DTC. Como o teste de ANA é frequentemente realizado para avaliar quadros ou manifestações não específicos, como artralgias, fadiga e febre, um teste positivo deve ser interpretado com cuidado e não utilizado como prova de uma DTC na ausência de outros achados clínicos ou laboratoriais que possam corroborar essa hipótese.

Estudos bioquímicos detalhados propiciaram a descoberta da identidade molecular de muitos ANAs, o que permitiu o desenvolvimento de ensaios imunoquímicos específicos utilizando tecnologias que podem substituir o teste de imunofluorescência. Esses testes (p. ex., ELISA) podem ser realizados para cada antígeno individualmente, embora ensaios multiplex empregando um grupo de vários antígenos forneçam a análise simultânea de várias especificidades antigênicas dos autoanticorpos. Com ensaios multiplex, podem-se determinar anticorpos para um conjunto de autoantígenos-alvo mais comuns e, na vigência de reatividade a qualquer um dos antígenos testados, o resultado é considerado indicativo de um teste ANA positivo. Como os soros de pacientes com LES e outras doenças inflamatórias sistêmicas contêm vários ANAs, o enfoque num limitado conjunto de especificidades antigênicas dos autoanticorpos pode levar a resultados falso-negativos. Além disso, como os ensaios imunoquímicos proporcionam a detecção de anticorpos em níveis baixos, o significado dessa reatividade muitas vezes é questionável. Assim, embora ensaios multiplex sejam mais fáceis operacionalmente do que o teste de ANA convencional por imunofluorescência, clinicamente este permanece sendo considerado um importante teste laboratorial na avaliação do paciente.

Entre as várias especificidades antigênicas dos ANAs agora identificadas, somente poucas são analisadas rotineiramente por conta de seu valor no auxílio diagnóstico e prognóstico. Para diversas DTCs, o diagnóstico pode ser facilmente determinado a partir dos achados clínicos ou por outros testes laboratoriais. Nesses casos, a determinação do ANA pode fornecer informação confirmatória, como também sugere a ocorrência de certas manifestações clínicas.

Anticorpos Anti-DNA

Os anticorpos anti-DNA (anti-DNA) são marcadores sorológicos de LES e representam um critério na classificação dos pacientes com essa doença (Cap. 266). Esses anticorpos se ligam a sítios antigênicos tanto da molécula de fita simples (ssDNA) como de fita dupla (dsDNA), sendo os anticorpos anti-dsDNA específicos do LES e, portanto, pesquisados rotineiramente. Embora esses anticorpos possam se ligar à molécula de DNA livre, na célula, o DNA se apresenta associado a histonas formando uma estrutura denominada *nucleossomo*, com a molécula do DNA enrolada ao redor de um núcleo de histonas. Os anticorpos anti-DNAs podem, portanto, ser considerados um subgrupo de anticorpos antinucleossomos, os quais, provavelmente, consistem no antígeno desencadeador dessa resposta imunológica.[5]

Na prática clínica, a detecção do anticorpo anti-dsDNA é importante na avaliação de pacientes com um amplo conjunto de manifestações clínicas, dada a heterogeneidade e a natureza multissistêmica do LES. As determinações desse anticorpo, além de apresentarem valor diagnóstico, também possuem valor prognóstico e se prestam como um índice de atividade da doença. A associação com a atividade da doença parece ser maior com a glomerulonefrite provavelmente devido ao papel dos imunocomplexos DNA-anti-DNA na imunopatogênese da lesão renal. Já a associação do anti-DNA com outras manifestações da doença está menos estabelecida, limitando o uso desse marcador sorológico como uma medida de atividade de doença como um todo. A presença de anti-DNA pode, ainda assim, ser importante na avaliação da probabilidade de resposta a terapias como o belimumabe (anti-BLyS ou anti-BAFF), um agente indicado para o tratamento de pacientes com doença ativa como evidenciado pela presença de anticorpos anti-DNA ou um teste positivo para os ANAs.

Várias abordagens imunoquímicas podem ser utilizadas para detectar anticorpos anti-DNA, embora ensaios de ELISA em fase sólida sejam convenientes e sensíveis e venham substituindo métodos radioimunológicos. Os ensaios variam com respeito ao espectro de anticorpos anti-DNAs detectado e, dessa forma, os resultados obtidos pordiferentes metodologias podem não se correlacionar.[6] Com o tratamento e a remissão da doença, os anticorpos anti-dsDNA podem desaparecer, e com a reativação da mesma, os seus níveis podem aumentar drasticamente. Essa propriedade distingue os anticorpos anti-DNA de outros ANAs no LES, cujos níveis tendem a ser mais constantes no curso da doença.

Como no caso dos outros ANAs, o surgimento de anti-DNA no soro pode preceder outras manifestações do LES e, dessa forma, a sua presença em pacientes com sintomas de DTC, mas sem outros achados que permitam o estabelecimento de um diagnóstico preciso, implica que os mesmos tenham um acompanhamento clínico adequado.

Outros Anticorpos Antinucleares

Os anticorpos anti-Sm e anti-RNP têm especificidades antigênicas relacionadas que comumente ocorrem associadas nos soros de pacientes com LES, um fenômeno denominado de vinculação de anticorpos. Esses anticorpos ligam-se a proteínas nas partículas subcelulares denominadas *snRNPs* (*small nuclear ribonucleoproteins*), que são compostas por um complexo proteico associado a moléculas de RNAs ricos em uridina. Os anticorpos anti-Sm e anti-RNP diferem quanto à sua especificidade ao componente proteico e à sua capacidade de imunoprecipitação *in vitro* das moléculas de RNA ligadas ao complexo. Anticorpos anti-Sm ocorrem apenas em pacientes com LES e representam um marcador sorológico na classificação dessa doença. Em contraste, os anticorpos anti-RNP podem ocorrer nos soros de pacientes com outras apresentações clínicas e, quando na ausência de anti-Sm, podem identificar pacientes com características de sobreposição de DTCs, a denominada doença mista do tecido conjuntivo (DMTC). No LES, as frequências de anticorpos anti-Sm e anti-RNP variam entre grupos raciais e étnicos, embora não tenha sido estabelecida uma clara associação desses anticorpos com determinadas manifestações clínicas.

Os anticorpos anti-Ro e anti-La (ou anti-SS-A e anti-SS-B) compreendem outro conjunto de ANAs que ocorrem associados, e são direcionados a complexos de proteína-RNA envolvidos no metabolismo celular do RNA. Esses anticorpos são expressos mais amplamente nos pacientes com DTC, sendo detectados nos soros de pacientes com LES, AR e síndrome de Sjögren, entre outras. A determinação desses anticorpos é importante devido à sua associação com a síndrome de lúpus neonatal, que resulta da passagem transplacentária desses anticorpos que causam bloqueio atrioventricular congênito, bem como erupção cutânea no neonato. Embora tanto os Sn/RNPs quanto os Ro/La sejam complexos de proteínas e RNA, esses anticorpos parecem ser expressos por diferentes subtipos de pacientes, sugerindo mecanismos distintos de indução e associações clínicas.[7]

Embora os ANAs sejam direcionados a antígenos ubíquos, eles, entretanto, são expressos em padrões específicos de doença e podem apresentar associação com determinadas manifestações órgão-específicas. Entre essas associações incluem-se a do anticorpo anti-P ribossomal com comprometimento do sistema nervoso central no LES, anticorpos anti-DNA topoisomerase 1 (anti-Scl-70) com esclerose sistêmica (esclerodermia difusa), anticorpos anticentrômero com a síndrome de CREST (do inglês, *calcinosis, Raynaud phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, and telangiectasia* — calcinose, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia, telangiectasia) e anticorpos anti-histidil tRNA sintetase (anti-Jo-1) com doença intersticial pulmonar na polimiosite/dermatomiosite (Cap. 267). Nas miopatias inflamatórias, a presença de certos autoanticorpos pode estar associada com padrões particulares de doença, com anticorpos para a enzima 3-hidroxi-3-metilgutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase presente numa síndrome de miosite necrosante; essa síndrome pode ocorrer em pacientes tratados com estatinas, que podem inibir a enzima.[8]

Além de sua associação com manifestações específicas de doença, os anticorpos para as proteínas que se ligam ao DNA e RNA, como Sm e RNP, podem contribuir para a desregulação imunológica em pacientes com doenças autoimunes pela formação de imunocomplexos contendo DNA ou RNA. Esses complexos podem estimular a produção de interferon tipo 1, tanto pela ativação dos receptores TLR como não TLR sensores de ácido nucleico, bem como de outros receptores celulares (p. ex., receptores Fc). Considerando-se que os imunoensaios para determinação dos níveis de interferon no soro dos pacientes são limitados, a presença de interferon é evidenciada mais claramente pelo padrão de expressão gênica (*interferon signature*) nas células do sangue periférico. A assinatura pode ser avaliada por ensaios *microarray* e medição de mais tipos limitados de moléculas de RNA mensageiro que são induzidas pelo interferon. Uma vez que os anticorpos específicos para as proteínas complexadas ao RNA (RNP) em particular estão associados a esse padrão de interferon, a detecção desses ANAs pode permitir a avaliação de eventuais distúrbios imunológicos tanto inespecíficos quanto específicos.[9]

Anticorpos Antifosfolipídios

Os anticorpos antifosfolipídios (APLs, do inglês, *antibodies to phospholipids*), originalmente definidos pelos seus efeitos em testes de coagulação *in vitro*, estão associados à trombose *in vivo* e foram denominados *anticoagulantes lúpicos* (LACs, do inglês, *lupus anticoagulants*). Pacientes com esses anticorpos exibem uma condição clínica denominada síndrome antifosfolipídio, que é caracterizada por trombose arterial ou venosa, trombocitopenia e abortos espontâneos de repetição no primeiro trimestre de gestação (Cap. 176). Essa síndrome pode ocorrer isolada ou no contexto do LES, onde pode contribuir para a aceleração do processo da aterosclerose, acidente vascular cerebral prematuro e infarto do miocárdio. A avaliação laboratorial dessa condição envolve ensaios específicos de anticorpos antifosfolipídios e antiproteínas relacionadas, bem como os ensaios funcionais de coagulação. Como a expressão desses anticorpos podem variar no curso da doença, sua detecção deve ser realizada em mais de uma ocasião com pelo menos 6 semanas de intervalo. Além disso, os resultados obtidos em ensaios imunoquímicos e funcionais podem não ser compatíveis, provavelmente por conta da heterogeneidade dos anticorpos.

A sorologia dos APLs é complicada porque está relacionada com a natureza dos alvos antigênicos, bem como à heterogeneidade entre pacientes.[10,11] Esses antígenos incluem fosfolipídios como a cardiolipina. A cardiolipina, no entanto, pode-se ligar à proteína β_2-glicoproteína 1, que também é um alvo para anticorpos nessa condição. A avaliação sorológica envolve, assim, ensaios com um complexo de cardiolipina e β_2-glicoproteína 1 bem como β_2-glicoproteína num formato ELISA usando reagentes para medir a IgG e IgM. A associação de anticorpos com trombose parece mais forte com anticorpos IgG; a determinação do isótipo IgA pode também ser informativa, dependendo dos resultados dos ensaios de IgG e IgM. Os ELISAs para estes anticorpos não estão ainda padronizados, tornando importante especificar as características dos ensaios relacionados com a quantificação, tais como os valores-limite usados para definir a positividade e os valores que são considerados significativos.

Os métodos funcionais para a determinação de LACs incluem aqueles voltados à avaliação de inibição da coagulação *in vitro* (p. ex., tempo da tromboplastina parcial ativada, tempo do veneno da víbora de Russel diluído), considerando-se a discrepância existente entre a trombose *in vivo* e a anticoagulação *in vitro*. Os ensaios funcionais para detectar anticoagulantes lúpicos envolvem um estágio no qual o plasma do paciente é misturado com plasma normal para se determinar a presença de um inibidor (*i. e.*, um anticorpo) em oposição a um estado de deficiência. Os mecanismos pelos quais os anticorpos antifosfolipídios e antiproteínas relacionadas causam trombose *in vivo* são desconhecidos, embora esses anticorpos possam interagir com a superfície das células (p. ex., endotélio) promovendo um estado pró-trombótico. A avaliação da probabilidade da síndrome é mais facilmente realizada considerando-se os resultados dos imunoensaios e dos ensaios funcionais no contexto do paciente individual, uma vez que ambos os fatores podem promover eventos trombóticos.

Complemento

A avaliação do sistema complemento pode fornecer informação valiosa quanto à atividade clínica de doenças nas quais a deposição de complexo imune pode promover inflamação e lesão tecidual (Cap. 50). O sistema complemento envolve um grande número de proteínas que funcionam em cascatas enzimáticas gerando produtos de degradação que amplificam as reações imunológicas e promovem a destruição ou a remoção de organismos estranhos, bem como de células lesadas. Com relação ao LES e em certas formas de vasculites e glomerulonefrites, os complexos imunes ativam o complemento, levando à inflamação local. A ativação do sistema de complemento pode ser avaliada determinando-se o nível de complemento total no sangue por ensaios funcionais de atividade hemolítica; determinando-se os níveis de componentes individuais do complemento como C3 e C4, cujos níveis são reduzidos pela clivagem durante a ativação do complemento; pela detecção de produtos da clivagem dos componentes do complemento; e pela detecção de fragmentos do complemento ligados a eritrócitos durante a ativação do sistema. As proteínas do sistema complemento são reagentes de fase aguda e podem aumentar com a inflamação, inclusive na doença ativa. Do mesmo modo, níveis baixos podem refletir deficiência genética de complemento em vez de consumo; a deficiência genética de C1q, por exemplo, está altamente associada ao LES.

Anticorpos Anticitoplasma de Neutrófilos

Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCAs) são autoanticorpos que reagem com componentes antigênicos de neutrófilos e ocorrem particularmente em pacientes com certas formas de vasculite necrosante ou glomerulonefrite rapidamente progressiva. Refletindo a sorologia, as condições foram chamadas vasculites associadas ao ANCA (VAA). Dois tipos principais de ANCA são identificados com base nos antígenos-alvo e no padrão de marcação imunofluorescente de neutrófilos fixados: PR3-ANCA (C-ANCA) são anticorpos que reagem com a proteinase 3 (PR3), e MPO- -ANCA (P-ANCA), com mieloperoxidase (MPO). No ensaio de imunofluorescência, PR3-ANCA exibem marcação no citoplasma e o MPO-ANCA na área perinuclear do citoplasma. ANCAs para outras proteínas também foram identificados, mas estes podem ocorrer também em outras condições além das vasculites.

Na avaliação da doença inflamatória multissistêmica grave, o teste dos ANCAs é importante para avaliar as possibilidades diagnósticas.[12] Os ANCAs ocorrem em associação com manifestações clínicas variáveis em pacientes com VAA e ajudam a definir padrões de envolvimento clínico relativamente ao envolvimento de sistemas de órgãos, bem como histopatologia (p. ex., presença de inflamação granulomatosa). O PR3-ANCA ocorre frequentemente em pacientes com granulomatose com poliangeíte (GPA, anteriormente chamada granulomatose de Wegener), bem como granulomatose eosinofílica com poliangeíte (EGPA, anteriormente chamada doença de Churg-Strauss); o MPO-ANCA marca o curso da vasculite causada por poliangeíte microscópica.[13] Embora exista sobreposição entre características sorológicas e clínicas, o PR3-ANCA ocorre muitas vezes em pacientes com doença das vias respiratórias superiores, enquanto o MPO-ANCA ocorre com frequência em pacientes com doença renal rapidamente progressiva (Cap. 270).

Nos pacientes com glomerulonefrite associada ao ANCA não há depósitos imunes nos rins como pode ser evidenciado pela ausência de marcação para imunoglobulinas ou complemento. Nesses casos, a doença renal é denominada *glomerulonefrite pauci-imune*. Embora o teste de ANCA seja útil no diagnóstico inicial, seu papel na avaliação da atividade de doença é menos evidente. Ocasionalmente, em pacientes que estão muito enfermos e não podem tolerar biópsia pulmonar ou renal, a presença do ANCA pode ser usada como evidência preliminar para o diagnóstico, a fim de permitir o início da terapia imunossupressora. O teste dos ANCAs é também útil para avaliar a probabilidade de recidiva, dado que os pacientes que expressam o PR3-ANCA parecem estar em risco de doença recorrente.

Crioglobulinas

Crioglobulinas são imunoglobulinas séricas que se precipitam sob baixas temperaturas e levam a patogênese de doença inflamatória sistêmica através da sua deposição tecidual. A presença de crioglobulina é detectada deixando a amostra de soro resfriada à temperatura de 2° a 4 °C durante 1 ou mais dias. Após a centrifugação, a quantidade de crioprecipitado é determinada e expressa como criócrito. Na fase pré-analítica, é importante que o sangue permaneça a uma temperatura de 37 °C durante todos os passos, desde a colheita do sangue do paciente até a separação da fração do soro após a coagulação. Os frascos térmicos com areia ou água pré-aquecida e outros dispositivos especiais estão disponíveis para manter os tubos de sangue a 37 °C durante o transporte. Se esses passos não forem tomados, a crioprecipitação, mesmo à temperatura ambiente, pode ocorrer antes da separação do soro das células do sangue, possivelmente resultando em resultados falso-negativos.[14]

A análise subsequente do crioprecipitado por ensaios imunoquímicos permite a determinação de seus componentes moleculares. As crioglobulinas podem ser classificadas em três tipos principais com base na sua composição: (1) isolada ou tipo I; (2) mista tipo II; e (3) mista tipo III. A crioglobulina tipo I consiste somente de imunoglobulina monoclonal que se precipita ao frio. As crioglobulinas tipo misto contêm FRs ligados à IgG policlonal formando complexos imunes, sendo que, nas tipo II, o FR IgM é monoclonal, e na tipo III, o FR IgM é policlonal.

Crioglobulinas tipo I ocorrem em pacientes com distúrbios linfoproliferativos como na macroglobulinemia de Waldenström, no mieloma múltiplo ou no linfoma linfocítico crônico (Caps. 184 e 187). Por outro lado, pacientes com crioglobulinemia mista podem apresentar uma variedade de sinais e sintomas associados a quadros de vasculites. Essas manifestações incluem púrpura (sinal de vasculite leucocitoclástica), fraqueza, artrite e neuropatia e compreendem a síndrome conhecida como *crioglobulinemia mista essencial*. A maioria dos pacientes com essa condição tem infecção pelo vírus da hepatite C, com componentes virais presentes nos complexos imunes. Esses pacientes apresentam evidência sorológica dessa infecção, bem como manifestações relacionadas à doença hepática de base. Similarmente a outras DTCs e doenças inflamatórias sistêmicas, a avaliação dos pacientes com crioglobulinemia mista essencial requer uma visão global do paciente e do impacto da doença em vários órgãos.

Referências Gerais

1. Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. *Immunol Res*. 2013;56:131–142.
2. Van Venrooij WJ, Van Beers JBC, Pruijn GJM. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:391–398.
3. Aleteha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569–2681.
4. Satoh M, Chan EK, Ho LA, et al. Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2319–2327.
5. Bizzaro N, Villata D, Giavarina D, et al. Are anti-nucleosome antibodies a better diagnostic marker than anti-dsDNA antibodies for systemic lupus erythematosus? A systematic review and a study of metanalysis. *Autoimmun Rev*. 2012;12:97–106.
6. Pisetsky DS. Standardization of anti-DNA antibody assays. *Immunol Res*. 2013;56:420–424.
7. Ching KH, Burbelo PD, Tipton C, et al. Two major autoantibody clusters in systemic lupus erythematosus. *PLoS ONE*. 2012;7:e32001.
8. Hamann PD, Cooper RG, McHugh NJ, et al. Statin-induced necrotizing myositis—a discrete autoimmune entity within the "statin-induced myopathy spectrum". *Autoimmun Rev*. 2013;12:1177–1181.
9. Rönnblom L, Eloranta M-L. The interferon signature in autoimmune disease. *Rheumatology*. 2013;25:248–253.
10. Favaloro EJ. Variability and diagnostic utility of antiphospholipid antibodies including lupus anticoagulants. *Int J Lab Hematol*. 2013;35:269–274.
11. Lakos G, Favaloro EJ, Harris EN. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti-β2-glycoprotein I testing. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1–10.
12. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3452–3462.
13. Lally L, Spiera R. Current landscape of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: classification, diagnosis, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41:1–19.
14. Damoiseaux J. The diagnosis and classification of the cryoglobulinemic syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014;13:359–362.

No Brasil

Casuística brasileira encontrou positividade de ANA de 12,9% em indivíduos saudáveis. Em 2012, foi realizado o IV Consenso Brasileiro para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2 (ANA), método hoje denominado pesquisa de anticorpos contra antígenos celulares (PAAC). Seu objetivo foi discutir estratégias e recomendações relacionadas ao procedimento técnico, à padronização e à interpretação dos resultados da pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2. O IV Consenso integrou à árvore de decisão o padrão em anéis e bastões, o padrão nuclear pontilhado quase-homogêneo (QH) e o padrão misto observado com a presença de anticorpos anti-CENP-F. Discutiu-se ainda a necessidade de atenção para a classificação do padrão nuclear misto associado à presença de anticorpos anti-DNA topoisomerase. Assim, unifica-se a terminologia de padrões e diluições, facilitando o entendimento e a utilização do método pelo clínico.

Ressalte-se que o método é um excelente exame de rastreamento de autoanticorpos, sendo sua aplicação recomendada pelo Colégio Americano de Reumatologia. No entanto, os resultados devem ser avaliados dentro de um contexto de suspeita de doenças autoimunes. A caracterização posterior dos anticorpos envolvidos por método específico é fundamental para a interpretação criteriosa dos achados sorológicos.

Vale ressaltar a descrição de uma marcação nuclear com padrão caracterizado como pontilhado fino denso (dense fine speckle 70), associado à reatividade contra uma pro-teína de 75 kDa, LEDGF/p75 (lens epithelium-derived growth factor). Essa reatividade tem alta prevalência (33%) e se apresenta em títulos moderados a altos nas amostras de soro ANA-positivas de indivíduos saudáveis, ou seja, sem evidência de doenças reumáticas sistêmicas autoimunes. O significado desses achados expressivos em indivíduos aparentemente saudáveis ainda é desconhecido.

Quanto ao padrão pontilhado quase-homogêneo, este caracteriza perfil clínico intermediário entre o pontilhado fino denso e o padrão homogêneo. Sendo assim, a identificação desse padrão sugere a continuidade da investigação do diagnóstico clínico, porque pode estar relacionado a doenças reumáticas autoimunes sistêmicas. Já para o padrão CENP-F sugere-se suspeita e investigação de doenças neoplásicas.

Outro enfoque que tem merecido interesse quanto aos autoanticorpos nas doenças reumáticas sistêmicas autoimunes é a busca por sua relevância clínica. Nesse aspecto inclui-se a pesquisa por outros marcadores biológicos da lesão renal no LES que não os autoanticorpos anti-dsDNA que se mostram, embora não de forma universal, associados à nefrite ativa, particularmente nos quadros de lesão renal proliferativa (classe histológica tipo IV). Atribui-se também aos anticorpos antiproteína P ribossomal, outro anticorpo marcador sorológico do LES, um papel importante no quadro da lesão renal. Os achados de um estudo realizado por um grupo de pesquisadores brasileiros demonstraram, através da análise de biópsias renais de pacientes lúpicos e da caracterização de autoanticorpos no soro obtidos à época da biópsia, que os anticorpos anti-P quando ocorrem isoladamente discriminam pacientes com quadro de nefrite com classe histológica classe V pura (membranosa). Por outro lado, sua presença concomitante com anti-dsDNA implica o quadro de nefrite classe V com lesões proliferativas (membranoproliferativas). Dando continuidade ao papel do anticorpo anti-P na nefrite lúpica, outro estudo brasileiro mostrou ainda que a presença desse anticorpo na ausência de anti-dsDNA durante a atividade da doença renal está associada a uma melhor evolução do quadro nos pacientes.

Ainda com relação ao quadro de lesão renal no LES, um grupo de pesquisadores no Brasil, com o objetivo de verificar a relevância dos anticorpos anticromatina (DNA associado a histonas), reportou que esses anticorpos, quando presentes no soro de pacientes lúpicos em títulos altos, estão correlacionados com baixos níveis de C3 e C4 e com a classe histológica classe IV ou proliferativa de nefrite lúpica, mesmo naqueles pacientes com ausência de anticorpos anti-dsDNA.

Bibliografia

Mariz HA, et al. Pattern on the antinuclear antibody-HEp2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with auto-immune rheumatic diseases. *Artrhitis & Rheumatism*. 2011;63:191–200.

Francescantonio PL, et al. IV Consenso brasileiro para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2013;54:44–50.

Pfrimer IAH, et al. I Consenso nacional para padronização dos laudos de ANA em célu-las HEp-2. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2001;41:267–273.

Dellavance A, et al. II Consenso Brasileiro de Fator Antinuclear em Células HEp-2. Defi-nições para a padronização da pesquisa de autoanticorpos contra constituintes do nú-cleo (ANA HEp-2), nucléolo, citoplasma e aparelho mitótico e suas associações clíni-cas. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2003;43:129–140.

Exames de imagem nas doenças reumáticas

Ronald S. Adler

Tradicionalmente, as doenças reumáticas têm sido bem caracterizadas através da imaginologia convencional. Na medida que essas doenças se manifestam de forma característica e se apresentam com alterações específicas no esqueleto axial ou apendicular ou esqueleto axial e tecidos moles adjacentes, a avaliação de imagem tem sido capaz de caracterizar as anomalias e também de fornecer um número relativamente pequeno de diagnósticos diferenciais. O exemplo mais bem estudado é a artrite reumatoide (AR), na qual o envolvimento simétrico das articulações metacarpofalangianas, o estreitamento articular uniforme, a osteopenia periarticular e as erosões justa-articulares adjacentes às "zonas vazias" são patognomônicos.

O desenvolvimento de novos tratamentos alternativos nas artrites inflamatórias, denominados medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (MARMD), e as estratégias condroprotetoras no caso da osteoartrite requerem métodos que possam diagnosticar essas doenças ainda em fase inicial, caracterizar o grau de inflamação e fornecer um sistema útil de avaliação da resposta terapêutica.[1] De fato, tem sido necessário avaliar as possíveis anomalias articulares e dos tecidos moles antes de ocorrerem danos irreversíveis nos tecidos, o que acontece frequentemente quando os achados radiográficos são anômalos. Felizmente, a necessidade de conseguir diagnósticos precoces tem avançado em paralelo com a imaginologia. A ressonância magnética (RM) e a ultrassonografia têm ultrapassado, em grande escala, a avaliação radiográfica convencional na avaliação imaginológica de pacientes com suspeita de doença reumatológica e radiografias negativas.[2,3] Tem sido aplicado o termo *imaginologia molecular*, principalmente no caso da RM e na tomografia por emissão de pósitrons (PET), uma vez que essas modalidades refletem o estado dos tecidos locais ou a atividade metabólica.

Avaliação radiográfica

A avaliação radiográfica está entre os primeiros exames pedidos nos pacientes com suspeita de doença reumatológica. Na atual era digital, a radiologia analógica convencional tem sido amplamente substituída pela radiologia computadorizada. As imagens são normalmente apresentadas em estações de trabalho com monitores de alta resolução em contexto de sistema de arquivo de imagens (PACS, do inglês, *picture archiving system*). As radiografias digitais apresentam alta resolução espacial, mas contraste dos tecidos moles relativamente baixo. Essas imagens são responsáveis por uma variedade de esquemas de processamento de imagem, resultando na definição otimizada das superfícies corticais e da substância óssea esponjosa, o que pode ser útil na apresentação de pequenas erosões.

É importante reconhecer que as radiografias são projeções de imagens. Para detectar uma anomalia poderá ser necessário visualizar uma articulação ou outra estrutura sob um ângulo específico. Por exemplo, as pequenas erosões poderão apenas ser visíveis nas radiografias tangenciais, ao contrário das radiografias frontais, razão pela qual é necessário dispor de protocolos de imagem específicos para apresentar, de forma otimizada, a articulação, a superfície cortical ou a estrutura do tecido mole. A maioria das avaliações radiográficas contém, no mínimo, duas projeções ortogonais. Pode ser necessária a inclusão de projeção oblíqua ou outra projeção especializada para lidar com uma questão clínica específica.

A natureza e distribuição do estreitamento do espaço articular, da presença de osteopenia, da formação de osso novo, do edema dos tecidos moles, da calcificação dos tecidos moles, da condrocalcinose, a presença e natureza de erosões e a verificação de mau alinhamento da articulação podem permitir um diagnóstico específico e ajudar a determinar a gravidade da doença (Fig. 258-1). Por exemplo, a presença de erosão justa-articular que se estende através de uma zona adjacente de tecido mole levemente hiperdenso no início da mineralização óssea normal com manutenção do espaço articular adjacente é indicativa de diagnóstico de gota, em contraste com o diagnóstico de AR previamente assinalado. As artrites soronegativas, como a artrite psoriática, têm uma aparência característica nas pequenas articulações das mãos e dos pés, incluindo predileção pelas articulações distais, assimetria e crescimento aposicional de novo osso.

FIGURA 258-1 Três mãos com diferentes diagnósticos.
A, **Gota.** Radiografia da mão esquerda apresentando vários nódulos (n) densos do tecido mole com várias erosões pequenas, afetando o processo estiloide da ulna, o piramidal e o quinto dedo. Uma grande erosão (*seta*) na quinta articulação interfalangiana distal (IFD) mostra formação óssea estendendo-se de forma circular pelos depósitos de ácido úrico adjacentes, típica de lesão óssea por erosão. A mineralização óssea e os espaços articulares estão intactos. **B**, **Artrite reumatoide.** Existe um desvio ulnar da segunda até a quinta articulação metacarpofalangiana (MCF) com perda uniforme do espaço articular envolvendo as articulações MCF e o carpo. As articulações IFD estão intactas. A desmineralização periarticular está presente com pequenas erosões ao longo do flexor radial inserido na segunda (*seta*) articulação MCF e situada na face palmar. **C**, **Osteoartrite.** O edema do tecido mole na zona do terceiro dedo com estreitamento do espaço articular e produção óssea afetando as articulações IFD, as terceira e quinta articulações interfalangianas proximais (IFP), a articulação basal do polegar e articulação escafoide com o trapézio e trapezoide. Existem alterações císticas subcondrais na terceira articulação IFP com caráter erosivo (*seta*). A mineralização está intacta, bem como os espaços da articulação radiocárpica e MCF.

A Tabela 258-1 resume algumas características de várias das doenças mais comuns que podem surgir na prática clínica.

Tabela 258-1

As diferentes características radiográficas de várias doenças reumáticas comuns

CONDIÇÃO	LOCALIZAÇÕES TÍPICAS	DISTRIBUIÇÃO	CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS
Artrite reumatoide	Mãos: MCF, IFP; pulsos: intercárpica, ARUD, estiloide ulnar; pés: quinto MTF, coluna cervical (atlas e áxis, apófise)	Bilateral, simétrica, poliarticular	Osteopenia periarticular, edema periarticular, subluxações (p. ex., cubital), perda uniforme do espaço articular, erosões (área nua)
Osteoartrite (primária)	Mãos (IFP), pulsos (articulação basal, ETT), pés (primeiro MTF), quadril (superolateral), joelhos (medial), coluna (discos, faceta, apófise, uncovertebral)	Simétrica, articulações de suporte do peso	Densidade normal ou aumentada, perda não uniforme do espaço articular, esclerose subcondral, cistos, formação óssea (osteófitos) Estreitamento do espaço entre as vértebras, esclerose da placa terminal e formação óssea
Artrite psoriática	Mãos (IFD, edema nas pontas dos dedos), pés (articulações IP), entesopatias (calcâneo: plantar, posterior), coluna articulações sacroilíacas	Assimétrica (raio único), poliarticular, segmental (intervertebral, apófise)	Densidade normal ou aumentada, formação óssea periosteal, edema dos tecidos moles, anquilose (articulações SI), acentuada hiperostose da coluna (sindesmófitos não marginais), erosões justa e periarticular
Espondilite anquilosante	Coluna, articulações SI, articulações fibrosas (sínfise púbica), entesopatias (com origem no adutor), articulações rizomélicas (quadril, ombros)	Simétrica, contínua (pode afetar toda a coluna — "coluna em cana de bambu")	Densidade normal ou aumentada, erosões (aparência "em quadrado", zona brilhante) com formação óssea sobreposta (anquilose: SI), pequenos (marginais) sindesmófitos
Gota	Pés (primeiro MTF), outras articulações danificadas, cotovelo, joelhos, retropé	Assimétrica, superfícies extensoras (cotovelo), articulações anômalas (p. ex., articulações osteoartríticas)	Espaço articular normal, densidade normal ou aumentada, nódulos densos do tecido mole (tofo), erosões para-articular e subcondral com formação óssea ao longo do tofo (bordas)
Doença por depósitos de cristais de pirofosfato de cálcio	Mãos (segundo, terceiro MCF), pulsos (radiocarpal), FCT, joelhos (compartimento lateral e patelofemoral, menisco)	Simétrica, articulações fibrocartilaginosas	Densidade normal ou aumentada, formação óssea hipertrófica, cistos subcondrais ou periarticular, condrocalcinose (hialina, fibrocartilagem), periarticular, peritendinite, calcificação periligamentar
Infecção	Qualquer articulação, piogênica, TB	Monoarticular (principalmente), qualquer articulação	Piogênica (osteopenia; 8 a 10 dias), espaço articular alargado (precoce), perda de espaço articular (desenvolvimento rápido), edema do tecido mole, erosões (ambos os lados da articulação), sequestro, periostite, TB (espaço articular e mineralização podem estar intactos), erosões justa-articulares, estreitamento do espaço entre as vértebras, esclerose da placa terminal

ARUD = articulação radioulnar distal; ETT = escafoide com trapézio e trapezoide; FCT = fibrocartilagem triangular;IF = interfalangiana; IFD = interfalangiana distal; IFP = interfalangiana proximal; MCF = metacarpofalangiana; MTF = metatarsofalangiana; SI = sacroilíaca. TB = tuberculose.

Por último, as radiografias proporcionam um meio direto de estabelecer o local da agulha nos procedimentos percutâneos, principalmente injeções nas articulações, nas aspirações e em algumas biópsias. Normalmente são feitas com recurso a imagens em tempo real (fluoroscopia), utilizando curtos feixes de raios X de baixa intensidade, aumentados através de um intensificador de imagem. As injeções nas articulações através de um exame fluoroscópico são uma forma conveniente de assegurar a deposição intra-articular do agente terapêutico ou o diagnóstico de aspiração. O local intra-articular é verificado através da injeção de uma pequena quantidade de composto de contraste iodado-padrão. A artrografia através de fluoroscopia pode ser utilizada como ferramenta de diagnóstico primário, mas essa aplicação tem sido largamente substituída pela injeção intra-articular de contraste seguida por uma tomografia computadorizada (TC) ou RM.

Em alguns procedimentos, a TC é preferível, dependendo da localização da anomalia. As principais desvantagens da fluoroscopia estão relacionadas com o uso da radiação ionizante e com o mau contraste dos tecidos moles. Este último torna-se importante nas situações em que a colocação da agulha perto de estruturas neurovasculares pode ser potencialmente comprometida pela má colocação. A TC permite um maior controle da colocação da agulha com o custo de exposição a níveis superiores de radiação. A ultrassonografia tem substituído a fluoroscopia e a TC em um grande número de procedimentos percutâneos. A RM proporciona outro método para empreender uma variedade de procedimentos sem a necessidade de radiação ionizada. Essas opções são discutidas posteriormente em maior detalhe.

Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada proporciona um mapa a duas dimensões de tecido obtido a partir de meios externos de raios X localizados numa ampola rotativa e cuja radiação é detectada por uma série de detectores colocados opostos à ampola. A geração atual de *scanners* de TC utiliza múltiplos detectores (16, 32, 64, e assim por diante), permitindo uma transmissão rápida da imagem que pode ser apresentada sob a forma de um único corte em tempo real (TC-fluoroscopia) ou como uma secção extremamente fina contígua ou secções sobrepostas em corte axial. As imagens resultantes podem ser reconstruídas em vários cortes com elementos (voxel) de resoluçãoequivalentes (isotrópico) ou em reconstrução 3D. Alguns *scanners* utilizam fonte dupla de energia, o que permite tirar vantagem das diferenças na redução das características de vários tecidos em diferentes energias. Isso tem sido de grande importância no caso do início da gota, permitindo o diagnóstico definitivo, bem como a detecção de depósitos de tofos em zonas anatômicas onde nem a radiografia nem o ultrassom são aconselháveis.[4]

A tomografia computadorizada permite a melhor avaliação do osso trabecular e cortical, fornece um meio excelente para avaliar fraturas e erosões, verificar a presença de formação de osso novo (p. ex., formação de calo ósseo) e de artrite degenerativa ou inflamatória. A mineralização dos tecidos moles também é igualmente bem caracterizada, proporcionando informação importante com relação à sua etiologia. As articulações difíceis de avaliar nas radiografias, incluindo as sacroilíaca, temporomandibular, do punho e esternoclavicular, são bem visíveis na TC (Fig. 258-2).

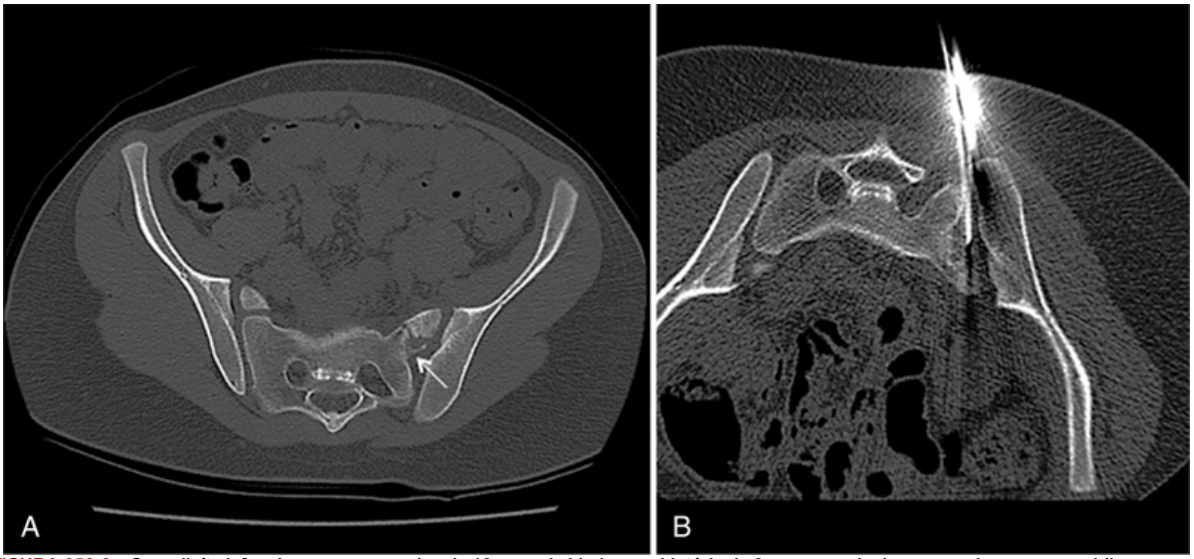

FIGURA 258-2 Sacroileíte infecciosa em um menino de 12 anos de idade com história de 2 semanas de dores na coluna e no quadril esquerdo.
A, Tomografia axial computadorizada (TC) da pelve ao nível das articulações sacroilíacas (SI) com recurso a janelas otimizadas para maior detalhe do osso. Existe uma assimetria clara nas duas articulações SI com a esquerda mais irregular. As margens corticais do sacro esquerdo são menos visíveis e existe um fragmento ósseo isolado (*seta*), rodeado de tecido mole sugestivo de sequestro. **B,** A punção orientada por TC da articulação SI esquerda confirmou uma origem infecciosa.

A tomografia computadorizada apresenta normalmente baixo contraste dos tecidos moles. No entanto, é ainda muito útil em vários procedimentos guiados por TC devido à sua natureza tomográfica e rápida capacidade de aquisição de imagem. Um melhor contraste do tecido mole pode ser obtido através do uso de um composto de contraste iodado. Vários tumores do tecido mole, sinovite inflamatória e processos infecciosos apresentam melhor caracterização patológica após administração de contraste. A TC pode igualmente ser utilizada para obter imagens angiográficas (angio-TC) quando usada em combinação com um agente de contraste, propiciando um excelente detalhe da doença vascular central e periférica, inclusive em pacientes com suspeita de vasculite. Esses agentes são normalmente administrados por via intravenosa, resultando em características de realce bem definidas. A angio-TC tem se tornado o método de eleição na avaliação de pacientes com suspeita de embolia pulmonar. Da mesma forma, os agentes de contraste podem ser utilizados para melhorar o contraste intra-articular (artrografia por tomografia computadorizada), atualmente o método de eleição na avaliação de danos internos no pós-operatório da cirurgia do ombro, joelho etc. e nos pacientes que não podem ser sujeitos a RM (p. ex., no caso de claustrofobia, clipes de aneurisma ou marca-passo cardíaco). Os exames de imagem das anomalias das cartilagens e do tecido mole dependem normalmente da absorção do contraste, indicativa de alterações degenerativas ou de desgaste. A limitação dessa abordagem reside no fato de algumas anomalias poderem permanecer ocultas. Um exemplo é a incapacidade de detectar uma ruptura unilateral da bolsa do manguito rotador com angio-TC do ombro.

A dose de radiação da TC pode ser elevada principalmente no caso dos novos *scanners*. Isso tem ainda mais importância quando se procura minimizar a exposição, como no caso das crianças, sendo necessários protocolos especificamente concebidos para a população pediátrica. O uso intravenoso (IV) de agentes de contraste iodados está contraindicado em pacientes com disfunção renal ou história de reações alérgicas. Os agentes não iônicos podem diminuir os riscos associados mas devem ser igualmente utilizados com precaução.

Ultrassonografia

A imagem de ultrassom tira partido da velocidade do som quase constante e das características previsíveis de atenuação da propagação do som no tecido mole. De forma geral, as imagens anatômicas derivam de superfícies especulares cujas dimensões excedem o comprimento de onda do ultrassom; o ruído inerente (*speckle*) dentro da imagem deriva de pequenos sinais, menores que o elemento de resolução do transdutor. Os modernos equipamentos de ultrassom contêm vários métodos de redução da reflexão especular na imagem, resultando em imagens mais anatômicas dos tecidos moles. A transmissão e processamento rápidos de imagem permitem que a ultrassonografia seja realizada em tempo real (≈30 por segundo). A ultrassonografia também é útil na avaliação da circulação sanguínea, através da qual estima a velocidade do fluxo obtida a partir da equação Doppler. A informação é normalmente obtida tanto através da estimativa contínua da velocidade numa determinada profundidade (Doppler espectral) quanto através de um mapa de cores em duas dimensões (Doppler em cores).

A utilização de ultrassonografia nos pacientes com doenças reumáticas é muito atrativa. Não existe radiação ionizante, é disponibilizada em tempo real, não é dispendiosa, é relativamente portátil e bem tolerada. Historicamente, no entanto, tem apenas desempenhado um papel limitado na avaliação do diagnóstico e tratamento de pacientes com suspeita de anomalias musculoesqueléticas, sendo utilizada para diferenciar massas sólidas de massas cheias de líquido. A detecção de um

cisto de Baker no joelho ou a presença de um derrame articular são duas das suas principais utilizações. A ultrassonografia também tem sido utilizada, de forma limitada, na realização de aspirações e biópsias. Nos Estados Unidos, em particular, o desenvolvimento da RM limitou as aplicações musculoesqueléticas da ultrassonografia.

Com o desenvolvimento de pequenos transdutores lineares de alta frequência, das novas capacidades de imagem dos *scanners* de ultrassom e a evolução de uma nova classe de unidades de ultrassom compactas, portáteis (*laptop*), com excelente qualidade de imagem, o papel da ultrassonografia mudou radicalmente nos últimos anos.[5,6]Essas novas aplicações têm acompanhado o desenvolvimento de novas classes de MARMDs, que têm um resultado otimizado quando o diagnóstico de sinovite inflamatória é feito antes da destruição articular.

A geração atual de *scanners* de ultrassom permite o exame das pequenas articulações das mãos e dos pés propiciando a detecção precoce de sinovite (Fig. 258-3).Normalmente utiliza-se um transdutor linear de 10 MHz ou de frequência superior. O deslocamento da cápsula articular pelo tecido mole hipoecoico (escuro) que apresenta vascularidade na imagem Doppler ou que é incompressível sob a pressão direta do transdutor é característico, permitindo a diferenciação entre sinovite e derrame. Além da detecção de sinovite, a ultrassonografia tem-se revelado mais sensível que as radiografias convencionais na detecção de erosões. As erosões surgem sob a forma de discretas descontinuidades irregulares nas áreas corticais hiperecoicas (claras) normalmente suaves, associadas a inflamação do tecido mole adjacente. Existe alguma variedade na aparência da sinovite entre as várias artrites. A distribuição, presença ou falta de simetria e outros achados concomitantes podem ser necessários para um diagnóstico específico.

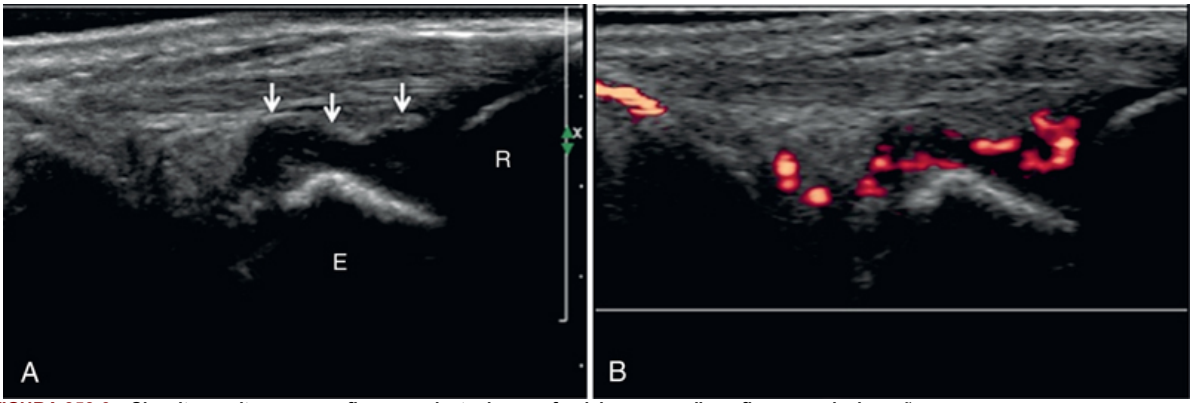

FIGURA 258-3 Sinovite na ultrassonografia em paciente do sexo feminino com radiografias normais das mãos.
A, Imagem de ultrassom em escala de cinza obtida a partir da superfície dorsal da articulação do rádio com o escafoide apresenta tecido mole hipoecoico (*setas*) com distensão do recesso dorsal. As margens corticais do escafoide (E) e do rádio (R) surgem refletidas de forma brilhante na ultrassonografia. **B,** Imagem em Power Doppler representa a vascularidade acentuada (*marcada em vermelho*) do tecido mole ilustrando o nível da atividade da doença.

O nível de vascularização na imagem em cores pode refletir inflamação ativa correlacionada com parâmetros clínicos e bioquímicos. Uma imagem paramétrica codificada quer da frequência (Doppler colorido) quer da amplitude (Power Doppler) é normalmente utilizada como um mapa Doppler-padrão. Ambos os gráficos podem ser utilizados para detectar níveis anormais de vascularização. Enquanto o Power Doppler fornece uma medição indireta do número de difusores (*scatterers*) em movimento dentro da região em análise, o Doppler colorido disponibiliza um mapa de velocidade e, desse modo, é mais sujeito a erros (depende de ângulos e erros nas amostras). Quando combinado com exame imaginológico de fluxo em cores, a atividade da sinovite pode ser estimada. Os agentes de contraste do ultrassom conseguem representar o fluxo capilar, resultando na identificação significativamente melhorada de inflamação sinovial, e são largamente utilizados na Europa. Consistem em microesferas revestidas por uma cápsula de lipídios ou polissacarídeos que podem ser administradas por via intravenosa na forma de *bolus* ou infusão constante, sendo a cápsula metabolizada no fígado e o gás, liberado nos pulmões. Esses agentes possuem meia-vida na ordem de minutos e são mais aconselhados para o exame de "articulações-alvo". Os agentes de contraste foram autorizados pelo U.S. Food and Drug Administration nas aplicações cardiovasculares e, por esse motivo, podem ser utilizados sem indicação clínica específica (*off-label*) apenas na avaliação da sinovite.

A cartilagem articular e a fibrocartilagem apresentam características específicas na ultrassonografia. Enquanto a primeira se apresenta sob a forma de uma fina camada hipoecoica paralela à superfície da articulação, a fibrocartilagem surge hiperecoica. A condrocalcinose surge sob a forma de um discreto foco hiperecoico na cartilagem, o que é sugestivo de doença por depósitos de cristais de pirofosfato de cálcio. A calcificação envolvendo a cartilagem articular dá origem ao sinal de "contorno duplo", característico da gota.

Os tendões e os músculos apresentam características específicas na ultrassonografia. Pode ser diagnosticada a presença de tendinoses, rupturas musculares, edema ou inflamação muscular, atrofia e rupturas. A ultrassonografia é muito sensível, embora não específica, na detecção de pequenas calcificações ou ossificações. É um meio excelente de avaliação da peritendinite cálcica e para orientação do tratamento. A distensão anormal por fluidos das estruturas sinoviais pode ser avaliada e tratada sob orientação do ultrassom. A ultrassonografia é uma forma excelente de orientação através de imagem na aspiração e injeção terapêuticas nas articulações pequenas e grandes, nas bainhas dos tendões e nos cistos (p. ex., bursite, cistos ganglionares e paralabrais, hematomas, abscessos) (Fig. 258-4). O fato de a ultrassonografia ser em tempo real é útil para detectar subluxações e rupturas dolorosas, para comprovar a distribuição do material injetado e para avaliar adesões. A ultrassonografia é o método de eleição na detecção de corpos estranhos.

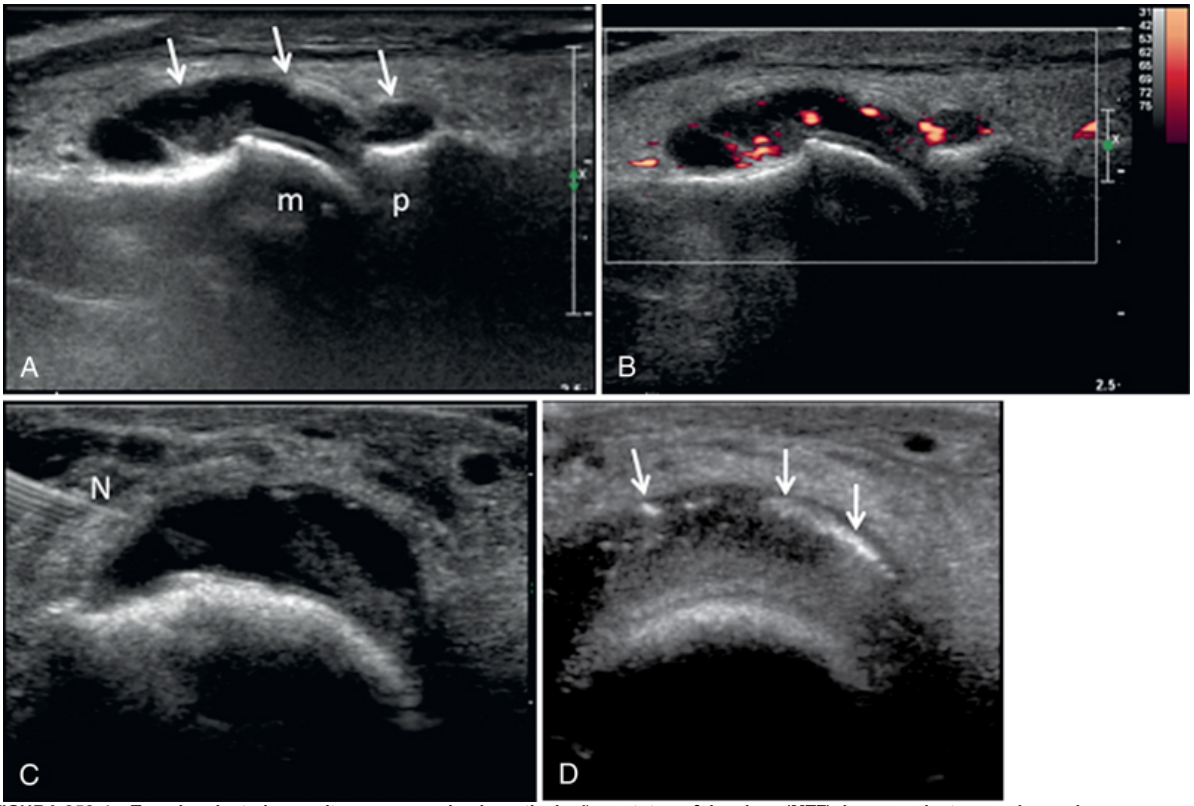

FIGURA 258-4 **Terapia orientada por ultrassom na primeira articulação metatarsofalangiana (MTF) de um paciente com dor e edema.** **A**, Imagem longitudinal em escala de cinza do recesso dorsal da primeira articulação MTF. Líquido e tecido mole distendem a cápsula articular (*setas*). O metatarso (m) e a falange proximal (p) estão identificados. É de salientar uma fina zona hipoecoica (escura) paralela à cabeça do metatarso correspondente à cartilagem articular. **B**, Vascularidade aumentada (*marcada em vermelho*) apresentada na imagem em Power Doppler, dentro do recesso dorsal, reflete o nível de atividade da doença. **C**, Imagem transversal de ultrassom apresenta uma agulha (A), no recesso dorsal distendido, a partir da qual foram aspiradas várias gotas de líquido sinovial seguido de injeção terapêutica. **D**, Ultrassonografia transversal pós-injeção apresenta ecos de baixa densidade (pequenos focos ecogênicos no recesso dorsal) e microesferas (*setas*) na cápsula articular distendida originadas pelo material injetado. Enquanto as microesferas se agregam junto da porção não dependente da cápsula articular distendida, o material injetado tem tendência a instalar-se na zona profunda do recesso.

Os nervos também apresentam características específicas na ultrassonografia. No corte transversal, um nervo tem normalmente aspecto de "cacho de uvas", os fascículos surgem hipoecoicos e rodeados por gordura endo e epineural hiperecoica. No corte longitudinal, os nervos apresentam aspecto característico de "trilho de trem". A ultrassonografia tem sido útil no diagnóstico e tratamento da síndrome do túnel do carpo e da síndrome cubital. É um meio excelente de avaliação da presença de neuromas interdigitais, pós-traumáticos e pós-cirúrgicos e de tratamento através da orientação por imagem, incluindo injeções terapêuticas e cirurgia ablativa.

Embora a ultrassonografia esteja bem adequada à avaliação de estruturas superficiais, é menos indicada para a avaliação de estruturas profundas. A frequência e a capacidade de penetração estão reciprocamente relacionadas: quanto mais alta é a frequência, melhor é a resolução axial, mas menor o grau de penetração. Um transdutor linear de 15 MHz será adequado para a mão, mas não para o quadril. O exame do quadril poderá necessitar de um transdutor convexo de 5 MHz com qualidade de imagem reduzida. A gordura abdominal em excesso pode limitar ainda mais a penetração acústica e distorcer o feixe de ultrassom, limitando a qualidade da imagem. A ultrassonografia de diagnóstico não penetra o osso, resultando em acesso acústico limitado às estruturas articulares. Em alguns casos, o contraste do tecido mole pode ser fraco. Um radiologista inexperiente pode ter dificuldades em diferenciar as inserções das estruturas tendinosas e ligamentares de estruturas fibroadiposas adjacentes.

Ressonância magnética

A abundância natural de hidrogênio nos sistemas biológicos e uma carga inerente, denominada *spin*, formam a base da RM convencional. Quando colocados em um campo magnético forte, os prótons alinham-se em direção ao campo. As forças do campo magnético são chamadas Tesla e podem variar entre *scanners* clínicos. A maioria dos *scanners* utilizados clinicamente varia entre 1 e 3 Tesla. A aplicação de um impulso de radiofrequência (RF) ao sistema de prótons faz que os *spins* girem no sentido contrário da direção do campo. Durante esse processo, sofrem uma precessão em direção ao campo magnético numa determinada frequência, denominada frequência de Larmor. Quando o impulso de RF é desligado, os *spins* voltam ao seu estado inicial determinado por dois tempos de relaxamento dependentes dos tecidos, T1 e T2, que variam consoante a força do campo. O T1 (também conhecido por grau de relaxamento) e T2 (tempo de relaxamento no plano transversal), em conjunto com a densidade de prótons, são os principais determinantes da intensidade do sinal. A imagem pode dar ênfase tanto às características T1 quanto às características T2 do tecido, influenciando o contraste do tecido. Diferentes tecidos apresentam diferentes aspectos com base nos níveis de gordura e água, devido aos seus tempos de relaxamento diferentes em T1 e T2. A morfologia do tecido é muitas vezes caracterizada pelo seu aspecto na T1 ponderada ou pelas imagens de densidade protônica: tendão, músculo, gordura, medula, osso cortical, articulações e fibrocartilagens têm características específicas. Muitos estados patológicos, pelo contrário, são caracterizados por um aumento/movimento de água ou alongamento T2 eficaz. Os exemplos incluem edema do tecido mole, infiltrações inflamatórias e neoplasma (Fig. 258-5), razão pela qual as imagens que realçam o contraste em T2 são úteis na apresentação da maioria dos estados patológicos. Os mapas de T2 seletivos têm sido utilizados para caracterizar o estado da cartilagem articular no início de uma doença degenerativa.[7] Outras características específicas da cartilagem, relacionadas com conteúdo de água e de glicosaminoglicanos (GAGs) e integridade da estrutura de colágeno, podem ser analisadas através de mapas de T2 ou outros parâmetros que podem ser obtidos a partir dos dados da RM (Fig. 258-6).

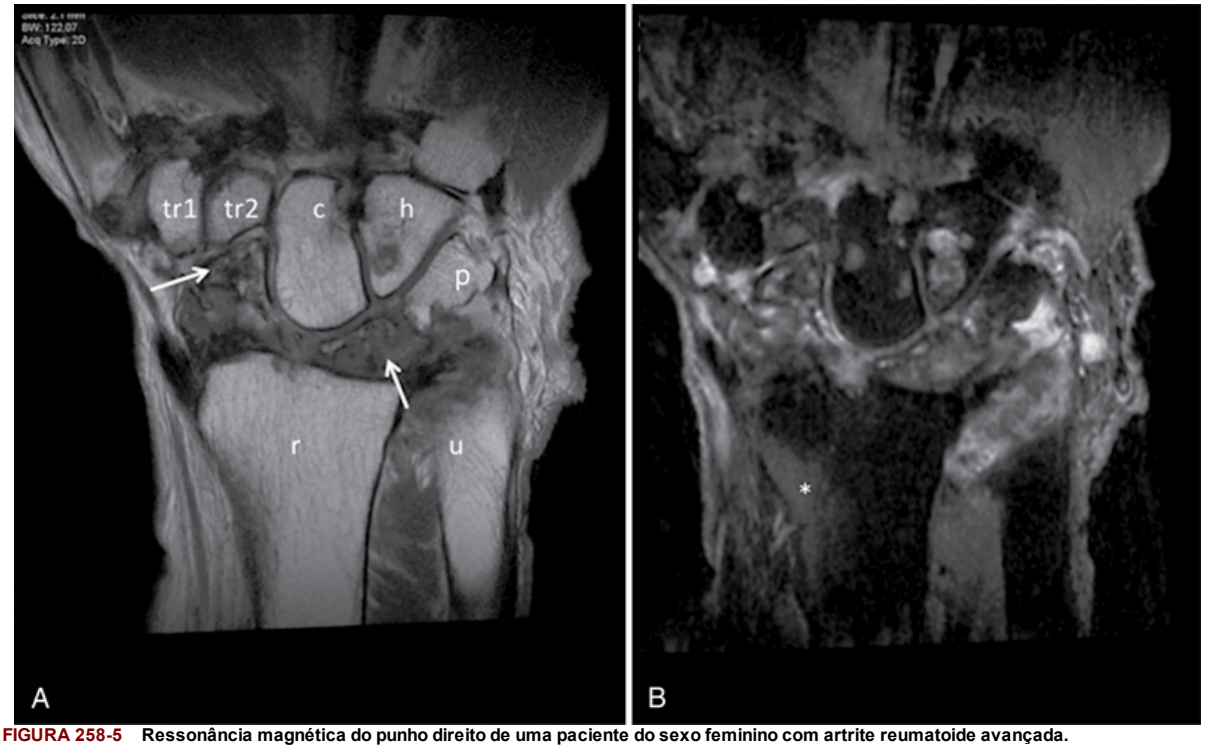

FIGURA 258-5 **Ressonância magnética do punho direito de uma paciente do sexo feminino com artrite reumatoide avançada.**
A, Imagem coronal adquirida por densidade de prótons apresenta perda do sinal normalmente brilhante da medula nos ossos escafoide e semilunar (*setas*). O escafoide proximal apresenta-se desgastado e o semilunar surge deformado, translocado e com inclinação palmar (não apresentada), dando origem ao seu aspecto triangular. A ulna distal (u) é pouco visível devido à grande erosão. O material de intensidade intermediária (cinza-escuro) no carpo e na articulação radioulnar distal é difícil de separar da ulna, semilunar e escafoide distais. Os ossos pisiforme (p), hamato (h), trapézio (tr1) e trapezoide (tr2), capitato (c) e rádio (r) estão identificados. **B**, Imagem coronal com ênfase do relaxamento T2 demonstra intensidade de sinal aumentada (brilhante) no *pannus* inflamatório compatível com aumento da água livre associado a inflamação. O aumento da intensidade de sinal é evidente no semilunar, escafoide e ulna distal, incluindo áreas focais na fila distal dos ossos do carpo correspondentes a pequenas erosões. O sinal aumentado difuso no rádio distal reflete provavelmente edema medular reativo (*asterisco*).

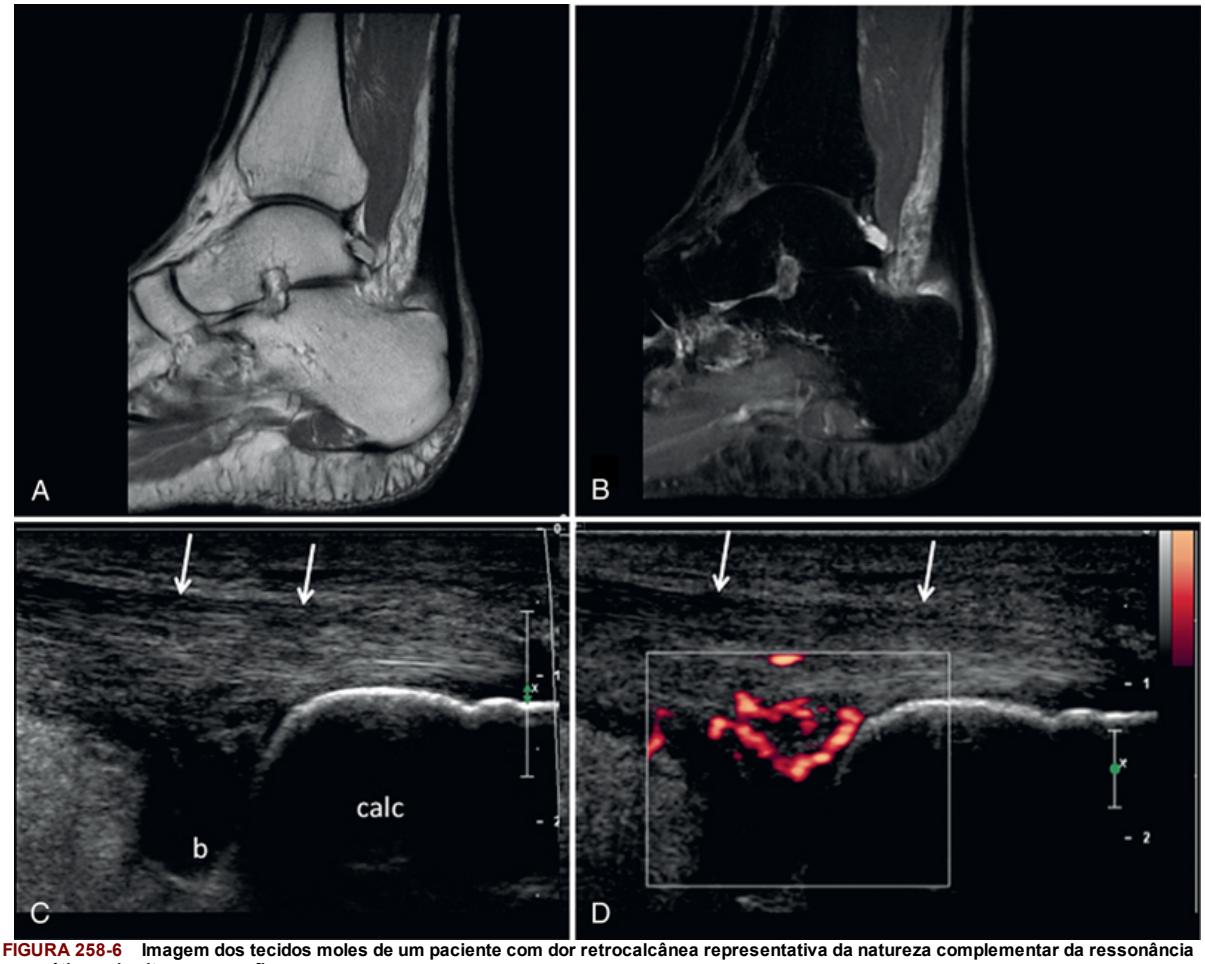

FIGURA 258-6 Imagem dos tecidos moles de um paciente com dor retrocalcânea representativa da natureza complementar da ressonância magnética e da ultrassonografia.
Enquanto a imagem sagital adquirida por densidade de prótons (**A**) destaca o detalhe anatômico, a imagem com líquido (**B**) representa espessamento e aumento da intensidade de sinal no tendão de Aquiles refletindo tendinose, bursite do calcanhar ou uma ruptura da superfície profunda do tendão. O aumento da intensidade de sinal circundante (áreas brilhantes), dentro do tecido mole adjacente, reflete edema do tecido mole adjacente. Imagens de eixo longo em escala de cinza (**C**) e de Power Doppler (**D**) do mesmo paciente obtidas quando o paciente se apresentou para injeção terapêutica orientada por ultrassom. O tendão (*setas*) apresenta-se não homogêneo. Um espessamento proeminente hipoecoico no tendão é compatível com bursite do calcanhar (b). Existe uma notável vascularização aumentada na imagem de Power Doppler na extremidade da bursa e do tendão. O calcâneo (calc) está identificado.

O contraste normalmente utilizado nos estudos de RM é um sal neutro e hidrofílico de quelato de gadolínio, gadolínio e ácido dietilenotriamina penta-acético (Gd-DTPA). O gadolínio pode ser injetado por via intravenosa ou diretamente na articulação. A injeção intravenosa (artrografia indireta por ressonância magnética) transporta o contraste, através do sistema vascular, às áreas de hiperemia e inflamação. (Fig. 258-7). Pode ser utilizada na avaliação de atividade sinovial nas doenças articulares inflamatórias.[8] O gadolínio é transportado até a sinovial inflamada e é capaz de revelar espessamento (*pannus*). A inclinação da curva inicial de tensão/tempo proporciona a medida da perfusão do tecido e uma quantificação da atividade inflamatória. O material de contraste liberado no líquido sinovial proporciona uma excelente descrição das estruturas intra-articulares e pode ser usado em substituição de técnicas artrográficas diretas. Nas cartilagens com insuficiência de GAGs pode ocorrer uma captação tardia do material de contraste, o que seria normalmente inibido pelas moléculas de GAG carregadas negativamente.

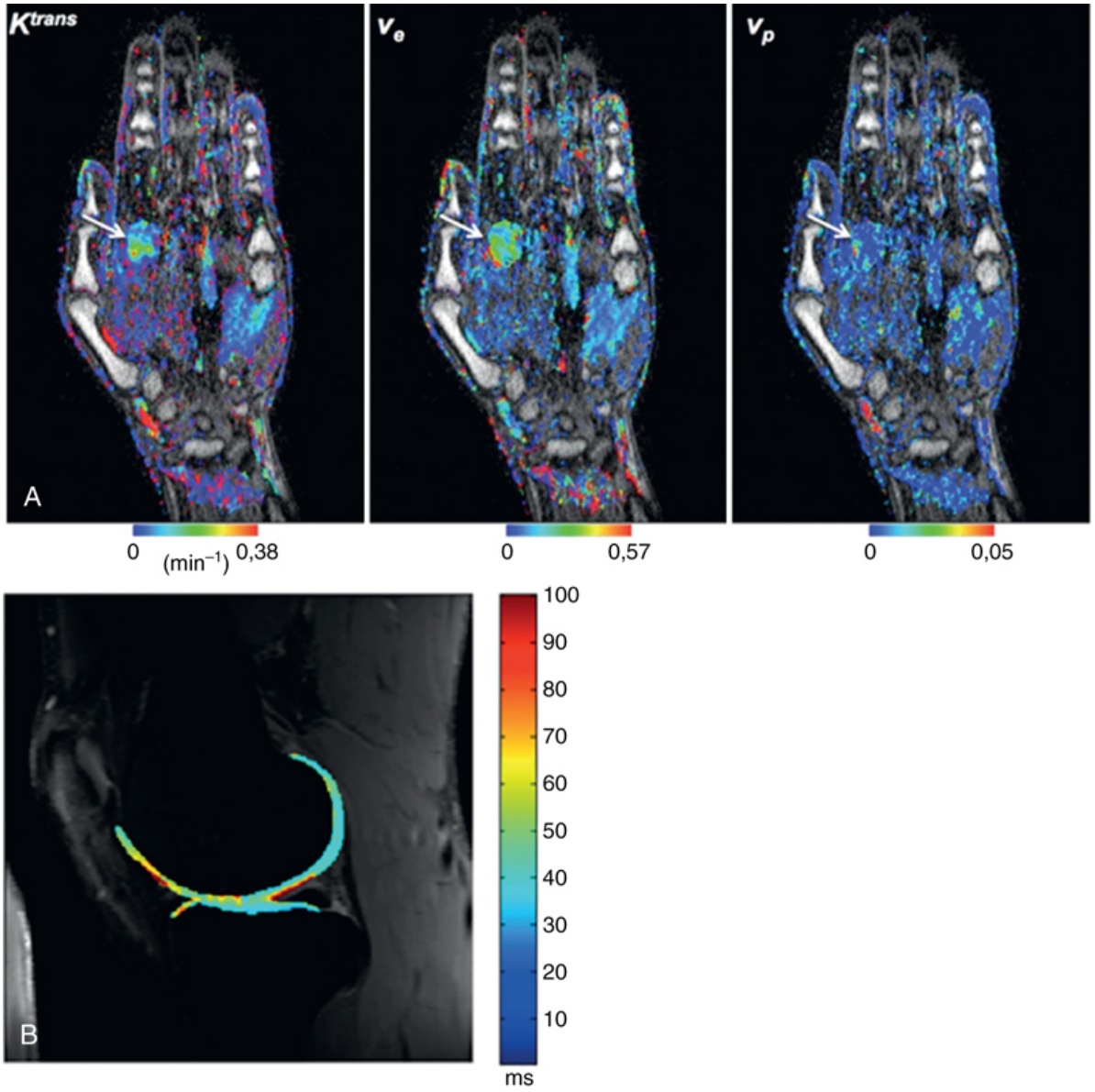

FIGURA 258-7 Imagem por ressonância magnética funcional.
A, Imagem paramétrica obtida a partir da análise em conjunto de um modelo de dois compartimentos de tecido mole com realce sinovial após administração de material de contraste. Três parâmetros extraídos das curvas de tensão/tempo são apresentados sob a forma de imagens paramétricas: Ktrans (à esquerda) permite medir a penetração do contraste nos tecidos moles extravasculares; Ve (ao centro) e Vp (à direita) refletem os volumes relativos de distribuição no espaço extravascular e no plasma, respectivamente. As *setas* representam uma região de volume sinovial aumentado e o realce na segunda articulação MCF. Valores aumentados de Ktrans e Ve ilustram uma permeabilidade vascular aumentada no local da inflamação. (Impresso com autorização do Dr. Luis Beltran.) **B,** Imagem sagital em T2 do joelho com um relaxamento relativo de T2 codificado em cores e que apresenta regiões com valores de cartilagem de T2 superiores no côndilo femoral e no planalto tibial. Isto demonstra existirem alterações na arquitetura do colágeno da cartilagem e no conteúdo de água e, possivelmente, osteoartrite precoce. (Impresso com autorização do Dr. Gregory Chang.)

Os pacientes com doença renal, submetidos a injeção intravenosa de gadolínio, podem desenvolver fibrose sistêmica nefrogênica (FSN). (Ver também seção Fibrose Sistêmica Nefrogênica no Cap. 267.) Quando os rins não conseguem eliminar eficazmente o gadolínio, este provoca fibrose em muitos tecidos, incluindo pele, músculo, coração, nervos e pleura. Até hoje, a FSN foi reportada somente em pacientes com insuficiência renal crônica ou aguda aos quais foi administrado gadolínio por via intravenosa. As alterações na pele devido a FSN são normalmente bilaterais e simétricas, envolvendo inicialmente as extremidades e o tronco. Essas alterações podem mimetizar esclerose sistêmica, mas, ao contrário desta, a face é normalmente poupada. Se a função renal melhorar, as lesões na pele podem estabilizar ou melhorar, embora em alguns pacientes possam progredir, afetando a mobilidade e causando dor grave.

A injeção de gadolínio diluído na articulação (artrografia direta por ressonância magnética) é útil no delineamento de estruturas para determinar se existe dano morfológico. Normalmente a injeção é realizada através de orientação fluoroscópica ou ultrassonográfica. Essa técnica é particularmente eficaz na visualização de pequenas estruturas como a cartilagem do quadril ou do ombro se não existir derrame articular. Também é útil na demonstração de ruptura das estruturas do tecido mole que normalmente impedem a comunicação entre os compartimentos articulares, como o manguito rotador, a fibrocartilagem triangular do pulso e os ligamentos das várias articulações. Novas técnicas que permitem acessar a imagem quase em tempo real, bem como o desenvolvimento de agulhas compatíveis com RM, permitem atualmente que uma variedade de procedimentos percutâneos possa ser feita diretamente sob a orientação de RM.

Cintilografia

A cintilografia representa, pela sua própria natureza, uma imagem fisiológica, pois resulta da classificação fisiológica de substâncias com radionuclídeos emissores de radiação gama e utiliza detectores sob a forma de câmaras-gama, organizadas em uma configuração planar ou circunferencial, de forma a determinar a distribuição de radionuclídeo dentro do tecido. A cintilografia pode fornecer uma avaliação global de marcadores anômalos ou ser utilizada numa abordagem direcionada (Fig. 258-8). As imagens fornecem normalmente elevado contraste do tecido, mas apresentam uma relativamente baixa resolução espacial. Os agentes normalmente utilizados são vários, entre eles as hemácias marcadas para avaliar a corrente sanguínea; agentes que refletem o metabolismo ósseo (tecnécio-99m metilenodifosfonato [Tc-MDP]); agentes que refletem o metabolismo da glicose (flúor-18 desoxiglicose [18-FDG]), no caso da PET/TC; e agentes que se concentram em locais de inflamação, tais como leucócitos autólogos marcados com ^{111}In (índio) e ^{67}Ga-citrato (gálio). As aplicações clínicas incluem a detecção de uma série de malignidades, osteomielite, oclusão vascular, doença infecciosa multifocal, doenças inflamatórias como AR, vasculite, doença inflamatória intestinal, sarcoidose, febre de origem desconhecida e infecção de próteses articulares.

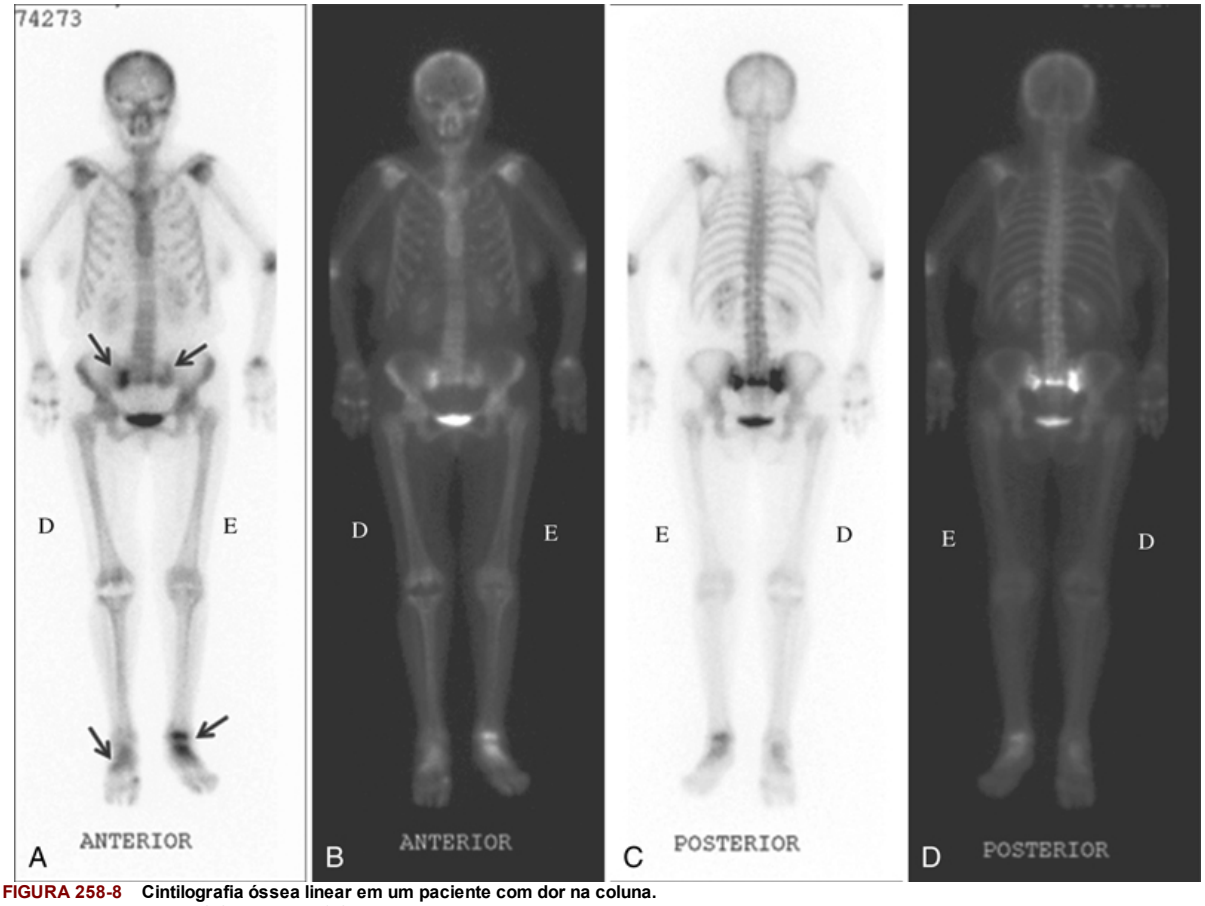

FIGURA 258-8 Cintilografia óssea linear em um paciente com dor na coluna.
Imagens tardias anterior (**A**) e posterior (**B**) do esqueleto axial e apendicular demonstram absorção aumentada do marcador na região do sacro, tornozelo esquerdo e meio do pé (*setas*). As radiografias de seguimento confirmaram a presença de fraturas bilaterais do sacro. Note que é normal a concentração do marcador na localização esperada da bexiga. As cintilografias ósseas proporcionam um método sensível mas não específico na avaliação do esqueleto apendicular e axial. A absorção aumentada nos pés neste paciente foi atribuída a alteração degenerativa.

A medicina nuclear tradicional utiliza a emissão de fóton único como resultado da desintegração nuclear. A informação pode ser apresentada recorrendo a imagem planar através de uma única (ou várias) câmara estenopeica ou apresentada tomograficamente de forma semelhante à TC (tomografia computadorizada por emissão de fótons únicos [SPECT, do inglês, *single-photon emission computed tomography*]). A cintilografia óssea utiliza Tc-MDP como marcador radioativo. O isótopo desloca-se para zonas de elevada atividade óssea ou de alto fluxo vascular, bem como zonas de depósito de cálcio ou osso. As cintilografias ósseas em três fases são obtidas a partir de diferentes intervalos após a injeção, refletindo a fase vascular inicial, a fase de irrigação intermediária e a fase final. Cada fase permite uma melhor caracterização da doença. A absorção anômala do marcador é vista em zonas de inflamação, infecção, neoplasma, osteonecrose e fratura. A imagem identifica a localização das lesões no esqueleto, mas não é específica.

A tomografia por emissão de pósitrons detecta dois raios gama de 511-KEV produzidos simultaneamente após aniquilação entre um pósitron e um elétron para localizar a distribuição do radionuclídeo. A detecção quase em simultâneo dos fótons (“em coincidência”) fornece uma estimativa da origem da concentração do marcador. Os novos *scanners* PET são muitas vezes utilizados em conjunto com TC ou RM com o intuito de obter uma resolução espacial melhorada, de permitir a avaliação precisa da atenuação do tecido mole, de obter imagens anatômicas de alta qualidade da atividade metabólica anômala e de quantificar a atividade metabólica.[9] A combinação de PET-TC ou PET-RM proporciona imagens anatômicas de alta qualidade da atividade metabólica anômala e pode até fornecer mapas muito detalhados da atividade inflamatória nos pacientes com doença reumática.[10] Os resultados até esta data têm sido promissores e espera-se que possam fornecer uma avaliação pormenorizada da resposta aos MARMDs nos pacientes com artrite inflamatória.

Referências Gerais

1. Haavardsholm EA, Lie E, Lillegraven S. Should modern imaging be part of remission criteria in rheumatoid arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26:767–785.
2. Kang T, Horton L, Emery P, et al. Value of ultrasound in rheumatologic diseases. *J Korean Med Sci*. 2013;28:497–507.
3. Sofka CM. Tracking rheumatic disease through imaging. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39:633–644.
4. Desai MA, Peterson JJ, Garner HW, et al. Clinical utility of dual energy CT for evaluation of tophaceous gout. *Radiographics*. 2011;31:1365–1375.
5. Mandl P, Kurucz R, Niedermayer D, et al. Contributions of ultrasound beyond clinical data in assessing inflammatory disease activity in rheumatoid arthritis: current insights and future prospects. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:2136–2142.
6. Rowbotham EL, Wakefield RJ, Granger AJ. The technique and application of ultrasound in the diagnosis and management of inflammatory arthritis. *Semin Musculoskel Radiol*. 2012;16:360–366.
7. Palmer AJR, Brown CP, McNally EG, et al. Non-invasive imaging of cartilage in early osteoarthritis. *Bone Joint J*. 2013;95-B:738–746.
8. McQueen FM. MRI in rheumatoid arthritis: a useful tool for the clinician? *Postgrad Med J*. 2014;90:332–339.
9. Yamashita H, Takahashi H, Kubota K, et al. Utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for early diagnosis and evaluation of disease activity of relapsing polychondritis: a case series and literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1482–1490.
10. Gotthardt M, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, et al. Imaging 0f inflammation by PET, conventional scintigraphy and other imaging techniques. *J Nucl Med Technol*. 2013;41:157–169.

Estrutura e função do tecido conjuntivo

Suneel S. Apte

Os tecidos conjuntivos desempenham principalmente um papel mecânico ou estrutural. Correspondem normalmente aos tecidos esqueléticos ou osteoarticulares, como osso, cartilagem, tendão, ligamento, fáscia, disco intervertebral e estruturas como a sinóvia e o menisco fibrocartilaginoso, embora o tecido adiposo também esteja incluído (Tabela 259-1). No entanto, todas as vísceras, glândulas e tecido vascular e nervoso contêm quantidades variáveis de elementos de tecido conjuntivo que mantêm as corretas relações espaciais entre as suas células, que as organizam em unidades funcionais e que fornecem um esqueleto fibroso interno ou cápsula protetora externa. Estes elementos de tecido conjuntivo compõem essencialmente a matriz extracelular (MEC), que é organizada como membrana basal ou matriz intersticial. Alguns exemplos incluem fibras elásticas na aorta e pulmões que medeiam a dilatação e constrição, a membrana basal glomerular responsável pela filtração e o endoesqueleto fibroso que liga as válvulas coronárias e transmite a contração miocárdica. De fato, as válvulas coronárias e as cordas tendinosas possuem estruturas regionais semelhantes às da cartilagem e dos tendões.

Tabela 259-1

Diversidade dos tecidos conjuntivos

ESTRUTURA	FUNÇÃO	CÉLULAS	COMPONENTES-CHAVE DA MATRIZ
Tecido adiposo	Reserva energética Proteção física	Adipócitos, fibroblastos, células endoteliais	Colágeno tipo I, colágeno tipo III, microfibrilas, colágeno tipo IV, laminina
Membranas basais	Suporte epitelial Polaridade celular Barreira de filtração Transparência (ocular)	Células epiteliais e endoteliais, miotubos, adipócitos, fibras do cristalino	Colágeno tipo IV, laminina, nidogênios, perlecano
Osso	Suporte estrutural Hematopoiese Armazenamento de minerais	Osteoblastos, osteoclastos, osteócitos	Colágeno tipo I, osteocalcina, sialoproteína óssea, hidroxiapatita
Cartilagem	Crescimento ósseo Movimento articular Transmissão de carga	Condrócitos	Colágeno tipo, agrecano
Derme	Elasticidade e resistência	Fibroblastos	Colágeno tipo I, elastina
Ligamento	Liga o osso ao osso	Fibroblastos	Colágeno tipo I, SLRPs
Tendão	Liga o músculo ao osso	Fibroblastos	Colágeno tipo, SLRPs, fibrilinas
Estroma visceral	*Scaffold* interno e cápsula	Fibroblastos	Colágeno tipo I, colágeno tipo III, versicano, fibronectina
Sinóvia	Produz líquido sinovial	Fibroblastos, macrófagos	Colágeno tipo I, colágeno tipo III
Parede vascular	Barreira, retração elástica	Endotélio, células vasculares do músculo liso	Colágeno tipo III, colágeno tipo IV, elastina, fibrilinas, fibulinas, versicano

SLRP = pequenas proteínas ricas em leucina.

Além do seu papel estrutural, os tecidos conjuntivos estão envolvidos no armazenamento e ativação de fatores de crescimento, citocinas e morfógenos. Algumas moléculas do tecido conjuntivo medeiam a inflamação quando liberadas intactas ou podem adquirir novas propriedades como fragmentos derivados de proteolíticos (matriquinas).[1]Os tecidos conjuntivos como as células estaminais mesenquimais (CEM) provenientes do osso, cartilagem e tendão são sujeitos a expansão e diferenciação durante o crescimento, reparação e regeneração e são terapeuticamente úteis. O osso contribui para a homeostase do cálcio e do fosfato. Uma perspectiva generalizada do tecido conjuntivo é, desse modo, crucial para a compreensão da complexa apresentação clínica de alterações hereditárias do tecido conjuntivo, das vias de reparação e regeneração do tecido e da patogênese das patologias degenerativas e autoimunes.

Células do tecido conjuntivo, matriz extracelular e biomecânica tecido-específica

Os tecidos conjuntivos englobam células, normalmente provenientes da mesoderme ou da região craniofacial, derivadas a partir da crista neural e da matriz extracelular que elas secretam e se reúnem em volta delas. As propriedades morfológicas e biossintéticas únicas das várias células originam osteoblastos, osteoclastos e osteócitos (no osso); condrócitos (na cartilagem) e tenócitos (nos tendões), bem como fenótipos variados tais como células de fibrocartilagem (no disco intervertebral, algumas inserções tendinosas e ligamentares e articulação do menisco).

Os condrócitos alteram o seu perfil biossintético à medida que se diferenciam em condrócitos hipertróficos na placa de crescimento cartilaginoso, promovendo um processo de regulação negativa da expressão do agrecano e colágeno tipo II e sintetizando colágeno X como um produto especializado.[2] À medida que a placa de crescimento vai se transformando em osso, as células hipertróficas morrem, os vasos sanguíneos invadem a cartilagem, e a matriz da cartilagem é gradualmente substituída por osso. Os fibroblastos que secretam colágeno como produto principal são as células dominantes nos tendões, fáscia, ligamentos e derme. A MEC abundante dos tecidos conjuntivos é a sua principal característica, mas, em outros tecidos e órgãos, os fibroblastos estão relativamente quiescentes e a MEC intersticial é menos organizada e menos abundante. No entanto, sob estímulos apropriados, os fibroblastos convertem-se em miofibroblastos biossinteticamente ativos e altamente contráteis, associados a cicatrizes hipertróficas e fibrose.

Durante o desenvolvimento embrionário, células indiferenciadas do tecido conjuntivo (células mesenquimais) produzem uma MEC hidratada, temporária e frouxa, ideal para a migração, ramificação e dobramento (*folding*) de células individuais e de coletivos de células, tais como as placas epiteliais. À medida que a embriogênese avança, a MEC temporária é remodelada por proteinases que degradam a matriz e substituída por tecidos conjuntivos especializados, cujas propriedades mecânicas[3] são mais adequadas ao suporte de peso, locomoção e estresse circulatório aumentado. Essa capacidade de suportar uma força mecânica aumentada não acontece nas formas mais graves das alterações hereditárias dos tecidos conjuntivos que afetam o vaso, osso ou cartilagem e resultam em morte neonatal, juvenil ou em adultos jovens.

Os tecidos conjuntivos detectam o e adaptam-se ao seu meio ambiente mecânico. A resposta anabólica de muitos tecidos conjuntivos a níveis ótimos de estresse mecânico é atualmente reconhecida como um fator crucial e positivo para a saúde. Esse conceito está personificado na lei de remodelação óssea de Wolff, segundo a

qual a remodelação óssea dá-se em resposta às cargas mecânicas. A composição de tecidos conjuntivos específicos reflete adaptações em resposta ao seu meio ambiente mecânico ou a necessidades de outras funções especializadas. Por exemplo, a cartilagem articular e outras cartilagens hialinas englobam agregados de proteoglicanos que provocam uma pressão e uma rede de fibras de colágeno tipo II que as reprime, contribuindo para uma força compressiva e absorção de impacto.[4] A área superficial da cartilagem articular, pelo contrário, é rica em fibras de colágeno que estão dispostas em paralelo à superfície para resistir a excessos de força. Uma glicoproteína mucinosa, a lubricina, presente nas superfícies articulares, assegura o baixo coeficiente de fricção das articulações sinoviais. Nos tendões, o principal componente da MEC é o colágeno tipo I, que possui uma força tênsil elevada, mas, no osso, um composto de colágeno tipo I e hidroxiapatita de cálcio proporciona força tênsil e compressiva. O mecanismo de contração do músculo esquelético relaciona-se com a ligação pelo complexo distrofina-glicoproteína à membrana basal do músculo e, através de conjuntos hierárquicos de matriz intersticial (endomísio, perimísio e epimísio), aos tendões e finalmente ao osso, transmitindo assim eficazmente as forças de contração do músculo.[5] No disco intervertebral, o núcleo pulposo é rico em proteoglicanos, os quais exercem uma pressão que é restringida pelas lamelas concêntricas envolventes do colágeno fibrilar no anel fibroso. Essa estrutura absorve as cargas verticais na coluna enquanto limita a deformação do núcleo pulposo. A relação entre os diferentes tecidos conjuntivos apresenta transições estruturadas, salientadas pela fibrocartilagem articular presente nos locais de inserção do tendão e pelas fibras de Sharpey que integram de forma contínua o colágeno do perimísio das fibras musculares com colágeno no osso. No menisco do joelho, as células e a MEC do terço interno são cartilaginosas com abundantes proteoglicanos. Enquanto as células do terço exterior, que é vascular e associado aos ligamentos, são fibroblásticas, com uma correspondente predominância de colágeno fibrilar, as células e a MEC do terço central possuem um fenótipo intermediário de fibrocondrócito.

Principais componentes da matriz extracelular

A matriz extracelular é composta por colágenos; hialuronatos (HA) glicosaminoglicanos (GAGs); proteoglicanos; várias glicoproteínas; fosfoproteínas (principalmente nos ossos e dentes) e proteínas específicas da matriz celular, tais como tromboespondina, tenascina e periostina, que regulam as funções celulares através da MEC mas que não possuem um papel estrutural. A distribuição das moléculas de MEC e das macromoléculas é rigorosamente regulada de forma a atingir determinados microambientes que controlam a proliferação, diferenciação, polaridade e migração das células e que fornecem nichos para as células estaminais pós-natal. Os colágenos, as proteínas mais abundantes do corpo, englobam várias moléculas distintas, cada uma contendo pelo menos um domínio helicoidal triplo composto por cadeias α com uma sequência repetida de Gli-X-Y. Vinte e oito tipos diferentes de colágeno são formados a partir dos produtos de mais de 40 genes codificados pelas cadeias α de colágeno. A presença de glicina, o menor aminoácido em cada terceira posição, permite a formação da tripla- hélice; a prolina, frequentemente modificada para formar hidroxiprolina na posição Y, assegura a estabilidade da tripla-hélice. Os colágenos fibrilares (p. ex., tipos I a III, V, XI) possuem longas regiões de tripla-hélice (colagenosas), pelo que formam estruturas semelhantes a bastões. Enquanto o colágeno tipo I, o mais abundante e disseminado, é um heterotrímero com duas cadeias α1 (I) e uma cadeia α2 (I), os colágenos tipo II e tipo III são homotrímeros com uma cadeia α1 (II) e uma cadeia α1 (III), respectivamente. As mutações das cadeias do colágeno tipo I provocam a maioria dos casos de osteogênese imperfeita (Cap. 260) e podem, ocasionalmente, provocar também subtipos raros da síndrome de Ehlers-Danlos (SED) (Cap. 260). As triplas-hélices dos colágenos não fibrilares são mais curtas e intercaladas por interrupções da sequência de Gly-X-Y ou por domínios colagenosos que introduzem regiões flexíveis. Os colágenos tipos XIII, XVII, XXIII e XXV são proteínas transmembranares. Os colágenos fibrilares são sintetizados como pró-colágenos possuindo volumosos pró-peptídeos terminais. A dobra (*folding*) da tripla-hélice ocorre intracelularmente e é reproduzida do C-terminal ao N-terminal para formar triplas-hélices homotriméricas ou heterotriméricas. Os pró-peptídeos são removidos em seguida por proteinases específicas, resultando em tropo-colágeno que pode ser reunido em fibrilas firmemente reunidas e com uma estrutura quaternária. A impossibilidade de remover o pró-peptídeo N do colágeno tipo I prejudica o agrupamento e conduz a tipos específicos de SED com uma fragilidade grave da pele (tipo VIIc ou *dermatosparaxis*). Enquanto o colágeno tipo I é o maior componente do osso, derme, tendões, ligamentos e esclerótica do olho, o colágeno tipo III encontra-se de forma abundante na pele, pulmões e parede de vasos, o que explica a associação de genes que codificam estes colágenos à osteogênese imperfeita e SED vascular (também conhecida por tipo IV). O colágeno tipo II, em conjunto com quantidades menores de colágenos tipo IX e tipo XI, predomina na cartilagem, vítreo ocular e núcleo pulposo do disco intervertebral; as mutações de qualquer um desses colágenos podem causar síndrome de Stickler (uma tríade de anomalias na cartilagem, olhos e ouvidos). As fibrilas de colágeno podem ser constituídas por mais de um tipo de colágeno; por exemplo, o colágeno tipo V encontra-se nas fibrilas heterotípicas em conjunto com o colágeno tipo I e é necessário para a nucleação da fibrilogênese para formar grandes fibrilas de colágeno tipo I.

As membranas basais são formadas a partir do colágeno tipo IV com um conteúdo significativo de laminina, nidogênio e de sulfato de heparina proteoglicano (perlecano), que também é um importante componente da cartilagem. As membranas basais desempenham papéis importantes na regulação do transporte molecular, como na filtração glomerular, e na criação e manutenção da polaridade epitelial. O colágeno tipo VI encontra-se amplamente distribuído como microfibrilas em forma de cordão que formam matrizes pericelulares nos fibroblastos e que, ao longo das fibrilas de ancoragem de colágeno tipo VII, ligam as membranas basais à MEC intersticial. O ácido hialurônico (hialuronano), um polímero com unidades repetidas de dissacarídeos, pode atingir um peso molecular na ordem dos milhões de dáltons. É um componente-chave da matriz da cartilagem, da matriz pericelular de muitos tipos de células e um mediador da inflamação. Os proteoglicanos são caracterizados pela ligação covalente dos glicosaminoglicanos, como a condroitina, o heparano e o sulfato de queratano, a uma proteína central. O agrecano e o versicano são proteoglicanos grandes de sulfato de condroitina que formam agregados enormes com o hialuronano nos condrócitos ou nas células do núcleo pulposo e fibroblastos, respectivamente. Por outro lado, algumas pequenas proteínas ricas em leucina (SLRPs, do inglês, *small leucine repeat-rich proteins*), como decorina, biglicano e lumicano, são proteoglicanos que podem apresentar apenas uma ou duas cadeias de glicosaminoglicanos. Essa classe de moléculas, que também inclui a fibromodulina, interage com as fibrilas de colágeno como agente de ligação e regula o diâmetro das fibrilas. Foi demonstrado que têm a capacidade para se ligarem ao fator transformador de crescimento-β (TGF-β) e que, quando liberadas do tecido conjuntivo, enviam sinais de alerta ao sistema imunológico. Durante o processo de regeneração do tecido conjuntivo, a fibrina e a fibronectina proporcionam uma MEC transitória para a migração celular, diferenciação e outros aspectos do processo de reestruturação.

As fibras elásticas são formadas pela coacervação de um precursor solúvel denominado tropoelastina. A formação das fibras elásticas é orientada por microfibrilas teciduais que são formadas a partir de três glicoproteínas grandes denominadas fibrilinas.[6] A fibrilina-1 é abundante na aorta, zona ocular e pericôndrio do osso; quando sofre mutações (síndrome de Marfan) (Cap. 260) provoca aneurismas, ectopia *lentis* e crescimento excessivo do esqueleto. As mutações da fibrilina-2 causam síndrome de Beals, tendo como principais características o crescimento excessivo do esqueleto e contraturas dos membros, mas normalmente não apresenta problemas graves cardíacos ou oculares. A rede elástica fibra-microfibrila contém também versicano, glicoproteínas associadas a microfibrilas, proteínas latentes de ligação TGF-β e fibulinas. A *cutis laxa*, que afeta inicialmente a pele, mas também pode afetar a parede dos vasos e os órgãos internos, pode ser causada por mutações na elastina e fibulina-5.

A maioria das moléculas da MEC são sujeitas a uma ou mais modificações pós--translacionais. Estas incluem formação enzimática de pontes de dissulfeto intra e intercadeias, fosforilação e vários tipos de glicosilação, incluindo a adição de glicosaminoglicano (ligado a N e O) como a condroitina, o queratano ou sulfato de heparano. Enquanto os açúcares ligados a N em algumas proteínas são essenciais no dobramento e secreção das proteínas, as cadeias de glicosaminoglicanos (GAGs) apresentam propriedades biofísicas cruciais (tais como as do agrecano) e medeiam as interações intermoleculares. Durante a sua biossíntese, o colágeno é sujeito a hidroxilação através das enzimas lisil e prolil-hidroxilases. Alguns resíduos lisil e hidroxilisil são modificados extracelularmente pela lisil oxidase e formam ligações cruzadas estáveis entre moléculas de colágeno adjacentes, o que fortalece o osso, tendões e pele.[7] Os defeitos genéticos, que afetam as enzimas modificadoras de colágeno ou as subunidades dos complexos moleculares em que operam, conduzem a formas recessivas várias de osteogênese imperfeita ou SED. O ácido L-ascórbico é um cofator na lisil hidroxilase e na prolil hidroxilase e estimula a síntese de pró-colágeno. A insuficiência nutricional desse ácido provoca escorbuto ao reduzir a síntese de colágeno, a estabilidade da tripla-hélice e a ligação cruzada (*cross-linking*) de tropocolágeno. O latirismo (uma doença neurotóxica atualmente rara) é causado pela ingestão excessiva de β-aminopropionitrilo, que inibe a formação de aldeídos de lisina mediada pela lisil oxidase, provocando fragilidade do tecido conjuntivo; esses aldeídos são os precursores das principais ligações cruzadas de colágeno e elastina. O cobre é um cofator da lisil oxidase, e sua deficiência pode também provocar latirismo.

Interações da matriz celular na regulação do tecido conjuntivo

Os receptores celulares da MEC medeiam as interações célula-matriz que asseguram a transmissão de força das células para a MEC;[8] a reciprocidade dinâmica entre células e MEC é crucial na avaliação do meio ambiente e nas respostas adaptativas. Os receptores proporcionam *feedback* às células com relação à qualidade, conteúdo ou propriedades mecânicas da matriz (transdução de sinais do interior para o exterior) de forma a gerar respostas apropriadas, incluindo proliferação ou migração celular, ou provocar síntese alterada da MEC ou degradação. De forma diferente, os sinais citoplasmáticos podem alterar as interações célula-matriz (transdução de sinais do exterior para o interior). As integrinas são um grupo amplo de receptores heterodiméricos com preferências distintas de ligação que englobam as subunidades α e β e

que possuem domínios citoplasmáticos curtos. As integrinas são fundamentais na ligação de fibronectina, que por sua vez influencia substancialmente a agregação de colágeno, fibrilinas e ativação do TGF-β. A sinalização intracelular ativa integrinas para promover uma ligação de alta afinidade às proteínas da MEC; a ligação de proteínas da MEC através de sequências específicas de ligação à integrina, como a sequência Arg-Gli-Asp, dá origem ao agrupamento de complexos de adesão celular e sinalização intracelular que, entre diversos efeitos, pode provocar a produção de citocinas inflamatórias. A integrina αvβ6 transmite tração celular à ligação matriz latente do TGF-β, expondo o fator de crescimento ativo. Dado que a ligação e disseminação dos osteoclastos às superfícies ósseas estão dependentes de $\alpha_V\beta_3$, isso tem sido um alvo no tratamento da osteoporose (Cap. 243), através da utilização de antagonistas químicos ou anticorpos bloqueadores. Os sindecanos são proteoglicanos transmembranas de sulfato de heparano que funcionam como correceptores junto de receptores da MEC de alta afinidade, como as integrinas. Os receptores do domínio discoidina (DDR) são receptores da tirosina quinase que se ativam através da ligação a colágeno nativo de tripla-hélice.[9] DDR1 e DDR2 ligam-se aos colágenos fibrilares tipos I a III e ao colágeno tipo V. O colágeno tipo IV ativa DDR1, mas não DDR2, ao passo que o colágeno do tipo X ativa DDR2. Devido à sua estrutura abrangente, ampla modificação pós-translacional e exposição a numerosos sítios de ligação, as moléculas da MEC (como os colágenos, fibrilinas e a fibronectina, proteína clássica de ligação) ligam-se a múltiplos tipos de receptores. Entre as várias moléculas de ligação ao hialuronano na superfície celular, incluindo a hialuronano sintase, o CD44 é um receptor de hialuronano importante que desempenha um papel na construção da matriz pericelular e na inflamação.

Redes da matriz extracelular e patologia dos tecidos conjuntivos

As moléculas e macromoléculas da matriz extracelular são agrupadas de forma a constituírem complexos e redes de maior ordem (supramolecular) cuja composição e geometria variadas aumentam a diversificação dos tecidos conjuntivos. Exemplo disso são as fibrilas de colágenos, dispostas paralela e amplamente cruzadas, que conferem uma grande força tênsil aos tendões, ligamentos e osso, quer pela disposição multidirecional ou "entrelaçada" do colágeno na derme, que tanto permite como restringe o movimento multiaxial, quer pelas lamelas elásticas concêntricas e pregueadas de colágeno na aorta, que regulam a hemodinâmica. No olho, as fibras de colágeno dispostas de forma ortogonal no estroma e a estrutura reticular do colágeno tipo VIII na membrana de Descemet permitem transparência e são críticas para uma visão normal.

A cartilagem e o núcleo pulposo da MEC englobam grandes agregados de hialuronano e agrecano, com centenas de moléculas de agrecano ligadas a cada polímero de hialuronano através do seu domínio N-terminal, permitindo que o domínio C-terminal fique livre para as interações com as fibrilinas, fibulinas e outras redes da MEC. Cada molécula de agrecano tem aproximadamente 100 cadeias de sulfato de condroitina e várias cadeias de sulfato de queratano. Sua alta densidade de carga fixa cria um ambiente osmótico que favorece a retenção de água e restringe o fluxo de água na cartilagem. Através da ligação de hialuronano aos receptores celulares de superfície, a rede agrecano-hialuronano é conservada pelo condrócito como uma matriz pericelular exterior (ou glicocálice). Nas células do tecido conjuntivo, além dos condrócitos, as matrizes pericelulares utilizam versicano ou proteoglicanos de sulfato de heparina em vez de agrecano. A matriz pericelular ocupa a interface crucial entre as células e seu ambiente e influencia o comportamento celular. Esse é o exemplo de uma MEC provisória, pois é metabolicamente mais ativa que a matriz posteriormente removida, que é mais estável. Algum colágeno e elastina intersticial podem permanecer estáveis durante décadas.

As alterações do tecido conjuntivo advêm de anomalias congênitas que afetam células ou a MEC, bem como de disfunção celular causada por danos repetitivos, inflamação, processo metabólico ou processo de envelhecimento. Uma vez que a MEC é um componente tão importante dos tecidos conjuntivos, a maioria das alterações do tecido conjuntivo hereditárias ou adquiridas resulta de moléculas mutantes da MEC, ou de matriz insuficiente mas essencialmente normal (p. ex., osteoporose) ou de matriz depositada inapropriadamente ou em excesso (p. ex., adesões, fibroses e escleroderma). A osteoartrite (OA) envolve todas as estruturas que formam a articulação, incluindo a sinóvia e o osso subcondral, e resulta aparentemente de uma combinação de fatores genéticos e não genéticos (Cap. 262). A OA do quadril e das mãos tem um componente genético superior à OA do joelho. Dado que a função da cartilagem é absorver o impacto e distribuí-lo para o osso sem uma sobrecarga extraordinária das estruturas articulares, as variações genéticas, que afetam a congruência e alinhamento articulares ou a integridade da cartilagem ou do menisco, podem causar predisposição para a OA. Por exemplo, variações nos genes que codificam os componentes da cartilagem da MEC resultantes em condrodisplasias (Cap. 205), tais como o colágeno tipo II, tipo IX, proteína oligomérica da cartilagem ou matrilinas, têm sido associadas a uma OA precoce, sugerindo uma ligação genética e um amplo espectro entre a predisposição para OA pouco acentuada e uma condrodisplasia grave. Outra ligação genética está relacionada com os mecanismos que influenciam a formação das articulações, que estão, por sua vez, correlacionados com a associação entre o mau alinhamento da articulação e a OA. As variações nos genes associados à via de sinalização da superfamília TGF-β, incluindo *GDF5* (que codifica um morfogene necessário ao desenvolvimento articular), *ASPN* (que codifica uma proteína da MEC que liga o TGFβ) e SMAD3 (que codifica uma sinalização citoplasma-núcleo intermediária), estão associadas à OA.[10] Os fatores que afetam a distribuição de carga nas articulações, tais como rupturas de ligamento ou do menisco ou displasia do quadril, predispõem à OA. A destruição da cartilagem na artrite não é provocada pelo desgaste, mas por interações célula-matriz alteradas que conduzem a digestão enzimática. A perda de agrecano seguida por perda de SLRPs e outras moléculas da superfície das fibrilas de colágeno são mudanças iniciais que tornam as fibrilas de colágeno suscetíveis à destruição por colagenases. A perda de colágeno tipo II da cartilagem articular é considerada como uma alteração irreversível na doença articular. Qualquer que seja a agressão original, a resposta dos condrócitos ou da sinóvia pode conduzir a um círculo vicioso de destruição articular, uma vez que as células podem responder através da produção excessiva de proteases da MEC e proteases de degradação da MEC com liberação de moléculas intactas ou fragmentadas que podem posteriormente potenciar inflamação. O estudo de ratos imunes à artrite revelou um papel para a via de sinalização complementar alternativa na artrite, e as proteínas da cartilagem e seus fragmentos liberados pela degradação proteolítica podem ter efeitos complexos nas vias de sinalização complementares que conduzem tanto à ativação quanto à supressão.

As interações célula-matriz são profundamente afetadas nas distrofias musculares (Cap. 421), revelando um contínuo que é essencial na transmissão de força entre o citoesqueleto e a matriz intersticial. As mutações que afetam os componentes do complexo distrofina-glicoproteína, incluindo o distroglicano, um receptor que liga o citoesqueleto muscular à laminina na membrana basal muscular, membrana basal muscular (laminina e colágeno tipo IV) e filamentos de colágeno tipo VI na MEC, causam uma multiplicidade de distrofias musculares. Complexos específicos de adesão, tais como os hemidesmossomos na epiderme, medeiam a ancoragem nas membranas basais e na MEC intersticial inerente. Os autoanticorpos contra colágeno tipo XVII ou tipo VII ou as mutações da laminina 5 afetam os principais componentes desses complexos e conduzem a lesões cutâneas vesiculares (Cap. 439).

Proteases e *turnover* do tecido conjuntivo

Como reflexo da adaptação contínua ao seu ambiente, os tecidos conjuntivos possuem mecanismos intrínsecos que asseguram a renovação da MEC (i.e., através da conjugação de síntese e degradação). As moléculas de MEC são substratos para várias classes de proteinases, sobretudo as metaloproteinases da matriz (MMPs), MMPs da astacina tais como as BMP1 e toloides, catepsinas e desintegrinas, e metaloproteases com motivos trombospondina-1 (ADAMTS).[11] Embora essas proteinases sejam normalmente consideradas como catabólicas, algumas são também essenciais na maturação de proteínas precursoras, tais como a ADAMTS2 que extrai o amino pró--peptídeo do pró-colágeno tipos I, II e III e que se encontra em quantidade deficitária na SED tipo *dermatosparaxis*. O BMP1, que extrai os pró-peptídeos-C do pró-colágeno tipos I, II e III e que decompõe a lisil oxidase e várias outras proteínas, é deficitário em um tipo de osteogênese imperfeita recessiva. Embora a maioria das MMPs seja secretada, uma classe de MMPs tipo membranar é ligada por célula-superfície. A maioria das MMPs requer ativação proteolítica por outras MMPs ou por serinas proteinases tais como a plasmina e a furina, e são inibidas pelos inibidores de tecido das MMPs (TIMPs) e macroglobulina-α_2. Enquanto a MT1-MMP é fundamental na proteólise do colágeno tipo I no osso, a MMP-13 tem sido referida como uma importante enzima de decomposição do colágeno tipo II na artrite. As MMPs na superfície celular, tais como MT1-MMP e a desintegrina A e metaloproteinases (ADAM), são responsáveis pelo derramamento (*shedding*) do ectodomínio (liberação do ectodomínio por clivagem proteolítica) dos receptores da MEC, citocinas da superfície celular e receptores de citocinas, e em conjunto regulam uma série de situações inflamatórias e oncogênicas. ADAMTS4 e ADAMTS5, também denominadas de agrecanases-1 e -2, são proteinases que degradam o agrecano implicado na OA e, em conjunto com a MMP-13, são um alvo potencial para fármacos para esta patologia.

No entanto, MMPs, ADAMs e ADAMTSs possuem domínios catalíticos estruturalmente semelhantes e mecanismos proteolíticos zinco e cálcio-dependentes, o que faz que a inibição seletiva de qualquer proteinase dessas classes constitua um desafio. De fato, um efeito secundário importante dos inibidores da MMP utilizados nos estudos clínicos do câncer foi a rigidez e inflamação tecidual, provavelmente em resultado da reduzida síntese fisiológica do colágeno e de outras proteínas da MEC. Entre outras proteinases, a catepsina K produzida por osteoclastos é ativa em pH ácido, ao contrário das MMPs, e portanto assimila de forma eficiente o colágeno do osso na interface ácida osteoclasto-osso. A elastase neutrofílica (uma serina proteinase), MMP-9 e MMP-12 (metaloelastase) podem decompor a elastina. A proteólise das proteínas da MEC pode liberar fragmentos bioativos (matriquinas), tais como endostatina (do colágeno tipo XVIII) ou endorepelina (do perlecano), que são antiangiogênicos; alguns fragmentos de fibronectina liberados na OA são pró-inflamatórios. Os anticorpos de hidroxiprolina que reconhecem os fragmentos da MEC com terminações clivadas específicas (anticorpos neoepítopos), bem como fragmentos de colágeno com ligações cruzadas liberados pela atividade proteolítica, são biomarcadores úteis da síntese do osso e da cartilagem.

Envelhecimento do tecido conjuntivo

Algumas características visíveis do envelhecimento resultam não só da senescência celular, mas também da síntese reduzida da MEC e catabolismo aumentado, bem como de uma maior fragilidade do tecido conjuntivo. Isso conduz, por exemplo, a redução da massa óssea ou osteoporose; redução e perda das propriedades elásticas da MEC cutânea, visíveis sob a forma de rugas e flacidez da pele; volume reduzido dos discos intervertebrais e maior fragilidade capilar. A perda de HA e GAGs reduz a hidratação do tecido, e a perda de colágeno e elastina reduz a força tênsil e a elasticidade, respectivamente. Os produtos da proteólise da MEC estimulam a liberação pelas células de radicais livres e citocinas que, posteriormente, aceleram a decomposição da MEC ou conduzem a morte celular. Fatores extrínsecos, como queimaduras solares e radiação ultravioleta, induzem as citocinas que aceleram esse processo. Além disso, o envelhecimento do colágeno pode ser alvo de uma ligação cruzada pela reação de Maillard, principalmente quando os níveis de glicose estão elevados, resultando na sua modificação por produtos finais da glicação avançada (AGE, do inglês, *advanced glycation end products*), que tornam o colágeno inflexível, alteram a taxa de síntese e afetam a ligação aos receptores da matriz.[12] Foi demonstrado que a ligação dos AGE a um receptor celular conduz a disfunção celular, estresse oxidativo e inflamação.

Em resumo, o tecido conjuntivo fornece a estrutura do sistema musculoesquelético e um *scaffold* estrutural para os órgãos internos, ao mesmo tempo que funciona como depósito de fatores de crescimento, citocinas e células estaminais. As patologias hereditárias do tecido conjuntivo podem alterar estas funções de formas específicas. As alterações adquiridas, como a OA e a fibrose, refletem alteração de diversas redes e vias de sinalização fisiológicas com predomínio das alterações das interações célula-matriz.

Referências Gerais

1. Frey H, Schroeder N, Manon-Jensen T, et al. Biological interplay between proteoglycans and their innate immune receptors in inflammation. *FEBS J*. 2013;280:2165–2179.
2. Fosang AJ, Beier F. Emerging frontiers in cartilage and chondrocyte biology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25:751–766.
3. Nandadasa S, Foulcer S, Apte SS. The multiple complex roles of versican and its proteolytic turnover by ADAMTS proteases during embryogenesis. *Matrix Biol*. 2014;35:34–41.
4. Heinegard D, Saxne T. The role of the cartilage matrix in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:50–56.
5. Carmignac V, Durbeej M. Cell-matrix interactions in muscle disease. *J Pathol*. 2012;226:200–218.
6. Baldwin AK, Simpson A, Steer R, et al. Elastic fibres in health and disease. *Expert Rev Mol Med*. 2013;15:e8.
7. Byers PH, Pyott SM. Recessively inherited forms of osteogenesis imperfecta. *Annu Rev Genet*. 2012;46:475–497.
8. Ross TD, Coon BG, Yun S, et al. Integrins in mechanotransduction. *Curr Opin Cell Biol*. 2013;25:613–618.
9. Fu HL, Valiathan RR, Arkwright R, et al. Discoidin domain receptors: unique receptor tyrosine kinases in collagen-mediated signaling. *The J Biol Chem*. 2013;288:7430–7437.
10. Sandell LJ. Etiology of osteoarthritis: genetics and synovial joint development. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:77–89.
11. Gargiulo S, Gamba P, Poli G, et al. Metalloproteinases and metalloproteinase inhibitors in age-related diseases. *Curr Pharm Des*. 2014;20:2993–3018.
12. Semba RD, Nicklett EJ, Ferrucci L. Does accumulation of advanced glycation end products contribute to the aging phenotype? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65:963–975.

Doenças hereditárias do tecido conjuntivo

Reed E. Pyeritz

Mucopolissacaridoses

Definição

Os proteoglicanos são componentes da matriz extracelular (MEC) e da superfície das células, e estão entre as maiores e mais complexas moléculas humanas. Os proteoglicanos consistem em um núcleo proteico ao qual estão ligados covalentemente glicosaminoglicanos (GAGs; anteriormente chamados de mucopolissacarídeos) de vários tipos: sulfato de dermatano, sulfato de heparano, sulfato de queratano e sulfato de condroitina. Essas quatro moléculas poliméricas são clivadas de seus núcleos proteicos nos lisossomos; posteriormente, elas, juntamente com o ácido hialurônico (um GAG sem um núcleo proteico), são catabolizadas nos lisossomos de um modo-padrão por mais de uma dezena de enzimas. Os defeitos genéticos em qualquer uma dessas enzimas leva ao acúmulo de metabólitos dos GAGs nos lisossomos, com interferência drástica na fisiologia celular. Os fenótipos resultantes de deficiências destas enzimas catabólicas são denominados *mucopolissacaridoses* (MPSs) e são classificados em sete tipos (Tabela 260-1). Várias outras doenças de depósito, denominadas *mucolipidoses* (MLs), são causadas por um defeito genético na modificação pós-traducional das enzimas lisossomais e compartilham características com as MPS.

Tabela 260-1

Mucopolissacaridoses e mucolipidoses

TIPO	EPÔNIMO OU NOME COMUM	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	HERANÇA	OMIM*	DEFEITO ENZIMÁTICO
MPS IH	Síndrome de Hurler	DM e baixa estatura; RM; opacificação da córnea; HS; doença cardíaca; morte na infância	AR	252800	α-L-Iduronidase
MPS IS	Síndrome de Scheie	Fácies grosseiras; articulações rígidas; opacificação da córnea; doença da válvula aórtica; inteligência e tempo de vida normais	AR	252800	α-L-Iduronidase
MPS II	Síndrome de Hunter	Forma grave: fácies grosseira, DM, e baixa estatura; HS; RM; ausência de turvação corneana; morte no final da adolescência Forma leve: fácies grosseira, baixa estatura; inteligência normal; sobrevida a vida adulta	XL	309900	Iduronato sulfatase
MPS III	Sanfilippo A	RM grave e hiperatividade; alteações somáticas leves	AR	252900	Heparano *N*-sulfatase
MPS III	Sanfilippo B	Mesmo que a MPS IIIA	AR	252920	α-*N*-Acetilgalactosaminidase
MPS III	Sanfilippo C	Mesmo que a MPS IIIA	AR	252930	Acetil-coenzima A: α-glucosaminide acetiltransferase
MPS III	Sanfilippo D	Mesmo que a MPS IIIA	AR	252940	*N*-acetilglicosamina 6-sulfatase
A MPS IV-A	Morquio A	Baixa estatura e displasia esquelética distintas com hipoplasia odontoide e mielopatia; turvação corneana; inteligência normal; doença cardíaca valvular	AR	253000	Galactose 6-sulfatase
MPS IVB	Morquio B	Mesmo que a MPS IV-A	AR	253010	β-Galactosidase
MPS VI	Maroteaux-Lamy	DM e baixa estatura; turvação corneana; inteligência normal, estenose aórtica; inclusões leucocitárias; hidrocefalia na forma grave	AR	253200	*N*-acetilgalactosamina
MPS VII	Síndrome de Sly	DM; HS; amplamente variáveis, incluindo RM	AR	253220	β-Glicuronidase
MPS IX	—	Baixa estatura; massas de tecido mole periarticular	AR	601492	Hialuronidase
Ml II	Doença da célula-I	Semelhante, embora mais grave do que a MPS IH, mas com inclusões celulares; ausência de mucopolissacaridúria	AR	252500	UDP-*N*-acetilglicosamina: enzima lisossômica *N*-acetilglicosaminil-1-fosfotransferase
Ml III	Polidistrofia pseudo-Hurler	Baixa estatura e DM leve; articulações rígidas, leve RM; sobrevida a vida adulta	AR	252500	Mesmo que ML II, artropatia, fácies grosseira, variável, porém mais leve

AR = autossômica recessiva; DM = disostose múltipla; HS = hepatosplenomegalia; RM = retardo mental; XL = ligado ao X.

* Entradas em Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine. Baltimore: Johns Hopkins University. http://omim.org.

Epidemiologia

Todas as MPS são raras, cada uma com uma incidência de um caso ou menos por 100.000 nascimentos, sem predileção étnica.

Biopatologia

Com exceção da MPS II (síndrome de Hunter), que é ligada ao cromossomo X, cada um desses distúrbios é autossômico recessivo. Todas as MPSs são causadas por uma deficiência de uma enzima lisossomal única, responsável por uma etapa específica no metabolismo dos GAGs. O catabolismo dos GAGs prossegue normalmente até a etapa que necessita de uma enzima defeituosa, a partir de então o metabolismo normal é interrompido. Embora ocorra um menor grau de degradação inespecífica, resultando na excreção urinária de GAGs clivados que pode ser útil para o diagnóstico, o acúmulo de GAG nos lisossomos das células de origem mesenquimal, no endotélio, e, na maioria dos casos, nos neurônios, causa disfunção celular progressiva e disseminada e efeitos clínicos. As enzimas lisossomais são direcionadas para os lisossomos por adição pós-traducional de manose 6-fosfato. A deficiência de fosfotransferase que catalisa a primeira etapa nessa reação resulta na incapacidade de catabolizar qualquer molécula de GAG. As enzimas catabólicas, que normalmente seriam transportadas para os lisossomos, são secretadas a partir da célula e encontradas em altas concentrações no plasma, constituindo um teste diagnóstico de ML.[1]

Patologia

Todas as manifestações patológicas de MPS e ML pioram com a idade, e algumas estão presentes desde os estágios iniciais do desenvolvimento. As principais características anatômicas são a hepatosplenomegalia, alterações esqueléticas acentuadas (denominadas *disostose múltipla*)[2] que resultam em baixa estatura e deformidade da caixa torácica, espessamento e estreitamento das vias aéreas e artérias, e traços faciais grosseiros. Embora o retardo mental seja uma característica predominante de algumas dessas condições, o cérebro pode mostrar apenas ventrículos dilatados secundários a hidrocefalia comunicante. À microscopia, as células mesenquimais apresentam um citoplasma repleto de vacúolos aparentemente vazios; estes são os lisossomos dos quais os GAGs foram removidos pela fixação. As células de pacientes em cultura mostram lisossomos muito aumentados, repletos de material granular. Na forma grave de ML, estão presentes inclusões densas, as quais dão origem ao nome comum, *doença das células I.*

Manifestações clínicas

Cada uma das doenças na Tabela 260-1 mostra um amplo espectro de gravidade clínica. Esse amplo espectro levou a uma classificação que dá a impressão de distúrbios separados dentro dos mesmos tipos de MPS e ML, mas estes representam os polos aparentes de uma mesma doença. Alguns desses distúrbios resultam em morte na adolescência (síndrome de Hurler, síndrome de Hunter grave, ML II), mas outros são comumente compatíveis com a sobrevida até a fase adulta. Este último grupo é enfatizado neste capítulo.

A forma mais branda do espectro da MPS I, a síndrome de Scheie, pode não ser diagnosticada até a vida adulta; os pacientes apresentam articulações enrijecidas, opacidade da córnea e glaucoma, síndrome do túnel do carpo e valvulopatia aórtica. A estatura e a inteligência não são afetadas. Os principais riscos à saúde são o envolvimento valvular, espessamento das meninges, que pode produzir mielopatia, e espessamento das vias aéreas superiores, que pode levar a sintomas obstrutivos e apneia do sono.

A forma mais branda de MPS II, a síndrome de Hunter, é distinta porque é ligada ao cromossomo X (afetando praticamente somente homens), e a córnea apresenta opacidade discreta e parcial. A mielopatia cervical, doença obstrutiva das vias aéreas e *cor pulmonale* são preocupações importantes. É comum a perda auditiva condutiva e neurossensorial combinada.

Nem a MPS IV (síndrome de Morquio) nem a MPS VI (síndrome de Maroteaux-Lamy) afetam a inteligência. Ambas estão frequentemente associadas a alterações esqueléticas graves que são distintas radiograficamente, porém produzem problemas similares de cifoscoliose, peito de pombo (*pectus carinatum*), doença pulmonar restritiva, baixa estatura grave e degeneração articular. A mielopatia cervical resultante de uma dura-máter espessada é comum a ambas as doenças e é acentuada pela hipoplasia do processo odontoide na MPS IV. O espessamento das valvas aórtica e mitral pode produzir disfunção grave que demanda substituição. A anestesia geral é especialmente perigosa devido às vias aéreas médias e altas estreitas e à instabilidade cervical.

Os pacientes com ML III (polidistrofia de pseudo-Hurler) lembram aqueles com MPS VI, mas frequentemente apresentam retardo mental leve a moderado. A regurgitação aórtica é comum.

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico dessas doenças nas crianças muito novas é difícil antes de a maioria das características clínicas ter progredido, mas deve ser considerado em qualquer pessoa com hepatosplenomegalia e traços faciais grosseiros. A avaliação exige uma análise da árvore genealógica, exame oftalmológico, estudo radiográfico do esqueleto, ecocardiograma e análise da urina para exclusão de GAG. Com frequência, a MPS específica é evidente pelas radiografias, pela presença ou ausência de opacidade da córnea e pelo padrão de mucopolissacaridúria. A análise enzimática dos leucócitos confirma o diagnóstico. As MLs não mostram mucopolissacaridúria, mas apresentam uma elevação acentuada de todas as enzimas lisossomais catabólicas de GAG no plasma.

Tratamento

A derivação ventriculoperitoneal é necessária quando a pressão intracraniana estiver elevada. É essencial a especial atenção aos problemas de audição e visuais durante toda a vida. Muitos adultos com MPS e ML demandam cirurgia para o túnel do carpo. Pode ser necessária a cirurgia cardiovascular para a valvulopatia ou doença coronariana. Toda anestesia é de alto risco, devido às vias aéreas estreitas e, no caso das MPSs IV, à instabilidade atlantoaxial. Para pacientes que continuam deambulando, a substituição seletiva da articulação pode ser benéfica. Devido à morbidade associada à deformidade da caixa torácica, deve-se considerar a estabilização da deformidade espinal antes que ela se torne grave.

A reposição da enzima deficiente por meio de infusão intravenosa está sendo estudada para a maioria das MPSs. A laronidase (Aldurazyme) foi aprovada nos Estados Unidos para o tratamento da MPS I. Uma infusão a cada 2 semanas durante 1 ano nos pacientes adolescentes e adultos resultou em redução substancial na hepatosplenomegalia e melhora discreta na função pulmonar, na apneia do sono e na mobilidade articular. Ainda é incerto se a instituição precoce da terapia em crianças muito novas modula o retardo mental na variante Hurler da MPS. A galsulfase (Naglazyme) foi aprovada para o tratamento da MPS VI, na qual predominam os problemas somáticos, e não os neurológicos. O transplante de medula óssea foi tentado em muitos dos distúrbios da MPS, com sucesso variado. Quanto mais cedo for feito o transplante, melhor o resultado em termos de problemas somáticos, mas não houve prevenção de retardo mental. As recomendações atuais baseadas em consensos da Europa indicam o transplante de células estaminais hematopoiéticas para pacientes com síndrome de Hurler antes dos 2 anos e meio. A reposição enzimática deve ser iniciada em todos os pacientes no momento do diagnóstico.[3]

Síndrome de marfan

Definição

A síndrome de Marfan é uma doença autossômica dominante, pleiotrópica, causada por defeitos no componente principal das microfibrilas extracelulares, a grande glicoproteína fibrilina-1. As manifestações da doença ocorrem em vários sistemas, especialmente o ocular, esquelético, cardíaco, aórtico, pulmonar e cutâneo. Entre as características dignas de nota incluem-se o deslocamento do cristalino, aumento de estatura com membros e dedos particularmente longos, deformidade da caixa torácica (peito de pombo ou em quilha) curvatura anormal da coluna vertebral, prolapso das valvas mitral e tricúspide, dilatação dos seios de Valsalva e predisposição à dissecção da aorta, pneumotórax espontâneo, estrias cutâneas anormais, hérnias e ectasia dural. Quando não tratados, os pacientes geralmente morrem antes dos 30 ou 40 anos de idade devido à dissecção de aorta ou à insuficiência cardíaca congestiva.

Epidemiologia

A síndrome de Marfan é um distúrbio mendeliano comum, com uma incidência estimada de cerca de 1 para 5.000 nascimentos. A síndrome de Marfan é encontrada em todo o mundo, sem predileção étnica ou geográfica.

Biopatologia

Patogênese

As mutações no gene *FBN1*, localizado no cromossomo humano 15q21.1 e que codifica a fibrilina-1, causam a síndrome de Marfan e doenças do tecido conjuntivo relacionadas. Mais de 1.000 mutações distintas foram encontradas e poucas ocorrem em mais de uma família. Os pacientes são heterozigotos para as mutações em *FBN1*, levando à herança autossômica dominante. As miofibrilas extracelulares são polímeros de muitas moléculas de fibrilina-1 e estão presentes na MEC da maioria dos tecidos. A proteína latente de ligação ao fator transformador de crescimento-β (TGF-β), que mantém a citocina inativa, exibe homologia acentuada com regiões da fibrilina. Anormalidades tanto da qualidade quanto da quantidade de microfibrilas rompem a sinalização normal pelo TGF-β, especialmente durante o desenvolvimento embrionário e o crescimento pós--natal. Estudos recentes em camundongos geneticamente modificados com mutações humanas em *FBN1* mostraram que a sinalização excessiva do TGF-β causa septação anormal do pulmão (o precursor do pneumotórax), prolapso da valva mitral, hipoplasia muscular e dilatação

aórtica. Essa mudança fundamental na compreensão da patogênese da síndrome de Marfan sugeriu novas terapias, como com moléculas pequenas que interferem na atividade do TGF-β ou na sua sinalização a jusante.

As características da síndrome de Marfan são altamente variáveis, mesmo entre parentes que compartilham a mesma mutação no *FBN1*. Essa variabilidade persiste mesmo após a correção para os efeitos da idade. Os homens tendem a ser afetados mais gravemente, por razões desconhecidas.

Patologia

As características da síndrome de Marfan são dependentes da idade. Algumas crianças gravemente afetadas exibem características flagrantes e frequentemente morrem de regurgitação mitral e insuficiência cardíaca, apesar do tratamento agressivo. Na outra ponta do espectro clínico, a síndrome de Marfan confunde-se com várias doenças relacionadas, e os pacientes podem não ser levados para atendimento médico, permanecendo sem um diagnóstico definitivo até a vida adulta.

Nenhuma das alterações patológicas macro ou microscópicas é específica da síndrome de Marfan. A degeneração medial da parede da aorta, caracterizada por desarranjo e fragmentação das fibras elásticas e por uma quantidade aumentada de proteoglicanos (com frequência impropriamente denominada *necrose medial cística*), também pode ser encontrada em outras doenças e em pessoas idosas com hipertensão. Em geral, a dissecção da aorta se inicia logo acima da valva aórtica (tipo A) e frequentemente progride até a bifurcação. A morte normalmente resulta de dissecção retrógrada e hemopericárdio. Cerca de 10% das dissecções começam na aorta torácica descendente (tipo B).

Manifestações clínicas

O cristalino tende a ser deslocado superiormente e, em geral, as zônulas oculares permanecem intactas. A retina apresenta um risco aumentado de descolamento, especialmente em pacientes com miopia de alto grau. Os ossos tubulares apresentam um aumento do crescimento, responsável pela grande estatura desproporcional (dolicoestenomelia), dedos longos (aracnodactilia) e deformidade esternal. Os ligamentos podem ser frouxos, causando escoliose e hipermobilidade articular. Por outro lado, contraturas congênitas são comuns, especialmente nos cotovelos. Normalmente, o palato apresenta um arco acentuado e a dentição pode exibir uma quantidade grande de dentes e maloclusão. O prolapso da valva mitral ocorre em cerca de 80%, e os folhetos valvares tornam-se progressivamente espessos (mixomatosos na histopatologia) (Cap. 75). O anel mitral pode dilatar-se e se calcificar. A dilatação da raiz da aorta inicia-se nos seios de Valsalva e progride com a idade, apesar de taxas altamente variáveis (Cap. 78).[4] A maioria dos homens com síndrome de Marfan tem, na adolescência, uma dimensão da raiz aórtica acima do limite máximo da normalidade para sua superfície corporal. Algumas mulheres mostram uma progressão mais lenta e podem ter na fase adulta um diâmetro da raiz próximo ao limite máximo da normalidade. A dilatação geralmente não envolve a aorta ascendente distal. O pneumotórax espontâneo, resultante da ruptura das flictenas apicais, ocorre em cerca de 5% dos pacientes. As marcas de estiramento (estrias atróficas) ocorrem sobre áreas de estresse de flexão, como ombros, seios e região lombar. O canal neural na região lombossacra está aumentado na maioria das pessoas com síndrome de Marfan; isso pode ser visível nas radiografias simples, especialmente se os neuroforames estiverem alargados. A imagem por tomografia computadorizada ou ressonância magnética é diagnóstica e deve ser usada em pacientes com dor lombar e sintomas radiculares. A ectasia dural progride com a idade; grandes meningoceles anteriores na pelve são uma manifestação grave.[5] Os cistos simples no fígado e rins são comuns, aumentam com a idade e raramente causam problemas clínicos. A apneia do sono tem frequência aumentada nos adultos.[6]

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

As condições que se superpõem clínica e geneticamente com a síndrome de Marfan incluem aneurisma aórtico familiar, ectopia *lentis* familiar, prolapso da valva mitral, dilatação aórtica discreta, estrias, fenótipo esquelético (MASS) (que inclui muitas famílias com síndrome do prolapso da valva mitral) e a síndrome de Loeys Dietz. A maioria dessas condições é diagnosticada clinicamente, de modo que a diferenciação entre elas é arbitrária. Um histórico familiar cuidadoso é essencial para esse processo. O teste genético molecular tem um papel limitado. Entretanto, se a mutação no *FBN1* for conhecida em uma família, a análise do DNA pode ser utilizada efetivamente para o diagnóstico pré-sintomático ou pré-natal. A síndrome de Loeyes-Dietz, que está associada a tortuosidade arterial generalizada e suscetibilidade à dissecção, é causada por mutações no gene de qualquer um dos dois receptores de TGF-β, *TGFBR1* e *TGFBR2*, e a análise molecular está clinicamente disponível.

A síndrome de Marfan é questionada mais comumente no adolescente alto e magro com várias características esqueléticas menores, miopia e aspirações atléticas. Um exame oftalmológico detalhado com a dilatação completa das pupilas e um ecocardiograma transtorácico são componentes essenciais na avaliação. Se esses exames forem negativos e ninguém na família tiver um histórico de síndrome de Marfan ou dissecção aórtica, provavelmente o paciente poderá ser tranquilizado.[7]

Tratamento

A expectativa de vida para pacientes com a síndrome de Marfan aumentou acentuadamente, a ponto de muitos pacientes poderem esperar uma sobrevida muito longa. Todos os pacientes devem ser atendidos pelo menos anualmente por um médico que gerencie os cuidados globais. A maioria dos pacientes necessita de consultas oftalmológicas e cardiológicas anuais e uma consulta ortopédica devido a problemas específicos. Subluxação do cristalino requer frequentemente correção cirúrgica.[8]Vários estudos, mas somente um estudo clínico randomizado, apoiam o uso profilático do bloqueador β-adrenérgico desde uma idade precoce para diminuir os níveis da dilatação da raiz da aorta e proteger da dissecção aórtica. Com base em estudos em animais com Marfan, terapias que interferem no excesso de sinais através de vias mediadas pelo TGF-β estão sendo analisadas em ensaios clínicos humanos. Um ensaio europeu com grande número de pacientes sugeriu um benefício do bloqueador do receptor de angiotensina losartan na taxa de dilatação da raiz da aorta,[A1] mas um outro ensaio internacional grande não encontrou benefício do losartan, se comparado com o atenolol.[A2] O reparo cirúrgico profilático da raiz da aorta teve o maior impacto benéfico. O enxerto composto, envolvendo uma prótese valvar em um tubo de Dacron e o implante dos óstios coronários no enxerto, foi a primeira conduta a apresentar melhora na sobrevida significativa nesses pacientes. Mais recentemente, a reparação do aneurisma e a preservação da valva aórtica nativa mostraram-se promissoras e devem ser consideradas em primeiro lugar.[9,10] Para o adulto, a cirurgia da raiz da aorta deve ser recomendada quando o diâmetro máximo da aorta atingir 45 mm, e um histórico familiar de dissecção aórtica deve sugerir um reparo mais precoce (Cap. 78).

Síndromes de Ehlers-Danlos

Definição

As síndromes de Ehlers-Danlos (SEDs) são clinicamente variáveis e geneticamente heterogêneas. Os diagnósticos ainda se baseiam, em grande parte, no exame físico à beira do leito. Os pontos em comum desses distúrbios são a fragilidade dos tecidos, a hipermobilidade articular e a hiperextensibilidade cutânea.[11]

Epidemiologia

Não existem dados exatos, mas uma estimativa razoável é a incidência de cerca de 1 em 5.000 nascimentos. Cada um dos tipos representa um espectro clínico, com a extremidade branda mesclando-se com o que poderia ser considerada a variação normal. Assim como os critérios diagnósticos são arbitrários, qualquer especificação da prevalência baseada nos critérios fenotípicos também é arbitrária. A determinação de qual grau de variação na mobilidade articular, na elasticidade cutânea e na fragilidade tecidual representa uma variação genética nos *loci* codificadores do colágeno ou outros genes da MEC, e ainda exige pesquisa considerável.

Biopatologia

Patogênese

Os defeitos no colágeno e outras proteínas na MEC de vários tecidos são o fundamento de todas as formas de SED conhecidas até o presente. As mutações genéticas específicas ocorrem em uma variedade de genes, com o efeito de alteração da estrutura, síntese, modificações pós-translacionais, ou a estabilidade dos colágenos envolvidos. Os defeitos moleculares conhecidos estão relacionados na Tabela 260-2.

Tabela 260-2

Síndromes de ehlers-danlos

TIPO	NOME ANTERIOR	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS*	HERANÇA	OMIM†	DEFEITOS MOLECULARES
Clássica	EDS I e II	Hipermobilidade articular; hiperextensibilidade cutânea; cicatrizes atróficas; pele macia, aveludada; esferoides subcutâneos	AD	130000 130010	Estrutura do colágeno tipo V, devido a mutações nos genes *COL5A1, COL5A2*
MOBILIDADE	EDS III	Hipermobilidade articular; alguma hiperextensibilidade da pele, com ou sem textura macia, aveludada	AD e AR	130020 225320	? Tenascin-x *(TNX)*
Vascular	EDS IV	Pele fina; sensível a contusões; nariz achatado; acrogeria; ruptura das artérias de grande e médio calibres, útero e intestino grosso	AD	130050 (225350) (225360)	Deficiência de colágeno tipo III *(COL3A1)*
Cifoescoliótico	EDS VI	Hipermobilidade articular; ruptura congênita e progressiva; escoliose; fragilidade da esclera com ruptura do globo ocular; fragilidade tecidual, dilatação aórtica, PVM	AR	225400	Deficiência de lisil hidroxilase
Artrocalasia	EDS VII A	Hipermobilidade articular, grave, com subluxações, luxação congênita do quadril; hiperextensibilidade cutânea; fragilidade tecidual	DA	130060	Ausência de clivagem da extremidade aminoterminal do pró-colágeno tipo I, devido a mutações em *COL1A1* e *COL1A2*
Dermatosparaxe	EDS VII C	Fragilidade cutânea grave; diminuição da elasticidade da pele, sensível a contusões; hérnias; ruptura prematura de membranas fetais	AR	225410	Ausência de clivagem da extremidade aminoterminal do pró-colágeno tipo I, devido à deficiência de peptidase
Não classificadas	EDS V	Características clássicas	XL	305200	?
	EDS VIII	Características clássicas e doença periodontal	DA	130080	?
	EDS X	Características clássicas Leves, PVM	?	225310	?
	EDS XI	Instabilidade articular	DA	147900	?
	EDS IX	Características clássicas; cornos occipitais	XL	309400	Alélico para a síndrome de Menkes
	EDS, forma progeroide	Características clássicas e envelhecimento prematuro	AR	130700	Deficiência de galactosiltransferase I

AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva; SED = síndrome de Ehlers-Danlos; PVM = prolapso da valva mitral; XL = ligado ao X.

* Listados em ordem de importância diagnóstica.

† Entradas em Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine. Baltimore: Johns Hopkins University. http://omim.org.

Patologia

Poucos exames histopatológicos de rotina conseguem distinguir entre os vários tipos de SED ou mesmo distinguir cada tipo da normalidade. A espessura da derme está diminuída em algumas formas, especialmente no tipo vascular, e as paredes das artérias têm a espessura reduzida nesse tipo. Pela microscopia eletrônica, os tipos clássico, hipermóvel e cifoscoliótico possuem fibras de colágeno anormais, especialmente quando observadas no corte transversal (diâmetro da fibra variável e frequentemente aumentado, com um contorno irregular). No tipo vascular, alguns pacientes apresentam retículo endoplasmático dilatado compatível com a secreção aberrante de moléculas de colágeno tipo III.

Manifestações clínicas

As características principais e secundárias de cada SED estão detalhadas na Tabela 260-2. Crianças com SED clássica sempre nascem prematuramente, entre 4 e 8 semanas, devido a ruptura das membranas fetais. O diagnóstico dos tipos vascular e cifoscoliótico é importante devido às suas características cardiovasculares. O tipo vascular, anteriormente denominado *SED IV*, é caracterizado por ruptura espontânea de grandes artérias e órgãos ocos, especialmente cólon e útero, e pneumotórax. Como esses eventos levam à morbidade considerável, a expectativa de vida é reduzida em média em mais da metade. Durante a gravidez, as mulheres com essa forma de SED são especialmente vulneráveis à ruptura de grandes artérias e do útero. Pacientes com a maioria das formas de SED estão sujeitos a desenvolver prolapso da valva mitral (Cap. 75); a progressão para regurgitação mitral ocorre mais frequentemente do que na forma comum de prolapso da valva mitral.

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

Pela semelhança com as características clínicas mostradas na Tabela 260-2 e com o uso criterioso de exames laboratoriais, os vários tipos definidos de SED podem ser diferenciados. Muitas síndromes não SED específicas precisam ser excluídas. Crianças com SED tipo cifoscoliótico compartilham algumas características com a síndrome de Marfan grave. Pacientes com a síndrome de Larsen podem assemelharem-se a pacientes com o tipo artrocalasia de SED. O excesso e a perda de elasticidade da pele do tipo dermatosparaxe de SED são remanescentes da *cutis laxa* autossômica dominante, que não está associada à equimose fácil ou fragilidade tecidual.

A decisão mais difícil é se uma pessoa necessita de qualquer diagnóstico de SED. Pacientes que apresentam apenas hipermobilidade articular sem alterações cutâneas não devem ser rotulados como portadores de SED; um diagnóstico de hipermobilidade articular familiar poderia ser mais apropriado. A instabilidade articular familiar envolve uma predisposição para luxações de articulações importantes que é rara na maioria dos tipos de SED, exceto no tipo artrocalásico.

Tratamento

O tratamento da maioria dos problemas cutâneos e articulares deve ser conservador e preventivo. As suturas precisam ser feitas com extrema atenção para aproximar as margens e evitar tensão; as suturas removíveis devem ser deixadas no local pelo dobro do tempo habitual. Grande parte da hipermobilidade e da dor articular na SED não demanda tratamento cirúrgico. Frequentemente, o benefício advém de fisioterapia planejada para fortalecer os músculos que precisam dar suporte aos ligamentos frouxos. Todos os pacientes devem receber aconselhamento genético sobre o modo de herança e seu risco de ter crianças afetadas pela SED. Existe a possibilidade do diagnóstico pré-natal para todos os tipos de SED com defeitos moleculares ou bioquímicos definidos.

O tipo vascular de SED requer um cuidado cirúrgico particular; a ruptura das artérias é de difícil reparo devido à fragilidade vascular pronunciada. Cirurgiões vasculares experientes obtiveram algum sucesso com a reparação profilática de vasos considerados em risco de dissecção ou ruptura.[12] Um ensaio clínico sugeriu melhora dos resultados com o bloqueio β-adrenérgico profilático.[A3] A ruptura do intestino é uma emergência cirúrgica. Como o risco de ruptura uterina e vascular é especialmente alto durante a gravidez em mulheres com a forma vascular, essas pacientes devem ser advertidas do alto risco de morte relacionado com a gravidez e o parto. As pacientes devem ser alertadas para evitar esportes de contato e para tratar agressivamente aumentos da pressão arterial. Se possível, arteriografia e

punção arterial para medida de pressão devem ser evitadas. A triagem bioquímica e genética tem em si o potencial de garantir aos parentes em risco que eles não têm um defeito no colágeno tipo III.

A SED tipo cifoscoliótico pode melhorar com grandes doses de ácido ascórbico (1 a 4 g/dia), pois a vitamina C é um cofator para a enzima que está deficiente. Nenhuma outra terapia metabólica ou genética é efetiva nas outras formas de SED.

Síndromes de osteogênese imperfeita

Definição

O grupo heterogêneo de doenças denominado *osteogênese imperfeita* (OI) inclui, em uma extremidade do espectro de gravidade, um tipo que é letal no período pré-natal ou neonatal, e na outra, características tão leves que torna difícil distinguir indivíduos afetados de indivíduos da população geral. A característica comum é a osteopenia hereditária (osso insuficiente) com defeitos primários na matriz proteica no osso e outros tecidos. Todas as síndromes clínicas envolvem osteoporose com possibilidade de fratura (Cap. 243).

Epidemiologia

Nenhum estudo epidemiológico cuidadoso foi conduzido, e as formas mais brandas da OI tipo I mesclam-se com fenótipos de osteoporose familiar, da suscetibilidade à fratura e da hipermobilidade articular encontrados na população geral. Uma estimativa geral da prevalência global de OI é de 1 a 2 por 20.000 nascimentos. A forma letal neonatal (tipo II), que é quase sempre decorrente de uma nova mutação em um gameta dos pais, tem uma incidência de cerca de 1 em 50.000 nascimentos.

Biopatologia

Patogênese

Todos os pacientes nos quais foram encontradas mutações apresentam defeitos em um dos dois genes codificadores das cadeias de colágeno tipo I, *COL1A1* e *COL1A2*. O colágeno tipo I é composto de duas cadeias de pró-colágeno α1 (I) e uma α2 (I); a fibra madura necessita de uma modificação pós-translacional considerável que ocorre apropriadamente apenas se as três cadeias de pró-colágeno estiverem entrelaçadas para formar uma tripla-hélice, que é perfeita e completada na velocidade certa. Uma mutação que afeta a formação da tripla- hélice, como a substituição de um dos resíduos de glicina que está presente obrigatoriamente a cada sequência de três aminoácidos, também compromete a capacidade da molécula de formar fibras maduras efetivas. Como consequência, uma única troca de nucleotídeo resultando em uma mutação *missense* pode ter profundos efeitos sobre a MEC e produzir uma doença grave.[13] Por outro lado e paradoxalmente à primeira vista, uma mutação que elimina um alelo inteiro ou pelo menos a produção de qualquer produto capaz de entrelaçar-se com as cadeias de pró-colágeno normais apresenta um efeito muito mais brando na MEC e na gravidade da OI. Exemplos das classes mais comuns de mutações são mostrados na Tabela 260-3. Centenas de mutações foram descritas. Pacientes com mutações *em COL1A1* e *COL1A2* são heterozigotos, e, assim, as formas mais comuns de OI são herdadas como traços autossômicos dominantes. Várias formas recessivas autossômicas de OI ocorrem por causa de mutações em genes que codificam enzimas que processam fibrilas de colágeno tipo I e se tornam maduras.[14]

Tabela 260-3

Osteogênese imperfeita

TIPO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	HERANÇA	OMIM*	DEFEITOS BÁSICOS
I	Fraturas em número variável; pouca deformidade; estatura normal ou próxima; escleras azuis; perda auditiva comum, mas nem sempre presente; DI incomum	AD	166200	Normalmente, um alelo disfuncional do gene *COL1A1*
II	Letal *in utero* ou logo após o nascimento; muitas fraturas ao nascimento, normalmente envolvendo costelas (podem aparecer "peroladas") e outros ossos longos; pouca calvária; hipertensão pulmonar	AD	166210	*COL1A1* e *COL1A2*: substituição de resíduos glicil; ocasionalmente deleções de uma parte do domínio de tripla-hélice
		AR	259400	Deleção em *COL1A2* mais um alelo disfuncional
III	Fraturas comuns, mas os ossos longos deformam-se progressivamente desde o útero; estatura acentuadamente reduzida; escleras azuis, mas muitas vezes se tornam mais claras com a idade; DI e perda auditiva comuns	DA	259420	Uma única substituição de aminoácido
		(rara)	259440	Duas mutações em *COL1A1* e *COL1A2*/ou (raramente)
IV	Fraturas comuns; estatura geralmente reduzida; deformidade óssea comum, mas raramente grave; tonalidade escleral normal a acinzentada; DI comum; perda auditiva variável	DA	166220	Mutações pontuais *em COL1A1* e *COL1A2*
			166240	Mutações com perda de éxon em *COL1A2*
V	Semelhante ao tipo IV sem DI ou escleras azuis; fraturas desenvolvem calo hiperplásico; calcificação da membrana interóssea entre o rádio e ulna	AD	610967	?
VI	Semelhante ao tipo IV sem DI; escleras azuis ou ossos wormianos; excesso de osteoide presentes no osso	?	610968	?
VII	Semelhantes aos tipos II ou III com fraturas ao nascimento, escleras azuis, ausência de DI; presença de encurtamento rizomélico do membro e coxa vara	AR	610682	Mutações em *CRTAP*
VIII	Semelhantes aos tipos II ou III com fraturas ao nascimento	AR	610915	Mutações no gene *LEPRE1*
IX	Semelhantes aos tipos II ou III com fraturas ao nascimento	AR	259440	Mutações em *PPIB*

AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva; DI = dentinogênese imperfeita.

* Entradas em Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine. Baltimore: Johns Hopkins University. http://omim.org.

Patologia

Além da patologia macroscópica associada às manifestações clínicas, a patologia mais característica é uma redução primária na matriz óssea com desmineralização secundária.

Manifestações clínicas

As principais características fenotípicas da OI são mostradas na Tabela 260-3. Entre as formas mais comuns, o tipo mais grave é o II, seguido em ordem decrescente pelos tipos III, IV e I. No tipo II, as crianças são natimortas ou morrem logo após o nascimento de insuficiência pulmonar secundária ao tórax pequeno, que, em geral, é comprometido ainda mais por inúmeras fraturas costais. Algumas crianças sobreviveram por pelo menos alguns anos, mas demandam uma atenção enorme para as suas necessidades médicas.

A OI tipo III pode ser confundida com a tipo II ao nascimento, mas a sobrevida por si ajuda a fazer a distinção. A deformidade óssea é pronunciada e não necessariamente decorrente de fraturas. A mobilidade está comprometida e a maioria dos pacientes necessita de uma cadeira de rodas em uma idade muito precoce. A estatura pode estar gravemente comprometida. Devido à deformidade progressiva da coluna vertebral e às fraturas de costela, a doença pulmonar restritiva é um problema comum à medida que a idade do paciente aumenta; muitos morrem de complicações pulmonares. A impressão basilar que causa compressão do tronco cerebral e da junção craniocervical pode produzir apneia do sono de origem central, cefaleia e sinais do neurônio motor superior.

Pacientes com OI tipo IV geralmente apresentam estatura reduzida, alguma deformidade óssea, e dentes anormais que são opalescentes e se gastam facilmente (dentinogênese imperfeita). Como na OI tipo I, a tendência à fratura é maior na infância e diminui com a adolescência. Uma característica que diferencia a OI tipo IV é uma tonalidade escleral normal.

A OI tipo I provavelmente é a forma mais comum e está associada a uma tonalidade azulada ou azul-acinzentada na esclera. As pessoas com OI tipo I que apresentam também dentinogênese imperfeita tendem a apresentar problemas esqueléticos mais graves. O risco de fratura diminui durante a fase adulta, mas ressurge como uma preocupação maior em mulheres após a menopausa. O comprometimento auditivo em todas as formas de OI é comum e relacionado com a idade, sendo raro antes da adolescência. Os *deficits* são da forma mista ou predominantemente de condução.

As formas de OI recessivas (tipos VI e IX) variam em gravidade do tipo IV ao tipo II e podem ter achados histopatológicos ou radiográficos distintos.

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

A variedade de possibilidades diagnósticas em uma pessoa com fraturas múltiplas depende, em grande parte, da idade. Na infância, as condições genéticas de hipofosfatasia, osteocondrodisplasias graves (p. ex., acondrogênese e formas de displasia espondiloepifisária) e síndrome de Menkes precisam ser excluídas quando um diagnóstico de OI tipo II ou III é considerado. As características radiográficas acabam sendo inteiramente diagnósticas, mas frequentemente o neonatologista tem que chegar a uma resposta definitiva rapidamente. Nessa situação, o padrão de fratura geralmente é distinto, e a mineralização óssea deve ser normal se a criança for objeto de traumatismo não acidental ou acidental repetido. A matiz escleral anormal, a dentinogênese imperfeita e os ossos vormianos, ou suturais (microfraturas ao longo das suturas cranianas), suportam o diagnóstico de OI. Entretanto, os sistemas legais e de proteção à criança frequentemente exigem a exclusão da OI por análise da produção de colágeno de fibroblastos cutâneos cultivados ou análise de DNA para investigação de mutação.

Em crianças mais velhas, a osteoporose juvenil idiopática deve ser considerada em qualquer paciente atendido inicialmente com fraturas repetidas. Muitas osteocondrodisplasias estão associadas a baixa estatura, deformidade esquelética e uma tendência a fratura. A picnodisostose e a osteopetrose estão mais associadas a ossos escleróticos do que a ossos osteoporóticos. Na idade adulta, a osteoporose precoce pode ser confundida com OI (Cap. 243). Mutações no colágeno tipo I também causam osteoporose familiar e os fenótipos esqueléticos se mesclam; pacientes com OI verdadeira podem ter anormalidades esclerais, auditivas e odontológicas e uma história familiar positiva.

A análise de enzimas específicas defeituosas nas formas recessivas da OI é útil para estabelecer o diagnóstico e a possibilidade de aconselhamento reprodutivo, e o diagnóstico pré-natal, se desejado.

Tratamento

O tratamento das complicações esqueléticas depende, em grande parte, das condutas ortopédicas, médicas e de terapia ocupacional. O risendronato (2,5 ou 5 mg diariamente) aumenta a densidade mineral óssea e reduz as fraturas primárias e recorrentes em crianças com OI.[A4] Os objetivos em longo prazo são para que o paciente mantenha a função e a independência como indivíduo. Esses objetivos podem ser antecipados em alguns pacientes pelo uso cuidadoso de hastes intramedulares nos ossos longos das pernas; se a mobilidade e, especialmente, a deambulação puderem ser mantidas, a desmineralização associada à inatividade pode ser evitada.

Pais não afetados de uma criança com OI e todos os indivíduos afetados devem receber aconselhamento genético. Para os pais de uma criança com OI tipo II, a possibilidade de mosaicismo germinativo (que está bem documentado nessa condição) não deve ser negligenciada. Se um dos pais tem uma "nova" mutação em um dos genes de pró-colágeno tipo I e várias células gonadais carregam essa mutação, o risco de recorrência nos próximos filhos não é insignificante. Se a mutação na criança afetada puder ser definida, o risco de recorrência pode ser quantificado (através de análise molecular do esperma) se a mutação surgiu no pai.

Pseudoxantoma elástico

Definição

O pseudoxantoma elástico (PXE) é uma doença hereditária do tecido conjuntivo com manifestações pleiotrópicas onde quer que existam fibras elásticas, mas acomete principalmente a pele, o olho e s vasculatura.[15] A expectativa média de vida é reduzida devido a uma predisposição ao infarto do miocárdio e à hemorragia gastrointestinal.

Epidemiologia

A frequência exata do PXE é desconhecida, mas, provavelmente, ele é subdiagnosticado. Foi sugerida uma prevalência aproximada de 1 em 25.000 a 100.000 nascimentos. Homens e mulheres são igualmente afetados, embora as mulheres tenham maior probabilidade de procurar atendimento médico devido à preocupação pelas alterações na pele.

Biopatologia

Patogênese

Na maioria das famílias, o PXE ocorre como um caráter autossômico recessivo, o que significa, dado o número relativamente pequeno de irmãos, que muitos pacientes não terão parentes afetados. A aparente herança autossômica dominante pode refletir a expressão em heterozigotos ocasionais. O gene do PXE está localizado no cromossomo humano 16 e codifica um dos transportadores com cassete de ligação ao trifosfato de adenosina (ATP) (*ABCC6*). Em função da característica histopatológica evidente de calcificação do tecido elástico, esse gene pode ser importante na homeostase do cálcio. Não está claro, no entanto, se a calcificação é um fenômeno primário ou secundário no PXE.

Patologia

A característica principal do PXE, e um importante indício diagnóstico, é o achado histopatológico de hiperproliferação de fibras elásticas na camada média da derme; essas fibras tornam-se fragmentadas, agrupadas e calcificadas. Uma esclerose arteriolar desenvolve-se na camada média das artérias e arteríolas musculares; o lúmen pode estreitar-se progressiva e concentricamente. Por outro lado, microaneurismas podem formar-se. O espessamento do endocárdio, especialmente o atrial, desenvolve-se em alguns pacientes. No olho, a membrana de Bruch torna-se calcificada e fragmentada.

Manifestações clínicas

Devido à natureza pleiotrópica do PXE, inicialmente o diagnóstico é suspeitado por diversas especialidades médicas, particularmente dermatologistas, oftalmologistas, cardiologistas e gastroenterologistas. A condição ganha seu nome devido à característica dermatológica de pápulas amareladas que aparecem em áreas de estresse de flexão, especialmente nas regiões do pescoço, virilha, fossas poplítea e cubital, região periumbilical e mucosa bucal. A aparência da pele afetada é comparada à de uma "galinha depenada". Com o decorrer do tempo, as áreas afetadas coalescem e se espessam.

As alterações no olho começam como um padrão pontilhado sutil generalizado na retina (casca de laranja) e progridem para as estrias angioides características. Essas últimas alterações não são específicas no PXE e podem ser encontradas no diabetes melito, na anemia falciforme e em uma variedade de outras condições. As estrias representam rupturas na membrana de Bruch, uma lâmina elástica que se situa entre a vasculatura retiniana e a coroide. As hemorragias espontâneas, especialmente aquelas envolvendo a mácula, levam à perda progressiva da visão.[16]

O envolvimento de artérias de vários calibres produz problemas devido à oclusão e à hemorragia.[17] O risco permanente de hemorragia gastrointestinal grave a partir de qualquer local, especialmente o estômago, é de cerca de 10%. A hipertensão arterial é relativamente comum, em parte devido ao envolvimento da vasculatura renal. A oclusão progressiva das artérias periféricas leva à ausência de pulsos; a isquemia acral é rara devido ao desenvolvimento de circulação colateral. Os riscos de acidente

vascular cerebral, infarto do miocárdio, angina abdominal e claudicação intermitente estão aumentados, independentemente de outros fatores de risco. A disfunção ventricular esquerda é comum em adultos.

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

O sequenciamento de todo o exoma é uma forma eficiente e sensível de fazer o diagnóstico.[18] Uma forma adquirida de PXE foi relatada e também é de etiologia desconhecida. Essa forma é difícil de diferenciar de um caso esporádico potencialmente causado por uma nova mutação ou por pais heterozigotos, mas ela tende a afetar apenas a pele. Como sugerido pelo nome, as características cutâneas do PXE precisam ser diferenciadas do xantoma verdadeiro resultante de um distúrbio do metabolismo lipídico (Cap. 206). As manifestações dermatológicas precisam ser diferenciadas do elastoma de Miescher, dos nevos do tecido elástico (síndrome de Buschke-Ollendorff) e da elastose solar.

Tratamento

Não há cura ou meio de prevenir o PXE. Em muitas circunstâncias, a atenção cuidadosa às características oculares, realizada por um oftalmologista especializado em retina e com experiência em PXE, pode retardar, mas não impedir a perda da visão. O risco de hemorragia gastrointestinal sugere que o paciente deve evitar irritantes gástricos como o ácido acetilsalicílico, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides e bebidas alcoólicas em excesso. As fezes devem ser examinadas regularmente para pesquisa de sangue oculto, e a angiografia pode ser necessária para detectar a fonte de hemorragia. Todos os fatores de risco padronizados para aterosclerose devem ser controlados agressivamente. As queixas de dor torácica merecem uma investigação rigorosa para doença arterial coronariana. A angioplastia não foi relatada como efetiva e as lesões coronárias tendem a ser difusas. A cirurgia de revascularização da artéria coronária tem sido realizada, mas os resultados em longo prazo não foram relatados. Em teoria, pode ser vantajoso usar veias no lugar da artéria mamária interna para a revascularização. O enrugamento excessivo e o pseudoxantoma nas áreas expostas podem ser melhorados por cirurgia plástica.

Direções futuras

Cada uma dessas doenças impõe considerações especiais no diagnóstico clínico, na utilidade de testes moleculares, no aconselhamento genético e no tratamento. Para os distúrbios de depósito, o benefício clínico da terapia de reposição enzimática está sendo pesquisado ativamente por vários laboratórios farmacêuticos. Para várias outras doenças, a terapia com células-tronco somáticas oferece alguma promessa, mas está longe do uso clínico rotineiro. Na síndrome de Marfan, os ensaios clínicos de medicamentos que modulam a atividade do TGF-β estão em andamento. Além disso, um seguimento clínico mais detalhado de indivíduos detectados como de risco elevado para complicações cardiovasculares, esqueléticas e oculares continuará sendo o principal recurso.

Referência de Grau A

A1. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2013;34:3491–3500.

A2. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371:2061–2071.

A3. Ong KT, Perdu J, De Backer J, et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective, randomized, open, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2010;376:1476–1484.

A4. Bishop N, Adami S, Ahmed SF, et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1424–1432.

Referências Gerais

1. Campos D, Monaga M. Mucopolysaccharidosis type I: current knowledge on it pathophysiological mechanisms. *Metab Brain Dis*. 2012;27:121–129.
2. Stevenson DA, Steiner RD. Skeletal abnormalities in lysosomal storage diseases. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013;10(suppl 2):406–416.
3. De Ru MH, Boelens JJ, Das AM, et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:55.
4. Jondeau G, Detaint D, Tubach F, et al. Aortic event rate in the Marfan population. *Circulation*. 2012;125:226–232.
5. Sheikhzadeh S, Sondermann C, Rybczynski M, et al. Comprehensive analysis of dural ectasia in 150 patients with a causative FBN1 mutation. *Clin Genet*. 2014;86:238–245.
6. Rybczynski M, Koschyk D, Karmeier A, et al. Frequency of sleep apnea in adults with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 2010;105:1836–1841.
7. Pyeritz RE. Evaluation of the tall adolescent with some features of Marfan syndrome. *Genet Med*. 2012;14:171–177.
8. Miraldi Utz V, Coussa RG, Traboulsi EI. Surgical management of lens subluxation in Marfan syndrome. *J AAPOS*. 2014;18:140–146.
9. Song HK, Preiss LR, Maslen CL, et al. Valve-sparing aortic root replacement in patients with Marfan syndrome enrolled in the National Registry of Genetically Triggered Thoracic Aortic Aneurysms and Cardiovascular Conditions. *J Heart Valve Dis*. 2014;23:292–298.
10. Svensson LG, Blackstone EH, Alsalihi M, et al. Midterm results of David reimplantation in patients with connective tissue disorders. *Ann Thorac Surg*. 2013;95:555–562.
11. De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet*. 2012;82:1–11.
12. Lum YW, Brooke BS, Black III JH. Contemporary management of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Curr Opin Cardiol*. 2011;26:494–501.
13. Li Q, Jiang Q, Uitto J. Ectopic mineralization disorders of the extracellular matrix of connective tissue: molecular genetics and pathomechanisms of aberrant calcification. *Matrix Biol*. 2014;33:23–28.
14. Byers PH, Pyott SM. Recessively inherited forms of osteogenesis imperfect. *Annu Rev Genet*. 2012;46:475–497.
15. Uitto J, Jiang Q, Varadi A, et al. Pseudoxanthoma elasticum: diagnostic features, classification, and treatment options. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2014;2:567–577.
16. Ebran JM, Milea D, Trelohan A, et al. New insights into the visual prognosis of pseudoxanthoma elasticum. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:142–143.
17. Campens L, Vanakker OM, Trachet B, et al. Characterization of cardiovascular involvement in pseudoxanthoma elasticum families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:2646–2652.
18. Hosen MJ, Van Nieuwerburgh F, Steyaert W, et al. Efficiency of exome sequencing for the molecular diagnosis of pseudoxanthoma elasticum. *J Invest Dermatol*. 2014:[Epub ahead of print].

Doenças autoinflamatórias sistêmicas

Richard M. Siegel

Daniel L. Kastner

Definição

As doenças autoinflamatórias sistêmicas (Tabela 261-1) compreendem um grupo de enfermidades caracterizadas por inflamação sem causa aparente, sem evidência de altos títulos de autoanticorpos ou células T antígeno-específicas, o que as distingue das doenças autoimunes clássicas. As primeiras disfunções a serem reconhecidas como autoinflamatórias foram as febres periódicas hereditárias, um conjunto de doenças de caráter mendeliano caracterizadas por episódios de febre de intensidade variável e inflamação localizada. O conjunto de doenças autoinflamatórias foi ampliado e inclui também outras doenças hereditárias, como aquelas em que predomina inflamação purulenta ou granulomatosa, bem como doenças hereditárias do sistema complemento (Cap. 50).[1-6] Além disso, em várias doenças autoinflamatórias, algumas que estão presentes na infância e outras que ocorrem mais tarde na vida, há uma complexa interação de suscetibilidade genética e fatores ambientais. Essas doenças incluem a artrite idiopática juvenil de início sistêmico (doença de Still), doença de Behçet, e mesmo as artrites por cristais. Recentes avanços na genética e fisiopatologia das doenças autoinflamatórias hereditárias sugerem que tais condições constituem erros congênitos da imunidade inata, a porção filogeneticamente mais primitiva do sistema imune que utiliza membranas de linhagem germinativa e receptores intracelulares expressos em granulócitos e macrófagos para montar a primeira linha de defesa do organismo contra patógenos (Caps. 45 e 48).

Tabela 261-1

Doenças autoinflamatórias sistêmicas: uma listagem parcial

DOENÇAS AUTOINFLAMATÓRIAS HEREDITÁRIAS	HERANÇA/ETIOLOGIA	FATORES DE RISCO OU GENE	OMIM*
SÍNDROMES DE FEBRE RECORRENTE HEREDITÁRIA			
Febre familiar do Mediterrâneo (FFM)	Autossômica recessiva	*MEFV*†	249100
TRAPS, síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral	Autossômica dominante	*TNFRSF1A*†	142680
Síndrome de hiperimunoglobulinemia D com febre periódica (HIDS)	Autossômica recessiva	*MVK*†	260920
Síndrome autoinflamatória familiar ao frio (FCAS)	Autossômica dominante	*NLRP3* (antigamente *CIAS1)*†	120100
Síndrome de Muckle-Wells (SMW)	Autossômica dominante	*NLRP3* (antigamente *CIAS1)*†	191900
Doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID)/Síndrome crônica, infantil, neurológica, cutânea e articular (CINCA)	Esporádica, autossômica dominante	*NLRP3* (antigamente *CIAS1)*†	607115
DISTÚRBIOS GRANULOMATOSOS			
Artrite granulomatosa inflamatória, dermatite e uveíte (síndrome de Blau)	Autossômica dominante	*NOD2/CARD15*†	186580
Sarcoidose de início precoce	Esporádica, autossômica dominante	*NOD2/CARD15*†	609464
Doença de Crohn	Herança complexa	*NOD2/CARD15*†	266600
DISTÚRBIOS PIOGÊNICOS			
Síndrome de artrite piogênica com pioderma gangrenoso e acne (PAPA)	Autossômica dominante	*PSTPIP1*†	604416
DISTÚRBIOS AUTOINFLAMATÓRIOS DA PELE E OSSO			
Deficiência do antagonista do receptor de IL-1 (DIRA)	Autossômica recessiva	*IL1RN*	612852
Osteomielite crônica recorrente multifocal	Esporádica, autossômica recessiva	*LPIN2*†, quando associada com anemia diseritropoiética congênita (síndrome de Majeed)	259680
Sinovite, acne pustulose hiperostose síndrome de osteíte (SAPHO)	Idiopática	—	—
DISTÚRBIOS DE COMPLEMENTO			
Angioedema hereditário	Autossômica dominante	*C1NH*	106100
Síndrome hemolítico-urêmica	Autossômica dominante, esporádica	HF1 (fator de complemento H)	235400
Degeneração macular relacionada à idade	Herança complexa	HF1 (fator de complemento H)	603075
OUTRAS SÍNDROMES AUTOINFLAMATÓRIAS HEREDITÁRIAS			
Febre periódica com estomatite aftosa, faringite, adenopatia (PFAPA)	Idiopática	—	—
Autoinflamação, lipodistrofia e síndrome de dermatose (síndrome de Nakajo-Nishimura, síndrome JMP, síndrome CANDLE)	Autossômica recessiva	PSMB8	256040
Artrite idiopática juvenil (forma de início sistêmico)	Herança complexa	IL-6, *MIF* polimorfismos	604302
Doença de Still do adulto	Idiopática	—	—
Síndrome de Schnitzler	Idiopática	—	—
Doença de Behçet	Herança complexa	O HLA-B51, polimorfismos de *IL-10, IL23R, CCR1, STAT4, KLRC4, ERAP1, MEFV, TLR4*	109650
Artropatias por cristais	Herança complexa	*SLC2A9/GLUT9, ABCG2*	—

* Online Mendelian Inheritance in Man, um catálogo on-line de distúrbios genéticos, disponível em http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM. Acessado em 29 de setembro de 2014.

† Uma lista atualizada de mutações associadas a doenças está disponível on-line em http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers. Acessado em 29 de setembro de 2014.

Síndromes de febre recorrente hereditárias

Febre Familiar do Mediterrâneo (FFM)

Definição

A febre familiar do Mediterrâneo (FFM) é uma doença de herança recessiva que se manifesta normalmente através de episódios de febre que duram de 12 a 72 horas e inflamação localizada da serosa, sinóvia ou pele. Entre as crises, os pacientes costumam se sentir completamente bem, embora evidências bioquímicas de inflamação possam persistir, e alguns pacientes, eventualmente, desenvolvem amiloidose sistêmica. Antes da identificação do gene causador da doença, a FFM era definida somente pela manifestação clínica, e essas características continuam sendo parte fundamental do diagnóstico, visto que alguns pacientes apresentam apenas uma, ou nenhuma, mutação identificável no *MEFV*, o único gene causador conhecido.

Epidemiologia

A FFM é mais comum em indivíduos de ascendência judia, árabe, armênia, turca e italiana. A frequência de portadores assintomáticos de uma única mutação no gene *MEFV* nessas populações é alta, de 1:5, o que sugere uma vantagem seletiva aos heterozigotos. Com o uso de testes genéticos, agora se sabe que a FFM ocorre nas populações judias Asquenazes (leste europeu) e não Asquenazes, e também nas populações mediterrâneas, que anteriormente eram consideradas sem risco. Indivíduos que possuem a mutação com sintomas clínicos típicos foram documentados em todo mundo. A FFM geralmente se manifesta na infância, algumas vezes até em lactentes, embora cerca de 10% dos pacientes apresentem sua primeira crise na vida adulta, e raramente a FFM se manifesta pela primeira vez em indivíduos com mais de 40 anos.

Biopatologia

O gene da FFM, o *MEFV*, foi identificado por clonagem posicional em 1997, e codifica uma proteína que possui 781 aminoácidos denominados pirina (ou marenostrina) que é expressa em granulócitos, monócitos, células dendríticas, e também em fibroblastos peritoneais, sinoviais e dérmicos. Os 92 aminoácidos aminoterminais da pirina são o protótipo de um domínio chamado PIRINA, que está relacionado com interações proteína-proteína, e que define uma família de mais de 20 proteínas humanas, incluindo a própria pirina, envolvida na regulação da produção de citocinas (particularmente a família da interleucina-1 [IL-1]), ativação do fator nuclear kappa B (NF-κB) e apoptose. Mais de 70 mutações da pirina associadas à FFM foram identificadas, muitas das quais repousam no domínio carboxi-terminal codificado pelo éxon 10 do *MEFV*. Um número ainda maior de variantes de significado desconhecido foi descrito em pacientes individuais com um espectro de fenótipos inflamatórios.

Manifestações clínicas

É mais apropriado denominar os episódios de FFM de recorrentes do que de periódicos, e alguns pacientes associam as crises ao estresse psicológico ou exaustão física. Contudo, mulheres em idade reprodutiva podem associar suas crises ao período menstrual, com remissão durante a gravidez. Alguns pacientes não percebem a febre durante as crises, mas quando pesquisada ativamente, ela quase sempre está presente.

Geralmente, o envolvimento das serosas na FFM é peritoneal ou pleural. As crises abdominais são as mais frequentes, e podem variar desde um ligeiro desconforto até uma peritonite franca, com rigidez em tábua, dor à descompressão brusca e presença de nível hidroaéreo nas radiografias de abdome em posição ortostática. Independentemente da gravidade da crise abdominal, a constipação é muito mais frequente que a diarreia. Quando se realiza uma laparotomia ou laparoscopia durante a crise, encontra-se uma pequena quantidade de exsudato estéril e rico em leucócitos polimorfonucleares. Com exceção da inflamação de serosas, o apêndice é normal. Crises abdominais de repetição podem causar aderências no peritônio, mas raramente provocam ascite. A pleurite, geralmente unilateral, pode acompanhar a dor abdominal, ou pode acontecer independentemente desta. Sinais clínicos, quando presentes, podem incluir diminuição do murmúrio vesicular respiratório e atrito pleural, enquanto a radiografia pode mostrar pequeno derrame ou atelectasias. Com a repetição das crises, pode haver espessamento pleural. O acometimento não urêmico sintomático do pericárdio não é comum, embora já tenha sido reportado.

Normalmente, a artrite da FFM em adultos consiste em acometimento monoarticular de joelho, quadril ou tornozelo, e as crises de artrite podem durar até 1 semana por vez. Aproximadamente 5% dos pacientes não tratados com colchicina profilática desenvolvem artrite crônica (geralmente do quadril ou joelho), frequentemente necessitando de cirurgia de implante de prótese articular. Independentemente do tratamento com colchicina ou da presença de um antígeno leucocitário humano particular (HLA-B27), alguns pacientes com FFM desenvolvem sacroileíte. Na FFM, é comum a presença de artralgia sem artrite franca.

As manifestações cutâneas tendem a ser menos comuns que o acometimento das serosas ou sinovial. A lesão de pele característica da FFM é o eritema erisipeloide, uma área bem delimitada eritematosa e dolorosa, comumente localizada na perna distal, tornozelo e dorso do pé. As erupções de pele podem ocorrer associadas ao episódio de artrite ou independentemente deste. Histologicamente observa-se infiltrado celular perivascular. Outras manifestações agudas da FFM incluem inflamação escrotal unilateral (a túnica vaginal é um vestígio embriológico da membrana peritoneal) e mialgia, com febre ou, sobretudo nas crianças, sem febre e induzida por exercício físico vigoroso. Muitas formas de vasculites também já foram associadas à FFM; púrpura de Henoch-Schönlein ocorre em aproximadamente 5% das crianças com FFM; menos frequentemente, a poliarterite nodosa é observada.

Complicações

Antes do uso difundido da profilaxia com colchicina, a amiloidose AA sistêmica (Cap. 188) era uma complicação frequente da FFM. É causada pela deposição ectópica de um fragmento mal enovelado de amiloide A do soro (SAA), uma proteína de reação de fase aguda, no trato gastrointestinal, rins, baço, pulmão, testículos e suprarrenais. Má absorção e proteinúria nefrótica levando à insuficiência renal são as manifestações mais comuns da amiloidose AA; cardiomiopatia, neuropatia e artropatia são raras. Cardiomiopatia é menos comum, e neuropatia e artropatia são raras. Alguns fatores de risco foram identificados, como diagnóstico tardio de FFM, refratariedade ao tratamento com colchicina, sexo masculino e genótipos específicos dos genes *MEFV* e *SAA*. A amiloidose associada à FFM é menos comum nos Estados Unidos que no Oriente Médio. Aspirados de gordura abdominal são bem menos sensíveis que a biópsia retal ou renal para detectar a amiloidose da FFM. Esse último procedimento deve ser preferido por causa da crescente identificação de doença glomerular não amiloide na FFM. Com o diagnóstico precoce, a supressão agressiva da resposta de fase aguda com colchicina ou agentes adjuvantes pode trazer melhora significativa, porém no caso de pacientes com insuficiência renal, é preferível realizar transplante renal o quanto antes.

Diagnóstico

Para estabelecer o diagnóstico genético da FFM, devem-se identificar duas mutações em *trans* no gene *MEFV*. Entretanto, a interpretação do teste genético é complicada por alelos complexos que consistem em diversas variações de mutações em *cis*, e também pelo fato de que até um terço dos pacientes com manifestações clínicas típicas de FFM tem apenas uma mutação demonstrável em *MEFV*, e alguns pacientes com a doença típica não têm nenhuma mutação identificável. Estes últimos dois achados sugerem que, sob algumas circunstâncias, uma mutação em *MEFV* pode ser suficiente para desencadear os sintomas e/ou que existem outros genes para FFM.

Por essas razões, os achados clínicos continuam sendo parte essencial do diagnóstico da FFM, e a realização de testes genéticos pode auxiliar nos casos em que a clínica é limitada.[7] Os critérios clínicos enfatizam a duração das crises (de 12 a 72 horas), recorrência dos sintomas (três ou mais episódios), registro de febre (temperatura retal > 38 °C), manifestações dolorosas em abdome, tórax, articulações, ou pele, e ausência de outros fatores causais. O diagnóstico diferencial inclui as outras síndromes de febre periódica hereditária (Tabela 261-2), e também outras condições específicas para o quadro clínico. No caso dos pacientes com dor abdominal recorrente, a investigação deve abranger alterações ginecológicas, porfiria (Cap. 210) (que se distingue por hipertensão durante as crises, herança dominante e porfirinas urinárias) e angioedema hereditário (Cap. 252) (que, geralmente, não causa febre). Provavelmente, a síndrome de febre periódica com estomatite aftosa, faringite e adenopatia cervical é a causa mais comum de febre recorrente não explicada na criança e também está entre os diagnósticos diferenciais.

Tabela 261-2

Manifestações clínicas de síndromes selecionadas de febre recorrente hereditárias

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	FFM	TRAPS	HIDS	FCAS	SMWS	NOMID/CINCA
Etnia típica	Ascendência judia, árabe, armênia, turca e italiana	Qualquer etnia	Holandeses, outros norte-europeus	Europeu	Europeu	Qualquer
Duração do ataque	12 a 72 horas	De dias a semanas	3 a 7 dias	12 a 24 horas	1 a 2 dias	Contínua, com exacerbações
Crises abdominais	Peritonite estéril, constipação mais frequente do que diarreia	Dor severa, vômito	Peritonite estéril, diarreia, constipação, raramente	Náusea	Dor abdominal	Não é comum
Crises pleurais	Comuns	Comuns	Raras	Não observadas	Raras	Raras
Articulação/envolvimento ósseo	Monoartrite, raramente artrite prolongada no joelho ou quadril	Artrite em grandes articulações, artralgia	Artralgia, poliartrite simétrica	Poliartralgia	Poliartralgia, oligoartrite baqueteamento digital	Supercrescimento epifisário, contraturas, artrite crônica ou intermitente, baqueteamento digital
Eritema cutâneo	Eritema erisipeloide nos membros inferiores, tornozelo, pé	Eritema migratório, mialgia	Erupção cutânea maculopapular difusa, urticária	Erupção tipo urticária	Erupção tipo urticária	Erupção tipo urticária
Envolvimento linfático	Esplenomegalia, linfadenopatia	Esplenomegalia, linfadenopatia	Adenopatia cervical	Não observado	Raro	Hepatosplenomegalia, linfadenopatia
Envolvimento neurológico	Meningite asséptica?	Controversa	Dor de cabeça	Dor de cabeça	Surdez sensorial	Surdez neurossensorial, meningite asséptica crônica, deficiência intelectual, cefaleia
Envolvimento oftalmológico	Raro	Conjuntivite, edema periorbital, raramente uveíte	Rara	Conjuntivite	Conjuntivite, episclerite	Perda de visão progressiva, conjuntivite, uveíte
Vasculite	Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), poliarterite nodosa	PHS, vasculite linfocítica	Vasculite cutânea comum, raramente PHS	Não observado	Não observado	Ocasional
Amiloidose sistêmica reativa	Risco depende dos genótipos *MEFV* e *SAA*, mais comum no Oriente Médio	Ocorre em ~10%; risco aumentado com mutações de cisteína	Raro	Raro	Ocorre em ~25%	Pode ocorrer em alguns, geralmente na vida adulta

FCAS = síndrome autoinflamatória ao frio familiar; FFM = febre familiar do Mediterrâneo; HIDS = síndrome de hiperimunoglobulinemia D com febre periódica; NOMID/CINCA = doença inflamatória multissistêmica de início neonatal/síndrome crônica infantil neurológica cutânea e articular; SMW = síndrome de Muckle-Wells; TRAPS = síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral.

A doença de Still em crianças (artrite idiopática juvenil de início sistêmico) e adultos (doença de Still do adulto) é também considerada no diagnóstico diferencial. *Doença de Still do adulto*[8] (Tabela 261-1) é uma doença autoinflamatória rara, de causa desconhecida, que não é considerada hereditária. Ela é caracterizada por febre alta, erupção maculopapular rosa-salmão evanescente, artrite e leucocitose neutrofílica. Essa doença pode ser clinicamente distinguida de FFM pelo padrão de febre (intermitente na doença de Still *vs.* em episódios discretos na FFM), padrão de artrite (poliartrite crônica *vs.* monoartrite intermitente), a característica de envolvimento da pele (erupção cutânea evanescente *vs.* eritema erisipeloide) e pela presença de linfadenopatia (mais comum na doença de Still do adulto).

Tratamento

O principal suporte da terapia para FFM é colchicina oral diária, que tem mostrado prevenir tanto as crises agudas de FFM quanto o desenvolvimento de amiloidose sistêmica. A colchicina provavelmente atua por diversos mecanismos, incluindo seu efeito na adesão de leucócitos e produção de citocinas, que inibe a modulação. Em adultos, a dose terapêutica é de 1,2 a 1,8 mg/dia, e aproximadamente 90% dos pacientes sentem melhora significativa com essa dose. Os principais efeitos colaterais são gastrointestinais, e eles geralmente podem ser minimizados pelo aumento gradual da dose e pelo afastamento de derivados de leite no caso dos pacientes que desenvolvem intolerância à lactose. A maioria dos especialistas continua receitando colchicina durante a gravidez, mas com a recomendação de que a amniocentese seja realizada para excluir a trissomia do 21, para a qual pode haver um risco ligeiramente aumentado. Se indicada, a administração intravenosa de colchicina deve ser utilizada com extremo cuidado, pois toxicidade fatal foi constatada em pacientes que já tomavam colchicina via oral e que receberam uma dose desse fármaco via intravenosa. Os inibidores da IL-1[9] podem ser eficazes em pacientes com resposta fraca à colchicina ou que não podem tolerar doses terapêuticas.

Síndrome Periódica Associada ao Receptor do Fator de Necrose Tumoral

Definição

Mundialmente, a síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TNF) (TRAPS) é a segunda síndrome de febre periódica hereditária mais diagnosticada, depois da FFM. A TRAPS é definida pelos episódios recorrentes de febre e inflamação localizada, em muito parecida com a FFM, mas diferentes em alguns detalhes fundamentais que serão discutidos mais adiante. É causada por mutações no receptor de TNF (TNFRSF1A, TNFR1, p55, CD120a). Enquanto não é necessário um teste genético positivo para diagnosticar a FFM, o diagnóstico da TRAPS necessariamente requer a identificação de uma mutação no receptor de TNF. Uma das primeiras famílias em que se caracterizou o que posteriormente viria a ser denominado TRAPS era de ascendência irlandesa, e a doença foi denominada *febre hiberniana familiar* para enfatizar a diferença de origem étnica e clínica com relação à FFM. Entretanto, com a descoberta das mutações no receptor de TNF em famílias de outras origens, a nomenclatura TRAPS foi proposta por ser mais neutra.

Biopatologia

O receptor p55 de TNF é composto por quatro domínios extracelulares ricos em cisteína, uma região transmembrana, e um domínio intracelular de morte. Até o momento, quase a totalidade das mais de 90 mutações descritas estão nos domínios extracelulares, e aproximadamente um terço delas compreende substituições do

tipo *missense* de resíduos de cisteína que retiram as pontes dissulfeto altamente conservadas. A descrição inicial de TRAPS documentava um defeito na clivagem induzida por ativação do ectodomínio do receptor p55 em pacientes com a mutação C52F *TNFRSF1A*, possivelmente levando a um defeito na homeostase por enfraquecimento da inibição do receptor de membrana e diminuição do desacoplamento de moléculas potencialmente antagonistas de receptores solúveis. Estudos mais recentes indicam um quadro patogênico mais complexo, pois nem todos receptores mutantes exibem esse defeito de desacoplamento. Outros mecanismos pelos quais mutações do p55 podem levar à autoinflamação incluem defeitos na apoptose da proteína quinase ativada por mitógenos (MAPKs, do inglês, *mitogen-activated protein kinase*) leucócitos e no transporte intracelular dos receptores, com possível ativação constitutiva de por agregados intracelulares de receptores mutantes.[10]

Diagnóstico

Embora o teste genético seja necessário para se fazer o diagnóstico de TRAPS, certas características clínicas ajudam a distinguir a TRAPS da FFM. Entre elas, há o padrão étnico (FFM predomina em populações do Mediterrâneo e Oriente Médio, enquanto a TRAPS é mais amplamente distribuída), tipo de herança (autossômica recessiva na FFM, dominante na TRAPS), e duração das crises, que tendem a ser mais longas na TRAPS, chegando, algumas vezes, a ocasionar sintomas contínuos. A erupção cutânea típica da FFM é o eritema erisipeloide nos membros inferiores, enquanto os pacientes com TRAPS apresentam exantema eritematoso característico, acompanhado por mialgia, que pode migrar no tronco ou de modo centrífugo nos membros. Envolvimento ocular, com edema periorbital, conjuntivite e, ocasionalmente, até uveíte, é observado em TRAPS, mas não em FFM. Finalmente, a colchicina é muito mais efetiva que os corticoides na FFM, e na TRAPS ocorre o inverso. Entretanto, fora as diferenças de duração e suscetibilidade à intervenção farmacológica, as manifestações abdominais, pleurais, sinoviais, e até escrotais das duas doenças são bastante semelhantes. A TRAPS geralmente tem seu início na infância, e observa-se amiloidose sistêmica AA em cerca de 10% dos pacientes não tratados. Assim como na FFM, a expectativa de vida dos pacientes com TRAPS é normal nos casos não complicados pela amiloidose.

Como citado anteriormente, o diagnóstico da TRAPS é estabelecido pela identificação de mutações *TNFRSF1A* associada ao quadro clínico compatível. Uma variação, a substituição de glutamina por arginina no resíduo 92 (R92Q), está presente em mais de 1% dos brancos e pode estar associada a um espectro mais amplo de sintomas do que aqueles normalmente observados na TRAPS, como artrite inflamatória precoce ou, em alguns casos, com ausência total de sintomas. A substituição de lisina por prolina no resíduo 46 (P46L) é comum entre pacientes afro-americanos com TRAPS e está associada ao defeito no desacoplamento de receptor, mas também é observada em afro-americanos saudáveis. Esses achados estabelecem uma "zona intermediária" para o diagnóstico da TRAPS e enfatizam o papel potencial de polimorfismos nos genes de febre periódica em outros fenótipos mais comuns.

Tratamento

O tratamento da TRAPS depende da frequência e gravidade das crises. Pacientes que apresentam episódios infrequentes e brandos podem responder à terapia com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Pacientes com crises mais graves, que ocorrem com pouca frequência, podem ser tratados com corticosteroides, embora o aumento da dose possa ser necessário se os episódios se tornam mais frequentes, e a toxicidade pode ser um fator limitante. Para pacientes com crises graves que acontecem uma vez ou mais ao mês, fica justificado o tratamento com etanercept, a proteína de fusão do receptor p75 como o Fc do TNF humano. Isto pode ser um efeito único do etanercept, porque existe evidência anedótica de que os anticorpos monoclonais contra o TNF podem, na verdade, exacerbar a TRAPS. De modo consistente com um modelo implicando múltiplas citocinas na patogênese da TRAPS, os inibidores da IL-1 também são efetivos na TRAPS.[11]

Doenças autoinflamatórias associadas à interleucina-1

As doenças autoinflamatórias associadas à IL-1 estão ligadas pela expressão ou responsividade celular marcadamente aumentada a esta citocina e pela resolução drástica dos sintomas com o bloqueio da IL-1. A interleucina-1α e interleucina-1β (IL-1α e IL-1β) são citocinas estruturalmente relacionadas e liberadas de células ativadas por uma série de estímulos inflamatórios, como o lipopolissacarídeo. Elas medeiam as respostas inflamatórias através da ligação a receptores comuns que estão presentes na superfície de uma grande variedade de tipos celulares e sinalizam a ativação de genes inflamatórios através do complexo de fator de transcrição do fator nuclear kappa B (NF-KB). A IL-1 é parte de uma família maior de citocinas, incluindo a IL-18, IL-33 e IL-36, que se ligam a receptores relacionados e partilham a propriedade de não terem um peptídeo de sinalização característico que normalmente associa as citocinas às vesículas secretoras. Por essa razão, as citocinas da família IL-1 podem ser secretadas apenas por células mortas ou em vias de morrer, funcionando como marcadores moleculares de estresse celular, que podem desencadear respostas inflamatórias benéficas à infecção e à lesão. A IL-1β e a IL-18 são únicas porque não são biologicamente ativas até serem clivadas pela protease caspase-1. A caspase-1 é ela própria ativada nos complexos proteicos citoplasmáticos contendo várias proteínas sensoras, tais como a NLRP3 e a proteína adaptadora ASC. Esses complexos são referidos como *inflamassomos* devido à sua capacidade para ativar a inflamação mediada por IL-1. As doenças autoinflamatórias causadas por mutações em genes que codificam proteínas que processam ou sentem a IL-1 são descritas adiante.

Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina: as Criopirinopatias

Três doenças raras de febre recorrente que se iniciam precocemente na vida foram associadas a mutações no gene *NLRP3* (anteriormente *CIAS1*), que codifica a proteína variável denominada NLRP3, NALP3, PYPAF1 ou CATERPILLER 1.1, um componente-chave do inflamassomo NLRP3 que ativa a caspase-1. Essas doenças são referidas como criopirinopatias ou síndromes periódicas criopirina-associadas (CAPS, do inglês, *cryopyrin associated periodic syndromes*). O fenótipo clínico menos grave é a síndrome autoinflamatória familiar ao frio (FCAS, do inglês, *familial cold autoinfl ammatory syndrome;* anteriormente chamada de urticária familiar ao frio), de herança autossômica dominante, caracterizada por crises de calafrio, febre, cefaleia, erupção cutânea urticariforme difusa, artralgia e conjuntivite, que podem durar um dia inteiro, e são precipitadas pela exposição ao frio. A amiloidose é rara em FCAS. A síndrome de Muckle-Wells (SMW) é de gravidade intermediária. Também com herança dominante, a SMW pode causar episódios de 1 a 2 dias de calafrio, febre, urticária, dor nos membros e artrite, que ocorrem independentemente da exposição ao frio. Perda da audição sensorioneural é comum na SMW, e amiloidose sistêmica também pode ocorrer. O fenótipo mais grave associado a *NLRP3* é a doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID, do inglês, *neonatal-onset multisystem infl ammatory disease*), conhecida na Europa como síndrome infantil crônica neurológica cutânea e articular (CINCA, do inglês, *chronic infantile neurologic cutaneous and articular*). Febre e sintomas constitucionais ocorrem quase diariamente desde o nascimento, com urticária generalizada, uma artropatia peculiar caracterizada pelo crescimento exagerado das epífises dos ossos longos e acometimento do sistema nervoso central (SNC), que inclui meningite asséptica crônica, uveíte e inflamação coclear, o que pode levar a deficiência intelectual, cegueira e surdez. Nas três criopirinopatias, o exantema não é uma urticária verdadeira porque existe um infiltrado de neutrófilos, em vez de mastócitos, e as concentrações de histamina no soro são normais.

A proteína mutada em todas as três doenças é a NLRP3, um componente crítico do epônimo inflamassomo NLRP3, que serve como um plano intracelular para o processamento da IL-1β. O nome alternativo dessa proteína, criopirina, refere-se ao seu domínio aminoterminal PYRIN, a base para uma relação estrutural e funcional com a proteína mutada na FFM. As mutações da criopirina associadas a doença provavelmente diminuem o limiar para a ativação do inflamassomo, aumentando assim a produção de IL-1β. A descoberta de que o inflamassomo NLRP3 também é necessário para a produção de IL-1β em resposta a formas de artrite por cristais de urato monossódico e pirofosfato de cálcio conectou a fisiopatologia dessas doenças autoinflamatórias raras à artrite induzida por cristais (Cap. 273), que compartilha algumas características clínicas, tais como ataques episódicos, autolimitados, com as doenças autoinflamatórias.

Uma vez que existem pacientes com FCAS, MWS e NOMID/CINCA sem mutações demonstráveis em *NLRP3*, estes diagnósticos ainda são clínicos, embora o teste genético sirva como complemento valioso e tenha aumentado muito a detecção dessas doenças. O sequenciamento profundo identificou mutações somáticas do *NLRP3* em alguns pacientes com sintomas consistentes com CAPS, que são negativos para mutações em testes genéticos-padrão. Além disso, foram descritas síndromes sobrepostas que são intermediárias entre FCAS e SMW e entre SMW e NOMID/CINCA.

Tratamento

O bloqueio com Anakinra,® um antagonista recombinante do receptor IL-1, é efetivo no controle de febre e reagentes de fase aguda em todas as três criopirinopatias, e análise longitudinal de uma grande série de pacientes no National Institutes of Health mostrou que o tratamento em longo prazo com Anakinra® diminuiu acentuadamente a inflamação do SNC e a lesão de órgão-alvo na NOMID/CINCA, o que levou à aprovação reguladora do Anakinra® para o tratamento dessa condição nos Estados Unidos e na Europa. Estudos recentes também documentaram a eficácia do rilonacept, outro bloqueador solúvel da IL-1, e o canakinumabe, um anticorpo monoclonal contra a IL-1β, na FCAS e SMW, embora esses agentes possam ser menos eficazes contra a NOMID/CINCA devido à penetração reduzida no SNC. A eficácia do canakinumabe sugere que o efeito biológico principal da criopirina em humanos é mediado através da IL-1β em vez da IL-1α ou outras vias inflamatórias distintas.

Deficiência de Antagonista do Receptor de Interleucina-1

A deficiência de antagonista do receptor de IL-1 (DIRA) é caracterizada pelo início de uma erupção cutânea pustular neonatal, osteomielite multifocal, periostite, e, raramente, vasculite.[12] A febre não é um achado proeminente, apesar de reagentes da fase aguda estarem acentuadamente elevados. A DIRA é causada por mutações de perda de função herdada recessivamente no *IL1RN*, que codifica o antagonista do receptor de IL-1 (IL-1Ra). Os pacientes geralmente se apresentam dentro das primeiras 2 semanas de vida com lesões cutâneas, variando de grupos de pústulas mínimos à pustulose generalizada grave ou lesões ictiosiformes. O exame histológico demonstra extensa infiltração de neutrófilos na derme e na epiderme. Achados radiográficos típicos incluem lesões osteolíticas multifocais, elevação periosteal dos ossos longos, ossificação heterotópica do fêmur proximal e alargamento da porção final da costela anterior. As biópsias ósseas demonstram osteomielite purulenta estéril, fibrose e esclerose. Até o momento, cinco mutações diferentes *IL1RN* foram identificadas, três das quais são mutações pontuais truncadas que reduzem drasticamente o RNA mensageiro e os níveis proteicos da IL-1Ra. O quarto é uma deleção 15 bp *in-frame* e o quinto é uma deleção genômica de 175 quilobases no cromossomo 2q que interfere no *IL1RN* e outros cinco genes na família IL-1. Na DIRA, a deficiência de IL-1Ra leva à falta de oposição à sinalização da IL-1β e IL-1α, ao passo que, nas criopirinopatias, a mutação do *NLRP3* leva à ativação do inflamassomo e ao aumento da produção de IL-1β. Pacientes com DIRA respondem drasticamente ao Anakinra,® a forma recombinante de proteína que eles não possuem.

Outras doenças autoinflamatórias sistêmicas hereditárias

Síndrome de Artrite Piogênica com Pioderma Gangrenoso e Acne

A síndrome de artrite piogênica com pioderma gangrenoso e acne (PAPA, do inglês, *pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne*) é uma doença autoinflamatória rara com herança autossômica dominante caracterizada por episódios intermitentes de artrite piogênica estéril, pioderma gangrenoso e acne cística grave. É causada por uma mutação na prolina-serina-treonina fosfatase proteína de interação-1 (PSTPIP1), também conhecida como CD2BP1. A PSTPIP1 é uma proteína do citoesqueleto que interage com certas proteínas envolvidas na resposta imune, como a CD2, a proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich (PSWA), uma fosfatase chamada PTP-PEST, e a pirina, proteína da FFM. As mutações da PAPA bloqueiam a ligação de PSTPIP1 à PTP-PEST, o que leva a hiperfosforilação de PSTPIP1 e aumento da ligação à pirina. Em ambos, paciente e linhagens de células, esse fato está associado ao aumento da produção de IL-1β. Na infância, PAPA tende a se manifestar com artrite piogênica monoarticular ou pauciarticular, algumas vezes induzida por traumatismo. À medida que o paciente atinge a puberdade, as manifestações cutâneas passam a predominar, com acne cística desfigurante. É possível, também, que se desenvolva patergia, e um quadro de pioderma gangrenoso extenso, que pode necessitar de opioides para controle da dor. O diagnóstico de síndrome de PAPA é feito pela detecção das mutações em *PSTPIP1* associada ao quadro clínico compatível. Altas doses de corticosteroides têm sido utilizadas, com eficácia variável e, algumas vezes, os pacientes com artrite necessitam de aspiração, corticosteroide intra-articular, ou drenagem aberta. Condutas investigacionais mais novas se concentram no uso de inibidores de citocinas específicas. Evidências informais apoiam o uso de Anakinra® para a artrite e anticorpos anti-TNF monoclonais para o pioderma gangrenoso de PAPA.

Artrite Granulomatosa Inflamatória, Dermatite e Uveíte (Síndrome de Blau)

A síndrome de Blau é uma rara doença herdada de modo dominante, caracterizada pelos seguintes aspectos: sinovite granulomatosa de início precoce frequentemente complicada pela formação de cistos e camptodactilia (contratura em flexão dos dedos dos pés e das mãos); uveíte granulomatosa anterior e posterior que pode causar descolamento de retina, glaucoma, catarata e cegueira; e exantema papular intermitente com granulomas não caseosos. Geralmente, não ocorre acometimento dos pulmões ou de qualquer outra víscera. Entretanto, observa-se envolvimento de fígado e baço na sarcoidose de início precoce (Cap. 95), que é fenotipicamente bastante similar à síndrome de Blau. A síndrome de Blau e alguns casos de sarcoidose de início precoce são causados por mutações em *NOD2/CARD15*. Outras variantes de *NOD2/CARD15* têm sido associadas à suscetibilidade à doença de Crohn, que se manifesta com inflamação granulomatosa do trato gastrointestinal. (Cap. 141). Acredita-se que a proteína codificada por esse gene seja um sensor intracelular de produtos de bactérias. Mutações associadas à doença de Crohn na região do ligante rico em leucina da proteína pode alterar respostas aos produtos bacterianos no trato gastrintestinal causando inflamação, enquanto as mutações da síndrome de Blau no domínio de ligação ao nucleotídeo podem levar a inflamação extraintestinal constitutiva. Os corticosteroides sistêmicos e tópicos são atualmente o pilar terapêutico da síndrome de Blau. Existem casos reportados sobre a eficácia dos inibidores do TNF e da IL-1 nesta doença.

Hipergamaglobulinemia D com Síndrome de Febre Periódica

A hipergamaglobulinemia D com síndrome de febre periódica (HIDS, do inglês, *hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome*) foi descrita pela primeira vez em 1984 como uma doença semelhante a FFM observada em seis pacientes com ascendência holandesa. Além da diferença na etnicidade, uma distinção-chave foi a observação de níveis extremamente elevados de imunoglobulina D (IgD) no soro desses pacientes, originando assim a nomenclatura HIDS. A HIDS é agora reconhecida numa distribuição étnica mais ampla, embora ainda seja mais predominante nos europeus do norte. De modo global, a HIDS ainda é bastante rara. Estudos familiares documentaram hereditariedade autossômica recessiva. Em 1999, verificou-se que os pacientes com HIDS tinham mutações no *MVK*, que codifica a enzima mevalonato quinase envolvida na biossíntese de colesterol e isoprenos não esteroides. A atividade enzimática nos pacientes está pronunciadamente reduzida, mas não ausente. Os níveis elevados de imunoglobulina D (IgD) observados na HIDS parecem ser um epifenômeno e não se correlacionam com a gravidade da doença quer entre pacientes quer em um paciente ao longo do tempo, embora a IgD possa contribuir para a liberação de citocinas pró--inflamatórias *in vitro*. Além disso, elevações modestas na IgD são observadas em várias condições inflamatórias, incluindo infecções crônicas, e podem ser observadas em outras síndromes de febre recorrente hereditárias. Até cerca de 20% dos pacientes (particularmente crianças jovens) com febres recorrentes típicas e mutações no *MVK* têm níveis séricos de IgD normais. Dados atuais sugerem que o *deficit* de isoprenoides pode ter um papel patogênico mais importante na fisiopatologia da HIDS. Estudos *in vitro* sugerem que o *deficit* de isoprenoides pode levar à produção excessiva de IL-1β, e o aumento da temperatura corporal pode diminuir ainda mais a atividade da enzima mevalonato quinase, criando, assim, um círculo vicioso no qual a infecção ou a imunização podem precipitar ataques de HIDS. Uma das características bem reconhecidas da HIDS é a provocação de ataques pelas imunizações. Outras características clínicas distintas incluem idade de início dos sintomas muito precoce (média de idade: 6 meses), duração dos ataques intermediária entre a FFM e a TRAPS (3 a 7 dias), linfadenopatias cervicais proeminentes durante os ataques, envolvimento poliarticular, eritema maculopapular difuso, predomínio de diarreia em vez de obstipação com ataques abdominais, e infrequência de ataques pleuríticos ou amiloidose sistêmica.

O diagnóstico de HIDS pode ser estabelecido em um paciente com episódios recorrentes de febre e achados associados típicos através da documentação de duas mutações *MVK* ou níveis elevados de ácido mevalônico, o substrato para a mevalonato quinase, na urina durante os ataques. Aproximadamente 10% dos pacientes com doença típica têm apenas uma mutação identificável do *MVK*. O significado de uma IgD elevada sem achados genéticos ou bioquímicos permanece desconhecido. Os AINEs ou corticosteroides são por vezes úteis no tratamento das manifestações artríticas da HIDS. A colchicina, em geral, não é efetiva. Numerosos agentes estão sob investigação na HIDS, incluindo estatinas, inibidores do TNF e inibidores da IL-1. Os pacientes com HIDS têm um estilo de vida normal, e os ataques podem-se tornar um pouco menos frequentes na idade adulta.

Doenças Inflamatórias Sistêmicas Associadas ao Proteossoma

Recentemente uma constelação de doenças foi descrita como ligada a mutações recessivas de perda de função na *PSMB8*, que codifica a subunidade β5i do proteossoma, também conhecida como LMP7. Uma síndrome autossômica recessiva em adultos caracterizada por febres recorrentes, lipodistrofia progressiva, contraturas articulares e manifestações cardíacas foi associada a mutações *missense* homozigóticas na *PSMB8*.[13] Pacientes com uma síndrome pediátrica chamada CANDLE (do inglês, *chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature* — dermatose neutrofílica atípica crônica com lipodistrofia e temperatura elevada) têm mutações homozigóticas *missense* e *nonsense* no *PSMB8*, com alguns pacientes tendo apenas uma mutação *PSMB8* conhecida. Ainda não é claro se essas síndromes representam doenças idênticas relacionadas com a perda de função do β5i. A subunidade β5i do proteossoma é uma das subunidades que são induzidas nas células imunes através de estímulos imunes como os interferons, alterando o proteossoma de forma que este processe mais eficientemente os peptídeos para apresentação de antígenos às

células T. No entanto, não existe indicação de um componente de células T nessa doença, e estudos demonstraram que a subunidade β5i do proteossoma pode ser expressa em células não imunes como os adipócitos. Uma assinatura transcricional marcante do interferon, semelhante à observada no lúpus eritematoso sistêmico, foi observada em células do sangue em circulação de pacientes com CANDLE. A degradação defeituosa de proteínas em células sem a subunidade β5i pode resultar no acúmulo de proteínas ubiquinadas, que de alguma forma desencadeia a produção de interferon, ou o *deficit* de PSMB8 pode aumentar a sinalização do interferon através da estabilização de componentes da maquinaria de transdução do sinal do interferon que é negativamente regulada pela degradação da ubiquitina-proteossoma. Quaisquer que sejam os mecanismos, a ligação à hiperatividade do interferon sugere que o bloqueio dos interferons com anticorpos ou inibidores da transdução do sinal do interferon pode ser efetivo na terapia do CANDLE e possivelmente em outras síndromes associadas à PSMB8.

Novas Síndromes Autoinflamatórias e a Promessa de Sequenciamento do Exoma Total

Nos anos recentes tem-se observado uma aceleração dramática na descoberta de novas doenças inflamatórias mendelianas como resultado da disponibilidade do sequenciamento total do exoma, o que permite a identificação sem vieses de mutações causadoras de doença em sequências codificadoras de proteínas, embora deva ser notado que a descrição clínica precisa dessas síndromes é tão importante como as ferramentas genéticas para identificação de novas síndromes. Essas descobertas confirmaram o papel dos produtos gênicos na inflamação humana que foram identificados em outros sistemas de modelos animais e identificaram novos genes e proteínas que anteriormente se pensava não estarem envolvidos na regulação da inflamação. Casos com início precoce, aparentemente esporádicos, de síndromes inflamatórias frequentemente revelaram dever-se a mutações *de novo* numa criança quando rastreada contra o DNA parental. Por exemplo, mutações herdadas com ganho de função no *CARD14*, que codifica uma proteína adaptadora na resposta imune inata, causam psoríase familiar dominantemente herdada, e uma mutação *de novo* de ganho de função mais grave no mesmo gene causa psoríase pustular grave de início na infância. Mutações recessivas causadoras de doença autoinflamatória sistêmica também foram identificadas por sequenciamento do exoma total de poucas famílias. Exemplos recentes de novas doenças descobertas através desses métodos incluem uma síndrome caracterizada por febres, acidentes vasculares cerebrais precoces e vasculopatia ou vasculite franca causada por mutações autossômicas recessivas no *CECR1*, que codifica a adenosina desaminase 2 (ADA2), uma proteína sérica com efeitos recentemente reconhecidos na diferenciação dos macrófagos e desenvolvimento vascular.[14] Mutações recessivas no *HOIL1* que impedem a ligação de cadeias lineares de ubiquitina aos complexos receptores de sinal causam uma síndrome complexa marcada por autoinflamação e imunodeficiência, e deposição de glicogênio intramuscular. Mutações de ganho de função no *PLCG2*, que codifica a fosfolipase Cγ2, uma enzima com funções essenciais na sinalização do receptor de células B e do receptor Fc, causam uma síndrome autoinflamatória de hereditariedade dominante caracterizada por flictenas da pele, bronquiolite, inflamação ocular e enterocolite na ausência de autoanticorpos.

Referências Gerais

1. Broderick L, De Nardo D, Franklin BS, et al. The inflammasomes and autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:395–424.
2. Henderson C, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: new insights into clinical aspects and pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:567–578.
3. Jacobs Z, Ciaccio CE. Periodic fever syndromes. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010;10:393–404.
4. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*. 2010;140:784–790.
5. Wurster VM, Carlucci JG, Edwards KM. Periodic fever syndromes. *Pediatr Ann*. 2011;40:48–54.
6. Infevers database. A compendium of mutations associated with known autoinflammatory syndromes with links to relevant publications. http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/. Accessed January 20, 2015.
7. Berkun Y, Eisenstein EM. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmun Rev*. 2014;13:388–390.
8. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, et al. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13:708–722.
9. Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoimflammatory syndromes. *Annu Rev Med*. 2014;65:223–244.
10. Bachetti T, Ceccherini I. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome as a model linking autophagy and inflammation in protein aggregation diseases. *J Mol Med (Berl)*. 2014;92:583–594.
11. Ter Haar NM, Frenkel J. Treatment of hereditary autoinflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:252–258.
12. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med*. 2009;360:2426–2437.
13. Liu Y, Ramot Y, Torrelo A, et al. Mutations in proteasome subunit beta type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity. *Arthritis Rheum*. 2012;64:895–907.
14. Zhou Q, Yang D, Ombrello A, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med*. 2014;370:907–916.

No Brasil

No Brasil, foi realizado um estudo multicêntrico, incluindo 102 pacientes, com o objetivo de avaliar a prevalência de defeitos genéticos em pacientes com suspeita clínica de síndromes autoinflamatórias. Os diagnósticos clínicos foram: síndrome periódica associada com criopirina (CAPS) em 28 pacientes, síndrome periódica associada a receptor de TNF (TRAPS) em 31 pacientes, febre familiar do mediterrâneo (FMF) em 17, deficiência da mevalonato quinase (MKD) em 17 pacientes e artrite granulomatosa pediátrica (PGA) em nove pacientes. Desses 27/102 (26%) tiveram o diagnóstico confirmado por análise genética: 6/28 (21%) de CAPS, 7/31 (23%) TRAPS, 3/17 (18%) FMF, 3/17 (18%) MKD e 8/9 (89%) de PGA. O trabalho concluiu que cerca de um terço dos pacientes brasileiros com suspeita clínica de síndromes autoinflamatórias tem um diagnóstico confirmado geneticamente.

Em 2016, os membros da Comissão de Reumatologia Pediátrica do Brasil elaboraram três publicações que revisaram o consenso sobre o diagnóstico e o tratamento de três importantes síndromes autoinflamatórias sistêmicas: a febre familiar do Mediterrâneo (FMF), a síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenopatia (PFAPA) e as criopirinopatias.

Corroborando com a literatura internacional os consensos sugerem que o diagnóstico seja baseado principalmente na história clínica, com exclusão de outras causas de febre. O tratamento pode incluir colchicina (FMF) e corticosteroides (PFAPA), e imunobiológicos devem ser considerados. Segue o resumo das recomendações de cada diretriz:

- Febre familiar do Mediterrâneo:

O diagnóstico da FFM é baseado nas manifestações clínicas, caracterizadas por episódios febris recorrentes associados a dor abdominal, torácica ou artrite de grandes articulações; a FFM é uma doença genética que apresenta traço autossômico recessivo ocasionado por mutação no gene MEFV. Exames laboratoriais são inespecíficos e demonstram níveis séricos elevados de proteínas inflamatórias na fase aguda da doença, mas também, com frequência, níveis elevados mesmo entre os ataques. Níveis séricos de SAA podem ser especialmente úteis no monitoramento da eficácia do tratamento; a colchicina é a terapia de escolha e demonstrou eficácia na prevenção dos episódios inflamatórios agudos e progressão para amiloidose em adultos. O uso de medicamentos biológicos parece ser opção para pacientes com FFM que não respondem ou que são intolerantes à terapia com colchicina.

- Criopirinopatias:

Seu diagnóstico é baseado na anamnese e nas manifestações clínicas e posteriormente confirmado por estudo genético. Pode se manifestar sob três fenótipos: FCAS (forma leve), MWS (forma intermediária) e Cinca (forma grave). Avaliações neurológica, oftalmológica, otorrinolaringológica e radiológica podem ser de grande valia na distinção entre as síndromes. O diagnóstico genético com análise do gene NLRP3 deve ser conduzido nos casos suspeitos de Caps, isto é, indivíduos que apresentam, antes dos 20 anos, episódios recorrentes de inflamação expressa por urticária e febre moderada. As alterações laboratoriais incluem leucocitose e elevação nos níveis séricos de proteínas inflamatórias. Terapias-alvo dirigidas contra a interleucina 1 levam à rápida remissão dos sintomas na maioria dos pacientes, sem, no entanto, evitar a progressão das lesões ósseas.

- PFAPA:

O diagnóstico da PFAPA é clínico e de exclusão, devendo ser considerado em crianças que apresentam episódios febris de origem indeterminada recorrentes e periódicos ou amigdalites de repetição, intercalados com períodos assintomáticos, sobretudo se o bom estado geral eo desenvolvimento pondero-estatural forem mantidos; os achados laboratoriais são inespecíficos. A evidência que sustenta a indicação do tratamento cirúrgico (tonsilectomia com ou sem adenoidectomia) é baseada em dois ensaios clínicos randomizados não cegos que incluíram pequeno número de pacientes; o uso de prednisona no início do quadro febril em pacientes

com PFAPA mostrou ser eficaz. Melhores evidências ainda são necessárias para apoiar seu uso na PFAPA. Apesar de os resultados obtidos de estudos com inibidores de IL-1ß serem promissores estes são limitados a poucos relatos de casos.

Bibliografia

Jesus AA, et al. Hereditary autoinflammatory syndromes: a Brazilian multicenter study. *Journal of Clinical Immunology*. 2012;32:922–932.

Terreri MT, et al. Diretrizes de conduta e tratamento de síndromes febris periódicas: síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2016;56:52–57.

Terreri MT, et al. Diretrizes de conduta e tratamento de síndromes febris periódicas: síndromes periódicas associadas à criopirina (criopirinopatias – CAPS). *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2016;56:44–51.

Terreri MT, et al. Diretrizes de conduta e tratamento de síndromes febris periódicas: febre familiar do Mediterrâneo. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2016;56:37–43.

Osteoartrite

Joel A. Block

Carla Scanzello

Definição

A osteoartrite (OA) é uma doença heterogênea que tem muitas denominações, incluindo doença articular degenerativa e osteoartrose. É uma doença articular caracterizada clinicamente por dor e perda funcional. Embora a inflamação local das articulações envolvidas seja comum, a OA não está associada a um processo inflamatório sistêmico, ao contrário de outras artrites. É a forma mais comum de artrite, responsável pela esmagadora maioria dos casos de artrite, e é esperado que sua prevalência aumente dramaticamente nos próximos 20 anos à medida que a população mundial envelheça. A OA é com frequência negligenciada por não se tratar de uma doença que leva à morte e pelo fato de muitos médicos assumirem tratar-se de um processo natural do envelhecimento que não é passível de tratamento. No entanto, resulta em custos médicos diretos elevados e é também uma das principais causas de incapacidade de trabalho. As definições formais de OA têm evoluído à medida que a compreensão da sua fisiopatologia tem progredido. Embora, por convenção, tenha sido inicialmente considerada um processo degenerativo da cartilagem, tornou-se evidente que a OA envolve toda a articulação. Desse modo, numa definição atual a OA é um processo degenerativo *doloroso* que envolve deterioração progressiva de todas as estruturas articulares e da remodelação do osso subcondral que não é essencialmente inflamatória. É importante distinguir entre a verdadeira OA e a degeneração estrutural assintomática das articulações inerente ao processo normal de envelhecimento.

Epidemiologia

Sendo uma doença relacionada com a idade, a prevalência de OA tem aumentado substancialmente com o envelhecimento da população do mundo desenvolvido; cerca de 27 milhões de pessoas foram diagnosticadas por médicos como tendo OA, nos Estados Unidos, em 2005, um aumento face aos 21 milhões da década anterior; acredita-se que este número possa atingir 67 milhões de pacientes com OA clinicamente significativa em 2030. Nos estudos epidemiológicos, a OA é muitas vezes definida radiologicamente pela presença de osteófitos, estreitamento do espaço articular e esclerose subcondral. No entanto, um número substancial de indivíduos possui essas alterações de imagem, mas de forma clinicamente assintomática. Desse modo, a estimativa da prevalência de OA varia muito em função de o paciente ser avaliado ao nível *radiológico* ou *sintomático*. Em qualquer um dos casos, o risco ao longo da vida é excessivamente alto. Existe um consenso geral nos estudos epidemiológicos das populações da América do Norte, Ásia e Europa de que a prevalência da OA radiológica nos joelhos, quadril e mãos é muito reduzida antes dos 45 anos de idade e aumenta drasticamente com a idade, com a maioria das pessoas apresentando evidência radiológica de OA em pelo menos uma articulação quando atinge os 70 anos. A OA sintomática dos joelhos afeta entre 7% e 17% das pessoas com mais de 44 anos, e essas taxas aumentam com o avançar da idade; as mulheres possuem maior prevalência que os homens, e os afro-americanos têm maior prevalência que os americanos de raça branca. A OA sintomática do quadril é menos prevalente que a OA do joelho, com taxas gerais entre 6,7% e 9,7% acima dos 44 anos de idade; tal como com a OA do joelho, a prevalência é superior entre os idosos, mulheres e afro-americanos.[1] A OA sintomática das mãos afeta pelo menos 6,8% das pessoas com mais de 25 anos, sendo duas vezes mais frequente nas mulheres que nos homens. A OA das mãos pode ser menos comum nos afro-americanos que nos americanos de raça branca.

Os fatores de risco no desenvolvimento de OA e no envolvimento articular específico têm sido extensivamente estudados. Entre os fatores de risco não modificáveis, o mais importante é o envelhecimento. Isto aplica-se tanto às alterações radiológicas de OA como ao envolvimento sintomático. Além disso, o sexo feminino tem um risco aumentado na prevalência e gravidade da OA, principalmente após a menopausa. Existe um componente hereditário significativo principalmente na OA das mãos e do quadril. Estima-se que este componente seja de 48% a 65% na OA denominada generalizada, caracterizada por osteófitos das articulações interfalangianas distais (nódulos de Heberden) ou das articulações interfalangianas proximais (nódulos de Bouchard).

Os fatores de risco modificáveis da OA podem fornecer pistas quanto às estratégias de prevenção. O mais importante desses riscos é a obesidade, que por si só garante um risco três vezes superior na incidência de OA. As atividades

profissionais ou de lazer que implicam trauma repetido ou carga excessiva podem estar associadas a um maior risco de OA. Estas incluem a posição de agachamento, flexão e levantamento como acontece com os trabalhadores de armazéns ou operários que utilizam mais os joelhos e, comumente, os operadores de equipamentos pneumáticos, que desenvolvem OA do pulso e cotovelo. O trauma significativo, tal como uma lesão grave do joelho ou tornozelo, está fortemente associado ao desenvolvimento subsequente de OA na articulação lesionada. A sobrecarga anormal das articulações é um importante fator de risco no desenvolvimento e progressão da OA. Por exemplo, foi observado que uma sobrecarga excessiva do joelho resulta no aumento significativo do risco de OA avançada. Além disso, o alinhamento articular é um parâmetro importante na OA, e o mau alinhamento no joelho está entre um dos principais fatores preditores de progressão da OA.[2]

Biopatologia

Embora a degeneração da cartilagem articular seja uma via comum central na OA, os tecidos periarticulares e das várias articulações estão comprometidos e contribuem para manifestações clínicas. Alterações patológicas na sinóvia, ligamentos, musculatura de suporte e estruturas fibrocartilaginosas como o menisco no joelho são comuns.[3]Ao contrário das artrites autoimunes, a OA não afeta os órgãos extra-articulares. No entanto, a dor crônica da OA atinge tanto o sistema nervoso central (SNC) como o periférico, e a incapacidade relacionada com a OA reduz a qualidade da saúde física e mental geral do paciente. A análise dos efeitos globais da OA tem implicações importantes nas abordagens atuais e futuras com relação ao tratamento.

Os Tecidos Principais no Processo de Osteoartrite

Cartilagem

A característica principal da osteoartrite é a deterioração progressiva da cartilagem articular. A cartilagem articular normal distribui a carga ao longo das superfícies articulares e permite um movimento articular quase sem fricção. Essas funções são fornecidas pela matriz extracelular que representa mais de 90% do volume tecidual e está organizada numa rede de fibras de colágeno tipo II, o qual confere força tênsil, retendo complexos de agrecano, um proteoglicano que confere rigidez compressiva e resistência (Fig. 262-1A e C). Existe um tipo de célula principal, o condrócito, que sintetiza estes componentes da matriz. Na cartilagem madura, a síntese de moléculas da matriz extracelular é lenta, principalmente do colágeno tipo II.

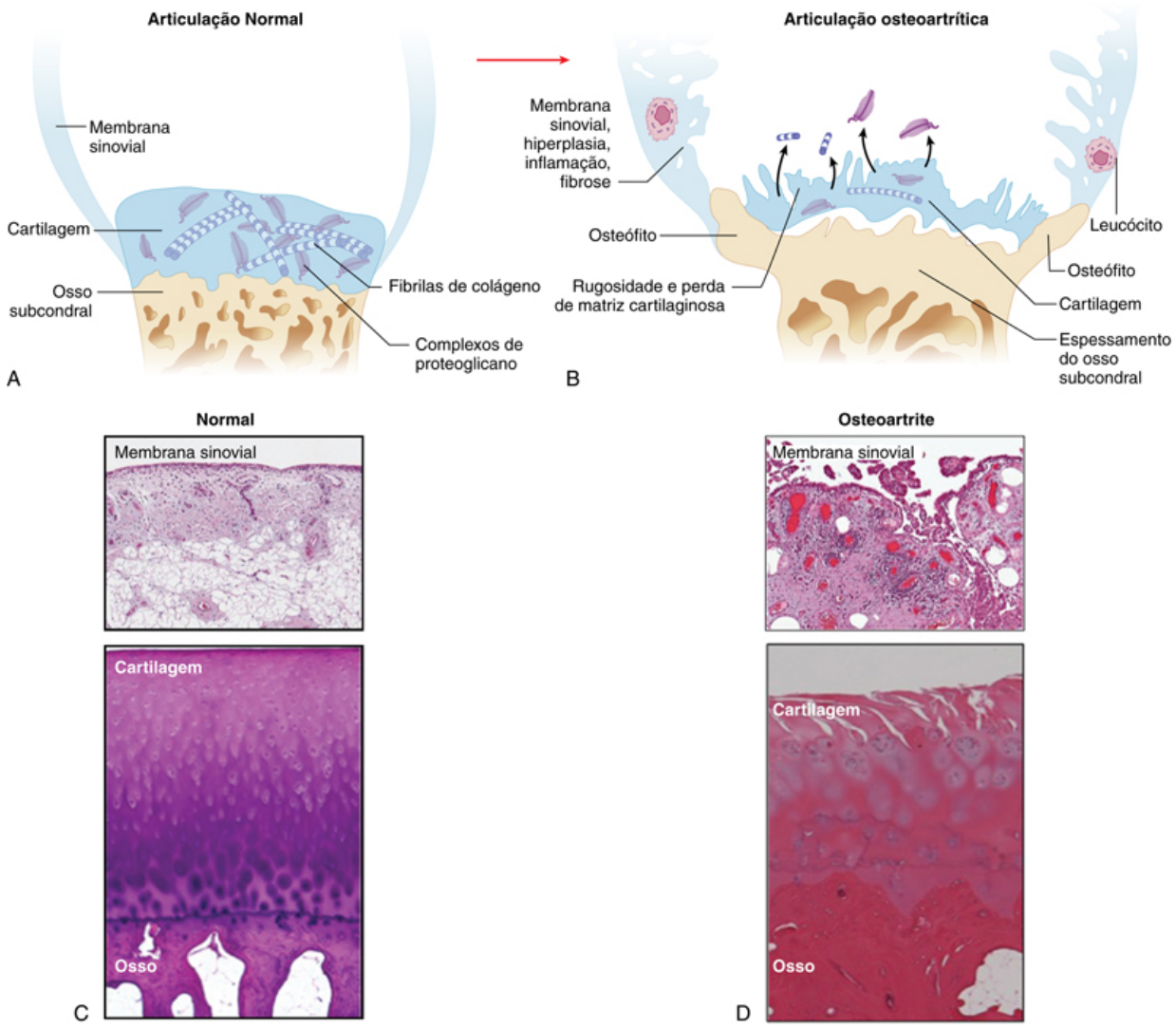

FIGURA 262-1 Características patológicas da osteoartrite nos tecidos articulares. **A**, Elementos de uma articulação sinovial normal no adulto. A cartilagem articular saudável em um adulto é caracterizada por uma superfície lisa e matriz extracelular (MEC) composta por rede fibrilar de colágeno tipo II e grandes complexos de proteoglicanos. A MEC é produzida e mantida pelos componentes celulares da cartilagem, os condrócitos. O osso subcondral consiste numa fina camada cortical e subjacente ao osso trabecular. A membrana sinovial forra a cápsula articular e liga-se à interface cartilagem-osso. No estado normal, consiste em uma camada interna com espessura de uma ou duas células de tecido conjuntivo vascularizado. **B**, Alterações típicas dos tecidos na osteoartrite (OA). Os processos enzimáticos (ADAMTS-4,5 e MMP-13 em particular) clivam os compostos de proteoglicanos e colágeno da MEC, conduzindo à perda dessas moléculas a partir da matriz. À medida que o processo avança, a cartilagem articular diminui e sofre fibrilação e, possivelmente, fissuras até que o osso se torne visível. Simultaneamente, é visível uma resposta de remodelação no osso. Ocorre espessamento da camada óssea subcondral e cortical e o novo crescimento ósseo nas margens surge sob a forma de osteófitos. As alterações da membrana sinovial observada em pacientes com OA incluem hiperplasia da camada interna, inflamação sob a forma de infiltração de leucócitos, e fibrose que pode ser observada em vários graus. Fotomicrografias dos tecidos articulares humanos com representação destes elementos são apresentadas em **C** (tecidos normais) e **D** (tecidos com OA). (C e D cortesia de Edward F. DiCarlo, MD. Hospital for Special Surgery, New York, NY).

A modificação articular na OA inicia-se com edema da matriz, posteriormente apresenta áreas da superfície com aspecto rugoso, fibrilação, fissuras e eventualmente erosão em toda a espessura da articulação. Essas modificações são acompanhadas pela ativação de condrócitos para aumentar a síntese das enzimas proteolíticas que degradam a matriz.[4] A metaloproteinase da matriz-13 (MMP-13; colagenase-3) desempenha um papel central na degradação do colágeno tipo II, enquanto as ADAMTS-4 e -5 (desintegrinas e metaloproteinases com domínios de trombospondina-4 e -5) são importantes na digestão de agrecano, mas outras enzimas também participam (Fig. 262-1B e D). Concomitantemente, os condrócitos ativados proliferam e formam aglomerados clonais e produzem mediadores inflamatórios, incluindo interleucina-1α e β, (IL-1α e IL-1β), IL-6, fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e óxido nítrico (NO), que aceleram o ciclo de degradação e estimulam a apoptose dos condrócitos. Dessa forma, os componentes celulares *e* moleculares perdem-se à medida que o processo progride.[5]

Osso

O osso cortical subjacente à cartilagem articular (osso subcondral) suporta a carga e transmite sinais mecânicos aos condrócitos articulares. Na OA, existe uma maior remodelação provavelmente em resposta à carga biomecânica anormal. Isto pode resultar em desgaste (fricção) e densidade óssea reduzida, conduzindo à formação de cistos subcondrais no início da doença, mas progride para esclerose subcondral à medida que a formação óssea supera a reabsorção (Fig. 262-1B e D).[6] A remodelação nas margens e ênteses articulares resulta em osteofitose ("bicos de papagaio"). Foi demonstrado, em modelos animais, que existe um papel importante do fator de transformação de crescimento-β (TGF-β) e da proteína-2 óssea morfogenética (BMP-2) na condução da formação de osteócitos.

Sinóvia

O envolvimento sinovial na OA é mais variável que na artrite reumatoide, mas a sinovite de baixo grau, caracterizada pela infiltração de macrófagos e linfócitos, vascularidade aumentada, hiperplasia sinovial e fibrose, é comum e ocorre em cerca de 75% dos pacientes (Fig. 262-1B e D). Embora essa reação sinovial seja provavelmente uma resposta secundária aos produtos de degradação molecular presentes na articulação com osteoartrose, ela resulta na liberação de citocinas (p. ex., IL-6, TNF-α), quimiocinas (IL-8, proteína-1 quimiotática dos monócitos [MCP-1], quimiocina CC-19 [CCL19]), mediadores enzimáticos do catabolismo da cartilagem e fatores de crescimento envolvidos na remodelação óssea; quando existe, esta reação está associada a sintomas mais graves e possivelmente a uma progressão mais rápida da degradação da cartilagem.[7]

Meniscos e Ligamentos

As lesões traumáticas e esportivas dos meniscos e dos ligamentos são fatores conhecidos de incidência de OA. No entanto, as anomalias dos meniscos e ligamentos são comuns nos pacientes com OA mesmo sem lesão e são detectáveis em 80% e 30% (respectivamente) dos pacientes que fazem ressonância magnética (RM). Essas estruturas são sensíveis aos mesmos mediadores inflamatórios e enzimáticos que promovem a deterioração da cartilagem na ao, e o seu comprometimento provoca lesões degenerativas, erosão cartilar acelerada, instabilidade articular e sintomas mecânicos (*i. e.*, bloqueio e contração).

Músculos

A fraqueza e atrofia muscular periarticular são características da OA do quadril e do joelho. Essa fraqueza está associada a uma cinética alterada da marcha e a alterações da articulação de carga, mas não é claro se isso é uma causa ou um efeito da OA.

Sistema Nervoso Central e Periférico

Têm sido relatados *deficits* somatossensoriais associados à função neuromuscular, incluindo diminuição disseminada da sensibilidade proprioceptiva vibratória.[8] Além disso, os pacientes com OA exibem sinais de sensibilização do SNC e periférico sob a forma de hiperalgesia e alodinia. Foi registrada a interferência de mediadores inflamatórios (p. ex., MCP-1) e fatores de crescimento (p. ex., fator de crescimento neural [NGF]) nas vias de sinalização da dor na OA.[9] São necessários mais estudos para compreender totalmente os mecanismos desencadeantes da OA sintomática, mas a dor na OA é claramente multifatorial, envolvendo os sistemas nervosos central e periférico, além dos tecidos articulares e a inflamação.

Fatores Patogênicos (Fig. 262-2)

Biomecânica

A carga anormal das articulações influencia a evolução da degeneração das estruturas articulares e pode contribuir para o início do processo. Isto torna-se evidente nos casos de mau alinhamento do joelho, que tem um alto risco de apresentarem esse processo. As regiões de suporte da carga das articulações osteoartríticas suportam maiores cargas durante a deambulação do que em circunstâncias normais, e esses padrões de carga demonstraram ser preditores de uma progressão subsequente longitudinal de doença das articulações dos membros inferiores. Mecanicamente, a carga biomecânica anormal promove ativação patológica dos condrócitos e da remodelação óssea e pode acelerar lesões articulares, displasias congênitas, mau alinhamento, instabilidade articular (p. ex., no início de doenças do tecido conjuntivo hereditárias ou devido ao envelhecimento) e controle neuromuscular anormal (p. ex., doenças neuropáticas), sendo cada um destes um fator de risco de OA.

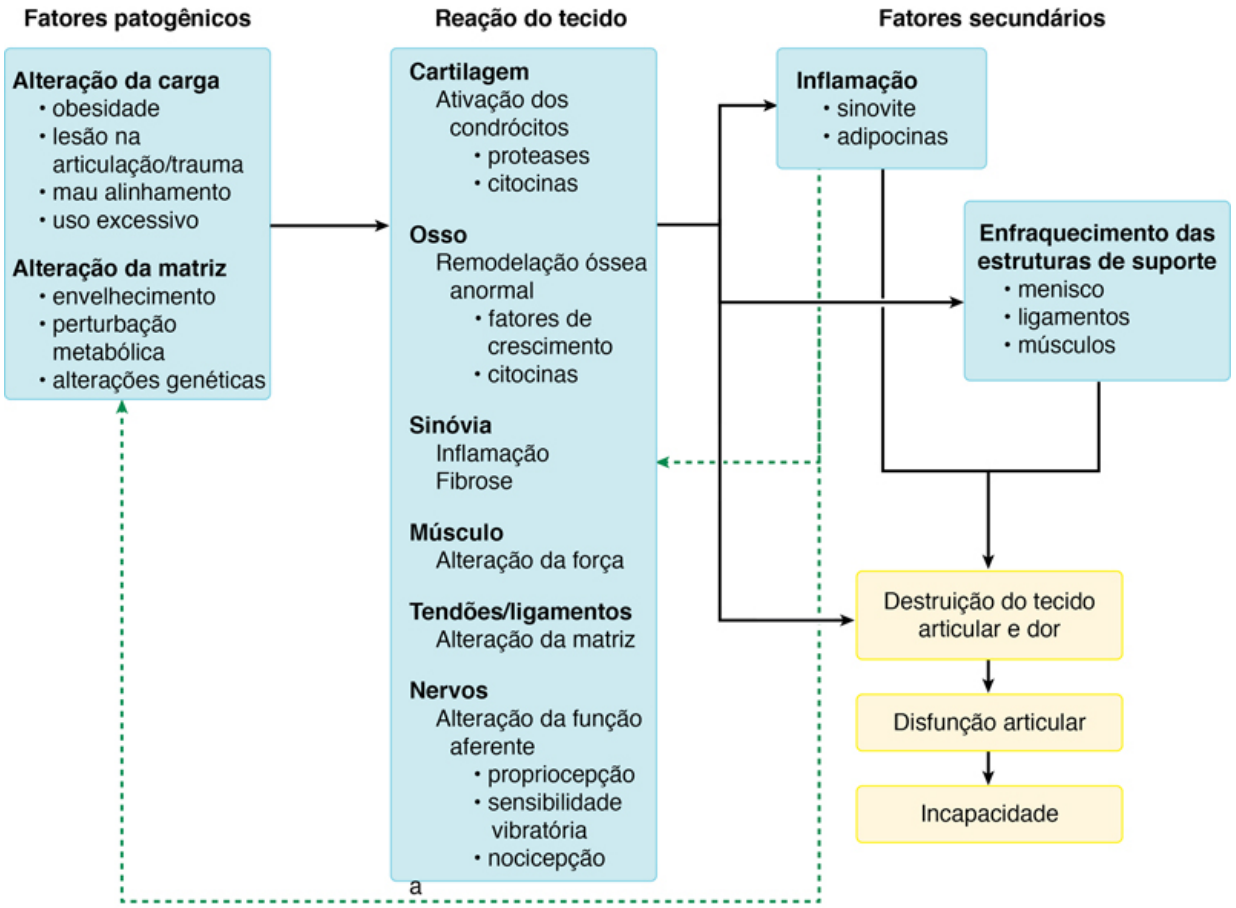

FIGURA 262-2 Esquema da fisiopatologia da osteoartrite.
Vários estímulos podem alterar os padrões de carga biomecânicos de tecidos articulares ou provocar pressão biológica na matriz extracelular. Estes resultam em respostas específicas nos vários tecidos articulares. Auxiliados por fatores secundários, conduzem a degeneração tecidual, dor e, finalmente, disfunção articular.

Fatores Metabólicos

Várias condições metabólicas, incluindo alcaptonúria, acromegalia, hemocromatose e síndrome metabólica, entre outras, predispõem à OA precoce em indivíduos com mecanismos e padrões de doença diferentes. Na síndrome metabólica, a obesidade aumenta o esforço nas articulações de carga, mas sua associação com a OA em outras articulações, como as das mãos, sugere também uma etiologia não mecânica. Um possível mecanismo pode ser a produção aumentada de adipocinas, IL-6 e de leptina, conduzindo a inflamação sistêmica crônica de baixo grau que pode potenciar a deterioração molecular dos tecidos articulares e contribuir para os sintomas nas articulações.[10]

Fatores Genéticos

Doenças raras de um único gene podem levar a OA precoce ou agressiva. Foram descritos ocasionalmente defeitos hereditários no gene do colágeno tipo II em famílias com condrodisplasias, bem como defeitos na lubricina. No entanto, variações em múltiplos genes estão provavelmente implicadas na maioria dos casos de OA. Estudos de genoma de grande associação identificaram polimorfismos nos genes envolvidos na proliferação, desenvolvimento do esqueleto (p. ex., GDF5) e regulação do peso corporal associados ao risco radiológico de OA no joelho e no quadril.[11] Outros polimorfismos têm sido associados à dor na OA (p. ex., *PACE4* e *TRPV1*).

Envelhecimento

É provável que alterações moleculares e celulares relacionadas ao envelhecimento contribuam para a patogênese da OA.[12] Modificações nos componentes da matriz extracelular, tais como acúmulo de produtos finais da glicosilação avançada e carboxilação associada ao estresse oxidativo, ocorrem com o avançar da idade. Estes podem alterar o dobramento (*folding*) das proteínas, enfraquecer os tecidos e aumentar a suscetibilidade para clivagem proteolítica. As alterações relacionadas com a idade nos condrócitos e em outras células incluem o "fenótipo secretor associado à senescência" relacionado a uma capacidade proliferativa baixa, mas com atividade secretora alta que pode provocar respostas anormais dos condrócitos nas lesões e sobrecargas excessivas. No entanto, a ligação entre as alterações relacionadas com a doença e os sintomas permanece ainda pouco compreendida.

Manifestações clínicas da osteoartrose

Sintomas

A dor é o sintoma mais relevante da OA. Embora esteja frequentemente limitada às articulações afetadas, pode-se tornar generalizada com o passar do tempo.[13] A qualidade da dor experienciada é variável, desde a dor articular "dolorosa" até a dor periarticular menos localizada ou dor irradiante. A dor na OA normalmente piora quando se faz uso da articulação que se encontra mais rígida depois de um período prolongado de inatividade. Pode ocorrer rigidez matinal, mas é breve, com uma duração inferior a 30 minutos. Outros sintomas incluem instabilidade articular, limitação do movimento, bloqueio e uma sensação de fricção durante o movimento. A gravidade dos sintomas varia ao longo do tempo, mas, na doença avançada, a dor torna-se persistente e perturba o sono.

Padrões de Envolvimento Articular

O padrão articular pode ajudar na distinção entre OA e outras artrites (Fig. 262-3).

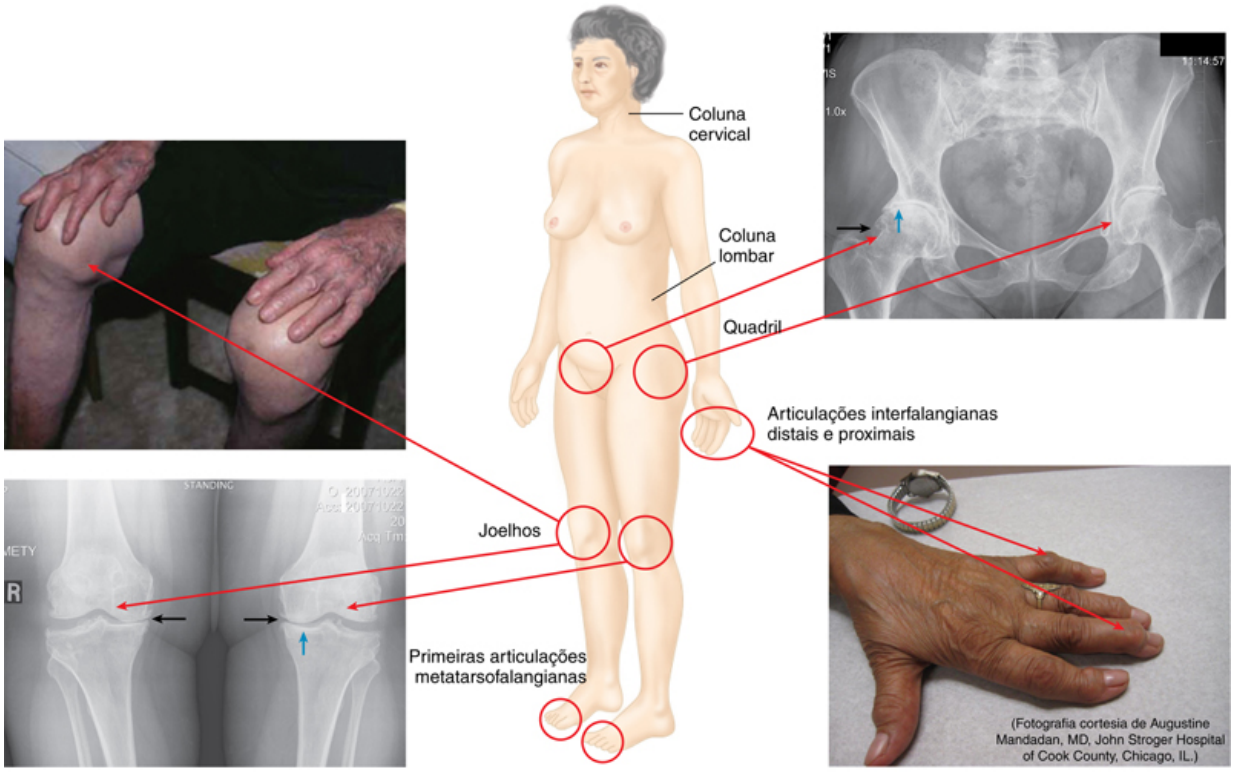

FIGURA 262-3 Articulações normalmente afetadas na osteoartrite.
As articulações normalmente afetadas pela osteoartrite são apresentadas na imagem do corpo ao centro. As articulações interfalangianas distais e proximais das mãos apresentam, de modo característico, protuberâncias duras palpáveis (*painel inferior direito*). Derrames sinoviais e massas duras, ou osteófitos, podem ser visíveis no joelho (*painel superior esquerdo*), e o envolvimento radiológico do joelho (*painel inferior esquerdo*) ou do quadril (*painel superior direito*) apresenta elementos característicos de estreitamento do espaço articular, osteófitos (*setas pretas*) e esclerose subcondral (*setas azuis*).

Membros Inferiores

As grandes articulações "de carga" (joelhos e quadril) são normalmente afetadas. A OA do joelho abrange qualquer um dos três compartimentos. O compartimento medial é afetado na maioria dos pacientes e pode levar a deformidade associada a desvio em varo ("pernas arqueadas"). A OA no compartimento lateral pode resultar em deformidade em valgo ("joelhos afastados"), e a OA no compartimento patelofemoral causa normalmente dor que piora ao descer escadas. A degeneração do menisco ou dos ligamentos é normalmente acompanhada por OA e acentua a instabilidade do joelho. Líquidos sinoviais, cistos sinoviais (de Baker) e bursite anserina ou pré-patelar podem estar presentes e causar dor adicional. A OA do quadril começa frequentemente pela restrição da rotação interna e vai progredindo até atingir limitação dos movimentos em todas as direções e diferença no comprimento dos membros. A dor é sentida na zona da virilha e pode irradiar-se pela coxa anterior e joelho, podendo ser confundida com dor no joelho. Também deve ser diferenciada da dor lateral na coxa, que tem provavelmente origem em outras estruturas (p. ex., bursa trocantérica, banda iliotibial, coluna lombar). No pé, a OA normalmente atinge a primeira articulação metatarsofalangiana, resultando em joanetes.

Coluna

A OA na coluna atinge normalmente as regiões lombar e cervical, afetando as articulações apofisárias (face) e intervertebrais (articulações de Luschka). A articulação de baixo grau e a remodelação óssea podem conduzir à dor local e à compressão da raiz nervosa, pelos osteófitos, provocando dor radicular e irradiante. A doença discal degenerativa coexiste

muitas vezes com a OA da coluna, e juntas contribuem para a estenose lombar, provocando fraqueza muscular, parestesias e dormência. Nos casos graves, pode resultar em comprometimento medular com mielopatia.

Membros Superiores

As pequenas articulações das mãos são afetadas com muita frequência, especificamente as articulações interfalangianas distais e proximais (IFDs e IFPs) e as primeiras articulações carpometacárpicas (CMC). A osteofitose das IFDs e IFPs provoca nódulos, respectivamente, de Heberden e Bouchard, duros e palpáveis. Esse padrão é mais comum nas mulheres de raça branca e é denominado *OA primária generalizada*. Os pacientes podem sentir dificuldade em pegar coisas, abrir frascos, apertar botões e abrir maçanetas de portas. A OA erosiva ou inflamatória é um subgrupo menos comum, mas distinto, em que se desenvolvem erosões nas IFDs e nas IFPs, e o paciente sofre episódios repetidos de sintomas inflamatórios agudos.

Diagnóstico

O diagnóstico de OA depende principalmente da apresentação clínica; ao contrário de outras doenças reumáticas, os exames por imagem e laboratoriais têm um papel relativamente pequeno no diagnóstico. Dado que a OA atinge principalmente os tecidos da articulação e não envolve inflamação sistêmica, os testes laboratoriais são mais úteis para excluir outros diagnósticos que para estabelecer um diagnóstico de OA.

Exame Físico

Quando as superfícies das cartilagens se tornam rugosas, ruídos (crepitações palpáveis ou audíveis) podem ser detectados através de exame físico. À medida que a cartilagem se torna mais comprometida, pequenos fragmentos podem se deslocar e, se forem suficientemente grandes, restringir o movimento da articulação e provocar bloqueio.

Os osteófitos podem ser palpáveis nas articulações superficiais sob a forma de saliências duras e podem resultar em deformidades. Seu aumento é por vezes inflamatório com eritema, endurecimento e inchaço. Os nódulos de Heberden e Bouchard, respectivamente, nas articulações IFD e IFP, são típicos, mas a deformação da primeira articulação CMC e os osteófitos palpáveis no joelho também são comuns. Essas deformidades podem eventualmente restringir a amplitude de movimento da articulação. Em geral, a inflamação grave da articulação não é valorizada; no entanto, os derrames são comuns e podem provocar um aumento discreto da temperatura na articulação.

Avaliação dos Exames Laboratoriais

Análises do Sangue

A OA está limitada às articulações, e como tal os testes de inflamação sistêmica e os testes que avaliam a função dos órgãos apresentam normalmente valores normais. Esses testes incluem velocidade de hemossedimentação, proteína C-reativa convencional e outros reagentes de fase aguda, bem como a contagem globular e o painel metabólico abrangente. No entanto, a OA predomina nos idosos, e as doenças concomitantes podem levar a interpretações erradas dos exames laboratoriais. Os testes para autoanticorpos não são relevantes, embora a detecção de baixo título de fatores reumatoides não específicos e o teste de anticorpos antinucleares (ANA) possam ocorrer na população mais velha.

Líquido Sinovial

Normalmente, as amostras de líquido sinovial apresentam uma contagem de leucócitos inferior a 1.500 a 2.000 cel/mm^3, com maior predominância de linfócitos em relação aos neutrófilos. Por vezes podem ser observados cristais, como o pirofosfato de cálcio di-hidratado, ou fragmentos de cartilagem.

Biomarcadores

Têm sido feitas inúmeras pesquisas na busca de macromoléculas mensuráveis no sangue, líquido sinovial ou urina que possam definir um prognóstico ou diagnóstico válido para a OA. Foram identificadas várias macromoléculas, normalmente originadas pela degradação ou clivagem da cartilagem ou da matriz óssea, que possuem correlação estatística com o desenvolvimento da OA ou com a dor na OA. O *OA Initiative* é um estudo longitudinal em curso em vários milhares de indivíduos, conduzido pelo National Institutes of Health, que procura identificar novos fluidos corporais e biomarcadores de imagem que possam fornecer informação indicativa do início e progressão da OA. Mas, até a presente data, ainda não foram encontrados biomarcadores úteis para a avaliação clínica.

Diagnóstico por Imagem

Radiografia

As imagens radiológicas convencionais são o pilar no diagnóstico da OA por imagem. Os elementos característicos incluem estreitamento do espaço articular, osteófitos e esclerose óssea subcondral (Fig. 262-3). Nem todos os pacientes apresentam todos estes três elementos e existe uma relação imperfeita entre o aspecto radiológico e os sintomas clínicos. A progressão da doença pode ser monitorada através de imagens longitudinais, quer através de uma escala de gradação qualitativa, quer através da avaliação quantitativa do estreitamento do espaço articular.

Ressonância Magnética

A RM apresenta as imagens mais detalhadas das estruturas articulares e, ao contrário da radiografia, detecta defeitos sutis na cartilagem articular.[14] Além disso, a RM detecta lesões subcondrais da medula espinal associadas a doenças sintomáticas. A RM continua sendo, predominantemente, uma ferramenta de pesquisa na OA e tem sido útil na identificação de patologias do tecido mole e na avaliação de patologias precoces da cartilagem; clinicamente, não tem um papel relevante na avaliação e manutenção de rotina da OA. A RM é utilizada frequentemente na OA para excluir fontes potenciais de dor, tais como menisco degenerativo, rupturas de ligamento e outras patologias intra-articulares.

Ultrassonografia

Embora seja operador-dependente, uma ultrassonografia cuidadosa revela detalhes perfeitos da estrutura articular e não expõe o paciente à radiação ionizante. Através da ultrassonografia é possível identificar osteófitos não detectáveis na radiografia-padrão e, muitas vezes, também é possível observar lesões da cartilagem articular. No entanto, sua função principal poderá ser a de detectar sinovite local recorrente na OA; ainda não está claro se pode desempenhar um papel significativo no diagnóstico.

Imagem por Radionuclídeo

Os exames com recurso dos radioisótopos, que no passado se revelaram úteis na OA, foram substituídos por outras modalidades mais sensíveis e específicas na detecção de patologias articulares.

Tratamento

Muitos médicos continuam dizendo a seus pacientes sintomáticos que não existe solução e que a OA é uma consequência inevitável da idade. Embora não tenha sido possível demonstrar que existe alguma intervenção capaz de alterar a história natural da degeneração articular, a OA sintomática não é inevitável e existem muitas formas de oferecer alívio e manter a função, mesmo entre os pacientes com OA avançada.[15] A educação e apoio do paciente são essenciais; por si sós, os programas de autoajuda são úteis para lidar com as consequências da OA. Os pacientes devem receber informação detalhada sobre o curso natural da OA, sobre o seu papel no manejo da doença e quais as expectativas corretas. De forma geral, os objetivos da terapia na OA são semelhantes ao tratamento de qualquer doença — manter ou restaurar a função, aliviar os sintomas e prevenir a progressão da doença.

Manutenção da Função

As estratégias para manter a função e independência dos pacientes com OA incluem dispositivos auxiliares deambulatórios, como bengalas e andadores, que fornecem estabilidade e reduzem a carga nas articulações artríticas. As cadeiras motorizadas podem ajudar os indivíduos com OA grave do joelho ou do quadril a manter sua independência. A fisioterapia pode ajudar a manter a força e amplitude de movimento e a terapia ocupacional pode auxiliar com aparelhos ortopédicos. Sempre que possível, a perda de peso deve ser aconselhada aos pacientes com excesso de peso ou obesos, pois a perda de peso ajuda no alívio da dor e na melhoria da função.[A1]

Alívio dos Sintomas

Existem várias estratégias capazes de oferecer um alívio eficaz da dor na OA. Estas estratégias incluem cuidados físicos, medicação e intervenções cirúrgicas.[16]

Cuidados Físicos

O exercício físico é especialmente importante na OA tanto para melhorar a função quanto na paliação da dor.[17] Os exercícios destinados ao fortalecimento dos músculos que circundam as articulações afetadas são importantes fisiologicamente e no alívio significativo da dor. Os pacientes devem ser encorajados a fazer exercício físico com regularidade e a fisioterapia pode ser benéfica, quer para aprenderem a desenvolver um treino de força apropriado, quer na melhora e manutenção da amplitude de movimento. Durante as crises dolorosas e imediatamente após um esforço, a aplicação de calor ou gelo nas articulações afetadas pode ser benéfica.

A dor pode ser desencadeada por uma carga biomecânica anormal. Por esse motivo, as bengalas e os andadores, que reduzem significativamente a carga no joelho durante a marcha, podem reduzir a dor e melhorar a estabilidade. Da mesma forma, os aparelhos ortopédicos de redução de carga, quando tolerados, podem ajudar no joelho com OA.

Medicação

A maioria dos pacientes irá necessitar de algo mais para aliviar a dor, além dos cuidados físicos. Nos idosos, a escolha da medicação é muitas vezes influenciada pelas comorbidades. Os agentes tópicos podem reduzir o risco de efeitos adversos sistêmicos e são indicados nos casos em que apenas algumas articulações são sintomáticas. A capsaicina de aplicação tópica foi aprovada para o tratamento do joelho com OA; sua utilização requer aplicação frequente e lavagem cuidadosa das mãos após aplicação. Estão disponíveis anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) de aplicação tópica, incluindo ácido acetilsalicílico e diclofenaco.

Quando os cuidados físicos e os agentes tópicos são insuficientes, são utilizados analgésicos orais. Muitas organizações especializadas, incluindo o American College of Rheumatology,[18] sugerem que o acetaminofeno pode ser benéfico, principalmente nos pacientes com contraindicações para AINEs, como no caso de disfunção renal ou doença cardíaca. No entanto, o acetaminofeno pode não ser eficaz na analgesia de longo prazo e o uso crônico tem potenciais riscos tóxicos, incluindo danos no fígado e hipertensão. Por essa razão, o acetaminofeno pode ser mais indicado nos episódios dolorosos de curto prazo da OA, normalmente não mais que algumas semanas. As alternativas ao acetaminofeno, já aprovadas, incluem tramadol e opiáceos que, embora tenham mostrado ser capazes de aliviar a dor na OA, também aumentam substancialmente a morbidade nos idosos, principalmente o risco de quedas traumáticas. Por fim, os agentes neuroativos são largamente utilizados na dor na OA. Neste grupo, o hidrocloreto de duloxetina, um inibidor da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSN), recebeu em 2010 a aprovação por parte do U.S. Food and Drug Administration (FDA) no tratamento da dor musculoesquelética, incluindo OA, com base nos resultados positivos de estudos clínicos.[A2]

Os AINEs demonstraram ser eficazes na dor na OA e podem manter essa eficácia durante anos.[A3] Esses fármacos continuam sendo o pilar na terapêutica medicamentosa da OA, mas não são uma opção nos pacientes com problemas renais, cardíacos ou gastrointestinais. Os inibidores da bomba de prótons ou o misoprostol garantem proteção gástrica nos pacientes de meia-idade ou idosos ou nos que apresentam risco de hemorragia gastrointestinal. Os inibidores da ciclo-oxigenase-2 também podem ser usados; nos EUA, o celecoxibe é o único medicamento dessa classe que se encontra disponível. O tratamento de 6 semanas com prednisolona oral de baixa dosagem (7,5 mg diários) também é eficaz e os seus benefícios podem persistir durante, pelo menos, mais 6 semanas.[A4]

Terapia Intra-articular

Os glicocorticoides intra-articulares podem promover alívio, em curto prazo, da dor na OA, frequentemente durante meses.[A5] Sua utilização está limitada a três ou quatro vezes por ano numa única articulação devido a preocupações teóricas relativas à toxicidade na cartilagem articular. Encontram-se disponíveis vários derivados do hialuronano injetáveis para o alívio da dor na OA, mas as opiniões divergem quanto ao fato de serem mais eficazes que o placebo. Originalmente desenvolvido para compensar a viscosidade do líquido sinovial de forma a melhorar a lubrificação articular, o tempo de permanência na articulação é muito rápido para surtir esse efeito.

Abordagens Cirúrgicas

A cirurgia de substituição articular restaura a função e alivia a dor na maioria dos pacientes e constitui o avanço terapêutico mais importante, até esta data, no tratamento da OA (Cap. 276). Destina-se aos pacientes em que a dor ou disfunção articular limita significativamente as atividades diárias normais apesar de uma manutenção física e médica ótima. A presença isolada de degeneração estrutural avançada sem sintomas graves não deve ser indicação para artroplastia. Os joelhos e quadris são frequentemente substituídos, mas têm sido obtidos bons resultados com outras articulações. A durabilidade das próteses articulares é limitada, e por essa razão a cirurgia de substituição articular nos pacientes mais jovens deve ser adiada enquanto for possível. Além da substituição articular total, existem outras soluções temporárias que podem ser utilizadas nas articulações com menor degeneração estrutural grave, incluindo a osteotomia de realinhamento no joelho e hemiartroplastia.

Retardo da Progressão da Doença

Tem sido feito um grande esforço para identificar fármacos modificadores da doença osteoartrítica (DMOADS, do inglês, *disease-modifying OA drugs*) que possam retardar a progressão da doença e alterar a morbidade na OA. Até o momento, não foi identificado nenhum DMOADS válido, embora as investigações de agentes direcionados para o metabolismo e inflamação da cartilagem e tecido articular continuem a avançar. Acredita-se que o conhecimento do mecanismo de degeneração articular possa auxiliar na identificação de DMOADS eficazes. Além disso, as abordagens da engenharia genética de tecidos e a tecnologia no âmbito das células estaminais mesenquimais podem permitir, no futuro, o desenvolvimento de tratamentos de substituição de tecidos articulares funcionais. As técnicas atuais de substituição de cartilagem não estão indicadas no tratamento da OA, mas estão restritas a pacientes com defeitos condrais isolados.

Abordagens Biomecanicamente Ativas

A progressão da OA é parcialmente provocada por uma carga anormal das articulações, e, portanto, melhorar os padrões de carga poderá alterar a progressão estrutural. Atualmente, não existem abordagens para a redução da carga que tenham apresentado efeitos substanciais na progressão da OA, mas existem muitas investigações em curso sobre calçado específico, alterações da marcha e regimes de treinos baseados em exercícios mecânicos.

Abordagens Complementares e Alternativas

Tal como acontece com outras condições de dor crônica, a grande maioria dos pacientes com OA experimenta abordagens complementares (Cap. 39). Entre as mais populares está a glucosamina, a condroitina e a acupunctura. Nenhuma dessas apresentou resultados substanciais no retardamento da progressão da degeneração articular, e ensaios clínicos independentes apresentaram resultados negativos, embora muitos pacientes tenham sentido melhorias na dor. Em todos os estudos cegos sobre a dor na OA foi observada uma resposta substancial do placebo. Várias abordagens complementares têm sido sistematicamente estudadas, mas a controvérsia mantém-se quanto ao alívio da dor

provocada por essas abordagens relativamente ao alívio provocado pelo placebo. Apesar de tudo, muitas dessas abordagens podem ser utilizadas de forma segura pelos pacientes que obtêm alívio das mesmas.

Prognóstico

Assim que se apresentam danos estruturais na articulação, a sua progressão é provável, embora em graus diferentes. A doença estrutural de progressão lenta, na ausência de sintomas graves, pode não necessitar de intervenção cirúrgica, enquanto a doença de progressão rápida e sintomática pode implicar uma intervenção precoce. As causas dessa diferença permanecem pouco conhecidas, mas vários fatores podem contribuir para um prognóstico individual. O sexo feminino, a obesidade e a gravidade da dor estão associados tanto à incidência como à progressão da OA radiológica no joelho, e o mau alinhamento articular (deformidade em varo ou em valgo) é um forte fator preditor da progressão. De modo sintomático, o espessamento sinovial ou derrame sinovial detectados através de RM ou de ultrassonografia podem prever defeitos progressivos na cartilagem e gravidade da dor. No quadril, a condição da articulação é um preditor de progressão radiológica, tal como acontece com a patologia no menisco (rupturas, extrusão e maceração). As lesões subcondrais da medula óssea identificadas através de RM estão associadas à gravidade da dor e à perda progressiva de cartilagem.

Prevenção

Não existem tratamentos atuais que alterem substancialmente a progressão da OA, porém algumas estratégias reduzem o risco de desenvolvimento de OA e melhoram a progressão sintomática. A obesidade pode ser o fator de risco mais modificável dos fatores de risco mais importantes de OA. A perda de peso na idade adulta reduz o risco de incidência de OA radiológica e sintomática e reduz a gravidade da dor nos pacientes que já sofrem de OA.[A6] O exercício físico é um componente importante no peso e melhora a dor, embora não tenha sido demonstrado que certos tipos de exercícios apresentem efeitos preventivos consistentes. As estratégias para diminuir as lesões articulares nos jovens atletas são críticas na redução da OA pós-traumática,[19] e foi demonstrado que um treino adequado, nas mulheres jogadoras de futebol, reduz as lesões nos joelhos.[A7] É provável que as novas descobertas nos próximos anos com relação à biologia e à biomecânica da OA possam levar a novas estratégias para a prevenção do aparecimento e progressão da doença.

Referência de Grau A

A1. Bliddal H, Leeds AR, Stigsgaard L, et al. Weight loss as treatment for knee osteoarthritis symptoms in obese patients: 1-year results from a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1798–1803.

A2. Chappell AS, Ossanna MJ, Liu-Seifert H, et al. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: a 13-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pain*. 2009;146:253–260.

A3. Chou R, McDonagh MS, Nakamoto FE, et al. Analgesics for osteoarthritis: an update of the 2006 Comparative Effectiveness Review. *Agency for Healthcare Research and Quality (US)*. 2011: Report No.: 11(12)-EHC076-EF.

A4. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Khadrawi T, et al. Effect of low-dose oral prednisolone on symptoms and systemic inflammation in older adults with moderate to severe knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. *J Rheumatol.* 2014;41:53–59.

A5. Yavuz U, Sokucu S, Albayrak A, et al. Efficacy comparisons of the intraarticular steroidal agents in the patients with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2012;32:3391–3396.

A6. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:1263–1273.

A7. Steffen K, Emery CA, Romiti M, et al. High adherence to a neuromuscular injury prevention programme (FIFA 11+) improves functional balance and reduces injury risk in Canadian youth female football players: a cluster randomised trial. *Br J Sports Med.* 2013;47:794–802.

Referências Gerais

1. Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39:1–19.
2. Chapple CM, Nicholson H, Baxter GD, et al. Patient characteristics that predict progression of knee osteoarthritis: a systematic review of prognostic studies. *Arthritis Care Res*. 2011;63:1115–1125.
3. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, et al. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1697–1707.
4. Xia B, Di C, Zhang J, et al. Osteoarthritis pathogenesis: a review of molecular mechanisms. *Calcif Tissue Int*. 2014;95:495–505.

5. Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Emerging regulators of the inflammatory process in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:35–44.
6. Burr DB, Gallant MA. Bone remodelling in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:665–673.
7. Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*. 2012;51:249–257.
8. Roos EM, Herzog W, Block JA, et al. Muscle weakness, afferent sensory dysfunction and exercise in knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:57–63.
9. Malfait AM, Schnitzer TJ. Towards a mechanism-based approach to pain management in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:654–664.
10. Zhuo Q, Yang W, Chen J, et al. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:729–737.
11. Reynard LN, Loughlin J. The genetics and functional analysis of primary osteoarthritis susceptibility. *Expert Rev Mol Med*. 2013;15:e2.
12. Loeser RF. Aging processes and the development of osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:108–113.
13. Hunter DJ, Guermazi A, Roemer F, et al. Structural correlates of pain in joints with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21:1170–1178.
14. Braun HJ, Gold GE. Diagnosis of osteoarthritis: imaging. [Review]. *Bone*. 2012;51:278–288.
15. Osteoarthritis: Care and Management in Adults. NICE Clinical Guidelines, No. 177. London: National Clinical Guideline Centre; 2014.
16. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22:363–388.
17. Golightly YM, Allen KD, Caine DJ. A comprehensive review of the effectiveness of different exercise programs for patients with osteoarthritis. *Phys Sportsmed*. 2012;40:52–65.
18. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:465–474.
19. Bennell K, Hunter DJ, Vicenzino B. Long-term effects of sport: preventing and managing OA in the athlete. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:747–752.

No Brasil

A prevalência da osteoartrite no Brasil foi estimada em 4,1% em uma população com idade média de 36 anos (16 a 92), sendo de 5,5% nas mulheres e de 1,7% nos homens. Nesse estudo a prevalência foi crescente com a faixa etária: 5,3% entre os 35 a 54 anos, 15,8% entre os 55 e 74 anos e 23,0% entre os 75 e 92 anos, e não se verificaram casos abaixo dos 34 anos. Os locais afetados foram a coluna em 53,1% dos casos, joelhos em 37,3%, mãos em 7,1% e quadris em 4,7%. Com relação à percepção de dor 28,6% referiram dor intensa, 57,9% dor moderada e 52,4% apresentaram algum grau de limitação funcional.

Segundo dados de 2007 do Ministério da Previdência Social do Brasil, as doenças dos tecidos osteomuscular e conjuntivo responderam por 25% dos benefícios por incapacidade concedidos no período entre 2000 e 2004, ocupando o segundo lugar como causa de concessão de benefícios por auxílio-doença e o primeiro lugar entre as aposentadorias por invalidez concedidas pela Previdência Social no Brasil. A osteoartrite é a condição que isoladamente responde pelo maior número de casos dos afastamentos por incapacidade. Mais recentemente, o Ministério da Saúde reconheceu a vinculação da osteoartrite dos joelhos como uma doença que pode ter nexo ocupacional.

Com relação ao tratamento, o primeiro Consenso Brasileiro de Osteoartrite definiu algumas peculiaridades sobre o manuseio da doença no Brasil com relação às recomendações estabelecidas pela Sociedade Internacional de Pesquisa em Osteoartrite. A dipirona foi incluída como opção analgésica e a cloroquina passou a ser aceita como um fármaco de ação lenta, com nível de evidência D. Ela pode ser utilizada como difosfato de cloroquina na dose de 125 a 250 mg ao dia ou como hidroxicloroquina, na dose de 200 a 400 mg ao dia.

No Brasil estão aprovados para o tratamento da osteoartrite e comercialmente disponíveis o sulfato de glicosamina e de condroitina, o ácido hialurônico intra-articular, a diacereína (50 a 100 mg/dia) e o ranelato de estrôncio, medicamento anti-osteoporose que vem sendo estudado para osteoartrite.

Bibliografia

Senna ER, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using COPCORD approach. *Journal of Rheumatology*. 2004;31:594–597.

Cruz Filho A. Significado socioeconômico das doenças reumáticas. In: CRUZ FILHO A, ed. *Clínica Reumatológica.* Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1980:825–827.

Coimbra I, et al. Consenso brasileiro para o tratamento da osteoartrite (artrose). *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2002;42:371–374.

Bursite, tendinite e outras síndromes periarticulares, e medicina esportiva

Joseph J. Biundo

Definição

Existe um conjunto de síndromes musculoesqueléticas dolorosas e, por vezes incapacitantes, que não têm uma origem articular, mas sim nos tendões e bursas. Essas lesões são designadas por vários nomes além de *tendinite* e *bursite*, incluindo os termos *reumatismo periarticular*, *reumatismo de partes moles*, *síndromes reumáticas regionais* e *síndromes por esforço repetitivo* (Tabelas 263-1 e 263-2). Com frequência, essas entidades são ignoradas, equivocadamente diagnosticadas como artrite ou atribuídas ao processo de envelhecimento; a noção da existência dessas doenças e o conhecimento da anatomia musculoesquelética básica (Figs. 263-1 e 263-2) são requisitos fundamentais para o diagnóstico. Esse conhecimento é combinado a suscintas, mas específicas, técnicas de exame físico. O diagnóstico preciso e o tratamento bem-sucedido dessas doenças são gratificantes para o clínico, uma vez que os pacientes apresentam alívio de suas síndromes dolorosas crônicas.

Tabela 263-1

Condições musculoesqueléticas por etiologia

TENDINITE	RUPTURA TENDÍNEA	BURSITE
Manguito rotador	Manguito rotador	Subacromial
Bicipital	Bicipital	Olecraniana
Flexores	Quadríceps	Trocantérica
de Quervain	Patelar	Isquiática
Patelar	Tibial posterior	Iliopsoas
Tibial posterior	Aquiles	Anserina
Aquiles		Patelar
Epicondilite		Retrocalcânea

Tabela 263-2

Condições de tendinite e bursite por região

OMBRO

- Tendinite do manguito rotador
- Ruptura no manguito rotador
- Tendinite bicipital
- Bursite subacromial
- Capsulite adesiva

COTOVELO

- Bursite do olécrano
- Epicondilite medial
- Epicondilite lateral

PUNHOS E MÃOS

- Tenossinovite de de Quervain
- Gânglio
- Tenossinovite dos flexores

QUADRIL

- Bursite trocantérica
- Bursite do iliopsoas
- Bursite isquiática
- Coccidinia

JOELHOS

- Bursite pré-patelar
- Bursite anserina
- Cisto poplíteo (cisto de Baker)
- Tendinite patellar
- Ruptura do tendão do quadríceps/patelar

TORNOZELOS E PÉS

- Tendinite de Aquiles
- Ruptura do tendão de Aquiles
- Tendinite do tendão tibial posterior
- Ruptura do tendão tibial posterior
- Bursite retrocalcânea
- Fascite plantar

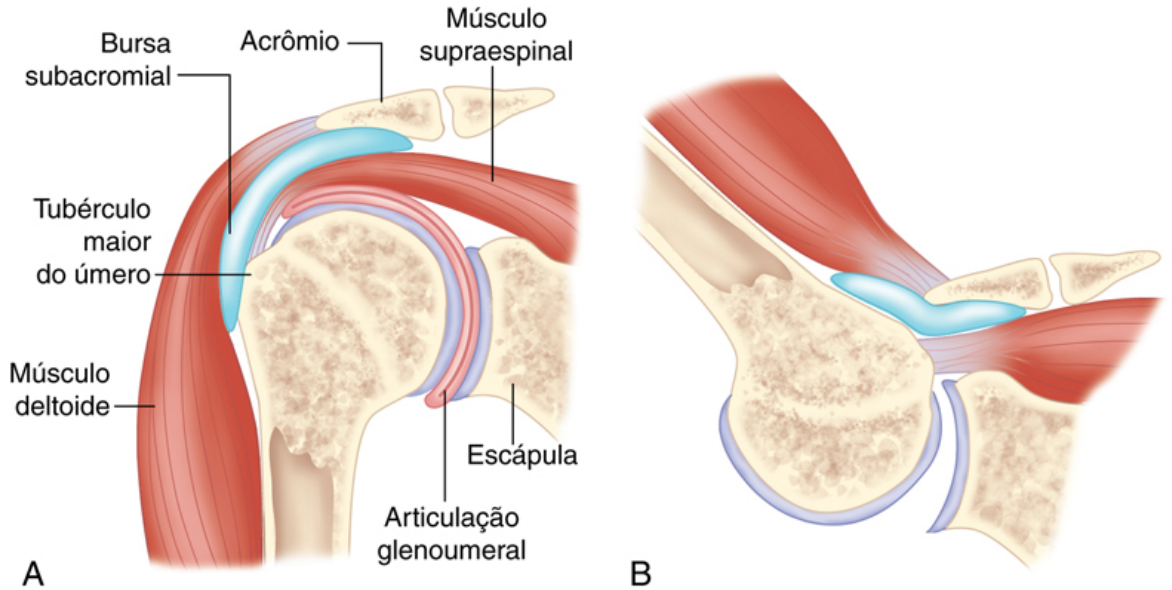

FIGURA 263-1 Relação da bursa subacromial (mostrada em *azul*) com o músculo supraespinal e o acrômio.
A, Em posição de adução do úmero. Para mostrar a bursa mais claramente, a membrana sinovial da articulação glenoumeral não é mostrada em *azul*. **B,** Em posição da abdução do úmero, o acrômio lança-se sobre a bursa subacromial e a inserção do tendão supraespinal. (De Polley HF, Hunder GG, eds. *Rheumatologic Interviewing and Physical Examination of the Joints*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1978:65.)

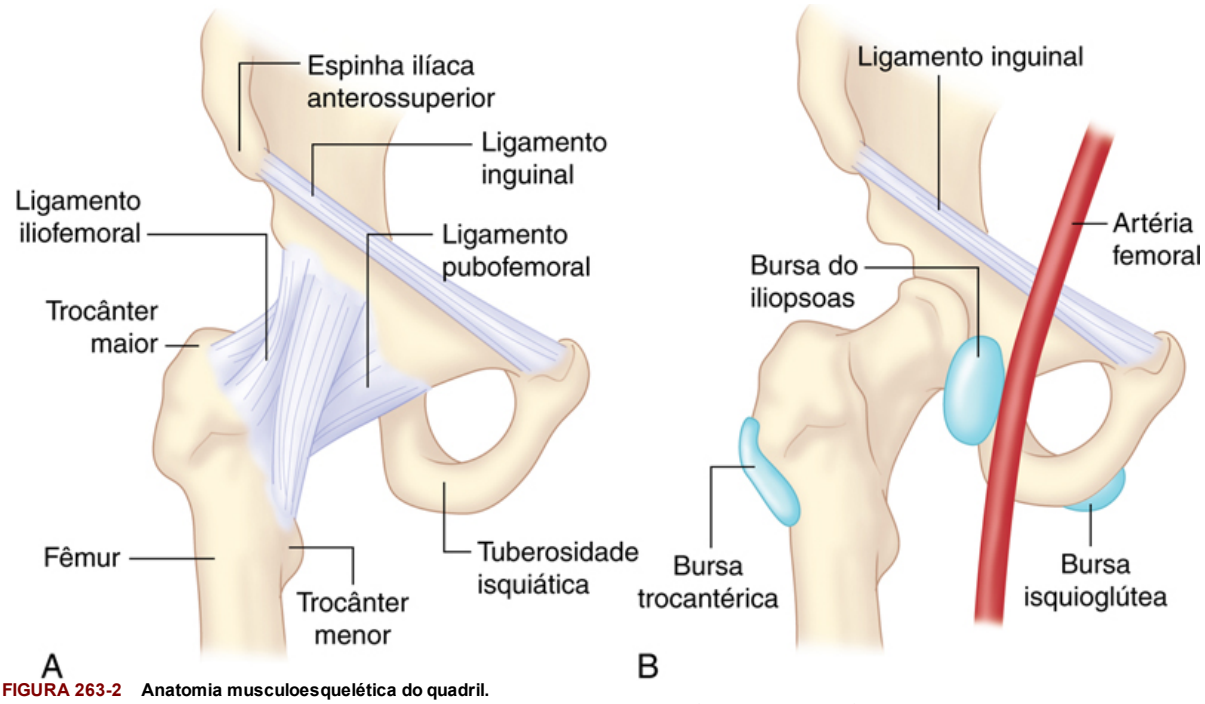

FIGURA 263-2 **Anatomia musculoesquelética do quadril.**
A, Face Anterior da articulação do quadril e estruturas ósseas. **B**, Relação das bursas (mostradas em *azul*) trocantérica, do iliopsoas e bursa ilioglútea com a articulação do quadril e estruturas adjacentes. (De Polley HF, Hunder GG, eds. *Rheumatologic Interviewing and Physical Examination of the Joints*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1978:183.)

Vários termos relativos a lesões nos tendões são usados e isso pode gerar confusão. O termo mais comumente utilizado é *tendinite*. *Tendinose* vem sendo proposta como a terminologia correta, uma vez que há alterações degenerativas no tendão, mas com muito poucas células inflamatórias. A degeneração descrita nessas síndromes tendinosas apresentam característica mucoide, gordurosa e hialina. Recomenda-se a utilização da expressão *tendinopatia*, uma vez que o uso desse termo evita a necessidade de definir se a inflamação é um fator envolvido no processo. Além disso, os tendões podem romper-se ou estirar-se, parcial ou completamente. Usa-se o termo *insuficiência* quando o tendão está estirado, ou parcial, ou até totalmente lacerado. Os termos *tenossinovite* e *peritendinite* referem-se a uma resposta inflamatória da tenossinóvia ou peritendão, respectivamente.

Basicamente, as síndromes do tendão são lesões por "uso excessivo". A tendinopatia ocorre quando o tendão suporta, de maneira repetida, mais carga do que tem capacidade para resistir. Isto pode resultar de uma carga excessiva agindo sobre um tendão normal ou de uma carga adequada agindo sobre um tendão degenerado. Além da carga e da repetição, as alterações no tendão, resultantes de imobilidade e de envelhecimento, também contribuem para essa síndrome, assim como o uso de certos medicamentos, como as quinolonas e corticosteroides.[1]

As bursas são sacos fechados revestidos por uma membrana sinovial e servem como um coxim amortecedor. Localizam-se entre tendão e osso, tendão e tendão, ou osso e pele, permitindo um deslizamento suave entre essas estruturas. Uma bursa, que normalmente possui uma pequena quantidade de líquido bursal, inflama-se a partir de trauma ou uso excessivo, ou infecciona-se, produzindo uma bursite. Quando isso ocorre, edema e dor da bursa podem estar presentes.

Epidemiologia

A incidência das síndromes periarticulares de bursite e tendinite é alta. Elas são mais comuns que a artrite reumatoide (AR) e o lúpus eritematoso sistêmico (LES) — o LES é ainda menos comum que a AR. Por exemplo, a incidência de dor no ombro, decorrente, em grande parte, da tendinopatia no manguito rotador, é de cerca de 20% na população mais velha, acima de 70 anos de idade.

Diagnóstico

Necessita-se de um histórico bem feito para identificar as condições presentes, e mais de uma síndrome pode ocorrer concomitantemente. Um bom conhecimento da anatomia regional e uma abordagem em que se utilizem os diagnósticos diferenciais regionais ajudarão na obtenção de um diagnóstico preciso. Um exame neuromusculoesquelético completo deve ser realizado, enfatizando palpação criteriosa, avaliação da amplitude de movimento (ADM) passivo e ADM ativa isolada, ou, às vezes, com resistência. Causas sistêmicas e infecciosas devem ser consideradas. Às vezes, a ultrassonografia diagnóstica e a ressonância magnética (RM) são úteis na confirmação de um diagnóstico.

Tratamento

O tratamento da tendinite e da bursite inclui uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), repouso relativo da região lesionada, exercícios de alongamento e fortalecimento, massagem com fricção, uso de modalidades (calor, gelo, ultrassom), imobilização com tala, injeções de corticosteroide[A1] e cirurgia. Um tratamento abrangente dessas síndromes regionais deve ser empreendido com base não apenas em medicamentos. Os fatores de risco devem ser detectados, e a mudança no padrão de atividade deve ser sugerida, quando necessário. As metas da reabilitação por exercícios são aumentar a flexibilidade por meio de alongamento, aumentar a força do músculo por meio de exercícios de resistência e melhorar a resistência do músculo por meio de exercícios seriados. Deve-se ter cautela na administração de infiltrações de corticosteroide; as infiltrações não devem ser aplicadas no próprio tendão, mas, sim, na bainha peritendínea. A solução injetada deve ser aplicada sob o tecido subcutâneo, para evitar atrofia da pele ou da gordura subcutânea. Convém não administrar as infiltrações com muita frequência, a fim de evitar o risco de enfraquecimento e ruptura do tendão. O uso concomitante de ultrassonografia diagnóstica para auxiliar na determinação do local correto para a agulha aumenta a precisão da infiltração. Obtém-se essa precisão também com as infiltrações guiadas por método de imagem.

Lesões na medicina esportiva

Existe uma sobreposição entre causas mais comuns de tendinite e bursite e aquelas atribuídas a lesões esportivas (Tabela 263-3). Por exemplo, a epicondilite lateral, muitas vezes chamada de *cotovelo de tenista*, ocorre com mais frequência secundariamente a causas não relacionadas ao esporte. Em contrapartida, a síndrome da banda iliotibial é usualmente relacionada ao esporte. Outras entidades que ocorrem mais frequentemente relacionadas a esportes incluem lesões dos ligamentos do joelho, tendinite patelar, entorse do tornozelo, hálux valgo traumático e luxações acromioclaviculares. É fundamental, para ambas as categorias, um sólido conhecimento de anatomia e biomecânica da lesão em questão, a fim de tratar e diagnosticar melhor o problema. Lesões relacionadas a esportes são abordadas com o clássico tratamento RICE, que consiste em repouso, gelo (em inglês, *ice*), compressão e elevação. Com frequência, fármacos anti-inflamatórios e analgésicos são usados. Contudo, a indicação de infiltrações de corticosteroide em lesões atléticas é mais restrita do que em casos rotineiros de tendinite e bursite.

Tabela 263-3

Condições adicionais que são relacionadas aos esportes

OMBRO
Separação acromioclavicular
Lesão SLAP ou do lábrum da glenoide
Instabilidade glenoumeral com luxação
COTOVELO
Tendinopatia do tríceps
Cotovelo da liga infantil (apofisite)
Tendinite distal do bíceps
PUNHOS E MÃOS
Polegar de goleiro
Dedo de Mallet (dedo do beisebol)
Tendinite do extensor ulnar do carpo
Ruptura do tendão flexor profundo
Lesão da fibrocartilagem triangular
QUADRIL
Estiramento da musculatura adutora
Trauma direto na crista ilíaca (*hip pointer*)
Estiramento da musculatura posterior da coxa
JOELHOS
Lesão de ligamento cruzado anterior
Lesão de ligamento cruzado posterior
Lesão de ligamento colateral medial
Lesão de ligamento colateral lateral
Tendinite poplítea
Lesão de menisco medial e lateral
Tendinite patelar
Síndrome da banda iliotibial
TORNOZELOS E PÉS
Entorses de tornozelo
Turf toe
Fratura por estresse

Lesões da região do ombro

A dor no ombro é uma das queixas musculoesqueléticas mais comuns em pessoas acima dos 40 anos de idade. Na população jovem, as lesões esportivas são fonte frequente de dor.

A tendinite do manguito rotador, ou síndrome do impacto, é a causa mais comum de dor no ombro.[2] A tendinite (e não a bursite) é a causa primária da dor, mas, em alguns casos, ocorre comprometimento secundário da bursa subacromial. A condição pode ser aguda ou crônica e estar, ou não, associada a depósitos calcáreos dentro do tendão. O achado principal é a dor no manguito rotador em abdução ativa, especialmente entre 60 e 120 graus, e algumas vezes quando se abaixa o braço. Em casos mais graves, a dor já aparece no início da abdução do braço e se mantém durante toda a ADM. Normalmente, a tendinopatia crônica do manguito rotador manifesta-se como uma dor no ombro, em geral acima do deltoide lateral, e ocorre com vários movimentos, especialmente abdução e rotação interna. Outros sintomas incluem dificuldade de vestir-se e dor noturna decorrente da dificuldade em posicionar os ombros. Os achados físicos incluem dor e perda da abdução ativa e rotação interna, dor menos acentuada no movimento passivo, hipersensibilidade na área de inserção supraespinal e um sinal de impacto positivo (Fig. 263-3, sinal de Neer), que é a dor provocada na região do ombro quando o examinador produz uma flexão forçada com o braço em pronação.[3] As causas da tendinopatia no manguito rotador são diversas, mas o motivo mais comum é o uso excessivo, especialmente em atividades com o membro superior acima da cabeça. O tratamento consiste no repouso e em medidas físicas como compressas quentes, ultrassom ou compressas frias. Os exercícios específicos de ADM devem ser inseridos tão logo seja tolerável. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) costumam ser benéficos, mas o tratamento mais frequente é a infiltração de um corticosteroide de depósito[A2] na bursa subacromial, cuja parede é contígua ao manguito rotador. Em pacientes com tendinite calcárea, o ácido etilenodiaminotetratético (EDTA, do inglês, *ethylenediaminetetraacetic acid*) dissódico, administrado por mesoterapia e fonoforese, parece ser eficaz na redução da dor, melhora na função do ombro e desaparecimento de calcificações.[A3] Terapia com ondas de choque extracorpóreas pode também ser benéfica na tendinite crônica calcárea.[A4]

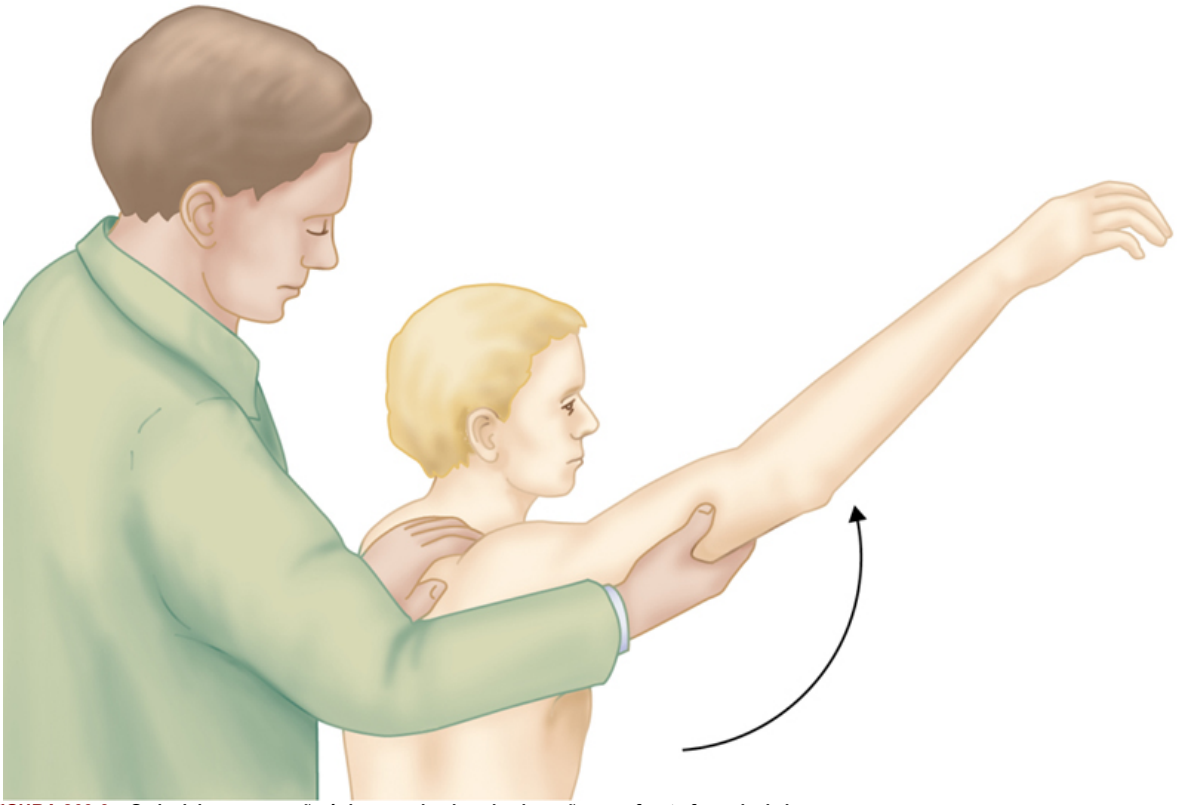

FIGURA 263-3 O sinal de compressão é desencadeado pela elevação para frente forçada do braço.
A dor resulta do contato da tuberosidade maior sobre o acrômio. A mão do examinador impede a rotação da escápula. Essa manobra pode ser positiva em outros distúrbios periarticulares. (De Neer CS II. Impingement lesions. *Clin Orthop*. 1983;173:70-77.)

Em geral, no caso do manguito rotador, uma ruptura traumática aguda é reconhecida facilmente. O trauma pode ser superimposto em um tendão já degenerado. Em casos de trauma resultando em um manguito rompido, devem ser consideradas também fratura da cabeça umeral e luxação da articulação adjacente. Nesses casos, a degeneração do manguito rotador ocorre gradualmente, resultando, no final, em uma ruptura completa. Classificam-se rupturas do manguito rotador como pequenas (1 cm ou menos), médias (1 a 3 cm), grandes (3 a 5 cm) ou extensas (maior que 5 cm). Dor no ombro, fraqueza na abdução e perda de movimento ocorrem em diferentes graus, variando de dor grave e fraqueza branda a ausência de dor e fraqueza notória. O teste da queda do braço, para avaliar a capacidade de sustentar o braço ativamente em 90 graus de abdução passiva do ombro, pode ser aplicado em pacientes com rupturas tendíneas extensas. Tratam-se rupturas completas pequenas e rupturas parciais do manguito rotador de modo conservador, com repouso, fisioterapia e AINEs. Embora seu papel ainda seja controverso nessas situações, uma infiltração de corticosteroide subacromial costuma aliviar a dor. Pode-se indicar a abordagem cirúrgica a pacientes mais jovens.

Normalmente, a tendinite bicipital manifesta-se por dor na região anterior do ombro e, ocasionalmente, de maneira mais difusa. A dor pode ser aguda, mas, em geral, é crônica e está relacionada ao impacto do tendão do bíceps pelo acrômio. A tenossinovite da cabeça longa do bíceps está presente, e o tendão pode estar parcialmente roto e fibrosado. A palpação sobre o sulco bicipital revela hipersensibilidade localizada. A resposta do paciente deve ser comparada com a resposta à palpação do lado oposto (*i. e.*, tendão com sensibilidade normal). A dor pode ser reproduzida sobre o tendão bicipital em alguns casos por supinação do antebraço contra resistência (teste de Yergason), flexão do ombro contra resistência (teste de Speed) ou extensão do ombro. O tratamento da tendinite bicipital consiste em repouso, calor local, ultrassom e, uma vez obtido o controle da dor, exercícios de ADM passivos e, posteriormente, ativos. AINEs são úteis; e, ocasionalmente, uma pequena quantidade de corticosteroide infiltrado com cuidado na bainha do tendão pode ser benéfica. A ruptura do tendão do bíceps costuma ocorrer na borda superior do sulco bicipital, produzindo um aumento de volume característico da metade lateral do ventre do músculo.

A capsulite adesiva (ombro congelado) está associada a dor generalizada, hipersensibilidade local e perda grave de movimento ativo e passivo em todos os planos do movimento. É uma situação clínica pouco frequente em indivíduos com menos de 40 anos de idade, mas pode ocorrer de forma secundária a qualquer patologia do ombro. Contudo, nem todo ombro rígido e dolorido é, necessariamente, uma capsulite adesiva. Artropatias inflamatórias e diabetes podem causar capsulite adesiva. Fatores adicionais, como a imobilidade, um baixo limiar para dor, humor depressivo e um tratamento inicial inadequado ou negligente, também favorecem o desenvolvimento de um ombro congelado. Muitos casos, no entanto, são idiopáticos. A cápsula articular se adere ao colo anatômico, e o recesso axilar adere a si mesmo, o que promove limitação dos movimentos. A cápsula torna-se espessa e contraída. A artrografia pode ajudar a confirmar esse diagnóstico, por mostrar uma diminuição no volume da cápsula articular do ombro. Esteroides orais melhoram a dor e a extensão do movimento em curto prazo, mas um ombro congelado é, provavelmente, mais bem tratado com um programa abrangente que envolve AINEs e infiltração de corticosteroides na articulação glenoumeral e na bursa subacromial. A fisioterapia consiste em gelo, ultrassom, estimulação elétrica transcutânea do nervo e exercícios de ADM executados de forma cuidadosa, começando com exercícios de pêndulo e escalada de parede com os dedos e progredindo para exercícios de ADM ativos e de fortalecimento.

Distúrbios da região do cotovelo

A bursite do olécrano é uma lesão frequente e envolve a bursa subcutânea do olécrano, secundária a trauma ou como uma condição idiopática. Normalmente, a bursa torna-se edemaciada e sensível à pressão, mas a dor é mínima e, em geral, não se perde nenhum movimento. A aspiração do conteúdo da bursa pode revelar um líquido sinovial claro e fluido, com viscosidade mais baixa ou um líquido espesso e hemorrágico. A bursite inflamatória do olécrano é motivada por gota, artrite reumatoide (AR) ou doença por depósito de pirofosfato de cálcio. Uma infecção também pode causar bursite. Em geral, apenas uma aspiração do líquido intrabursa e uma proteção local contra trauma normalmente são suficientes para resolver a condição. Uma pequena dose de corticosteroide pode ser infiltrada na bursa. Na bursite séptica do olécrano, o eritema cutâneo localizado é a principal pista. Calor, dor e uma cultura positiva também estão presentes frequentemente.

A epicondilite lateral, ou cotovelo de tenista, é uma condição comum naqueles que usam os braços em excesso.[4] A hipersensibilidade localizada diretamente acima ou levemente anterior ao epicôndilo lateral é a marca principal desse distúrbio. A dor pode ocorrer durante apertos de mão, ao se levantar uma pasta ou em outras atividades semelhantes. Provavelmente, menos de 10% dos pacientes adquirem a epicondilite lateral jogando tênis. Atividades de trabalho ou recreativas, incluindo jardinagem, são as causas comuns. Patologicamente, a condição consiste em degeneração do tendão extensor comum, especialmente do tendão extensor radial curto do carpo.[5] O tratamento visa modificar as atividades e evitar o uso excessivo da musculatura do antebraço. Um suporte para antebraço também pode ser usado. Uma injeção local de corticosteroide com uma agulha de calibre 25 (0,55 × 20 mm) sobre o epicôndilo lateral costuma produzir alívio inicial satisfatório. Um programa de fortalecimento isométrico é importante como parte inicial do tratamento.

A epicondilite medial, ou cotovelo de golfista, que envolve principalmente os tendões radiais carpais flexores, é menos comum e menos incapacitante que a epicondilite lateral. Dor local e hipersensibilidade sobre o epicôndilo medial estão presentes, e a resistência à flexão do pulso exacerba a dor.

Distúrbios do punho e da mão

Um cisto sinovial é um edema cístico que surge em uma articulação ou bainha de tendão e ocorre mais comumente no dorso do punho. É revisto por sinóvia e contém um líquido gelatinoso. O cisto sinovial desenvolve-se, aparentemente, de forma secundária a trauma ou extensão prolongada do punho. Em geral, o único sintoma é o edema, mas, ocasionalmente, o aumento de volume do cisto sinovial pode produzir dor e desconforto na extensão do punho.

Por sua vez, a execução de atividades repetitivas, que impliquem a posição em pinça da articulação do polegar, enquanto o pulso se movimenta, pode provocar a tenossinovite de de Quervain. Os sintomas são dor, hipersensibilidade e, ocasionalmente, edema sobre o processo estiloide radial. Os achados patológicos incluem inflamação e estreitamento da bainha do tendão ao redor do abdutor longo e do extensor curto do polegar. A dor aumenta na execução do teste de Finkelstein: o polegar é dobrado ao longo da palma da mão e os dedos estão flexionados sobre o polegar quando o examinador desvia passivamente o punho em direção ao lado ulnar. Entretanto, esse teste pode também ser positivo em pacientes com osteoartrite (OA) da primeira articulação carpometacarpiana, sendo este um diagnóstico diferencial frequente. O tratamento envolve imobilização com órtese infiltração local de corticosteroide (Fig. 263-4) e AINEs, quando indicado. Raramente, necessita-se da remoção cirúrgica da tenossinóvia inflamada.

FIGURA 263-4 Infiltração da tenossinovite de de Quervain.

A tenossinovite dos flexores dos dedos consiste na inflamação das bainhas dos tendões flexores superficiais dos dedos e flexores profundos dos dedos na palma da mão. É um quadro extremamente comum, mas geralmente subdiagnosticado. A dor se localiza na palma da mão à flexão dos dedos, porém, em alguns casos, a dor irradia-se para a região dorsal das articulações interfalangianas proximais (IFP) e as metacarpofalangianas (MCF) no lado dorsal, confundindo o examinador. O diagnóstico é feito pela palpação e identificação de hipersensibilidade localizada e edema das bainhas dos tendões flexores. Os segundo e terceiro pododáctilos são os mais comumente envolvidos, mas os quarto e quinto também podem ser afetados. Normalmente, palpa-se um nódulo composto de tecido fibroso na palma da mão, bem próximo à articulação MCF no lado volar. O nódulo interfere no deslizamento normal do tendão e trava o movimento do dedo, que pode ser intermitente e produzir uma sensação desconfortável. Esse quadro é comumente chamado de "dedo em gatilho". Um comprometimento semelhante ocorre no tendão flexor do polegar. A causa mais comum é trauma por uso excessivo de aperto de mãos com sobrecarga nos tendões flexores. Ela pode ser parte de condições inflamatórias, como AR, artrite psoriásica ou doença por deposição de cristais. Frequentemente, observa-se essa doença em conjunto com OA das mãos. A infiltração de um corticoesteroide de longa duração na bainha do tendão geralmente alivia o problema, embora a cirurgia na bainha do tendão possa ser necessária em casos recorrentes.

O polegar de goleiro é causado por trauma no polegar, o que resulta em instabilidade da primeira articulação MCP. Essa instabilidade deve-se à frouxidão ou ruptura do ligamento colateral ulnar. Ela é tratada com imobilização, mas pode ser necessário reparo cirúrgico.

A avulsão do flexor profundo do dedo, conhecida como *jersey finger*, pode ocorrer por trauma. A falange distal, normalmente a quarta, é hiperestendida enquanto o digital profundo está em contração máxima. A avulsão do tendão resulta em uma incapacidade de flexionar a falange distal daquele dedo. A cirurgia é necessária para corrigir esse problema.

Distúrbios da região do quadril

Embora a bursite trocantérica seja extremamente comum, muitas vezes é subdiagnosticada. Essa modalidade de bursite ocorre predominantemente em pessoas de meia-idade ou idosos, sendo um pouco mais frequente em mulheres. O principal sintoma é dor sobre a área trocantérica e a face lateral da coxa. Caminhada, vários movimentos do quadril e o deitar sobre o quadril comprometido podem intensificar a dor. Em casos crônicos, o paciente não consegue definir ou localizar a dor, ou o médico pode não notar os sintomas ou não interpretá-los de modo adequado. Ocasionalmente, a dor simula uma radiculopatia, irradiando-se para baixo na face lateral da coxa. Em alguns casos, a dor é tão grave que o paciente não consegue andar e reclama de dor difusa em toda a coxa. O melhor método para diagnosticar a bursite trocantérica é palpar a região da bursa até localizar o ponto de dor. Além da dor específica sob pressão intensa sobre o trocânter, outros pontos de sensibilidade podem ser observados ao longo da face lateral da coxa. A dor costuma piorar com a rotação externa e a abdução contra resistência. Embora historicamente a bursite tenha sido descrita como o principal problema, a condição pode na verdade ter origem nas inserções dos tendões do glúteo médio e do glúteo pequeno.[6] O trauma e a degeneração locais têm um papel na patogênese, levando a tendinose e/ou rupturas do tendão. Fatores que contribuem para a bursite trocantérica, aparentemente por aumentar a tensão na área, incluem OA da coluna lombar ou do quadril, discrepância no comprimento de membros inferiores e escoliose. O tratamento consiste em infiltração local de um corticosteroide de depósito usando uma agulha de calibre 22 (0,75 × 25 mm), para assegurar que a área da bursa seja atingida (Fig. 263-5). AINEs, perda de peso e alongamento e fortalecimento do glúteo médio e da faixa iliotibial ajudam no tratamento.

FIGURA 263-5 Infiltração da bursite trocantérica.

A coccidinia manifesta-se por dor na área do cóccix quando se aplica uma pressão à área, geralmente ao sentar-se. Isso ocorre principalmente quando se senta. Ao sentar, o paciente acometido procura aliviar a dor, buscando distribuir a carga do peso, mudando frequentemente de posição, apoiando-se ora em um glúteo, ora no outro ou, então, recorrendo a uma almofada. Os sintomas podem ser crônicos e graves. A coccidinia pode ser causada por queda sobre o cóccix, sentar-se bruscamente sobre uma cadeira dura, ou algum outro trauma relacionado ao cóccix. Contudo, às vezes, nenhuma causa óbvia pode ser detectada. As mulheres são mais afetadas, talvez porque a lordose, que ocorre com frequência no sexo feminino, exponha o cóccix aos traumas. Confirma-se o diagnóstico com o achado de hipersensibilidade localizada sobre a região do cóccix na palpação. Um raio X simples é necessário para descartar uma fratura ou deslocamento do cóccix. O tratamento com uma infiltração local de um corticosteroide de depósito e 2 mL de uma solução de lidocaína a 2% geralmente é muito eficaz. A natureza exata da patologia da coccidinia ainda não foi estudada, mas presume-se ser decorrente de uma contusão óssea.

Na bursite do iliopsoas, dores na virilha e na face anterior da coxa estão presentes e pioram na hiperextensão passiva do quadril e, às vezes, na flexão, especialmente com resistência. No exame físico, a palpação da bursa comprometida é dolorosa. O paciente pode manter o quadril em flexão e rotação externa para eliminar a dor e pode mancar para evitar a hiperextensão do quadril. A bursa iliopsoas encontra-se atrás do músculo do iliopsoas, anterior à articulação do quadril e lateral aos vasos femorais. Em 15% dos casos, a bursa se comunica com a articulação do quadril. O diagnóstico é mais evidente se uma massa cística é vista (~30% dos casos); contudo, outras causas de edema cístico na área femoral devem ser primeiramente descartadas. O aumento do volume da bursa pode causar obstrução da veia femoral ou compressão de nervo femoral. Como na maior parte dos casos de bursite, trauma agudo ou recorrente e condições inflamatórias, como AR, levam à bursite do iliopsoas (também chamada *bursite iliopectínea*). A tendinite do iliopsoas pode-se sobrepor à bursite ou ocorrer de forma independente num quadro clínico semelhante. O diagnóstico é confirmado através de radiografia simples com injeção de contraste para o interior da bursa, ou por ecografia, tomografia computadorizada ou RM. A bursite/tendinite do iliopsoas normalmente responde a tratamento conservador, incluindo fisioterapia e injeções de corticosteroides. Com o envolvimento recorrente, a excisão da bursa pode ser necessária.

A bursite isquiática ou isquioglútea é causada por trauma ou pela posição de sentado prolongada em superfícies duras, como evidenciado pelo nome nádegas do tecelão (*weaver's bottom*). A dor normalmente se restringe ao sentar ou ao deitar. Os músculos originam-se na tuberosidade isquiática, e a bursa isquioglútea é superficial à tuberosidade. Como tal, ao separar o glúteo grande da tuberosidade, a dor pode irradiar-se até a parte inferior da coxa. Dor puntiforme na tuberosidade isquiática está presente. O uso de almofadas, alongamentos e injeção local de corticosteroides é útil.

Distúrbios da região do joelho

Observa-se bursite anserina predominantemente em mulheres obesas, de meia-idade ou idosas com pernas grossas e OA dos joelhos. Os sintomas são dor e hipersensibilidade sobre a face medial do joelho, cerca de 5 cm abaixo da articulação. A dor é, em geral, intensificada pela subida de escadas. O *pes anserinus* ("pata de ganso", em latim) é composto pela confluência dos tendões ligados dos músculos sartório, grácil e semitendíneo. A bursa estende-se entre os tendões e o ligamento colateral tibial. A tendinite desses tendões, e não a bursite, é a causa predominante dessa síndrome. O diagnóstico é feito pelo aparecimento de um leve dolorimento sobre a área da bursa. Em geral, a bursite anserina é negligenciada, porque, com frequência, ela ocorre concomitantemente à OA do joelho, que, quando presente, é a suposta causa da dor; entretanto, em alguns casos de duplo comprometimento, a bursite anserina é a principal fonte de dor. O tratamento é repouso, alongamento dos músculos adutor e quadríceps e uma infiltração de corticosteroide na bursa e no local de inserção do tendão.

A bursite pré-patelar manifesta-se como um edema superficial com relação à patela e resulta de trauma, tal como genuflexão frequente, sendo, por isso, também chamada de *joelho de doméstica*. A bursa pré-patelar encontra-se anterior à metade inferior da patela e à metade superior do ligamento patelar. Em geral, a dor é leve, a menos que uma pressão seja aplicada diretamente sobre a bursa. A bursa infrapatelar, que se encontra entre o ligamento patelar e a tíbia, também está sujeita a trauma e edema. A bursite pré-patelar crônica pode ser tratada protegendo-se o joelho de traumas irritativos.

Observa-se a tendinite patelar (joelho de saltador) em atletas que se empenham em atividades como corridas, saltos e chutes repetitivos. Há dor e hipersensibilidade sobre o tendão patelar.

A síndrome da banda iliotibial manifesta-se por dor lateral no joelho causada por fricção entre a banda iliotibial e o côndilo femoral lateral. Ela é uma lesão por esforço repetitivo e é observada em corredores, ciclistas e outros atletas que realizam atividades repetitivas com flexão do joelho.

Os cistos poplíteos,[7] também conhecidos como cistos de Baker, não são incomuns e o clínico deve estar bem ciente da possibilidade da sua dissecção ou ruptura. Um edema cístico atrás do joelho com desconforto leve ou sem desconforto pode ser o único achado inicial. Com o aumento de volume do cisto, contudo, há desconforto e dor, particularmente na flexão ou extensão total. O cisto é mais evidente quando o paciente está em pé e é examinado por trás. Qualquer doença do joelho que produza um derrame sinovial pode evoluir para um cisto poplíteo. Os cistos poplíteos são mais comumente secundários a AR, OA ou desarranjos internos do joelho. Existem poucos casos relatados secundários a gota e síndrome de Reiter. Uma síndrome de pseudotromboflebite pode ocorrer como resultado de dissecção do cisto na

panturrilha ou da real ruptura do cisto. Os achados incluem edema difuso da panturrilha, dor e, às vezes, eritema e edema do tornozelo. Um ultrassom ou uma ressonância do joelho confirma tanto o cisto quanto a possível dissecção ou ruptura. Um cisto relacionado a uma artrite inflamatória é tratado por injeção de um corticosteroide de depósito na articulação do joelho. Se o cisto resulta de uma OA ou de um desarranjo mecânico interno do joelho, eventualmente é necessário um reparo cirúrgico da condição associada para prevenir a recorrência do cisto.

Podem ocorrer, também, rupturas tendíneas na região do joelho, e a ruptura do tendão do quadríceps é envolvida em cerca de 50% das vezes. Pode ocorrer, também, a ruptura do tendão patelar. A ruptura do tendão do quadríceps é geralmente causada por contrações violentas súbitas do músculo do quadríceps quando o joelho estáflexionado. Concomitantemente a esses casos, uma hemartrose da articulação do joelho é uma possibilidade. É descrito que pacientes com insuficiência renal crônica, AR, hiperparatireoidismo ou gota e pacientes com LES tratados com esteroides podem apresentar rupturas espontâneas do tendão do quadríceps. O paciente experimenta uma repentina pontada de dor e não consegue estender a perna. Estudos de imagem podem mostrar a patela com posicionamento mais alto com relação ao côndilo femoral. Comumente, encontra-se um tendão degenerado, e o reparo cirúrgico é indicado com frequência. Da mesma forma, a ruptura do tendão patelar está associada a um episódio específico de trauma, trauma repetitivo por atividades esportivas e doenças sistêmicas.

As lesões meniscais são causas comuns de "prisão" e dor no joelho. O exame físico pode revelar dor, com ou sem crepitação, quando o quadril e o joelho são flexionados a 90°. A ressonância magnética é o exame diagnóstico de escolha. A fisioterapia é frequentemente tão efetiva quanto a cirurgia.[A5 A6]

Distúrbios da região do tornozelo e do pé

Em geral, a tendinite do calcâneo resulta de trauma, atividade atlética excessiva ou de calçados ajustados de modo inadequado, com um contraforte duro no calcanhar. Pode ser ocasionada, também, por condições inflamatórias, como espondilite anquilosante, síndrome de Reiter, gota, AR e doença por deposição de cristais de pirofosfato de cálcio.[9] Dor, edema e hipersensibilidade ocorrem sobre o tendão do calcâneo na sua inserção e na área proximal à inserção. Crepitação no movimento e dor na dorsiflexão podem estar presentes. O tratamento inclui AINEs, repouso, órteses no calçado, calcanheira, alongamento suave e, às vezes, uma tala com leve flexão plantar. Injeção local de plasma rico em plaquetas (PRP) se tornou um tratamento cada vez mais utilizado por liberar fatores de crescimento em tendões degenerativos; no entanto, ensaios randomizados mais recentes, controlados por placebo, para o tratamento da tendinite de Aquiles crônica e outras tendinopatias, mostraram que as injeções de PRP são ineficazes na melhoria da dor e da atividade.[A7] O tendão de Aquiles é vulnerável à ruptura quando comprometido por tendinite, e o tratamento com injeção de corticoide pode aumentar a chance dessa complicação.

A ruptura do tendão de Aquiles é bem conhecida e ocorre com um início repentino de dor durante uma dorsiflexão forçada. Pode ocorrer um estalo audível, seguido por dificuldade para andar e ficar em pé sobre os dedos. Em geral, desenvolvem-se aumento de volume e edema sobre a área. O diagnóstico pode ser feito com o teste de Thompson, em que o paciente se ajoelha sobre uma cadeira com os pés estendidos sobre a beirada e o examinador aperta a panturrilha e a empurra na direção do joelho. Normalmente, isso produz flexão plantar, mas em um tendão rompido esse movimento não é observado. A ruptura do tendão do calcâneo geralmente ocorre durante eventos atléticos ou com trauma por pulos ou quedas. O tendão é mais propenso a se romper em pessoas com lesão preexistente no tendão do calcâneo e naquelas que tomam corticosteroides. É uma complicação que exige uma avaliação ortopédica, assim como optar por imobilização ou cirurgia depende da situação.

Em caso de entorse aguda e grave de tornozelo, uma bota gessada ou Aircast produz uma recuperação mais rápida do que uma compressão tubular curativa, mas não há diferença nos resultados aos 9 meses.[A8]

A fascite plantar, observada principalmente em pessoas entre os 40 e 60 anos de idade, caracteriza-se por dor na área plantar do calcanhar. O início pode ser gradual, ou ocorrer com trauma ou movimento repetitivo por alguma atividade, como esportes, caminhada prolongada, uso de calçado inadequado ou esforço de grande impacto no calcanhar. A fascite plantar pode ser idiopática; também é possível estar presente em pacientes mais jovens com espondiloartritopatias (Cap. 265). A dor ocorre caracteristicamente pela manhã ao levantar e é mais intensa nos primeiros passos. Após melhora inicial, a dor pode piorar ao longo do dia, especialmente se o paciente permanecer em pé muito tempo ou caminhando. A sensação é de uma dor contínua e, ocasionalmente, lancinante. Normalmente, a palpação revela uma hipersensibilidade no processo medial da tuberosidade do calcâneo, na origem da fáscia plantar. O tratamento inclui repouso relativo com uma redução das atividades de sobrecarga, AINEs, uso de calcanheira ou órtese no calcanhar, suporte em arco longitudinal e alongamento da fáscia plantar. Uma injeção local de corticosteroide, usando uma agulha de calibre 25, costuma ser benéfica.

Na tendinite tibial posterior, ocorrem dor e hipersensibilidade na região posterior ao maléolo medial; ela pode ser causada por trauma e pronação excessiva. É vista em doenças sistêmicas como AR ou espondiloartropatia. A extensão e a flexão podem ser normais, mas há dor na inversão resistida ou na eversão passiva. O desconforto geralmente é pior após atividade física, e há a possibilidade de edema e hipersensibilidade localizada. Em geral, o tratamento inclui repouso, AINEs e, eventualmente, uma infiltração local de corticosteroide. A imobilização com tala é eventualmente necessária.

A ruptura do tendão tibial posterior, que não é comumente reconhecida, é uma causa de pé chato. É descrita, também, em pacientes com AR. Um início insidioso de dor e hipersensibilidade pode ser notado ao longo do curso do tendão da parte distal ao maléolo medial, junto com edema medial à parte posterior do pé. A deformidade unilateral em valgo do retropé e da abdução do antepé é um achado importante. Essa abdução do antepé pode ser mais bem vista por trás. Observam-se mais dedos dessa posição do que seriam vistos normalmente. O resultado do teste de levantamento unilateral do calcanhar é positivo quando o paciente é incapaz de ficar na ponta do pé afetado enquanto o pé contralateral está fora do chão. O tratamento normalmente inclui repouso, AINEs e, possivelmente, uma órtese. A reparação cirúrgica do tendão está por vezes indicada. Manifestações da bursite retrocalcânea incluem dor na região posterior do calcanhar, hipersensibilidade da área anterior ao tendão do calcâneo e dor na dorsiflexão. Ocorre edema local, com protuberância nos aspectos medial e lateral do tendão. A bursite retrocalcânea pode coexistir com a tendinite do tendão do calcâneo e, às vezes, é difícil distingui-las. Essa lesão pode ser secundária a AR, espondilite, artrite reativa, gota ou trauma.

Turf toe (hiperdorsiflexão da articulação metatarsofalângica) é uma lesão do dedo grande do pé originalmente descrita durante o jogo em situação artificial. A hiperextensão da primeira articulação metatarsofalangiana (MTF) quando um pé fixo, dorsiflexionado, conhecido como *turf toe*, é forçado no chão. O ligamento capsular plantar pode ter sofrido entorse ou ter rompido.

A fratura por estresse também é conhecida como fratura de marcha ou fratura por fadiga, porque foi originalmente associada à fratura espontânea após longas marchas em recrutas do exército. O quadro apresenta-se com dor, edema, hipersensibilidade e, ocasionalmente, eritema, em geral sem relato de trauma prévio. Com a investigação, no entanto, é possível identificar o episódio de dor espontânea aguda relacionado ao momento da fratura. O colo do segundo osso metatarso está mais frequentemente envolvido, mas o terceiro metatarso também é afetado. Além da marcha prolongada, outras atividades esportivas com movimentos de repetição, incluindo corrida, são causas comuns. As fraturas por estresse podem ser vistas em pacientes com AR e nos idosos. A dificuldade em diagnosticar fraturas por estresse é que as radiografias iniciais geralmente são normais ou mostram, no máximo, apenas uma leve linha de fratura. Uma radiografia repetida algumas semanas depois pode mostrar uma área de consolidação com formação de calo ósseo. A cintilografia óssea auxilia o diagnóstico precoce de fraturas por estresse por mostrar um aumento na captação sobre o local da fratura. Em geral, essas fraturas consolidam-se espontaneamente com o repouso e a imobilização do pé. Ocasionalmente, são necessárias talas e botas imobilizadoras.

Referência de Grau A

A1. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet.* 2010;376:1751–1767.

A2. Rhon DI, Boyles RB, Cleland JA. One-year outcome of subacromial corticosteroid injection compared with manual physical therapy for the management of the unilateral shoulder impingement syndrome: a pragmatic randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;161:161–169.

A3. Cacchio A, De Blasis E, Desiati P, et al. Effectiveness of treatment of calcific tendinitis of the shoulder by disodium EDTA. *Arthritis Rheum.* 2009;61:84–91.

A4. Bannuru RR, Flavin NE, Vaysbrot E, et al. High-energy extracorporeal shock-wave therapy for treating chronic calcific tendinitis of the shoulder: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2014;160:542–549.

A5. Katz JN, Brophy RH, Chaisson CE, et al. Surgery versus physical therapy for a meniscal tear and osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2013;368:1675–1684.

A6. Sihvonen R, Paavola M, Malmivaara A, et al. Arthroscopic partial meniscectomy versus sham surgery for a degenerative meniscal tear. *N Engl J Med.* 2013;369:2515–2524.

A7. Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ, et al. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4: CD010071.

A8. Lamb SE, Marsh JL, Hutton JL, et al. Mechanical supports for acute, severe ankle sprain: a pragmatic multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373:575–581.

Referências Gerais

1. Hall MM, Finnoff JT, Smith J. Musculoskeletal complications of fluoroquinolones: guidelines and precautions for usage in the athletic population. *PM R*. 2011;3:132–142.
2. Huegel J, Williams AA, Soslowsky LJ. Rotator cuff biology and biomechanics: a review of normal and pathological conditions. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17:476.
3. Hermans J, Luime JJ, Meuffels DE, et al. Does this patient with shoulder pain have rotator cuff disease?: The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA*. 2013;310:837–847.
4. Brummel J, Baker 3rd CL, Hopkins R, et al. Epicondylitis: lateral. *Sports Med Arthrosc*. 2014;22:e1–e6.
5. Frick MA, Murthy NS. Imaging of the elbow: muscle and tendon injuries. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2010;14:430–437.
6. Klauser AS, Martinoli C, Tagliafico A, et al. Greater trochanteric pain syndrome. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2013;17:43–48.
7. Herman AM, Marzo JM. Popliteal cysts: a current review. *Orthopedics*. 2014;37:e678–e684.
8. Nguyen JC, De Smet AA, Graf BK, et al. MR imaging-based diagnosis and classification of meniscal tears. *Radiographics*. 2014;34:981–999.
9. Calleja M, Connell DA. The Achilles tendon. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2010;14:307–322.

No Brasil

Em estudo que analisou 1.122 atletas de futebol sub-21 no interior do Estado de São Paulo, houve maior incidência das lesões nos membros inferiores (74,7%), sendo as lesões musculares as mais prevalentes (37,6%). Os atletas do meio campo foram os mais acometidos (42,4%). Dentro da classe de goleiros e defensores houve maior prevalência de contusões, enquanto para atacantes, laterais e meio-campistas houve predomínio das lesões musculares, sendo os primeiros com (36,7%), seguidos de 12 (34,3%) dos laterais e 33 (45,8%) dos meio-campistas.

Outros dois esportes bastante praticados no país, o voleibol e a natação, estão relacionados a uma alta frequência de queixas álgicas na articulação do ombro. O mecanismo, na maioria das vezes, é atraumático, ou seja, por esforço repetitivo e por predisposição biomecânica. As causas mais comuns são instabilidade da articulação glenoumeral e síndrome do impacto. A prática de corrida de rua tem crescido no mundo todo, inclusive nos grandes centros brasileiros. Um estudo prospectivo de 12 meses acompanhando atletas de corrida recreativos demonstrou que durante o período em que os atletas foram seguidos 50% dos corredores apresentaram alguma lesão por esforço repetitivo em membros inferiores. Outro estudo brasileiro encontrou lesões em um terço dos homens e um quarto das mulheres que participam de circuitos de rua, com 60,5% permanecendo menos de três meses afastados dos terinamentos.

No basquetebol um levantamento nacional mostrou a entorse de tornozelo como a lesão mais prevalente, seguida da tendinopatia patelar, chamada "joelho do saltador", em função de o mecanismo de lesão estar relacionado à alta repetição de saltos durante a prática desse esporte. O principal objetivo do tratamento é identificar os fatores que possam ter favorecido a lesão, como o equipamento esportivo inadequado, o volume de treino excessivo ou distúrbios biomecânicos ou posturais, como, por exemplo, a discrepância de comprimento de membros inferiores ou uma lordose excessiva. É importante, também, o tratamento da fase aguda da lesão com repouso, medidas térmicas e drogas anti-inflamatórias, em alguns casos. A manutenção do condicionamento aeróbio deve ser mantida, de forma a poupar a região lesionada. A volta ao esporte deve ser feita de forma gradual, respeitando as fases de recuperação muscular e amplitude articular até se obter a retomada do gesto esportivo sem sintomas.

Bibliografia

Gantus MC, Assumpção JD. Epidemiologia das lesões do sistema locomotor em atletas de basquetebol/Epidemiology of the injuries of the locomotor system in basketball athletes. *Acat Fisiatrica.* 2002;9:77–84.

Gayardo A, et al. Prevalência de lesões em atletas do futsal feminino brasileiro: um estudo retrospectivo. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2012;18:186–189.

Pileggi P, et al. Incidência e fatores de risco de lesões osteomioarticulares em corredores: um estudo de coorte. *Revista Brasileira de Educação Física e Esporte.* 2010;24:453–462.

Selistre LF, et al. Incidência de lesões nos jogadores do futebol masculino sub-21 durante os jogos regionais de Sertãozinho em 2006. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2009;15:351–354.

Artrite reumatoide

James R. O'dell

Definição

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica crônica, de etiologia desconhecida, que acomete primariamente o tecido sinovial. É relativamente comum, com uma prevalência de aproximadamente 1% dos adultos em todo o mundo. A AR diminui a sobrevida e afeta significativamente a qualidade de vida de muitos pacientes. Essencialmente, todos os pacientes apresentam alguma manifestação sistêmica, como fadiga, febre baixa, anemia e elevação dos reagentes de fase aguda (velocidade de hemossedimentação [VHS] ou proteína C-reativa [PCR]). Acredita-se que essa inflamação sistêmica seja responsável pela lesão vascular endotelial e pelo aumento acentuado do risco de doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca congestiva em pacientes com AR.[1] No entanto, o alvo primário da AR é a membrana sinovial, que é responsável pela maior parte das manifestações clínicas. O tecido sinovial prolifera de forma descontrolada, resultando em uma produção excessiva de líquido, destruição da cartilagem, erosão do osso marginal e frouxidão e dano aos tendões e ligamentos.

Nas últimas duas décadas, o tratamento da AR mudou drasticamente. Com as estratégias terapêuticas atuais, mais de 50% dos pacientes atingem remissões clínicas através do tratamento com medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (MARMD), isolados ou em combinações entre si.

Epidemiologia

A AR é encontrada em todo o mundo, com uma prevalência de 0,5% a 1% dos adultos, com algumas variações em determinados grupos populacionais. A prevalência nas mulheres é duas ou três vezes maior do que nos homens, por razões ainda não esclarecidas. A AR pode ocorrer em qualquer idade, mas o aparecimento antes dos 45 anos em homens é incomum. As relativamente poucas e bem realizadas coortes (*inception cohorts*) disponíveis sugerem que a incidência anual da AR é de aproximadamente 40/100.000 para mulheres e cerca da metade disso para homens. Esses números variam significativamente com a idade da população estudada. Os melhores dados disponíveis sugerem que a incidência da AR nas mulheres aumenta com a idade até aproximadamente 60 anos e, então, se estabiliza. A incidência é muito menor nos homens jovens, aproximadamente um terço da que se observa nas mulheres, mas aumenta constantemente com a idade e se aproxima daquela das mulheres com mais de 65 anos. Tendo em vista que a incidência da AR aumenta ou se estabiliza com a idade e que é uma doença crônica, sua prevalência aumenta a cada década. Dados recentes sugerem que a incidência da AR, particularmente da AR com fator reumatoide (FR) negativo, pode estar diminuindo. As razões para essa observação ainda não foram determinadas, mas, se esclarecidas, poderiam contribuir para a compreensão da etiologia e da patogênese da AR e, mesmo, permitir a implementação de estratégias para prevenir o aparecimento das manifestações clínicas.

O componente genético na AR é significativo. Portanto, não é surpreendente que foram relatadas certas populações em que a AR é pouco usual e outras em que ela é muito comum. Merece destaque a descrição de coortes na zona rural da Nigéria, onde nenhum indivíduo foi afetado pela AR, enquanto uma prevalência de 5% foi observada em alguns estudos realizados nas tribos americanas nativas Chippewa, Yakima e Inuit.

Biopatologia

Genética

A genética desempenha um papel significativo na determinação tanto do risco de desenvolvimento da AR quanto do risco de gravidade da doença.[2] Estudos em gêmeos revelam uma taxa de concordância para AR de 15% a 20% em gêmeos monozigóticos e de aproximadamente 5% em gêmeos dizigóticos. Esses dados em gêmeos monozigóticos revelam simultaneamente tanto a importância dos fatores genéticos quanto o fato de que a genética claramente não é o único fator determinante, ou a concordância iria se aproximar de 100%.

Está demonstrado claramente que a AR é uma doença multigênica com contribuições importantes de genes tanto do sistema antígeno leucocitário humano (HLA, do inglês, *human leukocyte antigen*) como não HLA. A associação de certos alelos HLA, especialmente HLA-DR4, com um maior risco de desenvolver AR e apresentar uma doença mais grave, foi há muito identificada. Essa associação é explicada por uma sequência específica de aminoácidos na terceira região hipervariável da cadeia DRβ1. As moléculas de HLA-DR se situam na superfície das células apresentadoras de antígeno e permitem às células T reconhecer o antígeno apresentado no contexto do DR. Regiões hipervariáveis na molécula de DR são particularmente importantes para o reconhecimento de antígenos. Na E-Tabela 264-1 é descrita a sequência de aminoácidos de várias cadeias DRβ1 que são associadas ou não à AR. A sequência de aminoácidos associada à AR é denominada *epítopo compartilhado* ou *alelo de risco*. Foi demonstrado por vários investigadores que indivíduos com o epítopo compartilhado têm AR mais grave e com mais manifestações extra-articulares do que aqueles pacientes que são negativos para o epítopo compartilhado. Além disso, indivíduos que têm duas cópias do epítopo compartilhado, particularmente aqueles com HLA-DR4, têm um risco ainda maior de desenvolver AR grave. Essa associação com um local particular de reconhecimento do antígeno pode acabar auxiliando a compreensão do antígeno ou dos antígenos que são importantes para desencadear a AR. O epítopo compartilhado se liga mais avidamente às proteínas em que a arginina foi convertida em citrulina. A importância de certos alelos DRβ1 na AR apoia o conceito de que as células T estão integralmente envolvidas na patogênese dessa doença.

E-Tabela 264-1

Associações do antígeno leucocitário humano (hla) com a artrite reumatoide

TIPOS HLA (ALELOS) E MÉTODOS DE DETECÇÃO			SEQUÊNCIAS DE AMINOÁCIDOS DE TERCEIRA REGIÃO HIPERVARIÁVEL					
ALOANTISSORO (DR)	**CLM (DW)**	**DNA (DRβ1)**	**70**	**71**	**72**	**73**	**74**	**GRUPOS ÉTNICOS MAIS COMUNS**
ASSOCIADOS A AR								
DR4	Dw4	*0401	Q	K	R	A	A	Brancos (Europa Ocidental)
DR4	Dw14	*0404		R				Brancos (Europa Ocidental)
DR4	Dw15	*0405		R				Japoneses, Chineses
DR1	Dw1	*0101		R				Indianos da Ásia, Israelenses
DR6(14)	Dw16	*1.402		R				Nativos Americanos Yakima
DR10	__	*1.001	R	R				Espanhóis, Gregos, Israelenses
NÃO ASSOCIADOS A AR								
DR4	Dw10	*0402	D	E				Brancos (Europa Ocidental)
DR4	Dw13	*0403		R			E	Polinésios
DR2	Dw2	*1501	D	A				Brancos
DR3	Dw3	*0301				G	R	Brancos

A = alanina; CLM = culturas leucocitárias mistas; D = ácido aspártico; E = ácido glutâmico; HLA = antígeno leucocitário humano K = lisina; Q = glutamina; R = arginina * = o mesmo aminoácido naquela posição como para DRB1*0401

Estudos populacionais sugeriram que cerca de 30% a 50% do risco genético da AR é explicado por genes localizados na região HLA. Um polimorfismo funcional do gene que codifica a proteína intracelular tirosina fosfatase não receptora tipo 22 (*PTPN22*) tem sido relacionado à AR e com diversas outras doenças autoimunes, como diabetes tipo I, lúpus sistêmico eritematoso, doença de Graves e tireoidite de Hashimoto. Estudos de associação de fatores genéticos com doenças identificaram no mínimo outros 80 genes-candidatos que estão associados à AR, incluindo polimorfismos para transdutor de sinal e ativador de transcrição (STAT4), fator 1 associado ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAF-1)e CD40. A situação é ainda mais complexa uma vez que o HLA-DRB1 03 está associado a baixos títulos de anticorpos antipeptídeo citrulinado (ACPA), mas está associado com um aumento do risco de AR peptídeo citrulinado cíclico-negativo.

O epítopo compartilhado está presente em aproximadamente 25% a 35% da população branca, mas o risco de os indivíduos que carregam esse alelo desenvolverem AR é de apenas aproximadamente 1 em 25. Consequentemente, apesar de identificar o mais importante fator genético para a AR, esse exame tem pouca ou nenhuma utilidade clínica. O papel da epigenética na AR está atualmente despertando interesse e poderá fornecer informações importantes.

Etiologia

Claramente, outros fatores, além da genética, são capazes de precipitar ou desencadear a AR. O desenvolvimento da AR parece necessitar da interação complexa de fatores genéticos e ambientais com o sistema imune e, em última instância, nos tecidos sinoviais em todo o corpo (Fig. 264-1).[3] Soro coletado antes do desenvolvimento da AR clínica demonstrou que alterações imunológicas antecedem as manifestações clínicas por anos. Os autoanticorpos, particularmente anticorpos ACPA e fator reumatoide (FR), estão presentes no soro de muitos indivíduos 5 a 10 anos antes da manifestação clínica da doença. Acompanhando coortes de pessoas com alto risco para AR, os pesquisadores estão aprendendo muito sobre essas alterações imunológicas precoces e, finalmente, também a respeito dos gatilhos capazes de desencadear a doença.

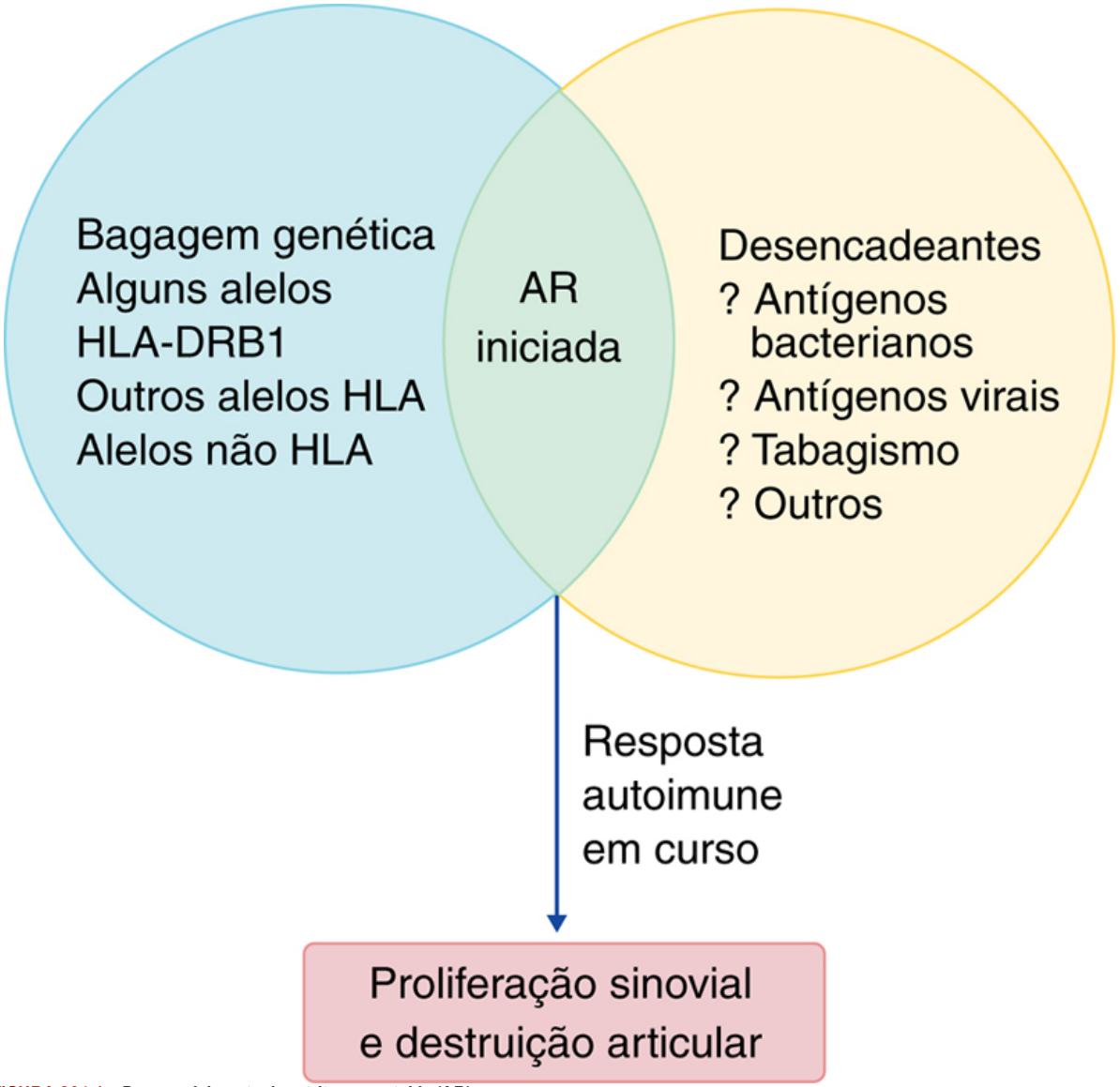

FIGURA 264-1 **Desenvolvimento da artrite reumatoide (AR).**
HLA = antígeno leucocitário humano.

O uso de contraceptivos orais está associado a uma diminuição na incidência de AR. Tendo em vista que este efeito parece ser mais importante com contraceptivos orais que têm um alto conteúdo de estrogênio, tem sido postulado que o estrogênio seria o responsável por esse efeito protetor. Estudos que tentaram abordar a questão do uso de estrogênio no período pós-menopausa e seu efeito sobre a AR produziram resultados conflitantes.

Por muitos anos o tabagismo foi associado a um aumento significativo no risco de desenvolvimento da AR, mas mais recentemente foi demonstrado que isso só é verdade para pacientes com ACPA positivo, não havendo associação entre tabagismo e doença com ACPA negativo. Além disso o tabaco parece ser um fator de risco para a AR apenas naqueles pacientes que são positivos para um epítopo compartilhado. Eventuais fatores desencadeantes da AR além do tabaco incluem bactérias (*Mycobacterias*, *Streptococcus*, *Mycoplasma*, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*), vírus (rubéola, vírus Epstein-Barr, parvovírus) e doença periodontal.

Patogênese

A patogênese da AR é complexa, e existem certamente múltiplos mecanismos desencadeantes, incluindo, mas não se limitando a, tabagismo, infecção, mimetismo molecular, complexos imunes, alteração do repertório e/ou da reatividade das células T. Além disso, é provável que os fatores desencadeantes possam ser diferentes de acordo com a herança genética. Como mencionado anteriormente, o tabagismo é reconhecidamente um gatilho para alguns indivíduos, mas parece ser um fator de risco apenas naqueles pacientes que possuem o epítopo compartilhado.

A febre reumática, a artrite reativa (anteriormente conhecida como *síndrome de Reiter*) e, mais recentemente, a artrite de Lyme são exemplos de síndromes artríticas em que fatores desencadeantes infecciosos foram claramente demonstrados, entretanto esses agentes frequentemente são difíceis ou impossíveis de serem isolados no momento em que as síndromes artríticas ocorrem. Existem muitos outros exemplos em modelos animais de artrite, inclusive síndromes induzidas por micobactérias e estreptococos. A artrite reativa (Cap. 265) claramente ocorre quando qualquer um de uma gama de agentes desencadeantes infecciosos diferentes, mas específicos, entra em contato com determinados órgãos ou sistemas (como as vias gastrointestinais ou geniturinárias) de indivíduos com determinado componente genético (HBL-B27, na maioria dos casos). Além disso, nessa síndrome, a idade e o sexo do indivíduo e, portanto, a maturidade do sistema imune podem ser fundamentais para o desenvolvimento da doença, que ocorre principalmente em homens com idade entre 15 e 40 anos. É provável que, quando elucidada, a fisiopatologia da AR seja similarmente complexa.

Apesar da ausência de evidências claras ligando qualquer agente infeccioso à AR, acredita-se amplamente que o importante papel desencadeante de agentes infecciosos ou outros agentes ambientais será finalmente esclarecido. Uma vez que agentes desencadeantes para AR forem identificados, estratégias preventivas poderão ser propostas, mas esta informação pode não ajudar indivíduos com a doença estabelecida. Possivelmente, infecções envolvendo o sistema imune inato têm efeito causal na fase precoce subclínica da evolução da AR, sendo que tais agentes estão ausentes quando a doença clínica se desenvolve.

Os papéis relativos do sistema imune celular e humoral no início e na perpetuação da AR são muito debatidos; ambos parecem ser importantes. Provavelmente, os mecanismos presentes na fase inicial da doença são distintos daqueles que perpetuam a doença crônica. As células T, particularmente as células ativadas dos tipos T_H1 e T_H17, parecem predominar nos tecidos sinoviais. Essas células T, presumivelmente ativadas por algum antígeno ainda desconhecido apresentado pelos macrófagos, células B ou sinoviócitos no contexto do HLA-DR, secretam citocinas que estimulam a proliferação sinovial. Muitos acreditam que, embora a AR possa inicialmente ser desencadeada por um antígeno exógeno, o processo, uma vez iniciado, pode ser perpetuado por autoantígenos. Citocinas derivadas dos macrófagos, particularmente interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral-α (TNF-α), desempenham papéis centrais no processo inflamatório em andamento. Como prova definitiva, produtos biológicos dirigidos contra essas citocinas mostraram eficácia significativa no tratamento da AR.

O sistema imune humoral também desempenha um papel importante. O FR há muito tempo é o marcador sorológico da AR, também conhecido por sua correlação com doença mais grave, inclusive com erosões ósseas e a presença de manifestações extra-articulares. O porquê da produção excessiva do FR e o seu papel exato na AR

ainda não foram esclarecidos. A produção do FR pode aumentar a ativação do complemento e resultar na liberação de enzimas lisossomais, cininas e radicais livres de oxigênio. Os anticorpos ACPA exibem uma alta especificidade (95% a 99%) para a AR, embora com os métodos de ensaio disponíveis atualmente sua sensibilidade seja de aproximadamente 70%. Embora tanto o FR como os anticorpos ACPA estejam associados à doença erosiva mais grave, essa ligação é mais forte com os anticorpos ACPA.

Patologia

Os tecidos sinoviais são o alvo primário do processo inflamatório autoimune da AR; a razão para essa preferência ainda não foi esclarecida. No entanto, a inflamação generalizada da AR também envolve o endotélio vascular e resulta em aumento significativo da aterosclerose prematura. Uma vez iniciada a AR, os tecidos sinoviais em todo o corpo tornam-se o local de uma interação complexa entre células T, células B, macrófagos e células sinoviais (Fig. 264-2). A proliferação dos tecidos sinoviais (sinovite) resultante acarreta a produção de quantidade excessiva do líquido sinovial e a infiltração do *pannus* no osso e cartilagem adjacentes. A sinovite resulta na destruição da cartilagem e do osso marginal e no estiramento ou ruptura da cápsula articular ou dos tendões e ligamentos, causando nos pacientes as deformidades (Fig. 264-3 e E-Fig. 264-1) e a incapacidade que constituem o quadro clínico da AR.

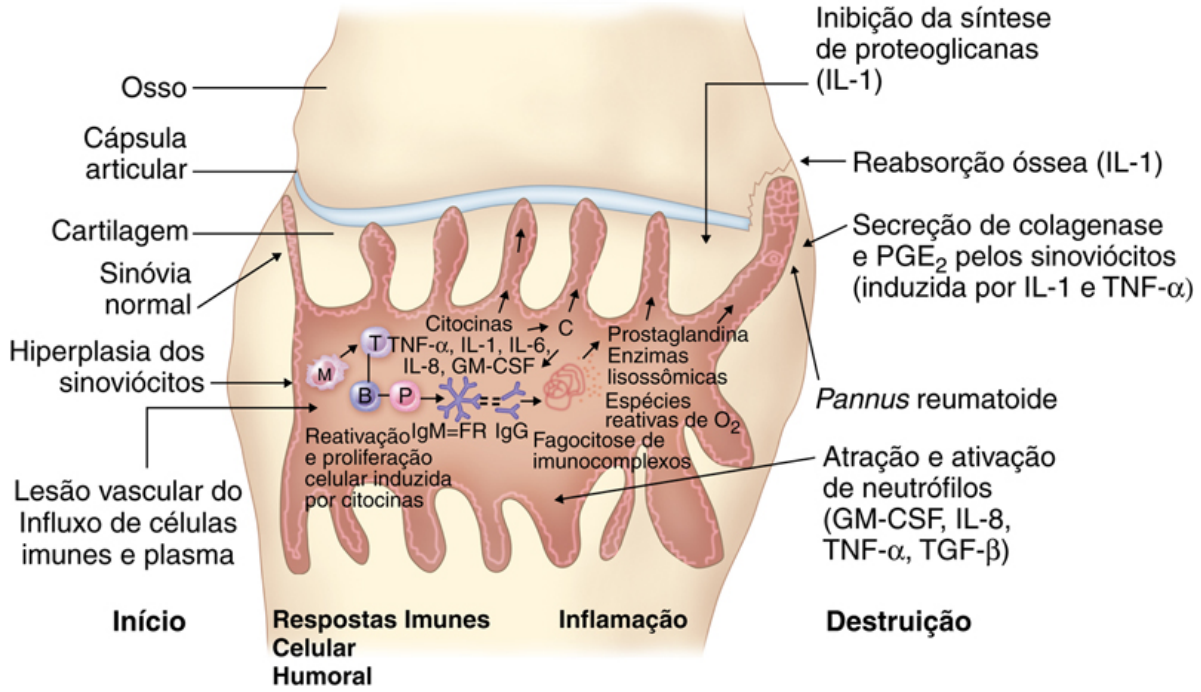

FIGURA 264-2 **Eventos envolvidos na patogênese da sinovite reumatoide (progredindo da esquerda para a direita).**
B = linfócito B; C = complemento; FR = fator reumatoide; GM-CSF = fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos; IgG, IgM = imunoglobulina G, imunoglobulina M; IL = interleucina; M = macrófagos; P = plasmócito; PGE_2 = prostaglandina E_2; T = linfócitos T; TGF-β = fator transformador de crescimento-β; TNF-α = fator de necrose tumoral-α.

FIGURA 264-3 Artrite reumatoide avançada grave das mãos.
Existe um edema pronunciado sobre a superfície dorsal de ambos os punhos, atrofia muscular grave, desvio ulnar das articulações metacarpofalangianas e deformidade dos dedos em pescoço de cisne. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

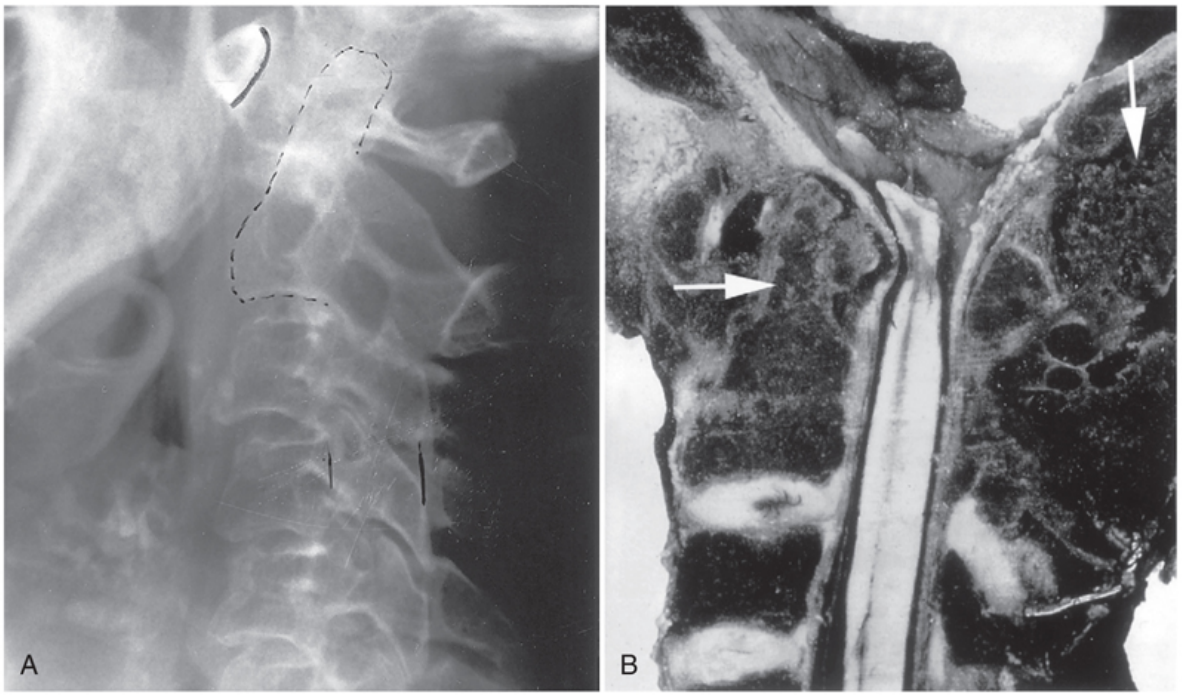

E-FIGURA 264-1 Subluxação da coluna cervical em pacientes com artrite reumatoide.
A, Em uma radiografia lateral da coluna cervical, o corpo de C2 e os seus processos odontoides são delineados pelas *linhas tracejadas* e o aspecto posterior do segmento anterior de C1 é indicado por uma *linha sólida*. Normalmente, um espaço de apenas 2 a 3 mm separa C1 de C2. O espaço entre C1 e o odontoide de C2 está acentuadamente aumentado, indicando a subluxação de C1 e C2. **B,** Projeção lateral de um espécime patológico de um paciente que morreu de subluxação da C1-C2. A *seta horizontal* mostra o processo odontoide que subluxou posteriormente, comprimindo de modo importante e quase seccionando a medula. A *seta vertical* mostra um enxerto ósseo que havia sido colocado no local posteriormente em uma tentativa de prevenir a subluxação. Abaixo da *seta,* está presente uma área de não cicatrização ao longo do enxerto ósseo, e inferior a este está presente uma sutura de fixação com fio de aço ainda no local.

Manifestações clínicas

Manifestações Articulares

A AR pode afetar qualquer articulação sinovial (diartrodial) (Fig. 264-4). Mais comumente, a doença tem início nas articulações metacarpofalangianas (MCFs), interfalangianas proximais (IFPs) e metatarsofalangianas (MTFs), seguidas pelos punhos, joelhos, cotovelos, tornozelos, quadris e ombros, aproximadamente nessa ordem. O tratamento precoce limita o número de articulações envolvidas. Menos frequentemente, e em geral mais tarde no curso da doença, as articulações temporomandibulares, cricoaritenoides e esternoclaviculares podem ser acometidas. A AR pode atingir a porção superior da coluna cervical, particularmente as articulações C1-C2, mas, diferentemente das espondiloartropatias (Cap. 265), não envolve o resto da coluna. Pacientes com AR estão sujeitos a um maior risco de osteoporose (Cap. 243), e esse risco deve ser considerado e abordado precocemente.

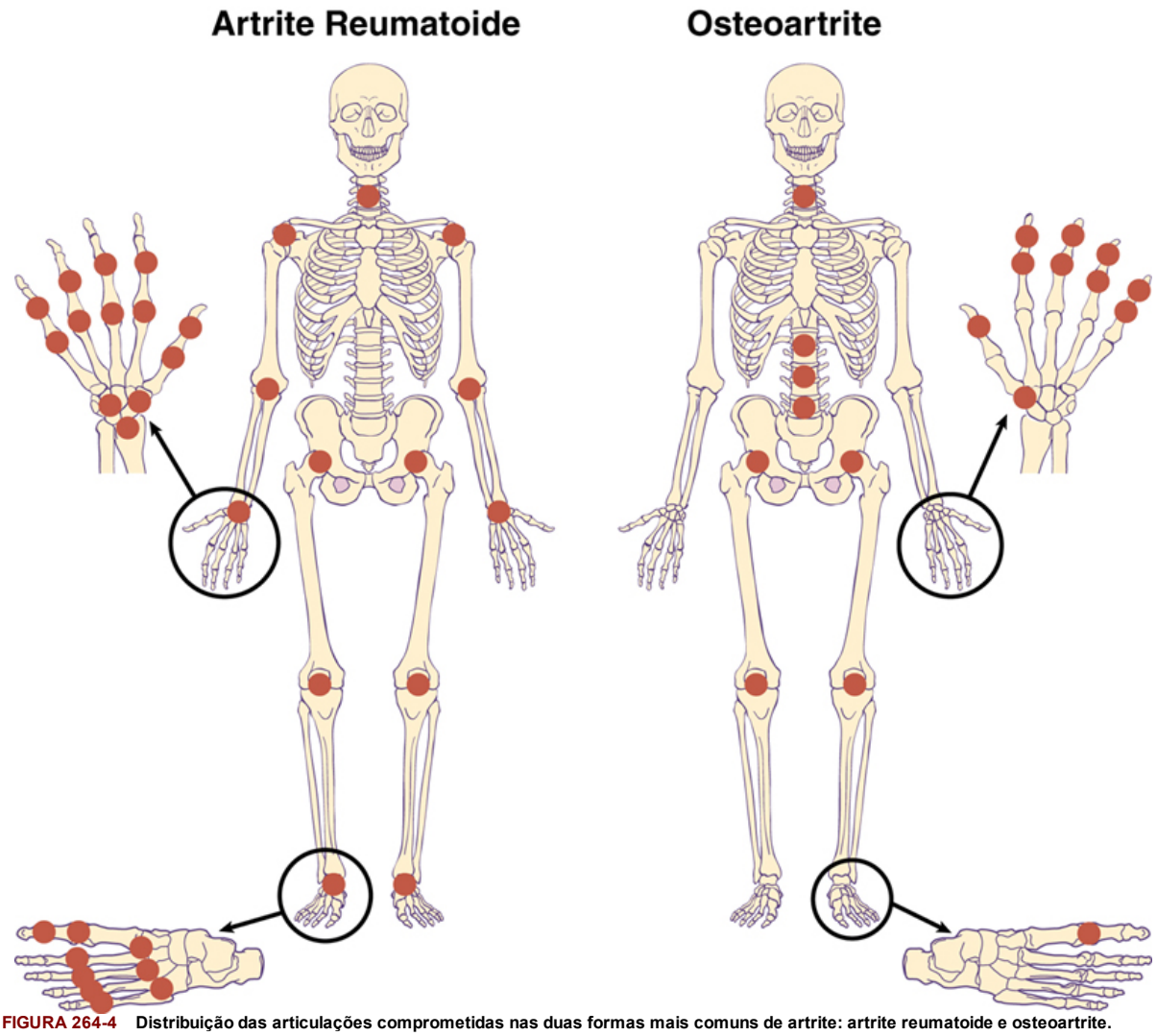

FIGURA 264-4 **Distribuição das articulações comprometidas nas duas formas mais comuns de artrite: artrite reumatoide e osteoartrite.**
As articulações envolvidas estão marcadas com *círculos sombreados*.

Mãos

As mãos são a principal área acometida pela AR, e o dano e a disfunção das mãos contribuem com uma parcela significativa da incapacidade provocada pela AR. Classicamente, a doença começa com edema das IFPs e MCFs. As articulações interfalangianas distais (IFDs) raramente estão envolvidas; importante envolvimento das articulações IFDs deve sugerir a possibilidade de um diagnóstico diferencial (p. ex., osteoartrite ou artrite psoriática). A Figura 264-3 ilustra o clássico desvio ulnar das MCFs e as deformidades em "pescoço de cisne" (hiperextensão das IFPs), que são comumente encontradas na doença mais avançada. As deformidades em *boutonnière* (ou botoeira) também ocorrem e são consequentes à hiperflexão das articulações IFPs. À medida que a doença permanece ativa, a função da mão se deteriora lentamente. A perda súbita da função de um dedo isolado pode ocorrer como resultado da ruptura de um tendão, o que requer de um cirurgião de mão experiente para o reparo cirúrgico.

Pés

Os pés, particularmente as articulações MTFs, são acometidos precocemente na maioria dos pacientes com AR. As erosões radiográficas nos pés ocorrem nas fases iniciais da doença, podendo anteceder ou surgir na mesma época que as das mãos. A subluxação dos artelhos é comum e causa o duplo problema de ruptura da pele e úlceras nas extremidades dos dedos dos pés e mau alinhamento das cabeças das articulações MTF. Locomoção dolorosa ocorre devido à perda do coxim gorduroso que normalmente protege as cabeças das articulações MTF.

Punhos

As articulações do punho estão comprometidas na maioria dos pacientes com AR. O desvio radial é a regra, e os pacientes com envolvimento grave podem progredir para subluxação volar. Mesmo em uma fase inicial no curso da doença, a proliferação sinovial nos punhos e em torno deles pode comprimir o nervo mediano, causando a síndrome do túnel do carpo (Fig. 264-5). Posteriormente, essa proliferação sinovial pode invadir os tendões e levar à ruptura de tendões extensores.

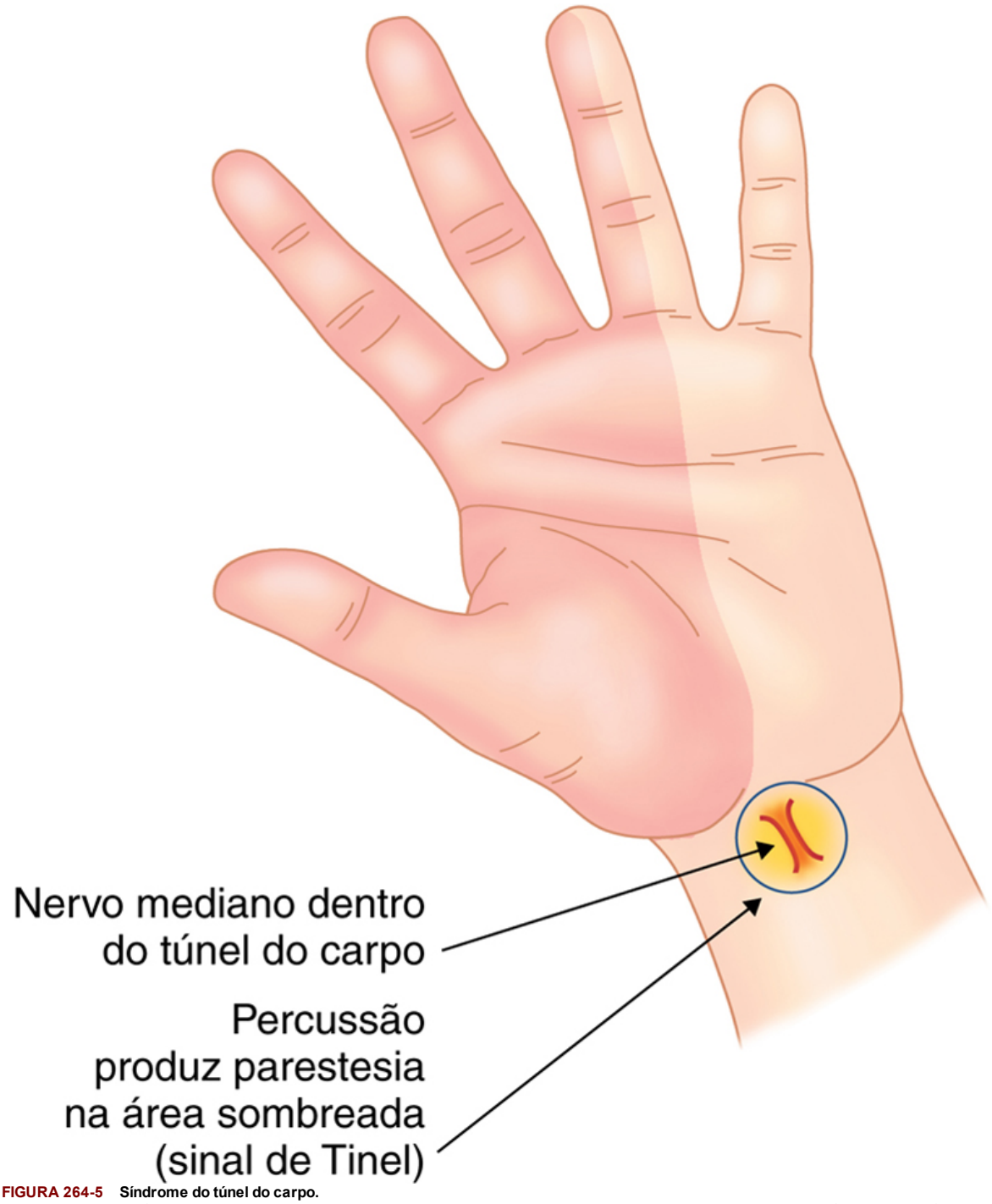

FIGURA 264-5 **Síndrome do túnel do carpo.**
Distribuição da dor e/ou das parestesias *(área sombreada)* quando o nervo mediano é comprimido pelo edema no punho (túnel do carpo).

Grandes Articulações

O envolvimento de joelhos, tornozelos, cotovelos, quadris e ombros é comum. Caracteristicamente, a superfície articular é totalmente acometida, de forma simétrica. Consequentemente, a AR é simétrica não só em relação a um lado e outro do corpo, como também em relação à superfície de cada articulação envolvida. No caso do joelho (Fig. 264-6A), os compartimentos medial e lateral estão gravemente diminuídos na AR, em contraste com o joelho da OA (Fig. 264-6B), em que normalmente apenas um compartimento pode ser atingido.

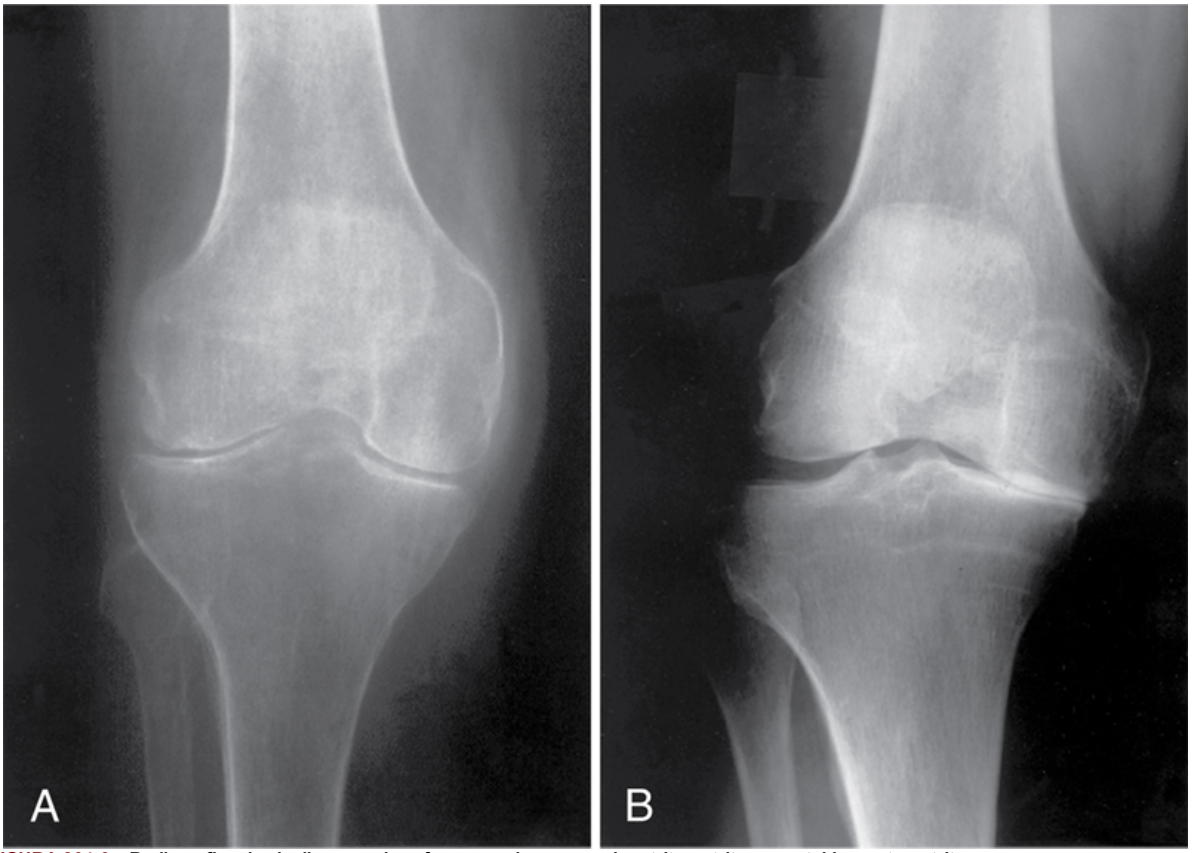

FIGURA 264-6 Radiografias dos joelhos nas duas formas mais comuns de artrite: artrite reumatoide e osteoartrite.
A, Comprometimento grave da artrite reumatoide, com perda simétrica quase completa do espaço articular, tanto no compartimento medial como no lateral, mas com discreta esclerose subcondral ou formação de osteófitos. **B,** Osteoartrite típica, com grave perda quase total do espaço articular de um compartimento *versus* um espaço normal ou efetivamente aumentado no compartimento contralateral. Observe também a significativa esclerose subcondral, típica da osteoartrite, na área envolvida.

Os cistos sinoviais podem ocorrer em qualquer articulação (grande ou pequena) e, ocasionalmente, estão presentes como massas flutuantes macias, verdadeiros desafios diagnósticos. Quando o joelho produz excesso de líquido sinovial pode haver acúmulo no espaço poplíteo (cisto poplíteo ou cisto de Baker) (E-Fig. 264-2). Esses cistos podem causar problemas por pressionar o nervo, artéria ou veia poplíteos. Cistos de Baker podem dissecar e expandir-se para os tecidos da panturrilha (em geral posteriormente) ou podem romper-se com extravasamento também para a panturrilha. As dissecções podem produzir apenas sintomas mínimos, como uma sensação de plenitude ou massa poplítea. A ruptura do cisto, com extravasamento do conteúdo inflamatório, causa dor e edema significativos que podem ser confundidos com tromboflebite, a assim chamada síndrome de pseudotromboflebite. O exame de ultrassonografia da fossa poplítea e da panturrilha é útil para estabelecer o diagnóstico correto e descartar tromboflebite, que, por sua vez, pode ser precipitada por cistos poplíteos. O tratamento dos cistos poplíteos ou de qualquer outro cisto deve ser direcionado para a interrupção do processo inflamatório através de uma injeção intra-articular de corticosteroides na articulação envolvida.

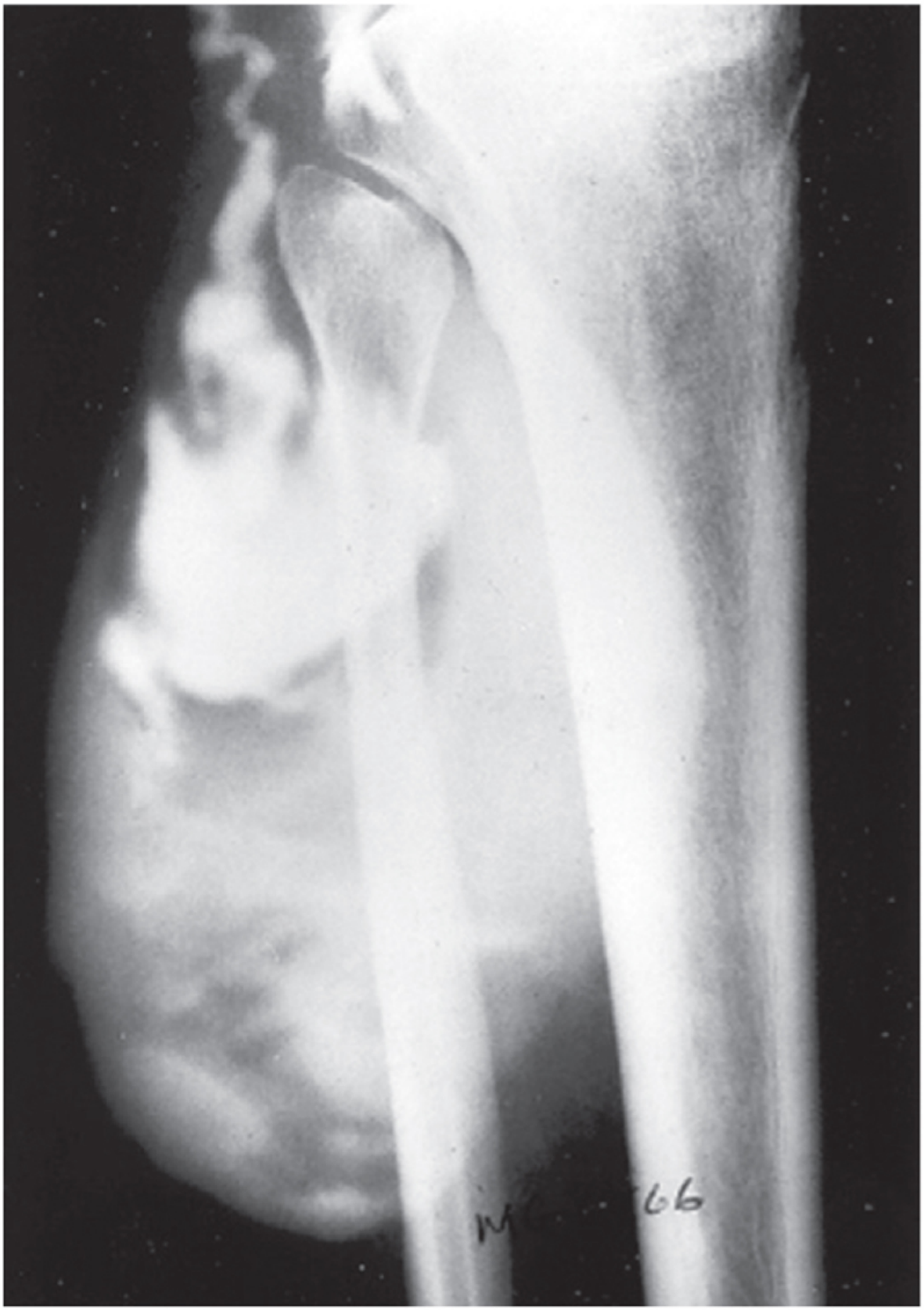

E-FIGURA 264-2 Artrografia com um agente de radiocontraste injetado dentro do joelho.
O contraste flui para dentro do espaço poplíteo e através de um canal estreito em um grande cisto sinovial (cisto de Baker) que dissecou no tecido mole da panturrilha.

Pescoço

Embora a maior parte do esqueleto axial seja poupada na AR, a coluna cervical e especialmente as articulações C1-C2 são comumente atingidas. As erosões ósseas e o dano ligamentar podem ocorrer nessa área, e causar subluxação (E-Fig. 264-1). Na maioria das vezes, a subluxação C1-C2 é pequena e assintomática; pacientes e cuidadores precisam apenas ser cautelosos e evitar forçar ativamente o pescoço na posição de flexão. Ocasionalmente, a subluxação de C1-C2 pode ser grave e causar comprometimento da medula cervical, e, em alguns casos, óbito.

Outras Articulações

Onde houver tecido sinovial, a AR pode causar problemas. As articulações temporomandibulares, cricoaritenoides e esternoclaviculares são exemplos de outras articulações que podem estar comprometidas na AR. A articulação cricoaritenoide é responsável pela abdução e pela adução das cordas vocais. O envolvimento dessa articulação pode causar uma sensação de plenitude, volume na garganta, rouquidão e, raramente, quando as cordas estiverem essencialmente paralisadas na posição fechada, pode ocasionar obstrução respiratória aguda alta, com ou sem estridor. Nesta última situação, a traqueotomia de emergência pode ser salvadora.

Manifestações Extra-articulares

As manifestações sistêmicas da AR, como fadiga, perda de peso e febre baixa, ocorrem frequentemente. Tal como acontece com outras manifestações extra-articulares, estas tendem a ser mais comuns naqueles pacientes com fator reumatoide ou anticorpos ACPA-positivos, ou ambos (Tabela 264-1), e que respondem ao tratamento da AR.

Tabela 264-1

Manifestações extra-articulares da artrite reumatoide

Pele	Nódulos, fragilidade, vasculite, pioderma gangrenoso
Coração	Pericardite, aterosclerose prematura, vasculite, doença valvar e nódulos nos anéis valvares
Pulmão	Derrames pleurais, doença intersticial pulmonar, bronquiolite obliterante, nódulos reumatoides, vasculites
Olho	Ceratoconjuntivite seca, episclerite, esclerite, *escleromalacia perforans*, ceratopatia ulcerativa periférica
Neurológica	Neuropatia periférica por compressão neural, mielopatia cervical, mononeurite múltipla (vasculite), neuropatia periférica
Hematopoiéticas	Anemia, trombocitose, linfadenopatia, síndrome de Felty
Rim	Amiloidose, vasculite
Osso	Osteopenia

Pele

Nódulos subcutâneos são encontrados em aproximadamente um quinto dos pacientes com AR, quase que exclusivamente em pacientes com FR positivo. Pacientes com nódulos e FR negativo devem ser cuidadosamente examinados quanto ao diagnóstico diferencial, como a gota tofácea crônica. Os nódulos podem ocorrer em qualquer ponto do corpo (p. ex., pulmões, coração, olhos), porém são observados mais frequentemente no tecido subcutâneo nas superfícies extensoras (particularmente no antebraço) (Fig. 264-7), sobre as articulações ou sobre pontos de pressão. Nódulos reumatoides apresentam consistência firme à palpação, em geral são indolores, com histopatologia característica. Acredita-se que sejam decorrentes da vasculite de pequenos vasos. A chamada nodulose reumatoide, síndrome caracterizada por nodulose importante, apesar do bom controle da doença tem sido descrita com o tratamento com metotrexato (Fig. 264-8).

FIGURA 264-7 Nódulos reumatoides.
Grandes nódulos reumatoides são vistos na localização clássica ao longo da superfície extensora do antebraço e na bursa olecraniana.

FIGURA 264-8 Nodulose reumatoide.
Neste paciente, vários nódulos reumatoides estão presentes sobre as articulações. Em alguns casos, os nódulos podem ser a manifestação clínica predominante. Raramente podem ser observados como um efeito colateral da terapia com metotrexato.

A vasculite de pequenos vasos,[4] manifestada como infartos digitais ou vasculite leucocitoclástica, pode ocorrer na AR (Fig. 264-9), e deve desencadear um tratamento mais agressivo comMARMD. A vasculite de pequenas e médias artérias, que é indistinguível da poliarterite nodosa, também pode ocorrer na AR e requer tratamento sistêmico agressivo. Finalmente, o pioderma gangrenoso é encontrado em maior frequência em associação com AR.

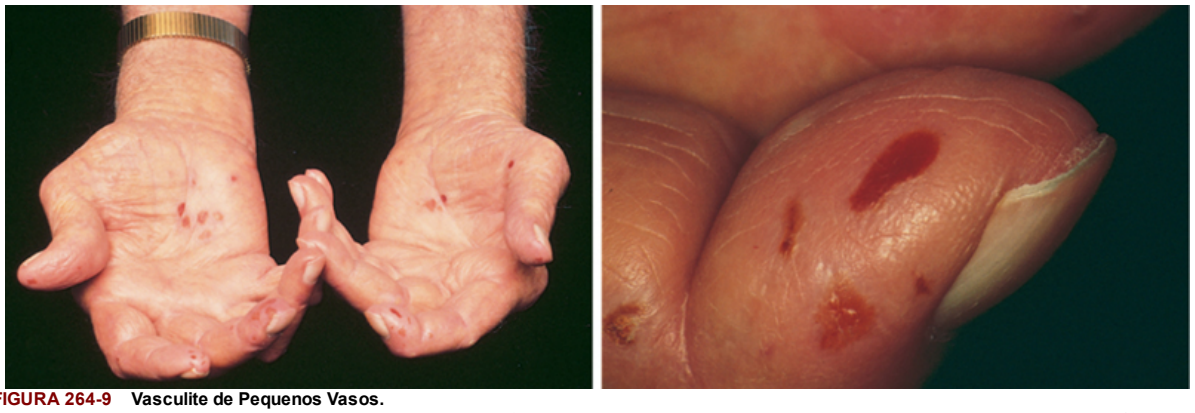

FIGURA 264-9 Vasculite de Pequenos Vasos.
A e **B,** Vasculite reumatoide se apresentando como pequenos infartos de cor marrom nas palmas e nos dedos na artrite reumatoide crônica. (Cortesia do Dr. Martin Lidsky, Houston, TX.)

Comprometimento Cardiovascular

O envolvimento cardíaco diretamente relacionado com a AR é pouco comum; no entanto, pacientes com AR apresentam morbidade e mortalidade aumentadas de forma significativa por doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca congestiva. Uma metanálise de estudos observacionais mostrou que o risco para doença cardiovascular incidental está aumentado em 48% nos pacientes com AR em comparação com a população geral. As razões não são claras, mas a inflamação crônica parece ser a principal causa. Algumas das medicações usadas para tratar a AR e um estilo de vida sedentário podem ser fatores de risco adicionais para o desenvolvimento de doença arterial coronariana. Os derrames pericárdicos são comuns na AR (50% por ecocardiograma), mas normalmente são assintomáticos. Raramente, a doença pericárdica prolongada pode resultar numa pericardite fibrinosa e os pacientes podem apresentar pericardite restritiva clinicamente (Cap. 77). Um estudo de coorte baseado em uma população de pacientes com AR no condado de Olmsted, Minnesota, mostrou um aumento da incidência de tromboembolismo venoso comparado com indivíduos sem AR.

Manifestações Pulmonares

As manifestações pulmonares da AR incluem derrames pleurais, nódulos reumatoides e doença pulmonar parenquimatosa (Caps. 84 e 92). Os derrames pleurais ocorrem mais comumente em homens e geralmente são pequenos e assintomáticos. O líquido pleural na AR se caracteriza por baixos níveis de glicose e de pH e, por

conseguinte, pode, às vezes, ser confundido com empiema. Os nódulos reumatoides podem ocorrer no pulmão, especialmente em homens (Fig. 264-10). Em geral são sólidos, mas podem calcificar, formar cavitações ou tornar-se infectados. Raramente os nódulos podem se romper e causar pneumotórax. Se os pacientes com AR forem expostos à poeira do carvão ou de sílica, podem ocorrer áreas mais densas, difusas, nodulares (síndrome de Caplan). Diferenciar nódulos reumatoides de câncer de pulmão pode ser difícil, particularmente em caso de nódulo solitário. Portanto, a presença de nódulos pulmonares em pacientes com AR deve desencadear uma investigação diagnóstica agressiva.

FIGURA 264-10 Nódulos reumatoides no pulmão.
A radiografia de tórax mostra nódulos reumatoides discretos nos lobos inferiores esquerdo e direito. (Cortesia do Dr. Martin Lidsky, Houston, TX.)

Fibrose intersticial difusa ocorre na AR e pode progredir para lesões em favo de mel, vistas na radiografia, com dispneia crescente. Raramente, a bronquiolite obliterante pode ser observada com ou sem pneumonia em organização.

Manifestações Oftalmológicas

A manifestação oftalmológica mais comum na AR é a ceratoconjuntivite seca (olho seco), decorrente da síndrome de Sjögren secundária (Cap. 268). Os pacientes podem também apresentar xerostomia (boca seca), edema de glândulas parótidas ou, ocasionalmente, linfadenopatia. Esclerite também pode ocorrer e ser dolorosa, com progressão para o afilamento da esclera que pode se tornar transparente, com visualização da pigmentação subjacente ao exame da esclera, e pode progredir para perfuração da órbita (escleromalacia perfurante). Raramente, a tendinite do músculo oblíquo superior pode resultar em visão dupla (síndrome de Brown).

Manifestações Neurológicas

As síndromes compressivas de nervos periféricos, incluindo a síndrome do túnel do carpo (nervo mediano no pulso) e a síndrome do túnel do tarso (aprisionamento do nervo tibial anterior no tornozelo), são comuns na AR. A vasculite pode levar a neuropatia em bota e luva ou mononeurite múltipla, podendo ambas requerer tratamento agressivo. Subluxação de C1-C2 pode causar mielopatia (E-Fig. 264-1). Nódulos reumatoides no sistema nervoso central têm sido descritos, mas são raros e, em geral, assintomáticos.

Síndrome de Felty

A síndrome de Felty é constituída pela tríade de AR, esplenomegalia e neutropenia. Essa complicação é encontrada em pacientes com doença grave, com FR/ACPA-positivo, e pode ser acompanhada de hepatomegalia, trombocitopenia, linfadenopatia e febre. A maioria dos pacientes com a síndrome de Felty não demanda tratamento especial, além do tratamento direcionado para a AR grave característica dessa síndrome. Se houver neutropenia grave (Cap. 167) (<500 células/μL), acompanhada de infecções bacterianas recorrentes ou úlceras crônicas nas pernas de difícil cicatrização, em raras ocasiões a esplenectomia pode ser indicada.

Alguns pacientes com AR e diagnóstico presuntivo de síndrome de Felty apresentam no sangue periférico predomínio de grandes linfócitos granulares com uma ausência quase completa de neutrófilos. Essa condição é conhecida como *síndrome dos grandes linfócitos granulares*, e acredita-se seja uma variante de leucemia de células T. No contexto da AR, essa síndrome tem um bom prognóstico, com a neutropenia muitas vezes respondendo drasticamente ao tratamento com metotrexato.

Curso Clínico

Embora variável, a maioria dos pacientes com AR apresenta um início insidioso de dor, rigidez ou edema em várias articulações pequenas, ao longo de semanas a meses. Também podem ocorrer manifestações sistêmicas, como fadiga, febre baixa e perda de peso. O início fulminante da doença, quase que "de um dia para o outro", é menos comum; os pacientes podem ainda apresentar monoartrite ou oligoartrite persistente por períodos prolongados, antes de manifestar um padrão mais típico de envolvimento articular. Raramente, os homens em particular desenvolvem características extra-articulares da AR antes do aparecimento dos sintomas articulares.

A distribuição das articulações envolvidas é um indício fundamental para o diagnóstico, embora as articulações acometidas nos pacientes com AR no momento da apresentação da doença possam ser variáveis. Caracteristicamente, os sintomas começam nas pequenas articulações das mãos (articulações IFP e MCF) e nos dedos dos pés (articulações MTF). Importante salientar que a AR normalmente poupa as articulações interfalangianas distais (IFD) e as pequenas articulações dos dedos dos pés (Fig. 264-4). Mais tarde, a AR migra, alguns diriam que ela "metastatiza", para grandes articulações: punhos, joelhos, cotovelos, tornozelos, quadris e ombros (aproximadamente nessa ordem). Embora o relato do paciente de sintomas articulares (artralgia) seja importante, o diagnóstico da AR exige a presença da inflamação (edema e/ou calor) no exame das articulações.

A rigidez matinal é uma característica da artrite inflamatória, e é um sintoma proeminente da AR. Classicamente, os pacientes com AR relatam que a rigidez é pior logo pela manhã ou após períodos prolongados de repouso. Essa rigidez nas articulações e em torno delas frequentemente perdura por horas, e quantificá-la é uma das maneiras de avaliar a melhora clínica. A rigidez é aliviada por calor e atividade, e sua redução ou eliminação é um objetivo claro do tratamento.

Diagnóstico

Todos os paradigmas terapêuticos atuais para AR salientam o uso precoce e agressivo dos MARMDs. Por isso, a importância do diagnóstico precoce e acurado da AR não pode ser subestimada. Não existe um único achado de exame físico ou exame laboratorial que seja patognomônico da AR. Em vez disso, o diagnóstico da AR requer um conjunto de dados da história clínica e do exame físico mais ou menos característicos, bem como um médico atento e informado.

Classificação

Existem atualmente dois sistemas de classificação para a AR: um desenhado para uso clínico e outro para ensaios clínicos. A Tabela 264-2 lista a classificação clínica atual da AR; embora desenhados apenas para classificação, esses critérios são amplamente usados como auxílio diagnóstico. Os cinco primeiros critérios são clínicos, ou seja, são definidos pelo médico durante o exame físico ou conversando com o paciente. Apenas os dois últimos critérios requerem exames laboratoriais ou radiografias. Os quatro primeiros critérios precisam estar presentes por pelo menos 6 semanas para que o diagnóstico da AR possa ser feito. Essa ressalva é importante porque uma série de condições, inclusive muitas síndromes virais, pode causar poliartrites de curso autolimitado que parecem idênticas à AR, incluindo, às vezes, a presença do FR. Essas síndromes, em geral, duram apenas 2 a 3 semanas. Novos critérios de classificação para a AR foram desenvolvidos para uso em ensaios clínicos e, embora menos específicos, são mais sensíveis para a classificação precoce.[5] Esses critérios do American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism não necessitam de 6 semanas de doença e dão peso significativo à presença de título elevado de positividade do FR ou ACPA. A presença dos anticorpos ACPA, mesmo nas primeiras semanas de uma artrite inflamatória, é altamente sugestiva de AR agressiva em curso.[6] Os critérios de classificação de AR do American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism de 2010 estão ilustrados na E-Figura 264-3.

Tabela 264-2

Critérios de classificação para artrite reumatoide*

Rigidez matinal (≥1 hora)
Edema (tecido mole) de três ou mais articulações
Edema (tecido mole) de articulações da mão (PIP, MCP ou pulso)
Edema simétrico (tecido mole)
Nódulos subcutâneos
Fator reumatoide (soro)
Erosões e/ou osteopenia periarticular nas articulações da mão ou do punho vistas na radiografia

IFP = interfalangiana proximal; MCP = metacarpofalangiana.

* Critérios de 1 a 4 devem ter sido continuamente presentes por 6 semanas ou mais, e os critérios de 2 a 5 devem ser observados por um médico. A classificação da artrite reumatoide requer a presença de pelo menos quatro dos sete critérios.

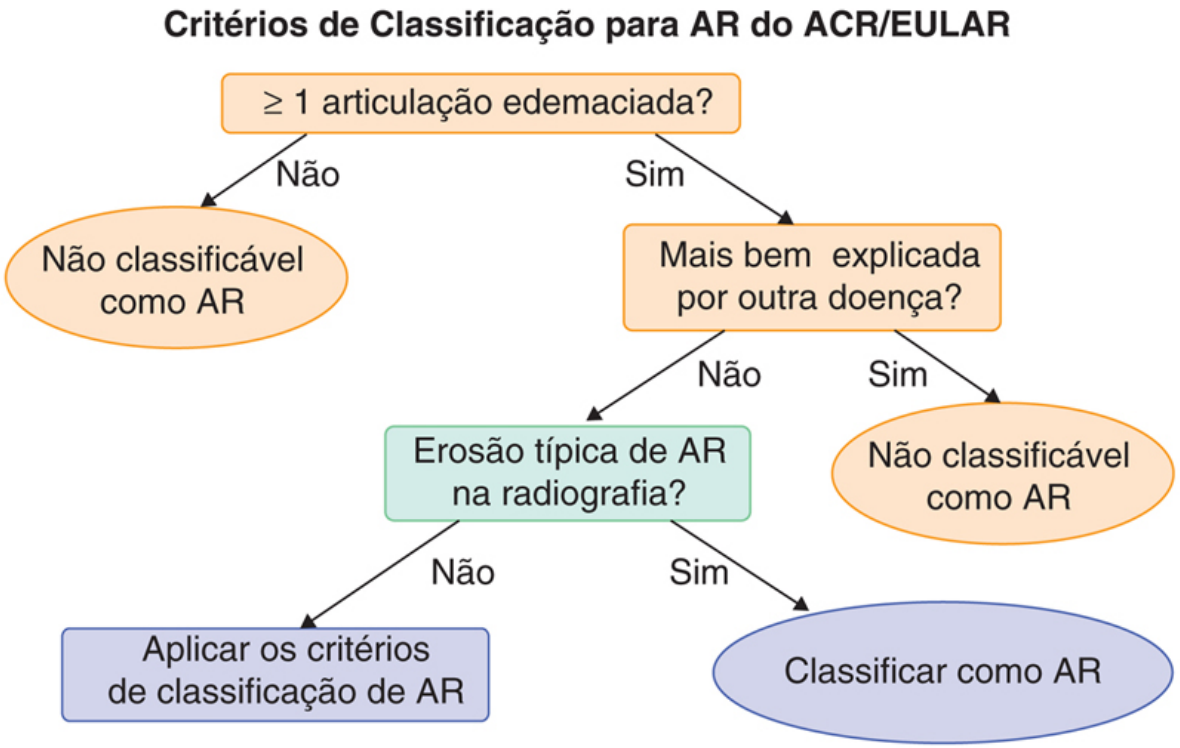

Envolvimento Articular (0-5)	
1 articulação média-grande	0
2-10 articulações médias-grandes	1
1-3 articulações pequenas	2
4-10 articulações pequenas	3
>10 articulações (pelo menos 1 articulação pequena)	5
Sorologia (0-3)	
Não é positivo nem para o FR nem para o ACPA	0
Pelo menos 1 teste positivo em baixos títulos	2
Pelo menos 1 teste positivo em altos títulos	3
Duração da Sinovite (0-1)	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1
Reagentes de Fase Aguda (0-1)	
Nem PCR nem VHS anormais	0
PCR ou VHS anormais	1

Escore ≥ 6 indica "AR definitiva"

Baixo +: > 1 & ≤ 3 × LSN
Alto +: > 3 × LSN

Articulações Médias/Grandes
Joelho, quadril, ombros, cotovelos e tornozelos

Articulações Pequenas
IFPs, MCF, punhos e MTFs

E-FIGURA 264-3 Critérios de classificação do American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) para a artrite reumatoide (AR).
Os critérios de classificação são mostrados como um fluxograma para a tomada de decisão inicial e também como uma tabela dos critérios de classificação do American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) para a artrite de reumatoide (AR). Forma para cálculo. ACPA = anticorpo contra a proteína anticitrulinada; AR = artrite reumatoide; FR = fator reumatoide; IFP = articulação interfalangiana proximal; LSN = limite superior do normal; MCF = articulação metacarpofalangiana; MTF = articulação metatarsofalangiana; PCR = proteína C-reativa; VHS = velocidade de hemossedimentação. (De Aletaha D, Neogi T, Silman A J, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010; 62:2569-2581.)

Achados Laboratoriais

Historicamente, a anormalidade laboratorial mais característica na AR é a presença do FR, que é encontrado em aproximadamente 80% dos pacientes. O FR, primeiramente descrito na década de 1930, é um anticorpo que reconhece como antígeno a porção Fc da imunoglobulina G (IgG). A presença do FR está fortemente

associada à doença articular mais grave, bem como a essencialmente todas as manifestações extra-articulares previamente citadas. O FR é encontrado em muitas outras doenças, além da AR, particularmente em processos patológicos que cursam com estimulação crônica do sistema imune (Tabela 264-3). Os anticorpos ACPA são encontrados em aproximadamente 75% dos pacientes com AR, têm alta especificidade (de 93% a 98%), estão frequentemente presentes antes que a doença clínica seja diagnosticada e estão relacionados à doença erosiva grave. Cerca de 15% dos pacientes com AR são negativos para o FR e para o ACPA (soronegativos). A AR está associada a vários outros autoanticorpos, incluindo os anticorpos antinucleares (~30% dos pacientes) e os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, particularmente do tipo perinuclear (~30% dos pacientes) (Cap. 257).

Tabela 264-3

Diagnóstico diferencial da artrite reumatoide

DOENÇA	NÓDULOS SUBCUTÂNEOS	FATOR REUMATOIDE
Artrite viral (hepatites B e C, parvovirose, rubéola, outros)	−	±
Endocardite bacteriana	±	+
Febre reumática	+	−
Sarcoidose	+	+
Artrite reativa	−	−
Artrite psoriática	−	−
Lúpus eritematoso sistêmico	±	+
Síndrome de Sjögren primária	−	+
Gota tofosa crônica	+	−
Doença por pirofosfato de cálcio	−	−
Polimialgia reumática	−	−
Osteoartrite (erosiva)	−	−

− = não presente; + = frequentemente presente; ± = presente ocasionalmente.

A maioria dos pacientes com AR tem anemia de doença crônica e o grau é proporcional à atividade da doença. O tratamento que controla a doença normaliza os níveis de hemoglobina. Outras causas de anemia também devem ser consideradas na AR, particularmente anemia por deficiência de ferro devido à perda de sangue gastrointestinal. A trombocitose é comum, com contagens de plaquetas retornando ao normal quando a inflamação é controlada. Reagentes de fase aguda, VHS e níveis de proteína C-reativa acompanham a atividade da doença. Sua elevação persistente indica um pior prognóstico, tanto em termos de destruição articular quanto de mortalidade. A contagem de leucócitos pode estar elevada ou normal, ou, no caso da síndrome de Felty, profundamente diminuída. Alguns pacientes com AR apresentam eosinofilia.

O líquido sinovial na AR é caracterizado por contagem de leucócitos entre 5.000 a 100.000/mm^3, com predominância de leucócitos polimorfonucleares (cerca de dois terços das células). Não existem achados no líquido sinovial que sejam patognomônicos da AR.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico preciso da AR em sua fase inicial, embora desafiador, é crítico para que os pacientes se beneficiem ao máximo das intervenções terapêuticas. Uma vez que a doença esteja presente e ativa por vários anos e que as deformidades características e as alterações radiográficas tenham ocorrido, o diagnóstico se torna demasiado óbvio. Quando a doença progrediu a esse ponto, as deformidades podem não responder ao tratamento clínico.

Muitas doenças podem mimetizar a AR (Tabela 264-3). Em uma fase inicial na evolução da doença, as síndromes virais autolimitadas precisam ser consideradas, especialmente os vírus das hepatites B e C, parvovírus, rubéola (infecção ou vacinação) e Epstein-Barr. A qualquer momento, o lúpus eritematoso sistêmico, a artrite psoriática e a artrite reativa podem se apresentar como diagnósticos diferenciais desafiantes. Nesses três casos, um histórico dirigido e um exame físico em busca das características clínicas associadas a essas doenças, como erupções eritematosas, úlceras orais, alterações nas unhas, dactilites, uretrites e problemas renais, pulmonares, gastrointestinais ou oftalmológicos, são fundamentais. Particularmente no idoso com AR de início fulminante, o diagnóstico de sinovite simétrica soronegativa remitente com edema depressível (a chamada síndrome RS3PE — *remitting RF-negative symmetrical synovitis with pitting edema*) e de síndromes paraneoplásicas deve ser considerado. Gota tofácea crônica também pode mimetizar AR nodular grave. Hipotireoidismo não apenas causa muitas manifestações reumáticas, mas também ocorre frequentemente associado à AR e, por conseguinte, não deve ser esquecido.

Tratamento

Medidas Gerais

A AR é uma doença crônica que não tem cura conhecida. O diagnóstico é feito com base nos critérios clínicos, e existem muitas opções diferentes de tratamento. Esses fatores amplificam a importância da relação médico-paciente e colocam um peso maior sobre a arte da medicina, e não na ciência da medicina. Os cuidados ideais dos pacientes com AR exigem uma interação efetiva entre os médicos de atendimento primário e os reumatologistas, e, em alguns casos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e ortopedistas.[7] Devido à natureza grave da doença, à rápida introdução de novos tratamentos e à necessidade de experiência no monitoramento desses tratamentos, todos os pacientes com AR devem ser precocemente avaliados e acompanhados por um reumatologista.

O objetivo do tratamento é a remissão da doença (Tabela 264-4) ou uma atividade muito baixa da doença.[8] Quando a AR é tratada precocemente, a remissão é possível em mais de 50% dos pacientes. Entretanto, as remissões exigem o uso contínuo de medicamentos e nem sempre são duráveis. Essencialmente todos os pacientes com AR serão tratados comMARMDs.[9,10] A combinação de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), esteroides e MARMDs é necessária em muitos pacientes. Em muitos, combinações de diferentes MARMDs (tradicionais e agentes biológicos) são necessárias para atingir um controle adequado da atividade da AR.[A1] O tratamento deve ser incrementado rapidamente para assegurar a supressão máxima da doença com um mínimo de toxicidade e custo. Os pacientes devem ser instruídos sobre sua doença e sobre os tratamentos que serão usados. Os pacientes devem ter a oportunidade de consultar fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais para aprender exercícios de preservação de amplitude de movimento, proteção articular e dispositivos de assistência.

Tabela 264-4

Chaves para otimizar o resultado do tratamento da artrite reumatoide

Diagnóstico precoce acurado
Tratamento precoce com MARMD
Empenhar-se em alcançar remissão em todos os pacientes
Monitorar cuidadosamente as toxicidades do tratamento
Considerar e tratar comorbidades*

MARMD = medicamentos antirreumático modificador da doença.

* Comorbidades importantes incluem doença cardiovascular, aumento da suscetibilidade a infecções e osteoporose.

Tratamento Medicamentoso

No tratamento da AR, três tipos de medicamentos são utilizados: AINEs, glicocorticoides e MARMDs (tanto convencionais como biológicos). O tratamento inicial deve incluir sempreum MARMD.

Anti-inflamatórios não Esteroides

Os AINEs são importantes para o alívio dos sintomas. Entretanto, desempenham apenas um papel de menor importância em relação a induzir alterações no processo patológico básico (Cap. 37). Por conseguinte, os AINEs devem ser usados raramente (se o forem alguma vez) para tratar a AR sem o uso concomitante de MARMDs. Muitos médicos perdem um tempo valioso trocando um AINE por outro antes de iniciar o tratamento com MARMDs.

Muito foi escrito acerca da toxicidade gastrointestinal dos AINEs, e essas preocupações são particularmente relevantes nos pacientes com AR que frequentemente apresentam um número significativo de fatores de risco, como idade e uso concomitante de esteroides. Por isso, os agentes inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) são populares nesse grupo de pacientes. As evidências que relacionam os COX-2 a um aumento da toxicidade cardiovascular são particularmente preocupantes para os pacientes com AR, os quais já têm risco aumentado para infarto agudo do miocárdio. Portanto, se agentes seletivos para COX-2 forem usados, deve-se mantê-los em baixas doses. Deve-se considerar a profilaxia com baixa dose de ácido acetilsalicílico em AR, que, entretanto, pode aumentar a toxicidade gastrointestinal dos AINEs. O uso concomitante do misoprostol ou dos inibidores da bomba de prótons deve ser considerado para todos os pacientes com AR que tomam AINEs. Além disso, deve-se ter em mente o potencial dos AINEs para reduzir o fluxo sanguíneo renal e aumentar a pressão arterial.

Glicocorticoides

Os glicocorticoides tiveram um papel significativo no tratamento de AR durante mais de meio século (Cap. 35). De fato, a AR foi escolhida como a primeira doença para testar esse novo tratamento, em parte porque se acreditava que a AR era uma doença de deficiência de glicocorticoide (uma questão que ainda não foi resolvida). Assim como foi o caso com o primeiro paciente tratado em 1948, o tratamento com glicocorticoide é drástico e rapidamente efetivo em pacientes com AR.

Os glicocorticoides não são apenas úteis para a melhora sintomática, mas diminuem significativamente a progressão radiográfica da AR.[A2] Entretanto, o perfil de toxicidade do uso crônico de glicocorticoides é extenso e potencialmente devastador. Por conseguinte, o uso ideal desses medicamentos requer o conhecimento dos vários princípios recomendados para o uso de esteroides na AR (Tabela 264-5).

Tabela 264-5

Diretrizes para uso de glicocorticoides

Evitar o uso de glicocorticoides sem MARMDs
Prednisona, >10 mg/dia, raramente é indicada para a doença articular
Reduzir gradativamente para a menor dose eficaz
Usar como “tratamento ponte” até que o tratamento com MARMD seja eficaz
Lembrar-se da profilaxia contra a osteoporose

MARMD = medicamento antirreumático modificador da doença.

Os glicocorticoides permanecem como os medicamentos disponíveis com mais potente ação anti-inflamatória. Devido a isso e a seu rápido início de ação, eles são ideais para ajudar no controle da inflamação da AR, enquanto a maioria dos MARMDs, de ação muito mais lenta, está começando a funcionar. A prednisona, o glicocorticoide mais comumente usado, raramente deve ser empregada em doses superiores a 10 mg/dia para tratar as manifestações articulares e a rigidez da AR. Nessa dose, e no início de tratamento com metotrexato, a associação de prednisona reduz a lesão articular erosiva, incapacidade física e o uso de tratamento biológico em 2 anos. A dose deve ser lentamente reduzida até a mínima dose efetiva, e o tratamento concomitante com MARMD deve ser ajustado para tornar isso possível. Os glicocorticoides raramente — quase nunca — devem ser usados para tratar a AR sem o tratamento concomitante com MARMDs. O paradigma é bloquear rapidamente a inflamação com glicocorticoides e, então, reduzir paulatinamente seu uso à medida que os MARMDs estão começando a funcionar (“tratamento ponte”). Em todos os pacientes em uso de glicocorticoides, a prevenção da osteoporose é fortemente recomendada. Os bifosfonatos se mostraram particularmente efetivos nessa função, mas estão contraindicados para mulheres em idade fértil. Doses maiores de glicocorticoides podem ser necessárias para manifestações extra-articulares, especialmente para vasculite e esclerite.

Medicamentos Antirreumáticos Modificadores da Doença

Os MARMDs são um grupo de fármacos que têm a capacidade de parar o processo da doença na sinóvia e modificar ou alterar o potencial de deformidade da AR. Esses fármacos têm a capacidade de parar ou reduzir a progressão radiográfica da AR.

Medicamentos Antirreumáticos Modificadores da Doença Convencionais

Incluídos neste grupo de medicamentos estão o metotrexato, sulfassalazina (Azulfidina), ouro, antimaláricos (hidroxicloroquina [Plaquenil] e outros), leflunomida (Arava), azatioprina (Imuran), minociclina e o recentemente aprovado tofacitinibe (Xeljanz). É fundamental que os médicos e os pacientes compreendam que esses medicamentos levam de 2 a 6 meses para exercer seu efeito máximo, e que todos eles requerem algum monitoramento (Tabela 264-6). Portanto, outras medidas, como o tratamento com glicocorticoides, podem ser necessárias para controlar a doença enquanto essas medicações começam a funcionar.

Tabela 264-6

Cuidados no monitoramento do tratamento com medicamentos antirreumáticos modificadores da doença*

MEDICAÇÃO	CUIDADOS
Prednisona	Usar como "ponte" enquanto aguarda o efeito do tratamento com MARMDs. Profilaxia para osteoporose? (Tabela 264-5)
Hidroxicloroquina	Manter a dose menor do que 6,5 mg/kg/dia. *Check-up* anual com o oftalmologista
Sulfassalazina	Hemograma completo para controle de neutropenia, inicialmente mensal, a seguir a cada 6 meses
Metotrexato	Hemograma completo, TGO (AST) e TGP (ALT) a cada 8 a 12 semanas quando a dose estiver estável. Muitos dos efeitos tóxicos respondem ao ácido fólico ou a uma pequena redução da dose. Em caso de pneumonite, parar e não reiniciar o MTX. A redução da função renal pode precipitar toxicidades. Contraindicação absoluta na gravidez
Leflunomida	Hemograma completo, TGO (AST) e TGP (ALT) a cada 4 a 8 semanas; meia-vida longa pode determinar uso de colestiramina para eliminar a leflunomida; contraindicação absoluta na gravidez
Inibidores do TNF	Se febre ou sintomas infecciosos de qualquer tipo, suspender até a resolução do processo; pesquisar extensivamente e tratar possíveis infecções. Podem precipitar insuficiência cardíaca congestiva, síndromes desmielinizantes ou síndromes semelhantes a lúpus

MARMDs= medicamentos antirreumáticos modificadores da doença ; TGO = transaminase glutâmico-oxalacética (aspartato aminotransferase-AST); TGP = transaminase glutâmico pirúvica (alanina aminotransferase-ALT); TNF = fator de necrose tumoral.

* Pacientes que estiverem em uso de MARMDs, convencionais e biológicos, devem ser monitorados por um reumatologista.

Esses MARMDs são reconhecidamente efetivos tanto no tratamento da AR inicial como da doença estabelecida ou avançada. Até que pesquisas adicionais esclareçam os fatores que nos permitam selecionar o melhor tratamento inicial para cada paciente, a escolha do MARMD inicial depende das preocupações do paciente e do médico sobre toxicidade e questões de monitoramento, bem como da atividade da doença e comorbidades. O fator crítico não é qual MARMD deve ser iniciado primeiramente, mas sim o paciente receber o tratamento com MARMD logo no início do processo da doença.

Metotrexato

O metotrexato é o MARMD preferido para o tratamento inicial da AR da maioria dos reumatologistas, em parte porque pacientes apresentam uma resposta mais duradoura e porque, quando monitorado corretamente, as toxicidades graves são raras.[A3] O metotrexato é drasticamente efetivo na redução da progressão radiográfica da AR e, em geral, é administrado por via oral em doses que variam de 5 a 30 mg/semana, em uma única dose. Essa administração uma vez por semana merece ênfase; a experiência anterior com o tratamento diário na psoríase demonstrou a importância de permitir que o fígado tenha tempo de se recuperar entre as doses. A absorção oral do metotrexato é variável; portanto, injeções subcutâneas do metotrexato podem ser efetivas quando o tratamento oral não tem sucesso. Os efeitos colaterais do metotrexato incluem úlceras na mucosa oral, náusea, hepatotoxicidade, supressão da medula óssea e pneumonite. Com exceção da pneumonite, essas toxicidades respondem a ajustes posológicos. Monitoramento do hemograma e da função hepática (albumina e aspartato aminotransferase [AST ou TGO] ou alanina aminotransferase [ALT ou TGP]) deve ser feito a cada 4 a 8 semanas, inicialmente e, quando estável, a cada 3 meses, com ajustes na dose de metotrexato quando necessário. A função renal é fundamental para o *clearance* do metotrexato; pacientes previamente estáveis podem apresentar toxicidades graves se a função renal se deteriora. A pneumonite, apesar de rara, é menos previsível e pode ser fatal, particularmente se o metotrexato não for interrompido ou for reiniciado. O ácido fólico na dose de 1 a 4 mg/dia pode diminuir significativamente a maioria das toxicidades do metotrexato sem interferir com a sua eficácia. Se, isoladamente, o metotrexato não controlar suficientemente a doença, ele deve ser associado a outro MARMD.[A4] O metotrexato, em combinação com praticamente qualquer MARMD (convencional ou agente biológico), mostrou ser mais efetivo do que qualquer uma das medicações isoladamente.

Leflunomida

A leflunomida, um antagonista da pirimidina, tem uma meia-vida muito longa e mais frequentemente é administrada na dose de 10 a 20 mg/dia por via oral. A diarreia é a toxicidade mais comum, e responde à redução da dose, e 10 a 20 mg da leflunomida três a cinco vezes por semana são frequentemente prescritos. Além disso, devido a sua meia-vida longa e ao seu potencial teratogênico, mulheres que desejam engravidar e que anteriormente tenham recebido leflunomida, mesmo se o tratamento tiver sido interrompido há anos, devem submeter-se à dosagem dos níveis sanguíneos de seu metabólito. Se ocorrer toxicidade ou se a gravidez for considerada, a leflunomida pode ser rapidamente eliminada do sangue com o tratamento com colestiramina. Durante o tratamento com leflunomida deve-se realizar monitoramento laboratorial da toxicidade hematológica e hepática, assim como é recomendado para o uso do metotrexato.

Antimaláricos

Os antimaláricos, a hidroxicloroquina e a cloroquina, são frequentemente usados no tratamento da AR. Eles têm a menor toxicidade de todas os MARMDs e não exigem monitoramento com exames de sangue. O monitoramento anual por um oftalmologista é recomendado após 5 anos de tratamento para detectar quaisquer sinais de toxicidade retiniana (rara). A hidroxicloroquina é a preparação mais comumente usada, e é administrada por via oral na dose de 200 a 400 mg/dia. Esses medicamentos são frequentemente utilizados em combinação com outros MARMDs, particularmente metotrexato. A hidroxicloroquina diminui os níveis de colesterol, e recentemente foi demonstrada redução da incidência de diabetes em pacientes com AR em uso de hidroxicloroquina.

Sulfassalazina

A sulfassalazina é um tratamento eficaz, quando administrado em doses de 1 a 3 g/dia. Nos primeiros 6 meses recomenda-se o monitoramento das células sanguíneas, particularmente dos leucócitos. A sulfassalazina e a hidroxicloroquina são muitas vezes combinadas com o metotrexato, o que é referido como tratamento triplo.

Minociclina

A minociclina, 100 mg duas vezes ao dia, mostrou-se efetiva no tratamento da AR, particularmente quando usada na fase inicial da doença, em pacientes com fator reumatoide positivo. O tratamento crônico (>2 anos) com minociclina pode causar hiperpigmentação cutânea. Minociclina tem sido associada ao lúpus induzido por fármacos.

Ouro

O ouro, o MARMD mais antigo, é efetivo mas possui inúmeros efeitos colaterais e, atualmente, é raramente usado.

Tofacitinibe

O tofacitinibe (Xeljanz) foi recentemente aprovado para o tratamento da AR nos Estados Unidos. É o primeiro inibidor da Jak quinase a ser aprovado para a AR. É administrado oralmente numa dose de 5 mg duas vezes por dia, sendo que o hemograma completo e testes de função hepática devem ser monitorados. Preocupações de toxicidade adicional abrangem infecções, incluindo tuberculose, e doenças malignas. O tofacitinibe mostrou ser efetivo como tratamento com MARMD inicial,[A5] quando combinado com o metotrexato em pacientes que tiveram respostas incompletas ao metotrexato isolado e em pacientes que não tiveram sucesso com os inibidores do TNF. O tofacitinibe ainda não foi aprovado na Europa.

Fármacos Antirreumáticos Modificadores de Doença Biológicos

Investigação recente tem continuado a elucidar o papel central das citocinas, mais notavelmente o TNF-α, IL-1 e IL6, na fisiopatologia da AR (Cap. 36). Isso levou diretamente ao desenvolvimento e uso clínico de agentes biológicos dirigidos contra o TNF-α[11] (etanercept [Enbrel], infliximabe [Remicade], adalimumabe [Humira], golimumabe [Simponi] e certolizumabe [Cimzia]), IL-1 (anakinra [Kineret]) e IL-6 (tocilizumabe [Actemra]). Adicionalmente, anticorpos monoclonais que depletam as células B (anti-CD20, rituximabe [Rituxan]) e que bloqueiam o segundo sinal para a ativação das células T (abatacept [Orencia]) são agentes efetivos no tratamento da AR. Todos os pacientes com AR, ao receber tratamento biológico, devem ser monitorados por um reumatologista, e seus médicos devem estar cientes do risco para infecções que são frequentemente atípicas.[12] Todos os biológicos, quando combinados com metotrexato, mostraram diminuir a atividade da doença e retardar a progressão radiográfica nos pacientes com AR com doença ativa apesar do metotrexato.[A6] O tratamento precoce com abatacept mais metotrexato resultou em benefícios clínicos, funcionais e radiográficos maiores e mais persistentes do que o metotrexato isolado, com segurança e tolerabilidade aceitáveis, na AR erosiva precoce. Atualmente, os agentes biológicos não devem ser usados em combinação uns com os outros porque todos os estudos até o momento mostraram um aumento significativo nas infecções. Ver Capítulo 36 para mais detalhes sobre o uso de agentes biológicos no tratamento da AR.

A Cronologia do Tratamento na Artrite Reumatoide

Vários ensaios randomizados duplo-cegos elucidaram a cronologia do tratamento na AR. O ensaio *Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis* (TEAR) mostrou que o tratamento inicial com metotrexato em pacientes com AR com mau prognóstico não foi inferior, em 2 anos, às combinações iniciais de MARMDs convencionais ou combinação de metotrexato e etanercept.[A7] O ensaio *Rheumatoid Arthritis: Comparison of Active Therapies* (RACAT) também mostrou que naqueles pacientes que não estão controlados com o metotrexato de forma isolada, a estratégia de associar inicialmente sulfassalazina e hidroxicloroquina ao metotrexato (tripla terapia) não foi inferior à associação de etanercept ao metotrexato.[A8] Assim, devido às grandes vantagens econômicas, o paciente típico com AR deve iniciar monoterapia com metotrexato e, se não controlado após 3 meses com metotrexato na dose máxima, avançar para a terapia tripla. Se o paciente não atingir controle adequado após 3 a 6 meses no tratamento triplo, um inibidor do TNF ou o abatacept deve ser associado ao metotrexato.

Tratamento das Doenças Associadas

O cuidado ideal de pacientes com AR exige o reconhecimento das comorbidades associadas, incluindo maior risco de morte cardiovascular, osteoporose, infecções (especialmente pneumonia) e risco aumentado de certas neoplasias.

Doença Cardiovascular

Cada vez mais a doença cardiovascular é reconhecida como causa de alta mortalidade na AR. Vários fatores contribuem para essa mortalidade, incluindo estilo de vida sedentário e terapia com glicocorticoides. No entanto, uma associação forte entre inflamação crônica e doença cardiovascular foi identificada, e é provável que isso possa ser o fator mais significativo. As terapias que controlam a AR de modo precoce podem, portanto, diminuir a morbidade e mortalidade cardiovasculares. De fato, tanto o metotrexato como os inibidores do TNF diminuem a mortalidade cardiovascular na AR. Os clínicos devem considerar a AR um fator de risco para doença cardiovascular e abordar agressivamente outros fatores de risco cardiovascular (Cap. 52) nos seus pacientes com AR.[13]

Outras Doenças Associadas

A osteoporose é comum em pacientes com AR, e o tratamento da doença em sua fase inicial resulta em vantagens em longo prazo. Pacientes com AR estão sujeitos a um maior risco de infecções, e esse risco se torna ainda maior com algumas formas de tratamento. Os pacientes devem ser alertados a procurar atendimento médico o mais rápido possível, ao mínimo sintoma sugestivo de infecção, especialmente se estiverem recebendo tratamento biológico. Todos os pacientes com AR devem receber a vacina antipneumocócica a intervalos apropriados e a vacina antigripal anualmente. Finalmente, os pacientes com AR têm maior risco de linfomas. Ocasionalmente, os linfomas de células B podem estar associados à imunossupressão e regredir após a suspensão dessa imunossupressão. Pacientes com AR têm risco significativamente menor de desenvolver câncer de colo. Acredita-se que isso seja secundário à inibição crônica da COX pelos AINE.

Prognóstico

A AR não é uma doença benigna e não está limitada às articulações. Uma vez estabelecida, a AR é uma doença crônica e progressiva, que gera morbidade significativa na maioria dos pacientes e mortalidade prematura em muitos deles. Estudos em longo prazo demonstraram que 50% dos pacientes com AR tiveram que parar de trabalhar após 10 anos (aproximadamente 10 vezes mais que a média). Pacientes com FR ou anti-CCP positivo e aqueles portadores do epítopo compartilhado têm um prognóstico pior, com mais erosões e mais doença extra-articular (Tabela 264-1). Uma vez que se estabeleçam deformidades ao exame físico ou erosões nas radiografias, o dano é basicamente irreversível. Foi claramente demonstrado que, na maioria dos pacientes, as erosões ocorrem no primeiro e no segundo ano de doença, e que o início precoce do tratamento pode interferir sobre a progressão radiológica. Um estudo de coorte recente mostrou que o uso agressivo de agentes modificadores de doença e a introdução de agentes biológicos estão associados a reduções substanciais da incapacidade. Portanto, o tratamento precoce com MARMD é fundamental. Embora a quantidade de dados em longo prazo seja limitada, as informações atuais sugerem fortemente que os pacientes podem se beneficiar grandemente se os novos princípios terapêuticos forem postos em prática.

Direções futuras

Avanços significativos no tratamento efetivo da AR advêm da compreensão do desequilíbrio de citocinas que acompanha essa doença. Muitas pesquisas se concentram no futuro desenvolvimento de produtos biológicos para modular esse equilíbrio. Persiste a necessidade básica de um termostato de citocinas que permitiria titular o equilíbrio desejado dessas citocinas para controlar a doença sem alterar as funções imunes essenciais.

Mesmo com as terapias existentes, há muitas opções efetivas diferentes para pacientes com AR. O desafio para o médico é selecionar a opção correta para cada paciente. Infelizmente, existem dados limitados para guiar essa escolha e, por conseguinte, seria um grande avanço conseguir estabelecer parâmetros genéticos ou de outra natureza que permitiriam selecionar a melhor opção inicial para cada paciente. Finalmente, o esclarecimento do fator ou fatores desencadeantes da AR pode permitir o desenvolvimento de estratégias para prevenir o início das manifestações clínicas.

Referência de Grau A

A1. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.*2007;146:406–415.

A2. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;156:329–339.

A3. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, et al. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD000957.

A4. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al. TEAR Investigators. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2824–2835.

A5. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2014;370:2377–2386.

A6. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:516–528.

A7. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, et al. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis: results from a two-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1985–1994.

A8. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med.* 2013;369:307–318.

Referências Gerais

1. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1524–1529.
2. Yarwood A, Huizinga TW, Worthington J. The genetics of rheumatoid arthritis: risk and protection in different stages of the evolution of RA. *Rheumatology (Oxford)*. 2014: [Epub ahead of print].
3. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365:2205–2219.
4. Makol A, Matteson EL, Warrington KJ. Rheumatoid vasculitis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:63–70.
5. Mjaavatten MD, Bykerk VP. Early rheumatoid arthritis: the performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for diagnosing RA. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27:451–466.
6. Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2010;152:456–464.
7. Vliet Vlieland TP, van den Ende CH. Nonpharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:259–264.
8. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81:287–297.
9. Gramling A, O'Dell JR. Initial management of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38:311–325.
10. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64:625–639.
11. Krishnan E, Lingala B, Bruce B, et al. Disability in rheumatoid arthritis in the era of biological treatments. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:213–218.
12. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2: CD008794.
13. Martin-Martinez MA, Gonzalez-Juanatey C, Castaneda S, et al. Recommendations for the management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: scientific evidence and expert opinion. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:1–8.

No Brasil

A prevalência estimada da artrite reumatoide no Brasil é de 0,5%. Dados mostram que a doença tem idade de início mais precoce em latino-americanos que em populações caucasianas dos EUA e da Europa. No Brasil, observa-se uma relação mulher:homem mais elevada, de 7-8:1.

Dados latino-americanos multinacionais, incluindo dados brasileiros, estão disponíveis em um grande estudo de coorte de artrite reumatoide inicial, o GLADAR (Grupo Latino-Americano de Estudo de Artrite Reumatoide). Esse estudo incluiu 1.093 pacientes de 46 centros em 14 países. Foram caracterizados quatro grupos étnicos: mestiços (43%), caucasianos (31%), afro-americanos (19%) e ameríndios (4%). As mulheres corresponderam a 85% dos casos, e não houve diferença na relação mulher:homem (5,7:1) entre os grupos. A média de idade de início de doença foi de 46 anos, e as mulheres tiveram início mais precoce que os homens (44,6 versus 49,7). A média de idade de diagnóstico foi 46,5 anos, com tempo médio para diagnóstico de 5,8 meses (estudo em artrite reumatoide inicial). Entre os grupos étnicos observou-se que mestiços, afro-americanos e ameríndios iniciaram a doença mais cedo (44,5; 44,1 e 42,4 anos, respectivamente) que os caucasianos (48,8 anos). A maioria dos pacientes teve baixo ou médio-baixo nível socioeconômico e baixa escolaridade. As manifestações clínicas iniciais mais frequentes foram: poliartrite simétrica (91,2%), com curso insidioso (65,2%) e aditivo (84,3%), rigidez matinal maior que uma hora (87,5%), fadiga (34,9%), síndrome sicca (10,6%), febre (10,5%), deformidades ósseas ou articulares (6,8%) e nódulos reumatoides (6,1%). Manifestações extra-articulares foram encontradas em 9,9%. Não houve diferença entre os grupos étnicos, a não ser pela fadiga, mais frequente entre ameríndios e mestiços que entre afro-americanos e caucasianos (63%, 42%, 30% e 26%, respectivamente). O fator reumatoide foi positivo em 75,7%. As anormalidades hematológicas encontradas foram anemia (35%), leucocitose (23,7%) e trombocitose (15,8%). Alterações radiográficas foram encontradas em 27,5%, e erosões ósseas em 24,7% dos pacientes. Com relação do tratamento desse grupo de AR inicial, doses baixas de corticoide foram frequentemente usadas, assim como o metotrexato (MTX). DMARDs foram iniciados precocemente (43% no primeiro mês e 75% no terceiro mês), principalmente MTX, sozinho ou associadamente. Tratamento combinado foi usado em um quarto dos pacientes. Agentes biológicos foram raramente usados precocemente (1%).

A atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e no tratamento da artrite reumatoide recomenda que o tratamento seja iniciado precocemente com DMARDs, tendo com primeira opção o MTX em dose adequada, isoladamente, mas passando rapidamente para tratamento combinado com outros DMARDs, se necessário. O MTX, se tolerado, deve ser mantido em combinação com sulfassalazina, antimaláricos ou uma combinação dos três (tratamento triplo), leflunomida ou ciclosporina. Os agentes biológicos (anti-TNF ou abatacepte) devem ser iniciados após falha de pelo menos dois dos esquemas acima, incluindo MTX. Na falta de resposta com agentes anti-TNF, utilizar rituximabe ou abatacepte.

Recomenda-se antes do uso de todos os agentes biológicos, não apenas os anti-TNF, pela alta prevalência de tuberculose no Brasil, excluir tuberculose ativa e fazer a triagem para tuberculose latente com radiografia de tórax, PPD (recomenda-se o corte de 5 mm para se considerar o exame positivo) e histórico cuidadoso de contato, antes do início do tratamento. Na presença de um desses achados e excluída a tuberculose ativa deve-se diagnosticar tuberculose latente e fazer o tratamento com isoniazida por seis meses, podendo o tratamento com o imunobiológico ser iniciado após o primeiro mês de tratamento da tuberculose latente.

Levantamento de 2014 do Registro Brasileiro de Monitorização de tratamentos biológicos em doenças reumáticas (Biobada Brasil) conta com 2.464 pacientes, sendo destes 63% de AR (seguida por 17% de pacientes com espondilite anquilosante). Nesta casuística, o principal evento adverso foi infecção, 50% do total, tendo como locais mais frequentes as vias respiratórias superiores, a pele e o trato urinário. Nos 1.128 eventos infecciosos destacam-se a infecção pulmonar como evento infeccioso grave mais frequente, 41 casos de herpes-zoster e 19 de herpes simples. Quanto à incidência de tuberculose em pacientes com artrite reumatoide do Biobada-Brasil, em período entre 2009 e 2013, houve um caso de TB no grupo-controle (drogas modificadoras do curso de doença - 415 pacientes) e cinco casos no grupo anti-TNF (942 pacientes), todos com triagem para tuberculose latente negativa. Não houve casos entre 195 pacientes que recebiam outros biológicos.

Bibliografia

Senna ER, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *Journal of Rheumatololgy*. 2004;31:594–597.

da Mota LM, et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da Artrite Reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2011;51:199–219.

da Mota LM, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2012;52:152–174.

Laurindo IMM. O risco de tuberculose com o uso de imunobiológicos não anti-TNF: existe necessidade de rastreamento da tuberculose? *Revista Paulista de Reumatologia*. 2014;13:29–34.

Titton DC, et al. Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doencas Reumáticas – Biobada Brasil. *Revista Paulista de Reumatologia*. 2014;13:17–20.

Espondiloartropatias

Robert D. Inman

Características comuns das espondiloartrites

Definição

As espondiloartrites (EPA) englobam um grupo de síndromes ligadas a manifestações clínicas semelhantes e suscetibilidade genética. Os subgrupos clínicos mais reconhecidos são a espondilite anquilosante (EA), a artrite reativa (ARe), a artrite psoriática (APs) e a artrite enteropática (AE) (Fig. 265-1). Além disso, existe uma população considerável de pacientes que não se enquadram em uma dessas categorias diagnósticas distintas, mas compartilham algumas características clínicas comuns descritas neste capítulo. A síndrome é denominada *espondiloartrite indiferenciada* (EPAi), podendo evoluir ao longo do tempo para um padrão clássico, como EA, ou manter um padrão indiferenciado em estudos de seguimento em longo prazo.

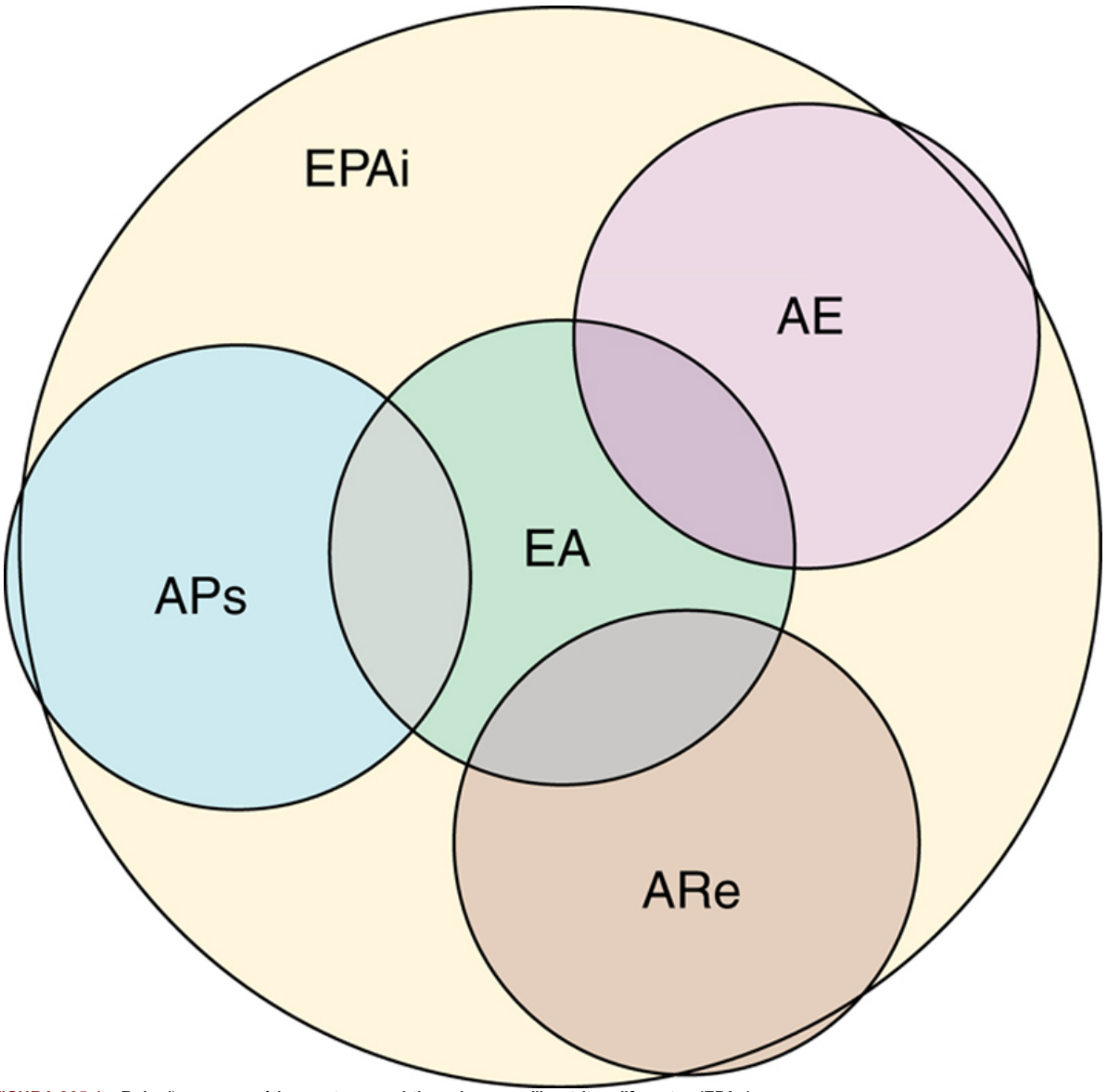

FIGURA 265-1 Relações esquemáticas entre os subtipos de espondiloartrites diferentes (EPAs).
A espondilite anquilosante (EA), considerada a EPA clássica, engloba as características essenciais desta família de doenças. A EA pode coincidir com artrite psoriática (APs), artrite enteropática (AE) ou artrite reativa (ARe). Muitos pacientes têm características clínicas de EPA que não atendem aos critérios de diagnóstico por qualquer dos quatro subconjuntos definidos. Alguns casos são definidos como *EPAs indiferenciadas* (EPAi).

Biopatologia

Os estudos familiares envolvendo múltiplos indivíduos com EPA enfatizaram algumas das características comuns entre os quatro subtipos distintos. A impressão desses estudos é que existe uma via comum compartilhada de suscetibilidade imunogênica na qual várias influências genéticas e ambientais determinam grupos clínicos característicos. Dessa maneira, a EA pode ocorrer em uma família, mas, em outra, a doença pode ser a APs. Nesse sentido, os subgrupos das EPA parecem ser da mesma linhagem fenotípica. Deve-se reconhecer que algumas características clínicas distintas podem ser bem semelhantes em suas manifestações (p. ex., a psoríase gutata e a ceratodermia blenorrágica), às vezes tornando a diferenciação clínica difícil.

Manifestações clínicas

Existem várias características comuns nos subgrupos clínicos de EPA que as ligam entre si e servem para diferenciá-las de outra importante poliartrite crônica — a artrite reumatoide (AR) (Cap. 264). As EPAs têm uma forte predileção pela coluna vertebral, em particular pelas articulações sacroilíacas. Há também uma tendência à neoformação óssea nos sítios de inflamação crônica, tendo como consequência a anquilose articular. Quando a artrite periférica ocorre, ela costuma afetar os membros inferiores e é assimétrica. Existe uma predileção por locais de inserção tendínea no osso (ênteses), de modo que as entesites são uma das manifestações clínicas mais específicas das EPAs. A base para o envolvimento desse órgão-alvo envolve fatores biomecânicos, inervação, vascularização local e mediadores inflamatórios derivados da medula óssea, mas o mecanismo preciso para essa relação ainda não foi completamente definido. Qualquer que seja a razão, a inflamação na ênteses e no osso subcondral adjacente é uma característica típica dessa artrite, e o aparecimento dessa inflamação na ressonância magnética (RM) é suficientemente distintivo para torná-la cada vez mais útil para propósitos diagnósticos, particularmente quando os raios X não são diagnósticos.

A predisposição à inflamação ocular, particularmente uveíte anterior aguda, é uma característica comum da EPA. Na verdade, alguns pesquisadores consideram a uveíte anterior uma característica própria da EPA, pois pode ocorrer na mesma população de pacientes suscetíveis, mesmo na ausência de envolvimento articular, e ter uma predisposição genética única. Por fim, todos os subtipos têm uma associação com o alelo B27 do antígeno leucocitário humano (HLA) classe I, com a penetração desta variando um pouco entre eles. Novas associações de risco genético como o *IL23R*, que são compartilhadas entre EPA, artrite psoriática e doença inflamatória intestinal (DII), ligam ainda mais os subtipos clínicos das EPAs.

Diagnóstico

Cada vez mais, os critérios diagnósticos (Tabela 265-1 [critérios da Assessment in Spondyloarthritis International Society]) estão sendo enfatizados para realçar as manifestações clínicas comuns, principalmente a dor em coluna de caráter inflamatório ou a artrite assimétrica de membros inferiores. Existem várias características distintas que diferenciam as EPAs da artrite reumatoide (AR), principal doença no diagnóstico diferencial das poliartrites crônicas (Tabela 265-2). Essas apresentações envolvem a predisposição de acordo com sexo, associação com o HLA, padrão de envolvimento articular e presença do fator reumatoide, que se torna um limite sorológico entre a doença soropositiva (AR) e a doença soronegativa (EPA).

Tabela 265-1

Critérios de classificação da asas para a espondiloartrite axial

Sacroileíte* *Mais* ≥Característica da EPA†	OU	HLA-B27 *Mais* ≥2 outras características de EPA†
*Sacroileíte (raios X ou RM)		†Características de EPA:
• Sacroileíte radiográfica definitiva de acordo com os critérios de Nova Iorque modificados (ver Tabela 265-3) *Ou* • Inflamação ativa (aguda) na RM altamente sugestiva de sacroileíte associada com EPA		• DLI • Artrite • Entesite (calcanhar) • Dactilite • Psoríase • Doença de Crohn/retocolite ulcerativa • Boa resposta aos AINEs • História familiar de EPA • PCR elevada • HLA-B27

AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; ASAS = Assessment in Spondyloarthritis International Society; DLI = dor lombar inflamatória; EPA = espondiloartrite; PCR = proteína C-reativa; RM = ressonância magnética;

Tabela 265-2

Diagnóstico diferencial da poliartritre crônica

CARACTERÍSTICA	ARTRITE REUMATOIDE	ESPONDILITE ANQUILOSANTE	ARTRITE ENTEROPÁTICA	ARTRITE PSORIÁTICA	ARTRITE REATIVA
Relação masculino-feminino	1:3	3:1	1:1	1:1	10:1
Associação com HLA	DR4	B27	B27 (axial)	B27 (axial)	B27
Padrão articular	Simétrico, periférico	Axial	Axial e periférico	Axial e periférico assimétrico	Axial e periférico assimétrico
Sacroilíaca	0	Simétrica	Simétrica	Assimétrica	Assimétrica
Sindesmófito	0	Liso, marginal	Liso, marginal	Grosso, não marginal	Grosso, não marginal
Olho	Esclerite	Irite	+/–	+/–	Irite e conjuntivite
Pele	Vasculite	0	0	Psoríase	Ceratodermia
Fator reumatoide	>80%	0	0	0	0

HLA = antígeno leucocitário humano.

Com relação à histopatologia da articulação, os locais de inflamação crônica na AR estão associados a erosões. Entretanto, nas EPAs, esses locais associam-se à neoformação óssea. Essa distinção sugere uma diferença fundamental no perfil de citocinas no microambiente da articulação, mas essa questão não foi esclarecida e os mediadores de neo-ossificação aguardam identificação. A desregulação da β-catenina na via wnt pode desempenhar um papel-chave no processo de anquilose. A histopatologia sinovial na EPA caracteriza-se por neutrófilos abundantes, macrófagos e hipervascularidade, enquanto, na AR, as características proeminentes são agregados linfoides, células dendríticas, hiperplasia das células de revestimento e proteínas citrulinadas. Essas diferenças sugerem que as EPAs refletem uma alteração fundamental na imunidade inata, enquanto, na AR, refletem a desregulação da imunidade adaptativa.

Tratamento

Medidas Gerais

A EPA necessita de uma abordagem global para tratamento cuja orientação dos pacientes é a base.[1-3] Como o início típico da doença ocorre na juventude, tais pacientes podem expressar frustração ou depressão significativas, se sua artrite aguda tiver evolução crônica, o que talvez comprometa bastante as capacidades funcionais e a qualidade de vida. O médico que trata de pacientes com EPA deve estar atento a esses aspectos psicossociais da doença que são parte importante do

ônus dessa enfermidade. Dessa maneira, pode haver implicações importantes para o ambiente de trabalho, particularmente se o emprego demandar muita atividade com movimentos de flexão ou torsão da coluna. É importante considerar as demandas mecânicas do local de trabalho na avaliação global dos pacientes com EPA.

O exercício constitui uma parte importante do plano terapêutico para pacientes com EA.[4] Geralmente, devem ser evitados esportes de alto impacto, enquanto a natação é o exercício ideal. O alongamento para manter a mobilidade e a manutenção da postura deve ser enfatizado, e um fisioterapeuta experiente pode ajudar muito na orientação do paciente nos exercícios diários. Sessões periódicas de alongamento são convenientes em longas viagens de carro e de avião. O paciente, ao dormir, deve manter-se em posição de decúbito dorsal com as costas retas, em vez de curvado sobre um dos lados. Devem ser reforçados exercícios de respiração profunda e cessação do tabagismo.

Um ponto importante para esses pacientes é o prognóstico, pois, as EPAs, particularmente a ARe, ocorre em indivíduos ativos jovens em que a atividade física atlética é prioridade.

Existe um reconhecimento geral de que a ARe tem maior propensão para a cronicidade do que anteriormente observado, e isto deve diminuir a visão otimista sobre a história natural da doença. Em um acompanhamento de 5 anos de uma coorte de pacientes com ARe induzida por *Salmonella* de fonte pontual, dois terços continuaram a apresentar queixas subjetivas e um terço demonstrou alterações objetivas nas articulações. A variabilidade no prognóstico do grupo de pacientes passando para o grupo EPAi é intrigante. Atualmente, existe uma falha de preditores confiáveis para determinar a progressão em pacientes com esta heterogenicidade de formas de apresentação articulares e extra-articulares.

Tratamento Medicamentoso

Anti-inflamatórios não Esteroides

Em geral, a inflamação articular nas EPAs melhora significativamente após a introdução de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Geralmente, indometacina e diclofenaco (até 150 mg/dia em doses divididas) ou naproxeno (até 1.000 mg/dia em doses divididas) são bem tolerados nessa população. Esses agentes são usados com cautela na AE, devido à preocupação com a exacerbação da DII subjacente. No caso da EA, o objetivo do tratamento anti-inflamatório é alcançar um controle suficiente da dor e da rigidez que possibilite um programa de exercícios e uma atividade física ativa e sustentada que mantenha a postura, além de melhorar a qualidade de vida. Alguns estudos sugeriram que os AINEs têm capacidade modificadora da doença, mas este efeito parece ser restrito aos pacientes com proteína C-reativa (PCR) ou velocidade de hemossedimentação (VHS) aumentadas.

Corticosteroides

A resposta à injeção intra-articular de esteroides nas articulações periféricas de pacientes com EPA não é tão significativa ou sustentada como nos indivíduos com AR. Em geral, a injeção de corticosteroides nas articulações sacroilíacas é realizada sob orientação por imagem (fluoroscopia ou TC). Um estudo observou que tais injeções resultaram em boa resposta de 79% dos pacientes e que a melhora pode persistir durante vários meses. Os corticosteroides sistêmicos (quer por via oral ou com protocolos em *bolus* intravenoso) foram usados para reativações sintomáticas graves, mas há poucos estudos controlados para validar a efetividade. A meta deve ser a descontinuação gradual da dose tão logo o controle sintomático seja alcançado. O reconhecimento de que a osteoporose (Cap. 243) é um problema significativo na EA propicia maior compreensão quanto ao uso cauteloso dos corticosteroides. Em geral, os esteroides tópicos são efetivos no tratamento das manifestações mucosas e cutâneas das ARe. Para a uveíte, os colírios de corticosteroides tópicos são a principal opção terapêutica para o controle. Assim, o tratamento deve ser monitorado junto com o oftalmologista.

Sulfassalazina

Estudos randomizados placebo-controlados têm oferecido algum suporte para o uso de sulfassalazina (SSZ), especialmente na APs. Três estudos multicêntricos, duplo-cegos, randomizados, de 36 meses, com pacientes com EA, APs e ARe, respectivamente, foram realizados para comparar SSZ (2 g/dia) com placebo em cada caso. Uma análise desses estudos estratificou os pacientes entre aqueles que têm uma doença axial ou uma periférica. Entre os que apresentam doença axial apenas, os critérios de resposta foram igualmente alcançados no grupo da SSZ e no grupo-placebo. Entre os pacientes com artrite periférica, as respostas encontradas foram significativamente superiores com SSZ: 59% do grupo da SSZ e 43% do grupo-placebo (P <0,005).[A1] Esses resultados são úteis para orientar na seleção de pacientes para tratamento com SSZ. Um estudo recente comparando a SSZ com o etanercept na EA demonstrou superioridade do tratamento com inibidor do fator de necrose tumoral (TNF) tanto com relação à melhora sintomática quanto na evidência de inflamação na RM.[A1]

Metotrexato

Paralelamente à ampla utilização do metotrexato (MTX) em pacientes com AR, tem havido um aumento crescente de uso do MTX em pacientes com EPA, mas as respostas foram boas apenas para a doença articular periférica. Não existe evidência de que o MTX seja efetivo para inflamação da coluna vertebral característica da EA, nem de que altere o curso do envolvimento axial da EA. A experiência com o MTX em longo prazo em pacientes com APs tem aumentado, embora exista pouca experiência nos ensaios controlados randomizados. O seguimento em longo prazo pode ser necessário para compreender se o MTX tem um efeito poupador do acometimento articular na APs.

Agentes Modificadores da Doença

Existiram abordagens terapêuticas adicionais para o controle da APs. No geral, a impressão clínica do tratamento com leflunomida foi positiva, embora existam poucos ensaios formais para validar esta impressão. O mecanismo de ação dos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (MARMDs) na EPA não foi resolvido. A resposta dos pacientes com EPA à SSZ pode ser atribuível ao meio antibiótico deste composto (sulfapiridina) ou ao meio anti-inflamatório (ácido 5-aminossalicílico).

Antibioticoterapia

O conceito atual da patogênese da ARe postula que a infecção bacteriana, normalmente gastrointestinal (GI) ou geniturinária (GU), é o evento desencadeante em um hospedeiro imunogeneticamente suscetível. Para os outros subtipos de EPA existe evidência menos convincente de que a infecção tenha um papel causal. É prática clínica sólida tratar qualquer uretrite por *Chlamydia* comprovada em cultura em conjunto com o tratamento do parceiro sexual. Para essa indicação, uma dose única de 1 g de azitromicina é tão efetiva quanto doxiciclina 100 mg duas vezes por dia durante 7 dias. O papel dos antibióticos no manejo da ARe tem sido controverso. Uma metanálise concluiu que existe pouca evidência sobre a eficácia de um tratamento antibiótico na ARe.[A2] Mas um registro recente comparou a rifampina/azitromicina, rifampina/doxiciclina e placebo para a ARe crônica induzida por *Chlamydia* e observou que a articulação dolorosa e edemaciada responde mais significativamente à combinação de antibióticos do que ao placebo.[A3] O papel preciso dos antibióticos na ARe crônica pós-*Chlamydia* ainda não foi determinado.

Tratamento Antifator de Necrose Tumoral

O papel patogênico das citocinas imunomoduladoras na patogênese da EPA permanece irresoluto, mas o advento dos agentes biológicos mudou o quadro da EPA.[5,6]Agentes biológicos, tais como anticorpos monoclonais para o TNF-α (infliximabe, adalimumabe, golimumabe) ou o receptor de TNF solúvel (etanercept), têm sido utilizados no tratamento de EPA. Até o momento, esses quatro agentes anti-TNF foram comparavelmente eficazes em ensaios de EA e APs.[A4-A7] Este e outros estudos relataram uma resposta imediata nas medidas de avaliação clínica, bem como nos indicadores laboratoriais de inflamação, e as avaliações por RM apresentaram melhora na inflamação local nas articulações sacroilíacas e na coluna vertebral. O tratamento com anti-TNF tem sido bem tolerado, sem aumento na incidência de efeitos adversos graves, porém os pacientes parecem recidivar quando o tratamento é interrompido. O tratamento em longo prazo com agentes anti-TNF foi incentivado quanto à persistência do efeito terapêutico e à infrequência de eventos adversos. Esses agentes biológicos mostraram retardar a progressão radiográfica na EPA, e um registro recente sugere um efeito semelhante na EA.[7] Dados adicionais usando RM podem ser úteis na avaliação da capacidade desses agentes para alterar os resultados em longo prazo da EA, tanto de forma estrutural como funcional.

O complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês, *major histocompatibility complex*), no braço curto do cromossomo 6 nos humanos, é uma das regiões mais polimórficas do genoma humano. Isto é particularmente verdadeiro para o *locus* B, que constitui parte dos genes MHC classe I neste complexo. Mais de 200 alelos diferentes foram detectados neste *locus*, do qual o B27 é apenas um. Como ocorre com todos os alelos HLA, há uma expressão codominante dos genes do *locus* B, de modo que a maioria dos indivíduos positivos para o B27 é heterozigota para o *locus* B. Parece haver pouca significância clínica ou prognóstica associada ao estado homozigoto B27, menos comum. O papel convencional do HLA classe I é apresentar um peptídeo processado ao receptor da célula T de uma célula T citotóxica $CD8^+$ específica, deste modo iniciando uma resposta imune contra o patógeno a partir do qual aquele peptídeo foi derivado pela proteólise e processamento intracelular. Esta função proporciona ao HLA um papel essencial na defesa do hospedeiro contra os patógenos, e a heterogeneidade das respostas imunes celulares é

supostamente uma vantagem para uma espécie (como a humana) com um extenso polimorfismo em uma região do genoma. Esta ideia levou ao conceito de que as doenças infecciosas têm polimorfismos alélicos estimulados no MHC. Tal hipótese postula uma vantagem seletiva nas extensas capacidades ligadoras de peptídeos conferidas por diferentes alelos do *locus* B, conforme parece ser o caso da associação do HLA-B27 com uma resposta imune mais robusta à infecção pelo vírus da hepatite C.

Suscetibilidade genética

Recentes estudos genômicos de associação em EA identificaram marcadores adicionais genéticos de suscetibilidade à EA. Os polimorfismos no gene *IL-23R* estão associados à EA, e essas variantes particulares são as mesmas vistas na DII e na psoríase.[8] Assim, a convergência clínica dessas diferentes doenças, bem conhecidas dos médicos, agora parece ter um elemento genético comum. Já os polimorfismos no gene de aminopeptidase retículo endoplasmático (ERAP, do inglês, *endoplasmic reticulum aminopeptidase*) constituem o maior fator de risco genético para EA após o HLA-B27,[9] e a associação com EA está restrita aos pacientes com EA HLA-B27$^+$, sugerindo uma interação gene-gene. A ERAP desempenha um papel importante no aparamento de peptídeos no retículo endoplasmático antes de carregar estes complexos de peptídeos vindos da molécula de MHC classe I. Esta conclusão continua a atribuir um papel central à apresentação do peptídeo do MHC classe I na patogênese da EA. Com maiores números estudados, a lista de genes candidatos conferindo suscetibilidade à EA estendeu-se agora para mais de 20, mas a *odds ratio* para qualquer gene é modesta, com a notável exceção do HLA-B27.

Acredita-se que a prevalência de EA em várias partes do mundo corre intimamente em paralelo com a prevalência do B27 naquela população, e, em geral, este padrão é válido. O que oferece uma complexidade a este conceito é o reconhecimento de que há mais de 30 subtipos de B27. O HLA-B2705 é considerado como o subtipo principal, com a variabilidade desenvolvendo-se com o passar do tempo com base em alterações no DNA genômico. Alguns subtipos, notoriamente B2706 e B2709, não parecem conferir maior suscetibilidade para o desenvolvimento de EA. Tal observação levou a uma pesquisa de "peptídeos artritogênicos" que podem ser apresentados pelos subtipos associados à doença, como o B2705 e o B2704, mas não por subtipos não associados à doença. Até o momento, não há uma relação simples de suscetibilidade a peptídeos demonstrada, porém isso é um importante indício do papel patogênico do B27 e os estudos estão em andamento para avaliar essa relação. Estudos recentes sugeriram que certos subtipos B27 têm interações específicas com a ERAP, o que pode alterar fundamentalmente a estrutura e função do MHC.

Estudos de pesquisa amplos de genoma de várias famílias com EPA, particularmente EA, estão sendo conduzidos em vários países, a fim de identificar outros genes importantes envolvidos na predisposição a essas doenças. A associação mais forte é ao complexo HLA, de modo que, pelo menos, na EA familiar, o B27 pode ser um fator necessário (mas não suficiente) para conferir a suscetibilidade à doença. Estudos com ressonância magnética em indivíduos B27-positivos assintomáticos indicam que há prevalência muito maior de sacroileíte do que a anteriormente reconhecida, e estudos estão sendo conduzidos para definir esta prevalência e a prevalência das EPAs na população geral. Alguns pesquisadores concluíram que as EPAs são tão comuns quanto as AR na população.

Subdivisões clínicas das espondiloartropatias

Espondilite Anquilosante

Epidemiologia

A EA é o distúrbio inflamatório mais comum do esqueleto axial.[10] A seguir, uma regra útil : a EA ocorre em 0,2% da população geral, em 2% da população B27-positiva e em 20% dos indivíduos B27-positivos com um membro da família afetado. Uma predominância pelo sexo masculino na doença é evidente, com uma relação homem:mulher variando de 2,5:1 a 5:1. No entanto, estudos epidemiológicos recentes têm revelado um maior envolvimento do sexo feminino do que estimativas anteriores indicavam. A base para a predisposição de gênero ainda não foi esclarecida. Entretanto, sustenta-se que a EA seja sub-reconhecida em mulheres, talvez devido a uma doença axial mais branda e a um início mais tardio da doença, mas outros diagnósticos de dor pélvica e dor lombar em mulheres podem dificultar o diagnóstico dessa doença pelos médicos, em pacientes do sexo feminino.

Manifestações clínicas

Normalmente, a EA começa na fase de adulto jovem, mas os sintomas podem surgir na adolescência ou antes deste período. Até 15% das crianças com artrite idiopática juvenil são classificadas como tendo espondilite anquilosante juvenil ou EAJ. Essas crianças podem apresentar um padrão pauciarticular com predileção pelas articulações do tarso e pouca queixa de envolvimento da coluna vertebral. Durante a fase de adolescência, existe um aumento na prevalência da sacroileíte radiográfica, com quase todos os pacientes manifestando essa característica no fim da adolescência. No outro extremo do espectro etário, há um pequeno número de pacientes com EA de início tardio e que podem apresentar sacroileíte e oligoartrite. O envolvimento axial e o envolvimento assimétrico de membros inferiores podem servir para diferenciar entre esses pacientes e aqueles com AR de início tardio, embora clinicamente talvez haja características sobrepostas. Estudos recentes indicam que a taxa de progressão radiográfica pode ser menor na EA de iníciojuvenil que na EA com início na idade adulta.

A apresentação clássica da EA é o início insidioso de lombalgia, que persiste por mais de 3 meses, acompanhada de rigidez matinal precoce e que costuma melhorar com o exercício, mas não com repouso (Tabela 265-3). Alguns estudos atribuem a resposta ao tratamento com AINEs como recurso adicional de diferenciação da EA e da lombalgia mecânica. A dor lombar que faz com que o paciente desperte do sono frequentemente é um indício da dor inflamatória, que pode ser previamente mal diagnosticada como dor devido à discopatia degenerativa, sendo esta última a causa mais comum de lombalgia na população geral. Normalmente, há dor na região das articulações sacroilíacas, com ou sem irradiação discreta para as nádegas. A dor na região média da coluna torácica e a dor cervical, particularmente à noite, são menos comuns, mas, quando ocorrem, sugerem fortemente dorsalgia inflamatória. A fadiga também é um sintoma sugestivo e, muitas vezes, uma grande preocupação para o paciente típico do sexo masculino, jovem, que tem um alvo funcional elevado em relação a esportes e lazer. Se a inflamação for inadequadamente controlada, ocorrerá uma rigidez frequente, que pode persistir a maior parte do dia, com perda progressiva da mobilidade e da flexibilidade.

Tabela 265-3

Critérios de nova iorque adaptados para espondilite anquilosante (1984)

CRITÉRIOS CLÍNICOS
>3 meses que melhoram com o exercício, mas não são aliviados pelo repouso
Limitação do movimento da coluna lombar, em ambos os planos, frontal e sagital
Limitação da expansibilidade torácica
CRITÉRIOS RADIOGRÁFICOS
Sacrolileíte: grau ≥2 bilateral ou graus 3 ou 4 unilaterais
GRADUAÇÃO
EA definida, se o critério radiográfico estiver associado a, pelo menos, uma variável clínica
Provável EA se:
Os três critérios clínicos estiverem presentes
O critério radiográfico estiver presente sem os critérios clínicos

EA = espondilite anquilosante.

A oligoartrite periférica é encontrada em até 30% dos pacientes com EA. Normalmente, trata-se de uma oligoartrite assimétrica com predileção pelos membros inferiores. É importante perguntar acerca de tendinite concomitante ou prévia (p. ex., tendinite aquileana) ou dor no calcanhar (p. ex., fascite plantar), devido a qualquer uma das duas poder refletir uma entesite que é parte do quadro clínico. O envolvimento do quadril pode ocorrer em qualquer ponto no curso da EA e cursar em destruição articular. Uma contratura de flexão do quadril na sua base pode contribuir para uma inclinação crescente na posição ortostática ou na deambulação e que, de outra maneira, seria atribuída ao comprometimento espinal da doença.

As manifestações extra-articulares envolvem, com mais frequência, os olhos. O envolvimento ocular pode ocorrer em até 40% dos pacientes com EA, mais usualmente a uveíte anterior aguda (irite). A uveíte costuma se manifestar por discreto comprometimento na acuidade visual e fotofobia, podendo ser acompanhadas de dor ocular. Normalmente, ela é unilateral e recorrente. DII e psoríase ocorrem em, aproximadamente, 10% das coortes de EA. Insuficiência aórtica, defeitos de condução cardíaca e fibrose pulmonar são manifestações incomuns.

Está claro que o HLA está fortemente associado a SpA, e ainda assim a prevalência do HLA-B27 varia amplamente nos diferentes grupamentos raciais e étnicos ao redor do mundo. Ele está virtualmente ausente nas populações aborígenes na Austrália, ocorre em 1% da população no Japão, em 7% dos países do norte da Europa e em 50% de algumas tribos nativas no oeste do Canadá. A interação ambiental-genética que pode ser responsável pela expansão ou restrição deste gene nas populações humanas é desconhecida, mas algumas evidências indicam que o B27 pode conferir uma resposta mais eficaz do hospedeiro a alguns vírus, como o da hepatite C. Esta variabilidade tem um impacto prático para o clínico. Pelo fato de o risco relativo conferido por um gene refletir a prevalência do gene em indivíduos afetados *versus* a sua prevalência na população normal, o risco relativo para a SpA é maior em uma população na qual o gene é incomum (p. ex., Japão) do que em uma população onde o B27 é mais comum (p. ex., Escandinávia). Na população branca da América do Norte, a prevalência do gene é de aproximadamente 7%. Portanto, há uma taxa de "falso-positivo" de 7% se alguém estiver tentando usar o gene como um marcador diagnóstico para decifrar a causa de uma dor lombar baixa crônica em uma população não selecionada de pacientes. Em contraste, 90% dos pacientes com EA são positivos para o B27, portanto há uma taxa de 10% de "falso-negativo" quando se usa o teste como diagnóstico. O fator-chave é a probabilidade pré-teste. Em um paciente com dor lombar baixa crônica claramente de natureza inflamatória, o acréscimo da positividade ao B27 combina-se para fortalecer a probabilidade de que a EA seja responsável pelo problema na coluna. A presença de características extra-articulares distintivas (p. ex., uveíte) aumenta ainda mais a probabilidade.

Outros passos também foram tomados para definir o mecanismo pelo qual o B27 confere suscetibilidade à doença, em acréscimo à que singularmente está apresentando um peptídeo artritogênico às células T. De acordo com a teoria da simulação molecular, uma resposta autoimune pode ocorrer após uma infecção se a resposta imune contra o patógeno fizer uma reação cruzada com os antígenos do hospedeiro. Há um grau de homologia sequencial entre o B27 e várias bactérias entéricas Gram-negativas candidatas, e há evidências de anticorpos monoclonais com reação cruzada, mas a significância de tal homologia para a patogênese da doença permanece sem solução. Foi argumentado que o B27 é distintivo na sua propensão em dobrar de forma errônea o retículo endoplasmático, o que pode induzir a uma cascata pró-inflamatória chamada de a resposta da proteína desdobradora. Além do mais, o B27 pode ter uma tendência distinta em formar homodímeros de cadeia pesada na superfície celular, e as consequências possíveis desta alteração para a resposta imune estão sendo investigadas. Está havendo também uma investigação quanto à alteração das interações primárias hospedeiro-patógeno, como a modulação da invasão do patógeno, a replicação intracelular e o *clearance*. No entanto, não foi demonstrada nenhuma relação definitiva alelo-específica nestes estudos.

Nos ratos transgênicos B27, o desenvolvimento espontâneo da patologia que é notavelmente semelhante aos SpAs humanos corroborou a noção de que o próprio B27 é o fator genético crítico na patogênese da doença. Estes animais demonstraram uma patologia similar à da doença de Crohn no trato GI, espondilite, artrite periférica, uveíte e alterações de pele e ungueais semelhantes à psoríase. Digno de interesse, se tais animais são criados em um ambiente livre de germes, há uma acentuada redução nas doenças articular e intestinal, implicando uma inter-relação dinâmica entre os gatilhos microbianos e os genes do hospedeiro no seu *background* que parece recapitular a situação observada clinicamente.

Diagnóstico

Exame Físico

O exame físico da coluna vertebral mostra caracteristicamente uma restrição de movimentos que, de início, pode revelar-se, em parte, como espasmo do músculo paraespinal. No entanto, mais tarde, no curso da doença, revela a anquilose das articulações zigoapofisárias e o surgimento dos sindesmófitos dos corpos vertebrais. A flexão para a frente é restrita e pode ser monitorada pelo teste de Schoeber. Esse teste é utilizado para medir a mobilidade na região lombar baixa: com o paciente na posição ortostática, assinala-se um ponto na altura da quinta vértebra lombar e outro ponto 10 cm acima. Com a mobilidade da coluna vertebral normal, a distância flexionada deve registrar 15 cm ou um incremento de 5 cm. O envolvimento torácico é medido pela expansão do tórax, com a circunferência do tórax em inspiração máxima sendo mais de 5 cm superior à circunferência na expiração máxima. Alterações na mobilidade cervical podem ser medidas pela distância occipito-parede, com o calcanhar do paciente contra a parede e o indivíduo tentando tocar a parte posterior da cabeça na parede. A mobilidade da coluna vertebral restrita no início do curso da doença pode ser mais bem detectada por flexão espinal lateral, medida como a diferença na distância entre o dedo e o chão quando ereto em comparação à flexão máxima para o lado. A inflamação da articulação sacroilíaca pode ser refletida por dor na linha articular à pressão direta ou através do teste FABERE (para *Flexion, ABduction, External Rotation,* e *Extension*) ou da manobra de Gaenslen. No primeiro, o paciente é posicionado em decúbito dorsal enquanto o examinador flexiona e roda seu quadril externamente. Na segunda manobra, o examinador estende o quadril deixando a perna pender para fora da mesa de exame. Em ambos os casos, é imposto um estresse na articulação sacroilíaca, que pode produzir a lombalgia se ela for derivada desse local.

Achados Laboratoriais

Os exames laboratoriais na avaliação da lombalgia inflamatória são relativamente inespecíficos. A VHS e a PCR estão normalmente elevadas, mas valores normais não descartam a lombalgia inflamatória, e o grau de elevação costuma ser menor do que se encontraria na AR aguda. A anemia da doença crônica pode ser observada se a doença for de longa duração. Raramente, o HLA-B27 é o fator definitivo para o diagnóstico, e taxas de falso-positivos e falso-negativos já foram discutidas; entretanto, na vigência de sintomas lombares característicos, o exame tem sensibilidade e especificidade razoavelmente altas.

Exames por Imagem

A avaliação radiográfica é importante para a confirmação da doença, mas, em uma fase inicial, pode não haver alterações radiográficas nas articulações sacroilíacas. Se o médico tem um alto índice de suspeita em tais casos, a RM pode melhorar a sensibilidade da radiografia simples, pois as alterações inflamatórias na RM antecedem alterações radiográficas.[11,12] Quando se pedem exames de raio X, as vistas específicas das articulações sacroilíacas podem ser requeridas. Uma radiografia pélvica anteroposterior de rotina é geralmente o raio X diagnóstico-padrão. Os achados clássicos são alterações bilaterais nas articulações sacroilíacas (Fig. 265-2). As alterações são erosões na linha articular, pseudoalargamento, esclerose subcondral e, por fim, anquilose, apresentando completa substituição óssea das articulações sacroilíacas.

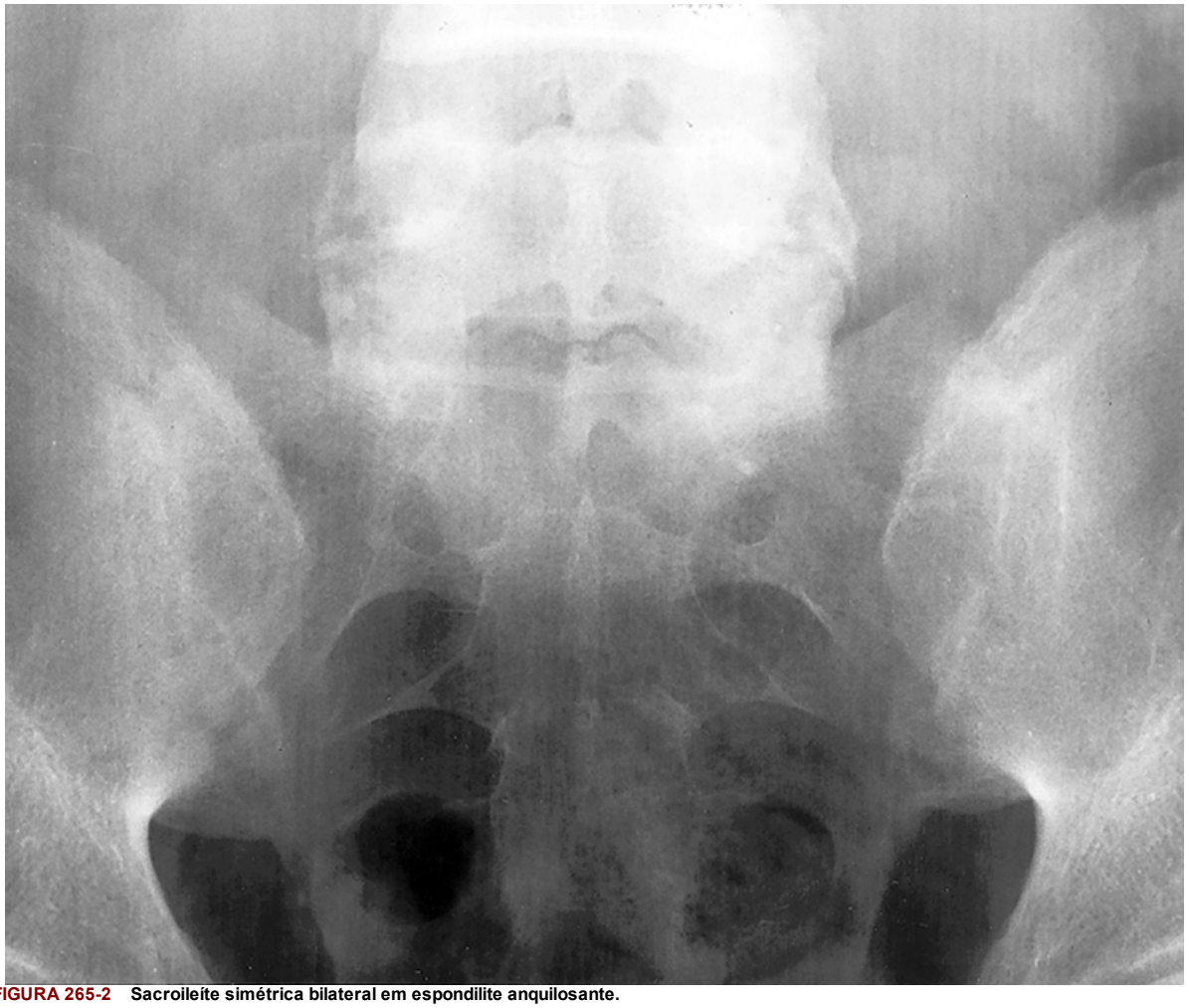

FIGURA 265-2 **Sacroileíte simétrica bilateral em espondilite anquilosante.**

As radiografias da coluna podem revelar quadratura dos corpos vertebrais (perda da concavidade anterior normal das vértebras lombares) e "cantos brilhantes" (esclerose subcondral da margem superior do corpo vertebral), ambos sendo manifestações de entesite. Os sindesmófitos representam pontes marginais das vértebras (Figs. 265-3 e 265-4) que se desenvolvem e tornam o diagnóstico claro. Como pode ocorrer anquilose das articulações apofisárias sem formação de sindesmófitos, é importante avaliar as articulações posteriores em incidências laterais da coluna lombossacra, bem como a margem anterior das vértebras. Eventualmente, as alterações resultam na "coluna em bambu", assim chamada devido às pontes de sindesmófitos poderem mimetizar a aparência de um bambu. Atualmente, sabe-se que a osteoporose (Cap. 243) é uma característica significativa da EA, provavelmente refletindo tanto a inflamação crônica local quanto a carga biomecânica anormal das vértebras à medida que a doença progride.

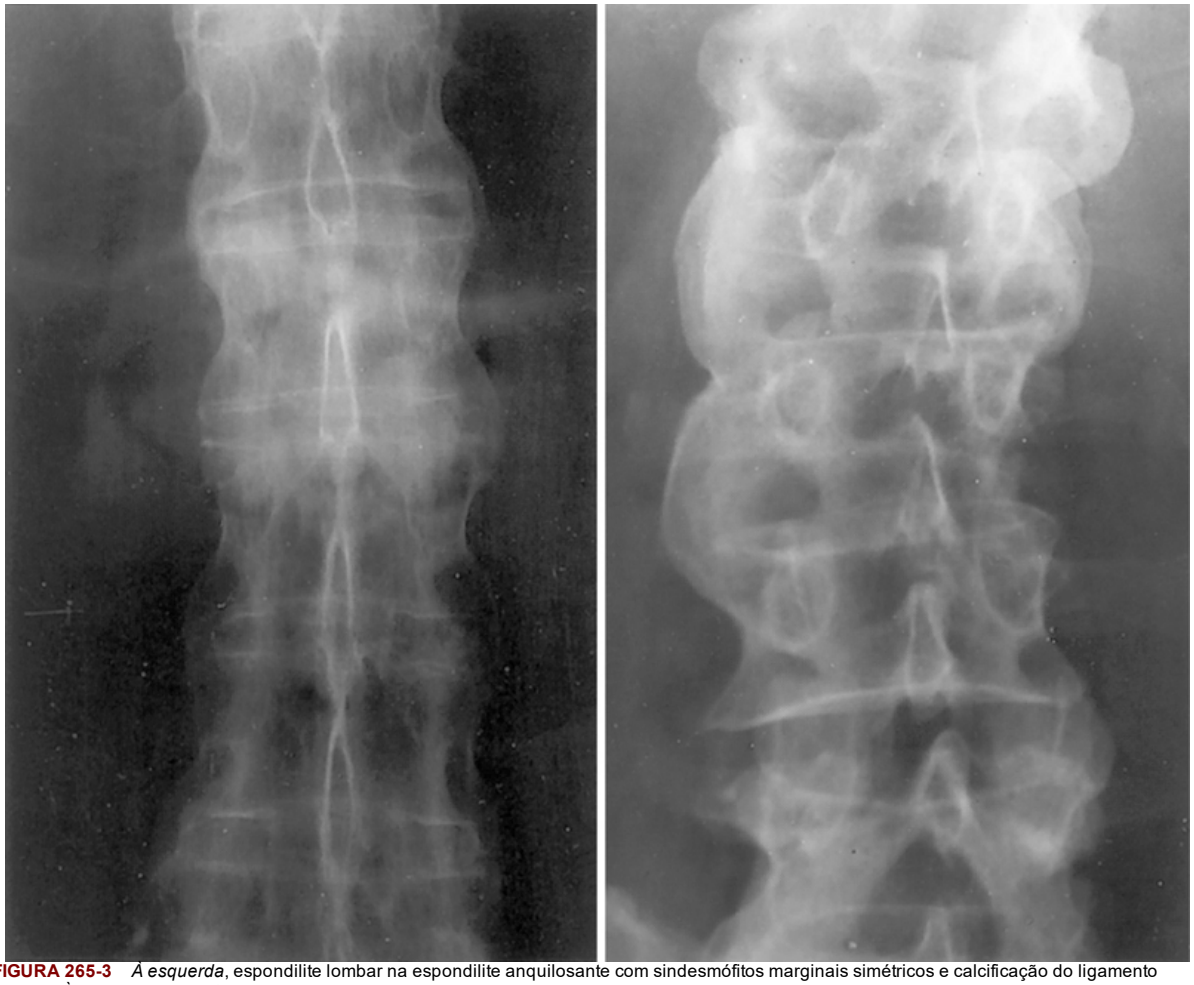

FIGURA 265-3 *À esquerda*, espondilite lombar na espondilite anquilosante com sindesmófitos marginais simétricos e calcificação do ligamento espinal. *À direita*, sindesmófitos volumosos, não marginais, assimétricos, da artrite reativa com espondilite lombar.

FIGURA 265-4 **Um homem de 34 anos que teve espondilite anquilosante por 9 anos e dor cervical. Radiografias demonstram estreitamento das articulações C2-C3 apofisárias posteriores e pontes de sindesmófitos marginais anteriores que se estendem a partir de C2 a C5.**

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial de EA contempla o seguinte: osteíte condensante do ílio; hiperostose esquelética difusa idiopática (HEDI); síndrome de sinovite-acne-pustulose-hiperostose-osteomielite (SAPHO), e alguns estados hiperostóticos induzidos (intoxicação por vitamina A, fluorose). A formação de osso novo ocorre na discopatia degenerativa, mas a aparência horizontal volumosa dos osteófitos normalmente é fácil de distinguir da dos sindesmófitos, e o estreitamento do espaço discal não é uma característica de EA. A osteoartrite da articulação sacroilíaca foi recentemente reconhecida como tendo uma maior prevalência do que a anteriormente observada.

O curso clínico e a gravidade da EA são altamente variáveis. Dor inflamatória nas costas e rigidez dominam o quadro nos estágios iniciais, enquanto podem se desenvolver dor crônica e deformidade ao longo do tempo. Em ambas as fases, precoce e tardia, da doença, pode haver um impacto significativo sobre a incapacidade para o trabalho e a qualidade de vida. Apenas uma minoria de pacientes desenvolverá o quadro exuberante da coluna em bambu, mas, atualmente, existem poucas variáveis que podem confiavelmente ajudar a prever o curso da doença. Atualmente, o mais forte preditor de formação de sindesmófitos é a presença deles no início da doença. Em pacientes com EA nos quais uma dor nova e refratária se desenvolve na coluna, a fratura intervertebral deve ser considerada e pode ocorrer após traumatismos mínimos.

Outras complicações tardias são a síndrome da cauda equina, as fraturas osteoporóticas por compressão, a espondilodiscite e a doença pulmonar restritiva.

Artrite Reativa

Definição

A artrite reativa (ARe) é uma artrite asséptica que ocorre após uma infecção extra-articular, mais normalmente das vias gastrointestinais (GI) ou geniturinárias (GU). Na primeira, os principais patógenos são *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri* e *Campylobacter jejuni*. Na última, a *Chlamydia trachomatis* é o agressor mais comum.

Epidemiologia

A incidência e prevalência verdadeiras da ARe não estão bem definidas. Nas epidemias envolvendo *Salmonella* (Cap. 308) ou *Yersinia* (Cap. 312), estima-se que a ARe se desenvolva em 2% a 7% dos indivíduos infectados, porém em até 20% dos indivíduos B27-positivos infectados. Nesses estudos epidemiológicos, o B27 confere risco não apenas para o início da artrite, mas também para o envolvimento axial e a cronicidade. Variantes genéticas no receptor *toll-like* 2 (TLR-2) estão associadas à ARe aguda, implicando a imunidade inata do hospedeiro como central na ARe. Determina-se a variabilidade na taxa de ARe pela heterogeneidade dos coortes relatados. Mesmo na vigência de um surto epidêmico de fonte pontual, o agente desencadeador varia amplamente entre os indivíduos expostos, e a composição genética da população de risco (p. ex., a prevalência de B27) pode diferir bastante entre diferentes estudos. A averiguação dos casos e o risco relativo são até mais difíceis de serem determinados na ARe pós-*Chlamydia*. Entre adultos jovens nos Estados Unidos, existe uma alta prevalência de portadores assintomáticos de *Chlamydia* nas vias geniturinárias. Assim, estabelecer uma relação causal entre a *Chlamydia* e a sinovite pode ser difícil. Apesar disso, é com a *Chlamydia* que a ARe tem sido mais intensamente estudada.

Biopatologia

Enquanto estudos de imunofluorescência identificaram antígenos bacterianos nas articulações de pacientes com ARe tanto de infecções gastrointestinais quanto geniturinárias, é principalmente na ARe pós-*Chlamydia* que os resultados de reação em cadeia da polimerase (PCR) nos tecidos sinoviais são mais consistentemente positivos. Isso sugere que a *Chlamydia* viável possa persistir nas articulações desses pacientes, apesar de em estado metabolicamente alterado.

Normalmente, a artrite tem seu início 1 a 3 semanas após a infecção GI ou GU, mas os detalhes quanto ao tempo costumam ser difíceis de se definir precisamente.

Embora a definição da artrite asséptica após uma infecção extra-articular possa envolver uma variedade maior de patógenos (p. ex., *Chlamydia pneumoniae*), locais de infecção (p. ex., faringite estreptocócica) e tipos de infecção (p. ex., infecções das vias GI por *Giardia*), esses cenários clínicos geralmente não são incluídos no rol da ARe. Eles não têm as outras características clínicas associadas ao grupo de doenças das EPAs nem ao B27.

Diagnóstico

O padrão de envolvimento articular na ARe é de oligoartrite assimétrica com predileção pelos membros inferiores, padrão compartilhado pela maioria das síndromes de EPA. A entesite pode surgir como tendinite aquileana ou fascite plantar. A dactilite, surgindo como dedos "em salsicha", pode, também, ser encontrada. A dactilite é o resultado final das alterações inflamatórias que afetam cápsula articular, ênteses, estruturas periarticulares e osso periosteal. A sacroileíte pode ser encontrada na fase aguda, mas alterações radiográficas são observadas em grande parte em pacientes com um curso mais crônico.[13]

Quando a ARe tinha certas características extra-articulares, como uretrite, conjuntivite ou lesões mucocutâneas, o termo *síndrome de Reiter* era aplicado, mas este não é mais usado nos dias de hoje. Desse modo, atualmente, o termo ARe é o correto e para se referir a este complexo de sintomas. A uretrite pode manifestar-se como disúria ou corrimento e a erupção, como balanite circinada. Esta aparece como vesículas ou ulcerações superficiais na glande peniana. Ulcerações linguais ou orais indolores também podem ser observadas. O fato de a cervicite poder ser menos sintomática pode ser responsável, em parte, pelo subdiagnóstico dessa condição em mulheres. A manifestação cutânea clássica é a ceratodermia blenorrágica, uma erupção papuloescamosa indolor nas palmas e plantas (Fig. 265-5). Observa-se distrofia ungueal ocasional com sulcos pontilhados e onicólise ou ceratose subungueal. A conjuntivite é bilateral e dolorosa, ao contrário da uveíte anterior aguda, que pode, também, ser observada nessa circunstância, e que tende a ser indolor e unilateral.

FIGURA 265-5 **Ceratodermia blenorrágica dos pés na artrite reativa.**

Alterações radiográficas na ARe podem ser encontradas nas articulações periféricas envolvidas, com os resultados iniciais consistindo em inchaço dos tecidos moles e osteopenia justa-articular. Áreas de periostite e de formação de osso novo podem desenvolver-se nas articulações periféricas. Quando encontradas, as alterações de sacroilíacas são normalmente assimétricas (Fig. 265-6), ao contrário do padrão simétrico observado na EA. Na fase crônica, os sindesmófitos podem desenvolver-se, mas são descritos como formações volumosas, não marginais, frequentemente assimétricas, que diferem dos sindesmófitos clássicos da EA. A frequência com que a ARe evolui para EA não foi ainda determinada.

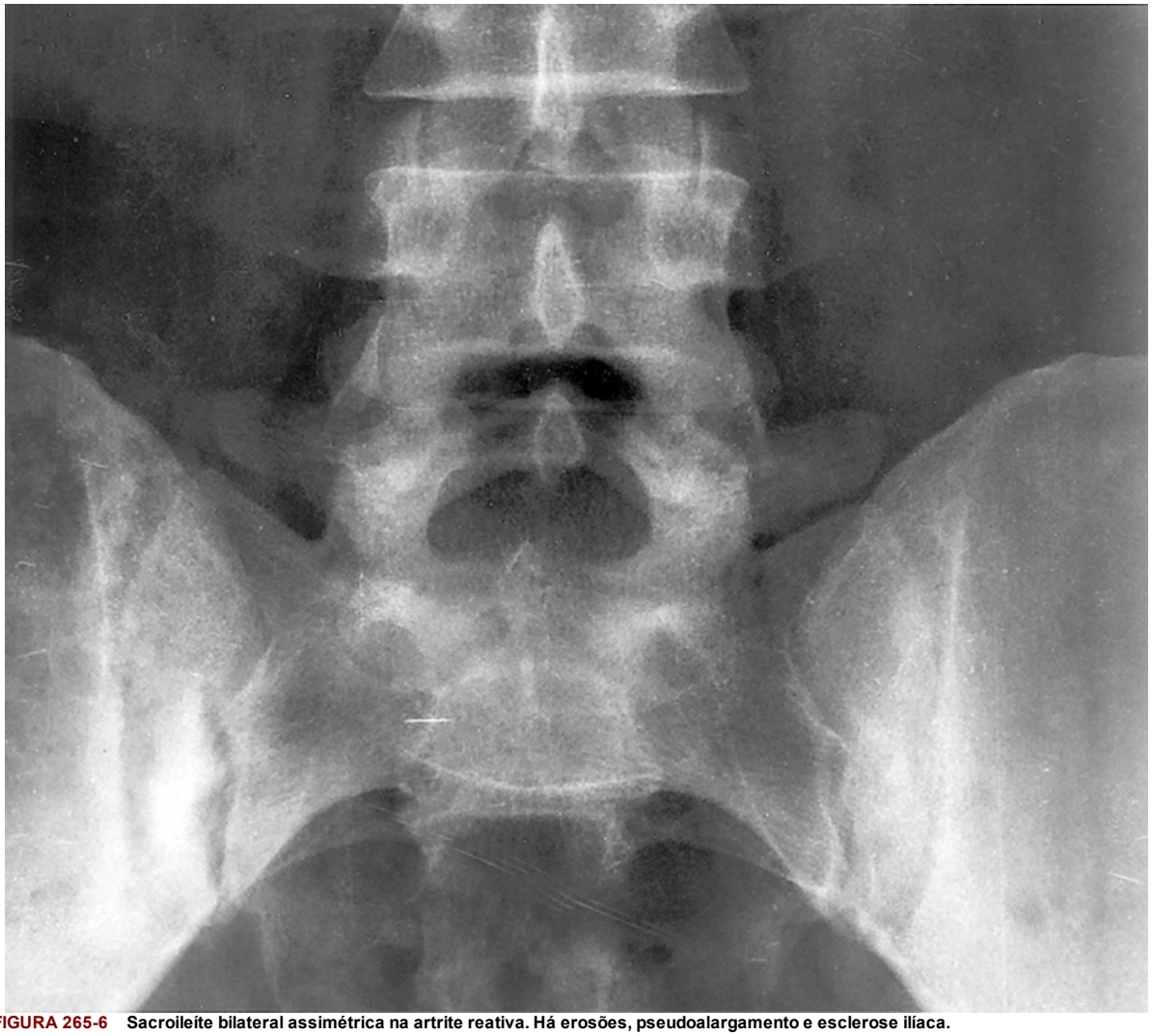

FIGURA 265-6 **Sacroileíte bilateral assimétrica na artrite reativa. Há erosões, pseudoalargamento e esclerose ilíaca.**

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial mais importante para essas artropatias reativas é a artrite séptica. Tanto a *Yersinia* quanto a *Salmonella* podem causar artrite séptica, de modo que a cultura adequada do líquido sinovial deve preceder o diagnóstico de ARe sempre que possível. O curso de ARe é variável e poucos marcadores prognósticos estão disponíveis para o médico predizer o curso de qualquer caso individual. A maioria dos pacientes tem um episódio inicial que perdura por 2 a 3 meses, mas a sinovite pode persistir por 1 ano ou mais. Em um acompanhamento de 5 anos de uma coorte de fonte pontual de ARe pós-*Salmonella*, 20% dos pacientes ainda tinham doença articular inflamatória em curso nessa ocasião, e algum grau de incapacidade funcional foi observado em 30% dos pacientes 5 anos após o início da doença.

Artrite reativa e vírus da imunodeficiência humana

Uma forma agressiva de EPA pode ser encontrada em pacientes com infecção concomitante pelo HIV.[14] Parece que não existe maior frequência de ARe em pacientes infectados pelo HIV, mas o HIV pode alterar o curso dessas artropatias, com tendência para um envolvimento articular de curso mais agressivo e mais refratário. Doenças cutâneas e articulares agressivas são encontradas em pacientes que desenvolvem artrite psoriática (APs) na vigência de infecção pelo HIV. A maioria dos pacientes norte-americanos com a constelação HIV-ARe são B27-positivos, mas estudos comparados de pacientes na África mostraram um componente B27-negativo considerável. A artrite nesses pacientes cai em dois padrões clínicos: (1) uma poliartrite assimétrica aditiva ou (2) uma oligoartrite intermitente que afeta mais membros inferiores. Entesite, fascite, conjuntivite e uretrite podem ser encontradas nesses pacientes. Pode ocorrer sacroileíte, embora não seja comum a formação extensa de sindesmófitos espinais.

Artrite Psoriática

Epidemiologia

A APs desenvolve-se em 5% a 7% dos pacientes com psoríase. Embora a maioria dos casos surja em pacientes com doença cutânea estabelecida, alguns pacientes (particularmente crianças) têm artrite que antecede o aparecimento de lesões cutâneas.[15] Mesmo que a extensão da doença cutânea psoriática se correlacione mal com o desenvolvimento da artrite, o risco de APs aumenta com o histórico familiar de EPA. A idade de início pode variar de 30 a 55 anos, com igual predisposição entre mulheres e homens. A espondilite psoriática tem uma discreta predominância no sexo masculino. Dois grandes estudos prospectivos sugeriram que a obesidade é um fator de risco significativo para a artrite psoriática.[16,17]

Biopatologia

As associações genéticas a APs são complexas. A psoríase em si está associada a vários *loci* HLA; alguns alelos B têm sido relatados, mas o elemento dominante é o HLA-Cw6. HLA-B39 e HLA-B27 estão associados a sacroileíte e envolvimento axial. Nenhum agente etiológico foi comprovado, embora alguns pesquisadores tenham proposto que o processo represente uma ARe em resposta às bactérias cutâneas. A histopatologia da sinovite da APs é comparável à de outras formas de EPA, com a ausência de produção local de imunoglobulina e fator reumatoide sendo a característica diferenciadora com a AR. Pode haver osteólise agressiva, anquilose fibrosante e formação de osso novo heterotópico. Conforme mencionado, a coexistência de HIV e APs parece estabelecer o estágio de um curso agressivo de destruição articular em alguns pacientes.

Diagnóstico

A APs tem apresentação e curso variáveis, porém vários padrões clínicos foram identificados em coortes de pacientes acompanhados prospectivamente. Os tipos clínicos não são mutuamente exclusivos nem são estáticos com o decorrer do tempo. A oligoartrite assimétrica afeta 20% a 50% dos pacientes, e pode envolver tanto articulações grandes quanto pequenas. A dactilite, surgindo como dedos "em salsicha", pode ser encontrada nos quirodáctilos e nos pododáctilos e, na verdade, representa uma entesite. No segundo tipo, existe um alvo seletivo para as articulações interfalangianas distais e este evento ocorre em 10% a 15% dos pacientes. Essas alterações estão

fortemente associadas à distrofia ungueal, cujas características são onicólise, ceratose subungueal, depressões punctiformes e coloração similar a gotas de óleo (Fig. 265-7). No terceiro grupo (15% a 30% dos pacientes), ocorre uma poliartrite simétrica, mimetizando a AR, exceto pela ausência de nódulos reumatoides e do fator reumatoide. A quarta variante clínica é a espondilite psoriática, que ocorre em 20% dos pacientes (50% desses pacientes são B27-positivos). Finalmente, a artrite mutilante (5% dos pacientes) é uma artrite erosiva destrutiva que afeta articulações grandes e pequenas e é associada a deformidades importantes e incapacidade significativa.

FIGURA 265-7 **Unhas com depressões puntiformes. As depressões são mais discretas e regulares em comparação a poços que afetam a placa ungueal na dermatite.**

As alterações radiográficas na APs envolvem o edema de tecidos moles (particularmente no caso de dactilite), erosões e periostite. O envolvimento axial pode apresentar a imagem de sacroileíte assimétrica e sindesmófitos volumosos, assimétricos e não marginais. A deformidade clássica em "lápis na xícara" pode ser encontrada em pacientes com doença das articulações interfalangianas distais ou artrite mutilante. A acro-osteólise é verificada em uma minoria de pacientes e revela um processo erosivo agressivo.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico de APs depende do achado de alterações cutâneas ou ungueais típicas associadas a uma das variantes articulares anteriormente descritas. O diferencial para as lesões cutâneas pode ser dermatite seborreica, eczema desidrótico, infecção fúngica, ceratodermia blenorrágica e pustulose palmoplantar.

Tratamento

Normalmente, os pacientes recebem tratamento agressivo para a psoríase (Cap. 438). O advento de agentes biológicos teve um impacto importante no tratamento da APs. Os agentes anti-TNF foram estudados mais extensivamente, indicando a eficácia de infliximabe, etanercept, adalimumabe e golimumabe. Em um ensaio randomizado de fase III controlado por placebo, o tratamento da artrite psoriática com golimumabe subcutâneo (50 a 100 mg a cada 4 semanas) inibiu a progressão da lesão estrutural e demonstrou eficácia clínica e segurança contínua durante 1 ano.[A8] Em um estudo de pacientes com APs, o ustekinumabe, um anticorpo monoclonal contra interleucina-12/23, foi bem tolerado, reduziu a extensão e a gravidade da psoríase, e foi seguro.[A9] O brodalumabe, um anticorpo monoclonal humano contra o receptor da interleucina-17 (IL-17RA), melhorou significativamente as taxas de resposta entre pacientes com APs em um estudo de fase 2 randomizado duplo-cego, controlado por placebo.[A10] A European League Against Rheumatism publicou em 2012 recomendações para o tratamento da APs com fármacos sistêmicos e locais (não tópicos) e sintomáticos e antirreumáticos modificadores da doença. Eles sugerem que os fármacos anti-inflamatórios não esteroides diminuem os sinais e sintomas musculoesqueléticos; o tratamento com fármacos modificadores da doença, como o metotrexato, sulfassalazina ou leflunomida, em pacientes com edema articular, lesão estrutural na presença de inflamação ou manifestações extra-articulares clinicamente relevantes; e agentes anti-TNF em pacientes com entesite ativa e/ou dactilite e resposta insuficiente a outras medicações. Os pacientes devem mudar para outro agente anti-TNF se o primeiro não foi bem-sucedido.

Artrite Enteropática

Definição

A artrite enteropática (AE) refere-se à artrite associada à doença de Crohn (DC) ou à retocolite ulcerativa (RCU) (Cap. 141; Tabela 265-4).

Tabela 265-4

Artrite enteropática

CARACTERÍSTICA	ARTRITE PERIFÉRICA	SACROILEÍTE, ESPONDILITE
DOENÇA DE CROHN (DC)		
Frequência em DC	10% a 20%	2% a 7%
Associada a HLA-B27	Não	Sim
Padrão	Transitório, simétrico	Crônico
Curso	Relacionado à atividade de DC	Não relacionado à atividade de DC
Efeito da cirurgia	A remissão de artrite é rara	Sem efeito
Efeito do tratamento anti-TNF	Eficaz	Eficaz
RETOCOLITE ULCERATIVA (RCU)		
Frequência em RCU	5% a 10%	2% a 7%
Associada a HLA-B27	Não	Sim
Padrão	Transitório	Crônico
Curso	Mais comum em pancolite do que em proctite, relacionada à atividade da colite	Não relacionado
Efeito da cirurgia	Remissão de artrite	Sem efeito

HLA = antígeno leucocitário humano; TNF = fator de necrose tumoral.

Biopatologia

Todas as manifestações extraentéricas, como a artrite, ocorrem mais na DC do que na RCU. Há artrite periférica em 10% a 20% dos pacientes com DC e em 2% a 7% dos pacientes com RCU. Esse padrão de artrite ocorre mais em pacientes com outras características extraentéricas (p. ex., eritema nodoso, irite). Normalmente, trata-se de uma poliartrite não erosiva inflamatória, predominante de grandes articulações. Em geral, a atividade da artrite periférica corre em paralelo com a atividade da inflamação intestinal. Em geral, medidas para conter a doença GI controlam concomitantemente a doença articular. A artrite não está associada ao B27. Conforme mencionado anteriormente, tanto a DII e quanto a EA compartilham suscetibilidade associada a numerosos genes.

Em contraste, a sacroileíte ou a espondilite seguem um padrão no qual a inflamação articular vai e vem, independentemente da inflamação intestinal. A doença axial ocorre em 2% a 7% dos pacientes com DC e RCU. O HLA-B27 é encontrado em 50% dos pacientes com artrite axial. O curso tende a ser crônico, ao contrário do curso transitório da artrite periférica.

A associação de inflamação intestinal e artrite é confirmada por estudos ileocolonoscópicos que demonstraram inflamação subclínica do intestino em doenças que cobrem todo o espectro das EPAs. A histopatologia demonstra que alterações de ileíte aguda são encontradas na ARe pós-disentérica, enquanto alterações inflamatórias crônicas são mais encontradas em pacientes com EA. Conforme mencionado, as anormalidades no intestino de ratos B27-transgênicos têm uma forte similaridade com lesões da CD, e o ambiente livre de germes minimiza alterações inflamatórias tanto no intestino quanto nas articulações. Esse achado sugere que a permeabilidade intestinal alterada com bacteriemia ou antigenemia aumentadas pode estar associada em ambos os casos.

Diagnóstico

É importante reconhecer que o achado articular de AE precede quaisquer sintomas ou sinais GI. Contrariamente, a diarreia que precede o início da artrite periférica ou axial no paciente jovem pode, provavelmente, sinalizar um patógeno transmitido pelo alimento (p. ex., *Salmonella, Yersinia*), com ARe secundária, como DII e EA concomitantes. Na avaliação inicial de um paciente com essa apresentação, é importante realizar coproculturas completas e detalhadas. Se os sintomas GI persistirem, costuma-se recorrer-se a uma colonoscopia diagnóstica para elucidar a questão.

Espondiloartrite Indiferenciada

Apesar das avaliações clínicas e radiográficas cuidadosas, ainda existe um número substancial de pacientes que não se enquadra facilmente em um dos subconjuntos diagnósticos clássicos descritos anteriormente. Esses pacientes costumam ser definidos como portadores de espondiloartrite indiferenciada (EPAi), apresentando-se com entesite periférica; ou artrite assimétrica ou sacroileíte assimétrica; ou irite, na ausência de infecção antecedente identificável ou DII ou psoríase concomitante. A história natural da EPAi não está bem definida, e a heterogeneidade dos casos e os dilemas diagnósticos exigem uma abordagem sistemática e multicêntrica do problema. Quando o curso clínico é examinado, vários desses pacientes finalmente enquadram-se nos critérios diagnósticos para EA, mas muitos continuam com um padrão EPAi distinto durante bastante tempo.[18]

Referência de Grau A

A1. Braun J, van der Horst-Bruinsma F, Huang F, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in ankylosing spondylitis patients: a randomized, double-blind study (ASCEND Trial). *Arthritis Rheum.* 2011;63:1543–1551.

A2. Barber CE, Kim J, Inman RD, et al. Antibiotics for treatment of reactive arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2013;40:916–928.

A3. Carter JD, Espinoza LR, Inman RD, et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic *Chlamydia*-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1298–1307.

A4. Inman RD, Davis JC, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled GO-RAISE trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3402–3412.

A5. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:101–107.

A6. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2014;66:2091–2102.

A7. Song IH, Hermann KG, Haibel H, et al. Consistently good clinical response in patients with early axial spondyloarthritis after 3 years of continuous treatment with etanercept: longterm data of the ESTHER trial. *J Rheumatol.* 2014;41:2034–2040.

A8. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, et al. Golimumab in psoriatic arthritis. One-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2504–2517.

A9. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet.* 2009;373:633–640.

A10. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2014;370:2295–2306.

Referências Gerais

1. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:896–904.
2. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Psoriatic arthritis: a systematic review. *Int J Rheum Dis*. 2010;13:300–317.
3. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:4–12.
4. Passalent LA. Physiotherapy for ankylosing spondylitis: evidence and application. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:142–147.
5. Heldmann F, Dybowski F, Saracbasi-Zender E, et al. Update on biologic therapy in the management of axial spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12:325–331.
6. Haroon N, Inman RD, Weisman MH, et al. The impact of TNF-inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2645–2654.
7. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Tumour necrosis factor α blockers are more effective than methotrexate in the inhibition of radiographic joint damage progression among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1007–1011.
8. International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS).Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet*. 2013;45:730–738.
9. Haroon N, Tsui F, Uchanska-Ziegler B, et al. Endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 (ERAP1) exhibits functionally significant interaction with HLA B27 and relates to subtype specificity in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2012;7:589–595.
10. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:650–657.
11. Jang JH, Ward MM, Rucker AN, et al. Ankylosing spondylitis: patterns of radiographic involvement—a re-examination of accepted principles in a cohort of 769 patients. *Radiology*. 2011;258:192–198.
12. Paparo F, Revelli M, Semprini A, et al. Seronegative spondyloarthropathies: what radiologists should know. *Radiol Med*. 2014;119:156–163.
13. Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmun Rev*. 2014;13:546–549.
14. Tikly M, Njobvu P, McGill P. Spondyloarthritis in sub-Saharan Africa. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16:421.
15. Ficco HM, Citera G, Cocco JA. Prevalence of psoriatic arthritis in psoriasis patients according to newer classification criteria. *Clin Rheumatol*. 2014;33:243–246.
16. Li W, Han J, Quereshi AA. Obesity and risk of incident psoriatic arthritis in US women. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1267–1272.
17. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1273–1277.
18. Sieper J, van der Heijde D, Review:. Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum*. 2013;65:543–551.

No Brasil

Estudo que objetivou caracterizar clinicamente pacientes brasileiros com espondiloartrites demonstrou: predomínio de espondilite anquilosante (48,1%), seguida de espondiloartropatia indiferenciada (20,51%), artrite reativa (15,39%), artrite psoriásica (14,10%) e artropatia das doenças inflamatórias intestinais (1,92%). O HLA-B27 foi positivo em 53,85% dos pacientes

Artrite psoriásica: nos pacientes em acompanhamento no Serviço de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo observou-se média de idade ao início em torno dos 50 anos, com a mesma proporção de pacientes dos sexos masculino e feminino. Em 52% o envolvimento cutâneo precedeu a artrite; em 39% os envolvimentos cutâneo e articular foram concomitantes; e em apenas 9% a artrite precedeu a doença de pele. A maioria tem poliartrite, seguida pelas doenças oligoarticular e axial. Nessa casuística, 12, 20 e 43% dos pacientes têm envolvimento axial puro, oligoartrite e poliartrite, respectivamente. A combinação de doença axial com oligoartrite esteve presente em 7%, e a doença axial com poliartrite em 18% dos casos. Assim, existe grande predomínio de doença periférica em nosso meio. Ainda nesse mesmo estudo mostrou-se alto número de eventos cardiovasculares e frequente comorbidade de hipertensão e diabetes, confirmando dados internacionais que sugerem que a psoríase e a artrite psoriásica podem ser consideradas como fator de risco cardiovascular isolado. Outro estudo nacional sugere alta prevalência de disfunção tireoidiana na população com artrite psoriásica. Nessa mesma linha, as recomendações para diagnóstico e tratamento da artrite psoriásica da Sociedade Brasileira de Reumatologia incluem a abordagem de comorbidades com o objetivo do tratamento. Este documento reforça ainda a necessidade de avaliação multiprofissional e sugere o uso dos critérios classificatórios de CASPAR.

Espondilite Anquilosante: em estudo brasileiro com 147 portadores de espondilite anquilosante houve predomínio de homens (84,4%), de origem caucasiana, com história familiar em 14,3% e 78,2% de positividade do HLA-B27. O sintoma inicial foi lombalgia de características inflamatórias em 61,4% e artrite periférica em 22,4%. As recomendações para diagnóstico e tratamento da espondilite anquilosante da Sociedade Brasileira de Reumatologia alinham-se às diretrizes internacionais, corroborando o uso de critérios classificatórios, o uso da ressonância magnética para o diagnóstico precoce e do HLA-B27 como fator prognóstico. Reforçam, ainda, o uso de agentes imunobiológicos anti-TNF e de AINH de maneira contínua e discutem outras estratégias de tratamento, como reabilitação física e o uso de corticoides intra-articulares para controle de sintomas.

Artrite enteropática: estudo feito no Registro Brasileiro de Espondiloartrites identificou 3,2% dos pacientes como portadores de enteroartrite, sendo 0,7% com predomínio periférico e 2,5% com predomínio axial. Em comparação com o grupo total de portadores de espondiloartropatias, este subgrupo apresenta maior prevalência de mulheres, menor incidência de dor axial inflamatória e de entesite e menor prevalência de HLA_B27 positivo.

Bibliografia

Favarato MH, et al. Hypertension and diabetes significantly enhance the risk for cardiovascular disease in patients with psoriasic arthritis (PsA). *Clinical and Experimental Rhematology*. 2014;32:182–187.

Sampaio-Barros PD, et al. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *Journal of Rheumatology*. 2001;28:560–565.

Sampaio-Barros PD, et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da espondilite anquilosante. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2013;53:242–257.

Carneiro S, et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da artrite psoriásica. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2013;53:227–241.

Bomtempo CA, et al. Avaliação clínica, laboratorial e radiográfica de brasileiros com espondiloartropatias. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2006;46:238–245.

Resende GG, et al. Artrite enteropática no Brasil: dados do registro brasileiro de espondiloartrites. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2013;53:452–459.

Lúpus eritematoso sistêmico

Mary K. Crow

Definição

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune multissistêmica que ocorre em decorrência a danos teciduais mediados pelo sistema imune. As manifestações do LES podem afetar a pele, as articulações, o rim, o sistema nervoso central (SNC), o sistema cardiovascular, as serosas e os sistemas hematológico e imune. A doença é muito heterogênea, uma vez que cada paciente, individualmente, apresenta várias combinações de manifestações clínicas. Na maioria dos pacientes com LES, a doença se caracteriza por uma evolução clínica com períodos de exacerbações e remissões, embora alguns apresentem um padrão de atividade crônica. Os desencadeantes moleculares da doença ainda não foram determinados, mas sua patogênese é compreendida pela produção de autoanticorpos que possuem múltiplas especificidades, sendo que a sua reatividade a proteínas ligadas a ácidos nucleicos é uma das suas principais características. Os imunocomplexos, assim como células do sistema imune e mediadores solúveis, promovem inflamação e dano tecidual. As abordagens terapêuticas geralmente envolvem a imunossupressão.

Epidemiologia

Uma característica marcante do LES é que ele ocorre em uma frequência muito maior no sexo feminino do que no masculino. Assim como a tireoidite de Hashimoto e a síndrome de Sjögren, a proporção de mulheres adultas acometidas para cada homem é de aproximadamente 8:1 a 10:1, sendo a maioria dos casos diagnosticada entre as idades de 15 e 44 anos. Em crianças e mulheres com mais de 55 anos, a proporção é próxima de 2:1. Estima-se que a prevalência do LES seja de aproximadamente 73 por 100.000 nos Estados Unidos, e a incidência de casos novos é de 5,5 por 100.000 por ano. A prevalência, a gravidade e as características da doença diferem nos diferentes grupos étnicos, sendo o LES 2,3 vezes mais frequente nos afro-americanos do que na população de raça branca. A gravidade da doença também é maior em hispânicos do que em brancos, embora os dados para as populações hispânicas não sejam tão abundantes. Os asiáticos também apresentam maior prevalência da doença do que os brancos. Estudos recentes de lúpus em populações minoritárias mostram que fatores socioeconômicos contribuem de forma importante para a maior prevalência e gravidade da doença em afro-americanos e hispânicos.

Biopatologia

O entendimento atual da patogênese do lúpus envolve o papel da suscetibilidade genética com base em modelos que envolvem múltiplos genes;[1] desencadeantes ambientais, incluindo infecções microbianas, luz solar e alguns fármacos; e uma função alterada do sistema imune. Avanços recentes na imunologia têm como principal foco os mecanismos que envolvem a ativação do sistema imune inato.[2] Alguns aspectos genéticos e ambientais do lúpus promovem a ativação do sistema imune inato e, consequentemente, da autoimunidade. Outros podem contribuir para a inflamação e as lesões teciduais. A indução de respostas de estresse celular, incluindo a modificação oxidativa das proteínas celulares, é de interesse atual como um mecanismo que faz um elo entre os desencadeantes ambientais e a função imune alterada.

Modelos murinos se mostraram extremamente úteis na identificação de genes que podem contribuir para a suscetibilidade ao lúpus, bem como na definição de padrões de doença. A produção de autoanticorpos característicos do LES e o desenvolvimento de nefrite e morte precoce foram demonstrados em numerosas linhagens murinas em que os genes do sistema imune foram modificados. Na maioria dos casos, não foram observadas alterações em genes humanos homólogos. A facilidade de indução de uma doença semelhante ao lúpus em modelos murinos sugere a existência de várias vias patogênicas possíveis que podem levar às múltiplas manifestações clínicas do lúpus. Não se sabe ainda quais dessas vias moleculares são responsáveis pelo LES humano, embora mediadores da resposta imune à infecção viral, particularmente componentes da resposta tipo I do interferon, estejam associados com o lúpus nos sistemas murino e humano e provavelmente sejam importantes na patogênese da doença.[3]

Genética

Um importante papel do fator genético para a suscetibilidade ao lúpus é sugerido pela maior concordância da doença em gêmeos monozigóticos (14% a 57%). Os genes que podem explicar esta maior suscetibilidade ao lúpus ou mesmo a sua maior gravidade incluem aqueles que codificam componentes da via do complemento, como o C1q, C2 e C4A (E-Tabela 266-1). Menor produção desses componentes do complemento pode diminuir a eliminação de células apoptóticas, aumentando, assim, a reserva de autoantígenos disponíveis ou reduzir a solubilidade dos imunocomplexos. Variantes polimórficas nos componentes das vias do receptor *toll-like* (TLR, do inglês, *toll-like receptor*) que regulam a produção de interferon tipo I, incluindo o fator 5 regulador de interferon (*IFR5*), foram associados ao diagnóstico de LES e ao aumento da atividade plasmática de interferon em algumas populações. A associação do LES com o complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês, *major histocompatibility complex*), principalmente com o HLA-DR2 e HLA-DR3 classe II, foi identificada em vários estudos, sendo mais observada em pacientes que expressam especificidades a autoanticorpos. Polimorfismos nos genes *FCGE2A* e *FCGR3A* do receptor Fc foram associados à nefrite do LES, possivelmente devido à alteração no *clearance* dos imunocomplexos. Variantes do gene *PTPN22*, que codifica a fosfatase que regula a ativação das células T, também estão associadas ao LES. Estudos de genoma têm expandido a lista de variantes de genes associada ao LES e incluem reguladores da ativação do sistema imune inato (*TNFAIP3*, *ITGAM*, *IRAK1*) e importantes moléculas de sinalização na ativação dos linfócitos (*STAT4*, *BANK1*, *BLK* e *LYN*). Mutações raras em genes que codificam proteínas que regulam a integridade e degradação dos ácidos nucleicos, incluindo o *TREX1*, codificando uma DNase; o *SAMHD1*, uma trifosfo-hidrolase; o *RNASEH2A*, *B* e *C*; e o *ADAR*, uma adenosina desaminase específica de RNA, foram documentadas em alguns pacientes com uma síndrome semelhante a lúpus chamada síndrome de Aicardi-Goutieres, caracterizada por lesões cutâneas, doença do SNC, autoanticorpos e níveis elevados de interferon. As mutações nesses genes também foram documentadas em raros pacientes com LES e forneceu nova informação sobre a provável contribuição dos ácidos nucleicos endógenos para a ativação do sistema imune inato e patogênese do lúpus.[4] Os dados disponíveis sugerem um ponto comum: os genes que foram associados ao lúpus conferem tanto um aumento da ativação como um prejuízo da regulação das respostas imunes inata ou adaptativa, com aumento do interferon tipo I muitas vezes observado em associação com um genótipo de risco.

E-Tabela 266-1

Genes associados com o lupus eritematoso sistêmico

GENE*	PROTEÍNA
BANK1	Estrutura de proteína de célula-B com repetições ankyrin 1
BLK	Tirosino quinase específica de linfócitos-B
C1QA, B, e C	Componente de complemento C1q
C2	Componente do complemento 2 TNFSF4 Ox40 ligante
C4A e C4B	Componente do complemento C4
PCR	Proteína-C reativa
DRB11501	MHC Classe II (DR2)
DRB10301	MHC Classe II (DR3)
FCGR2A	Ativador FcγRIIA
FCGR3A	Ativador FcγRIIIA
IRF5	Fator regulatório de interferon 5
ITGAM	Mac1/receptor de complemento 3
IRAK1	Interleucina-1 quinase associada ao receptor 1
LYN	Tirosino quinase Lyn
PTPN22	Não receptor da proteína tirosino fosfatase tipo 22
STAT4	Transdutor de sinal e ativador da transcrição 4
TNFAIP3	A20
TNFSF4	Ligante Ox40
TREX1	DNase III

MHC = complexo principal de histocompatibilidade.

* Genes listados apresentam uma razão de probabilidade de ≥ 1.3.

Desencadeadores Ambientais

Vários potenciais desencadeadores ambientais para o lúpus têm sido descritos.[5] Embora exista um predomínio do sexo feminino no LES que possa indicar um possível papel de fatores hormonais na doença, evidências recentes descrevem uma possível contribuição de modificações epigenéticas ou de efeitos do cromossomo X como responsáveis por parte do desequilibro entre os sexos. O papel de fatores microbianos, especialmente as infecções virais, foi postulado pela presença de sintomas constitucionais que frequentemente caracterizam as fases iniciais da doença. O vírus Epstein-Barr despertou particular interesse dos pesquisadores porque a frequência desta infecção no LES é significativamente mais alta do que a da população geral (99% *versus* 94%). As evidências de exposição a outros vírus, incluindo o citomegalovírus, são semelhantes nos pacientes com LES e nos indivíduos saudáveis. A exposição à luz ultravioleta é um desencadeante bem definido de exacerbações do lúpus. Os possíveis mecanismos incluem danos ao DNA, indução de respostas de estresse celular e indução de apoptose das células da pele, que determinam uma maior concentração de ácidos nucleicos e de proteínas associadas em vesículas celulares, e aumento do processamento por células apresentadoras de antígenos. Os dados corroboram ainda com uma associação entre o tabagismo e os anticorpos anti-DNA de dupla-hélice e também com a atividade de doença. Alguns fármacos, como a procainamida e a hidralazina, podem induzir uma síndrome semelhante ao lúpus, mas os sintomas geralmente remitem após a suspensão destas. Esses fármacos podem promover a desmetilação do DNA, alterando assim a expressão dos genes e potencialmente aumentando a disponibilidade de DNA imunoestimulante. Os antibióticos à base de sulfa foram relatados como indutores de exacerbações do lúpus em alguns pacientes. A administração de interferon-α recombinante a pacientes com malignidades hematológicas ou infecção por hepatite C tem sido associada à indução de uma síndrome semelhante ao lúpus. Além disso, antifator de necrose tumoral pode induzir autoanticorpos e ocasionalmente o lúpus clínico em pacientes com artrite reumatoide.

Desencadeadores Imunológicos

Os fatores genéticos e ambientais que aumentam a probabilidade de aparecimento de LES podem agir sobre o sistema imune induzindo autoimunidade e, por consequência, inflamação e dano tecidual. Além dos mecanismos que aumentam a disponibilidade de autoantígenos (como a luz ultravioleta), alteração na expressão de produtos genéticos que regulam a apoptose ou diminuição da eliminação de restos apoptóticos, a ativação global do sistema imune contribui para a autoimunidade no lúpus. Em semelhança aos eventos que explicam as respostas efetivas imunes contra micróbios exógenos, a autoimunidade que ocorre em pacientes com LES exige a ativação de respostas imunes tanto inatas como adaptativas. A resposta imune inata é inicialmente ativada por padrões moleculares comuns expressos no micróbio e determina um aumento da capacidade das células apresentadoras de antígenos, promovendo uma resposta imune adaptativa antígeno-específica. A caracterização dos receptores da família TLR proporcionou melhor compreensão dos mecanismos pelos quais o sistema imune inato é ativado por estímulos endógenos e exógenos, incluindo complexos imunes que contêm ácido nucleico, e da indução de uma resposta imune adaptativa direcionada a si mesmo.[6]

Interferon Tipo I

Estudos recentes da expressão de genes em células mononucleares do sangue periférico de pacientes com LES pela técnica de *microarray* demonstraram que a ativação de genes regulados pelo interferon tipo I é uma característica comum em pacientes com doença ativa e pode indicar uma ativação do sistema imune inato. O interferon (IFN)-α poderia ser um mediador solúvel responsável por promover muitas das alterações imunológicas observadas no LES, e ser considerado um potencial alvo terapêutico. Imunocomplexos que contêm DNA ou RNA contribuem para a produção do interferon tipo I no LES. DNA ou RNA ricos em CpG desmetilados associados às proteínas ligadas a ácidos nucleicos podem ativar as células dendríticas e outras células do sistema imune através dos TLRs, levando a produção do interferon tipo I (IFN-α ou IFN-β) e outras citocinas pró-inflamatórias (E-Fig. 266-1). Diversos efeitos do interferon tipo I sobre a função do sistema imune são compatíveis com as alterações das respostas imunes observadas em pacientes com LES, que incluem a maturação de células dendríticas, aumento da mudança de classe das imunoglobulinas para isótipos de imunoglobulinas maduras (imunoglobulinas IgG e IgA) e a indução de mediadores solúveis que aumentam a diferenciação das células B e a resposta inflamatória, como o estimulador dos linfócitos B (BLyS) e o IFN-γ.[7] A indução de um microambiente imunoestimulatório pelo IFN-α pressupõe o aparecimento de uma resposta imune humoral dirigida a autoantígenos, especialmente contra partículas intracelulares que contêm ácidos nucleicos e proteínas associadas a eles. Entretanto, ainda não se sabe porque alguns indivíduos iniciam uma ativação do sistema imune dirigida contra autoantígenos e outros, não. Além dos seus efeitos na função do sistema imune, o interferon tipo I foi associado com a função celular endotelial alterada e pode contribuir para o desenvolvimento de patologia vascular aterosclerótica em pacientes com lúpus.[8]

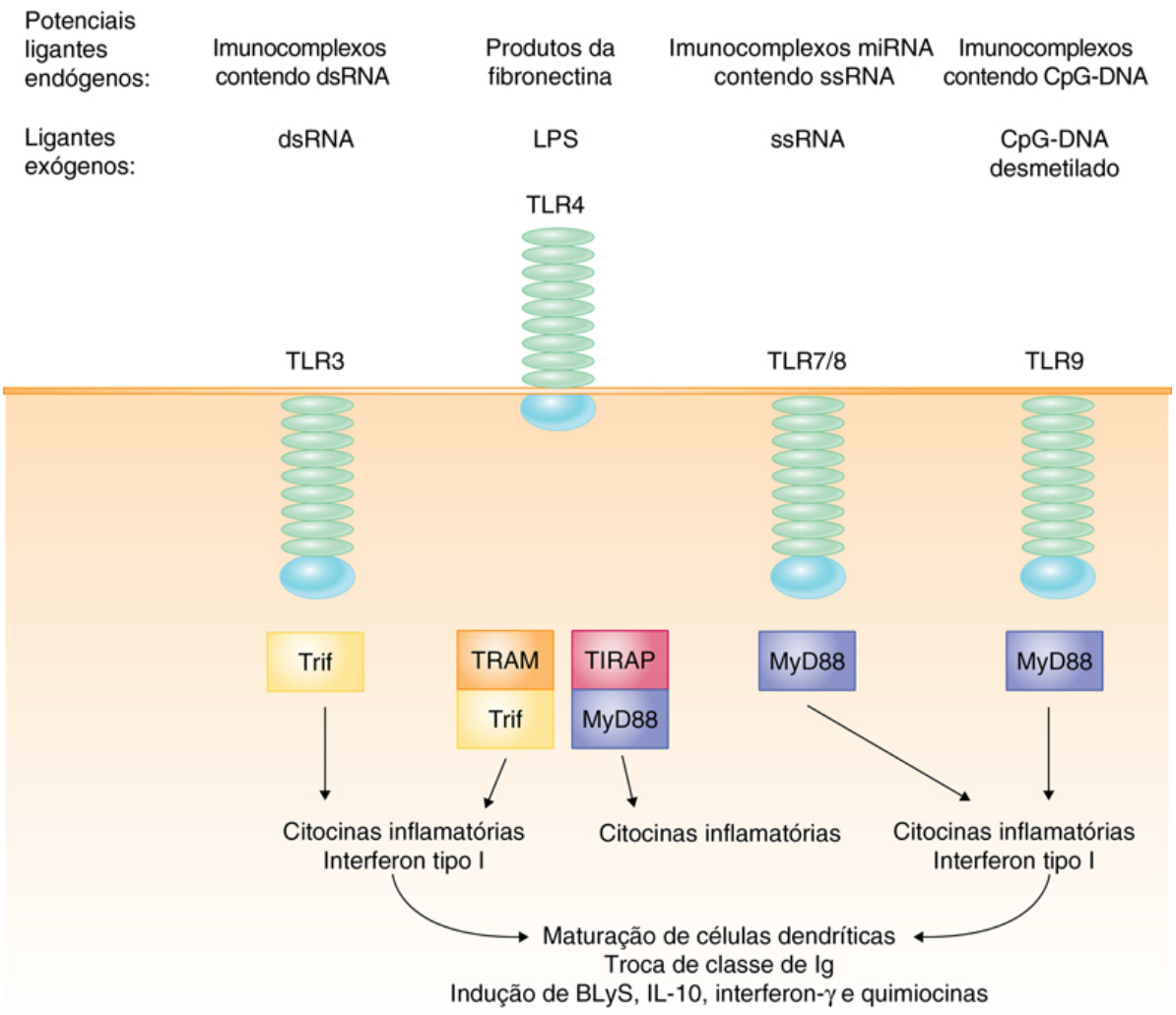

E-FIGURA 266-1 Modelo para indução da ativação do sistema imune inato no lúpus eritematoso sistêmico.
Tanto os estímulos exógenos como os endógenos podem induzir a ativação do receptor *toll-like* (TLR) e assim resultar em uma nova transcrição de gene. Entre os potenciais ligantes endógenos estão os imunocomplexos contendo DNA ou RNA ou componentes de derivados da matriz. Os ligantes TLR desencadeiam a ativação de adaptadores intracelulares, incluindo adaptador indutor de interferon-β contendo domínio TIR (Trif), molécula adaptadora relacionada à Trif (TRAM), proteína adaptadora contendo domínio TIR (TIRAP) ou proteína 88 de resposta primária de diferenciação mieloide (MyD88), e induzem a transcrição de interferons do tipo I ou citocinas inflamatórias. Interferons tipo I medeiam diversos efeitos sobre as células do sistema imune, incluindo a maturação das células dendríticas, o aumento de troca de classe de imunoglobulina (Ig) e a indução de citocinas que promovem a autoimunidade e a inflamação, incluindo o estimulador de linfócitos B (BLyS), interleucina-10 (IL-0), interferon-γ e quimiocinas. LPS = lipopolissacarídeo.

Autoanticorpos

Uma importante característica dos autoanticorpos do lúpus é ter como principal alvo as partículas intracelulares que contêm ácidos nucleicos e suas proteínas de ligação. Compreender o significado da indução das especificidades desses autoanticorpos pode fornecer pistas da etiologia do LES. Uma recente avaliação do espectro dos autoanticorpos presentes no soro de indivíduos em que o LES foi diagnosticado sugeriu posteriormente que autoanticorpos que reagem contra certas proteínas do RNA, como a proteína Ro, ocorrem precocemente em fases pré-clínica da doença, assim como a positividade para anticorpos antinucleares (ANA). Estes são seguidos pelo aparecimento de anticorpos anti-DNA e, posteriormente, de anticorpos específicos para as proteínas Smith (Sm) e a ribonucleoproteína (RNP) quando próximos do diagnóstico (Fig. 266-1). Essas observações sugerem que indivíduos que demonstram progressão da imunidade humoral, contra proteínas associadas com RNA para anticorpos que se ligam ao DNA e outras especificidades, são aqueles nos quais se desenvolve autoimunidade suficiente para haver manifestação clínica de sintomas. Aproximadamente um terço dos pacientes com LES tem autoanticorpos que reagem contra fosfolipídios ou proteínas associadas, especialmente a β_2-glicoproteína I (β_2-GPI). Esses autoanticorpos específicos podem, também, ser encontrados na síndrome antifosfolipídios primária, independentemente da presença de LES (Cap. 174).

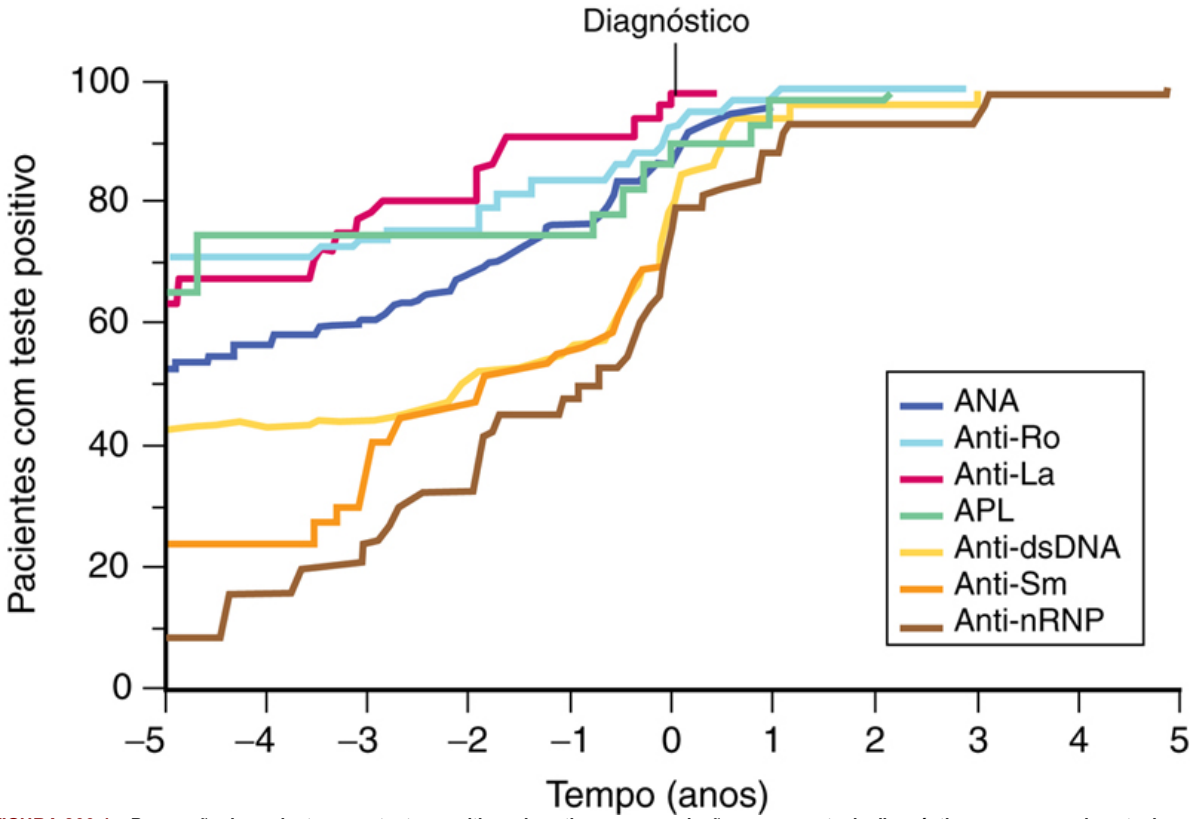

FIGURA 266-1 Proporção de pacientes com testes positivos de anticorpos em relação ao momento do diagnóstico ou ao aparecimento da primeira manifestação clínica de lúpus eritematoso sistêmico (LES).
Para cada autoanticorpo, a proporção de pacientes com testes positivos em relação ao tempo de diagnóstico ou tempo de aparecimento do primeiro critério clínico foi avaliada. Em análises de tempo desde o aparecimento de anticorpo para o diagnóstico de LES, anticorpos antinucleares (ANAs) apareceram significativamente antes dos anticorpos anti-Sm e anticorpos antirribonucleoproteína (anti-nRNP), mas não significativamente antes de anti-Ro, anti-La, antifosfolipídios (APL), ou anticorpos anti-DNA de dupla-hélice (anti-dsDNA). (De Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349:16.

Imunocomplexos e o Complemento

As lesões teciduais e de órgãos no LES são mediadas pelo depósito ou pela formação local de imunocomplexos, seguidos de ativação do complemento e inflamação. O sistema complemento (Cap. 50), constituído por mais de 30 proteínas que atuam conjuntamente protegendo o hospedeiro contra organismos invasores, deflagra a inflamação e o dano tecidual. A ativação do complemento promove a quimiotaxia de células inflamatórias e gera fragmentos proteolíticos que aumentam a fagocitose por neutrófilos e monócitos. A via clássica é ativada quando os anticorpos se ligam a antígenos e geram efetores potentes. Os mecanismos de ativação da via alternativa são diferentes, pois se iniciam através da ligação espontânea de componentes do complemento ativados à superfície dos patógenos ou dos tecidos do próprio indivíduo. O C3a, uma anafilotoxina que se liga a receptores de leucócitos e outras células, causa a ativação e a liberação de mediadores inflamatórios. O C5a é uma potente molécula solúvel com propriedades inflamatórias, anafilatóxicas e quimiotáxicas, que promove o recrutamento e a ativação de neutrófilos e monócitos, além de mediar à ativação de células endoteliais através de seu receptor. A liberação de produtos reativos de oxigênio e nitrogênio é outro mecanismo adicional que contribui para os danos teciduais.

Os tecidos que são alvo da atividade do sistema imune no lúpus são a pele, onde os imunocomplexos e complemento são depositados em um padrão linear (conforme demonstrado no teste cutâneo, através da identificação do depósito de anticorpos pela fluorescência), os glomérulos e as valvas cardíacas. Anticorpos que reagem contra neurônios do hipocampo no cérebro podem mediar a morte excitotóxica. Os mecanismos imunes e inflamatórios responsáveis pela vasculopatia do lúpus são multifatoriais e não foram totalmente definidos. Lesões microvasculares são observadas em artérias esplênicas e se caracterizam pelo típico padrão em "casca de cebola" de depósito concêntrico do tecido conjuntivo. Além das lesões vasculares mediadas pelo processo inflamatório, a trombose, incluindo os microtrombos, contribui para a isquemia e para a necrose celular no cérebro e em outros órgãos.

Manifestações clínicas

Sinais e Sintomas

Sintomas Constitucionais

O LES é uma doença que envolve praticamente todos os componentes do sistema imune e pode ser acompanhada de sintomas constitucionais semelhantes àqueles vistos no início de infecções microbianas. Fadiga, cefaleia, perda de peso e febre são comuns, juntamente com a artralgia generalizada, a mialgia e a linfadenopatia. O grau de atividade do lúpus tipicamente cursa com exacerbações e remissões, embora alguns pacientes possam manter doença ativa por longos períodos. Um monitoramento cuidadoso do acometimento de órgãos e sistemas é de fundamental importância para proporcionar ajustes terapêuticos em tempo hábil.

Membranas Mucosas e Cutâneas

A pele e as mucosas são afetadas em muitos pacientes com lúpus (Tabela 266-1). A erupção eritematosa facial, com distribuição em asa de borboleta pelas proeminências nasais e malares poupando as pregas nasolabiais, é a erupção cutânea clássica do LES, sendo observada em 30% a 60% dos pacientes (Fig. 266-2). A lesão em asa de borboleta é frequentemente desencadeada pela exposição solar, mas essa fotossensibilidade pode também ser observada difusamente em outras áreas do corpo.

Tabela 266-1

Manifestações clínicas potenciais de lúpus eritematoso sistêmico

MANIFESTAÇÃO	FREQUÊNCIA APROXIMADA (%)
Cutânea	88
Artrite/artralgia	76
Neuropsiquiátrica	66
Pleurisia, pericardite	63
Anemia	57
Fenômeno de Raynaud	44
Vasculite	43
Aterosclerose	37
Nefrite	31
Trombocitopenia	30
Neuropatia sensório-motora	28
Doença valvular cardíaca	18
Hemorragia alveolar pulmonar	12
Pancreatite	10
Miosite	5
Miocardite	5

FIGURA 266-2 Erupção malar em um paciente com lúpus eritematoso sistêmico.
Observe que a erupção não atravessa a prega nasolabial. (De Gladman DD, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus: clinical features. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. 2nd ed. London: Mosby; 1998.)

As lesões cutâneas discoides são placas eritematosas com cicatrizes centrais que podem ser cobertas por descamação. Essas lesões são detectadas em aproximadamente 25% dos pacientes, podendo envolver o couro cabeludo, a face e os ouvidos e estar associada à alopecia. As lesões discoides podem estar presentes mesmo na ausência das manifestações sistêmicas do LES *(*lúpus discoide*)*. Além da alopecia decorrente das cicatrizes do lúpus discoide, uma alopecia mais transitória pode ser um sinal clínico de maior atividade da doença e está associada à apoptose de células do folículo capilar.

A inflamação da derme profunda e do tecido adiposo subcutâneo pode ocasionar a paniculite do lúpus, com nódulos firmes e dolorosos que, por vezes, aderem à epiderme, causando irregularidades na pele superficial. O lúpus eritematoso cutâneo subagudo é visto em áreas expostas ao sol e pode provocar placas eritematosas ou lesões semelhantes às da psoríase. Este se associa à presença de anticorpos contra a proteína Ro (SSA) de ligação do RNA. As úlceras da mucosa, especialmente a bucal e do palato superior, são consequentes à mucosite e são típicas do LES. As manifestações de vasculopatia também são comuns no LES e incluem espasmo arteriolar ou

infartos nos leitos ungueais, padrão rendilhado difuso sobre a pele que é descrito como livedo reticular, e lesões petequiais/purpúricas ou urticárias nas extremidades. A vasculopatia no LES frequentemente se associa à presença de anticorpos antifosfolipídios.

Sistema Musculoesquelético

Artralgias e artrites não erosivas são uma das características clínicas mais comuns do LES, sendo encontradas em mais de 85% dos pacientes. As articulações interfalangianasproximais e metacarpofalangianas das mãos são as mais comumente sintomáticas, juntamente com os joelhos e os punhos. Em alguns pacientes (≈10%) podem ocorrer danos ao tecido periarticular, determinando a uma condição designada de artropatia de Jaccoud. O uso crônico intenso de corticosteroides nos pacientes com lúpus pode determinar osteoporose com presença de fraturas osteoporóticas, ou mesmo osteonecrose, mais comumente observada nos quadris, embora a vasculopatia também possa contribuir para esse dano articular.

A inflamação muscular, com elevação da creatinofosfoquinase, pode, raramente, ocorrer em casos de LES, e miopatias podem ser observadas como consequência da terapia com corticosteroides. A fibromialgia, caracterizada por pontos de gatilho dolorosos em locais característicos, é comumente identificada no LES e pode contribuir para a fadiga e depressão.

Sistema Renal

O envolvimento renal é frequente no LES, uma vez que 74% dos pacientes serão acometidos em algum momento na evolução da doença, sendo um indicador de pior prognóstico. A patologia renal é geralmente decorrente do depósito de imunocomplexos circulantes ou da formação local desses complexos nos glomérulos, levando à ativação do complemento e ao subsequente recrutamento de células inflamatórias. Além do processo inflamatório, da necrose e da formação de cicatrizes nos glomérulos, a patologia renal se caracteriza por lesões vasculares, com microangiopatia trombótica e vasculite extraglomerular. A doença túbulo-intersticial, incluindo infiltração do interstício com células mononucleares, atrofia tubular e fibrose intersticial, é cada vez mais reconhecida como associada a um mau prognóstico para nefrite persistente e sobrevida renal. A hipertensão pode ser decorrente de um envolvimento renal mais significativo.

A maioria dos casos de nefrite lúpica evidencia um quadro imunopatológico mais complexo, mas, de forma geral, o padrão de acometimento renal reflete o local de depósito das imunoglobulinas e a qualidade dos mecanismos efetores por elas induzidos. O depósito mesangial de imunoglobulinas induz a proliferação de células mesangiais, traduzida por uma hematúria microscópica e uma proteinúria leve (Fig. 266-3). O depósito subendotelial de imunocomplexos determina um processo inflamatório proliferativo e exsudativo, com presença de hematúria, proteinúria de leve a moderada, e uma redução da taxa de filtração glomerular. O depósito subepitelial de imunocomplexos em locais adjacentes a podócitos e ao longo da membrana basal glomerular pode levar a uma nefrite membranosa, com proteinúria nefrótica. Além disso, os anticorpos antifosfolipídios podem propiciar lesões vasculares renais trombóticas ou inflamatórias interna ou externamente aos glomérulos.

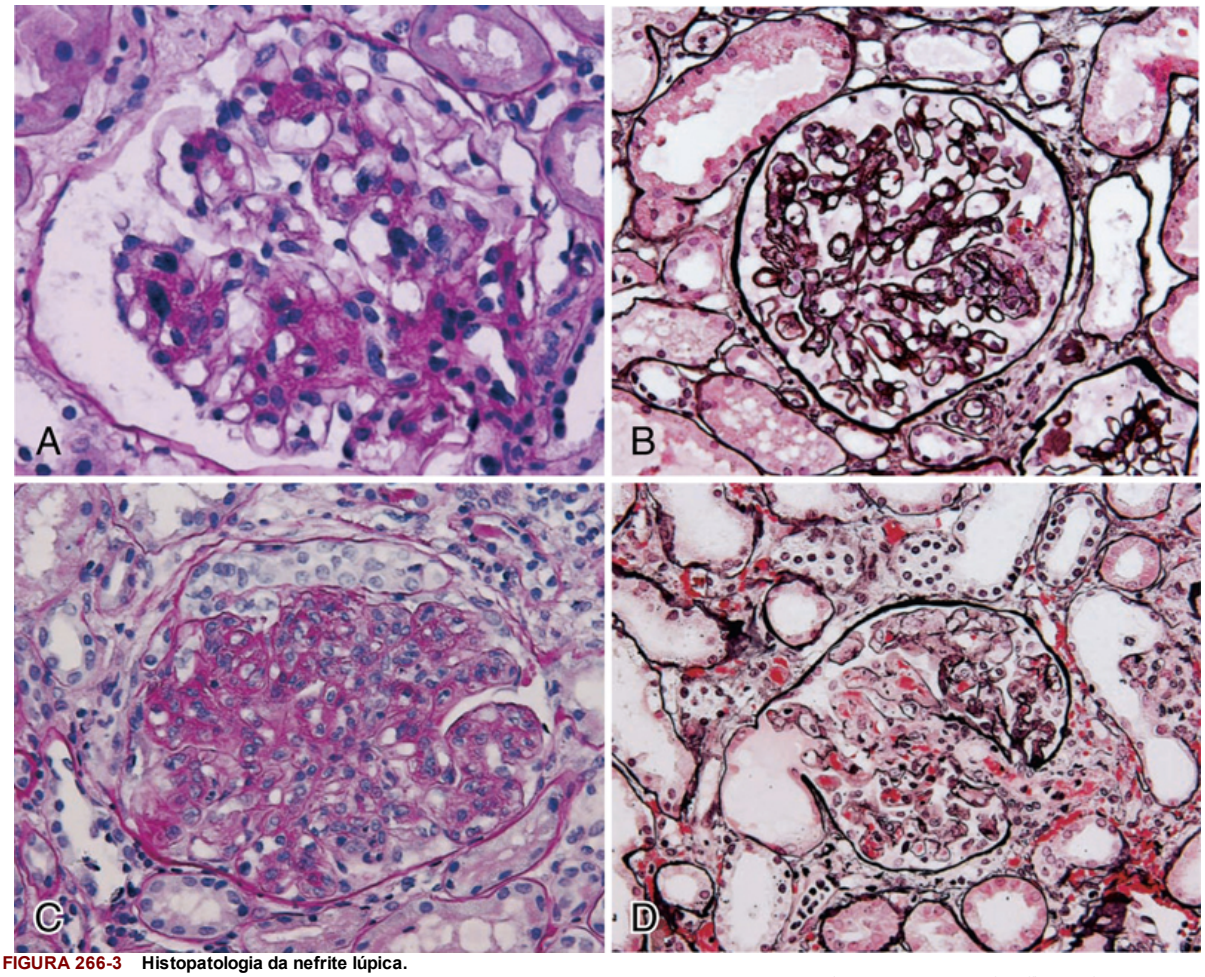

FIGURA 266-3 Histopatologia da nefrite lúpica.
A, Lúpus eritematoso classe II. Microscopia mostra hipercelularidade mesangial leve de um glomérulo (ácido periódico de Schiff) **B,** Nefrite lúpica classe III (A). Microscopia de um glomérulo com hipercelularidade endocapilar segmentar, hipercelularidade mesangial, espessamento da parede capilar e necrose capilar segmentar precoce (metamina de prata). **C,** Nefrite lúpica classe IV-G (A/C). Um glomérulo apresenta proliferação endocapilar global, influxo de leucócitos e corpos apoptóticos, duplo contorno, formação crescente com transformação tubular, esclerose precoce e ruptura da cápsula de Bowman (ácido periódico de Schiff). **D,** Microangiopatia trombótica em paciente com lúpus eritematoso sistêmico e anticoagulantes circulantes. Um glomérulo apresenta grave trombose capilar e arteriolar, tumefação celular endotelial e necrose, influxo de neutrófilos e estase de eritrócitos. Não são identificados sinais de depósitos imunes (metamina de prata). (De Wenning JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:241.)

Uma primeira classificação das lesões da nefrite lúpica foi elaborada e publicada pela Organização Mundial da Saúde em 1975, mas sofreu revisões posteriormente. Essas classificações foram recentemente revistas e cuidadosamente reexaminadas nos critérios de classificação da International Society of Nephrology and Renal Pathology Society para glomerulonefrite (GN) lúpica (ver Tabela 121-7 no Cap. 121 e também E-Tabela 266-2). As GN classes I e II descrevem o depósito mesangial de imunocomplexos (a classe I sem hipercelularidade mesangial e a classe II com essa alteração), a classe III identifica a GN focal envolvendo menos de 50% do total de glomérulos, a classe IV corresponde a GN difusa envolvendo 50% ou mais dos glomérulos, a classe V designa a nefrite membranosa lúpica, e a classe VI representa lesões escleróticas avançadas. As classes III e IV têm subdivisões para lesões ativas e escleróticas, e a classe IV possui também subdivisões quanto a um envolvimento segmentar ou global. O diagnóstico patológico deve incluir descrições do acometimento túbulo-intersticial e vascular, assim como do envolvimento glomerular.

E-Tabela 266-2

Classeificação da nefrite lúpuca da international society of nephrology/renal pathology society – 2003

Classe I	**Nefrite lúpica mesangial mínima** Glomérulos normais por microscopia óptica, mas depósitos imunes mesangiais por imunofluorescência
Classe II	**Nefrite lúpica proliferativa mesangial** Hipercelularidade puramente mesangial de qualquer grau ou expansão da matriz mesangial por microscopia óptica, com depósitos imunes mesangiais. Podem ser alguns depósitos subepiteliais ou subendoteliais isolados visíveis por imunofluorescência ou microscopia eletrônica, mas não por microscopia óptica
Classe III	**Nefrite lúpica focal *** Glomerulonefrite focal ou segmentar, focal ou segmentar, ativa ou inativa global ou glomerulonefrite extracapilar global envolvendo <50% de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imunes subendoteliais focais, com ou sem alterações mesangiais
Classe III (A)	Lesões ativas: nefrite lúpica proliferativa focal
Classe III (A/C)	Lesões ativas e crônicas; nefrite lúpica focal proliferativa e esclerosante
Classe III (C)	Lesões inativas crônicas com cicatrizes glomerulares: nefrite lúpica esclerosante focal
Classe IV.	**Nefrite lúpica difusa†** Glomerulonefrite endocapilar ou extracapilar difusa, segmentar ou global, ativa ou inativa envolvendo ≥ 50% de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imunes subendoteliais difusos, com ou sem alterações mesangiais. Esta classe é dividida em nefrite lúpica segmentar (IV-S) difusa quando ≥ 50% dos glomérulos envolvidos apresentam lesões segmentares e a nefrite lúpica global (IV-G) difusa quando ≥ 50% dos glomérulos envolvidos apresentam lesões globais. O segmento é definido como uma lesão glomerular que envolve menos da metade do tufo glomerular. Esta classe inclui casos com depósitos de loop de fio difuso, mas com pouca ou nenhuma proliferação glomerular.
Classe IV-S (A)	Lesões ativas: nefrite lúpica proliferativa segmentar
Classe IV-G (A)	Lesões ativas: nefrite lúpica proliferativa global
Classe IV-S (A/C)	Lesões ativas e crônicas: nefrite lúpica proliferativa e esclerosante segmentar Lesões ativas e crônicas: nefrite lúpica proliferativa e esclerosante difusa
Classe IV-S (C)	Lesões crônicas inativas com cicatrizes: nefrite lúpica esclerosante difusa segmentar
Classe IV-G (C)	Lesões crônicas inativas com cicatrizes: nefrite lúpica esclerosante difusa global

O prognóstico das classes I e II geralmente é bom, ao passo que a classe IV, a mais comum das formas de nefrite lúpica, apresenta o pior prognóstico, especialmente quando os níveis séricos de creatinina estão elevados por ocasião do diagnóstico. A nefrite classe V ocorre em 10% a 20% dos pacientes, e sua melhor evolução final após um longo período de acometimento depende do grau de proteinúria, sendo que uma proteinúria leve determina um bom prognóstico e a síndrome nefrótica acompanhada de edema crônico determina uma evolução mais desfavorável. Deve-se lembrar que as veias renais podem eventualmente ser acometidas por trombose, o que também pode determinar síndrome nefrótica. Essa complicação pode ser avaliada por ultrassom renal (Cap. 121).

Sistema Cardiovascular

A pericardite e os nódulos nas valvas cardíacas foram as primeiras manifestações clínicas descritas no LES. A extensão da doença aterosclerótica prematura só foi documentada recentemente. A pericardite (Cap. 77) é a manifestação cardíaca mais comum, mas, por vezes, só é reconhecida por métodos de imagens ou mesmo por autópsia. Ela faz parte da serosite generalizada, que é uma característica frequente do LES e está associada à presença local de autoanticorpos e imunocomplexos. A pericardite normalmente se manifesta por dor torácica subesternal que melhora com a inclinação para frente e pode ser exacerbada por inspiração ou tosse. Os sintomas e a presença de derrame associados à pericardite respondem bem ao tratamento com doses moderadas de corticosteroides (20 a 30 mg/dia de prednisona).

As anormalidades estruturais das valvas cardíacas no LES englobam desde os nódulos estéreis descritos originalmente por Libman e Sacks até um espessamento valvar inespecífico (Cap. 75). Os nódulos são imóveis e habitualmente se localizam do lado atrial da valva mitral, e, por vezes, do lado arterial da valva aórtica. Lesões ao lado direito são raras. Essas alterações estruturais podem determinar regurgitação valvar em alguns casos. Embora os nódulos valvares sejam detectados na maioria dos pacientes com LES na autópsia, um acometimento valvar cardíaco clinicamente significativo é muito mais raro (1% a 18%). As lesões valvares verrucosas de Libman e Sacks são de natureza inflamatória e podem estar associadas à presença de anticorpos antifosfolipídios.

A aterosclerose acelerada e precoce é um fator prevalente no lúpus, e as placas ateroscleróticas pré-clínicas nas carótidas têm sido descritas em 37% dos pacientes com LES comparados com 15% dos controles saudáveis pareados por idade e sexo. Os fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular são importantes, mas o diagnóstico de LES é por si só um importante fator de risco para a aterosclerose prematura (Cap. 70). Entre os mecanismos relacionados com lúpus que conferem risco adicional para aterosclerose, o IFN-α e a modificação oxidativa de proteínas associadas a lipídios contribuem para a lesão vascular cumulativa.[9] A mortalidade decorrente da aterosclerose chega a ser até 10 vezes maior em pacientes com LES do que em controles saudáveis pareados por idade e sexo.

Embora não seja específico do LES, o fenômeno de Raynaud (Cap. 80), que é caracterizado por episódios de vasospasmo e oclusão de artérias digitais frente à exposição ao frio e ao estresse emocional, é uma manifestação encontrada em até 60% dos pacientes com LES, podendo determinar dor e, por vezes, necrose das extremidades distais dos membros. A coloração dos dedos classicamente altera da palidez para a cianose e, posteriormente, para um rubor de acordo com as alterações da perfusão vascular, e segue-se então a reperfusão. Além disso, pequenas artérias, arteríolas e capilares podem ser afetados por vasculite e necrose fibrinoide, cujas manifestações clínicas incluem telangiectasias periungueais, dor abdominal e sintomas neuropsiquiátricos.

Sistema Pulmonar

A pleurite é a manifestação mais frequente do envolvimento pulmonar no LES e ocorre em cerca de 30% dos pacientes em algum momento da evolução da doença. A pleurite se caracteriza por dor à respiração e por derrames exsudativos (Cap. 99). O acometimento do parênquima é mais raro e apresenta vários mecanismos distintos, incluindo a pneumonite na ausência de infecção documentada, hemorragias alveolares (em até 12% dos pacientes), embolias pulmonares secundárias a tromboses venosas, ou hipertensão pulmonar com aumento da resistência periférica e alteração da capacidade de difusão.

Envolvimento Neuropsiquiátrico

As características clínicas do LES que envolvem o sistema nervoso incluem manifestações tanto neurológicas quanto psiquiátricas. A doença pode afetar tanto o sistema nervoso central como o periférico. O American College of Rheumatology definiu 19 síndromes neuropsiquiátricas que podem estar associadas ao LES, e a validação desses achados neuropsiquiátricos foi comprovada em vários estudos independentes. As manifestações mais comuns que são provavelmente atribuíveis à cerebrite do lúpus incluem: disfunção cognitiva presente em 17% a 66% dos pacientes com LES; psicose ou transtorno do humor, em que a primeira é relatada em até 8%; doença

vascular cerebral em 5% a 18%; e convulsões em 6% a 51%. As cefaleias também são muito comuns. Como nenhuma dessas manifestações do SNC são encontradas exclusivamente no LES, há dificuldade em se definir com certeza se uma queixa ou um sintoma neuropsiquiátrico deve ser atribuído exclusivamente à doença.

A avaliação do lúpus neuropsiquiátrico depende de cuidadoso histórico clínico, exame físico e exames laboratoriais e, em alguns casos, avaliação por métodos de imagem e do líquido cefalorraquidiano. A ressonância magnética é útil para a detecção de anormalidades intracranianas, que são observadas em 19% a 70% dos pacientes, e compreendem lesões da substância branca, infartos cerebrais, trombose de seio venoso e atrofia. Técnicas de aquisição de imagens mais sofisticadas, como a angiografia e a espectroscopia por ressonância magnética, podem ser usadas para a avaliação do fluxo sanguíneo cerebral ou do metabolismo neuronal.

O envolvimento de nervos cranianos e oculares, provavelmente devidos à vasculopatia e à isquemia focal, pode, ocasionalmente, afetar a visão. O exame da retina pode revelar manchas algodonosas decorrentes de isquemia ou necrose retiniana. Embora rara, a mielopatia transversa, frequentemente associada a anticorpos antifosfolipídios, pode ter consequências devastadoras, como a paraplegia. Neuropatias sensório-motoras são muito comuns (até 28% dos casos), geralmente são assimétricas e têm como mecanismo o dano às pequenas fibras nervosas devido à vasculopatia das pequenas artérias que suprem essas fibras nervosas.

Como observado na nefrite lúpica, os mecanismos fisiopatológicos que explicam as manifestações neuropsiquiátricas do LES são múltiplos e complexos. Dados recentes sugerem que autoanticorpos que apresentam reação cruzada com receptores para glutamato da superfície neuronal e com DNA poderiam mediar à morte citotóxica de neurônios e são propostos para contribuir com a disfunção cognitiva. Anticorpos dirigidos contra a proteína P ribossômica também foram associados ao lúpus neuropsiquiátrico, e os anticorpos antifosfolipídios podem contribuir para um estado pró-coagulante, a trombose vascular e a isquemia cerebral. A vasculopatia cerebral tem sido claramente demonstrada em estudos angiográficos e patológicos. A vasculopatia não inflamatória de pequenos vasos é a forma de lesão mais comum e está associada a microinfartos. Mediadores inflamatórios, como a interleucina (IL)-6 e o IFN-α, e as metaloproteinases também podem contribuir para as manifestações neuropsiquiátricas do LES.

Sistema Gastrointestinal

Embora incomum, a vasculite do trato gastrointestinal ou do mesentério pode determinar dor e necrose intestinal. Ainda que mais rara que a pleurite e a pericardite, a peritonite pode manifestar-se por derrame peritoneal e dores abdominais. A pancreatite ocorre em menos de 10% dos pacientes, mas também pode ocorrer frente ao comprometimento vascular. A hepatite lupoide, uma síndrome que recebeu esse nome devido à presença de ANA positivo em pacientes com hepatite crônica ativa, é uma designação incorreta porque a elevação de transaminases raramente é observada em pacientes com lúpus.

Linfadenopatia

Cerca de um terço dos pacientes com LES apresenta uma linfadenopatia difusa em algum momento da evolução de sua doença. Os linfonodos geralmente não são dolorosos e o linfoma é, por vezes, considerado no diagnóstico diferencial. A biópsia habitualmente revela uma hiperplasia folicular e, por vezes, alguns achados histopatológicos podem ser semelhantes à linfadenite histiocitária necrosante, uma das características da doença de Kikuchi, que é uma síndrome autolimitada caracterizada por febre e linfadenopatia. Estudos multicêntricos recentes determinaram a frequência de malignidade em pacientes com LES e verificaram um aumento significativo das doenças hematológicas malignas, especialmente o linfoma não Hodgkin. A esplenomegalia muitas vezes é vista no LES, e a patologia do baço é caracterizada por histologia de "casca de cebola", que aparece como círculos concêntricos de matriz de colágeno circundando artérias e arteríolas esplênicas.

Sistema Hematológico

Além dos autoanticorpos que são altamente específicos de LES (anti-DNA, anti-Sm), alguns anticorpos podem ter como alvo um dos elementos celulares do sangue. A anemia pode ser identificada em aproximadamente 50% dos pacientes, mas é multifatorial. Ela pode estar associada a um teste de Coombs positivo ou à hemólise microangiopática (Cap. 160) ou mesmo refletir uma doença crônica (normocrômica e normocítica) (Cap. 158). A leucopenia e especialmente a linfopenia também são observadas, e a contagem de linfócitos diminui frente à maior atividade da doença. Anticorpos que se ligam a linfócitos e a neutrófilos foram descritos, mas uma maior tendência à apoptose espontânea dos linfócitos também pode contribuir para a linfopenia. A púrpura trombocitopênica idiopática (Cap. 172) pode ser uma manifestação inicial do LES, e a trombocitopenia induzida por autoanticorpos antiplaquetários pode ocasionar, por vezes, uma hemorragia com risco de vida. Autoanticorpos contra fatores da coagulação podem ocorrer e contribuir para um prejuízo na formação de coágulos e hemorragias.

Gravidez no Lúpus e Lúpus Neonatal

A contribuição da gravidez para o aumento da chance de exacerbação do lúpus ainda é tema de discussão, com diferenças observadas pelos pesquisadores. Porém, a maioria dos dados indica que os pacientes com LES têm piores resultados fetais do que indivíduos saudáveis.[10] Hipertensão gestacional, retardo do crescimento e sofrimento fetal têm maior incidência nas pacientes com LES e podem determinar perda fetal ou parto prematuro. A pré-eclâmpsia pode contribuir para uma evolução desfavorável tanto para a mãe como para o feto e, por vezes, pode ser difícil distingui-la de uma exacerbação do lúpus associada à nefrite.

O lúpus neonatal é uma condição distinta que pode acometer filhos de mães com ou sem um diagnóstico de LES.[11] A síndrome é caracterizada por lesões cutâneas ou bloqueio cardíaco congênito nos recém-nascidos e na presença de anticorpos anti-Ro (SSA) ou anti-La (SSB) (ou ambos) na mãe. A mortalidade de crianças com bloqueio cardíaco congênito é de 15% a 31%. O depósito de anti-Ro da classe IgG no coração fetal, que é um indicativo da passagem transplacentária de autoanticorpos maternos, assim como a presença de um denso tecido conjuntivo envolvendo o sistema de condução, foi demonstrado em autópsias. A avaliação pré-natal de mães com lúpus quanto à presença de anticorpos anti-Ro e anti-La é aconselhada, bem como um cuidadoso monitoramento por ecocardiografia fetal a partir da 16ª semana de gestação, no sentido de identificar defeitos da condução. Corticosteroides fluorados, como a dexametasona, mostraram-se eficazes na reversão do bloqueio cardíaco em alguns casos. O papel da hidroxicloroquina na prevenção das manifestações do lúpus neonatal está sob investigação.

Síndrome de Anticorpos Antifosfolipídios

Os anticorpos antifosfolipídios constituem uma classe distinta de autoanticorpos que podem ser detectados em aproximadamente um terço dos pacientes com LES, mas também podem estar presentes em indivíduos que não possuem diagnóstico da doença (Cap. 171). Embora esses anticorpos tenham sido considerados inicialmente como específicos para os fosfolipídios de membranas celulares, principalmente após a exposição das membranas de células apoptóticas, muitas evidências demonstraram que a sua reatividade primária é contra proteínas ligadas a fosfolipídios, especialmente a β_2GPI. Tanto na síndrome antifosfolipídio primária como no LES, os anticorpos antifosfolipídios estão associados a tromboses venosas e arteriais.[12] Além dos fenômenos trombóticos vasculares, as manifestações clínicas da síndrome antifosfolipídio incluem a doença microangiopática trombótica glomerular, lesões de valvas cardíacas, livedo reticular, trombocitopenia, anemia hemolítica e acometimento do SNC. Evidências recentes demonstram que esses autoanticorpos contribuem para a perda fetal e um menor crescimento devido a sua ligação à placenta, ativação do sistema do complemento e indução de inflamação. A síndrome antifosfolipídio catastrófica, em que existe a súbita evolução para trombose multissistêmica (três ou mais órgãos), é resistente ao tratamento de anticoagulação e é fatal em aproximadamente 50% dos casos.[13]

Diagnóstico

Classificação

Os critérios para a classificação de pacientes com LES para fins de estudos clínicos foram elaborados pelo American College of Rheumatology, em revisão completa publicada em 1982 e atualizada em 1997 (Tabela 266-2). Os critérios incluem 11 características que englobam manifestações do envolvimento de pele e mucosas, artrite, serosite, quadros renais, manifestações neurológicas, alterações hematológicas, imunológicas e um título anormal do ANA, sendo que pelo menos quatro critérios são necessários para classificação como LES. O ANA tem baixa especificidade, mas aumenta a sensibilidade dos critérios por ser positivo em praticamente todos os pacientes com lúpus. Esses critérios não se destinam ao uso como critérios diagnósticos, porque mais de 50% dos pacientes com LES podem não preencher quatro critérios em um determinado momento, ainda que todos eles satisfaçam esses critérios na evolução da doença. Os critérios são úteis para lembrar o clínico quanto às características maistípicas do LES, mas um histórico minucioso que aborda uma revisão detalhada dos sistemas acometidos e dos fatores desencadeantes, bem como histórico familiar, é essencial para a suspeita de um diagnóstico de LES. Um cuidadoso histórico medicamentoso também deve ser obtido, uma vez que diversos fármacos podem desencadear uma síndrome semelhante ao lúpus. A procainamida e a hidrazalina determinam um maior risco de desenvolvimento de lúpus, e quinidina, isoniazida, minociclina e interferon-α recombinado apresentam um risco menor. No início dos sintomas clínicos, pode-se não se ter certeza do diagnóstico de LES, porque muitas das manifestações sistêmicas do lúpus podem simular outras condições, principalmente infecções virais e malignidade, e apenas alguns dos sintomas clínicos típicos podem estar presentes naquele momento. A característica importante do LES é a sua natureza multissistêmica associada a uma sorologia típica. O diagnóstico diferencial do LES inclui outras doenças reumatológicas, como artrite reumatoide e vasculites; infecções, incluindo artrite gonocócica, infecção por parvovírus B19 e mononucleose; doença inflamatória intestinal; púrpura trombocitopênica trombótica; reações a fármacos; e condições malignas, especialmente linfomas. Deve ser reconhecido que as manifestações clínicas do lúpus podem demonstrar sobreposição com aquelas de outras doenças reumáticas autoimunes e podem

evoluir ao longo do tempo. Muitos fatores genéticos, ambientais e imunológicos associados ao lúpus estão também associados a outras doenças sistêmicas autoimunes, contribuindo frequentemente para um quadro clínico complexo.

Tabela 266-2

Atualização dos critérios revisados em 1982 para classificação de lúpus eristematoso sistêmico

CRITÉRIOS*	DEFINIÇÃO
1. Erupção malar	Eritema fixo, plano ou elevado, sobre as eminências malares, que tende a poupar o sulco nasolabial
2. Erupção cutânea discoide	Manchas eritematosas elevadas com descamação ceratósica aderida e tampões foliculares; formação de cicatrizes atróficas pode ocorrer em lesões mais antigas
3. Fotossensibilidade	Erupção resultante de uma reação incomum à luz solar, por histórico ou observação por médico
4. Úlceras orais	Ulceração oral ou da nasofaringe, geralmente indolor, observada por médico
5. Artrite	Artrite não erosiva, envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor e edema
6. Serosite	A. Pleurite — histórico convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado por médico ou evidência de derrame pleural *ou* B. Pericardite — documentada por eletrocardiograma, atrito auscultado ou evidência de derrame pericárdico
7. Distúrbio renal	A. Proteinúria persistente >0,5 g/dia ou >3+ se a quantificação não for realizada *ou* B. Cilindros celulares — podem ser eritrocitários, de hemoglobina, granulares, tubulares ou mistos
8. Distúrbio neurológico	A. Convulsão — na ausência de causa medicamentosa ou distúrbios metabólicos conhecidos (p. ex., uremia, cetoacidose, desequilíbrio eletrolítico) *ou* B. Psicose — na ausência de causa medicamentosa ou distúrbios metabólicos conhecidos (p. ex., uremia, cetoacidose ou desequilíbrio eletrolítico)
9. Distúrbio hematológico	A. Anemia hemolítica — com reticulocitose *ou* B. Leucopenia — <4.000/mm^3 no total, em duas ou mais ocasiões *ou* C. Linfopenia — <1.500/mm^3 no total, em duas ou mais ocasiões *ou* D. Trombocitopenia — <100.000/mm^3 no total, na ausência de causa medicamentosa
10. Distúrbio imunológico	A. Excluído na atualização de 1997 B. Anticorpo anti-DNA: anticorpo contra DNA nativo em título anormal *ou* C. Anti-Sm: presença de anticorpo contra antígeno nuclear Sm *ou* D. Achado positivo de anticorpos antifosfolipídios baseado em (1) nível sérico anormal de anticorpos anticardiolipina imunoglobulina (Ig)G ou IgM; (2) um teste positivo para anticoagulante lúpico utilizando um método-padrão; ou (3) um teste sorológico falso-positivo para sífilis sabidamente positivo, por pelo menos 6 meses e confirmado pela imobilização do *Treponema pallidum* ou teste de absorção do anticorpo do treponema (FTA-ABS). Os métodos-padrão devem ser utilizados no teste para presença de antifosfolipídios (modificado na atualização de 1997)
11. Anticorpo antinuclear	Um título anormal de anticorpos antinucleares por imunofluorescência ou ensaio equivalente, em qualquer momento e na ausência de fármacos associados à síndrome de "lúpus induzido por fármaco".

Modificada de Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271.

* **A classificação proposta se baseia em 11 critérios. Com o propósito de identificar pacientes em estudos clínicos, uma pessoa deve ser apontada com lúpus eritematoso sistêmico se quatro ou mais dos 11 critérios estiverem presentes, de maneira seriada ou simultânea, durante qualquer período de observação.**

Achados Laboratoriais

Os testes laboratoriais podem ser muito úteis para o diagnóstico de LES. Todos os elementos celulares do sangue podem ser afetados no lúpus, de forma que o hemograma completo é essencial no auxílio do diagnóstico e no tratamento. Um tempo parcial de tromboplastina prolongado pode indicar a presença de anticorpos antifosfolipídios patogênicos (Cap. 171). Esses anticorpos também se associam a um resultado falso-positivo no teste sorológico para sífilis, observação esta que possui interesse histórico.

A avaliação do acometimento renal no LES inclui como rotina o exame de urina com análise microscópica do sedimento urinário, ureia e creatinina séricas, e urina de 24 horas (ou alternativamente, a relação proteína/creatinina na amostra de urina isolada) para estimativa da eliminação de proteína e creatinina. Uma albumina sérica baixa é compatível com proteinúria persistente e uma GN membranosa, enquanto cilindros eritrocitários e leucocitários no sedimento urinário sugerem uma GN proliferativa. A biópsia renal pode ser realizada quando o seu resultado puder determinar decisões terapêuticas, pois a classificação patológica das características da doença renal pode fornecer informações prognósticas.

A velocidade de hemossedimentação (VHS), embora seja um parâmetro muito inespecífico de inflamações sistêmicas, deve ser monitorada, pois pode indicar atividade de doença em muitos pacientes. É interessante notar que a proteína C-reativa, uma proteína de fase aguda, traz poucas informações no LES, porque muitas vezes é mais baixa em comparação a uma VHS realizada na mesma ocasião.

A análise e o monitoramento dos testes sorológicos característicos do lúpus podem corroborar para o diagnóstico do LES e, em alguns casos, podem ajudar na avaliação da atividade da doença. O teste do ANA é positivo em praticamente todos os pacientes e não precisa ser repetido uma vez confirmada a sua positividade (Tabela 266-3).Anticorpos anti-DNA de dupla-hélice são frequentes no LES, e estudos demonstraram que o monitoramento dos seus títulos pode ser útil para a avaliação da atividade da nefrite lúpica. Autoanticorpos específicos contra proteínas que se associam a ácidos nucleicos intracelulares podem estar presentes em muitos pacientes e reforçar a possibilidade de um diagnóstico de LES. Os anticorpos anti-Sm têm alta especificidade para LES e, juntamente com os anticorpos anti-RNP, reagem com o spliceossomo. Os anticorpos anti-Ro (SSA) e anti-La (SSB) são específicos de proteínas de partículas que possuem RNA e são comuns em pacientes com síndrome de Sjögren, mães de recém-nascidos com lúpus neonatal, além de serem uma característica do LES. É útil documentar a presença de anticorpos anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro e anti-La quando do diagnóstico de LES, mas os títulos desses autoanticorpos não auxiliam no monitoramento da atividade da doença.

Tabela 266-3

Autoanticorpos associados a lúpus eritematoso sistêmico

ANTÍGENO-ALVO	FREQUÊNCIA APROXIMADA
Antígenos nucleares	99
dsDNA	70
Sm	38
RNP (U1-RNP)	33
Ro (SSA)	49
La (SSB)	35
Fosfolipídios	21
P ribossomal	10

As proteínas do sistema complemento são ativadas por imunocomplexos, como aqueles que se formam em pacientes com LES. Os produtos de ativação que decorrem da clivagem enzimática dos componentes do complemento promovem inflamação diretamente, ligando-se a receptores na superfície celular de fagócitos mononucleares, e indiretamente, agindo como agentes quimiotáxicos no recrutamento de células inflamatórias. A diminuição dos dois componentes mais estáveis do complemento, o C3 e o C4, pode ser medida no soro, sendo esta redução dos níveis de C3 e C4 indicativa de maior consumo e maior atividade de doença. Alguns laboratórios usam também como medida funcional a detecção da atividade total do complemento hemolítico (CH_{50}).

Uma avaliação clínica global determinada por cuidadoso histórico, exame físico, e exames sanguíneos, urinários e sorológicos suporta o diagnóstico de LES. Deve-se reconhecer que existe uma heterogeneidade da doença entre os pacientes e que diferentes combinações das manifestações clínicas podem ocorrer em um mesmo indivíduo. Como observado em muitas outras doenças sistêmicas, infecções e malignidades, por terem um quadro clínico semelhante, devem ser incluídas no diagnóstico diferencial até a certeza do diagnóstico de LES.

Tratamento

Embora atualmente se tenha o conhecimento dos fatores genéticos de risco para LES, ainda não é possível predizer quem poderá desenvolver a doença, e uma vez feito o seu diagnóstico, aconselhamento e educação permanentes são fundamentais para o adequado tratamento dos pacientes com LES. Os pacientes devem ser instruídos a evitar os desencadeantes conhecidos de exacerbações da doença, como a luz ultravioleta e os antibióticos à base de sulfa, e devem ser instruídos da necessidade para repouso adequado. A gestação deve ser vista com cautela e depende de um monitoramento cuidadoso. Os pacientes podem ser informados sobre os dados que indicam que os agentes contraceptivos orais[A1] e tratamento de reposição de estrogênio[A2] não contribuem para as exacerbações da doença.

Tratamento Medicamentoso Convencional

As manifestações clínicas do lúpus que não envolvem órgãos e sistemas importantes podem muitas vezes ser tratadas com anti-inflamatórios não esteroides, corticosteroides em baixas doses e antimaláricos. Os corticosteroides (Cap. 35) são fármacos imunossupressores que modulam muitas funções dos linfócitos e monócitos, inclusive a produção de citocinas pró--inflamatórias. A prednisona oral em doses que variam de 5 a 30 mg ao dia é eficaz no tratamento de sintomas constitucionais, artralgias, pericardites e pleurites, e dos quadros cutâneos. Os corticosteroides tópicos podem, por vezes, ser utilizados nas lesões cutâneas. Embora sejam efetivos, os corticosteroides também possuem toxicidades que aumentam a morbidade do lúpus. A ampla imunossupressão decorrente do uso desses fármacos contribui para a maior suscetibilidade a infecções, que é uma característica intrínseca do LES. Osteonecrose, fraturas por osteoporose, cataratas subcapsulares posteriores, diabetes, miopatias, hipertensão, hipoadrenalismo e distúrbios emocionais são outros efeitos deletérios do uso dos corticosteroides.

Os agentes antimaláricos, principalmente a hidroxicloroquina na dose de 200 a 400 mg/dia, têm sido utilizados para o controle das manifestações cutâneas e artralgias há muito tempo e agora são utilizados rotineiramente nos pacientes com lúpus. Um importante estudo canadense demonstrou maior frequência de exacerbações da doença nos pacientes que suspenderam a hidroxicloroquina, por isso o seu uso é sugerido em outras manifestações clínicas do lúpus. A hidroxicloroquina vem sendo associada a uma diminuição da incidência de trombose, mecanismo que pode afetar a vasculopatia e os danos terminais a órgãos. Outro potencial mecanismo de ação se relaciona aos TLRs, que são responsáveis pela ativação da resposta imune inata.[14] Os efeitos dos antimaláricos sobre a acidificação das vesículas intracelulares nas quais os receptores TLRs se associam a seus ligantes podem inibir a ativação das células imunes mediada por ácidos nucleicos estimuladores. Os agentes antimaláricos são bem tolerados. Como eles podem raramente determinar uma toxicidade ocular, exames oftalmológicos devem ser realizados no início desse tratamento e, posteriormente, a cada 6 a 12 meses.

Manejo da Doença Grave de Órgão-Sistema

Para doença mais grave, particularmente nefrite ativa, doença do SNC ou vasculite sistêmica, prednisona 60 mg diariamente ou 1 g de metilprednisolona intravenosa administrada diariamente por 3 dias podem, por vezes, controlar a atividade da doença. Em muitas situações, tratamentos imunossupressores, citotóxicas ou biológicas adicionais podem ser necessárias. Como a nefrite lúpica é a manifestação de órgão-sistema mais grave e frequente do LES, o algoritmo descrevendo as diretrizes para o manejo médico da nefrite lúpica desenvolvido por um painel de força-tarefa reunido pelo American College of Rheumatology demonstra ser útil (Fig. 266-4).[15] Uma abordagem semelhante pode ser aplicada a outros surtos de doença clínica grave. Os surtos de lúpus envolvendo rápida descompensação de função renal, doença do SNC (incluindo convulsões, acidentes vasculares ou psicose) ou vasculite generalizada ou vasculopatia podem ser fatais e devem ser reconhecidos e tratados de modo precoce e agressivo.[16] Atenção cuidadosa ao monitoramento para infecção concomitante é uma prioridade importante durante o manejo de um surto grave de lúpus, e a distinção entre sepse e lúpus ativo ou síndrome antifosfolipídio catastrófica pode ser um desafio particular. No geral, a ciclofosfamida é associada ao tratamento com corticosteroides em altas doses no contexto de surto grave, embora o micofenolato mofetil venha sendo cada vez mais indicado em situações em que o médico ou o paciente querem evitar as toxicidades potenciais associadas à ciclofosfamida.[A3,A4] Estudos randomizados controlados investigaram opções para manter a melhoria nos pacientes que respondem ao tratamento de indução no contexto de um surto de nefrite lúpica, com os dados atuais favorecendo o micofenolato mofetil sobre a azatioprina.[A5,A6] Um agente biológico, o belimumabe, um anticorpo monoclonal reativo com o BLyS, foi aprovado pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento do LES positivo para autoanticorpo ativo em conjunto com tratamentos-padrão, mas o belimumabe não foi ainda testado em pacientes com nefrite lúpica ou outras manifestações graves de lúpus. Os agentes usados no manejo do lúpus são revisados a seguir.

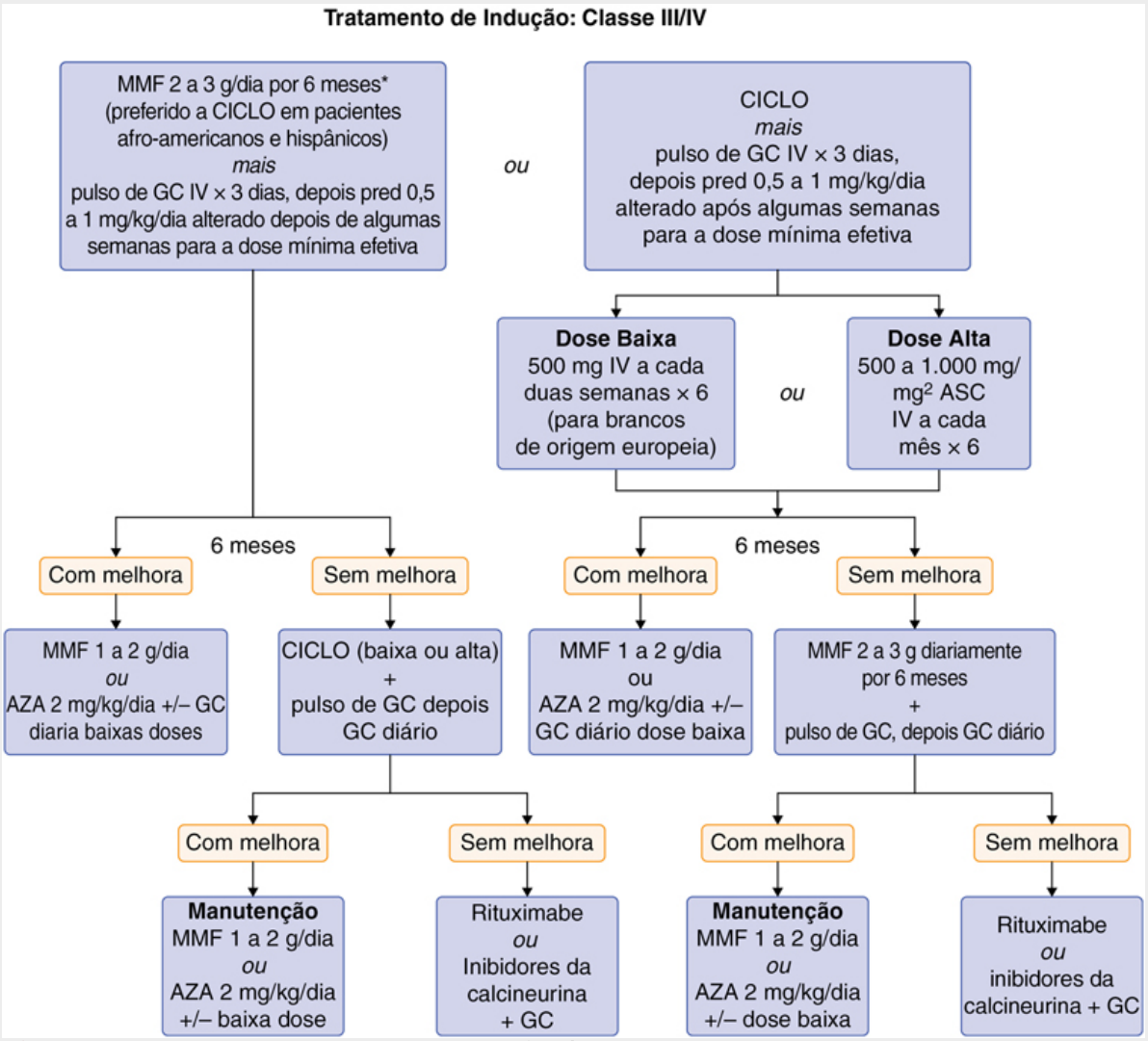

FIGURA 266-4 **Algoritmo para tratamento de indução para a nefrite lúpica.**
Diretrizes desenvolvidas pelo painel de força-tarefa do American College of Rheumatology para o manejo da nefrite lúpica classe III/IV. Ver referência 15 para diretrizes para o manejo da nefrite lúpica classe III/IV com crescentes e nefrite lúpica membranosa classe V sem alterações proliferativas e proteinúria nefrótica. O painel de força-tarefa sugere o MMF em vez da CICLO em pacientes que desejam preservar a fertilidade. ASC = área de superfície corporal; AZA = azatioprina; CICLO = ciclofosfamida; GC = glicocorticoide; IV = intravenoso; MMF = micofenolato mofetil; pred = prednisolona. (De Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*.2012;64:797-808.)

Agentes Imunossupressores

Agentes Alquilantes

Aproximadamente 33% dos pacientes com lúpus recebem alguma tratamento citotóxico durante a evolução da sua doença. A ciclofosfamida é o fármaco citotóxico mais estudado e confiável para o tratamento de manifestações graves do lúpus, especialmente a nefrite lúpica e as manifestações do sistema nervoso central. Estudos realizados no National Institutes of Health na década de 1980 determinaram as recomendações padronizadas do uso eintravenoso de ciclofosfamida, 0,5 a 1 g/m^2 da área de superfície corporal, mensalmente por 6 meses, seguido por doses trimestrais por 2 anos. A ciclofosfamida é geralmente administrada junto com a prednisona oral, cujas doses são gradativamente reduzidas e, por vezes, em associação com pulsos de metilprednisolona. Embora esse regime seja frequentemente eficaz para o controle da GN, não se demonstrou um aumento global na sobrevida dos pacientes, e a ciclofosfamida está associada à maior toxicidade, que inclui citopenias, infecção, insuficiência gonadal e malignidades. Estudos clínicos recentes sugerem esquemas imunossupressores modificados, como a indução com ciclofosfamida por 6 meses seguida da manutenção com fármacos imunossupressores menos tóxicos, como azatioprina ou, melhor ainda, micofenolato mofetil (MMF). A ciclofosfamida é contraindicada para mulheres grávidas.

Inibidores da Síntese de Purinas

A azatioprina tem sido utilizada no tratamento da nefrite lúpica e como medicamento poupador de corticosteroides no LES há muitos anos. A azatioprina inibe a síntese de DNA e inibe as principais vias de sinalização nos linfócitos T. A azatioprina é comumente administrada na dose oral de 2 a 3 mg/kg/dia. A toxicidade da azatioprina é principalmente dirigida à medula óssea, acarretando citopenias, assim como ao fígado, levando a alterações de transaminases. Seu uso é raramente associado ao linfoma não Hodgkin (Cap. 185). Pode ser usada com segurança em mulheres grávidas.

O MMF é um inibidor que se liga à isoforma da inosina monofosfato desidrogenase que está envolvido na síntese de purinas em linfócitos ativados. É bem documentada a sua utilidade na inibição da rejeição a aloenxertos. Ensaios clínicos recentes compararam o MMF à ciclofosfamida intravenosa no tratamento de indução da nefrite lúpica, e os resultados indicaram uma eficácia do MMF tão boa ou melhor que a da ciclofosfamida em pacientes com GN membranoproliferativa ou membranosa.[A7] Em um ensaio randomizado, o MMF (1 g duas vezes por dia) foi mais efetivo do que a azatioprina para o tratamento de manutenção da nefrite lúpica, com taxas de falha de tratamento reduzidas de 32% para 16%.[A8]

Metotrexato

O metotrexato é um antagonista do ácido fólico comumente usado na artrite reumatoide. Um ensaio duplo-cego, randomizado e placebo-controlado de metotrexato oral (15 a 25 mg/semana por 6 meses) no LES demonstrou controle da doença, permitindo a redução da dose de prednisona. As manifestações clínicas que mais responderam foram as cutâneas e as articulares.

Tratamentos Auxiliares e Outros Tratamentos

Gamaglobulina Intravenosa

Embora ensaios controlados de gamaglobulina intravenosa não estejam disponíveis, alguns relatos de casos e a experiência clínica indicam que a administração do *pool* de IgG pode ser eficaz no controle da atividade em doença refratária a outros tratamentos. Um esquema consiste na administração da dose de 2 g/kg

fracionada em 3 a 5 dias. Vários mecanismos são propostos para esse tratamento, incluindo o bloqueio dos receptores Fc, a modulação da função dos linfócitos pelos receptores Fc, o aumento do catabolismo de imunoglobulinas patogênicas e as ações do anticorpo anti-idiótipo, que é um componente da IgG administrada.

Plasmaférese

A remoção de anticorpos patogênicos e de imunocomplexos é o objetivo principal da plasmaférese, porém ainda são poucos os dados que suportam a utilidade desse tratamento. Apesar disso, a plasmaférese pode ser de utilidade nos pacientes com lúpus que apresentam complicações com risco de morte e cujas manifestações são claramente atribuídas a autoanticorpos patogênicos. Em particular, a plasmaférese pode ser efetiva nos casos da púrpura trombocitopênica trombótica associada ao LES (Cap. 172).

Tratamentos Biológicos

Terapias biológicas (Cap. 36) estão sendo pesquisadas em ensaios clínicos, mas apenas um agente se mostrou bem-sucedido em estudos fase III. O belimumabe, um anticorpo monoclonal, bloqueia sobrevida da célula B e a sua diferenciação. Em dose de 1 ou 10 mg/kg intravenosa nos dias 1 e 28, e posteriormente a cada 28 dias durante 48 semanas, o belimumabe mostrou redução na atividade da doença tanto por medidas validadas quanto na avaliação global do médico, além de diminuição dos níveis de autoanticorpos.[A9] Em um segundo estudo, o belimumabe na dose de 10 mg/kg administrada via intravenosa nos dias 0, 14 e 28 e depois a cada 28 dias, pelo regime atualmente recomendado, por 72 semanas, associado ao tratamento-padrão, melhorou significativamente a taxa de resposta, a atividade da doença e surtos graves, e foi geralmente bem tolerado no LES.[A10] As situações clínicas que são mais apropriadas para o uso de belimumabe, que foi recentemente aprovado pelo FDA, serão determinadas no futuro por ensaios clínicos e experiência clínica. Agentes adicionais ainda sob investigação têm como alvos a ativação das células T, células B e citocinas.[17] O rituximabe, um anticorpo monoclonal específico para o CD20 da superfície da célula B, está aprovado para uso em linfomas de células B e tem sido usado em alguns pacientes com LES que são pouco responsivos aos outros tratamentos. O rituximabe depleta as células B por meses e pode limitar a ativação das células T por eliminar as células B ativadas que podem servir como células apresentadoras de antígenos. Entretanto, ensaios clínicos controlados de rituximabe no lúpus não mostraram eficácia. Em um ensaio de fase III randomizado duplo-cego, controlado por placebo, em pacientes com nefrite lúpica proliferativa, o tratamento com rituximabe levou a mais respondedores e maiores reduções nos níveis de anti-dsDNA e C3/C4, mas não melhorou os resultados clínicos após 1 ano de tratamento.[A11]Outros agentes que bloqueiam a diferenciação de células B e a sua sobrevida ou que possuem como alvo moléculas de superfície de células B estão em estudo. Alvos das células T incluem o CD28 e o coestimulador indutível (ICOS), uma molécula de superfície das células T da mesma família do CD28 e CTLA4. O bloqueio da ativação das células T por CTLA4-Ig, um inibidor solúvel da ligação do CD28, ou a inibição da interação de ligantes de ICOS-ICOS podem inibir a diferenciação de linfócitos B no centro germinativo. Os anticorpos monoclonais específicos para a maior parte das isoformas do IFN-α estão em estudo e representam uma abordagem racional, considerando o forte papel genético e imunológico do interferon tipo I em muitos pacientes com LES.[18] A IL-6 e o IFN-γ representam citocinas-alvo adicionais sob estudo.

Tratamentos Adjuvantes

Além de controlar a autoimunidade e inflamação no LES, é essencial controlar a hipertensão de forma adequada quando esta ocorre. Nos pacientes com nefrite lúpica, o tratamento com um inibidor da angiotensina ou um bloqueador do receptor da angiotensina reduz a pressão intraglomerular, reduzindo, assim, a proteinúria. Em pacientes com uma história de trombose associada a anticorpos antifosfolipídio, está recomendada a varfarina em longo prazo. O uso potencial de estatinas no lúpus é de interesse porque esses agentes têm efeitos anti-inflamatórios e diminuidores de lipídios, mas as estatinas não mostraram ainda ser eficazes no controle da atividade da doença em estudos controlados. O papel da suplementação com vitamina D no lúpus está em estudo.

Direções Futuras

Recentes avanços na imunologia básica associados à detalhada caracterização molecular e clínica de populações de pacientes com LES despertam a atenção para o papel de fatores coadjuvantes no desencadeamento da ativação da resposta imune inata por receptores TLRs. Ainda não são conhecidos os principais desencadeadores dessa resposta, mas uma profusão de dados corrobora a produção do interferon tipo I como uma importante consequência da ativação imune que tem impacto sobre muitos aspectos da função dos linfócitos, incluindo a indução de respostas imunes específicas de autoantígenos. Além dos tratamentos biológicos dirigidos contra linfócitos T e B atualmente em andamento, existe a possibilidade futura de serem elaborados tratamentos que possam inibir a ativação dos receptores TLRs, reduzindo os componentes de sinalização dos TLRs, sensores citoplasmáticos de ácidos nucleicos estimuladores ou mesmo o próprio interferon tipo I. O reconhecimento de que o sistema complemento contribui de modo essencial para a inflamação desencadeada por anticorpos antifosfolipídios, assim como pelos imunocomplexos, proporciona outros alvos que poderiam ser inibidos pelo tratamento, diminuindo os danos teciduais. A continuidade da investigação dos fatores genéticos e ambientais que contribuem para a suscetibilidade à doença pode permitir a identificação dos indivíduos de risco para LES e elucidar os estímulos básicos que levam à autoimunidade. A identificação de marcadores biológicos que refletem ou até mesmo preveem exacerbações da doença pode proporcionar um melhor manuseio terapêutico de pacientes com lúpus.

Prognóstico

Embora a sobrevida dos pacientes com diagnóstico de LES tenha aumentado, o lúpus continua sendo uma doença potencialmente fatal. O LES apresenta um padrão bimodal de mortalidade, em que os óbitos no primeiro ano são atribuíveis à atividade de doença e a infecções, e a mortalidade tardia é atribuída à doença cardiovascular aterosclerótica. Estudos recentes estimam uma taxa de sobrevida em 5 anos superior a 90%, em que a melhora no tratamento clínico provavelmente contribuiu para melhor evolução, em contraste com estudos anteriores, em que as taxas de sobrevida em 10 anos eram de 85%. Entretanto, após o diagnóstico de LES, é raro se observar uma remissão prolongada. De um total de 702 pacientes registrados na clínica de lúpus de um grupo no Canadá, apenas 6,5% tiveram remissão completa (escore de 0 no *SLE Disease Activity Index*) e somente 1,7% teve remissão mantida por pelo menos 5 anos sem nenhum tratamento. A presença de qualquer dano permanente a órgãos no primeiro ano após o diagnóstico de LES está associada a uma menor sobrevida em 10 anos (75% *versus* 95% daqueles sem danos permanentes a órgãos). Com relação à evolução renal, um nível elevado de creatinina sérica por ocasião do diagnóstico está relacionado a uma pior evolução final.

Recentes estudos de populações minoritárias nos Estados Unidos demonstraram que os fatores preditores de maior atividade inflamatória da doença incluem as etnias hispânica e afro-americana, ausência de seguro de saúde e apoio social deficiente. A raça negra e os anticorpos anti-DNA de dupla-hélice também se mostraram preditores de maior atividade, assim como maior atividade prévia da doença.

Dados de um estudo multicêntrico com quase 10.000 pacientes sugerem um maior risco de malignidade hematológica em pacientes com LES, especialmente o linfoma não Hodgkin. Os fatores prognósticos de pior evolução fetal em mães grávidas com lúpus são a doença renal materna e a hipertensão.

Referência de Grau A

A1. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005;353:2550–2558.

A2. Sanchez-Guerrero J, Gonzalez-Perez M, Durand-Carbajal M, et al. Menopause hormonal therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3070–3079.

A3. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Crus D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:61–64.

A4. Arends S, Grootscholten C, Derksen RH, et al. Dutch Working Party on systemic lupus erythematosus. Long-term follow-up of a randomised controlled trial of azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:966–973.

A5. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. MAINTAIN Nephritis Trial Group. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2083–2089.

A6. Feng L, Deng J, Huo DM, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: a meta-analysis. *Nephrology (Carlton).* 2013;18:104–110.

A7. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1103–1112.

A8. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2011;365:1886–1895.

A9. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:721–731.

A10. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3918–3930.

A11. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1215–1226.

Referências Gerais

1. Rullo OJ, Tsao BP. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(suppl 2):ii56–ii61.
2. Crow MK. Type I interferon in the pathogenesis of lupus. *J Immunol*. 2014;192:5459–5468.
3. Crow MK. Advances in understanding the role of type I interferons in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:467–474.
4. Lee-Kirsch MA, Wolf C, Gunther C. Aicardi-Goutieres syndrome: a model disease for systemic autoimmunity. *Clin Exp Immunol*. 2014;175:17–24.
5. Somers EC, Richardson BC. Environmental exposures, epigenetic changes and the risk of lupus. *Lupus*. 2014;23:568–576.
6. Koh YT, Scatizzi JC, Gahan JD, et al. Role of nucleic acid-sensing TLRs in diverse autoantibody specificities and anti-nuclear antibody-producing B cells. *J Immunol*. 2013;190:4982–4990.
7. Gonzalez-Navajas JM, Lee MJ, David M, et al. Immunomodulatory functions of type I interferons. *Nat Rev Immunol*. 2012;12:125–135.
8. Somers EC, Zhao W, Lewis EE, et al. Type I interferons are associated with subclinical markers of cardiovascular disease in a cohort of systemic lupus erythematosus patients. *PLoS ONE*. 2012;7:e37000.
9. Skaggs BJ, Hahn BH, McMahon M. Accelerated atherosclerosis in patients with SLE–mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:214–223.
10. Peart E, Clowse ME. Systemic lupus erythematosus and pregnancy outcomes: an update and review of the literature. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:118–123.
11. Izmirly PM, Buyon JP, Saxena A. Neonatal lupus: advances in understanding pathogenesis and identifying treatments of cardiac disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24:466–472.
12. Sciascia S, Khamashta MA, D'Cruz DP. Targeted therapy in antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:269–275.
13. Nayer A, Ortega LM. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a clinical review. *J Nephropathol*. 2014;3:9–17.
14. Sacre KL, Criswell A, McCune JM. Hydroxychloroquine is associated with impaired interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha production by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R155.
15. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:797–808.
16. Lisnevskaia L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2014;384:1878–1888.
17. Stohl W. Future prospects in biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:705–720.
18. Kirou KA, Gkrouzman E. Anti-interferon alpha treatment in SLE. *Clin Immunol*. 2013;148:303–312.

No Brasil

O principal estudo que objetivou determinar a incidência de lúpus eritematoso sistêmico no Brasil foi realizado em uma comunidade urbana na cidade de Natal, Rio Grande do Norte. A incidência calculada foi de 8,7 casos/100.000/ano (95% CI 6,3-11,7). No total de casos 38 eram do sexo feminino, com taxa de 14,1/100.000/ano (95% CI 10.0-19,3), e cinco do sexo masculino, com taxa de 2,2 casos/100.000/ano (95% CI 0.7-5,2). A média de idade dos casos novos foi de 31,8 anos (95% CI 27.8-35,8), sendo de 31,4 e de 35,0 anos para mulheres e homens, respectivamente. Este trabalho sugere que existe maior incidência em regiões tropicais.

As características clínicas e laboratoriais dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico no Brasil são semelhantes às dos demais países da América Latina, conforme estudo epidemiológico do Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL), e existe maior incidência das manifestações cutâneas e articulares. Maior prevalência de baixo nível socioeconômico e de menor grau de escolaridade é identificada em todas as populações latino-americanas estudadas.

O Comitê de Lúpus da Sociedade Brasileira de Reumatologia revisou o Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico, que fornece uma ampla atualização da terapêutica de todas as manifestações clínicas da doença, bem como dados nacionais de relevância. Considerando os aspectos climáticos de nosso país e sabendo que a radiação ultravioleta B é responsável pela fotossensibilidade desencadeante das lesões cutâneas da doença, protetores solares com fator de proteção solar (FPS) de no mínimo 15 devem ser utilizados em quantidade generosa pela manhã e reaplicados mais de uma vez ao dia.

O Consenso ressalta também que o tratamento medicamentoso deve ser individualizado para cada paciente e depende dos órgãos/sistemas acometidos, bem como da gravidade destes. Frente aos múltiplos comprometimentos, o tratamento deverá ser orientado para aquele de maior gravidade.

Recomenda-se que os glicocorticoides devam ser utilizados na menor dose efetiva para o controle da atividade inflamatória da doença, com redução gradual de sua dose assim que possível, devido aos vários efeitos colaterais. Independentemente do tipo de manifestação, o uso contínuo de antimaláricos, preferencialmente do sulfato de hidroxicloroquina, é indicado com a finalidade de reduzir a atividade da doença e tentar poupar o uso de corticoides. O difosfato de cloroquina, que é disponível em vários estados do país, também se mostrou efetivo no controle da atividade inflamatória da doença. Além disso, a manutenção desse medicamento promove melhora das alterações do perfil lipídico decorrentes da doença e da corticoterapia.

A suplementação da vitamina D deve ser considerada nos pacientes, uma vez que um déficit pode ocorrer após fotoproteção e também com o uso de antimaláricos, sendo este ainda maior quando da presença de quadros renais.

A atividade física regular visando à melhora do condicionamento físico deve ser estimulada, pois reduz o risco cardiovascular e promove melhora da fadiga e da qualidade de vida. Medidas para um controle rigoroso dos fatores de risco para aterosclerose, como diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade, devem ser instituídas e merecerem atenção especial na abordagem dos pacientes.

Bibliografia

Borba EF, et al. Mechanisms of dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus. *Clinical Developments in Immunology*. 2006;13:203–208.

Borba EF, et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2008;48:196–207.

Pons-Estel BA, et al. Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:1–17.

Klumb EM. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2015;55:1–21.

Esclerose sistêmica (esclerodermia)

John Varga

Definição

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune crônica do tecido conjuntivo de causa desconhecida. Embora as mulheres de meia-idade sejam as mais frequentemente afetadas, a ES pode ocorrer em qualquer idade e está associada com morbidade significativa e mortalidade aumentada. A doença apresenta acentuada heterogeneidade clínica, tem manifestações clínicas extremamente variáveis e muitas vezes segue um curso progressivo.[1] O alvo da ES é o espessamento e endurecimento da pele (esclerodermia), mas, na maior parte dos pacientes, os pulmões, o trato gastrointestinal (GI), os rins e o coração estão também afetados. Nos seus estágios iniciais, a ES está associada com inflamação e autoimunidade proeminentes e alteração da função microvascular. Ao longo do tempo, alterações estruturais progressivas nos pequenos vasos sanguíneos e fibrose em múltiplos órgãos causam insuficiência de órgão. Embora não exista tratamento modificador da doença aprovada para a ES, as estratégias de tratamento atuais conseguem controlar os sintomas, atrasar a progressão da doença, melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevida. A presença de esclerodermia (pele endurecida) distingue a ES de outras doenças autoimunes e reumatológicas, mas a indução cutânea também ocorre de forma proeminente em formas localizadas de esclerodermia e em múltiplas condições não relacionadas (Tabela 267-1).

Tabela 267-1

Condições com espessamento de pele esclerodermia-símile

Esclerose sistêmica (ES)
ES cutânea limitada
ES cutânea difusa
Esclerodermia localizada
Morfeia (placas, gutata, generalizada)
Morfeia pan-esclerótica
Esclerodermia linear em "golpe de sabre"
Escleredema e escleredema diabético
Escleromixedema (mucinose papular)
Síndrome fibrosante nefrogênica (fibrose sistêmica nefrogênica)
Doença do enxerto-*versus*-hospedeiro crônica
Fascite difusa com eosinofilia (doença de Shulman, fascite eosinofílica)
Síndrome de eosinofilia-mialgia
Condições ES-símile induzidas quimicamente
• Doença induzida por cloreto de vinil, outros solventes
• Fibrose cutânea induzida por pentazocina
• Outros fármacos
Síndrome paraneoplásica

Classificação

Esclerose Sistêmica

A ES é clinicamente classificada em dois subgrupos: ES cutânea difusa (EScd) e ES cutânea limitada (EScl), definidas pelo padrão de envolvimento da pele e manifestações clínicas e laboratoriais distintas e história natural (Tabela 267-2). Na EScl, o envolvimento cutâneo está restrito aos dedos das mãos, dos pés, extremidades distais e face; as extremidades proximais e o tronco estão poupados. A ES cutânea difusa é caracterizada por envolvimento da pele proximal nos cotovelos e joelhos, incluindo o tronco, juntamente com as extremidades distais. Em pacientes com EScl, o fenômeno de Raynaud com frequência precede outras manifestações de doença. Ao contrário da EScl, a EScd é em geral rapidamente progressiva e pode ser complicada por fibrose pulmonar precoce, hipertensão acelerada e insuficiência renal aguda. A constelação de calcinose cutânea, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia (esclerodermia dos dedos) e telangiectasia em um subgrupo de pacientes com EScl é chamada de *síndrome CREST*. Os pacientes com CREST geralmente têm um curso indolente, com prognóstico relativamente bom. O fenômeno de Raynaud e outros achados clínicos e laboratoriais de ES na ausência de espessamento óbvio da pele caracterizam o quadro de ES sem esclerodermia.

Tabela 267-2

Classificação da esclerose sistêmica

CARACTERÍSTICAS	ESCLEROSE SISTÊMICA CUTÂNEA LIMITADA	ESCLEROSE SISTÊMICA CUTÂNEA DIFUSA
Espessamento da pele	Limitada aos dedos das mãos, distal aos cotovelos, face; progressão lenta	Difusa: dedos, extremidades, face, tronco; progressão rápida; atritos tendíneos
Fenômeno de Raynaud	Precede o envolvimento da pele; muitas vezes grave; associado a isquemia crítica	O início é coincidente com o envolvimento cutâneo ou subsequente a este
Fibrose pulmonar	Ocasional, moderadamente grave	Frequente, precoce, pode ser progressiva e grave
Hipertensão pulmonar arterial	Frequente, tardia, pode ser isolada	Ocasional, comumente em associação com fibrose pulmonar
Crise renal esclerodérmica	Muito rara	Ocorre em até 15%; precoce
Calcinose cutânea	Frequente, proeminente	Infrequente
Autoanticorpos característicos	Anticentrômero	Antitopoisomerase I (Scl-70), anti-RNA polimerase III

Doença Mista do Tecido Conjuntivo

A doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) é uma síndrome de sobreposição descrita pela primeira vez em 1971, que é caracterizada por manifestações de lúpus eritematoso sistêmico (LES), ES e miosite, todas ocorrendo no mesmo paciente. Na fase precoce, a maioria dos pacientes tem fenômeno de Raynaud em associação

comedema das mãos e evidência de doença inflamatória do músculo. Com o passar do tempo, esses pacientes sequencialmente manifestam outras características de doenças do tecido conjuntivo, incluindo pericardite, dismotilidade esofágica, esclerodactilia, neuropatia e hipertensão arterial pulmonar (HAP). Artrite erosiva não ocorre. Por outro lado, alguns pacientes desenvolvem envolvimento renal agudo semelhante a crise renal esclerodérmica. No estágio inicial desse distúrbio, muitas vezes é difícil predizer se o paciente irá evoluir para o desenvolvimento de uma doença do tecido conjuntivo, como ES ou LES, ou será, por fim, diagnosticado com DMTC. Uma característica diagnóstica essencial da DMTC é a presença no soro de autoanticorpos altamente característicos com especificidade contra U1-ribonucleoproteína (U1-RNP). A maioria dos pacientes com DMTC tem títulos muito altos de autoanticorpos anti-U1-RNP (geralmente superior a 1:1.000). Algumas das manifestações da DMTC respondem ao tratamento com corticosteroide. Pacientes com DMTC geralmente apresentam melhor prognóstico do que aqueles com ES.

Esclerodermia Localizada

Esclerodermia localizada refere-se a uma família de condições cutâneas geralmente benignas, que afetam principalmente crianças. Essas condições são caracterizadas por discretas áreas de espessamento cutâneo na ausência do fenômeno de Raynaud ou envolvimento sistêmico. A pele na lesão tem alteração na cor e é endurecida, e histologicamente pode ser indistinguível da ES. A esclerodermia localizada tem múltiplas formas distintas. Quando ocorre como placas únicas ou múltiplas solitárias de indução, é chamada morfeia. Quando essas placas coalescem, a condição é chamada morfeia generalizada. As lesões são geralmente assimétricas na distribuição e poupam os dedos. Alguns indivíduos apresentam espessamento extenso e incapacitante (morfeia pan-esclerótica). O espessamento da pele pode seguir uma distribuição linear, mais comumente nas extremidades inferiores (esclerodermia linear). Em crianças, esclerodermia linear pode ser complicada por retardo de crescimento e contraturas articulares.

Epidemiologia

A ES é uma doença esporádica com uma distribuição mundial. A incidência é de nove a 19 casos por milhão por ano, com uma estimativa de 100.000 casos nos Estados Unidos. Estudos de vários países sugerem que a incidência da ES pode estar aumentando. Assim como outras doenças do tecido conjuntivo, a ES mostra uma predominância feminina, particularmente acentuada na idade reprodutiva. O pico de idade de início é de 30 a 50 anos, tanto para a forma cutânea difusa como para a limitada. Os afro-americanos apresentam uma incidência maior e idade de início mais precoce do que os brancos, e são mais propensos a apresentar a forma cutânea difusa da ES associada a envolvimento pulmonar intersticial e pior prognóstico.

Etiologia e Exposição Ambiental e Ocupacional

Embora a causa da ES seja desconhecida, o início é comumente atribuído a uma interação entre fatores ambientais e suscetibilidade genética. Fatores desencadeantes ambientais suspeitos incluem exposições ocupacionais, dietéticas, médicas e de estilo de vida e, possivelmente, alguns agentes infecciosos. Como alguns autoanticorpos associados à ES apresentam reação cruzada com certos epítopos virais, o mimetismo molecular tem sido proposto como uma possível ligação patogenética entre infecção viral e ES.

Surtos epidêmicos de síndromes ES-símile têm sido associados a exposições tóxicas. O surto da síndrome do óleo tóxico, na década de 1980, afetou mais de 20.000 indivíduos na Espanha. A síndrome era caracterizada por espessamento cutâneo e neuropatia crônicos, e o surto foi associado à ingestão de óleo de colza contaminado usado para cozinhar. Um surto de síndrome de eosinofilia-mialgia (SEM), uma década depois, foi associado à ingestão de suplementos alimentares de L-triptofano utilizados para a insônia, perda de peso e outras indicações. A síndrome era caracterizada por eosinofilia no sangue periférico e mialgia grave na fase aguda, seguida por espessamento cutâneo difuso ES-símile intratável. Nem a síndrome do óleo tóxico nem a SEM estavam associadas a fenômeno de Raynaud ou autoanticorpos específicos relacionados a ES.

Exposições ocupacionais aparentemente associadas à ES incluem sílica (em mineiros), cloreto de polivinil, resinas epóxi e hidrocarbonetos aromáticos, como tolueno e tricloroetileno. Algunsfármacos, incluindo bleomicina, pentazocina, tratamento de reposição hormonal, cocaína e inibidores do apetite, têm sido associados à ES e HAP. Embora estudos anteriores tenham sugerido uma possível associação da ES com implantes mamários, investigações epidemiológicas em larga escala falharam em estabelecer um risco aumentado.

Fatores Genéticos

Uma contribuição genética para a suscetibilidade a ES é indicada pelo fato de que 1,6% dos pacientes tem um parente de primeiro grau com ES, uma taxa de prevalência substancialmente mais alta do que da população geral (0,026). De fato, o histórico familiar é o fator de risco mais forte identificado para ES. Além disso, pacientes com ES mais provavelmente terão familiares de primeiro grau com fenômeno de Raynaud e doença pulmonar intersticial, bem como outras doenças autoimunes, incluindo esclerose múltipla, artrite reumatoide e tireoidite. Estudos de associação ampla de genoma e estudos de genes candidatos na ES identificaram associação com múltiplos *loci* HLA, bem como não HLA, incluindo *STAT4*, *IRF4*, *PTPN22*, *TNIP-1*, *IRAK1*, *CD247* e *BANK1*, cada um dos quais incluem genes envolvidos na regulação imune ou na autoimunidade. Além disso, a maior parte destes alelos de risco associados à ES também está ligada a outras doenças autoimunes, especialmente o LES.

Biopatologia

As diversas manifestações clínicas e patológicas da ES refletem a fisiopatologia subjacente complexa que envolve três processos fundamentais inter-relacionados: autoimunidade e inflamação, lesão vascular e obliteração, fibrose e acúmulo excessivo de matriz em múltiplos tecidos e órgãos (Fig. 267-1).[2] Esta tríade canônica é operativa em maior ou menor extensão em todos os pacientes com ES, e a contribuição relativa variável de cada processo para o fenótipo individual é responsável pela heterogeneidade observada na doença.

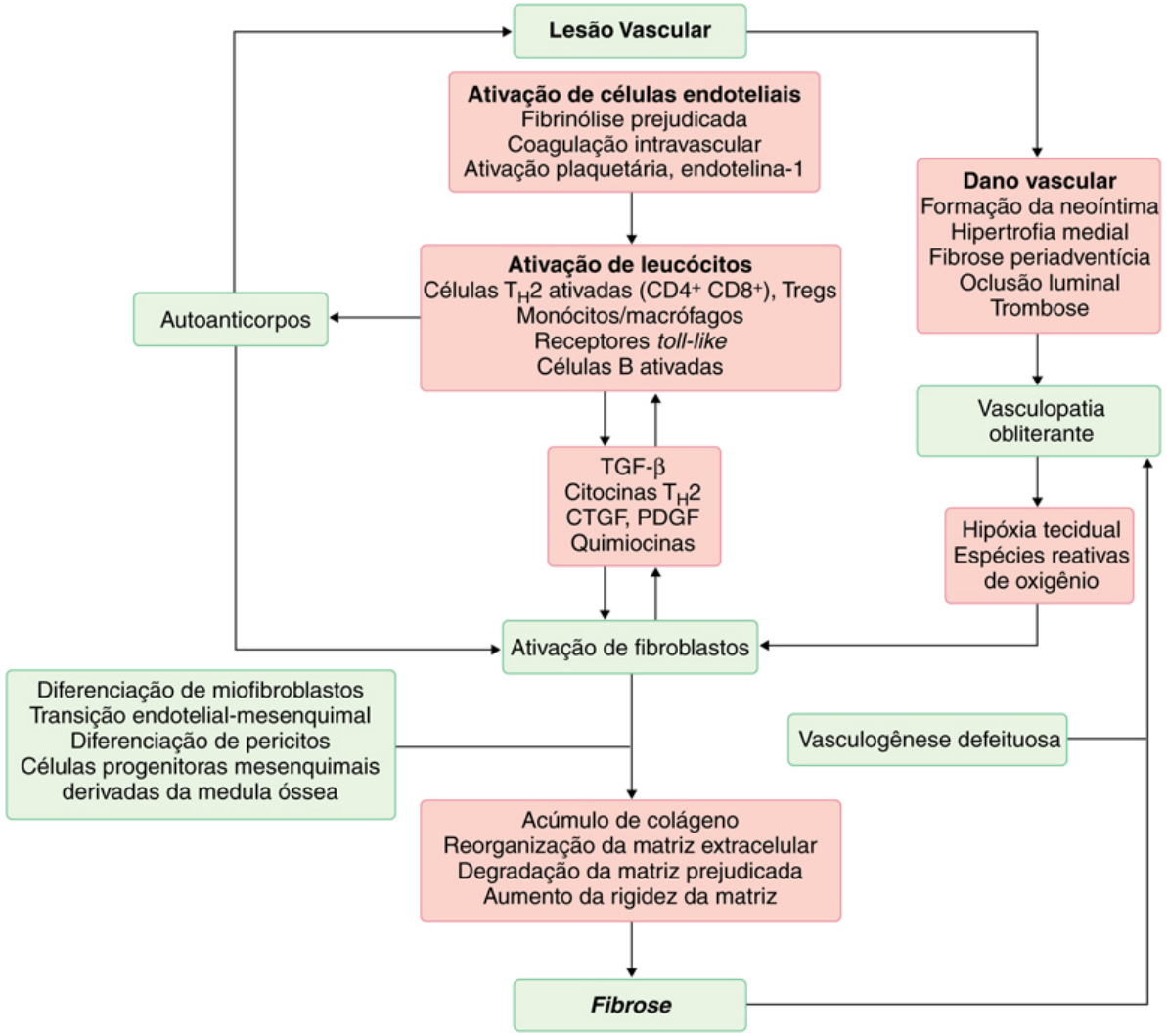

FIGURA 267-1 Tríade patogênica da esclerose sistêmica: vasculopatia, autoimunidade, fibrose.
A lesão endotelial inicial em um indivíduo geneticamente suscetível leva a dano vascular, inflamação e autoimunidade. As respostas inflamatória e imune iniciam a ativação de fibroblastos, resultando em fibrose intratável. Vasculopatia, perda da microvasculatura e fluxo sanguíneo reduzido resultam em isquemia e geração de espécies reativas de oxigênio que contribuem para e agravam ainda mais a fibrose e atrofia tecidual. CTGF = fator de crescimento do tecido conjuntivo; PDGF = fator de crescimento derivado de plaquetas; TGF-β = fator transformador de crescimento-β.

Patologia

A característica patológica distintiva da ES é perda capilar (rarefação) e vasculopatia obliterante coexistindo com fibrose na pele e órgãos internos. Nos primeiros estágios da doença, inflamação perivascular pode ser detectada em múltiplos órgãos antes do aparecimento de fibrose. A lesão vascular é caracterizada por proliferação intimal nas artérias de pequeno e médio calibre, resultando em estreitamento luminal e obliteração.[3] No estágio tardio da ES, a fibrose é proeminente na pele, nos pulmões, no trato gastrointestinal, no coração, nas bainhas dos tendões, no tecido perifascicular que envolve o músculo esquelético e em alguns órgãos endócrinos.[4] Acúmulo de tecido conjuntivo rico em colágenos, fibronectina, proteína oligomérica de matriz de cartilagem (POMC) e proteoglicanas rompe a arquitetura normal, resultando em prejuízo funcional dos órgãos afetados.

Na pele, a deposição de colágeno dérmico causa obliteração dos folículos pilosos, glândulas sudoríparas e outros anexos, bem como invasão da camada adiposa subjacente com aprisionamento de células de gordura. A epiderme é atrófica, e as papilas (*rete pegs)* são apagadas. Em estágios avançados da doença, há uma escassez de endotélio vascular e linfático. Nos pulmões, o interstício e os espaços alveolares são infiltrados com células inflamatórias na doença inicial. Com a progressão, fibrose intersticial e dano vascular, frequentemente coexistindo dentro das mesmas lesões, dominam o quadro patológico. O padrão histológico mais comum na doença pulmonar associada à ES é a pneumonia intersticial não específica (PINE). Espessamento progressivo dos septos alveolares resulta em obliteração dos espaços aéreos, lesões em favo de mel e perda de vasos sanguíneos pulmonares.

O espessamento da íntima das artérias pulmonares (Fig. 267-2) associado à HAP (Cap. 68) é mais bem observado com a marcação de elastina. Essas lesões vasculares assemelham-se mas são distintas da HAP idiopática, mas as lesões plexiformes características desta última são pouco comuns na ES. No trato GI, as alterações patológicas podem ser encontradas em qualquer nível desde a boca até o reto. Fibrose da lâmina própria e submucosa com atrofia das camadas musculares são proeminentes na parte inferior do esôfago, enquanto o músculo estriado no terço superior do esôfago é geralmente poupado (Cap. 138). Substituição da arquitetura normal do intestino leva a distúrbios da atividade peristáltica com refluxo gastroesofágico, dismotilidade, gastroparesia e obstrução do intestino delgado. O refluxo crônico está associado a inflamação esofágica, ulcerações, formação de estenose e metaplasia de Barrett.

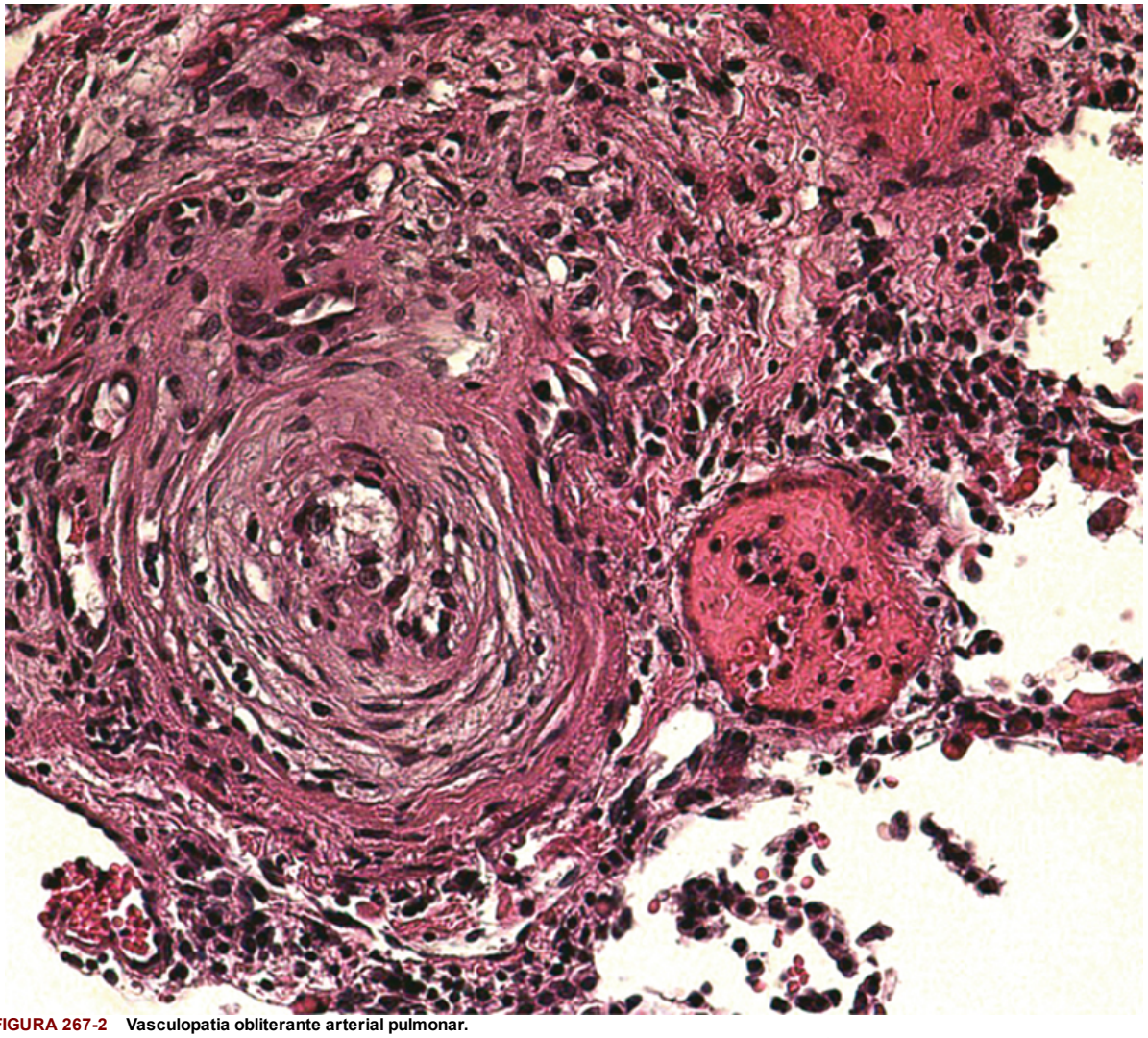

FIGURA 267-2 Vasculopatia obliterante arterial pulmonar.
Notável hiperplasia da íntima e estreitamento do lúmen de uma pequena artéria pulmonar, coexistindo com fibrose pulmonar intersticial, em um paciente com esclerose sistêmica cutânea difusa.

Alterações patológicas do coração são comuns na ES, com envolvimento do miocárdio e pericárdio. As lesões microvasculares características são hipertrofia intimal concêntrica e estreitamento luminal. Necrose em banda de contração refletindo lesão de isquemia-reperfusão do miocárdio é proeminente e pode ser acompanhada por fibrose miocárdica segmentar. Nos rins, lesões não inflamatórias ocorrem nas artérias interlobulares. A crise renal esclerodérmica (Cap. 125) é associada a notáveis mudanças nas pequenas artérias renais com reduplicação da lâmina elástica, acentuada proliferação da íntima e estreitamento concêntrico do lúmen, originando a aparência em casca de cebola, frequentemente acompanhada por trombose e hemólise microangiopática.[5]

Tríade Fisiopatológica: Vasculopatia, Desregulação Imune e Fibrose

Vasculopatia

A lesão vascular é um evento precoce e presumivelmente primário na patogênese da ES. Ela afeta primariamente as artérias e arteríolas de pequeno e médio calibre em múltiplos leitos vasculares e é responsável por complicações clínicas importantes. A lesão vascular endotelial inicial pode ser causada por vírus e outros agentes infecciosos, radicais de oxigênio, fatores citotóxicos circulantes, ativação do complemento ou autoanticorpos. A lesão celular endotelial e a apoptose resultam na produção alterada de moléculas vasodilatadoras (óxido nítrico e prostaciclina) derivadas do endotélio e vasoconstritoras (endotelina 1). A disfunção endotelial causa aumento da permeabilidade vascular associada à ativação das moléculas de adesão e diapedese leucocitária transendotelial, bem como agregação plaquetária, ativação de coagulação intravascular, fibrinólise ineficaz e trombose. Os pequenos vasos sanguíneos mostram hiperplasia da íntima com espessamento e reduplicação da membrana basal. No meio vascular, as células miointimais proliferam, enquanto as camadas da adventícia desenvolvem fibrose; o resultado global é o estreitamento e obliteração progressiva de capilares, arteríolas e mesmo grandes vasos. A alteração do fluxo de sangue resulta em isquemia tecidual ampla, que é um potente estímulo para a fibrinogênese. A isquemia-reperfusão recorrente está associada com a geração de espécies reativas de oxigênio que danificam ainda mais o endotélio. De modo paradoxal, apesar da presença de hipoxia tecidual e por vezes níveis dramaticamente elevados de fatores angiogênicos, a vasculogênese compensatória é alterada devido a produção reduzida, mobilização ou maturação das células progenitoras endoteliais. A combinação de perda global de capilares, vasculopatia obliterante de pequenas e médias artérias e a falha em regenerar os vasos sanguíneos são fatores característicos da ES subjacentes ao fenômeno de Raynaud, úlceras digitais isquêmicas, telangiectasia cutânea, HAP e outras manifestações vasculares importantes.

Fenômeno de Raynaud

A complicação vascular mais precoce e comum da ES, o fenômeno de Raynaud, reflete a regulação térmica anormal do fluxo de sangue e pode preceder outras manifestações de doença em anos.[6] O fenômeno de Raynaud na ES caracteriza-se por alterações do sistema nervoso autonômico e periférico, levando à alteração da produção do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina dos nervos sensoriais aferentes e ao aumento da sensibilidade dos receptores α_2-adrenérgicos nas células musculares lisas vasculares. Ao contrário do fenômeno de Raynaud primário, uma condição comum e relativamente benigna, o fenômeno de Raynaud na ES é geralmente progressivo e complicado por remodelamento vascular, com alterações estruturais irreversíveis que resultam em lesão tecidual.

Inflamação e Autoimunidade

Imunidade Celular

A desregulação imune é uma característica que a ES compartilha com outras doenças autoimunes. Na ES precoce, as células T, B e monócitos-macrófagos ativados acumulam-se em tecidos comprometidos. Estudos recentes empregando perfis transcricionais de genoma indicam que um subgrupo de pacientes com ES demonstra uma forte assinatura gênica inflamatória na sua pele comprometida, com evidência de sinalização ativada inata e imune adaptativa e aumento da expressão de muitas quimiocinas e citocinas inflamatórias.

As células T $CD4^+$ infiltrativas demonstram assinaturas restritas do receptor TcR indicativo da sua expansão oligoclonal em resposta a antígenos desconhecidos. Além disso, essas células T mostram polarização T_H2 com secreção de interleucina (IL)-4, IL-13 e IL-12, e baixos níveis de interferon (IFN)-γ. As citocinas T_H2 induzem o TGF-β e promovem a síntese de colágeno e outras moléculas da matriz extracelular. Níveis aumentados de IL-17 detectados no soro sugerem um papel para as células T_H17 na ES. A frequência das células T reguladoras circulantes é elevada, mas a sua função imunossupressora parece ser defeituosa. As células dendríticas mieloides mostram secreção anormalmente elevada de citocinas e quimiocinas inflamatórias como a CXCL.[7] Além disso, em resposta à linfopoietina estromal tímica (TSLP, do inglês, *thymic stromal lymphopoietin*), que está elevada na ES, as células dendríticas contribuem para a persistência da resposta imune pró-fibrótica T_H2 polarizada. Os macrófagos mostram evidência de ativação alternativa associada com fibrogênese patológica. Na ES as respostas imunes inatas aberrantes nas células dendríticas e fibroblastos teciduais podem ser desencadeadas por ácidos nucleicos associados a lesões e macromoléculas da matriz. Essas respostas são mediadas através de receptores *toll-like* (TLRs) e provavelmente contribuem para a autoimunidade e fibrose progressiva.[8] A expressão elevada dos genes regulados pelo interferon (assinatura IFN) na ES é consistente com a ativação imune inata e pode contribuir para a lesão vascular.

Autoanticorpos e Células B

Embora os autoanticorpos circulantes tenham utilidade clínica bem estabelecida na ES como marcadores diagnósticos e prognósticos, seu papel na patogênese e lesão tecidual permanece especulativo. Além dos anticorpos antinucleares (ANAs) que são detectados virtualmente em todos os pacientes com ES, ocorre uma série de autoanticorpos altamente específicos da doença e mutuamente exclusivos (Tabela 267-3). A maior parte dos autoanticorpos específicos é dirigida contra proteínas intracelulares, como a topoisomerase I, centrômero, e RNA polimerases I e III. Estudos recentes identificaram autoanticorpos na ES que são dirigidos contra epítopos celulares endoteliais ou neurônios mioentéricos, ou que reconhecem receptores de superfície celular (receptor do fator de crescimento derivado das plaquetas [PDGFR, do inglês, *platelet-derived growth factor receptor*], receptor da angiotensina II e receptor muscarínico da 3-acetilcolina), e parecem contribuir diretamente para a lesão vascular, atrofia da parede intestinal e dismotilidade, ou fibrose tecidual. As células B são implicadas na mediação dos componentes autoimunes e fibróticos da ES. Além do seu papel na produção de anticorpos, as células B também apresentam antígenos, produzem IL-6 e outras citocinas pró-fibróticas, e modulam a função das células T e células dendríticas. O perfil de expressão gênica nas biópsias cutâneas da ES identificou assinaturas de expressão de RNA mensageiro características da ativação de células B.

Tabela 267-3

Autoanticorpos característicos na esclerose sistêmica

AUTOANTICORPO (FREQUÊNCIA NA ES)	SUBTIPO DE ESCLEROSE SISTÊMICA	ASSOCIAÇÃO CLÍNICA
Topoisomerase-I (10% a 40%)	Cutânea difusa (menos comumente limitada)	Atrito tendíneo, DIP, envolvimento cardíaco, crise renal esclerodérmica, HAP isolada pouco frequente
Centrômero (15% a 40%)	Cutânea limitada	Isquemia digital, calcinose da pele, HAP isolada, CBP; raramente DIP grave e crise renal esclerodérmica
RNA polimerase III (4% a 25%)	Cutânea difusa	Envolvimento extenso da pele; atrito tendíneo, crise renal esclerodérmica; aumento do risco de câncer
U3-RNP/fibrilarina (1% a 5%)	Cutânea difusa	HAP, DIP, miosite
Th/To (1% a 7%)	Cutânea limitada	DIP, HAP isolada
PM/Scl (0% a 6%)	Cutânea limitada	Calcinose, miosite, artrite
U1-RNP (5% a 35%)	DMTC	HAP grave, miosite

CBP = cirrose biliar primária; DIP = doença intersticial pulmonar; DMTC = doença mista do tecido conjuntivo; HAP = hipertensão arterial pulmonar.

Fibrose

A fibrose da pele e múltiplos órgãos internos é a característica que distingue a ES. Em geral é progressiva e acredita-se que seja uma consequência de inflamação e lesão vascular. A fibrose caracteriza-se por reposição da arquitetura normal do tecido com uma matriz extracelular rica em colágeno que é secretada por fibroblastos e miofibroblastos.[9] Sob condições fisiológicas, essas células mesenquimatosas são submetidas à ativação controlada desencadeada por TGF-β, IL-6, PDGF, hipoxia, radicais de oxigênio e outros fatores. Os fibroblastos proliferam-se, migram, sintetizam e secretam colágenos e matriz extracelular, e transdiferenciam-se em miofibroblastos contráteis, permitindo que estes reparem a lesão tecidual com regeneração completa. Quando esse programa de cicatrização da ferida altamente regulado se torna sustentado e amplificado, segue-se formação de tecido cicatricial excessiva, levando a fibrose intratável.

Células Efetoras na Fibrose

Os miofibroblastos são células mesenquimatosas com propriedades contráteis, como células musculares lisas e biossintéticas. Os miofibroblastos surgem transitoriamente nas feridas, onde contribuem para a cicatrização através da produção de colágeno e TGF-β e contração da matriz extracelular circundante. Na ES, os miofibroblastos ativados acumulam-se no tecido lesional e permanecem ali devido a uma de três vias: (1) ativação *in situ* de fibroblastos quiescentes residentes, (2) através de transdiferenciação de células epiteliais lesadas, células endoteliais ou pericitos, ou (3) por migração e diferenciação terminal de células progenitoras mesenquimatosas derivadas da medula óssea.

Manifestações clínicas

Visão Geral

Múltiplos órgãos estão afetados na ES, mas a frequência, o tempo e a gravidade do seu envolvimento mostram variabilidade substancial de paciente para paciente. Os pacientes com EScd caracteristicamente desenvolvem espessamento cutâneo extenso associado ao envolvimento de órgãos internos progressivo e precoce. Ao contrário disso, os pacientes com EScl frequentemente apresentam fenômeno de Raynaud prolongado, alterações cutâneas limitadas às extremidades distais e à face, e progressão indolente de doença orgânica interna. No entanto, os pacientes com ES muitas vezes desafiam a subclassificação fácil, ou mostram uma sobreposição das características típicas da ES coexistentes com evidência clínica e laboratorial de outra doença autoimune, como polimiosite, síndrome de Sjögren, poliartrite ou LES.

Modelos Animais da Doença

Embora nenhum modelo animal único recapitule completamente a biopatologia tripartite imunovascular-fibrótica da esclerodermia, certos ratos e camundongos geneticamente modificados submetidos a tratamentos químicos ou imunológicos apresentam características particulares da doença e são úteis na investigação da patogênese e tratamento. Camundongos *tight skin* (Tsk1) desenvolvem espontaneamente endurecimento difuso da pele e fibrose, com espessamento proeminente da hipoderme. O fenótipo Tsk1 é causado por uma mutação de duplicação no gene da fibrilina-1, um componente das microfibrilas extracelulares. As microfibrilas proporcionam uma estrutura para fibras de elastina, mas também controlam o armazenamento e a atividade do fator transformador de crescimento (TGF, do inglês, *transforming growth factor*)-β e outras moléculas reguladoras. As mutações no gene da fibrilina-1 também estão na base da síndrome de Marfan. Podem ser induzidas alterações cutâneas semelhantes à esclerodermia e fibrose de órgãos em camundongos por injeção subcutânea de bleomicina, TGF-β, angiotensina II ou HOCl, ou por transplante de células de medula óssea ou baço incompatíveis com HLA. Cada vez mais, modificações genéticas direcionadas tais como deleção ou transgênese são utilizadas para criar novos modelos animais na dissecação das vias moleculares e celulares na fibrose e para a descoberta e avaliação pré-clínica de novas terapias. Por exemplo, camundongos transgênicos com sinalizador TGF-β, fator de crescimento do tecido conjuntivo [CTGF, do inglês, *connective tissue growth factor*], fator de crescimento derivado de plaquetas [PDGF, do inglês, *platelet-derived growth factor*], Fra-2 ou Wnt10 constitucional desenvolvem espontaneamente alterações esclerodérmicas em múltiplos órgãos e servem como valiosas ferramentas experimentais.

Apresentação Clínica Inicial

Esclerose Sistêmica Cutânea Difusa

Pacientes com EScd normalmente apresentam-se com edema de tecidos moles, eritema e prurido, geralmente acompanhados por fadiga, rigidez e mal-estar. Embora artralgia, fraqueza muscular e síndrome do túnel do carpo sejam comuns, o fenômeno de Raynaud pode não estar presente até mais tarde na doença. Em semanas a meses, a fase edematosa inflamatória evolui para uma fase "fibrótica" crônica com espessamento cutâneo acompanhado por hiperpigmentação, perda de pelo e alteração da sudorese. Pulsos, cotovelos, ombros, joelhos e tornozelos ficam rígidos devido a fibrose das estruturas articulares. O avanço das alterações de pele é comumente acompanhado pelo aparecimento de desenvolvimento de órgãos internos que é mais rapidamente progressivo durante os primeiros 4 anos desde o início da doença. O risco de novo envolvimento de órgãos diminui daí em diante.

Esclerose Sistêmica Cutânea Limitada

Na EScl, o diagnóstico geralmente é feito em um estágio mais avançado da doença. Esses pacientes apresentam um histórico de fenômeno de Raynaud de longa duração,algumas vezes complicado por ulcerações isquêmicas na ponta dos dedos. O curso da doença é indolente, com início tardio e progressão lenta de refluxo gastroesofágico, telangiectasias ou calcinose cutânea. As manifestações vasculares da EScl tendem a ser mais pronunciadas em comparação à EScd, e isquemia digital, telangiectasia cutânea e HAP progressiva são manifestações tardias frequentes. Em contraste, a crise renal esclerodérmica é incomum na EScl.

Comprometimento de Órgãos

Pele

O espessamento da pele, a característica que distingue a ES, normalmente começa nos dedos e avança em um padrão centrípeto de distal para proximal nas extremidades. A pele torna-se hiperpigmentada, mas os indivíduos com pele escura podem desenvolver hipopigmentação tipo vitiligo ou alterações em "sal e pimenta", de forma mais proeminente no dorso e peito. A obliteração das glândulas sudoríparas écrinas e glândulas sebáceas resulta na diminuição da sudorese e secreção oleosa, causando pele seca e pruriginosa. A face pode assumir uma aparência característica com nariz em bico, afilamento e retração dos lábios, rugas finas (sulcos radiais) em torno da boca, e ocasionalmente uma fácies em máscara devido à redução da mobilidade das pálpebras, regiões genianas e boca (Fig. 267-3). A diminuição da abertura da boca (microstomia) interfere com a alimentação e higiene oral.

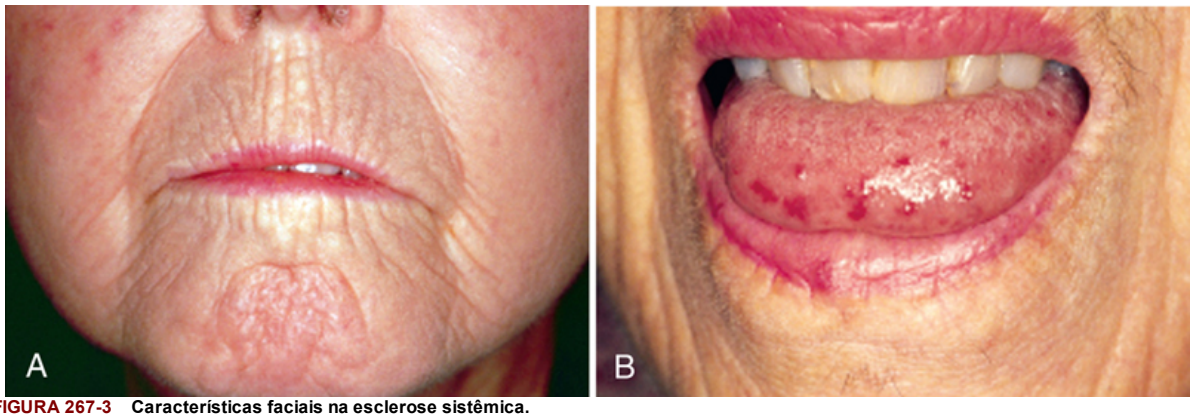

FIGURA 267-3 Características faciais na esclerose sistêmica.
A, Aspecto franzido perioral. Observe as linhas verticais (aspecto franzido) ao redor da boca em uma paciente com esclerose sistêmica cutânea difusa. **B,** Telangiectasias nos lábios e na língua em uma paciente com esclerose sistêmica cutânea limitada de longa duração.

Em pacientes com ES de longo curso, a pele é atrófica e aderente ao tecido subcutâneo. As telangiectasias são proeminentes na face, mãos, lábios e mucosa oral. Elas assemelham-se a lesões cutâneas da telangiectasia hemorrágica hereditária e resultam da dilatação de vênulas pós-capilares na derme superficial. A laceração da pele atrófica leva a ulcerações dolorosas nas superfícies extensoras das articulações interfalangianas, pontas dos dedos e proeminências ósseas, resultando em osteomielite. As ulcerações isquêmicas das pontas dos dedos cicatrizam lentamente e originam as típicas lesões atróficas pontuadas (*pitting scars*) na ponta dos dedos. A perda isquêmica de tecidos moles nas pontas dos dedos está associada com a reabsorção das falanges terminais (acro-osteólise) (Fig. 267-4).

FIGURA 267-4 Complicações vasculares da esclerose sistêmica nos dedos.
A, Alterações microvasculares periungueais. **B,** Infarto digital. Necrose bem demarcada na ponta do dedo em uma paciente com esclerose sistêmica cutânea limitada e associada a fenômeno de Raynaud grave. **C**, Ulceração e lesão atrófica pontuada na ponta do dedo.

Os depósitos de cálcio compostos de cristais de hidroxiapatita de cálcio desenvolvem-se na pele e tecidos moles. Esses depósitos, que variam em dimensões de pequenas lesões puntiformes a grandes massas de conglomerados, podem ser facilmente observados em radiografias simples. Locais frequentes incluem dedos, superfícies extensoras dos antebraços e bursas do olécrano e pré-patelar. Depósitos de cálcio podem ulcerar através da pele sobrejacente, produzindo drenagem de material calcário branco, dor e inflamação local.

Fenômeno de Raynaud

O fenômeno de Raynaud (Cap. 80) é uma vasoconstrição episódica nos dedos que ocorre em praticamente todos os pacientes com ES.[8] Ataques típicos começam com palidez (vasoconstrição), seguida por cianose (isquemia) e eritema (reperfusão), são geralmente desencadeados por exposição ao frio ou estresse emocional. O fenômeno de Raynaud primário, uma condição benigna representando uma resposta fisiológica exagerada ao frio, ocorre em 3% a 5% da população e é mais frequente em mulheres. O fenômeno de Raynaud secundário ocorre na ES, mas também em outras doenças do tecido conjuntivo, em algumas condições hematológicas e endócrinas, em distúrbios ocupacionais e com o uso de β-bloqueadores e fármacos antineoplásicos como a cisplatina e a bleomicina.

Distinguir o fenômeno de Raynaud primário do secundário pode ser um desafio. O fenômeno de Raynaud secundário se desenvolve normalmente em uma idade mais avançada (>30 anos), tende a ser mais grave e frequentemente é complicado por isquemia crítica. Capilaroscopia periungueal permite a visualização de capilares cutâneos sob uma gota de óleo de imersão utilizando um oftalmoscópio. Pacientes com Raynaud primário apresentam capilares periungueais normais que aparecem

como alças capilares paralelas regularmente espaçadas, enquanto na ES os capilares são distorcidos com alças ectasiadas e irregulares, lúmen dilatado e áreas de deleções vasculares.

Envolvimento Gastrointestinal

O envolvimento do trato GI é muito comum na EScl e na EScd e pode ser a manifestação de apresentação da doença. Um quadro patológico de atrofia do músculo liso e vasculopatia obliterante de pequenos vasos com ou sem fibrose é observado ao longo do trato GI, causando alteração da atividade peristáltica e consequentes complicações. Envolvimento intestinal grave e desnutrição estão associados com elevada mortalidade.

Trato Gastrointestinal Superior

As manifestações orofaríngeas da ES incluem xerostomia, redução da abertura da boca, doença periodontal e reabsorção dos côndilos das mandíbulas. O freio da língua pode estar curto. O órgão GI mais frequentemente afetado é o esôfago. O refluxo gastroesofágico está associado com azia, regurgitação e disfagia, mas também pode ser assintomático (Cap. 138). A redução da pressão do esfíncter esofágico inferior resultando em refluxo gastroesofágico com frequência coexiste com o comprometimento do *clearance* esofágico dos conteúdos gástricos devido à diminuição da motilidade dos dois terços distais do esôfago. O atraso do esvaziamento gástrico agrava ainda mais o problema. Na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax, o esôfago está dilatado e mostra ar intraluminal. A endoscopia pode mostrar esofagite erosiva grave em pacientes com sintomas de refluxo mínimos. As estenoses esofágicas e o esôfago de Barret (Cap. 138) podem complicar o refluxo em longo prazo. Os pacientes com ES necessitam de endoscopia periódica com biópsia da mucosa porque o esôfago de Barret está associado a um aumento do risco de adenocarcinoma. Rouquidão e tosse crônica podem ser manifestações extraesofágicas da doença de refluxo gastroesofágico (DRGE). A microaspiração crônica de conteúdo gástrico pode agravar a doença intersticial pulmonar subjacente. Um padrão distinto de doença pulmonar intersticial chamado fibrose centrilobular, associado com dilatação esofágica e refluxo gastroesofágico crônico, é ocasionalmente observado na ES.

Estômago

A gastroparesia contribui para o esvaziamento gástrico retardado com saciedade precoce, distensão abdominal e piora dos sintomas de refluxo. Ectasia vascular gástrica antral (EVGA) se desenvolve em 5% dos pacientes, e é igualmente prevalente na doença cutânea limitada e na difusa. Na endoscopia, dobras longitudinais paralelas na mucosa lembrando as listras de uma melancia são observadas no antro. Os achados histológicos de capilares da mucosa trombosados e dilatados, e displasia fibromuscular da lâmina própria, refletem a vasculopatia difusa dos pequenos vasos da ES. Pacientes com EVGA podem desenvolver sangramento gastrointestinal recorrente e normalmente se apresentar com anemia por deficiência de ferro.

Trato Gastrointestinal Inferior

Comprometimento da motilidade do intestino delgado na ES pode causar diarreia crônica devido a supercrescimento bacteriano. Má absorção de gordura e proteína, deficiência de vitaminas B_{12} e D e desnutrição podem seguir-se e estão associadas com elevada mortalidade. A má absorção é diagnosticada pelo teste respiratório de hidrogênio ou teste com 14C-D-xilose, e a pré-albumina (transtirretina) sérica é útil para monitorar a desnutrição (Cap. 140). Distúrbios da função motora intestinal também podem causar episódios recorrentes de pseudo-obstrução intestinal, com dor abdominal aguda, náuseas e vômitos. A diferenciação entre pseudo-obstrução, que responde aos cuidados de suporte e à suplementação nutricional por via intravenosa, e obstrução intestinal mecânica é um desafio diagnóstico difícil. Envolvimento do cólon e anorretal causando obstipação, prolapso retal e incontinência fecal é frequente e causa grande incômodo ao paciente. Em estágios avançados da ES, saculações colônicas de boca larga podem ocorrer e causar perfuração e sangramento. Um achado radiológico ocasional é pneumatose cistoide intestinal devido a aprisionamento de ar na parede do intestino. Essas lesões podem romper e causar pneumoperitônio. O fígado é raramente afetado na ES. No entanto, cirrose biliar primária associada a anticorpos antimitocôndria pode ocorrer.

Envolvimento Pulmonar

As duas principais formas de envolvimento pulmonar na ES são a doença pulmonar intersticial e a HAP, com muitos pacientes desenvolvendo ambas. Manifestações pulmonares menos frequentes incluem pneumonite por aspiração complicando o refluxo gastroesofágico, hemorragia pulmonar, bronquiolite obliterante, reações pleurais, doença ventilatória restritiva devido a fibrose da parede torácica, pneumotórax espontâneo e toxicidade pulmonar induzida por fármacos. A incidência de câncer de pulmão, particularmente o carcinoma broncoalveolar (Cap. 191), está aumentada.

Doença Pulmonar Intersticial

Doença pulmonar intersticial (Cap. 92) na ES pode permanecer assintomática até estar bastante avançada.[10] Os sintomas mais comuns são dispneia de esforço, fadiga e tolerância ao exercício reduzida. Tosse seca crônica pode estar presente. O exame físico pode revelar estertores em "velcro" nas bases pulmonares. Os testes de função pulmonar (Cap. 85) são um método sensível para a detecção de doença pulmonar intersticial precoce. As anormalidades mais comuns são redução na capacidade vital forçada (CVF) ou na capacidade de difusão por respiração única (DLCO). No entanto, uma redução na DLCO que é significativamente fora de proporção à redução na CVF (razão CVF/DLCO >1,6) sugere doença vascular pulmonar.

Evidência de doença pulmonar intersticial pode ser encontrada em quase todos os pacientes com ES e é clinicamente significativa em até 50%. Fatores de risco incluem sexo masculino, etnia afro-americana, envolvimento cutâneo difuso, refluxo gastroesofágico grave e presença de autoanticorpos antitopoisomerase-I. A progressão mais rápida da doença pulmonar intersticial ocorre dentro dos três primeiros anos da doença.

Radiografia de tórax é útil para a exclusão de infecção e outras causas de envolvimento pulmonar, mas é relativamente insensível para a detecção de doença pulmonar intersticial precoce. Em contraste, a TCAR é altamente sensível (Cap. 84). Achados relevantes na TCAR incluem opacidades intersticiais reticulares lineares, predominantemente na periferia do lobo inferior, ocorrendo de forma isolada ou em combinação com opacificação em vidro fosco. Achados adicionais incluem a linfadenopatia mediastínica e, raramente, em favo de mel. A extensão da doença pulmonar na TCAR inicial correlaciona-se com a progressão e o prognóstico da doença pulmonar intersticial e pode fornecer informação útil no que diz respeito à necessidade de iniciar o tratamento. O lavado broncoalveolar (Cap. 85) pode estar indicado para excluir infecção oculta. A biópsia pulmonar é raramente útil.

Hipertensão Arterial Pulmonar

Aproximadamente 15% dos pacientes com ES desenvolvem HAP, definida como uma pressão arterial pulmonar média de 25 mmHg ou mais, com uma pressão arterial capilar pulmonar em cunha de 15 mmHg ou menos (Cap. 68). No contexto da ES, a HAP pode ocorrer como uma anomalia isolada (grupo I da Organização Mundial da Saúde [OMS]) ou coexistir com doença pulmonar intersticial (grupo III da OMS). Embora a história natural da HAP associada à ES seja variável, os pacientes geralmente têm um curso progressivo com desenvolvimento de insuficiência cardíaca direita e aumento da mortalidade. Os fatores de risco para HAP associada à ES incluem doença cutânea limitada, idade avançada no início da doença, fenômeno de Raynaud grave, grande número de telangiectasias cutâneas e autoanticorpos anticentrômero, U1-RNP, U3-RNP (fibrilarina), Th/To, B23 e β_2-glicoproteína I.

Os sintomas iniciais da HAP são dispneia aos esforços e redução da capacidade para o exercício, mas a doença precoce é muitas vezes clinicamente silenciosa. Com a progressão, desenvolvem-se angina, síncope e sintomas e sinais de insuficiência cardíaca direita. O exame físico mostra taquipneia, hiperfonese de P2, impulso ventricular direito palpável, turgência jugular e edema dependente. As pressões arteriais sistólicas pulmonares acima de 40 mmHg (determinadas por ecocardiografia Doppler) sugerem HAP, assim como uma DLCO baixa ou uma razão CVF/DLCO acima de 1,6. O cateterismo cardíaco direito é necessário para confirmar o diagnóstico de HAP, avaliar a sua gravidade e avaliar a função ventricular. Os níveis séricos do peptídeo natriurético encefálico N-terminal (NT-pró-PNE) estão elevados na HAP e correlacionam-se com a gravidade e a sobrevida.

Envolvimento Renal

A crise renal esclerodérmica é uma complicação aguda incomum da ES, mas potencialmente fatal. Doença renal crônica e indolente também ocorre.

Crise Renal Esclerodérmica

Crise renal esclerodérmica, a complicação mais temida da ES, desenvolve-se em 10% a 15% dos pacientes, e quase sempre ocorre dentro de 4 anos do início.[11] Antes dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) na década de 1980, a crise renal esclerodérmica era invariavelmente fatal, muitas vezes dentro de semanas. A patogênese envolve vasculopatia obliterante e estreitamento luminal das artérias arqueadas renais. Redução progressiva do fluxo sanguíneo renal, agravada pelo vasospasmo, leva a hiperplasia justaglomerular e secreção aumentada de renina, com ainda mais vasoconstrição renal, resultando em um círculo vicioso que culmina em hipertensão maligna (Caps. 67 e 125).

A crise renal esclerodérmica é uma emergência médica. Embora a maioria dos pacientes apresente-se com início abrupto de hipertensão e insuficiência renal progressiva, em alguns casos a pressão arterial permanece normal ou apenas modestamente elevada. Crise renal normotensa está associada a um pior prognóstico. Encefalopatia e retinopatia hipertensiva, pericardite e arritmias podem complicar a crise renal esclerodérmica. A análise da urina mostra proteinúria discreta, cilindros granulosos e hematúria microscópica. Quando trombocitopenia e hemólise microangiopática com eritrócitos fragmentados são detectadas, o diagnóstico de púrpura trombocitopênica trombótica (Cap. 172) é algumas vezes considerado. Em muitos pacientes, insuficiência renal oligúrica desenvolve-se dentro de semanas. Biópsia renal pode ser útil para o diagnóstico e o prognóstico, mas as lesões características de proliferação da íntima e da média e estreitamento luminal são indistinguíveis das alterações de hipertensão acelerada.

Os fatores de risco para crise renal esclerodérmica incluem doença em estágio inicial, envolvimento cutâneo rapidamente progressivo e a presença de atrito tendinoso, etnia afro-americana, sexo masculino e autoanticorpos contra RNA polimerases I e III. Em contraste, a presença de anticorpos anticentrômero está associada a baixo risco de crise renal esclerodérmica. Derrame pericárdico, anemia de início recente e trombocitopenia podem ser prenúncios de crise renal esclerodérmica iminente, e uma história de uso recente de corticosteroides está associada a um aumento de risco de mais de 10 vezes. Por conseguinte, pacientes com ES e doença cutânea inicial e progressiva devem ser aconselhados a verificar sua pressão arterial diariamente. Nesses pacientes, corticosteroides devem ser usados apenas quando absolutamente necessário e em baixas doses.

Uma vez que a crise renal esclerodérmica esteja estabelecida, hospitalização e início imediato de IECA de curta ação são essenciais. O objetivo é o controle adequado da pressão arterial antes do início da insuficiência renal. Apesar de intervenção apropriada em tempo útil, mais de metade dos pacientes com crise renal esclerodérmica necessitam de hemodiálise, embora alguns destes acabem por recuperar a função renal e descontinuar a hemodiálise. Oligúria ou nível sérico de creatinina acima de 3 mg/dL na apresentação são preditores de pior prognóstico. O uso "profilático" de inibidores da ECA para prevenir crise renal esclerodérmica é associado a um pior prognóstico e não é recomendado.

Doença Renal Crônica

As biópsias renais em pacientes com ES frequentemente mostram alterações crônicas, incluindo reduplicação das fibras elásticas, esclerose glomerular, atrofia tubular e fibrose intersticial. Em um estudo, função renal anormal ou proteinúria foram detectadas em mais de um terço dos pacientes, nenhum dos quais progrediu para doença renal terminal. Raramente, a glomerulonefrite está associada com sorologias do lúpus ou ocorre vasculite renal com anticorpos anticitoplasma de neutrófilos positivos.

Envolvimento Cardíaco

O envolvimento cardíaco é com frequência detectado por meio da utilização de ferramentas diagnósticas sensíveis, mas muitas vezes é clinicamente silencioso. O envolvimento cardíaco clínico é mais frequentemente observado em pacientes com EScd; em geral desenvolve-se precocemente no curso na doença, o que é um fator de mau prognóstico. O endocárdio, o miocárdio e o pericárdio podem ser afetados separadamente ou em conjunto. As manifestações clínicas incluem taquicardia, anormalidades de condução, regurgitação valvar, insuficiência cardíaca diastólica e derrame pericárdico. Hipertensão arterial sistêmica e pulmonar e envolvimento pulmonar e renal também afetam o coração. Ecocardiografia convencional tem uma baixa sensibilidade para detectar envolvimento cardíaco da ES. A ecocardiografia com Doppler tecidual, a tomografia computadorizada por emissão de fóton único e especialmente a ressonância magnética cardíaca (RMC) revelam uma alta prevalência de anormalidades miocárdicas, como relaxamento ventricular anormal e defeitos de perfusão reversíveis. Nível sérico elevado de NT-pró-PNE é um marcador sensível para pressão de artéria pulmonar elevada, mas também pode indicar comprometimento cardíaco primário. Miocardite pode desenvolver-se em associação com inflamação muscular. Derrame pericárdico ocorre em mais de 15% dos pacientes com ES, mas raramente é significativo.

Complicações Musculoesqueléticas

Síndrome do túnel do carpo (Cap. 420) ocorre frequentemente e pode ser uma manifestação de apresentação da ES. A mobilidade articular é progressivamente prejudicada, especialmente nas mãos. Contraturas articulares podem ser acompanhadas por atrito tendíneo que pode ser ouvido ou palpado devido a fibrose extensa e adesão das bainhas dos tendões e dos planos fasciais à articulação afetada. A presença de lesão por atrito tendíneo frequentemente sinaliza doença agressiva. Inflamação articular evidente é incomum na ES; entretanto, pode ocorrer poliartrite erosiva nas mãos. Fraqueza muscular pode ser um sinal de descondicionamento, atrofia por desuso e desnutrição. Menos comumente, miosite inflamatória indistinguível da polimiosite idiopática (Cap. 269) ocorre no início da doença. Uma miopatia não inflamatória caracterizada por atrofia e fibrose, na ausência de elevação dos níveis das enzimas musculares, pode correr tardiamente na doença. Reabsorção óssea afeta falanges distais (acro-osteólise), côndilos mandibulares, costelas e clavículas.

Outras Manifestações clínicas

Além da microangiopatia, o envolvimento de vasos sanguíneos de maior calibre (>100 μm) é comum na ES. As manifestações da doença macrovascular incluem oclusão das artérias digital e cubital, levando a ulcerações isquêmicas e mesmo a perda dos dedos ou membros. Estudos epidemiológicos indicam aumento do risco de doença arterial coronariana em pacientes com ES. Olhos e boca secos são comuns na ES, mas, ao contrário do síndrome de Sjögren (Cap. 268), a biópsia de glândulas salivares nesses casos mostra fibrose em vez de infiltração linfocítica focal. O hipotireoidismo devido a fibrose da tireoide é comum e pode estar associado a autoanticorpos antireoidianos. Embora o cérebro e o sistema nervoso central sejam geralmente poupados na ES, neuropatia autonômica, bem como neuropatia primariamente sensorial do nervo trigêmeo devido a fibrose ou vasculopatia, pode ocorrer. A gravidez em mulheres com ES ativa está associada a uma taxa aumentada de efeitos adversos fetais. Além disso, o envolvimento cardiopulmonar pode agravar-se durante a gravidez e a crise renal esclerodérmica pode ocorrer. A incapacidade de obter ou manter a ereção do pênis deve-se a insuficiência vascular e fibrose; o problema é frequente e pode ser a manifestação de apresentação da doença em homens com ES.

Esclerose Sistêmica e Câncer

Os pacientes com ES têm risco aumentado de câncer. Nesses pacientes, o câncer do pulmão e o adenocarcinoma esofágico normalmente ocorrem no contexto de doença pulmonar intersticial de longa duração ou DRGE, e inflamação crônica e reparação tecidual podem ser outros fatores contribuintes. Por outro lado, o carcinoma de mama, pulmão, ovário e linfoma na ES tendem a ocorrer em estreita associação temporal com o início clínico da ES e estão frequentemente associados com anticorpos anti-RNA polimerase III. Nesses casos, a ES pode ser uma síndrome paraneoplásica desencadeada pela resposta imune antitumoral.

Diagnóstico

O endurecimento da pele dos dedos ou proximalmente (associado ao fenômeno de Raynaud) e manifestações características de órgãos viscerais são suficientes para estabelecer o diagnóstico de ES. Ocasionalmente, uma biópsia mais profunda da pele pode ser necessária para diagnóstico e para excluir doenças que mimetizam a esclerodermia, como escleroedema, escleromixedema e fibrose sistêmica neurogênica (Tabela 267-1). O fenômeno de Raynaud primário é distinguido da ES por capilaroscopia com aspecto normal e ausência de autoanticorpos. Diagnosticar a ES pode ser difícil nos estágios iniciais da doença porque os sintomas iniciais e os achados são frequentemente inespecíficos e podem ser confundidos com artrite reumatoide, LES, miosite e doença do tecido conjuntivo indiferenciada. É raro os pacientes com ES se apresentarem com hipertensão de evolução rápida ou hemorragia GI causada por estômago em melancia como manifestação inicial.

Características Laboratoriais

A anemia é comum e pode refletir inflamação crônica, hemorragia GI por ectasia vascular gástrica antral, gastrite erosiva ou esofagite crônica, ou *deficit* de folato e vitamina B_{12} devido a supercrescimento bacteriano do intestino delgado e má absorção. A anemia hemolítica microangiopática (Cap. 160) causada por trauma mecânico e fragmentação de eritrócitos é uma característica da crise renal esclerodérmica. Ao contrário de outras doenças do tecido conjuntivo, a velocidade de hemossedimentação e a proteína C-reativa geralmente mostram apenas modesta elevação. O monitoramento dos níveis séricos de pré-albumina e vitamina K é útil em pacientes com supercrescimento bacteriano e má absorção.

Os anticorpos antinucleares (ANAs) estão presentes em virtualmente todos os pacientes com ES e podem ser detectados ao diagnóstico ou mesmo antes do início da doença. Os autoanticorpos específicos para a ES são descritos na Tabela 267-3. Os anticorpos anticentrômero estão associados a HAP, mas envolvimento cardíaco, fibrose pulmonar significativa ou crise renal esclerodérmica ocorrem apenas raramente nestes pacientes. A positividade do anticorpo para a topoisomerase I está associada com redução da sobrevida, se comparada com aqueles sem este anticorpo. Anticorpos para a RNA polimerase III (reconhecida com base no seu padrão de imunofluorescência) estão associados com um aumento do risco para crise renal esclerodérmica. Os anticorpos para a β_2-glicoproteína I não são específicos, mas na ES identificam aumento do risco para isquemia crônica.

Tratamento e prevenção

Com exceção dos IECA para a crise renal da esclerodermia, nenhum tratamento até o momento foi capaz de alterar significativamente a história natural da ES. Por outro lado, os tratamentos com foco no envolvimento dos órgãos são eficazes no alívio dos sintomas e atraso da progressão para lesão orgânica cumulativa. Uma redução significativa na mortalidade relacionada com a doença ocorreu durante os últimos 25 anos. O tratamento deve ser ajustado às necessidades únicas de cada paciente. Devido à grande heterogeneidade da apresentação clínica, uma avaliação individualizada e detalhada é importante. O manejo ótimo incorpora os seguintes princípios: diagnóstico imediato, classificação precisa e estratificação do risco, reconhecimento e avaliação precoce das complicações de órgão e controle da progressão, atividade da doença e resposta ao tratamento. O manejo das complicações deve ser pró-ativo, com rastreio regular e início de intervenção adequada na primeira oportunidade possível. Dada a natureza multissistêmica da ES, uma abordagem integrada baseada em equipes multidisciplinares, normalmente em centros médicos especializados, é desejável. A equipe deve incorporar especialistas médicos adequados. Os pacientes são capacitados através da aprendizagem das potenciais complicações, opções terapêuticas e da história natural da sua doença.

Tratamentos Modificadores de Doença

Agentes Imunossupressores

Agentes imunossupressores, muito eficazes no tratamento de outras doenças do tecido conjuntivo, em geral mostram modesto ou nenhum benefício na ES.[1,2]Corticosteroides podem aliviar a rigidez e dor na EScd em estágio inicial, mas não retardam a progressão do envolvimento da pele ou dos órgãos internos e estão associados a um risco aumentado para crise renal esclerodérmica. Portanto, corticosteroides devem ser evitados, se possível; quando absolutamente necessários, devem ser administrados na menor dose possível e apenas por curtos períodos.

A ciclofosfamida demonstrou reduzir a progressão de doença pulmonar intersticial sintomática na ES inicial.[A1] [A2] Em comparação ao placebo, pacientes tratados com ciclofosfamida oral demonstraram estabilização e, raramente, melhora modesta dos sintomas respiratórios, da função pulmonar e das anormalidades na TCAR de tórax após 1 ano de tratamento, mas esses efeitos benéficos foram de curta duração. O uso da ciclofosfamida na ES precisa ser ponderado contra seu potencial de efeitos adversos, incluindo supressão de medula óssea, infecções oportunistas, cistite hemorrágica, câncer de bexiga e falência ovariana precoce.

Em pequenos ensaios clínicos, o metotrexato foi associado a uma melhora modesta do envolvimento da pele. O tratamento com micofenolato mofetil mostrou melhorar o envolvimento cutâneo e estabilizar a doença pulmonar. Existe algum suporte na literatura para o uso de agentes imunomoduladores e intervenções, incluindo rituximabe, imunoglobulina intravenosa e fotoforese extracorpórea para o tratamento da ES. Registros recentes sugerem que o rituximabe pode ser efetivo na melhora do envolvimento cutâneo e pulmonar. Em pacientes com ES grave que não responde a outros tratamentos (Cap. 178), o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo melhora a sobrevida em longo prazo, livre de eventos, apesar do aumento da mortalidade relacionada com o tratamento no primeiro ano.[A3] Devido a essas potenciais morbidade e mortalidade e ao seu custo substancial, o TCTH autólogo é presentemente considerado um tratamento investigacional para a ES.

Tratamento Antifibrótico

Como a fibrose tecidual causa dano orgânico progressivo e irreversível, fármacos que bloqueiam ou retardam o processo fibrótico representam uma abordagem racional para o tratamento. D-penicilamina tem sido amplamente utilizada como um agente antifibrótico. Em estudos retrospectivos, a D-penicilamina estabilizou e melhorou o espessamento da pele, preveniu novo envolvimento de órgãos internos e melhorou a sobrevida. Entretanto, em um estudo clínico controlado randomizado, não houve diferença na extensão do envolvimento de pele entre pacientes tratados com a dose-padrão (750 mg/dia) ou dose muito baixa (125 mg em dias alternados) de D-penicilamina. Minociclina, bosentana, relaxina recombinante, interferon-γ e inibidores do fator de necrose tumoral são agentes antifibróticos potenciais que falharam em mostrar benefício significativo na ES em ensaios clínicos. Pequenas moléculas inibidoras de proteínas tirosina quinases, usadas para doenças malignas (p. ex., imatinibe, nilotinibe e dasatinibe) bloqueiam a sinalização por TGF-β e PDGF, e, desse modo, previnem respostas fibróticas *in vitro* e *in vivo*. Esses agentes estão atualmente em ensaios clínicos para a ES.

Tratamento de Complicações Órgão-específicas

Complicações Gastrointestinais

Como refluxo gastroesofágico significativo pode ocorrer na ausência de sintomas, todos os pacientes com ES devem ser tratados para essa complicação. Inibidores de bomba de prótons podem precisar ser administrados em doses relativamente altas e durante longos períodos, e os pacientes devem ser instruídos a elevar a cabeceira da cama e a ingerir refeições pequenas e frequentes. A hemorragia GI recorrente devido a EVGA pode ser tratada com fotocoagulação com *laser* ou plasma de argônio. O supercrescimento bacteriano devido a hipomotilidade do intestino delgado causa distensão e diarreia e pode levar a má absorção, perda ponderal e desnutrição. O tratamento com ciclos curtos de antibióticos de amplo espetro rotativos como metronidazol, eritromicina e tetraciclina pode erradicar o supercrescimento bacteriano, mas muitos pacientes têm recaídas quando os antibióticos são suspensos. Em pacientes com desnutrição, mas função do intestino delgado intacta, a nutrição entérica via jejunostomia pode ser efetiva. Em outros casos, a nutrição parentérica total pode estar indicada. A hipomotilidade refratária do intestino delgado pode responder a injeções subcutâneas de octreotide. As complicações anorretais podem responder à neuromodulação sacral.

Tratamento Vascular e Fenômeno de Raynaud

O objetivo do tratamento é reduzir a frequência e duração dos episódios vasospásticos, prevenir complicações isquêmicas e aumentar sua cura, e retardar a progressão da vasculopatia obliterante. Os pacientes devem agasalhar-se, minimizar a exposição ao frio e evitar medicamentos que possam precipitar ou exacerbar episódios vasospásticos. Os bloqueadores de canal de cálcio nifedipina e diltiazem para o fenômeno de Raynaud são comumente usados, mas apresentam benefício apenas moderado, e seu uso frequentemente está limitado pelos efeitos colaterais (palpitações, edema, sensação de cabeça vazia). Os inibidores da ECA não reduzem a frequência ou gravidade dos episódios, mas os bloqueadores dos receptores de angiotensina II, como losartan, são eficazes e geralmente bem tolerados. Os pacientes com fenômeno de Raynaud grave necessitam de bloqueadores dos receptores α1-adrenérgicos (p. ex., prazosina), inibidores da fosfodiesterase 5 (p. ex., sildenafila), nitroglicerina tópica ou prostaglandinas intravenosas. Ácido acetilsalicílico em baixa dose e dipiridamol previnem a agregação plaquetária e podem ter um papel como agentes adjuvantes, mas devem ser usados com cuidado devido ao risco de hemorragia por lesões de EVGA. O antagonista dos receptores da endotelina-1 bosentana reduz o desenvolvimento de novas úlceras isquêmicas. Infusão com prostaciclina intravenosa, infecções locais de toxina botulínica e simpatectomia digital são opções para alguns pacientes com isquemia digital grave. Pacientes com ulcerações digitais isquêmicas podem necessitar de desbridamento cirúrgico, especialmente se estiver presente tecido necrótico. Tratamento empírico em longo prazo com estatinas e antioxidantes pode retardar a progressão da lesão vascular.

Hipertensão Arterial Pulmonar

Todos os pacientes com ES devem ser rastreados para HAP na avaliação inicial e, no caso de pacientes de alto risco, anualmente. O tratamento para a HAP sintomática deve ser iniciado com um antagonista dos receptores de endotelina-1 ou com um inibidor da fosfodiesterase 5. Diuréticos, anticoagulação oral e digoxina podem ser usados quando apropriado. Se a hipoxemia é documentada, oxigênio suplementar deve ser dado. Caso a resposta clínica seja inadequada, os inibidores da fosfodiesterase-5 podem ser usados em combinação com antagonistas dos receptores de endotelina-1. Análogos das prostaciclinas podem ser administrados por via intravenosa, por infusão subcutânea contínua ou por inalações frequentes. Transplante de pulmão é uma opção para pacientes selecionados com HAP associada a ES e falha ao tratamento clínico.

Tratamento e Prevenção da Crise Renal Esclerodérmica

Reconhecimento imediato de crise renal esclerodérmica iminente ou inicial é essencial. Como os pacientes com ES inicial e envolvimento cutâneo progressivo estão em maior risco, eles devem monitorar sua pressão arterial diariamente e relatar alterações significativas imediatamente. Corticosteroides devem ser usados na menor dose possível e apenas quando absolutamente necessário. Quando a crise renal esclerodérmica ocorre, os pacientes devem ser hospitalizados e o tratamento com inibidores da ECA de curta ação deve ser iniciado imediatamente para alcançar a normalização da pressão arterial. Não há evidência de que o uso "profilático" de inibidores da ECA possa prevenir o desenvolvimento de crise renal esclerodérmica ou melhorar a sua gravidade. Embora até dois terços dos pacientes que desenvolvem crise renal necessitem de diálise, a recuperação tardia da função renal pode ocorrer. Transplante renal é apropriado para pacientes incapazes de descontinuar a diálise após 2 anos. A sobrevida com transplante renal na ES é comparável à de outras doenças do tecido conjuntivo, e a recorrência de crise renal esclerodérmica é rara.

Cuidados com a Pele

O envolvimento cutâneo na ES inicial é inflamatório e pode ser controlado com anti-histamínicos sistêmicos ou corticosteroides em dose baixa por curto período. Em virtude do risco aumentado para crise renal esclerodérmica, a pressão arterial deve ser cuidadosamente monitorada. Ciclofosfamida, metotrexato, D-penicilamina e micofenolato foram associados a uma melhora modesta no espessamento da pele na ES em estágio inicial. Secura da pele pode ser tratada com o uso de pomadas hidrofílicas e óleos de banho emolientes. Ulcerações nas pontas dos dedos devem ser protegidas por curativo oclusivo para promover a cicatrização e prevenir infecções. Úlceras cutâneas infectadas são tratadas com antibióticos tópicos ou orais e podem necessitar de desbridamento cirúrgico. Nenhum tratamento médico demonstrou ser eficaz na prevenção de calcificação de tecidos moles ou na promoção da sua dissolução, e o tratamento cirúrgico é apenas ocasionalmente eficaz.

Prognóstico e história natural

Pacientes com EScd têm um curso rapidamente progressivo, envolvimento orgânico interno importante e pior prognóstico em comparação com aqueles com EScl. No entanto, a progressão da doença é de difícil previsão.

Os sintomas inflamatórios precoces da EScd, como fadiga, edema, artralgia e prurido, frequentemente desaparecem após 2 a 4 anos, e o espessamento da pele atinge um platô seguido por regressão lenta, que caracteristicamente ocorre numa ordem oposta ao envolvimento inicial, com amolecimento no tronco seguido pelas extremidades proximais e finalmente as distais. Esclerodactilia e contraturas digitais geralmente persistem. A recaída ou recorrência do espessamento da pele é rara. O envolvimento orgânico visceral desenvolve-se e progride mais rapidamente durante os primeiros 2 a 4 anos da doença. Novo envolvimento orgânico raramente ocorre, uma vez que o envolvimento cutâneo tenha estabilizado. De forma semelhante, a crise renal esclerodérmica ocorre quase invariavelmente nos primeiros 4 anos de doença. Em pacientes com EScl, o fenômeno de Raynaud pode preceder outras manifestações de doença em anos ou mesmo décadas, e complicações viscerais de órgão, como a HAP e cirrose biliar primária, geralmente ocorrem tardiamente no curso da doença.

As taxas de mortalidade ajustadas para a idade e sexo em pacientes com ES são mais do que cinco vezes superiores às da população geral. A taxa de sobrevida em 10 anos é de 55% para pacientes com EScd e de 75% para pacientes com EScl. A sobrevida correlaciona-se com a extensão do envolvimento cutâneo, o que representa um substituto para o envolvimento visceral de órgão. As causas principais de morte são fibrose pulmonar, HAP, envolvimento GI grave e doença cardíaca. Os marcadores de mau prognóstico incluem sexo masculino, etnia afro-americana, idade avançada no início da doença, índice de massa corporal baixo, espessamento cutâneo extenso com envolvimento do tronco e evidência de envolvimento visceral orgânico extenso. Os autoanticorpos para a topoisomerase I ou ausência de anticorpos anticentrômero são marcadores de mau prognóstico. Em um estudo, os pacientes com ES que tiveram envolvimento cutâneo extenso, capacidade vital de menos de 55% do previsto, envolvimento GI significativo e envolvimento cardíaco clinicamente evidente ou crise renal esclerodérmica apresentaram menos de 40% de sobrevida em 10 anos. A gravidade da HAP correlaciona-se com a mortalidade, e os pacientes com ES com uma pressão arterial pulmonar média de 45 mmHg ou mais tiveram uma sobrevida de 33% em 3 anos. Na crise renal esclerodérmica, o tratamento com IECA teve um efeito dramático na sobrevida, aumentando de menos de 10% em 1 ano, na era pré-IECA, para uma sobrevida de mais de 70% em 3 anos, atualmente.

Fibrose sistêmica nefrogênica

Fibrose sistêmica nefrogênica (FSN) é uma nova complicação da insuficiência renal com certas características clínicas que se assemelham à ES.[13] A condição foi inicialmente descrita em 2000 e é agora reconhecida como um problema emergente em pacientes com insuficiência renal crônica. Estima-se que 2% dos pacientes em hemodiálise crônica possam desenvolver FSN. Originalmente considerada uma condição puramente dermatológica escleromixedema-símile e denominada *dermopatia fibrosante nefrogênica*, a FSN agora é reconhecida por estar associada a envolvimento de órgãos viscerais e, portanto, é mais precisamente chamada de *fibrose sistêmica nefrogênica*. As manifestações cutâneas da FSN compartilham características histopatológicas e clínicas com outros distúrbios do espectro da esclerodermia, notoriamente fascite e escleromixedema. Na maioria dos pacientes com FSN, a condição desenvolve-se enquanto eles são submetidos a diálise por longo período. No entanto, nenhuma associação com uma determinada via ou tipo de tratamento de substituição renal foi demonstrada. Além disso, a FSN também foi descrita em pacientes que nunca fizeram diálise. As características histológicas incluem fibrose cutânea com deposição de mucina e acúmulo de células fusiformes, incluindo numerosas células CD34-positivas, na pele lesada.

A principal característica clínica da FSN é o espessamento da pele da extremidade inferior e, menos comumente, da superior, e contraturas de grandes articulações. Uma relação entre FSN e exposição a agentes de contraste de RM contendo gadolínio foi sugerida em 2006, levando a um alerta pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) sobre o uso desses agentes em pacientes com insuficiência renal. Isto foi seguido por um declínio substancial na incidência de FSN. O curso da FSN é geralmente progressivo e o prognóstico é ruim. Alguns pacientes mostram melhora com ajuste do tratamento de substituição renal, e outros respondem ao transplante renal. Relatos anedóticos descrevem tratamento com fototerapia, mesilato de imatinibe e agentes imunossupressores. Entretanto, na maioria dos pacientes com FSN, o espessamento é resistente ao tratamento e é progressivo, com contraturas articulares e mobilidade reduzida.

O tópico da doença relacionada com a imunoglobulina (Ig)G4 é discutido no Capítulo 275.

Referência de Grau A

A1. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354:2655–2666.

A2. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3962–3970.

A3. van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:2490–2498.

Referências Gerais

1. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2737–2747.
2. Katsumoto TR, Whitfield ML, Connolly MK. The pathogenesis of systemic sclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:509–537.
3. Trojanowska M. Cellular and molecular aspects of vascular dysfunction in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:453–460.
4. Bhattacharyya S, Wei J, Varga J. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;8:42–54.
5. Bussone G, Bérezné A, Pestre V, et al. The scleroderma kidney: progress in risk factors, therapy, and prevention. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13:37–43: Review emphasizing use of ACE inhibitors and avoidance of corticosteroids.
6. Goundry B, Bell L, Langtree M, et al. Diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. *BMJ*. 2012;344:e289: *Review*.
7. van Bon L, Affandi AJ, Broen J, et al. Proteome-wide analysis and CXCL4 as a biomarker in systemic sclerosis. *N Engl J Med*. 2014:433–443.
8. O'Reilly S. Innate immunity in systemic sclerosis pathogenesis. *Clin Sci (Lond)*. 2014;126:329–337.
9. Bhattacharyya S, Tamaki Z, Wang W, et al. FibronectinEDA promotes chronic cutaneous fibrosis through Toll-like receptor signaling. *Sci Transl Med*. 2014;6:232: ra50.
10. Akter T, Silver RM, Bogatkevich GS. Recent advances in understanding the pathogenesis of scleroderma-interstitial lung disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16:411.
11. Mouthon L, Bérezné A, Bussone G, et al. Scleroderma renal crisis: a rare but severe complication of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;40:84–91:Treatment relies on aggressive control of blood pressure with ACE inhibitors, but dialysis is frequently needed, and 5-year survival is 65%.
12. Denton CP, Ong VH. Targeted therapies for systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:451–464.
13. Daftari Besheli L, Aran S, Shaqdan K, et al. Current status of nephrogenic systemic fibrosis. *Clin Radiol*. 2014;69:661–668.

No Brasil

Um estudo recente avaliou a sobrevida, mortalidade e fatores prognósticos em 947 pacientes brasileiros com ES seguidos em dois centros universitários. A sobrevida foi de 90% em cinco anos e 84% em dez anos. Os fatores de mau prognóstico foram sexo masculino, acometimento cutâneo extenso, envolvimento osteoarticular, pulmonar e renal. Outro estudo brasileiro identificou que o escore avascular maior que 1,5 na capilaroscopia periungueal é um preditor independente de mortalidade na ES, sugerindo que esse dado pode ser útil na avaliação prognóstica dos pacientes.

Foram publicadas em 2013 pela Sociedade Brasileira de Reumatologia as Recomendações para Diagnóstico e Tratamento da Esclerose Sistêmica. Em conformidade com a literatura internacional, o documento reforça a necessidade de diagnóstico precoce para ES. Existem diversas proposições classificatórias para a doença, contribuindo para o diagnóstico precoce a positividade de anticorpos como anticentrômero e anti-Scl-70 e a presença de padrões típicos de capilaroscopia ungueal. Dentro das estratégias terapêuticas, sugere-se o tratamento órgão-específico, sendo discutidos os acometimentos mais frequentes.

Bibliografia

Sampaio-Barros PD, et al. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. *Journal of Rheumatology*. 2012;39:1971–1978.

Sampaio-Barros PD, et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da esclerose sistêmica. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2013;53:258–275.

Síndrome de sjögren

Xavier Mariette

Definição

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada por infiltrados de linfócitos nas glândulas salivares e lacrimais, que provocam boca e olhos secos, e pela secreção de autoanticorpos. Pode surgir isolada (síndrome de Sjögren primária [SSp]) ou na presença de outras doenças autoimunes sistêmicas (síndrome de Sjögren secundária [SSs]), como é o caso da artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), miosite inflamatória e esclerose sistêmica. A SS no início da AR normalmente acompanha o diagnóstico de AR durante muitos anos e manifesta-se essencialmente por ceratoconjuntivite seca (*sicca*) com características sistêmicas bastante incomuns. Quando associada a outra doença autoimune sistêmica, a SSs apresenta-se de forma muito semelhante à SSp. Note que a SSp pode também estar associada a uma doença autoimune sistêmica órgão-específica, tal como a tireoidite autoimune e a cirrose biliar primária.

Epidemiologia

A SS primária é uma doença comum que afeta 0,1% a 0,6% da população adulta feminina em geral.[1] Foi indicada uma prevalência maior da doença (0,5% a 2%), mas este valor deve ser considerado com cuidado, uma vez que a prevalência da SS depende dos critérios de classificação utilizados nos vários estudos e do fato de a prevalência dos sintomas *sicca* na população em geral ser elevada.

Por outro lado, em estudos recentes com critérios rígidos foi encontrada uma menor prevalência: 1,02/10.000 adultos.[2] A SS primária tem maior incidência nas mulheres (razão mulher/homem 9:1, no mínimo). Essa doença tem um pico de incidência após a menopausa, em torno dos 50 anos.

Fisiopatologia

Nos últimos anos tem-se assistido a avanços importantes nos mecanismos de fisiopatologia dessa doença. Vários estudos confirmaram o papel da imunidade inata, genética, ativação das células B e sua relação com as alterações da doença.

Foi reportada a presença de uma assinatura de interferon (IFN) nas glândulas salivares e no sangue.[3] Células dendríticas plasmocitoides, as células encarregadas de secretar o IFN tipo 1, estão presentes nas glândulas. Os genes dependentes do IFN tipo 2 podem estar presentes em quantidades anormalmente elevadas nas glândulas salivares. As células *natural killer* (NK), outro protagonista da imunidade inata capaz de secretar o IFN tipo 2, estão presentes nas glândulas salivares de pacientes e desempenham um papel nessa doença.[4]

Além dessa assinatura de interferon, vários agentes virais têm sido implicados como fatores etiológicos tanto no desenvolvimento quanto na modulação da SS; estes incluem o vírus Epstein-Barr, retrovírus e coxsackievírus, mas não existe consenso em nenhum dos casos.[5]

A genética da SSp é mais bem compreendida agora após dois estudos genômicos de grande escala (GWAS, do inglês, *genome-wide association studies*).[6] Tal como em qualquer outra doença autoimune, os HLA são o complexo mais importante associado a essa doença, principalmente o HLA-DR3-DQ1 nos pacientes com autoanticorpos. É interessante o fato de outros genes associados a essa doença estarem envolvidos na resposta ao IFN. Esses genes incluem o fator regulador de interferon 5 (*IRF-5*), um fator de transcrição fundamental na sinalização via IFN tipo 1 e um transdutor de sinal e ativador de transcrição 4 *(STAT-4)* e *IL-12A*, envolvido na sinalização via IFN tipo 2. Os outros genes associados à doença são *TNIP1*, que desempenha um papel na ativação do controle do fator nuclear (FN)-κB, e *CXCR5*, envolvido na formação de centro germinativo.

A presença de centros germinativos de glândulas salivares ectópicas demonstra a importância da ativação das células B na SSp. Diferentes citocinas podem explicar essa ativação das células B. Vários estudos têm-se concentrado no papel do BAFF (da família dos fatores de ativação das células B do fator de necrose tumoral [TNF]), uma citocina que promove a maturação, proliferação e sobrevivência das células B. Foi demonstrado que o BAFF é intensificado nas glândulas séricas e salivares dos pacientes com SSp. Deve-se ressaltar que o BAFF pode ser secretado pelas células epiteliais da glândula salivar, o alvo da autoimunidade, após a estimulação pelo sistema imunitário inato (IFN tipo 1 ou tipo 2 ou infecções virais). Desse modo, essa citocina constitui provavelmente uma ligação entre a imunidade inata e a autoimunidade.

O cenário hipotético atual do desenvolvimento da SSp baseia-se na ativação sucessiva dos sistemas imunitários inatos e adaptativos (Fig. 268-1). Fatores ambientais, como as infecções virais ou o desequilíbrio hormonal, podem atuar no estágio inicial da doença ao ativarem células epiteliais. Essa ativação das células epiteliais é impulsionada nos pacientes que possuem, nos genes, fatores suscetíveis de ativação das proteínas IFN. Esses pacientes apresentam um grau mais elevado de ativação da via do IFN, o que conduz a uma produção excessiva de BAFF, ativação de células B e T e secreção de autoanticorpos, principalmente nos pacientes com predisposição. Esses autoanticorpos formam complexos imunes que participam na manutenção da produção de IFN-α. Em conjunto, essas fases promovem um círculo vicioso de ativação do sistema imune, conduzindo a danos nos tecidos.

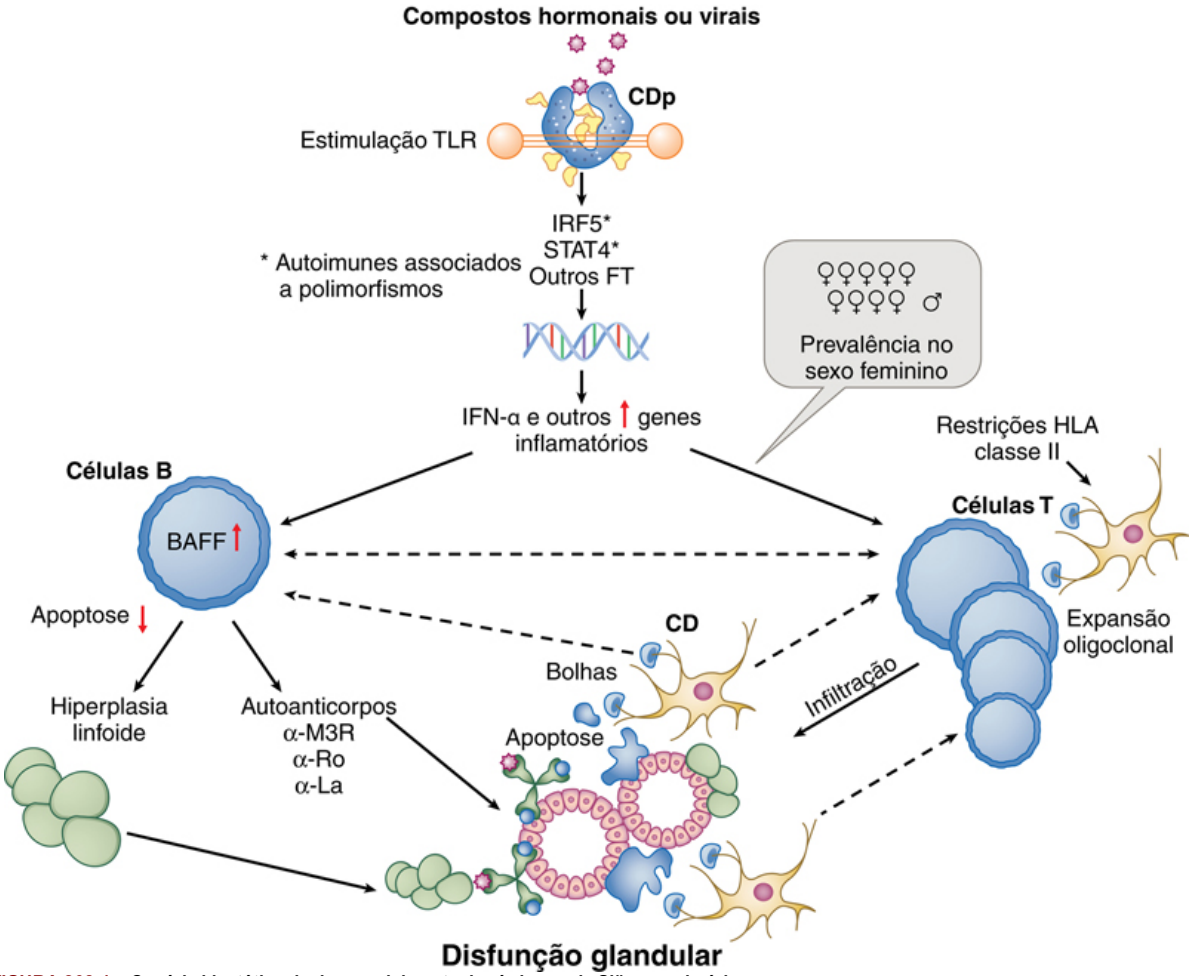

FIGURA 268-1 Cenário hipotético de desenvolvimento da síndrome de Sjögren primária.
Um fator ambiental (p. ex., vírus) provoca ativação das células epiteliais e dendríticas (CD). As CDs plasmacitoides são também ativadas por complexos imunitários, que promovem ativação da via do interferon (IFN), a qual conduz à produção excessiva de BAFF e à ativação das células B e T. A ativação das células B leva à produção de autoanticorpos com estruturas semelhantes a centros germinativos. A interleucina-12 secretada pelas CDs mieloides conduz à ativação das células *natural killer* e células T auxiliares 1, que promovem danos teciduais e produção de IFN-γ. O IFN-α e o IFN-γ intensificam a secreção de BAFF. As células epiteliais liberam autoantígenos que participam na formação de complexos imunes e perpetuam o círculo vicioso da ativação exacerbada do sistema imune. BAFF = fator ativador das células B da família do fator de necrose tumoral; CDp = células dendríticas plasmocitoides; FT = fatores de transcrição; IRF5 = fator regulador do interferon 5; STAT4 = transdutor de sinal e ativador da transcrição tipo 4; TLR = receptores *toll-like*.

Manifestações clínicas

Glandulares

A diminuição da secreção salivar resulta em secura da boca e maior incidência de infecções orais, friabilidade da mucosa e cáries dentárias pelo fato de a saliva perder suas capacidades de lubrificação, tampão e antimicrobianas.[7] As infecções fúngicas (principalmente candidíase) também são comuns. No entanto, a continuação desses problemas deve ser cuidadosamente monitorada para evitar superinfecção bacteriana e, mais importante, o desenvolvimento de linfoma.

A diminuição do fluxo lacrimal e a composição lacrimal deficitária provocam danos no epitélio da córnea e da conjuntiva, uma condição conhecida por ceratoconjuntivite seca. Como resultado da ceratoconjuntivite seca, os pacientes com SS podem apresentar a sensação de um corpo estranho ou grão de areia, irritação, fotossensibilidade e secreções purulentas no canto interno, todas acarretando desconforto cada vez maior e provável deficiência visual com uma perda funcional considerável. Além disso, as complicações oculares incluem ulceração da córnea e cicatrização, ceratite bacteriana e infecções da pálpebra que requerem tratamento e cuidados oftalmológicos contínuos.

Sistêmicas

Além dessas características, as manifestações sistêmicas ocorrem em cerca de 20% a 30% dos pacientes com SSp. Observe que, cada vez mais, as manifestações extraglandulares na SS podem ser divididas em dois grandes tipos de acordo com o mecanismo fisiopatológico subjacente. Desse modo, a infiltração linfocitária do epitélio dos órgãos acima das glândulas exócrinas (p. ex., rins, fígado e células epiteliais bronquiais) resulta em nefrite intersticial, colangite autoimune e bronquiolite obstrutiva, respectivamente. Aparentemente, esses elementos clínicos surgem de forma precoce e têm normalmente um curso benigno. Por outro lado, a deposição de imunocomplexos, como resultado da hiper-reatividade contínua das células B, pode conduzir a manifestações extraepiteliais — púrpura palpável, glomerulonefrite, pneumonite intersticial e neuropatia periférica — que estão ligadas ao aumento da morbidade e risco de desenvolvimento de linfoma. As principais manifestações sistêmicas são apresentadas na Tabela 268-1. A neuropatia periférica pode ocorrer por meio de vários mecanismos. Pode surgir vasculite associada a crioglobulinemia e provocar sintomas motores e sensoriais. A neuropatia sensorial pura é mais frequente, por vezes apenas atáxica e outras sob a forma de neuropatia de pequenas fibras. Esta última é de difícil diagnóstico pelo fato de os exames clínicos e eletromiografia se apresentarem normais. O diagnóstico pode ser feito por meio de biópsia de pele que apresente rarefação das pequenas fibras sensoriais.

Tabela 268-1

Manifestações extraglandulares da síndrome de sjögren primária

SINTOMAS CONSTITUCIONAIS
Fadiga
Febre baixa
CUTÂNEOS E VASCULARES
Vasculite dos pequenos vasos
Fenômeno de Raynaud
Reações de fotossensibilidade semelhantes às do lúpus eritematoso sistêmico cutâneo subagudo
Xerose
VIAS AÉREAS INFERIORES E SUPERIORES
Sialadenite piogênica ou parotidite
Pneumonite intersticial ou fibrose
Bronquite crônica
Bronquiectasia
Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização
Doença pulmonar obstrutiva crônica
MUSCULOESQUELÉTICOS
Poliartralgia, poliartrite
Miopatia, polimiosite
RENAIS
Acidose renal tubular tipo I
Nefrite intersticial tubular
Glomerulonefrite
NEUROLÓGICOS
Neuropatia sensório-motora periférica
Neuropatia sensorial pura (incluindo neuropatia atáxica pura)
Neuropatia sensorial das pequenas fibras
Lesões focais semelhantes às da esclerose múltipla
Disfunção da medula espinal, incluindo mielite transversa
NEOPLASIA
Linfadenopatia, linfoma MALT (tecido linfoide associado à mucosa)

Síndrome de Sjögren e Linfomas não Hodgkin

A ativação policlonal crônica das células B está normalmente presente na SSp, o que pode explicar o porquê dessa doença autoimune possuir maior associação com o desenvolvimento do linfoma das células B (risco relativo, 15 a 20). Estudos mais recentes estimaram esse risco num grau menor: 6 na Dinamarca e Suécia, 7 em Taiwan e 9 na Noruega.

Os linfomas que ocorrem na SSp possuem características específicas (Cap. 185). São maioritariamente linfomas não Hodgkin de células B e predominantemente de baixo grau e da zona marginal. A localização na mucosa é predominante, principalmente sob a forma de linfoma do tecido linfoide associado às mucosas (MALT, do inglês, *mucosa-associated lymphoid tissue*). Deve-se salientar que os linfomas, normalmente, se desenvolvem nos órgãos em que a SSp se encontra ativa, tais como as glândulas salivares.

Em relação à SS, a ativação autoimune crônica das células B desempenha o papel principal no processo de linfomagênese, e os preditores identificados do desenvolvimento de linfoma na SSp estão de acordo com esse fenômeno. Os principais preditores clínicos são edema permanente das glândulas salivares, esplenomegalia, linfadenopatia e púrpura palpável. Os principais preditores biológicos são a positividade para o fator reumatoide (FR), crioglobulinemia, linfopenia (principalmente linfopenia CD4), baixos níveis de complemento e existência de um componente monoclonal no soro e na urina. Foram recentemente apresentados três novos fatores preditores do desenvolvimento de linfoma: (1) a presença de centros germinativos ectópicos associados à ocorrência de linfoma nos pacientes com SSp[8]; (2) demonstração de que os níveis de BAFF são superiores nos pacientes com SSp com linfoma, ou que já tiveram linfoma, em comparação com os pacientes sem linfoma[9]; (3) anomalias na codificação do gene *TNFAIP3* da proteína A20 que regula a ativação via FN-κB, encontrados em mais de 77% dos linfomas MALT com complicações na SSp.[10] Em metade dos casos, as mutações ou supressões do *TNFAIP3* ocorrem nas células linfomatosas; nos outros 50%, há a presença de mutações germinativas do *TNFAIP3* com consequências funcionais.

Achados Laboratoriais

O achado sorológico mais comum na SSp é a hipergamaglobulinemia. A γ-globulina elevada contém vários autoanticorpos direcionados para antígenos não específicos de órgãos, tais como FR e anticorpo antinuclear (ANA). ANA específico, anti-SSA/Ro e anticorpos anti SSB/La estão presentes em 60% a 80% e 30% a 40% dos pacientes, respectivamente; o anti-SSB/La está sempre presente em conjunto com o SSA/Ro. Note que a presença de anti-SSA/Ro, possivelmente com o anti-SSB/La, pode conduzir a bloqueio cardíaco completo nos recém-nascidos devido ao mimetismo cruzado entre os antígenos específicos fetais do miocárdio e os epítopos do complexo SSA/Ro-SSB/La.

Anemia da inflamação crônica e taxas elevadas de velocidade de hemossedimentação (devido à hipergamaglobulinemia) são frequentemente encontradas, ao passo que os níveis da proteína C-reativa estão dentro dos valores normais. Também podem surgir citopenias (mais frequentemente linfopenia e neutropenia). No caso de nefrite intersticial, a presença de acidose hipocalêmica e acidose hiperclorêmica pode revelar acidose tubular renal distal.

Imunoglobulina monoclonal pode ser detectada em 10% a 15% dos pacientes com SS, dependendo da técnica utilizada. Cerca de 20% dos pacientes com SS apresentam crioglobulinas no soro. Os níveis de complemento podem apresentar-se baixos, principalmente C4. Esse baixo nível de C4 pode ser geneticamente determinado ou derivado de consumo excessivo (nos complexos imunitários ou crioglubulinemia).

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

A definição de SSp foi alvo, durante muito tempo, da falta de critérios diagnósticos precisos e consensuais. Isso é importante porque os principais sintomas dos pacientes (secura, fadiga e dor) são frequentes na população em geral. Esses sintomas podem ser provocados por vários fármacos (Tabela 268-2), ansiedade e/ou depressão, outras comorbidades ou envelhecimento (Tabela 268-3). A sarcoidose pode mimetizar o quadro clínico da SS. No entanto, na sarcoidose, a biópsia das glândulas salivares menores revela granulomas não caseosos e os autoanticorpos normalmente não estão presentes. Outros casos que mimetizam a SS incluem doença do enxerto- *versus*-hospedeiro, amiloidose, infecções por vírus como o HIV, vírus T-linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-I) e o vírus da hepatite C (VHC) e a doença relacionada com IgG4 (Cap. 275). Esta última é importante no diagnóstico diferencial de SS. Está mais frequentemente associada aos homens com hipertrofia das glândulas salivares ou lacrimais (originalmente denominada doença de Mikulicz) com doença autoimune órgão-específica (como a pancreatite autoimune) e sem anticorpos anti-SSA/SSB. Os sintomas *sicca* sem infiltrado linfoide na glândula salivar e sem anticorpos anti-SSA/SSB podem fazer parte da fibromialgia (Cap. 274), e foram propostos vários acrônimos para referenciar esses pacientes: síndrome polialgia astenia *sicca* (SAPS, do inglês, *sicca asthenia polyalgia syndrome*) ou síndrome olhos e boca seca (DEMS, do inglês, *dry eyes and mouth syndrome*).

Tabela 268-2

Fármacos e toxinas que podem diminuir as secreções salivar e lacrimal

EFEITO ACENTUADO	EFEITO MODERADO
Atropina, fármacos atropínicos antiparkinsonianos, fármacos anticolinérgicos anti-histamínicos	Bloqueadores β-adrenérgicos
Antidepressivos: imipramina (amitriptilina) e inibidores da monoamina oxidase	Bloqueadores α-adrenérgicos
Neurolépticos	Bloqueadores do canal de cálcio
Morfina, codeína, tramadol	Benzodiazepínicos
Toxina butolínica do tipo A	Inibidores da recaptação de serotonina (efeito mínimo)
Antiarrítmicos classe IA (disopiramida)	Fármacos anti-histamínicos H_1
Isotretinoína	Diuréticos
Toxinas e psicotrópicos: tabaco, *ecstasy*, *cannabis*, cocaína	Alguns fármacos antirretrovirais

Tabela 268-3

As diferentes causas dos sintomas *sicca*

Fármacos, principalmente psicotrópicos (Tabela 268-2)
Envelhecimento, deficiência estrogênica na pós-menopausa
Uso prolongado de lentes de contato
Fibromialgia e síndrome de fadiga crônica
Síndromes depressivas/ansiosas
Radioterapia da cabeça e pescoço
Diabetes (não controlado)
Hiperlipidemia grave
Amiloidose
Sarcoidose
Linfoma
Doença do enxerto-*versus*-hospedeiro
Algumas infecções virais (HIV, VHC, HTLV-1)
Sialadenite IgG4-relacionada
Síndrome de Sjögren

HIV = vírus da imunodeficiência humana; HTLV-1 = vírus T-linfotrópico humano tipo 1; VHC = vírus da hepatite C.

Critérios Diagnósticos

Foi estabelecida, ao nível internacional, uma definição de SS com base nos critérios do *American-European Consensus Group* (AECG), que requer a presença de infiltrados linfocíticos focais em pelo menos uma das glândulas salivares menores e também de autoanticorpos anti-SSA/SSB (Tabela 268-4). Um novo conjunto de critérios preliminares para a classificação da SS foi proposto por um painel de especialistas (American College of Rheumatology [ACR]-*Sjögren International Collaborative Clinical Alliance* [SICCA]). De acordo com esses critérios, a classificação de um indivíduo como paciente com SSp requer a presença de dois de três dos seguintes elementos objetivos: (1) teste sérico positivo para anticorpos anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB ou teste positivo para o fator reumatoide (FR) e anticorpo antinuclear (ANA) (títulos >1:320); (2) presença de ceratoconjuntivite seca definida por um grau não inferior a 3 e (3) presença de sialadenite focal com infiltração linfocitária, definida por uma pontuação de foco de 1 foco/4 mm^2 ou mais em uma biópsia de glândula salivar do lábio.[11]

Tabela 268-4

Critérios de classificação para a síndrome de sjögren

I. SINTOMAS OCULARES

Resposta positiva a pelo menos uma das três seguintes perguntas:
1. Tem sentido os olhos secos de forma persistente e problemática durante mais de 3 meses?
2. Tem uma sensação recorrente de grãos de areia nos olhos?
3. Utiliza lágrimas artificiais mais do que três vezes por dia?

II. SINTOMAS ORAIS

Resposta positiva a pelo menos uma das três seguintes perguntas:
1. Tem tido uma sensação diária de boca seca durante mais de 3 meses?
2. Tem experienciado inchaço recorrente ou persistente das glândulas salivares, quando adulto?
3. Bebe frequentemente líquidos para ajudar a engolir alimentos secos?

III. SINAIS OCULARES

Evidência objetiva de envolvimento ocular definido por um resultado positivo em pelo menos um dos dois seguintes testes:
1. Teste de Schirmer (≤5 mm em 5 min)
2. Teste de rosa de Bengala (≥4 de acordo com o sistema de pontuação de van Bijsterveld)

IV. HISTOPATOLOGIA

Pontuação de focos ≥1 numa biópsia da glândula salivar menor (um foco é definido por um aglomerado de pelo menos 50 células mononucleares; a pontuação de focos é definida pelo número de focos em 4 mm^2 de tecido)

V. ENVOLVIMENTO DA GLÂNDULA SALIVAR

Evidência objetiva de envolvimento da glândula salivar definida por um resultado positivo em pelo menos um dos seguintes três testes de diagnóstico:
1. Cintilografia das glândulas salivares
2. Sialografia da parótida
3. Fluxo salivar não estimulado (≤1,5 mL em 15 min)

VI. AUTOANTICORPOS

Presença no soro dos seguintes autoanticorpos: anticorpos aos antígenos Ro (SSA) ou La (SSB) ou ambos

REGRAS PARA A CLASSIFICAÇÃO

Nos pacientes sem outra doença potencialmente associada, é diagnosticada síndrome de Sjögren primária se:
Registro de quatro dos seis critérios incluindo IV ou VI; *ou*
Registro de quatro critérios de III, IV, V e VI
Na síndrome de Sjögren secundária, critérios I ou II mais dois dos critérios III, IV e V

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Linfoma preexistente, AIDS, sarcoidose, doença do enxerto-*versus*-hospedeiro, radioterapia prévia da cabeça e do pescoço, uso de fármacos anticolinérgicos e hepatite C

De Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:554-558.

Avaliação da Atividade da Doença

Um grupo internacional de especialistas estabeleceu recentemente um escore de atividade da SS sob a égide da *European League Against Rheumatism* (EULAR). Foram desenvolvidos dois índices: (1) um questionário administrado pelo paciente para avaliação das características subjetivas, o índice de avaliação da síndrome de Sjögren (EULAR *Sjögren Syndrome Patient Reported Index* [ESSPRI]), baseado em três diferentes escores analógicos visuais: secura, fadiga e dor nos membros;[12] e (2) um índice de atividade sistêmica para avaliar as complicações sistêmicas, o EULAR *Sjögren Syndrome Disease Activity Index* (ESSDAI).[13] Este último índice engloba 12 domínios com três ou quatro níveis de atividade para cada domínio. Está em curso a determinação do limite de atividade moderada, bem como da melhoria mínima clinicamente importante com o objetivo de fundamentar critérios de inclusão e desfechos primários de futuros estudos clínicos sobre os níveis ESSDAI.

Tratamento

Tratamento dos Sintomas

Uma recente revisão sistemática da literatura confirmou os benefícios dos agonistas muscarínicos (cloridrato de pilocarpina e, mais recentemente, cloridrato de cevimelina) nos sintomas *sicca* (secura da boca e, em menor extensão, secura dos olhos).[A1] Um colírio de ciclosporina (0,05%) de uso tópico também mostrou ser eficaz na secura dos olhos moderada a grave e na inflamação, em um ensaio randomizado controlado *versus* placebo, bem como as gotas oculares de butirato de clobetasona a 0,1%.[A2] As medidas relacionadas ao meio ambiente (evitar sistemas de aquecimento de ar ou exposição excessiva a locais com ar-condicionado, uso de um umidificador, óculos apropriados para proteger os olhos de sistemas de circulação de ar) e "pequenas medidas" (gomas de mascar sem açúcar, ingestão regular de água, substitutos salivares) podem ser úteis. Exames dentários regulares e higiene oral são cruciais na redução dos problemas subsequentes da saúde oral (*i. e.*,cáries e doença periodontal associada a xerostomia). No tratamento da dor, devem ser utilizados em primeiro lugar analgésicos simples, especialmente acetaminofeno/paracetamol, que não causam secura.

Fármacos Imunomoduladores

Até hoje, nenhum fármaco imunomodulador demonstrou ser eficaz na SSp. As complicações graves dos órgãos na SSp têm de ser tratadas de acordo com as modalidades de tratamento utilizadas no LES ou em outras doenças do tecido conjuntivo. A hidroxicloroquina na SSp foi analisada em ensaios clínicos randomizados, mas não demonstrou nenhuma eficácia clínica.[A3] Apesar desses resultados negativos nos desfechos clínicos, a hidroxicloroquina é utilizada com frequência na SSp, principalmente no tratamento da artralgia com ou sem sinovite ou púrpura. São necessários ensaios clínicos controlados para avaliar a utilização de metotrexato, leflunomida, micofenolato de sódio, azatioprina e ciclosporina. Foi utilizada gamaglobulina intravenosa (IgVI) nas neuropatias sensório-motoras ou neuropatia sensorial não atáxica associadas à SS sem qualquer vasculite necrosante.

Biológicos

Dois ensaios clínicos controlados randomizados sobre infliximabe e etanercept não demonstraram nenhuma eficácia nos agentes bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF) na SSp, considerando um desfecho primário composto incluindo dor nos membros, fadiga e secura na escala visual analógica (EVA).[A4] O foco nas células B é aparentemente uma estratégia promissora na SSp. Três ensaios clínicos controlados randomizados demonstraram a eficácia do anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe). No primeiro ensaio, uma melhoria significativa da fadiga na EVA, a partir dos valores de referência, foi observada no grupo do rituximabe, mas não no grupo-placebo.[A5] No segundo ensaio, o rituximabe demonstrou eficácia significativa em relação ao placebo na melhora da estimulação do fluxo salivar como desfecho primário, mas também na secura da boca e dos olhos, fadiga na EVA e complicações sistêmicas.[A6] No terceiro ensaio, o desfecho composto primário, utilizando quatro EVAs, foi alcançado em 6 semanas, mas não em 6 meses.[A7] Para finalizar, dados recentes dos registros do ensaio *French Autoimmune and Rituximab* (AIR), que incluiu 78 pacientes com SSp, principalmente com manifestações sistêmicas, sugerem uma eficácia do rituximabe nas manifestações sistêmicas em cerca de dois terços dos pacientes.[14] Em termos globais, o rituximabe é aparentemente útil nos casos de edema persistente da parótida ou de complicações sistêmicas, principalmente na vasculite induzida por crioglobulinemia. Os inibidores do BAFF, principalmente o belimumabe (um anticorpo monoclonal anti-BAFF aprovado para o LES), têm sido utilizados na SSp em um ensaio clínico aberto de fase 2 com resultados promissores.[15]

Direções futuras

A SS é um paradigma de doença autoimune dado que pode ser primária ou associada a outras doenças autoimunes; representa autoimunidade onde o risco de linfoma é mais importante. A SS é a doença autoimune na qual o tecido-alvo da autoimunidade é o mais facilmente disponível, sendo necessária uma biópsia de lábio para o diagnóstico. Progressos recentes na fisiopatologia têm destacado uma série de semelhanças com o LES que apoia a teoria de que a SS é uma espécie de lúpus da mucosa. Mesmo se os mecanismos patogenéticos da doença permanecerem em grande parte desconhecidos, o melhor conhecimento dos mecanismos efetores irá permitir a identificação de novos objetivos para tratamento futuro. Além disso, com os escores de atividade recentemente validados do ESSPRI e ESSDAI, estão agora disponíveis ferramentas para iniciar novos ensaios clínicos sobre essa doença com novos fármacos que irão melhorar a qualidade de vida reduzida, atualmente associada a essa doença.

Referência de Grau A

A1. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA.* 2010;304:452–460.

A2. Aragona P, Spinella R, Rania L, et al. Safety and efficacy of 0.1% clobetasone butyrate eyedrops in the treatment of dry eye in Sjogren syndrome. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23:368–376.

A3. Gottenberg JE, Ravaud P, Puechal X, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjogren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA.*2014;312:249–258.

A4. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum.* 2004;50:1270–1276.

A5. Dass S, Bowman SJ, Vital EM, et al. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis.*2008;67:1541–1544.

A6. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*2010;62:960–968.

A7. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Jolin S, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;160:233–242.

Referências Gerais

1. Qin B, Wang J, Yang Z, et al. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2014: [Epub ahead of print].
2. Maldini C, Seror R, Fain O, et al. Epidemiology of primary Sjögren syndrome in a French multiracial/ ethnic area. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;66:454–463.
3. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:544–556.
4. Rusakiewicz S, Nocturne G, Lazure T, et al. NCR3/NKp30 contributes to pathogenesis in primary Sjogren's syndrome. *Sci Transl Med*. 2013;5:195–196.
5. Kivity S, Arango MT, Ehrenfeld M, et al. Infection and autoimmunity in Sjogren's syndrome: a clinical study and comprehensive review. *J Autoimmun*. 2014;51:17–22.
6. Lessard CJ, Li H, Adrianto I, et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren syndrome. *Nat Genet*. 2013;45:1284–1292.
7. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjogren syndrome. *CMAJ*. 2014;186:E579–E586.
8. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1363–1368.
9. Gottenberg JE, Seror R, Miceli-Richard C, et al. Serum levels of beta2-microglobulin and free light chains of immunoglobulins are associated with systemic disease activity in primary Sjögren syndrome. Data at enrollment in the prospective ASSESS cohort. *PLoS ONE*. 2013;8:e59868.
10. Nocturne G, Boudaoud S, Miceli-Richard C, et al. Germline and somatic genetic variations of TNFAIP3 in lymphoma complicating primary Sjogren's syndrome. *Blood*. 2013;122:4068–4076.
11. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:475–487.
12. Seror R, Ravaud P, Mariette X, et al. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:968–972.
13. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1103–1109.
14. Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C, et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1026–1031.
15. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:526–531.

No Brasil

Em 2015, foram publicadas as Recomendações para o Tratamento da Síndrome de Sjögren pela Sociedade Brasileira de Reumatologia. Nessa diretriz, sugere-se para o tratamento sintomático dos quadros de secura ocular, como primeira linha, educação do paciente e colírios lubrificantes, passando para ciclosporina tópica ou ômega-3 em casos moderados até a oclusão do ponto lacrimal, e agonistas muscarínicos para os casos graves. Para xerostomia leve indicam-se substitutos de saliva e estimulantes gustatórios e, em casos refratários, agonistas muscarínicos.

O documento indica para artrite e miopatia não inflamatórias ou fadiga exercícios aeróbios e, caso isso falhe, rituximabe. Para artrite e miosite, corticoides e hidroxicloroquina podem ser inicialmente utilizados, seguidos de metotrexato, caso falhem, e rituximabe em casos refratários. Para outras manifestações sistêmicas de maior gravidade, a diretriz propõe outros esquemas de tratamento imunossupressor.

Bibliografia

Valim V, et al. Recomendações para o tratamento da Síndrome de Sjögren. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2015;55:446–457.

Miopatias inflamatórias

Steven A. Greenberg

Considerações gerais

As miopatias inflamatórias são um grupo heterogêneo de alterações adquiridas nas quais se acredita que o sistema imunológico desempenhe um papel patogênico primordial. Apesar de algumas desordens genéticas que afetam os músculos também implicarem um envolvimento significativo do sistema imunológico e serem tratadas com imunossupressores como tratamento-padrão (p. ex., tratamento da distrofia muscular de Duchenne com corticosteroides), essas desordens genéticas não estão classificadas como miopatias inflamatórias. Os quatro subtipos principais de miopatia inflamatória são: dermatomiosite (DM), polimiosite (PM), miopatia necrosante imunomediada (IMNM, do inglês, *immune-mediated necrotizing myopathy*) e miosite de corpos de inclusão (IBM, do inglês, *inclusion body myositis*; também denominada miosite de corpos de inclusão esporádica [sIBM]). Essas desordens apresentam características clínicas e patológicas e fisiopatologias distintas (Tabela 269-1). Ao passo que a DM e a PM constam da literatura há mais de 100 anos, a IMNM e a IBM apenas foram definidas como síndromes diferentes da PM nas últimas décadas.

Tabela 269-1

Classificação das miopatias inflamatórias

DOENÇA	FAIXA ETÁRIA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PATOLOGIA MUSCULAR
Dermatomiosite	Formas juvenis e nos adultos	Fraqueza proximal e pele	Inflamação perimisial e perivascular, atrofia perifascicular
Polimiosite	Adultos (rara na infância)	Fraqueza proximal	Inflamação endomisial com invasão de fibras musculares não necróticas
Miopatia necrosante imunomediada	Adultos	Fraqueza proximal	Fibras necróticas musculares multifocais
Miosite de corpos de inclusão	Adultos >40 anos	Quadríceps proeminente e fraqueza nos flexores dos dedos das mãos; refratária ao tratamento	Inflamação endomisial com invasão de fibras musculares não necróticas e vacúolos marginados
Síndromes de sobreposição	Adultos	Miosite e doença definida do tecido conjuntivo	Inflamação não específica
Outras (miosite granulomatosa, miosite eosinofílica)	Todas as idades	Fraqueza proximal ou distal	Específicas de cada doença (p. ex., granulomas na miosite granulomatosa)

Epidemiologia

A prevalência da DM foi estimada em 100[1] a 210/milhão. A prevalência estimada da PM é mal avaliada devido aos frequentes diagnósticos errados de IBM e de distrofias musculares como a PM. Normalmente, a PM é considerada mais prevalente (70/milhão[2]), mas estudos comparativos sobre a IBM encontraram uma prevalência de PM de 35/milhão, cerca de metade da prevalência da IBM, que é de 70/milhão. A prevalência da IMNM é desconhecida.

A DM atinge o pico da prevalência na infância (7 aos 15 anos) e na meia-idade (30 aos 50 anos), enquanto a PM apresenta o pico de prevalência na meia-idade. A IBM é raramente diagnosticada antes dos 40 anos e é mais comum depois dos 50. A DM e a PM predominam no sexo feminino; a IBM, no sexo masculino. A etnia e a distribuição mundial influenciam o desenvolvimento de várias miopatias inflamatórias.

Biopatologia

A fisiopatologia das várias formas de miopatia inflamatória permanece mal compreendida. Essas desordens têm em comum os danos nos músculos pelo sistema imunológico. Muitas teorias da fisiopatologia dessas desordens provêm do exame microscópico de biópsias musculares e das patologias distintas dessas desordens (Fig. 269-1).

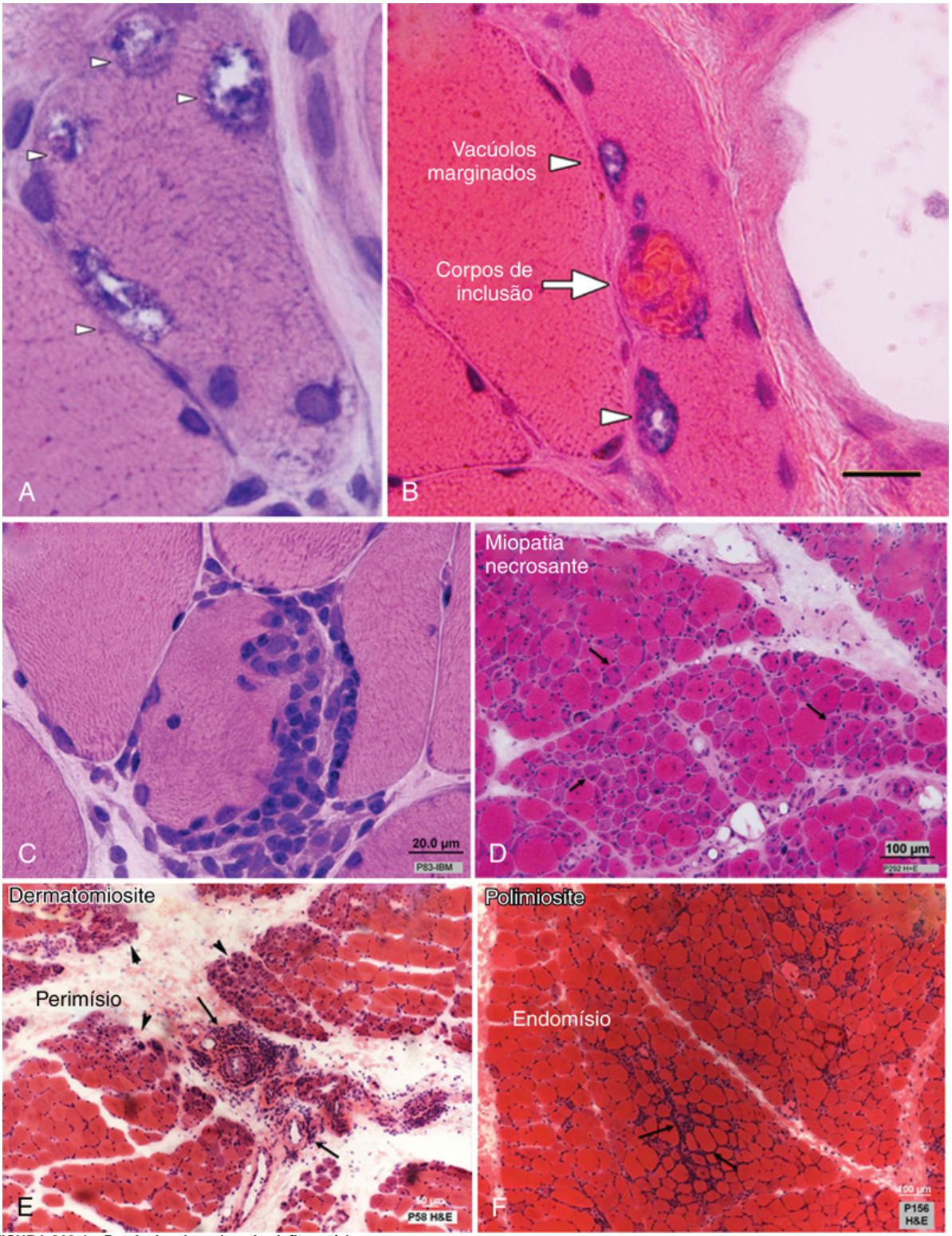

FIGURA 269-1 **Patologias das miopatias inflamatórias.**
A e **B**, Vacúolos marginados (*pontas de seta)* na miosite de corpos de inclusão (IBM). **C**, Invasão de fibras musculares não necróticas na IBM. **D**, Miofibrilas necróticas dispersas ou em regeneração na miopatia necrosante imunomediada. **E**, Inflamação perivascular e perimisial (*setas*) com atrofia perifascicular (*pontas de seta*) na dermatomiosite. **F**, Inflamação endomisial na polimiosite. Com permissão da Inclusion Body Myositis Foundation, Inc.

A patologia muscular da DM envolve perda do tecido muscular dos vasos sanguíneos e lesão das miofibrilas nas bordas dos fascículos musculares (*i. e.*, atrofia perifascicular; ver Fig. 269-1). A relação entre essas duas características é incerta, mas postulou-se ser devido a uma lesão primária nos músculos capilares seguida de lesão isquêmica das miofibrilas. Outra corrente de opinião estipula que um fator comum danifica tanto as miofibrilas quanto os capilares.[3] A patologia da pele revela características análogas às da patologia muscular com interface de dermatite constituída por lesão na camada basal dos ceratinócitos.

Muita evidência aponta para o fato de a DM ser mediada pela família das citocinas interferon tipo 1, constituídas maioritariamente por interferon (IFN)-α e IFN-β.[4,5]Numerosos estudos da pele com dermatite e de amostras de músculos revelaram uma suprarregulação acentuada das transcrições e proteínas induzidas pelo IFN tipo 1 unicamente na DM nas doenças musculares e também nas doenças da pele, como acontece no lúpus eritematoso sistêmico. A presença de autoanticorpos em alguns pacientes com DM, como os anticorpos da proteína induzida pelo IFN tipo 1, MDA5, é de importância incerta, mas aparentemente deve-se a uma reação imunológica às proteínas que não são normalmente expressas em graus elevados ou expostas ao sistema imunológico. As associações paraneoplásicas da DM sugerem que, nesses pacientes, uma reação imunológica contra uma neoplasia subjacente resulta em lesões das zonas externas do músculo e da pele.

Devido ao fato de a PM ser constituída por um grupo diverso de desordens, os mecanismos envolvidos serão provavelmente variados. Patologicamente, ocorre uma invasão das fibras musculares pelas células do sistema imunológico adaptativo (células T) e que é aparentemente motivada por antígenos; dessa maneira, a autoimunidade mediada por células T dirigida contra um alvo desconhecido tem sido a hipótese mais favorecida. Os antígenos atingidos pelo sistema imunológico e a causa fundamental ainda são desconhecidos.

A IMNM também é uma desordem mal compreendida.[6] Pode ser também paraneoplásica, sugerindo reações cruzadas entre o sistema imunológico e a neoplasia subjacente e os antígenos do músculo. Normalmente, a IMNM ocorre em associação ao tratamento com estatinas. A identificação de autoanticorpos contra o alvo das estatinas, redutase 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMGCoA), na maioria dos pacientes que desenvolvem IMNM em associação com o uso de estatina, sugere que a suprarregulação de HMGCoA no músculo é diretamente tóxica no músculo e desencadeia uma reação imunológica.

A patogênese da IBM é complexa. Foram descritas duas patologias: degeneração de miofibrilas e de mionúcleos em particular, que se torna visível através do aparecimento de vacúolos marginados (Fig. 269-1A e B) e do envolvimento do sistema imunológico.[7] Foi relatado o acúmulo de mais de 75 proteínas diferentes em agregados sarcoplásmicos em uma pequena porcentagem de miofibrilas, o que deu origem a várias hipóteses de toxicidade molecular nas quais determinados agregados de proteínas específicas são dados como prejudiciais para as miofibrilas.

O envolvimento do sistema imunológico na IBM é notável; enquanto a maioria das outras miopatias inflamatórias é geralmente sensível aos tratamentos com imunomoduladores, a IBM é refratária ao tratamento. Isto é particularmente importante dado que a IBM, entre todas as miopatias inflamatórias, possui maior evidência de um envolvimento altamente elaborado do sistema imunológico adaptativo provocado por antígenos. A patologia apresenta infiltrados, crônicos e acentuados mas variáveis, de células T, células dendríticas mieloides e células plasmáticas no músculo. Estudos sobre os receptores das células T sugerem que a autoimunidade das células T é condicionada por um ou mais antígenos específicos, embora a identidade desses antígenos seja desconhecida.

Estudos sobre uma via de sinalização das células B na IBM conduziram à identificação de um autoanticorpo que é altamente específico da IBM nas doenças musculares. Em 2011 foram reportados autoanticorpos circulantes contra uma proteína muscular de 43 kD, e a identificação desta proteína de 43 kD como 5′-nucleotidase citoplasmática 1A (cN1A; NT5C1A) foi reportada em 2013.[8,9] A cN1A é uma nucleotidase que é mais abundante no músculo esquelético e está envolvida no metabolismo de ácidos nucleicos. Os autoanticorpos anti-cN1A estão presentes em 50% a 70% dos pacientes com IBM, dependendo dos testes e pontos de corte utilizados, e são altamente específicos para a IBM (>90% a 95%) nas doenças musculares. O papel das análises no sangue de autoanticorpos anti-cN1A no diagnóstico e o manejo dos pacientes com suspeita de IBM estão atualmente sendo definidos, podendo vir a diminuir o tempo para o diagnóstico, reduzir a taxa de diagnósticos errados e evitar mais biópsias invasivas dos músculos em alguns pacientes.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Um diagnóstico de miopatia inflamatória é considerado quando um paciente apresenta fraqueza proximal ou distal sem sintomas sensoriais ou em pacientes com lesões de pele próprias de DM. Com menor frequência, os níveis elevados de creatina quinase (CK) assintomáticos conduzem a um diagnóstico de miopatia inflamatória. A maioria dos pacientes com DM, PM ou IMNM apresenta fraqueza proximal subaguda dos braços e pernas com evolução de vários meses, embora essas doenças também possam apresentar-se de forma aguda. A IBM surge numa fase mais tardia da vida e normalmente de forma sintomática, com progressão lenta da fraqueza nos extensores do joelho e nos flexores dos dedos das mãos. Considerações mais específicas sobre o diagnóstico dessas desordens são vistas individualmente (Tabela 269-2). A maioria dos pacientes é sujeita a biópsia dos músculos ou biópsia da pele no caso de suspeita de DM, como parte da avaliação de diagnóstico.

Tabela 269-2

Critérios de diagnóstico clínico para as miopatias inflamatórias

DOENÇA	DIAGNÓSTICO
Dermatomiosite	1. Envolvimento cutâneo diagnosticado (*rash* heliotrópico, pápulas de Gottron) *OU* achado de atrofia perifascicular na biópsia muscular *OU* 2. Todos os seguintes: • Possível envolvimento cutâneo • Fraqueza proximal ou distal subaguda ou crônica • Biópsia muscular com inflamação perimisial ou perivascular sem indícios de outra doença (p. ex., inflamação endomisial, vacúolos marginados) *OU* biópsia cutânea com interface de dermatite em conjunto com exclusão clínica de lúpus eritematoso
Polimiosite	Todos os seguintes: 1. Fraqueza proximal subaguda ou crônica 2. Elevada concentração de creatina quinase (CK) no soro 3. Biópsia muscular com invasão de inflamação endomisial 4. Resposta a imunoterapia *OU* análise apropriada e exclusão de distrofias musculares de cinturas e miosite de corpos de inclusão
Miopatia necrosante imunomediada	Ambos os seguintes: 1. Fraqueza proximal subaguda ou crônica 2. Biópsia muscular com miopatia necrosante, com fibras necróticas ou em regeneração e ausência de inflamação além da invasão macrofágica de fibras musculares necróticas
Miosite de corpos de inclusão	Todos os seguintes: 1. Adultos >40 anos 2. Fraqueza dos quadríceps ou dos flexores dos dedos das mãos 3. Biópsia muscular com inflamação endomisial *OU* presença de autoanticorpos séricos anti-cN1A 4. Biópsia muscular com vacúolos marginados *OU* invasão de fibras musculares não necróticas *OU* presença de autoanticorpos séricos anti-cN1A

cN1A = 5′-nucleotidase citoplasmática 1A.

Dermatomiosite

Os pacientes com DM normalmente apresentam lesões características na pele ou fraqueza muscular. As características virtualmente patognomônicas da pele são *rash* heliotrópico, uma erupção macular periorbital com coloração violeta, por vezes com edema; pápulas de Gottron, pápulas violáceas nas articulações dorsais metacarpofalangianas e interfalangianas das mãos (Fig. 269-2).[10] Outros sinais sugestivos são telangiectasias periungueais e capilares trombosados, poiquilodermia em áreas expostas à luz, como as faces laterais do pescoço, alopecia não cicatricial e calcificação subcutânea. O prurido acentuado também é uma característica comum da DM. A fraqueza muscular na DM é menos específica e ocorre em um padrão indiferenciável de muitas outras doenças musculares.

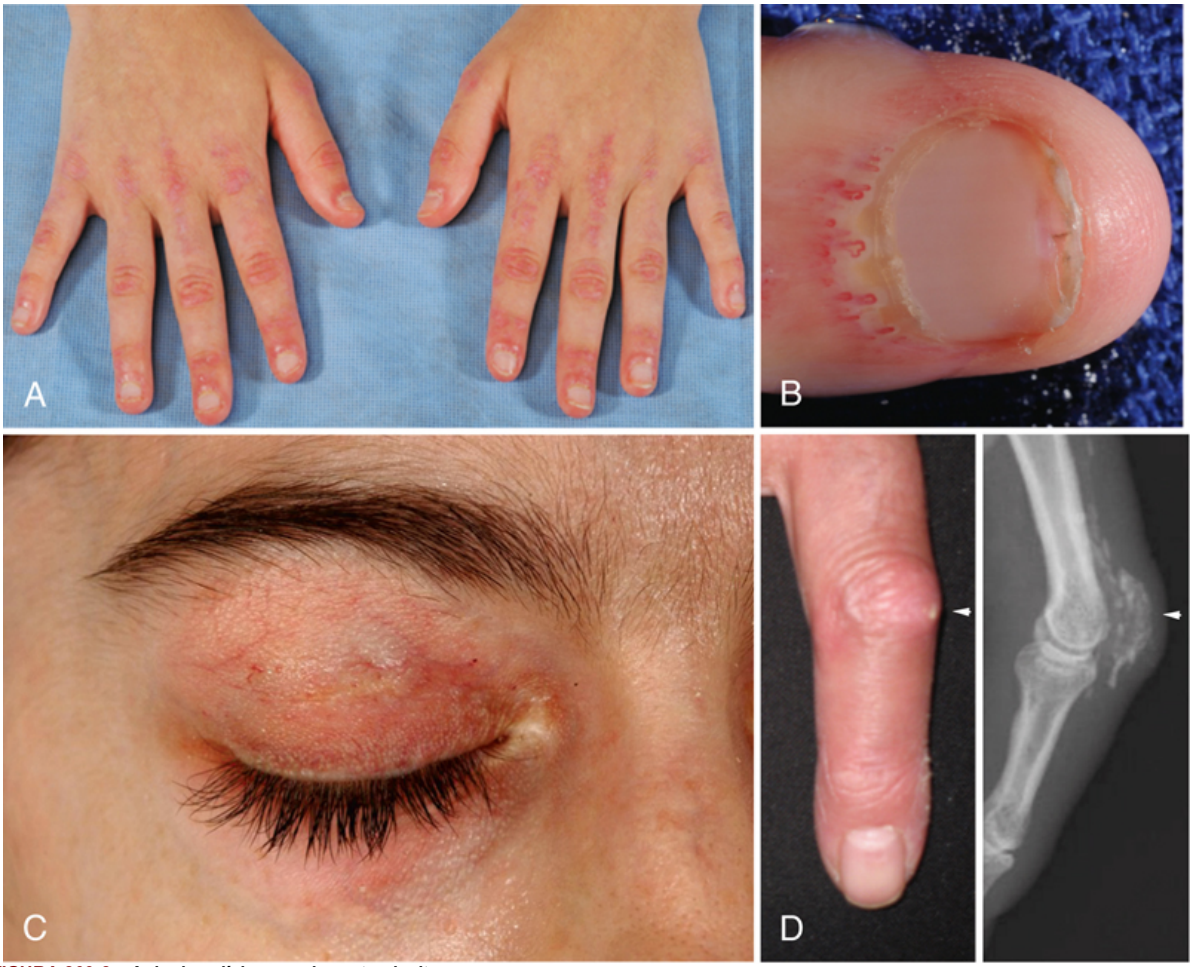

FIGURA 269-2 Achados clínicos na dermatomiosite.
A, Pápulas eritematosas e violáceas na superfície das articulações metacarpofalangianas e interfalangianas, conhecidas como pápulas de Gottron. Estas são consideradas o achado fundamental na dermatomiosite. **B**, Crescimento excessivo das cutículas e alterações dos capilares periungueais que incluem vasos sanguíneos dilatados com zonas de atrofia, telangiectasia, vasos trombosados e lesões no leito ungueal. **C**, Eritema e edema mínimo nas pálpebras superiores com telangiectasia ocasional, conhecidos por *rash* heliotrópico. **D**, Calcificações subcutâneas que brotam através da pele (*pontas de setas*), visíveis clinicamente e através de raio X.

Os exames laboratoriais úteis na avaliação de suspeita de DM incluem concentração de CK no soro (embora a CK possa apresentar valores normais ou até mesmo abaixo dos valores mínimos estipulados pelos exames laboratoriais em pacientes com doença altamente ativa) e exames aos autoanticorpos associados a DM (p. ex., anti-Jo-1, anti-Mi2 e anti-MDA5). Alguns pacientes apresentam uma taxa anormal de aldolase no soro, mas uma concentração de CK normal. A biópsia muscular que apresenta inflamação perimisial e perivascular também apoia um diagnóstico de DM, ao passo que a presença de atrofia perifascicular numa biópsia muscular é patognomônica de DM. Pelo fato de a DM estar associada a neoplasia, devem ser realizados exames laboratoriais e radiológicos para detectar neoplasia subjacente em todos os pacientes recém-diagnosticados. As neoplasias mais comuns associadas à DM tendem a refletir as taxas gerais de incidência de câncer por idade e gênero em determinada população de pacientes (*i. e.*, câncer de mama, do pulmão e colo retal nos países ocidentais; câncer da nasofaringe nas populações asiáticas). Essa observação apoia o conceito de que a DM é um processo paraneoplásico que pode se desenvolver praticamente em qualquer tipo de câncer.

Foram definidos recentemente critérios de pesquisa de diagnóstico da DM.[11] Os critérios clínicos de diagnóstico são apresentados na Tabela 269-2. As características clínicas da fraqueza muscular na DM são totalmente não específicas, sem qualquer padrão que indique tratar-se de DM e não de qualquer outra doença muscular. Na prática, determinados achados dermatológicos clínicos (*rash* heliotrópico, pápulas de Gottron) ou achados nas biópsias musculares (atrofia perifascicular) são considerados quase patognomônicos de DM.

Polimiosite

O diagnóstico de PM é muitas vezes problemático, pois existem muitos registros de pacientes com distrofias musculares de cinturas geneticamente definidas e com IBM a quem foi dado um diagnóstico de PM. Os critérios de 1975 para a PM, e que são frequentemente citados, permitem chegar a um diagnóstico "definitivo" sem a necessidade de uma biópsia muscular. Outros critérios de pesquisa requerem biópsia muscular. Na prática clínica, os critérios essenciais para o diagnóstico de PM são fraqueza proximal subaguda, concentração elevada de CK no soro e biópsia muscular que revele inflamação endomisial sem outros elementos sugestivos de outro diagnóstico como a IBM (Tabela 269-2). Os pacientes com desordens definidas do tecido conjuntivo, como síndrome de Sjögren ou doença mista do tecido conjuntivo, apresentam "síndromes sobrepostas" muitas vezes classificadas como PM. Historicamente, os pacientes com IMNM têm sido classificados com o diagnóstico de PM, porém, cada vez mais, estão sendo classificados separadamente. Os pacientes com IBM também são frequentemente mal diagnosticados como tendo PM devido a uma falha na observação da fraqueza típica da IBM nos flexores dos dedos das mãos e porque as biópsias musculares apresentam inflamação endomisial. A presença de autoanticorpos, como anti-Jo-1, é mais indicativa de PM que de IBM, embora estes também possam estar presentes na DM.

Miopatia Necrosante Imunomediada

A IMNM vem sendo separada da PM. A fraqueza proximal subaguda, indistinguível da que ocorre na PM ou DM, e uma concentração elevada de CK no soro são não específicas, mas uma biópsia muscular que apresenta miofibrilas necróticas dispersas ou em regeneração sem a presença de inflamação, além dos macrófagos que invadem essas miofibrilas necróticas, é típica de IMNM. A presença de anti-HMG-CoA (*3-hidroxi-3*-metilglutaril-*coenzima* A *redutase*) ou de anticorpos anti-PRS (partícula de reconhecimento de sinal), é sugestiva de IMNM. A IMNM, principalmente quando está associada a anticorpos anti-PRS, pode ser paraneoplásica, devendo ser considerada avaliação laboratorial e radiológica de eventual neoplasia.

Miosite por Corpos de Inclusão

A IBM possui uma apresentação clínica diferente das outras miopatias inflamatórias.[12] A fraqueza na IBM é sempre de progressão lenta, ao contrário da fraqueza aguda ou subaguda normalmente vista nas outras formas de miopatia inflamatória. Os critérios clínicos de diagnóstico são apresentados na Tabela 269-2. A IBM apresenta elevada taxa de erro de diagnóstico, estimada em cerca de 50% dos pacientes. Os sintomas de IBM raramente surgem antes dos 40 anos, mas normalmente depois dos 50. Em geral, a distribuição da fraqueza localiza-se mais nos flexores dos dedos das mãos ou nos quadríceps que na região proximal dos braços (abdução do ombro) ou na região proximal das pernas (flexão do quadril), mais típicas da PM ou DM. A IBM é uma doença muscular altamente atrofiante, e a perda de massa na região anterolateral e medial das coxas e na face ventral dos antebraços é típica da IBM. Os pacientes apresentam dificuldades na marcha, deformidade dos joelhos ou falta de

força ao pegar um objeto. O diagnóstico de IBM pode ser altamente suspeitado nos pacientes com a idade específica e achados de atrofia nos quadríceps e fraqueza nos flexores dos dedos das mãos, principalmente no músculo flexor profundo, responsável pela flexão da extremidade distal dos dedos das mãos. A avaliação da força nessas extremidades distais, e que deve feita dedo a dedo, é muitas vezes a única abordagem útil para o diagnóstico de IBM.

A concentração de CK no soro é normal ou um pouco elevada (usualmente <5 vezes o valor máximo de referência). Um autoanticorpo sérico, anti-cN1A (também denominado anti-NT5C1A), é aparentemente específico da IBM e pode ter valor diagnóstico. A maioria dos pacientes é submetida a biópsia muscular, cujos elementos característicos são a presença de vacúolos marginados visíveis na coloração hematoxilina e eosina (H&E) e no tricrômico de Gomori em conjunto com inflamação endomisial ou invasão de fibras musculares não necróticas. A detecção de p62 ou TDP-43 através da coloração imuno-histoquímica são de alto valor diagnóstico adicional.

Tratamento

Geralmente, a maioria dos pacientes com DM, PM e IMNM responde ao tratamento com imunomoduladores, ao passo que os pacientes com IBM são quase sempre refratários. Uma abordagem geral do tratamento é apresentada na Figura 269-3.

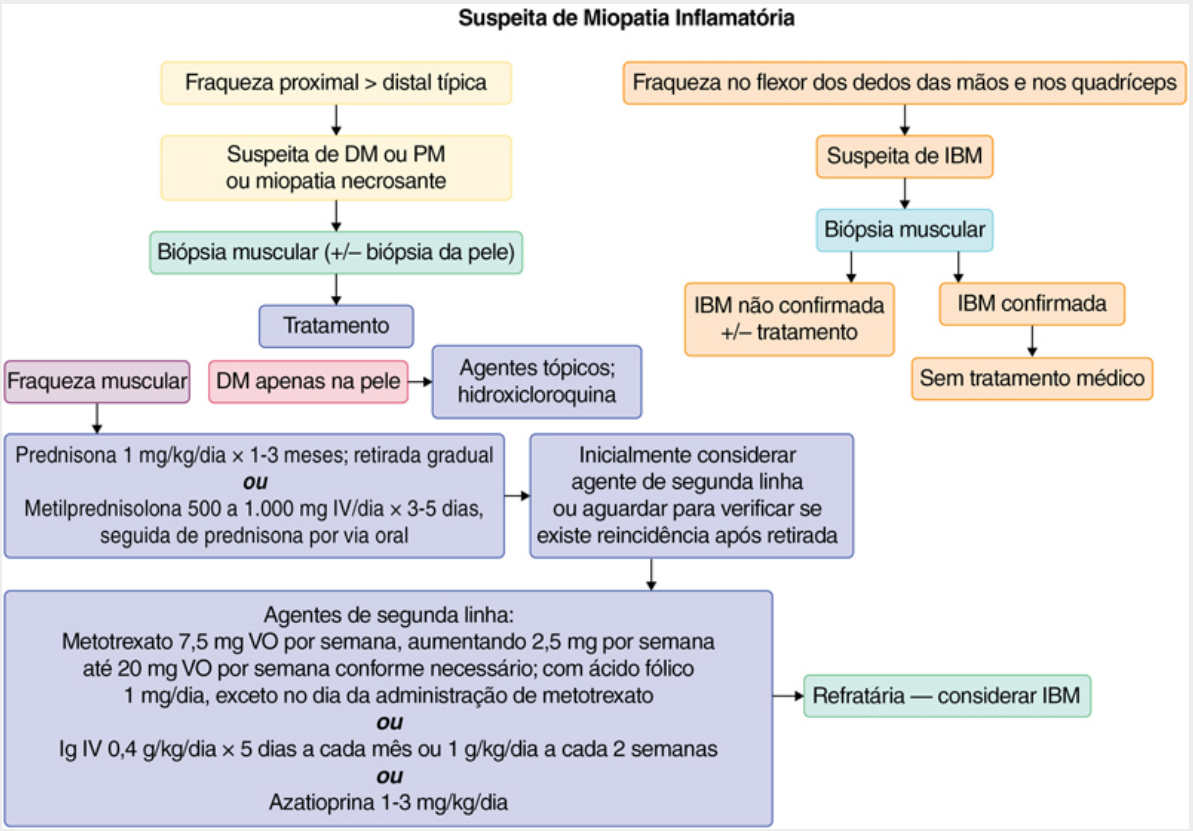

FIGURA 269-3 Abordagem no tratamento de suspeita de miopatia inflamatória.
DM = dermatomiosite; IBM = miosite de corpos de inclusão; IgIV = imunoglobulina intravenosa; PM = polimiosite. Com permissão da Inclusion Body Myositis Foundation, Inc.

Tratamento da Dermatomiosite e Polimiosite

A maioria dos pacientes com DM e PM é tratada com corticosteroides e responde a estes.[13,14] Normalmente a dose é de prednisona 1 mg/kg/dia por via oral até que surja melhora significativa (normalmente de 1 a 3 meses), seguida pela diminuição gradual de 10 mg/dia/mês. Os agentes de segunda linha incluem metotrexato, azatioprina, ciclosporina e imunoglobulina por via intravenosa. Os agentes de segunda linha são utilizados por dois motivos: podem ter um perfil de efeitos secundários mais favorável do que as doses elevadas de corticosteroides e podem ser necessários nos pacientes com resposta insuficiente aos corticosteroides. Uma decisão importante é saber se devem ser iniciados os agentes de segunda linha de modo concomitante ao tratamento de corticosteroides ou aguardar e verificar qual a dose mínima de corticosteroides que oferece um controle satisfatório e, posteriormente, adicionar agentes apenas se não for possível diminuir o suficiente a dose de corticosteroides. Desse modo, na abordagem anterior, a prednisona 60 mg/dia e o metotrexato 7,5 mg/sem, VO, podiam ser iniciados concomitantemente e a dosagem de metotrexato, aumentada semanalmente até 15 a 20 mg/sem VO. Depois de ser verificada uma melhora substancial, a dose de prednisona pode ser diminuída ao longo de 3 a 6 meses. Em se verificando estabilidade clínica com metotrexato isolado, este deve ser reduzido gradualmente.

Nos pacientes com apresentações iniciais graves, a combinação de corticosteroides e imunoglobulina intravenosa periódica (1 g/kg a cada 2 semanas) pode ser útil para uma melhora mais rápida.

Até o momento, foram relatados cerca de sete ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo.[A1] Esses ensaios recorreram quase sempre aos critérios diagnósticos de Bohan e Peter, o que pode resultar na inclusão de pacientes com distrofia muscular de cinturas e IBM, mas que foram diagnosticados como sofrendo de PM. No ensaio clínico mais amplo, rituximabe na miosite (RIM), com a participação de 200 indivíduos,[A2] foi usada uma concepção experimental na qual todos os indivíduos receberam um fármaco ativo, mas os grupos de comparação foram tratados "cedo" ou "tarde" (8 semanas mais tarde), e a eficácia baseou-se no tempo de melhora. Esse ensaio clínico não encontrou diferenças significativas entre o tempo de melhora nos grupos de tratamento "cedo" e "tarde", conforme uma definição prévia para melhora utilizada nesse ensaio.

Tratamento da Miosite por Corpos de Inclusão

Foram publicados vários ensaios clínicos controlados e não controlados sobre a IBM. Nenhum deles demonstrou eficácia das intervenções terapêuticas; estas incluíram prednisona, imunoglobulina intravenosa, metotrexato, globulina antitimocítica, oxandrolona, interferon-β e alentuzumabe.[15] O manejo atual de pacientes com IBM é de suporte e implica evitar quedas e o uso de apoios de tornozelo e aparelhos de assistência à marcha. Também foi utilizada a técnica de transferência de tendão para melhoria da função das mãos.

Prognóstico

A maioria dos pacientes com DM, PM e IMNM associada a estatina na idade adulta apresenta um bom prognóstico, mas requer tratamento imunomodulador permanente. Muitos pacientes com DM juvenil podem entrar em remissão permanente ou cura com um tratamento inicial agressivo. Os pacientes com IMNM anti-PRS associada podem sofrer de doença grave e de difícil tratamento. Os pacientes com IBM normalmente apresentam um curso de progressão lenta; uma série apresentou uma média de 12 anos até a perda de deambulação.

Referência de Grau A

A1. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, et al. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD003643.

A2. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65:314–324.

Referências Gerais

1. Rosa J, Garrot LF, Navarta DA, et al. Incidence and prevalence of polymyositis and dermatomyositis in a health management organization in Buenos Aires. *J Clin Rheumatol*. 2013;19:303–307.
2. Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, et al. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:50–63.
3. Greenberg SA. Sustained autoimmune mechanisms in dermatomyositis. *J Pathol*. 2014;233:215–216.
4. Suárez-Calvet X, Gallardo E, Nogales-Gadea G, et al. Altered RIG-I/DDX58-mediated innate immunity in dermatomyositis. *J Pathol*. 2014;233:258–268.
5. Greenberg SA. Dermatomyositis and type 1 interferons. *Curr Rheum Rep*. 2010;12:198–203.
6. Mohassel P, Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. *Muscle Nerve*. 2013;48:477–483.
7. Greenberg SA. Inclusion body myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:574–578.
8. Larman BH, Salajegheh M, Nazareno R, et al. Cytosolic 5′-nucleotidase 1A autoimmunity in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol*. 2013;73:408–418.
9. Pluk H, van Hoeve BJ, van Dooren SH, et al. Autoantibodies to cytosolic 5′-nucleotidase 1A in inclusion body myositis. *Ann Neurol*. 2013;73:397–407.
10. Bailey EE, Fiorentino DF. Amyopathic dermatomyositis: definitions, diagnosis, and management. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16:465.
11. Hornung T, Wenzel J. Innate immune-response mechanisms in dermatomyositis: an update on pathogenesis, diagnosis and treatment. *Drugs*. 2014;74:981–998.
12. Dimachkie MM, Barohn RJ. Inclusion body myositis. *Neurol Clin*. 2014;32:629–646.
13. Lam C, Vleugels RA. Management of cutaneous dermatomyositis. *Dermatol Ther*. 2012;25:112–134.
14. Lundberg I, Vencovsky J, Alexanderson H. Therapy of myositis: biological and physical. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:704–711.
15. Greenberg SA. Pathogenesis and therapy of inclusion body myositis. *Curr Opin Neurol*. 2012;25:630–639.

No Brasil

Estudo realizado em São Paulo revelou que os seguintes fatores estão associados ao pior prognóstico nas pessoas com polimiosite/dermatomiosite, com maior prevalência de recidivas da doença e/ou presença de refratividade ao tratamento medicamentoso: a) instalação aguda da doença (< 2 a 3 meses); b) retardo no início do tratamento medicamentoso da doença; c) diagnóstico e instalação do tratamento medicamentoso em tempo hábil, porém com a utilização de subdose de medicamentos (corticosteroides e imunossupressores); d) pacientes cadeirantes, acamados, com disfagia alta, vasculite cutânea, acometimento pulmonar na ocasião do diagnóstico da doença; e) pacientes com a presença de autoanticorpos antissintetases; f) pacientes cursando com neoplasias; g) pacientes idosos na ocasião do diagnóstico da doença.

Além dos cuidados inerentes à DM/PM, devemos atentar para as comorbidades, principalmente aquelas relacionadas aos fatores cardiovasculares. Nos pacientes com DM e PM da população brasileira, por exemplo, há uma prevalência respectivamente de 42% e 47% de síndrome metabólica. No caso de hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia a prevalência é de aproximadamente 50% na ocasião do diagnóstico dessas miopatias, havendo uma tendência de aumento da taxa após a instituição de corticosteroides.

Bibliografia

Moraes MT, et al. An analysis of metabolic syndrome in adult dermatomyositis with a focus on cardiovascular disease. *Arthritis Care & Research.* 2013;65:793–799.

Souza FH, et al. Prevalence of clinical laboratory manifestations and comorbidities in polymyositis according to gender. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2011;51:428–483.

270

As vasculites sistêmicas

John H. Stone

Definição

As vasculites são um grupo heterogêneo de doenças ligadas por um achado comum: inflamação destrutiva das paredes dos vasos sanguíneos. A nomenclatura mais usual[1] identifica pelo menos 27 tipos diferentes de vasculite (Tabela 270-1). Os principais tipos de vasculite são discutidos neste capítulo.

Tabela 270-1

Nomenclatura das vasculites segundo o 2012 international chapel hill consensus conference[1]

VASCULITE DE GRANDES VASOS

- Arterite de Takayasu
- Arterite de células gigantes

VASCULITE DE PEQUENOS VASOS

- Poliarterite nodosa
- Doença de Kawasaki
- Doença de Buerger*

VASCULITE DE PEQUENOS VASOS

- Vasculite associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)
  - Poliangeíte microscópica
  - Granulomatose com poliangeíte (anteriormente denominada por granulomatose de Wegener)
  - Granulomatose eosinofílica com poliangeíte (síndrome de Churg-Strauss)
- Vasculite de pequenos vasos associada a imunocomplexos
  - Vasculite associada à antimembrana basal glomerular
  - Vasculite crioglobulinêmica
  - Vasculite IgA (púrpura de Henoch-Schönlein)
  - Vasculite urticariforme hipocomplementêmica

VASCULITE DE VASOS DE CALIBRE VARIÁVEL

- Síndrome de Behçet
- Síndrome de Cogan

VASCULITE DE ÓRGÃO ÚNICO

- Angeíte leucocitoclástica cutânea
- Arterite cutânea
- Vasculite primária do sistema nervoso central
- Aortite isolada

VASCULITE ASSOCIADA A DOENÇA SISTÊMICA

- Vasculite associada a lúpus
- Vasculite associada a artrite reumatoide
- Vasculite associada a sarcoidose
- Outras (p. ex., aortite associada a IgG4)

VASCULITE ASSOCIADA A CAUSA PROVÁVEL

- Vasculite crioglobulinêmica associada ao vírus da hepatite C
- Vasculite associada ao vírus da hepatite B
- Aortite associada à sífilis
- Vasculite por imunocomplexos associada a fármacos ou drogas
- Vasculite associada ao ANCA associado a fármacos ou drogas
- Vasculite associada a neoplasias
- Outras

* Doença de Buerger (tromboangeíte obliterante) nem sempre é considerada como um tipo de vasculite primária e não foi incluída neste sistema de nomes consensual.[1]

Classificação

Classificação por Tamanho dos Vasos

A etiologia da maioria das vasculites continua sendo desconhecida e existem grandes lacunas no conhecimento dos processos fisiopatológicos. A base mais válida para a classificação das vasculites é o tamanho dos vasos sanguíneos predominantes envolvidos na doença. Em primeiro lugar, as vasculites são classificadas de acordo com os vasos afetados — se são maioritariamente grandes, médios ou pequenos (Tabela 270-2). São considerados grandes vasos a aorta e os ramos principais e quaisquer outros vasos que não estejam localizados num órgão como os músculos, rins, nervos ou a pele. Os vasos médios, pelo contrário, são constituídos pelas artérias viscerais e seus ramos. (Desse modo, a artéria renal é considerada um vaso grande, mas os seus ramos infrarrenais — as artérias intralobulares e arqueadas — são vasos médios.) Por último, os pequenos vasos incluem artérias intraparenquimais menores e também arteríolas, capilares e veias.

Tabela 270-2

Considerações sobre a classificação da vasculite sistêmica

- Tamanho dos vasos envolvidos
- Aspectos epidemiológicos:
  - Idade
  - Sexo
  - Etnia
- Padrão de envolvimento dos órgãos
- Aspectos patológicos:
  - Inflamação granulomatosa
  - Deposição de imunocomplexos *versus* histopatologia pauci-imune
- Presença de ANCA no soro

ANCA = anticorpos anticitoplasma de neutrófilos.

A vasculite de médios vasos e até mesmo a vasculite de grandes vasos podem também afetar as artérias pequenas. No entanto, a vasculite de grandes vasos afeta com mais frequência as grandes artérias do que a vasculite de pequenos ou médios vasos; a vasculite de médios vasos afeta principalmente as artérias médias e a vasculite de pequenos vasos afeta predominantemente as artérias pequenas e outros vasos pequenos.

Considerações Adicionais sobre a Classificação

Existem outros aspectos, além do tamanho dos vasos, relevantes para a classificação da vasculite (ver Tabela 270-2). Esses aspectos são (1) idade, sexo e etnia do paciente; (2) tropismo de determinados órgãos; (3) presença ou ausência de inflamação granulomatosa; (4) participação de imunocomplexos no processo fisiopatológico e (5) detecção de autoanticorpos específicos ao nível sérico, tais como os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCAs, do inglês, *antineutrophil cytoplasmic antibodies*).

Idade, diferenças de sexo e de etnia são discutidas posteriormente na seção de Epidemiologia. Os tropismos dos órgãos nessas doenças são ilustrados pelos seguintes exemplos. Enquanto a vasculite IgA (VIgA; também conhecida por púrpura de Henoch-Schönlein) afeta normalmente a pele, articulações, rins e o trato gastrointestinal (GI), a granulomatose com poliangeíte (GPA; anteriormente denominada granulomatose de Wegener) afeta normalmente as vias respiratórias superiores, pulmões e rins. Em contraste a ambas, VIgA e GPA, a síndrome de Cogan afeta os olhos, o sistema audiovestibular do ouvido interno e (em 10% a 15% dos casos) as grandes artérias.

A presença ou ausência de inflamação granulomatosa é um elemento crucial no diagnóstico e classificação da vasculite. A inflamação granulomatosa está presente em um pequeno número de vasculites, incluindo GPA, arterite de células gigantes, arterite de Takayasu e granulomatose eosinofílica com poliangeíte (GEPA; síndrome de Churg-Strauss).

Os imunocomplexos são essenciais para o mecanismo fisiopatológico de alguns tipos de vasculite de pequenos e médios vasos. Por exemplo, complexos de IgA1 são encontrados na VIgA. Imunocomplexos compostos por IgG, IgM, componentes do complemento e vírus da hepatite C caracterizam a maioria dos casos de crioglobulinemia mista. Pelo contrário, nos tipos pauci-imune de vasculite de pequenos e médios vasos, tais como a GPA e a poliangeíte microscópica, pouca imunoglobulina ou complemento é detectada nos tecidos afetados. Muitos pacientes, mas nem todos, com tipos de vasculite pauci-imune são ANCA-positivos.

Epidemiologia

Os aspectos epidemiológicos dos tipos individuais de vasculite sistêmica variam muito geograficamente (Tabela 270-3). Isso pode ser o reflexo de influências genéticas, alterações ambientais e outros fatores de risco desconhecidos. Por exemplo, enquanto a síndrome de Behçet é rara entre os norte-americanos, afetando apenas 1 em cada 300.000 pessoas, essa doença é centenas de vezes mais comum nos pacientes habitantes da antiga "Rota da Seda". De forma semelhante, embora a arterite de Takayasu seja rara nos Estados Unidos — na ordem de três novos casos por ano em 1 milhão de pessoas — essa doença é supostamente a causa mais comum de estenose da artéria renal na Índia, onde a incidência poderá ser de 200 a 300 casos em 1 milhão de pessoas por ano.

Tabela 270-3

Epidemiologia das vasculites

DOENÇA	ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA	OUTROS PAÍSES	IDADE, SEXO E PREDISPOSIÇÕES ÉTNICAS
Arterite de células gigantes	Incidência: 240/milhão (Olmsted County, MN)	220 a 270/milhão (países escandinavos)	Idade >50 anos, média de idade 72 anos; mulheres 3:1; indivíduos com ascendência do norte da Europa
Arterite de Takayasu	Incidência: 3/milhão	200 a 300/milhão (Índia)	Idade <40 anos; mulheres 9:1; Ásia
Síndrome de Behçet	Prevalência: 3/milhão	3.000/milhão (Turquia)	Países da "Rota da Seda"
Poliarterite nodosa	Incidência: 7/milhão	7/milhão (Espanha)	Leve predominância no sexo masculino
Doença de Kawasaki	Incidência: 100/milhão*	900/milhão (Japão)	Crianças com ascendência asiática
Granulomatose de Wegener	Incidência: 4/milhão	8,5/milhão (Reino Unido)	Raça branca ≫ raça negra

* Entre crianças abaixo dos 5 anos. De Gonzalez-Gay MA, Garica-Porrua C. Epidemiology of the vasculitides. *Rheum Clin North Am.* 2001;27:729-749.

A idade é um aspecto importante na epidemiologia da vasculite. Oitenta por cento dos pacientes com doença de Kawasaki têm menos de 5 anos. Em contraste, a arterite de células gigantes praticamente nunca surge antes dos 50 anos e a média de idade dos pacientes com essa doença é de 72 anos. A idade também pode ter um impacto na gravidade e no desfecho da doença. Na VIgA, a grande maioria dos casos em crianças (que representam 90% dos casos) apresenta desenvolvimento autolimitado e que se resolve no prazo de algumas semanas. No entanto, nos adultos, a VIgA apresenta grande probabilidade de cronicidade e um mau desfecho renal.

A distribuição de acordo com o sexo é variável nos diversos tipos de vasculite. A doença de Buerger é o único tipo de vasculite com uma enorme predominância masculina. Isso é provavelmente explicado pela maior prevalência de fumantes do sexo masculino na maioria das sociedades. Em contrapartida, a arterite de Takayasu apresenta uma tendência esmagadora para ocorrer no sexo feminino (uma taxa de 9:1). Os tipos de vasculite pauci-imune, como a GPA, a GEPA e a poliangeíte microscópica, surgem em ambos os sexos com frequência semelhante, mas a expressão fenotípica dessas doenças pode ser influenciada tanto pela idade como pelo sexo.

A ligação mais forte entre um único gene e a vasculite é a associação do HLA-B51 com a síndrome de Behçet. Na síndrome de Behçet, 80% dos pacientes asiáticos são portadores do gene HLA-B51. A prevalência do HLA-B51 é significativamente maior nos pacientes com síndrome de Behçet no Japão que nos grupos-controle de indivíduos não portadores da doença (55% *versus* <15%). No entanto, nos casos esporádicos de síndrome de Behçet que envolvem indivíduos de raça branca nos Estados Unidos, o HLA-B51 surge em menos de 15% dos casos.

À exceção da doença de Buerger e do tabagismo, não foram confirmadas ligações definitivas entre a doença e as exposições ao meio ambiente ou às atividades ocupacionais. Foram reportadas, mas não confirmadas, ligações entre exposições à sílica e alguns tipos de vasculite pauci-imune. Os estudos sobre potenciais ligações entre exposições de qualquer gênero e vasculite são, todavia, complexos devido à dificuldade em obter resultados confiáveis dos níveis da exposição relevante, à probabilidade de viés de memória nos pacientes diagnosticados com vasculite e à escolha de grupos-controle apropriados.

Biopatologia

A Tabela 270-4 ilustra as características patológicas de determinados tipos de vasculite. Os aspectos patológicos específicos são discutidos nas subseções de cada doença. O tipo de infiltrado celular inflamatório na vasculite é independente do tamanho dos vasos sanguíneos envolvidos. Os infiltrados celulares mistos constituem mais uma regra que uma exceção, e os padrões histopatológicos da vasculite podem incluir leucocitoclasia (desgranulação e destruição de neutrófilos nas paredes dos vasos

sanguíneos), achados granulomatosos (com ou sem células gigantes), infiltrados linfoplasmocitários, vários graus de infiltração eosinofílica e combinações de todos estes achados.

Tabela 270-4

Características patológicas de alguns tipos de vasculites

	ARTERITE DE TAKAYASU	POLIARTERITE NODOSA	GRANULOMATOSE COM POLIANGEÍTE (GRANULOMATOSE DE WEGENER)	SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS	PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN	ANGEÍTE LEUCOCITOCLÁSTICA CUTÂNEA
Vasos afetados	Artérias elásticas (grandes) ou musculares (médias)	Artérias musculares pequenas e médias	Pequenas artérias e veias; por vezes vasos médios	Pequenas artérias e veias; por vezes vasos médios	Capilares, vênulas e arteríolas	Capilares, vênulas e arteríolas
Órgãos afetados	Aorta, arco aórtico e ramos principais e artérias pulmonares	Pele, nervos periféricos, trato gastrointestinal e outras vísceras	Aparelho respiratório superior, pulmões, rins, pele, olhos	Aparelho respiratório superior, pulmões, coração, nervos periféricos	Pele, articulações, trato gastrointestinal, rins	Pele, articulações
Tipo de vasculite e células inflamatórias	Granulomatose com algumas células gigantes; fibrose em estágios crônicos	Necrose com infiltrado celular variado	Necrose ou granuloma (ou ambos); infiltrado celular variado e eosinófilos ocasionais	Necrose ou granuloma (ou ambos); eosinófilos e outros infiltrados celulares mistos	Leucocitoclástica com alguns linfócitos e eosinófilos variados; depósitos de IgA nos tecidos afetados	Leucocitoclástica com eosinófilos ocasionais

Fisiopatologia

Alguns mecanismos fisiopatológicos são comuns a muitos tipos diferentes de vasculite, independentemente do tamanho dos vasos sanguíneos predominantemente envolvidos. A deposição de imunocomplexos, por exemplo, está presente em vários tipos de vasculites que envolvem tanto os pequenos vasos quanto os vasos médios. Nesta seção, os conceitos gerais relacionados com a patogênese das vasculites de grandes vasos são discutidos em separado dos conceitos relacionados com as vasculites de pequenos e médios vasos.

Vasculites de Grandes Vasos

O processo patológico na vasculite de grandes vasos inicia-se, aparentemente, na camada adventícia. Quer na arterite de Takayasu, quer na arterite de células gigantes, existe um número abundante de linfócitos T ativados nas paredes arteriais inflamadas com enfoque na camada adventícia. Na arterite de Takayasu, a maioria dessas células T é, ao que tudo indica, do subtipo $CD8^+$.

Evidências atuais sugerem que as funções citotóxicas dessas células, mediadas por perforina e granzima B, contribuem para o dano das células do músculo liso nessa doença. As respostas das células T $CD4^+$ na arterite de Takayasu ainda não foram bem definidas.

Na arterite de células gigantes (Cap. 271), dados atuais sugerem tratar-se de uma doença associada a antígeno e com a camada adventícia como local de reconhecimento de eventos imunológicos.

As células T $CD4^+$ que secretam interferon (IFN)-γ são aparentemente recrutadas para a camada adventícia por antígeno(s) específico(s), embora não se saiba qual (quais). Acredita-se que as células T que organizam a inflamação transmural e os antígenos que a provocam alcancem a camada adventícia através de *vasa vasorum*. Posteriormente, os sinais das células T na camada adventícia estimulam os macrófagos e as células gigantes multinucleadas na elaboração de um conjunto de mediadores, incluindo metaloproteinases e fator de crescimento plaquetário. A interleucina (IL)-6, reconhecida como uma citocina crucial na arterite de células gigantes e provavelmente também na arterite de Takayasu, é produzida por macrófagos presentes na parede do vaso sanguíneo. Os resultados dessa cascata inflamatória são inflamação granulomatosa, destruição da lâmina elástica interna, hiperplasia da parede arterial, proliferação celular no músculo liso, espessamento interno, oclusão vascular e, em alguns casos, enfraquecimento da parede do vaso que conduz a dilatação e formação de aneurisma.

Vasculites de Pequenos e Médios Vasos

Vários mecanismos fisiopatológicos diferentes atuam nas vasculites de pequenos e médios vasos. Em muitos casos, os mecanismos assinalados nas seções seguintes acontecem em simultâneo.

Lesão Vascular Mediada por Imunocomplexos

A lesão do tecido mediada por imunocomplexos não provoca uma síndrome clínica única, mas está presente em muitos tipos de vasculites e sobrepõe-se a outras lesões causadas por outros mecanismos imunológicos. Numerosas variáveis influenciam a lesão mediada por imunocomplexos, incluindo as propriedades físicas dos imunocomplexos (p. ex., o tamanho), a capacidade dos imunocomplexos de ativarem o complemento, a taxa antígeno/anticorpo e os aspectos hemodinâmicos de determinados leitos vasculares. Os imunocomplexos participam no processo fisiopatológico de alguns tipos de vasculites de pequenos e médios vasos, incluindo poliarterite nodosa, crioglobulinemia, VIgA, angeíte leucocitoclástica cutânea e vasculite reumatoide.

Papel dos Anticorpos Anticitoplasma de Neutrófilos

Os ANCAs têm como objetivo os antígenos que residem nos grânulos principais dos neutrófilos e monócitos. Dois tipos de ANCA são relevantes na vasculite: (1) os que atuam contra a proteína 3 (PR3), conhecidos por PR3-ANCA, e (2) os que atuam contra a mieloperoxidase (MPO), denominado MPO-ANCA. Os ANCAs interagem com citocinas, neutrófilos, monócitos e outros elementos do sistema imunológico, aumentando a inflamação existente em certos tipos de vasculite. Um aspecto surpreendente, e ainda por explicar, da vasculite associada a ANCA (VAA) é o fato de os pacientes que sofrem das formas primárias dessas doenças praticamente não possuírem anticorpos para PR3 e para MPO. Apesar da especificidade desses anticorpos, ainda não existe evidência de um papel importante dos ANCAs na etiologia da doença humana.

Na GPA, o desequilíbrio na regulação da citocina interagindo com a produção de ANCA alimenta a resposta inflamatória. As citocinas T_H1, como IFN-γ, IL-12 e o fator de necrose tumoral (TNF) parecem desempenhar papéis importantes. Sob a influência da IL-12, as células T $CD4^+$ dos pacientes com GPA produzem níveis elevados de TNF e as células mononucleares do sangue periférico secretam quantidades maiores de IFN-γ. Os níveis séricos dos receptores solúveis do TNF apresentam-se elevados nos pacientes com GPA ativa e normalizam-se após a indução de remissão. A preparação *in vitro* de neutrófilos ativados com TNF aumenta significativamente a capacidade dos ANCAs para estimular a desgranulação dos neutrófilos. Apesar da lógica existente na utilização de anti-TNF na GPA, um ensaio clínico randomizado utilizando o etanercept não mostrou eficácia na manutenção das remissões da doença.

A depleção das células B é uma abordagem mais eficaz no tratamento de VAA. A eficácia dessa estratégia de tratamento está provavelmente relacionada com a remoção de várias funções das células B, além da sua transformação em células plasmáticas e da produção de ANCA. Essas outras funções das células B incluem produção de citocinas, apresentação de antígenos e diafonia células B/células T.

Modelo do Superantígeno

O grau de ativação imunológica na doença de Kawasaki e a natureza aguda, mas normalmente autolimitada, dessa doença pressupõem um papel importante dos superantígenos. Os superantígenos são proteínas produzidas por patógenos microbianos (p. ex., *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus* spp.) capazes de estimular um grande número de populações de células T de forma ilimitada pelo complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês, *major histocompatibility complex*) classe II. Os superantígenos ligam-se diretamente a resíduos de aminoácidos conservados fora da fenda de ligação das moléculas do MHC classe II, que, desse modo, vão estimular as células T que expressam variados segmentos genéticos específicos da cadeia-β. Com a ligação desse complexo de superantígeno MHC aos seus receptores

das células T, podem ser ativados até 20% dos linfócitos circulantes, conduzindo a um fluxo potencialmente enorme de citocinas. Com relação à etiologia da doença de Kawasaki, muita atenção tem sido dada à síndrome do choque tóxico pela toxina 1, uma exotoxina produzida pelo *S. aureus*.[2] Também foi sugerido que os superantígenos desempenham papéis importantes na suscetibilidade às crises de GPA. Em alguns ensaios clínicos foi feita a ligação entre a presença de *S. aureus* na via nasal e de superantígenos associados a esses organismos e uma maior probabilidade de crises da doença.

Anticorpos Anticélulas Endoteliais

Os anticorpos anticélulas endoteliais podem provocar danos e lise nas células endoteliais através de citotoxicidade mediada por complemento ou através de citotoxicidade celular dependente de anticorpo. Em ensaios *in vitro* que utilizaram soros de pacientes com vasculite sistêmica, foi demonstrado que esses dois mecanismos provocam danos endoteliais. A capacidade que esses anticorpos apresentam no dano das células endoteliais é um argumento atrativo para explicar o seu papel potencial nos tipos de vasculite em que o endotélio é o foco da inflamação (por oposição às camadas mais exteriores da parede dos vasos). No entanto, a verdadeira relevância dos anticorpos anticélulas endoteliais para a doença humana e sua importância no amplo contexto dos mecanismos de outras doenças continuam à espera de esclarecimento.

Manifestações clínicas

Vasculites de Grandes Vasos

Arterite de Takayasu

A arterite de Takayasu (Cap. 78) afeta a aorta e seus ramos principais. Ao contrário da aterosclerose, caracterizada por lesões focais irregulares, as lesões da arterite de Takayasu apresentam-se sob a forma de estenoses longas, lisas e afuniladas (E-Fig. 270-1). As artérias mais normalmente afetadas são as artérias subclávia e inominada. A arterite de Takayasu foi denominada "doença sem pulso" por eliminar a pulsação periférica (principalmente nas extremidades superiores). Gradualmente, e como resposta ao estreitamento gradual das artérias principais, desenvolve-se uma circulação colateral intensa, o que leva a perda de dedos ou membros causada por isquemia ser extremamente rara. A circulação pulmonar é afetada em cerca de 50% dos casos de arterite de Takayasu.

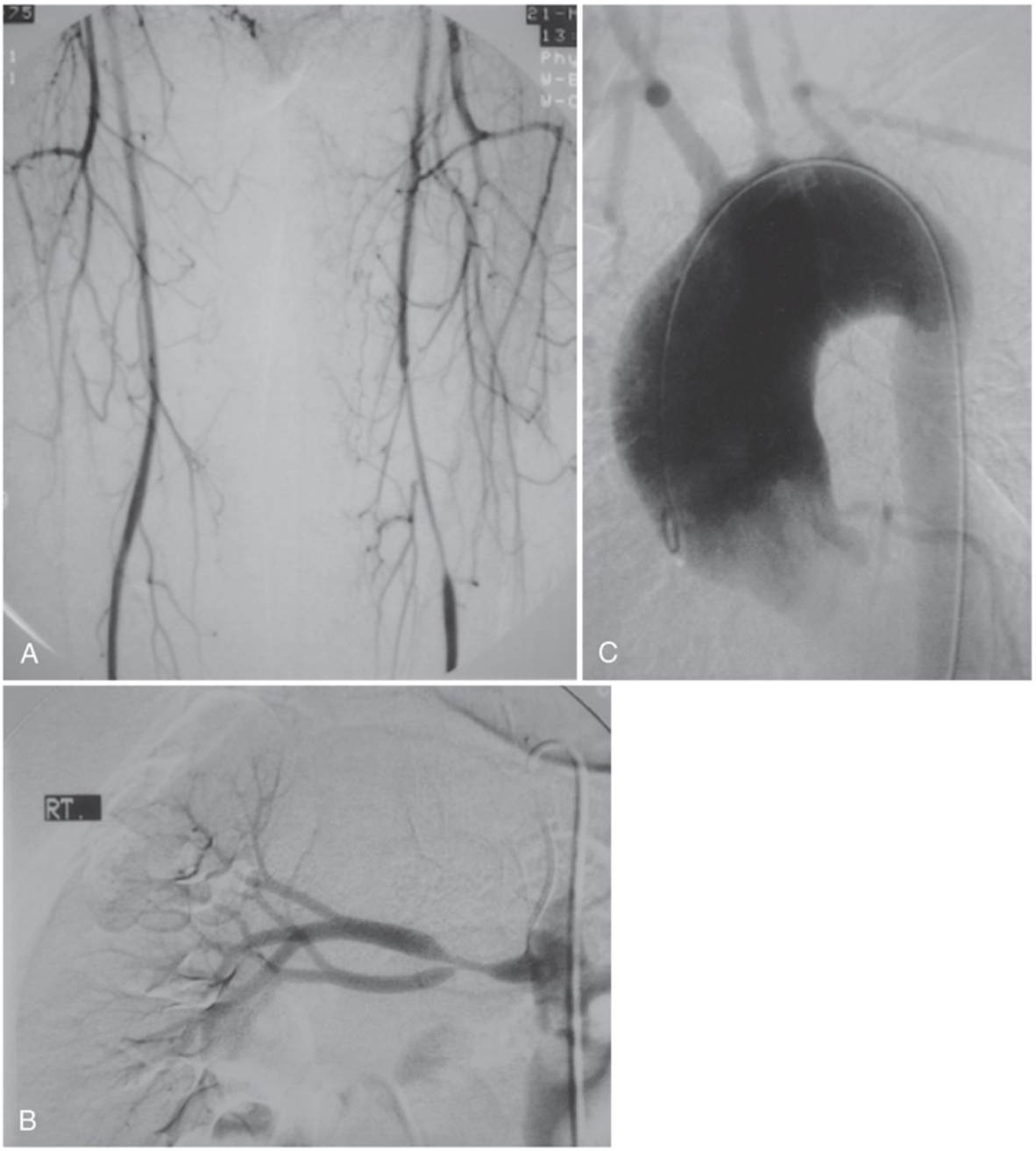

E-FIGURA 270-1 Doença de grandes vasos na arterite de Takayasu.
Um afilamento longo e liso na artéria femoral comum esquerda **(A)** e na artéria renal direita **(B)**. Dilatação da aorta ascendente **(C)**. A insuficiência aórtica precisou de uma troca da valva aórtica e da substituição da aorta ascendente por um enxerto de Gore-Tex®.

Os pacientes com estreitamento grave dos vasos do arco aórtico que irrigam a cabeça podem desenvolver retinopatia de Takayasu, uma retinopatia hipotensiva que conduz a neovascularização. Em contraste, os pacientes com hipertensão prolongada associada a estenose da artéria renal apresentam as características oculares clássicas de hipertensão: "aspecto de fio de cobre" e vários infartos da retina. Essa complicação é particularmente difícil de diagnosticar e perigosa, pois o estreitamento vascular

das grandes artérias nos braços e nas pernas pode levar a uma subestimativa da verdadeira pressão arterial no arco aórtico. O comprometimento da aorta ascendente na arterite de Takayasu pode levar a dilatação aórtica, regurgitação aórtica, aneurisma e ruptura aórtica.

Tratamento

A pedra angular do tratamento da arterite de Takayasu são os glicocorticoides. Nos pacientes com sintomas acentuados e sinais de uma fase inflamatória, a prednisona (1 mg/kg/dia) é normalmente eficaz no controle da doença. Essa dose deve ser reduzida em um prazo de 8 a 12 semanas para menos de 20 mg/dia e por fim para 10 mg/dia, como dose de manutenção. Novos dados sugerem um papel da inibição da IL-6 nos pacientes com arterite de Takayasu nos quais a dose de prednisona não pode ser reduzida para níveis razoáveis. Os pacientes foram tratados com tocilizumabe 8 mg/kg por via intravenosa mensalmente ou com um preparado análogo por via subcutânea.

Arterite de Células Gigantes

A arterite de células gigantes é o outro tipo primário de vasculite que afeta mais as artérias que qualquer outro tipo de vasculite. Essa doença é discutida posteriormente em maior detalhe (Cap. 271).

Vasculites de Médios Vasos

Poliarterite Nodosa

A poliarterite nodosa tem uma predileção surpreendente por determinados órgãos, em especial pela pele, nervos periféricos, trato GI e rins.[3] Essa doença normalmente tem início com sintomas não específicos como mal-estar, fadiga, febre, mialgias e artralgias. Os sinais óbvios de vasculite podem ocorrer apenas semanas ou meses após o aparecimento dos primeiros sintomas. As lesões cutâneas da poliarterite nodosa incluem livedo reticular, nódulos subcutâneos, ulcerações e gangrena digital. Uma maioria dos pacientes com poliarterite nodosa (>80% em algumas séries de pacientes) apresenta neuropatia vasculítica normalmente sob a forma de mononeurite múltipla.

A manifestação clássica ao nível gastrointestinal da poliarterite nodosa é a "angina intestinal", ou seja, a ocorrência de dor abdominal pós-prandial. A poliarterite nodosa também pode afetar os órgãos gastrointestinais individualmente, tais como a vesícula biliar ou o apêndice, sob a forma de colecistite ou apendicite. A manifestação típica renal da poliarterite nodosa é o envolvimento vasculítico das artérias intrarrenais de tamanho médio que conduzem a hipertensão mediada por renina e infartos renais. As lesões cardíacas, que são normalmente subclínicas, podem conduzir a infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca congestiva. Em geral, a poliarterite nodosa não afeta os pulmões.

O diagnóstico de poliarterite nodosa requer uma biópsia tecidual ou angiograma que apresente microaneurismas (Fig. 270-1). As biópsias simultâneas do nervo e músculo (p. ex., nervo sural e músculo gastrocnêmio) são de extrema valia se existir suspeita clínica de neuropatia vasculítica. Os sintomas sugestivos de neuropatia podem ser confirmados através de eletrodiagnósticos que comprovam a neuropatia axonal sensório-motora, frequentemente sob a forma de mononeurite múltipla. As alterações patológicas na poliarterite nodosa estão limitadas à circulação arterial e as lesões são segmentadas, com incidência nos pontos de convergência dos ramos das artérias. Nos pacientes graves, os aneurismas da parede arterial podem ser visíveis. As secções histológicas revelam infiltração e destruição da parede do vaso sanguíneo pelas células inflamatórias acompanhadas de necrose fibrinoide. Inflamação granulomatosa está ausente.

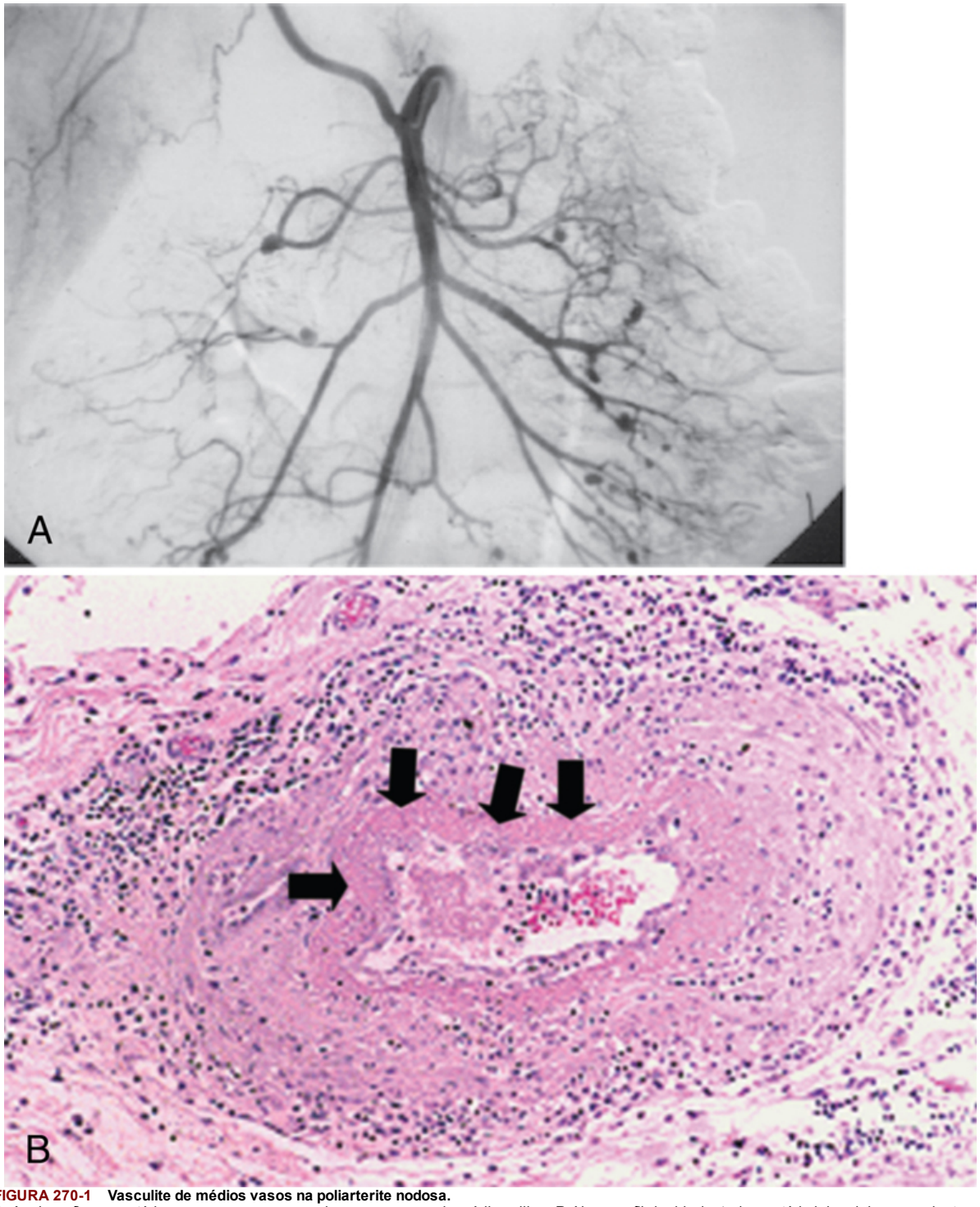

FIGURA 270-1 Vasculite de médios vasos na poliarterite nodosa.
A, Angiografia mesentérica com numerosos aneurismas nos vasos de médio calibre. **B**, Necrose fibrinoide (*setas*) na artéria jejunal de um paciente submetido a ressecção cirúrgica do intestino necrosado.

Tratamento

Cerca de metade dos pacientes com poliarterite nodosa atinge a remissão ou cura somente com altas doses de glicocorticoides. A ciclofosfamida (2 mg/kg/dia, ajustada no caso de insuficiência renal) está indicada nos pacientes cuja doença seja refratária aos glicocorticoides ou que apresentem envolvimento grave dos órgãos principais. Nos últimos anos, os regimes terapêuticos com lamivudina ou entecavir e plasmaférese têm melhorado substancialmente o tratamento da poliarterite nodosa associada ao vírus da hepatite B (VHB). Dado o aumento do uso da vacina do VHB, menos de 10% dos casos de poliarterite nodosa estão agora associados a infecções pelo VHB.

Doença de Kawasaki

A doença de Kawasaki ocorre exclusivamente em crianças mais novas. Atendendo ao número impressionante de achados mucocutâneos e linfadenopatia, a doença de Kawasaki também é conhecida por síndrome do nódulo linfático mucocutâneo. As características da doença de Kawasaki incluem febres altas, adenopatia cervical, congestão conjuntival, eritema bucal, papilas da língua salientes ("língua em framboesa"), eritema polimorfo no tronco, eritema nas palmas das mãos e plantas dos pés e descamação da pele da ponta dos dedos das mãos que ocorrem dias ou semanas antes da doença.[4] Pela sua forma aguda e grave de aparecimento, a doença de Kawasaki assemelha-se à síndrome do choque tóxico e à escarlatina, ambas mediadas por superantígenos (ver Fisiopatologia).

Em um pequeno número de pacientes com doença de Kawasaki, a panvasculite nos vasos coronários provoca complicações cardíacas agudas. A arterite coronária provoca o estreitamento do lúmen dos vasos devido à migração de células miointimais da túnica média através da lâmina elástica interna fragmentada. As complicações diretas incluem dilatação aneurismal e trombose das artérias coronárias que conduzem a infarto do miocárdio e possivelmente à morte (em 1% a 2% dos pacientes com

doença de Kawasaki na fase aguda). Pode ocorrer mortalidade mais tardia resultante de infarto do miocárdio devido à trombose dos aneurismas da artéria coronária que se formaram durante a fase inflamatória inicial. Esses infartos do miocárdio foram reportados em indivíduos de meia-idade que apresentaram afecções febris consistentes com a doença de Kawasaki na infância.

Tratamento

O regime terapêutico recomendado na doença de Kawasaki é a combinação de imunoglobulina intravenosa (IgIV; 400 mg/kg/dia durante 4 dias consecutivos) e ácido acetilsalicílico (100 mg/kg/dia, reduzidos para 3 a 5 mg/kg/dia depois de resolvida a febre). A IgIV previne a formação de aneurismas coronários na maioria dos casos. Os glicocorticoides estão reservados como medicação de resgate nos pacientes em que falhou o tratamento com IgIV e com ácido acetilsalicílico.[A1]

Doença de Buerger

A doença de Buerger, também conhecida por tromboangeíte obliterante (Cap. 80), nem sempre é considerada como uma forma primária de vasculite e não foi incluída na mais recente declaração de consenso sobre a nomenclatura. A doença de Buerger tem uma associação notável, embora mal compreendida, com o tabagismo e não ocorre quando não existe exposição ao tabaco. Os vasos afetados pela doença de Buerger são as artérias distais de tamanho médio e as veias, principalmente os vasos dos tornozelos e punhos. A doença é caracterizada por obliterações trombóticas que se iniciam distalmente e se desenvolvem proximalmente. A doença de Buerger é segmentar por natureza e afeta 5 a 10 cm dos vasos sanguíneos. A obliteração arterial conduz ao desenvolvimento de vasos colaterais que, na angiografia, apresentam aspecto semelhante a "saca-rolhas". A oclusão vascular na doença de Buerger leva muitas vezes à perda de dedos e, se o hábito tabágico persistir, à perda de grande quantidade de tecido (p. ex., mãos ou pés). Apesar do intenso envolvimento das extremidades na doença de Buerger, quase nunca existe comprometimento dos órgãos internos.

Tratamento

A abstinência completa do tabaco é essencial para o tratamento da doença de Buerger. Continuar a fumar está associado a um aumento dramático do risco de perda de membros através de amputação. As restantes intervenções terapêuticas, incluindo glicocorticoides e anticoagulantes, não surtem grande efeito.

Vasculites de Pequenos Vasos

Vasculites Associadas a Anticorpos Anticitoplasma de Neutrófilos

Granulomatose com Poliangeíte

A GPA clássica (anteriormente designada por granulomatose de Wegener) afeta o trato respiratório superior, pulmões e rins.[5] Também pode afetar os olhos, ouvidos e outros órgãos de forma distinta. As três características principais da GPA são (1) inflamação granulomatosa das vias respiratórias superiores ou inferiores, (2) vasculite necrosante das artérias ou veias e (3) glomerulonefrite segmentar associada a necrose e trombose nas redes de capilares das papilas dérmicas, com ou sem lesões granulomatosas.

Cerca de 90% dos pacientes com GPA apresentam envolvimento nasal, incluindo crostas, sangramento e obstrução. A inflamação do tecido cartilaginoso pode conduzir a perfuração do septo nasal e colapso da ponte nasal ("nariz em sela"). A doença erosiva dos seios nasais e a estenose subglótica (estreitamento da traqueia imediatamente abaixo das cordas vocais) são altamente características da GPA.

Na GPA pode surgir perda de audição condutiva e neurossensorial, embora as lesões condutivas causadas por doença do ouvido médio sejam mais comuns. As lesões oculares mais perigosas são as massas na órbita ("pseudotumores" que se desenvolvem atrás do olho), esclerite e ceratite ulcerativa periférica. Também podem surgir episclerite e conjuntivite. A uveíte anterior é rara. As manifestações clínicas da GPA nos pulmões variam desde nódulos assintomáticos até hemorragia alveolar fulminante. Os achados radiológicos mais comuns incluem infiltrados pulmonares e cavitações. A doença das vias áreas secundária a estreitamento brônquico constitui um desafio diagnóstico, dado que os pacientes apresentam poucos sintomas até a doença se encontrar em estado avançado.

Em geral, a doença renal na GPA apresenta-se clinicamente sob a forma de glomerulonefrite rapidamente progressiva: hematúria, cilindros hemáticos e proteinúria (normalmente não nefrótica). Sem tratamento apropriado, em algumas semanas a doença renal pode-se tornar fatal.

Sessenta por cento dos pacientes com GPA apresentam sintomas musculoesqueléticos durante o desenvolvimento da doença e a queixa mais frequente são artralgias ou uma oligoartrite migratória por natureza. As lesões cutâneas na GPA incluem toda a panóplia de lesões associadas à vasculite cutânea, incluindo púrpura (Fig. 270-2). Os nódulos cutâneos ao longo das superfícies extensoras das articulações, principalmente nos cotovelos, podem mimetizar nódulos reumatoides. Essas lesões são conhecidas como granulomatose cutânea extravascular necrosante ou lesões de Churg-Strauss. A inflamação nas meninges, acompanhada de dores de cabeça, neuropatias cranianas e um quadro clínico compatível com meningite crônica, é talvez a manifestação mais comum do sistema nervoso central (SNC) na GPA. A mononeurite múltipla pode afetar o sistema nervoso periférico.

FIGURA 270-2 **Vasculite cutânea de pequenos vasos que apresenta lesões purpúricas palpáveis com necrose e crosta.**

A GPA é o protótipo de condições associadas a ANCA. Os resultados positivos dos testes de imunofluorescência identificadores de ANCA quer no padrão citoplasmático (C-ANCA) quer no perinuclear (P-ANCA) devem ser confirmados por meio de ensaios imunoenzimáticos de anticorpos para proteinase 3 (PR3) ou mieloperoxidase (MPO). Uma amostra negativa do teste ANCA não exclui GPA, uma vez que uma minoria substancial dos pacientes (entre 15% e 40% no total) não possui esses anticorpos.

Além disso, os níveis de ANCA não estão relacionados de forma confiável com a atividade da doença.

Tratamento

As manifestações de GPA que constituem uma ameaça direta tanto para um órgão vital quanto para a vida do paciente requerem tratamento urgente. Desde o fim dos anos 1960 até 2010, a combinação de ciclofosfamida (2 mg/kg por via oral diariamente) e altas doses de glicocorticoides (prednisona 1 mg/kg por via oral diariamente, com redução gradual durante 6 a 12 meses) constituiu o tratamento-padrão da GPA. A administração intermitente de ciclofosfamida por infusão IV também é eficaz na indução de remissão. No entanto, um ensaio clínico multicêntrico que comparou rituximabe à ciclofosfamida nos pacientes com GPA ou poliangeíte microscópica demonstrou que o rituximabe (quatro infusões semanais 375 mg/m^2) é, no mínimo, tão eficaz quanto o regime terapêutico convencional.[A2,A3] O rituximabe é aparentemente mais eficaz nos pacientes com VAA que apresentam exacerbações da doença. Uma dosagem alternativa de rituximabe, 1 g duas vezes com intervalo de d2 semanas, também pode ser eficaz. Alguns tipos de GPA podem responder à combinação de metotrexato (até 25 mg/sem) e glicocorticoides, mas o rituximabe também é atualmente utilizado nessas situações. O rituximabe (p. ex., 500 mg a cada 6 meses) é mais eficaz que a azatioprina na manutenção da remissão nos pacientes que apresentaram tendência para exacerbações da doença.[A4]

Poliangeíte Microscópica

A poliangeíte microscópica é caracterizada por (1) vasculite necrosante não granulomatosa com pouco ou nenhum depósito imunológico, (2) envolvimento de vasos sanguíneos de pequeno calibre (e possivelmente médio) na circulação arterial ou venosa e (3) tropismo dos rins e pulmões. Muitos casos de vasculite de pequenos vasos outrora considerados poliarterite nodosa são agora devidamente classificados como poliangeíte microscópica. Ao contrário da poliarterite nodosa, uma doença ANCA-negativa, 70% dos pacientes com poliangeíte microscópica são ANCA-positivos.[6] Por esse motivo a poliangeíte microscópica é considerada uma forma de VAA. Os ANCAs na poliangeíte microscópica são normalmente dirigidos contra a mieloperoxidase, que provoca um padrão perinuclear na coloração por teste de imunofluorescência (P-ANCA). A poliangeíte microscópica não é caracterizada por inflamação granulomatosa e os sintomas das vias respiratórias superiores, se estiverem presentes, são muito menos acentuados que os associados à GPA.

Tratamento

A abordagem no tratamento da poliangeíte microscópica é semelhante à utilizada na GPA. A combinação de rituximabe e glicocorticoide é o regime terapêutico de eleição na maioria dos pacientes com poliangeíte microscópica.

Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte

A GEPA é um tipo de inflamação granulomatosa rico em eosinófilos que envolve as vias respiratórias e outros órgãos. A doença está associada a vasculite necrosante dos vasos pequenos e médios. Duas características típicas da GEPA são a asma e a eosinofilia. Foram reportadas várias fases da GEPA:

- Uma fase prodrômica caracterizada pela presença de doença alérgica (normalmente asma ou rinite alérgica) que pode perdurar por meses ou muitos anos.
- Uma fase de infiltração eosinofílica dos tecidos na qual pode ocorrer acentuada eosinofilia altamente periférica e infiltração tecidual pelos eosinófilos nos pulmões, trato gastrointestinal e em outros tecidos.
- Uma fase vasculítica na qual uma vasculite sistêmica necrosante atinge uma grande variedade de órgãos, desde o coração e os pulmões até os nervos periféricos e a pele.

Tratamento

Os pacientes com gravidade média da doença podem ser tratados com prednisona. Os que apresentem evidência de envolvimento neurológico, cardíaco, renal ou gastrointestinal devem ser tratados com ciclofosfamida em adição aos glicocorticoides. Embora as remissões clínicas atinjam mais de 90% dos pacientes com GEPA, 25% apresentam recidivas. Na maioria dos casos, as recaídas são anunciadas pelo regresso da eosinofilia. Cerca de 50% dos casos de GEPA estão associados a ANCA, normalmente dirigido contra mieloperoxidase, mas a porcentagem pode ser superior nos pacientes não sujeitos a tratamento.

Vasculites Mediadas por Imunocomplexos

Doença Antimembrana Basal Glomerular

A doença antimembrana basal glomerular (anti-MBG) é uma vasculite que afeta os capilares glomerulares e/ou os capilares pulmonares acompanhada por depósitos de anticorpos antimembrana basal nas membranas basais. A doença anti-MBG é discutida detalhadamente em outro capítulo (Cap. 121).

Vasculite IgA/Púrpura de Henoch-Schönlein

A vasculite IgA (VIgA) caracteriza-se por púrpura não trombocitopênica, artrite, dor abdominal e glomerulonefrite. Os achados histopatológicos incluem vasculite leucocitoclástica com depósito de IgA. A VIgA pode-se desenvolver em qualquer idade, mas 80% a 90% dos casos ocorrem em crianças. Embora a causa seja desconhecida, a variação sazonal da doença e o fato de dois terços dos pacientes com VIgA apresentarem antecedentes de infecções agudas das vias respiratórias superiores sugerem uma origem infecciosa. Medicamentos como os antibióticos e fatores ambientais também podem ser, presumivelmente, fatores desencadeantes de VIgA. O diagnóstico de VIgA só pode ser confirmado através da presença de depósitos de IgA dentro e em torno das paredes dos vasos sanguíneos.

Os sintomas clássicos de VIgA incluem o surgimento agudo de febre, púrpura palpável nas extremidades inferiores e nádegas, dor abdominal, artrite e hematúria. O médico deve estar atento para a possibilidade de VIgA mesmo quando só estão presentes alguns sintomas dessa síndrome. A maioria dos pacientes com VIgA, principalmente crianças, apresenta doença autolimitada que normalmente tem a duração média de 4 semanas.

Tratamento

Os glicocorticoides melhoram os sintomas gastrointestinais, articulares e cutâneos em muitos casos, mas alguns pacientes apresentam uma resposta surpreendentemente fraca às dosagens convencionais de glicocorticoides, mesmo com doses na ordem de 40 a três pulsos de metilprednisolona 500 a 1.000 mg/dia) podem impedir surtos persistentes de VIgA. A eficácia dos glicocorticoides na glomerulonefrite associada a essa doença é controversa. Estudos não controlados sugerem que pulsos de metilprednisolona (três pulsos de 1 g/dia) seguidos por prednisona por via oral combinados com azatioprina ou micofenolato podem ser úteis na glomerulonefrite grave associada a VIgA.

Vasculite Urticariforme Hipocomplementêmica

São conhecidos pelo menos três tipos de vasculite urticariforme: (1) a normocomplementêmica, uma forma normalmente idiopática e benigna (que pode ser vista como uma manifestação de angeíte leucocitoclástica cutânea); (2) hipocomplementêmica, uma forma frequentemente associada a doença sistêmica inflamatória, e (3) vasculite urticariforme hipocomplementêmica (VUH), uma condição potencialmente grave normalmente associada a autoanticorpos para a região semelhante ao colágeno de C1q. A maioria dos pacientes com o subtipo hipocomplementêmico apresenta uma doença sistêmica subjacente, tal como lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266) ou síndrome de Sjögren (Cap. 268). Muitos pacientes com VUH apresentam "precipitinas" de C1q, autoanticorpos IgG para a região semelhante ao colágeno de C1q que desencadeiam a via clássica de ativação do complemento. O papel dos anticorpos anti-C1q na patogênese da doença permanece desconhecido.

As lesões da vasculite urticariforme devem ser diferenciadas das lesões da urticária idiopática crônica, uma doença muito mais comum (Caps. 252 e 440). Ao contrário da urticária idiopática, as lesões da vasculite urticariforme permanecem mais de 48 horas, apresentam frequentemente um componente purpúrico (*i. e.*, não ficam esbranquiçadas) e se resolvem após hiperpigmentação pós-inflamatória. Na vasculite urticariforme, as lesões associadas à vasculite são frequentemente acompanhadas por picadas ou ardor. A vasculite urticariforme atinge as vênulas capilares e pós-capilares e revela vasculite leucocitoclástica ao microscópio. Os testes de imunofluorescência direta revelam imunoglobulina e depósito de complemento dentro ou em torno dos vasos sanguíneos da derme superior ou da junção dermoepidérmica.

Tratamento

Os pacientes com vasculite urticariforme cujos níveis séricos de complemento permanecem normais durante os surtos apresentam doença autolimitada e requerem pouca terapêutica. Outros casos, principalmente VUH, podem provocar envolvimento fatal dos pulmões ou outros órgãos e necessitam de períodos intensivos de imunossupressores. As decisões relativas ao tratamento de VUH devem ser individualizadas de acordo com o estado clínico do paciente.

Crioglobulinemia

As crioglobulinas são anticorpos que se precipitam do soro quando expostos ao frio e são novamente dissolvidos quando expostos ao calor. As crioglubulinas são classificadas em tipo I, II e II, dependendo da presença de monoclonalidade ou da presença de atividade do fator reumatoide (a capacidade de ligação à porção Fc de IgG).[7] As crioglobulinas tipo I, que são monoclonais, mas sem atividade do fator reumatoide, estão associadas a determinadas neoplasias hematopoiéticas malignas (p. ex., mieloma múltiplo) e conduzem frequentemente a hiperviscosidade em vez de vasculite (Cap. 187). Pelo contrário, as crioglobulinas tipo II e tipo III podem estar associadas a vasculite sistêmica com envolvimento dos pequenos (e frequentemente dos médios) vasos sanguíneos. A vasculite resulta do depósito de crioglobulina com imunocomplexos dentro das paredes dos vasos sanguíneos e da ativação do complemento.

As crioglobulinas tipos II e III são denominadas *crioglobulinas mistas*, uma vez que consistem em complexos tanto de anticorpos IgG como de anticorpos IgM. Os compostos IgM na crioglobulinemia tipo II e tipo III possuem atividade do fator reumatoide (i.e., os testes de fator reumatoide são positivos e indicam ligação do anticorpo IgM à porção Fc de IgG). Enquanto o composto IgM na crioglobulina tipo II é monoclonal, o IgM na crioglobulina do tipo III é policlonal. Noventa por cento dos pacientes com vasculite secundária a crioglobulinas mistas são hipocomplementêmicos, com níveis de C4 caracteristicamente mais baixos que os de C3. A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é responsável por, no mínimo, 80% dos casos de vasculite associada a crioglobulinas mistas.[8]

Tratamento

A progressão rápida da perda de audição neurossensorial requer tratamento precoce e agressiva com glicocorticoides em altas doses via sistêmica. Alguns otorrinolaringologistas também aplicam injeções de glicocorticoides dentro do tímpano. Os agentes citotóxicos também podem ser considerados nos pacientes com resposta inadequada aos glicocorticoides e que ainda podem recuperar a audição. Muitos pacientes com síndrome de Cogan tornam-se candidatos a implantes cocleares.

Vasculites de Vasos de Tamanho Variável

As vasculites de vasos de tamanho variável não atingem um tipo predominante de vaso e podem atingir vasos de qualquer tamanho (pequeno, médio e grande) e de qualquer tipo (artérias, veias e capilares).

Síndrome de Cogan

A combinação de doença inflamatória ocular com anomalias auditivas e vestibulares é condição *sine qua non* da síndrome de Cogan.[9] Além da doença inflamatória dos olhos e ouvidos, até 15% dos pacientes com síndrome de Cogan apresentam vasculite de médios e grandes vasos. Embora as manifestações oculares variem, a apresentação clássica surge sob a forma de combinação de ceratite intersticial e perda de audição neurossensorial. A síndrome de Cogan aparentemente manifesta-se primeiramente nos olhos ou nos ouvidos. Embora tenham sido descritos intervalos longos de 1 a 2 anos entre o início da doença em um órgão e o surgimento da doença no outro, o tempo entre as manifestações da doença nesses órgãos é normalmente de meses. Os pacientes em geral apresentam fotofobia e visão desfocada, por vezes acompanhadas simultaneamente por anomalias auditivas ou vestibulares. A doença vascular na síndrome de Cogan é semelhante à da arterite de Takayasu.

Tratamento

O tratamento ótimo para a maioria dos casos de vasculite crioglobulinêmica é o tratamento bem-sucedido da subjacente infecção por VHC. Nos pacientes com crioglobulinemia de gravidade relativamente média (p. ex., lesões purpúricas frequentes, ulcerações cutâneas superficiais), cursos terapêuticos breves de prednisona seguidos de terapia eficaz para tratamento do VHC podem ser suficientes. Nos pacientes com ulcerações cutâneas graves, mononeurite múltipla, glomerulonefrite ou outras manifestações de doença grave podem estar indicados glicocorticoides, rituximabe e possivelmente um curso terapêutico breve de plasmaférese.

Síndrome de Behçet

A síndrome de Behçet pode afetar os vasos pequenos, médios e grandes tanto na circulação venosa quanto na circulação arterial.[10] As lesões mais típicas da síndrome de Behçet são mucocutâneas, o que reflete o envolvimento dos vasos sanguíneos pequenos. A tríade constituída por úlceras orais recorrentes, úlceras na zona genital e inflamação ocular é a apresentação típica. Os critérios de diagnóstico do *International Study Group for Behçet Syndrome* consistem na presença obrigatória de uma manifestação — ulceração oral recorrente — em conjunto com pelo menos duas das seguintes: ulceração genital recorrente, lesões oculares ou cutâneas específicas ou patergia (ver adiante). No entanto, o espectro da síndrome de Bechçet engloba muitas manifestações não incluídas nesses critérios.

As complicações da síndrome de Behçet nos vasos grandes podem incluir aneurismas no sistema pulmonar e no sistema arterial sistêmico. As complicações venosas incluem tromboses do sistema venoso profundo, da veia cava, das veias porta e hepática e trombose venosa cerebral. A patergia — desenvolvimento de pústulas nos locais de inoculação de agulhas esterilizadas — é uma característica típica em muitos pacientes com a síndrome de Behçet, principalmente os de origem turca. A artrite da síndrome de Behçet é uma artrite não deformante, oligoarticular e assimétrica das grandes articulações. As lesões GI na síndrome de Behçet consistem normalmente em úlceras no íleo distal ou na região cecal. A doença de Crohn, que pode causar úlceras genitais, bem como doença do trato GI, pode ser particularmente difícil de distinguir da síndrome de Behçet.

Tratamento

Os glicocorticoides de baixa dosagem são eficazes na doença mucocutânea intransigente e podem ter um perfil de efeito secundário melhor que o de outros medicamentos utilizados para esse propósito (p. ex., talidomida). Cursos terapêuticos intermitentes de glicocorticoides durante períodos particulares de atividade da doença mucocutânea podem ser suficientes nos pacientes com doença de gravidade média.

A presença de doença grave em qualquer órgão requer quase sempre altas doses de prednisona (p. ex., 1 mg/kg/dia). A azatioprina (2 mg/kg/dia), a ciclosporina (3 a 5 mg/kg/dia dividida em duas doses), o metotrexato (até 25 mg/sem) e o interferon-α (3 a 5 milhões de unidades internacionais três vezes por semana) constituem terapêuticas apropriadas para muitas complicações da síndrome de Behçet. A inibição do TNF através de infliximabe (5 mg/kg por via intravenosa a cada 4 a 6 semanas) ou adalimumabe (40 mg a cada 2 semanas) constitui o tratamento de eleição nos pacientes com a forma mais grave de uveíte ou meningoencefalite.

Algumas Vasculites de Órgão Único

A vasculite de órgão único é definida como vasculite dentro dos vasos de qualquer tipo ou tamanho de um único órgão na ausência de outros elementos (p. ex., ANCA) sugestivos de uma forma sistêmica de vasculite.

Angeíte Leucocitoclástica Cutânea

A angeíte leucocitoclástica cutânea também é conhecida por *vasculite de hipersensibilidade*. Angeíte leucocitoclástica cutânea é a denominação preferencial pois, em muitos casos, a hipersensibilidade ou alergia não é evidente. Histórias de exposição a novos medicamentos ou infecções devem ser analisadas. O depósito de imunocomplexos é o elemento central do processo fisiopatológico. Embora esteja ocasionalmente associada a sinovite, não existem outros sinais de envolvimento sistêmico.

As lesões cutâneas na angeíte leucocitoclástica cutânea ocorrem em "grupos" coincidindo com algum período no tempo transcorrido após exposição ao antígeno que a desencadeou. O tempo normal entre a exposição e o surgimento de vasculite com evidência clínica é de 10 a 14 dias. Normalmente, as lesões surgem primeiramente nas regiões dependentes, tais como os membros inferiores e as nádegas. A lesão pode ser assintomática, mas é normalmente acompanhada de sensação de ardor ou formigação.

Tratamento

A chave para o manejo da angeíte leucocitoclástica cutânea inclui (1) exclusão de outro tipo de vasculite que possa causar envolvimento subclínico de outros órgãos e (2) suspensão de qualquer tipo de agente (p. ex., um medicamento) que possa ter desencadeado a vasculite. Nos pacientes nos quais possa ser identificado o fator precipitante, a suspensão do mesmo conduz geralmente à resolução da vasculite em um período de dias ou semanas. O tipo, a intensidade e a duração do tratamento da angeíte leucocitoclástica cutânea baseiam-se no grau de gravidade da doença. Os casos de gravidade média podem ser tratados apenas com elevação das pernas, anti-histamínicos H_1 ou prednisona de baixa dosagem. Na doença persistente não associada a gangrena cutânea pode utilizar-se colchicina, hidroxicloroquina ou dapsona. Nos casos graves, estão indicadas dosagens altas de glicocorticoides para suprimir rapidamente a inflamação e evitar ulceração da pele.

Vasculite do Sistema Nervoso Central

A vasculite do SNC engloba duas categorias principais da doença, em que uma delas não é uma verdadeira vasculite. Essas condições são a angeíte primária do sistema nervoso central (APSNC) e síndrome de vasoconstrição cerebral reversível (SVCR). O diagnóstico e manutenção dessas duas condições são muito diferentes. As características patológicas, radiológicas e clínicas da APSNC e da SVCR são apresentadas na Tabela 270-5.

Tabela 270-5

Angeíte primária do sistema nervoso central (apsnc) *versus* síndrome de vasoconstrição cerebral reversível (SVCR)

	APSNC	SVCR
Razão mulheres/homens	1:1	2 a 3:1
Surgimento	Subagudo (de semanas a meses)	Súbito (de segundos a minutos)
Dor de cabeça	Insidiosa, persistente	Súbita
Achados típicos na punção lombar	Anormal em 50% a 80%: pleocitose linfocítica; proteína elevada	Normal
Achados típicos na RM	AVCs multifocais subagudos	Normal Infartos em territórios de fronteira (em uma minoria)
Achados típicos no angiograma	Normal até 40% dos casos Características angiográficas anormais que, quando presentes, não se distinguem das características presentes na SVCR	Estenoses multifocais/dilatações
Utilidade da biópsia cerebral	Sensibilidade razoável em pacientes selecionados de forma apropriada Importante para a exclusão de mimetizadores da doença	Pouca ou nenhuma Útil, se a situação clínica não permite diferenciar entre APSNC e mimetizadores de APSNC

RM = ressonância magnética.

Angeíte Primária do sistema Nervoso Central

A APSNC[11] desenvolve-se normalmente de forma subaguda com evolução para infartos multifocais, encefalopatia, dor de cabeça e outros elementos clínicos durante meses. A dor de cabeça é frequentemente o primeiro sintoma. À medida que a doença progride, a maioria dos pacientes desenvolve letargia, confusão e perda de memória. Alguns pacientes desenvolvem infartos multifocais, convulsões, evidência de pressão intracraniana aumentada ou mielopatia. Os resultados dos testes laboratoriais de rotina (p. ex., taxa de hemossedimentação) são muitas vezes normais na APSNC. A punção lombar apresenta anormalidades do líquido cefalorraquidiano em cerca de 80% dos casos, em geral monocitose leve e proteína elevada. As punções lombares devem ser empreendidas em todos os pacientes com um potencial diagnóstico de APSNC. Embora os achados na punção lombar nos pacientes com APSNC sejam não específicos, uma punção lombar com resultados normais afasta a hipótese de APSNC, e esse procedimento identifica, muitas vezes, mimetizadores importantes da APSNC, como é o caso de infecção ou neoplasia.

A imagem por ressonância magnética (RM) é o exame de imagem crucial na APSNC. Devido à natureza subaguda da doença, os exames por RM revelam, na maioria dos casos, infartos multifocais do SNC. Infartos, lesões hemorrágicas e lesões em massa ocorrem usualmente em mais do que um território vascular. Uma RM cerebral normal é um argumento contra o diagnóstico de APSNC. A angiografia é menos útil na avaliação de pacientes com APSNC por dois motivos principais. Em primeiro lugar, os tamanhos dos vasos envolvidos na APSNC são com frequência pequenos demais para serem analisados de forma adequada, mesmo através de angiografia convencional. A taxa de falso-negativos da angiografia na APSNC é na ordem dos 35%. Em segundo lugar, o aspecto de "colar de pérolas", a anormalidade "clássica" da angiografia, produzido pelo estreitamento arterial segmentar alternado com dilatações, é não específico e pode ser mimetizado perfeitamente por um hospedeiro de

condições não vasculíticas (sendo o mais comum a SVCR). Nenhum padrão angiográfico é patognomônico de APSNC e existe uma tendência significativa para se diagnosticar "vasculite" muitas vezes apenas com base em angiografias. Uma RM cerebral normal com um angiograma anormal é sugestivo de SVCR, e não de APSNC.

Tratamento

Quando aplicada em pacientes cuidadosamente selecionados cujos histórico e exames radiológicos sugiram APSNC, a biópsia ao cérebro está associada a valores preditivos positivos e negativos razoáveis e, frequentemente, identifica importantes mimetizadores de APSNC. A prednisona e a ciclofosfamida estão indicadas no tratamento de pacientes que apresentam achados anormais na biópsia ao cérebro. São recomendados cursos terapêuticos de 6 a 12 meses.

Síndrome de Vasoconstrição Cerebral Reversível

Oitenta por cento dos pacientes com SVCR[12] são mulheres. O tratamento excessivo de pacientes com SVCR a quem a APSNC foi mal diagnosticada conduz a uma morbidade substancial.

Um histórico cuidadoso é a parte mais importante da avaliação. Ao contrário do curso subagudo típico da APSNC, a SVCR geralmente surge de forma mais dramática, com dor de cabeça "fulminante". Comparada com a APSNC, os sinais neurológicos são menos graves na SVCR (p. ex., a encefalopatia é menos comum). A SVCR surge com frequência quando existem precipitantes associados a vasospasmo, como é o caso das situações pós-parto ou após a utilização de agentes vasoativos, tais como descongestionantes nasais e drogas recreativas.

A punção lombar é usual na SVCR, e a RM cerebral geralmente não evidencia os infartos multifocais do SNC, com exceção dos infartos em territórios de fronteira anteriormente mencionados. Os achados angiográficos típicos na SVCR — estreitamento vascular e formações em forma de "colar de pérolas" —,em geral, não se distinguem dos achados da APSNC e apresentam condições que mimetizam a SVCR. O estreitamento vascular multifocal é particularmente característico da SVCR. O elemento angiográfico mais distintivo da SVCR é o fato de as anormalidades serem totalmente reversíveis, geralmente no prazo de 4 a 8 semanas. Essas anormalidades da SVCR são causadas mais por vasospasmo que por vasculite. Na avaliação de pacientes com SVCR potencial, uma estratégia diagnóstica que pode tornar o diagnóstico definitivo é o angiograma de seguimento 4 a 8 semanas após o primeiro. As anormalidades angiográficas resultantes da SVCR estarão resolvidas nesse intervalo de tempo.

Tratamento

Várias das abordagens de tratamento da SVCR são razoáveis. Em primeiro lugar, pode-se optar por tratamento convencional. Não está claro se a imunossupressão é necessária ou útil. Além disso, as tentativas de tratamento do vasospasmo com bloqueadores do canal de cálcio podem levar a um fenômeno de roubo ao nível vascular potencialmente nefasto. Em segundo lugar, e porque se torna difícil deixar de tratar um paciente com uma doença do SNC potencialmente grave, podem ser utilizados bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., nifedipina 30 mg, três vezes por dia). Em terceiro, devido à frequente incerteza de diagnóstico no momento da apresentação da doença, alguns médicos optam pelo tratamento empírico com glicocorticoides (prednisona 1 mg/kg/dia) durante 1 mês, com diminuição progressiva durante várias semanas. Por último, as combinações de bloqueadores dos canais de cálcio e glicocorticoides também são razoáveis, mas o tratamento citotóxico não está indicado na SVCR.

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

As principais categorias de doenças que podem mimetizar vasculite são apresentadas na Tabela 270-6. Determinados elementos do caso de um paciente devem suscitar a suspeita de diagnóstico de vasculite. Em primeiro lugar, a maioria dos casos de vasculite não tem início súbito, mas sim desenvolvimento subagudo durante semanas ou meses. Em segundo, a dor é normalmente um aspecto predominante de vasculite provocada por artrite ou artralgias, mialgias, dores de cabeça, neuropatia, infarto testicular, isquemia digital, sinusite, otalgia, dores nas costas (causadas por inflamação aórtica), dor abdominal pós-prandial (causada por vasculite mesentérica) ou por outras manifestações da doença. Em terceiro lugar, os sinais de inflamação como febre, eritema, perda de peso e reagentes de fase aguda elevados são altamente característicos. Finalmente, o envolvimento de vários órgãos é uma regra na vasculite.

Tabela 270-6

Principais categorias de doenças no diagnóstico diferencial de vasculites

Outros tipos de vasculite
Surgimento simultâneo com problemas médicos comuns no mesmo paciente
Infecções
Bacteriana, viral, micobacteriana, fúngica
Processos oclusivos
Estados hipercoaguláveis
Vasculopatia livedoide (*atrophie blanche*)
Doença ateroembólica
Tumores malignos
Linfoma (incluindo granulomatose linfomatoide)
Doença de Castleman
Amiloidose
Paraproteinemias
Desordens dos tecidos conjuntivos
Lúpus eritematoso sistêmico, doença do tecido conjuntivo misto
Esclerose sistêmica
Artrite reumatoide
Vários
Mixoma atrial
Calcifilaxia
Displasia fibromuscular
Dermatoses neutrofílicas
Pioderma gangrenoso
Sarcoidose
Síndrome de vasoconstrição cerebral reversível

De modo ideal, o diagnóstico de vasculite deve ser estabelecido por meio de biópsia de um órgão atingido. Os diagnósticos baseados apenas em angiografia podem ter muitas falhas potenciais, como foi discutido nas seções sobre APSNC ou SVCR. Os achados angiográficos que são "consistentes com vasculite" devem ser

interpretados no contexto apropriado. Uma série de outras doenças, desde aterosclerose até vasospasmo ou feocromocitoma, pode mimetizar o aspecto angiográfico da vasculite. A vasculitesistêmica também pode ser mimetizada por dois ou mais problemas médicos comuns ou por complicações dos tratamentos que ocorram em simultâneo no mesmo paciente. Finalmente, no topo do diagnóstico diferencial de qualquer forma individual de vasculite estão outras formas de vasculite. Por exemplo, a isquemia digital e as hemorragias dispersas podem ser secundárias a poliarterite nodosa idiopática. Também podem ser causadas por poliarterite nodosa associada a infecção por VHB, GPA, GEPA, poliangeíte microscópica, crioglobulinemia, doença de Buerger ou qualquer outra forma de vasculite. Dado que as intervenções apropriadas a essas condições variam amplamente, é essencial uma distinção cuidadosa dessas potenciais etiologias.

Tratamento

A intensidade do tratamento nos pacientes com vasculite deve levar em consideração o grau de atividade da doença. De modo específico, o tratamento da vasculite deve ser baseado não só nos resultados anormais dos testes laboratoriais, mas também na evidência clara de doença ativa. Ademais, a intensidade do tratamento deve ser adaptada ao tipo de vasculite. Ao passo que a arterite de células gigantes responde a altas doses de glicocorticoides em praticamente todos os casos, a GPA, por exemplo, requer quase sempre um agente adicional (rituximabe, ciclofosfamida ou metotrexato) para o controle da doença. Em contraste, apesar da forma dramática através da qual por vezes se manifestam, a maioria dos casos de vasculite IgA e de angeíte leucocitoclástica cutânea não necessita de qualquer tratamento imunossupressor.

Os tratamentos convencionais como glicocorticoides, agentes imunomoduladores e fármacos citotóxicos, na maioria dos casos, induzem remissões e controlam a vasculite. Além disso, em alguns casos — uma porcentagem variável, dependente do tipo de vasculite — a doença é curável. Infelizmente, os tratamentos da vasculite apresentam um potencial enorme de toxicidade. O monitoramento regular das funções da medula óssea, renal e hepática do paciente é essencial para evitar a toxicidade induzida pelo tratamento. A profilaxia contra infecções oportunistas, principalmente pneumonia *Pneumocystis* (Cap. 341), é uma parte importante de muitos regimes terapêuticos na vasculite. Durante o período de redução progressiva de medicamentos imunossupressores, os surtos de doença são comuns em muitas formas de vasculite.

Um erro comum é o tratamento dos pacientes com altas doses de agentes imunossupressores durante um tempo excessivo. A utilização mais correta de medicamentos como a ciclofosfamida e os glicocorticoides é procurar induzir a remissão o mais rapidamente possível através de regimes terapêuticos precoces e agressivos e, posteriormente, optar por tratamentos mais seguros para a manutenção da remissão. O rituximabe está substituindo a ciclofosfamida como fármaco de eleição em algumas formas de vasculite, principalmente VAA. Os pacientes com VAA que apresentem tendência para surtos são frequentemente tratados de novo com rituximabe (500 mg ou 1 g) a cada 4 a 6 meses pelo menos até que os períodos longos de controle da doença estabilizem. As abordagens atuais de tratamento de vasculites específicas são descritas nas "Manifestações Clínicas" correspondentes a cada.

Prognóstico

Assumindo que o diagnóstico é feito antes de o paciente ficar irremediavelmente doente, o prognóstico na vasculite sistêmica é, em grande escala, determinado pelas respostas a quatro perguntas:

1. Qual foi o diagnóstico estabelecido antes da ocorrência de dano irreversível maior no órgão?
2. O tratamento agressivo (em dose apropriada) foi iniciado em tempo útil?
3. Existiu controle criterioso durante o tratamento e foram tomadas medidas específicas para evitar toxicidade induzida por fármacos (p. ex., infecção oportunista)?
4. Os fármacos potencialmente tóxicos que induziram a remissão foram suspensos no momento apropriado e substituídos por outros fármacos menos tóxicos (ou o tratamento foi suspenso completamente)?

Na maioria das formas de vasculite, os fatores que determinam as remissões sem fármacos de longo prazo continuam sendo pouco conhecidos. A probabilidade de alcançar remissões sustentáveis após a descontinuação de toda a medicação (ou curas) altera-se de acordo com o tipo específico de vasculite.

Direções futuras

Modelos animais de doença conclusivos, no laboratório e ocorridos naturalmente, em conjunto com as associações conhecidas entre VHB, VHC e vasculite em humanos, sugerem que talvez possa se estabelecer uma ligação entre infecção e vasculite sistêmica. Foram dados passos importantes na descrição das vias de sinalização da citocina e quimiocina que operam na inflamação vascular, mas ainda não foram definidas intervenções anticitocinas relevantes para fins terapêuticos. A depleção das células B está emergindo rapidamente como o tratamento de eleição em algumas formas de vasculite grave. As estratégias de inibição da IL-6 podem vir a desempenhar em breve um papel importante nas vasculites de grandes vasos. São necessários mais ensaios clínicos para definir o espectro total da utilidade clínica desses e de outros agentes biológicos.

Referência de Grau A

A1. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med*. 2007;356:663–675.

A2. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363:221–232.

A3. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:417–427.

A4. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371:1771–1780.

Referências Gerais

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1–11.
2. Salgado-Pabon W, Case-Cook LC, Schlievert PM. Molecular analysis of staphylococcal superantigens. *Methods Mol Biol*. 2014;1085:169–185.
3. Forbess L, Bannykh S. Polyarteritis nodosa. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41:33–46.
4. Sundel RP. Kawasaki disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41:63–73.
5. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev*. 2014;13:1121–1125.
6. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2012;367:214–223.
7. Damoiseaux J. The diagnosis and classification of the cryoglobulinemic syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014;13:359–362.
8. Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:1035–1045.
9. Kessel A, Vadasz Z, Toubi E. Cogan syndrome-pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev*. 2014;13:351–354.
10. Hatemi G, Yazici Y, Yazici H. Behcet's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39:245–261.
11. Adams Jr HP. Cerebral vasculitis. *Handb Clin Neurol*. 2014;119:475–494.
12. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1725–1741.

No Brasil

O Brasil tem uma situação peculiar, com uma grande mistura de raças e povos. Além disso o país vive uma situação endêmica para várias formas de infecções (p. ex., a tuberculose) que têm sido implicadas, por alguns, na fisiopatologia das vasculites. A doença de Behçet e a arterite de Takayasu parecem ser mais frequentes em nosso meio. Por outro lado, a arterite temporal e a polimialgia reumática são, provavelmente, mais raras do que nos países europeus e na América do Norte. Esta mesma situação foi observada na Europa, com maior prevalência da doença nos países mais distantes dos trópicos.

Uma análise de 53 casos de granulomatose com poliangiite (anteriormente denominada Granulomatose de Wegener) acompanhados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo demonstrou uma distribuição de lesões e características clínicas muito semelhantes àquelas descritas no hemisfério norte. Esses achados estão em concordância com outro estudo, mais recente, realizado no México. Na casuística brasileira com mais de 100 casos de granulomatose com poliangiite, a doença evoluiu com uma taxa de mortalidade de 20% em 15 anos de acompanhamento (semelhante às descrições internacionais). A mortalidade da doença pode ser classificada em dois subgrupos: a mortalidade inicial, responsável por cerca da metade dos casos, foi relacionada com complicações agudas da doença, particularmente a hemorragia alveolar. Nesse sentido, o tratamento precoce com ciclofosfamida e corticosteroides reduz o risco de morte, particularmente nos pacientes também submetidos à plasmaférese.

Na arterite de Takayasu a casuística brasileira demonstrou um padrão de acometimento arterial semelhante ao observado no Japão, com mais de 20% dos casos com acometimento exclusivo de ramos do arco aórtico e 57% dos casos com acometimento toracoabdominal.

Em um outro trabalho brasileiro, comparando pacientes com arterite de Takayasu com início da doença antes dos 18 anos (início juvenil) e após os 21 anos (início adulto), observaram-se características distintas de doença nesses dois grupos, com maior envolvimento vascular renal, maior frequência de aneurismas e uma doença mais refratária naqueles com início juvenil da AT.

Bibliografia

Antunes T, Barbas CSV. Granulomatose de Wegener. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2005;31((suppl 1):S21–S26.

de Souza FH, et al. Wegener's granulomatosis: experience from a Brazilian tertiary center. *Clinics in Rheumatology*. 2010;8:855–860.

Sato EI, et al. Demographic, clinical and angiographic data of patients with Takayasu arteritis in Brazil. *International Journal of Cardiology*. 1998;66(suppl 1): S67-70.

Jales-Neto LH, et al. Juvenile-onset Takayasu arteritis: peculiar vascular involvement and more refractory disease. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2010;39:506–510.

Polimialgia reumática e arterite temporal

Robert F. Spiera

Definição

A polimialgia reumática (PMR) e a arterite temporal, também chamada arterite de células gigantes (ACG), são patologias inflamatórias sistêmicas parentes, de etiologia desconhecida, que representam um espectro de dor proximal e sintomas constitucionais da vasculite granulomatosa oclusiva de médios e grandes vasos que pode levar a cegueira permanente ou outras lesões de tecidos e órgãos. Essas doenças ocorrem primariamente em pacientes com mais de 50 anos, e em mulheres mais do que em homens; elas propagam-se por mecanismos imunes guiados por antígenos com mediação celular (T_H1) que podem estar associados com marcadores genéticos específicos e são altamente responsivos aos corticosteroides.

Epidemiologia

Nos Estados Unidos, a incidência anual média da PMR é de 52,5 por 100.000 pacientes com 50 anos ou mais e aumenta com a idade. A prevalência é de cerca de 0,5% a 0,7%. Internacionalmente, a frequência varia de acordo com o país, com as taxas mais elevadas ocorrendo nos países da Escandinávia.[1] A incidência e prevalência da ACG são de aproximadamente um terço das da PMR.

Biopatologia

A etiologia da PMR e ACG é desconhecida, mas ambas demonstram agregação familiar e têm uma associação genética com o antígeno leucocitário humano (HLA)-DR4 e um polimorfismo sequencial demonstrado, codificado na região hipervariável do gene *HLA-DRβ1*04*.[2] Outras associações genéticas foram sugeridas incluindo polimorfimos que podem ser observados com frequência aumentada em pacientes com a doença. A doença em pacientes geneticamente predispostos pode ser desencadeada por fatores ambientais tais como vírus ou antígenos endógenos, como a elastina, e as suas manifestações inflamatórias são dirigidas por padrões específicos de citocinas mediadas por células T_H1-associadas. A produção de citocinas pelas células mononucleares nos tecidos envolvidos parece influenciar o fenótipo clínico. Os perfis de citocinas caracterizados nas biópsias da artéria temporal de pacientes com PMR e ACG diferem. O tecido da ACG contém produtos de linfócitos T interferon-γ e interleucina (IL)-2 e produtos dos macrófagos, IL-1β, IL-6 e fator transformador de crescimento-β. No tecido vascular da PMR são encontrados transcritos para o fator transformador de crescimento-β, IL-1 e IL-2, mas não para o interferon-γ.[3] Os pacientes com ACG que se apresentam com febre de origem desconhecida e que não têm sintomas isquêmicos como a perda de visão apresentam níveis baixos de interferon-γ. As artérias que expressam elevados níveis de interferon-γ normalmente têm células gigantes multinucleadas presentes; essas células removem os detritos e secretam citocinas que estimulam a hiperplasia intimal e levam a angiogênese. Células T_H17 produtoras e IL-17 também foram encontradas no tecido vascular envolvido e no sangue periférico de pacientes com ACG não tratada, mas desaparecem rapidamente com a instituição de tratamento com corticosteroides, enquanto as células T_H1 são mais persistentes, sugerindo a possibilidade de que mais de um desencadeador antigênico possaestar envolvido.[4]

A adventícia é considerada o centro imunológico na patogênese da ACG. Os macrófagos e linfócitos T entram na parede do vaso através de *vasa vasorum* com a ajuda de moléculas de adesão e entram em contato com o antígeno desencadeante. Aqui provavelmente existe proliferação clonal de células T $CD4^+$ através da apresentação de antígenos desconhecidos por células apresentadoras de antígeno. As células CD4 ativadas produzem interferon-γ, que atrai os macrófagos para a parede da artéria. Alguns desses macrófagos fundem-se na íntima-média para formar células gigantes multinucleadas. Essas células produzem fator de crescimento endotelial vascular, o que desencadeia a neovascularização, tanto na junção íntima-média como em *vasa vasorum*, originando-se na adventícia e indo até a média. Os eventos imunológicos subsequentes levam a uma topografia característica de células mononucleares através da parede do vaso. Os produtos das células gigantes e macrófagos na junção íntima-média incluem a colagenase e o óxido nítrico, ambos os quais provavelmente contribuem para a lesão tecidual. O impacto patológico das citocinas leva não apenas à lesão característica da média, mas também a hiperplasia intimal significativa, que possivelmente, se não tratada, pode causar estreitamento luminal e isquemia tecidual.

Na ACG, um infiltrado inflamatório transmural (envolvendo todas as camadas do vaso), compreendendo predominantemente células mononucleares e muitas vezes células gigantes, é encontrado nas artérias temporais superficiais, bem como em outras artérias de grandes e médias dimensões. Em pacientes mais idosos, a fragmentação da elástica interna é característica e ajuda a diferenciar essa lesão vascular da aterosclerose. Com frequência, os macrófagos contendo fragmentos de tecido elástico são encontrados na junção íntima-média, o centro histológico do processo inflamatório. Conforme mencionado anteriormente, as técnicas imuno-histoquímicas demonstram diferentes padrões de células e seus produtos pró-inflamatórios e pró-fibróticos na adventícia, média e íntima. A proliferação intimal pode ser proeminente e levar a estreitamento luminal. A necrose fibrinoide, uma característica histológica comum na poliarterite nodosa, não é observada na ACG.

Na PMR, a inflamação por células mononucleares pode ser encontrada não apenas nas articulações proximais, como os ombros, mas também nos tendões circundantes, bursas e tecidos moles, consistente com entesite. Embora as dores musculares possam estar presentes, não é encontrada inflamação muscular.

Manifestações clínicas

A PMR e a ACG são patologias inflamatórias sistêmicas que ocorrem primariamente em pacientes com mais de 50 anos, em mulheres mais do que em homens (2:1) e em brancos. A PMR e a ACG são particularmente infrequentes nos afro-americanos. Características compartilhadas entre as duas doenças incluem sintomas constitucionais derivados de citocinas, como febre, fadiga e perda ponderal, bem como uma velocidade de hemossedimentação (VHS) marcadamente elevada, anemia e trombocitose. A característica central da PMR é rigidez e dor proximal grave, simétrica, pela manhã e mesmo ao longo do dia, bem como dor no ombro, pescoço e cintura pélvica.[5]Cinquenta por cento dos pacientes com ACG compartilham essa síndrome dolorosa proximal característica. A síndrome do túnel do carpo e sinovite da mão e joelho podem ser observadas em pacientes com PMR, mas a apresentação global permanece predominantemente proximal, em oposição à artrite reumatoide, na qual a sinovite distal predomina. Enquanto os pacientes com PMR podem parecer ter fraqueza muscular proximal, isso invariavelmente se deve à dor e não à inflamação muscular (Tabela 271-1).Estudos com ressonância magnética (RM)[6] e ultrassonografia[7] em pacientes com PMR confirmaram a presença de inflamação das estruturas sinoviais extra-articulares, particularmente as bursas subacromial e subdeltóideia nos ombros.

Tabela 271-1

Arterite de células gigantes: características clínicas

INFLAMATÓRIAS
Polimialgia reumática: sintomas constitucionais
Febre
Perda ponderal
Fadiga
Anomalias laboratoriais
Hematológicas: anemia, trombocitose
Velocidade de hemossedimentação elevada, proteína C-reativa elevada
ISQUÊMICAS
Ocular
Diplopia
Amaurose fugaz
Perda de visão fixa
Cegueira completa
Sintomas cranianos
Cefaleia
Claudicação da mandíbula
Dor no couro cabeludo
Necrose do couro cabeludo ou da língua (raro)
Acidentes vasculares cerebrais
Doença de grandes vasos
Claudicação da perna ou braço
Pulsos diminuídos, assimetria da pressão arterial
Aneurismas aórticos
COMPLICAÇÕES TARDIAS
Aneurismas aórticos
Aorta torácica
Aorta abdominal
Complicações dos corticosteroides
Osteoporose
Fraturas
Catarata

Sinais e sintomas específicos de ACG são mais bem apreciados nos seus contextos anatômicos e fisiológicos. A ACG afeta preferencialmente certos vasos sanguíneos, incluindo os ramos da artéria carótida externa, a artéria oftálmica e particularmente os seus ramos ciliares posteriores, e as grandes artérias que provêm do arco aórtico e da aorta abdominal. Cefaleia e dor no couro cabeludo são provavelmente os sintomas mais frequentes, ocorrendo em 50% a 75% dos pacientes. A cefaleia é muitas vezes a primeira manifestação da ACG e é descrita como chata, grave e constante, não melhorando com medicações simples para a dor e persistindo durante a noite. Classicamente, os pacientes queixam-se de cefaleias temporais persistentes e proeminentes, mas dor occipital também pode ocorrer. Dor auricular, pineal ou parotídea pode ocorrer secundariamente ao envolvimento da artéria auricular posterior. A claudicação mandibular e a dor devido à isquemia do músculo masseter durante a mastigação ocorrem em 50% dos pacientes. O envolvimento das artérias lingual e maxilar pode levar a dor mandibular ou da língua durante a mastigação ou fala. A artéria temporal superficial pode-se tornar tortuosa, proeminente, nodular ou sensível, mas esses achados não são invariáveis, e uma artéria temporal anormal pode ser encontrada na biópsia em vasos com aparência normal. É importante notar que tosse seca não produtiva pode ser uma característica da doença, uma vez que esta pode frequentemente afastar o clínico do diagnóstico de ACG, no sentido de considerar uma causa infecciosa ou neoplásica respiratória para os sintomas. Raramente mononeurite múltipla e/ou perda de audição neurossensorial podem ocorrer, mas tais manifestações devem levar o clínico a considerar outras vasculites possíveis, como a vasculite associada ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) ou poliarterite nodosa.

Sintomas fixos ou intermitentes relacionados com envolvimento vasculítico das artérias oftálmicas e dos seus ramos são temidos nessa doença e requerem intervenção terapêutica imediata. Esses sintomas estão relacionados com o estreitamento vascular devido a inflamação e vasospasmo mediado por lesão endotelial. Diminuição da visão secundária à arterite é a consequência comum mais séria da ACG, ocorrendo em 20% a 50% dos pacientes que recorrem ao oftalmologista. É o sintoma de apresentação em 60% dos pacientes com ACG que desenvolvem perda de visão. Um histórico cuidadoso da maior parte dos pacientes que se apresentam com perda de visão "súbita" revela que a cefaleia precedente, sintomas constitucionais e PMR ocorreram em aproximadamente 40% dos pacientes. Mesmo a evolução da perda de visão foi frequentemente imprevisível, com amaurose fugaz em 10% com um defeito parcial de campo progredindo para cegueira completa em dias. Se a ACG permanecer sem tratamento, o segundo olho pode ficar envolvido em 1 a 2 semanas. As artérias ciliares posteriores são as mais frequentemente envolvidas; assim, a neuropatia óptica isquêmica anterior é a lesão mais comum, que pode ser facilmente definida por um oftalmologista. A oclusão da artéria central da retina e dos seus ramos é pouco comum; assim, exsudados, hemorragias e vasculite franca são pouco frequentes. Cinco por cento dos pacientes com ACG podem apresentar-se com diplopia ou ptose, que pode preceder perda de visão. A anomalia visual final pode ser um composto de muitos eventos isquêmicos ocorrendo em conjunto com o nervo óptico, os músculos extraoculares, o quiasma e o cérebro. Como a ACG envolve primariamente as artérias que contêm uma lâmina elástica que se perde à medida que os vasos penetram a dura, as lesões intracerebrais como os acidentes vasculares cerebrais são pouco comuns, mas não inexistentes.

O envolvimento de grandes artérias mais frequentemente apresenta-se como claudicação dos membros superiores ou inferiores; manifestações mais raras são o acidente vascular cerebral, síndrome de roubo da subclávia, infarto intestinal e aneurisma da aorta sintomático. Assim, a arterite subclínica pode existir e necessita de monitoramento em longo prazo. Existe uma apreciação emergente de que alguns pacientes mais idosos classificados como tendo ACG podem-se apresentar com doença de grandes vasos assemelhando-se à arterite de Takayasu clinicamente, com poucos sintomas isquêmicos cranianos, mas muitas vezes com a presença de sintomas tipo PMR. Por outro lado, nos pacientes que se apresentam com ACG típica com sintomas cranianos e uma biópsia da artéria temporal positiva, a doença de grandes vasos com parede aórtica espessada é muito mais frequente do que nos controles sem ACG, mesmo precocemente no curso da doença. PMR e ACG tratadas com esteroides são doenças autolimitadas, durando 1 a 2 anos na maior parte dos pacientes. No entanto, um subgrupo de pacientes com ambas as doenças pode ter doença inflamatória ativa manifestada por sintomas persistentes e sinais de testes de sangue de inflamação ativa por 7 a 10 anos. Note que os aneurismas torácicos com células gigantes no tecido podem se desenvolver 15 anos depois do diagnóstico, do tratamento bem-sucedido e da descontinuação dos corticosteroides. De fato, a incidência dos aneurismas torácicos e aórticos é muito superior em pacientes com história prévia de ACG presumivelmente tratada com sucesso do que nos controles com a mesma idade. Por outro lado, em estudos de aneurismas aórticos reparados, os achados patológicos consistentes com ACG foram encontrados em aproximadamente 2% a 4% dos espécimes de indivíduos sem arterite previamente suspeitada ou reconhecida. Na maior parte dos estudos, as taxas de sobrevida de pacientes com PMR e ACG são semelhantes às das pessoas não afetadas com a mesma idade. No entanto, um estudo mostrou que a sobrevida diminuiu em um grupo de pacientes com ACG que tiveram perda de visão permanente e necessitaram de mais de 10 mg de prednisona por dia em 6 meses. Isto provavelmente suporta a experiência de que a morbidade e a mortalidade são causadas por complicações relacionadas com o tratamento com corticosteroides neste grupo de pacientes idosos de alto risco que têm muitas comorbidades.

Diagnóstico

Os diagnósticos de PMR e ACG baseiam-se em fatos clínicos com a ajuda, mas não o diagnóstico, obtida por testes laboratoriais e pela biópsia da artéria temporal (Fig. 271-1).[8] Nenhum médico deveria aguardar por um achado anormal na biópsia da artéria temporal ou exigir a presença de uma VHS elevada antes da realização do diagnóstico definitivo de ACG no contexto de um quadro clínico característico. Assim, o marco laboratorial da PMR e ACG é a elevação dos reagentes de fase aguda estimulados pela IL-6, como a VHS e a proteína C-reativa. A VHS é frequentemente mais de 50 mm/h e pode exceder os 100 mm/h. Uma VHS nos 20 ou 30, no entanto, não exclui o diagnóstico de PMR ou ACG se outras características clínicas sugestivas estiverem presentes e especialmente se o paciente já estiver tomando corticosteroides.

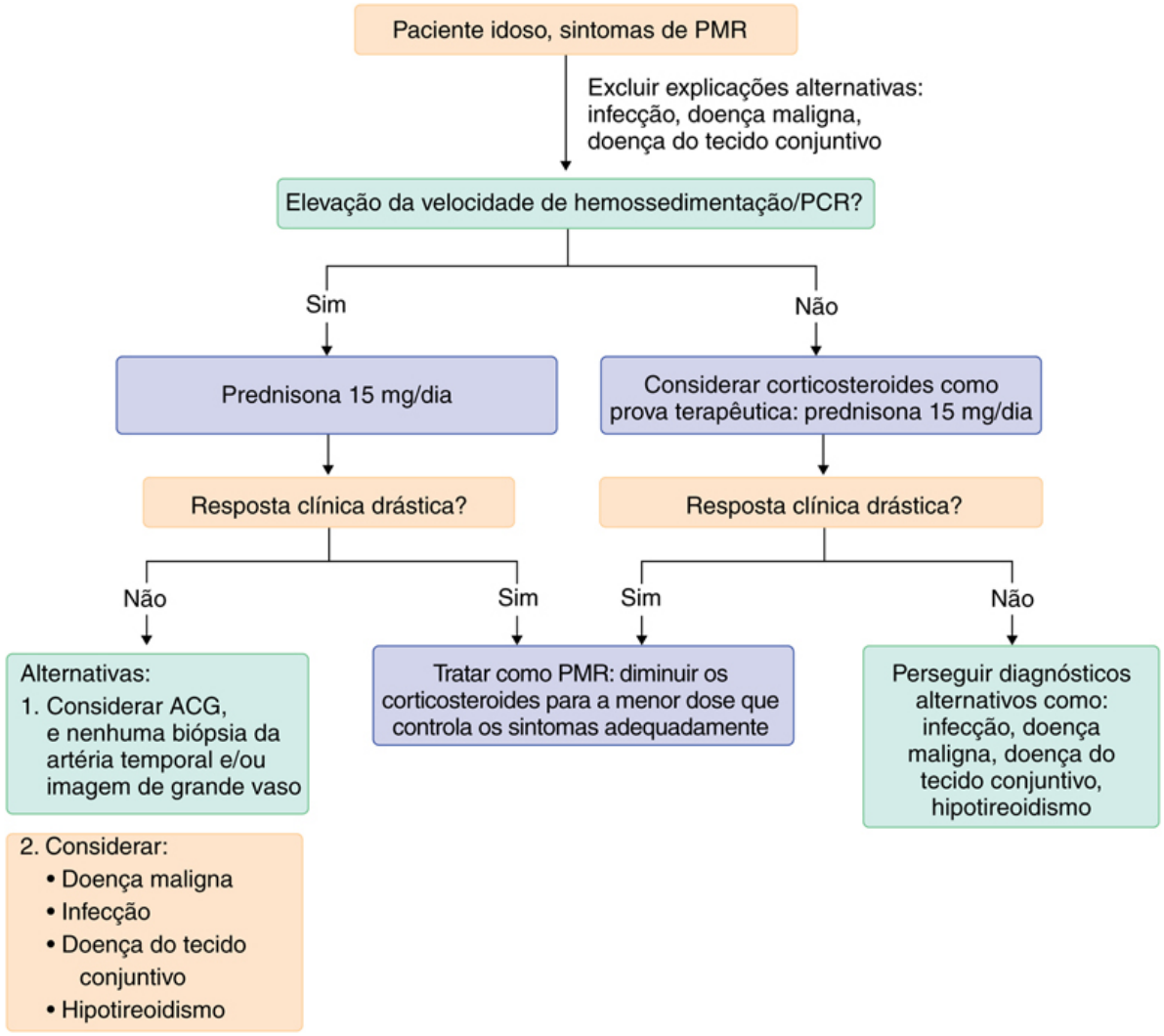

FIGURA 271-1 Algoritmo diagnóstico para a polimialgia reumática (PMR).
ACG = arterite de células gigantes; PCR = proteína C-reativa.

Anemia normocítica normocrômica e trombocitose ocorrem em aproximadamente 50% dos pacientes com ambas as patologias e são guias excelentes para o estado de inflamação. Tanto na PMR como na ACG, a frequência do fator reumatoide, anticorpo antinuclear, ANCA, proteínas monoclonais e crioglobulinas não é mais alta do que nos indivíduos-controle com a mesma idade, e o complemento não está reduzido. A atividade da fosfatase alcalina pode estar elevada em um terço dos pacientes, primariamente naqueles com ACG. Embora esses testes não estejam indicados na PMR e na ACG, as enzimas musculares e a eletromiografia são normais e a biópsia muscular mostra atrofia das fibras tipo II, mas sem inflamação.

Avaliação da Artéria Temporal Superficial

Dor, nodularidade e diminuição da pulsação na artéria temporal são achados típicos do exame físico de um paciente com ACG. A ecografia com Doppler em cores foi usada como ferramenta diagnóstica não invasiva na ACG. Um halo hipoecoico em torno da artéria temporal superficial foi reportado em 73% dos pacientes com ACG comprovada por biópsia. O halo, representando edema da parede da artéria, foi observado bilateralmente em um subgrupo significativo de pacientes e desapareceu numa média de 16 dias após o início de esteroides em um estudo. A presença do halo nesse estudo teve uma sensibilidade de 73% e foi 100% específica para ACG. No entanto, outros grupos foram incapazes de replicar essa experiência, considerando a ultrassonografia com Doppler não mais sensível ou específica do que o exame físico em pacientes com suspeita da doença. Os achados de estenose ou oclusão das artérias temporais pela ecografia com Doppler também foram reconhecidos como sendo modestamente sensíveis e específicos para o diagnóstico de ACG em alguns estudos. A dependência de um operador permanece um desafio para o uso mais amplo desta modalidade diagnóstica. A tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose [^{18}F] pode ser útil na identificação da inflamação de grandes vasos sugestiva de ACG, mas não é útil na avaliação das próprias artérias temporais, dado o seu relativamente pequeno tamanho e grande captação de fundo dessa área. A angiografia convencional é raramente utilizada no diagnóstico de ACG. Alguns estudos sugeriram que a angiografia por ressonância magnética (angio-RM) pode ser uma modalidade diagnóstica não invasiva útil. As artérias cranianas superficiais podem ser visualizadas e as alterações inflamatórias murais e o estreitamento luminal podem ser identificados. O envolvimento de grandes vasos também pode ser avaliado. Estudos sugeriram sensibilidades e especificidades da RM/angio-RM semelhantes às da biópsia no diagnóstico de ACG. No entanto, a biópsia da artéria temporal continua sendo o "padrão -ouro" diagnóstico na ACG, e dada a acessibilidade relativamente fácil da artéria e potencial morbidade significativa do tratamento da ACG, a confirmação histológica é favorecida na maior parte dos casos.

Embora a biópsia da artéria temporal continue sendo um teste diagnóstico importante para a presença de ACG, alguns detalhes devem ser observados. Em primeiro lugar, o tratamento com esteroides deve ser instituído imediatamente sem esperar pelos resultados da biópsia em um paciente no qual o diagnóstico clínico é provável. Em segundo lugar, devido à natureza intermitente das lesões inflamatórias patológicas na parede do vaso, 20% a 30% dos espécimes da biópsia podem ser normais apesar da probabilidade diagnóstica evidente de ACG. No entanto, porque a biópsia é útil na confirmação do diagnóstico de ACG, na qual grandes doses de esteroides são utilizadas, as seguintes diretrizes foram dadas. Os pacientes com PMR pura e sem sinais ou sintomas de ACG não necessitam de biópsia. Por outro lado, como 10% desses pacientespodem desenvolver essas manifestações clínicas de ACG durante o ano seguinte, eles devem ser orientados a reportar esses sintomas imediatamente. Quando a ACG é provável, uma biópsia em ambulatório deve ser realizada no lado sintomático da cabeça, preferivelmente incluindo áreas inflamadas com dor ou nodularidade e incorporando 2 a 3 cm do vaso. Múltiplas secções devem ser realizadas devido à natureza segmentar do processo da doença. Alguns reumatologistas pedem biópsias bilaterais por rotina, o que pode aumentar a probabilidade de obter um achado anormal em cerca de 5%, enquanto outros realizam biópsia contralateral

se o primeiro espécime é normal. Os achados da biópsia diagnóstica continuam presentes por 2 a 4 semanas após o diagnóstico clínico ter sido realizado e o tratamento com esteroides, instituído.[9]

Diagnóstico Diferencial

A natureza sistêmica dessas patologias e o fato de elas ocorrerem em pessoas idosas requerem diagnóstico minucioso e cuidadoso para que não seja negligenciada uma neoplasia maligna ou infecção maior, possivelmente levando a que os pacientes sejam tratados de forma inadequada com esteroides em altas doses. Isto é verdade na PMR, uma vez que não existe teste diagnóstico, e na ACG, já que o achado na biópsia da ACG pode ser normal mesmo no contexto de vasculite ativa, ameaçadora da visão. As infecções que devem ser consideradas e excluídas clinicamente incluem tuberculose, endocardite e hepatites B e C. As neoplasias malignas como o linfoma e o mieloma múltiplo podem mimetizar a PMR, e avaliação para o câncer adequada à idade está sempre indicada nesse grupo etário. As doenças autoimunes como a artrite reumatoide de início na idade avançada e lúpus eritematoso sistêmico, bem como dermatomiosite e outros tipos de vasculite, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial e avaliadas através de informação clínica e testes sorológicos. Existe suporte para o conceito de que a artrite reumatoide de início na idade avançada é a mesma patologia que a PMR com o fator reumatoide negativo, um foco mais proximal na inflamação articular e resposta satisfatória a prednisona em baixas doses. A distinção pode ser semântica, uma vez que nenhuma delas tende a evoluir para artrite erosiva. Um curso clínico mais prolongado pode ser observado em pacientes nos quais a sinovite distal é uma característica proeminente e esses pacientes são classificados como tendo artrite reumatoide de início tardio. A PMR e a ACG devem ser sempre consideradas no contexto de uma febre de origem desconhecida, pois os sintomas e sinais podem ser ocultos ou o histórico estar incompleto.

Tratamento

Tanto a PMR como a ACG são altamente responsivas aos corticosteroides, que são a escolha de tratamento preferida.[10] Essa resposta é tão característica que uma melhora imediata e drástica dos sintomas da PMR e da ACG em 1 a 3 dias após a instituição de esteroides suporta o diagnóstico. Por outro lado, se não houver melhora rápida e significativa dos sinais, sintomas e função em 5 a 7 dias, o clínico deve suspeitar da impressão inicial e considerar um diagnóstico alternativo (p. ex., tumor ou infecção) ou a presença de ACG em pacientes com PMR que podem necessitar de uma dose de esteroides mais elevada. Como a carga inflamatória das duas patologias é diferente, doses diferentes de esteroides são utilizadas no início do tratamento. Enquanto a PMR normalmente responde a 15 mg de prednisona diariamente, a ACG por regra requer 40 a 60 mg de prednisona por dia em doses divididas se lesão de órgão ou tecido estiver presente ou houver ameaça disso.[11] Na ACG, se os sintomas visuais estiverem presentes, como perda fixa ou amaurose fugaz, o paciente deve frequentemente ser tratado com metilprednisolona intravenosa em altas doses, de 40 mg a cada 8 horas a 1 g/dia por 3 dias, seguida de esteroides orais em doses altas divididas.

Em 2 a 3 dias após a instituição dos esteroides, a maior parte dos sintomas de PMR ou ACG desaparece rapidamente, e os pacientes descrevem uma melhoria miraculosa. A dose de esteroides é, então, mantida por 2 a 3 semanas, durante as quais a VHS, proteína C-reativa, hemoglobina e contagem de plaquetas normalizam. As doses de esteroides são então reduzidas, guiadas pela resposta clínica. Na PMR, a redução é frequentemente de 1 mg a cada 7 a 10 dias; na ACG, a redução é de 5 a 10 mg a cada 7 a 10 dias. Na ACG, o uso de regimes de corticosteroides em dias alternados para minimizar os efeitos adversos, em geral, não está recomendado, dado que os ensaios randomizados controlados demonstraram taxas mais elevadas de falha de tratamento com tabelas de dias alternados. É importante que o desmame seja guiado primariamente pelos achados clínicos (p. ex., rigidez da PMR, cefaleia, fadiga) e que o nível de elevação da VHS seja considerado nesse contexto clínico. Não se deve "perseguir a VHS" porque o paciente idoso seria sujeito inadequadamente a doses cumulativas perigosamente elevadas de esteroides, com seus efeitos adversos. Uma dose aumentada de prednisona deve ser baseada na alteração dos sintomas, e não apenas no aumento da VHS. Uma possível exceção é o paciente com história de ACG e perda de visão abrupta em um olho, no qual qualquer futuro comprometimento de visão seria catastrófico. A dose efetiva necessária para um surto pode ser tão baixa quanto 5 a 10 mg de prednisona, e raramente até 60 mg/dia para controlar sintomas (p. ex., anomalias da visão). Uma VHS persistentemente elevada (>50 mm/hora) sem sintomas de PMR ou ACG deve alertar o médico para procurar outras causas, como infecção. O tratamento é um balanço cuidadoso entre controlar a doença e evitar a toxicidade relacionada com os esteroides. O objetivo global do paciente e do médico é conseguir o melhor controle da doença com a menor dose de esteroides. Na maior parte dos pacientes, a prednisona pode ser diminuída com segurança em 1 a 2 anos. No entanto, outros pacientes podem necessitar de doses baixas de esteroides por 2 anos ou mais. Quanto mais elevada a dose inicial e a dose cumulativa, maior a probabilidade de que o paciente desenvolva um efeito adverso importante graças aos esteroides, como sepse, osteoporose, osteonecrose, diabetes, labilidade emocional ou miopatia. Imunizações adequadas, regimes da osteoporose (cálcio, vitamina D, bifosfonatos) e monitoramento metabólico são mandatórios em todos os pacientes com tratamento crônico com esteroides.

O resultado mais temido na ACG são as complicações isquêmicas da doença, mais frequentemente perda de visão ou, com menos frequência, acidente vascular cerebral. A perda de visão é normalmente irreversível, e embora seja pouco comum após o diagnóstico ser suspeitado e o tratamento com glicocorticoides ter sido instituída, pode ocorrer precocemente no curso do tratamento. O ácido acetilsalicílico é protetor contra eventos isquêmicos em pacientes com aterosclerose e tem efeitos anti-inflamatórios nos vasos sanguíneos inflamados, incluindo inibição do interferon-γ. Uma metanálise cumulativa recente de estudos retrospectivos mostrou o tratamento antiplaquetário ou anticoagulante tem um benefício marginal quando usada em conjunto com corticosteroides em pacientes com ACG estabelecida.[12]Embora isso não tenha sido demonstrado em ensaios controlados randomizados prospectivos, na maior parte dos pacientes, o tratamento em conjunto com ácido acetilsalicílico em baixas doses deve ser considerado, a menos que exista forte contraindicação para o seu uso.

Agentes imunossupressores alternativos foram testados nos pacientes com PMR e ACG na tentativa de "poupar os esteroides" e controlar o estado inflamatório. Os estudos que examinaram a eficácia do metotrexato na ACG produziram resultados mistos, com o estudo maior e mais recente mostrando ausência de aumento de benefício do tratamento combinado. Uma metanálise individual de pacientes de três ensaios randomizados controlados por placebo sugeriu benefício modesto do metotrexato na ACG com relação ao benefício de poupança de esteroides e redução da probabilidade de surtos. Dada a natureza modesta do benefício demonstrado e as potenciais toxicidades do metotrexato nessa população envelhecida, o metotrexato não foi incorporado por rotina como tratamento de primeira linha na ACG. Na PMR, o metotrexato mostrou, em um estudo, ter benefício na poupança de esteroides e possivelmente na redução do número de surtos. A magnitude do benefício parece modesta e não foi demonstrada redução nos efeitos adversos relacionados com os corticosteroides. No presente, o metotrexato não é usado por rotina no manejo de nenhuma das doenças, mas em pacientes individuais com doença refratária ou morbidades excessivas advindas dos corticosteroides, a adição de doses de metotrexato semanais ao nível da artrite reumatoide (7,5 a 20 mg/sem) ou azatioprina (2 mg/kg/dia) é utilizada em algumas situações. Houve séries de casos sugerindo que a ciclofosfamida pode ter valor em pacientes com doença refratária e/ou toxicidade inaceitável aos corticosteroides, mas os eventos adversos foram comuns e é raro se usar esse agente na ACG.

Ensaios controlados randomizados dos inibidores do TNF, incluindo o infliximabe e o adalimumabe na ACG, falharam em demonstrar benefício na preveção de recaídas ou na poupança de esteroides.[13] O abatacept, um bloqueador de molécula coestimuladora, está atualmente sendo avaliado na vasculite de grandes vasos, incluindo a ACG, em um grande ensaio randomizado, mas esses resultados não estão ainda disponíveis. O tocilizumabe, um inibidor da IL-6, teve grande interesse na ACG e na PMR, uma vez que essa citocina parece ser crucial nessas doenças. O tocilizumabe reduz com fiabilidade a proteína C-reativa e a VHS, o que em teoria poderia ser independente de um verdadeiro efeito benéfico na arterite subjacente, mas as observações controladas prévias são encorajadoras.[14] Isto será um desafio na avaliação da verdadeira eficácia do tocilizumabe na ACG nos ensaios clínicos controlados de maiores dimensões que estão em curso.

Direções futuras

A melhor compreensão dos papéis causais das células imunologicamente ativas e dos seus produtos, citocinas, bem como a genética e as correlações entre os subgrupos clínicos, levará a modalidades de tratamento mais focadas, permitindo evitar o tratamento em longo prazo com esteroides. Um estudo de coorte recentemente publicado revelou que a ACG está associada com aumento dos riscos de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica,[15] sugerindo a necessidade de maior atenção à redução do risco cardiovascular em pacientes com esta doença.

Referências Gerais

1. Kermani TA, Warrington KJ. Polymyalgia rheumatica. *Lancet*. 2013;381:63–72.

2. Carmona FD, Gonzalez-Gay MA, Martin J. Genetic component of giant cell arteritis. *Rheumatol (Oxf)*. 2014;53:6–18.
3. Samson M, Audia S, Martin L, et al. Pathogenesis of giant cell arteritis: new insights into the implication of CD161+ T cells. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(1 suppl 75):S65–S73.
4. Weyand CM, Younge BR, Goronzy JJ. IFN-γ and IL-17: the two faces of T-cell pathology in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:43–49.
5. Mackie SL, Mallen CD. Polymyalgia rheumatica. *BMJ*. 2013;347:f6937.
6. Klink T, Geiger J, Both M, et al. Giant Cell Arteritis: Diagnostic Accuracy of MR Imaging of Superficial Cranial Arteries in Initial Diagnosis-Results from a Multicenter Trial. *Radiology*. 2014;273:844–852.
7. Ball EL, Walsh SR, Tang TY, et al. Role of ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *Br J Surg*. 2010;97:1765–1771.
8. Nesher G. The diagnosis and classification of giant cell arteritis. *J Autoimmun*. 2014;48-49:73–75.
9. Mackie SL, Pease CT. Diagnosis and management of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: challenges, controversies and practical tips. *Postgrad Med*. 2013;89:284–292.
10. Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatic. *N Engl J Med*. 2014;371:50–57.
11. Waldman CW, Waldman SD, Waldman RA. Giant cell arteritis. *Med Clin North Am*. 2013;97:329–335.
12. Martinez-Taboada VM, Lopez-Hoyos M, Narvaez J, et al. Effect of antiplatelet/anticoagulant therapy on severe ischemic complications in patients with giant cell arteritis: a cumulative metaanalysis. *Autoimmun Rev*. 2014;13:788–794.
13. Yates M, Loke YK, Watts RA, et al. Prednisolone combined with adjunctive immunosuppression is not superior to prednisolone alone in terms of efficacy and safety in giant cell arteritis: meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2014;33:227–236.
14. Loricera J, Blanco R, Castañeda S, et al. Tocilizumab in refractory aortitis: study on 16 patients and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:S79–S89.
15. Tomasson G, Peloquin C, Mohammed A, et al. Risk of cardiovascular disease early and late after a diagnosis of giant-cell arteritis: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2014;160:73–80.

No Brasil

Uma coorte retrospectiva de 45 pacientes com diagnóstico de arterite de células gigantes, seguidos em três hospitais universitários brasileiros, mostrou predomínio de prevalência em mulheres (1,8 mulheres: 1 homem), e estas tiveram maior prevalência de polimialgia reumática, manifestações sistêmicas e claudicação de mandíbula, enquanto a perda visual permanente foi mais comum em homens. Cefaleia temporal foi a manifestação mais frequente (82,2%), seguida de manifestações neuro-oftalmológicas (68,9%), claudicação de mandíbula (48,9%), sintomas sistêmicos (44,4%), polimialgia reumática (35,6%), envolvimento de vasos extracranianos (17,8%) e aneurismas aórticos (6,6%). Todos os pacientes receberam prednisona, e metilprednisolona venosa foi indicada em quase metade dos pacientes. O imunossupressor mais comumente usado foi metotrexato. Grande parte dos pacientes recebia aspirina, e esta pareceu ter efeito protetor contra recidivas, as quais aconteceram em 28,9% dos pacientes. Em comparação com casuísticas internacionais, os pacientes brasileiros apresentaram alta prevalência de manifestações neuro-oftalmológicas e cegueira permanente.

Bibliografia

Souza AW, et al. Giant cell arteritis: a multicenter observational study in Brazil. *Clinics.* 2013;68:317–322.

Infecções de bursas, articulações e ossos

Eric L. Matteson

Douglas R. Osmon

Infecções das bursas

Bursite Séptica

Definição

As bursas (ou bolsas) são estruturas satélites que servem para proteger os tecidos de proeminências ósseas. As bursas superficiais, incluindo as do olécrano, pré-patelar, infrapatelar e bursas sobre a primeira metatarsofalangiana (joanete), são mais propensas a se tornarem infectadas do que as bursas profundas, como a subacromial, a trocantérica e as do iliopsoas.[1]

Epidemiologia

A bursite do olécrano pode ocorrer em até 10 em cada 100.000 pessoas. A maioria dos casos ocorre em homens, e é frequente o relato de trauma pregresso.

Biopatologia

A bursite séptica das bursas superficiais é mais comumente decorrente da inoculação direta através da pele na proximidade; menos comumente, ela é secundária à celulite adjacente. A maioria dos casos de bursites sépticas profundas é decorrente da disseminação contígua de articulações infectadas adjacentes ou disseminação hematogênica.

Fatores de risco predisponentes para a bursite séptica incluem trauma da pele, como pode ocorrer em encanadores, atletas e pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), que frequentemente se apoiam nos cotovelos; bursite pré-patelar ou infrapatelar, que ocorre em faxineiros, jardineiros e instaladores de carpetes. Pelo menos um terço dos pacientes com bursite séptica tem uma comorbidade subjacente, como diabetes melito, artrite reumatoide, gota, DPOC ou alcoolismo.

Manifestações clínicas

Em pacientes imunocompetentes, a bursite séptica, muitas vezes, mas nem sempre, apresenta-se com febre e eritema e calor na pele sobrejacente; pode haver edema das bursas. Ao contrário daqueles com artrite séptica, pacientes com bursite séptica das bursas superficiais têm amplitude de movimento das articulações preservada,eventualmente limitada apenas nos extremos de flexão. A dor ao movimento e a restrição da amplitude de movimento da articulação são sugestivas de artrite séptica. Reagentes de fase aguda, como a proteína C-reativa, velocidade de hemossedimentação e contagem de leucócitos podem estar elevados.

Diagnóstico

A radiografia deve ser realizada para pesquisa de corpo estranho e avaliação óssea. A aspiração do líquido da bursa auxilia no diagnóstico dos pacientes que apresentam dor, eritema e/ou edema da área afetada. Entretanto, devido ao risco de contaminação da bursa, se a aspiração ocorrer através de pele com celulite, muitos médicos preferirão aspirar a bursa apenas se não houver resposta ao tratamento antimicrobiano empírico. Orientação por ultrassom ou tomografia computadorizada (TC) melhora muito a aspiração bem-sucedida das bursas superficiais. Deve-se tomar cuidado para não violar o espaço articular quando da aspiração da bursa, para evitar a contaminação da cavidade articular.

A contagem de leucócitos do líquido da bursa é geralmente inferior à verificada na artrite séptica, com uma média de 13.500 células/mm^3. Mesmo em hospedeiros imunocompetentes, as contagens celulares podem variar de menos de 1.500 a mais de 100.000/mm^3. Uma contagem de leucócitos maior do que 2.000/mm^3 tem uma sensibilidade de 94% e uma especificidade de 79% para bursite (do olécrano ou pré-patelar). A cultura bacteriana e a suscetibilidade *in vitro* podem ser realizadas. Se houver líquido disponível, pode ser feita a coloração de Gram, embora sua sensibilidade possa ser tão baixa quanto 15%. A presença de cristais não exclui a possibilidade de bursite séptica.

O *Staphylococcus aureus* (Cap. 288) é o agente isolado nas culturas em mais de 80% dos casos de bursite séptica, seguido por estreptococos β-hemolíticos. Bacilos Gram-negativos aeróbios, incluindo *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni* e *Pseudomonas* spp., são causas raras de bursite séptica. A bursite crônica pode estar associada a infecções sistêmicas decorrentes da *Brucella abortus,* bactérias atípicas ou *Mycobacterium tuberculosis,* além de fungos; a presença dessas infecções deve levantar a possibilidade de infecção sistêmica.

Diagnóstico Diferencial

Nos hospedeiros imunocompetentes, a bursite não séptica (Cap. 263) pode ter uma apresentação mais indolente do que a bursite séptica. O diagnóstico diferencial inclui gota, pseudogota, artrite e trauma com hemobursa. Uma celulite sobrejacente pode ser confundida com bursite. Na bursite mecânica ou traumática por fricção geralmente não se verifica febre.

Tratamento

O tratamento da bursite séptica é dirigido ao suposto organismo subjacente, na maioria dos casos *S. aureus*. Como a coloração de Gram é positiva em menos de dois terços dos pacientes e as culturas podem ser demoradas, a o tratamento empírico é guiado pela apresentação clínica. A maioria dos pacientes pode ser tratada de maneira ambulatorial, mas aqueles que estão imunocomprometidos podem necessitar de hospitalização para tratamento antibiótico intravenoso. O tratamento ambulatorial inicial de pacientes sem comorbidades pode consistir no uso de uma cefalosporina de primeira geração ou uma penicilina antiestafilocócica oral. Se houver suspeita de *S. aureus* resistente à meticilina (SARM) adquirido na comunidade, o cotrimoxazol ou a minociclina pode ser acrescido a um desses agentes. Em pacientes que são alérgicos à penicilina pode-se usar a clindamicina oral ou a linezolida. Pacientes que têm inflamação grave, estejam sépticos ou imunocomprometidos podem necessitar de hospitalização para o início do tratamento com nafcilina, oxacilina ou cefazolina; se houver suspeita de SARM, a administração intravenosa de vancomicina, daptomicina ou linezolida deve ser realizada. Diretrizes sobre o tratamento de MRSA foram publicadas.[2] A vancomicina também pode ser usada em pacientes alérgicos à penicilina.

A duração do tratamento antimicrobiano é guiado pela resposta clínica e comorbidades. Ela deve ser mantida até que já não haja inflamação da bursa. Isto pode exigir várias semanas de tratamento oral ou intravenoso e aspirações múltiplas. A falha na resposta à antibioticoterapia inicial exige um segundo curso de tratamento; na recorrência ou incapacidade de drenar adequadamente a bursa por agulha, existe a indicação para intervenção cirúrgica.

Prevenção

O uso de protetor acolchoado pode ser útil, uma vez que a bursite séptica superficial muitas vezes está associada a atividades de lazer envolvendo genuflexão ou apoio nos cotovelos.

Prognóstico

A duração ideal do tratamento é desconhecida, mas o prognóstico da bursite superficial é geralmente excelente. A presença de outras condições mórbidas, especialmente aquelas associadas a infecções de bursas profundas, incluindo artrite séptica, osteomielite e bacteriemia, torna o tratamento mais difícil.

Infecção das articulações

Artrite Séptica

Definição

Artrite séptica define a infecção de uma articulação por um microrganismo. Ela está associada ao aumento da morbidade e da mortalidade, bem como à perda da integridade e da função articular. A artrite séptica é geralmente causada por infecção bacteriana.[3] Outros microrganismos podem causar infecções com características clínicas que diferem daquelas de infecções bacterianas; estes serão discutidos separadamente.

Artrite séptica não gonocócica

Epidemiologia

A incidência da artrite séptica afetando articulações nativas é de cerca de 5 a 8 em 100.000 pacientes. Entre os pacientes que apresentam uma articulação dolorida e agudamente edemaciada, a prevalência de artrite bacteriana varia amplamente, desde menos do que 10% até 27%, dependendo da população de origem. A artrite séptica não gonocócica é a forma mais comum de artrite séptica, e é um pouco mais comum em homens do que em mulheres.

Biopatologia

Mais de 90% dos casos de artrite séptica são devidos a estafilococos ou estreptococos (Tabela 272-1). A artrite séptica pode resultar de inoculação direta (p. ex., acidentes, picadas, cirurgia) ou por extensão do osso adjacente infectado em um espaço articular. Aproximadamente 75% dos casos são devidos à disseminação hematogênica, particularmente em pacientes com cateteres de demora e em pacientes imunocomprometidos. A artrite séptica causada por agulha na artrocentese (<1 em 10.000 procedimentos) ou na artroscopia (4 casos por 1.000 a 10.000 procedimentos) é muito rara.

Tabela 272-1

Microrganismos responsáveis por artrite séptica aguda e osteomielite aguda e crônica

ARTRITE SÉPTICA		*OSTEOMIELITE: AGUDA E CRÔNICA*	
MICRORGANISMO	**FREQUÊNCIA (%)**	**MICRORGANISMO**	**FREQUÊNCIA (%)**
Gram-positivo	**60-90**	**Gram-positivo**	**80-90**
Staphylococcus aureus	50-70	Staphylococcus aureus	60-80
Estreptococos dos grupos A, B, C	15-30	Estreptococos dos grupos A, B, C	10-20
Estafilococos coagulase-negativos	6-20	Staphylococcus epidermidis	10-15
Streptococcus pneumoniae	1-3	Streptococcus pneumoniae	<1
Enterococcus sp.	<1	Enterococcus sp.	1-2
Corynebacterium sp.	<1	Corynebacterium sp.	1-2
Gram-negativo	**5-25**	**Gram-negativo**	**5-20**
Salmonella sp.		Salmonella sp.	
Pseudomonas aeruginosa		Enterobacter sp.	
Escherichia coli		Pseudomonas aeruginosa	
Klebsiella pneumoniae		Brucella sp.	
Enterobacter sp.		Pasteurella multocida	
Kingella kingae		Bartonella henselae	
Haemophilus influenzae	<1-3*	Propionibacterium sp.	
Anaeróbios	**1-2**	**Anaeróbios**	
Fusobacterium sp. Bacteroides fragilis		Bacteroides sp.	
Diversos	**<5**	**Diversos**	**5-7**
Micoplasma		Mycobacterium sp.	
Mycobacterium sp. Fungos Vírus Algas		Fungos (candidíase, coccidioidomicose, blastomicose, histoplasmose)	

* Crianças.

Bactérias que causam artrite séptica produzem uma reação inflamatória aguda na membrana sinovial. Hiperplasia sinovial e migração de células inflamatórias com a liberação de citocinas pró-inflamatórias e destruidoras de cartilagem e proteases resultam em dano à cartilagem e ao osso. Toxinas e DNA bacterianos e superantígenos, como aqueles vistos na síndrome do choque tóxico estafilocócico, também contribuem para o dano da cartilagem e do osso.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de artrite séptica incluem diabetes, alcoolismo, úlceras cutâneas, uso de fármacos intravenosos, articulações protéticas, artrite reumatoide, osteoartrite e *status* socioeconômico baixo, bem como idade avançada, infecções de pele, cateteres intravenosos de demora, câncer e tratamentos imunossupressores, incluindo medicamentos biológicos usados no tratamento de doenças autoimunes, como artrite reumatoide e doenças inflamatórias intestinais.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes com artrite bacteriana se sente doente e apresenta febre. Os pacientes imunocomprometidos e idosos podem não ter uma resposta febril acentuada. A maioria dos casos (>80%) de artrite séptica é monoarticular; o joelho está envolvido em mais de 50% das vezes. Sepses poliarticulares podem ser vistas em pacientes imunocomprometidos e naqueles com artrite reumatoide ou lúpus eritematoso sistêmico. Tais pacientes frequentemente não apresentam sinais e sintomas típicos de infecção e podem não parecer especialmente doentes na apresentação, mas podem desenvolver descompensação cardiovascular rápida. Isto é particularmente

verdadeiro para pacientes que estão tomando glicocorticosteroides, outros agentes imunossupressores e fármacos biológicos, incluindo inibidores do fator de necrose tumoral-α (TNF-α).

Pacientes com artrite séptica afetando articulações não diatrordiais, como a acromioclavicular ou articulações sacroilíacas, podem ter um histórico de uso de fármacos intravenosos ou estar sob tratamento de outras condições clínicas com cateteres intravenosos. A infecção da sínfise púbica está associada à cirurgia prévia do trato urinário, à malignidade pélvica, ao uso de fármacos intravenosos ou à atividade física vigorosa de sustentação de peso, tal como corridas de longa distância em atletas do sexo feminino.

Após o achado de microrganismos na articulação deve-se proceder à identificação da eventual fonte de infecção hematogênica, como celulite, pneumonia ou infecção do trato urinário por meio de um histórico e exame físico cuidadosos. Estafilococos e estreptococos β-hemolíticos podem entrar diretamente através de feridas abertas, enquanto a infecção por Gram-negativos pode estar associada à doença intestinal ou da bexiga.

Diagnóstico

Uma radiografia simples deve ser realizada para avaliar os ossos próximos e o espaço articular, e fornecer uma referência para comparação depois de concluído o tratamento. Modalidades de imagens, como a ressonância magnética (RM), a TC e a radiografia simples, são úteis para determinar se há osteomielite associada e em casos de incerteza diagnóstica. As hemoculturas são positivas em até 50% dos casos com artrite séptica bacteriana, e devem ser obtidas em todos os pacientes nos quais o diagnóstico é suspeitado. Se houver suspeita de artrite séptica, a artrocentese do líquido sinovial está indicada para se proceder à cultura e à coloração por Gram; a última é positiva em apenas cerca de 50% dos pacientes. Culturas e colorações específicas para fungos e organismos micobacterianos devem ser realizadas se houver um histórico de exposição ou se o tratamento antibacteriano tiver falhado. A reação em cadeia da polimerase (PCR) pode ser útil para o diagnóstico de infecções articulares menos comuns, como *Borrelia*, mas o valor da PCR sobre a cultura-padrão para o diagnóstico da infecção articular estafilocócica ou estreptocócica ainda não foi demonstrado. Outros exames úteis incluem contagem e diferencial de leucócitos, bem como uma avaliação do líquido sinovial quanto à presença de cristais. A presença de cristais de gota ou pseudogota não exclui a possibilidade de artrite séptica, especialmente em pacientes cuja contagem de leucócitos está acima de 50.000/mm^3.

Um cenário clínico frequente é o paciente anticoagulado. Devido à natureza sistêmica e rapidamente destrutiva da artrite séptica e às consequências sistêmicas muitas vezes graves, a anticoagulação não é uma contraindicação para a artrocentese. O procedimento pode ser orientado por ultrassonografia, especialmente quando apenas pequenas quantidades de líquido articular estão presentes ou quando a articulação é difícil de aspirar. A artrocentese guiada por TC é particularmente útil para aspiração de articulações profundas, tais como os quadris e as articulações não diartrodiais.

A contagem total e diferencial de leucócitos no líquido sinovial é útil na distinção de articulações infectadas das não infectadas em pacientes imunocompetentes. O diagnóstico de artrite séptica é confirmado em 47% dos pacientes com uma contagem de leucócitos sinoviais superior a 50.000/mm^3 e em 77% dos pacientes com uma contagem de leucócitos maior do que 100.000/mm^3. É importante perceber que uma contagem de leucócitos inferior a 50.000/mm^3, especialmente em pacientes imunocomprometidos, pode estar associada à artrite séptica, de modo que a contagem de leucócitos no líquido sinovial não é, por si só, uma maneira confiável para confirmar ou excluir um diagnóstico de artrite séptica.

Diagnóstico Diferencial

Sintomas similares aos de artrite séptica, tais como dor articular aguda, edema e até mesmo febre, com um aumento em reagentes de fase aguda, podem ser causados por artrite microcristalina (Cap. 273), especialmente a gota e a pseudogota, bem como a artrite psoriática e a artrite reativa (Cap. 265). Em pacientes que têm doença articular inflamatória preexistente, como artrite reumatoide, a artrite séptica pode ser considerada, se houver um início súbito de edema articular monoarticular ou pauciarticular agudo ou subagudo quando a doença de base está bem controlada. A presença ou ausência de febre não é um indicador confiável de uma articulação infeccionada (Fig. 272-1).

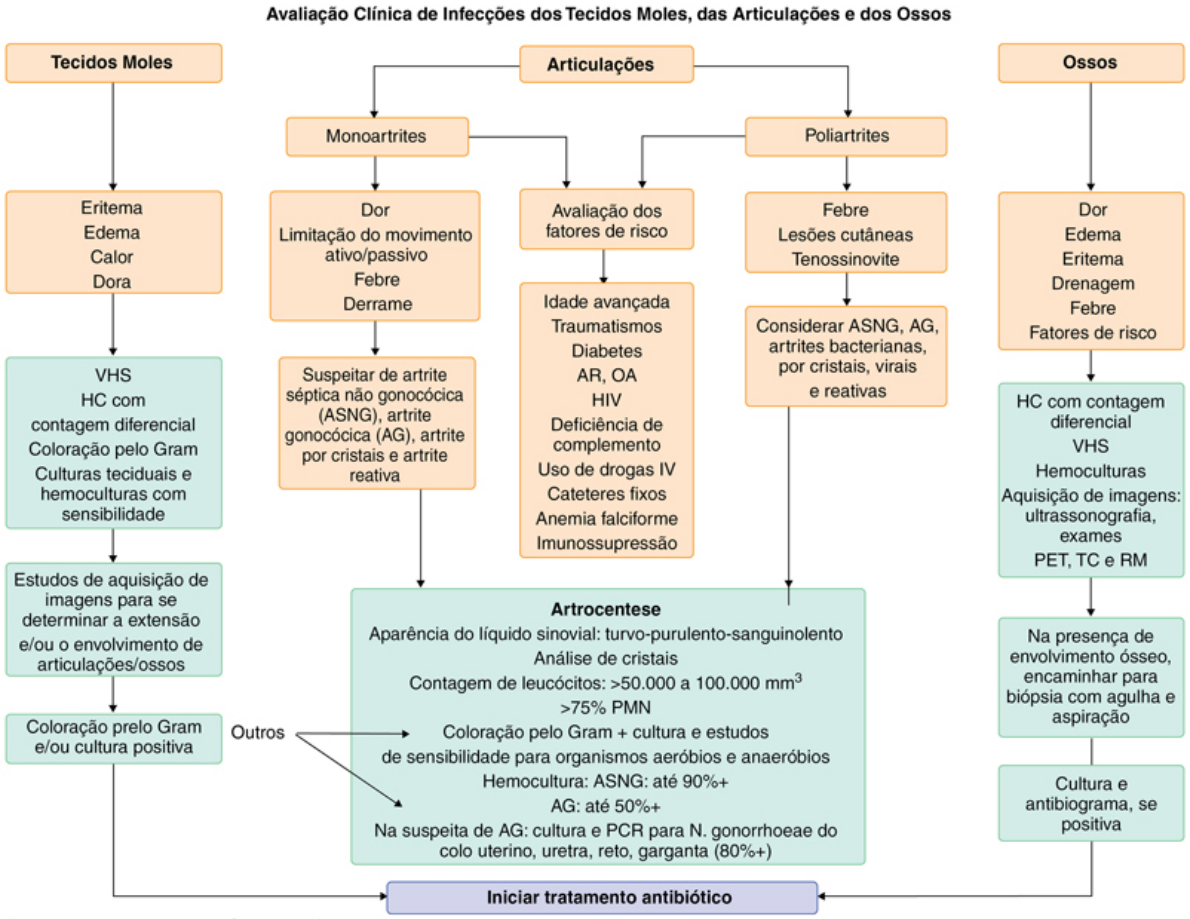

FIGURA 272-1 Avaliação clínica de infecções dos tecidos moles, das articulações e dos ossos.
AR = artrite reumatoide; HC = hemograma completo; HIV = vírus da imunodeficiência humana; IV = intravenoso; OA = osteoartrite; PCR = reação em cadeia da polimerase; PET = tomografia por emissão de pósitrons; PMN = leucócito polimorfonuclear; RM = ressonância magnética; TC = tomografia computadorizada; VHS = velocidade de hemossedimentação.

Tratamento

Assim que a articulação tenha sido aspirada e, idealmente, após as hemoculturas terem sido obtidas, o tratamento com antibióticos deve ser instituído de imediato. A remoção do material purulento e, quando apropriado, o desbridamento são essenciais. A escolha do tratamento antimicrobiano empírico é baseada nos microrganismos os quais se acredita estarem mais frequentemente implicados na artrite séptica e nos resultados de coloração Gram e cultura. Nenhuma vantagem de um esquema antibiótico sobre outro tem sido demonstrada. Se a coloração de Gram inicial do líquido sinovial revelar cocos Gram-positivos, a vancomicina é recomendada, dada a frequência crescente de infecção por SARM e a necessidade de iniciar o tratamento antimicrobiano eficaz tão logo seja possível. Linezolida e daptomicina são agentes alternativos. Se a coloração de Gram inicial revelar bacilos Gram-negativos, recomenda-se um agente com cobertura ampla, incluindo atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*. Tais agentes incluem ceftazidima, cefepima, imipenem, meropenem, piperacilina-tazobactam e ciprofloxacina intravenosa. Se a coloração com Gram for negativa, utiliza-se a vancomicina isoladamente em pacientes imunocomprometidos ou naqueles nos quais a infecção por Gram-negativos é baseada no histórico e no exame, ou vancomicina mais um dos antibacterianos com ação sobre Gram-negativos. Uma vez disponíveis os resultados da cultura e de suscetibilidade *in vitro*, a terapia pode ser modificada. A duração do tratamento antibacteriano geralmente varia de 2 a 6 semanas.[A1]

O papel da drenagem por agulha *versus* artroscópica *versus* drenagem aberta da articulação não está estabelecido. O tratamento cirúrgico é apropriado para a artrite séptica do quadril, para pacientes que não respondem a aspirações seriadas com agulha e antibioticoterapia e para os pacientes que parecem estar desenvolvendo complicações com risco de morte, como a fascite necrosante. Nenhum estudo demonstrou a utilidade de lavagem artroscópica com ou sem a sinovectomia *versus* artrotomia ou desbridamento. Os pacientes devem ser mobilizados tão rapidamente quanto possível para evitar contraturas articulares. Em crianças, o uso de dexametasona oral concomitante por 4 dias pode levar à melhora sintomática mais rápida.[A2]

Prevenção

Em pacientes que necessitam de imunossupressão ou de tratamento com glicocorticoide para controlar as doenças subjacentes, todo esforço deve ser feito para usar a menor dose possível desses medicamentos.

Prognóstico

Até um terço dos pacientes com artrite séptica tem um mau resultado funcional, particularmente pacientes mais velhos, pacientes com doenças preexistentes das articulações, tais como a osteoartrite ou artrite reumatoide, e pacientes com próteses articulares. Um mau prognóstico articular está associado à infecção por *S. aureus* em mais de 50% dos pacientes; a mortalidade pode ser tão alta quanto 10% a 15%, especialmente em pacientes que estão imunocomprometidos ou têm sepse poliarticular.

Artrite séptica gonocócica

Epidemiologia

Neisseria gonorrhoeae (Cap. 299) é uma causa comum de poliartralgias e artrite, bem como artrite oligoarticular e tenossinovite em pacientes jovens e saudáveis. Infecção gonocócica disseminada ocorre em 0,5% a 3% dos pacientes com gonorreia (Cap. 299). Muitos desses pacientes têm artrite. Infecção gonocócica disseminada e artrite séptica decorrente da *N. gonorrhoeae* ocorrem duas a três vezes mais frequentemente em mulheres do que em homens. A maioria dos pacientes não tem um histórico recente de infecção genital sintomática. A incidência da artrite gonocócica é de 133 casos por 100.000 habitantes por ano. Os fatores predisponentes para infecção gonocócica disseminada com artrite incluem gravidez, menstruação recente, deficiências do complemento (C5, C6, C7 ou C8) e lúpus eritematoso sistêmico.

Manifestações clínicas

Pacientes com artrite gonocócica geralmente se apresentam com uma de duas síndromes clínicas. A primeira é uma artrite purulenta sem lesões de pele; a segunda é a tríade de tenossinovite, dermatite e poliartralgias sem artrite purulenta. Estes últimos pacientes podem apresentar bacteriemia e febre, bem como lesões cutâneas maculopapulares, vesiculares e pustulares necróticas em qualquer lugar do tegumento. A artrite é usualmente assimétrica e pode envolver grandes ou pequenas articulações, normalmente cotovelos e joelhos ou articulações distais a essas.

Diagnóstico

Um alto grau de suspeita clínica é necessário para o diagnóstico, porque muitos pacientes são assintomáticos para a infecção primária. Uma avaliação articular completa é importante, assim como uma avaliação dos tecidos moles, particularmente na tenossinovite afetando mãos e pés. Culturas de sangue, endocérvice e uretra são essenciais; culturas da faringe e reto podem ser muito úteis. *N. gonorrhoeae* é isolada em menos de 30% dos pacientes com síndrome de tenossinovite-dermatite e em cerca de 50% daqueles com monoartrite. PCR pode ser usada para detectar o DNA gonocócico no líquido sinovial, em lesões cutâneas, urina e amostras de orofaringe, que têm cultura negativa. As culturas devem ser enviadas por meio de Thayer-Martin. Pacientes com suspeita de artrite gonocócica devem ser testados para outras doenças sexualmente transmitidas coexistentes (Cap. 285), como sífilis, HIV e *Chlamydia*, além de hepatites B e C.

Tratamento

A ceftriaxona deve ser administrada por 2 a 4 dias, seguida pelo tratamento oral para completar um mínimo de 7 dias de tratamento, embora até 14 dias de tratamento sejam recomendados. Há resistência emergente às fluoroquinolonas e, a não ser que esteja disponível teste de suscetibilidade *in vitro* específico, o seu uso não é recomendado. Os pacientes também devem ser tratados por *Chlamydia* concomitante com os esquemas recomendados pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A maioria dos pacientes responde bem ao tratamento ambulatorial, com a completa resolução da infecção. Dada a resistência antimicrobiana emergente, as diretrizes mais recentes do CDC para o tratamento da *N. gonorrhoeae* devem ser revisadas.

Artrite Viral

Pacientes com síndromes virais podem ter poliartralgias ou poliartrite inflamatória, que podem mimetizar artrite reumatoide (Cap. 264). As infecções virais mais comuns associadas à artrite incluem hepatites A, B, e C; sarampo; rubéola; citomegalovírus; infecção por parvovírus B19; e HIV. Outras formas de artrite viral são causadas por ecovírus, adenovírus, vírus Epstein-Barr e herpes-zóster na América do Norte e na Europa; vírus chikungunya e o'nyong-nyong, especialmente na África; vírus do rio Ross, na Austrália. O vírus chikungunya, que pode causar dor óssea e articular grave, espalhou-se pela bacia do Caribe e pelos Estados Unidos.[4] A artrite relacionada a infecções virais deve ser de natureza principalmente reativa, em vez de causada por infecção sinovial direta.

Outras Formas de Artrite Infecciosa

Artrite fúngica

A artrite fúngica é incomum e ocorre mais frequentemente em pacientes imunocomprometidos. O tratamento com altas doses de imunossupressores, agentes anti-TNF e possivelmente outros modificadores da resposta biológica, usados no tratamento da artrite reumatoide e de outras doenças autoimunes, pode aumentar o risco de infecções fúngicas. As infecções são geralmente sistêmicas e podem ser indolentes. A compreensão da epidemiologia dos organismos, bem como dos fatores de risco do paciente, incluindo os fatores de risco ocupacionais e vocacionais, é essencial para o diagnóstico. Os fungos mais comuns nos Estados Unidos incluem *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*. Infecções fúngicas por *Sporothrix schenckii* podem ser encontradas, especialmente em jardineiros. As infecções mais comuns, como *Aspergillus, Candida, Cryptococcus* e *Nocardia*, ocorrem em pacientes imunocomprometidos. O leitor é encaminhado para capítulos específicos sobre esses organismos para recomendações antimicrobianas atualizadas.

Artrite de Lyme

A doença de Lyme (Cap. 321) geralmente causa artrite oligoarticular, que afeta mais comumente o joelho. O tratamento com antibiótico, como descrito no Capítulo 321, é eficaz. A doença poliarticular que afeta as pequenas articulações tem sido associada ao HLA-DR4, que é encontrado em maior frequência em pacientes com artrite reumatoide.

Artrite por micoplasma

Mycoplasma hominis (Cap. 317) causa oligoartrite ou monoartrite. Os fatores de risco incluem estado imunocomprometido e hipogamaglobulinemia. O tratamento de escolha é com tetraciclinas, normalmente a doxiciclina; alternativamente, clindamicina ou fluoroquinolonas podem ser usadas.

Artrite tuberculosa

A maioria dos casos de tuberculose (TB; Cap. 324) no Canadá, Estados Unidos, Europa Ocidental, Austrália e Nova Zelândia ocorre em imigrantes. A artrite normalmente é monoarticular ou oligoarticular, afetando grandes articulações, e a TB deve ser suspeitada em pacientes que apresentam artrite refratária mono ou pauciarticular que parece ser secundária a outra infecção bacteriana ou a uma doença inflamatória sistêmica, como a artrite reumatoide. A investigação para TB é obrigatória para todos os pacientes antes de começar o tratamento com medicamentos imunossupressores ou modificadores da resposta biológica.

O diagnóstico da TB pode ser retardado, caso não seja formulada a suspeita clínica, pois os pacientes podem não ter doença pulmonar. Infecção micobacteriana atípica pode ocorrer em pescadores e pacientes imunocomprometidos. O tratamento apropriado para artrite séptica decorrente da TB é baseado nas diretrizes e no teste de suscetibilidade *in vitro*, mas frequentemente inclui isoniazida, etambutol ou rifampicina e pirazinamida como tratamento empírico (Cap. 324). Micobactérias atípicas são frequentemente não suscetíveis a agentes antituberculose tradicionais. Pacientes com um histórico de TB nos quais os tratamentos anti-TNF estão sendo considerados devem ter tratamento apropriado para a TB antes que esses fármacos sejam iniciados. Pacientes com um resultado positivo de derivado proteico purificado (PPD) ou ensaio QuantIFERON para a TB, sem um histórico de tuberculose diagnosticada, devem ser tratados profilaticamente por vários meses antes de começar o tratamento anti-TNF. A suspeita clínica e a cultura do líquido sinovial ou membrana sinovial obtidos na biópsia são essenciais para o diagnóstico.

Sífilis

O envolvimento musculoesquelético por infecções sifilíticas (Cap. 319) tem múltiplas manifestações e inclui monoartrite ou oligoartrite, poliartralgias, tenossinovite, sacroileíte, espondilite, condrite, osteíte e periostite. As articulações de Charcot, a osteíte e a artrite crônica são típicas de sífilis terciária. A maioria dos pacientes com artrite relacionada à sífilis pode ser tratada com sucesso. A artrite pode complicar a sífilis congênita, secundária e terciária.

Infecção das próteses articulares

Mais de um milhão de artroplastias (Cap. 276) são realizadas a cada ano nos Estados Unidos, e esse número continua a aumentar. A infecção ocorre em 0,3% a 1,7% das artroplastias do quadril e em 0,8% a 1,9% das artroplastias de joelho, e o risco de infecção é de duas a três vezes maior em pacientes com artrite reumatoide. Infecções de próteses articulares são classificadas como (1) infecções iniciais, ocorrendo dentro de 3 meses da substituição articular; (2) infecções tardias, ocorrendo de 3 meses a cerca de 1 ano após a substituição articular; e (3) infecções tardias, ocorrendo mais de 1 a 2 anos após a substituição articular.[5-7] Infecções que ocorrem dentro do primeiro ano estão geralmente relacionadas à própria cirurgia de implantação, e infecções tardias são geralmente decorrentes da disseminação hematogênica.

O desenvolvimento de um biofilme bacteriano nas próteses articulares é característico de infecção das mesmas, aumentando a suscetibilidade à infecção em modelos experimentais animais com menos de 100 unidades formadoras de colônias. Esses biofilmes são formados pelo glicocálice bacteriano, que aumenta a resistência dos organismos a agentes antimicrobianos e provavelmente contribui para a dificuldade em obter organismos viáveis da articulação infectada. Mais de metade de todas as infecções de próteses articulares dos quadris e joelhos são causadas por estafilococos. Outros organismos, incluindo os bacilos Gram-negativos, anaeróbios, e as espécies de *Candida*, também podem causar infecção. Especialmente espécies de *Propionibacterium* estão associadas a artroplastias infectadas de ombro. Cerca de 20% dos casos são polimicrobianos, e em 7% as culturas são negativas.

Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de infecção protética articular incluem complicações na cicatrização de feridas, infecções superficiais prévias de sítio cirúrgico, infecção prévia da articulação, cirurgia prévia da articulação, artrite reumatoide, idade avançada, obesidade, tabagismo, câncer e diabetes melito. Outros fatores de risco incluem tempo de cirurgia prolongado, artroplastia bilateral simultânea, necessidade de transfusão de sangue e infecção em outra parte do corpo que pode, de forma hematogênica, infectar a prótese.

Pacientes com infecção de início precoce podem ter sinais e sintomas clássicos de artrite séptica, incluindo dor articular, derrame, eritema e febre. Pacientes com atraso de infecção podem ter apenas dor articular, com ou sem afrouxamento do implante, demandando alto grau de suspeita de presença de infecção.

O diagnóstico definitivo de infecção de próteses articulares é baseado na recuperação de organismos de múltiplas amostras de tecido e líquido sinovial periprótese, sonificação da própria prótese, inflamação aguda sugestiva de infecção periprótese no exame patológico de tecido obtido no momento da cirurgia ou um trajeto que se comunica com a prótese mesmo na ausência de microrganismos.

Uma taxa elevada de hemossedimentação ou proteína C-reativa sem outra causa óbvia, como artrite inflamatória ou cirurgia recente, é bastante sugestiva de infecção em um paciente com uma prótese frouxa, dolorosa. As radiografias podem mostrar afrouxamento, formação de novo osso e lucências ao longo da margem do implante, mas frequentemente são inespecíficas. Cintilografia baseada em tecnécio combinada com varredura de leucócitos marcados com índio é sugestiva de infecção estabelecida, mas frequentemente não é realizada devido ao custo. RM e TC apresentam baixa utilidade para diagnosticar infecção de próteses articulares.

O tratamento cirúrgico de infecção protética articular consiste normalmente em desbridamento com retenção da prótese para a infecção aguda, retirada e reimplantação posterior da artroplastia para infecção crônica, ou amputação em alguns casos limitados. O tratamento da infecção na prótese deve incluir o uso de antibiótico sistêmico direcionado ao patógeno em questão, associado à intervenção cirúrgica. Para salvar a prótese, utilizam-se 2 a 6 semanas de antibioticoterapia intravenosa eficaz, seguida de tratamento supressivo crônico com agentes antimicrobianos orais. Em infecções estafilocócicas suscetíveis à rifampina, além de um antimicrobiano oral ou intravenoso, deve-se tratar os organismos do biofilme, para evitar o surgimento de resistência e melhorar a chance de salvar a prótese. Após a retirada da prótese, devem-se utilizar 4 a 6 semanas de tratamento intravenoso dirigido ao patógeno antes da tentativa de reimplante, várias semanas mais tarde. É comum o uso local de tratamento antimicrobiano de depósito com espaçadores de polimetilmetacrilato impregnados com antibióticos. O leitor é encaminhado para diretrizes recentemente publicadas para informação mais específica sobre o diagnóstico e manejo da infecção das próteses articulares (diretrizes da Infectious Diseases Society of America).

Prevenção

Ao se considerar a cirurgia articular, além de procurar melhorar comorbidades, como o diabetes melito, e descontinuar o uso do tabaco no pré-operatório, é prudente uma triagem cuidadosa de infecção, incluindo infecção assintomática do trato urinário. O tratamento perioperatório com cefalosporina, em pacientes submetidos à colocação de próteses articulares, reduz o risco de infecção em aproximadamente três vezes. Tratamento antimicrobiano deve ser utilizado 60 minutos após a incisão inicial, idealmente, antes da aplicação de torniquete. Cefazolina ou cefuroxima pode ser administrada em pacientes com função renal normal, e a vancomicina pode ser usada em pacientes alérgicos à penicilina.

Não está claro se um agente antirreumático deve ser interrompido antes da cirurgia para substituição da articulação. A prática comum é a de suspender fármacos como metrotrexato, agentes anti-TNF e outros biológicos como o abatacept e tocilizumabe por 1 a 4 meias-vidas antes e depois da cirurgia. Não existem diretrizes para o tofacitinibe ou anakinra, mas sugestões semelhantes podem ser úteis. Pode ser prudente esperar 8 a 12 semanas após o tratamento com rituximabe na artrite reumatoide antes de se realizar a reposição eletiva da articulação; não é claro se a reconstituição com células B tem um papel no risco de infecção cirúrgica. O impacto dessas estratégias na redução da infecção das próteses articulares é desconhecido.

Osteomielite

Definição

A osteomielite é uma infecção bacteriana óssea que causa destruição e pode ocorrer por meio de uma variedade de mecanismos.[8,9]

Epidemiologia

A osteomielite dos ossos do pé em pacientes adultos com diabetes, neuropatia e insuficiência arterial é muito comum. O manejo da osteomielite no pé diabético é discutido em atualizações no Capítulo 229. A semeadura hematogênica de coluna também ocorre, mas com menos frequência. A incidência de osteomielite decorrente

de trauma e cirurgia está aumentando.

Biopatologia

A osteomielite pode se desenvolver a partir de (1) contaminação hematogênica oriunda de uma infecção distante, (2) disseminação contígua da pele e das articulações vizinhas e (3) penetração de microrganismos no osso no momento do trauma ou cirurgia. A menos que haja trauma ou a presença de um corpo estranho, o osso é normalmente resistente à infecção. Organismos como *S. aureus* causam doença mais frequentemente porque eles colonizam a pele em até 30% a 40% dos indivíduos, causam celulite e bacteriemia regularmente e têm a capacidade de se ligar ao osso através da expressão de receptores para fibronectina e colágeno.

Causas de osteomielite hematogênica geralmente estão presentes nos idosos; ela quase sempre envolve duas ou mais vértebras e os respectivos discos. As bactérias têm acesso a essas estruturas através dos sistemas arterial e venoso (plexo venoso de Batson). Bacteriemia a partir de qualquer origem pode causar osteomielite da coluna vertebral, mas celulite, infecção do trato urinário e pneumonia são as fontes mais comuns.

Foco contíguo de osteomielite é comum em adultos, ocorrendo normalmente entre os idosos. Ele resulta da disseminação de infecção da pele adjacente, frequentemente nos pés de pacientes com diabetes, neuropatia ou insuficiência vascular, ou nos ossos pélvicos em pacientes com escaras de decúbito devido a comprometimento sensitivo por lesão medular. Alternativamente, a osteomielite pode ocorrer como decorrência de cirurgias ortopédicas, contaminação por fratura exposta ou a partir de uma mordida humana ou animal.

A osteomielite aguda tem uma duração inferior a 10 dias, enquanto a infecção crônica tem uma duração de mais de 10 dias. O *S. aureus* é o agente mais comum de osteomielite hematogênica ou contígua em adultos. Osteomielite decorrente de estreptococos β-hemolíticos e bacilos aeróbios Gram-negativos é muito menos comum, mas pode ocorrer se as infecções decorrentes desses organismos resultarem em disseminação hematogênica, ou se a osteomielite for contígua à infecção de sítio cirúrgico ou, ainda, se a contaminação acontecer no momento de fratura exposta. Infecção polimicrobiana, incluindo a infecção por anaeróbios, é muito comum na osteomielite dos ossos dos pés associada a diabetes e insuficiência vascular. Estafilococos coagulase-negativos podem ser patogênicos em pacientes com implantes ortopédicos.

Manifestações clínicas

Dor localizada nos ossos afetados é uma característica de osteomielite. Edema e eritema devidos à infecção de tecidos moles ou abscesso podem estar presentes na osteomielite decorrente de infecção contígua. Sintomas constitucionais, incluindo febre, estão presentes em uma minoria de casos e, mais frequentemente, na osteomielite hematogênica. Se estruturas neurológicas estiverem envolvidas, sinais e sintomas neurológicos podem ocorrer. Sinais e sintomas devidos a uma infecção coexistente que causou osteomielite hematogênica podem também estar presentes. O diagnóstico diferencial da osteomielite inclui doenças que podem causar dor óssea aguda e crônica em adultos, incluindo osteoartrite, câncer metastático, fraturas e a síndrome SAPHO (sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteíte), bem como dor pós-operatória e infecção de tecidos moles sem osteomielite concomitante.

Diagnóstico

A contagem de leucócitos está frequentemente elevada na osteomielite hematogênica e aguda. Os níveis séricos de marcadores inflamatórios, como a velocidade de hemossedimentação e a proteína C-reativa, com frequência estão elevados, particularmente nos casos de infecção hematogênica, mas podem estar normais na osteomielite contígua crônica. As hemoculturas são positivas em 25% a 50% dos casos de infecção hematogênica, mas são quase sempre negativos na osteomielite crônica, a menos que esteja presente infecção de tecido mole concomitante. Nas osteomielites crônicas contíguas, as radiografias simples em geral demonstram alterações específicas; na osteomielite vertebral, elas frequentemente não são úteis na confirmação do diagnóstico de infecção.

A capacidade de, por via percutânea, testar ou palpar o osso com uma sonda é um teste diagnóstico simples e eficaz em pacientes com diabetes melito e possivelmente na osteomielite contígua dos pés. Em um estudo prospectivo, a capacidade de palpar o osso através de uma úlcera contígua teve uma sensibilidade de 66% e uma especificidade de 85% para a osteomielite.

A RM é a técnica de diagnóstico por imagem mais sensível para identificar a osteomielite, exceto quando implantes ortopédicos estão presentes. Cintilografias com gálio são mais sensíveis e específicas do que as cintilografias ósseas com tecnécio trifásico (^{99m}Tc) ou que o exame de leucócitos marcados com índio para o diagnóstico de osteomielite vertebral. Cintilografias com gálio são usadas quando existem materiais metálicos na coluna vertebral que dificultam a visualização das imagens pela ressonância magnética e em casos de osteomielite do crânio devido à otite externa maligna.

Amostras do osso envolvido, tecidos moles contíguos e material purulento obtidos no momento da biópsia óssea ou desbridamento cirúrgico devem ser enviadas para a coloração pelo método de Gram, culturas aeróbias e anaeróbias e exame patológico. Se o histórico, o exame ou a imagem for sugestiva de infecção atípica, deve-se realizar cultura para fungos e micobactérias ou outros organismos incomuns.

Tratamento

Não há estudos aleatórios amplos comparando tratamento antimicrobiano para a osteomielite.[A2] Antimicrobianos para patógenos específicos com base no teste de suscetibilidade *in vitro* são recomendados, e exemplos de antimicrobianos usados para tratar patógenos comuns que causam osteomielite e artrite séptica são apresentados na Tabela 272-2. Os antibióticos orais podem atingir níveis adequados no osso, e tratamentos orais e parenterais podem atingir taxas de cura semelhantes em alguns casos.

Tabela 272-2

TRATAMENTO ANTIMICROBIANO para determinados microrganismos na osteomielite ou na artrite séptica em adultos

MICRORGANISMO	PRIMEIRA ESCOLHA*	ESCOLHA ALTERNATIVA
Estafilococos sensíveis a meticilina/oxacilina/nafcilina	Nafcilina sódica ou oxacilina sódica 1,5 a 2 g IV a cada 4-6 h por 4 a 6 semanas *ou* cefazolina 1 a 2 g IV a cada 8 h	Vancomicina 15 mg/kg IV a cada 12 h por 4 a 6 semanas
Estafilococos resistentes a meticilina/oxacilina/nafcilina (SARM)	Vancomicina† 15 mg/kg IV a cada 12 h *ou* daptomicina 6 mg/kg IV a cada 24 h	Linezolida 600 mg VO/IV a cada 12 h *ou* levofloxacina† 500 a 750 mg VO/IV diariamente
Estreptococos sensíveis à penicilina	Penicilina aquosa G 20 × 10^6 U/24 h IV ou continuamente ou em 6 doses diárias igualmente divididas *ou* ceftriaxona 1 a 2 g IV a cada 24 h *ou* cefazolina 1 a 2 g IV a cada 8 h	Vancomicina 15 mg/kg IV a cada 12 h
Enterococos	Penicilina cristalina aquosa G 20 × 10^6 U/24 h IV ou continuamente ou em 6 doses diárias divididas igualmente *ou* ampicilina sódica 12 g/24 h IV em 6 doses diárias igualmente divididas; a adição de sulfato de gentamicina 1 mg/kg IV ou IM a cada 8 h por 1 a 2 semanas é *opcional*	Vancomicina† 15 mg/kg IV a cada 12 h; a adição de sulfato de gentamicina 1 mg/kg IV ou IM a cada 8 h por 1 a 2 semanas é *opcional*
Enterobacteriaceae	Ceftriaxona 1 a 2 g IV a cada 24 h	Ciprofloxacina† 500 a 750 mg VO a cada 12 h
Pseudomonas aeruginosa	Cefepime 2 g IV a cada 8- 12 h	Ciprofloxacina† 750 mg VO a cada 12 h *ou* ceftazidima 2 g IV a cada 8 h

Adaptada de Berbari EF, Steckelberg JM, Osmon DR. Osteomyelitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010:1457-1467.

SARM = *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.

* A seleção antimicrobiana deve ser baseada nos dados de sensibilidade *in vitro*, bem como alergias, intolerâncias e interações medicamentosas em pacientes individuais.

† As doses mostradas são baseadas na função renal e na função hepática normais, e podem precisar de ajuste ou monitoramento dos níveis séricos (vancomicina).

A duração do tratamento antimicrobiano é quase sempre ditada pelo tratamento cirúrgico na osteomielite crônica. Por exemplo, se uma amputação for efetuada, um curso curto de tratamento antimicrobiano pode ser necessário, enquanto se um desbridamento extenso da osteomielite crônica for realizado, o tratamento antimicrobiano intravenoso prolongado por 4 a 6 semanas é comumente recomendada. Se o tratamento cirúrgico pode causar um prognóstico pior do que a não intervenção, recomenda-se tratamento antimicrobiano oral crônico. A osteomielite hematogênica aguda em adultos é geralmente tratada com 6 semanas de antimicrobiano intravenoso, sem intervenção cirúrgica, após a identificação do patógeno através de biópsia percutânea ou aberta. O tratamento com oxigênio hiperbárico para a osteomielite crônica é controverso.

Prevenção

A melhora do controle do diabetes e a diminuição da doença vascular periférica reduzirão a incidência de infecção óssea do pé diabético. As estratégias ideais para prevenir a infecção de sítio cirúrgico após procedimentos ortopédicos podem impedir a infecção de implantes ortopédicos após cirurgia e fraturas abertas.

Prognóstico

O sucesso do tratamento da osteomielite depende dos tratamentos clínico e cirúrgico empregados e da capacidade de melhorar as comorbidades, como a insuficiência arterial. A capacidade de cirurgiões ortopédicos para realizar cirurgia reconstrutiva mais extensa tem permitido um desbridamento mais amplo e taxas mais elevadas de sucesso, bem como a restauração da função. A falha no tratamento pode levar à recidiva e à progressão da infecção e envolvimento maior do osso afetado. A osteomielite de longa duração pode ser complicada por amiloidose, carcinoma de células escamosas da pele na sinusite crônica ou neoplasia óssea primária.

Referência de Grau A

A1. American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS). Advisory statement. Recommendations for the intravenous antibiotic prophylaxis in primary total joint arthroplasty. 2004. Retrieved October 6, 2014, from http://www.aaos.org/about/papers/advistmt/1027.asp.

A2. Conterno LO, da Silva Filho CR. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;9: CD004439.

Referências Gerais

1. Amin AM, Cerceo EA, Deitelzweig SB, et al. Hospitalist perspective on the treatment of skin and soft tissue infections. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:1436–1451.
2. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e18.
3. Matthews CJ, Weston VC, Jones A, et al. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet*. 2010;375:846–855.
4. Morens DM, Fauchi AS. Chikungunya at the door—deja vu all over again? *N Engl J Med*. 2014;371:885–887.
5. Yin JM, Liu ZT, Zhao SC, et al. Diagnosis, management and prevention of prosthetic joint infections. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2013;18:1349–1357.
6. Johannsson B, Taylor J, Clark CR, et al. Treatment approaches to prosthetic joint infections: results of an Emerging Infections Network survey. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;66:16–23.
7. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al. Infectious Diseases Society of America. Diagnosis andmanagement of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013;56:e1–e25.
8. Zimmerli W. Vertebral osteomyelitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1022–1029.
9. Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54:393–407.

No Brasil

Avaliando-se estudos que incluíram 252 pacientes com artrite infecciosa no Brasil, houve um predomínio do sexo masculino (56%) em relação ao feminino (44%). Por outro lado, na análise isolada dos casos de artrite gonocócica observou-se maior frequência do sexo feminino (71%). A distribuição por faixa etária mostrou uma

maior prevalência na faixa de 20 aos 40 anos. Volpon e col., estudando 102 pacientes, encontraram 66 pacientes com idade inferior a 18 anos e 36 casos com idade acima de 18 anos. Os fatores citados como predisponentes foram diabetes melito, uso de glicocorticoides, alcoolismo e doença articular prévia. Corroborando este achado, estudo realizado por Tavares e col., analisando 97 internações por AR, demonstrou que cinco delas (5,2%) eram por artrite séptica, evidenciando a importância de se realizar diagnóstico diferencial com exacerbação/reativação da própria doença reumatoide. No caso de artrite gonocócica, a maioria dos pacientes apresentava infecção geniturinária prévia. O envolvimento monoarticular com predomínio de grandes articulações, principalmente o joelho, é o padrão comumente encontrado nos diversos trabalhos quando são estudados os casos de artrite séptica não gonocócica. A frequência do envolvimento poliarticular está ao redor de 11% na artrite não gonocócica. Diferentemente, a artrite gonocócica é geralmente poli ou oligoarticular, com acometimento de duas ou mais articulações em 44% a 84% dos casos. Os punhos são mais frequentemente envolvidos que os joelhos. Com relação à Doença de Lyme (DL), Yoshinari e col. consideram que as manifestações clínicas e sorológicas descritas como DL no Brasil constituem uma síndrome que apresenta aspectos clínicos compatíveis com os de infecções e enfermidades reacionais, semelhantes às encontradas na DL. A mesma seria transmitida por carrapatos e causada por micro-organismos "latentes" constituídos de Mycoplasmas, Chlamídias e espiroquetas. Por essa razão, esses autores propuseram as denominações de síndrome de Lyme-símile (SLS) ou complexo infectorreacional do carrapato ou síndrome de Baggio-Yoshinari, em homenagem aos primeiros pesquisadores no Brasil.

A febre de chikungunya é uma arbovirose causada pelo vírus Chikungunya, da família Togaviridae e do gênero Alphavirus, e é transmitido pela picada de fêmeas dos mosquitos Ae. Aegypti e Ae. albopictus infectadas. Os sinais e os sintomas estão presentes em até 70% dos indivíduos infectados (superior às outras arboviroses), e são clinicamente parecidos com os da dengue – febre de início agudo, dores articulares e musculares, cefaleia, náusea, fadiga e exantema. A principal manifestação clínica que as difere são as fortes dores nas articulações. Após a fase inicial a doença pode evoluir em duas etapas subsequentes: fase subaguda, até três meses, e crônica. Embora o chikungunya não seja uma doença de alta letalidade, tem caráter epidêmico com elevada taxa de morbidade associada à artralgia persistente por até três anos. Existe a possibilidade de ocorrência de epidemias no Brasil devido à alta densidade do vetor, à presença de indivíduos suscetíveis e à intensa circulação de pessoas em áreas endêmicas. Durante a fase subaguda, a febre normalmente desaparece, podendo haver persistência ou agravamento da artralgia, incluindo poliartrite distal, exacerbação da dor articular nas regiões previamente acometidas na primeira fase e tenossinovite hipertrófica subaguda em punhos e tornozelos. O comprometimento articular costuma ser acompanhado por edema de intensidade variável. Há relatos de recorrência da febre. Podem estar presentes também nesta fase astenia, prurido generalizado e exantema maculopapular, além do surgimento de lesões purpúricas, vesiculares e bolhosas. Alguns pacientes podem desenvolver doença vascular periférica, fadiga e sintomas depressivos. Se os sintomas persistirem por mais de três meses, após o início da doença, estará instalada a fase crônica, cujos sintomas são principalmente dor articular e musculoesquelética. As manifestações têm comportamento flutuante. A prevalência desta fase é muito variável entre os estudos, podendo atingir mais da metade dos pacientes. Os principais fatores de risco para a cronificação são: idade acima de 45 anos, desordem articular preexistente e maior intensidade das lesões articulares na fase aguda. O Ministério da Saúde desenvolveu manual de tratamento da febre de chikungunya.

Bibliografia

Brenol JT, et al. Artrite Infecciosa. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 1986;26:75–79.

Leite N, et al. Artrite infecciosa bacteriana aguda: revisão de 75 casos. *Arquivos Brasileiros de Medicina*. 1986;60:365–368.

Mantovani E, et al. Description of Lyme disease-like syndrome in Brazil. Is it a new tick borne disease or Lyme disease variation? *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2007;40:443–456.

Tavares LN, et al. Artrite infecciosa como uma complicação clínica em pacientes com artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2000;40:61–64.

Volpon JB, et al. Alguns aspectos clínico-epidemiológicos da artrite piogênica. *Revista Brasileira de Ortopedia*. 1991;26:350–354.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Febre de chikungunya: manejo clínico/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

Doenças por depósito de cristais

N. Lawrence Edwards

O potencial destrutivo dos cristais intrassinoviais é reconhecido há mais de um século. Os mecanismos pelos quais certos cristais induzem inflamação e destruição articular tornaram-se muito mais claros nas últimas décadas. As artropatias induzidas por cristais mais comuns são causadas pela precipitação do urato monossódico mono-hidratado (UMS), pirofosfato de cálcio di-hidratado (CPPD, do inglês, *calcium pyrophosphate dehydrate*) e fosfato de cálcio básico (FCB) e são chamadas *gota*, *artropatia por CPPD* e *artropatia por cálcio básico*, respectivamente.

No virar do século XX, Wilhelm His e Max Freudweiler, na University of Leipzig, provaram que os cristais de UMS podiam induzir inflamação quando injetados em articulações normais. Em 1961, Daniel McCarty e Joseph Hollander desenvolveram uma forma de identificar os cristais de UMS no líquido sinovial usando microscopia por luz polarizada compensada. Essa técnica também permitiu a distinção dos cristais de UMS de outros cristais "patológicos" como o CPPD e o FCB.

O papel dos cristais contendo cálcio na patologia da cartilagem e doença articular foi inicialmente sugerido em radiografias seriadas por Zitnan e Sitaj, que mostraram agregação de depósitos de cálcio na cartilagem articular levando a destruição articular acelerada. A natureza e estrutura dos cristais de CPPD no líquido sinovial inflamado foram inicialmente descritas por McCarty et al. em 1962. Esse grupo também estabeleceu o termo *pseudogota* para descrever essa artropatia cristalina comum.

Os cristais de cálcio básico têm uma dimensão ultramicroscópica e não são detectados pela microscopia polarizada compensada, que é utilizada para identificar os cristais de UMS e CPPD. Paul Dieppe e Ralph Schumacher identificaram independentemente esses cristais muito pequenos no líquido sinovial utilizando microscopia eletrônica em meados da década de 1970. Tais como os cristais de UMS e CPPD, os de FCB são biologicamente ativos e podem acelerar alterações atróficas no osso e cartilagem. Este capítulo define essas artropatias cristalinas separadamente e descreve suas diferentes patogêneses e tratamentos.

Gota e hiperuricemia

Definição

A gota é uma artrite inflamatória de origem metabólica que é causada por cristalização dos cristais de UMS nas articulações. É a doença articular inflamatória mais comum nos homens e em mulheres idosas. Sua incidência e prevalência estão aumentando ao nível mundial. O desequilíbrio metabólico responsável pela gota é a supersaturação do sangue e dos fluidos orgânicos com o íon urato até o ponto em que a formação de cristais é possível. A um pH fisiológico e temperatura corporal normal, o urato é considerado supersaturado a concentrações de 6,8 mg/dL ou mais. Assim, de uma perspectiva biológica, a hiperuricemia é qualquer nível sérico de urato superior a 6,8 mg/dL nos homens e nas mulheres. Embora a hiperuricemia seja um pré-requisito necessário para o desenvolvimento de gota, apenas 20% de todos os indivíduos hiperuricêmicos desenvolverão gota.

O curso natural da gota progride de uma monoartrite intermitente ou oligoartrite nas extremidades inferiores para uma poliartrite crônica, destrutiva e debilitante, envolvendo quase todas as articulações periféricas do corpo. Também considerado na definição de gota está o espectro das condições clínicas resultantes da deposição dos cristais de UMS nos tecidos subcutâneos e rins, manifestando-se como depósitos de tofos, celulite inflamatória, nefropatia do urato e cálculos renais.

Epidemiologia

A hiperuricemia é muito comum nas culturas ocidentais, com uma prevalência tão elevada quanto 15% a 20% sendo reportada em alguns estudos com base em populações mais recentes.[1] Essa taxa de hiperuricemia é mais do dobro da observada há apenas 3 décadas. Uma série de fatores foi proposta para explicar essa subida drástica. Estes incluem o aumento global da longevidade; o aumento da prevalência da hipertensão, síndrome metabólica e obesidade; o uso ubíquo de diuréticos tiazídicos e ácido acetilsalicílico em baixas doses; alterações na dieta, incluindo o aumento do uso de xarope de milho rico em frutose como adoçante; e, finalmente, o aumento da sobrevida de pacientes com doença renal em estágio terminal e transplante de órgãos.

Existe uma correlação direta entre o grau de elevação do urato sérico e a probabilidade de desenvolvimento de gota. A incidência anual reportada de gota em indivíduos com níveis de urato sérico basais superiores ou iguais a 9 mg/dL é de 4,9%, comparados com apenas 0,5% em pessoas com níveis séricos de urato de 7,0 a 8,9 mg/dL.

Avaliações epidemiológicas desde os anos 1970 demonstram um aumento contínuo na prevalência da gota. De acordo com os dados mais recentes do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES 2007-2009), 8,3 milhões de adultos nos Estados Unidos são seguidos por um prestador de cuidados de saúde para gota, uma prevalência de 3,9%. Os homens continuam a constituir a maior parte da população de gota (73%). A prevalência de gota em mulheres tem aumentado a uma taxa desproporcionalmente mais alta.

Biopatologia

O ácido úrico é o produto final do metabolismo das purinas em humanos. Na maior parte dos humanos, o catabolismo de purinas é levado um passo mais adiante através da enzima ácido úrico oxidase ou uricase, sendo o produto final das purinas nessas espécies a muito solúvel alantoína. Os humanos e a maior parte dos outros humanoides perderam a capacidade de produzir a enzima uricase perto de 18 milhões de anos atrás. Como resultado, a acumulação de ácido úrico é possível. Se causado por superprodução de ácido úrico ou diminuição da sua excreção pelos rins, este acúmulo leva a uma supersaturação do íon urato no sangue e a precipitação de cristais de UMS no líquido sinovial, tecidos moles e órgãos. O urato é produzido pela conversão de uma molécula muito solúvel, a hipoxantina, em xantina, menos solúvel, que por sua vez é convertida em ácido úrico, muito insolúvel, através de oxidações progressivas do anel de purina catalisadas pela xantina oxidase. A xantina oxidase está presente em vários órgãos, mas a maior parte da atividade no corpo é encontrada no fígado e intestinos. Devido ao seu potencial para causar doença, a eliminação de urato é muito importante. O acúmulo diário total de ácido úrico da síntese *de novo*, degradação de nucleotídeos e consumo da dieta é entre 800 e 1.200 mg/dia e é balanceado pela excreção renal de aproximadamente dois terços da quantidade total e eliminação intestinal do terço restante.

Simplificando, a hiperuricemia ocorre quando a produção de urato não é balanceada pela excreção renal. Em 90% de todos os pacientes com gota, a causa desse desequilíbrio é a subexcreção renal. Os restantes 10% dos casos de gota são causados por superprodução de purina ou uma combinação da superprodução e subexcreção. As causas não genéticas de hiperuricemia incluem outras condições médicas, componentes da dieta e medicações (Tabela 273-1). Esses fatores podem resultar na superprodução ou na diminuição do *clearance* renal do ácido úrico. De forma semelhante, as causas genéticas da hiperuricemia (Tabela 273-2) podem afetar tanto a produção como a eliminação de ácido úrico.[2]

Tabela 273-1

Causas não genéticas de hiperuricemia

EXCREÇÃO ALTERADA DE ÁCIDO ÚRICO

Condições Clínicas

- Diminuição da taxa de filtração glomerular
- Hipertensão
- Obesidade
- Esclerose sistêmica
- Nefropatia do chumbo

Fármacos

- Diuréticos
- Etanol
- Baixas doses de salicilatos (0,06 a 3,0 g/dia)
- Ciclosporina
- Tacrolimo
- Levodopa

PRODUÇÃO EXCESSIVA DE ÁCIDO ÚRICO

Condições Clínicas

- Neoplasias mieloproliferativas e linfoproliferativas
- Obesidade
- Psoríase

Dieta e Fármacos

- Bebidas alcoólicas (especialmente cerveja)
- Carne vermelha, carne de órgãos, frutos do mar
- Xarope de milho com elevado teor de frutose
- Fármacos citotóxicos
- Ácido nicotínico
- Extrato pancreático

Tabela 273-2

Causas genéticas de hiperuricemia

SÍNDROME	FENÓTIPO
ERROS INATOS DO METABOLISMO DE PURINAS	
Deficit de hipoxantina-guanina fosforibosil transferase	Disfunção neurológica, cálculos renais, gota de início precoce
Hiperatividade da fosforibosil pirofosfato sintetase	Disfunção neurológica, gota de início precoce
MORTE CELULAR EXCESSIVA E PRODUÇÃO DE URATO	
Doença de armazenamento de glicogênio I	Restrição de crescimento, acidose lática, gota de início precoce
Doença de armazenamento de glicogênio III	Gota de início precoce
Doença de armazenamento de glicogênio V	Gota de início precoce
Doença de armazenamento de glicogênio VII	Gota de início precoce
Deficit de frutose-1-fosfato aldolase	Restrição de crescimento, insuficiência hepática, gota de início precoce
Deficit de mioadenilato desaminase	Miopatia, gota
Deficit de carnitina palmitoiltransferase II (início tardio)	Rabdomiólise, gota
REDUÇÃO DA EXCREÇÃO RENAL DE ÁCIDO ÚRICO	
Doença renal cística medular	Disfunção renal, gota de início precoce
Nefropatia familiar juvenil hiperuricêmica	Disfunção renal, gota de início precoce
Mutações do transportassomo de ácido úrico	
GLUT-9	Gota familiar
ABCG2	Gota familiar
URAT1	Gota familiar

Subexcreção Renal de Urato

Uma vez que o ácido úrico é pequeno e não ligado a proteínas, ele é completamente filtrado pelo glomérulo. Em pessoas normais, cerca de 8% a 10% da carga filtrada acaba por ser eliminada na urina. Os vários transportadores tubulares renais que são responsáveis pela determinação da quantidade de ácido úrico filtrado que é realmente excretado e estão localizados nos túbulos proximais são referidos em conjunto como *transportassomo* (Fig. 273-1). Tanto a reabsorção como a secreção ocorrem nesse segmento através de ações de vários transportadores de ácidos orgânicos (TAOs), com o efeito final sendo a reabsorção de quase 90% do ácido úrico filtrado no glomérulo. Esses TAOs também são responsáveis pela eliminação dos ácidos orgânicos diferentes do ácido úrico, bem como por muitas medicações frequentemente usadas. O transportador tubular de ácido úrico mais importante é o URAT1. Esse transportador troca íons urato por outros íons orgânicos monocarboxilados em ambas as direções através da membrana luminal das células tubulares proximais. Esse sistema pode ser levado a reabsorver mais ácido úrico do lúmen tubular através do aumento das concentrações epiteliais tubulares de lactato, piruvato ou os cetoácidos acetoacetato e β-hidroxibutirato. Certos fármacos, quando presentes no lúmen tubular, podem deslocar o ácido úrico do transportador, causando maior perda de ácido úrico na urina. Esses compostos incluem a probenecida, o losartan e ácido acetilsalicílico em altas doses e são considerados uricosúricos.

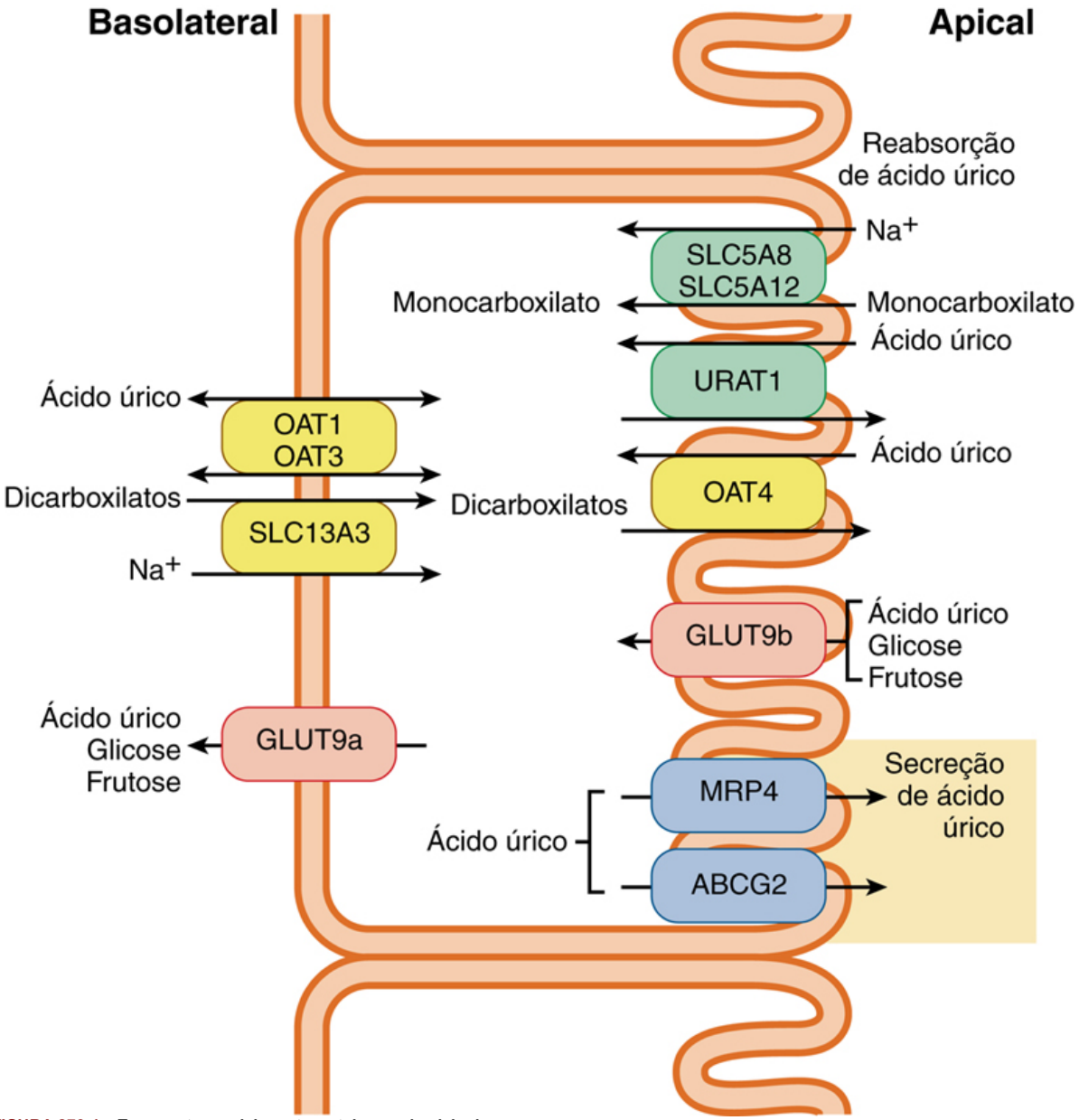

FIGURA 273-1 Transporte renal de urato no tubo proximal do rim.
O urato sérico atinge o lúmen do tubo através da filtração glomerular e por secreção através do epitélio tubular proximal. A secreção de urato é facilitada na direção luminal pelos MRP4, UAT, ABCG2, e NTP1, e na membrana basolateral, pelos TAO1 e TAO3. A reabsorção do urato do lúmen tubular é facilitada pelos URAT1, TAO4, TAO10 e pela pequena isoforma do GLUT (GLUT9b), e na membrana basolateral, pela longa isoforma (GLUT9a). ABCG2 = transportador com cassete de ligação à adenosina trifosfato; GLUT = transportador de glicose; MRP = proteína relacionada com a resistência a multifármacos; NTP = proteína transportadora de fosfato de sódio; TAO = transportadores de ácido orgânico; URAT = transportador de ácido úrico.

Quando a eliminação renal do ácido úrico é comparada entre homens adultos normais e homens com gota, os indivíduos com gota excretam apenas 70% da quantidade que os indivíduos normais excretam para uma dada concentração sérica de urato. Em geral, os indivíduos com gota necessitam de uma concentração de urato sérico de 1,7 mg/dL ou mais para obter o mesmo nível de excreção observado em indivíduos normais.

A maior parte dos polimorfismos genéticos associados à gota em estudos de associação ao genoma codificam os vários componentes do transportassomo de ácido úrico. Os polimorfismos no transportador de glicose GLUT-9 (codificado pelo gene *SLC2A9*) são estatisticamente os determinantes mais significativos do urato sérico. O ABCG2 é um transportador multifuncional que pertence à família de ligação ao trifosfato de adenosina (ATP) encontrada no túbulo proximal do rim, bem como no intestino delgado e no fígado. Os polimorfismos no gene *ABCG2* têm um efeito maior nos níveis de urato nos homens do que nas mulheres. Os polimorfismos no gene que codifica o URAT1 podem levar a hipouricemia ou hiperuricemia. Uma mutação de perda de função resulta em hipouricemia renal familiar. Foram detectadas outras mutações que resultam em hiperuricemia e gota em populações mexicanas, asiáticas e afro-americanas.

A variância do urato sérico explicada por essas variantes genéticas comuns é de apenas 6% da variância total observada entre indivíduos gotosos e não gotosos. Técnicas de estratificação de risco semelhante demonstram que 67% da variância é causada por fatores não genéticos como a creatinina sérica, consumo de etanol e os componentes da síndrome metabólica.

Superprodução de Urato

Em aproximadamente 10% dos indivíduos com gota, a hiperuricemia é causada por superprodução de ácido úrico e não redução da excreção renal. Na maior parte dessas pessoas, a hiperuricemia reflete reciclagem celular acelerada (p. ex., doenças linfoproliferativas e mieloproliferativas, psoríase, estados hemolíticos crônicos, policitemia vera e certas glicogenoses musculares) ou outras causas de aumento da destruição de nucleotídeos purínicos, como observado no abuso de álcool ou ingestão de frutose. Além dessas causas secundárias de superprodução de urato, existem processos patológicos primários que também são responsáveis pela superprodução de urato. Esses são erros congênitos do metabolismo que resultam no aumento da síntese *de novo* de purinas, conforme observado na sobreatividade da PRPP sintetase ou diminuição do reaproveitamento de purinas vista nos *deficits* completo e parcial da HPRT (síndrome de Lesch-Nyhan e síndrome de Kelley-Seegmiller, respectivamente). Independentemente da causa, a superprodução de urato é determinada por uma colheita de urina de 24 horas mostrando mais de 1.000 mg de ácido úrico durante o consumo de uma dieta ocidental-padrão.

Patogênese dos Cristais de Urato Monossódico Mono-hidratado e Inflamação

Os cristais de UMS nas articulações, tecidos moles e órgãos são a causa de dor e destruição na gota. Os cristais de urato irão formar-se apenas quando as condições fisiológicas o permitirem. No plasma, o urato torna-se insolúvel em concentrações de 6,8 mg/dL (408 µmol/L) com um pH de 7,40 e temperatura corporal normal. A redução no pH ou temperatura irá diminuir o limiar de solubilidade ainda mais. No entanto, nem todas as pessoas que são hiperuricêmicas irão formar cristais. Parece

haver ainda necessidade de um "fator de nucleação", que ainda está pouco definido na gota, e outros fatores locais que ou promovem ou inibem o crescimento progressivo do cristal.

Os cristais de UMS formam-se nas articulações e tecidos moles de indivíduos muito antes de surgirem sintomas de gota. Eles depositam-se em estruturas pequenas chamadas *microtofos* na superfície da cartilagem e no revestimento sinovial. Esses microtofos crescem lentamente, mas são, em geral, estáveis enquanto o ambiente circundante não muda de forma drástica em relação ao pH, concentração de urato ou temperatura. Na fase dos primeiros surtos e dos subsequentes, alguma coisa muda no ambiente articular para causar a quebra dessas estruturas cristalinas e fazê-las liberar uma quantidade massiva de cristais para o espaço articular. Esses cristais recentemente liberados e não opsonizados ativam receptores nos macrófagos sinoviais e são depois fagocitados por monócitos e macrófagos, levando à interação com o inflamassomo NALP3. Isso resulta na rápida produção de interleucina-1 (IL-1), que é responsável por todas as características cardinais da inflamação grave associada com a gota aguda. A crise de gota é autolimitada, provavelmente como resultado da alteração física dos cristais de UMS depois de terem sido repetidamente fagocitados e parcialmente digeridos. Uma maturação dos monócitos residentes na articulação inflamada também parece ajudar a terminar a crise de gota. Mesmo depois de o ataque agudo desaparecer, a inflamação de baixo grau persiste na articulação assintomática. É este processo inflamatório progressivo e persistente que possivelmente irá levar a erosão óssea, destruição cartilaginosa e hipertrofia sinovial se a hiperuricemia não for tratada e os cristais de UMS, dissolvidos.

Manifestações clínicas

Gota Clássica

O curso natural da gota clássica passa por três estágios: hiperuricemia assintomática, gota intermitente aguda e gota crônica avançada.[3] A taxa de progressão de hiperuricemia assintomática para gota avançada crônica varia consideravelmente de uma pessoa para outra e depende de vários fatores, sendo o mais importante o grau de aumento dos níveis de urato sérico.

A hiperuricemia assintomática[4] refere-se a um estado no qual o urato sérico excede o nível de solubilidade (6,8 mg/dL), mas os sintomas de deposição do cristal ainda não ocorreram. Apenas 15% a 20% de todas as pessoas hiperuricêmicas são suscetíveis de desenvolver cristais de UMS, e para este grupo, o período de hiperuricemia assintomática inicia uma fase de alterações estruturais subclínicas. Nos homens, a hiperuricemia assintomática frequentemente começa na puberdade, enquanto nas mulheres ela é adiada normalmente até a menopausa.

O episódio inicial de gota aguda normalmente dá-se a seguir a décadas de hiperuricemia assintomática. Nos homens o primeiro ataque ocorre entre a quarta e sexta décadas de vida. Nas mulheres, a idade de aparecimento é mais avançada e varia de acordo com vários fatores, sendo o mais importante a idade da menopausa. O ataque de gota clássico é marcado pelo rápido desenvolvimento de calor, edema, eritema e dor em uma ou, por vezes, duas articulações. A dor caracteristicamente grave evolui da sua intensidade menor para a maior em um período de 8 a 12 horas. Os ataques iniciais são normalmente monoarticulares e envolvem as articulações das extremidades inferiores. A articulação envolvida com mais frequência é a primeira articulação metatarsofalangiana (chamada *podagra*), seguida pelo tornozelo, médio pé e joelho (Fig. 273-2). Após anos de ataques intermitentes agudos, as articulações das extremidades superiores, incluindo punhos, cotovelos e pequenas articulações das mãos, também podem ser envolvidas. Sintomas sistêmicos de febre, arrepios e mal-estar podem acompanhar ataques agudos, bem como um eritema intenso estendendo-se para além da área da articulação envolvida. Isso pode ser confundido com um processo séptico.

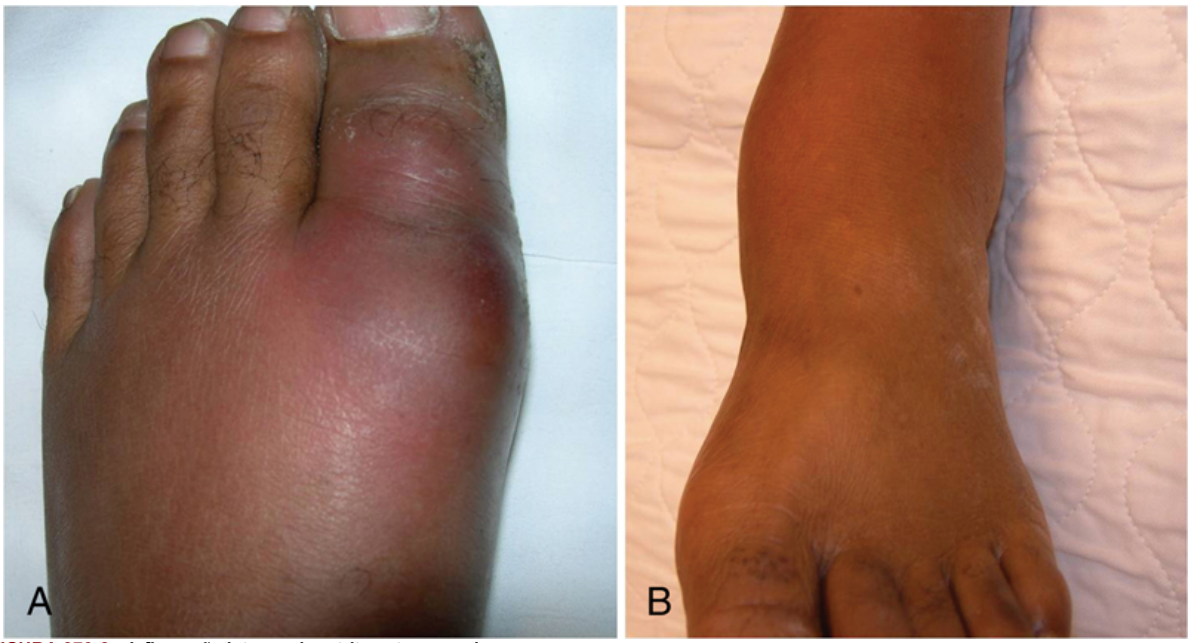

FIGURA 273-2 Inflamação intensa da artrite gotosa aguda.
A, O edema pronunciado da primeira articulação metatarsofalangiana (podagra) é mostrado. Um sombreado azul sobre um eritema intenso é característico. **B**, Edema do tornozelo é mostrado com eritema estendendo-se para além da área da articulação tibiotalar.

Fatores capazes de provocar episódios de gota aguda são aqueles que causam flutuações nos níveis séricos de urato, incluindo trauma, cirurgia, jejum, aumento de aporte de alimentos ricos em purinas e a ingestão de qualquer medicação que aumente ou baixe os níveis de urato sérico.

Outra característica dos ataques de gota clássicos é a sua natureza autolimitada. Durante os primeiros ataques agudos, a duração do ataque é de 5 a 8 dias. A resolução dos sintomas é gradual, mas completa, mesmo sem tratamento anti-inflamatório. Os períodos entre os ataques agudos são privados de dor articular, embora os aspirados de líquido sinovial durante essa fase continuem mostrando inflamação de baixo grau e a presença de cristais de UMS.

O paciente não tratado poderá, ainda, progredir para gota poliarticular crônica, também chamada de *gota avançada*. Esse estágio normalmente desenvolve-se após 10 ou mais anos de gota intermitente aguda e é evidente quando os períodos intercríticos livres de dor desapareceram. Os ataques de gota podem ter continuidade nesse contexto constantemente doloroso. A intensidade da dor crônica não é tão grave quanto a observada nos ataques agudos.

Os tofos subcutâneos são a lesão mais característica da gota avançada. O desenvolvimento de depósitos tofáceos de UMS depende da duração e gravidade da hiperuricemia. Os tofos subcutâneos podem ocorrer em qualquer zona do corpo, porém mais frequentemente nos dedos, punhos, pavilhões auriculares, joelhos e bursas olecranianas e em zonas de pressão sob o aspecto cubital do antebraço e tendão de Aquiles (Fig. 273-3). Nessa fase, a gota pode ser confundida com artrite reumatoide, especialmente se os tofos forem parecidos com nódulos reumatoides.

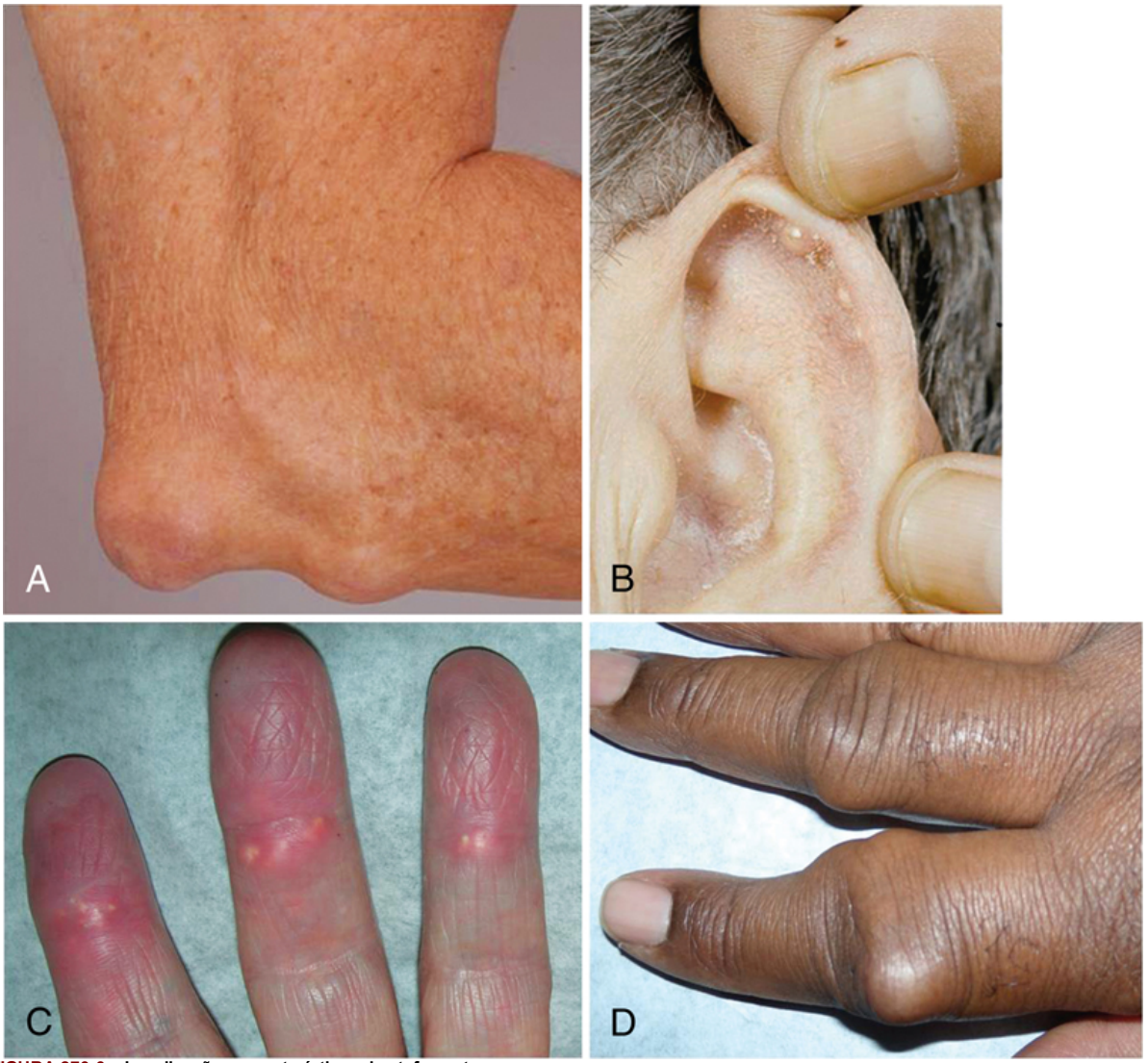

FIGURA 273-3 Localizações características dos tofos gotosos.
A, No cotovelo, os tofos apresentam-se como nódulos duros ao longo da crista cubital ou como múltiplos nódulos na bursa olecraniana. **B**, Tofos auriculares são pouco comuns, mas podem ser uma fonte fácil de confirmação de cristais de gota quando presentes. **C**, Pequenos tofos subcutâneos podem ocorrer ao longo das cristas ventrais dos dedos. **D**, Os tofos sobre as articulações interfalangianas proximais ou distais podem ser confundidos com os nódulos de Bouchard ou de Heberden, respectivamente.

Apresentações Atípicas de Gota

Aproximadamente 5% dos pacientes com gota exibem a instalação de sintomas antes dos 25 anos. A gota de início precoce representa um subgrupo de pacientes que geralmente têm um componente genético (Tabela 273-2), com um curso clínico mais acelerado, requerendo tratamento anti-hiperuricêmico mais agressivo.

A gota desenvolve-se em cerca de 15% dos receptores de transplante cardíaco que estão tomando ciclosporina para prevenir a rejeição do aloenxerto. Uma frequência de gota ligeiramente mais baixa é observada nos receptores de transplante renal ou hepático. A gota induzida por ciclosporina apresenta acentuada diminuição de estados assintomáticos e agudos, com o aparecimento rápido dos tofos em 1 a 4 anos.

Nas maiores revisões, as mulheres representam não mais de 5% de todos os indivíduos com gota. Porém, esses dados demográficos estão se alterando, com a gota se tornando mais comum em mulheres mais velhas. A maior parte das mulheres com gota compreende as pós-menopáusicas. As mulheres que têm gota na pré-menopausa geralmente têm insuficiência renal e hipertensão e fazem uso de diuréticos tiazídicos ou então apresentam um componente genético forte. A gota nas mulheres mais velhas pode diferir da gota clássica pela propensão para ocorrer em articulações previamente lesadas por osteoartrose, como os joelhos ou as articulações interfalangianas distais com nódulos de Heberden.

A *gota saturnina* é o termo usado para descrever gota causada por exposição crônica a chumbo. Em meados do século passado, ela foi mais frequentemente observada emconsumidores de uísque "*moonshine*". A exposição ocupacional como a observada nos canalizadores e exposição ambiental a tintas baseadas em chumbo são outras causas potenciais dessa forma incomum de gota.

Diagnóstico

A hiperuricemia é um fator de risco crítico para o desenvolvimento de gota, mas não é um teste diagnóstico confiável, porque muitas pessoas com níveis elevados de urato sérico nunca irão desenvolver gota. Os níveis de urato sérico durante um ataque agudo de gota são também pouco confiáveis, uma vez que eles podem ser suprimidos em tanto quanto 1,5 a 2,0 mg/dL dos níveis basais. O diagnóstico definitivo de gota é realizado através de microscopia polarizada compensada de um aspirado de líquido sinovial da articulação afetada. A presença dos cristais intracelulares em formato de agulha com birrefringência negativa forte é o "padrão-ouro" para o diagnóstico. Resultados microscópicos semelhantes do aspirado de um tofo ou líquido drenando espontaneamente também confirmam o diagnóstico de gota.

A confirmação do líquido sinovial é obtida em tão poucos quanto 10% dos pacientes com diagnóstico de gota. O diagnóstico presuntivo de gota baseia-se em um padrão de sintomas articulares agudos juntamente com o histórico médico do paciente ou um histórico familiar. O histórico médico do paciente pode revelar comorbidades muitas vezes associadas a gota ou ao uso de medicações relacionadas com a retenção de urato.

A apresentação clínica característica é a instalação rápida (8 a 12 horas) de dor grave em uma ou várias extremidades articulares inferiores (especialmente o primeiro dedo, médio pé e tornozelo). O diagnóstico presuntivo tem muito mais credibilidade se tiverem havido ataques semelhantes prévios que se resolveram espontaneamente até um estado livre de sintomas.

A avaliação radiográfica não é útil nos ataques precoces de gota, exceto para excluir fraturas. Na gota avançada, as articulações afetadas podem mostrar erosões periarticulares com bordas salientes clássicas. A ultrassonografia pode detectar os cristais de UMS dispostos sobre a cartilagem articular na doença precoce, e estes podem ser diagnósticos. A ressonância magnética não é parte da avaliação-padrão, mas revela tofos nos tecidos moles e intra-articulares muito antes de estes se tornarem clinicamente evidentes.

O diagnóstico diferencial de gota aguda inclui infecção bacteriana, trauma, sarcoidose e artropatia por CPPD (pseudogota). Doenças ocasionalmente confundidas com gota avançada incluem artrite reumatoide, artrite reativa e artropatia por CPPD.

Tratamento e prevenção

Em 2012 o American College of Rheumatology (ACR) publicou suas primeiras diretrizes para o tratamento da gota.[5,6] Desenvolvimentos subsequentes foram sistematicamente revisados.[7] Existiam vários componentes nessas diretrizes que são aplicáveis a todos os indivíduos com ataques de gota recorrentes. Primeiramente, ênfase forte na educação do paciente com vista a obter um resultado de tratamento ótimo. Não só os pacientes devem ser informados sobre alterações dietéticas e de estilo de vida que podem diminuir os níveis de ácido úrico e os ataques (Tabela 273-3), mas também devem saber que a sua doença é causada pela sobrecarga excessiva de cristais de UMS já presentes nas suas articulações e tecidos moles. Essa compreensão do processo de doença subjacente à artrite gotosa ajudará a mudar o foco dos sintomas para a "carga de urato" como o verdadeiro alvo de tratamento.

Tabela 273-3

Recomendações específicas do american college of rheumatology para o estilo de vida e dieta de pacientes com gota

Perda de peso para pacientes obesos	Evitar: Carnes de órgãos Bebidas adocicadas com xarope de milho com grande quantidade de frutose Abuso de álcool
Dieta global saudável	Limitar: Carne de vaca porco ovelha, frutos do mar Cerveja
Exercício para atingir aptidão física	Encorajar: Laticínios com baixo teor de gordura
Cessação do tabagismo	
Hidratação correta	

Gota Aguda

O objetivo do tratamento para o ataque de gota aguda é aliviar a dor e terminar o ataque tão cedo quanto possível. Descansar a articulação dolorosa e aplicar gelo é geralmente útil, mas a intervenção farmacológica é normalmente necessária para alterar o curso muito doloroso que pode durar vários dias a mais de 1 semana. As opções terapêuticas incluem fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs),[A1] colchicina oral[A2] e corticosteroides. Os AINEs são amplamente usados, mas podem ser inadequados para pacientes com insuficiência renal ou doença ulcerosa péptica. A colchicina oral administrada como 1,2 mg (dois comprimidos) no momento da instalação do ataque, seguida, 1 hora depois, por um terceiro comprimido de 0,6 mg, é a dose recomendada para as primeiras 24 horas. Seguem-se 7 a 10 dias de colchicina, uma ou duas vezes por dia, dependendo da função renal. Os corticosteroides podem ser administrados oralmente, por via intramuscular ou intra-articular para sintomas de gota aguda e são uma opção válida em pacientes com má função renal ou intolerância à colchicina. Fatores críticos para o tratamento bem-sucedido de uma crise de gota são o início precoce do tratamento, administração da dose adequada de tratamento anti-inflamatório e continuação do tratamento até que a crise tenha se resolvido completamente (normalmente 6 a 10 dias). Durante a crise aguda, os indivíduos que já fazem tratamento de diminuição de urato (ULT, do inglês, *urate-lowering therapy*) devem continuar o fármaco, enquanto aqueles que não o recebem não devem iniciá-lo.

Gota Recorrente e Avançada

O principal objetivo de tratar a gota é baixar o ácido úrico sérico para valores abaixo do seu ponto de saturação, de forma que o processo de cristalização cesse e a carga de urato acumulada diminua gradualmente. As diretrizes do ACR de 2012 recomendam um valor sérico-alvo de urato de menos de 6 mg/dL em todos os indivíduos, com um alvo ainda menor (<5 mg/dL) para pacientes com gota avançada. A ULT está recomendada para todos os pacientes com duas ou mais crises de gota por ano, pacientes com doença avançada e pacientes com cálculos renais. O alopurinol[A3] e o febuxostate são ambos inibidores da xantina oxidase e são considerados fármacos de primeira linha na ULT. As diretrizes do ACR recomendam que a dose inicial de alopurinol não seja superior a 100 mg/dia. A dose é aumentada gradualmente em 100 mg por dia a cada 2 a 5 semanas, com o monitoramento do urato sérico até que o urato sérico-alvo seja atingido. A dose máxima de alopurinol aprovada pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) é de 800 mg por dia. Em indivíduos com doença renal crônica avançada, a dose inicial deve ser reduzida para 50 mg por dia, com aumentos incrementais da dose de 50 mg. O febuxostate é uma ULT alternativa e deve ser usado em pacientes que não responderam ao tratamento com alopurinol ou demonstraram sensibilidade ou intolerância a este.[8] A dose inicial de febuxostate de 40 mg por dia pode ser aumentada para 80 mg por dia após 2 semanas de tratamento se o urato sérico-alvo não tiver sido atingido.

Em pacientes com gota que não atingiram o alvo de urato sérico apesar das doses máximas de alopurinol ou febuxostate, o agente uricosúrico probenecida pode ser adicionado ao inibidor da xantina oxidase. A pegloticase é uma uricase recombinante monometoxipoli (etilenoglicol)-conjugada administrada via intravenosa que diminui drasticamente os níveis de urato sérico. Está aprovada pelo FDA para o tratamento da gota em pacientes nos quais o tratamento convencional foi ineficaz e que ainda têm sinais e sintomas de gota.

Antes de iniciar qualquer forma de ULT, o paciente deve passar pelo tratamento anti-inflamatório de manutenção, a fim de prevenir ou minimizar o aumento da atividade de crises antecipadas que estão associadas com o início da ULT. Usualmente, essa profilaxia anti-inflamatória é feita na forma de colchicina uma ou duas vezes por dia ou com AINEs em doses baixas. A profilaxia anti-inflamatória deve ser continuada até que o indivíduo permaneça sem crises de gota por 6 meses ou mais.

Doença por depósito de cristais de pirofosfato de cálcio di-hidratado

Definição

O grupo heterogêneo de condições clínicas associadas com os cristais de CPPD é coletivamente chamado *doença por depósito de cristais de CPPD*. Dentro desse espectro estão os achados radiográficos comuns de condrocalcinose (CC), que é frequentemente assintomática. A sinovite aguda associada com cristais de CPPD intra-articulares pode mimetizar intimamente os achados de gota e, assim, é denominada *pseudogota*. As alterações mais crônicas associadas com a destruição óssea e cartilaginosa induzidas pela doença de CPPD são denominadas *artropatia por pirofosfato*. Essas condições são ainda classificadas como familiares (genéticas), metabólicas e esporádicas.

Epidemiologia

A verdadeira prevalência da doença por depósito de cristais de CPPD é desconhecida, mas pensa-se que esteja subdiagnosticada devido ao confundimento com outras formas de artrite.[9] A prevalência da condrocalcinose com aparecimento radiográfico foi estudada extensivamente e é claramente um fenômeno relacionado com a idade. A condrocalcinose da cartilagem meniscal e articular do joelho é observada em 4% das pessoas entre as idades de 55 e 59 anos; em 18% daqueles entre os 80 e 84 anos; e em aproximadamente 27% daqueles com mais de 85 anos.

Biopatologia

A doença por CPPD clínica divide-se em três categorias com base na etiologia da alteração do metabolismo do pirofosfato inorgânico (PPi). As categorias são hereditária (familiar), esporádica (idiopática) e metabólica. Todos os três tipos de doença por CPPD estão associados com o acúmulo extracelular de PPi em torno dos condrócitos, e o PPi extracelular é necessário para a formação de cristais de CPPD. O PPi intracelular é um produto comum de várias reações de síntese e se o seu acúmulo intracelular

for permitido, ele impede a posterior síntese de proteínas, nucleotídeos e lipídios. Assim, existem múltiplos mecanismos para remover o PPi do citoplasma celular, incluindo transportadores de membrana específicos e inespecíficos e também hidrólise de pirofosfato intracelular e extracelular (ecto).

As formas hereditárias da doença por deposição de cristais de CPPD podem ser causadas por aumento do transporte transmembrana de PPi intracelular do condrócito para a sua matriz extracelular através da diminuição da atividade de hidrolases protetoras do pirofosfato ou devido a alterações das influências dos fatores que levam a um aumento do PPi extracelular, incluindo o fator transformador de crescimento-β, proteína-2 e proteína-4 morfogênica óssea, ácido ascórbico e osteopontina. A causa hereditária mais bem caracterizada de todas é uma mutação de ganho de função do transportador aniônico ANK na membrana plasmática do condrócito.

Esse tipo de mutações é raramente observado na forma esporádica da doença por CPPD. Condrócitos envelhecidos em cultura produzem consideravelmente mais PPi do que condrócitos jovens, embora o mecanismos exato para este fato permaneça não esclarecido.

As doenças metabólicas que predispõem para doença por depósito de cristais de CPPD incluem hemocromatose, hiperparatireoidismo, hipomagnesemia (como na síndrome de Gitelman) e hipofosfatasia. Todas essas condições metabólicas resultam no aumento do PPi extracelular ou em outras alterações da matriz cartilaginosa que são permissivas para a formação de cristais de CPPD.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A doença por depósito de cristais de CPPD apresenta-se em uma variedade de formas. É frequentemente assintomática (lantânica) e reconhecida apenas pela aparência da condrocalcinose nas radiografias. A manifestação clínica mais comum, responsável por aproximadamente 60% da doença de CPPD, é uma artrite não inflamatória poliarticular que afeta articulações que normalmente não estão envolvidas na osteoartrose primária, incluindo punhos, ombros e articulações metacarpofalangianas (particularmente a segunda e terceira metacarpofalangianas). Essa forma de doença por CPPD é chamada de *pseudo-osteoartrose* e pode estar associada com ataques inflamatórios ocasionais. A apresentação monoarticular aguda é conhecida como pseudogota. A dor e o edema da pseudogota podem ser semelhantes aos observados na gota. O início é normalmente não tão abrupto como na gota e os ataques tendem a durar mais tempo — frequentemente meses. A pseudogota ocorre com mais frequência em grandes articulações do que nas pequenas. A doença por depósito de cristais de CPPD pode, por vezes, apresentar-se como uma doença inflamatória poliarticular que pode mimetizar a artrite reumatoide ou a polimialgia reumática.

A doença por CPPD é diagnosticada através da identificação da condrocalcinose das radiografias em um paciente com história clínica sugestiva da doença (Fig. 273-4). O diagnóstico definitivo é realizado através do achado de cristais de CPPD por exame de microscopia de luz polarizada compensada do líquido sinovial aspirado.[10]

FIGURA 273-4 **Artropatia por pirofosfato de cálcio di-hidratado do joelho.**
Evidência radiográfica de condrocalcinose mostrando calcificação fibrocartilaginosa como depósitos espessos lineares paralelos ao osso subcondral.

Prevenção e tratamento

Não existem tratamentos específicos para doença por depósito de cristais de CPPD.[11] Em pacientes com doença metabólica associada à doença por CPPD, o tratamento e o controle da doença metabólica podem trazer alguma melhoria na artrite, embora isso não aconteça na hemocromatose hereditária tratada por flebotomias. Para ambas as formas, aguda e crônica, de doença por deposição de cristais de CPPD, o tratamento é dirigido aos sintomas. Os AINEs são o centro do tratamento. Colchicina oral em baixas doses pode ser usada nos contextos agudo e crônico. Os esteroides intra-articulares também provaram ser benéficos na doença por deposição de cristais de CPPD. O inibidor da IL-1 anakinra foi usado efetivamente, sem autorização oficial, para tratar crises de CPPD. Por outro lado, a viscossuplementação intra-articular (ácido hialurônico) pode exacerbar os sintomas articulares.

Artropatia associada À apatita (fosfato de cálcio básico)

Os cristais de FCB incluem várias espécies diferentes de cristais. A mais comum dessas é a hidroxiapatita. Os cristais de FCB são diferentes dos cristais de UMS e CPPD porque estes não são identificáveis por microscopia polarizada. Esses cristais muito pequenos são responsáveis por várias condições clínicas importantes. Embora os cristais de FCB sejam encontrados em 50% dos líquidos sinoviais osteoartríticos, a incidência e prevalência das manifestações clínicas associadas a apatita individuais não foram estabelecidas. Isto é especialmente verdade para as síndromes de apatita mais graves e destrutivas, como a calcinose tumoral e a do ombro de Milwaukee. A prevalência da condição associada a apatita mais comum, periartrite calcificada do ombro, foi de 3% em um estudo norte-americano de grandes dimensões.

Biopatologia

Assim como os cristais de UMS e CPPD, os de FCB exercem os seus efeitos pró--inflamatórios sendo fagocitados por sinoviócitos residentes e leucócitos de influxo. Ao contrário dos cristais de UMS e CPPD, os cristais de apatita aparentemente não atuam através do inflamassomo NALP3. Em vez disso, os cristais de FCB são dissolvidos no fagossomo ácido e aumentam os níveis intracelulares de cálcio e depois ativam as vias de sinalização dependentes do cálcio. Os sinoviócitos são estimulados por essas vias para aumentar a produção do fator de necrose tumoral-α e a IL-6 e os neutrófilos de influxo são estimulados a produzir radicais de oxigênio pró-inflamatórios. Os fibroblastos na superfície articular e tecidos moles circundantes são estimulados a aumentar a produção de muitas das metaloproteinases da matriz, como a colagenase 1, colagenase 3 e estromolisina 1.

Manifestações clínicas da deposição de fosfato de cálcio básico

As manifestações clínicas da deposição de FCB podem ser agudas ou crônicas e a sua causa pode ser idiopática, hereditária ou secundária a outras doenças que causam hipercalcemia (Tabela 273-4). Os cristais de FCB podem ser encontrados em 50% dos líquidos sinoviais de joelhos com osteoartrite. A presença dos cristais de FCB correlaciona-se com alterações radiográficas mais graves secundárias a uma deterioração mais rápida nestes joelhos com osteoartrite. A artrite inflamatória aguda associada a deposição de FCB é semelhante em muitas formas à da gota e pseudogota e foi referida como *pseudopseudogota*. Os pacientes tendem a ser mais novos e usualmente têm evidência de deposição de FCB nos tecidos moles em outro local do corpo. As calcificações periarticulares são frequentemente assintomáticas. No entanto, a deposição de FCB pode causar inflamação aguda e grave dos ligamentos, tendões e bursas que circundam uma articulação, chamada *periartrite calcificada aguda*. Isto ocorre com frequência em torno dos ombros e quadris, mas também pode ocorrer nos dedos das mãos e dos pés, punhos e tornozelos.

Tabela 273-4

Manifestações clínicas da doença de deposição de fosfato de cálcio básico

Osteoartrite e deposição de fosfato de cálcio básico
Artrite inflamatória aguda
Periartrite calcificada aguda
Artropatia não inflamatória crônica
Hiperostose esquelética difusa idiopática
Calcinose tumoral
Calcificações associadas com estados hipercalcêmicos
Hiperparatireoidismo
Hipervitaminose D
Sarcoidose
Câncer metastático
Mieloma
Leucemia

A artropatia associada a FCB mais destrutiva é a síndrome do ombro de Milwaukee, que se caracteriza por derrames não inflamatórios grandes contendo cristais de FCB com ou sem cristais de CPPD. O processo resulta na destruição do manguito rotador, levando a instabilidade acentuada e dissolução da cartilagem glenoumeral. Esse processo também pode afetar os joelhos. Tal como a periartrite calcificada discutida anteriormente, a síndrome do ombro de Milwaukee é observada em mulheres quatro vezes mais do que nos homens.

A hiperostose esquelética difusa idiopática (HEDI) predomina nos homens e em pessoas mais idosas. A aparência radiográfica dessa condição é a de ossificação ao longo da região anterolateral das vértebras da coluna, em especial na coluna torácica. A HEDI é normalmente assintomática, mas osteófitos muito grandes podem causar dor; na coluna cervical, isto pode mesmo resultar em disfagia.

A calcinose tumoral idiopática é rara, porém mais prevalente em pacientes jovens de ascendência africana. Esses indivíduos têm massas calcificantes irregulares grandes nos tecidos moles circundando os ombros, quadris e cotovelos. Alguns casos mostram ocorrência familiar e condições médicas associadas com hiperfosfatemia.

Finalmente, as calcificações metastáticas podem surgir em qualquer condição médica associada com hipercalcemia, como o hiperparatireoidismo, hipervitaminose D, sarcoidose, câncer metastático, mieloma múltiplo e leucemia.

Tratamento e prevenção

O tratamento da maior parte das síndromes associadas a FCB é conservador. Na artrite e periartrite inflamatória aguda, a colchicina oral em baixas doses e os AINEs são o centro do tratamento sintomático. O grande e persistente derrame observado na síndrome do ombro de Milwaukee deve ser intensivamente aspirado para diminuir a pressão intracapsular. A efetividade adicional das injeções de corticosteroides nesse contexto não está provada. A calcinose associada ao metabolismo anormal do cálcio e fosfato é mais bem manejada através do tratamento do processo metabólico subjacente.

Referência de Grau A

A1. van Durme CM, Wechalekar MD, Buchbinder R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9: CD010120.

A2. van Echteld I, Wechalekar MD, Schlesinger N, et al. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8: CD006190.

A3. Seth R, Kydd AS, Buchbinder R, et al. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10: CD006077.

Referências Gerais

1. Zhu Y, Pandys BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3136–3141.
2. Reginato AM, Mount DB, Yang I, et al. The genetics of hyperuricemia and gout. *Nat Dev Rheumatol*. 2012;8:610–621.
3. Roddy E, Mallen CD, Doherty M. Gout. *BMJ*. 2013;347:f5648.
4. Akkineni R, Tapp S, Tosteson ANA, et al. Treatment of asymptomatic hyperuricemia and prevention of vascular disease: a decision analytic approach. *J Rheumatol*. 2014;41:739–748.
5. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res*. 2012;64:1431–1446.
6. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald PP, et al. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and anti-inflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64:1447–1461.
7. Khanna PP, Gladue HS, Singh MK, et al. Treatment of acute gout: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:31–38.
8. Jutkowitz E, Choi HK, Pizzi LT, et al. Cost-effectiveness of allopurinol and febuxostat for the management of gout. *Ann Intern Med*. 2014;161:617–626.
9. Abhishek A, Doherty M. Epidemiology of calcium pyrophosphate crystal arthritis and basic calcium phosphate crystal arthropathy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40:177–191.

10. Löffler C, Sattler H, Peters L, et al. Distinguishing Gouty Arthritis from Calcium Pyrophosphate Disease and Other Arthritides. *J Rheumatol*. 2015;42:513–520.
11. Pascart T, Richette P, Flipo RM. Treatment of nongout deposition disease: an update. *Arthritis*. 2014;2014:375202.

No Brasil

As artropatias microcristalinas e principalmente a gota são condições frequentes na prática reumatológica. No nosso meio, não existem dados epidemiológicos sobre essas doenças. Sabe-se, porém, que a hiperuricemia é um achado relativamente prevalente. Segundo alguns autores, verificou-se que a uricemia foi maior no sexo masculino, em obesos e na população urbana em relação à rural. Nesse estudo, observou-se uma relação direta do nível do ácido úrico com a idade apenas no sexo feminino, porém esse dado necessariamente pode não refletir a realidade para o conjunto da nossa população. Em uma série de casos em nosso meio a gota se iniciou entre os 35 e 50 anos, com predomínio no sexo masculino. A primeira crise tende a ser mono e oligoarticular em 85% dos casos. A pesquisa de cristais no líquido sinovial constitui um dos critérios diagnósticos da gota. Nesse sentido, alguns autores conseguiram identificar a presença de cristais de monourato de sódio em 64,25% dos casos na punção de um joelho e em 77,7% na punção dos dois joelhos de pacientes com gota, mas assintomáticos no momento da punção. Em uma outra série, verificou-se que 20,5% dos pacientes apresentavam urolitíase versus 6,3% nos controles e 26% cistos renais simples versus 10,6% nos controles ao exame de ultrassonografia.

Bibliografia

Baaklini CE, et al. Determinação dos níveis séricos de ácido úrico em uma amostra populacional da região de Marília-SP e suas correlações com algumas variáveis demográficas e bioquímicas. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 1998;38:65–70.

Cristel EC. Gota primária: revisão de alguns aspectos epidemiológicos, das manifestações articulares e dos níveis da uricemia em 70 pacientes. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 1985;25:121–127.

Carvalho MCR, et al. Diagnóstico de gota no período intercrítico e achado de cristais. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 1989;29:51–53.

Hasegawa EM, et al. Increased prevalence of simple renal cysts in patients with gout. *Rheumatology International*. 2013;33:413–416.

Fibromialgia, síndrome de fadiga crônica e dor miofascial

Robert M. Bennett

A fibromialgia (FM) e a síndrome de fadiga crônica (SFC) são síndromes multissintomáticas definidas respectivamente pelas características centrais de dor crônica generalizada e cansaço crônico inexplicado. Embora exista uma sobreposição significativa na sintomatologia entre a FM e a SFC, elas são geralmente consideradas doenças separadas. A dor miofascial é uma experiência universal que é normalmente autolimitada; quando se torna persistente pode acentuar e perpetuar a experiência de fadiga crônica e de FM.

Fibromialgia

Epidemiologia

A dor musculoesquelética crônica é frequentemente encontrada na população em geral, com uma prevalência estimada de cerca de 20%. Ela subdivide-se em dor regional crônica, com uma prevalência de cerca de 25% e dor crônica generalizada, com uma prevalência de aproximadamente 10%.

A FM é considerada um subgrupo de dor crônica generalizada e tem uma prevalência de cerca de 2% nas mulheres e de 0,5% nos homens. Existe um aumento progressivo de FM com a idade, com cerca de 12% das mulheres em torno dos 60 anos sendo afetadas pela doença. A dor musculoesquelética crônica está associada com uma redução no estado de saúde global, e os pacientes com FM têm mais *deficit* do que os pacientes com dor crônica generalizada ou regional. A prevalência de FM no contexto médico é muito maior, no qual cerca de 20% a 30% das visitas reumatológicas nos Estados Unidos são realizadas por FM.

Biopatologia

Existe evidência convincente de que a dor da FM resulta de um processamento sensorial anormal no sistema nervoso central (Fig. 274-1).[1] Isso é normalmente referido como uma *dessensibilização central* e deriva de uma amplificação dos estímulos sensoriais periféricos e de um *deficit* do controle inibitório descendente do mesencéfalo.[2] A magnificação do *input* sensorial periférico é portanto visualizada como uma atividade aumentada nas áreas somatossensoriais do cérebro na ressonância magnética (RM) em indivíduos com FM *versus* controles saudáveis. A sensibilização central é o resultado de hiperexcitabilidade neuronal persistente que continua muito depois de o *input* sensibilizante inicial ter desaparecido. A fisiopatologia desse fenômeno é baseada, em parte, no somatório dos impulsos neurais temporais. Isso ocorre quando as fibras da dor (C desmielinizadas) são repetidamente estimuladas numa taxa superior a um impulso a cada 3 segundos. Ao nível bioquímico, esse estímulo resulta na despolarização dos receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), o que causa alterações transcricionais que afetam o processamento da dor. Assim, é possível que o *input* da dor persistente possa originar uma sensibilização central em alguns indivíduos, provavelmente com base, em parte, numa predisposição genética.[3]

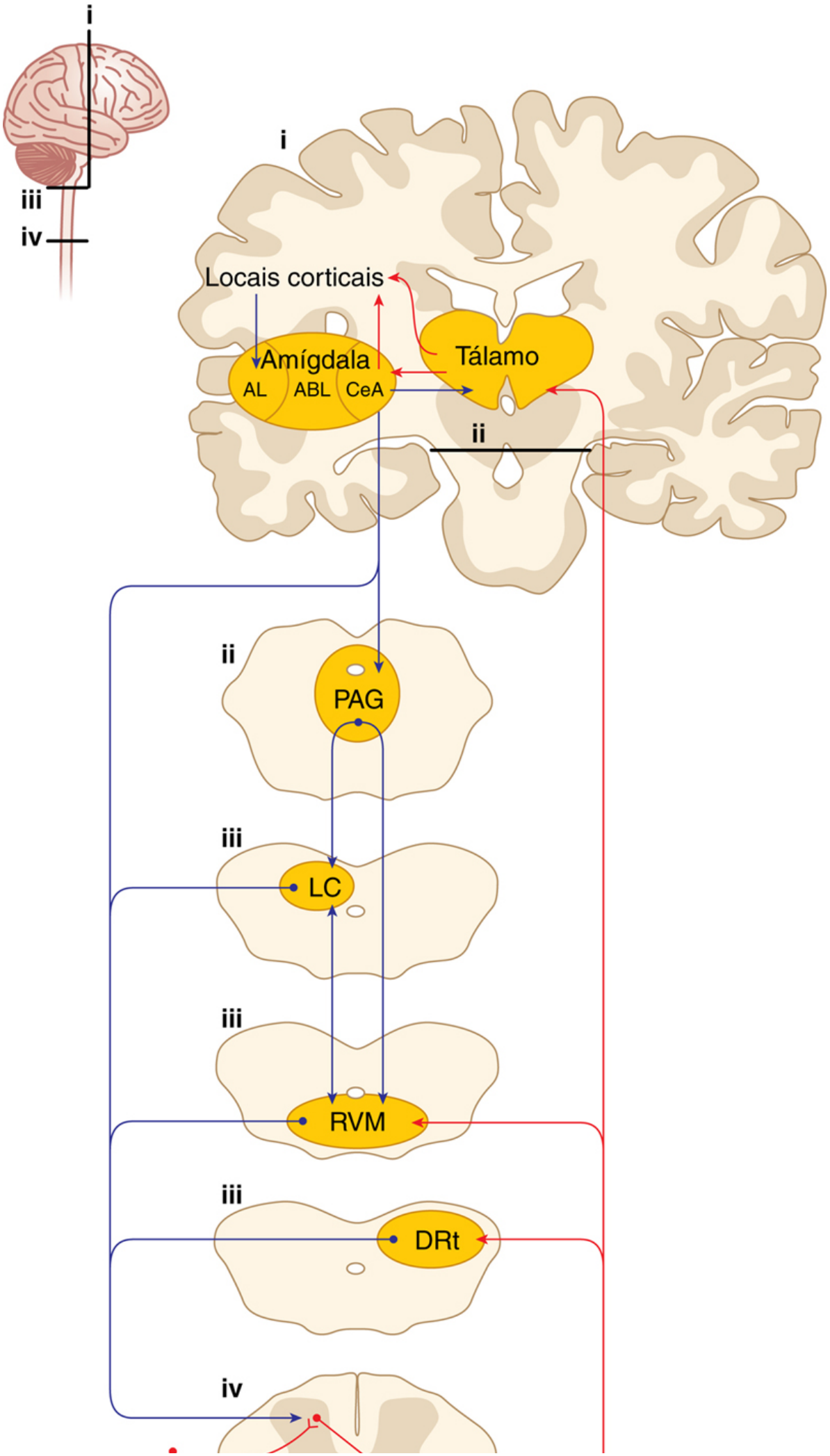
i
iii
iv
i
Locais corticais
Amígdala
AL
ABL
CeA
Tálamo
ii
ii
PAG
iii
LC
iii
RVM
iii
DRt
iv

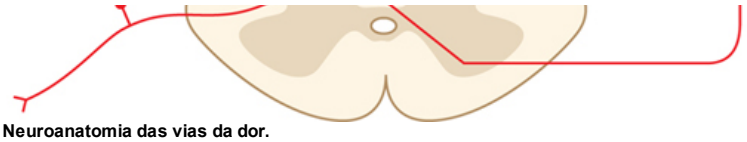

FIGURA 274-1 Neuroanatomia das vias da dor.
Os *inputs* nociceptivos entram no corno dorsal espinal através das fibras aferentes primárias que fazem sinapse para os neurônios transmissores. As fibras de projeção ascendem através do trato espinotalâmico contralateral. As projeções ascendentes atingem o tálamo, e as projeções contralaterais também atingem os núcleos mesencefálicos, incluindo o DRt, o RVM e o PAG do mesencéfalo. As projeções descendentes do DRt são um componente crítico da via DNIC. As projeções rostrais do tálamo atingem as zonas que incluem locais corticais e a amígdala. A parte capsular lateral do CeA ("amígdala nociceptiva") recebe *inputs* nociceptivos do tronco cerebral e medula espinal. Os *inputs* do tálamo e córtex entram através das amígdalas lateral (AL) e basolateral (ABL). O CeA envia *outputs* para locais corticais e o tálamo, nos quais as percepções cognitivas e conscientes da dor são integradas. A modulação descendente da dor é mediada através de projeções para o PAG, que também recebe *inputs* de outros locais, incluindo o hipotálamo, e se comunica com o RVM, bem como com outros núcleos medulares que enviam projeções descendentes para o corno dorsal espinal através do DLF. O *locus ceruleus* (LC) noradrenérgico recebe *inputs* do PAG, comunica-se com o RVM e envia projeções inibitórias noradrenérgicas descendentes para a medula espinal. As projeções espinopetais antinociceptivas e pronociceptivas do RVM modulam positiva e negativamente os *inputs* nociceptivos e fazem parte de um sistema endógeno de regulação da dor. Os tratos ascendentes (em vermelho) e descendentes (em azul) são ilustrados esquematicamente. Zonas legendadas "I a IV" no pequeno diagrama correspondem a detalhes legendados do diagrama maior. (De Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest* 2010;120[11]:3779-3787.)

Acredita-se que o desenvolvimento frequente de FM em condições de dor focal, como na artrite reumatoide, lesões pós-traumáticas e endometriose, possa ser o resultado de um *input* nociceptivo crônico que estimula as alterações neuroplásicas centrais.

O sistema de dor descendente, originando-se no núcleo cinza periaquedutal no mesencéfalo e terminando no corno dorsal, é importante na modulação da transmissão dos impulsos nervosos para o cérebro. Esse sistema inibitório é defeituoso em pacientes com FM. A ativação dos núcleos no mesencéfalo envolvidos nesse sistema ocorre em resposta aos opioides, endorfinas, emoções e resposta ao placebo. Essa modulação pode estimular ou inibir o processamento sensorial, e, em parte, inclui a influência da psique na experiência da dor.

Compreender a base biológica para a sensibilização central forneceu uma explicação para a associação comum da FM com outras condições como a síndrome do intestino irritável, bexiga neurogênica, hipersensibilidade química múltipla e cefaleias crônicas diárias.

Manifestações clínicas

Os pacientes com FM têm sempre o sintoma central de dor generalizada, mas também reportam uma amplitude de outros sintomas (Tabela 274-1).[4]

Tabela 274-1

Sintomas autorrelatados na fibromialgia

SINTOMA ATUAL	FREQUÊNCIA (%)
Dor lombar	63
Cefaleias recorrentes	47
Artrite	46
Espasmo muscular	46
Formigamento	46
Problemas de equilíbrio	45
Síndrome do intestino irritável	44
Dormência	44
Fadiga crônica	40
Distensão	40
Depressão	40
Ansiedade	38
Problemas sinusais	37
Doenças dos dentes	32
Pernas inquietas	32
Zumbido	30
Dor mandibular	29
Problemas vesicais	26
Eritemas	25

De Bennett RM, Jones J, Turk DC, et al. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;8:27.

Dor

O sintoma nuclear da FM é a dor e rigidez generalizadas. De forma característica, a dor é descrita como uma dor surda constante que agrava com hiperatividade muscular. A dor relacionada com a FM é normalmente percebida como tendo origem no músculo; no entanto, vários pacientes também reportam dor articular, mas sem apresentar evidência objetiva de artrite.

Fadiga

A fadiga fácil ao esforço físico, esforço mental e estressores psicológicos é típica da FM. Os pacientes com SFC têm muitas semelhanças com os pacientes com FM; cerca de 75% dos pacientes com os critérios diagnósticos para SFC também têm critérios de diagnóstico para FM.

Alteração do Sono

Os pacientes com FM caracteristicamente têm sono não restaurador. Mesmo se dormirem continuamente por 8 a 10 horas, eles acordam sentindo-se cansados. Podem exibir um padrão eletroencefalográfico alfa-delta que poderia explicar o fato de nunca atingirem os estados restauradores do sono não REM (movimento rápido dos olhos). Uma noite de sono ruim é frequentemente seguida por agravamento dos sintomas de FM no dia seguinte. A síndrome das pernas inquietas e o distúrbio de movimento periódico dos membros associados ocorrem em até 60% dos pacientes com FM. Uma avaliação cuidadosa das patologias do sono, como a apneia do sono, é necessária em todos os pacientes com FM.

Disfunção Cognitiva

A disfunção cognitiva é uma queixa proeminente de muitos pacientes com FM. Eles frequentemente descrevem dificuldades com a memória de trabalho, memória semântica, concentração, análise lógica e motivação. Foi estimado que o *deficit* de memória de trabalho na FM é comparável a 20 anos de envelhecimento. Estudos recentes documentaram que esses *deficits* neurocognitivos se correlacionam com a morfologia cerebral local no lobo frontal e circunvolução cingulada anterior.

Disfunção Psicológica

Ter uma doença crônica dolorosa para a qual não existe atualmente uma cura, em geral, causa crise existencial. Aproximadamente 30% dos pacientes com FM têm uma depressão significativa em alguma fase da doença, e cerca de 60% têm prevalência de doença depressiva ao longo da vida. Embora as doenças psiquiátricas sejam comuns nos pacientes com FM, elas não parecem estar intrinsecamente relacionadas com a fisiopatologia da FM; o tratamento efetivo da depressão com um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (SSRI, do inglês, *selective serotonin re-uptake inhibitor*) não elimina a dor da FM. Os pacientes com FM têm risco aumentado de suicídio e ideação suicida.[5] A fibromialgia e depressão têm uma agregação familiar, sugestiva de uma suscetibilidade genética subjacente.

Problemas Associados

Os pacientes com fibromialgia frequentemente têm um espectro de outras doenças de dor que compartilham características semelhantes, tais como não ter etiologia definida, ter uma associação com patologias do humor e não ter cura definitiva. Essas doenças associadas são muitas vezes referidas como *síndromes de sensibilidade central* e incluem síndrome do intestino irritável, síndrome da bexiga hiperativa, doença da dor temporomandibular, dor pélvica crônica, cefaleia crônica diária e síndrome de hipersensibilidade química.

Histórico

Iniciação e Manutenção da Fibromialgia

A FM raramente surge "do nada". Muitos pacientes relacionam o aparecimento após uma lesão aguda, carga laboral repetitiva, estresse persistente, infecções e exposição a toxinas. Não é incomum que um estado de dor regional evolua para FM. A FM é frequentemente encontrada associada a outras doenças dolorosas como artrite reumatoide, enxaqueca, dor lombar, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, doença inflamatória intestinal, endometriose e osteoartrose. Existe evidência crescente de que a FM é uma ocorrência comum em vítimas de estresse pós-traumático; por exemplo, tanto a FM como a SFC foram diagnósticos comuns após a *Operation Desert Storm* em 1991. O abuso de menores e trauma sexual são com frequência mencionados durante um histórico cuidadoso e empático.

Diagnóstico

O atual "padrão-ouro" para o diagnóstico da FM é baseado nos critérios de classificação do American College of Rheumatology.[6] Esses critérios requerem sintomas persistentes com pelo menos 3 meses de duração e dor generalizada acompanhada de dor à palpação de 11 ou mais de 18 pontos.

As localizações dos nove pares de pontos dolorosos são as seguintes:

Occipital: bilateral, nas inserções musculares suboccipitais
Cervical baixa: bilateral, nos aspectos anteriores dos espaços intertransversos em C5-C7
Trapézio: bilateral, na zona média da borda superior
Supraespinhoso: bilateral, nas origens, acima da escápula perto da borda medial
Segunda costela: bilateral, na segunda junção costocondral lateral às junções nas superfícies superiores
Epicôndilo lateral: bilateral, 2 cm distal aos epicôndilos
Glútea: bilateral, nos quadrantes superoexternos das nádegas na prega anterior do músculo
Trocânter maior: bilateral, posterior à proeminência trocantérica
Joelho: bilateral, na gordura medial proximal à linha articular

Os critérios mais recentes permitem atingir o diagnóstico baseado na combinação de sintomas comuns e localizações de dor, uma vez que a avaliação dos pontos dolorosos da fibromialgia é raramente realizada na prática clínica. A Figura 274-2 é um exemplo desses critérios, que têm uma precisão diagnóstica de 80%.

Inventário de localização da dor (ILD):

Orientações: Dos 28 locais a seguir, selecione aqueles onde você experimentou dor persistente durante os últimos 7 dias. A pontuação será entre 0 e 28.

Pescoço	Parte esquerda do dorso	Pulso direito	Coxa esquerda
Mandíbula direita	Parte direita do dorso	Pulso esquerdo	Joelho direito
Mandíbula esquerda	Parte esquerda da região lombar	Mão direita	Joelho esquerdo
Dorso médio	Ombro direito	Mão esquerda	Tornozelo direito
Face anterior do tórax	Ombro esquerdo	Quadril direito	Tornozelo esquerdo
Região lombar média	Braço direito	Quadril esquerdo	Pé direito
Parte direita do dorso	Braço esquerdo	Coxa direita	Pé esquerdo

Questionário de impacto de sintomas de 10 itens (QIS)

Orientações: Para cada uma das 10 questões, marcar a única caixa que melhor indica a intensidade dos seguintes sintomas comuns nos últimos 7 dias. Dividir o total da pontuação de sintomas (0 a 100) por 2 (i.e., o intervalo será de 0 a 50).

		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1. *Dor*	Sem dor	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Dor insuportável
2. *Energia*	Muita energia	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Sem energia
3. *Rigidez*	Nenhuma rigidez	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Rigidez severa
4. *Sono*	Acordado descansado	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Acordado muito cansado
5. *Depressão*	Sem depressão	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Muito deprimido
6. *Problemas de memória*	Boa memória	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Memória muito fraca
7. *Ansiedade*	Não ansioso	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Muito ansioso
8. *Dor à palpação*	Sem dor	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Muito doloroso
9. *Problemas de equilíbrio*	Sem desequilíbrio	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Desequilíbrio grave
10. *Sensibilidade a sons altos luzes fortes, odores e frio*	Sem sensibilidade	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Sensibilidade extrema

Critérios:

Um paciente preenchendo as seguintes diretrizes tem uma elevada probabilidade de ter FM:*

1. **Os sintomas e localizações da dor têm sido persistentes pelo menos nos últimos 3 meses**
2. **A pontuação de localização da dor é ≥17**
3. **A pontuação de sintomas do QIS é ≥21**

* • *Os pacientes com fibromialgia têm um continuum de sintomas; o diagnóstico baseado em um limite numérico estrito é sujeito a erro.*
• *A presença de outra patologia de dor ou sintomas relacionados não exclui o diagnóstico de fibromialgia.*
• *Uma avaliação clínica cuidadosa é sempre necessária para identificar quaisquer condições que poderiam ser totalmente responsáveis pelos sintomas do paciente e/ou contribuir para a gravidade dos sintomas.*

FIGURA 274-2 **Critérios diagnósticos alternativos para a fibromialgia.**[4] (De Bennett RM, Friend R, Marcus D, et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:1364-1373.)

A FM não é um diagnóstico de exclusão; assim, os testes laboratoriais e estudos de imagem não têm papel no estabelecimento do diagnóstico, embora eles sejam muitas vezes indicados na avaliação de causas de dor periférica concomitantes e sintomas associados.

Tratamento

O manejo bem-sucedido da FM necessita de uma análise precisa com base no modelo biopsicossocial da doença. A maior parte das questões de acompanhamento que necessitam de atenção está listada na Figura 274-3.[7]

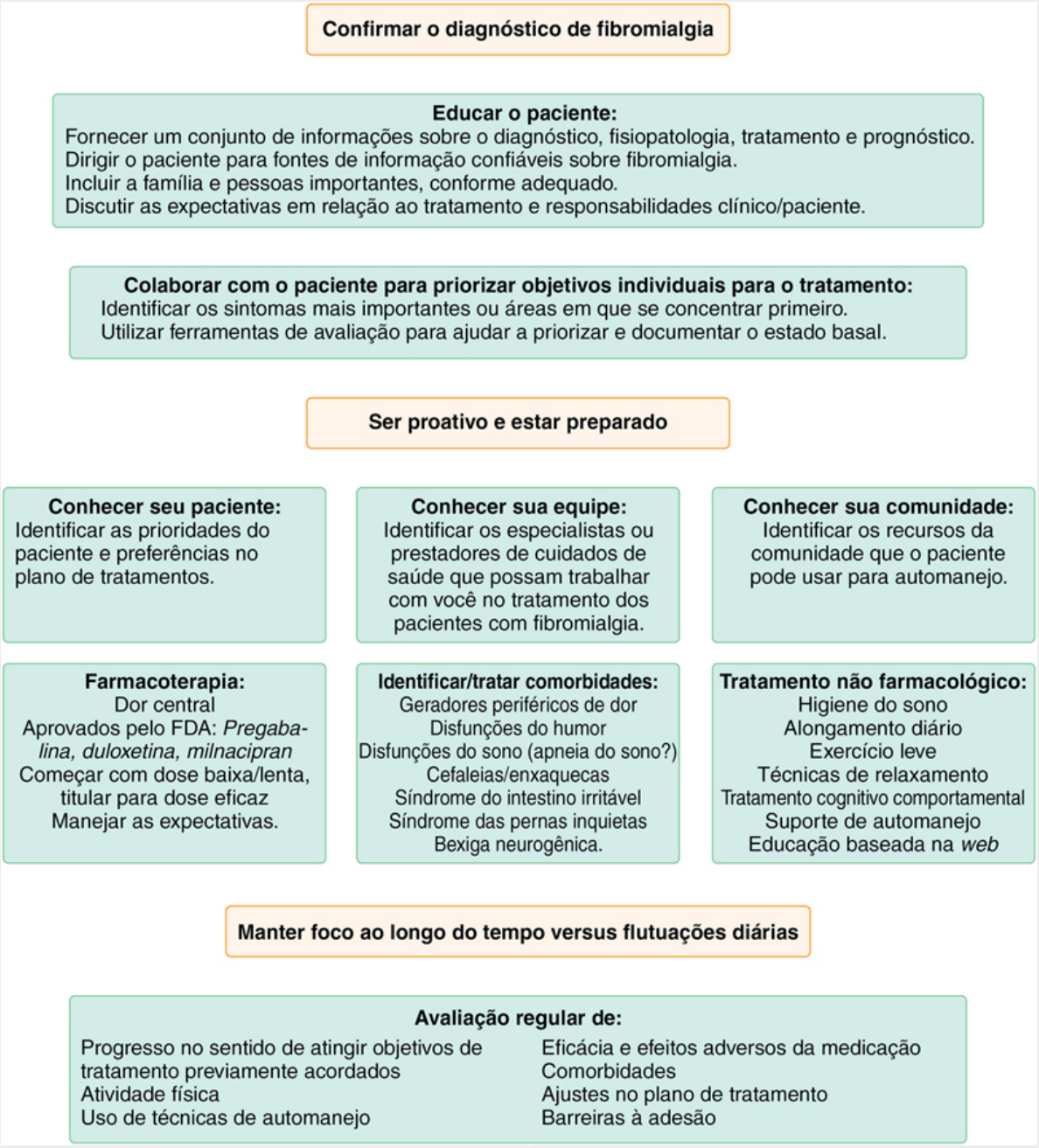

FIGURA 274-3 **Algoritmo de manejo para o tratamento da fibromialgia.** (Adaptada de Arnold LM, Clauw DJ, Dunegan LJ, Turk DC. A framework for fibromyalgia management for primary care providers. *Mayo Clin Proc.* 2012;87[5]:488-496.)

Educação

Existe evidência de que uma melhor educação está associada a um melhor prognóstico em muitas doenças crônicas, tais como a FM. A educação tem um efeito positivo através de estratégicas cognitivas de comportamento, como a criação de objetivos e reavaliação de prioridades. Pacientes informados mais provavelmente adotam um papel ativo no automanejo.

Dor

Ao considerar o manejo da dor na FM, é natural focalizar nos principais locais de processamento da dor, sendo eles as vias de geração periférica de dor e dor central. Não existe patologia tecidual específica, pelo menos nos tecidos periféricos, que seja característica da FM. No entanto, uma vez que o sistema nervoso central esteja sensibilizado, não só os geradores de dor periféricos são percebidos como sendo mais dolorosos, mas eles também prolongam e amplificam as alterações centrais neuroplásicas. Assim, um componente primário fundamental no tratamento da dor da FM é identificar e tratar de forma efetiva todos os geradores de dor periféricos, que normalmente incluem artrite periférica, artrite axial, estenose espinal, pontos de gatilho miofasciais, dor neuropática, cefaleias vasculares, dor visceral (p. ex., síndrome do intestino irritável, bexiga neurogênica), dor pós-cirúrgica e síndromes de dor pélvica (p. ex., endometriose).

A conduta da sensibilização central é normalmente iniciada com antidepressivos heterocíclicos (AHC), como a amitriptilina, trazodona, ciclobenzaprina ou nortriptilina (Cap. 397). Existe evidência de que as medicações antidepressivas com inibição da recaptação de serotonina e norepinefrina (p. ex., venlafaxina, duloxetina e milnacipran) são mais efetivas no tratamento da dor da FM. Tanto a duloxetina como milnacipran têm a aprovação do U.S. Food and Drug Administration (FDA) para uso na FM. De forma importante, o mecanismo de ação desses fármacos é independente de qualquer efeito antidepressivo e resulta da estimulação do sistema da dor descendente que se origina no tronco cerebral e usa a serotonina e a norepinefrina como neurotransmissores nas sinapses do corno dorsal. Os fármacos anticonvulsivantes, como a gabapentina, pregabalina e o topiramato, estão sendo cada vez mais utilizados na FM e em outros estados de dor crônica; eles inibem a liberação pré-sináptica do glutamato e, assim, modulam a ativação dos receptores NMDA. A pregabalina foi benéfica em ensaios randomizados[A1] e tem a aprovação do FDA para uso na FM. Os hipnótico-sedativos, como o zolpidem e a zopiclona, frequentemente ajudam no sono não restaurador, mas não na dor. Por outro lado, o oxibato de sódio, um fármaco aprovado pelo FDA para a narcolepsia, mostrou melhorar não apenas o sono, mas também a dor, rigidez e fadiga; porém, não foi aprovado para uso na fibromialgia.

Os opioides são frequentemente utilizados no tratamento da FM, mas faltam ensaios de longo prazo. Os opioides não devem ser a primeira escolha para a analgesia; no entanto, sua utilização não deve ser protelada se analgésicos menos potentes falharem. O tramadol (tanto o Ultram como o Ultracet) foi bem- -sucedido na redução da dor da FM em dois ensaios controlados. O tramadol é um agonista fraco dos opioides que também inibe a recaptação de serotonina e norepinefrina ao nível do corno dorsal. É metabolizado pelo CYP2D6, tal como várias medicações antidepressivas. Os pacientes com FM que tomam tramadol ou vários antidepressivos que são eliminados pelo CYP2D6 estão em risco de desenvolver síndrome de serotonina (Cap. 434). A revisão cuidadosa de fármacos concomitantes

é um pré-requisito importante na prescrição de qualquer nova medicação, especialmente em pacientes difíceis de tratar que, com frequência, tomam múltiplas medicações.

Fadiga

A procura por uma causa tratável de fadiga está sempre indicada (E-Tabela 274-1). Causas frequentemente tratáveis de fadiga crônica em pacientes com FM são doses inadequadas de medicação, depressão, descondicionamento aeróbico, disfunção primária do sono (p. ex., apneia do sono), sono não restaurador, uma doença inflamatória coexistente e hipotensão neuralmente mediada. Tal como na SFC, a causa subjacente de fadiga *primária* na FM é desconhecida. Oxibato de sódio, metilfenidato e modafinil resultaram em melhoria da fadiga em alguns pacientes com FM.

Sono

AHCs em baixas doses, particularmente a trazodona e a ciclobenzaprina, são o centro da farmacoterapia do sono em pacientes com FM. Alguns pacientes não conseguem tolerar AHCs devido a níveis inaceitáveis de sonolência diurna ou ganho de peso. Nesses pacientes, medicações de ação curta tipo benzodiazepinas, como o zolpidem, zapelon e eszopiclona, podem ser benéficas. O oxibato de sódio parece ser uma medicação útil na melhoria do sono restaurador na FM. Cerca de 25% dos homens e 15% das mulheres com FM têm apneia do sono (Cap. 405), o que normalmente requer tratamento com pressão aérea positiva contínua ou cirurgia. De longe, a patologia do sono mais comum nos pacientes com FM é a síndrome das pernas inquietas ou distúrbio do movimento periódico dos membros. O tratamento faz-se com agonistas da dopamina como a L-dopa/carbidopa, pramipexol ou ropinirol.

E-Tabela 274-1

Diagnóstico diferencial da fadiga crônica

INFECÇÕES CRÔNICAS	**INFLAMAÇÃO CRÔNICA**
Hepatite C	Artrite reumatoide
Doença de Lyme	Lúpus eritematoso sistêmico
Infecções parasitárias e fúngicas	Síndrome de Sjögren
Infecções pulmonares crônicas	Polimiosite/dermatomiosite
Vírus da imunodeficiência humana	Vasculite
Doenças tropicais	Sarcoidose
DISTÚRBIOS DO SONO	**CARDIOPULMONARES**
Apneia obstrutiva do sono	Insuficiência cardíaca congestiva
Síndrome da perna inquieta	Hipotensão mediada por via neural
Distúrbio no ritmo circadiano	Síndrome de taquicardia postural ortostática
Síndrome de resistência nas vias aéreassuperiores	Hipertensão pulmonar
Narcolepsia/parassonias	Doença pulmonar obstrutiva crônica
Distúrbios do sono alfa-delta	Prolapso da valva mitral
DISTÚRBIOS METABÓLICOS E ENDÓCRINOS	**GASTROINTESTINAIS**
Doença de Addison	Doença celíaca
Síndrome de Cushing	Doença inflamatória intestinal
Diabetes mal controlado	Hepatite autoimune
Distúrbios tireoidianos	Cirrose hepática
Hemocromatose	**DOENÇAS MALIGNAS**
Hipopituitarismo	Linfoma e doenças malignas ocultas
Diabetes insípido	Síndrome pós-quimioterapia
DOENÇAS CLÍNICAS GERAIS	**DOENÇAS NEUROLÓGICAS**
Anemia (de qualquer causa)	Esclerose múltipla
Insuficiência renal/hepática crônica	Miastenia grave
Desnutrição	Distrofias musculares
Efeitos colaterais de medicações	Doença de Parkinson
Distúrbios de dor crônica	Demência precoce
PSICOLÓGICOS	**FATORES DE ESTILO DE VIDA**
Distúrbios do humor (depressão/ansiedade/bipolar)	Excesso crônico de trabalho
Esquizofrenia	Estresse persistente não resolvido
Transtorno de estresse pós-traumático	Exercício inadequado
Anorexia nervosa/bulimia	Obesidade mórbida (índice de massa corporal > 40)
Abuso e/ou negligência infantil	Alcoolismo/abuso de drogas

Disfunção Psicológica

Os estressores relacionados com questões psicossociais/econômicas e de saúde frequentemente desenvolvem-se em pacientes com FM. Intervenção psicológica relacionada com melhoria da localização do controle interno e solução mais efetiva de problemas é importante nesses pacientes. O tratamento cognitivo comportamental é particularmente adequado para essas alterações, embora não afete a dor.[A2] Apesar de as medicações antidepressivas serem frequentemente usadas no tratamento da dor e do sono alterado em pacientes com FM, as doses são muitas vezes subótimas para tratar a doença depressiva.

Descondicionamento

A FM é invariavelmente agravada por exercício excessivo. No entanto, um programa cuidadosamente graduado de condicionamento e alongamento aeróbico é um componente fundamental do programa de tratamento efetivo da FM. O alongamento, a caminhada progressiva e o treino de força simples diário mostraram ser um componente importante no tratamento da FM. No geral, o exercício necessita ser incrementado de forma gradual no programa *após* algum controle da dor, sono e depressão ter sido atingido.

Disfunção Endócrina

Não existe boa evidência de que a FM se deve primariamente a uma disfunção endócrina. No entanto, problemas comuns tais como o hipotireoidismo e sintomas de menopausa com frequência agravam a dor e a fadiga, e o tratamento de reposição apropriado é regularmente merecedor de uma tentativa. Um subgrupo de

pacientes com fibromialgia tem *deficit* hormonal de crescimento do adulto e mostram resposta duradoura ao tratamento hormonal de crescimento.

Prognóstico

Os sintomas de FM normalmente persistem por muitos anos. Um estudo longitudinal de 5 anos de 1.550 pacientes com FM sob tratamento-padrão por reumatologias dos EUA reportou melhora substancial em 10%, melhora moderada em 15% e agravamento dos sintomas em 39%. A maioria dos pacientes continuou com níveis elevados de sintomas e disfunção autorrelatados, com cerca de 25% apresentando uma tendência no sentido da melhora.[8] No geral, a expectativa de melhora com as medicações recomendadas está na ordem dos 30% em cerca de 30% dos pacientes. Dificuldade em aceitar o diagnóstico, hipervigilância, elevados níveis de disfunção psicológica e suporte social reduzido são fatores de mau prognóstico. As consequências da dor, fadiga e disfunção cognitiva influenciam negativamente o desempenho sustentado das tarefas físicas e mentais. As atividades diárias são realizadas mais paulatinamente pelos pacientes com FM, que necessitam de mais tempo para começar de manhã e muitas vezes requerem vários períodos de descanso durante o dia.

Síndrome de fadiga crônica

A SFC, também referida como encefalomielite miálgica (EM), é uma patologia pouco compreendida, caracterizada por início subagudo de fadiga debilitante e outros sintomas definidores (Tabela 274-2).[9] Não existem testes diagnósticos conclusivos ou tratamentos efetivos gerais.

Tabela 274-2

Sintomas autorrelatados na síndrome de fadiga crônica

SINTOMA	FREQUÊNCIA (%)
Sono não restaurador	97
Memória/concentração	94
Dor em duas ou mais articulações	90
Dor muscular	89
Desconforto muscular	87
Dificuldade em pensar	85
Problemas do sono	85
Fadiga após exercício (>24 h)	81
Dor articular migratória	76
Fraqueza muscular inexplicada	75
Intolerância ao exercício	72
Ansiedade	71
Mal-estar após esforço (>24 h)	69
Sudorese/mãos e pés frios	66
Sensibilidade à luz/ruído	66
Cefaleias	65
Intolerância ao ortostatismo	61
Dificuldade em compreender coisas	58
Odinofagia	57
Dor glandular cervical/axilar	57
Depressão	56
Confusão ou desorientação	55
Febre ou arrepios leves	53
Enxaqueca	28

De Nacul LC, Lacerda EM, Pheby D, et al. Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care. *BMC Med*. 2011;9:91.

Epidemiologia

A fadiga é um sintoma comum; de fato, cerca de 50% dos indivíduos referem "sentir-se cansados" em sondagens populacionais. A fadiga é um dos problemas mais comuns reportados aos médicos dos cuidados de saúde primários. Em uma série de 1.000 pacientes consecutivos observados nos cuidados primários, 8,5% reportaram fadiga debilitante durando 6 meses ou mais sem causa aparente; apenas 15% satisfizeram a definição clínica para SFC mostrada na Tabela 274-3. Em muitos casos, a fadiga é autolimitada, ou as causas são evidentes (p. ex., descanso insuficiente, doença médica, depressão, insônia). Por outro lado, a SFC bem documentada é relativamente rara, com uma frequência de 0,006% a 3,0% em vários estudos populacionais. A SFC é diagnosticada predominantemente em mulheres entre os 30 e 55 anos. Estas são normalmente bastante funcionais antes da instalação da doença.

Tabela 274-3

Critérios do *cfs international study group criteria* de 1994

Um diagnóstico de SFC requer as seguintes características:

1. Fadiga crônica persistente (pelo menos 6 meses) ou intermitente, fadiga crônica inexplicada, que recidiva, ou com um início definido, e que não é resultado de esforços recentes. A fadiga não melhora com o repouso e resulta na redução significativa do nível de atividade prévia do paciente.
2. Exclusão de outras doenças que possam causar fadiga *mais* quatro dos seguintes oito critérios menores que tenham estado presentes durante 6 meses ou mais, após o início da fadiga:
   A. Alteração recente da memória ou concentração
   B. Dor ou edema
   C. Gânglios axilares ou cervicais dolorosos
   D. Dores musculares
   E. Dor articular sem edema
   F. Cefaleia com um novo padrão ou de intensidade aumentada
   G. Sono que não melhora após o repouso
   H. Desconforto pós-esforço durante mais de 24 horas

De Morris G, Maes M. Case definitions and diagnostic criteria for myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome: from clinical-consensus to evidence-based case definitions. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013;34(3):185-199.

Biopatologia

A causa da SFC permanece pouco definida. Existem muitos relatos ligando a SFC a infecções crônicas; a maior parte não foi investigada. Embora muitos pacientes com SFC se queixem de sono não restaurador, estudos polissonográficos foram inconclusivos (Cap. 405). A semelhança entre SFC e a doença de Addison precoce desencadou numerosos estudos neuroendócrinos. Eles falharam em mostrar um *deficit* endócrino tratável. Cerca de 30% dos pacientes com SFC têm resultados anormais nos testes na mesa inclinada com evidência de disfunção autonômica em termos de hipotensão mediada neuralmente ou síndrome de taquicardia ortostática postural. Isso pode ter relevância em uma subpopulação de pacientes, mas o tratamento com fludrocortisona não mostrou benefício em um grande estudo controlado por placebo. Muitos estudos sugeriram um nível baixo de estimulação imune na SFC, sendo as anomalias mais comuns uma redução da função das células *natural killer* e aumento do número de células T citotóxicas. No entanto, esses achados não são úteis para diagnóstico, e a melhoria clínica não foi associada com nenhuma alteração significativa nos marcadores imunes. Testes psicológicos extensos em pacientes com SFC falharam em revelar um denominador psiquiátrico comum. Estudos por RM[10] reportaram reduções significativas no volume de substância cinzenta, que são consistentes com a queixa de falta de memória; eles também sugerem anomalias sutis no processamento visual e discrepâncias entre ações intencionadas e movimentos consequentes (E-Fig. 274-1).[11]

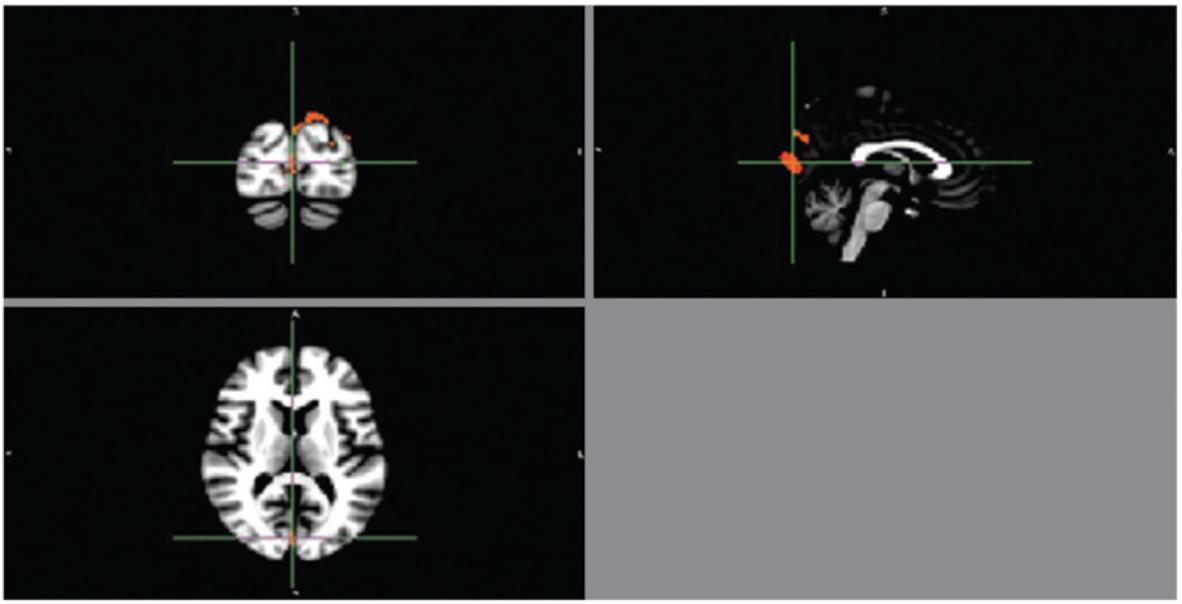

E-FIGURA 274-1 Alterações volumétricas regionais nas substâncias cinzenta e branca na síndrome de fadiga crônica.
Imagens estruturais de ressonância magnética cerebral 3T de alta resolução apresentando o volume na substância cinzenta nos pacientes com síndrome de fadiga crônica comparados com os controles saudáveis. Foi observado um volume significativamente reduzido de substância cinzenta (P <0,05) nos lobos occipitais; córtex occipital lateral esquerdo, divisão superior; córtex visual primário esquerdo; giro angular direito; e giro para-hipocampal esquerdo. Esta figura mostra mapas com valor de P apresentando agrupamentos de redução do volume da substância cinzenta (áreas vermelhas). (De Puri BK, Jakeman PM, Agour M, et al. Regional grey and white matter volumetric changes in myalgic encephalomyelitis [chronic fatigue syndrome]: a voxel-based morphometry 3 T MRI study. *Br J Radiol*.2012;85[1015]: e270-e273.)

Manifestações clínicas

A principal queixa é o início abrupto de fadiga debilitante que causa disfunção significativa nas atividades diárias, capacidade para o trabalho e relações sociais. Normalmente, esses pacientes reportam estado de saúde excelente mesmo antes do início da fadiga, que é muitas vezes precedido por um pródromo tipo gripe. Os sintomas sugestivos de etiologia infecciosa incluem febre baixa, suores noturnos, gânglios cervicais dolorosos, odinofagia e cefaleias. Assim como na FM, muitos pacientes com SFC queixam-se de dor musculoesquelética generalizada, disfunção cognitiva, síndrome do intestino irritável, doenças de dor temporomandibular, sono não restaurador e múltiplas sensibilidades químicas (Tabela 274-2).

Diagnóstico

Existem várias definições para SFC; isto levou a diferentes descrições clínicas, dependendo dos critérios usados. Os critérios mais amplamente utilizados são os *CFS International Study Group Criteria* de 1994.[12] Enquanto a definição de FM não contém critérios de exclusão, a definição de SFC exclui pacientes com patologia médica causadora de fadiga como depressão melancólica, doenças psicóticas, abuso de substâncias e obesidade grave (índice de massa corporal >40). É importante avaliar o paciente sistematicamente para causas tratáveis de fadiga, dado que a SFC não é um diagnóstico de exclusão (E-Tabela 274-1).

Tratamento

Atualmente, não existe intervenção farmacológica aprovada para pacientes com SFC. Os antidepressivos (AHCs e SSRIs) têm benefício mínimo, embora dois estudos tenham reportado um benefício modesto com o uso de inibidores da monoamina oxidase em pacientes com sintomas vegetativos significativos. Os pacientes com SFC presumida devem ter uma avaliação médica geral para excluir causas tratáveis de fadiga (p. ex., apneia do sono, hipotireoidismo, infecção crônica, anemia, hipotensão ortostática). Os pacientes com doenças crônicas mal definidas necessitam de confirmação de que têm uma doença real e de que o médico irá prestar-lhes cuidado empático contínuo. A educação é um componente crítico no manejo da SFC; aceitar fato de ter uma doença crônica, evitar a interpretação catastrófica e adotar atividades regulares é um passo importante para conviver com a SFC;[13] esses problemas são frequentemente abordados no tratamento cognitivo-comportamental.[14] O foco do tratamento é colocar o paciente em um programa rápido e progressivo de exercício aeróbico.

Prognóstico

O prognóstico para uma recuperação completa varia entre 0% e 37%; taxas de melhoria substanciais variam entre 6% e 62%. Pacientes mais jovens e aqueles sem uma sobreposição de distúrbio psiquiátrico significativo ou interpretação catastrófica têm o melhor prognóstico.

Dor miofascial

A dor com origem no músculo é uma experiência humana universal. Na maior parte das situações ela se deve a *macrotrauma* (i.e., distensão ou ruptura muscular) ou *microtrauma* (*i. e.*, lesão no sarcômero resultante de uso ou esforço muscular repetitivo) muscular. Após o repouso apropriado, a dor normalmente desaparece no período de poucos dias a semanas. Em alguns casos, um foco de dor persistente desenvolve-se e tem as características de um ponto de gatilho miofascial. Esse diagnóstico deve ser considerado se o paciente se queixa de dor focal que é agravada por uso muscular ou estressores psicológicos que causam aumento da tensão muscular. Os pontos-gatilho miofasciais frequentemente têm um papel nas síndromes de dor focal mal caracterizadas, como dor lombar, dor mandibular, dor pélvica e cefaleia.[15]

Um ponto-gatilho miofascial é um ponto bem definido de dor focal em um músculo (Fig. 274-4). A palpação normalmente revela uma indução em forma de corda referida como uma "banda de tensão". Em muitas circunstâncias, a palpação firme dessa área causa dor numa distribuição referida que reproduz os sintomas do paciente. De forma importante, a dor referida de um ponto-gatilho não segue a distribuição da raiz nervosa (*i. e.*, não é dermatômica). Os pontos-gatilho frequentemente causam disfunção no que se refere à restrição na amplitude de movimento e fraqueza; o músculo ou músculos envolvidos frequentemente demonstram fadiga fácil (Tabela 274-4).

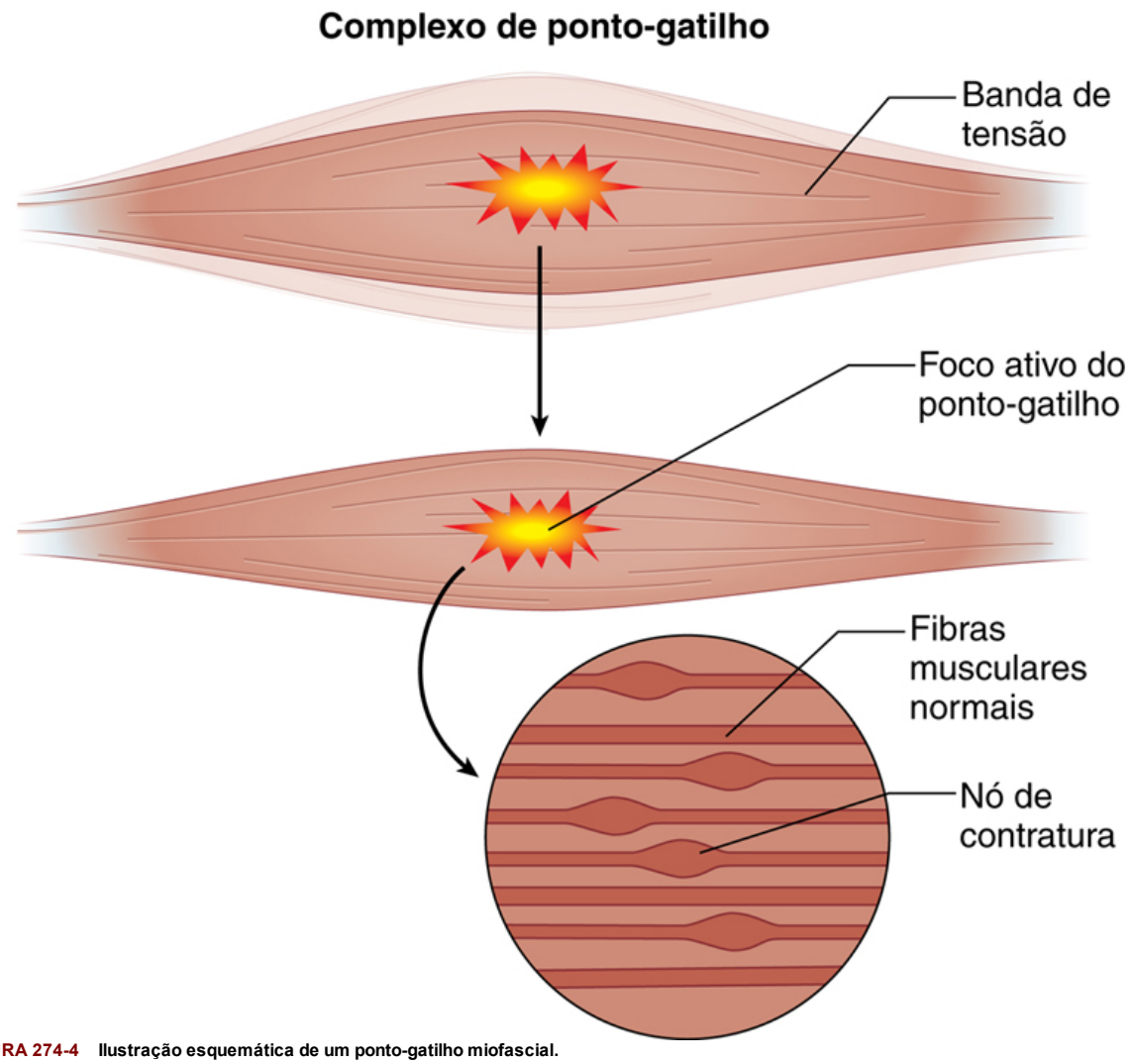

FIGURA 274-4 Ilustração esquemática de um ponto-gatilho miofascial.
Ilustração de um complexo de ponto-gatilho como observado em uma secção longitudinal do músculo. O componente superior representa um músculo com uma banda de tensão. O componente do meio representa uma vista ampliada da banda de tensão contendo um foco de ponto-gatilho. O componente inferior representa uma ampliação ainda maior da banda de tensão e o foco do ponto-gatilho mostrando nós de contração (unidades de sarcômero contraídas). É demonstrado que estes nós de contratura muscular são responsáveis pela nodularidade da banda de tensão. O agulhamento efetivo do ponto-gatilho miofascial requer agulhamento de cada nó de contratura dentro da banda de tensão. (De Bennett R. Myofascial pain syndromes and their evaluation. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21:427-445.)

Tabela 274-4

Características diagnósticas de um ponto- gatilho miofascial

- Ponto focal de dor à palpação do músculo envolvido
- Reprodução de dor pela palpação do ponto-gatilho (pressão de cerca de 3 kg)
- Palpação revela uma indução do músculo adjacente (a "banda de tensão")
- Frequentemente pseudofraqueza do músculo envolvido (sem atrofia)
- Frequentemente dor à pressão contínua (pelo menos 5 segundos de duração) no ponto-gatilho

Registros eletromiográficos de pontos-gatilho mostram atividade de baixa voltagem espontânea semelhante ao pico dos potenciais de ação do final da placa. No músculo normal, a despolarização da placa motora final inicia a liberação de íons cálcio do retículo sarcoplasmático, o que por sua vez resulta na ativação dos elementos contráteis miosina-actina ("acoplamento de contração"). Acredita-se que as áreas de hiperexcitabilidade elétrica nos pontos-gatilho resultem de uma contração focal não fisiológica causada por um influxo de íons cálcio para o interior dos sarcômeros lesados. Se esse processo não for "desligado", o uso excessivo de trifosfato de adenosina pode resultar em uma crise focal de energia no músculo lesado e, assim, perpetuar o problema. Os estudos por RM funcionais confirmaram as características hiperálgicas dos pontos-gatilho miofasciais relativas à atividade aumentada das regiões do cérebro envolvidas no processamento da intensidade do estímulo e efeito negativo. A microdiálise dos focos de pontos-gatilho mostrou, em comparação com o músculo adjacente, um pH mais ácido e o aumento das citocinas inflamatórias, bradicinina, substância P e peptídeo relacionado com o gene da calcitonina.

Fatores muitas vezes citados como predisponentes para a formação de pontos-gatilho incluem descondicionamento, má postura, estresse mecânico repetitivo, desequilíbrio mecânico (p. ex., assimetria no comprimento dos membros), disfunções articulares e sono não restaurador. A dor muscular sentida por pacientes com FM é frequentemente o resultado de dor com origem nos pontos-gatilho miofasciais e amplificada por sensibilização central.[16] Existe a hipótese de que a dor miofascial seja um "gerador periférico de dor" importante que pode, em alguns pacientes com FM, perpetuar e acentuar o processo de sensibilização central. Os pontos dolorosos característicos usados no diagnóstico da FM são, de fato, pontos-gatilho miofasciais.

Tratamento

O manejo dos pontos-gatilho miofasciais baseia-se nos seguintes princípios:

Postural e Ergonômico

Uma questão importante no manejo efetivo das síndromes de dor miofascial é a correção dos fatores de predisposição (ver texto anterior). Esses fatores interferem com a capacidade do músculo em recuperar totalmente e são a razão mais comum de insucesso do tratamento.

Alongamento

A restauração do músculo ao seu comprimento de alongamento total quebra a ligação entre a crise de energia e a contração dos sarcômeros lesados (ver texto anterior). As técnicas de alongamento frequentemente usadas incluem pulverização e alongamento com cloreto de etila, acupressão, relaxamento pós-isométrico e massagem profunda.

Fortalecimento

Os músculos com pontos-gatilho normalmente tornam-se fracos devido aos efeitos inibidores da dor. Um programa de fortalecimento lentamente progressivo é essencial para restaurar a função total e minimizar o risco de recorrência e perpetuação dos pontos-gatilho satélites.

Injeções nos Pontos-gatilho

Agulhar o ponto-gatilho miofascial frequentemente origina um benefício de longa duração. Embora o agulhamento a seco seja efetivo, o uso de anestésico local (lidocaína ou procaína a 1%) ajuda a confirmar a precisão da injeção e fornece alívio imediato. A validação da precisão da injeção é sugerida pela referência do paciente de que a dor é reproduzida na entrada da agulha no ponto-gatilho; nos músculos superficiais uma resposta de contração local pode ser observada, e isto fornece outra evidência da precisão da injeção.

Medicações

O tratamento dos pontos-gatilho miofasciais é principalmente não farmacológico. Os fármacos anti-inflamatórios não esteroides e outros analgésicos com frequência fornecem alívio sintomático moderado. Assim como na FM, os fármacos que modulam a dor a um nível central são uma associação útil em pacientes difíceis de tratar, especialmente se for suspeitada a existência de sensibilização.

Direções futuras

Tanto a FM como a SFC representam um grande desafio para a medicina moderna compreender a constelação de sintomas comuns, muitas vezes geradores de impotência funcional, que têm origem no sistema nervoso central mas não podem ser categorizados como uma doença psicológica clássica. A sensibilização central demonstrada nos pacientes com FM forneceu uma compreensão importante da base psicológica da queixa de dor generalizada, mas não ocorreu nenhuma descoberta na compreensão da fadiga tanto na FM como na SFC. A investigação atual sugere que ambas as condições têm uma predisposição genética que interage com os insultos ambientais como infecções, trauma, focos miofasciais e estressores psicológicos. Nos próximos anos, os estudos epigenéticos deverão começar a desvendar a complexa interação entre os genes e o ambiente. Ambas as doenças são ótimos exemplos da necessidade de integração do modelo biomédico clássico da doença com influências psicológicas (*i. e.*, o modelo biopsicossocial da doença).

Referência de Grau A

A1. Moore A, Wiffen P, Kalso E. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia. *JAMA*. 2014;312:182–183.

A2. Bernardy K, Fuber N, Kollner V, et al. Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2010;37:1991–2005.

Referências Gerais

1. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest*. 2010;120:3779–3787.
2. Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, et al. Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med*. 2007;146:726–734.
3. Feng J, Zhang Z, Wu X, et al. Discovery of potential new gene variants and inflammatory cytokine associations with fibromyalgia syndrome by whole exome sequencing. *PLoS ONE*. 2013;8:e65033.
4. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014;311:1547–1555.
5. Calandre EP, Vilchez JS, Molina-Barea R, et al. Suicide attempts and risk of suicide in patients with fibromyalgia: a survey in Spanish patients. *Rheumatology*. 2011;50:1889–1893.

6. Bennett RM, Friend R, Marcus D, et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:1364–1373.
7. Arnold LM, Clauw DJ, Dunegan LJ, et al. A framework for fibromyalgia management for primary care providers. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:488–496.
8. Walitt B, Fitzcharles MA, Hassett AL, et al. The longitudinal outcome of fibromyalgia: a study of 1555 patients. *J Rheumatol*. 2011;38:2238–2246.
9. Nacul LC, Lacerda EM, Pheby D, et al. Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care. *BMC Med*. 2011;9:91.
10. Zeineh MM, Kang J, Atlas SW, et al. Right arcuate fasciculus abnormality in chronic fatigue syndrome. *Radiology*. 2015;274:517–526.
11. Puri BK, Jakeman PM, Agour M, et al. Regional grey and white matter volumetric changes in myalgic encephalomyelitis (chronic fatigue syndrome): a voxel-based morphometry 3 T MRI study. *Br J Radiol*. 2012;85:e270–e273.
12. Morris G, Maes M. Case definitions and diagnostic criteria for myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome: from clinical-consensus to evidence-based case definitions. *Neuro Endocrinol Lett*. 2013;34:185–199.
13. Goudsmit EM, Nijs J, Jason LA, et al. Pacing as a strategy to improve energy management in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a consensus document. *Disabil Rehabil*. 2012;34:1140–1147.
14. Poppe C, Petrovic M, Vogelaers D, et al. Cognitive behavior therapy in patients with chronic fatigue syndrome: the role of illness acceptance and neuroticism. *J Psychosom Res*. 2013;74:367–372.
15. Giamberardino MA, Affaitati G, Fabrizio A, et al. Myofascial pain syndromes and their evaluation. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25:185–198.
16. Dall'Agnol L, Medeiros LF, Torres IL, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the corticospinal inhibition and the brain-derived neurotrophic factor in chronic myofascial pain syndrome: an explanatory double-blinded, randomized, sham-controlled trial. *J Pain*. 2014;15:845–855.

No Brasil

No Brasil, verificou-se que a fibromialgia acomete entre 2,5 e 4,4% da população, cifras similares à verificada em outros países. É a segunda condição reumática mais observada nos atendimentos especializados, sendo superada apenas pela osteoartrite. A prevalência é maior em mulheres, das quais 40,8% se encontram na faixa etária de 35 a 44 anos. Não foram encontradas diferenças no perfil de manifestações clínicas segundo as características socioeconômicas.

Alguns autores demonstraram que existe uma associação entre fibromialgia e lesões por esforços repetitivos (LER). A prevalência de fibromialgia em pacientes com LER foi de 60%. Esse dado alerta para a necessidade de uma correta avaliação dos sintomas e da coexistência de ambas as condições, pois o tratamento desses dois quadros diverge significativamente.

No Brasil, a questão do litígio trabalhista é de extrema importância na abordagem das condições reumáticas. Não há evidência científica relacionando a fibromialgia com atividades laborais específicas. Adaptações ocupacionais voltadas especificamente para a FM ainda não estão bem definidas, porém é conveniente que se propicie condições adequadas no ambiente de trabalho, de acordo com a função e as necessidades do paciente. No caso de dor ou fadiga incapacitante pode-se considerar o afastamento laboral pelo menor tempo possível, uma vez que os afastamentos prolongados apresentam impacto negativo na evolução do quadro, devendo ser reservados para casos com depressão grave associada. No consenso brasileiro de fibromialgia revisam-se opções terapêuticas e se reforça a importância dos exercícios aeróbicos no tratamento, com ênfase em se estimular a continuidade do programa de exercícios.

Bibliografia

Senna ER, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *Journal of Rheumatology*. 2004;31:594–597.

Assumpção A, et al. Prevalence of fibromyalgia in a low socioeconomic status population. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2009;10:64.

Gallinaro AL, et al. An evaluation of the association between fibromyalgia and repetitive strain injuries in metalworkers of an industry in Guarulhos. Brazil. *Joint Bone Spine*.2001;68:59–64.

Helfenstein M, et al. Fibromyalgia: clinical and occupational aspects. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2012;58:358–365.

Heymann RE, et al. Consenso brasileiro do tratamento de fibromialgia. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2010;50:56–66.

Doenças sistêmicas nas quais a artrite é uma característica

Sterling G. West

As artrites, as artralgias e/ou mialgias podem ser características importantes de várias doenças sistêmicas e constituir os sintomas na apresentação para alguns desses transtornos (Tabela 275-1). A avaliação apropriada desses sintomas musculoesqueléticos, incluindo exames laboratoriais e radiográficos selecionados, fornece indícios para o diagnóstico precoce dessas doenças. Biópsias sinoviais são raramente necessárias, mas podem ser diagnósticas. Descrições breves das manifestações articulares para alguns desses transtornos sistêmicos são dadas a seguir; a discussão mais detalhada de cada entidade é encontrada nos capítulos dedicados especialmente a essas doenças. Devido à raridade de muitas dessas patologias, não existem tratamentos baseados em evidências com medicamentos aprovados pelo U.S. Food and Drug Administration.

Tabela 275-1

Doenças sistêmicas associadas a artrite

DOENÇA	TESTE*
DOENÇAS GASTROINTESTINAIS	
Hepatite autoimune	Enzimas hepáticas, *ASMA*
Cirrose biliar primária	Fosfatase alcalina, *Ac antimitocondriais*
Síndrome de pancreatite-artrite	Lipase, amilase, *TC abdominal*
Doença de Whipple	*Biópsia tecidual, marcação imuno-histoquímica tecidual para* Tropheryma whippelii, *PCR para DNA de* T. whippelii
Enteropatia sensível ao glúten	*Anticorpo antitransglutaminase, biópsia do intestino delgado*
Doença inflamatória intestinal	Exame de fezes com guáiaco, *colonoscopia*
Hepatite B/hepatite C	Enzimas hepáticas, *sorologia de hepatite, crioglobulinas*
Artrite de *bypass* intestinal	*Crioglobulinas*
DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS	
Hemofilia	TTP, *níveis fator VIII e IX*
Hemoglobinopatias	CBC, *eletroforese de hemoglobina*
Hipogamaglobulinemia	Baixa proteína total, *EPS, imunoglobulinas*
Discrasia de células plasmáticas	Alta proteína total, *EPS, UPEP, IEF*
DOENÇAS ENDÓCRINAS	
Diabetes melito	*Glicose, hemoglobina* A_{1c}
Doenças da tireoide	TSH, *tiroxina*
Transtornos da paratireoide	Cálcio, fósforo, *PTH*
Acromegalia	Radiografias, *hormônio do crescimento, IGF-1*
Hiperlipoproteinemia	Lipidograma
Doença de Paget	Fosfatase alcalina específica do osso, radiografias, *cintilografia óssea*
DOENÇAS MALIGNAS	
Osteoartropatia hipertrófica	Radiografias (mãos, punhos, tórax)
Leucemia e linfoma	HC, LDH, *biópsia de tecido/medula óssea*
Poliartrite carcinomatosa	*Triagem de câncer*
Fasciite palmar e artrite	*CA-125, tomografia pélvica, triagem de câncer*
OUTRAS DOENÇAS	
Hemocromatose	Exames de ferro, radiografias, *gene HFE*
Retículo-histiocitose multicêntrica	Radiografias, *biópsia pele/sinovial*
Sarcoidose	Radiografia torácica, *nível ECA, biópsia de tecido*
Doença relacionada com IgG4	Nível sérico de IgG4, *histopatologia de biópsias incluindo imunomarcação IgG4*
Alcaptonúria	Radiografias, *nível de ácido homogentísico na urina*
Doença de Fabry	Angioceratomas, *nível α-galactosidase A ou mutação gênica*
Policondrite recidivante	*Biópsia de cartilagem*
Fibrose cística	Radiografia torácica, *cloro no suor, mutação no gene CFTR*
Tumor de células gigantes tenossinovial: tipo difuso (sinovite vilonodular pigmentada difusa)	Análise do líquido sinovial, *RM, biópsia sinovial*
Infecções sistêmicas	Culturas, sorologias (RPR, HIV, VEB, parvovírus)

Ac = anticorpo; ASMA = anticorpo antimúsculo liso; CFTR = regulador de condutância transmembrana da fibrose cística; ECA = enzima conversora de angiotensina; EPS = eletroforese de proteína sérica; HC = hemograma completo; HIV = vírus da imunodeficiência humana; IEF = imunoeletroforese; IGF-1 = fator de crescimento semelhante à insulina-1; IgG4 = imunoglobulina G4; LDH = lactato desidrogenase; PCR = reação em cadeia da polimerase; PTH = paratormônio; RM = ressonância magnética; RPR = teste da reagina plasmática rápida; TC = tomografia computadorizada; TSH = hormônio estimulante da tireoide; TTP = tempo de tromboplastina parcial; UPEP = eletroforese de proteína na urina; VEB = vírus Epstein Barr.

* Os testes listados são testes laboratoriais comuns e radiografias que são frequentemente solicitados; essa informação deve fornecer um indício de que uma doença sistêmica é uma possível causa dos sintomas musculoesqueléticos do paciente. Esses testes, juntamente com o histórico e o exame físico, devem ser seguidos por biópsias e de sorologias mais específicos (listadas em itálico) para confirmar o diagnóstico.

Hepatite autoimune

Pacientes com hepatite autoimune tipo I (Cap. 149) podem apresentar uma síndrome que lembra o lúpus eritematoso sistêmico (LES; Cap. 266). Os pacientes frequentemente são jovens e do sexo feminino, queixando-se de poliartralgia e, ocasionalmente, de febre. Os exames laboratoriais podem mostrar leucopenia, anticorpo antinuclear positivo (70% a 90%), velocidade de hemossedimentação elevada, gamopatia policlonal e enzimas hepáticas elevadas. Anticorpos contra o DNA de dupla-fita não são geralmente encontrados, enquanto anticorpos contra o antígeno de músculo liso (actina F1) suportam esse diagnóstico. Radiografias de articulações mostram edema de tecidos moles sem erosões ou deformidades. A dor articular regride com o tratamento à base de corticosteroides para a doença hepática. Os pacientes com hepatite autoimune têm risco aumentado para ter uma doença autoimune concomitante.[1]

Cirrose biliar primária

Até 50% dos pacientes com cirrose biliar primária (CBP) (Cap. 155) têm outras doenças autoimunes, incluindo artrite reumatoide (AR), síndrome de Sjögren, esclerodermia limitada e tireoidite autoimune.[2] Além dos anticorpos antimitocondriais, o fator reumatoide, os anticorpos antinucleares e os anticorpos anticentrômero frequentemente estão presentes. Mais de 10% dos pacientes com CBP têm uma artrite inflamatória simétrica ou assimétrica de pequenas articulações. Ao contrário da AR, ela pode envolver articulações interfalangianas distais e, raramente, é erosiva ou deformante. Outras manifestações musculoesqueléticas incluem osteomalacia por deficiência de vitamina D, osteoporose decorrente da acidose tubular renal, e osteoartropatia hipertrófica associada à doença hepática.

Doença de whipple

Uma artrite inflamatória ocorre em 60% a 90% dos pacientes com doença de Whipple (Cap. 140) e pode preceder, por anos, as outras manifestações clínicas.[3] Em geral, o envolvimento articular é uma oligoartrite migratória intermitente que afeta mais as grandes articulações que as pequenas, perdurando por várias horas a dias. O líquido sinovial é inflamatório com predominância de células mononucleares. Nódulos subcutâneos ocasionalmente são encontrados, contribuindo para um diagnóstico errôneo de febre reumática ou AR. Todavia, os pacientes consistentemente apresentam um teste negativo para fator reumatoide e anticorpo antinuclear. As biópsias sinoviais mostram bacilos em forma de bastão na microscopia eletrônica, identificados como *Tropheryma whipplei.* O diagnóstico é suspeitado quando biópsias do duodeno, sinovial ou de gânglios linfáticos mostram macrófagos ácido periódico de Schiff-positivos. A infecção é confirmada por demonstração do organismo no tecido por marcação imuno-histoquímica com antissoro específico para *T. whipplei*. A reação em cadeia da polimerase quantitativa para detectar o DNA da *T. whipplei* é usada como teste confirmatório nos tecidos e fluidos corporais. Normalmente, a artrite não causa alterações radiográficas ou deformidades. O tratamento antibiótico prolongado resulta na resolução dos sintomas musculoesqueléticos e outros dessa doença. As recaídas, em especial neurológicas, podem ocorrer em até 35% dos pacientes após a cessação do tratamento antibiótico.

Enteropatia sensível ao glúten (doença celíaca)

Uma oligoartrite assimétrica ou poliartrite simétrica ocorre em até 25% dos adultos com doença celíaca (Cap. 140). Pode preceder os sintomas de enteropatia por meses a anos. As grandes articulações como joelhos e tornozelos, mais do que quadris e ombros, estão mais comumente envolvidas. O envolvimento axial também já foi relatado. A artrite não causa deformidades ou alterações radiográficas e regride com uma dieta sem glúten em 40% a 50% dos casos. Outra manifestação musculoesquelética é a osteomalacia devido à má absorção de vitamina D, que pode mimetizar a fibromialgia.

Síndrome artrítica pancreática

A paniculite pancreática é uma síndrome sistêmica que ocorre em alguns pacientes com carcinoma de células acinares pancreáticas e, menos comumente, em pacientes com pancreatite ou neoplasias hematológicas. Essa síndrome é caracterizada por nódulos avermelhados amolecidos, geralmente nas extremidades; esses, com frequência, são diagnosticados erroneamente como eritema nodoso, mas a biópsia mostra áreas de paniculite lobular com necrose gordurosa. A artrite ocorre em 60% dos pacientes e, em geral, envolve os tornozelos e os joelhos. Normalmente, o líquido sinovial é não inflamatório e exibe uma coloração creme. Ele contém várias gotículas de lipídios devido à necrose gordurosa na membrana sinovial. Outras manifestações incluem lesões osteolíticas (10%) decorrentes da necrose gordurosa da medula óssea, pleuropericardite, febre e eosinofilia. A necrose gordurosa proeminente é decorrente de liberação de lipase, amilase e tripsina do pâncreas acometido. Outra manifestação musculoesquelética resultante da doença pancreática é a osteomalacia pela deficiência de vitamina D relacionada à má absorção.

Hemofilia

A hemofilia A (deficiência do fator VIII) e a hemofilia B (deficiência do fator IX) (Cap. 174) estão associadas à hemartrose.[4] Quase todos os pacientes com níveis de fatores abaixo de 1% do normal apresentam hemartrose recorrente, espontaneamente ou após traumatismo mínimo. As grandes articulações (joelhos, cotovelos, tornozelos) são mais acometidas. A hemorragia intramuscular também pode ocorrer. A hemartrose recorrente pode levar à sinovite proliferativa e à degradação da cartilagem, resultando tanto em alterações erosivas quanto degenerativas nas radiografias. O exame clínico mostra aumento ósseo, crepitação, músculos atróficos e contraturas articulares. O tratamento da monoartrite aguda consiste em reposição do fator para atingir um nível de pelo menos 30%, administrado ao primeiro sinal de edema articular. Os pacientes com febre (temperatura >38 °C) ou que falham a responder à reposição do fator precisam realizar aspiração da articulação para descartar artrite séptica, cuja incidência é aumentada na hemofilia. A artrite crônica é tratada com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) que não inibam a função plaquetária, sinovectomia artroscópica ou por radiação para sinovite crônica, e artroplastia total da articulação para doença articular de estágio final. A administração profilática regular de reposição do fator tem reduzido o risco de desenvolver artropatia crônica. Artrite aguda e crônica é menos frequente e menos grave em pacientes com hemofilia B em comparação à hemofilia A.

Hemoglobinopatias

Os pacientes com anemia de células falciformes (Cap. 163) ou estados heterozigóticos da β-talassemia e doença falciforme de hemoglobina C frequentemente experimentam poliartralgia. A falcização local das células leva à obstrução da microcirculação e a infartos ósseos. Os pacientes experimentam mais comumente crises dolorosas causando dores no tórax, no dorso e nas articulações. Uma artrite dolorosa nas grandes articulações (geralmente nos joelhos), frequentemente com efusões sinoviais não inflamatórias, que duram de dias a 2 a 3 semanas, também pode ocorrer. Infartos nas metáfises ósseas são frequentemente encontrados nas radiografias das articulações. Os corpos vertebrais têm uma aparência "Lincoln log" característica ou uma endentação central característica semelhante a um cálice ("vértebra de bacalhau"). A osteonecrose da cabeça do fêmur e do úmero pode ocorrer em até 33% dos casos de anemia falciforme e doença falciforme de hemoglobina C. Devido ao infarto esplênico, a artrite séptica (*Staphylococcus aureus*) e a osteomielite (50% causada por *Salmonella*) estão associadas à doença falciforme. Em adultos tem sido relatada a gota, enquanto em crianças com menos de 2 anos, um edema doloroso agudo sem deixar sinal de cacifo das mãos e pés (síndrome mão-pé), associado à febre e à leucocitose, pode ser a primeira manifestação da anemia falciforme. O tratamento inclui hidratação intravenosa, oxigênio e analgésicos. Hidroxiureia pode reduzir a frequência das crises dolorosas. Em pacientes com β-talassemia maior (anemia de Cooley; Cap. 162), a expansão significativa da medula óssea ocorre como resultado de precursores eritroides aumentados, levando à osteoporose e a microfraturas que afetam principalmente os membros inferiores. O tratamento com o quelante deferiprona (para reduzir a sobrecarga de ferro proveniente das transfusões) pode causar artralgias em 20% dos pacientes.

Hipogamaglobulinemia

Pacientes com hipogamaglobulinemia congênita ligada ao cromossomo X (doença de Bruton) ou imunodeficiência variável comum adquirida (IVCA; Cap. 250) podem desenvolver uma oligoartrite de grandes articulações, não erosiva, não infecciosa, que responde ao tratamento com gamaglobulina intravenosa. Todavia, a artrite séptica causada por patógenos comuns ou por *Mycoplasma* também pode ocorrer e deve ser rigorosamente excluída. Em adultos com IVCA adquirida, condições autoimunes também são comuns (22%), incluindo citopenias autoimunes e anemia perniciosa. A deficiência seletiva de IgA (Cap. 250) está associada a várias manifestações reumáticas, incluindo autoanticorpos positivos, na ausência de doença clínica. Os transtornos autoimunes sistêmicos, incluindo LES e artrite idiopática juvenil, e transtornos autoimunes órgão-específicos, como o diabetes melito tipo 1 e a miastenia grave, também ocorrem em indivíduos com deficiência de IgA.

Diabetes melito

A síndrome da mão rígida diabética, de mobilidade articular limitada (quiroartropatia diabética), ocorre em mais de 30% dos pacientes com diabetes melito (DM) tipo 1 ou tipo 2 de longa duração, mal controlado (Cap. 229).[5] Os pacientes apresentam desenvolvimento insidioso de contraturas em flexão e espessamento da pele dos dedos que podem ser confundidos com esclerodermia. Essas alterações podem ser resultantes do excesso de glicosilação das estruturas tendinosas e do acúmulo de álcoois de açúcares produzindo um excessivo conteúdo de água nos tecidos, levando à elevada rigidez. Como resultado da incapacidade de estender completamente os dedos, o "sinal da prece" é observado no exame clínico. Diferentemente da síndrome da mão rígida diabética, a contratura de Dupuytren deve-se a um espessamento crônico da aponeurose palmar, o que causa deformidades de flexão do terceiro e quarto dedos. É uma complicação musculoesquelética frequente, ocorrendo em mais de 20% dos diabéticos tipo 2. As articulações de Charcot ou neuropáticas ocorrem em menos de 1% de todos os pacientes com diabetes de longa duração. Todos os pacientes têm

neuropatia periférica diabética e normalmente apresentam edema indolor dos pés causado, mais comumente, por destruição das articulações tarsometatársicas. As deformidades podem ocorrer com colapso mediotársico (pés em "cadeira de balanço"), predispondo à ulceração e à infecção da pele sobre proeminências ósseas dessensibilizadas. As radiografias são diagnósticas, e o tratamento deve incluir calçados de apoio e suporte do peso.

Diferentemente da articulação de Charcot, a osteólise e a amiotrofia diabética são únicas nessa doença. A osteólise é caracterizada por reabsorção do osso metatársico distal e falanges proximais dos pés, dando às radiografias uma aparência característica de "doce lambido". A dor é variável e o tratamento, conservador, porque o processo pode regredir espontaneamente. A amiotrofia diabética é uma polirradiculopatia lombar (L2-L4) que surge com dor acentuada, disestesias e atrofia rápida dos músculos proximais de uma ou ambas as coxas. A síndrome do túnel do carpo (25%), a capsulite adesiva do ombro (ombro congelado), a tenossinovite flexora das mãos (dedo em gatilho), a hiperostose esquelética idiopática difusa (DM tipo 2), a osteopenia (DM tipo 1), o infarto muscular diabético principalmente da coxa, a osteomielite do pé, e as artrites sépticas são condições musculoesqueléticas que ocorrem com grande frequência em pacientes diabéticos. O controle agressivo da glicose sanguínea ajuda a prevenir algumas dessas complicações osteomusculoesqueléticas.

Transtornos tireoidianos

Os sintomas musculoesqueléticos ocorrem em 33% dos pacientes com hipotireoidismo clínico (hormônio tireoestimulante >20 μU/mL) (Cap. 226). Os pacientes podem apresentar síndrome do túnel do carpo, fenômeno de Raynaud, ou dor e rigidez musculares similares à fibromialgia e polimialgia reumática. Os pacientes com hipotireoidismo grave podem apresentar uma miopatia não inflamatória com fraqueza muscular proximal e creatina quinase elevada, que pode ser confundida clinicamente com polimiosite. Similarmente, os pacientes com mixedema podem desenvolver uma artropatia simétrica de grandes articulações, principalmente dos joelhos, associada a líquido sinovial não inflamatório com hiperviscosidade. A associação de hipotireoidismo com condrocalcinose é controvertida, mas claramente os pacientes que iniciam tratamento com reposição de hormônio tireoidiano podem apresentar uma crise aguda de pseudogota. Pacientes com hipertireoidismo podem desenvolver miopatia proximal (70%), capsulite adesiva do ombro (10%), osteoporose e/ou acropatia tireóidea. A acropatia tireóidea ocorre em menos de 1% dos pacientes com a doença de Graves e consiste em edema dos tecidos moles das mãos, baqueteamento digital e periostite, particularmente envolvendo as diáfises ósseas dos metacarpos e das falanges. A dor em geral é leve, as radiografias são características e não há tratamento efetivo. Os pacientes com doença tireóidea autoimune têm alta prevalência de anticorpos antinucleares positivos e uma elevada associação a doenças sistêmicas do tecido conjuntivo, como a síndrome de Sjögren.

Doenças da paratireoide

O hiperparatireoidismo primário (Cap. 245) pode apresentar-se com osteoporose e fraturas, ou com condrocalcinose e episódios de pseudogota aguda.[5] No hiperparatireoidismo grave, que é raro, mialgias e artralgias indefinidas lembrando fibromialgia; miopatia proximal, indolor, reversível, com creatina quinase normal; e osteíte fibrosa cística, com dor óssea, podem ser observadas. A osteíte fibrosa cística ocorre principalmente em pacientes com hiperparatireoidismo secundário associado à insuficiência renal, e tem uma aparência radiográfica característica, com reabsorção subperiosteal da face radial das falanges, pequenas erosões nas mãos e nas porções distais das clavículas, e lesões ósseas líticas distintas (tumores marrons). Calcificações ectópicas, frouxidão articular e rupturas de tendões são relatadas em pacientes com hiperparatireoidismo grave. O hipoparatireoidismo também está associado a uma miopatia e a calcificações ectópicas. Pacientes com pseudo-hipoparatireoidismo tipo Ia e pseudo-hipoparatireoidismo exibem um quarto osso metacarpiano encurtado bilateralmente.

Acromegalia

Até 75% dos pacientes com acromegalia (Cap. 224) desenvolvem uma forma atípica de osteoartrite. Os joelhos, ombros, quadris e colunas lombossacral e cervical são as áreas mais frequentemente sintomáticas, embora as mãos revelem as alterações radiográficas mais características, com espaços articulares alargados devido a hipertrofia da cartilagem. A síndrome do túnel do carpo (50%), o fenômeno de Raynaud (33%) e a fraqueza muscular proximal com creatina quinase normal também podem ocorrer.

Hiperlipoproteinemia

A hipercolesterolemia familiar (Cap. 206) tipo IIa está associada a xantomas tendíneos e tuberosos ósseos e à tendinite aquileana episódica. Uma artrite inflamatória migratória aguda persistindo por até 1 mês e lembrando febre reumática ocorre em até 50% dos pacientes. As grandes articulações são predominantemente afetadas. Além disso, uma artrite monoarticular ou oligoarticular aguda autolimitada, envolvendo o joelho ou o tornozelo, também pode ocorrer. Os pacientes com hiperlipoproteinemia familiar tipo III podem desenvolver xantomas de tendões e ósseos. Pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), que estejam recebendo fármacos inibidores da protease, podem desenvolver dislipidemia, o que leva a xantomas dos tendões. Em todas as hiperlipidemias, a gota deve ser excluída antes de se creditar o sintoma à hiperlipoproteinemia. O tratamento com AINE e o tratamento do transtorno lipídico subjacente devem ser realizados. Notoriamente, alguns dos tratamentos para o tratamento da hiperlipidemia podem causar sintomas musculoesqueléticos, incluindo hiperuricemia e gota pela niacina, e mialgias (com ou sem elevação da creatina quinase) pelas estatinas.

Doença de paget

A doença de Paget (Cap. 247) pode causar dor e deformidades ósseas. A elevação da fosfatase alcalina ósseo-específica e as alterações radiográficas características podem ajudar a estabelecer o diagnóstico. A dor articular causada por osteoartrite secundária em áreas de envolvimento pagético ocorre mais comumente nos quadris, joelhos ou nas vértebras. A estenose espinal decorrente da doença de Paget já foi relatada. O tratamento com bifosfonato é muito eficaz.

Osteoartropatia hipertrófica

A osteoartropatia hipertrófica (OAH) é uma síndrome que inclui o baqueteamento dos dedos das mãos e dos pés, periostite dos ossos longos (porção distal da tíbia, fêmur e rádio) e artrite (Fig. 275-1). A OAH é classificada nas formas primária (hereditária) e secundária. Entre 80% e 90% da osteoartropatia hipertrófica secundária está associada com neoplasias intratorácicas, especialmente câncer de pulmão de pequenas células.[6] Outras causas incluem outras neoplasias, infecções pulmonares crônicas, doença cardíaca congênita, cirrose, infecção por HIV, medicações (voriconazol) e doença inflamatória intestinal. Pacientes com OAH secundária apresentam dor óssea em queimação, aguda, grave, e artrite não inflamatória causada pela periostite periarticular. A dor é acentuada pela posição pendente dos membros. Edema depressível, calor e hipersensibilidade nas pernas e antebraços podem ser observados. As radiografias mostram alterações diagnósticas que são a elevação periosteal e/ou formação de osso novo ao longo das extremidades distais dos ossos longos. O tratamento é sintomático e a OAH melhora com o tratamento bem-sucedido da doença primária subjacente. Nos casos resistentes, o tratamento com bifosfonato intravenoso tem sido eficaz na modulação dos sintomas.

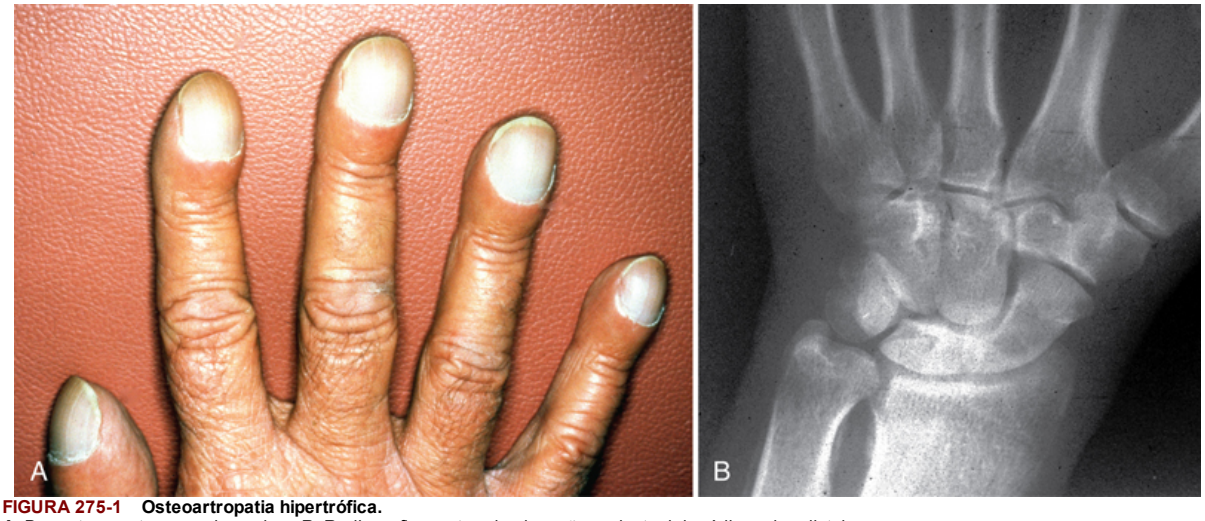

FIGURA 275-1 Osteoartropatia hipertrófica.
A, Baqueteamento grave das unhas. **B**, Radiografia mostrando elevação periosteal do rádio e ulna distais.

Leucemia e linfoma

A leucemia pode apresentar-se como uma poliartrite assimétrica ou migratória, monoartrite (rara), dorsalgia (10%), ou dor óssea noturna. Manifestações articulares ocorrem em 14% a 50% das crianças e em 4% a 16% dos adultos com leucemia aguda e podem preceder o diagnóstico por meses. A dor articular é atribuída à infiltração sinovial leucêmica e, em geral, envolve o tornozelo ou o joelho, mas pode ser poliarticular, lembrando a artrite idiopática juvenil ou artrite reumatoide. A dor articular é desproporcionalmente mais grave que os achados clínicos. Os derrames sinoviais são incomuns e a evidência de células leucêmicas no líquido sinovial é rara. A dor óssea devido a infiltração leucêmica subperiosteal ocorre em até cerca de 50% dos pacientes, sendo a dor de ossos longos (extremidades inferiores) mais comum em crianças e a dor dorsolombar, mais frequente em adultos. As radiografias são normais em 50% dos casos. Os sintomas musculoesqueléticos são pouco responsivos aos AINEs, mas podem se resolver com o tratamento bem-sucedido da leucemia. Os sintomas musculoesqueléticos ocorrem em 25% dos pacientes com linfoma não Hodgkin. Dor óssea noturna é a queixa musculoesquelética mais comum apresentada. Uma monoartrite ou poliartrite soronegativa pode ocorrer e deve ser considerada em pacientes com sintomas constitucionais graves ou linfadenopatia desproporcionais ao grau de artrite. Pacientes com linfoma de células T angioimunoblástico (Cap. 185) podem, ocasionalmente, desenvolver uma poliartrite não erosiva crônica com eritrodermia.

Poliartrite carcinomatosa

A poliartrite pode raramente (<2%) ser a manifestação inicial de uma malignidade oculta, podendo preceder a descoberta da mesma por vários meses.[7] Malignidades em mama, cólon, pulmão, ovário e as doenças linfoproliferativas são as mais comumente associadas à artrite. As características clínicas sugestivas de poliartrite carcinomatosa incluem um início explosivo de uma poliartrite assimétrica soronegativa, predominantemente envolvendo os membros inferiores em um paciente com mais de 60 anos. A polimialgia reumática e a AR devem ser excluídas. O tratamento da malignidade subjacente resulta na melhora da artrite.

Síndrome de fascite palmar e artrite

O carcinoma ovariano (Cap. 199) é a malignidade mais comum encontrada em pacientes com fascite palmar e artrite. Essa manifestação musculoesquelética pode também ser observada em pacientes com câncer de mama, gástrico ou pancreático. Os pacientes apresentam fascite e poliartrite inflamatória simétrica intensamente dolorosa causando contraturas principalmente das mãos e, menos comumente, dos pés. Os pacientes podem apresentar instabilidade vasomotora causando confusão diagnóstica com síndrome de dor regional complexa ou AR. Essa síndrome comporta um mau prognóstico, pois normalmente manifesta-se após metástase do tumor. A resposta ao tratamento é variável, embora a melhora clínica possa ocorrer com a erradicação bem-sucedida do tumor subjacente.

Hemocromatose

O envolvimento articular ocorre em 40% a 75% dos pacientes com hemocromatose hereditária (Cap. 212) (HH) e pode ser o sintoma de apresentação (Fig. 275-2).[8] As articulações metacarpofalangianas (MCF) (especialmente a segunda e a terceira MCF), punhos, joelhos, quadris, ombros e tornozelos são mais frequentemente envolvidos em um padrão simétrico. A artropatia lembra a osteoartrite, com edema articular decorrente do alargamento ósseo, mas é distinguida clinicamente pelo envolvimento de articulações atípicas, como as articulações MCF, dos punhos e dos tornozelos. As radiografias mostram o estreitamento dos espaços articulares, cistos subcondrais, esclerose e osteófitos que têm a forma de gancho nas articulações MCF. A condrocalcinose está presente em até 50% dos pacientes. Normalmente, ela é assintomática, mas, em alguns pacientes, levam a crises de sinovite inflamatória aguda (pseudogota), que podem resultar em falso diagnóstico de artrite reumatoide (AR). A prevalência da artrite franca aumenta com a idade e pode ser apenas minimamente sintomática quando a doença se apresenta em outros órgãos. Contudo, não é incomum que a dor articular seja a queixa inicial na apresentação (33%). Consequentemente, todos os pacientes (especialmente os homens) que apresentam osteoartrite prematura ocorrendo em articulações atípicas, especialmente articulações MCF e punhos, devem ser investigados para HH por meio de exames dos estoques sanguíneos de ferro. Os mecanismos pelos quais os estoques de ferro causam artrite não são claros, mas podem estar relacionados com a deposição de hemossiderina no tecido sinovial e condrócitos ativando enzimas degradadoras. O tratamento é sintomático com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e, quando grave, o paciente é submetido à artroplastia total da articulação. A flebotomia para remoção de ferro não altera o curso da artrite. Outras manifestações reumáticas em pacientes com hemocromatose incluem osteoporose resultante do hipogonadismo hipogonadotrófico, osteomalacia consequente da deficiência de vitamina D quando a doença hepática é grave, e uma suscetibilidade aumentada à artrite séptica por *Yersinia*.

FIGURA 275-2 Artropatia hemocromatótica.
Radiografia demonstrando alterações degenerativas, com osteófitos em forma de gancho da segunda e terceira articulações metacarpofalangianas bilateralmente.

Retículo-histiocitose multicêntrica

A retículo-histiocitose multicêntrica (RHM) é uma poliartrite inflamatória simétrica crônica, que afeta mais comumente as mãos e a coluna cervical.[9] Ela pode lembrar a artrite reumatoide, mas pode ser diferenciada desta por apresentar como característica uma sinovite proeminente da articulação interfalangiana distal. Inicialmente, ocorrem períodos de remissões e de atividade do envolvimento articular, mas em 50% dos casos há um agravamento, até a condição de artrite mutilante gravemente deformante. Lesões papulonodulares firmes, não pruriginosas, amarelas ou marrom-avermelhadas ("contas de coral"), que aumentam e diminuem, ocorrem ao redor dos leitos ungueais e sobre face, mãos, orelhas e outras áreas predominantemente acima da cintura. As lesões cutâneas têm histologia diagnóstica. Em 50% a 66% dos pacientes esses nódulos diagnósticos seguem o início da artrite por meses a anos. Outras associações incluem o xantelasma (33%) e malignidades de vários tipos (25%), que podem preceder ou suceder o início da RHM. Em geral, ocorre remissão espontânea da RHM em 8 a 10 anos, mas frequentemente ela induz a lesões articulares e cutâneas permanentes. O tratamento pode incluir metotrexato tratamento citotóxico, se a artrite for agressiva. O tratamento com antifator de necrose tumoral-α (anti-TNF-α) é relatado como benéfico em casos resistentes.

Sarcoidose

As manifestações articulares, incluindo artrite, periartrite e artralgias, ocorrem em 4% a 38% dos pacientes com sarcoidose (Cap. 95).[10] O envolvimento reumático é dividido em tipos agudo e crônico. O primeiro consiste na tríade de artrite, eritema nodoso e linfadenopatia hilar na radiografia de tórax (síndrome de Löfgren), que pode ser acompanhada de febre. A artrite surge mais frequentemente nos joelhos e nos tornozelos, e a dor periarticular pode ser intensa. O tratamento é feito à base de AINE, colchicina, ou ambos, mas os sintomas geralmente regridem espontaneamente após várias semanas. O tipo menos comum de envolvimento articular consiste em sinovite que acompanha a forma de início mais lento, mais crônica e sistêmica da sarcoidose. Poliartrite, oligoartrite ou monoartrite pode afetar pequenas ou grandes articulações; normalmente é não destrutiva, embora, em alguns casos, possa ser agressiva. A dactilite secundária ao comprometimento sarcoide do osso e do envolvimento dos tecidos moles pode ocorrer (Fig. 275-3). Em contraste com o tipo agudo, a artropatia sarcoide crônica caracteriza-se por fluido sinovial levemente inflamatório e granulomas histológicos na biópsia sinovial. O tratamento inclui o uso de AINE, corticoesteroides em baixas doses, hidroxicloroquina e metotrexato ou azatioprina. Em casos refratários, o tratamento com anti-TNF-α pode ser bem-sucedida. Outras manifestações musculoesqueléticas da sarcoidose incluem lesões ósseas líticas ou escleróticas (3% a 13%) e miopatia aguda ou crônica sintomática (3%). De forma notável, as lesões assintomáticas envolvendo o osso e o músculo são muito mais comuns na ressonância magnética e em biópsias teciduais.

FIGURA 275-3 **Envolvimento ósseo sarcoide.**
Lesões líticas perfuradas da falange média, com edema de tecidos moles.

Doença relacionada com a imunoglobulina G4

Os pacientes com doença relacionada com a IgG4 são normalmente homens (70% a 75%) com mais de 50 anos. Os pacientes apresentam uma variedade de manifestações locais e sistêmicas, algumas das quais podendo se assemelhar a várias doenças reumáticas (Cap. 256).[11] Por exemplo, lesões com tumefações das glândulas salivares podem mimetizar a síndrome de Sjögren. Lesões sinusais destrutivas e do ouvido médio ou massas periorbitárias podem sugerir granulomatose com poliangeíte (GPA) (anteriormente granulomatose de Wegener). Além disso, os pacientes com doença relacionada com a IgG4 (40%) frequentemente têm manifestações alérgicas, incluindo sinusite crônica e sintomas pulmonares, o que pode confundir ainda mais o diagnóstico com a GPA. A doença relacionada com a IgG4 pode também causar aortite inflamatória com formação de aneurismas que pode ser confundida com arterite de células gigantes. Uma apresentação fibroesclerótica no abdome pode mimetizar fibrose retroperitoneal. Outros órgãos passíveis de estar envolvidos incluem o pâncreas, árvore biliar, rins, gânglios linfáticos, meninges, tireoide, mama, próstata, pericárdio e pele. Embora até cerca de 70% dos pacientes tenham um nível de IgG4 sérico elevado, a análise histopatológica das biópsias é o "padrão-ouro" para o diagnóstico. As características patológicas-chave são um infiltrado inflamatório linfoplasmocítico organizado em um padrão estoriforme, flebite obliterante e um infiltrado eosinofílico moderado. O infiltrado de células plasmáticas mostra mais de 30 células IgG4 positivas por cada campo de grande ampliação e uma proporção de células IgG4 positivas para células IgG positivas que é superior a 50%. Os glicocorticoides são efetivos na maior parte

dos pacientes. Várias medicações (azatioprina, micofenolato mofetil, metotrexato) foram usadas como agentes poupadores de esteroides para manter a remissão. Para doença refratária, o tratamento de depleção de células B com rituximabe é efetivo.

Alcaptonúria (ocronose)

Embora seja um distúrbio hereditário, a alcaptonúria geralmente não é diagnosticada até que o paciente apresente osteoartrite prematura progressiva como um adulto jovem (antes da idade de 30 a 35 anos). Inicialmente, a coluna está envolvida, em seguida os joelhos, ombros e quadris. As pequenas articulações periféricas são poupadas. Radiografias mostram fenômeno de vácuo em múltiplos discos, ossificação do espaço discal e alterações osteoartríticas na coluna. As manifestações não articulares incluem descoloração marrom-azulada do pavilhão auricular, esclera e cartilagem nasal. Depósito de pigmento ocronótico sobre as fibras de colágeno fazem com que a cartilagem articular se torne frágil e fragmentada. O líquido sinovial não inflamatório pode mostrar pequenos fragmentos de cartilagem pigmentados ("grãos de pimenta"). O diagnóstico de alcaptonúria é suspeitado quando a urina fresca fica marrom-escura ou preta ao permanecer descansando por um período de tempo ou com a alcalinização. O diagnóstico é confirmado pela determinação quantitativa de aumento do ácido homogentísico na urina. Um ensaio enzimático específico para o ácido homogentísico dioxigenase pode também ser realizado. Não existe tratamento eficaz para a alcaptonúria, embora a nitisinona esteja atualmente sob investigação. A artrite é tratada sintomaticamente com analgésicos.

Doença de fabry

A maioria dos pacientes com doenças de acúmulo lisossomal hereditárias apresenta-se e é diagnosticada durante a infância (Cap. 208). Entretanto, mulheres heterozigotas e variantes atípicas da doença de Fabry podem ter um fenótipo mais leve e de início tardio. A doença de Fabry é uma doença de armazenamento lipídico ligada ao X causada por uma deficiência de α-galactosidase A. Os homens com doença de Fabry clássica geralmente desenvolvem sintomas neuromusculares na infância, incluindo crises dolorosas com parestesias nas extremidades distais, muitas vezes acompanhadas por febre. Entretanto, em mulheres heterozigotas e homens com níveis baixos de α-galactosidase A residual, as manifestações da doença podem ocorrer pela primeira vez na vida adulta. As manifestações neuromusculares podem variar de acroparestesia dolorosa a fibromialgia. Doença cardíaca progressiva ou isolada, cerebrovascular e renal pode se desenvolver mais tarde. A doença de Fabry deve ser suspeitada em qualquer paciente com um histórico familiar paterno de insuficiência renal de início precoce. Os pacientes devem ser examinados em busca de estigma ocular característico (córnea verticilata) e sinais dérmicos (angioceratomas). O diagnóstico é confirmado em homens determinando a atividade de α-galactosidase A no plasma ou leucócitos periféricos. Em contraste, portadoras do sexo feminino devem ser testadas para uma das mutações gênicas específicas. O diagnóstico precoce é importante, pois o tratamento de reposição enzimática pode evitar danos irreversíveis ao órgão.

Policondrite recidivante

A policondrite recidivante (PR) é uma condição multissistêmica incomum caracterizada por episódios recorrentes de inflamação nos tecidos cartilaginosos.[12] Normalmente, os pacientes apresentam inicialmente dor de início súbito e eritema envolvendo a cartilagem da orelha externa, laringe, traqueia ou nariz. Uma poliartrite ou oligoartrite soronegativa não erosiva afetando articulações pequenas, grandes ou paraesternais (23% a 47%), inflamação ocular incluindo episclerite/esclerite, e distúrbios audiovestibulares podem, também, ser os sintomas na apresentação. A artrite é normalmente aguda, migratória e episódica e regride espontaneamente em dias a semanas. Raramente pode se tornar crônica. Tenossinovite é também comum. A PR presumivelmente deve-se à resposta imune celular ou humoral contra componentes da cartilagem; biópsias demonstrando inflamação aguda e crônica que destroem a cartilagem dão suporte ao diagnóstico. As sequelas tardias da PR incluem deformidades da orelha ou do nariz, visão ou audição reduzidas, estreitamento ou colapso traqueal e insuficiência aórtica secundária à dilatação do anel aórtico, bem como outras anormalidades cardiovasculares. Pacientes com PR frequentemente têm doenças coexistentes associadas, como vasculite sistêmica, várias doenças de tecido conjuntivo (p. ex., AR), síndromes mielodisplásicas e outros cânceres, e doença tireóidea. O tratamento depende da gravidade da apresentação e se órgãos importantes estão envolvidos. Os episódios leves de inflamação são tratados com AINE, colchicina, dapsona e corticosteroides em baixas doses. As complicações que põem risco à vida ou órgãos são tratadas com altas doses de corticosteroides e agentes imunossupressores, como metotrexato ou ciclofosfamida. Infliximabe e tocilizumabe são eventualmente eficazes nos casos resistentes a tratamento.

Fibrose cística

Em até 10% dos pacientes com fibrose cística (Cap. 89), uma oligoartrite inflamatória não destrutiva episódica se desenvolve, mais comumente envolvendo os dedos e as articulações dos membros inferiores. Essa artrite parece ser resultado da deposição de complexo imune causado por infecções pulmonares crônicas. As crises persistem por alguns dias e podem estar associadas a febre, lesões cutâneas nodulares dolorosas e púrpura. Outras manifestações musculoesqueléticas incluem osteoporose (30% a 75%) e osteomalacia decorrentes da má absorção e, mais raramente, osteoartropatia hipertrófica (5%) e vasculite de pequenos vasos.

Tumor de células gigantes tenossinovial: tipo difuso

O tipo difuso de tumor de células gigantes tenossinovial (TCGT) (também chamado sinovite vilonodular pigmentada) ocorre mais comumente na terceira e quarta décadas de vida. É caracterizado pelo início de edema e dor unilateral de uma articulação, normalmente o joelho (80%). Raramente, um tendão, bursa ou outra articulação pode estar envolvido. O líquido sinovial é caracteristicamente marrom ou hemorrágico, e as radiografias podem mostrar edema de tecidos moles, osteólise, cistos subcondrais e erosões ósseas. O TCGT é uma condição não maligna devido a uma translocação entre os cromossomos 1p13 e 2q35 nos quais o gene que codifica o fator 1 de estimulação de colônias (CSF-1) fica fundido com o gene alfa-3 do colágeno VI. Até 15% das células no TCGT superexpressam o CSF-1. As restantes células no tumor são células inflamatórias recrutadas para o interior do tumor porque elas contêm o receptor para o CSF-1. O TCGT é mais bem diagnosticado por biópsia sinovial. O exame microscópico revela alterações histológicas características, como acentuada hiperplasia de células sinoviais e invasão subsinovial por massas de células poligonais, células gigantes multinucleadas e macrófagos preenchidos por lipídios. Depósitos de hemossiderina estão entre as células e dentro delas e têm uma aparência característica nos exames de ressonância magnética, com focos nodulares de sinal diminuído em imagens ponderadas em T1 e T2. O tratamento dessa condição é através da sinovectomia com ou sem radioterapia pós-operatória.[13]

Direções futuras

Com os avanços que estão sendo feitos na área da imunologia e da genética, haverá maior compreensão da patogênese de muitas dessas doenças. Tratamentos como agentes biológicos imunomoduladores ou tratamento preservador de cartilagem serão desenvolvidos com base nas novas descobertas que esclarecerão a etiologia dessas condições não usuais. Devido à raridade dessas doenças, o estabelecimento de registros e bases de dados internacionais detalhadas sobre as características clínicas e resposta a tratamentos seria um recurso valioso.

Referências Gerais

1. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimune hepatitis. *J Clin Gastrenterol*. 2010;44:208–213.
2. Efe C, Wahlin S, Ozaslan E, et al. Autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome and associated extrahepatic autoimmune diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:531–534.
3. Puechal X. Whipple's disease. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:797–803.
4. Dunn AL. Pathophysiology, diagnosis and prevention of arthropathy in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17:571–578.
5. Chakravarty SD, Markenson JA. Rheumatic manifestations of endocrine disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:37–43.
6. Nguyen S, Hojjati M. Review of current therapies for secondary hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Clin Rheumatol*. 2011;30:7–13.
7. Rugiene R, Dadoniene J, Aleknavicius E, et al. Prevalence of paraneoplastic rheumatic syndromes and their antibody profile among patients with solid tumors. *Clin Rheumatol*. 2011;30:373–380.
8. Carroll GJ, Breidahl WH, Olynyk JK. Characteristics of the arthropathy described in hereditary hemochromatosis. *Arthritis Care Res*. 2012;64:9–14.
9. Trotta F, Colina M. Multicentric reticulohistiocytosis and fibroblastic rheumatism. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26:543–557.
10. Drent M, Cremers JP, Jansen TL. Pulmonary meets rheumatology in sarcoidosis: a review on the therapeutic approach. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:276–284.

11. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012;366:539–551.
12. Arnaud L, Mathian A, Haroche J, et al. Pathogenesis of relapsing polychondritis: a 2013 update. *Autoimmun Rev*. 2014;13:90–95.
13. Colman MW, Ye J, Weiss KR, et al. Does combined open and arthroscopic synovectomy for diffuse PVNS of the knee improve recurrence rates? *Clin Orthop Relat Res*. 2013;47:883–890.

No Brasil

A literatura mundial descreve uma frequência de cerca de 30% de concomitância de outras doenças autoimunes na hepatite autoimune (HAI). Nesse sentido, um estudo brasileiro com 125 pacientes com HAI-tipo 1 e 28 com o HAI-tipo 2 demonstrou que a prevalência de outras condições autoimunes foi similar (14% e 18%), no entanto, a artrite foi detectada em metade dos pacientes com HAI-tipo 1 e outra doença autoimune e em nenhum dos pacientes com o tipo 2. Da mesma forma, o primeiro grupo era mais velho, tinha mais anticorpos antinúcleo positivo e menos antiactina do que os indivíduos sem doença autoimune concomitante. A presença de manifestações osteoarticulares em crianças e adolescentes com leucoses foi avaliada em um número significativo de pacientes brasileiros. Os autores encontraram 54% de alterações musculoesqueléticas, principalmente nas crianças entre 1 e 9 anos. Adicionalmente, artralgia, artrite, dor óssea, dor em extremidades e marcha antálgica foram mais observadas no grupo com leucemia linfoide aguda do que no de crianças com leucemia mieloide aguda, sendo os joelhos, tornozelos, cotovelos e ombros as articulações mais comumente envolvidas.

Bibliografia

Bittencourt PL. Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, Gender, and genetic background. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2008;42:300–305.

Robazzi TC, et al. Osteoarticular manifestations as initial presentation of acute leukemias in children and adolescents in Bahia, Brazil. *Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2007;29:622–626.

276

Tratamento cirúrgico das doenças articulares

C. Ronald Mackenzie

Edwin P. Su

As estimativas da prevalência da artrite e outras doenças reumáticas demonstram o enorme impacto que essas condições têm na população americana e no sistema de saúde em geral. Mais de 21% dos adultos norte-americanos (46 milhões de pessoas) atualmente têm o diagnóstico de algum tipo de artrite. Embora a maior parte dos casos seja consequência da osteoartrite, todas as doenças reumáticas contribuem para o impacto dessa classe de doenças. Já a artrite é a principal causa de incapacidade nos Estados Unidos, e estima-se que o número de pessoas com essa afecção e limitações atribuíveis à mesma deverá atingir 67 milhões de adultos afetados em 2030. Finalmente, a intervenção cirúrgica é necessária em muitos desses indivíduos. Fatores como o aumento da conscientização do paciente com relação aos benefícios da cirurgia, o desejo por níveis elevados de atividade e aperfeiçoamentos nas técnicas cirúrgicas têm, em conjunto com o aumento da prevalência de artrite crônica, acarretado o crescimento de cirurgias ortopédicas realizadas. Em 2010, estimou-se que cerca de 300.000 artroplastias totais primárias de quadril e cerca de 650.000 artroplastias totais primárias de joelho foram realizadas nos Estados Unidos. Prevê-se que, em 2020, cerca de 500.000 artroplastias de quadril e 1,5 milhão de artroplastias de joelho serão realizadas por ano.[1]

Biopatologia

A biopatologia da artrite da articulação que leva à intervenção cirúrgica é essencialmente a de dano à cartilagem articular, resultando na perda das propriedades mecânicas, acompanhada por inflamação do revestimento articular. Com a continuidade da deterioração da cartilagem, surgem rigidez e dor. Sem a camada protetora da cartilagem articular, os receptores nociceptivos e proprioceptivos no periósteo são ativados, levando à dor persistente.

A osteoartrite é a causa mais comum de artrite em fase terminal (Cap. 262). A osteoartrite pode ser primária, em decorrência de alterações bioquímicas na cartilagem, ou pode ser secundária a doenças sistêmicas que afetam a cartilagem, a dano da articulação por doença articular inflamatória preexistente ou a trauma. Sobrecarga mecânica e desequilíbrios levam a mais degradação da cartilagem. Processos adaptativos importantes, como a esclerose subcondral e a formação de osteófito, ocorrem em resposta à sobrecarga da articulação; caso se tornem crônicos, também pode haver formação de cisto no osso subcondral. Com o passar do tempo, os osteófitos ou esporões causam uma amplitude de movimento restrita (Fig. 276-1).

FIGURA 276-1 Radiografia de um quadril com osteoartrite do lado esquerdo.
Observe o estreitamento do espaço articular assimétrico e a esclerose subcondral, que são característicos de um padrão de desgaste e deterioração articular.

A artrite inflamatória, ao contrário, é uma constelação de doenças que envolvem a sinóvia. Incluídas nessa classe de transtornos estão condições importantes como artrite reumatoide (Cap. 264), artrite psoriática e as espondiloartropatias soronegativas (Cap. 265). Quanto à patologia, todas envolvem a liberação de mediadores inflamatórios na sinóvia adjacente, levando secundariamente à destruição da cartilagem. Em contraste com a osteoartrite, não há uma sobrecarga mecânica como um mecanismo primário e nenhuma esclerose óssea ou formação de osteófitos é observada. Em vez disso, a sinovite inflamatória leva à perda característica da matriz cartilaginosa, a erosões ósseas marginais e à osteopenia (Fig. 276-2).

FIGURA 276-2 Radiografia de um quadril com artrite inflamatória em fase terminal do lado esquerdo. Observe o padrão simétrico da perda de cartilagem e a presença de osteopenia.

O trauma é outra causa importante de destruição da articulação. Artrite pós-traumática é iniciada por dano à cartilagem no momento da lesão ou por desequilíbrios mecânicos secundários que resultam de fraturas do osso justa-articular. Condições de carga anormais levam subsequentemente a uma forma de dano da cartilagem de desgaste e laceração.

Osteonecrose é outra entidade que pode levar a artrite. Nesse processo, o suprimento de sangue para o osso é comprometido, causando necrose do osso que suporta a superfície articular. As articulações mais comumente afetadas são o quadril, o ombro e o joelho. À medida que a doença progride, o osso necrótico pode entrar em colapso, resultando na perda da integridade articular e deterioração progressiva da cartilagem.

Outras causas de artrite que podem levar a lesão articular incluem distúrbios metabólicos (gota, condrocalcinose), tumor (condromatose sinovial), infecções (pós-séptica) e distúrbios hemorrágicos (hemofilia).

Considerações pré-operatórias

As indicações para cirurgia ortopédica são dor articular refratária e incapacidade. Fundamentalmente, o paciente e seu médico precisam estar de acordo de que os possíveis benefícios da cirurgia superam os riscos (Cap. 431). A decisão de proceder com a cirurgia reflete, assim, o resultado de uma parceria entre o paciente, o cirurgião ortopédico e o médico clínico do paciente ou reumatologista (Cap. 430). Atingir o equilíbrio necessário para a tomada de decisão pode ser complicado, especialmente dada a carga crescente de comorbidades em pacientes idosos.

Nos casos eletivos, a substituição articular e a cirurgia da coluna são os procedimentos mais comuns sob consideração. Dor intensa e limitação funcional não aliviada com o tratamento conservador são indicações mais comuns para intervenção cirúrgica. No caso da cirurgia da coluna, radiculopatia severa, disfunção do nervo (p. ex., pé caído) e mielopatia são considerações adicionais. Ao contrário da cirurgia eletiva, há circunstâncias em que uma abordagem programada não é possível em decorrência do desenvolvimento de problemas clínicos mais urgentes que ocasionalmente ameaçam a vida. Os exemplos incluem fratura do quadril, mielopatia aguda ou uma articulação nativa ou protética infectada. Nesses casos, a saúde geral do paciente está em risco, de modo que a equipe médico-cirúrgica deve estabilizar o paciente o mais rápido possível para otimizar o resultado. Para tornar acessíveis os avanços médicos, apesar das crescentes restrições financeiras e de recursos, surgiu uma tendência dominante no sentido de realização da cirurgia no contexto ambulatorial. De fato, nos Estados Unidos a porcentagem de todos os procedimentos cirúrgicos realizados em ambulatório cresceu de 20% em 1982 para 60% em 1995, um fenômeno particularmente resultante do uso de técnicas artroscópicas de cirurgia ortopédica. Um dos benefícios desses desenvolvimentos tem sido a oportunidade de trazer a avaliação médica pré-operatória para a esfera ambulatorial. Essa mudança na prática permite que haja tempo para o diálogo com outros médicos envolvidos no tratamento do paciente, para consulta e investigação suplementares, e, quando necessário, para a instituição de tratamento direcionado para otimizar o estado clínico do paciente antes da cirurgia. Abordada dessa maneira, a avaliação pré-operatória se torna um ponto central de comunicação entre todos os membros da equipe médica, melhorando a natureza colaborativa do processo de consulta e, finalmente, o tratamento do paciente.

Embora a eficácia da avaliação pré-operatória ainda não tenha sido definitivamente estabelecida, a idade e a complexidade crescente dos pacientes cirúrgicos dos dias atuais justificam essa prática clínica. Embora não haja consenso sobre o que constitui a avaliação médica pré-operatória ideal, uma literatura crescente referente à medicina pré-operatória suporta vários princípios fundamentais que sustentam a consulta médica eficaz nesse contexto clínico (Cap. 431).

Anestesia no paciente ortopédico

Dadas as manifestações clínicas variáveis que acompanham a artrite crônica e as doenças do tecido conjuntivo, várias questões, incluindo considerações sobre as vias respiratórias, o sítio cirúrgico (região da articulação), a duração prevista da cirurgia e comorbidades, são determinantes importantes do tipo de anestesia a ser utilizado, se será necessário monitoramento invasivo e o período de tempo em que o paciente precisará de monitoramento intensivo após a cirurgia.

Anestesias geral e regional local são comumente utilizadas no paciente ortopédico (Cap. 432). A anestesia geral, com entubação endotraqueal, pode representar um risco particular em pacientes com artrite reumatoide ou espondilite anquilosante. Pacientes com instabilidade da coluna cervical ou aqueles com uma coluna rígida poderão necessitar de entubação com auxílio do fibroscópio. A anestesia regional pode envolver anestesia local ou bloqueio de nervo periférico para procedimentos menores ou anestesia peridural/raquimedular para artroplastia total.

Embora o debate sobre os méritos relativos da anestesia geral *versus* a anestesia regional permaneçam inconclusivos, muitos procedimentos, especialmente a cirurgia ortopédica, são bem adequados a técnicas anestésicas regionais As vantagens da anestesia regional incluem uma redução da perda de sangue, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, eventos respiratórios pós-operatórios e morte. Além disso, dor pós-operatória, um problema significativo para os pacientes com doença reumática dolorosa, pode ser controlada com a anestesia regional. Por exemplo, o bloqueio do nervo periférico usando anestésicos de ação longa e metodologias de infusão é frequentemente empregado, pois oferece anestesia intraoperatória e alívio da dor pós-operatória.

Existe uma série de opções para o controle da dor pós-operatória, incluindo as vias intravenosas e intramusculares tradicionais para as medicações narcóticas (sistêmicas), o uso de analgesia epidural e a infiltração local de anestésicos no local cirúrgico.[A1] A administração direta local de múltiplas medicações, incluindo anestésicos de longa duração e fármacos anti-inflamatórios, tornou-se mais popular devido à facilidade do seu uso e excelente eficácia, particularmente para as articulações do quadril e do joelho. A analgesia controlada pelo paciente (ACP) através da administração via epidural também é um método efetivo de controle de dor após a cirurgia das extremidades inferiores. Além disso, a ACP epidural e injeções locais de tecidos moles facilitam a fisioterapia pós-operatória, que é importante no restabelecimento da amplitude de movimento dos pacientes submetidos a procedimentos ortopédicos. Ambos os métodos também reduzem a absorção sistêmica de analgésicos, minimizando, assim, o problema de depressão respiratória induzida por narcóticos. Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) também são úteis e podem ser utilizados para reduzir as necessidades de narcóticos após uma cirurgia. Entretanto, as contraindicações comuns do tratamento com AINE, tais como, úlcera péptica, doença cardíaca, renal e isquêmica, devem ser observadas no contexto pós-operatório.

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico da doença articular é voltado principalmente para o alívio da dor; os objetivos secundários são melhora no movimento articular, redução do edema, retorno à função e prevenção da destruição continuada da cartilagem. Percebendo que o tratamento cirúrgico tem limitações e complicações, a decisão de prosseguir deve ser individualizada para cada paciente. Fatores como a gravidade da doença, o nível de atividade desejada e a longevidade prevista do paciente são pertinentes para a tomada de decisão. Normalmente, pacientes candidatos a tratamento cirúrgico de doenças articulares não tiveram tratamento bem-sucedido por medidas conservadoras (AINE, fisioterapia, injeções intra-articulares) e têm dor diária que interfere com a sua função e diminui a sua qualidade de vida.

Procedimentos ortopédicos

Osteotomia

Em circunstâncias nas quais uma anomalia estrutural em torno de uma articulação levou a sobrecarga mecânica, uma osteotomia (seccionamento cirúrgico do osso) pode ser uma opção para corrigir problemas de alinhamento. Os locais mais comuns para a osteotomia são o quadril, para tratar a displasia acetabular, e a tíbia, para o realinhamento do joelho. Na displasia acetabular, o acetábulo é excessivamente superficial, levando a cargas anormais na cartilagem articular e osteoartrite prematura. Uma osteotomia acetabular pode ser realizada em pacientes que ainda possuem uma quantidade significativa de cartilagem. Pela rotação dos ossos pélvicos, pode ser formado um acetábulo mais profundo, reduzindo a carga sobre a cartilagem e, retardando, desse modo, o processo artrítico. Com osteotomia da tíbia, a articulação do joelho pode ser realinhada para direcionar as forças para fora da região da cartilagem danificada. Geralmente, uma deformidade em varo (perna em arco) indica que o compartimento medial do joelho está excessivamente desgastado, de modo que uma osteotomia tibial realinha a articulação para direcionar as forças para compartimento lateral não envolvido. Normalmente, a osteotomia é considerada uma opção para pacientes jovens (<40 anos); acima dessa idade, a perda de cartilagem é tal que os resultados reprodutíveis podem ser atingidos com artroplastia total da articulação.

Artroscopia

A cirurgia artroscópica é realizada pela inserção de uma câmera e instrumentos especializados em uma articulação por meio de pequenas incisões do tipo punção. A cirurgia artroscópica é eficaz no tratamento de lesões intra-articulares, como lacerações de menisco do joelho, laceração do lábrum do quadril, retalhos de cartilagem, pequenos defeitos condrais e corpos livres. Entretanto, uma vez que a cartilagem articular está significativamente danificada, o desbridamento artroscópico geralmente é ineficaz na ausência de sintomas mecânicos, como bloqueio e estalidos.[A2-A4] Em alguns casos, a artrite da articulação subjacente pode levar à laceração do menisco ou do lábrum; se tal laceração resultar em novos sintomas mecânicos, a cirurgia artroscópica pode ser útil em alguns casos.

Na avaliação do quadril, tem havido um foco maior na arquitetura da cabeça e colo femorais como causa de osteoartrite. Em alguns pacientes, a anatomia da cabeça e colo femorais pode levar ao impacto do colo femoral sobre a borda do acetábulo, normalmente em flexão e rotação interna. Essa condição, conhecida como *impacto femoroacetabular*, resulta em contato repetitivo entre o colo femoral e a borda do acetábulo e acredita-se que cause dano à cartilagem, lacerações do lábrum e eventual artrite.[2]Portanto, há atualmente grande interesse na remodulação óssea do fêmur e acetábulo pela chamada osteocondroplastia. Esse procedimento é realizado como um procedimento aberto ou artroscópico e fornece um bom alívio sintomático em curto prazo. Os efeitos em longo prazo, em específico o impacto no desenvolvimento futuro de artrite, ainda não foram demonstrados para esse procedimento.

Sinovectomia

A sinovectomia refere-se à remoção do revestimento sinovial da articulação por meio de uma abordagem artroscópica ou aberta. Em condições como a artrite reumatoide, em que o processo da doença envolve uma sinóvia ativamente inflamada, remover o tecido patológico pode reduzir os sintomas e retardar a destruição da cartilagem. Na prática, a sinovectomia pode ser eficaz para aliviar a dor contanto que haja cartilagem restante. Entretanto, o procedimento não foi previsível em termos de recuperar o movimento articular. Além disso, quando a cartilagem está completamente desgastada, a deterioração da articulação está demasiadamente avançada para que a sinovectomia seja útil. Portanto, a sinovectomia geralmente é realizada em pacientes com artrite reumatoide (ou outras formas de artrite inflamatória) que têm sinovite ativa na presença de cartilagem articular relativamente preservada. As articulações que mais comumente se beneficiam da sinovectomia são o joelho e o cotovelo. Entretanto, a sinovectomia deve ser considerada um procedimento que meramente "ganha tempo", pois a sinóvia pode reaparecer.

Artrodese

A artrodese, ou fusão de uma articulação, tem como objetivo o alívio da dor por meio da criação de uma articulação imóvel. Em vez de ter as superfícies articulares artríticas provocando dor ao movimento, uma fusão cirúrgica dos ossos da articulação (artrodese) cria uma estrutura que pode suportar peso e é estável. Isso é conseguido pela remoção da superfície articular e fixação dos ossos de tal modo que eles cicatrizam em uma união sólida. Esse procedimento foi anteriormente o tratamento de escolha para artrite do quadril e do joelho em trabalhadores ativos jovens em razão de sua durabilidade e da prevenção de implantes com sua propensão a desgaste. Entretanto, criar rigidez em uma articulação aumenta as tensões acima e abaixo da articulação fundida.

A fusão do quadril pode ser realizada em pacientes jovens para tratar as sequelas de deslizamento da epífise femoral, doença de Legg-Calvé-Perthes, artrite pós-séptica ou osteonecrose da cabeça do fêmur. A cirurgia de fusão pode alcançar uma articulação de sustentação, indolor, que é capaz de suportar cargas pesadas e evitar implantes artificiais. No entanto, a mecânica da marcha é alterada, exigindo mais energia para a locomoção. Além disso, a falta de movimento no quadril aumenta as tensões nas articulações acima e abaixo dele. Portanto, a história natural da fusão do quadril é o desenvolvimento de artrite ipsolateral do joelho e dor lombar depois de 20 a 25 anos, necessitando posteriormente da conversão doe um quadril fundido a uma substituição do quadril (desmonte da fusão). Embora a artrodese de quadril ainda seja uma opção viável em pacientes artríticos jovens, o desejo de manter a mobilidade do quadril para sentar-se e dirigir tornou-a um tratamento do passado.

A fusão da articulação do joelho é realizada menos comumente do que a de quadril. Além da falta de movimento, que pode tornar difícil sentar-se ou subir escadas, a fusão do joelho não pode ser convertida com sucesso em substituição total do joelho. Portanto, a fusão de joelho geralmente é considerada um procedimento de salvação, empregada principalmente quando a substituição não é possível (p. ex., falta de função muscular ou infecção persistente).

A fusão de tornozelo ainda é comumente realizada como tratamento de escolha para artrite tibiotalar. Dado que os resultados da substituição de tornozelo não foram duráveis, fundir o tornozelo é o melhor método de criar uma articulação livre indolor. Além disso, a capacidade do joelho e da articulação subtalar para compensar uma rigidez de tornozelo tem tornado este procedimento mais toleráveis.

Artroplastia Total Articular

A artroplastia articular se refere à recriação de superfícies articulares congruentes normalmente com partes artificiais. Em determinados pacientes e em articulações que não suportam carga, como o cotovelo, a artroplastia interposicional pode ser realizada com a colocação de um enxerto de tecido entre as superfícies artríticas. No caso de articulações que suportam peso, como o quadril e o joelho, no entanto, materiais metálicos e plásticos produzem resultados mais duráveis. Em tais circunstâncias, as superfícies articulares são substituídas por materiais modelados projetados para recriar a cinemática da articulação; portanto, os procedimentos são comumente chamados de artroplastias totais de quadril, joelho e ombro.

Em geral, uma vez que a cartilagem articular esteja completamente desgastada ou destruída em ambos os lados da articulação, a artroplastia é a opção mais previsível para aliviar a dor. Após artroplastia total da articulação, é aconselhável reduzir a tensão sobre a articulação para promover a longevidade do implante. Isso inclui perda de peso e evitar atividades de impacto; caminhada, ciclismo e atividades de voo são permitidos, mas, em geral, corrida e salto em altura não devem ser praticados. Pelo fato de uma artroplastia total da articulação envolver componentes móveis artificiais, as articulações substituídas estão sujeitas ao mesmo desgaste e laceração que as articulações nativas. Portanto, elas têm uma vida útil que depende do peso e do nível de atividade do paciente e dos materiais do implante. Revisões subsequentes de próteses articulares podem ser difíceis e menos duráveis; portanto, é prudente adiar a artroplastia articular até que não haja outras opções.

A substituição total de quadril foi desenvolvida pela primeira vez na década de 1950 no Reino Unido com a utilização de componentes metálicos e plásticos conectados ao osso com cimento. Os primeiros resultados foram tão previsíveis e reprodutíveis que a técnica rapidamente se espalhou pelo mundo. O National Institutes of Health publicou uma declaração de consenso, em 1994, apontando que a substituição total de quadril "é um dos mais bem-sucedidos procedimentos cirúrgicos e fornece uma melhora imediata e substancial da dor, mobilidade e qualidade de vida do paciente. Comparada com os tratamentos para outras doenças crônicas debilitantes, a substituição total de quadril tem ótima relação custo/benefício".

A substituição total de quadril é o tratamento de escolha para artrite em fase terminal causada por qualquer dos processos fisiopatológicos supracitados. Ela envolve a exposição da articulação, a remoção da cabeça do fêmur artrítica ao nível do colo femoral e a remoção de osso acetabular suficiente para a colocação de um acetábulo protético. O implante femoral inserido dentro do canal intramedular é fixado por técnicas de integração óssea ou cimento. Os materiais típicos para a articulação do quadril são implantes de metal-polietileno, cerâmica-polietileno e cerâmica-cerâmica. Essas combinações de materiais podem ser escolhidas com base na idade do paciente, no nível de atividade e na preferência do cirurgião (Fig. 276-3). A substituição total do quadril com metal-metal foi popular por um período de tempo no início/meados dos anos 2000 e caiu agora em desuso devido a achados de reações adversas dos tecidos aos detritos metálicos.

FIGURA 276-3 Radiografia de uma substituição total do quadril, consistindo em componentes acetabular e femoral não cimentados. Os materiais articulares são uma esfera de metal e um

revestimento de polietileno.

Usando materiais de implantes e técnicas cirúrgicas modernas, as taxas de sobrevida do implante são de 90% a 95% em 15 anos; entretanto, a longevidade varia, dependendo de fatores como peso e atividade. Houve casos nos quais os componentes da substituição total de quadril duraram mais de 30 anos.

Uma importante causa de falha de substituição total de quadril é o desgaste dos materiais do implante, juntamente com a reação aos resíduos particulados descartados no espaço articular com o passar do tempo. No processo de absorção dos resíduos, citocinas inflamatórias são liberadas, fazendo os osteoclastos reabsorverem o osso periprotético. O resultado final desse processo osteolítico é que a conexões do implante ao osso pode ser comprometida, causando dor e afrouxamento da prótese. A esperança é que a geração atual de materiais de implante reduza a quantidade de resíduos particulados do desgaste, estendendo a longevidade dos mesmos.

A substituição total do joelho foi desenvolvida nos Estados Unidos logo após a substituição total de quadril. A cirurgia envolve a remoção das superfícies articulares da tíbia e do fêmur, seguida pela sua reposição com um implante femoral metálico e um componente tibial de metal e/ou polietileno (Fig. 276-4). É chamada de atroplastia "total" de joelho para distinguir de uma artroplastia parcial de joelho ou unicompartimental.

FIGURA 276-4 Radiografia de uma artroplastia total de joelho.
Os componentes são metálicos, com uma inserção de polietileno entre os componentes tibiais e femorais.

A recuperação da substituição total do joelho é mais difícil que a da substituição total de quadril por causa da maior dor pós-operatória e da ênfase em recuperar o movimento. Todavia, o alívio da dor e da função é geralmente excelente, uma vez que a recuperação é completa. Estudos atuais demonstram que a sobrevida do implante moderno é de 90% a 95% em 15 anos, novamente, dependendo de fatores do paciente.

Os resultados em longo prazo após artroplastia total do quadril ou do joelho melhoraram de forma estável nas décadas recentes. Apesar do aumento da morbidade pré- -cirúrgica, as taxas estão diminuindo especialmente para a doença cardíaca, acidente vascular cerebral e embolia pulmonar.[3]

Embora realizada com menos frequência do que a substituição do quadril e joelho, a substituição total do ombro é um excelente procedimento destinado ao alívio da dor de artrite glenoumeral. Desenvolvida a partir da experiência adquirida com substituição total de quadril e substituição total do joelho, a substituição total do ombro usa um implante umeral em haste com uma bola metálica e um componente glenoidal de metal e/ou polietileno. A substituição total do ombro requer um protocolo de reabilitação extenso para a recuperação da amplitude de movimento e força; entretanto, em 1 ano após a cirurgia, 95% dos pacientes têm uso do ombro sem dor.

Inovações Cirúrgicas na Artroplastia Articular

Cirurgia Minimamente Invasiva

Como em todas as subespecialidades cirúrgicas, tem havido uma tendência à cirurgia minimamente invasiva. Este pode ser um nome impróprio porque o real trabalho executado dentro da articulação não mudou. Alguns cirurgiões têm sugerido que a terminologia seja mudada para "cirurgia com incisão mínima" ou "cirurgia menos invasiva". Em qualquer caso, a ideia é o uso da menor incisão possível para realizar a cirurgia, resultando em menos traumatismo tecidual. O interesse nesse tipo de cirurgia resultou em melhorias no *design* instrumental e treinamento cirúrgico. Normalmente, uma substituição do quadril, até recentemente realizada através de uma incisão de 25 cm, agora pode ser feita por meio de uma incisão de 10 a 12,5 cm. Da mesma forma, as incisões para substituição do joelho são cerca de metade de seu comprimento anterior. Apesar desses avanços cirúrgicos, benefícios ainda maiores resultaram do aumento de atenção às diversas modalidades não cirúrgicas dirigidas à recuperação cirúrgica mais rápida. Exemplos incluem o aumento do uso de bloqueios de nervos periféricos e infiltração anestésica do tecido local, analgesia preventiva e uma abordagem mais rápida para a reabilitação. Essas abordagens reduziram o tempo médio de internação hospitalar para 2 a 3 dias após substituição total do quadril e para 3 a 4 dias após substituição total do joelho.

Melhorias na Tecnologia de Implante

Como a idade média dos pacientes submetidos à substituição do quadril e do joelho diminui e seus níveis de atividade aumentam, estima-se que o número de cirurgias revisão deve crescer. Portanto, muita pesquisa está sendo realizada para melhorar a longevidade dos materiais de implante.[4] O "padrão-ouro" da artroplastia é usar um implante de cobalto-cromo (metálico) contra uma superfície de polietileno (plástico). Infelizmente, a superfície metálica mais dura acaba desgastando a superfície plástica mais mole. Por isso, engenheiros biomecânicos desenvolveram um polietileno "altamente reticulado", mais resistente, que demonstra mais resistência ao desgaste em simulações de laboratório. Tal polietileno altamente reticulado tem sido utilizado por cerca 10 anos e a experiência inicial sugere significativamente menos desgaste em comparação ao polietileno-padrão.[5] Outros materiais, como cerâmica e metais, também estão sendo usados em uma tentativa de melhorar a longevidade. Todavia, até o momento, não há consenso sobre as superfícies de sustentação de peso ideais.

Implantes que preservam o osso também têm sido desenvolvidos para fornecer mais opções quando a cirurgia de revisão se torna uma necessidade. Esses procedimentos podem exigir remoção do implante e a colocação de uma nova prótese; portanto, com mais osso disponível, as opções cirúrgicas aumentam. Um desses implantes que preservam o osso é o dispositivo de reparo do quadril introduzido nos Estados Unidos em 2006. Esse aspecto será discutido de forma mais completa mais adiante.

A substituição unicompartimental do joelho é um implante que preserva o osso. Como sugerido pelo próprio nome, ele substitui apenas um dos três compartimentos do joelho por um dispositivo protético (Fig. 276-5). Portanto, os candidatos à substituição unicompartimental do joelho devem ter artrite limitada a um único compartimento. Como o trauma e dissecção cirúrgicos são significativamente reduzidos em comparação à substituição total do joelho, a recuperação do paciente tende a ser mais rápida e menos dolorosa. Entretanto, continua a existir uma taxa de falha maior para substituição unicompartimental de joelho do que com a substituição total do joelho devido à possibilidade de desenvolver alterações artríticas em qualquer outro lugar da articulação.

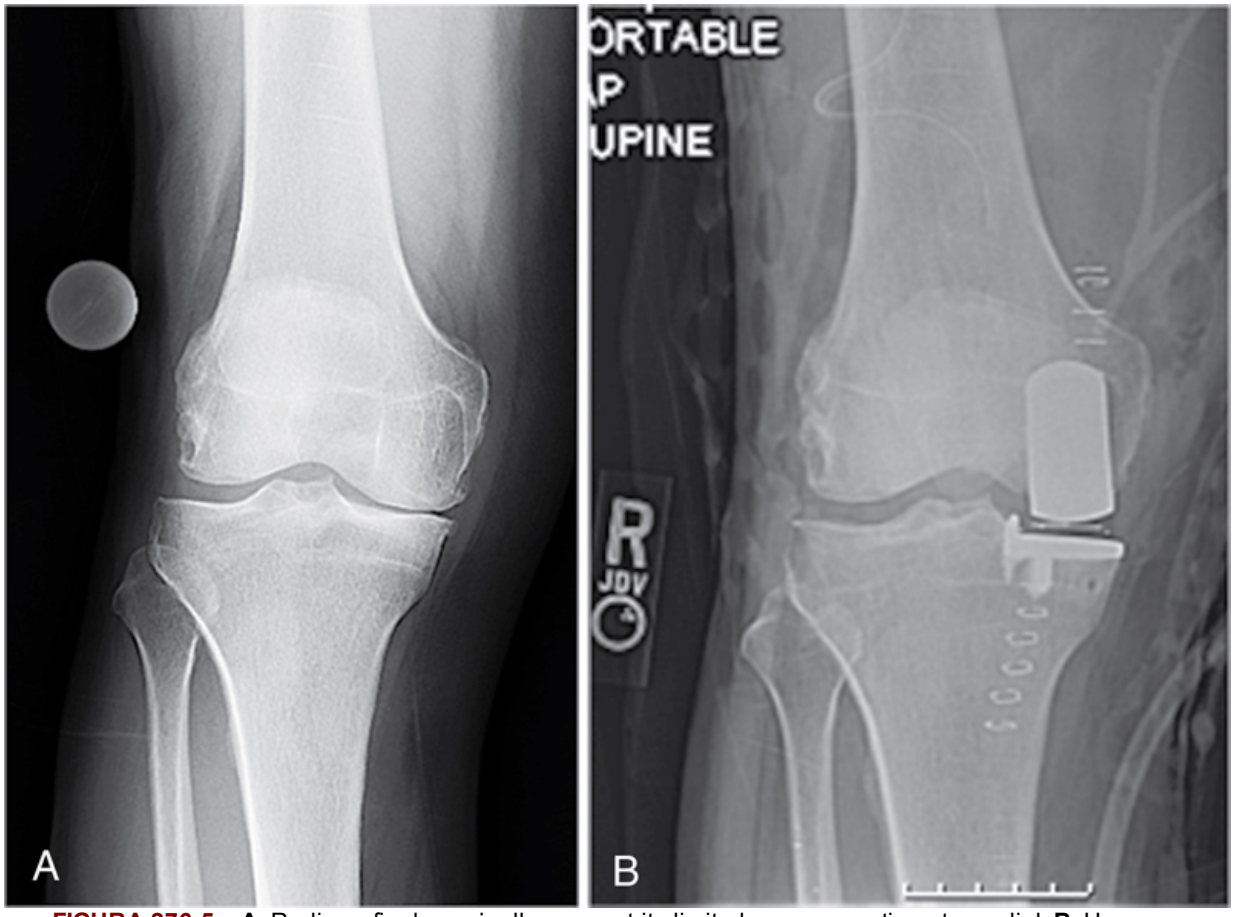

FIGURA 276-5 **A**, Radiografia de um joelho com artrite limitada ao compartimento medial. **B**, Uma substituição apenas do compartimento medial do joelho.

Artroplastia de Reparo da Superfície

A reconstrução de superfície do quadril é um tratamento alternativo à substituição total do quadril no paciente mais jovem e ativo. O benefício primário é a preservação do osso femoral proximal no caso de uma cirurgia futura (revisão) ser necessária. Em vez de remover a cabeça do fêmur e parte do colo do fêmur, como na substituição total do quadril, o osso é esculpido para aceitar uma superfície metálica nova (como um dente), preservando 4 a 5 cm adicionais de osso (Fig. 276-6). O acetábulo é preparado para aceitar uma estrutura metálica, criando uma articulação metal-metal. Não existem atualmente alternativas à articulação metal-metal de um implante de reconstrução de superfície; no entanto, diferentemente das substituições totais do quadril metal-metal, parece haver menos problemas dos materiais na reconstrução de superfície do quadril.[A5] A explicação provável para esse achado é que existem menos peças e junções numa reconstrução de superfície do quadril em comparação com a substituição total do quadril. A preservação do osso femoral proximal leva a um risco adicional de falha (*i. e.*, fratura do colo do fêmur abaixo do implante de reconstrução de superfície), o que se estima que ocorra em 1% dos casos. Embora não existam limites de idade definidos para a reconstrução de superfície do quadril, os melhores candidatos têm sido homens com menos de 55 anos, provavelmente porque o osso nesta faixa etária é mais forte e mais robusto. Nesse grupo etário, os resultados em 10 anos da reconstrução de superfície do quadril na Austrália demonstraram uma taxa de sobrevida de 94% (livre de revisão), o que é superior à substituição total do quadril. No entanto, questões sobre a longevidade, taxa de falha em curto prazo superior à da substituição total do quadril, piores resultados em mulheres e liberação de íons metálicos levantam questões sobre a superioridade do procedimento.

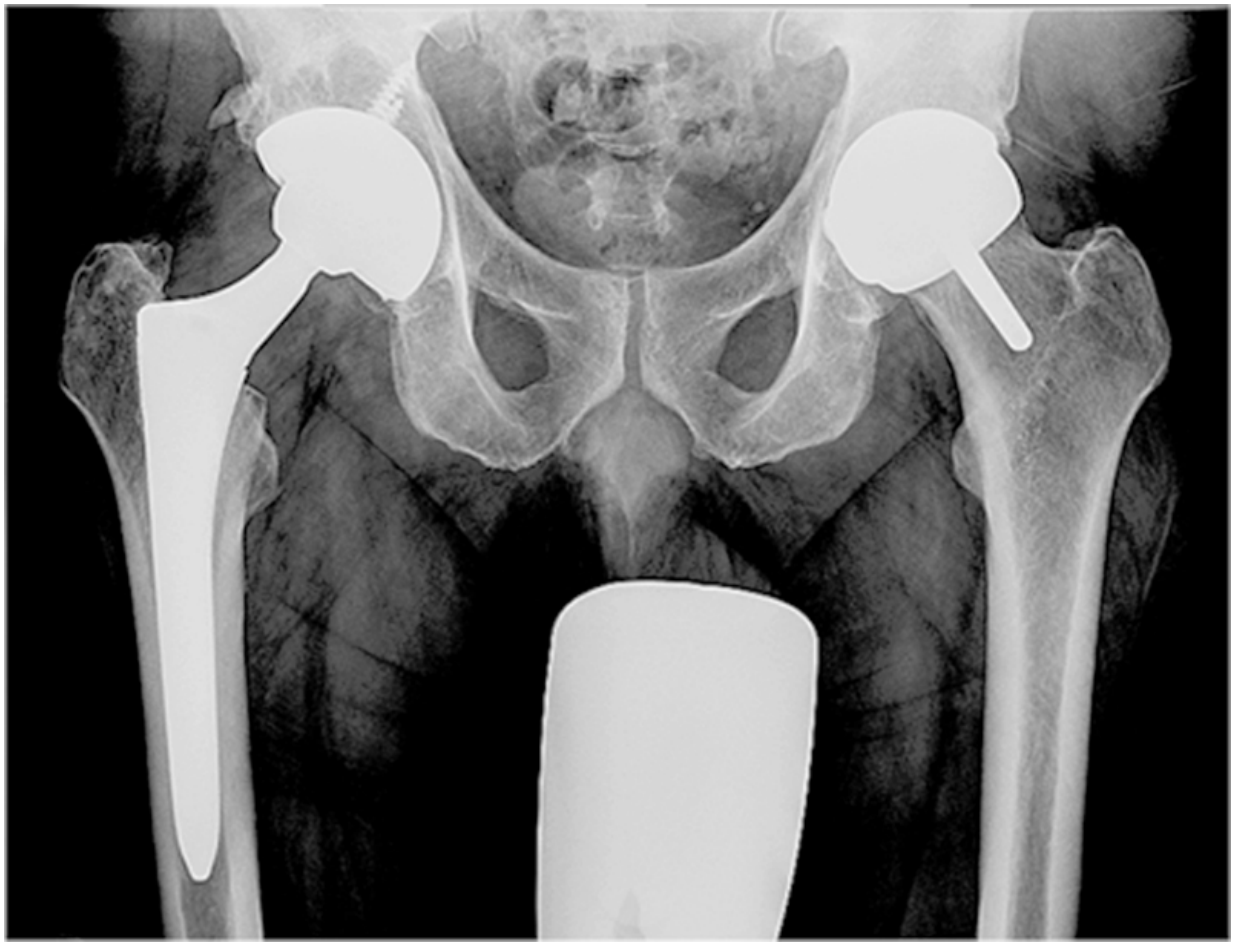

FIGURA 276-6 Radiografia de um paciente com artroplastia total do quadril do lado direito e artroplastia por recapeamento do quadril do lado esquerdo. A substituição total de quadril consiste em uma haste mais longa do que a colocada no canal medular do fêmur. A artroplastia por recapeamento do quadril preserva o osso femoral proximal.

Navegação no Computador

Um cirurgião ortopedista depende da visualização, do conjuntos de instrumentos e da experiência para recriar a mecânica adequada da articulação. Embora o cirurgião possa saber exatamente como os componentes artificiais devem ser colocados, pode ser difícil de obter um alinhamento perfeito em cada operação. A navegação no computador é uma ferramenta que pode ajudar no posicionamento reproduzível de implantes. Embora alguns erros sejam inerentes na precisão de navegação no computador, tais técnicas têm resultados de discrepância confiavelmente diminuídos. Ainda precisa ser determinado se a longevidade das substituições de quadril e de joelho implantadas com o auxílio de computador difere da longevidade daquelas inseridas por condutas convencionais. Por essa razão, bem como pelo custo e tempo associados ao seu uso, a navegação em computador não é universalmente praticada.

Procedimentos ortopédicos em outras articulações

Cotovelo, Tornozelo e Punho

O cotovelo, o tornozelo e o punho são articulações substituídas com menos frequência. Com exceção do punho reumatoide, essas articulações são menos comumente acometidas por artrite crônica. Além disso, os ossos menores que formam essas articulações também traduzem-se por uma área de superfície diminuída para a fixação de implantes, o que reduz a durabilidade dos procedimentos cirúrgicos. Embora a artroplastia articular total possa ser bem-sucedida no alívio da dor no curto prazo, resultados em 10 anos se aproximam daqueles da substituição total de quadril ou substituição total de joelho. A sinovectomia permanece uma opção cirúrgica eficaz em alguns pacientes com a artrite inflamatória do cotovelo, tornozelo ou punho.

Coluna Vertebral

A coluna consiste em múltiplos níveis de ossos, discos e facetas articulares. Embora não sejam uma "articulação" no sentido típico da palavra, vários segmentos espinais podem estar diferentemente envolvidos na artrite crônica. Geralmente, a coluna lombar é a mais afetada, embora um processo similar possa ocorrer na coluna cervical. Mais de 95% dos pacientes com idade superior a 50 anos apresentam alterações degenerativas na coluna lombar. Com o envelhecimento, o núcleo pulposo do disco intervertebral perde hidratação e elasticidade, resultando no colapso do espaço discal e aumento das forças através dos processos vertebrais. Como consequência do aumento da pressão, desenvolvem-se esporões ósseos

(osteófitos), levando à estenose (estreitamento) do forame neural. Como resultado do processo degenerativo, ou *espondilose*, os pacientes podem apresentar dor lombar mecânica, ao flexionar, estender ou rodar a coluna. Uma estenose do forame neural pode gerar dor, parestesia ou fraqueza irradiada para baixo nas extremidades em uma distribuição radicular.

A lombalgia mecânica é a afecção mais comum da coluna. Infelizmente, essa constelação de sintomas não é confiavelmente aliviada por cirurgia. A fisioterapia e o uso da mecânica do movimento apropriada são a base do tratamento da dor lombar.

A sequela avançada da artrite espinal é a estenose, que pode resultar em dor e fraqueza nos membros inferiores. Essa enfermidade pode se beneficiar confiavelmente de uma cirurgia descompressiva com ou sem artrodese com implante. A unidade espinal deve ser avaliada quanto à estabilidade para determinar se a artrodese é ou não necessária.

Os tratamentos cirúrgicos mais novos, como a prótese de disco lombar, podem ser usados em determinados casos para tratar os distúrbios da coluna. Enquanto o "padrão-ouro", a artrodese vertebral, elimina o movimento doloroso nos níveis degenerativos do disco, a substituição tenta preservar o movimento da unidade espinal. Como na artrodese do quadril e do joelho, a artrodese da unidade espinal aumenta a carga nos níveis acima e abaixo do segmento fundido, pelo que muitas vezes ocorre mais degeneração. A cirurgia de substituição do disco visa eliminar a progressão da artrite aos níveis adjacentes pela retenção do movimento. Estudos de longo prazo comparando a substituição do disco com a fusão espinal ainda não estão disponíveis.

Questões de tratamento em pacientes com artrite submetidos a cirurgia

Prevenção de Infecção Pós-operatória

Os esforços para evitar e detectar qualquer processo infeccioso pré- e pós-operatório são de extrema importância. A pele e o trato urinário são locais de preocupação específica, e a infecção pode ser excluída por um exame físico cuidadoso e cultura de urina pré-operatória de rotina. Além disso, consulta odontológica pode ser apropriada em pacientes com higiene oral e dentição ruins.

A antibioticoterapia profilática para pacientes de artroplastia total de articulação deve começar menos de 2 horas antes da cirurgia e continuar por 24 horas. Um protocolo comum envolve 1 g de cefazolina a cada 8 horas (total de três doses) ou, em pacientes alérgicos à penicilina, 1 g de vancomicina a cada 12 horas (total de duas doses).

Lesões dos Nervos Periféricos

As lesões dos nervos periféricos surgem com mais frequência após cirurgia das extremidades superior e inferior, porque elas geralmente resultam de tração excessiva no nervo ou, alternativamente, como consequência de uma compressão do nervo resultante de posicionamento prolongado da extremidade durante a cirurgia ou imobilização gessada. A detecção e intervenção precoces são críticas para o resultado nessas circunstâncias. Pacientes com condições neurológicas crônicas, como neuropatias no quadro de diabetes ou estenose espinal, têm um risco aumentado de lesão.

Tromboembolismo Venoso

A prevenção dos fenômenos tromboembólicos venosos após cirurgias ortopédicas é a complicação pós-operatória potencial mais detalhadamente estudada, e a embolia pulmonar continua sendo uma causa importante de mortalidade. A literatura ortopédica tem se concentrado na artroplastia da extremidade inferior, embora um estudo recente sugira que abordagens similares também devem ser consideradas após artroplastia total de ombro, em que o risco de tromboembolismo pode ser maior do que geralmente observado.

Após cirurgias ortopédicas, existe um equilíbrio complicado entre uma provável embolia pulmonar possivelmente fatal e o potencial para sangramento pós-operatório. Vários protocolos documentaram a eficácia da profilaxia, que deve começar no momento do procedimento. O curto tempo intraoperatório reduz o risco de trombose venosa profunda. A anestesia epidural também reduz o risco de trombose venosa profunda proximal após a substituição total de quadril em duas a três vezes e também reduz o risco global de trombose venosa profunda em pelo menos 20%. Outras intervenções intraoperatórias, como anestesia hipotensiva e administração de heparina intraoperatória, reduzem ainda mais a trombogênese. Métodos mecânicos também têm eficácia comprovada em reduzir o risco de tromboembolismo. Esses incluem metodologias de compressão, tais como meias elásticas de compressão e vários dispositivos pneumáticos, exercícios de flexão-extensão e a deambulação precoce. Essas são abordagens seguras e eficazes que não aumentam o risco de sangramento.

O fundamento da prevenção é a anticoagulação profilática, que deve começar imediatamente após a cirurgia. Os regimes incluem ácido acetilsalicílico, varfarina, heparina de baixo peso molecular[A6] e vários novos anticoagulantes orais,[A7] frequentemente usados em combinação com vários dispositivos de compressão mecânica (Cap. 38). A continuação da profilaxia por 21 dias em vez de 7 dias reduz o risco de tromboembolismo e aumenta o risco de pequena hemorragia.[6]

Síndrome de Embolia Gordurosa

A embolia gordurosa, uma complicação bem descrita de trauma esquelético, também pode ocorrer após procedimentos que envolvem instrumentação do canal medular femoral. Embora a embolia gordurosa possa ocorrer quase inteiramente no

contexto das fraturas do quadril ou fêmur, 1% a 3% dos pacientes submetidos a cirurgia de reposição articular (particularmente procedimentos bilaterais simultâneos) desenvolvem síndrome de embolia gordurosa (SEG).

Os sinais e sintomas da SEG envolvem os sistemas respiratório, neurológico e hematológico, além da pele.[7] O tempo de aparecimento é variável, com instabilidade hemodinâmica desenvolvendo-se quase imediatamente em alguns pacientes ou insidiosamente durante os primeiros 2 a 3 dias após a cirurgia em outros. Os pacientes mais tardios gradualmente se tornam hipoxêmicos, podem ficar hipotensivos e são frequentemente confusos. Sinais respiratórios são as manifestações mais comuns. A maioria dos pacientes desenvolve hipoxemia leve à moderada ou alterações radiográficas, principalmente infiltrados alveolares bilaterais, mas apenas uma minoria desenvolve síndrome do desconforto respiratório do adulto potencialmente fatal. As manifestações neurológicas variam de tonturas leves a estados agudos de confusão e a obnubilação severa e coma; todas consequências da hipoxemia e o efeito direto da embolia gordurosa no cérebro. A erupção cutânea, que é rara nos pacientes com artroplastia articular total, toma a forma de um eritema petequial envolvendo as pregas do pescoço e axilas, bem como petéquias na subconjuntiva e mucosa oral. O edema e hemorragia da retina são também observados. Trombocitopenia transitória é comum.

Embora os pacientes com suspeita de terem desenvolvido SEG necessitem ser monitorados de forma rigorosa, na maior parte das circunstâncias após artroplastia articular total, a condição é relativamente benigna. O tratamento é de suporte e inclui a administração de oxigênio e prevenção da hipertensão pulmonar (por restrição de fluidos e o uso de diuréticos e venodilatadores). Os corticosteroides não são eficazes. Na maior parte dos pacientes, a condição se resolve em 3 a 7 dias, embora nos casos graves a taxa de mortalidade tenha permanecido nos 5% a 15% mesmo com tratamento agressivo moderno.

Coluna Cervical

Em pacientes de artrite reumatoide que apresentam doença destrutiva avançada, a instabilidade da coluna cervical deve ser excluída antes da cirurgia com radiografias em flexão e extensão naqueles com dor no pescoço, crepitação no pescoço à amplitude de movimento, sintomas radiculares ou fraqueza nos braços e/ou pernas. Os pacientes afetados devem usar um colar cervical até a sala de cirurgia. Quando possível, anestesia epidural ou raquimedular deve ser usada.

Por outro lado, em pacientes com espondilite anquilosante, a coluna cervical rígida também pode apresentar desafios técnicos para o anestesiologista durante a entubação. Métodos de fibroscopia são frequentemente empregados neste contexto clínico.

Tratamento com Imunossupressores e Anti-inflamatórios

As contribuições potenciais dos corticosteroides, medicamentos antirreumáticos modificadores de doença (MARMDs) e novos agentes biológicos para o risco de infecção pós-operatória e deiscência de ferida são bem reconhecidos pelos clínicos, embora o debate sobre como administrar esses medicamentos no contexto perioperatório esteja estabelecido. O principal desafio nesse contexto é atingir um equilíbrio ideal entre manter o controle da doença subjacente e minimizar o risco de infecção da ferida cirúrgica e/ou degradação da mesma.

O metotrexato (MTX) é o MARMD mais comumente usado para o tratamento de artrite reumatoide e outras formas de artrite inflamatória, de modo que seu uso é frequentemente observado no período perioperatório. Dada a sua importância na manutenção do controle da doença, juntamente com observações relativas às baixas taxas de infecção de feridas cirúrgicas e deiscência associadas a seu uso, parece ser seguro, na verdade desejável, continuar com o MTX em todo o período perioperatório.

No que diz respeito aos agentes biológicos (antifator de necrose tumoral), foram formuladas recomendações por grupos internacionais nos quais esses agentes são descontinuados por curtos períodos de tempo antes da cirurgia, geralmente 2 a 4 semanas. Alguns favorecem o intervalo mais longo de 4 semanas para agentes com meias-vidas mais longas. Não existe virtualmente nenhuma informação sobre a infecção pós--operatória e cicatrização de feridas com os agentes mais recentes como o anakinra, rituximabe e abatacept. Recomendações semelhantes às de outros biológicos devem ser suficientes até que mais dados estejam disponíveis.

A outra medicação importante frequentemente encontrada no contexto perioperatório são os corticosteroides. Além dos problemas relacionados com a cicatrização de feridas, existe preocupação adicional sobre a insuficiência suprarrenal pós-operatória. Tradicionalmente, os esteroides aumentam a taxa de infecção e deiscência da ferida em pacientes cirúrgicos, embora dados derivados do contexto ortopédico ainda sejam escassos. Da mesma forma, a experiência publicada sobre a insuficiência suprarrenal pós-operatória é insuficiente. Ao contrário do MTX e tratamentos biológicos, no entanto, a questão não é a de suspender os corticosteroides antes da cirurgia porque isto geralmente não é possível. Em vez disso, as considerações do manejo referem-se a quanto e por quanto tempo o aumento dos esteroides (doses de estresse) será necessário. A esse respeito, uma abordagem diferenciada é necessária, tendo como premissa as considerações específicas do paciente. Para o paciente acompanhado cronicamente com doses baixas de corticosteroide (*i. e.*, prednisona ≤7,5 mg/dia) ou em qualquer dose por menos de 3 semanas, o tratamento com esteroide em dose de estresse é desnecessária e a manutenção da dose diaria usual do paciente deve ser suficiente. Por outro lado, para pacientes tomando doses maiores (≥20 mg/dia) por períodos mais longos (>3 semanas), é prudente assumir que existe supressão suprarrenal, justificando o uso de tratamento esteroide com dose de estresse. Para aqueles tomando doses intermediárias (*i. e.*, 7,5 a 20 mg/dia), a decisão deve ser individualizada. Além da dose e duração do tratamento esteroide, outras considerações como a presença de diabetes, o uso

de outro tratamento imunossupressor, hipoalbuminemia e mau estado nutricional, bem como a magnitude do procedimento cirúrgico, precisam ser levadas em conta.

Referência de Grau A

A1. Yadeau JT, Goytizolo EA, Padgett DE, et al. Analgesia after total knee replacement: local infiltration versus epidural combined with a femoral nerve blockade: a prospective, randomised pragmatic trial. *Bone Joint J.* 2013;95-B(5):629–635.

A2. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 2002;347:81–88.

A3. Kirkley A, Birmingham TB, Litchfield RB, et al. A randomized trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 2008;359:1097–1107.

A4. Sihvonen R, Paavola M, Malmivaara A, et al. Arthroscopic partial meniscectomy versus sham surgery for a degenerative meniscal tear. *N Engl J Med.* 2013;369:2515–2524.

A5. Garbuz DS, Tanzer M, Greidanus NV, et al. The John Charnley Award: metal-on-metal hip resurfacing versus large-diameter head metal-on-metal total hip arthroplasty: a randomized clinical trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:318–325.

A6. Sobieraj DM, Coleman CI, Tongbram V, et al. Comparative effectiveness of low-molecular-weight heparins versus other anticoagulants in major orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2012;32:799–808.

A7. Adam SS, McDuffie JR, Lachiewicz PF, et al. Comparative effectiveness of new oral anticoagulants and standard thromboprophylaxis in patients having total hip or knee replacement: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2013;159:275–284.

Referências Gerais

1. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, et al. Impact of the economic downturn on total joint replacement demand in the United States: updated projections to 2021. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96:624–630.
2. Nepple JJ, Byrd JW, Siebenrock KA, et al. Overview of treatment options, clinical results, and controversies in the management of femoroacetabular impingement. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013;21(suppl 1):S53–S58.
3. Lalmohamed A, Vestergaard P, de Boer A, et al. Changes in mortality patterns following total hip or knee arthroplasty over the past two decades: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:311–318.
4. Langton DJ, Jameson SS, Joyce TJ, et al. Accelerating failure rate of the ASR total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2011;93:1011–1016.
5. Bragdon CR, Doerner M, Martell J, et al. for the Multicenter Study Group. The 2012 John Charnley Award: clinical multicenter studies of the wear performance of highly crosslinked remelted polyethylene in THA. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471:393–402.
6. Sobieraj DM, Lee S, Coleman CI, et al. Prolonged versus standard-duration venous thromboprophylaxis in major orthopedic surgery: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012;156:720–727.
7. Kwiatt ME, Seamon MJ. Fat embolism syndrome. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2013;3:64–68.

SEÇÃO XXIII

Doenças infecciosas

Capítulo 277: Introdução às doenças microbianas: interações hospedeiro-patógeno

Capítulo 278: O microbioma humano

Capítulo 279: Princípios da terapia anti-infecciosa

Capítulo 280: Abordagem à febre ou à infecção suspeita no hospedeiro normal

Capítulo 281: Abordagem à febre e suspeita de infecção em hospedeiros comprometidos

Capítulo 282: Prevenção e controle de infecções associadas aos cuidados de saúde

Capítulo 283: Abordagem ao paciente com suspeita de infecção entérica

Capítulo 284: Abordagem do paciente com infecção do trato urinário

Capítulo 285: Abordagem do paciente com infecção sexualmente transmissível

Capítulo 286: Abordagem do viajante pré e pós-viagem

Capítulo 287: Quimioterapia antibacteriana

Capítulo 288: Infecções estafilocócicas

Capítulo 289: Infecções por *streptococcus pneumoniae*

Capítulo 290: Infecções estreptocócicas não pneumocócicas e febre reumática

Capítulo 291: Infecções enterocócicas

Capítulo 292: Difteria e outras infecções por corinebactérias

Capítulo 293: Listeriose

Capítulo 294: Antraz

Capítulo 295: Infecções por *erysipelothrix*

Capítulo 296: Infecções por clostrídios

Capítulo 297: Doenças por bactérias anaeróbicas não esporuladas

Capítulo 298: Infecções por *neisseria meningitidis*

Capítulo 299: Infecções por *neisseria gonorrhoeae*

Capítulo 300: Infecções por *haemophilus* e *moraxella*

Capítulo 301: Cancroide

Capítulo 302: Cólera e outras infecções por *vibrio*

Capítulo 303: Infecções por *campylobacter*

Capítulo 304: Infecções entéricas por *escherichia coli*

Capítulo 305: Infecções devido a outros membros da família *enterobacteriaceae,* incluindo a conduta de cepas resistentes a multifármacos

Capítulo 306: Pseudomonas e infecções bacilares gram-negativas relacionadas

Capítulo 307: Doenças causadas pelas espécies *acinetobacter* e *stenotrophomonas*

Capítulo 308: Infecções por *salmonella* (incluindo febre tifoide)

Capítulo 309: Shigelose

Capítulo 310: Brucelose

Capítulo 311: Tularemia e outras infecções por ***francisella***

Capítulo 312: Peste e outras infecções por ***yersinia***

Capítulo 313: Coqueluche e outras infecções por ***bordetella***

Capítulo 314: Infecções por ***legionella***

Capítulo 315: Infecções por ***bartonella***

Capítulo 316: Granuloma inguinal (donovanose)
Capítulo 317: Infecções por *mycoplasma*
Capítulo 318: Doenças causadas por clamídias
Capítulo 319: Sífilis
Capítulo 320: Treponematoses não sifilíticas
Capítulo 321: Doença de lyme
Capítulo 322: Febre recorrente e outras infecções por ***borrelia***
Capítulo 323: leptospirose
Capítulo 324: Tuberculose
Capítulo 325: Micobactérias não tuberculosas
Capítulo 326: Hanseníase (lepra)
Capítulo 327: Infecções por riquétsias
Capítulo 328: Zoonoses
Capítulo 329: Actinomicose
Capítulo 330: Nocardiose
Capítulo 331: Agentes antifúngicos sistêmicos
Capítulo 332: Histoplasmose
Capítulo 333: Coccidioidomicose
Capítulo 334: Blastomicose
Capítulo 335: Paracoccidioidomicose
Capítulo 336: Criptococose
Capítulo 337: Esporotricose
Capítulo 338: Candidíase
Capítulo 339: Aspergilose
Capítulo 340: Mucormicose
Capítulo 341: Pneumonia por *pneumocystis*
Capítulo 342: Micetoma
Capítulo 343: Infecções fúngicas dematiáceas
Capítulo 344: Tratamento antiparasitário
Capítulo 345: Malária
Capítulo 346: Doença do sono africana
Capítulo 347: Doença de chagas
Capítulo 348: Leishmaniose
Capítulo 349: Toxoplasmose
Capítulo 350: Criptosporidiose
Capítulo 351: Giardíase
Capítulo 352: Amebíase
Capítulo 353: Babesiose e outras doenças por protozoários
Capítulo 354: Cestódeos
Capítulo 355: Esquistossomíase (Bilharziose)
Capítulo 356: Infecções por trematódeos hepáticos, intestinais e pulmonares
Capítulo 357: Infecções intestinais por nematoides
Capítulo 358: Infecções teciduais por nematoides
Capítulo 359: Artrópodes e carrapatos
Capítulo 360: Terapia antiviral (Não HIV)
Capítulo 361: Resfriado comum
Capítulo 362: Vírus sincicial respiratório

Capítulo 363: Doença viral parainfluenza
Capítulo 364: Influenza
Capítulo 365: Doenças por adenovírus
Capítulo 366: Coronavírus
Capítulo 367: Sarampo
Capítulo 368: Rubéola (sarampo alemão)
Capítulo 369: Caxumba
Capítulo 370: Citomegalovírus, vírus epstein-barr e infecções virais lentas do sistema nervoso central
Capítulo 371: Parvovírus
Capítulo 372: Varíola, *monkeypox* e outras infecções por poxvírus
Capítulo 373: Papilomavírus
Capítulo 374: Infecções por vírus herpes simples
Capítulo 375: Vírus varicela-zóster (catapora, herpes-zóster)
Capítulo 376: Citomegalovírus
Capítulo 377: Infecção pelo vírus epstein-barr
Capítulo 378: Outros retrovírus diferentes do vírus da imunodeficiência humana
Capítulo 379: Enterovírus
Capítulo 380: Rotavírus, norovírus e outros vírus gastrointestinais
Capítulo 381: Febres hemorrágicas virais
Capítulo 382: Arbovírus causando febre e síndromes exantemáticas
Capítulo 383: Arbovírus que afetam o sistema nervoso central

Introdução às doenças microbianas: interações hospedeiro-patógeno

W. Michael Scheld

As doenças infecciosas influenciaram profundamente o curso da história humana. A "peste negra" (causada pela *Yersinia pestis*), ao eliminar aproximadamente um terço da população, mudou a estrutura social da Europa medieval. Os resultados de campanhas militares foram alterados por surtos de doenças como a disenteria e o tifo. Exemplos incluem a retirada de Napoleão da Rússia após o tifo ter causado mais danos ao seu exército que as forças opositoras; a decisão da França de vender o território da Louisiana após as mortes de soldados franceses por febre amarela em Cuba e na costa do Golfo; e a introdução da varíola na população não imune do Novo Mundo pelos europeus, facilitando, desse modo, a "conquista" e o alvorecer da era colonial. A malária influenciou o padrão racial e geográfico e a distribuição de hemoglobinas e antígenos eritrocitários na África. O desenvolvimento do *Plasmodium falciparum* é inibido pela presença da hemoglobina S, e os eritrócitos negativos para o grupo sanguíneo Duffy são resistentes à infecção pelo *Plasmodium vivax*. Assim, populações com esses fatores eritrocitários são encontradas em áreas onde a malária é comum.

As infecções são a maior causa de morbidade e mortalidade no mundo. Das cerca de 53 milhões de mortes em todo o mundo, no ano de 2009, pelo menos um terço deveu-se a doenças infecciosas. Nos Estados Unidos, a pneumonia é a quinta maior causa de morte e a mais comum relacionada à infecção. A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) ameaça romper a estrutura social em muitos países da África e está sobrecarregando intensamente o sistema de saúde nos Estados Unidos e em outras partes do mundo. O ano de 2011 marcou o 30° aniversário da epidemia da AIDS. Aproximadamente 35,3 milhões de pessoas em todo o mundo estão infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e, desde 1981, aproximadamente 36 milhões já morreram (≈600.000 nos Estados Unidos). A AIDS é, atualmente, a principal causa de morte na África subsaariana.

Infecção pode ser definida como a multiplicação de micróbios (p. ex., de vírus a parasitas multicelulares) nos tecidos do hospedeiro. O hospedeiro pode ou não apresentar sintomas. A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), por exemplo, pode não causar sinais ou sintomas de enfermidade evidentes durante anos. A definição de infecção também inclui a multiplicação de micróbios na superfície ou lúmen do hospedeiro que causa os sinais e sintomas de enfermidade ou doença. Por exemplo, cepas de *Escherichia coli* produtoras de toxinas podem multiplicar-se no intestino e causar diarreia sem invadir os tecidos. Micróbios podem causar doenças sem realmente entrar em contato com o hospedeiro por meio da produção de toxinas. O *Clostridium botulinum* pode proliferar em certos alimentos inadequadamente processados e produzir uma toxina que, ao ser ingerida, pode ser letal. Uma infecção relativamente trivial como a causada pelo *Clostridium tetani* em uma pequena ferida puntiforme pode causar uma doença devastadora em razão de uma toxina liberada pelo organismo que cresce nos tecidos. Atualmente, sabe-se que múltiplos fatores de virulência de microrganismos podem ser carregados de forma repetida nas chamadas ilhas de patogenicidade do genoma (o "viruloma").

Vivemos em um mar virtual de microrganismos, e todas as nossas superfícies corporais têm uma flora bacteriana nativa. De fato, somos um "superorganismo", dado que a nossa flora nativa ultrapassa as nossas próprias células humanas em uma razão de 10:1. Na verdade, essa flora normal nos protege de infecções. A redução da colonização intestinal aumenta a suscetibilidade a infecções por patógenos, como a *Salmonella enteritidis* sorótipo *typhimurium*. Entende-se que as bactérias que constituem a flora normal exercem seus efeitos protetores por meio de vários mecanismos: (1) pela utilização de nutrientes e a ocupação de um nicho ecológico, competindo, assim, com os patógenos; (2) pela produção de substâncias antibacterianas que inibem o crescimento dos patógenos; e (3) pela indução da imunidade do hospedeiro que apresenta reação cruzada e efetiva contra vários patógenos. Entretanto, essas conclusões aparentam ser uma simplificação. Como exemplo, a colonização do trato gastrointestinal pelo *Bacteroides fragilis*, que expressa um polissacarídeo bacteriano imunodominante, através da ativação das células dendríticas e indução de resposta imune mediada do tipo T_H1, leva a uma resposta esplênica caracterizada por expansão linfocítica sistêmica, com arquitetura linfoide preservada e número normal de células T CD4 +. Portanto, é necessária uma única molécula bacteriana em nosso intestino para nos tornar "aptos imunologicamente". De fato, tornou-se evidente que um microbioma diversificado e saudável é vital para o funcionamento adequado do sistema imune. O momento de ocorrência das mudanças no microbioma também pode ser de importância crucial. Por exemplo, os antibacterianos ingeridos por fêmeas de camundongo grávidas passam ao longo do seu microbioma intestinal alterado para a sua prole. Os recém-nascidos, por sua vez, apresentam diminuição da composição e

do número total de micróbios intestinais que está associada com a diminuição do número de neutrófilos na medula óssea e em circulação. Essa homeostase de neutrófilos desordenada leva à alteração das defesas do hospedeiro e ao aumento da suscetibilidade à sepse por *E. coli* K1 e *Klebsiella pneumoniae*, patógenos neonatais clássicos em humanos.[1] Além disso, como são muitas vezes prescritos tratamentos antibacterianos a crianças, é preciso saber se essas exposições (muitas vezes desnecessárias) as predispõem mais tarde a distúrbios epidêmicos, tais como asma, autoimunidade, doença inflamatória intestinal e obesidade.

Apenas uma pequena proporção de espécies microbianas pode ser considerada como patógenos primários, e, mesmo entre essas espécies, um número relativamente restrito de clones é causador de doenças. Por exemplo, a meningite meningocócica epidêmica e a meningococemia são ocasionadas por um pequeno número de clones da *Neisseria meningitidis*, e a explosão mundial de *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina foi causada por poucos clones, originários da África do Sul e da Espanha. Essa observação corrobora o conceito de que os organismos patogênicos são altamente adaptados ao estado patogênico e desenvolveram características que lhes permitem ser transmitidos, aderir às superfícies, invadir os tecidos, evitar as defesas do hospedeiro e, assim, causar doenças. Em contraste, os patógenos oportunistas causam doença principalmente em hospedeiros comprometidos, e esses organismos, que podem ser membros inofensivos da flora normal em pessoas saudáveis, podem agir como invasores virulentos em pacientes com graves defeitos nos seus mecanismos de defesa. Apesar de as infecções oportunistas serem tradicionalmente interpretadas como uma invasão de um patógeno pouco virulento, que se aproveita de um hospedeiro enfraquecido em decorrência de um estresse fisiológico ou de um comprometimento imunológico (ou ambos), essas observações são uma simplificação do processo. Por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa* reconhece a imunoativação do hospedeiro especificamente através da ligação do interferon-γ a uma proteína da superfície celular, OprF, a qual, por sua vez, por meio de um sistema de sinalização, leva à superexpressão dos determinantes de virulência como PA-I (lecA) e piocinina. Portanto, a bactéria desenvolveu um "sistema de contingência" que reconhece perturbações imunológicas no hospedeiro e, através dessa resposta, expressa fatores de virulência.

Os organismos patogênicos podem ser adquiridos por várias vias. Por exemplo, a doença estafilocócica é adquirida por contato direto. A disseminação aérea, geralmente por perdigotos, ocorre em doenças respiratórias como a gripe e a síndrome respiratória aguda grave (SARS, do inglês, *severe acute respiratory syndrome*) e na síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS, do inglês, *Middle East respiratory syndrome*), recentemente reconhecida. A água contaminada é o veículo usual na infecção por *Giardia* e na febre tifoide. Intoxicações alimentares podem ser causadas por toxinas extracelulares, produzidas por *Clostridium perfringens* e *Staphylococcus aureus*. O sangue e seus derivados podem ser vetores para a transmissão dos vírus das hepatites B e C, assim como do HIV. A transmissão sexual também é importante para esses agentes e para uma variedade de patógenos, incluindo o *Treponema pallidum* (sífilis), a *Neisseria gonorrhoeae* (gonorreia) e a *Chlamydia trachomatis* (uretrite não específica). O feto pode ser infectado intraútero, e a infecção pode ser devastadora se o agente for o vírus da rubéola, o citomegalovírus ou o parvovírus B19. Os artrópodes podem ser importantes vetores de doença, como é o caso dos mosquitos para a malária e a dengue, dos carrapatos para a doença de Lyme e a erliquiose, e dos piolhos para o tifo.

Os patógenos são capazes de causar doença em função de um sofisticado arranjo de adaptações, incluindo a capacidade de adesão a células apropriadas, frequentemente mediadas por estruturas como as fímbrias nos bacilos Gram-negativos. Micróbios, como espécies de *Shigella*, possuem a habilidade de invadir células e causar lesões. As toxinas podem atuar a distância ou podem intoxicar somente células infectadas. Os patógenos têm a capacidade de frustrar as defesas do hospedeiro por meio de várias manobras engenhosas. A camada antifagocítica do pneumococo é um exemplo. Os organismos podem mudar sua apresentação de antígenos de superfície com uma velocidade impressionante para frustrar as estratégias do sistema imune do hospedeiro. Exemplos incluem o vírus influenza e os tripanossomas. Certos patógenos (p. ex., *Toxoplasma gondii*) têm a capacidade de inibir a queima respiratória dos fagócitos, e outros (p. ex., *Streptococcus pyogenes*) podem destruir as células fagocíticas que os englobaram. O ambiente exerce um importante papel na infecção tanto na transmissão quanto na capacidade de o hospedeiro combater o invasor. A umidade e a temperatura do ar podem afetar a infectividade dos patógenos aéreos. Condições sanitárias dos alimentos e da água, lamentavelmente ausentes em muitas partes do mundo em desenvolvimento, são um importante fator na aquisição de patógenos entéricos, que estão entre as principais causas de mortalidade, morbidade e incapacidade, como atraso do desenvolvimento físico e mental, acarretando baixo rendimento escolar e outras consequências. A malária associada ao "ar ruim" dos pântanos é, na verdade, em razão dos mosquitos, contudo a associação ambiental foi apropriada. O estado nutricional do hospedeiro é claramente um fator significativo em certas doenças infecciosas. É provável que a deficiência de micronutrientes contribua para a invasão e a multiplicação de certos patógenos. Um novo conceito é a possibilidade de doenças infecciosas causarem a desnutrição durante um círculo vicioso de diarreia, levando à desidratação e ao baixo consumo oral, resultando em diarreia secundária, o que, por sua vez, favorece o nanismo e um atraso no desenvolvimento intelectual. O estabelecimento da infecção é uma interação complicada de fatores que envolvem o micróbio, o hospedeiro e o ambiente.

A reação do hospedeiro à infecção pode resultar em enfermidade. Por exemplo, a prévia infecção por *Campylobacter jejuni* é responsável por cerca de 40% dos casos de síndrome de Guillain-Barré. Acredita-se que o mecanismo seja a produção de anticorpos contra lipossacarídeos do *C. jejuni*, que apresentam reação cruzada aos gangliosídeos nos nervos periféricos. De modo similar, muito da lesão resultante da meningite é em decorrência da defesa do hospedeiro contra as bactérias invasoras.

Com algumas exceções, as doenças infecciosas geralmente são tratáveis e curáveis. Assim, é importante que se faça um diagnóstico etiológico preciso e que seja prontamente instituída uma terapia adequada. Em infecções agudas, como pneumonia, meningite ou sepse, a rápida instituição da terapia pode salvar vidas e, dessa forma, deve ser estabelecido um diagnóstico etiológico presuntivo antes do diagnóstico definitivo. Esse diagnóstico presuntivo baseia-se no histórico, no exame físico, na epidemiologia da doença na comunidade e em técnicas rápidas como o exame microscópico de amostras apropriadas coradas pelo Gram ou técnicas moleculares como detecção de antígeno ou reação em cadeia da polimerase. A terapia antimicrobiana pode, então, ser instituída para os agentes etiológicos presumidos, porém deve ser reavaliada conforme estejam disponíveis informações diagnósticas mais definitivas.

O estudo e a compreensão das doenças infecciosas é um processo dinâmico. Vários fatores ou temas de interesse atual contribuem para essa conclusão, incluindo os seguintes.

Infecções emergentes

A mais óbvia é a AIDS, entretanto, exemplos recentes com um impacto importante sobre a saúde pública nos Estados Unidos incluem o *S. aureus* comunitário resistente à meticilina, uma cepa hipervirulenta de *Clostridium difficile*, a influenza H1N1 de 2009 e bactérias Gram-negativas multirresistentes, como *Enterobacteriaceae*, produtoras de carbapenemases. Mais de 400 novas doenças emergentes foram descritas nos últimos 70 anos; aproximadamente 60% são zoonoses associadas a "pontos quentes" geográficos. Seu surgimento ocorre em grande parte por fatores ecológicos, socioeconômicos e ambientais.[2]

Genômica e outros "ômica"

Foi caracterizada a sequência exata do genoma de mais de 200 patógenos relevantes para os seres humanos. Essa nova informação, juntamente com a informação genômica de organismos multicelulares como o mosquito *Anopheles*, oferece uma promessa significativa para o desenvolvimento de novas terapias e vacinas.[3] Análises cuidadosas do genoma dos patógenos continuarão a prover informações importantes sobre a patogênese das infecções. Exemplificando, o sequenciamento dos estreptococos do grupo A, obtido ao longo do tempo e associado a informações clínicas relevantes, identificou a aquisição de novos determinantes (frequentemente pelos profagos) responsáveis por um aumento de virulência resultando em síndrome de choque tóxico, fascite necrosante ou ambas, mesmo em um único paciente com amostras sequenciais. A proteômica, a transcriptômica, a metabolômica e virulômica transformaram a pesquisa de doenças infecciosas e prometem melhorias significativas no diagnóstico e na terapêutica futuramente.

Fatores genéticos que alteram a suscetibilidade a infecções e a resposta a doenças infecciosas

Esse campo promete novas e significativas informações relevantes para a ampla variedade de respostas a doenças infecciosas entre os seres humanos. Por exemplo, uma resposta excessivamente vigorosa com expressão de fator de necrose tumoral-α pode desencadear ou agravar o desenvolvimento de complicações cerebrais da malária *falciparum*. Análises de polimorfismos de nucleotídeos únicos do genoma humano conduzirão à melhor compreensão de dois problemas fundamentais em doenças infecciosas: porque apenas uma pequena proporção dos indivíduos colonizados com uma determinada bactéria apresenta infecção invasiva e porque algumas infecções são mais graves em alguns indivíduos que em outros. Variantes nos genes que codificam moléculas que realizam as ligações, o reconhecimento do patógeno, a resposta de citocinas inflamatórias e a imunidade adquirida e inata estão sendo identificados a um ritmo estonteante.

Imunidade inata

Esta é a área mais ativa na imunologia das doenças infecciosas. A identificação de receptores de reconhecimento-padrão (p. ex., receptores *toll-like* e receptores tipo domínio de oligomerização de nucleotídeos [NOD]) que reconhecem padrões moleculares associados a patógenos, assim como substâncias endógenas que refletem a lesão tecidual (p. ex., alarminas), revolucionou nossa compreensão da resposta do hospedeiro à infecção precoce. Agonistas ou antagonistas de receptores *toll-like* já têm sido usados em ensaios clínicos como terapias adjuvantes ou para melhorar a imunogenicidade das vacinas. As outras áreas que explodiram recentemente incluem o estudo de peptídeos antimicrobianos (p. ex., defensinas, catecidinas, histatinas, galectinas) e seus papéis na resposta inicial a doenças infecciosas.

Resistência antimicrobiana

O desenvolvimento de novos agentes antibacterianos tornou-se mais lento a despeito do crescente problema da resistência a antimicrobianos. Essa desconexão tem sido o foco de encontros internacionais e entre a indústria farmacêutica, a Infectious Diseases Society of America e a Food and Drug Administration (FDA). Pneumococos multirresistentes, resistência à vancomicina em enterococos e *S. aureus*, e talvez os mais importantes, bacilos Gram-negativos multirresistentes são apenas

alguns exemplos. Alguns bacilos Gram-negativos multirresistentes são suscetíveis a apenas alguns agentes de "última linha", como a colistina ou a tigeciclina; outros são realmente impossíveis de tratar. Infelizmente, novos agentes ativos contra essas últimas cepas estão há anos, ou até mesmo décadas, longe de serem introduzidos.

O papel de agentes infecciosos em doenças crônicas

Muitas das chamadas doenças idiopáticas podem, na verdade, ter uma base infecciosa. Condições para as quais há alguma evidência (embora não conclusiva) de uma base infecciosa incluem diabetes, aterosclerose, leucemia aguda, doenças do colágeno vascular e doença inflamatória intestinal. A detecção de microrganismos "não cultiváveis" por meio de técnicas mais recentes, como a análise do RNA 16S, é capaz de descobrir agentes responsáveis por doenças "não infecciosas" ou sugerir uma influência em certas condições que são consideradas infecciosas, mas nas quais os patógenos são controversos (p. ex., na vaginose bacteriana). Além disso, sabemos que o vírus da hepatite C, o papilomavírus humano e o *Helicobacter pylori* causam câncer em seres humanos. Ademais, alterações em nosso próprio microbioma podem desencadear as doenças. Alterações no microbioma intestinal estão associadas à obesidade. Outro exemplo recente vem de experimentos com camundongos sem TLR5. Esses camundongos desenvolvem hiperfagia e características marcantes da síndrome metabólica, incluindo hiperlipidemia, hipertensão, resistência à insulina e aumento da adiposidade, associadas a um microbioma intestinal alterado. Além disso, a transferência dessa microbiota alterada em camundongos selvagens e livres de germes induz a maioria das características da síndrome metabólica nos destinatários.[4] A explosão de novos conhecimentos sobre o papel do microbioma humano na saúde e na doença tem sido tão rápida e profunda na última década que nós pensamos que um capítulo específico sobre este tema era necessário (Cap. 279).

Referências Gerais

1. Deshmukh HS, Liu Y, Menkiti OR, et al. The microbiota regulates neutrophil homeostasis and host resistance to *Escherichia coli* K1 and sepsis in neonatal mice. *Nat Med*. 2014;20:524–530.
2. Gebreyes WA, Dupouy-Camet J, Newport MJ, et al. The global one health paradigm: challenges and opportunities for tackling infectious diseases at the human, animal, and environment interface in low-resource settings. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3257.
3. Relman DA. Microbial genomics and infectious diseases. *N Engl J Med*. 2011;365:347–357.
4. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science*. 2010;328:228–231.

O microbioma humano

Ilseung Cho

Martin J. Blaser

Até pouco tempo, a nossa compreensão da microbiota dos seres humanos (anteriormente chamada a flora normal) foi prejudicada pelas limitações da cultura microbiana tradicional. No entanto, as análises baseadas em DNA têm expandido os nossos horizontes, gerando novos conjuntos enormes de dados dos quais é possível extrair informações sobre a composição e propriedades funcionais das nossas comunidades microbianas indígenas (o microbioma humano) e dos seus genes coletivos (o metagenoma). Tem havido um grande progresso na caracterização da gama de composição do microbioma "normal" de pessoas saudáveis.[1] Os principais padrões de agrupamento em regiões do corpo, tais como o trato gastrointestinal, proporcionam novas maneiras de classificar os indivíduos e, possivelmente, os seus riscos de doença. Ocorreu progresso substancial ao definir-se os conceitos gerais que fazem progredir esta matéria. No entanto, o tópico é vasto, e as implicações para a doença e a saúde humana são muito abrangentes. Embora o maior enfoque tenha sido dado às bactérias, estudos direcionados a eucariotas, archaea, vírus e retrovírus também são necessários.

Caracterizando o microbioma

Os animais possuem micróbios residentes por centenas de milhões de anos, e estudos comparativos das filogenias dos hospedeiros animais e sua microbiota sugerem a existência de seleção específica baseada na coadaptação. As interações cooperativas entre micróbios e seus anfitriões caracteristicamente envolvem a participação microbiana em funções do hospedeiro, tais como defesa, metabolismo e reprodução. A composição do microbioma varia por região anatômica (Fig. 278-1). O principal determinante da composição da comunidade é a localização anatômica, e os indivíduos podem ser agrupados de acordo com os principais tipos presentes em locais específicos, tais como o trato gastrointestinal. No entanto, mudanças na dieta podem rapidamente provocar alterações substanciais na composição e função intestinal. Da mesma forma, a microbiota nasofaríngea em crianças pequenas varia sazonalmente, e a microbiota vaginal pode variar com a menstruação. A microbiota coletiva de um indivíduo parece apresentar um padrão específico do hospedeiro, mas grandes perturbações, como exposição a antibióticos ou infecções entéricas, podem levar a desequilíbrios transitórios ou ao desenvolvimento de novos estados estáveis.

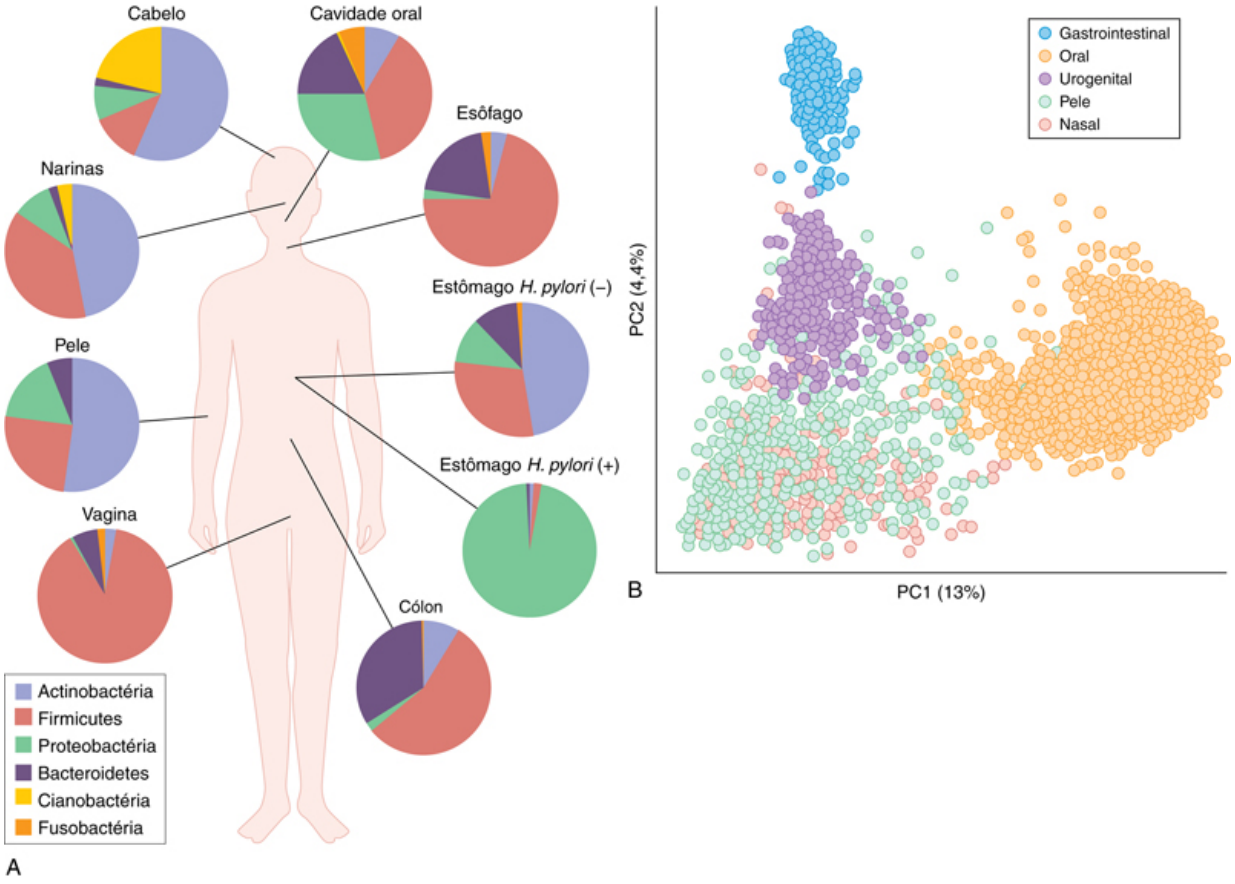

FIGURA 278-1 Diferenças composicionais no microbioma e metagenoma por localização anatômica.
A, Variação inter-região de microbioma substancial. Características taxonômicas de nível superior (p. ex., filo) apresentam estabilidade temporal (longitudinal) em indivíduos em regiões anatômicas específicas. A figura indica porcentagens de sequências ao nível taxonômico de filo de referências selecionadas. Algumas características, como a presença ou ausência de *Helicobacter pylori*, estão associadas com estados composicionais de comunidades alternativos. (Modificada de Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet*. 2012;13:260-270.) **B**, Variação taxonômica e relações espaciais. Agrupamento primário, ilustrado por análise de componentes principais, por região anatômica. População gastrointestinal, oral, urogenital e da pele em separado, mas amostras da cavidade nasal abrangem tanto a população oral como a da pele. Diferenças regionais específicas, assim como conservação interpessoal observada, fornecem a estrutura para a compreensão da importância biológica e patológica de composições de microbioma particulares. (De Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207-214.)

Entre todos os mamíferos, a microbiota é amplamente conservada em altos níveis taxonômicos, mas a variação aumenta para níveis taxonômicos progressivamente menores. Consequentemente, a maioria das sequências obtidas a partir do intestino do camundongo representa gêneros que não são detectados em humanos. Além disso, a variabilidade intraespécie da microbiota dentro da população humana também é substancial. Os organismos indicadores como o *Helicobacter pylori* e o *Streptococcus mutans* sublinham algumas diferenças da microbiota e do metagenoma entre os vários grupos étnicos humanos; no entanto, a amplitude da variação étnica na composição metagenômica global é desconhecida. Os microbiomas de gêmeos monozigóticos estão mais estreitamente relacionados entre si do que aqueles de indivíduos não aparentados, mas não de forma muito acentuada, apontando para importantes influências pós-natais na composição.

A extensa variação taxonômica aos níveis inferiores e grandes diferenças de composição observadas mesmo entre organismos hospedeiros altamente relacionados (p. ex., ratos e humanos) são contrabalançadas pela conservação substancial das funções metagenômicas nucleares (Fig. 278-2), refletindo a conservação das propriedades bacterianas essenciais envolvidas na síntese de ácidos nucleicos e proteínas e nas exigências metabólicas e estruturais. Dos mais de 50 filos conhecidos, a maior parte da microbiota humana é composta por menos de 10 (e na maior parte seis) filos. As bactérias de outros filos, muitas vezes de origem vegetal, que podem estar presentes em amostras de pele, nasofaringe ou intestino, são em geral pouco frequentes (<0,01% das sequências) e provavelmente representam a colonização transitória resultante de exposições por via alimentar ou respiratória. As necessidades paralelas de cada bactéria levam à competição por substratos essenciais e à redundância funcional na microbiota. No entanto, a enorme biomassa bacteriana também fornece muitos genes bacterianos únicos ou minimamente redundantes.

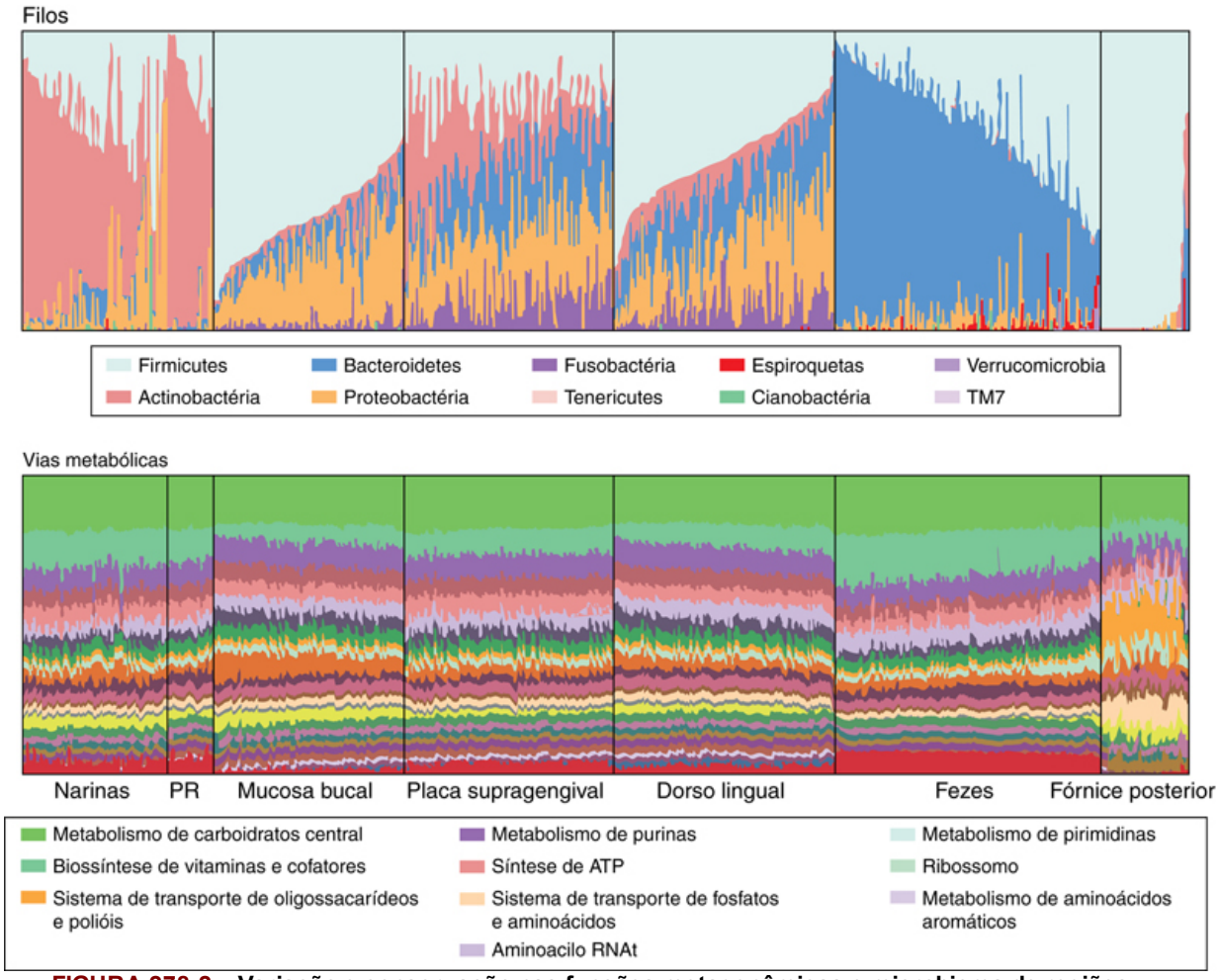

FIGURA 278-2 Variação e conservação nas funções metagenômicas e microbioma de regiões anatômicas humanas.
A composição filogenética do microbioma em vários locais anatômicos mostra variação substancial entre os indivíduos (*painel superior*). A maioria, mas não toda a filiação das comunidades, consiste em uma ou duas espécies dominantes (p. ex., Firmicutes e Bacteroidetes nas fezes). No entanto, as funções metabólicas essenciais das comunidades microbianas (*painel inferior*) estão uniformemente distribuídas e altamente conservadas dentro de uma população saudável e em diferentes locais anatômicos. As barras verticais representam amostras de microbioma de 242 indivíduos; as cores representam a abundância relativa de filos microbianos ou vias metabólicas nessas amostras. PR = prega retroauricular. (De Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207-214.)

Resiliência e Perturbação da Comunidade

Resiliência, a capacidade de resistir à perturbação, é um conceito central em ecologia. Enquanto o microbioma de adultos humanos parece altamente resiliente, o mesmo pode não ser verdade no caso das crianças. Dado que as estruturas da população microbiana parecem mais dinâmicas e sob desenvolvimento, a resiliência pode ser menor. Uma importante experiência natural ocorreu durante os últimos 70 anos, na qual a maioria da população mundial tem sido exposta a doses farmacológicas de agentes antimicrobianos. Tal uso tem sido baseado na convicção de que o microbioma humano é completamente resistente e regressa ao *status quo ante* após a perturbação induzida por antibióticos. Essas exposições podem também causar seleção em médio e longo prazo de organismos resistentes, e desestabilização do microbioma com novas composições de espécies, na ausência de exposição adicional a antibióticos. Assim, apesar da vasta resiliência inerente a um ecossistema complexo, pode haver perda de recuperação com perturbações continuadas, com importantes implicações futuras para a saúde humana.

Extinções

O microbioma humano representa um ou mais ecossistemas completos. Tais comunidades podem resistir a perturbações aleatórias, mas se forem perdidas espécies essenciais, os efeitos podem escalar com extinções secundárias. Uma biodiversidade elevada diminui este risco. Em curto prazo, a redundância funcional pode mascarar os efeitos da extinção, mas, em longo prazo, as extinções levam à perda de respostas de contingência que podem causar acidentes ecológicos. Considerando a importância de associações de bactérias que exploram vias metabólicas paralelas e sequenciais e a extensão das intervenções médicas que as perturbam, esses conceitos são pertinentes para o metagenoma humano.

Influências na microbiota durante o ciclo de vida

Existem diferenças na composição da microbiota entre regiões do corpo e entre indivíduos.[2] No entanto, também são evidentes mudanças durante a vida humana. Os estudos têm respondido a perguntas importantes, tais como se as alterações temporais são específicas para determinado estágio de vida e se elas são predeterminadas por características genéticas do hospedeiro ou fatores ambientais (Fig. 278-3).

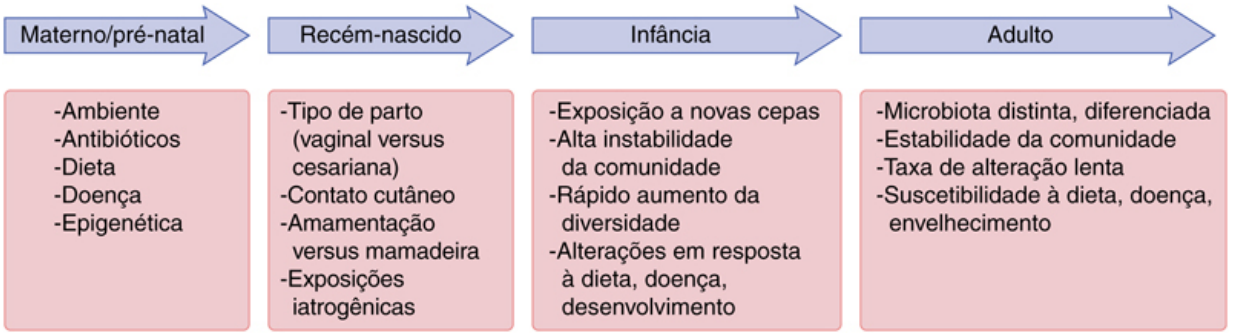

FIGURA 278-3 Fatores e características que afetam a aquisição e o desenvolvimento da microbiota desde o nascimento até a idade adulta.
Numerosos fatores podem afetar o microbioma, começando com exposições pré-natais, como a antibióticos, que podem alterar a composição do microbioma materno. Há evidência de que o tipo de parto pode afetar a composição inicial do microbioma de uma criança. O microbioma de crianças pequenas é dinâmico, porém, mais tarde na infância (depois dos 3 anos de idade), as comunidades estabilizam. Em todas as fases da vida, a microbiota é suscetível a pressões externas, tais como a exposição a antibióticos, dieta ou doença.

Herança da Microbiota

As filogenias congruentes de mamíferos e a sua microbiota fornecem fortes evidências para a herança da microbiota. Evidências crescentes sustentam a herança materna. Até a ruptura do saco amniótico, o feto tem sido considerado essencialmente estéril. Imediatamente após o parto vaginal, as populações microbianas na criança assemelham-se às da vagina da mãe, com predomínio de lactobacilos. Como as bactérias produtoras de ácido lático dominam tanto o canal vaginal como o leite materno, a proliferação inicial de lactobacilos não pode ser considerada acidental.

As múltiplas oportunidades para a microbiota ser transferida de uma mãe para o seu bebê podem ser interrompidas pelo estilo de vida moderno.[3] A cesariana, em vez do parto vaginal, é um exemplo óbvio do impacto potencial da prática médica na composição da microbiota, com diferenças substanciais nas populações fundadoras que podem persistir por meses. Essa diferença pode alterar as respostas imunes infantis, levando potencialmente a consequências em longo prazo (Fig. 278-4).

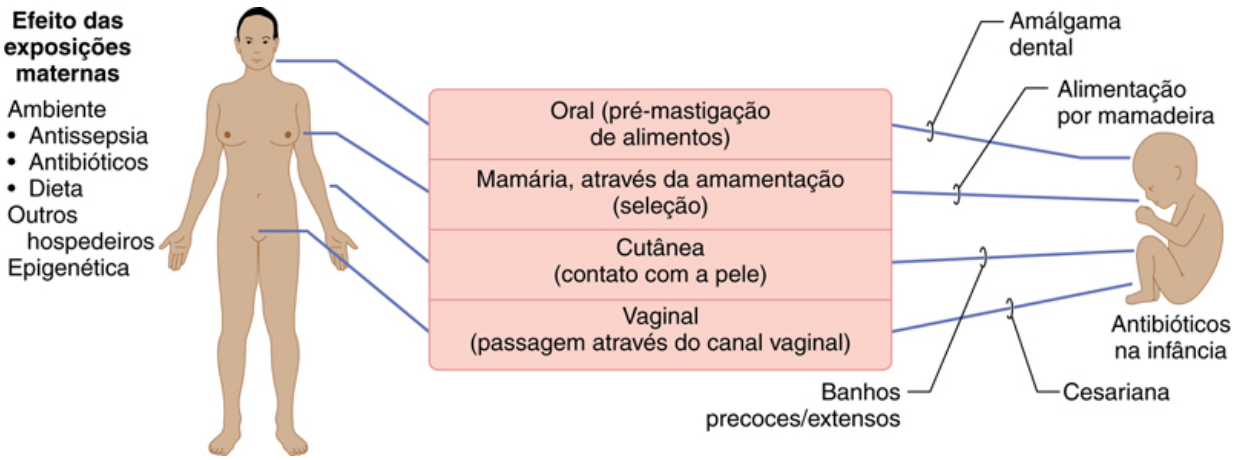

FIGURA 278-4 Fatores que afetam a exposição materna e transmissão vertical do microbioma entre mãe e filho.
O parto natural oferece oportunidades importantes para a transmissão microbiana de mãe para filho através de uma série de contatos físicos diretos. No entanto, as práticas de saúde modernas podem reduzir o fluxo de organismos e genes, dessa forma afetando a composição do microbioma infantil. Muitos fatores podem afetar o desenvolvimento precoce do microbioma, incluindo a genética da descendência e a epigenética, bem como variações na dieta e exposições ambientais. Organismos que têm especificidade particular para tecidos ou nichos explicam as composições conservadas do microbioma em locais anatômicos específicos.(Modificada de Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet.* 2012;13:260-270.)

Influências Pós-natais na Microbiota

Ao longo da vida, cada pessoa desenvolve um microbioma densamente povoado. A erupção dos dentes é responsável por grandes sucessões na microbiota oral, sugerindo que a sucessão pode ser uma propriedade geral da dinâmica do microbioma humano. A exposição (ou não) a micróbios ambientais é outro reservatório importante, mas altamente variável para a microbiota residente. O uso de antibióticos em fases precoces da vida produz grandes mudanças nas características da microbiota e no fenótipo em desenvolvimento do hospedeiro, tanto nas fazendas como em animais experimentais. Não se sabe se esses precedentes são aplicáveis a crianças humanas, mas parece provável que sim. Se assim for, então tanto o momento da sucessão do microbioma quanto os organismos específicos presentes podem afetar o desenvolvimento metabólico, imunológico e, até mesmo, cognitivo.

Dinâmica do Microbioma em Adultos

O nosso conhecimento da dinâmica do microbioma, especialmente das mudanças relacionadas com a idade durante o estágio adulto humano, é limitado. Sabemos que a microbiota vaginal na pós-menopausa difere substancialmente daquela durante o período reprodutivo. Da mesma forma, no estômago, o desenvolvimento progressivo de atrofia gástrica relacionado com a idade (favorecido pela presença de *H. pylori*) seleciona microbiota gástrica substancialmente diferente da norma. Mudanças análogas podem ocorrer em outros locais do corpo com o avançar da idade. No intestino, a razão entre Bacteroides e Firmicutes muda com a idade. As interações particulares que o microbioma tem com os hospedeiros humanos são extremamente complexas (Fig. 278-5), e mais estudos serão necessários para definir as vias específicas que participam na manutenção da saúde ou na patogênese da doença. Esses conceitos são particularmente relevantes para a oncogênese, que geralmente está relacionada com a idade. Na hipótese multietapas de Nordling sobre a oncogênese, quatro a seis mutações de células somáticas são necessárias para o desenvolvimento de câncer. Alterações na microbiota podem contribuir para esse processo de várias etapas. Os micróbios residentes podem contribuir para a mutagênese das células hospedeiras através de inflamação, aumento da proliferação celular e produção de metabólitos pró-mutagênicos (p. ex., butirato).

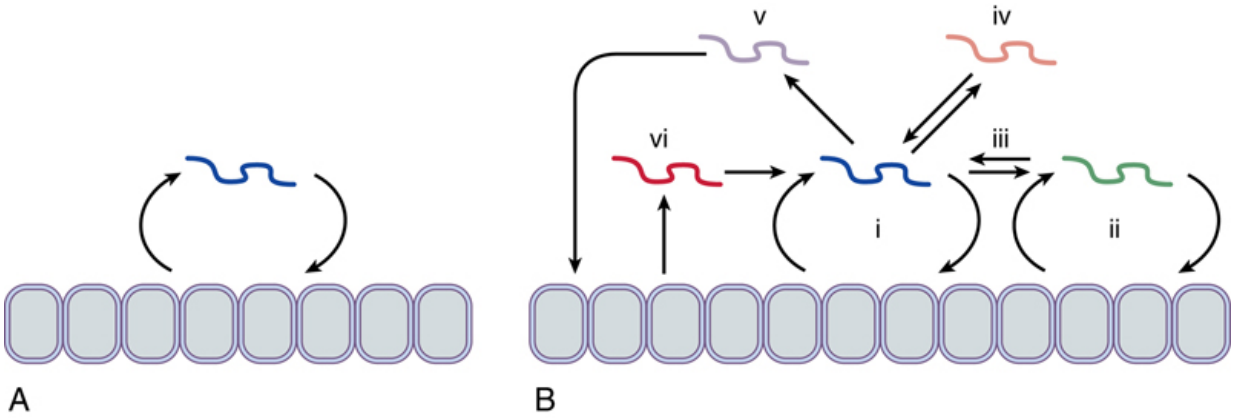

FIGURA 278-5 Equilíbrio entre micróbios e células hospedeiras.
A, Equilíbrio de organismo individual. Nesse modelo, existe uma interação de contrarregulação envolvendo sinais metabólicos e físicos entre o micróbio e o hospedeiro. **B**, Múltiplos organismos em equilíbrio. Esse modelo mais complexo aproxima melhor as interações que ocorrem no microbioma humano. Os organismos podem ter relações de equilíbrio individuais (p. ex., *i* e *ii*) com as células hospedeiras. No entanto, as interações entre esses dois micróbios (*iii*) irão afetar as suas interações individuais. Da mesma forma, um outro micróbio (*iv*) pode interagir exclusivamente com um organismo *(i*), mas não com o hospedeiro. Algumas interações podem ser essencialmente unidirecionais, como com um micróbio (*v*) que é influenciado por outros e sinaliza diretamente o hospedeiro, mas não recebe de volta sinais diretos do hospedeiro. Isto pode igualmente acontecer no sentido oposto (*vi*). (Modificada de Plottel CS, Blaser MJ. Microbiome and malignancy. Cell Host Microbe. 2011;10:324-335.)

Elos de doença e implicações para a saúde

Como o microbioma afeta a saúde humana? Em várias condições, o desafio é descobrir se existe um elo de causalidade entre a variação do microbioma e doença significativa. As limitações nas definições e estratificação de síndromes clínicas, incluindo a síndrome do cólon irritável e a dispepsia não ulcerosa, reduzem o potencial dos estudos do microbioma. Seguem-se vários exemplos de observações preliminares, mas promissoras.

Microbioma Cutâneo

O microbioma cutâneo pode estar envolvido em doenças específicas, tais como a psoríase, uma doença inflamatória crônica e idiopática. Em alguns estudos, as Actinobacterias foram significativamente sub-representadas nas lesões de psoríase em comparação com a pele não afetada, tanto em pacientes com psoríase como em controles normais. A dermatite atópica, outra condição inflamatória crônica, tem aumentado substancialmente em incidência nos países desenvolvidos, sugerindo

um papel potencial das alterações do microbioma. A dermatite atópica clássica ocorre em áreas como a fossa poplítea e antecubital, com populações microbianas similares sugerindo um papel do microbioma. Da mesma forma, a *Propionibacterium acnes* tem sido implicada na acne, uma condição dermatológica comum. Embora a *P. acnes* prospere nas unidades cutâneas pilossebáceas e segregue enzimas que causam lesão local e inflamação, as investigações em curso identificam diferenças nas cepas de *P. acnes*, bem como outros micróbios no desenvolvimento da acne. Em úlceras cutâneas crônicas, muitas vezes secundárias a estase venosa ou diabetes, ocorrem mudanças no microbioma cutâneo. Por exemplo, as Pseudomonadaceae estão aumentadas em pacientes com úlceras crônicas tratadas com antibióticos, e as Streptococcaceae estão aumentadas nas úlceras diabéticas.

Microbioma Gástrico

A descoberta do *H. pylori* derrubou o dogma de que o estômago é estéril. Em pacientes *H. pylori*-negativos, a diversidade da microbiota gástrica é alta. A maioria das espécies gástricas proeminentes também é abundante na orofaringe, indicando que muitos elementos são engolidos a partir de locais mais proximais ou que parentes próximos da microbiota oral colonizam mais distalmente. Em contraste, entre pacientes *H. pylori*-positivos, o *H. pylori* é muitas vezes responsável por mais de 90% das leituras de sequência a partir da microbiota gástrica, reduzindo a diversidade geral nesse nicho discreto. *H. pylori* é um anfibionte clássico; a presença (ou ausência) de uma microbiota gástrica dominada por *H. pylori* está fortemente associada a doenças específicas com importantes diferenças relacionadas com a idade. Sua presença aumenta o risco de desenvolvimento de doença péptica ulcerosa, tumores gástricos de tecido linfoide associado à mucosa (MALT, do inglês, *mucosa-associated lymphoid tissue*) e adenocarcinoma gástrico, mas sua ausência está associada ao aumento da esofagite de refluxo e asma infantil. Essas relações ilustram as nossas complexas interações biológicas com a nossa microbiota.

A Microbiota Intestinal e o Câncer Colorretal

O envolvimento da microbiota intestinal no desenvolvimento do câncer colorretal tem sido, há muito tempo, suspeitado.[4] A síntese de ácidos graxos de cadeia curta, em particular de butirato, pode induzir a apoptose, a interrupção do ciclo celular e a diferenciação através da via de sinalização Wnt. Os micróbios também podem ser genotóxicos para as células epiteliais do cólon, induzindo poliploidia. A microbiota intestinal também pode promover o câncer colorretal por induzir respostas no hospedeiro, por exemplo, estimulando respostas imunes exageradas, potencialmente através das células T_H17. Outra ligação com o câncer colorretal é sugerida pela administração de antibióticos, alterando a composição da flora microbiana do cólon, o que afeta a expressão de genes do hospedeiro envolvidos na regulação do ciclo celular e reduz a proliferação epitelial. Os primeiros estudos para a identificação de espécies dependentes de cultura, tais como *Streptococcus bovis*, não conseguiram avaliar adequadamente os constituintes anaeróbios. No entanto, o gênero anaeróbio *Fusobacterium* foi recentemente associado ao câncer colorretal, especialmente *Fusobacterium nucleatum*, um micróbio pró-inflamatório aderente à mucosa identificado pela primeira vez na boca. Em amostras de câncer colorretal, as sequências de *F. nucleatum* estavam aumentadas de forma significativa em comparação com indivíduos-controle, enquanto tanto as de Bacteroidetes como de Firmicutes estavam relativamente diminuídas nos pacientes com neoplasias malignas ricas em *Fusobacterium*. No entanto, a direção causal da associação não foi ainda apurada. Finalmente, fenômenos epigenéticos, tais como a hipermetilação do DNA, têm mostrado desempenhar um papel importante no desenvolvimento de cânceres colorretais através da instabilidade microssatélite e da via do adenoma serrilhado séssil. É possível que as interações com o microbioma possam afetar vias epigenéticas para carcinogênese do cólon.

A Microbiota do Cólon e a Doença Inflamatória Intestinal

O microbioma é essencial para a ativação de respostas imunes do hospedeiro.[5] Por exemplo, em camundongos, a diferenciação das células T_H17 na lâmina própria requer a presença de bactérias filamentosas segmentadas, e o polissacarídeo A produzido pelo *Bacteroides fragilis* medeia a conversão de células T $CD4^+$ em células T reguladoras. Por conseguinte, os micróbios são suspeitos de estarem envolvidos em doenças inflamatórias intestinais (Cap. 141). A suscetibilidade à doença inflamatória intestinal está associada a polimorfismos do hospedeiro em genes sensores de bactérias, tais como a proteína 2 de domínio de oligomerização de nucleotídeos (*NOD2*; também conhecida como *CARD15*) e o receptor *toll-like* 4 (*TLR4*), e pacientes com doença inflamatória intestinal por vezes melhoram após terapia antibiótica. A exposição a antibióticos precocemente na infância tem sido associada com um risco significativamente aumentado de doença de Crohn, sugerindo que as perturbações no microbioma intestinal podem aumentar o risco de doença. A diversidade microbiana está diminuída de modo substancial na doença de Crohn, sugerindo menor resiliência do microbioma intestinal. As estruturas da população do microbioma intestinal de pacientes com colite ulcerosa ou doença de Crohn não são normais e estão agrupadas por doença. Investigações recentes implicaram a *Escherichia coli* aderente-invasiva como um agente patógeno candidato na doença de Crohn ileal, dada a sua capacidade de aderir às células epiteliais e invadi-las e de se replicar dentro dos macrófagos. Bactérias específicas entre as *Enterobacteriaceae* podem sinergizar com um microbioma desordenado, aumentando o risco de colite ulcerosa. Entre gêmeos discordantes para colite ulcerosa, os afetados tinham diversidade bacteriana significativamente reduzida, mas Actinobacteria e Proteobacteria aumentadas. Os pacientes com doença de Crohn têm maior representação de *Enterococcus faecium* e várias Proteobacteria, comparativamente

aos controles. Os padrões microbianos observados para as condições descritas são preliminares, e sua especificidade e direção de causalidade ainda não foram estabelecidas.[6]

A Microbiota Intestinal e as Doenças do Fígado

A flora intestinal pode estar envolvida nas doenças hepáticas, incluindo a doença hepática gordurosa não alcoólica, esteatose alcoólica e carcinoma hepatocelular. O fígado é o primeiro órgão sólido exposto aos produtos do metabolismo gerados pelo microbioma intestinal, incluindo o acetaldeído, a amônia e os fenóis. Em comparação com camundongos isentos de germes, a presença de um microbioma em camundongos convencionais conduziu à supressão de proteína 4 semelhante à angiopoietina do epitélio intestinal, que inibe a lipoproteína lipase, aumentando o acúmulo de triglicerídeos nos adipócitos e parênquima hepático. A exposição crônica ao etanol perturba o microbioma intestinal, mas o papel do microbioma na esteatose ainda é indeterminado. Comensais do cólon de murinos, em particular (p. ex., *Helicobacter hepaticus*), promovem o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Os pacientes com cirrose possuem um microbioma substancialmente alterado, com mudanças em toda a comunidade em vários níveis taxonômicos, com aumento de Proteobacteria e Fusobactérias (filos) e de *Enterobacteriaceae*, *Veillonellaceae* e *Streptococcaceae* (família). Apesar de muitas observações sugerirem associações entre a composição do microbioma e doença hepática, as associações definitivas em humanos são escassas.

A Microbiota Intestinal e a Obesidade

Os camundongos geneticamente obesos (*ob*/*ob*) têm razões inferiores de Bacteroidetes por Firmicutes em comparação com os seus irmãos magros (*ob*/+ e +/+ tipo selvagem). O transplante de microbiota intestinal dos obesos (*ob*/*ob*) para camundongos isentos de germes conferiu um fenótipo de obesidade, o que demonstra a transmissibilidade de fenótipos metabólicos; os microbiomas transferidos tinham maior capacidade para a colheita de energia. Estudos demonstraram que o transplante de microbiota humana pode alcançar efeitos paralelos. Nos humanos, as proporções relativas de Bacteroidetes aumentam com a perda de peso. Em gêmeos monozigóticos e dizigóticos, a obesidade tem sido associada à diminuição de Bacteroidetes e à diminuição da diversidade bacteriana, com aumento dos genes relacionados ao metabolismo de lipídios e carboidratos. Nas fases iniciais da vida, a administração de antibióticos ou as alterações na dieta podem promover seleções de composições de microbiota alteradas, contribuindo para o desenvolvimento de obesidade.[7] O uso de antibióticos na infância, antes dos 6 meses de idade, tem sido significativamente associado ao desenvolvimento de obesidade. Em contraste, em um outro estudo a administração perinatal de um probiótico baseado em *Lactobacillus rhamnosus* GG reduziu o aumento excessivo de peso durante a infância. Esses estudos preliminares fornecem sustentação para o conceito de que a microbiota no início da vida é modificável, com alterações que afetam o risco de obesidade com início na infância. Estão em curso estudos em adultos para determinar as características específicas do microbioma que podem predizer o risco de comorbidades relacionadas com a adiposidade.[8] As intervenções utilizadas para tratar a obesidade, tais como o *bypass* gástrico em Y de Roux, alteram substancialmente o microbioma intestinal, o que pode contribuir para os efeitos metabólicos.

A Microbiota Intestinal e a Artrite Reumatoide

A regulação alterada das respostas do hospedeiro secundárias à disbiose no lúmen intestinal poderá afetar locais anatômicos distantes. Esse pode ser um mecanismo na artrite reumatoide, outra condição inflamatória crônica idiopática. Em camundongos, a presença de bactérias filamentosas segmentadas na microbiota intestinal provoca a expansão local de células T_H17, que então migram para compartimentos imunes periféricos e ativam as células B, que se diferenciam em plasmócitos, as células produtoras de anticorpos. A produção de anticorpos leva à destruição imunomediada das articulações que espelha a artrite reumatoide. Alterações substanciais na microbiota intestinal foram identificadas em pacientes em fases iniciais de artrite reumatoide, consistentes com um papel patogênico.

O Efeito da Microbiota no Cérebro e no Comportamento

Estudos iniciais sugerem potenciais associações entre o microbioma intestinal e distúrbios e processos neurológicos específicos. Camundongos isentos de germes mostraram uma resposta hipotalâmico-hipofisária exagerada ao estresse, que diminuiu após serem expostos a matéria fecal. Investigações posteriores mostraram que o microbioma pode alterar os níveis de neurotransmissores, como o fator neurotrópico derivado do cérebro e a serotonina.[9] A crescente incidência de autismo nas sociedades desenvolvidas levou os pesquisadores a questionar se as alterações nos micróbios intestinais poderiam desempenhar um papel causal nesses distúrbios do desenvolvimento neurológico. No entanto, as associações causais são difíceis de determinar a partir de estudos existentes, uma vez que muitas crianças afetadas têm sintomas gastrointestinais concomitantes e foram repetidamente tratadas com antibióticos. Têm sido levantadas hipóteses acerca dos efeitos do microbioma na esclerose múltipla e outras doenças neurológicas.

Causa ou efeito?

A análise do microbioma em seres humanos tem sido amplamente observacional, associando fenótipos da doença com determinados componentes da microbiota. Mas qual será causal? Será que o fator A causa o fator B, o fator B causa o fator A, ou o fator C causa ambos os fatores A e B? Bradford Hill desenvolveu critérios para abordar as questões, “Em que

circunstâncias podemos passar dessa associação observacional a um veredito de causalidade? Em que base devemos proceder para fazê-lo?" Os critérios incluem a força da associação; sua consistência, especificidade, temporalidade e plausibilidade biológica; e se estão presentes gradientes biológicos, se existe sustentação experimental e se pode ser extrapolada sustentação a partir de relações causais conhecidas. Esses critérios são aplicáveis para a compreensão dos papéis causais quer de fatores ambientais, quer genéticos (incluindo metagenômicos).

Para a compreensão de causalidade e patogênese, os organismos-modelo proporcionam uma introdução importante. Os modelos animais aproximam algumas doenças humanas (p. ex., asma, aterosclerose), mas outras (p. ex., psoríase) ainda não estão bem reproduzidas. Para aquelas doenças que podem ser estudadas em organismos-modelo, as funções da microbiota podem ser exploradas. Os modelos padronizados de camundongos consanguíneos são limitados pela diversidade não controlada do microbioma. Certos estados de doença estão bem estudados nesses modelos, tais como os efeitos das bactérias filamentosas segmentadas sobre o desenvolvimento T_H17 ou a suscetibilidade ao diabetes tipo 1 em camundongos diabéticos não obesos. O uso de camundongos isentos de germes elimina a variabilidade do microbioma até a introdução da "microbiota-teste", mas requer instalações especializadas, limitando sua utilização generalizada. A recente disponibilidade de animais isentos de germes a partir de fontes comerciais admite a sua convencionalização sem necessidade de tais instalações, permitindo a observação direta dos efeitos da microbiota.

Perspectivas

Para compreender melhor as implicações da variação do metagenoma e da microbiota na doença e na saúde humana, são necessárias ferramentas informáticas melhoradas. A multidimensionalidade dos fenótipos humanos e microbianos e as interações não lineares e dinâmicas desafiam as soluções lineares simples.

A complexidade composicional inerente do microbioma limita os estudos de doenças associadas a micróbios através de abordagens clássicas, como os postulados de Koch. Em vez de organismos individuais associados à doença, as características da comunidade (composição e funcionalidade metagenômica) podem ser mais relevantes. Os princípios da interação do hospedeiro com agentes patogênicos e comensais contêm muitas características paralelas, que podem ajudar a tutelar o novo campo, mas a natureza da seleção de comensalismo é mais complexa e altamente dinâmica. A escala da interface sugere que as interações microbioma-hospedeiro têm importantes consequências na suscetibilidade à doença; os efeitos microbianos no metabolismo e imunidade do hospedeiro fornecem confirmação para o fenômeno mais vasto de suscetibilidade à doença. A modificação do risco de doença através da alteração de vias metabólicas, imunológicas ou de desenvolvimento é uma estratégia óbvia. O estudo do microbioma, levando a novas compreensões de noções complexas, acabará por levar a novas estratégias preventivas, diagnósticas e terapêuticas.

Referências Gerais

1. Human Microbiome Project Consortium Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207–214.
2. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486:222–227.
3. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012;150:470–480.
4. Plottel CS, Blaser MJ. Microbiome and malignancy. *Cell Host Microbe*. 2011;10:324–335.
5. Littman DR, Pamer EG. Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses. *Cell Host Microbe*. 2011;10:311–323.
6. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014;146:1489–1499.
7. Cho I, Yamanishi S, Cox L, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature*. 2012;488:621–626.
8. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolicmarkers. *Nature*. 2013;500:541–546.
9. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2014;146:1500–1512.

Princípios da terapia anti-infecciosa

George M. Eliopoulos

Entre os agentes farmacêuticos usados no tratamento de doenças humanas, os agentes antimicrobianos destacam-se por terem como alvo os microrganismos invasores em vez de funções celulares humanas anormais. Consequentemente, para selecionar um esquema antimicrobiano apropriado, é preciso considerar tanto a atividade do agente contra o patógeno conhecido ou suspeito quanto os efeitos que esse agente antimicrobiano pode ter no indivíduo sob tratamento. Embora se possa usar o termo *agente anti-infeccioso* de maneira mais abrangente para incluir substâncias que melhoram a infecção ao alterar a virulência do patógeno ou ao modular a resposta do hospedeiro à infecção, neste capítulo, os termos *agente anti-infeccioso* e *agente antimicrobiano* serão usados como sinônimos para se referir aos fármacos utilizados para inibir o crescimento de patógenos microbianos. Este capítulo se concentra, principalmente, em agentes direcionados contra patógenos bacterianos, ainda que seja possível fazer paralelos com o uso de agentes antimicrobianos no tratamento de infecções fúngicas, virais ou parasitárias.

Na linha do tempo da história humana, a era antibiótica moderna é curta. Desde a introdução da penicilina para uso clínico geral, os diversos agentes antimicrobianos, desenvolvidos para uso humano, salvaram inúmeras vidas e proporcionaram avanços importantes na quimioterapia do câncer, no transplante de órgãos e na cirurgia de implantes, que melhoraram e prolongaram muitas outras vidas. Infelizmente, com o passar do tempo, muitos patógenos bacterianos comuns foram desenvolvendo resistência aos antibióticos disponíveis,[1] tornando a seleção de esquemas antimicrobianos adequados ainda mais problemática e ameaçando levar uns poucos desafortunados a uma situação que se assemelha à era pré-antibiótica.

Seleção da terapia antimicrobiana direcionada ao patógeno

Terapia Antimicrobiana Empírica

Na maioria das vezes, a escolha da terapia antimicrobiana inicial é feita empiricamente, antes que o organismo causador seja identificado ou testado quanto à suscetibilidade a agentes antimicrobianos. A primeira decisão clínica é avaliar se os sintomas de um paciente estão relacionados com um processo infeccioso. A febre pode resultar de doenças neoplásicas, reumatológicas ou de outros processos não infecciosos, e não necessariamente implica a presença de infecção. Causas não infecciosas de febre, como tromboflebites de veias profundas, reações medicamentosas ou vasculite, podem representar um risco tão grande para o paciente quanto uma infecção, não devendo ser negligenciadas.

Outros sinais, sintomas e dados laboratoriais ou radiológicos geralmente auxiliam a definir a probabilidade de infecção e, em caso positivo, localizam os órgãos implicados. Essas informações permitem estabelecer uma previsão inicial a respeito dos prováveis organismos envolvidos. Por exemplo, se os dados iniciais levam à suspeita de pneumonia adquirida na comunidade por uma pessoa previamente hígida sem qualquer exposição incomum, *Streptococcus pneumoniae* e bactérias atípicas como *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydophila pneumoniae* devem encabeçar a lista de patógenos a serem combatidos na escolha da terapia antimicrobiana. O exame de escarro corado por Gram pode proporcionar informações valiosas. A predominância de cocos Gram-positivos agrupados, por exemplo, alertaria o médico sobre a possível presença de *Staphylococcus aureus* que, atualmente, tem cepas resistentes à meticilina, levando-o, dessa forma, a selecionar opções terapêuticas com base na consideração desses organismos.

As diretrizes a respeito dos prováveis patógenos em infecções em locais específicos e a suscetibilidade desses organismos a agentes antimicrobianos encontram-se disponíveis em uma variedade de fontes.[2] Em alguns casos, a suscetibilidade dos patógenos suspeitos pode ser predita com um alto grau de certeza. Por exemplo, *Streptococcus pyogenes* permanece uniformemente suscetível à penicilina G. Em outros casos, há surgimento de resistência a antimicrobianos antes considerados altamente ativos contra uma espécie. As taxas de resistência de um determinado organismo podem variar muito por região, por instituição de assistência médica ou, até mesmo, por área de atendimento de pacientes em um hospital. Por essa razão, pode ser importante o acesso a dados cumulativos e periodicamente atualizados do perfil de sensibilidade antimicrobiana específicos de uma instituição. Geralmente apresentados na forma de tabela, esses dados mostram a porcentagem de bactérias isoladas recentemente que se mostrou "sensível" aos antibióticos testados e podem direcionar a escolha dos esquemas apropriados para regimes empíricos.

Há evidências crescentes de que a seleção de um esquema apropriado (p. ex., que contenha um agente antimicrobiano que iniba o patógeno agressor no local da infecção) e a pronta iniciação do tratamento empírico resultem em desfechos clínicos melhores naqueles com infecções graves. Diretrizes publicadas a respeito do tratamento de pneumonia adquirida na comunidade (Cap. 97) recomendam a administração da primeira dose da terapia antimicrobiana apropriada enquanto o paciente ainda estiver no pronto-atendimento.

Sempre que possível, devem-se obter amostras de exsudados purulentos, sangue ou outros líquidos corporais suspeitos de estarem infectados para cultura antes de se iniciar a terapia antimicrobiana. Identificação e o teste de suscetibilidade dos microrganismos detectados podem ser usados para orientar o tratamento definitivo subsequente. Às vezes, entretanto, é preciso ignorar esse princípio. Por exemplo, na suspeita de meningite bacteriana, a administração de terapia antibiótica (geralmente associada a corticosteroides) não deve ser postergada se a punção lombar não puder ser rapidamente realizada para obter material para cultura. Nesses casos, hemoculturas coletadas antes da administração de antibióticos frequentemente isolam o microrganismo causador, ou este pode ser isolado no líquido cefalorraquidiano mesmo se a punção lombar for realizada após a administração do antibiótico.

Terapia Antimicrobiana Definitiva

A identificação do microrganismo causador e a determinação da sua suscetibilidade a fármacos disponíveis são as bases para melhorar regimes antimicrobianos definitivos. Geralmente, os antibióticos usados na terapia empírica são apropriados como terapia definitiva e podem, então, ser mantidos. Às vezes, os resultados permitirão a troca para um antimicrobiano de espectro mais estreito, mais bem tolerado ou menos dispendioso.[3] Em certos casos, os resultados dos exames indicam a necessidade de ampliar o espectro de um esquema antimicrobiano acrescentando-se ou substituindo-se agentes ativos contra patógenos inadequadamente tratados pelo esquema empírico inicial.

Em quase todos os casos, é desejável testar a suscetibilidade de um organismo infeccioso frente a agentes antimicrobianos que possam ser úteis. Para ampliar o exemplo citado anteriormente, embora não seja preciso testar a suscetibilidade de *S. pyogenes* à penicilina G, alguns isolados são resistentes a antibióticos macrolídeos (p. ex., eritromicina, azitromicina) e a outros fármacos, de modo que seria útil testar agentes alternativos no caso de pacientes intolerantes os antibióticos β-lactâmicos. Mesmo quando é possível prever a atividade de determinados agentes antimicrobianos com grande confiança, ainda assim é útil o teste de sensibilidade. Por exemplo, estudos de vigilância que examinaram centenas de isolados predisseram que vancomicina ou linezolida inibiriam praticamente todas as cepas de *S. aureus* recuperadas de amostras clínicas. Então, no âmbito estatístico, a testagem desses agentes não seria necessária. Entretanto, já foram encontrados raros isolados resistentes a esses agentes, e é interessante detectar tais isolados para finalidades terapêuticas e epidemiológicas. Para a maioria dos patógenos bacterianos, a resistência a agentes usados de modo habitual é suficientemente frequente para que a testagem de antimicrobianos seja considerada essencial para terapia definitiva. Organismos da família *Enterobacteriaceae* que são resistentes a múltiplos antibióticos são isolados, mesmo entre pacientes ambulatoriais em que a suscetibilidade a agentes, antes considerados amplamente ativos, incluindo cefalosporinas de terceira geração, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos, não é mais garantida. Problemas ainda mais sérios de resistência medicamentosa são encontrados entre isolados de espécies como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, e *Stenotrophomonas maltophilia*.

Testes de Sensibilidade

Vários métodos estão disponíveis para determinar a sensibilidade de um isolado bacteriano a agentes antimicrobianos que são considerados para terapia. Hoje, os testes usados com mais frequência em laboratórios de microbiologia clínica são variações de três métodos: diluição seriada, difusão em disco e gradiente de difusão. A concentração inibidora mínima (CIM) representa a menor concentração de um antimicrobiano testado que inibe o crescimento do microrganismo nos meios de cultura.

No método de diluição, o antimicrobiano é diluído sucessivamente em concentrações geralmente duas vezes decrescentes, em caldo ou ágar, e o meio é, então, inoculado com um número-padrão de microrganismos. Depois da incubação por um período específico (geralmente de 16 a 24 horas) entre 35° a 37 °C, séries de tubos de diluição ou pocinhos de microtitulação (para diluição do caldo) ou placas de ágar (para diluição do ágar) são examinadas quanto ao crescimento de microrganismos. A CIM é determinada pela visualização direta como a menor concentração que evita a turbidez do caldo ou a formação de colônias no ágar. Modificações desse método permitem a automação de várias etapas no processo, possibilitando maior eficiência no desempenho do exame em laboratórios clínicos.

No método de difusão em disco, discos de papel impregnados com uma quantidade padronizada do antimicrobiano são colocados em uma placa de ágar cuja superfície foi semeada com a bactéria a ser testada. Durante a incubação, o antimicrobiano difunde-se do disco para o ágar adjacente e inibe o crescimento dos organismos semeados. Depois de um período de incubação especificado, a zona de inibição do crescimento em torno do disco é medida. Por meio desse método, a CIM não é determinada diretamente. Em vez disso, com base em dados acumulados correlacionando zonas de inibição com CIM, a zona medida é usada para predizer a sensibilidade do microrganismo ao fármaco testado.

O método de gradiente de difusão é semelhante ao método de difusão em disco, exceto por usar uma fita plástica impregnada com gradiente exponencial predefinido de antimicrobiano ao longo de seu comprimento, em vez de um disco de papel impregnado com uma única concentração do antimicrobiano. A fita é colocada na superfície de uma placa de ágar inoculada com uma suspensão do microrganismo a ser testado, e a placa é, então, incubada. Ao inspecionar visualmente

onde a zona de inibição de crescimento cruza a fita (marcada com escala de leitura da CIM equivalente), é possível determinar o valor de CIM diretamente.

Para realizar os estudos de sensibilidade e interpretar os resultados é preciso identificar o organismo a ser testado. Esse conhecimento permite selecionar os métodos e critérios de interpretação apropriados para determinar se um organismo é "sensível", "intermediário" ou "resistente" a um agente antimicrobiano com base na medida de CIM ou no diâmetro da zona de inibição. Para ilustrar esse ponto, considere que um enterococo é classificado como sensível à penicilina se a CIM for inferior ou igual a 8 μg/mL, enquanto no caso de estreptococos do grupo *viridans*, o ponto de corte correspondente para sensibilidade à penicilina é uma CIM de 0,12 μg/mL. Assim, o conhecimento de uma CIM da penicilina de 2 μg/mL para cocos Gram-positivos em cadeias curtas não permite determinar se o microrganismo é sensível à penicilina a menos que haja identificação do agente.

Testes adicionais são, às vezes, necessários para se ter uma avaliação completa da sensibilidade a um antimicrobiano. No caso de *S. aureus* sensível à oxacilina, é feito teste de produção de penicilinase para avaliar a sensibilidade à penicilina G. Para *S. aureus* resistente à eritromicina e sensível à clindamicina, o laboratório pode realizar um teste suplementar da zona D ou equivalente antes de relatar o resultado de sensibilidade à clindamicina. Um teste de zona D positivo (p. ex., halo de inibição ao redor de um disco de clindamicina diminuído na proximidade de um disco de eritromicina) prediz a presença de genes *erm*. Seus produtos, metilases ribossomais, podem conferir resistência à clindamicina, se expressada; entretanto, a clindamicina é um fraco indutor desse traço de resistência (ao contrário da eritromicina, que é um forte indutor). Assim, um resultado de teste positivo implica a presença de traços de resistência induzíveis. Mutantes constitucionalmente produtores de metilase podem ser selecionadas durante o tratamento, resultando, assim, na emergência de resistência à clindamicina e, em maior risco, na falha clínica quando esse fármaco é usado no tratamento de infecções estafilocócicas graves causadas por cepas com o gene *erm*.

Em princípio, testes para a presença de genes de resistência ou de seus produtos, ou ambos, podem ser usados no lugar da testagem da resistência fenotípica. Esses métodos têm o potencial de proporcionar respostas mais rapidamente que os testes de sensibilidade usuais de inibição do crescimento, os quais geralmente demandam muitas horas de incubação. Atualmente, esses testes não são ainda utilizados em larga escala, com exceção dos testes de resistência à meticilina por detecção do gene *mecA* ou do seu produto, a proteína de ligação à penicilina 2a, ou para testar a resistência à rifampicina por detecção de mutações de resistência em *Mycobacterium tuberculosis*. Tecnologias mais recentes, tais como espectrometria de massa com analisador do tempo de fuga por ionização e dessorção a *laser* assistida por matriz, estão sendo exploradas como meio de proporcionar não só a identificação mais rápida de organismos, mas também uma previsão da sua suscetibilidade para agentes antimicrobianos.[4]

Atividade Bactericida

Em algumas circunstâncias, um esquema antimicrobiano que destrua microrganismos patogênicos é preferível a um esquema alternativo que só inibe o crescimento do patógeno. A atividade bactericida é desejável no tratamento de endocardite e meningite; nessas infecções, agentes bacteriostáticos têm tido um desempenho em geral fraco, possivelmente por causa de respostas inadequadas do hospedeiro à infecção nesses sítios. Foram desenvolvidos testes para aferir a atividade bactericida de um antibiótico *in vitro*. A atividade bactericida é, geralmente, definida como uma redução de 99,99% no número de unidades formadoras de colônias com relação à densidade do inóculo em um tempo específico de incubação, normalmente de 20 a 24 horas.

A despeito do benefício teórico de se determinar a atividade bactericida de um antibiótico ou esquema medicamentoso, esses testes raramente são usados clinicamente em função de diversos fatores, incluindo (1) a natureza trabalhosa dos testes, (2) a potencial discrepância entre os vários métodos e critérios para determinar a atividade bactericida, e (3) a baixa correlação entre a atividade bactericida medida *in vitro* e os desfechos clínicos observados.

Seleção da terapia antimicrobiana apropriada para a infecção e o paciente

Natureza da Infecção

A sensibilidade *in vitro* de um microrganismo patogênico a um antibiótico não garante que o tratamento com aquele fármaco resulte em uma boa evolução clínica. O antimicrobiano precisa atingir o sítio de infecção em concentração adequada, que é geralmente um múltiplo da CIM, além de apresentar atividade no ambiente infeccioso. No caso de algumas infecções e com alguns antimicrobianos, essas condições não são facilmente atingidas.

Diversos antimicrobianos não penetram suficientemente bem no líquido cefalorraquidiano para permitir seu uso no tratamento de meningite bacteriana em adultos. Cefalosporinas e aminoglicosídeos de primeira geração, administrados por via intravenosa, não entram o suficiente no espaço subaracnóideo para permitir seu uso como agentes de primeira linha no tratamento dessa doença. Os aminoglicosídeos têm sido administrados por via intratecal ou intraventricular quando necessários para tratar meningite por bactérias Gram-negativas. No entanto, a disponibilidade de novos antibióticos β-lactâmicos com amplo espectro, alta potência e penetração razoável no sistema nervoso central quando administrados por via intravenosa tem eliminado a necessidade de instilação direta de antimicrobianos.

Em outras situações, os antimicrobianos podem penetrar no local da infecção apenas para serem inativados por fatores locais. Por exemplo, a daptomicina é inativada pela interação com o surfactante pulmonar, de maneira que esse antibiótico não é indicado para tratar broncopneumonia, embora seja altamente ativo *in vitro* contra isolados de *S. pneumoniae*. Os antibióticos podem, ainda, ser inativados por fragmentos celulares e algumas macromoléculas presentes em abscessos ou apresentar diminuição de potência nas condições de baixo pH e reduzidas tensões de oxigênio que prevalecem nesses ambientes. Por fim, concentrações elevadas de microrganismos dentro de abscessos podem produzir concentrações suficientemente altas de β-lactamases para inativar alguns antibióticos β-lactâmicos relativamente instáveis. Todos esses fatores constituem uma justificativa para drenar grandes abscessos como uma medida de auxílio à terapia antibiótica.

Infecções bacterianas associadas a corpos estranhos como próteses articulares, valvares e marca-passos cardíacos podem ser, particularmente, difíceis de erradicar sem remover o corpo estranho. As razões não são completamente entendidas, entretanto estão relacionadas, pelo menos em parte, com a presença de biofilme, composto de bactérias implantadas em material extracelular que se adere ao corpo estranho. Bactérias recuperadas dos biofilmes são metabolicamente diferentes e menos suscetíveis a agentes antimicrobianos que bactérias planctônicas (p. ex., aquelas livremente suspensas em meio líquido) da mesma espécie. Com frequência, acrescenta-se rifampicina aos esquemas antimicrobianos para tratar infecções envolvendo próteses. Esse inibidor da RNA polimerase, penetra, rapidamente, nos biofilmes e demonstra atividade relativamente semelhante tanto contra células associadas ao biofilme quanto planctônicas de uma espécie sensível. Entretanto, como a resistência à rifampicina desenvolve-se rapidamente, o fármaco não é usado como único agente nessas circunstâncias; a rifampicina deve ser associada a um segundo fármaco ativo para diminuir o risco de emergência de resistência. A despeito disso, muitas infecções envolvendo dispositivos implantados mostram-se refratárias à terapia antimicrobiana, requerendo a remoção do corpo estranho para sua erradicação.

Fatores do Hospedeiro

Depois de considerar a natureza da infecção e os antimicrobianos ativos *in vitro* contra a bactéria isolada (ou habitualmente ativos contra os patógenos), a escolha final de um esquema antimicrobiano deve levar em conta uma série de outros fatores específicos do paciente. Alguns exemplos são examinados nos parágrafos a seguir.

Alergias

O conhecimento sobre a história pregressa de reações alérgicas a agentes antimicrobianos é fundamental. Algumas reações são, por natureza, tão graves e potencialmente fatais que é preciso evitar o uso do mesmo agente ou de fármacos da mesma classe, os quais podem induzir reação cruzada. Exemplos dessas incluem reações de hipersensibilidade imediata à penicilina (p. ex., urticária, edema labial, edema de laringe, choque anafilático) e erupções bolhosas mucocutâneas por sulfonamida (p. ex., síndrome de Stevens-Johnson).

Nos casos de reações alérgicas leves, como um exantema discreto e autolimitado em paciente que recebe penicilina, o médico pode optar por usar um antimicrobiano semelhante como uma cefalosporina caso considere baixo tanto o risco de reação cruzada quanto de uma reação adversa grave. Nesses casos, é essencial monitorar o paciente quanto à ocorrência de reações adversas. Mais raramente, em paciente com alergias significativas a agentes antimicrobianos essenciais para salvar sua vida e sem alternativas eficazes, podem ser utilizados esquemas de dessensibilização, permitindo o uso desses antimicrobianos. Por exemplo, há protocolos de dessensibilização disponíveis para penicilina e trimetoprim-sulfametoxazol. Em razão dos riscos envolvidos, esses procedimentos devem ser realizados em unidades de terapia intensiva.

Gravidez

Vários agentes antimicrobianos têm risco potencial de causar danos ao feto se administrados em gestantes. Por exemplo, tetraciclinas podem causar descoloração dos dentes e hipoplasia do esmalte dentário e devem ser evitadas em gestantes e crianças pequenas. A estreptomicina administrada durante a gestação pode atravessar a placenta, e há relatos de toxicidade ao oitavo par craniano nas crianças. Alguns outros agentes antimicrobianos foram classificados pelo U.S. Food and Drug Administration como categoria D na gestação (evidências de risco humano) ou são contraindicados por causa de danos ao feto (categoria X). Entretanto, muitos antimicrobianos são classificados na categoria C; para esses fármacos, o potencial de risco ao feto baseia-se em modelos animais. Ao se propor qualquer esquema antimicrobiano, é preciso considerar a possibilidade de gravidez em qualquer mulher em idade reprodutiva, de modo que os riscos das opções terapêuticas possam ser revisados individualmente, e a terapia mais segura possa ser selecionada.

Muitos antibióticos usados em nutrizes podem ser encontrados no leite humano. Assim, a interrupção da amamentação pode ser necessária durante o tratamento se for preciso evitar a exposição do lactente ao fármaco.

Gestantes podem ser particularmente suscetíveis a determinadas toxicidades associadas a agentes antimicrobianos. Mortes por insuficiência hepática foram descritas em gestantes expostas a altas doses de tetraciclina. Esteatose hepática potencialmente fatal foi observada em pacientes tratados com a combinação dos agentes antirretrovirais didanosina e estavudina, sendo as gestantes especialmente vulneráveis a esse efeito tóxico.

Idade

Por razões discutidas anteriormente, antibióticos da classe das tetraciclinas são evitados em crianças durante o desenvolvimento dentário para evitar a descoloração e a hipoplasia do esmalte dos dentes permanentes. Como as fluoroquinolonas provocam erosão da cartilagem e artropatia em animais jovens, estas são evitadas em crianças quando

existirem outros agentes disponíveis. Recentemente, a ciprofloxacina recebeu indicações pediátricas em situações específicas (infecção do trato urinário complicada/pielonefrite para o tratamento após exposição inalatória ao antraz) e também a levofloxacina (exposição inalatória ao antraz e para peste). Queixas musculoesqueléticas parecem ser mais frequentes em crianças tratadas com ciprofloxacina que com outros antimicrobianos não fluoroquinolonas.

Os esquemas posológicos pediátricos diferem dos apropriados para adultos. Alguns agentes, como linezolida, são eliminados muito mais rapidamente em crianças pequenas (excluindo-se recém-nascidos prematuros) que em crianças mais velhas e adultos, por isso podem ser necessárias doses mais altas. Em lactentes prematuros e recém-nascidos, a função renal ainda não atingiu sua capacidade máxima, e a eliminação de alguns antimicrobianos pode ser retardada. Da mesma forma, o *clearance* hepático ainda não está totalmente desenvolvido em crianças muito pequenas, o que levou a colapso cardiovascular e mortes no tratamento com cloranfenicol. A absorção de antimicrobianos orais também pode ser diferente com a idade se a absorção depender do pH gástrico. O pH gástrico de crianças pequenas é maior que o de adultos, e o pH gástrico mais elevado em função da acloridria é mais comum em adultos acima de 60 anos de idade do que em adultos jovens. Assim, em crianças pequenas e adultos mais velhos, a absorção de fármacos orais instáveis em pH ácido, como a penicilina G, pode ser maior do que em adultos jovens. Por outro lado, antimicrobianos, como cetoconazol, precisam da acidose gástrica para serem absorvidos e podem ser menos biodisponíveis em pessoas com produção reduzida de ácido gástrico.

Uma associação curiosa entre o aparecimento de exantema cutâneo, idade e sexo do paciente foi observada durante o desenvolvimento do antimicrobiano fluoroquinolona gemifloxacina. Em estudos clínicos, a erupção cutânea foi mais comum em mulheres jovens que em homens e mulheres idosas, sugerindo que pode haver influências hormonais no risco de desenvolver erupção cutânea.

Funções Renal e Hepática

As principais vias de eliminação de agentes antimicrobianos são através das excreções renal e hepatobiliar. Poucos agentes antibacterianos podem ser administrados sem ajustes posológicos em pacientes com disfunção renal. Entre esses agentes, estão nafcilina, ceftriaxona, doxiciclina, azitromicina e linezolida. Embora a exposição à linezolida não seja significativamente alterada na disfunção renal, metabólitos microbiologicamente inativos do composto acumulam-se na doença renal terminal, sendo desconhecido o efeito desse acúmulo.

Uma série de agentes antimicrobianos exige ajustes posológicos maiores na presença de disfunção renal. O intervalo entre as doses de ceftazidima, geralmente administrada a cada 8 horas em pacientes com função renal normal, é aumentado para uma vez a cada 24 a 48 horas em pessoas com *clearance* de creatinina inferior a 10 mL/min. A vancomicina também é administrada em intervalos de doses substancialmente maiores ou em doses menores quando ocorre o declínio da função renal. Em decorrência da maior eficiência das novas membranas de hemodiálise em remover a vancomicina, as dosagens são, geralmente, baseadas nas concentrações séricas do fármaco e podem ser necessárias a cada sessão de diálise.

Em alguns casos, o *clearance* do agente antimicrobiano não é afetado pela disfunção renal, porém os excipientes podem se acumular com o potencial para causar efeitos tóxicos. Por exemplo, o *clearance* do agente antifúngico voriconazol não depende da função renal. Entretanto, a formulação intravenosa desse antimicrobiano contém o agente solubilizante sulfobutil-éter β-ciclodextrina, que se acumula na presença de insuficiência renal. Na disfunção renal moderada a grave, não se deve usar a formulação intravenosa, podendo ser utilizada a formulação oral, que não contém β-ciclodextrina. Uma série de outros antimicrobianos pode acumular-se na presença de doença hepática grave, com risco aumentado de eventos adversos. Antimicrobianos que exigem ajustes posológicos para vários níveis de insuficiência hepática incluem metronidazol, cloranfenicol, tigeciclina, caspofungina e voriconazol. No caso da ceftriaxona, pode ser preciso fazer ajustes posológicos ou monitorar atentamente pacientes com disfunção tanto hepática quanto renal.

Interações Medicamentosas

Uma das considerações mais importantes na seleção de um esquema antimicrobiano apropriado é determinar se o fármaco ou os fármacos interagirão com outras medicações que o paciente estiver usando. Algumas interações medicamentosas podem ter consequências graves e até mesmo fatais. Há uma quantidade excessivamente grande de potenciais interações para serem descritas, todavia alguns exemplos são dados nesta seção. Felizmente, hoje existem recursos disponíveis que permitem ao médico verificar as possíveis interações medicamentosas quando um agente antimicrobiano é prescrito.

Um grande número de antimicrobianos é eliminado via metabolismo do citocromo P-450. Consequentemente, eles podem interferir na eliminação de outros fármacos metabolizados por essa via e levar seu acúmulo para níveis potencialmente perigosos. Vários antibióticos macrolídeos, algumas fluoroquinolonas e inibidores da protease do vírus da imunodeficiência humana estão entre os antimicrobianos mais passíveis de inibir o *clearance* de outros fármacos. Por exemplo, o uso do inibidor de protease darunavir/ritonavir é contraindicado com vários fármacos, incluindo os derivados do ergot, o neuroléptico pimozida, alguns agentes sedativo-hipnóticos e outros. Os macrolídeos podem induzir níveis mais elevados de inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase, que podem causar rabdomiólise.

Por outro lado, a administração de rifampicina induz o sistema citocromo P-450 e pode intensificar o *clearance* de outros fármacos, alguns dos quais têm janelas terapêuticas estreitas. Isso pode resultar em uma série de efeitos importantes, incluindo redução da efetividade de alguns anticoncepcionais orais e maior necessidade de varfarina para manter níveis desejados de anticoagulação. É importante lembrar-se dessas potenciais interações não só ao iniciar a terapia com rifampicina, mas também ao *interromper* o tratamento. Ao interromper o tratamento com rifampicina, a menos que a dose

previamente aumentada de varfarina seja reduzida de forma adequada, pode haver anticoagulabilidade excessiva e, eventualmente, hemorragia grave.

Uma série de outras interações medicamentosas já foi descrita. A linezolida tem fraca atividade inibidora da monoamina oxidase e, portanto, tem o potencial de intensificar o efeito hipertensivo de agonistas adrenérgicos, sendo associada ao desenvolvimento da síndrome serotoninérgica em pacientes que usam antidepressivos serotoninérgicos. Pacientes com essa síndrome podem manifestar uma série de sinais e sintomas, incluindo febre, taquicardia, tremores, agitação, confusão e clônus, ocasionalmente com resultados fatais. A síndrome serotoninérgica (Cap. 434) tem sido descrita em pacientes que usam linezolida associada a outros fármacos além dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina e poderia, em princípio, ocorrer quando a linezolida é combinada com qualquer agente que aumente as concentrações de serotonina no sistema nervoso central.

Outros Fatores do Hospedeiro

Vários outros fatores do hospedeiro podem influenciar a escolha de um esquema antimicrobiano adequado. Alguns agentes antimicrobianos têm o potencial de induzir hemólise em pessoas com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (Cap. 161). Entre os fármacos que devem ser evitados nesses indivíduos estão primaquina, nitrofurantoína e várias sulfonamidas.

Comorbidades também devem ser consideradas. O uso de fluoroquinolonas ou linezolida tem sido associado a alterações na homeostase da glicose. Tem-se observado hipercalemia em pacientes com insuficiência renal durante o tratamento com trimetoprim-sulfametoxazol, porque o trimetoprim bloqueia a excreção renal de potássio no túbulo distal.

Em alguns casos, a profissão do paciente pode influenciar na escolha do tratamento. Antibióticos que possam causar tontura ou perda de equilíbrio transitória (minociclina) ou permanente (estreptomicina) podem criar situações perigosas para indivíduos cujas ocupações requeiram excelente equilíbrio. Agentes antimicrobianos com potencial de causar fotossensibilidade, como tetraciclinas, fluoroquinolonas, trimetoprim e sulfonamidas, podem ser problemáticos em pessoas com significativos níveis de exposição prolongada ao sol durante trabalhos ou outras atividades.

Combinações antimicrobianas

É comum que pacientes hospitalizados recebam mais de um agente antimicrobiano simultaneamente. A justificativa para usar antimicrobianos em esquemas combinados nem sempre está claramente definida, e há uma série de potenciais desvantagens na terapia combinada. Os fundamentos da terapia antimicrobiana combinada são considerados nesta seção.

Razões para o Uso de Terapia Antimicrobiana Combinada

As indicações clínicas para o uso de terapia antimicrobiana combinada podem ser divididas em cinco categorias. Duas delas (terapia empírica e infecções polimicrobianas) estão associadas à maximização da probabilidade de que, pelo menos, um agente da combinação será ativo contra patógenos conhecidos ou suspeitos. As outras três razões (diminuição da toxicidade, prevenção do surgimento de resistência e ação inibitória ou microbicida sinérgica) tentam explorar vantagens únicas de algumas combinações em comparação com quaisquer fármacos componentes em monoterapia.

Fornecer Cobertura de Amplo Espectro durante a Terapia Empírica

Uma razão comum para usar mais de um antimicrobiano em pacientes hospitalizados é promover uma cobertura ampla contra potenciais patógenos e maximizar a probabilidade de administrar um agente antimicrobiano ativo, o mais rapidamente possível, a pacientes gravemente enfermos. Quando se desconhece o patógeno, a escolha do regime antimicrobiano geralmente incluirá um agente de ação ampla contra bactérias Gram-positivas, incluindo *S. aureus* resistente à meticilina (SARM), como a vancomicina, e um agente ativo contra bactérias Gram-negativas aeróbias ou facultativas. A seleção desse último será fortemente influenciada por padrões locais de resistência antimicrobiana específicos da instituição e poderia incluir uma cefalosporina de amplo espectro, um aminoglicosídeo, uma fluoroquinolona, uma associação de antibiótico β-lactâmico com fármaco inibidor da β-lactamase, ou um carbapenêmico.[5] As duas últimas escolhas também promoveriam atividade contra organismos anaeróbios Gram-negativos. Além disso, poder-se-ia acrescentar um agente como o metronidazol para promover atividade anaeróbia. Em razão da alta frequência de resistência antibiótica em cepas isoladas de *Pseudomonas aeruginosa,* nos locais em que o patógeno é frequentemente encontrado, seria possível justificar o uso empírico de dois agentes com atividade antipseudomonas para maximizar a probabilidade de que, pelo menos, um deles iniba o organismo.

A terapia combinada é amplamente utilizada no tratamento inicial de pacientes hospitalizados com pneumonia adquirida na comunidade. Esquemas comumente usados incluem uma cefalosporina de terceira geração como a ceftriaxona associada a um macrolídeo ou fluoroquinolona. Essa cefalosporina proporciona atividade antimicrobiana contra *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e vários outros patógenos bacterianos, "típicos" causadores de pneumonia adquirida na comunidade, com a notável exceção do SARM. O macrolídeo azitromicina é frequentemente adicionado para fornecer atividade contra bactérias "atípicas" que causam pneumonia, incluindo *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* e espécies de *Legionella*. Uma das fluoroquinolonas respiratórias também pode ser adicionada para garantir a cobertura dos organismos atípicos. Embora as fluoroquinolonas respiratórias provavelmente tenham ação contra a maioria ou todos os organismos cobertos pela cefalosporina, existem, de fato, isolados de *S. pneumoniae* resistentes a

fluoroquinolonas, de modo que as diretrizes recomendam a terapia combinada em pacientes com pneumonia grave que necessitam de internação.

Tratar Infecções Polimicrobianas Documentadas

Para muitas infecções nas quais um ou mais patógenos são recuperados, é possível proporcionar cobertura adequada com um único agente antimicrobiano amplamente ativo. A troca para um único antibiótico reduz a exposição do paciente a potenciais toxicidades, sendo, geralmente, mais conveniente para os enfermeiros e menos dispendiosa. Para alguns pacientes, o padrão de sensibilidade e/ou a alergia a agentes de amplo espectro justificam o uso de combinações de antibióticos para tratar infecções polimicrobianas.

Reduzir a Toxicidade

Teoricamente, é possível usar dois ou mais fármacos de classes diferentes, com atividades antimicrobianas aditivas e toxicidades independentes, cada um deles com doses relativamente baixas para atingir potência suficiente e, ao mesmo tempo, evitar toxicidade. Entretanto, não existem situações na terapia antibacteriana atual em que a conduta de usar doses submáximas de múltiplos agentes seja previsivelmente efetiva para se conseguir tal objetivo. Isto não exclui a possibilidade de que, em casos isolados, seja possível conseguir uma resposta bem-sucedida através de efeitos aditivos quando fármacos com atividade parcial são combinados para o tratamento de infecção devido a organismos com múltiplas resistências.

Prevenir o Surgimento de Resistência Medicamentosa

O tratamento da tuberculose proporcionou o paradigma para a associação de fármacos na tentativa de evitar o surgimento de resistência a algum dos agentes. A base dessa conduta é que se a resistência a dois agentes diferentes ocorrer por mecanismos independentes, a probabilidade do desenvolvimento de resistência a ambos os fármacos será o produto da probabilidade de desenvolver resistência a cada um deles, tornando esse evento muito improvável de ocorrer. Argumentos semelhantes têm justificado o uso de esquemas combinados quando a rifampicina é indicada para o tratamento de infecções não micobacterianas. A rifampicina não é usada isoladamente (com raras exceções, como esquemas curtos para erradicação do estado de portador do meningococo), pois a resistência a esse agente pode desenvolver-se rapidamente. Conforme mencionado anteriormente, a rifampicina é particularmente útil no tratamento de infecções relacionadas com a presença de corpos estranhos em função da sua atividade contra bactérias associadas ao biofilme. Nesses casos, a rifampicina é combinada a outro antimicrobiano ativo, como a vancomicina no tratamento de endocardite de válvula protética por *Staphylococcus* coagulase-negativo (geralmente associada ao breve curso de gentamicina para reduzir o inóculo bacteriano no início da terapia), ou uma fluoroquinolona para infecções relacionadas com dispositivos ortopédicos.

Tem sido difícil demonstrar o benefício da terapia combinada contra o surgimento de resistência a antimicrobianos em outras situações, incluindo infecções causadas por espécies *P. aeruginosa* ou *Enterobacter*. Há duas explicações plausíveis para justificar o porquê de as combinações não conseguirem prevenir efetivamente a resistência. Em primeiro lugar, talvez haja uma penetração diferente ou diferenças na atividade dos dois antimicrobianos no sítio de infecção. Assim, um agente de penetração mais rápido pode ficar, temporariamente, desprotegido em um determinado local de infecção. E, em segundo lugar, para muitas bactérias comumente encontradas, os mecanismos de resistência contra classes não relacionadas de antimicrobianos podem não ser verdadeiramente independentes. Algumas bombas de efluxo de bactérias reconhecem substratos quimicamente não relacionados, de maneira que o estímulo da atividade da bomba pode conferir resistência a diversas classes de antimicrobianos. Em outros casos, pode haver, simultaneamente, um aumento dos mecanismos de efluxo e menor expressão de proteínas formadoras de canais da membrana externa (porinas), mais uma vez conferindo resistência simultânea a duas ou mais classes de antimicrobianos.

Obter Sinergismo

Décadas atrás, os benefícios surpreendentes do uso da associação penicilina e estreptomicina para o tratamento de endocardite por enterococos foram descobertos empiricamente. A penicilina sozinha geralmente inibe, mas não mata, os enterococos, e as taxas de falha terapêutica eram altas quando a penicilina G era usada como monoterapia para tratar endocardite por enterococos. A estreptomicina não tem atividade significativa contra enterococos em concentrações clinicamente relevantes. Entretanto, a combinação resulta em efeito sinérgico bactericida *in vitro* e em altas taxas de cura em pacientes com endocardite enterocócica. Estudos detalhados desse fenômeno demonstraram que, na presença de um antibiótico ativo contra a parede celular, a penetração de aminoglicosídeos pela parede celular aumenta substancialmente. Infelizmente, taxas crescentes de alto grau de resistência à estreptomicina (CIM >2000 μg/mL), à gentamicina (CIM >500 μg/mL), ou a ambas têm anulado, atualmente, o benefício dessas combinações contra um número considerável de isolados de enterococo. Um exemplo de efeito sinérgico bactericida entre vancomicina e gentamicina contra um isolado de *Enterococcus* está ilustrado na Figura 279-1A.

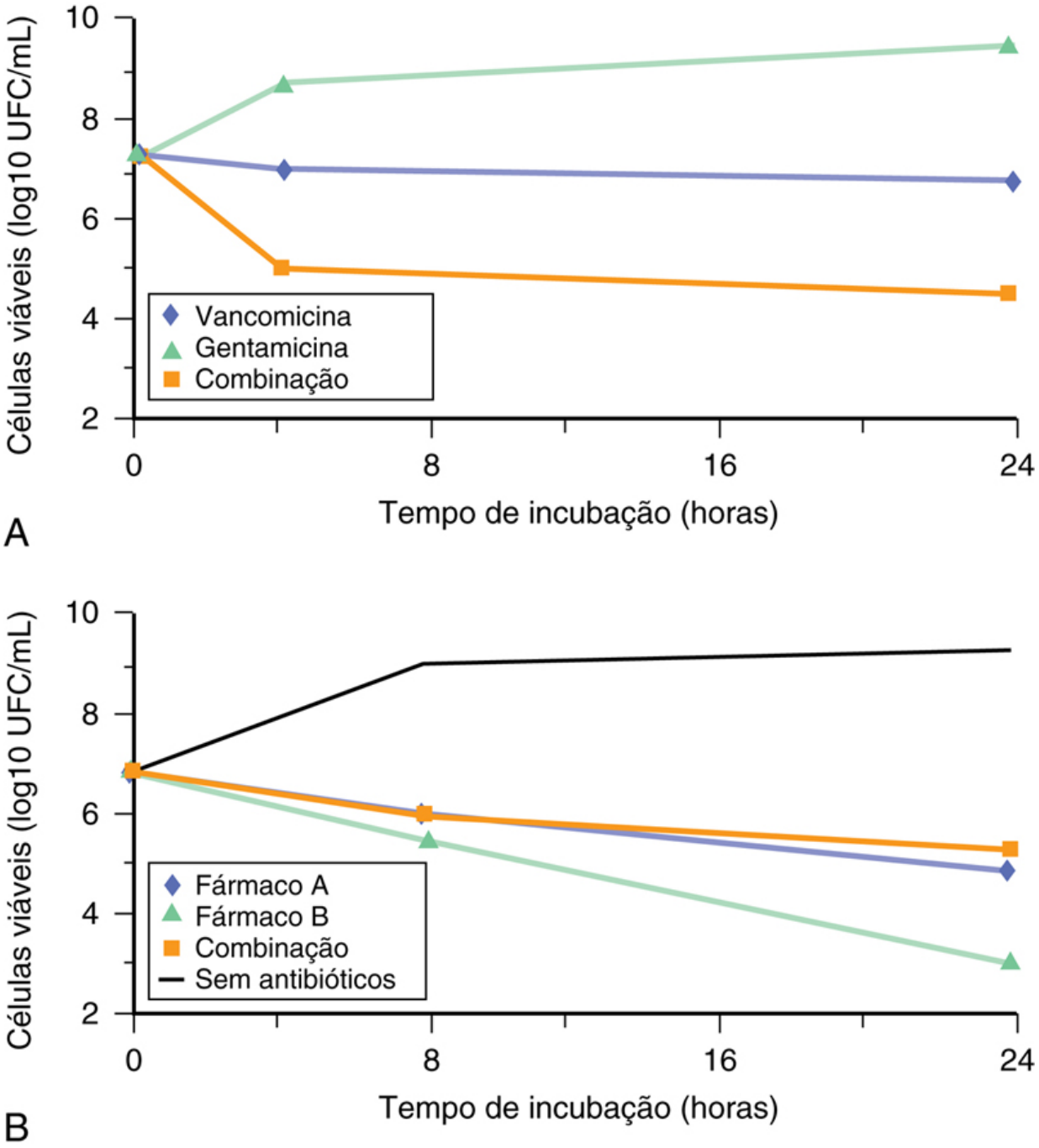

FIGURA 279-1 Sinergismo e antagonismo bacteriano.
A, Sinergismo bactericida entre vancomicina e gentamicina contra um isolado de *Enterococcus*. A exterminação por uma combinação de fármacos é substancialmente melhor do que aquela realizada por um único agente. **B,** O antagonismo da atividade bactericida do fármaco B pelo bactericida A mais lento. A exterminação por uma combinação de fármacos é menor do que pelo fármaco B sozinho. O crescimento na ausência de antibióticos também é mostrado. UFC = unidades formadoras de colônias.

Associações de agentes ativos contra a parede celular e aminoglicosídeos têm mostrado ação sinérgica *in vitro* contra uma ampla variedade de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Algum benefício clínico foi demonstrado quando cursos breves de gentamicina foram adicionados à nafcilina para o tratamento de endocardite por *S. aureus*, mas com o custo de uma nefrotoxicidade adicionada. Contra cepas de *Streptococcus viridans*, que são relativamente insensíveis à penicilina, acredita-se que a adição de um aminoglicosídeo nas 2 a 4 primeiras semanas do tratamento com penicilina G resulte em maior probabilidade de cura.

Inicialmente considerado importante no tratamento de infecções por bactérias Gram-negativas, em especial em pacientes imunocomprometidos (p. ex., neutropênicos), o valor clínico de combinação sinérgica de um agente ativo contra a parede celular e um aminoglicosídeo tem sido difícil de ser demonstrado na experiência recente. Na maioria das situações, a introdução de agentes com atividade potente contra bactérias Gram-negativas diminuiu o valor dado às combinações sinérgicas. Contudo, há evidências de que a administração de dois ou mais fármacos ativos para tratamento empírico pode levar à melhor resposta do que seria esperado com um único agente ativo no caso de infecções por *P. aeruginosa*, especialmente em pacientes neutropênicos. A razão principal para terapia combinada nesse caso é a de assegurar que pelo menos um agente ativo seja administrado imediatamente. A combinação de sulfametoxazol e trimetoprim, agentes que bloqueiam etapas sequenciais na síntese do ácido fólico, também consegue atingir sinergia bactericida (ou bacteriostática)

contra uma série de importantes patógenos Gram-negativos e Gram-positivos. Quinupristina e dalfopristina são antibióticos da classe das estreptograminas que exibem atividade inibitória contra organismos Gram-positivos. A combinação desses dois agentes, como feito na fórmula comercial, resulta em atividade sinérgica bactericida contra organismos suscetíveis a ambos.

A associação de antibióticos β-lactâmicos a inibidores da β-lactamase representa outro exemplo de combinação sinérgica. Cinco agentes dessa categoria são, atualmente, comercializados nos Estados Unidos: amoxicilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam, ticarcilina-clavulanato, piperacilina-tazobactam e ceftolozana-tazobactam. Os próprios inibidores da β-lactamase, ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam, são desprovidos de atividade antimicrobiana significativa, com raras exceções. Entretanto, ao inibir as β-lactamases sensíveis, os inibidores preservam a atividade das penicilinas que poderiam ser hidrolisadas pelos patógenos que elaboram essas enzimas.

Antagonismo

Entretanto, combinações de antibióticos podem, eventualmente, resultar em antagonismo microbiológico, levando à menor atividade quando comparada ao agente mais ativo do esquema terapêutico em monoterapia. As curvas de tempo de morte bacteriana que ilustram esse antagonismo estão exibidas na Figura 279-1B. Nesse exemplo, o bactericida lento A antagoniza o efeito bactericida intrinsecamente mais potente do bactericida B. Interações antagônicas contra *S. aureus* entre antimicrobianos menos bactericidas (linezolida) e mais bactericidas (vancomicina) também foram demonstradas *in vivo* na endocardite experimental. O antagonismo também pode ser observado quando certos β-lactâmicos são testados em combinação contra bactérias Gram-negativas com β-lactamases induzíveis. A exposição a determinados β-lactâmicos pode induzir bactérias Gram-negativas a sintetizar β-lactamases com capacidade de degradar um segundo antibiótico.

O antagonismo clinicamente aparente entre antibióticos é raramente observado no contexto do cuidado ao paciente, em parte porque combinações agressivas não são utilizadas na prática clinica diária atual. Entretanto, se combinações incomuns de antimicrobianos forem, comumente, usadas em situações de desespero contra isolados com multirresistência a antimicrobianos, é possível que passemos a encontrar antagonismo clinicamente relevante com mais frequência no futuro. O antagonismo da atividade bactericida também pode ser difícil de detectar na prática clínica, porque a maioria das infecções comuns (com exceção de endocardite e meningite) não se beneficia inequivocamente da terapia bactericida. Desde que um agente mantenha atividade inibitória, é improvável que seja observada falha terapêutica decorrente de antagonismo.

Considerações na administração de antimicrobianos

Vias de Administração

Na maioria dos casos, a terapia antimicrobiana para infecções de leve a moderada gravidade, tratadas em ambiente ambulatorial, pode ser feita com agentes orais. Há exceções importantes, como o uso de injeções intramusculares de penicilina benzatina para o tratamento de sífilis e de ceftriaxona para otite média ou gonorreia, causadas por microrganismos resistentes a antibióticos orais.

Fármacos como levofloxacina e a linezolida apresentam biodisponibilidade praticamente completa quando administrados por via oral em pessoas com funcionamento normal do trato gastrointestinal e podem ser prescritas como alternativa à terapia intravenosa em pacientes com infecções mais graves. Entretanto, mesmo no caso dessesantimicrobianos de boa absorção, o tratamento de pacientes gravemente enfermos em ambiente hospitalar geralmente é instituído com formulações intravenosas, em decorrência da incerteza da função gastrointestinal sob condições de instabilidade hemodinâmica.

Os agentes antimicrobianos podem ser prescritos por outras vias, incluindo a administração tópica para o tratamento de infecções cutâneas (p. ex., pomadas de mupirocina ou retapamulina) e a intravaginal para candidíase (p. ex., cremes de azóis) e vaginose bacteriana (p. ex., gel de metronidazol). A administração tópica ocular é usada para tratar conjuntivite ou como terapia adjunta de infecções mais profundas, e a administração intraocular, como componente de esquemas de tratamento de endoftalmite. Infecções associadas à diálise peritoneal são tratadas frequentemente por administração intraperitoneal de antimicrobianos diluídos na solução de diálise. A administração de antimicrobianos direta no espaço intratecal ou nos ventrículos cerebrais é raramente necessária para tratar meningite, sendo apenas utilizada quando os antimicrobianos preconizados não atingem concentrações adequadas no líquido cefalorraquidiano após a administração sistêmica. No tratamento da diarreia por *Clostridium difficile*, a vancomicina por via oral atinge altas concentrações nos intestinos, mas é por vezes administrada diretamente no interior do cólon para o tratamento endoluminal de infecções graves.

A disponibilidade de protocolos para o uso ambulatorial de cateteres venosos de longa permanência, inseridos central ou perifericamente, tem possibilitado a administração de agentes antimicrobianos no caso de agentes com baixa absorção por via oral. Assim, muitos pacientes que precisam de antibioticoterapia sistêmica prolongada para infecções como endocardite, osteomielite, neuroborreliose e outras podem ser tratados ambulatorialmente, com frequência depois de um período inicial de internação para a avaliação completa da infecção, começo da terapia e estabilização do quadro clínico. Pacientes tratados via dispositivos de longa permanência precisam, além de ser monitorados quanto aos efeitos colaterais do próprio antibiótico, ser observados atentamente quanto às complicações relacionadas com o cateter, como tromboflebite, infecções no local de inserção ou bacteriemia associada ao cateter.

Considerações Farmacodinâmicas

Nos últimos anos, a seleção de esquemas posológicos tem-se estendido bem além de estratégias empíricas elaboradas a partir das características farmacodinâmicas dos agentes antimicrobianos. A farmacodinâmica relaciona o curso de tempo das concentrações de antibióticos após cada dose com os efeitos antimicrobianos contra patógenos prováveis e com potenciais efeitos colaterais do agente.

Estudos das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas de agentes antimicrobianos permitem prever suas atividades com diferentes esquemas posológicos. Para antibióticos β-lactâmicos, o tempo que a concentração do fármaco livre (p. ex., fração não ligada à proteína) excede a CIM do patógeno é o fator que melhor se relaciona com a efetividade antimicrobiana em modelos animais. Isso justifica os esquemas posológicos com dosagens frequentes para β-lactâmicos com meia-vida curta, como a penicilina G e as penicilinas antiestafilocócicas, e o uso de infusões intravenosas prolongadas quando os β-lactâmicos são usados para tratar organismos parcialmente suscetíveis.

Por outro lado, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas apresentam atividade bactericida concentração-dependente. Para esses fármacos, modelos animais mostram que a razão entre o pico de concentração do fármaco e a CIM (pico/CIM) ou entre a área sob a curva de concentração do fármaco em 24 horas e a CIM está mais bem associada à efetividade. Com esses agentes, espera-se que a dosagem mais alta e menos frequente seja a ideal (exceto talvez quando usados com um medicamento com ação na parede celular para obter sinergia). No caso dos aminoglicosídeos, uma dosagem menos frequente pode garantir também mais tempo para a eliminação renal do fármaco, minimizando, provavelmente, o risco de nefrotoxicidade.

No caso da daptomicina, a adoção de dose única diária reduziu, de modo importante, a toxicidade muscular observada com doses mais frequentes e permitiu o uso desse agente para infecções Gram-positivas graves.

Monitoração de concentrações antimicrobianas

Do ponto de vista prático, existem poucas situações nas quais testes para mensurar concentrações de antimicrobianos no sangue ou nos líquidos corporais estão prontamente disponíveis. Testes comerciais para determinar concentrações séricas de aminoglicosídeos estão disponíveis e, em razão do grande potencial de toxicidade desses agentes, esses testes são usados com frequência. Testes comerciais para medir concentrações de vancomicina também se encontram amplamente disponíveis. Talvez seja prudente monitorar as concentrações séricas da vancomicina em pacientes com função renal instável, submetidos à hemodiálise, pacientes nos extremos de composição corporal ou aqueles com infecções particularmente graves, nas quais concentrações elevadas sejam desejáveis. Em alguns adultos jovens, o *clearance* de vancomicina pode ser tão grande que, apesar da administração de posologias convencionais, as concentrações séricas são inesperadamente baixas.

Aspectos administrativos da terapia antimicrobiana

Formulários

Na maioria das esferas de prática clínica atual, a escolha de antimicrobiano é, de certa forma, limitada. Por exemplo, em hospitais e outras instituições, formulários institucionais podem restringir as opções antimicrobianas disponíveis, requerer a aprovação para uso dos agentes selecionados, ou ambos. Tais normas podem, em princípio, melhorar a eficiência ao evitar a necessidade de estocar e dispensar múltiplos agentes com atividades antimicrobianas similares, minimizar custos ao permitir a aquisição das alternativas de melhor relação custo-benefício, e aumentar potencialmente a segurança do paciente ao encorajar o corpo clínico a se familiarizar com um número gerenciável de antimicrobianos. No âmbito ambulatorial, em que a indicação de antimicrobianos orais para a cobertura de diversos agentes e os pagamentos desses pelos planos de saúde são práticas comuns, pode ser financeiramente favorável ou desincentivador para o paciente quando determinados antimicrobianos são prescritos. Em ambos os contextos de assistência médica, o profissional de saúde deve estar familiarizado com as opções disponíveis aos pacientes à luz dessas limitações.

Permutabilidade

Embora dois fármacos possam ter espectros tão semelhantes que apenas um precise ser incluído no formulário, nem sempre é seguro assumir que a atividade de um dos agentes está perfeitamente calculada pela suscetibilidade do outro agente. Por exemplo, para a maioria das espécies de bactérias, a porcentagem de isolados suscetíveis ao meropenem e ao imipenem é aproximadamente comparável. Entretanto, existem diferenças nos mecanismos de resistência a esses dois carbapenens, tornando possível que uma cepa específica seja suscetível a um, mas resistente ao outro. No caso de infecções graves, mesmo quando ambos os fármacos são considerados permutáveis, um deve determinar a suscetibilidade para o antimicrobiano específico escolhido.

Impacto no Ambiente Institucional

Em contraste com outras medicações que, em sua maioria, afetam apenas o paciente que recebe o tratamento, o uso de antimicrobianos pode ter também um importante impacto no ambiente institucional.[6] Consequentemente, às vezes é necessário, ou desejável, o controle do uso de agentes antimicrobianos em um nível administrativo para evitar a pressão seletiva que leve à disseminação da resistência antimicrobiana. Em ambiente hospitalar, microrganismos resistentes a

antibióticos não só ameaçam o paciente tratado com o antimicrobiano como também podem ser transmitidos a indivíduos vulneráveis, incluindo os que não foram expostos ao fármaco. Essas considerações têm dado lugar ao movimento para promover a boa conduta de antimicrobianos nos cuidados de saúde.[7]

Referências Gerais

1. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5:229–241.
2. Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, eds. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 44th ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy; 2014.
3. Braykov NP, Morgan DJ, Schweizer ML, et al. Assessment of empirical antibiotic therapy optimization in six hospitals: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:1220–1227.
4. Hrabák J, Chudácková E, Walková R. Matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight (MALDI-TOF) mass spectrometry for detection of antibiotic resistance mechanisms: from research to routine diagnosis. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:103–114.
5. Hawkey PM, Livermore DM. Carbapenem antibiotics for serious infections. *BMJ*. 2012;344:e3236.
6. Cook PP, Gooch M. Long-term effects of an antimicrobial stewardship programme at a tertiary-care teaching hospital. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45:262–267.
7. Tamma PD, Cosgrove SE. Antimicrobial stewardship. *Infect Dis Clin North Am*. 2011;25:245–260.

Abordagem à febre ou à infecção suspeita no hospedeiro normal

James E. Leggett

Estamos constantemente expostos a microrganismos em nosso meio ambiente, por meio da pele ou das mucosas. A maioria desses microrganismos está adaptada a nichos no meio ambiente que os tornam não virulentos ao ser humano (Cap. 279). Em um hospedeiro normal, os patógenos são relativamente escassos e, na maioria das vezes, a exposição resulta somente em colonização transitória ou estável. A infecção pode ser definida como a invasão de um patógeno que desencadeia uma resposta imune, independentemente de essa infecção ser sintomática ou não. As manifestações de infecção assumem formas diferentes e se devem muito mais à nossa resposta imune que aos atributos do patógeno em particular.

A resposta inflamatória que acompanha a infecção é normalmente seguida por febre. A febre é uma elevação rigorosamente controlada da temperatura do corpo, acima da faixa normal, em resposta a uma alteração no sistema nervoso central no ponto definido. Definir a temperatura corporal normal é um pouco problemático, pois isso depende tanto da fisiologia como do método de medição. A temperatura oral normal, em 99% da população, varia de 36,0° a 37,7 °C, com variação circadiana de 1 °C ou mais entre o nadir matinal e o pico noturno. A temperatura oral média em adultos sadios é de 36,8 ± 0,4 °C, com as mulheres apresentando valores ligeiramente mais elevados do que os homens (36,9° *versus* 36,7 °C). Nas mulheres em idade reprodutiva, as temperaturas matinais podem subir em 0,6 °C na ovulação e permanecer mais elevadas até a menstruação. As temperaturas retais medidas são 0,4 °C mais elevadas do que as orais e 0,8 °C mais elevadas do que as aurais (membrana timpânica). Entretanto, existe considerável variabilidade individual. Os médicos geralmente definem a febre significativa como temperatura superior a 38,3 °C (101 °F). Apesar das apresentações históricas, os padrões de febre não são especialmente úteis para estabelecer um diagnóstico específico.

A maioria das enfermidades febris agudas que duram menos de 2 semanas tem causa infecciosa. Essas infecções ocorrem predominantemente onde as superfícies do corpo interagem com o meio ambiente, como os tratos respiratórios superior e inferior, os sistemas gastrointestinais e geniturinário, e a pele. A maioria dessas infecções respiratórias e gastrointestinais agudas é de natureza viral. Se a enfermidade febril levar mais de 3 semanas para se resolver, outras doenças inflamatórias se tornam mais proeminentes no diagnóstico diferencial. A maioria das doenças febris crônicas não tem etiologia infecciosa.

Biopatologia da infecção e da febre

A infecção só acontece quando um patógeno supera as respostas inata não específica, adaptativa humoral específica e celular imune. A microflora natural normal, as barreiras físicas do hospedeiro (p. ex., pele, mucosas, cílios) e os fatores solúveis (p. ex., citocinas, complemento) fornecem barreiras importantes à invasão dos patógenos. O rompimento dessas barreiras, que fornecem a primeira linha de defesa, permite a invasão. A resposta da fase aguda, desencadeada por esse rompimento, fornece a atividade antimicrobiana direta e prepara o desenvolvimento da imunidade adaptativa mediada por linfócitos e macrófagos. Essa resposta inflamatória desempenha um importante papel na contenção da infecção. Infelizmente, uma resposta exagerada pode piorar o quadro clínico. É a resposta neutrofílica que causa o dano observado na artrite séptica, e a resposta imune não controlada que precipita a síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

A temperatura do corpo é regulada tanto em termos fisiológicos como de comportamento. Processos metabólicos basais, governados especialmente por hormônios tireóideos, mas também por catecolaminas e pelo hormônio do crescimento, são responsáveis pela temperatura normal do corpo em repouso. A termogênese pode ser aumentada até 80% no hipertireoidismo e diminuída em até 50% no hipotireoidismo. A atividade moderada eleva a termogênese e resulta em temperatura aumentada temporariamente até que os processos de dissipação de calor sejam desencadeados. Cada aumento de 1 °F (0,6 °C) na temperatura resulta em 7% de aumento na taxa metabólica basal. A vaporização a partir dos pulmões e da pele responde por um terço da perda de calor basal, assim como por toda a perda de calor em ambiente seco com temperaturas superiores a 36 °C. Os idosos mostram diminuição do metabolismo basal, assim como respostas enfraquecidas aos estímulos termogênicos, mas eles ainda mantêm a mesma temperatura corporal média que os jovens.

O hipotálamo contém neurônios sensíveis à temperatura que possuem receptores para citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, as quais são continuamente adequadas para manter o equilíbrio homeotérmico. Quando a temperatura do corpo se eleva, há vasodilatação cutânea e sudorese, e as pessoas podem reduzir a atividade e buscar um ambiente mais frio. Ao contrário, a temperatura baixa do corpo pode ser aumentada por calafrios, ereção de pelos, vasoconstrição cutânea, roupas e pela busca de um ambiente mais quente. Na enfermidade febril, os sintomas podem ser causados pela doença subjacente ou pela própria febre. O mal-estar é a regra geral, e muitos pacientes febris sofrem mialgia secundária às contrações musculares desencadeadas para elevar a temperatura. Embora se acreditasse que a dor nas costas e nas coxas, relacionada ao frio, fosse sugestiva de bacteriemia, qualquer estímulo febril pode produzir tais sintomas. O calafrio associado ao frio pode estar relacionado à vasoconstrição de superfície que acompanha o aumento na temperatura central.

A febre é um processo fisiológico complexo que envolve respostas metabólicas e imunológicas (Fig. 280-1). Os pirogênios exógenos causam febre principalmente por meio da mediação de citocinas pirogênicas endógenas pró-inflamatórias produzidas por leucócitos fagocitários, incluindo a interleucina-1, interleucina-6, fator de necrose tumoral-α e interferon-γ. Essas citocinas estimulam as respostas imunes das células T e B, macrófagos e leucócitos polimorfonucleares. Elas parecem agir por meio de um mecanismo comum que envolve a ativação de receptores *toll-like* e a indução da síntese da prostaglandina. Respostas inibitórias de *feedback* são mediadas por hormônio adrenocorticotrópico, vasopressina arginina, serotonina, dopamina e outros mecanismos homeostáticos, enfatizando, assim, a natureza orquestrada da produção da febre e da resposta à infecção. Esses mecanismos termorreguladores raramente permitem que a febre exceda os 41 °C (106 °F). Temperaturas superiores a 41 °C ocorrem geralmente em decorrência do desequilíbrio induzido por substâncias nesses mecanismos e podem causar dano celular direto.

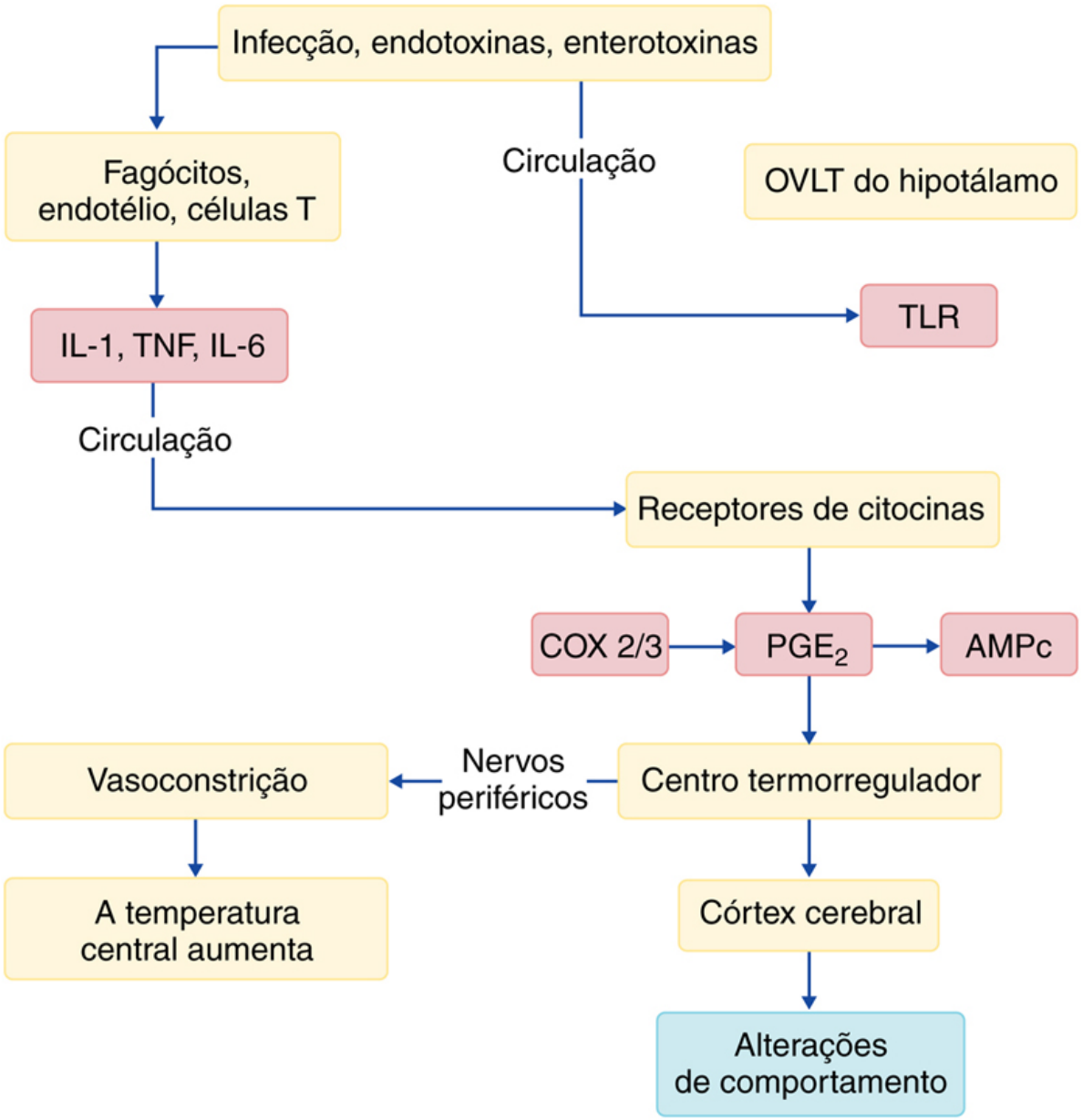

FIGURA 280-1 Vias que levam à produção de febre em infecção bacteriana, local ou sistêmica.
Liberação de produtos da parede celular de bactérias como os peptidoglicanos e as endotoxinas, assim como as enterotoxinas, que aderem a receptores *toll-like* (TLRs) nos fagócitos (neutrófilos, macrófagos) e nas células endoteliais. Como resultado, as citocinas pirogênicas como a interleucina-1 (IL)-1, a IL-6 e o fator de necrose tumoral-α (TNF-α) são liberados na circulação e aderem aos receptores de citocina no órgão vascular da lâmina terminal (OVLT) do hipotálamo. Os produtos bacterianos também podem aderir diretamente aos TLRs no OVLT. A ativação dos TLRs e dos receptores de citocina induz a ciclo-oxigenase-2 (COX-2), que leva à produção de prostaglandina E_2 (PGE_2) e resulta na liberação de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) no cérebro. Isso, por sua vez, impulsiona os neurônios, no centro termorregulador, a elevar o ponto de definição termostática do hipotálamo. Além disso, sinais neuronais ao córtex desencadeiam alterações de comportamento para conservar o calor (p. ex., postura, vestir-se). O hipotálamo também emite sinais aos nervos eferentes periféricos do sistema simpático para que haja constrição dos vasos sanguíneos periféricos e assim conservar o calor central até a redução dos níveis de PGE_2 do hipotálamo.

O não desenvolvimento de febre durante uma infecção bacteriana severa foi associado, em alguns estudos, à morbidade e mortalidade mais elevadas. Entretanto, não foi determinado se isso ocorre em virtude da ausência da febre ou de condições associadas, como insuficiência renal crônica ou uso de corticosteroides. Os efeitos favoráveis da febre nas interações hospedeiro-micróbio são sugeridos pela inibição da multiplicação de alguns patógenos como *Streptococcus pneumoniae* e *Treponema pallidum*, pela proliferação reduzida de patógenos na presença de hipoferremia, aumento da lise mediada pelo complemento e entrada aumentada de neutrófilos nos sítios de inflamação. De fato, a endotermia dos vertebrados restringe a maioria dos fungos como potenciais patógenos em hospedeiros com sistemas imunes intactos.

A dissociação pulso-temperatura, na qual existe bradicardia relativa em comparação com o aumento comum de cerca de 2,44 batidas/minuto/1 °F (0,6 °C), tem sido descrita em febre tifoide, leptospirose, riquetsioses, dengue, legionelose e babesiose, por razões ainda não esclarecidas.

Nenhuma alteração laboratorial acompanha as infecções virais agudas benignas típicas. A leucocitose (Cap. 167) de várias linhagens de leucócitos é normalmente observada em outras infecções em adultos imunocompetentes. A neutrofilia é a norma na maioria das infecções agudas, independentemente da causa. Os idosos, embora não montem uma resposta neutrofílica, geralmente exibem bastonetes no sangue periférico durante uma infecção bacteriana aguda. A neutropenia (Cap. 167) pode ser vista em infecções bacterianas por riquétsias, em infecções virais graves e em infecções bacterianas disseminadas. A eosinofilia (Cap. 170) é típica das infecções por helmintos e de algumas infecções por protozoários. A linfocitose pode acompanhar várias infecções virais e por riquétsias, sendo comum durante a convalescença de uma infecção bacteriana aguda. A monocitose pode ser encontrada na tuberculose. Virtualmente, todas as infecções afetam o sistema eritrocitário, mas dada a longa meia-vida dos eritrócitos, somente as infecções crônicas ou outras doenças inflamatórias normalmente resultam em anemia (Cap. 158). Poucas infecções agudas chegam a produzir anemia rapidamente. Por exemplo, *Helicobacter pylori* pode induzir uma úlcera hemorrágica, o *Plasmodium falciparum* pode lisar os eritrócitos diretamente, as infecções disseminadas por clostrídio e outras infecções bacterianas associadas à coagulopatia intravascular disseminada podem causar anemia hemolítica, e o *Mycoplasma pneumoniae* pode induzir hemólise mediada pelo sistema imunológico.

Abordagem da enfermidade febril nos pacientes ambulatoriais e hospitalizados

A epidemiologia da doença infecciosa depende da interação entre patógenos, hospedeiros suscetíveis e condições ambientais que permitam a exposição. A maioria das infecções tem transmissão horizontal entre as pessoas por meio do contato (p. ex., mãos, fômites), de um veículo comum (p. ex., alimentos, água), do ar (p. ex., tuberculose) ou de vetores (p. ex., mosquitos). A avaliação de um paciente com infecção conhecida ou possível deverá determinar se o quadro pode ser em função de um

agente transmissível e sua fonte; se o paciente tem história de alguma viagem recente, se há causas secundárias e quais medidas precisam ser tomadas para entrar em contato com as autoridades do departamento de saúde e prevenir infecções adicionais.

A idade do paciente influencia quais doenças devem ser consideradas. A exposição natural ou a imunização geralmente limitam certas enfermidades, como sarampo, rubéola e varicela. O enfraquecimento da imunidade pode, da mesma forma, levar à pertússis em adultos jovens ou à reativação da tuberculose nos idosos. Outros efeitos fisiológicos do envelhecimento, como o esvaziamento prejudicado da bexiga, levam ao aumento nos índices de infecção do trato urinário nos idosos.

A profissão do paciente e o seu histórico de viagens também deverão ser considerados. Um trabalhador de abatedouro terá muito mais probabilidade de exposição a *Brucella* (Cap. 310) do que outro em qualquer outra atividade. Os moradores de Indiana (EUA) terão mais probabilidade de serem infectados com histoplasmose (Cap. 332), enquanto aqueles do deserto da região Sudoeste dos Estados Unidos terão mais probabilidade de ter coccidioidomicose (Cap. 333), apesar de poderem apresentar enfermidade febril similar. Muitas outras doenças estão diretamente relacionadas à exposição geográfica específica, com tempos de incubação variáveis antes de sua manifestação (Cap. 286). A febre tifoide se manifesta em poucas semanas, enquanto o abscesso amebiano hepático pode levar meses para causar os sintomas após o retorno de uma viagem à área endêmica (Tabela 280-1). A página eletrônica do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (http://www.cdc.gov), nos Estados Unidos, e muitas outras fornecem informações mais específicas sobre as infecções predominantes em todas as partes do mundo (Cap. 286).

Tabela 280-1

Exemplos selecionados de febre associada à viagem recente

DOENÇAS	PERÍODO DE INCUBAÇÃO	
	2 A 3 SEMANAS	3 A 4 SEMANAS
COMUNS		
Dengue	+	
Disenteria	+	
Abscesso amebiano hepático		+
Febre entérica	+	
Malária	+	+
Tuberculose pulmonar		+
Hepatite viral		+
MENOS COMUNS		
Erliquiose	+	
Leptospirose	+	
Esquistossomose		+
Viral (hemorrágica, encefálica)	+	
Leishmaniose visceral		+

Muitos viajantes voltam para casa com febre após um período de incubação variável, geralmente apresentando outros sintomas e sinais. Na avaliação desses pacientes, a primeira consideração é que uma infecção sem relação com a viagem seja provavelmente a causa da enfermidade.[1] Uma vez descartadas essas infecções de rotina, no diagnóstico diferencial, deverão ser incluídas as infecções relacionadas às viagens,[2] seja nas regiões do próprio país (p. ex., erliquiose, febre do carrapato do Colorado, hantavírus) ou no exterior (p. ex., leishmaniose visceral, encefalite transmitida por carrapatos na Europa) (Cap. 286). Por exemplo, pacientes que viajaram para áreas de malária endêmica deverão ser avaliados imediatamente e submetidos a exames de sangue para determinar a presença de parasitas.

O ambiente onde a enfermidade febril ocorre influencia tanto a abordagem diagnóstica como o diagnóstico diferencial. No ambulatório, um paciente febril anteriormente sadio não requer que o médico busque um diagnóstico de modo tão agressivo quanto aquele paciente hospitalizado ou cronicamente doente. O tratamento empírico de uma infecção presumida do trato urinário é justificado para um paciente de ambulatório, no qual o custo de uma cultura é, em geral, maior do que o do antibiótico. Entretanto, o custo de uma cultura de urina, no ambiente hospitalar, é mínimo em comparação com o custo diário dos cuidados, e a identificação exata do patógeno pode acelerar a alta hospitalar. Da mesma forma, os patógenos que geralmente causam enfermidade febril em unidades de cuidados de saúde, incluindo as casas de repouso, podem ser diferentes daqueles encontrados no ambiente ambulatorial, onde a maioria dos pacientes se apresenta com infecções autolimitadas e não graves.

Temperaturas corporais mais elevadas decorrem, em geral, de doenças viscerais invasivas, como pneumonia comunitária ou pielonefrite. As infecções respiratórias virais comuns e a gastroenterite, assim como alguns casos de endocardite bacteriana subaguda, são acompanhadas por temperatura inferior a 39 °C (102 °F). Além disso, muitas infecções podem não estar associadas à febre, como a doença de Lyme, a osteomielite e a maioria das doenças sexualmente transmissíveis. O médico sempre deve ter em mente que certas infecções, como as sexualmente transmissíveis (Cap. 285) ou o herpes-zóster, ocorrem normalmente em hospedeiros imunocompetentes e podem sinalizar maior risco para a infecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou uma imunodeficiência já estabelecida.

Febre em Pacientes Ambulatoriais

Em ambulatório, um paciente com febre aguda representa um problema comum e só raramente um desafio diagnóstico. Na maioria dos casos, a enfermidade febril é acompanhada por sintomas e sinais localizados, sugerindo um diagnóstico específico. Por exemplo, eritema na perna, dor e febre em um paciente com *tinea pedis* ou com incisão de enxerto venoso de safena sugere imediatamente um quadro de celulite estreptocócica. Várias doenças podem mascarar-se como celulite infecciosa.[3] Se o paciente apresentou início gradual da febre e não aparenta toxemia, somente observação clínica e acompanhamento serão necessários. Se o paciente aparentar toxemia, com taquipneia e apreensão ou confusão acompanhada de outros achados localizados, estudos diagnósticos clinicamente focalizados deverão ser imediatamente realizados e considerada também a possibilidade de internação. Quando o paciente tiver febre e apenas sintomas constitucionais não específicos, pode ser mais difícil tratar o problema em uma única consulta ao ambulatório, necessitando de um balanço entre a observação e a investigação.

Febre em Pacientes Hospitalizados

A febre e a leucocitose são provavelmente os principais parâmetros clínicos para avaliar infecções potenciais em pacientes hospitalizados. Entretanto, cerca de 10% das bacteriemias nosocomiais ocorrem sem febre, e as infecções associadas aos cuidados de saúde também se manifestam sem febre em uma proporção substancial de pacientes idosos ou que tenham condições significativas de comorbidades. A maioria dos casos de febre associada à hospitalização representa uma infecção hospitalar que envolve caracteristicamente o trato respiratório inferior, o trato urinário ou as feridas cirúrgicas (Tabela 280-2). Algumas causas importantes de febre nosocomial podem não exibir sinais e sintomas localizados de fácil identificação. A colite induzida por antibióticos, secundária a uma infecção por *Clostridium difficile* (Cap. 296), vem aumentando e pode ser caracterizada por pouca ou nenhuma diarreia. Ela é provavelmente a causa mais comum de reação leucemoide em pacientes hospitalizados. Outros processos intra-abdominais envolvendo o sistema hepatobiliar, a infartação intestinal, a perfuração de vísceras ou os abscessos podem ter pouca influência no processo de localização de sinais e sintomas.

Tabela 280-2

Causas selecionadas de febre associada à hospitalização

COMUNS	MENOS COMUNS
INFECCIOSA	**INFECCIOSA**
Enterocolite por *Clostridium difficile*	Doença do trato biliar
Pneumonia	Endometrite
Ferida cirúrgica	Abscesso intra-abdominal
Trato urinário	Mediastinite
Cateter vascular	Sinusite
NÃO INFECCIOSA	**NÃO INFECCIOSA**
Febre induzida por fármacos	Insuficiência suprarrenal
Hematoma	Gota
Estado imediato pós-operatório	Infarto do miocárdio
Reação transfusional	Infarto de órgãos
Tromboembolia venosa	Pancreatite

Devido à maior intensidade da doença e das comorbidades em pacientes na unidade de terapia intensiva (UTI), é lógico que a febre e a infecção são mais frequentes nessas unidades do que em qualquer outro local. Recentemente descobriu-se que a infecção está presente em mais de 80% dos pacientes febris na UTI, embora causas tanto infecciosas como não infecciosas de febre possam coexistir. Na verdade, a isquemia ou a desvitalização de tecidos provoca uma resposta inflamatória similar àquela induzida pela infecção. Cerca da metade dos pacientes com infarto agudo do miocárdio terá temperatura entre 38,0° e 38,5 °C de 2 a 3 dias após seu infarto. De forma similar, cerca de metade dos pacientes com trombose venosa profunda e embolia pulmonar apresenta temperatura na mesma faixa, mais frequentemente nos primeiros 3 dias após o diagnóstico. Um terço ou mais dos pacientes com derrames demonstra febre, que é também uma consequência comum de hemorragia subaracnoide ou intracerebral e do hematoma subdural, especialmente no prazo de 72 horas após o início.[4] Nesses casos, a febre pode resultar de dano ao hipotálamo ou aspiração pulmonar secundária ao rebaixamento do nível de consciência. Devem-se considerar também as causas iatrogênicas da febre. Febre e calafrios podem ser observados em até um quarto dos pacientes que recebem transfusões de plaquetas, embora a frequência seja bem menor com outros componentes do sangue.

Abordagem sindrômica

Febre e Exantema

A abordagem sindrômica é valiosa no estreitamento das muitas possibilidades etiológicas na suspeita de infecção. Duas abordagens devem ser justapostas nessa avaliação e ambas são essenciais para o reconhecimento de padrões. O médico precisa estar ciente (1) do diagnóstico diferencial de um tipo especial de lesão observada e (2) da constelação de achados produzida por patógenos individuais. Por causa da variedade de manifestações possíveis e dos sintomas e sinais frequentemente sobrepostos uns aos outros, ambos são fundamentais para se chegar aos diagnósticos prováveis. Além disso, febre e achados associados como exantema, linfadenopatia ou icterícia podem ser atribuídos a doenças sistêmicas infecciosas e não infecciosas. Por exemplo, a vasculite leucocitoclástica e a febre podem ser encontradas em meningococcemia, febre maculosa das Montanhas Rochosas e hepatite C, mas também são observadas em doenças inflamatórias não infecciosas. Da mesma forma, febre e adenopatia podem ser causadas por linfoma ou pela doença da arranhadura do gato.

Um exantema reconhecível pode levar à identificação imediata de um patógeno em particular (Cap. 441), mas, com frequência, existe um diagnóstico diferencial mais amplo que precisa ser cogitado. O médico deve reconhecer o tipo ou tipos de lesões cutâneas presentes, a distribuição do exantema e a progressão cronológica em relação ao início da febre e de outros sintomas (Tabela 280-3). As variações morfológicas em lesões cutâneas ajudam no diagnóstico diferencial. Os exantemas maculopapulares são vistos, com frequência, em enfermidades virais, em reações de hipersensibilidade medicamentosa e em doenças mediadas por complexo imune. Algumas das causas virais mais comuns incluem os vários enterovírus, mas lesões similares também podem ser identificadas com os vírus da hepatite B e da febre do Oeste do Nilo. O eritema multiforme, um subgrupo dos exantemas maculopapulares, parece resultar de várias infecções virais ou de erupções por medicamentos (Cap. 440). Pode haver um espectro de doença que vai desde apresentações benignas até a potencialmente fatal síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica. O vírus do herpes simples é talvez a causa mais comum de eritema multiforme. Embora os medicamentos, especialmente os antibióticos, sejam o principal fator de desencadeamento da síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica, o *M. pneumoniae* também foi associado a ela. A evolução dos achados cutâneos pode dar indicações da causa; por exemplo, lesões inicialmente esbranquiçadas, eritematosas e maculopapulares podem, mais tarde, evoluir para petéquias, como observado na meningococcemia, na febre maculosa das Montanhas Rochosas e na dengue. A sífilis secundária pode manifestar-se por uma infinidade de lesões cutâneas morfológicas. Às vezes, muitas manifestações diferentes ocorrem, simultaneamente, no mesmo paciente. A maioria dos exantemas vesiculobolhosos da pele é mediada imunologicamente. As poucas infecções associadas com essas erupções incluem o vírus do herpes simples e da varicela-zóster, além dos enterovírus, como ecovírus e coxsackievírus. Os poxvírus, que também podem causar exantemas, são muito mais raros ou associados ao bioterrorismo. Pústulas ou vesículas contendo leucócitos estão geralmente associadas à psoríase ou às infecções por *Pseudomonas*, *Staphylococcus* ou *Neisseria*. Na presença de sepse, o exantema bolhoso sugere celulite estreptocócica intensa ou fascite necrosante, impetigo estafilocócico ou infecções por *Vibrio*.

Tabela 280-3

Infecções selecionadas com febre e exantema cutâneo

ETIOLOGIA	MÁCULAS, PÁPULAS	VESÍCULAS, BOLHAS	PETÉQUIAS, PÚRPURA
BACTÉRIAS			
Borrelia burgdorferi	+ (anular)		
Neisseria meningitidis			+
Rickettsia rickettsii	+		+
Treponema pallidum	+ (secundário)		
Vibrio vulnificus		+	
FUNGOS E MICOBACTÉRIAS			
Doença disseminada	+ (nodular)		
PROTOZOÁRIOS			
Plasmodium falciparum			+
VÍRUS			
Enterovírus	+	+	+
Epstein-Barr	+		+
Febre hemorrágica			+
Herpes		+	
HIV	+		

Erupções purpúricas ou petequiais ocorrem pelo extravasamento de hemácias e sempre devem levar a considerar uma enfermidade potencialmente grave. Os patógenos mais comumente associados a essas lesões abrangem *Neisseria meningitidis, Rickettsia* e *Capnocytophaga canimorsus,* mas essas erupções podem ser vistas com vários outros patógenos, incluindo o *Staphylococcus aureus,* os estreptococos do grupo B e outros bacilos Gram-negativos. O exantema petequial também pode ser observado nas infecções por enterovírus e febres hemorrágicas virais. As causas mais comuns de petéquias não infecciosas incluem a trombocitopenia e a vasculite.

A presença de febre e de erupção envolvendo as palmas das mãos e as solas dos pés permite o estreitamento considerável das hipóteses diagnósticas (Tabela 280-4). Além do eritema difuso associado com a síndrome do choque tóxico, devem ser consideradas doenças como a febre maculosa das Montanhas Rochosas, a sífilis secundária, a doença da mão-pé-boca, as infecções por *Neisseria* e a febre da mordida do rato em pacientes com exantemas maculopapulares envolvendo essas áreas.

Tabela 280-4

Febre e exantema envolvendo palmas das mãos e plantas dos pés

Eritema multiforme
Doença da mão-pé-boca
Infecção por *Neisseria*
Febre maculosa das Montanhas Rochosas
Infecção por *Streptobacillus moniliformis*
Endocardite bacteriana subaguda
Sífilis (secundária)
Síndrome do choque tóxico
Infecção por varicela-zóster

As lesões cutâneas nodulares podem ser não infecciosas, como ocorre em neoplasias malignas ou com certos medicamentos (p. ex., sulfonamidas), ou infecciosas, como em várias doenças inflamatórias. Micobactérias atípicas e fungos disseminados frequentemente produzem nódulos cutâneos. Os nódulos macios do eritema nodoso ocorrem em conjuntos e são localizados na região pré-tibial, mas também podem ser solitários e ocorrer em outras partes do corpo. Caracteristicamente, eles não supuram e curam-se sem deixar cicatrizes. Os agentes infecciosos são a causa mais provável de eritema nodoso. O eritema difuso pode ser visto na escarlatina, na síndrome do choque tóxico, na doença de Kawasaki, na síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, sendo que posteriormente ocorre descamação em todas essas síndromes. A síndrome de Sweet, uma dermatose neutrofílica febril, representa uma reação de hipersensibilidade frequentemente precedida de uma infecção do trato respiratório superior.

Febre e Queixas Musculoesqueléticas

Febre e sensibilidade localizada, inchaço ou eritema são quadros geralmente comuns na artrite séptica e frequentes na osteomielite (Cap. 272). A artrite bacteriana séptica em adultos se manifesta normalmente de maneira aguda e envolve uma única articulação de grande porte, como o joelho, o quadril ou o ombro, a menos que a infecção seja inoculada diretamente por trauma ou cirurgia. A oligoartrite séptica pode ser observada nos quadros de endocardite e de febre da mordida do rato. A doença gonocócica disseminada é causa comum de artrite que atinge as pequenas articulações de punho, tornozelo e dedos, frequentemente com tenossinovite. A poliartrite aguda ou subaguda pode ser encontrada em várias doenças virais, incluindo o parvovírus B19 e a hepatite B, e na doença de Lyme, mas é mais típica em doenças imunológicas. Em geral, as doenças reumatológicas apresentam manifestações mais subagudas com poliartrite mais simétrica. A osteomielite hematogênica em adultos envolve frequentemente as vértebras e quase sempre se inicia por discite com envolvimento simétrico de vértebras adjacentes (em oposição à metástase maligna, que é assimétrica e não envolve o disco).

A miosite secundária a infecções por clostrídio, estreptococos, *Aeromonas* ou a infecções mistas por organismos aeróbios/anaeróbios geralmente provoca um quadro séptico agudo com envolvimento edematoso e doloroso do membro ou do torso. A piomiosite envolve, com frequência, músculos profundos, como psoas ou glúteo, e é causada por *S. aureus*. A miosite difusa pode ser vista nos quadros de leptospirose ou toxoplasmose, e a rabdomiólise ocorre com várias infecções virais e legionelose.

Febre e Linfadenopatia ou Hepatosplenomegalia

Febre e linfadenopatia podem sugerir várias enfermidades tanto infecciosas como não infecciosas (Tabela 280-5). A linfadenopatia (Cap. 168) pode ser regional ou generalizada. O aumento local de linfonodos pode ocorrer em uma infecção localizada ou em algumas doenças sistêmicas (p. ex., a linfadenopatia cervical posterior em função do vírus de Epstein-Barr e outras enfermidades virais). A linfadenopatia generalizada normalmente sugere uma doença sistêmica que pode, por si só, ser ou não infecciosa. Embora a combinação de febre com linfadenopatia secundária à infecção seja particularmente comum durante a infância, ela também é observada com frequência em adultos. Como ocorre em outras síndromes, a adenopatia aguda *versus* crônica conduz o diagnóstico para diferentes categorias mais abrangentes de doenças. Na adenopatia crônica, a avaliação histopatológica de linfonodos aumentados pode apontar para um diagnóstico em particular. Por exemplo, a toxoplasmose ou a doença da arranhadura do gato podem ser facilmente diferenciadas da doença micobacteriana ou da sarcoidose.

Tabela 280-5

Causas comuns de febre e linfadenopatia

REGIONAIS	GENERALIZADAS
Cervicais	Citomegalovírus
Estreptococos	Vírus Epstein-Barr
Tuberculose	HIV
Infecção viral do trato respiratório superior	Linfoma
Periféricas	Sarcoidose
Bartonella henselae	Sífilis (secundária)
Herpesvírus	Toxoplasmose
Linfoma	Hepatite viral
Câncer metastático	
Esporotricose	
Estreptococos	
Inguinais	
Cancroide	
Herpes	
Linfogranuloma venéreo	
Sífilis (primária)	

Febre e hepatosplenomegalia (Cap. 168) podem fornecer indicações importantes para a causa da enfermidade febril, que é tipicamente uma infecção ou uma neoplasia maligna proveniente da medula óssea ou do sistema reticuloendotelial. A icterícia também pode auxiliar a limitar o diagnóstico diferencial (Tabela 280-6). Além das hepatites virais e de outras doenças que afetam primariamente o fígado, muitos patógenos produtores de sepse podem causar hiperbilirrubinemia.

Tabela 280-6

Causas comuns de febre e icterícia

Sepse bacteriana
Colangite
Abscessos hepáticos
Leptospirose
Malária
Hepatite viral
Febre amarela

Abordagem à febre de origem desconhecida

A maioria das enfermidades febris tem curta duração, mas a febre pode prolongar-se por semanas ou meses como parte de uma doença infecciosa, de um distúrbio inflamatório ou de uma neoplasia oculta. Quando a febre é causada por infecção, o sítio envolvido é uma área não facilmente controlada pelas defesas do hospedeiro, levando à liberação continuada de citocinas inflamatórias. Da mesma forma, o envolvimento de macrófagos e de linfócitos em doenças inflamatórias provoca a produção persistente de citocinas, assim como o fazem algumas neoplasias. Devido a essa via final comum, é fácil compreender que a maioria dos casos clássicos de febre de origem indeterminada (FOI), vagamente definida como durando mais de 3 semanas apesar da investigação de rotina, é encontrada nessas três grandes categorias.[5,6] Duas outras categorias completam o grupo dos casos de FOI: as enfermidades diversas e os casos nos quais a febre permanece sem diagnóstico (Tabela 280-7). A proporção de pacientes em cada categoria varia com a localização geográfica, a idade dos pacientes, a duração da febre e o estado imunológico. A partir da disponibilidade de métodos mais eficientes para o diagnóstico de infecções virais e bacterianas, de estudos sorológicos para detecção de doenças nos tecidos conjuntivos e técnicas mais aperfeiçoadas de investigação por imagens para detectar neoplasias malignas ocultas, a proporção de pacientes com FOI nas categorias das enfermidades diversas e não diagnosticadas aumentou para cerca de um terço do total nos países desenvolvidos. Quanto mais longa uma enfermidade febril persistir sem diagnóstico ou terapia apropriada, menor é a probabilidade de ela ser provocada por uma infecção. Em um estudo, somente 6% dos pacientes com FOI por mais de 6 meses tiveram um diagnóstico de infecção. A maioria desses casos resolve-se espontaneamente, com uma taxa de mortalidade de menos de 3% em 5 anos.

Tabela 280-7

Frequência de enfermidades febris crônicas selecionadas

INFECÇÃO, 25% A 50%	MALIGNIDADE, 20% A 30%	DOENÇA DO TECIDO CONJUNTIVO, 15% A 30%	DIVERSAS, 10% A 20%	SEM DIAGNÓSTICO, 10% A 30%
Citomegalovírus	Carcinomatose	Poliarterite nodosa	Febre induzida por medicamentos	
Endocardite	Leucemia	Artrite reumatoide	Hepatite granulomatosa	
Intra-abdominal	Tumor local	Doença de Still	Doença inflamatória do intestino	
Micoses	Linfoma	Lúpus eritematoso sistêmico	Pancreatite	
Abscesso oculto		Arterite temporal	Embolia pulmonar	
Tuberculose				

Bactérias, particularmente a *Mycobacterium tuberculosis,* formam a maior categoria de infecções que provocam FOI prolongada. A *M. tuberculosis* e outros patógenos bacterianos que causam FOI se adaptam para sobreviver em ambiente intracelular ou alteram frequentemente seus antígenos de superfície de modo a não serem erradicados prontamente pelas defesas do hospedeiro. Outras infecções que causam FOI são localizadas em abscessos crípticos, especialmente os intra-abdominais, ou em válvulas cardíacas, em que a resposta inflamatória é fraca. As infecções virais persistentes constituem um subgrupo pequeno de pacientes com FOI, pois as técnicas modernas podem detectar, mais rapidamente, uma infecção causada pelo vírus Epstein-Barr, pelo citomegalovírus (CMV) e outros. Entre os patógenos com possibilidade de serem inicialmente caracterizados somente pela febre, o CMV é a causa mais comum de mononucleose em adultos, e a malária é uma causa comum de febre em pessoas retornando de viagens.

As neoplasias malignas podem resultar em febre persistente ao produzirem citocinas inflamatórias, sofrerem necrose ou a presença de uma infecção complicada. As neoplasias malignas, que mais comumente se manifestam como FOI, são os linfomas, as leucemias e os tumores sólidos com metástases no fígado. As doenças do tecido conjuntivo podem levar à inflamação dos tecidos, que produz febre como característica proeminente da doença. Em uma série recente, a doença de Still do adulto (Cap. 261) foi a principal doença reumatológica manifestada como FOI. A arterite temporal e a polimialgia reumática (Cap. 271) são identificadas quase que exclusivamente em pacientes com mais de 50 anos. O lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266) é ainda uma causa ocasional de FOI, especialmente quando se manifesta de maneira atípica.

A FOI por causas diversas inclui vários grupos díspares de doenças. As doenças granulomatosas — como a hepatite granulomatosa, a doença de Crohn ou a sarcoidose — podem incitar respostas imunes celulares que resultam em febre. A hepatite granulomatosa estava presente em até 6% dos casos de febre persistente por mais de 6 meses nos registros do National Institutes of Health, o departamento nacional de saúde nos Estados Unidos. A pancreatite crônica pode, às vezes, provocar FOI, assim como a embolia pulmonar recorrente.

A febre medicamentosa (Tabela 280-8) pode ser a única manifestação de reação medicamentosa adversa em até 5% dos casos de hipersensibilidade medicamentosa. O reconhecimento desse tipo de febre é importante para evitar exames adicionais, terapia complementar e hospitalização prolongada.[7] Os mecanismos pelos quais os medicamentos desencadeiam a febre não são completamente esclarecidos em muitos casos. Esses episódios podem resultar de reações de hipersensibilidade, homeostasia termorreguladora alterada diretamente relacionada à administração do medicamento, à sua ação farmacológica ou, ainda, a uma reação idiossincrásica. As reações de hipersensibilidade são normalmente acompanhadas por um exantema ou enantema e por disfunção hepática, renal ou pulmonar, além da febre. Os agentes antimicrobianos parecem ser a causa mais comum de febre medicamentosa e são responsáveis por cerca de um terço dos episódios em alguns estudos. Os β-lactâmicos e as sulfonamidas respondem pela maioria dos casos, pois estão entre os antimicrobianos administrados com mais frequência. Os anticonvulsivantes também são causas comuns de febre medicamentosa secundária a reações de hipersensibilidade. A termorregulação alterada é possível em vários medicamentos, incluindo aqueles com atividade anticolinérgica, como as fenotiazinas e os antidepressivos tricíclicos. Os agentes simpatomiméticos, como as anfetaminas e a cocaína, também podem causar febre. A administração de medicamentos pode, por si só, causar febre se o veículo da substância estiver contaminado com pirogênios exógenos ou se ocorrer flebite química. Alguns medicamentos parecem ter propriedades pirogênicas intrínsecas, como a anfotericina B e a bleomicina. Outras causam febre como resultado da sua atividade farmacológica, como o interferon-α ou a interleucina-2. Com antibióticos, a febre induzida por medicamentos ocorre com a rápida lise dos espiroquetas ou de outras bactérias, conhecida como reação de Jarisch-Herxheimer. As reações febris idiossincrásicas induzidas por medicamentos incluem a hipertermia maligna, a síndrome neuroléptica maligna e a síndrome da serotonina (Cap. 434). Os medicamentos implicados nessas reações são os anestésicos inalados, os redutores da dopamina no sistema nervoso central e os inibidores da recaptação da serotonina, entre outros. A febre medicamentosa é, em geral, um diagnóstico de exclusão. A duração da exposição ao medicamento antes do início da febre e a aparência clínica do paciente ou o padrão da febre não são particularmente úteis. A eliminação de um único medicamento de cada vez, começando por aquele com mais probabilidade de estar implicado, é o meio usual de identificar o agente causador da febre. A febre diminui uma vez eliminado o medicamento do organismo, normalmente 3 a 4 dias após a suspensão da medicação.

Tabela 280-8

Agentes selecionados associados à febre medicamentosa

COMUNS	MENOS COMUNS
ANTIMICROBIANOS	
Anfotericina B	Clindamicina
β-lactâmicos	Fluoroquinolonas
Sulfonamidas	Rifampicina
CARDIOVASCULARES	
Procainamida	Diltiazem
Quinidina	Hidralazina
SISTEMA NERVOSO CENTRAL	
Carbamazepina	Haloperidol
Fenitoína	Inibidores da recaptação da serotonina
DIVERSOS	
Bleomicina	Alopurinol
Interferon-α	Cimetidina
Interleucina-2	Tacrolimo

A avaliação laboratorial e o diagnóstico por imagem devem ser escolhidos de acordo com informações obtidas a partir de um histórico detalhado e exame físico. Estes podem incluir inicialmente hemograma completo, bioquímica do sangue, velocidade de hemossedimentação ou proteína C-reativa, culturas de sangue e testes de anticorpos (anticorpo antinuclear, CMV, vírus Epstein-Barr, HIV), bem como uma radiografia de tórax e tomografia computadorizada do abdome.[8] A tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose marcada com flúor 18 (FDG-PET) também pode ser útil em casos difíceis.[9] Apesar do recente foco nas doenças infecciosas "emergentes", a causa da FOI ainda é, mais provavelmente, um patógeno comum apresentando-se de forma atípica.

Tratamento inicial de suspeita de infecção em ambulatório

Um paciente com febre aguda no ambulatório representa um problema comum, porém frequentemente exigente em termos de diagnóstico. Na maioria dos casos, o histórico e o exame físico revelam indícios diagnósticos e podem guiar as decisões sobre exames ou terapias adicionais. É mais difícil de diagnosticar quando a febre ocorre sem sintomas localizáveis ou vem acompanhada por sintomas inespecíficos, como mal-estar ou anorexia. Felizmente, a maioria das enfermidades febris não diferenciadas e agudas é geralmente benigna e se resolve espontaneamente em 1 ou 2 semanas sem que um diagnóstico específico seja feito. Nesses casos, não se justifica nenhuma avaliação complementar além da consulta inicial. Se os sintomas persistirem, o histórico e o exame físico deverão ser repetidos em busca de indícios anteriormente não identificados e de novos achados físicos. Estudos laboratoriais podem ser necessários.

Em pacientes com uma doença envolvendo tosse de duração inferior a 3 semanas, a avaliação deve incidir na exclusão de uma doença grave. Os sinais vitais e o exame do tórax normais descartam efetivamente a maioria dos casos de pneumonia. A tosse é causada por patógenos virais em mais de 90% desses casos. Os antibióticos são ineficazes nesses pacientes, e a terapia antimicrobiana não previne complicações bacterianas como a pneumonia. A presença de escarro e suas características não são úteis na diferenciação entre infecções bacterianas e virais. Adultos com tosse prolongada além de 3 semanas ou com episódios recorrentes deverão ser avaliados para doença reativa das vias respiratórias, refluxo gastroesofágico e outras doenças. As infecções que raramente causam tosse prolongada incluem os organismos *Bordetella pertussis, M. pneumoniae* e *Chlamydophila pneumoniae*. Nesses casos, o médico deverá obter uma radiografia do tórax, tratar a exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (febre, leucocitose, escarro purulento), se presente, tratar uma infecção bacteriana confirmada e direcionar a terapia para uma causa específica subjacente ou para outras causas.

Os sintomas e sinais da faringite incluem febre, exsudados tonsilares, linfonodos cervicais anteriores dolorosos e ausência de tosse. Se menos do que dois desses sintomas estiverem presentes, o paciente deverá ser tratado como se uma faringite viral fosse a causa. Com dois ou mais desses sintomas, deve-se considerar a obtenção de um teste rápido de antígeno estreptocócico.[10] Por causa da baixa incidência de infecção estreptocócica e de febre reumática em adultos (nos EUA), um teste negativo rápido e isolado é suficiente para descartar a infecção por *Streptococcus pyogenes*. Se, por outro lado, o teste de antígeno for positivo, o paciente poderá ser tratado com antibiótico β-lactâmico, se não for alérgico. Noventa por cento dos casos de faringite em adultos têm etiologia viral. Em paciente com sintomas de infecção do trato respiratório superior e secreção nasal mucopurulenta de menos de 10 dias, as secreções nasais purulentas não prognosticam infecção bacteriana. A maioria dos casos ambulatoriais de rinossinusite aguda é causada por infecção viral não complicada do trato respiratório superior.[A1] Se os sintomas estiverem presentes há mais de 10 dias sem melhora ou se houver sintomas específicos de sinusite de qualquer duração (secreção nasal purulenta há 3 ou 4 dias, dor e pressão facial unilateral, dor de dente maxilar ou piora dos sintomas após melhora inicial), deve-se considerar a administração de amoxicilina ou de outro antibiótico β-lactâmico, ou outras classes de

antimicrobianos usados em pacientes alérgicos à penicilina. A maioria dos desfechos clínicos não é prejudicada por atrasar os antibióticos para as infecções respiratórias superiores.[A2]

Deve-se suspeitar de pneumonia adquirida na comunidade (Cap. 97) em pacientes com tosse, escarro ou dispneia, especialmente se acompanhados por febre e ausculta pulmonar alterada. A radiografia de tórax deverá confirmar o diagnóstico. Determinar onde será feita a assistência inicial ao paciente é a decisão imediata mais importante. A assistência ambulatorial geralmente é suficiente para pacientes com menos de 50 anos e que não tenham doença cardiopulmonar nem comorbidades (incluindo neoplasia maligna, insuficiência cardíaca, diabetes, hospitalização durante o último ano) e nenhum achado no exame físico, como alteração de estado mental, pulso de 125 batidas/minuto ou mais ou frequência respiratória de 30/minuto ou mais. Diretrizes recentes desenvolvidas por The American Thoracic Society e a Infectious Diseases Society of America sugerem um β-lactâmico, macrolídeo ou doxiclina. As fluoroquinolonas deverão ser usadas para pacientes ambulatoriais somente quando houver falha da terapia de primeira linha, quando o paciente tiver uma comorbidade significativa ou quando o paciente tiver alergia conhecida a um agente de primeira linha.

A maioria das infecções da pele e das partes moles é causada por estreptococos; a minoria por *S. aureus* e raramente por outras bactérias cuja presença pode ser sugerida por considerações epidemiológicas (p. ex., nadar em água fresca em que *Aeromonas* podem ser patógenos). A dor pode aparecer 12 horas ou mais antes que a descoloração da pele seja notada. A formação de um furúnculo ou de um abscesso deverá sugerir o diagnóstico de *S. aureus* e raramente no grupo *Streptococcus anginosus*. Incisão e drenagem podem ser suficientes para tratar um abscesso cutâneo, embora o *S. aureus* resistente à meticilina, virulento, rapidamente expansivo, adquirido na comunidade, possa exigir terapia antimicrobiana. A bursite séptica é, quase sempre, em decorrência de *S. aureus*, e a bursa infectada deverá ser aspirada e drenada, além do uso de antibióticos (Cap. 272).

As infecções gastrointestinais podem ser causadas pela ingestão de toxinas, vírus ou, menos frequentemente, por bactérias com ou sem a produção associada de toxinas. A abordagem apropriada depende da avaliação epidemiológica, como armazenamento impróprio de alimentos, viagens ao exterior ou contato com outra pessoa doente (Cap. 283). Os sintomas de cistite em uma mulher jovem e sexualmente ativa podem ser tratados com antibióticos empiricamente, mas, quando na presença de febre, dor no flanco e náusea, deve-se considerar a internação breve ou o uso intravenoso inicial de antibióticos (Cap. 284). A possibilidade de doença inflamatória pélvica também deve ser cogitada.

Na avaliação inicial de um paciente com febre mais crônica e persistente, o histórico clínico cuidadoso e o exame físico fornecem indícios diagnósticos importantes, direcionando a investigação complementar. O objetivo inicial é caracterizar a doença com exatidão, além de levantar fatores importantes do hospedeiro e epidemiológicos. Um interrogatório minucioso sobre os sistemas é necessário para compreender a extensão do envolvimento de vários sistemas orgânicos, assim como conhecer as condições clínicas anteriores. O exame deverá ser mais abrangente do que aquele para a doença febril aguda com a localização de sintomas e sinais. Testes de laboratório também podem ser eficazes na orientação da investigação complementar. Nesses casos, repetir as avaliações é a norma, em vez da exceção.

Iniciar a terapia empírica inicial às cegas em pacientes febris sem risco iminente de lesões graves ou morte deve ser desencorajado, porque pode impedir um diagnóstico oportuno que ofereça atendimento definitivo. A procalcitonina, que é um precursor da calcitonina, é um reagente de fase aguda que mais provavelmente está elevado com bactérias do que com infecções virais, e seu uso pode reduzir os antibióticos desnecessários em algumas situações, como em pacientes com infecções respiratórias.[A3] No entanto, a procalcitonina distingue fracamente sepse de inflamação não sistêmica (sensibilidade de 71%, especificidade de 71%, curva característica operacional do receptor 0,63),[11] e parece ser menos útil em tais contextos.[A4]

Tratamento inicial de suspeita de infecção nosocomial

A determinação da natureza de uma doença febril em pacientes hospitalizados deve levar em conta o hospedeiro, o ambiente e o intervalo de tempo do trauma recente ou tipo e duração da cirurgia, além da abordagem geral tomada para pacientes ambulatoriais. Um mnemônico clássico — os seis *ws* (em inglês) — pode ajudar a guiar a avaliação: vento (*wind*), água (*water*), ferimento (*wound*), caminhar (*walk*), medicamento milagroso (*wonder drug*) e o que nós fizemos (*what we did*). "*Wind*" refere-se à febre nas primeiras 24 horas após a cirurgia, quando a infecção não é comum. Nesse período, deve-se considerar que a febre está, com frequência, associada ao agente anestésico, à atelectasia ou ao trauma cirúrgico. Acredita-se que as únicas bactérias capazes de causar infecções significativas dentro das 24 horas de uma cirurgia são *S. pyogenes* e *Clostridium*, embora ambas não sejam comuns no paciente hospitalizado. "*Water*" refere-se à infecção do trato urinário, que ocorre após o terceiro dia da cateterização urinária. Uma vez que quase todas as infecções nosocomiais do trato urinário ocorrem em pacientes com cateteres urinários de demora ou em pacientes submetidos à instrumentação urológica, a urinálise ou cultura (ou ambas) deverão ser realizadas rotineiramente só nos pacientes febris com esses fatores de risco. Existe alta prevalência de bacteriúria em pacientes que tenham sido cateterizados durante 3 dias ou mais, e uma incidência relativamente baixa de infecção verdadeira atribuível à bacteriúria. As infecções de ferida cirúrgica ("*wound*") ocorrem, geralmente, cerca de 5 a 7 dias após a operação, sejam ferimentos de superfície ou complicações de deiscência de anastomoses gastrointestinais. Algumas das mais altas taxas de infecção de pele e de partes moles constantes do banco de dados do *National Nosocomial Infection Surveillance* são observadas em procedimentos gastrointestinais. A infecção por *C. difficile* produtor de toxinas é a única infecção nosocomial do trato gastrointestinal significativa observada em pacientes hospitalizados, de modo que a cultura bacteriana de fezes de rotina não é necessária. "*Walk*" refere-se a uma possível trombose venosa profunda ou embolia pulmonar em alguém que não tenha recebido a profilaxia apropriada ou que, de outra maneira, esteja em risco de sofrer trombose. A febre induzida por medicamento ("*wonder drug*") é tipicamente observada após cerca de 7 a 10 dias do uso desse medicamento se o paciente já não tem alergia conhecida à substância, quando, então, a febre é imediata. A exceção a essa regra é o sulfametoxazol, com o qual cerca da metade das reações de hipersensibilidade ocorre dentro de 3 dias do início do tratamento. Finalmente, o que nós fizemos ("*what we did*") alerta o médico para a possibilidade de uma infecção iatrogênica, como a bacteriemia relacionada ao cateter intravenoso.

Conclusão

O tratamento inicial de pacientes com doença febril exige respostas a três considerações principais. Primeiramente, a enfermidade tem maior probabilidade de ser infecciosa ou de estar relacionada a algum outro processo? O uso excessivo de antibióticos em situações não justificadas, como nas infecções virais ou na doença vascular do colágeno, pode causar reação adversa, além de contribuir para o aumento mundial da resistência antimicrobiana. Entretanto, um antibiótico empírico é apropriado em muitos casos de febre e sinais localizados de infecção bacteriana. O médico deverá avaliar rapidamente a gravidade da enfermidade e determinar se há probabilidade de ela causar dano orgânico significativo ou até morte. Em um paciente febril com sinais de sepse, o médico deverá decidir rapidamente qual terapia específica é indicada, pois a demora em iniciar a terapia antimicrobiana está relacionada ao aumento da morbidade e da mortalidade.[12] Por fim, o médico precisa determinar se somente cuidados de suporte, incluindo a terapia antipirética, são justificados.

A prevalência quase universal de respostas febris adaptativas a doenças microbianas sugere que a febre tem benefícios claros para o paciente. Além dos estudos clínicos correlacionando a temperatura central elevada e o melhor prognóstico durante a infecção, as investigações de importantes mediadores endógenos têm fornecido evidências do efeito protetor de citocinas pirogênicas. Embora o uso de medicamentos antipiréticos seja uma prática muito estabelecida e difundida, o benefício real da redução da temperatura em pacientes febris é incerto. A terapia antipirética não protege contra a recorrência de convulsões febris na infância, nem tem sua relação risco-benefício determinada em pacientes com doenças cardiopulmonares e outras comorbidades subjacentes. Resumindo, a febre nem sempre é prejudicial, e os antipiréticos podem confundir o quadro clínico ao atenuá-la, embora seus efeitos anti-inflamatórios sejam frequentemente benéficos.[A5]

Referência de Grau A

A1. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, et al. Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10: CD006089.

A2. Little P, Moore M, Kelly J, et al. Delayed antibiotic prescribing strategies for respiratory tract infections in primary care: pragmatic, factorial, randomised controlled trial. *BMJ*. 2014;348:g1606.

A3. Long W, Li LJ, Huang GZ, et al. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in patients hospitalized with severe acute exacerbations of asthma: a randomized controlled study with 12-month follow-up. *Crit Care*. 2014;18:471.

A4. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:1102–1110.

A5. Jefferies S, Weatherall M, Young P, et al. The effect of antipyretic medications on mortality in critically ill patients with infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc*. 2011;13:125–131.

Referências Gerais

1. Jensenius M, Han PV, Schlagenhauf P, et al. GeoSentinel Surveillance Network. Acute and potentially life-threatening tropical diseases in western travelers—a GeoSentinel multicenter study, 1996-2011. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;88:397–404.
2. Gautret P, Cramer JP, Field V, et al. Infectious diseases among travellers and migrants in Europe. *EuroTravNet 2010. Euro Surveill*. 2012;17.
3. Keller EC, Tomecki KJ, Alraisea MC. Distinguishing cellulitis from its mimics. *Cleve Clin J Med*. 2012;79:547–552.
4. Rincon F, Lyden P, Mayer SA. Relationship between temperature, hematoma growth, and functional outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2013;18:45–53.
5. Yamanouchi M, Uehara Y, Yokokawa H, et al. Analysis of 256 cases of classic fever of unknown origin. *Intern Med*. 2014;53:2471–2475.
6. Robine A, Hot A, Maucort-Boulch D, et al. Fever of unknown origin in the 2000s: evaluation of 103 cases over eleven years. *Presse Med*. 2014;43:e233–e240.
7. Patel RA, Gallagher JC. Drug fever. *Pharmacotherapy*. 2010;30:57–69.
8. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis*. 2013;57:e22–e121.
9. Gafter-Gvili A, Raibman S, Grossman A, et al. [18F]FDG-PET/CT for the diagnosis of patients with fever of unknown origin. *QJM*. 2014: [Epub ahead of print].
10. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55:e86–e102.
11. Ruiz-Esteban R, Sarabia PR, Delgado EG, et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels as diagnostic tools in febrile patients admitted to a General Internal Medicine ward. *Clin Biochem*. 2012;45:22–25.
12. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med*. 2010;38:1045–1053.

No Brasil

A investigação e a abordagem do paciente com febre no Brasil não difere da apresentada, exceto em poucos aspectos. No país, a tuberculose é altamente prevalente. O Brasil é um dos 22 países priorizados pela OMS que representam 80% da carga mundial de tuberculose. Portanto, pesquisa e cultura de escarro para bacilos álcool-ácido resistentes sempre devem ser solicitadas para os pacientes que tossem por três semanas ou mais. Febre vespertina faz parte da apresentação clínica clássica.

Além disso, cabe lembrar a extensa área malarígena no território nacional. A malária é uma hipótese a ser pensada para todo paciente com febre que esteve, nos últimos 30 dias, em área onde há transmissão de malária. No Brasil há predomínio do Plasmodium vivax em toda a aérea endêmica, e o período de incubação dessa forma de malária pode estender-se a vários meses. A hipótese de malária no diagnóstico diferencial da doença febril é frequentemente negligenciada pelos médicos que não atuam nas áreas com transmissão da doença.

Desde a década de 1980 houve sucessivas epidemias de dengue e, nos últimos anos, de chikungunya e zika, e estas são importantes causas de febre no Brasil, cada uma com suas características próprias.

Na abordagem sindrômica de febre e hepatoesplenomegalia deve ser aventada também a hipótese diagnóstica de leishmaniose visceral em áreas endêmicas no Brasil. O diagnóstico clínico deve ser suspeitado quando o paciente apresentar febre e esplenomegalia, associadas ou não à hepatomegalia. E o diagnóstico diferencial deve ser feito com outras doenças infecciosas prevalentes no país, entre elas malária, esquistossomose mansônica e paracoccidioidomicose.

Abordagem à febre e suspeita de infecção em hospedeiros comprometidos

Kieren A. Marr

Definição

Este capítulo concentra-se na abordagem da febre e suspeita de infecção em hospedeiros comprometidos.[1] Várias condições, incluindo queimaduras, doenças críticas e imunodeficiências congênitas (para citar apenas algumas), podem comprometer o sistema imune e colocar uma pessoa em risco para diferentes infecções, mas o foco deste capítulo é principalmente o hospedeiro que adquiriu defeitos imunológicos na sequência de tratamentos médicos, ou o paciente "farmacologicamente imunossuprimido". Exemplos incluem o tratamento de doenças neoplásicas (em particular doenças hematológicas, tais como a leucemia e o linfoma), transplante de órgãos e tratamento de doenças vasculares do colágeno ou doenças autoimunes. O tratamento de pessoas com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é discutido do Capítulos 384 até o 395, e uma discussão mais aprofundada sobre a imunodeficiência primária é fornecida no Capítulo 250.

Abordagem ao paciente

A abordagem ao paciente imunodeprimido requer o conhecimento detalhado do tipo de defeito imunológico e riscos relacionados. A Tabela 281-1 descreve os defeitos gerais na resposta do hospedeiro com os tipos de condições que caracterizam os grupos de pacientes farmacologicamente imunossuprimidos, discutidos no contexto deste capítulo (tratamento de doenças neoplásicas, transplante de células-tronco hematopoiéticas e de órgãos sólidos e o tratamento de doenças autoimunes e vasculares do colágeno). Como o tratamento de muitas dessas condições se torna cada vez mais complexo e dependente de agentes biológicos que afetam as respostas imunes de forma ampla e dirigida, o conhecimento de terapias previamente estabelecidas tornou-se crítico no desenvolvimento de uma abordagem informada para febre.

Tabela 281-1

Condições, intervenções e defeitos imunes normalmente encontrados em hospedeiros comprometidos

CONDIÇÕES SUBJACENTES	INTERVENÇÃO	TIPO DE DEFEITO
Tratamento de doenças neoplásicas (principalmente neoplasias malignas hematológicas)	Doença subjacente (sem intervenção)	Defeitos na produção de células da medula óssea associados com defeitos na imunidade celular e função fagocítica (p. ex., citopenias associadas à infiltração de medula óssea com células malignas)
	Quimioterapias citotóxicas	Supressão da medula óssea; deficiência primária e secundária da imunidade humoral e celular; violação das barreiras mucosas (intestino, pele); dificuldades no transporte mucociliar; defeitos na função de outros órgãos (p. ex., fígado, rins)
Transplante de células-tronco hematopoiéticas	Doença subjacente, sem intervenção (p. ex., doenças hematológicas malignas)	Deficiência da imunidade humoral e celular primária e secundária; defeitos no número e função das células fagocíticas
	Terapia citotóxica condicionada (± irradiação corporal total)	Supressão da medula óssea; deficiência da imunidade humoral e celular primária e secundária; violação das barreiras mucosas; defeitos na função dos órgãos
	Manipulação de células-tronco (p. ex., depleção da célula T)	Atraso no enxerto celular
	Profilaxia e tratamento da doença do enxerto *versus* hospedeiro (p. ex., corticosteroides, inibidores da calcineurina, antimetabólitos, antagonistas do TNF-α)	Função defeituosa nas células fagocíticas e deficiência da imunidade humoral e celular primária e secundária
Transplante de órgãos sólidos	Doença subjacente, sem intervenção (p. ex., diabetes, estágio final da doença hepática)	Disfunção orgânica e diversas disfunções imunes
	Tratamentos de indução (p. ex., corticosteroides, globulinas antilinfócito, esplenectomia, anti-interleucina-2 Ab, anti-CD52 Ab, inibidores da calcineurina	Depleção e deficiência da imunidade celular e humoral primária e secundária
	Intervenção cirúrgica e anatomia alterada	Violação das barreiras mucosas; Defeitos na função dos órgãos
	Profilaxia e tratamento da rejeição aguda e crônica (p. ex., corticosteroides, inibidores da calcineurina, antimetabólitos e agentes alquilantes, plasmaférese, globulina antitimócito, anticorpos monoclonais para células B e T, terapias anticitocina, bloqueadores de coestimulação das células T)	Função defeituosa nas células fagocíticas e disfunção primária e secundária da imunidade humoral e celular
O tratamento do colágeno vascular e doenças autoimunes	Agentes anti-inflamatórios e imunossupressores (corticoides, anti-inflamatórios, inibidores da calcineurina, sirolimo, micofenolato mofetil)	Função defeituosa nas células fagocíticas e disfunção primária e secundária da imunidade humoral e celular
	Agentes antimetabólitos e alquilantes	Supressão da medula óssea, deficiência primária e secundária da imunidade humoral e celular
	Modificadores biológicos da resposta imune (p. ex., globulina antitimócito, anticorpos monoclonais para as células B e T, terapias anticitocina, bloqueadores de coestimulação das células T)	Função defeituosa na imunidade humoral e celular primária e secundária

Ab = anticorpo; TNF = fator de necrose tumoral.

Paciente com Neoplasias Malignas

Em pacientes com doenças neoplásicas, particularmente com malignidades hematológicas, a condição subjacente desempenha um papel nos riscos infecciosos. Por exemplo, o número absoluto de células fagocitárias, pertencendo à série de leucócitos polimorfonucleares, pode estar reduzido, assim como a função dessas células pode

estar prejudicada na definição das doenças malignas específicas (p. ex., leucemias agudas ou crônicas). Em condições tais como a leucemia aguda, na qual as células são anormais na morfologia e função, e apenas uma pequena proporção de células circula funcionando normalmente, os riscos de infecções bacterianas são melhorados, mesmo na ausência da administração de terapias citotóxicas. Em certas condições, tais como na leucemia linfocítica crônica, pode haver defeitos quantitativos em fatores humorais que são críticos na defesa do hospedeiro, como os anticorpos imunoglobulina G e imunoglobulina M circulantes, os anticorpos imunoglobulina A secretores e os componentes da cascata do complemento, que podem lisar diretamente algumas bactérias. Outro componente da população de células fagocitárias inclui os monócitos em circulação e os macrófagos dos tecidos e as células mononucleares fixas do sistema reticuloendotelial. Essas células colaboram com as células T auxiliares (T *helper*) na defesa contra patógenos que podem sobreviver dentro das células, como as micobactérias, os fungos e alguns vírus e parasitas. O espectro de riscos infecciosos é reforçado e prolongado ainda mais após o tratamento com medicamentos citotóxicos. Essas terapias afetam as funções de outros órgãos que são críticas para a defesa, especialmente a integridade da barreira mucosa do trato gastrointestinal e os mecanismos inatos de desobstrução das vias respiratórias, criando suscetibilidades adicionais para patógenos bacterianos e fúngicos. Dessa maneira, a doença neoplásica em si e as terapias específicas utilizadas para o seu tratamento combinam-se para definir os riscos tanto para a infecção aguda como para a crônica.

Receptor de Transplante

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) (Cap. 178) postula riscos adicionais ao paciente como um resultado dos agentes utilizados para a terapia de condicionamento na preparação para o transplante de células-tronco, a taxa variável e a magnitude do enxerto celular, e, nos receptores de transplante alogênico, a administração de agentes adicionais para modular os riscos e o tratamento para a doença do enxerto *versus* hospedeiro (GVHD, do inglês, *graft-versus-host disease*). Assim, os riscos de infecções específicas podem ser divididos em uma escala de tempo em relação ao enxerto. Disfunção orgânica, perda de barreiras naturais (pele e intestino) e neutropenia ditam os riscos iniciais reforçados para as bactérias e fungos que habitam o trato gastrointestinal; imunidade humoral e secundária prejudicada aumentam o riscos tardios para infecções causadas por vírus, fungos e bactérias encapsuladas, especialmente em pessoas tratadas de forma agressiva para o GVHD.

A imunodeficiência em receptores de transplante de órgãos sólidos (Cap. 49) é em grande parte relacionada com a iniciação aguda e requisitos de manutenção crônica de terapias para suprimir a função das células T e B, a fim de minimizar o impacto de alossensibilização e diminuir os riscos precoces e tardios para a rejeição do enxerto. As terapias têm evoluído ao longo do tempo com aumento do uso das terapias biológicas específicas, mas, em geral, os riscos são em grande parte relacionados com aquelas associadas com disfunção celular e humoral aguda e crônica. O tipo e a quantidade da terapia diferem de acordo com o risco imunológico dos receptores. Variáveis adicionais modulando riscos globais para a infecção incluem anatomia alterada, intervenção cirúrgica e potencial de infecção transmitida a partir do próprio enxerto (i.e., derivada do doador).

Os receptores de transplante possuem risco aumentado para a infecção aguda e para a reativação de infecções latentes após o início da imunossupressão. Assim, a avaliação pré-transplante deve ser centrada sobre a detecção de herpesvírus latentes (p. ex., citomegalovírus [CMV]) e outros agentes patogênicos (p. ex., *Mycobacterium tuberculosis*) que podem ser transferidos ou reativados com o transplante e imunossupressão.

Dois conceitos importantes sobre imunossupressão que surgiram a partir do campo de transplante incluem observações dos efeitos imunomoduladores de reativação viral e infecção e o "estado de imunossupressão".[2] Há muito tempo observou-se que as infecções virais (tanto a reativação como a doença) aumentam os riscos de outras infecções. Isto tem sido particularmente bem-documentado para o citomegalovírus (Cap. 376), que é reconhecido como um risco para outras infecções, tanto nos receptores de células-tronco hematopoiéticas quanto no transplante de enxertos de órgãos sólidos. Riscos globais para a infecção são relacionados a exposições epidemiológicas e ao estado de imunossupressão, ditados pelos múltiplos hospedeiros, doadores e as variáveis médicas. Esse estado varia tanto em quantidade como nas mudanças das características ao longo do tempo, em grande parte influenciadas pelas terapias para prevenir a rejeição ou GVHD e outras complicações como a reativação viral. Esse conceito, que foi criado para uma compreensão do transplante de órgãos sólidos, pode, talvez, ser aplicado para o cuidado de todos os pacientes imunossuprimidos.

Pacientes Tratados para Doença Autoimune

A Tabela 281-1 também descreve os tipos de terapias imunossupressoras frequentemente administradas a pacientes para o controle de doenças do tecido conjuntivo e condições autoimunes. Isso é detalhado aqui para enfatizar que esse grupo está crescendo em importância em ambas as populações de pacientes, os hospitalizados e os ambulatoriais, com aumento do uso de modificadores biológicos da resposta imune (Caps. 35 e 36) aumentando os riscos tanto para reativação da infecção latente (p. ex., *M. tuberculosis* e *Histoplasma capsulatum*) quanto para manifestações graves de infecção aguda. Deveriam ser considerados riscos infecciosos ao se equilibrar a necessidade dessas terapias, projetando-se esquemas de prevenção e criando diagnósticos diferenciais para a suspeita de infecção.

Febre no hospedeiro comprometido

No paciente comprometido, o início da febre pode ser um mau prognóstico e, dependendo da natureza e da magnitude do prejuízo de defesa do hospedeiro, a resposta febril pode anunciar o início de uma infecção sistêmica potencialmente fatal. Uma abordagem diagnóstica deve ser obtida através da consideração cuidadosa dos sinais e sintomas de infecção do paciente, imunossupressão e se o paciente está em risco elevado de reativação de uma infecção latente. Como uma infecção pode progredir rapidamente, a terapia antimicrobiana empírica pode estar indicada mesmo antes de uma infecção ser diagnosticada de modo definitivo. Aqui, o cenário comum de febre no hospedeiro neutropênico é discutido em profundidade.

Febre durante a Neutropenia: Considerações Diagnósticas

Se a febre ocorre no contexto da neutropenia induzida por quimioterapia, o risco de infecção bacteriana aumenta proporcionalmente com a diminuição da contagem de neutrófilos, especialmente com durações prolongadas de neutropenia significativa. Os primeiros estudos pilotos documentaram que as taxas de infecção aumentam com níveis de neutrófilos inferiores a 1.000 células/mm^3, crescendo progressivamente conforme a contagem diminui para menos de 100 células/mm^3. A duração da neutropenia significativa é também um determinante importante para o tipo de infecção com a ocorrência mais provável, com o risco de infecções bacterianas e fúngicas aumentando a cada semana na qual o número de leucócitos é menor do que 500 células/mm^3. Nesses estudos, neutropenia e linfopenia desempenharam um papel significativo em influenciar as taxas de infecção no contexto de leucemia aguda; no entanto, a neutropenia isolada foi mais importante do que a linfopenia sozinha. Esses estudos marcaram alguns dos primeiros esforços que serão as bases para a nossa abordagem atual no tratamento da febre durante a neutropenia.

Historicamente, as causas mais comuns de febre durante a neutropenia são as bactérias Gram-negativas provenientes do trato gastrointestinal. Essas observações levaram ao estabelecimento de práticas antibióticas empíricas e profiláticas destinadas a prevenir e tratar a infecção desconhecida causada pelos patógenos mais comuns. Em 1990, concomitantemente com o aumento do uso de antibióticos profiláticos e empíricos, em especial as quinolonas e os β-lactâmicos de espectro estendido, foram reportadas taxas diminuídas de bactérias Gram-negativas, com aumentos proporcionais no número de bacteriemias causadas por organismos Gram-positivos. A razão exata para essa mudança na epidemiologia é uma questão em debate, mas é provavelmente multifatorial; além do aumento do uso de antibactericidas preventivos eficazes, o aumento do uso de cateteres intravasculares implantáveis pode também ter desempenhado um papel significativo, postulando maiores riscos para bacteriemias por Gram-positivos. A febre que persiste apesar da administração da terapia antibacteriana de amplo espectro pode anunciar o início ou a presença de infecções fúngicas invasivas não diagnosticadas.

A importância da mucosite influenciando a inflamação e levando ao desenvolvimento de infecção bacteriana ou fúngica através da lesão da barreira mucosa não pode ser subestimada em pacientes que utilizam terapias citotóxicas. Estudos têm demonstrado que a mucosite pode produzir inflamação oportuna para levar ao desenvolvimento da febre. Também é provável que alguns indivíduos desenvolvam febre devido à contaminação transitória da corrente sanguínea por bactérias colonizadoras ou patógenos fúngicos. Algumas dessas infecções podem ser causadas por organismos que estão menos bem adaptados ao crescimento utilizando métodos microbiológicos-padrão. Esses conceitos apoiam o uso liberal de antibióticos empíricos no contexto da neutropenia febril, com foco na administração de um composto que é ativo contra os patógenos mais prováveis, considerando as exposições epidemiológicas dos pacientes e organismos colonizadores, especialmente do trato gastrointestinal.

A Tabela 281-2 lista várias perguntas e considerações que o médico deve avaliar quando está lidando com a febre em um paciente neutropênico. O diagnóstico diferencial da febre na configuração da neutropenia induzida por quimioterapia é influenciado pela exposição local e hospitalar e pelo tipo de antibióticos preventivos administrados ao paciente, que servem para alterar a epidemiologia microbiana dentro do trato gastrointestinal (Tabela 281-2). O tipo e a duração da imunodeficiência podem alterar de maneira significativa os riscos gerais, com infecções "latentes" apresentadas no desenvolvimento da primeira febre. A disfunção de órgão específico, como a doença pulmonar subjacente ou a insuficiência renal, pode predispor a síndrome infecciosa única (ver adiante). Exposições epidemiológicas devem ser cuidadosamente solicitadas; por exemplo, a avaliação diagnóstica deve considerar se o paciente já residiu ou reside em áreas endêmicas de *M. tuberculosis* ou outras infecções que se tornam latentes. Antimicrobianos administrados atual ou anteriormente afetam os riscos de infecções específicas e podem alterar a epidemiologia do hospedeiro microbiano. Com isto em mente, é útil ter algumas informações sobre os organismos colonizadores que podem exibir perfis de resistência complexos, como

enterococos resistentes à vancomicina e bactérias que expressam β-lactamases de espectro estendido ou outros determinantes de resistência (carbapenemases). O conhecimento de colonização recente desses organismos deve adequar o tratamento antibiótico inicial, especialmente em pacientes que apresentam um quadro grave.

Tabela 281-2

Abordagem à febre durante a neutropenia induzida por quimioterapia

CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS ANTERIORES E ATUAIS

Qual é o tipo e duração da deficiência imunológica?
O paciente tem alguma disfunção orgânica que predispõe a infecções, em particular?
O paciente possui alguma exposição ambiental incomum ou epidemiológica?
Quais são as infecções anteriores do paciente e os organismos colonizadores?
Quais são os agentes atuais e os antimicrobianos administrados recentemente?
Existem sinais ou sintomas específicos que sugerem um determinado tipo de infecção ou síndrome?

Uma consideração inicial no tratamento da febre durante a neutropenia é se o paciente necessita de hospitalização para o tratamento.[3] A análise do risco é parte integrante da avaliação inicial para determinar se a terapia ambulatorial é viável. Dois sistemas de avaliação de risco foram desenvolvidos, com os valores da Multinational Association of Supportive Care in Cancer considerados como bons preditores de resultado, ajudando potencialmente na identificação de pacientes que podem ser tratados com antibióticos orais e acompanhados de perto, em vez de uma terapia de internação. Embora a pontuação seja útil como um guia geral para a estratificação de risco, outras variáveis que devem ser consideradas durante a avaliação de risco são a doença subjacente (p. ex., linfoma *versus* leucemia), a duração anterior e antecipada da neutropenia, sintomas e sinais do foco da infecção, outras comorbidades e, talvez o mais importante, se o paciente tem acesso imediato a cuidados médicos confiáveis após a alta. Diretrizes recentes sugerem que os pacientes com neutropenia febril podem ser manejados em contexto ambulatorial, desde que o índice de risco seja suficientemente baixo e a terapia antibacteriana empírica seja administrada dentro de 1 hora da triagem, com monitoração rigorosa até a estabilidade para garantir segurança na conduta ambulatorial.[A1]

O início da febre deverá desencadear uma avaliação rápida e completa no leito do paciente. O exame, começando pela cabeça e pelo pescoço, deverá ser mais específico quanto à evidência de infecção do sistema nervoso central (SNC), assim como a avaliação geral do estado mental. A orofaringe deve ser examinada para evidenciar faringite e a sensibilidade focal. As membranas do sínus devem ser avaliadas quanto à presença de eritema ou necrose. Um exame completo do coração, dos pulmões e do abdome é fundamental, com atenção para a presença potencial de novos sopros, pneumonia e sensibilidade intra-abdominal. Devem-se examinar a área perirretal e o tegumento completo. Os locais de saída dos cateteres intravenosos devem ser cuidadosamente examinados, e uma amostra de sangue para cultura deve ser coletada de todos os locais com cateteres. Como os locais de saída do cateter podem ser infectados em pacientes neutropênicos sem mostrar os primeiros sinais de inflamação e eritema e com sinais clássicos de infecção apresentados somente após a recuperação de neutrófilos, o exame deve ser realizado diariamente e de forma minuciosa com relação à evolução de infecção localizada, que pode necessitar da remoção do cateter.

Exames laboratoriais também devem ser realizados com ênfase nos procedimentos que possam levar a resultados imediatos, como a coloração de Gram de fluidos, exsudados ou aspirados corporais. O exame de sangue de rotina deve incluir hemograma completo com diferencial, concentração da creatinina sérica e exames de triagem de função hepática. A radiografia do tórax deve fazer parte da avaliação inicial, assim como a urinálise de rotina. Como radiografias de rotina são insensíveis para a detecção de pequenas lesões nodulares, especialmente as causadas por fungos filamentosos, a tomografia computadorizada (TC) deve ser realizada quando se avalia a febre persistente, especialmente na presença de sintomas relacionados com as vias respiratórias. Nenhum biomarcador é ainda considerado confiável na discriminação entre infecção grave ou outras causas de febre durante a neutropenia, embora os estudos tenham centrado a atenção sobre a utilidade da proteína de ligação de lipopolissacarídeo, interleucinas-6 e -8, procalcitonina e proteína C-reativa, para citar apenas alguns.

Embora a febre seja a marca registrada da infecção, ela não é específica para a presença de um processo infeccioso. O desenvolvimento da febre pode ser resultado de várias causas, incluindo medicamentos, reação a componentes do sangue, síndrome de Sweet e GVHD. O princípio fundamental é que a infecção deve ser vista como a causa mais provável de febre em um hospedeiro comprometido, e a terapia deve ser aplicada de forma empírica, mesmo quando os testes diagnósticos estão sendo realizados. Episódios múltiplos de febre durante a internação prolongada e neutropenia não são incomuns; cada episódio exige uma avaliação abrangente. Depois de uma infecção documentada, não se deve presumir que um episódio subsequente de febre seja causado pelo mesmo patógeno recrudescente; a lei da parcimônia no diagnóstico tende a ser menos confiável em pacientes imunossuprimidos.

Febre durante a Neutropenia: Tratamento

O progresso da infecção pode ocorrer rapidamente em hospedeiros neutropênicos. A observação de taxas de mortalidade muito elevadas em associação com bacteriemia, especialmente as causadas por bactérias Gram-negativas, desencadeia a introdução da terapia empírica de rotina (i.e., o tratamento da febre antes do diagnóstico de infecção). Atualmente existem muitas opções para terapia antibiótica inicial; a escolha deve ser adaptada de acordo com o paciente e as variáveis institucionais, conforme descrito na Tabela 281-1 e na Figura 281-1. A primeira distinção terapêutica é se um paciente é de alto risco, garantindo a internação hospitalar e a terapia antibiótica intravenosa, ou de baixo risco, sendo tratado de forma oral em ambulatório.[A2] Em pacientes de baixo risco, a combinação de uma fluoroquinolona como a ciprofloxacina com uma amoxicilina-clavulanato, ou somente a levofloxacina, tem demonstrado resultados positivos. Em pacientes de alto risco, a internação e a administração imediata de um tratamento antibiótico de amplo espectro são necessárias. Um painel de orientação internacional da *Surviving Sepsis Campaign* recomenda o início de antibióticos o mais cedo possível, de preferência dentro da primeira hora após a identificação de febre durante a neutropenia. Embora essas recomendações não tenham sido desenvolvidas especificamente para essa população, estudos recentes sugerem que atrasos na administração de antibióticos podem estar associados com estadas hospitalares prolongadas.[4]

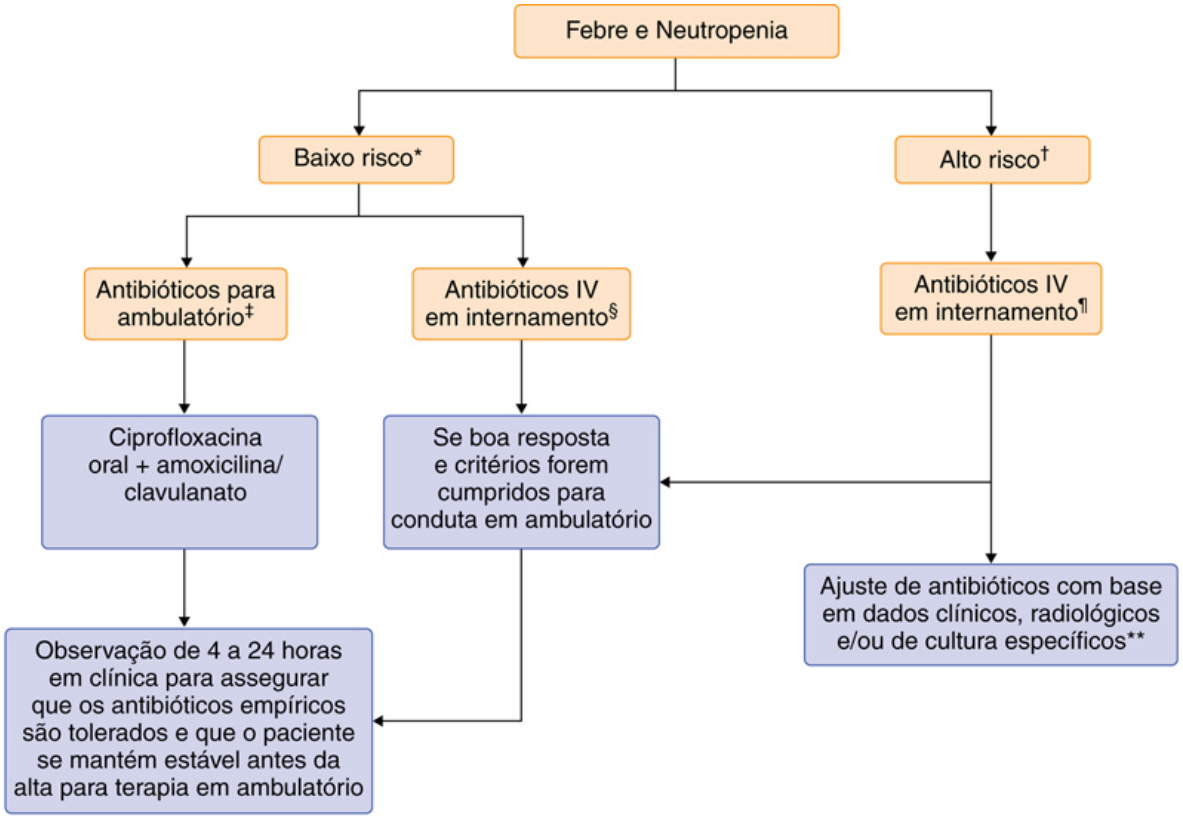

* Baixo Risco = neutropenia antecipada ≤7 dias e clinicamente estável e sem comorbidades médicas.
†Alto Risco = neutropenia antecipada >7 dias, *ou* clinicamente instável, *ou* qualquer comorbidade médica.
‡Se capaz de tolerar e absorver; prestador de cuidados, meios e transporte estão disponíveis; paciente e médico decidem.
§Se há infecção documentada necessitando de antibióticos IV; intolerância gastrointestinal; paciente e médico decidem.
¶ Monoterapia antibiótica empírica com qualquer um dos seguintes: Piperacilina/tazobactam, *ou* Carbapenem, *ou* Ceftazidima, *ou* Cefepima.
**Por exemplo: vancomicina e linezolida para celulite *ou* pneumonia; adicionar aminoglicosídeo e trocar para carbapenem para pneumonia ou bacteriemia por Gram-negativos; metronidazol para sintomas abdominais ou suspeita de infecção por C. *difficile*.

FIGURA 281-1 Abordagem inicial da febre (≥38,3 °C) e neutropenia (≤0,5 × 10^9 células/mL).
Dados limitados para apoiar a recomendação. (Modificada de Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e56- e93.)

Estudos iniciais demonstraram que a combinação de um β-lactâmico antipseudomôna e um aminoglicosídeo é efetiva, mas uma metanálise recente mostrou que amonoterapia com um dos novos β-lactâmicos de espectro estendido está associada com melhores resultados em comparação com a terapia combinada.[A3] Agentes de espectro estendido, como as cefalosporinas de terceira e quarta gerações e carbapenêmicos, são opções eficazes na administração da monoterapia. As metanálises já mostraram que o uso rotineiro de um aminoglicosídeo em uma combinação pode resultar em uma toxicidade maior, e não em melhores resultados.

Um ponto importante de decisão no tratamento precoce envolve quando iniciar a vancomicina em pacientes de alto risco. Os defensores apontam para o risco de infecções por bactérias Gram-positivas que podem exercer uma maior morbidade em pacientes neutropênicos, incluindo aquelas causadas por *Staphylococcus aureus* e *Streptococci viridans*. No entanto, como o início da vancomicina com febre não afeta os resultados, exceto no caso do tratamento de infecções por *Streptococci viridans*, em um contexto em que as toxicidades podem exceder os benefícios, a maioria das diretrizes não apoia a sua administração, exceto nos casos de infecção associada a cateter, suspeitada ou documentada, colonização com cepas de pneumococos resistentes à penicilina e cefalosporinas, ou *S. aureus* resistente à meticilina, hemoculturas positivas para bactérias Gram-positivas ou instabilidade hemodinâmica.[A4]

O tempo médio para a diminuição da febre é mais curto (2 dias) em pacientes de baixo risco, e maior (5 a 7 dias) em pacientes de alto risco. A resposta clínica para os primeiros dias de terapia é um determinante crítico do curso da terapia antimicrobiana prolongada. A terapia deve ser adaptada para os achados diagnósticos. Se os pacientes se mostrarem estáveis, embora febris, durante um período de neutropenia intensa e prolongada, a manutenção do regime inicial ou a troca para um regime alternativo deve ser feita de acordo com a avaliação clínica. Se os pacientes se mostrarem afebris depois de 3 a 5 dias de tratamento antibacteriano, mas as culturas se mostrarem negativas, alguns especialistas recomendam a continuidade da cobertura intravenosa de amplo espectro até a recuperação da contagem de neutrófilos. Isso, porém, pode não ser adequado para pacientes com leucemia em crise blástica ou com anemia aplásica refratária, nos quais períodos de aplasia de várias semanas ou mais são comuns. Outros acreditam que a troca para o tratamento oral é justificável (p. ex., fluoroquinolona possivelmente acompanhada por um ß-lactâmico) se o paciente estiver afebril e clinicamente estável. Se o paciente permanecer sem febre e apresentar melhora rápida no quadro subjacente, com a recuperação da contagem de neutrófilos circulantes para mais de 500 células/mm^3 e nenhum foco de infecção identificado, a suspensão total do tratamento é uma opção. Se essa contagem se recuperar para mais de 500 células/mm^3 mas a febre persistir, o julgamento clínico deverá ser usado para definir a necessidade de uma terapia antimicrobiana, enquanto a busca pela causa da febre continua. Se o paciente foi tratado, inicialmente, com vancomicina e não houver culturas confirmatórias que justifiquem a manutenção desse agente depois de 3 dias (p. ex., nenhum estafilococo coagulase-negativo encontrado no sangue ou *S. aureus* resistente à meticilina), a terapia intravenosa com vancomicina deverá ser suspensa.

A deterioração clínica deve acionar a consideração de infecções resistentes ao tratamento empírico. Exemplos clássicos incluem a bacteriemia estreptocócica em pacientes que não receberam vancomicina; enterococos resistentes à vancomicina; avanço de bactérias Gram-negativas produtoras de β-lactamase de espectro estendido em pacientes consumindo um único agente β-lactâmico; infecções por espécies *Stenotrophomonas* ocorrendo em configurações da monoterapia carbapênica; e infecções com patógenos resistentes a váriosfármacos, como as espécies de *Acinetobacter* e organismos que produzem carbapenemases.

Existem muitas causas para a febre persistente, tanto para a não infecciosa quanto para a infecciosa. As causas não infecciosas incluem hematomas, reações medicamentosas, reações a transfusões, êmbolos pulmonares, infartos esplênicos e neoplasia maligna subjacente. A possibilidade de infecção causada por patógenos antibacterianos, como os fungos (especialmente as espécies *Candida* e *Aspergillus*), requer avaliação imediata e consideração de um tratamento empírico antifúngico caso a febre persista por mais de 4 a 7 dias. Muitos medicamentos foram avaliados e mostraram ser eficazes para esse caso, incluindo os azóis, as equinocandinas e os polienos.[A5] A escolha deve ser adaptada de acordo com a profilaxia antifúngica atual, achados diagnósticos, suspeita de infecção por *Candida versus Aspergillus* e a

função dos órgãos. Os esforços atuais estão concentrados no desenvolvimento de métodos de rastreamento de confiança para excluir a necessidade de antifúngicos potencialmente tóxicos e derivar medidas "cautelares" para guiar o uso.

Não existem regras fixas para a duração de terapias; a recomendação mais simples é tratar os patógenos documentados até que os sinais e sintomas da infecção diminuam. Por outro lado, hospedeiros persistentemente comprometidos podem permanecer febris durante semanas sem a identificação da causa. Para um paciente com febre persistente no qual nenhum patógeno é identificado, a duração da terapia deve basear-se na integração dos dados clínicos e na melhor estimativa possível da situação do hospedeiro. Como mencionado anteriormente, a terapia pode ser interrompida em pacientes estáveis, afebris, assumindo que a contagem absoluta de neutrófilos exceda 500 células/mm^3. Evidentemente, se a terapia antibacteriana de amplo espectro for suspensa, o paciente deverá ser monitorado cuidadosamente daí em diante. Para pacientes cujas contagens absolutas de neutrófilos permaneçam nos níveis inferiores a 500 células/mm^3, especialmente o subgrupo com neutropenia profunda intensa de menos de 100 células/mm^3, é prudente continuar a terapia antibacteriana e antifúngica empírica, com reavaliação de todas as medidas de diagnóstico. A decisão de interromper a terapia em qualquer intervalo arbitrário pode ser justificada se a condição do paciente for estável.

O uso dos fatores estimulantes da colônia de granulócitos para a prevenção da neutropenia febril é discutido no Capítulo 167. Para o tratamento da febre em pacientes neutropênicos, diretrizes baseadas em evidências foram publicadas pela American Society of Clinical Oncology e pela Infectious Diseases Society of America. A National Comprehensive Cancer Network dos Estados Unidos e a German Society for Haematology and Medical Oncology têm igualmente publicado recomendações para o uso de fatores de crescimento mieloides no contexto oncológico.[5,6] As diretrizes geralmente concordam e apoiam o uso de fatores estimulantes das colônias em circunstâncias semelhantes que indicam alto risco de infecção associadas com complicações e desfechos clínicos pobres, tais como em pacientes com neutropenia com longos períodos profundos previstos, idade superior a 65 anos, doença primária descontrolada, comprometimento hemodinâmico e infecções fúngicas invasivas.

O restante deste capítulo discute diagnóstico e avaliação de síndromes específicas que são comuns em indivíduos imunocomprometidos em razão de múltiplas doenças, incluindo o transplante. A Tabela 281-3 resume algumas das síndromes infecciosas e não infecciosas mais comuns que envolvem a pele, os pulmões, o trato gastrointestinal e o sistema nervoso, como será visto mais adiante.

Tabela 281-3

Síndromes infecciosas e não infecciosas comuns em hospedeiros imunocomprometidos

SISTEMA ORGÂNICO PRIMÁRIO	BACTÉRIAS	FUNGOS	VÍRUS	NÃO INFECCIOSAS
Cutâneo	Bactérias Gram-positivas e Gram-negativas disseminadas, p. ex., *Staphylococcus aureus* *Pseudomonas aeruginosa* *Mycobacterium* spp. *Nocardia* spp.	*Candida* spp. Fungos filamentosos, p. ex., *Aspergillus* espécies Zigomicetos *Fusarium* spp. *Scedosporium* spp. *Cryptococcus* spp.	Herpes simples Varicela-zóster CMV HHV-6 Adenovírus Parvovírus B19	Erupções medicamentosas GVHD Síndrome de Sweet
Sinopulmonar	Gram-positivas e Gram-negativas causadoras da sinusite e da pneumonia *S. aureus* *Streptococcus pneumoniae* *P. aeruginosa* *Haemophilus influenzae* Anaeróbios Legionella *Nocardia* spp. *Mycobacterium* spp.	Fungos filamentosos, p. ex., *Aspergillus* spp. Zigomicetos *Fusarium* spp. *Scedosporium* spp. *Cryptococcus* spp. Fungos endêmicos, p. ex., *Histoplasma capsulatum* *Coccidioides immitis* *Blastomyces dermatitidis* *Pneumocystis jirovecii*	Vírus respiratórios, p. ex., VSR Parainfluenza Influenza Adenovírus Reativação do herpesvírus, p. ex., VZV	Toxicidades pulmonares relacionadas a medicamentos Pneumonite (sirolimo) Dano alveolar difuso Síndrome de bronquiolite obliterante
Gastrointestinal	Enterocolite bacteriana ("tiflite") Gram-positivas, Gram-negativas mistas Colite por *Clostridium difficile* Patógenos entéricos diarreicos *Salmonella* spp. *Shigella* spp. *Escherichia coli* *Campylobacter* spp.	*Candida* spp.	CMV VEB-DLPT Adenovírus Coxsackievírus Rotavírus Norovírus	Toxicidades relacionadas com medicamentos, p. ex., MMF
Neurológico	Bactérias Gram-positiva e Gram-negativa *Listeria* spp. Pneumococos Meningococos *Mycobacterium tuberculosis*	Fungos filamentosos *Cryptococcus* spp.	Herpesvírus HSV HHV-6VZV V JC Vírus do Oeste do Nilo Diversas encefalites virais	Toxicidades relacionadas a medicamentos, p. ex., convulsões relacionadas aos carbapenêmicos SEPR

CMV = citomegalovírus; GVHD = doença do enxerto *versus* hospedeiro; HHV-6 = herpesvírus-6 humano; HSV = vírus herpes simples; MMF = micofenolato mofetil; SEPR = síndrome de encefalopatia posterior reversível; VEB-DLPT = vírus de Epstein-Barr vírus pela doença linfoproliferativa pós-transplante; VSR = vírus sincicial respiratório; VZV = vírus varicela-zóster.

Síndromes cutâneas

As alterações cutâneas podem fornecer um indício de bacteriemia, e a aspiração e a cultura de lesões suspeitas podem ser tão valiosas como a hemocultura. Celulite estreptocócica ou estafilocócica ascendente pode ocorrer tanto em pacientes imunocomprometidos como em não comprometidos. Abscessos metastáticos são uma parte bem-reconhecida da síndrome de bacteriemia por *S. aureus*. A vasculite necrosante está classicamente associada às infecções por *Pseudomonas aeruginosa*; a lesão cutânea característica do ectima gangrenoso é uma lesão em forma de alvo endurecido e eritematoso, ou "olho de boi", com uma área de necrose central que pode surgir em grupos (Fig. 281-2). Entretanto, outras bactérias Gram-negativas produtoras de endotoxinas já foram associadas a lesões cutâneas similares.

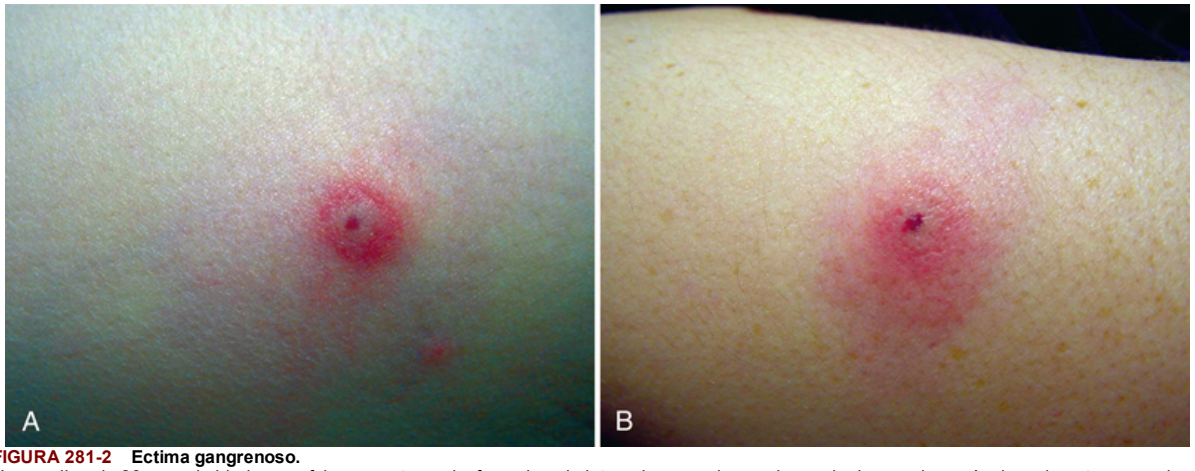

FIGURA 281-2 Ectima gangrenoso.
Uma mulher de 28 anos de idade, com febre e neutropenia, fazendo quimioterapia para a leucemia aguda desenvolveu pápulas edematosas macias em suas coxas. **A,** A crosta central e o eritema circundante são mostrados. **B,** A pápula torna-se necrótica dentro de 1 a 2 dias, com a formação de uma escara preta bem-demarcada. Culturas de sangue e da escara necrótica mostram crescimento de *Pseudomonas aeruginosa*. (© DermAtlas; http://www.DermAtlas.org.)

No hospedeiro neutropênico, infecções fúngicas disseminadas podem ser inicialmente reconhecidas por lesões cutâneas características. A candidíase disseminada em pacientes neutropênicos pode se apresentar com lesões maculopapulares difusas e eritematosas e, às vezes, macias. O aparecimento de lesões cutâneas normalmente muda de características com o enxerto de neutrófilos (Fig. 281-3). Infecções disseminadas causadas por organismos filamentosos tais como as espécies de *Aspergillus* provocam lesões semelhantes, mas geralmente em menor número e mais frequentemente com algum componente de necrose central. Outros fungos filamentosos, principalmente aqueles com os quais a infecção é caracterizada por uma elevada carga fúngica, tais como espécies de *Fusarium*, normalmente causam mais lesões cutâneas em múltiplos estágios de evolução, que vão desde pápulas a grandes lesões eritematosas com necrose central. Vários fungos filamentosos, tais como espécies de *Aspergillus* e os Zigomicetos também podem causar lesões cutâneas primárias, especialmente com uma brecha na integridade da pele, associada com locais de cateteres, trauma e cirurgia. A infecção por *Cryptococcus neoformans* pode ser acompanhada por um envolvimento cutâneo, com manifestações que variam de lesões semelhantes a molusco à celulite cutânea primária, que pode ser particularmente comum em receptores de transplante de órgãos sólidos. As lesões cutâneas são uma oportunidade para estabelecer o diagnóstico por meio da aspiração, biópsia e cultura.

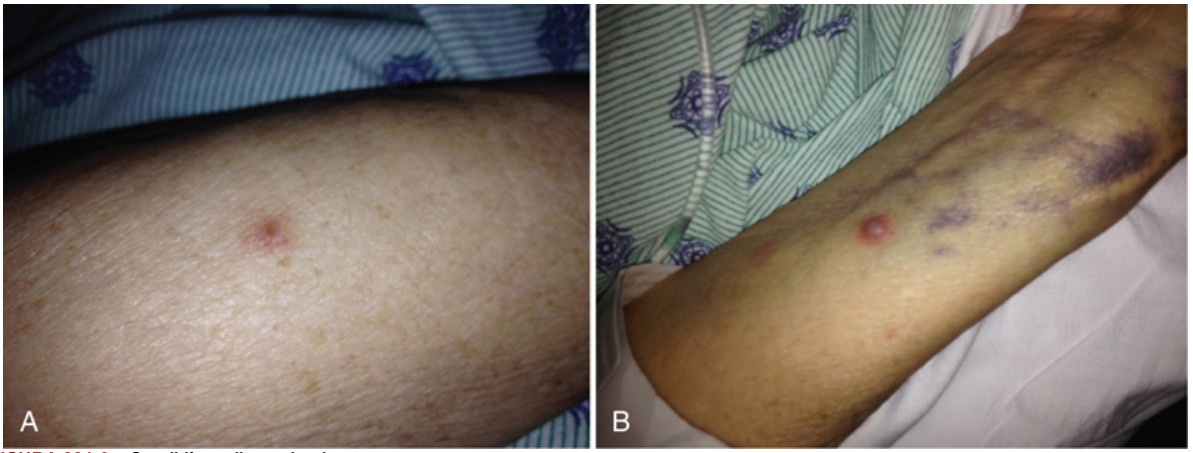

FIGURA 281-3 Candidíase disseminada.
Uma mulher de 60 anos de idade com febre durante neutropenia que se desenvolveu após o tratamento para leucemia aguda apresentou lesões papulares dolorosas nas extremidades, tronco e costas. **A,** Hemoculturas vieram positivas para *Candida tropicalis*. **B,** Após resolução da neutropenia, as lesões desenvolveram um aspecto mais pustuloso.

Erupções morbiliformes ou exantemas maculopapulares são frequentes em pacientes neutropênicos e receptores de transplante, e podem ser causados por reações a medicamentos, GVHD e numerosas infecções virais. A infecção primária e sua reativação com o herpesvírus, tais como o CMV e vírus Epstein-Barr, podem ser acompanhadas por erupções cutâneas, e o diagnóstico deve ser considerado no contexto apropriado. O herpesvírus-6 humano, a principal causa da roséola infantil, conduz a latência e pode causar doença em hospedeiros imunocomprometidos tanto por reativação quanto por infecção primária. A doença pode ser acompanhada de febre, erupção cutânea, mielossupressão e envolver outros órgãos e sistemas (p. ex., SNC). Em pacientes imunocomprometidos, o adenovírus pode ser adquirido primariamente, muitas vezes por meio do trato respiratório, e reativado, causando febre, erupção cutânea e uma potencial doença envolvendo os sistemas de múltiplos órgãos (pulmões, trato gastrointestinal, rins, fígado, SNC). Em receptores de TCTH, a constelação de febre, erupção cutânea, hepatite e diarreia pode ser confundida com a GVHD grave. A infecção pelo parvovírus B19 pode ser grave em pacientes imunodeficientes e associada à febre, exantema e manifestações de hemofagocitose, embora também existam outras causas infecciosas de síndromes hemofagocíticas (Cap. 169). As erupções vesiculares características de reativação da varicela são frequentes em receptores de células-tronco e de transplantes de órgãos sólidos com deficiências crônicas de células T, especialmente na ausência de profilaxia antiviral. Uma consideração terapêutica importante é reconhecer e tratar a doença agressiva que envolve as vísceras, porque a doença disseminada é associada a altas taxas de mortalidade. Antivirais administrados como profilaxia em receptores de TCTH e de transplantes de órgãos sólidos de alto risco podem diminuir a morbidade precoce e a mortalidade tardia associadas com o vírus do herpes simples (HSV), o vírus da varicela-zóster (VZV) e a doença de CMV, embora as toxicidades relacionadas com o fármaco precisem ser avaliadas com cálculos de risco-benefício.[A6]

Existem inúmeras causas não infecciosas de erupções na pele e lesões que são comuns em indivíduos imunocomprometidos. Síndromes de hipersensibilidade induzidas por medicamentos podem ser tanto leves quanto graves, potencialmente associadas com a necrólise epidérmica tóxica com risco de morte. Como em outras populações, agentes antimicrobianos são frequentemente implicados como causadores. GVHD, especialmente durante a fase aguda, muitas vezes se apresenta como suspeita de infecção, com febre, erupções inespecíficas e, frequentemente, uma doença envolvendo o trato gastrointestinal (diarreia, hepatite).

A síndrome de Sweet, ou dermatose neutrofílica febril aguda, é caracterizada por lesões na pele com a infiltração de neutrófilos na derme (Fig. 440-22). Isto apresenta um dilema diagnóstico em pacientes neutropênicos e foi descrito no contexto de recuperação de neutrófilos iminentes ou no tratamento com fator estimulador de colônia de granulócitos. Também está associada com numerosos medicamentos e pode aparecer como um fenômeno paraneoplásico. A biópsia com corantes microbianos apropriados com culturas é essencial para distinguir essas lesões de causas infecciosas de ectima gangrenoso e outras infecções disseminadas, tais como aquelas causadas por fungos.

Síndromes respiratórias

No paciente imunocomprometido com febre, a avaliação dos pulmões representa um desafio, pois, embora a detecção de anormalidades seja fácil, a obtenção de secreções ou de tecidos infectados dos pulmões pode ser difícil. A pneumonia deverá ser suspeitada no paciente com sintomas respiratórios, tais como tosse, falta de ar, dor no tórax e hipoxia. Nos estágios iniciais da pneumonite, as radiografias de rotina do tórax podem ser negativas, enquanto os procedimentos por imagens mais dispendiosos, como a tomografia axial computadorizada, podem revelar infiltrados ou abscessos pulmonares. Patógenos adquiridos na comunidade, como os pneumococos e o *Haemophilus influenzae*, podem causar pneumonia lobar ou difusa. Os bacilos Gram-negativos podem causar pneumonia tipo necrosante em pacientes gravemente neutropênicos. Todos os pacientes em tratamento de suporte com ventilação estão em risco de uma pneumonia secundária por bacilos Gram-negativos ou por estafilococos. Foram descritos surtos de infecção por *Legionella pneumophila* em pacientes imunocomprometidos em diálise, transplantados ou em unidades de terapia intensiva; esses surtos refletem contaminação ambiental institucional.

Fungos oportunistas são cada vez mais reconhecidos como causas de infecção pulmonar em pacientes neutropênicos comprometidos e receptores de transplante. Um histórico de viagens é essencial no paciente com evidência de doença pulmonar; micoses epidêmicas, como blastomicose, cocidioidomicose e histoplasmose podem manifestar-se como pneumonia aguda após exposição recente (embora de modo mais característico, a exposição inicial em hospedeiros normais leva à contenção de um foco inicial de doença pulmonar de natureza fúngica). Após a supressão da imunidade, o foco primário pode ser fonte de doença reativada. As espécies de *Candida*, ao contrário, são patógenos pulmonares primários incomuns. Embora essas espécies formem colônias normalmente em cateteres urinários e vasculares de demora, a pneumonia por *Candida* não é comum na ausência de candidíase sistêmica. O quadro de candidíase sistêmica geralmente se origina do trato gastrointestinal, se não for secundário à infecção do cateter vascular, mas nódulos pulmonares por *Candida* podem ocorrer após uma infecção sistêmica, especialmente com carga fúngica elevada. Embora tradicionalmente associada a um "padrão intersticial" de infiltrado pulmonar, a pneumonia por *Pneumocystis* sp. pode manifestar-se como consolidação local ou nódulos pulmonares, exibindo inflamação granulomatosa no exame patológico. Fungos filamentosos, que incluem *Aspergillus*, Zigomicetos, e as menos frequentemente diagnosticadas espécies de *Fusarium* e *Scedosporium*, são difíceis de tratar. Essas infecções podem ser acompanhadas de dor no tórax e, às vezes, hemoptise. A partir do foco inicial, a infecção por *Aspergillus* pode se espalhar através da vasculatura pulmonar, que prepara o palco para hemorragia localizada, criando um sinal do halo na tomografia computadorizada e infarto e necrose, que podem progredir para lesões cavitárias. Hospedeiros não neutropênicos frequentemente também desenvolvem menos achados radiológicos específicos como a broncopneumonia. Esses organismos podem também causar doenças das vias respiratórias primárias, apresentando-se com características típicas de traqueobronquite, com ou sem achados aparentes na TC. Essa infecção é particularmente bem descrita em receptores de transplante pulmonar, que também podem estar envolvidos com a anastomose brônquica.

Recentemente, a atenção recaiu nos altos riscos de infecção pulmonar grave causada pela reativação de *M. tuberculosis* em pessoas que são tratadas com modificadores biológicos de resposta imune (Cap. 36) nas doenças autoimunes ou outras doenças inflamatórias, tais como a artrite reumatoide, a psoríase e as doenças inflamatórias intestinais. Riscos elevados são particularmente bem descritos na configuração do tratamento com antagonistas do fator de necrose tumoral, justificando a vigilância reforçada, que inclui testes de rotina para a infecção anterior e consideração de quimioterapia preventiva.[7] Esses pacientes também apresentam risco aumentado para infecções fúngicas invasivas, incluindo a reativação de infecções endêmicas como a histoplasmose, o que garante uma triagem avançada e alto índice de suspeição para a doença.

É difícil diagnosticar as infecções virais que envolvem os pulmões em pacientes imunocomprometidos. As preocupações particularmente comuns são a pneumonia causada pela reativação de membros da família herpesvírus, especialmente CMV, que ocorre mais frequentemente no contexto de depressão crônica de células T associadas ao transplante. Os vírus respiratórios, que infectam os hospedeiros imunocomprometidos com a mesma frequência do que na população em geral, causam a doença do trato inferior e pneumonite com mais frequência em hospedeiros com imunossupressão celular. Essencialmente, qualquer vírus respiratório pode causar doenças no trato superior, dependendo da epidemiologia geográfica e sazonal; os mais frequentemente reconhecidos são o vírus sincicial respiratório, parainfluenza, o vírus influenza e o adenovírus. Pacientes com defeitos de imunidade celular normalmente exibem maiores cargas e disseminação viral prolongada, apresentando considerações no que diz respeito à terapia avançada, surgimento de resistência antiviral e controle de infecção. A população de transplante tem servido como uma população sentinela para reconhecer múltiplos patógenos virais emergentes, incluindo o metapneumovírus humano, bocavírus e os poliomavírus KI e WU.

Existem inúmeras causas não infecciosas reconhecidas de infiltrados pulmonares em hospedeiros imunossuprimidos. Estas incluem complicações precoces da administração de quimioterapia, tais como o dano alveolar difuso e hemorragia, bem como complicações tardias da GVHD e rejeição de órgãos (p. ex., síndromes de bronquiolite obliterante). Certos medicamentos que são frequentemente administrados nessas populações podem causar toxicidade pulmonar direta; um exemplo clássico é o sirolimo, um inibidor do sinal de proliferação.

Síndromes gastrointestinais

Existem várias causas para a diarreia em um hospedeiro comprometido, incluindo patógenos entéricos convencionais, tais como a *Salmonella* (Cap. 308), *Shigella* (Cap. 309) e *Campylobacter* (Cap. 303). Mais recentemente, tem-se chamado a atenção para a frequência de noroviroses como uma importante causa de gastroenterite crônica em pacientes imunodeprimidos, em quem os diagnósticos são classicamente elusivos e erroneamente atribuídos a síndromes não infecciosas (p. ex., GVHD), e os resultados podem ser ruins.[8] Em pacientes que estiveram hospitalizados e receberam vários ciclos de tratamento com antibióticos, *Clostridium difficile* (Cap. 296) é uma ocorrência comum e a colite pode ser grave e persistente em hospedeiros imunossuprimidos. Dois parasitas álcool-acidorresistentes, *Isospora belli* e *Cryptosporidium*, são associados à predisposição a danos na imunidade celular. Mais recentemente, foram reconhecidos os microsporídios. A *Giardia lamblia* está classicamente associada à hipogamaglobulinemia. Indivíduos submetidos a cursos longos de quimioterapia, radiação e antibióticos geralmente sofrem o crescimento exagerado de *Candida* nas mucosas da boca e do esôfago. O HSV e o CMV podem causar sintomas idênticos àqueles da esofagite por *Candida*. Em pacientes intensamente neutropênicos, os estreptococos anaeróbios e os patógenos Gram-negativos, como a *P. aeruginosa*, podem causar mucosite e faringite intensa. Em pacientes com câncer, esses organismos tiram vantagem dos efeitos citotóxicos da quimioterapia, que promovem a degradação das superfícies mucosas e, subsequentemente, predispõem à infecção.

Pacientes neutropênicos podem desenvolver enterocolite, que pode ser de origem mista bacteriana, anaeróbica e aeróbica. Enterocolite neutropênica, também conhecido como tiflite ou síndrome ileocecal, resulta de danos quimioterapêuticos para a mucosa intestinal na configuração da neutropenia. A apresentação geralmente inclui febre, dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. Porque a enterocolite neutropênica pode rapidamente evoluir para perfuração intestinal, sepse e insuficiência de múltiplos órgãos, o diagnóstico e a intervenção médica ou cirúrgica agressiva são obrigatórios.

A colite por CMV pode ser focal ou difusa; em alguns receptores de transplantes de órgãos sólidos, a doença pode estar presente sem demonstração de reação em cadeia de polimerase sanguínea positiva para CMV, de modo que a endoscopia é necessária para o diagnóstico. Como o diagnóstico diferencial da colite e da diarreia é amplo e inclui infecções múltiplas, doença linfoproliferativa pós-transplante associada com o vírus Epstein-Barr focal, GVHD e toxicidades induzidas por medicamentos, como a causada por micofenolato mofetil, esses pacientes devem ser avaliados com endoscopia para chegar ao diagnóstico definitivo.

Síndromes neurológicas

Tantos as bactérias Gram-negativas quanto as Gram-positivas (incluindo os anaeróbios) podem causar abscesso cerebral ou meningite. *Listeria monocytogenes* é uma causa comum de meningite no hospedeiro comprometido. Esse patógeno é um bacilo pleomórfico Gram-positivo de difícil identificação em colorações Gram de rotina do fluido cerebroespinal. As bactérias encapsuladas como os pneumococos e os estafilococos podem causar doença metastática do SNC e meningite. Em pacientes com prejuízo da imunidade celular, o *C. neoformans* também é a principal causa de infecção do sistema nervoso central. Outros patógenos fúngicos como o *Aspergillus* e outros fungos podem invadir o sistema nervoso central, tanto por invasão direta do seio quanto pela disseminação hematogênica. Lesões cerebrais focais e meningoencefalite em indivíduos com deficiência crônica da imunidade celular podem ser causadas por reativação ou infecção aguda grave por organismos normalmente latentes, tais como *Toxoplasma gondii*, *M. tuberculosis* e *H. capsulatum*. A sífilis do sistema nervoso central reativada ou inativa também deverá ser considerada em pacientes com prejuízo imunológico intenso.

Existem numerosas causas virais para a meningoencefalite. Semelhante à de outras populações, é preciso considerar enterovírus, sarampo e o herpesvírus neurotrófico (HSV-1, CMV, VZV). O herpesvírus-6 humano é uma causa comum de encefalite e encefalite límbica aguda pós-transplante em receptores de transplante, caracterizada por convulsões, amnésia anterógrada e alterações de neuroimagem envolvendo os lobos temporais. A leucoencefalopatia multifocal progressiva causada pelo poliomavírus JC ocorre em pacientes com deficiência de CD4 crônica, tal como com a infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) tipo 1. Estudos têm enfatizado que receptores de transplante apresentam um risco aumentado de meningoencefalite causada por vírus do Oeste do Nilo em comparação com a população em geral. Qualquer pessoa apresentando infecção logo após o transplante deve ser considerada em risco de infecções potencialmente graves adquiridas a partir do doador; o vírus do Oeste do Nilo, vírus da raiva, HIV, HSV e vários outros foram documentados como transmitidos através da doação de órgãos.

Existem várias causas não infecciosas de sintomas neurológicos, que incluem toxicidade por medicamentos e doenças imunológicas, tais como as síndromes paraneoplásicas e a síndrome de Guillain-Barré. A *síndrome de encefalopatia posterior reversível* é particularmente relevante no receptor de transplante, em pacientes com

doenças autoimunes e receptores de alta dose de quimioterapia. A apresentação clássica dessa síndrome engloba um início súbito de dor de cabeça intensa e "explosiva", convulsões, confusão e distúrbios visuais, acompanhados por um padrão de imagens de tomografia computadorizada ou ressonância magnética de edema cerebral predominantemente posterior e evidência angiográfica de vasoconstrição reversível. Pode ser causada por uma lesão endotelial, vasospasmo ou edema associado com medicamentos tais como inibidores da calcineurina (ciclosporina, tacrolimo).

Conclusão

As infecções são uma das causas principais de mortalidade em hospedeiros imunocomprometidos. O tratamento da febre e a suspeita de infecção requerem o conhecimento dos riscos específicos inerentes ao tipo e duração da imunodeficiência, diagnóstico diligente e método terapêutico adaptado, destinados a evitar a progressão rápida e maus resultados.

Referência de Grau A

A1. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013;31:794–810.

A2. Vidal L, Ben Dor I, Paul M, et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10: CD003992.

A3. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1: CD003344.

A4. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98:1826–1835.

A5. Goldberg E, Gafter-Gvili A, Robenshtok E, et al. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2008;44:2192–2203.

A6. Yahav D, Gafter-Gvili A, Muchtar E, et al. Antiviral prophylaxis in haematological patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009;45:3131–3148.

Referências Gerais

1. Patel DM, Riedel DJ. Fever in immunocompromised hosts. *Emerg Med Clin North Am*. 2013;31:1059–1071.
2. Fishman JA. Opportunistic infections—coming to the limits of immunosuppression? *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3:a015669.
3. Gea-Banacloche J. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:414–422.
4. Perron T, Emara M, Ahmed S. Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:162.
5. Crawford J, Armitage J, Balducci L, et al. Myeloid growth factors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11:1266–1290.
6. Vehreschild JJ, Böhme A, Cornely OA, et al. Prophylaxis of infectious complications with colonystimulating factors in adult cancer patients undergoing chemotherapy—evidence-based guidelines from the Infectious Diseases Working Party AGIHO of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGH). *Ann Oncol*. 2014;25:1709–1718.
7. Selmi C, Ceribelli A, Naguwa SM, et al. Safety issues and concerns of new immunomodulators in rheumatology. *Expert Opin Drug Saf*. 2014:1–11.
8. Green KY. Norovirus infection in immunocompromised hosts. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:717–723.

No Brasil

Dada a elevada prevalência de tuberculose em nosso país, este diagnóstico deve ser considerado em caso de doenças oportunistas na população de imunossuprimidos. Em estudo multicêntrico avaliando a prevalência dessas doenças em receptores de órgãos sólidos, a tuberculose foi a doença encontrada com maior frequência, correspondendo a 2% dos casos em 1.754 pacientes transplantados, totalizando 41,4% de todas as infecções registradas. Outro dado importante é que dada a endemicidade da leishmaniose visceral em algumas regiões do Brasil, este diagnóstico deve ser pensado em pacientes oriundos dessas regiões com quadro clínico sugestivo. Neste estudo multicêntrico, a leishmaniose visceral representou 0,3% dos casos. Outra doença endêmica de importância clínica é a doença de Chagas, que pode ser transmitida por meio do enxerto transplantado ou pode causar doença via reativação, que pode ocorrer em 50-100% dos pacientes submetidos a transplante cardíaco, 9-16% dos transplantados de rins e de 17-40% dos pacientes submetidos a transplante hematopoiético de célula-tronco.

Bibliografia

Batista MV, et al. Endemic and oportunistic infections in Brazilian solid organ transplant recipients. *Tropical Medicine and International Health*. 2011;16:1134–1142.

Machado CM, et al. Epidemiology of neglected tropical diseases in transplant recipients. *Review of the literature and experience of a Brazilian HSCT center. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2009;51:309–324.

dos Santos SG, et al. Antimicrobial susceptibility of microorganisms recovered from intraabdominal infections at Belo Horizonte, Brazil. *American Journal of Infection Control*. 2004;32:414–416.

Prevenção e controle de infecções associadas aos cuidados de saúde

David P. Calfee

A carga de doença das infecções associadas aos cuidados de saúde

O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) define as infecções associadas aos cuidados de saúde (IACS) como infecções que os pacientes adquirem enquanto recebem cuidados de saúde para outras condições. *Infecção hospitalar* é um termo que se refere especificamente a uma IACS que se desenvolve associadamente a cuidados hospitalares. O desenvolvimento de infecção durante o curso dos cuidados de saúde não é, no entanto, limitado ao hospital de cuidados agudos. Assim, *infecção associada aos cuidados de saúde* é o termo preferido para remeter ao espectro mais amplo de infecções que se desenvolvem durante o curso dos cuidados de saúde, onde quer que estes sejam providenciados, incluindo hospitais de cuidados agudos, unidades de cuidados de longa duração, centros de reabilitação, serviços de diálise e até o domicílio do paciente durante a recepção de cuidados de assistência domiciliar.

Os dados mais extensivos sobre a incidência e resultados associados às IACS vêm do cenário hospitalar de cuidados agudos. Com base nos dados reportados pelos hospitais norte-americanos ao CDC em 2002, estima-se que 1,7 milhão de infecções hospitalares ocorrem em pacientes de hospitais norte-americanos por ano, com quase 99.000 mortes associadas (Tabela 282-1). Um inquérito de prevalência pontual realizado em 2010 em 183 hospitais dos Estados Unidos estimou a prevalência de IACS em 4%.[1] Estudos europeus prévios estimaram que 4,1 milhões de infecções hospitalares ocorrem em hospitais europeus de cuidados agudos em cada ano. Assim, cerca de 1 em cada 14 a 20 pacientes internados em hospitais europeus e norte-americanos desenvolve uma IACS, tornando a IACS uma das complicações mais comuns associadas com a recepção de cuidados de saúde. Além disso, esses dados indicam que as IACS são uma das 10 principais causas de morte nos Estados Unidos. Ao passo que muitas dessas mortes associadas a IACS ocorrem entre os pacientes que já estão gravemente doentes e que têm uma alta probabilidade de morte devido à sua doença subjacente, uma proporção substancial de mortes relacionadas com IACS ocorre entre indivíduos os quais se esperava, de outra forma, que sobrevivessem à hospitalização. Em um estudo de centro único, 31% dos óbitos hospitalares inesperados foram determinados como estando provável ou possivelmente relacionados com uma IACS. Além de um risco de morte aumentado, os pacientes que desenvolvem IACS sofrem de uma série de outros efeitos adversos, incluindo estadas hospitalares prolongadas, intervenções médicas adicionais e tratamento com antibióticos, desconforto e perda funcional e de rendimento. Foi estimado que essas infecções hospitalares custam aos hospitais norte-americanos entre US$ 28,4 bilhões e US$ 45 bilhões por ano.[2] Essas estatísticas são particularmente preocupantes quando as consideramos com o conhecimento de que muitas dessas infecções são evitáveis. Na verdade, uma revisão sistemática constatou que 55% a 70% de quatro dos tipos mais comuns de infecções hospitalares são evitáveis através da utilização de estratégias de prevenção com base na evidência atualmente disponível (Tabela 282-1).

Tabela 282-1

Estimativas da carga, custos e evitabilidade de infecções associadas aos cuidados de saúde em hospitais norte-americanos

TIPO DE INFECÇÃO	NÚMERO DE INFECÇÕES POR ANO[a]	CUSTO* MÉDIO ATRIBUÍVEL POR INFECÇÃO[b]	NÚMERO DE MORTES (TAXA DE FATALIDADE-CASO)[a]	PROPORÇÃO EVITÁVEL[c]
Infecção do trato urinário Infecção do trato urinário associada a cateter	561.667 449.334	US$ 749 a 1.007	13.088 (2,3%)	65% a 70%
Infecção do bloco cirúrgico	290.485	US$ 11.087 a 34.670	8.205 (2,8%)	55%
Pneumonia Pneumonia associada ao ventilador	250.205 52.543	US$ 14.806 a 28.508	35.967 (14,4%)	55%
Infecção da corrente sanguínea Infecção da corrente sanguínea associada a cateter central	248.678 92.011	US$ 6.461 a 29.156	30.665 (12,3%)	65% a 70%
Outras Infecções por *C. difficile*	386.090 178.000	US$ 5.682 a 9.124	11.062 (2,9%)	

* Em 2007.

[a] Klevens RM, Edwards JR, Richards CL, Jr., et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep*. 2007;122:160-166.

[b] Scott RD. The direct medical costs of healthcare-associated infections in U.S. hospitals and the benefits of prevention. Centers for Disease Control and Prevention; 2009. Disponível em: http://www.cdc.gov/hai/pdfs/hai/scott_costpaper.pdf. Consultado a 25 de janeiro de 2015.

[c] Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, et al. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32:101-114.

Embora a maioria das estatísticas sobre IACS venha de hospitais de emergência, existem dados que demonstram que as IACS são igualmente problemas significativos em outros ambientes de prestação de cuidados de saúde. Estudos de prevalência pontual realizados em cuidados de longa duração do sistema de assuntos de veteranos europeus e norte-americanos constatou que a prevalência de IACS entre os residentes das instalações de cuidados de longa duração variava de 2,4% a 5,2%. A carga global de IACS entre os residentes de instalações de cuidados de longa duração foi estimada em 1,64 a 3,83 milhões de infecções por ano nos Estados Unidos e em, pelo menos, 2,6 milhões de infecções por ano na Europa. As infecções associadas aos acessos vasculares são as infecções hospitalares mais comuns entre os pacientes que necessitam de hemodiálise crônica para doença renal em estágio terminal, com cerca de 37.000 infecções da corrente sanguínea associadas a cateter ocorrendo em pacientes norte-americanos com doença renal em estágio terminal por ano. A magnitude das IACS em outros ambientes, tais como cirurgia ambulatorial e centros de endoscopia, não foi tão bem estudada, mas tais infecções foram bem descritas.

Patogênese

As IACS podem ser causadas por organismos que fazem parte da flora normal do paciente (i.e., infecção endógena) ou por patógenos adquiridos durante a exposição aos cuidados de saúde (i.e., infecção exógena) através das mãos contaminadas de profissionais de saúde, do ambiente, de equipamento médico contaminado, de outros pacientes ou de visitantes. Uma grande variedade de fatores pode contribuir para o desenvolvimento de uma IACS, e, em muitos casos, as infecções hospitalares são multifatoriais por natureza. Esses fatores podem-se relacionar com o patógeno, o hospedeiro, as intervenções específicas de saúde que um paciente recebe, o cenário em que os cuidados de saúde são prestados e com os métodos pelos quais essas intervenções são feitas. As estratégias de prevenção de IACS concentram-se na eliminação, redução ou modificação de um ou mais desses fatores de risco.

Fatores Relacionados com o Patógeno

Uma variedade de fatores relacionados com agentes patogênicos contribui para a capacidade de um organismo causar infecção. Esses fatores incluem o reservatório normal do organismo, o modo de transmissão (p. ex., a transmissão por contato direto ou indireto, gotículas respiratórias, partículas em suspensão), a capacidade de sobreviver em superfícies e objetos inanimados, a capacidade de produzir biofilme, os fatores de virulência e resistência aos agentes antimicrobianos e, para alguns organismos (p. ex., *Clostridium difficile*), aos desinfetantes.

Fatores Relacionados com o Hospedeiro

Muitos fatores específicos do hospedeiro estão intrinsecamente associados com um risco aumentado de um ou mais tipos de infecção, independentemente da recepção de cuidados de saúde; no entanto, quando um paciente com um ou mais desses fatores de risco entra no sistema de cuidados de saúde, esses fatores contribuem para o aumento do risco de IACS. Tais fatores de risco incluem a idade (como recém-nascidos e adultos mais velhos que têm um maior risco de infecção devido ao desenvolvimento incompleto ou senescência do sistema imune, respectivamente), a obesidade, o tabagismo, a gravidade da doença e certas condições médicas (p. ex., queimaduras, doença hepática ou renal em estágio terminal, diabetes mal controlado, alguns tipos de neoplasia, imunodeficiência adquirida ou congênita). Esses fatores refletem a supressão do sistema imunológico ou violações de outros mecanismos de defesa normais do hospedeiro. Ao passo que muitos desses fatores não são passíveis de intervenção ou não podem ser efetivamente modificados em curto prazo, as intervenções que abordam os fatores de risco remediáveis (p. ex., obesidade, tabagismo, diabetes melito mal controlado) têm o potencial de reduzir o risco de IACS durante episódios futuros de cuidados de saúde.

Fatores Relacionados com os Cuidados de Saúde

Os fatores de risco para IACS são aqueles que resultam de intervenções que se destinam a tratar ou de outra forma beneficiar as condições médicas de um paciente, mas que também causam um aumento do risco de infecção. Esses fatores podem perturbar as defesas normais do hospedeiro ou alterar a flora microbiológica do paciente. Os fatores de risco relacionados com os cuidados de saúde incluem o uso de dispositivos invasivos (p. ex., cateteres venosos centrais, sondas urinárias, tubos endotraqueais), procedimentos cirúrgicos, exposição a antibióticos, terapia com medicamentos imunossupressores e hospitalização prolongada. Como cada uma dessas intervenções apresenta, pelo menos, algum grau de risco aumentado de infecção, a razão risco-benefício de cada intervenção deve frequentemente ser reavaliada para que os pacientes não sejam expostos a riscos desnecessários. Por exemplo, os cateteres venosos centrais e cateteres urinários são os principais fatores de risco para infecção primária da corrente sanguínea e infecção do trato urinário, respectivamente. Para um paciente com necessidade médica efetiva de um destes dispositivos, os benefícios do cateter excedem o risco de infecção. No entanto, a partir do momento em que o paciente se recupera da condição pela qual necessitava do cateter, os riscos associados com o dispositivo são então superiores aos benefícios.

A exposição a antibióticos é um fator de risco bem estabelecido para colonização e infecção por organismos resistentes a multifármacos (ORMF) e desenvolvimento de infecção por *C. difficile* (ICD) por meio de um mecanismo conhecido como pressão seletiva. O uso de antimicrobianos é comum em hospitais de cuidados agudos e outros cenários de prestação de cuidados de saúde, tais como unidades de cuidados de longa duração e instalações de diálise e cuidados em regime ambulatorial. Um inquérito de prevalência pontual de 2009 em hospitais de 25 países europeus revelou que 29% dos pacientes internados recebem um ou mais agentes antimicrobianos durante sua hospitalização. Entre 70 hospitais universitários nos Estados Unidos, 49,6% a 76% dos adultos hospitalizados receberam pelo menos uma dose de antibiótico, e o uso total médio de antimicrobianos foi de 839 dias de terapia (série, 594 a 1.109) por 1.000 pacientes-dia em 2009. Ainda mais importante, estudos têm mostrado que uma grande parte da utilização de agentes antimicrobianos é inadequada. A utilização antimicrobiana inadequada inclui a administração de regimes antimicrobianos que sejam mais amplos em espectro ou mais longos em duração do que o necessário, a utilização de antibióticos que não possuem atividade contra o patógeno causador, o tratamento para resultados de testes que não refletem a presença de uma infecção (p. ex., contaminação de amostras, colonização assintomática), o uso de antibióticos no tratamento de condições que não se devem a infecção bacteriana (p. ex., infecções virais do trato respiratório) e a prescrição de um antibiótico em doses inadequadas. Outros estudos descobriram que aproximadamente 30% do uso de antimicrobianos em hospitais de cuidados agudos é inadequado. Proporções semelhantes de uso inadequado de antimicrobianos têm sido relatadas entre residentes de instalações de cuidados de longa duração e pacientes crônicos em hemodiálise. O mau uso e o uso excessivo de agentes antimicrobianos no ambulatório também são problemas bem reconhecidos nos Estados Unidos e em outros países, incluindo muitos países onde antimicrobianos podem ser obtidos sem receita médica. Esse uso inadequado de agentes antimicrobianos introduz um risco desnecessário de desenvolvimento de complicações da terapia com antibióticos, incluindo a infecção por *C. difficile*, infecção por ORMF e toxicidade, representando um alvo importante para intervenção.

Fatores Relacionados com a Prestação de Cuidados de Saúde

Este grupo de fatores de risco inclui aqueles que são introduzidos como resultado do modo como os cuidados de saúde são prestados. Esses fatores de risco não oferecem qualquer benefício potencial para os pacientes, mas antes associam-se apenas ao risco. Os fatores de risco relacionados com a prestação dos cuidados de saúde incluem, entre outros, a não realização da higiene das mãos quando indicada ou de técnicas assépticas ou estéreis durante procedimentos invasivos, práticas de injeção inseguras (p. ex., perfuração de um frasco multidose com uma agulha usada) e a falha na limpeza e desinfecção ou esterilização adequada do ambiente do paciente e dos equipamentos e instrumentos médicos. Esses riscos são potencialmente modificáveis e são, portanto, alvos importantes para iniciativas de prevenção de IACS. O uso de antibióticos, que já foi discutido como um fator de risco específico do paciente relacionado com os cuidados de saúde, também pode ser considerado um fator de risco relacionado com a prestação de cuidados de saúde. Ao contrário de outros tipos de fármacos, o uso e abuso de antibióticos em um paciente ou população pode apresentar riscos para a população maior através de mudanças na ecologia microbiana (i.e., seleção e aumento da prevalência de patógenos resistentes aos antimicrobianos).

Muitos desses fatores relacionados com a prestação de cuidados de saúde são o resultado da má adesão às práticas de prevenção de infecção recomendadas. Apesar do reconhecimento de que a má prática de higienização das mãos é uma das principais causas de transmissão de patógenos, da existência de guias de orientação nacionais e internacionais e de iniciativas para melhorar as práticas de higienização das mãos entre os profissionais de saúde, a conformidade entre o pessoal de saúde com as práticas de higiene das mãos permanece inaceitavelmente baixa. Nos Estados Unidos, as taxas médias de conformidade de um trabalhador da saúde com as práticas de higiene das mãos recomendadas foram reportadas como inferiores a 50%, com alguns estudos individuais obtendo taxas tão baixas quanto 20% em algumas unidades de tratamento intensivo (UTI). Da mesma forma, práticas de injeção inseguras continuam sendo identificadas como uma causa de transmissão relacionada com os cuidados de saúde de patógenos transmissíveis pelo sangue, como o vírus das hepatites B e C.

Nos últimos anos tem havido um crescente reconhecimento do papel da contaminação ambiental na transmissão de patógenos associados aos cuidados de saúde. A contaminação ambiental com esses organismos é comum, e muitos desses organismos podem persistir no ambiente do local de prestação de cuidados de saúde por longos períodos de tempo. Por exemplo, a contaminação ambiental com *C. difficile* tem sido detectada em 100% dos quartos de hospital ocupados por pacientes com essa infecção, enquanto *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (SARM) foi detectado em superfícies ambientais em aproximadamente 70% dos quartos de hospital habitados por pacientes infectados e colonizados com SARM. Alguns, mas nem todos os estudos têm igualmente identificado elevadas taxas de contaminação ambiental com agentes patogênicos Gram-negativos multirresistentes. Essa contaminação pode resultar na transmissão de paciente para paciente através da contaminação transitória das mãos e dos equipamentos dos prestadores de cuidados de saúde ou por contato direto do paciente com o ambiente contaminado. Estudos têm demonstrado que o internamento em um quarto de hospital em que o ocupante anterior foi colonizado ou infectado com um dos vários ORMFs é um fator de risco significativo para a aquisição desse organismo. A contaminação ambiental é, porém, um fator de risco potencialmente modificável para IACS. A limpeza e desinfecção do ambiente e equipamentos médicos portáteis que são compartilhados entre os pacientes ficam, muitas vezes, aquém do ideal. Por exemplo, um estudo multicêntrico realizado em 36 hospitais de cuidados agudos nos Estados Unidos revelou que, no início do estudo, apenas 48% das superfícies ambientais de alto risco foram limpas durante a limpeza de rotina após a alta do paciente. A melhoria das práticas de limpeza e outras intervenções para reduzir a carga microbiológica no ambiente das unidades de cuidados de saúde demonstraram reduzir a carga microbiológica de organismos no ambiente e foram associadas a uma redução no risco de aquisição de ORMF e ICD. Além da limpeza e desinfecção de superfícies ambientais e desinfecção ou esterilização dos equipamentos médicos compartilhados, as intervenções para controle de infecção ambiental são importantes para prevenir os pacientes de adquirir agentes patogênicos devido a exposição à água (p. ex., espécies de *Legionella*) e ao ar (p. ex., fungos) dentro da unidade de cuidados de saúde.

Patógenos nas Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde

Os organismos mais comumente identificados em infecções associadas a dispositivos e a procedimentos (i.e., infecção da corrente sanguínea associada a uma linha central, infecção do trato urinário associada a cateter, pneumonia associada a ventilação mecânica e infecção do bloco cirúrgico) variam um pouco entre os diferentes tipos e locais de infecção. No geral, oito grupos de agentes patogênicos foram responsáveis por mais de 80% dos patógenos identificados nas infecções associadas a dispositivos e a procedimentos reportadas aos CDC através da National Healthcare Safety Network em 2009 e 2010.[3] Esses grupos de agentes patogênicos e a proporção de patógenos reportada que representaram incluem *Staphylococcus aureus* (16%), espécies de *Enterococcus* (14%), *Escherichia coli* (12%), estafilococos coagulase-negativos

(11%), espécies de *Candida* (9%), espécies de *Klebsiella* (8,0%), *Pseudomonas aeruginosa* (8%) e espécies de *Enterobacter* (5%). Considerando que muitos desses patógenos representam a flora endógena do paciente, é requerida uma discussão mais aprofundada sobre vários dos organismos que poderão ser adquiridos durante a exposição aos cuidados de saúde.

Organismos Resistentes a Multifármacos

Um problema cada vez mais preocupante é o aparecimento de resistências adquiridas aos antimicrobianos entre os vários patógenos bacterianos que são causas comuns de IACS (Tabela 282-2). Os ORMFs representam uma ameaça de saúde significativa porque infecções causadas por muitos desses organismos têm sido associadas com resultados piores do que os causados por cepas antimicrobianas sensíveis do mesmo organismo, incluindo tempo excessivo de permanência hospitalar, aumento dos custos dos cuidados de saúde e maior mortalidade, com taxas de mortalidade que se aproximam dos 50% em alguns estudos. Possíveis explicações para o aumento da taxa de efeitos adversos associado com infecções por ORMF incluem a presença de doença subjacente mais grave, atrasos no início de terapia eficaz e o uso de uma terapia mais tóxica ou menos eficaz para o tratamento da infecção. Independentemente da causa, os maus resultados associados com infecções por ORMF destacam a necessidade crucial de medidas preventivas eficazes e de desenvolvimento de novos antibióticos com atividade contra essesORMFs, particularmente bacilos Gram-negativos resistentes a multifármacos (BGN-RMF).

Tabela 282-2

Taxas de resistência aos antimicrobianos entre isolados patogênicos de infecções associadas aos cuidados de saúde

		PROPORÇÃO DE ISOLADOS RESISTENTES AO ANTIBIÓTICO		
ORGANISMO	CLASSE ANTIBIÓTICA	*ESTADOS UNIDOS (2009-2010)*[a]	*UTIs EM 36 PAÍSES EM DESENVOLVIMENTO (2004-2009)*[b]	*UTIs EM 13 PAÍSES EUROPEUS (2007)*[c]
Staphylococcus aureus	Penicilinas antiestafilocócicas (p. ex., oxacilina, meticilina)	44% a 59%	71% a 84%	34,5%
Espécies de *Klebsiella*	Cefalosporinas de amplo espectro	13% a 29%	72% a 76%	22%
	Carbapenens	8% a 13%	7% a 8%	2%
Pseudomonas aeruginosa	Carbapenens	11% a 30%	36% a 47%	38%
Enterococcus faecium	Glicopeptídeos (vancomicina)	62% a 83%	NR	2,7%
Acinetobacter baumannii	Carbapenens	37% a 74%	52% a 66%	73%
Escherichia coli	Cefalosporinas de amplo espectro	11% a 19%	50% a 68%	11,7%
	Carbapenens	2% a 3%	4% a 6%	1,2%
	Fluoroquinolonas	25% a 42%	32% a 55%	32%

NR = não reportados; UTIs = unidades de tratamento intensivo;

[a] Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34:1-14.

[b] Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J Infect Control*. 2012;40:396-407.

[c] European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of healthcare-associated infections in Europe, 2007. Stockholm: ECDC; 2012. Disponível em: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/120215_SUR_HAI_2007.pdf.

Os organismos podem desenvolver resistência aos agentes antimicrobianos aos quais foram previamente suscetíveis através de uma variedade de mecanismos, incluindo indução, mutação genética e aquisição de novo material genético (p. ex., conjugação com a transferência de célula para célula de material genético por plasmídeos ou transpósons). No contexto dos cuidados de saúde, no entanto, a transmissão de ORMF de paciente para paciente é mais comum do que o desenvolvimento de resistências *de novo* em um organismo anteriormente suscetível dentro da flora existente do paciente. Fatores de risco identificados para a aquisição de ORMF incluem a exposição a antibióticos, a exposição frequente ou prolongada aos serviços de saúde (p. ex., hospitais, lares), práticas ruins de controle de infecção entre os profissionais de saúde, a contaminação ambiental com ORMF e a prevalência de ORMF entre outros pacientes dentro de uma unidade de cuidados de saúde.

Entre os patógenos reportados aos CDC entre 2009 e 2010 como causas de infecções associadas a dispositivos médicos e infecções do bloco cirúrgico, aproximadamente 20% tinham perfis de suscetibilidade aos antimicrobianos que cumpriam a definição de multirresistência do CDC (ver Tabela 282-2). Note que 62% a 83% dos isolados de *Enterococcus faecium* eram resistentes à vancomicina (ERV), e 44% a 59% dos isolados de *S. aureus* eram resistentes à meticilina (SARM). Esses patógenos Gram-positivos resistentes a multifármacos têm sido reconhecidos como agentes patogênicos significativos associados aos cuidados de saúde por várias décadas. Mais recentemente, o surgimento de resistência a multifármacos entre vários patógenos Gram-negativos tem sido identificado como uma ameaça de saúde global crescente entre pessoas que recebem cuidados de saúde. Por exemplo, 65% dos isolados de *Acinetobacter baumannii* reportados ao CDC em 2009 e 2010 demonstraram resistência adquirida a pelo menos um fármaco em três ou mais classes de antibióticos. Tais definições de resistência a multifármacos também foram atingidas por 15% dos isolados de *Klebsiella* e 14% dos isolados de *P. aeruginosa*. A resistência antimicrobiana é um problema importante em muitas regiões do mundo. Por exemplo, dados do *International Nosocomial Infection Control Consortium* de 36 países na Ásia, África, Europa e América Latina, recolhidos entre 2004 e 2009, demonstraram resistência à meticilina em 84% dos isolados de *S. aureus* e resistência a cefalosporinas de amplo espectro em 76,3% dos isolados de *Klebsiella pneumoniae* e 66,7% dos isolados de *E. coli*.[4] A falta de utilização de uma definição padronizada de resistência a multifármacos limita as comparações diretas de dados de resistência de populações diferentes. Definições padronizadas para resistente a multifármacos, extensivamente resistente a fármacos e pan-resistente a fármacos foram recentemente propostas.[5] A adoção dessas ou de outras definições padronizadas é necessária para permitir uma compreensão mais minuciosa da carga global de resistência antimicrobiana entre os patógenos associados aos cuidados de saúde.

Um exemplo de surgimento e rápida disseminação da BGN-RMF são as *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenens (ERC), particularmente a *K. pneumoniae* (Cap. 305). A resistência a carbapenens entre esses organismos era rara nos Estados Unidos antes do ano 2000, época em que menos de 1% dos isolados de *K. pneumoniae* reportados ao CDC demonstrava tal resistência. Por volta de 2009 a 2010, 8% a 13% dos isolados de *K. pneumoniae* de infecções hospitalares eram resistentes a carbapenens. Nos Estados Unidos, a resistência a carbapenens entre *Enterobacteriaceae* resulta mais corriqueiramente da produção de *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC), uma enzima serina β-lactamase de classe A que hidrolisa todos os antibióticos β-lactâmicos. A enzima KPC, que foi descrita pela primeira vez em 2001, é codificada pelo gene bla_{KPC} incluído em um plasmídeo transmissível que também transporta genes adicionais que conferem resistência a várias outras classes de agentes antimicrobianos. Assim, além da resistência aos carbapenens, esses organismos demonstram resistência a outros antibióticos β-lactâmicos e a várias outras classes de antibióticos. Outros mecanismos de resistência a carbapenens entre as *Enterobacteriaceae*, incluindo outras carbapenemases como a Nova Deli metalo-β-lactamase-1 (NDM-1), OXA, VIM e IMP, contribuem para a crescente ameaça de ERC em todo o mundo.

O transporte assintomático de ORMFs é relativamente comum entre as pessoas com exposições a unidades de cuidados de saúde. Na verdade, os pacientes com infecções por ORMF clinicamente aparentes representam uma proporção relativamente pequena do total da carga desses patógenos. As taxas de transporte de SARM relatadas variaram de 4,6% a 13,6% entre pacientes do hospital, de 2% a 22% entre pacientes norte-americanos em diálise ambulatorial e de 10% a 100% entre residentes de unidades de cuidados de longa duração. A prevalência de transporte de VER entre pacientes hospitalizados e pacientes em diálise no ambulatório tem sido relatada como variando de 6,3% a 67% e de 0% a 16%, respectivamente. É mais difícil descrever a prevalência do transporte de BGN-RMF devido ao uso de diferentes definições de resistência a multifármacos e à inclusão de múltiplos e diferentes organismos (p. ex., *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*) entre os estudos relatados. Estudos que incluíram uma variedade de BGN-RMF têm relatado taxas de transporte de 19% a 32% em pacientes de UTI e pacientes hospitalizados com diarreia, 25% entre os

residentes de unidades de cuidados de longa duração e 16% entre os pacientes crônicos em hemodiálise. Estudos que se concentraram especificamente em *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenens demonstraram taxas de prevalência que variavam de 2% a 5,4% entre pacientes hospitalizados de alto risco nos Estados Unidos e de 2% a 49% entre pacientes de unidades de cuidados pós-agudos em Israel. Esses portadores assintomáticos desempenham um papel importante na epidemiologia das infecções por OORMF. Em primeiro lugar, eles estão em risco substancial de infecção subsequente pelo organismo colonizante, com até um terço dos transportadores deSARM, VER e BGN-RMF desenvolvendo infecção sintomática dentro de 12 meses. Em segundo lugar, os transportadores de ORMF assintomáticos podem contribuir para a transmissão de ORMF dentro do sistema de cuidados de saúde através da contaminação do ambiente circundante e das mãos, roupas e equipamento médico dos profissionais de saúde. Na verdade, vários estudos têm demonstrado que o risco de adquirir um ORMF, tal comoSARM, VER eBGN-RMF, durante o internamento está relacionado com a prevalência ou pressão de colonização desse OMRF entre os outros pacientes. Finalmente, a admissão em um quarto do hospital em que o paciente anterior estava colonizado ou infectado comSARM, VER ou BGN-RMF tem sido associada a um risco aumentado de aquisição desses organismos.

Existem, no entanto, alguns dados encorajadores relacionados com a incidência de algunsORMFs, particularmente SARM. Nos Estados Unidos, a incidência de infecções invasivas de início hospitalar por SARM diminuiu 9,4% por ano entre 2005 e 2008.[6] Durante um período de tempo similar (2005 a 2011), também se observou que a incidência de infecções invasivas por SARM em pacientes em diálise, um grupo com uma taxa de infecção invasiva por M SARM aproximadamente 100 vezes maior que a da população em geral, diminuiu significativamente nos Estados Unidos, com diminuições anuais de 6,7% para casos associados aos cuidados de saúde de início na comunidade, e de 10,5% para os casos de início hospitalar.[7] Essas mudanças ocorreram apesar do aparecimento de SARM associado à comunidade como uma importante causa de infecções da pele e tecidos moles entre indivíduos sem fatores de risco associados aos cuidados de saúde e também da introdução de MSARM associado à comunidade como um patógeno adquirido em unidades de cuidados de saúde. Na Inglaterra, uma redução de 56% no número de casos de bacteriemia por SARM relatados através de um sistema de notificação obrigatória foi observada entre 2004 e 2008. A causa específica dessas diminuições observadas em IACS por SARM é incerta e pode ser o resultado de melhorias nas práticas básicas de controle de infecção, da introdução de práticas específicas para a prevenção de SARM ou de outras mudanças na epidemiologia deste agente patogênico.

Clostridium difficile

C. difficile, o agente etiológico de colite pseudomembranosa, é a causa mais comum de diarreia infecciosa associada aos cuidados de saúde (Cap. 296). Embora infecção por *Clostridium difficile* (ICD) associada à comunidade também ocorra, a maioria dos casos está associada à prestação de cuidados de saúde. A análise dos dados do CDC de 2010 concluiu que 94% dos casos de ICD estavam associados à exposição aos cuidados de saúde, mas que 75% dos casos tiveram seu início fora do hospital (p. ex., na comunidade ou em unidades de cuidados de longa duração). As manifestações clínicas da ICD variam de portadores assintomáticos à diarreia leve e à colite potencialmente fatal, megacólon tóxico e sepse. A mortalidade global associada com ICD foi relatada na faixa dos 2% a 6%, com uma mortalidade substancialmente maior entre os pacientes que desenvolvem megacólon tóxico e outras manifestações graves da doença. Em comparação com os pacientes sem ICD, os pacientes hospitalizados que desenvolvem ICD experimentam um período prolongado de hospitalização de 2,8 a 6,4 dias, e aproximadamente 15% a 30% desses pacientes vão sofrer pelo menos uma recorrência da doença, normalmente dentro de 1 a 2 meses após o episódio inicial. As pessoas que apresentam recorrência têm probabilidade de 50% a 60% de recidivas adicionais. Dados norte-americanos de 2009 indicam que 4,8% e 12,8% dos pacientes hospitalizados com ICD são readmitidos no hospital com um diagnóstico principal ou qualquer diagnóstico de ICD, respectivamente, dentro de 30 dias e que, aos 90 dias, as taxas de readmissão hospitalar aumentam para 6,8% e 17,2%, respectivamente. As estimativas dos custos hospitalares atribuíveis à ICD variam de US$ 5.682 a US$ 9.124 por caso (em 2007), perfazendo um custo total de US$ 1 bilhão a US$ 4,8 bilhões por ano.

O *C. difficile* tornou-se um dos patógenos associados aos cuidados de saúde mais comuns, e vários estudos têm sugerido que mais IACS são agora devido a *C. difficile* do que a SARM. A incidência de ICD entre os pacientes hospitalizados nos Estados Unidos mais do que duplicou entre 2000 e 2009. As taxas de ICD de início hospitalar nos Estados Unidos e na Europa são de 7,4 e 4,1 por 10.000 pacientes/dia, respectivamente. Além de um aumento da incidência de ICD, a taxa de mortalidade relacionada com *C. difficile* aumentou mais de quatro vezes nos Estados Unidos durante a década passada, causando cerca de 14.000 mortes por ano. Os aumentos observados na incidência e mortalidade associadas à ICD foram temporalmente associados com o surgimento e disseminação da cepa 027/NAP1/BI do *C. difficile*, que tem sido associada a maior mortalidade e maior taxa de recidiva em relação a outras cepas circulantes. Inicialmente identificada na América do Norte, esta cepa epidêmica já está disseminada globalmente. Dados da Inglaterra mostram uma redução de 50% nas ICDs entre o quarto trimestre de 2009 e o primeiro trimestre de 2013, após a introdução de um programa nacional de vigilância e prevenção de ICD. Nos Estados Unidos, no entanto, o *C. difficile* continua sendo um desafio, e não foram observadas reduções como as relatadas no Reino Unido. De fato, entre 2008 e 2012, as hospitalizações por *C. difficile* aumentaram em 11,2%, e de 2010 a 2012, a incidência de ICD com início hospitalar aumentou 28%.

O problema do *C. difficile* estende-se para além do ambiente hospitalar de cuidados agudos. Por exemplo, dados do Ohio indicam que de 62% dos casos de ICD em 2006 ocorreram em lares de idosos. Outro estudo realizado no Condado de Montgomery, Nova Iorque, descobriu que 52% dos casos de ICD em residentes de unidades de cuidados de longa duração se desenvolviam dentro de 4 semanas da alta de uma hospitalização aguda.[8] Dados do *Emerging Infections Program* do CDC mostraram que 20% das ICDs de início hospitalar ocorreram entre pessoas com residência recente (i.e., <12 semanas) em lares e que 67% dos casos de ICD de início no lar ocorreram entre os moradores que haviam tido alta recente de um hospital de cuidados agudos. Essas últimas conclusões demonstram a epidemiologia complexa das ICDs.

O desenvolvimento de ICD é um processo de duas etapas que exige primeiramente a aquisição de *C. difficile* através de transmissão fecal-oral e, em seguida, a presença ou a introdução de fatores que permitem a progressão para doença sintomática. Embora alguns indivíduos saudáveis, sem exposição a cuidados de saúde, sejam portadores intestinais de *C. difficile*, a aquisição do organismo durante o contato com o sistema de saúde desempenha um papel fundamental na epidemiologia da ICD. A transmissão no contexto dos cuidados de saúde pode ocorrer como resultado de exposição a organismos nas mãos dos profissionais de saúde, superfícies no ambiente ou equipamentos médicos. A contaminação das mãos dos profissionais de saúde é comum após o contato com a pele ou o ambiente das pessoas com ICD. Por exemplo, um estudo prospectivo de 30 pacientes com ICD descobriu que a contaminação das mãos ocorreu em 50% dos profissionais de saúde após o contato com a pele dos pacientes e em 50% dos profissionais de saúde após o contato com o ambiente imediato do paciente, particularmente com as grades da cama.[9] Na ausência de práticas eficazes de higiene das mãos, os profissionais de saúde contaminados podem transmitir o organismo para outros pacientes. A contaminação do ambiente e equipamentos médicos com *C. difficile* também é comum. Testes realizados em quartos de hospital identificaram *C. difficile* em superfícies ambientais em até 100% dos quartos habitados por pacientes com ICD ativa e em até 33% dos quartos com pacientes sem ICD. Superfícies comumente contaminadas incluem as grades da cama, mesas de cabeceira, telefones, botões de chamada e aparelhos de medição de pressão arterial. Os esporos do *C. difficile* são resistentes à morte por muitos desinfetantes hospitalares comuns e podem persistir no ambiente por longos períodos de tempo, contribuindo ainda mais para o risco de exposição a um ambiente contaminado. Demonstrou-se que os pacientes que estão internados em um quarto de hospital em que o ocupante anterior tinha ICD estão em maior risco para o desenvolvimento de ICD do que os pacientes internados em quartos de hospital em que o ocupante anterior não tinha ICD. Demonstrou-se, ainda, que o risco para o desenvolvimento de ICD está diretamente relacionado com a prevalência, ou pressão de colonização, de *C. difficile* entre os outros pacientes numa unidade de cuidados de saúde. Isto provavelmente reflete um risco aumentado de exposição ao organismo através de mãos contaminadas dos profissionais de saúde, do ambiente e de equipamentos médicos à medida que o número de pessoas com ICD aumenta.

Uma vez que o *C. difficile* foi ingerido, vários fatores são reconhecidos por estarem associados com o desenvolvimento de ICD sintomática. O principal fator de risco é o tratamento com antibióticos. Tais exposições perturbam a flora intestinal normal e permitem que o *C. difficile* se multiplique para números maiores e produza toxinas que resultam em doença. Embora a exposição a qualquer agente antimicrobiano possa aumentar o risco de desenvolvimento de ICD, a clindamicina, as cefalosporinas de terceira geração, as penicilinas e as fluoroquinolonas podem representar o maior risco. Outros fatores que têm sido associados com um risco aumentado de desenvolvimento de ICD incluem uso de agentes quimioterápicos citotóxicos e medicamentos supressores de ácido gástrico tais como os inibidores da bomba de prótons, a incapacidade de desenvolver uma resposta de anticorpos ao *C. difficile* e idade avançada (i.e., idade superior a 64 anos).

Vírus

Vírus Respiratórios

Os vírus respiratórios comuns, como o influenza, podem ser transmitidos no contexto de cuidados de saúde por profissionais de saúde, visitantes e pacientes, resultando em doença adquirida nos cuidados de saúde. As maiores taxas de morbidade e mortalidade foram observadas entre os que adquirem a infecção durante a hospitalização, provavelmente devido à presença de doença subjacente significativa. Apesar de vários estudos terem associado taxas superiores de imunização a influenza de profissionais de saúde com menores taxas de transmissão nosocomial de influenza, o recebimento de vacinação contra o influenza entre profissionais de saúde continua sendo relativamente baixo. Isto levou muitas agências de saúde pública e sociedades de profissionais a pedir a obrigatoriedade das políticas de vacinação contra influenza para todos os profissionais de saúde elegíveis. A transmissão associada aos cuidados de saúde de vírus respiratórios recém-surgidos, como a

síndrome respiratória aguda grave por coronavírus (SARS-CoV) em 2003, a pandemia de influenza em 2009 e a síndrome respiratória do Oriente Médio por coronavírus (MERS-CoV) em 2013, sublinha a importância da vigilância sindrômica para permitir a rápida identificação de pacientes com doenças potencialmente transmissíveis e a implementação de precauções de controle de infecção apropriadas.

Vírus Transmitidos pelo Sangue

Embora a triagem de rotina do sangue recolhido para patógenos transmitidos pelo sangue (PTSs) do vírus da hepatite B, vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana tenha diminuído drasticamente a incidência de infecções por PTSs associadas aos cuidados de saúde, a transmissão desses patógenos dentro de ambientes de cuidados de saúde continua ocorrendo. A maior parte da transmissão de PTS associada aos cuidados de saúde que ocorre atualmente deve-se ao não cumprimento das práticas básicas de controle de infecção recomendadas. As práticas de injeção inseguras (p. ex., a reutilização de seringas, a contaminação dos frascos de doses múltiplas, desinfecção indevida dos dispositivos de monitoramento de glicose no sangue que são usados em vários pacientes) e de limpeza, desinfecção e esterilização inadequada de equipamentos médicos e do ambiente de cuidados de saúde (p. ex., unidades de diálise) foram identificadas em diversos surtos recentes de transmissão de PTSs de paciente para paciente. Entre 2001 e 2011, um número estimado de 130.198 pacientes provenientes de 17 estados norte-americanos foi notificado sobre as possíveis exposições relacionadas com a prestação de cuidados de saúde para PTSs como resultado de 35 eventos relatados de prática de injeção insegura.[10] Uma grande proporção de eventos de transmissão do vírus da hepatite B e hepatite C documentadamente associados aos cuidados de saúde tem ocorrido em regime ambulatorial e unidades de cuidados de longa duração, destacando a importância dos programas de prevenção de infecção em todo o sistema de saúde. A transmissão de PTSs de profissional de saúde para o paciente é rara, mas pode ocorrer, normalmente no contexto de procedimentos invasivos com exposição provável. Normas de orientação estão disponíveis para auxiliar os profissionais de saúde e as unidades de saúde a minimizar o risco para os pacientes por um profissional de saúde infectado, permitindo que a maior parte de tais profissionais de saúde continue participando nos cuidados ao paciente (E-Tabela 282-1).

E-Tabela 282-1

Diretrizes selecionadas e recomendações baseadas em evidências para a prevenção e tratamento de infecções associadas AOS cuidados de saúde

TÓPICO GERAL	TÓPICO ESPECÍFICO	DIRETRIZES E RECOMENDAÇÕES
Infecções associadas a dispositivos	Infecções associadas a cateteres vasculares	Marschall J, Mermel LA, Fakih M, et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014; 35:753-771.
		O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter–related infections. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:1087-1099.
		Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter–related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 49:1-45.
	Infecções do trato urinário associadas a cateter	Lo E, Nicolle LE, Coffin SE, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014; 35:464-479.
		Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, et al. *Guideline for Prevention of Catheter-Associated Urinary Tract Infections 2009*. http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/CAUTI/CAUTIguideline2009final.pdf
		Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of cateter associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:625-663.
	Pneumonia associada à ventilação/pneumonia associada ao cuidado com a saúde	Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for preventing health care–associated pneumonia, 2003. *MMWR Recomm Rep*. 2004;53(RR-3):1-36.
		Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014; 35:915-936.
	Dispositivos eletrônicos implantáveis cardiovasculares	Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 121:458-477.
Infecções de sítio cirúrgico		Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for the prevention of surgical site infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999; 20:247-278.
		Anderson DJ, Podgorny K, Berrios-Torres SI, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014; 35:605-627.
		Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 2013; 70:195-283.
Patógenos associados aos cuidados de saúde	*Clostridium difficile*	Dubberke ER, Carling P, Carrico R, et al. Strategies to prevent Clostridium difficile infections in acute care hospitals: 2014 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35:628-645.
		Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis*. 2010;31:431-455.
	Organismos resistentes a múltiplos fármacos	Centers for Disease Control and Prevention. *Management of Multidrug-Resistant Organisms in Healthcare Settings*. http://www.cdc.gov/hicpac/mdro/mdro_toc.html
	Staphylococcus aureus resistente à meticilina	Calfee DP, Salgado CD, Milstone AM, et al. Strategies too prevent methicillin-resistant Staphylococcus aureus transmission and infection in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014; 35:772-796.
		Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:1-38.
	Enterobacteriaceae resistente ao carbapenem	Centers for Disease Control and Prevention. Guinche for control of infections with carbapenem resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 58:256-260.
		Centers for Disease Control and Prevention. *2012 CRE toolkit: Guidance for Control of Carbapenem resistant Enterobacteriaceae (CRE)*. http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-toolkit/index.html
	Patógenos carreados pelo sangue	Henderson DK, Dembry L, Fishman NO, et al. SHEA guideline for management of healthcare workers who are infected with hepatitis B virus, hepatitis C virus, and/or human immunodeficiency virus. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31:203-232
		Centers for Disease Control and Prevention. Upaste CDC recommendations for the management of hepatitis B virus–infected health-care providers and students. *MMWR Recomm Rep.* 2012; 61:1-12.
	Mycobacterium tuberculosis	Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-17): 1-137.
Gerenciamento antimicrobiano		Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:159-177.
Prevenção de infecção em geral		Centers for Disease Control and Prevention. *Guide to Infection Prevention in Outpatient Settings: Minimum Expectations for Safe Care*. 2011. http://www.cdc.gov/hai/settings/outpatient/outpatient-care-guidelines.html
		Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for hand hygiene in health-care settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51(RR-16):1-45.
		World Health Organization. *WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care*. 2009. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597906_eng.pdf
		Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings*. 2007. http://www.cdc.gov/hicpac/2007IP/2007isolationPrecautions.html
		Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. *MMWR Recomm Rep*. 2003;52(RR-10):1-42.
		Rutala WA, Weber DJ; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008*. http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/Disinfection_Nov_2008.pdf

Fungos

A *Candida albicans* e outras espécies de *Candida* são responsáveis por aproximadamente 9,5% de todos os patógenos relatados ao CDC entre 2009 e 2010 como causas de infecções associadas a dispositivos médicos e infecções do bloco cirúrgico, colocando-os entre os patógenos mais comuns implicados em infecções hospitalares. As espécies de *Candida* foram causas particularmente comuns de infecção do trato urinário associada a cateter e infecção da corrente sanguínea associada a cateter, correspondendo a 12,7% e 14,6% dos patógenos relatados entre esses tipos de infecção, respectivamente. A exposição a fungos ambientais, tais como as espécies de *Aspergillus*, no contexto de cuidados de saúde pode resultar em IACS, particularmente em hospedeiros imunocomprometidos. Tal exposição e a infecção resultante estão mais comumente associadas a medidas inadequadas de controle ambiental durante a construção, demolição ou danos causados pela água dentro da unidade de saúde. Um recente surto de infecções invasivas por fungos em vários estados nos Estados Unidos, principalmente devido a *Exserohilum rostratum*, associadas com injeções de metilprednisolona contaminadas demonstra que fármacos contaminados e outros produtos médicos são potenciais fontes adicionais de exposição a patógenos fúngicos durante os cuidados de saúde.

Infecções Associadas a Dispositivos

Infecções da Corrente Sanguínea Associadas a Cateter Central

As infecções da corrente sanguínea associadas a cateter central (ICSACC) são infecções da corrente sanguínea que ocorrem em pacientes com cateter venoso central e em quem não se identificou nenhuma outra fonte de infecção. O desenvolvimento de ICSACC tem sido associado com estadas hospitalares longas, maior risco de morte e maiores custos hospitalares do que aqueles observados entre os pacientes de outro modo semelhantes que não desenvolvem ICSACC (ver Tabela 282-1). As taxas de morbidade e mortalidade, no entanto, variam de modo substancial, dependendo do agente patogênico causador e das características do paciente no qual ocorre a infecção. A definição ICSACC foi desenvolvida para fins de vigilância epidemiológica, não para efeitos de decisão médica em pacientes individuais. Ela difere em definição de uma infecção da corrente sanguínea relacionada com cateter, um termo que pode ser utilizado para fins clínicos ou de investigação, em que testes mais específicos, tais como culturas de segmentos de cateter, culturas quantitativas de sangue ou tempo diferencial para a positividade de hemoculturas emparelhadas, são feitos para determinar definitivamente que o cateter é a verdadeira fonte da infecção da corrente sanguínea. Embora as ICSACCs sejam muitas vezes consideradas como uma complicação que ocorre entre os pacientes internados na UTI, o uso de cateteres venosos centrais em enfermarias hospitalares que não UTIs ampliou substancialmente durante as últimas décadas. Assim, a incidência e a carga global de ICSACC em algumas enfermarias não UTIs agora excedem frequentemente as das UTIs. As ICSACCs são também problemas importantes entre indivíduos não hospitalizados com cateteres venosos centrais, tais como pessoas que recebem nutrição parenteral total crônica, quimioterapia ou diálise em ambiente ambulatorial ou domiciliar. Em 2008, por exemplo, aproximadamente 37.000 ICSACCs ocorreram entre pacientes em hemodiálise ambulatorial nos Estados Unidos.

As infecções da corrente sanguínea devido a cateteres venosos centrais são, em grande parte, resultado de contaminação ou colonização da superfície externa ou superfície intraluminal do cateter. Essa contaminação pode ocorrer tanto durante a inserção do cateter como após a inserção, relacionada com uma série de aspectos dos cuidados e uso do cateter. As pesquisas identificaram uma série de estratégias eficazes para reduzir o risco de contaminação do cateter durante a inserção e durante todo o tempo em que o cateter permanece *in situ*. Essa pesquisa levou ao desenvolvimento de diretrizes com base na evidência para a prevenção de infecções relacionadas com o cateter vascular (E-Tabela 282-1). Uma revisão da literatura científica concluiu que 65% a 70% das ICSACCs são evitáveis com o uso de estratégias e tecnologias atualmente disponíveis.[11] A "*central line bundle*" refere-se a um pequeno número de práticas com base na evidência que, quando utilizadas em conjunto, podem reduzir o risco de ICSACC ainda mais do que se esperaria quando os componentes são introduzidos de modo individual. A *central line bundle* inclui a higiene das mãos, precauções máximas de barreiras durante a inserção (i.e., uso de avental, luvas esterilizadas, uma touca cirúrgica e máscara pelo operador, e cobrir o paciente com um pano esterilizado de corpo inteiro), assepsia da pele com clorexidina, escolha do local ideal de inserção (i.e., evitando o local femoral em pacientes adultos), e revisão diária da necessidade do cateter, com a remoção imediata de cateteres que não são mais necessários. Outras intervenções que têm sido associadas com a redução das taxas de ICSACC incluem a utilização de cateteres antimicrobianos ou antissépticos, a cobertura do local de inserção com uma gaze esterilizada ou compressa transparente semipermeável, limpeza do local de inserção do cateter com um antisséptico como a clorexidina, uso de técnica asséptica para acessar e manipular o cateter, lavagem do corpo central do cateter com um desinfetante antes de acessar o lúmen do cateter para a administração de medicamentos ou outros produtos ou para a aspiração de sangue, utilização de cateteres com revestimento antimicrobiano ou antisséptico e uso de clorexidina em vez de água e outros sabonetes para o banho diário de pacientes em UTI.

A adoção generalizada da *central line bundle* e outras estratégias de prevenção de ICSACC tem sido associada a uma redução substancial na incidência de ICSACC em hospitais norte-americanos. Os dados do CDC demonstram uma diminuição de 58% na incidência de ICSACC em UTIs entre 2001 e 2009. Dados mais recentes da National Healthcare Safety Network do CDC mostram uma redução adicional de 41% de ICSACC em hospitais norte-americanos de cuidados agudos, entre 2008 e 2011, com reduções observadas em ambos os contextos, de UTI e não UTI. Nesses dados mais recentes, a incidência de ICSACC variou de 0,9 a 3,7 por 1.000 dias com cateter em UTI. A taxa mais elevada foi observada em unidades de queimados.[12] A maioria dos outros tipos de UTIs apresentou taxas que variam de 1,0 a 1,6 por 1.000 dias com cateter. Nas enfermarias não UTI, as maiores taxas de ICSACC foram relatadas a partir de unidades de células hematopoiéticas e enfermarias de hemato-oncologia.

Infecções do Trato Urinário Associadas a Cateter

A infecção do trato urinário associada a cateter (ITUAC) é uma infecção do trato urinário que se desenvolve em um paciente que tem ou que recentemente teve um cateter vesical. De forma semelhante à patogênese das infecções da corrente sanguínea relacionadas com cateter, as ITUACs desenvolvem-se através da introdução de agentes patogênicos na bexiga, como resultado da contaminação e colonização da superfície interna ou externa do cateter. Entre os pacientes com cateteres urinários, a incidência de bacteriúria é de 3% a 8% por dia, e 10% a 25% das pessoas com bacteriúria irão subsequentemente desenvolver sintomas consistentes com uma infecção do trato urinário. Em comparação com a mortalidade e custos associados com muitas outras IACS, aqueles associados com eventos de ITUAC individuais são substancialmente mais baixos (Tabela 282-1). AITUAC, no entanto, ocorre com uma frequência entre cinco a 10 vezes maior do que a ICSACC e a pneumonia associada à ventilação mecânica e, assim, a carga total de sofrimento e despesa devido à ITUAC é substancial. Estima-se que 65% a 70% das ITUACs que ocorrem nos hospitais de cuidados agudos são evitáveis. Os dados comunicados à National Healthcare Safety Network do CDC em 2011 mostram que a incidência média de ITUAC em UTIs norte-americanas variou de 1,2 a 4,5 por 1.000 dias com cateter, com variação substancial entre os diferentes tipos de UTIs. Nas enfermarias não UTI, a taxa média variou de 0,2 a 3,2, com as maiores taxas sendo observadas em unidades de reabilitação. Esses dados demonstram uma redução pequena mas estatisticamente significativa de 7% em ITUAC entre 2009 e 2011. As grandes reduções observadas entre muitos estudos publicados sobre iniciativas de prevenção de ITUAC em comparação com a relativamente pequena redução global observada em hospitais dos Estados Unidos sugerem a existência de oportunidades adicionais para a prevenção substancial de ITUAC.

Uma série de práticas básicas, tais como uma técnica asséptica durante a inserção, a manutenção de limpeza e higiene adequadas, a fixação do cateter a fim de evitar o movimento do cateter no interior da uretra e a manutenção de um sistema fechado com o fluxo não obstruído de urina desde a bexiga até o sistema coletor, é recomendada para reduzir o risco de ITUAC. Vários estudos têm demonstrado que cateteres uretrais são muitas vezes inseridos por razões indevidas e que muitos cateteres que foram inicialmente inseridos por uma indicação adequada permanecem no local mesmo após a resolução da indicação inicial para o cateterismo. Isso pode se dever, em parte, à falta de familiaridade com as indicações adequadas para a inserção do cateter ou com a existência de alternativas à utilização de cateteres uretrais. Estudos adicionais revelaram que os médicos muitas vezes desconhecem que o paciente tem um cateter urinário. Assim, talvez a maior oportunidade para a prevenção de ITUAC seja evitar a inserção do cateter quando desnecessária e remover imediatamente os cateteres que não são mais necessários. O desenvolvimento de protocolos que definem explicitamente indicações adequadas para a inserção de cateteres urinários, a introdução de intervenções que lembrem os médicos de reavaliar a adequação do cateter urinário de um paciente e protocolos orientados para enfermeiros que permitam que os enfermeiros removam cateteres urinários desnecessários têm sido associados com redução do uso de cateter e menores taxas de ITUAC.

Pneumonia Associada ao Ventilador

Em pacientes hospitalizados, a ventilação mecânica é um dos fatores de risco mais comuns para o desenvolvimento de pneumonia. A ventilação mecânica e as intervenções necessárias para fornecer ventilação mecânica (p. ex., entubação endotraqueal, sedação) aumentam o risco de infecção pulmonar por meio de uma variedade de mecanismos, incluindo o aumento do risco de aspiração de secreções gastrointestinais e orofaríngeas e comprometimento do reflexo de tosse. Tanto do ponto de vista clínico como epidemiológico, a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) é um diagnóstico difícil de estabelecer com certeza por causa da natureza subjetiva de muitas das variáveis consideradas (p. ex., os achados na radiografia de tórax, as alterações nas características das secreções das vias respiratórias), explicações alternativas para anormalidades clínicas e radiográficas (p. ex., síndrome do desconforto respiratório agudo, atelectasia), e dificuldade em determinar se os resultados das culturas do trato respiratório representam verdadeira infecção ou colonização das vias respiratórias.

Em 2011, a incidência de PAV em UTIs de hospitais norte-americanos variou de 0,2 a 3,2 por 1.000 dias com ventilador, com as maiores taxas observadas em unidades de queimados e politraumatizados.[12] Essas infecções estão associadas a taxas de mortalidade e custos de cuidados de saúde que estão entre os mais altos observados entre todas as IACS (Tabela 282-1). Estudos sugerem que pelo menos 55% dos casos de PAV são evitáveis. Tal como acontece com outras infecções associadas a dispositivos, evitar a utilização do dispositivo é o meio mais eficaz para prevenir a infecção. Para prevenir PAV e outras complicações da ventilação mecânica, o uso de métodos não invasivos de ventilação, a interrupção diária da sedação e a pronta avaliação para desmame, bem como a mobilização precoce, podem eliminar ou pelo menos reduzir a duração da ventilação mecânica. Para os pacientes que necessitam de ventilação mecânica, as medidas seguintes são rotineiramente recomendadas para a prevenção PAV: limpeza, desinfecção, esterilização, uso e manutenção adequados do equipamento respiratório; elevação da cabeceira da cama (a menos que esta seja clinicamente contraindicada); e cuidados de higiene oral de rotina, normalmente com um antisséptico, como a clorexidina. Em alguns ensaios clínicos controlados e randomizados, a descontaminação orofaríngea ou digestiva seletiva tem sido associada a uma redução significativa de PAV, mas essa abordagem ainda não foi amplamente adotada como um padrão de cuidados nos Estados Unidos, pelo menos em parte por causa de preocupações de que esta intervenção possa levar à seleção de organismos resistentes aos antimicrobianos.

Outras Infecções Relacionadas com Dispositivos

Com os avanços que ocorreram na tecnologia médica nos últimos anos, têm havido melhorias significativas na capacidade dos dispositivos médicos existentes e no desenvolvimento de novos dispositivos implantáveis para tratar e manejar uma variedade de condições médicas, especialmente dos sistemas cardiovascular e nervoso. Esses aparelhos incluem dispositivos cardiovasculares eletrônicos implantáveis, tais como marca-passos e cardioversores-desfibriladores implantáveis, dispositivos de assistência ventricular, estimuladores cerebrais profundos e bombas de perfusão intratecal. Os potenciais benefícios que esses dispositivos podem oferecer aos pacientes vêm acompanhados de, pelo menos, algum grau de risco de infecção relacionada com o dispositivo.

Infecções do Bloco Cirúrgico

As infecções do bloco cirúrgico (IBC) são infecções que se desenvolvem no local de um procedimento cirúrgico. Embora apenas uma pequena proporção dos pacientes submetidos a cirurgia desenvolva, posteriormente, uma IBC e a taxa global de mortalidade associada à IBC seja relativamente baixa, o número absoluto de IBC e o custo total e carga de morbidade e mortalidade associadas à IBC são grandes por causa do volume de procedimentos cirúrgicos realizados por ano (Tabela 282-1). Uma série de fatores contribui para o risco de IBC: o local específico e o tipo de procedimento cirúrgico; duração do processo; hipoxia do tecido no local da cirurgia; contaminação da ferida com organismos endógenos ou exógenos; técnica cirúrgica; práticas de prevenção de infecção perioperatória; controles ambientais relacionados com a temperatura, umidade e pureza do ar dentro de sala de operações; e as condições médicas subjacentes do paciente, como tabagismo e outros fatores que podem aumentar o risco inerente de infecção. Embora alguns desses fatores não sejam passíveis de intervenção corretiva, muitos deles o são, e uma variedade de intervenções tem provado reduzir o risco de IBC. De fato, por meio da aplicação de medidas preventivas de rotina com base na evidência estima-se que 55% das IBCs poderiam ser evitadas. O uso de técnica estéril, a preparação pré-operatória da pele com um agente antisséptico, a administração de profilaxia antimicrobiana nos 60 minutos antes da incisão cirúrgica e o controle glicêmico no perioperatório são práticas que demonstraram reduzir o risco de infecção associado a uma ampla variedade de procedimentos cirúrgicos. Existem também evidências de que, pelo menos em alguns tipos de cirurgias, a manutenção da normotermia e a utilização de oxigênio suplementar (p. ex., fração de oxigênio inspirado de 80%) no período perioperatório pode reduzir o risco de IBC. Apesar de restarem oportunidades substanciais de melhoria, um relatório da National Healthcare Safety Network do CDC, que compara dados sobre IBC de 2008 a 2011, mostra uma redução estatisticamente significativa de 17% na incidência de IBC ocorrendo em associação a vários procedimentos cirúrgicos comuns durante esse período de 4 anos.[13]

Estratégias de prevenção de infecções associadas aos cuidados de saúde

Como observado nos parágrafos anteriores, muitas IACS são evitáveis. Isto tem sido reconhecido desde, pelo menos, meados de 1800, quando Semmelweis demonstrou uma redução drástica nas mortes relacionadas com sepse entre as pacientes de uma maternidade após uma intervenção para melhorar a higiene das mãos entre os profissionais de saúde. O grau até ao qual as IACS são evitáveis foi mais claramente quantificado em um estudo multicêntrico realizado na década de 1970. Nesse estudo, verificou-se que 32% das infecções hospitalares poderiam ser evitadas através da implementação de um programa de controle de infecção eficaz. Estimativas mais atuais que levam em conta dados de investigações recentes e tecnologias desenvolvidas durante as três décadas seguintes sugerem que, pelo menos, 55% a 70% de algumas das IACS mais comuns podem ser evitadas. A investigação científica e a experiência clínica levaram à publicação de linhas de orientação baseadas na evidência para a prevenção de IACS (E-Tabela 282-1).[14]

As estratégias para prevenir IACS são concebidas para interromper um ou mais dos fatores associados com a transmissão de agentes patogênicos ou o desenvolvimento de infecção devido a organismos endógenos ou exógenos. As estratégias de prevenção de IACS são, por vezes, descritas por um de dois esquemas de categorização que classificam a intervenção com base tanto na aplicabilidade da intervenção para a prevenção de uma variedade de IACS quanto na prioridade que deve ser dada a uma intervenção atendendo ao programa global de prevenção de IACS dentro de uma unidade de cuidados de saúde. O primeiro esquema de categorização classifica as intervenções em estratégias de prevenção de infecção "horizontais" ou "verticais". As estratégias de prevenção horizontais são aquelas que têm o potencial de prevenir uma vasta variedade de infecções hospitalares ou de evitar a transmissão de uma variedade de agentes patogênicos. As estratégias verticais, por outro lado, são aquelas que visam um agente patogênico específico. Exemplos de estratégias de prevenção horizontal incluem a higiene das mãos, a educação dos profissionais de saúde, a limpeza e desinfecção ambiental, o manejo de antimicrobianos e o uso de técnica asséptica para procedimentos invasivos. Estratégias de prevenção específicas para o patógeno, ou verticais, incluem a utilização de precauções baseadas na transmissão que são aplicadas aos pacientes conhecidos ou suspeitos de estarem colonizados ou infectados com um patógeno específico para evitar a transmissão do referido patógeno. Prevenir a transmissão poderia envolver a interrupção do seu ciclo normal de transmissão (p. ex., contato, gotículas, via aérea), testes de vigilância para o agente patogênico (p. ex.,SARM) para detectar portadores assintomáticos que podem servir como reservatórios não reconhecidos para a sua transmissão, terapia de descolonização direcionada a indivíduos identificados como portadores do patógeno de interesse (p. ex.,SARM) e programas de vacinação (p. ex., campanhas de vacinação contra influenza para profissionais de saúde).

O segundo esquema de categorização classifica as intervenções como práticas preventivas básicas ou avançadas (ou especiais). Práticas básicas são aquelas que devem rotineiramente ser implementadas em todas as unidades de saúde. Práticas básicas para hospitais de cuidados agudos incluem a maioria das abordagens horizontais descritas antes, bem como algumas abordagens verticais tais como as precauções com base na transmissão. As intervenções especiais ou avançadas são intervenções adicionais que uma unidade pode implementar quando as práticas básicas não são suficientes para controlar adequadamente ou prevenir as IACS ou a transmissão de um ou mais patógenos específicos no interior das instalações. Essa abordagem é consistente com as recomendações e orientações do CDC e várias sociedades profissionais que promovem uma abordagem hierarquizada na implementação de várias estratégias de prevenção de IACS (E-Tabela 282-1). A seleção de estratégias específicas a serem implementadas dentro de uma unidade de saúde distintiva deve ser baseada na avaliação do risco, epidemiologia e dados locais, evidências e diretrizes científicas, requisitos regulamentares e de acreditação, e cálculos de custo-benefício para o estabelecimento específico. Muitas das estratégias de prevenção que têm sido comprovadamente eficazes na prevenção de infecções associadas a dispositivos e IBC já foram discutidas. Várias estratégias preventivas adicionais são discutidas aqui em maior detalhe.

Manejo de Antimicrobianos

O conceito de manejo de antimicrobianos refere-se a intervenções destinadas a melhorar a adequação do uso de antimicrobianos, promovendo a seleção de um regime antibiótico ideal (i.e., o fármaco, a dose, a duração e a via de administração mais apropriados) para um paciente específico. Os objetivos de um programa de manejo de antimicrobianos são otimizar o resultado clínico final (p. ex., a cura de infecção relacionada com o uso de antimicrobianos, minimização de toxicidade e de outros eventos adversos) e limitar a pressão de seleção de antibacterianos que impulsiona o surgimento de cepas resistentes aos antibióticos. Programas multidisciplinares de manejo de antimicrobianos têm sido associados a vários resultados desejáveis, incluindo reduções significativas no uso de antimicrobianos, taxas reduzidas de resistência aos antibióticos entre os patógenos associados aos cuidados de saúde, redução da incidência de resultados adversos associados com o uso de antibióticos (p. ex., toxicidade, infecção por *C. difficile*) e reduções significativas nos custos associados a antimicrobianos hospitalares. Assim, o manejo de antimicrobianos pode ser considerado uma estratégia horizontal de prevenção de infecção.

Várias abordagens têm sido utilizadas por programas de manejo de antimicrobianos bem-sucedidos, e as diretrizes que descrevem estas estratégias têm sido publicadas (E-Tabela 282-1). Uma das estratégias mais usadas e mais eficazes inclui um formulário de restrição e exigência de pré-autorização antes da prescrição de certos antibióticos (p. ex., antibióticos que têm espectro antimicrobiano alargado, que estão associados a toxicidade significativa ou que são dispendiosos). Uma segunda abordagem que tem sido considerada como estratégia central nas atividades de manejo de antimicrobianos é a auditoria prospectiva da adequação da terapia

antimicrobiana prescrita com o fornecimento de parecer do médico prescritor se houver oportunidade de uma maior otimização da terapia (p. ex., redução ou ampliação do espectro terapêutico, término da terapia antimicrobiana ou alteração da dose do fármaco ou intervalo de dosagem com base nos dados clínicos disponíveis). Abordagens adicionais que foram incluídas em programas de manejo de antimicrobianos bem-sucedidos abrangem educação, desenvolvimento de diretrizes e algoritmos clínicos, apoio decisional assistido por computador e protocolos para otimizar a conversão da via de administração parenteral para a oral quando apropriado.

Apesar de uma quantidade substancial de dados indicar que as atividades de manejo de antimicrobianos são um meio eficaz de redução do uso inapropriado de antimicrobianos e das consequências clínicas e financeiras do uso excessivo de antimicrobianos, muitos hospitais de cuidados agudos ainda não têm programas formais de manejo de antimicrobianos em atividade, e muitos daqueles que têm não dispõem dos recursos adequados para atingir o seu potencial pleno. Além dos desafios normais associados com a implementação de intervenções que requerem uma mudança no comportamento humano e na prática clínica, os programas de manejo de antimicrobianos também devem abordar os problemas e questões complexos e em constante mudança associados à resistência antimicrobiana. Programas de manejo de antimicrobianos são mais comumente encontrados em hospitais universitários e hospitais centrais, mas há uma necessidade reconhecida de desenvolver tais programas em hospitais pequenos, unidades de cuidados de longa duração, centros de diálise e práticas ambulatoriais.

Terapia de Descolonização

A descolonização refere-se à administração ou aplicação de agentes antimicrobianos ou antissépticos em um indivíduo a fim de eliminar ou reduzir a carga de transmissão de um ou mais agentes patogênicos. Talvez mais comumente reconhecida como uma medida vertical utilizada em alguns programas de controle de SARM, a terapia de descolonização também tem sido utilizada como medida preventiva horizontal. Por exemplo, a descontaminação orofaríngea ou digestiva seletiva tem sido utilizada na prevenção de PAV e IBC após cirurgias colorretais. Mais recentemente, a descolonização tópica tem sido estudada como uma intervenção horizontal para a prevenção de uma variedade de IACS e prevenção da transmissão de uma série de agentes patogênicos. Vários estudos quase experimentais, “antes e depois”, têm associado o uso de clorexidina, em comparação com o sabão comum, ao banho diário de pacientes, com reduções significativas nas taxas de infecções da corrente sanguínea, incluindo CICSACC, na aquisição deORMF, na contaminação de hemoculturas e na contaminação do ambiente e dos profissionais de saúde. Até agora, dois estudos de alta qualidade sobre banhos diários com clorexidina foram concluídos e publicados. Um estudo multicêntrico, randomizado por *cluster*, realizado em oito unidades de tratamento intensivo de adultos e uma unidade de transplante de medula óssea nos Estados Unidos, revelou que o banho diário com clorexidina em comparação com o sabão comum foi associado a uma redução de 23% na aquisição combinada de SARM e ERV.[A1] Um estudo similar numa unidade de tratamento intensivo pediátrica mostrou redução significativa na incidência de bacteriemia na análise por protocolo, embora a diferença observada na análise por intenção de tratamento não tenha alcançado significância estatística.[A2] Um terceiro ensaio randomizado por *cluster* conduzido em 74 unidades de tratamento intensivo de adultos nos Estados Unidos descobriu que proporcionar terapia de descolonização a todos os pacientes da UTI, consistindo na aplicação intranasal de mupirocina durante 5 dias e banhos diários de clorexidina, reduziu de modo significativo as culturas positivas de SARM atribuíveis à UTI em 37% e foi associado a uma menor incidência de infecções da corrente sanguínea de todas as causas em comparação com o uso de vigilância ativa e de precauções de contato para pacientes colonizados por SARM sem terapia de descolonização.[A3] A descontaminação seletiva do trato digestivo reduz a bacteriemia adquirida na UTI mais acentuadamente do que a descontaminação seletiva orofaríngea, mas também aumenta o transporte de bactérias Gram-negativas resistentes a aminoglicosídeos.[A4] A maioria dos dados que apoiam o uso universal de descolonização vem de estudos realizados em UTI, e o papel dessa intervenção na prevenção de infecção e transmissão de patógenos em outros contextos não está bem estabelecido.

Testes de Vigilância Ativa

A vigilância ativa é uma intervenção vertical que identifica portadores assintomáticos de um patógeno de interesse (p. ex., SARM, ERV,BGN-RMF) com a intenção de introduzir intervenções adicionais em transportadores identificados para prevenir a infecção no transportador ou a transmissão para outras pessoas. As intervenções que podem ser aplicadas aos transportadores identificados incluem precauções baseadas na transmissão (p. ex., precauções de contato), terapia de descolonização (principalmente aplicável a *S. aureus*) e regimes antimicrobianos alterados (p. ex., profilaxia antibiótica cirúrgica). O papel da vigilância ativa tem sido objeto de debate e investigação. A vigilância é comumente utilizada nas tentativas de controle de surtos em conjunto com outras intervenções. Fora do contexto de surto, há inúmeros relatos do uso de vigilância ativa como parte de programas abrangentes para reduzir a transmissão ou infecção por ORMF em hospitais individuais, grandes centros hospitalares e centros de saúde em regiões geográficas específicas, como numa série de países do norte da Europa. Um estudo randomizado por *cluster* realizado em unidades de tratamento intensivos norte-americanas constatou que não houve diferença significativa na incidência de colonização ou infecção por SARM e VER nas unidades que realizaram testes de vigilância ativa com a introdução de precauções de contato para pacientes identificados como portadores de SARM ou VER em comparação com unidades de tratamento intensivos que não realizaram testes de vigilância ativa.[A5] No entanto, houve um atraso na apresentação dos resultados dos testes de vigilância que foi mais longo do que seria esperado na prática clínica normal, o que pode limitar a capacidade de generalizar os resultados do estudo para todos os contextos. Uma análise da eficácia comparativa de estratégias de triagem de SARM concluiu que a força da evidência para a triagem universal na prevenção de IACS por SARM foi baixa e que não havia evidência suficiente para avaliar outros resultados associados com a triagem universal, ou para avaliar a eficácia comparativa de outras estratégias de triagem de SARM (p. ex., triagem direcionada).[15]

Como mencionado anteriormente na discussão da terapia de descolonização, um estudo randomizado por *cluster* recentemente publicado descobriu que fornecer descolonização universal a todos os pacientes internados em UTI sem o uso de vigilância ativa foi associado a uma redução significativamente maior nas culturas de SARM atribuíveis à UTI do que no caso de testes de vigilância ativa com isolamento de pacientes positivos para SARM. Embora os dados desses estudos recentes sobre testes de vigilância ativa e do surgimento de dados que suportam o uso de medidas horizontais, como a terapia de descolonização universal, tenham contribuído substancialmente com novas informações sobre o controle de patógenos Gram-positivos rresistentes a multifármacos (p. ex., SARM eERV) na UTI fora do contexto de surto, estudos adicionais dessas intervenções em outros contextos e para outros agentes patogênicos, tais comoBGN-RMF, são necessários.

Colaboração Interinstitucional e Regional

Dada a frequência na qual os pacientes circulam entre hospitais e outras instituições de saúde em determinadas regiões geográficas e a evidência da transferência interinstitucional de pacientes como um fator de risco para a introdução de OORMF e *C. difficile* numa unidade de saúde, a implementação de programas de prevenção abrangentes em todas as instalações dentro de uma região pode ser mais eficaz na prevenção de IACS e de transmissão de ORMF do que a implementação das mesmas intervenções em uma única instituição de cuidados de saúde. O estabelecimento de iniciativas regionais de prevenção de infecção oferece vários benefícios potenciais, incluindo a capacidade de abordar de forma mais eficaz a epidemiologia complexa das IACS que envolvem múltiplas instalações de cuidados de saúde (p. ex., aquisição, transmissão e infecção porORMF) do que intervenções limitadas a uma instituição, e oportunidades de colaboração e partilha de informação, de experiências e de recursos. Uma série de iniciativas regionais e nacionais bem-sucedidas para a prevenção de IACS, incluindo ICSACC, infecções da corrente sanguínea relacionadas com diálise, MSARM, ERV, ERC e *C. difficile*, foram já descritas.

Metas e incentivos para prevenção de infecção associada aos cuidados de saúde (iacs)

Além do incentivo altruísta óbvio de prevenir o dano ao paciente, há uma série de incentivos adicionais para os prestadores de cuidados de saúde e instalações de saúde para prevenir IACSs. Nos Estados Unidos, a quantidade de atenção dada às IACSs e a sua prevenção aumentou muito desde o lançamento do relatório do Institute of Medicine, em 1999, intitulado *To Err Is Human: Building a Safer Health System* (Errar é Humano: Construindo um Sistema de Saúde mais Seguro). Com esta atenção vem aumentando a pressão do público, das agências de regulamentação e de acreditação e fontes pagadoras de cuidados de saúde sobre a indústria de cuidados de saúde para melhorar seus esforços e resultados relacionados com a prevenção de IACS. As agências de acreditação hospitalar, como a Joint Comission, estabeleceram normas para programas de prevenção de infecções e periodicamente pesquisam hospitais para determinar se tais programas estão em vigor. Da mesma forma, a lista de condições para credenciamento do *Medicare* e *Medicaid Services* (CMS) traz requisitos específicos para prevenção de infecções e processos de controle em instalações de saúde que recebem financiamento da CMS. Hospitais considerados deficientes na implementação dos requisitos estão em risco de perder o financiamento que recebem da agência.

Durante a última década, vários atos legislativos nos Estados Unidos, como o Medicare Prescription Drug, Improvement, and Modernization Act of 2003, o Deficit Reduction Act of 2005 e o Patient Protection and Affordable Care Act of 2010, incluíram requisitos relacionados à notificação e das IACSs e contabilidade. Em um esforço para resolver a importante questão de saúde pública e segurança do paciente com IACS, o U.S. Department of Health and Human Services desenvolveu o National Action Plan to Prevent Healthcare-Associated Infections (Plano de Ação Nacional para Prevenir Infecções Associadas a Cuidados de Saúde). Entre outras coisas, o Plano de Ação estabelece metas e alvos específicos para melhoria durante um período de 5 anos. Introduzido em 2009, a fase I identificou nove metas nacionais

para a prevenção de IACS em hospitais de cuidados agudos nos Estados Unidos. Esses nove alvos abordaram cinco IACSs e patógenos específicos associados à assistência à saúde, incluindo infecção da corrente sanguínea associada a cateter (ICSAC), infecção do trato urinário associada a cateter (ITUAC), infecção de sítio cirúrgico (ISC), *S. aureus* resistente à meticilina (SARM) e *C. difficile.* A fase II do Plano de Ação acrescentou objetivos para as instalações de tratamento de doença renal em fase terminal, centros de cirurgia ambulatorial, além de vacinação contra a gripe dos trabalhadores de cuidados de saúde. A fase III introduziu metas para instalações de cuidados de longo prazo.

Nos últimos anos, a CMS introduziu várias iniciativas que proporcionam novos incentivos para que os hospitais demonstrem sucesso na prevenção da IACS. Um destes incentivos é o programa *hospital-acquired condition* (HAC). HACs são doenças que são determinadas para ser de alto custo ou alto volume, o que resulta em maior pagamento hospitalar por CMS, e que são consideradas como sendo razoavelmente evitáveis com a aplicação de orientações baseadas em evidências. No programa HAC, os dados administrativos (*i.e.*, a Classificação Internacional de Doenças, códigos de diagnóstico da Nona Revisão atribuídos no momento da alta hospitalar) são usados para identificar HACs, e a partir de outubro de 2008 os hospitais que participam do CMS *Inpatient Prospective Payment System* não recebem mais pagamento por essas condições quando elas ocorrerem. Os HACs atualmente identificados para inclusão neste programa são: infecção associada a cateter vascular, ITUAC e algumas ISCs.

Em 2011, o CMS *Inpatient Quality Reporting Program* começou a exigir a notificação de ICSAC que ocorrem em UTIs em hospitais de cuidados agudos com o uso de dados de vigilância de infecção clínica. Desde 2011, mais processos relacionados a IACS e medidas de resultado foram adicionados ao programa. A partir de novembro de 2013, os requisitos de notificação incluem ICSAC e ITUAC em pacientes de UTI, ISC relacionados à cirurgia de cólon e histerectomia abdominal, bacteriemia por SARM, infecção por *C. difficile* e dados de vacinação de gripe de trabalhadores de saúde. Os requisitos para relatar resultados adicionais relacionados com IACS provavelmente serão adicionados nos anos subsequentes. Algumas dessas métricas serão usadas juntamente com outras medidas de qualidade para determinar o reembolso anual de um hospital do CMS por meio de seu programa de compras baseado em valores. Além de serem usados para determinar o reembolso hospitalar, grande parte dos dados relacionados com IACS está sendo disponibilizada ao público no *site Hospital Compare* (www.hospitalcompare.hhs.gov). Além das consequências financeiras para os hospitais com as maiores taxas de IACSs, em 2011, a CMS introduziu o programa *Partnership for Patients*, que fornece recursos para ajudar os hospitais a melhorar a segurança do paciente com a meta de reduzir as condições específicas hospitalares associadas, incluindo ITUAC, ICSAC, ISC e PAV (pneumonia associada à ventilação mecânica), em 40% até o final de 2013. Mais de 3.300 hospitais dos Estados Unidos se elegeram para participar deste programa voluntário.

Vários estados individuais dos Estados Unidos introduziram programas de notificação obrigatórios para um ou mais resultados relacionados com IACS. Muitos desses programas obrigatórios de relatórios dos estados incluem relatórios públicos de dados de IACS. Alguns estados também exigiram a implementação de estratégias específicas de prevenção de infecção, como a gestão antimicrobiana, testes de vigilância ativa para SARM, e vacinação obrigatória contra a gripe ou o uso de máscaras para os trabalhadores de saúde durante a temporada de gripe. Embora a intenção relatada desses programas seja prevenir IACS, alguns dados sugerem que os relatórios públicos obrigatórios e os programas de não pagamento não resultam em melhores processos ou resultados relacionados à IACS.

Referência de Grau A

A1. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med*. 2013;368:533–542.

A2. Milstone AM, Elward A, Song X, et al. Daily chlorhexidine bathing to reduce bacteraemia in critically ill children: a multicentre, cluster-randomised, crossover trial. *Lancet*. 2013;381:1099–1106.

A3. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, et al. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med*. 2013;368:2255–2265.

A4. Oostdijk EA, Kesecioglu J, Schultz MJ, et al. Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:1429–1437.

A5. Huskins W, Huckabee C, O'Grady N, et al. Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care. *N Engl J Med*. 2011;364:1407–1418.

Referências Gerais

1. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med*. 2014;370:1198–1208.
2. Scott RD. The direct medical costs of healthcare-associated infections in U.S. hospitals and the benefits of prevention. Centers for Disease Control and Prevention; 2009. Available at: http://www.cdc.gov/hai/pdfs/hai/scott_costpaper.pdf. Accessed January 25, 2015.
3. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34:1–14.
4. Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J Infect Control*. 2012;40:396–407.
5. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:268–281.
6. Kallen A, Mu Y, Bulens S, et al. Health care–associated invasive MRSA infections, 2005-2008. *JAMA*. 2010;304:641–648.
7. Nguyen DB, Lessa FC, Belflower R, et al. Invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections among chronic dialysis patients in the United States, 2005-2011. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1393–1400.
8. Pawar D, Tsay R, Nelson DS, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in long-term care facilities in Monroe County, New York. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33:1107–1112.
9. Guerrero DM, Nerandzic MM, Jury LA, et al. Acquisition of spores on gloved hands after contact with the skin of patients with *Clostridium difficile* infection and with environmental surfaces in their rooms. *Am J Infect Control*. 2012;40:556–558.
10. Guh AY, Thompson ND, Schaefer MK, et al. Patient notification for bloodborne pathogen testing due to unsafe injection practices in the US health care settings, 2001-2011. *Med Care*. 2012;50:785–791.
11. Umscheid C, Mitchell M, Doshi J, et al. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32:101–114.
12. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2011, device-associated module. *Am J Infect Control*. 2013;41:286–300.
13. Malpiedi P, Peterson K, Soe M, et al. National and state healthcare-associated infection standardized infection ratio report. Centers for Disease Control and Prevention; 2013. Available at: http://www.cdc.gov/hai/pdfs/SIR/SIR-Report_02_07_2013.pdf. Accessed January 25, 2015.
14. Yokoe DS, Anderson DJ, Berenholtz SM, et al. A compendium of strategies to prevent healthcareassociated infections in acute care hospitals: 2014 updates. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35:967–977.
15. Glick S, Samson D, Huang E, et al. *Screening for methicillin-resistant* Staphylococcus aureus (*MRSA*). Comparative Effectiveness Review No. 102. (Prepared by the Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center Evidence-based Practice Center Under Contract No. 290-2007-10058-I.) HRQ Publication No. 13-EHC043-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; June 2013.

Abordagem ao paciente com suspeita de infecção entérica

Herbert L. Dupont

Epidemiologia

As infecções entéricas representam a segunda causa mais comum de problemas médicos infecciosos, sendo as infecções do trato respiratório a principal causa de atendimento. Em certas populações, as infecções entéricas são hiperendêmicas: crianças malnutridas que vivem em países tropicais em desenvolvimento mostrando excesso da mortalidade; crianças em certas creches; residentes sem higiene de instituições de custódia para o retardo mental; pessoas imunodeprimidas; e viajantes de áreas industrializadas para regiões em desenvolvimento com diarreia do viajante.

Etiologia

Na abordagem de um paciente com infecção entérica, critérios epidemiológicos (Tabela 283-1) e clínicos (Tabela 283-2) são usados para determinar o tipo de agente etiológico responsável pela doença e para desenvolver um plano de avaliação (Tabela 283-3) e tratamento (Tabela 283-4).

Tabela 283-1

Características epidemiológicas importantes na determinação da causa potencial de infecção entérica em uma pessoa ou pessoas com diarreia

CARACTERÍSTICA EPIDEMIOLÓGICA	AGENTE ETIOLÓGICO SUSPEITO
Viagem para áreas montanhosas da América do Norte	*Giardia* spp.
Viagem para a Rússia (especialmente São Petersburgo)	*Cryptosporidium, Giardia* spp.
Viagem ao Nepal	*Cyclospora* spp.
Viagem ao mundo tropical/subtropical em desenvolvimento a partir de uma região industrializada	*Escherichia coli* enterotoxigênica, *E. coli* enteroagregativa; *Shigella, Campylobacter, Salmonella* spp.; outras causas bacterianas; *Giardia, Cyclospora, Cryptosporidium* spp. e norovírus
Presença de casos associados (um surto)	Usar o período de incubação e as características clínicas para determinar a causa provável
Antibiótico, quimioterapia ou inibidor da bomba de prótons usados nos últimos 2 meses, particularmente com um histórico de hospitalização atual ou recente	*Clostridium difficile*
Contato com hospitais-dia	Qualquer enteropatógeno, muitas vezes os organismos de dose baixa: *Giardia*, *Cryptosporidium*, *Shigella* spp. ou patógenos virais
Pessoa homossexual que pratica sexo desprotegido	Qualquer microrganismo disseminado pela via fecal-oral; naqueles com proctite, suspeitar de *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, herpes simples ou *Treponema palladium*
Pessoa imunossuprimida	Qualquer agente, especialmente *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *Isospora, Shigella* e *Salmonella* spp., *C. jejuni, C. difficile, Mycobacterium avium-intracellulare*, microsporidia, vírus herpes simples e citomegalovírus
Cruzeiro marítimo atual ou recente	Norovírus, com menos frequência *E. coli* enterotoxigênica

Tabela 283-2

Características clínicas da infecção entérica

SÍNDROME CLÍNICA	AGENTES ETIOLÓGICOS SUSPEITOS	CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS
Febre sustentada, frequentemente com toxicidade sistêmica (febre entérica ou tifoide)	*Salmonella typhi*, *Salmonella* não tifoide spp., *Campylobacter* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*	Hemoculturas e coproculturas; antibióticos empíricos geralmente indicados
Diarreia aquosa (secretiva) aguda	Qualquer agente. Considere *Vibrio cholerae* (se as perdas aquosas forem importantes), *Escherichia coli*, enterotoxigênica ou enteroagregativa, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*, patógeno viral ou parasita protozoário	Tratamento com líquidos e eletrólitos crucial para a recuperação da desidratação
Vômitos recorrentes (gastroenterite)	Agentes virais (rotavírus ou norovírus) ou toxina pré-formada (*Staphylococcus aureus* ou *Bacillus cereus*)	No caso de surto, o período de incubação sugere a etiologia
Diarreia sanguinolenta (disenteria)	*Shigella* spp., *C. jejuni*, *Salmonella* spp., *E. coli* produtora de toxina Shiga (p. ex., O157:H7 ou outro sorótipo) ou *E. coli* invasiva, *Aeromonas hydrophila*, *Vibrio* não cólera spp., *Yersinia enterocolitica*, *Entamoeba histolytica*, ou doença intestinal inflamatória	Coprocultura e, ocasionalmente, exame do parasita importantes para determinar a causa; síndrome hemolítico-urêmica pode complicar a doença diarreica causada pela *E. Coli* produtora de toxina Shiga ou raramente pela *Shigella dysenteriae*
Diarreia que dura ≥2 semanas (diarreia persistente)	*Giardia* spp. e outros parasitas protozoários, supercrescimento bacteriano, diarreia bacteriana, deficiência de lactose, diarreia de Brainerd, síndrome do intestino irritável pós-infeccioso (SII-PI), doença intestinal inflamatória desmascarada (DII) ou doença celíaca	Coprocultura e exame do parasita indicados; tratamento empírico anti-*Giardia* pode ser útil; retirar leite da dieta; leite cru ou consumo de água não tratada (poço ou superfície) ou viagem internacional pode predispor à diarreia de Brainerd; em doença com duração >30 dias, considerar a possibilidade de diarreia de Brainerd, SII-PI, doença celíaca, ou IBDII

Tabela 283-3

Exames laboratoriais e procedimentos úteis no diagnóstico da diarreia infecciosa

PROCEDIMENTO OU TESTE ESPECÍFICO	QUANDO INDICADO	SIGNIFICÂNCIA CLÍNICA
Teste de leucócitos fecais	Para casos de moderados a graves	Quando presentes, indicam inflamação colônica difusa, frequentemente em decorrência da *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* spp., *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga ou *Clostridium difficile*
Lactoferrina fecal	Para casos de moderados a graves a fim de auxiliar a identificação das formas inflamatórias da infecção entérica, para utilizar na diarreia associada aos cuidados com a saúde, para ajudar a determinar se o exame para a toxina do *C. difficile* deve ser realizado	Exame mais sensível que os leucócitos fecais e irá identificar os mesmos patógenos que os leucócitos fecais, em adição a patógenos associados a graus menos marcantes de inflamação (*E. coli* enteroagregativa e *C. difficile*)
Toxinas A e B do *C. difficile*	Diarreia associada ao uso de antibióticos, quimioterapia ou inibidores da bomba de prótons, associada especialmente à hospitalização atual ou recente	Os testes mais sensíveis são a cultura e as técnicas de cultura de tecidos. A reação em cadeia da polimerase é sensível, mas carece de especificidade. Testes mais específicos são imunoensaio enzimático para as toxinas A e B; um procedimento em duas etapas pode ser usado: teste sensível, mas não específico do antígeno glutamato desidrogenase *C. difficile* seguido pelo ensaio de toxina
Coprocultura para *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* spp., e *E. coli* produtora de toxina Shiga (O157: H7 e outras)	Diarreia de moderada a grave e quando as fezes são positivas para marcadores inflamatórios ou contêm sangue e muco macroscopicamente (disenteria)	As quatro bactérias inflamatórias da mucosa são as únicas procuradas por rotina pela maioria dos laboratórios
Coprocultura especializada para *Vibrio* spp.	Para os casos de diarreia aquosa profusa nas áreas endêmicas de cólera e nos surtos de diarreia associada a frutos do mar ou disenteria	Os casos de cólera podem precisar de tratamento agressivo com fluidos. Os víbrios não coléricos podem causar disenteria
Exame de parasitas: (1) imunoensaio enzimático para *Giardia* spp., *Cryptosporidium* spp. ou *Entamoeba histolytica*; (2) coloração acidorresistente para *Cyclospora* ou *Cryptosporidium* spp. ou *Isospora*; ou (3) coloração e exame microscópico para tricômonas	Em qualquer paciente com diarreia persistente e quando a diarreia se segue a viagens a lagos montanhosos ou recreacionais na América do Norte, Nepal, Haiti, Peru ou Rússia (particularmente São Petersburgo)	Se a avaliação microscópica for realizada, a experiência do pessoal do laboratório é importante. Os imunoensaios enzimáticos comercialmente disponíveis são sensíveis
Esofagogastroduodenoscopia e sigmoidoscopia flexível	Diarreia persistente em pacientes sem evidência de causa de doença	A causa identificada da diarreia é tratada; sem diagnóstico, os indivíduos podem ser tratados sintomaticamente.

Tabela 283-4

Tratamento e prevenção da diarreia infecciosa

OPÇÃO TERAPÊUTICA	INDICAÇÃO	AGENTE FARMACOLÓGICO
Tratamento com líquidos e eletrólitos orais	Para lactentes, pacientes idosos e qualquer um com diarreia aquosa profusa	Sopas, refrigerantes e biscoitos salgados são suficientes; o tratamento formal com terapia de reposição oral pode ser necessário nas formas desidratantes de diarreia
Dieta	Em todas as formas de diarreia para facilitar a renovação e a recuperação enterocítica	Sopas e caldo de carne, biscoitos salgados, vegetais cozidos, carnes cozidas ou grelhadas
Tratamento não específico	Para controle temporário (≤48 horas) da diarreia nas crianças mais velhas e nos adultos sem evidência de diarreia grave causada por uma bactéria invasiva ou inflamatória ou por patógeno parasitário	A loperamida é o tratamento sintomático mais efetivo e diminui o número de evacuações em 60%; o subsalicilato de bismuto é muito menos efetivo e reduz o número de evacuações em 40%; o agente antissecretório crofelemer tem utilidade na diarreia associada ao HIV
Fármacos antibacterianos empíricos	Febre entérica com toxicidade	Fluoroquinolonas por 7 a 10 dias
	Diarreia disentérica febril	Azitromicina está recomendada na doença complicada por febre ou disenteria
	Diarreia dos viajantes	Rifaximina por 3 dias, fluoroquinolona por 1 a 3 dias ou 1.000 mg de azitromicina em dose única
Tratamento antibacteriano específico	Shigelose, campilobacteriose, cólera	Ver Capítulos 302, 303 e 309
Fármacos antiparasitários	Giardíase, amebíase, criptosporidiose, ciclosporíase	Ver Capítulos 350, 351 e 353
Profilaxia na diarreia do viajante	Pessoa viajando em áreas em desenvolvimento com agendas predefinidas e de curta duração, aqueles com histórico prévio de diarreia do viajante, pessoas com doenças subjacentes instáveis, e aqueles interessados na profilaxia	Rifaximina 200 mg duas vezes ao dia, com as refeições, enquanto permanecer na região de risco

Uma viagem recente (Cap. 286) para regiões montanhosas ou lagos da América do Norte deve levantar a suspeita de infecção causada por espécies de *Giardia*.[1] Quando a diarreia ocorre durante ou após a viagem a uma região tropical em desenvolvimento, um enteropatógeno bacteriano deve ser suspeitado.[2] As principais causas de diarreia do viajante em todo o mundo são as *Escherichia coli* causadoras de diarreia:[3] *E. coli* enterotoxigênica (ECET) e *E. coli* enteroagregativa (ECEA). As bactérias invasivas (*Shigella*, *Salmonella* e *Campylobacter*) causam diarreia em viajantes em todas as regiões, porém, são mais comuns na Ásia. Deve-se suspeitar de infecções por *Cyclospora* quando uma diarreia persistente ou recorrente segue uma viagem ao Nepal, Haiti, Peru ou outras regiões do mundo em desenvolvimento (infecções relacionadas à viagem são discutidas em detalhes no Cap. 286).

Alimentos ou água implicados na etiologia da diarreia nem sempre podem ser identificados, a não ser que múltiplos casos da doença por uma exposição comum aconteçam. Com muita frequência as pessoas presumem que o último alimento consumido antes de uma doença é responsável pelos sintomas. O período de incubação altamente variável da doença diarreica, que pode ser tão curto quanto 2 horas após a ingestão de alimento com toxinas pré-formadas até 1 semana ou mesmo mais prolongado, por enteropatógenos microbianos, torna a determinação de um alimento ou uma bebida específica em um caso isolado de doença impossível. Quando um surto de diarreia resulta em múltiplos casos, uma categoria de etiologia (toxina pré-formada *versus* infecção entérica) pode frequentemente ser determinada calculando-se o período de incubação depois de identificar o momento da exposição comum e o momento dos primeiros sintomas. Períodos curtos de incubação são característicos da contaminação de alimentos por endotoxinas (2 a 7 horas para casos provocados por *Staphylococcus aureus*; 2 a4, para casos provocados por *Bacillus cereus*). Períodos maiores de incubação (12 a 72 horas ou mais) estão associados à maioria dos casos de infecção intestinal.

A expressão clínica da doença diarreica dará indícios sobre o agente etiológico (Tabela 283-2). Em pacientes com diarreia que estão recebendo ou completaramrecentemente o tratamento com fármacos antibacterianos, inibidores da bomba de prótons ou agentes antineoplásicos, particularmente se o paciente está ou foi hospitalizado há pouco tempo, deve-se suspeitar de infecção por *Clostridium difficile* (Cap. 296). Um número crescente de casos de diarreia por *C. difficile* está ocorrendo na comunidade. Quando uma pessoa tem contato íntimo com lactentes ou trabalha em creches, diversos patógenos encontrados nesses ambientes (p. ex., *Giardia*, *Cryptosporidium*, *Shigella* ou patógenos virais, especialmente norovírus) devem ser suspeitados. Alguns homossexuais podem apresentar altas taxas de infecção entérica adquiridas através de contaminação fecal-oral, muitas vezes associada à infecção por múltiplos patógenos ou através da prática do sexo anal passivo desprotegido levando à proctite causada por microrganismos sexualmente transmissíveis. Em pessoas com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) avançada ou outra forma de imunodeficiência associada a neoplasia maligna metastática ou ao uso crônico de fármacos imunossupressores, a baixa imunidade intestinal pode permitir a infecção entérica por uma variedade de patógenos, dentre eles, parasitas, bactérias ou vírus (Tabela 283-1) (Cap. 281). Crianças desnutridas podem desenvolver diarreia persistente e morbidade substancial em longo prazo devido a protozoários parasitas, incluindo *Giardia* e *Cryptosporidium*.

As síndromes de infecção entérica podem ser divididas em pelo menos cinco grupos baseados na apresentação clínica: (1) doença sistêmica febril (febre entérica); (2) diarreia aquosa aguda (processo secretor do intestino delgado); (3) vômitos frequentes como a manifestação primária da doença entérica (gastroenterite); (4) passagem frequente de fezes em pequenos volumes contendo sangue e muco (disenteria); e (5) diarreia com duração maior que 2 semanas (doença diarreica persistente). A Tabela 283-2 mostra as principais síndromes e suas respectivas causas.[4]

Os norovírus (Cap. 380) se tornaram a principal causa de gastroenterite de origem alimentar e a causa mais frequente de doença entérica pela água.[5] Eles têm sido identificados como causa de diarreia persistente em pacientes imunocomprometidos, em especial naqueles que estão sendo submetidos a transplante de células hematopoiéticas. Espécies de *Campylobacter* (Cap. 303) é um enteropatógeno bacteriano comum reportado nos países industrializados e é a causa mais importante definível da síndrome de Guillain-Barré (Cap. 420), muitas vezes resultando em doença grave que requer ventilação assistida, internação em unidade de terapia intensiva e sequelas neurológicas permanentes. *E. coli* O157:H7 e outras *E. coli* produtoras de toxina Shiga (ECTS) (Cap. 304) são importantes causas de colite de origem alimentar e hídrica complicada pela síndrome hemolítico-urêmica em crianças e, ocasionalmente, em idosos.

Os patógenos mais frequentemente detectados na diarreia endêmica nos Estados Unidos em um estudo eram norovírus (26%), rotavírus (18%) e espécies de *Salmonella* (5,3%). Têm-se demonstrado que cepas de ECEA são importantes causas de diarreia pediátrica nos Estados Unidos à medida que os métodos de diagnóstico melhoram.[6] Em maio e junho de 2011, houve um grande surto de diarreia e síndrome hemolítico-urêmica reportado na Alemanha e França devido a uma cepa de ECEA de *E. coli* O104:H4, que possuía o fago ECTS controlando a produção da toxina Shiga. No futuro, com ferramentas de diagnóstico melhoradas, é provável que vejamos mais desses superpatógenos híbridos com múltiplas propriedades de virulência.

Diagnóstico

Achados Laboratoriais

Os exames laboratoriais (Fig. 283-1; Tabela 283-3) podem ser úteis e têm um valor especial nos pacientes gravemente enfermos quando os indivíduos são forçados por sua doença a alterar suas atividades, estão totalmente incapacitados e confinados ao leito ou quando muitos pacientes são afligidos durante um surto. Em cada uma dessas situações, o laboratório pode ajudar a estabelecer a causa e permitir o desenvolvimento de um plano apropriado de tratamento (Tabela 283-3). Os exames laboratoriais úteis incluem procedimentos que buscam marcadores inflamatórios fecais como a detecção microscópica de leucócitos fecais ou o exame mais sensível, comercialmente disponível, da lactoferrina fecal ou calprotectina. Esses testes são particularmente úteis para sugerir a presença de agentes patogênicos bacterianos invasivos, *Shigella*, *Salmonella* e espécies de *Campylobacter*, ou o não invasivo, mas inflamatório, *C. difficile*. Coprocultura é realizada nos casos mais graves de diarreia

esporádica e em surtos de doenças, e é realizada com a cultura de sangue de um paciente com febre e toxicidade sistêmica. Outras indicações para a coprocultura são a presença de disenteria (passagem de fezes sanguinolentas macroscopicamente) e o achado de marcadores inflamatórios fecais. Na diarreia disentérica, particularmente na presença de um surto, o laboratório deve também ser instruído para procurar *E. coli* O157: H7 e outras *E. coli* produtoras de toxina Shiga. O exame parasitológico é indicado para diarreia e doença persistente (≥14 dias); uma viagem recente ao Nepal, Haiti, Peru ou Rússia; evidenciar as práticas de sexo oral-anal ou sexo anal passivo desprotegido; ou imunossupressão associada. Outros exames são indicados em situações especiais, como: coprocultura para *Vibrio cholerae* em um paciente com diarreia aquosa grave, com perda excessiva de líquidos, em uma área endêmica de cólera; e cultura para o complexo *Mycobacterium avium*, herpes simples e citomegalovírus, naqueles com imunossupressão. Nos pacientes com diarreia persistente sem um diagnóstico etiológico quando os exames de rotina são empregados, endoscopia (gastroduodenoscopia e sigmoidoscopia flexível ou colonoscopia) pode estar indicada na tentativa de determinar a causa da doença.

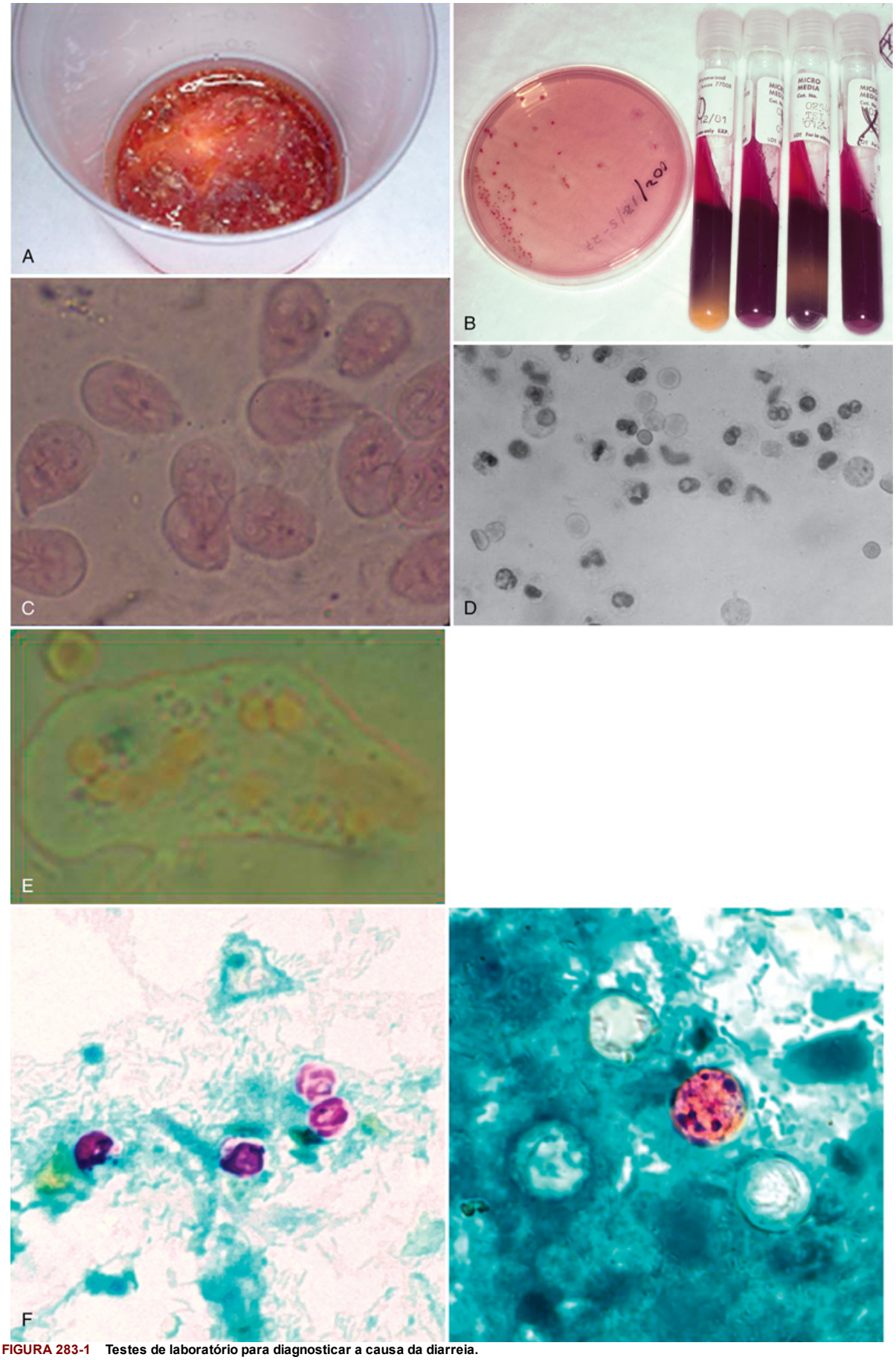

FIGURA 283-1 Testes de laboratório para diagnosticar a causa da diarreia.
A, Fezes disentéricas. **B,** Coprocultura e exames bioquímicos confirmam *Salmonella*. **C,** Trofozoítos de *Giardia*. **D,** Muitos leucócitos em inflamação colônica difusa. **E,** Trofozoíto de *Entamoeba histolytica* com hemácias ingeridas. **F,** Oocistos de *Cryptosporidium* (*à esquerda*) e *Cyclospora* (*à direita*). (Do CDC Public Health Information Library. http://phil.cdc.gov/phil/home.asp: images 7829 and 7827.)

A ampla gama de abordagens de diagnóstico convencionais disponíveis atualmente para identificar enteropatógenos associados com diarreia infecciosa será cada vez mais complementada ou substituída por novos métodos moleculares, incluindo a reação em cadeia da polimerase em tempo real, quantificação da carga de patógenos e sequenciamento de nova geração.[7]

Tratamento

O tratamento da diarreia deve ser associado à síndrome clínica. O tratamento de reidratação oral com fluidos e eletrólitos é empregado em pacientes com diarreia aquosa aguda e gastroenterite e em todas as formas de infecção entérica, especialmente quando complicadas por algum grau de desidratação. O tratamento à base de reidratação oral é particularmente importante nos lactentes; ele pode salvar a vida, nos países em desenvolvimento, dos lactentes com diarreia grave. Os pacientes com diarreia devem ser alimentados com alimentos de fácil digestão para facilitar a renovação enterocítica e para acelerar a recuperação da doença. Na diarreia não disentérica afebril, fármacos sintomáticos podem permitir que as crianças mais velhas e os adultos com a doença retornem mais precocemente à escola ou ao trabalho. A loperamida é o fármaco mais ativo na melhora dos sintomas. O subsalicilato de bismuto pode reduzir a diarreia e é levemente efetivo na redução das náuseas e dos vômitos associados à gastroenterite viral.

Para febre entérica, doença disentérica febril e casos moderados a graves de diarreia dos viajantes, está indicado o tratamento empírico com antibióticos (Tabela 283-4).[8] Nos surtos de diarreia disentérica, particularmente nas crianças cuja febre não seja significativa, os fármacos antimicrobianos e inibidores da motilidade devem ser inicialmente evitados enquanto a etiologia do surto estiver sendo estabelecida, de forma a evitar que os pacientes infectados com cepa de ECTS sejam predispostos à síndrome hemolítico-urêmica. Nas diarreias bacterianas e por patógeno parasitário específico, o tratamento antimicrobiano está frequentemente recomendado (consulte outros capítulos no texto para tratamentos específicos). Pela importância da diarreia quando as pessoas viajam de regiões industrializadas para países em desenvolvimento, a profilaxia com a rifaximina de baixa absorção oral pode ser empregada para alguns grupos (Tabela 283-4), com taxas de proteção que excedem 70%.

Nos casos esporádicos de diarreia aguda ou persistente, nem sempre os agentes infecciosos são os responsáveis. A Tabela 283-5 oferece uma lista parcial das causas não infecciosas de diarreia que devem ser consideradas.

Tabela 283-5

Causas não infecciosas de diarreia

Corrida	Supercrescimento bacteriano do intestino delgado
Impactação fecal	Mastocitose sistêmica e gastroenterite eosinofílica
Medicamentos e laxantes	Espru tropical
Alimentação enteral	Espru celíaco
Irradiação	Dermatite herpetiforme
Insuficiência pancreática	Doença de Whipple
Linfangiectasia intestinal	Tirotoxicose
Alimentos (especialmente dietéticos)	Insuficiência suprarrenal
Cirrose e obstrução biliar	Factícia
Diarreia diabética	Doença inflamatória intestinal
Alcoolismo	Alergia alimentar
Colite colagenosa	Carcinoide
Vipoma	Adenoma viloso
Doença isquêmica do intestino	Estresse com estimulação autonômica
Síndrome do intestino irritável	

Referências Gerais

1. DuPont HL. Giardia: both a harmless commensal and a devastating pathogen. *J Clin Invest*. 2013;123:2352–2354.
2. Steffan R, Hill DR, DuPont HL. Traveler's diarrhea: A clinical review. *JAMA*. 2015;313:71–80.
3. Gould LH, Mody RK, Ong KL, et al. Increased recognition of non-O157 Shiga toxin–producing Escherichia coli infections in the United States during 2000-2010: epidemiologic features and comparison with E. coli O157 infections. *Foodborne Pathog Dis*. 2013;10:453–460.
4. Pfeiffer ML, DuPont HL, Ochoa TJ. The patient presenting with acute dysentery—a systematic review. *J Infect*. 2012;64:374–386.
5. Ramani S, Atmar RL, Estes MK. Epidemiology of human noroviruses and updates on vaccine development. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30:25–33.
6. Scallan E, Mahon BE, Hoekstra RM, Griffin PM. Estimates of illness, hospitalization, and deaths caused by major bacterial enteric pathogens in young children in the United States. *Pediatr Infect Dis*. 2013;32:217–221.
7. Platts-Mills JA, Liu J, Houpt ER. New concepts in diagnostics for infectious diarrhea. *Mucosal Immunol*. 2013;6:876–885.
8. DuPont HL. Acute infectious diarrhea in immunocomopetent adults. *N Engl J Med*. 2014;370:1532–1540.

No Brasil

Segundo informações do sistema AIH/DATASUS, ocorrem no Brasil 600.000 internações/ano e aproximadamente 8.000 óbitos/ano por infecções entéricas.

No Brasil faz-se a vigilância epidemiológica de surtos de doenças transmitidas por alimentos, e não de casos individuais, com exceção da cólera, febre tifoide e botulismo. Essa vigilância teve início em 1999, através do programa de âmbito nacional de Monitoramento da Doença Diarreica Aguda (MDDA) implantado no estado de São Paulo, em unidades-sentinela municipais que atendem à doença diarreica aguda e têm como objetivo identificar o perfil de diarreias nos municípios e respectivas regionais de saúde e, através do acompanhamento de sua tendência, detectar precocemente surtos e epidemias. De acordo com dados da MDDA, de 2000 a 2011 foram notificados 33.397.413 casos de DDA no Brasil.

Observa-se, atualmente, uma mudança no perfil epidemiológico das infecções entéricas no Brasil: embora haja um declínio da morbimortalidade devido às medidas de saneamento básico e veiculação hídrica associadas a uma diminuição da mortalidade pela introdução da terapia de reidratação oral, podemos verificar, em contrapartida, a emergência de patógenos que podem causar manifestações graves (p. ex., E. coli O157:H7) e a reemergência de patógenos com capacidade de provocar epidemias como, por exemplo, o Vibrio cholerae.

Os dados relativos às infecções entéricas no Brasil e no mundo podem ser consultados na página do MS do Brasil (http://www.saude.gov.br) por meio do link "Vigilância em Saúde", na página do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo (http://www.cve.saude.sp.gov.br) ou na página da Organização Mundial da Saúde (http://www.who.int) pelos links Health topics e Diarrhoea.

Abordagem do paciente com infecção do trato urinário

Lindsay E. Nicolle

S. Ragnar Norrby

Definições

A infecção do trato urinário (ITU) é uma infecção bacteriana ou fúngica da urina, habitualmente estéril. A apresentação clínica varia desde bacteriúria assintomática, quando a cultura da urina é positiva, mas não surgem sintomas, a cistite (infecção da bexiga ou do trato urinário inferior), pielonefrite (infecção renal ou do trato urinário superior) e urossepse (síndrome de resposta inflamatória sistêmica ou choque séptico a partir de uma fonte urinária). A uretrite causada por *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* (Cap. 285) ou *Neisseria gonorrhoeae* (Cap. 299), prostatite (Cap. 129) e tuberculose renal (Cap. 324) é abordada em outras seções deste manual.

A ITU não complicada ocorre em mulheres com trato geniturinário normal. A maioria dos episódios manifesta-se como cistite; a pielonefrite aguda não obstrutiva também ocorre nessas mulheres, com menor frequência. A ITU complicada ocorre em pacientes com anormalidades funcionais ou estruturais do trato urinário. Fatores complicadores são fatores do hospedeiro que facilitam o estabelecimento e persistência de bacteriúria ou infecção (Tabela 284-1). A ITU não complicada ocorre raramente em homens jovens. Homens que apresentam uma ITU devem ser tratados como tendo infecção complicada até que se prove o contrário. Infecção recorrente é considerada uma reinfecção quando causada por uma nova cepa bacteriana, e recaída quando é isolada a mesma cepa que causou infecções anteriores. É clinicamente importante classificar as ITUs por local de infecção, presença ou ausência de sintomas, tendência para recorrência e presença ou ausência de fatores complicadores.

Tabela 284-1

Fatores do hospedeiro associados com infecção do trato urinário complicada

	EXEMPLOS
Obstrução	Estenose uretral ou ureteral, tumor Divertículos Obstrução da junção pielocalicial Aumento da próstata Urolitíase Compressão extrínseca
Funcional	Bexiga neurogênica Refluxo vesicoureteral Defeitos anatômicos Gravidez Fluxo urinário uretral turbulento Cistocele
Intervenções urológicas	Cateterismo uretral e suprapúbico Cirurgia endourológica *Stents* uretéricos Tubos de nefrostomia Cistoscopia Neobexigas
Doenças metabólicas ou congênitas	Válvulas uretrais Rins policísticos Nefrocalcinose Rim esponjoso medular
Anormalidades imunológicas	Transplante renal

Epidemiologia

A ITU é a infecção bacteriana mais comum. É um pouco mais comum em meninos do que em meninas no período neonatal devido à maior frequência de malformações da uretra em meninos. Mais tarde, na infância, as infecções do trato urinário sintomáticas e as bacteriúrias assintomáticas são mais comuns em meninas. Mais de metade de todas as mulheres saudáveis têm pelo menos uma ITU sintomática na sua vida, e a cada ano, 2% a 10% das mulheres experimentam pelo menos um episódio. A ITU é incomum em homens com um trato geniturinário normal, mas aumenta após a idade de 65 anos, principalmente devido à hipertrofia da próstata e à prostatite. A frequência de infecção em pacientes com infecção complicada varia de acordo com a anormalidade que promove a infecção. Por exemplo, pacientes com lesão medular e bexiga neurogênica apresentam taxas persistentemente elevadas de infecção, mas os pacientes com anormalidades que podem ser corrigidas deixarão de estar em risco de infecção. A ITU é também uma das infecções hospitalares mais comuns; cerca de 80% destas são consequência da utilização de um cateter vesical.

A bacteriúria assintomática é comum. A prevalência aumenta de 1% a 2% nas meninas em idade escolar para 3% a 5% nas mulheres pré-menopáusicas sexualmente ativas, para 10% a 20% nas mulheres saudáveis na pós-menopausa, e para 40% a 50% nas mulheres idosas residentes em lares. É pouco frequente nos homens até idades mais avançadas, sendo detectada em 5% a 10% dos homens idosos na comunidade e em 35% a 40% daqueles em casas de repouso. Alguns pacientes com complicações geniturinárias também têm uma prevalência muito elevada. Por exemplo, 50% dos pacientes com lesões medulares com bexiga neurogênica e sem cateter permanente e 100% dos pacientes com cateteres uretrais crônicos apresentam bacteriúria.

Biopatologia

A ITU aguda não complicada segue-se à ascensão, até a bexiga ou rins, de organismos uropatogênicos da flora intestinal normal que colonizaram a mucosa vaginal e periuretral. A capacidade desses organismos, geralmente *Escherichia coli*, para colonizar e persistir no trato urinário é dependente de uma variedade de fatores de virulência que incluem toxinas, adesinas e proteínas de captação de ferro. A virulência do organismo é um dos principais determinantes da manifestação de uma infecção como assintomática ou sintomática, ou como cistite ou pielonefrite. Todas as cepas que causam infecção não complicada expressam a adesina FimH, mas esta adesina não é específica para ITU. As *E. coli* isoladas de pielonefrites não complicadas são caracterizadas pela presença do globosídeo dissacarídeo adesina fimbrial P Gal(α1-4) Galβ, que inicia a inflamação da mucosa. A adesão de organismos na bexiga ou no rim ativa a resposta imune inata, levando à liberação de citocinas,

particularmente da interleucina-6 e interleucina-8, e mobiliza os leucócitos. Isto resulta em piúria e sintomas locais ou sistêmicos, incluindo febre em pacientes com pielonefrite.

A ocorrência de ITU aguda não complicada em mulheres saudáveis na pré-menopausa é determinada por fatores genéticos e comportamentais. A predisposição genética é suportada por observações de que um histórico de ITU prévia é consistentemente uma das associações mais fortes com a recorrência de ITU não complicada, e as mulheres que apresentam essas infecções relatam uma proporção maior de parentes em primeiro grau do sexo feminino com ITU recorrentes do que aquelas sem infecção. Uma associação genética estabelecida é pertencer ao fenótipo não secretor dos antígenos ABH. Há uma ligação mais ávida de organismos uropatogênicos ao epitélio vaginal em indivíduos não secretores. Polimorfismos genéticos que afetam a resposta imune inata foram correlacionados com elevada frequência de infecção, bem como com apresentações específicas.[1] Os fatores comportamentais mais fortes associados à ITU não complicada são as relações sexuais e o uso de espermicida. Para mulheres na pré-menopausa com uma vida sexual ativa, 75% a 90% dos episódios são atribuídos a relações sexuais. A flora normal de lactobacilos da vagina mantém um ambiente ácido que impede a colonização por parte de potenciais uropatógenos, e os espermicidas suprimem esses organismos. O uso da pílula anticoncepcional ou preservativo, a micção pós-coito, o tipo de roupa íntima usado, a higiene pessoal após a micção ou defecação e banho em vez de ducha não estão associados com risco aumentado de episódios recorrentes de ITU, apesar da percepção popular. Os fatores de risco comportamentais são semelhantes nas mulheres para todas as apresentações clínicas — bacteriúria assintomática, cistite ou pielonefrite. A relação sexual não é um dos principais contribuintes para ITU em mulheres pós-menopáusicas. Os determinantes mais importantes de infecção nessas mulheres são histórico de ITU em idade mais jovem e fenótipo não secretor.

O risco de ITU complicada é determinado pela anormalidade subjacente. Anomalias geniturinárias facilitam a infecção através de uma maior entrada de organismos na bexiga, como cateterismo intermitente ou procedimentos urológicos, e persistência de organismos dentro do trato urinário por causa de esvaziamento incompleto ou em biofilme nos dispositivos urológicos. Os determinantes que promovem infecção sintomática em vez de assintomática não estão bem caracterizados. No entanto, obstrução e trauma da mucosa com hemorragia são antecedentes bem reconhecidos para bacteriemia e sepse em pacientes com bacteriúria preexistente. Embora seja geralmente aceito que os pacientes com diabetes tenham uma incidência superior de ITU, isso está correlacionado com as complicações em longo prazo do diabetes, tais como bexiga neurogênica, e não com o diabetes em si.[2] Pacientes com diabetes mal controlado, contudo, correm o risco de apresentar manifestações mais graves de infecção.

A aquisição de bacteriúria em indivíduos com dispositivos urinários, incluindo cateteres, *stents* e tubos de nefrostomia, é atribuída principalmente ao desenvolvimento de biofilme no dispositivo.[3] O biofilme é composto por material polissacarídeo extracelular produzido pelos organismos que incorporam componentes da urina, incluindo proteína Tamm-Horsfall e íons magnésio ou cálcio. Após a inserção do dispositivo, uma camada composta por proteínas e outros componentes do hospedeiro reveste imediatamente o dispositivo. Os organismos aderem a essa camada e iniciam a formação de biofilme. A colonização começa geralmente no orifício uretral ou no saco de drenagem, e o biofilme em seguida ascende pelo cateter. Os organismos que crescem no biofilme persistem num ambiente relativamente protegido de antibióticos ou de defesas do hospedeiro. Para os pacientes com um cateter colocado, a aquisição de bacteriúria ocorre a uma taxa de 3% a 7% por dia. O episódio inicial que segue a inserção do cateter é geralmente com um único organismo, mas flora polimicrobiana é a norma em biofilmes maduros de dispositivos urinários crônicos. *Proteus mirabilis* é um organismo particularmente importante para a formação de biofilme em dispositivos crônicos. Essas cepas podem produzir quantidades copiosas de biofilme, e a produção de urease cria um ambiente alcalino, levando à precipitação de íons cálcio e magnésio. Isto cria um "biofilme cristalino", que é semelhante ao material que causa cálculos, e pode causar obstrução do cateter. Cerca de 80% dos episódios de obstrução do cateter urinário são atribuídos ao *P. mirabilis.*

Etiologia

A Tabela 284-2 resume os organismos infecciosos mais comuns. Em todos os tipos de ITU, a *E. coli* é a espécie bacteriana dominante, causando até 85% de todas as ITUs sintomáticas em mulheres com infecções adquiridas na comunidade.[4] A segunda espécie mais comum como causa de cistite não complicada é a *Staphylococcus saprophyticus*, que é isolada com mais frequência no fim do verão e início do outono. Em pacientes com ITU complicada recorrente, espécies como *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, espécies de *Klebsiella*, espécies de *Proteus*, *Providencia stuartii* e *Morganella morganii* tornam-se mais comuns. Os pacientes com recorrências muito frequentes ou com cateteres urinários, particularmente aqueles em hospitais e lares de idosos onde os antibióticos são usados com frequência, podem isolar *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Serratia marcescens* e *Stenotrophomonas maltophilia*. Nesses pacientes, a *E. coli* é responsável por menos de 50% das infecções. A urolitíase atribuída a cálculos de infecção está associada com organismos produtores de urease; a urina alcalina facilita a formação de estruvite.[5] Pacientes com ITU complicada, recorrente e frequentes, incluindo aqueles com cateteres permanentes, muitas vezes adquirem organismos com resistência antimicrobiana aumentada devido à exposição repetida a antibióticos. Em unidades de assistência médica, o trato urinário cateterizado é o local mais comum de isolamento de organismos Gram-negativos resistentes a multifármacos, incluindo *Enterobacteriaceae* produtoras de β-lactamases de espectro estendido e carbapenemases. *Candida* sp. é a ITU fúngica mais comum. Os pacientes com infecção por *Candida* são caracterizados pela presença de diabetes ou de um cateter vesical e exposição à terapia com antibiótico de largo espectro.[6]

Tabela 284-2

Etiologia microbiana de infecções do trato urinário

ORGANISMOS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS	
Escherichia coli	Típicas
Klebsiella pneumoniae	Reinfecção frequente
Enterobacter spp.	Reinfecção frequente ou infecção associada aos cuidados de saúde*
Proteus spp.	Pode indicar cálculos; frequente com dispositivos
Providencia stuartii	Reinfecção frequente ou infecção associada aos cuidados de saúde*
Morganella morganii	Reinfecção frequente ou infecção associada aos cuidados de saúde*
Serratia marcescens	Infecção frequente associada aos cuidados de saúde*
Acinetobacter baumannii	Infecção frequente associada aos cuidados de saúde*
Burkholderia spp.	Infecção frequente associada aos cuidados de saúde*
Pseudomonas aeruginosa	Infecção frequente associada aos cuidados de saúde*
Stenotrophomonas maltophilia	Infecção frequente associada aos cuidados de saúde*
BACTÉRIAS GRAM-POSITIVAS	
Staphylococcus saprophyticus	Mais comum durante o fim do verão e outono
Staphylococcus aureus	Pode indicar foco fora do trato geniturinário
Enterococcus spp.	Reinfecção frequente
Outras bactérias Gram-positivas	Na maioria dos casos contaminantes ou colonizadoras
FUNGOS	
Candida spp.	Pode indicar foco fora do trato geniturinário

* Inclui hospitais e lares.

Manifestações clínicas

Os sintomas típicos de cistite, pielonefrite e urossepse estão listados na Tabela 284-3. O início da cistite é rápido, e os sintomas geralmente surgem em menos de 24 horas. Clinicamente, a falta de corrimento vaginal diferencia a cistite de uretrite causada por *Chlamydia*, ureaplasma ou gonococos. As mulheres com episódios recorrentes de ITU aguda não complicada têm mais de 90% de confiança para o autodiagnóstico.

Tabela 284-3

Sintomas clínicos de infecções do trato urinário

TIPO DE INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO	SINAIS OU SINTOMAS TÍPICOS
Cistite	Polaciúria
	Disúria
	Urgência
	Estrangúria (dificuldade na micção)
	Dor suprapúbica
	Hematúria ou urina turva
Pielonefrite	Dor ou desconforto no ângulo costovertebral
	Febre
	Calafrios
	Sintomas de cistite (podem estar ausentes)
Urossepse	Febre
	Calafrios, tremores
	Síndrome de sepse

A pielonefrite pode igualmente ter um aparecimento rápido e pode ou não associar-se com os sintomas de cistite. A bacteriemia ocorre em 10% a 30% dos pacientes, mas não tem valor prognóstico. A típica dor no flanco, resultante da inflamação e edema do parênquima renal, pode ser mascarada pela ingestão de fármacos analgésicos, tais como o paracetamol, que pode também reduzir a febre. Um diagnóstico diferencial importante é o cálculo renal. Este pode ter uma localização semelhante no que diz respeito à dor, mas não causa febre, a menos que seja complicado por infecção.

A ITU complicada é manifestada através de um espectro clínico que vai desde alterações miccionais mínimas até sintomas consistentes com cistite, pielonefrite ou sepse grave. A urossepse é uma condição com risco de morte, geralmente associada com bacteriemia.[7] A obstrução ou trauma da mucosa por um cateter ou cirurgia urológica pode precipitar bacteriemia. Os pacientes que se apresentam com urossepse invariavelmente têm ITU complicada em vez de pielonefrite não obstrutiva.

Diagnóstico

Achados Laboratoriais

O achado central para o diagnóstico de ITU é a demonstração de bacteriúria em uma amostra de urina incubada na bexiga durante, pelo menos, 2 horas, para permitir o crescimento de bactérias. Uma amostra de urina para cultura antes da terapia deve ser obtida de todos os pacientes com pielonefrite, urossepse ou ITU complicada ou quando o diagnóstico é incerto. Não é geralmente recomendada na cistite aguda não complicada, porque o quadro clínico é característico e o uso de terapia empírica de curta duração implica que os sintomas estão muitas vezes resolvidos quando o resultado da cultura se torna disponível. A amostra de urina deve ser colhida de forma a limitar o risco de contaminação. O método de coleta usual é uma amostra do jato médio de urina. Todas as amostras devem ser levadas imediatamente para o

laboratório de modo a impedir o crescimento durante o transporte. As amostras de urina para cultura devem ser coletadas antes da instituição de terapia antibiótica, já que a urina é rapidamente esterilizada após o início de antimicrobianos sistêmicos.

A interpretação da urocultura quantitativa varia de acordo com a apresentação clínica e o método de colheita (Tabela 284-4). *Bacteriúria significativa* equivale geralmente a 10^5 UFC/mL ou mais, em que uma unidade de formação de colônias (UFC) corresponde a uma ou mais células bacterianas formando colônias durante o crescimento em uma placa de ágar. Em mulheres com sintomas de cistite não complicada, a presença de 10^2 UFC/mL ou mais de *E. coli* ou *S. saprophyticus* na urina de jato médio é consistente com infecção. Outros organismos Gram-positivos em qualquer contagem quantitativa devem ser interpretados como contaminação.[8]

Tabela 284-4

Interpretação da urocultura quantitativa

	CONTAGEM BACTERIANA QUANTITATIVA
Bacteriúria assintomática	$\geq 10^5$ UFC/mL (duas amostras consecutivas para mulheres)
Cistite aguda não complicada	$\geq 10^2$ UFC/mL de *Escherichia coli* ou *Staphylococcus saprophyticus*
Pielonefrite aguda não complicada	$\geq 10^4$ UFC/mL (95% têm $\geq 10^5$ UFC/mL)
Infecção do trato urinário complicada	$\geq 10^5$ UFC/mL (contagens menores podem ocorrer com a diurese)
Cateterismo intermitente ou para colheita de amostra	$\geq 10^2$ UFC/mL
Aspiração suprapúbica ou percutânea	Quaisquer organismos isolados

Piúria está presente na maioria dos pacientes com ITU sintomática ou bacteriúria assintomática. Muitas outras alterações estão, no entanto, associadas à piúria, e a presença de piúria não faz o diagnóstico de infecção, nem diferencia infecção sintomática de assintomática. A ausência de piúria tem elevado valor preditivo negativo para excluir ITU na maioria dos pacientes. No entanto, a ausência de piúria em espécimes de urina de uma mulher com sintomas compatíveis com cistite não é indicação para suspender a antibioterapia empírica.

Para o rastreamento de bacteriúria, a identificação de nitritos na urina pode ser útil. As bactérias Gram-negativas, com exceção de *P. aeruginosa*, vão metabolizar o nitrato a nitrito, que pode ser demonstrado através de uma reação de cor numa tira de teste. As bactérias Gram-positivas e fungos não metabolizam o nitrato. A técnica é rápida (<1 minuto) e de baixo custo. Tem um elevado grau de especificidade, mas não é sensível, pois não detecta infecções causadas por organismos Gram-positivos.

Amostras para hemoculturas devem ser obtidas em todos os pacientes com suspeita de urossepse. Os pacientes com pielonefrite aguda, mas não aqueles com cistite aguda, têm níveis séricos de proteína C-reativa aumentados.

Exames por Imagem

O uso precoce de métodos de imagem deve ser encorajado em qualquer paciente com urossepse para identificar anormalidades que requerem controle imediato do foco. A modalidade de imagem ideal é a tomografia computadorizada com contraste. A ressonância magnética pode não identificar gás nos tecidos ou pequenos cálculos. A ultrassonografia pode fornecer um exame rápido para excluir obstrução significativa. Investigação também seria indicada em pacientes com resposta lenta ou falta de resposta à terapia antibiótica adequada ou se houver recidiva precoce da pielonefrite após o término da terapia. A boa conduta da infecção urinária complicada requer a caracterização das anormalidades subjacentes e a sua correção sempre que possível. Em pacientes selecionados podem ser necessários estudos para o diagnóstico de refluxo vesicoureteral ou para caracterizar a função renal diferencial.

Diagnóstico Diferencial

As manifestações clínicas em geral diferenciam a cistite aguda da pielonefrite aguda (Tabela 284-5). Polaciúria de início recente, disúria e urgência, sem corrimento ou dor vaginal associada, têm um valor preditivo positivo de 90% para cistite aguda. O diagnóstico diferencial em mulheres que apresentam sintomas irritativos agudos do trato inferior inclui infecções sexualmente transmissíveis, candidíase vulvovaginal e causas não infecciosas tais como nefrite intersticial. Alguns pacientes que apresentam apenas sintomas do trato inferior podem ter infecção renal, referida como pielonefrite oculta. Pacientes com apendicite e colecistite podem apresentar dor no flanco como na pielonefrite localizada à direita, e a doença inflamatória pélvica pode ser diagnosticada como infecção urinária.

Tabela 284-5

Processo de decisão para o diagnóstico e tratamento de infecções do trato urinário superior (pielonefrite) versus inferior (cistite)

	CISTITE	PIELONEFRITE
SINAIS E SINTOMAS		
Febre	Não	Sim
Disúria	Sim	Pode estar presente
Polaciúria	Sim	Pode estar presente
Dor no flanco	Não	Sim
DIAGNÓSTICO		
Piúria	Sim	Sim
Nitritos	Normalmente positivo	Normalmente positivo
Bacteriúria	Sim	Sim
Proteína C-reativa	Normal	Elevada
Hemoculturas	Negativas	Positivas em ≈10% a 30%
TRATAMENTO		
Primeira linha	Terapia oral de curta duração (Tabela 284-6)	Oral: fluoroquinolona durante 7 dias Parenteral: cefalosporina, fluoroquinolona ou aminoglicosídeo durante 7 a 14 dias (Tabela 284-7)
Segunda linha	Fluoroquinolona durante 3 dias ou cefalosporina durante 7 dias	Cefalosporina injetável até apirexia, seguida de redução oral para um total de 2 semanas
Mulheres grávidas	Nitrofurantoína ou cefalosporina durante 5 a 7 dias	Cefalosporina injetável até apirexia, seguida de cefalosporina oral durante 14 dias

Tratamento

As ITUs sintomáticas devem ser tratadas com antimicrobianos para diminuir a duração dos sintomas e, na pielonefrite, para limitar os danos no tecido renal. Os agentes antimicrobianos selecionados para o tratamento devem ser excretados por via renal, de forma que altas concentrações de antimicrobiano sejam alcançadas no parênquima renal e na urina.

Cistite

A Tabela 284-6 enumera opções recomendadas para o tratamento antimicrobiano de cistite.[9] A duração mais curta de tratamento eficaz com antimicrobianos deve ser usada. Trimetoprim, trimetoprim-sulfametoxazol, fosfomicina, pivmecilinam e nitrofurantoína são tratamentos de primeira linha recomendados,[A1] pois são eficazes em cursos relativamente curtos, e como existe um impacto limitado na flora normal, a eclosão de resistências não é uma preocupação. Trimetoprim ou trimetoprim-sulfametoxazol devem ser selecionados para a terapia empírica inicial apenas se a prevalência local de resistência a esses agentes em infecções de *E. coli* adquiridas na comunidade for inferior a 20%. As fluoroquinolonas não estão recomendadas como terapia de primeira linha, dado que o seu uso generalizado pode levar ao aparecimento de resistências. Os antimicrobianos β-lactâmicos são cerca de 10% menos eficazes do que os agentes de primeira linha.[A2] Os pacientes com cistite recorrente podem ser tratados de forma eficaz com uma estratégia de autotratamento precoce. O tratamento empírico precoce geralmente leva à melhora rápida dos sintomas. A nitrofurantoína e as cefalosporinas orais são terapias preferíveis em mulheres grávidas, uma vez que estes fármacos são seguros para o feto.[A3]

Tabela 284-6

Antimicrobianos usados para tratar cistite

ANTIMICROBIANOS	DOSE* E DURAÇÃO
TERAPIA DE PRIMEIRA LINHA	
Trimetoprim	100 a 150 mg a cada 12 horas durante 3 dias
Trimetoprim-sulfametoxazol	80/400 mg a cada 12 horas durante 3 dias ou 320/1.600 mg em dose única
Nitrofurantoína	50 mg a cada 8 horas durante 5 a 7 dias
Nitrofurantoína macrocristais	100 mg duas vezes ao dia durante 5 dias
Fosfomicina trometamol	3 g em dose única
Pivmecilinam	400 mg duas vezes ao dia durante 3 a 5 dias
OUTROS	
Amoxicilina-clavulanato	500 mg (dose de amoxicilina) a cada 8 horas durante 7 dias
Amoxicilina	500 mg três vezes ao dia durante 7 dias
Cefpodoxima proxetil	100 mg duas vezes ao dia durante 3 dias
Cefuroxima axetil	500 mg duas vezes ao dia durante 7 dias
Cefixima	400 mg/dia durante 7 dias
Ceftibuteno	400 mg/dia durante 5 a 7 dias
Norfloxacina	400 mg a cada 12 horas durante 7 dias
Ciprofloxacina	250 mg a cada 12 horas durante 7 dias (500 mg por dia liberação prolongada)
Levofloxacina	250 a 500 mg/dia durante 7 dias
Doxiciclina	100 mg duas vezes ao dia durante 7 dias

* As doses dadas são para adultos com função renal normal. A necessidade de reduzir a dosagem devido a lesão renal relacionada com a infecção nos rins, outras doenças renais ou idade avançada deve ser sempre considerada.

Pielonefrite

Para o tratamento antimicrobiano de pielonefrite, a decisão inicial é se o tratamento parenteral é necessário ou se o tratamento oral será suficiente. A Tabela 284-7enumera os antimicrobianos adequados para o tratamento de pielonefrite. Após o tratamento inicial com um fármaco por via parenteral, a transição para o tratamento oral é normalmente possível dentro de 24 a 48 horas, se o paciente tiver melhorado clinicamente. A duração recomendada de tratamento é de 7 a 14 dias.[A4]

Tabela 284-7

Antimicrobianos utilizados para tratar pielonefrite

VIA DE ADMINISTRAÇÃO E ANTIMICROBIANO	DOSE* E DURAÇÃO
PARENTERAL	
Terapia de Primeira Linha	
Gentamicina	4,5 mg/kg/dia × 10 a 14 dias
Tobramicina	4,5 mg/kg/dia × 10 a 14 dias
Ciprofloxacina	400 mg a cada 12 horas × 7 dias
Levofloxacina	750 mg/dia × 5 dias
Cefotaxima	1 g a cada 8 horas × 10 a 14 dias
Ceftriaxona	1 a 2 g por dia × 10 a 14 dias
Outros	
Ceftazidima	1 g a cada 12 horas × 10 a 14 dias
Ertapenem	1 g por dia × 10 a 14 dias
Meropenem	500 mg a cada 6 horas × 10 a 14 dias
Piperacilina-tazobactam	3 a 375 g a cada 6 horas × 10 a 14 dias
Doripenem	500 mg a cada 8 horas × 10 a 14 dias
Amicacina	15 mg/kg/dia × 10 a 14 dias
Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg a cada 12 horas × 14 dias
ORAL	
Terapia de Primeira Linha	
Ciprofloxacina	500 mg a cada 12 horas × 7 dias
Levofloxacina	250 a 500 mg/dia × 5 a 7 dias
Outros	
Amoxicilina-clavulanato	500 mg (dose de amoxicilina) a cada 8 horas × 14 dias
Cefuroxima axetil	500 mg a cada 12 horas × 14 dias
Cefixima	400 mg/dia × 14 dias
Ceftibuteno	400 mg/dia × 14 dias
Cefepima	2 g a cada 12 horas × 14 dias

* As doses dadas são para adultos com função renal normal. A necessidade de reduzir a dosagem devido a lesão renal deve ser sempre considerada.

Infecção Urinária Complicada

O regime antimicrobiano selecionado para o tratamento de ITU complicada é individualizado com base no local da infecção, gravidade das manifestações, organismo infectante novo ou presumido e suscetibilidade, tolerância do paciente e natureza das anormalidades subjacentes.[10] Quando os sintomas são leves, é preferível atrasar o início da terapia antimicrobiana até que os resultados da cultura de urina estejam disponíveis para permitir a melhor seleção antimicrobiana. A terapia antimicrobiana empírica deve ser iniciada quando estão presentes sintomas graves. Terapia oral ou parenteral é selecionada com base na apresentação e na probabilidade de organismos resistentes. Resultados de uroculturas prévias do paciente e histórico de exposição recente a antimicrobianos são úteis para avaliar a probabilidade de organismos resistentes. A nitrofurantoína pode ser usada em episódios de infecção da bexiga, mas não é eficaz na infecção renal e está contraindicada em indivíduos com insuficiência renal. A terapia empírica selecionada deve ser reavaliada após 48 a 72 horas, ocasião em que o resultado da urocultura deve estar disponível e a resposta ao tratamento inicial pode ser avaliada. Se o organismo isolado a partir da cultura de uma amostra de urina pré-terapia é resistente à antibioterapia empírica iniciada, o regime antimicrobiano deve ser modificado para um agente para o qual o organismo seja suscetível, independentemente da resposta clínica.[11] A profilaxia antibiótica no momento da remoção do cateter pode reduzir o risco de infecção sintomática subsequente.[A5]

Bacteriúria Assintomática

A bacteriúria assintomática deve ser tratada apenas em mulheres grávidas[12] ou quando os antimicrobianos são dados como profilaxia perioperatória antes de um procedimento urológico traumático para a mucosa geniturinária. Para todas as outras populações, incluindo mulheres idosas,[13] o tratamento da bacteriúria assintomática não foi associado a melhores resultados, mas é uniformemente seguido por reinfecção com organismos de resistência antimicrobiana aumentada. Para algumas populações, as evidências sugerem que a bacteriúria assintomática pode proteger indivíduos de ITU sintomática. A bacteriúria em pacientes com cateteres não deve ser tratada a menos que o paciente tenha sintomas atribuíveis à infecção urinária. A administração de antibióticos a pacientes cateterizados com bacteriúria assintomática resulta inevitavelmente em reinfecção com organismos mais resistentes.

Urossepse

Os princípios de abordagem da urossepse são semelhantes aos de pacientes com sepse grave a partir de outro local. O tratamento antimicrobiano empírico parenteral e os cuidados de suporte devem ser iniciados de imediato. O antimicrobiano selecionado deverá fornecer cobertura de amplo espectro para potenciais uropatógenos, incluindo bactérias resistentes. A terapia antimicrobiana é reavaliada quando os resultados das culturas de urina e de sangue estão disponíveis e o organismo infectante específico e suscetibilidades são identificados.

Fungúria

A fungúria em pacientes cateterizados deve ser tratada apenas quando existe ITU sintomática. A infecção sintomática é tratada com 400 mg de fluconazol uma vez por dia durante 1 dia, seguidos de 200 mg uma vez por dia durante 7 a 14 dias. Se houver isolamento de *Candida* sp. resistente ao fluconazol, o desoxicolato de anfotericina B é a terapia alternativa recomendada, dado que outros antifúngicos apresentam limitada excreção renal.

Acompanhamento

Os pacientes não necessitam de urocultura de acompanhamento, a menos que a infecção sintomática persista ou recorra. Quando há recorrência sintomática precoce (<30 dias), o organismo infectante deve ser reavaliado para garantir que este era suscetível ao antimicrobiano utilizado.

Mulheres em pré-menopausa com ITU aguda não complicada recorrente devem evitar o uso de espermicida. Para as mulheres com ITU aguda não complicada recorrente frequente (mais de dois episódios em 6 meses, ou três em 12 meses) apresentando-se tanto como cistite quanto como pielonefrite, a terapia antimicrobiana profilática é eficaz. Esta pode ser administrada como profilaxia em longo prazo em dose baixa, ou como profilaxia pós-coito. Sugestões para regimes de tratamento antimicrobiano profilático são fornecidas na Tabela 284-8. O uso de comprimidos ou suco de *cranberry* (oxicoco) não reduz de forma fidedigna a frequência de infecções recorrentes,[A6] e os probióticos não são eficazes. Para as mulheres na pós-menopausa, o uso tópico de estrogênios vaginais pode diminuir a frequência de infecções.[A7] O uso de estrogênios sistêmicos, no entanto, está associado a um aumento da frequência de ITU. A terapia antimicrobiana profilática é mais eficaz do que os estrogênios vaginais tópicos nessas mulheres.

Tabela 284-8

Regimes profiláticos para prevenir infecção do trato urinário recorrente em mulheres

PREFERIDOS	OUTROS
Longa duração em baixa dose	
Nitrofurantoína 50 mg ou 100 mg por dia	Cefalexina 250 a 500 mg por dia*
Trimetoprim-sulfametoxazol, 40/200 mg por dia ou em dias alternados	Norfloxacina 200 mg por dia
	Ciprofloxacina 125 mg por dia
Pós-coito (dose única)	
Nitrofurantoína 50 ou 100 mg*	Cefalexina 250 mg*
Trimetoprim-sulfametoxazol 40/200 mg	Ciprofloxacina 125 mg
Trimetoprima 100 mg	Norfloxacina 200 mg

* Adequadas para uso na gravidez.

As mulheres grávidas devem ser rastreadas para bacteriúria assintomática no início da gravidez, geralmente nas 12 ou 16 semanas. Se houver bacteriúria, essas mulheres devem ser tratadas, e devem ser obtidas uroculturas de controle mensais. Se ocorrer qualquer infecção recorrente, assintomática ou sintomática, deve-se manter terapia antibiótica profilática com cefalexina ou com nitrofurantoína, durante a gravidez, para diminuir o risco de desenvolvimento de pielonefrite tardiamente na gravidez.

No entanto, não se demonstrou que a terapia antimicrobiana profilática seja eficaz em pacientes com ITU complicada, incluindo aqueles com lesão da medula espinal ou com cateteres permanentes. Nesses pacientes, anomalia levando a micção ineficiente significa que a bacteriúria é inevitável, e a terapia antimicrobiana simplesmente promove a bacteriúria com organismos cada vez mais resistentes.

Os programas de controle de infecção das instalações de cuidados de saúde devem incluir práticas para prevenir a ITU associada a cateter. Diretrizes com base na evidência fornecem recomendações claras para os componentes do programa, incluindo vigilância contínua.[14] A intervenção mais importante é evitar o uso de um cateter permanente sempre que possível e, quando existem indicações claras para uso de cateter, limitar a sua duração ao mais curto tempo possível. A solução definitiva para o problema da ITU associada a cateter, no entanto, vai exigir o desenvolvimento de materiais resistentes ao biofilme.[15]

Prognóstico

O prognóstico de cistite e pielonefrite não complicada é bom. As mulheres com cistite aguda não complicada que não recebem terapia antimicrobiana geralmente têm resolução dos sintomas dentro de 1 a 2 semanas, e cerca de metade terá urocultura negativa na sexta semana. Mulheres mesmo com ITU aguda não complicada recorrente muito frequente[16] não apresentam resultados adversos em longo prazo, tais como lesão renal ou hipertensão. Uma pequena proporção de mulheres com apresentações graves de pielonefrite aguda não obstrutiva desenvolve cicatrizes renais, mas estas não estão associadas com lesão da função renal. Pacientes com ITU complicada recorrente e frequente podem apresentar morbidade substancial com infecções recorrentes, mas os maus resultados em longo prazo são geralmente determinados pela anormalidade subjacente, e não pela infecção. Os pacientes com urossepse têm uma taxa de mortalidade de cerca de 10%. Os fatores que aumentam o risco de morte são a idade avançada e a presença de doenças significativas subjacentes, bem como o tratamento antimicrobiano inicial inadequado.

Referência de Grau A

A1. Grigoryan L, Trautner BW, Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review. *JAMA*. 2014;312:1677–1684.

A2. Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE. Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short course treatment of acute uncomplicated cystitis. *JAMA*. 2012;307:583–589.

A3. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;1: CD002256.

A4. Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380:484–490.

A5. Marschall J, Carpenter CR, Fowler S, et al. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections after removal of urinary catheter: meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f3147.

A6. Jepson R, Craig J, Williams G. Cranberry products and prevention of urinary tract infections. *JAMA*. 2013;310:1395–1396.

A7. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol*. 2013;190:1981–1989.

Referências Gerais

1. Ragnarsdottir B, Lutay N, Gronberg-Hernandez J, et al. Genetics of innate immunity and UTI susceptibility. *Nat Rev Urol*. 2011;8:449–468.
2. Nicolle LE. Urinary tract infections in special populations: diabetes, renal transplant, HIV infection, and spinal cord injury. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28:91–104.
3. Nicolle LE. Urinary catheter–associated infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26:13–28.
4. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med*. 2012;366:1028–1037.
5. Brown PD. Management of urinary tract infections associated with nephrolithiasis. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12:450–454.
6. Kauffman CA. Diagnosis and management of fungal urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28:61–74.
7. Nicolle LE. Urinary tract infection. *Crit Care Clin*. 2013;29:699–716.
8. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, et al. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med*. 2013;369:1883–1891.
9. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. Executive summary: international clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52:561–564.
10. Dielubanza EJ, Mazur DJ, Schaeffer AJ. Management of non-catheter-associated complicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28:121–134.
11. Gupta K, Bhadelia N. Management of urinary tract infections from multidrug resistant organisms. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28:49–60.
12. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27:90–96.

13. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. *JAMA*. 2014;311:844–854.
14. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, et al. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:319–326.
15. Siddiq DM, Darouiche RO. New strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections. *Nat Rev Urol*. 2012;9:305–314.
16. Gupta K, Trautner BW. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in nonpregnant women. *BMJ*. 2013;346:f3140.

No Brasil

No Brasil, as infecções do trato urinário (ITUs) não são de notificação compulsória; no entanto, representam as infecções bacterianas mais comuns na rotina ambulatorial, responsáveis por 80 em cada 1.000 consultas clínicas. As ITUs comunitárias têm como população-alvo mulheres jovens sexualmente ativas e idosos. Nas crianças as ITUs constituem a segunda causa de infecção bacteriana mais comum, perdendo apenas para as infecções respiratórias. No contexto das infecções hospitalares, que se associam a importante aumento da morbimortalidade, prolongamento do período de internação e custo de assistências adicionais, a etiologia urinária é também a mais frequente, sendo a instrumentação do trato urinário o principal fator de risco.

Bibliografia

Victor D, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). Time-dependent analysis of length of stay and mortality due to urinary tract infections in ten developing countries: INICC findings. *Journal of Infection*. 2011;62:136–141.

Abordagem do paciente com infecção sexualmente transmissível

Heidi Swygard

Myron S. Cohen

Infecções sexualmente transmissíveis

Definição

As infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) incluem uma grande variedade de organismos que são transmitidos através do contato íntimo envolvendo a pele e/ou superfícies mucosas da orofaringe, vagina, pênis e reto. As ISTs geralmente podem ser divididas em cinco grandes categorias (síndromes): uretrite, úlceras genitais, distúrbios de células epiteliais, corrimento vaginal na mulher e ectoparasitas (Tabela 285-1).

Tabela 285-1

Síndromes de doenças sexualmente transmissíveis

SÍNDROME	ORGANISMO
URETRITE	
Gonocócica	*Neisseria gonorrhoeae*
Não gonocócica	*Chlamydia trachomatis*
	Trichomonas vaginalis
	Mycoplasma genitalium
	Ureaplasma urealyticum
	Herpes simples (infecção primária)
ÚLCERAS GENITAIS	
Sífilis	*Treponema pallidum*
Herpes genital	Herpes simples
Cancroide	*Haemophilus ducreyi*
INFECÇÕES DAS CÉLULAS EPITELIAIS	
Verrugas genitais	Papilomavírus humano
Molusco	*Molluscum contagiosum*
Neoplasia cervical	Papilomavírus humano tipos 16 e 18
CORRIMENTO GENITAL FEMININO	
Cervicite	*Neisseria gonorrhoeae*
	Chlamydia trachomatis
	Trichomonas vaginalis
	Herpes simples
Doença inflamatória pélvica	*Neisseria gonorrhoeae*
	Chlamydia trachomatis
Vaginite	*Trichomonas vaginalis*
	Candida albicans
Vaginose bacteriana	*Gardnerella vaginalis*, anaeróbios
ECTOPARASITAS	
Pediculose pubiana	*Phthirus pubis*
Escabiose	*Sarcoptes scabiei*

Etiologia

A interação entre o hospedeiro e o patógeno da IST desempenha um papel crítico, e alterações teciduais características oferecem indícios excepcionalmente fortes sobre a etiologia. Vários patógenos de ISTs causam inflamação local apenas (*Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis*), com potencial para invasão tecidual local (*N. gonorrhoeae, C. trachomatis*) ou disseminação sistêmica (*N. gonorrhoeae*). Alguns patógenos de ISTs causam ulceração do tecido (*Treponema pallidum, Haemophilus ducreyi,* vírus herpes simples 1 e 2). Papilomavírus humano (HPV) causa alterações nas células epiteliais e predispõe à neoplasia. Várias ISTs [vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepatites B e C, citomegalovírus] utilizam rotineiramente o trato genital como via de acesso sem causar quaisquer alterações locais.

Epidemiologia

As ISTs estão entre as infecções mais comuns em todo o mundo, e a maioria nunca é notificada. A cada ano há quase 10 milhões de novos casos de ISTs entre pessoas com idades entre os 15 e 24 anos só nos Estados Unidos; muitas infecções são subclínicas e muitas não são detectadas, sugerindo que esses números sejam de fato uma subestimativa. De relevo, as ISTs são geralmente transmissíveis, sejam sintomáticas ou assintomáticas.

Chlamydia, gonorreia e sífilis são reportáveis ao Centers for Disease Control and Prevention norte-americano. A incidência de sífilis primária e secundária diminuiu na década de 1990, mas desde 2000 as taxas têm aumentado entre homens (8,2 casos por 100.000 em 2011, um aumento de 3,8% em comparação com 2010) e em homens com idades entre os 20 e 29 anos (23,4 casos por 100.000). As taxas diminuíram 9,1% em mulheres (desde 1,1 caso por 100.000 para 1,0 caso por 100.000). Homens que fazem sexo com homens corresponderam a 72% de todos os casos de sífilis primária e secundária reportados em 2011. Após um nadir de 98,1 casos por 100.000 em 2009 (desde que se começou a reportar gonorreia), as taxas de gonorreia aumentaram ligeiramente (104,2 casos por 100.000 em 2011). As taxas são mais altas para as idades entre os 15 e 24 anos, em ambos os sexos.

Para outras ISTs, inquéritos nacionais e de soroprevalência fornecem dados que sugerem um fardo de doença elevado de ISTs virais. No estudo norte-americano *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) de 2005 para 2008, o vírus do herpes simples tipo 2 (HSV-2) demonstrou afetar 16,2% dos entrevistados entre os 14 e 49 anos; dos participantes soropositivos para HSV-2 entre 20 e 49 anos de idade, apenas 18,9% haviam sido diagnosticados previamente. Dados do NHANES recolhidos entre 2001 e 2004 mostram uma prevalência geral de 3,1% para mulheres, com a porcentagem mais alta entre mulheres afro-americanas (13,3%).

A propagação das ISTs depende do organismo e do hospedeiro, do período de tempo que uma pessoa infectada permanece contagiosa e do número de pessoas expostas. Esses parâmetros foram sintetizados na seguinte fórmula:

$$R_0 = B \times D \times C$$

em que R_0 é a taxa de base de reprodução de uma infecção, ou a média de casos secundários que uma única pessoa infectada tipicamente irá causar em uma população; B é a eficiência da transmissão; D é a duração da infectividade; e C é o número de parceiros sexuais.

Biopatologia

Os patógenos das ISTs dependem inteiramente da transmissão humano-humano, embora o *T. vaginalis* possa ter algumas fontes inanimadas. A eficiência da transmissão reflete a infecciosidade do caso-índice (que depende da concentração e do fenótipo do organismo no trato genital) e a suscetibilidade do parceiro sexual (que reflete a resistência do hospedeiro, quer seja hereditária, adquirida ou inata). Como a imunidade às ISTs é rara, as reinfecções são comuns, e o desenvolvimento de vacinas tem sido difícil; as únicas vacinas de ISTs disponíveis têm como alvo a hepatite B e o HPV.

As ISTs produzem síndromes precisamente porque cada patógeno tem um tropismo por um ou mais tecidos e (quando sintomáticas) pode evocar uma resposta inflamatória previsível. Por exemplo, os gonococos que infectam a uretra masculina geralmente produzem uma resposta neutrofílica intensa que leva a uma secreção uretral purulenta e dor ao urinar, enquanto é menos provável que a *C. trachomatis* produza tal resposta no mesmo tecido, já que produz mais provavelmente uma discreta secreção uretral aquosa ou nenhum sintoma.

As ISTs servem como marcadores de comportamento sexual de risco, portanto as coinfecções são comuns. A detecção de uma IST deve conduzir a uma variedade de outros (aparentemente não relacionados) testes. Os patógenos das ISTs andam juntos: gonorreia e clamídia causam uretrite, úlceras genitais e aumentam muito a probabilidade de aquisição do HIV.

Diagnóstico e tratamento

Estratégias Sindrômicas

Para uma variedade de síndromes de ISTs comuns, o tratamento do caso-índice com base em sinais e sintomas é empírico, assim como o tratamento dos parceiros sexuais. Essa abordagem reflete o fato de que a acurácia de alguns testes diagnósticos é imperfeita, a coinfecção exige terapia concomitante, o que substitui a busca de patógenos individuais, e os pacientes que não são tratados imediatamente podem não voltar para a terapia. A doença ulcerosa genital e corrimento uretral têm elevadas sensibilidade e especificidade em comparação com o diagnóstico laboratorial, e a terapia empírica é tão bem-sucedida que o acompanhamento ("prova de cura") é geralmente desnecessário. No entanto, a síndrome de corrimento vaginal é muito menos sensível ou específica em relação ao diagnóstico real de IST.[1] Em um estudo em mulheres sul-africanas, quase 90% dos diagnósticos de IST confirmados por laboratório não mostraram sintomas clínicos e não teriam sido, dessa forma, tratados.[2]

A abordagem sindrômica é particularmente importante em países com recursos limitados ou em áreas dos Estados Unidos onde os exames laboratoriais não estão disponíveis ou seu custo é proibitivo. Nos Estados Unidos, o diagnóstico microbiológico concomitante é preferido porque (1) confirma a escolha da terapêutica empírica ou redireciona a terapia subsequente; (2) permite a detecção e monitoração de resistência ao tratamento, e (3) permite que diagnósticos específicos sejam notificados às autoridades públicas de saúde, o que é exigido por lei estadual para muitas ISTs. No entanto, mesmo quando os testes laboratoriais são solicitados, os agentes mais prováveis devem ser tratados empiricamente no atendimento inicial para resolver a infecção e reduzir a transmissão.

Relação das ISTs com o HIV

O diagnóstico de uma IST demonstra um comportamento sexual de risco e o uso inconsistente do preservativo, servindo como um marcador para uma potencial infecção pelo HIV. Qualquer paciente submetido à avaliação ou ao tratamento de IST deve ser testado para HIV. O diagnóstico precoce do HIV traz benefícios para a saúde individual e pública.

No entanto, as ISTs também contribuem para a aquisição de HIV e dificultam os esforços de prevenção de transmissão do HIV. As úlceras genitais aumentam a replicação do HIV na pessoa infectada. As úlceras genitais invadem o epitélio e permitem a entrada do HIV; a inflamação causada pela ulceração recruta os macrófagos e linfócitos, aumentando o número de células-alvo para o HIV.

Síndromes

Uretrite

A uretrite é caracterizada por uma combinação de corrimento uretral e disúria, mas a prostatite pode causar queixas semelhantes. A uretrite é causada por um grupo limitado de patógenos (Tabela 285-1) que pode ser difícil de visualizar microscopicamente ou de cultivar. Portanto, a terapia empírica é fornecida para tratar um espectro de organismos potencialmente causais.

A uretrite é diagnosticada quando um ou mais dos seguintes fatores são demonstrados: (1) secreção uretral purulenta ou mucopurulenta, (2) coloração pelo Gram das secreções uretrais demonstrando cinco ou mais leucócitos por campo microscópico de imersão em óleo, (3) um exame positivo da esterase leucocitária no exame do primeiro jato de urina ou (4) exame microscópico de urina do primeiro jato demonstrando 10 ou mais leucócitos por campo de alta magnitude. Se nenhuma secreção pode ser retirada a partir do meato uretral, um *swab* de alginato de cálcio pode ser inserido 5 mm dentro da uretra; o material recolhido é transferido para uma lâmina rolando o *swab* ao longo do vidro.

Uma coloração de Gram do corrimento uretral é um teste diagnóstico simples e rápido para documentar tanto uretrite quanto infecção gonocócica (Cap. 299), caracterizadas pela detecção de leucócitos contendo diplococos Gram-negativos intracelulares. A confirmação de uretrite gonocócica não exclui a infecção concomitante com *Chlamydia* ou *Mycoplasma*. Como a cultura e coloração de Gram tornaram-se menos populares ou menos disponíveis, os testes de amplificação de ácidos nucleicos que são altamente sensíveis e específicos para a detecção de organismos têm sido utilizados rotineiramente. Os testes de amplificação de ácidos nucleicos para gonorreia, *Chlamydia* e *Trichomonas* podem ser aplicados a amostras de urina de primeiro jato (o meato não é limpo intencionalmente para contaminar a urina com os organismos da secreção uretral) ou material obtido por *swab* uretral. O diagnóstico específico pode melhorar o manejo dos parceiros sexuais, e os resultados de tais testes devem ser comunicados ao departamento de saúde. No entanto, na prática, os pacientes e (na maioria dos casos) parceiros sexuais devem ser tratados antes que os resultados desses testes estejam disponíveis.

O tratamento para uretrite deve ser iniciado o mais rápido possível após o diagnóstico clínico e deve ser diretamente observado, se possível (Tabela 285-2). A *N. gonorrhoeae* (Cap. 299) se tornou resistente a vários antimicrobianos, incluindo quinolonas e cefalosporinas orais, que não são mais recomendados. Portanto, a escolha de terapias ótimas é limitada. A terapia dupla com azitromicina e ceftriaxona aumenta a taxa de cura da gonorreia urogenital, anorretal, e faríngea não complicada.[A1] [A2]Espera-se que a azitromicina também possa curar a maioria das causas de uretrite não gonocócica (UNG), incluindo as de origem por *Mycoplasma*

genitalium, uma causa cada vez mais reconhecida de UNG. Alguns estudos sugerem que a doxiciclina é mais eficaz do que a azitromicina para a UNG, mas um curso mais longo de tratamento, dependente da adesão do paciente, deve também ser considerado. Atualmente, não existe qualquer teste de diagnóstico comercialmente disponível para *M. genitalium*, o que complica a questão do tratamento. Em alguns contextos nos quais o *M. genitalium* é um agente a ser considerado, a UNG persistente ou recorrente deve ser tratada com moxifloxacina durante 7 a 10 dias.[3] O *T. vaginalis*, que é suscetível ao metronidazol ou tinidazol, também causa uretrite e deve ser considerado nas situações de falha do tratamento da UNG.

Tabela 285-2

Tratamento sindrômico da uretrite

GONOCÓCICA*

Recomendado

Ceftriaxona 250 mg injetável intramuscular uma vez *e*
Azitromicina, 1 g oral (dose única)

NÃO GONOCÓCICA

Recomendado

Azitromicina 1 g oral (dose única) *ou*
Doxiciclina 100 mg oral 2 vezes/dia durante 7 dias

Alternativa

Eritromicina base 500 mg oral 4 vezes/dia durante 7 dias, *ou*
Eritromicina etilsuccinato 800 mg oral 4 vezes/dia durante 7 dias, *ou*
Ofloxacino 300 mg oral 2 vezes/dia durante 7 dias, *ou*
Levofloxacina 500 mg oral 1 vez/dia durante 7 dias

* Doença anorretal e genital não complicada.

Mulheres com uretrite apresentam uma combinação de disúria e piúria, que deve ser diferenciada da cistite bacteriana. Como o tratamento para patógenos do trato urinário também pode resolver a uretrite de transmissão sexual, o clínico que trata uma presumida cistite deve considerar também uma IST.

Úlceras Genitais

Nos Estados Unidos, o HSV-1, o HSV-2 (Cap. 374) e o *T. pallidum* são responsáveis virtualmente por todas as úlceras encontradas, e o HSV-1 e HSV-2 são, de longe, a causa mais comum.

Linfogranuloma Venéreo

O linfogranuloma venéreo, causado por um sorótipo de *C. trachomatis* (Cap. 318), é caracterizado por supuração local de um linfonodo, ulceração e fibrose subsequente, formação de fístulas e edema distal. O linfogranuloma venéreo tem emergido como uma preocupação em homens infectados pelo HIV que fazem sexo com homens, particularmente na Europa.

Herpes genital

O herpes genital geralmente se desenvolve após um período de incubação de menos de 21 dias e se apresenta como agrupamento de vesículas em uma base eritematosa. As vesículas tornam-se pústulas e depois se rompem para formar úlceras rasas e dolorosas, que podem coalescer. As úlceras cicatrizam formando crostas, e o processo geralmente está completo 2 a 3 semanas, após as lesões iniciais. As recorrências ocorrem com a mesma progressão, mas normalmente duram somente 5 a 7 dias. O primeiro episódio (incidente) de infecção por HSV-2 pode ser acompanhado de sinais e sintomas sistêmicos, incluindo febre e cefaleia, esta última refletindo a disseminação do HSV para o sistema nervoso central. O HSV-2 é a causa putativa de meningite recorrente de Mollaret. Ele pode aparecer após uma infecção genital primária ou como reativação. Também pode ocorrer na ausência de lesões genitais ou como um diagnóstico conhecido de infecção por HSV-2.

Cerca de 20% dos indivíduos infectados manifestam a apresentação genital clássica, 60% têm sinais e sintomas leves e atípicos, e pelo menos 20% são completamente assintomáticos. Indivíduos que adquiriram o HSV-2 eliminam o vírus cerca de 3% a 4% do tempo (mesmo quando assintomáticos), o que representa um risco permanente para os parceiros sexuais.

Sífilis

A lesão ulcerativa da sífilis (Cap. 319) — o cancro — é endurecida e indolor, e em muitos casos, escapa à detecção. O exame de campo escuro de amostras suspensas em solução salina de uma úlcera genital pode revelar espiroquetas móveis, sendo este achado, diagnóstico. A sífilis secundária ocorre quando os espiroquetas disseminam-se sistemicamente, levando a uma erupção cutânea característica, alopecia, placas na mucosa oral, ou condiloma *latum*. Essas manifestações cutâneas devem levar ao teste para sífilis. O teste sorológico de escolha para rastreamento da sífilis é baseado na formação de anticorpos para cardiolipina, um constituinte da parede celular de espiroquetas (p. ex., teste da reagina plasmática rápida [RPR], *Venereal Disease Research Laboratory* [VDRL], teste do vermelho de toluidina com soro não aquecido [TRUST, do inglês, *toluidine red unheated serum test*]). O teste confirmatório exige a busca de um anticorpo antitreponêmico (p. ex., ensaio de micro-hemaglutinação-*T. pallidum*, teste com anticorpo fluorescente ao treponema). O teste da anticardiolipina fornece um título que deve ser usado para monitorar a resposta ao tratamento.

Alguns grandes laboratórios comerciais inverteram a ordem dos testes, usando um teste antitreponêmico seguido do teste da anticardiolipina, que permite a automação e pode ser custo-efetivo em áreas de baixa endemicidade. Isso representa uma mudança nos testes e na interpretação e deve ser feito com cuidado,[4] dado que tal abordagem não consegue distinguir imediatamente entre as infecções antigas e tratadas e as novas infecções (Fig. 285-1).

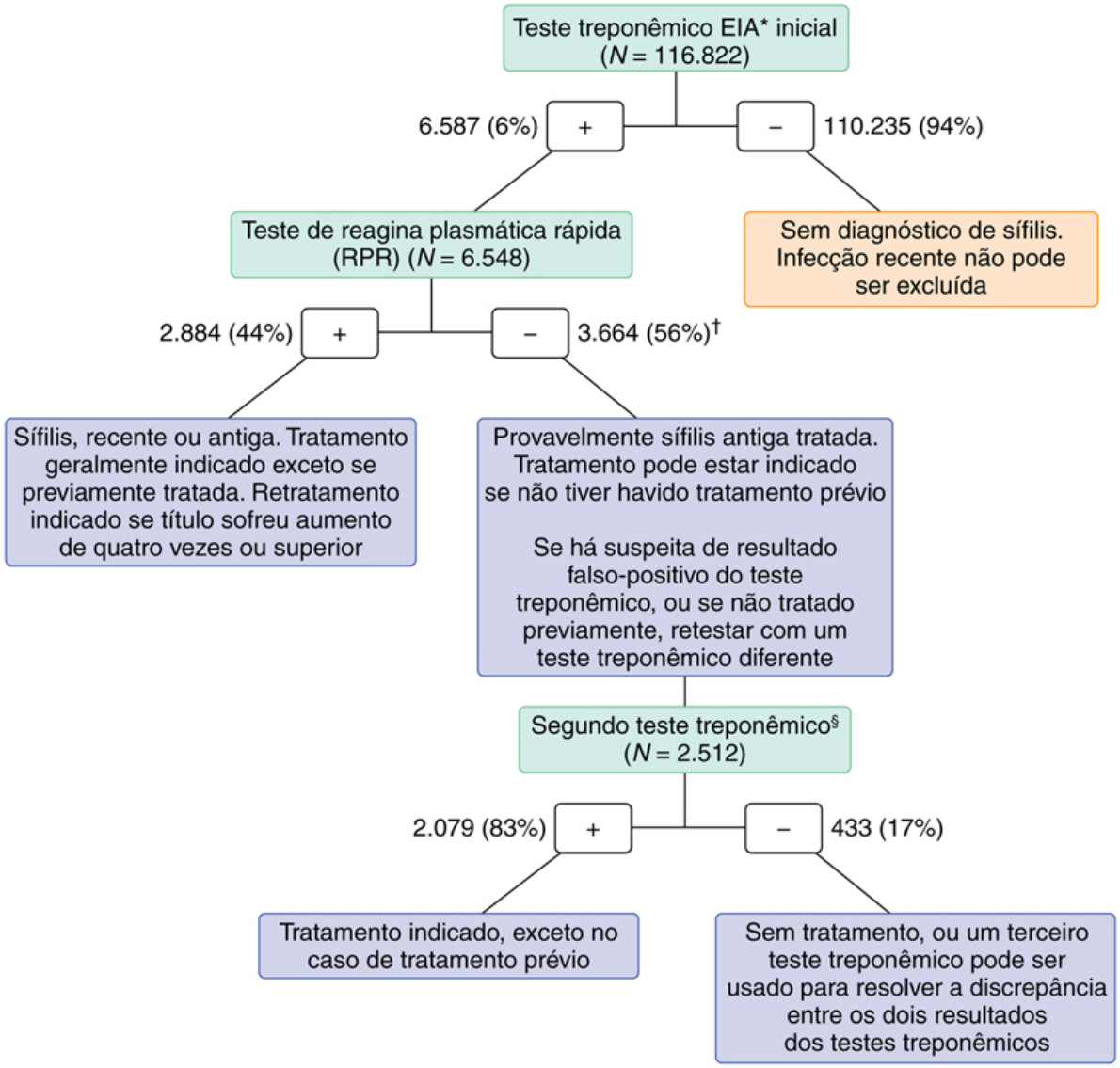

FIGURA 285-1 Algoritmos para teste de sífilis usando testes treponêmicos para o rastreio inicial e recomendações do Centers for Disease Control and Prevention, de 2008. *Ensaio imunoenzimático. †Reativo com o teste treponêmico EIA mas não reativo com o teste RPR. §Utilizando o teste de aglutinação de partículas para *Treponema pallidum* ou o teste de anticorpo de treponema fluorescente. (Redesenhada do Centers for Disease Control and Prevention. Syphilis testing algorithms using treponemal tests for initial screening—four laboratories, New York City, 2005-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:872-875.)

Estágios mais tardios da sífilis podem ser identificados apenas com sorologia ou em espécimes patológicos. A sífilis latente tardia e a sífilis de duração indeterminada são manejadas de forma semelhante. A neurossífilis pode ocorrer em qualquer fase da infecção e deve ser suspeitada em qualquer paciente com um teste sorológico positivo e achados sugestivos de envolvimento do sistema nervoso, incluindo sintomas oculares e vestibulares.

No mundo inteiro, a infecção por sífilis é detectada em um número substancial de indivíduos, sabidamente ou não, infectados pelo HIV, principalmente em homens que fazem sexo com homens. Assim, o diagnóstico de sífilis exige teste de HIV.

Cancroide

O cancroide (Cap. 301), infecção pelo *H. ducreyi*, produz úlceras dolorosas e irregulares, e linfadenopatia inguinal dolorosa, que pode ser flutuante. Ao contrário das lesões por HSV, essas úlceras genitais apresentam tamanhos variáveis.

Infecções das Células Epiteliais

Papilomavírus humano

A infecção pelo HPV de transmissão sexual (Cap. 373) é geralmente transitória e assintomática, porém alguns pacientes desenvolvem verrugas genitais visíveis. Essas verrugas são em geral indolores, macias, úmidas, rosa ou cor da pele e variam em formato, podendo ser elevadas ou planas, únicas ou múltiplas, pequenas ou grandes e, às vezes, em forma de couve-flor. As verrugas ocorrem na vulva, na vagina e no ânus; na cérvice; e no pênis, na bolsa escrotal, na virilha ou na coxa. As verrugas genitais são diagnosticadas pela inspeção visual. O tratamento é principalmente com agentes tópicos, mas geralmente não é curativo.

Dois genótipos oncogênicos (16 e 18) do HPV são responsáveis por pelo menos 85% de todas as neoplasias cervicais, e os tipos 6 e 11 de HPV são responsáveis pela maioria dos casos de verrugas genitais. As vacinas disponíveis para o HPV conferem proteção contra esses genótipos. O exame de Papanicolaou está recomendado para mulheres sexualmente ativas a partir da idade de 21 anos, independentemente do fator de risco ou idade de início do coito; o teste de HPV, no entanto, não é recomendado para mulheres com menos de 30 anos. A frequência de novos rastreios é influenciada pela idade, resultados de rastreios anteriores e resultados de HPV. Um aumento da incidência de HPV oral está associado com carcinomas de células escamosas da cabeça e pescoço, com mais de 70% dos casos norte-americanos demonstrando HPV detectável. Gênero masculino, tabagismo e estado HIV-positivo estão significativamente associados com HPV oral prevalente.[5]

Duas vacinas contra o HPV estão atualmente aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) para uso em homens e mulheres: a vacina quadrivalente (que protege contra o HPV tipos 6, 11, 16 e 18) e uma vacina bivalente (que protege contra o HPV tipos 16 e 18). A vacina quadrivalente protege contra a doença anal pré-cancerosa e pode influenciar futuras recomendações de vacinação.

Corrimento Genital Feminino

As infecções do trato geniturinário feminino produzem diversas síndromes com sintomas sobrepostos (disúria, secreções vaginais, irritação vulvar), mas a causa geralmente pode ser estabelecida com histórico cuidadoso, exame físico e testes laboratoriais. A abordagem inicial depende do sítio anatômico primário da infecção-trato urinário, endocérvice ou vagina. O epitélio colunar da endocérvice é suscetível à infecção por *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* e *T. vaginalis*, e a vagina é suscetível à infecção por *Candida albicans, T. vaginalis*, e à síndrome da vaginose bacteriana. O colo do útero pode parecer perfeitamente normal em mulheres com infecção cervical, enquanto

a secreção mucopurulenta no óstio cervical ou a friabilidade da mucosa sugerem infecção. A vaginite está associada a corrimento visível, e as características da secreção vaginal oferecem indícios diagnósticos.

O corrimento genital feminino é uma condição na qual, normalmente, a estratégia de abordagem sindrômica carece de sensibilidade e especificidade. Em mulheres com corrimento vaginal, o exame microscópico de uma preparação a fresco pode aumentar substancialmente a eficácia do tratamento sindrômico, mas a interpretação dos resultados é difícil e não consegue excluir infecção por diferentes patógenos ao mesmo tempo.

Vaginose bacteriana

A vaginose bacteriana (VB) é a causa mais comum de corrimento vaginal nos Estados Unidos. As mulheres com VB geralmente apresentam sintomas mínimos, mas podem queixar-se de leve secreção vaginal, odor vaginal (geralmente aumentado após o coito). A microbiota vaginal normal contém lactobacilos que produzem peróxido de hidrogênio, como o *Lactobacillus crispatus* e o *Lactobacillus jensenii*, que provavelmente protegem a vagina contra diversos patógenos (um exemplo de imunidade inata). O *Lactobacillus acidophilus* é raramente encontrado na vagina normal, o que explica o fracasso do iogurte tanto para o tratamento quanto para a prevenção de infecções. A VB inicia-se com o desaparecimento inexplicado da microbiota vaginal normal, que é substituída por *Gardnerella vaginalis* e várias outras espécies de bactérias anaeróbias. O mecanismo preciso que leva a essa mudança da microbiota vaginal é mal compreendido. Mais recentemente, espécies bacterianas anaeróbias (bactérias associadas à VB) previamente não reconhecidas têm sido descritas como agente causal potencial. Em um estudo com 220 mulheres com VB, o meio vaginal demonstrou grande diversidade de espécies. As mulheres afro-americanas sem VB no momento da amostragem tinham números mais elevados de bactérias associadas com VB, o que pode contribuir para um aumento do risco para VB.[6]

A secreção vaginal resultante é homogênea e pode conter bolhas. O pH vaginal está elevado acima do normal de 4,0 a 4,5. O acréscimo de hidróxido de potássio a 10% à secreção vaginal colocada em uma lâmina de microscópio ou no espéculo desencadeia o odor de amina, semelhante ao cheiro de peixe, gerando um "teste de odor" positivo, devido à síntese de aminas pelas bactérias anaeróbias. O exame da secreção vaginal a fresco revela a ausência de lactobacilos e sua substituição por aglomerados de cocobacilos. Algumas células epiteliais da vagina são recobertas por cocobacilos, obscurecendo suas bordas (*clue cell*) ou a aparência normalmente clara do citoplasma. São observados relativamente poucos polimorfonucleares (PMNs), e a presença de grandes números de PMNs na secreção vaginal de mulheres com VB sugere uma coinfecção, possivelmente tricomoníase ou cervicite bacteriana.

A VB não é necessariamente uma mudança benigna na microbiota vaginal. Ela está associada a um índice elevado de infecções do trato genital superior (endometrite, salpingite) e ocasionalmente com complicações na gestação, incluindo ruptura prematura das membranas e parto prematuro. No entanto, o tratamento de mulheres assintomáticas, com VB que não estão sob alto risco de parto prematuro, não parece conferir benefício. As mulheres com VB podem ter risco aumentado para a aquisição de HIV. O tratamento é geralmente dirigido contra as bactérias anaeróbias e consiste em metronidazol ou clindamicina durante 7 dias. Uma dose oral única de metronidazol não é recomendada para VB por causa da elevada taxa de insucesso. A taxa de recidiva de VB é de cerca de 30%, e o tratamento de parceiros sexuais masculinos não oferece qualquer vantagem.

Candidíase

A candidíase vulvovaginal (Cap. 338) é comum e ocorre mais frequentemente em mulheres em uso de antibióticos ou contraceptivos orais, que fazem com que espécies de *Candida* endógenas cresçam excessivamente, sobrepujando a microbiota normal. As mulheres geralmente queixam-se de prurido e desconforto vulvares, acompanhados ou não de corrimento vaginal. A vagina geralmente mantém números normais de lactobacilos, de modo que o pH vaginal mantém-se normal, o que pode ser bastante útil na diferenciação entre a candidíase e outras infecções vaginais. Os lábios e as paredes da vagina podem estar eritematosos. Apesar de ser descrita classicamente como "coalhada", a secreção vaginal da candidíase, de maneira frequente, é fluida e dificilmente distingue-se de outras secreções. O material vaginal pode ser tratado com hidróxido de potássio a 10% para destruir outros elementos celulares e tornar mais fácil a visualização do fungo. Entretanto, o exame a fresco tem uma sensibilidade de apenas 50%, e as mulheres com apresentação clínica clássica devem ser tratadas mesmo se não forem observados elementos fúngicos.

Uma grande variedade antifúngicos tópicos está disponível (muitos sem receita médica), e todos esses fármacos são aproximadamente igualmente eficazes, embora a taxa de cura com algumas terapias de dose única tópica pareça ser menor do que com regimes mais longos. O fluconazol administrado em uma dose oral única de 150 mg se mostra altamente eficaz. A infecção por outras leveduras que não *Candida albicans* requer terapia mais prolongada. A CV recorrente é um problema para várias mulheres, e o manejo ideal ainda não foi definido. Infecção recorrente deve levar o clínico a considerar condições subjacentes como diabetes melito ou HIV. O tratamento dos parceiros sexuais de mulheres com candidíase não confere nenhum benefício.

Tricomoníase

Mulheres com infecção por *T. vaginalis* queixam-se de corrimento vaginal purulento e irritação vulvar. As paredes da vagina encontram-se vermelhas, e a vagina pode conter uma secreção excessiva, amarela ou verde, demonstrando grandes bolhas. A ectocérvice pode também estar inflamada ou ter micro-hemorragias puntiformes, causando o "colo de morango" patognomônico (colpite macular). O pH vaginal está elevado, mas o teste do odor geralmente é negativo. O exame a fresco revela um grande número de leucócitos polimorfonucleares, bem como protozoários móveis, quase do mesmo tamanho que os leucócitos, com flagelos visíveis; organismos móveis podem ser identificados em cerca de dois terços dos casos. A terapia para tricomoníase requer metronidazol ou tinidazol, mas organismos resistentes são encontrados com uma frequência cada vez maior.

Cervicite

O diagnóstico de cervicite é sugerido por dor no exame bimanual, e a inspecção visual revela inflamação ou corrimento. O diagnóstico específico pode ser feito apenas pela detecção de microrganismos do colo do útero. *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* têm tropismo pelo tecido cervical, enquanto outros patógenos (incluindo o HIV) podem aparentemente infectar os tecidos vaginais também.

Doença inflamatória pélvica

A cada ano, mais de 800.000 mulheres desenvolvem doença inflamatória pélvica (DIP) nos Estados Unidos. A maioria dos casos de DIP envolve *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* e *Mycoplasma* (especialmente *M. genitalium*); no entanto, um terço dos casos de DIP se deve a outras bactérias anaeróbicas e aeróbicas que sobem do colo do útero para a cavidade uterina, causando endometrite, e então estendem-se depois para as trompas de falópio, causando salpingite. O tratamento deve incluir terapia dirigida para anaeróbios.[A3] A salpingite por *Chlamydia* pode ser leve, e as pacientes não procuram tratamento médico. Alguns equipamentos intrauterinos estão associados a um risco elevado de salpingite, e alguns dados sugerem que o uso de duchas vaginais seja um fator predisponente.

O diagnóstico clínico da salpingite é estabelecido na presença de dor anexial durante o exame bimanual. Dor cervical, febre, leucocitose e velocidade de hemossedimentação elevada são, algumas vezes, observadas. O diagnóstico clínico é confirmado por laparoscopia em apenas cerca de 70% dos casos, sugerindo uma proporção considerável de erro no diagnóstico. A ultrassonografia transvaginal ou a tomografia computadorizada geralmente são úteis na definição da causa de síndromes pélvicas dolorosas. Gestantes com evidência de salpingite devem ser hospitalizadas. Outras indicações para hospitalização incluem a não resposta ou intolerância a um regime oral, presença de um abscesso tubo-ovariano e incapacidade de excluir uma emergência cirúrgica, como apendicite.[7] Aproximadamente 15% dos episódios iniciais de salpingite têm como complicação a infertilidade, e cerca de 75% dos casos de infertilidade ocorrem após três ou mais episódios. A gravidez ectópica, a infertilidade e os abscessos tubo-ovarianos são complicações da salpingite.

Prevenção

As ISTs são evitáveis. O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomenda cinco estratégias como base para um programa de prevenção eficaz: (1) educação e aconselhamento de indivíduos em risco para motivar a adoção de um comportamento sexual mais seguro; (2) identificação de indivíduos infectados assintomáticos e dos indivíduos sintomáticos que não procuram serviços de tratamento e de diagnóstico; (3) diagnóstico e tratamento rápidos e efetivos dos indivíduos infectados; (4) avaliação, tratamento e aconselhamento dos parceiros sexuais expostos; e (5) vacinação pré-exposição de indivíduos em risco para ISTs preveníveis por vacinas.

Intervenções Comportamentais

A abstinência sexual ou estar em uma relação duradoura e mutuamente monogâmica com um parceiro não infectado são as maneiras mais confiáveis de evitar as ISTs. A abstinência deve ser recomendada durante o tratamento de uma IST e para qualquer um que queira evitá-las e evitar a gestação indesejada. Ambos os parceiros devem ser testados para ISTs, incluindo HIV, antes de iniciarem as relações sexuais.

O aconselhamento é essencial para as pessoas com ISTs. Aconselhamento interativo, apresentações de vídeo, grupos de pares e outros formatos que enfatizam o uso correto do preservativo têm reduzido a incidência de infecções subsequentes entre pacientes de consultas de IST e adolescentes. Ensaios clínicos randomizados

demonstram que o aconselhamento estruturado para redução de risco pode reduzir a incidência de infecções em 25% a 40% em algumas populações de pacientes de consultas de IST.[A4]O teste para o HIV é precedido por uma sessão de aconselhamento, mas há pouca evidência de benefício preventivo dessa comunicação.

Métodos de Barreira

Quando usados consistentemente e de forma correta, os preservativos masculinos de látex são efetivos na prevenção da transmissão sexual da infecção pelo HIV e podem reduzir o risco de outras ISTs (p. ex., gonorreia, clamídia e tricomoníase). Entretanto, como os preservativos não cobrem todas as áreas expostas, é mais provável que eles sejam mais efetivos na prevenção de infecções transmitidas por secreções de superfícies mucosas (p. ex., gonorreia, clamídia, tricomoníase e HIV) que na prevenção daquelas transmitidas pelo contato pele-pele (p. ex., HSV, HPV, sífilis e cancroide). A falha do preservativo masculino resulta, mais frequentemente, do uso inconsistente ou incorreto, do que da ruptura do preservativo. Preservativos de poliuretano ou de outros materiais sintéticos podem ser usados por pessoas com alergia ao látex. Há menos informação disponível sobre o efeito de preservativos femininos na incidência das ISTs. Embora capas cervicais e diafragmas cubram o colo do útero, há pouca evidência de que eles possam prevenir as ISTs ou HIV.

Circuncisão Masculina

A circuncisão masculina reduz a suscetibilidade da mucosa ao HIV e patógenos de ISTs. A circuncisão de homens adultos reduz a aquisição de HIV em mais de 70% em até 5 anos após a cirurgia.[A5] A circuncisão também parece reduzir a aquisição de outros patógenos virais de ISTs, incluindo HSV-2 e HPV.

Serviços de Parceiros

A detecção de uma IST exige consideração dos parceiros sexuais do indivíduo infectado, já que estes podem ter doença grave e não detectada. Além disso, na ausência de tratamento do parceiro, a reinfecção do caso-índice pode ser esperada. A probabilidade de que um parceiro sexual também esteja infectado reflete a eficiência da transmissão dos patógenos das ISTs, como descrito anteriormente. Por exemplo, a maioria dos homens com uretrite gonocócica infecta suas parceiras, enquanto apenas cerca de metade dos pacientes com infecção pelo HIV infecta seus parceiros; parceiros que diferem com relação a ISTs ou infecção pelo HIV são referidos como discordantes.

Os parceiros sexuais podem ser comunicados diretamente pelo indivíduo infectado ou por profissionais de saúde, às vezes através de rastreamento pró-ativo dos contatos. Em geral, depender do indivíduo infectado é uma forma menos confiável de assegurar o tratamento dos parceiros. No entanto, em muitos estados americanos é legal prosseguir na assistência, fornecendo ao paciente infectado o tratamento adequado para o seu ou sua parceiro(a). A assistência rápida do parceiro parece funcionar bem para o tratamento de infecções por gonorreia e clamídia.[A6]

Intervenções de Pré-exposição

A vacinação pré-exposição é um dos métodos mais efetivos para a prevenção da transmissão de certas ISTs. Por exemplo, como a infecção pelo vírus da hepatite B é frequentemente transmitida sexualmente, a vacinação para hepatite B é recomendada para todos indivíduos não vacinados que apresentem outra IST. Além disso, a vacina contra hepatite A é recomendada para homens que fazem sexo com homens e usuários de drogas (injetáveis ou não injetáveis). Vacinas para o HPV estão atualmente disponíveis para ambos os sexos (Cap. 373). As vacinas contra o HPV têm agora mais de 5 anos de seguimento e demonstram taxas continuamente elevadas de proteção nas mulheres. A vacinação contra o HPV nos homens pode reduzir aquisição de verrugas genitais e protege contra lesões pré-cancerosas anais, levando a uma recomendação "permissiva" da vacina para rapazes com idades entre os 9 e 26 anos do Advisory Committee on Immunization Practices norte-americano.

Diversos estudos avaliaram a eficácia de agentes antirretrovirais na profilaxia pré-exposição ao HIV. Os resultados indicaram prevenção de HIV, mas apenas no contexto de adesão de alto nível (>85%) à medicação. Além disso, dado que os únicos antirretrovirais atualmente aprovados pela FDA para a prevenção do HIV são igualmente uma combinação de fármacos utilizados na terapia, o rastreio regular do HIV é necessário para evitar o desenvolvimento de resistências no caso de o paciente ser infectado.[8] A prevenção tópica de HIV através de microbicidas vaginais tem sido apenas parcialmente bem-sucedida, em grande parte por causa da fraca adesão. Fármacos injetáveis de longa duração, anéis vaginais e opções de coformulações (i.e., agentes antirretrovirais e contraceptivos) estão em estudo.

Profilaxia Pós-exposição

Após exposição sexual consensual ou não consensual, uma variedade de ISTs pode ser prevenida com antibióticos empíricos. A prevenção da aquisição do HIV requer que vários agentes antirretrovirais sejam usados em combinação durante 28 dias.

Contracepção

Todos os métodos de controle de natalidade podem influenciar a aquisição e o desfecho de uma IST. Além disso, a própria gestação (na ausência de contracepção eficaz) contribui para aquisição de ISTs, afetando a saúde da gestante e do recém-nascido. Dessa forma, o manejo de ISTs exige considerações acerca da saúde reprodutiva de ambos parceiros, bem como questões de planejamento familiar. Uma revisão sistemática sugeriu que não houve aumento do risco de infecção por HIV em usuárias de contraceptivos orais; no entanto, os dados para contraceptivos hormonais injetáveis foram mais difíceis de interpretar.[9] Mulheres que usam métodos contraceptivos hormonais injetáveis devem ser alertadas sobre o uso consistente do preservativo para a prevenção de ISTs até que essas relações estejam mais bem esclarecidas.

Rumo a uma estratégia de manejo abrangente

Embora a maioria das ISTs seja autolimitada e prontamente tratada, o manejo integral e adequado do paciente com uma IST requer habilidade considerável.[10]Primeiramente, a síndrome correta deve ser reconhecida, e uma decisão sobre testes específicos de diagnóstico deve ser tomada. Em segundo lugar, a terapia empírica deve ser fornecida e suficientemente ampla para assegurar a cura ou reduzir a duração da doença. Em terceiro lugar, o clínico é obrigado a procurar outras ISTs de impacto no que se refere à saúde pública ou individual. Em quarto lugar, o clínico deve lidar com os parceiros sexuais do paciente, seja referenciando-os ou tratando-os. Em quinto lugar, o paciente precisa de aconselhamento e medidas preventivas coadjuvantes, quando apropriadas. Tais medidas podem incluir a vacinação para hepatite B ou HPV ou antibióticos para prevenir outras ISTs, como sífilis no período de incubação ou HIV.

Referência de Grau A

A1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:590–594.

A2. Creighton S. Gonorrhoea. *Clin Evid (Online)*. 2014:2014.

A3. Ross JD. Pelvic inflammatory disease. *Clin Evid (Online)*. 2013:2013.

A4. Westhoff CL, Jones HE, Guiahi M. Do new guidelines and technology make the routine pelvic examination obsolete? *J Womens Health (Larchmt)*. 2011;20:5–10.

A5. Gray R, Kigozi G, Kong X, et al. The effectiveness of male circumcision for HIV prevention and effects on risk behaviors in a posttrial follow-up study. *AIDS*. 2012;26:609–615.

A6. Ferreira A, Young T, Mathews C, et al. Strategies for partner notification for sexually transmitted infections, including HIV. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD002843.

Referências Gerais

1. Fahami R. Abnormal vaginal discharge. *BMJ*. 2013;347:f4975.
2. Mlisana K, Naicker N, Werner L, et al. Symptomatic vaginal discharge is a poor predictor of sexually transmitted infections and genital tract inflammation in high-risk women in South Africa. *J Infect Dis*. 2012;206:6–14.
3. Manhart LE, Broad JM, Golden MR. Mycoplasma genitalium: should we treat and how? *Clin Infect Dis*. 2011;53(suppl 3):S129–S142.

4. Binnicker MJ, Jespersen DJ, Rollins LO. Treponema-specific tests for serodiagnosis of syphilis: comparative evaluation of seven assays. *J Clin Microbiol*. 2011;49:1313–1317.
5. D'Souza G, Dempsey A. The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine. *Prev Med*. 2011;53(suppl 1):S5–S11.
6. Srinivasan S, Hoffman NG, Morgan MT, et al. Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. *PLoS ONE*. 2012;7:e37818.
7. Ross J, Judlin P, Jensen J. 2012 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS*. 2014;25:1–7.
8. Smith DK, Thigpen MC, Nesheim SR, et al. Interim guidance for clinicians considering the use of pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in heterosexually active adults. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:586–588.
9. Polis CB, Curtis KM. Use of hormonal contraceptives and HIV acquisition in women: a systematic review of the epidemiological evidence. *Lancet*. 2013;13:797–808.
10. Ahmed-Jushuf I, Lowbury R. Standards for the management of sexually transmitted infections—2014. *Sex Transm Infect*. 2014;90:444.

No Brasil

As Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) são infecções comuns e representam importante desafio para a saúde pública por resultarem em infertilidade feminina e masculina, pelo potencial de transmissão vertical que leva a perdas gestacionais ou doença congênita e por aumentarem o risco de transmissão e aquisição da infecção pelo HIV, principalmente as DSTs que cursam com úlceras genitais. De fato, evidências apontam que o herpes genital, altamente prevalente no Brasil, pode ser responsável pela maior proporção de novas infecções pelo HIV. Em 1999 a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que houvesse 10 a 12 milhões de casos novos de DSTs curáveis por ano no Brasil. Entre mulheres com infecções por gonorreia e/ou clamídia não tratadas, 10% a 40% desenvolvem doença inflamatória pélvica (DIP) e mais de 25%, infertilidade. As mulheres com antecedente de DIP apresentam maior risco de desenvolver gestação ectópica, que contribui com mais de 15% das mortes maternas em países como o Brasil (OMS, 2004). Outra consequência das DSTs é o aparecimento de neoplasias, e os carcinomas de colo uterino, de pênis e de ânus estão associados à infecção pelo HPV. Em estudo multicêntrico, realizado em seis capitais brasileiras (Porto Alegre, São Paulo, Rio de Janeiro, Goiânia, Fortaleza e Manaus) em 2004, encontrou-se uma prevalência de sífilis de 3,6%, de herpes (HSV2) de 39%, de gonorreia de 0,4%, de clamídia de 2,2% e de HPV de 36,2% entre mulheres sintomáticas. A prevalência de sífilis, herpes (HSV2), gonorreia, clamídia e HPV entre homens sintomáticos foi de 4,2%, 18,3%, 2,4%, 4,5% e 3,2%, respectivamente.

Bibliografia

Manual de Controle de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST). Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde *Programa Nacional de DST e Aids*. 4a edição Brasília: DF; 2006.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, Infecções Sexualmente Transmissíveis *Ministério da Saúde, Conitec*. Brasília: DF; 2015.

Abordagem do viajante pré e pós-viagem

David O. Freedman

As estratégias de prevenção e as intervenções médicas para o viajante precisam ser individualizadas de acordo com uma avaliação do risco que considere tanto o itinerário como fatores dependentes do viajante prospectivo. Uma abordagem estruturada para a interação com o paciente (Tabela 286-1) é a forma mais eficiente para cobrir as intervenções educativas e preventivas necessárias. Como muitas dessas medidas serão iniciadas somente mais tarde no destino do viajante, são aconselháveis instruções claramente impressas em linguagem corrente. A epidemiologia mundial de doenças relacionadas com as viagens está em constante mudança. Os viajantes com necessidades especiais, como os imunodeprimidos, as grávidas ou aqueles com doença subjacente significativa, devem ser encaminhados para uma clínica de medicina do viajante especializada.

Tabela 286-1

Consulta pré-viagem com um viajante para os países em desenvolvimento — uma abordagem estruturada

REALIZAR AVALIAÇÃO DE RISCO

Os seguintes devem ser sempre pesquisados inicialmente para determinar as recomendações médicas preventivas adequadas. Formulários de registro médico pré-impressos podem ser usados para este propósito.

Itinerário exato, incluindo as regiões dentro de cada país que será visitado
Datas da estada para avaliar o risco de doenças sazonais
Idade
Histórico de vacinação
Doenças subjacentes
Medicação atual
Estado de gravidez
Alergias
Propósito da viagem
Exposições de risco — sangue, fluidos corporais, turismo de aventura ou exposições extensas ao ar livre de risco
Viagem urbana *versus* rural
Tipo de alojamento
Nível de aversão ao risco
Limitações financeiras que podem exigir a priorização de intervenções

ADMINISTRAR IMUNIZAÇÕES

Administrar as vacinas de rotina que não estão atualizadas.
Administrar as vacinas de viagem indicadas.
Fornecer ao paciente as informações sobre vacinas do Centers for Disease Control *and* Prevention (http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/vis/) legalmente obrigatórias.
Fornecer uma lista impressa ao paciente contendo as vacinas administradas.
Gravar na ficha clínica a vacina administrada, número de lote e data.
Documentar as vacinas recomendadas mas recusadas pelo paciente, assim como as vacinas não recomendadas e administradas a pedido do paciente.

PROVIDENCIAR PREVENÇÃO DA MALÁRIA (SE INDICADO)

Determinar se existe risco de malária para o país de destino. Se sim:
O itinerário do paciente dentro desse país o coloca em risco? Se sim:
Recomendar a quimioprofilaxia da malária. Podem ser indicados vários fármacos igualmente eficazes. Determinar qual é o mais adequado para o paciente individual e o itinerário.
Educar sobre a proteção pessoal contra artrópodes.

EDUCAR SOBRE A DIARREIA DO VIAJANTE

Recomendar precauções sobre comida e água.
Prescrever e educar sobre a terapia com um antibiótico da classe das quinolonas ou azitromicina e aconselhar sobre o uso de loperamida e hidratação oral, se necessário.

ENSINAR COMPORTAMENTOS PREVENTIVOS ESSENCIAIS

A maioria dos problemas de saúde relacionados com viagens, incluindo as doenças evitáveis por vacinação, pode ser evitada através de comportamentos simples por parte do viajante.
Educar sobre estratégias adequadas nas seguintes categorias (alguns tópicos não são aplicáveis a todos os destinos): doenças sexualmente transmissíveis e de transmissão sanguínea, segurança e prevenção de crime, prevenção de lesões, segurança para natação, raiva, cuidados com a pele/ferida, tuberculose, fazer a mala para uma viagem saudável e obtenção de cuidados de saúde no estrangeiro.

DISCUTIR OUTRAS QUESTÕES DE SAÚDE APLICÁVEIS

Aconselhar e prescrever para a doença da altitude, enjoo ou *jet leg*.
Discutir a prevenção de infecções específicas relacionadas com a viagem que são de algum risco para o viajante e possuem uma possível estratégia preventiva não incluída nas estratégias acima descritas.
Discutir quaisquer condições de risco mínimo (p. ex., febres hemorrágicas), que são uma causa frequente de ansiedade do paciente.

Ao nível mundial, aproximadamente 100 milhões de pessoas viajam de países industrializados para países em desenvolvimento a cada ano. Várias análises recentes têm fornecido muitos dados novos necessários sobre os perfis das doenças relacionadas com viagens determinados pelo destino de viagem.[1] Dependendo do destino, 22% a 64% dos viajantes relatam alguma doença; a maioria compreende doenças ligeiras autolimitadas, tais como diarreia, infecções respiratórias e doenças de pele. As doenças infecciosas são responsáveis por até 10% da morbidade durante a viagem, mas por apenas 1% das mortes, sendo a malária a doença mais comum.

Imunização

A escolha de vacinas para um viajante individual baseia-se no risco de exposição a doenças preveníveis no itinerário escolhido, na gravidade da doença, se esta for adquirida, e em quaisquer riscos apresentados pela própria vacina. Os viajantes diferem na sua tolerância ao risco. Para as doenças preveníveis pela vacinação, a incidência mensal em viajantes não imunes aos países em vias de desenvolvimento é mais significativa para a hepatite A sintomática em 0,03% por mês; o risco de hepatite B sintomática é mais significativo para os viajantes de permanência longa em 0,25% por mês. A febre entérica (febre tifoide e paratifoide) tem um risco de 0,03% por mês no subcontinente indiano, sendo 10 vezes mais baixo na África e em partes da América Latina. O risco de febre amarela pode ser tão alto quanto 0,1% ao mês de viagem para uma área com transmissão epidêmica atual, mas o risco varia muito entre os destinos abrangidos pelo mapa da área endêmica. O risco de meningite meningocócica, raiva, cólera, poliomielite, sarampo, varicela e encefalite japonesa em viajantes não é conhecido, mas acredita-se que seja baixo (<0,0001%).

A Tabela 286-2 fornece dados sobre a dosagem, administração, necessidade de reforço e possíveis regimes rápidos para as vacinas administradas em contexto de medicina do viajante. Detalhes sobre a composição da vacina, mecanismo de ação, utilização para imunização primária de rotina de adultos e crianças e reações adversas podem ser encontrados no Capítulo 18. A seguinte discussão concentra-se em indicações para vacinação no contexto de viagem.

Tabela 286-2

Vacinas de adultos relacionadas com viagens

DOENÇA	VACINA	PRIMEIRA DOSE	VIA	REFORÇOS
VACINAS CONSIDERADAS PARA TODOS OS VIAJANTES A PAÍSES EM DESENVOLVIMENTO				
Hepatite A	Vírus morto	0, 6 a 18 meses	IM	Nenhum
Hepatite B	Antígeno recombinante viral	0, 1, 6 meses	IM	Nenhum
		A: 0, 1, 2 semanas e 12 meses	IM	Nenhum
		A: 0, 1, 3 semanas e 12 meses*	IM	Nenhum
Hepatite A/B	Combinação de preparações monovalentes	0, 1, 6 meses	IM	Nenhum
		A: 0, 1, 3 semanas e 12 meses	IM	Nenhum
Tifoide	Polissacarídeo capsular Vi	Dose única	IM	2 a 3 anos
	Bactérias atenuadas Ty21a	0, 2, 4, 6 dias	Oral	5 anos
Influenza	Vírus inativado	Dose única	IM	Anual
	Vírus atenuado	Dose única (<50 anos de idade apenas)	Nasal	Anual
Varicela	Vírus atenuado	0, 4 a 8 semanas	SC	Nenhum
VACINAS PARA DETERMINADOS DESTINOS				
Febre amarela	Vírus atenuado 17D	Dose única	SC	10 anos
Meningococos	Quadrivalente conjugada polissacarídeo (A, C, Y, W135)	Dose única	IM	5 anos
Raiva	Vírus inativado produzido em cultura	0, 7, 21 a 28 dias	IM†	Nenhum por rotina, mas duas doses após cada exposição
Encefalite japonesa (células Vero)	Vírus inativado	0, 28 dias	IM	1 ano se em risco contínuo; sem informação para doses subsequentes
Poliomielite‡	Vírus inativado	Dose única se vacinação infantil adequada	SC; IM aceitável	Nenhum
Cólera§	Bactéria morta + toxina subunidade B recombinante‖	0, 1 semana	Oral	2 anos para cólera; 3 meses para ETEC

A = regime acelerado para ser utilizado para as partidas iminentes; ETEC = *E. coli* enterotoxigênicas; IM = intramuscular; SC = subcutânea.

* Esquema não aprovado pelo U.S. Food and Drug Administration para vacina contra hepatite B monovalente, mas aprovado para vacina combinada da hepatite A/B contendo a mesma quantidade de antígeno da hepatite B.

† A vacina pré-exposição intradérmica da raiva não é mais produzida, e os frascos intramusculares de 1,0 mL não são licenciados para uso intradérmico em uma dose de 0,1 mL.

‡ Vacina oral da poliomielite não é produzida nos Estados Unidos.

§ Não disponível nos Estados Unidos, mas disponível no Canadá e na maioria dos países europeus. Nenhuma vacina contra a cólera de qualquer tipo está atualmente disponível nos Estados Unidos.

‖ Também aprovada em alguns países para a diarreia do viajante devido a *Escherichia coli* enterotoxigênica.

Verificação e Atualização das Imunizações de Rotina

Devido ao aumento da prevalência de muitas infecções nos países em desenvolvimento, as imunizações de rotina em adultos precisam ser atualizadas.[2] Se nenhuma dose de vacina contra tétano/difteria/pertússis acelular (Tdpa) tiver sido dada em adulto, uma dose de Tdpa deve ser dada, independentemente do tempo decorrido desde a última vacinação contra o tétano/difteria. As pessoas nascidas nos Estados Unidos antes de 1957 ou nascidas em qualquer data nos países em desenvolvimento são consideradas imunes ao sarampo. Os outros viajantes adultos devem ter recebido pelo menos duas doses de vacina viva contendo sarampo durante a sua vida, a menos que uma história de infecção por sarampo possa ser documentada. Pessoas não vacinadas que possuam indicações de rotina aceitas para vacinas antipneumocócicas e antivírus influenza (Cap. 18) devem recebê-las durante a consulta pré-viagem. Duas doses de vacina contra a varicela espaçadas por pelo menos 4 semanas devem ser consideradas em viajantes adultos sem evidência de imunidade contra a varicela. Adultos nascidos antes de 1980 nos Estados Unidos são considerados imunes.

Vacinas a Considerar para Todos os Viajantes a Países em Desenvolvimento

Algumas vacinas adicionais devem ser administradas, dependendo do destino da viagem.[3]

Hepatite A

A vacina para a hepatite A está indicada para todos os viajantes não imunes a países ou áreas com risco moderado a elevado de infecção, o que inclui na verdade todos aqueles que viajam para fora dos Estados Unidos, Canadá, Japão, Austrália, Nova Zelândia, países escandinavos e países desenvolvidos da Europa. Uma dose única da vacina contra a hepatite A dada a qualquer momento antes da viagem fornece uma proteção adequada. Pessoas com histórico de hepatite ou histórico de residência em país endêmico por um período prolongado podem beneficiar-se de testes de anticorpos séricos pré-vacinação.

Hepatite B

A vacinação pré-viagem contra a hepatite B está indicada para todos os viajantes não vacinados com indicações-padrão, tais como profissionais de saúde e todos os viajantes com estadas prolongadas que irão visitar ou residir em áreas de risco alto ou moderado. A transmissão por vias tais como contato sexual, transfusão de sangue, equipamento médico contaminado, *piercing*, tatuagem, acupuntura e partilha de cozinha e toalete é difícil de controlar ou prever em contexto de viagem. A vacinação é geralmente aconselhada para os viajantes de curta duração, especialmente viajantes mais jovens e aqueles que antecipam contato próximo com as populações locais, mesmo sem fatores de risco específicos. Turistas de aventura (propensos a acidentes), mochileiros e aqueles com condições médicas subjacentes são mais propensos a entrar em contato com o sistema médico local. Esquemas rápidos e ultrarrápidos (ver Tabela 286-2) são amplamente utilizados na prática e estão aprovados em muitos países. Estes são úteis para a administração de todas as três doses primárias necessárias para garantir elevada proteção para o viajante que parte para a viagem num espaço de tempo muito curto e se encontra em risco de exposição à hepatite B.

Vacina Combinada Contra a Hepatite A e Hepatite B

A vacina combinada contra a hepatite A e a hepatite B é conveniente para os viajantes com uma sobreposição de indicações para o uso das vacinas individuais. Um regime rápido de 3 semanas (ver Tabela 286-2) menos conhecido está aprovado pela Food and Drug Administration (FDA).

Tifoide

A vacina contra o tifo está indicada para todos os viajantes com destino ao subcontinente indiano e deve ser considerada para aqueles que viajam para outras áreas endêmicas sob todas as condições, exceto as mais luxuosas e protegidas. O risco aumenta com a duração da viagem, a partilha de alojamento e refeições com os moradores locais, e a extensão da viagem para fora dos roteiros turísticos usuais. As vacinas contra a febre tifoide atuais não protegem contra a *Salmonella paratyphi*, que está emergindo em muitas áreas.[4] A adesão ao regime de vacinação oral pode ser menor que 70%.

Influenza

A influenza é transmitida durante todo o ano nos trópicos. Uma proporção crescente de dados mostra que a gripe pode ser a doença evitável por vacina mais comum em viajantes. Um risco aumentado de influenza tem sido relatado entre passageiros de navios de cruzeiro. Todos os viajantes para destinos com atual circulação do vírus influenza, não apenas aqueles com os fatores de risco habituais, devem considerar fortemente a vacinação contra influenza.[5]

Vacinas para Destinos Específicos

Febre Amarela

A indicação principal para vacinação contra a febre amarela é evitar a infecção em indivíduos em risco. Um mapa com as áreas de risco pode ser encontrado em www.cdc.gov/travel. No entanto, a febre amarela é atualmente a única doença para a qual existe uma vacina abrangida pelo *International Health Regulations* que pode requerer a vacinação puramente por razões regulamentares. Um certo número de países da África e um na América do Sul (Guiana Francesa) exigem comprovação de vacinação contra a febre amarela de todos os viajantes que chegam. Outros países, tanto dentro como fora da zona de risco, apresentaram exigências mais complexas da Organização Mundial da Saúde. Os atuais requisitos de entrada quanto à febre amarela, país por país, encontram-se em www.who.int/ith/chapters/en/index.html. Um centro de vacinação da febre amarela aprovado pela Organização Mundial da Saúde deve ser consultado para informação detalhada acerca dos requisitos. Nem a vacina contra febre amarela nem qualquer outra vacina são atualmente necessárias para a readmissão nos Estados Unidos. Em geral, todos os viajantes adultos saudáveis com destino a áreas de risco para transmissão da febre amarela devem ser vacinados. A verdadeira duração da imunidade da vacinação contra a febre amarela é provavelmente muito mais longa do que os declarados 10 anos e pode exceder os 30 anos.[6]

Meningococo

A vacina meningocócica é recomendada para quem viaja para o "cinturão da meningite" da África subsaariana durante a estação seca de dezembro a junho, especialmente se o contato prolongado com a população local for provável. Epidemias fora de estação ocorreram na Etiópia, Somália e Tanzânia, apontando para eventuais mudanças nas tendências epidemiológicas, talvez devido a mudanças climáticas. Os muçulmanos que realizam a peregrinação do Hajj e da Umrah na Arábia Saudita estão em maior risco de contrair doença meningocócica, e um comprovativo de vacinação com a vacina quadrivalente nos últimos 3 anos é necessário para a obtenção de vistos de peregrinação.

Raiva

Um conjunto de vacinas pré-exposição está indicado para viajantes com longa permanência em áreas endêmicas da América Latina, Ásia ou África, onde a ameaça de raiva é constante e onde o acesso à vacina e imunoglobulina pós-exposição é provavelmente limitado. Para viagens de curta duração, os grupos de risco para quem a imunização deve ser considerada incluem os viajantes de turismo de aventura, ciclistas, caminhantes, exploradores de cavernas e viajantes de negócios que fazem viagens curtas mas frequentes e planejam correr ao ar livre nessas viagens.

Encefalite Japonesa

A encefalite japonesa é endêmica em muitas áreas rurais agrícolas do sudeste da Ásia e do subcontinente indiano. Casos esporádicos com sequelas graves continuam ocorrendo em viajantes.[7] Nas regiões temperadas, o período de transmissão é de abril a novembro. Em regiões tropicais ou subtropicais da Oceania e sudeste da Ásia, a transmissão pode ocorrer durante todo o ano. A vacinação é recomendada para (1) viagens de longa permanência para uma área rural endêmica; (2) expatriação para qualquer lugar em um país endêmico; (3) viagens de curta duração para as áreas rurais endêmicas com grande exposição ao ar livre desprotegida, como em turismo de aventura; e (4) viagens de curta duração no momento de uma epidemia local atual.

Poliomielite

Por causa dos esforços de erradicação, a poliomielite permanece apenas em alguns países, mas o controle completo continua indefinido. Adultos que viajam para países que são atualmente endêmicos para poliomielite (informação atualizada em www.polioeradication.org) e que já completaram uma série de vacinação primária devem receber uma dose única de vacina inativada contra poliomielite como reforço se a última dose ou dose de reforço tiver sido administrada pelo menos 10 anos antes.

Cólera

A vacinação contra a cólera não é mais exigida por nenhum país, e o risco para os viajantes típicos é insignificante.[8] No entanto, os auxiliares e profissionais médicos que permanecem por períodos curtos em áreas de desastre ou campos de refugiados podem considerar a vacina contra a cólera. Uma vacina oral de células subunidade B altamente eficaz está amplamente disponível fora dos Estados Unidos.

Sequência de Vacinação em Contexto de Viagem

Todas as imunizações atualmente indicadas podem e devem ser administradas ao mesmo tempo e em qualquer combinação (Cap. 18). Se dois antígenos virais vivos não forem administrados no mesmo dia, devem ser espaçados por 1 mês. No entanto, a vacina contra a febre amarela pode ser dada em qualquer intervalo em relação à vacina contra o sarampo de antígeno único. O intervalo mínimo entre as doses de vacinas deve ser respeitado, embora 4 dias ou menos antes do intervalo seguinte seja aceitável. Regimes que envolvam intervalos de 1 semana (raiva, encefalite japonesa, hepatite em regime rápido) são exceções. Não há um intervalo máximo entre as doses de uma série primária de vacina; uma série interrompida (exceto raiva e febre tifoide orais) não precisa ser reiniciada, podendo ser retomada a partir da dose que está em atraso.

Quimioprofilaxia da malária

Uma média de 1.500 casos importados de malária são registrados anualmente nos Estados Unidos. As estimativas de risco em viajantes que não estão sob quimioprofilaxia dependem largamente do destino, mas variam de 3,4% por mês na África Ocidental a um décimo desse valor no subcontinente indiano, e até uma redução adicional de 10 vezes na América do Sul. A maioria dos casos de malária importada nos Estados Unidos e na Europa ocorre em imigrantes estrangeiros que visitam amigos e parentes no exterior.

Os recursos descrevendo a atual microepidemiologia da malária específica para cada país devem estar imediatamente acessíveis para aqueles que prescrevem profilaxia para a malária. A posologia e as propriedades farmacêuticas dos antimaláricos são descritas no Capítulo 345. No número limitado de países onde ainda é eficaz, a cloroquina, 500 mg de sal (300 mg de base) por semana com início na semana anterior à primeira exposição à malária e mantida até 4 semanas após a última

exposição, continua sendo o fármaco de escolha. No entanto, a atovaquona/proguanil ainda pode ser usada por viajantes de curta duração que prefiram um regime de duração inferior.

Para todas as outras áreas do mundo, os três medicamentos são igualmente eficazes, e a escolha depende tanto do viajante como dos fatores do itinerário. A atovaquona/proguanil (250/100 mg) é um fármaco de dose única diária bem tolerado, que deve ser iniciado 1 dia antes da chegada à zona de malária (pode não coincidir com o primeiro destino no exterior), e ser continuado durante 7 dias após a última exposição. O curto período de uso pós-exposição leva a que este seja conveniente para os muitos viajantes em itinerários típicos de 1 a 3 semanas. O elevado custo e a posologia diária tornam difícil utilizá-lo por longos períodos. A mefloquina semanal (250 mg) é dada 2, de preferência 3, semanas antes da primeira exposição à malária e deve continuar durante 4 semanas posteriormente. A posologia semanal e o longo histórico de eficácia fazem desse fármaco o mais eficaz para viajantes de longa permanência. Se existem contraindicações para o uso de mefloquina em viajantes de longa permanência, a doxiciclina diária (100 mg) a partir de 1 dia antes da exposição pode ser usada; contrariamente à atovaquona/proguanil, a doxiciclina deve ser continuada até 4 semanas após a exposição. Aproximadamente 5% dos indivíduos que tomam tanto mefloquina como doxiciclina interrompem o tratamento por causa dos efeitos adversos. A quimioprofilaxia pode ser iniciada bem antes da partida (3 a 4 semanas para a mefloquina) nos indivíduos preocupados com possível intolerância a qualquer fármaco.

Os viajantes devem ser lembrados por escrito a continuar os antimaláricos durante o período de tempo adequado após a última exposição possível em que a malária ainda possa ocorrer apesar da quimioprofilaxia, e que um esfregaço de sangue ou teste de diagnóstico rápido da malária é obrigatório para qualquer doença febril ocorrendo dentro de 3 meses após a viagem. A prevenção de malária em viajantes que residem em áreas de malária durante 6 meses ou mais apresenta problemas complexos que foram revistos em outros locais.

Dengue

Estima-se que 100 milhões de casos de dengue e 250.000 casos de dengue hemorrágica ocorram anualmente (Cap. 381). Nos últimos 20 anos assistiu-se a uma expansão geográfica dramática da epidemia da dengue e dengue hemorrágica. A dengue corresponde a até 2% de todas as doenças em viajantes que retornam de viagem, e é a doença sistêmica febril mais comum em viajantes que retornam de todas as regiões, exceto da África subsaariana, onde a malária ainda predomina. Vários candidatos a vacina contra a dengue estão em ensaios clínicos avançados. A dengue é transmitida pelos mosquitos *Aedes* que picam durante o dia, reforçando a necessidade de instruir os viajantes para os trópicos da necessidade de uso de repelentes durante o dia e a noite.

Diarreia do viajante

A causa mais frequente de diarreia do viajante é a *Escherichia coli* enterotoxigênica e em alguns locais a *E. coli* enteroagregativa. *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter* correspondem individualmente a cerca de 5% a 15%, e na Ásia os víbrios não coléricos são significativos.[9] Os protozoários correspondem a menos de 5%. Em adultos, o norovírus e o rotavírus são cada vez mais detectados. A duração média da diarreia do viajante, mesmo se não for tratada, é de 4 dias.

Todos os viajantes para os países em desenvolvimento devem ser detalhadamente instruídos no autotratamento para a doença diarreica e transporte de medicação apropriada durante a viagem.[10] Oitenta por cento dos pacientes respondem a um regime de loperamida e um antibiótico em 24 horas. Uma dose única autoadministrada de uma quinolona é geralmente suficiente, mas os pacientes devem ser instruídos a completar 3 dias de tratamento com 500 mg de levofloxacina por dia ou 500 mg de ciprofloxacina duas vezes ao dia caso a diarreia do viajante não ceda no intervalo de 24 horas. Devido a um aumento significativo de *Campylobacter* resistente às quinolonas no sudeste da Ásia, Índia e Nepal, os viajantes para esses destinos devem se automedicar com azitromicina, 500 mg/dia durante 3 dias ou uma dose única de 1.000 mg.

A maioria das diretrizes não recomenda a profilaxia para o viajante típico devido aos potenciais efeitos adversos do fármaco enquanto está longe de assistência médica e pelo fato de estar disponível a terapia de início rápido e eficaz para a diarreia no caso de esta ocorrer. As exceções incluem os viajantes com infecção avançada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), aqueles com um problema médico crônico subjacente que os torna mais propensos a consequências adversas da diarreia e os viajantes em uma missão vital de curta duração (menos de 1 semana) que não podem tolerar nem 1 dia de incapacidade. A profilaxia antibiótica deve ser efetuada com uma quinolona uma vez por dia ou com rifaximina duas vezes por dia;[A1] a profilaxia deve ser utilizada apenas para viagens de 2 semanas ou menos.

Comportamentos preventivos

A maioria dos problemas de saúde relacionados com viagens, incluindo muitas doenças infecciosas, pode ser significativamente reduzida através de comportamentos adequados por parte do viajante.

Proteção contra Mosquitos

Os fármacos antimaláricos quimioprofiláticos têm uma eficácia inferior a 100%. A proteção contra artrópodes irá ajudar a evitar a dengue, a leishmaniose, a filaríase e uma série de doenças arbovirais importantes. Os viajantes devem ser instruídos a se vestir de modo a reduzir a pele exposta tanto quanto possível e a aplicar um repelente que contenha DEET (concentração de 30% a 35%) a todas as áreas não sensíveis expostas do corpo a cada 4 a 6 horas.[11] Aplicação mais frequente é necessária para os agentes que contêm concentrações mais baixas de DEET. Os viajantes devem dormir debaixo de um mosquiteiro impregnado com permetrina em áreas de malária, a menos que estejam em ambientes fechados com ar-condicionado. Apesar de os mosquitos anofelinos picarem de noite, *Aedes* spp. e mosquitos culicíneos geralmente picam durante o dia, de modo que é necessária vigilância em todos os momentos do dia.

Precauções com Alimentos e Água

Os viajantes para países em desenvolvimento devem ser diligentes na lavagem frequente das mãos; evitar alimentos de estabelecimentos alimentares duvidosos, mercados e vendedores de rua; evitar bufês onde não existam tampas para alimentos ou controle de moscas; evitar alimentos de alto risco tais como frutos do mar, peixes de recife (risco de ciguatera), carnes mal passadas, produtos lácteos, frutas com casca, molhos frios e saladas; evitar tanto a água da torneira como gelo feito a partir de água da torneira; e usar água engarrafada selada ou quimicamente tratada, filtrada ou fervida para beber e escovar os dentes.

Sexo

Educação sobre a incidência de infecção por HIV e doenças sexualmente transmissíveis entre profissionais do sexo no estrangeiro, sobre o uso de preservativos, e sobre a taxa de falha do preservativo (3% a 5% ruptura/deslizamento) deve ser disponibilizada independentemente das circunstâncias aparentes do viajante. O sexo sem proteção, mesmo com companheiros de viagem, é considerado de alto risco.[12] A viagem é uma experiência desinibidora em si, e o consumo de álcool tende a ser superior durante a viagem.

Patógenos Sanguíneos

Sangue, produtos sanguíneos, seringas e instrumentos médicos ou odontológicos contaminados são um risco na sequência de acidentes ou trauma. Os viajantes devem considerar transportar um sistema de infusão, agulhas e um *kit* de sutura para áreas de alto risco. Se possível, devem adiar o tratamento médico e viajar para um local onde possa ser garantida a segurança. Tatuagem, acupuntura e *piercing* corporal acarretam riscos semelhantes. Os profissionais de saúde e outras pessoas em situação de risco em áreas de alta prevalência de HIV, sem infraestruturas médicas sofisticadas, podem considerar o transporte para 1 a 2 semanas de Truvada (200 mg de emtricitabina mais 300 mg de tenofovir), um comprimido por dia, em adição a raltegravir 400 mg, um comprimido duas vezes por dia para começar de imediato como profilaxia pós-exposição, com o entendimento de que esta é apenas uma medida inicial para dar tempo de se deslocar até um centro médico adequado capaz de fornecer aconselhamento e testes sofisticados.

Proteção contra Doenças da Pele

Picadas de mosquitos infectados são comuns. A prática de boa higiene das mãos em ambientes sujos e a cobertura de feridas abertas são medidas preventivas que todos os viajantes devem tomar. Sarna e piolhos podem ser evitados através da realização de uma boa higiene pessoal. Na África, todas as roupas secas ao ar livre devem ser passadas a ferro para evitar miíase cutânea causada pela mosca tumbu. Chapéus e protetor solar são obrigatórios nos trópicos. O protetor solar deve ser sempre aplicado sobre a pele antes, e não depois, da aplicação de DEET.

Natação e Exposição à Água

Os viajantes devem ser instruídos a evitar exposição recreativa (natação, *rafting*, transposição de rios) ou outra exposição a água potável em áreas que são endêmicas para esquistossomose. Os caminhantes, ciclistas e viajantes de aventura devem considerar a profilaxia com 200 mg de doxiciclina uma vez por semana por causa do risco significativo de leptospirose que existe na água doce em todo o mundo em desenvolvimento. Andar descalço em áreas tropicais predispõe a ancilostomíase, infecção por *Strongyloides*, larva *migrans* cutânea e tungíase.

Prevenção da Tuberculose

Um teste tuberculínico cutâneo antes da partida com repetição do teste anualmente está indicado para viajantes de longa permanência em países em desenvolvimento. O tratamento agressivo de conversores de testes cutâneos irá prevenir casos de tuberculose ativa mais tarde. Os viajantes devem evitar o transporte público lotado ou lugares públicos com muita gente e distanciar-se imediatamente de qualquer pessoa com uma tosse crônica ou intensa. Os expatriados devem procurar ajuda doméstica para a tuberculose.

Problemas de viagem não infecciosos

Trombose e *Jet Lag* do Viajante

A relação causal entre a imobilidade relacionada com viagens e a trombose venosa profunda ou embolia pulmonar em viajantes saudáveis sob os demais aspectos está estabelecida. O risco de embolia pulmonar está essencialmente ausente em voos com duração inferior a 6 horas. Aqueles com fatores de risco claros conhecidos estão em maior risco. Todos os viajantes devem evitar a desidratação, o álcool, e exercitar as pernas regularmente durante o voo. Dentre as muitas recomendações para a prevenção, apenas o uso de meias de compressão de 15 a 30 mm Hg para aqueles em maior risco é suportado em ensaios,[A2] embora a heparina de baixo peso molecular subcutânea profilática imediatamente antes da partida e novamente 24 horas mais tarde para aqueles com trombofilia ou eventos trombóticos anteriores seja frequentemente utilizada na prática. A terapia com ácido acetilsalicílico não tem nenhum benefício comprovado nesse contexto.

O *jet lag* (Cap. 405) ocorre depois de atravessar três ou mais fusos horários, e o zolpidem (5 mg) tomado por algumas noites antes de dormir no destino é geralmente eficaz.

Doença da Altitude

Quer ascendendo de carro ou de avião, a doença da altitude ocorre em pelo menos 25% das pessoas que sobem rapidamente a 2.500 metros ou mais, e na maioria das pessoas que vão rapidamente até 3.000 metros ou mais. A ascensão gradual durante alguns dias é raramente praticada pelos viajantes modernos. Para a prevenção da doença da altitude, a acetazolamida, 125 mg duas vezes por dia com início na manhã do dia antes da subida e continuando até o dia após a subida, é eficaz.[A3,A4] Se os sintomas da doença da altitude, como náuseas, vômitos, anorexia, tonturas, fadiga ou insônia, persistirem além do dia seguinte após a subida, os viajantes podem continuar tomando um comprimido à noite.[13] Outros medicamentos, como a dexametasona, também podem ser usados (Cap. 94). As complicações graves, tais como edema cerebral ou pulmonar, ocorrem com pouca frequência abaixo dos 3.500 metros e são mais bem tratadas com oxigênio e descida imediata. Aqueles que viajam acima dos 3.500 metros por mais de algumas horas devem consultar um especialista.

Cuidados pós-viagem

A abordagem ao paciente requer o conhecimento da geografia mundial, da epidemiologia dos padrões de doença em 230 países ou mais e da apresentação clínica de um amplo espectro de doenças. A maioria das doenças é leve e autolimitada, e muitas são não infecciosas. Com base em 43.000 viajantes que retornaram de viagem doentes observados pela GeoSentinel Surveillance Network, destinos específicos de viagem estão associados com a probabilidade do diagnóstico de certas doenças (E-Tabela 286-1). As abordagens diagnósticas e terapêuticas empíricas podem ser guiadas por essas diferenças específicas de cada destino. Dados importantes sobre a ocorrência de doenças em regiões específicas indicam que (1) a doença febril é a mais importante da África e do Sudeste Asiático; (2) a malária é um dos três principais diagnósticos de todas as regiões, no entanto durante a década passada, a dengue tornou-se a doença febril mais comum de todas as regiões fora da África subsaariana;[14] (3) na África subsaariana, a doença por *Rickettsia* vem em segundo lugar após a malária como causa de febre; (4) a doença respiratória é mais importante no sudeste da Ásia e África subsaariana; e (5) a diarreia aguda é desproporcionalmente do sul da Ásia Central.

Febre em um viajante que retornou recentemente dos trópicos é uma emergência em potencial, e este deve ser avaliado imediatamente para que o tratamento definitivo contra a malária ou outra doença possa ser iniciado rapidamente se estiver indicado. Sintomas gastrointestinais persistentes em um viajante que regressa requerem avaliação e tratamento imediatos (E-Tabela 286-2).[15] Alguns viajantes de longa duração devem ser avaliados por um especialista de medicina do viajante ou tropical quando retornam para serem examinados em busca de condições que podem ser assintomáticas, tais como esquistossomose ou estrongiloidíase.

Os viajantes que adoecem durante uma viagem ou em qualquer momento até vários meses depois de uma viagem ao exterior frequentemente associam essa doença com uma possível etiologia específica da viagem. Este pode ser o caso, mas muitas vezes não o é. Coisas rotineiras são comuns, e as coisas comuns são comuns quer sejam realmente adquiridas durante a viagem, quer em algum momento após a viagem.

E-Tabela 286-1

Algumas das principais doenças relatadas em cinco ou mais viajantes entre > 43.000 doenças relatadas

DIAGNÓSTICOS	Nº DE CASOS	HISTÓRIA DE VIAGEM
GASTROINTESTINAIS		
Giardia	1.426	Índia, Tailândia, Nepal e Gana
Campylobacter	753	Índia, Tailândia, Indonésia e Tanzânia
Strongyloides	483	Índia, Vietnã, Gana e República Dominicana
Enterite por *Salmonella*	367	Tailândia, Índia, Indonésia e Egito
Shigella	271	Índia, Egito, Gana e Indonésia
Entamoeba histolytica	340	Índia, Indonésia, México e Tailândia
Vibrio	9	Cinco casos na América Latina (dois casos adquiridos no México), três na Ásia, um na África subsaariana
FEBRIS		
Plasmodium falciparum	1.990	Gana, Camarões, Nigéria e Costa do Marfim
Plasmodium vivax	480	Índia, Guiana Francesa, Mianmar e Papua Nova Guiné
Dengue	1.473	Tailândia, Indonésia, Índia e Brasil
Febre entérica	467	Índia, Nepal, Paquistão e Bangladesh
Febre maculosa por riquétsia	267	África do Sul (68,9%), Zimbabwe, Tanzânia e Suazilândia
Chikungunya	164	Índia, Malásia, Indonésia e Tailândia
Hepatite A	120	Índia, Marrocos, Egito e México
HIV aguda	84	Tailândia, Brasil, Guiné e Alemanha
Leptospirose	83	Tailândia, Laos e Costa Rica
Hepatite E	45	Índia (40%), Paquistão e Bangladesh
Brucelose aguda	33	Índia, Sudão e Iraque
Sarampo	33	Índia, Tailândia e França
Histoplasmose	23	Guatemala e Costa Rica
Rickettsia typhi (transmitida pela pulga)	17	Camboja, Malásia, Vietnã, Indonésia e Nepal
Leishmaniose visceral	16	Índia, Grécia, Portugal e Espanha
Orientia tsutsugamushi (tifo)	14	Tailândia e Vietnã
Rubéola	11	Vietnã e Tailândia
Melioidose	9	Tailândia, Singapura e Malásia
Caxumba	8	País diferente para cada caso (dois na Europa Ocidental, quatro na África subsaariana, um na América Latina e um na Ásia)
Tripanossomíase africana	6	Zâmbia (três casos), Tanzânia, Zimbabwe e Burkina Faso
Febre recidivante	6	Senegal, África do Sul e Marrocos
Vírus do rio Ross	5	Austrália
DERMATOLÓGICAS		
Profilaxia para raiva após mordidas ou arranhões	1.249	Tailândia, Indonésia, China e Índia
Larva *migrans* cutânea	806	Tailândia, Brasil, México e Malásia
Leishmaniose (cutânea ou mucocutânea)	264	Bolívia, Afeganistão e Costa Rica
Miíase	174	Senegal, Brasil, Costa Rica e Belize
Tungíase	87	Brasil, Madagascar, Uganda e Etiópia
Gnatostomíase	12	Camboja e Indonésia (92% da Ásia)
Lepra	11	Paquistão e Vietnã
Micobactérias atípicas cutâneas	6	Todos diferentes (Caribe, África subsaariana, e centro-sul da Ásia)
RESPIRATÓRIAS OU FARÍNGEAS		
Influenza	367	
H1N1	176	Estados Unidos, Austrália, Reino Unido e Filipinas
Influenza A ou B	191	Indonésia, Tailândia, Índia e China
Tuberculose	170	
Tuberculose MFR ou ERF	3	Um caso de cada para Nigéria e Índia (um caso desconhecido)
Legionelose	35	China, Itália e Espanha
Micobacteriose pulmonar atípica	35	China, Tailândia, Quênia, África do Sul, e América do Norte
Pertússis	30	Índia e China
NEUROLÓGICAS		
Intoxicação pela Ciguatera	51	Bahamas e República Dominicana
Neurocisticercose	21	Índia

DIAGNÓSTICOS	Nº DE CASOS	HISTÓRIA DE VIAGEM
Meningite tuberculosa ou tuberculoma	13	Índia e Paquistão
Escombroide, envenenamento neurotóxico ou paralítico por moluscos	7	Ilhas Maurício (dois casos) e outros (dois casos na Europa Ocidental e dois casos no Sudeste Asiático)
Vírus do Oeste do Nilo	5	Um caso de cada no Afeganistão, Costa Rica, Grécia e Israel (um desconhecido)
OUTRAS		
Esquistossomose	792	Malawi, Uganda, Tanzânia e Gana
Filariose	113	Camarões, Gabão, República Democrática do Congo e República da África Central
Doença de Lyme	77	Estados Unidos, Alemanha, Itália
Larva *migrans* visceral	16	Seis casos no Sudeste Asiático (dois casos adquiridos na Tailândia), cinco na América Latina e Caribe, três na África subsaariana e dois casos desconhecidos
Fasciola	14	Austrália, Alemanha, França e Holanda
Clonorchis	12	Tailândia, Laos e China
Triquinelose	12	Polônia e Sérvia

Adaptada de K, Torresi J, Libman MD, et al. GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007-2011. *Ann Intern Med*. 2013;158:456-468.

HIV = Vírus da imunodeficiência humana; ERF = extensamente resistente a fármacos; MFR = multifármaco-resistente.

E-Tabela 286-2

Agentes infecciosos comuns causadores de doença gastrointestinal crônica no viajante que retorna

	PERÍODO DE INCUBAÇÃO (DIAS)	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	DIAGNÓSTICO	TRATAMENTO
Giardia	7-10	Dor abdominal, náusea, diarreia aquosa persistente	Microscopia das fezes e antígeno das fezes	Metronidazol, 250 mg, três vezes ao dia por 7-10 dias ou 500 mg duas vezes ao dia por 5-7 dias
Entamoeba histolytica	11-21	Dor abdominal, febre, diarreia aquosa persistente	Ensaio de antígeno das fezes	Metronidazol, 500-750 mg, três vezes ao dia por 7-10 dias; mais paromomicina, 500 mg, três vezes/dia por 7 dias
Strongyloides	11-21	Larva *currens*, dor abdominal, diarreia persistente	Microscopia das fezes	Ivermectina, 200 µg/kg do peso corporal/dia durante 2 dias
Schistossoma	14-84	Síndrome Katayama, dor abdominal, diarreia persistente, hematúria	Microscopia das fezes e urina	Praziquantel, 40 mg/kg duas vezes ao dia por 1 dia para *S. hematobium* e *S. mansoni*, 60 mg/kg três vezes ao dia por 1 dia para *S. japonicum*
Campylobacter	1-4	Diarreia aquosa aguda, febre	Cultura das fezes	Azitromicina, 500 mg uma vez ao dia por 3 dias
Shigella	1-8	Diarreia grave, disenteria, febre	Cultura das fezes	Ciprofloxacino, 500 mg duas vezes ao dia por 3 dias
Salmonella				
Sorótipo *Typhi*	5-14	Febre, cefaleia, mal-estar, dor abdominal, diarreia	Cultura do sangue e fezes	Ciprofloxacino, 20 mg/kg/dia por 7 dias; ou azitromicina, 20 mg/kg/dia por 7 dias
Não tifoidal	8-24 horas	Febre, cefaleia, mal estar, dor abdominal, diarreia	Cultura do sangue e fezes	Ciprofloxacino, 20 mg/kg/dia por 7 dias; ou azitromicina, 20 mg/kg/dia por 7 dias

Adaptada de Ross AG, Olds GR, Cripps AW, et al. Enteropathogens and chronic illness in returning travelers. *N Engl J Med*. 2013;368:1817-1825.

Referência de Grau A

A1. Zanger P, Nurjadi D, Gabor J, et al. Effectiveness of rifaximin in prevention of diarrhoea in individuals travelling to south and southeast Asia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:946–954.

A2. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141: e195S-e226S.

A3. Low EV, Avery AJ, Gupta V, et al. Identifying the lowest effective dose of acetazolamide for the prophylaxis of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e6779.

A4. Ritchie ND, Baggott AV, Andrew Todd WT. Acetazolamide for the prevention of acute mountain sickness—a systematic review and meta-analysis. *J Travel Med*. 2012;19:298–307.

Referências Gerais

1. Leder K, Torresi J, Libman MD, et al. GeoSentinel surveillance of returned travelers, 2007-2011. *Ann Intern Med*. 2013;158:456–468.
2. Recommendations and Guidelines. Adult immunization schedules—United States. Centers for Disease Control and Prevention. Updated annually. http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/adult.html. Accessed January 21, 2015.
3. Travelers' Health. Destinations. Centers for Disease Control and Prevention. http://wwwnc.cdc.gov/travel/destinations/list. Accessed January 21, 2015.
4. Meltzer E, Schwartz E. Enteric fever: a travel medicine oriented view. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23:432–437.
5. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)—United States, 2013-2014 influenza season. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recomm Rep*. 2013;62(RR–07):1–43.
6. Gotuzzo E, Yactayo S, Córdova E. Efficacy and duration of immunity after yellow fever vaccination: systematic review on the need for a booster every 10 years. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;89:434–444.
7. Hills SL, Griggs AC, Fischer M. Japanese encephalitis in travelers from non-endemic countries, 1973-2008. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;82:930–936.
8. Cholera vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2010;85:117–128.
9. Zaidi D, Wine E. An update on travelers' diarrhea. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31:7–13.

10. Lalani T, Maguire JD, Grant EM, et al. Epidemiology and self-treatment of travelers' diarrhea in a large, prospective cohort of Department of Defense beneficiaries. *J Travel Med*. 2014: [Epub ahead of print].
11. Lupi E, Hatz C, Schlagenhauf P. The efficacy of repellents against *Aedes*, *Anopheles*, *Culex* and *Ixodes* spp. —a literature review. *Travel Med Infect Dis*. 2013;11:374–411.
12. Vivancos R, Abubakar I, Hunter PR. Foreign travel, casual sex, and sexually transmitted infections: systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2010;60:478–485.
13. Bartsch P, Swenson ER. Clinical practice: Acute high-altitude illnesses. *N Engl J Med*. 2013;368:2294–2302.
14. Kotlyar S, Rice BT. Fever in the returning traveler. *Emerg Med Clin North Am*. 2013;31:927–944.
15. Ross AG, Olds GR, Cripps AW, et al. Enteropathogens and chronic illness in returning travelers. *N Engl J Med*. 2013;368:1817–1825.

No Brasil

A prática da medicina de viagem no Brasil ainda é bem incipiente, porém já existe desde meados da década de 1990. É uma atividade em expansão nos últimos anos, sendo ainda poucos os serviços de referência até o momento.

A frequência de viajantes brasileiros com destinos internacionais e também nacionais é crescente, assim como a complexidade dos itinerários e das condições clínicas dos viajantes (principalmente idosos, imunodeprimidos, gestantes e crianças), levando a um aumento na procura por serviços especializados. No entanto, a maioria dos viajantes brasileiros ainda não está acostumada a procurar por esse tipo de serviço antes de viajar. Tal atendimento seria importante mesmo para viagens nacionais, levando em conta que o Brasil é um país heterogêneo, com diferentes ecossistemas, condições climáticas, sociais e distribuição de doenças infecciosas.

Um exemplo disso é a distribuição da malária no país, que tem 99,9% dos casos transmitidos na região Amazônica. Já em relação à febre amarela houve um aumento das áreas com recomendação de vacina, nos últimos anos, devido à expansão da circulação viral no país.

Vale salientar a importância da vacinação no atendimento pré-viagem, lembrando que o Brasil apresenta calendário vacinal distinto do apresentado. Vacinas específicas para viajantes normalmente seguem as normas da OMS, uma vez que não há no país um calendário específico para esse público.

Bibliografia

Disponível em: www.saude.gov.br/bvs. (para consulta dos manuais de tratamento para malária e dos calendários atualizados de vacinação da criança, adolescente, do adulto, idoso e da população indígena no Brasil, além de orientações quanto às áreas de recomendação de vacina de febre amarela).

Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br (busca de serviços especializados em orientação pré-viagem). Acessado em 18/09/2012. Disponível em: www.who.int/ith/en (contém informações gerais para os viajantes).

Igreja RP. Medicina de Viagem: uma nova área de atuação para o especialista em Doenças Infecciosas e Parasitárias. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2003;36:539–540.

Lo SC, et al. Vacinação dos viajantes: experiência do ambulatório dos viajantes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2008;41:474–478.

Quimioterapia antibacteriana

George L. Drusano

Os antibióticos foram classificados como "fármacos milagrosos" desde sua apresentação e transformaram nossas expectativas a respeito do resultado da infecção. Mais recentemente, eles tornaram-se a espinha dorsal da medicina intervencionista moderna. As barreiras que não eram para ser ultrapassadas, o foram. Cateteres foram inseridos nas veias e artérias, na bexiga e na árvore traqueal. Essas intervenções apoiam o paciente gravemente doente, mas também dão acesso às bactérias para áreas normalmente estéreis. As terapias para o câncer e para a doença autoimune normalmente deixam os pacientes gravemente imunossuprimidos. As infecções bacterianas em tais pacientes são graves e, quando não tratadas, ou tratadas tardiamente, na maioria das vezes resultam em morte. Os agentes antibacterianos permitem o suporte crítico para salvar a vida desses pacientes.

O que está claro é que o uso excessivo e errôneo de antibióticos permitiu que muitos patógenos desenvolvessem resistência aos medicamentos. O *Staphylococcus aureus* multirresistente tornou-se uma praga tanto no hospital quanto na comunidade. As β-lactamases de espectro estendido e as enzimas carbapenemases da *Klebsiella pneumoniae* têm mediado resistência a muitos de nossos agentes β-lactâmicos mais potentes e de amplo espectro, incluindo os carbapenens. Consequentemente, é importante compreender os princípios da quimioterapia antibacteriana para obter os melhores resultados clínicos para os pacientes, mas também, em um sentido mais amplo, para diminuir a probabilidade do surgimento da resistência e manter a potência dos medicamentos que normalmente usamos em nosso arsenal terapêutico.[1,2]

Escolha do antibiótico, dose do antibiótico e programação para otimizar o resultado clínico

Como ocorre em toda a medicina clínica, um histórico e um exame físico bem feitos são essenciais para a tomada de decisão apropriada e para o alcance de resultados terapêuticos ideais em pacientes com infecções. O segredo para escolher o medicamento correto, a dose e a posologia é o reconhecimento de que uma infecção existe. O próximo passo é documentar onde a infecção está e, em seguida, identificar os organismos dominantes presentes em cada local de infecção. A seguir deve-se determinar se há quaisquer fatores de risco que possam prever a presença de patógenos resistentes ao medicamento.

Como exemplo, sabemos que a pneumonia adquirida na comunidade é provocada por certos patógenos tradicionais. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e, talvez, *Moraxella catarrhalis* são os patógenos bacterianos "clássicos" associados a essa entidade. Os patógenos "atípicos", como espécies de *Legionella, Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydophila pneumoniae,* também podem ser vistos. Por outro lado, as infecções intra-abdominais são dominadas pela *Escherichia coli* e por outras *Enterobacteriaceae* e organismos anaeróbios como a espécie *Bacteroides*. Como consequência, é importante compreender os patógenos dominantes presentes em diferentes locais de infecção, de modo que o melhor medicamento ou a melhor combinação de medicamentos sejam escolhidos para tratar a infecção.

Conhecer a fonte da infecção também é crítico, pois os medicamentos penetram de maneira diferente em espaços diferentes.[3] Classicamente, a penetração é menor nos espaços onde há zonas de oclusão (ou *tight junctions*), como o sistema nervoso central, o olho e a próstata. De maneira geral, a penetração de muitas classes de agentes antibacterianos é boa nos locais de infecção complicada da pele e de estrutura da pele. O que não é muito valorizado são as penetrações desiguais de diferentes agentes e, até mesmo, de agentes da mesma classe nos pulmões para tratar a pneumonia bacteriana. Por exemplo, a penetração de antibióticos macrolídios nos locais de infecção da pele é modesta, porém sua penetração nos pulmões é boa, com índices de penetração [área sob a curva concentração × tempo (AUC) no fluido de revestimento epitelial/AUC no plasma] que varia de 4 a 20. A penetração dos medicamentos β-lactâmicos pode variar de 15% a 100%, mas não há grupo de variáveis (pelo menos até a presente data) que explique essa variação de penetrações. A Tabela 287-1 apresenta uma lista parcial dos locais de infecção e de seus patógenos dominantes. A questão não é ter um conhecimento enciclopédico dos locais de infecção ou dos patógenos, mas sim avaliar que os diferentes locais de infecção exigem diferentes medicamentos para oferecer uma cobertura adequada para os patógenos mais provavelmente presentes.

Tabela 287-1

Locais de infecção primária e as espécies bacterianas dominantes presentes

LOCAL	BACTÉRIAS
Infecção complicada de pele ou estrutura da pele	*Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* spp.
Úlcera do pé diabético	Organismos acima mais *Enterobacteriaceae*
Infecções intra-abdominais	*Escherichia coli* e outras *Enterobacteriaceae* mais anaeróbios
Pneumonia bacteriana adquirida na comunidade	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis,* patógenos "atípicos"
Pneumonia hospitalar	*S. aureus, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* spp.
Meningite	*S. pneumoniae*, *H. influenzae* (não tipável), meningococos; nos hospitais, *S. aureus* e Gram-negativos podem ser vistos
Infecções do trato urinário	*Enterobacteriaceae*, especialmente em mulheres sexualmente ativas; Gram-negativos multirresistentes em pacientes com infecções complicadas do trato urinário ou pós-instrumentalização; enterococos, especialmente em homens idosos
Prostatite	*Enterobacteriaceae*, enterococos, patógenos atípicos

Também é importante compreender outros fatores que aumentam a probabilidade de que um organismo resistente esteja presente no local de infecção primário. Um exemplo é um paciente que tomou antibióticos recentemente antes de adquirir a infecção atual. Outros exemplos são a aquisição de uma infecção no hospital, em uma clínica médica ou de um paciente que é imunossuprimido. Nesses pacientes, a escolha de agentes antimicrobianos deve ser cuidadosamente considerada para cobrir os patógenos mais resistentes.

Cultura e coloração de gram

Uma vez que o local da infecção foi definitivamente identificado ou a fonte mais provável de infecção foi determinada, é crítico obter amostras de culturas a partir desse local, bem como obter amostras de sangue para cultura. A coordenação com o laboratório de microbiologia é essencial para se certificar de que os espécimes da cultura são manuseados de maneira adequada. O desempenho e a interpretação de uma coloração de Gram de um espécime também são de suma importância. Isso pode ser simples, caso o espécime seja de um espaço normalmente estéril, ou pode exigir uma habilidade considerável na interpretação, caso o espécime seja de uma área onde flora mista normalmente está presente, como o escarro.

Embora não seja possível fazer um diagnóstico definitivo fundamentado na morfologia celular do organismo, é possível combinar as informações sobre a morfologia, a positividade ou a negatividade do Gram do organismo, o local da infecção e os patógenos mais prováveis para fazer uma escolha antimicrobiana inicial com a maior probabilidade de ter uma quimioterapia eficaz. O antibiótico inicial escolhido para cobrir os organismos presentes no local da infecção primária possui uma influência significativa no resultado da terapia. As escolhas iniciais podem até não ser corretas devido ao excesso de cautela. Quando as culturas definitivas estão disponíveis, a

quimioterapia pode ser racionalizada para oferecer o antimicrobiano mais eficaz e menos tóxico para o paciente. À medida que a gravidade da infecção aumenta, oferecer a cobertura inicial correta torna-se mais importante com relação ao último resultado.

Suscetibilidade

Pelo fato de as infecções ocorrerem em um local específico, é importante compreender os padrões de suscetibilidade antimicrobiana em um determinado hospital. Mais frequentemente, os padrões de suscetibilidade da microbiologia são diferentes nas amostras de culturas coletadas dos pacientes nas enfermarias gerais, em oposição àquelas das unidades de tratamento intensivo (UTIs), porque as primeiras, normalmente mas nem sempre, são infectadas com agentes patogênicos derivados da comunidade. Em pacientes gravemente infectados, sobretudo naqueles cujas infecções foram adquiridas na UTI, é importante conhecer os padrões de suscetibilidade para esses patógenos, que são provavelmente multirresistentes a diferentes classes de agentes.

Após a cultura definitiva, o patógeno identificado deve ser examinado em um teste de suscetibilidade antimicrobiana. Isso pode ser automatizado, caso em que a informação é devolvida em uma concentração inibitória mínima (CIM), ou pode ser reportada a partir de um teste de difusão de disco, onde os resultados normalmente são reportados como S (suscetível), I (intermediário) ou R (resistente). A CIM costuma ser confundida com a concentração do medicamento que evita o crescimento do patógeno, mas na verdade é a concentração do medicamento que permite que um tubo (ou poço) com o patógeno permaneça claro para o exame visual após 18 a 24 horas. Se for iniciado com uma concentração do organismo de 1 a 5×10^5 unidades formadoras de colônia (UFCs)/mL, esse critério pode, na verdade, permitir um aumento de quase 1 $\log_{10}$ (UFC/mL) na contagem bacteriana durante esse período de tempo e ainda ser lido como a CIM. Com todas essas limitações, a CIM proporciona uma informação crítica a respeito da escolha do medicamento. Para diversas infecções, como a meningite, a endocardite e, talvez, a bacteriemia, conhecer a concentração bactericida mínima (definida como a concentração necessária para eliminar 99,9% dos organismos em cerca de 18 a 24 horas) é válido. Nesses casos, é importante obter a eliminação em massa do organismo para garantir a alta probabilidade de um bom resultado clínico. Para meningite e endocardite, também há o problema confuso de penetração do medicamento no local primário da infecção. Em outras circunstâncias (p. ex., pneumonia associada à ventilação mecânica) em que as cargas bacterianas são muito altas, otimizar a probabilidade de cura exige uma terapia altamente bactericida.

Determinação da dose "correta" do medicamento

A dose correta do medicamento é aquela que produz uma possibilidade alta de alcançar uma boa resposta clínica com uma baixa probabilidade de provocar um evento adverso acarretado pela concentração. Outra consideração é que a dose ideal deve ter uma probabilidade alta de suprimir o surgimento de mutantes resistentes. Estar confiante de que uma dose do medicamento possui uma alta possibilidade de produzir um bom resultado clínico exige compreensão da relação entre a medida da exposição ao medicamento e do resultado da infecção, isto é, farmacodinâmica (Cap. 29).

Ao administrar um medicamento intravenosa ou oralmente, sua concentração começa baixa, aumenta para um valor máximo, depois cai até que outra dose do medicamento seja dada (em um regime de multidose). Esse perfil de concentração-tempo do medicamento deve ser visto com relação a uma medida da potência do medicamento contra o patógeno em questão: a CIM (ou concentração bactericida mínima). Também é válido observar que a ligação a proteínas é importante porque, na maioria dos casos, é o medicamento livre ou não ligado a proteínas que elimina o patógeno causador. Portanto, entender a farmacodinâmica de um medicamento ou classe de fármacos exige primeiramente conhecimento do perfil do tempo-concentração, da ligação à proteína e da CIM (Fig. 287-1). Para medicamentos que eliminam organismos de maneira muito mais rápida à medida que suas concentrações se elevam (p. ex., fluoroquinolonas, aminoglicosídeos), o índice do medicamento livre AUC/CIM está mais intimamente ligado ao efeito do medicamento. Para outros medicamentos (p. ex., penicilinas, carbapenens, cefalosporinas, monobactâmicos), a taxa de eliminação do organismo se eleva com concentrações e atinge um platô rapidamente, caso em que o tempo do medicamento livre maior do que a CIM é mais intimamente ligado ao efeito do medicamento. Ocasionalmente, a proporção pico de concentração/CIM do medicamento livre está associada ao efeito do medicamento. Isso é visto quando há um surgimento rápido e frequente de resistência e o pico de concentração ajuda a suprimir a amplificação de subpopulações de mutantes resistentes.

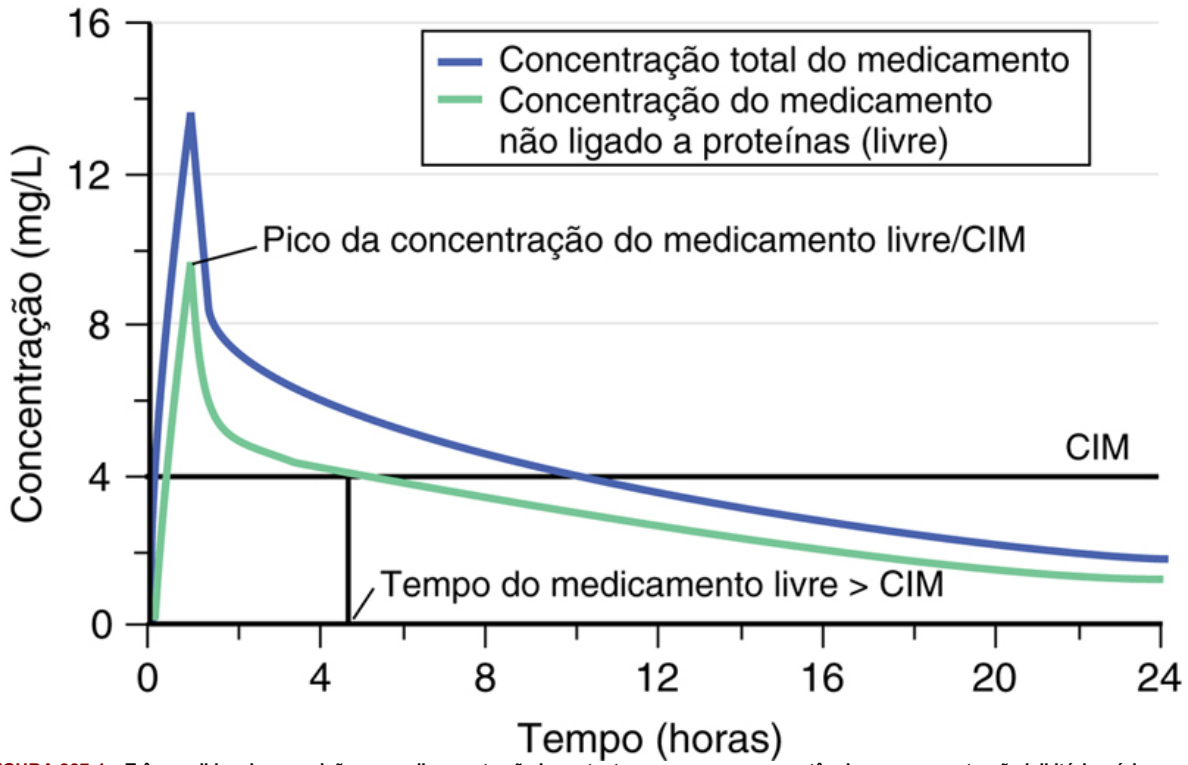

FIGURA 287-1 Três medidas da exposição ao medicamento são importantes para mensurar a potência ou a concentração inibitória mínima (CIM).
Essas medidas são índices do pico da concentração do medicamento livre/CIM, tempo do medicamento livre maior que a CIM e área sob a curva do fármaco livre (AUC)/CIM.

Essas medidas da exposição ao medicamento precisam estar associadas ao efeito do medicamento. Há inúmeras formas de fazer isso, porém duas são mais comuns. Na primeira e mais válida, os pacientes são estudados durante o período de um ensaio clínico. Múltiplas amostras plasmáticas são feitas para a documentação da farmacocinética do medicamento e corrigidas para a ligação a proteínas. A CIM do patógeno infectante é determinada para o medicamento que está sendo administrado, e as três medidas de exposição ao medicamento citadas anteriormente são calculadas. O resultado do paciente é determinado (normalmente como sucesso ou falha, mas, em alguns casos, o tempo para o sucesso ou a falha serve como a medição do resultado). Se o resultado for sucesso ou falha, a medição apropriada da exposição ao medicamento está ligada ao resultado por meio da análise de regressão logística. Ao criar essa relação, podemos estimar diretamente a probabilidade de um paciente ter um resultado bem-sucedido, caso uma determinada medida da exposição ao medicamento seja atingida. Por exemplo, se um paciente que recebeu um medicamento, que

é um agente eliminador dependente da concentração, atingir uma proporção de 88 de AUC/CIM do medicamento livre, a relação de regressão logística permite o cálculo de que a probabilidade de um bom resultado seja um número específico (talvez 91%). Ao longo dos últimos 10 anos, temos sido capazes de gerar essas relações para um grande número de medicamentos e para classes de medicamentos. As relações mais comuns são para as fluoroquinolonas, mas exemplos podem ser encontrados para aminoglicosídeos, oxazolidinonas, β-lactâmicos e glicilciclinas, entre outros.

A segunda forma de associar exposição ao efeito antibacteriano é por meio dos modelos animais pré-clínicos de infecção. Aqui, o resultado é com mais frequência microbiológico, embora modelos de sobrevivência já tenham sido empregados. Observamos o perfil de concentração-tempo do medicamento nos animais e, no final do experimento, determinamos o número de organismos deixados após a terapia no local da infecção (tendo sido o número de base de organismos determinado anteriormente). Podemos, então, relacionar a medida da exposição do medicamento (ver anteriormente) ao número de células bacterianas eliminadas por um regime específico. Mais frequentemente, os medicamentos são administrados aos animais de uma forma "em fracionamento de dose". Por exemplo, o regime de 400 mg/kg/dia de um β-lactâmico pode ser administrado como um todo em uma única dose diária, metade da dose a cada 12 horas, ou um quarto da dose a cada 6 horas. Dessa forma, podemos determinar se o índice do pico de concentração do medicamento livre/CIM, o índice AUC do medicamento livre/CIM, ou o tempo do medicamento livre maior que a CIM é a melhor forma de mensurar a exposição do medicamento para a classe que está sendo estudada.

Como conhecer a relação entre a exposição ao medicamento e o efeito microbiológico em um modelo de infecção animal que ajuda no tratamento de pacientes? Com base na experiência com diferentes fármacos e classes de fármacos, tornou-se possível associar o efeito microbiológico do medicamento em um modelo animal ao resultado clínico.[4] Por exemplo, nas infecções cutâneas e de estrutura da pele complicadas, uma exposição ao medicamento no modelo animal que impede o crescimento dos organismos por 24 horas ou reduz seu número em aproximadamente 1 $\log_{10}$ (UFC/g) é adequada por gerar uma probabilidade alta de um bom resultado clínico. Isso é bem documentado para oxazolidinonas e glicilciclinas. Para pneumonia grave adquirida na comunidade ou para pneumonia hospitalar, uma eliminação de células maior — normalmente de 2 $\log_{10}$ (UFC/g) ou maior — é necessária para uma alta possibilidade de um bom resultado clínico.

Quando temos dados clínicos com uma função de regressão logística, é possível identificar um alvo de exposição que é associado a uma probabilidade específica de um bom resultado (p. ex., uma proporção de 88 de AUC/CIM do medicamento livre gera uma probabilidade de 91% de um bom resultado). No caso do modelo animal, é possível identificar um alvo de exposição do medicamento que atingirá um determinado efeito microbiológico associado com um bom resultado clínico (a lógica é uma etapa removida). Em ambos os casos, temos um alvo de exposição do medicamento que é usado para identificar a dose "correta".

Quando a mesma dose de um medicamento é administrada para um número de pacientes, nenhuma curva do tempo-concentração será idêntica. Na verdade, não é incomum ter uma variação de 10 vezes nas medidas de exposição do medicamento (p. ex., concentração de pico, concentração mínima, AUC). Quando são transformadas pela incorporação dos valores de CIM, variações de 100 a 1.000 vezes são encontradas com frequência. Como parte do processo de desenvolvimento do medicamento, a farmacocinética de novos agentes agora é identificada em um grande número de pacientes com a infecção de interesse. Como parte desse processo, a variabilidade interpaciente nos parâmetros farmacocinéticos importantes (p. ex., *clearance* do medicamento = 10 ± 4 L/hora) é determinada. Essas informações são usadas com uma ferramenta chamada de simulação de Monte Carlo para fazer perguntas e respostas de uma determinada questão: Se eu der essa dose específica de medicamento para um grande número de pacientes e reconhecer que os valores de CIM que eu possivelmente encontrarei irão variar, por exemplo, entre 0,06 e 8 mg/L, quantos pacientes atingirão a medida desejada de exposição ao medicamento para ter uma alta probabilidade de um bom resultado clínico? Isso pode ser calculado diretamente a partir dos dados indicados anteriormente, somados à distribuição de CIM para os medicamentos e o tipo de infecção que se deseja tratar. Na verdade, muitas das recomendações de dosagem para novos medicamentos são calculadas dessa maneira e validadas em grandes ensaios clínicos de fase III. Isso oferece ao médico um grau de confiança de que as doses recomendadas podem funcionar se o patógeno infectante ainda for suscetível ao medicamento.

Surgimento de resistência

Se o medicamento for corretamente escolhido, o organismo deve ter uma alta probabilidade de estar suscetível a ele. No entanto, durante o período da terapia, o organismo tem muitos mecanismos disponíveis para torná-lo menos suscetível (a CIM aumenta) ao medicamento que está sendo usado. Isso leva a um efeito menor do que foi originalmente previsto, o que resulta em uma menor probabilidade de cura.

Quando os organismos podem tornar-se resistentes? Há muitos determinantes, mas cinco fatores são responsáveis pela maioria dos casos de resistência que surge durante o tratamento. O primeiro é a frequência mutacional do organismo sendo tratado. Como erros são feitos pelo organismo durante a replicação, as mutações ocorrem no genoma em uma taxa específica, que é organismo-dependente. Para a resistência ao antibiótico, a taxa de frequência mutacional geralmente é de cerca de $1/10^8$ a $1/10^6$. Entretanto, há organismos — denominados hipermutantes — que têm mutações em outros lugares no genoma (muitas vezes, mutS) que alteram seus mecanismos de verificação de erro de replicação do DNA. As frequências mutacionais desses organismos são geralmente 10 a 100 vezes maiores do que as dos organismos sem essas outras mutações.

O segundo fator está relacionado com a carga bacteriana. Quanto mais alta for a carga bacteriana, mais provável é que um mutante preexistente já se encontre na população bacteriana. Então, a pressão antibiótica dá a esse mutante uma vantagem seletiva, e é amplificado na população enquanto seus primos mais suscetíveis são eliminados pelo antibiótico. À medida que a carga bacteriana aumenta e, por fim, ultrapassa o inverso da frequência mutacional para a resistência, torna-se cada vez mais provável que um mutante resistente exista na população. Por exemplo, se a frequência mutacional para a resistência for de $1/10^7$ (1 organismo resistente para uma populaçãode 10^7), e o paciente tiver uma infecção bacteriana, em que a carga bacteriana total é de 10^9 organismos, é altamente provável que um organismo resistente esteja presente na população *a priori*. Um cálculo da probabilidade real pode ser executado pelo uso de uma distribuição de Poisson, da carga bacteriana e da frequência mutacional para a resistência. Consequentemente, as infecções em que a carga bacteriana é alta têm maior probabilidade de gerar resistência durante a terapia. Por exemplo, em ensaios clínicos de pneumonia associada à ventilação, os tratamentos com único agente β-lactâmicos ou fluoroquinolonas possibilitaram o surgimento de resistência durante a terapia em 33% a 50% do tempo.

A terceira questão é a penetração do medicamento. Há circunstâncias (p. ex., empiema) em que a carga bacteriana é alta, mas a penetração do medicamento no local da infecção é reduzida. Nesse caso, o surgimento da resistência é mais provável. Por outro lado, a má penetração com cargas bacterianas relativamente baixas (p. ex., meningite) normalmente não resulta em uma alta probabilidade de surgimento de resistência.

A quarta questão tem a ver com a replicação propensa ao erro nos patógenos bacterianos. Quando a resistência ocorre relativamente tarde na terapia e a carga bacteriana é modesta, a replicação propensa ao erro costuma levar a culpa. Os antibióticos diferem bastante a respeito de sua habilidade para induzir o isolado bacteriano a desempenhar a replicação propensa ao erro. Talvez o melhor exemplo sejam os antimicrobianos fluoroquinolonas, porque esses medicamentos atingem o núcleo da replicação do DNA. O organismo sente o ataque do antibiótico e uma série de eventos acontece, dos quais o mais importante é a indução das polimerases propensas ao erro (p. ex., pol V). Essas polimerases aumentam acentuadamente a taxa de erro na replicação do DNA. A maior parte desses erros é letal para o organismo e, portanto, inútil para ele. Porém, por ser um processo totalmente aleatório, uma mutação pode ocorrer por acaso em um ponto que ofereça proteção contra a investida do antibiótico (p. ex., uma mutação na DNA girase quando o paciente está recebendo uma fluoroquinolona). Percebemos isso como um momento em que o organismo tem a vantagem da replicação (surgimento da resistência) e vemos um aumento na CIM do organismo mutante relacionado com o organismo de base.

O quinto fator tem a ver com os outros mecanismos, que não as mutações antibacterianas em locais-alvo, que permitem que os organismos sobrevivam em face da quimioterapia antibiótica apropriada. Um mecanismo extremamente comum visto na maioria dos organismos Gram-positivos e Gram-negativos é a regulação positiva da bomba de efluxo. Essas bombas são indiscriminadas em sua habilidade de bombear moléculas. Elas podem ejetar múltiplas classes de antibacterianos do organismo, bem como as substâncias naturais que podem prejudicá-lo, tais como íons metálicos. Essas bombas mantêm as concentrações do medicamento em seus locais-alvo bem inferiores ao que elas estariam na ausência das bombas. As bombas podem ser induzidas e, então, reguladas negativamente uma vez que a ameaça tiver passado, ou ocasionalmente, o organismo pode adquirir uma mutação na parte do genoma onde a bomba é expressa, de modo que essa bomba sempre é expressa (expressão constitutiva).

Um processo semelhante é visto com a produção de β-lactamases. Com frequência, essas enzimas estão situadas nos plasmídeos e são produzidas o tempo todo. Às vezes, como acontece com as bombas de efluxo, elas sentem o ataque pelo β-lactâmico e sua produção é visivelmente aumentada (o fenômeno de indução, visto com as enzimas tipo AMPc, que normalmente residem no cromossomo). Ocasionalmente, também como acontece com as bombas, os organismos adquirem uma mutação na parte do genoma que regula a produção de β-lactamase. Isso é considerado como uma desrepressão estável e as enzimas são produzidas o tempo todo. A enzima hidrolisa o seu substrato (o medicamento β-lactâmico) evitando, assim, sua ligação nos locais-alvo, as proteínas de ligação ao β-lactâmico.

Por fim, em organismos Gram-negativos, o medicamento deve cruzar a barreira de difusão da membrana externa antes de ligar-se às proteínas de ligação do β-lactâmico (se o medicamento for um β-lactâmico) no periplasma do organismo, ou deve cruzar a membrana interna se o seu local-alvo estiver dentro do organismo. Para muitos agentes, especialmente os que são solúveis na água, uma grande porcentagem de seu influxo ocorre em função da passagem por meio das proteínas porina. Essas proteínas são canais cheios de água que passam por toda a membrana externa das bactérias Gram-negativas. Parte de sua função é providenciar acesso aos nutrientes para o organismo e permitir a fácil difusão dos resíduos. Esses canais também são usados para obter a passagem pelos agentes antibacterianos solúveis em água. O

organismo tem a habilidade de regular negativamente esses canais, seja temporária ou permanentemente (por mutação). Um exemplo é a *Pseudomonas aeruginosa*, em que a regulação negativa do canal porina oprD diminui acentuadamente a penetração dos antibióticos carbapenens (agentes β-lactâmicos), com um aumento de duas a oito vezes na CIM. Com todos esses mecanismos que podem ser aplicados, não é surpresa que a dosagem inadequada e os períodos prolongados de terapia geralmente levem ao surgimento da resistência.

Esses mecanismos também interagem. No caso dos antimicrobianos fluoroquinolonas, nos quais a replicação propensa ao erro quase sempre ocorre sob pressão, a regulação ascendente das bombas de efluxo aliviam um pouco da pressão antibiótica, permitindo que os organismos se submetam a mais rodadas de replicação por unidade de tempo, dando ao mecanismo de replicação propensa ao erro mais tempo para encontrar uma mutação que não seja letal e que ofereça proteção contra o medicamento no local-alvo primário.

Supressão do surgimento da resistência

A supressão do surgimento da resistência é um desfecho diferente do alcance de um bom resultado clínico ou microbiológico. A exposição antimicrobiana (proporção do pico de concentração/CIM do medicamento livre, proporção de AUC/CIM do medicamento livre ou tempo do medicamento livre maior do que CIM) necessária para suprimir a resistência é sempre, no mínimo, tão alta quanto a exigida para atingir a eliminação máxima das células bacterianas e, em muitos casos, é substancialmente mais alta.

Recentemente, foi demonstrado experimentalmente que é possível identificar as doses e posologias de medicamentos que suprimem o surgimento de resistência e proporcionam a eliminação ideal das células bacterianas. Infelizmente, muitas das exposições necessárias para atingir esse resultado são altas o suficiente para resultar na toxicidade elevada do medicamento. No entanto, à medida que os novos agentes são desenvolvidos, torna-se muito importante identificar as exposições supressoras da resistência e verificar se elas são muito tóxicas para serem usadas clinicamente, como uma forma de reter a potência do arsenal terapêutico antibacteriano.

A outra forma de ajudar a suprimir o surgimento da resistência é empregar a quimioterapia combinada. A terapia combinada apresenta grandes vantagens, porém também possui desvantagens significativas. Entre as vantagens, pode-se notar que a terapia combinada pode melhorar o espectro de cobertura no cenário do tratamento empírico, bem como pode ajudar a suprimir o surgimento da resistência. Isso é mais bem observado no tratamento de *Mycobacterium tuberculosis*, embora haja uma crescente evidência de que isso também possa ser verdade para patógenos difíceis de tratar, como as espécies de *P. aeruginosa* e de *Acinetobacter*. A terapia combinada pode ser eficaz contra alguns patógenos em infecções graves, para as quais um único agente não seria adequado. A endocardite enterocócica é o exemplo clássico; a ampicilina ou a vancomicina geralmente é estática e não cumpre a tarefa de curar a doença, e o segundo agente (um aminoglicosídeo, a estreptomicina ou a gentamicina) é, de alguma forma, resistente quando usado sozinho (valores de CIM <500 mg/L). Porém, a combinação produz uma excelente eliminação de bactérias na vegetação endocárdica, com uma alta probabilidade de cura se o paciente puder tolerar a combinação pelo período de tempo necessário. Alguns autores discutiram a redução das doses dos medicamentos em combinação como uma forma de melhorar a toxicidade, mas essa vantagem teórica é difícil de demonstrar de maneira convincente na prática clínica.

As desvantagens da terapia combinada também são bastante conhecidas. Em doses completas de cada uma, pode haver toxicidade adicionada e, certamente, há custos maiores associados às combinações. Finalmente, as combinações dos agentes podem interagir de forma antagônica em vez de agirem de forma aditiva ou sinérgica. Por exemplo, a combinação de tetraciclina e penicilina é um tanto antagonista e provocou inúmeras falhas no tratamento da meningite pneumocócica na década de 1950. Entretanto, há circunstâncias em que o antagonismo fraco é tolerável. Foi demonstrado que isoniazida mais rifampicina, parte da terapia-padrão para *M. tuberculosis*, é um tanto antagonista, no que diz respeito à eliminação celular, porém a combinação proporciona uma grande proteção contra o surgimento de resistência. Como consequência, ao discutir as interações medicamentosas (sinergia, aditividade, antagonismo), é importante ser específico a respeito do desfecho a que se refere.

Mecanismo de ação

A busca por novos antimicrobianos começa com o princípio de que o alvo que afeta os patógenos não deve estar no genoma humano ou deve ser suficientemente diferente para que o agente em questão não provoque toxicidade humana apreciável. Os antibióticos β-lactâmicos são um bom exemplo: a inibição da síntese de peptidoglicanos não afeta os seres humanos, porque esse alvo simplesmente não está presente. Um exemplo de suscetibilidade diferente à inibição, por causa da baixa homologia na sequência entre as bactérias e seres humanos, pode ser visto nos inibidores do ribossomo bacteriano. O ribossomo bacteriano é bem menor que o ribossomo dos seres humanos e tem uma afinidade diferente para medicamentos como aminoglicosídeos, tetraciclinas, macrolídeos e clindamicina. Consequentemente, esses agentes são uma parte importante do arsenal terapêutico e provocam apenas pequenos efeitos colaterais relacionados com seu modo primário de ação. Em alguns casos, a chamada toxicidade fora do alvo pode ocorrer. Novamente, um exemplo são os β-lactâmicos: uma grande toxicidade é uma reação alérgica acelerada, apesar de o alvo para os agentes não estar presente nos seres humanos. A Tabela 287-2 lista os locais de ação e os efeitos de muitos agentes antimicrobianos.

Tabela 287-2

Mecanismos de ação de agentes antimicrobianos

AGENTE	LOCAL DE AÇÃO	EFEITO	BACTERICIDA	BACTERIOSTÁTICO
β-Lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenens, aztreonam)	Parede celular: proteínas ligadoras de penicilina	Inibe a ligação cruzada de peptidoglicano (transpeptidação), compromete a síntese da parede celular	+	Ocasionalmente (enterococos)
Vancomicina, teicoplanina, dalbavancina, telavancina	Parede celular: terminal D-alanil-D-alanina do pentapeptídeo precursor de peptidoglicano	Inibe a polimerização dos precursores de dissacarídeos para peptidoglicano (transglicosilação), compromete a síntese da parede celular	+	Ocasionalmente (enterococos)
Daptomicina	Membrana celular	Despolarização rápida do potencial de membrana.	+	Ocasionalmente (enterococos)
Aminoglicosídeos	Síntese proteica: subunidade ribossomal 30S	Inibe o alongamento do peptídeo, provoca leitura errônea do código genético, inibe a síntese proteica	+	
Tetraciclinas, glicilciclinas	Síntese proteica: subunidade ribossomal 30S	Inibe a ligação do RNA transportador, inibe a síntese proteica	Ocasionalmente	+
Cloranfenicol	Síntese proteica: subunidade ribossomal 30S	Bloqueio da ligação do aminoacil-RNA transportador, inibe a síntese proteica	Ocasionalmente	+
Macrolídeos, azalidas, cetolídeos	Síntese proteica: subunidade ribossomal 50S	Bloqueia a transferência de aminoácidos para a cadeia de peptídeos, inibe a síntese proteica	Ocasionalmente	+
Clindamicina	Síntese proteica: subunidade ribossomal 50S	Bloqueia a transferência de aminoácidos para a cadeia de peptídeos, inibe a síntese proteica	Ocasionalmente	+
Quinupristina/dalfopristina	Síntese proteica: subunidade ribossomal 50S	Bloqueia a extrusão das cadeias de peptídeos, inibe a síntese proteica	+	+ (com resistência de quinupristina)
Linezolida	Síntese proteica: subunidade ribossomal 50S	Bloqueia a formação do complexo de iniciação 70S, inibe a síntese proteica	Ocasionalmente	+
Rifampicina	Síntese do ácido nucleico: β-subunidade da RNA polimerase dependente de DNA	Inibe a síntese de RNA	+	
Metronidazol	Síntese de ácido nucleico	Dano dos ácidos nucleicos, inibe a síntese de DNA	+	
Quinolonas	Síntese do ácido nucleico: DNA girase, topoisomerase IV	Compromete o superenrolamento do DNA, evita a decatenação das moléculas de DNA após a replicação, inibe a síntese de DNA	+	
Sulfonamidas	Síntese do ácido fólico: di-hidropteroato sintase	Inibição competitiva da síntese de di-hidrofolato a partir do ácido *p*-aminobenzoico, pteroato e ácido glutâmico	Ocasionalmente (quando usada com trimetoprim)	+
Trimetoprim	Síntese do ácido fólico: di-hidropteroato redutase	Inibe a redução do di-hidrofolato para ácido tetra-hidrofólico	Ocasionalmente (quando usado com sulfonamida)	+

Muitas vezes, pensa-se nos antimicrobianos como *bacteriostáticos* ou *bactericidas*, para os quais há definições-padrão. Um agente que provoca um declínio de 1.000 vezes (diminuição de 3 $\log_{10}$ [UFC/mL]) em um sistema de teste *in vitro* ao longo de 18 a 24 horas é definido como bactericida. Qualquer agente que provoca um declínio menor é definido como bacteriostático. Está claro que essas definições são arbitrárias, contudo, há uma conexão clínica. Em algumas circunstâncias, como a meningite ou a endocardite, é crucial eliminar até o último organismo com a combinação de medicamentos empregada e o sistema imunológico. Obviamente, quanto mais organismos o antimicrobiano elimina, mais fácil fica de cumprir essa tarefa. Em outras circunstâncias, como a pneumonia multilobar, é crucial eliminar quantos organismos for possível de modo que as defesas imunológicas do corpo não fiquem sobrecarregadas. Por essas razões, os clínicos geralmente preferem os agentes bactericidas aos bacteriostáticos.

Mecanismos de resistência

Anteriormente, examinamos como suprimir o surgimento da resistência. Aqui, são examinados os mecanismos pelos quais os organismos podem-se tornar menos suscetíveis aos agentes antimicrobianos. Como afirmado anteriormente, em muitos casos, a resistência é provocada por uma alteração no local-alvo; por uma enzima que altera o medicamento, resultando na falta de atividade; pelo medicamento sendo bombeado para fora do organismo; ou, no caso dos patógenos Gram-negativos, pela perda ou regulação negativa de uma proteína porina transmembrana. Esses mecanismos, juntamente à replicação propensa ao erro, podem interagir para provocar grandes aumentos na CIM. Por exemplo, um patógeno Gram-negativo que adquiriu uma mutação em sua enzima girase, normalmente teria um aumento de apenas quatro vezes em seu valor de CIM para um antimicrobiano fluoroquinolona. No entanto, se esse isolado também tiver uma bomba de efluxo de regulação ascendente, a CIM poderia mudar para oito a 16 vezes. A Tabela 287-3 mostra os mecanismos de resistência para as múltiplas classes de fármacos, bem como os organismos mais comuns em que esses mecanismos são vistos.

Tabela 287-3

Mecanismos da resistência antimicrobiana

AGENTE ANTIBACTERIANO	MECANISMO	ORGANISMO REPRESENTATIVO
β-Lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenens, aztreonam)	Alvo alterado (proteínas de ligação da penicilina)	*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (SARM), *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, *Enterococcus faecium*
	Permeabilidade reduzida	*Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.
	Efluxo aumentado	*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.
	β-Lactamases	*S. aureus*, *Enterobacteriaceae* (inclui BLESs), *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Enterococcus faecalis*, *P. aeruginosa, Acinetobacter* spp.
Aminoglicosídeos	Enzimas de inativação (acetilação, adenilação, fosforilação)	*S. aureus*, enterococos, *P. aeruginosa, Enterobacteriaceae*
	Permeabilidade reduzida	*Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, enterococos
	Efluxo aumentado	*P. aeruginosae*
	Ligação ribossômica diminuída	*S. aureus, E. faecalis*, micobactérias (estreptomicina), patógenos Gram-negativos (metilase ribossômica dos aminoglicosídeos)
Cloranfenicol	Efluxo aumentado	*H. influenzae*
	Permeabilidade reduzida	*Enterobacteriaceae*
	Enzima de inativação (acetilação)	*S. aureus, S. pneumoniae*, enterococos
Daptomicina	Alvo alterado	*S. aureus*
Glicilciclinas	Efluxo aumentado	*Enterobacteriaceae*, especialmente *Proteus*
Macrolídeos, clindamicina, cetolídeo, quinupristina	Alvo alterado (metilação do RNA ribossomal)	*S. aureus, S. pneumoniae* (não cetolídeo), estreptococos, *Bacteroides fragilis*
	Efluxo aumentado (não clindamicina ou cetolídeo)	*S. pneumoniae*, estreptococos
	Permeabilidade reduzida	*Enterobacteriaceae*
	Enzimas de inativação	*Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, S. aureus*
Linezolida	Alvo alterado	Enterococos, *S. aureus*
Quinolonas	Alvo alterado (DNA girase, topoisomerase IV)	*Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*
	Permeabilidade reduzida	*Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*
	Efluxo aumentado	*E. coli*, *P. aeruginosa*
Tetraciclinas	Alvo alterado (ribossomo)	*N. gonorrhoeae*, estreptococos
	Efluxo aumentado	*E. coli*, *S. pneumoniae*
	Permeabilidade reduzida	*Enterobacteriaceae*
	Inativação do medicamento	*B. fragilis*
Rifampicina	Alvo alterado (β-subunidade da polimerase)	*E. coli*, *S. aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*
Sulfonamidas, trimetoprima	Alvo alterado (di-hidropteroato sintase ou di-hidrofolato redutase)	*Enterobacteriaceae*, *M. catarrhalis*
	Produção de ácido *p*-aminobenzoico aumentada	*S. aureus*, *N. gonorrhoeae*
	Permeabilidade reduzida	*P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*
Vancomicina	Alvo alterado (local de ligação do precursor do peptidoglicano)	*E. faecium*, *E. faecalis*, *S. aureus*

BLES = β-lactamases de espectro estendido.

Efeitos das mudanças farmacocinéticas

Enquanto a farmacodinâmica antimicrobiana é o estudo do efeito de um medicamento em um organismo infectante, a farmacocinética é o estudo do efeito dos processos corporais sobre o perfil de concentração-tempo do medicamento e a habilidade do medicamento em penetrar no local da infecção (ou no local de toxicidade). Como tal, é um determinante importante se o medicamento será capaz de eliminar ou inibir o patógeno ofensor e, como muitas toxicidades estão relacionadas com a concentração, se uma toxicidade grave relacionada com o medicamento irá acontecer.

Anteriormente, o algoritmo para identificação apropriada das doses e posologias do medicamento foi destacado. A Tabela 287-4 mostra as doses e as posologias recomendadas de importantes agentes antimicrobianos, como também sua habilidade de ligação a proteínas e se as alterações na função renal ou hepática geram maiores mudanças no perfil concentração-tempo. Como em toda quimioterapia, o objetivo é gerar um perfil concentração-tempo no plasma para gerar um perfil de concentração-tempo no local da infecção que faça com que o medicamento iniba ou elimine o patógeno sem provocar toxicidade.

Tabela 287-4

Posologia dos antibacterianos, farmacocinética e ajuste de dose nos pacientes com insuficiência renal ou hepática

CLASSE/AGENTE	DOSE* PARA INFECÇÃO SISTÊMICA	FORMULAÇÃO ORAL	PICO DE CONCENTRAÇÃO SÉRICA (μg/mL)	LIGAÇÃO À PROTEÍNA (%)	MEIA-VIDA SÉRICA NORMAL (h)	INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA	INSUFICIÊNCIA RENAL	NÍVEIS SÉRICOS AFETADOS PELA DIÁLISE
AMINOGLICOSÍDEOS								
Amicacina	5 a 6,7 mg/kg a cada 8 horas ou 15 a 20 mg/kg cada 24 horas	—	35	0	2-3	Não	Importante	Sim (H, P)
Gentamicina	1,7 mg/kg a cada 8 horas ou 5 mg/kg a cada 24 horas	—	7	0	2-3	Não	Importante	Sim (H, P)
Netilmicina	1,7 mg/kg a cada 8 horas ou 5 mg/kg a cada 24 horas	—	7	0	2-3	Não	Importante	Sim (H, P)
Tobramicina	1,7 mg/kg a cada 8 horas ou 5 mg/kg a cada 24 horas	—	7	0	2-3	Não	Importante	Sim (H, P)
AGENTES TUBERCULOSTÁTICOS								
Etambutol	15 mg/kg a cada 24 horas (VO)	Sim	2	10	3,3	Não	Importante	Sim (H, P)
Isoniazida	5 mg/kg a cada 24 horas ou 300 mg a cada 24 horas (VO)	Sim	4,5	10	3	Sim	Importante	Sim (H, P)
Pirazinamida	10 mg/kg a cada 8 horas (VO)	Sim	12	10	10	Sim	Sim	Sim (H)
Rifampicina	10 mg/kg ou 600 mg a cada 24 horas (VO)	Sim	7	81-89	3	Sim	Sem importância	Não (H)
CARBAPENENS								
Doripenem	0,5 a 1,0 g a cada 8 horas	—	23	<10	1	Não	Sim	Sim (H)
Ertapenem	1 g a cada 24 horas	—	155	95	4-5	Desconhecida	Sim	Sim (H)
Imipenem	0,5 a 1 g a cada 6 a 8 horas	—	40	15	1	Não	Evitar na disfunção renal grave	Sim (H)
Meropenem	0,5 a 2 g a cada 8 horas	—	50	<10	1	Não	Sim	Sim (H)
CEFALOSPORINAS DE PRIMEIRA GERAÇÃO								
Cefadroxila	1.000 mg a cada 12 horas (VO)	Sim	16	20	1,5	Não	Sim	Sim (H)
Cefazolina	0,5 a 2 g a cada 8 horas	—	180	80	2	Não	Importante	Sim (H) Não (P)
Cefalexina	250 a 500 mg a cada 6 horas (VO)	Sim	18	15	1	Não	Sim	Sim (H, P)
Cefradina	500 a 1.000 mg a cada 6 a 12 horas	Sim†	140	10	103	Não	Sim	Sim (H, P)
CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GERAÇÃO								
Cefaclor	250 a 500 mg a cada 8 horas (VO)	Sim†	10	25	0,8	Não	Sim	Sim (H)
Cefoxitina	1 a 2 g a cada 6 a 8 horas	—	220	70	0,8	Não	Sim	Sim (H) Não (P)
Cefprozil	250 a 500 mg a cada 12 horas (VO)	Sim	10	35	1,4	Não	Sim	Sim (H)
Cefuroxima	750 a 1.500 mg a cada 8 horas	—	100	50	1,5	Não	Sim	Sim (H, P)
Axetil cefuroxima	250 a 500 mg a cada 12 horas (VO)	Sim	9	50	1,5	Não	Sim	Sim (H, P)
CEFALOSPORINAS DE TERCEIRA GERAÇÃO								
Cefdinir	300 mg a cada 12 horas (VO)	Sim	2	65	1,7	Desconhecida	Sem importância	Sim (H)

CLASSE/AGENTE	DOSE* PARA INFECÇÃO SISTÊMICA	FORMULAÇÃO ORAL	PICO DE CONCENTRAÇÃO SÉRICA (µg/mL)	LIGAÇÃO À PROTEÍNA (%)	MEIA-VIDA SÉRICA NORMAL (h)	INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA	INSUFICIÊNCIA RENAL	NÍVEIS SÉRICOS AFETADOS PELA DIÁLISE
Cefditoren pivoxil	400 mg a cada 12 horas (VO)	Sim	4	88	1.6	Não	Sim	Sim (H)
Cefixima	400 mg a cada 24 horas (VO)	Sim	3-5	67	3	Não	Sim	Não (H, P)
Cefotaxima	1 a 2 g a cada 6 a 8 horas	—	200	50	1,5	Sem importância	Sem importância	Sim (H) Não (P)
Cefpodoxima proxetil	200 a 400 mg a cada 12 horas (VO)	Sim	3	25	2,5	Não	Sim	Sim (H)
Ceftazidima	1 a 2 g a cada 8 horas	—	160	60	2	Não	Importante	Sim (H, P)
Ceftibuten	400 mg a cada 24 horas (VO)	Sim	15	65	2,5	Desconhecida	Sim	Sim (H)
Ceftizoxima	1 a 2 g a cada 6 a 8 horas	—	130	30	1,3	Não	Importante	Sim (H) Não (P)
Ceftriaxona	1 a 2 g a cada 12 a 24 horas	—	250	90-95	8	Não	Não	Não (H)
CEFALOSPORINAS DE QUARTA GERAÇÃO								
Cefepime	1 a 2 g a cada 8 horas	—	193	20	2	Não	Importante	Sim (H, P)
Ceftarolina	600 mg a cada 8 a 12 horas	—	21,3	20	2,6	Não	Importante	Sim (H)
PENICILINAS								
Amoxicilina	500 mg a cada 8 horas (VO)	Sim	10	20	1	Não	Sim	Sim (H) Não (P)
Amoxicilina-ácido clavulânico‡	875/125 mg a cada 8 a 12 horas	Sim	2.7	25	1,3	Desconhecida	Moderado	Sim (H, P)
Ampicilina	1 g a cada 6 horas	Sim†	200	20	1	Não	Sim	Sim (H) Não (P)
Cloxacilina	500 mg a cada 6 horas (VO)	Sim†	9	95	0,5	Não	Não	Não (H, P)
Dicloxacilina	500 mg a cada 6 horas (VO)	Sim†	18	97	0,5	Não	Não	Não (H, P)
Nafcilina	1 a 2 g a cada 4 a 6 horas	—	160	90	0,5	Sim	Não	Não (H, P)
Oxacilina	1 a 2 g a cada 4 a 6 horas	—	200	90	0,5	Sim	Não	Não (H, P)
Penicilina G	3 a 4 milhões de unidades a cada 4 a 6 horas	Sim†	60	60	0,5	Não	Sim	Sim (H) Não (P)
Penicilina V	500 mg a cada 6 horas (VO)	Sim	5	80	1	Não	Não	Sim (H) Não (P)
Piperacilina/tazobactam	3,375 a 4,5 g a cada 6 a 8 horas	—	240	50	1	Sem importância	Sem importância	Sim (H)
Ticarcilina/clavulanato	3,1 g a cada 4 a 8 horas	—	220	50	1	Sem importância	Importante	Sim (H, P)
MONOBACTÂMICOS								
Aztreonam	1 a 2 g a cada 8 horas	—	250	60	2	Não	Importante	Sim (H, P)
QUINOLONAS								
Ciprofloxacina	400 mg a cada 8 a 12 horas 500 a 750 mg a cada 12 horas (VO)	Sim†	2-3	30	4	Não	Sem importância	Não (H, P)
Levofloxacina	250 a 750 mg a cada 24 h (IV ou VO)	Sim	6-9	30	7	Não	Sim	Não (H, P)
Moxifloxacina	400 mg a cada 24 horas (IV ou VO)	Sim	4-5	50	10	Não — sem importância	Não	Não (H, P)
TETRACICLINAS, GLICILCICLINAS								
Doxiciclina	100 mg a cada 12 a 24 horas (VO) após 200 mg de dose de ataque	Sim	1,5-2,1	93	15-20	Evitar	Não	Não (H, P)
Minociclina	100 mg a cada 12 a 24 horas (VO) após 200 mg de dose de ataque	Sim	2,2	75	15	Não	Evitar	Não (H, P)
Tetraciclina	500 mg a cada 6 horas (VO)	Sim†	4	50	7	Evitar	Evitar	Não (H, P)

CLASSE/AGENTE	DOSE* PARA INFECÇÃO SISTÊMICA	FORMULAÇÃO ORAL	PICO DE CONCENTRAÇÃO SÉRICA (μg/mL)	LIGAÇÃO À PROTEÍNA (%)	MEIA-VIDA SÉRICA NORMAL (h)	INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA	INSUFICIÊNCIA RENAL	NÍVEIS SÉRICOS AFETADOS PELA DIÁLISE
Tigeciclina	100 mg, então 50 mg a cada 12 horas	—	0,6-0,9	70	37-38	Sem importância	Não	Não (H, P)
SULFONAMIDAS								
Sulfadiazina	15 mg/kg a cada 6 horas	Sim	30	50	3	Evitar	Evitar	Desconhecido
Sulfametoxazol	0,5 a 1 g a cada 6 a 8 horas (VO)	Sim	100	50	9	Evitar	Importante	Sim (H) Não (P)
Trimetoprim (com sulfametoxazol)	3 a 5 mg/kg a cada 6 a 8 horas (com base no componente de trimetoprim)	Sim	3-9	60	10	Não	Evitar	Sim (H) Não (P)
MACROLÍDEOS, LINCOSAMIDAS, CETOLÍDEOS								
Azitromicina	500 mg na primeira dose, seguidos por 250 mg a cada 24 horas ou 500 mg × 3 dias (VO) Terapia de única dose de 1 a 2 g para ISTs	Sim†	0,4	25	12-50	Desconhecida	Não	Não (H, P)
Claritromicina	500 mg a cada 12 horas (VO)	Sim	2-3	70	7	Não	Sem importância	Sim (H) Não (P)
Clindamicina	0,3 a 0,9 g a cada 8 horas	Sim	15	90	2,5	Sem importância	Não	Não (H, P)
Eritromicina	500 mg a cada 6 horas (VO)	Sim†	1,8	70	2	Sem importância	Não	Não (H, P)
Telitromicina	800 mg a cada 24 horas (VO)	Sim	2	65	10	Não	Não	Não (H)
OUTROS AGENTES								
Cloranfenicol	0,25 a 1 g a cada 6 horas Administração oral produz concentrações séricas superiores do que administração IV	Sim	8-14	60	1,5	Sem importância	Não	Sim (H) Não (P)
Daptomicina	4 a 6 mg/kg a cada 24 horas	—	58-100	90	8-9	Não	Sem importância	Não (P) Sem importância (H)
Linezolida	600 mg a cada 12 horas	Sim	18	30	5	Não — sem importância	Não	Sim (H)
Metronidazol	500 mg a cada 6 horas (anaeróbios) 250 mg a cada 8 horas (tricomoníase) 750 mg a cada 8 horas (amebíase) (IV ou VO)	Sim	25	20	8	Sim	Não	Sim (H) Não (P)
Nitrofurantoína	100 mg a cada 6 h (VO)	Sim	Nulo	60	0,3	Não	Evitar	Sim (H)
Quinupristina-dalfopristina (30 : 70)	7,5 mg/kg a cada 8 a 12 horas	—	3,2/8§	90/30	3/1§	Sem importância	Não	Não (P)
Espectinomicina	2 g/24 horas	—	100	0	2	Não	Evitar	Desconhecido
Vancomicina	15 mg/kg a cada 12 horas	Sim¶	35	50	6	Não	Importante	Não (H, P)

H = hemodiálise; IST = infecção sexualmente transmissível; P = diálise peritoneal.

* Dose em miligramas por quilograma do peso corporal em intervalos de hora e/ou dose oral em miligramas nos pacientes com função renal normal. Todas as doses são parenterais, a menos que seja especificado "VO".

† Queda ou atraso significativo na absorção quando administrado com alimentos.

‡ Refere-se às informações para o ácido clavulânico.

§ Inclui o composto precursor e os metabólitos ativos.

¶ A vancomicina oral não é absorvida. É usada apenas para terapia intraluminal.

Embora quase sempre haja um guia para o perfil de concentração-tempo que resulte em um efeito antimicrobiano apropriado, é mais difícil identificar uma conexão entre a exposição ao medicamento e a ocorrência da toxicidade. Os dados sobre isso estão disponíveis para os aminoglicosídeos, incluindo uma quantidade considerável de informação sobre a associação entre as concentrações medicamentosas e a possibilidade de nefrotoxicidade, e para a daptomicina, para qual uma ligação entre a exposição e a possibilidade da elevação de creatina quinase foi elucidada.

Para os aminoglicosídeos, as relações entre a exposição ao medicamento e a possibilidade de um bom desfecho clínico e entre a exposição ao medicamento e a possibilidade de nefrotoxicidade foram determinadas. Elas estão na forma de funções de regressão logística, portanto a probabilidade real de ambos os resultados pode ser calculada. A única diferença é que para a relação com o bom desfecho, o valor da CIM faz parte da avaliação, ao passo que ele não figura na relação da toxicidade. Entretanto, é possível derivar as informações apropriadas ao tornar a relação do desfecho CIM-específica. A Figura 287-2 ilustra as relações de efeito e toxicidade para os aminoglicosídeos em três valores de CIM diferentes. Como mostrado, é relativamente fácil atingir uma alta probabilidade de bons resultados clínicos com os aminoglicosídeos quando a CIM é de 0,25 mg/L, porém é virtualmente impossível fazer isso quando a CIM sobe para um valor de 1,0 mg/L. A avaliação na figura é fundamentada em uma dosagem de duas vezes ao dia. A dosagem diária de aminoglicosídeo aumenta acentuadamente essa circunstância. Da mesma forma, essas relações permitem o cálculo das probabilidades do efeito e da toxicidade quando, por exemplo, a AUC do aminoglicosídeo é aumentada em função da disfunção renal, porque esses agentes são eliminados pelos rins.

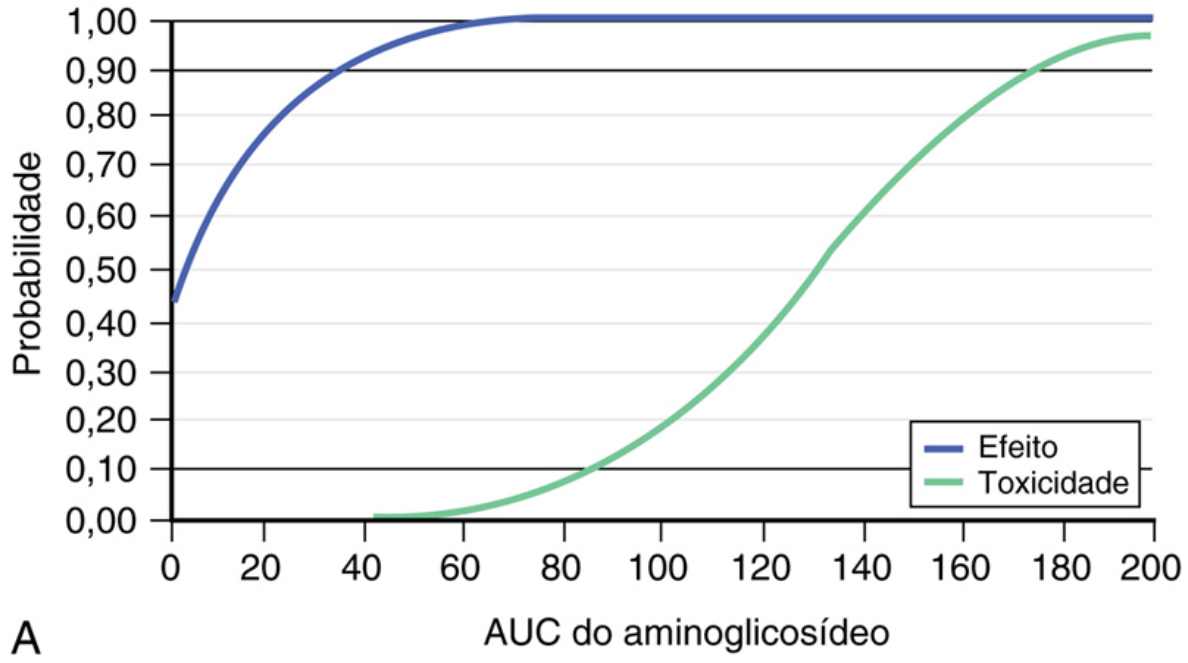
1,00
0,90
0,80
0,70
0,60
0,50
0,40
0,30
0,20
0,10
0,00
Probabilidade
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
AUC do aminoglicosídeo
Efeito
Toxicidade

A

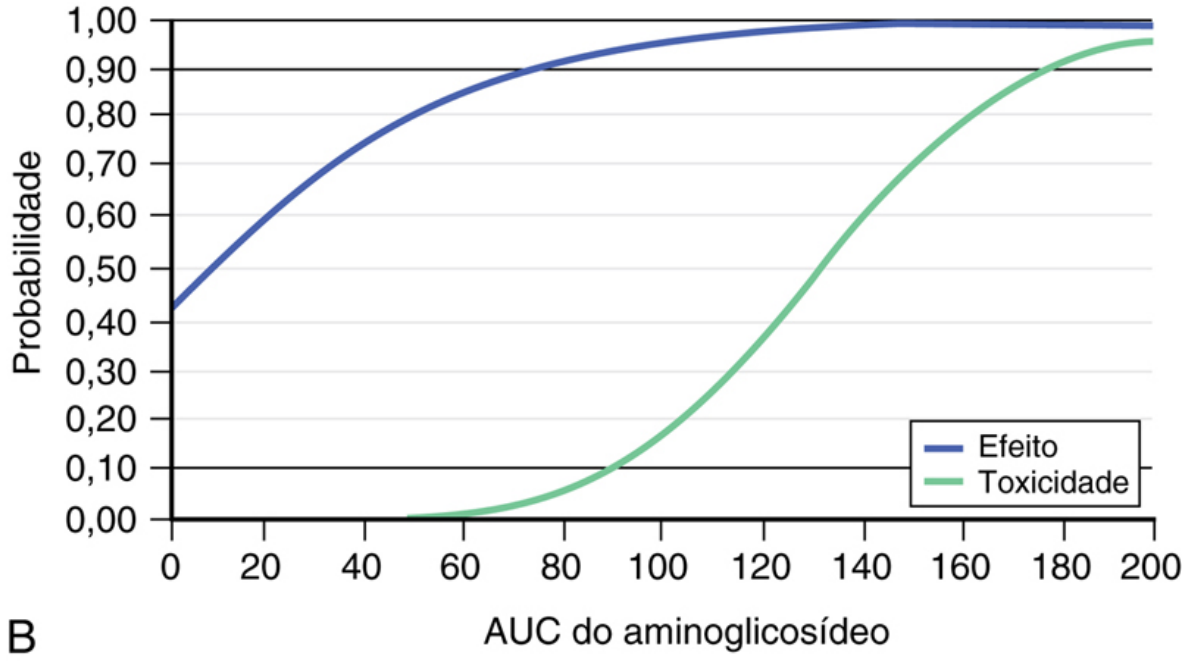
1,00
0,90
0,80
0,70
0,60
0,50
0,40
0,30
0,20
0,10
0,00
Probabilidade
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
AUC do aminoglicosídeo
Efeito
Toxicidade

B

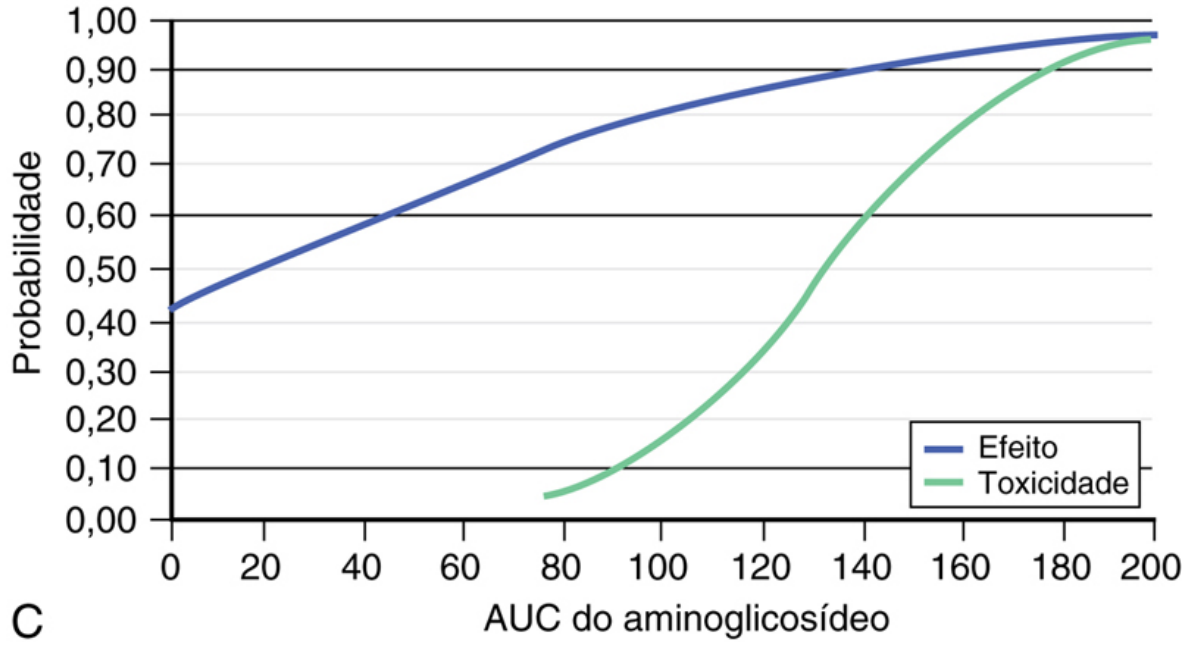
1,00
0,90
0,80
0,70
0,60
0,50
0,40
0,30
0,20
0,10
0,00
Probabilidade
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
AUC do aminoglicosídeo
Efeito
Toxicidade

C

FIGURA 287-2 Probabilidade do efeito clínico *versus* a nefrotoxicidade em função da área sob a curva (AUC) do aminoglicosídeo. **A,** Concentração inibitória mínima (CIM) = 0,25 mg/L. **B,** CIM = 0,5 mg/L. **C,** CIM = 1,0 mg/L.

Quando não há relação de toxicidade disponível, ainda existe o objetivo de um bom efeito clínico. O alcance desse objetivo deve ser fundamental e os comprometimentos renal e hepático podem dificultar a manutenção da alta possibilidade de efeito vista nos pacientes com uma função de *clearance* relativamente normal. Pode-se mudar a dose ou a posologia de um medicamento para diminuir seu acúmulo na presença de comprometimento renal ou hepático (dependendo do medicamento) e, então, recalcular o impacto sobre a possibilidade de atingir um bom resultado clínico. Pode-se também calcular a quantidade de acúmulo com a redução proposta da dose ou a extensão do intervalo de administração. Para o aumento na exposição (relativo aos pacientes com função de *clearance* normal), não há uma diretriz clara, mas pode-se aceitar uma determinada quantidade máxima de acúmulo contanto que o ajuste proposto da dose mantenha uma alta possibilidade de um bom resultado. A aceitação da exposição elevada ao medicamento após o ajuste da dosagem é fundamentada em uma combinação de toxicologia pré-clínica e as maiores exposições vistas nas fases I e II dos ensaios clínicos. Contudo, a questão primordial é que a dose proposta ou a alteração da posologia mantenham a alta probabilidade de um bom resultado clínico.

Classes de medicamentos e suas propriedades

Ao longo dos últimos 70 anos, um grande número de classes diferentes de agentes antimicrobianos foi desenvolvido. Essas classes diferem em seus mecanismos de ação, mecanismos de surgimento de resistência e se elas eliminam diversos organismos ou apenas interrompem o crescimento bacteriano. As seções a seguir examinam algumas dessas propriedades das principais classes de agentes antimicrobianos em uso atualmente.

Agentes β-Lactâmicos

Essa classe de medicamentos é sem dúvida o grupo mais importante de antimicrobianos. Com a modificação química, eles têm um espectro excepcionalmente amplo de atividade e, em geral, um excelente perfil de segurança. A principal toxicidade está relacionada com as reações alérgicas a um produto da degradação do medicamento. Há inúmeros tipos diferentes de β-lactâmicos, incluindo penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenens.

Esses agentes são ligados ao seu alvo, as proteínas ligadoras do β-lactâmicos (às vezes referidas como proteínas ligadoras da penicilina). Essas proteínas de ligação possuem uma serina no sítio ativo e o medicamento forma uma ligação covalente com esse sítio por meio do carbonil do anel β-lactâmico. Às vezes, a ligação tem efeitos diretos no formato do organismo. Por exemplo, nos organismos Gram-negativos, a ligação à proteína ligadora da penicilina (PBP)-2 faz com que o organismo assuma um formato esférico, enquanto a ligação à PBP-3 provoca a formação de longas cadeias de organismos. Geralmente, a ligação de PBP-1 de alta afinidade leva a uma morte rápida do organismo, às vezes acompanhada por lise. A resposta clássica do *S. pneumoniae* à penicilina G é a rápida lise do organismo. A ligação à PBP-1 (1a ou 1b) leva à ativação da amidase do ácido *N*-acetilmurâmico, que destrói a parede celular bacteriana, o que resulta na lise.

A maneira mais comum para os patógenos se protegerem dos β-lactâmicos é elaborar as β-lactamases.[5] Os genes para essas enzimas podem estar nos plasmídeos ou outras partes do DNA transmissível, ou podem residir no cromossomo bacteriano. Alguns medicamentos, como os carbapenens, são resistentes à hidrólise por muitas enzimas (mas, certamente, nem todas — sobretudo as metalo-β-lactamases e as β-lactamases tipo carbapenemase da *K. pneumoniae*). Uma das formas desenvolvidas para proteger esses medicamentos é acrescentar um segundo agente, o inibidor da β-lactamase. Os exemplos incluem: clavulanato de potássio, sulbactam, tazobactam e, mais recentemente, NXL-104 (um medicamento experimental, agora conhecido como avibactam). Esses agentes inibem diferentes tipos de β-lactamases, com o NXL-104 sendo o único capaz de inibir as enzimas tipo AMPc, carreadas por *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia marcescens* e *Proteus* indol-positivo (organismos "SPICE" ou CESP).

Todos os β-lactâmicos são relativamente não dependentes de concentração em sua taxa de eliminação, e o tempo do medicamento livre maior que a CIM é o fator importante para a eliminação elevada do organismo. As classes diferem de algum modo, com os carbapenens exigindo aproximadamente 40% do tempo do medicamento livre maior do que a CIM para a eliminação quase máxima das células. Para as penicilinas, essa porcentagem é de aproximadamente 50%, e para as cefalosporinas e monobactâmicos, é de 60% a 70%. Quando esses agentes precisam penetrar em um local de infecção, tal como líquidos de revestimento epitelial ou sistema nervoso central, os alvos podem variar um pouco.

Aminoglicosídeos

Esses importantes agentes foram descobertos no final da década de 1940 para o tratamento de *M. tuberculosis* (estreptomicina). A triagem dos produtos naturais identificou inúmeros aminoglicosídeos diferentes, como canamicina, neomicina, gentamicina (na verdade uma combinação de três congêneres) e tobramicina. Outros agentes semissintéticos, como amicacina, netilmicina e arbecacina (entre outros), foram descobertos e usados para terapia nos Estados Unidos e em alguns outros lugares.

A nefrotoxicidade e a toxicidade do ouvido médio (com perda de audição e de equilíbrio) são as toxicidades que limitam a definição de doses dos medicamentos e resultaram em os aminoglicosídeos terem caído em desuso na década de 1990 e no início da primeira década do século XXI. Agora foi reconhecido que a maior parte (mas não toda) do potencial nefrotóxico pode ser amenizada pela dosagem intermitente desses medicamentos (normalmente, uma vez ao dia). Mesmo com a terapia diária, no entanto, o uso prolongado ainda pode resultar em nefrotoxicidade ou em otoxicidade.

O recente aumento de resistência, particularmente entre os isolados Gram-negativos, e novos mecanismos de resistência mediando a resistência até mesmo aos nossos melhores agentes β-lactâmicos resultaram no interesse renovado nos aminoglicosídeos existentes e na busca por novos, que são mais resistentes à inativação pelas enzimas modificadoras de aminoglicosídeos.[6]

Esses medicamentos são dependentes da concentração, em se tratando de sua taxa de eliminação, e são eliminadores rápidos. Daí, a razão AUC/CIM (ou, como é chamada às vezes, proporção pico de concentração/CIM) é o fator mais intimamente associado à eliminação da célula bacteriana. Portanto, seria de se esperar que grandes doses administradas diariamente a pacientes com função renal normal otimizassem a eliminação da célula bacteriana enquanto minimizassem a probabilidade de induzir um evento tóxico relacionado com um aminoglicosídeo.

Os aminoglicosídeos mais antigos (estreptomicina e gentamicina) têm o melhor perfil para sinergizar com os medicamentos ativos contra os estreptococos Gram-positivos (especialmente os enterococos). A tobramicina costuma ter a atividade mais potente contra o *P. aeruginosa* (dependendo das enzimas modificadoras de aminoglicosídeos presentes em um local específico), e menos resistência é geralmente vista com a amicacina (novamente, dependendo do local). Por causa do número dos grupos amino transportados, a estreptomicina e a amicacina costumam ser quatro vezes menos potentes do que a gentamicina ou a tobramicina. Consequentemente, suas dosagens são aproximadamente de três a quatro vezes mais altas.

Esses agentes devem ser pensados como componentes dos regimes de combinação para pacientes gravemente doentes, sobretudo aqueles que poderiam estar infectados por organismos Gram-negativos no cenário da terapia empírica.

Quinolonas

Esses agentes são completamente sintéticos e não existem na natureza. Eles são inibidores (dependendo do medicamento e do organismo) das topoisomerases II e IV. Isso significa que eles atingem o centro da replicação do DNA, o que rapidamente os torna bactericidas. O uso de uma substituição fluorada acentua a atividade microbiológica desses medicamentos, portanto tornam-se úteis tanto para as infecções adquiridas na comunidade (especialmente as infecções do trato urinário e a pneumonia) quanto também para as infecções hospitalares por Gram-negativos.

Esses medicamentos penetram bem na maioria dos espaços, com concentrações substanciais dentro das células. Isso os torna ativos contra os patógenos intracelulares obrigatórios, como *Chlamydophila, Legionella* e *Mycoplasma.* Eles também penetram bem nos espaços com zonas de oclusão (próstata, olho, sistema nervoso central) e no fluido de revestimento epitelial.

Geralmente, as toxicidades associadas a esses medicamentos são secundárias (*off-target*). Vários desses medicamentos foram retirados do mercado ou receberam tarja preta das autoridades de saúde por causa da ocorrência infrequente de *torsades de pointes* — um tipo de arritmia cardíaca — (Cap. 65) ou outras toxicidades graves e letais como a hepatite eosinofílica.

Esses agentes são eliminadores de bactérias dependentes de concentração, o que indica que a proporção AUC/CIM do fármaco livre é mais bem associada à habilidade do regime em eliminar as células bacterianas. Há inúmeros mecanismos de resistência que possibilitam o escape de bactérias da pressão do medicamento; isso é interessante sobretudo para um medicamento que é completamente sintético. A combinação da superexpressão da bomba de efluxo e replicação propensa ao erro, resultando em mutações no sítio-alvo, bem como uma subdosagem importante para alguns dos primeiros medicamentos da classe, resultou no surgimento de resistência considerável, especialmente entre os isolados Gram-negativos e em UTI.[7]

Macrolídeos, Tetraciclinas, Cetolídeos, Clindamicina e Linezolidas

Esses agentes ligam-se a diferentes locais no ribossomo bacteriano, tornando-os inibidores da síntese proteica e, em sua maior parte, medicamentos com atividade bactericida limitada. Uma exceção pode ser sua atividade contra o *S. pneumoniae*.

Os macrolídeos (especialmente claritromicina e azitromicina) são mais úteis para as infecções do trato respiratório adquiridas na comunidade por duas razões. Primeiramente, seu espectro é bem adequado aos patógenos clássicos e atípicos encontrados nesses pacientes. Em segundo lugar, eles se concentram bem no fluido de revestimento epitelial, com acúmulos que variam de seis a quase 20 vezes aquele do plasma. Esse acúmulo também explica parcialmente por que esses agentes saíram-se melhor no trato respiratório do que na pele e estruturas da pele. A telitromicina, um cetolídeo, mantém atividade contra muitos (mas não todos) os isolados resistentes aos macrolídeos.

Os macrolídeos e a telitromicina são medicamentos conduzidos pela proporção AUC/CIM do medicamento livre no que se refere à atividade bacteriana, mas por diferentes razões. A telitromicina é um tanto dependente da concentração no que concerne a sua atividade microbiológica, ao passo que os macrolídeos clássicos não o são. Ela se parece mais com os aminoglicosídeos ou com as quinolonas em termos de associação entre os índices de exposição e efeito bacteriano. Os macrolídeos clássicos, especialmente a azitromicina, induzem um longo efeito persistente, ou um efeito pós-antibiótico, e *não* são dependentes de concentração em seu efeito bacteriano. Esse efeito pós-antibiótico suprime o novo crescimento das bactérias após a concentração do medicamento ficar abaixo da CIM até que a próxima dose de medicamento seja administrada. Dessa forma, percebemos a conexão ao ser direcionada pela proporção AUC/CIM do medicamento livre, mas com um mecanismo diferente dos agentes cuja taxa de eliminação de bactérias depende da concentração.

A maioria das toxicidades vista aqui é secundária e gastrointestinal. No entanto, também há um prolongamento do intervalo Q-T (Cap. 54).

As tetraciclinas têm um espectro excepcionalmente amplo de atividade, incluindo os patógenos Gram-positivos e Gram-negativos, e são ativas contra os patógenos atípicos. A última forma de um agente do tipo da tetraciclina (tigeciclina, uma glicilciclina) tem, também, uma boa atividade contra o *S. aureus* resistente à meticilina (SARM). A tigeciclina difere das tetraciclinas anteriores (p. ex., doxiciclina, minociclina), uma vez que sua estrutura evita que muitas bombas de efluxo removam o medicamento das bactérias e também por oferecer um grau de proteção ribossômica.

O antibiótico lincosamídeo clindamicina possui um espectro que cobre os anaeróbios clinicamente mais significativos, incluindo muitos do grupo *Bacteroides* (apesar de ocorrer um pouco de resistência). Dessa forma, esse é um agente útil para infecções em que os anaeróbios desempenham um papel notório, como em abscessos pulmonares e infecções intra-abdominais. Em muitas áreas do país (Estados Unidos), ele retém atividade contra SARM, mas isso deve ser verificado com um teste D (resistência induzível macrolídeo-lincosamida-estreptogramina) no laboratório microbiológico. Também apresenta uma boa atividade contra muitos estreptococos. Por ser um inibidor da síntese de proteína, pode proporcionar resultados melhores quando o isolado estafilocócico ou estreptocócico elabora uma grande quantidade de toxina.

Novamente, a maior parte da toxicidade é secundária, com os sintomas gastrointestinais sendo os mais frequentes. A diarreia associada ao antibiótico e a colite mais grave por *Clostridium difficile* podem ocorrer.

A linezolida é um membro da classe de antibióticos oxazolidinona e é um inibidor da síntese de proteínas. É distinguida por ter uma excelente atividade Gram-positiva e uma forte atividade contra o SARM. Tem sido usada nas infecções cutâneas e de estruturas da pele e está sendo avaliada na pneumonia nosocomial por SARM. A linezolida penetra bem na pele e no fluido de revestimento epitelial, que é a razão para sua avaliação em SARM hospitalar contra a vancomicina. Também é distinguida por ter uma formulação oral altamente biodisponível.

A proporção AUC/CIM do medicamento livre é o índice farmacodinâmico mais associado à eliminação de células para a linezolida. Sua toxicidade é refletida pela queda nas contagens de células derivadas da medula óssea, especialmente nas plaquetas, vistas com mais frequência com o uso prolongado. A resistência raramente ocorre e é mais vista com os enterococos do que com o *S. aureus*. Há cinco ou seis cópias genéticas do sítio-alvo. À medida que cada vez mais cópias tornam-se mutadas através de recombinação homóloga, a CIM aumenta quase linearmente. Em razão de esses alvos mutados terem algum custo de aptidão biológica, há uma reversão lenta para os alvos tipo selvagem quando a terapia é interrompida. Entretanto, se todas as cópias se tornam mutadas, elas não podem reverter para o tipo selvagem. A detecção inicial das mudanças de CIM deve ser levada para a consideração de mudança ou interrupção da terapia.

Vancomicina, Quinupristina-Dalfopristina e Daptomicina

Apesar de estruturados de maneira diferente, esses agentes (juntamente com a linezolida) são distinguidos por terem uma atividade segura contra o SARM.

A vancomicina age na parede celular e é bactericida. O índice AUC/CIM do medicamento livre é o condutor do efeito antimicrobiano. A vancomicina age contra muitos patógenos Gram-positivos e ultimamente distinguiu-se por sua atividade contra o *C. difficile* quando administrada oralmente. Como acontece com a maioria dos medicamentos, o uso amplo provocou o surgimento da resistência da vancomicina nos enterococos e *S. aureus* (embora contra o último seja raro).

Embora a vancomicina tenha uma reputação de ser um eliminador um tanto lento, nenhum novo agente a tem superado, pelo menos nos ensaios de infecções cutâneas e de estruturas de pele. A distorção da CIM tem sido documentada. Embora muitos isolados de *S. aureus* tenham sido, no passado, suscetíveis aos valores da CIM de 0,25 e 0,5 mg/L, estão agora em uma distinta minoria; 1,0 mg/L representa o valor modal, com poucos isolados com valores de 2,0 mg/L. As CIMs mais altas tornam esses isolados mais difíceis de tratar de maneira confiável com a dosagem-padrão (1 g IV a cada 12 horas). Do mesmo modo, recentemente ficou claro que as doses mais altas de vancomicina estão associadas a um risco significativamente mais alto de nefrotoxicidade, mesmo quando o agente é administrado isoladamente. Além da nefrotoxicidade, a vancomicina provoca liberação de histamina (“síndrome do homem vermelho”) quando administrada de maneira intravenosa muito rapidamente. Tempos de infusão de aproximadamente 1 hora são recomendados para as doses-padrão.

Quinupristina-dalfopristina é uma combinação dos antibióticos estreptogramina A e estreptogramina B. Embora cada um seja bacteriostático, a combinação pode produzir alguma eliminação de células porque os dois medicamentos são sinérgicos. No entanto, a sinergia é perdida com o surgimento de resistência para ambos os medicamentos. Além disso, a quantidade de eliminação de células bacterianas é modesta em função das meias-vidas rápidas dos medicamentos e da imposição de um intervalo de dosagem de 12 horas. Esse produto de combinação tem atividade contra os enterococos resistentes, bem como contra o SARM. Sua toxicidade inclui dor muscular relativamente grave em alguns pacientes. O flebitogênico deve ser administrado com um cateter venoso central, o que limita sua utilidade.

A daptomicina é um antibiótico lipopeptídeo descoberto na década de 1980 e que ressurgiu na década de 1990 com uma maior compreensão da relação entre a exposição e o efeito *versus* a exposição e a toxicidade. Foi descoberto que o efeito antibacteriano contra SARM era conduzido pela proporção AUC/CIM do medicamento livre. Os efeitos musculares foram vistos precocemente em seu desenvolvimento, o que limitava a terapia. Concentrações mínimas de daptomicina levam a essa toxicidade e podem ser amenizadas com uma dosagem diária (minimizando, assim, essas concentrações).

Esse agente foi licenciado para infecções cutâneas e de estruturas da pele e para bacteriemia complicada por *S. aureus* e endocardite do lado direito. Também tem uma boa atividade contra enterococos. O medicamento se liga no fluido de revestimento epitelial pelo surfactante, excluindo seu uso no tratamento da pneumonia.

A daptomicina pode provocar toxicidade muscular, o que é raro, mas isso pode ser precedido pela elevação do nível de creatina quinase. O dano muscular é causado pela daptomicina por meio da concentração, geralmente acima de uma concentração de cerca de 25 mg/L. O monitoramento da concentração de creatina quinase é útil no tratamento de pacientes em terapia com daptomicina.

Toxicidades

Todos os antimicrobianos possuem toxicidades. As toxicidades mais comuns observadas para muitos agentes antimicrobianos são apresentadas na Tabela 287-5.

Tabela 287-5

Efeitos colaterais dos agentes antimicrobianos

AGENTE	GERAL	PELE	TRATO GI	CÉLULAS SANGUÍNEAS	RIM	SISTEMA NERVOSO	OUTROS
Penicilinas	Hipersensibilidade, anafilaxia, doença do soro	Erupção, urticária, eritema multiforme	Diarreia (ampicilina, amoxicilina-clavulanato), hepatite (oxacilina)	Anemia hemolítica com Coombs positivo, função das plaquetas comprometida (ticarcilina), leucopenia, trombocitopenia	Nefrite (meticilina), hipocalemia (carboxi e ureidopenicilinas)	Convulsões, contrações (altas doses, insuficiência renal)	Inativam os aminoglicosídeos quando misturadas. Possível com terapia concomitante na insuficiência renal
Cefalosporinas	Doença do soro (cefaclor), hipersensibilidade, anafilaxia (rara)	Erupção, urticária	Diarreia, disfunção hepática, precipitadas na bile (ceftriaxona), aumento moderado nos TFHs	Neutropenia, tempo aumentado da protrombina, sangramento (em função da cadeia lateral MTT), teste positivo de Coombs	Aumenta a toxicidade de aminoglicosídeos, insuficiência renal aguda (rara), nefrite intersticial		Reação tipo dissulfiram com o uso do álcool (cadeia lateral MTT)
Carbapenens	Hipersensibilidade	Erupção, urticária, eritema multiforme	Vômitos com infusão rápida (imipenem), TFHs anormais	Supressão da medula óssea, teste positivo de Coombs	Disfunção renal	Convulsões, mioclonia	
Aminoglicosídeos	Febre	Erupção			Insuficiência renal reversível	Toxicidade vestibular irreversível e/ou dano auditivo, bloqueio muscular (com anestésicos e miastenia grave)	
Vancomicina	Alergia, febre	Erupção		Leucopenia, trombocitopenia	Nefrotóxico	Audição diminuída, neuropatia	Histamina liberada com rubor e hipotensão (infusão de <1 h, os anti-histamínicos podem prevenir)
Quinolonas	Dor de cabeça, alergia, anafilaxia (rara)	Erupção (gemifloxacino), urticária, fotossensibilidade (lomefloxacino)	Distúrbio GI, TFHs anormais			Tontura, insônia, nervosismo, tremores, alterações visuais, convulsões	Artropatia de ruptura do tendão em animais jovens
Sulfonamidas	Hipersensibilidade, anafilaxia, doença do soro, febre	Erupção, síndrome de Stevens-Johnson, fotossensibilidade	Hepatite	Hemólise (deficiência de G6PD), agranulocitose, supressão da medula	Cristalúria	Neuropatia	Vasculite
Trimetoprim ± sulfametoxazol	Febre	Erupção, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, NET	Hepatite, pancreatite	Supressão da medula	Hipercalemia, insuficiência renal aguda		
Cloranfenicol	Febre			Supressão da medula (relacionada com a dose), anemia aplásica		Neurite óptica, neuropatia	Colapso circulatório (síndrome do bebê cinzento em neonatos)
Tetraciclinas	Hipersensibilidade	Fotossensibilização (doxiciclina)	Desconforto GI, hepatotoxicidade na azotemia ou gestação		Agravo antianabólico da azotemia (exceto doxiciclina)	Vertigem (minociclina)	Deposição no osso (displasia) e dentes (coloração)
Macrolídeos	Febre	Erupção	Desconforto GI			Audição diminuída reversível	Flebite (eritromicina IV), gosto metálico (claritromicina)

AGENTE	GERAL	PELE	TRATO GI	CÉLULAS SANGUÍNEAS	RIM	SISTEMA NERVOSO	OUTROS
Clindamicina	Febre	Erupção	Diarreia, colite pseudomembranosa				
Metronidazol	Dor de cabeça, hipersensibilidade		Náuseas, gosto metálico, pancreatite	Leucopenia		Neuropatia periférica, ataxia	Mutagênico, carcinogênico em roedores, reação tipo dissulfiram com álcool

GI = gastrointestinal; G6PD =glicose-6-fosfato desidrogenase; MTT = metiltiotetrazol; NET = necrólise epidérmica tóxica; TFH = teste de função hepática.

Duração do tratamento

Pouco se sabe sobre a duração ideal da terapia. Algum trabalho foi feito para definir certas circunstâncias em que períodos curtos de quimioterapia são eficazes. Por exemplo, a gonorreia é altamente possível de ser curada por uma dose única do medicamento (ceftriaxona, cefixima, fluoroquinolonas), contanto que o organismo seja suscetível ao medicamento dado.

Para o trimetoprim-sulfametoxazol e as fluoroquinolonas, os ensaios controlados mostraram que 3 dias de terapia são adequados para infecções não complicadas do trato urinário. Para os antimicrobianos β-lactâmicos, uma duração um pouco maior é necessária.

Na pneumonia adquirida na comunidade, os ensaios controlados com fluoroquinolonas demonstraram resultados ideais com 5 dias de terapia, mais provavelmente por causa da eliminação dependente da concentração. Para a sinusite bacteriana, a amostragem direta do seio infectado demonstrou que os patógenos bacterianos foram erradicados no terceiro dia de terapia ou antes, especialmente para as infecções por *S. pneumoniae*.

Na pneumonia associada à ventilação, uma comparação duplo-cega de 8 contra 15 dias de terapia demonstrou que, com uma única exceção, os resultados clínicos foram tão bons quanto, houve menos surgimento de resistência, menos antibióticos foram administrados e houve menos toxicidade no grupo que recebeu 8 dias de terapia. A única exceção ocorreu quando um bacilo Gram-negativo não fermentador foi recuperado (espécies de *P. aeruginosa* ou *Acinetobacter*). Nessa circunstância, houve bem mais recaídas com um tratamento de 8 dias do que em um de 15 dias, porém os resultados clínicos não foram diferentes.

Em algumas infecções, os organismos têm um lento crescimento e exigem mais tempo para controle. Tanto a endocardite quanto a osteomielite são exemplos. Terapias de duração de 4 a 6 semanas, e ocasionalmente mais longas, podem ser necessárias para cura nessa circunstância.

Por fim, uma das durações mais longas de terapia é vista no tratamento da tuberculose. Nesse caso, alguns organismos estão no estado "persistente não replicativo" (PNR), o que indica que eles não estão em crescimento ou metabolicamente ativos. Quando recuperados, eles ainda são completamente suscetíveis aos antimicrobianos usados, mas enquanto estiverem no estado PNR, não podem ser prontamente eliminados com a quimioterapia atual (resistência fenotípica, não genotípica). Terapia de duração de 6 meses para os organismos tipo selvagem e de duração de 18 a 24 meses para a tuberculose resistente a múltiplos fármacos são exigidas devido à necessidade de usar regimes subótimos. Na verdade, o maior objetivo da pesquisa é encontrar medicamentos que eliminem de imediato os organismos no estado PNR e, assim, diminuam substancialmente o curso terapêutico para *M. tuberculosis*.

Falha da terapia antibacteriana

Ocasionalmente, a falha da terapia antimicrobiana é definida como a persistência dos sinais e sintomas de infecção ou da febre. Quando se é confrontado com a falha após a terapia antimicrobiana ter sido considerada adequada, deve-se estabelecer uma série de investigações: A resistência surgiu ou ocorreu uma superinfecção? Há uma vísceraoca obstruída (p. ex., trato urinário ou gastrointestinal)? Há um abscesso não drenado ou uma coleção infectada (p. ex., empiema)? Há um corpo estranho infectado (p. ex., cateter intravenoso ou prótese) ou há um tecido desvitalizado (p. ex., sequestro na osteomielite)? A febre (se presente) é atribuída a um medicamento sendo administrado? Um reexame atento deve elucidar a causa em muitos casos.

Referências Gerais

1. Cook PP, Gooch M. Long-term effects of an antimicrobial stewardship programme at a tertiary-care teaching hospital. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45:262–267.
2. Tamma PD, Cosgrove SE. Antimicrobial stewardship. *Infect Dis Clin North Am*. 2011;25:245–260.
3. Schwameis R, Zeitlinger M. Methods to measure target site penetration of antibiotics in critically ill patients. *Curr Clin Pharmacol*. 2013;8:46–58.
4. Louie A, Boyne 2nd MT, Patel V, et al. Pharmacodynamic evaluation of the activities of six parenteral vancomycin products available in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:622–632.
5. Gutkind GO, Di Conza J, Power P, et al. β-Lactamase–mediated resistance: a biochemical, epidemiological and genetic overview. *Curr Pharm Des*. 2013;19:164–208.
6. Poulikakos P, Falagas ME. Aminoglycoside therapy in infectious diseases. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:1585–1597.
7. Redgrave LS, Sutton SB, Webber MA, et al. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria and role in evolutionary success. *Trends Microbiol*. 2014;22:438–445.

No Brasil

Os níveis de resistência bacteriana no Brasil são maiores que nos Estados Unidos e países europeus entre a maioria dos principais patógenos, principalmente entre os bacilos Gram- negativos não fermentadores e as enterobactérias produtoras de ESBL. Mas também entre as bactérias Gram-positivas os índices de resistência são elevados, sendo as taxas de S. aureus MRSA, por exemplo, de 60% em alguns hospitais.

As unidades de saúde brasileiras têm sofrido com a incidência aumentada de S. aureus e bactérias Gram-negativas resistentes. As taxas de infecções associadas a cuidados da saúde (principalmente as associadas a dispositivos de saúde) mostraram-se altas em estudo realizado em hospitais brasileiros; sendo também superiores a taxas de estudos semelhantes realizados nos EUA. É necessária a implementação de ações de vigilância e controle de infecção hospitalar para redução dessas taxas de infecção, principalmente em UTIs, diminuindo assim a mortalidade.

Bibliografia

Rossi F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. *Clinics in Infectious Diseases*. 2011;52:1138–1143.

Salomão R, et al. Device-associated infection rates in intensive care units of Brazilian hospitals: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. *Revista Panamericana de Saúde Pública*. 2008;24:195–202.

Infecções estafilocócicas

Henry F. Chambers

Definição

Os estafilococos são bem adaptados como comensais e patógenos. A espécie coagulase-negativa constitui uma proporção significativa do microbioma cutâneo humano normal. *Staphylococcus aureus*, uma espécie coagulase-positiva, está presente na flora nasofaríngea em um terço dos indivíduos, cuja maioria não será infectada. Como patógeno, o *S. aureus* é uma das causas mais comuns de infecções bacterianas, que variam em gravidade desde infecções de pele relativamente triviais até uma doença invasiva letal. As espécies coagulase-negativas são intrinsecamente menos virulentas e menos invasivas do que o *S. aureus*, mas são responsáveis por uma em quatro infecções associadas ao tratamento médico, frequentemente envolvendo um instrumento médico invasivo. A prevalência das cepas dos estafilococos resistentes a antimicrobianos tem um profundo impacto na terapia.

O gênero *Staphylococcus* consiste em mais de 30 espécies diferentes. Esses organismos coevoluíram como flora normal dos mamíferos e das aves. Eles são células esféricas Gram-positivas (i.e., cocos) de 0,5 a 1,5 µm de diâmetro, que se dividem em múltiplos planos para formar agrupamentos que se assemelham a uvas (*staphylo* deriva da palavra grega para "cacho de uvas") quando vistos por um microscópio. Os estafilococos são organismos não móveis, não esporulantes, fortes, que são resistentes ao ressecamento, às concentrações extremas de pH e às altas concentrações de sal, e são capazes de crescer sob condições aeróbicas ou anaeróbicas. Os estafilococos produzem catalase, uma enzima que degrada o peróxido de hidrogênio em água e oxigênio, o que definitivamente os distingue bioquimicamente dos estreptococos e enterococos. O teste de coagulase é a base para diferenciar o *S. aureus* das outras inúmeras espécies coagulase-negativas não patogênicas. A coagulase é uma proteína secretada da superfície celular que, na presença de uma proteína plasmática tipo protrombina, converte fibrinogênio em fibrina, formando um coágulo. O *S. aureus* produz uma variedade de outras proteínas de superfície espécie-específicas (p. ex., proteína A) que o diferencia de outras espécies.

O cromossomo estafilocócico é circular. Aproximadamente 75% dos genes constituem um genoma nuclear comum a todas as espécies estafilocócicas. Os 25% remanescentes contêm elementos que definem as espécies e elementos genéticos móveis adquiridos por transferência horizontal de genes. O genoma do *S. aureus* é abundante em genes codificadores de toxinas, superantígenos e adesinas, ao passo que as espécies coagulase-negativas contêm poucos genes de adesina e nenhum gene de toxina ou superantígeno. Geneticamente, o *S. aureus* é suficientemente uniforme para ser classificado como uma espécie única. Uma maior diversidade entre as espécies coagulase-negativas merece sua classificação como espécies distintas.

Staphylococcus aureus

Epidemiologia

O *S. aureus* é mantido na população humana principalmente por meio da colonização assintomática de narinas anteriores, membranas mucosas e outras áreas úmidas do corpo, bem como a virilha, o períneo e a área perianal de crianças e adultos saudáveis. Os lactentes são colonizados por cepas de suas mães em semanas após o nascimento. As taxas de colonização são mais altas em crianças do que em adultos. As taxas de colonização de *S. aureus* mais altas do que a média estão associadas com dermatite atópica, eczema, úlceras cutâneas crônicas e outras condições cutâneas agudas e crônicas; diabetes insulino-dependente; diálise; infecção pelo vírus da imunodeficiência humana; e uso de drogas injetáveis recreacionais. Os carreadores têm um risco muito maior de desenvolver uma infecção por *S. aureus* subsequente em comparação aos não carreadores. O principal modo de transmissão de *S. aureus* é o contato direto com um indivíduo infectado ou um carreador assintomático, provavelmente por meio da colonização transitória da mão. O *S. aureus* também pode contaminar as superfícies ambientais, onde pode persistir por dias. O papel da contaminação ambiental na transmissão não é bem definido, mas pode ser importante caso haja contato com as superfícies ou materiais altamente contaminados. A transmissão por gotículas e aerossol do *S. aureus* tem pouca ou nenhuma participação.

O *S. aureus* é responsável por milhões de infecções nos Estados Unidos por ano, e a maioria delas compreende infecções cutâneas adquiridas na comunidade. Aproximadamente 5% a 10% das infecções por *S. aureus* são invasivas e associadas com bacteriemia. O *S. aureus* também provoca milhares de infecções associadas ao tratamento médico por ano, 50% a 60% das quais são causadas pelo *S. aureus* resistente à meticilina (SARM). Antes de meados dos anos 1990, as cepas de SARM eram quase exclusivamente associadas ao hospital ou ao tratamento médico, mas tornaram-se prevalentes na comunidade. As cepas de SARM associadas à comunidade são distintas das cepas clássicas de SARM associadas ao tratamento médico de diversas formas (E-Tabela 288-1, Tabela 288-1).

Biopatologia

Fatores de Virulência

O *S. aureus* é altamente adaptado aos humanos através de milhões de anos de coevolução com os hominídeos. Bem mais de 50 fatores de virulência, incluindo adesinas, toxinas, enzimas, proteínas de ligação de superfície e polissacarídeos capsulares, podem ser produzidos (E-Tabela 288-2). Os genes que decodificam esses fatores podem estar localizados no cromossomo, como parte do genoma nuclear, ou em elementos genéticos móveis (ou seus remanescentes), incluindo bacteriófagos, ilhas de patogenicidade e cassetes, ou em plasmídeos. A alfa-toxina, a leucocidina Panton-Valentine e as modulinas solúveis em fenol, que provocam resposta inflamatória potencialmente prejudicial no hospedeiro e provocam a lise das células hospedeiras, parecem ser importantes fatores de virulência na mediação da gravidade da doença, especialmente em cepas de SARM da comunidade.[1] A proteína A, um superantígeno de células B que promiscuamente desencadeia a proliferação de células B e expansão supraclonal e apoptose, interfere com a imunidade adaptativa mediada por anticorpos do hospedeiro.[2]

Os fatores de virulência servem para promover a ligação aos tecidos do hospedeiro; para evitar, contornar ou romper as respostas imunológicas do hospedeiro; e para facilitar a lesão celular e a invasão do tecido. A variabilidade na presença de determinantes de virulência e em sua expressão entre as cepas permite extrema diversidade entre os isolados clínicos e a impressionante adaptabilidade e versatilidade do *S. aureus* como patógeno. Uma extensa rede de dois componentes dos sistemas de resposta, as proteínas de ligação do DNA e os RNAs reguladores, controla a expressão dos fatores de virulência (e outros) em resposta às condições ambientais. O fator principal deles é o regulador de genes acessórios *agr*, um detector de *quorum* de dois componentes e um regulador de genes globais que controla a expressão de inúmeras proteínas secretadas e de superfície. As mutações no *agr* têm sido associadas à suscetibilidade reduzida à vancomicina e à perda de virulência.

E-Tabela 288-1

Comparação dos clones comunitários e hospitalares do *staphylococcus aureus* meticilina-resistente (sarm)

PROPRIEDADE	SARM COMUNITÁRIO	SARM HOSPITALAR
Cassete de gene de resistência à meticilina	*SCCmecIV*[*]	*SCCmecI, II, III*
Genótipos comuns[†]	USA300 (ST8) USA400 (ST1)	USA100 (ST5) USA500 (ST8) USA800 (ST5)
Leucocidina Panton-Valentine	Presente em ≈95%	Presente em < 5%
Resistências antimicrobianas	β-lactâmicos, macrolídeos, fluoroquinolonas	β-lactâmicos, macrolídeos, clindamicina, tetraciclina, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos
Tempo de duplicação[§]	30 minutos	45-60 minutos
Mutantes *agr.*	Incomum	Comum

[*] Tipo cassete estafilocócico cromossômico; este elemento contém o gene da resistência à meticilina *mecA*

[†] Tipo eletroforese com gel em campo pulsátil com o tipo de sequência (TS) em parênteses

[§] Tempo para o número de células duplicar-se no meio de cultura.

E-Tabela 288-2

Exemplos de fatores de virulência produzidos pelo *staphylococcus aureus*

ATIVIDADE	GENES	PROTEÍNA OU MOLÉCULA
Inibição dos peptídeos antimicrobianos	*ica, icaD, icaB, icaR*	Adesina intercelular polissacarídea (AIP)
	isdA, isdB	Determinantes da superfície reguladas pelo ferro do *S. aureus* (IsdA e IsdB)
	mprF	Fator de resistência a múltiplos peptídeos (MprF)
	Sak	Estafiloquinase
Inibição da quimiotaxia	*chp*	Proteína inibidora da quimiotaxia do *S. aureus* (CHIPS)
	ecb	Proteína extracelular ligadora do complemento (Ecb)
	efb	Proteína extracelular ligadora do fibrinogênio (Efb; inibidor da geração de c5a)
	scn	Inibidor estafilocócico do complemento (SCIN)
Inibição da morte bacteriana mediada pelo oxigênio	*crtM, crtN*	Pigmento carotenoide, estafiloxantina (pigmento dourado do *S. aureus*; promove resistência às espécies reativas de oxigênio)
	isdA, isdB	Determinantes da superfície regulados pelo ferro do *S. aureus*, IsdA e IsdB (promove resistência às espécies reativas de oxigênio neutrofílicas)
	sodA, sodM	Superóxido dismutase, SodA, SodM IsdB (promove a resistência às espécies reativas de oxigênio neutrofílicas)
Inibição da função neutrofílica	*cap5 ou cap8*	Polissacarídeo capsular (inibe a fagocitose)
	clfA	Fator A de agrupamento (ClfA; inibe a fagocitose)
	eap	Proteína de aderência extracelular (Eap; inibe a adesão leucocitária
	hlgA, hlgB, hlg C	Hemolisina gama subunidades A, B e C; HlgA, HlgB, HlgC (causa lise celular)
	lukS-PV, lukF-PV	Leucocidina de Panton-Valentine (causa lise celular)
	psm	Peptídeos semelhantes à modulina solúveis em fenol (PSM; causa lise celular)
Perturbação da função da célula T	*sea, seb, sec$_n$, sed, see, seg, seh, sei, sej sek, sel, sep*	Enterotoxinas estafilocócicas: SEA, SEB, SEC$_n$, SED, SEE, SEG, SEH, SEI, SEJ, SEK, SEL, SEP (superantígenos)
	tst	Toxina da síndrome do choque tóxico (TSST-1; superantígeno)
Adesão	*cna*	Proteína que se liga ao colágeno
	fnA, fnB	Proteínas que se ligam às fibronectinas A e B
	clfA, clfB	Fatores de aglomeração A e B (ligam as plaquetas e o fibrinogênio)

A formação de biofilme ocorre na presença de material estranho, como cateteres vasculares ou instrumentos implantados. O biofilme é uma rede complexa depolissacarídeos extracelulares, DNA e proteína em que as células bacterianas tornam-se incorporadas, deixando-os inacessíveis para *clearance* pelos mecanismos de defesa do hospedeiro. Os organismos nos biofilmes tendem a ser metabolicamente inativos e tolerantes à eliminação por agentes antimicrobianos.

Mecanismos de Doença

A patogênese da doença por *S. aureus* ocorre por dois mecanismos: invasão do tecido, que pode ser local ou sistêmica, e mediada por toxina. A lesão característica da invasão do tecido é o abscesso, uma coleção localizada de pus (tecido do hospedeiro liquefeito e necrótico, sangue, células inflamatórias, DNA e debris celulares) e células bacterianas cercadas por uma camada circundante mal definida do tecido edematoso e inflamado, infiltrado por células inflamatórias agudas e crônicas.

As defesas do hospedeiro contra a infecção por *S. aureus* consistem principalmente em uma barreira cutânea intacta e normal e no sistema imune inato. As condições em que essas defesas são comprometidas estão associadas com o risco aumentado da infecção por *S. aureus*. Entre essas condições estão o uso de drogas injetáveis, presença de instrumentos de acesso vascular, queimaduras, doenças cutâneas crônicas, uso de esteroides sistêmicos, ferimentos traumáticos, abrasões cutâneas menores ou trauma, procedimentos cirúrgicos, diabetes insulino-dependente ou não, diálise peritoneal, hemodiálise, injeções subcutâneas e intramusculares, acupuntura, implantes protéticos e distúrbios neutrofílicos congênitos ou adquiridos (p. ex., doença granulomatosa crônica, síndrome de Job). Se a barreira cutânea foi rompida, a próxima linha de defesa é o sistema imune inato. Os neutrófilos recrutados para o local da infecção ingerem e eliminam os estafilococos. Os estafilococos elaboram inúmeros fatores de virulência designados especificamente para frustrar cada passo da resposta do hospedeiro. Se grandes números de organismos estiverem presentes, a resposta do hospedeiro é subjugada, a infecção não é contida e a disseminação ocorre. Lesão celular endotelial e invasão também podem ocorrer. Os organismos intracelulares e variantes de colônia pequena no interior dos fagócitos e células endoteliais podem desempenhar um papel na bacteriemia recidivante e persistente. As altas cargas de organismos nos tecidos e a bacteriemia normalmente são acompanhadas, mas nem sempre, por febre, taquicardia e outros sinais de síndrome da resposta inflamatória sistêmica, incluindo o choque séptico.

As três síndromes mediadas por toxinas, que podem ocorrer na ausência de doença invasiva, são intoxicação alimentar estafilocócica, síndrome do choque tóxico estafilocócica e síndrome da pele escaldada estafilocócica. A intoxicação alimentar estafilocócica é provocada pela ingestão de uma enterotoxina pré-formada e termoestável. A atividade emetogênica da enterotoxina é medida pela liberação intestinal de 5-hidroxitriptamina e pelo estímulo dos receptores presentes nos neurônios vagais aferentes. A síndrome do choque tóxico é provocada por uma toxina específica, a TSST-1, ou por outras enterotoxinas estafilocócicas que agem como superantígenos e se ligam a moléculas de células apresentadoras de antígenos e receptores das células T do complexo principal de histocompatibilidade classe II, estimulando a liberação em massa de citocinas das células T e resultando no choque séptico e morte. A síndrome da pele escaldada estafilocócica e o impetigo bolhoso são provocados por uma das duas toxinas esfoliantes, A ou B. Essas toxinas são serino-proteases que clivam especificamente a desmogleína 1, uma proteína desmossômica que ancora a epiderme superficial sobrejacente ao estrato granuloso.

Manifestações clínicas

Infecções da Pele e do Tecido Mole

As infecções da pele e do tecido mole são, de longe, as infecções mais comuns provocadas pelo *S. aureus*. Milhões de casos ocorrem anualmente nos Estados Unidos (Cap. 441). As cepas de SARM da comunidade têm sido associadas a 50% de aumento nas taxas de infecções cutâneas e do tecido mole nos Estados Unidos. Esse grupo heterogêneo de doenças cutâneas inclui impetigo, foliculite, furúnculo, abscesso, erisipelas e celulite, mastite (celulite da mama), fascite necrosante e infecções de feridas.

Impetigo, foliculite e furúnculo são infecções superficiais; febre e outros sinais sistêmicos de infecção não estão presentes. O impetigo é uma infecção focal da epiderme que ocorre com mais frequência em crianças (Fig. 441-1). A lesão típica, que pode ser múltipla ou em grupos, tem cerca de 1 cm de diâmetro, com eritema circundando uma bolha ou bolhas (provocadas pela produção de toxina esfoliativa), contendo um fluido turvo ou com uma aparência de crostas. A coloração de Gram do fluido ou da drenagem das lesões mostra o organismo. A foliculite é uma infecção superficial com lesões sensíveis, eritematosas, maculopapulares ou pustulares centradas ao redor dos folículos pilosos. Tanto o impetigo como a foliculite respondem prontamente às medidas locais, como aplicação de sabão e água, antibióticos tópicos ou antissépticos. A terapia antimicrobiana sistêmica pode ser indicada para as infecções extensas ou refratárias.

Um furúnculo é simplesmente uma erupção — uma infecção eritematosa e supurativa que mede de 1 a 2 cm e estende-se pela derme para o tecido subcutâneo (Fig. 441-2). Pode drenar espontaneamente com a aplicação de compressas quentes ou ser drenado cirurgicamente através de incisão simples e drenagem. A terapia antimicrobiana não é necessária. A distinção entre um furúnculo e um abscesso é um tanto arbitrária. Os abscessos tendem a ser maiores e mais profundos e podem estar associados a sinais sistêmicos de infecção e bacteriemia. Os furúnculos podem estender-se à fáscia ou aos tecidos mais profundos coalescendo em carbúnculos, uma forma mais grave de infecção que pode ser acompanhada de bacteriemia. Os abscessos e carbúnculos grandes, sobretudo na presença de febre e da síndrome da resposta inflamatória sistêmica, exigem drenagem cirúrgica e terapia antimicrobiana sistêmica.

A erisipela (Fig. 441-4) e a celulite, que são semelhantes na aparência, são infecções dolorosas, quentes, enduradas, eritematosas e não localizadas que podem ser acompanhadas da linfangite. A celulite estende-se na derme e na gordura subcutânea; a erisipela é mais superficial. A celulite circundante é frequentemente associada com um abscesso cutâneo óbvio, mas também pode sobrepor-se a um abscesso mais profundo, em cujo caso a terapia primária é uma drenagem cirúrgica. A celulite sem um abscesso associado deveria ser tratada com terapia antimicrobiana sistêmica. A celulite causada por estreptococos (Cap. 290) não pode ser distinguida com certeza daquela provocada pelo *S. aureus*, em função de suas aparências semelhantes. A presença de uma lesão purulenta associada sugere uma infecção estafilocócica.

A fascite necrosante é uma infecção das camadas profundas da pele e dos tecidos subcutâneos, estendendo-se ao músculo e ao longo dos planos fasciais. Está associada à toxicidade sistêmica, à leucocitose e à dor grave, muitas vezes fora de proporção para os achados físicos. A pele sobrejacente pode parecer não estar envolvida, o que mascara a natureza grave dessa infecção e exige uma intervenção cirúrgica imediata para o desbridamento do tecido envolvido. A fascite necrosante, que é mais normalmente provocada por estreptococos do grupo A (Cap. 290) ou ocorre como uma infecção mista, tem sido associada com a infecção por SARM da comunidade.

A piomiosite (também denominada miosite tropical) é uma infecção do músculo esquelético. O *S. aureus* é a causa mais comum. O paciente apresenta febre, dor, inchaço e enduração, que podem ser sentidosà palpação profunda. A pele sobrejacente e o tecido mole podem parecer normais. Normalmente, há história de trauma na área infectada. Embora possa ocorrer em crianças e adultos previamente normais, a síndrome da imunodeficiência adquirida e outras condições imunossupressoras são fatores predisponentes. Supõe-se que essa infecção ocorra como uma consequência da disseminação metastática de uma bacteriemia subclínica. As hemoculturas podem não ser positivas no momento do diagnóstico. O diagnóstico é estabelecido pela cultura do pus por punção aspirativa. A drenagem cirúrgica ou percutânea deve ser realizada e a terapia antimicrobiana sistêmica é indicada.

O *S. aureus* provoca, em geral, 30% das infecções em feridas operatórias nos Estados Unidos, e aproximadamente 50% delas acompanham procedimentos neurocirúrgicos ou ortopédicos. Essas infecções ocorrem no local da incisão, normalmente após o segundo ou o terceiro dia de pós-operatório. Os sinais e sintomas são febre acompanhada por eritema, edema, enduração, secreção, dor e sensibilidade no local da cirurgia. As infecções superficiais respondem à remoção dos pontos, desbridamento do tecido desvitalizado, abertura do ferimento para possibilitar a drenagem e um período curto de terapia antimicrobiana. As infecções mais profundas podem exigir um desbridamento mais extenso e períodos maiores de terapia (de 4 a 6 semanas), especialmente se o osso ou um instrumento protético estiver envolvido. A remoção do material protético infectado ou de um corpo estranho aumenta muito a chance de cura.

Bacteriemia

Bacteriemia, a presença de bactérias na corrente sanguínea, exemplifica a patogenicidade do *S. aureus*. Está presente em aproximadamente 75% dos casos de infecções invasivas dos tecidos profundos. As fontes mais comuns de bacteriemia são infecções cutâneas e do tecido mole, cateteres venosos centrais e outros instrumentos intravasculares, infecções ósseas e articulares, pneumonia e endocardite. A bacteriemia pode emanar de qualquer fonte, o que pode não ser óbvio em 25% dos casos. A invasão da corrente sanguínea permite que o organismo se dissemine por todo o corpo, estabelecendo locais metastáticos múltiplos de infecção e perpetuando, assim, a bacteriemia. Normalmente, mas nem sempre, a febre está presente. A síndrome da sepse e o choque séptico são comuns, e a morte ocorre em 10% a 20% dos casos. Pacientes com bacteriemia oculta por *S. aureus* têm taxas elevadas de falência de órgãos, choque séptico, admissão em unidade de tratamento intensivo (UTI), permanência prolongada na UTI e alta mortalidade.[3]

A presença de bacteriemia dita a abordagem do diagnóstico, o tratamento e a terapia da infecção por *S. aureus*. Quando as hemoculturas são positivas, mesmo se a fonte primária for conhecida, sempre há a possibilidade de endocardite ou outros focos secundários de infecção. A ecocardiografia tem sido geralmente recomendada em casos de bacteriemia por *S. aureus* para procurar vegetações valvares ou outros sinais de endocardite, embora o seu papel esteja evoluindo.[4] Se estiver disponível, o ecocardiograma transesofágico é preferível à ecocardiografia transtorácica porque tem melhor sensibilidade. Um ecocardiograma deve ser obtido em casos de bacteriemia complicada, definida pela presença de qualquer um dos seguintes: hemoculturas positivas durante 3 dias ou mais, presença de um dispositivo intracardíaco (p. ex., marca-passo, válvula protética), presença de um foco secundário ou metastático de infecção, recidiva ou recorrência de bacteriemia por *S. aureus*, ou suspeita clínica de endocardite.

O controle da fonte é a pedra angular do tratamento e da terapia. Tanto os focos de infecção primários como os secundários devem ser identificados e removidos sempre que possível, porque eles podem levar à falha no tratamento ou à recaída, uma vez que a terapia é interrompida. A tomografia computadorizada ou a ressonância magnética devem ser consideradas caso os sinais e sintomas apontem para abscessos do tecido profundo ou osteomielite. As hemoculturas de acompanhamento devem ser obtidas para documentar melhora. A bacteriemia persistente é sugestiva de infecção endovascular, e a falha em negativar as hemoculturas após 3 ou 4 dias de terapia adequada é um forte preditor de complicação da bacteriemia, fazendo que um período maior de terapia seja necessário. A terapia antimicrobiana sempre deve ser administrada. Uma terapia de duração menor (i.e., 14 dias) é apropriada para a bacteriemia não complicada (Tabela 288-1). Períodos mais longos — de 4 a 6 semanas — são recomendados para o tratamento de endocardite ou bacteriemia complicada por resolução lenta ou pela presença de infecção metastática.

Tabela 288-1

Critérios para o diagnóstico de bacteriemia por *staphylococcus aureus* não complicada*

Resolução da febre e dos sinais sistêmicos de infecção ao terceiro dia de terapia
Hemoculturas estéreis dentro de 2 a 3 dias de início da terapia antimicrobiana
Presença de um foco identificável e facilmente removível de infecção
Remoção imediata do foco de infecção primária
Sem sinais ecocardiográficos ou sinais clínicos de endocardite
Sem osteomielite
Sem focos secundários hematogênicos de infecção
Sem anormalidades preexistentes da válvula predispondo a endocardite (p. ex., válvula protética, doença cardíaca reumática, válvula aórtica bicúspide)
Sem instrumento protético implantado (p. ex., quadril protético)

* A bacteriemia não complicada por *S. aureus* pode ser tratada com um período menor de uso de antibióticos (ver o texto).

Endocardite

O *S. aureus* é a principal causa de endocardite das válvulas nativas e protéticas (Cap. 76), representando, aproximadamente, 30% dos casos ou mais. A maioria compreende infecções adquiridas na comunidade, frequentemente ocorrendo como complicação do uso de drogas injetáveis. O número de infecções associadas ao tratamento médico tem aumentado nos últimos anos.[5] Os fatores de risco são diabetes melito, hemodiálise e presença de válvula protética. A apresentação é a mesma de uma doença febril aguda, com desenvolvimento de febre alta em poucos dias. O paciente pode parecer intoxicado e séptico. A fonte intracardíaca de infecção pode não ser evidente inicialmente porque um sopro patológico pode não ser evidenciado à apresentação do paciente. Um quarto dos pacientes ou mais têm associadamente uma infecção do osso, articulações ou pele e tecidos moles. As válvulas aórtica e mitral são as mais frequentemente envolvidas na infecção da válvula nativa, exceto em utilizadores de drogas injetáveis (discutido posteriormente). A embolização sistêmica para o cérebro, rins, baço, intestino ou outros vasos grandes é clinicamente evidente em cerca de um terço dos casos. As manifestações periféricas, incluindo as manchas de Roth, os nódulos de Osler, as lesões de Janeway e as petéquias, ocorrem com uma frequência semelhante. A morbidade e mortalidade são altas, em parte em função da ocorrência desta infecção em pacientes idosos, muitos dos quais têm comorbidades médicas. Acidentes vasculares cerebrais ocorrem em aproximadamente 20% dos pacientes, e insuficiência cardíaca congestiva ocorre entre 40% a 50%. Vinte e cinco por cento a 30% dos pacientes não sobrevivem à primeira internação.

A endocardite da válvula nativa em usuários de drogas injetáveis envolve a válvula tricúspide em aproximadamente três quartos dos casos. Normalmente, os pacientes têm febre, tosse, hemoptise e dor torácica pleurítica como consequência da contaminação hematogênica dos pulmões e dos êmbolos sépticos da válvula. A radiografia torácica pode mostrar infiltrados pulmonares, sinais de consolidação ou de efusão pleural, ou infiltrados pulmonares múltiplos, muitas vezes periféricos nodulares, com cavitação e características marcantes de embolização séptica (Fig. 288-1). Os pacientes tendem a ser jovens e saudáveis, portanto a mortalidade é relativamente baixa (5% ou menos). Os usuários de drogas injetáveis também podem ter endocardite da válvula aórtica ou da válvula mitral, cuja apresentação é semelhante à que foi descrita anteriormente. Por outro lado, os pacientes que não são usuários de drogas injetáveis podem ter endocardite da válvula tricúspide com achados pulmonares.

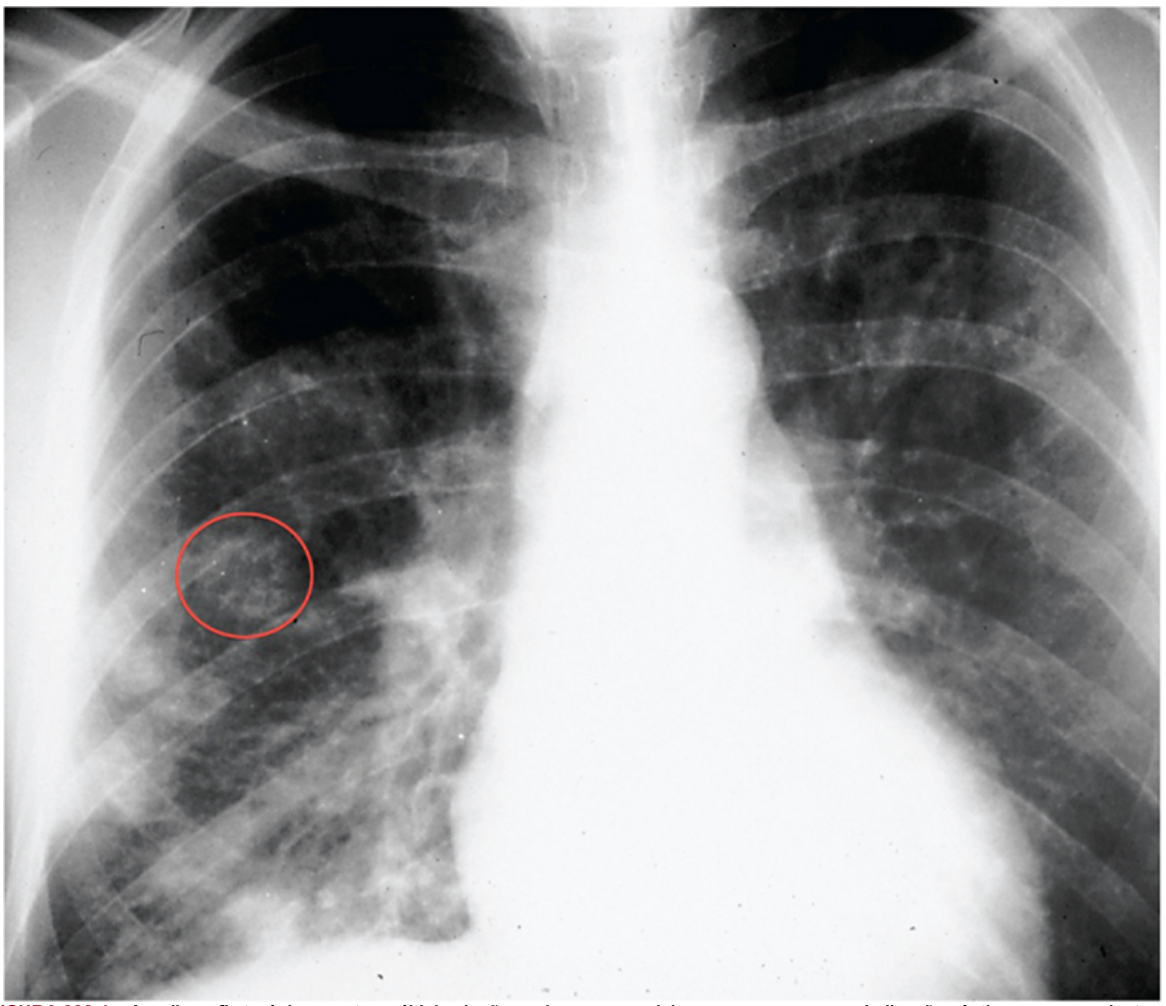

FIGURA 288-1 A radiografia torácica mostra múltiplas lesões pulmonares nodulares, que sugerem embolização séptica em um paciente com endocardite de válvula tricúspide por *S. aureus*.
O círculo vermelho mostra uma lesão com sinais de cavitação.

A endocardite por *S. aureus* da prótese valvar está associada a uma mortalidade intra-hospitalar igual ou superior a 40%. Embora a endocardite da prótese valvar possa ser tratada clinicamente em alguns casos, os resultados tendem a ser piores, e a cirurgia e o reimplante da válvula são geralmente necessários para tratar a infecção

ou para manejar as suas complicações.[6]

Pericardite

O *S. aureus* é a causa mais comum de pericardite purulenta em crianças e após cirurgia cardíaca em adultos. Pode ocorrer por contaminação no momento da cirurgia, disseminação bacteriêmica de outro local de infecção, como complicação da endocardite, abscesso paravalvular ou abscessos do miocárdio, ou por extensão direta da infecção por pneumonia, abscesso pulmonar ou empiema. A apresentação é a mesma da pericardite aguda (Cap. 77), com febre e dor torácica grave, taquicardia e instabilidade hemodinâmica. O curso clínico pode ser extremamente rápido, terminando em choque séptico ou tamponamento cardíaco. A drenagem imediata do espaço pericárdico infectado e a administração de terapia antimicrobiana sistêmica são indicadas. A pericardiocentese por agulha é útil para confirmar o diagnóstico e oferecer uma descompressão temporária do espaço pericárdico, mas a terapia definitiva exige drenagem contínua por tubo ou cirúrgica.

Osteomielite

O *S. aureus* é a causa mais comum de osteomielite, tanto da aguda quanto da crônica (Cap. 272). O modo primário de infecção é a disseminação hematogênica. Até um quarto dos casos de bacteriemia é complicado por osteomielite, e há bacteriemia em 50% ou mais dos casos de osteomielite. A osteomielite aguda — definida como um episódio inicial com curso clínico de dias a semanas, mas não meses — apresenta febre e dor no local da infecção. As crianças costumam ter mais comumente os ossos longos infectados, enquanto nos adultos, as vértebras é que são mais comumente infectadas.[7] Os adultos também podem ter osteomielite do osso longo, entretanto, normalmente de um foco contíguo de infecção ou no local de fratura ou trauma anterior. A osteomielite vertebral é frequentemente acompanhada de abscessos vertebrais ou epidurais (Fig. 288-2). A dor nas costas acompanhada por sinais de compressão da medula espinal, como dor radicular, perda sensorial, fraqueza da extremidade inferior, retenção urinária e incontinência intestinal ou urinária, é uma emergência. A ressonância magnética deve ser realizada assim que possível para definir o local e a dimensão da infecção, e a consulta neurocirúrgica deve ser obtida previamente à descompressão e drenagem cirúrgica.

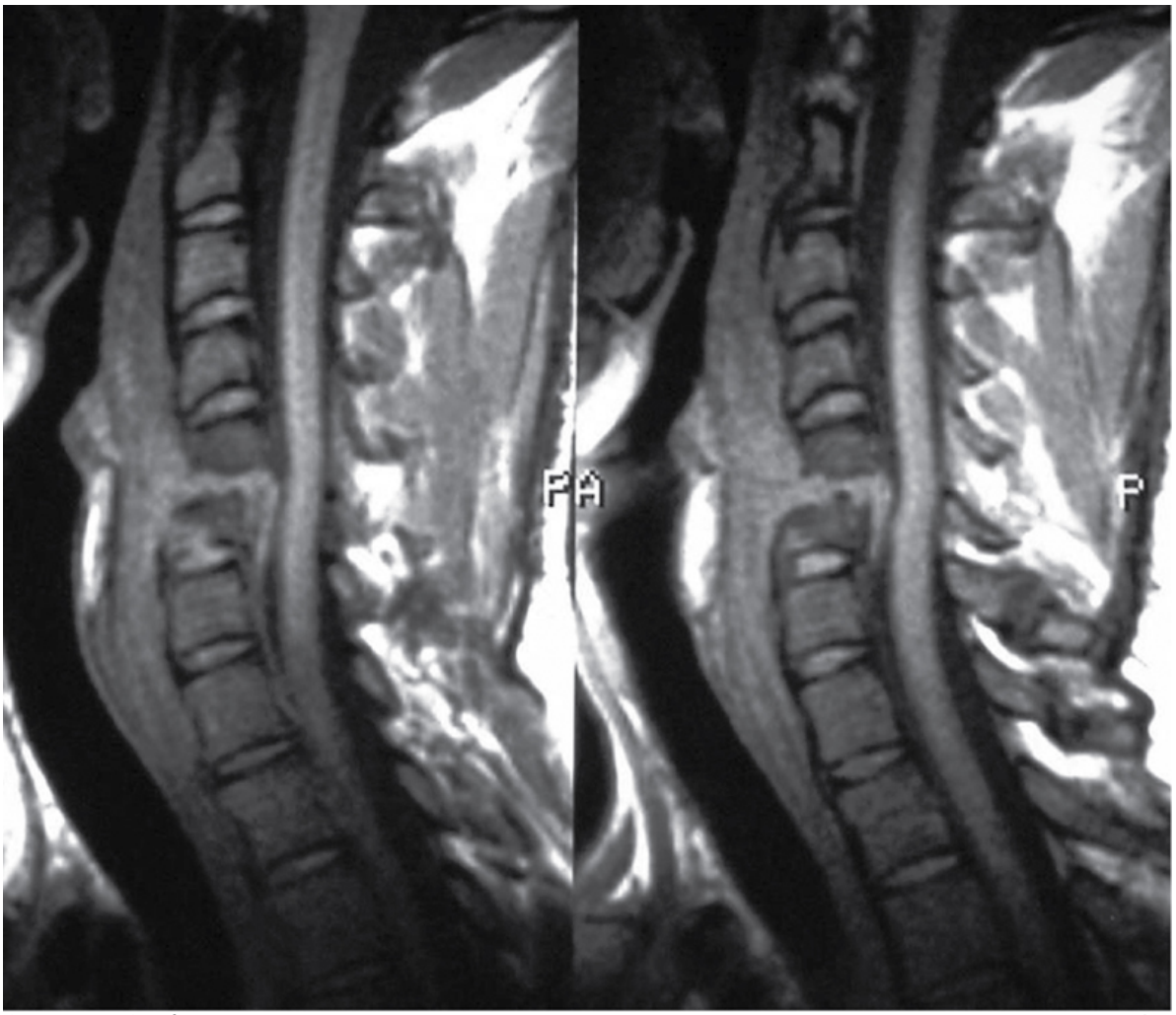

FIGURA 288-2 **Sequência sagital ponderada em T1, sem contraste, com supressão de gordura, mostra discite, osteomielite, abscesso pré-vertebral e epidural e compressão da medula espinal em um paciente com infecção da coluna cervical por *S. aureus*.**

Artrite Séptica

O *S. aureus* é a causa mais comum da artrite séptica (Cap. 272), normalmente como consequência da disseminação hematogênica, trauma ou procedimento cirúrgico. Os fatores de risco incluem diabetes, cirurgia articular recente ou prótese articular (Cap. 276) e artrite reumatoide (Cap. 264). As características cardinais são dor articular, história de inchaço articular e febre. O diagnóstico é estabelecido através da análise do líquido sinovial, no qual a contagem de leucócitos normalmente excede os 25.000/mm^3, com 90% de neutrófilos. As culturas de sangue são positivas em 30% a 50% dos casos, os organismos são vistos na coloração de Gram do fluido sinovial em cerca de 50% dos casos e a cultura do líquido sinovial é quase sempre positiva. Quadril, joelho, tornozelo e punho são mais comumente afetados. O *S. aureus* também possui uma predileção pela infecção das articulações esternoclaviculares, sacroilíacas e da sínfise púbica. Articulações múltiplas estão envolvidas em 5% dos casos. Tanto a terapia antimicrobiana quanto a drenagem da articulação infectada (por repetidas aspirações por agulha, artrotomias ou artroscopias) são necessárias para evitar a artrite destrutiva.

Infecções do Sistema Nervoso Central

O *S. aureus* é uma causa incomum de infecções do sistema nervoso central adquiridas na comunidade, como a meningite bacteriana, abscesso cerebral primário ou empiema subdural. Essas infecções são frequentemente associadas com a endocardite ou com um foco contíguo de infecção, como uma trombose do seio cavernoso. A mortalidade por essas infecções alcança de 30% a 50%. O *S. aureus* é uma causa importante de meningite nosocomial que acompanha o traumatismo craniano, craniotomia ou implantação de cateteres intra ou extraventriculares.

Infecções Pulmonares

O *S. aureus* é uma causa incomum de pneumonia adquirida na comunidade (Cap. 97), representando 1% a 5% dos casos. Normalmente, é uma pneumonia necrosante fulminante, grave, muitas vezes fatal, acompanhada por evidência de cavitação nas radiografias torácicas. A produção da leucocidina de Panton-Valentine tem sido associada com pneumonia grave. A pneumonia estafilocócica adquirida na comunidade deve ser considerada, e a cobertura das cepas de SARM deve ser incluída no regime empírico, em duas configurações clínicas: a pneumonia grave que exige admissão em uma UTI e a pneumonia em um paciente com influenza.

As pneumonias adquiridas em hospital e associadas ao ventilador muitas vezes são causadas por *S. aureus* e SARM em particular. A mortalidade pode atingir 40% a 50%, o que reflete a virulência do organismo e as comorbidades que contribuem para os maus resultados. O diagnóstico é prontamente estabelecido por um exame de coloração de Gram e cultura do escarro, aspirado traqueal ou lavado (obtido para evitar a contaminação orofaríngea), que normalmente mostra organismos e inúmeros neutrófilos. A cultura é menos específica do que a coloração de Gram porque pode ser positiva nos pacientes colonizados, mas é altamente sensível. A cobertura para *S. aureus* pode ser interrompida caso o organismo não seja isolado na cultura.

O abscesso pulmonar e o empiema pleural, infecções mais comumente provocadas por bactérias anaeróbicas orais, são ocasionalmente provocadas por *S. aureus*. O curso clínico pode ser subagudo ou até mesmo indolente. O empiema ocorre como uma complicação da colocação anterior do tubo torácico, cirurgia, trauma, pneumonia estafilocócica ou endocardite da válvula tricúspide. Essas infecções são tratadas com drenagem e terapia antimicrobiana.

Infecções Associadas a Dispositivos Ortopédicos

As infecções associadas a articulações protéticas e implantes que ocorrem dentro das primeiras 12 semanas de cirurgia costumam ser provocadas pelo *S. aureus*. O *S. aureus* está atrás apenas dos estafilococos coagulase-negativos como causas de infecções tardias. A apresentação pode ser aguda, com dor articular, evidência de artrite, febre e sinais sistêmicos de infecção. Alternativamente, a infecção pode ter um curso mais crônico, com dor e afrouxamento da prótese, porém com pouca ou nenhuma febre. A produção de biofilme torna o tratamento dessas infecções um desafio. Inspeção, desbridamento intraoperatório e retenção de material podem ser apropriados para infecções com menos de 3 semanas de duração, ou que ocorreram durante o primeiro mês desde o implante.[8] Por outro lado, o desbridamento e a remoção da prótese ou implante em conjunto com a terapia antimicrobiana oferecem melhor chance de cura. Isso pode ser realizado como um procedimento de uma etapa, em que a prótese infectada ou o implante é removido e imediatamente substituído, ou como um procedimento de duas etapas, em que o instrumento é removido e substituído após a conclusão de uma terapia antimicrobiana de 4 a 6 semanas.

Infecções do Trato Geniturinário

As infecções do trato geniturinário surgem por disseminação hematogênica ou como uma infecção ascendente, usualmente como resultado de instrumentação, cateterização urinária ou cirurgia. Essas infecções incluem cistite, pielonefrite, microabscessos, abscesso perinefrético, prostatite e abscesso prostático. O *S. aureus* também pode ser um contaminante introduzido durante a coleta de urina de um paciente com colonização assintomática vaginal ou perineal. A contaminação deve ser suspeitada caso as contagens da colônia urinária sejam baixas, as culturas urinárias repetidas sejam negativas, a piúria esteja ausente e não haja sinais nem sintomas de infecção do trato urinário. Se a contaminação parecer improvável e não houver história bem documentada de um evento que poderia ter levado a uma infecção ascendente, deve-se suspeitar de disseminação hematogênica. As amostras para hemoculturas devem ser obtidas para determinar se há uma bacteriemia concomitante, e estudos de imagem apropriados para identificar um foco profundo de infecção e a presença dos abscessos renais e perinefréticos devem ser realizados.

Doenças Mediadas por Toxina

Essas doenças são provocadas pela ingestão da toxina pré-formada ou pela elaboração da toxina por *S. aureus* de um local de colonização ou infecção. A intoxicação alimentar estafilocócica é uma gastroenterite provocada pela ingestão de uma enterotoxina pré--formada que é produzida no alimento contaminado por *S. aureus* proveniente de um manipulador de alimentos infectado ou colonizado. Quando o alimento contaminado é mantido em temperatura ambiente por diversas horas, os organismos replicam e produzem uma toxina termoestável que não é inativada pelo cozimento ou pelas enzimas digestivas. Náusea, vômito, dor abdominal e diarreia ocorrem dentro de 2 a 6 horas após a ingestão do alimento contaminado. Não há febre e a doença é autolimitada, com duração de cerca de 1 dia. Os antibióticos não têm participação na terapia, que consiste na reposição de líquidos para evitar a desidratação. Os lactentes, as crianças pequenas e os idosos são mais gravemente afetados e podem precisar de fluidos intravenosos.

A síndrome do choque tóxico é provocada pela colonização ou pela infecção por uma cepa que elabora uma toxina específica, a TSST-1, ou certas enterotoxinas estafilocócicas. A TSST-1 é responsável por 100% dos casos menstruais em função de sua capacidade de atravessar a mucosa vaginal e atingir as concentrações sistêmicas. A TSST-1 e as enterotoxinas estafilocócicas SEA, SEB e SEC são responsáveis pela síndrome do choque tóxico não menstrual, que é caracteristicamente associada a um foco identificável de infecção, normalmente da pele. O diagnóstico é clínico, definido por febre, eritrodermia, hipotensão, envolvimento de três ou mais sistemas orgânicos (renal, hematológico, hepático, pulmonar, gastrointestinal, muscular, sistema nervoso central, membranas mucosas) e descamação, sobretudo das palmas das mãos e das plantas dos pés, de 1 a 2 semanas após o início da doença. A bacteriemia está presente em apenas 5% dos casos. A taxa de mortalidade dos casos é de cerca de 5%. O tratamento consiste na terapia antimicrobiana sistêmica, na remoção da fonte de produção de toxina e no tratamento do choque séptico. A síndrome do choque tóxico estreptocócico é discutida no Capítulo 290.

Colonização ou infecção por uma cepa de *S. aureus* que produz toxina esfoliativa A ou B pode provocar a síndrome da pele escaldada estafilocócica, uma doença primariamente de lactentes, mas ocasionalmente vista em adultos (Fig. 288-3), e impetigo bolhoso, uma lesão cutânea pustular. A aparência é de uma escaldadura, queimadura ou de uma bolha. O diagnóstico diferencial da síndrome da pele escaldada estafilocócica inclui reação medicamentosa (Cap. 440), necrólise epidérmica tóxica (Cap. 439), doença de Kawasaki (Cap. 439) e pênfigo foliáceo (Cap. 439).

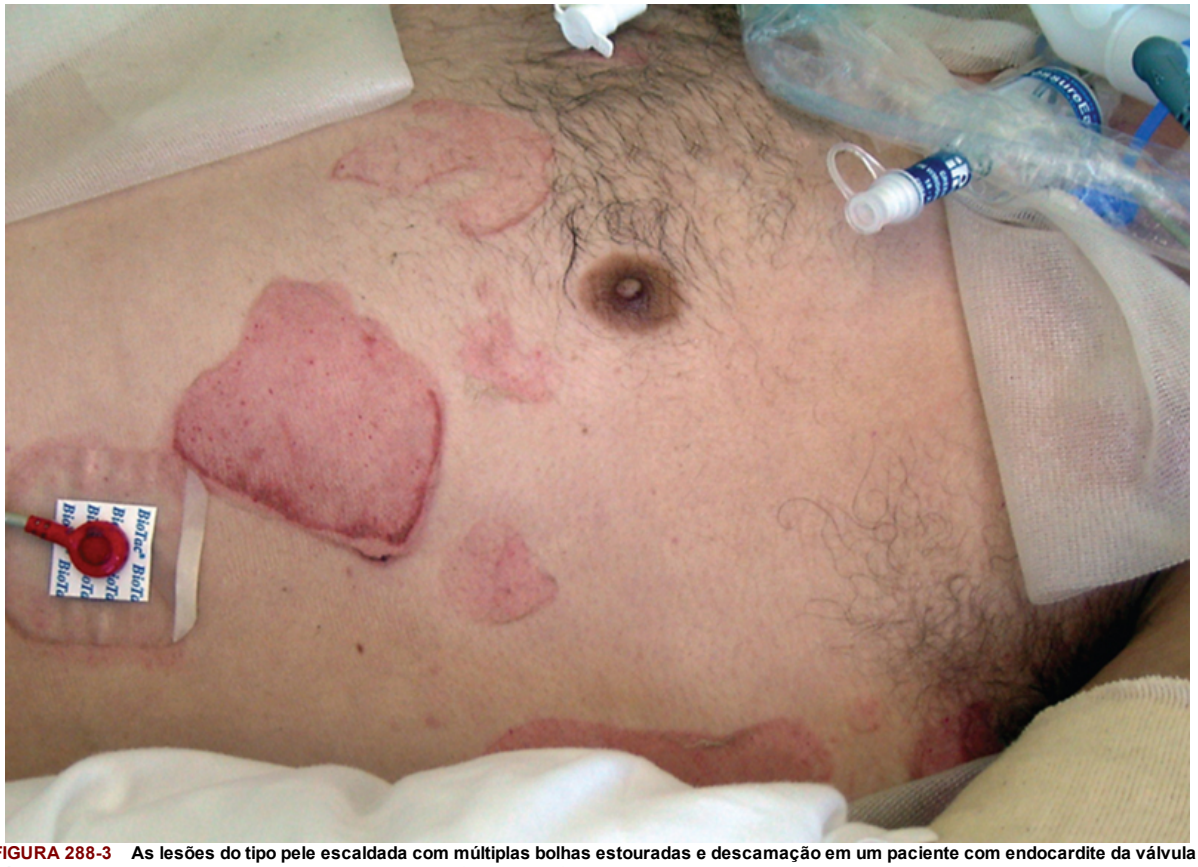

FIGURA 288-3 **As lesões do tipo pele escaldada com múltiplas bolhas estouradas e descamação em um paciente com endocardite da válvula aórtica provocada por uma cepa produtora de toxina esfoliativa do *S. aureus*.**

Diagnóstico

A infecção por *S. aureus* é diagnosticada pelo isolamento do organismo em hemoculturas, culturas do tecido ou do pus. Os métodos não baseados em cultura, como os testes de amplificação do ácido nucleico, estão tornando-se disponíveis, porém sua utilidade ainda está sendo definida.[9] A cultura permanece o "padrão-ouro". A coloração de Gram é útil para fazer um diagnóstico presuntivo de infecção estafilocócica e deve ser realizada sempre que possível à procura por cocos Gram-positivos em tétrades ou agrupamentos em amostras de pus, osso ou tecido, secreções respiratórias ou fluidos corporais, como o líquido cefalorraquidiano, líquido pleural ou pericárdico, líquido sinovial ou urina. A falha em isolar o organismo na cultura é uma forte evidência contra a infecção por *S. aureus*, a menos que um paciente esteja sendo ativamente tratado com antibióticos; mesmo assim, os locais infectados poderão permanecer positivos em culturas durante vários dias. A especificidade do isolamento de *S. aureus* do sangue ou de outros locais estéreis do corpo é essencialmente de 100%. Devido à colonização nasofaríngea em alguns indivíduos não infectados, o isolamento do *S. aureus* da cultura de um espécime respiratório não tem especificidade. Entretanto, caso a coloração de Gram também mostre cocos Gram-positivos em tétrades e agrupamentos e muitos neutrófilos, isso é sugestivo da pneumonia por *S. aureus*.

Testes de Suscetibilidade

O teste de suscetibilidade deve ser realizado para os isolados clinicamente significativos a fim de guiar a terapia antimicrobiana. A determinação crítica é se o isolado é resistente à meticilina (i.e., resistente aos antibióticos β-lactâmicos). A resistência aos macrolídios e às fluoroquinolonas é comum, e essas substâncias não devem ser usadas para tratar a infecção estafilocócica suspeita sem confirmação da suscetibilidade *in vitro*. A clindamicina normalmente é ativa, embora as cepas resistentes aos macrolídios que produzem uma metilase ribossômica, por indução ou constitutivamente, possuam resistência cruzada. As tetraciclinas e o trimetoprim-sulfametoxazol são ativos contra 80% a 90% das cepas. A resistência à vancomicina, daptomicina, telavancina ou linezolida, embora rara, pode ocorrer, especialmente quando houve uma exposição anterior à substância, tornando o teste de suscetibilidade importante para esses antibióticos.

Tratamento

Os dois princípios da terapia para infecções por *S. aureus* são (1) controle da origem pela eliminação do foco de infecção e de material estranho infectado sempre que possível e (2) administração de terapia antimicrobiana sistêmica. Para carbúnculos e abscessos cutâneos, incisão e drenagem podem ser os únicos procedimentos necessários. A terapia antimicrobiana é indicada caso a infecção não seja passível de remoção (p. ex., celulite, pneumonia), a drenagem seja impossível ou inadequada, os sinais e os sintomas sistêmicos de infecção estejam presentes, ou haja doença invasiva (i.e., locais metastáticos de infecção, envolvimento dos tecidos profundos, órgãos vitais, locais estéreis) e em todos os casos de bacteriemia. Um foco não drenado de infecção ou retenção de um corpo estranho infectado é a razão mais comum para a resposta clínica não satisfatória, falha no tratamento ou recaída.

A consideração mais importante ao selecionar um antibiótico é a suscetibilidade do *S. aureus* aos β-lactâmicos. Uma penicilina resistente à penicilinase, como a nafcilina (de 1 a 2 g a cada 4 a 6 horas IV, dependendo da gravidade da infecção), oxacilina, ou flucloxacilina, ou uma cefalosporina (p. ex., cefazolina de 1 a 2 g a cada 8 horas IV) é o agente de escolha para o tratamento das infecções por *S. aureus* suscetível à meticilina (SASM); nenhum outro antibiótico é tão seguro ou eficaz quanto o β-lactâmico. Um β-lactâmico administrado oralmente (p. ex., dicloxacilina 500 mg quatro vezes ao dia ou cefalexina 500 mg quatro vezes ao dia) é apropriado para a maioria das infecções cutâneas. Um agente parental é recomendado, pelo menos no início, para as infecções invasivas. Apenas se o paciente for alérgico ou tiver uma reação séria, um outro agente que não o β-lactâmico é preferível para o tratamento da infecção provocada por uma cepa de SASM.

Cepas resistentes à meticilina apresentam reação cruzada a todos os β-lactâmicos atualmente disponíveis, exceto ceftarolina (dose de 600 mg por via intravenosa a cada 12 horas), a qual está indicada para o tratamento de infecções da pele e estruturas cutâneas causadas por cepas resistentes à meticilina. Caso contrário, um β-lactâmico não deve ser utilizado no tratamento de uma infecção conhecida ou que se suspeite ser causada por uma cepa resistente à meticilina. A prevalência da resistência à meticilina nos isolados de *S. aureus* das infecções adquiridas no hospital ou associadas ao tratamento médico nos Estados Unidos e em muitos países europeus é de 25% a 50 %, ou mais. O SARM também provoca uma proporção substancial de infecções que têm início na comunidade em indivíduos sem outros fatores de risco, especialmente nos Estados Unidos. Trimetoprim-ulfametoxazol (um ou dois comprimidos de 160/80-mg duas vezes ao dia), clindamicina (300 mg três vezes ao dia) e doxiciclina ou minociclina (100 mg duas vezes ao dia) são ativos *in vitro* contra a maioria das cepas de SASM e SARM adquiridas na comunidade e são eficazes quando administrados oralmente para o tratamento das infecções cutâneas e de partes moles dos pacientes ambulatoriais. As fluoroquinolonas não devem ser usadas porque a maioria das cepas resistentes à meticilina também é resistente à fluoroquinolona.

Para as infecções invasivas, a vancomicina ainda é a melhor opção.[10] Deve ser administrada de forma intravenosa; doses de 30 a 60 mg/kg/dia, ajustadas com base no *clearance* de creatinina, são recomendadas para alcançar concentrações séricas de 15 a 20 μg/mL em pacientes com bacteriemia, endocardite ou outras infecções sérias. As falhas de tratamento não são incomuns com bacteriemia ou endocardite. Os pacientes podem permanecer persistentemente bacteriêmicos (3 dias ou mais) ou têm recaída, mesmo quando a cepa é suscetível *in vitro* (concentração inibitória mínima [CIM] ≤2 μg/mL). Além da presença de um foco não drenado de infecção, as razões para isso não são claras. As possíveis explicações incluem a atividade lentamente bactericida da vancomicina; a tolerância, em que o isolado é inibido em concentrações baixas, mas não é eliminado; ou a chamada heterorresistência, em que uma pequena fração da população de organismos possui uma CIM mais alta. Uma CIM de vancomicina de 2 μg/mL tem sido associada a falha do tratamento em alguns estudos retrospectivos, mas não em outros.[11-13] Cepas com suscetibilidade intermediária à vancomicina (CIM de 4 ou 8 μg/mL), que representam 1% a 3% dos isolados de SARM, devem ser consideradas resistentes porque isto é altamente preditivo de falha terapêutica com vancomicina. As cepas resistentes à vancomicina (CIM >8 μg/mL), que expressam o gene *vanA*, são raras. Alternativas à vancomicina incluem a quinupristina-dalfopristina (7,5 mg/kg a cada 8 a 12 horas, raramente usados por causa da baixa tolerância e dados de eficácia limitados), linezolida (600 mg a cada 12 horas, aprovada pela Food and Drug Administration [FDA] para pneumonia e infecções da pele e dos tecidos moles), a daptomicina (doses aprovadas pela FDA de 4 mg/kg uma vez por dia para infecções complicadas da pele e tecidos moles, e de 6 mg/kg uma vez por dia para bacteriemia), telavancina (10 mg/kg uma vez por dia, aprovada para infecção da pele e dos tecidos moles e pneumonia quando os tratamentos alternativos não são adequados) e ceftarolina (infecção da pele e tecidos moles). Tem-se demonstrado que esses agentes alternativos não são inferiores à vancomicina em ensaios clínicos randomizados de alta qualidade, e nenhum demonstrou superioridade.[A1-A4]

Alguns especialistas recomendam doses mais elevadas de daptomicina (p. ex., 10 mg/kg/dia) para o tratamento de bacteriemia ou endocardite, especialmente quando a infecção falhou em responder à vancomicina. A daptomicina não deve ser utilizada no tratamento de pneumonia primária por estafilococos, uma vez que é inativada pelo agente surfatante pulmonar, embora esteja indicada para o tratamento de pneumonia hematogênica, como ocorre com endocardite da válvula tricúspide ou embolia pulmonar séptica.

O papel da terapia de combinação é maldefinido. Os regimes de combinação do aminoglicosídeo não demonstraram melhorar os resultados, mas há bons dados que demonstram toxicidade elevada e eventos adversos com combinações de aminoglicosídeos. As combinações de aminoglicosídeos não devem ser usadas de rotina; se usadas de alguma forma, elas devem ser reservadas para pacientes que falharam em responder à terapia de primeira linha. A terapia de combinação com rifampicina é recomendada para o tratamento de osteomielite, infecção do osso relacionada com dispositivo[A5] e infecção de prótese articular, ou endocardite da prótese valvar, especialmente quando causada por cepas de estafilococos resistentes à meticilina. A rifampicina (de 300 a 450 mg duas vezes ao dia) sempre deve ser administrada em combinação com um segundo agente ativo porque a resistência surge rapidamente durante a terapia.

Prevenção

A emergência de SARM da comunidade e o grande fardo de doença das infecções estafilocóccicas adquiridas no hospital e associadas aos cuidados de saúde têm estimulado um interesse renovado em estratégias de prevenção. Os organismos que causam essas infecções são geralmente parte da flora residente (*S. aureus* ou estafilococos coagulase-negativos), ou são adquiridos pelo contato direto com uma fonte contaminada, como uma ferida ou compressa, a pele ou mãos de um indivíduo assintomático colonizado, ou um prestador de cuidados de saúde contaminado. A estratégia mais eficaz é a adesão aos princípios de controle básico de infecção, cujo componente-chave é a higiene das mãos, seja pela lavagem das mãos ou pelo uso de um gel à base de álcool. Isso interrompe a transmissão de organismos pelas mãos dos prestadores de cuidados, uma fonte bem documentada de contaminação bacteriana. Precauções de barreira (luvas e aventais) são importantes para minimizar o contato com feridas infectadas, secreções contaminadas e curativos. Precauções de isolamento e rastreio de portadores assintomáticos são mais controversos e menos bem documentados em termos da sua eficácia. Para os pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, a antissepsia das mãos e do local cirúrgico, a técnica cirúrgica asséptica, e a profilaxia antimicrobiana são medidas preventivas importantes.

Outros meios potencialmente eficazes para prevenir a infecção são o rastreio e descolonização dos portadores de *S. aureus*. Estudos para determinar se o rastreio, a descolonização e o isolamento realmente podem prevenir a infecção por SARM tiveram resultados mistos. No contexto das unidades de cuidados intensivos, a descolonização universal com toalhas de banho com clorexidina a 2% e pomada intranasal de mupirocina a 2% demonstrou ser mais eficaz do que o rastreio e descolonização direcionados na redução das taxas de SARM.[A6] Essa abordagem ainda precisa de ser amplamente adotada, e uma preocupação é o aparecimento de cepas resistentes.

A descolonização pode ser considerada em dois outros contextos: prevenção de infecções recorrentes em indivíduos que tiveram vários episódios anteriores e prevenção de infecções do sítio cirúrgico. Os regimes mais bem estudados são pomada nasal de mupirocina aplicada topicamente (0,5 g duas vezes por dia em cada narina durante 5 dias), com ou sem banhos com sabonete de clorexidina, e rifampicina administrada por via oral (600 mg em uma ou duas doses divididas) em combinação com outro agente ativo (p. ex., uma fluoroquinolona se o isolado for suscetível, trimetoprim-sulfametoxazol, doxiciclina). Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, o número de infecções por *S. aureus* em locais cirúrgicos adquiridas no hospital foi reduzido pela triagem rápida de portadores nasais por um ensaio de reação em cadeia da polimerase em tempo real e descolonização dos portadores com pomada nasal de mupirocina e sabão de clorexidina.[A7] Várias vacinas candidatas antiestafilocócicas estão atualmente em ensaios clínicos de fase I e fase II; a disponibilidade de uma vacina eficaz seria uma ferramenta importante na prevenção de infecções estafilocócicas.

Prognóstico

O prognóstico das infecções por *S. aureus* e os resultados dependem do local da infecção, da adequação do controle do foco, da presença de comorbidades (p. ex., diabetes; imunossupressão; doença hepática, renal ou cardíaca subjacente), presença de bacteriemia, presença de focos de infecção secundários, presença de sepse grave ou choque séptico, eficácia dos antibióticos e duração da terapia para a doença complicada. A resistência à meticilina é um fator de risco de pior prognóstico em grande parte devido à sua associação com os cuidados de saúde, e, assim, à ocorrência em uma população envelhecida em que são prevalentes comorbidades médicas, e possivelmente pelo fato de serem usados antibióticos menos eficazes (não β-lactâmicos) para tratar essas infecções. Historicamente, a bacteriemia por *S. aureus* não tratada era letal em 85% dos casos ou mais. A terapia antibacteriana, 4 a 6 semanas ou mais para bacteriemia complicada ou infecções de tecidos profundos, e o reconhecimento da importância do controle do foco melhoraram drasticamente os resultados. A mortalidade permanece elevada, na faixa dos 20% a 40%, em pacientes com sepse grave, choque séptico ou endocardite.

Estafilococos coagulase-negativos

Mais de 30 espécies diferentes de estafilococos coagulase-negativos foram identificadas e cerca de metade delas coloniza os humanos. *Staphylococcus epidermidis* é a espécie que mais provoca infecção. Os estafilococos coagulase-negativos raramente provocam infecção, a menos que haja um corpo estranho no lugar. Embora ocorra bacteriemia, a contaminação metastática de sítios secundários de infecção é nitidamente incomum. Os estafilococos coagulase-negativos normalmente são resistentes à meticilina e a diversos outros antibióticos. Eles também são um importante reservatório de elementos de resistência a medicamentos que são horizontalmente transferíveis ao *S. aureus*. No geral, eles são a causa mais comum de infecções associadas ao tratamento médico nos Estados Unidos (Cap. 282); eles representam um terço das infecções da corrente sanguínea associadas a cateter central e são a segunda causa mais comum das infecções do sítio cirúrgico, especialmente quando um instrumento protético ou outro material externo foi implantado. As infecções geralmente são indolentes, provocando pouca febre ou sinais sistêmicos de infecção, contudo também podem ser agudas e letais, como no caso de endocardite de válvula protética. Os estafilococos coagulase-negativos são eficientes produtores de biofilme; consequentemente, o desbridamento e a remoção do instrumento protético infectado ou de um corpo estranho são fundamentais. As infecções de próteses articulares que ocorrem mais de 1 mês após o implante do dispositivo são mais bem manejadas com a remoção da prótese e reimplante em uma única fase ou em duas fases. A terapia antimicrobiana dessas infecções é semelhante à do *S. aureus*, exceto pelo fato de que a contaminação hematogênica raramente ocorre, de modo que a atenção é voltada principalmente para o controle da fonte.

Os estafilococos coagulase-negativos, devido ao fato de serem parte da flora cutânea normal, são os contaminantes mais comuns da hemocultura. Em aproximadamente 75% dos casos, quando a hemocultura é positiva para estafilococos coagulase-negativos, isso reflete contaminação em vez de infecção. Classificar se uma hemocultura positiva representa uma contaminação ou uma verdadeira infecção pode ser um desafio. Uma única hemocultura ou hemoculturas positivas, em que mais de uma cepa esteja presente, podem ocorrer em função da contaminação. O tempo para a positividade da hemocultura, hemoculturas quantitativas e a presença de diversas culturas positivas podem ser úteis para determinar se uma hemocultura positiva representa infecção verdadeira. O isolamento de estafilococos coagulase-negativos do sangue de um paciente com válvula protética, marca-passo intravenoso ou enxerto vascular pode ser especialmente problemático porque esses pacientes têm alto risco de uma verdadeira infecção. A menos que o paciente esteja hemodinamicamente instável, ou esteja gravemente doente, é aconselhável aguardar o início

dos antibióticos até que amostras para culturas adicionais sejam obtidas para documentar a presença de uma verdadeira bacteriemia. O isolamento de estafilococos coagulase-negativos de culturas do tecido profundo, osso, instrumentos protéticos ou outros sítios normalmente estéreis, sobretudo se diversas culturas forem positivas, decididamente sugere uma verdadeira infecção.

O *Staphylococcus lugdunensis*, em contraste com outros estafilococos coagulase-negativos, é patogênico e provoca infecções na ausência de um corpo estranho e em hospedeiros normais sob os demais aspectos, que clinicamente se assemelham a infecções por *S. aureus*. Estas incluem endocardite de válvula nativa e de prótese valvar, bacteriemia, infecção da pele e tecidos moles, artrite séptica, infecção de prótese articular e osteomielite. Não possui coagulase livre, mas algumas cepas produzem uma forma que se liga à membrana que pode levar a erros de classificação como *S. aureus*. O *S. lugdunensis* não possui proteína A e é positivo para ornitina descarboxilase e pirrolidonil arilamidase, diferenciando-o de *S. aureus*. O *S. lugdunensis* é sensível à maioria dos antibióticos, incluindo a penicilina (aproximadamente 75% dos isolados), e a resistência à oxacilina e nafcilina é rara. O tratamento dessas infecções é semelhante ao das infecções por *S. aureus*.

Referência de Grau A

A1. Wang Y, Zou Y, Xie J, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of suspected methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia: a systematic review employing meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:107–115.

A2. Fowler Jr VG, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355:653–665.

A3. Corey GR, Wilcox MH, Talbot GH, et al. CANVAS 1 investigators. CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(suppl 4):iv41–iv51.

A4. Rubinstein E, Lalani T, Corey GR, et al. ATTAIN Study Group. Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis*. 2011;52:31–40.

A5. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, et al. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant–related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA*. 1998;279:1537–1541.

A6. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, et al. CDC Prevention Epicenters Program; AHRQ DECIDE Network and Healthcare-Associated Infections Program. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med*. 2013;368:2255–2265.

A7. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2010;362:9–17.

Referências Gerais

1. Otto M. Community-associated MRSA: what makes them special? *Int J Med Microbiol*. 2013;303:324–330.
2. Kim HK, Thammavongsa V, Schneewind O, et al. Recurrent infections and immune evasion strategies of *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Microbiol*. 2012;15:92–99.
3. Fu C-M, Tseng W-P, Chiang W-C, et al. Occult *Staphylococcus aureus* bacteremia in adult emergency department patients: rare but important. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1536–1544.
4. Khatib R, Sharma M. Echocardiography is dispensable in uncomplicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92:182–188.
5. Hoen B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2013;368:1425–1433.
6. Athan E, Chu VH, Tattevin P, ICE-PCS Investigators et al. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices. *JAMA*. 2012;307:1727–1735.
7. Zimmerli W. Clinical practice. Vertebral osteomyelitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1022–1029.
8. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Infectious Diseases Society of America et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013;56:e1–e25.
9. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011;52:285–292.
10. Holland TL, Arnold C, Fowler Jr VG. Clinical management of Staphylococcus aureus bacteremia: a review. *JAMA*. 2014;312:1330–1341.
11. Park SY, Oh IH, Lee HJ, et al. Impact of reduced vancomycin MIC on clinical outcomes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:5536–5542.
12. Chong YP, Park SJ, Kim HS, et al. Persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective analysis of risk factors, outcomes, and microbiologic and genotypic characteristics of isolates. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92:98–108.
13. Kalil AC, Van Schooneveld TC, Fey PD, et al. Association between vancomycin minimum inhibitory concentration and mortality among patients with Staphylococcus aureus bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. 1. *JAMA*. 2014;312:1552–1564.

No Brasil

A incidência global de infecções por MRSA é crescente em todo o mundo, e, desde os anos 1990, clones epidêmicos de MRSA têm se espalhado em países da América Latina. A frequência de MRSA no Brasil é crescente, e em diferentes estudos realizados em hospitais de vários estados brasileiros é observada elevada prevalência de S. aureus e de MRSA. Infecções comunitárias por MRSA também são relatadas. A maioria das infecções causadas por esses micro-organismos consiste em infecções de pele e partes moles. Mas infecções graves por MRSA comunitário também têm sido descritas no Brasil (www.hcnet.usp.br).

Dados disponíveis de surtos de doenças transmitidas por água e alimentos no Brasil apontam como agentes mais frequentes os de origem bacteriana e, dentre eles, o *Staphylococcus aureus*. Este causa um quadro clássico de intoxicação, através da ingestão de sua toxina termoestável. Mas estudos de casos de intoxicação alimentar no Brasil mostram que não apenas o S. aureus, mas também estafilococos coagulase-negativos podem ser responsáveis pela enterotoxigenicidade em tais casos.

Bibliografia

Cavalcanti SMM, et al. Estudo comparativo da prevalência de Staphylococcus aureus importado para as unidades de terapia intensiva de hospital universitário, Pernambuco, Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2006;9:436–446.

Ribas RM, et al. Nosocomial bloodstream infections: organisms, risk factors and resistant phenotypes in the Brazilian University Hospital. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2007;11:351–354.

Rodríguez-Noriega E, et al. Evolution of methicillin-resistant Staphylococcus aureus clones in Latin America. *International Journal of Infectious Diseases*. 2010;14:e560–e566.

Infecções por *streptococcus pneumoniae*

Lionel A. Mandell

Definição

O termo *pneumonia pneumocócica* refere-se à infecção do parênquima pulmonar e estruturas associadas por *Streptococcus pneumoniae.* Anualmente, são estimados cerca de 5 milhões de casos em todo o mundo, e a pneumonia adquirida na comunidade (PAC), entre todas as etiologias, é a causa mais comum de morte por infecção nos Estados Unidos e na Europa.[1]

O Patógeno

O *S. pneumonia*e é um coco Gram-positivo que cresce, normalmente, em pares ou cadeias curtas. O exame cuidadoso do formato dos diplococos revela extremidades levemente afiladas que dão origem à aparência em forma de lanceta. O pneumococo é um organismo anaeróbio facultativo que cresce melhor em placas de ágar-sangue, em um ambiente com dióxido de carbono a 5%. As colônias são, normalmente, circundadas por uma zona esverdeada de hemólise, resultante da degradação da hemoglobina por uma toxina pneumocócica. O organismo pode ser distinguido de outros estreptococos por sua suscetibilidade à etil-hidrocupreína (optoquina) e solubilidade na bile.

A superfície do pneumococo é formada por uma cápsula e uma parede celular. A cápsula, que ajuda a impedir a fagocitose, é composta de polissacarídeos que definem pelo menos 92 tipos sorológicos dos pneumococos diferentes. A parede celular é uma estrutura dinâmica constituída de mais de uma dúzia de glicopeptídeos distintos.

Epidemiologia

O pneumococo é umas das causas mais comuns da PAC e pode causar pneumonia nosocomial.[2] A falsa impressão de que o *S. pneumoniae* é raro se originou do fato de que um terço dos pacientes com PAC é incapaz de produzir escarro e, mesmo que o faça, o material é geralmente inadequado. Além disso, se o paciente ingeriu, recentemente, uma dose de um fármaco ao qual o pneumococo é suscetível, pode ser impossível isolá-lo.

O nicho ecológico do pneumococo é a nasofaringe, e até 80% dos lactentes e 20% dos adultos saudáveis podem estar colonizados. As cepas colonizadoras e invasivas de pneumococos desenvolveram mecanismos adaptativos que lhes permitem escapar das respostas do hospedeiro. Colonização simultânea com mais de um tipo capsular tem sido relatada. A possível ocorrência de transferência horizontal de genes pode expandir o *pool* genético de pneumococos colonizadores, reforçando assim a sua capacidade de adaptação e propriedades virulentas. A colonização assintomática é uma experiência que resulta em imunização, pois anticorpos anticapsulares homólogos podem ser demonstrados em indivíduos após a colonização com um tipo sorológico específico.

Um determinado tipo sorológico apresenta a possibilidade de colonizar a orofaringe por períodos variáveis, mas a duração média nos lactentes é de 7 semanas. As taxas de portadores aumentam durante as fases finais do outono, no inverno e no início da primavera. Embora cada um dos 92 tipos sorológicos seja potencialmente patogênico, os mais comuns são os tipos 3, 4, 6, 7, 9, 12, 14, 18, 19 e 23.

A transmissão pessoa a pessoa resulta do contato íntimo interpessoal. Apesar de a pneumonia pneumocócica ser normalmente uma doença esporádica, epidemias podem ocorrer em ambientes sujeitos à aglomeração, como creches, quartéis, asilos e prisões.

A incidência da pneumonia pneumocócica é de cerca 18 para 100.000 pessoas por ano. Indivíduos com 5 anos ou menos ou com 75 anos ou mais apresentam uma taxa de infecção de 23 e 35,8 em 100.000 pessoas, respectivamente. A incidência da bacteriemia pneumocócica é de aproximadamente 7,5 para 100.000 pessoas por ano, aumentando com a faixa etária; a taxa de letalidade é de 21%.

Fatores de risco para a pneumonia pneumocócica incluem demência, distúrbios convulsivos, insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), doença respiratória viral prévia, alcoolismo, desnutrição, diabetes, cirrose e insuficiência renal.

Determinados grupos étnicos, como os americanos nativos (índios), especialmente os nativos do Alasca, e os aborígines australianos parecem ser, particularmente, suscetíveis à infecção pneumocócica invasiva. Qualquer indivíduo com deficiência da síntese de imunoglobulina G (IgG) (Cap. 250), da função fagocitária (Cap. 169) ou que tenha sido submetido a uma esplenectomia também apresenta um risco maior para infecção pneumocócica invasiva.

Biopatologia

A pneumonia é resultante de alteração no equilíbrio entre o organismo colonizador e o hospedeiro, bem como dos fatores de virulência do pneumococo que podem influenciar tanto a colonização como a invasão. Na pneumonia pneumocócica, o microrganismo coloniza primeiramente a nasofaringe. Mesmo em indivíduos normais, ocorre a aspiração de pequenas quantidades do conteúdo da orofaringe durante o sono, mas, se o material da orofaringe inclui sorótipos de pneumococos associados à infecção invasiva e se houver falha dos mecanismos normais de eliminação, os organismos colonizadores poderão tornar-se patogênicos. O fato de um pneumococo em particular resultar ou não em infecção ativa está relacionado com uma série de fatores de virulência que lhe permitem evitar ou mitigar as defesas do hospedeiro e atacar as células hospedeiras. Estes incluem polissacarídeos capsulares, que permitem evitar a opsonofagocitose; exoglicosidases, que permitem o acesso aos receptores celulares e proteínas de ligação à colina; e lipoproteínas, que podem atuar como adesinas de ligação de íons de metal bivalentes. Autolisinas podem causar a lise de células hospedeiras e a pneumolisina e proteínas de ligação à colina podem permitir que o agente patogênico obtenha acesso ao sistema vascular, potencialmente resultando em bacteriemia e infecção metastática.[3] O risco de infecção é aumentado por qualquer processo que exponha o hospedeiro ao patógeno, que permita que as secreções orofaríngeas evitem as defesas das vias respiratórias superiores ou que interfiram na habilidade do hospedeiro de ingerir e eliminar os pneumococos (Tabela 289-1).

Tabela 289-1

Fatores predisponentes para pneumonia pneumocócica

EXPOSIÇÃO AUMENTADA A *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*
Prisões
Quartéis militares
Creches
Abrigos para mendigos
REDUÇÃO NAS DEFESAS DO HOSPEDEIRO
Deficiência de complemento
Deficiência de anticorpos
Asplenia funcional ou anatômica
Quantidade ou função reduzida dos fagócitos
PATOLOGIAS ESPECÍFICAS
Mieloma múltiplo
Linfoma
Leucemia linfocítica crônica
Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana
PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS E PULMONARES
Doença pulmonar obstrutiva crônica
Fumante
Alergias
Infecção viral prévia

Parece que os pneumococos aspirados aderem às células tipo II nos alvéolos se não forem eliminados pelos mecanismos normais de defesa. A ligação às células em repouso é mediada por duas classes de glicoconjugados, mas mediadores inflamatórios locais regulam para cima (*upregulate*) os receptores das células do hospedeiro, como os receptores para o fator de ativação plaquetária (PAF, do inglês, *platelet-activating factor*), fornecendo um local de ligação para as bactérias. Essa interação entre o receptor do PAF e o patógeno parece ser uma etapa importante na internalização das bactérias através de um vacúolo de endocitose, podendo promover a invasão. A expressão de pilosidades em certas cepas de pneumococos facilita a ligação a células epiteliais e resulta em uma resposta inflamatória dependente do fator de necrose tumoral (TNF, do inglês, *tumor necrosis factor*) mais vigorosa, que pode causar ainda mais danos nos tecidos.

Nos pulmões, os pneumococos são capazes de ativar o complemento e estimular a resposta de citocinas. Inicialmente, os alvéolos se enchem de exsudado (Fig. 289-1),permitindo que a infecção se dissemine para os alvéolos adjacentes. Em pulmões sadios, os leucócitos polimorfonucleares (PMNs) representam menos de 1% a 2% das células alveolares e normalmente residem nas áreas intersticiais dos pulmões e nos capilares adjacentes. O recrutamento dos PMNs para os alvéolos depende da geração de fatores quimiotáticos necessários para a migração direta dos neutrófilos.

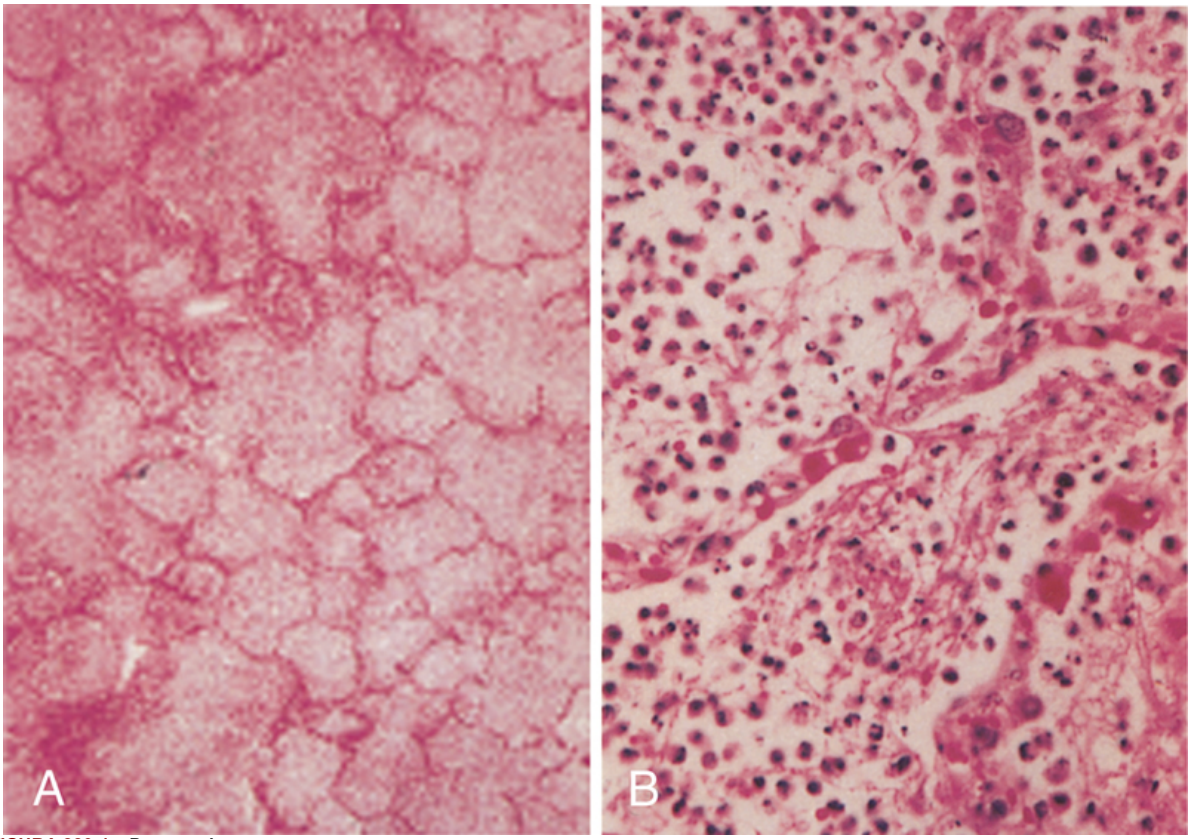

FIGURA 289-1 Pneumonia.
A, Baixa magnificação (100 ×) de um corte de tecido do lobo inferior esquerdo do pulmão corado pela hematoxilina-eosina (H&E). Observe as paredes alveolares intactas e alvéolos repletos de edema e exsudados celulares espessos. **B,** Aumento maior (500 ×) do mesmo corte mostrado em **A.** Observe um intenso infiltrado de células polimorfonucleares e paredes alveolares intactas.

Em última análise, os próprios patógenos e a resposta do corpo a eles são os causadores dos sinais e sintomas da doença. A toxina bacteriana pneumolisina e os vários componentes da parede celular dos pneumococos são capazes de induzir diversos efeitos que iniciam e, posteriormente, amplificam a resposta inflamatória, resultando, assim, nos sinais e sintomas da pneumonia.

Os efeitos da infecção pneumocócica se manifestam por alterações na mecânica pulmonar secundária a reduções nos volumes e complacência pulmonares, assim como por problemas na troca gasosa resultantes de *shunts* intrapulmonares e subsequente hipoxemia arterial. Se forem suficientemente graves, essas alterações podem levar ao óbito.

Resistência aos Antibióticos

A expressão fenotípica da resistência aos antibióticos corresponde a alterações genéticas resultantes da aquisição horizontal de informações genéticas de outros microrganismos ou de mutações no genoma microbiano. O impacto da resistência aos antibióticos como documentado *in vitro* não é tão simples como se poderia imaginar, e não há uma relação direta entre a resistência e os resultados clínicos.

Com o *S. pneumoniae*, a resistência pode ser adquirida pela incorporação direta e remodelagem do DNA de bactérias comensais orais intimamente relacionadas pelo processo de transformação natural. A resistência dos pneumococos aos antibióticos β-lactâmicos, como a penicilina, deve-se unicamente à presença de proteínas ligantes de penicilina (PBPs, do inglês, *penicillin-binding proteins*) de baixa afinidade. O aumento da concentração dos β-lactâmicos pode geralmente superar tal resistência. A revisão dos pontos de corte para resistência em isolados não meníngeos resultou em menor prevalência de resistência à penicilina do que aquela previamente reportada.[4] As próprias PBPs são enzimas *trans* e carboxipeptidase envolvidas na síntese da parede celular bacteriana e representam os locais primários de ação para os fármacos β-lactâmicos.

Por outro lado, a resistência aos macrolídios pode ocorrer por meio de diversos mecanismos, incluindo modificação do sítio-alvo ou em uma bomba de efluxo. A modificação do sítio-alvo é causada por uma metilase ribossomal codificada pelo gene *ermB*. Uma alteração no RNA recombinante 23S mediada por esse gene pode resultar na resistência a antibióticos dos tipos macrolídios, lincosamidas e estreptogramina B (fenótipo MLS_B). O mecanismo de efluxo é codificado pelo gene *mefA*, que resulta em um fenótipo M. O primeiro mecanismo está normalmente associado à resistência de alto nível, com concentrações inibidoras mínimas (CIMs) de 64 μg/mL ou mais, enquanto o último geralmente está associado à resistência de baixo nível, com CIMs de 1 a 32 μg/mL. Esses dois mecanismos são responsáveis por aproximadamente 45% e 55%, respectivamente, dos organismos resistentes isolados. A disseminação clonal é importante para o aumento da resistência aos macrolídios. Isolaram-se alguns pneumococos com os genes *erm* e *mef*, mas o significado desse achado é desconhecido.

A resistência às fluoroquinolonas pode ser mediada por alterações em um ou em ambos os sítios-alvo (topoisomerases II e IV) dos pneumococos, que geralmente resultam de mutações nos genes *gyrA* e *parC*, respectivamente. A resistência de baixo nível pode resultar de alterações em um local, mas a resistência de alto nível pode se dar quando ocorrem mutações duplas. Uma bomba de efluxo também pode ser importante nesse caso. Também é preocupante o fato de que a incidência de isolados resistentes a múltiplos fármacos esteja aumentando.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da pneumonia pneumocócica dependem de vários fatores, incluindo o fato de o paciente ser imunocompetente ou imunodeprimido, a gravidade da doença e se o paciente tomou antibióticos. A temperatura corporal pode variar de 38 °C a mais de 39,5 °C, ser acompanhada de tremores e calafrios e, comumente, está associada à taquicardia. Tosse, normalmente produtiva de secreção purulenta e, de maneira ocasional, com raias de sangue, geralmente está presente, e até 46% dos pacientes se queixam de dor torácica. Cerca de 20% dos pacientes apresentam sintomas gastrointestinais, como náusea, vômitos ou diarreia. Em pessoas idosas, os sintomas e sinais podem ser mais sutis; por exemplo, pacientes mais velhos podem ter predominantemente confusão.

Ao exame físico, o paciente geralmente apresenta-se apático e pode estar cianótico. A frequência respiratória está aumentada; se a dor pleurítica for acentuada, o paciente pode tentar imobilizar o lado afetado. Enquanto a percussão de um segmento pulmonar produzindo um som submaciço sugere consolidação, a macicez à percussão está normalmente associada ao derrame pleural. Os sons respiratórios podem estar "distantes" na presença de derrame pleural, mas são de natureza brônquica se o pulmão subjacente estiver consolidado. Estertores podem estar presentes. Se o paciente apresentar pleurisia com escassez de fluido pleural, é possível auscultar um ruído de atrito pleural.

Radiograficamente, não existe uma aparência característica da pneumonia pneumocócica (Ca. 97). Entretanto, o envolvimento está, normalmente, limitado a um ou mais segmentos de um único lobo pulmonar. O envolvimento é unilateral em aproximadamente 80% dos casos, e a presença de cavitação ou abscesso pulmonar é incomum. Entre os pacientes com pneumonia pneumocócica, alterações necrosantes nos pulmões foram observadas em 6,6% dos casos em uma grande série, mas eram muitas vezes negligenciadas em leituras iniciais de radiografia de tórax ou tomografia computadorizada (TC). Quarenta e cinco por cento dos pacientes apresentam derrame pleural, mas apenas 15% apresentam um derrame grande o suficiente para ser drenado (>10 mm de incidência em decúbito lateral). Também pode ocorrer pericardite purulenta (Cap. 77).

Os pacientes com consolidação lobar são mais propensos a apresentar bacteriemia, mas não existem diferenças entre as manifestações radiológicas da pneumonia pneumocócica associada à bacteriemia daquelas sem bacteriemia. A pneumonia pneumocócica associada à bacteriemia pode disseminar-se para locais distantes e causar meningite (Cap. 412), endocardite (Cap. 76) ou artrite séptica (Cap. 272).

Nos casos de sepse, síndrome séptica ou choque séptico (Cap. 108), o paciente pode apresentar hipotensão, e as manifestações de falência de órgãos variam de acordo com o órgão envolvido. Por exemplo, oligúria, anúria e acidose sugerem insuficiência renal; a redução da capacidade miocárdica sugere insuficiência cardíaca, ao passo que a icterícia é consistente com insuficiência hepática. A ativação sistêmica da coagulação associada ao consumo das proteínas da coagulação pode resultar na presença simultânea de coagulação e hemorragia (Cap. 175). Alguns casos podem apresentar gangrena periférica e púrpura fulminante.

Diagnóstico

Apesar dos exames extensivos, o agente etiológico específico não é encontrado em pelo menos metade ou mais dos pacientes com PAC. Histórico, exame físico, radiografia de tórax, coloração de Gram do escarro e culturas de sangue e escarro não têm sensibilidade nem especificidade, enquanto métodos mais invasivos (p. ex., aspiração endotraqueal, técnicas broncoscópicas, aspiração de fluido pleural e biópsia pulmonar) exigem treinamento especial, sendo raramente indicados. Em geral, exames diagnósticos de rotina para identificar o patógeno são opcionais para pacientes com pneumonia comunitária, mas testes mais aprofundados são recomendados para pacientes hospitalizados (Tabela 289-2).[5]

Tabela 289-2

Indicações para exames diagnósticos mais amplos na pneumonia adquirida na comunidade

Internação em unidade de terapia intensiva para pneumonia adquirida na comunidade
Falha do tratamento ambulatorial
Aparência radiográfica sugestiva de cavitações na avaliação inicial
Infecção resultando em neutropenia
Alcoolismo
Doença hepática crônica grave
Doença pulmonar obstrutiva crônica grave
Asplenia (anatômica ou funcional)
Viagem recente (nas 2 semanas anteriores)
Teste rápido positivo de *Legionella* spp. ou de antígeno urinário de pneumococo
Derrame pleural

Na prática, o diagnóstico deve basear-se nas manifestações clínicas sugestivas e nas radiografias de tórax, com ou sem dados microbiológicos corroborativos. Como o *S. pneumoniae* é o agente etiológico mais comum da pneumonia comunitária, praticamente todos os regimes terapêuticos recomendados devem fornecer cobertura adequada para esse patógeno e, por isso, a documentação da sua presença tem pouco ou nenhum efeito no resultado final. Entretanto, do ponto de vista epidemiológico e da suscetibilidade antimicrobiana, a documentação do patógeno é desejável.

A coloração de Gram do escarro é um procedimento relativamente simples e barato para documentar a presença de determinados patógenos. A adequação do espécime baseia-se no número relativo de neutrófilos e células epiteliais escamosas (CEEs) presentes. Deve haver, pelo menos, 25 neutrófilos e menos de 10 CEEs por campo no menor aumento (100 ×). A sensibilidade da coloração de Gram do escarro para o *S. pneumoniae* é de 55%, enquanto a especificidade é maior que 80%. Infelizmente, cerca de 30% dos pacientes não são capazes de produzir uma amostra apropriada de escarro. Nos pacientes idosos, esse número atinge quase 70%. No

geral, na melhor das hipóteses, apenas 28% das amostras de escarro são de boa qualidade. A cultura de escarro não é sensível nem específica, especialmente quando se lida com patógenos meticulosos, como o *S. pneumoniae.*

As culturas de sangue são positivas em somente 5% a 14% dos pacientes com PAC. Se os pacientes tiverem ingerido uma dose prévia de antibiótico, os resultados das culturas são ainda menos úteis. Consequentemente, a coloração de Gram do escarro e as culturas de escarro e sangue só são recomendadas para pacientes com indicações clínicas específicas (Tabela 289-2). Nos pacientes com pneumonia comunitária grave, uma amostra de escarro expectorado deve ser substituída pela aspiração endotraqueal se o paciente estiver entubado.

Pneumococo também pode ser detectado pela reação em cadeia da polimerase (PCR), mas isso não é feito rotineiramente e não há evidências atualmente de que tais testes mudem o resultado clínico final.[A1] No entanto, uma carga bacteriana pneumocócica demonstrada pela PCR em tempo real está associada a um risco aumentado de choque séptico, necessidade de ventilação mecânica e morte, sugerindo que tal teste pode ajudar na identificação de pacientes para tratamento na terapia intensiva.[6] O polissacarídeo capsular pneumocócico pode ser detectado na urina e isso pode, ocasionalmente, ser útil no diagnóstico depois de iniciado o tratamento com antibióticos. A sensibilidade geral do teste de antígeno pneumocócico urinário é de menos de 80%, mas pode atingir 90% ou mais em pacientes com bacteriemia pneumocócica e naqueles com pneumonia de alto risco. A especificidade em pacientes adultos com PAC pode ultrapassar 95%. A detecção de anticorpos contra o polissacarídeo pneumocócico não é útil.

Métodos mais recentes que podem ajudar no diagnóstico de pneumonia pneumocócica incluem a reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR, do inglês, *real-time polymerase chain reaction*) para detectar DNA pneumocócico no sangue e o uso de biomarcadores do hospedeiro tais como a proteína C-reativa (CRP, do inglês, *C-reactive protein*) e procalcitonina (PCT).[7] Esses são reagentes de fase aguda que aumentam na presença de uma resposta inflamatória, especialmente para agentes patogênicos bacterianos. A CRP pode ajudar a identificar agravamento da doença, e a PCT pode ajudar a determinar a necessidade de terapia antibacteriana.

Prevenção

Dois tipos de vacinas pneumocócicas estão disponíveis, cada uma com as suas particulares vantagens e desvantagens.[8]

Vacina Polissacarídica

Uma vacina polissacarídica contém 25 μg de cada um dos 23 polissacarídeos capsulares responsáveis por 90% das infecções invasivas (Cap. 18). As vacinas polissacarídicas estimulam respostas de células B, resultando na produção de anticorpos tipo-específicos, que amplificam a ingestão e destruição dos patógenos pelas células fagocitárias. Contudo, os antígenos são células T independentes e, portanto, não produzem imunidade duradoura. Dois tipos de vacinas de polissacarídeos estão disponíveis (nos EUA) — Pneumovax (Merck) e Pnu-Imune (Lederle).

A eficácia da vacina polissacarídica varia de 56% a 81%. Os dados sugerem que é eficaz na prevenção de pneumonia pneumocócica e de outras causas.[A2] Um estudo randomizado demonstrou que a imunogenicidade da vacina polissacarídica 23-valente é comparável à da vacina conjugada pneumocócica 7-valente (ver adiante) em pacientes idosos frágeis e hospitalizados.[A3] Ela não é eficaz em pacientes imunossuprimidos, como os pacientes com anemia falciforme, insuficiência renal crônica, deficiência de imunoglobulinas, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, leucemia e mieloma múltiplo. É recomendada para (1) pessoas com idade igual ou superior a 65 anos; (2) pessoas dos 2 aos 64 anos com doenças crônicas, como doença cardiovascular, doença pulmonar crônica (não inclui a asma), diabetes melito, alcoolismo, doença hepática crônica ou fístulas liquóricas; (3) pessoas dos 2 aos 64 anos com asplenia funcional ou anatômica; e (4) pessoas dos 2 aos 64 anos que vivem em ambientes especiais ou grupos sociais (nativos do Alasca, determinados grupos de índios americanos e pessoas que residem em asilos).

Embora a eficácia da vacina seja menor nesses subgrupos, os seguintes pacientes imunocomprometidos com 2 anos de idade ou mais devem ser imunizados: (1) pessoas com infecção pelo HIV, leucemia, linfoma ou doença de Hodgkin; e (2) pessoas com mieloma múltiplo, neoplasia generalizada, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, transplantes de órgãos ou de medula óssea e indivíduos em tratamento com fármacos imunossupressores, incluindo os corticosteroides.

A ausência de uma resposta anamnésica com as vacinas de polissacarídeos significa que os níveis de anticorpos diminuem com o tempo, sendo necessário revacinar os pacientes. Embora a frequência de vacinação seja incerta, a maioria dos especialistas recomenda a administração de uma dose de reforço a cada 5 anos. Para as pessoas imunocompetentes, com idade igual ou superior a 65 anos, uma segunda dose é recomendada caso a primeira dose tenha sido dada 5 anos antes, em uma idade inferior a 65 anos. Para as pessoas com idade entre 2 e 64 anos com asplenia, recomenda-se uma dose de reforço 5 anos após a primeira dose se o paciente tiver mais de 10 anos de idade. Entretanto, se o paciente tiver menos de 10 anos de idade, ele deve receber o reforço 3 anos após a primeira dose. Os pacientes imunossuprimidos devem receber o reforço 5 anos após a primeira dose se tiverem mais de 10 anos de idade e 3 anos após a primeira dose se tiverem menos de 10 anos de idade.

Vacina Conjugada

Esta vacina contém polissacarídeos capsulares de 13 dos patógenos pneumocócicos mais frequentes que afetam as crianças, ligados a uma proteína imunogênica, produzindo, assim, antígenos dependentes de células T, o que resulta em memória imunológica em longo prazo. Uma vacina heptavalente foi eficaz na redução do risco de pneumonia em crianças pequenas. O uso de uma vacina 7-valente resultou em uma diminuição global na prevalência de pneumococos resistentes aos antimicrobianos e na incidência de doença pneumocócica invasiva em crianças e adultos, com substituição de sorótipos não vacinais tais como 19A e 35B. Como resultado, em 2010, o U.S. Food and Drug Administration licenciou uma nova vacina pneumocócica 13-valente conjugada para substituir a vacina 7-valente. Os dados demonstraram uma resposta de anticorpos superior em adultos vacinados com a vacina pneumocócica 13-valente conjugada em comparação com a vacina pneumocócica polissacarídica, quer estes tenham sido ou não previamente vacinados com a última.[9] Essa vacina é recomendada para crianças, idosos e pacientes mais jovens imunossuprimidos.[10]

Tratamento

Várias regras de predição têm sido desenvolvidas para ajudar a determinar o local de atendimento apropriado. Essa etapa, em conjunto com as medidas de suporte e terapia antimicrobiana ideal, pode ajudar a maximizar as probabilidades de um resultado final satisfatório.[11]

A terapia empírica é normalmente utilizada para pneumonia comunitária. Entretanto, se a infecção pneumocócica for documentada, a antibioticoterapia pode ser direcionada contra esse patógeno específico.

Regimes Terapêuticos

Terapia Direcionada contra *S. pneumoniae*

Podem-se usar diversos antimicrobianos no tratamento do *S. pneumoniae*, incluindo vários antibióticos β-lactâmicos, macrolídios e algumas fluoroquinolonas (Tabela 289-3). Foi descrita a ocorrência de resistência a praticamente todos esses agentes, e a prevalência de sorótipos resistentes tem aumentado desde a introdução da vacina 13-valente conjugada.[12] Para infecções não meníngeas como pneumonia, a suscetibilidade à penicilina é agora definida por uma CIM de 2 μg/mL ou menos, intermediária como uma CIM de 4 μg/mL e resistente como uma CIM de mais 8 μg/mL. Patógenos resistentes a multifármacos, que são resistentes a três ou mais agentes antimicrobianos com diferentes mecanismos de ação, já foram isolados em diversos países. Fatores de risco para a infecção com pneumococos resistentes incluem tratamento antimicrobiano recente, pacientes com menos de 2 anos de idade ou mais de 65 anos, crianças em creches, hospitalização recente e infecção pelo HIV.

Tabela 289-3

Doses antimicrobianas e frequência de administração

ANTIMICROBIANOS	DOSE E VIA DE ADMINISTRAÇÃO	FREQUÊNCIA
MACROLÍDIOS		
Azitromicina	500 mg × 1 depois 250 mg VO	A cada 24 horas
Claritromicina	500 mg VO	A cada 12 horas
Eritromicina	500 mg VO	A cada 6 horas
TETRACICLINAS		
Doxiciclina	100 mg VO	A cada 12 horas
FLUOROQUINOLONAS		
Moxifloxacina	400 mg VO ou IV	A cada 24 horas
Gemifloxacina	320 mg VO	A cada 24 horas
Levofloxacina	750 mg VO ou IV	A cada 24 horas
β-LACTÂMICOS		
Amoxicilina	1 g VO	A cada 8 horas
Amoxicilina-clavulanato	2 g VO	A cada 12 horas
Ampicilina-sulbactam	2 g IV	A cada 6 horas
Cefepima	1 a 2 g	A cada 12 horas
Cefixima	400 mg VO	A cada 12 horas
Cefotaxima	1 a 2 g IV	A cada 8 horas
Ceftriaxona	1 a 2 g IV	A cada 24 horas
Cefpodoxima	100 a 200 mg	A cada 12 horas
Cefuroxima	500 mg VO	A cada 12 horas
Ertapenem	1 g IV	A cada 24 horas
Imipenem	500 mg IV	A cada 6 horas
Meropenem	1 g IV	A cada 8 horas
Piperacilina-tazobactam	3,375 g IV	A cada 6 horas
DIVERSOS		
Linezolida	600 mg VO ou IV	A cada12 horas
Vancomicina	0,75 a 1 g IV	A cada 12 horas

IV = via intravenosa; VO = via oral. Cinco dias é a duração mínima recomendada para o tratamento da pneumonia adquirida na comunidade que não é complicada, grave ou associada a bacteriemia.

Se a coloração pelo Gram de um espécime de escarro de boa qualidade revelar grupos de PMNs e diplococos Gram-positivos em formato de lanceta como os únicos organismos, não apresentar nenhum fator de risco para infecção com cepas resistentes de *S. pneumoniae* e não residir em uma área endêmica para *S. pneumoniae* resistente à penicilina, é razoável iniciar o tratamento parenteral com a penicilina G, 2,4 milhões U/dia. Para pacientes ambulatoriais, a terapia oral é administrada na forma de amoxicilina, 500 mg três vezes por dia. Para infecção por *S. pneumoniae* com CIMs de penicilina de até 1 μg/mL, a penicilina ainda é um agente apropriado. Para cepas com CIMs de penicilina de 2 a 4 μg/mL, dados relativos à eficácia são conflitantes, sendo melhor usar doses maiores. Se o paciente for alérgico à penicilina, um macrolídio como a azitromicina (500 mg no primeiro dia, seguidos de 250 mg/dia) ou claritromicina (500 mg duas vezes ao dia) pode ser usado. A monoterapia com um macrolídio não deve ser usada em áreas onde há uma alta prevalência de pneumococos resistentes a macrolídios.

Cinco dias é a duração mínima recomendada de tratamento da PAC sem complicações, que não seja grave nem associada à bacteriemia.

Para pacientes que são hospitalizados devido a uma pneumonia comunitária, doses mais elevadas de antibióticos parenterais são geralmente utilizadas, como penicilina na faixa de 12 milhões U (2 a 3 milhões a cada 4 horas) ou ampicilina, 4 g/dia (1 g a cada 6 horas). Cefalosporinas de terceira geração, como a ceftriaxona (1 a 2 g a cada 24 horas) e cefotaxima (1 a 2 g de 8 em8 horas) são outras alternativas.

Pode-se mudar o tratamento parenteral para oral quando a tosse e a dispneia melhorarem, a contagem de leucócitos estiver retornando ao normal e a ingestão oral e absorção do trato gastrointestinal forem adequadas. Pacientes febris são frequentemente tratados em regime ambulatorial e, portanto, a ausência de febre não é um pré-requisito para mudar para o regime oral.

Alguns estudos sugeriram que o tratamento antimicrobiano de combinação inicial de pneumonia pneumocócica com bacteriemia que inclui um macrolídio está associado a taxas menores de mortalidade possivelmente por causa um efeito imunomodulatório dos macrolídios.

Tratamento Empírico

Isso é discutido no capítulo que trata da pneumonia comunitária (Cap. 97). O corpo de evidências que suporta os efeitos positivos das linhas de orientação sobre o resultado final nos pacientes com PAC é convincente, especialmente para aqueles com gravidade suficiente para exigir hospitalização.[13]

Prognóstico

Nos pacientes relativamente jovens, sem comorbidades e com infecção leve ou moderada, a febre e a leucocitose normalmente apresentam resolução em 2 a 4 dias e em 4 dias, respectivamente. A aparência do paciente melhora e ele se sente melhor depois de alguns dias, mas não se deve esquecer que, mesmo em pacientes com menos de 50 anos de idade, apenas 60% dos casos apresentam resolução radiológica depois de 1 mês. Nos pacientes com mais de 50 anos ou naqueles com infecção mais grave ou DPOC, apenas 25% apresentam resolução radiológica em 1 mês.

O paciente que não apresenta resposta ou apresenta deterioração depois do tratamento inicial deve ser reavaliado cuidadosamente, com uma revisão detalhada do seu histórico e do tratamento associada a estudos radiológicos e culturas apropriadas.[14] Se o diagnóstico estiver incorreto, devem-se considerar outras causas de pneumonia, como o *Haemophilus influenzae* (Cap. 300) ou agentes atípicos (Cap. 97). Doenças não infecciosas também devem ser consideradas, como insuficiência cardíaca (Cap. 58), embolia pulmonar (Cap. 98), neoplasia pulmonar (Cap. 191), lesão por radiação (Cap. 20), reação medicamentosa (Cap. 254) e doença pulmonar inflamatória, para nomear algumas. Se o diagnóstico inicial estiver correto, deve-se considerar a possibilidade de infecção metastática, abscesso pulmonar (Cap. 90) ou empiema e resistência medicamentosa. Fatores farmacológicos, como erros na dose ou via de administração, são possíveis explicações, especialmente nos pacientes recebendo medicamentos por via oral.

Também parece haver um risco aumentado de eventos cardiovasculares após determinadas infecções respiratórias, incluindo pneumonia pneumocócica. Isto pode ser atribuível a um estado inflamatório aumentado e aos seus efeitos sobre as artérias coronárias.[15]

Referência de Grau A

A1. Nicholson KG, Abrams KR, Batham S, et al. Randomised controlled trial and health economic evaluation of the impact of diagnostic testing for influenza, respiratory syncytial virus and Streptococcus pneumoniae infection on the management of acute admissions in the elderly and high-risk 18- to 64-year-olds. *Health Technol Assess*. 2014;18:1–274.

A2. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomized and placebo control trial. *BMJ*. 2010;340:c1004.

A3. Macintyre CR, Ridda I, Gao Z, et al. A randomized clinical trial of the immunogenicity of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent polysaccharide vaccine in frail, hospitalized elderly. *PLoS ONE*. 2014;9:e94578.

Referências Gerais

1. Blasi F, Montero M, Santus P, Tarsia P. Understanding the burden of pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(suppl 5):7–14.
2. Feldman C, Anderson R. Bacteraemic pneumococcal pneumonia. *Drugs*. 2011;71:151–163.
3. Vermatter J, Pirofsky LA. Current concepts in host-microbe interaction leading to pneumococcal pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26:277–283.
4. Henriques-Normark B, Tuomanen EI. The pneumococcus: epidemiology, microbiology, and pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3:a010215.
5. File T. New diagnostic tests for pneumonia: what is their role in clinical practice? *Clin Chest Med*. 2011;105:1776–1783.
6. Waterer G, Rello J. Why should we measure bacterial load when treating community-acquired pneumonia? *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24:137–141.
7. Johansson N, Kalin M, Backman-Johansson C, et al. Procalcitonin levels in community-acquired pneumonia—correlation with aetiology and severity. *Scand J Infect Dis*. 2014;46:787–791.
8. Musher D. How effective is vaccination in preventing pneumococcal disease? *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27:229–241.
9. Feldman C, Anderson R. Review: current and new generation pneumococcal vaccines. *J Infect*. 2014;69:309–325.
10. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged >/ = 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:822–825.
11. Wiemken T, Kelley R, Ramirez J. Clinical scoring tools: which is best to predict clinical response and long-term outcomes? *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27:33–48.
12. Richter SS, Diekema DJ, Heilmann KP, et al. Changes in pneumococcal serotypes and antimicrobial resistance after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:6484–6489.
13. Johnstone J, Mandell L. Guidelines and quality measures: do they improve outcomes of patients with community-acquired pneumonia? *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27:71–86.
14. Aliberti S, Blasi F. Clinical stability versus clinical failure in patients with community-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33:284–291.
15. Singanayagam A, Singanayagam D, Chalmers JD. Is community-acquired pneumonia an independent risk factor for cardiovascular disease? *Eur Respir J*. 2012;39:187–196.

Infecções estreptocócicas não pneumocócicas e febre reumática

Donald E. Low

Os patógenos

O gênero *Streptococcus* contém uma série de espécies que vive em uma ampla gama de hospedeiros, incluindo humanos e animais domésticos, onde eles frequentemente colonizam como parte da flora normal e causam infecção. Eles são cocos Gram-positivos que crescem em cadeias. Os dois métodos mais úteis de classificação dos estreptococos são pelo tipo de reação hemolítica exibida no ágar-sangue no qual são cultivados e pela reatividade sorológica dos antígenos polissacarídeos da parede celular como originalmente descrito por Rebecca Lancefield (Tabela 290-1). Nas placas de ágar-sangue, os estreptococos podem causar hemólise completa (β), incompleta (α) ou nenhuma hemólise (γ). Os estreptococos hemolíticos de humanos podem ser classificados nos grupos Lancefield A, B, C, F, G e L com base nos antígenos carboidratos da parede celular e podem ser subdivididos em formadores de colônia grande e colônia pequena (<0,5 mm de diâmetro). Os estreptococos β-hemolíticos do grupo A e do grupo B (GBS) são considerados os principais estreptococos β-hemolíticos patogênicos. A espécie β-hemolítica formadora de colônia grande, *Streptococcus dysgalactiae*, subespécie *equisimilis*, pode possuir antígenos dos grupos Lancefield A, C, G ou L. As cepas β-hemolíticas formadoras de colônia pequena com grupo Lancefield A, C, F ou G ou antígenos sem grupo pertencem ao grupo *anginoso* (ou anteriormente chamado *Streptococcus milleri*). Membros do grupo *anginoso* (*Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* e *Streptococcus intermedius*) são considerados parte do grupo estreptococos *viridans* (VGS), a maioria dos quais exibe reações α-hemolíticas ou não hemolíticas.

Tabela 290-1

Identificação dos estreptococos β-hemolíticos

ESPÉCIE	GRUPO LANCEFIELD	TAMANHO DA COLÔNIA	ORIGEM
S. pyogenes	A	Grande	Ser humano
S. agalactiae	B	Grande	Humano, bovino
S. dysgalactiae subesp. *equisimilis*	A, C, G, L	Grande	Humano, animais
S. equi subesp. *zooepidemicus*	C	Grande	Animais, humanos
S. canis	G	Grande	Cachorro, humano
S. anginosus (grupo)*	A, C, G, F, nenhum	Pequeno	Humano

* Antígeno carboidrato do grupo.

Streptococcus pyogenes (estreptococos do grupo A)

Os patógenos humanos estreptocócicos mais clinicamente significativos são os *Streptococcus pyogenes* (também chamados de estreptococos do grupo A), que contêm o antígeno do grupo de Lancefield A em sua superfície celular. O estreptococo do grupo A (GAS) causa principalmente infecções do trato respiratório superior e da pele. É também responsável por uma síndrome semelhante ao choque tóxico, fascite necrosante e sequelas não supurativas tardias, incluindo febre reumática aguda e glomerulonefrite pós-estreptocócica. O principal fator de virulência do organismo é a proteína M. Essa proteína, um dímero estável, prende-se à membrana celular e atravessa e penetra a parede celular. A porção proximal da molécula é altamente conservada entre GAS, enquanto as porções distais contêm epítopos tipo- específicos localizados nas pontas que se projetam da superfície celular. Essa variação na região distal das proteínas M fornece a base dos esquemas de classificação epidemiológicos amplamente utilizados que empregam métodos sorológicos (tipo M) ou análise da sequência de nucleotídeos do gene da proteína M (tipo *eme*). Há mais de 150 genes diferentes *eme* e semelhante a *eme* reconhecidos. Estudos epidemiológicos revelaram que certas manifestações de doença estão comumente associadas a tipos M específicos, tais como tipos M1 e M3, que estão associados às manifestações invasivas graves, como choque tóxico e fascite necrosante. Os humanos são o hospedeiro natural e não há nenhum reservatório animal ou ambiental. A garganta e a pele do hospedeiro humano são os principais reservatórios para GAS. Este é transmitido principalmente de pessoa para pessoa por contato ou por transmissão de gotículas.

Epidemiologia

Todas as infecções por estreptococos do grupo A têm maior incidência em crianças com menos de 10 anos de idade. A prevalência de pacientes assintomáticos também é mais elevada (15% a 20%) em crianças do que em adultos. A idade não é o único fator; condições de aglomeração em climas temperados, durante o inverno, também estão associadas às epidemias de faringite em escolas, assim como em recrutas militares. O pico de incidência de faringite estreptocócica e impetigo varia com a estação e o local. Em muitas regiões temperadas do mundo, os picos de incidência de faringite ocorrem no inverno, e o impetigo, embora menos comum, tem pico durante os meses do verão. Em contraste, para muitas populações hospedeiras em regiões tropicais, o impetigo é hiperendêmico durante o ano todo, e a infecção de garganta, seja faringite ou portador assintomático, varia de níveis muito baixos a moderados.

Manifestações clínicas

Infecções do Trato Respiratório

Faringite

O estreptococo do grupo A é a principal causa de faringite e permanece como único agente dessa síndrome que requer diagnóstico etiológico e tratamento. O ônus e os custos econômicos da faringite estreptocócica do tipo A são grandes. Estima-se que, apenas nos Estados Unidos, mais de sete milhões de casos de faringite aguda sejam diagnosticados anualmente pelos pediatras. O *S. pyogenes* é a causa em apenas 15% a 30% desses casos, mas antibióticos são prescritos em 55% a 75% deles. Embora seja uma consequência importante da faringite por GAS, a febre reumática aguda (ver adiante) é muito menos comum agora do que no passado, e esse ainda é um problema considerável no mundo em desenvolvimento. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que exista cerca de meio milhão de casos de febre reumática por ano no mundo. Em bases clínicas, a faringite estreptocócica (Fig. 290-1) é fortemente sugerida pela presença de febre, exsudado tonsilar, linfonodos cervicais anteriores aumentados e sensíveis e ausência de tosse.

FIGURA 290-1 Faringite estreptocócica aguda.
Presença de pus nas criptas tonsilares e algumas petéquias palatais. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Como esses achados são inespecíficos e também comumente encontrados em casos de origem viral, mesmo médicos experientes podem não diagnosticar com precisão a faringite estreptocócica com base apenas nas manifestações clínicas em mais de 75% dos casos. O tratamento de suspeita de faringite por GAS no momento da avaliação clínica inicial tem apenas um efeito modesto no alívio dos sintomas agudos e talvez na prevenção de complicações supurativas. Entretanto, o tratamento antibacteriano pode ser retardado por vários dias e ainda atingir o objetivo de evitar a febre reumática e a disseminação da doença. Estudos prospectivos para comparar o impacto de várias estratégias de tratamento da faringite em prognósticos clinicamente relevantes são recomendados. Um foco particular das diretrizes recentes visa reduzir o uso geral de antibióticos para o tratamento da faringite tanto em crianças como em adultos, a fim de limitar a resistência a antibiótico (Tabela 290-2).

Tabela 290-2

Escore para utilização em crianças e adultos com dor de garganta para estimar a probabilidade de cultura positiva e orientar a abordagem de tratamento

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS		TRATAMENTO		
			RISCO DE INFECÇÃO ESTREPTOCÓCICA	
ACHADOS	PONTOS	ÍNDICE	(%)	RECOMENDAÇÕES
Temperatura >38 °C	+1	≤0	1% a 2,5%	Nem cultura nem antibióticos
Ausência de tosse	+1	1	5% a 10%	
Gânglios cervicais anteriores inchados e sensíveis	+1	2	11% a 17%	Cultura: antibióticos apenas se cultura positiva
Inchaço tonsilar ou exsudato	+1	3	18% a 35%	
Idade		≥4		Antibióticos
3 a 14 anos	+1			
>44 anos	−1			

Adaptada de McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, et al. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA*. 2004;291:1587-1595.

A coleta de material da garganta para cultura é o método convencional para estabelecer o diagnóstico de faringite estreptocócica do grupo A. Em um paciente com faringite por GAS não tratada, o resultado de uma cultura obtida adequadamente (por *swab* vigoroso de ambas, tonsilas e faringe posterior) é quase sempre positivo; entretanto, a cultura da garganta positiva pode refletir colonização crônica por GAS, e a dor aguda pode ser causada por outro agente. A quantificação de GAS a partir de cultura de *swab* da garganta não pode ser usada para diferenciar o portador da infecção, pois o crescimento esparso pode estar associado à infecção verdadeira. Uma cultura de garganta negativa permite ao médico recusar a antibioticoterapia para a maioria dos pacientes com dor de garganta.

Muitos testes de detecção de antígenos de estreptococos do grupo A estão comercialmente disponíveis. Esses testes variam em método. A maioria tem um alto grau de especificidade, mas a sensibilidade deles na prática clínica pode ser inaceitavelmente baixa. Portanto, o tratamento é indicado para o paciente com faringite aguda que apresentar um teste rápido de detecção de antígeno positivo.

Otite Média e Rinossinusite

Durante as últimas décadas, vários estudos relataram isolamento de GAS de 2% a 5% das culturas de amostras de líquido obtido do ouvido médio de crianças com otite média aguda. Desse modo, em contraste com o papel muito contundente do estreptococo do grupo A como o principal agente de faringite aguda, o GAS tem sido consistentemente o quarto patógeno mais predominante que causa otite média aguda pediátrica, depois do *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*. A otite média aguda por estreptococos do grupo A está associada a risco aumentado de desenvolvimento de mastoidite. Embora o risco seja pequeno (<1%), é muito maior do que o da otite média aguda devido a *S. pneumoniae, H. influenzae* ou *M. catarrhalis*. O GAS é o agente etiológico da rinossinusite bacteriana aguda em 2% a 7% dos casos.

Pneumonia

A ocorrência de pneumonia tem aumentado com o ressurgimento da doença por GAS invasiva durante as últimas décadas, com 10% dos pacientes com GAS invasiva apresentando pneumonia. Pequenos surtos de pneumonia por estreptococos do grupo A foram descritos em centros de cuidados crônicos e em famílias, além de casos esporádicos ocorrendo na comunidade. A pneumonia por GAS atualmente ocorre com uma frequência similar à de outras causas bem reconhecidas, como *Staphylococcus aureus* ou *Klebsiella pneumoniae*. Um programa canadense, de base populacional, de vigilância da doença invasiva por estreptococo do grupo A confirmou que a pneumonia por GAS é uma doença grave de início repentino, frequentemente associada a complicações locais e sistêmicas, em especial, empiema (19%), choque tóxico (32%) e morte (38%).

Infecções da Pele e dos Tecidos Moles

Escarlatina

A escarlatina é uma erupção eritematosa difusa que ocorre, em geral, em associação com faringite, mais comumente em crianças de 5 a 15 anos de idade. O desenvolvimento da erupção da escarlatina requer exposição anterior a *S. pyogenes* e ocorre em consequência de reatividade da pele do tipo retardado à exotoxina pirogênica (toxina eritrogênica, normalmente dos tipos A, B ou C) produzida pelo organismo. A erupção da escarlatina é um eritema difuso que clareia mediante compressão, com numerosas elevações papulares (1 a 2 mm), dando uma aparência de lixa à pele. Ela começa na cabeça e no pescoço e é acompanhada por palidez perioral e língua na cor vermelha como um morango. Subsequentemente, a erupção se expande de forma rápida e cobre o tronco, depois as extremidades e finalmente descama; as palmas das mãos e solas dos pés são normalmente poupadas. A erupção é mais marcada nas pregas cutâneas das áreas inguinal, axilar, antecubital e abdominal e ao redor dos pontos de pressão. Ela frequentemente exibe um caráter linear petequial nas fossas antecubitais e pregas auxiliares, conhecidas como linhas de Pastia.

Erisipela

A erisipela é uma infecção dérmica ou hipodérmica, aguda, não necrosante, que é causada principalmente por estreptococos. O diagnóstico definitivo baseia-se nos achados clínicos que geralmente incluem uma placa eritematosa brilhante demarcada associada a dor, inchaço e febre (Fig. 441-1). A erisipela afeta predominantemente pacientes adultos na sexta ou sétima década e localiza-se nos membros inferiores em mais de 80% dos casos. Há predominância nas mulheres, exceto em pacientes jovens. Os fatores de risco incluem ruptura da barreira cutânea (úlcera, ferida na perna, intertrigo com fissura entre os dedos e úlcera de pressão), linfedema, edema crônico ou cirurgias locais (dissecção de linfonodo, safenectomia). O intertrigo no espaço entre os dedos dos pés parece ser a principal porta de entrada, seja devido ou não a dermatófitos. A erisipela é menos comumente causada por estreptococos dos grupos B, C ou G e raramente por estafilococos. A formação de bolhas é considerada uma complicação local da doença relativamente grave, mas frequente. Embora a maioria dos casos de erisipela seja causada por estreptococos β-hemolíticos, muitas outras bactérias podem produzir celulite não necrosante, que pode frequentemente ocorrer em circunstâncias especiais, como *Pasteurella multocida* após mordida de gato ou cachorro, *Aeromonas hydrophila* após imersão em água doce, espécie *Vibrio* após exposição à água salgada, ou *H. influenzae* na celulite periorbital em crianças. A recorrência é a principal complicação da erisipela; ela ocorre em cerca de 20% dos casos. As medidas para reduzir as recorrências de erisipela incluem o tratamento de qualquer fator predisponente, tal como intertrigo ou ferida entre os dedos e redução de qualquer edema subjacente. Se ocorrerem infecções frequentes apesar de tais medidas, a profilaxia com antibióticos pode ser justificada.

Impetigo

O impetigo é uma infecção altamente contagiosa da epiderme superficial que afeta, com mais frequência, crianças de 2 a 5 anos de idade (Fig. 441-1), embora possa ocorrer em qualquer faixa etária. O impetigo é classificado como bolhoso ou não bolhoso; este último é a forma mais comum. O impetigo bolhoso significa simplesmente que a erupção cutânea é caracterizada por bolhas (bexigas). A infecção geralmente cura sem cicatriz, mesmo sem tratamento. O *S. aureus* é o organismo causador mais importante, especialmente no impetigo bolhoso. O GAS causa poucos casos, seja sozinho ou em combinação com *S. aureus*, e é mais frequentemente encontrado no impetigo não bolhoso. O diagnóstico, em geral, é feito clinicamente e pode ser confirmado por coloração de Gram e cultura, embora isso não seja normalmente necessário. A cultura pode ser útil para identificar pacientes como cepas de GAS nefrogênicas durante surtos de glomerulonefrite pós-estreptocócica. O impetigo geralmente é transmitido por contato direto. Os pacientes podem ainda transmitir a infecção para eles mesmos ou para outros ao coçar uma área infectada. As infecções são, com frequência, disseminadas rapidamente em escolas e creches.

A Cochrane Collaboration examinou as intervenções para o impetigo. Houve pouca evidência para o uso de medidas de desinfecção, como clorexidina. Houve boa evidência de que a mupirocina tópica e de que o ácido fusídico tópico são igualmente ou mais eficazes do que os antibióticos orais para pessoas com doença limitada.[A1] O ácido fusídico e a mupirocina tiveram eficácia semelhante. Não ficou claro se os antibióticos orais são superiores aos antibióticos tópicos para pessoas com impetigo extenso.

Celulite

A celulite bacteriana refere-se a uma infecção da pele disseminada e difusa. Linfadenopatia regional associada e linfangite são variáveis, e as complicações locais (abscesso, necrose) são mais frequentes do que nas erisipelas. Petéquias e equimoses com bolhas frequentes podem se desenvolver em pele inflamada, resultando em celulite hemorrágica. *Celulite* geralmente se refere à infecção cutânea situada mais profundamente do que a erisipela. Entretanto, a distinção entre essas entidades não está clara e as duas condições compartilham as manifestações clínicas típicas, incluindo início repentino, geralmente com febre alta e tendência a recorrer. O GAS tem sido considerado o principal agente causador da celulite em estreptococos dos grupos B, C e G, e *S. aureus* também pode ser a causa.

O local de infecção predominante para celulite é nos membros inferiores. Linfedema e ruptura da barreira cutânea, que serve como local de entrada para os patógenos, são fatores de risco para infecções. Cerca de 20% a 30% dos pacientes têm recorrência durante um período de acompanhamento de 3 anos. As hemoculturas são positivas para estreptococos β-hemolíticos em menos de 5% dos casos.

Doença Invasiva por Estreptococos do Grupo A

A doença invasiva é definida como o isolamento de GAS de um local estéril sob as demais formas. GAS é capaz de produzir uma variedade de exotoxinas bacterianas, incluindo uma família de toxinas conhecidas como superantígenos (SAg). Doença invasiva grave por GAS inclui a síndrome do choque tóxico por estreptococos e fascite necrosante. O *S. anginosus* desempenha um papel importante como reservatório de genes de resistência a antimicrobianos, transferindo diferentes características de resistência para os organismos patogênicos como *S. pneumoniae* e *S. pyogenes*. Ambas as manifestações estão associadas com altas morbidade e mortalidade.

Síndrome do Choque Tóxico

A *síndrome do choque tóxico* estreptocócico é definida como hipotensão acompanhada por insuficiência múltipla de órgãos, indicada por dois ou mais dos seguintes sinais: insuficiência renal, coagulopatia, envolvimento do fígado, síndrome do desconforto respiratório agudo, exantema (*rash*) generalizado e necrose dos tecidos moles. Ao

contrário da outra forma importante de síndrome do choque tóxico, que é causada pela toxina produzida pelo *S. aureus* (Cap. 288) e na qual as hemoculturas são positivas em menos de 5% dos casos, a maioria (60%) dos pacientes com síndrome do choque tóxico estreptocócico tem hemoculturas positivas. Nos finais da década de 1980, foram caracterizados e relatados pacientes com infecções graves por GAS. A maioria era de pacientes com idade inferior a 50 anos e saudáveis. Todos tinham infecções invasivas caracterizadas por sinais que incluíam choque; envolvimento de múltiplos sistemas de órgãos; e infecção de tecidos moles rapidamente progressiva, destrutiva (fascite necrosante). A taxa de mortalidade foi de 30%, embora a maioria dos pacientes tenha recebido terapia antimicrobiana. Os tipos M1 e M3 foram os mais comuns, e 80% dos isolados eram produtores de exotoxina pirogênica A.

Um foco de infecção na síndrome do choque tóxico estafilocócico, se presente, tende a ser superficial, uma complicação de feridas cirúrgicas ou queimaduras, ou um corpo estranho (p. ex., absorventes internos). A síndrome do choque tóxico estreptocócico pode se originar de foco desconhecido ou de uma infecção de tecido mole situada profundamente (p. ex., fascite necrosante, miosite e celulite). As taxas de mortalidade são muito mais altas com choque tóxico estreptocócico do que com o estafilocócico, relatadas em até 80% quando associado com miosite.[1]

Fascite Necrosante

A *fascite necrosante* é definida pela infecção do tecido subcutâneo e da fáscia, que frequentemente resulta em necrose com preservação relativa do músculo subjacente. A histopatologia demonstra tanto necrose da fáscia superficial e infiltrados polimorfonucleares como edema da derme reticular, gordura subcutânea e fáscia superficial. Organismos GAS nessa doença secretam proteases que rompem o tecido do hospedeiro e exotoxinas que podem causar lesão do tecido local ou manifestações sistêmicas como resultado de uma resposta inflamatória excessiva e inapropriada, levando à infecção que ameaça a vida.

Nos estágios iniciais da fasciite necrosante devido a GAS, os achados clínicos podem ser atípicos, com até um terço dos pacientes tendo recebido inicialmente um diagnóstico diferente. A única manifestação que pode alertar o clínico é uma queixa de dor fora de proporção do que o esperado no exame, mesmo para os pacientes que relatam trauma anterior na área. Descobriu-se que a fascite necrosante ocorre com mais frequência durante os meses do inverno e nos homens mais velhos. Mais da metade dos pacientes apresentam um histórico de lesão ou ferimento da pele anteriormente no local da infecção. Nos adultos, a maioria dos casos ocorre em pessoas com, pelo menos, uma doença crônica subjacente e, nas crianças, a doença subjacente mais frequente é uma infecção decorrente do vírus varicela-zóster (Cap. 375). O local primário mais comum de infecção é nos membros inferiores, seguidos pelos membros superiores, tronco e virilhas ou períneo.

As exotoxinas estreptocócicas, que são superantígenos, foram reconhecidas como mediadores centrais dos efeitos sistêmicos associados a infecções por GAS graves.[2] Os superantígenos interagem com as células apresentadoras de antígenos e células T para induzir a proliferação de células T e a produção massiva de citocinas, o que leva a febre, erupção cutânea, permeabilidade capilar e hipotensão subsequente, os principais sintomas da doença grave por GAS (Fig. 290-2). Doze superantígenos diferentes produzidos por GAS foram identificados, e muitas cepas GAS contêm genes que codificam quatro a seis superantígenos diferentes. A grandeza da resposta inflamatória é determinada pelo antígeno leucocitário humano classe II do paciente. Outro fator de risco importante para infecções invasivas por GAS é a falta de proteína anti-M1 opsônica e anticorpos antissuperantígeno neutralizantes.

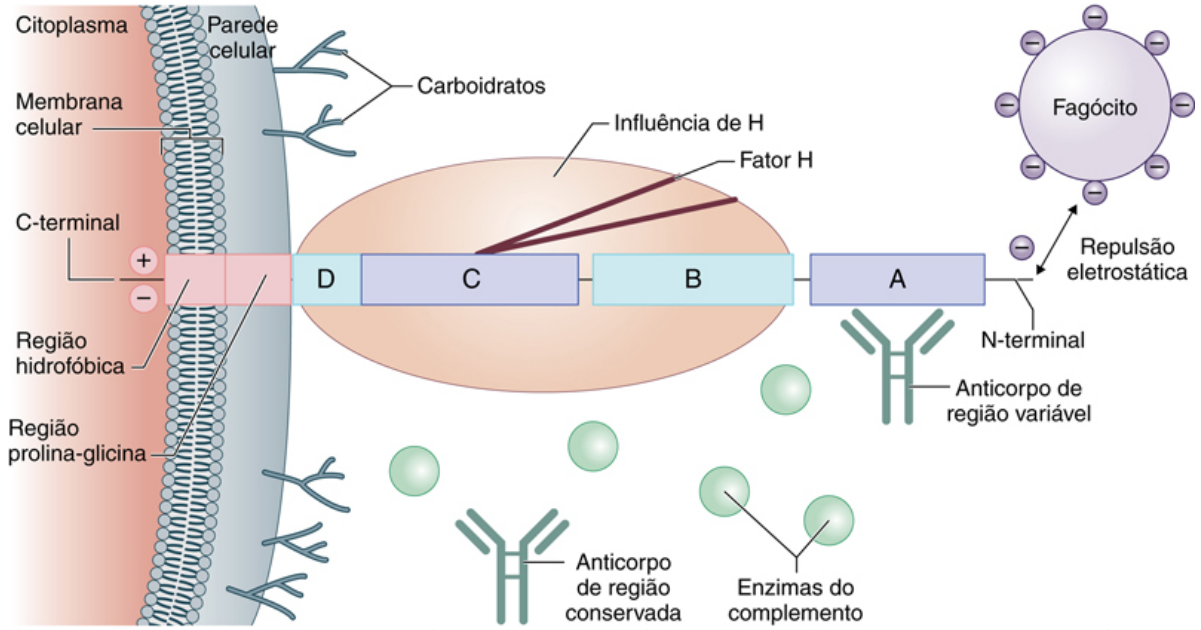

FIGURA 290-2 Frustrar o sistema imunitário é a tarefa primária da proteína M. Cargas negativas no N-terminal podem repelir leucócitos fagocíticos. Através da ligação com o fator H — uma proteína reguladora produzida pelo hospedeiro humano — a proteína M protege suas regiões mais conservadas de anticorpos e enzimas do complemento. Apenas anticorpos contra a região antigênica hipervariável podem eliminar uma infecção estreptocócica do corpo do hospedeiro.(Reimpressa de Fischetti VA. Streptococcal M protein. *Sci Am.* 1991;264(6):58-65; com permissão de Mr. Tomoyuki Narashima from Tane + 1 LLC para reprodução da ilustração.)

O tratamento do choque tóxico estreptocócico ou da fascite necrosante não foi criticamente estudado em razão da baixa incidência da doença e da dificuldade no recrutamento dos pacientes para testes clínicos. O dogma para o tratamento da fascite necrosante por GAS é que, assim que a fascite necrosante é suspeitada, o desbridamento cirúrgico precoce é necessário. Apesar da falta de evidência clínica ou científica para apoiar essa abordagem, ela é amplamente aprovada em manuais-padrão e diretrizes de tratamento. Os estudos publicados são todos baseados na revisão de dados de pacientes com fascite necrosante de múltiplas etiologias, incluindo organismos aeróbios e anaeróbios mistos.

A descoberta de que a falta de anticorpos protetores contra proteína M estreptocócica e superantígenos correlaciona-se com o risco de desenvolvimento de doença invasiva estreptocócica destaca a importância dos anticorpos na proteção contra essas infecções e sugere que a imunoglobulina intravenosa (IgIV) pode ser uma terapia adjuvante potencial. A IgIV exibe alta poliespecificidade gerada por anticorpos em *pool* de vários milhares de doadores e tem mostrado conter anticorpos de amplo espectro contra superantígenos estreptocócicos e proteínas M. Além disso, a IgIV tem um efeito anti-inflamatório geral devido, em grande parte, a mecanismos mediadores do receptor Fc. A documentação da eficácia clínica da IgIV inclui relatos de caso e dois estudos de coorte observacionais, um estudo de caso-controle e um ensaio multicentro controlado por placebo.

Sequelas não Supurativas das Infecções Estreptocócicas

Febre Reumática Aguda

A febre reumática aguda é uma sequela não supurativa retardada de uma infecção da faringe por GAS. Após a faringite inicial, um período latente de 2 a 3 semanas ocorre antes de aparecerem os primeiros sinais ou sintomas de febre reumática. Essa doença apresenta-se com várias manifestações que podem incluir artrite, cardite, coreia, nódulos subcutâneos e eritema marginal. Nas áreas em desenvolvimento do mundo, estima-se que a febre reumática aguda e a doença cardíaca reumática afetem aproximadamente 20 milhões de pessoas e sejam as causas principais de morte cardiovascular durante as cinco primeiras décadas de vida. A história é muito diferente nos países desenvolvidos. Na última metade do século XX, a febre reumática diminuiu como um importante problema de saúde em quase todos os países ricos. Hoje, a maioria dos médicos nesses países provavelmente nunca verá um caso de febre reumática aguda. A maior parte da redução é atribuível às melhores condições de vida, que resultaram em menor sobrelotação e melhor higiene, com consequentes reduções na transmissão de estreptococos do grupo A. Por outras palavras, a febre reumática é agora uma doença vinculada à pobreza.

No mundo todo, há pelo menos 350.000 mortes atribuíveis à febre reumática ou à doença cardíaca reumática por ano; a maioria ocorre nos países em desenvolvimento e entre os grupos indígenas.[3] A observação, em alguns estudos, de que apenas poucos sorótipos M (tipos 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24 e 29) estavam implicados em surtos de febre reumática sugeriu um potencial "reumatogênico" específico de certas cepas de GAS. A redução na incidência de febre reumática aguda nos países desenvolvidos com a substituição dos tipos reumatogênicos por tipos não reumatogênicos não é unicamente responsável pela diminuição da febre reumática aguda, e a questão das cepas reumatogênicas potenciais continua não resolvida. Uma cepa estreptocócica capaz de causar uma faringite bem documentada quase sempre é potencialmente capaz de causar febre reumática. A ausência de cepas reumatogênicas específicas também pode explicar o risco relativamente elevado de doença recorrente com novas infecções estreptocócicas, em contraste com a glomerulonefrite pós-estreptocócica, na qual apenas umas poucas cepas "nefritogênicas" parecem ser capazes de induzir à doença (p. ex., tipo 12 com faringite e tipo 49 com impetigo), e doença recorrente é incomum.

Os critérios de Jones modificados foram primeiramente publicados em 1944 para poder definir pessoas com febre reumática aguda. Eles têm sido periodicamente revisados pela American Heart Association em colaboração com outros grupos.[4] De acordo com os critérios de Jones revisados, o diagnóstico de febre reumática pode ser realizado quando dois dos critérios principais ou um critério principal mais dois critérios menos importantes estão presentes juntamente com evidência de infecção estreptocócica. As exceções são coreia e cardite indolente, cada uma das quais por si só pode indicar febre reumática. Os critérios principais incluem os seguintes:

1. Poliartrite migratória: uma inflamação migrante temporária das grandes articulações, geralmente começando nas pernas e migrando para cima
2. Cardite: inflamação do músculo cardíaco, que pode se manifestar como insuficiência cardíaca congestiva, pericardite com um atrito ou um novo sopro cardíaco
3. Nódulos subcutâneos: coleções firmes e indolores de fibras colágenas sobre os ossos ou tendões, aparecendo comumente no dorso do punho, parte externa do cotovelo e frente dos joelhos
4. Eritema marginado: um *rash* de longa duração que começa no tronco ou braços como máculas e dissemina-se para fora formando um anel semelhante a cobra clareando no meio. Esse *rash* nunca se inicia na face e fica pior com o calor.
5. A coreia de Sydenham (dança de São Vito): uma série característica de movimentos rápidos da face e dos braços sem finalidade, que ocorre em geral mais tardiamente na doença

Os critérios menos importantes incluem os seguintes:

1. Febre
2. Artralgia: dor nas articulações sem inchaço
3. Velocidade de hemossedimentação (VHS) ou nível de proteína C-reativa (CRP) aumentados
4. Leucocitose
5. Eletrocardiograma mostrando características de bloqueio cardíaco, tais como um intervalo PR prolongado
6. Evidência de apoio de infecção estreptocócica: título de antiestreptolisina O ou anti-DNAse B elevado ou elevando-se
7. Episódio anterior de febre reumática ou doença cardíaca inativa

Os mecanismos patogênicos que levam ao desenvolvimento de febre reumática aguda permanecem não completamente compreendidos. De forma clara, a infecção estreptocócica da faringe é requerida, e a suscetibilidade genética pode estar presente. Por outro lado, há evidência esparsa de que as toxinas produzidas pelo estreptococo são importantes. Acredita-se que o mimetismo molecular desempenhe um papel importante na iniciação das lesões do tecido. Em consequência do mimetismo molecular, os anticorpos direcionados contra antígenos GAS têm reação cruzada com os antígenos do hospedeiro. Além do papel do anticorpo, observações sugerem uma função para imunidade celular no mimetismo molecular.

A prevenção primária da febre reumática aguda é conseguida pela identificação apropriada e antibioticoterapia adequada de tonsilofaringite por GAS.[5,6] O diagnóstico de faringite por GAS é mais bem realizado combinando-se a avaliação clínica com os resultados do teste diagnóstico, cuja cultura da garganta é o critério-padrão. Penicilina (seja penicilina oral V ou penicilina benzatina injetável) é o tratamento de escolha, pois tem boa relação custo-eficácia, apresenta um espectro restrito de atividade e tem uma eficácia comprovada de longa duração. Além disso, GAS resistente à penicilina ainda não foi documentado. Para indivíduos alérgicos à penicilina, alternativas aceitáveis incluem uma cefalosporina oral de espectro restrito, clindamicina oral ou vários macrolíios orais. O indivíduo que teve um ataque de febre reumática tem alto risco de desenvolver recorrências após faringite por GAS subsequente e necessita de profilaxia antimicrobiana contínua para evitar tais recorrências (prevenção secundária). A duração recomendada da profilaxia depende do número de ataques anteriores, do tempo decorrido desde o último ataque, do risco de exposição a infecções por GAS, da idade do paciente e da presença ou ausência de envolvimento cardíaco. A penicilina é novamente o agente de escolha para profilaxia secundária, mas a sulfadiazina ou um macrolídio são alternativas aceitáveis em indivíduos alérgicos à penicilina.

Artrite Reativa Pós-estreptocócica

O termo *artrite reativa pós-estreptocócica* (ARPE) foi utilizado primeiramente para descrever pacientes com artrite após infecção por GAS documentada, mas que não satisfizeram os critérios de Jones para o diagnóstico de febre reumática aguda. Desde então, a diferenciação entre ARPE e febre reumática aguda continua pendente.[7]Comparada com a febre reumática aguda, a ARPE tem mais probabilidade de ocorrer em 10 dias após a infecção, ser simétrica ou não migratória, durar mais de 3 semanas e responder fracamente ao ácido acetilsalicílico ou a outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Achados periarticulares, como a tenossinovite, não foram considerados como parte do espectro clínico da febre reumática aguda, mas foram descritos com ARPE. Entretanto, alguns estudos relataram que um padrão aditivo e prolongado de artrite, além da não resposta ao ácido acetilsalicílico, pode ser visto em 19% a 36% dos pacientes com febre reumática aguda. Alguns sugeriram que pacientes — com VHS e CRP mais elevadas e duração mais curta dos sintomas articulares após tratamento com AINEs e sem recidiva quando o uso de AINEs foi interrompido — foram diagnosticados com febre reumática aguda em vez de ARPE. Embora todos os pacientes com artrite reativa pós-estreptocócica tenham evidência sorológica de infecção por GAS recente, não mais do que a metade desses pacientes com cultura de garganta realizada apresenta GAS isolado. Pelo fato de ter sido relatado que uma pequena proporção de pacientes com ARPE desenvolve posteriormente a doença cardíaca valvular, esses pacientes devem ser observados com cuidado por vários meses quanto à evidência clínica de cardite. Se a doença valvular for detectada, o paciente deve ser classificado como tendo febre reumática aguda e continuar a receber a profilaxia secundária.

Glomerulonefrite Pós-estreptocócica

A glomerulonefrite pós-estreptocócica (GNPE) aguda é uma doença caracterizada pelo aparecimento repentino de edema, hematúria, proteinúria e hipertensão (Cap. 121).[8]Atualmente se sabe que a infecção surge por cepas nefrogênicas de GAS, que são os tipos M 1, 2, 4, 12, 18, 25, 49, 55, 57 e 60. Essas podem causar infecções cutâneas ou na garganta, mas tipos M específicos, tais como 49, 55, 57 e 60, são mais comumente associados a infecções cutâneas. Além disso, GAS não tipável é frequentemente isolado da pele ou da garganta de pacientes com glomerulonefrite, representando presumivelmente cepas nefritogênicas não classificadas. O risco geral de desenvolver GNPE aguda após infecção por essas cepas nefritogênicas é de cerca de 15%. O risco de nefrite também pode ser relacionado ao tipo M e ao local de infecção. O risco de desenvolver infecção nefrítica pelo tipo M 49 é de 5% se estiver presente na garganta. O risco aumenta para 25% se a infecção pelo mesmo organismo estiver presente na pele. O tempo decorrido entre a infecção e o início dos sintomas de GNPE é normalmente de 1 a 3 semanas após uma infecção de garganta e de 3 a 6 semanas após uma infecção cutânea.

O mecanismo patogênico da GNPE permanece desconhecido (Cap. 121). A hipercelularidade glomerular difusa, o depósito de C3 e imunoglobulina G (IgG), além de proteinúria e hematúria, são características fundamentais. Entretanto, ela pode ocorrer sem todos esses sinais presentes concomitantemente. Para um diagnóstico confiável de GNPE, é necessária evidência clara de que uma infecção estreptocócica precedeu a glomerulonefrite. Entretanto, a infecção estreptocócica, com frequência, desapareceu quando o paciente aparece na clínica, pois os sintomas geralmente surgem 1 a 3 semanas depois que o paciente foi infectado. A GNPE aguda segue mais frequentemente infecções por GAS do trato respiratório superior em climas mais frios e infecções cutâneas em climas mais quentes. Ocasionalmente, ela pode ser vista após infecções estreptocócicas do grupo C ou G. Uma alta incidência de GNPE é observada em outras partes do mundo, especialmente em áreas com climas tropicais, onde infecções de pele são comuns. Os episódios epidêmicos tendem a ocorrer em áreas altamente povoadas, onde condições de higiene ruins, desnutrição, anemia e parasitas são comuns, e os episódios são separados por períodos de 5 a 7 anos em certas comunidades. As epidemias também ocorrem no Ocidente, especialmente em comunidades fechadas. A GNPE aguda afeta todas as faixas etárias, mas é mais comum em crianças e adultos jovens. Os homens são mais afetados do que as mulheres, frequentemente na razão de 2:1. A GNPE aguda raramente atinge o mesmo indivíduo duas vezes. Portanto, parece provável que a imunidade protetora é adquirida em consequência de uma infecção por uma cepa nefritogênica.

Embora o tratamento das infecções estreptocócicas antecedentes com penicilina seja altamente eficaz na prevenção de febre reumática aguda, esse parece não ser o caso da GNPE. Estudos realizados durante epidemias de nefrite descobriram que os antibióticos anteriores tiveram pouco, se algum, efeito na prevenção da GNPE. A penicilina é, no entanto, eficaz em tentativas epidemiológicas de erradicar cepas nefritogênicas pelo tratamento de pacientes com glomerulonefrite aguda e dos familiares colonizados em contato com eles. Como os episódios recorrentes de glomerulonefrite aguda são tão raros, a profilaxia contínua com antibiótico, tal como é usada na prevenção secundária de febre reumática, é desnecessária.

O prognóstico final em pessoas com glomerulonefrite aguda depende amplamente da gravidade do trauma inicial. Em uma proporção extremamente pequena de pacientes, a lesão inicial é tão grave que ocorre insuficiência renal persistente ou progressão para insuficiência renal. Entretanto, na maioria dos pacientes, a regressão histológica da doença é a regra e o prognóstico final é bom.

Diagnóstico

Testes de Anticorpo Estreptocócico

Títulos de anticorpos antiestreptocócicos refletem eventos imunológicos passados e não presentes, portanto, não podem ser utilizados para determinar se um indivíduo com faringite e GAS na faringe está realmente infectado ou é meramente um portador de estreptococo. Quando presentes, títulos de anticorpos antiestreptocócios elevados ou elevando-se fornecem confirmação confiável de uma infecção por GAS recente e têm valor na identificação de uma infecção por GAS precedente em um paciente com suspeita de febre reumática. Os testes de anticorpos mais comumente utilizados e comercialmente disponíveis são o de antiestreptolisina O e anti-DNAse B. Esses testes são valiosos em pacientes que têm possíveis complicações não supurativas de infecções por GAS (febre reumática aguda ou glomerulonefrite aguda). O teste de antiestreptolisina O é geralmente obtido primeiro e, se não estiver elevado, um teste anti-DNAse B pode ser realizado. Os títulos de antiestreptolisina O começam a se elevar 1 semana e atingem o pico em 3 a 6 semanas após a infecção. Os títulos anti-DNAse B começam a se elevar em 1 a 2 semanas e atingem o pico 6 a 8 semanas após a infecção. Títulos elevados para ambos os testes podem persistir por vários meses mesmo depois de infecções por GAS não complicadas.

Não é incomum que a equipe do laboratório e os médicos interpretem de maneira equivocada os títulos de anticorpos estreptocócicos por causa de uma falha em avaliar que os níveis normais desses anticorpos são maiores entre crianças em idade escolar do que nos adultos. Títulos de anticorpos únicos são frequentemente enganosos. Amostras sequenciais definem mais precisamente infecção, permitindo que a correlação de título aumente com a confirmação temporal da aquisição de GAS.

Tratamento

Suscetibilidade Antibiótica

A penicilina e as cefalosporinas continuam sendo os medicamentos de primeira escolha para o tratamento da maioria das infecções por GAS.[A2] A suscetibilidade continuada de *S. pyogenes* aos β-lactâmicos é notável, especialmente quando comparada com a emergência de resistência aos β-lactâmicos entre estreptococos dos grupos pneumococos e *viridans* durante as décadas passadas. Uma capacidade limitada de adquirir DNA estranho e um custo de aptidão fisiológica associado à resistência aos β-lactâmicos são possíveis explicações para a suscetibilidade continuada desse organismo à penicilina. Os macrolídios são os fármacos de segunda linha de escolha e são utilizados em pacientes com hipersensibilidade à penicilina. A clindamicina é também o medicamento de escolha para faringite crônica recorrente. Entretanto, a resistência emergiu nesse organismo. Taxas elevadas de resistência a macrolídio (>25%) entre GAS relatado na Coreia, Taiwan, Espanha e Itália são causas de preocupação. Dados de vigilância limitados sugerem que a taxa total de GAS resistente a macrolídio na América do Norte é de 3% a 9%. Há dois mecanismos primários de resistência a macrolídio em GAS: efluxo (codificado por *mefA*) e modificação do alvo devido à metilação ribossomal (codificada por *ermB* ou *ermA*). Isolados com o gene *mefA* têm um padrão de resistência conhecido como o fenótipo M: eles são resistentes a macrolídios, mas sensíveis à clindamicina. Isolados de GAS com o gene *ermB* são geralmente resistentes a macrolídios e clindamicina. Isolados com o gene *ermA* normalmente têm um fenótipo induzível que requer exposição a um indutor macrolídio antes de a resistência à clindamicina se tornar evidente. Há raros relatos de proteína ribossomal L4 e mutações do RNA recombinante 23S em isolados de GAS resistentes a macrolídios.

As fluoroquinolonas são uma alternativa terapêutica útil para o tratamento de infecções cutâneas e de tecidos moles em adultos. Embora cepas de GAS não suscetíveis às fluoroquinolonas tenham sido relatadas, elas são raras. Os mecanismos de suscetibilidade reduzida às fluoroquinolonas entre espécies de *Streptococcus* são mediados principalmente por mutações pontuais na região determinante de resistência à quinolona das enzimas topoisomerase bacterianas tipo II, ou seja, DNA girase e topoisomerase IV. As enzimas DNA girase e topoisomerase IV são homólogas, com cada enzima consistindo em um tetrâmero com duas subunidades (duas moléculas *gyrA* e duas *gyrB* na DNA girase, duas moléculas *parC* e duas *parE* na topoisomerase IV). Isolados de *S. pyogenes* que são resistentes ou têm suscetibilidade reduzida às fluoroquinolonas foram relatados, mas isolados com um alto nível de resistência foram detectados muito infrequentemente.

A resistência à tetraciclina em GAS é bastante comum. Em organismos Gram-positivos, a resistência à tetraciclina é normalmente conferida por genes de proteção ribossomal, como *tet*(M) e *tet*(O). A resistência à tetraciclina é geralmente adquirida por GAS por meio de transferência horizontal de genes. Uma amostra global de GAS revelou 80 ou mais aquisições separadas de resistência à tetraciclina. De 244 clones, 38% e 25% mostraram resistência à tetraciclina e à eritromicina, respectivamente; uma proporção relativamente alta (15%) era resistente às duas classes de medicamentos. *Tet*(M) mostrou uma associação altamente significativa com *erm* (B). Trimetoprim-sulfametoxazol não é ativo contra GAS e, portanto, não deve ser utilizado como monoterapia para infecções potencialmente causadas por GAS.

Streptococcus agalactiae (estreptococos do grupo B)

Epidemiologia

O estreptococo do grupo B, conhecido como *Streptococcus agalactiae*, já foi considerado patógeno de animais domésticos apenas, que causa mastite em vacas. Embora uma portadora vaginal assintomática de GBS tenha sido descrita em 1935, o primeiro relato de sepse por GBS em um neonato não foi notificado até 1964. Desde 1970, o GBS é reconhecido como uma das causas mais comuns de morbidade e mortalidade infecciosas neonatais nos países desenvolvidos. O GBS causa morbidades materna e perinatal significativas, bacteriúria assintomática na gravidez, infecção do trato urinário e outras infecções na população adulta não grávida. A virulência do *S. agalactiae* está relacionada com a toxina polissacarídica que ele produz. A imunidade é mediada por anticorpos ao polissacarídeo capsular e específica de sorótipo. Vários sorótipos são conhecidos, incluindo Ia, Ib, Ic, II, III, IV, V, VI, VII e VIII.

Manifestações clínicas

Doença Estreptocócica do Grupo B Neonatal

O estreptococo do grupo B coloniza os tratos vaginal e gastrointestinal (GI) em mulheres saudáveis, com taxas de portadores variando de 15% a 45%. Os neonatos podem adquirir o organismo verticalmente no útero ou durante o parto por meio do trato genital materno. Embora a taxa de transmissão de mães colonizadas com *S. agalactiae* a neonatos de parto vaginal seja aproximadamente de 50%, apenas 1% a 2% dos neonatos colonizados desenvolvem doença invasiva por GBS. A doença por GBS neonatal é dividida em doença precoce e tardia. A sepse neonatal por GBS precoce frequentemente manifesta-se 24 horas após o parto, mas pode se tornar aparente até 7 dias depois. Pneumonia com bacteriemia é comum e meningite é menos provável. A sepse neonatal por GBS tardia é definida como uma infecção que se manifesta entre a primeira semana pós-parto e 3 meses. A doença tardia comumente envolve GBS do sorótipo III, normalmente caracterizada por bacteriemia e meningite.

Prevenção

A abordagem atual de prevenção de infecção por GBS de início precoce na gravidez é fornecer profilaxia antimicrobiana intraparto em mulheres a termo com evidência de cultura de infecção vaginal ou retal recente por GBS.[A3] Mulheres sem *status* de GBS conhecido dando à luz antes de 37 semanas de gestação com ruptura prematura das membranas ou febre intraparto também são candidatas à profilaxia antimicrobiana intraparto. Penicilina ou ampicilina são a abordagem inicial. Clindamicina e macrolídios são padrão em indivíduos com alergia à penicilina, mas infecções por GBS não são mais sempre sensíveis a esses dois medicamentos. Apesar dessas recomendações, há falta de evidência de testes bem planejados e bem conduzidos para recomendar profilaxia intraparto com antibióticos para reduzir a doença neonatal por GBS de início precoce.

Doença Invasiva por Estreptococos do Grupo B

A infecção por *S. agalactiae* é extremamente rara em adultos saudáveis e está quase sempre associada com anormalidades subjacentes. Bacteriemia com uma fonte desconhecida é responsável por aproximadamente 25% de todos os casos de doença invasiva por GBS. Diabetes melito e malignidade são as doenças subjacentes mais comuns associadas à infecção. As infecções do trato urinário são uma manifestação de doença por GBS e são observadas tanto nas mulheres grávidas como nas não grávidas. Outras apresentações de infecção por GBS incluem pneumonia, infecções cutânea e dos tecidos moles, artrite séptica, osteomielite, meningite, peritonite e endo-oftalmite.

A doença invasiva por GBS é uma causa importante de doença e morte de idosos e é ainda mais frequente entre residentes de asilos, possivelmente por causa de condições concomitantes, como idade avançada, diabetes, cirrose e derrame, que são fatores de risco conhecidos para infecção por GBS.[9] As taxas de letalidade são cerca de 13% para pessoas de 65 anos ou mais. Uma prevalência aumentada do sorogrupo V foi relatada em populações adultas. O sorótipo V foi associado a taxas mais altas de resistência a antimicrobianos.

Tratamento

Embora os β-lactâmicos continuem sendo a terapia para infecções por GBS, cepas com concentrações inibitórias mínimas foram relatadas, mas são raras.

Streptococcus dysgalactiae subespécie *equisimilis* (estreptococos humanos dos grupos C E D)

Epidemiologia

Estreptococos β-hemolíticos não grupo A ou B que são frequentemente habitantes normais da orofaringe, da pele, dos tratos GI e geniturinário (GU) são também capazes de causar doença significativa. Esses incluem os grupos C, G, F e L, dos quais os mais comuns são os grupos G e C (Tabela 290-1). Os estreptococos humanos dos grupos C e G formadores de colônia grande são atualmente classificados como *Streptococcus dysgalactiae* subespécie *equisimilis* (SDSE). Infecções causadas por SDSE são transmitidas de uma pessoa para a outra; um reservatório animal para essas cepas não foi relatado. Infecções zoonóticas por estreptococos dos grupos C e G são comparativamente raras e são, na maioria das vezes, causadas por outras espécies de estreptococos após contato com o animal ou são associadas ao consumo de produtos derivados de leite não pasteurizados. Os estreptococos β-hemolíticos formadores de colônia grande do grupo G geralmente pertencem ao *Streptococcus canis*, um patógeno animal que só foi encontrado raramente em humanos.

Manifestações clínicas

Um estudo populacional realizado na América do Norte demonstrou morbidade e mortalidade substanciais associadas a infecções por SDSE, em comparação com as causadas por infecção invasiva por GAS durante o mesmo período de estudo. Tanto SDSE como GAS afetaram populações adultas semelhantes, apresentaram tendência de serem adquiridos na comunidade e afetaram principalmente pessoas com condições médicas subjacentes. A taxa de mortalidade foi similar à (8% a 21%) relatada em outros estudos. SDSE manifestou-se basicamente como infecção cutânea e dos tecidos moles nos pacientes mais velhos, enquanto as infecções invasivas pelo grupo *S. anginosus* são mais comuns em pacientes jovens com infecções intra-abdominais; essas foram normalmente polimicrobianas e representaram sequelas de apendicite supurada e peritonite associada. Esse achado é sustentado pelo fato de que isolados do grupo *S. anginosus* foram recuperados de 20% a 40% dos apêndices saudáveis.

A faringite tem uma apresentação clássica em pacientes adultos, e SDSE foi claramente responsável pelos surtos epidêmicos de faringite em crianças. O papel etiológico do SDSE na faringite é sustentado por relatórios sobre a glomerulonefrite pós-estreptocócica aguda e, mais recentemente, sobre a febre reumática aguda após isolamento de SDSE do trato respiratório superior.

Em um estudo de 1 ano com 90 pacientes que apresentaram 98 episódios de celulite bacteriana na Finlândia, o SDSE, em vez de GAS, foi visivelmente o achado mais comum. Alguns pacientes e membros da família também portavam SDSE na faringe, o que não foi detectado nos sujeitos do grupo-controle. O SDSE foi isolado ou de lesão cutânea ou do sangue em 22% dos pacientes, e o GAS foi isolado em 7% dos pacientes.

Tratamento

Os estreptococos β-hemolíticos não grupo A ou B são normalmente suscetíveis a penicilinas e cefalosporinas, embora os estreptococos α-hemolíticos do grupo *viridans* tenham mostrado resistência crescente à penicilina e a outros β-lactâmicos. Em contrapartida, a resistência à eritromicina e à tetraciclina do SDSE é semelhante às taxas encontradas no GAS.

Estreptococos do grupo *viridans*

Grupo *Streptococcus anginosus* (Grupo *Streptococcus milleri*)

O grupo *S. anginosus* inclui três espécies distintas e mais subespécies. O *S. anginosus*, *S. constellatus* e *S. intermedius* são todos conhecidos coletivamente como *S. anginosus* ou *S. milleri*. Os membros do grupo *S. anginosus* não possuem motilidade, são anaeróbios facultativos que demonstram diferentes padrões de hemólise (α, β ou γ) em ágar-sangue de ovelha. As colônias são normalmente pequenas (colônia <0,5 mm). Um cheiro de caramelo é útil para identificar o grupo do *S. anginosus* quando presente, mas não é um teste de rastreamento suficientemente sensível. Existem cepas β-hemolíticas de cada uma das três espécies, e a cepa pode possuir um dos quatro grupos de antígeno de Lancefield diferentes (grupo A, C, F ou G) ou nenhum antígeno de grupo. As variedades não hemolíticas de cada uma das três espécies são agrupadas na classificação geral dos estreptococos *viridans*.

Os organismos, embora parte da flora normal da cavidade oral e do trato GI humano, têm a capacidade de causar abscessos e infecções sistêmicas, ao contrário de *S. pyogenes* e *S. agalactiae*. Constituintes do grupo *S. anginosus* devem ser considerados patógenos verdadeiros quando isolados de seres humanos. O *S. anginosus* apresenta-se muitas vezes como parte de uma infecção polimicrobiana em pacientes com infecções orais, abdominais e da cabeça e pescoço. Copatógenos nessas infecções podem incluir outras bactérias tais como *Fusobacterium nucleatum* e *Eikenella corrodens*. Esse grupo não causa endocardite tão habitualmente como outros estreptococos *viridans*. Enquanto o *S. intermedius* tem um tropismo aparente para o cérebro e fígado, o *S. anginosus* e o *S. constellatus* já foram isolados de uma ampla gama de locais e infecções.

As infecções torácicas causadas por agentes do grupo *S. anginosus* são em grande parte pleurais. Elas são polimicrobianas em um terço dos casos e, na maioria dos pacientes, estão associadas com cirurgia importante ou a procedimentos cirúrgicos do trato respiratório ou digestivo. O empiema muitas vezes requer toracotomia para a resolução completa. No peito, as infecções tendem a causar empiemas loculados que não são favoráveis à drenagem pleural ou ao tratamento com antibióticos. Cerca de 75% das infecções torácicas exigem intervenção cirúrgica. O método e tempo de intervenção ideais para o empiema torácico permanecem sob debate, provavelmente por causa da apresentação da doença do espaço pleural em uma das três fases: derrames exsudativos, coleções fibrinopurulentas e loculações organizadas. Na fase fibrinopurulenta, o pulmão pode ser toracoscopicamente dissecado para fora da parede torácica sem muita dificuldade.

Os membros do grupo *S. anginosus* são amplamente suscetíveis aos agentes β-lactâmicos. As concentrações inibitórias mínimas (CIMs) para a penicilina G são, em geral, de 0,125 mcg/mL ou inferiores. Foram relatadas algumas cepas com CIMs para a penicilina G entre 0,25 e 2 mcg/mL; raras cepas têm CIM para penicilina de 4 mcg/mL ou superior. Cepas intermediárias ou resistentes à penicilina têm proteínas de ligação à penicilina alteradas; estas são mais propensas a ser *S. anginosus* ou *S. intermedius* do que *S. constellatus*. A vancomicina é um agente alternativo apropriado para pacientes alérgicos à penicilina. Uma cefalosporina parenteral de terceira geração é recomendada para abscessos cerebrais e bacteriemia causados por membros do grupo *S. anginosus*.

As CIMs para fluoroquinolonas entre os membros do grupo *S. anginosus* são elevadas, mas na faixa do suscetível (0,5 a 1,0 mcg/mL); a resistência tende a se desenvolver facilmente, e, portanto, as fluoroquinolonas não são agentes antimicrobianos de primeira linha adequados. A resistência aos macrolídios parece estar

emergindo entre membros do grupo *S. anginosus*. A maioria das cepas do grupo *S. anginosus* é resistente aos aminoglicosídeos. As sulfonamidas não têm atividade contra isolados do grupo *S. anginosus*.

O *S. anginosus* desempenha um papel importante como reservatório de genes de resistência aos antimicrobianos, transferindo diferentes características de resistência a organismos mais patogênicos, como *S. pneumoniae* e *S. pyogenes*.

Outros Estreptococos do Grupo *Viridans*

Existem atualmente pelo menos 30 espécies reconhecidas de VGS, incluindo as discutidas anteriormente. Embora frequentemente encontrados como comensais cujas capacidades patogênicas parecem ser muito mais sutis do que as dos estreptococos piogênicos, eles podem também participar de várias infecções, como endocardite bacteriana subaguda, infecções da corrente sanguínea relacionadas a cateter e relacionadas à neutropenia, e infecções purulenta abdominal, hepatobiliar, cerebral e dentária. A resistência antimicrobiana é substancial no grupo estreptococos *viridans*. A resistência à penicilina é de 30% a 50% em cepas isoladas de pacientes na América do Norte. *S. mitis* e *S. oralis* são as cepas mais comuns encontradas em hemoculturas de pacientes com câncer e são comumente resistentes a antimicrobianos β-lactâmicos. *S. sanguinis*, *S. oralis* e *S. gordonii*, na ordem decrescente, são as cepas mais comuns isoladas de hemoculturas de pacientes com endocardite.

Estreptococos zoonóticos

Streptococcus suis

S. suis é um patógeno dos porcos que pode causar infecção grave nos humanos. *S. suis* foi pela primeira vez relatado por veterinários em 1954, após surtos de meningite, sepse e artrite purulenta ocorridos entre leitões. Quatorze anos depois, os primeiros casos de *S. suis* nos humanos foram diagnosticados na Dinamarca e, subsequentemente, outros casos foram relatados em mais de 30 países, entre eles, Canadá, Estados Unidos, Japão, Vietnã e Tailândia. Pode se manifestar clinicamente com meningite, artrite e septicemia. *S. suis* é atribuído a estreptococos que eram anteriormente chamados de grupos Lancefield R, S e T. Dos 35 sorótipos conhecidos, o sorótipo mais frequentemente identificado em humanos é o 2 (grupo R). Infecções por *S. suis* nos humanos são mais frequentemente relatadas em países nos quais criar porcos é comum. A idade média do paciente é relativamente alta (47 a 55 anos), e a quase total ausência de crianças na série de casos, além da alta proporção de pacientes do sexo masculino/feminino (3,5:1 a 6,5:1), sustenta a noção de que a infecção por *S. suis* é geralmente uma doença ocupacional. O risco anual de desenvolver meningite por *S. suis* entre funcionários de abatedouros e criadores de porcos foi estimada em três casos por 100.000 pessoas; o risco é menor para os açougueiros, com 1,2 caso por 100.000 pessoas nos países desenvolvidos. O período de incubação do *S. suis* é de horas a 14 dias (média, 2,2 dias). Um período de incubação curto é coerente com entrada direta de *S. suis* na corrente sanguínea através de feridas na pele. Os pacientes, em geral, eram saudáveis antes da infecção por *S. suis*, embora fatores predisponentes — como esplenectomia, diabetes melito, alcoolismo, malignidade e doenças cardíacas estruturais — tenham sido relatados. Um surto na China foi associado a uma taxa de letalidade geral de 18%, mas atingiu 63% entre pacientes com sepse e choque séptico graves.

Dados do Vietnã mostram que o *S. suis* é suscetível à penicilina, ceftriaxona e vancomicina. Observou-se resistência à tetraciclina (83%), à eritromicina (20%) e ao cloranfenicol (3%). Em um estudo europeu, 384 cepas de *S. suis* de porcos doentes foram suscetíveis à penicilina, mas foi detectada resistência à gentamicina (1,0%), ao trimetoprim-sulfametoxazol (6,0%) e à tetraciclina (75%). Pode haver um papel para a utilização de dexametasona como um tratamento adjuvante para reduzir a mortalidade e melhorar o prognóstico da meningite bacteriana devido a infecção por *S. suis*. Em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado no Vietnã, a dexametasona (0,4 mg/kg duas vezes por dia por 4 dias) resultou em uma redução significativa do risco de morte em 1 mês e do risco de morte e deficiência em 6 meses em pacientes com meningite bacteriana confirmada: o *S. suis* é responsável por 25% dos patógenos.

Não há vacina humana disponível atualmente, mas medidas preventivas simples — como a utilização de luvas durante o processamento da carne de porco ou o abate, lavagem das mãos após a manipulação da carne crua e o cozimento completo do porco — devem evitar a maioria dos casos. Os viajantes devem ser alertados de que os hábitos dietéticos de alguns países impõem risco de doenças infecciosas, incluindo a infecção por *S. suis*.

Streptococcus canis

O *S. canis* é um organismo que foi descrito em 1986 como tendo antígeno do grupo Lancefield G e foi isolado de animais, mais frequentemente de cachorros. Testes fenotípicos amplos de isolados de cães foram descritos em 1994, e o isolamento e *S. canis* de um humano com sepse foi relatado em 1997. Apesar do nome, o *S. canis* também foi isolado de outros animais além do cão, entre eles gatos, botos, vacas, camundongos, ratos e coelhos. Em cães saudáveis, o *S. canis* é encontrado como flora comensal da pele, da orofaringe, do trato GU e do ânus. Casos raros de infecção por *S. canis* em humanos foram relatados na literatura. A resistência à eritromicina e à tetraciclina é comum. No laboratório de análises clínicas, os estreptococos do grupo G geralmente não são identificados ao nível das espécies. Além disso, os testes laboratoriais só recentemente foram capazes de identificar o *S. canis* com precisão. Portanto, a verdadeira incidência de infecção por *S. canis* é desconhecida.

Grupo *Streptococcus bovis*

Os membros do grupo *S. bovis* foram, por muito tempo, considerados patógenos oportunistas nos seres humanos, causando até 11% a 14% de todos os casos de endocardite e 24% das endocardites estreptocócicas. Os isolados do grupo *S. bovis* de infecções nos humanos dividem-se em três biotipos, designados biotipos I, II/1 e II/2. A maioria dos isolados de endocardite por *S. bovis* pertence ao biotipo I, para o qual uma reclassificação como *Streptococcus gallolyticus* subespécie *gallolyticus* foi proposta. O trato intestinal humano é um reservatório importante de cepas do grupo *S. bovis*, com uma taxa de portador relatada de cerca de 10%. Há uma forte associação entre a presença de malignidade ou lesões pré-malignas nos tratos GI de pacientes e isolamento de *S. bovis* como agente causador de bacteriemia ou endocardite.

Streptococcus iniae

O *S. iniae* é um estreptococo β-hemolítico sem antígeno de um grupo. É um patógeno importante dos peixes em muitas regiões do mundo. Essas bactérias são também zoonóticas com infecções em humanos associadas à manipulação e ao preparo de peixes infectados. As primeiras infecções em humanos foram relatadas em 1996. A maioria das infecções de humanos por *S. iniae* foi em pessoas de ascendência asiática, que são mais idosas e comumente apresentam condições subjacentes, como diabetes melito, doença cardíaca reumática crônica, cirrose ou outras condições.

Peixes portadores estão implicados na transmissão peixe a peixe de *S. iniae* e esses portadores podem ser responsáveis pelas infecções humanas, pois peixes com sinais claros de doença não são comercializáveis. Lesões nos tecidos moles que ocorrem durante o preparo de peixe fresco em mercados e feiras geralmente resultam em celulite bacteriêmica das mãos, seguida por uma ou mais das seguintes condições: endocardite, meningite, artrite, sepse, pneumonia, osteomielite e choque tóxico. O *S. iniae* é suscetível à penicilina e a outros antimicrobianos. A expressão de um conjunto de fatores de virulência, muitos deles similares aos do GAS, é responsável pela entrada bem-sucedida, propagação e evasão de defesas imunológicas do hospedeiro por essa bactéria. A subnotificação de casos em humanos provavelmente se deve ao fato de que a identificação do *S. iniae* baseia-se no teste bioquímico de isolados com *kits* comerciais; o uso dos *kits* está associado a problemas, pois o *S. iniae* não está relacionado em bancos de dados comerciais ou clínicos, e muitas cepas atípicas são atribuídas a baixas correspondências.

Referência de Grau A

A1. Koning S, van der Sande R, Verhagen AP, et al. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1: CD003261.

A2. Van Driel ML, De Sutter AL, Keber N, et al. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4: CD004406.

A3. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6: CD007467.

Referências Gerais

1. Low DE. Toxic shock syndrome: major advances in pathogenesis, but not treatment. *Crit Care Clin*. 2013;29:651–675.
2. Johansson L, Norrby-Teglund A. Immunopathogenesis of streptococcal deep tissue infections. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;368:173–188.

3. Essop MR, Peters F. Contemporary issues in rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease. *Circulation*. 2014;130:2181–2188.
4. Burke RJ, Chang C. Diagnostic criteria of acute rheumatic fever. *Autoimmun Rev*. 2013;13:503–507.
5. Kerdemelidis M, Lennon DR, Arroll B, et al. The primary prevention of rheumatic fever. *J Paediatr Child Health*. 2010;46:534–548.
6. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2009;119:1541–1551.
7. van der Helm-van Mil AH. Acute rheumatic fever and poststreptococcal reactive arthritis reconsidered. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:437–442.
8. VanDeVoorde 3rd RG. Acute poststreptococcal glomerulonephritis: the most common acute glomerulonephritis. *Pediatr Rev*. 2015;36:3–13.
9. Lambertsen LM, Ingels H, Schonheyder HC, et al. Nationwide laboratory-based surveillance of invasive beta-haemolytic streptococci in Denmark from 2005 to 2011. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:O216–O223.
10. Feng Y, Zhang H, Wu Z, et al. Streptococcus suis infection: an emerging/reemerging challenge of bacterial infectious diseases? *Virulence*. 2014;4:477–497.

No Brasil

As infecções por estreptococos são altamente prevalentes no Brasil, um dos países que apresenta maior ocorrência de febre reumática. Entre 2009 e 2010 foram registrados 26.291 internações por febre reumática aguda e doença reumática crônica do coração, com 1.365 óbitos.

Desde 1993, com o apoio da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), foi iniciado um sistema de vigilância laboratorial na América Latina, denominado Sistema Regional de Vacinas (SIREV), com o objetivo de identificar os sorotipos de S. pneumoniae invasivos e avaliar sua suscetibilidade aos antibióticos.

Em crianças internadas com doença pneumocócica invasiva, os sorotipos encontrados com mais frequência foram 14, 1, 5 e 6B. Em adolescentes encontram-se taxa de portadores de S. pneumoniae em orofaringe de 8,2%, sendo o risco associado a idade mais baixa, sexo masculino, exposição passiva ao fumo intradomiciliar, infecção recente de vias respiratórias superiores e episódio de asma no último ano.

Bibliografia

Ávila WS. Pregnancy in patients with heart disease: experience with 1,000 cases. *Clinis in Cardiology*. 2003;26:135–142.

Berezin EM, et al. Distribution of Streptococcus pneumoniae serotypes in nasopharyngeal carriage and in invasive pneumococcal disease in Sao Paulo, Brazil. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2007;26:643–645.

Cardozo DM, et al. Prevalence and risk factors for nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae among adolescents. *Journal of Medical Microbiology*. 2008;57:185–189.

Guilherme L, et al. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: genetics and pathogenesis. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2007;66:199–207.

Infecções enterocócicas

Trish M. Perl

Definição

Os enterococos, anteriormente chamados de estreptococos do grupo D, são habitantes da flora intestinal humana que no passado haviam sido considerados agentes patogênicos de baixa virulência. No entanto, mais recentemente, eles emergiram como patógenos associados aos cuidados de saúde cada vez mais importantes. Este fato se deve principalmente à sua resistência inerente aos antimicrobianos comumente utilizados, à aquisição de resistências de alto nível à vancomicina e aminoglicosídeos, à sua persistência no meio ambiente e à transmissão de paciente para paciente por meio das mãos contaminadas de profissionais de saúde. Nesse sentido, o surgimento de enterococos resistentes à vancomicina (ERV) tem limitado as opções terapêuticas nas infecções enterocócicas confirmadas e na terapia empírica de infecções em pacientes graves hospitalizados e representa um desafio para o controle de infecção no contexto de cuidados de saúde. Este capítulo faz uma revisão das mais importantes manifestações clínicas de enterococos e do seu diagnóstico e da importância da prevenção de infecção.

O Patógeno

Os membros do gênero *Enterococcus* foram desde longa data classificados dentro do grupo D do gênero *Streptococcus*. No entanto, nos últimos 30 anos, eles têm sido reclassificados com base em novas análises moleculares e genéticas. Os enterococos são cocos Gram-positivos catalase-negativos que podem aparecer individualmente ou em pares ou cadeias curtas. Eles são anaeróbios facultativos que crescem a uma temperatura ótima de 35° a 37 °C e são geralmente α-hemolíticos ou não hemolíticos no ágar-sangue de ovelha. Os enterococos podem crescer em caldo contendo 6,5% de NaCl e podem hidrolisar a esculina na presença de 40% de sais biliares (meio de bile-esculina) o que pode distingui-los dos demais estreptococos. *Enterococcus faecalis*, a causa mais comum de infecções por enterococos em seres humanos, é o agente causador em 80% a 90% das infecções por enterococos, seguido pelo *Enterococcus faecium*, que é encontrado em 5% a 10% das infecções. As cepas de *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus gallinarum* e *Enterococcus raffinosus* são menos frequentemente associadas com infecções, mas grupos de casos de infecção já foram relatados. Outras espécies isoladas de diferentes fontes em humanos incluem *Enterococcus avium*, *Enterococcus caccae*, *Enterococcus cecorum*, *Enterococcus dispar*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus gilvus*, *Enterococcus italicus*, *Enterococcus hirae*, *Enterococcus malodoratus*, *Enterococcus mundtii*, *Enterococcus pallens*, *Enterococcus pseudoavium* e *Enterococcus sanguinicola*.

Epidemiologia

Os enterococos são parte da flora intestinal humana normal, e infecções tanto em pacientes hospitalizados como não hospitalizados podem surgir a partir de qualquer fonte exógena ou endógena. A proporção de infecções causadas por enterococos em pacientes hospitalizados tem aumentado ao longo das últimas décadas. No geral, as infecções do trato urinário (ITUs) são a condição clínica mais comum causada por enterococos. Com base nos dados reportados ao Centers for Disease Control and Prevention (CDC), espécies de enterococos são agora os segundos isolados mais comuns em qualquer infecção associada aos cuidados de saúde e causas proeminentes de infecções da corrente sanguínea associadas a cateter, ITUs e infecções do bloco cirúrgico, causando aproximadamente 15% dessas infecções na América do Norte. Os enterococos são a segunda causa mais comum de infecções do trato urinário associadas a cateter e causam tanto ITUs complicadas como não complicadas. Eles também são a segunda causa mais comum de infecções da corrente sanguínea associadas a cateter central e estão envolvidos em cerca de 5% a 15% de todos os casos de endocardite infecciosa. Também são o terceiro patógeno mais frequentemente recuperado em infecções do bloco cirúrgico. Fora dos Estados Unidos, esses organismos são causas menos comuns, mas cada vez mais importantes de infecções.

Na década de 1970, o *E. faecalis* foi responsável por até 95% dos isolados e estava associado com a introdução das cefalosporinas de terceira geração. De forma crescente, os pacientes hospitalizados, se colonizados ou infectados com uma espécie de *Enterococcus*, têm a tendência a apresentar uma cepa resistente à vancomicina e, por vezes, à ampicilina (i.e., ERV).[1] *E. faecium* é a cepa mais comum em adquirir resistência à vancomicina. Os ERV foram relatados pela primeira vez na Europa em 1986. Desde meados da década, a proporção de cepas de enterococos resistentes à vancomicina, principalmente *E. faecium*, tem aumentado de modo consistente. De acordo com o National Healthcare Safety Network (NHSN) do CDC, 62% a 82,6% dos *E. faecium* isolados e 6,2% a 9,5% dos *E. faecalis* isolados eram resistentes à vancomicina em 2009 a 2010.[2] Além disso, de acordo com um relatório recente do CDC sobre a resistência antimicrobiana nos Estados Unidos, 66.000 infecções associadas aos cuidados de saúde por *Enterococcus* são relatadas anualmente, e 20.000 delas são causadas por ERV. Existem dois principais genótipos para resistência adquirida à vancomicina, VanA e VanB. Os genes que codificam o fenótipo VanA resultam em resistência de alto nível à vancomicina e à teicoplanina e são transportados por um transpóson normalmente encontrado em um plasmídeo que é transferível para outros cocos Gram-positivos, incluindo o *Staphylococcus aureus*. VanA é encontrado principalmente em *E. faecium*, e menos frequentemente em *E. faecalis*. VanB está associado a resistência variável à vancomicina, mas os isolados são geralmente sensíveis à teicoplanina. VanB é geralmente recuperado de *E. casseliflavus* e *E. gallinarum*. Mais importante, esses elementos genéticos foram integrados no genoma do *S. aureus* que é resistente à vancomicina. O *S. aureus* resistente à vancomicina (SARV) adquiriu um gene de resistência à vancomicina (*VanA*) a partir de um isolado de ERV que colonizou um paciente coinfectado com *S. aureus* resistente à meticilina.

A epidemiologia do ERV difere entre a Europa e a América do Norte. Na Europa, o ERV é frequentemente detectado em animais de fazenda, provavelmente por causa da utilização do antibiótico avoparcina em ração para animais, até este ter sido banido em 1997. A proporção de ERV entre os isolados clínicos de enterococos em pacientes europeus hospitalizados tem sido historicamente menor do que nos Estados Unidos; no entanto, essas taxas estão aumentando. Nos Estados Unidos, a avoparcina nunca foi utilizada em rações para animais, e, por conseguinte, ERV não são habitualmente encontrados em animais de fazenda ou em seres humanos saudáveis. Em contraste, a porcentagem de isolados de enterococos resistentes à vancomicina é maior nos hospitais dos Estados Unidos do que nos hospitais europeus. A proporção de enterococos isolados de pacientes europeus hospitalizados que são altamente resistentes à vancomicina varia de acordo com a região geográfica desde menos de 1% até 35%.

A maioria das infecções por ERV estão associadas a cuidados de saúde e resultam de uma fonte exógena, ou seja, transmissão a partir do ambiente, de outro paciente, ou das mãos de um profissional de saúde. Quase todas as infecções são precedidas por um período de colonização, principalmente no trato gastrointestinal (GI). Um estudo em pacientes hospitalizados revelou que o indicador mais sensível de colonização por ERV era a admissão prévia a um hospital de cuidados agudos no ano anterior. É importante ressaltar que, depois de colonizados com ERV, os pacientes podem transportar a cepa no seu trato GI durante anos. Da mesma forma, um estudo em pacientes de hemodiálise demonstrou que o principal fator de risco para a colonização por ERV era a hospitalização no ano anterior. Embora muitos pacientes colonizados não desenvolvam infecções, eles ainda são capazes de contaminar o meio ambiente e liberar e transmitir bactérias para outros pacientes hospitalizados. O organismo tem uma predileção para contaminar o ambiente hospitalar e respectivos equipamentos, e tem sido associado com surtos.

Além da colonização GI preexistente, fatores de risco para infecções enterocócicas, particularmente infecções por ERV, incluem comorbidades subjacentes graves, tais como insuficiência renal, transplante de órgãos sólidos ou medula óssea anteriormente, neoplasias sólidas e hematológicas, diabetes melito e neutropenia. Outros fatores associados com infecção incluem procedimentos cirúrgicos ou GI anteriores, a presença de um cateter vascular ou urinário, fatores hospitalares tais como localização na enfermaria oncológica ou unidades de tratamento intensivo (UTI), proximidade a pacientes colonizados, período prolongado de hospitalização e exposição recente a antimicrobianos.

Numerosas investigações epidemiológicas revelaram que a maioria das classes de agentes antimicrobianos tem sido associada com infecçõespor ERV. Em particular, a vancomicina, cefalosporinas e fármacos usados para cobertura de organismos anaeróbios têm sido associados à aquisição de ERV. No entanto, a medição do impacto atribuível de um antibiótico particular na aquisição de ERV é difícil. Cada vez mais, uma associação entre colonização por ERV e infecção por *Clostridium difficile* é relatada em pacientes de alto risco, tais como aqueles com doenças hematológicas malignas.

Biopatologia

Os enterococos são organismos comensais que colonizam o trato GI humano e o trato genital feminino. Embora não sejam tão intrinsecamente virulentos como outros patógenos Gram-positivos, sob certas condições, a relação comensal é interrompida e infecções graves ocorrem. Vários fatores de adesão foram identificados, incluindo substância de agregação, que permitem a ligação a superfícies epiteliais e melhoram a capacidade de colonização. A capacidade de aderir a válvulas cardíacas e ao epitélio do trato urinário permite aos enterococos causar endocardite e infecções do trato urinário. Os enterococos também são conhecidos por secretar potenciais fatores de virulência. Estes incluem a citolisina-hemolisina, uma toxina bacteriana que é produzida em proporção superior em cepas infectantes em comparação com as cepas colonizadoras de fezes. As cepas que infectam também possuem a capacidade de translocação intestinal, embora os mecanismos exatos desse processo ainda estejam por ser determinados. Além disso, alguns determinantes da superfície celular que são codificados podem mediar a adesão aos tecidos do hospedeiro, o que pode ser importante no papel desse organismo na endocardite. Até esse ponto, pouco se sabe sobre os mecanismos de defesa do hospedeiro nas infecções por enterococos. Além disso, o papel exato dos polissacarídeos capsulares na colonização ou infecção é desconhecido. Demonstrou-se que algumas cepas sobrevivem dentro de células fagocíticas, no entanto ainda não é claro se isso representa defesa bem-sucedida do hospedeiro ou evasão pelos enterococos. A resistência intrínseca a vários antimicrobianos que os enterococos possuem, juntamente com a sua capacidade de adquirir novos mecanismos de resistência através de mutação ou aquisição de novos genes, aumenta a sua capacidade de sobreviver e se multiplicar em muitos pacientes hospitalizados tratados com antimicrobianos de amplo espectro.

Manifestações clínicas

Não existem manifestações clínicas específicas para ajudar a distinguir infecções enterocócicas de infecções causadas por outras bactérias. Os enterococos não são considerados causas de infecções do trato respiratório inferior ou pneumonia associada à ventilação mecânica e, se forem encontrados nesses ambientes, provavelmente representam colonização, e não infecção. Os enterococos funcionam como patógenos oportunistas em pacientes gravemente doentes e comprometidos. Eles são conhecidos por causar infecções do trato urinário, abscessos intra-abdominais, infecções de feridas, bacteriemia (incluindo infecções da corrente sanguínea associadas a cateter) e endocardite.

Infecções do Trato Urinário

As infecções do trato urinário são o tipo de infecção causada por enterococos mais frequente.[3] A maioria das infecções é de origem nosocomial e inclui cistite não complicada, pielonefrite, prostatite e abscesso perinefrítico. Essas infecções são geralmente secundárias à cateterização ou instrumentação urinária. Em contraste com a ITU nosocomial, os enterococos causam menos de 5% dos casos cistite ou pielonefrite não complicadas em mulheres saudáveis não hospitalizadas. Os pacientes com diabetes melito parecem estar em risco aumentado para ITU enterocócica. A bacteriemia apenas raramente está associada à ITU enterocócica.

Bacteriemia

É importante ressaltar que os enterococos podem causar infecção ou contaminar culturas de sangue através de cateteres contaminados e pele contaminada. Distinguir uma verdadeira bacteriemia de uma cultura de sangue não clinicamente significativa pode ser um desafio. Dado esse pano de fundo, a incidência de bacteriemia causada por enterococos continua aumentando. Fatores de risco específicos incluem hospitalização prolongada, cateteres uretrais ou intravenosos preexistentes, cirurgia recente, doença maligna, neutropenia e patologia das vias biliares. Bacteriemia secundária sem endocardite em geral surge a partir do trato urinário, trato hepatobiliar ou de infecção dos tecidos moles. Bacteriemia secundária a um foco intra-abdominal acarreta uma taxa elevada de mortalidade. Os fatores de risco para bacteriemia por ERV são semelhantes aos mencionados anteriormente, mas em adição incluem comorbidades graves preexistentes, incluindo tumores hematológicos, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), insuficiência renal crônica e transplante hepático. A exposição prévia a antimicrobianos de amplo espectro, incluindo aqueles com atividade antianaeróbia como a clindamicina ou metronidazol, e exposição a terapia antimicrobiana múltipla e prolongada são fatores de risco consistentes. A bacteriemia enterocócica é muitas vezes polimicrobiana, e o quadro clínico é com frequência influenciado pelo fato de este ser isolado individualmente ou com outras bactérias. Quando os enterococos são isolados sozinhos, o curso é normalmente indolente e, com frequência, a febre é o único sinal. Em contraste, a bacteriemia polimicrobiana é mais grave, muitas vezes apresentando-se com choque ou coagulação intravascular disseminada. A bacteriemia por ERV está associada a taxas de mortalidade mais elevadas do que a bacteriemia causada por cepas suscetíveis à vancomicina, e o tratamento precoce com um antibiótico adequado dentro das primeiras 48 horas da apresentação tem sido associado a melhores resultados.

Endocardite

Os enterococos, especialmente *E. faecalis*, são uma causa cada vez mais frequente de endocardite, embora a maioria das bacteriemias enterocócicas não seja complicada por endocardite. A doença ocorre com maior frequência em pacientes idosos, com predominância no sexo masculino. A maioria dos casos parece surgir na comunidade. Os pacientes com doença cardíaca valvar preexistente, incluindo valvas protéticas, estão em maior risco, mas muitos pacientes não têm doença cardíaca subjacente. Os enterococos causam endocardite esquerda com mais frequência, afetando principalmente a válvula mitral. Clinicamente, estes pacientes apresentam sintomas que se assemelham aos da endocardite bacteriana subaguda causada por *Streptococcus viridans*. Muitos pacientes apresentam sintomas durante semanas ou meses antes de procurar atendimento médico.

Infecções Intra-abdominais

Nas infecções intra-abdominais, os enterococos são muitas vezes detectados como parte de um processo polimicrobiano.[4] Normalmente, essas infecções têm origem hepatobiliar, incluindo as infecções no pós-operatório de transplante hepático, sendo complicadas por bacteriemia secundária.

Infecções da Pele e Tecidos Moles

Os enterococos, em isolado, raramente causam celulite ou outras infecções dos tecidos moles, mas são muitas vezes isolados em infecções mistas do bloco cirúrgico, infecções do pé diabético e úlceras de decúbito, associados a outros bacilos Gram-negativos, cocos Gram-positivos e bactérias anaeróbias. Seu significado clínico nessas situações não foi ainda estabelecido de forma adequada. Os enterococos em geral não são patógenos primários na osteomielite crônica. Quando são identificados, acredita-se que representem apenas superinfecção, e como tal, a terapia adequada pode não exigir antibióticos dirigidos à erradicação de enterococos.

Diagnóstico

O diagnóstico de uma infecção por *Enterococcus* é feito através do isolamento do organismo por meio de cultura de um local estéril, tal como sangue ou urina. Recentemente, têm sido desenvolvidas técnicas de biologia molecular para identificar *Enterococcus* de forma mais rápida. O diagnóstico e o diagnóstico diferencial das condições específicas são os mesmos abordados no tópico de infecções do trato urinário (Cap. 284) e endocardite (Cap. 76).

Tratamento

O tratamento das infecções enterocócicas é complicado pelo fato de as diferentes cepas apresentarem resistência intrínseca a muitos antibióticos comumente utilizados, incluindo as cefalosporinas.[5] Além disso, os enterococos podem adquirir resistência a uma grande variedade de classes de antibióticos, incluindo os aminoglicosídeos (resistência de alto nível), β-lactâmicos, fluoroquinolonas e vancomicina. Assim, o tratamento dirigido eficaz para qualquer infecção enterocócica grave requer testes de suscetibilidade feitos por laboratórios experientes, e o tratamento deve ser ajustado com base nos resultados. A terapia ótima para a maioria das infecções inclui ampicilina, penicilina ou vancomicina intravenosa. Dada a resistência ou tolerância a antibióticos que atuam na parede celular, incluindo as penicilinas e vancomicina, a terapia-padrão com estes antibióticos, exceto em ITUs, deve incluir a adição de um aminoglicosídeo sinérgico (i.e., gentamicina ou estreptomicina), desde que resistência de alto nível não seja detectada. Essa estratégia terapêutica com dois fármacos tem sido associada a melhores resultados. Isso é particularmente importante no contexto de suspeita de endocardite. Mesmo quando os enterococos parecem ser suscetíveis *in vitro* ao trimetoprim-sulfametoxazol, ele não deve ser usado no tratamento devido aos relatos de falha terapêutica secundária à capacidade de os enterococos utilizarem o folato exógeno. Da mesma forma, o *E. faecalis* é intrinsecamente resistente à quinupristina-dalfopristina, que, portanto, não deve ser utilizada no tratamento de infecções causadas por esta espécie. Recentemente, tem havido um crescente isolamento de cepas de *E. faecium* com resistência intrínseca às penicilinas. Ainda assim, a maioria das cepas de *E. faecalis* permanece suscetível à ampicilina e à relacionada piperacilina, em contraste com a maioria das cepas de *E. faecium*, que são resistentes à ampicilina.

Se houver conhecimento de que as cepas de ERV são suscetíveis, a terapia potencial nessas infecções inclui a linezolida, a tigeciclina e a daptomicina. A linezolida é geralmente o fármaco de escolha,[A1] embora sua utilização esteja associada com supressão da medula óssea, incluindo trombocitopenia, e possua apenas atividade

bacteriostática contra os enterococos. A linezolida, quando usada em combinação com inibidores seletivos da recaptação de serotonina, pode estar associada com a síndrome da serotonina (Cap. 434). Embora a daptomicina não esteja aprovada pela. Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de ERV, ela tem sido utilizada para tratar infecções cutâneas e dos tecidos moles, além de bacteriemia.[6] A tigeciclina está aprovada pela FDA para tratar infecções complicadas da pele e dos tecidos moles e infecções intra-abdominais complicadas, causadas por isolados de *E. faecalis* sensíveis à vancomicina, mas um aviso de tarja preta recente da FDA limita a sua utilização. A nitrofurantoína continua sendo uma opção para ITUs por ERV. Dada a complexidade das infecções enterocócicas, deve ser considerado o apoio de um especialista em doenças infecciosas para orientação do tratamento.

Infecções do Trato Urinário

Um agente único pode geralmente ser utilizado para tratar infecções enterocócicas do trato urinário, incluindo ampicilina, amoxicilina, penicilina ou vancomicina (E-Tabela 291-1). Normalmente, a vancomicina é reservada para pacientes alérgicos à penicilina ou se a cepa apresentar uma resistência de alto nível à penicilina. As combinações de β-lactâmicos/inibidores da β-lactamase são geralmente reservadas para as infecções polimicrobianas. A nitrofurantoína é usada ocasionalmente, pois a maioria das cepas permanece suscetível a esse fármaco. A fosfomicina também está indicada para ITUs causadas por *E. faecalis* suscetíveis.

Bacteriemia sem Endocardite

Muitos casos de bacteriemia enterocócica são transitórios ou autolimitados, ainda assim, demonstrou-se que o tratamento antibiótico com penicilina ou ampicilina melhora o prognóstico (E-Tabela 291-1). Ao contrário do tratamento da endocardite, não é conhecido se os pacientes se beneficiam da terapia combinada (penicilina, ampicilina ou vancomicina em adição a um aminoglicosídeo), exceto, talvez, quando o paciente tiver um cateter intravascular. Na presença de um cateter intravascular, especialmente no caso de ERV, recomenda-se a remoção do cateter. Se a bacteriemia for secundária a um outro local, tal como um abscesso intra-abdominal, a drenagem do foco é fundamental para a cura.

Endocardite

O tratamento combinado (administração intravenosa de penicilina, ampicilina ou vancomicina associada a um aminoglicosídeo) é considerado o padrão na endocardite enterocócica. Várias combinações foram tentadas com taxas de sucesso variáveis, dependendo das espécies e das suscetibilidades dos organismos. As dosagens e durações encontram-se no Capítulo 76 e na E-Tabela 291-1, mas, em geral, a consulta com especialistas é indicada em casos de doenças infecciosas. Vale destacar que o aminoglicosídeo é utilizado para fornecer eliminação sinérgica do organismo. A duração do tratamento é normalmente de 4 a 6 semanas com terapia mais longa dada aos pacientes que apresentaram sintomas prolongados antes de procurar auxílio médico, infecção de próteses valvares ou recaída após o tratamento inicial. Se a cepa envolvida for altamente resistente à gentamicina e à estreptomicina, então devem ser considerados agentes ou durações de tratamento alternativos, assim como a cirurgia para remoção das válvulas infectadas. O tratamento ideal das cepas de ERV resistentes à ampicilina é desconhecido, mas inclui terapia combinada sob a orientação de um especialista em doenças infecciosas. Vários agentes recém-aprovados, incluindo a linezolida e a daptomicina, poderiam ser considerados no caso de a cepa isolada ser suscetível. A endocardite por ERV pode exigir cirurgia precoce, pois o resultado do tratamento antimicrobiano pode ser insatisfatório. A avaliação microbiológica e clínica de todos os pacientes com endocardite enterocócica e ERV, em particular, ajuda a decidir quando a cirurgia é necessária. Se as hemoculturas de controle continuarem positivas por mais de 7 dias após o início do tratamento clínico ou se houver presença de outros sinais de infecção não controlada (febre ou leucocitose persistente), a reparação cirúrgica ou a troca da válvula devem ser consideradas precocemente no decorrer do tratamento, caso o paciente não apresente contraindicações absolutas para a cirurgia.

Digno de nota é que a resistência à linezolida é cada vez mais relatada mesmo em pacientes sem exposição prévia ao antibiótico. A resistência à daptomicina também está relatada em ambos, *E. faecalis* e *E. faecium*, após cursos prolongados de tratamento.

Prevenção primária

A prevenção de infecção ótima para ERV, como para muitas bactérias resistentes a múltiplos medicamentos, inclui a utilização adequada e conformidade com a higiene das mãos, o uso de medidas de contato, a manipulação adequada e a remoção no tempo certo de cateteres urinários e vasculares, a redução da pressão antibiótica seletiva através da conduta de antimicrobianos e a limpeza de equipamentos e quartos dos pacientes. O último é especialmente importante para ERV. Um estudo em uma UTI de um hospital norte-americano descobriu que o número de pacientes já colonizados por ERV numa área geográfica definida (“pressão de colonização”) foi a variável mais significativa na previsão de nova aquisição de ERV. Por isso, a descontaminação da pele dos pacientes, chamada de controle de foco, pode amplamente controlar a transmissão de patógenos resistentes e reduzir as infecções relacionadas com dispositivos médicos, tais como infecções da corrente sanguínea associadas a cateter venoso central. O controle do foco utilizando o banho diário de pacientes com panos umedecidos com gluconato de clorexidina tem sido associado com diminuição da contaminação de ERV na pele dos pacientes e nas mãos de profissionais de saúde. Um estudo clínico multicêntrico cruzado e randomizado por *cluster*, em UTIs, identificou que o banho diário com uma solução de gluconato de clorexidina (CHG) reduziu a aquisição de ERV em 25% e reduziu o risco de bacteriemia por ERV em pacientes colonizados com ERV,[A2] embora um estudo posterior tenha suscitado a dúvida sobre a eficácia de tal abordagem.[7]

E-Tabela 291-1

Opções de tratamento para as várias *enterococcus* spp. em diversos sítios de infecção

	ENTEROCOCCUS FAECALIS	*ENTEROCOCCUS FAECIUM*	ENTEROCOCOS RESISTENTES À VANCOMICINA (VRE)
Infecções do Trato Urinário			
Suscetível a PCN/ampicilina*	Ampicilina (1 g IV 6/6 h) ou amoxacilina (500 mg VO 3× dia)	Ampicilina (1 g IV 6/6 h) ou amoxacilina (500 mg VO 3× dia	Linezolida (600 mg VO/IV 12/12 h) ou Daptomicina (8-12 mg/kg IV 24/24 h) ou Fosfomicina (3 g VO se o cateter for removido)
Resistência a PCN/ampicilina*	Se suscetível: nitrofurantoína (100 mg VO 12/12 h†) ou TCN (500 mg VO 6/6 h) ou fosfomicina (3 g VO uma vez se o cateter for removido) se não complicada§ Vancomicina se resistente a outros agentes	Se suscetível: nitrofurantoína (100 mg VO 12/12 h†) ou TCN (500 mg VO 6/6 h) ou fosfomicina (3 g VO uma vez se o cateter for removido se não complicada§ Vancomicina se resistente a outros agentes	Linezolida (600 mg VO/IV 12/12 h) ou Daptomicina (8-12 mg/kg IV 24/24 h) ou Fosfomicina (3 g VO se o cateter for removido) se não houver complicações§
Bacteriemia*			
Suscetível a PCN/ampicilina*	PCN (4 milhões IV 4/4 h) ou ampicilina (2 g IV a cada 4-6 h) por 7-14 dias)	PCN (4 milhões IV 4/4 h) ou ampicilina (2 g IV a cada 4-6 h) por 7-14 dias)	Considerar avaliação por infectologista Linezolida (600 mg VO/IV 12/12 h) ou Daptomicina (8-12 mg/kg IV 24/24 h) por 14 dias
Com alergia a PCN ou resistência a PCN/ampicilina	Ataque de vancomicina com 20-25 mg/kg seguidos por 15-20 mg/kg a cada 8-12 h usando o peso corporal real para obter um nível sérico de 15-20 mcg/mL (no "vale") Considerar o acréscimo de gentamicina se bacteriemia prolongada e relatos laboratoriais de sinergismo com agente ativo na parede celular	Ataque de vancomicina com 20-25 mg/kg seguidos por 15-20 mg/kg a cada 8-12 h usando o peso corporal real para obter um nível sérico de 15-20 mcg/mL ("no vale") Considerar o acréscimo de gentamicina se bacteriemia prolongada e relatos laboratoriais de sinergismo com agente ativo na parede celular	Linezolida (600 mg VO/IV 12/12 h) ou Daptomicina (8-12 mg/kg IV 24/24 h) por 14 dias
Endocardite	Considerar consulta com um especialista em doenças infecciosas	Consultar um especialista em doenças infecciosas	Consultar um infectologista
Suscetível a PCN/ampicilina e aminoglicosídeo*	Terapia combinada indicada: PCN (4 milhões IV 4/4 h) ou ampicilina (2 g IV 4/4 h) MAIS gentamicina (1 mg/kg IV 8/8 h) ambas por 4‡-6 semanas Ampicilina (2 g IV 4/4 h) ou PCN G (4 mihões IV 4/4h) MAIS ceftriaxona (2 g IV 12/12 h) por 4-6 semanas	Terapia combinada indicada: PCN (4 milhões IV 4/4 h) ou ampicilina (2 g IV 4/4 h) MAIS gentamicina (1 mg/kg IV 8/8 h) ambas por 4‡-6 semanas	Terapia combinada indicada PCN (4 milhões IV 4/4 h) ou ampicillina (2 g IV 4/4 h) MAIS gentamicina (1 mg/kg IV 8/8 h) ambas por 6 semanas ou linezolida (600 mg VO/IV 12/12 h) MAIS outro agente ativo ou Daptomicina 8-12 mg/kg IV 24/24 h MAIS gentamicina (1 mg/kg IV 8/8 h) Ambas por 6 semanas
Suscetível a PCN/ampicilina e resistente à gentamicina* ou	Consultar um especialista em doenças infecciosas Terapia de combinação indicada PCN (4 milhões IV 4/4 h) ou ampicilina (2 g IV 4/4 h) MAIS ceftriaxona (2 g IV 24/24 h) ambas por 4‡-6 semanas ou PCN (4 milhões IV 4/4 h) ou ampicilina (2 g IV 4/4 h) MAIS estreptomicina (7,5 mg/kg IV 12/12 h) ambas por 4‡-6 semanas Ampicilina (2 g IV 4/4 h) ou PCN G (4 mihões IV 4/4h) MAIS ceftriaxona (2 g IV 12/12 h) por 4-6 semanas	Terapia combinada indicada: PCN (4 milhões IV 4/4 h) ou ampicilina (2 g IV 4/4 h) MAIS estreptomicina (7,5 mg/kg IV 12/12 h) ambas por 4‡-6 semanas	Consultar um infectologista Terapia combinada indicada PCN (4 milhões IV q 4 h) ou ampicillina (2 g IV q 4 h) MAIS estreptomicina (7,5 mg/kg IV 12/12 h) ambas por 6 semanas ou linezolida (600 mg VO/IV 12/12 h) MAIS outro agente ativo ou Daptomicina 8-12 mg/kg IV 24/24 h MAIS estreptomicina (7,5 mg/kg IV 12/12 h) ambas por 6 semanas

	ENTEROCOCCUS FAECALIS	*ENTEROCOCCUS FAECIUM*	ENTEROCOCOS RESISTENTES À VANCOMICINA (VRE)
Suscetível a PCN/ ampicilinae intolerante a gentamicina **Alérgico a PCN**	Consultar um especialista em doenças infecciosas Considerar fortemente uma dessensibilização a PCN se anafilaxia com PCN Ampicilina (2 g IV 4/4 h) ou PCN (4 milhões IV 4/4 h) MAIS ceftriaxona (2 g IV 24/24 h) ambas por 4‡-6 semanas ou Ataque de vancomicina com 20-25 mg/kg seguidos por 15-20 mg/kg a cada 8-12 h usando o peso corporal real para obter um nível sérico de 15-20 mcg/mL (no "vale") MAIS gentamicina (1 mg/kg IV 8/8 h) ambas por 4‡-6 semanas	Consultar um especialista em doenças infecciosas Considerar fortemente uma dessensibilização a PCN se anafilaxia com PCN Ataque de vancomicina com 20-25 mg/kg seguidos por 15-20 mg/kg a cada 8-12 h usando o peso corporal real para obter um nível sérico de 15-20 mcg/mL MAIS gentamicina (1 mg/kg IV 8/8 h) ambas por 4‡-6 semanas	Consultar um infectologista Terapia combinada indicada PCN (4 milhões IV 4/4 h) ou ampicilina (2 g IV 4/4 h) MAIS estreptomicina (7,5 mg/kg IV 12/12 h) ambos por 6 semanas Linezolida (600 mg VO/IV 12/12h) MAIS outro agente ativo ou Daptomicina (8-12 mg/kg IV 24/24h) MAIS gentamicina (1 mg/kg IV 8/8 h) ou estreptomicina (7,5 mg/kg IV 12/12 h) ambas por 6 semanas
Resistente a PCN/ampicilina e suscetível à gentamicina*	Consultar um especialista em doenças infecciosas Ataque de vancomicina com 20-25 mg/kg seguidos por 15-20 mg/kg a cada 8-12 h usando o peso corporal real para obter um nível sérico de 15-20 mcg/mL (no "vale") MAIS gentamicina (1 mg/kg IV 8/8 h) ambas por 4‡-6 semanas	Consultar um especialista em doenças infecciosas Ataque de vancomicina com 20-25 mg/kg seguidos por 15-20 mg/kg a cada 8-12 h usando o peso corporal real para obter um nível sérico de 15-20 mcg/mL (no "vale") MAIS gentamicina (1 mg/kg IV 8/8 h) ambas por 4‡-6 semanas	Consultar um especialista em doenças infecciosas Linezolida (600 mg VO/IV 12/12 h) MAIS outro agente ativo ou Daptomicina (8-12 mg/kg IV 24/24 h) MAIS gentamicina (1 mg/kg IV 8/8 h) ou estreptomicina (7,5 mg/kg/IV 12/12 h), ambas por 6 semanas
Resistente a PCN/ampicilina e resistente à gentamicina*	Consultar um especialista em doenças infecciosas Linezolida (600 mg VO/IV 12/12 h) ou Daptomicina (8-12 mg/kg IV 24/24 h) durante um mínimo de 6 semanas Falhas relatadas; considerar cirurgia	Consultar um especialista em doenças infecciosas Linezolida (600 mg VO/IV 12/12 h) ou Daptomicina (8-12 mg/kg IV 24/24 h) durante um mínimo de 6 semanas Falhas relatadas; considerar cirurgia	Consultar um especialista em doenças infecciosas Linezolida (600 mg VO/IV 12/12 h) MAIS outro agente ativo ou Daptomicina (8-12 mg/kg IV a cada 24 h) MAIS estreptomicina (7,5 mg/kg/IV 12/12 h) se suscetível durante um mínimo de 6 semanas Falhas relatadas; considerar cirurgia

IV = intravenoso; PCN = penicilina; VO = via oral;TCN = tetraciclina;

* PCN é suscetível se a concentração inibitória mínima (CIM) ≤8 mcg/mL *e* se CIM da gentamicina ≤500 mcg/mL.

† Não utilizar com *clearance* de creatinina inferior a 50 mL/min.

‡ Tratar por 4 semanas somente quando os sintomas estiverem presentes por menos de 3 meses *e* houver uma resposta rápida à terapia.

§ Para ITU complicada use 1 sachê VO a cada 2-3 dias (até 21 dias).

Os métodos para a prevenção específica de ERV são voltados para a prevenção da colonização de pacientes hospitalizados de alto risco. Quase todas as infecções enterocócicas, incluindo as por ERV, são precedidas de colonização gastrointestinal, e, embora a maioria dos pacientes não desenvolva infecção, eles são capazes de transmitir as bactérias a outros pacientes hospitalizados. Relatou-se, pelo menos para os ERV, uma razão de colonização-infecção de 10:1, sugerindo que podem existir pelo menos 10 pacientes colonizados na UTI que não foram identificados para cada infecção clínica. Assim, os pacientes colonizados não identificados representam a população-alvo para os esforços de controle e prevenção de infecção, como a vigilância ativa. Programas de vigilância ativa utilizam esfregaços retais e perirretais para detectar pacientes colonizados e seu isolamento para prevenir a transmissão para outros pacientes. Atualmente, recomendam-se culturas de vigilância no momento do internamento de pacientes de alto risco para colonização por ERV, e os pacientes colonizados ou infectados devem ser colocados em isolamento usando-se medidas de precaução de contato. Normalmente, as precauções de contato implicam quartos particulares, equipamentos exclusivos, tais como estetoscópio, luvas e aventais esterilizados para todo o contato com o paciente, embora em um estudo randomizado recente em UTIs médicas e cirúrgicas, o uso de luvas e jalecos para todo o contato com o paciente em comparação com os cuidados habituais não tenha resultado em diferenças na aquisição de ERV (ou *S. aureus* resistente à meticilina).[A3] Implícito nelas está o uso contínuo das precauções-padrão que requerem limpeza e desinfecção de equipamentos utilizados nos quartos dos pacientes. Muitos hospitais utilizam uma vigilância ativa na UTI e em outras enfermarias com prevalência elevada de ERV, embora a adoção global dessa estratégia seja dificultada pelos custos elevados dos programas de vigilância e pela ausência de dados de estudos randomizados.

Prognóstico

A bacteriemia enterocócica está associada com hospitalização prolongada e com custos adicionais, em comparação com pacientes semelhantes sem bacteriemia enterocócica. Ainda assim, excluindo-se a endocardite enterocócica, é difícil quantificar a mortalidade atribuível às infecções enterocócicas devido à predileção dos enterococos para infectar pacientes graves com comorbidades preexistentes. Em certas populações de pacientes, incluindo aqueles com transplantes de medula óssea e de fígado, estudos têm sugerido o aumento da morbidade, do tempo de internamento hospitalar e da mortalidade associada à resistência à vancomicina. Além disso, uma metanálise recente relatou que a probabilidade de óbito decorrente de uma infecção da corrente sanguínea causada por ERV era 2,5 vezes maior do que para uma infecção causada por enterococos sensíveis. A mortalidade não ajustada em pacientes com bacteriemia por enterococos sensíveis foi de 20%. Não é claro por que motivo a resistência se associa a maior mortalidade, mas supõe-se que a demora na introdução de uma terapia empírica adequada possa ter um papel. Esses estudos devem ser interpretados com cuidado, pois o impacto clínico da resistência em enterococos foi avaliado antes da disponibilidade de antimicrobianos mais recentes com atividade contra ERV.

Referência de Grau A

A1. Chuang YC, Wang JT, Lin HY, et al. Daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2014;14:687.

A2. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, et al. Effect of daily bathing with chlorhexidine on hospital acquired infection. *N Engl J Med*. 2013;368:533–542.

A3. Harris AD, Pineles L, Belton B, et al. Universal glove and gown use and acquisition of antibiotic-resistant bacteria in the ICU: a randomized trial. *JAMA*. 2013;310:1571–1580.

Referências Gerais

1. Arias CA, Murray BE. The rise of enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10:266–278.
2. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcareassociated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34:1–14.
3. Heintz BH, Halilovic J, Christensen CL. Vancomycin-resistant enterococcal urinary tract infections. *Pharmacotherapy*. 2010;30:1136–1149.
4. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intraabdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50:133–164.
5. Bradley JS. Which antibiotic for resistant Gram-positives, and why? *J Infect*. 2014;68(suppl 1):S63–S75.
6. Patel R, Gallagher JC. Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia pharmacotherapy. *Ann Pharmacother*. 2015;49:69–85.
7. Noto MJ, Domenico HJ, Byrne DW, et al. Chlorhexidine bathing and health care-associated infections: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:369–378.

No Brasil

No Brasil, os enterococos são a oitava ou a nona causa de infecções bacterianas em humanos. O primeiro enterococo resistente à vancomicina foi isolado em 1996, um Enterococcus faecalis (16 anos após o primeiro relato americano), o que difere da epidemiologia norte-americana e europeia. Desde então vem se tornando preocupação frequente pelo seu potencial de disseminação.

Há vários relatos de surtos por enterococo resistente à vancomicina (VER) no Brasil, incluindo relatos de disseminação inter e intra-hospitalar. A maioria desses relatos é do fenótipo VanA, e estava relacionada a isolados de E. faecalis. As taxas de ERV aumentaram de 5,0% em 2003 a 15,5% em 2008 na América Latina, sendo que o maior aumento ocorreu dentre os isolados de centros brasileiros.

O enterococo isolado em hospitais brasileiros é, basicamente, o E. faecalis, ainda com bom perfil de sensibilidade à ampicilina, ao contrário da situação norte-americana, em que há um número expressivo e crescente do E. faecium. Sader *et al*. publicaram uma análise dos dados de vigilância microbiológica no Brasil demonstrando a resistência do enterococo à ampicilina de 4%-9% e à vancomicina de aproximadamente 7% em 2001, dados estes procedentes do estudo Antimicrobial Surveillance Program (SENTRY) na América Latina. Dados mais atuais desse mesmo programa constataram resistência à vancomicina de 7,7%.

Em um estudo epidemiológico retrospectivo por Furtado *et al.* (2005), no qual foram analisadas amostras de culturas clínicas positivas para enterococo resistente à vancomicina em um hospital universitário, foi encontrado aumento progressivo na resistência à vancomicina nos três anos de estudo. Em 2000, 9,5% das amostras eram resistentes à vancomicina, com aumento para 15,8% em 2002, e os sítios mais isolados foram urina (36%) e sangue (20%). Em um estudo mais recente de 2011, em um hospital terciário com 324 cepas de enterococos, foi constatado aumento na incidência de infecções por ERV e também aumento da resistência de enterococos à ampicilina.

Medidas devem ser implementadas para evitar a sua disseminação no ambiente hospitalar, como precauções de barreira, culturas de vigilância e controle do uso de antimicrobianos, visando à redução do uso principalmente de vancomicina, cefalosporinas e drogas anaerobicidas.

Bibliografia

Conceição N, et al. Trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of enterocci in a Brazilian tertiary hospital: a 4-year study. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Topical*. 2011;44:177–181.

Dalla Costa LM, et al. Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium: First case in Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Disease*. 1998;2:160–163.

Furtado GHC, et al. Incidence of vancomycin-resistant Enterococcus at a university hospital in Brazil. *Revista de Saúde Pública*. 2005;39:41–46.

Gales AC, et al. Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria isolated in Brazilian hospitals participating in the SENTRY Program (2005-2008). *Brazilian Journal of Infectious Disease*. 2009;13:90–98.

Difteria e outras infecções por corinebactérias

Roland W. Sutter

Definição

A difteria é uma doença infecciosa aguda causada pelo *Corynebacterium diphtheriae*, um bacilo Gram-positivo. O traço característico da doença é a presença de uma pseudomembrana espessa, firmemente aderente, no local da infecção. O organismo infecta primariamente a mucosa do nariz, faringe, amígdalas ou laringe (difteria respiratória). Raramente, a mucosa de outros locais pode ser infectada (p. ex., conjuntiva, genitais ou ouvido). Nos países em desenvolvimento, é comum o aparecimento de uma variedade de lesões indolentes da pele (difteria cutânea). A absorção da toxina pode resultar em complicações graves, como miocardite ou polineurite, que podem ser fatais.

O Patógeno

O *C. diphtheriae* é um bacilo aeróbico Gram-positivo pleomórfico, imóvel, não encapsulado e não esporulado.[1] Seu nome vem do grego *korynee* (significando "clava") — que descreve a forma do microrganismo em esfregaços corados com uma das pontas normalmente mais larga — e *diphtheria* (significando "couro"), pela sua membrana aderente característica.[2] O gênero *Corynobacterium* é caracterizado por bacilos que se alinham em grupos paralelos e se curvam ao se dividirem, criando disposições que imitam caracteres chineses. Existem cepas de *C. diphtheriae* não toxigênicas e toxigênicas. A toxigenicidade é conferida quando um microrganismo não toxigênico é infectado por um fago-β portador do gene para a toxina (*tox*). O *C. diphtheriae* possui quatro biótipos — *gravis*, *mitis*, *intermedius* e *belfanti* — que se distinguem pela morfologia das colônias e por reações bioquímicas e hemolíticas variáveis. As cepas podem ser diferenciadas para fins epidemiológicos por técnicas moleculares. As cepas de *Corynebacterium ulcerans* produtoras de toxina podem produzir a doença respiratória por difteria clássica, incluindo complicações tóxicas distais.

Epidemiologia

O homem é o único reservatório natural do *C. diphtheriae*, embora o microrganismo tenha sido, ocasionalmente, isolado em vários tipos de animais domésticos e outros, incluindo cavalos. A transmissão ocorre pelo contato próximo por meio de gotículas respiratórias, ou pelo contato direto com secreções respiratórias ou lesões cutâneas. O microrganismo sobrevive durante semanas e, possivelmente, meses em superfícies do ambiente e na poeira, podendo ocorrer a transmissão por fômites. A maioria das infecções do *C. diphtheriae* na nasofaringe resulta em portadores assintomáticos, e aproximadamente um em sete indivíduos desenvolve doença clínica. Ainda assim, os portadores assintomáticos são meios importantes para manter a transmissão.

Na era pré-vacina, a doença respiratória dominava nos climas temperados, com um pico de incidência no outono e inverno. A maioria dos indivíduos adquiriu imunidade natural por volta da adolescência. A doença cutânea é mais comum em países tropicais, mas a contribuição da difteria cutânea para a indução ou manutenção de imunidade contra difteria em países tropicais é desconhecida. Nas últimas três décadas, surtos de difteria cutânea têm ocorrido nos Estados Unidos e na Europa, normalmente em indivíduos adultos, sem abrigo e alcoólicos, de cidades do interior.

A imunização contra a difteria protege contra a doença, mas não evita que o indivíduo seja portador. A vacinação com o toxoide diftérico (toxina tratada com formalina) foi introduzida na década de 1920. A imunização de crianças, num período em que a maioria das pessoas mais velhas já detinha imunidade natural, provocou um declínio drástico na incidência de difteria e um declínio ainda mais rápido na proporção de cepas toxigênicas isoladas, presumivelmente porque a vantagem seletiva do gene *tox* — a promoção de maiores replicação e disseminação do microrganismo — é perdida no hospedeiro imune. Na era pós-vacina, a difteria respiratória foi praticamente eliminada dos países desenvolvidos graças às excelentes campanhas de vacinação infantil.[3] Nos Estados Unidos, os casos notificados caíram de 147.991, em 1920, para 15.536 em 1940, e para um total de 55 casos desde 1980 até 2012. A ausência de relatos de casos de difteria nos Estados Unidos nos últimos anos, no entanto, não significa que a circulação do *C. diphtheriae* toxigênico tenha cessado. Investigações recentes em uma comunidade indígena das planícies do norte dos Estados Unidos, em Dakota do Norte, e em comunidades de nativos em Ontário, no Canadá, sugeriram que cepas do *C. diphtheriae* podem ter circulado independentemente por mais de duas décadas nessas comunidades, apesar da ausência de relatos de casos de difteria respiratória.

Na ausência de reforço natural do ambiente, a imunidade induzida pela vacina diminui com o aumento da idade e tempo decorrido desde a última dose da vacina. Há um grupo crescente de indivíduos sem imunidade natural contra a difteria. Estudos sorológicos indicam que 20% a 60% dos adultos em países industrializados apresentam um nível de antitoxina da difteria abaixo dos níveis mínimos de proteção. Um nível de 0,01 UI/mL, a partir de um teste de neutralização *in vitro*, o exame "padrão-ouro", é considerado o limite mais baixo de proteção. A proteção em longo prazo contra a difteria requer um valor superior a 0,1 UI/mL. Enquanto uma grande proporção da população permanecer suscetível, existe o perigo de reintrodução ou reaparecimento de cepas toxigênicas.

Grandes surtos de difteria têm ocorrido na era vacinal. Nos anos 1990, houve um importante ressurgimento de difteria em vários países da antiga União Soviética. Na Rússia, o número de casos notificados cresceu de 593, em 1989, para 39.582 em 1994, com mais de dois terços dos casos ocorrendo em adultos. Campanhas em larga escala de administração do toxoide diftérico a praticamente toda a população dos estados da ex-URSS afetados pela doença levaram a uma redução significativa da incidência da difteria, de um pico de 50.449 casos, em 1995, para 7.197 em 1997, e para níveis prévios ao ressurgimento no final dos anos 1990 (Fig. 292-1). Um grande surto ocorreu na Indonésia, de 2010 a 2012, e na Tailândia em 2012.[4] A baixa cobertura vacinal e a não vacinação ou vacinação inadequada têm sido as causas subjacentes. Em geral, os surtos de difteria podem ocorrer em populações suscetíveis devido à disseminação clonal do organismo ou transferência do bacteriófago para cepas não toxigênicas de *C. diphtheriae.* Embora os casos notificados de difteria tenham diminuído de modo global na última década, alguns países (p. ex., Índia) continuam apresentando focos endêmicos.

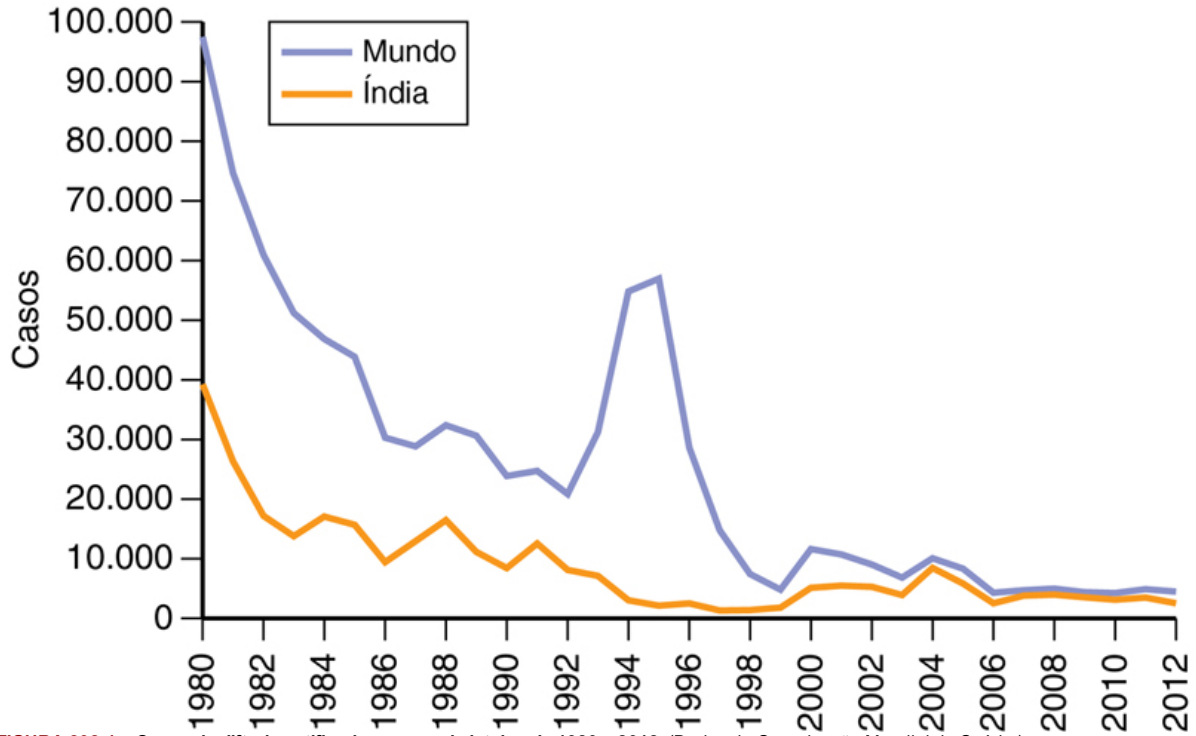

FIGURA 292-1 Casos de difteria notificados no mundo inteiro, de 1980 a 2012. (Dados da Organização Mundial da Saúde.)

Biopatologia

Na difteria respiratória clássica, o *C. diphtheriae* coloniza a superfície mucosa da nasofaringe e multiplica-se localmente sem a invasão da corrente sanguínea.[5] Os sinais e sintomas da difteria são atribuíveis à produção de toxinas. A toxina diftérica é um inibidor extremamente potente da síntese proteica, e a dose letal no homem é estimada em 0,1 mg/kg. A toxina liberada provoca necrose local do tecido e leva à formação de uma pseudomembrana rígida composta por uma mistura de fibrina, células mortas e bactérias, que é firmemente aderente ao tecido submucoso. A membrana normalmente começa nas amígdalas, na parte posterior da faringe, ou no nariz. Nos casos mais graves, a membrana alastra-se, atingindo progressivamente a parede faríngea, os pilares amigdalinos, o palato mole e a laringe, o que pode resultar em obstrução respiratória. A contaminação da corrente sanguínea pela toxina provoca danos em tecidos distantes, em particular no coração (miocardite), nos nervos (desmielinização) e nos rins (necrose tubular). O grau de absorção da toxina varia de acordo com o local da infecção, sendo muito menor na pele ou no nariz do que na faringe. Cepas não toxigênicas podem provocar uma doença respiratória local leve e raramente uma membrana.

Manifestações clínicas

Difteria Respiratória

A infecção limitada às fossas nasais anteriores (difteria nasal) manifesta-se como uma secreção crônica sorossanguinolenta ou soropurulenta, sem febre ou toxicidade significativa. Uma membrana esbranquiçada pode ser observada no septo. A forma faríngea é a mais comum. Após um período de incubação de 1 a 7 dias, a doença começa com dor de garganta, mal-estar e febre baixa a moderada. Inicialmente ocorre eritema faríngeo leve, em geral seguido pela formação progressiva de um exsudado amigdalino esbranquiçado que, no período de 24 a 48 horas, se transforma em uma membrana acinzentada firmemente aderente que sangra quando se tenta removê-la. Em casos mais graves, o paciente parece tóxico, e a membrana é mais extensa. Podem suceder adenopatia cervical e edema dos tecidos moles, resultando na aparência de um "pescoço de touro" e em estridor típicos. O envolvimento da laringe (difteria laríngea), que pode ocorrer por si só ou como resultado da extensão da membrana a partir da nasofaringe, manifesta-se como rouquidão, estridor e dispneia. A seguinte classificação foi proposta pela Organização Mundial da Saúde: (1) forma catarral (eritema da faringe, sem membrana); (2) forma folicular (áreas de exsudado, sem envolvimento faríngeo ou amigdalino); (3) forma disseminante (membranas cobrindo as amígdalas e a faringe posterior); (4) forma combinada (mais de um local anatômico envolvido, p. ex., garganta e pele). As manifestações clínicas mais graves estão associadas com níveis crescentes de absorção de toxina.

A probabilidade de complicações tóxicas depende, principalmente, do intervalo entre o aparecimento da doença e a administração de antitoxina. A gravidade da doença, na apresentação inicial, permite predizer de forma exata a possibilidade de uma evolução clínica desfavorável, de complicações e de morte. É típica a ocorrência de miocardite na primeira ou segunda semana após o aparecimento dos sintomas respiratórios, podendo esta se apresentar de forma repentina ou insidiosa com sinais de baixo débito cardíaco e insuficiência cardíaca congestiva. Distúrbios de condução, que podem ocorrer sem outros sinais de miocardite, incluem anormalidades nas ondas ST-T, arritmia e bloqueio cardíaco. O *deficit* neurológico manifesta-se como paralisia dos nervos cranianos e neurite periférica.[6] Paralisia do palato e/ou da faringe ocorre durante a fase aguda; a neurite periférica, que é simétrica e predominantemente motora, acontece dentro de um período de 2 a 12 semanas após o início da doença. O *deficit* motor pode variar desde fraqueza proximal leve até paralisia completa. A recuperação total é a regra. Na difteria fulminante, por vezes chamada de "hipertóxica", ocorre colapso circulatório tóxico com consequências hemorrágicas.

Difteria Cutânea

As lesões cutâneas da difteria são, classicamente, úlceras indolentes, profundas e perfuradas, que podem ter uma membrana branco-acinzentada. Todavia, as lesões podem ser indistinguíveis do impetigo, ou o *C. diphtheriae* pode infectar dermatoses crônicas, como a dermatite de estase. Com frequência, ocorre coinfecção com o *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* ou ambos. São raras as complicações tóxicas da difteria cutânea isolada.

Diagnóstico

Um elevado índice de suspeição é necessário. O material para cultura deve ser colhido inferiormente à membrana, da nasofaringe e de qualquer lesão suspeita da pele. Uma vez que são necessários meios especiais, o laboratório deve ser alertado quanto à possibilidade de difteria. O *C. diphtheriae* é mais facilmente isolado em meios seletivos que inibem o crescimento de outros microrganismos da nasofaringe; em geral, utiliza-se um meio com telurito de potássio. Um diagnóstico presuntivo, com base na morfologia das colônias e na coloração de Gram, pode ser feito em 18 a 24 horas. As culturas podem ser negativas no caso de o paciente ter recebido previamente antibióticos. Testes de toxigenicidade devem ser realizados em todos os *C. diphtheriae* isolados. Visto que tanto cepas não tóxicas como tóxicas podem ser isoladas a partir do mesmo paciente, mais de uma colônia deve ser testada. Entre os métodos tradicionais estão a inoculação em porco-da-guiné e o teste de Elek, em que o isolado e controles apropriados são inoculados numa placa de cultura na qual se coloca uma tira de papel-absorvente embebida em antitoxina; a produção de toxina é confirmada por uma linha de imunoprecipitação no ágar. A identificação do gene *tox* da difteria permitiu o desenvolvimento de métodos rápidos e precisos baseados na reação em cadeia da polimerase para a identificação de cepas toxigênicas.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial inclui tonsilofaringite estreptocócica e viral, mononucleose infecciosa, angina de Vincent, candidíase e epiglotite aguda. Um histórico de viagem para regiões com difteria endêmica ou de contato com pessoas recentemente emigradas dessas áreas aumenta a possibilidade de difteria, assim como um nível

de antitoxina sérica inferior a 0,01 UI/mL antes do tratamento com antitoxina.

Tratamento

A decisão de iniciar a terapia deve ser tomada com base na clínica, porque o atraso no tratamento, especialmente na administração da antitoxina, está associado a pior prognóstico. Os objetivos do tratamento são neutralizar rapidamente a toxina, eliminar o microrganismo infeccioso, fornecer tratamento de suporte e prevenir a transmissão futura (Tabela 292-1). A base da terapia é a antitoxina equina contra a difteria. Como apenas a toxina não ligada pode ser neutralizada, o tratamento deve começar assim que se suspeitar do diagnóstico, pois cada dia de atraso na administração aumenta a possibilidade de um desfecho fatal. Uma dose única é administrada, que varia de 20.000 unidades, para difteria tonsilar localizada, até 100.000 unidades, para a doença extensa com toxicidade grave. A antitoxina pode ser administrada por via intramuscular ou intravenosa; especialmente nos casos mais graves, a via intravenosa é preferível. Testes de sensibilidade à antitoxina devem ser realizados de acordo com as instruções no interior do pacote antes da sua administração e, se necessário, deve-se proceder à dessensibilização. A terapia antibiótica, ao eliminar o microrganismo, suprime a produção de toxina, limita a infecção local e previne a transmissão. A penicilina parenteral (4 a 6 milhões de U/dia) e a eritromicina (40 mg/kg/dia, divididas em quatro doses, máximo de 2 g/dia, normalmente por via oral se o paciente for capaz de deglutir) são os fármacos indicados. O tratamento geral de suporte inclui manter as vias respiratórias livres (com traqueotomia, se necessário), monitoramento eletrocardiográfico para evidenciar miocardite, tratamento da insuficiência cardíaca e arritmias e prevenção de complicações secundárias ao distúrbio neurológico, como a pneumonia por aspiração. O paciente deve permanecer em isolamento rigoroso até que as culturas de controle sejam negativas. Pacientes em convalescença devem receber o toxoide diftérico.

Tabela 292-1

Objetivos e intervenções propostas para o manejo de casos suspeitos de difteria

OBJETIVOS	INTERVENÇÕES PROPOSTAS
Neutralizar a toxina o mais rápido possível a fim de reduzir as complicações graves, incluindo o óbito.	Após um diagnóstico presuntivo de difteria, obter e administrar imediatamente a antitoxina, iniciar o tratamento antimicrobiano e fornecer os cuidados de suporte apropriados.
Prevenir a disseminação de *C. diphtheriae* a contatos próximos, incluindo os trabalhadores do hospital.	Isolar o paciente; observar rigorosamente os procedimentos de barreira respiratória. Notificar o departamento de saúde pública. Verificar o estado de vacinação da família e de outros contatos próximos e iniciar a profilaxia pós-exposição.
Confirmar o diagnóstico.	Recolher amostras apropriadas para cultura (alertar o laboratório para garantir que possa preparar meios de cultura específicos).
Induzir proteção de longo prazo contra *C. diphtheriae* em casos e contatos próximos.	Completar o primeiro esquema com toxoide diftérico, conforme necessário.

O departamento de saúde local deve ser notificado. Os contatos próximos devem ser submetidos a culturas e a um curso antibiótico profilático, e atualizados com uma vacina com toxoide diftérico apropriada para a idade. Uma cultura positiva em um contato próximo pode confirmar o diagnóstico caso a cultura do paciente seja negativa. Todos os contatos sem a imunização primária completa e um reforço nos 5 anos precedentes devem receber o toxoide diftérico.

A disponibilidade e acesso à antitoxina contra a difteria tem-se tornado problemática nos últimos anos. Atualmente, existem muito poucos fabricantes. Nos Estados Unidos, desde que os fabricantes norte-americanos interromperam a produção da antitoxina diftérica em 1997, não há produtos licenciados disponíveis. No entanto, a antitoxina diftérica para fins terapêuticos pode ser obtida no Centers for Disease Control and Prevention (CDC; 770-488-7100), que distribuem uma antitoxina produzida pelo Brasil no Instituto Butantan, em São Paulo, mediante um protocolo de investigação de novos fármacos.

Prevenção

A imunização com o toxoide diftérico é o único método eficaz de prevenção primária. O regime primário é composto por quatro doses do toxoide diftérico (administradas com o toxoide tetânico e com a vacina contra a tosse convulsa) aos 2, 4, 6 e 15 até os 18 meses de idade; um reforço pré-escolar é administrado em crianças dos 4 aos 6 anos. Desde então, as doses de reforço devem ser administradas como parte da imunização de adolescentes (i.e., entre os 11 e 13 anos de idade), seguidas por doses administradas a cada 10 anos.

Para proteção adicional contra a coqueluche durante a adolescência, o CDC recomenda o uso de rotina da vacina de toxoide tetânico, toxoide diftérico reduzido e pertússis acelular adsorvida (dTpa) em adolescentes dos 11 aos 18 anos de idade no lugar das vacinas de toxoide tetânico e diftérico (dT). De forma similar, o CDC recomenda o uso rotineiro de uma dose única de dTpa para adultos a partir dos 19 anos de idade para substituir a dose de reforço seguinte de dT (Cap. 18), embora uma segunda dose após 5 anos possa ser necessária para proteção contra a difteria.[7]

Mutantes geneticamente alterados, totalmente imunogênicos, da toxina diftérica foram criados (p. ex., CRM197). O CRM197 é utilizado como um transportador de proteínas em várias vacinas conjugadas de polissacarídeo-proteína. No entanto, o papel do CRM197 na contribuição para ou manutenção da imunidade ainda não foi avaliado.

Prognóstico

No início do século XXI, a difteria continua sendo uma doença grave associada a uma taxa de mortalidade elevada. Nos Estados Unidos, a taxa de mortalidade da difteria permaneceu virtualmente inalterada (entre 5% e 10%) nas últimas décadas.

Outras espécies de corinebactérias

As corinebactérias além da *C. diphtheriae* são onipresentes no meio ambiente e encontram-se entre a flora normal que coloniza seres humanos e animais. O potencial patogênico de muitos desses organismos não era apreciado no passado, mas hoje sabe-se que muitos estão associados a doenças infecciosas específicas e frequentemente graves, em especial nos pacientes imunossuprimidos, doentes crônicos e hospitalizados (Tabela 292-2). Em geral, esses organismos permanecem suscetíveis à vancomicina, mas a resistência a outros antimicrobianos é comum e varia entre as espécies.

Tabela 292-2

Corinebactérias e organismos relacionados associados com doença humana

LOCAL DE INFECÇÃO	PATÓGENO	SÍNDROME CLÍNICA	COMENTÁRIO
Trato respiratório	*Corynebacterium diphtheriae*	Difteria clássica	
	Corynebacterium ulcerans	Difteria	Infecção zoonótica; pode produzir toxina diftérica
	Corynebacterium pseudodiphtheriticum	Faringite Raramente, pneumonia em pacientes com AIDS avançada	
	Arcanobacterium haemolyticum	Faringite, abscesso amigdalino, erupção cutânea	Clinicamente indistinguível da faringite estreptocócica
Pele e tecidos moles	*Corynebacterium pseudotuberculosis*	Linfadenite granulomatosa	Infecção zoonótica, especialmente em ovelhas; risco ocupacional para veterinários e açougueiros
	Corynebacterium minutissimum	Eritrasma	
	Corynebacterium kroppenstedtii	Abscesso granulomatoso mamário	
Trato geniturinário	*Corynebacterium glucuronolyticum*	Infecção do trato urinário nos homens; prostatite crônica	
	Corynebacterium urealyticum	Infecção do trato urinário crônica e recorrente	Mais comum em idosos, doentes crônicos, pacientes imunodeprimidos e aqueles com cateteres colocados
	Corynebacterium riegelli	Cistite encrustrada	
Infecções associadas aos cuidados de saúde	*Corynebacterium jeikeium* e, menos frequentemente, vários outros, entre eles, *Corynebacterium amycolatum*, *Corynebacterium striatum* e *Corynebacterium urealyticum*	Infecção associada a cateter e dispositivos Infecções em feridas pós-procedimentos e tecidos moles Infecção de prótese valvar, articular Pneumonia nosocomial Infecção de *shunt* de líquido cefalorraquidiano	*C. jeikeium* é o patógeno corinebacteriano mais comum em hospitais e causa infecções graves em pacientes imunodeprimidos e naqueles com dispositivos médicos colocados

Referências Gerais

1. Poetsch A, Haussmann U, Burkovski A. Proteomics of corynebacteria: from biotechnology workhorses to pathogens. *Proteomics*. 2011;11:3244–3255.
2. Nurkovski A. Cell envelope of corynebacteria: structure and influence on pathogenicity. *ISRN Microbiol*. 2013;2013:935736.
3. Zakikhany K, Efstratiou A. Diphtheria in Europe: current problems and new challenges. *Future Microbiol*. 2012;7:595–607.
4. Wanlapakorn N, Yoocharoen P, Tharmaphornpilas P, et al. Diphtheria outbreak in Thailand, 2012: seroprevalence of diphtheria antibodies among Thai adults and its implications for immunization programs. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2014;45:1132–1141.
5. Rogers EA, Das A, Ton-That H. Adhesion by pathogenic corynebacteria. *Adv Exp Med Biol*. 2011;715:91–103.
6. Sanghi V. Neurologic manifestations of diphtheria and pertussis. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1355–1359.
7. Weinberger B, Schirmer M, Matteucci Gothe R, et al. Recall responses to tetanus and diphtheria vaccination are frequently insufficient in elderly persons. *PLoS ONE*. 2013;8:e82967.

No Brasil

A difteria é doença de notificação compulsória no Brasil. A vacina contra a difteria é de acesso universal, sendo administrada junto com o toxoide tetânico em adultos e, em formulação tríplice, com a vacina contra pertussis na infância. A despeito de ser prevenida por vacinação, em nosso meio ainda existem casos de difteria. Em 2015 foram notificados 101 casos suspeitos de difteria, sendo principalmente nas regiões Nordeste (48,5%) e Sudeste (25,7%). Destes, apenas 14 foram confirmados.

Bibliografia

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/difteria.

Listeriose

Bennett Lorber

Definição

A listeriose é uma infecção de origem alimentar causada pelo bastonete Gram-positivo *Listeria monocytogenes*. A maioria dos pacientes tem disfunção da imunidade celular e apresenta uma bacteriemia ou meningite com risco à vida. No entanto, gastroenterite febril autolimitada também pode ocorrer em pacientes saudáveis.

O Patógeno

Amplamente presente na natureza, a *L. monocytogenes* pode ser encontrada no solo, na vegetação e nas fezes de mamíferos saudáveis, inclusive de humanos. Essa bactéria pode causar doenças em animais, especialmente os herbívoros, e em humanos. Esse agente foi isolado em diversos alimentos, incluindo vegetais, leites crus, peixes, aves e carne. Ao contrário da maioria dos agentes patogênicos de origem alimentar, a *L. monocytogenes* pode crescer em temperaturas de refrigeração.

Epidemiologia

A listeriose não perinatal é quase sempre o resultado de infecção de origem alimentar.[1,2] A listeriose é uma doença relativamente rara de origem alimentar (≈1% dos casos norte-americanos), mas está associada a uma taxa de mortalidade de 16% a 20% (perdendo apenas para *Vibrio vulnificus* em 35% a 39%) e é responsável por aproximadamente 19% a 28% de todas as mortes relacionadas com doenças transmitidas por alimentos.[3] Surtos têm sido documentados em associação com salada de repolho, leite, queijos, patês, produtos suínos prontos prontos para comer, carnes frias, cachorros-quentes, peixe defumado, manteiga, couves, tacos ou nachos, e melões. Em 2011, melões contaminados por *L. monocytogenes* foram responsáveis pelo surto mais mortal de doença de origem alimentar na história dos Estados Unidos, com 28 estados relatando doença em 146 pessoas e morte em 30 (21% de mortalidade).[4]

A listeriose tornou-se uma doença nacionalmente reportável no ano de 2000. O Centers for Disease Control and Prevention estabeleceu a *PulseNet* (http://www.cdc.gov/pulsenet/), uma rede de saúde pública e laboratórios de regulamentação alimentar que utilizam eletroforese em gel de campo pulsado para classificar os agentes patogênicos de origem alimentar em subtipos a fim de detectar prontamente grupos de doenças que possam ter uma fonte comum. Atualmente, a incidência anual de listeriose é de três casos por 1 milhão de pessoas e é responsável por 1.800 casos por ano e cerca de 400 óbitos. Recém-nascidos e adultos acima de 60 anos apresentam as maiores taxas de infecção. Gestantes representam 20% de todos os indivíduos afetados;[5] outros adultos com maior risco para contrair listeriose invasiva (bacteriemia, meningite) incluem portadores de doença hematológica maligna, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) avançada, receptores de transplante de órgão sólido ou sobrecarga de ferro ou qualquer paciente tratado com corticosteroides ou agentes antifator de necrose tumoral. Entretanto, um quarto de todos os casos de listeriose invasiva ocorre em pessoas aparentemente saudáveis, particularmente naquelas com mais de 60 anos de idade.

Biopatologia

A *L. monocytogenes* penetra no corpo humano através do tubo digestivo, geralmente após a ingestão de alimentos contaminados.[6] A bactéria induz a própria fagocitose pelas células gastrointestinais e macrófagos. A transmissão de mãe para filho ocorre pela placenta ou através do canal do parto infectado. Dentro da célula hospedeira, a bactéria é envolvida por um fagolisossomo; porém, por meio da produção de uma exotoxina denominada listeriolisina O, ela destrói a membrana do fagolisossomo, alcançando o citoplasma da célula. Todas as cepas patogênicas da *L. monocytogenes* produzem a listeriolisina O, o principal fator de virulência. A listéria divide-se ativamente no citoplasma, migra para a periferia da célula, e, através da polimerização de actina da célula hospedeira, pressiona a membrana celular formando pseudópodes, que são ingeridos pelas células hospedeiras adjacentes. A bactéria se move de célula para célula dessa maneira, repetindo o seu ciclo de vida sem exposição a antibióticos ou complemento.

Após a invasão por meio do trato gastrointestinal, a listéria pode disseminar-se por via hematogênica para qualquer região do corpo, porém apresenta um tropismo particular pelo sistema nervoso central (SNC). Menos comumente, as listérias podem se disseminar intra-axonalmente através dos nervos cranianos e atingir o SNC; esse modo de invasão do SNC pode resultar em romencefalite (infecção do tronco cerebral).

A imunidade à listeriose é mediada, principalmente, pelo sistema de resposta imunológica celular. Pessoas que tiveram esplenectomia ou que têm alterações exclusivamente da resposta humoral ou leucocitária não são de alto risco para infecção.

Manifestações clínicas

O período de incubação para a listeriose invasiva (tempo entre a ingestão de alimentos contaminados até o início dos sintomas da doença) dura, em média, 30 dias. Listeriose em adulto imunocomprometido, frequentemente, manifesta-se como bacteriemia sem foco definido. Nesses casos, os pacientes apresentam queixas inespecíficas como febre, astenia, mialgia e lombalgia. A bacteriemia é a forma de listeriose invasiva que complica a gestação; a infecção do sistema nervoso central (SNC) é extremamente rara na ausência de outros fatores de risco. A listeriose, durante a gestação, pode levar a aborto espontâneo ou sepse neonatal, mas o tratamento precoce com antimicrobianos pode permitir o nascimento de uma criança saudável.[7] A endocardite causada por *L. monocytogenes* pode ocorrer em valvas nativas ou protéticas e ocasiona um alto índice das complicações por sepse. A endocardite, mas não a bacteriemia por si, pode ser o indício de um câncer de cólon não diagnosticado; a colonoscopia deve ser considerada em todos os casos de endocardite por listéria.

Pacientes que desenvolvem bacteriemia por *L. monocytogenes* podem avançar para uma infecção do SNC, muito comumente manifestada como meningite. A listéria tem uma predileção tanto pelo tecido cerebral quanto pelas meninges, e, diferentemente das outras causas comuns de meningites bacterianas, não raramente causa encefalite ou abscesso cerebral. O abscesso cerebral em consequência de infecção por *L. monocytogenes* exibe características incomuns quando comparada a outras bactérias: o abscesso cerebral por listéria coexiste com bacteriemia em quase todos os casos e com meningite em um quarto deles; além disso, os abscessos são frequentemente subcorticais.

A *L. monocytogenes* é a causa mais comum de meningite bacteriana em pacientes com linfoma, transplantados e pacientes tratados com corticosteroides por qualquer razão. As pessoas afetadas em geral têm os sintomas clássicos da meningite aguda, mas a apresentação é subaguda (>24 horas) em 60% dos casos. A rigidez da nuca está ausente em 20%. Achados neurológicos focais, incluindo ataxia, tremores, mioclonias e convulsões, podem ser vistos de acordo com o tropismo da *Listeria* para o parênquima cerebral. A coloração de Gram do líquido cefalorraquidiano (LCR) revela pequenos bastonetes Gram-positivos em apenas cerca de um terço dos casos. O teor de glicose no LCR é normal em mais de 60% dos casos; células mononucleares predominam em 30%.

A rombencefalite por listéria[8] é uma forma incomum de encefalite causada por essa bactéria e, diferentemente de outras infecções do SNC por listéria, normalmente ocorre em adultos saudáveis. A típica manifestação clínica é uma doença bifásica com um pródromo de febre, cefaleia, náuseas e vômitos durante aproximadamente 4 dias, seguido de um abrupto *deficit* assimétrico dos nervos cranianos, sinais cerebelares, e hemiparesia ou *deficit* hemissensorial, ou ambos. Cerca de 40% dos pacientes desenvolvem insuficiência respiratória. A rigidez de nuca está presente em aproximadamente metade dos casos, e os exames do LCR mostram-se apenas levemente alterados, sendo a cultura positiva em aproximadamente 40% dos casos. Quase dois terços dos pacientes apresentam bacteriemia. A ressonância magnética é mais eficaz que a tomografia computadorizada no diagnóstico da rombencefalite. A mortalidade é alta, e sequelas graves são comuns.

Infecções localizadas podem ocorrer após a disseminação hematogênica (p. ex., abscesso hepático, artrite séptica) ou, raramente, depois da inoculação direta (p. ex., erupção cutânea papulopustular, conjuntivite). A listeriose osteoarticular[9] envolve principalmente articulações protéticas, ocorre em pacientes imunocomprometidos e requer a remoção do implante para a cura.

Relatos bem documentados de surtos originados em alimentos demonstraram que a ingestão de *L. monocytogenes* em uma quantidade suficiente de inóculo pode resultar numa doença autolimitada que se manifesta por febre, calafrios, diarreia, cólicas abdominais e, às vezes, náuseas e vômitos. Os sintomas manifestam-se em 1 ou 2 dias após a exposição e duram por 2 dias.

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

As situações clínicas nas quais o diagnóstico de listeriose deve ser considerado incluem:

- sepse ou meningite neonatal;
- meningite ou infecção do parênquima cerebral em pacientes com apresentações subagudas, neoplasias malignas hematológicas, AIDS, transplante de órgãos, em imunossupressão por corticosteroides, em tratamento com agentes inibidores do fator de necrose tumoral ou idade superior a 50 anos;
- infecção simultânea do parênquima cerebral e meninges;
- abscesso cerebral subcortical;
- febre durante a gravidez;
- sangue, LCR ou outros fluidos normalmente estéreis positivos para “difteroides” na coloração de Gram ou cultura;
- surtos de origem alimentar e gastroenterite febril com culturas de rotina sem identificação do patógeno.

O diagnóstico diferencial das infecções do SNC por listéria inclui as causas mais comuns de meningite bacteriana e abscesso cerebral; a meningite subaguda por listéria ou rombencefalite pode mimetizar neurotuberculose.

Achados Laboratoriais

O diagnóstico de listeriose é realizado por meio da cultura bacteriana de rotina das amostras de fluidos geralmente estéreis, como o sangue ou LCR. A análise laboratorial deve ser cuidadosa, pois a *L. monocytogenes* pode ser confundida com difteroides, estreptococos ou enterococos. A coprocultura específica está recomendada apenas quando a coprocultura de rotina é negativa diante da investigação de um surto de gastroenterite; muitas pessoas apresentam colonização entérica por *L. monocytogenes* sem doença invasiva. O laboratório deve ser avisado quando há suspeita de infecção por listéria, pois o organismo não é identificado pela coprocultura de rotina.

Testes sorológicos (anticorpos antilisteriolisina O) não são úteis para diagnóstico da doença invasiva, porém podem ter utilidade na identificação retrospectiva de surtos de gastroenterite febril originados em alimentos quando as culturas de rotina são negativas. A análise de reação em cadeia da polimerase em tempo real do LCR para o gene *hly*, o qual codifica a listeriolisina O, tem-se mostrado útil no diagnóstico de listeriose do sistema nervoso central, incluindo nos casos em que as culturas bacterianas de rotina foram negativas, mas este teste ainda não está comercialmente disponível.[10]

Prevenção

As diretrizes para a prevenção da listeriose são semelhantes àquelas para prevenção de infecções de origem alimentar. Em geral, orienta-se cozinhar bem alimentos crus de origem animal, lavar corretamente os vegetais antes de ingeri-los, manter carnes cruas separadas de vegetais e comidas cozidas ou prontas para o consumo, evitar leite cru (não pasteurizado) ou alimentos preparados com esse tipo de leite, e lavar bem as mãos, facas e tábua após cada manuseio de comida crua.

As pessoas com alto risco para listeriose (imunocomprometidas por doenças ou medicações, gestantes e idosos) podem optar por evitar o consumo de queijos cremosos como Brie, feta, Camembert, gorgonzola ou os queijos frescos. Os queijos duros ou processados, *cream-cheese*, *cottage* e iogurte são seguros. Além disso, comidas prontas, como cachorro-quente, devem ser aquecidas até que atinjam a fervura. É recomendado evitar alimentos crus em bufês (*self-service*) como saladas preparadas, carnes e queijos, ou ao menos aquecê-los até que fervam antes de ingeri-los.

A listeriose é prevenida eficazmente através de trimetoprim-sulfametoxazol dado como profilaxia para *Pneumocystis* aos receptores de transplante de órgãos, aos pacientes com imunossupressão devido a corticoterapia, ou aos indivíduos infectados com o vírus da imunodeficiência humana. A transmissão vertical de listeriose não é conhecida, e o uso de antibióticos intraparto não é recomendado para mulheres com histórico perinatal de listeriose.

Com exceção da transmissão vertical, a transmissão interpessoal de listeriose não ocorre; não há necessidade de isolamento dos pacientes.

Tratamento

As recomendações feitas para o tratamento de infecções por *L. monocytogenes* são baseadas em dados *in vitro*, modelos animais e experiência clínica com um número pequeno de pacientes; ensaios clínicos não controlados têm sido realizados para comparar a eficácia dos fármacos utilizados. Muitos antimicrobianos mostram atividade *in vitro* contra *L. monocytogenes.* Evidências clínicas são mais relevantes que testes de suscetibilidade *in vitro*, pois as cefalosporinas e outros antimicrobianos, aos quais a bactéria parece ser sensível, são inadequados para tratamento da infecção.

Vinte por cento dos casos de meningite bacteriana nas pessoas com mais 50 anos devem-se a *L. monocytogenes*. Portanto, a terapia empírica para meningite bacteriana em todos os adultos com mais de 50 anos deve incluir a ampicilina ou trimetoprim-sulfametoxazol, especialmente na ausência de associação de pneumonia, otite, sinusite ou endocardite, que seria sugestivo de outras causas de infecção que não *L. monocytogenes.* Cefalosporinas, comumente usadas para o tratamento de meningite bacteriana, não devem ser utilizadas sozinhas quando listéria é uma consideração diagnóstica.

A ampicilina geralmente é considerada o fármaco de escolha para o tratamento de casos confirmados de listeriose. No caso de meningite e endocardite em pacientes com disfunção importante da imunidade dependente dos linfócitos T, a maioria das autoridades recomenda a adição de gentamicina para sinergismo, com base em estudos *in vitro* e em modelos animais. Para a meningite, o tratamento deve ser mantido por, no mínimo, 3 semanas; pacientes com bacteriemia sem sinais de envolvimento do SNC devem ser tratados por 2 semanas. A endocardite e o abscesso cerebral devem ser tratados por, no mínimo, 6 semanas. As doses usadas na meningite devem ser aplicadas para tratar todos os casos de listeriose invasiva, mesmo na ausência de alteração do SNC ou do LCR.

Em pacientes com hipersensibilidade à penicilina, o trimetoprim-sulfametoxazol é o fármaco de preferência. Ele é um agente bactericida e parece tão efetivo quanto a combinação de gentamicina com ampicilina. Os medicamentos que devem ser evitados, por serem ineficazes no tratamento e possibilitarem recorrências, incluem cefalosporinas, cloranfenicol, tetraciclinas, vancomicina e eritromicina.

Os corticosteroides são importantes como adjuvantes no tratamento da maioria das causas comuns de meningite bacteriológica. Porém, o seu papel no tratamento da infecção do SNC por listéria não é conhecido.

O ferro é um fator de virulência para a *Listeria monocytogenes*, e, clinicamente, o excesso de ferro constitui um fator de risco para a listeriose. Portanto, em pacientes com deficiência de ferro e listeriose é prudente adiar a reposição de ferro até se completar o tratamento antimicrobiano.

Prognóstico

A meningite por listéria apresenta mortalidade de aproximadamente 25%,[11] sendo maior naqueles com doenças malignas subjacentes. A mortalidade, nos casos de abscesso cerebral e endocardite, é de cerca de 50%; os sobreviventes de abscesso cerebral geralmente apresentam *deficits* neurológicos residuais.

Referências Gerais

1. Allerberger F, Wagner M. Listeriosis: a resurgent foodborne infection. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:16–23.
2. Cartwright EJ, Jackson KA, Johnson SD, et al. Listeriosis outbreaks and associated food vehicles, United States, 1998-2008. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:1–9.
3. Goulet V, Hebert M, Hedberg C, et al. Incidence of listeriosis and related mortality among groups at risk of acquiring listeriosis. *Clin Infect Dis*. 2012;54:652–660.
4. McCollum JT, Cronquist AB, Silk BJ, et al. Multistate outbreak of listeriosis associated with cantaloupe. *N Engl J Med*. 2013;369: 994–953.
5. de Noordhout CM, Devleesschauwer B, Angulo FJ, et al. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:1073–1082.
6. Schuppler M, Loessner MJ. The opportunistic pathogen Listeria monocytogenes: pathogenicity and interaction with the mucosal immune system. *Int J Inflam*. 2010;2010:704321.
7. Elinav H, Hershko-Klement A, Valinsky L, et al. Pregnancy-associated listeriosis: clinical characteristics and geospatial analysis of a 10-year period in Israel. *Clin Infect Dis*. 2014;59:953–961.
8. Abbs A, Nandakumar T, Bose P, et al. Listeria rhomboencephalitis. *Pract Neurol*. 2012;12:131–132.
9. Charlier C, Leclercq A, Cazenave B, et al. Listeria monocytogenes–associated joint and bone infections: a study of 43 consecutive cases. *Clin Infect Dis*. 2012;54:240–248.
10. Le Monnier A, Abachin E, Beretti J-L, et al. Diagnosis of Listeria monocytogenes meningoencephalitis by real-time PCR for the hly gene. *J Clin Microbiol*. 2011;49:3917–3923.
11. Pelegrín I, Moragas M, Suárez C, et al. Listeria monocytogenes meningoencephalitis in adults: analysis of factors related to unfavourable outcome. *Infection*. 2014;42:817–827.

No Brasil

A listeriose é subdiagnosticada e subnotificada no Brasil, não havendo um censo de número de casos registrados.

Em estudo publicado em 2011 sobre a suscetibilidade antimicrobiana de 68 isolados obtidos entre 1970 e 2008 observou-se predominância do serovar L4b (60,3%); todos os isolados apresentaram suscetibilidade à ampicilina, cefalotina, eritromicina, gentamicina, teicoplanina e vancomicina.

Na suspeita de surto (dois ou mais casos), a notificação imediata deve ser feita às autoridades de vigilância epidemiológica municipal, regional ou central, para que sejam investigadas as fontes comuns, controlada a transmissão e adotadas medidas preventivas.

Bibliografia

Reis CM, et al. Antimicrobial susceptibilities of Listeria monocytogenes human strains isolated from 1970 to 2008 in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2011;44:173–176.

Antraz

Daniel R. Lucey

Lev M. Grinberg

Definição

O antraz é causado pelo *Bacillus anthracis*, um bastonete aeróbio ou anaeróbio facultativo, Gram-positivo, formador de esporos. O nome vem da palavra grega *anthrakis*, que significa "carvão", em referência à cor negra da escara que se forma no antraz cutâneo. Embora seja fundamentalmente uma doença de animais, o antraz foi desenvolvido como arma biológica por várias nações no século XX e usado para bioterrorismo nos Estados Unidos em 2001, quando foram enviados esporos no interior de cartas de correspondência.

O Patógeno

A bactéria é um bacilo Gram-positivo de 1 a 1,5 por 3 a 5 µm. Seu crescimento no ágar- sangue de ovelha tem uma "aparência em vidro fosco", com colônias de 2 a 5 mm, não hemolíticas, firmes ("claras de ovo batidas") nas primeiras 24 horas de cultura; apresentam esporos centrais a subterminais ovais e uma cápsula que pode ser visualizada por coloração de tinta nanquim.

Epidemiologia

A infecção humana por *B. anthracis* geralmente está associada a uma fonte zoonótica como cabras, ovelhas, gado, búfalos de água e outros animais. Produtos de animais que podem transmitir a infecção incluem carne, couro (pele), ossos e pelos. Os esporos podem persistir por muitos anos no solo. Os esporos infectam seres humanos ou animais e, após a contaminação, germinam na forma vegetativa da bactéria, causando a doença clínica. A Organização Mundial da Saúde disponibiliza na Internet bancos de dados epidemiológicos globais a respeito do antraz e oferece diretrizes para o controle da doença em seres humanos, animais e no meio ambiente.

Uma revisão sistemática da literatura médica global concluiu que, entre 1900 e 2005, pelo menos 82 casos de pacientes com antraz adquirido por via inalatória foram relatados detalhadamente.[1] Esses 82 casos incluíam 18 pacientes nos Estados Unidos no século XX diagnosticados como doenças adquiridas naturalmente, e 11 pacientes com antraz adquirido por inalação devido a eventos relacionados com bioterrorismo em 2001. As dúzias de pacientes com antraz por inalação relacionados com o surto de 1979 em Sverdlovsk pela liberação acidental de esporos de uma instalação militar, no entanto, não foram incluídas nesses 82 casos devido à indisponibilidade dos seus processos clínicos. Apenas os registros de autópsia de 1979 foram preservados pelos patologistas (Abramova e Grinberg), e estes foram publicados pela primeira vez em russo em 1993 e, posteriormente, em inglês para os 41 casos confirmados por exame histopatológico ou microbiológico.[2,3]

Entre 2006 e 2013, cinco pacientes adicionais com antraz por inalação adquirida de forma natural foram diagnosticados, três no Reino Unido e dois nos Estados Unidos. Em 2009, foi diagnosticado o primeiro caso humano nos Estados Unidos de antraz gastrointestinal confirmado por cultura.[4] Pelo menos três desses seis casos esporádicos, incluindo o caso gastrointestinal, estavam ligados à exposição a esporos que contaminaram tambores feitos de peles de animais. A fonte de exposição era incerta para os outros. Mais normalmente, o antraz gastrointestinal está ligado ao consumo de carne de animais infectados.

É importante destacar que o *B. anthracis* não é transmitido de pessoa para pessoa através do ar. Além disso, apenas um quarto dos 41 casos relacionados com a inalação confirmados por autópsia de 1979 tinha qualquer evidência de pneumonia, especificamente uma pneumonia aguda hemorrágica. Todos tinham a típica adenopatia mediastínica hemorrágica, edemas e derrames pleurais provocados pela inalação primária de esporos. A infecção por reaerossolização foi suspeitada num pequeno número desses pacientes em 1979.

Apoiando essa hipótese da reaerossolização, uma revisão detalhada da literatura experimental encontrou evidências de que esporos de espécies de *Bacillus* poderiam reaerossolizar sob condições do meio exterior.[5] Além disso, um estudo dos esporos em um escritório do senado dos Estados Unidos concluiu que os esporos usados no incidente terrorista reaerossolizavam no contexto das atividades comuns de escritório.

A forma mais comum de antraz é a forma cutânea. O contato direto com animais infectados ou produtos contaminados de origem animal é o modo usual de transmissão. Uma das lições dos ataques bioterroristas de 2001 nos Estados Unidos, no entanto, é que os esporos nas cartas enviadas causaram antraz cutâneo em 11 pessoas, nenhuma das quais desenvolveu antraz por inalação. Digno de nota, por conseguinte, é que casos inexplicáveis de antraz cutâneo poderiam ser um indício precoce para uma liberação intencional de esporos, especialmente tendo em conta que a parte mais curta do período de incubação em seres humanos para o antraz cutâneo (1 a 12 dias) é menor do que para o antraz por inalação documentado em laboratório (4 a 43 dias).

De 2009 a 2010, pelo menos 80 casos confirmados ou prováveis de antraz ocorreram em pessoas que injetavam heroína, na Europa, principalmente no Reino Unido.[6] Entre 2012 e 2013, pelo menos outros 14 casos ocorreram, novamente no Reino Unido[7] mas também na Dinamarca, França e Alemanha. Um novo termo, *antraz por injeção*, foi aplicado a esta nova via de infecção e síndrome clínica distinta que envolvia a infecção intensa do tecido mole no local da injeção e, por vezes, doença sistêmica. A cepa única de *B. anthracis* nesses surtos mais estreitamente se relacionava com aquela reportada a partir de uma cabra na Turquia, sugerindo que a heroína proveniente do Afeganistão ou Paquistão e contrabandeada por terra dentro de pele de animal pode ter sido a fonte desses esporos na Europa.

Biopatologia

Os principais fatores de virulência de *B. anthracis* incluem as suas duas toxinas binárias, a toxina do edema e a toxina letal, e sua cápsula de ácido poli-D-glutâmico, com propriedades antifagocíticas. A toxina do edema consiste em fator edema associado a um terceiro componente de toxina de antraz, o antígeno protetor. Do mesmo modo, a toxina letal consiste em fator letal associado ao antígeno protetor. Estes três componentes da toxina, fator edema, fator letal e antígeno protetor, são codificados em um plasmídeo (pX-01). A cápsula antifagocítica é codificada por um segundo plasmídeo (pX-02). Ambos os plasmídeos são necessários para causar a doença.

A patogênese do antraz tem sido atribuída principalmente às suas duas toxinas binárias. No entanto, mais recentemente, papéis essenciais para ambos os componentes não toxina e toxina têm sido implicados na patogênese das alterações cardíacas e endovasculares características,[8] hemorragia e choque. Os componentes não toxina incluem a parte da parede celular bacteriana de peptidoglicano e as metaloproteinases. Além disso, a inibição de ambas as respostas imunes, inata e adaptativa, ocorre pelas atividades tanto das toxinas quanto da cápsula antifagocítica.

Do mesmo modo, o modelo de sepse foi proposto para explicar a elevada letalidade do antraz por inalação, em vez do modelo de toxina.[9] Nesse modelo de sepse, o papel principal da toxina do antraz é inibir a resposta imune contra a forma vegetativa das bactérias, permitindo, assim, os níveis normalmente elevados de bacteriemia e a ocorrência de choque, falência de múltiplos órgãos e morte.

A toxina letal[10] é uma metaloproteinase e um inibidor da via de transdução de sinal intracelular da proteína quinase ativada por mitogênio. Contribui para o distúrbio de coagulação, hemólise e hemorragia que ocorre com o antraz por inalação. É incerto se a toxina letal contribuiu para as lesões de vasculite notificadas em 1979 no surto em Sverdlovsk. A toxina edema contribui para o típico fluido "gelatinoso" no mediastino e abdome, bem como para o edema acentuado visto tanto no antraz por injeção como no antraz cutâneo. O mecanismo é atribuído à produção excessiva de monofosfato cíclico de adenosina a partir de trifosfato de adenosina, através da ação da toxina edema como uma enzima adenilato ciclase. O resultado é a desregulação de água e cálcio com edema acentuado.

Manifestações clínicas

As principais manifestações clínicas da infecção por antraz — por inalação, cutâneo, gastrointestinal, por injeção e meníngeo — estão relacionadas com as vias através das quais o *B. anthracis* pode entrar no corpo: inalação, contato, ingestão ou injeção (p. ex., por heroína contaminada).[11]

O antraz por inalação[12] quase sempre causa mediastinite hemorrágica, edema gelatinoso e adenopatia mediastinal, resultando no alargamento do mediastino, bem como em efusões pleurais devido ao bloqueio e inversão do fluxo linfático normal e da drenagem no interior do mediastino. Eses derrames pleurais podem ser grandes, hemorrágicos e recorrentes, a menos que drenados repetidamente por toracocentese ou dreno torácico. Demonstrou-se que tais efusões contribuíram para a insuficiência respiratória em 1979 no surto em Sverdlovsk, em parte devido à compressão do parênquima pulmonar e troca gasosa prejudicada. Durante o surto, o líquido pleural foi drenado por toracocentese, em vez de por dreno torácico, e os antibióticos foram injetados no espaço pleural. No entanto, quase todos os pacientes com antraz por inalação que foram submetidos a autópsia nesse surto tinham grandes (em média 1.776 mL) derrames pleurais. Embora não se soubesse em 1979 ou em 2001, esses derrames pleurais podem servir como um reservatório para a toxina. Os níveis de toxina no líquido pleural não foram testados até o aparecimento dos dois pacientes nos Estados Unidos, em 2006 e 2011. Altos níveis de fator letal foram relatados.

A radiografia demonstrou um infiltrado pulmonar em sete dos 11 pacientes em 2001 nos Estados Unidos, bem como em ambos os pacientes norte-americanos em 2006 e 2011. Assim, apesar de algumas pessoas terem afirmado que o antraz por inalação não causa pneumonia, esses achados radiológicos servem para enfatizar o ponto de diagnóstico importante para os clínicos de que não só alargamento do mediastino e derrames pleurais são muitas vezes vistos, mas também infiltrados pulmonares. Além disso, no surto de 1979 em Sverdlovsk, um quarto dos 41 casos confirmados por autópsia teve uma pneumonia hemorrágica. Assim, infiltrações pulmonares em imagens radiológicas, sejam ou não interpretadas como pneumonia, não excluem o diagnóstico de antraz por inalação.

Em 2005, um novo sistema de estadiamento clínico de três estágios para antraz por inalação (Tabela 294-1) foi publicado, acrescentando uma fase progressiva intermediária com base em informação clínica, microbiológica e radiológica obtida a partir dos 11 pacientes em 2001. Anteriormente, esses pacientes teriam sido incluídos no estágio final, para quem a morte foi considerada quase certa. É importante ressaltar que todos os seis pacientes que sobreviveram aos ataques com antraz em 2001 haviam iniciado a terapia rapidamente, incluindo drenagem pleural, durante essa fase progressiva intermediária. Esse sistema de estadiamento clínico sintomático de três partes é citado em www.cidrap.umn.edu/idsa/bt/anthrax/biofacts/anthraxfactsheet.html.

Tabela 294-1

Sistema de estadiamento clínico para o antraz por inalação

I. ESTÁGIO PRODRÔMICO INICIAL

Doença inespecífica por vezes descrita como "semelhante a gripe" e que inclui qualquer um dos seguintes sintomas: febre, tosse, dor de cabeça, calafrios, náuseas, dor no peito ou dor abdominal. Testes laboratoriais e radiografias não são diagnósticos. O prognóstico de cura é bom com terapia apropriada, mas o diagnóstico é difícil de confirmar agudamente neste estágio.

II. ESTÁGIO PROGRESSIVO INTERMEDIÁRIO

Quaisquer dos seguintes achados são critérios que definem a inclusão neste estágio:

1. Hemoculturas positivas (normalmente positivas em <24 horas)
2. Adenopatia mediastínica
3. Derrames pleurais: sanguinolentos, frequentemente grandes, requerem drenagem e podem recorrer

Os achados neste estágio podem incluir febre alta, dispneia, confusão ou síncope, ou náuseas crescentes e vômitos. Os critérios de exclusão para este estágio incluem os seguintes:

1. Meningite
2. Insuficiência respiratória que requer entubação e ventilação mecânica ou
3. Choque

É importante ressaltar que pacientes no estágio "progressivo intermediário" ainda podem ser curados com antibióticos apropriados e drenagem de derrames pleurais por toracocentese e/ou dreno torácico para reduzir o efeito mecânico adverso na respiração por derrames de grande volume e para remover *Bacillus anthracis* potencialmente produtores de toxinas do espaço pleural.

III. ESTÁGIO FULMINANTE TARDIO

Entre os critérios de inclusão estão os seguintes achados:

1. Meningite
2. Insuficiência respiratória que requer entubação e ventilação mecânica
3. Choque: hipoperfusão de órgão terminal

Os achados nesse estágio também podem incluir qualquer um dos estágios anteriores, portanto, não há critérios de exclusão. A probabilidade de sobrevida é a menor neste estágio. Novas terapias que neutralizem, segura e eficazmente, a toxina do antraz podem ser necessárias para aumentar a sobrevida.

Embora, em 2001, nenhum dos cinco pacientes na fase final fulminante tenha sobrevivido, os dois pacientes dos Estados Unidos em 2006 e 2011 sobreviveram, mesmo tendo necessitado de ventilação mecânica, colocando-os na fase final fulminante. Um tratamento adicional que eles receberam foi a antitoxina antraz, que não estava disponível em 2001.

O período de incubação mais curto que tem sido *documentado* microbiológica ou histopatologicamente é de 4 dias. O intervalo é de 4 a 43 dias. Embora períodos de incubação mais curtos possam ter ocorrido, nenhum foi documentado na literatura inglesa por esses critérios laboratoriais.

O antraz cutâneo é responsável por cerca de 95% dos pacientes com antraz. O período de incubação varia de 1 a 12 dias. Do mesmo modo que os três estágios clínicos de antraz por inalação sintomático, três estágios de antraz cutâneo podem ser delineados: (1) uma pápula pruriginosa inicial progredindo para (2) uma lesão bolhosa ou vesicular central com áreas circundantes de edema e, finalmente, (3) uma lesão central necrótica e hemorrágica que evolui para a escara indolor clássica com edema circundante. A resolução pode demorar até 2 meses. Essa progressão de três fases pode ocorrer mesmo se os antibióticos apropriados forem dados. Durante os ataques de antraz por carta em 2001, algumas das lesões cutâneas foram inicialmente consideradas picadas de aranha-reclusa-mediterrânica ou aranha-marrom. Essas lesões são geralmente dolorosas, ao contrário das lesões indolores do antraz.

Em contraste com o antraz cutâneo, o antraz por injeção,[13] descrito na Europa em pessoas que injetaram heroína contaminada com esporos, normalmente não desenvolve uma escara preta encrustada, pode ser doloroso e pode se apresentar com manifestações gastrointestinais ou do sistema nervoso central graves que podem rapidamente levar à morte. O relatório oficial de 2011 da Health Protection Scotland sobre os surtos desta nova forma de antraz aconselha os médicos a suspeitar de antraz por injeção em utilizadores de heroína que demonstrem qualquer uma das três apresentações: (1) infecção dos tecidos moles grave, incluindo fascite necrosante e celulite/abscesso, especialmente se estiver presente edema pronunciado (Fig. 294-1); (2) sinais de sepse, mesmo se nenhuma infecção dos tecidos moles for evidente; e (3) meningite ou hemorragia subaracnoide/hemorragia intracraniana.

FIGURA 294-1 Um exemplo de lesões causadas por antraz por injeção.

O antraz gastrointestinal está dividido em uma forma orofaríngea e uma forma intestinal. A forma orofaríngea inclui adenopatia cervical dolorosa e um período de incubação entre 2 horas e 6 dias. As lesões orais podem ulcerar. Elas também podem progredir para causar uma pseudomembrana branca com disfagia e rouquidão. A forma intestinal tem sido descrita como tendo três fases clínicas, de forma semelhante aos três estágios clínicos progressivos de antraz por inalação e antraz cutâneo: (1) uma fase prodrômica com febre, mal-estar e, por vezes, síncope; seguida por (2) uma fase progressiva com dor abdominal, náuseas, vômitos, distensão abdominal, ascite e astenia grave; e, finalmente, (3) uma fase fulminante com aumento rápido do perímetro abdominal e ascite em expansão, dor abdominal paroxística e choque. Vale ressaltar que o paciente norte-americano com antraz gastrointestinal em 2010 que sobreviveu teve mais de 50 litros de líquido ascítico drenados como parte da sua terapia, juntamente com antibióticos e antitoxina antraz.

A meningoencefalite por antraz pode ocorrer em associação a qualquer uma das outras formas de antraz, por inalação, cutânea, gastrointestinal ou por injeção, e, raramente, sem uma porta de entrada conhecida. Edema cerebral, hemorragia parenquimatosa cerebral, vasculite e hemorragia subaracnoide podem ocorrer. O líquido cefalorraquidiano é muitas vezes sanguinolento na meningite por antraz. Na autópsia, a hemorragia extensa dá um aspecto macroscópico característico denominado chapéu do cardeal. Essa forma de antraz permanece fatal em mais de 95% dos casos.

Diagnóstico

Se houver suspeita de antraz, colheitas de sangue devem ser obtidas imediatamente antes de quaisquer antibióticos, principalmente para cultura microbiológica e, possivelmente, para os ensaios mais recentes para pesquisa de toxinas do antraz sempre que disponíveis. Note que as hemoculturas de pacientes com antraz por inalação irão demonstrar crescimento de grandes bacilos Gram-positivos dentro de 24 horas. Dado tais níveis elevados de bacteriemia, é surpreendente que até mesmo uma dose de um antibiótico eficaz tenha sido relatada como suficiente para transformar as hemoculturas negativas, daí a necessidade de colher amostras de sangue para cultura antes de serem administrados antibióticos. Pesquisas de toxinas poderiam ainda retornar positivas após antibióticos iniciais, mas esses ensaios continuam em investigação no momento. Culturas nasais não devem ser realizadas como teste diagnóstico de rotina para pacientes individuais porque um resultado negativo não exclui a inalação de esporos. Culturas nasais poderiam ser úteis epidemiologicamente, no entanto, como parte de uma investigação para ajudar a estimar o perímetro da exposição a esporos.

Em laboratórios de microbiologia, se a cultura inicial é sugestiva de *B. anthracis*, os três ensaios podem ser realizados através de uma cabine de segurança biológica. Estes são ensaios de motilidade (não móvel), catalase (positivo) e hemólise (negativo). Se essas características forem encontradas, a identificação não está ainda comprovada até que uma amostra seja enviada para um laboratório de referência, onde a análise de reação em cadeia da polimerase possa identificar o *B. anthracis* e a lise de fago-gama de bactérias encapsuladas, o que pode fornecer uma confirmação. Um ou mais testes de anticorpos também estão disponíveis, embora os resultados sejam pouco suscetíveis de ser positivos durante a primeira fase da doença. Em contraste, uma série de testes de toxina de antraz sob investigação (p. ex., para o fator letal, fator edema ou antígeno protetor) está sendo desenvolvida, e tais testes devem ter resultados positivos no início da doença, mesmo se foram dados antibióticos, e podem também ter valor prognóstico. No momento da redação deste artigo, estes ensaios estão disponíveis nos Estados Unidos somente através do Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

A tomografia computadorizada do tórax sem contraste pode ser uma ferramenta auxiliar de diagnóstico valiosa para o antraz por inalação. É mais sensível do que a radiografia de tórax para demonstrar a típica hiperatenuação das adenopatias mediastinais causando o alargamento do mediastino e derrame pleural. A hiperatenuação é consistente com hemorragia nos gânglios linfáticos e, assim, ajuda a diferenciar o antraz por inalação de tularemia, histoplasmose, tuberculose, sarcoidose e da maioria das outras causas de adenopatia mediastínica ou hilar.

A meningite por antraz é normalmente neutrofílica e hemorrágica. Bacilos Gram-positivos muito grandes no líquido cefalorraquidiano distinguem a meningite por antraz de outras causas de meningite por Gram-positivos, tais como *Listeria monocytogenes*. Na edição *on-line* de fevereiro de 2014 da revista *Emerging Infectious Diseases*, o CDC publicou as suas primeiras orientações formais atualizadas sobre o antraz desde 2001, incluindo testes de diagnóstico, profilaxia, tratamento e monitoração.[14] Novas recomendações de diagnóstico incluem uma punção lombar à admissão, a menos que esta seja contraindicada, porque as novas recomendações de tratamento serão baseadas, em parte, no fato de a meningite ter sido ou não excluída.

Tratamento

O tratamento do antraz sintomático inclui antibióticos e, no caso de antraz por inalação, drenagem do líquido pleural. Além disso, em dezembro de 2012, a Food and Drug Administration (FDA) licenciou a primeira antitoxina para o tratamento do antraz por inalação. As recomendações do CDC para a prevenção e tratamento foram atualizadas em 2014, e o leitor é remetido para a sua página na Internet para todos os detalhes.[14]

O tratamento com três antibióticos por via intravenosa é aconselhado nas recomendações do CDC de 2014 se a meningite for um cenário possível ou confirmado. Este inclui uma fluoroquinolona bactericida (ciprofloxacina é o fármaco preferido), um β-lactâmico bactericida (meropenem é o fármaco preferido) e um inibidor da síntese de proteínas (linezolida é o fármaco preferido). Se a meningite estiver excluída, um fármaco bactericida (ciprofloxacina é o preferido) e um inibidor da síntese de proteínas (clindamicina ou linezolida) são o regime de eleição.

Um curso total de 60 dias de antibioterapia, de pelo menos 2 semanas por via intravenosa com mais de um fármaco seguido pelo restante com um fármaco oral, é recomendado para o antraz por inalação por causa da preocupação de que os esporos possam germinar em bactérias vegetativas se a terapia for interrompida mais cedo.

Uma modalidade essencial para o tratamento do antraz por inalação é a drenagem pleural. As diretrizes do CDC de 2014 citam: "Acredita-se que a drenagem de líquido pleural e ascite melhorem a sobrevida, reduzindo o nível de toxinas e diminuindo a compressão mecânica do pulmão. Esses dados suportam a necessidade de drenagem precoce e agressiva de quaisquer derrames pleurais clínica ou radiologicamente aparentes; a drenagem torácica é recomendada em detrimento da toracocentese porque muitas efusões irão exigir drenagem prolongada. Toracotomia ou cirurgia torácica assistida por vídeo pode ser necessária para remover derrames gelatinosos ou loculados."

A partir de 2014, passaram a existir dois tipos de anticorpos contra a toxina do antraz no *Strategic National Stockpile* do CDC. Um é policlonal, denominado imunoglobulina intravenosa do antraz, e é do plasma de indivíduos que receberam a vacina contra o antraz. Ele está ainda sob investigação, e o protocolo de investigação de novo fármaco está sendo realizado pelo CDC em Atlanta. A imunoglobulina do antraz intravenosa tem sido administrada como terapia adjuvante em vários pacientes, incluindo três nos Estados Unidos em 2006, 2009 e 2011, bem como em vários pacientes no Reino Unido. A outra antitoxina é um anticorpo monoclonal humanizado chamado raxibacumabe, que foi licenciado pela FDA em dezembro de 2012 para o tratamento do antraz por inalação tanto para adultos como para crianças.[15] Não foi dada a quaisquer pacientes com antraz a partir de fevereiro de 2015, mas foi licenciada pela FDA com base na eficácia em modelos animais de antraz por inalação, juntamente com os dados de segurança em humanos voluntários saudáveis. Não atravessa a barreira hematoencefálica.[16] É administrada por via intravenosa durante 2 horas e 15 minutos, após uma dose única do anti-histamínico difenidramina.

Prevenção

O antraz clínico pode ser prevenido através da vacinação pré-exposição ou da profilaxia pós-exposição com antibióticos. Além disso, em dezembro de 2012, a antitoxina anticorpo monoclonal (raxibacumabe) foi licenciada pela FDA para profilaxia pós-exposição em adultos e crianças "quando as terapias alternativas não estiverem disponíveis ou não forem apropriadas."

A atual vacina contra o antraz licenciada pela FDA (a partir de 1970) contém o antígeno protetor como o antígeno da vacina e alúmen como adjuvante.[17] Ela exige cinco injeções durante um período de 18 meses quando é dada antes da exposição. Em contraste, a profilaxia pós-exposição, que é uma utilização sem aprovação oficial dessa mesma vacina e, portanto, precisa de um protocolo de autorização de emergência ou de fármaco sob investigação, requer apenas três injeções dadas durante o período de 1 mês. Essa vacina apresenta-se em quantidade limitada e está dedicada principalmente ao uso militar; no entanto, está disponível para as populações civis através de pelo menos uma clínica de viagem comercial.

Os antibióticos que estão aprovados pela FDA para a profilaxia pós-exposição incluem ciprofloxacina, doxiciclina e penicilina G procaína, bem como a levofloxacina. A doxiciclina ou a ciprofloxacina são recomendadas como fármacos preferidos pelo CDC para a profilaxia inicial, quando a sensibilidade aos antibióticos de uma cepa de antraz é desconhecida. Durante a gravidez, no entanto, a ciprofloxacina é preferível à doxiciclina de acordo com as diretrizes do CDC de 2014. O *site* do CDC sobre o antraz (em http://www.bt.cdc.gov/agent/anthrax) contém recomendações detalhadas quanto à seleção dos antibióticos, doses e duração do tratamento tanto para prevenção como para tratamento do antraz.

A prevenção de antraz devido ao bioterrorismo continua sendo uma prioridade norte-americana. A suspeita de antraz clínico ou exposição a esporos requer o envolvimento imediato das autoridades policiais, devido à possibilidade de ato criminoso. Abordagens em evolução para detectar e responder a quaisquer ataques futuros de bioterrorismo com antraz incluem o sistema *BioWatch* para detectar ameaças em aerossol e o Sistema de Detecção Autônoma em instalações postais. A *Cities Readiness Initiative* foi inicialmente descrita no *site* do CDC em junho de 2004 como um programa para várias cidades dos Estados Unidos a fim de ajudar na preparação para grandes emergências de saúde pública, incluindo ataques de bioterrorismo (p. ex., com antraz em aerossol ou outro organismo). Grandes volumes de mantimentos médicos, incluindo, mas não só, antibióticos, podem ser entregues rapidamente pelo *Strategic National Stockpile* a uma ou mais cidades, seguidos de distribuição local. O relatório do Institute of Medicine norte-americano de 2012 intitulado *Prepositioning Antibiotics for Anthrax* discute os planos e iniciativas norte-americanos já referidos, e as questões dos antibióticos, incluindo a definição de cepas multirresistentes e extremamente resistentes aos medicamentos.

Prognóstico

O antraz por inalação de todos os seis pacientes que sobreviveram aos ataques de 2001 foi diagnosticado durante a fase progressiva intermediária, e a instituição rápida de terapia impediu a progressão para além dessa fase. A taxa de mortalidade de 45%, em 2001, melhorou muito em relação à taxa de 88% observada nos Estados Unidos de 1900 a 1976. A sobrevivência é mais provável em pacientes que se submetem a drenagem pleural, recebem regimes antibióticos com múltiplos fármacos, não necessitam de entubação ou traqueostomia e não progridem para meningoencefalite por antraz. Vale ressaltar que dois pacientes com antraz por inalação nos Estados Unidos (em 2006 e 2011) com insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica sobreviveram. É incerto se a adição de antitoxina aos seus cuidados intensivos, ao regime de múltiplos antibióticos e à drenagem pleural desempenhou um papel causal na sua sobrevivência. No entanto, a sua sobrevivência salienta que mesmo os pacientes no estágio final fulminante podem por vezes sobreviver.

A mortalidade por antraz cutâneo é de aproximadamente 20% se não for tratado, em particular em pacientes nos quais a compressão das vias respiratórias superiores se desenvolve a partir de uma lesão no pescoço ou em quem a meningite secundária a antraz se desenvolve. A meningite por antraz permanece fatal em mais de 95% das vítimas, sendo, dessa forma, necessárias melhores terapias. O licenciamento pela FDA da primeira antitoxina antraz para crianças e adultos, como terapia e também como profilaxia pós-exposição quando terapias alternativas não estão disponíveis ou não são adequadas, pode melhorar o resultado clínico nas formas sistêmicas de antraz. Uma antitoxina ainda é necessária, no entanto, para tratar a meningite por antraz.

Direções futuras

Um teste rápido é ainda necessário para o diagnóstico de infecção com *B. anthracis* na fase prodrômica precoce da doença ou em fases clínicas posteriores se o paciente recebeu antibióticos antes da colheita de amostras de sangue para cultura. Tal teste é suscetível de ser baseado em uma toxina ou um componente de toxina. Idealmente, deve estar disponível no ponto de atendimento.

Os inibidores da toxina do antraz, em conjunto com antibióticos, podem ser particularmente úteis no tratamento de pacientes que tenham progredido para as fases sistêmicas de antraz como resultado da inalação, antraz gastrointestinal ou antraz por injeção provocando infecção grave dos tecidos moles. Além disso, a antitoxina pode ser útil no contexto de infecção com uma forma modificada de antraz multirresistente ou extremamente resistente a fármacos. Novas vacinas contra o antraz ainda estão sendo testadas. Um regime mais curto de doses primárias e de reforço da única vacina licenciada foi relatado em dezembro de 2013. Foram estabelecidos critérios para aprovação pela FDA dessa vacina especificamente no contexto de profilaxia pós-exposição. O preenchimento desses critérios e a obtenção de licenciamento da vacina para profilaxia pós-exposição serão um grande avanço.

Referências Gerais

1. Holty JE, Bravata DM, Liu H, et al. Systematic review: a century of inhalational anthrax cases from 1900-2005. *Ann Intern Med*. 2006;144:270–280.
2. Abramova AA, Grinberg LM. Pathology of anthrax sepsis according to materials of the infectious outbreak in 1979 in Sverdlovsk (macroscopic changes) [in Russian; English translation by Dr. Grinberg in 2012 and posted at www.pastasprologue.org]. *Arkh Patol*. 1993;55:12–17.
3. Meselson M, Guillemin J, Hugh-Jones M, et al. The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. *Science*. 1994;226:1202–1208.
4. Klempner MS, Talbot EA, Lee SI, et al. A 24-year-old woman with abdominal pain and shock (case 25-2010/Aug 19.). *N Engl J Med*. 2010;363:766–777.
5. Layshock JA, Pearson B, Crockett K, et al. Reaerosolization of Bacillus spp in outdoor environments: a review of the experimental literature. *Biosecur Bioterror*. 2012;10:299–303.

6. Booth M, Donaldson L, Cui X, et al. Confirmed Bacillus anthracis infection among persons who inject drugs, Scotland, 2009-2010. *Emerg Infect Dis*. 2014;20:1452–1463.
7. Abbara A, Brooks T, Taylor GP, et al. Lessons for control of heroin-associated anthrax in Europe from 2009-2010 outbreak case studies, London, UK. *Emerg Infect Dis*. 2014;20:1115–1122.
8. Remy KE, Qui P, Li Y, et al. B. anthracis associated cardiovascular dysfunction and shock: the potential contributions of both non-toxin and toxin components. *BMC Med*. 2013;11:217.
9. Coggeshall KM, Lupu F, Ballard J, et al. The sepsis model: an emerging hypothesis for the lethality of inhalational anthrax. *J Cell Mol Med*. 2013;17:914–920.
10. Liu S, Moayeri M, Leppla SH, et al. Anthrax lethal and edema toxins in anthrax pathogenesis. *Trends Microbiol*. 2014;22:317–325.
11. Infectious Diseases Society of America (IDSA) website for comprehensive information on anthrax. www.cidrap.umn.edu/idsa/bt/anthrax/biofacts/anthraxfactsheet.html. Accessed February 9, 2015.
12. Sweeney DA, Hicks CW, Cui X, et al. Anthrax infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1333–1341.
13. Hicks CW, Sweeney DA, Cui X, et al. An overview of anthrax infection including the recently identified form of disease in injection drug users. *Intensive Care Med*. 2012;38:1092–1104.
14. Hendricks KA, Wright ME, Shadomy SV, et al. CDC expert panel meetings on prevention and treatment of anthrax in adults. *Emerg Infect Dis*. 2014:20:http://dx.doi.org/10.3201/eid2002.130687. Accessed February 9, 2015.
15. Kummerfeldt CE. Raxibacumab: potential role in the treatment of inhalational anthrax. *Infect Drug Resist*. 2014;7:101–109.
16. Migone TS, Bolmer S, Zhong J, et al. Added Benefit of Raxibacumab to Antibiotic Treatment of Inhalational Anthrax. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:1145–1151.
17. Wright JG, Pikaytis BD, Rose CE, et al. Effect of dose schedules and intramuscular injection of anthrax vaccine adsorbed on immunological response and safety profile: a randomized trial. *Vaccine*. 2014;32:1019–1028.

No Brasil

Também conhecido como carbúnculo, o risco de aquisição do antraz é considerado mínimo no Brasil, não havendo registro oficial da doença em seres humanos. No entanto, a vigilância sanitária mantém uma estrutura para investigação de possíveis casos no país. Por ser passível de uso como arma biológica, todo caso suspeito deve ser notificado imediatamente às autoridades competentes para investigação.

Considera-se caso suspeito:

- Indivíduo com lesão cutânea que evolui para pápula, vesícula e pústula, progredindo para cicatriz negra profunda; história de exposição a material, animal ou produtos animais contaminados pelo B. anthracis.
- Indivíduo que apresenta febre, cefaleia, vômitos, tontura, fraqueza, dor abdominal e dor torácica, que progride com piora do quadro respiratório, evidência radiológica de expansão do mediastino; história de exposição a material, animal ou produtos animais contaminados pelo B. anthracis.
- Indivíduo com quadro de náuseas, vômitos e mal-estar, com progressão rápida para diarreia sanguinolenta, abdome agudo ou sepse; história de exposição a material, animal ou produtos animais contaminados pelo B. anthracis.
- Indivíduo com quadro de lesão em mucosa oral ou da orofaringe, adenopatia cervical, edema, febre; história de exposição a material, animal ou produtos animais contaminados pelo B. anthracis.

A vacina contra o carbúnculo ou antraz é indicada somente quando existe um risco de infecção definido, como, por exemplo: técnicos de laboratório que trabalham com o bacilo e militares envolvidos em guerras com uso de arma biológica. A vacinação da população em geral não é recomendada, pois para conferir a proteção adequada o esquema é de 18 meses. (Fonte: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1541)

Infecções por *erysipelothrix*

Annette C. Reboli

Definição

Erysipelothrix rhusiopathiae provoca três padrões bem definidos de infecção humana: (1) erisipeloide, uma celulite dos dedos e mãos (também conhecida como dedo de baleia ou dedo de porco), que é a manifestação mais comum de infecção com *E. rhusiopathiae*; (2) uma forma cutânea difusa; e (3) uma forma de bacteriemia, com ou sem envolvimento cutâneo, geralmente complicada por endocardite.

O Patógeno

E. rhusiopathiae é um bacilo Gram-positivo, pleomórfico, não esporulante, fino, microaerofílico. Pode ser confundido com outros organismos Gram-positivos bacilares, em particular *Listeria monocytogenes* (Cap. 293) e *Corynebacterium* spp. (Cap. 292). Ele pode ser distinguido de *L. monocytogenes* pela sua falta de mobilidade, falta de produção de catalase e coagulase e pela resistência à neomicina. A maioria das cepas de *E. rhusiopathiae* produzem sulfureto de hidrogênio em placas de ferro com açúcar triplo, uma característica que distingue *E. rhusiopathiae* de *L. monocytogenes* e das corinebactérias. Como se pode observar α-hemólise depois de 48 horas de incubação de *E. rhusiopathiae*, pode ser confundido com estreptococos. O termo *erisipeloide* refere-se à infecção cutânea por *E. rhusiopathiae* e não deve ser confundido com erisipela (Fig. 441-4), que é uma celulite superficial causada por estreptococos ou estafilococos.

Epidemiologia

E. rhusiopathiae é encontrado em todo o mundo como um comensal ou como um agente patogênico em uma variedade de animais domésticos e selvagens, incluindo suínos, ovelhas, gado, cavalos, cães, gatos, roedores, galinhas, patos, perus, pinguins, papagaios, assim como em moscas, carrapatos, ácaros e piolhos. O maior impacto comercial da infecção por *E. rhusiopathiae* é devido à doença em suínos, mas a infecção de ovinos e aves também é importante economicamente. Superfícies ambientais em contato com animais infectados ou seus produtos são fontes potenciais de *E. rhusiopathiae*. Ele pode persistir por períodos prolongados em solo contaminado. O *E. rhusiopathiae* morre dentro de 15 minutos de aquecimento a 55 °C e através da utilização de vários desinfetantes domésticos disponíveis no mercado.

A incidência de infecção cutânea em humanos parece estar diminuindo por causa dos avanços tecnológicos nas indústrias de animais. A infecção dá-se, em geral, em resultado do contato com animais infectados ou seus produtos. Pessoas com maior risco de infecção incluem pescadores, peixarias, açougues, agricultores, trabalhadores de matadouros e veterinários.[1] O organismo entra através de cortes e abrasões na pele. A incidência sazonal de erisipeloide é paralela à da erisipeloide suína e é mais alta no verão e início do outono. Os raros casos de infecção sistêmica que não têm uma ligação profissional tendem a ocorrer em pacientes imunodeficientes, o que sugere que pode ocorrer a colonização da orofaringe ou gastrointestinal com o organismo. Alcoolismo crônico tem sido reconhecido como uma condição subjacente comum. Erisipeloide e erisipeloide com bacteriemia têm sido raramente relatadas após mordidas de cães e gatos, sugerindo que *E. rhusiopathiae* pode fazer parte da flora oral desses animais.

Biopatologia

A virulência de *E. rhusiopathiae* está associada, pelo menos em parte, com a resistência à fagocitose por leucócitos polimorfonucleares. Essa capacidade antifagocítica resulta da existência de uma cápsula do organismo. Na ausência de anticorpos específicos, *E. rhusiopathiae* escapa à fagocitose, mas mesmo se for fagocitado, é capaz de se replicar-se intracelularmente nessas células. Outros fatores de virulência incluem enzimas (hialuronidase e neuraminidase) e proteínas de superfície.

Manifestações clínicas

Devido ao modo de aquisição (contato com animais infectados ou seus produtos, com organismos inoculados através de abrasões na pele), as lesões são geralmente confinadas aos dedos e às mãos (Fig. 295-1). Uma lesão bem definida, ligeiramente elevada, violácea, acompanhada por uma sensação muito dolorosa, latejante, de queimadura ou de coceira desenvolve-se dentro de 2 a 7 dias de inoculação cutânea traumática. A área infectada encontra-se tumefacta. As vesículas podem estar presentes, mas sem supuração. A lesão espalha-se lentamente para outros dedos, mas raramente envolve as pontas dos dedos ou a pele acima do pulso. À medida que a lesão se espalha perifericamente, a área central atenua-

se.[2] Sinais e sintomas sistêmicos são raros. Pode haver artrite estéril de uma articulação adjacente. Linfadenopatia regional ou linfadenite ocorre em cerca de 20% dos casos, e febre desenvolve-se em aproximadamente 10%. As lesões em geral desaparecem dentro de 3 semanas sem tratamento. A recidiva ocorre em 1% dos casos.

FIGURA 295-1 Erisipeloide com a sua característica tumefação roxa, não purulenta do dedo. Também conhecida como dedo de baleia ou dedo de porco, esta forma de celulite causada pelo *Erysipelothrix rhusiopathiae* não deve ser confundida com erisipela por estreptococos ou estafilococos (Fig. 441-4). (De Farrar WE, Wood MJ, Innes JUA, Tubbs H. *Infectious Diseases: Text and Color Atlas*. 2nd ed. New York: Gower Medical Publishing; 1992.)

A forma cutânea difusa é rara. A lesão cutânea avança proximalmente do local da inoculação ou aparece em áreas remotas. Os pacientes muitas vezes têm febre e artralgias, mas as culturas de sangue são geralmente negativas.

Infecção sistêmica com *Erysipelothrix* é rara. Mais de 90 casos de bacteriemia foram relatados; a maioria dos pacientes tinha endocardite. Embora casos de endocardite em próteses tenham sido relatados, a maioria dos casos envolveu válvulas nativas. Em 60% dos casos, a infecção desenvolve-se em válvulas cardíacas aparentemente normais. Um terço dos pacientes teve uma lesão cutânea antecedente ou concomitante de erisipeloide. As manifestações clínicas da endocardite secundária a *E. rhusiopathiae* e outros microrganismos são semelhantes. A endocardite por *E. rhusiopathiae* correlaciona-se altamente com ocupação, apresenta um tropismo para a válvula aórtica, afeta mais homens que mulheres e está associada a mortalidade elevada.[3] A alta mortalidade pode refletir um atraso na implementação da terapia adequada devido ao uso empírico de vancomicina, que não é um tratamento eficaz de *E. rhusiopathiae*. Casos de endocardite por *E. rhusiopathiae* foram complicados pela formação de abscesso paravalvar e do miocárdio, embolia cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, perfuração da válvula e insuficiência renal aguda. Bacteriemia sem endocardite resultante de *E. rhusiopathiae* ocorre com mais frequência do que se acreditava anteriormente. Bacteriemia vem ocorrendo com maior frequência em pacientes imunocomprometidos, enquanto a endocardite ocorre geralmente em pacientes imunocompetentes. Infecções focais, incluindo abscesso cerebral, meningite, endoftalmite, osteomielite, artrite séptica, abscessos epidurais e paravertebrais, abscesso hepático, fascite necrosante, abscesso intra-abdominal e peritonite, foram relatadas. Algumas dessas infecções foram complicações da bacteriemia. A artrite séptica já ocorreu em articulações naturais, em articulações protéticas e após cirurgia artroscópica.[4] A peritonite tem complicado algumas intervenções de diálise peritoneal.

Diagnóstico

E. rhusiopathiae cresce em meios laboratoriais de rotina. Como a *E. rhusiopathiae* situa-se apenas em partes mais profundas da pele em casos de erisipeloide, biópsia de toda a espessura da derme desde a borda da lesão produz o máximo isolamento

do organismo. O diagnóstico definitivo por biópsia da pele é raramente necessário devido à apresentação clínica clássica e a uma resposta rápida à terapia. Técnicas de cultura de sangue de rotina são adequadas para o crescimento e isolamento do organismo em casos de suspeita de bacteriemia ou endocardite. Vários meios seletivos têm sido utilizados para melhorar o isolamento de *E. rhusiopathiae* de amostras contaminadas. Técnicas moleculares, tais como a reação em cadeia da polimerase com iniciadores específicos para *E. rhusiopathiae*, têm sido desenvolvidas e melhoram a eficiência de detecção e identificação.[5]

Tratamento

A maioria dos isolamentos de *E. rhusiopathiae* é sensível a penicilina, cefalosporinas, imipenem, clindamicina, ciprofloxacina, ofloxacina e daptomicina. Algumas resistências têm sido observadas com a eritromicina, tetraciclina e cloranfenicol. *E. rhusiopathiae* é resistente a vancomicina, aminoglicosídeos, trimetoprim-sulfametoxazol e sulfonamidas. A penicilina G é o tratamento de escolha. Lesões cutâneas não complicadas geralmente respondem bem a um curso de 5 a 7 dias de penicilina oral. O tratamento acelera a cura, embora a recidiva possa ainda ocorrer. A bacteriemia deve ser tratada com penicilina intravenosa; casos de endocardite deverão ser tratados com 12 milhões a 20 milhões de unidades de penicilina G diárias ou ceftriaxona 1 g por dia, durante 4 a 6 semanas. Duas semanas de terapia intravenosa, seguidas de 2 semanas de terapia oral, foram bem-sucedidas. O uso de quinolonas ou daptomicina pode ser considerado para infecções *Erysipelothrix* quando o paciente é alérgico aos β-lactâmicos. Linezolida oral foi usada para completar a terapia no caso de uma bacteriemia complicada por endoftalmite. Substituição da válvula pode ser necessária em pacientes com endocardite. Dispositivos protéticos infectados devem ser removidos.

Prevenção

Limpeza e desinfecção adequadas de superfícies de trabalho e atenção às práticas de trabalho higiênicas, incluindo o uso de luvas e higiene das mãos, reduzem o risco de infecção. As vacinas estão disponíveis para uso comercial apenas em animais.

Referências Gerais

1. Wang Q, Chang BJ, Riley TV. Erysipelothrix rhusiopathiae. *Vet Microbiol*. 2010;140:405–417.
2. Veraldi S, Girgenti V, Dassoni F, et al. Erysipeloid: a review. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34:859–862.
3. Kaya S, Gençalioğlu E, Yildirim SS, et al. Native valve endocarditis caused by Erysipelothrix rhusiopathiae in an immunocompetent individual. *J Med Microbiol*. 2013;62:1911–1913.
4. Hocqueloux L, Poisson DM, Sunder S, et al. Septic arthritis caused by Erysipelothrix rhusiopathiae in a prosthetic knee joint. *J Clinc Microbiol*. 2010;48:333–335.
5. Pal N, Bender JS, Opriessnig T. Rapid detection and differentiation of Erysipelothrix spp. by a novel multiplex real-time PCR assay. *J Appl Microbiol*. 2010;108:1083–1093.

No Brasil

Não há dados de infecções humanas por Erysipelothrix publicados no Brasil, exceto por relatos de caso.

Bibliografia

Varella TCN, Nico MMS. Erysipeloid. *International Journal of Dermatology*. 2005;44:497–498.

Infecções por clostrídios

Dale N. Gerding

Stuart Johnson

As infecções por clostrídios são caracterizadas por doença produzida por toxinas. Elas incluem tétano e botulismo, ambas causadas por neurotoxinas, e mionecrose por clostrídio ou gangrena gasosa, causada pelas toxinas do *Clostridium perfringens*, bem como por outras espécies de clostrídios. Embora essas infecções por clostrídios continuem a ser clinicamente importantes, a sua frequência diminuiu bastante com o advento das vacinas e melhores medidas de saúde pública. Várias espécies de clostrídios pouco conhecidas anteriormente, que produzem citotoxinas clostridiais (CCLs) muito grandes, que variam no tamanho de 250 a 308 kD, cada vez mais aumentam sua importância na clínica médica. Elas incluem, em particular, o *Clostridium difficile*, que é responsável por uma das infecções associadas aos cuidados de saúde mais comuns e de mortalidade cada vez maior entre os pacientes idosos. Outro organismo produtor de CCL, o *Clostridium sordellii*, tem causado infecções devastadoras em mulheres jovens, relacionadas à gravidez e ao aborto médico, em usuários de drogas injetáveis, e em pacientes com feridas secundárias a traumas. O *Clostridium novyi* tipo A é um terceiro organismo produtor de CCL, que também tem causado infecções graves em usuários de drogas injetáveis.

Infecção por *clostridium difficile*

Definição e patógeno

A infecção por *C. difficile* (ICD) é uma infecção gastrointestinal caracterizada por diarreia (três ou mais episódios de fezes moles ou líquidas em ≤24 horas) e um teste positivo para toxina A ou toxina B do *C. difficile* nas fezes, evidência de uma cepa produtora de toxina de *C. difficile* nas fezes, ou evidência de colite pseudomembranosa na visualização direta do cólon. *C. difficile* é um organismo Gram-positivo formador de esporos, anaeróbico, que sobrevive bem na água, solo e animais e tem uma distribuição mundial.

Epidemiologia

A ICD geralmente ocorre em ambientes de cuidados de saúde, particularmente em instituições de longa permanência e em hospitais de cuidados intensivos, e é mais frequente e letal entre os idosos, especialmente com mais de 75 anos. Desde 2000, as taxas de ICD em hospitais norte-americanos quase triplicaram em uma década, e agora estima-se que existam de 500.000 a 750.000 ICDs a cada ano. Uma cepa específica de *C. difficile* — identificada como cepa do grupo BI de endonuclease de restrição, mediante eletroforese tipo gel de campo pulsado NAP1, reação em cadeia da polimerase ribotipo 027 (NAP1/BI/027) — é considerada responsável por grande parte da epidemia que se estendeu para o Canadá e Europa. As taxas de ICD com início na comunidade também aumentaram durante a última década, em associação com o aumento das taxas em hospitais e em lares.[1] No entanto, 94% dos casos de ICD de início na comunidade, neste estudo de base populacional, foram associados à recepção de algum tipo de cuidado de saúde recentemente, incluindo cuidados ambulatoriais, pacientes com alta hospitalar recente e os residentes de lares de idosos. É improvável que os casos associados com a comunidade (sem exposição a cuidados de saúde) sejam responsáveis por mais de 10% a 15% de todas as ICDs. Fatores de risco para ICD incluem uso de antimicrobianos, idade avançada e ficar em uma unidade de cuidados de doenças agudas ou crônicas. Os hospitais são considerados particularmente ambientes de alto risco, pois os pacientes são idosos, o uso de antibacterianos é frequente, o ambiente está contaminado com esporos de *C. difficile* (que são difíceis de erradicar), os pacientes assintomáticos transportam o *C. difficile* em suas fezes e os profissionais de saúde transportam o *C. difficile* em suas mãos, quando não praticam boa higiene das mãos. Em cerca de 2% a 3% de adultos saudáveis, o *C. difficile* pode ser cultivado a partir de suas fezes, mas a frequência em pacientes assintomáticos hospitalizados aumenta com a duração da hospitalização e pode chegar a 20% ou mais. A exposição a quase todos os agentes antimicrobianos pode ser associada à ICD subsequente, mas aqueles com mais alto risco são a clindamicina, as cefalosporinas e as fluoroquinolonas. ICD é rara em crianças e adultos jovens, apesar de sua frequente exposição aos antimicrobianos. No entanto, as crianças menores de 1 ano são comumente colonizadas com *C. difficile,* mas permanecem assintomáticas, uma observação que continua sem explicação.

Biopatologia

O risco de ICD parece ser mínimo na ausência de terapia antimicrobiana. Quando antimicrobianos são administrados, têm a consequência involuntária de prejudicar a microbiota intestinal normal de proteção, alteração que pode persistir por dias a semanas após o antimicrobiano ser interrompido. Se o *C. difficile* for ingerido durante esse tempo, os esporos germinam no intestino, e sob a forma vegetativa o microrganismo se multiplica e começa a produzir toxinas. Nesse ponto, se o paciente irá ou não desenvolver diarreia é ditado pelo estado da sua imunidade às toxinas, o que é mais bem correlacionado a anticorpos de imunoglobulina G direcionados para a toxina A e toxina B do *C. difficile*. Aqueles com boas respostas de anticorpos serão assintomáticos, mas continuarão colonizados com o *C. difficile,* ao passo que aqueles com pouca ou nenhuma resposta de anticorpos irão desenvolver diarreia e ICD. A toxina A é primariamente uma enterotoxina, e a toxina B é uma citotoxina. Ambas agem por glicosilação que rompe o citoesqueleto celular, resultando em arredondamento celular do cólon epitelial, fuga de fluido e morte celular. Na presença de colite pseudomembranosa, o cólon parece ser coberto por pseudomembranas amarelas a brancas que variam em tamanho, de ponteadas a completamente confluentes e podem cobrir todo o cólon em casos avançados. Na avaliação histológica, o cólon demonstra uma infiltração acentuada de neutrófilos pela parede do cólon, com necrose da mucosa e lesões semelhantes a um vulcão, a partir das quais a pseudomembrana é vista como se "entrasse em erupção". A pseudomembrana é composta de material proteico e restos celulares.

Manifestações clínicas

Os sintomas clínicos da ICD variam do portador assintomático até colite pseudomembranosa grave, com ameaça à vida, por grande perda de líquidos e complicações sistêmicas. Pacientes com ICD leve apresentam simplesmente uma "diarreia incômoda" que cede quando o fármaco implicado é interrompido. Outros, com ICD mais grave, têm perda substancial de proteínas e de líquido, combinada com febre, cólicas, hipoalbuminemia, leucocitose e hipotensão. Leucocitose é comum (ocorre em até 50% dos pacientes) e é um marcador de ICD grave quando excede 15.000/mm^3. Níveis extremamente elevados (>50.000/mm^3) são uma indicação de doença fulminante e possivelmente fatal. Outros fatores que podem ser indicativos de doença grave ou em fase terminal incluem megacólon tóxico, febre alta, insuficiência renal, hipotensão e uma acidose lática maior do que 5,0 mmol/L.

Diagnóstico

O diagnóstico deve ser suspeitado em qualquer paciente que tenha diarreia não explicada (três ou mais episódios de fezes moles ou líquidas em ≤24 horas) em associação com uso de antibióticos recente ou atual. Apenas cerca de 10% a 20% dos pacientes nessa categoria têm realmente ICD, mas este é o grupo de pacientes que deve ser investigado. O teste-padrão para determinar o diagnóstico é detectar toxinas A e B nas fezes ou detectar uma cepa produtora de toxina de *C. difficile* nas fezes. Os testes que detectam apenas toxina A não são aceitáveis porque cerca de 1% a 3% de cepas que causam ICD produzem a toxina B, mas não a toxina A. O método laboratorial mais comum tem sido um imunoensaio enzimático, mas a sua sensibilidade é de apenas 50% a 80%. A repetição dos testes não melhora a precisão do diagnóstico porque imunoensaios enzimáticos também têm deficiências de especificidade que aumentam a taxa de resultados falso-positivos com testes repetidos. Testes de reação em cadeia da polimerase para o *C. difficile* nas fezes estão disponíveis e melhoram visivelmente a sensibilidade diagnóstica para 90% a 95% (em comparação ao "padrão-ouro" da cultura para uma cepa toxigênica). Os testes de reação em cadeia da polimerase são mais caros, mas sua utilização pelos laboratórios clínicos tem aumentado rapidamente. Eles aumentam a sensibilidade do diagnóstico de ICD, mas alguns estudos têm mostrado que um resultado de teste positivo para

a toxina nas fezes também deve estar presente para confirmar o diagnóstico.[2] O ensaio-padrão de células de citotoxinas é utilizado, mas é apenas um pouco mais sensível do que o imunoensaio enzimático, porém tem as desvantagens de uma demora de 24 a 48 horas e da exigência de instalações apropriadas para cultura de tecidos. A coprocultura para *C. difficile*, que é o teste disponível mais sensível, é igualmente lenta e necessita da confirmação de produção da toxina pelo organismo antes de o caso ser reportado. O teste das fezes para pesquisa de glutamato desidrogenase, ou "antígeno comum", pode ser usado como um teste de rastreamento rápido, mas é apenas cerca de 50% específico e requer confirmação com um teste de toxinas, o que pode aumentar o tempo útil para reportar os resultados positivos. As ICDs também podem ser diagnosticadas diretamente através da observação de colite pseudomembranosa por sigmoidoscopia ou colonoscopia ou no momento da cirurgia. Quando um resultado negativo do teste não confirma o diagnóstico em um paciente cujos sintomas clínicos são altamente sugestivos de ICD, o tratamento empírico de ICD deve ser dado em vez de se repetir o teste. A causa da diarreia infecciosa com um início de mais de 48 horas após o internamento em um paciente adulto é quase sempre ICD, uma vez que outros patógenos entéricos infecciosos (com exceção do norovírus) são extremamente raros em contexto hospitalar. Também comum no diagnóstico diferencial são causas não infecciosas de diarreia, como a diarreia associada a antibióticos ou outros fármacos, colite isquêmica e doença inflamatória intestinal idiopática. Para os pacientes com diarreia associada aos antibióticos e sem qualquer evidência de colite, a causa da diarreia com um ensaio de toxina de *C. difficile* negativo geralmente não é definida.

Prevenção

Duas principais estratégias de prevenção são empregadas. A primeira é o controle de infecção tradicional na qual barreiras para a transmissão (aventais, luvas, isolamento, higiene das mãos, limpeza ambiental) são utilizadas para impedir que os esporos de *C. difficile* cheguem ao paciente. A segunda estratégia consiste em reduzir a probabilidade de infecção, se o paciente se encontra com o *C. difficile* enquanto está no hospital. A estratégia mais eficaz, também conhecida como controle de antimicrobianos, é evitar ou minimizar a exposição aos agentes antimicrobianos, especialmente aqueles com um risco elevado de ICD, tais como clindamicina, cefalosporinas e fluoroquinolonas. Intervenções para reduzir a exposição à clindamicina e a cefalosporinas têm sido altamente eficazes em interromper surtos de ICD nos hospitais.[3]

Tratamento

O tratamento de ICD começa com a interrupção do antibiótico implicado, instituição de cuidados de suporte e evitação de agentes antiperistálticos. Pacientes com doença leve podem se recuperar com essas medidas simples, conservadoras, mas a maioria requer tratamento específico. A continuação do antibiótico implicado, durante o tratamento da colite com vancomicina e outros agentes, resulta em taxas de cura inferiores e taxas superiores de recorrência de ICD nos pacientes. Metronidazol, com dose de 500 mg, via oral, três vezes ao dia, por 10 a 14 dias, é o tratamento recomendado para pacientes com ICD leve por ser muito menos dispendioso, além de evitar a preocupação com a colonização por enterococo resistente à vancomicina. No entanto, um grande estudo prospectivo randomizado de vancomicina *versus* metronidazol colocou essa recomendação em cheque, dado que a vancomicina mostrou ser estatisticamente superior ao metronidazol para todos os pacientes com ICD (P = 0,02).[A1]Pacientes com ICD grave (variavelmente definida como uma contagem de leucócitos de >15.000 ou aumento da creatinina para >1,5 vez em relação ao valor basal) devem ser tratados com vancomicina 125 mg via oral, quatro vezes ao dia, por 10 dias.[4] A vancomicina pode ser substituída por metronidazol se houver uma resposta lenta em pacientes com doença leve. Uma opção mais recente é a fidaxomicina (200 mg por via oral duas vezes ao dia), um macrocíclico de espectro restrito que é tão eficaz quanto a vancomicina e reduz a infecção recorrente.[A2] [A3] A resposta esperada a esses fármacos é a rápida defervescência dos sintomas, com normalização gradual do hábito intestinal. O tempo médio para a resolução da diarreia é de cerca de 3 dias; se os sintomas não são resolvidos em 5 ou 6 dias de tratamento, uma mudança na terapia deve ser considerada. No entanto, não existem dados que justifiquem a utilização de mais do que um medicamento de cada vez para o tratamento de ICD. A ausência de resposta muitas vezes significa que a doença progrediu muito ou que outra afecção é responsável pelos sintomas. Para pacientes com ICD fulminante ou complicada grave, o tratamento médico inclui vancomicina em dose alta (500 mg quatro vezes ao dia), via oral ou por sonda nasogástrica; se houver íleo paralítico, é adicionado metronidazol (500 mg IV a cada 8 horas), com vancomicina também administrada por clister via retal. Se os sintomas progridem com essa terapia, a colectomia pode salvar a vida e deve ser realizada antes que a contagem de leucócitos atinja 50,000/mm^3 ou o lactato chegue a 5,0 mmol/L. Um procedimento de ileostomia em alça seguido de infusão de polietilenoglicol e vancomicina demonstrou reduzir a mortalidade em comparação com colectomias de controle históricas, e pode ser um procedimento preferível em detrimento da colectomia.[5]

Outras opções de antibióticos incluem o ácido fusídico oral, teicoplanina, nitazoxanida, rifaximina e bacitracina, mas a maioria desses fármacos foi avaliada em apenas um número pequeno de pacientes, e nenhum (como metronidazol) tem aprovação da Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de ICD. Não há evidências convincentes de que os agentes de ligação de toxina, como a colestiramina e probióticos, são úteis no tratamento de ICD. Cerca de 20% a 25% dos pacientes que recebem vancomicina ou metronidazol sofrem recidiva dos sintomas quando o tratamento é finalizado, em virtude da persistência de esporos de *C. difficile* ou da aquisição de uma nova cepa. O tratamento com vancomicina, fidaxomicina ou metronidazol é recomendado, dependendo da gravidade da recorrência. Pacientes com múltiplas recorrências de ICD são extremamente difíceis de tratar e devem consultar um especialista em doenças infecciosas ou gastroenterologista. Dados observacionais e um estudo prospectivo controlado e randomizado sugerem que o transplante de microbiota fecal pode ser um tratamento eficaz para a infecção recorrente por *C. difficile*.[A4]

Prognóstico

A maioria (≈80%) dos pacientes respondem à simples retirada do antibiótico implicado, combinado a um único curso de metronidazol, vancomicina ou fidaxomicina. Alguns pacientes com doença fulminante eventualmente requerem colectomia. A taxa de mortalidade atribuída à doença é tão alta quanto 7% em estudos com grande número de pacientes incluídos, e a maioria dos casos letais ocorre em pacientes com mais de 65 anos de idade. Pacientes com múltiplas recorrências requerem cursos repetidos de antibióticos, geralmente vancomicina com esquemas de dose pulsada que podem precisar ser continuados por semanas a meses, ou podem necessitar de transplante de microbiota fecal.

Infecção necrosante de tecidos por clostrídios

Clostridium sordellii

Definição e patógeno

C. sordellii é outra espécie de clostrídio que produz CCLs, e tornou-se mais comum como causa de choque séptico e fascite necrosante em associação a parto, aborto médico, trauma e uso de drogas injetáveis. A antitoxina ao *C. sordellii* apresenta neutralização cruzada do efeito citotóxico das toxinas do *C. difficile*, indicando a semelhança dessas CCLs.

Epidemiologia

O organismo é comumente encontrado no solo e nos intestinos dos animais e, ocasionalmente, nos seres humanos em todo o mundo. A contaminação de feridas no solo é a principal forma suspeita de aquisição da infecção. Infecções foram descritas em seguida a feridas por trauma, parto, aborto médico e uso de drogas injetáveis por via intramuscular ou subcutânea.

Biopatologia

C. sordellii produz até sete toxinas identificadas; destas, a toxina hemorrágica (TcsH) e a toxina letal (TcsL), que são ambas CCLs e análogas ao TcdA e TcdB de *C. difficile*, são consideradas como os principais fatores de virulência. A TcsL tem-se mostrado essencial para a virulência.[6] As toxinas produzem necrose local, edema progressivo e choque, o que resulta em alta mortalidade. As toxinas são glicosiltransferases que glicosilam as proteínas Rho, Rac ou Ras, causando comprometimento da organização do citoesqueleto e extravasamento capilar maciço, que conduz ao estado de edema progressivo.

Manifestações clínicas

Os sintomas iniciais são inespecíficos e incluem náuseas, letargia, tontura e sensibilidade no local da infecção. Taquicardia e hipotensão seguem em poucas horas. Os testes laboratoriais mostram uma leucocitose marcada ou reação leucemoide. Hipotensão arterial e taquicardia são refratárias ao tratamento. Edema secundário ao extravasamento capilar é marcante, resultando em hemoconcentração, mas com pouca ou nenhuma febre. Derrames peritoneal e pleural são comuns. Elevações de leucócitos masuperiores a 75.000/mm^3 estão associadas a óbito.

Infecção Associada a Nascimento e Aborto Médico

Esta é uma infecção rara que os pacientes apresentam após 4 a 7 dias da administração de mifepristona oral e misoprostol vaginal para o aborto médico, com náuseas, vômitos, fraqueza, dor abdominal, hipotensão e taquicardia, mas pouca ou nenhuma febre e, frequentemente, falta de achados no exame pélvico. A apresentação é semelhante à da síndrome de choque tóxico. Há progressão rápida para o colapso vascular e parada cardíaca. A leucocitose é muito acentuada, com contagens de leucócitos próximas a 100.000/mm^3 na maioria dos pacientes. Após o parto, o quadro clínico é semelhante, mas o inchaço localizado e a descoloração dos grandes e pequenos lábios e do períneo podem ser evidentes se o local da episiotomia está infectado. Todos os pacientes relatados evoluíram para óbito.

Infecção Associada ao Uso de Drogas Injetáveis

A heroína marrom (uma forma escura, gomosa, menos refinada e mais barata de heroína) tem sido associada à fascite necrosante no local da injeção subcutânea ou intramuscular, presumivelmente um resultado de contaminantes misturados com a heroína. Os pacientes apresentam-se com sintomas de fascite necrosante do membro superior ou inferior (no local da injeção da heroína), após 2 a 7 dias do uso, em alguns casos acompanhados de hipotensão. Desbridamento cirúrgico agressivo no local da infecção é necessário, juntamente com administração de fluidos e vasopressores. As culturas dos tecidos desbridados revelam vários microrganismos além do *C. sordellii*. A mortalidade nesses pacientes é de 50%.

Diagnóstico

O diagnóstico é difícil devido à falta de sintomas específicos, mas é geralmente feito através da identificação da fonte provável de infecção e isolando-se o *C. sordellii* do local da infecção ou de hemoculturas. A realização de análise da reação em cadeia da polimerase para *C. sordellii* em tecidos infectados pode ser necessária para fazer o diagnóstico quando as culturas são negativas. Outras bactérias também são comumente encontradas no local da infecção. A tomografia computadorizada ou a ressonância magnética pode ser útil na identificação de infecções localizadas, que podem então ser extirpadas cirurgicamente ou drenadas, fornecendo material para diagnóstico microbiológico.

Prevenção

Infecções por *C. sordellii* são muito raras, e o mecanismo exato da infecção, especialmente após aborto médico, não é conhecido. No entanto, ter atenção cuidadosa em relação à limpeza do ferimento, evitar a injeção de drogas ilícitas na pele ou músculo e realizar uma boa higiene durante o parto provavelmente ajuda a evitar a infecção por *C. sordellii*.

Tratamento

Há falta de evidências científicas que indiquem um tratamento definitivo. A infecção evolui tão rapidamente que as intervenções terapêuticas raramente são bem-sucedidas. A cirurgia para remover os locais necróticos de infecção e a administração de fluidos intravenosos e vasopressores são indicadas como tratamento de suporte, visando reverter a hipotensão e a taquicardia. A suscetibilidade dos clostrídios aos antibióticos sugere que os β-lactâmicos, a clindamicina, as tetraciclinas e o cloranfenicol são ativos, mas não há dados clínicos disponíveis da eficácia do tratamento. Teoricamente, a utilização de um antibiótico tal como a clindamicina para suprimir a síntese da toxina pode ser um adjuvante útil para o tratamento. No momento, não há antitoxina disponível.

Prognóstico

Infecções após o parto ou aborto médico são fatais. A mortalidade em usuários de drogas injetáveis ou em pacientes após trauma ou cirurgia é de cerca de 50%.

Infecção por *Clostridium novyi* nos Usuários de Drogas Injetáveis

A α-toxina do *C. novyi* causa uma doença que produz CCL em seres humanos. *C. novyi* tem sido há muito tempo reconhecido como causa de toxemia fatal em animais com feridas contaminadas. Um surto prolongado de infecções humanas ocorreu na Escócia, Irlanda e em outras partes do Reino Unido entre 2000 e 2009, entre as pessoas que injetavam heroína extravascularmente (injeção no tecido subcutâneo ou no músculo).[7] A infecção localizada necrosante com edema doloroso, sepse e mortalidade significativa foi reconhecida. Os achados incluem inflamação do tecido mole, edema e necrose no local das injeções, colapso circulatório, leucocitose acentuada e derrame pleural. O tratamento geralmente envolve desbridamento do tecido necrótico e a administração de antibiótico (gentamicina, flucloxacilina, penicilina, metronidazol e clindamicina foram utilizados durante este surto, pois as infecções são normalmente de etiologia polimicrobiana).

Mionecrose por Clostrídio (Gangrena Gasosa)

Definição

A mionecrose por clostrídio, ou gangrena gasosa, pode ser causada por várias espécies de *Clostridium*, mais comumente por *C. perfringens* após trauma ou lesão tecidual e por *Clostridium septicum* seguido da disseminação de uma fonte intestinal.[8]

Epidemiologia

A gangrena gasosa tem sido historicamente uma complicação relacionada aos ferimentos em campos de batalha e trauma em contextos não combatentes. Estima-se que ocorram em torno de 1.000 casos anualmente nos Estados Unidos. As lesões por trauma são responsáveis por aproximadamente 50% dos casos, sendo os acidentes automobilísticos responsáveis pela maioria; o restante desenvolve-se em pacientes após lesões por esmagamento, acidentes industriais, ferimentos por arma de fogo e queimaduras. Lesões menores que podem resultar em infecções secundárias por clostrídio incluem ferimentos penetrantes, injeções intramusculares, lacerações simples e injeções subcutâneas com epinefrina, e podem ocasionalmente precipitar a mionecrose clostridial. As complicações pós-operatórias são responsáveis por aproximadamente 30% dos casos e são mais frequentemente associadas a cirurgias do apêndice, do trato biliar ou do intestino. Cerca de 20% são "espontâneas" ou não traumáticas e são invariavelmente associadas a uma neoplasia maligna oculta do cólon.

Biopatologia

Os clostrídios estão amplamente distribuídos na natureza e podem ser cultivados a partir de quase todas as amostras de solo, do ambiente hospitalar e do intestino humano. Um fator crítico é o estado fisiológico da ferida com condições que suportem a germinação e a produção de toxina por clostrídios toxigênicos. Particularmente críticas são feridas em que ocorrem baixo potencial de oxirredução, hipoxia, substratos apropriados e íons cálcio. A probabilidade de infecção é substancialmente aumentada pelo músculo desvitalizado e pela presença de materiais estranhos tais como partículas do solo. *C. perfringens* elabora ao menos 12 toxinas reconhecidas, principalmente a α-toxina e a θ-toxina do *C. perfringens* tipo A. Embora a interação seja complexa, uma boa evidência aponta o papel central para a α-toxina, uma fosfolipase C, e a θ-toxina ou perfringolisina O, uma citolisina colesterol-dependente, na morte celular extensa e na interrupção da perfusão microvascular que são características da mionecrose por clostrídio. As alterações de perfusão vascular são provavelmente mediadas por agregação plaquetária induzida por toxina e marginação de leucócitos. A α-toxina de *C. septicum*, uma citolisina formadora de esporos não relacionada à α-toxina do *C. perfringens*, também causa a morte celular e alterações na perfusão microvascular.

Manifestações clínicas

Os sintomas iniciais de micronecrose traumática surgem geralmente 1 a 4 dias depois do evento precipitador, embora possa variar de 8 horas a 3 semanas. O sintoma inicial é dor geralmente súbita e grave no local da cirurgia ou do trauma. A pele acometida apresenta edema intenso e inicialmente é pálida antes de evoluir para uma

tonalidade bronzeada ou magenta, seguida pela formação de bolhas. As bolhas contêm líquido, que pode ser claro ou hemorrágico. A supuração tem um odor descrito como "fétido-adocicado".

Colapso circulatório e hipotensão que não responde à reposição volêmica são comuns e podem refletir o efeito da α-toxina, que suprime a contratilidade cardíaca. Cerca de 15% dos pacientes apresentam bacteriemia geralmente complicada por hemólise rápida com uma queda dramática no hematócrito, que pode cair a 0%. As complicações comuns incluem icterícia, hipotensão, insuficiência hepática e insuficiência renal. A insuficiência renal com frequência deve-se à hemoglobulinúria e mioglobulinúria, mas pode também dever-se à necrose tubular aguda por hipotensão. Apesar da gravidade da doença, o estado mental do paciente geralmente é muito bom até o estágio final da doença. A intervenção cirúrgica mostra necrose muscular sem contração do músculo com estimulação. A dissecção mais profunda revela músculo necrótico de um vermelho intenso que se torna negro e é extremamente friável nos estágios finais.

A gangrena gasosa uterina, que já foi comum após abortos sépticos, é hoje rara, mas pode complicar o parto normal, a amniocentese, a cesariana ou o aborto. O início normalmente é súbito, com febre, taquicardia, hipotensão, insuficiência renal e icterícia. A radiografia pode mostrar gás na parede uterina. A urina geralmente tem cor de "vinho do Porto" em consequência da hemoglobulinúria, e muitas vezes há icterícia devido à hemólise intravascular maciça. As causas comuns são *C. perfringens* ou *C. sordellii.*

A mionecrose espontânea ocorre na ausência de trauma e é geralmente causada por *C. septicum*. Uma associação distintiva é o câncer de cólon e a enterocolite neutropênica, que representam portas de entrada para a disseminação hematogênica de *C. septicum*. Essa infecção também é vista na leucemia aguda e é mais comum durante a quimioterapia para tumores sólidos e pós-transplante de células-tronco. As portas de entrada usuais são o íleo terminal, o ceco e o cólon ascendente, daí o termo *typhlitis* (em inglês, derivado do grego *thyphlon*, que quer dizer ceco). A manifestação usual é uma infecção necrosante em uma extremidade ou na parede abdominal, acompanhada por hipotensão e insuficiência renal. O exame mostra crepitações difusas com rápida deterioração clínica em questão de horas, e estudos de imagem revelam gás.

Diagnóstico

O diagnóstico de gangrena gasosa geralmente baseia-se em uma constelação de aspectos clínicos característicos, incluindo mionecrose, choque e insuficiência renal. O paciente queixa-se normalmente de dor forte. É importante reconhecer o quadro precocemente, pois a pronta instituição do tratamento pode influenciar muito o prognóstico. O diagnóstico é estabelecido por exame da pele e do músculo, que mostra a supuração fétida, bolhas características e crepitações. A coloração de Gram demonstra bacilos Gram-positivos abundantes e nenhuma célula inflamatória. O exame histopatológico da lesão mostra mionecrose sem leucócitos polimorfonucleares, um achado muito diferente da maioria das infecções de tecidos moles, que não apresentam necrose e têm células inflamatórias abundantes. O gás está presente no tecido e pode ser detectado por exame físico, radiografia ou outros métodos de imagem.

Prevenção

O princípio básico de prevenção é o manejo adequado de feridas por trauma — estabelecer drenagem adequada, remover corpos estranhos, drenar hematomas e garantir boa hemostasia.

Tratamento

O aspecto mais importante do tratamento é o pronto desbridamento cirúrgico. Muitos casos necessitam de cirurgia extensa, muitas vezes mutilante. Penicilina e clindamicina são recomendadas, porém raramente são adequadas sem cirurgia radical, exceto em pacientes com enterocolite neutropênica, que geralmente podem ser tratados com antibióticos. A instituição de tratamento combinado de penicilina e clindamicina justifica-se pelo fato de algumas cepas de clostrídios serem resistentes à clindamicina, mas provavelmente a clindamicina é superior para reduzir a formação de toxina. Outros antibióticos geralmente efetivos incluem metronidazol e cloranfenicol. O uso de oxigênio hiperbárico é controverso, em parte porque os ensaios terapêuticos são de má qualidade ou não convincentes.

Prognóstico

Os fatores associados a um mau prognóstico incluem idade avançada, localização da infecção no tronco, associação à doença subjacente grave, leucopenia, insuficiência renal, hemólise e choque. Os melhores resultados são vistos em pacientes jovens com acometimento de uma única extremidade. A conduta tem um papel importante, particularmente o uso de cirurgia agressiva e precoce, bem como os antibióticos. A taxa de mortalidade global de pacientes com gangrena traumática em centros terciários fica em torno de 25%.

Infecções por clostrídios neurotóxicos

Botulismo

Definição

O botulismo é uma doença grave neuroparalítica, caracterizada por uma paralisia neuromotora flácida descendente. Ele é causado pela toxina botulínica produzida por *Clostridium botulinum.*

O Patógeno

C. botulinum é um Gram-positivo anaeróbico obrigatório formador de esporos amplamente distribuído na natureza, e é encontrado com frequência no solo, no ambiente marinho e em produtos agrícolas. Cada cepa produz uma das sete toxinas designadas pelas letras A a G. Uma nova toxina botulínica designada como H, a primeira nova neurotoxina identificada em mais de 40 anos, foi recentemente isolada a partir de um paciente com botulismo infantil.[9] Espécies de clostrídios relacionadas, incluindo *Clostridium baratii* e *Clostridium butyricum*, também podem produzir toxina botulínica. Todas essas neurotoxinas produzem a mesma síndrome; as causas usuais da doença em humanos são os tipos A, B e E, com raros casos causados pelo tipo F.

Epidemiologia

Botulismo em seres humanos é geralmente um dos três tipos: botulismo de origem alimentar, botulismo do lactente ou botulismo de feridas. Raramente, o botulismo pode ser adquirido como resultado de desventuras iatrogênicas com toxina botulínica, que é um agente de bioterrorismo potencial se inalado ou ingerido.

O botulismo de origem alimentar é a forma mais comum de botulismo no mundo, mas ocupa um distante segundo lugar em relação ao botulismo infantil nos Estados Unidos. No entanto, ocorreram 20 casos a partir da ingestão de vinho de prisão (pruno), e os oito primeiros casos em mais de 30 anos a partir da ingestão de produtos enlatados (molho de pimenta para cachorro-quente) ocorreram recentemente.[10,11] Os alimentos mais frequentemente envolvidos são os vegetais caseiros enlatados ou alimentos fermentados, e a maioria dos casos compreende casos isolados, esporádicos, normalmente envolvendo duas ou três pessoas. Alimentos comercialmente preservados e preparados em restaurante também são causas raras de botulismo de origem alimentar. A toxina tipo A é predominante nos Estados Unidos. O Alasca tem a taxa mais elevada de todos os estados, com aproximadamente 35% de todos os casos; 80% de casos no Alasca são causados pelo tipo E e são mais frequentemente associados a métodos de fermentação usados para preparar peixes e mamíferos marinhos por povos nativos do Alasca.[12] Carne e derivados estão implicados com maior frequência na Europa, onde a toxina predominante é o tipo B. Na China, o veículo mais frequente é algum produto vegetal, e o tipo A predomina.

O botulismo do lactente é a forma mais frequentemente encontrada nos Estados Unidos e é a mais recente forma de botulismo, descrita pela primeira vez em 1976. É causado por produção de toxina botulínica no intestino após a presumida ingestão de esporos e colonização em lactentes de 2 a 36 semanas de idade. O mel foi identificado como a fonte de esporos de *C. botulinum*, mas, na maioria dos casos, a fonte nunca é identificada. Quase todos os casos são causados pela toxina do tipo A ou B. Os sintomas geralmente começam com constipação seguida por alimentação pobre, choro fraco, letargia, e fraqueza generalizada que se caracteriza como a "síndrome do bebê hipotônico" devido à perda do controle da cabeça. Essa forma de botulismo é rara em adultos e é vista com mais frequência em pacientes com alterações anatômicas ou funcionais dos intestinos.

O botulismo por feridas, descrito pela primeira vez em 1943, é a forma menos frequente da doença e geralmente é causada por uma toxina tipo A ou B. Casos esporádicos em feridas por trauma contaminadas pelo solo são raramente relatados. Surtos têm sido descritos em usuários de heroína marrom no oeste dos Estados

Unidos, especialmente se há injeção da droga por via intramuscular ou subcutânea (*skin popping*). Esses usuários de drogas também desenvolvem outras infecções por clostrídio, incluindo fascite necrosante causada por *C. sordellii* e *C. novyi*, e tétano causado por *Clostridium tetani.*

A inalação ou ingestão da toxina botulínica é considerada um dos seis principais agentes de bioarmas em termos de probabilidade de uso. O método presumido seria a contaminação do estoque de alimentos, estoque de água ou de bebidas comerciais ou aerossol em uma área densamente povoada para causar botulismo por via inalatória. Estima-se que uma liberação aerossol da toxina poderia incapacitar ou matar 10% das pessoas em um raio de 0,5 km.

O botulismo iatrogênico resulta do uso indevido de toxina botulínica para finalidades cosméticas ou terapêuticas. As doses para tratamento cosmético são muito baixas para causar doença sistêmica, mas o uso de produtos não licenciados com altas concentrações de toxina botulínica pode causar sintomas sistêmicos. Doses maiores usadas para tratar doenças musculares já causaram casos esporádicos de sintomas sistêmicos semelhantes ao botulismo.

Biopatologia

Achados patológicos são devidos à absorção de toxinas do intestino (toxina pré-formada ingerida ou produção local no intestino em lactentes), inaladas (aerossol por ataque bioterrorista) ou absorvidas a partir de fontes cutâneas (ferimentos) ou injeção iatrogênica. A toxina espalha-se pela circulação sistêmica e causa paralisia flácida ao ligar-se a terminais de neurônios motores pré-sinápticos e ao bloquear a transmissão de acetilcolina através da junção neuromuscular. Estima-se que as doses letais de toxina botulínica tipo A purificada para uma pessoa de 70 kg sejam de 0,09 a 0,15 μg quando administradas por via intravenosa, de 0,8 a 0,9 μg quando inaladas, e de 70 μg quando administradas por via oral.

Manifestações clínicas

Em contraste com a síndrome de Guillain-Barré (Cap. 420), que é uma paralisia ascendente, o botulismo é caracterizado por fraqueza generalizada e uma paralisia descendente. Os sintomas são devidos à absorção da toxina botulínica do intestino, pulmões, ou de uma ferida. Os sintomas clínicos consistem em paralisias de fácil caracterização e normalmente simétricas de nervos cranianos, seguidas por uma paralisia flácida descendente e simétrica. O envolvimento predominante dos nervos cranianos III, IV e VI causa visão embaçada e diplopia; o envolvimento do nervo craniano VII causa a face inexpressiva característica e disfagia; e o envolvimento do nervo craniano IX causa disartria. Assim, os sintomas iniciais incluem os "quatro *d*" — de diplopia, disartria, disfagia e disfonia —, embora o último seja raramente relatado, e a visão turva seja relatada mais comumente do que a diplopia. Essas descobertas são seguidas por uma paralisia da extremidade superior descendente e paralisia respiratória. O exame neurológico mostra paresia bilateral do nervo craniano VI, ptose, pupilas dilatadas com uma reação lenta, e diminuição do reflexo do vômito, seguidas por envolvimento descendente de neurônios motores. Os reflexos tendinosos profundos estão diminuídos ou ausentes. O raciocínio permanece claro, os sinais vitais mantêm-se normais e os achados neurológicos são simétricos. A causa mais comum de óbito é insuficiência respiratória. A duração da doença e a extensão da paralisia na ausência de tratamento são altamente variáveis. Os sintomas podem limitar-se a poucos nervos cranianos, ou pode haver uma paralisia completa de todos os músculos voluntários. A progressão pode levar horas a dias. A variação na duração e na extensão do *deficit* neurológico depende do volume da toxina botulínica inoculada.

Diagnóstico

Deve-se suspeitar de botulismo no caso de pacientes com uma paralisia flácida aguda envolvendo os nervos cranianos, particularmente na presença de disfunção bilateral do nervo craniano VI, achados neurológicos associados e um histórico alimentar de 10 horas a 5 dias indicando o consumo de alimentos em conserva ou enlatados preparados em casa. Náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia são comuns no início da doença, com a presença de constipação quando a paralisia se desenvolve. O achado de dois ou mais casos epidemiologicamente ligados é virtualmente diagnóstico de botulismo alimentar, porque outras causas de paralisia são raras e esporádicas. Na ausência de um histórico de ingestão de alimentos suspeitos, feridas potencialmente infectadas devem ser procuradas, incluindo locais de injeção em usuários de heroína marrom. Com o bioterrorismo, a epidemiologia pode refletir uma exposição em uma fonte geográfica comum, como o suprimento local de água ou toxina aerossolizada, mas pode, também, ser amplamente disseminada com uma fonte de comida, como o suprimento de leite.

Testes laboratoriais para suspeita de botulismo de origem alimentar incluem a análise de soro, fezes, conteúdo gástrico ou comida para a toxina botulínica e cultura de fezes e de alimentos suspeitos, ou feridas por *C. botulinum.* Espécimes para ensaio de toxina devem ser coletados antes do tratamento com antitoxina. No caso do botulismo por ferida, o diagnóstico é estabelecido pela recuperação de *C. botulinum* de culturas de feridas ou detecção da toxina no soro. Os testes diagnósticos para detecção da toxina estão geralmente disponíveis apenas nos laboratórios de saúde pública. O padrão é um bioensaio em ratos para detecção e quantificação da toxina. O tipo de toxina é determinado pela neutralização de anticorpos tipo-específicos. Em geral, pacientes adultos com evidências clínicas de botulismo de origem alimentar têm toxina detectável no soro em um terço dos casos e toxina detectável nas fezes em um terço dos casos, mas o organismo é recuperado das fezes em cerca de 60% dos casos.

O diagnóstico diferencial inclui miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré, paralisia por picada de carrapato, acidente vascular cerebral, triquinose, síndrome de Eaton-Lambert, hipocalcemia, hipermagnesemia, envenenamento por organofosfato, envenenamento por atropina e envenenamento paralítico por mariscos ou por peixe baiacu. A eletromiografia usando duas a 50 estimulações por segundo pode ser útil na distinção das causas de paralisia flácida. Padrões de eletromiografia com estimulação supramáxima lenta e rápida apresentam respostas semelhantes no botulismo e na síndrome de Eaton-Lambert. Os achados na análise do líquido cefalorraquidiano e dos exames de imagem cerebral são normais no botulismo.

Prevenção

A doença pode ser prevenida através da destruição de esporos na fonte de alimentação original, inibindo a germinação, ou pela destruição da toxina pré-formada.

Tratamento

Médicos que suspeitam de botulismo nos pacientes devem realizar imediatamente o exame físico, notificar as autoridades de saúde pública e administrar antitoxina. A agência a contactar nos Estados Unidos é o departamento de saúde estatal, que entrará em contato com o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) se necessário. Consultas adicionais de emergência estão disponíveis a partir do responsável oficial de botulismo do CDC através do CDC Emergency Operations Center (telefone norte-americano: 770-488-7100); agências de saúde pública similares devem ser contactadas em outros países. O tratamento consiste em cuidados de suporte e neutralização passiva com a antitoxina botulínica equina.

O tratamento-padrão dos adultos desde 2010 nos Estados Unidos é a antitoxina botulínica heptavalente (HBAT) através de um protocolo de investigação de novo fármaco da FDA patrocinado pelo CDC.[13] O fármaco contém anticorpo derivado equino para os sete tipos de toxina botulínica conhecidas (A a G) com a potência nominal dos seguintes valores: 7.500 U anti-A; 5.500 U anti-B; 5.000 U anti-C; 1.000 U anti-D; 8.500 U anti-E; 5.000 U anti-F; e 1.000 U de anti-G. BabyBIG (imunoglobulina botulínica) é um tratamento derivado de humanos de tipos de botulismo infantil A e B e está disponível para botulismo infantil através do *California Infant Botulism Treatment and Prevention Program*. A antitoxina deve ser dada o mais cedo possível e não deve ser adiada enquanto se aguardam os resultados microbiológicos. Esse tratamento não reverte a paralisia ou neutraliza a toxina já ligada a terminações nervosas, mas consegue neutralizar a toxina livre (não ligada) na circulação para evitar a progressão. A antitoxina HBAT é derivada de cavalos, e, como resultado, podem ocorrer reações de hipersensibilidade.

Um dos principais riscos é a insuficiência respiratória, e os pacientes precisam ser monitorados atentamente com critérios liberais de suporte ventilatório. A necessidade de ventilação mecânica varia de aproximadamente 20% em adultos com a doença de origem alimentar até 60% em pacientes com botulismo do lactente. Outras formas de cuidados de suporte incluem alimentação enteral ou parenteral e posicionamento do paciente na posição reversa de Trendelenburg.

É possível remover a toxina do trato gastrointestinal por lavagem gástrica, catárticos e enemas logo no início da infecção. O tratamento antibiótico é desnecessário, exceto no botulismo por ferida.

Prognóstico

A taxa de letalidade do botulismo de origem alimentar não tratado era de 60% a 70%, mas atualmente é de 3% a 5% com tratamento. O botulismo do lactente nos Estados Unidos tem hoje uma taxa de mortalidade inferior a 1%; o uso de antitoxina humana reduziu a duração média da hospitalização de 6 para 3 semanas. Os pacientes que sobrevivem a qualquer forma de botulismo geralmente recuperam-se totalmente.

Tétano

Definição

Tétano é uma síndrome neurológica caracterizada por rigidez generalizada e espasmos dos músculos esqueléticos causados pela neurotoxina elaborada pelo *Clostridium tetani* no local da lesão.

O Patógeno

C. tetani é um bacilo anaeróbico, Gram-positivo, delgado e móvel. Quando ele esporula, os esporos do terminal dão ao organismo uma forma característica de "coxinha" ou "raquete de tênis". A forma vegetativa produz tetanospasmina, uma neurotoxina que é uma proteína de massa molecular de aproximadamente 151 kD, incluindo uma cadeia pesada (100 kD) que se liga às células neuronais e uma cadeia leve que bloqueia a liberação de neurotransmissores.

Epidemiologia

O *C. tetani* pode ser encontrado em 2% a 23% das amostras de solo, com maior ocorrência em solo tratado com esterco. O organismo pode também ser encontrado nas fezes de grande variedade de animais e aves domésticos e de fazenda. O tétano é mais comum em climas quentes e em áreas rurais intensamente cultivadas. O maior problema ocorre em países de recursos limitados devido ao alto número de mães não imunizadas e às práticas não higiênicas. O número anual estimado de tétano neonatal nos países em desenvolvimento é maior do que 257.000, principalmente devido à imunidade passiva inadequada causada pela ausência de imunidade materna. Nos Estados Unidos, uma média de 29 casos de tétano foi relatada anualmente entre 2001 e 2008 com uma mortalidade de 13,2%, tendo quase todos ocorrido em indivíduos não imunizados ou incorretamente imunizados.[14] Nos EUA, pacientes com 65 anos de idade e mais velhos constituíram 31% dos pacientes, e este grupo teve a maior taxa de mortalidade em 31%.

Biopatologia

A tetanospasmina, também conhecida como neurotoxina tetânica ou TeNT, classifica-se com a toxina botulínica como uma das mais potentes toxinas microbianas conhecidas; 2,5 ng/kg é uma dose humana letal. O tétano clínico geralmente resulta da entrada do organismo em uma ferida em condições de pouca oferta de oxigênio, o que permite a germinação dos esporos e a sobrevivência do organismo vegetativo com produção da toxina. A entrada da bactéria é geralmente através de uma ferida por trauma ou cirúrgica, do local de injeção, ferida por queimadura, úlceras na pele ou cordão umbilical infectado. A tetanospasmina liga-se às terminações nervosas dos nervos periféricos e é então transportada intra-axonalmente dentro de vesículas ligadas à membrana até os neurônios espinais a uma taxa de transporte de aproximadamente 75 a 250 mm/dia. A cadeia leve passa para os terminais pré-sinápticos, onde bloqueia a liberação de neurotransmissores em neurônios motores aferentes inibitórios. A perda da influência inibidora resulta em contração muscular mantida. A ligação da toxina é irreversível, de maneira que a recuperação requer a geração de novos terminais axônicos.

Manifestações Clínicas

As formas de tétano incluem tétano generalizado, localizado, cefálico e neonatal. O tétano generalizado, a forma mais comum de tétano, é responsável por 80% a 90% dos casos relatados nos Estados Unidos. O período de incubação habitual é de 3 a 21 dias (média de 8 dias), dependendo em grande parte da distância entre o local da lesão e o sistema nervoso central. Um curto período de incubação está associado a sintomas mais graves. O tétano generalizado caracteriza-se por um espasmo tônico persistente com exacerbações breves. O pescoço e a maxila estão quase sempre envolvidos. O trismo (maxilar travado) é a queixa inicial em 75% dos casos, de maneira que o paciente, muitas vezes, é visto inicialmente por um dentista ou um cirurgião bucomaxilar. Outras manifestações iniciais incluem irritabilidade, inquietação, diaforese e disfagia com hidrofobia e salivação. Espasmos persistentes da musculatura da coluna podem causar opistótono. Essas manifestações precoces refletem o envolvimento dos músculos paraespinais. Com a progressão, todos os músculos se contraem, com músculos mais fortes ultrapassando os músculos mais fracos. Estímulos sonoros ou táteis podem precipitar espasmos e convulsões generalizadas. O acometimento do sistema nervoso autônomo pode resultar em arritmias graves, oscilação da pressão arterial, diaforese intensa, hipertermia, rabdomiólise, espasmo da laringe e retenção urinária. Na maioria dos casos, o paciente permanece lúcido e afebril. A afecção pode progredir por 3 a 4 semanas a despeito da terapia com antitoxina, por causa do tempo necessário para o transporte axonal da toxina. As complicações incluem fraturas por contrações mantidas, êmbolos pulmonares, infecções bacterianas e desidratação.

O tétano local, em que o paciente tem contrações musculares persistentes na extremidade envolvendo uma ferida contaminada, é raro e mostra uma variação considerável em termos de gravidade. Nos casos leves, o paciente pode simplesmente ter espasmos da extremidade envolvida; em casos mais graves, espasmos dolorosos locais progridem para o tétano generalizado. Essa forma relativamente incomum de tétano tem um prognóstico excelente, com apenas 1% de mortalidade.

O tétano cefálico também é raro e geralmente segue-se a uma lesão na cabeça ou ocorre na infecção do ouvido médio por *C. tetani*. Os sintomas clínicos consistem em disfunção isolada ou combinada dos nervos cranianos motores, mais frequentemente o nervo craniano VII. Essa disfunção pode permanecer localizada ou progredir para tétano generalizado. O período de incubação é de apenas 1 a 2 dias e o prognóstico, em termos de sobrevida, normalmente é ruim.

O tétano neonatal é o tétano generalizado decorrente de infecção por *C. tetani* em recém-nascidos. Ocorre basicamente em países em desenvolvimento, onde é responsável por mais da metade dos óbitos neonatais.

Diagnóstico

O diagnóstico de tétano geralmente baseia-se em critérios clínicos. O agente infeccioso, *C. tetani*, é recuperado, em cultura de material das feridas, apenas 30% das vezes. Resultados da análise do líquido cefalorraquidiano são inteiramente normais. Exames diagnósticos geralmente são desnecessários, exceto nos casos em que não se tenha porta de entrada identificada. O diagnóstico diferencial depende das características clínicas dominantes e inclui reações distônicas por toxicidade a neurolépticos, transtornos convulsivos, tetania por hipocalcemia ou alcalose, abstinência alcoólica e envenenamento por estricnina. A estricnina também antagoniza a glicina, e o envenenamento por estricnina é a única condição que realmente simula o tétano. Os níveis de estricnina no sangue e na urina estabelecem o diagnóstico. Reações distônicas podem assemelhar-se ao tétano e são diferenciadas pela resposta rápida a agentes anticolinérgicos.

Prevenção

A imunização com toxoide tetânico é praticamente 100% efetiva, de maneira que quase todos os casos de tétano ocorrem em indivíduos não vacinados ou inadequadamente vacinados. O Advisory Committee on Immunization Practices norte-americano recomendou a vacina para difteria, tétano e pertússis acelular (DTpa) para a imunização ativa de lactentes e crianças com 2 meses, 4 meses, 6 meses, 15 a 18 meses, e de 4 a 6 anos de idade. Os níveis protetores de antitoxina no soro em pessoas que completam a série primária persistem durante pelo menos 10 anos. A Td (toxoides tetânico e diftérico adsorvido para uso adulto) é recomendada a cada 10 anos, mas esta recomendação foi modificada devido a preocupações com a diminuição da proteção dos anticorpos pertússis no adulto; como resultado, o Advisory Committee on Immunization Practices recomenda que todos os adultos com idades entre 19 anos ou mais que ainda não receberam uma dose de Tdpa (toxoide tetânico, toxoide diftérico reduzido e pertússis acelular) devem receber uma dose única independentemente do intervalo desde a última Td.[15] A série recomendada para a primovacinação de pessoas não imunizadas com mais de 7 anos é a Td no momento 0, 4 a 8 semanas, e 6 a 12 meses após a segunda dose, e, em seguida, uma a cada 10 anos. Quase todos os estados norte-americanos já exigem a imunização DTpa para a matrícula escolar. A imunização de mulheres grávidas com dTpa confere proteção à sua criança através de passagem transplacentária de anticorpos maternos e está recomendada durante o terceiro trimestre de cada gravidez para proteção fetal passiva ótima por anticorpos.[16]

A prevenção do tétano após um ferimento (Tabela 296-1) requer o cuidado apropriado da ferida, imunização adequada e a consideração de profilaxia antibiótica. O objetivo da cirurgia é eliminar tecido necrótico, coleções de pus e corpos estranhos que promovam as condições ambientais necessárias para a germinação de esporos. A imunização passiva com imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT) é recomendada apenas para "feridas propensas a tétano" em pacientes com imunização primária inadequada ou desconhecida. A determinação de se uma ferida é propensa ao tétano depende do intervalo entre a lesão e o tratamento, do grau de contaminação, da extensão do tecido desvitalizado ou corpos estranhos no local da lesão, e da profundidade da lesão. Agentes antimicrobianos como penicilina e metronidazol podem ser administrados para inibir a replicação das formas vegetativas de *C. tetani*, mas a imunização e a limpeza da ferida são consideradas mais importantes.

Tabela 296-1

Diretrizes para profilaxia de tétano no cuidado de feridas

HISTÓRICO DE VACINAÇÃO COM TOXOIDE TETÂNICO (N° DE DOSES)	FERIDAS PEQUENAS E LIMPAS		TODAS AS OUTRAS FERIDAS*	
	DTPA OU DT†	*TIG*‡	*DTPA OU DT*†	*TIG*‡
<3 ou desconhecido	Sim	Não	Sim	Sim
≥3	Não§	Não	Não¶	Não

* Tais como (mas não limitado a) feridas contaminadas com sujeira, fezes, solo e saliva; feridas de perfuração; avulsões; e feridas resultante de mísseis, esmagamento, queimadura e ulcerações.

† Para crianças menores de 7 anos, DTpa (toxoide contra difteria-tétano pediátrica mais vacina contra coqueluche acelular) é recomendada, se a vacina contra coqueluche for contraindicada, DT (toxoide contra difteria, tétano pediátrica) é dada. Para pessoas com idade de 7 a 9 anos ou 65 anos ou mais, dT (toxoide tétano-difteria adulto) é recomendada. Para pessoas de 10 a 64 anos, dTpa (toxoide tétano-difteria adulto acrescida de vacina contra coqueluche acelular para adultos e adolescentes) é preferível à dT se o paciente nunca recebeu dTpa e não tem contraindicação para a vacina contra coqueluche. Para pessoas acima de 7 anos, se dTpa não está disponível ou não indicada, devido à idade, dT é a preferida em vez da TT (toxoide tetânica sozinha). Observe que as formulações pediátricas (DT e DTPa) contêm uma quantidade semelhante de toxoide do tétano como a dT adulto, mas contêm o máximo de três a quatro vezes o toxoide da difteria. As vacinas DTPa e dTpa não contêm timerosal como conservante.

‡ TIG é a imunoglobulina humana contra o tétano. A imunoglobulina equina contra o tétano deve ser usada quando TIG não está disponível.

§ Sim, se mais de 10 anos desde a última dose.

¶ Sim, se mais de 5 anos desde a última dose.

Tratamento

Pacientes com tétano precisam de cuidados intensivos, com atenção em particular ao suporte respiratório, tratamento com benzodiazepínicos, suporte ao sistema nervoso autônomo, imunização passiva e ativa, desbridamento cirúrgico e antibióticos contra *C. tetani*.[17] Pode haver progressão clínica por 2 a 4 semanas a despeito do tratamento antibiótico, devido ao tempo necessário para o transporte completo da toxina. A gravidade da doença pode ser reduzida quando o paciente tem imunização parcial, por isso alguns pacientes têm a doença leve com mortalidade mínima, enquanto outros apresentam taxas de mortalidade de até 60% a despeito de cuidados especializados.

Cuidados de Suporte

É muito importante avaliar a função respiratória. Muitos pacientes precisam de entubação endotraqueal com sedação por benzodiazepínicos e bloqueio neuromuscular; deve-se colocar uma traqueostomia se o tubo endotraqueal provocar espasmos. Uma sonda de alimentação geralmente é necessária para suporte nutricional.

Controle de Espasmos Musculares

Os benzodiazepínicos continuam a ser o ponto principal da terapia para controlar espasmos e proporcionar sedação. O agente mais estudado é o diazepam, administrado a incrementos de 5 mg; lorazepam e midazolam são igualmente efetivos. Pacientes com tétano podem apresentar alta tolerância aos efeitos sedativos desses agentes e podem necessitar de doses excepcionalmente altas. Quando os sintomas do tétano recrudescem, os fármacos devem ser retirados lentamente, durante ao menos 2 semanas, para evitar abstinência. Se não for possível controlar os espasmos com benzodiazepínicos, faz-se bloqueio neuromuscular prolongado com vecurônio (6 a 8 mg/hora).

Imunização Passiva

Deve-se administrar a IGHAT assim que possível para neutralizar a toxina que ainda não entrou nos neurônios. A dose usual é de 500 UI por via intramuscular. Doses maiores ou administração intratecal não parecem ser mais efetivas. Uma alternativa à IGHAT é um *pool* de imunoglobulina intravenosa. A imunoglubulina antitetânica equina é igualmente eficaz, mas a taxa de reações alérgicas é elevada por causa da fonte equina; essa preparação não deve ser usada se a IGHAT estiver disponível.

Imunização Ativa

O esquema de imunização-padrão com três doses de toxoide tetânico deve ser administrado por injeção em um local diferente do utilizado para a administração da imunoglobulina.

Terapia Antibiótica

C. tetani é suscetível *in vitro* a penicilinas, cefalosporinas, imipenem, macrolídios, metronidazol e tetraciclinas. Estudos clínicos favorecem o uso de metronidazol, que deve ser administrado em uma dose intravenosa de 2 g/dia por 7 a 10 dias.

Disfunção do Sistema Nervoso Autônomo

Esta complicação geralmente reflete a liberação excessiva de catecolaminas e normalmente é tratada com labetalol (0,25 a 1,0 mg/minuto) para controle da pressão arterial. A hipotensão pode demandar infusão de norepinefrina. Em caso de bradicardia, pode ser necessário o uso de marca-passo.

Cirurgia

Todas as feridas devem ser desbridadas apropriadamente.

Prognóstico

A taxa de mortalidade global do tétano generalizado é de 20% a 25%, mesmo em centros médicos modernos com amplos recursos. Pacientes com tétano moderado a grave geralmente necessitam de tratamento por 3 a 6 semanas. As taxas de mortalidade mais elevadas são vistas nos extremos de idades. A causa mais frequente de óbito é a pneumonia, mas muitos pacientes não exibem achados evidentes na autópsia, sugerindo que o óbito deveu-se diretamente à neurotoxina. Os pacientes que sobrevivem geralmente recuperam-se totalmente.

Outras infecções por clostrídios

Enterite por *Clostridium perfringens* Tipo C

A enterite por *C. perfringens* tipo C, também chamada de enterite necrosante, é uma doença necrosante envolvendo o intestino delgado proximal causada por cepas de *C. perfringens* produtoras de β-toxina. A enterite necrosante ocorre de forma esporádica ou em surtos, com mais frequência em países subdesenvolvidos, mais notavelmente na Papua-Nova Guiné em 1960 e 1970, onde ela foi chamada de *pigbel* por causa da sua associação com banquetes de carne de porco por pessoas indígenas nas terras altas. Também foram notificados surtos entre os refugiados do Khmer na Tailândia, na década de 1980, e no Sri Lanka em 2007. A enterite necrosante também ocorre raramente, em casos isolados, no mundo desenvolvido, especialmente entre pacientes com diabetes melito.

Biopatologia

A evidência clínica e experimental apoia a infecção por *C. perfringens* tipo C e a β-toxina como o agente causador e o fator de virulência-chave na enterite necrosante. O organismo foi identificado no local das lesões necróticas, a doença pode ser reproduzida em cobaias, mutantes nulos de genes da β-toxina isogênica são avirulentos, e a vacinação com uma preparação de toxoide de β-toxina é protetora. A produção de β-toxina é rapidamente regulada positivamente na presença de enterócitos Caco-2, e a toxina se localiza no endotélio em seres humanos e leitões infectados com *C. perfringens* tipo C.[18] Esses achados podem explicar as características histopatológicas-chave dessa doença, isto é, necrose profunda do intestino delgado com necrose vascular e hemorragia na lâmina própria.

Manifestações Clínicas

Em Papua-Nova Guiné, os pacientes afetados geralmente desenvolvem dor abdominal intensa 12 horas a vários dias após a festa de "ritual do porco" (ou, provavelmente, outros alimentos contaminados). Vômitos e diarreia sanguinolenta são frequentemente associados. O abdome fica distendido, e alças intestinais espessadas às vezes são sentidas à palpação. A gravidade da doença e a evolução clínica para recuperação espontânea, ou perfuração do intestino e morte, dependem do grau de envolvimento intestinal.

Diagnóstico

O reconhecimento da síndrome clínica é fundamental para fazer o diagnóstico. A cultura para identificar cepas de *C. perfingens* produtora de β-toxina específica continua a ser uma ferramenta de pesquisa e não é útil no tratamento de pacientes. As radiografias simples do abdome podem mostrar alças do intestino delgado e íleo dilatadas.

Prevenção

Uma vacina de toxoide eficaz estava disponível e foi utilizada em Papua-Nova Guiné (onde a doença é endêmica), bem como no surto do campo de refugiados do Khmer em 1986. A vacinação foi interrompida em meados da década de 1990, e a vacina já não está disponível. Um estudo com crianças nas terras altas da Papua-Nova Guiné em 2002 sugeriu que o *pigbel* foi responsável por 9% a 16% dos casos abdominais agudos com casos agrupados em três regiões geográficas próximas.

Tratamento

O tratamento é principalmente de suporte, incluindo aspiração nasogástrica e hidratação intravenosa. A ressecção cirúrgica do intestino infectado é muitas vezes necessária para aqueles que, inicialmente, não respondem a medidas de suporte. Os antibióticos (penicilina, cloranfenicol, metronidazol) são quase sempre dados empiricamente, mas seu papel ainda não foi definido. O prognóstico depende da extensão da doença e da disponibilidade de cirurgia para aqueles com envolvimento intestinal mais extenso.

Diarreia por *Clostridium perfringens* Tipo A

C. perfringens tipo A é uma causa bem conhecida de intoxicação alimentar devido à ingestão de alimentos, em geral carne densamente contaminada com *C. perfringens* produtor de enterotoxina, após a sua conservação a temperaturas inapropriadas. A produção de enterotoxinas está associada com esporulação das bactérias vegetativas ingeridas no intestino delgado. O período de incubação é de 7 a 15 horas após a ingestão, e os sintomas mais importantes são diarreia e dor abdominal. A síndrome é geralmente leve e autolimitada.

Em contraste com a intoxicação alimentar por *C. perfringens* tipo A, uma síndrome de diarreia infecciosa mais grave e prolongada devido a esse organismo foi reconhecida entre os pacientes hospitalizados ou institucionalizados. Esses pacientes muitas vezes têm um histórico de uso de antibióticos prévio ou concomitante, e um teste diagnóstico tipo Elisa para enterotoxina do *C. perfringens* é disponível comercialmente. O metronidazol é o tratamento recomendado para aqueles com diarreia prolongada. Tal como acontece com ICD, pode haver recorrência da diarreia após o tratamento bem-sucedido.

Apesar da natureza autolimitada da maioria das síndromes diarreicas associadas aos alimentos, *C. perfringens* tipo A também foi responsável por surtos de doença fatal em doentes mentais institucionalizados. Um recente surto em um hospital psiquiátrico ligado à preparação inadequada de frango foi marcado por três óbitos (7% de taxa de letalidade) em pacientes fazendo uso de inibidores de motilidade e naqueles em quem a colite necrosante foi encontrada na autópsia.[19]

Referência de Grau A

A1. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;59:345–354.

A2. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011;364:422–431.

A3. Cornely OA, Nathwani D, Ivanescu C, et al. Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in Clostridium difficile infections: a meta-analysis and indirect treatment comparison. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:2892–2900.

A4. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368:407–415.

Referências Gerais

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)Vital signs: preventing Clostridium difficile infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:157–162.
2. Planche TD, Davies KA, Coen PG, et al. Differences in outcome according to Clostridium difficile testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of C. difficile infection. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:936–945.
3. Dubberke ER, Carling P, Carrico R, et al. Strategies to prevent Clostridium difficile infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(suppl 2):S48–S65.
4. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:431–455.
5. Neal MD, Alverdy JC, Hall DE, et al. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated Clostridium difficile associated disease. *Ann Surg*. 2011;254:423–427.
6. Aronoff DM. Clostridium novyi, sordellii, and tetani: mechanisms of disease. *Anaerobe*. 2013;24:98–101.
7. Palmateer NE, Hope VD, Roy K, et al. Infections with spore-forming bacteria in persons who inject drugs, 2000-2009. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:29–34.
8. Stevens DL, Aldape MJ, Bryant AE. Life-threatening clostridial infections. *Anaerobe*. 2012;18:254–259.
9. Barash JR, Arnon SS. A novel strain of Clostridium botulinum that produces type B and type H botulinum toxins. *J Infect Dis*. 2014;209:183–191.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)Notes from the field: botulism from drinking prison-made illicit alcohol—Arizona, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62:88.
11. Juliao PC, Maslanka S, Dykes J, et al. National outbreak of type A foodborne botulism associated with a widely distributed commercially canned hot dog chili sauce. *Clin Infect Dis*. 2013;56:376–382.
12. Fagan RP, McLaughlin JB, Castrodale LJ, et al. Endemic foodborne botulism among Alaska Native persons—Alaska, 1947-2007. *Clin Infect Dis*. 2011;52:585–592.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)Investigational heptavalent botulinum antitoxin (HBAT) to replace licensed botulinum antitoxin AB and investigational botulinum antitoxin E. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:299.

14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)Tetanus surveillance—United States, 2001-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60:365–369.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine in adults aged 65 years and older—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;29:468–470.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women— Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62:131–135.
17. Rodrigo C, Fernando D, Rajapakse S. Pharmacological management of tetanus: an evidence-based review. *Crit Care*. 2014;18:217.
18. Uzal FA, McClane BA. Recent progress in understanding the pathogenesis of Clostridium perfringens type C infections. *Vet Microbiol*. 2011;153:37–43.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)Fatal foodborne Clostridium perfringens illness at a state psychiatric hospital—Louisiana, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:605–608.

No Brasil

No Brasil, das doenças causadas por clostrídios, o tétano acidental, o tétano neonatal e o botulismo são de notificação compulsória.

O tétano acidental teve grande redução em sua incidência, no Brasil, após a criação do Programa Nacional de Imunizações na década de 1970 e o início da vacinação de rotina com a vacina tríplice (difteria, tétano e coqueluche). Na década de 1980, o coeficiente de incidência do tétano acidental era de 1,8 por 100 mil habitantes; no final da década de 1990 chegou a 0,44, e a partir de 2007 houve a estabilização desse coeficiente de incidência em aproximadamente 0,17 por 100 mil habitantes. Entre 2011 e 2015, o número de casos notificados e confirmados variou entre 271 e 335 por ano. Em 2015 foram notificados 509 casos suspeitos, com confirmação de 285 (56%). Houve predomínio do sexo masculino (85%), e 72% dos casos ocorreram em pessoas entre 35 e 79 anos de idade. A maioria dos casos de tétano acidental ocorreu em agricultores, seguida pelos grupos de aposentados e donas de casa.

O botulismo é doença de notificação compulsória em nosso meio desde 2002. De acordo com informações do Ministério da Saúde, de 1999 a 2011 houve 68 casos confirmados da doença, sendo 66 de fonte alimentar, um por ferimento e um intestinal, com letalidade de aproximadamente 20%. De 2011 a 2014 houve 23 casos confirmados de botulismo, havendo sete óbitos. Os fatores de risco não diferem dos apresentados anteriormente no texto, e se verifica a ocorrência de casos esporádicos ou surtos familiares geralmente associados à ingestão de alimentos em conservas caseiras processadas inadequadamente; raramente ocorrem casos relacionados a alimentos comerciais. Acredita-se que haja subnotificação devido à baixa suspeição da doença entre os médicos e profissionais da saúde.

O C. difficile foi encontrado como agente etiológico em 5,5 e 4,2% dos casos de diarreia aguda em dois estudos com crianças hospitalizadas, número considerado alto para situações fora de surtos epidemiológicos. Um estudo em um hospital em São Paulo observou uma incidência de 3,3 casos por 1.000 pacientes admitidos, sendo 30% dos casos adquiridos na comunidade. Não há relatos da presença das cepas hipervirulentas ribotipo 027 (NAP1/BI/027 ou CD027) ou 078 como causadoras de surtos de diarreia no Brasil até agora.

Quanto ao Clostidium perfringens, não há informações recentes na literatura cientifica quanto à importância epidemiológica em humanos no Brasil; houve alguns estudos durante a década de 1980 e 1990, principalmente relacionados à busca de agentes nas mãos de manipuladores de alimentos e relatos de surtos de diarreia. Um estudo para busca do agente causador de diarreia em crianças menores de dois anos em Campinas/SP, na década de 1980, observou a presença do C. Perfringens em 10,6% das amostras, sendo que em 4% destas estava ele associado ao rotavírus. Atualmente, no Brasil, as publicações científicas sobre o agente são realizadas principalmente no âmbito da ciência veterinária.

Bibliografia

Ferreira CE, et al. Prevalence of Clostridium spp. and Clostridium difficile in children with acute diarrhea in São Paulo city, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2003;98:451–454.

Souza Dias MB, et al. Pseudo-outbreak of Clostridium difficile associated diarrhea (CDAD) in a tertiary-care hospital. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 2010;52:133–137.

Balassiano IT, et al. Detection of cross-infection associated to a Brazilian PCR-ribotype of Clostridium difficile in a university hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2011;99(2):249–255.

Gatti MS, et al. The incidence of enterotoxigenic Escherichia coli, rotavirus and Clostridium perfringens from cases of diarrhea, in region of Campinas, SP, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 1989;31:392–398.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/botulismo.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/tetano-acidental.

Doenças por bactérias anaeróbicas não esporuladas

Itzhak Brook

Definição

As bactérias anaeróbias são os integrantes proeminentes da flora endógena do corpo humano, estando presentes na pele e nas mucosas oral, gastrointestinal e vaginal (Fig. 297-1; Tabela 297-1). No entanto, os tipos de anaeróbios predominantes são diferentes em cada local.

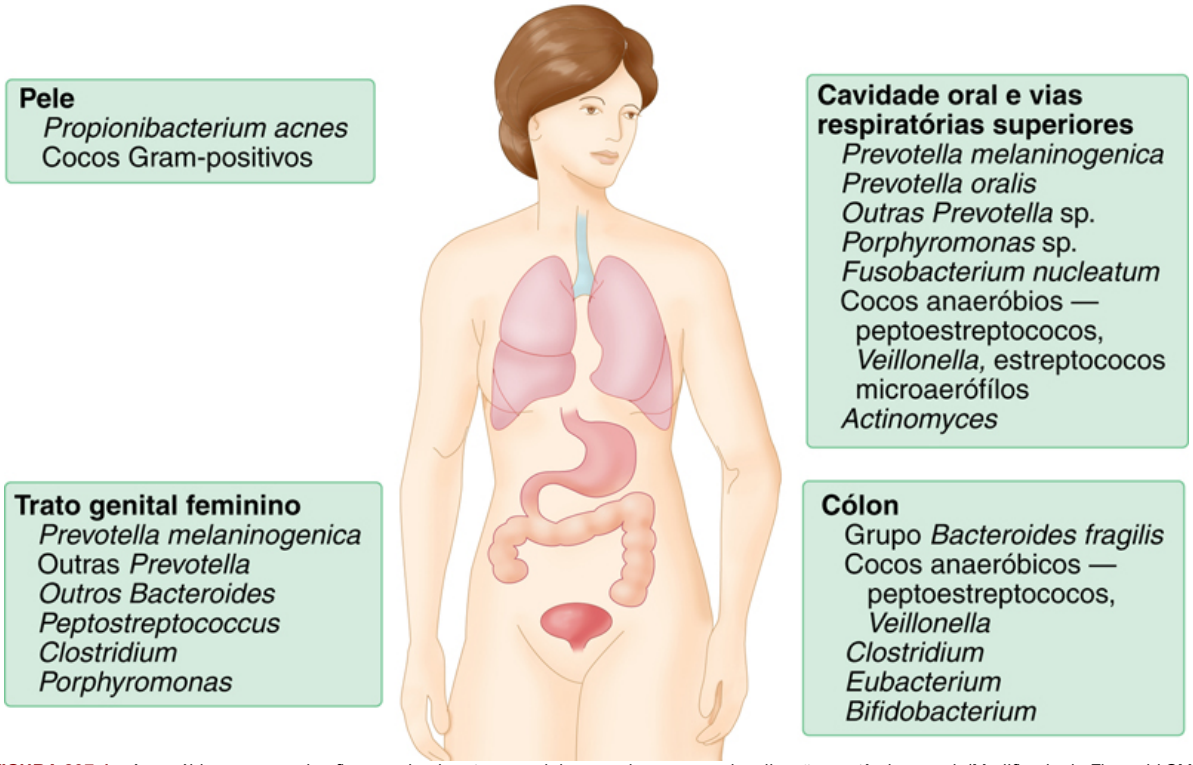

FIGURA 297-1 Anaeróbios como a microflora predominante normal do corpo humano por localização anatômica geral. (Modificada de Finegold SM, Sutter VL.*Diagnosis and Management of Anaerobic Infections.* Kalamazoo, MI: Upjohn; 1976. Copyright by Dr. Finegold.)

Tabela 297-1

Localização de vários grupos de anaeróbios como microflora normal em seres humanos

LOCALIZAÇÃO	NÚMERO DE ORGANISMOS POR GRAMA		BACTÉRIAS ANAERÓBICAS PREDOMINANTES
	AERÓBIOS	*ANAERÓBIOS*	
Pele	—	—	*Propionibacterium acnes*
			Espécies de *Peptostreptococcus*
Boca/trato respiratório superior (na saliva)	10^8-10^9	10^9-10^{11}	*Prevotella* e *Porphyromonas* pigmentada spp.
			Espécies de *Fusobacterium*
			Espécies de *Peptostreptococcus*
			Espécies de *Actinomyces*
Trato gastrointestinal (em material fecal)			
Superior	10^2-10^5	10^3-10^7	Grupo de *Bacteroides fragilis*
			Espécies de *Clostridium*
Inferior	10^5-10^9	10^{10}-10^{12}	Espécies de *Peptostreptococcus*
			Espécies de *Bifidobacterium*
			Espécies de *Eubacterium*
Trato genital feminino (nas secreções vaginais)	10^8	10^9	Espécies de *Peptostreptococcus*
			Prevotella bivia
			Prevotella disiens

Os Patógenos

Os avanços taxonômicos têm levado à reclassificação de muitas espécies anaeróbicas (E-Tabela 297-1). O termo *Bacteroides* é usado apenas para espécies do grupo *Bacteroides fragilis*. Os *Bacteroides* "orais" e os *Bacteroides* "pigmentados" foram reclassificados como *Prevotella* (espécies sacarolíticas pigmentadas) e *Porphyromonas* (espécies assacarolíticas), entre outros gêneros. Microrganismos capnofílicos (que requerem uma elevada concentração de dióxido de carbono para o crescimento), por vezes referidos como microaerófílos, não são anaeróbios verdadeiros e muitas vezes estão mais relacionados com *Campylobacter*, *Capnocytophaga* e outros gêneros. Além disso, criam-se muitos outros gêneros e novas espécies para acomodar patógenos como *Bilophila wadsworthia*, *Sutterella wadsworthensis*, *Centipeda periodontii*, e *Anaerobiospirillum thomasii*. A *Fusobacterium nucleatum* é a espécie isolada predominante de *Fusobacterium* a partir de amostras clínicas.

Epidemiologia

Os anaeróbios são patógenos oportunistas que podem causar infecções graves, geralmente infecções em combinação sinérgica com outras bactérias aeróbicas. Como a microbiologia dessas infecções é habitualmente complexa e os resultados das culturas podem atrasar, o conhecimento da flora bacteriana natural no local da infecção é um guia essencial para a seleção e instituição da terapia antimicrobiana empírica.

Biopatologia

Os anaeróbios compreendem desde bactérias que não podem sobreviver mesmo se expostas ao oxigênio, até aquelas que podem sobreviver na superfície mesmo na presença de oxigênio atmosférico (p. ex., *B. fragilis*). A maioria dos anaeróbios precisa de um meio com um baixo potencial de oxirredução (gradiente E_h), que pode ser obtido na presença de baixo pH, destruição de tecidos, derivados do metabolismo de bactérias aeróbias ou baixo teor de oxigênio. Ainda que não sejam realmente anaeróbios, alguns microrganismos, como os estreptococos microaerófilos e outras bactérias capnofílicas ou difíceis de cultivar, são, às vezes, classificados como anaeróbios devido à natureza fastidiosa dos mesmos. Alguns gêneros, como o *Lactobacillus* e o *Actinomyces*, possuem espécies aeróbias e anaeróbias.

Os anaeróbios possuem diversos fatores de virulência que são específicos de cada espécie (Tabela 297-2).

Tabela 297-2

Fatores de virulência potencial em vários anaeróbios

FATOR	ESPÉCIES
ADESÃO	
Cápsula	Grupo de *Bacteroides fragilis, Prevotella melaninogenica*
Pili/fímbrias	Grupo de *B. fragilis*
	Porphyromonas gingivalis
Hemaglutinina	*P. gingivalis*
Lectina	*Fusobacterium nucleatum*
INVASÃO/DANO TECIDUAL	
Proteases	*Fusobacterium necrophorum*
	Espécies de *Bacteroides*
	Espécies de *Porphyromonas*
Hemolisinas	Muitas espécies
Endotoxina	*B. fragilis*
Fibrinolisina	Grupo de *B. fragilis*
	Espécies de *Porphyromonas*
Heparinase	Grupo de *B. fragilis*
	Espécies de *Porphyromonas*
Neuraminidase	Grupo de *B. fragilis*
	Espécies de *Porphyromonas*
ANTIFAGOCÍTICOS	
Cápsula	Grupo de *B. fragilis*
	P. gingivalis
Lipopolissacarídeo	Grupo de *B. fragilis*
	F. necrophorum, P. gingivalis
Produtos metabólicos	A maioria dos anaeróbios
TOXINAS	
Endotoxina	*B. fragilis*
	F. necrophorum
Enterotoxina	*B. fragilis*

Modificada de Duerden BI. Fatores de Virulência em Anaeróbios *Clin Infect Dis*. 1994;18 (Suppl 4):253.

E-Tabela 297-1

Taxonomia das bactérias anaeróbias

NOME ATUAL	NOME ANTERIOR/COMENTÁRIO (ANO DE MUDANÇA OU DESCRIÇÃO)
Bacteroides fragilis	
Bacteroides caccae	
Parabacteroides distasonis	Novo gênero (2006)
Parabacteroides merdae	Novo gênero (2006)
Bacteroides nordii	Nova espécie (2005)
Bacteroides salyersiae	Nova espécie (2005)
Parabacteroides goldsteinii	Novos gênero, espécie (2006)
Parabacteroides gordonii	Novos gênero, espécie (2009)
Parabacteroides johnsonii	Novos gênero, espécie (2007)
Bacteroides dorei	Nova espécie (2006)
Bacteroides massiliensis	Nova espécie (2005)
Bacteroides eggerthii	
Bacteroides stercoris	
Bacteroides ovatus	
Bacteroides thetaiotaomicron	
Bacteroides vulgates	
Bacteroides uniformis	
Campylobacter gracilis	*Bacteroides gracilis*
Campylobacter ureolyticus	*Bacteroides ureolyticus*
Bacteroides pyogenes (2010)	*Bacteroides tectus, B. suis*
Odoribacter splanchnicus (2008)	*Bacteroides splanchnicus*
Alistipes finegoldii	Novos gênero e espécie (2003)
Alistipes onderdonkii	(2006)
Alistipes putredinis	*Bacteroides putredinis* (2003)
Alistipes shahii	(2006)
Prevotella bivia	*Bacteroides bivius*
Prevotella buccae	*Bacteroides buccae (ruminicola)*
Prevotella dentalis	*Mitsuokella dentalis, Hallella sergens*
Prevotella disiens	*Bacteroides disiens*
Porphyromonas somerae	*Porphyromonas levi*
Prevotella nigrescens	(1992)
Prevotella intermedia	
Prevotella melaninogenica *Prevotella nanciensis*	*Bacteroides melaninogenicus* Nova espécie (2007)
Prevotella oralis	*Bacteroides oralis*
Prevotella oris	*Bacteroides oris (ruminicola)*
Alloprevotella tannerae	*Prevotella tannerae* (2013)
Prevotella timonensis	Nova espécie (2007)
Porphyromonas asaccharolytica	*Bacteroides asaccharolyticus*
Porphyromonas uenonis	Nova espécie (2005)
Tannerella forsythia	*Bacteroides forsythus*
Porphyromonas gingivalis	*Bacteroides gingivalis*
Porphyromonas macacae	*Bacteroides salivosus, Porphyromonas salivosa*
Fusobacterium canifelinum	Nova espécie (2004)
Fusobacterium necrophorum	
Fusobacterium ulcerans	(1998)
Anaerobiospirillum thomasii	(1997)
Bilophila wadsworthia	(1990)
Sutterella wadsworthensis	(1996)
Prevotella zoogleoformans	*Bacteroides zoogleoformans*

Manifestações clínicas

Bacteriemia

A bacteriemia transitória por anaeróbios ocorre em cerca de 85% dos pacientes logo após limpeza ou manipulação dentária. Mais de 200 casos de endocardite decorrente de anaeróbios são relatados anualmente nos Estados Unidos, em geral associados a anormalidades anatômicas ou lesões de valvas cardíacas (Cap. 76). A maioria das bacteriemias por anaeróbios é intermitente e associada a graves infecções intra-abdominais ou do trato genital feminino, e infecções cutâneas ou de tecidos moles, geralmente próximas ao trato gastrointestinal. Os organismos envolvidos dependem da porta de entrada e da doença subjacente. Os isolados mais comuns são o

grupo *B. fragilis* (60% a 75% dos isolados). Em geral, cerca de 5% a 15% das bacteriemias são causadas por anaeróbios, e eles são os únicos agentes isolados em dois terços dessas infecções. A taxa de mortalidade associada à bacteriemia pelo grupo *B. fragilis é de* 15% a 30%. A bacteriemia pelo grupo *B. fragilis* geralmente tem origem em uma fonte gastrointestinal; a bacteriemia por *Prevotella pigmentada*, *Porphyromonas* e *Fusobacterium* spp., em focos na orofaringe e pulmões; a bacteriemia pelo *Fusobacterium* spp., no trato genital feminino; e a bacteriemia pelo *Propionibacterium acnes* é associada a corpos estranhos. A bacteriemia com *Peptostreptococcus* está associada a todas as fontes, mas especialmente às da orofaringe, pulmonares e do trato genital feminino.

Infecções do Sistema Nervoso Central

Anaeróbios podem causar abscesso cerebral, empiema subdural, abscesso epidural e meningite. A principal fonte de abscesso cerebral é uma infecção em geral adjacente e crônica nos ouvidos, mastoides, seios da face, orofaringe, dentes ou pulmões. Raramente, bacteriemia de outra origem ou endocardite pode levar à infecção.

A meningite causada por anaeróbios é pouco frequente e pode seguir a infecção respiratória ou dentária ou desenvolver-se como uma complicação de um *shunt* do líquido cefalorraquidiano. Os isolados geralmente recuperados de abscessos cerebrais que complicam as infecções respiratórias e odontológicas incluem *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides*, *Fusobacterium* e *Peptostreptococcus* spp. Microaerofílicos e outros estreptococos também são frequentemente isolados. *Propionibacterium acnes* é comum em infecções de derivação.

Cabeça e Pescoço

Infecções dentárias (Cap. 425) por anaeróbios orais incluem doença periodontal, gengivite, pulpite, gengivite ulcerativa necrosante aguda, periodontite juvenil localizada, periodontite do adulto, pericoronite, endodontite, abscesso dentário e periapical e infecção pós-extração.[1] Abscessos periamigdaliano, retrofaríngeo e parafaríngeo (Cap. 429) são infecções profundas, potencialmente fatais, que podem se estender em diversos espaços potenciais do pescoço ou mediastino e causar trombose da veia jugular. Os anaeróbios orais são isolados em mais de 50% desses casos, normalmente misturados com aeróbios. Outras infecções regionais incluem a actinomicose cervicofacial (Cap. 329), angina de Ludwig, sepse por *Fusobacterium necrophorum* com infecção metastática (síndrome de Lemierre), sialoadenite supurativa (incluindo parotidite), infecções do espaço do pescoço, tireoidite e sinusite crônica (Cap. 426), otite média (Cap. 426) e mastoidite. O manejo envolve drenagem cirúrgica e terapia antimicrobiana apropriada.

Pleuropulmonar

Os anaeróbios predominam na flora normal oral e do trato respiratório superior, e a maioria das pneumonias por aspiração se deve a esta flora (Cap. 97).[2] A aspiração pode ser resultado da diminuição do nível de consciência, disfagia ou uso de dispositivos mecânicos como o equipamento de entubação. A higiene oral deficiente está relacionada com um aumento da carga bacteriana anaeróbia, e a presença de aeróbios ou de necrose de tecidos leva a uma diminuição do pH, que, por sua vez, facilita o crescimento dos anaeróbios. Anaeróbios estão envolvidos em 90% dos pacientes com pneumonia de aspiração adquirida na comunidade e em cerca de um terço dos pacientes com pneumonia por aspiração nosocomial, empiema, abscesso pulmonar e pneumonia associada à traqueostomia. Se o componente anaeróbio da pneumonia aspirativa não for tratado, os anaeróbios podem ocasionar um abscesso de pulmão. O tratamento deve incluir medidas de fisioterapia respiratória e terapia antimicrobiana.

Intra-abdominais

Como os anaeróbios superam os aeróbios em 1.000:1 no intestino grosso, eles desempenham um papel importante em quase todas as infecções intra-abdominais. A maioria dos abscessos viscerais (p. ex., hepáticos; Cap. 151), colecistites crônicas (Cap. 155), apendicites gangrenosas e perfuradas (Cap. 142), infecções de feridas cirúrgicas e abscessos, diverticulites (Cap. 142) e das infecções associadas à contaminação fecal da cavidade abdominal envolve tanto aeróbios quanto anaeróbios. Os membros do grupo *B. fragilis* predominam porque eles são encapsulados, resistem à fagocitose, são frequentemente resistentes a muitos antimicrobianos e promovem a formação de abscessos. Eles também podem estar associados a bacteriemia e sepse concomitantes. Ensaios clínicos randomizados têm concluído que os antibióticos profiláticos que cobrem tanto anaeróbios como bactérias aeróbias, administrados por via oral e/ou intravenosa antes de cirurgia colorretal eletiva, reduzem o risco de infecção da ferida operatória em até 75%.[A1]

Obstétricas e Ginecológicas

Uma variedade de infecções obstétricas e ginecológicas envolve anaeróbios. Essas infecções são polimicrobianas e incluem: vaginose bacteriana; tecidos moles do períneo, vulva e abscessos da glândula de Bartholin; endometrite; piometra; salpingite; abscessos tubo-ovarianos; abscesso anexial; doença inflamatória pélvica, que pode incluir celulite pélvica e abscesso; corioamnionite; celulite de cúpula vaginal; tromboflebite pélvica séptica; infecção intrauterina associada ao dispositivo contraceptivo; aborto séptico; e infecções obstétricas e ginecológicas pós-cirúrgicas. A vaginose bacteriana tem sido associada ao trabalho de parto ou ao parto precoce, corioamnionite, baixo peso ao nascer, endometrite pós-parto e doença inflamatória pélvica pós-aborto. A vaginose bacteriana aumenta o risco de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo I e de desenvolvimento de outras doenças sexualmente transmissíveis (Cap. 285).

Pele e Tecidos Moles

Infecções cutâneas incluem úlceras infectadas, celulite (incluindo celulite necrosante sinérgica), piodermites, paroníquia, hidradenite supurativa, e uma variedade de locais de infecções secundárias. Tais locais incluem gastrostomia secundariamente infectada ou feridas no local de traqueostomia, cistos sebáceos subcutâneos ou de inclusão, eczema, psoríase, hera venenosa, dermatite atópica, eczema herpético, sarna ou kquérion, e feridas pós-cirúrgicas.

Infecções subcutâneas incluem abscessos, úlceras de decúbito, úlceras diabéticas infectadas (vasculares ou tróficas), feridas de mordidas humanas e animais, celulite anaeróbica e gangrena gasosa, gangrena sinérgica bacteriana, gangrena de Fournier, cisto ou seio pilonidal infectado, e feridas de queimadura. Infecções dos tecidos moles por anaeróbios que ocorrem mais profundamente são fascite necrosante, celulite necrosante sinérgica e gangrena gasosa. Essas infecções podem envolver a fáscia e induzir miosite e mionecrose.

A cultura produz, frequentemente, isolados membros da "flora normal" da região da infecção. Além de flora oral e da pele, infecções por mordida humana muitas vezes contêm espécies de *Eikenella* e mordidas de animais abrigam a *Pasteurella multocida*.

As infecções geralmente são polimicrobianas e algumas (p. ex., úlceras de decúbito, úlceras do pé diabético) muitas vezes são complicadas por osteomielite ou bacteriemia. Infecções dos tecidos profundos como a celulite necrosante, fascite e miosite muitas vezes envolvem espécies de *Clostridium*, *Streptococcus pyogenes*, ou uma flora polimicrobiana aeróbia e anaeróbia. Elas são frequentemente associadas ao gás nos tecidos e pus do tipo pútrido com um aspecto cinza fino e têm uma elevada taxa de bacteriemia e mortalidade. A conduta de infecção dos tecidos moles profundos inclui desbridamento cirúrgico, drenagem e manejo cirúrgico vigoroso.

Osteomielite e Artrite Séptica

Anaeróbios podem estar envolvidos na osteomielite dos ossos longos após trauma e fratura, osteomielite relacionada com doença vascular periférica, úlceras de decúbito e osteomielite dos ossos cranianos e faciais. A maioria dessas infecções é polimicrobiana.

A osteomielite craniana e facial óssea geralmente é causada pela disseminação de uma fonte de tecido mole contíguo ou de seio, de orelha, ou infecção dental. Anaeróbios intestinais provenientes de úlceras de decúbito estão envolvidos na osteomielite pélvica. Osteomielite dos ossos longos e artrite séptica geralmente são causadas por propagação hemática, trauma ou pela presença de um dispositivo protético.

Os anaeróbios isolados com maior frequência são peptoestreptococos e *P. acnes* (muitas vezes em infecção protética articular), grupo da *B. fragilis* e fusobactérias (geralmente de origem hematogênica), e clostrídios (associados a trauma).

Diagnóstico

Deve-se suspeitar de infecções por anaeróbios em algumas situações clínicas específicas (Tabela 297-3). A coleta apropriada de material para avaliação microbiológica (Tabela 297-4) é fundamental para um diagnóstico preciso.

Tabela 297-3

Indicadores clínicos de infecção anaeróbica

Infecção adjacente a uma superfície mucosa
Secreção com mau cheiro
Formação de tecido gangrenoso necrótico e abscesso
Gás livre ou crepitação no tecido
Bacteriemia ou endocardite com nenhum crescimento em culturas de sangue aeróbias
Infecção relacionada com a utilização de antibióticos eficazes contra bactérias aeróbias apenas (p. ex., trimetoprim-sulfametoxazol, aminoglicosídeos, quinolonas mais antigas)
Infecção relacionada com tumores ou outros processos destrutivos
Tromboflebite infectada
Infecção após mordidas
Descoloração preta de exsudado contendo *Prevotella melaninogenica*, que pode apresentar fluorescência sob luz ultravioleta
"Grânulos de enxofre" em secreções causadas por actinomicose
Achado clínico de gangrena gasosa ou fascite necrosante
Condição clínica predisponente à infecção anaeróbia (p. ex., após amnionite materna, tratos fistulosos, mordidas, infecção dentária, perfuração do intestino)

Tabela 297-4

Aceitabilidade do espécime para cultura anaeróbia

ESPÉCIMES QUE NÃO DEVEM SER CULTIVADOS PARA ANAERÓBIOS
Esfregaços retais ou de fezes
Esfregaços nasofaríngeos ou da garganta
Amostras broncoscópicas ou de escarro
Urina de rotina ou cateterizada
Esfregaços vaginais ou cervicais
Material de feridas superficiais ou abscessos não coletado corretamente para excluir a contaminação da superfície
Material de ferimentos abdominais, obviamente, contaminado com fezes, tais como uma fístula aberta
ESPÉCIMES APROPRIADOS PARA A CULTURA ANAERÓBIA
Todos os fluidos corporais normalmente estéreis que não a urina, como sangue, líquido pleural e das articulações
Urina obtida por aspiração suprapúbica da bexiga
Aspiração percutânea transtraqueal, punção pulmonar direta, escovação brônquica por cateter de duplo-lúmen e lavagem broncoalveolar (ambos cultivados quantitativamente)
Fluido de culdocentese obtido após descontaminação da vagina
Material obtido de abscessos fechados
Material obtido dos tratos sinusais ou feridas de drenagem

Tratamento

Os princípios gerais do tratamento (Tabela 297-5) incluem terapia antimicrobiana apropriada acoplada com drenagem rápida, a descompressão do espaço fechado de infecções, alívio de obstruções e desbridamento cirúrgico.[3,4] Os diversos anaeróbios clinicamente relevantes apresentam padrões de sensibilidade antimicrobiana razoavelmente previsíveis (Tabela 297-6). No entanto, alguns anaeróbios têm-se tornado resistentes aos antimicrobianos, e muitos podem desenvolver resistências durante a terapia.[5] A terapia deverá ser orientada pelos resultados confiáveis de culturas e dos testes de sensibilidade antimicrobiana. A eficácia de oxigênio hiperbárico não está comprovada, mas a sua utilização em conjunto com outras medidas terapêuticas não está contraindicada.

Tabela 297-5

Princípios gerais da terapia por infecções anaeróbicas

Descompressão de espaços fechados
Desbridamento
Drenagem
Alívio das obstruções
Irrigação
Provisão de circulação adequada, quando possível
Remoção de corpos estranhos
Antimicrobianos
Atividade contra os patógenos ou patógeno mais provável: efeito mínimo na flora normal, dependente do local
Absorção, via apropriada de administração (intravenosa, oral)
Penetração no local da infecção
Dosagem apropriada para os níveis nos tecidos locais, massa corporal do paciente, funções renal e hepática
Duração para a condição apropriada
Teste de sensibilidade do isolado para orientar a terapia específica

Tabela 297-6

Modelos de sensibilidade antimicrobiana para bactérias anaeróbicas*

BACTÉRIAS	PENICILINA S	β-LACTAMASE†	CEFOXITINA	CEFOTETAN	CARBAPENS, TIGECICLINA	MOXIFLOXACINO	CLINDAMICINA	METRONIDAZOL
Bacteroides fragilis	–	+	+	+	+	+	V	+
Bacteroides thetaiotaomicron	–	+	V	V	+	V	V	+
Grupo de *B. fragilis*, outro	–	+	V	V	+	+	V	+
Espécies de *Prevotella*	V	+	+	+	+	+	+	+
Fusobacterium nucleatum	V	+	+	+	+	V	+	+
Fusobacterium necrophorum	+	+	+	+	+	V	+	+
Espécies de *Porphyromonas*	+	+	+	+	+	+	+	+
Peptostreptococcus	+	+	+	+	+	+	+	V
Propionibacterium acnes	+	+	+	+	+	+	+	–
Veillonella	+	+	+	+	+	+	+	+
Actinômices	+	+	+	+	+	+	+	–

+ = Suscetível; – = resistente; V = variável.

* Com base em uma variedade de estudos de suscetibilidade *in vitro*, a partir de diferentes laboratórios e utilizando diferentes técnicas.

† Combinação de inibidor da β-lactamase-β-lactâmico (p. ex., ticarcilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam).

Ao escolher antimicrobianos para o tratamento de infecções mistas, os seus espectros antibacterianos aeróbios e anaeróbios e a sua disponibilidade na forma oral ou parenteral devem ser considerados. Alguns antimicrobianos têm um alcance limitado da atividade.[6] Por exemplo, metronidazol é ativo apenas contra anaeróbios e, portanto, não pode ser administrado como um único agente para o tratamento de infecções mistas. Outros (i.e., os carbapenêmicos, uma penicilina mais um inibidor de β-lactamase) têm espectros amplos de atividade contra aeróbios e anaeróbios.

Além de padrões de sensibilidade, outros fatores que influenciam a escolha da terapia antimicrobiana incluem as características farmacológicas dos medicamentos diversos, sua toxicidade, seus efeitos sobre a flora normal e sua atividade bactericida. Embora a identificação dos organismos infecciosos e a sua suscetibilidade antimicrobiana possam ser necessários para a seleção da terapia ideal, o cenário clínico e a preparação da coloração de Gram da amostra podem indicar os tipos de anaeróbios presentes na infecção e a natureza do processo infeccioso.

Mesmo que a duração da terapia de infecções anaeróbicas seja geralmente maior do que para as infecções aeróbias e facultativas, a duração do tratamento deve ser individualizada, dependendo da resposta. Em alguns casos, o tratamento pode requerer de 6 a 8 semanas, mas a terapia pode ser abreviada com a drenagem cirúrgica adequada. Um agente entérico anti-Gram-negativo é geralmente adicionado para tratar enterobactérias na conduta de infecções intra-abdominais.

Os agentes antimicrobianos disponíveis parenterais para a maioria das infecções são metronidazol, cloranfenicol, clindamicina, cefoxitina, uma penicilina (i.e., ticarcilina, ampicilina, piperacilina) e um inibidor de β-lactamase (i.e., ácido clavulânico, sulbactam, tazobactam), um carbapenêmico (i.e., imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem), e a tigeciclina.

Um agente eficaz contra bacilos Gram-negativos entéricos (p. ex., um aminoglicósio, fluoroquinolona) ou uma cefalosporina antipseudomônas (p. ex., cefepima) é geralmente adicionado ao metronidazol e, ocasionalmente, à cefoxitina, no tratamento de infecções intra-abdominais. A penicilina pode ser adicionada ao metronidazol para o tratamento de infecções intracranianas, pulmonares ou dentárias para cobrir os estreptococos microaerófilos e espécies de *Actinomyces*. A penicilina é adicionada à clindamicina para completar a sua cobertura contra espécies de *Peptostreptococcus* e outros organismos Gram-positivos anaeróbios. Para espécies de *Chlamydia* e *Mycoplasma*, a doxiciclina é adicionada à maioria dos regimes que tratam de infecções pélvicas. Terapia oral é geralmente substituída pela terapia parentérica. Os agentes disponíveis para a terapia oral são a clindamicina, amoxicilina e clavulanato, e metronidazol.

Referência de Grau A

A1. Nelson RL, Gladman E, Barbateskovic M. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5: CD001181.

Referências Gerais

1. Brook I. Anaerobic bacteria in upper respiratory tract and head and neck infections: microbiology and treatment. *Anaerobe*. 2012;18:214–220.
2. Bartlett JG. How important are anaerobic bacteria in aspiration pneumonia: when should they be treated and what is optimal therapy. *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27:149–155.
3. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intraabdominal infections in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surg Infect (Larchmt)*. 2010;11:79–109.
4. Snydman DR, Jacobus NV, McDermott LA, et al. Lessons learned from the anaerobe survey: historical perspective and review of the most recent data (2005-2007). *Clin Infect Dis*. 2010;50(suppl 1):S26–S33.
5. Boyanova L, Kolarov R, Mitov I. Recent evolution of antibiotic resistance in the anaerobes as compared to previous decades. *Anaerobic*. 2015: [Epub ahead of print].
6. Brook I. Antimicrobial treatment of anaerobic infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12:1691–1707.

No Brasil

Um estudo avaliou 298 espécies de bactérias isoladas de 141 pacientes com pé diabético no Ceará, Brasil. Embora as principais bactérias isoladas tenham sido enterobactérias (83,7%) e *Staphyloccus aureus* (43,3%), os anaeróbios foram isolados em 17% das infecções.

Estudo do padrão de sensibilidade de agentes de infecções abdominais no Brasil verificou resistência à penicilina, à clindamicina e ao metronidazol em 57,7%, 28,2% e 9,9% dos anaeróbios, respectivamente.

Bibliografia

Carvalho CB, et al. Diabetic foot infection. Bacteriologic analysis of 141 patients. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2004;48:398–405.

dos Santos SG, et al. Antimicrobial susceptibility of microorganisms recovered from intraabdominal infections at Belo Horizonte, Brazil. *American Journal of Infection Control*. 2004;32:414–416.

Infecções por *neisseria meningitidis*

David S. Stephens

Definição

Neisseria meningitidis (o meningococo) é a causa da epidemia de meningite bacteriana, sepse fulminante (meningococcemia), bacteriemia mais suave e, menos frequentemente, de infecções focais (tais como pneumonia, artrite séptica, pericardite purulenta e conjuntivite).[1-3]

O Patógeno

N. meningitidis é um diplococo aeróbio, Gram-negativo, β-*proteobacterium* e um membro da família Neisseriaceae, que também inclui *Neisseria gonorrhoeae* (Cap. 299), outro importante agente patogênico humano. O meningococo é um comensal do trato respiratório superior humano, mas também pode causar doença humana local invasiva e devastadora. Superfícies mucosas humanas, mais comumente a nasofaringe, são os únicos reservatórios conhecidos. Existem 12 sorogrupos de *N. meningitidis* confirmados, com base em diferentes estruturas de polissacarídeos capsulares, mas apenas seis sorogrupos (A, B, C, W, X e Y) causam quase todas as doenças meningocócicas invasivas (Fig. 298-1). Meningococos altamente patogênicos também são distinguidos por complexos clonais geneticamente definidos que podem surgir e se espalhar mundialmente.[4] Dissecar a base da doença meningocócica forneceu lições científicas importantes em relação ao surgimento de bactérias e patogênese, mecanismos de resistência a antibióticos, respostas imunes humanas inata e adaptativa e desenvolvimento de vacinas.

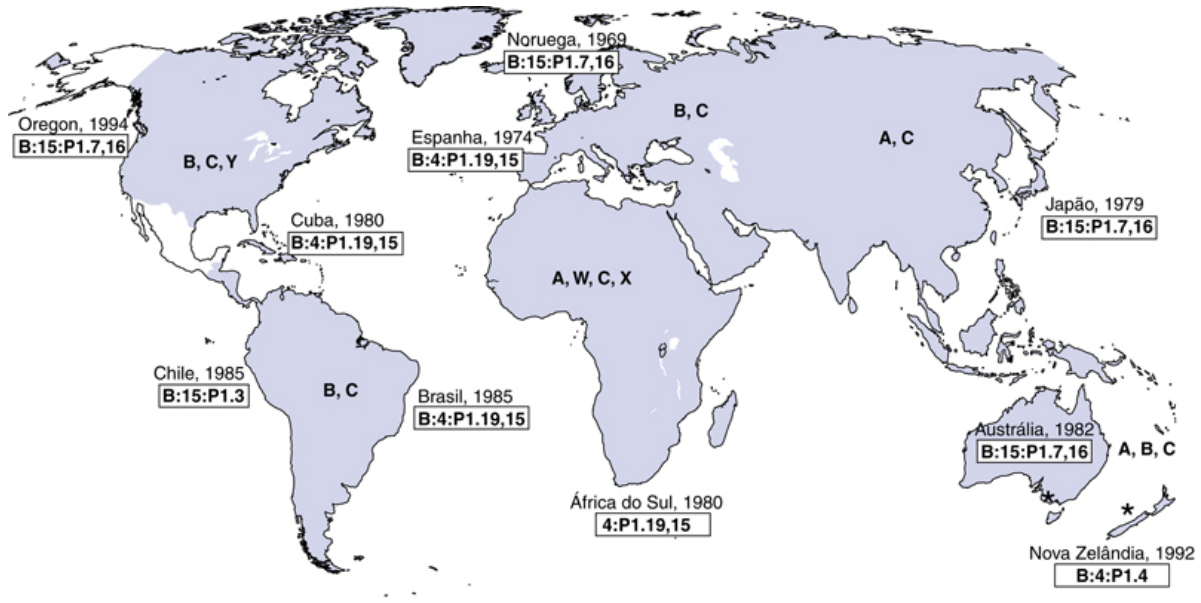

*Grupo B por sorótipo, modificado de Caugant, APMIS 1998; 106:505-525

FIGURA 298-1 Epidemiologia da doença meningocócica (principais sorogrupos causadores de doença por região e epidemias de sorogrupo B). (Modificada de Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcemia and *Neisseria meningitidis*. *Lancet.* 2007;369:2196-2210.)

Epidemiologia

Por pelo menos 200 anos, o *N. meningitidis* causou morte rápida, morbidade, e o medo sobre diferentes populações humanas. Começando com as descrições iniciais de surtos em Genebra em 1805 e em New Bedford, Massachusetts, em 1806, o meningococo tem causado doença endêmica, *clusters* de casos, epidemias e pandemias de meningite e septicemia, e com menos frequência, pneumonia. Estima-se que 500.000 casos ocorram no mundo a cada ano. A maior carga de doença ocorre na África e em partes da Ásia, onde as taxas endêmicas da doença têm sido de três a 10 por 100.000 habitantes. Na África subsaariana, os aumentos sazonais da doença e pandemias cíclicas ocorriam a cada 8 a 10 anos desde 1905. Durante epidemias e pandemias cíclicas, a incidência pode subir para até 1 por 1.000 habitantes por semana até que a frequência da doença decresça na área de surto. Por exemplo, até a introdução em 2010 de uma nova vacina meningocócica conjugada para o sorogrupo A, as estações secas em Burkina Faso, país localizado no cinto subsaariano de meningite, foram acompanhadas por mais de 5.000 casos de meningite por semana (>680/100.000 população), uma ocorrência quase anual no país. Epidemias meningocócicas nos países em desenvolvimento têm sido catastróficas e contribuem para um ciclo de pobreza e, portanto, para a desorganização das estruturas sociais.

A doença meningocócica continua endêmica, com surtos focais/*clusters*, nos Estados Unidos, Canadá, Europa, Japão, Austrália e outros países industrializados, com menor incidência global agora em 0,1 a 2 por 100.000 habitantes. A introdução e utilização generalizada de novas vacinas meningocócicas conjugadas na América do Norte, Austrália e Europa têm ajudado a diminuir a incidência,[5,6] mas reduções lentas nos países industrializados começaram antes de novas introduções de vacinas. Doença endêmica e surtos ocorrem também na China, Europa Oriental, Rússia, América do Sul, Índia e Sudeste Asiático. Antes e durante a Segunda Guerra Mundial, grandes surtos epidêmicos (devido principalmente ao sorogrupo A) afetaram os Estados Unidos, Europa, Japão e Austrália; depois da guerra, esses surtos desapareceram, por razões que não são compreendidas. A doença meningocócica tem maior incidência em crianças menores de 4 anos e em adolescentes, mas, em áreas endêmicas, metade de todos os casos ocorre em adultos.

Biopatologia

N. meningitidis é transmitida entre humanos através do contato próximo por grandes gotículas respiratórias. A colonização das superfícies das mucosas das vias respiratórias superiores (p. ex., nasofaringe) de *N. meningitidis* é o primeiro passo na criação de um estado de portador humano e doença meningocócica invasiva. A aquisição de meningococos através do contato com secreções respiratórias ou saliva pode ser transitória, levar à colonização (portador) ou resultar em doença invasiva. O tamanho do inóculo necessário para transmissão é desconhecido. A doença meningocócica ocorre em geral dentro de 1 a 14 dias da aquisição. Os meningococos podem ser encontrados no trato urogenital e reto e podem ser transmitidos sexualmente.

O contato inicial do meningococo com células epiteliais das mucosas é mediado pelas pilosidades tipo IV. Essas estruturas proporcionam mobilidade (“espasmos de motilidade”) para penetrar o muco e são as adesinas iniciais às células epiteliais humanas. Os meningococos continuam proliferando na superfície de células epiteliais humanas não ciliadas, formando pequenas microcolônias no local de ligação; podem se disseminar a partir de colônias por modificações pós-translacionais de glicano das pilosidades e migrar para as células adjacentes por motilidade mediada por pilosidades.[7,8] Os meningococos também podem se espalhar da nasofaringe às superfícies epiteliais adjacentes e raramente causam infecções locais, incluindo pneumonia, sinusite e otite média. Outras infecções locais menos comuns incluem conjuntivite, uretrite e proctite. A adesão íntima dos meningococos às células epiteliais do hospedeiro resulta na formação de placas de células corticais epiteliais e leva ao recrutamento de fatores, em última instância, responsáveis pela formação e extensão de pseudópodes das células epiteliais do hospedeiro que podem cercar o meningococo. A associação meningocócica íntima com a célula epitelial é mediada por proteínas de opacidade bacterianas Opa e Opc com moléculas de CD66/moléculas de adesão celular associadas a antígeno carcinoembrionário e integrinas, respectivamente, sobre a superfície da célula. No entanto, outros mediadores de células epiteliais meningocócicas incluem a adesina meningocócica NadA e lipo-oligossacarídeo meningocócico. A formação de protrusões da membrana das células epiteliais e pseudópodes decorre da organização de complexos moleculares específicos que envolvem os ligantes ezrina e moesina juntamente com o agrupamento de várias proteínas de membrana integral, incluindo CD44, molécula de adesão intracelular 1, e polimerização da actina cortical.[9] Esses eventos podem levar à internalização de *N. meningitidis* em células epiteliais (Fig. 298-2).Meningococos intracelulares residem dentro de um vacúolo membranoso e são capazes de translocar através das camadas epiteliais em 18 a 40 horas. Os meningococos são capazes de replicação intracelular (em parte por causa da cápsula protetora), podem sobreviver em condições microaerófilas, usam lactato como fonte de carbono e têm a capacidade de adquirir ferro por meio de sistemas de transporte especializados.

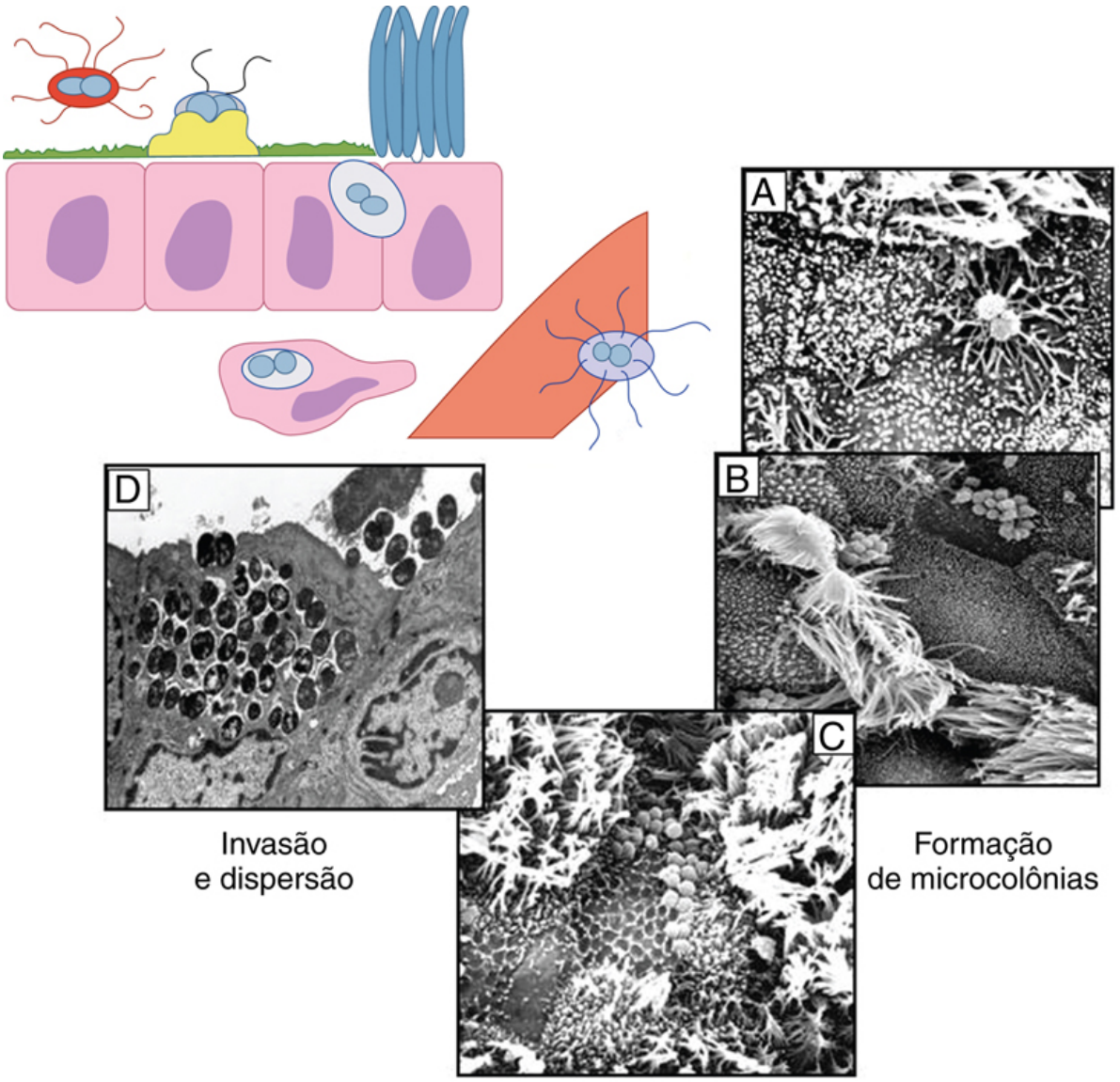

FIGURA 298-2 Etapas no início da colonização e invasão meningocócica na nasofaringe humana.
A, Adesão e introdução de microvilosidades celulares. **B**, Formação de microcolônias. **C**, Formação de placa cortical e adesão íntima. **D**, Invasão de células epiteliais humanas. (Modificada de Stephens DS. Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium *Neisseria meningitidis*. *Vaccine*. 2009;27S:B71-B77.)

Os meningococos atravessam superfícies mucosas, entram na corrente sanguínea e, em alguns indivíduos, produzem infecções sistêmicas. Danos na superfície da mucosa por coinfecção, desidratação (p. ex., pouca umidade) ou exposição ao fumo podem aumentar esse risco de invasão meningocócica. Interações moleculares similares observadas entre as células epiteliais e meningococos também ocorrem com células endoteliais, e meningococos podem translocar-se através da barreira hematoencefálica, possivelmente no plexo coroide ou por abertura das junções intercelulares, e proliferar no espaço subaracnóideo, resultando em meningite. Na vasculatura e no líquido cefalorraquidiano (LCR), níveis elevados de bactérias em multiplicação levam a uma resposta inflamatória intensa, com aumentos pronunciados das concentrações de fator de necrose tumoral-α, interleucinas (1β, 6, 8 e 10), diferentes quimiocinas e outros mediadores inflamatórios.[10]

A resistência à lise mediada pelo complemento ou fagocitose deve-se à expressão de lipo-oligossacarídeos e várias proteínas de superfície capsulares expostas (proteína de ligação–fator H, NspA, Opc, NalP). A endotoxina meningocócica liberada em bolhas desempenha um papel importante nos acontecimentos inflamatórios da meningococcemia e meningite meningocócica. O lipídio meningocócico A é responsável por grande parte da atividade biológica e toxicidade de endotoxina meningocócica. O receptor *toll-like* 4 (TLR4) é fundamental para a resposta imune inata a endotoxinas bacterianas, e a endotoxina meningocócica não é exceção. A ativação de TLR4 por endotoxinas requer associação com a proteína acessória MD-2, uma proteína *N*-glicosilada de 19 a 27 kD expressa em ambas as formas, solúveis e ligadas à membrana. A ligação da endotoxina à MD-2 em associação com TLR4 leva à dimerização ou oligomerização de dois ou mais TLR4s, à ativação celular subsequente e à liberação de citocinas e de quimiocinas.

Em contraste com a doença invasiva, um estado de portador assintomático de *N. meningitidis* é encontrado em cerca de 8% a 25% dos indivíduos saudáveis. O estado de portador meningocócico é afetado pela idade, contato pessoal íntimo, multidões (p. ex., bares, dormitórios) e campanhas de vacinação ou de quimioprofilaxia na

comunidade. Taxas variáveis de portadores têm sido relatadas, mesmo durante epidemias. O estado de portador meningocócico é um processo dinâmico, é menos comum em crianças pequenas (<3% e *Neisseria lactamica* predomina) do que em crianças mais velhas, é mais elevado em adolescentes (7% a 37%) e aumenta em populações fechadas (p. ex., recrutas militares, peregrinos do Hajj). Taxas tão elevadas quanto 36% a 71% têm sido relatadas em recrutas militares. Danos no trato respiratório superior por coinfecções (p. ex., micoplasma, gripe, infecções respiratórias virais, outros), tabagismo, umidade muito baixa, superfícies mucosas secas e trauma induzido pela poeira predispõem tanto ao estado de portador meningocócico como ao desenvolvimento de doença meningocócica. O estado de portador meningocócico também tem sido associado a estado de secretor de glicoproteínas dos antígenos do grupo sanguíneo ABO, que são solúveis em água, e à origem étnica. Em um grande estudo no Reino Unido, o comportamento social (p. ex., presença frequente em bares ou clubes, beijo íntimo, tabagismo ou exposição ao fumo passivo) foi altamente associado com o risco de portador meningocócico. O estado de portador pode ser transitório ou durar dias, semanas ou meses e é um evento imunizante que conduz a imunidade protetora (p. ex., a atividade bactericida do soro contra o meningococo).

A ausência de anticorpos bactericidas de proteção é o fator predisponente mais importante para doença meningocócica sistêmica, mas *deficits* de complemento, polimorfismos genéticos e outros cofatores de acolhimento podem contribuir para a doença meningocócica e gravidade da doença. O desaparecimento dos anticorpos maternos protetores aumenta o risco em bebês mais velhos e crianças jovens. Deficiências de anticorpos congênitas e adquiridas também podem aumentar o risco. Opsonização e função fagocítica não contribuem para os mecanismos de defesa antimeningocócicos do hospedeiro, como demonstrado pela redução da doença após a vacinação de polissacarídeo em indivíduos com *deficits* do complemento. Rapidamente progressiva, a meningococcemia fatal pode surgir em pacientes sem properdina, e há um risco acentuado de infecções meningocócicas recorrentes em pacientes com defeitos na via terminal do complemento (C5-C9) e *deficit* de C3.[11]

Os polimorfismos em genes que codificam para o Fcγ-receptor II (CD32), o Fcγ-receptor III (CD16), lectina ligante de manose, TLR4 e o gene do β_2-adrenorreceptor têm sido associados com risco aumentado. Lectina ligante de manose é uma opsonina plasmática que inicia a ativação do complemento; polimorfismos específicos no gene são identificados com mais frequência em crianças com doença meningocócica do que nos controles em alguns estudos. Concentrações do inibidor 1 do ativador do plasminogênio parecem afetar a gravidade e a mortalidade da sepse meningocócica, sugerindo que a fibrinólise prejudicada é um fator importante na sua fisiopatologia. A doença meningocócica é ocasionalmente associada a distúrbios imunossupressores, como síndrome nefrótica, hipogamaglobulinemia congênita ou adquirida, a esplenectomia e vírus da imunodeficiência humana (HIV)/AIDS (um risco aumentado em cerca de 10 vezes para a doença esporádica). No entanto, não houve aumento documentado em surtos epidêmicos de doença meningocócica em países com altas taxas de infecção por HIV.

Os meningococos podem-se multiplicar rapidamente no compartimento vascular, com um tempo de duplicação estimado de 30 a 45 minutos, em alguns pacientes, ou no LCR.[12] A liberação de níveis elevados de mediadores inflamatórios, tais como endotoxinas meningocócicas na circulação ou no LCR, desencadeia uma liberação exagerada de quimiocinas, citocinas, bradicinina e óxido nítrico. Dilatação vascular, hipovolemia, transudação capilar e redução pronunciada da função do miocárdio são o resultado. Em uma fase posterior, a ativação substancial do complemento contribui para a alteração da função de barreira endotelial e relaxamento dos músculos lisos da parede vascular por meio da geração de elevados níveis de anafilatoxinas (C3a e C5a). A síndrome de transudação capilar resulta no fluxo aumentado de albumina e de água através da parede capilar alterada para o espaço extravascular. Um paciente com meningococcemia fulminante acumula uma grande quantidade de fluido no tecido extravascular. Colapso circulatório e disfunção de múltiplos órgãos são as principais causas de morte devido a meningococcemia. Na meningite, a morbidade e a morte resultam predominantemente do edema cerebral.

Desvendar os mecanismos patogênicos dessse patógeno humano obrigatório devastador, evolutivamente bem-sucedido, tem importância para a compreensão da sepse humana, bem como para a prevenção por meio de vacinas dirigidas a agentes patogênicos das mucosas.

Manifestações clínicas

O meningococo causa meningite (37% a 50% dos casos), septicemia (meningococcemia, 10% a 18% dos casos), ou ambos, em 7% a 12% dos casos. As apresentações são menos comumente bacteriemia leve ou pneumonia (10% dos casos) e com muito menos frequência (<5% dos casos) artrite séptica, pericardite, bacteriemia crônica ou conjuntivite. Muito raramente, meningococos podem causar uretrite ou proctite. Em surtos endêmicos e causadores de doenças epidêmicas, lesões hemorrágicas da pele (petéquias, púrpura; Fig. 298-3) estão presentes em 28% a 77% dos pacientes com doença meningocócica invasiva na admissão, mas essas lesões podem estar ausentes ou difíceis de visualizar em pacientes com pele escura. Lesões hemorrágicas por vezes ocorrem em membranas mucosas e esclera, mas são particularmente prevalentes nos membros. Petéquias de meningococcemia são, em geral, maiores e mais azuis do que as petéquias puntiformes causadas por trombocitopenia, vasculite leucocitoclástica induzida por outras infecções ou fármacos, ou vômitos ou tosse. Uma erupção macular não descolorada também pode ser uma manifestação de bacteriemia meningocócica. Evolução de equimoses e púrpura (diâmetro >10 mm) são observadas principalmente em pacientes com meningococcemia e coagulação intravascular disseminada (Cap. 175), mas podem não aparecer até 12 horas de evolução. Além de vasculite, outras condições no diagnóstico diferencial de meningococcemia incluem febre maculosa das Montanhas Rochosas e infecções por enterovírus.

FIGURA 298-3 Manifestações clínicas da doença meningocócica.
A e **B**, Erupções maculares e petequiais de bacteriemia meningocócica. **C**, Sepse meningocócica fulminante com equimoses. **D**, Necrose digital de sepse meningocócica. **E**, Suprarrenais hemorrágicas na sepse meningocócica fulminante. (Modificada de Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcemia and *Neisseria meningitidis*. *Lancet.* 2007;369:2196-2210.)

A meningite é a apresentação clínica mais comum de doença meningocócica invasiva.[13] Cefaleias, febre e erupção cutânea com meningismo e alteração do estado mental são os traços característicos; entretanto, a erupção pode estar ausente e pode se assemelhar à apresentação da meningite pneumocócica ou bacteriana de outras causas, meningite viral ou encefalite em fase precoce. Pneumonia meningocócica bacteriêmica tem sido associada na maioria das vezes ao sorogrupo Y e é mais comum em adolescentes e adultos, especialmente idosos (cerca de um terço dos casos ocorre em pessoas com mais de 65 anos). Pericardite séptica isolada ou artrite séptica também pode ser uma apresentação, e uma poliartrite autoimune ou mediada por anticorpos pode ser observada na fase de recuperação após doença meningocócica invasiva. Meningococcemia crônica pode se manifestar com febre baixa e uma poliartrite que pode ser confundida com artrite reumatoide.

Diagnóstico

O diagnóstico clínico de meningite meningocócica conta com o reconhecimento de febre, erupção cutânea, sinais meníngeos e alteração do estado mental. O diagnóstico clínico precoce de meningococcemia é um desafio porque podem não estar presentes erupção cutânea, sinais meníngeos e febre alta. O curso pode ser fulminante (<24 horas) e as fases iniciais da doença podem imitar as infecções virais, como as provocadas por enterovírus ou gripe. Assim, pode ser difícil identificar e tratar a doença rapidamente. Os sintomas gerais de sepse (náuseas e vômitos, sonolência, irritabilidade, dores nas pernas, mãos e pés frios, cor da pele anormal) estão presentes. No entanto, esses sintomas (em contraste com febre e erupções cutâneas) não são suscetíveis de serem marcadores específicos. Os pais e familiares devem ser instruídos a tirar a roupa para inspecionar uma criança, adolescente ou adulto febril, à procura de uma erupção, e médicos e outros prestadores de cuidados de saúde devem estar atentos às preocupações dos pais ou familiares sobre a deterioração abrupta ou rápida do paciente.

O diagnóstico definitivo da doença meningocócica invasiva é baseado no isolamento bacteriológico ou na identificação de antígeno ou DNA de *N. meningitidis* em um fluido corporal normalmente estéril, tal como sangue, LCR, fluido sinovial, fluido pleural, urina ou fluido pericárdico. Sangue e LCR são as fontes mais frequentes de culturas positivas e para identificação do DNA por reação em cadeia da polimerase (PCR), mas as lesões de pele e de urina também podem produzir resultados em doença meningocócica sistêmica. O diagnóstico de meningite meningocócica é confirmado por pleocitose no LCR e coloração de Gram com identificação de diplococos Gram-negativos (muitas vezes dentro de neutrófilos) e cultura de LCR, aglutinação em látex para detectar polissacarídeos meningocócicos capsulares ou PCR para identificar *N. meningitidis* no líquido.

A PCR é cada vez mais utilizada para o diagnóstico da doença meningocócica, incluindo sorogrupagem e tipagem sequencial *multilocus*, tendo o potencial de detectar os determinantes de resistência a antibióticos. Técnicas de PCR incluem PCR em tempo real do LCR, sangue e outros locais estéreis. A urina é um fluido menos sensível para PCR. Um número cada vez maior de pacientes é agora diagnosticado por PCR sem cultura, especialmente se tiver recebido tratamento antibiótico empírico pré-hospitalar.[14]A sensibilidade da PCR no diagnóstico de meningite meningocócica é superior a 90% a 95%; em contraste, a sensibilidade da cultura de LCR ou sangue é inferior a 65%.

Tratamento

O reconhecimento e administração precoces de antibióticos (Tabela 298-1) são fundamentais para o tratamento eficaz, uma vez que antibióticos efetivos interrompem imediatamente o crescimento de *N. meningitidis*. Ceftriaxona, cefotaxima e penicilina são eficazes, como o são meropenem e cloranfenicol.[15] Meningococos no LCR são mortos dentro de 3 a 4 horas após o tratamento por via intravenosa com uma dose adequada de uma cefalosporina de terceira geração ou penicilina, e as concentrações plasmáticas de endotoxina caem em 50% em 2 horas. As concentrações de citocinas e quimiocinas-chave diminuem em paralelo. O tratamento com antibióticos não induz uma grande liberação de endotoxina meningocócica nem leva a um aumento da resposta inflamatória.

Tabela 298-1

Tratamento antibiótico de meningite meningocócica e meningococcemia

FÁRMACO	GRUPO ETÁRIO	DOSE
Ceftriaxona*	Crianças >3 meses	50 mg/kg IV a cada 12 horas
	Adultos	1 a 2 g IV a cada 12 horas
Cefotaxima	Adultos	50 a 75 mg/kg a cada 6 a 8 horas; dose máxima, 12 g/dia
Penicilina G	Adultos	50.000 U/kg IV a cada 4 horas; até 4 milhões U a cada 4 horas
Meropenem	Adultos	2 g IV a cada 8 horas, 6 g/dia
Se alergia a penicilina ou cefalosporinas, cloranfenicol	Adultos	25 mg/kg IV a cada 6 horas, até 1 g a cada 6 horas

* Devido a preocupações em recém-nascidos com precipitados de cálcio/ceftriaxona e deslocamento da bilirrubina da albumina pela ceftriaxona, bebês com menos de 3 meses devem iniciar tratamento com cefotaxima 50 mg/kg a cada 6 a 8 horas.

O tratamento antibiótico pré-hospitalar é defendido se houver suspeita da doença. Um dos objetivos é reduzir a taxa de letalidade em pacientes com sepse meningocócica fulminante ou meningite com concentrações de meningococos e mediadores inflamatórios no sangue ou LCR rapidamente crescentes. Se o tratamento antibiótico for iniciado antes da admissão, ceftriaxona ou outro antibiótico eficaz pode ser injetado por via intravenosa ou intramuscular. Durante as epidemias nos países em desenvolvimento, uma única injeção de ceftriaxona ou cloranfenicol de longa ação pode ser suficiente para pacientes com meningite,[A1] e esse tratamento simples salvou milhares de vidas. A sensibilidade de meningococos à penicilina em todo o mundo está diminuindo devido a uma afinidade reduzida pela proteína de ligação à penicilina 2, embora a resistência de alto nível de penicilina permaneça rara na maioria dos países. Resistência às fluoroquinolonas de isolados meningocócicos, embora rara, também surgiu. Ceftriaxona e cefotaxima podem atingir concentrações no LCR 45 a 8.750 vezes mais elevadas do que as concentrações inibitórias mínimas para os meningococos. Cefalosporinas de primeira geração não devem ser usadas.

Aos pacientes com suspeita de meningite bacteriana, de causa desconhecida, são com frequência administradas ceftriaxona ou cefotaxima, muitas vezes combinadas com vancomicina, até que o agente causador seja identificado. Quando o *N. meningitidis* é identificado, o tratamento antibiótico pode ser continuado com uma cefalosporina de terceira geração ou, possivelmente, benzilpenicilina em monoterapia. Meropenem também é ativo clinicamente no tratamento da meningite meningocócica, ou cloranfenicol é uma escolha em pacientes com alergia à penicilina e à cefalosporina. De modo tradicional, os pacientes com meningite meningocócica eram tratados durante 7 dias ou mais, mas 3 ou 4 dias de tratamento por via intravenosa pode proporcionar uma cura sem recaída.

O reconhecimento dos diferentes processos fisiopatológicos associados com meningite meningocócica (que causa morte e morbidade predominantemente por edema cerebral) e choque séptico causado por meningococos (que causa a morte e morbidade predominantemente por hipovolemia, extravasamento capilar, disfunção miocárdica e insuficiência de múltiplos órgãos) levou à melhoria das estratégias de encaminhamento dessas duas formas diferentes de doença. Tratamento de choque precoce e agressivo através do uso de expansão de volume, monitoramento em tratamento intensivo e suporte inotrópico podem reduzir as taxas de mortalidade de sepse meningocócica de mais de 30% para 5% a 10%. Na meningococcemia com hipotensão, o objetivo principal é aumentar o volume de sangue circulante por reposição de fluidos agressiva. Tanto os coloides e quanto os cristaloides (solução salina a 0,9%) podem ser utilizados sem uma diferença na eficácia demonstrada. Aos adultos são administrados cristaloides começando por 1 L infundido por via intravenosa durante 15 a 20 minutos, seguido de vários litros a uma taxa reduzida. Alguns pacientes necessitam de duas a três vezes o seu próprio volume de sangue durante as primeiras 24 horas. O volume total necessário de fluido por 24 horas é determinado pela resposta terapêutica — perfusão tecidual, pressão sanguínea, produção de urina e evidência de sobrecarga do volume intravascular. O tratamento de volume pode ser combinado com um vasopressor, tal como dopamina, norepinefrina, epinefrina ou dobutamina. Tratamento de fluidos pode ser complicado em pacientes com função renal reduzida. Eles podem precisar de diálise ou hemofiltração para compensar a insuficiência renal e reduzir o edema substancial que se acumula.

Os pacientes com meningite ou meningococcemia leve devem receber a demanda diária de fluidos normal, suplementada com o volume perdido antes da admissão a menos que haja evidência de síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético. O tratamento excessivo de volume em pacientes com

meningite pode induzir edema cerebral fatal e hérnias. O manejo de pressão intracraniana elevada (soluções hiperosmolares, diuréticos, ventilação mecânica), convulsões e hiponatremia está indicado.

Não foi documentado que o tratamento anticoagulante de pacientes com meningococcemia e coagulação intravascular disseminada melhorasse o resultado clínico. Um estudo de fase III de proteína C ativada recombinante em crianças com sepse de todas as causas, incluindo meningococcemia, foi interrompido uma vez que nenhum benefício foi observado, com a subsequente retirada da proteína C ativada recombinante do mercado. A administração de proteína C ativada está associada com um risco aumentado de hemorragia cerebral. O uso de ativador do plasminogênio humano recombinante tecidual não parece ser benéfico. Ensaios clínicos controlados randomizados utilizando soro hiperimune, anticorpos ou bactericida recombinante ou proteína indutora da permeabilidade (concebida para inativar endotoxina de *N. meningitidis*) não demonstraram um efeito benéfico na sobrevida. O bloqueio dos outros mediadores inflamatórios específicos não foi adequadamente testado em choque séptico causado por meningococos.

Os pacientes com septicemia meningocócica fulminante podem desenvolver hemorragia suprarrenal (síndrome de Waterhouse-Friderichsen). A concentração de corticotropina é maior, a concentração de cortisol é menor e a proporção de corticotropina-cortisol é maior em pacientes com choque meningocócico fatal do que nos sobreviventes. Adultos com choque séptico e indicações de função suprarrenal inadequada recebem doses baixas de esteroides. Embora o benefício não esteja documentado, muitos especialistas em tratamento intensivo usam doses de estresse de reposição de hidrocortisona em crianças com choque causado por *N. meningitidis*.

Plasmaférese, troca de sangue e oxigenação por membrana extracorpórea têm sido utilizadas em pacientes com meningococcemia; no entanto, ainda não foram feitos estudos controlados para avaliar os resultados. A plasmaférese e troca de sangue parecem ter pouco efeito aditivo sobre o *clearance* endógeno de endotoxina e citocinas da circulação. A oxigenação por membrana extracorpórea tem sido utilizada em vários centros, com melhores resultados em crianças com insuficiência pulmonar aguda do que naquelas com choque séptico refratário. O uso de insulina para controlar hiperglicemia leve em adultos criticamente doentes não demonstrou benefícios (Cap. 108).

Doses farmacológicas de dexametasona demonstraram reduzir a morbidade na meningite pneumocócica e na causada por *Haemophilus influenzae* tipo b. O uso de dexametasona para reduzir a morte causada por edema cerebral ou para evitar sequelas, como surdez em pacientes com meningite meningocócica, continua sem comprovação com base em grandes ensaios clínicos controlados, mas tendências de redução na deterioração auditiva, mortalidade e artrite após a doença meningocócica são relatadas. Muitos recomendam que a dexametasona (10 mg a cada 6 horas para os primeiros 4 dias e em crianças a uma dose de 0,15 mg/kg a cada 6 horas durante 4 dias, com início antes ou com a primeira dose de antibióticos) seja dada no início de suspeita ou confirmação de meningite bacteriana.[A2] Glicerol tem sido utilizado para reduzir a pressão intracraniana na meningite bacteriana, mas o seu valor não é comprovado. Outras grandes complicações com risco de morte que necessitam de tratamento incluem síndrome do desconforto respiratório do adulto, sequelas neurológicas variando de coma a diabetes insípido, pneumonia que não é necessariamente meningocócica mas pode ser secundária à aspiração durante o estado obnubilado, e pericardite.

Complicações mediadas por complexos imunes, tais como artrite, vasculite cutânea, irite, episclerite, pleurite e pericardite, podem aparecer inicialmente vários dias a 2 a 3 semanas após o início da doença, quando o paciente está melhorando em todos os outros pontos de vista. Essas complicações, que podem ser múltiplas, resultam da deposição de complexos antígeno-anticorpo compostas de polissacarídeo meningocócico capsular ou outros antígenos, as imunoglobulinas específicas do meningococo e C3, e complicam 6% a 15% das meningites meningocócicas ou septicemia. O tratamento é com ácido acetilsalicílico ou anti-inflamatórios não esteroides, e a resolução é completa, em geral dentro de 14 dias a partir do início e, usualmente, sem sequelas residuais.

Prevenção

Quimioprofilaxia para eliminar o estado de portador meningocócico é recomendada para contatos próximos dos pacientes a fim de evitar adicional transmissão e doença (Tabela 298-2). A ocorrência de doença meningocócica em contatos domésticos é aproximadamente 100 vezes mais elevada do que na população em geral. Casos secundários geralmente ocorrem dentro de 1 a 14 dias do caso primário. Quimioprofilaxia pode ser útil para controlar surtos localizados, mas normalmente não é recomendada no controle de grandes epidemias (ver a posterior discussão sobre vacinas). Rifampicina, ceftriaxona, azitromicina e quinolonas (mas não penicilina) têm a capacidade de erradicar meningococos na nasofaringe. A maioria dos isolados meningocócicos é resistente a sulfonamidas; resistência à rifampicina pode se desenvolver rapidamente, e resistência às quinolonas em meningococos vem sendo relatada.

Tabela 298-2

Quimioprofilaxia contra infecção meningocócica

FÁRMACO	GRUPO ETÁRIO	DOSE	DURAÇÃO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO*	CONSIDERAÇÕES
Rifampicina	Crianças <1 mês	5 mg/kg a cada 12 horas	2 dias	
	Crianças >1 mês	10 mg/kg a cada 12 horas (máximo, 600 mg)	2 dias	
	Adultos	600 mg a cada 12 horas	2 dias	Rifampicina pode interferir com a eficácia de contraceptivos orais, anticonvulsivos e anticoagulantes; pode alterar coloração de lentes de contato maleáveis Não recomendada na gravidez
Ceftriaxona	Crianças <15 anos	125 mg	Dose única IM	
	Crianças >15 anos e adultos	250 mg	Dose única IM	Ceftriaxona está recomendada na profilaxia da grávida
Ciprofloxacina	Adultos	500 mg	Dose única	Não recomendada por rotina em <18 anos de idade, mas em lactentes e crianças (20 mg/kg) pode ser justificada após avaliação cuidada dos riscos e benefícios Não recomendada na gravidez ou amamentação Foram relatados casos de resistência à ciprofloxacina, e o uso como profilaxia deve-se basear na sensibilidade local do meningococo
Azitromicina		10 mg/kg (máximo, 500 mg)	Dose única	Equivalente à rifampicina na erradicação do meningococo da nasofaringe, mas com dados limitados

QUIMIOPROFILAXIA ANTIBIÓTICA PARA CONTATOS DOMÉSTICOS OU ÍNTIMOS:

- Contatos domiciliares e pessoas que compartilham o mesmo espaço de habitação, especialmente crianças mais novas.
- Creche, infantário ou cuidadores; colegas de brincadeira frequentes de crianças.
- Contatos sociais próximos que foram expostos às secreções orais na semana antes do início, como beijar ou partilhar utensílios ao comer e beber ou escovas de dentes.
- Para viagens de avião com duração superior a 8 horas, os passageiros que estão sentados junto a uma pessoa infectada devem receber profilaxia.
- Profilaxia de rotina não está recomendada para profissionais de saúde a menos que tenham tido exposição íntima com secreções respiratórias.
- Como o risco de casos secundários é maior durante os primeiros dias após a exposição, a quimioprofilaxia deve ser iniciada o mais cedo possível, de preferência <24 horas após a identificação do paciente-índice.
- Caso tenham se passado mais de 14 dias desde o último contato com o paciente-índice, a quimioprofilaxia não é suscetível de benefício.
- Culturas faríngeas não são úteis para determinar a necessidade de quimioprofilaxia e podem retardar desnecessariamente o uso de quimioprofilaxia efetiva.
- A quimioprofilaxia também tem sido recomendada para pacientes que receberam penicilina ou cloranfenicol para o tratamento, uma vez que o estado de portador faríngeo pode não ser eliminado com esses antibióticos e o paciente pode permanecer colonizado com uma cepa virulenta.
- A ceftriaxona é recomendada para mulheres grávidas.
- Pode ser prudente evitar a ciprofloxacina ou a azitromicina em indivíduos em risco de prolongamento do intervalo QT.

Grupos recomendados para quimioprofilaxia com base na exposição do caso na semana antes do início da doença.

* Administrado por via oral, salvo indicação em contrário.

Prevenção através da vacinação é a melhor opção para o controle em longo prazo da doença meningocócica.[16] Vacinas de polissacarídeo capsular para diminuir os sorogrupos A, C, Y e W-135 de doença meningocócica foram introduzidas nos anos 1970 e 1980. Essas vacinas eram seguras, com eventos adversos locais ligeiros e eficazes (>85%) em crianças maiores de 2 anos e adultos, mas menos imunogênicas em crianças menores; a imunidade das vacinas de polissacarídeos foi limitada a 3 a 5 anos de proteção e foi induzida hiporreatividade imunológica por doses repetidas do polissacarídeo. Além disso, as vacinas meningocócicas polissacarídicas não induzem memória imunológica e têm pouco ou nenhum efeito na nasofaringe. Embora essas vacinas tenham sido amplamente utilizadas para controlar a doença em populações militares e em epidemias no cinturão da meningite africano, neste último foram muitas vezes implementadas muito tarde no curso de um surto. Não havia nenhuma evidência de que o uso generalizado de vacinas polissacarídicas reduzisse a frequência de epidemias na África.

Grandes avanços nos últimos 15 anos foram o desenvolvimento e o uso agora generalizado de vacinas meningocócicas conjugadas de polissacarídeo-proteína e sua introdução pela primeira vez no Reino Unido seguida de outras partes da Europa, Canadá, Austrália, Estados Unidos e mais recentemente no cinturão da meningite africano. Essas vacinas são seguras e imunogênicas em crianças pequenas, induzem memória imunológica e podem diminuir a incidência de portadores de meningococo.[A3]No Reino Unido, a introdução da vacina meningocócica conjugada do sorogrupo C em 2000, para todas as crianças e adultos jovens, reduziu consideravelmente a taxa de doença do sorogrupo C (90% de eficácia da vacina em 3 anos para pacientes com idades entre 11 e 18 anos). Um importante efeito protetor da vacina conjugada C é mediado através da imunidade de rebanho.[17] As taxas de portador e doença do sorogrupo C em indivíduos não vacinados foram reduzidas em mais de 50% por meio da imunidade de rebanho. Vacinas antimeningocócicas de conjugados de polissacarídeo-proteína, contendo sorogrupos A, C, Y e W-135, foram introduzidas para adolescentes nos Estados Unidos em 2005 e posteriormente ampliadas a crianças de 2 meses a 10 anos em situação de risco aumentado para a doença meningocócica. Além do uso rotineiro em crianças e adolescentes mais velhos (a primeira dose na idade de 11 ou 12 anos, com reforço aos 16 anos), as populações que deveriam se beneficiar das novas vacinas conjugadas são calouros de faculdades, recrutas militares, pacientes com deficiências de imunoglobulina ou do complemento (herdadas ou crônicas, como de C3, properdina, fator D ou componentes tardios do complemento), os pacientes com asplenia anatômica ou funcional, microbiologistas rotineiramente expostos a isolados de *N. meningitidis*, adultos com infecção por HIV tipo 1 e as pessoas que viajam para ou residem em países onde *N. meningitidis* é uma epidemia. Um exemplo importante de uma nova abordagem para o desenvolvimento da vacina meningocócica conjugada é o *Meningitis Vaccine Program*, uma parceria entre a PATH, a Organização Mundial da Saúde e a Global Alliance for Vaccines and Immunization para o desenvolvimento de uma vacina meningocócica conjugada do grupo A para a África, designada MenAfriVac, a menos de US$ 0,50 por dose.[18] Devido ao enorme impacto da imunidade de rebanho das vacinas conjugadas do sorogrupo C no Reino Unido, a MenAfriVac foi introduzida como uma estratégia de vacinação em massa para aqueles entre 1 e 29 anos de idade. A campanha de vacinação MenAfriVac começou em Burkina Faso em dezembro de 2010 e foi estendida até o Mali, Chade, Níger, Nigéria, Benin, Gana, Senegal, Camarões, Sudão e outras regiões do cinturão africano da meningite. Mais de 100 milhões de doses foram administradas. Os resultados iniciais mostram a virtual eliminação da doença meningocócica do sorogrupo A nos países vacinados nos primeiros 2 anos após as campanhas de massa.

O desenvolvimento de vacinas para o sorogrupo B de *N. meningitidis* também mostrou progresso. O sorogrupo B pode causar surtos prolongados durante muitos anos, como aqueles vistos nas últimas duas décadas no Noroeste Pacífico (Oregon, partes de Washington), Brasil, Noruega e Nova Zelândia. A cápsula do sorogrupo B tem uma estrutura idêntica às estruturas polissiálicas expressas em tecido neural fetal e não induz uma resposta imunoglobulina G protetora bactericida. Desse modo, as estratégias têm sido concentradas nos antígenos não capsulares, tais como proteínas da membrana externa contendo vesículas (OMV) ou antígenos conservados de proteínas. A diversidade de estruturas principais da membrana externa de meningococos tem limitado abordagens com OMV, mas essa abordagem tem sido bem-sucedida no controle de epidemias de cepas do sorogrupo B-específicas (p. ex., na Nova Zelândia). Novas vacinas do sorogrupo B com base em antígenos proteicos de superfície semiconservados identificadas por "vacinologia reversa" são as candidatas mais avançadas e estão em processo de aquisição de licença. Uma dessas, 4CMenB

ou Bexsero,[A4] recentemente aprovada na Europa, contém três antígenos de proteína da superfície semiconservados — membros da família de proteínas de –fator H, adesina de *Neisseria* A (NadA) e antígeno de ligação à heparina de *Neisseria* — e uma preparação com OMV contendo PorA meningococo sorogrupo B anteriormente utilizada para controlar o sorogrupo B no surto clonal na Nova Zelândia. O adjuvante utilizado é o alúmen de potássio. Uma segunda vacina do sorogrupo B é baseada em dois membros da família de proteínas de ligação–fator H e foi recentemente licenciada na avaliação inicial nos Estados Unidos.[19] A avaliação inicial da imunogenicidade e segurança dessas vacinas parece promissora. A prevenção da doença do sorogrupo B parece ter dado um passo significativo com essas novas vacinas.

Prognóstico

Historicamente, a mortalidade da doença meningocócica sistêmica não tratada foi de 70% a 90%. Apesar dos antibióticos altamente eficazes e cuidados de suporte agressivos, a mortalidade da doença meningocócica invasiva permanece em cerca de 10%. A falta de reconhecimento precoce da doença, o desenvolvimento muito rápido da doença (especialmente meningococcemia) e o tempo de administração de antibióticos continuam sendo os desafios mais significativos. A probabilidade de sobreviver ao choque está diretamente correlacionada às concentrações plasmáticas de endotoxina, e metade dos pacientes não sobreviventes com choque morre nas primeiras 12 horas de internação.

Sequelas em longo prazo e morbidade após doença meningocócica invasiva são significativas.[20] O comprometimento neurológico ocorre em 7% a 10% com meningite meningocócica, com paralisia do sexto, sétimo e oitavo nervos cranianos e hemiparesia e tetraparesia. Perda auditiva neurossensorial uni ou bilateral ocorre em 2% a 9% dos casos, sendo profunda em 2% dos indivíduos afetados e necessitando de implante coclear em 0,4%. Comprometimento do desenvolvimento neurológico, incluindo problemas psicológicos e comportamentais, dificuldades de aprendizagem, *deficits* de memória, problemas de função executiva, diminuição do desempenho acadêmico, espasticidade, convulsões e sinais neurológicos focais encontram-se em aproximadamente 10%. Dificuldades visuais, convulsões e os *deficits* motores são relatados em 2% a 3%, com várias deficiências neurológicas que ocorrem em 1% a 2% dos indivíduos afetados. Sobreviventes de sepse meningocócica na infância têm problemas comportamentais e emocionais de longo prazo, diminuição do funcionamento intelectual e consequências físicas ou sociais relacionadas com a doença em adultos jovens, em 5% a 20%.

A cicatrização da pele, secundária a púrpura necrótica, pode variar de imperceptível até exigindo enxerto de pele. Várias áreas podem estar envolvidas; os membros inferiores são afetados com mais frequência, seguidos dos braços, peito e rosto. Amputações dos dedos ou membros são muitas vezes múltiplas; estas resultam da necrose da pele, músculo, osso e das partes afetadas (Fig. 298-3D) e, dependendo do local e extensão, podem necessitar de próteses para melhorar a função ou aparência. Distúrbios do crescimento ósseo, supercrescimento do coto de amputação, contraturas da cicatriz e infecções de tecidos moles e ossos podem complicar as amputações. Discrepâncias de comprimento dos membros, o que pode resultar de isquemia da placa de crescimento, muitas vezes necessitam de nova intervenção cirúrgica. Subsequentemente à insuficiência renal aguda no momento da apresentação, a função renal se recupera na maioria dos indivíduos; no entanto, evidências de disfunção renal podem persistir por mais de 4 anos em crianças e adultos, com o risco de serem maiores naqueles que necessitaram de terapia de substituição renal.

A doença meningocócica e suas complicações, muitas vezes ocorrendo rapidamente nos indivíduos saudáveis, também produzem impacto significativo na família, comunidade, cuidados de saúde e saúde pública. O impacto emocional sobre os indivíduos que sobrevivem e sobre as famílias daqueles com doença meningocócica em unidades de tratamento intensivo, dos que sobrevivem com complicações e dos que morrem é considerável e um fenômeno global. Nas comunidades, a doença meningocócica pode também criar medo e ansiedade consideráveis. Distúrbios de estresse pós-traumático ocorrem com frequência tanto nos pacientes como nos familiares, muitas vezes meses após a doença. Em um estudo, o distúrbio de estresse pós-traumático ocorreu em 15% das crianças, em metade das mães e em 19% dos pais aos 3 meses. A doença meningocócica e suas complicações também resultam em custos hospitalares e de cuidados de saúde em longo prazo substanciais. Além disso, o atraso no diagnóstico da sepse meningocócica e meningite e septicemia é uma razão comum para o litígio.

Se os pais e profissionais de saúde reconhecerem a importância da febre e dor de cabeça com uma erupção não descolorante e procurarem tratamento precoce, a morbidade e mortalidade podem ser reduzidas com o tratamento antibiótico pré-hospitalar, o transporte rápido para instalações médicas e estabilização em unidade de tratamento intensivo. Prevenção da doença meningocócica, com novas vacinas e estratégias de vacinação, continua sendo a grande meta em todo o mundo.

Referência de Grau A

A1. Nathan N, Borel T, Djibo A, et al. Ceftriaxone as effective as long-acting chloramphenicol in short-course treatment of meningococcal meningitis during epidemics: a randomised non-inferiority study. *Lancet*. 2005;366:308–313.

A2. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6: CD004405.

A3. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), et al. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2013; 62(RR-2):1-28.

A4. Read RC, Baxter D, Chadwick DR, et al. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *Lancet*. 2014;384:2123–2131.

Referências Gerais

1. Martin NG, Sadarangani M, Pollard AJ, et al. Hospital admission rates for meningitis and septicaemia caused by Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, and Streptococcus pneumoniae in children in England over five decades: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:397–405.
2. Castelblanco RL, Lee M, Hasbun R. Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:813–819.
3. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine*. 2012;30S:B3–B9.
4. Joseph B, Schwarz RF, Linke B, et al. Virulence evolution of the human pathogen Neisseria meningitides by recombination in the core and accessory genome. *PLoS ONE*. 2011;6:e18441.
5. Cohn AC, MacNeil JR, Harrison LH, et al. Changes in Neisseria meningitidis disease epidemiology in the United States, 1998-2007: implications for prevention of meningococcal disease. *Clin Infect Dis*. 2010;50:184–191.
6. Chang Q, Tzeng YL, Stephens DS. Meningococcal disease: changes in epidemiology and prevention. *Clin Epidemiol*. 2012;4:237–245.
7. Coureuil M, Join-Lambert O, Lecuyer H, et al. Pathogenesis of meningococcemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013:3.
8. Hill DJ, Virji M. Meningococcal ligands and molecular targets of the host. *Methods Mol Biol*. 2012;799:143–152.
9. Coureuil M, Join-Lambert O, Lécuyer H, et al. Mechanism of meningeal invasion by Neisseria meningitidis. *Virulence*. 2012;3:164–172.
10. Bryant CE, Spring DR, Gangloff M, et al. The molecular basis of the host response to lipopolysaccharide. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8:9.
11. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:740–780.
12. Brandtzaeg P, van Deuren M. Classification and pathogenesis of meningococcal infections. *Methods Mol Biol*. 2012;799:21–35.
13. Heckenberg SG, Brouwer MC, van de Beek D. Bacterial meningitis. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1361–1375.
14. Nemescu RE, Iancu LS, Dorneanu OS, et al. Influence of antibiotic therapy prior to admission on the efficacy of classical methods for the diagnosis of meningococcal disease. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2014;118:497–502.
15. van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, et al. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet*. 2012;380:1693–1702.
16. Sáfadi MA, Bettinger JA, Maturana GM, et al. Evolving meningococcal immunization strategies. *Expert Rev Vaccines*. 2014:1–13.
17. Stephens DS. Protecting the herd: the remarkable effectiveness of the bacterial meningitis polysaccharide-protein conjugate vaccines in altering transmission dynamics. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2011;122:115–123.

18. Novak RT, Kambou JL, Diomandé FV, et al. Serogroup A meningococcal conjugate vaccination in Burkina Faso: analysis of national surveillance data. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:757–764.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Meningococcal Disease. Serogroup B Meningococcal Vaccine & Outbreaks. http://www.cdc.gov/meningococcal/outbreaks/vaccine-serogroupB.html. Accessed January 27, 2015.
20. Edmond K, Clark A, Korczak VS, et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:317–328.

No Brasil

No Brasil a doença meningocócica ocorre de forma endêmica, com casos esporádicos durante o ano todo, principalmente no inverno, com surtos e epidemias periódicos. As maiores epidemias no país ocorreram na década de 1970, devido aos sorogrupos A e C. Durante a década de 1980, o sorogrupo B passou a ser o mais frequente, com epidemia ocorrendo em 1988. O sorogrupo C constitui o segundo mais frequente, tendo sido responsável por alguns surtos e motivando vacinação em massa de crianças e adultos, como ocorreu em 1995. Até a primeira metade da década de 1990, a incidência média dessa doença variou de 1 a 6 casos/100.000 habitantes entre as cinco macrorregiões do país, e desde então apresenta tendência de queda. No período 2000-2005, 23.204 casos foram notificados no Brasil - seis surtos de doença meningocócica, um pelo sorogrupo B e os demais pelo sorogrupo C, que constituem atualmente os principais sorogrupos circulantes.

Entre 2007 e 2013 foram confirmados 18.756 casos de doença meningocócica no Brasil, com taxas médias de incidência e mortalidade de 1,4 caso/100 mil hab./ano e 0,3/100 mil hab./ano, respectivamente, com taxa de letalidade média por ano de 22,2%. As maiores taxas do período, para meningite meningocócica e sorogrupo C, corresponderam à faixa etária de menores de um ano. O sorogrupo C também foi o sorogrupo com maior proporção nas regiões geográficas, exceto no Sul, onde preponderou o sorogrupo B.

Bibliografia

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/meningites.

Infecções por *neisseria gonorrhoeae*

Matthew R. Golden

H. Hunter Handsfield

Definição

Neisseria gonorrhoeae é um organismo sexualmente transmissível que infecta principalmente o epitélio colunar de superfícies mucosas e provoca uretrite em homens e endocervicite e uretrite nas mulheres. Outros locais de infecção primária incluem o reto, faringe e conjuntiva, e vulvovaginites podem ocorrer em meninas pré-púberes. A complicação mais comum da infecção gonocócica é a doença inflamatória pélvica, que pode levar a infertilidade, gravidez ectópica e dor pélvica crônica. Outras complicações muito menos comuns incluem epididimite, uretrite posterior, estenose uretral, abscesso da glândula de Bartholin e peri-hepatite. Bacteriemia pode ocorrer, com a produção de lesões cutâneas características, artrite e, raramente, endocardite ou meningite. Conjuntivite neonatal (oftalmia neonatal) era anteriormente uma causa comum de cegueira. Também se acredita que as infecções gonocócicas aumentem o risco de transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV) de pessoas duplamente infectadas com o HIV e *N. gonorrhoeae* e aumentem o risco de aquisição do HIV entre pessoas com gonorreia que são expostas ao HIV.

O Patógeno

O invólucro gonocócico é semelhante, na sua estrutura básica, à de outras bactérias Gram-negativas e é constituído por uma membrana interna citoplasmática, uma parede celular intermediária de peptidoglicano e uma membrana exterior. A membrana externa contém vários componentes da superfície que desempenham um papel central na interação do organismo com o hospedeiro e a sua patogenicidade. Pilosidades, as projeções semelhantes a pelos também referidas como fímbrias, são compostas por várias subunidades de proteína diferentes, e juntamente com outras adesinas da membrana externa (i.e., proteínas relacionadas com opacidade) facilitam a fixação e a invasão das células hospedeiras. O gonococo varia a composição dessas proteínas de superfície e lipo-oligossacarídeos ao longo do tempo, permitindo que o organismo iluda as defesas do hospedeiro. Essa variação de fase também tem sido uma barreira para o desenvolvimento de vacinas bem-sucedidas.

Epidemiologia

A gonorreia é a segunda doença infecciosa mais frequentemente reportada nos Estados Unidos, com 334.826 casos relatados ao Centers for Disease Control and Prevention (CDC) em 2012.[1] A incidência de gonorreia nos Estados Unidos em 2012 foi de 107,5 por 100.000 habitantes, embora este número, que é baseado em casos notificados aos departamentos de saúde dos Estados Unidos, seja manifestamente subestimado. A incidência global de gonorreia nos Estados Unidos tem sido relativamente estável por mais de uma década, e as taxas atuais são inferiores em cerca de 70% da incidência observada em meados dos anos 1970. A prevalência da gonorreia varia amplamente, dependendo da população testada. O *National Longitudinal Study of Adolescent Health* (*Add Health*) testou uma amostra representativa de jovens dos 18 aos 26 anos nos Estados Unidos em 2001 e 2002 e constatou que 0,43% foi infectado, com grandes variações geográficas e entre os grupos populacionais. Essa estimativa de prevalência é quase idêntica à derivada do *National Health and Nutrition Examination Survey* de 1998 para 2008, outro estudo de base populacional.[2] Entre as mulheres com idades entre 15 e 24 anos testadas para a gonorreia em clínicas de planejamento familiar em 48 estados e territórios dos Estados Unidos em 2011, a prevalência média de gonorreia foi de 0,7%, mas variou entre 0% e 3,5%. Em comparação, a prevalência de infecção por clamídia no estudo *Add Health* foi de 4,19%, e entre mulheres dos 15 aos 24 anos de idade testadas em clínicas de planejamento familiar dos Estados Unidos em 2011 foi de 8,3% (variação de 3,8% a 15,9%).

Como praticamente todas as outras infecções sexualmente transmissíveis (ISTs; Cap. 285), as taxas de gonorreia variam muito com a idade, localização geográfica, orientação sexual e raça ou etnia. Nos Estados Unidos, a taxa de infecção relatada é mais alta entre jovens de 15 a 24 anos, e as taxas no sul são mais de duas vezes as observadas no oeste e nordeste do país. No entanto, as disparidades mais gritantes são observadas na comparação entre taxas de infecção entre diferentes grupos étnicos e raciais e comparando-se heterossexuais com homens que fazem sexo com homens (HSH).

Taxas de gonorreia relatadas entre afro-americanos são quase 15 vezes maiores do que aquelas entre brancos não hispânicos, e taxas entre os índios-americanos/nativos do Alasca e hispânicos são 4 e 1,9 vezes maiores, respectivamente, do que aquelas entre os brancos não hispânicos. Variações na comunicação provavelmente serão responsáveis por algumas dessas diferenças observadas, uma vez que o baixo nível socioeconômico está associado à prestação de cuidados em clínicas de saúde públicas e outros locais onde há relatórios mais completos do que no setor privado de saúde. No entanto, a grande diversidade nas taxas relatadas também é aparente em estudos de base populacional, estabelecendo claramente que as diferentes taxas de infecção em diferentes grupos raciais e étnicos não são simplesmente um resultado de viés de informação. As razões para essa profunda disparidade são certamente multifatoriais e não são totalmente claras. Diferentes grupos raciais nos Estados Unidos variam pouco em relação ao número de parceiros sexuais, e isso não pode explicar as diferentes taxas de ISTs. Embora o acesso inadequado à assistência médica possa desempenhar um papel nas disparidades raciais nas taxas de ISTs, profundas disparidades raciais e étnicas também são observadas no Reino Unido e na Holanda, países com sistemas de saúde nacionalizados, em que o acesso aos cuidados deve ser mais uniforme do que nos Estados Unidos. Uma pesquisa destacou a importância da concomitância (i.e., parceiros que se sobrepõem no tempo) e padrões de mistura sexual com base na idade, raça e nível de atividade sexual como determinantes críticos de risco de uma população de IST. Acredita-se que esses fatores sejam moldados por fatores sociais (p. ex., pobreza, encarceramento, desemprego, racismo) que desempenham um papel central na definição da epidemiologia de todas as ISTs em todo o mundo.

A gonorreia também afeta desproporcionalmente homens *gays* e bissexuais e outros HSH. Várias cidades nos Estados Unidos, Europa Ocidental e Austrália têm relatado aumentos na taxa e no número de casos de gonorreia entre HSH desde meados da década de 1990. Por exemplo, no Condado de King, estado de Washington, em 2012, a incidência estimada de gonorreia relatada em HSH foi superior a 2.114 casos por 100.000 habitantes, em comparação com 40 e 41 por 100.000 homens e mulheres heterossexuais, respectivamente.

A gonorreia é altamente transmissível. Embora não seja definido com precisão, considera-se que o risco de transmissão de um homem para uma mulher durante um episódio único de relação sexual vaginal não protegido seja de 50% a 70%, e o risco de transmissão de uma mulher para um homem, de 20%. Os riscos de transmissão associados ao sexo anal, sexo oral masculino ou feminino não estão bem definidos, mas o sexo anal é, provavelmente, um modo relativamente eficiente de transmissão, e o recebimento de sexo oral masculino tem maior suscetibilidade como importante fonte de infecções gonocócicas em pelo menos algumas populações (p. ex., HSH). Gonococos morrem rapidamente por secagem, e com exceção da aquisição ocasional por pessoal de laboratório que trabalha com o organismo, a transmissão não sexual não ocorre em adultos. A transmissão perinatal causando oftalmite neonatal ou infecção da faringe é agora rara.

Biopatologia

Após fixação às células hospedeiras epiteliais, os gonococos são incorporados na célula por endocitose num processo que se acredita ser facilitado pela Por (ou proteína 1).Os gonococos replicam-se, em seguida, dentro da célula hospedeira e são liberados para o espaço subepitelial.

Infecções uretrais típicas resultam em inflamação proeminente, provavelmente como resultado da liberação de fragmentos de lipo-oligossacarídeo e peptidoglicano tóxicos, bem como da liberação de fatores quimiotáticos que atraem neutrófilos. As razões pelas quais algumas cepas gonocócicas causam seletivamente infecção genital assintomática são pouco compreendidas, mas essa propensão pode estar relacionada com diferenças na capacidade do organismo em ligar proteínas de regulação do complemento que regulam negativamente a produção de peptídeos quimiotáticos. Em particular, cepas gonocócicas que expressam PorB1A parecem se ligar ao fator H e à proteína de ligação do complemento, apresentando maior propensão para causar infecções gonocócicas.

Embora o gonococo não seja altamente mutável, muitos gonococos possuem plasmídeos conjugadores e são, em consequência, capazes de transferir de modo eficiente outros plasmídeos não transferíveis, tais como aqueles que conferem resistência à penicilina e tetraciclina. Gonococos também são capazes de transferir eficazmente DNA nu (transformação). Essas características são importantes na capacidade do organismo para desenvolver resistência aos agentes antimicrobianos. Por exemplo, evidências recentes sugerem que o gonococo com suscetibilidade diminuída às cefalosporinas orais possui mutações de resistência genéticas adquiridas a partir de espécies de *Neisseria* comensais muitas vezes encontradas na orofaringe.[3,4]

Manifestações clínicas

Infecções gonocócicas podem resultar em várias síndromes clínicas específicas, cada uma das quais com as suas próprias manifestações, diagnóstico diferencial e avaliação recomendada. As principais manifestações clínicas da infecção gonocócica são discutidas separadamente mais adiante. Oftalmia gonocócica, agora uma complicação rara, pode resultar de contato direto ou de autoinoculação em indivíduos com gonorreia anogenital e se manifesta como uma conjuntivite purulenta aguda que pode resultar em ulceração da córnea se não for tratada rapidamente.

Diagnóstico

Microscopia

Microscopia de um esfregaço de Gram é positiva quando são observados neutrófilos com diplococos Gram-negativos intracelulares de morfologia típica (Fig. 299-1).Coloração de Gram de esfregaços uretrais tem uma sensibilidade de 90% a 98% para o diagnóstico de uretrite gonocócica sintomática em homens e uma especificidade superior a 95%. No entanto, a coloração de Gram tem uma sensibilidade de apenas cerca de 50% para a infecção cervical ou retal e para gonorreia uretral assintomática. Apesar de a coloração de Gram ser muitas vezes considerada altamente específica para tais infecções, o desempenho real varia de acordo com a habilidade e experiência do examinador, e esfregaços retais e cervicais não são confiáveis em muitos contextos clínicos. Os esfregaços são insensíveis e inespecíficos para a infecção gonocócica da faringe e não são recomendados.

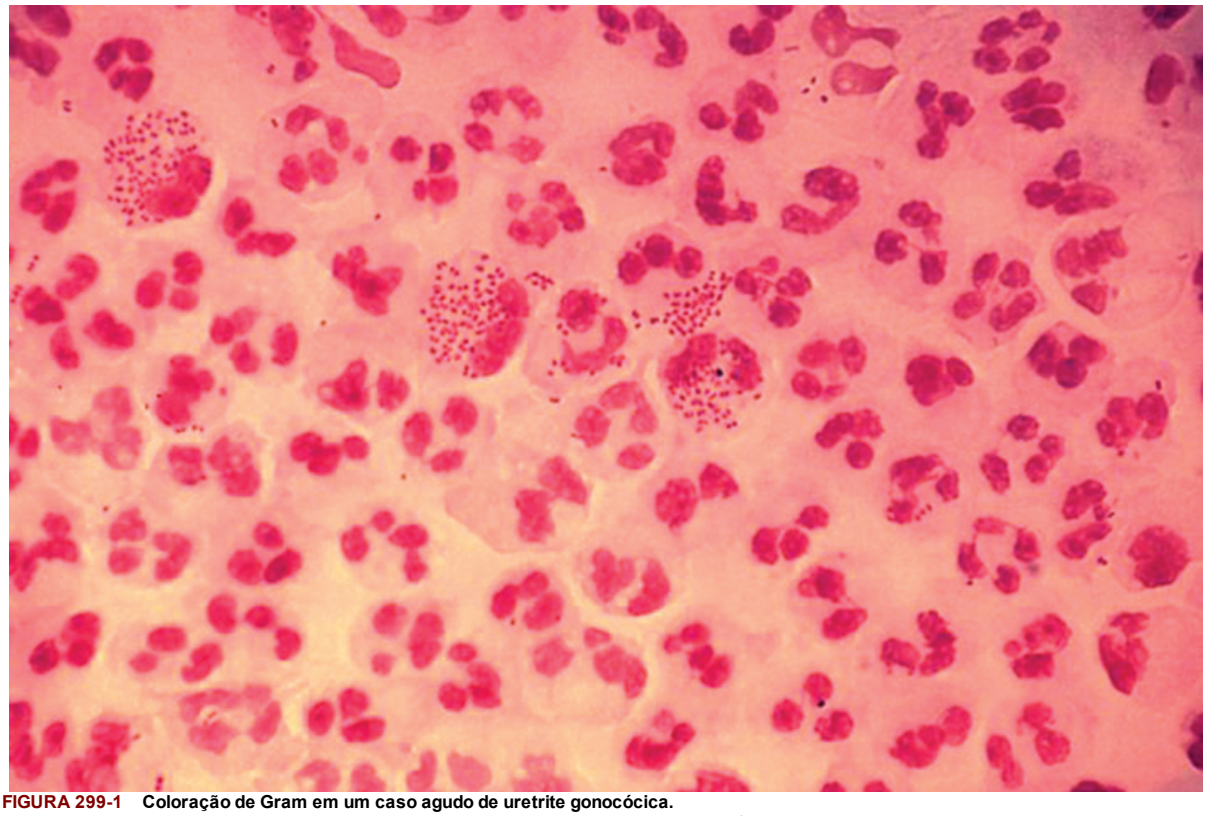

FIGURA 299-1 Coloração de Gram em um caso agudo de uretrite gonocócica.
Este *slide* é usado para demonstrar a distribuição não aleatória de gonococos entre neutrófilos. Note que existem bactérias intracelulares e extracelulares no campo de visão.

Cultura

Isolamento de *N. gonorrhoeae* por cultura, em geral com meio seletivo contendo antibiótico, é o esteio histórico do diagnóstico de gonorreia. Apesar da proliferação de métodos de diagnóstico molecular, o isolamento de cultura mantém um papel importante na vigilância da resistência antimicrobiana e de contextos clínicos selecionados. De modo ideal, os meios de crescimento devem ser inoculados diretamente e colocados de imediato numa atmosfera úmida com abundância de dióxido de carbono, tal como um frasco de vela de extinção. No entanto, os sistemas de transporte-padrão (p. ex., Culturette) são aceitáveis se as amostras forem mantidas úmidas, não forem refrigeradas e forem processadas no prazo de 6 horas. Em testes de espécimes não suscetíveis de serem colonizadas por flora concorrente (p. ex., líquido sinovial), deve ser usado ágar-chocolate, meio não seletivo.

Testes de Amplificação de Ácido Nucleico

Na maioria dos contextos nos Estados Unidos, testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAATs, do inglês, *nucleic acid amplification tests*) já suplantaram a cultura como o teste de laboratório dominante usado para diagnosticar gonorreia.[5] NAATs aprovados pela FDA incluem reação em cadeia da polimerase, amplificação mediada por transcrição (TMA, do inglês, *transcription-mediated amplification*) e deslocamento de cadeia de DNA (SDA). As vantagens dos NAATs incluem um ligeiro aumento na sensibilidade sobre a cultura, a capacidade de testar amostras de urina e secreção vaginal auto-obtida e o fato de que a maioria dos NAATs é agora comercializada como ensaios de combinação que permitem o teste simultâneo de *N. gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*. As desvantagens dos NAATs incluem a incapacidade de realizar testes de suscetibilidade antimicrobiana e o valor preditivo positivo pobre ou mal definido de alguns NAATs quando usados para testar populações de baixa prevalência. Uma vez que a prevalência de *N. gonorrhoeae* em clínicas de planejamento familiar em várias partes dos Estados Unidos e de outros países é agora bem abaixo de 1%, o risco de resultados falso-positivos de rastreamento pode ser elevado e os resultados confiáveis dependem da utilização de ensaios com especificidade pronunciada. A evidência existente sugere que TMA tem um alto valor preditivo positivo, mesmo em contextos de muito baixa prevalência; o valor preditivo positivo de SDA e da reação em cadeia da polimerase de atual geração, Roche, não está bem definida.

Embora NAATs tenham sido aprovados pela FDA apenas para o teste de amostras de urina e do trato genital, evidência crescente sugere que pelo menos alguns NAATs (p. ex., TMA, SDA) são substancialmente mais sensíveis do que a cultura na detecção de *N. gonorrhoeae* em amostras faríngeas e retais e que estes NAATs são suficientemente específicos para rastrear populações de alto risco para a gonorreia retal e faríngea. Dada a disponibilidade decrescente de cultura gonocócica, a baixa sensibilidade da cultura em amostras do trato não genital e a alta prevalência de infecções retais e faríngeas assintomáticas em algumas populações (particularmente

HSH), os médicos que cuidam de pacientes com alto risco de infecções gonocócicas não genitais deveriam poder usar NAAT. Estudos recentes sugerem que as amostras retais e faríngeas auto-obtidas produzem resultados precisos e são aceitáveis para HSH.

Síndromes clínicas

Gonorreia Urogenital em Homens

Manifestações clínicas e diagnóstico

Uretrite gonocócica em homens é normalmente caracterizada por uma secreção purulenta uretral e disúria. O período de incubação habitual é de 2 a 6 dias. Uma pequena minoria de homens que adquirem a infecção uretral — geralmente estimada em 1% a 10%, variando entre cepas específicas de *N. gonorrhoeae* — permanece assintomática.

O exame físico normalmente revela exsudato purulento uretral (Fig. 299-2); este é em geral prontamente aparente, mas a compressão da uretra é por vezes necessária para expressar o exsudato. Eritema do meato por vezes está presente. Uretrite não gonocócica (Cap. 285) é usualmente caracterizada por secreção menos abundante e menos purulenta.

FIGURA 299-2 Paciente do sexo masculino com uma secreção purulenta peniana de gonorreia e uma lesão peniana piodérmica suprajacente.
Pioderma envolve a formação de uma lesão purulenta da pele, que neste caso é localizada sobre a glande do pênis.

O diagnóstico de uretrite gonocócica é em geral suspeitado clinicamente, confirmado de modo preliminar por coloração de Gram, mostrando leucócitos com diplococos Gram-negativos intracelulares (Fig. 299-1), e estabelecido de forma definitiva através do isolamento de cultura ou identificação de *N. gonorrhoeae* por NAAT. Apesar das diferenças clínicas usuais entre uretrite gonocócica e uretrite não gonocócica, existe sobreposição substancial, e o diagnóstico microbiológico deve ser rotineiro, mesmo nos casos clinicamente típicos.

Prognóstico

Com tratamento imediato, a gonorreia uretral raramente resulta em morbidade significativa em longo prazo. Epididimite aguda complica a uretrite gonocócica em menos de 1% dos casos. Os pacientes com epididimite apresentam em geral dor testicular unilateral e tumefação, às vezes com febre. Uretrite posterior ou prostatite normalmente se manifesta como dor pélvica ou perineal e retenção urinária; há tempos foi bastante comum, mas agora é rara. Estenose uretral, outra complicação antigamente comum, agora é muito rara. A gonorreia está associada a um risco elevado de infecção pelo HIV, tanto diretamente quanto como fator de risco epidemiológico. O diagnóstico de gonorreia deve alertar os médicos no sentido de aconselhar os pacientes sobre esses riscos sexuais, testá-los para a infecção por HIV e encorajar os pacientes a procurar o teste de acompanhamento frequente de infecção pelo HIV e outras ISTs.

Gonorreia do Trato Genital Inferior em Mulheres

Manifestações clínicas, diagnóstico e prognóstico

O principal local de infecção em mulheres é o canal endocervical. A proporção de mulheres infectadas que desenvolvem sintomas não é conhecida com exatidão, mas, provavelmente, cerca de 50% das novas infecções são sintomáticas. Em qualquer caso, as infecções assintomáticas acumulam-se nas populações à medida que muitas mulheres, ou a maioria daquelas sintomaticamente infectadas, procuram diagnóstico e tratamento. Portanto, a maioria das infecções prevalentes entre as mulheres é assintomática ou associada com sintomas leves não percebidos pelas pacientes como anormais ou importantes. A gonorreia está, por vezes, associada a um corrimento vaginal anormal, mas outras infecções do trato genital inferior, tais como vaginose bacteriana, vaginite por *Trichomonas* e a *Candida*, são causas muito mais comuns desse sintoma. Gonorreia do trato genital inferior em mulheres pode ser associada a hemorragia vaginal anormal, que normalmente se manifesta como metrorragia, hemorragia intermenstrual escassa e *spotting* pós-coito. *N. gonorrhoeae* por vezes provoca disúria e pode ser isolado a partir da uretra em até 80% das mulheres com gonorreia. No entanto, a uretra é raramente o único local infectado, exceto em mulheres que sofreram histerectomia. Em uma minoria de mulheres, o exame físico é notável por um corrimento purulento ou mucopurulento cervical, edema do colo do útero ou friabilidade do colo do útero, com hemorragia facilmente induzida, sinais de cervicite mucopurulenta. Em infecções não complicadas, o exsudato purulento às vezes pode ser expresso a partir do ducto da glândula de Bartholin, perto do introito vaginal lateralmente, ou a partir de glândulas de Skene, ao lado do meato uretral.

O diagnóstico microbiológico geralmente baseia-se na identificação de *N. gonorrhoeae* em secreções cervicais por NAAT ou cultura. Coloração de Gram é insensível e raramente usada.

A complicação comum mais importante da gonorreia do trato genital inferior em mulheres é a doença inflamatória pélvica (ver adiante). Complicações mais raras incluem abscesso da glândula de Bartholin, que se manifesta como uma massa dolorosa do introito e pode envolver superinfecção com bactérias facultativas e

anaeróbias.

Doença Inflamatória Pélvica

Manifestações clínicas

Doença inflamatória pélvica (DIP) refere-se a uma infecção do trato genital inferior feminino, pode envolver o útero (endometrite), trompas de Falópio (salpingite) e ovários (ooforite), bem como estruturas pélvicas adjacentes.[6] Estima-se que 10% a 40% de mulheres com gonococos endocervicais desenvolvam DIP e acredita-se que a gonorreia seja a causa de cerca de 5% a 30% de todos os casos diagnosticados de doença inflamatória pélvica nos Estados Unidos. No entanto, essa proporção varia de acordo com as taxas globais de gonorreia e outras causas de DIP na população, tais como a infecção por clamídia.

Dor hipogástrica e nas fossas ilíacas é o sintoma dominante da DIP. A dor é variável em intensidade e é com frequência suave; geralmente é bilateral, presente por dias ou semanas antes da apresentação clínica e pode ser exacerbada pelo coito. Os sintomas costumam coincidir com o início ou cessação da menstruação. Cerca de um terço das mulheres tem hemorragia vaginal anormal. Febre, calafrios, anorexia, corrimento vaginal, uretrite e proctite ocorrem, mas não são sensíveis nem específicos na identificação de mulheres com DIP. Há pouca ou nenhuma diferença na gravidade dos sintomas e sinais de DIP associados com *N. gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, ou nenhum desses agentes patogênicos.

O exame físico em geral se destaca por dor abdominal difusa que é maior nos quadrantes inferiores e pela dor à palpação dos órgãos pélvicos no exame bimanual, com ou sem a manipulação do colo do útero. A maioria das mulheres tem sinais de cervicite ou vaginose bacteriana. Febre está presente numa minoria de casos. Sinais abdominais ou anexiais são ocasionalmente unilaterais e este achado pode confundir o diagnóstico com apendicite (Cap. 142), gravidez ectópica e outras condições. Dor abdominal no quadrante superior direito devido a peri-hepatite (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis) às vezes está presente, o que pode imitar colecistite aguda ou hepatite viral. Peri-hepatite pode, por vezes, ocorrer na ausência de outros achados abdominais ou pélvicos típicos de DIP, em especial quando é causada por *C. trachomatis*. DIP grave pode ser acompanhada por sinais de peritonite generalizada.

Diagnóstico

O diagnóstico clínico de DIP é impreciso. Estudos publicados, que usaram critérios variáveis em populações com diferentes prevalências da síndrome, relataram valores preditivos positivos de 65% a 90% em comparação com o "padrão-ouro" de DIP definido laparoscopicamente. Embora inespecífica, a presença de neutrófilos numa solução salina com secreções vaginais teve uma sensibilidade de 91% para endometrite em um estudo. A ausência de leucócitos na referida solução salina de secreções vaginais, especialmente se cervicite mucopurulenta também estiver ausente, deve levar à consideração de diagnósticos alternativos. O diagnóstico diferencial de DIP inclui gravidez ectópica; apendicite; ruptura, hemorragia ou torção de um cisto no ovário; endometriose; infecção do trato urinário ou pielonefrite; litíase renal ou ureteral; doença inflamatória intestinal; e, raramente, hepatite viral ou colecistite.

Devido ao potencial de gravidade da infecção e da relativa simplicidade, baixo custo e baixa toxicidade do tratamento, critérios clínicos de diagnóstico enfatizam a sensibilidade em detrimento da especificidade. Os médicos devem, como tal, manter um limiar baixo para o diagnóstico e tratamento presuntivo de DIP. O CDC recomenda que todas as mulheres sexualmente ativas com dor pélvica ou abdominal inferior e uterina, anexial ou com sensibilidade na mobilização do colo uterino sejam tratadas para uma possível DIP se nenhuma outra causa de seus sintomas e sinais for facilmente perceptível. Além disso, o rastreio de mulheres jovens sexualmente ativas assintomáticas com NAAT é recomendado pela *U.S. Preventive Services Task Force*.[7] Fatores como febre, uma velocidade de hemossedimentação ou nível de proteína C-reativa elevados e vaginose bacteriana concomitante ou cervicite mucopurulenta apoiam de modo adicional o diagnóstico clínico, mas estes estão frequentemente ausentes. O diagnóstico definitivo requer evidência histológica de endometrite em biópsia do endométrio; ultrassonografia transvaginal ou outro diagnóstico por imagem mostrando trompas de Falópio edemaciadas ou com preenchimento líquido ou abscesso salpingo-ovárico; ou laparoscopia demonstrando exsudato purulento, eritema ou edema tubário.

Prognóstico

Cicatrizes das trompas de Falópio secundárias à DIP, muitas vezes, resultam em fator de infertilidade tubária (FIT), gravidez ectópica e dor pélvica crônica. Infecção gonocócica e clamídia prévias estão entre os antecedentes mais comuns dessas complicações. Cada episódio de DIP, seja devido a *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, ou nenhum desses organismos, aumenta significativamente o risco de salpingite recorrente.

A história natural da DIP clinicamente aparente está bem definida. Naquele que é provavelmente o melhor estudo sobre o assunto, FIT ocorreu em 8% das mulheres após um único episódio de DIP comprovada por laparoscopia, em 20% após dois episódios desse tipo e em 40% depois de três ou mais episódios. A primeira gravidez após um episódio de DIP era ectópica em quase 8% das mulheres, e tal como no FIT, o risco de gravidez ectópica aumenta com cada episódio sucessivo da síndrome. A dor pélvica crônica, por vezes incapacitante em sua gravidade, ocorre em quase 20% das mulheres após um ou mais episódios de DIP. É importante ressaltar que esses resultados foram mais bem estudados em mulheres com DIP clinicamente aparente e que os estudos pertinentes foram realizados num momento em que o reconhecimento clínico e tratamento foram provavelmente adiados. Muitas mulheres sofrem DIP clinicamente leve ou silenciosa. O risco de sequelas associadas a DIP silenciosa não está bem definido, mas DIP clinicamente mais grave está associada a um maior risco de sequelas. A maioria das mulheres com FIT nega uma história de DIP, e parece provável que DIP silenciosa, particularmente DIP silenciosa associada a *C. trachomatis*, seja responsável pela maioria dos casos de sequelas relacionadas com ISTs do trato reprodutivo. Por exemplo, soropositividade para *C. trachomatis* é fortemente associada com FIT, independentemente da evidência clínica ou antecedentes de DIP.

Infecção Retal

Manifestações clínicas

Infecção gonocócica do reto é comum em mulheres e em HSH. Nas mulheres, a infecção é adquirida através da contaminação perineal com secreções cervicovaginais ou por relações sexuais anais; esta última é o percurso de infecção exclusivo nos HSH. Em mulheres com gonorreia cervical e em HSH com gonorreia em qualquer local anatômico, cerca de 40% têm infecção retal. Mais de 80% das infecções retais são subclínicas, mas por vezes proctite sintomática manifesta-se como diversas combinações de prurido anal, corrimento mucopurulento (muitas vezes caracterizado pelo paciente como fezes revestidas por muco), dor, tenesmo e hemorragia. Proctite sintomática parece ser mais comum em mulheres do que em HSH com gonorreia retal, o que sugere que o tamanho do inóculo infectante ou trauma no sexo anal podem influenciar as manifestações clínicas. Entre HSH, gonorreia retal é um potente marcador de risco epidemiológico para a aquisição do HIV e pode ser um fator de risco direto, pois a inflamação anorretal aumenta a suscetibilidade à infecção pelo HIV.

Diagnóstico

O diagnóstico de gonorreia retal depende da identificação de *N. gonorrhoeae*, geralmente por NAAT. A coloração de Gram é insensível e inespecífica. O diagnóstico diferencial de proctite sintomática inclui outras ISTs tradicionais (herpes, sífilis e infecções por clamídia, incluindo linfogranuloma venéreo; Cap. 318), bem como a colite ulcerosa, colite de Crohn, fissura anal, lacerações retais e proctocolite causada por *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica* e outros agentes patogênicos entéricos. Estudos recentes utilizando NAAT entre os pacientes da clínica de IST sugerem que aproximadamente 5% dos HSH testados e 1% das mulheres testadas têm infecções retais sem infecções do trato genital simultâneas. Embora menos de 20% das mulheres com gonorreia tenham infecções extragenitais, mais da metade dos HSH com gonorreia têm apenas infecções extragenitais, destacando a importância do rastreio de rotina de HSH, mas não de mulheres, para gonorreia retal.

Infecção Faríngea

Manifestações clínicas

Infecção gonocócica faríngea resulta da exposição orogenital. É mais eficientemente adquirida por sexo oral masculino do que feminino e é normalmente encontrada em 3% a 7% dos homens heterossexuais, 10% a 30% das mulheres e de 10% a 30% dos HSH com gonorreia do trato genital. A infecção assintomática é a regra, embora casos raros possam apresentar faringite exsudativa e linfadenopatia cervical. Infecção faríngea isolada é comum em HSH e também pode ser comum em pelo menos algumas populações de heterossexuais. Complicações são raras e a maioria das infecções pode se resolver de modo espontâneo ou em resposta à terapia para a infecção genital ou retal. Embora a morbidade modesta associada a infecções de faringe provavelmente não justifique esforços extensivos de rastreio, a orofaringe pode ser um importante reservatório para a infecção em algumas populações, particularmente HSH. A orofaringe é também um local de troca de genes entre *N. gonorrhoeae* e comensais Neisseriaceae, e acredita-se que as infecções da faringe desempenhem um papel crítico na promoção do surgimento de gonococos resistentes aos antimicrobianos. Falha em identificar e erradicar infecções de faringe provavelmente colabora para a manutenção de altos níveis de transmissão gonocócica e pode

promover a disseminação de gonococos resistentes aos antibióticos. Assim, as diretrizes atuais sugerem que HSH em risco para ISTs sejam testados periodicamente para gonorreia faríngea.

Gonorreia em Crianças

Conjuntivite gonocócica pode se desenvolver em crianças nascidas de mães com gonorreia, uma condição denominada oftalmia neonatal. Anteriormente uma causa comum de cegueira, oftalmia gonocócica é agora rara em países industrializados devido ao melhor controle da gonorreia e uso rotineiro de profilaxia ocular neonatal com antibióticos tópicos ou nitrato de prata a 1%. Os recém-nascidos também podem adquirir infecção faríngea ou retal e, raramente, pneumonia gonocócica ou sepse. Além do período neonatal, a vaginite purulenta é a manifestação mais comum de gonorreia ou clamídia nas meninas, e infecção retal ou faríngea é a manifestação mais comum em meninos pré-púberes. A maioria dos casos é adquirida através de abuso sexual, mas casos ocasionais em crianças pequenas podem ser adquiridos a partir de objetos infectados ou por exposição pessoal não sexual em condições de superlotação, especialmente em climas tropicais.

Infecção Gonocócica Disseminada

Manifestações clínicas

Infecção gonocócica disseminada (IGD) normalmente se manifesta com várias combinações de tenossinovite poliarticular, dermatite secundária a embolização séptica focal e artrite séptica. Estudos realizados nos anos 1960 e 1970 estimaram que a IGD ocorre em 1% a 3% dos adultos com gonorreia, mas o risco depende de características das cepas particulares de *N. gonorrhoeae* em circulação na população. Hoje, IGD provavelmente ocorre em menos de 1% das infecções gonocócicas na maioria das áreas geográficas. As mulheres podem ser mais suscetíveis à IGD que os homens e o aparecimento, muitas vezes, coincide com a menstruação. A severidade varia de uma doença leve com ligeiro desconforto na articulação, algumas lesões de pele e pouca ou nenhuma febre até uma doença fulminante com poliartrite evidente, inúmeras lesões cutâneas, febre alta e prostração. A maioria das pessoas com IGD não tem sintomas de gonorreia genital, provavelmente porque algumas cepas de *N. gonorrhoeae* que são propensas à disseminação também estão associadas a infecções das mucosas subclínicas. A ausência de sintomas clínicos e sinais de infecção da mucosa nessas cepas é provavelmente devido à sua capacidade para se ligar a moléculas regulatórias negativas do complemento, diminuindo, desse modo, a resposta inflamatória local.

A apresentação de IGD pode ser dividida entre as síndromes clínicas de tenossinovite-dermatite e artrite mono ou oligoarticular, embora essas apresentações por vezes se sobreponham. Acredita-se que a tenossinovite-dermatite predomine no início do curso de disseminação, e aproximadamente 70% dos casos IGD publicados manifestam-se com essa síndrome. Esses pacientes geralmente sofrem poliartralgias migratórias sem artrite purulenta. É frequente a inflamação tendinosa afetando os pulsos, dedos, tornozelos ou dedos dos pés. As lesões cutâneas são em geral indolores, reduzidas em número (cinco a 30), afetam predominantemente as extremidades e são pustulares ou vesiculopustulares (Fig. 299-3), embora petéquias, máculas hemorrágicas, pápulas, bolhas e nódulos ocorram raramente (Fig. 441-5). Envolvimento do esqueleto axial é raro, um recurso que pode ajudar a diferenciar IGD de artrite reativa (Cap. 265). A síndrome de tenossinovite-dermatite muitas vezes desaparece de forma espontânea ou pode evoluir ao longo de um período de vários dias para uma artrite séptica evidente com fluido sinovial purulento, normalmente envolvendo apenas uma ou duas articulações. Cerca de 25% a 50% das pessoas com IGD apresentam-se inicialmente com artrite purulenta mono ou oligoarticular ou muitas vezes sem evolução posterior aparente a partir da síndrome de artrite-dermatite. Essa forma de IGD normalmente afeta joelhos, tornozelos, cotovelos ou pulsos, mas qualquer articulação pode estar envolvida.

FIGURA 299-3 Lesão cutânea gonocócica secundária à infecção disseminada por *Neisseria gonorrhoeae*.
Embora a gonorreia seja uma doença sexualmente transmissível, se não for tratada, as bactérias *N. gonorrhoeae* responsáveis pela infecção podem se disseminar por todo o corpo e formar lesões em localizações extragenitais (ver também Fig. 441-5). (De Handsfield HH. *Color Atlas and Synopsis of Sexually Transmitted Diseases*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2011.)

Diagnóstico

Pessoas jovens sexualmente ativas com artrite, tenossinovite ou lesões da pele papulopustulosas devem ser testadas para *N. gonorrhoeae* em todos os locais anatômicos potencialmente expostos. O diagnóstico de IGD é seguro quando são identificados gonococos por cultura ou NAAT no sangue, lesão da pele ou fluido sinovial, mas este muitas vezes é feito presuntivamente quando está presente gonorreia genital, retal ou da faringe, no paciente com uma síndrome clínica compatível que responde prontamente aos antibióticos.

Culturas de sangue, fluido sinovial e do trato da mucosa são positivas em cerca de 4% a 35%, 10% a 34% e 80% dos pacientes, respectivamente. No entanto, o rendimento da cultura varia de acordo com a apresentação clínica. O desempenho de NAAT *versus* cultura de sangue, fluido sinovial, ou lesões da pele não foi estudado em pacientes com IGD. Os pacientes com tenossinovite-dermatite mais frequentemente têm bacteriemia, enquanto os pacientes com artrite séptica gonocócica raramente são bacteriêmicos, e perto de 50% têm culturas do líquido sinovial positivas; é razoável suspeitar que o rendimento possa ser superior com NAAT. Como a bacteriemia é intermitente, os clínicos devem obter mais de um conjunto de culturas de sangue para maximizar a probabilidade de isolar o organismo. Da mesma forma, NAAT ou amostras de culturas devem ser obtidas a partir de todos os locais anatômicos potencialmente expostos (trato genital, faringe, reto). As culturas de lesões cutâneas são geralmente negativas apesar dos gonococos demonstráveis pelo anticorpo fluorescente, mas os resultados de NAAT podem ser positivos em pessoas com hemoculturas e culturas mucosa-negativas. A contagem de leucócitos no sangue periférico é geralmente elevada, mas pode ser normal. A contagem de leucócitos no fluido sinovial é comumente 20.000 a 60.000/mm^3, com números mais elevados de leucócitos observáveis em pacientes com artrite clinicamente aparente do que naqueles com tenossinovite-dermatite. Testes de função hepática muitas vezes mostram elevações nos níveis de aminotransferase, sugestivas de hepatite leve.

O diagnóstico diferencial da IGD inclui artrite reativa (Cap. 265), meningococcemia (Cap. 298), outros tipos de artrite séptica (Cap. 272), artrite reumatoide (Cap. 264), lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266), infecção por HIV aguda (Cap. 385), sífilis (Cap. 319) e outras doenças reumatológicas e infecciosas. Artrite reativa, muitas vezes desencadeada por infecção por clamídia sexualmente adquirida, é a principal consideração em adultos jovens. As lesões cutâneas das duas condições, quando presentes, são geralmente distintas e muitas vezes patognomônicas para uma síndrome ou outra. Além disso, conjuntivite e envolvimento do esqueleto axial (p. ex., sacroileíte) são comuns na artrite reativa e raros em IGD.

Prognóstico

Muitos casos de síndrome artrite-dermatite resolvem-se de modo espontâneo; com tratamento imediato, poucos pacientes sofrem sequelas da IGD, mas artrite séptica não tratada pode levar a osteomielite contígua ou destruição da articulação. Endocardite, meningite e miocardite são vistas ocasionalmente, com ou sem síndrome IGD típica. Endocardite gonocócica em geral envolve a válvula aórtica e muitas vezes progride rápido, levando à destruição da válvula e insuficiência cardíaca.

Prevenção

O controle da gonorreia depende do diagnóstico rápido e tratamento eficaz de pessoas infectadas, do rastreamento de mulheres sexualmente ativas e HSH em contextos onde a gonorreia é prevalente, do tratamento de parceiros dos pacientes, do novo rastreamento das pessoas com uma história recente de gonorreia, e de esforços para promover comportamentos sexuais mais seguros (p. ex., uso de preservativo, abstinência, menos parceiros). HSH sexualmente ativos fora de relacionamentos mutuamente monogâmicos, incluindo homens infectados pelo HIV, são de alto risco para a gonorreia e devem ser testados pelo menos anualmente para infecção gonocócica retal e da faringe, bem como para infecção por clamídia, sífilis e infecção pelo HIV. O valor do rastreamento de homens assintomáticos para a infecção da uretra (por NAAT de urina) é incerto; o rendimento é baixo na maioria dos contextos. Critérios de rastreamento para gonococos para a mulher não estão bem definidos. No entanto, uma vez que a maioria dos NAATs para *C. trachomatis* também testa *N. gonorrhoeae*, a maior parte dos rastreamentos de clamídia inclui testes de gonorreia.

A educação pública e o aconselhamento pessoal das pessoas com gonorreia ou em risco de contrair devem enfatizar a eficácia da monogamia mútua e preservativos para o sexo vaginal ou anal com parceiros novos ou ocasionais. Todo o paciente com gonorreia deve ser aconselhado sobre os riscos para a infecção pelo HIV e devem ser testados para HIV, *C. trachomatis* e sífilis. Como são necessários dados epidemiológicos precisos para gerar e manter recursos para a prevenção e controle das ISTs, todos os casos de gonorreia, clamídia, sífilis e infecção pelo HIV devem ser prontamente comunicados ao departamento de saúde de acordo com as leis locais. O controle final da gonorreia pode exigir a imunização, mas não há atualmente uma vacina eficaz, apesar da intensa investigação ao longo de mais de quatro décadas.

Tratamento

Suscetibilidade Antimicrobiana

Gonococos com mutações cromossômicas ou transmitidas por plasmídeos que conferem resistência relativa ou absoluta às penicilinas, tetraciclinas e sulfonamidas são prevalentes em todo o mundo, e nenhum desses fármacos é aceitável como terapia empírica em qualquer lugar no mundo. A prevalência de plasmídeos de β-lactamase (penicilinase), que conferem uma resistência absoluta à penicilina, ampicilina e amoxicilina, varia entre cerca de 10% de gonococos nos Estados Unidos e na Europa Ocidental para quase 50% em alguns países em desenvolvimento. Cerca de 27% das infecções por gonococos em HSH e 9% de infecções em heterossexuais são causadas por organismos que são resistentes à ciprofloxacina e a outras fluoroquinolonas. Gonococos resistentes são ainda mais prevalentes na Europa (até 50% em alguns países). Gonococos resistentes às fluoroquinolonas são prevalentes em todo o mundo e as fluoroquinolonas já não são adequadas para uso rotineiro, a menos que os dados locais recentes demonstrem baixos níveis de resistência. Aproximadamente 5% dos gonococos isolados no Reino Unido não são mais suscetíveis à azitromicina, e *N. gonorrhoeae* resistente à azitromicina foi identificada no oeste dos Estados Unidos, embora tais cepas fossem raras até pouco tempo, em 2012.

Resistência gonocócica às cefalosporinas é hoje um grande problema de saúde pública. As cepas com resistência relativa às cefalosporinas orais (p. ex., cefixima, até então um dos pilares do tratamento da gonorreia) são comuns no Japão, e em 2011 quase 8% dos gonococos isolados na Europa e 1,4% dos isolados nos Estados Unidos haviam reduzido a suscetibilidade à cefixima. Nos Estados Unidos, os organismos com sensibilidade diminuída para cefalosporinas orais são mais comuns na costa oeste do que em outras partes do país e mais comuns entre HSH do que entre heterossexuais.[8] Suscetibilidade reduzida à ceftriaxona continua sendo muito rara, embora casos isolados de gonococos resistentes a multifármacos — organismos que são resistentes à terapia de ceftriaxona — tenham sido identificados no Japão e na Europa. Embora os dados recentes sugiram que a proporção de infecções gonocócicas causadas por organismos com suscetibilidade diminuída de cefalosporinas orais de terceira geração esteja agora em declínio, a vigilância permanente de resistências às cefalosporinas continua sendo uma alta prioridade e as decisões sobre como tratar a gonorreia precisam incorporar estratégias para diminuir o desenvolvimento de resistência antimicrobiana de nível populacional. Os médicos que tratam pacientes para gonorreia e outras ISTs devem manter-se a par das tendências regionais de resistências e estar alerta para recomendações terapêuticas modificadas.[9]

Princípios de Tratamento

Devido à necessidade de reduzir a transmissão, a terapia é geralmente baseada na suspeita clínica ou epidemiológica antes que o diagnóstico seja confirmado microbiologicamente.[10] Os clínicos devem tratar de modo presuntivo todos os pacientes avaliados como contatos de pessoas com infecções gonocócicas conhecidas, todas as mulheres com DIP ou cervicite mucopurulenta e, se a coloração de Gram não puder ser executada, todos os homens que apresentem uma síndrome clínica de uretrite (os homens com uretrite e nenhuma evidência de gonorreia no Gram devem ser tratados para uretrite não gonocócica). Diagnóstico por NAAT impede testes de resistência aos antimicrobianos, e mesmo quando *N. gonorrhoeae* é isolada por cultura, testes de sensibilidade raramente são realizados por rotina. Assim, o tratamento da gonorreia não complicada é ditado por padrões nacionais ou locais de suscetibilidade antimicrobiana, sem o conhecimento da suscetibilidade em pacientes individuais. No entanto, os testes de suscetibilidade devem ser utilizados para orientar o tratamento da artrite gonocócica séptica, endocardite ou outras complicações graves e podem-se tornar cada vez mais rotineiros, mesmo em infecções geniturinárias.[11]

Duplo tratamento de gonorreia não complicada, normalmente com uma cefalosporina e azitromicina ou doxiciclina, tem sido recomendado para cobrir a possibilidade de infecção simultânea por clamídia, usualmente presente em 5% a 10% dos HSH, 15% a 25% dos homens heterossexuais e 35% a 50% das mulheres com gonorreia na América do Norte. Além disso, a terapia dupla antibiótica com fármacos com diferentes mecanismos de ação pode reduzir a pressão de seleção para resistência antimicrobiana em *N. gonorrhoeae*, de modo que a terapia dupla é recomendada rotineiramente, mesmo quando infecção por clamídia seja improvável ou tenha sido excluída por teste negativo.

Regimes de Tratamento

Ceftriaxona 250 mg por via intramuscular com 1 g de azitromicina por via oral é o regime terapêutico preferido para gonorreia sem complicações (Tabela 299-1).[12] Esse regime é altamente eficaz contra a gonorreia faríngea, que pode ser relativamente resistente a terapias orais, e é concebido para diminuir a propagação de

resistência às cefalosporinas de *N. gonorrhoeae,* bem como para cobrir infecção simultânea por clamídia.[A1] Cefixima 400 mg por via oral (com azitromicina 1,0 g por via oral) continua sendo adequada quando o tratamento com ceftriaxona não é viável (p. ex., se um paciente recusa injeção) ou em tratamento acelerado (não observado) de parceiros sexuais dos pacientes. Os clínicos devem estar conscientes de que garantir que todos os pacientes e parceiros sejam tratados é mais importante do que usar sempre ceftriaxona intramuscular. As pessoas com alergias graves aos β-lactâmicos devem receber 2 g de azitromicina por via oral em dose única, além de uma dose única de 240 mg de gentamicina ou uma dose única de 320 mg de gemifloxacina por via oral.[A2]

Tabela 299-1

Regimes antibióticos no tratamento da gonorreia nos estados unidos*

GONORREIA NÃO COMPLICADA DA URETRA, COLO DO ÚTERO OU RETO

Preferido

Ceftriaxona 250 mg IM dose única *mais* azitromicina 1 g VO

Alternativas

Cefixima 400 mg VO dose única *mais* azitromicina 1 g VO
ou
Azitromicina 2 g VO dose única
mais gentamicina 240 mg IM dose única *ou* gemifloxacina 320 mg VO dose única

INFECÇÃO FARÍNGEA

Ceftriaxona 250 mg IM dose única *mais* azitromicina 1 g VO dose única

CONJUNTIVITE (NÃO OFTALMIA NEONATAL)

Ceftriaxona 1 g IM dose única *mais* azitromicina 1 g VO como dose única

INFECÇÃO GONOCÓCICA DISSEMINADA

Preferido

Ceftriaxona 1 g IM ou IV a cada 24 horas†
ou
Ceftizoxima 1 g IV a cada 8 horas
mais
Azitromicina 1 g VO dose única

Alternativa

Cefotaxima 1 g IV a cada 8 horas

* Tratamento da gonorreia em adultos deve sempre incluir tratamento dos parceiros sexuais, e deve ser aconselhado abstinência sexual durante 7 dias.

† Tratar com terapia intravenosa até que o paciente se encontre em melhora clínica por 24 a 48 horas. Então trocar para cefixima 400 mg oral duas vezes ao dia até completar tratamento de 7 dias.

As mulheres com DIP aguda devem ser tratadas com antibióticos ativos contra *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*.[13] O papel das bactérias anaeróbicas em DIP é incerto, embora não se saiba se o tratamento anaeróbio é necessário para DIP. A maioria das mulheres pode ser tratada em ambulatório, mas os seguintes fatores devem solicitar a admissão hospitalar: possível causa cirúrgica de sintomas (p. ex., apendicite), gravidez, falta de resposta à terapia oral no prazo de 72 horas de iniciação, incapacidade de tolerar ou aderir à terapia por via oral, sintomas graves e abscesso salpingo-ovárico. O regime ambulatorial sugerido é ceftriaxona 250 mg IM com doxiciclina 100 mg VO duas vezes por dia durante 14 dias ou cefoxitina 2 g IM com probenecida 1 g VO como dose única e doxiciclina 100 mg duas vezes por dia durante 14 dias. Qualquer um dos regimes pode ser administrado com ou sem metronidazol (500 mg duas vezes por dia) durante 14 dias. Para pacientes hospitalizados ou outras pessoas que necessitam de terapia parenteral, o CDC recomenda cefotetan intravenoso ou cefoxitina com doxiciclina oral ou terapia parenteral com clindamicina e gentamicina. Ampicilina-sulbactam IV com doxiciclina oral também pode ser usado. A terapia parenteral é continuada até se observar melhoria, e então a terapia oral é prescrita para completar o tratamento total de 14 dias.

A maioria das pessoas com IGD deve ser hospitalizada e tratada com uma cefalosporina de terceira geração parenteral: ceftriaxona, cefotaxima ou ceftizoxima. Irrigação ou drenagem articular não parece ser necessária para a artrite séptica, embora aspiração repetida de fluido sinovial possa acelerar a melhora clínica. O tratamento oral (p. ex., cefixima, cefpodoxima ou uma fluoroquinolona) normalmente pode ser substituído após melhora, e então continuado até completar 7 dias. Tratamento parenteral mais prolongado e doses mais elevadas estão indicados para o tratamento de meningite ou endocardite gonocócicas, embora os dados atuais sejam escassos. Epididimite e bartolinite gonocócicas e outras complicações localizadas devem geralmente ser tratadas durante 7 a 14 dias com fármacos ativos contra *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*. Conjuntivite gonocócica em adultos pode ser manejada com uma única dose de ceftriaxona 1 g IM, com lavagem com solução salina opcional. O diagnóstico de todas as formas de infecção gonocócica complicada deve ser confirmado por cultura, com determinação de suscetibilidade antimicrobiana, que pode orientar a conclusão do tratamento após a terapia empírica inicial.

Tratamento de Parceiros Sexuais

O fracasso em assegurar o tratamento de parceiros sexuais dos pacientes contribui para a transmissão continuada de gonorreia e outras ISTs bacterianas e, muitas vezes, resulta na reinfecção do caso-índice. Para gonorreia e infecção por clamídia, todos os parceiros nos últimos 2 meses devem ser tratados; se o paciente não teve relações sexuais nos últimos 2 meses, o parceiro mais recente deve ser tratado. Pouquíssimos departamentos de saúde dos Estados Unidos fazem um esforço rotineiro para assegurar que os parceiros sexuais recebam tratamento, e a responsabilidade de garantir um tratamento dos parceiros é dividida entre o paciente e o médico que o diagnostica. De forma ideal, os parceiros de pessoas com gonorreia devem fazer um teste de diagnóstico para gonorreia, clamídia, sífilis e infecção pelo HIV. No entanto, os médicos não devem esperar obter os resultados dos testes de diagnóstico antes de tratar um parceiro sexual potencialmente exposto; todos os parceiros de pessoas infectadas devem ser tratados quando se apresentarem inicialmente para avaliação.

Na maioria dos contextos, em torno de 50% dos parceiros sexuais potencialmente expostos ficam sem tratamento, arriscando a transmissão e reinfecção do paciente original contínua. Num esforço para resolver esse problema, o CDC e vários departamentos estaduais de saúde recomendam que os clínicos ofereçam aos pacientes heterossexuais com gonorreia ou clamídia medicação para dar aos seus parceiros sexuais. Essa prática, denominada terapia do parceiro entregue pelo paciente (TPEP) — às vezes denominada terapia agilizada pelo parceiro — é apoiada por três ensaios clínicos randomizados mostrando que o tratamento de parceiros sexuais sem a necessidade de atendimento para cuidados e pessoalmente diminui o risco de reinfecção e aumenta a proporção de parceiros tratados.[A3] TPEP requer tratamento de dose única, normalmente com cefixima com azitromicina para gonorreia ou azitromicina isolada para os parceiros de pacientes com infecção por clamídia. TPEP atualmente é legal na maioria dos estados dos Estados Unidos e é provável que se torne permissível em outros estados, e os médicos devem oferecer TPEP como uma opção para a maioria dos pacientes heterossexuais com gonorreia ou clamídia. A página da Internet do CDC mantém informações atualizadas sobre a legalidade da TPEP nos estados e territórios dos Estados Unidos (http://www.cdc.gov/STD/ept/legal/default.htm). Além da entrega direta de fármacos ao paciente pelo TPEP, é muitas vezes possível prescrever ou telefonar para uma farmácia cooperante. Seja como for implementado o TPEP, quando for prático, os clínicos devem fornecer informações por escrito sobre a medicação e prevenção das ISTs, bem como conselhos para procurar atendimento clínico e tomar os medicamentos fornecidos. Exemplos de formas que podem ser dispensadas com TPEP podem ser encontradas nas seguintes páginas da

Internet: http://www.doh.wa.gov/YouandYourFamily/IllnessandDisease/SexuallyTransmittedDisease/ExpeditedPartnerTherapy; http://www.cdph.ca.gov/HealthInfo/discond/Pages/SexuallyTransmittedDiseases.aspx. TPEP não está recomendado para HSH com gonorreia ou clamídia devido a taxas potencialmente altas de sífilis e infecção pelo HIV; os parceiros de tais pacientes devem ser avaliados e tratados em pessoa.

Acompanhamento

Os regimes de tratamento recomendados curam 96% a 100% dos casos não complicados de gonorreia genital ou retal causados por cepas suscetíveis e, pelo menos, 90% das infecções faríngeas. Testar novamente pacientes infectados para documentar a erradicação de *N. gonorrhoeae* ("teste de cura") não está recomendado, exceto em mulheres grávidas, quando a adesão à terapia está em dúvida, ou quando regimes de tratamento atípicos são empregados. Quando o teste de cura é indicado, a cultura pode ser realizada a partir de 1 semana da conclusão da terapia, mas testar novamente por NAAT deve ser adiado por, pelo menos, 3 semanas após o tratamento para reduzir a possibilidade de detecção de DNA gonocócico persistente apesar da erradicação de organismos viáveis.

Apesar de o teste de cura geralmente não ser aconselhável, todas as pessoas com diagnóstico de gonorreia devem ser submetidas a novo rastreamento de 3 a 4 meses após o tratamento. Em estudos prospectivos, 10% a 20% de homens e mulheres com gonorreia ou infecção por clamídia estão infectados quando são novamente testados 3 a 4 meses mais tarde. A probabilidade de infecção gonocócica recorrente ou persistente parece ser reduzida em até 70% quando os parceiros são tratados com TPEP. Fazer novo rastreio pode ser empreendido através de NAAT de urina ou de esfregaço vaginal auto-obtido e não necessita de uma segunda avaliação por um clínico.

Referência de Grau A

A1. Creighton S. Gonorrhoea. *Clin Evid (Online)*. 2014:2014.

A2. Kirkcaldy RD, Weinstock HS, Moore PC, et al. The efficacy and safety of gentamicin plus azithromycin and gemifloxacin plus azithromycin as treatment of uncomplicated gonorrhea. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1083–1091.

A3. Ferreira A, Young T, Mathews C, et al. Strategies for partner notification for sexually transmitted infections, including HIV. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10: CD002843.

Referências Gerais

1. Centers for Disease Control and Prevention *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2012*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2013.
2. Torrone EA, Johnson RE, Tian LH, et al. Prevalence of Neisseria gonorrhoeae among persons 14 to 39 years of age, United States, 1999 to 2008. *Sex Transm Dis*. 2013;40:202–205.
3. Ison CA, Town K, Obi C, et al. Decreased susceptibility to cephalosporins among gonococci: data from the Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme (GRASP) in England and Wales, 2007-2011. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:762–768.
4. Allen VG, Mitterni L, Seah C, et al. Neisseria gonorrhoeae treatment failure and susceptibility to cefixime in Toronto, Canada. *JAMA*. 2013;309:163–170.
5. Centers for Disease Control and Prevention Recommendations for the laboratory-based detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae—2014. *MMWR Recomm Rep*. 2014;63:1–19.
6. Mitchell C, Prabhu M. Pelvic inflammatory disease: current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27:793–809.
7. Zakher B, Cantor AG, Pappas M, et al. Screening for gonorrhea and chlamydia: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2014;161:884–893.
8. Kirkealdy RD, Bolan GA, Wasserheit JN. Cephalosporin-resistant gonorrhea in North America. *JAMA*. 2013;309:185–187.
9. Barbee LA. Preparing for an era of untreatable gonorrhea. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27:282–287.
10. Bignell C, Unemo M. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS*. 2013;24:85–92.
11. Buono SA, Watson TD, Borenstein LA, et al. Stemming the tide of drug-resistant Neisseria gonorrhoeae: the need for an individualized approach to treatment. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:374–381.
12. Barbee LA, Kerani RP, Dombrowski JC, et al. A retrospective comparative study of 2-drug oral and intramuscular cephalosporin treatment regimens for pharyngeal gonorrhea. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1539–1545.
13. Judlin P. Current concepts in managing pelvic inflammatory disease. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23:83–87.

No Brasil

Em estudo sobre a prevalência das doenças sexualmente transmissíveis em populações específicas, patrocinado pelo Ministério da Saúde do Brasil e realizado no ano de 2005 em seis capitais brasileiras (Fortaleza, Goiânia, Manaus, Porto Alegre, Rio de Janeiro e São Paulo), observou-se uma prevalência da infecção gonocócica entre gestantes, homens trabalhadores da indústria e pacientes que procuraram atendimento nas clínicas de DST de 1,5%, 0,9% e 7,4%, respectivamente.

Entre as gestantes, o antecedente ou a comprovação ao exame ginecológico de corrimento vaginal não foram bons preditores da infecção gonocócica, assim como presença de corrimento uretral no parceiro, apesar de o risco dessas gestantes ter sido o dobro das com parceiros sem corrimento uretral. O único fator preditor de infecção gonocócica entre as gestantes foi idade menor do que 20 anos. Entre os homens trabalhadores da indústria, a maior taxa de infecção ocorreu no grupo de 40 a 49 anos (1,5%), no entanto há poucos trabalhadores menores de 20 anos, o que pode ter influenciado neste resultado.

Nos dois estudos publicados sobre resistência antomicrobiana da Neisseria gonorrhoeae no Brasil observou-se: no Rio de Janeiro, 16,5% das amostras coletadas entre 2006 e 2010 foram resistentes a quinolonas; em Manaus, com amostras coletadas entre 2005 e 2006, houve resistência de 21,8% à penicilina, 80% à tetraciclina e 8,2% à azitromicina, orientando a não utilização dessas medicações no tratamento da infecção gonocócica; a ciprofloxacina e o ceftriaxone tiveram sensibilidade reduzida em 6,4% e 5,5% das amostras, respectivamente, deixando em alerta para o monitoramento constante em busca de resistência a essas medicações. Em um relato de caso publicado em 2011, com genotipagem de duas amostras de Neisseria gonorrhoeae na região amazônica, observou-se a presença de clone com mutações (S91G e D95G na região GyrA e S87R na região ParC) que conferem resistência a quinolonas e sensibilidade reduzida ao ceftriaxone, sugerindo ser um clone multirresistente, um alerta para possível necessidade futura de modificação das diretrizes de tratamento baseado no diagnóstico sindrômico dos casos.

O Ministério da Saúde do Brasil recomenda, no manejo de uretrite e cervicite, sempre o tratamento concomitante de infecção gonocócica e não gonocócica (clamídia), pela dificuldade de execução de técnicas para diagnóstico de infecção por C. trachomatis e pela alta prevalência de coinfecção.

Em 2015 foi publicado o manual "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis", publicado pelo Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Esse manual contém dados atualizados sobre infecções sexualmente transmissíveis, incluindo critérios diagnósticos e melhores opções terapêuticas no Brasil.

Bibliografia

Uehara AA, et al. Molecular characterization of quinolone-resistant Neisseria gonorrhoeae isolates from Brazil. *Journal of Clínica Microbiology*. 2011;49:4208–4212.

Ferreira WA, et al. Genotyping of two Neisseria gonorrhoeae fluorquinolone-resistet strains in the Brazilian Amazon Region. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2011;106:629–631.

Ferreira WA, et al. Resistência da Neisseria gonorrhoeae a antimicrobianos em Manaus: período 2005-2006. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*. 2007;19:65–69.

Infecções por *haemophilus* e *moraxella*

Michael S. Simberkoff

Infecções por *haemophilus*

Definição

O nome *Haemophilus* é derivado dos substantivos gregos *haima*, significando "sangue", e *philos*, significando "amante". A espécie *Haemophilus* coloniza o trato respiratório, causando infecções no trato respiratório, pele ou membranas mucosas de humanos e, a partir desses locais, pode invadir e causar bacteriemia, meningite, epiglotite, endocardite, artrite séptica ou celulite (Tabela 300-1).

Tabela 300-1

Locais de colonização e infecção por *haemophilus influenzae*

ESPÉCIE	FLORA NORMAL	DOENÇAS ASSOCIADAS
H. influenzae	Nasofaringe	Meningite
	Trato respiratório superior	Epiglotite
		Sinusite
		Otite
		Pneumonia
		Celulite
		Artrite
		Osteomielite
		Infecções obstétricas
		Endocardite
H. influenzae, biogrupo *aegyptius*		Conjuntivite purulenta
		Febre purpúrica brasileira

O Patógeno

As espécies de *Haemophilus* são bacilos pequenos, sem mobilidade, aeróbicos ou anaeróbicos facultativos, Gram-negativos. O protótipo deste gênero, *Haemophilus influenzae*, foi originalmente recuperado de pacientes com gripe por Pfeiffer em 1893 e foi considerado a causa da doença por muitos anos. O isolamento primário de espécies de *Haemophilus* é realizado idealmente em meio ágar-chocolate, em uma atmosfera enriquecida por dióxido de carbono.

Epidemiologia

A relevância e incidência precisa de infecções por *H. influenzae* são desconhecidas.[1] Esse organismo pode ser detectado na nasofaringe de crianças e adultos. Antes da introdução de uma vacina eficiente, entre 3% e 5% das crianças eram colonizadas por *H. influenzae* tipo b em suas nasofaringes. Crianças que foram imunizadas contra *H. influenzae* tipo b são muito menos propensas a serem colonizadas e infectadas por esse organismo. No entanto, o risco de infecção em contatos domésticos não imunes de um paciente com doença invasiva por *H. influenzae* é aproximadamente 600 vezes maior que o risco da população em geral ajustada pela idade. O *H. influenzae* não tipável pode ser detectado em culturas nasofaríngeas de mais de 70% de crianças pequenas, mas a infecção ocorre somente em uma pequena porção de indivíduos colonizados.

O *H. influenzae* tipo b foi a causa mais comum de meningite em crianças pequenas antes de vacinas eficientes serem introduzidas na década de 1980. A vacinação teve um grande impacto na incidência da infecção nesse grupo etário. Em um estudo populacional realizado em Atlanta durante o período de 18 meses, de 1 de dezembro de 1998 até 31 de maio de 1990, a doença invasiva por *H. influenzae* ocorreu em somente 5,6 em cada 100.000 crianças e 1,7 em cada 100.000 adultos. Quarenta das 47 cepas associadas com a doença invasiva de pacientes adultos foram sorotipadas nesse estudo. Vinte desses isolados (50%) eram *H. influenzae* tipo b, 19 (47,5%) eram não tipáveis e um (2,5%) era tipo f. Um estudo mais recente abrangendo o período de 1989 a 2008 do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e do sistema de vigilância *Active Bacterial Core* mostrou que a incidência global de infecções invasivas por *H. influenzae* caiu de 4,39 casos por 100.000 habitantes em 1989 (logo após a introdução da vacina conjugada *H. influenzae* do tipo b nos Estados Unidos) para 1,55 caso por 100.000 em 2008, e a porcentagem de infecções invasivas causadas por *H. influenzae* tipo b caiu de 87% para 3%, enquanto a porcentagem causada por cepas de *H. influenzae* não tipáveis aumentou de 16,8% para 68,4%.[2]

Pacientes com infecção por vírus de imunodeficiência humana (HIV) possuem risco aumentado de infecção por *H. influenzae*. As taxas de infecção por *H. influenzae* invasiva em homens entre 20 e 49 anos de idade com infecção por HIV e síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) foram de 14,6 e 79,2 a cada 100.000, respectivamente. A maioria dessas infecções foi causada por cepas de *H. influenzae* não tipáveis, embora em um segundo estudo, 10 de 15 infecções com bacteriemias por *H. influenzae* tipo b observadas em adultos ocorreram em pacientes em risco de infecção por HIV, e a AIDS foi documentada em sete desses pacientes.

Outros fatores também aumentam o risco de infecção por *H. influenzae*, incluindo deficiências de imunoglobulinas, doença falciforme, esplenectomia, neoplasias malignas, gravidez, fístula liquórica, traumatismo craniano, alcoolismo, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e a raça. Crianças esquimós, navajos e apaches têm taxas de infecção por *H. influenzae* tipo b que são significativamente maiores que as da população pediátrica em geral. Além disso, frequentar berçários, presença de irmãos, frequentar locais com multidões, internações anteriores e otite média prévia têm demonstrado aumento no risco de doença por *H. influenzae* tipo b em crianças pequenas, enquanto o aleitamento materno diminui esse risco.

Biopatologia

O *H. influenzae* pode se apresentar sob formas encapsuladas (tipáveis) e não encapsuladas (não tipáveis). As primeiras são responsáveis pela maioria das infecções invasivas em crianças e epiglotite aguda tanto em crianças quanto em adultos, enquanto as últimas causam infecções da mucosa respiratória, conjuntivite, infecções do trato genital feminino e doenças invasivas em adultos. As cápsulas de *H. influenzae* são compostas por antígenos polissacarídeos. Existem seis sorótipos capsulares (de a a f) que são importantes fatores de virulência inibindo a opsonização, o *clearance* e a morte intracelular dos organismos. O *H. influenzae* tipo b, anteriormente a causa mais comum de meningite na infância no mundo todo, contém um polissacarídeo capsular formado por polímeros de pentoses, o fosfato ribitol polirribosil (PRP). Outros sorótipos contêm polissacarídeos formados por hexoses. O *H. influenzae* tipo b é mais virulento que os outros sorótipos, provavelmente por ser altamente resistente ao *clearance* em caso de bacteriemia. Desde a introdução das vacinas conjugadas para *H. influenzae* do sorótipo b na década de 1990, a maioria das infecções é

agora causada por sorótipos de *H. influenzae* não b e o sorótipo a emergiu como uma causa de importante morbidade e mortalidade.[3] Descobertas recentes sugerem que as cepas de *H. influenzae* têm a capacidade de induzir variações nas suas superfícies oligossacarídeas quando passadas seriadamente na presença de complemento e anticorpo humano. Tem-se apresentado a hipótese de que isso possa contribuir para a capacidade do organismo de colonizar e sobreviver nas narinas dos pacientes antes de causar infecções do trato respiratório, incluindo otite, sinusite, epiglotite, bronquite e pneumonia.

As fímbrias são fatores de virulência importantes que aumentam a aderência de *H. influenzae* às superfícies mucosas. Ambos os isolados de *H. influenzae*, tipáveis e não tipáveis, podem expressar fímbrias. Os lipo-oligossacarídeos de *H. influenzae* também contribuem para sua virulência. Os lipo-oligossacarídeos podem desempenhar um papel crucial facilitando a sobrevivência do *H. influenzae* nas superfícies mucosas da nasofaringe e permitindo a invasão de corrente sanguínea a partir desses locais.[4]

Proteínas de membrana externa também servem como fatores de virulência em doenças por *H. influenzae*. Ao menos 15 diferentes proteínas de membrana externa do *H. influenzae* foram identificadas. Uma dessas (P2, 39 a 40 kD) funciona como porina, e as outras estão associadas à ligação de ferro. O sucesso na extração de ferro dentro do hospedeiro humano é crucial para que o *H. Influenzae* se multiplique.

Há décadas que os anticorpos são reconhecidos como uma parte importante das defesas do hospedeiro contra as doenças por *H. influenzae*. Os estudos clássicos de Fothergill e Wright, em 1933, demonstraram que a maioria dos casos de meningite por *H. influenzae* ocorria em crianças pequenas após perderem os anticorpos maternos passivamente adquiridos e antes do desenvolvimento de sua própria imunidade humoral específica contra o microrganismo. Esses anticorpos protetores funcionam principalmente na opsonização e facilitam o *clearance* do *H. influenzae*, em vez de destruir diretamente os microrganismos.

O sistema complemento também é um componente essencial das defesas do hospedeiro contra algumas doenças causadas pelo *H. influenzae*. Crianças com deficiências congênitas de C2, C3 e fator I possuem aumento na incidência de infecções por *H. influenzae*. Pacientes que possuem esplenectomia funcional (p. ex., anemia de células falciformes) ou cirúrgica também estão em risco de desenvolver uma infecção grave com *H. influenzae* tipo b.

Manifestações clínicas

Meningite

A meningite por *H. influenzae* ocorre comumente em crianças menores de 5 anos e em adultos com um histórico de trauma craniano ou de fístula liquórica. Cepas de *H. influenzae* tipo b causam a maioria dos casos. Uma revisão de 493 episódios de meningite bacteriana aguda em adultos no Massachusetts General Hospital, ao longo de um período de 27 anos, de 1962 até 1988, mostrou que 19 casos (4%) resultaram do *H. influenzae*.

A meningite por *H. influenzae* é clinicamente indistinguível da meningite bacteriana aguda causada por outras etiologias. A maioria dos pacientes com meningite por *H. influenzae* apresenta contagem de leucócitos no LCR maiores que 1.000/mm^3 e hipoglicorraquia. A coloração de Gram do LCR demonstra bacilos Gram-negativos pleomórficos em 60% a 70% de casos não tratados. Caso a coloração de Gram não seja cuidadosamente realizada, o microrganismo pode parecer Gram-positivo com coloração mais acentuada nos polos (padrão bipolar), levando ao diagnóstico equivocado de meningite pneumocócica. Portanto, a coloração de Gram não é sensível nem específica para o diagnóstico de meningite por *H. influenzae*.

O diagnóstico de meningite pelo *H. influenzae* tipo b pode ser realizado de forma rápida e confiável pela detecção do antígeno capsular PRP no LCR. O diagnóstico pode ser estabelecido na maioria nos casos mesmo quando a coleta de LCR for realizada após a administração de antibióticos. Outros sorótipos (principalmente o tipo f) podem causar meningite em adultos, assim, testes imunológicos para detecção do antígeno do *H. influenzae* tipo b no LCR não descartam completamente a possibilidade de meningite por *H. influenzae.*

Epiglotite

O *H. influenzae* tipo b é a causa mais comum de epiglotite aguda tanto em crianças quanto em adultos. A epiglotite é uma infecção potencialmente fatal em crianças, e geralmente ocorre em pacientes menores de 5 anos. Os sintomas são febre, sialorreia, disfagia, odinofagia, esforço respiratório e estridor laríngeo, com evolução em horas. Podem ser encontradas também dor e linfadenopatia cervicais. A laringoscopia demonstra uma epiglote edemaciada e enantematosa. No entanto, esse procedimento deve ser evitado ou feito somente por especialistas, pois pode precipitar a obstrução aguda das vias respiratórias e exigir uma traqueostomia de emergência. Uma radiografia lateral do pescoço confirma de maneira mais segura o diagnóstico de epiglotite aguda. O paciente, todavia, deve ser mantido na posição ortostática durante esse procedimento, para evitar o comprometimento adicional das vias respiratórias. A etiologia é geralmente estabelecida por hemocultura. Culturas da faringe e de outras superfícies mucosas são menos específicas, pois o *H. influenzae* pode ser parte da flora colonizante normal. Embora a vacinação tenha reduzido efetivamente a incidência da doença em crianças, esta pode estar aumentando em adultos.

Pneumonia

O *H. influenzae* é causa comum de pneumonia tanto em crianças quanto em adultos. Esse microrganismo também pode causar infecções nosocomiais, particularmente pneumonia associada à ventilação mecânica. As características da pneumonia pelo *H. influenzae* incluem febre, tosse e achados radiológicos de consolidação lobar,[5] sendo comum complicações como derrame parapneumônico ou empiema. A presença de pequenos bacilos Gram-negativos no escarro sugere o diagnóstico, no entanto, o isolamento do *H. influenzae* em cultura de escarro é inadequado para comprovação da causa por ser frequentemente agente colonizador do trato respiratório. O diagnóstico pode ser estabelecido pelo isolamento do *H. influenzae* no sangue ou no líquido pleural. A maioria dos isolados é não tipável.

Traqueobronquite

A traqueobronquite caracteriza-se por febre, tosse e escarro purulento na ausência de infiltrado radiográfico sugestivo de pneumonia.[6] Ocorre frequentemente em pacientes portadores de doenças pulmonares crônicas. As hemoculturas raramente são positivas. Uma combinação de bacilos Gram-negativos pleomórficos predominantes em escarro purulento, o aumento de títulos de anticorpos para *H. influenzae* e uma resposta, ao menos transitória, ao tratamento específico sugerem fortemente o diagnóstico.

Sinusite

O *H. influenzae* e o *Streptococcus pneumoniae* são os agentes bacterianos mais frequentemente isolados em punções de seio maxilar (punção antral) e em espécimes cirúrgicos de pacientes com sinusite aguda purulenta. A maioria dos isolados do *H. influenzae* é não tipável. Embora os pacientes possam responder ao tratamento antimicrobiano direcionado contra o *H. influenzae*, a resposta pode ser insatisfatória se não for realizada a desobstrução clínica (vasoconstritores e lavagem nasal) ou drenagem cirúrgica do seio da face acometido. O *H. influenzae* não é um patógeno importante na sinusite crônica.

Otite Média

O *H. influenzae* é a causa mais frequente de otite média aguda em crianças pequenas. Aproximadamente 90% das cepas isoladas de *H. influenzae* obtidas por timpanocentese são não tipáveis; o *H. influenzae* tipo b é o responsável pela maioria das infecções restantes. Pacientes com otite média podem apresentar otalgia, irritabilidade com ou sem supuração. A membrana timpânica geralmente encontra-se inflamada, opaca, abaulada, com nível líquido ou perfurada. O diagnóstico etiológico pode ser realizado com coloração de Gram e cultura do líquido purulento obtido na timpanocentese. A otite causada pelo *H. influenzae* tipo b pode se complicar com bacteriemia e meningite.

Celulite

O *H. influenzae* tipo b é a causa de 5% a 15% dos casos de celulite em crianças pequenas, particularmente na face ou no pescoço. A celulite por *H. influenzae* manifesta-se com característica coloração azulada ou violácea da pele, além de febre, calor, eritema, edema e dor na área afetada, esses últimos também observados em celulites por outras etiologias. O diagnóstico é estabelecido por cultura do sangue e/ou aspirados teciduais da área envolvida.

Bacteriemia sem Foco Primário de Infecção

O *H. influenzae* causa bacteriemia primária tanto em crianças quanto em adultos. Em lactentes ou crianças, meningite ou epiglotite podem estar presentes e não diagnosticadas. Uma avaliação clínica e laboratorial rigorosa é essencial para evitar que o diagnóstico de infecções potencialmente letais passe despercebido nesses pacientes. Em adultos, a bacteriemia primária pelo *H. influenzae* ocorre frequentemente em pacientes com doenças subjacentes, como linfoma, leucemia ou alcoolismo.

Infecções Obstétricas e Ginecológicas

A gravidez é associada com um aumento de risco de infecção por *H. influenzae*. No estudo de Atlanta, sete de 47 infecções invasivas por *H. influenzae* em adultos ocorreram em gestantes. O *H. influenzae* não tipável também pode ser causa de salpingite e abscesso tubo-ovariano em mulheres. Um estudo recente em mulheres da

Inglaterra e do País de Gales mostrou que a gravidez estava associada com um risco aumentado de infecção invasiva por *H. influenzae* principalmente não encapsulado, e que essas infecções estavam associadas com maus resultados no que diz respeito à gravidez, incluindo perda fetal e partos extremamente prematuros ou natimortos.[7]

Pericardite

O *H. influenzae* tipo b é um agente etiológico importante na pericardite bacteriana primária em crianças. Essa infecção é rara em adultos; contudo, a pericardite pode ser complicação de pneumonia e empiema, por disseminação contígua da infecção.

Endocardite

O *H. influenzae* não é um agente etiológico comum de endocardite, considerando-se a frequência com que essa doença invasiva ocorre. A maior parte das infecções ocorre em pacientes com doença valvular cardíaca preexistente. Devido ao seu crescimento lento em hemocultura, o diagnóstico microbiológico pode ser tardio ou falsamente negativo. Pacientes com endocardite por *H. influenzae* apresentam alto risco de fenômenos embólicos arteriais.

Artrite Séptica

O *H. influenzae* tipo b é um agente etiológico comum na artrite séptica em crianças pequenas, mas raro em adultos. A artrite por *H. influenzae* tipo b é clinicamente indistinguível de artrite séptica por outras etiologias.

Conjuntivite Purulenta e Febre Purpúrica Brasileira

O *H. influenzae*, biogrupo *aegyptius* (bacilo de Koch-Weeks), causa conjuntivite purulenta epidêmica em crianças. Essa doença ocorre comumente em climas quentes ou no verão.

A infecção é caracterizada por prurido e desconforto variáveis, associados a hiperemia, edema e exsudado purulento em conjuntivas. Um clone excepcionalmente virulento de *H. influenzae*, biogrupo *aegyptius*, causa uma infecção invasiva chamada de febre purpúrica brasileira, que é caracterizada por febre alta, lesões cutâneas purpúricas difusas (petéquias e equimoses), sintomas digestivos (náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia e enterorragia) e sepse grave que evolui em poucos dias para choque séptico e falência de múltiplos órgãos; a doença ocorre em dias a semanas após o episódio inicial de conjuntivite purulenta em lactentes e crianças menores de 10 anos.

Tratamento

As cefalosporinas de terceira geração são consideradas o tratamento de escolha para infecções graves por *H. influenzae*, tais como meningite ou epiglotite. O tratamento com ceftriaxona (dose em adultos, 1 a 2 g IV a cada 12 horas) ou cefotaxima (dose em adultos, 2 g IV a cada 6 horas) deve ser iniciado em pacientes com suspeita ou confirmação de infecção por *H. influenzae*, e deve ser continuado no mínimo até que o diagnóstico microbiológico e o perfil de sensibilidade antimicrobiana estejam disponíveis.

A ampicilina foi considerada o tratamento de escolha para todas as infecções por *H. influenzae* até meados da década de 1970. Entretanto, desde os primeiros relatos de isolados de *H. influenzae* resistentes à ampicilina em 1972, a prevalência da resistência a este agente tem aumentado dramaticamente. O principal mecanismo de resistência à ampicilina é a produção da β-lactamase, enzima conhecida como fator R, plasmídeo-mediada, (marcador endotelial de tumor 1), que pode ser facilmente detectada em laboratório. Entretanto, um pequeno número de cepas isoladas de *H. influenzae* apresenta alteração das proteínas ligadoras de penicilina, conferindo fraca ligação à penicilina e a outros antibióticos β-lactâmicos. Em consequência, os isolados podem ser resistentes a algumas cefalosporinas, como o cefaclor, cefamandol e cefuroxima, além da ampicilina. Portanto, os pacientes com suspeita ou confirmação de infecção por *H. influenzae* não devem ser tratados com ampicilina ou cefalosporinas de segunda geração até que a suscetibilidade a esses antibióticos tenha sido comprovada. O *H. influenzae* também pode ser resistente ao cloranfenicol, devido à inativação pela enzima cloranfenicol acetiltransferase. Um pequeno número de isolados de *H. influenzae* é resistente tanto à ampicilina quanto ao cloranfenicol.

Os antibióticos orais são geralmente usados para tratar traqueobronquite em pacientes com DPOC e otite média em crianças, infecções frequentemente causadas por *H. influenzae*. Devido à possibilidade de resistência, o uso de ampicilina e de amoxicilina não deve ser recomendado para as apresentações mais graves dessas infecções, a menos que a sensibilidade dos isolados seja conhecida. A maioria das cepas de *H. influenzae* é suscetível a amoxicilina-clavulanato, aos novos macrolídeos (azitromicina e claritromicina) e às fluoroquinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina e gatifloxacina). O trimetoprim-sulfametoxazol também pode ser ativo em grande parte das cepas de *H. influenzae.*

Prevenção

As primeiras vacinas contra o *H. influenzae* do tipo b foram licenciadas nos Estados Unidos em 1985. Estas continham antígenos PRP purificados. Entretanto, estudos pós-licenciamento das vacinas de PRP nos Estados Unidos demonstraram eficácia variável. As vacinas de PRP estimulam uma resposta imune a linfócitos B timo-independente tipo 2, gerando poucas (ou nenhuma) células B de memória e não promovendo proteção em neonatos e lactentes.

Vacinas de polissacarídeos do PRP de diferentes tamanhos, conjugadas a proteínas, foram desenvolvidas para superar a limitada resposta imune na população mais suscetível ao *H. influenzae* tipo b, os lactentes e as crianças pequenas. Diversas vacinas são agora licenciadas para uso em lactentes.[8] Atualmente, as vacinas conjugadas contra o *Haemophilus influenzae* tipo b são recomendadas para todos os lactentes a partir de 2 meses de idade, mas não antes de 6 semanas de idade. Estudos demonstraram que vacinas conjugadas são efetivas em diversas populações, inclusive em adultos com DPOC.

A profilaxia antimicrobiana deve ser indicada para contatantes não imunizados, domiciliares ou de creche, de um paciente com doença invasiva pelo *H. influenzae* tipo b. A rifampicina é a medicação de escolha. Deve ser administrada na dose de 10 mg/kg uma vez ao dia durante 4 dias para neonatos menores de 1 mês, 20 mg/kg (no máximo 600 mg) uma vez ao dia durante 4 dias para crianças mais velhas, e 600 mg/dia durante 4 dias para adultos.

Outras Espécies de *Haemophilus*

O *Haemophilus parainfluenzae* é encontrado como parte da flora normal da boca e faringe (Tabela 300-1). É uma causa rara de meningite em crianças e particularmente rara em adultos. Pode causar infecções ou abscessos dentários. Têm sido relatados casos de abscesso cerebral, epidural e hepático, osteomielite, pneumonia, empiema, epiglotite, peritonite, artrite séptica e sepse causados por esse microrganismo.

O *H. parainfluenzae* também pode ser causa de endocardite subaguda, particularmente em adultos jovens. Outras espécies de *Haemophilus*, que não o *H. influenzae*, são responsáveis por aproximadamente 1% dos casos de endocardite infecciosa em pacientes não usuários de drogas. O *H. parainfluenzae*, o *Haemophilus aphrophilus* e o *Haemophilus paraphrophilus* são as espécies mais frequentemente isoladas nesses pacientes. O *H. parainfluenzae* forma vegetações volumosas nas valvas cardíacas. Embolia arterial tem sido frequentemente descrita em pacientes com endocardite por *H. parainfluenzae*. A maioria das cepas isoladas é sensível à ampicilina, mas algumas são produtoras de β-lactamase.

Infecções por *moraxella*

Definição

As espécies de *Moraxella* estão associadas a uma variedade de infecções, sendo a mais comum a exacerbação de bronquite crônica por *Moraxella catarrhalis*.[9]

O Patógeno

As bactérias do gênero *Moraxella* são diplococos Gram-negativos pequenos que crescem em ágar-sangue ou ágar-chocolate. São catalase e oxidase-positivas. Esses pequenos diplococos são morfologicamente difíceis de distinguir da *Neisseria*. Algumas espécies de *Moraxella* podem apresentar-se na forma de bacilos Gram-negativos. *M. catarrhalis* é o mais importante patógeno desse gênero (Tabela 300-2).

Tabela 300-2

Locais de colonização e infecção por espécies *Moraxella*

ESPÉCIE	FLORA NORMAL	DOENÇAS ASSOCIADAS
M. catarrhalis	Cavidade oral e trato respiratório superior	Exacerbação de bronquite crônica Otite média
		Pneumonia
		Sinusite
		Bacteriemia, endocardite
		Artrite, osteomielite, epiglotite (todos extremamente raros)
M. lacunata	Trato respiratório superior	Conjuntivite crônica
Outras *Moraxella*	Trato respiratório superior	Casos raros de bacteriemia, endocardite, artrite, meningite

Biopatologia

O microrganismo é isolado exclusivamente de humanos, sendo encontrado predominantemente no trato respiratório. O *M. catarrhalis* adere às células mucosas com o auxílio de pilosidades. Admite-se que a infecção resulte da disseminação por contiguidade do microrganismo a partir de sítios colonizados, possivelmente como resultado da introdução de novas cepas mais virulentas para as quais o hospedeiro não possui imunidade. O *M. catarrhalis* possui vários fatores de virulência que podem ser transportados através de vesículas biologicamente ativas na membrana externa, contribuindo para a fisiopatologia da otite média.[10]

O *M. catarrhalis* pode muitas vezes ser encontrado em secreções respiratórias juntamente com *H. influenzae*. Embora o mecanismo de coexistência desses patógenos ainda seja desconhecido, evidências recentes sugerem que as vesículas de membrana externa do *M. catarrhalis* desativam o complemento, aumentando assim a sobrevivência do *H. influenzae*.

Manifestações clínicas

O *M. catarrhalis* está associado a exacerbações de bronquite crônica. Estudos indicam que este agente pode ser isolado em 0,2% a 8,1% dos aspirados de secreção respiratória dos pacientes com essa doença. Ele é o terceiro patógeno mais comumente isolado desses pacientes, depois dos *S. pneumoniae* e *H. influenzae*.

O *M. catarrhalis* pode causar pneumonia, principalmente em pacientes idosos com DPOC e outras condições de base como diabetes melito. Acredita-se que *Sir* William Osler tenha morrido como resultado de pneumonia por *M. catarrhalis*. Há relatos de casos de pneumonia com bacteriemia. Além disso, *M. catarrhalis* pode causar pneumonia nosocomial com evidência da disseminação dos microrganismos entre os pacientes.

O *M. catarrhalis* é uma causa comum de otite média em crianças pequenas. Estudos microbiológicos indicam que esse agente está presente em aproximadamente 15% dos aspirados desses pacientes. O microrganismo também causa sinusite e é uma causa rara de bacteriemia em crianças e adultos.

As infecções graves por outras espécies de *Moraxella* são incomuns. Entretanto, esses agentes estão associados com a conjuntivite crônica. Além disso, alguns relatos de casos descreveram a ocorrência de infecções invasivas, incluindo bacteriemia, endocardite, artrite, pericardite e meningite. Esta última pode ocorrer principalmente em pacientes com deficiência no sistema complemento.

Tratamento

Os antibióticos orais são suficientes para o tratamento da maioria das infecções por *M. catarrhalis*. Cepas produtoras de β-lactamases estão presentes em muitos isolados, portanto, tratamento com um antibiótico β-lactamase-estável, tal como amoxicilina-clavulanato (dose para adultos de 500 mg a cada 12 horas), uma cefalosporina (p. ex., cefaclor, dose para adultos de 500 mg a cada 8 horas), ou um antibiótico não β-lactâmico tal como trimetoprim-sulfametoxazol (dose para adultos de 1 comprimido de dose dupla 800/160 mg a cada 12 horas) deve ser iniciado até que os resultados do teste de suscetibilidade sejam conhecidos.

Referências Gerais

1. Laupland KB, Schønheyder HC, Ostergaard C, et al. Epidemiology of Haemophilus influenzae bacteremia: a multi-national population-based assessment. *J Infect*. 2011;62:142–148.
2. MacNeil JR, Cohn AC, Farley M, et al. Current epidemiology and trends in invasive Haemophilus influenzae disease—United States, 1989-2008. *Clin Infect Dis*. 2011;53:1230–1236.
3. Ulanova M, Tsang RS. Haemophilus influenzae serotype a as a cause of serious invasive infections. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:70–82.
4. Clark SE, Eichelberger KR, Weiser JN. Evasion of killing by human antibody and complement through multiple variations in the surface oligosaccharide of Haemophilus influenzae. *Mol Microbiol*. 2013:603–618.
5. Okada F, Ando Y, Tanoue S, et al. Radiological findings in acute Haemophilus influenzae pulmonary infection. *Br J Radiol*. 2011;85:121–126.
6. Narang R, Bakewell K, Peach J, et al. Bacterial distribution in the lungs of children with protracted bacterial bronchitis. *PLoS ONE*. 2014;9:e108523.
7. Collins S, Ramsay M, Slack MP, et al. Risk of invasive Haemophilus influenzae infection during pregnancy and association with adverse fetal outcomes. *JAMA*. 2014;311:1125–1132.
8. Prymula R, Kriz P, Kaliskova E, et al. Effect of vaccination with pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to Haemophilus influenzae–derived protein D on nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae and H. influenzae in children under 2 years of age. *Vaccine*. 2010;28:71–78.
9. Aebi C. Moraxella catarrhalis—pathogen or commensal? *Adv Exp Med Biol*. 2011;697:107–116.
10. Hassan F. Molecular mechanisms of Moraxella catarrhalis–induced otitis media. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13:512–517.

No Brasil

No Brasil há poucos dados sobre a incidência e a prevalência de doenças invasivas causadas pelos Haemophilus e Moraxella, apenas as meningites e a febre purpúrica brasileira são de notificação compulsória.

A febre purpúrica brasileira (FPB), causada pelo H. aegyptius, possui alta taxa de letalidade, que varia de 40% a 90% e acomete crianças menores de 10 anos de idade. Teve seus primeiros casos descritos em 1984, com relato de cinco surtos epidêmicos entre fevereiro de 1984 e abril de 1991, em cidades do interior de quatro estados brasileiros: São Paulo, Paraná, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul. Desde 1991 não há notificação de casos confirmados da doença no Brasil. Em 2007 houve notificação de sete casos suspeitos de FPB no estado do Pará, no entanto não foi isolado o agente etiológico.

Quanto à sensibilidade do H. influenzae aos antimicrobianos, em estudo realizado com cepas coletadas entre 2000 e 2003 em quatro diferentes centros brasileiros observou-se sensibilidade de todos os isolados à amoxicilina/clavulanato e ceftriaxone, 17% de resistência à ampicilina (cepas produtoras de beta-lactamase), 65,8% de resistência ao sulfametoxazol/trimetropina, 12,5% de resistência ao cloranfenicol e 9,7% de resistência à rifampicina. Em estudo realizado na Universidade Federal de São Paulo, com 718 cepas de H. influenzae coletadas entre 1998 e 2004, observou-se pouca variação no perfil de sensibilidade aos antimicrobianos entre os anos com 14% das cepas resistentes à ampicilina, sendo estas produtoras de beta-lactamase, e todas as cepas foram sensíveis à amoxicilina/clavulanato, ceftriaxone, cefepima e quinolonas. No estudo GLOBAL, estudo de vigilância para resistência aos antimicrobianos com coleta de amostras de trato respiratório entre 1997-1998,

1999-2000 e 2001-2002, realizado pelo laboratório Fleury, verificou-se que a presença de H. influenzae produtor de beta-lactamase foi maior que 10% em todos os anos, e corresponde à alta resistência à ampicilina. Também se verificou alta resistência ao sulfametoxazol-trimetropina (>40%) e alta suscetibilidade aos antimicrobianos cefuroxime, ceftriaxone, azitromicina e levofloxacina. Dentre as cepas de Moraxella catarrhalis, aproximadamente 98% eram produtoras de beta-lactamase em todos os períodos do estudo, sendo então as quinolonas e os macrolídeos os agentes antimicrobianos indicados para o tratamento de infecções por este agente.

O estudo PROTEKT, iniciado em 1999, também demonstrou que dentre 1.806 isolados de trato respiratório 140 eram devidos à Moraxella catarrhalis e, destas, 98% eram produtoras de beta-lactamase, também com alta resistência ao sulfametoxazol-trimetropina, sendo a maior sensibilidade aos antimicrobianos macrolídeos e quinolonas.

Em estudo publicado em 2004, realizado no Rio Grande do Sul, verificou-se que a M. catarrhalis e o H. influenza foram isolados respectivamente em 10,2% e 39% das amostras de material recolhido em timpanocentese durante episódio de otite média aguda. Respectivamente 100% e 23% das cepas de M. catarrhalis e de H. influenzae eram resistentes às penicilinas, chamando a atenção para cautela no uso desses antimicrobianos por alto risco de falha terapêutica.

Bibliografia

Harrison LH, et al. Emergence and disappearance of a virulent clone of Haemophilus influenzae Biogroup aegyptius, Cause of Brazilian Purpuric Fever. *Clinical Microbiology Reviews*. 2008;21:594–605.

Castanheira M, et al. Changing antimicrobial susceptibility patterns among Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae from Brazil: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). *Microbial Drugs Resistance*. 2006;12:91–98.

Paixão VA , et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility of respiratory pathogens in patients with cystic fibrosis. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2010;14:406–409.

Mendes C, et al. Antibacterial resistance of community-acquired respiratory tract pathogens recovered from patients in Latin America: results from the PROTEKT surveillance study (1999-2000). *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2003;7:44–61.

Critchley IA, et al. Antimicrobial resistance in respiratory pathogens isolated in Brazil during 1999-2000. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2001;5:294–304.

Cancroide

Stanley M. Spinola

Definição

Cancroide é uma doença sexualmente transmissível, caracterizada por úlceras genitais dolorosas e linfadenite inguinal. O cancroide é causado pelo *Haemophilus ducreyi*, um cocobacilo Gram-negativo que não é uma verdadeira espécie de *Haemophilus*. Dentro do gênero *Pasteurellaceae*, *H. ducreyi* é agrupado numa linhagem distinta com *Mannheimia haemolytica* e *Actinobacillus pleuropneumoniae*. O *H. ducreyi* divergiu provavelmente a partir desses patógenos respiratórios animais para ocupar o seu nicho no epitélio genital humano.

Epidemiologia

O cancroide é endêmico em regiões pobres em recursos da África e da Ásia e facilita a transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV-1). Na década de 1990, a Organização Mundial da Saúde estimou a prevalência anual global de cancroide em quatro a seis milhões de casos. Devido ao uso generalizado de tratamento sindrômico, que consiste no tratamento da sífilis e do cancroide, sem testes de diagnóstico, a prevalência de cancroide diminuiu drasticamente em áreas endêmicas. Apenas se mantém em círculos com altas taxas de variação de parceiro sexual; trabalhadores do sexo desempenham um papel importante na sua epidemiologia. O tratamento específico de trabalhadores do sexo infectados leva à erradicação da doença em áreas endêmicas. Apesar desses sucessos, relatos de cancroide persistem em muitos países. Esses relatos pressupõem um reservatório de trabalhadores do sexo não tratados. Focos urbanos de cancroide associado com o trabalho sexual ocorreram nos Estados Unidos nas décadas de 1980 e 1990. Devido ao rastreamento dos contatos e esforços de tratamento, o número de casos internos de cancroide tem diminuído de forma constante, com um nadir dos últimos 65 anos de oito casos em 2013; estes casos esporádicos poderão ser importados após o contato com pessoas infectadas em áreas endêmicas.

A razão homem para mulher de cancroide é de 3:1. O número excessivo de casos do sexo masculino é geralmente atribuído à infecção de múltiplos parceiros por profissionais do sexo. No entanto, experiências de inoculação em humanos indicam que os homens são duas vezes mais suscetíveis que as mulheres para o desenvolvimento de pústulas, sugerindo que o gênero masculino é um fator de risco para a progressão da doença.[1]

Biopatologia

Muito do que se conhece sobre a patogênese de *H. ducreyi* advém de experiências nas quais as bactérias são inoculadas na pele da parte superior do braço de voluntários humanos. São necessárias punções/feridas para iniciar a infecção, e a dose infecciosa estimada é tão baixa quanto uma bactéria. Pápulas desenvolvem-se em 24 horas e se resolvem de forma espontânea ou evoluem para pústulas em 2 a 5 dias. Neutrófilos e macrófagos circundam o organismo e formam um abscesso que corrói a epiderme. Sob o abscesso, há um colar de macrófagos e células T reguladoras e um infiltrado dérmico de macrófagos, células T CD4 e CD8, células *natural killer* (NK) e células dendríticas. Essa histopatologia assemelha-se a um granuloma supurativo e é idêntica à das úlceras naturais. Tanto em infecções experimentais como naturais, *H. ducreyi* associa-se a neutrófilos e macrófagos, os quais não conseguem ingerir o organismo. Ensaios de cepas mutantes *versus* progenitoras revelaram componentes bacterianos que são necessários para a infecção; vários estão envolvidos com a adesão e resistência à morte por soro e fagocitose. Além do gênero, o modelo humano tem mostrado que existem efeitos de acolhimento na progressão da doença. Suscetibilidade variável do hospedeiro está associada a respostas de célula dendrítica distintas para o organismo, as quais podem moldar as respostas de células T e de células NK que influenciam a capacidade dos fagócitos de ingerir o organismo.

Manifestações clínicas

O *H. ducreyi* entra na pele através de lacerações do epitélio que ocorrem durante a relação sexual.[2] Formam-se pápulas dentro de horas a dias que evoluem para pústulas em 2 a 3 dias. Depois de alguns dias a 2 semanas, as pústulas ulceram. Os pacientes geralmente desenvolvem uma a quatro úlceras dolorosas (Fig. 301-1), mas não procuram tratamento até que tenham sintomas ulcerativos em 1 a 3 semanas. A essa altura, 10% a 40% têm linfadenopatia inguinal supurativa ou gânglios intumescidos (Fig. 301-1).

FIGURA 301-1 **Aspecto típico de úlcera cancroide e linfadenite em um homem.**
(Retirado de Herpes-Coldsores.com. http://www.herpes-coldsores.com/std/chancroid_pictures.htm.)

Úlceras naturais são classicamente muito dolorosas e não endurecidas, com bordas irregulares. A úlcera pode estar coberta por um exsudato necrótico amarelo ou cinza e sangra quando é raspada. No entanto, essa apresentação ocorre numa minoria de pacientes; o cancroide é muitas vezes indistinguível de sífilis e herpes genital. Lesões em homens são

geralmente no prepúcio, sulco coronal ou haste peniana. Lesões em mulheres são geralmente nos grandes lábios; mas as mulheres podem ter úlceras vaginais e cervicais internas que são indolores. As lesões também podem ocorrer nas coxas e nádegas ou em locais distantes; acredita-se que as lesões extragenitais resultem da autoinoculação. Se não tratado, o cancroide persiste por meses e provoca úlceras gigantes, com erosão da zona infectada, ou fibrose, levando a fimose no homem.

No Pacífico Ocidental, *H. ducreyi* causa uma síndrome crônica de ulceração dos membros que não é sexualmente transmissível e ocorre principalmente em crianças.[3] O contato próximo com os membros da família com úlceras está implicado nesses casos. Em um estudo de coorte realizado em aldeias endêmicas para bouba na Papua-Nova Guiné, a prevalência dessa síndrome é de 3,2 casos por 100 pessoas. *H. ducreyi*, *Treponema pallidum* subespécie *pertenue* e infecções duplas foram responsáveis por 58%, 26% e 16% das úlceras, respectivamente. A prevalência global da infecção por *H. ducreyi* em crianças de 5 a 15 anos é incrivelmente alta, cerca de 7%. Dados semelhantes estão emergindo de outras áreas endêmicas para bouba.[4]

Diagnóstico

O diagnóstico requer uma cultura positiva ou um teste de reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês, *polymerase chain reaction*). Em ambiente de pesquisas, a PCR tem uma sensibilidade resolvida de 95% a 98% e uma especificidade de 99% para *H. ducreyi*. Em comparação, a sensibilidade para a cultura é de aproximadamente 75%, mas o diagnóstico clínico não é nem sensível (50% a 75%) nem específico (50% a 75%). Infelizmente, os testes baseados em PCR não estão disponíveis comercialmente.[5] A maioria das clínicas de doenças sexualmente transmissíveis não costuma testar pacientes para cancroide e o diagnóstico é normalmente feito pela exclusão de herpes genital e sífilis. Se os pacientes com úlceras genitais e linfadenite ou falha do tratamento para a sífilis primária aparecerem em uma comunidade, as autoridades de saúde pública devem ser notificadas para que testes específicos de diagnóstico possam ser iniciados.

O diagnóstico diferencial inclui sífilis, herpes genital, linfogranuloma venéreo e granuloma inguinal. Infecções mistas com o vírus do herpes simples e sífilis são comuns, ocorrendo em aproximadamente 17% dos casos de cancroide diagnosticados por PCR. Pacientes com suspeita de cancroide devem ser testados para herpes genital e se submeter a testes sorológicos para sífilis e HIV-1 em campo escuro.

Tratamento

Devido à conduta sindrômica, pouco se sabe sobre a prevalência atual da resistência aos antibióticos em *H. ducreyi*, mas a maioria dos isolados clínicos registrou resistência à ampicilina, tetraciclinas e sulfonamidas mediada por plasmídeos. Os únicos regimes de tratamento confiáveis incluem macrolídios, quinolonas e cefalosporinas de terceira geração; tem havido relatos isolados de resistência à eritromicina e à ciprofloxacina. Devido à propensão de *H. ducreyi* para adquirir plasmídeos, o fato de algumas *Enterobacteriaceae* incluírem plasmídeos que codificam β-lactamases de espectro estendido e resistência à quinolona é uma preocupação. Recomendações atuais de tratamento incluem azitromicina em dose única de 1 g por via oral ou ceftriaxona 250 mg intramuscular, ciprofloxacina 500 mg por via oral duas vezes por dia durante 3 dias, e tratamento-base de eritromicina 500 mg por via oral três vezes ao dia durante 7 dias.[6]

Aspiração repetida dos gânglios intumescidos pode ser necessária para a cura. Em um estudo randomizado comparando aspiração repetida contra incisão e drenagem, a incisão e drenagem foram consideradas preferíveis. No entanto, incisão e drenagem podem causar cicatrizes excessivas, especialmente em pessoas de ascendência africana, e devem ser evitadas de acordo com alguns especialistas.

Os relatos iniciais de coinfecção com HIV e cancroide sugerem que tais indivíduos têm um maior número de úlceras que não cicatrizam tão prontamente após o tratamento antibiótico em comparação com os pacientes infectados com *H. ducreyi* isolado e que os regimes de dose única podem não ser eficazes nesse contexto. Falha do tratamento antibiótico também está associada a ausência de circuncisão. Se não puder ser assegurado acompanhamento rigoroso, a maioria dos especialistas recomenda regimes multidose em HIV-soropositivos.

Prognóstico

A cura clínica correlaciona-se com uma diminuição da dor e purulência e reepitelização da úlcera dentro de 7 dias. Os pacientes que não apresentam melhora no prazo de 7 dias devem ser considerados como falha de tratamento e receber um tratamento alternativo. Mesmo que *H. ducreyi* seja erradicado, as úlceras podem persistir se herpes genital ou sífilis estiverem presentes e não forem tratados. A maioria das úlceras cicatriza em 2 semanas; grandes úlceras podem levar 4 semanas para serem curadas.

Prevenção

A circuncisão protege contra o cancroide em homens. Os preservativos são provavelmente protetores. Embora tenham sido identificados vários antígenos protetores em modelos animais, não existe nenhuma vacina. Contatos de pacientes com cancroide devem ser tratados com um regime terapêutico aprovado.

Referências Gerais

1. Janowicz DM, Ofner S, Katz BP, et al. Experimental infection of human volunteers with Haemophilus ducreyi: fifteen years of clinical data and experience. *J Infect Dis*. 2009;199:1671–1679.
2. Lewis DA. Epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment of Haemophilus ducreyi—a disappearing pathogen? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12:687–696.
3. Mitjà O, Lukehart SA, Pokowas G, et al. Haemophilus ducreyi as a cause of skin ulcers in children from a yaws-endemic area of Papua New Guinea: a prospective cohort study. *Lancet Glob Health*. 2014;2:e235–e241.
4. Marks M, Chi KH, Vahi V, et al. Haemophilus ducreyi associated with skin ulcers among children, Solomon Islands. *Emerg Infect Dis*. 2014;20:1705–1707.
5. Rao G, Das A, Prabhakar P, et al. Alteration in sample preparation to increase the yield of multiplex polymerase chain reaction assay for diagnosis of genital ulcer disease. *Indian J Med Microbiol*. 2013;31:15–18.
6. Centers for Disease Control and Prevention Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR–12):1–116.

No Brasil

No Brasil existem poucos dados publicados de infecção por Haemophilus ducreyi. Essa doença sexualmente transmissível não é de notificação compulsória no país, como é a infecção pelo HIV, a sífilis na gestação e a sífilis congênita. Um estudo de Campinas, no Estado de São Paulo, analisou 53 casos de mulheres com úlcera genital, e o herpes foi a causa mais comum dentre as causas infecciosas, sem nenhum caso de cancroide.

Um estudo de Ribeirão Preto relatou três casos de detecção de DNA de H. ducreyi através de PCR em úlceras esofágicas de pacientes infectados por HIV.

Na abordagem sindrômica de uma úlcera genital, se não houver história de lesões vesiculares deve ser realizado tratamento para sífilis e cancro mole empiricamente.

Em 2015 foi publicado o manual "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis", publicado pelo Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Esse manual contém dados atualizados sobre infecções sexualmente transmissíveis, incluindo critérios diagnósticos e melhores opções terapêuticas no Brasil.

Bibliografia

Gomes CMM, et al. Genital ulcers in women: clinical, microbiologic and histopathologic characteristics. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2007;11:254–260.

Belda Junior W, et al. Approach in sexually transmitted diseases. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2009;84:151–159.

Borges MC, et al. Advantages and pitfalls of the polymerase chain reaction in the diagnosis of esophageal ulcers in AIDS patients. *Digestive Diseases and Sciences*. 2009;54:1933–1939.

Cólera e outras infecções por *vibrio*

Eduardo Gotuzzo

Carlos Seas

Cólera

Definição

A cólera é uma temível doença epidêmica causada pelo *Vibrio cholerae* sorogrupo O1 e, desde 1992, pelo novo sorogrupo O139. A doença é caracterizada por diarreia aquosa aguda. Na sua forma mais grave, a pessoa apresenta desidratação grave e rapidamente evolui para choque hipovolêmico; o paciente pode morrer em questão de horas após contrair a infecção se tratamento não for administrado. Atualmente a cólera é endêmica na África e na Ásia, e também há relatos de casos na América Latina, América do Norte e Europa. Sete pandemias foram registradas na história desde 1816, a mais recente dura mais de cinco décadas desde o seu reconhecimento na Indonésia em 1961.

O Patógeno

O *V. cholerae* é um bacilo Gram-negativo curvado que pertence à família Vibrionaceae e compartilha características comuns com a família *Enterobacteriaceae*. O *V. cholerae* O1 pode ser classificado em três sorótipos de acordo com a presença de antígenos somáticos e em dois biotipos, clássico e El Tor, de acordo com características fenotípicas específicas. Não há evidências de espectros clínicos diferentes entre os três sorótipos de *V. cholerae*. O biotipo clássico, responsável pelas seis primeiras pandemias de cólera, causa um número aproximadamente igual de casos sintomáticos e assintomáticos, enquanto o biotipo El Tor causa maior número de infecções assintomáticas. O biotipo clássico é limitado ao sul de Bangladesh, e o biotipo El Tor é responsável pela pandemia atual. O sorogrupo O139 é composto de uma variedade de cepas geneticamente diversas, tanto toxigênicas quanto não toxigênicas; ele é geneticamente mais próximo do *V. cholerae* El Tor.

Epidemiologia

A cólera tem ao mesmo tempo uma predisposição para causar epidemias com potencial pandêmico e a capacidade de permanecer endêmica em todas as áreas afetadas. Pessoas de todas as idades estão em risco de contrair a infecção em ambientes epidêmicos, enquanto crianças maiores de 2 anos são as principais afetadas em áreas endêmicas. O *V. cholerae* vive em ecossistemas ribeirinhos, salobros e estuarinos, onde coexistem cepas O1 e não O1, com cepas não O1 e O1 não toxigênicas predominando sobre as cepas O1 toxigênicas. Em seu ambiente natural, o *V. cholerae* vive ligado a algas ou a conchas de crustáceos e copépodes (microcrustáceos), com os quais ele coexiste de maneira simbiótica. Diversas condições, como temperatura, salinidade e disponibilidade de nutrientes, determinam a sobrevivência de *V. cholerae*. Quando essas condições são adversas, os vibriões (ou víbrios) sobrevivem em um estado viável, mas não cultivável. Dados mais recentes sugerem que fagos da cólera modulam a abundância de *V. cholerae* no ambiente e determinam o começo e o fim de uma epidemia. Os fagos também podem desempenhar um papel no aparecimento de novos sorogrupos de *V. cholerae* ao transferirem material genético para cepas não toxigênicas.

A partir do seu ambiente aquático, o *V. cholerae* é introduzido para os humanos através da contaminação de fontes de água e alimento. Uma vez que os humanos sejam infectados, taxas de ataque muito altas podem ter lugar, particularmente em populações previamente virgens.[1] A aquisição da doença ao beber água contaminada de rios, tanques, lagos e mesmo de poços artesianos foi documentada. Ingerir água não fervida, introduzir as mãos em recipientes usados para armazenar a água que será consumida, ingerir bebidas de vendedores de rua, beber bebidas às quais foi adicionado gelo contaminado e beber água fora de casa são fatores de risco. Esses fatores contribuíram para a transmissão de cólera durante a grande epidemia peruana de 1991. Beber água fervida, bebidas ácidas e água gasosa, bem como usar recipientes de gargalo estreito para armazenar água, é uma medida protetora. Foram documentadas epidemias de cólera associadas à ingestão de restos de arroz, peixe cru, siris cozidos, frutos do mar, ostras cruas e vegetais e frutas frescos. A transmissão da doença de pessoa para pessoa é menos provável porque, para que ocorra a transmissão, é necessário um grande inóculo. Altas taxas de transmissão (aproximadamente 50%) são relatadas entre contatos domésticos de pacientes com cólera em áreas endêmicas.[1]

As epidemias de cólera tendem a ocorrer durante a estação quente. Fatores que afetam a alteração e a variabilidade do clima têm um impacto sobre a incidência da cólera. O El Niño-oscilação sul (ENOS), um fenômeno periódico representativo da variabilidade do clima global, afeta a transmissão da cólera e de doenças transmitidas por vetores. O ENOS causa o aquecimento de águas normalmente frias do Pacífico na costa do Peru, e, desse modo, promove crescimento do fitoplâncton, do zooplâncton e a proliferação de *V. cholerae*.

Alguns fatores do hospedeiro são importantes na transmissão da cólera. A gastrite crônica associada ao *Helicobacter pylori* predispõe à cólera ao induzir hipocloridria, o que reduz a capacidade do estômago de conter a infecção. Uma predisposição inexplicada para doença grave em pessoas do grupo sanguíneo O foi observada na Ásia e mais recentemente na América Latina. Assim, associações complexas entre fatores climáticos, sazonais, bacterianos e humanos afetam a transmissão da cólera. Embora na maior parte os países em desenvolvimento sejam afetados pela cólera, diversos países desenvolvidos como os Estados Unidos, Canadá e Austrália relataram casos autóctones e importados.[2] A epidemia mais recente ocorreu no Haiti em 2010. Durante os 2 primeiros anos da epidemia, 604.634 casos foram relatados; a taxa de mortalidade acumulada foi de 1,2%.[3] A Figura 302-1 mostra a distribuição mundial de cólera de 1990 a 2011.[4]

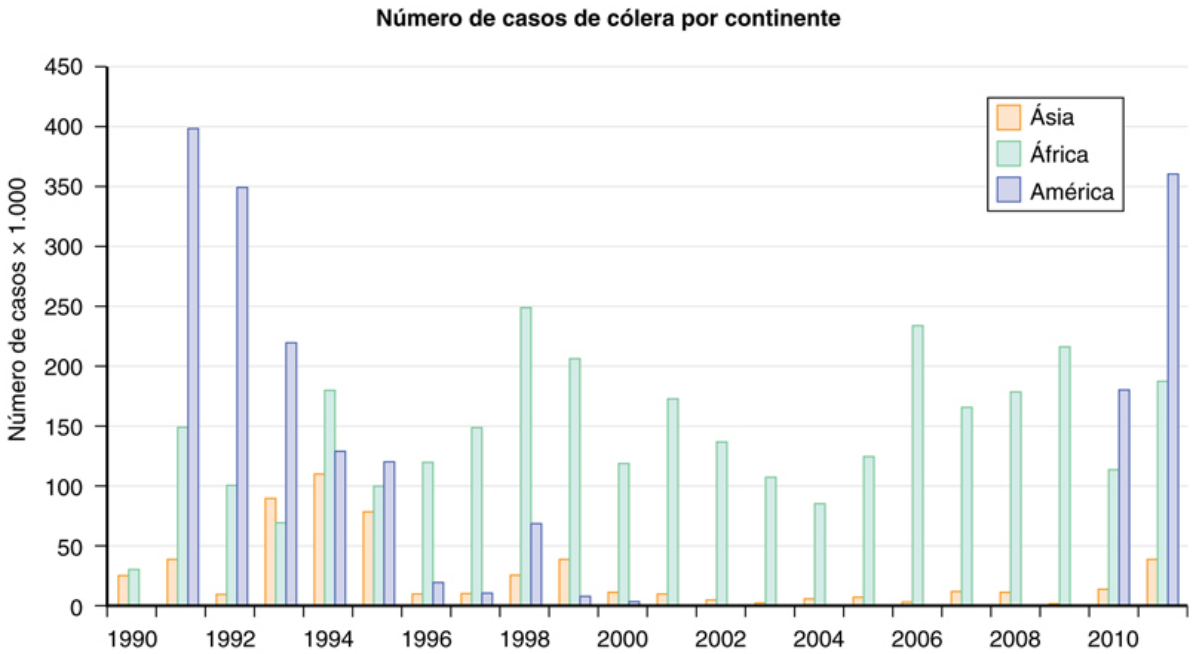

FIGURA 302-1 **Distribuição mundial de cólera de 1990 a 2011 com base em relatórios da Organização Mundial da Saúde.**
(Reproduzida com permissão da Organização Mundial da Saúde. Cholera, 2011. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012;87:289-304.)

Biopatologia

Os *V. cholerae* O1 e O139 causam doença clínica por secretarem uma enterotoxina que promove a secreção de líquidos e eletrólitos pelo intestino delgado. A dose infecciosa de bactérias varia com o veículo. Quando água é o veículo, mais bactérias são necessárias para causar doença (10^3 a 10^6), mas quando o veículo é alimento, são necessárias quantidades mais baixas (10^2 a 10^4). O período de incubação varia de 12 a 72 horas; a média é de 1,4 dia.[5] A toxina da cólera (CTX) tem duas subunidades, a subunidade pentâmero B e a subunidade monômero A. A subunidade B permite a ligação da toxina a um receptor específico, um gangliosídeo (GM_1) localizado na superfície das células que revestem a mucosa ao longo do intestino dos humanos e de certos mamíferos ainda sendo amamentados. A subunidade ativa, ou A, possui dois componentes, A1 e A2, ligados por uma ponte dissulfeto. A ativação da adenilato ciclase pelo componente A1 resulta em um aumento do monofosfato cíclico de adenosina em células epiteliais intestinais, que bloqueia a absorção de cloreto e água pelas células das criptas. Esses eventos levam à produção de diarreia aquosa com concentrações de eletrólitos semelhantes àquelas de plasma, como mostrados na Tabela 302-1 . Algumas outras toxinas foram isoladas de *V. cholerae* patogênico, mas suas funções na gênese da doença são menos claras.

Tabela 302-1

Composição eletrolítica nas fezes de pacientes com cólera e soluções recomendadas para tratamento

	NA^+	CL^-	K^+	HCO_3^-	GLICOSE	OSMOLARIDADE
Fezes de adultos com cólera grave	130	100	20	44		
Solução de Ringer lactato intravenosa	130	109	4	28*	0	271
Solução fisiológica	154	154	0	0	0	308
Solução de reidratação oral-padrão indicada pela OMS	90	80	20	10†	111	311
Solução de reidratação oral de osmolaridade reduzida indicada pela OMS	75	65	20	10†	75	245
Solução de reidratação oral à base de arroz	90	80	20	10†		270

Modificada com permissão de Seas C, DuPont HL, Valdez LM, et al. Practical guidelines for the treatment of cholera. *Drugs*. 1996;51:966-973

A concentração de glicose está em mg/dL, concentrações de eletrólitos estão em mEq/L e a osmolaridade está em mOsm/L. OMS = Organização Mundial da Saúde.

* A solução de Ringer lactato contém citrato em vez de bicarbonato.

† O bicarbonato é substituído por citrato trissódico.

O material genético do *V. cholerae* O1 El Tor está incluído em dois cromossomos circulares, o maior contendo três megabases e o menor contendo 1,07 megabase. Os principais genes de virulência são *ctxA* e *ctxB*, que codificam para as subunidades A e B da CTX, respectivamente, e *tcpA*, que codifica para a toxina correguladora do *pilus*. A regulação da expressão desses genes é complexa. Dados recentes sugerem que os vibriões são capazes de aumentar (*up regulation*) a expressão de CTX em resposta aos componentes do líquido intestinal, bem como na presença de certos fatores ambientais. Genes exclusivos de *V. cholerae* do ENOS podem codificar certas características que permitem que este biotipo sobreviva melhor no ambiente e seja mais infeccioso para os humanos.

Manifestações clínicas

A cólera é caracterizada por diarreia aquosa com desidratação, que varia de branda a grave, com risco à vida. Os pacientes com desidratação branda não podem ser diferenciados daqueles infectados por outros patógenos entéricos que causam diarreia aquosa. Por outro lado, os pacientes com desidratação grave secundária à cólera são fáceis de identificar porque suas fezes têm o aspecto de água de arroz, e nenhuma doença clínica produz desidratação tão grave tão rapidamente (em questão de horas) quanto a cólera. O início da doença é abrupto e caracterizado por diarreia aquosa, vômito, câibras generalizadas e oligúria. O exame físico mostra um pulso fino, febre raramente está presente, o paciente se mostra ansioso e inquieto, os olhos são muito afundados, as mucosas, secas, a pele perde sua elasticidade e quando beliscada se retrai lentamente, a voz é quase inaudível, e os sons intestinais são aumentados. Embora a diarreia aquosa seja a marca característica da cólera, alguns pacientes não apresentam diarreia, mas, em vez disso, apresentam distensão abdominal e íleo, um tipo relativamente raro de cólera chamado cólera seca.

Os achados laboratoriais nos pacientes com desidratação grave consistem em aumento do hematócrito, da densidade específica da urina e das proteínas séricas totais; azotemia; acidose metabólica com aumento de hiato aniônico (*anion gap*); concentrações normais ou baixas de potássio sérico; e concentrações de sódio e cloreto normais ou ligeiramente baixas. As dosagens de cálcio e magnésio no plasma são altas como resultado de hemoconcentração. A leucocitose é observada nos pacientes com cólera grave. A hiperglicemia causada por altas concentrações de epinefrina, glucagon e cortisol estimuladas pela hipovolemia é vista mais comumente que hipoglicemia. A insuficiência renal aguda é a complicação mais grave da cólera. Taxas de incidência de 10,6 casos por 1.000 foram relatados no Peru durante os primeiros meses da epidemia de 1991. Os pacientes com falência renal aguda quase sempre têm um histórico de reidratação inadequada. A cólera em gestantes está relacionada com um pior prognóstico. As gestantes apresentam doença clínica mais grave, especialmente quando a doença é adquirida no final da gravidez. A perda fetal ocorre em até 50%.

A cólera no idoso também apresenta um pior prognóstico devido ao aumento nas complicações, particularmente insuficiência renal aguda, acidose metabólica grave e edema pulmonar.

Diagnóstico

O movimento caótico sob microscópio de campo escuro e um alto número de bactérias na amostra de fezes de pacientes com diarreia são características de infecção por *V. cholerae*. Antissoro específico contra o sorótipo bloqueia o movimento de vibriões e permite a confirmação do diagnóstico. Em epidemias, a observação de bactérias com movimento dardejante em amostra de fezes de um paciente com suspeita de infecção, na microscopia de campo escuro, é adequada para fazer o diagnóstico. A confirmação definitiva requer o isolamento da bactéria em cultura. É necessário meio específico para isolar *V. cholerae* das fezes. Maiores sensibilidade e especificidade foram descritas com amplificação de DNA por reação de cadeia de polimerase para detecção de vibriões em fezes e amostras ambientais.

Tratamento

Os objetivos da terapia são restaurar as perdas líquidas causadas por diarreia e vômito, corrigir a acidose metabólica, restaurar *deficits* de potássio, e repor as perdas hídricas continuadas.[6] O tratamento dos pacientes com as formas mais brandas de desidratação é fácil, mas o tratamento dos pacientes com desidratação grave exige experiência e treinamento adequado. A via intravenosa deve ser restrita aos pacientes com qualquer nível de desidratação que não toleram a reidratação oral, aqueles que apresentam diarreia líquida em velocidade maior que mais de 10 a 20 mL/kg/hora, e todos que apresentam desidratação grave. A reidratação deve ser realizada em duas fases: a fase de reidratação e a fase de manutenção. O propósito da fase de reidratação é restaurar o volume intravascular normal e não deve durar mais que 4 horas. Fluidos intravenosos devem ser administrados até um volume total de 100 mL/kg durante a fase de reidratação em pacientes gravemente desidratados. A solução de Ringer lactato é preferida, mas outras soluções também podem ser usadas (Tabela 302-1). Todos os sinais de desidratação devem ter desaparecido e o paciente deve eliminar urina a uma velocidade de 0,5 mL/kg/hora ou mais ao terminar a fase de reidratação. A fase de manutenção se segue imediatamente. Durante essa fase, o objetivo é manter o estado normal de hidratação pela reposição das perdas continuadas. A via oral é preferida durante essa fase, e o uso de soluções de reidratação oral é altamente recomendado. A terapia de reidratação oral usa o princípio do transporte comum de solutos, eletrólitos e água pelo intestino não afetado pela toxina da cólera. As pessoas com diarreia podem ser reidratadas de forma adequada com soluções simples contendo glicose e eletrólitos. A Organização Mundial da Saúde recomenda uma solução de reidratação oral com osmolaridade reduzida (245 mOsm/L) para tratar todas as doenças diarreicas. Esa solução contém concentração de sódio mais baixa que a solução oral-padrão promovida desde 1975 (75 *versus* 90 mEq/L). Nenhuma hiponatremia sintomática é observada com a osmolaridade reduzida nem com a solução-padrão. A adição de L-histidina a soluções de reidratação oral à base de arroz demonstrou reduzir o volume e duração da diarreia e o uso não planejado de terapia intravenosa em pacientes adultos com cólera.[A1] Pacientes sem desidratação grave que toleram a via oral podem ser reidratados exclusivamente com soluções de reidratação oral e ter alta da unidade de saúde logo após a reidratação. As recomendações para tratamento de pacientes com cólera são mostradas na Tabela 302-2 . O tratamento da cólera causada por *V. cholerae* O139 é o mesmo que descrito anteriormente.

Tabela 302-2

Recomendações para tratamento de pacientes com cólera

Determinar o grau da desidratação na chegada.
Reidrate o paciente em duas fases:
• Fase de reidratação — dura de 2 a 4 horas
• Fase de manutenção — dura até o término dos episódios de diarreia
Registrar e revisar periodicamente a entrada e saída de líquidos em tabelas pré-formatadas.
Usar a rota intravenosa nas seguintes situações:
• Em todos os pacientes gravemente desidratados, em que o volume total a ser administrado durante a fase de reidratação é de 100 mL/kg. Para pacientes com mais de 1 ano de idade, 30 mL/kg devem ser administrados durante os primeiros 30 minutos, os 70 mL/kg restantes devem ser administrados em 2,5 horas. Para as crianças menores de 1 ano, os primeiros 30 mL/kg devem ser administrados em 1 hora.
• Pacientes com alguma desidratação que são incapazes de tolerar a reidratação oral
• Pacientes com alta produção de fezes (>10 mL/kg/hora) durante a fase de manutenção
Usar soluções de reidratação oral, glicose ou à base de arroz durante a fase de manutenção para balancear as perdas. Geralmente são necessários volumes de 800 a 1000 mL/h. Soluções de baixa osmolaridade não são recomendadas.
Iniciar um agente antimicrobiano oral em pacientes com cólera grave quando a reidratação completa foi atingida e a tolerância oral for confirmada. O esquema preferido é uma dose única de doxiciclina de 300 mg. Eritromicina ou quinolona são uma alternativa adequada.
Liberar os pacientes somente se a tolerância oral for adequada (≥1.000 mL/hora), a produção de urina seja satisfatória (≥40 mL/hora) e o volume de fezes for baixo (≤400 mL/hora).

Modificada com permissão de Seas C, DuPont HL, Valdez LM, et al. Practical guidelines for the treatment of cholera. *Drugs*. 1996;51:966-973.

Medicações antimicrobianas não salvam vidas e sempre necessitam ser acompanhadas por terapia hídrica.[7] Antibióticos eficazes em pacientes com desidratação grave diminuem a duração da diarreia e o volume de fezes para aproximadamente a metade.[A2] Tetraciclina e doxiciclina orais são os antibióticos de escolha nas regiões onde predominam cepas sensíveis. Uma única dose de doxiciclina (300 mg) é o tratamento preferido. As gestantes podem ser tratadas com eritromicina ou furazolidona. Em virtude do aparecimento de resistência às tetraciclinas e outros antimicrobianos em muitas áreas endêmicas, as quinolonas e, mais recentemente, a azitromicina foram testadas em ensaios clínicos. Um tratamento de dose única de azitromicina (20 mg/kg) mostrou resultados clínicos e bacteriológicos comparáveis ao tratamento de 3 dias com eritromicina em crianças e, em adultos, comparáveis ao tratamento com dose única de ciprofloxacina (1 g).[A3] A adição de zinco oral (30 mg/dia) ao tratamento de eritromicina em crianças reduz a duração da diarreia em 12%, com a redução adicional de 11% no volume de diarreia em comparação com o placebo.[A4] Agentes de antimotilidade tais como loperamida ou difenoxilato, adsorventes, analgésicos e antieméticos não são recomendados. Fármacos antissecretórios, incluindo racecadotril, um inibidor da encefalinase, não são úteis em pacientes com cólera grave. A quimioprofilaxia dos contatos domiciliares de casos de cólera não é recomendada rotineiramente.

Prevenção

O acesso à água potável e a garantia de um manejo adequado dos excretos a fim de evitar contaminação de outras fontes de água são medidas importantes para reduzir a transmissão da cólera. Formas alternativas de prevenção da transmissão da cólera são necessárias nos países em desenvolvimento. A eliminação do *V. cholerae* da água deve ser realizada por fervura, adição de cloro ou filtração com tecido de algodão. A incapacidade de implantar essas medidas para reduzir a transmissão da cólera impulsionou a pesquisa de vacinas. Uma vacina ideal contra cólera deve obter uma resposta imune rápida e duradoura com mínimos efeitos colaterais. Vacinas parenterais não são mais recomendadas. Duas vacinas orais, a vacina inativada WC-BS (célula total mais subunidade B) com esquema de duas doses e a vacina atenuada viva CVD 103-HgR em dose única foram extensamente testadas em epidemias e em ensaios de campo em áreas endêmicas. Embora a vacina WC-BS tenha mostrado boa eficácia protetora em curto prazo (85% aos 6 meses), os resultados aos 3 e 5 anos foram menos impressionantes (60%), particularmente em crianças. Um grande estudo de efetividade em Moçambique confirmou a alta proteção em curto prazo contra cólera (80%) por essa vacina, especialmente contra desidratação grave (90%). Na Guiné, a vacina oral conferiu uma proteção de 87%.[8] Além disso, uma nova análise dos dados sobre essa vacina em experiências de campo e em Zanzibar mostrou que ela também pode conferir proteção de rebanho à população não vacinada.[9] A relação custo-eficácia de intervenções como esta exige preços da vacina oral abaixo dos US$ 1,3.[10] Uma grande experiência de campo com a vacina atenuada viva mostrou ausência de eficácia protetora. As indicações para o uso das vacinas contra a cólera

atualmente disponíveis incluem viagem a áreas endêmicas e situações nas quais altas taxas de ataque de cólera são esperadas, como em catástrofes ambientais, em campos de refugiados e em favelas urbanas em áreas altamente endêmicas. Abordagens de vacinação, preventivas e reativas, devem ser detalhadamente avaliadas no contexto de uma epidemia.[11] Novas vacinas orais incluindo *Vibrios*, tanto vivos quanto inativados, estão sendo avaliadas em áreas endêmicas, com relatórios preliminares promissores.

Prognóstico

Os pacientes com cólera grave não tratados ou inadequadamente tratados têm mau prognóstico, com taxas de letalidade acima de 50%. No entanto, taxas de fatalidade de casos durante epidemias podem ser reduzidas a valores abaixo de 1% mesmo em situações de catástrofe, contanto que o acesso adequado a serviços de saúde e ao tratamento adequado dos pacientes possa ser assegurado. Em contraste, números acima de 10% foram descritos em epidemias quando os pacientes não tiveram acesso a tratamento ou receberam tratamento inadequado.

Outras infecções por *vibrio*

Víbrios não *cholerae* têm distribuição universal e coexistem em ambientes habitados pelo *V. cholerae*. Causam um espectro de síndromes clínicas, incluindo diarreia aguda, infecções do tecido mole e sepse, especialmente em hospedeiros imunocomprometidos. Nos Estados Unidos, 7.700 casos de infecções por *Vibrio* foram relatados por duas redes de vigilância durante o período de 1996 a 2010.[12] A incidência de infecção por *Vibrio* aumentou durante o período de estudo; o *Vibrio parahaemolyticus* foi predominante (44,9% dos isolados), mas foi associado a uma baixa taxa de mortalidade de 0,7%. Em contraste, o *Vibrio vulnificus* representou 18,8% dos isolados, mas foi associado com uma taxa de mortalidade de 31,9%. As doenças por *Vibrio* nos Estados Unidos são sazonais e têm pico durante o verão (Fig. 302-2). O período de incubação da infecção por *Vibrio* não *cholerae* é geralmente de 12 a 72 horas, mas pode durar até 1 semana.

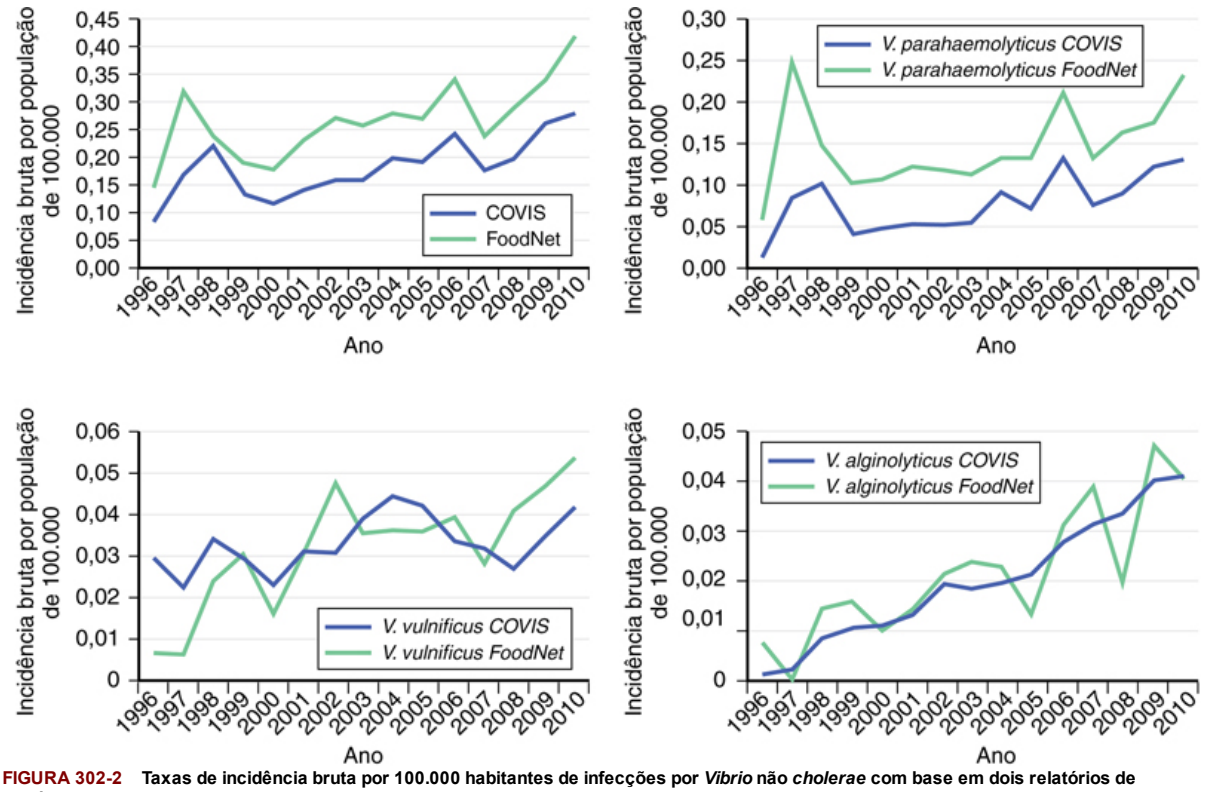

FIGURA 302-2 Taxas de incidência bruta por 100.000 habitantes de infecções por *Vibrio* não *cholerae* com base em dois relatórios de vigilância dos Estados Unidos de 1996 a 2010.
COVIS = *Cholera and Other Vibrio Illness Surveillance*; FoodNet = *Foodborne Diseases Active Surveillance Network*. (Redesenhada de Newton A, Kendall M, Vugia DJ, et al. Increasing rates of vibrosis in the United States, 1996-2010: review of surveillance data from 2 systems. *Clin Infect Dis*. 2012;54[Suppl 5]:S391-S395.)

O *V. cholerae* não toxigênico causa gastroenterite, mas diversamente de *V. cholerae* O1 ou O139, o *V. cholerae* não toxigênico é epidêmico. A doença varia em gravidade, de diarreia branda a aquosa grave. Febre e diarreia sanguinolenta são incomuns, mas pessoas imunocomprometidas ou com doenças hepáticas podem apresentar doença mais grave, incluindo febre, calafrios e choque séptico.

O *V. parahaemolyticus* vive em ambientes marinhos e é uma fonte de doenças intestinais associadas com a ingestão de frutos do mar contaminados. Certas sorovariantes mostraram disseminação pandêmica (O3:K6 e O4:K68). Ainda não é bem conhecido como esse *Vibrio* causa infecção em humanos, mas a doença clínica pode simular a cólera, embora a maioria dos casos seja mais branda e com formas autolimitadas de diarreia aquosa aguda. Disenteria aguda raramente é relatada.

Nos Estados Unidos, durante o desastre causado pelo furação na Costa do Golfo no outono de 2005, foram observadas infecções de pele e tecidos moles causadas pelos *V. parahaemolyticus* e *V. vulnificus*, além de outros vibriões não *cholerae*. Infecções de ferimentos pelo *V. parahaemolyticus* são geralmente menos graves do que as causadas pelo *V. vulnificus*.[13] No entanto, em pessoas com doença hepática ou imunocomprometidas pode haver evolução mais grave, incluindo infecções fatais.

O *V. vulnificus* é associado a infecções de feridas em pessoas em contato com água contaminada, bem como com sepse primária em hospedeiros imunocomprometidos. Infecções de feridas seguem-se a trauma e são caracterizadas pela rápida progressão, com comprometimento da pele e tecidos moles, e, nos casos mais graves, com necrose e formação de bolhas. Febre, calafrios e sepse podem seguir-se rapidamente. Sepse primária com bacteriemia e lesões metastáticas na pele, caracterizadas por lesões eritematosas disseminadas que podem evoluir para lesões necróticas, constitui a manifestação clínica típica em pacientes com hepatopatia crônica, alcoólatras e pacientes com doenças hematológicas, tais como talassemia. Uma história de ingestão de frutos do mar, geralmente ostras, é típica. Os pacientes ficam doentes rapidamente, apresentando febre alta, e necessitam ser tratados agressivamente com reidratação, desbridamento cirúrgico (quando houver lesões de pele e tecidos moles), tratamento de suporte geral e terapia antibiótica. Uma combinação intravenosa de cefotaxima, 2 g quatro vezes ao dia, mais doxiciclina, 100 mg duas vezes ao dia, é recomendada. Esta combinação é sinérgica *in vitro*. Antimicrobianos alternativos são ceftazidima e ciprofloxacina.

Grau A

Referência de Grau A

A1. Rabbani GH, Sack DA, Ahmed S, et al. Antidiarrheal effects of l-histidine supplemented rice-based oral rehydration solution in the treatment of male adults with severe cholera in Bangladesh: a double-blind, randomized trial. *J Infect Dis*. 2005;191:1507–1514.

A2. Leibovici-Weissman Y, Neuberger A, Bitterman R, et al. Antimicrobial drugs for treating cholera. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6: CD008625.

A3. Saha D, Karim MM, Khan WA, et al. Single-dose azithromycin for the treatment of cholera in adults. *N Engl J Med*. 2006;354:2452–2462.

A4. Roy SK, Hossain MJ, Khatun W, et al. Zinc supplementation in children with cholera in Bangladesh: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;336:266–268.

Referências Gerais

1. Sugimoto JD, Koepke AA, Kenah EE, et al. Household transmission of Vibrio cholerae in Bangladesh. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3314.
2. Loharikar A, Newton AE, Stroika S, et al. Cholera in the United States. *2001-2011: a reflection of pattens of global epidemiology and travel. Epidemiol Infect*. 2015;143:695–703.
3. Barzilay EJ, Schaad N, Magliore R, et al. Cholera surveillance during the Haiti epidemic—the first 2 years. *N Engl J Med*. 2013;368:599–609.
4. Cholera, 2011. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87:289–304.
5. Azman AS, Rudolph KE, Cummings DAT, Lessler J. The incubation period of cholera: a systematic review. *J Infect*. 2013;66:432–438.
6. Chowdhury F, Khan AI, Faruque ASG, Ryan ET. Severe, acute watery diarrhea in an adult. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4:e898.
7. Harris JB, LaRocque RC, Qadri F et al. *Cholera. Lancet*. 2012;379:2466–2476.
8. Luquero F, Grout L, Ciglenecki I, et al. Use of Vibrio cholerae vaccine in an outbreak in Guinea. *New Eng J Med*. 2014;370:2111–2120.
9. Khatib AM, Ali M, von Seidlein L, et al. Effectiveness of an oral cholera vaccine in Zanzibar: findings from a mass vaccination campaign and observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:837–844.
10. Schaetti C, Weiss MG, Ali SM, et al. Cost of illness due to cholera, costs of immunization and cost effectiveness of an oral cholera mass vaccination campaign in Zanzibar. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6:e1844.
11. Reyburn R, Deen JL, Grais RF, et al. The case for reactive mass oral cholera vaccinations. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5:e952.
12. Newton A, Kendall M, Vugia DJ, et al. Increasing rates of vibriosis in the United States, 1996-2010:review of surveillance data from 2 systems. *Clin Infect Dis*. 2012;54(suppl 5):S391–S395.
13. Tena D, Arias M, Alvarez BT, et al. Fulminant necrotizing fasciitis due to Vibrio parahaemolyticus. *J Med Microbiol*. 2010;59:235–238.

No Brasil

A cólera foi reintroduzida no Brasil em 1991, durante a 7ª pandemia, causada pelo biótipo El Tor iniciada em 1961, na Indonésia. Naquele ano a pandemia atingiu a América do Sul inicialmente pelo Peru, provavelmente proveniente da África (Angola), de acordo com estudos genéticos realizados com V. cholerae isolados de amostras brasileiras, de onde se disseminou posteriormente. A reintrodução da cólera no Brasil ocorreu através da região amazônica, em abril de 1991, disseminou-se inicialmente pela região Norte e atingiu todas as regiões do país, com o maior número de casos e óbitos entre os anos de 1992 e 1995. A partir de 1995, o número de casos diminuiu no país como um todo, sendo que entre 2001 e 2004 não foi notificado nenhum caso de cólera. Em 2004 houve 21 casos autóctones no interior de Pernambuco, em 2005, cinco casos também em Pernambuco, em 2006 houve um caso no Distrito Federal, importado de Angola e, em 2011, um caso no estado de São Paulo importado da República Dominicana. A letalidade da cólera, no Brasil, de 1991 a 2004 foi da ordem de 1,3%, no entanto com grande variação entre os diferentes estados brasileiros, e desde 2001 não há relato de óbito por cólera. Até 2001 o grupo etário mais atingido foi o de maiores de 15 anos, com modificação em 2004 e 2005, com aumento da incidência em menores de cinco anos de idade.

Quanto à emergência de resistência antimicrobiana, de Melo e col. estudaram amostras de fezes diarreicas coletadas durante a epidemia de cólera no ano de 1999, sendo caracterizadas 100 amostras de Vibrio cholerae do sorogrupo O:1 e biótipo El Tor. Todas essas amostras foram sensíveis à tetraciclina, cloranfenicol, sulfazotrina, pefloxacinca e eritromicina e resistentes à polimixina. Apenas uma amostra foi sensível à nitrofurantoína, e apenas uma amostra foi resistente à ampicilina. Outro estudo demonstrou resistência aos aminoglicosídeos em isolados de amostras coletadas na região amazônica brasileira entre 1991 e 1996.

Bibliografia

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/colera.

Garza DR, et al. Genome-wide study of the defective sucrose fermenter strain of Vibrio cholerae from the Latin American cholera epidemic. *PLoS One*. 2012;7:e37283.

Sá LLC, et al. Occurrence and composition of class 1 and class 2 integrons in clinical and environmental O1 and non-O1/non-O139 Vibrio cholerae strains from the Brazilian Amazon. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2010;105:229–232.

de Melo LM, et al. Cholera in Rio Grande do Norte State, Brazil: sorology and sensitivity of Vibrio cholerae to different antimicrobials. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2005;20(Suppl 1):8–11.

Infecções por *campylobacter*

Ban Mishu Allos

Definição

O *Campylobacter jejuni* é uma das causas bacterianas mais comumente reconhecidas de diarreia em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Mais de 95% dos *Campylobacter* isolados em países desenvolvidos são *C. jejuni* ou *Campylobacter coli*. Entretanto, outras espécies de *Campylobacter* também são associadas a doenças humanas.

O Patógeno

Os *Campylobacter* são bastonetes móveis, curvos, Gram-negativos, que são encontrados tanto em animais domésticos quanto em animais selvagens — especialmente aves — ao redor do mundo. O *C. jejuni* é microaerófilo, requer de 3% a 15% de oxigênio para crescimento e é positivo para oxidase e catalase. Cresce melhor a 42 °C. Entretanto, outras espécies de *Campylobacter* que também podem ser patogênicas crescem melhor a 37 °C. Atualmente, toda a sequência genômica de múltiplas espécies *Campylobacter* já foi determinada.

Epidemiologia

Infecções por *C. jejuni* são endêmicas em crianças pequenas e em nações em desenvolvimento,[1] onde podem ser isolados em até 20% de crianças menores de 5 anos de idade com diarreia. Em países desenvolvidos, infecções por *Campylobacter* estão entre as causas bacterianas mais comuns de diarreia em crianças e adultos. A incidência de infecções por *C. jejuni* nos Estados Unidos caiu em mais de 30%, de 21,7 a cada 100.000 indivíduos em 1998 para 12,7 em 2008, mas em 2012 a incidência tinha aumentado de novo até o seu nível mais alto desde 2000. A carga real da doença causada por *Campylobacter* é provavelmente muito maior, pois mesmo sistemas de monitoramento ativos sub-relatam a real incidência de infecções. Estudos epidemiológicos estimaram que mais de dois milhões de pessoas nos Estados Unidos são infectadas por *C. jejuni* por ano. Por razões que não são claras, a incidência é maior nos estados do oeste, tais como Califórnia e Havaí. Altas taxas de infecção semelhantes são vistas na Europa. Nos Estados Unidos, Europa e Austrália, infecções por *C. jejuni* mostram um pico substancial em meses mais quentes. Tal sazonalidade não é observada em países tropicais em desenvolvimento, talvez devido à ausência de variações extremas de temperatura.

A incidência de infecções por *Campylobacter* é maior no início da infância — uma característica epidemiológica comum em muitos patógenos bacterianos transmitidos por alimentos. Entretanto, nos Estados Unidos e em outros países industrializados, a incidência de infecções por *Campylobacter* apresenta um pico novamente no começo da idade adulta. A incidência de infecção é também mais alta em homens, particularmente em caso de adultos jovens.

A maioria das infecções em humanos por *C. jejuni* ocorre esporadicamente, com apenas uma diminuta fração ocorrendo em surtos. A fonte dominante de infecções esporádicas tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento é o consumo ou a manipulação de aves. Outras fontes de transmissão em nações desenvolvidas incluem viagem ao exterior, contato com animais de estimação e outros animais, consumo de água contaminada e de leite não pasteurizado.[2] Contaminação cruzada dentro de uma cozinha (p. ex., o uso dos mesmos utensílios ou tábuas para preparar frango cru e cortar frutas) levou a uma variedade de alimentos sendo implicados como fontes de infecção por *C. jejuni* em humanos. Em contraste com infecções esporádicas, a fonte mais comum de surtos de *C. jejuni* é o leite não pasteurizado; ocasionalmente, grandes surtos trazidos pela água ocorrem. A transmissão de infecção por *C. jejuni* por manipuladores de alimentos doentes é incomum. Mesmo em domicílios nos quais um indivíduo tem gastroenterite por *C. jejuni*, a transmissão secundária para outros membros da família é excepcional.

Biopatologia

As pessoas são infectadas com *C. jejuni* como resultado da ingestão oral do microrganismo, geralmente em alimento ou água. Os fatores que fazem que a infecção por *Campylobacter* leve à doença incluem dose de bactérias ingerida, virulência do organismo e imunidade específica do hospedeiro.[3] O menor número de bactérias necessário para causar doença varia entre as pessoas, mas pode ser muito baixo. Como o *C. jejuni* é sensível à acidez gástrica, a ingestão de pouquíssimos microrganismos pode causar doença se o pH gástrico for elevado como resultado de enfermidade ou medicação. O período de incubação médio é 2 a 4 dias, embora possa variar de 1 a 7 dias.

No início da infecção, o *C. jejuni* se multiplica nas porções iniciais e ricas em bile do intestino. Em seguida, detecta-se lesão tecidual no jejuno, íleo e cólon. A avaliação macroscópica intestinal mostra enterite edematosa hemorrágica difusa. O exame microscópico revela infiltrado inflamatório com a presença de neutrófilos, células mononucleares e eosinófilos na lâmina própria. O epitélio mucoso é ulcerado e podem ser vistos abscessos em criptas. O aspecto patológico não é específico e pode mimetizar a colite ulcerativa ou a doença de Crohn.

A invasão epitelial pelo *C. jejuni* parece ser fundamental para sua patogênese, e muitos fatores influenciam a maneira como o *C. jejuni* adere e invade tecidos intestinais. Um antígeno conservado superficial, o PEB1, parece ser a maior adesina e é um alvo da resposta imune à infecção por *C. jejuni*. Outros fatores que contribuem para a invasividade e patogenicidade do *C. jejuni* que pode ser codificado por um plasmídeo de virulência incluem sistemas e mecanismos de secreção tipo IV que rompem os microtúbulos nas células hospedeiras. A presença do plasmídeo pVir em isolados clínicos é significativamente associada a fezes sanguinolentas. O *C. jejuni* pode também invadir de uma forma independente de actinas e microtúbulos. Glicolipídios e glicoproteínas na superfície do *C. jejuni* são importantes para a sobrevivência do organismo no lúmen intestinal e na patogênese, pois têm um impacto nas interações de célula a célula, além da resposta imune do hospedeiro à infecção. Os flagelos da bactéria facilitam sua habilidade de colonizar o trato gastrointestinal ao promover a motilidade e quimiotaxia do organismo. O *C. jejuni* pode produzir toxinas extracelulares, mas sua função na patogênese não foi confirmada, com a possível exceção da toxina distensora do citoesqueleto (cdt), a qual pode facilitar atividades intracelulares que levam à apoptose.

Independentemente da virulência do organismo, fatores do hospedeiro são fundamentais para determinar o resultado clínico da infecção. A ingestão de dose fixa de uma única cepa de *C. jejuni* por voluntários sadios leva ao desenvolvimento de uma gama de enfermidades. Os pacientes infectados com *C. jejuni* excretam o organismo nas fezes durante 2 a 3 semanas. Nas nações em desenvolvimento, onde o nível de imunidade a *C. jejuni* é mais alto por causa da exposição recorrente, o período de excreção na convalescença de *C. jejuni* é mais curto.

Depois da recuperação da infecção por *Campylobacter*, desenvolve-se pelo menos imunidade de curta duração. A diminuição da relação doença/infecção com a idade, observada nas nações em desenvolvimento, também sugere que os indivíduos estejam adquirindo imunidade. Anticorpos específicos imunoglobulinas A, G e M no soro e anticorpos imunoglobulina A em secreções intestinais se desenvolvem em pacientes infectados por *C. jejuni*. Pacientes com hipogamaglobulinemia congênita ou adquirida estão em risco de desenvolverem infecções agudas ou recorrentes por *C. jejuni*. Uma vez que a incidência de infecção por *C. jejuni* é particularmente alta em pessoas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), a imunidade celular pode, também, desempenhar papel na prevenção e no controle da infecção.

Manifestações clínicas

As consequências clínicas da infecção por *Campylobacter* variam desde a ausência completa de sintomas até a sepse de evolução fulminante e morte. Na maioria dos casos, entretanto, as enfermidades são breves e não exigem hospitalização. Em nações desenvolvidas é rara a detecção de *C. jejuni* nas fezes de pessoas assintomáticas. No entanto, em nações em desenvolvimento, onde infecções são endêmicas e infecções recorrentes ocorrem frequentemente, infecções assintomáticas são mais comuns. Tanto nas nações em desenvolvimento quanto nas desenvolvidas, pessoas infectadas pelo *C. jejuni* geralmente desenvolvem doença diarreica que se resolve dentro de 1 semana. A taxa de fatalidade de casos associada a essa infecção é baixa, cerca de 0,05 morte por 1.000 infecções, e não é de se surpreender que é maior entre idosos e pessoas com comorbidades.

A gastroenterite causada pela infecção por *C. jejuni* é clinicamente indistinguível daquela causada por outros patógenos entéricos bacterianos, como *Salmonella* (Cap. 308), *Shigella* (Cap. 309) e *Escherichia coli* O:157H7 (Cap. 304). Os sintomas mais comuns são diarreia, mal-estar, febre e dor abdominal (Tabela 303-1). A maioria dos

pacientes com gastroenterite por *C. jejuni* sofre pelo menos 1 dia com 10 ou mais evacuações; as fezes podem ser amolecidas, líquidas ou sanguinolentas. A náusea é relatada por alguns pacientes, mas vômito é menos comum. Mais da metade dos pacientes descrevem sensação de febre. As cólicas abdominais podem ser graves e, às vezes, são o sintoma predominante. Embora na maioria dos pacientes os sintomas se resolvam dentro de 7 dias, os sintomas podem persistir em 10% a 20% dos pacientes, e outros 5% a 10% podem experimentar uma recaída.

Tabela 303-1

Características clínicas de enterite por *campylobacter* derivada de surtos que infectaram mais de 50 pacientes

SINTOMA	FREQUÊNCIA MÉDIA (%)	VARIAÇÃO (%)
Febre	50	6-75
Diarreia	84	52-100
Dor de cabeça	41	6-69
Dor abdominal	79	56-99
Mialgia	42	28-59
Vômito	15	1-42
Sangue nas fezes	15	0,5-32

Modificada de Blaser MJ, Engberg J. Clinical aspects of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* infections. In: Nachamkin I, Szymanski CM, Blaser MJ, eds. *Campylobacter*. 3rd ed. Washington, DC: ASM Press; 2008:99-121.

De forma quase independente da natureza dos sintomas, o aumento do número de leucócitos nas fezes é encontrado em 75% dos pacientes infectados; sangue macroscópico ou oculto pode ser visto em 50%. Pode haver leucocitose em sangue periférico, mas os testes de função hepática, o hematócrito e os níveis de eletrólitos séricos estão geralmente normais. A retossigmoidoscopia evidencia inflamação difusa do cólon, inespecífica.

As complicações locais da gastroenterite por *C. jejuni* são raras. Em sua forma mais grave, a infecção pode levar à hemorragia gastrointestinal maciça ou megacólon tóxico. Infecção do trato biliar pode resultar em colangite, colecistite (Cap. 155) ou pancreatite (Cap. 144). Outras complicações locais relatadas incluem peritonite (Cap. 142), ruptura esplênica e exacerbações de colite inflamatória. Bacteriemia pode ser detectada em 1,5 por 1.000 infecções intestinais, com taxas mais altas em pessoas imunocomprometidas ou idosas. No entanto, bacteriemia transitória pode ser mais comum porque hemoculturas não são frequentemente colhidas em pacientes com diarreia e as bactérias são mortas rapidamente pelo soro humano normal. Outras complicações extraintestinais, como meningite, endocardite, osteomielite e artrite purulenta, são raras.

A síndrome de Guillain-Barré (Cap. 420), complicação pós-infecciosa por *C. jejuni* ocorre cerca de uma vez em cada 2.000 infecções. Entre 30% e 50% dos casos podem ser desencadeados por uma infecção anterior por *C. jejuni*.[4] Como o início dos sintomas neurológicos ocorre cerca de 1 a 3 semanas depois do início dos sintomas gastrointestinais, sua provável causa é a reação cruzada entre os anticorpos contra lipopolissacarídeos e cápsula do *C. jejuni* e as proteínas da mielina ou outros glicolipídios de nervos periféricos. Certos sorótipos de *C. jejuni* (tipo O19, tipo O41) são mais isolados em culturas de pacientes com síndrome de Guillain-Barré desenvolvida após infecção documentada por cultura por *C. jejuni*. Outras complicações pós-infecciosas da infecção por *C. jejuni* incluem artrite reativa (observada principalmente em pessoas com antígenos de histocompatibilidade HLA-B27), uveíte, síndrome hemolítico-urêmica, eritema nodoso, encefalite, cardite, anemia hemolítica, e consequências gastrointestinais crônicas como a síndrome do cólon irritável, doença inflamatória intestinal e doença celíaca.[5]

Diagnóstico

O diagnóstico de infecção por *C. jejuni* deve ser considerado em qualquer paciente com uma doença diarreica febril aguda. O diagnóstico é estabelecido cultivando-se o organismo a partir de fezes ou tecido. Isolamento primário de espécies de *Campylobacter* no sangue pode levar até 14 dias.

A presença de bacilos Gram-negativos curvos em esfregaço de fezes corado por Gram é específica, mas apresenta sensibilidade de apenas 50% a 75% para detectar *C. jejuni*. O exame de amostras fecais por microscopia de campo escuro é útil se realizado até 2 horas depois da evacuação. O movimento característico de dardo do *Campylobacter* permite diagnóstico presuntivo. Estudos sorológicos nas fezes estão atualmente disponíveis somente como ferramentas de pesquisa. O uso de técnicas de reação em cadeia da polimerase para a detecção direta de organismos tem sido bem-sucedido em estudos de investigação, mas ainda não foi aplicado ao contexto clínico geral.

Diagnóstico Diferencial

Em pacientes com colite aguda e diarreia sanguinolenta, especialmente naqueles cujos sintomas duram mais de 1 semana, a enterite por *Campylobacter* pode ser confundida com a retocolite ulcerativa ou com a doença de Crohn (Cap. 141). Nesses casos, é fundamental excluir colite infecciosa antes de começar terapia imunossupressora. Em pacientes com dor abdominal grave, pode-se suspeitar de apendicite, realizando-se apendicectomia desnecessária (Cap. 142).

Prevenção

Como a fonte mais comum de transmissão da infecção por *C. jejuni* aos humanos nos países desenvolvidos é através do consumo e manipulação de aves, a interrupção dessa via de infecção provavelmente é o fator mais importante na redução da ocorrência de doença causada por *Campylobacter*. A colonização quase universal de bandos de aves por *C. jejuni* torna improvável a erradicação do organismo em galinhas, mas os aperfeiçoamentos nos abatedouros parecem estar reduzindo o nível de contaminação dos produtos que chegam aos humanos. Para o consumidor, métodos cuidadosos de preparação de alimentos são fundamentais; o frango tem que ser cozido completamente. A fim de evitar contaminação cruzada na cozinha, as tábuas de cortar, facas e outros utensílios usados no preparo do frango cru devem ser lavados com água quente e sabão antes de serem usados para preparar alimentos ingeridos crus como frutas e vegetais. A transmissão de *Campylobacter* de pessoa a pessoa não é comum. Não obstante, todas as pessoas com diarreia, especialmente aquelas que manipulam alimento, devem lavar suas mãos depois de usar o banheiro. Viajantes e campistas devem ser avisados para não beber água não tratada. Muitos surtos de infecção por *C. jejuni* poderiam, também, ser evitados se as pessoas se abstivessem de tomar leite não pasteurizado. Profilaxia antibiótica para viajantes não é aconselhada. Uma vacina eficiente contra o *Campylobacter* ainda não foi desenvolvida.

Tratamento

Assim como para a maioria dos pacientes com diarreia de origem infecciosa ou não, o mais importante princípio para o tratamento da gastroenterite por *Campylobacter* é a restauração do equilíbrio hidroeletrolítico adequado, geralmente com líquidos por via oral. Ocasionalmente, são necessários líquidos intravenosos, especialmente em pacientes idosos ou crianças pequenas. A maioria das infecções por *C. jejuni* é autolimitada e se resolve sem tratamento antibiótico específico. Além disso, tratamento com antibióticos encurta a duração da doença em menos de 48 horas.[A1] A pronta administração de terapia antimicrobiana é indicada para pacientes com febre alta (>38,5 °C), doença prolongada (>1 semana), fezes sanguinolentas, ou com piora ou recaída dos sintomas. Tratamento antimicrobiano também está justificado em idosos, lactentes, gestantes, e pessoas imunocomprometidas, inclusive as infectadas com HIV.

Durante muitas décadas, o antibiótico de escolha para o tratamento da gastroenterite por *C. jejuni* tem sido a eritromicina (500 mg duas vezes por dia durante 5 dias). Uma dose única de 1 g de azitromicina é tão eficaz quanto,[A2] mas ela e a claritromicina são consideravelmente mais caras. Uma preocupação com a eritromicina, que é metabolizada principalmente pelo CYP3A4, é o risco de morte cardíaca súbita. O risco é aumentado em cinco vezes quando a eritromicina é dada juntamente com medicamentos que inibem o CYP3A4. Em pacientes que tomam um ou mais desses medicamentos, a eritromicina pode ser substituída pela azitromicina.

Fluoroquinolonas, carbapenes, aminoglicosídeos e clindamicina também podem ser eficazes. No entanto, a resistência às quinolonas agora é comum em muitas partes do mundo.[6] Em geral, as taxas de resistência à ampicilina, amoxicilina e cefalosporinas são altas demais para que elas sejam úteis no tratamento de infecções por *C. jejuni*.

As pessoas gravemente doentes ou sépticas com infecção por *Campylobacter* podem se beneficiar pelo carbapenem ou pelos aminoglicosídeos, agentes aos quais o *Campylobacter* é extremamente sensível, com taxas de resistência constantemente abaixo de 1%. Por outro lado, pessoas com infecção persistente ou recidivante, especialmente as imunocomprometidas, podem necessitar de uso prolongado (às vezes meses) de antibióticos. Se não houver manutenção da sepse, podem ser usados agentes orais.

Outras espécies de *campylobacter*

O *Campylobacter fetus* pode causar doenças sistêmicas e diarreicas em hospedeiros imunocomprometidos e doenças diarreicas em hospedeiros normais.[7] A maioria das cepas de *C. fetus*, diferentemente de *C. jejuni*, não é sensível ao efeito letal do soro humano normal porque elas possuem uma cápsula de proteína (camada S). Em pessoas imunocomprometidas, o *C. fetus* pode causar enfermidades extraintestinais como bacteriemia, infecções vasculares e meningite. A infecção por *C. fetus* também pode causar infecção perinatal e perda fetal. Infecções graves por *C. fetus* requerem tratamento prolongado com eritromicina associada a imipenem, meropenem, um aminoglicosídeo ou uma cefalosporina de terceira geração.

O *Campylobacter upsaliensis* pode causar diarreia aguda ou crônica em pessoas sadias ou imunocomprometidas. O organismo é frequentemente isolado de cães com diarreia, os quais poderiam ser uma fonte de transmissão em humanos. Algumas cepas de *C. upsaliensis* são resistentes à eritromicina, mas a maioria é suscetível a fluoroquinolonas, doxiciclina, cefalosporinas de terceira geração e amoxicilina-clavulanato.

O *Campylobacter hyointestinalis* foi reconhecido inicialmente como causa de enterite proliferativa em suínos; *Campylobacter lari* é mais frequentemente cultivado de gaivotas e outras aves. Ambos os microrganismos têm sido agora identificados como raras causas de diarreia aquosa e cólicas abdominais em crianças e adultos imunocompetentes. A maioria dos pacientes infectados não necessita de terapia antimicrobiana; todos os isolados estudados *in vitro* foram suscetíveis à eritromicina.

O *Campylobacter concisus*, há muito considerado parte da microbiota de pessoas saudáveis, é agora considerado uma possível causa de doença gastrointestinal no humano. Um conjunto crescente de evidências também associou a infecção por *C. concisus* com doença de Crohn na infância.

O *Helicobacter cinaedi* e *Helicobacter fennelliae*, antes chamados organismos *Campylobacter*-símile, são causas raras de proctocolite ou enterocolite e também foram descritos como causa de bacteriemia em pacientes imunocomprometidos. Esses microrganismos são frequentemente resistentes à eritromicina; fluoroquinolonas são o tratamento de escolha em pacientes que necessitam de terapia antimicrobiana. Os microrganismos são também suscetíveis a cefalosporinas de terceira geração, aminoglicosídeos e carbapenens.

Outros *Campylobacter* ou espécies relacionadas que foram associadas a doenças humanas incluem *Campylobacter mucosalis*, *Campylobacter doylei*, *Campylobacter curvus*, *Campylobacter insulaenigrae*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter helveticus*, *Arcobacter butzleri* e *Arcobacter cryaerophila*. As doenças incluem diarreia e infecções localizadas, presumivelmente como resultado de bacteriemia transitória a partir de fontes intestinais. Espécies de *Campylobacter* recentemente identificadas que podem ser clinicamente relevantes incluem o *Campylobacter ureolyticus*, *Campylobacter troglodytis*, subespécie *concheus* do *Campylobacter lari* e *Campylobacter pyloridis*. Novas espécies patogênicas de *Campylobacter* são identificadas com certa regularidade.

Prognóstico

Mesmo em pacientes gravemente doentes, 1 semana de tratamento geralmente é suficiente para erradicar a infecção.

As infecções por *Campylobacter* em pacientes HIV-positivos podem ser mais graves, persistir, recidivar e ser resistentes a antibióticos. Doença mais grave e extraintestinal também tende a ocorrer mais em pacientes com hipogamaglobulinemia adquirida ou congênita. A maioria das infecções gastrointestinais por *C. jejuni* em gestantes é leve e autolimitada, sem consequências graves para a mãe ou o lactente. Entretanto, em caso de bacteriemia na mãe, pode haver infecção placentária e morte fetal. A infecção durante o terceiro trimestre pode, também, causar sepse neonatal e morte se a mulher estiver excretando *Campylobacter* nas fezes no momento do parto.

Referência de Grau A

A1. Ternhag A, Asikainen T, Giesecke J, et al. A meta-analysis on the effects of antibiotic treatment on duration of symptoms caused by infection with *Campylobacter* species. *Clin Infect Dis*. 2007;44:696–700.

A2. Vukelic D, Trkulja V, Salkovic-Petrisic M. Single oral dose of azithromycin versus 5 days of oral erythromycin or no antibiotic in treatment of Campylobacter enterocolitis in children: a prospective randomized assessor-blind study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50:404–410.

Referências Gerais

1. Platts-Mills JA, Liu J, Gratz J, et al. Detection of Campylobacter in stool and determination of significance by culture, enzyme immunoassay, and PCR in developing countries. *J Clin Microbiol*. 2014;52:1074–1080.
2. Sarkar SR, Hossain MA, Paul SK, et al. Campylobacteriosis—an overview. *Mymensingh Med J*. 2014;23:173–180.
3. Epps SV, Harvey RB, Hume ME, et al. Foodborne Campylobacter: infections, metabolism, pathogenesis and reservoirs. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10:6292–6304.
4. Keithlin J, Sargeant J, Thomas MK, et al. Systematic review and meta-analysis of the proportion of Campylobacter cases that develop chronic sequelae. *BMC Public Health*. 2014;14:1203.
5. Riddle MS, Gutierrez RL, Verdu EF, et al. The chronic gastrointestinal consequences associated with campylobacter. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;14:395–405.
6. Wieczorek K, Osek J. Antimicrobial resistance mechanisms among Campylobacter. *Biomed Res Int*. 2013;2013:340605.
7. Wagenaar JA, van Bergen MA, Blaser MJ, et al. Campylobacter fetus infections in humans: exposure and disease. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1579–1586.

Infecções entéricas por *escherichia coli*

Theodore S. Steiner

Definição

As bactérias pertencentes à espécie *Escherichia coli* constituem um componente normal da microbiota intestinal (Cap. 279). A maioria das *E. coli* são comensais inofensivas, mas isolados específicos adquiriram genes de patogenicidade que lhes permitem causar doenças, incluindo infecções do trato urinário, bacteriemia, meningite e doença diarreica. Um desafio especial para o clínico e o laboratório de microbiologia é a distinção entre essas *E. coli* patogênicas e as cepas comensais inofensivas para melhor guiar o diagnóstico e tratamento.

Infecções intestinais causadas por *E. coli* podem envolver o intestino delgado, cólon, ou ambos, dependendo do código genético do organismo para características de virulência. Esses traços de virulência incluem uma variedade de toxinas, fatores de adesão e mediadores secretados que trabalham juntos para perturbar a fisiologia intestinal do hospedeiro. Combinações específicas desses fatores produzir seis grandes tipos patológicos de *E. coli* diarreiogênica: enterotoxigênica (ETEC), enteroinvasiva (EIEC), ênteroo-hemorrágica (EHEC), enteropatogênica (EPEC), enteroagregativa (EAEC), e difusamente aderente (DAEC). Além disso, estes podem sobrepor-se; por exemplo, algumas cepas podem expressar toxinas *Shiga-like* que são características de EHEC sem os fatores de adesão associados habituais; estas são conhecidas coletivamente como *E. coli* shigatoxigênicas (STEC). No seu conjunto, as *E. coli* diarreiogênicas não só constituem a maior categoria de patógenos entéricos bacterianos, mas também proporcionam modelos científicos importantes para as muitas maneiras em que patógenos entéricos podem causar doença.

O Patógeno

E. coli é um bacilo Gram-negativo pequeno, oxidase-negativo, catalase-positivo, da família das *Enterobacteriaceae*. Caracteristicamente reduz nitratos, fermenta glicose e em geral lactose, e é móvel (com flagelos peritricosos) ou imóvel. Ela exibe uma reação positiva ao vermelho de metil e reações negativas com Voges-Proskauer, urease, fenilalanina desaminase e agentes citrato. *E. coli* é o membro predominante das Gammaproteobacteria no trato intestinal de seres humanos e outros mamíferos, embora esteja em muito menor número do que membros de outros filos bacterianos, que consistem em grande parte de anaeróbios estritos.

Tal como acontece com outros organismos Gram-negativos, o lipopolissacarídeo da parede celular da *E. coli* contém um lipídio A imunoestimulante ligado a uma cadeia de núcleo oligossacarídico. A maioria das *E. coli* tem cadeias de carboidratos imunogênicas, conhecidas como antígenos O, anexadas a esse núcleo glicolipídico para produzir 173 sorogrupos O. Há também pelo menos 56 antígenos flagelares (H) distintos com base nos domínios variáveis do gene de flagelina. Foram também descritos cerca de 80 antígenos capsulares (K) com labilidade térmica variável. Essas combinações de antígenos O, H e K têm permitido a sorotipagem de milhares de diferentes cepas, que historicamente era a maneira mais simples de distingui-los. Considerando que os sorótipos são por vezes úteis na identificação de patótipos específicos de *E. coli*, há inúmeros fatores de adesão, enterotóxicos, citotóxicos e de invasividade que podem ser adquiridos ou perdidos por um sorótipo em particular porque são caracteristicamente codificados em elementos genéticos transmissíveis, tais como plasmídeos ou bacteriófagos. São esses fatores que transmitem o tipo patogênico, porque eles permitem a colonização e perturbação da fisiologia intestinal do hospedeiro. Com efeito, a análise molecular disponível durante a década passada mostrou que *E. coli* comensais e patogênicas se agrupam em conjuntos filogenéticos que muitas vezes são independentes do sorótipo O:H. Não obstante, relativamente poucos sorogrupos O tendem a predominar no cólon humano normal (grupos O 1, 2, 4, 6, 7, 8, 18, 25, 45, 75 e 81), enquanto outros (Tabela 304-1) tendem a associar-se a traços de virulência específicos e, portanto, a diferentes tipos de patogênese no intestino.

Tabela 304-1

Diferentes tipos de infecção entérica por *escherichia coli*

TIPO	MECANISMO	SOROGRUPO PREDOMINANTE	CÓDIGO GENÉTICO	DETECÇÃO	SÍNDROMES CLÍNICAS
***E. COLI* ENTEROTOXIGÊNICA (ETEC)**					
Toxina termolábil (LT)	Ativa a adenilato ciclase intestinal	6, 8, 11, 15, 20, 25, 27, 63, 80, 85, 139	Plasmídeo	Sonda de genes, PCR para LT	Diarreia aquosa, diarreia do viajante
Toxina termoestável (STa: STh ou STp)	Ativa a adenilato ciclase intestinal	12, 78, 115, 148, 149, 153, 155, 166, 167	Plasmídeo (transpóson)	ELISA, ratos lactentes, ensaio de alça ileal de 6 horas, sondas de genes, PCR	Diarreia aquosa, diarreia do viajante
***E. COLI* ENTEROINVASIVA (EIEC)**					
	Invasão celular e disseminação	11, 28ac, 29, 124, 136, 144, 147, 152, 164, 167	Plasmídeo (140 MIa, pWR110)	Teste Sereny, sonda de genes, PCR para *ipaH*	Disenteria inflamatória
***E. COLI* SHIGATOXIGÊNICA (STEC)**					
Êntero-hemorrágica (EHEC)	Toxinas análogas a *Shigella* (SLTs/Stxs) e capacidade de aderência/desnudamento	26, 39, 113, 121, 128, 139, 145, 157, occ 55, 111	Plasmídeos de adesina e SLT-fagos; Sistema de secreção tipo III	ELISA ou PCR para SLT, sorótipo, adesividade celular com formação de pedestais; citotoxicidade de células Vero; sorbitol-ágar; PCR para *eae*	Afebril, diarreia sanguinolenta; SHU em alguns casos
STEC não EHEC	SLTs isolados sem adesão/desnudamento	26, 111, 103, 121, 45, 104, 145	SLT-fago; pode ter outros fatores de virulência (p. ex., O104:H4 EAEC)	ELISA ou PCR para SLT; negativo para *eae*	Colite hemorrágica, SHU ou diarreia aquosa benigna
***E. COLI* ENTEROADERENTE**					
Enteropatogênica típica (EPEC)	Adesão e subsequente desnudamento da mucosa	55, 86, 111, 114, 119, 127, 142	Pilosidades formadoras de feixes nos plasmídeos e LEE cromossômicos	Sorótipo, aderência celular focal HEp2/HeLa, formação de pedestal, sondas de genes ou PCR para *eae*	Diarreia infantil em áreas em desenvolvimento
Enteropatogênica atípica (EPEC)	Adesão e desnudamento, mas diferente formação de microcolônias	26, 55, 86, 111, 119, 125, 128	Possui o LEE, mas não as pilosidades formadoras de feixes	Sondas de genes ou PCR para LEE; adesão celular (variável)	Diarreia infantil e animal em áreas em desenvolvimento
Enteroagregativa (EAEC)	Coloniza em agregados; toxinas (EAST, Pet), formação de biofilme	3, 15, 44, 51, 77, 78, 91	Plasmídeo (AA); cromossomo (Pic/ShET e secreção tipo VI)	Aderência celular HEp2; sonda AA; PCR para *aggR* ou outros genes de virulência; formação de biofilme	Diarreia persistente endêmica, diarreia do viajante aguda, diarreia aguda esporádica
Difusamente aderente (DAEC)	Coloniza (adesina afimbriada F 1845)	86, 75, 15	Cromossômica/plasmídeo	Aderência celular HEp2; sonda de gene AD/PCR	Diarreia persistente em crianças >18 meses

AA = aderência agregativa; AD = aderência difusa; ELISA = ensaio imunoabsorvente ligado à enzima; LEE = *locus* de desnudamento do enterócito; PCR = reação em cadeia da polimerase; SHU = síndrome hemolítico-urêmica.

Mecanismos bem estabelecidos de patogenicidade da *E. coli* incluem a secreção de enterotoxinas (ETEC), invasão de tecido *Shigella-like* (EIEC) e necrose epitelial como resultado de toxinas *Shiga-like* (SLTs SLT-1/2 ou Stx1/Stx2) causando colite hemorrágica de origem alimentar (EHEC e STEC) (ver Tabela 304-1). Em comparação, os sorótipos EPEC classicamente reconhecidos não são nem enterotoxigênicos nem invasivos, mas antes aderem ao epitélio e o desnudam. Outros tipos de *E. coli* "enteroaderentes" exibem traços agregantes (EAEC) ou de aderência difusa (DAEC), e a EAEC, em particular, está associada a diarreia prolongada em crianças em áreas tropicais subdesenvolvidas, em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e em diarreia aguda no cenário de surto, bem como em viajantes de áreas desenvolvidas.

Epidemiologia

Parte do desafio do estudo da epidemiologia de infecções entéricas de *E. coli* é que, com a exceção de cepas EHEC/STEC, elas não são identificadas em processos de microbiologia de rotina na maioria dos laboratórios clínicos. Além disso, as metodologias de diagnóstico têm evoluído, o que torna difícil comparar estudos mais antigos com mais recentes. No entanto, vários padrões epidemiológicos claros foram revelados. Por outro lado, polimorfismos específicos de um nucleotídeo nos genes da lactoferrina, osteoprotegerina, CD14 e interleucina-8 estão associados com diarreia do viajante causada pela ETEC, EAEC, ou por ambas.[1]

Infecções entéricas de *E. coli* são adquiridas por via fecal-oral, embora as fontes fecais e de contágio difiram entre tipos patogênicos. Acredita-se que seja necessário um reservatório humano para a maior parte dos tipos reconhecidos de EPEC e ETEC, embora os cães e gatos domésticos também possam abrigar cepas patogênicas para humanos.[2] Cepas de ETEC diferentes também podem ser importantes agentes patogênicos veterinários, especialmente em bezerros e leitões, mas o acessório e traços de virulência das cepas de origem animal são diferentes das cepas que infectam seres humanos. A dose infecciosa da ETEC em voluntários é de 10^6 a 10^{10} organismos, o que significa que, em geral, exige multiplicação em veículos alimentares ou água contaminados para a sua transmissão, em vez de contágio direto de pessoa para pessoa. Forte contaminação com ETEC tem sido documentada em alimentos preparados em casas e restaurantes e por vendedores de rua, bem como na água potável em muitas áreas tropicais. A água e comida contaminadas provavelmente representam as principais fontes de sua aquisição, principalmente em estações quentes ou úmidas.

Tal como acontece com a maioria das doenças diarreicas, as taxas de ataque mais altas, específicas por idade, de ETEC são encontradas em crianças pequenas, especialmente na época de desmame, quando ETEC responde por 3% a 39% (média 13%) de doenças diarreicas agudas, dependendo da população estudada. Assim como as crianças imunologicamente inexperientes, um viajante em visita a áreas tropicais tem um risco de 30% a 50% de aquisição de diarreia do viajante (Caps. 283 e 286) durante uma permanência de 2 a 3 semanas, a menos que evite estritamente água não tratada ou gelo, e alimentos crus, como saladas. O patógeno mais comumente reconhecido associado com a diarreia do viajante na maioria das áreas tropicais do mundo é o ETEC que produz a toxina STa estável ao calor, a toxina LT termolábil, ou ambas. A EAECocupa o segundo lugar como causa de diarreia do viajante, agora relatada em 19% a 33% dos viajantes afetados que vão para a Índia ou México.

Cepas de EPEC típicas foram reconhecidas, principalmente em áreas urbanas pobres, em especial entre crianças hospitalizadas no seu primeiro ano de vida, com aparente infecção cruzada em berçários de hospitais. Embora casos esporádicos continuem ocorrendo, surtos hospitalares de diarreia por EPEC durante o verão parecem ter-se tornado menos comuns e menos graves nos países industrializados nas últimas décadas. Cepas de EPEC "atípicas" sem alguns fatores de virulência têm tendência para predominar em áreas desenvolvidas, mas podem ser encontradas em áreas em desenvolvimento também.[3]

A EHEC coloniza com frequência gado comercial, mas não o infecta. Infecções por EHEC (O157:H7 e outros) foram atribuídas primeiramente à ingestão de hambúrgueres malcozidos, mas grandes surtos subsequentes foram associados à contaminação de sucos não pasteurizados de maçã, espinafre, rebentos de sementes e outros vegetais. Cerca de 600 pessoas foram infectadas em um grande surto causado por contaminação do abastecimento de água doméstica em Walkerton, Ontário, em 2000. Mais recentemente, em 2011, um surto de EAEC shigatoxigênicas O104:H4 (ST/EAEC) associado a brotos de feno-grego afetou quase 4.000 pessoas na Europa.[4] Além disso, a baixa dose infecciosa de EHEC O157:H7 significa que a transmissão pessoa para pessoa pode ocorrer, conduzindo a casos secundários. Casos secundários de ST/EAEC O104:H4 também podem ter surgido, mas parecem ser muito raros. Infecções por EHEC e STEC são especialmente alarmantes devido ao risco de síndrome hemolítico-urêmica (SHU) (Cap. 172). A SHU pode ser fatal apesar de tratamento antimicrobiano, o qual em alguns casos pode, na verdade, induzir a produção de SLT de bacteriófagos dentro do organismo e, consequentemente, não está geralmente recomendado. Os pacientes que se recuperam de SHU também podem sofrer lesão renal crônica como resultado.

O reservatório natural da EAEC não é conhecido, mas os surtos têm sido atribuídos a alimentos contaminados, e organismos vivos podem ser encontrados na água potável, molhos de mesa e outros itens consumíveis em áreas tropicais endêmicas. Estudos em voluntários demonstraram que é necessária uma dose infecciosa alta para a aquisição da EAEC, sugerindo que a disseminação direta de pessoa para pessoa pode ser difícil. Além de seu papel na diarreia do viajante, EAEC é uma importante causa tanto de diarreia aguda como de diarreia persistente e desnutrição, especialmente em crianças em áreas tropicais e em pacientes com HIV/AIDS. Também foi demonstrado em vários estudos ser uma das principais causas de diarreia esporádica nos Estados Unidos e no Reino Unido.

Dados limitados sobre EIEC sugerem que as doses infecciosas são relativamente altas, mas assim como com infecções ETEC, um número suficiente de organismos foi prontamente espalhado em alimentos com altas taxas de ataque em situações de surto. Isso distingue EIEC epidemiologicamente da *Shigella*, que é facilmente contagiosa de pessoa para pessoa, bem como em alimentos e água contaminados.

DAEC continua sendo o tipo patológico menos bem compreendido e não foi consistentemente encontrado com mais regularidade em casos de diarreia do que nos controles. No entanto, alguns estudos têm mostrado uma associação clara com diarreia aguda em áreas em desenvolvimento, particularmente em crianças de 1 a 4 anos de idade. Parte da dificuldade reside na heterogeneidade das cepas, algumas das quais expressam diferentes tipos de adesinas e diferentes grupos de traços de virulência, levando a patogenicidade inconsistente.

Biopatologia

A patogênese da infecção por *E. coli* entérica começa com a ingestão do organismo em alimentos ou água contaminados ou raramente em propagação direta de pessoa para pessoa, no caso de EHEC. Em seguida, enfrenta a barreira de ácido gástrico normal. Tanto ETEC como EIEC parecem ser sensíveis ao ácido gástrico; a neutralização do ácido gástrico reduz a dose infecciosa de 100 a 1.000 vezes. Hipocloridria aumentou o risco de diarreia por EPEC em um estudo voluntário. Ao passo que a EHEC exprime fatores de tolerância ao ácido que podem facilitar a sua sobrevivência no estômago, a hipocloridria mostrou ser um fator de risco para SHU em um estudo.

Após a ingestão e passagem através do estômago, *E. coli* entéricas colonizam a parte envolvida do trato intestinal usando adesinas especializadas e expressão coordenada de traços de virulência. Isso pode levar à produção de toxinas, invasão intracelular ou outras perturbações da fisiologia da célula hospedeira. Esses traços de virulência podem ser compartilhados entre as diferentes *E. coli* entéricas, bem como entre os agentes patogênicos entéricos relacionados, e é a sua combinação que conduz às características patogênicas e clínicas características de infecção. O período de incubação entre a ingestão e o desenvolvimento dos sintomas varia consoante o patógeno. Por exemplo, a média foi de 14 horas para EAEC e de 2 dias para ETEC em estudos com voluntários; estudos epidemiológicos observaram um período médio de incubação de 3 a 4 dias para EHEC O157:H7, mas de 8 dias para ST/EAEC O104:H4.

ETEC coloniza a porção superior do intestino delgado, utilizando proteínas de superfície fimbriadas ou fibrilares conhecidas como antígenos de fator de colonização. Os antígenos do fator de colonização ligam o organismo a receptores da superfície celular dos enterócitos. Considerando-se que essa colonização por si só pode conduzir a alterações inflamatórias suaves no epitélio, a maior parte da doença por ETEC se deve às suas enterotoxinas. LT, com um peso molecular de cerca de 86.000, tem uma subunidade ativa e de ligação, tal como a toxina da cólera, sua semelhante, e liga-se a um receptor monossialogangliosídeo (GM_1). Também como a toxina da cólera (Cap. 302), a subunidade ativa é uma enzima que ADP-ribosila a subunidade reguladora da adenilato ciclase, levando à produção constitutiva de monofosfato cíclico de adenosina. Os consequentes aumento da secreção de cloreto e redução da absorção de sódio se combinam para causar uma perda de eletrólitos isotônicos total que pode ser tão grande como 1 L/h. Outras cepas de ETEC humanas produzem toxina estável ao calor (STa), que é uma molécula muito menor do que LT (18 a 19 aminoácidos) e ativa a ciclase guanilato particulado intestinal. Tal como o monofosfato cíclico de adenosina, o monofosfato cíclico de guanosina assim formado também provoca a secreção de líquido. Os papéis de outras enterotoxinas, como LTII, EAST, EIET e outras vistos em ETEC, EAEC e EIEC, respectivamente, não são claros ainda. Ambos os traços de colonização e de produção de enterotoxina são codificados em plasmídeos transmissíveis. Além das complicações de desidratação, a única alteração patológica significativa com ETEC é a depleção de muco das células caliciformes intestinais.

A EIEC, como a análoga *Shigella*, pode invadir células epiteliais e aí se multiplicar, causando conjuntivite experimental em cobaias (teste Sereny) e produzindo colite inflamatória e diarreia sanguinolenta. Tal como visto na shigelose, uma resposta inflamatória notável ocorre, com numerosos leucócitos polimorfonucleares nas fezes. O cólon mostra inflamação aguda e irregular da mucosa e submucosa com desnudamento focal do epitélio superficial, em geral sem invasão mais profunda ou disseminação sistêmica. Embora a invasividade das células epiteliais, tanto na EIEC quanto na *Shigella*, pareça ser codificada em um grande plasmídeo de 120 a 140 Md, vários determinantes cromossômicos, incluindo o antígeno O, são cruciais para a virulência invasiva completa.

As cepas típicas de EPEC são causas bem estabelecidas de diarreia infantil. Elas expressam tanto a adesão mediada por plasmídeos localizada nas células epiteliais (através de pilosidades formadoras de feixes especializadas) quanto a adesão e desnudamento das microvilosidades mediados cromossomicamente. Este último é caracterizado pela formação de pedestais celulares que mantêm as bactérias próximas da superfície da célula. Essas alterações nos epitélios hospedeiros são mediadas através de efetores proteicos injetados diretamente nas células hospedeiras por um sistema de secreção tipo III codificado, especializado no *locus* cromossômico do desnudamento do enterócito. Esses efetores secretados provocam alterações celulares que levam à atrofia das vilosidades, estreitamento da mucosa, inflamação da lâmina própria e hiperplasia variável das células criptas. Essas alterações morfológicas estão associadas a uma redução nas enzimas da mucosa de borda em escova e podem contribuir para o comprometimento de absorção e diarreia.[5] Cepas atípicas de EPEC são geralmente definidas como aquelas que expressam o *locus* de desnudamento do enterócito, mas não as pilosidades formadoras de feixes; elas mantêm a capacidade de adesão/desnudamento e de causar a doença.

A EHEC, mais notavelmente o sorótipo O157:H7, mas também os sorogrupos O26, O39 e outros, causam adesão íntima e apagamento das microvilosidades dependente da secreção tipo III, como a EPEC, mas também produzem SLTs que são responsáveis pela característica disrupção da mucosa do cólon e hemorragia, tal como a complicação de SHU. Essas toxinas ligam-se ao gangliosídeo de superfície Gb3, levando à internalização e à inativação enzimática de ribossomos, impedindo a síntese de proteínas. Gb3 é altamente expresso em células endoteliais vasculares no cólon, rim e cérebro, o que pode explicar a predileção da SHU em afetar esses órgãos. Organismos que produzem SLTs sem aderência íntima e formação de pedestais são conhecidos como STEC ou VTEC (Shiga-toxigênico ou *E. coli* verotoxigênica), e muitas vezes não têm as outras características de virulência necessárias para a colonização e produção de doença. Uma notável exceção foi o ST/EAEC O104:H4 que causou o surto europeu de 2011; essa cepa foi essencialmente um EAEC que também expressou SLT. Os termos EHEC, STEC e VTEC foram frequentemente usados como sinônimos na literatura mais antiga, até que o importante papel da capacidade de adesão/desnudamento de verdadeiras cepas de EHEC, como O157:H7, foi compreendido.

A EAEC é definida por um padrão de adesão agregativa característica às células e substratos associados com a formação de biofilme. Essa aderência requer um grande plasmídeo conhecido como o plasmídeo AA, que codifica fímbrias de aderência agregativa especializadas e de outros genes de virulência, incluindo uma toxina autotransportadora de serina protease, conhecida como Pet, e uma proteína antiagregativa chamada dispersina. Os traços de virulência cromossômicos incluem uma mucinase, Pic, e uma segunda enterotoxina, ShET, bem como sistemas de secreção tipo VI. Estudos limitados sobre as infecções humanas com EAEC sugerem que os organismos não aderem intimamente ou invadem, mas antes residem em um biofilme na superfície epitelial, onde fatores secretados contribuem para uma resposta inflamatória prejudicial do hospedeiro.

A patogênese fundamental da DAEC ainda é uma área de investigação ativa, mas parece depender de interações diretas entre adesinas especializadas (Afa/Dr) e proteínas de membrana do hospedeiro, tais como CD55 (fator de aceleração de degradação) ou antígeno carcinoembrionário. Muitas cepas de DAEC estão intimamente relacionadas com *E. coli* uropatogênica com traços de virulência similares. Algumas também expressam outros fatores de virulência, incluindo a toxina autotransportadora de serina protease SAT e um sistema de secreção tipo III.

Fatores de risco do hospedeiro para a infecção por *E. coli* diarreiogênica diferem entre os vários tipos bacterianos patológicos, mas, em geral, incluem idade, uso recente de antibióticos e perda de ácido gástrico.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas de infecções entéricas por *E. coli* diferem entre os patótipos. Infecções por ETEC geralmente produzem diarreia aquosa, particularmente em crianças pequenas e nos viajantes para áreas tropicais ou em desenvolvimento. A diarreia pode variar de leve a grave e ser semelhante à cólera; pode ser fatal,

especialmente em crianças pequenas e idosos, que são particularmente propensos à desidratação, desnutrição e desequilíbrio eletrolítico (em particular hipocalemia e acidose). Outros sintomas característicos incluem mal-estar, dores abdominais, anorexia e, ocasionalmente, náuseas, vômitos ou febre baixa. A doença é em geral autolimitada a 1 a 5 dias e raramente se estende além de 10 a 14 dias. As infecções por ETEC que produzem tanto ST quanto LT ou ST isoladamente podem ser mais graves do que aquelas causadas por ETEC que produzem apenas LT. A persistência de comprometimento da capacidade de absorção da mucosa por 1 a 3 semanas pode agravar ainda mais o ciclo de desnutrição que complica doenças diarreicas em crianças em áreas subdesenvolvidas tropicais.

A infecção por EIEC é caracterizada por colite inflamatória, muitas vezes com dor abdominal, febre alta, tenesmo e diarreia sanguinolenta, em tudo semelhante à infecção por *Shigella*. O período de incubação é normalmente de 1 a 3 dias, com duração autolimitada em 7 a 10 dias.

Os surtos de infecção EPEC em berçários de recém-nascidos variaram de diarreia leve e transitória a doenças diarreicas graves e rapidamente fatais, especialmente nos prematuros ou bebês comprometidos de outra forma. As doenças mais graves parecem ter sido mais comuns em países industrializados antes de 1950. No entanto, registraram-se também surtos mais recentes e casos esporádicos.

Colite hemorrágica associada com EHEC classicamente começa com diarreia aquosa que rápido se transforma grosseiramente em sanguinolenta, com uma singular ausência de febre ou exsudato inflamatório nas fezes, mas com dor abdominal significativa. Embora essa doença diarreica seja autolimitada, púrpura trombocitopênica trombótica ou SHU potencialmente fatal desenvolve-se de modo subsequente em um número significativo de crianças e adultos mais velhos (Cap. 172). Os surtos de colite hemorrágica secundária a EHEC em lares ou outras instituições podem ser comuns e graves. O período de incubação de dois surtos foi de 3 a 4 dias (variação,1 a 7 dias), e a doença é caracteristicamente autolimitada a 5 a 12 dias (média de 7,8 dias). As manifestações clínicas do surto de ST/EAEC O104:H4 foram similares, embora as taxas de SHU tenham sido significativamente mais elevadas (mais de 20%) e as mulheres tenham sido afetadas de modo desproporcional.[6]

A EAEC tem sido associada a diarreia persistente e desnutrição em crianças de áreas subdesenvolvidas, em pacientes com HIV/AIDS e a casos de diarreia do viajante (de modo especial naqueles geneticamente predispostos a respostas inflamatórias exacerbadas). Não se identificaram ainda de forma consistente aspectos clínicos característicos da EAEC, embora alguns surtos estivessem associados a diarreia sanguinolenta e vários estudos sugiram que os marcadores inflamatórios elevados nas fezes sejam bastante comuns. DAEC também tem sido associada a diarreia sem aspectos distintivos particulares em crianças maiores de 18 meses.

Diagnóstico

Com exceção da EHEC, o diagnóstico etiológico definitivo de diarreia a *E. coli* exige documentação de uma característica virulenta específica ou sorótipo, que requer testes imunológicos especializados, cultura de tecidos, bioensaio animal e testes moleculares,[7] geralmente disponíveis apenas em laboratórios de pesquisa e de referência. Exceto para a EHEC, tais testes são raramente rentáveis ou clinicamente indicados, a menos que em situações de surto ou de investigação. Felizmente, um diagnóstico provável pode ser muitas vezes suspeitado pelo quadro clínico e epidemiológico.

A EHEC O157:H7 pode ser identificada com precisão razoável por cultura em ágar de MacConkey-sorbitol para identificar colônias não fermentadoras. No entanto, tem sido recomendado que qualquer amostra de fezes com sangue visível também deva ser testada especificamente para SLTs por ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA), reação em cadeia da polimerase (PCR) ou outros métodos moleculares, que possam identificar os sorótipos não O157 e cepas raras O157-fermentadoras de sorbitol.[8]Muitos especialistas recomendam que todas as fezes apresentadas para cultura devam ser testadas dessa maneira. Na colite hemorrágica devido a EHEC, a sigmoidoscopia, que raramente é indicada, em geral revela apenas uma mucosa moderadamente hiperêmica, e o clister opaco ou tomografia computadorizada podem mostrar um padrão de impressão digital de espessamento da parede do cólon segmentar ou difuso. Alguns pacientes têm ulceração superficial, com ligeira infiltração de neutrófilos na submucosa edematosa. Essas alterações não são patognomônicas.

Diagnóstico Diferencial

Numerosas outras causas de diarreia devem ser consideradas, dependendo das circunstâncias clínicas (Caps. 140 e 283). Por exemplo, diarreia não inflamatória autolimitada em países subdesenvolvidos tropicais resulta mais provavelmente de ETEC, EAEC, rotavírus (crianças) ou norovírus (crianças mais velhas e adultos) (Cap. 380). Diarreia não inflamatória em crianças mais velhas ou adultos em áreas de clima temperado é mais provavelmente devido ao norovírus (Cap. 380). Infecções de *Vibrio* (Cap. 302) são comuns em áreas endêmicas para a cólera ou em qualquer área costeira onde frutos do mar malcozidos possam ser ingeridos. Se a diarreia não inflamatória persistir além de 1 semana, especialmente com perda de peso, outras possibilidades incluem *Giardia lamblia* (Cap. 351), *Cryptosporidium* (Cap. 350), *Cyclospora* (Cap. 353) e infecção por microsporídios (Cap. 353). Em surtos de intoxicação alimentar devem ser considerados *Staphylococcus aureus* (Cap. 288), *Clostridium perfringens* (Cap. 296) e *Bacillus cereus*.

Colite inflamatória com febre alta e tenesmo, bem como leucócitos, muco e sangue nas fezes, pode ser devida a EIEC, mas deve levar prontamente a uma coprocultura para patógenos invasivos mais comuns, tais como *Campylobacter jejuni* (Cap. 303), *Shigella* (Cap. 309), *Salmonella* (Cap. 308), *Yersinia enterocolitica* (Cap. 312) ou víbrios não *cholerae* (Cap. 302). Qualquer paciente com diarreia e antecedentes de uso recente de antibióticos, cirurgia gastrointestinal ou parto devem ser rastreados para *Clostridium difficile* toxigênico (Cap. 296). Deve ser fortemente considerada a EHEC em qualquer caso de diarreia com sangue, em particular na ausência de febre; recomenda-se que os laboratórios agora rastreiem rotineiramente esse patógeno em todas as coproculturas, e eles devem selecionar de modo automático todas as amostras grosseiramente sangrentas. Colite isquêmica e colite por citomegalovírus podem mimetizar a EHEC, mas devem ocorrer apenas em pessoas em risco (doença vascular e imunocomprometimento ou doença inflamatória intestinal, respectivamente).

Tratamento

Tal como acontece com todas as doenças diarreicas, o principal tratamento para a maioria das diarreias por *E. coli* compreende a reposição e manutenção da água e eletrólitos, geralmente com soluções de hidratação oral simples que usam a absorção de aminoácidos ou de glicose ligada a sódio (ou ambos) para repor a perda de fluidos.[9] A solução de hidratação oral deve ser dada com água livre à vontade, e em crianças amamentadas, a amamentação continuada e a realimentação precoce podem compensar as perdas nutricionais sem um efeito adverso sobre o volume de diarreia.[A1] Suplementação de zinco também está recomendada na diarreia em crianças maiores de 6 meses nas áreas em desenvolvimento, onde a deficiência de zinco é comum, pois reduz significativamente o volume de diarreia.[A2] Racecadotril, um inibidor da encefalinase, que está disponível na Europa mas não atualmente na América do Norte, também reduz o volume de diarreia em crianças com gastroenterite aguda e é tão eficaz como a loperamida em adultos, mas menos propenso a provocar obstipação. Certas preparações probióticas têm mostrado melhorar os sintomas em pequenos estudos quando adicionadas à solução de reidratação oral em crianças com diarreia infecciosa,[A3] mas ainda não são universalmente recomendadas. Agentes antimotilidade reduzem a frequência das fezes diarreicas, mas não devem ser usados quando existe febre ou diarreia com sangue, pois podem aumentar o risco de mortalidade por megacólon tóxico ou SHU. Subsalicilato de bismuto pode reduzir os sintomas de diarreia do viajante, mas deve ser usado com cautela para evitar doses tóxicas de salicilato.[10]

Uma vez que a maior parte da diarreia por *E. coli* é autolimitada, o papel de agentes antimicrobianos é debatido e continua sendo de importância secundária para a hidratação. Uma situação em que o tratamento é geralmente favorecido é a diarreia do viajante (Cap. 286), por causa de fortes estudos clínicos que demonstraram um benefício dos antibióticos na redução da duração dos sintomas.[A4] [A5] Infelizmente, o aumento da resistência antimicrobiana estreitou as opções para o tratamento empírico; hoje, a azitromicina, uma fluoroquinolona, ou a rifaximina estão recomendadas, com trimetoprim-sulfametoxazol constituindo uma alternativa menos confiável.[11] Não estão recomendados antibióticos em infecções por EHEC devido à possibilidade de aumentar o risco de SHU e à falta de evidência da eficácia.

Prevenção

A prevenção da maioria das infecções entéricas por *E. coli* está, em última análise, relacionada ao desenvolvimento econômico básico, instalações sanitárias adequadas e suficiente disponibilidade de água potável. No entanto, especialmente em áreas onde o abastecimento de água e instalações sanitárias adequadas não estão disponíveis, medidas como amamentação exclusiva durante pelo menos 6 a 12 meses e higienização das mãos reduzem a probabilidade de contrair infecções entéricas por *E. coli*. Simples filtros de água portáteis para reduzir a contaminação bacteriana também estão em desenvolvimento.

Viajantes para áreas em desenvolvimento ou tropicais devem evitar beber água não tratada ou fervida ou gelo e comer frutas ou vegetais crus que possam ter sido lavados com água altamente contaminada. Embora uma série de agentes antimicrobianos seja eficaz durante períodos curtos quando tomados profilaticamente, em

última instância, sua eficácia está limitada pelo rápido desenvolvimento de resistências aos fármacos antimicrobianos, bem como pelos efeitos secundários potenciais do seu uso difundido indiscriminado. Por exemplo, resistência à tetraciclina entre ETEC agora é comum, e resistência ao trimetoprim-sulfametoxazol e às fluoroquinolonas está emergindo rapidamente em todo o mundo. Isso, combinado com o efeito rápido de antibióticos empíricos no início dos sintomas de diarreia, diminuiu o entusiasmo pelos antibióticos profiláticos. Subsalicilato de bismuto é modestamente eficaz na prevenção de diarreia do viajante, embora com efeitos secundários. Outra opção é a vacina da subunidade de toxina B/*Vibrio cholerae* inativada (Dukoral), que fornece proteção parcial e transitória contra ETEC em viajantes e, portanto, pode reduzir um pouco a incidência de diarreia do viajante, embora não haja evidência forte.

Infecções por EHEC esporádicas podem ser reduzidas por cozimento adequado da carne, especialmente hambúrguer, e por lavagem das mãos cuidadosa e outras medidas de higiene em creches e lares de idosos. Infelizmente, grandes surtos devido a produtos contaminados continuam ocorrendo e são frequentemente associados com itens destinados a serem consumidos crus (tais como os rebentos). A vacina composta de efetores tipo III secretados de EHEC para reduzir a colonização do gado (Econiche) está no mercado, mas ainda não é usada de forma generalizada.

Prognóstico

A maior preocupação com as infecções entéricas por *E. coli* em áreas desenvolvidas é o SHU associado a EHEC/STEC, que se desenvolve em 3% a 7% dos casos esporádicos e em até 20% durante surtos. Considerando que a maioria dos pacientes com SHU se recupera, eles muitas vezes necessitam de cuidados médicos intensivos (incluindo hemodiálise temporária), e até 30% dos sobreviventes apresentam sequelas renais tais como proteinúria, hipertensão arterial, redução da taxa de filtração glomerular ou, mais raramente, dependência de diálise.[12]

Numa escala global, o maior impacto da *E. coli* diarreiogênica é em crianças de áreas pobres, em desenvolvimento, que são propensas à morte por desidratação dessas infecções de outra forma autolimitadas. Além disso, crianças que sobrevivem a episódios repetidos de diarreia infecciosa (devido a *E. coli* e outros patógenos) podem enfrentar *deficits* permanentes no crescimento e até mesmo no desenvolvimento cognitivo, cujo impacto total permanece desconhecido.[13]

Referência de Grau A

A1. Gregorio GV, Dans LF, Silvestre MA. Early versus delayed refeeding for children with acute diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;7: CD007296.

A2. Lazzerini M, Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1: CD005436.

A3. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta S, et al. Randomised clinical trial: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea—a double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:363–369.

A4. Taylor DN, Bourgeois AL, Ericsson CD, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment of travelers' diarrhea. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74:1060–1066.

A5. Tribble DR, Sanders JW, Pang LW, et al. Traveler's diarrhea in Thailand: randomized, double-blind trial comparing single-dose and 3-day azithromycin-based regimens with a 3-day levofloxacin regimen. *Clin Infect Dis*. 2007;44:338–346.

Referências Gerais

1. Zaidi D, Wine E. An update on travelers' diarrhea. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31:7–13.
2. Shabana II, Zaraket H, Suzuki H. Molecular studies on diarrhea-associated Escherichia coli isolated from humans and animals in Egypt. *Vet Microbiol*. 2013;167:532–539.
3. Santona S, Diaz N, Fiori PL, et al. Genotypic and phenotypic features of enteropathogenic Escherichia coli isolated in industrialized and developing countries. *J Infect Dev Ctries*. 2013;7:214–219.
4. Jandhyala DM, Vanguri V, Boll EJ, et al. Shiga toxin–producing Escherichia coli O104:H4: an emerging pathogen with enhanced virulence. *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27:631–649.
5. Law RJ, Gur-Arie L, Rosenshine I, et al. In vitro and in vivo model systems for studying enteropathogenic Escherichia coli infections. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3:a009977.
6. Zoufaly A, Cramer JP, Vettorazzi E, et al. Risk factors for development of hemolytic uremic syndrome in a cohort of adult patients with STEC 0104: H4 infection. *PLoS ONE*. 2013;8:e59209.
7. Youmans BP, Ajami NJ, Jiang ZD, et al. Development and accuracy of quantitative real-time polymerase chain reaction assays for detection and quantification of enterotoxigenic Escherichia coli (ETEC) heat labile and heat stable toxin genes in travelers' diarrhea samples. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90:124–132.
8. Melli LJ, Ciocchini AE, Caillava AJ, et al. Serogroup-specific bacterial engineered glycoproteins as novel antigenic targets for diagnosis of Shiga toxin-producing Escherichia coli-associated hemolytic uremic syndrome. *J Clin Microbiol*. 2015;53:528–538.
9. Zipursky A, Wazny K, Black R, et al. Global action plan for childhood diarrhoea: developing research priorities: report from a Workshop of the Programme for Global Paediatric Research. *J Glob Health*. 2013;3:010406.
10. Lalani T, Maguire JD, Grant EM, et al. Epidemiology and self-treatment of travelers' diarrhea in a large, prospective cohort of Department of Defense beneficiaries. *J Travel Med.* 2014;: [Epub ahead of print].
11. Kollaritsch H, Paulke-Korinek M, Wiedermann U. Traveler's diarrhea. *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26:691–706.
12. Spinale JM, Ruebner RL, Copelovitch L, et al. Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:2097–2105.
13. Guerrant RL, DeBoer MD, Moore SR, et al. The impoverished gut—a triple burden of diarrhoea, stunting and chronic disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:220–229.

Infecções devido a outros membros da família *enterobacteriaceae,* incluindo a conduta de cepas resistentes a multifármacos

David L. Paterson

Definição

As *Enterobacteriaceae* são uma família de bacilos Gram-negativos que é responsável por uma ampla gama de infecções em seres humanos e animais. Elas podem ser móveis ou sem motilidade, dependendo das espécies. São aeróbias ou anaeróbicas facultativas em crescimento e têm uma predileção por habitar o trato gastrointestinal. Apenas manifestações extragastrointestinais da doença são discutidas neste capítulo. Infecções entéricas causadas por *Escherichia coli* são discutidas no Capítulo 304.

Do ponto de vista microbiológico, os membros da família *Enterobacteriaceae* fermentam açúcares. Eles crescem em uma variedade de meios sólidos e, em geral, são prontamente identificados por laboratórios de microbiologia clínica. Uma série de sutilezas surge na detecção de mecanismos de resistência a antibióticos em laboratórios, embora por vezes leve a problemas na comunicação das suscetibilidades aos antibióticos. Uma tendência mundial é o desenvolvimento de resistência a multifármacos em todos os bacilos Gram-negativos, incluindo as *Enterobacteriaceae.* Especial ênfase é dada neste capítulo ao tratamento e prevenção dessas cepas multirresistentes.

Membros clinicamente importantes da família *Enterobacteriaceae* estão listados na Tabela 305-1 . Infecções causadas por *Salmonella*, *Shigella* e *Yersinia* são discutidas nos Capítulos 308, 309 e 312, respectivamente.

Tabela 305-1

Membros importantes clinicamente selecionados da família *enterobacteriaceae*

GÊNERO	ESPÉCIES IMPORTANTES
Enterobacter	*E. cloacae*
Escherichia	*E. coli*
Klebsiella	*K. pneumoniae, K. oxytoca*
Morganella	*M. morganii*
Plesiomonas	*P. shigelloides*
Proteus	*P. mirabilis, P. vulgaris*
Providencia	*P. stuartii*
Salmonella	*S. enterica*
Serratia	*S. marcescens*
Shigella	*S. sonnei*
Yersinia	*Y. pestis, Y. enterocolitica*

Epidemiologia

As *Enterobacteriaceae* estão entre os agentes patogênicos mais comuns que infectam os seres humanos em todo o mundo. Elas são responsáveis por infecções adquiridas na comunidade, em hospitais e associadas aos cuidados de saúde. Exemplos da última categoria incluem infecções adquiridas em lares de idosos e aquelas associadas ao tratamento ambulatorial de neoplasias ou doenças hematológicas malignas. Como componentes da flora residente do trato gastrointestinal, os isolados de *Enterobacteria*ceae podem representar exemplos de colonização e não de verdadeira infecção. Isso pode aplicar-se a isolados de esfregaços retais, urina ou secreções respiratórias. Em muitos hospitais, as *Enterobacteriaceae* resistentes a multifármacos tornaram-se endêmicas, o que conduz a problemas substanciais na conduta de infecções graves.[1]

A *E. coli* é a causa mais comum de infecções do trato urinário (ITU), sendo responsável por mais de 80% dos isolamentos na urina na maioria das situações clínicas. Qualquer dos restantes membros da família *Enterobacteriaceae* pode causar esta infecção; *Klebsiella* spp. e *Proteus mirabilis* estão entre outras causas comuns de ITU. *Providencia stuartii* destaca-se como causa da ITU entre os pacientes em uso crônico de cateteres. As *Enterobacteriaceae* podem causar ITU não complicada em mulheres saudáveis, bem como pielonefrite aguda e ITU complicando anomalias do trato renal ou cateterização. As *Enterobacteriaceae* podem colonizar a urina ou ser encontradas em amostras contaminadas, coletadas de forma inadequada.

A *E. coli* uropatogênica resistente a antibióticos pode espalhar-se por clonagem. Em outras palavras, isolamentos de *E. coli* a partir de várias pessoas diferentes com ITU podem ser idênticos ou estreitamente relacionados ao nível genético. A *E. coli* resistente ao trimetoprim-sulfametoxazol é notável pela sua propagação de uma forma clonal nos Estados Unidos (p. ex., "grupo clonal A" e *E. coli* O15:K52:H1). Um clone amplamente difundido de *E. coli*, definido pela sequência de tipagem de múltiplos *loci* como sequência tipo 131 (ST131), está associado à resistência à ciprofloxacina e à produção de β-lactamases de espectro estendido (ESBLs, do inglês, *extended-spectrum β-lactamases*).[2,3] Este clone é normalmente associado com ITU adquirida na comunidade. Tem sido detectado em todos os continentes habitados.

Dado o nicho gastrointestinal da maioria das *Enterobacteriaceae*, não é surpreendente que essas bactérias sejam proeminentes como causa de peritonite. *E. coli* é a causa mais comum tanto da peritonite bacteriana espontânea (que ocorre em pacientes com cirrose hepática) quanto da peritonite bacteriana resultante de perfuração visceral. Abscesso hepático piogênico e abscesso intra-abdominal também podem ser devidos a *E. coli*. Outros membros da família *Enterobacteriaceae* também podem causar essas infecções intra-abdominais, especialmente em pacientes com peritonites "terciárias" que ocorrem após a cirurgia prévia para a doença intra-abdominal.

As *Enterobacteriaceae* podem também ser agentes patogênicos responsáveis por pneumonia. São, com mais frequência, causa de pneumonia em regime hospitalar e associada aos cuidados de saúde do que de pneumonia adquirida na comunidade. A *Klebsiella pneumoniae* já foi conhecida como uma causa de pneumonia adquirida na comunidade em alcoólicos, mas diminuiu de importância durante as últimas décadas. Uma exceção é a sua presença como etiologia de pneumonia adquirida na comunidade, abscesso hepático ou meningite na Ásia devido a cepas altamente mucoides de pneumonia *K. pneumoniae*.[4] Pneumonia hospitalar devido a *Enterobacteriaceae* pode estar associada à ventilação mecânica. São os agentes mais comuns de pneumonia associada ao ventilador após *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*. As *Enterobacteriaceae* também podem causar pneumonia hospitalar em pacientes ventilados não mecanicamente, tais como aqueles com comprometimento neurológico decorrente de traumatismo craniano ou acidente vascular cerebral.

Os surtos de infecção por *K. pneumoniae* resistente aos antibióticos em hospitais têm se destacado há mais de três décadas. No ambiente hospitalar, *K. pneumoniae* é geralmente a causa de peritonite, pneumonia ou ITUs complicadas. Infecção na corrente sanguínea decorrente desses locais de infecção, de cateteres vasculares ou em associação com neutropenia também pode ocorrer. Na década de 1970, houve surtos devido a cepas resistentes à gentamicina. Em 1980 e 1990, os surtos hospitalares de ESBL *K. pneumoniae* tornaram-se banais. Finalmente, na última década, *K. pneumoniae* produtora de *K. pneumoniae*-carbapenemase (KPC) tornou-se um problema de controle de infecção substancial. Os organismos produtores de KPC são discutidos em detalhe numa seção posterior deste capítulo.

Biopatologia

Os fatores de virulência associados a *E. coli* que causam infecções entéricas são discutidos em detalhe no Capítulo 304. Pelo menos 40 genes de virulência diferentes foram descritos na *E. coli* que causa infecções extraintestinais. Entre as propriedades de virulência dessas cepas é conhecida a capacidade de *E. coli* para aderir às células uroepiteliais. O clone ST131 de *E. coli* em geral é altamente virulento. Ele pertence ao "grupo filogenético" B2, que é conhecido por infecções patogênicas extraintestinais. Em uma avaliação do clone ST131, numerosos genes de virulência extraintestinais foram encontrados. *Enterobacteriaceae* que não a *E. coli* também possuem uma série de mecanismos de virulência, mas descrevê-los em detalhe está além do âmbito deste capítulo.

Muitas *Enterobacteriaceae* são agora resistentes a múltiplos antibióticos. A resistência das *Enterobacteriaceae* aos aminoglicosídeos é normalmente mediada por produção de enzimas de modificação de aminoglicosídeos. No entanto, a metilação de RNA ribossômico 16S é um mecanismo mais recentemente descrito que resulta em resistência à gentamicina, tobramicina e amicacina. A resistência das *Enterobacteriaceae* às fluoroquinolonas é um problema crescente. Na maioria das áreas, mais de 20% das cepas de *E. coli* são resistentes às fluoroquinolonas. A resistência é normalmente mediada por mutações em locais-alvo e está associada com a cepa ST131. Os mecanismos tais como a sobre-expressão da bomba de efluxo e de expressão dos genes *qnr* mediada pelos plasmídeos também podem desempenhar um papel na resistência à quinolona. Os mecanismos de resistência das *Enterobacteriaceae* a β-lactâmicos são dignos de descrição detalhada (Tabela 305-2).

Tabela 305-2

Questões de resistência antibiótica nas *enterobacteriaceae*

ORGANISMO	β-LACTAMASE	COMENTÁRIOS
β-LACTAMASES DE ESPECTRO ESTREITO		
Escherichia coli	TEM-1	Presente em pelo menos 40% das cepas de modo global
Klebsiella pneumoniae	SHV-1	Encontrado universalmente
β-LACTAMASES DE ESPECTRO ESTENDIDO		
E. coli	CTX-M-15	Clone internacional ST131
K. pneumoniae	SHV, TEM, CTX-M	Surtos hospitalares
β-LACTAMASES AmpC		
Enterobacter cloacae	AmpC	Encontrado universalmente
E. coli	AmpC	Cepas mediadas por plasmídeos ocasionais
CARBAPENEMASES		
K. pneumoniae	KPC	Endêmicas em muitas regiões dos EUA
K. pneumoniae	NDM	Surtos hospitalares na Índia

β-Lactamases de Espectro Estreito

A ampicilina foi introduzida na prática clínica no início da década de 1960. As *Enterobacteriaceae*, com genes codificando β-lactamases inerentes ao seu cromossomo, são intrinsecamente resistentes a esse antibiótico. Exemplos incluem a produção da SHV-1 β-lactamase por *K. pneumoniae* e AmpC β-lactamase por *Enterobacter cloacae*. Outras *Enterobacteriaceae* (p. ex., *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*) carecem de produção substancial de β-lactamase codificada cromossomicamente. No entanto, alguns meses após a liberação da ampicilina, foi descoberta uma β-lactamase mediada por plasmídeo conduzindo à resistência de *E. coli* para o antibiótico. Essa β-lactamase foi denominada TEM β-lactamase, em homenagem ao paciente (Temoneira) de quem a *E. coli* produtora de TEM β-lactamase foi primeiramente isolada. Os plasmídeos que codificam a resistência à ampicilina tornaram-se agora generalizados, com pelo menos 40% de *E. coli* na maior parte do mundo agora sendo produtores TEM β-lactamase.

B-Lactamases de Espectro Estendido

Cefalosporinas de terceira geração (tais como ceftriaxona) eram ativas contra *Enterobacteriaceae* produtoras de β-lactamases de espectroestreito. Entretanto, foram descobertos na década de 1980 genes mutantes que codificam β-lactamases capazes de inativar cefalosporinas de terceira geração. Os genes que codificam essas β-lactamases eram idênticos a MET ou SHV, exceto em mutações pontuais que levaram a uma sequência de aminoácidos alterada. A mudança estrutural subsequente levou a uma capacidade para hidrolisar e, assim, para inativar as cefalosporinas de terceira geração. Em vista do largo espectro de capacidades de hidrolisação de antibióticos em comparação com as suas enzimas precursoras MET e SHV, essas β-lactamases foram denominadas β-lactamases de espectro estendido (ESBLs). Em adição aos tipos de ESBLs TEM e SHV, muitos tipos novos de ESBLs foram agora descritos, principalmente o tipo CTX-M.

Com frequência, o clone ST131 de *E. coli* produz um tipo CTX-M de ESBL (especialmente CTX-M-15). Embora as ESBLs sejam normalmente suscetíveis a inibidores da β-lactamase (p. ex., ácido clavulânico), muitas *E. coli* ST131 isoladas produzem uma β-lactamase adicional (OXA-1) que confere resistência a inibidores de β-lactamase. O fenótipo de resistência a antibióticos da *E. coli* ST131-positiva é que os organismos são normalmente resistentes a ceftriaxona, cefotaxima, fluoroquinolonas, trimetoprim, trimetoprim-sulfametoxazol, combinações de penicilina-inibidores de β-lactamase e tetraciclinas. Resistência aos aminoglicosídeos é variável. O clone confere resistência a múltiplos fármacos pela presença de vários genes de resistência a antibióticos. Estes são geralmente codificados em plasmídeos.

β-Lactamases AmpC

Vários gêneros dentro da família *Enterobacteriaceae* têm uma β-lactamase codificada cromossomicamente capaz de produzir resistência a todas as penicilinas e cefalosporinas, exceto cefepima. Além disso, essas β-lactamases não são inibidas por inibidores da β-lactamase, tais como o ácido clavulânico ou tazobactam. Essas β-lactamases são conhecidas como β-lactamases AmpC. Elas não são derivadas de precursores de β-lactamases de espectro estreito, por isso não é correto chamá-las β-lactamases de espectro estendido. Essas β-lactamases AmpC podem ser produzidas em excesso na presença de certos antibióticos (i.e., os genes que codificam as β-lactamases AmpC são "induzíveis"). *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens* e *Morganella morganii* têm β-lactamases AmpC induzíveis, cromossomicamente codificadas. Os genes que codificam essas β-lactamases foram agora encontrados em plasmídeos em *E. coli*, *Salmonella* e outras bactérias Gram-negativas.

KPC, NDM e Outras Carbapenemases

Em 2001, uma nova β-lactamase hidrolisadora de carbapenem a partir de uma cepa resistente ao carbapenem de *K. pneumoniae* foi descrita pela primeira vez. Essa enzima foi descrita como a carbapenemase *K. pneumoniae* (KPC). Organismos produtores de KPC são normalmente resistentes a penicilinas, cefalosporinas, carbapenens e não são inibidos pelo ácido clavulânico ou outros inibidores da β-lactamase comumente utilizados, tais como o sulbactam e tazobactam. A produção de KPC tem sido documentada em *E. coli* e em muitos gêneros da família *Enterobacteriaceae*, tais como *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus* e *Salmonella*.

O epicentro da *K. pneumoniae* produtora de KPC foi Nova Iorque. Em 2004, cerca de um quarto das *K. pneumoniae* isoladas em um estudo de vigilância em Brooklyn, Nova Iorque, foram produtoras de KPC. O Centers for Disease Control and Prevention relata agora organismos produtores de KPC em numerosas cidades ao longo dos

Estados Unidos. Propagação internacional de organismos produtores de KPC foi bem descrita, com surtos em Israel, Itália, Grécia sendo particularmente problemáticos. Partes da China e América do Sul também relataram organismos endêmicos produtores de KPC.[5]

Outra β-lactamase hidrolisante de carbapenem, a metalo-β-lactamase de Nova Deli (NDM), surgiu na última década como uma das principais causas de resistência ao carbapenem. Como o próprio nome sugere, seu epicentro é o subcontinente indiano. No entanto, também se tornou endêmica em alguns hospitais nos estados dos Balcãs, bem como causou surtos na América do Norte e Europa. Muitos surtos de organismos produtores de NDM têm sido associados com transferências inter-hospitalares de hospitais do subcontinente indiano.[6] De modo preocupante, organismos produtores de NDM foram encontrados na água potável na Índia[7] e em animais produtores de alimentos na China.[8]

Outras β-lactamases hidrolisadoras de carbapenem incluem o tipo OXA-48, que é encontrado no norte da África, Oriente Médio e Índia, tendo desde então se espalhado para outras partes do mundo, bem como uma variedade de metalo-β-lactamases (tais como os tipos de IMP e VIM). Essas enzimas têm em comum a capacidade de tornar *Enterobacteriaceae* resistentes a outros carbapenens e antibióticos β-lactâmicos.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da infecção do trato urinário, peritonite, pneumonia e infecção da corrente sanguínea devido a *Enterobacteriaceae* são descritas em outros capítulos.

Diagnóstico

A infecção com *Enterobacteriaceae* é facilmente diagnosticada em laboratórios de microbiologia clínica após a coleta de amostras apropriadas. A análise de coloração de Gram permite uma rápida diferenciação de bacilos Gram-negativos de outros agentes patogênicos. No entanto, frequentemente é difícil, por motivos clínicos e pelos resultados da coloração de Gram, diferenciar infecção por *Enterobacteriaceae* de outros bacilos Gram-negativos, tais como *Pseudomonas aeruginosa*.

Uma vez que um membro da família *Enterobacteriaceae* seja identificado, é importante assegurar que os testes de sensibilidade aos antibióticos apropriados sejam realizados. Em alguns casos, os testes especializados devem ser realizados pelo laboratório de microbiologia clínica para detectar ESBL ou produção de carbapenemase. Avaliação epidemiológica molecular pode ser necessária para determinar se um isolamento pertence a uma cepa de surto.

Tratamento

O tratamento depende do local da infecção e da extensão da resistência aos antibióticos. Escolhas de antibióticos empíricos para a terapia administrada por via oral para a ITU devido a *E. coli* e a outras *Enterobacteriaceae* pode incluir fluoroquinolonas, trimetoprim-sulfametoxazol, amoxicilina-clavulanato e nitrofurantoína. *P. mirabilis* é resistente a nitrofurantoína. Escolhas empíricas parenterais podem incluir cefalosporinas de terceira geração, combinações de penicilina-inibidores de β-lactamase, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e carbapenens.

O advento da resistência aos antibióticos nas *Enterobacteriaceae* apresenta o potencial para ter um impacto enorme sobre o tratamento de infecções comuns. A ITU é um exemplo pertinente. Escolhas administradas por via oral, como fluoroquinolonas, trimetoprim-sulfametoxazol e amoxicilina-clavulanato, são normalmente inativas na cepa ST131 de *E. coli*. Pode haver a necessidade de admitir agora alguns pacientes para uso de antibióticos parenterais devido a essa resistência ao antibiótico. Pior ainda, alguns pacientes com infecção adquirida no hospital podem precisar de antibióticos de "última linha", como a colistina ou polimixina B. Os detalhes específicos de opções de tratamento para *Enterobacteriaceae* resistente aos antibióticos são apresentados na Tabela 305-3 .

Tabela 305-3

Opções de tratamento para *enterobacteriaceae* multirresistente

PRODUTORES DE ESBL
Carbapenens (primeira escolha, infecções graves)
Piperacilina-tazobactam, cefepima (segunda escolha, infecções graves)
Nitrofurantoína, fosfomicina (primeira escolha, ITU)
Ciprofloxacina, amoxicilina-clavulanato (segunda escolha, ITU)
PRODUTORES DE KPC OU NDM
Colistina, polimixina B, tigeciclina, meropenem (como parte de uma associação)

ESBL = β-lactamases de espectro estendido; ITU = infecção do trato urinário; KPC = *K. pneumoniae* produtora de carbapenemase; NDM = metalo-β-lactamase de Nova Deli.

Tratamento de Organismos Produtores de ESBL

In vitro, os carbapenens (incluindo imipenem, meropenem, doripenem e ertapenem) têm a atividade mais potente contra organismos produtores de ESBL. Isso não é surpreendente, uma vez que estes antibióticos não são inativados por ESBLs. Carbapenens devem ser considerados como antibióticos de escolha para infecções graves com organismos produtores de ESBL com base em uma vasta experiência clínica positiva. Não há estudos randomizados concluídos comparando carbapenens com outras classes de antibióticos contra produtores de ESBL. Embora uma parte substancial dos organismos produtores de ESBL seja resistente à piperacilina-tazobactam, estudos de observação mostraram uma mortalidade semelhante em infecções da corrente sanguínea por produtores de ESBLs tratadas com carbapenem, comparadas com infecções tratadas com β-lactâmicos/inibidor da β-lactamase.[9] Não há evidência de que tratamento combinado envolvendo um carbapenem seja superior ao uso de um carbapenem isolado para os produtores de ESBL.

Assim, meropenem ou piperacilina-tazobactam é o tratamento de escolha para infecções graves causadas por produtores de ESBL. A capacidade de usar ertapenem uma vez por dia o torna potencialmente útil em infecções graves com produtores de ESBL em residentes de lar de idosos ou pacientes que mantêm o tratamento parenteral em regime ambulatorial. As ITUs podem ser tratadas com fosfomicina administrada, nitrofurantoína ou amoxicilina/ácido clavulânico por via oral, se suscetíveis.

Tratamento de Organismos Resistentes ao Carbapenem

O tratamento de organismos resistentes ao carbapenem (p. ex., devido à produção de KPC ou NDM) é difícil porque eles podem não ter suscetibilidade a todos os antibióticos β-lactâmicos (incluindo as penicilinas, cefalosporinas, aztreonam e carbapenens), fluoroquinolonas e aminoglicosídeos. Organismos produtores de carbapenemase podem, por vezes, parecer suscetíveis a carbapenens, tais como meropenem e imipenem (embora sejam quase sempre reconhecidos como resistentes ao ertapenem), mas esses antibióticos não devem ser utilizados como monoterapia.

Não há ensaios clínicos randomizados realizados avaliando as diferentes opções de antibióticos para os produtores de carbapenemase. Com base em estudos observacionais, a terapia de combinação parece ser superior à monoterapia. Foram realizadas combinações de uma polimixina, tigeciclina e meropenem, obtendo o maior sucesso.[10-12] O meropenem tem sido usado nessas combinações, apesar de uma falta de suscetibilidade *in vitro*.

Uma variedade de novos antibióticos com atividade contra produtores de ESBL e alguns produtores de carbapenemase está sob avaliação. Estes incluem a combinação de ceftazidima e um novo inibidor de β-lactamase chamado avibactam e um novo aminoglicosídeo, plazomicin. Eles parecem ter uma atividade significativa contra os produtores de KPC. Infelizmente, o avibactam não inibe NDM ou outras metalo-β-lactamases. Além disso, plazomicin não é ativo contra os produtores de NDM porque a maioria exibe resistência a aminoglicosídeos por meio de metilação de RNA ribossomal 16S.

Prevenção

Prevenção de surtos adquiridos no hospital de produtores de ESBL, KPC ou NDM repousa sobre uma série de princípios básicos de controle de infecção. Em primeiro lugar, se um foco de infecção existir no ambiente hospitalar, deve ser removido. Exemplos incluem a contaminação do gel de ultrassonografia e broncoscópios. Os focos são drasticamente reduzidos quando essas fontes de contaminação são devidamente limpas ou removidas do ambiente hospitalar.

Evidências atuais sugerem que o transporte transitório nas mãos dos profissionais de saúde é o mais importante meio de transferência de *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL, KPC ou NDM de paciente para paciente. As mãos de profissionais de saúde são, presumivelmente, colonizadas por contato com a pele de pacientes com a presença do organismo na pele ou pelo contato com um ambiente contaminado em torno do paciente. Muitos pacientes podem ter colonização assintomática com organismos produtores de ESBL, KPC ou NDM sem sinais de infecção evidente. Esses pacientes representam um importante reservatório de organismos. Em algumas enfermarias hospitalares com problemas em curso com organismos produtores de ESBL, KPC ou NDM, mais de 30% dos pacientes têm colonização do trato gastrointestinal com esses organismos a qualquer momento. Esses pacientes devem ser assistidos com a utilização de precauções de contato. Disseminação via mãos dos profissionais de saúde é virtualmente eliminada pela higienização das mãos com agentes à base de álcool. A conformidade com as precauções de contato de isolamento e higienização das mãos precisa ser elevada a fim de maximizar a eficácia dessas intervenções.

Mudanças na política antibiótica podem desempenhar um papel no controle de surtos de organismos produtores de ESBL, KPC ou NDM, mas esse conceito ainda é controverso. Em um surto relatado de produtores de ESBL, nenhum esforço foi feito para mudar os procedimentos de controle de infecção. Em vez disso, nesse hospital, o uso de ceftazidima diminuiu e a piperacilina-tazobactam foi introduzida no formulário. Isso coincidiu com uma redução do surto. Em outra instituição, toda a classe de cefalosporinas foi removida para controle exato sobre produtores de ESBL endêmicas. A dificuldade com essa abordagem é que a substituição de uma classe de antibióticos por outra pode resultar na substituição de um problema de resistência por outro. Nenhum estudo demonstrou que a remoção dos carbapenens de um formulário do hospital levasse à eliminação de produtores KPC ou NDM. Como esses organismos são resistentes a várias classes de antibióticos, classes tão diversas como associações de inibidores de β-lactamase/β-lactâmicos e fluoroquinolonas foram mais frequentemente administradas do que carbapenens antes da colonização ou infecção com produtores de KPC. O uso prudente de todas as classes de antibióticos, com ênfase na redução da duração da terapia antibiótica, pode ser mais útil do que a restrição individual de classe de antibióticos.

Prognóstico

O prognóstico da infecção com *Enterobacteriaceae* depende de múltiplos fatores, tais como local da infecção, presença de doenças subjacentes e adequação da antibioterapia empírica. Num extremo, antibioterapia oral inadequada para ITU não complicada devido a um produtor de ESBL pode não ter nenhum impacto sobre a mortalidade, embora possa ter um impacto na duração dos sintomas e necessidade de terapia parenteral por falha do tratamento. No outro extremo, pacientes em uma unidade de tratamento intensivo com infecções graves devido a produtores de KPC ou NDM podem ter uma taxa de mortalidade intra-hospitalar superior a 70%. Isso pode ser comparado com taxas de mortalidade hospitalar de 20% a 30% em pacientes comparáveis, sem infecção por um produtor de KPC ou NDM.

Referências Gerais

1. Centers for Disease Control and Prevention. New carbapenem-resistant Enterobacteriaceae warrant additional action by healthcare providers. Available at: http://www.bt.cdc.gov/HAN/han00341.asp; Accessed March 7, 2015.
2. Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL. Escherichia coli O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1–14.
3. Petty NK, Ben Zakour NL, Stanton-Cook M, et al. Global dissemination of a multidrug resistant Escherichia coli clone. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:5694–5699.
4. Cheng NC, Yu YC, Tai HC, et al. Recent trend of necrotizing fasciitis in Taiwan: focus on monomicrobial Klebsiella pneumoniae necrotizing fasciitis. *Clin Infect Dis*. 2012;55:930–939.
5. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of Klebsiella pneumoniae carbapenemases. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:785–796.
6. Wailan AM, Paterson DL. The spread and acquisition of NDM-1: a multifactorial problem. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12:91–115.
7. Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, et al. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:355–362.
8. Wang Y, Wu C, Zhang Q, et al. Identification of New Delhi metallo-β-lactamase 1 in Acinetobacter lwoffii of food animal origin. *PLoS ONE*. 2012;7:e37152.
9. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Retamar P, et al. β-Lactam/β-lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum β-lactamase–producing Escherichia coli: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis*. 2012;54:167–174.
10. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPCproducing Klebsiella pneumoniae: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:2108–2113.
11. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis*. 2012;55:943–950.
12. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouvelekis LS, et al. Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:2322–2328.

Pseudomonas e infecções bacilares gram-negativas relacionadas

Matthew E. Falagas

Petros I. Rafailidis

Definição

Infecções por *Pseudomonas* spp. são causadas por membros da família Pseudomonadaceae. As Pseudomonadaceae são um grupo de bacilos Gram-negativos, incluindo a *Pseudomonas aeruginosa*, o agente patogênico humano mais frequentemente isolado na família. Outras *Pseudomonas* spp. incluem a *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas luteola*, *Pseudomonas mendocina*, *Pseudomonas oryzihabitans*, *Pseudomonas pseudoalcaligens*, *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas chlororaphis*, *Pseudomonas delafieldii*, *Pseudomonas kingii*, *Pseudomonas pertucinogena* e grupo 1 do CDC de *Pseudomonas*.

Infecções bacilares Gram-negativas relacionadas incluem infecções devido a *Stenotrophomonas maltophilia* (anteriormente conhecida como *Pseudomonas maltophilia* e *Xanthomonas maltophilia*) e membros do gênero *Burkholderia* (*Burkholderia pseudomallei*, *Burkholderia mallei* e complexo *Burkholderia cepacia*).

Os Patógenos

A *Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria Gram-negativa, não fermentadora de lactose, um bacilo linear ou ligeiramente curvado com um comprimento que varia de 1,5 a 7 μm e largura de 0,5 a 1,0 μm. É catalase-positiva, oxidase-positiva e móvel com um ou mais flagelos polares. A maioria das espécies oxida glicose e reduz nitratos a nitritos ou nitrogênio. Tem a capacidade de crescer a 42 °C. Esse agente patogênico é admiravelmente armado no seu exterior: uma cápsula polissacarídica juntamente com lipopolissacarídeos, pilosidades e flagelos. Além disso, o arsenal interior inclui toxinas, tais como exotoxina A, piocianina (pigmento azul ou azul-esverdeado), piorrubina (pigmento vermelho ou vermelho-amarronzado), piomelanina (pigmento preto) e pioverdina (pigmento amarelo-esverdeado). A *P. aeruginosa* é notória por sua capacidade de adquirir genes de resistência e se disseminar por transferência horizontal.

A *Stenotrophomonas maltophilia* é um bacilo Gram-negativo não fermentador, móvel com flagelos polares. É também catalase-positiva; a maioria das cepas é oxidase-negativa, mas algumas são oxidase-positivas. *Burkholderia cepacia* e *Burkholderia pseudomallei* também são bactérias Gram-negativas não fermentadoras de lactose com motilidade. Em contraste, a *Burkholderia mallei* é não móvel.

Epidemiologia

A *P. aeruginosa* é um dos patógenos mais comuns em infecções associadas aos cuidados de saúde. Pneumonia associada à ventilação mecânica, bacteriemia associada a cateteres venosos centrais ou secundária a infecções presentes em outras partes do corpo, infecções do trato urinário e infecções de ferida ou do bloco cirúrgico são os principais tipos de infecções associados a *P. aeruginosa* no ambiente hospitalar. Dados da National Healthcare Safety Network do Centers for Disease Control and Prevention indicam que ao longo de 2009 a 2010, *P. aeruginosa* foi responsável por 8% de um total de 69.475 das infecções relacionadas aos cuidados de saúde e foi a sexta causa mais frequente entre 81.139 patógenos.[1] Aproximadamente 2% dessas cepas são resistentes a carbapenens, um antibiótico potente contra elas. Esse organismo é capaz de sobreviver em ambientes que tenham componentes nutricionais mínimos. A *P. aeruginosa* pode colonizar superfícies úmidas da axila, ouvidos e períneo. Também foi isolada em ambientes inertes úmidos dentro do hospital, incluindo água em lavatórios e ralos, aparelhos de ventilação mecânica, equipamentos de diálise, toaletes, chuveiros, piscinas de hidroterapia, esfregões, água para flores e até mesmo soluções de limpeza.

As cepas de *P. aeruginosa* resistentes a múltiplas classes de antibióticos, incluindo quinolonas e β-lactâmicos, são uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Durante um tempo relativamente curto, uma cepa de *P. aeruginosa* resistente a multifármacos espalhou-se por países vizinhos.[2] O uso de antibióticos de amplo espectro é certamente um fator de risco para o desenvolvimento de *P. aeruginosa* resistente a multifármacos, como também o são as falhas na aplicação de controle de infecção.

Uma gama de hospedeiros é particularmente propensa a infecções por esse agente: pacientes com neutropenia, queimaduras, fibrose cística (FC), oncológicos, transplantados, diabéticos e com AIDS. Os pacientes com imunidade comprometida devido ao tratamento ou à doença, tanto humoral (hipogamaglobulinemia) como celular (tratamento com esteroides), assim como os pacientes com corpos estranhos (p. ex., enxertos vasculares, implantes ortopédicos) também são mais vulneráveis a infecções por *P. aeruginosa*.

Infecção adquirida na comunidade por *P. aeruginosa* está relacionada com a exposição a água, utilização de banheiras de hidromassagem, banheiras Jacuzzi®, piscinas, termas e outros tipos de banhos, bem como à utilização de lentes de contato, particularmente o modelo de uso prolongado. Feridas, incluindo aquelas encontradas através de calçados como tênis, podem dar origem a uma infecção por *P. aeruginosa*. A endoftalmite por *P. aeruginosa* após trauma ocular pode resultar em comprometimento visual, e endocardite por *P. aeruginosa* é frequentemente encontrada em utilizadores de drogas intravenosas. Além disso, existe a possibilidade da existência de *P. aeruginosa* resistente a fármaco na comunidade, e esse risco tem de ser levado em conta ao se prescrever a terapia antibiótica.

S. maltophilia, a qual se acreditava ser de virulência limitada, é um agente patogênico emergente significativo.[3] É um organismo ambiental Gram-negativo, resistente a multifármacos, que causa principalmente pneumonia e exacerbação aguda da doença pulmonar obstrutiva crônica. Bacteriemia, infecção do trato urinário, infecções de pele e tecidos moles, incluindo celulite, osteomielite, endocardite e meningite, estão entre as infecções causadas por *S. maltophilia*.

Uma vez isoladas no contexto geográfico do Sudeste Asiático e Austrália, com uma incidência de, aproximadamente, 50/100.000 na população em geral, as infecções devido a *B. pseudomallei* são de especial interesse, porque são relatadas com mais frequência agora também a partir do subcontinente indiano.[4] Felizmente, a infecção em humanos devido a *B. mallei* é rara.

A *Burkholderia cepacia* pertence ao complexo *Burkholderia cepacia*, que inclui também *Burkholderia ambifaria*, *Burkholderia anthina*, *Burkholderia arboris*, *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia contaminans*, *Burkholderia diffusa*, *Burkholderia dolosa*, *Burkholderia latens*, *Burkholderia lata*, *Burkholderia metallica*, *Burkholderia multivorans*, *Burkholderia pyrrocinia*, *Burkholderia seminalis*, *Burkholderia stabilis*, *Burkholderia ubonensis* e *Burkholderia vietnamiensis*. A *B. cepacia* foi relatada anteriormente sob o nome de *Pseudomonas cepacia*. A *B. cepacia* infecta principalmente pacientes com FC e doença granulomatosa crônica. No entanto, existem muitos relatos de infecções por *B. cepacia* em pacientes hospitalizados sem FC. Pacientes com cateteres venosos centrais, manipulação do trato urogenital (cateterismo, inserção de instrumentos e biópsia), queimaduras e feridas cirúrgicas (e outros) podem desenvolver infecção por *B. cepacia*.

Biopatologia

Patogênese e Fisiopatologia

A imunidade inata, principalmente através da produção de citocinas inflamatórias e *clearance* fagocitário por neutrófilos e macrófagos, é a chave para o controle endógeno de infecção por *P. aeruginosa*.[5] Pacientes com neutropenia e também pacientes com defeitos de recrutamento e ativação de neutrófilos, como aqueles com FC, são suscetíveis a infecções por *P. aeruginosa*. Isto acontece porque o lipopolissacarídeo de *Pseudomonas aeruginosa* liga-se ao regulador de condutância transmembrana da FC (CFTR, do inglês, *CF transmembrane conductance regulator*), que é um canal envolvido no transporte transmembrana de cloreto. Quando o CFTR é normal, ocorre a liberação de interleucina-1 e sinalização através do receptor interleucina-1 e da molécula adaptadora MyD88. Além disso, formam-se jangadas lipídicas de CFTR e o NF-κB é translocado, seguido pela transcrição de genes dependentes de NF-κB e a produção de interleucina-6, interleucina-8 e molécula de adesão intercelular (ICAM) 1.

Depois disso seguem-se o recrutamento de neutrófilos polimorfonucleares para o tecido infectado e indução de apoptose e resolução da infecção. Na ausência de MyD88, no entanto, podem ser induzidas pneumonia letal e sepse com menos de 60 células bacterianas aplicadas nos narizes de camundongos. Os pacientes com FC têm um CFTR defeituoso e, assim, não é possível montar uma resposta defensiva normal a *P. aeruginosa*. O principal desafio foi correlacionar o defeito genético que conduz à ausência de síntese de proteína CFTR ou de CFTR disfuncional para a patogênese da infecção por *P. aeruginosa*.

Outros fatores do hospedeiro que predispõem a infecções de *Pseudomonas* são queimaduras e ferimentos, especialmente tecido necrosado, e infecção por HIV/AIDS. Além disso, a perda de função da mucosa do trato respiratório de pacientes ventilados mecanicamente e pacientes com câncer e perturbações da flora bacteriana normal do trato gastrointestinal são o cenário ideal para o crescimento de *P. aeruginosa*.

Fatores Bacterianos na Patogênese

A *P. aeruginosa* pertence ao grupo de bactérias ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e as espécies *Enterobacter*) que a Infectious Diseases Society of America abordou especificamente como um motivo de preocupação. Subsiste no ambiente aquático, assim como no solo. Seu arsenal é vasto e adaptável aos desafios enfrentados e a sua comunicação intraespécie-interespécie no reino microbiano é notável. Vários fatores, incluindo flagelos, pilosidades, exopolissacarídeos, fosfolipases, proteases, endotoxinas, toxinas segregadas (tipos I, II, II, IV e VI), exotoxinas e proteínas de ligação de ferro, estão envolvidos na patogênese (E-Tabela 306-1). As armas de defesa da *Pseudomonas* são a produção de elevados níveis de um polissacarídeo mucoide extracelular chamado alginato, que é o principal constituinte do glicocálice, permitindo o crescimento em um biofilme. Além disso, a expressão de cadeias laterais O nos lipopolissacarídeos da bactéria impede a lise pelo complemento. As toxinas e enzimas produzidas pela bactéria constituem mediadores agressivos da morte celular do sistema imune e da invasão e degradação dos tecidos. Exotoxina A, uma toxina ribosilante de difosfato de adenosina, tem uma atividade similar à da difteria. A produção dessa toxina celular é afetada pelos níveis de ferro. A *P. aeruginosa* usa pioverdina e pioquelina, sistemas sideróforos típicos, para adquirir ferro.

A *P. aeruginosa* pode induzir a hemólise por PlcHR, uma fosfolipase C hemolítica. Uma fosfolipase C não hemolítica, a PlcN, também é feita por cepas de *P. aeruginosa*. Os sistemas de secreção tipo III da *P. aeruginosa* permitem a injeção direta de toxinas bacterianas em células eucarióticas e perturbam o tráfico celular através da inibição do citoesqueleto de actina e alteração da síntese de proteínas. Os isolamentos na clínica de *P. aeruginosa* que expressam toxinas tipo III são significativamente mais frequentes em pacientes com resultados clínicos ruins. Quatro grandes proteínas efetoras são conhecidas: ExoS, ExoT, ExoU e ExoY. Mais importante do que esses fatores, a capacidade de *Pseudomonas* para se comunicar com os outros membros da sua comunidade microbiana por meio de sensor de *quorum* leva à formação de biofilmes, um obstáculo difícil na tentativa de erradicar o agente patogênico. Sistemas de detecção de *quorum* de *Pseudomonas* são lasR1, rhlR1 e sistema de quinolonas *Pseudomonas*. Esses sistemas têm uma interação complexa com outros fatores no contexto da regulação da transcrição de genes e da produção de fatores de virulência.

Tanto os mecanismos intrínsecos (motivados por mutação) como transferíveis (tais como a produção de β-lactamase) conferem às *Pseudomonas* resistência aos antibióticos, incluindo os carbapenens. A resistência transferível para aminoglicosídeos implica modificação dos aminoglicosídeos através de fosforiltransferases, acetiltransferases, nucleotidiltransferases ou metiltransferases ribossomais (RmtA, RmtB, RmtC, RmtD e ArmA). Resistência codificada cromossomicamente envolve os seguintes:

- superprodução ou desrepressão de cefalosporinase AmpC;
- porina OprD, que facilita a difusão de aminoácidos básicos e carbapenens;
- oxacilinase classe D (OXA-50); e
- resistência mediada por efluxo através de bombas de efluxo da família RND (resistência-nodulação-divisão), tais como o MexXY, que entre outros afeta fluoroquinolonas, β-lactâmicos e aminoglicosídeos; MexAB-OprM e MexCD-OprJ, que, entre outros, afetam fluoroquinolonas e β-lactâmicos; e MexEF-OprN (F), MexGHI-opmD (F), MexVW (F), e MexPQ-OpmE, que afetam, entre outros, fluoroquinolonas.

Resistência mediada cromossomicamente também está relacionada com mutações na região da girase A determinante de resistência a quinolonas e no gene parC da topoisomerase IV, que dificultam o ataque de fluoroquinolonas às bactérias. Enzimas de inativação de aminoglicosídeos estão relacionadas com o cromossomo *P. aeruginosa* e envolvem acetiltransferases 3-*N*-aminoglicosídicas [AAC(6)-I, AAC(6)-II, AAC(3)-I, AAC(3)-II, AAC(3)-III, AAC(3)-IV] ou nucleotidiltransferases ANT(2)-I e ANT(4)-II e fosfotransferase APH(3)-VI. Resistência de impermeabilidade aos aminoglicosídeos também é mediada cromossomicamente.

A produção de tais enzimas potentes como a metalo-β-lactamase como VIM-1, VIM-2, o VIM-4 e IMP-29) é capaz de destruir os antibióticos carbapenens, que são importantes para o tratamento de pacientes com bactérias Gram-negativas resistentes a multifármacos. Além disso, como relatado em estudos a partir de unidades de tratamento intensivo francesas,[6] mecanismos intrínsecos adicionais podem estar presentes ao mesmo tempo, tais como a perda completa de porina OprD como uma consequência de mutações ou interrupção do gene por sequências de inserção. Infrarregulação de OprD pode ser acoplada com a superexpressão de bombas de efluxo (MexXY, MexEF-PprN, CzcCBA).

E-Tabela 306-1

Fatores de virulência para *pseudomonas aeruginosa*

LOCALIZAÇÃO OU CLASSE	EXEMPLOS	ATIVIDADE/EFEITOS SOBRE O HOSPEDEIRO
Superfície celular	Alginato	Antifagocítico, resistência à morte por opsonização
	Lipopolissacarídeo	Endotóxico, antifagocítico, evita anticorpo pré-formado para antígenos S previamente encontrados
	Pili (produzidos por secreção tipo IV)	Motilidade, formação de biofilme, aderência aos tecidos do hospedeiro
	Flagelos	Motilidade, formação de biofilme, aderência aos tecidos do hospedeiro e componentes de mucina
	Injeção de fatores secreção tipo III	Proteínas PcrG, PcrV, PcrH, POPB e POPD formam ponte de injeção para efetores tipo III
Membrana externa	Receptores sideróforos	Proporciona ferro para o crescimento e sobrevivência microbiana
	Bombas de efluxo	Removem antibióticos
Sistemas de secreção		
Tipo II	Elastase, lipases, fosfolipases, proteína ligante de quitina, exotoxina A e outros	Variedade de fatores tóxicos, proteolíticos e lipolíticos; degradam efetores imunes do hospedeiro
Tipo III	Exos, Exot, ExoU, ExoY	Intoxica as células (Exos, Exot); citotóxico (ExoU), ruptura da actina do citoesqueleto
Tipo VI	Proteínas associadas a membranas e citoplasma, ATPases, lipoproteínas, proteínas HCP1	Pouco caracterizada, mas encontrada em estudos com animais como sendo necessária para a virulência ideal, particularmente na infecção crônica
Aquisição de ferro	Pioverdina e pioquelina	Sequestra ferro do hospedeiro para uso bacteriano
Toxinas secretadas	Hemolisinas, fosfolipases e ramnolipídeo	Matam leucócitos, hemólise de eritrócitos, degradam glicolipídeos da superfície da célula hospedeira
Fatores oxidativos secretados	Piocianina, ferripioquelina	Produzem espécies reativas de oxigênio: H_2O_2, O_2^- Inflamatórios, interrompem a função da célula epitelial
Quorum sensing	LasR/LasI, RhlR/RhlI, PQS	Formação de biofilme, regulação da secreção de fatores de virulência

ATPases = adenosina trifosfatases; PQS = sinal *Pseudomonas* quinolona.

Patologia

O espectro patológico de infecções por *P. aeruginosa* depende do local afetado. Hemorragia e necrose podem estar presentes nas infecções graves de *Pseudomonas*, tais como na pneumonia e endocardite. Notavelmente, no que diz respeito à pele no caso de ectima gangrenoso, bactérias invadem as artérias e veias da pele, mas há pouca inflamação acompanhando. Isso se reflete em uma quantidade pequena, se houver, de pus presente nessas lesões cutâneas. A patologia da infecção por *B. pseudomallei* está em nítido contraste, com inflamação intensa levando à formação de abscesso e necrose nos órgãos afetados, como na pele, fígado, baço ou pulmões.

Manifestações clínicas

Está incluída uma constelação de manifestações no espectro clínico das infecções por *P. aeruginosa*. Não há sintomas ou sinais para discriminar de modo efetivo a infecção por *P. aeruginosa* de infecções por outros agentes patogênicos. Mesmo ectima gangrenoso, que já se acreditou representar um efeito único de infecção *P. aeruginosa*, pode ser causado por outras bactérias, como *S. aureus* ou *Citrobacter freundii*.

Neutropenia Febril

Infecções de *P. aeruginosa* durante neutropenia febril (Caps. 167 e 281) têm um papel central. É o organismo contra o qual a cobertura empírica deve ser sempre incluída. Esse princípio permanece inalterado ao longo do tempo. A importância da infecção por *P. aeruginosa* em pacientes com neutropenia não diminuiu, e a resistência antimicrobiana da bactéria evoluiu para um desafio terapêutico meticuloso. A mortalidade é alta se a infecção não for tratada de forma adequada pela terapia empírica. As síndromes clínicas clássicas em pacientes com neutropenia febril são bacteriemia, pneumonia e infecção dos tecidos moles, que se manifesta principalmente como ectima gangrenoso.

Bacteriemia

Bacteriemia devido a *P. aeruginosa* continua sendo um dos desafios mais difíceis que um médico pode enfrentar. É geralmente causada por uma infecção primária em diferentes locais, tais como pneumonia, infecção urinária, infecção complicada intra-abdominal (peritonite, abscesso) e endocardite. As manifestações podem incluir as da sepse e choque séptico, ou seja, febre, taquicardia, taquipneia, hipotensão e alterações do estado mental que variam de confusão ao coma (Cap. 108). Falência multiorgânica com síndrome do desconforto respiratório do adulto e insuficiência renal aguda juntamente com alterações de coagulação (coagulação intravascular disseminada) pode ocorrer. No paciente ventilado, um aumento do índice de suspeita para *P. aeruginosa* deve estar presente em caso de deterioração clínica.

Infecções Oculares

Ceratite é um dos tipos de doença mais frequentemente encontrados e está associada com a utilização de lentes de contato, especialmente lentes de uso prolongado. No entanto, qualquer forma de trauma pode predispor a ceratite por inoculação direta no tecido, incluindo cirurgia e queimaduras. Ceratite por *P. aeruginosa* é uma emergência médica, devido à rapidez com que pode progredir e levar à perda de visão. Dor e rubor do olho são manifestações cardinais da ceratite. Toda a córnea fica opacificada, e por vezes ocorre perfuração.

A endoftalmite é outra infecção ocular fulminante devido a *P. aeruginosa* que pode resultar de lesões penetrantes, cirurgia, perfuração de uma úlcera da córnea ou deposição em situação de bacteriemia. São manifestações de endoftalmite a dor severa, queimose, diminuição da acuidade visual ou até mesmo perda de visão, uveíte anterior, envolvimento vítreo e pan-oftalmite.

Outras infecções oculares mais raras incluem celulite orbitária em pacientes com neutropenia e necrose gangrenada das pálpebras, sendo que ambas são focos metastáticos de bacteriemia.

Infecções Otológicas

Otite externa aguda apresentando-se com otalgia é frequentemente observada em crianças e resulta de infecção da pele úmida, macerada, do canal auditivo externo. As fontes do agente são provavelmente banheiras ou piscinas (ouvido do nadador), em particular se não estão suficientemente cloradas. A história natural é geralmente resolução sem sequelas, mas a drenagem crônica ocorre em alguns pacientes. O diagnóstico de otite média crônica supurativa tem sido associado a *P. aeruginosa*. A principal manifestação clínica é a drenagem de fluido. As culturas são em geral polimicrobianas, incluindo *P. aeruginosa*. Em um terço dos pacientes, verificou-se o organismo de forma isolada.

Uma das manifestações clínicas mais dramáticas de infecções por *Pseudomonas* é a otite externa maligna. O diagnóstico é feito facilmente, desde que haja um alto índice de suspeita, que deve ser o caso em diabéticos e pacientes com AIDS. Embora literalmente um termo impróprio (não sendo um processo neoplásico), a evolução fulminante e fatal, se não for diagnosticada e tratada de modo adequado, justifica essa nomenclatura. Em geral afeta pacientes diabéticos e se manifesta por dor otológica acompanhada de febre (nem sempre), drenagem, e paralisias faciais que podem até mesmo ser bilaterais. A tração do pavilhão auricular provoca dor na

maioria dos pacientes. Mais comumente, os nervos cranianos VI a XII (em várias combinações) podem estar envolvidos, e, assim, disfonia e disfagia acompanhando paralisia facial podem ser evidentes. O estado de consciência pode ser afetado (obnubilação, coma) e significa disseminação intracraniana da infecção. Uma característica da doença é a presença de tecido de granulação na junção de osso e cartilagem no meato, em contraste com a membrana timpânica normalmente intacta. Espécimes de cultura devem ser colhidos do canal auditivo externo. Os achados em tomografia computadorizada ou ressonância magnética incluem a destruição da articulação temporomandibular, fossa infratemporal ou envolvimento nasofaríngeo de tecidos moles, bem como evidência de meningite ou empiema.

Pneumonia Associada ao Ventilador e Pneumonia Associada aos Cuidados de Saúde

O trato respiratório é um dos locais mais frequentes de infecção devido a *P. aeruginosa*. Esse organismo é uma causa bem estabelecida e frequente de pneumonia associada ao ventilador (PAV) e aos cuidados de saúde.[7] A identificação da bactéria como responsável pode basear-se em cultura de aspirados de tubo endotraqueal, bem como do fluido de lavado broncoalveolar no correspondente ambiente clínico. Traqueobronquite associada à ventilação mecânica não é geralmente inócua, sendo necessário tratamento para evitar a progressão para PAV mais grave. Obviamente, para o paciente ventilado, a remoção do paciente da ventilação mecânica, quando viável, é uma questão de manejo fundamental. Mesmo quando se acredita haver apenas colonização da árvore brônquica, deve existir um olhar atento e vigilante pelo médico sempre que este agente patogênico seja notório.

Pneumonia necrosante por *Pseudomonas* não é rara e sua significância é refletida pelo fato de os atualmente sugeridos 8 dias de tratamento antimicrobiano para a maioria das causas de PAV não se aplicarem à PAV relacionada com *P. aeruginosa*. A duração do tratamento de PAV devido a bactérias Gram-negativas não fermentadoras (tais como *P. aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*) foi proposta pela American Thoracic Society como perfazendo 14 dias. Pneumonia em resultado de *P. aeruginosa* também pode ser adquirida na comunidade.

Infecções Respiratórias Crônicas

A *P. aeruginosa* é responsável por infecções crônicas das vias respiratórias associadas principalmente com FC e doença pulmonar obstrutiva crônica. A descrição e o tratamento da infecção por *P. aeruginosa* em pacientes com FC podem ser encontrados no Capítulo 89. Os pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica avançada podem ser infectados por *P. aeruginosa* e apresentar-se com uma agudização.

Outra infecção crônica do trato respiratório associado com *P. aeruginosa* é a panbronquiolite difusa. A panbronquiolite difusa afeta principalmente as populações asiáticas. No entanto, formas dessa doença também foram relatadas em pacientes norte-americanos brancos, hispânicos e africanos. Foram estabelecidos critérios para o diagnóstico dessa doença:[8]

1. tosse persistente, expectoração e dispneia de esforço;
2. histórico de sinusite perinasal crônica;
3. pequenas opacidades nodulares difusas bilaterais em radiografia simples de tórax ou micronódulos centrolobulares em tomografia torácica;
4. crepitações grosseiras;
5. VEF_1/CVF <70% e PaO_2 <80 mmHg;
6. título de hemaglutinina fria >64.

Critérios para o diagnóstico definitivo são uma compilação dos critérios 1 a 3, com dois critérios adicionais de 4 a 6. *P. aeruginosa* é isolada em estágios avançados da doença. Ela mostra semelhanças com FC em relação ao envolvimento do trato respiratório, mas é caracterizada pela ausência de envolvimento de outros sistemas (pâncreas, trato genital). Além disso, a quantidade de expectoração produzida é geralmente pelo menos 50 a 100 mL/dia, e o fundo genético é diferente, com as associações relatadas a HLA-Bw52 e HLA-A11.

Infecções Ósseas e Articulares

P. aeruginosa não é uma causa frequente de infecções ósseas ou articulares (Cap. 272) em pacientes sem implantes. Essas infecções resultam de bacteriemia, inoculação direta no osso, ou pela propagação da infecção contígua. Bacteriemia secundária à injeção de drogas ilícitas contaminadas ou endocardite infecciosa na população de utilizadores de drogas injetáveis tem sido bem documentada como causa de osteomielite vertebral e artrite séptica da articulação esternoclavicular. As manifestações clínicas da osteomielite vertebral por *P. aeruginosa* são mais indolentes do que as da osteomielite estafilocócica. A duração dos sintomas na população toxicodependente com osteomielite vertebral é geralmente prolongada, variando de semanas a meses. É típica a sensibilidade local provocada e pode haver uma diminuição da amplitude de movimentos. Febre baixa é mais provável de ser encontrada que a febre alta, mais classicamente associada a osteomielite estafilocócica. Artrite séptica esternoclavicular e sacroilíaca devido a *P. aeruginosa* é vista quase que exclusivamente em utilizadores de drogas intravenosas. Isso pode ocorrer com ou sem endocardite, mas um localprimário de infecção muitas vezes não é encontrado. Seu papel causal parece ficar atrás de *S. aureus* no envolvimento da articulação esternoclavicular. A *P. aeruginosa* é também uma causa de infecções do osso quando está presente material médico, tal como o utilizado na cirurgia ortopédica ou neurocirurgia.

Osteomielite do pé resultante de *Pseudomonas* mais frequentemente segue perfurações através dos tênis. A bactéria foi encontrada entre as camadas de borracha da sola dos tênis em muitos casos. A maioria desses casos é relatada em crianças, mas é também observada em adultos. A principal manifestação é a dor no pé, podendo haver celulite superficial em torno do ferimento e dor à palpação profunda da ferida. Além disso, um grupo de pacientes que parece propenso a infecções por *Pseudomonas* compreende aqueles com artropatia de Charcot. Tempo de internamento prolongado e mais tratamentos cirúrgicos estão associados com infecção óssea secundária a *P. aeruginosa* em pacientes com artropatia de Charcot. A *P. aeruginosa* também tem o potencial de afetar o pé diabético, em especial quando há alta prevalência local da bactéria, clima quente e exposição frequente à água.

Infecções do Sistema Nervoso Central

O envolvimento do sistema nervoso central é quase sempre secundário a um procedimento cirúrgico ou traumatismo craniano penetrante e é raro após a bacteriemia. As entidades vistas com mais frequência são a meningite pós-operatória ou pós-traumática, empiema subdural e infecções epidurais resultantes da contaminação inicial de vias de acesso. Pode ser encontrado abscesso cerebral secundário a doença embólica de endocardite. Extensão ao cérebro da infecção na otite maligna necrosante anuncia um curso clínico lúgubre. O perfil do líquido cefalorraquidiano de meningite por *P. aeruginosa* é o de meningite piogênica. Abscesso cerebral e empiema epidural e subdural em geral requerem drenagem cirúrgica, além de antibióticos.

Infecções do Trato Urinário

Infecções do trato urinário devido a *P. aeruginosa* normalmente ocorrem como uma complicação da presença de um corpo estranho, tal como um cateter ou *stent* no trato urinário ou uma obstrução (principalmente cálculo ou neoplasia maligna) do sistema urinário, ou após cirurgia ou instrumentação do trato urinário. Não obstante a relação entre lesões obstrutivas e infecções do trato urinário por *P. aeruginosa*, houve descrições de infecções do trato urinário por *P. aeruginosa* em crianças e adultos em tratamento ambulatorial sem corpos estranhos relevantes, cálculos ou outras causas de obstrução evidente. A infecção do trato urinário em resultado de *P. aeruginosa* está muitas vezes associada a bacteriemia.

Infecções da Pele e Tecidos Moles, Incluindo Queimaduras

P. aeruginosa causa ectima gangrenoso em pacientes com neutropenia. Estas são lesões pequenas, redondas, que ocorrem isoladas ou como agregados. Não há local da pele imune à sua presença. Os membros e o períneo são mais frequentemente afetados. A boca pode estar também envolvida. Há uma evolução de vesículas a nódulos que se tornam hemorrágicos e necróticos e, eventualmente, ulceram. Assim, eles se encaixam melhor no tipo de descrição de lesão vesiculonodular da pele. Infecção secundária das úlceras cutâneas crônicas ou queimaduras também pode ocorrer. Maceração da pele normal, tal como pela imersão numa banheira de água quente, pode levar à infecção superficial. Foliculite e outras lesões papulares ou vesiculares também têm sido atribuídas a *P. aeruginosa*. Outros tipos de envolvimento da pele e tecidos moles são celulite, abscessos e miosite.

Infecções da ferida por queimadura derivando de *P. aeruginosa* constituem um dos problemas mais significativos causados por esse organismo. Uma imagem de sepse clínica distinta, na qual as contagens de colônias elevadas de *P. aeruginosa* excedem 10^5 organismos por grama de tecido, é a característica definidora. Os pacientes geralmente apresentam formação progressiva de uma escara necrótica negra, com ou sem bacteriemia. *P. aeruginosa* continua sendo um importante patógeno em contextos nos quais pacientes com queimaduras têm altas taxas de infecção. O diagnóstico pode ser feito por cultura de sangue ou através do quadro clínico patognomônico de uma lesão de queimadura em expansão causada por uma infecção por *P. aeruginosa*.

Infecções Endovasculares

P. aeruginosa pode causar infecções endovasculares, incluindo endocardite infecciosa, principalmente de válvulas nativas, mas também protéticas. Em utilizadores de drogas injetáveis, a fonte é geralmente material contaminado, agulhas ou outros; nessa população, *P. aeruginosa* pode mesmo levar a surtos de endocardite. As manifestações de endocardite por *P. aeruginosa* se assemelham às de outras formas de endocardite aguda em toxicodependentes, exceto por parecer ser mais indolente do que a endocardite por *S. aureus*. A endocardite devido a *P. aeruginosa* ocorre também em utilizadores de drogas injetáveis não intravenosas.

Infecções Gastrointestinais

P. aeruginosa é um patógeno envolvido em infecções intra-abdominais complicadas,[9] em geral, como parte de uma infecção polimicrobiana. É recuperada em casos de peritonite secundária, terciária, associada à diálise peritoneal ambulatorial contínua e abscessos intra-abdominais. Infecções gastrointestinais devido a *P. aeruginosa* incluem enterocolite necrosante em crianças e tiflite em pacientes com neutropenia (enterocolite neutropênica).

Infecções por *P. aeruginosa* Pouco Frequentes

P. aeruginosa pode causar uma série de síndromes raramente vistas: *noma neonatorum*, uma infecção mucosa e perianal necrosante de recém-nascidos; infecções interdigitais podálicas; a "síndrome da unha verde" causada por paroníquia devido a *P. aeruginosa*, como resultado da difusão de piocianina no leito ungueal; e síndrome dos pés ardentes por *Pseudomonas*, que se manifesta com nódulos plantares dolorosos. Febre de Shanghai é uma doença esporádica, adquirida na comunidade, de crianças previamente saudáveis, que se manifesta como uma enterite necrosante com febre e diarreia e pode levar a perfuração intestinal, convulsões e ectima gangrenoso. Os parâmetros laboratoriais incluem leucopenia, trombocitopenia, níveis elevados de proteína C-reativa, coagulopatia e hipoalbuminemia. A mortalidade é de aproximadamente 15%.

Infecção por *Pseudomonas* spp. que não *P. aeruginosa*

Infecção por *Pseudomonas* spp. podem ocorrer. *P. fluorescens* pode levar a bacteriemia associada a cateter venoso central ou bacteriemia relacionada com a transfusão. Notavelmente, um surto multiestadual devido à contaminação de solução salina heparinizada ocorreu nos Estados Unidos. Relatos de infecções por *P. stutzeri* incluem peritonite, meningite, endocardite, pneumonia, bacteriemia e endoftalmite. *P. putida* foi classificada como um patógeno causador de bacteriemia, pneumonia, colecistite, colangite e infecções da pele e dos tecidos moles.

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na cultura do patógeno a partir de várias amostras biológicas humanas ou fluidos pertinentes para a apresentação clínica. Métodos mais recentes, incluindo ensaios de reação em cadeia da polimerase (PCR) multiplex, que são baseados na detecção de DNA bacteriano, receberam aprovação da Food and Drug Administration (FDA) para utilização na prática clínica. Têm especial valor no contexto das unidades de tratamento intensivo, onde a velocidade é importante na diminuição da mortalidade associada à demora no tratamento da sepse. A sorologia não é útil no diagnóstico de infecções por *P. aeruginosa*. Eletroforese em gel de campo pulsado, polimorfismo de fragmentos de restrição, tipagem sequencial *multilocus* e PCR amplificada aleatória de DNA polimórfico são utilizados principalmente para fins epidemiológicos.

O diagnóstico diferencial se encontra entre *P. aeruginosa* e agentes patogênicos que podem levar ao mesmo espectro de doenças, especialmente no ambiente hospitalar. Otite externa, infecção após uma lesão ungueal ou infecção após imersão em água podem fornecer alguns indícios importantes que estreitam o espectro de diagnóstico diferencial em seus respectivos contextos. No entanto, considerações de diagnóstico têm de incluir outros agentes patogênicos também. Por exemplo, otite fúngica tem de ser incluída no diagnóstico diferencial de otite externa, bem como de outras causas de otalgia.

Além disso, a população de pacientes específica (p. ex., pacientes neutropênicos, com queimaduras e feridas, pacientes com FC, pacientes com próteses ou corpos estranhos inseridos medicamente) deve ser considerada como de alta probabilidade de pré-teste de ter uma infecção devido a *P. aeruginosa*. Outros tipos de infecção no ambiente hospitalar necessitam de cobertura para *Pseudomonas* até que os dados microbiológicos estejam disponíveis a partir de culturas ou de ensaios moleculares de detecção de DNA da bactéria. Um protocolo de desescalada pode então ser realizado para reduzir o espectro antibiótico.

Às vezes, a perspicácia clínica tem de diferenciar infecção franca devido a *P. aeruginosa* de colonização principalmente com base nos sintomas e sinais locais (dor, eritema, necrose, exsudado, edema, perda de função, sintomas disúricos, tosse produtiva) ou sintomas e sinais sistêmicos (febre, hipotensão, taquicardia, dispneia, hipoxia, erupção cutânea, falência de órgãos, alterações radiológicas de imagem anterior) de infecção.

Tratamento

Tratamento de Bacteriemia por *p. aeruginosa*

Diretrizes da *Surviving Sepsis Campaign* para pacientes com infecções graves associadas a insuficiência respiratória e choque séptico sugerem terapia de combinação com um β-lactâmico de espectro estendido e um aminoglicosídeo ou uma fluoroquinolona para a bacteriemia causada por *P. aeruginosa*. Terapia de combinação empírica não deve ser administrada por mais de 3 a 5 dias. A desescalação para a monoterapia mais adequada deve ser realizada logo que o perfil de sensibilidade seja conhecido.[10] Essa recomendação é baseada na maior possibilidade de que pelo menos um dos antibióticos utilizados terá atividade contra o patógeno potencialmente resistente a multifármacos. Tal recomendação não é baseada no melhor efeito sinérgico entre os dois antibióticos. De fato, dados com base na evidência de metanálises sugerem que a combinação pode não proporcionar uma vantagem em relação aos resultados clínicos, como a cura da infecção ou menor surgimento de resistência. Além disso, uma combinação de um β-lactâmico e um aminoglicosídeo envolve uma taxa mais elevada de nefrotoxicidade. Por conseguinte, existe atualmente a tendência de que um β-lactâmico/inibidor da β-lactamase (piperacilina-tazobactam) ou um carbapenem antipseudomônas (meropenem ou imipenem-cilastatina) possa ser utilizado isoladamente como monoterapia sem comprometer os resultados dos pacientes. Contudo, a monoterapia com um aminoglicosídeo não é sugerida por estar associada a maus resultados clínicos. Têm que ser considerados dados *in vitro* de sensibilidade antimicrobiana local sobre o nível de resistência de isolados clínicos locais de *P. aeruginosa* a vários antibióticos.[11]

A remoção de um cateter vascular infectado ou de outro dispositivo externo infectado (cateter urinário, implante) pode ser necessária para controlar a infecção relacionada com o dispositivo devido a *P. aeruginosa*. O controle da origem de um local de infecção (drenagem de um abscesso ou empiema, excisão de tecido necrosado) também é de importância primordial.

Dependendo da sensibilidade aos antibióticos de isolados de *P. aeruginosa* rotineiramente encontrados numa configuração específica, um dos seguintes regimes seria apropriado para bacteriemia por *P. aeruginosa*, desde que a função renal avaliada pelo *clearance* da creatinina fosse relativamente normal (>50 a 60 mL/minuto): piperacilina-tazobactam intravenosa, 3,375 a 4,5 g a cada 6 a 8 horas; ceftazidima, 2 g a cada 8 horas; cefepima, 2 g a cada 8 a 12 horas; meropenem, 1 a 2 g em intervalos de 8 horas; imipenem, 0,5 a 1 g em intervalos de 6 horas; doripenem, 0,5 g (perfusão de 1 hora) a cada 8 horas; ou aztreonam, 1,5 a 2 g em intervalos de 6 a 8 horas (aztreonam tem sido utilizado principalmente para pacientes com alergia a β-lactâmicos). A adição de um aminoglicosídeo aos outros regimes depende do nível de resistência a antibióticos β-lactâmicos próprios de cada instituição. Se a administração de um segundo fármaco estiver indicada, amicacina 15 mg/kg a cada 24 horas pode ser adicionada à terapia com antibióticos β-lactâmicos. A adição de ciprofloxacina 400 mg a cada 8 a 12 horas, IV (em vez de um aminoglicosídeo) tem sido sugerida como igualmente eficaz.

Os antibióticos que devem ser considerados numa base compassiva se a resistência aos carbapenens com espectro antipseudomônas estiver presente incluem colistimetato de sódio (polimixina E ou colistina em forma parenteral)[12] e polimixina B. Duas formas de colistina estão disponíveis comercialmente: sulfato de colistina e colistimetato de sódio (também chamado metanossulfonato de colistina, colistimetanossulfato pentassódico ou colistina sulfonilmetato). Colistimetato de sódio é menos potente do que o sulfato de colistina. Especificamente, a atividade biológica é avaliada como 20.500 UI/mg de sulfato de colistina e cerca de 12.500 UI/mg para colistimetato de sódio. Colistimetato de sódio é produzido pela reação da colistina com formaldeído e bissulfito de sódio. Sulfato de colistina é administrado por via oral (comprimidos ou xarope) em regimes de descontaminação do intestino, e topicamente, como um pó para o tratamento de infecções bacterianas da pele. Colistimetato de sódio está disponível em formulações parenterais. O termo *colistina* ao longo deste capítulo refere-se à formulação de colistimetato de sódio, exceto se de outro modo especificado.

A dose sugerida de colistina intravenosa para pacientes adultos com função renal normal é diferente entre os fabricantes nos Estados Unidos e no Reino Unido. Especificamente, a dosagem recomendada nos Estados Unidos é de 2,5 a 5 mg/kg/dia de atividade de base de colistina (75.000 a 150.000 UI/kg), dividida em duas a quatro doses iguais (1 mg de atividade de base de colistina, ≈30.000 UI; 1 mg de atividade de colistimetato de sódio, ≈12.500 UI). No Reino Unido, a dosagem sugerida é de 4 a 6 mg/kg/dia de atividade de colistimetato de sódio (50.000 a 75.000 UI/kg) em três doses divididas para adultos e crianças com peso corporal de 60 kg ou menos e de 80 a 160 mg de atividade de colistimetato de sódio (1 a 2 milhões de UI) a cada 8 horas por peso corporal de mais de 60 kg. No entanto, nós e também outros temos tratado os pacientes com maiores doses diárias de colistina intravenosa, até 720 mg/dia (9 milhões de UI) em três doses divididas. Para o nível de creatinina no soro de 1,3 a 1,5 mg/dL, 1,6 a 2,5 mg/dL ou de 2,6 mg/dL e superior, a dosagem de colistina intravenosa recomendada pelos fabricantes é de 160 mg (2 milhões de UI) a cada 12, 24 ou 36 horas, respectivamente. Durante a hemodiálise, a dose recomendada é de 80 mg (1 milhão de UI) após cada sessão de hemodiálise. No entanto, mais estudos são necessários para esclarecer os regimes de dosagem adequados de colistina, especialmente para pacientes com disfunção ou insuficiência renal. Em um pequeno estudo com base em dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos, uma dose de carga intravenosa de 9 milhões de UI de colistimetato de sódio seguida por 4,5 milhões UI a cada 12 horas foi usada com sucesso.[13] No doseamento de colistina, os médicos devem estar cientes das diferenças existentes em recomendações de dosagem com base na formulação específica de colistina utilizada. Ultimamente, a formulação parenteral de fosfomicina de sódio tem sido utilizada em vários países europeus em combinação com outros antibióticos com espectro antipseudomônas.[14]

Outra consideração importante é a infusão intravenosa prolongada de antibióticos para explorar as propriedades farmacodinâmicas dos β-lactâmicos no tratamento de *P. aeruginosa* e de outras infecções. Antibióticos β-lactâmicos têm atividade antimicrobiana dependente do tempo, e, portanto, a sua concentração no sangue alcançada pela administração intravenosa prolongada está acima da concentração inibitória mínima por períodos mais longos (proporção do tempo entre as doses anteriormente referidas de concentração inibitória mínima). Há dados, principalmente de estudos não randomizados e de uma metanálise relevante, que suportam o fato de que uma infusão prolongada de piperacilina-tazobactam durante 4 horas pode fornecer um benefício de sobrevida.[15] Meropenem é geralmente administrado em um período relativamente curto de infusão de 30 minutos; uma infusão de meropenem mais ampla é aquela que se estende a 3 horas. Doripenem não deve ser utilizado no tratamento de pneumonia de acordo com um aviso da FDA com base em um estudo comparando-o com o imipenem-cilastatina.

Apesar da introdução de novos antibióticos de largo espectro no arsenal de antibióticos, deve-se lembrar que o ertapenem, ceftarolina e tigeciclina não possuem atividade antipseudomônas.

Tratamento da Pneumonia

Os princípios de tratamento que se aplicam a bacteriemia também são a base para o tratamento da pneumonia. Pacientes com pneumonia nosocomial podem ter isolados de *P. aeruginosa* resistentes a muitos antibióticos, um problema que parece se tornar progressivamente pior. Desde que as funções renal e hepática sejam normais, as seguintes recomendações foram feitas pela American Thoracic Society e pela Infectious Diseases Society of America: ceftazidima IV, 2 g a cada 8 horas; cefepima, 1 a 2 g em intervalos de 8 a 12 horas; imipenem, 500 mg a cada 6 horas ou 1 g a cada 8 horas; meropenem, 1 g a cada 8 horas; ou piperacilina-tazobactam, 4,5 g a cada 6 horas, mais um aminoglicosídeo (amicacina 15 a 20 mg/kg uma vez por dia, com um nível mínimo de menos de 4 a 5 µg/mL para a amicacina).

Os aminoglicosídeos não são otimamente ativos nos pulmões, em concentrações usadas para a administração intravenosa. A administração de aminoglicosídeos em aerossol pode fornecer níveis adequados de fármaco na árvore brônquica. Tobramicina (300 mg inalados por dia) e aztreonam lisina inalado (75 mg três vezes por dia durante 28 dias) mostraram eficácia e segurança para pacientes com FC e têm aprovação da FDA apenas em pacientes com FC. Um outro antibiótico que tem sido utilizado em diferentes partes do mundo, numa base compassiva, é a forma inalatória de colistina. A eficácia e segurança da colistina inalatória em pacientes com FC levaram a um ressurgimento do uso da medicação também em pacientes com infecção por *P. aeruginosa* em unidades de tratamento intensivo. A colistina inalatória não tem aprovação da FDA.

Tratamento de outras Infecções

A terapia-padrão para tratar a meningite devido a *P. aeruginosa* inclui ceftazidima ou cefepima. As terapias alternativas são aztreonam, ciprofloxacina e meropenem; a adição de aminoglicosídeos para essas alternativas deverá ser considerada. A duração do tratamento estende-se a 3 ou 2 semanas após a primeira cultura de líquido cefalorraquidiano estéril. Nenhum agente antimicrobiano foi aprovado pela FDA para uso intraventricular, e as recomendações específicas não são bem definidas. A dose diária intraventricular é de 1 a 8 mg de gentamicina, 5 a 20 mg de tobramicina, 5 a 50 mg (geralmente 30 mg) de amicacina, 5 mg de polimixina B e 10 mg de colistina. A remoção de todos os componentes de *shunt* infectados, em combinação com a terapia antimicrobiana adequada, parece ser o esquema mais eficaz para o tratamento de infecções de *shunts* ventriculares. A ventriculite causada pela infecção do *shunt* parece se resolver mais rapidamente com o cateter de drenagem ainda *in situ*, bem como a presença do cateter permite a continuação do tratamento da hidrocefalia até que a infecção esteja resolvida. A substituição do *shunt* necessita de 10 a 14 dias de cultura estéril de líquido cefalorraquidiano.

Formulações de aminoglicosídeos ou fluoroquinolonas para uso tópico são recomendadas para o tratamento de ceratite. Nos casos em que o envolvimento é extenso, ceftazidima ou gentamicina podem ser administradas por injeção subconjuntival. Terapia para endoftalmite inclui ambos os antibióticos sistêmicos em altas doses para alcançar melhores concentrações antibióticas nos olhos e intravítreas. Ceftazidima tem sido o antibiótico mais utilizado para essa entidade. Aminoglicosídeos também são injetados subconjuntivalmente e por via intraocular e, por vezes, administrados por via intravenosa. Cirurgia adjuvante é, em geral, efetuada para remover o vítreo infectado.

O tratamento da otite externa também envolve o uso de agentes antibióticos tópicos (soluções oftálmicas). Proteger a orelha da umidade adicional e evitar o agravamento do prejuízo mecânico pelo coçar também é importante. Soluções oftálmicas contendo aminoglicosídeos (neomicina mais polimixina B e hidrocortisona) e quinolonas (ciprofloxacino a 0,2% ou ofloxacino a 0,3%) são as mais utilizadas. A remoção suave de detritos e a limpeza com uma mistura de ácido acético, álcool e água destilada também podem ser úteis. Ouvidos com drenagem crônica podem exigir terapia tópica mais intensiva.

O tratamento da otite externa maligna envolve o desbridamento do canal auditivo, incluindo qualquer necrose da cartilagem e osso adjacente, em vez de extenso desbridamento ósseo ou descompressão do nervo facial. Além disso, o tratamento com ciprofloxacino ou um β-lactâmico antipseudomônas (cefalosporinas tais como ceftazidima ou cefepima, carbapenem ou monobactam) é necessário por um período de 6 a 8 semanas.

A maioria das infecções do trato urinário por *P. aeruginosa* é complicada. Cateteres urinários, cálculos ou *stents* devem ser removidos se possível para prevenir a recidiva. Em geral, 7 a 10 dias de tratamento com antibióticos é o suficiente, com até 2 semanas para a pielonefrite grave. Quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino) têm a vantagem farmacodinâmica de atingir excelentes concentrações no trato urinário. β-lactâmicos/inibidores β-lactamase e carbapenens antipseudomônas (doripenem é aprovado para o tratamento de infecções do trato urinário não complicadas e complicadas e infecções intra-abdominais) são igualmente aceitáveis, dados os seus normalmente elevados níveis de excreção urinária.

O tratamento de feridas de queimaduras infectadas por *P. aeruginosa* é ao mesmo tempo cirúrgico e clínico. Desbridamento extenso da escara colonizada ou do tecido necrosado é exigido além do tratamento com antibióticos. O tratamento clínico segue os princípios detalhados na seção de tratamento da bacteriemia.

Para o tratamento da osteomielite crônica devido a *Pseudomonas*, o ciprofloxacino tem sido amplamente utilizado. Os especialistas inferem que o tratamento oral é aceitável como uma alternativa ao tratamento parenteral.[16] Observe que um aumento da dosagem de ciprofloxacino administrado por via oral (750 mg duas vezes por dia) é utilizado na maioria dos estudos relevantes. Há relativamente poucos dados sobre a duração apropriada do tratamento. Uma duração de 6 a 12 semanas é mais comumente relatada.

Infecções Causadas por Organismos Anteriormente Classificados como *pseudomonas*

A maioria dessas infecções tem origem em membros do gênero *Burkholderia*, incluindo *B. cenocepacia*, um complexo de cerca de 10 espécies afins anteriormente referidas como genomovares que são fenotipicamente semelhantes mas distintos principalmente por sequências de ácidos nucleicos, bem como *B. mallei* e *B. pseudomallei*, causas de mormo e melioidose, respectivamente.

S. maltophilia causa uma variedade de afecções de órgãos. Manifesta-se como pneumonia, exacerbação aguda da doença pulmonar obstrutiva crônica, bacteriemia, infecção de tecidos moles e da pele, celulite, miosite, osteomielite, bacteriemia ou septicemia associada a cateter, meningite, endoftalmite, ceratite, esclerite, dacriocistite, endocardite, infecção do trato urinário e sepse biliar. São claros os pontos em comum com as manifestações clínicas da *P. aeruginosa*, bem como os pontos comuns em relação às fontes de infecção. Era considerado como um agente patogênico raro no passado, mas isto está longe da verdade. De fato, é o 11° microrganismo mais frequentemente cultivado em um estudo multicêntrico dos Estados Unidos cobrindo o período entre 1993 a 2004 (4,3% de 74.934 bacilos Gram-negativos). Além disso, a prevalência de *S. maltophilia* em pacientes com FC aumentou em um estudo relevante de 6% para 12,7% de 1995 a 2008. Os meios seletivos (vancomicina-imipenem-anfotericina B, ágar seletivo Gram-negativo, BTB e SM2i) foram desenvolvidos para facilitar a detecção de *S. maltophilia*, especialmente porque o agente patogênico é muitas vezes cocultivado em amostras polimicrobianas de infecções. Amplificação por PCR de rRNA 16 no sangue também foi usada. A bactéria é geralmente suscetível a trimetoprim-sulfametoxazol, que é considerado como a primeira escolha antibiótica.[17] No entanto, cepas resistentes estão

emergindo. Outros antibióticos que têm sido eficazes contra isolados de *S. maltophilia* incluem ciprofloxacino, ceftazidima e ticarcilina-clavulanato; por vezes, estes são usados em combinação com sulfametoxazol. Resistência inerente aos carbapenens é uma característica notável dessa bactéria.

Melioidose é uma infecção devido a *B. pseudomallei* e ocorre principalmente no sudeste da Ásia e na Austrália. Uma adição atual notável a essas regiões geográficas é o subcontinente indiano e o Sri Lanka. É preciso também estar ciente dos potenciais focos nas Américas (México e a parte norte da América do Sul) e na África (Madagascar). Fatores de risco para aquisição de melioidose incluem insuficiência renal, diabetes melito, consumo abusivo de álcool, doença respiratória crônica, talassemia, terapia de glicocorticoides e neoplasia. Também pode afetar os viajantes imunocompetentes nas regiões mencionadas. Curiosamente, há uma associação sazonal com o período chuvoso em mais de três quartos dos casos. As manifestações clínicas variam desde infecção assintomática a infecção localizada da pele, pneumonia, sepse e evolução fulminante devido a bacteriemia. A formação de abscessos é uma característica comum da doença. Outras manifestações incluem artrite séptica, osteomielite, prostatite, manifestações neurológicas, como a encefalitedo tronco cerebral associada a paralisias de nervo craniano ou mielite com fraqueza motora periférica e envolvimento renal e do baço. Parotidite supurativa, mesmo bilateral em 10% dos casos, é uma característica presente em pacientes com melioidose na Tailândia e no Camboja. Parotidite afeta principalmente crianças. A bactéria pode permanecer dormente e, em seguida, reativar. A porta de entrada inclui o sistema respiratório, a pele e o sistema gastrointestinal. Na verdade, a recorrência da melioidose se deve à reativação em cerca de três quartos dos casos. Há necessidade de tratamento prolongado que envolve um regime de 2 a 4 semanas de administração de antibiótico por via intravenosa: ceftazidima, 2 g a cada 8 horas; meropenem, 1 g a cada 8 horas; ou imipenem, 1 g a cada 8 horas.[18] Um extenso tratamento com trimetoprim-sulfametoxazol por 3 a 6 meses é necessário para erradicação oral, após os antibióticos intravenosos iniciais.[A1] No caso de alergia ou eventos adversos, foram propostos amoxicilina-clavulanato e doxiciclina como alternativas ao trimetoprim-sulfametoxazol. Observe que *B. pseudomallei* é um fator de bioterrorismo B, e, como tal, o adequado controle da infecção e notificação das autoridades são obrigatórios.

Mormo é uma infecção equina devido a *B. mallei*. Os seres humanos adquirem a doença por contato com cavalos ou, mais raramente, burros ou mulas no cenário ocupacional. Manifesta-se principalmente por traqueobronquite, pneumonia, lesões de pele ou linfadenopatia. A doença foi erradicada em muitos países. No entanto, os casos podem ocorrer especialmente em associação com um risco ocupacional em veterinários, estudantes de veterinária, ferradores (trabalhadores de cuidados de casco), esfoladores (trabalhadores do couro), os trabalhadores dos transportes, soldados, pessoal dos matadouros, fazendeiros e criadores de cavalos. *B. mallei* continua sendo uma importante causa de zoonose, e, portanto, é necessário vigilância veterinária adequada, especialmente porque *B. mallei* é também um agente de bioterrorismo significativo (classe B). O tratamento de mormo em humanos é baseado em dados limitados. A abordagem ao tratamento é semelhante à utilizada para melioidose, com meropenem, imipenem ou ceftazidima intravenosos inicialmente e depois trimetoprim-sulfametoxazol por via oral, durante 3 a 12 meses.

B. cepacia é um agente patogênico bacteriano de plantas e humanos. Sua classificação evoluiu, como também seu nome. Anteriormente era conhecida como *Pseudomonas cepacia* e, em seguida, *Xanthomonas cepacia*. *B. cepacia* pertence ao complexo *B. cepacia* e é um patógeno que afeta principalmente pacientes com FC e doença granulomatosa crônica. Relatórios relativamente recentes têm implicado *B. cepacia* em infecções do pulmão, sangue e outros locais em pacientes imunocomprometidos e até mesmo em pacientes imunocompetentes e crianças no ambiente hospitalar devido a surtos. Medicamentos em aerossol, soluções de clorexidina, guardanapos e roupas pré-fabricadas, juntamente com a transmissão horizontal, levaram a significativas morbidade e mortalidade. Os pacientes com FC normalmente apresentam-se inicialmente como portadores assintomáticos. No entanto, o declínio progressivo da função pulmonar está associado a *B. cepacia*. A apresentação mais dramática da doença pulmonar é a síndrome *cepacia*, uma infecção pulmonar fulminante muitas vezes acompanhada de bacteriemia. Outros tipos de infecção incluem meningite, pericardite, endocardite, colangite, peritonite e abscessos abdominal, perineal ou escrotal.

Prevenção

A prevenção primária da infecção por *Pseudomonas* é feita ao evitar-se a poluição das águas por *Pseudomonas*. Isso aplica-se tanto ao ambiente público quanto hospitalar. Os surtos têm sido associados a ambientes aquáticos, como banheiras de hidromassagem, piscinas e *spas*. Assim, o controle do crescimento desse organismo no espaço de lazer por meio de tratamento antibacteriano adequado da água é essencial, comparável com o controle praticado em hospitais. A contaminação de vários equipamentos e dispositivos (i.e., os implantes mamários, implantes oculares e dispositivos de irrigação do seio) devem ser evitados. Nunca é demais enfatizar a higienização das mãos na prevenção de infecções por *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* e *B. cepacia*. Filtragem de água hospitalar no local de utilização também tem sido empregada na batalha contra as infecções devido a *P. aeruginosa* e *S. maltophilia*. Práticas de barreira de enfermagem podem diminuir a transmissão horizontal, especialmente no ambiente de tratamento intensivo. O isolamento de pacientes infectados com *P. aeruginosa* extensivamente resistente e resistente a multifármacos e medidas rigorosas de controle de infecção (pessoal e equipamentos dedicados, o uso de aventais e luvas) pode ser necessário para evitar a disseminação intra-hospitalar. A medida mais importante é a higienização das mãos. No entanto, até mesmo soluções antissépticas podem estar contaminadas por *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* e *B. cepacia*. Fatores que encurtam o tempo de internamento e diminuem o uso de antibióticos são passíveis de diminuir a incidência dessas infecções.

Prognóstico

Infecções por *P. aeruginosa* têm uma alta mortalidade, mesmo com tratamento. Têm sido relatadas taxas de mortalidade de 26% a 36%. Existem também diferenças entre as infecções de *P. aeruginosa* tratadas adequadamente e de forma inadequada, com taxas de mortalidade até mesmo duas vezes superiores quando antibióticos inadequados são usados. Além disso, infecções por *P. aeruginosa* são associadas a um aumento do tempo de internamento e custos médicos. A perda de visão é o grave resultado da infecção oftalmológica. A resistência aos antibióticos associados a *P. aeruginosa* provavelmente continuará a representar um enorme fardo sobre as vidas humanas e recursos financeiros nos próximos anos.

Infecções por *S. maltophilia* são associadas a uma mortalidade atribuível de até cerca de 37%, se não forem tratadas adequadamente. Melioidose está associada com uma taxa de mortalidade de 14% na Austrália e de até 40% em países do Sudeste Asiático, quando tratada. Felizmente, os relatórios de mormo são raros em humanos. A taxa de mortalidade por mormo com tratamento é de cerca de 40% a 50%. *B. cepacia* tem uma predileção para pacientes com FC e muitas vezes sinaliza um prognóstico geral prejudicado nesses pacientes. Além disso, *B. cepacia* parece afetar de forma adversa o transplante. De fato, em pacientes com a síndrome *cepacia*, a sobrevivência é incomum. Além disso, muitos centros de transplante não defendem o transplante quando *B. cepacia* está presente devido ao prognóstico grave associado à infecção no período pós-transplante.

Referência de Grau A

A1. Chetchotisakd P, Chierakul W, Chaowagul W, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-sulfamethoxazole plus doxycycline as oral eradicative treatment for melioidosis (MERTH): a multicentre, double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383:807–814.

Referências Gerais

1. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcareassociated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34:1–14.
2. Edelstein MV, Skleenova EN, Shevchenko OV, et al. Spread of extensively resistant VIM-2–positive ST235 *Pseudomonas aeruginosa* in Belarus, Kazakhstan, and Russia: a longitudinal epidemiological and clinical study. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:867–876.
3. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25:2–41.
4. Wiersinga WJ, Currie BJ, Peacock SJ. Melioidosis. *N Engl J Med*. 2012;367:1035–1044.
5. Lovewell RR, Patankar YR, Berwin B. Mechanisms of phagocytosis and host clearance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;306:L591–L603.
6. Fournier D, Richardot C, Müller E, et al. Complexity of resistance mechanisms to imipenem in intensive care unit strains of Pseudomonas aeruginosa. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:1772–1780.

7. Wilke M, Grube R. Update on management options in the treatment of nosocomial and ventilator assisted pneumonia: review of actual guidelines and economic aspects of therapy. *Infect Drug Resist*. 2013;7:1–7.
8. Kudoh S, Keicho N. Diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med*. 2012;33:297–305.
9. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intraabdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50:133–164.
10. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39:165–228.
11. Nathwani D, Raman G, Sulham K, et al. Clinical and economic consequences of hospital-acquired resistant and multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa infections: a systematic review and metaanalysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2014;3:32.
12. Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35:194–199.
13. Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, et al. High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1720–1726.
14. Reffert JL, Smith WJ. Fosfomycin for the treatment of resistant gram-negative bacterial infections. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2014;34:845–857.
15. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, et al. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2013;56:272–282.
16. Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54:393–407.
17. Wang YL, Scipione MR, Dubrovskaya Y, et al. Monotherapy with fluoroquinolone or trimethoprimsulfamethoxazole for treatment of Stenotrophomonas maltophilia infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:176–182.
18. Dance D. Treatment and prophylaxis of melioidosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43:310–318.

No Brasil

Encontra-se disponível o Guia de utilização de anti-infecciosos e recomendações para prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde 2015-2017, de autoria do Grupo e Subcomissões de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Esse guia é periodicamente atualizado e constitui um valioso instrumento para adoção de condutas com relação à utilização de anti-infecciosos em ambientes hospitalares, levando em conta dados brasileiros.

Doenças causadas pelas espécies *acinetobacter* e *stenotrophomonas*

Keith S. Kaye

Robert A. Bonomo

Espécies de acinetobacter

Definição

O Patógeno

Espécies de *Acinetobacter* são bactérias aeróbias Gram-negativas, cocobacilares na forma, e são geralmente descritas como aeróbicas, não fermentadoras de lactose, não fastidiosas, sem motilidade, catalase-positivas e oxidase-negativas. Única entre os micróbios patogênicos, o aparecimento de espécies de *Acinetobacter* visualizadas com uma coloração de Gram é altamente dependente do ciclo de vida. Nas fases iniciais de crescimento, espécies de *Acinetobacter* aparecem em forma de bacilo. Na fase estacionária, elas adquirem uma morfologia cocobacilar de *Acinetobacter* spp.

No contexto deste capítulo, espécies de *Acinetobacter* se referem especificamente a *Acinetobacter baumannii* e complexo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*. A lista completa de espécies *Acinetobacter* é fornecida na E-Tabela 307-1 . Métodos moleculares utilizados para identificar e classificar *Acinetobacter* estão listados na E-Tabela 307-2 .

Tabela 307-1

Fatores de risco para a infecção por *stenotrophomonas maltophilia*

Hospitalização prolongada ou internamento em unidade de tratamento intensivo
Cateteres intravasculares
Dispositivos implantados
Ventilação mecânica ou traqueostomia
Neutropenia ou quimioterapia citotóxica
Transplante de órgão sólido
Estado de imunocomprometimento
Mucosite
Doença maligna
Doença pulmonar crônica (especialmente fibrose cística ou doença pulmonar obstrutiva crônica)
Infecção por HIV
Hemodiálise
Exposição antibiótica (especialmente carbapenens, cefalosporinas de largo espectro e fluoroquinolonas)
Exposição a outros pacientes com *S. maltophilia*

Tabela 307-2

Mecanismos de resistência em *stenotrophomonas maltophilia*

FÁRMACO	MECANISMO DE RESISTÊNCIA
β-Lactâmicos, incluindo imipenem	β-lactamases L1 e L2
	Permeabilidade da membrana externa/efluxo
Aminoglicosídeos	Enzimas modificantes dos aminoglicosídeos, transporte

Epidemiologia

Espécies de *Acinetobacter* podem colonizar todas as superfícies do corpo e causar infecção em quase qualquer sistema de órgãos. Por conseguinte, há um número de síndromes clínicas comuns associadas à infecção por *Acinetobacter*. As infecções mais comuns são a respiratória (pneumonia), da corrente sanguínea (bacteriemia), do trato urinário, feridas, pele e tecidos moles, e infecções de queimaduras; osteomielite secundária ao trauma; e meningite.[1,2] Em geral, a infecção é observada apenas em hospedeiros criticamente doentes, imunocomprometidos ou feridos. Recentemente, infecções por *Acinetobacter* spp. estão sendo descritas em pacientes sem problemas médicos significativos em contexto comunitário.

Durante os últimos anos, *Acinetobacter* spp. surgiram nos Estados Unidos a partir de um patógeno que foi encontrado principalmente em unidades de tratamento intensivo (UTI) para um que, agora, pode afetar pacientes nas enfermarias não UTI, os pacientes em ambientes de cuidados de longo prazo e militares com ferimentos de combate adquiridos no Oriente Médio.[3] No geral, há poucas características distintivas da infecção *Acinetobacter*, exceto pelas manifestações cutâneas. A frequência de infecções por *Acinetobacter* é muitas vezes maior no verão do que em outras estações.

Manifestações clínicas

Pneumonia

Devido à colonização da orofaringe e de tubos de traqueostomia em pacientes em ventilação mecânica, o trato respiratório superior é o local mais comum de infecção por *Acinetobacter*. As duas síndromes distintas associadas à infecção do trato respiratório devido a *Acinetobacter* são pneumonia adquirida na comunidade (PAC) e pneumonia associada aos cuidados de saúde (PACS). Em regiões tropicais da China, Ásia, Austrália e Pacífico Sul, PAC devido a *Acinetobacter* é cada vez mais reconhecida. Em alguns locais, a incidência pode exceder 15%. Relatos têm destacado o surgimento de *Acinetobacter* como uma causa comum da PAC na China ocidental.[4] Na Arábia Saudita, *Acinetobacter* é o patógeno mais frequentemente ligado a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) de início tardio e recorrente em uma UTI de adulto.[5]

As comorbidades comuns que predispõem à PAC devido a *Acinetobacter* são principalmente doença pulmonar obstrutiva crônica (enfisema), doença renal, diabetes melito e alcoolismo. PAC com origem em espécies de *Acinetobacter* parece estar associada com uma incidência elevada de bacteriemia, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sepse e morte (mortalidade ≥50%). As razões para essas apresentações fulminantes ainda são desconhecidas. Raramente, PAC devido a *Acinetobacter* pode se manifestar como consolidação e múltiplos abscessos pulmonares.

Mais frequentemente, espécies de *Acinetobacter* são uma causa de PACS, muitas vezes manifesta como PAV. Nos Estados Unidos, espécies de *Acinetobacter* são a terceira maior causa de PAV. PACS devido a *Acinetobacter* assemelha-se, em grande parte do espectro clínico, às pneumonias por Gram-negativos (infiltrados bilaterais, derrame pleural, cavitação, hipoxemia e bacteriemia). A maioria dos casos é descrita em pacientes ventilados. Os principais fatores associados à PACS devido a *Acinetobacter* são ventilação mecânica, exposição prévia a antibióticos, internamento em UTI, cirurgia e doença pulmonar subjacente. O grande desafio que complica a pneumonia nosocomial devido a *Acinetobacter* é o isolamento frequente de cepas MDR e algumas vezes XDR. Quando MDR ou XDR são isolados, as opções de tratamento são limitadas e as complicações surgem rapidamente. PACS resultando de *Acinetobacter* MDR tem sido associada com internamentos prolongados e mortalidade acrescida, embora alguns estudos tenham relatado resultados semelhantes em comparação com pacientes-controle, emparelhados por gravidade de doença e duração de permanência na UTI.

Bacteriemia

Infecção na corrente sanguínea devido a *Acinetobacter* é muitas vezes uma consequência da infecção de cateteres intravenosos (i.e., infecção sanguínea associada a cateter venoso central ISACVC) ou secundária a PACS por *Acinetobacter*. *Acinetobacter* é a nona causa mais comum de ISACVC entre hospitais dos Estados Unidos que reportam ao Centers for Disease Control and Prevention. Menos frequentemente, infecções de feridas podem causar bacteriemia. Na maioria das séries, a mortalidade associada a infecções do fluxo sanguíneo variam aproximadamente de 15% a 50%.

Infecção do Trato Urinário

Infecções do trato urinário são com mais frequência causadas por bacilos Gram-negativos entéricos; só raramente essas infecções são causadas por *Acinetobacter*. O cateter vesical tem sido apontado como o principal fator de risco para infecção do trato urinário (cistite e pielonefrite) devido a *Acinetobacter*.

Infecções de Feridas, Queimaduras e da Pele e Tecidos Moles

Em várias séries clínicas até esta data, feridas traumáticas ou pós-operatórias, queimaduras e infecções da pele e tecidos moles (IPTMs) são as causas mais comuns de infecções por *Acinetobacter*. Muito provavelmente, a combinação do uso de antibióticos, a colonização e os tecidos comprometidos ou desvitalizados serão responsáveis. O espectro de infecção pode se estender de celulite a fascite necrosante.

E-Tabela 307-1

Membros do gênero *acinetobacter*[*]

Acinetobacter baumannii, Acinetobacter genoma sp 2; cepa de referência ATCC 19606	*Acinetobacter* genoma sp 3, cepa de referência ATCC 19004
Acinetobacter baylyi	*Acinetobacter* genoma sp 6
Acinetobacter bouvetii	*Acinetobacter* genoma sp 10
Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter genoma sp 1, cepa de referência ATCC 23055	*Acinetobacter* genoma sp 11
Acinetobacter gerneri	*Acinetobacter* genoma sp 13BJ ou 14TU
Acinetobacter grimontii	*Acinetobacter* genoma sp 14BJ
Acinetobacter haemolyticus, Acinetobacter genoma sp 4, cepa de referência ATCC 17906	*Acinetobacter* genoma sp 15BJ
Acinetobacter johnsonii, Acinetobacter genoma sp 7, cepa de referência ATCC 17909	*Acinetobacter* genoma sp 10
Acinetobacter junii	*Acinetobacter* genoma sp 16
Acinetobacter lwoffii	*Acinetobacter* genoma sp 17
Acinetobacter parvus	*Acinetobacter* genoma sp 13TU, cepa de referência ATCC 17903 Atualmente denominado *Acinetobacter nosocomialis*
Acinetobacter radioresistens	*Acinetobacter* genoma sp 15TU
Acinetobacter genoma sp 12	
Acinetobacter schindleri	*Acinetobacter* genoma sp entre 1 e 3
Acinetobacter tandoii	*Acinetobacter* genoma sp próximo a 13TU
Acinetobacter tjernbergiae	*Acinetobacter pittii*
Acinetobacter townerii	*Acinetobacter ursingii*
Acinetobacter venetius	

[*] As designações do genoma das espécies foram adicionadas. Onde apropriado, o número da cepa de referência do *American Type Culture Collection* (ATCC) foi fornecido.

E-Tabela 307-2

Métodos de identificação e tipagem usados para caracterizar as espécies de *acinetobacter*

Análise da restrição do gene 16S rRNA
Polimorfismo do comprimento do fragmento amplificado
Amplificação do gene *bla*OXA-51
Reação em cadeia de polimerase acoplada à ionização da espectrometria de massa por *eletrospray*
Tipagem de sequência de *multilocus*
Ribotipagem
Digestão da enzima de restrição da enzimática de sequências espaçadoras intergênicas 16S-23S RNAr
Análise da sequência da região espaçadora do gene 16S-23S RNAr
Sequenciamento do gene *rpoB* e seus espaçadores do flanco
Dessorção a *laser* assistida por matriz/ionização
Reação em cadeia da polimerase–ionização por *eletrospray* /espectrometria de massa

Como resultado do surto de *A. baumannii* entre militares no Iraque e no Afeganistão, relatos de infecções de feridas graves e IPTMs provocadas por esse agente estãoaumentando em frequência. IPTM necrosante associada com *A. baumannii* ocorre em hospedeiros com comorbidades subjacentes (p. ex., trauma, cirrose) e é muitas vezes acompanhada de bacteriemia. Infecção por *Acinetobacter* tornou-se cada vez mais comum entre os pacientes internados em unidades de queimados, algumas vezes

resultando em surtos de toda a unidade. A resistência a multifármacos e a presença de copatógenos frequentemente complicam o tratamento. A maioria dos casos requer desbridamento cirúrgico e leva a mortalidade substancial. Além disso, o uso de cateteres venosos centrais e nutrição parenteral total é mais comum entre os pacientes com IPTMs. IPTMs associadas a espécies de *Acinetobacter* podem-se manifestar com uma aparência de casca de laranja, com pequenas vesículas sobrepostas (Fig. 307-1) e, quando não tratadas, podem evoluir para infecção necrosante com bolhas (hemorrágica e não hemorrágica).

FIGURA 307-1 Celulite provocada por *Acinetobacter baumannii*.
Há um eritema tipo "casca de laranja" edematoso característico, com vesículas associadas que podem coalescer formando bolhas não hemorrágicas. (De Guerrero DM, Perez F, Conger NG, et al. *Acinetobacter baumannii*–associated skin and soft tissue infections: recognizing a broadening spectrum of disease. *Surg Infect [Larchmt].* 2010;11:49-57.)

Osteomielite

Os conflitos no Iraque e no Afeganistão destacaram os primeiros casos de osteomielite por *Acinetobacter*. Antes desse tempo, foram relatados casos raros de osteomielite ocorrendo em soldados durante as guerras da Coreia e do Vietnã. A maioria dos relatos iniciais do Oriente Médio descreveu uma osteomielite de "foco contíguo". Esses pacientes tiveram fraturas expostas ou osso exposto, com evidência grosseira de infecção: pus, tecido necrosado ou contaminação ambiental com exposição óssea; temperatura superior a 38 °C; contagem de leucócitos superior a 12.000/μL; e *Acinetobacter* identificado a partir de cultura de tecido de ferida profunda obtido intraoperatoriamente. Com frequência, essas infecções requerem vários desbridamentos cirúrgicos de osso necrosado.

Meningite

A meningite por *Acinetobacter* é ocasionalmente encontrada no cenário pós-neurocirurgia, com mortalidade superior a 15% a 30%. Envolve muitas vezes cateteres intraventriculares. Embora *Acinetobacter* seja uma causa rara de meningite na comunidade, a frequência é de quase 4% nos casos de meningite adquirida no hospital e de quase 11% entre os pacientes com meningite envolvendo um cateter intraventricular. O tratamento é problemático porque algumas cefalosporinas não alcançam níveis suficientemente altos no líquido cefalorraquidiano para serem eficazes, mas também devido à crescente incidência de *Acinetobacter* MDR e XDR (ver adiante).

Diagnóstico

Existem atualmente mais de 30 espécies diferentes no gênero *Acinetobacter* e a sua classificação e identificação permanecem problemáticas para os clínicos (são atualmente conhecidas 38 espécies; 27 estão identificadas e 11 são genoespécies não nomeadas).[6] Sistemas bioquímicos e automáticos são, por vezes, imprecisos na identificação de *Acinetobacter* spp. A introdução do tempo de fuga por ionização e dessorção a *laser* assistida por matriz no laboratório clínico pode facilitar um melhor diagnóstico.[7]

Tratamento

Um número crescente de cepas de *Acinetobacter* é resistente a todos os antibióticos, e essas cepas são muitas vezes responsáveis por surtos em hospitais de grande envergadura. Essas cepas resistentes a multifármacos (MDR, do inglês, *multidrug-resistant*) ou extremamente resistentes a fármacos (XDR, do inglês, *extremely drug-resistant*) são muitas vezes resistentes a três ou mais classes de antibióticos. Entre os genes de resistência encontrados em espécies de *Acinetobacter* está uma grande coleção de genes que codificam para β-lactamases, enzimas modificadoras de aminoglicosídeos e muitas bombas de efluxo. Ainda mais preocupante é o aparecimento de cepas de *Acinetobacter* XDR que são resistentes a carbapenens e ampicilina-sulbactam, deixando poucas opções de tratamento.[8] Infelizmente, a resistência a agentes de "última linha", tais como a colistina de peptídeos antimicrobianos catiônicos (polimixina E) e o seu parente próximo polimixina B, também ocorre. Lamentavelmente, a resistência à colistina está se tornando mais comum, uma vez que os médicos são forçados a usar esse agente com mais frequência. Em ambientes hospitalares, *Acinetobacter* pode suportar a secagem (desidratação) e pode ainda ser transmitido por aerossol/gotículas respiratórias. Combinadas com a resistência aos medicamentos, essas características criam um desafio gigantesco ao controle de infecção.

O aumento da resistência a uma variedade de agentes antimicrobianos complica o tratamento de infecções por *Acinetobacter*. Em geral, as infecções por cepas mais resistentes de *Acinetobacter* estão associadas a resultados menos favoráveis do que as infecções causadas por cepas mais suscetíveis. Esses resultados piores provavelmente se devem, em parte, às opções limitadas de tratamento, bem como aos atrasos no tempo de aplicação da terapia antimicrobiana eficaz para pacientes com infecções causadas por cepas MDR e XDR de *Acinetobacter*.

Todas as doses de tratamento que se seguem pressupõem uma função renal normal; as doses devem ser ajustadas em função do grau de insuficiência renal. Quando é suscetível, *Acinetobacter* é normalmente tratado com sulbactam (na formulação de ampicilina-sulbactam, nos Estados Unidos, 3 g IV a cada 6 horas); os carbapenens imipenem (500 a 1.000 mg IV a cada 6 horas) ou meropenem (500 a 1.000 mg IV a cada 8 horas); ou cefalosporinas de amplo espectro.[9] Com base no componente ampicilina, os aminoglicosídeos são uma opção para o tratamento de infecção urinária. É preciso ser cauteloso: suscetibilidade ao imipenem nem sempre se traduz em suscetibilidade ao meropenem, e suscetibilidade à ceftazidima nem sempre indica que cefepima pode ser usada. Além disso, existem dados que sugerem que o carbapenem com a maior atividade *in vitro* pode ser o doripenem.

O tratamento da infecção com *Acinetobacter* XDR é desafiante.[10] A tigeciclina (dose de ataque de 100 mg, seguida de 50 mg IV a cada 12 horas) e minociclina (200 mg IV ou VO inicialmente, seguidos de 100 mg IV ou VO a cada 12 horas) têm boa atividade *in vitro* contra muitas cepas de *Acinetobacter* XDR. Alguns especialistas recomendam doses mais elevadas de manutenção da tigeciclina (100 mg IV a cada 12 horas) e minociclina (200 mg IV ou VO a cada 12 horas). Esses agentes são adequados para o tratamento de IPTM, mas devido às baixas concentrações séricas e à falta de experiência clínica no tratamento de *Acinetobacter* MDR e XDR, a monoterapia deve ser evitada em infecções invasivas, tais como bacteriemia e pneumonia. Às vezes, não há alternativa ao uso da tigeciclina uma vez que pode ser o único agente disponível com atividade *in vitro* contra cepas infectantes de *Acinetobacter*.

Infecções invasivas, tais como a bacteriemia, pneumonia e infecções profundas, são frequentemente tratadas com um antimicrobiano polimixina, quer colistimetato de sódio (CMS, muitas vezes referido como colistina) ou polimixina B. Se o CMS for usado, uma dose de ataque de 5 mg/kg de atividade basal de colistina, com uma dose máxima de 300 mg, deve ser administrada, seguida de uma administração diária de 5 mg/kg de atividade de base de colistina por dia em doses divididas, em intervalos de 8 horas. Se for utilizada a polimixina B, uma dose de ataque de 2,5 mg/kg × 1 deve ser administrada por via intravenosa, seguida por uma dose de 1,5 a 2,5 mg/kg/dia por infusão IV contínua ou em doses divididas em períodos de 12 horas de infusão durante um período de 60 minutos.[11]

Os clínicos frequentemente tratam infecções invasivas por *Acinetobacter* XDR com terapia de combinação, embora haja ausência de dados prospectivos controlados que demonstrem a superioridade desta. Agentes muitas vezes combinados com as polimixinas incluem rifampicina (10 mg/kg/dia, não excedendo 600 mg), imipenem ou meropenem, sulbactam (ampicilina-sulbactam), tigeciclina ou minociclina, e aminoglicosídeos. No momento da redação deste artigo, os dados obtidos a partir de ensaios clínicos conduzidos na Itália sugerem que a rifampicina pode não adicionar um benefício mensurável no tratamento de *Acinetobacter* MDR ou XDR apesar da eficácia *in vitro* da combinação.[A1] Além disso, o benefício de colistina aerossolizada não foi ainda estabelecido. Existe um interesse crescente no uso da combinação de colistina e tigeciclina ou fosfomicina, mas são necessários mais estudos.

O principal efeito adverso da terapia polimixina é a nefrotoxicidade.[12] Avanços atuais têm melhorado a nossa compreensão da farmacocinética, farmacodinâmica e dosagem das polimixinas, mas este ainda é um campo emergente e em mudança. Existe interesse promissor na utilização de antioxidantes (p. ex., ácido ascórbico) para evitar a nefrotoxicidade, mas esses estudos são ainda preliminares.

Em casos de meningite devido a espécies de *Acinetobacter*, o tratamento deve ser meropenem intravenoso (2.000 mg a cada 8 horas) com administração intraventricular de um aminoglicosídeo (gentamicina ou amicacina, dependendo das suscetibilidades). Gentamicina intraventricular é administrada na dose de 4 mg uma vez por dia a cada 1 a 3 dias até que melhora clínica e microbiológica se verifique. A amicacina pode ser usada em vez da gentamicina na dose de 30 mg uma vez por dia, se necessário. Para os casos de meningite por *Acinetobacter* XDR, CMS intravenoso ou polimixina B deve ser suplementado com a administração intraventricular ou intratecal de CMS 10 mg/dia de atividade de base de colistina, ou polimixina B, 5 a 10 mg/dia para os primeiros 3 dias de terapia e depois em dias alternados.

Prevenção

Práticas de prevenção de infecção, incluindo a higienização das mãos, utilização de precauções de contato, manutenção da limpeza do ambiente e aplicação de manejo de antimicrobianos, podem ajudar a prevenir a propagação de *Acinetobacter* no hospital. Durante surtos, o isolamento dos pacientes e uso de pessoal especializado para cuidar dos pacientes isolados podem ser necessários para controlar a disseminação. A remoção de dispositivos internos de pacientes, incluindo cateteres vasculares e tubo endotraqueal, pode ajudar a prevenir a colonização e infecção com *Acinetobacter*.

Prognóstico

Infecção invasiva devido a *Acinetobacter* tem sido associada a taxas de mortalidade brutas acrescidas de 50% e aumento da duração da permanência na UTI de 6 dias e de tempo de permanência hospitalar total de mais de 14 dias. Com terapia empírica precoce adequada, no entanto, a taxa de mortalidade por infecção adquirida na comunidade pode ser tão baixa quanto 11%.[13] Em comparação, as infecções devido a cepas de *Acinetobacter* MDR e XDR estão associadas com aumento da mortalidade e duração de internamento quando comparadas com cepas mais suscetíveis de *Acinetobacter*.[14]

Stenotrophomonas maltophilia

Definição

Stenotrophomonas maltophilia tem atraído atenção significativa, porque é muitas vezes MDR devido a fatores intrínsecos e adquiridos. A *S. maltophilia* contribui significativamente para a morbidade, mas em geral não para a mortalidade, em pacientes imunocomprometidos.

O Patógeno

S. maltophilia compreende bactérias Gram-negativas que precisam de metionina para o crescimento e, como a *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp., são não fermentadoras de lactose. *S. maltophilia* possui flagelos que são multitríquios (mais de um flagelo surgindo do polo) e distingue-se da *P. aeruginosa* por serem oxidase-negativa. Colônias de *S. maltophilia* podem aparecer amarelo-pálidas ou verde-lavanda nas placas de ágar-sangue. O organismo emite um odor de amônia suave que é utilizado na identificação preliminar.[15]

S. maltophilia pode colonizar superfícies inanimadas no hospital, incluindo cateteres, fluidos intravenosos, abastecimento de água e equipamentos hospitalares. Esse patógeno também pode sobreviver em desinfetantes hospitalares. Outras fontes associadas aos cuidados de saúde de *S. maltophilia* incluem fluidos contaminados por via intravenosa, abastecimento de água e gelo do hospital, nebulizadores, máquinas de diálise, circuitos de ventilação, termômetros, analisadores de gases sanguíneos, balões intra-abdominais e monitores de pressão arterial ou venosa central.

Epidemiologia

Embora inclua muitos genes de resistência, pouco se sabe sobre a virulência de *S. maltophilia*. No entanto, uma série de fatores de risco está associada à infecção por *S. maltophilia* (Tabela 307-1).[16] Embora *S. maltophilia* seja considerada principalmente como um patógeno nosocomial (é o terceiro bacilo não fermentador, Gram-negativo, mais comum associado aos cuidados de saúde), pode ocorrer infecção adquirida na comunidade. Infecção por *S. maltophilia* afeta principalmente pacientes que estão imunocomprometidos (incluindo pacientes com neoplasias hematológicas malignas[17] e pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos), pacientes atendidos em UTIs que estão sob ventilação mecânica, pacientes em hemodiálise com cateteres, recém-nascidos e pacientes com fibrose cística. Colonização ou infecção por *S. maltophilia* entre os pacientes com fibrose cística (Cap. 89) têm sido associadas a redução da função pulmonar.[18]

Manifestações clínicas

Trato Respiratório

O trato respiratório é o local mais comum de isolamento de *S. maltophilia* no hospital. Programas de vigilância revelam uma taxa de isolamento de *S. maltophilia* em pacientes hospitalizados com pneumonia de mais de 3% nos Estados Unidos. A pneumonia nosocomial devido a *S. maltophilia* é frequentemente associada a doença pulmonar significativa, como enfisema, bronquiectasia, transplante pulmonar ou obstrução endobrônquica. Além disso, muitos desses pacientes estão em ventiladores mecânicos, têm cânulas de traqueostomia ou estão sob antibioterapia de largo espectro. Entre os pacientes sob ventilação mecânica, pode ser um desafio diferenciar colonização devido a *S. maltophilia* de infecção. PAC resultante de *S. maltophilia* tem sido relatada, mas é muito rara.

A incidência de infecção do trato respiratório por *S. maltophilia* em pacientes com fibrose cística (Cap. 89) vem sendo cada vez mais relatada. Pode haver uma relação clara com a resistência aos antibióticos antipseudomônas (tobramicina, imipenem, ceftazidima) utilizados para tratar esses pacientes. A presença de infecção crônica por *S. maltophilia* tem sido associada com um aumento das exacerbações, hospitalizações, necessidade de transplante pulmonar e mortalidade na fibrose cística. Não está claro se *S. maltophilia* tem uma associação causal com maus resultados clínicos ou se é meramente um marcador de doença grave subjacente.

Infecção na Corrente Sanguínea e Endocardite

Bacteriemia pode ser secundária a um foco respiratório, urinário ou gastrointestinal, mas resulta com mais frequência de infecção de um dispositivo intravascular. Em muitos casos, exceto naqueles que envolvem cateteres intravenosos, a porta de entrada não é aparente. Pacientes imunocomprometidos com cateteres intravasculares, incluindo aqueles com doença maligna hematológica, estão em risco particularmente elevado para ISACVC devido a *S. maltophilia*. Em casos de ISACVC devido a *S. maltophilia*, a remoção do cateter infectado é um componente importante do tratamento. Por vezes, um reservatório ambiental ou um dispositivo de acesso vascular contaminado está associado à presença de bacteriemia. Utilizadores de drogas injetáveis têm um risco especialmente elevado de contaminação de próteses valvares com *S. maltophilia*. No caso de endocardite, foram relatados resultados favoráveis com terapia antimicrobiana, mas a cirurgia também pode ser necessária.

Infecção do Trato Urinário

Embora *S. maltophilia* seja frequentemente isolada a partir de amostras de urina em pacientes com cateteres urinários, o papel desse organismo como um patógeno nesse contexto é incerto.

Meningite

Casos de infecção do sistema nervoso central devido a *S. maltophilia* são relatados raramente. Estes são muitas vezes associados com os dispositivos do sistema nervoso central ou neurocirurgia prévia.

Infecção da Pele e dos Tecidos Moles

S. maltophilia pode ser isolada a partir de feridas pós-operatórias, mas o seu papel como um agente patogênico nessa configuração não é claro. Em contrapartida, *S. maltophilia* pode causar sepse em lesões de queimadura, que se manifesta como uma síndrome muito semelhante ao ectima gangrenoso (Cap. 441) em pacientes oncológicos imunocomprometidos.

Tratamento

Como patógeno que é uma causa cada vez mais importante de infecções nosocomiais, *S. maltophilia* apresenta resistência intrínseca a muitos antibióticos. A complexidade de genes e mecanismos de resistência está resumida na Tabela 307-2. A resistência ao imipenem, piperacilina-tazobactam, ceftazidima e aos aminoglicosídeos é comum. Apesar da resistência significativa a muitos agentes, trimetoprim-sulfametoxazol continua sendo o fármaco de escolha (10 a 15 mg/kg/dia IV, com base no componente trimetoprim).[19] A duração do tratamento é incerta, mas em geral é igual ou superior a 14 dias. Além disso, estudos *in vitro* indicam que ticarcilina-clavulanato (3,1 g a cada 6 horas), minociclina (200 mg, seguida de 100 mg a cada 12 horas, não superior a 400 mg em 24 horas), algumas fluoroquinolonas e a tigeciclina podem ser agentes úteis. Regimes baseados em polimixina podem servir como alternativas frente à resistência ao trimetoprim-sulfametoxazol (ver anteriormente para obter detalhes sobre o tratamento polimixina). Novos regimes que tentam combinar a tigeciclina e colistina para infecções invasivas de *S. maltophilia* parecem promissores. O composto aztreonam é eficaz contra cepas que exibem resistência aos β-lactâmicos por metalo-β-lactamases.

Prognóstico

Entre os pacientes com PAV ou bacteriemia devido a *S. maltophilia*, foram relatadas taxas de mortalidade brutas na faixa de 60%. A mortalidade atribuível à infecção invasiva *S. maltophilia* tem sido relatada entre 12% e 37,5%,[20] mas pacientes que receberam terapia antibiótica precoce apropriada parecem ter melhores resultados.[21]

Prevenção

Práticas de controle de infecção-padrão, incluindo a higienização das mãos e limpeza completa do ambiente, podem ajudar a prevenir a propagação de *Stenotrophomonas* no hospital. No contexto de surtos, as precauções de contato e possivelmente o isolamento dos pacientes têm sido usados para controlar a disseminação.

Referência de Grau A

A1. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2013;57:349–358.

Referências Gerais

1. Antunes LC, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathog Dis*. 2014;71:292–301.
2. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med*. 2008;358:1271–1281.
3. Guerrero DM, Perez F, Conger NG, et al. *Acinetobacter baumannii*-associated skin and soft tissue infections: recognizing a broadening spectrum of disease. *Surg Infect (Larchmt)*. 2010;11:49–57.
4. Peng C, Zong Z, Fan H. *Acinetobacter baumannii* isolates associated with community-acquired pneumonia in West China. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:E491–E493.
5. El-Saed A, Balkhy HH, Al-Dorzi HM, et al. *Acinetobacter* is the most common pathogen associated with late-onset and recurrent ventilator-associated pneumonia in an adult intensive care unit in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis*. 2013;17:e696–e701.
6. Visca P, Seifert H, Towner KJ. Acinetobacter infection—an emerging threat to human health. *IUBMB Life*. 2011;63:1048–1054.
7. Espinal P, Seifert H, Dijkshoorn L, et al. Rapid and accurate identification of genomic species from the *Acinetobacter baumannii* (Ab) group by MALDI-TOF MS. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:1097–1103.
8. Chopra T, Marchaim D, Awali RA, et al. Epidemiology of bloodstream infections caused by *Acinetobacter baumannii* and impact of drug resistance to both carbapenems and ampicillin-sulbactam on clinical outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:6270–6275.
9. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23:332–339.
10. Viehman JA, Nguyen MH, Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant and extensively drugresistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Drugs*. 2014;74:1315–1333.
11. Sandri AM, Landersdorfer CB, Jacob J, et al. Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: implications for selection of dosage regimens. *Clin Infect Dis*. 2013;57:524–531.
12. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clini Infect Dis*. 2011;53:879–884.
13. Davis JS, McMillan M, Swaminathan A, et al. A 16-year prospective study of community-onset bacteremic *Acinetobacter* pneumonia: low mortality with appropriate initial empirical antibiotic protocols. *Chest*. 2014;146:1038–1045.
14. Lemos EV, de la Hoz FP, Einarson TR, et al. Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:416–423.
15. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25:2–41.
16. Abbott IJ, Slavin MA, Turnidge JD, et al. *Stenotrophomonas maltophilia*: emerging disease patterns and challenges for treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9:471–488.
17. Perez F, Adachi J, Bonomo RA. Antibiotic-resistant gram-negative bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2014;59(suppl 5):S335–S339.
18. Hansen CR. *Stenotrophomonas maltophilia*: to be or not to be a cystic fibrosis pathogen. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18:628–631.
19. Wang YL, Scipione MR, Dubrovskaya Y, et al. Monotherapy with fluoroquinolone or trimethoprimsulfamethoxazole for treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:176–182.
20. Hotta G, Matsumura Y, Kato K, et al. Risk factors and outcomes of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia: a comparison with bacteraemia caused by *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *PLoS ONE*. 2014;9:e112208.
21. Lakatos B, Jakopp B, Widmer A, et al. Evaluation of treatment outcomes for *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia. *Infection*. 2014;42:553–558.

Infecções por *salmonella* (incluindo febre tifoide)

John A. Crump

Definição

Membro da família *Enterobacteriaceae,* a *Salmonella enterica* subespécie *enterica* inclui mais de 2.500 sorovares (também chamados sorótipos) encontrados em humanos e outros animais de sangue quente. Esses sorovares podem estar associados ao transporte intestinal assintomático, à infecção intestinal e à doença invasiva com infecção extraintestinal. Cada designação do sorovar segue o nome da espécie (p. ex., *Salmonella enterica* subespécie *enterica* sorovar Typhimurium) e é frequentemente abreviado simplesmente como *Salmonella* seguido pelo nome do sorovar (p. ex., *Salmonella* Typhimurium).

O Patógeno

As salmonelas são bacilos móveis, Gram-negativos e não esporulados. Diferenciam-se dos outros tipos de *Enterobacteriaceae* por meio de testes bioquímicos. Elas fermentam glicose, maltose e manitol, mas não lactose ou sacarose. Reduzem nitratos e não produzem citocromo oxidase. Quase todas as salmonelas produzem ácido e gás pela fermentação. A maioria dos sorovares *Salmonella* não pode ser distinguida por reações bioquímicas. No entanto, *Salmonella* Typhi pode ser identificado por sua produção de apenas quantidades vestigiais de sulfito de hidrogênio e atividade bioquímica diminuída em comparação a outros sorovares.

As salmonelas podem ser distinguidas em mais de 2.500 sorovares pelos seus antígenos somáticos (O), compostos de lipopolissacarídeos e integrantes da parede celular, e seus antígenos flagelares (H) e antígenos capsulares (Vi). Os sorogrupos *Salmonella* foram designados tradicionalmente por letras com base nos antígenos O (p. ex., A, B, C1, C2). Mais recentemente, o número crescente de sorogrupos tornou necessário mudar para uma designação numérica. Durante a transição, o sorogrupo tradicional com base em letras pode ser colocado entre colchetes após a designação numérica (p. ex., O:2 [A], O:4 [B], O:6,7 [C1], O:8 [C2]). Alguns dos sorovares importantes e seus sorogrupos são Typhi (grupo O:9 [D1]), Choleraesuis (grupo O:7 [C1]), Typhimurium (grupo O:4 [B]) e Enteritidis (grupo O:9 [D1]). *Salmonella* Enteritidis e Typhimurium são os sorovares não tifoides mais comuns que provocam doenças humanas.

Epidemiologia

Salmonella Typhi, *Salmonella* Paratyphi *A, Salmonella* Paratyphi *B, Salmonella* Paratyphi *C* e *Salmonella* Sendai são única ou quase exclusivamente patógenos de humanos. Eles provocam, principalmente, febre entérica em vez de diarreia e a transmissão de humano para humano é geralmente através de água ou alimentos. Como resultado do saneamento básico atual e práticas de segurança alimentar melhoradas, a febre tifoide e a febre paratifoide têm-se tornado cada vez mais raras nos países desenvolvidos, mas continuam a ser um problema em países sem saneamento adequado e um abastecimento de água seguro. Há normalmente menos de 500 casos de febre tifoide por ano nos Estados Unidos, em sua maioria adquiridos no exterior,[1] em comparação a uma estimativa de 26,9 milhões de casos em todo o mundo em 2010.[2]

Outros sorovares de *Salmonella* (descritos aqui como *Salmonella* não tifoide) possuem reservas em animais de sangue quente e provocam doença transmitida pelo alimento humano seguindo o consumo de carne ou produtos animais contaminados, contaminação do produto ou da água por fezes de animais ou produtos animais, ou contato com animais e seus ambientes. Alguns sorovares de *Salmonella* não tifoide aparecem frequentemente em determinadas espécies animais e a doença humana é geralmente associada à exposição a esses animais e seus produtos. Por exemplo, *Salmonella* Enteritidis possui um reservatório nas galinhas, e a infecção normalmente está associada ao consumo de ovos malcozidos e produtos avícolas ou exposição a pintinhos vivos. Essa relação é menos clara para alguns outros sorovares não tifoides (p. ex., *Salmonella* Typhimurium). Estimou-se que a *Salmonella* não tifoide de transmissão alimentar estava associada com aproximadamente um milhão de doenças adquiridas domesticamente e 378 mortes nos Estados Unidos em 2006.[3] Um número desproporcional de infecções ocorre de julho a outubro, provavelmente em relação ao clima quente. As infecções por *Salmonella* são mais comuns entre bebês e crianças com menos de 5 anos. Em todo o mundo, estimou-se que a *Salmonella* não tifoide tenha causado 93,8 milhões de doenças diarreicas, 80,3 milhões de doenças transmitidas por alimentos e 155.000 mortes em 2005.[4]

Resistência Antimicrobiana

As salmonelas têm-se tornado cada vez mais resistentes aos antibióticos, geralmente pela transferência de fatores de resistência (p. ex., mediados por plasmídeo). Acredita-se que a resistência antimicrobiana nas salmonelas restritas ao humano (p. ex., *Salmonella* Typhi) seja conduzida, primeiramente, pelo uso de antimicrobianos em humanos, ao passo que a resistência antimicrobiana entre as salmonelas não tifoides (p. ex., *Salmonella* Typhimurium) está associada ao uso de agentes antimicrobianos em animais de fazenda. Entre os isolados de *Salmonella* Typhi nos Estados Unidos no período de 1999 a 2006, 13% eram resistentes aos antimicrobianos de primeira linha tradicionais como a ampicilina, cloranfenicol e trimetoprim-sulfametoxazol, e 38% apresentaram suscetibilidade diminuída às fluoroquinolonas. A resistência às cefalosporinas de espectro alargado é rara em *Salmonella* Typhi e *Salmonella* Paratyphi. Entre os isolados humanos de *Salmonella* não tifoide nos Estados Unidos, a resistência a três ou mais classes de antibióticos é comum, mas está em declínio, enquanto a resistência à ceftriaxona e a não suscetibilidade à ciprofloxacina são incomuns, mas estão aumentando.[5] Pontos decorte de suscetibilidade e critérios de interpretação foram estabelecidos para a azitromicina em 2015 em resposta a relatos de *Salmonella* com concentrações inibitórias mínimas elevadas para a azitromicina.

Biopatologia

Etiologia

As salmonelas são transmitidas pela ingestão de alimentos ou água contaminados por fezes; contato com animais, seus ambientes e outros fômites; e, raramente, o contato íntimo com pessoas infectadas (p. ex., relação sexual oral-anal). As principais fontes de contaminação são humanos ou animais que estejam gravemente doentes ou sejam portadores assintomáticos.

Produtos Animais Contaminados

A infecção por *Salmonella* no homem geralmente ocorre pela ingestão de produtos animais contaminados, comumente ovos, aves e carne. *Salmonella* Choleraesuis está associada a produtos suínos, *Salmonella* Dublin a gado e leite não pasteurizado do gado, e *Salmonella* Enteritidis está associada a aves e produtos avícolas, incluindo ovos. O material fecal nas carcaças das aves ou de outros animais pode se espalhar nos matadouros, como quando muitas carcaças de aves são colocadas no mesmo tanque de água quente para remover as penas. A contaminação das carcaças por *Salmonella* pode multiplicar-se em altos níveis caso a carne ou outros produtos animais não sejam refrigerados. A doença humana pode resultar caso esses produtos animais sejam cozidos de maneira inadequada ou caso os utensílios ou alimentos não cozidos passem por uma contaminação cruzada durante o preparo. Uma grande variedade de alimentos pode ser contaminada com fezes animais ou humanas, desde a produção na fazenda até o consumo doméstico. Relatos de surtos de *Salmonella* associados à produção em função da contaminação por fezes animais ou humanas durante a produção estão aumentando.[6] Surtos de *Salmonella* ocorreram a partir de queijo, sorvete, vegetais, frutas, sucos e brotos de alfafa contaminados.

Contaminação de Alimentos e Água

Contaminação por Animais Domésticos

As infecções por *Salmonella* são adquiridas após a contaminação dos alimentos ou da água pelas fezes de tartarugas, galinhas, patos, pássaros, cães, gatos, e muitas outras espécies domésticas.

Contaminação por Humanos

As infecções por *Salmonella* também podem ser adquiridas pela ingestão de comida e, menos frequentemente, de água contaminada por um portador humano que não tenha lavado adequadamente as mãos. A infecção tem-se disseminado em crianças pela via fecal-oral, por instrumentos de enema e endoscopia contaminados, por preparados terapêuticos ou diagnósticos feitos a partir de produtos de animais ou insetos (p. ex., extrato pancreático, tintura carmim) e pela contaminação de saladas em restaurantes. Surtos de salmonelose ocorrem em pacientes institucionalizados que, provavelmente, têm uma tendência maior a desenvolver as infecções por *Salmonella* por três razões. Primeiramente, entre populações institucionalizadas, encontram-se maiores prevalências de doenças de base que diminuem os mecanismos de defesa do hospedeiro contra as salmonelas, como distúrbios da acidez gástrica e da motilidade intestinal; em segundo lugar, o uso de agentes antimicrobianos reduz a proteção natural da flora intestinal; em terceiro, a comida preparada em larga escala pode ter maior chance de ser contaminada do que as refeições preparadas individualmente. Surtos em enfermarias e entre residentes de lares de idosos estão relacionados com relações de caso-fatalidade mais elevadas (>5%).

Contato com Animais e seus Ambientes

Tanto os animais saudáveis quanto os doentes podem abrigar e alojar a *Salmonella*. A transmissão de *Salmonella* de animais e seus ambientes para os humanos ocorre, principalmente, pela rota fecal-oral. Peles e saliva de animais frequentemente abrigam organismos fecais, e a transmissão pode ocorrer quando as pessoas acariciam, tocam, alimentam os animais ou são lambidas por eles. A transmissão também foi associada a cama, assoalho, barreiras, outras superfícies ambientais, roupas e calçados dos animais. O contato com bezerros, tartarugas e outros répteis, roedores e aves jovens e seus ambientes tem sido associado aos surtos de *Salmonella*. Os humanos também podem ser infectados quando os animais entram em contato com

seu alimento ou água. As infecções podem ser evitadas pela orientação, supervisão do contato animal, provisão e promoção de locais para lavar a mãos e separação do manuseio e consumo de alimentos das áreas dos animais.[7]

Contato com Pessoas Infectadas

O contato íntimo com pessoas que alojam a *Salmonella* é uma fonte ocasional de infecção. A transmissão foi documentada entre as pessoas que manuseiam fezes (p. ex., pais ao trocar as fraldas de um lactente infectado) e está associada a certas práticas sexuais (p. ex., relação sexual oral-anal).

Fisiopatologia

Depois da ingestão das bactérias, a probabilidade de desenvolvimento da infecção, assim como de sua gravidade, está relacionada à quantidade e à virulência da cepa da S*almonela* e à condição dos mecanismos de defesa do hospedeiro. Normalmente, pelo menos 10^2 a 10^3 bactérias são necessárias para produzir infecção clínica em um hospedeiro normal. Os inóculos maiores são associados à gravidade aumentada da doença, ao passo que os inóculos menores estão mais propensos a resultar no transporte intestinal transitório. A acidez gástrica funciona como um mecanismo de defesa do hospedeiro, matando muitos dos microrganismos ingeridos, e a motilidade intestinal também é provavelmente um mecanismo de defesa. Na ausência ou diminuição da acidez gástrica (como em lactentes e idosos; depois de gastrectomia, vagotomia ou gastroenterostomia; ou com o uso de medicamentos que reduzem a acidez gástrica) e com a motilidade intestinal reduzida (p. ex., porfármacos), inóculos bem menores podem produzir a infecção, e esta tende a ser bem mais grave.

A administração de agentes antimicrobianos antes da ingestão de salmonelas pode reduzir significativamente o tamanho do inóculo necessário para produzir a infecção, presumivelmente pela redução da flora intestinal protetora.

Apesar de qualquer sorovar de *Salmonella* poder produzir qualquer uma das síndromes de *Salmonella* (estado transitório de portador assintomático, enterocolite, bacteriemia, febre entérica e estado de portador crônico), cada sorovar tende a produzir certas síndromes com muito mais frequência do que outras. Por exemplo, *Salmonella* Anatum normalmente provoca infecção intestinal assintomática, ao passo que *Salmonella* Typhimurium normalmente provoca enterocolite. *Salmonella* Choleraesuis está mais propensa a produzir bacteriemia (frequentemente com infecção metastática) do que a infecção assintomática ou a enterocolite, e alguns sorovares como o *Salmonella* Typhi e *Salmonella* Paratyphi são mais propensos a causar febre entérica, bem como o estado de portador crônico. Felizmente, a maioria dos sorovares de *Salmonella* é de patogenicidade relativamente baixa para os humanos. Portanto, embora os produtos alimentícios sejam comumente contaminados, grandes surtos tendem a envolver os sorovares mais virulentos.

Para produzir a infecção, é preciso que haja invasão da mucosa intestinal. Quando as bactérias atingem a lâmina própria, um influxo de leucócitos polimorfonucleares funciona como um mecanismo de defesa para prevenir a invasão do sistema linfático. Determinados sorovares parecem ter uma habilidade maior do que outros para invadir os linfáticos e, subsequentemente, produzir bacteriemia (p. ex., *Salmonella* Choleraesuis e *Salmonella* Dublin, que produzem comumente bacteriemia após infecção intestinal). O processo inflamatório envolve tanto o intestino delgado como o cólon.

No caso da *Salmonella* Typhi e de outras causas de febre entérica, as salmonelas invadem os fagócitos mononucleares nas placas de Peyer no íleo e nos linfonodos mesentéricos. Algumas salmonelas intracelulares formam uma população de "persistentes" não replicantes que poderiam fornecer um reservatório para recidivas da infecção; a persistência intracelular é determinada pelas condições no ambiente vacuolar das células infectadas.[8] Outras multiplicam-se intracelularmente e são carregadas através do sistema linfático e da corrente sanguínea para o fígado, o baço, a medula óssea e outras partes do sistema reticuloendotelial. Uma vez no sistema reticuloendotelial, elas se multiplicam intracelularmente em fagócitos mononucleares e produzem as manifestações sistêmicas da febre entérica. O aparecimento da febre está associado à bacteriemia e à liberação de citocinas (p. ex., fator de necrose tumoral e interleucinas) por fagócitos mononucleares. Ulcerações sobre as placas de Peyer são responsáveis pelas manifestações intestinais de febre entérica, como dor, perfuração e sangramento.

Na enterocolite por *Salmonella*, os organismos permanecem localizados na mucosa intestinal e a diarreia resulta da inflamação produzida por leucócitos polimorfonucleares. Além disso, fezes aquosas podem ocorrer, aparentemente como resultado da secreção de água e de eletrólitos pelas células epiteliais do intestino delgado em resposta a uma enterotoxina liberada por algumas cepas de *Salmonella*, ou em resposta aos mediadores teciduais da inflamação.

Os pacientes com doenças que prejudicam os mecanismos de defesa do hospedeiro parecem ter infecções graves por *Salmonella* com maior frequência. Foi reconhecida uma associação evidente entre doenças que provocam hemólise e bacteriemia por *Salmonella*. Especificamente, a bacteriemia por *Salmonella* é comum em pacientes com anemia falciforme, malária e bartonelose. De fato, em função da frequência de bacteriemia por *Salmonella* na anemia falciforme e doença óssea subjacente, local em que a salmonela se localiza, esses microrganismos são a causa mais comum de osteomielite em pacientes com doença falciforme (Cap. 163). Em pacientes com esquistossomose hepatosplênica, ocorre bacteriemia prolongada por *Salmonella*, provavelmente relacionada à localização das bactérias na superfície e no interior dos esquistossomos intravasculares. Os pacientes com linfoma e leucemia também têm maior probabilidade de desenvolver bacteriemia por *Salmonella*. Frequência e gravidade acentuadamente elevadas das infecções por *Salmonella*, no geral, foram observadas em pacientes com infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), especialmente aqueles com contagens de linfócito T $CD4^+$ menores do que 200 células/mm^3. Por exemplo, a bacteriemia prolongada recorrente e refratária por *Salmonella* ocorre nesses pacientes. Outros fatores de risco que aumentam a frequência e a gravidade da infecção

por *Salmonella* são extremos de idade, estados de imunodepressão (p. ex., em função de agentes imunossupressores) e provavelmente diabetes. Os sorovares de *Salmonella* não tifoide são a principal causa de infecção da corrente sanguínea adquirida na comunidade na África subsaariana, onde as crianças menores de 3 anos de idade e os adultos infectados com HIV carregam a maior parte da carga de doença invasiva.[9]

Manifestações clínicas

Estado de Portador Intestinal Assintomático

O estado de portador intestinal assintomático pode resultar de uma infecção inaparente (que é a forma mais comum de infecção por *Salmonella*) ou pode seguir-se a uma doença clínica (no caso em que o paciente se torna um portador convalescente). O estado de portador é normalmente autolimitado a semanas ou meses, com a prevalência de coproculturas positivas diminuindo rapidamente com o tempo. Em 1 ano, bem menos de 1% dos pacientes ainda apresenta fezes positivas. A principal exceção é a *Salmonella* Typhi. Cerca de 3% dos infectados excretam o microrganismo indefinidamente. As mulheres e os homens idosos estão mais propensos a se tornar portadores crônicos de *Salmonella* Typhi, relacionados à presença de doença do trato biliar, especialmente cálculos. Um paciente que apresenta salmonela nas fezes por 1 ano (portador crônico) tem grande chance de se tornar um portador permanente com um reservatório na árvore biliar, geralmente em cálculos da vesícula biliar. Pacientes com *Schistosoma haematobium* são predispostos a se tornar portadores urinários crônicos da salmonela.

Enterocolite

Depois de um período de incubação, que dura normalmente de 12 a 48 horas, a doença começa subitamente com dor abdominal em cólica e diarreia. Náusea e vômito podem ocorrer, mas, normalmente, não são proeminentes nem persistentes. A diarreia pode ser aquosa e de grande ou pequeno volume. As fezes podem conter muco e, ocasionalmente, sangue. Os leucócitos polimorfonucleares estão presentes nas fezes. A diarreia pode ser branda ou grave, com até 20 ou 30 evacuações por dia. A maior parte dos pacientes tem febre, que pode chegar a 40 °C (104 °F) ou mais. O abdome é doloroso à palpação. A bacteriemia transitória pode ocorrer e é mais vista em crianças, idosos e pacientes com mecanismos de defesa alterados.

Os sintomas normalmente melhoram em alguns dias; a febre não dura mais do que 2 ou 3 dias e a diarreia não mais que 5 a 7 dias. No entanto, esses sintomas podem eventualmente persistir por até 14 dias. A doença é normalmente mais grave quando associada à desnutrição, à doença inflamatória intestinal e à infecção por HIV. A artrite reativa pode acompanhar a enterocolite em até 7% dos casos, especialmente entre aqueles com o fenótipo HLA-B27.

Febre Entérica

A febre entérica é produzida por *Salmonella* Typhi (febre tifoide), *Salmonella* Paratyphi A, B e C (febre paratifoide) e, ocasionalmente, outros sorovares. Às vezes, pode ocorrer imediatamente após a enterocolite clássica causada pelo mesmo microrganismo. A síndrome é caracterizada por febre sustentada e prolongada, bradicardia relativa, esplenomegalia, manchas rosadas e leucopenia. Na África, os sintomas comuns de *Salmonella* não tifoide invasiva, que ocorre predominantemente em pacientes com infecção por HIV, malária e desnutrição, são febre, hepatosplenomegalia e sintomas respiratórios; sinais de enterocolite estão frequentemente ausentes.[10]

O tratamento aborta o curso da doença. A seguir, temos uma descrição da doença não tratada. Depois de um período de incubação de 5 a 21 dias (geralmente de 7 a 14 dias), o indivíduo desenvolve febre e mal-estar, geralmente associados à tosse. Uma pequena proporção de pacientes pode apresentar diarreia durante o período de incubação. A febre tende a aumentar gradativamente durante os primeiros dias até 1 semana e, então, se estabiliza, geralmente entre 39,4° e 40 °C (de 103° a 104 °F) ou mais. Cerca da metade dos pacientes pode apresentar bradicardia relativa. Pode haver apatia, confusão, delírio e até psicose. Dor e distensão abdominal podem ocorrer na primeira semana e estar associadas à diarreia e à constipação; esses sintomas geralmente são mais pronunciados durante a segunda semana de febre. A maioria dos pacientes apresenta sensibilidade abdominal durante o curso da doença.

Cerca de 30% dos pacientes desenvolvem manchas rosadas no abdome e no tórax (ou em ambos) no final da primeira semana ou durante a segunda semana de febre. Essas manchas são lesões maculopapulares de cor salmão, sutis e difíceis de identificar, particularmente em pacientes de pele escura. As salmonelas podem ser cultivadas a partir de biópsias com *punch* dessas lesões. Hepatosplenomegalia é uma ocorrência em cerca da metade dos pacientes. Leucopenia e neutropenia são vistas em cerca de 20% dos casos. É comum haver resultados anormais nas provas da função hepática.

Depois de 2 semanas de doença, podem-se observar as complicações graves de hemorragia e perfuração intestinal relacionadas com a necrose das placas de Peyer em cerca de 5% dos pacientes. Essas perfurações podem demandar tratamento cirúrgico e clínico e podem ocorrer até mesmo em um paciente tratado com antibióticos. A perfuração intestinal é a principal causa de óbito por febre entérica.

A doença geralmente regride ao final da quarta semana em um paciente não tratado. Pode haver recidiva em pacientes tratados e não tratados, mas a doença é mais branda do que no episódio inicial.

Raramente, algumas das seguintes complicações podem ocorrer: pancreatite, colecistite, endocardite infecciosa, pneumonia, abscesso hepático ou esplênico, orquite ou infecção focal em praticamente qualquer local.

Bacteriemia

Os pacientes com bacteriemia por *Salmonella* normalmente queixam-se de febre e calafrios que duram de dias a semanas. Os sintomas gastrointestinais são incomuns, mas, em alguns pacientes, a bacteriemia por *Salmonella* se segue à enterocolite clássica. Outros sintomas são inespecíficos, como mal-estar, anorexia e perda de peso. A infecção de ossos, articulações, aneurisma micótico (especialmente da aorta abdominal), meninges (principalmente em crianças), pericárdio, espaço pleural, pulmões, valvas cardíacas, cistos, miomas uterinos, neoplasias malignas e de outros locais é comum, e os sintomas podem estar relacionados ao local da infecção. As coproculturas são muitas vezes negativas para salmonela, mas as hemoculturas são positivas.

Embora qualquer sorovar de *Salmonella* possa produzir bacteriemia, *Salmonella* Dublin, *Salmonella* Choleraesuis, *Salmonella* Heidelberg, *Salmonella* Oranienburg, *Salmonella* Panam e *Salmonella* Sandiego estão associadas à possibilidade aumentada de bacteriemia.

A bacteriemia por *Salmonella* acontece com maior frequência em lactentes, idosos e em pacientes com doenças associadas à hemólise (p. ex., anemia falciforme, malária e bartonelose), com infecção pelo HIV, linfoma, leucemia, histoplasmose disseminada e, talvez, com lúpus eritematoso sistêmico. A localização nos ossos é comum em pacientes com anemia falciforme (Cap. 163).

A bacteriemia prolongada por *Salmonella*, que dura vários meses, acontece em pacientes com esquistossomose hepatosplênica. Pacientes com AIDS podem desenvolver bacteriemia recorrente por *Salmonella*, sendo a cura, nesse caso, difícil, mesmo com o uso de antibióticos.

Diagnóstico

Embora seja uma doença invasiva, o diagnóstico diferencial da enterocolite por *Salmonella* compreende todas as causas de diarreia aguda, incluindo bactérias invasivas como *Campylobacter jejuni*, espécies de *Shigella*, *Escherichia coli* invasiva, *Yersinia enterocolitica* e *Vibrio parahaemolyticus*; as bactérias toxigênicas como *Vibrio cholerae*, *E. coli* enterotoxigênica, *E. coli* êntero-hemorrágica, (p. ex., *E. coli* O157:H7), *Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Clostridium perfringens* e *Clostridium difficile*; vírus e protozoários como *Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis* e espécies de *Cryptosporidium*. As causas bacterianas invasivas de diarreia, *E. coli* êntero-hemorrágica e *C. difficile* estão também associadas a leucócitos polimorfonucleares nas fezes, enquanto as causas bacterianas toxigênicas (exceto *C. difficile* e *E. coli* êntero-hemorrágica), vírus e protozoários não estão. As causas bacterianas toxigênicas da diarreia, que não o *C. difficile* e a *E. coli* êntero-hemorrágica, não produzem febre.

A coprocultura é definitiva para o diagnóstico da enterocolite por *Salmonella*, mas quando os resultados da cultura estão prontos, a maioria dos pacientes já está se recuperando. Um esfregaço corado das fezes geralmente demonstra leucócitos polimorfonucleares. Estudos sorológicos são de pouco valor clínico na enterocolite por *Salmonella*, mas podem ser úteis em estudos epidemiológicos.

O diagnóstico diferencial de bacteriemia por *Salmonella* inclui praticamente todas as causas infecciosas e não infecciosas de febre, incluindo bacteriemia causada por outros organismos. O diagnóstico é comprovado pelo isolamento do microrganismo do sangue ou de outro sítio normalmente estéril.

O diagnóstico diferencial de febre entérica é amplo e depende da parte no mundo onde a infecção foi adquirida. Todas as causas de febre sustentada estão no diagnóstico diferencial, incluindo endocardite infecciosa, tuberculose miliar, brucelose, tularemia, infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, infecções por riquétsias e infecções virais como a mononucleose infecciosa. Dependendo do local de aquisição, doenças como malária, abscesso amebiano do fígado e leishmaniose visceral também entram no diagnóstico diferencial.

O diagnóstico de febre entérica é mais bem comprovado por isolamento do microrganismo do sangue, das fezes ou da medula óssea.[11] Durante a primeira semana da doença, as hemoculturas são positivas em cerca de 90% dos pacientes, mas a positividade da cultura vai diminuindo nas 2 semanas seguintes até menos de 50% durante a terceira semana. As coproculturas geralmente são negativas durante a primeira semana, mas até a terceira semana mostram-se positivas. As culturas da medula óssea proporcionam melhor resultado, com até 95% de positividade, e devem ser obtidas em casos suspeitos com hemoculturas negativas. As culturas de medula óssea podem ser positivas até mesmo depois de muitos dias de terapia antimicrobiana, quando as hemoculturas tornaram-se negativas. As uroculturas e as culturas de biópsia com *punch* das manchas rosadas também podem ser positivas. O *string test* com amostras de bile do duodeno também pode revelar culturas positivas.

A contagem de leucócitos periféricos geralmente é normal, mas leucopenia, que ocorre em cerca de 20%, pode ser sugestiva de febre entérica. Leucócitos fecais geralmente estão presentes.

Os testes de Widal e outros testes sorológicos que detectam os anticorpos séricos contra a *Salmonella* Typhi são limitados por deficiências de sensibilidade e especificidadee raramente oferecem informações úteis para guiar o tratamento do paciente. A reação em cadeia da polimerase e outras técnicas moleculares não têm sensibilidade para o diagnóstico do sangue e de outros espécimes, mas têm sido usadas para determinar o sorovar da *Salmonella* dos isolados bacterianos.

Tratamento

Enterocolite

A primeira conduta no tratamento da enterocolite por *Salmonella* é a reposição de fluidos e de eletrólitos. Os medicamentos com efeitos antiperistálticos, como a loperamida ou o difenoxilato com atropina, podem diminuir as cólicas, mas devem ser usados com cautela, pois podem prolongar a diarreia.

A enterocolite por *Salmonella* é autolimitada e a terapia antimicrobiana normalmente não é indicada, exceto, talvez, em grupos de pacientes em alto risco para doença invasiva. Relatou-se que a terapia antimicrobiana teria pouco efeito na evolução clínica e, em alguns estudos, teria prolongado o período de excreção da *Salmonella* nas fezes. Além disso, a maioria dos pacientes está se recuperando quando a salmonela ou outro patógeno bacteriano são isolados nas fezes.

As fluoroquinolonas são ativas contra praticamente todos os patógenos bacterianos que causam diarreia (inclusive *Salmonella*), com exceção do *C. difficile* e muitos organismos *Campylobacter*. Portanto, é aceitável usá-las na terapia inicial de pacientes com suspeita ou comprovação de enterocolite por *Salmonella*, gravemente doentes, com suspeita de bacteriemia. O limiar para tratamento antimicrobiano também é menor nos pacientes com risco aumentado de doença grave (p. ex., lactentes, idosos, pacientes com anemia falciforme e indivíduos imunossuprimidos). Como exemplo, em adultos, a ciprofloxacina, 500 mg a cada 12 horas via oral e 400 mg a cada 12 horas via intravenosa de 3 a 5 dias, ou até o término da febre é amplamente utilizada. Uma cefalosporina de terceira geração como a ceftriaxona constitui uma alternativa. Na presença de diarreia sanguinolenta, a terapia antimicrobiana deve ser restringida até descartar a possibilidade de infecção por *E. coli* O157:H7, pois a antibioticoterapia pode aumentar a frequência de desenvolvimento de síndrome hemolítico-urêmica.

Outros agentes, como a amoxicilina e o trimetoprim-sulfametoxazol, já foram muito usados em adultos com doença grave. No entanto, muitas cepas de *Salmonella* são atualmente resistentes a esses agentes.

Febre Entérica

A resistência para os agentes antimicrobianos tradicionais de primeira linha (ampicilina, cloranfenicol, trimetoprim-sulfametoxazol) emergiu mundialmente entre as salmonelas, provocando febre entérica. Consequentemente, os agentes antimicrobianos alternativos agora são preferidos.

As fluoroquinolonas tornaram-se os agentes de escolha para o tratamento da febre entérica, por diversas razões.[A1] Elas podem ser administradas via oral e possuem alta biodisponibilidade, concentram-se na bile e no intestino, e normalmente retêm atividade contra as cepas de *Salmonella* Typhi resistentes a multifármacos e outras causas da febre entérica. O mais importante é que as fluoroquinolonas provaram ser efetivas no tratamento da febre entérica, mesmo por períodos curtos (p. ex., 3 a 7 dias). A proporção de pacientes curados ultrapassa 95%, e recidivas e estado de portador fecal crônico pós-terapia são incomuns. Ciprofloxacina (500 mg via oral duas vezes por dia) por 7 a 14 dias foi a fluoroquinolona de escolha para a febre entérica. Se o paciente não conseguir tolerar a terapia oral, podem-se administrar fluoroquinolonas por via intravenosa. A diminuição da suscetibilidade e resistência às fluoroquinolonas é cada vez mais relatada em cepas de *Salmonella* Typhi e *Salmonella* Paratyphi, tanto nos Estados Unidos como em outros países, e está associada com falha da terapia. Se houver suspeita ou demonstração de suscetibilidade ou resistência diminuídas às fluoroquinolonas, agentes alternativos incluem as cefalosporinas de espectro estendido (p. ex., ceftriaxona intravenosa) e a azitromicina.

As cefalosporinas de espectro estendido, como ceftriaxona (intravenosa), são agentes confiáveis para o tratamento da febre entérica. A ceftriaxona de 1 a 2 g a cada 12 a 24 horas para adultos e 75 mg/kg/dia para crianças, dada via intravenosa ou intramuscular entre 10 e 14 dias, resulta na cura de 95% dos pacientes. A resistência à ceftriaxona foi descrita em cepas clínicas de *Salmonella* Typhi, embora raramente ocorra.

Se o isolado de *Salmonella* é mostrado como suscetível pelo teste de suscetibilidade antimicrobiano, a ampicilina, o cloranfenicol ou o trimetoprim-sulfametoxazol podem ser considerados. A dose de ampicilina é de 25 mg/kg via intravenosa a cada 6 horas. O uso de cloranfenicol deve ser ponderado contra o risco de toxicidade da medula óssea. A dose de cloranfenicol é de 50 mg/kg/dia, administrada oralmente e dividida em quatro doses. O cloranfenicol pode ser administrado por via intravenosa na mesma dose se a terapia oral não for possível. O trimetoprim-sulfametoxazol (4/20 mg/kg via intravenosa ou oral a cada 12 horas) é administrado de 10 a 14 dias.

A azitromicina (10 mg/kg/dia via oral por 7 dias) é eficaz para o tratamento de pacientes com febre tifoide não complicada provocada por cepas resistentes a multifármacos.[A2] A administração via oral torna-a uma escolha especialmente atraente nos locais onde a resistência a multifármacos é comum e as cefalosporinas de espectro estendido são impraticáveis, estão indisponíveis ou são muito caras.

Os pacientes geralmente necessitam de cuidados de suporte com solução salina intravenosa, correção de distúrbios eletrolíticos e acidobásicos e, no contexto de hemorragia intestinal, transfusão de sangue. Na suspeita de perfuração, deve-se fazer um estudo de imagem abdominal para avaliar a presença de ar livre. Se o diagnóstico de perfuração for provável, deve-se fazer uma laparotomia logo que possível para reparar a perfuração. No contexto de perfuração, deve-se ampliar a terapia antimicrobiana para cobrir a flora intestinal.

A terapia com esteroides mostrou-se benéfica em alguns pacientes com febre entérica grave e em coma, delírio ou choque. A dexametasona é administrada em doses de 3 mg/kg inicialmente, seguidas por 1 mg/kg a cada 6 horas, por 48 horas. Os esteroides podem mascarar os sinais e sintomas de perfuração abdominal e não devem ser mantidos por mais de 48 horas. Os salicilatos devem ser evitados.

As recaídas de febre tifoide devem ser tratadas com o mesmo esquema antimicrobiano do ataque inicial.

Bacteriemia

Os agentes preferenciais para o tratamento da bacteriemia por *Salmonella* são as fluoroquinolonas, como a ciprofloxacina e as cefalosporinas de espectro estendido, como a ceftriaxona. As doses habituais são ciprofloxacina 400 mg a cada 12 horas via intravenosa e ceftriaxona de 1 a 2 g a cada 12 ou 24 horas via intravenosa. Quando se sabe que a *Salmonella* é sensível, pode-se usar ampicilina de 1 a 2 g via intravenosa a cada 4 ou 6 horas ou trimetoprim-sulfametoxazol 8 mg/kg/dia (do componente trimetroprim) via intravenosa pode ser usado. O cloranfenicol é outra opção. O teste de suscetibilidade antimicrobiana é necessário em função da emergência de infecções ocasionais causadas por *Salmonella* resistente às fluoroquinolonas ou cefalosporinas de espectro estendido.

Nos casos de bacteriemia sustentada, a possibilidade de infecção endovascular deve ser investigada. Na bacteriemia transitória ou bacteriemia sem localização, a terapia deve ser continuada por 7 a 14 dias. Quando houver localização em ossos, aneurismas, valvas cardíacas, entre outras regiões, a terapia antimicrobiana deve ser administrada por períodos mais prolongados (p. ex., 6 semanas). A drenagem cirúrgica, a remoção de corpos estranhos ou a ressecção de um aneurisma são muitas vezes necessárias para curar a infecção localizada. A possibilidade de esquistossomíase deve ser considerada e tratada, quando presentes em pacientes com bacteriemia por *Salmonella* sustentada (Cap. 355). Pacientes com AIDS tendem a ter várias recaídas depois do tratamento de bacteriemia por *Salmonella*. Nesse grupo, o tratamento inicial com ciprofloxacina por 2 semanas ou mais é recomendado. A terapia supressora em longo prazo foi sugerida para aqueles que frequentemente sofrem recaídas.[12]

Portadores

Os portadores crônicos (i.e., >1 ano) de outras salmonelas que não a *Salmonella* Typhi são raros. As fezes de portadores convalescentes tornam-se espontaneamente negativas depois de um período de semanas ou meses, e não há necessidade de terapia. O raro portador crônico de sorovares não Typhi de *Salmonella* (normalmente infectados com *Salmonella* Paratyphi A, B ou C) pode ser tratado com fluoroquinolona, amoxicilina ou trimetoprim-sulfametoxazol nas doses listadas posteriormente para 4 ou 6 semanas. Os pacientes com recaídas normalmente têm doença da vesícula biliar (frequentemente cálculos) e não são curados apenas com terapia antibiótica. A combinação de colecistectomia e terapia antibiótica pode curar esses pacientes, mas é discutível se o estado de portador é uma condição suficiente para a indicação de colecistectomia.

Os portadores fecais crônicos de *Salmonella* Typhi podem ser tratados com ciprofloxacina (de 500 a 750 mg duas vezes ao dia) por 6 semanas ou com amoxicilina em doses de 6 g/dia de três a quatro doses divididas mais probenecida 2 g/dia em doses divididas por 6 semanas. O trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg duas vezes ao dia) mais rifampicina (300 mg duas vezes ao dia) por 6 semanas pode ser considerado como um regime alternativo. Os pacientes com estado de portador urinário persistente e infecção por *S. haematobium* devem ser tratados com praziquantel antes que a erradicação de *Salmonella* Typhi seja tentada. Nos pacientes com estado de portador persistente e anormalidades anatômicas (p. ex., cálculos vesiculares) a colecistectomia combinada com a terapia antimicrobiana normalmente é necessária. Para portadores persistentes, a despeito da terapia antimicrobiana e sem uma anormalidade anatômica identificada, pode-se considerar terapia supressora crônica. Os portadores crônicos que não preparam alimentos e que praticam hábitos de higiene pessoal adequados geralmente não representam um risco à saúde pública. Portanto, depois de instituir precauções de higiene pessoal apropriadas, na ausência de evidências de um portador crônico infectando outras pessoas, a colecistectomia provavelmente não é indicada para erradicar o estado de portador.

Prevenção

A infecção por *Salmonela* pode ser prevenida a partir de tratamento adequado de água e esgoto, cozimento e refrigeração apropriados de alimentos de origem animal, pasteurização do leite e de seus derivados e lavagem das mãos antes da preparação de comida. Os viajantes devem evitar criteriosamente o consumo de água não tratada (incluindo gelo), vegetais crus e frutas. Os alimentos devem ser cozidos ou descascados e as bebidas devem ser fervidas, gaseificadas ou envasadas comercialmente. A grande presença de salmonelas no reino animal significa que reduzir o risco das infecções por *Salmonella* exige uma abordagem multifacetada.

Não há vacina para infecção por *Salmonella* diferentemente da vacina para *Salmonella* Typhi. Os viajantes devem ser vacinados antes de ir para áreas endêmicas para febre tifoide.[13] Há duas vacinas disponíveis nos Estados Unidos. Uma é a vacina de polissacarídeo tifoide Vi, que é administrada em uma única injeção intramuscular, com doses de reforço a cada 2 anos se necessário. Essa vacina oferece um grau de proteção de rebanho contra a febre tifoide quando usada no nível populacional. A outra vacina licenciada contra febre tifoide é a vacina Ty21a viva atenuada oral. A revacinação é necessária a cada 5 anos se indicada. A vacina Ty21a não deve ser usada em pessoas imunocomprometidas ou que estejam recebendo antimicrobianos. Ambas as vacinas conferem mais de 75% de eficácia protetora. Esforços estão em andamento para desenvolver vacinas tifoides que sejam eficazes em crianças pequenas.

As vacinas conferem uma imunidade apenas parcial à febre tifoide. As pessoas que foram vacinadas ainda assim devem restringir sua dieta para evitar alimentos e líquidos potencialmente contaminados. Quando forem identificados casos importados de febre tifoide nos Estados Unidos, o departamento de saúde local deverá ser notificado e irá monitorar as

coproculturas. Casos de febre tifoide adquiridos nos Estados Unidos são tipicamente investigados pelo departamento de saúde pública para identificar as fontes potenciais e portadores crônicos.

Prognóstico

A morte de pacientes por enterocolite por *Salmonella* é rara. Os lactentes e idosos correm maior risco, sendo a morte decorrente de desidratação e desequilíbrio eletrolítico. A morte decorrente da bacteriemia por *Salmonella* não é comum e tem maior probabilidade de ocorrer em pessoas muito jovens, muito velhas, desnutridas e imunocomprometidas.

Antes do advento da terapia antibiótica, a febre tifoide acarretava uma mortalidade de 15% a 20%. Este índice foi reduzido a menos de 1% em países industrializados. No entanto, a razão de caso-fatalidade mantém-se elevada em alguns países em desenvolvimento. A razão caso-fatalidade de *Salmonella* não tifoide invasiva na África é de aproximadamente 20%. Nos pacientes tratados, a temperatura normalmente volta para o normal após 3 a 5 dias de terapia; porém, isso pode demorar mais em pacientes tratados com cefalosporinas de espectro estendido do que naqueles tratados com fluoroquinolonas e naqueles com isolados com suscetibilidade diminuída a fluoroquinolonas, que são tratados com ciprofloxacina.

Na era pré-antibiótica, 5% a 10% dos pacientes que se recuperavam de febre tifoide sofriam recidivas. As recidivas continuam a ocorrer em 10% a 15% dos pacientes tratados com cloranfenicol, ampicilina e trimetoprim-sulfametoxazol, mas parecem bem menos frequentes naqueles tratados com ceftriaxona e fluoroquinolonas (<5%). Hemorragia ou perfuração intestinal ocorre em cerca de 5% dos pacientes. Com perfuração, taxas de casos fatais de 10% a 30% já foram relatadas. Até 3% dos pacientes em recuperação da infecção por *Salmonella* Typhi tornam-se portadores fecais crônicos.

Referência de Grau A

A1. Effa EE, Lassi ZS, Critchley JA, et al. Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;10: CD004530.

A2. Effa EE, Bukirwa H. Azithromycin for treating uncomplicated typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;4: CD006083.

Referências Gerais

1. Imanishi M, Newton AE, Vieira AR, et al. Typhoid fever acquired in the United States, 1999-2010: epidemiology, microbiology, and use of a space-time scan statistic for outbreak detection. *Epidemiol Infect*. 2014;: [Epub ahead of print].
2. Buckle GC, Walker CL, Black RE. Typhoid fever and paratyphoid fever; systematic review to estimate morbidity and mortality for 2010. *J Glob Health*. 2012;2:010401.
3. Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ, et al. Foodborne illness acquired in the United States: major pathogens. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:7–15.
4. Majowicz SE, Musto J, Scallan E, et al. The global burden of nontyphoidal Salmonella gastroenteritis. *Clin Infect Dis*. 2010;50:882–889.
5. Medalla F, Hoekstra RM, Whichard JM, et al. Increase in resistance to ceftriaxone and nonsusceptibility to ciprofloxacin and decrease in multidrug resistance among Salmonella strains, United States, 1996-2009. *Foodborne Pathog Dis*. 2013;10:302–309.
6. Painter JA, Hoekstra RM, Ayers T, et al. Attribution of foodborne illnesses, hospitalizations, and deaths to food commodities by using outbreak data, United States, 1998-2008. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:407–415.
7. Centers for Disease Control and Prevention Compendium of measures to prevent disease associated with animals in public settings, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60:1–24.
8. Helaine S, Cheverton AM, Watson KG, et al. Internalization of Salmonella by macrophages induces formation of nonreplicating persisters. *Science*. 2014;343:204–208.
9. Reddy EA, Shaw AV, Crump JA. Community acquired bloodstream infections in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:417–432.
10. Feasey NA, Dougan G, Kingsley RA, et al. Invasive non-typhoidal Salmonella disease: an emerging and neglected tropical disease in Africa. *Lancet*. 2012;379:2489–2499.
11. Wain J, Hendriksen RS, Mikoleit ML, et al. Typhoid fever. *Lancet*. 2014;: [Epub ahead of print].
12. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed February 9, 2015.

13. Wagner KS, Freedman JL, Andrews NJ, et al. Effectiveness of the typhoid Vi vaccine in overseas travelers from England. *J Travel Med.* 2014;: [Epub ahead of print].

No Brasil

Observando-se o comportamento da febre tifoide no Brasil nas últimas décadas, constata-se tendência de declínio nos coeficientes de incidência, mortalidade e letalidade. Porém, as informações disponíveis devem ser analisadas com cautela, tendo em vista o importante sub-registro de casos.

No período de 2000 a 2014 foram confirmados 5.450 casos de febre tifoide no Brasil. Os anos que apresentaram maior incidência foram 2002 (864 casos), 2003 (869 casos) e 2006 (601 casos). Nesse período ocorreram 2.606 casos (47,8%) de febre tifoide na região Norte; 2.442 (44,8%) na região Nordeste, 267 (4,9%) na região Sudeste, 101 (1,9%) na região Sul e 34 (0,6%) na região Centro-Oeste. Na região Norte, 38% ocorreram no estado do Pará e 32%, no Acre. Na região Nordeste, 40% foram notificados no estado do Maranhão. No Sudeste, o estado de São Paulo apresentou 46% dos casos, e na região Sul, Santa Catarina apresentou 77% dos casos. Predominaram pacientes do sexo masculino (51%), na faixa de 20 a 49 anos (46%).

Bibliografia

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/febre-tifoide.

Shigelose

Gerald T. Keusch

Definição

Shigelose é uma infecção aguda do intestino grosso devido às bactérias do gênero *Shigella*, caracterizada por inflamação da mucosa e febre. A doença clínica inclui desde diarreia aquosa a diarreia sanguinolenta ou disenteria, uma síndrome que consiste em vários pequenos volumes de sangue nas fezes por dia, cólicas abdominais e tenesmo, um esforço doloroso com a vontade de defecar.

O Patógeno

Os agentes etiológicos de shigelose são bacilos Gram-negativos da família *Enterobacteriaceae,* tribo Escherichieae e gênero *Shigella*. O organismo é tão estreitamente relacionado com *Escherichia coli* (Cap. 304) que, se fosse descoberto hoje, *Shigella* seria classificada como sorótipos distintos de *E. coli*. Com efeito, vários sorótipos *E. coli* que são causadores de doença semelhante à *Shigella* e possuem fatores de virulência conservados estão agora bem definidos.

Epidemiologia

Nos Estados Unidos, a incidência de casos confirmados microbiologicamente tem adquirido uma tendência de queda durante as últimas quatro décadas, com base em dados compilados a partir de notificação voluntária por secretarias estaduais de saúde para o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (Fig. 309-1). Em 2011, o último ano relativamente ao qual existem dados disponíveis, foram identificados 7.062 casos, correspondendo a uma baixa taxa de incidência de todos os tempos, de 2,3 por 100.000.[1]No entanto, isto não é uniforme em todo o país. Por exemplo, a taxa de incidência de infecção por *Shigella sonnei*, que responde por mais de 75% de todos os isolados relatados ao CDC, foi consideravelmente maior nos sete estados do sul do Alabama até o Arizona. Além disso, a taxa de incidência foi de quase 11 por 100.000 em crianças de 0 a 4 anos de idade e mais de 8 por 100.000 em crianças de 5 a 9 anos, refletindo o fato de que cerca de um terço dos casos ocorre nesses grupos.[2] Shigelose em idade pediátrica nos Estados Unidos é comumente associada às creches, onde é difícil manter a higiene. No entanto, a maioria dos casos de shigelose aguda não é relatada porque são casos leves ou não fazem parte de um surto e, portanto, nunca são microbiologicamente investigados. Por essa razão, o CDC estima que cerca de 450.000 casos de infecção por *Shigella* ocorram a cada ano nos Estados Unidos, diarreias aquosas principalmente autolimitadas. O pequeno inóculo, de apenas 10 a 10.000 organismos, documentado como causando infecção e doença em infecções humanas experimentais, explica porque a shigelose é tão facilmente transmitida de pessoa para pessoa a partir das fezes de uma pessoa infectada para uma pessoa suscetível, muitas vezes pelas mãos e contato direto com a pele ou indiretamente através de objetos (fômites) previamente manipulados pela pessoa infectada. Também explica por que um caso em uma família está associado com a transmissão de 20% a 40% dos membros do agregado familiar, embora as crianças sejam muito mais propensas a desenvolver doença clínica do que os adultos, que podem ser imunes como resultado do contato prévio com o organismo.[3] Portadores assintomáticos de *Shigella* estão normalmente limitados a algumas semanas; mas uma vez que o diagnóstico etiológico de *S. sonnei* raramente é feito, exceto em surtos de fonte comum com maior probabilidade de serem investigados por autoridades de saúde pública, portadores convalescentes muitas vezes retornam às suas atividades normais enquanto ainda são capazes de transmitir a infecção. Isto pode explicar, em parte, a predileção dos surtos por creches.

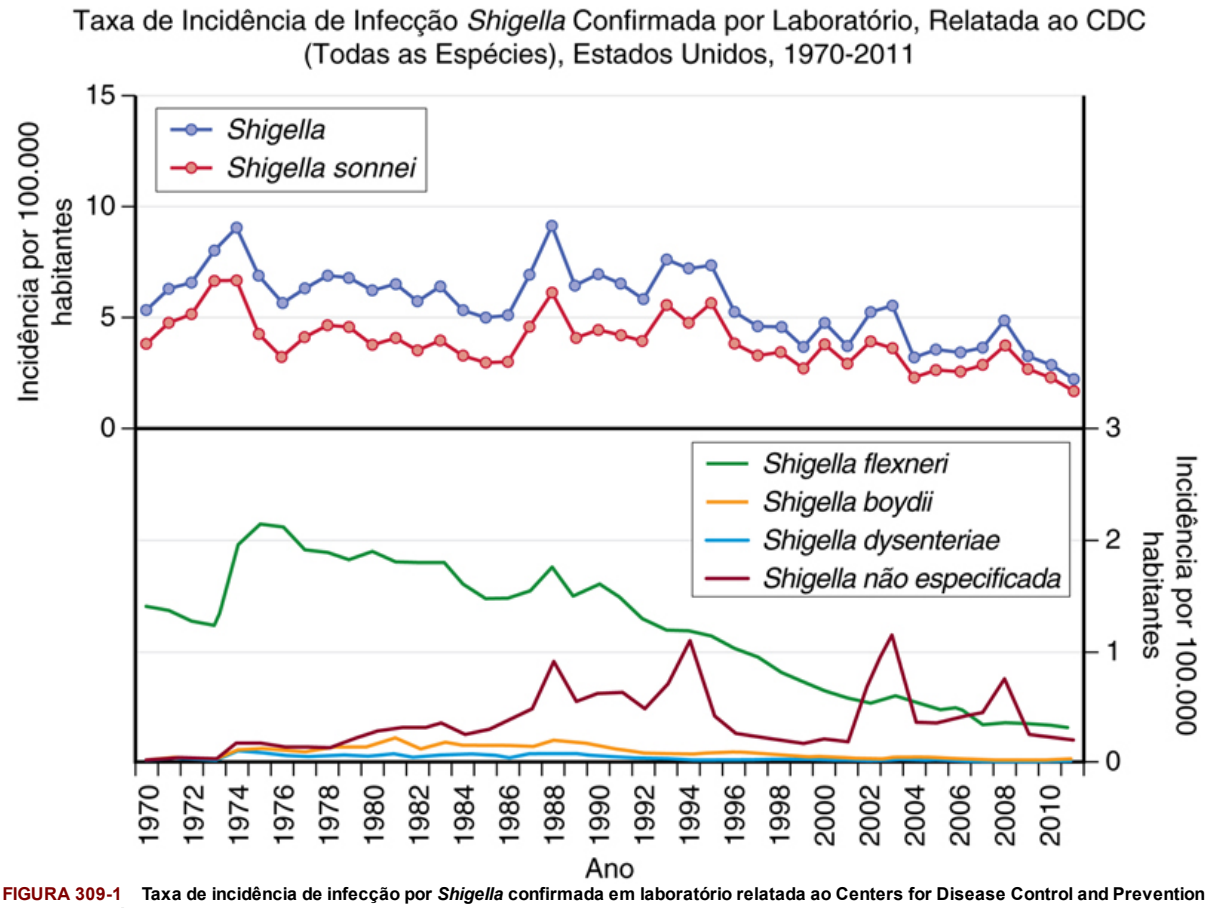

FIGURA 309-1 Taxa de incidência de infecção por *Shigella* confirmada em laboratório relatada ao Centers for Disease Control and Prevention (todas as espécies), Estados Unidos, 1970-2011.
Painel superior, As taxas de incidência de infecção por *Shigella* (todas as espécies) e *Shigella sonnei*. Desde 1970, a taxa de incidência de infecção por *Shigella* (todas as espécies) tem sido impulsionada pela incidência de infecção por *Shigella sonnei*. *Painel inferior*, A taxa de incidência de infecção por todas as espécies de *Shigella* que não *Shigella sonnei*, incluindo infecções por uma espécie não especificada. A taxa de incidência de infecção por *Shigella flexneri* tem diminuído desde os anos 1980. Desde meados da década de 1980, a taxa de incidência de infecção *Shigella* em que a espécie não é identificada tem flutuado, provavelmente representando, pelo menos em certa medida, situações de surto em que os laboratórios de saúde pública não caracterizaram todas as *Shigella* isoladas associadas ao surto ao nível da espécie. Infecções por *Shigella boydii* e *Shigella dysenteriae* são raras nos Estados Unidos.

A contaminação fecal de alimentos ou água é uma outra via de transmissão. Em locais onde não há instalações para eliminação sanitária de fezes, moscas podem transferir o organismo à comida ou à água. Nos Estados Unidos, shigelose de origem alimentar resulta em surtos de várias pessoas ou multiestaduais.[4] Em 2012, o Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet) do CDC identificou *Shigella* em 2.128 indivíduos, a terceira maior causa, dos quais 23% foram hospitalizados e dois morreram. A taxa de incidência global foi de 4,5 por 100.000 habitantes em risco nas populações-sentinela, mas foi quatro vezes maior em crianças de 0 a 9 anos de idade. Esses eventos são geralmente relacionados com um manipulador de alimentos infectado e parecem envolver continuamente novos veículos, tais como os recentes surtos ligados a molhos frescos ou guacamole preparados em restaurantes. Surtos multinacionais de *S. sonnei* devido a alimentos frescos contaminados enviados da África ou Sudeste Asiático demonstram como a globalização do fornecimento de alimentos também pode globalizar infecções com cepas particulares de *Shigella*. Isto tem implicações importantes para a importação de cepas resistentes a antibióticos de áreas do mundo onde a prevalência é particularmente elevada. Nos Estados Unidos, a contaminação das piscinas ou zonas balneares, geralmente por crianças portadoras do organismo que defecam na água, pode resultar em surtos de fonte comum. Devido ao pequeno inóculo infeccioso, ocorrem surtos prontamente durante emergências humanitárias complexas, tais como inundações, deslizamentos de terra, terremotos ou recolhimento de refugiados de conflitos em campos lotados com instalações sanitárias limitadas.

Shigella dysenteriae tipo 1 e *Shigella flexneri* geralmente causam doença mais grave, resultando em diarreia sanguinolenta ou disenteria, enquanto *S. sonnei* e *Shigella boydii* são infecções normalmente leves, causando diarreia aquosa autolimitada.[5] Por razões ainda desconhecidas, *S. sonnei* é mais comum em países de renda elevada; a maioria das infecções de *Shigella* em países em desenvolvimento se deve a *S. flexneri*,[6] com *S. dysenteriae* tipo 1 causando periodicamente surtos que podem durar vários anos. *S. boydii* está presente principalmente no subcontinente indiano e é semelhante a *S. sonnei* em termos clínicos. Onde quer que exista grave desnutrição infantil subjacente, no entanto, qualquer infecção *Shigella* pode ser letal.

Nos Estados Unidos, ocorrem picos de incidência no verão e no outono. O sexo feminino é mais frequentemente infectado do que o sexo masculino, na faixa etária de 5 a 29 anos, enquanto os homens predominam na faixa etária de 30 a 49 anos, possivelmente relacionada com o sexo anal-oral entre homens que fazem sexo com homens. Entre estes últimos, *S. flexneri* é mais comum do que *S. sonnei*, a relação inversa observada na população em geral. Desse modo, a média de idade dos indivíduos com infecção por *S. sonnei* é de 6 anos, em contraste com uma média de idade de 26 anos dos portadores de *S. flexneri*. Nos países em desenvolvimento, os picos sazonais ocorrem na estação chuvosa, quando os organismos de dejeção a céu aberto podem ser dissolvidos na água usada para beber, ou na estação seca, quando a água para a higiene pessoal é escassa. Em contraste com a fraca taxa de caso-fatalidade de *Shigella* nos Estados Unidos (cerca de 50/100.000 infectados no estudo FoodNet), a taxa nos países em desenvolvimento pode ser tão alta quanto 100 vezes maior, apesar do declínio contínuo na mortalidade mundial por diarreia durante as últimas três décadas. No entanto, é difícil determinar quantas das atuais cerca de 700.000 mortes por ano, ao nível global, por doença diarreica resultam de *Shigella*, porque diarreia com sangue ou disenteria não é relatada separadamente e culturas não são realizadas de modo rotineiro, mas é provável que seja uma proporção substancial.[7] Um estudo microbiológico cuidadoso de diarreia moderada a grave em quase 10.000 pacientes de 0 a 5 anos de idade em sete locais na África e sul da Ásia revelou a *Shigella* como a quarta causa mais frequente no grupo etário com menos de 1 ano, a segunda principal no grupo de 1 a 2 anos de idade, e a principal causa na faixa etária de 3 a 5 anos.[8]

Biopatologia

Quando a *Shigella* sai nas fezes de um hospedeiro infectado, é resistente a um pH ácido. Isso facilita a sua capacidade de sobreviver ao ácido gástrico quando ingerida, e é responsável, em grande parte, pelo pequeno inóculo necessário. Uma vez ultrapassado o estômago, os organismos desligam os genes que regulam a resistência aos ácidos e ligam genes que lhes permitem invadir o cólon do hospedeiro. *Shigella* inicialmente entra em células M sobre as placas de Peyer linfoides; elas são então transcitosadas para a lâmina própria, onde são fagocitadas pelos macrófagos e induzem citocinas inflamatórias, que levam à morte de macrófagos e ao recrutamento e migração de leucócitos polimorfonucleares através da mucosa.[9] Isso força a abertura das junções de oclusão (*tight junctions*) entre as células epiteliais e permite que muitos mais organismos do lúmen tenham acesso à membrana basolateral das células epiteliais do cólon, onde induzem as células hospedeiras a ingeri-los através de um mecanismo semelhante à fagocitose. A *Shigella*, em seguida, lisa a vesícula fagocitária entrando no citoplasma e multiplicando-se; embora não possua motilidade, usa a sua capacidade de se ligar à actina no citoplasma para se impulsionar até a membrana da célula hospedeira. Aí, pelo mecanismo semelhante à fagocitose induzida,

passa lateralmente a partir de uma célula epitelial para outra. A inflamação e morte de células epiteliais hospedeiras continuamente invadidas resultam em ulcerações mucosas e exsudação de sangue e leucócitos adicional para o lúmen do cólon e finalmente para as fezes. Ao mesmo tempo, vias reguladoras são iniciadas para transmitir sinais de alarme que ativam o sistema imunitário inato em células espectadoras para confinar os organismos invasores à área localizada do envolvimento. Inflamação e ulceração da mucosa são as alterações patológicas características causadas pela *Shigella*. A diferença entre a infecção por uma espécie ou outra é a gravidade do processo, que é proporcional à gravidade da doença que causam.

As propriedades de virulência estão presentes em um grande plasmídeo de virulência, que se encontra em todos os sorótipos de *Shigella* e *E. coli* enteroinvasiva, capazes de causar uma doença clínica semelhante. O plasmídeo de virulência codifica as proteínas para um sistema de secreção tipo III que é capaz de transferir as proteínas microbianas efetoras dentro da célula hospedeira; essas proteínas regulam o citoesqueleto da célula hospedeira para ingerir o organismo. Uma vez dentro da célula epitelial, shigelas estão protegidas da resposta imune do hospedeiro. Considerando que o ganho de curto prazo para o organismo é a multiplicação microbiana e excreção nas fezes, os mesmos mecanismos subsequentemente atuam para eliminar os organismos. Por exemplo, em fases posteriores da infecção, os neutrófilos desempenham um papel importante na resolução da doença matando as bactérias e degradando algumas proteínas de virulência *Shigella*. *S. dysenteriae* tipo 1 também produz uma toxina codificada cromossomicamente, a toxina Shiga, que inibe a síntese proteica e provoca a morte celular de modo direto. Essa é uma razão importante de a infecção devido a essa espécie ser tão grave.

Toxinas estrutural e antigenicamente similares são produzidas por certas *E. coli*, como sorótipo O157:H7, responsável por casos de colite hemorrágica (Cap. 304). Todos os organismos produtores de toxinas Shiga são causas conhecidas da síndrome hemolítico-urêmica (SHU; Cap. 172), uma complicação potencialmente letal, devido aos efeitos da toxina no endotélio vascular dentro dos rins.

Manifestações clínicas

Infecções causadas por *S. sonnei* ou *S. boydii* normalmente manifestam-se após um período de incubação de 1 a 3 dias, com febre e diarreia aquosa leve a moderada (Tabela 309-1). Não provocam desidratação grave e geralmente desaparecem sem tratamento em 3 a 5 dias. No entanto, se as fezes forem examinadas ao microscópio, encontram-se leucócitos e hemácias, indicativos da inflamação da mucosa subjacente. Quando a inflamação é mais grave, como acontece com *S. flexneri*, a diarreia aquosa transforma-se em sanguinolenta e pode progredir para disenteria, com o seu pequeno volume de fezes mucoides sanguinolentas característico repetido muitas vezes (10 a >40) por dia, cólicas abdominais e tenesmo. As infecções mais graves derivam de *S. dysenteriae* tipo 1, progridem rapidamente de diarreia aquosa para sanguinolenta e muitas vezes para disenteria franca.

Tabela 309-1

Síndromes clínicas e complicações da shigelose

ESTÁGIO	TEMPO DECORRIDO DESDE O INÍCIO DA DOENÇA	SINAIS E SINTOMAS	PATOLOGIA E PATOGÊNESE
Pródromo	Primeiros achados	Febre, calafrios, mialgias, anorexia	Nenhuma ou colite precoce
Diarreia aquosa	0 a 3 dias	Febre, dor abdominal tipo cólica, diarreia	Colite com leucócitos e hemácias fecais
Diarreia sanguinolenta	1 a 3 dias	Dejeções frequentes com diarreia mucossanguinolenta, dor abdominal tipo cólica e à palpação, febre, anorexia	Colite com leucócitos e hemácias fecais
Disenteria	1 a 5 dias	Dejeções frequentes de pequeno volume, consistindo em sangue, muco e pus; cólicas abdominais severas; tenesmo	Colite mais extensa, com abscessos da cripta e ulcerações mucosas
Complicações agudas	3 a 7 dias	Convulsões, obnubilação, bacteriemia, obstrução intestinal, perfuração mucosa, peritonite	Colite grave, ileíte terminal
Complicações agudas adicionais devido a infecção por *Shigella dysenteriae* tipo 1	3 a 7 dias	Megacólon tóxico, reação leucemoide, síndrome hemolítico-urêmica	Colite grave, expressão de toxina Stx
Síndromes pós-infecciosas	1 a 3 semanas	Artrite reativa, com ou sem uretrite e conjuntivite	Resposta inflamatória autoimune, mais frequente em indivíduos que expressem antígeno HLA-B27

A variedade de consequências e complicações de *S. flexneri* e *S. dysenteriae* tipo 1 contribui para sua importância como causa de morte em crianças nos países em desenvolvimento. Bacteriemia com a cepa infectante ou outra flora entérica ocorre em até 10% dos casos de disenteria grave devido a *S. dysenteriae* tipo 1 e em alguns pacientes com infecção por *S. flexneri*. Inflamação da mucosa intensa pode resultar em megacólon tóxico, associado, em muitos pacientes, com reações leucemoides e SHU. Perfuração do cólon e pancolite são complicações raras que podem exigir intervenção cirúrgica. Em contextos de recursos limitados, onde a conduta de colostomia pode ser difícil de assegurar, o tratamento conservador com fluidos e antibióticos ou cirurgia limitada a suturar perfurações é a escolha prudente; no entanto, a mortalidade pode ainda ser tão elevada quanto 50%. Em crianças pequenas, nas quais o apoio mesentérico ao cólon sigmoide não está totalmente desenvolvido, a proctite intensa que resulta do esforço defecatório pode provocar prolapso retal. O rápido aumento da temperatura pode levar a uma convulsão nessa faixa etária e é distinguível de convulsões febris típicas quanto mais velha for a criança e pela raridade de múltiplas convulsões. No entanto, os pacientes podem se tornar prostrados, ou mesmo em coma, geralmente com *S. dysenteriae* tipo 1 ou infecções por *S. flexneri*. Nesses casos, está frequentemente associada com hipoglicemia devido à ingestão inadequada de alimentos e neoglicogênese inadequada, ou hiponatremia, secundária à secreção inadequada de hormônio antidiurético. Anorexia pode ser intensa e prolongada. Combinado com o catabolismo contínuo da proteína muscular do hospedeiro associado à excessiva produção de citocinas pró-inflamatórias e enteropatia perdedora de proteínas devido a colite, isso resulta sempre em algum grau de desnutrição proteico-calórica (Cap. 215). Mesmo com dietas contendo proteínas e altamente energéticas, adequadas após a infecção, a reposição das reservas de nutrientes pode levar até quatro vezes a duração da doença clínica. Esse é mais um problema em países em desenvolvimento, onde a dieta é pobre e a recuperação nutricional completa pode não ser possível antes que a infecção seguinte ocorra, causando uma maior deterioração nutricional. Devido aos seus efeitos metabólicos prolongados, a shigelose é muitas vezes a causa precipitante de desnutrição proteico-calórica grave e muitas vezes fatal ou *kwashiorkor*. Infecção por *S. flexneri* também está associada com artrite reativa e outras manifestações inflamatórias autoimunes, tais como tendinite, conjuntivite, uveíte, uretrite ou eritema nodoso, uma constelação de resultados comumente conhecida como síndrome de Reiter (Cap. 265). Isso ocorre principalmente em indivíduos positivos para o antígeno HLA-B27 e pode ser uma consequência de mimetismo molecular.

Estudos laboratoriais de rotina documentam leucocitose com muitas formas em "banda" imaturas, especialmente em pacientes com diarreia sanguinolenta ou disenteria. Em até 20% dos pacientes hospitalizados com infecção *S. dysenteriae* tipo 1 e 1% a 2% com a infecção por *S. flexneri*, esta pode progredir para uma reação leucemoide com trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática. SHU (Cap. 172) ocorre em, aproximadamente, 8% dos pacientes com infecção por *S. dysenteriae* tipo 1, em geral precedida por uma reação leucemoide, e resulta em algum grau de insuficiência renal aguda que pode progredir e necessitar de diálise.

Diagnóstico

A shigelose que se apresenta com diarreia aquosa é clinicamente indistinguível das muitas outras causas de diarreia aquosa, com exceção da frequência de febre com *Shigella*, a menos que as fezes sejam examinadas ao microscópio para demonstrar a presença de hemácias e leucócitos ou confirmação microbiológica de infecção. Diarreia com sangue ou disenteria em pacientes no mundo desenvolvido geralmente resulta de uma *E. coli* produtora de toxina Shiga (STEC), tal como o sorótipo O157:H7, ou *S. flexneri* e menos frequentemente *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp. não tifoide ou, de modo mais raro, *Yersinia enterocolitica* ou *Entamoeba histolytica*. Em pacientes que tenham recebido recentemente antibióticos, diarreia sanguinolenta é muitas vezes a consequência de *Clostridium difficile* (Cap. 296). Nos países em desenvolvimento, *Shigella* (*S. flexneri* ou *S. dysenteriae* tipo 1) é a causa mais comum de diarreia sanguinolenta ou disenteria franca. Embora métodos mais sofisticados e mais sensíveis de diagnóstico estejam disponíveis, tais como a reação em cadeia da polimerase quantitativa (que pode duplicar a taxa de positividade), o método-padrão continua sendo a cultura microbiológica. Para um gênero capaz de provocar doença tão grave, espécies de *Shigella* são notavelmente frágeis fora do intestino e morrem

rápido, a menos que as amostras (preferencialmente de fezes, e não de esfregaço retal) sejam processadas depressa, de preferência junto ao leito. Usar mais de um meio de cultura seletivo (p. ex., MacConkey e xilose-lisina-desoxicolato ou ágar *Salmonella-Shigella*) e obter várias amostras de cultura aumentará a eficácia de isolamento. Inicialmente, o rastreamento laboratorial baseia-se na incapacidade de espécies de *Shigella* em fermentar a lactose. Subcultura de colônias lactose-negativas em meios diferentes, como açúcar-ferro triplo, confirma essa propriedade e revela a capacidade de fermentar glicose por via anaeróbia, enquanto a falta de motilidade ou produção de sulfeto de hidrogênio distingue *Shigella* de *Salmonella*. O diagnóstico específico pode então ser feito por métodos sorológicos-padrão para antígenos O de *Shigella*. No caso de diarreia aquosa leve devido a *S. sonnei*, o paciente, com frequência, já se recuperou no momento em que os resultados de laboratório estão disponíveis, por isso eles são de pouca utilidade para orientar o tratamento. A produtividade das culturas é maximizada quando os pacientes com diarreia sanguinolenta ou disenteria são estudados. Normalmente, nos Estados Unidos, apenas esses pacientes são suscetíveis de serem submetidos a cultura, e os resultados são valiosos para a seleção do tratamento empírico e para fins epidemiológicos quando a sensibilidade aos antibióticos também é determinada a fim de controlar o aparecimento de resistência aos antibióticos.

Tratamento

Devido à natureza normalmente leve da infecção por *S. sonnei* em crianças bem nutridas, as culturas não são realizadas, o diagnóstico permanece por ser comprovado, e nenhum tratamento específico é dado ou necessário. Embora possa ser sensato, de uma perspectiva de saúde pública, eliminar portadores convalescentes com antibióticos para prevenir a transmissão subsequente (p. ex., no contexto de creches), não é exequível devido à predileção de *Shigella* pela aquisição de resistência aos antibióticos, resultando na perda de valiosa terapia para tratar a doença mais grave. Assim, os antibióticos devem ser reservados para tais episódios, mesmo em situações de surto. Algumas autoridades sugerem que pacientes com cultura positiva — particularmente manipuladores de alimentos, cuidadores em creches ou em contexto de cuidados clínicos, professores ou outros funcionários escolares, e imunocomprometidos — devem ser mantidos em casa até três culturas de fezes consecutivas negativas; no entanto, a questão de quem paga significa que essa recomendação será pouco provavelmente seguida na maioria dos casos.

No caso de diarreia sanguinolenta ou disenteria, os antibióticos são o padrão do tratamento. Isto é particularmente problemático em países em desenvolvimento, onde muitos dos medicamentos orais baratos, seguros e úteis, tais como a ampicilina e trimetoprim-sulfametoxazol, tornaram-se ineficazes devido à resistência aos medicamentos. Hoje, uma fluoroquinolona, como ciprofloxacina ou azitromicina, é de confiança na maioria dos pacientes, mas esses medicamentos são caros (especialmente azitromicina), e tem sido documentada resistência em alguns isolados, especialmente em grupos de homens que fazem sexo com homens com infecção por *S. sonnei*. Ceftriaxona parenteral tem sido útil na doença grave ou resistente aos medicamentos. No entanto, o tratamento intravenoso requer internação e acompanhamento e aumenta seriamente o custo do tratamento tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento. Isolados de *S. sonnei* expressando o tipo CTX-M de β-lactamase, que confere resistência a todos os antibióticos β-lactâmicos exceto cefamicinas e carbapenens, estão sendo cada vez mais identificados na Ásia e em outros lugares.

Na shigelose grave, o início imediato do tratamento antibiótico eficaz encurta a duração da doença e alcança uma melhora mais rápida nos sintomas como febre, cólicas e tenesmo.[A1] Evidências de Bangladesh em pacientes com infecção por *S. dysenteriae* tipo 1 também demonstram que o tratamento imediato reduz a frequência de SHU e presumivelmente outras complicações devido à inflamação do cólon, como megacólon, perfuração e prolapso retal. Nos Estados Unidos e em outros países desenvolvidos onde *S. dysenteriae* tipo 1 não está presente, SHU é quase exclusivamente associada com STEC. Os genes de toxinas nessa *E. coli* estão presentes em plasmídeos, em contraste com a localização cromossômica do gene *stx* em *S. dysenteriae* tipo 1, e, na verdade, são regulados positivamente por antibióticos comumente usados. Assim, a maioria dos especialistas recomenda que o tratamento antibiótico não seja dado a pacientes com infecções por STEC; mas, se for necessário, deve ser selecionado um fármaco que não tenha este efeito, tal como azitromicina, rifaximina ou meropenem intravenoso.

Dada a epidemiologia conhecida da resistência aos antibióticos entre as espécies de *Shigella*, terapia empírica para adultos com diarreia sanguinolenta ou disenteria pode ser iniciada com ciprofloxacina 500 mg por via oral duas vezes ao dia durante 3 a 5 dias.[10] Há evidências crescentes de que os cursos mais curtos são suficientes, mesmo para infecções conhecidas ou suspeitas de *S. dysenteriae* tipo 1, mas atendendo à sua gravidade, muitos especialistas ainda recomendam um curso completo de 5 dias. Uma alternativa por via oral ainda confiável é a azitromicina com uma dose inicial de 500 mg, seguida de 250 mg/dia durante mais 4 dias, embora a identificação de *S. sonnei* com suscetibilidade reduzida à azitromicina durante um surto em Los Angeles em 2012 seja preocupante. Dependendo da epidemiologia da resistência em áreas geográficas específicas, ampicilina (500 mg por via oral quatro vezes por dia durante 3 dias) ou trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg duas vezes por dia durante 3 dias) pode continuar sendo eficaz. As doses para crianças de pouca idade são ciprofloxacina 10 mg/kg duas vezes por dia durante 3 dias; azitromicina 10 mg/kg no dia 1, seguida de 5 mg/kg durante mais 4 dias; ampicilina 25 mg/kg, quatro vezes por dia durante 5 dias; e um xarope pediátrico de trimetoprim-sulfametoxazol contendo 20/4 mg, respectivamente, duas vezes por dia durante 5 dias. Antibióticos β-lactâmicos tais como a amoxicilina e cefalosporinas orais não são recomendados porque os estudos iniciais demonstraram que eles são menos eficazes *in vivo* do que previsto por estudos *in vitro* de sensibilidade aos fármacos. Isto pode ser devido à absorção eficiente, deixando quantidades insuficientes no lúmen intestinal. Pivandinocilina (mecilinam; comercializado como Coactin) é eficaz, mas não está disponível nos Estados Unidos. Agentes antimicrobianos não absorvíveis não estão recomendados, uma vez que o tratamento ótimo requerer níveis terapêuticos dos fármacos tanto no lúmen como na mucosa.

Em infecções mais graves, complicações como hipoglicemia ou hiponatremia podem ser controladas com glicose ou soro fisiológico adequados por via intravenosa, mas os pacientes devem ser monitorados por pessoal clínico treinado. Colite com megacólon tóxico e perfuração intestinal representam problemas difíceis, particularmente em ambientes pobres em recursos, onde essas complicações são mais prováveis de ocorrer. Em tais situações, a conduta médica conservadora ou cirúrgica é a melhor escolha, mesmo que não seja o ideal. Insuficiência renal devido a SHU geralmente pode ser manejada de forma conservadora ou com diálise peritoneal, se esta estiver disponível. As convulsões são em geral autolimitadas e outras complicações neurológicas respondem ao manejo de fluidos e eletrólitos e correção de hipoglicemia e hiponatremia. Artrite reativa é um problema maior, pois é uma resposta autoimune que ocorre principalmente em indivíduos geneticamente suscetíveis, positivos para o antígeno HLA-B27. Em adição ao tratamento antibiótico eficaz para eliminar o organismo causador, pode ocorrer artrite crônica, exigindo agentes anti-inflamatórios, esteroides ou não esteroides, inibidores de citocinas inflamatórias. No hospedeiro suscetível, a artrite reativa induzida por infecção pode resultar em doença articular destrutiva problemática que requer tratamento médico contínuo. Algumas evidências sugerem que os agentes antimotilidade estão contraindicados na shigelose, particularmente em casos de diarreia sanguinolenta ou disenteria em crianças pequenas, porque esses fármacos podem retardar o peristaltismo e prolongar o contato entre os organismos e a mucosa, aumentando assim a invasão microbiana, alterações patológicas e a gravidade, incluindo megacólon tóxico.

Devido à anorexia prolongada e às respostas catabólicas na shigelose, a atenção à reabilitação nutricional, especialmente em crianças desnutridas nos países em desenvolvimento, é um componente importante do tratamento precoce e contínuo.

Prevenção

A higiene pessoal (em especial a lavagem das mãos após manusear fraldas de crianças infectadas e antes da preparação de alimentos), a disposição sanitária de fezes e proteção de fontes de água e alimentos de contaminação microbiana são essenciais para limitar a propagação da shigelose. Prevenir a disseminação em creches é um problema particular, por ser tão difícil impedir que as crianças constantemente explorem o seu mundo, recolhendo bactérias com suas mãos e levando os seus dedos ou fômites potencialmente contaminados à boca. Em tais situações, é particularmente importante que os adultos cuidadores observem uma boa higiene pessoal e supervisionem as crianças na lavagem das mãos. Água e sabão são suficientes, mas desinfetantes para as mãos funcionam e podem ser mais convenientes. Em ambientes em que o sabão não esteja disponível, a água com areia ou cinzas para esfregar é útil. Manter as crianças infectadas longe da creche até que suas fezes sejam negativas, se forem cultivadas, ou separar crianças recentemente doentes daquelas suscetíveis foi recomendado, mas não é fácil de realizar. Higiene no domicílio de um caso-índice, incluindo lavagem frequente das mãos, o cuidado no descarte de fraldas ou cuecas e calcinhas sujas, limpeza regular da área onde estas são recolhidas com um desinfetante e precauções na preparação de alimentos, podem ajudar a limitar a disseminação intra-agregado familiar.

Vacinas, em particular para as espécies mais virulentas, seriam úteis. No entanto, apesar de muito esforço, uma vacina segura e eficaz não foi desenvolvida ou aprovada para uso geral. É duvidoso que uma vacina para a infecção por *S. sonnei* fosse recomendada para crianças num país desenvolvido como os Estados Unidos, mesmo que seja segura e eficaz, pois a doença é muito leve e autolimitada e há outras vacinas mais importantes a serem administradas no contexto de um público cada vez mais antivacina. Depois de estar disponível, poderá ser útil para os viajantes ou entre os militares que são colocados em locais de alto risco. Em contraste, vacinas eficazes e seguras para *S. flexneri* ou *S. dysenteriae* tipo 1 seriam extremamente úteis em países em desenvolvimento, onde a shigelose é responsável por uma parcela

significativa da mortalidade anual devido a doença diarreica.[11,12] Nossa compreensão atual da imunidade na shigelose indica que a imunidade específica do sorótipo é mais importante; no entanto, permanece incerto se esta é mais transmitida por anticorpos (e, em caso afirmativo, por imunoglobulina G ou A) ou por mecanismos mediados por células. O desenvolvimento de vacinas concentrou-se em vacinas atenuadas vivas orais; infelizmente, as vacinas mais eficazes na indução de imunidade também têm sido as mais reatogênicas, causando febre e, muitas vezes, diarreia nos receptores. Esforços recentes empregam células completas mortas, conjugados de proteína-antígeno O e os candidatos de subunidade. A menos que antígenos protetores comuns sejam identificados, a estratégia mais provável de vacina será baseada numa combinação de antígenos específicos de sorótipo das cepas mais comuns de *S. flexneri* e *S. dysenteriae* tipo 1. Estamos ainda a um longo caminho de ter uma vacina aprovada para a shigelose.

Prognóstico

Casos de infecção por *S. sonnei* e a maioria dos casos de infecção por *S. boydii* são leves e autolimitados, sem sequelas. A infecção com *S. flexneri* ou *S. dysenteriae* responde a um tratamento adequado com antibióticos. Quando o tratamento não é eficaz, deve ser suspeitada uma cepa resistente aos fármacos ou outro agente etiológico. Em alguns casos, a shigelose grave com pancolite foi mal diagnosticadae confundida com doença inflamatória intestinal. Isso pode ser desastroso se o paciente for tratado com esteroides. Enquanto o tratamento precoce e eficaz de *S. dysenteriae* tipo 1 reduz o risco de complicações, como SHU e provavelmente megacólon e perfuração intestinal, cerca de 25% das pessoas com SHU terão alguma insuficiência renal permanente e uma pequena porcentagem pode progredir para a fase final da insuficiência renal. Por causa da natureza autoimune da artrite reativa, em geral associada a *S. flexneri*, o tratamento precoce pode não prevenir a sua ocorrência, mas poderia atenuar a sua gravidade. A infecção por um dos sorótipos de *Shigella* geralmente confere imunidade duradoura para reinfecção pela mesma cepa, mas deixa o indivíduo suscetível a outras cepas e sorótipos antigenicamente distintos.

Referência de Grau A

A1. Christopher PRH, David KV, John SM, et al. Antibiotic therapy for *Shigella* dysentery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;8: CD006784.

Referências Gerais

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) *National Shigella Surveillance Annual Report, 2011*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2013.
2. Scallan E, Mahon BE, Hoekstra RM, et al. Estimates of illnesses, hospitalizations and deaths caused by major bacterial enteric pathogens in young children in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:217–221.
3. Boveé L, Whelan J, Sonder GF, et al. Risk factors for secondary transmission of Shigella infection within households: implications for current prevention policy. *BMC Infect Dis*. 2012;12:347.
4. Barton Behravesh C, Jones TF, Vugia DJ, FoodNet Working Group et al. Deaths associated with bacterial pathogens transmitted commonly through food: foodborne diseases active surveillance network (FoodNet), 1996-2005. *J Infect Dis*. 2011;204:263–267.
5. Shakoor S, Zaidi AK, Hasan R. Tropical bacterial gastrointestinal infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26:437–453.
6. Lima IF, Havt A, Lima AA. Update on molecular epidemiology of Shigella infection. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31:30–37.
7. Walker CL, Rudan I, Liu L, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet*. 2013;381:1408–1416.
8. Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, Gems): a prospective, case-control study. *Lancet*. 2013;82:209–222.
9. Marteyn BS, Gazi AD, Sansonetti PH. Shigella: a model of virulence regulation in vivo. *Gut Microbes*. 2014;3:104–120.
10. Klontz KC, Singh N. Treatment of drug-resistant Shigella infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13:69–80.
11. Van de Verg LL, Venkatesan MM. A Shigella vaccine against prevalent stereotypes. *Clin Infect Dis*. 2014;59:942–943.
12. Kaminski RW, Wu M, Turbyfill KR, et al. Development and preclinical evaluation of a trivalent, formalin-inactivated Shigella whole-cell vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2014;21:366–382.

No Brasil

No Estado de São Paulo, 2 a 5% dos surtos de doenças transmitidas por alimentos ou água notificados ao Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) são por Shigella, envolvendo em média 300 pessoas por ano. Cerca de dois terços dos casos e a maioria das mortes ocorrem em crianças menores de 10 anos de idade.

A frequência de infecções por Shigella aumenta com a idade da criança. No Brasil a prevalência desta bactéria é de 8 a 10% em menores de um ano e 15 a 18% em maiores de dois anos. Os índices de prevalência nos adultos são semelhantes aos encontrados em crianças com mais de dois anos.

No ano de 2000, o CVE, juntamente com a Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, conduziu um estudo sobre o perfil de patógenos isolados ou identificados nos laboratórios de áreas escolhidas como sentinelas (Botucatu, Marília, distritos de São Paulo: Consolação, Jardim Paulista, Cerqueira César, Saúde e Vila Mariana). Nos três anos pesquisados (julho de 1998 a julho de 2000), dentre 808 resultados positivos de patógenos isolados, 631 casos foram positivos para bactérias (78,1%), 71 para parasitas (8,8%) e 106 para vírus (13,1%). Entre as bactérias, as mais frequentes foram E. coli (68,6%), Salmonella (19,8%) e Shigella (11,3%).

Um estudo de prevalência de sorovares e resistência de Shigella no país observou que a maioria das infecções é causada por Shigella flexneri e Shigella sonnei e, em menor número, Shigella boydii e Shigella dysenteriae. As regiões Sudeste e Nordeste do país apresentaram maiores taxas de isolamento, seguidas das regiões Norte, Centro-Oeste e Sul.

O desenvolvimento de múltipla resistência antimicrobiana é observado no estudo com isolados de Shigella resistentes ao trimetoprim-sulfametoxazol (90%), tetraciclina (88%), ampicilina (56%) e cloranfenicol (35%).

Da mesma forma, outro estudo observou cepas multirresistentes de S. flexneri e S. sonnei isolados de casos de shigelose em diversas cidades da região metropolitana de Campinas/SP. As cepas de S. flexneri foram resistentes à ampicilina (83,3% casos), cloranfenicol (70,0%), estreptomicina (86,7%), sulfametoxazol (80,0%) e tetraciclina (80,0%), enquanto um número menor de cepas foi resistente para cefalotina (3,3%) e sulfazotrim (10,0%). As cepas de S. sonnei foram principalmente resistentes a sulfametoxazol (100,0%) e tetraciclina (96,7%) e, em menor extensão, à ampicilina (6,7%) e à estreptomicina (26,7%).

Bibliografia

Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo *Monitorização das doenças diarreicas agudas*. Segunda Edição; 2008.

ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/hidrica/doc/mdda08_manual.pdf.

Peirano G, et al. Frequency of serovars and antimicrobial resistance in Shigella spp. from Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2006;101:245–250.

Penatti MPA, et al. Epidemiological characterization of resistance and PCR typing of Shigella flexneri and Shigella sonnei strains isolated from bacillary dysentery cases in Southeast Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2007;40:249–258.

Brucelose

Edsel Maurice T. Salvana

Robert A. Salata

Definição

A brucelose é uma zoonose com manifestações multiformes causadas por bactérias do gênero *Brucella*. A infecção humana é adquirida através da ingestão ou inalação de bactérias no material contaminado. Embora a exposição ocupacional seja um fator de risco comum para a infecção, a maioria das doenças ocorre através da ingestão de produtos lácteos não pasteurizados. Apesar dos esforços continuados para controlar a sua propagação, a brucelose continua sendo um fardo significativo para a saúde e economia em muitos países.

O Patógeno

Brucelas são cocobacilos Gram-negativos de crescimento lento, pequenos, aeróbicos, sem motilidade, não capsulados, não formadores de esporos. *Brucella abortus* (de gado), *Brucella suis* (de suínos), *Brucella melitensis* (de ovelhas, cabras e camelos) e *Brucella canis* (de cães) são as espécies que mais frequentemente infectam os seres humanos. O sequenciamento do genoma mostra um alto grau de homologia entre as cepas, embora tenham preferência por hospedeiros diferentes.[1]

Epidemiologia

Etiologia

A virulência varia tradicionalmente entre as quatro principais espécies de *Brucella*, embora esse conceito tenha sido desafiado recentemente. Por causa da sua patogenicidade e capacidade de permanecer viável em armazenamento por longos períodos, *Brucella* spp. são potenciais agentes para o bioterrorismo. *B. abortus* é geralmente associada com doença leve a moderada esporádica. Infecções por *B. melitensis* e *B. suis* estão associadas com complicações supurativas ou incapacitantes e podem ter um curso prolongado. A infecção por *B. canis* tem um início insidioso, recaídas frequentes e um curso crônico, mas relativamente suave. Duas espécies marinhas, *Brucella pinnipediae* e *Brucella cetaceae*, relacionadas com focas e cetáceos, respectivamente, podem causar infecção leve em seres humanos. *Brucella microti*, com um elevado potencial de patogenicidade, foi isolada do rato silvestre, raposa vermelha e do solo, mas nenhum caso de infecção humana foi relatado. Outras espécies de *Brucella* recém-descritas com patogenicidade humana conhecida ou potencial incluem *Brucella inopinata* (um caso humano de infecção de implante mamário), *Brucella ovis* (infecção de ovelhas; não há casos registrados no homem) e *Brucella neotomae* (infecção de roedor; nenhum caso humano relatado). BO_2, uma futura espécie proposta, estreitamente relacionada com *B. ovis*, provocou um caso humano de pneumonia destrutiva crônica.[1,2]

Incidência e Prevalência

Mais de 500.000 casos de brucelose são relatados anualmente à Organização Mundial da Saúde (OMS) a partir de 100 países. Infecção por *B. melitensis* é responsável pela maioria dos casos, distribuídos principalmente na região do Mediterrâneo (em particular Espanha e Grécia), América Latina, Golfo Pérsico e subcontinente indiano. Infecção por *B. abortus* ocorre no mundo inteiro, mas tem sido efetivamente erradicada em vários países europeus, no Japão e em Israel. Enquanto *B. suis* ocorre principalmente no centro-oeste dos Estados Unidos, América do Sul e sudeste da Ásia, a infecção por *B. canis* é mais comum na América do Norte, América do Sul, Japão e Europa Central. A identificação da espécie *Brucella* infectante ajuda a determinar a provável fonte de infecção.[3]

Em animais, a brucelose é uma infecção crônica que pode persistir por toda a vida. Devido aos programas de controle eficazes em animais, a incidência de brucelose humana tem diminuído drasticamente nos Estados Unidos, partindo de mais de 6.000 casos em 1947 para menos de 200 casos a cada ano desde 1980. Estados relatando o maior número de casos incluem Texas, Califórnia, Virginia e Flórida. Na América do Norte, a brucelose ocorre principalmente na primavera e no verão, é mais comum em homens, e geralmente está relacionada com a exposição ocupacional.

Infecção por *Brucella* nos Estados Unidos ocorre principalmente por contato direto com animais ou secreções animais em grupos de alto risco, incluindo trabalhadores dos matadouros, fazendeiros, trabalhadores lácteos, veterinários e os viajantes que retornam de áreas endêmicas. Trabalhadores de laboratório que trabalham com animais infectados ou culturas de *Brucella* também estão em risco. Mais de metade dos casos relatados estão associados com a indústria de transformação de carne, em particular nas "áreas de abate", onde a infecção é transmitida através de pele esfolada ou lacerada; a conjuntiva, possivelmente por aerossolização; e, raramente, pela ingestão de tecido infectado. Muitos dos casos de infecção por *B. abortus* em veterinários resultaram acidentalmente da exposição à vacina da cepa 19 utilizada para imunizar gado. No sul dos Estados Unidos, 20% dos porcos selvagens são positivos para *B. suis*, e infecções em humanos caçadores têm sido relatadas. Infecção por *B. melitensis*, transmitida através da ingestão de queijo de leite de cabra, foi vista em viajantes americanos para o México e em imigrantes daí provenientes. Brucelose contraída no exterior pode não se tornar sintomática até que o paciente retorne para os Estados Unidos. Embora as pessoas com infecção com vírus da imunodeficiência humana (HIV) estejam geralmente em maior risco de patógenos intracelulares, as manifestações clínicas de brucelose em indivíduos infectados e não infectados pelo HIV são semelhantes nos poucos casos de coinfecção relatados. Transmissão de homem para homem é rara, mas tem havido um aumento dos relatos de brucelose transmitida sexualmente.[4]

Brucelose na gravidez tem sido associada a abortos espontâneos, anomalias congênitas e infecções neonatais. Brucelose na infância também ocorre, principalmente em crianças em idade escolar, mas corresponde a apenas 3% a 10% de todos os casos notificados em todo o mundo. É mais comum em áreas endêmicas, em que podem ser responsáveis por 20% a 25% dos casos, e é muitas vezes um processo leve e autolimitado.[5]

Biopatologia

Patogênese

Depois de penetrar nas células epiteliais da pele humana, conjuntiva, faringe, intestino ou pulmão, os organismos *Brucella* em indivíduos virgens induzem uma resposta inflamatória tardia (até 48 horas) com a infiltração de leucócitos polimorfonucleares no local da infecção. Os organismos *Brucella* são então ingeridos pelas células dendríticas, neutrófilos e macrófagos teciduais e estes, posteriormente, espalham-se para os gânglios linfáticos regionais. Se as defesas do hospedeiro dentro dos gânglios linfáticos estiverem sobrecarregadas, ocorrerá em seguida bacteriemia. O período de incubação habitual de infecção até a bacteriemia é de 2 a 4 semanas. A bacteriemia é acompanhada por fagocitose dos organismos livres *Brucella* por macrófagos, e localização da doença sobretudo no baço, fígado e medula óssea, com a formação de granulomas não caseosos, pequenos, que podem servir como fontes de infecção persistente.

Como um organismo intracelular, *Brucella* spp. têm de evitar a detecção pelo sistema imunitário à entrada e devem ser capazes de sobreviver em um ambiente intracelular hostil. Organismos *Brucella* evitam a detecção inicial por parte do hospedeiro através de vários mecanismos. Sua parede celular lipopolissacarídica (LPS liso) difere significativamente do LPS bacteriano habitual de duas maneiras importantes: tem muito pouco efeito sobre a ativação dos receptores *toll-like* tipo 4 (TLR4) e é resistente à ativação do complemento. Além disso, os organismos *Brucella* implantam uma proteína que interfere com a sinalização dos TLRs. Após a entrada bem-sucedida no hospedeiro, organismos *Brucella* em fagossomos são capazes de sobreviver à acidificação e fusão lisossomática através da indução de fatores de virulência específicos, tais como o sistema de secreção tipo IV VirB (T4SS). Para se replicar, os organismos *Brucella* interceptam o tráfego entre o retículo endoplasmático e o aparelho de Golgi. Eles também parecem inibir a apoptose da célula infectada, mantendo assim uma presença persistente protegida do sistema imunitário.[2]

Imunidade

Fatores humorais desempenham um papel importante na defesa do hospedeiro contra *Brucella* spp. Mesmo na ausência de anticorpos aglutinantes específicos, o soro humano normal é bactericida para organismos *Brucella*; *B. abortus* é mais suscetível à lise sérica do que a *B. melitensis*. A localização intracelular de *Brucella* spp. em macrófagos permite-lhe, até um certo ponto, escapar aos efeitos letais do soro. Anticorpo específico aglutinante sérico tem a atividade opsonizante, mas não se correlaciona com o desenvolvimento de imunidade protetora.

Foi demonstrado um papel para os fagócitos mononucleares e imunidade mediada por células na brucelose. Infecção prévia com *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis* ou de ambos os mecanismos que estimulam a imunidade mediada por células é protetora contra a infecção por *Brucella* em animais. O teste cutâneo com proteínas *Brucella* provoca uma resposta de hipersensibilidade retardada típica em indivíduos infectados. Os macrófagos, ativados com citocinas tipo células T auxiliares 1 (T_H1) (incluindo interferon-γ, fator de necrose tumoral-α, interleucina-1, interleucina-12), matam os organismos *Brucella*. Estudos têm demonstrado que, apesar de elevados níveis de produção de citocinas T_H1, persiste uma atividade fagocítica efetora deficitária. Mais tarde no decurso da infecção, existe evidência de um efeito inibitório inesperado a partir de neutrófilos. Os modelos animais têm demonstrado matar de modo mais eficiente os organismos *Brucella* na ausência de células polimorfonucleares, que de algum modo atenuam a resposta imunitária a esse patógeno.[6]

Manifestações clínicas

Clinicamente, a brucelose humana pode ser dividida em doença subclínica, doença aguda ou subaguda, doença localizada, infecção recidivante e doença crônica (Tabela 310-1).[7]

Tabela 310-1

Classificação clínica da brucelose humana

CLASSIFICAÇÃO	DURAÇÃO DOS SINTOMAS ATÉ O DIAGNÓSTICO	PRINCIPAIS SINTOMAS E SINAIS	DIAGNÓSTICO	COMENTÁRIOS
Subclínica	—	Assintomática	Sorologia positiva (baixo título), culturas negativas	Ocorre em trabalhadores de matadouros, fazendeiros e veterinários
Aguda e subaguda	Até 2 a 3 meses e 3 meses a 1 ano, respectivamente	Mal-estar, calafrios, sudorese, fadiga, cefaleias, anorexia, artralgias, febre, esplenomegalia, linfadenopatias, hepatomegalia	Sorologia positiva, hemoculturas e mieloculturas positivas	A apresentação pode ser leve, autolimitada (*B. abortus*) ou fulminante com complicações graves (*B. melitensis*)
Localizada	Ocorre na doença aguda ou crônica não tratada	Associados com os órgãos envolvidos	Sorologia positiva, culturas positivas dos tecidos específicos	Muito frequente o envolvimento osteoarticular, geniturinário ou hepatosplênico
Recidivante	2 a 3 meses após episódio inicial	Igual à doença aguda, mas pode ter febre mais alta e mais fadiga, fraqueza, calafrios e sudorese	Sorologia positiva, culturas positivas	Pode ser extremamente difícil de distinguir recidiva de reinfecção
Crônica	>1 ano	Apresentação inespecífica, frequentemente com sintomas neuropsiquiátricos e febre baixa	Sorologia negativa ou com baixo título, culturas negativas	Classificação muito controversa; doença localizada pode estar associada

Doença Subclínica

Brucelose humana assintomática ou clinicamente não reconhecida ocorre com frequência em grupos de alto risco, incluindo trabalhadores de matadouros, fazendeiros e veterinários. O diagnóstico em geral é feito através de meios sorológicos. Mais de 50% dos trabalhadores dos matadouros e até 33% dos médicos veterinários têm alta titulação de anticorpos anti-*Brucella*, mas sem história de infecção clínica reconhecida. Crianças em áreas endêmicas muitas vezes têm doença subclínica.

Doença Aguda e Subaguda

Após um período de incubação de várias semanas ou meses, brucelose aguda pode ocorrer como uma doença leve e transitória (*B. abortus* ou *B. canis*) ou como uma doença explosiva, tóxica, com o potencial para múltiplas complicações (*B. melitensis*). Aproximadamente 50% dos pacientes têm um início abrupto ao longo de dias, mas o restante tem um início insidioso ao longo de semanas. Os sintomas em brucelose são múltiplos e inespecíficos. Mais de 90% dos pacientes experimentam mal-estar, calafrios, suores, fadiga e fraqueza. Mais de 50% dos pacientes têm mialgias, anorexia e perda de peso. Menos pacientes se queixam de artralgias, tosse, dor testicular, disúria, dor ocular ou visão embaçada. Poucos sinais físicos localizantes são aparentes. Febre, com temperaturas frequentemente superiores a 39,4 °C (103 °F), ocorre em 95% dos pacientes. Um padrão de febre ondulante ou intermitente não é incomum. Um *deficit* da razão entre pulso-temperatura (i.e., bradicardia relativa) pode ocorrer. A esplenomegalia está presente em 10% a 15% dos casos e linfadenopatia ocorre em cerca de 14% dos pacientes. Linfadenopatias axilar, cervical e supraclavicular são mais frequentes e podem estar relacionadas a feridas nas mãos ou vias de infecção orofaríngeas. Hepatomegalia é menos frequente. Outros achados laboratoriais na doença aguda ou subaguda podem incluir anemia leve; linfopenia; ou neutropenia (especialmente com bacteriemia); linfocitose; trombocitopenia; ou, em casos raros, pancitopenia. A maioria dos indivíduos infectados recupera-se completamente sem sequelas, se diagnosticada precocemente e com início imediato do tratamento.[8]

Doença Localizada e Complicações

Organismos *Brucella* podem-se localizar em quase qualquer órgão, mas geralmente têm como alvo os ossos, articulações, sistema nervoso central, coração, pulmão, baço, testículos, fígado, vesícula biliar, rins, próstata, pâncreas e pele. A doença pode ocorrer em múltiplos locais. Complicações com manifestações locais aparecem com mais frequência em associação a doença crônica, embora complicações também possam ocorrer na doença aguda causada por *B. melitensis* ou *B. suis*. Nos Estados Unidos, a doença localizada é mais frequentemente relacionada com *B. suis*. Complicações osteoarticulares são responsáveis por 10% a 80% de doença localizada na maioria das séries relatadas. Enquanto a sacroileíte é a manifestação mais comum em pessoas jovens, espondilite é encontrada muitas vezes em adultos idosos. Osteomielite vertebral, em particular na região lombar, é também uma complicação bem reconhecida e pode ser associada a abscessos paravertebrais, epidurais e do psoas.

Infecção Recidivante

Até 10% dos pacientes com brucelose recidivam após a terapia antimicrobiana. A localização intracelular dos organismos *Brucella* predispõe à recorrência, uma vez que os organismos estão relativamente protegidos dos mecanismos de defesa do hospedeiro e os agentes antimicrobianos podem ser incapazes de penetrar de forma eficiente, o suficiente para matar todas as bactérias. A resistência adquirida aos antibióticos é outro fator que pode levar ao fracasso do tratamento. As recidivas costumam ocorrer de 3 a 6 meses após o término do tratamento, mas podem ser vistas até 2 anos após o tratamento inicial. Infecção recidivante é difícil de distinguir da reinfecção em grupos de alto risco com exposição continuada. As recidivas estão associadas à terapia antimicrobiana inadequada ou insuficiente, ao crescimento em culturas de sangue durante a apresentação inicial e a um início agudo da doença.

Doença Crônica

Doença com duração superior a 1 ano é referida como *brucelose crônica*. A maioria dos pacientes classificados como tendo brucelose crônica realmente tem doença persistente causada por tratamento inadequado do episódio inicial, ou têm a doença focal no osso, fígado ou baço. Cerca de 20% dos pacientes diagnosticados com brucelose crônica queixam-se de fadiga persistente, mal-estar e depressão; em muitos aspectos, essa condição se assemelha à síndrome de fadiga crônica. Esses sintomas muitas vezes não estão associados a evidência clínica, microbiológica ou sorológica de infecção ativa e podem representar uma psiconeurose preexistente.

Diagnóstico

Cultura

Muitas doenças comuns imitam a apresentação clínica da brucelose, e um histórico completo é essencial, incluindo a profissão, viagens para áreas endêmicas, ocupações e ingestão de alimentos e bebidas de risco. O meio mais conclusivo de estabelecer o diagnóstico da brucelose é a recuperação do organismo a partir de uma cultura de fluido corporal ou tecido normalmente estéril. Sensibilidade de culturas variam de 15% a 90%, dependendo dos métodos utilizados e do tipo de amostra. Em casos de suspeita de brucelose, deve ser pedido ao laboratório de microbiologia que prolongue a duração da incubação porque pode levar mais de 5 dias para os organismos *Brucella* crescerem. Manipulação de culturas *Brucella* é potencialmente perigosa para o pessoal de laboratório.

Na brucelose aguda, culturas de sangue são positivas em 10% a 30% dos casos, mas essa taxa pode chegar a 85% com *B. melitensis*. A sensibilidade de culturas de sangue diminui com o aumento de duração da doença. Com infecção por *B. melitensis*, culturas de medula óssea são mais sensíveis do que as culturas de sangue. Com brucelose localizada (p. ex., gânglios linfáticos, baço, fígado, sistema esquelético), culturas de tecidos ou material purulento geralmente produzem organismos *Brucella*. A cultura do líquido cefalorraquidiano é positiva em 45% dos pacientes com meningite. Os anticorpos contra *Brucella* podem ser demonstrados no líquido cefalorraquidiano por ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA).

Aglutinação em Tubo-padrão

Na ausência de confirmação microbiológica, um diagnóstico presuntivo pode ser feito pela história e sorologia. O teste mais utilizado é o teste de aglutinação em tubo-padrão (STA, do inglês, *standard tube agglutination*), medindo títulos de anticorpos contra antígeno de *B. abortus*. Um aumento de quatro vezes ou mais no título em 2 semanas é considerado significativo. Um caso presuntivo é aquele em que o título de aglutinação é positivo (1:160 em áreas endêmicas; 1:80 em áreas não endêmicas) em amostras individuais ou em série, com sintomas consistentes com brucelose. Por 3 semanas de doença, mais de 97% dos pacientes demonstram evidência sorológica de infecção. Esse teste detecta anticorpos para *B. abortus*, *B. suis* e *B. melitensis*, mas não para *B. canis*. Confirmação sorológica de infecção por *B. canis* requer antígeno *B. canis* ou *B. ovis*. Após o tratamento antibiótico adequado, títulos significativos de STA podem persistir durante até 2 anos em 5% a 7% dos casos. Devido a isso, os títulos de STA não são úteis na diferenciação entre infecção reincidente de outras doenças febris em pacientes com uma história de infecções passadas por *Brucella*. Os indivíduos com infecção subclínica podem demonstrar títulos significativos de STA. Na brucelose localizada crônica, os títulos de STA podem aparecer negativos ou baixos devido a um fenômeno pró-zona. Esse efeito pró-zona parece estar relacionado com a presença de anticorpos de bloqueio da imunoglobulina G ou imunoglobulina A; pode ser eliminado se as diluições forem efetuadas a pelo menos 1:1.280. Os títulos de falso-positivos de STA relacionados com a reatividade imunológica cruzada têm sido associados com testes de pele para *Brucella*, vacinação de cólera ou infecção com *Vibrio cholerae*, *Francisella tularensis* ou *Yersinia enterocolitica*.

Outros Testes

Testes de anticorpos de geração mais recente, incluindo ELISA, são mais sensíveis e específicos do que STA e estão sendo usados de forma mais ampla. Estudos preliminares utilizando reação em cadeia da polimerase de sangue e outros fluidos ou tecidos oferecem diagnóstico rápido e altamente preciso de brucelose.[9] O sequenciamento de produtos de genes específicos pode identificar o organismo até o nível da espécie. No entanto, os protocolos ainda precisam ser padronizados numa escala mais ampla e o acesso a conhecimentos especializados e instalações laboratoriais adequadas continua sendo um fator limitante significativo.

Tratamento

O tratamento eficaz da infecção por *Brucella* requer antibióticos que possam penetrar no compartimento intracelular, tenham pouca ou nenhuma toxicidade mesmo com o uso prolongado para a prevenção de recidivas e sejam bactericidas para o tratamento adequado da infecção do sistema nervoso central e endocardite. Um considerável debate sobre qual o esquema antibiótico é melhor, entretanto, perdura. Em adultos, a combinação de doxiciclina oral a 100 mg por via oral duas vezes ao dia durante 6 semanas mais gentamicina por via intramuscular, a 5 mg/kg, durante 5 a 7 dias é igualmente eficaz como a terapia tradicional com doxiciclina durante 6 semanas mais estreptomicina 1 g por via intramuscular durante 14 dias.[A1] A OMS recomenda doxiciclina mais rifampicina 15 mg/kg por via oral durante 6 semanas. Esse regime é menos eficaz para casos de espondilite, que podem necessitar de até 3 meses de tratamento com qualquer dos esquemas referidos. A monoterapia com fluoroquinolonas tem sido decepcionante e, se esses agentes forem utilizados, devem sempre ser combinados com um outro agente ativo. Recentes estudos *in vitro* demonstraram atividade significativa e sinergia da tigeciclina com gentamicina e rifampicina; essas observações devem ser apoiadas em ensaios clínicos. Um estudo prospectivo, não randomizado, de combinação tripla de doxiciclina, estreptomicina e rifampicina *versus* o padrão de combinação dupla de doxiciclina mais estreptomicina mostrou uma taxa significativamente maior de DNA *Brucella* indetectável na reavaliação.[10] As recomendações estão resumidas na Tabela 310-2 .

Tabela 310-2

Tratamento para a brucelose

	TRATAMENTO	COMENTÁRIOS
Aguda, sem endocardite ou envolvimento do SNC	Doxiciclina (200 mg/dia) mais rifampicina (15 mg/kg/dia) durante 6 semanas	Tratamento de escolha da OMS; amplamente utilizado; baixa taxa de recidivas; administração IM de estreptomicina pode ser difícil
	Ou	
	Tetraciclina (2 g/dia) durante 6 semanas mais estreptomicina (1 g/dia) ou gentamicina (5 mg/kg/dia) durante 1 semana	
Agentes alternativos: cloranfenicol, fluoroquinolonas, TMP-SMX, imipenem	Terapia combinada ainda preferida; fluoroquinolonas mais rifampicina é uma alternativa	
Em crianças	TMP-SMX mais rifampicina	
SNC	Doxiciclina mais rifampicina e TMP-SMX	Cefalosporina de 3ª geração pode ser substituída se houver suscetibilidade *in vitro*
Localizada	Drenar abscesso cirurgicamente mais terapia antibiótica por ≥6 semanas	
Endocardite por *Brucella*	Fármacos bactericidas; substituição valvar precoce pode ser necessária	Possível destruição valvar aórtica e/ou êmbolos arteriais importantes

IM, = intramuscular; *OMS*, Organização Mundial da Saúde; *SNC*, sistema nervoso central; *TMP-SMX*, trimetoprim-sulfametoxazol;

Prevenção

O controle da brucelose humana está diretamente relacionado com programas de prevenção em animais domésticos e em evitar leite e produtos lácteos não pasteurizados. Nos matadouros, meios importantes de prevenção incluem curativos bem feitos para cobrir feridas, o uso de óculos de proteção e vestuário, a proibição da ingestão de carne crua e a alocação de indivíduos previamente infectados (imunes) em áreas de alto risco. Estão em curso trabalhos para encontrar uma vacina eficaz para os seres humanos. Profilaxia pós-exposição antimicrobiana é controversa.

Prognóstico

Brucelose tratada de modo adequado dentro do primeiro mês de início dos sintomas é curável. Brucelose aguda muitas vezes produz fraqueza e fadiga grave, e os pacientes são frequentemente incapazes de trabalhar por até 2 meses. A imunidade à reinfecção sucede a infecção inicial por *Brucella* na maioria dos indivíduos. Com a terapia antimicrobiana precoce, casos de brucelose crônica ou doença localizada e suas complicações são raros. Dos pacientes que morrem de brucelose, 84% têm endocardite envolvendo uma válvula aórtica previamente anormal, muitas vezes associada com insuficiência cardíaca congestiva grave. Uma análise retrospectiva recente mostrou um risco muito maior de morte com o tratamento médico isolado em comparação com uma abordagem combinada médica e cirúrgica para endocardite por *Brucella*, embora isso precise ser confirmado em estudos prospectivos.[11]

Referência de Grau A

A1. Roushan MR, Amiri MJ, Janmohammadi N, et al. Comparison of the efficacy of gentamicin for 5 days plus doxycycline for 8 weeks versus streptomycin for 2 weeks plus doxycycline for 45 days in the treatment of human brucellosis: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1028–1035.

Referências Gerais

1. Pappas G. The changing Brucella ecology: novel reservoirs, new threats. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36:S8–S11.
2. Atluri VL, Xavier MN, de Jong MF, et al. Interactions of the human pathogenic Brucella species with their hosts. *Annu Rev Microbiol*. 2011;65:523–541.
3. Seleem MN, Boyle SM, Sriranganathan N. Brucellosis: a re-emerging zoonosis. *Vet Microbiol*. 2010;140:392–398.
4. Meltzer E, Sidi Y, Smolen G, et al. Sexually transmitted brucellosis in humans. *Clin Infect Dis*. 2010;51:e12–e15.
5. Yagupsky P. Pediatric brucellosis: an (almost) forgotten disease. *Adv Exp Med Biol*. 2011;719:123–132.
6. Barquero-Calvo E, Martirosyan A, Ordoñez-Rueda D, et al. Neutrophils exert a suppressive effect on Th1 responses to intracellular pathogen Brucella abortus. *PLoS Pathog*. 2013;9:e1003167.
7. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e469–e478.
8. Eales KM, Norton RE, Ketheesan N. Brucellosis in northern Australia. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83:876–887.
9. Wang S, Zhao G, Wang W, et al. Pathogenicity of two toxoplasma gondii strains in chickens of different ages infected via intraperitoneal injection. *Avian Pathol*. 2014;43:91–95.
10. Vrioni G, Bourdakis A, Pappas G, et al. Administration of a triple versus a standard double antimicrobial regimen for human Brucellosis more efficiently eliminates bacterial DNA load. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:7541–7544.
11. Keshtkar-Jahromi M, Razavi SM, Gholamin S, et al. Medical versus medical and surgical treatment for brucella endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:2141–2146.

No Brasil

O primeiro caso humano de brucelose foi detectado no Brasil em 1913 por Gonçalves Carneiro. A brucelose bovina por Brucella abortus é a mais prevalente no Brasil, seguida pela infecção por Brucella suis em porcos. A B. melitensis e a B. neotomae nunca foram isoladas no país. A maior parte dos casos decorre de infecções no ambiente de trabalho, principalmente em trabalhadores de abatedouros e de locais de processamento de carne. Um estudo com doadores de sangue encontrou soropositividade de 0,28% em 9.360 indivíduos em Minas Gerais.

Um estudo mais recente analisou soros de 180 indivíduos selecionados randomicamente de pessoas sãs em 2003-2004, e foram encontrados 13% de positividade de sorologia para B. abortus e B. canis. Em 2000 o Ministério da Agricultura definiu algumas estratégias para o controle da brucelose no Brasil, através do Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose Animal. A proposta inclui vacinação compulsória de gado, acreditação voluntária de rebanhos livres, monitoração periódica voluntária de rebanhos de vacas, testes regulatórios em casos de transferência interestadual e em exibições, abate compulsório de animais contaminados e padronização de testagem por meio de cursos de curta duração para veterinários acreditados.

Bibliografia

Angel MO, et al. Serological trail of Brucella infection in an urban slum population in Brazil. *Journal of Infection in Developing Countries*. 2012;6:675–679.

Godoy AM, et al. Pesquisa de aglutininas anti-Brucella abortus em soros de doadores de sangue em Minas. *Arquivos da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais*. 1977;29:165–169.

Poester FP, et al. Brucellosis in Brazil. *Veterinary Microbiology*. 2002;90:55–62.

Tularemia e outras infecções por *francisella*

William Schaffner

Definição

A tularemia é uma zoonose causada por um pequeno bacilo aeróbio Gram-negativo pleomórfico, a *Francisella tularensis*. Muitas espécies animais podem ser portadoras dessa bactéria, principalmente coelhos, esquilos e arganazes. Os seres humanos adquirem a infecção de diversas maneiras, incluindo contato direto com tecidos animais infectados, ingestão de água ou carne contaminada, picada de vetores (mosca do cervo ou carrapato infectado) ou inalação de aerossol contendo a bactéria.[1,2] Embora a *F. tularensis* seja altamente infecciosa e constitua um risco ocupacional para funcionários de laboratórios que manipulam placas de culturas do microrganismo, paradoxalmente não há descrição de transmissão por contato interpessoal. Edward Francis demonstrou que as moscas eram capazes de transmitir a infecção de animais para o homem, tendo descrito detalhadamente as manifestações clínicas da doença. Coloquialmente, a doença é frequentemente referida como *febre dos coelhos* ou *febre da mosca do cervo*.

O Patógeno

O microrganismo apresenta duas subespécies principais (biovares). A *F. tularensis* biovar *tularensis* (tipo A) é mais virulenta em animais e seres humanos, tem reações bioquímicas distintas (produz ácido a partir de glicerol e tem atividade de citrulina ureidase) e é o biovar comum na América do Norte. Por outro lado, *F. tularensis* biovar *holarctica* (tipo B) é menos virulenta e ocorre comumente na Europa e na Ásia. O tipo B é mais frequentemente isolado em espécies de roedores — incluindo o rato almiscarado *(Ondatra zibethicus)*, os camundongos *(Mus musculus)*, os castores *(Castor canadensis)*, os ratos silvestres (*Microtus* sp.) e os ratos d'água *(Arvicola terrestris)* — e foi associado a um surto de infecção em marmotas selvagens. Os fatores de virulência específicos da *F. tularensis* ainda não foram identificados.

Epidemiologia

Casos de tularemia foram descritos nos Estados Unidos, Canadá, México, Japão e na Europa (particularmente na Escandinávia), mas não no Reino Unido nem nos países do Hemisfério Sul. Nos Estados Unidos, a casuística diminuiu durante a segunda metade do século XX, reduzindo de 2.291 casos, em 1939, para 125 anuais, atualmente. A tularemia está presente em todos os estados continentais dos Estados Unidos, porém, quatro desses são responsáveis por 56% dos casos notificados: Arkansas, Missouri, Oklahoma e Dakota do Sul. A ilha de Martha Vineyard, na costa de Massachusetts, também é um foco da doença.

Nos Estados Unidos, a tularemia geralmente é adquirida por meio de picadas de carrapatos ou do contato com animais infectados, especialmente coelhos. Os casos associados a carrapatos são responsáveis pela maior parte e ocorrem preferencialmente durante o verão. Os vetores mais comuns nos Estados Unidos são os carrapatos de madeira *(Dermacentor andersoni)*, dos cães *(D. variabilis)* e estrela *(Amblyomma americanum)*. Um pico menor de incidência ocorre no outono e no inverno, relacionado com a caça aos coelhos, ocasião em que caçadores tiram a pele e as vísceras dos animais. Material educativo de saúde pública dirigido a caçadores, com orientação para evitar o manuseio da caça, contribuiu para a redução da tularemia entre eles. No norte da Europa, mosquitos são os principais vetores. Eventualmente, algumas pessoas adquirem infecção ao serem mordidas por um animal infectado ou, mais provavelmente, por mordida de um animal cuja boca estava contaminada por ter recentemente comido outro animal infectado. Essa última forma de transmissão provavelmente explica a maior parte dos casos de tularemia adquirida por mordida de gatos.

A doença acomete mais homens do que mulheres em todas as faixas etárias, provavelmente em consequência da maior exposição dos homens à vida ao ar livre e às atividades que envolvem animais, e ao menor uso de medidas contra picadas de carrapato. Todas as faixas etárias são acometidas, com picos de incidência entre crianças de 5 a 14 anos e adultos com idade mais avançada. Nos Estados Unidos, a maior incidência anual ocorre entre índios americanos e nativos do Alasca (0,5 por 100.000); brancos apresentam um risco menor (0,04 por 100.000), mas os grupos de menor risco são afro-americanos, asiáticos e originários das ilhas do Pacífico (≤0,01 por 100.000).

Embora a tularemia seja uma infecção esporádica, surtos da doença têm sido relacionados com a exposição ocupacional em laboratórios, lençóis freáticos contaminados, manuseio de rato almiscarado, corte de grama e poda de arbustos. Com

relação a essa última forma de transmissão, a tularemia pneumônica primária ocorreuaparentemente quando os indivíduos afetados provocaram a formação de aerossol no ambiente após corte de grama ou plantas contaminadas com a urina ou as fezes de roedores infectados pela *F. tularensis*. O microrganismo pode sobreviver na água, lama e palha por semanas, até meses.

O interesse pela tularemia tem aumentado por causa de seu potencial uso como agente de bioterrorismo.[3] Sua alta infectividade (10 bactérias podem induzir doença pneumônica), a facilidade de disseminação e a dificuldade em se estabelecer um diagnóstico precoce são características que fazem jus à sua inclusão entre agentes de potencial ameaça biológica. Portanto, a tularemia é uma doença de notificação compulsória. Apresentações incomuns da doença, tanto de fonte convencional quanto por bioterrorismo, deverão ser investigadas.

Biopatologia

A *F. tularensis* pode infectar o homem através de diferentes portas de entrada, como pele, mucosas e tratos gastrointestinal e respiratório. É um agente intracelular, podendo multiplicar-se no interior dos macrófagos ou de outras células. Após a inoculação em pele ou subcutânea, ocorre proliferação bacteriana local e desencadeia-se reação supurativa necrótica caracterizada inicialmente por infiltrado polimorfonuclear, com posterior influxo de macrófagos e linfócitos. Essas lesões supurativas evoluem para a formação de granulomas. Pode haver bacteriemia no início ou no fim desse processo. A infecção pode se disseminar para linfonodos, fígado, baço, pulmões e pleura. A *F. tularensis* pode permanecer viável nos tecidos do hospedeiro por longos períodos, o que contribui para a tendência à recidiva após o tratamento.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da tularemia foram separadas em seis categorias: ulceroglandular, glandular, oculoglandular, tifoide, orofaríngea e pneumônica. Embora essa classificação tenha suas raízes históricas, ela não deve ser usada tão rigorosamente, pois muitos pacientes apresentam manifestações de formas diferentes. A evolução da doença é definida de acordo com a porta de entrada, o grau de envolvimento sistêmico, o tamanho do inóculo e a virulência da cepa infectante de *F. tularensis*.[4]

As manifestações sistêmicas da tularemia são semelhantes independentemente da porta de entrada. O período de incubação característico varia de 3 a 5 dias (intervalo de 1 a 21 dias). A doença começa subitamente com febre (≥101 °F [38,3 °C]), calafrios, mal-estar e dor de cabeça. Podem ocorrer, também, vômitos, mialgia, dor de garganta e dor abdominal. Quase metade dos pacientes apresenta frequência cardíaca mais baixa do que seria de se esperar para a temperatura apresentada (dissociação pulso-temperatura). A febre pode ceder após 1 a 3 dias, para retornar e manter-se contínua, juntamente com outros sintomas, por 2 a 3 semanas. Sem tratamento, perda ponderal, fadiga e linfadenopatia podem persistir por várias semanas.

Doença Ulceroglandular

A doença ulceroglandular é a forma de infecção mais fácil de ser reconhecida. Além da febre e de outros sintomas constitucionais, o paciente apresenta linfonodos de drenagem do sítio de inoculação infartados e dolorosos à palpação. Os linfonodos mais comuns são axilares ou inguinais, e uma lesão no local surge simultaneamente ou de um a dois dias antes ou depois da linfadenopatia. As lesões de inoculação apresentam-se inicialmente como pequenas pápulas eritematosas, sensíveis ou dolorosas à palpação, que evoluem para pústulas, sofrendo, então, necrose, dando origem à úlcera de bordas nítidas e, eventualmente, elevadas, com base plana, que se torna enegrecida. Se não tratadas, as úlceras cicatrizam-se espontaneamente em algumas semanas, formando uma cicatriz. Nas infecções adquiridas por picada de carrapatos, observam-se lesões no tronco, junto à cintura e no períneo, além da adenopatia satélite. Crianças normalmente apresentam adenopatia occipital e cervical devido a picadas de carrapatos no pescoço e no couro cabeludo. A exposição a animais está frequentemente associada a lesões em mãos e antebraços. As lesões podem ser múltiplas. Como as bactérias desencadeiam uma resposta granulomatosa localizada, linfangite clinicamente manifesta não ocorre na tularemia não complicada, mas alguns pacientes podem apresentar cadeia de linfonodos aumentados semelhante ao encontrado na "esporotricose".

Os pacientes com doença aparentemente "localizada" possuem sinais e sintomas sugerindo que, na realidade, eles tenham uma infecção mais disseminada. Podem ser encontrados dor de garganta com ou sem hiperemia de faringe, bem como achados radiográficos de tórax de infiltrados esparsos em lobos inferiores, derrame pleural e adenopatia hilar.

Doença Glandular e Tifoide

A doença glandular é essencialmente a mesma síndrome clínica, como a ulceroglandular, porém, sem a lesão no local. Portanto, os pacientes apresentam febre, sintomas constitucionais e linfadenopatia. A lesão de porta de entrada pode estar localizada em uma parte do corpo onde não seja visualizada, ou ser pequena e já ter se resolvido quando o paciente procura o atendimento médico. A doença glandular representa apenas entre 3% e 20% dos casos. A doença tifoidal não inclui linfadenopatia e caracteriza-se essencialmente como febre de origem indeterminada. Essa forma é muito difícil de ser diagnosticada, a menos que o médico pense em tularemia e pergunte sobre exposição a carrapatos ou outros animais. Eventualmente, o diagnóstico é fortuito, pelo isolamento do agente em hemocultura.

Doença Oculoglandular

A doença oculoglandular é rara (<5% dos casos) e ocorre quando a bolsa conjuntival serve de porta de entrada para aerossol, respingos ou dedos contaminados. Em geral, é unilateral e pode manifestar-se de forma grave, com edema e eritema palpebrais, quemose e conjuntivite dolorosa. A conjuntiva palpebral geralmente apresenta pequenos nódulos amarelos e úlceras, diferentemente das lesões cutâneas da doença ulceroglandular. Os linfonodos regionais acometidos são os da cabeça e do pescoço.

Doença Orofaríngea

A forma orofaríngea também é incomum nos Estados Unidos e ocorre quando a porta de entrada é a mucosa da boca e da faringe. As fontes de infecção são água e comida contaminadas (carne de caça malcozida). Observam-se faringite e tonsilite exsudativas dolorosas, úlceras faríngeas e aumento dos linfonodos cervicais e retrofaríngeos.[5]

Doença Pneumônica

Embora a pneumonia possa ser um aspecto de outras síndromes tularêmicas, a *tularemia pneumônica* refere-se a uma enfermidade que se manifesta como uma pneumonia distinta.[6] Ela representa cerca de 10% dos casos relatados e ocorre a partir da exposição a partir da inalação. Essa é a forma da doença que resultaria do bioterrorismo. Além da febre e do mal-estar, os pacientes podem apresentar tosse seca, desconforto retroesternal, dor pleurítica, dispneia e dor de garganta. Esses sintomas respiratórios podem não ser muito proeminentes com relação às manifestações sistêmicas. Hemoptise é incomum. O exame clínico reflete a extensão e a distribuição do processo pneumônico, podendo variar desde normal até franca consolidação com derrame pleural. Os achados radiográficos variam de infiltrados peribrônquicos discretos no início da doença a broncopneumonia com derrame pleural. Adenopatia hilar está presente em mais de um terço dos casos. O exame de escarro não é útil para diagnóstico. O derrame pleural geralmente contém mais de 1.000 linfócitos/mm^3. As colorações de Gram são negativas, e as biópsias da pleura podem, eventualmente, mostrar granulomas, confundindo-se com a tuberculose. Na ausência de uma história sugestiva de exposição a carrapatos ou outros animais, os pacientes com tularemia pneumônica podem ser considerados como tendo uma pneumonia comunitária com má resposta ao tratamento. As fluoroquinolonas têm sido comumente usadas no tratamento empírico nessas circunstâncias, tratando alguns pacientes com tularemia pneumônica não diagnosticada.

Diagnóstico

O diagnóstico da tularemia geralmente é realizado por meio de sorologias utilizando técnicas de aglutinação ou microaglutinação. As concentrações de anticorpos somente atingem limiar diagnóstico a partir do 11.° dia de doença. Um título isolado de 1:160 na fase aguda da doença é considerado diagnóstico presuntivo; a confirmação diagnóstica exige um aumento de quatro vezes nos títulos de anticorpo entre a fase aguda e a convalescença. Os títulos de anticorpos IgM e IgG podem permanecer elevados por muitos anos após a doença.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial de pacientes com tularemia é bastante amplo. As lesões de inoculação podem ser confundidas com o encontrado em doença da arranhadura do gato, picadas de aranha marrom, infecção por *Mycobacterium marinum*, herpes simples (Cap. 374), ou mesmo sífilis (Cap. 319) ou cancro mole (Cap. 301), quando as lesões localizam-se no períneo ou no pênis. A tularemia pneumônica assemelha-se à pneumonia comum adquirida na comunidade (Capítulo 97), bem como as infecções menos comuns como a psitacose, legionelose e febre Q. As formas glandulares e tifoide podem assemelhar-se à febre tifoide (Cap. 308), brucelose (Cap. 310), erliquiose e outras enfermidades acompanhadas por febres não específicas.

Os exames laboratoriais de rotina são inespecíficos. As contagens de leucócito podem estar dentro dos limites normais ou aumentadas. Observam-se, com alguma frequência, trombocitopenia, aumento das enzimas hepáticas e leucocitúria estéril. A *F. tularensis* pode ser isolada em hemoculturas e em fragmentos de tecidos quando utilizados meios contendo cisteína. O laboratório deve ser notificado em caso de suspeita de tularemia para que possa utilizar o meio de cultura adequado e também para assegurar a execução de medidas de biossegurança contra a produção de aerossóis contaminados.

Tratamento

Pela raridade da ocorrência da tularemia, as recomendações terapêuticas se baseiam em uma combinação de estudos *in vitro* e experiência clínica acumulada. A principal opção antimicrobiana é a estreptomicina ou a gentamicina, ambas por dez dias. A estreptomicina é administrada na dose de 1 g por via intramuscular, duas vezes ao dia. A gentamicina tem melhor biodisponibilidade, sendo administrada na dose de 5 mg/kg por via intramuscular (IM) ou por via intravenosa (IV), uma vez ao dia. Cloranfenicol e tetraciclinas foram utilizados no passado para o tratamento da tularemia, no entanto, o uso desses antibióticos bacteriostáticos resultou em maiores taxas de recidiva do que com a estreptomicina e a gentamicina. Devido ao risco de mielotoxicidae pelo cloranfenicol, atualmente esse antibiótico raramente é utilizado. A doxiciclina é administrada na dose de 100 mg IV, duas vezes ao dia, por 14 dias. Recentemente,

a ciprofloxacina passou a ser empregada, demonstrando bons resultados; sendo administrada na dose de 750 mg IV, duas vezes ao dia, por dez dias. Esses últimos dois medicamentos podem ser administrados por via oral, assim que houver tolerância do paciente. Existe, no entanto, a necessidade de desenvolver novas estratégias terapêuticas para melhorar o tratamento de pacientes com tularemia.[7,8]

Prevenção

A prevenção da tularemia envolve a minimização da exposição a carrapatos e do contato com animais selvagens. A proteção contra carrapatos inclui roupas longas, inspeção regular em busca de carrapatos fixados à pele e o uso de repelentes contendo dietiltoluamida (DEET). É importante usar luvas ao tirar a pele de animais de caça, especialmente coelhos, e cozinhar bem a carne de coelho selvagem ou de qualquer outra caça.

Uma vacina de micro-organismos vivos atenuados foi utilizada no passado para promover alguma proteção a pesquisadores que trabalhavam com *F. tularensis.* Essa vacina não está disponível comercialmente.

Prognóstico

Antes da disponibilidade do tratamento, a tularemia aguda muitas vezes prolongava-se por até um mês, deixando o paciente debilitado por meses. A taxa de letalidade chegava a 10%. Atualmente, quando diagnosticada e tratada de forma apropriada, a taxa de letalidade da tularemia é de no máximo 1%.

Referências Gerais

1. Caralho CL, Lopes des Carvalho I, Ze-Ze L, et al. Tularemia: a challenging zoonosis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2014;37:85–96.
2. Foley JE, Nieto NC. Tularemia. *Vet Microbiol*. 2010;140:332–338.
3. Maurin M. Francisella tularensis as a potential agent of bioterrorism? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13:141–144.
4. Weber IB, Turabelidze G, Patrick S, et al. Clinical recognition and management of tularemia in Missouri: a retrospective records review of 121 cases. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1283–1290.
5. Steinrucken J, Graber P. Oropharyngeal tularemia. *CMAJ*. 2014;186:E62.
6. Thomas LD, Schaffner W. Tularemia pneumonia. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24:43–55.
7. Boisset S, Caspar Y, Sutera V, Maurin M. New therapeutic approaches for treatment of tularaemia: a review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014;4:40.
8. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59:147–159.

No Brasil

A tularemia é uma doença de notificação compulsória em todo o território nacional. A notificação deve ser realizada logo na suspeita da doença, e o resultado dos testes laboratoriais de confirmação devem ser informados aos Laboratórios de Saúde Pública dos Estados (LACEN) e Laboratórios de Referência Nacional ou Regional. Os casos suspeitos devem ser notificados e investigados imediatamente, por se tratar de doença grave e sob vigilância. Até mesmo a ocorrência de casos isolados exige a adoção imediata de medidas de controle, pois se trata de evento inusitado. Como pode tornar-se indevidamente arma biológica, todo caso suspeito deve ser prontamente comunicado às autoridades sanitárias. No Brasil não há registro de doenças em seres humanos.

Peste e outras infecções por *yersinia*

Kenneth L. Gage

Paul S. Mead

Atualmente, o gênero *Yersinia* possui pelo menos 18 espécies, das quais apenas três são reconhecidas como patógenos humanos importantes (*Yersinia pestis, Yersinia enterocolitica* e *Yersinia pseudotuberculosis*). As espécies remanescentes normalmente são consideradas não patogênicas e são mais frequentemente isoladas de espécimes ambientais, incluindo peixes, água e amostras fecais. Apesar de essas espécies menos importantes terem sido identificadas inicialmente em amostras ambientais, elas são às vezes recuperadas de amostras de pacientes, sugerindo uma possível atuação como patógenos humanos.

Yersinia pestis

Definição

A peste é uma doença fatal, transmitida por pulgas, conhecida como a causadora da Peste Negra da Idade Média.[1] Seu agente etiológico, *Y. pestis*, é um cocobacilo Gram-negativo pertencente à família Enterobacteriaceae.

O Patógeno

A *Y. pestis*, organismo microaerófilo, Gram-negativo, não é móvel e não produz esporos; pode existir como patógeno intracelular facultativo; e exibe coloração bipolar com os corantes Wayson, Giemsa ou Wright (Fig. 312-1). É frágil fora de seus hospedeiros ou vetores, mas pode crescer em 24 a 48 horas em diversos meios de cultura bacterianos, em temperaturas que variam de 4° a 40 °C. A *Y. pestis* não possui uma cápsula verdadeira, porém tem um invólucro proteico com carboidratos composto por *antígeno capsular* ou *fração antigênica 1.* A produção desse antígeno ocorre apenas em temperaturas acima de 33° C. As cepas selvagens carregam três plasmídeos com tamanhos de cerca de 100 a 110 quilobases (kb), de 70 a 75 kb e de 9,5 kb (19 kb se presente como dímero), respectivamente. Apesar de se acreditar que exista apenas um sorótipo, as cepas classificam-se em biotipos. Os três biotipos clássicos (*antiqua, mediaevalis* e *orientalis*) diferem em sua habilidade de fermentar glicerol e reduzir nitratos. Todos os três biotipos são encontrados na Ásia, a qual se acredita ser o continente onde a peste evoluiu inicialmente. Dois biotipos existem na África (*antiqua* e *orientalis*), mas apenas o biotipo *orientalis* ocorre nas Américas. Apesar de esses três biotipos terem significância histórica e biogeográfica, todos são bastante virulentos e parecem causar sinais e sintomas idênticos em seres humanos. Recentemente, um quarto biotipo (*microtus* ou *pestoides*), que se acredita não ser patogênico para seres humanos, foi descrito no centro-leste da Ásia.[2] Métodos de tipagem mais modernos, incluindo ribotipagem, ensaios de múltiplos *loci* de repetições em *tandem* de número variável e análise de polimorfismo de nucleotídeo único têm demonstrado ser úteis para estudos de epidemiologia molecular, identificação de prováveis fontes ambientais da infecção humana e análises filogenéticas.

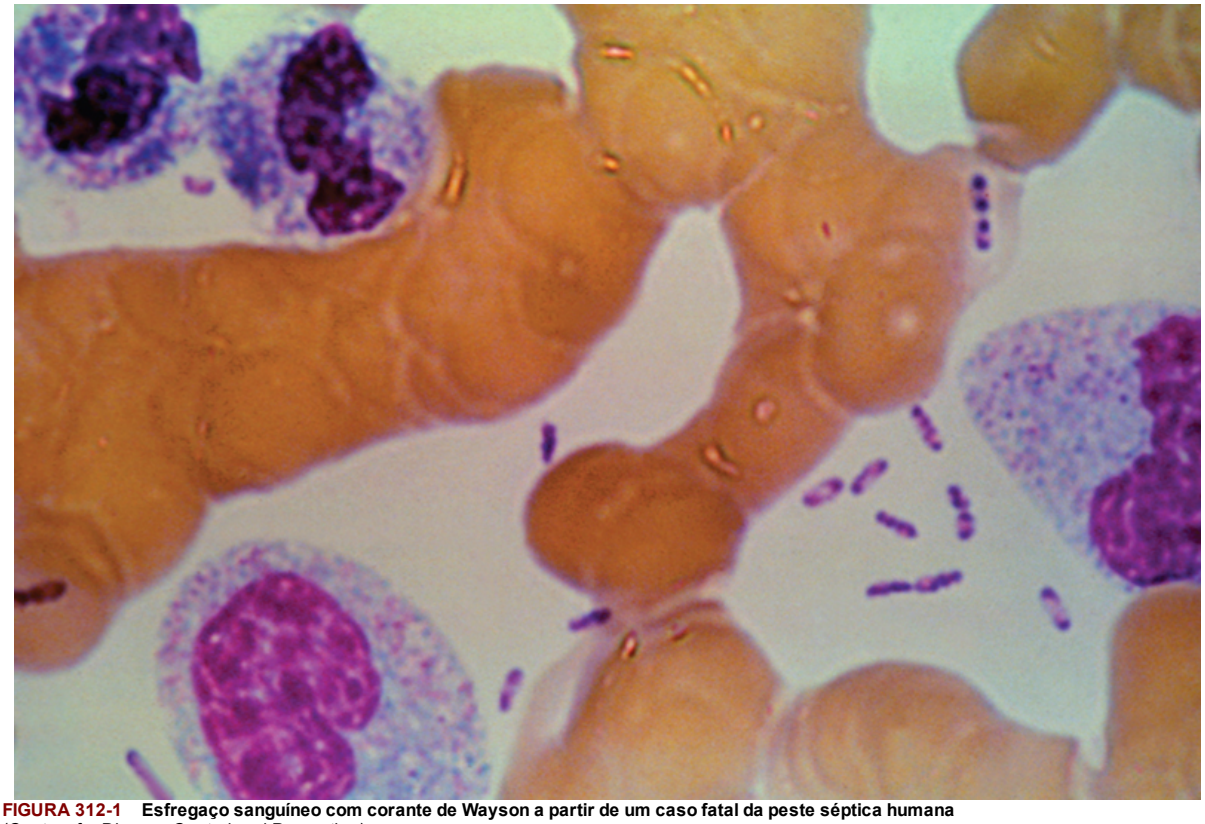

FIGURA 312-1 Esfregaço sanguíneo com corante de Wayson a partir de um caso fatal da peste séptica humana
(Centers for Disease Control and Prevention).

Epidemiologia

A *Y. pestis* mantém-se na natureza através de ciclos de transmissão envolvendo certas espécies de roedores e suas pulgas, que atuam como vetores. Embora outros mamíferos muitas vezes sejam infectados com *Y. pestis* e ocasionalmente sucumbam à praga, as únicas espécies não roedoras relatadas como sendo hospedeiras importantes para infectar pulgas e talvez contribuindo para a manutenção da praga em alguns focos naturais são determinadas espécies de coelhos e lebres, a pika-da-

estepe da Ásia Central e o musaranho doméstico do Sudeste Asiático e Madagascar. Carnívoros e animais de rapina que se alimentam de roedores também atuam de forma indireta na disseminação da peste pelo transporte de pulgas de roedores infectados de uma área para a outra.

Focos de infecção por *Y. pestis* ocorrem em populações de roedores em muitas regiões da Ásia, da África e das Américas, apesar de apenas cerca de 2.000 a 5.000 casos humanos terem sido notificados por ano para a Organização Mundial da Saúde (OMS) de 1987 a 2009. Nas décadas de 1960 e 1970, a maioria desses casos ocorreu no sudeste da Ásia, local de guerras civis e agitação política. Entretanto, no início da década de 1980, essa situação começou a mudar e a maioria dos casos ocorre agora na África, especialmente no Congo,[3] e nas proximidades de Madagascar.[4] De acordo com a estatística mais recente fornecida pela OMS para o período de 2004 a 2009, 96,6% dos casos mundiais ocorreram na República Democrática do Congo, Madagascar, Uganda e em outros países da África (Fig. 312-2). Os países asiáticos relataram apenas 1,6% de todos os casos e 1,8% foi relatado em cinco países das Américas, incluindo Brasil, Bolívia, Equador, Peru e Estados Unidos. Desde 1970, evidências de infecção por *Y. pestis* foram identificadas em animais ou em suas pulgas em 17 estados do oeste dos EUA, com casos humanos em 13 desses estados (Fig. 312-3). A maioria desses casos ocorreu em três estados do sudoeste (Novo México, Arizona e Colorado) e Califórnia.

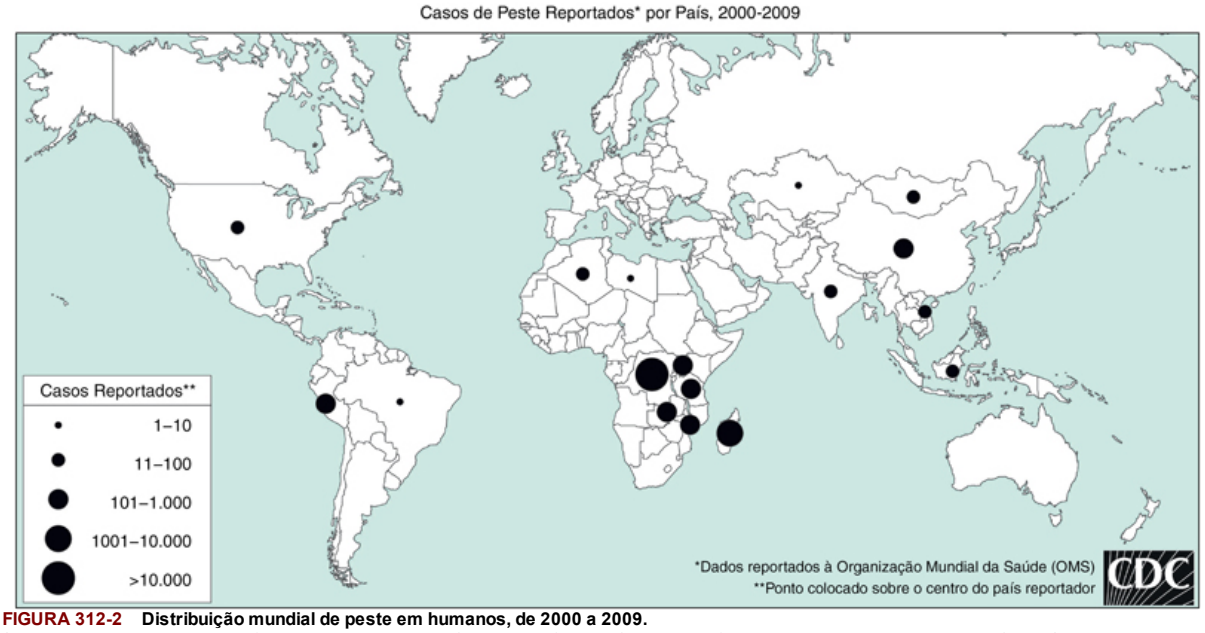

FIGURA 312-2 Distribuição mundial de peste em humanos, de 2000 a 2009.
(Dados compilados a partir da Organização Mundial da Saúde, dos Centers for Disease Control and Prevention e de outras fontes.)

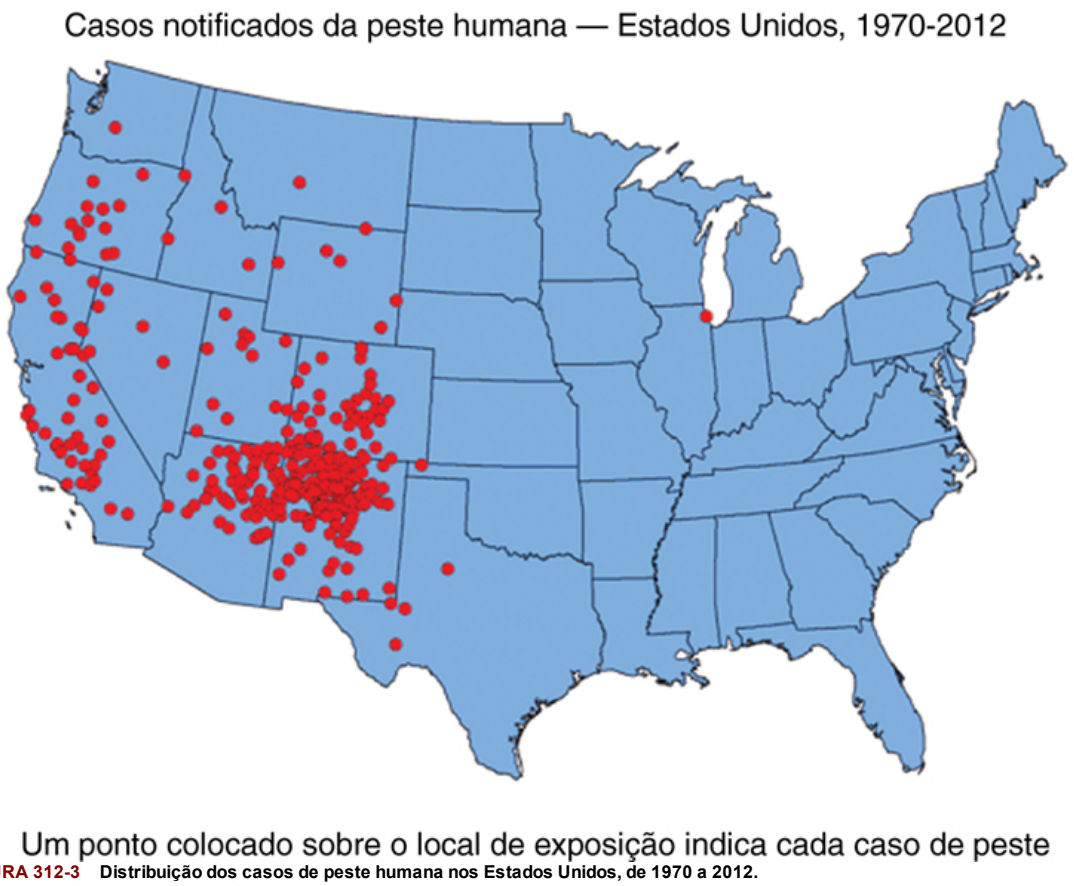

FIGURA 312-3 Distribuição dos casos de peste humana nos Estados Unidos, de 1970 a 2012.
Os pontos de contagem de casos foram posicionados aleatoriamente onde as exposições ocorreram para indicar a distribuição geral e agrupamento de casos por região. Um ponto colocado sobre o local de exposição indica cada caso de peste (Centers for Disease Control and Prevention).

Os seres humanos adquirem a peste mais frequentemente por meio de picadas de pulgas infectadas (Fig. 312-4). De modo geral, o risco de exposição à picada de pulga é maior em áreas mais pobres que estão situadas próximas a focos naturais de peste e que apresentam grande infestação de ratos e ratazanas comensais (*Rattus* sp.) infestados com pulgas, principalmente a pulga do rato (*Xenopsylla cheopis). A X. cheopis* alimenta-se facilmente de sangue humano e é um vetor eficiente da *Y. pestis* para pessoas, assim como para ratos. As pessoas são mais propensas a serem picadas por *X. cheopis* infectadas quando as epizootias de peste causam extensa

mortalidade entre os ratos suscetíveis, forçando essas pulgas a procurar novos hospedeiros. Hoje, certas regiões da África Central e do Sul (incluindo Madagascar), sudeste da Ásia e Índia e poucas áreas na América do Sul permanecem em relativamente alto risco de surtos de peste associados a ratos. A propagação da peste associada a ratos de uma região para outra, talvez por movimentação natural dos ratos ou transporte desses animais juntoamente com o comércio de produtos, implica a ameaça de grandes epidemias em cidades grandes infestadas por ratos, como demonstrado pela propagação repetida de praga desde o planalto central de Madagascar até a cidade portuária de Mahajanga, onde a doença tem causado vários surtos nas últimas duas décadas. O aparecimento de casos bubônicos adquiridos através da picada de pulgas nas grandes cidades também aumenta a possibilidade de que se desenvolva peste pneumônica secundária com hemoptise em casos bubônicos não tratados e de que a infecção se espalhe para os outros através da inalação de gotículas respiratórias infecciosas, expulsas pela tosse de pacientes com peste pneumônica. Tal propagação irá resultar em casos de peste pneumônica primária, uma forma da doença que é muitas vezes fatal e pode-se espalhar rapidamente de pessoa para pessoa, dadas as circunstâncias adequadas. As pessoas em maior risco de aquisição da praga através de gotículas respiratórias são aquelas que deixam de tomar as precauções respiratórias adequadas e entram em contato próximo (≤2 m) com a tosse de pacientes com peste pneumônica cursando com hemoptise. A propagação de humano para humano de peste pneumônica primária não é relatada nos Estados Unidos desde 1924, quando um surto ocorreu em Los Angeles, na Califórnia. Os poucos casos de peste pneumônica primária adquirida naturalmente que ocorreram nesse país desde aquela época, e para a qual foram identificadas as fontes prováveis de exposição, têm envolvido donos de animais de estimação ou profissionais de medicina veterinária que lidam com gatos com sinais de pneumonia por peste, faringite ou abscessos orais. Embora rara nos Estados Unidos, a peste pneumônica primária ainda representa uma ameaça nos países em desenvolvimento, com surtos nos últimos 20 anos na Índia, Equador, Madagascar, República Democrática do Congo e Uganda. Observe, no entanto, que a propagação da peste pneumônica depende de muitos fatores, e que medidas de controle relativamente simples podem impedir, de modo rápido e efetivo, a disseminação da peste pneumônica por gotículas respiratórias.[5]

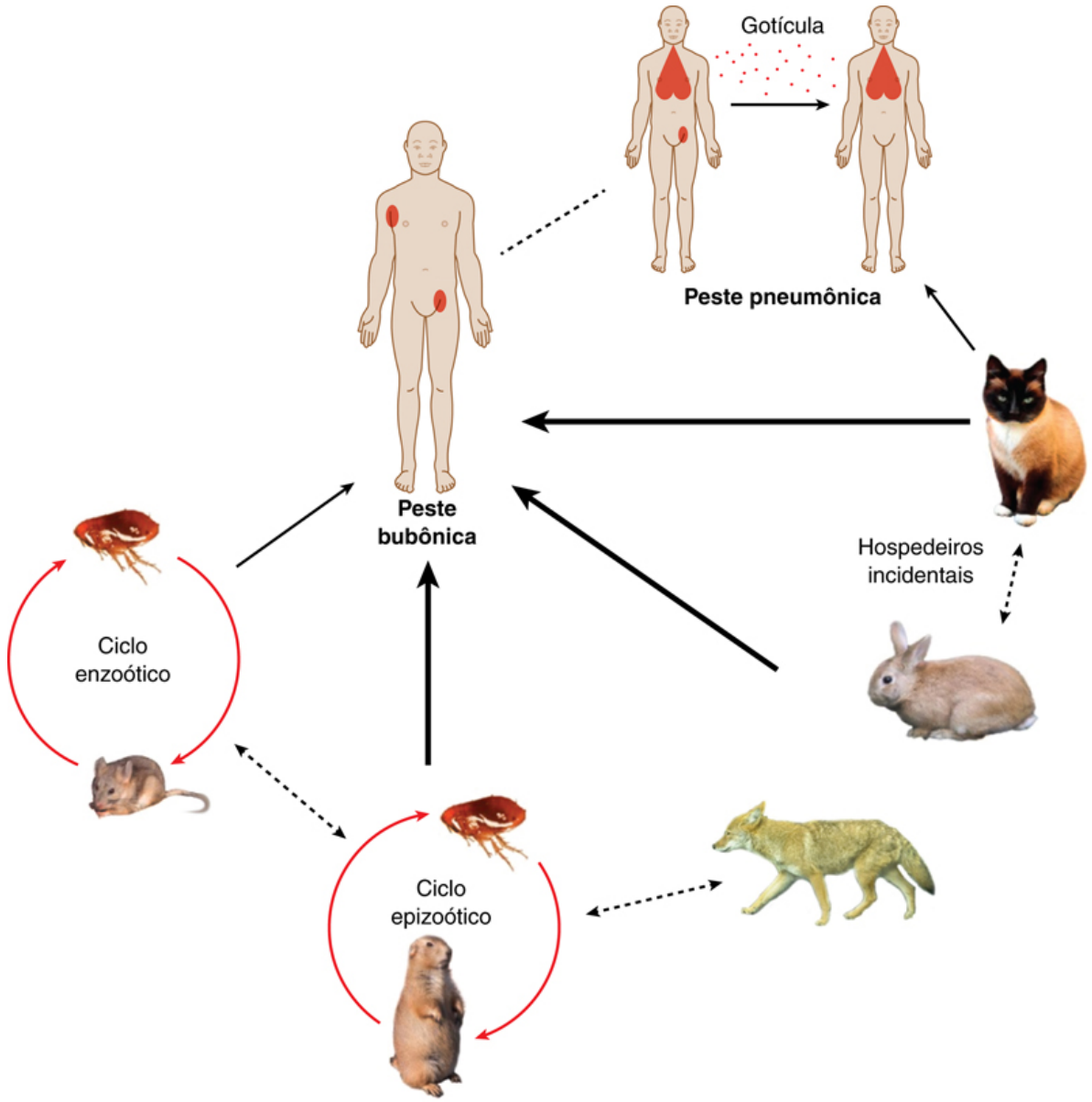

FIGURA 312-4 Ecologia e transmissão da peste.
Os *círculos vermelhos* indicam ciclos zoonóticos. Vias de transmissão humana comuns são indicadas por *setas sólidas largas* e vias incomuns por *setas estreitas*(Centers for Disease Control and Prevention).

Atualmente, a peste associada a ratos representa pouco perigo para as pessoas nos Estados Unidos, com a maioria dos casos resultando da exposição às picadas de pulgas de roedores selvagens (79% em uma série de casos), apesar de um número significativo (19%) ter sido exposto enquanto manipulava animais infectados por *Y. pestis*, incluindo coelhos, gatos domésticos, roedores silvestres e carnívoros silvestres. Essas exposições de contato direto ocorreram, principalmente, em pessoas que haviam sido mordidas ou arranhadas por gatos infectados ou tinham esfolado coelhos ou roedores infectados para preparar sua carne, ou de determinados carnívoros selvagens, para utilizar sua pelagem. O risco da exposição às pulgas dos roedores selvagens ou aos animais normalmente é maior quando as epizootias provocam alta taxa de mortalidade em determinadas espécies de roedores no oeste dos Estados Unidos, sobretudo esquilos, cão da pradaria, neotomas e tâmias. As epizootias parecem progredir mais rapidamente durante o final da primavera e início do outono, um período em que os casos humanos também aumentam; provavelmente porque esses são os períodos de maior atividade da pulga. A maioria dos casos decorrentes da picada de pulga ocorre quando as pessoas são expostas a pulgas como resultado de contato próximo com hospedeiros mortos infestados por pulgas ou com ninhos ou tocas de hospedeiros infectados. Também existem evidências de que, em regiões endêmicas para a peste, permitir que os cães durmam nas camas dos seus donos aumenta o risco de peste para essas pessoas, provavelmente porque os animais transportam pulgas infecciosas para as camas. Os poucos casos humanos relatados durante os meses de inverno ocorrem, normalmente, pelo contato direto com animais infectados; os indivíduos afetados têm histórico de caçar ou aprisionar animais silvestres ou de manipular gatos domésticos. Os locais de exposição para a maioria dos

casos nos Estados Unidos são ambientes peridomésticos, com menos exposições durante atividades recreativas, como caça ou acampamento.[6] A exposição ocupacional também ocorre de forma mais rara entre veterinários, biólogos e pessoas que capturam animais. Raras vezes, a peste pneumônica primária foi adquirida nos Estados Unidos pela inalação de materiais infecciosos (2% dos casos) por meio de contato próximo com gatos infectados por *Y. pestis* que apresentavam lesões orais ou sinais de pneumonia, incluindo tosse.

Recentemente, a preocupação tem aumentado no sentido de a peste vir a ser utilizada como agente de bioterrorismo (Cap. 21). Na maioria dos cenários projetados, os bioterroristas disseminariam a peste na forma de aerossol, provavelmente resultando em inúmeros casos pneumônicos primários, alta mortalidade e disseminação do pânico, especialmente se as cepas de *Y. pestis* liberadas forem modificadas para serem resistentes aos agentes antimicrobianos utilizados para combater a peste.

Biopatologia

A *Y. pestis* possui uma variedade de fatores de virulência que promovem a sua invasão inicial no hospedeiro, a evasão do sistema imunitário do hospedeiro, sua sobrevivência em gânglios linfáticos e o desenvolvimento de uma bacteriemia fulminante que pode levar ao desenvolvimento de sepse fatal por Gram-negativos e à propagação do agente patogênico a outros órgãos.[7] Poucas bactérias rivalizam a patogenicidade da *Y. pestis* para os seres humanos. Normalmente, a *Y. pestis* penetra no corpo pelo local da picada da pulga ou talvez como resultado de contato entre pele abrasada ou cortada e sangue ou outro fluido corpóreo de um animal infectado por *Y. pestis*. Ao entrar no corpo, as bactérias são atacadas por fagócitos e outras defesas do hospedeiro. Embora muitas das *Y. pestis* invasoras sejam mortas à chegada de leucócitos polimorfonucleares, algumas conseguem entrar e sobreviver no interior de células mononucleares, onde são transportadas por via linfática para nódulos linfáticos regionais. A capacidade de escapar às defesas imunes inatas do hospedeiro e se disseminar para os nódulos linfáticos regionais depende, em parte, de uma protease (Pla) codificada no plasmídeo de 9,5 kb, que ajuda a degradar coágulos de fibrina e a promover a produção de plasmina em excesso, o que pode afetar os exsudatos inflamatórios, destruir proteínas extracelulares e membranas basais e reduzir níveis de quimioatraentes, possivelmente devido à inibição da produção de interleucina-8 no local da infecção inicial. Outro fator de virulência, YopM, é uma das proteínas externas da *Yersinia* (Yops), codificadas por genes no plasmídeo de tamanho médio (70-75 kb) da *Y. pestis*. Embora muitas outras Yops sejam degradadas pela protease Pla, a YopM é resistente à sua atividade e, provavelmente, ajuda na disseminação da *Y. pestis* por meio da competição com plaquetas pela trombina, um fator que não apenas reduz a coagulação como também inibe a ativação de plaquetas, reduzindo a resposta inflamatória local e promovendo a disseminação da *Y. pestis* para os linfonodos regionais. A invasão e a dispersão inicial para os linfonodos regionais também dependem da habilidade da *Y. pestis* em sobreviver por, pelo menos, curtos períodos nos fagócitos dos hospedeiros. A sobrevivência em tais ambientes é promovida por outras Yops que trabalham em conjunto com um sistema secretório tipo III para liberar no interior dos fagócitos do hospedeiro essas Yops que atuam como efetores intracelulares. Essas Yops efetoras atrapalham a dinâmica do citoesqueleto das células fagocitárias e bloqueiam sua produção de citocinas pró-inflamatórias. Os fagócitos afetados se tornam incapazes de matar as *Y. pestis* invasoras, permitindo que essas bactérias sobrevivam extracelularmente em tecidos linfoides. A sobrevivência da *Y. pestis* em hospedeiros mamíferos também depende da sua habilidade em adquirir quantidades suficientes de ferro para seu crescimento. Os principais meios para a *Y. pestis* adquirir ferro são por um sistema de sideróforos (yersiniabactina), que pode competir de modo eficaz com as moléculas ligantes de ferro do hospedeiro por esse nutriente essencial. Apesar de a habilidade da *Y. pestis* em resistir ao ataque mortal dos fagócitos e de sobreviver intracelularmente nessas células ser considerada importante durante os estágios iniciais da infecção, a bactéria da peste também apresenta um antígeno capsular de glicoproteínas (antígeno caf1 ou fração antigênica 1), o que confere resistência à fagocitose. A expressão de caf1 depende da temperatura, sendo reprimida nas temperaturas baixas encontradas no vetor e estimulada nas temperaturas corporais dos hospedeiros mamíferos.

Linfonodos infectados, denominados *bubões*, podem ficar edemaciados e congestos no início da doença, mas exibem pouca evidência de infiltrados inflamatórios ou lesão vascular. Esses bubões representam a manifestação mais óbvia dos esforços do sistema linfático de impedir a disseminação da *Y. pestis*. Poucos dias após a infecção, eles passam a conter grande número de *Y. pestis* e extenso infiltrado de neutrófilos, o que causa os flogismos do linfonodo, fazendo que atinja o tamanho de um ovo de galinha e se torne circundado de fluido seroso. À medida que a doença progride, necrose hemorrágica e dano vascular se tornam aparentes no linfonodo; alguns deles se rompem de maneira espontânea, e aparecem, então, os abscessos. Apesar de a *Y. pestis* poder estar presente em pequenas quantidades nas amostras de sangue obtidas relativamente cedo no curso da infecção, uma grande quantidade de bactérias da peste normalmente aparece no sangue de pacientes com peste bubônica somente após as defesas dos linfonodos terem sido derrotadas.

À medida que as bactérias escapam do linfonodo e se proliferam no sangue, os pacientes com peste bubônica começam a exibir evidências de sepse por peste (peste séptica secundária). Pacientes com peste séptica tratada de forma inadequada podem apresentar disseminação e grande destruição tecidual à medida que a *Y. pestis* se distribui para vários órgãos, às vezes resultando em sua falência. Pacientes que morrem de peste frequentemente apresentam micocardite intersticial difusa, hipertrofia cardíaca, necrose hemorrágica esplênica difusa, glomérulos renais contendo trombos de fibrina e necrose multifocal hepática. A coagulação intravascular disseminada pode levar a trombose no interior dos capilares, necrose vascular, equimoses, gangrena de extremidades e petéquias cutâneas, mucosas e serosas (Fig. 312-5). Em menor proporção de casos, a bacteriemia e a sepse ocorrem na ausência de bubões ou outros sinais de infecção localizada, uma condição referida como sendo *peste séptica primária.* A peste séptica também pode ocorrer de modo secundário a uma peste pneumônica primária.

FIGURA 312-5 Mão de paciente com peste demonstrando gangrena acral, uma manifestação que pode ter levado ao desenvolvimento do termo "peste negra"(Centers for Disease Control and Prevention).

Raramente, adquire-se a peste pela inalação de gotículas respiratórias infectantes ou outros materiais. Em geral, os pacientes com peste pneumônica primária apresentam uma infecção pulmonar que progride logo, inicialmente lobular, depois lobar e, enfim, multilobar, com grande número de *Y. pestis* nas secreções alveolares e pulmonares dos locais afetados (Fig. 312-6). A peste pneumônica também pode ocorrer secundariamente à peste séptica primária ou bubônica. Nesses casos, a *Y. pestis* invade todo o pulmão difusamente, com a maioria dos bacilos aparecendo nos espaços intersticiais. Os achados patológicos mais comuns são edema, congestão pulmonar difusa, infiltração neutrofílica limitada e necrose hemorrágica. Cavitação e necrose de liquefação também podem ocorrer e resultam na cicatrização dos pulmões, principalmente nos locais de consolidação.

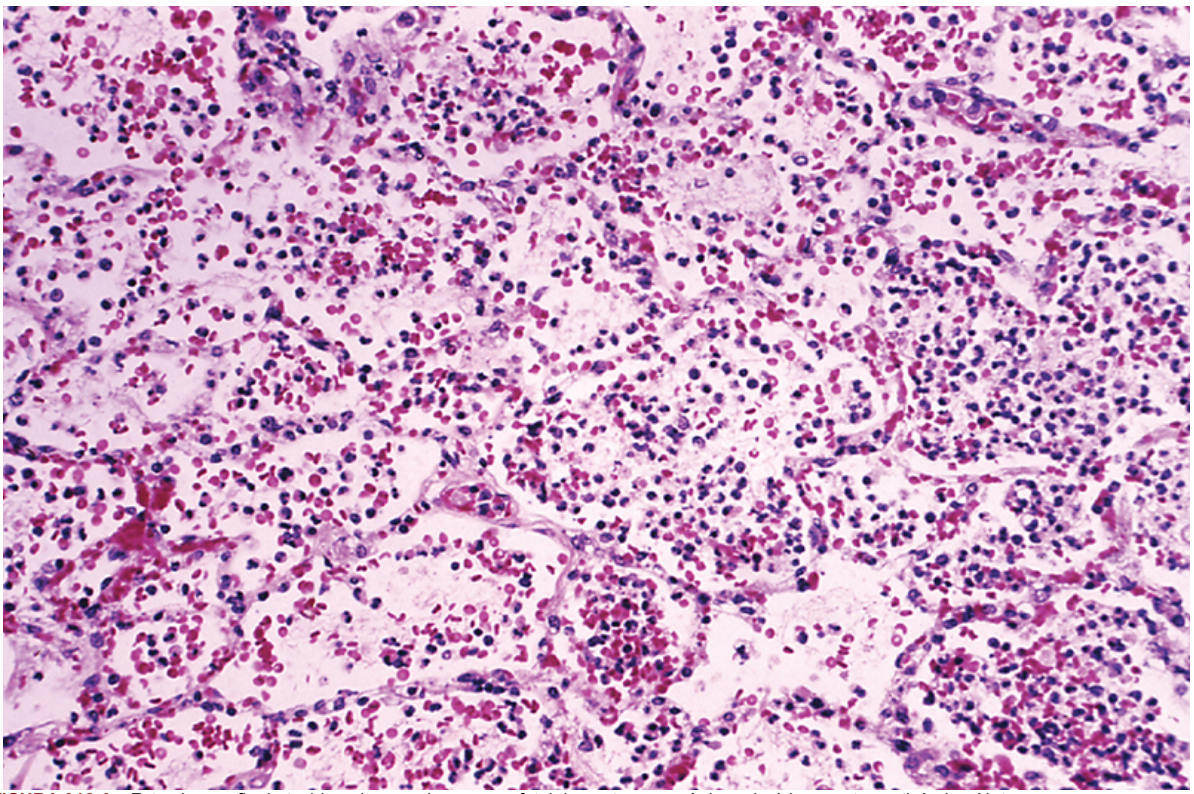

FIGURA 312-6 Fotomicrografia de tecido pulmonar de um caso fatal de peste pneumônica primária e peste septicêmica. Note que os espaços alveolares encontram-se preenchidos por células e resíduos inflamatórios (Centers for Disease Control and Prevention).

Manifestações clínicas

As três formas mais observadas de peste (listadas em ordem decrescente de ocorrência) são bubônica, séptica e pneumônica. Manifestações não comuns de peste incluem meningite e faringite. Em raros casos, a *Y. pestis* também já foi inoculada através da conjuntiva, resultando em peste oculoglandular. Os períodos de incubação são de 2 a 6 dias para peste bubônica e de 1 a 3 dias para peste pneumônica primária.

Os linfonodos edemaciados e dolorosos (bubões) característicos da peste bubônica normalmente aparecem no linfonodo ou linfonodos mais próximos do local da infecção inicial (Fig. 312-7). Acredita-se que a maioria dos casos de peste bubônica nos Estados Unidos seja adquirida de picadas de pulga nas pernas, em razão do comprometimento do linfonodo inguinal ou femoral do mesmo lado onde a picada da pulga ocorreu. Bubões axilares também ocorrem, geralmente indicando manuseio de animal infectado ou objeto infestado por pulgas. Bubões cervicais são muito menos observados nos Estados Unidos do que na maioria dos países em desenvolvimento, talvez porque as pessoas nesses países sejam mais propensas a dormirem em pisos de terra ou em cabanas infestadas por pulgas, aumentando, assim, a chance de serem picadas na cabeça e pescoço por pulgas infectadas. Raramente, uma lesão cutânea irá aparecer no local da picada da pulga infectada ou de outro tipo de inoculação.

FIGURA 312-7 Menino de Madagascar com bubões.
(Cortesia de Brook Yockey, Centers for Disease Control and Prevention.)

Os sintomas da peste bubônica incluem febre, calafrios, mialgia, artralgia, cefaleia, indisposição e prostração. Pacientes com peste bubônica não tratados tornam-se progressivamente mais toxemiados, permanecem febris e apresentam taquicardia, agitação, confusão mental, delírios e convulsões.

A peste séptica manifesta-se como uma grave endotoxemia rapidamente progressiva. Em geral, os pacientes apresentam sintomas gastrointestinais (GI), incluindo náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. A coagulação intravascular disseminada também pode ocorrer com o aparecimento de petéquias, equimoses, sangramentos e isquemia das extremidades. Pacientes sépticos em fases tardias estão propensos a apresentar hipotensão refratária, falência renal, letargia e outros sinais de choque. Pacientes com peste séptica em estágio avançado também podem exibir síndrome do desconforto respiratório do adulto (Cap. 104), que, ocasionalmente, tem sido confundida com síndrome pulmonar por hantavírus (Cap. 381) no sudeste americano. Pelo fato de a peste séptica ter propensão a ser fulminante e fatal, um desfecho favorável depende de um diagnóstico rápido e do tratamento com antimicrobianos apropriados.

A peste pneumônica pode estar acompanhada de febre, tosse, desconforto torácico progressivamente doloroso, taquicardia, dispneia, expectoração repleta de bactérias, calafrios, cefaleia, dores pelo corpo, fraqueza e vertigem. À medida que a doença progride, os pacientes também apresentam piora do desconforto respiratório, hemoptise, insuficiência cardiopulmonar e choque circulatório. Pacientes com peste pneumônica primária nos estágios iniciais da doença apresentam sinais de comprometimento pulmonar localizado, iniciando em um único pulmão e logo progredindo para a consolidação segmentar e depois broncopneumonia, com a morte ocorrendo tão precocemente como 1 a 3 dias após o início dos sintomas. Infecções localizadas não são comuns nos pulmões de pacientes com peste pneumônica secundária, pois os tecidos pulmonares são infectados por meio de disseminação circulatória, o que resulta em uma pneumonite intersticial difusa. A aparência da expectoração também difere entre a peste pneumônica primária e secundária, sendo aquosa ou mucoide, espumosa e até sanguinolenta nos casos pneumônicos primários, mas em pouca quantidade, espessa e mais viscosa nos casos pneumônicos secundários.

Diagnóstico

De modo geral, as mortes por peste são relacionadas com a demora na procura pelo tratamento ou com o diagnóstico incorreto. O diagnóstico diferencial para a peste em suas várias formas clínicas inclui: adenites estafilocócicas (Cap. 288), estreptocócicas (Cap. 290) ou pneumonia (Cap. 97); doença da arranhadura do gato (Cap. 315); tularemia (Cap. 311); cancroide (Cap. 301); linfadenite filariosa aguda (Cap. 358); infecção micobacteriana (Cap. 325); sepse causada por outras bactérias; meningococcemia; endocardite bacteriana; pneumonia por micoplasma e outras pneumonias adquiridas na comunidade; legionelose ou doença do legionário (Cap. 314); febre Q; pneumonia por influenza (Cap. 364); síndrome pulmonar por hantavírus (Cap. 381); pneumonia viral causada por vírus sincicial respiratório (Cap. 362), citomegalovírus (Cap. 376), ou outros vírus; e hérnia inguinal estrangulada.

A confirmação laboratorial depende de cultura bacteriana acompanhada de testes específicos de lise de bacteriófagos ou detecção de um aumento de quatro vezes no título de anticorpos contra o antígeno capsular F1 de *Y. pestis* em um período de 2 a 4 semanas. Apesar de os procedimentos para se obter um diagnóstico laboratorial confirmado de infecção por *Y. pestis* serem relativamente simples, a confirmação pode tardar porque a experiência ou os reagentes necessários são, com frequência, limitados a poucos laboratórios de referência ou de saúde pública. Como os casos de peste podem progredir rapidamente para uma doença que ameace a vida, e como a cultura de *Y. pestis* em meios bacteriológicos requer 48 horas ou mais antes que colônias se tornem visíveis, é essencial que pacientes com suspeita de peste recebam terapia apropriada com antimicrobianos imediatamente após a coleta das amostras. Ensaios para pesquisa de anticorpos por fluorescência direta podem ser usados para identificar a bactéria *Y. pestis* nos aspirados de bubões, amostras de escarro e secreção traqueal; esse procedimento requer cerca de 1 hora e proporciona forte evidência presuntiva de infecção. Um diagnóstico presuntivo também pode ser obtido rapidamente pela detecção de DNA de *Y. pestis* por reação em cadeia de polimerase (PCR, do inglês, *polymerase chain reaction*) ou utilização de ensaios imunológicos para pesquisa de antígenos específicos de *Y. pestis*, mas esses testes não estão amplamente

disponíveis. Recentemente, testes rápidos por imunocromatografia foram desenvolvidos para detectar o antígeno ou os anticorpos da peste. As vantagens potenciais desses testes são que eles precisam de poucos recursos laboratoriais, podem ser feitos em campo e os resultados ficam prontos em menos de 1 hora. Um desses testes criados para detectar os antígenos da *Y. pestis* nas amostras do paciente foi usado em alguns países em desenvolvimento para diagnosticar peste, mas esses ensaios ainda estão sendo avaliados e não estão totalmente disponíveis. As amostras laboratoriais preferenciais incluem sangue, soro, aspirados de bubões, aspirados traqueais e *swabs* de lesões cutâneas ou da mucosa faríngea. Líquido cefalorraquidiano também pode ser coletado de pacientes nos quais se suspeita de meningite por peste.

Prevenção

Não existe vacina para a peste disponível comercialmente nos Estados Unidos. Novas vacinas recombinantes projetadas para estimular a resposta imune aos antígenos F1 e V de *Y. pestis* estão sob teste em ensaios clínicos, mostrando resultados promissores, mas é pouco provável que estejam disponíveis em futuro próximo.

O risco de peste humana pode ser reduzido por meio da implementação de programas eficazes de vigilância para identificar rapidamente os casos humanos e epizootias que representem uma ameaça, permitindo que medidas de intervenção eficazes sejam implementadas. Quando apropriado, áreas afetadas podem ser tratadas com inseticidas para minimizar o risco de exposição a picadas de pulgas. Medidas apropriadas devem ser tomadas para diminuir a quantidade de comida e abrigo para roedores. Em casos raros, rodenticidas podem ser utilizados para reduzir o número de hospedeiros, mas seu uso não é recomendado antes da implementação de medidas eficazes de controle de pulgas. Pessoas vivendo ou visitando áreas endêmicas para peste também devem evitar animais doentes e mortos e usar repelente de insetos para reduzir o risco de picada de pulgas infectadas. Cães e gatos devem ser impedidos de vagar livremente por áreas infestadas por roedores, e devem ser tratados com agentes para o controle de pulgas de forma eficiente e segura. Apesar de a maioria dos cães parecer resistente à peste, os gatos são bastante suscetíveis e, em geral, apresentam doença grave, podendo servir de fontes de infecção para seus donos ou veterinários. Gatos que vagueiam em áreas endêmicas e, de repente, ficam doentes devem ser levados a um veterinário para avaliação.

Indivíduos com peste pneumônica devem ser mantidos em isolamento respiratório por, pelo menos, 48 horas após o início da terapia antimicrobiana apropriada, e pessoas que estejam cuidando desses pacientes devem seguir precauções contra gotículas respiratórias (máscaras, luvas, avental e proteção ocular). Apesar de a transmissão inter-humana não ter sido relatada nos Estados Unidos por muitas décadas, casos raros de peste pneumônica primária ocorreram após contato direto com gatos infectados que possuíam lesões orais ou sintomas de peste pneumônica. Convém aos veterinários de áreas enzoóticas para peste utilizarem precauções adequadas (máscaras, luvas, avental, proteção ocular) quando manipularem gatos com sintomas sugestivos de peste.

Em geral, recomenda-se terapia antimicrobiana profilática para pessoas com possível exposição à peste apenas em situações de alto risco relativo, como após o contato íntimo com pacientes que tenham peste pneumônica, após manuseio de animais infectados por *Y. pestis* ou depois de terem sido picadas por pulgas de roedores em uma área com recente histórico de atividade epizoótica. Os antimicrobianos profiláticos recomendados atualmente são doxiciclina e ciprofloxacino (Tabela 312-1).

Tabela 312-1

Recomendações para o tratamento de pacientes com peste pneumônica em casos isolados ou em surtos e para profilaxia de pós-exposição[*]

CATEGORIA DO PACIENTE	TERAPIA RECOMENDADA
CASOS ISOLADOS	
Adultos	Escolhas preferenciais:
	Estreptomicina 1 g IM duas vezes ao dia
	Gentamicina 5 mg/kg IM ou IV uma vez ao dia ou 2 mg/kg de dose de ataque seguida por 1,7 mg/kg IM ou IV três vezes ao dia
	Alternativas:
	Doxiciclina 100 mg IV duas vezes ao dia ou 200 mg IV uma vez ao dia
	Ciprofloxacino 400 mg IV duas vezes ao dia[†]
	Cloranfenicol 25 mg/kg IV quatro vezes ao dia[‡]
Crianças[§]	Escolhas preferenciais:
	Estreptomicina 15 mg/kg IM duas vezes ao dia (dose diária máxima: 2 g)
	Gentamicina 2,5 mg/kg IM ou IV três vezes ao dia[‖]
	Alternativas:
	Doxiciclina: se ≥45 kg, dar a dose para adultos; se <45 kg, dar 2,2 mg/kg IV duas vezes ao dia (no máximo: 200 mg ao dia)
	Ciprofloxacino 15 mg/kg IV duas vezes ao dia[†]
	Cloranfenicol 25 mg/kg IV quatro vezes ao dia[‡]
Gestantes[¶]	Escolha preferencial:
	Gentamicina 5 mg/kg IM ou IV uma vez ao dia ou 2 mg/kg de dose de ataque seguida por 1,7 mg/kg IM ou IV três vezes ao dia[‖]
	Alternativas:
	Doxiciclina 100 mg IV duas vezes ao dia ou 200 mg IV uma vez ao dia
	Ciprofloxacino 400 mg IV duas vezes ao dia[†]
SURTOS E PROFILAXIA DE PÓS-EXPOSIÇÃO[**]	
Adultos	Escolhas preferenciais:
	Doxiciclina 100 mg VO duas vezes ao dia[††]
	Ciprofloxacino 500 mg VO duas vezes ao dia[†]
	Alternativa:
	Cloranfenicol 25 mg/kg VO quatro vezes ao dia[‡‡]
Crianças[§]	Escolhas preferenciais:
	Doxiciclina:[††] se ≥45 kg, dar a dose para adultos; se <45 kg, dar 2,2 mg/kg VO duas vezes ao dia
	Ciprofloxacino 20 mg/kg VO duas vezes ao dia
	Alternativa:
	Cloranfenicol 25 mg/kg VO quatro vezes ao dia[‡‡]
Gestantes[¶]	Escolhas preferenciais:
	Doxiciclina 100 mg VO duas vezes ao dia[††]
	Ciprofloxacino 500 mg VO duas vezes ao dia
	Alternativa:
	Cloranfenicol 25 mg/kg VO quatro vezes ao dia[‡‡]

Adaptada de Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA, et al. Plague as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. *JAMA*. 2000;283:2281-2290.

IM,; *IV*, intravascular; *VO*, via oral.

[*] Estas são recomendações de consenso do Working Group on Civilian Biodefense e não são necessariamente aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA). Em geral, um agente antimicrobiano deve ser selecionado e mantido por 10 dias. A terapia oral deve ser substituída quando a condição do paciente melhorar. Embora estudos em animais e estudos limitados em humanos suportem a sua utilização, a gentamicina e o ciprofloxacino não estão atualmente aprovados pela FDA para o tratamento de peste em humanos. Os fármacos relacionados, estreptomicina e levofloxacina, estão aprovados pela FDA para o tratamento de peste.

[†] Outras fluoroquinolonas podem ser substituídas em doses apropriadas para a idade. A dosagem de ciprofloxacino não deve exceder 1 g/dia em crianças.

[‡] A concentração deve ser mantida entre 5 e 20 µg/mL. As concentrações >25 µg/mL podem provocar supressão reversível da medula óssea.

[§] Em crianças, a dose de ciprofloxacino não deve exceder 1 g/dia, e a dose de cloranfenicol não deve exceder 4 g/dia. Crianças com menos de 2 anos não devem receber cloranfenicol.

[‖] As dosagens de aminoglicosídeo devem ser ajustadas com base na função renal. Evidências sugerem que a gentamicina 5 mg/kg intramuscular ou intravenosa uma vez ao dia seja eficaz para crianças, embora isso ainda não seja bem aceito na prática clínica. Os neonatos de até 1 semana de idade e os bebês prematuros devem receber gentamicina 2,5 mg/kg intravenosa duas vezes ao dia.

[¶] Em neonatos, uma dose de ataque de gentamicina de 4 mg/kg deve ser administrada no início.

[**] A duração do tratamento da peste em surtos é de 10 dias. A duração da profilaxia de pós-exposição da peste é de 7 dias.

[††] A tetraciclina pode substituir a doxiciclina.

‡‡ Crianças com menos de 2 anos não devem receber cloranfenicol. Uma formulação oral está disponível apenas fora dos Estados Unidos.

Tratamento

O agente mais recomendado para o tratamento da peste é a estreptomicina (Tabela 312-1), porém um estudo randomizado na Tanzânia concluiu que a gentamicina e a doxiciclina são eficazes para o tratamento da peste em adultos e crianças, com poucos eventos adversos.[A1] Uma revisão recente dos casos humanos tratados no Novo México também sugere fortemente que a gentamicina seja eficaz e pode ser o substituto da estreptomicina. As tetraciclinas são eficazes para o tratamento de casos não complicados de peste bubônica, e acredita-se que o cloranfenicol seja particularmente eficaz para a meningite por peste. Apesar de a resistência a antimicrobianos não ser problema nos Estados Unidos, cepas resistentes a tetraciclinas e a outros agentes já foram descritas, e a resistência a estreptomicina e cloranfenicol também pode ocorrer. Recentemente, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou a levofloxacina (Levaquin) para tratar pacientes com peste sob a *Animal Efficacy Rule* da agência, que permite que os elementos obtidos em estudos animais, nesse caso aqueles que envolvem os primatas não humanos, sejam usados para demonstrar a eficácia de um tratamento proposto quando não é possível realizar ensaios adequados em seres humanos.

Prognóstico

Pacientes com peste bubônica não complicada respondem logo ao tratamento antimicrobiano adequado e normalmente têm redução da febre, com alívio da maioria das outras manifestações sistêmicas em 2 a 5 dias. Entretanto, grandes bubões podem permanecer edemaciados por mais de 1 semana e necessitar de incisão e drenagem se necróticos. Em casos raros, a necrose por isquemia em casos sépticos resultou em amputação dos dígitos.

Yersínias enteropatogênicas

Definição

A *Y. enterocolitica* e a *Y. pseudotuberculosis* diferem significativamente da *Y. pestis*, pois elas são enteropatogênicas, raramente causam morte e são disseminadas por via fecal-oral. Da mesma forma que a *Y. pestis*, ambas as bactérias são microrganismos Gram-negativos da família Enterobacteriaceae.

Os Patógenos

A *Y. enterocolitica* é geneticamente distinta da *Y. pseudotuberculosis* e *Y. pestis*. Acredita-se que a bactéria causadora da peste tenha surgido como um clone recente da *Y. pseudotuberculosis*, e o DNA cromossômico dessas duas espécies é bastante similar, mas muito diferente do DNA da *Y. enterocolitica*.[8] No entanto, as três espécies compartilham um plasmídeo de aproximadamente 70 kb, o qual codifica várias proteínas (Yops) que são fatores de virulência essenciais. Diferente da *Y. pestis*, as yersínias enteropatogênicas são urease-positivas e móveis em temperaturas inferiores a 30 °C. A *Y. pseudotuberculosis* é ramnose-positiva, distinguindo-a, assim, da *Y. pestis*, mais intimamente relacionada, e da *Y. enterocolitica*, menos intimamente relacionada. As yersínias enteropatogênicas são geneticamente mais diversificadas do que as bactérias da peste evoluídas mais recentemente. A *Y. enterocolitica* contém seis biogrupos, cinco dos quais são patogênicos para humanos, e quase 60 sorogrupos; *Y. pseudotuberculosis* foi classificada em seis sorogrupos distintos (Grupos O de 1 a 6).

Epidemiologia

As yersínias enteropatogênicas são transmitidas por via fecal-oral, e o sucesso da infecção do hospedeiro depende de altos inóculos de bactérias (média de 10^8 a 10^9bactérias). Fontes típicas de infecção incluem o consumo de alimentos contaminados, como laticínios, carne de porco malcozida ou certos vegetais. Tanto a *Y. enterocolitica* quanto a *Y. pseudotuberculosis* podem sobreviver e proliferar-se aos poucos à temperatura de geladeira. Apesar de bem menos comum, a transmissão interpessoal já foi relatada, assim como a transmissão por transfusão sanguínea. Suínos, roedores, coelhos, ovelhas, cabras, bovinos, equinos, cães, gatos e, às vezes, aves servem como reservatórios para essas bactérias. A maioria dos hospedeiros atua como portadores assintomáticos, mas alguns poucos casos humanos já foram associados ao manejo de animais doentes. Pacientes sintomáticos eliminam grande quantidade de yersínias por um período de 2 a 3 semanas. Se não tratados, indivíduos podem-se tornar portadores e eliminar o organismo durante 2 a 3 meses.

As yersinioses são doenças de notificação em muitos países. A maioria dos casos resulta da infecção por *Y. enterocolitica*, e esse agente atua como responsável por 1% a 3% dos casos de enterites agudas em algumas áreas. De 1996 a 2009, a incidência anual global nos Estados Unidos era de cerca de 0,5 caso por 100.000 indivíduos, com taxas mais elevadas entre crianças e afro-americanos.[9] A incidência tem diminuído ao longo da última década, especialmente entre crianças afro-americanas com menos de 5 anos de idade. No entanto, as taxas permanecem significativamente elevadas entre crianças afro-americanas e americano- asiáticas, em 3,5 e 5,1 casos por 100.000, respectivamente. No passado, as taxas elevadas entre as populações afro-americanas foram associadas com a preparação caseira de linguiça feita a partir de intestinos de porco contaminados. A exposição de produtos de origem suína foi também considerada uma provável fonte de infecção para os americano-asiáticos.

Sorótipos de *Y. enterocolitica* O:3, O:8, O:9 e O:5,27 têm sido associados com doença humana. O sorótipo O:3 (biotipo 4) predomina na maioria dos países e é encontrado mais comumente em suínos. O sorótipo O:9 (biotipo 2) foi isolado em ovelhas, vacas e cabras. Estes dois últimos sorótipos são as causas mais comuns de infecção em humanos no mundo inteiro, mas são considerados menos patogênicos do que as cepas do sorótipo O:8 (biotipo 1B), as quais estão associadas com os surtos mais graves de doença. Apesar de a infecção pelo sorótipo O:8 parecer reduzida em incidência nos Estados Unidos, ela está se tornando bastante relevante no Japão, na Itália e na França. Na Europa, a maioria dos casos envolve infecções pelo sorótipo O:3, apesar de alguns estarem associados aos sorótipos O:9 e O:5,27. O biotipo 1A parece ser não patogênico, e o biotipo 5 foi isolado apenas de lebres. As cepas patogênicas para seres humanos são esculina, salicina e pirazinamidase-negativas.

A *Y. pseudotuberculosis* foi isolada de roedores, bovinos, ovinos, gatos, cães e aves.[10] Ela ocorre mundialmente, mas as infecções humanas são mais comuns no norte da Europa e Ásia, incluindo o Japão. As cepas do grupo O 1, 2 e 3 são associadas à doença humana, com a maioria dos casos sendo atribuída às cepas O:1 ou O:2. Os animais infectados servem como portadores crônicos e fontes para a contaminação da água e de alimentos como carne, produtos lácteos e vegetais armazenados. Alguns casos foram associados ao manuseio de filhotes de gatos e cães. Os surtos recentes de *Y. pseudotuberculosis* na Finlândia foram rastreados pela ingestão de alface americana e cenouras (sorótipos O:3 e O:1, respectivamente). Um grande surto no Canadá foi associado ao leite que havia sido pasteurizado, mas que, apesar disso, estava contaminado. Surtos naantiga União Soviética foram relacionados com o consumo de raízes de vegetais que eram armazenadas nos subsolos para o consumo durante o inverno e, presumivelmente, foram contaminadas com excretas de roedores contendo *Y. pseudotuberculosis*.

Biopatologia

A *Y. enterocolitica* possui numerosos fatores de virulência responsáveis pela sua persistência no trato GI e pela capacidade de causar doença em hospedeiros suscetíveis. Ao alcançar o íleo, a *Y. enterocolitica* adere à mucosa, onde a infecção intracelular das placas de Peyer, células da mucosa e macrófagos pode ocorrer. A invasão da mucosa do íleo é favorecida pela presença de invasina, uma proteína externa de membrana, e um fator de superfície de 17 kD (Ail). A resposta inflamatória causa dor abdominal e diarreia, assim como ileíte ulcerativa, adenite mesentérica e necrose das placas de Peyer. Se as defesas locais forem violadas, a bactéria pode disseminar-se e causar sepse e abscessos hepáticos e esplênicos. A poliartrite também pode ocorrer tardiamente no curso da doença, principalmente em indivíduos positivos para o antígeno leucocitário humano (HLA) B27.

Da mesma forma que a *Y. pestis*, as yersínias enteropatogênicas acometem os tecidos linfoides dos hospedeiros. A invasão desses tecidos e a evasão das defesas do hospedeiro dependem da presença de um plasmídeo de cerca de 70 kb que é partilhado por cada uma das três yersínias patogênicas e transporta os genes de codificação para as diversas Yops e o chamado antígeno V. Os produtos desse plasmídeo trabalham em conjunto para inibir a fagocitose e reduzir a inflamação, suprimindo, assim, a resposta imunológica do hospedeiro e favorecendo a persistência desses microrganismos.

Uma vez que a *Y. enterocolitica* e a *Y. pseudotuberculosis* tenham se estabelecido nos linfonodos, elas podem resistir à fagocitose, o que as torna capazes de se multiplicar extracelularmente e formar agregados nos linfonodos. A habilidade de adquirir ferro do hospedeiro pode ser um fator significativo que contribui com a virulência das cepas de *Y. enterocolitica*. Os sorótipos O:8, virulentos para camundongos, possuem o gene *irp2* (ferro reprimível 2), que codifica duas proteínas de alto peso molecular da membrana externa, enquanto os sorótipos O:3 e O:9, não virulentos para camundongos, não possuem o *irp2*. Em geral, os sorótipos O:3 e O:9 permanecem confinados ao intestino do hospedeiro, exceto em situações nas quais existe um excesso de ferro ou então quando o paciente está sendo tratado com quelante de ferro.

Pacientes com artrite reativa (Cap. 265) estão mais propensos a apresentarem menos sintomas GI, menor resposta proliferativa das células T aos antígenos de *Yersinia*, menor resposta inicial de IgM, maior e mais persistente resposta de IgG e IgA, e níveis aumentados de IgA com um componente secretório. As respostas dos anticorpos específicos para *Yersinia* também são mais propensas a persistirem em pacientes com artrite reativa do que em pacientes que estejam apresentando doença GI não complicada. Acredita-se que os antígenos de *Yersinia* que contribuem para artrite reativa incluem Yops e proteínas liberadas, que estimulam as células CD4 do hospedeiro, e a proteína de choque térmico 60, que se acredita trabalhar em conjunto com outros antígenos para modular a resposta imune do hospedeiro. Existem evidências de que os hospedeiros mantêm infecções crônicas de *Y. enterocolitica* por anos após a infecção inicial, um fator que pode induzir a inflamação associada à artrite reativa (Cap. 265).

Manifestações clínicas

Após um período de incubação de cerca de 3 a 7 dias, uma típica gastroenterite se desenvolve, o que pode dificultar a distinção da gastroenterite por *Salmonella* (Cap. 308) ou por *Campylobacter* (Cap. 303). As síndromes clínicas mais comuns associadas à infecção por *Y. enterocolitica* são enterite aguda com febre, diarreia, vômitos, dor na fossa ilíaca direita sugestiva de apendicite (Cap. 142), eritema nodoso e artrite reativa. Outros sintomas comuns incluem faringite, exantema, dor articular e cefaleia. Exame de fezes revela leucócitos ou eritrócitos, e 25% dos pacientes apresentam diarreia sanguinolenta.

As infecções por *Y. pseudotuberculosis* se manifestam mais comumente como enterocolite, faringite e pseudoapendicite.

A enterocolite é mais comum em crianças jovens, porém crianças mais velhas apresentam, com maior frequência, ileíte terminal aguda, adenite mesentérica e doença sistêmica. A pseudoapendicite já foi relatada em pacientes com linfadenite mesentérica. A sepse é rara e mais propensa a ocorrer em pessoas com comorbidades, comodiabetes melito, cirrose, imunossupressão, idade avançada e hemocromatose. Abscessos esplênicos, meningite ou endocardite podem desenvolver-se em pacientes sépticos, com taxa de mortalidade de até 50%. O eritema nodoso é identificado em cerca de 33% de todos os pacientes e em 10% dos adultos.

Diagnóstico

A yersinose deve ser uma suspeita em pacientes com dor abdominal e febre, principalmente se forem moradores de áreas com grande incidência. O diagnóstico é mais bem realizado por meio de cultura da bactéria nas fezes, sangue ou outra amostra apropriada.[11] A recuperação de *Y. enterocolitica* e *Y. pseudotuberculosis* de amostras clínicas e ambientais pode ser bastante complicada pela presença de outras bactérias que tendem a predominar na cultura. O ágar seletivo de escolha para o isolamento de espécimes das fezes é o CIN (cefsulodina-irgasan-novobiocina), preparado com relativamente pouca concentração de cefsulodina. O isolamento de yersínias é também facilitado pela cultura em temperaturas de 25° a 30 °C, que resultam em melhor crescimento do que quando as culturas são mantidas a 35 °C, favorecendo o crescimento de yersínias mais tolerantes ao frio com relação a outras bactérias, que necessitam de temperaturas mais altas. Uma vez obtidos, os isolados podem ser confirmados como *Yersinia* enteropatogênica por testes bioquímicos. A biotipagem e a sorotipagem, que geralmente estão disponíveis apenas em laboratórios de pesquisa ou de referência, proporcionam informações epidemiológicas úteis. Dificuldades com a cultura e relatos de baixa sensibilidade (cerca de 10^3 a 10^6 unidades formadoras de colônia por grama de amostra) das técnicas usuais levaram alguns pesquisadores a sugerir que a PCR ou outros métodos baseados na detecção de DNA resultem em uma detecção mais rápida e sensível da bactéria.[12]

Testes de aglutinação em tubo ou microaglutinação identificam anticorpos contra os sorogrupos O:3, O:9, O:5,27 e O:8 de *Y. enterocolitica* patogênica, mas reação cruzada pode ser um problema, principalmente entre *Y. enterocolitica* O:9 e espécies de *Brucella*. A PCR para a genotipagem do sorogrupo O de *Y. pseudotuberculosis* pode, eventualmente, substituir os métodos de sorotipagem tradicionais. Doenças por *Yersinia* imunologicamente mediadas, incluindo a artrite reativa, estão associadas à produção de anticorpos IgA, que podem ser detectados por ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) ou *imunoblot*. Os anticorpos IgG podem perdurar por muitos anos, porém a persistência dos anticorpos IgA por mais do que alguns meses pode indicar uma infecção crônica por *Yersinia*.

Prevenção

A prevenção depende de medidas que visam a proteger pessoas do contato com ambientes, comidas e fezes contaminados: usar métodos adequados de disposição de esgoto, proteger reservatórios de água da contaminação com fezes de seres humanos ou animais, seguir procedimentos apropriados para criação e abate de animais, cozinhar completamente as carnes (principalmente de suínos), evitar o acondicionamento prolongado de carnes em temperaturas superiores a 3,88 °C e consumir apenas leite pasteurizado. Devem-se também lavar bem as mãos após manusear carne suína ou outros alimentos potencialmente contaminados. Pessoas com diarreia não devem trabalhar em áreas de manuseio de alimentos, no cuidado com crianças pequenas ou com doentes, e os funcionários de hospitais devem seguir precauções entéricas. Não há vacinas disponíveis.

Tratamento

Os antibióticos não melhoraram o curso das enterocolites não complicadas ou das adenites mesentéricas, e o uso de terapia antimicrobiana normalmente não é recomendado para as formas intestinais da doença. Entretanto, é recomendado para pacientes imunocomprometidos, pacientes com doença séptica ou com doença sistêmica ou focos extraintestinais de infecção. Salienta-se que a suscetibilidade *in vitro* não indica necessariamente eficácia *in vivo*.

As cefalosporinas de amplo espectro, algumas vezes acompanhadas de aminoglicosídeos, têm apresentado resultados satisfatórios em pacientes com formas extraintestinais de yersinose, incluindo doença séptica. Ciprofloxacino, cefotaxima e ceftriaxona são considerados os agentes mais eficazes para o tratamento da infecção por *Y. enterocolitica* do sorogrupo O:3. Além disso, os isolados da *Y. enterocolitica* dos sorogrupos O:3 e O:9 possuem β-lactamases cromossomicamente determinadas que conferem resistência à ampicilina, carbenicilina e cefalotina. Apesar de as cepas do sorogrupo O:8, que produzem β-lactamase tipo A, apresentarem resistência aos últimos dois agentes, elas são suscetíveis à ampicilina. Ainda não foi definido se a terapia antimicrobiana é útil para o tratamento das formas imunologicamente mediadas da yersinose, incluindo a artrite reativa.

Prognóstico

Em geral, casos de enterite por *Y. enterocolitica* são leves e autolimitados após 2 a 3 semanas de doença. As sequelas mais comuns incluem artrite reativa e eritema nodoso. A glomerulonefrite e a miocardite também foram relatadas, especialmente com infecções do sorogrupo O:3, biotipo 4, fagotipo 8. Outras sequelas podem incluir endocardite, pericardite e osteíte. A artrite reativa induzida por *Y. enterocolitica*, que pode aparecer de 1 a 3 semanas após a infecção, é oligoarticular, assimétrica e periférica. Ela ocorre com mais frequência nos membros inferiores e, por fim, desaparece em um período de algumas semanas a meses. Pacientes HLA-B27-positivos estão mais propensos a apresentar artrite grave e prolongada.

Infecções por *Y. pseudotuberculosis* também são geralmente leves e autolimitadas. Complicações incluem eritema nodoso, irite, artrite reativa e nefrite. Embora a infecção da corrente sanguínea por *Y. pseudotuberculosis* seja rara, uma revisão de 72 casos relatou que 26 desses (36%) foram fatais.

Grau A

Referência de Grau A

A1. Mwengee W, Butler T, Mgema S, et al. Treatment of plague with gentamicin or doxycycline in a randomized trial in Tanzania. *Clin Infect Dis*. 2006;42:614–621.

Referências Gerais

1. Wagner DM, Klunk J, Harbeck M, et al. Yersinia pestis and the plague of Justinian 541-543 AD: a genomic analysis. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:319–326.
2. Morelli G, Song Y, Mazzoni CJ, et al. Yersinia pestis genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity. *Nat Genet*. 2010;42:1140–1143.
3. Butler T. Plague gives surprises in the first decade of the 21st century in the United States and worldwide. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;89:788–793.

4. Richard V, Riehm JM, Herindrainy P, et al. Pneumonic plague outbreak, northern madagascar, 2011. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:8–15.
5. Hinckley AF, Biggerstaff BJ, Griffith KS, et al. Transmission dynamics of primary pneumonic plague in the USA. *Epidemiol Infect*. 2012;140:554–560.
6. Kugeler KJ, Staples JE, Hinckley AF, et al. Epidemiology of human plague in the United States, 1900-2012. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:16–22.
7. Williamson ED, Oyston PCF. The natural history and incidence of Yersinia pestis and prospects for vaccination. *J Med Microbiol*. 2012;61:911–918.
8. Fabrega A, Vila J. Yersinia enterocolitica: pathogenesis, virulence and antimicrobial resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:24–32.
9. Ong KL, Gould LH, Chen DL, et al. Changing epidemiology of Yersinia enterocolitica infections: markedly decreased rates in young black children, foodborne diseases active surveillance network (FoodNet), 1996-2009. *Clin Infect Dis*. 2012;54(S5):S385–S390.
10. Kaasch AJ, Dinter J, Goeser T, et al. Yersinia pseudotuberculosis bloodstream infection and septic arthritis: case report and review of the literature. *Infection*. 2012;40:185–190.
11. Pfeiffer ML, DuPont HL, Ochoa TJ. The patient presenting with acute dysentery—a systematic review. *J Infect*. 2012;64:374–386.
12. Van Lint P, De Witte E, De Henau H, et al. Evaluation of a real-time multiplex PCR for the simultaneous detection of Campylobacter jejuni, Salmonella spp., Shigella spp./EIEC, and Yersinia enterocolitica in fecal samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;: [Epub ahead of print].
13. Rosner BM, Werber D, Höhle M, et al. Clinical aspects and self-reported symptoms of sequelae of Yersinia enterocolitica infections in a population-based study, Germany 2009-2010. *BMC Infect Dis*. 2013;13:236.

No Brasil

A doença chegou ao Brasil pelo porto de Santos (SP), em 1899, e então se disseminou atingindo Fortaleza (CE), em 1900. Após sua introdução no Ceará a peste se localizou em duas áreas principais de focos naturais: Nordeste e Teresópolis (RJ). O foco do Nordeste se estende da região semiárida do Polígono das Secas, abrangendo vários estados (Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Bahia) até o nordeste de Minas Gerais (Vale do Jequitinhonha), além de outra região em Minas fora do Polígono das Secas (Vale do Rio Doce). O foco de Teresópolis fica localizado na Serra dos Órgãos.

É uma doença de notificação obrigatória, sujeita ao Regulamento Sanitário Internacional. Define-se caso suspeito como o paciente que apresentar quadro agudo de febre em área pertencente a um foco natural de peste, que evolua com adenite ("sintomático ganglionar"); paciente proveniente de área com ocorrências de peste pneumônica (de 1 a 10 dias) e que apresente febre e/ou outras manifestações clínicas da doença, especialmente sintomatologia respiratória. O caso confirmado é definido por critério clínico-laboratorial ou epidemiológico.

Todos os casos suspeitos devem ser imediatamente notificados por telefone, fax ou e-mail às autoridades sanitárias superiores. A rapidez nas notificações visa à prevenção de novos casos e até mesmo de um surto. O laboratório de referência credenciado para receber as amostras para diagnóstico da peste é o Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães/Fiocruz/PE, tel: (81) 2101-2500/2593/2505.

De 1983 a 2008 foram notificados no Brasil 490 casos humanos de peste, com maior número de casos na Bahia e no Ceará. De 2000 a 2011 foram confirmados apenas dois casos no ano de 2000 (BA), um caso em 2002 (BA) e um caso em 2005 (CE). De 2011 a 2016 não foram confirmados casos de peste. Focos de epizootias também são avaliados anualmente, e são realizados os percentuais de positividade entre os animais. Dos estados avaliados o Ceará sempre se encaixa como área de risco para transmissão humana.

Quanto às infecções causadas por Y. enterocolitica e Y. pseudotuberculosis há poucos dados no Brasil, visto que não se trata de doença de notificação compulsória. A primeira ocorrência de Y. enterocolitica foi em abscesso hepático de sagui-branco no zoológico de São Paulo em 1969, e vista em seres humanos pela primeira vez no Brasil em 1976, isolada de uma pseudoapendicite. Y. pseudotuberculosis foi vista pela primeira vez no Brasil em roedores em 1979, mas nunca em seres humanos causando doença. Estudos epidemiológicos da década de 1980 mostraram prevalência de Y. enterocolitica de 1% sorotipos O:3 e O:9. No Brasil, O:3 é o sorotipo mais associado à doença humana, geralmente do biótipo 4 e fagotipo VIII, e a manifestação clínica mais frequente é a diarreia, embora outras manifestações já tenham sido relatadas.

A ocorrência de surtos (dois ou mais casos) requer a notificação imediata às autoridades de vigilância epidemiológica municipal, regional ou central, para que se providenciem a investigação das fontes comuns e o controle da transmissão por meio de medidas preventivas, medidas educativas e outras.

Bibliografia

Aragão AI, et al. Tendência secular da peste no Estado do Ceará, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2007;23(3):715–724.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/peste.

Falcão JP, et al. Panoramic view of the occurrence of Yersinia species other than Y. pestis in Brazil. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicadas*. 2008;29(1):1–16.

Coqueluche e outras infecções por *bordetella*

Erik L. Hewlett

Definição

Coqueluche (pertússis), uma doença respiratória aguda com um curso clínico potencialmente prolongado, é causada por infecção com *Bordetella pertussis* ou membros relacionados do gênero, especialmente *Bordetella parapertussis*. A infecção é altamente contagiosa e pode ter características tanto endêmicas como epidêmicas numa população, mas não há portadores crônicos conhecidos do organismo. A coqueluche é atualmente um grave problema de saúde pública mundial, com um pico de incidência nos casos relatados nos Estados Unidos em 2012, o mais alto em mais de 50 anos.[1,2] Os maiores riscos de morbidade e mortalidade são em lactentes, mas aumentos na incidência nos últimos anos incluem adolescentes e adultos e são mais elevados na coorte de crianças que até agora só recebeu vacinas acelulares contra a coqueluche.[3,4]

Os Patógenos

Existem agora oito espécies no gênero de *Bordetella*, mas a *B. pertussis*, *B. parapertussis* e *B. bronchiseptica* (um agente patogênico principalmente veterinário) são mais propensas a causar infecções respiratórias em seres humanos. Espécies recentemente identificadas como *B. holmesii* e *B. trematum* têm sido associadas com bacteriemia, meningite e infecções de feridas, e *B. holmesii* foi isolada simultaneamente com *B. pertussis* em um surto de doenças respiratórias.[5] As *Bordetellae* são cocobacilos Gram-negativos e particularmente exigentes e pequenos em relação a outros organismos Gram-negativos. *B. pertussis* foi isolada pela primeira vez por Bordet e Gengou em 1906, e um meio utilizado para a cultura (ágar Bordet-Gengou) ainda traz seus nomes.

Epidemiologia

Na era pré-vacina (antes de meados dos anos 1950), a coqueluche foi principalmente uma doença infantil; como resultado, a doença recebeu pouca atenção na medicina do adulto. A utilização extensa de vacinas holocelulares contra a coqueluche nos Estados Unidos e outras partes do mundo resultou na redução acentuada da coqueluche. Além disso, no entanto, a vacina provocou uma mudança na incidência específica para a idade da doença, com a maioria dos casos ocorrendo em crianças muito novas para serem vacinadas e em adolescentes e adultos que se tornam suscetíveis devido a enfraquecimento da imunidade após a vacinação na infância.[6,7] Nos últimos anos, essa mudança tem sido particularmente notável, com 48.277 casos de coqueluche relatados nos Estados Unidos em 2012, aproximadamente 50% dos quais ocorrendo em pacientes de 7 a 19 anos de idade. De fato, dados soroepidemiológicos sugerem que 25% dos adolescentes e adultos com uma tosse que dura mais de 1 semana tenham coqueluche. A doença é endêmica nos Estados Unidos, mas as epidemias também ocorrem a cada 3 a 4 anos.

B. pertussis é altamente contagiosa e a presunção de que a transmissão pode ocorrer por gotículas de aerossol foi recentemente documentada pela primeira vez em estudos com primatas não humanos. Não há um estado clássico de "portador", como o reconhecido em outros organismos infecciosos. Em estudos recentes, no entanto, primatas não humanos (babuínos) imunizados com a vacina acelular da coqueluche e desafiados diretamente com *B. pertussis* estavam sem sinais clínicos da doença, mas foram capazes de transmitir *B. pertussis* para companheiros de gaiola sucetíveis.[8] A disseminação em uma comunidade é frequentemente causada por adolescentes sintomáticos (ou talvez agora assintomáticos), que disseminam o organismo durante a frequência escolar e eventos sociais. Os profissionais de saúde também são importantes fontes de transmissão, e surtos associados aos cuidados de saúde podem afetar ambos, os pacientes vulneráveis e seus prestadores de cuidados.

Biopatologia

Embora *B. pertussis* e organismos relacionados produzam várias toxinas interessantes e a coqueluche tenha sido descrita como uma doença "mediada por toxinas", não existe uma relação fisiopatológica clara entre os fatores de virulência conhecidos e as manifestações clínicas da doença.[9] A infecção é localizada no trato respiratório, onde os organismos aderem à superfície de células epiteliais ciliadas. A secreção de muco é proeminente, em especial durante os estágios mais

avançados da doença. Organismos *B. pertussis* intracelulares têm sido demonstrados tanto *in vitro* como em amostras coletadas de pacientes, mas não são um organismo intracelular obrigatório, e a importância dessas observações permanece desconhecida.

Toxinas e adesinas são importantes tanto pelo seu potencial papel na patogênese da doença como pela sua utilização como antígenos em vacinas acelulares de coqueluche. Hemaglutinina filamentosa (FHA), pertactina (PRN) e fímbrias são adesinas que compõem algumas vacinas acelulares, e todas as vacinas atualmente disponíveis incluem toxina pertússis quimicamente inativada (PT). Além da sua função adesina, FHA, PRN e fímbrias demonstraram modular as funções das células efetoras-hospedeiras imunes. A PT é um membro da família de toxinas ribosilantes de difosfato de adenosina que inclui a toxina da cólera e a toxina da difteria, e seus alvos intracelulares consistem em várias proteínas de ligação ao trifosfato de guanosina, tais como $G_{i\alpha}$. Embora PT provoque linfocitose e aumente a secreção de insulina, a sua célula ou células-alvo e a sua contribuição para as manifestações clínicas da coqueluche ainda são um mistério. *Bordetellae* também possuem toxina adenilato ciclase (AC), uma AC bacteriana que entra nas células do hospedeiro para produzir níveis suprafisiológicos de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). A toxina AC age contra as células fagocíticas, tais como leucócitos polimorfonucleares e macrófagos alveolares, cujas funções antibacterianas são inibidas pelo aumento do AMPc. "Toxinas" adicionais, incluindo a citotoxina traqueal, fator de colonização traqueal e toxina termolábil ou dermonecrótica, foram identificadas em virtude da sua atividade *in vitro* ou em animais. A relação destss toxinas com a doença também permanece mal definida.

Manifestações clínicas

Embora a tosse paroxística clássica da coqueluche seja marcante e inesquecível, nem todos os pacientes experimentam esse sintoma característico. Os bebês podem ter apneia como a única manifestação de tosse convulsa; em outros, a tosse característica desenvolve-se posteriormente. As definições clínicas de casos de coqueluche existentes têm décadas e fundamentalmente são baseadas em apresentações em lactentes e crianças. Por causa do aumento da incidência em adolescentes e adultos, que podem manifestar sintomas e sinais distintos, a *Global Pertussis Initiative* para o combate à coqueluche desenvolveu um algoritmo baseado em diferentes grupos etários, a fim de incentivar a ampliação do uso de testes de laboratório na suspeita de casos.[10]

Período de Incubação

Após a exposição de um indivíduo à coqueluche ativa (normalmente por meio de aerossol a partir de um paciente infectado com tosse), o aparecimento de sintomas não é observado até cerca de 1 a 3 semanas mais tarde. Esse período de incubação relativamente longo torna difícil o controle da transmissão e aumenta o tempo necessário para a intervenção e implementação de medidas de controle.

Fase Catarral

É importante realçar que os sintomas que refletem o início da fase catarral (coriza, lacrimejamento, hiperemia conjuntival e, por vezes, febre baixa) são inespecíficos e não são sugestivos de coqueluche, exceto no contexto de um surto hospitalar ou da comunidade em curso. Essa fase, que pode durar de alguns dias até 1 semana, é muitas vezes associada a tosse produtiva.

Fase Paroxística

A transição do paciente para a fase paroxística e início da tosse típica pode sugerir o diagnóstico de coqueluche. Essa tosse marcante consiste em uma série de expirações incontroláveis seguidas por inalação ofegante, que, dependendo da anatomia das vias respiratórias, pode resultar no som de "grito" característico. O grito é mais frequente em crianças do que em adultos. É comum que cada episódio de tosse se associe a cianose e termine com náusea e vômitos, que em lactentes pode resultar em desidratação e desnutrição. A fase paroxística pode durar até 4 semanas, e o desenvolvimento de febre ou degradação da função pulmonar durante esse tempo sugere a possibilidade de pneumonia secundária. Oitenta por cento ou mais dos adolescentes e adultos com coqueluche têm tosse paroxística, mas a frequência de grito e vômitos pós-tosse nessa população é bastante variável. Além disso, durante a fase paroxística, adultos experimentam sintomas tais como garganta arranhada, outros sintomas da faringe e episódios de sudorese, que não são descritos em crianças.

Fase de Convalescença

A redução da frequência e gravidade dos ataques de tosse marca a transição para a fase de convalescença, que pode durar de semanas a meses. Muitas vezes, é durante esse período que os adultos recorrem ao sistema de saúde com "tosse crônica" e podem ser avaliados para doenças como asma, tuberculose, outras doenças pulmonares crônicas, neoplasias e refluxo gastroesofágico. Depois de as crises de tosse terem terminado, os pacientes podem experimentar um retorno da tosse paroxística em conjunto com doenças respiratórias superiores independentes ou estímulos ou irritantes; esse fenômeno é muitas vezes interpretado incorretamente como uma recorrência da coqueluche. Oitenta por cento dos adultos com coqueluche têm uma doença com uma duração mínima de 3 semanas, e 27% ainda têm tosse após 90 dias.

Complicações

Em lactentes e crianças com menos de 5 anos, a hospitalização é comum; 5% a 10% têm pneumonia, cerca de 1% dos recém-nascidos experimenta convulsões, e encefalopatia é observada em 0,1%. A coqueluche em lactentes e crianças pequenas

pode estar associada a hipertensão pulmonar, que se sabe atualmente ser resultado da contagem elevada de leucócitos, a qual pode exceder 100.000/mm^3 num hospedeiro primoinfectado. Em um estudo, esse fenômeno ocorreu em menos de 15% dos casos, mas estava presente em 75% dos pacientes que morreram.[11] Adolescentes e adultos têm essas mesmas complicações com uma frequência mais baixa, mas os adultos podem experimentar outros problemas associados com condições médicas subjacentes. Por exemplo, há relatos de síncope da tosse, hérnia de disco intervertebral, perda auditiva de início súbito, episódios de angina e dissecção da artéria carótida.

Diagnóstico

Vários métodos podem ser utilizados para detectar a *B. pertussis*, os seus produtos e a resposta do hospedeiro a eles, mas cada um tem as suas limitações. Cultura de um esfregaço ou aspirado nasofaríngeo (Fig. 313-1) é o "padrão-ouro" (especificidade de quase 100% em pacientes sintomáticos), mas mesmo com o uso de meio de transporte especializado e processamento em laboratório criterioso e interessado, as taxas de recuperação são muitas vezes inferiores a 50% e são completamente dependentes da duração da doença e de se o tratamento antimicrobiano foi iniciado antes da coleta da amostra. Reação em cadeia da polimerase (PCR) à base de testes de diagnóstico de esfregaços ou aspirados da nasofaringe são muito mais sensíveis do que a cultura, e os resultados podem permanecer positivos durante vários dias após o início do tratamento antimicrobiano. Além disso, ensaios de PCR adequadamente projetados podem identificar e distinguir entre *B. pertussis*, *B. parapertussis* e *B. bronchiseptica* e detectar elementos de inserção de sequência sugestivos de outras espécies de *Bordetella*.[12] No entanto, vários "surtos" aparentes de coqueluche foram posteriormente verificados como representando resultados falso-positivos de PCR. A detecção de anticorpos no soro para produtos de *B. pertussis* pode ser utilizada para identificar pacientes durante a infecção, mas deve ser tomado cuidado para distinguir uma resposta aguda de anticorpos residuais produzidos por imunização prévia.

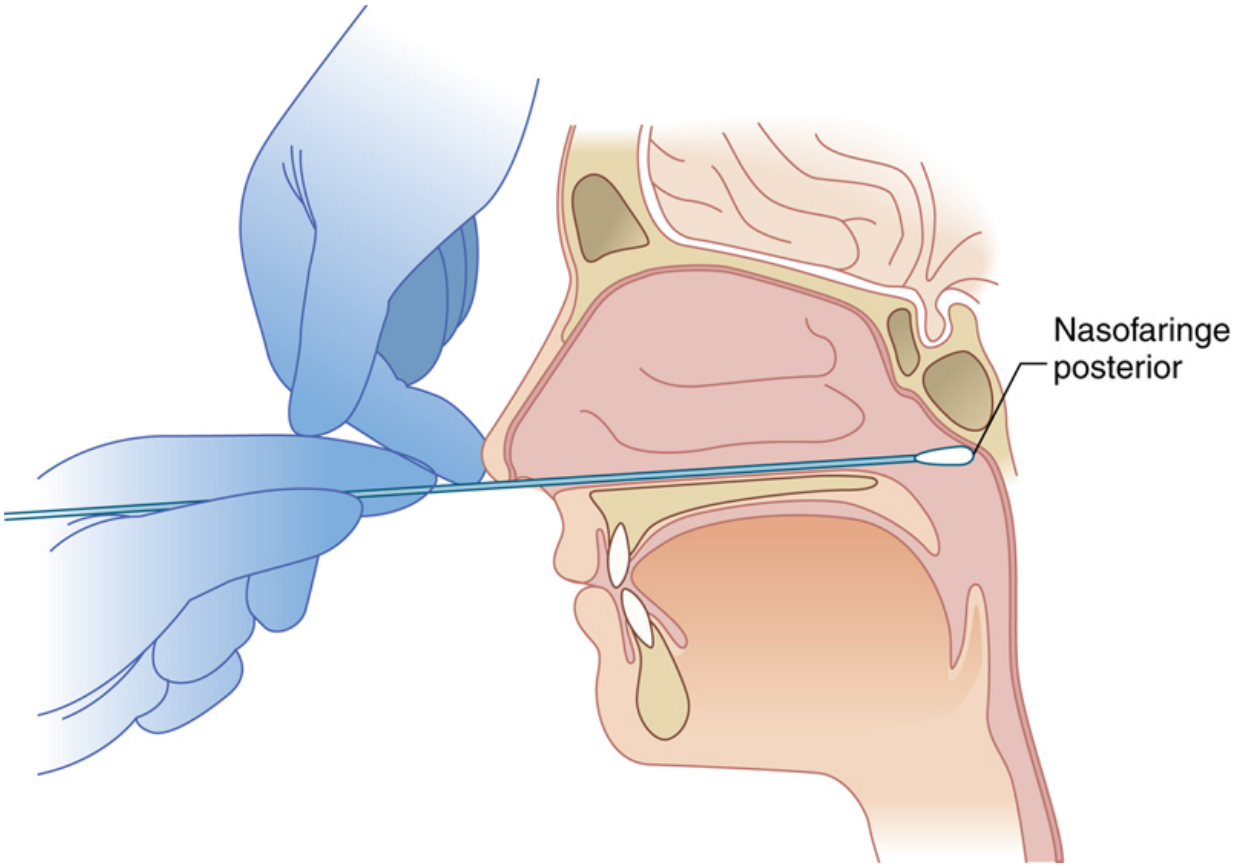

FIGURA 313-1 Técnica para a obtenção de uma amostra nasofaríngea para o isolamento de *Bordetella pertussis*.
Esfregaços de Dacron ou alginato de cálcio são recomendados para obter amostras de cultura. Esfregaços de Dacron são apropriados se for realizado teste de reação em cadeia da polimerase. (Redesenhada de Cornia PB, Lipsky BA, Saint S, Gonzales R. Clinical problem solving: nothing to cough at. *N Engl J Med*. 2007;357:1432-1437.)

Tendo em vista os recursos limitados e equipamentos disponíveis para o diagnóstico de coqueluche, a Organização Mundial da Saúde estabeleceu uma definição de caso clínico, de 21 ou mais dias de tosse paroxística com confirmação laboratorial ou vínculo epidemiológico. Embora essa definição seja muitas vezes utilizada para ensaios clínicos, é agora claro que a sua aplicação pode resultar em subdiagnóstico nos casos de menor gravidade ou duração mais curta.

Tratamento

Terapia de Suporte

Uma vez que lactentes e crianças jovens têm maior risco de complicações e morte, a terapia de suporte é muitas vezes o componente mais importante dos seus cuidados médicos. Uma observação atenta (de preferência no hospital) é essencial para garantir alimentação, oxigenação e hidratação adequadas a fim de minimizar as complicações nessa faixa etária. Nenhuma das intervenções farmacológicas testadas para a melhora da tosse e outros sintomas é eficaz na coqueluche.[A1] Leucoforese tem sido usada para reduzir a contagem de leucócitos e, assim, melhorar a hipertensão pulmonar em lactentes e crianças pequenas, mas não há acordo quanto ao fato de essa abordagem afetar ou não as taxas de mortalidade.

Agentes Antimicrobianos

Há duas razões para utilizar agentes antimicrobianos em um paciente com coqueluche: (1) para eliminar o organismo causador e reduzir a transmissão e (2) para limitar o curso da doença no paciente tratado. Como os indivíduos podem permanecer com culturas positivas e potencialmente transmitir *B. pertussis* durante várias semanas após o início dos sintomas, é adequado tratar pacientes que são vistos dentro desse prazo. Antimicrobianos não fornecem alívio sintomático nem afetam o curso da doença nos estágios mais avançados da infecção, mas podem fazê-lo quando o tratamento é iniciado nos primeiros dias de sintomas. Embora a resistência aos macrolídios não seja um problema significativo, esta tem sido relatada.

A recomendação do Centers for Disease Control and Prevention para o tratamento da coqueluche em adultos é azitromicina (500 mg no dia 1 seguidos de 250 mg/dia nos dias 2 a 5), claritromicina (1 g/dia dividido em duas doses durante 7 dias), eritromicina (2 g/dia, divididos em quatro doses durante 14 dias) ou trimetoprim-sulfametoxazol (trimetoprim 320 mg/dia, sulfametoxazol 1.600 mg/dia, divididos em duas doses durante 14 dias). Foi agora demonstrado que o tratamento com a eritromicina durante 7 dias é tão eficaz quanto o tratamento durante 14 dias.[A2] [A3] Os macrolídios mais recentes (azitromicina e claritromicina) são mais bem tolerados, porém mais caros.

Prevenção

Quimioprofilaxia

A quimioprofilaxia com os agentes antimicrobianos anteriormente referidos é um importante mecanismo de controle de surtos em hospitais ou na comunidade. Essa abordagem é eficaz quando iniciada antes do aparecimento dos sintomas e é recomendada para indivíduos expostos nas últimas 3 semanas; pessoas de alto risco com problemas de saúde subjacentes, em especial crianças; ou aqueles que possam ter contato ocupacional ou outro com hospedeiros suscetíveis.

Imunização

Uma vacina holocelular de células mortas foi introduzida no final da década de 1940. A utilização do referido produto teve um efeito dramático sobre a incidência de coqueluche, com o número de casos relatados nos Estados Unidos registrando uma queda de mais de 200.000 por ano para menos de 2.000 em 1980. Na década de 1970 e 1980, o reconhecimento dos eventos adversos associados à vacina holocelular e a preocupação do público sobre a extensão dessas reações levaram ao desenvolvimento de vacinas acelulares purificadas contra a coqueluche que estão em uso atualmente.[13]

As vacinas atuais pediátricas acelulares contra coqueluche (DTP acelular), que contêm um ou mais antígenos proteicos purificados (todos contêm PT e outras combinações de FHA, pertactina, e tipos de fímbrias 2 e 3), são administradas a lactentes e crianças até a idade de 6 anos e têm um número significativamente menor de reações adversas do que as vacinas holocelulares. Em reconhecimento da significativa incidência da coqueluche em adolescentes e adultos e seu papel na transmissão da doença para lactentes e crianças pequenas, vacinas Tdpa (tétano, difteria e pertússis acelular), que contêm quantidades dos componentes de *pertussis* reduzidas, estão agora autorizadas para administração nesses grupos etários. Seu uso é recomendado para aumentar a imunidade em adolescentes e adultos que completaram o esquema de vacinação recomendado na infância. De relevo, essa imunização de reforço no adulto é agora recomendada para mulheres durante cada gravidez para impedir a aquisição de *B. pertussis* e transmissão aos recém-nascidos.

O aumento da incidência da coqueluche, incluindo em populações imunizadas, parece ser atribuível a uma duração muito reduzida de proteção em relação ao que era previsto a partir da experiência com vacinas holocelulares e com infecções anteriores. Existe, no entanto, um número crescente de isolados de *B. pertussis* que não expressa pertactina.[14] Além disso, há uma crescente prevalência de cepas albergando o alelo *ptxP3*, que está associado com produção aumentada de PT e com alterações na expressão de outros fatores de virulência.[15,16]

Em consideração aos eventos adversos e publicidade negativa associada com as vacinas holocelulares e a fraca eficácia das vacinas acelulares atuais, neste momento está em desenvolvimento uma vacina viva atenuada contra a coqueluche, que

seria administrada via intranasal.[17]

Prognóstico

A maioria dos pacientes acabará por eliminar a *B. pertussis*, mesmo sem tratamento antimicrobiano, mas, na maioria dos casos, a doença dura de semanas a meses. Os agentes antimicrobianos são de eficácia limitada na alteração do curso da doença, a menos que sejam iniciados antes da fase paroxística. Todavia, a introdução de doses de reforço de vacinas para adolescentes e adultos não tem resultado no controle da coqueluche em populações bem imunizadas como tinha sido previsto. Os próximos passos para resolver esse grave problema de saúde pública ainda estão sendo debatidos. Preocupante é a recente demonstração de que os babuínos imunizados com a vacina acelular contra a coqueluche podem ser infectados e transmitir *B. pertussis* na ausência de sintomas.

Referência de Grau A

A1. Wang K, Bettiol S, Thompson MJ, et al. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9: CD003257.

A2. Centers for Disease Control and Prevention Recommended antimicrobial agents for the treatment and post-exposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR–14):1–16.

A3. Altunaiji SM, Kukuruzovic RH, Curtis NC, et al. Antibiotics for whooping cough (pertussis) [review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;3: CD004404.

Referências Gerais

1. Centers for Disease Control and Prevention. Health Topic: Pertussis (Whooping Cough). http://www.cdc.gov/pertussis/outbreaks/trends.html. Accessed February 10, 2015.
2. Clark TA. Changing pertussis epidemiology: everything is new again. *J Infect Dis*. 2014;209:978–981.
3. Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, et al. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N Engl J Med*. 2012;367:1012–1019.
4. Witt MA, Arias L, Katz PH, et al. Reduced risk of pertussis among persons ever vaccinated with whole cell pertussis vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large US cohort. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1248–1254.
5. Rodgers L, Martin SW, Cohn A, et al. Epidemiologic and laboratory features of a large outbreak of pertussis-like illnesses associated with cocirculation Bordetella homlesii and Bordetella pertussis-Ohio, 2010-2011. *Clin Infect Dis*. 2013;56:322–331.
6. Guiso N. Bordetella pertussis: why is it still circulating? *J Infect*. 2014;68:S119–S124.
7. Edwards KM. Unraveling the challenges of pertussis [commentary]. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:575–576.
8. Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2014;111:787–792.
9. Hewlett EL, Burns DL, Cotter PA, et al. Pertussis pathogenesis—what we know and what we don't know. *J Infect Dis*. 2014;209:982–985.
10. Cherry JD, Tan T, Wirsing von König CH, et al. Clinical definitions of pertussis: summary of a global pertussis initiative roundtable meeting, February 2011. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1756–1764.
11. Berger JT, Carcillo JA, Shamley TP, et al. Critical pertussis illness in children: a multicenter prospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14:356–365.
12. Leber AL. Pertussis: relevant species and diagnostic update. *Clin Lab Med*. 2014;34:237–255.
13. Lambert LC. Pertussis vaccine trials in the 1990s. *J Infect Dis*. 2014;209(suppl 1):S4–S9.
14. Pawloski LC, Queenan AM, Cassiday PK, et al. Prevalence and molecular characterization of pertactin-deficient Bordetella pertussis in the United States. *Clin Vaccine Immunol*. 2014;21:119–125.
15. King AJ, van der Lee S, Mohangoo A, et al. Genome-wide gene expression analysis of Bordetella pertussis isolates associated with a resurgence in pertussis: elucidation of factors involved in the increased fitness of epidemic strains. *PLoS ONE*. 2013;8:e66150.
16. Hegerle N, Paris AS, Brun D, et al. Evolution of French Bordetella pertussis and Bordetella parapertussis isolates: increase of Bordetellae not expressing pertactin. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:E340–E346.
17. Thorstensson R, Trollfors B, Al-Tawil N, et al. A Phase 1 clinical study of a live attenuated Bordetella pertussis vaccine-BPZE1; a single centre, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating study of BPZE1 given intranasally to healthy adult male volunteers. *PLoS ONE*. 2014:e83449.

No Brasil

Em 2011, 2012, 2013 e 2014 foram confirmados, respectivamente, 2.248, 5.446, 6.438e 7.689 casos de coqueluche no Brasil, distribuídos em todas as regiões do país. Existem casos em todo o país, e os boletins do Ministério da Saúde enfatizam a necessidade de os profissionais de saúde manterem alto nível de vigilância e suspeição para que o diagnóstico possa ser feito e o tratamento prontamente instituído.

Bibliografia

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/coqueluche.

Infecções por *legionella*

Thomas J. Marrie

Definição

A legionelose é o termo para a infecção devido à bactéria no gênero *Legionella*, da qual existem duas manifestações — pneumonia (doença do Legionário) e a febre de Pontiac (originária de Pontiac, Michigan, onde foi reconhecida pela primeira vez). Esta última é frequentemente caracterizada por uma doença leve febril, que se presume ser uma reação ao lipopolissacarídeo das espécies de *Legionella*.

Nos dias 21 a 24 de julho de 1976 ocorreu a 58ª convenção anual da Legião Americana, em um hotel na Filadélfia; subsequentemente, 182 participantes adoeceram (daí o nome doença do Legionário); 146 foram hospitalizados em 87 instituições por todos os Estados Unidos. A maioria apresentou evidências radiográficas de pneumonia, e 29 (16%) morreram. Em aproximadamente 6 meses de surto, um novo microrganismo, a *Legionella pneumophila*, foi isolado do tecido pulmonar de alguns dos participantes que morreram naquele ano na Filadélfia. Em retrospecto, a bactéria foi inicialmente isolada em 1943.

O Patógeno

As *Legionellae* são bacilos pequenos, Gram-negativos, aeróbicos, não formadores de esporo, que medem 0,3 a 0,9 μm de largura por 2 a 20 μm de comprimento (Fig. 314-1A a D). Esses organismos necessitam de meios especiais de cultura, e muitos laboratórios não tem capacidade para isolar as *Legionellae*; assim, quando a qualidade laboratorial é incerta, uma cultura negativa não tem utilidade. Eles não se coram com a coloração de Gram, e em alguns espécimes teciduais, a coloração de Dieterle ou Warthin-Starry é utilizada para visualizar esses organismos. A *Legionella micdadei* retém a coloração acidorresistente modificada e pode parecer como um bacilo álcool-acidorresistente em espécimes clínicos. As legionelas são organismos aquáticos que se desenvolvem tanto em vias pluviais naturais quanto construídas pelo homem e sistemas de distribuição, especialmente em tubulações de água quente, aquecedores de água (com maior incidência em aquecedores elétricos do que a gás), torres de resfriamento e fontes de água. Nesses sistemas, eles são encontrados nos biofilmes que ajudam a conferir resistência a biocidas e ao cloro; são também encontrados em solo úmido e lama. Sobrevivem nesses ambientes por longos períodos e toleram temperaturas de 0° a 68 °C e uma faixa de pH de 5 a 8,5. Em seu ambiente natural, são parasitas intracelulares de protozoários como as espécies de ameba de água doce *Acanthamoeba* e *Hartmanella* (Fig. 314-1E). Na verdade, a *Legionella* pode viver em pelo menos 20 espécies de ameba, duas espécies de protozoários ciliados e uma espécie de fungo de lodo. As formas livres de *Legionella* em biofilme são inativadas dentro de poucas semanas, ao passo que aquelas que residem em amebas sobrevivem durante 6 meses ou mais. Os seres humanos são hospedeiros acidentais que se tornam infectados pela inalação da bactéria *Legionella* ou a ameba que carrega essa bactéria. Foi realizado o sequenciamento dos genomas de quatro cepas diferentes de *L. pneumophila* e eles apresentaram variação de tamanho de 3,3 a 3,5 Mb. A *Legionella* possui diversas proteínas semelhantes às das células eucarióticas que podem auxiliar o crescimento intracelular desses organismos em macrófagos humanos por imitar as proteínas do hospedeiro. As espécies de *Legionella* possuem sistemas de secreção tipos I, II, IV e V, que permitem a rápida e eficiente liberação de moléculas para a célula hospedeira fagocítica.

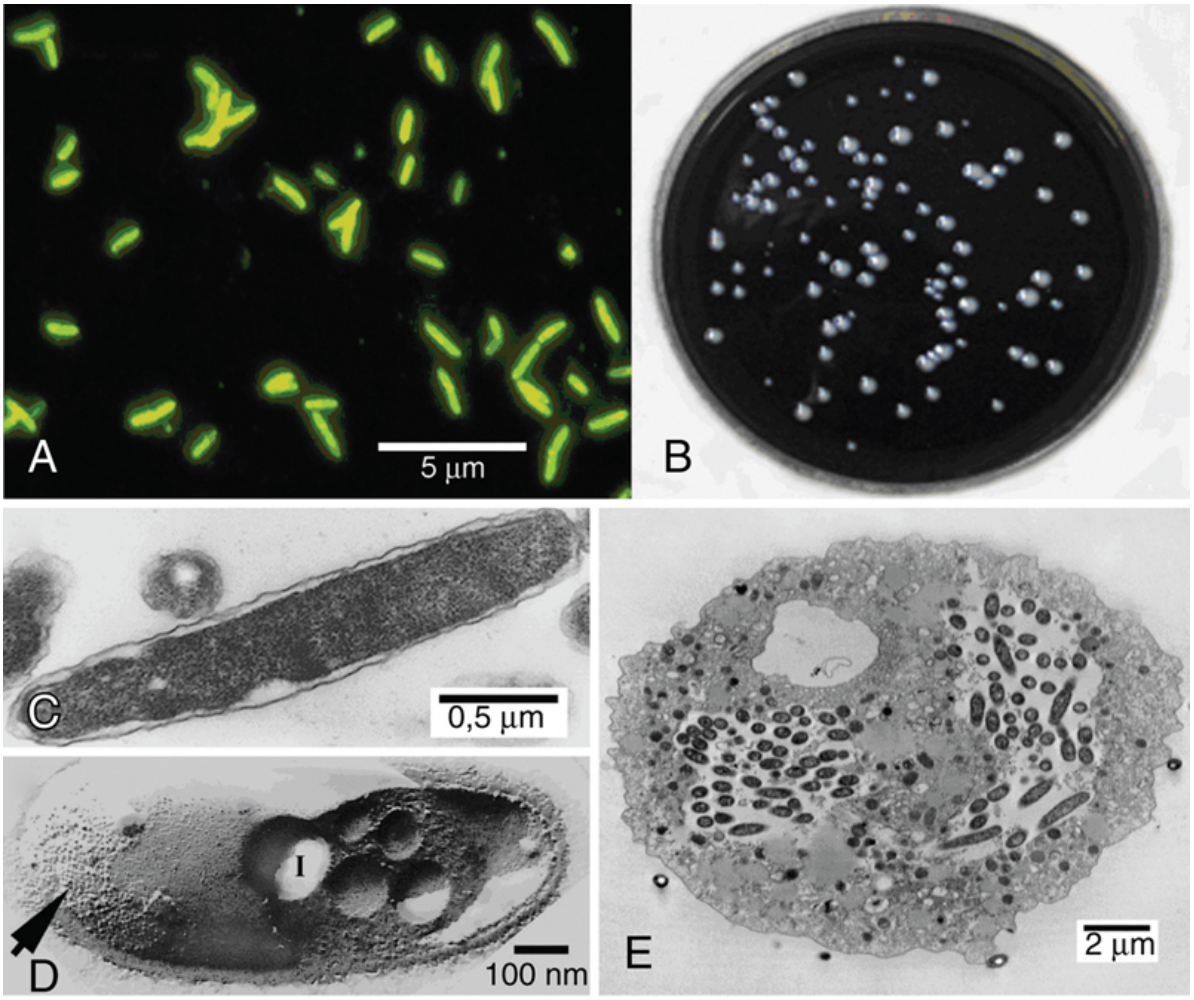

FIGURA 314-1 **A,** Imunofluorescência direta de anticorpos anti *Legionella pneumophila*. **B,** Colônias de *L. pneumophila* crescendo em uma placa BCYE. **C,** Corte fino da forma replicativa de *L. pneumophila*. **D,** Réplica de criofratura da forma infecciosa madura obtida após o crescimento em ameba. O último mostra inclusões citoplasmáticas proeminentes (I) e uma distribuição polar das proteínas de membrana (*seta*). **E,** Eletronmicrografia de *L. pneumophila* crescendo dentro de *Acanthamoeba castellani*. (**A,** Cortesia de Dr. Paul Hoffman, University of Virginia; **B,** Cortesia de Dr. Sharon Berk, Tennessee Technical University; **C** a **E,** Cortesia de Drs. Rafel Garduno e Gary Faulkner, Dalhousie University.)

O número das novas espécies *Legionella* continua crescendo; existem agora pelo menos 56 espécies de *Legionella* e pelo menos 73 sorogrupos, incluindo 15 sorogrupos de *L. pneumophila*. Vários sistemas de identificação podem ser utilizados para refinar o isolamento para que as cepas individuais possam ser identificadas, um fator importante para a determinação da fonte de um surto ou a compreensão da diferença entre isolamento ambiental e clínico. É notável que a *L. pneumophila* e todos os sorótipos causem doenças em seres humanos (com sorótipo 1 predominante), enquanto apenas aproximadamente 50% das espécies restantes de *Legionella* podem causar tal doença.[1]

A *Legionella longbeachae* foi isolada pela primeira vez em 1980 a partir de um paciente com pneumonia em Long Beach, na Califórnia. Na Austrália, Nova Zelândia e Japão, casos relatados de infecção por *L. longbeachae* ocorrem com tanta frequência como casos de infecção por *L. pneumophila*. Esse organismo raramente é isolado de ambientes aquáticos. O reservatório ambiental primário permanece desconhecido, mas considera-se que a fonte principal de infecção humana sejam os substratos orgânicos comerciais e outros materiais de compostagem, tais como cascas e serradura. O genoma de *L. longbeachae* codifica uma série de proteínas que podem contribuir para a degradação de material vegetal. Esses sistemas enzimáticos não estão presentes na *L. pneumophila*.

Epidemiologia

O período de incubação da doença do legionário (DL) é comumente referido como sendo de 2 a 10 dias, variando de 1 a 28 dias. Não há transmissão de pessoa para pessoa. A legionelose é encontrada em todo o mundo, predominantemente em países desenvolvidos em decorrência do uso frequente de torres de resfriamento e sistemas complexos de encanamento. Subdiagnósticos podem ser uma característica de países em desenvolvimento em razão das instalações laboratoriais exigidas. Nos últimos anos, tem havido um aumento de casos de *Legionella* no Japão, de 56 casos em 1999 para 804 casos em 2011, atingindo uma taxa de 1,15 por 100.000 habitantes; na Europa, a taxa em 2010 foi de 1,25 caso por 100.000, e nos Estados Unidos, a taxa aumentou de 0,39 para 1,15 por 100.000. De 1990 a 2005, 23.076 casos de DL foram relatados nos Estados Unidos. Somente 1,7% desses casos ocorreu em crianças, enquanto 63% ocorreram em pessoas entre 45 a 64 anos. O sexo masculino correspondeu a 61% dos casos, e as taxas eram mais elevadas no leste dos Estados Unidos, onde a maioria dos casos ocorre no verão ou no outono. Dados mais recentes dos Estados Unidos mostram um aumento anual de 217% no número de casos de 2000 a 2009, com as taxas mais elevadas nos estados do Médio Atlântico, de 2,60 por 100.000. Vinte e quatro por cento estavam relacionados com viagens, e 81% desses casos envolveram viagens domésticas; digno de nota é o fato de que 5% das viagens envolveram cruzeiros. A taxa global de mortalidade foi de 8%. O leste do Canadá também tem taxas mais elevadas de DL do que o resto do país. A epidemiologia da DL na Europa não é diferente daquela dos Estados Unidos. Os países com taxas superiores a 2 por 100.000 foram a França, Dinamarca, Espanha, Holanda e Itália. Vinte por cento dos casos foram associados a viagens e a taxa de mortalidade global foi de 11%.

Há uma associação entre o aumento das chuvas e casos de DL. A correlação pode ser pela aerossolização da *Legionella* de poças formadas pelas águas da chuva nas estradas. Em um estudo, 33 (47,8%) amostras de água de poças foram positivas para *Legionella*, obtendo-se 325 isolados. Entre os 14 tipos de sequências de isolados clínicos, quatro estavam presentes em isolados de poça de água.

Os fatores de risco mais comuns para contrair DL estão listados na Tabela 314-1 . As espécies de *Legionella* representam 1% a 5% das pneumonias adquiridas na comunidade que necessitam de internação hospitalar. Em algumas áreas, a *Legionella* representa aproximadamente a mesma porcentagem de pneumonias tratadas em ambulatórios. As infecções por *Legionella* podem ocorrer de forma esporádica ou em surtos.[2] Os surtos são associados à exposição a vários dispositivos que produzem aerossol, incluindo chuveiros, máquina de neblina em mercearias, torres de resfriamento, banheiras de hidromassagens, fontes decorativas e condensadores de vapor. Outras fontes de água implicadas na transmissão de DL incluem a água dos trens, piscinas de parto, unidades dentárias, máquinas de pavimentação de asfalto e líquido limpa para-brisas sem detergente adicionado. A DL pode ser adquirida a até 10 a 11 km de distância das torres de resfriamento contaminadas. A aspiração de água potável contaminada é outro mecanismo pelo qual a *Legionella* pode ser adquirida por pacientes imunossuprimidos. De 1985 a 2007, 14 de 2.946 (0,5%) dos receptores de transplante de órgão sólido desenvolveram DL em um centro em Barcelona; cinco (36%) foram de origem nosocomial.

Tabela 314-1

Fatores de risco para a doença do legionário

FATOR DE RISCO	RISCO APROXIMADO AUMENTADO (VEZES) EM PESSOAS SEM ESTE FATOR DE RISCO
FATORES DO HOSPEDEIRO	
Falência renal que necessita de diálise	20
Corticoterapia	5-10
Tricoleucemia	20
Neoplasia maligna do pulmão ou hematológica	7-20
Quimioterapia citotóxica	5
>3 doses de álcool/dia	3-4
Tabagismo	2-10
Mais de 50 anos	2
Diabetes melito	2
Transplante de órgãos sólidos (imunossupressão)	2
Tratamento com anti-TNF	16-21
Doença cardíaca crônica ou pulmonar	>1
Esplenectomia (somente cepas não *pneumophilas*)	—
FATORES AMBIENTAIS	
Viagem	2
Reparação de encanamento recente em casa ou no trabalho	2
Hospitalização	—
Exposição a fontes de água contaminadas (torres de resfriamento, tubos quentes, fontes decorativas)	—
Exposição a terra preparada para plantas (Austrália) para *Legionella longbeachae*	—

A exposição a substratos orgânicos contaminados é um fator de risco para infecção por *L. longbeachae* na Austrália e Nova Zelândia.

A febre de Pontiac ocorre predominantemente em surtos com altas taxas de ataque. A *L. pneumophila, L. micdadei* e *L. anisa* foram implicadas em surtos de febre de Pontiac. Entre os moradores de casas de repouso, a febre de Pontiac está associada a concentrações de *L. pneumophila* maiores que 10^4 unidades formadoras de colônia/L na água do chuveiro. Aqueles que recebem terapia com corticosteroide têm risco seis vezes mais elevado de desenvolver a febre de Pontiac.

Biopatologia

Após ser inalada, as legionelas são fagocitadas nos pulmões pelos macrófagos alveolares.[3] Apenas cepas virulentas de *Legionella* são capazes de iniciar endocitose direcionada pelo patógeno quando a ligação aos macrófagos alveolares através de receptores de E-caderina e integrina β1 ocorre. A legionela impede a fusão fagossomo-lisossomo e se replica em um endossomo envolto pelo retículo endoplasmático. No ambiente intracelular, o endossomo carregado de bactérias recruta pequenas vesículas, mitocôndrias e ribossomos, e no período de 4 a 6 horas, é envelopado pelo retículo endoplasmático, estabelecendo o endossomo replicativo. Após um período de latência de cerca de 12 horas, as bactérias começam a dividir-se. Durante esse período de latência, há síntese de até 35 proteínas e repressão de 32 proteínas. Ferro deve estar disponível no fagossomo para o crescimento. O crescimento continua nos macrófagos por aproximadamente 24 horas, findos os quais o macrófago se desintegra por apoptose e a bactéria é liberada. A bactéria liberada é frequentemente fagocitada por outros macrófagos, células dendríticas e epiteliais, perpetuando a infecção. A imunidade celular é necessária para a recuperação da infecção por *Legionellae*. A produção de interferon tipo 1 possui um efeito protetor, promovendo a ativação de macrófagos. Macrófagos ativados limitam a replicação intracelular da legionela pela regulação negativa da expressão dos receptores de transferrina e limitando a disponibilidade de ferro para a bactéria. Os receptores *toll-like* 2, 4, 5 e 9 são ativados durante a infecção por *L. pneumophila*. As interleucinas-1α, 1β, 4, 6, 12 e 18 são detectadas durante a infecção por *Legionella*. A vacinação de cobaias com a proteína principal OmpS da membrana externa purificada protege contra um desafio letal DL_{100}, enquanto a imunização com proteína de choque térmico 60 purificada proporciona pouca proteção. Os leucócitos polimorfonucleares estão presentes em abundância no pulmão infectado, mas seu papel na eliminação da infecção é incerto. A bactéria pode disseminar-se além do pulmão e causar metástase. No entanto, muitos efeitos extrapulmonares de DL, como ataxia cerebelar e confusão, não se devem pela infecção metastática; provavelmente ocorrem em razão das toxinas não identificadas. O pulmão infectado é consolidado e geralmente não existem danos parenquimatosos desde que haja a recuperação. Formação de abscesso e bronquiolite obliterante ou alveolite fibrosante são vistas ocasionalmente.

A patogênese da febre de Pontiac é incerta. O início da doença ocorre 12 a 36 horas após a inalação da, presumivelmente, endotoxina. Esse período é muito curto para a multiplicação bacteriana causar os sintomas.

Manifestações clínicas

A maioria dos nossos conhecimentos sobre as características clínicas de DL vem de pacientes que foram hospitalizados com esta doença — ou seja, aqueles com as manifestações mais graves. Febre (frequentemente alta), indisposição e tosse estão presentes na maioria dos pacientes. Calafrios acometem aproximadamente 75%, e a dispneia, apenas 50% dos pacientes. Outras características incluem mialgia, cefaleia, dor no peito e diarreia. A tosse é não produtiva em 50% dos pacientes; outros têm a produção de escarro escasso que é geralmente mucoso, raramente purulento e muito raramente com a presença de sangue. Não existem características clínicas que distingam os pacientes individuais com DL daqueles com pneumonia causada por outros patógenos.[4-6] No entanto, quando os pacientes com DL são comparados com aqueles com pneumonia adquirida na comunidade por outros agentes, os pacientes com DL são mais propensos a terem mialgias, cefaleias, diarreia e uma temperatura oral média alta no momento da apresentação. Eles também dão entrada mais rápido nos hospitais após o início dos sintomas — 4,7 dias *versus* 7,7 dias. Quando os pacientes com DL são comparados com os pacientes com pneumonia pneumocócica bacteriêmica, as seguintes características são associadas à pneumonia por *Legionella:* sexo masculino [*odds ratio* (OR) 4,6], alcoolismo (OR 4,8), terapia prévia com β-lactâmicos (OR 19,9), temperatura auxiliar maior que 39 °C (OR 10,3), mialgias (OR 8,5) e sintomas gastrointestinais (OR 3,5). A dor torácica pleurítica e o escarro purulento têm menor probabilidade de estarem presentes. Em jovens, normalmente pessoas saudáveis com pneumonia progressiva rápida (especialmente se a progressão ocorrer sob a vigência de terapia com β-lactâmico), a DL deve ser fortemente suspeitada. A confusão mental é comum e, ocasionalmente, a apresentação pode ser dominada pelas manifestações extrapulmonares como artrite reativa, ataxia cerebelar, epilepsia, mioclonia ou encefalite. Raramente ocorrem infecções extrapulmonares como endocardite em válvula prostética, sinusite, infecção associada ao *shunt* de diálise, ou formação de abscesso.

Os achados físicos incluem febre, taquipneia, bradicardia relativa e inicialmente apenas algumas crepitações na ausculta pulmonar. Mais tarde, os achados de consolidação pulmonar não são incomuns. O exame do abdome geralmente é pouco notável. Exantemas como manifestações da DL são muito raros. A progressão da doença não é incomum, mesmo após a instituição de antibioticoterapia. Ela é mais provável em pacientes imunocomprometidos, que podem levar até 1 semana para responder à terapia. Aproximadamente 50% dos pacientes com DL que necessitam de internação apresentam uma evolução complicada.

A febre de Pontiac tem um período de incubação de aproximadamente 36 horas. Febre, mialgia grave, cefaleia e fadiga extrema são as manifestações dominantes. A doença é de curta duração, de 3 dias em média.

Diagnóstico

É muito importante ter um alto índice de suspeita clínica de que o paciente possa ter DL. Os achados dos testes laboratoriais de rotina são alterados de forma inespecífica. A leucocitose é comum, ocorrendo também leucopenia, trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada. Outras anormalidades laboratoriais podem incluir hiponatremia (em aproximadamente metade dos pacientes, às vezes grave), hipofosfatemia (também comum, ocorrendo antes e resolvendo-se poucos dias após o início do tratamento), alteração leve da função renal (exceto para fosfatase alcalina, que é ocasionalmente muito elevada), creatina quinase elevada (ocasionalmente com rabdomiólise), hematúria microscópica e proteinúria leve. Os altos níveis de procalcitonina excedendo 1,5 são associados a uma alta taxa de admissão em unidade de tratamento intensivo e morte. Combinações de achados podem ser sugestivas de DL. Estas incluem temperatura elevada, ausência de expectoração, níveis elevados de lactato, níveis de proteína C-reativa aumentados e baixa contagem de plaquetas.

Existem vários testes específicos para o diagnóstico de DL. Os testes para detectar o antígeno SG 1 da *L. pneumophila* na urina estão comercialmente disponíveis.[7] São fáceis de usar, mas a taxa de falso-negativo é de até 26%. A sensibilidade do teste do antígeno urinário em uma revisão de dados publicada foi de 0,74 (0,68 a 0,81), e a especificidade foi de 0,991 (0,984 a 0,997). Raramente, o resultado do teste de antígeno urinário pode permanecer positivo por até 1 ano. A utilização desse teste tem permitido o diagnóstico precoce de DL devido ao curto espaço de tempo necessário para realizá-lo. Isso pode ser um fator que explica a taxa de mortalidade mais baixa da DL comparada com as taxas históricas. A cultura de escarro apresenta sensibilidade baixa, mas é 100% específica, devendo ser realizada em todos os pacientes com suspeita de DL. Os testes sorológicos não são úteis no tratamento imediato de um paciente em razão do longo tempo (de 6 a 12 semanas) necessário para a soroconversão. No entanto, eles realmente têm um papel nos surtos de DL. Resultados sorológicos falso-negativos e falso-positivos podem ocorrer. Um aumento de quatro vezes ou mais no título de anticorpos entre as amostras de soro na fase aguda e na fase convalescente é diagnóstico. O critério prévio de um alto título estável de anticorpos de 1:256 ou superior não é mais considerado diagnóstico. A reação em cadeia da polimerase pode ser utilizada para amplificar o DNA de *Legionella* na expectoração, lavado broncoalveolar, líquido pleural, tecido pulmonar ou soro. A reação em cadeia da polimerase pode detectar 1 fg de DNA de *Legionella*, o equivalente a um microrganismo. Esses testes ainda não ganharam ampla utilização clínica. A *Legionella* pode ser isolada a partir do sangue através de meios especiais ou por subcultura em ágar de BCYE (extrato de levedura com carvão tamponado), mas esse método não é utilizado na prática.

Uma radiografia torácica é necessária para estabelecer um diagnóstico de pneumonia. Aproximadamente 50% dos pacientes com DL possuem envolvimento pulmonar unilateral; os lobos inferiores são geralmente os mais envolvidos. Aproximadamente 33% dos pacientes têm derrame pleural. Infiltrado denso é comum, mas os infiltrados intersticiais e nodulares também podem ocorrer. A cavitação é rara; 70% dos 79 pacientes reportados até a data com abscesso pulmonar devido a *Legionella* estavam recebendo corticosteroides. As Figuras 314-2 a 314-5 ilustram alguns dos achados radiográficos na DL.

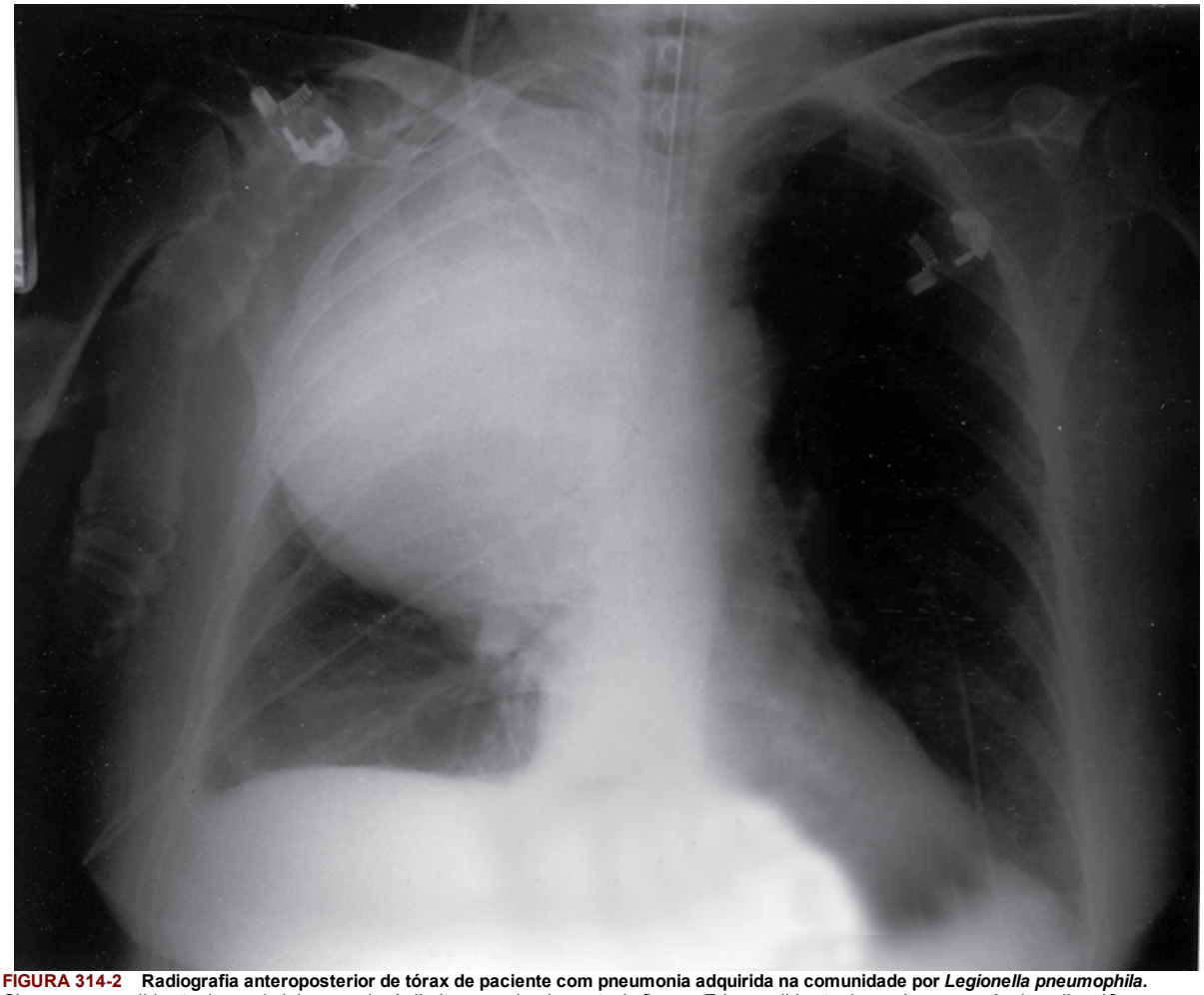

FIGURA 314-2 Radiografia anteroposterior de tórax de paciente com pneumonia adquirida na comunidade por *Legionella pneumophila*. Observe a consolidação densa do lobo superior à direita, com abaulamento da fissura. Tal consolidação densa é uma aparência radiográfica comum da doença do legionário.

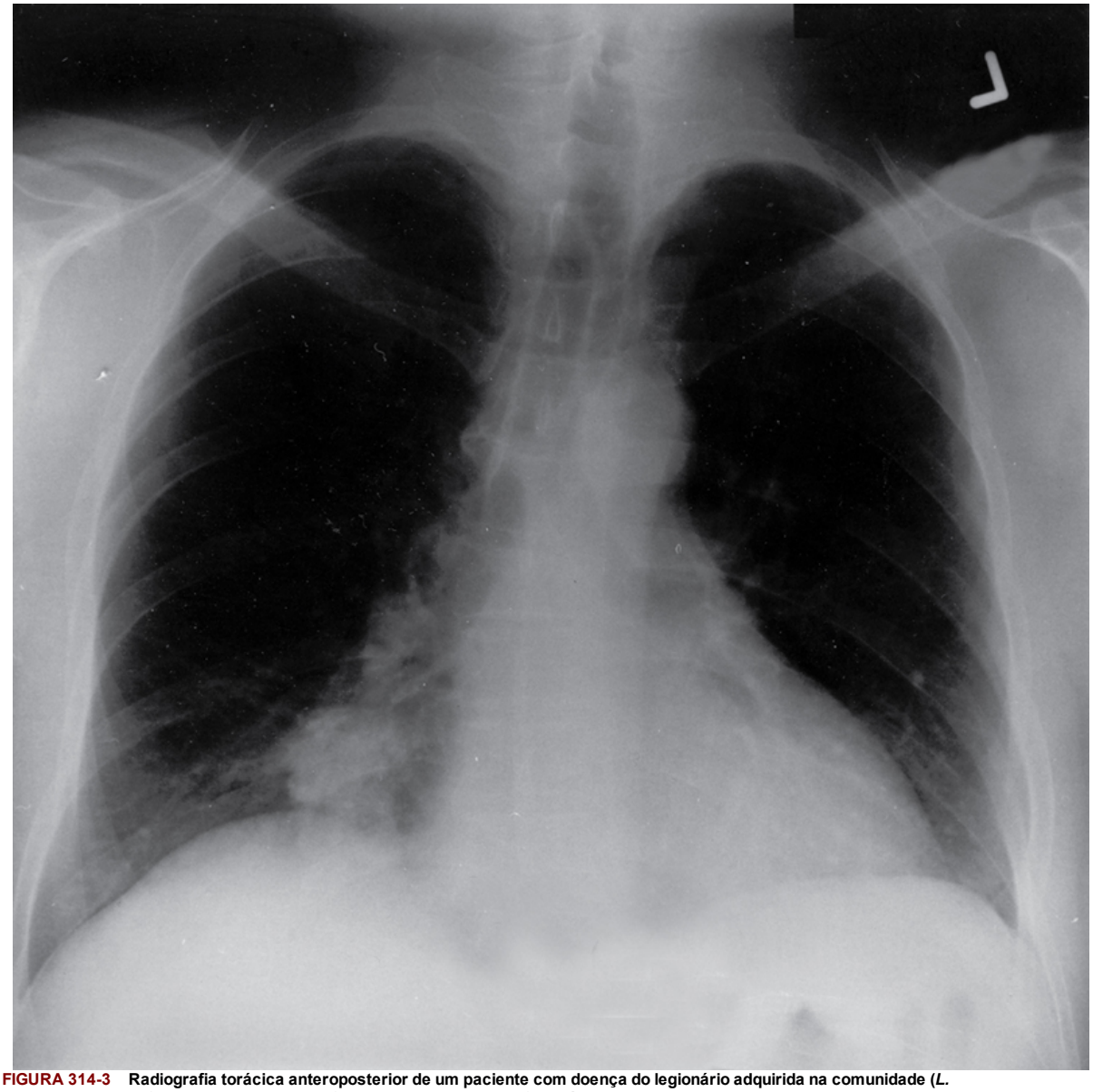

FIGURA 314-3 **Radiografia torácica anteroposterior de um paciente com doença do legionário adquirida na comunidade (*L. pneumophila)* manifestando-se como um infiltrado nodular no lobo inferior à direita.**

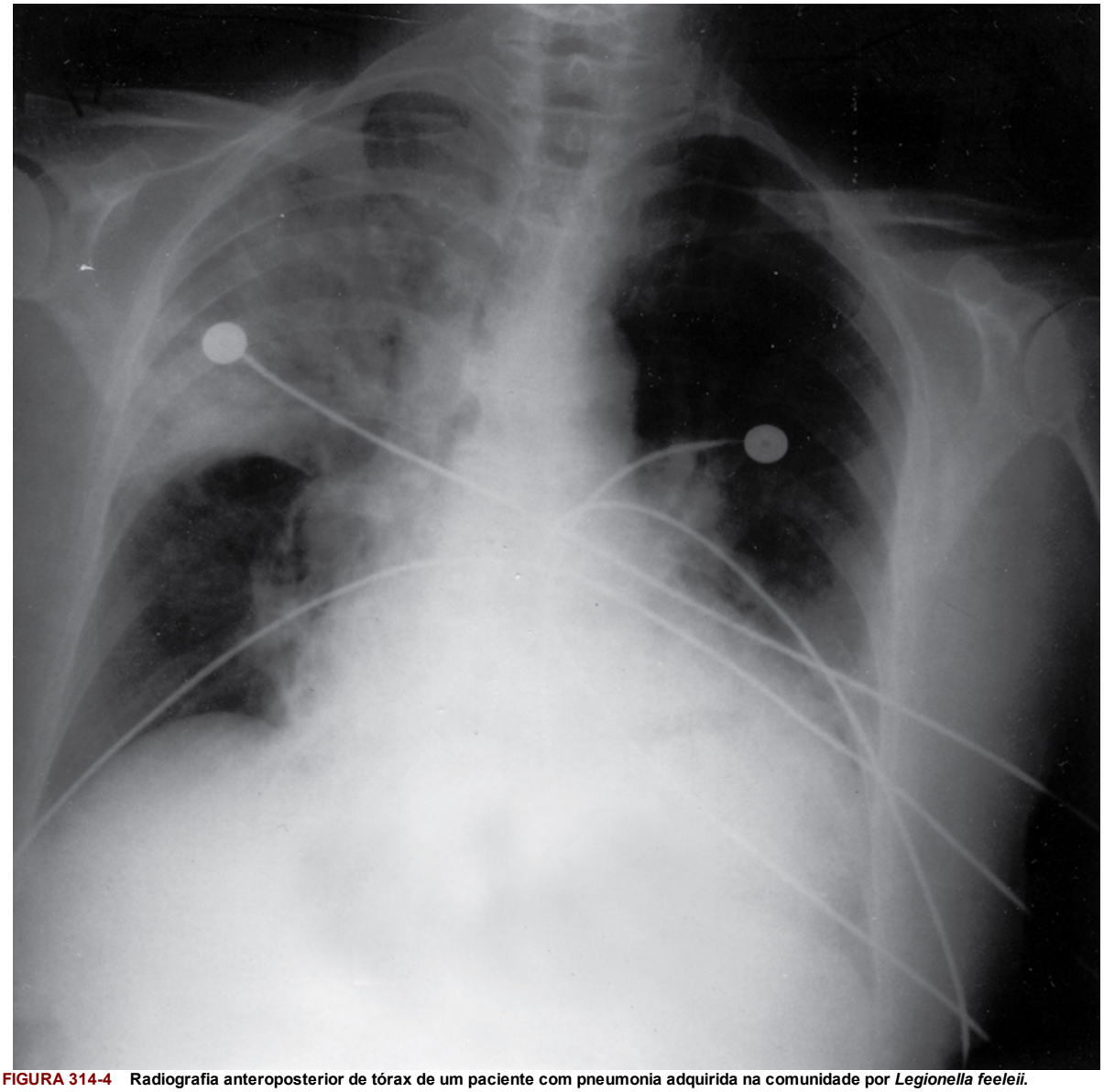

FIGURA 314-4 **Radiografia anteroposterior de tórax de um paciente com pneumonia adquirida na comunidade por *Legionella feeleii*.** Há um infiltrado irregular no lobo superior direito.

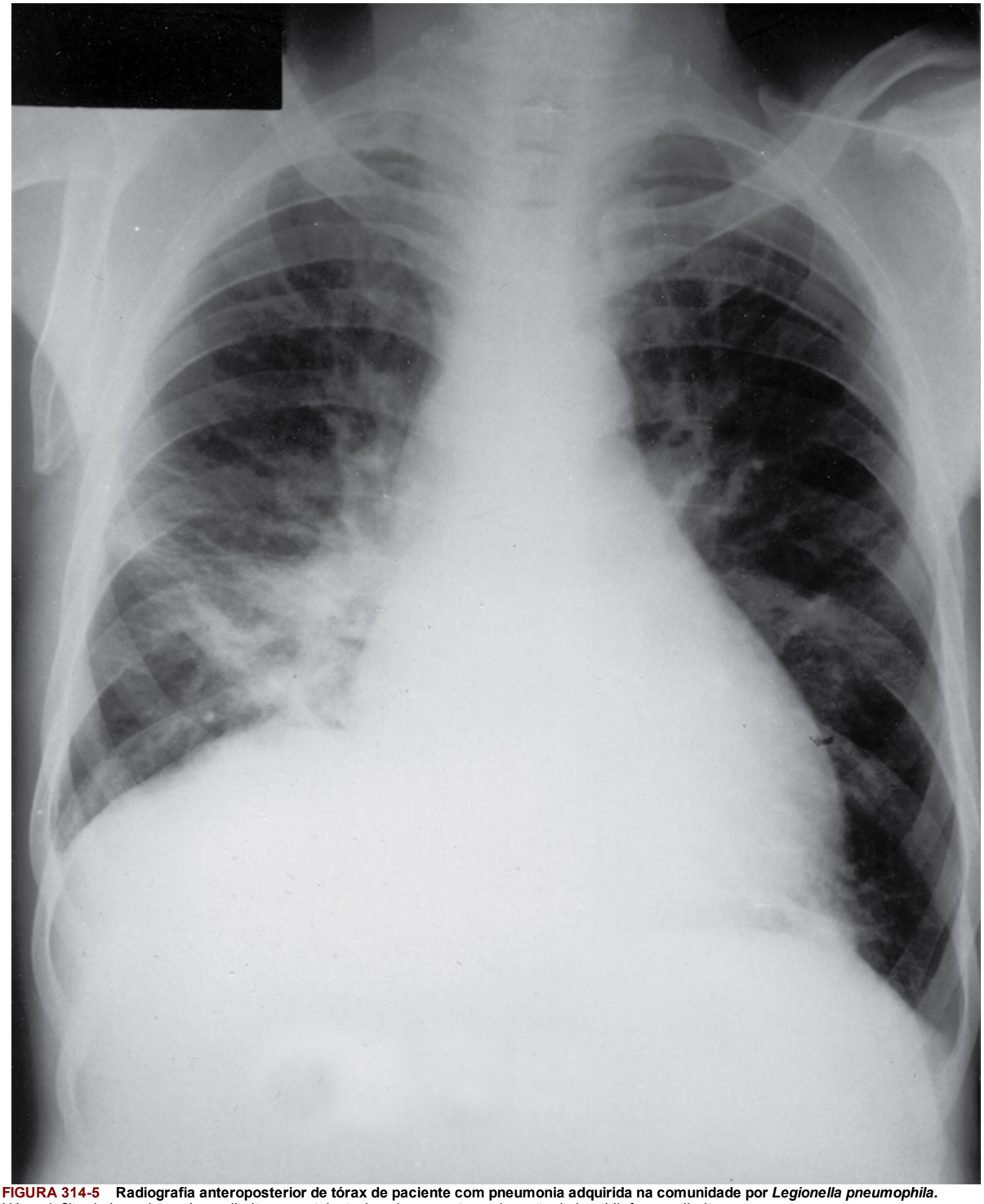

FIGURA 314-5 **Radiografia anteroposterior de tórax de paciente com pneumonia adquirida na comunidade por *Legionella pneumophila*.**
Há um infiltrado irregular na base direita, com atelectasia subsegmentar e elevação do hemidiafragma direito.

O diagnóstico de febre de Pontiac tem como base a demonstração da *Legionella* na água à qual o paciente foi exposto, soroconversão para *Legionella* e curso clínico compatível.

Diagnóstico Diferencial

A DL deve ser considerada em qualquer paciente que tenha dado entrada no hospital com indícios de pneumonia, especialmente naqueles que necessitam de internação na unidade de tratamento intensivo. Se a *Legionella* estiver presente no fornecimento de água do hospital, a DL deve ser considerada em todos os pacientes com pneumonia nosocomial.

Nos pacientes que morreram devido à doença do legionário, o exame de patologia geral demonstrou lesões focais ou irregulares em aproximadamente um terço, pneumonia lobar na metade e hemorragias focais em um quarto dos casos. No exame microscópico, observam-se broncopneumonia com dano alveolar difuso e infiltrado importante de neutrófilos, macrófagos, descamação de células epiteliais alveolares e detritos proteináceos de fibrina. Ocasionalmente, observa-se inflamação dos vasos sanguíneos simulando uma vasculite. Os organismos podem ser visualizados com coloração prata de Dieterle ou por imunofluorescência direta (E-Fig. 314-1).

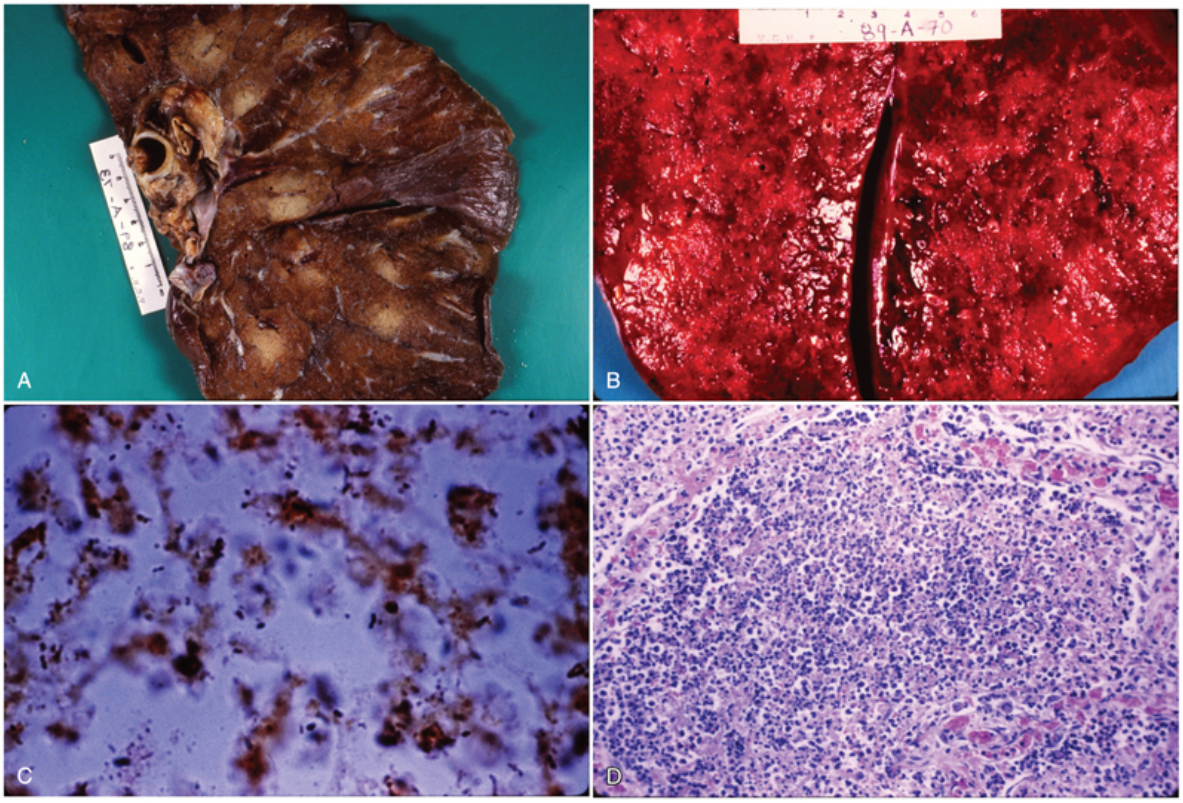

E-FIGURA 314-1 **A,** Espécime macroscópico de patologia de um pulmão fixado em formalina de um paciente com doença do legionário (DL) nosocomial. Observe as múltiplas áreas nodulares consolidadas. **B,** Aparência macroscópica do tecido pulmonar fresco de um paciente com DL. Observe a "hepatização do pulmão" representando consolidação. **C,** Coloração de Dieterle no tecido pulmonar de um paciente com DL demonstrando vários microrganismos (ampliação 1.000 ×). **D,** Aparência histológica do tecido pulmonar de um paciente com DL. Observe o infiltrado inflamatório denso com evolução de microabscessos (ampliação 200 ×).

Tratamento

Se o diagnóstico de DL for conhecido, levofloxacino e moxifloxacino são os agentes de primeira escolha (Tabela 314-2). Infelizmente, não foi realizado nenhum ensaio clínico randomizado e controlado para tratamento de DL. Os dados de um estudo prospectivo não aleatório indicam que o levofloxacino é superior aos macrolídios para o tratamento da DL grave. Nesse estudo realizado em Múrcia, Espanha, 3,4% dos pacientes que receberam levofloxacino tiveram complicações em comparação com 27,2% dos que receberam macrolídios; os pacientes que tomaram levofloxacino tiveram um tempo menor de internação – 5,5 *versus* 11,3 dias. A rifampicina adicionada ao levofloxacino não teve nenhum benefício adicional. Em um ensaio clínico, 20 dos 21 pacientes com DL foram curados quando tratados com azitromicina. Em outro estudo, os autores selecionaram 139 casos de pneumonia por *L. pneumophila* em uma série prospectiva de 1.934 casos consecutivos de pneumonia adquirida na comunidade. A taxa geral de mortalidade foi de 5%. Oitenta pacientes receberam a terapia inicial com macrolídios e 40 receberam levofloxacino. Aqueles que receberam levofloxacino tiveram um tempo mais rápido de desfervescência (2 *versus* 4,5 dias), de estabilidade clínica (3 *versus* 5 dias) e um tempo médio menor de internação (8 *versus* 10 dias). Não houve nenhuma diferença significativa em complicações ou mortalidade. Na revisão dos dados de seis ensaios clínicos, 75 pacientes com infecção de *Legionella* foram tratados com levofloxacino e 90% dessas infecções foram clinicamente resolvidas na visita pós-terapia de 2 a 14 dias após o término do tratamento. Os autores concluíram que o tratamento com levofloxacino 500 mg/dia por 7 a 14 dias ou 750 mg/dia por 5 dias foi efetivo. Em um estudo com 33 pacientes que deram entrada em uma unidade de tratamento intensivo com DL, a administração de quinolona 8 horas após a chegada foi associada à diminuição da mortalidade. Não existem dados adequados sobre a duração do tratamento de DL. O consenso é que de 7 a 10 dias de tratamento com azitromicina ou quinolona são suficientes. No entanto, tratamentos longos são necessários quando houver abscesso pulmonar, empiema ou endocardite. Em pacientes imunocomprometidos, a terapia deve durar 21 dias.

Tabela 314-2

Tratamento para a doença do legionário

GRAVIDADE DA PNEUMONIA POR *LEGIONELLA*	MEDICAÇÃO	DOSAGEM
Pneumonia leve em uma pessoa não imunocomprometida tratada em casa	Azitromicina	500 mg uma vez ao dia por 5 dias
	Claritromicina	500 mg duas vezes ao dia por 10 dias
	Doxiciclina	200 mg em dose de ataque, depois 100 mg duas vezes ao dia por 10 dias
	Levofloxacino	500 mg uma vez ao dia por 10 dias
	Moxifloxacino	400 mg uma vez ao dia por 10 dias
Pneumonia que necessita de internação ou pneumonia em uma pessoa imunocomprometida	Levofloxacino	750 mg uma vez ao dia (inicialmente IV) por 10 a 14 dias*
	Azitromicina	500 mg uma vez ao dia por 10 dias*
	Moxifloxacino	400 mg uma vez ao dia por 10 dias*
	Ciprofloxacino	400 mg 8/8 horas IV por 14 dias*
	Eritromicina	1.000 mg IV quatro vezes ao dia por 3 dias; depois 500 mg quatro vezes ao dia no total de 21 dias
	Mais	
	Rifampicina	600 mg duas vezes ao dia por 5 dias

* Aumento da duração do tratamento para 21 dias para pessoas imunocomprometidas.

Uma metanálise de 24 ensaios envolvendo 501 pacientes com pneumonia mostrou que para os pacientes com DL houve um benefício significativo quando a terapia empírica para pneumonia incluía agentes contra *Legionella.* Todos os pacientes que estão com pneumonia grave devem receber terapia empírica que trata tanto a *Legionella* quanto outros patógenos. Isso está de acordo com as diretrizes para tratamento de pneumonia emitidas pela American Thoracic Society e pela Infectious Diseases Society of America.

A rifampicina é frequentemente adicionada ao regime de tratamento de pacientes que estão gravemente doentes com DL. Não existem dados sugerindo sinergismo quando esse antibiótico é utilizado em combinação com outros antibióticos, exceto um macrolídio. Quando é utilizado nesse contexto, os pacientes têm umapermanência hospitalar mais longa e níveis de bilirrubina mais elevados.

Prognóstico

Em um estudo, a taxa de mortalidade de DL caiu de 35% em 1993 para 5,6% em 2004. Tal declínio da mortalidade foi fundamentado em um estudo de 15 anos com 217 casos de DL com necessidade de admissão no hospital de Barcelona, na Espanha. A mortalidade diminuiu com o tempo de 9%, no intervalo de 1995 a 2007, para 4% entre 2007 e 2010.

Geralmente a taxa de letalidade é maior em casos esporádicos do que em surtos, e é maior em casos nosocomiais comparados com os casos adquiridos na comunidade. A taxa de letalidade mais alta é observada na DL nosocomial, sendo ainda de 30%. O diagnóstico inicial utilizando o teste de antígeno urinário e a terapia mais eficaz com antibiótico concorrem para a redução na mortalidade. Os fatores associados à mortalidade são idade mais avançada, imunossupressão e gravidade da pneumonia.

Os casos de DL devem ser notificados para as agências de saúde locais. Geralmente é necessária uma investigação para determinar a origem da *Legionella*.

Referências Gerais

1. Kanatani J, Isobe J, Kimata K, et al. Close genetic relationship between *Legionella pneumophila* serogroup 1 isolates from sputum specimens and puddles on roads by sequence-based typing. *Appl Environ Microbiol*. 2013;79:3959–3966.
2. Graham RM, Doyle CJ, Jennison AV. Real-time investigation of a *Legionella pneumophila* outbreak using whole genome sequencing. *Epidemiol Infect*. 2014;142:2347–2351.
3. Xu L, Luo ZQ. Cell biology of infection by *Legionella pneumophila*. *Microbes Infect*. 2013;15:157–167.
4. Cunha BA. Legionnaires disease: clinical differentiation from typical and other atypical pneumonias. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24:73–105.
5. Viasus D, Di Yacovo S, Garcia-Vidal C, et al. Community-acquired *Legionella pneumophila* pneumonia: a single center experience with 214 hospitalized sporadic cases over 15 years. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92:51–60.
6. Haubitz S, Hitz F, Graedel L, et al. Ruling out Legionella in community acquired pneumonia. *Am J Med*. 2014;127: 1010.e11-L1010.e19.
7. Couturier MR, Graf EH, Griffin AT. Urine antigen tests for the diagnosis of respiratory infections: legionellosis, histoplasmosis, pneumococcal pneumonia. *Clin Lab Med*. 2014;34:219–236.

No Brasil

Em 1989 foi descrito o primeiro caso isolado de legionelose por Legionella pneumophila do sorogrupo 1 no Brasil, em um homem de 40 anos com pneumonia e insuficiência respiratória. A incidência da doença no Brasil não é conhecida. Em um estudo de coorte prospectiva em um hospital universitário no Rio Grande do Sul a incidência de legionelose dos sorogrupos 1-6 foi de 5,1% das pneumonias de comunidade que necessitaram de internação naquele hospital.

Um estudo importante de Oliveira e cols. descreveu o sucesso da utilização de chuveiros elétricos como medida de controle da doença por Legionella pneumophila em uma unidade de transplante renal de um hospital terciário. A medida resultou em decréscimo exponencial da colonização do sistema de água por L. Pneumophila.

Bibliografia

Chedid MBF, et al. Community-acquired pneumonia by Legionella pneumophila serogroups 1-6 in Brazil. *Respiratory Medicine*. 2005;99:966–975.

Oliveira MS, et al. Disconnecting central hot water and using electric showers to avoid colonization of the water system by Legionella pneumophila: an 11-year study. *Journal of Hospital Infection*. 2007;66:327–331.

Pereira Gomes JC, et al. Legionella pneumophila associated with acute respiratory insufficiency - 1st isolation in Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 1989;31:368–376.

Infecções por *bartonella*

Jean-Marc Rolain

Didier Raoult

Definição

As espécies de *Bartonella* pertencem ao subgrupo alfa-2 de *Proteobacteria* e são proximamente relacionadas com os gêneros *Brucella*, *Agrobacterium* e *Rhizobium*. Desde 1993, o gênero *Bartonella* foi reorganizado com a adição dos gêneros *Rochalimaea* e *Grahamella* para a família Bartonellaceae. Mais de 30 espécies conhecidas de *Bartonella* já foram isoladas tanto de animais quanto de seres humanos.[1] Essas bactérias são consideradas como patógenos emergentes associados a zoonoses e infecções humanas. Entre elas, 14 espécies validadas foram implicadas em doenças humanas: *B. henselae, B. quintana, B. bacilliformis, B. elizabethae, B. clarridgeiae, B. vinsonii* subesp. *arupensis, B. vinsonii* subesp. *berkhoffii, B. alsatica, B. tamiae, B. grahamii, B. washoensis, B. rochalimae, B. koehlerae* e "*Candidatus* B. ancashi" (Tabela 315-1). As outras espécies de *Bartonella* foram isoladas somente do sangue de animais, incluindo roedores, felinos, canídeos, golfinhos e ruminantes. A rota de transmissão das espécies de *Bartonella* em mamíferos e seres humanos é feita através de moscas, carrapatos, ácaros e piolhos (Tabela 315-1).

Tabela 315-1

Espécies de *bartonella* que causam doenças

ESPÉCIES DE *BARTONELLA*	PRIMEIRA CULTIVAÇÃO		ANO DE DESCRIÇÃO	HOSPEDEIRO/VETOR	DOENÇA HUMANA
	MAMÍFERO	*PAÍS*			
B. alsatica	Coelho selvagem (*Oryctolagus cuniculus*)	França	1999	Coelho	Endocardite, linfadenopatia
"*Candidatus* B. ancashi"		Peru	2013		Verruga peruana
B. bacilliformis	Ser humano		1909	Ser humano/mosquito-pólvora	Doença de Carrion, febre de Oroya, verruga peruana
B. clarridgeiae	Gato		1996	Gato/piolho de gato	Doença da arranhadura do gato
B. elizabethae	Paciente com endocardite	Estados Unidos	1993	Rato	Endocardite, neurorretinite
B. grahamii	Mamífero de bosque (*Clethrionomys glareolus*)	Reino Unido	1995	Rato, insetívoro	Neurorretinite
B. henselae	Gato		1990	Gato/piolho de gato	Doença da arranhadura do gato, endocardite, angiomatose bacilar, peliose bacilar, síndrome oculoglandular de Parinaud, neurorretinite, osteomielite, artropatia, bacteriemia com febre
B. koehlerae	Gato doméstico	Estados Unidos	1999	Gato	Endocardite
B. mayotimonensis	Paciente com endocardite	Estados Unidos	2009	Desconhecido	Endocardite
B. quintana	Ser humano		1920	Ser humano/piolho humano	Febre das trincheiras, endocardite, angiomatose bacilar
B. rochalimae	Ser humano	Estados Unidos	2007		Bacteriemia, febre, esplenomegalia
B. tamiae	Ser humano	Tailândia	2008		Doença febril
B. vinsonii arupensis	Criador de gado	Estados Unidos	1999	Cachorro, roedor/carrapatos	Bacteriemia com febre
B. washoensis			2000	Esquilos terrestres	Miocardite

As infecções por *Bartonella* são doenças infecciosas emergentes que conduzem a um amplo espectro de doenças agudas ou crônicas. O *status* da resposta imune do hospedeiro desempenha um papel importante no desenvolvimento de diferentes manifestações. Quatro síndromes clínicas diferentes podem ocorrer com as infecções por *Bartonella*: (1) infecção de hemácias e eritrofagocitose; (2) doença granulomatosa controlada pela resposta imune; (3) endocardite e bacteriemia com hemocultura negativa, e (4) doenças vasculoproliferativas. Uma mesma espécie de *Bartonella* pode causar infecções agudas ou crônicas e manifestações vasculoproliferativas ou supurativas, mas com diferentes mecanismos patogênicos que dependem principalmente do *status* imune do paciente. Por exemplo, a *B. quintana* é responsável pela febre das trincheiras assim como por endocardite, bacteriemia na população sem-teto e doenças vasculoproliferativas, enquanto B. *bacilliformis* é o agente da doença de Carrion, que corresponde tanto a uma doença bacteriêmica intraeritrocítica aguda (febre de Oroya), quanto a uma doença vasculoproliferativa crônica (verruga peruana). A infecção das hemácias foi bem estabelecida para *B. bacilliformis* (febre de Oroya) e *B. quintana* (febre das trincheiras e bacteriemia em sem-tetos), enquanto *B. henselae* e *B. koehlerae* foram observadas em hemácias de gatos infectados. A *B. henselae* pode causar a doença granulomatosa — ou seja, doença da arranhadura do gato (DAG) — que afeta os gânglios linfáticos, mas também pode ser responsável por outras manifestações clínicas e complicações como endocardite. As doenças vaculoproliferativas incluem a angiomatose bacilar causada por *B. henselae* e *B. quintana*, peliose hepática causada por *B. henselae*, e verruga peruana causada por *B. bacilliformis*. O *status* imune do hospedeiro desempenha um papel crítico no desenvolvimento dessas diferentes formas da doença. A *B. henselae* geralmente causa DAG (uma doença autolimitada) em hospedeiros imunocompetentes, enquanto é responsável por angiomatose bacilar em pacientes imunocomprometidos. Em pacientes com valvulopatia anterior, qualquer infecção *Bartonella* pode resultar em endocardite.

O Patógeno

As espécies de *Bartonella* são pequenos cocobacilos pleomórficos, Gram-negativos, fastidiosos ou bacilos levemente curvados (0,5 por 1 a 2 μm). Em razão do lento crescimento dessas bactérias e da falta de métodos bioquímicos reprodutíveis para a identificação, elas geralmente são identificadas utilizando-se métodos moleculares. A espectrometria de massa por ionização/dessorção a *laser* assistida por matriz surgiu como uma nova técnica para a identificação de espécies, além de ser um método preciso e reprodutível para a identificação rápida e de baixo custo das espécies de *Bartonella*. A bactéria pode crescer em um meio enriquecido com sangue com uma atmosfera de dióxido de carbono a 5% após 5 a 15 dias até 45 dias na cultura primária. A temperatura ideal para o crescimento varia de 28 °C para *B. bacilliformis* até 35° a 37 °C para outras espécies. As espécies de *Bartonella* também podem ser cocultivadas com células endoteliais. As espécies de *Bartonella* são células flageladas ou não flageladas. A *B. bacilliformis* utiliza o flagelo para ligação e deformação na superfície de hemácias. A bactéria tanto pode se manter no fluxo sanguíneo do hospedeiro como parasita intraeritrocitária quanto colonizar as células endoteliais humanas.

Epidemiologia

Quase todas as espécies de *Bartonella* são bactérias transmitidas por vetores (Tabela 315-1). Algumas são geograficamente limitadas, como a *B. bacilliformis*, encontrada somente na Cordilheira dos Andes, na América do Sul, em altas altitudes, onde o vetor principal, *Lutzomyia verrucarum*, é distribuído; outras têm distribuição mundial, como *B. henselae* e *B. quintana*. Cada espécie de *Bartonella* é altamente adaptável ao seu reservatório mamífero, no qual a bactéria geralmente causa uma bacteriemia intraeritrocítica duradoura que pode ser assintomática. Os seres humanos são hospedeiros e reservatórios para a *B. bacilliformis* e *B. quintana*. *A B. quintana* é transmitida pelo piolho do corpo humano pela inoculação de fezes do artrópode na pele machucada (Cap. 359). Os gatos representam o principal hospedeiro para a infecção por *B. henselae*. Esse patógeno é o agente de DAG em seres humanos causada por mordidas ou arranhões de gatos. A infecção *B. henselae* é transmitida de gato para gato ou pela pulga de gato. As pulgas de gato também são infectadas por *B. quintana.* O papel dos cachorros como hospedeiros foi documentado para diversas espécies, incluindo *B. vinsonii* subesp. *arupensis*, *B. vinsonii* subesp. *berkhoffii*, e *B. henselae*. Os coelhos selvagens são hospedeiros da *B. alsatica*, um agente de endocardite e linfadenopatia[2] em seres humanos em contato próximo com coelhos. Para outras espécies de *Bartonella* conhecidas por causar doenças em seres humanos (Tabela 315-1), o papel patogênico e o modo de transmissão não são totalmente compreendidos.

Infecção das hemácias: febre de oroya e febre das trincheiras

Biopatologia

Na febre de Oroya, a *B. bacilliformis* invade até 80% das hemácias e produz lise maciça, que resulta em anemia hemolítica aguda, o principal sintoma da doença.[3]Semelhantemente, a febre das trincheiras é caracterizada pelo parasitismo intracelular de hemácias por *B. quintana,* com a porcentagem de hemácias infectadas variando de 0,001% a 0,005% (Fig. 315-1). A bactéria também pode ser vista extracelularmente e em eritoblastos. Esse parasitismo eritrocitário intracelular pode, presumidamente, preservar o patógeno para a transmissão eficiente pelo piolho, proteger a *B. quintana* da resposta imune do hospedeiro e contribuir para a reduzir a eficácia antimicrobiana.[4]Durante a bacteriemia nos sem-teto, a *B. quintana* também pode ser vista nas hemácias.

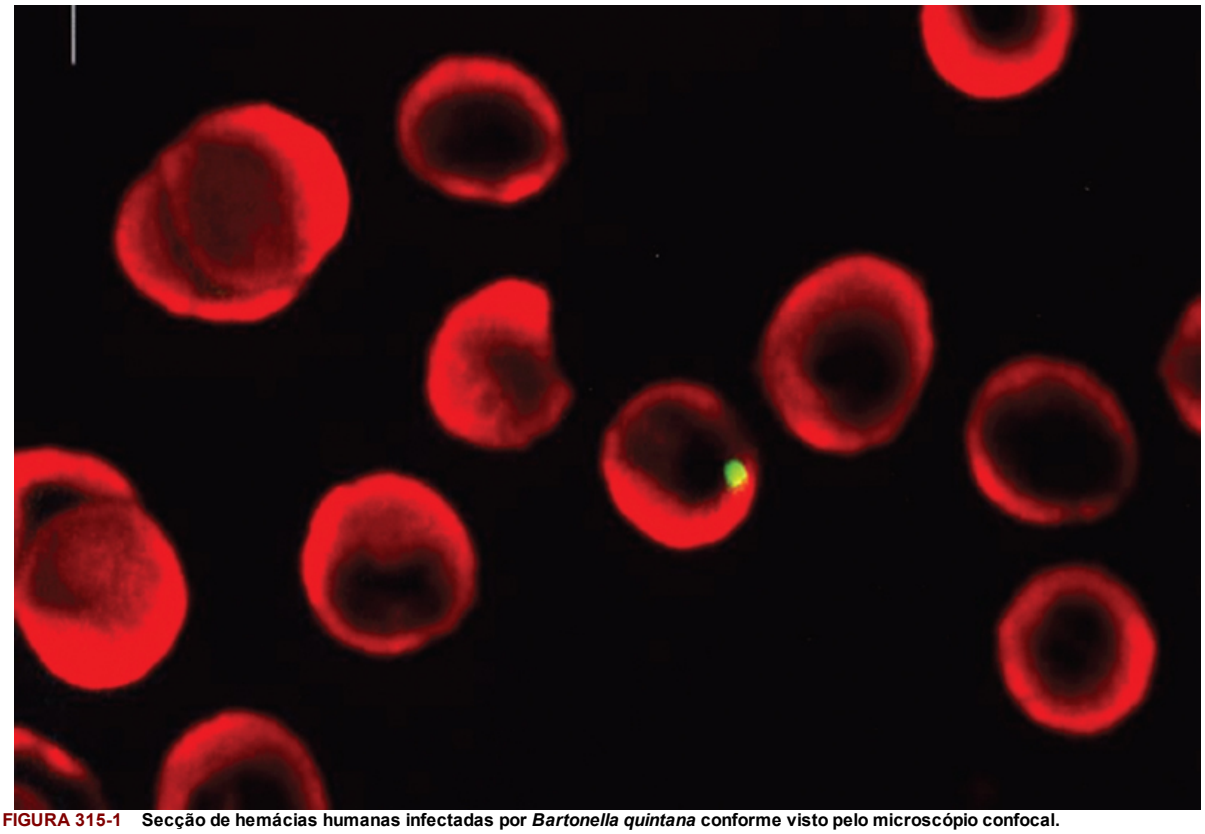

FIGURA 315-1 **Secção de hemácias humanas infectadas por *Bartonella quintana* conforme visto pelo microscópio confocal.**

Manifestações clínicas

As principais manifestações clínicas da infecção pelas espécies de *Bartonella* estão resumidas na Tabela 315-2 .[5]

Tabela 315-2

Manifestações clínicas associadas a espécies de *bartonella*

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	B. BACILLIFORMIS	B. QUINTANA	B. HENSELAE	B. ALSATICA	OUTRAS
Bacteriemia intraeritrocítica	+	+			
Bacteriemia crônica	+	+	+		+
Endocardite infecciosa		+	+	+	+
Verruga peruana	+				
Angiomatose bacilar		+	+		
Peliose hepática			+		
Linfadenopatia		+	+ (DAG)	+	+
SENLAT com lesão na pele			+		
Meningoencefalite			+		
Uveíte-retinite		+	+		+

DAG = doença da arranhadura do gato; SENLAT = escara no couro cabeludo e linfadenopatia cervical.

A febre de Oroya é a fase aguda ou hemolítica da doença de Carrion causada por *B. bacilliformis*; geralmente se desenvolve de 3 a 12 semanas após a inoculação. A febre de Oroya resulta da invasão massiva de hemácias por *B. bacilliformis*, e sem tratamento antibiótico pode causar a morte em até 85% dos seres infectados por hemólise ou, quando complicado, pelas infecções oportunistas como salmonela. Geralmente o início é abrupto, com febre alta, calafrios, cefaleia e anorexia. Os pacientes têm mialgia e artralgia, dores abdominais e icterícia intensa. As complicações são frequentes, incluindo meningoencefalite, dispneia, delírio e superinfecção levando à morte. A bacteriemia persistente assintomática pode servir como hospedeiro do organismo.

A febre das trincheiras é transmitida por piolho (Cap. 359) e é a manifestação clínica de *B. quintana.* A febre das trincheiras afetou mais de um milhão de pessoas durante a Primeira Guerra Mundial. Mais recentemente, a *B. quintana* foi reconhecida em hospedeiros imunocomprometidos, pessoas sem-teto e alcoólatras crônicos.[6] As manifestações clínicas da febre das trincheiras podem variar de infecção assintomática a doença grave com risco de morte. Após um período de incubação de 2 a 3 semanas, há um início súbito de febre que dura de 1 a 3 dias associada a cefaleia, dor na canela e vertigem. Apesar de não terem sido relatados casos fatais, a doença pode persistir por 4 a 6 semanas e resulta em deficiência prolongada. As recaídas podem ocorrer anos depois e em alguns casos pode haver bacteriemia sem sintomas clínicos.

Doença da arranhadura do gato

Biopatologia

Pouco se conhece sobre a patogênese da linfadenopatia duradoura da DAG. Supõe-se que a imunopatogênese tenha um papel importante na DAG, uma vez que as bactérias raramente têm sido isoladas dos linfonodos comprometidos. Assim, a doença é geralmente controlada pela resposta imune do hospedeiro e existem poucas ou nenhuma bactéria viável quando as biópsias de linfonodos são analisadas; são necróticas na avaliação patológica.

Manifestações clínicas

A DAG típica é a manifestação mais comum da infecção com *B. henselae* e geralmente se apresenta como uma linfadenopatia regional autolimitada.[7] A transmissão de gato para seres humanos acontece diretamente pela arranhadura ou mordida do gato ou até mesmo pela pulga de gato ou mordida de carrapato. Uma pápula ou pústula típica pode ser vista 3 a 10 dias após a arranhadura ou mordida no local da inoculação e pode durar de 1 a 3 semanas. A linfadenopatia subsequente está localizada principalmente nos nódulos axilares, cervicais ou submaxilares que drenam a área onde ocorreu a arranhadura do gato. O linfonodo aumentado é frequentemente doloroso e edemaciado. Às vezes, a linfadenopatia dura meses e em alguns casos pode persistir por 1 a 2 anos. Em alguns casos, o linfonodo pode supurar, caso não seja drenado. A maioria dos pacientes não apresenta febre durante o curso da DAG típica. A doença sistêmica ou aguda pode acometer aproximadamente 5% a 14% dos pacientes, com a maioria deles sofrendo de sintomas sistêmicos agudos em razão da infecção disseminada. A *B. alsatica* foi relatada como causa de doença em um caso de linfadenopatia em uma mulher arranhada no dedo enquanto desossava um coelho selvagem. Seguindo-se à exposição à *B. henselae*, os pacientes podem desenvolver bacteriemia com ou sem sinais clínicos de DAG típica, e em pacientes com lesões valvulares, isso pode resultar em endocardite infecciosa. Assim, a DAG representa a infecção primária de *B. henselae*, e a endocardite pode seguir-se em pacientes com lesões valvares do coração.

Aproximadamente 10% dos pacientes com DAG têm manifestações clínicas atípicas, incluindo febre prolongada (>2 semanas), mal-estar, neurorretinite, encefalite, eritema nodoso, hepatite, fadiga, perda de peso e esplenomegalia. Um estudo clínico recente mostrou que manifestações musculoesqueléticas (mialgia, artrite, artralgia, tendinite, osteomielite, neuralgia) estavam presentes em mais de 10% dos pacientes com DAG, demonstrando que essas manifestações clínicas não são tão raras como era esperado a partir de casos anteriores. Nessa série de 913 pacientes, mialgia e artropatia foram as manifestações mais comuns, com incidência de 5,8% e 5,5%, respectivamente. Além disso, essas manifestações ocorreram principalmente em adultos cujas idades variaram de 20 a 59 anos. A mialgia teve duração média de 4 semanas e frequentemente foi grave. A artropatia teve duração média de 5,5 semanas e foi mais comum em mulheres com mais de 20 anos, acometendo médias e grandes articulações (metade das envolvidas sendo as articulações que sustentam o peso) e foi associada a eritema nodoso simétrico no curso da DAG. Essas manifestações musculoesqueléticas são frequentemente graves e podem evoluir para formas crônicas que persistem por mais de 1 ano. Tendinite, neuralgia e osteomielite são menos comuns, com incidências menores que 1%.

Manifestações Oculares e Neurológicas

A síndrome oculoglandular de Parinaud é uma conjuntivite autolimitada associada a linfadenopatia pré-auricular. Outras manifestações atípicas incluem síndromes neurológicas (meningoencefalite, meningite, neurorretinite). A encefalopatia pode ocorrer em 2% a 4% dos pacientes com DAG, principalmente em adolescentes e adultos. Geralmente, os pacientes têm cefaleia persistente com ou sem febre e podem desenvolver crises convulsivas. As doenças neurológicas agudas variam de rigidez de nuca autolimitada a dilatação pupilar ou afasia e hemiplegia; elas podem durar de semanas a meses. A neurorretinite foi associada a DAG em pacientes que apresentaram perda unilateral da acuidade visual. O quadro mais comum é papiledema associado a exsudação macular causando retinite estelar. Recentemente houve alguns relatos estabelecendo que a *B. henselae* pode ser responsável por uveíte, juntamente com *B. grahamii* e *B. quintana.* Os pacientes apresentam uveíte que pode ou não ser granulomatosa.

Por fim, a infecção por *B. henselae* transmitida por carrapatos foi descrita, incluindo cicatriz de couro cabeludo e linfadenopatia cervical após mordidas de carrapato em três pacientes durante os meses frios na França. A *B. henselae* foi detectada utilizando-se as ferramentas moleculares tanto nas amostras da biópsia de pele (cervical e occipital) quanto na mordida de *Dermacentor marginatus* removida do couro cabeludo de um paciente. Todos os três pacientes tiveram astenia, mas nenhum deles apresentou alopecia.

Endocardite

Biopatologia

A *B. quintana*, *B. henselae*, *B. alsatica*, *B. vinsonii* subesp. *berkhoffii*, *B. elizabethae* e "*Candidatus* Bartonella mayotimonensis" foram associadas à endocardite com hemocultura negativa; enquanto a *B. vinsonii* subesp. *arupensis* foi detectada em um paciente com febre e bacteriemia; a *B. washoensis* foi identificada em um paciente com miocardite; a *B. rochalimae* foi relatada em um paciente com febre, bacteriemia e esplenomegalia; e a *B. tamiae* foi isolada em um paciente com doença febril. Os pacientes com endocardite geralmente têm uma doença cardíaca valvular preexistente que promove o desenvolvimento de endocardite infecciosa e, em alguns casos, um fator de risco definido para a infecção especificamente com *Bartonella*. A endocardite causada pelas espécies de *Bartonella* exibe uma pequena inflamação, com

poucas células mononucleares inflamatórias e pequenas vegetações; a bactéria é vista extracelularmente em aglomerados imunopositivos densos que são principalmente incluídos nas vegetações, e no citoplasma de neutrófilos e de macrófagos.

Manifestações clínicas

Os agentes mais comumente identificados de endocardite *Bartonella* são *B. quintana*, seguido por *B. henselae* e outras espécies de *Bartonella*.[9] Os pacientes se apresentam com endocardite crônica com hemocultura negativa geralmente com febre (90%). A ecocardiografia revela vegetações (em 90%) que devem ser removidas por cirurgia na maioria dos pacientes. As infecções com *B. henselae* são epidemiologicamente ligadas a pacientes que têm contato próximo com gatos ou pulga de gatos e doenças cardíacas valvares anteriores, enquanto a endocardite por *B. quintana* é frequentemente descrita em pacientes sem-teto e alcoólatras com infestação por piolhos e pode ser observada em pacientes sem lesões anteriores de valva. O início é geralmente subagudo, com alguns pacientes afebris no momento da admissão. Aproximadamente metade dos pacientes apresenta fenômenos embólicos. Curiosamente, há um gradiente de norte (Europa) a sul (norte da África) para a proporção de endocardite por *Bartonella* em seres humanos. Assim, a *Bartonella* é aparentemente uma causa comum de endocardite no norte da África. Casos esporádicos de endocardite são associados a *B. koehlerae*, *B. vinsonii* subesp. *berkhoffii*, *B. vinsonii* subesp. *arupensis*, *B. elizabethae*, *B. alsatica* e "*Candidatus* Bartonella mayotimonensis".

Doença vasculoproliferativa: verruga peruana, angiomatose bacilar e peliose hepática

Biopatologia

As espécies de *Bartonella* têm a capacidade de causar lesões vasculoproliferativas pelo processo de angiogênese patológica, resultando na formação de novos capilares a partir dos preexistentes. Essas vasoproliferações típicas podem se expressar como lesões de pele chamadas de angiomatose bacilar, que são causadas por *B. quintana* e *B. henselae*;[10] há também uma forma cística no fígado e no baço chamada de peliose hepática, causada somente por *B. henselae*.[11] As lesões cutâneas são semelhantes àquelas relatadas para verruga peruana, a forma crônica da doença de Carrion. A angiomatose bacilar é uma proliferação neovascular mais comumente relatada em pacientes com AIDS e envolve a pele (Fig. 315-2) e os linfonodos. Ocorre com menos frequência em pacientes com outras causas de imunossupressão e excepcionalmente em paciente imunocompetentes. Na angiomatose bacilar, as lesões compreendem células endoteliais proliferativas, bactérias e infiltrados mistos de macrófagos/monócitos e neutrófilos polimorfonucleares, levando à inflamação crônica. As bactérias se agrupam como agregados tanto ao redor quanto dentro das células endoteliais, indicando que o endotélio vascular representa um alvo tecidual para a colonização intra e extracelular *in vivo*. Na avaliação histológica, a angiomatose bacilar é uma proliferação lobular de pequenos vasos sanguíneos contendo células endoteliais e bactérias, geralmente vistas em grupos quando coradas com coloração de Warthin-Starry. Como na angiomatose bacilar, as lesões de verruga peruana são caracterizadas por proliferações lobulares e células endoteliais atípicas, formando camadas relativamente sólidas e pequenos vasos bem formados com lúmens patentes. As lesões são normalmente infiltradas, indicando um processo inflamatório crônico.

FIGURA 315-2 **Lesões de pele de angiomatose bacilar.**

Manifestações clínicas

Conforme já observado, a angiomatose bacilar é vista mais frequentemente em pacientes com AIDS. As lesões cutâneas frequentemente surgem em grupos e podem ser nódulos subcutâneos ou dérmicos com pápulas vermelhas e violáceas com milímetros a centímetros de diâmetro. Quando as lesões cutâneas estão ausentes, o diagnóstico é geralmente difícil e retardado em razão de os sinais de envolvimento visceral geralmente não serem específicos. A natureza potencialmente sistêmica da angiomatose bacilar é refletida pelo envolvimento do cérebro, ossos, linfonodos, medula óssea, musculatura esquelética, conjuntivas e mucosas dos tratos gastrointestinal e respiratório. A peliose hepática afeta os órgãos internos sólidos, primariamente o fígado, com elementos reticuloendoteliais; no fígado, é definida como uma proliferação vascular dos capilares sinusoidais hepáticos, resultando em espaços preenchidos por sangue. O baço, os linfonodos abdominais e a medula óssea podem também ser envolvidos.

Seguindo-se à febre de Oroya aguda, os pacientes geralmente desenvolvem tumores cutâneos angioproliferativos, chamados de verruga peruana, após um período latente de semanas a meses. A infecção é caracterizada por lesões vasculares cutâneas benignas que consistem principalmente em pápulas redondas que são frequentemente pruríticas e que sangram. A infecção é acompanhada por mal-estar e artralgia. As lesões de pele podem mudar com o passar do tempo, de lesões subcutâneas miliares a nodulares, para lesões grandes, com mais de 5 mm e eritematosas, frequentemente erodidas e sésseis (*mulaire*). Essas lesões maiores são frequentemente engurgitadas com sangue e propensas à ulceração e ao sangramento. Essa fase clinicamente eruptiva lembra o sarcoma de Kaposi ou a angiomatose bacilar. No entanto, tem baixa morbidade, e não existem relatos de mortalidade.

Diagnóstico da infecção por *bartonella*

Os métodos utilizados para o diagnóstico de infecção por *Bartonella* incluem sorologia, microscopia, cultura, amplificação molecular dos genes das espécies de *Bartonella*, imunofluorescência direta e imuno-histoquímica. A utilidade dessas técnicas pode variar de acordo com a doença envolvida (Tabela 315-3).

Tabela 315-3

Métodos laboratoriais para o diagnóstico de infecções por *bartonella*

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	SOROLOGIA	CULTURA	MÉTODOS MOLECULARES	IMUNO-HISTOQUÍMICA (COLORAÇÃO DE WARTHIN-STARRY)	MICROSCOPIA PARA ORGANISMO INTRAERITRÓCITO (GIEMSA OU IF)
Febre de Oroya	–	+	+	–	+++
Verruga peruana	–	–	+	+	–
Febre das trincheiras	+/–	+	+	–	+
Bacteriemia crônica	+/–	+++	+	–	–
Endocardite infecciosa	+++	+++	+++	+++	–
Angiomatose bacilar	+/–	++	+++	+++	–
Peliose hepática	+/–	++	+++	+++	–
Doença da arranhadura do gato	+	–	+++	+/–	+/–
SENLAT com lesão na pele	+	+	+++	+	–
Meningoencefalite	++	–	++	–	–
Uveíte-retinite	++	–	++	+	–

IF = imunofluorescência; SENLAT = escara no couro cabeludo e linfadenopatia cervical.

Testes Sorológicos

A sorologia continua sendo o método mais utilizado para o diagnóstico de DAG e endocardite por *Bartonella* porque a cultura e o isolamento são difíceis, demorados, e os métodos moleculares não estão disponíveis em todos os laboratórios. Existem dois métodos sorológicos clássicos para o diagnóstico das infecções por *Bartonella*: ensaio imunoabsorvente ligado à enzima e ensaio de imunofluorescência. Por esse último, um título de imunoglobulina G igual ou superior a 1:64 deve ser considerado positivo para DAG, enquanto os pacientes com endocardite geralmente têm títulos de anticorpos mais altos (≥1:800). Em pacientes sem-teto, a bacteriemia é associada a testes sorológicos positivos para *B. quintana*. No entanto, as sensibilidades relatadas do ensaio de imunofluorescência variam consideravelmente, desde próximo a 100% a menos de 30%, dependendo da natureza dos antígenos utilizados e dos pacientes selecionados. Além disso, em razão da reação cruzada de anticorpos entre as espécies de *Bartonella*, o diagnóstico da infecção de *Bartonella* no nível de espécies geralmente é impossível. Métodos mais sofisticados devem ser utilizados, especialmente o *Western blot* com análise de absorção cruzada. O *Western blot* também é útil para diagnóstico diferencial de endocardite, uma vez que o perfil obtido para endocardite é específico, quando comparado com o de DAG ou o de bacteriemia crônica.

Microscopia, Imunofluorescência e Imuno-histoquímica

O diagnóstico de febre de Oroya tem como base o exame de esfregaço sanguíneo corado por Giemsa. A porcentagem de hemácias infectadas é suficientemente alta para que a bactéria seja visível. Da mesma forma, a *B. quintana* pode ser vista dentro das hemácias por imunofluorescência e microscopia confocal, utilizando um anticorpo monoclonal específico (Fig. 315-1). O exame microscópico após coloração por prata de Warthin-Starry ou a imuno-histoquímica de valva cardíaca ou das amostras da biópsia de pele também são úteis para a detecção de organismos de *Bartonella* em pacientes com endocardite e angiomatose bacilar.

Cultura

As espécies de *Bartonella* podem ser recuperadas do sangue de pacientes bacteriêmicos assim como de valvas cardíacas, amostras das biópsias de pele e de fígado e, raramente, de linfonodos. A bactéria pode ser isolada diretamente desses espécimes após semeadura em meio sólido ágar-sangue, em meio líquido e em cocultura em células endoteliais. As culturas são geralmente positivas após 2 semanas de incubação, mas podem ser necessários até 45 dias para o isolamento primário.

Métodos de Detecção Molecular

A detecção direta e a identificação final de espécies de *Bartonella* de amostra de sangue e de tecido, incluindo linfonodo, valva cardíaca, pele e fígado, podem ser realizadas utilizando-se a reação em cadeia da polimerase para amplificação e sequenciamento de vários genes de controle. A reação em cadeia da polimerase em tempo real com sonda TaqMan foi adicionada ao painel de técnicas moleculares para detecção específica ao nível de espécies de *Bartonella* de linfonodos em DAG, diretamente de valvas cardíacas em pacientes com endocardite, e em pacientes com angiomatose bacilar ou peliose hepática.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial da angiomatose bacilar é feito com o sarcoma de Kaposi, mas a visualização da bactéria na amostra de tecido pode ajudar a distinguir entre essas duas entidades. Febre das trincheiras pode ser confundida principalmente com ricketsiose do grupo do tifo, febre recorrente e malária. A DAG pode ser confundida com tularemia, linfadenite piogênica, infecção micobacteriana e neoplasia.

Tratamento

Febre das trincheiras

Antes do advento de antibióticos, o ácido acetilsalicílico era o medicamento mais eficaz para a dor causada pela febre das trincheiras. No entanto, um ensaio clínico randomizado em pessoas sem-teto com episódios de bacteriemia demonstrou que a combinação de gentamicina e doxiciclina é mais eficaz para interromper a bacteriemia quando comparada com nenhum tratamento ou com o uso de β-lactamâmico ou doxiciclina isoladamente. Uma vez que a presença de *B. quintana* intraeritrocitária diminui a eficácia antimicrobiana, a duração do tratamento é crítica na febre das trincheiras. Os pacientes com a bacteriemia por *B. quintana* devem ser tratados com gentamicina (3 mg/kg peso corporal/dia IV por 14 dias), em combinação com doxiciclina (200 mg/dia via oral uma vez ao dia) durante 28 dias.

Febre de Oroya e Verruga Peruana

Na febre de Oroya, o tratamento com penicilina, estreptomicina, quinolonas, tetraciclina ou eritromicina produz desfervescência rápida e desaparecimento de organismos do sangue geralmente em até 24 horas. Como tratamento alternativo, o cloranfenicol pode ser utilizado sozinho ou em combinação com β-lactâmicos. O tratamento com cloranfenicol também pode ter a vantagem de cobrir as espécies de *Salmonella* comumente associadas. Os pacientes com febre de Oroya devem ser tratados com cloranfenicol (500 mg via oral quatro vezes ao dia) durante 14 dias em combinação com outros antibióticos (especialmente um componente dos β-lactâmicos). A estreptomicina (15 a 20 mg/kg/dia durante 10 dias) era o tratamento tradicional para verruga peruana. No entanto, o seu uso é problemático, especialmente em crianças, e a rifampicina se tornou o medicamento de escolha para o tratamento de bartonelose em fase eruptiva. Falhas de tratamento com a rifampicina foram relatadas na verruga peruana. Finalmente, o ciprofloxacino (500 mg via oral duas vezes ao dia durante 7 a 10 dias) tem sido utilizado com sucesso

para o tratamento de lesões em fase eruptiva múltipla em adultos e foi proposta como uma alternativa apropriada. A doxiciclina associada à gentamicina pode ser utilizada para tratar a fase eruptiva da doença de Carrion.

Doença da Arranhadura do Gato

A DAG típica é uma doença autolimitada que se resolve de 2 a 6 meses e geralmente não responde à terapia porque as bactérias dentro dos linfonodos necróticos não estão vivas. Em casos de linfadenopatia duradoura, os pacientes devem ser assegurados de que é benigna e que provavelmente cederá espontaneamente em 2 a 4 meses. A administração consiste em analgésicos para dor e em um acompanhamento cauteloso.[12] No entanto, a azitromicina (500 mg via oral no dia 1 e 250 mg via oral nos dias 2 a 5 como doses simples diárias) é uma alternativa para pacientes com linfadenopatia grande e volumosa.[13] Se a linfadenopatia não se resolver, os linfonodos podem ser removidos por meio de cirurgia. Para apresentações atípicas de DAG, não existe nenhum dado com relação ao benefício de terapia antimicrobiana específica para pacientes imunocompetentes. Para neurorretinite, a combinação de doxiciclina (100 mg via oral ou IV duas vezes ao dia) com rifampicina (300 mg via oral duas vezes ao dia) parece promover a solução da doença, aprimorar a acuidade visual, reduzir o edema de disco óptico, além de diminuir a duração da doença.

Endocardite

Os pacientes com endocardite por *Bartonella* têm uma taxa de morte alta, e se submetem à cirurgia de valva com mais frequência do que pacientes com endocardite causada por outros patógenos. Os pacientes com suspeita de endocardite por *Bartonella* (mas com cultura negativa) ou endocardite comprovada por *B. quintana* devem ser tratados com doxiciclina oral 100 mg duas vezes ao dia durante 6 semanas em combinação com gentamicina 3 mg/kg/dia em dose única intravenosa durante 14 dias.[14] O consenso da American Heart Association para o tratamento da endocardite infecciosa é ceftriaxona mais gentamicina, com ou sem doxiciclina, quando há suspeita de *Bartonella*, e doxiciclina mais gentamicina quando a endocardite por *Bartonella* é confirmada. No entanto, há evidências diretas de que os pacientes que recebem um aminoglicosídeo são mais propensos a recuperação total, e aqueles tratados com aminoglicosídeo durante pelo menos 14 dias são mais propensos a sobreviver do que aqueles que receberam uma duração mais curta de terapia. Na falta de qualquer estudo prospectivo para o tratamento de endocardite por *Bartonella*, o mesmo regime em *B. henselae* e *B. quintana* deve ser utilizado para endocardite quando outra espécie de *Bartonella* for identificada como agente causador.

Angiomatose Bacilar e Peliose Hepática

Sem a terapia apropriada, a infecção se dissemina sistemicamente e pode envolver qualquer órgão, e o resultado às vezes é fatal. Assim, o tratamento antimicrobiano é mandatório em todos os casos de doenças vasculoproliferativas associadas à *Bartonella*. Com base nos relatos clínicos empíricos, a eritromicina permanece o tratamento da escolha, sendo utilizada com sucesso para tratar muitos pacientes com angiomatose bacilar. A resposta ao tratamento em angiomatose bacilar pode ser impressionante em pacientes imunocomprometidos, com resolução das lesões subcutâneas palpáveis em algumas horas. A eritromicina também tem um efeito antiangiogênico nas células endoteliais microvasculares que explicaria esse desaparecimento rápido das lesões. A eritromicina (500 mg quatro vezes ao dia) durante 3 meses é a terapia de primeira linha. A doxiciclina (100 mg via oral ou IV duas vezes ao dia) é atualmente proposta como uma alternativa apropriada. Em pacientes com infecções graves, a eritromicina ou a doxiciclina pode ser utilizada em combinação com rifampicina (300 mg via oral duas vezes ao dia). A duração da terapia é crítica. Recomendamos que o tratamento dure pelo menos 3 meses para angiomatose bacilar e4 meses para peliose. A peliose hepática responde vagarosamente e as lesões hepáticas continuam a melhorar após diversos meses de tratamento, enquanto a angiomatose bacilar cutânea demonstra melhora após 4 a 7 dias de tratamento e se resolve após 1 mês de tratamento. As recaídas das lesões de peliose hepática e da angiomatose bacilar após o tratamento antimicrobiano são relatadas frequentemente, especialmente em pacientes imunocomprometidos com terapia de curta duração. Os pacientes com recaídas após o tratamento recomendado provavelmente devem ser tratados novamente por 4 a 6 meses com eritromicina (500 mg via oral quatro vezes ao dia) ou doxiciclina (100 mg via oral duas vezes ao dia), e aqueles com recaídas repetidas devem receber terapia antimicrobiana enquanto estiverem imunocomprometidos.

Prevenção

Em razão de os artrópodes desempenharem um papel importante na transmissão de espécies de *Bartonella* felina para seres humanos, um controle rigoroso de artrópodes (Cap. 359) deve ser recomendado pelos trabalhadores de saúde, particularmente no aconselhamento dos indivíduos imunocomprometidos sobre os riscos relacionados com a posse de um animal de estimação. As pulgas de gato vivem tanto em gatos quanto em cachorros e são mais bem controladas por meio de fumigação das áreas em que esses animais vivem.

Prognóstico

A mortalidade nos pacientes com febre de Oroya era tão alta quanto 50% antes da era antibiótica, mas agora é limitada pelo uso desses medicamentos. A febre das trincheiras deve ser tratada com antibióticos para evitar doenças mais graves, especialmente em pacientes com valvulopatia que têm risco de desenvolver endocardite. A DAG em geral se resolve espontaneamente sem qualquer tratamento em pacientes imunocompetentes. Em casos de complicações ou pacientes imunocomprometidos, a terapia com antibiótico deve ser administrada, e os pacientes geralmente respondem bem ao tratamento. Finalmente, para doenças vasculoproliferativas, os antibióticos são geralmente eficazes caso sejam administrados por um longo período, mas as lesões cutâneas na verruga peruana podem se beneficiar da cirurgia.

Referências Gerais

1. Buffet JP, Kosoy M, Vayssier-Taussat M. Natural history of Bartonella-infecting rodents in light of new knowledge on genomics, diversity and evolution. *Future Microbiol*. 2013;8:1117–1128.
2. Block SL. Managing cervical lymphadenitis—a total pain in the neck! *Pediatr Ann*. 2014;43:390–396.
3. del Valle Mendoza J, Silva Caso W, Tinco Valdez C, et al. Diagnosis of Carrington's disease by direct blood PCR in thin blood smear negative samples. *PLoS ONE*. 2014;9:e92283.
4. Eicher SC, Dehio C. Bartonella entry mechanisms into mammalian host cells. *Cell Microbiol*. 2012;14:1166–1173.
5. Maguina C, Guerra H, Ventosilla P. Bartonellosis. *Clin Dermatol*. 2009;27:271–280.
6. Badiaga S, Brouqui P. Human louse-transmitted infectious diseases. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:332–337.
7. Zangwill KM. Cat scratch disease and other Bartonella infections. *Adv Exp Med Biol*. 2013;764:159–166.
8. Gan JJ, Mandell AM, Otis JA, et al. Suspecting optic neuritis, diagnosing Bartonella cat scratch disease. *Arch Neurol*. 2011;68:122–126.
9. Chaloner GL, Harrison TG, Birtles RJ. Bartonella species as a cause of infective endocarditis in the UK. *Epidemiol Infect*. 2013;141:841–846.
10. Moulin C, Kanitakis J, Ranchin B, et al. Cutaneous bacillary angiomatosis in renal transplant recipients: report of three new cases and literature review. *Transpl Infect Dis*. 2012;14:403–409.
11. Battal B, Akgun V, Sari S. Peliosis hepatis: one pathology, a thousand faces, and a clinical and radiological diagnostic challenge. *J Dig Dis*. 2014;15:281–282.
12. Prutsky G, Domecq JP, Mori L, et al. Treatment outcomes of human bartonellosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2013;17:e811–e819.
13. Biswas S, Rolain JM. Bartonella infection: treatment and drug resistance. *Future Microbiol*. 2010;5:1719–1732.
14. Angelakis E, Raoult D. Pathogenicity and treatment of Bartonella infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44:16–25.

No Brasil

Em 2001 foi publicado um estudo realizado em Piau, uma pequena cidade no Estado de Minas Gerais, em que de 457 indivíduos sadios foi encontrada soropositividade de 13,7% e 12,8% para B. henselae e B. quintana, respectivamente, sem correlação com exposição ocupacional, habitação em área rural ou gênero.

Não há casos relatados de bartonelose causada por B. bacilliformis, embora as áreas endêmicas no Peru estejam dentro da floresta amazônica.

Com relação à doença da arranhadura do gato existem poucos casos relatados no Brasil, provavelmente não decorrentes da baixa incidência e sim da baixa suspeita da doença quando da realização de diagnósticos diferenciais.

Estudo conduzido em 2005, com 125 pacientes adultos com HIV, assintomáticos, em Jacarepaguá, RJ, identificou soroprevalência para Bartonella sp de 41,6%.

Bibliografia

Costa PS, et al. Antibodies to Rickettsia rickettsii, Rickettsia typhi, Coxiella burnetii, Bartonella henselae, Bartonella quintana, and Ehrlichia chaffeensis among healthy population in Minas Gerais, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2005;100:853–859.

Lamas C, et al. Human bartonellosis: seroepidemiological and clinical features with an emphasis on data from Brazil - A Review. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2008;103:221–235.

Granuloma inguinal (donovanose)

Edward W. Hook, III

Definição

O granuloma inguinal, também conhecido como donovanose, é uma doença ulcerativa de evolução lenta, que atinge, principalmente, a pele e os tecidos subcutâneos das regiões genital, inguinal e anal.

O Patógeno

O agente etiológico é a *Klebsiella granulomatis* (antes conhecida como *Calymmatobacterium granulomatis*), um parasita intracelular opcional. O organismo é difícil de ser cultivado, mas às vezes pode crescer no saco vitelino; a bem-sucedida cultura celular foi relatada na África do Sul e na Austrália. O sucesso da cultura, por sua vez, permitiu o desenvolvimento de testes de reação em cadeia da polimerase, atualmente com objetivos acadêmicos.

Epidemiologia

O organismo é transmitido, principalmente, por via sexual, mas há evidências de que sua transmissão pode ser também por contato não sexual. A eficiência de transmissão é relativamente baixa e contatos sexuais múltiplos com um parceiro infectado parecem necessários para a transmissão da infecção. A doença é raramente encontrada nos Estados Unidos. Embora ainda seja relativamente rara, é mais comum em outras áreas do mundo, incluindo a Índia, Papua-Nova Guiné, Caribe, sul da África e partes da Austrália, e pode estar se tornando cada vez menos comum, mesmo nessas áreas.

Manifestações clínicas

Após um período de incubação de até 50 dias, a lesão inicial geralmente aparece como um nódulo subcutâneo que vai corroendo até a superfície e se desenvolve numa lesão granulomatosa corpulenta elevada (Fig. 316-1).[1,2] A lesão é indolor, mas tende a sangrar facilmente, e não está associada com sintomas sistêmicos. O exsudato da lesão é frequentemente descrito como exalando mau cheiro. A infecção bacteriana secundária causa uma lesão ulcerativa necrótica e dolorosa, que pode rapidamente tornar-se destrutiva. Uma forma cicatricial também pode ocorrer, com uma área hipocrômica elevada como cicatriz do tipo queloide, contendo ilhotas dispersas de tecido granulomatoso. Cerca de 90% das lesões são produzidas na área genital e estão comumente associadas a pseudoadenites; em geral, essas lesões não são causadas pelo acometimento dos linfonodos inguinais, mas sim pelo envolvimento granulomatoso dos tecidos subcutâneos. A infecção metastática de ossos ou vísceras é ocasionalmente observada. A experiência clínica sugere que carcinomas secundários possam ser uma complicação rara do granuloma inguinal.

FIGURA 316-1 Lesão primária típica de granuloma inguinal.
(Reproduzida com permissão de Herpes-Coldsores.com. http://www.herpes-coldsores.com/std/lymphogranuloma-pictures.htm.)

Diagnóstico

O diagnóstico é estabelecido por meio da demonstração dos corpos de Donovan nos histiócitos ou em outras células mononucleares a partir de esfregaços ou biópsias das lesões. O uso de corantes de Wright e de Giemsa em esfregaços a fresco ou amostras de biópsia sem fixação geralmente revela os bacilos com relativa facilidade, apesar de, eventualmente, ser necessária a realização de várias biópsias em casos crônicos. O exame histológico dos espécimes das biópsias revela células plasmáticas com alguma infiltração por leucócitos polimorfonucleares, mas sem a presença de células gigantes. Em lesões infectadas, a *K. granulomatis* é encontrada principalmente em histiócitos ou outras células mononucleares. A cultura celular e os métodos de reação em cadeia da polimerase são atualmente apenas ferramentas de pesquisa. Nenhum teste sorológico está clinicamente disponível.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial inclui carcinoma escamoso celular, cancro mole (Cap. 301), linfogranuloma venéreo (Cap. 318), sífilis (Cap. 319) e outras doenças ulcerativas granulomatosas.[3] Na falta da terapia, os pacientes podem não procurar auxílio médico até que as lesões estejam presentes por meses, muito tempo após as lesões de sífilis e outras doenças sexualmente transmissíveis ulcerativas terem sido resolvidas. O cancroide geralmente é diferenciado por suas bordas irregulares e corroídas, que não são observadas nos casos típicos de granuloma inguinal. O exame em campo escuro e os testes sorológicos devem ajudar na diferenciação entre o granuloma inguinal e a sífilis. A biópsia das lesões pode ser necessária para a diferenciação entre o granuloma inguinal e certos tumores.

Tratamento

Não existe nenhum ensaio clínico recente de terapia para granuloma inguinal. O tratamento recomendado consiste em azitromicina administrada ou na dose de 1 g por semana ou 500 mg por dia, ou doxiciclina 100 mg duas vezes por dia.[4] Um comprimido de dupla concentração de trimetoprim-sulfametoxazol duas vezes por dia ou 500 mg de eritromicina-base quatro vezes por dia é recomendado como terapia alternativa. Um aminoglicosídeo (p. ex., gentamicina 1 mg/kg intravenoso a cada oito horas) pode ser adicionado se o tratamento não resultar em melhora clínica nos primeiros dias de terapia. O tratamento deve ser administrado por, pelo menos, 3 semanas e até que as lesões estejam completamente cicatrizadas. Os pacientes devem ser acompanhados, no mínimo, durante algumas semanas após a interrupção do tratamento, devido à possibilidade de recidiva. Apesar de o risco de transmissão, a princípio,

parecer baixo, os contatos sexuais também devem ser examinados; no momento, o tratamento dos contactantes não está indicado na ausência de doença clinicamente evidente.

Referências Gerais

1. Velho PE, de Souza EM, Belda Jr W. Donovanosis. *Braz J Infect Dis*. 2008;12:521–525.
2. Bezerra SM, Jardim MM, Silva VB. Granuloma inguinale (Donovanosis). *An Bras Dermatol*. 2011;86:585–586.
3. Basta-Juzabasic A, Ceovic R. Chancroid, lymphogranuloma venereum, granuloma inguinale, genital herpes simplex virus, and molluscum contagiosum. *Clin Dermatol*. 2014;32:290–298.
4. O'Farrell N, Moi H. IUSTI/WHO European STD guidelines Editorial Board European guideline for the management of donovanosis, 2010. *Int J STD AIDS*. 2010;21:609–610.

No Brasil

A donovanose se encaixa de modo sindrômico no grupo das doenças sexualmente transmissíveis que causam úlceras genitais, junto com sífilis, cancro mole, herpes e linfogranuloma. Em um local em que é realizada a abordagem sindrômica da doença a donovanose deve ser tratada se a lesão tiver mais de quatro semanas, após a realização de biópsia e tratamento empírico para sífilis e cancro mole.

Em 2015 foi publicado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis pelo Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, que contém diretrizes atualizadas para diagnóstico e tratamento de infecções sexualmente adquiridas no Brasil.

Infecções por *mycoplasma*

Stephen G. Baum

Definição

Os organismos *Mycoplasma* da classe Mollicutes são ubíquos como patógenos e agentes colonizadores nos reinos vegetal, animal e dos insetos. Representam as menores formas de vida livre conhecidas, mas, como têm exigentes requisitos para crescimento, são difíceis de cultivar. No entanto, a presença de várias espécies de *Mycoplasma* como comensais em animais e nas mucosas oral e genital humanas frequentemente resultou em contaminação de culturas de células. Essa contaminação conduziu à falsa implicação dos micoplasmas como agentes causais em muitas doenças humanas, tanto banais quanto ameaçadoras à vida. Das doenças humanas comprovadamente devidas a micoplasmas, a pneumonia causada por *Mycoplasma pneumoniae* é, de longe, a mais importante clinicamente. Essa infecção constitui uma proporção importante de casos previamente classificados como pneumonia atípica, um termo inespecífico para pneumonias com várias áreas de acometimento que geralmente não respondem a antibióticos β-lactâmicos e têm agentes etiológicos que não são facilmente cultivados ou visíveis com coloração pelo Gram. O termo *pneumonia atípica* persiste, apesar da nossa crescente capacidade de identificar agentes etiológicos específicos como vírus, *Legionella* e *Chlamydophila.* Outras infecções comprovadas pelo *Mycoplasma* incluem aquelas no trato urogenital causadas pelas espécies de *Ureaplasma*, *Mycoplasma hominis* e *Mycoplasma genitalium*, as infecções de feridas causadas por *M. homini* e a infecção sistêmica devastadora em pacientes imunocomprometidos causada por *Mycoplasma fermentans* (cepa *incognitus*).

O Patógeno

Os micoplasmas são bacilos curtos (10 × 200 nm) que não têm nenhuma parede celular e são delimitados por uma membrana que contém esterol. Assim, não são afetados por antimicrobianos inibidores da parede celular, como os β-lactâmicos. Em cultura de tecido, os micoplasmas são intracelulares, mas *in vivo* a infecção é principalmente extracelular e afeta células epiteliais e suas organelas, como os cílios. A fixação ao epitélio respiratório se dá pelas proteínas de adesina terminal em organelas de extremidade especializada.

Epidemiologia

A infecção por *M. pneumoniae* é disseminada de pessoa a pessoa por gotículas respiratórias produzidas por tosse. Parece ser necessária associação relativamente estreita com o caso-índice. A doença é geralmente introduzida nas famílias por uma criança pequenaem alguns estudos, a maioria dos adultos infectados era representada por pais de crianças pequenas. Em oposição à maior parte das infecções respiratórias virais, que se manifestam de 1 a 3 dias depois da infecção, o *Mycoplasma* tem um período de incubação de 2 a 3 semanas. Portanto, um histórico cuidadoso mostrando várias semanas de intervalo entre casos dentro de uma família pode ser um indício importante para a etiologia micoplasmática. Os organismos podem ser cultivados a partir do escarro dos indivíduos infectados durante semanas a meses após um tratamento clinicamente eficaz.

A maioria dos casos de infecção respiratória por *Mycoplasma* ocorre isoladamente ou como surtos familiares. Entretanto, em populações fechadas, como acampamentos de recrutas militares e internatos, o *Mycoplasma* pode causar miniepidemias e ser responsável por 25% a 75% dos casos de pneumonias nesses ambientes. Estudos epidemiológicos baseados em sorologia documentaram a alta incidência de infecção respiratória por *Mycoplasma* em todo o mundo. Nos Estados Unidos, estima-se que a cada ano pelo menos um caso de pneumonia por *Mycoplasma* ocorra para cada 1.000 pessoas, ou mais de dois milhões de casos anualmente. A incidência de infecção respiratória não pneumônica por *Mycoplasma* pode ser 10 a 20 vezes maior. As taxas mais altas de incidência ocorrem em indivíduos de 5 a 20 anos de idade, mas infecção por *M. pneumoniae* pode ocorrer em qualquer idade e pode causar doença particularmente grave em recém-nascidos.

Em oposição às infecções respiratórias virais que têm um pico no inverno nos climas temperados, alguns estudos relataram um pico de incidência de surtos de *M. pneumoniae* no outono. A maioria dos levantamentos, no entanto, mostra pouco ou nenhum predomínio sazonal nos casos esporádicos. Existe uma relação com a idade e a infecção de trato respiratório superior *versus* inferior causada pela *M. pneumoniae.* Em crianças com menos de 3 anos, desenvolve-se principalmente infecção do trato respiratório superior, enquanto nos pacientes de 5 a 20 anos, bronquite e pneumonia tendem a ocorrer. Em adultos mais velhos, predomina pneumonia.

A prevalência e a incidência de doença urogenital clínica causada por *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *M. hominis* e *M. genitalium* estão muito menos bem-documentadas (Tabela 317-1). Esses organismos raramente são cultivados fora do âmbito dos estudos clínicos, e eles existem como comensais clinicamente não aparentes do trato geniturinário. As doenças atribuídas às espécies de *Ureaplasma* incluem infecção do trato urinário com e sem formação de cálculo. O organismo foi implicado como uma causa de baixo peso em recém-nascidos. *M. hominis* também é um comensal geniturinário e oral comum, e foi documentado como causa de endometrite e febre pós-parto.

Tabela 317-1

Locais e infecções relacionadas com micoplasmas humanos

SUBGRUPO	LOCAIS DE ISOLAMENTO	DOENÇAS	OCORRÊNCIA
M. hominis	Trato GU (F > M)	Cervicite, vaginite, prostatite	Comum
	Conjuntiva (neonato)	Conjuntivite	
	Sangue (periparto)	Sepse pós-parto	
	Feridas cirúrgicas, articulações	Infecção por esternotomia, artrite	
M. orale	Orofaringe	?	Comum
M. pneumoniae	Trato respiratório	ITU, pneumonia	Comum
M. salivarium	Orofaringe, gengiva	Doença periodontal	Comum
M. fermentans	Trato GU, sangue, tecidos	Doença multissistêmica em AIDS	Incomum
M. genitalium	Trato GU	Uretrite, cervicite, DIP	Incomum
Ureaplasma spp.	Trato GU	Uretrite, infecção superior GU	Comum

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; DIP = doença inflamatória pélvica; F = feminino; GU = geniturinário; ITU = infecção de trato urinário superior; M = masculino.

M. hominis também é causa de infecção de ferida esternal após cirurgia cardiotorácica e foi implicado em artrite em pacientes imunocomprometidos. O *Mycoplasma salivarium* pode estar envolvido em doença periodontal, e o *M. genitalium* está implicado em alguns casos de uretrite e vaginite não gonocócica. A cepa *incognitus* do *M. fermentans* foi identificada há aproximadamente quatro décadas como agente infeccioso em pacientes imunocomprometidos, nos quais causa envolvimento multissistêmico devastador.

Biopatologia

Em virtude da baixa fatalidade da maioria das infecções por *Mycoplasma*, há pouco material patológico humano. A inoculação em culturas de órgão traqueal de animais é seguida por lesão ciliar e descamação do epitélio de superfície. Este último efeito é provavelmente responsável pela tosse seca durante a infecção respiratória

por *Mycoplasma*.

Diversas características de *M. pneumoniae* provavelmente desempenham um papel direto na patogenicidade respiratória desse organismo. A primeira é a afinidade de *M. pneumoniae* por células epiteliais respiratórias. A fixação parece ser entre uma organela terminal em uma extremidade do organismo filamentoso e uma glicoproteína sializada (I-FI) na superfície tanto do epitélio respiratório quanto dos eritrócitos, a qual atua como um receptor. O *M. pneumoniae* se liga às células epiteliais ciliadas, na base dos cílios, e parece produzir a maioria das suas alterações fisiológicas e citolíticas enquanto permanece extracelular. O peróxido de hidrogênio produzido por *M. pneumoniae* (o único micoplasma humano a fazer isso) pode ser responsável por algum dano celular *in vivo*, tal como a hemólise vista quando os organismos são cultivados em placas de ágar-sangue. A infecção por *Mycoplasma* ativa as células T e B e induz muitas citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias que podem desempenhar um papel na destruição celular relacionada com a inflamação. A elaboração de biofilmes específica da cepa provavelmente desempenha um papel na proteção do organismo das células imunitárias do hospedeiro e pode diminuir a penetração de antimicrobianos.

Na evolução da infecção por *M. pneumoniae*, alguns pacientes produzem aglutininas frias. Essas imunoglobulinas tipo M (IgM) oligoclonais reagem de modo cruzado com os antígenos "I", um dos antígenos de grupos sanguíneos comuns a quase todos os eritrócitos humanos maduros, e altos títulos podem causar hemólise (presumivelmente, como resultado da destruição eritrocítica ativada por complemento, Coombs-positiva) e levar a algumas das complicações descritas na seção Manifestações Clínicas. Como outros anticorpos IgM, as aglutininas frias induzidas por *Mycoplasma* (Cap. 160) desenvolvem-se cedo na doença (7 a 10 dias) e estão frequentemente presentes na ocasião em que o paciente procura atenção médica. O pico do título dessas aglutininas ocorre entre 2 e 3 semanas, e elas persistem por 2 a 3 meses (Fig. 317-1).

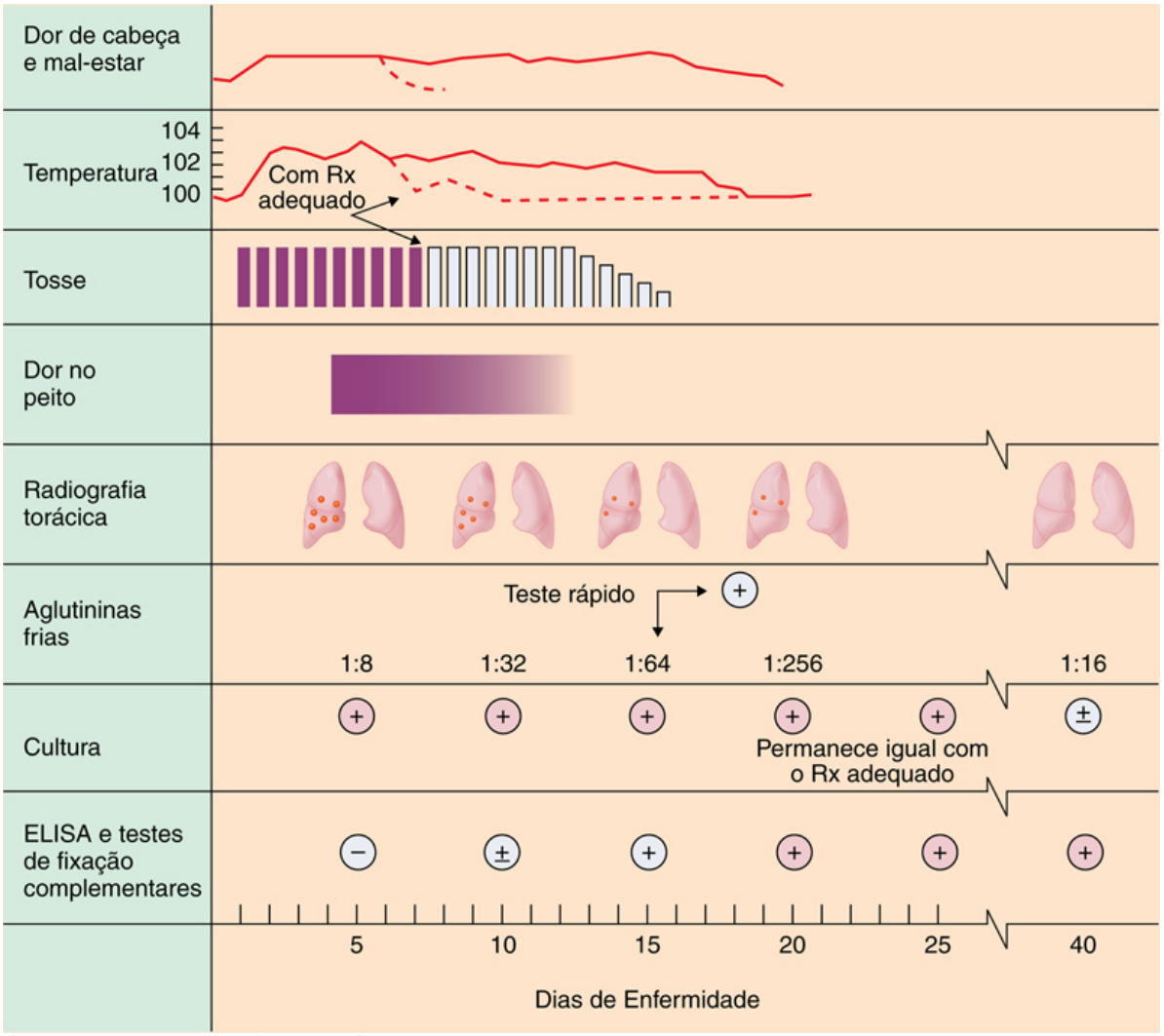

FIGURA 317-1 Principais manifestações clínicas e laboratoriais da pneumonia micoplasmal.
ELISA = Ensaio imunoabsorvente ligado à enzima. (Modificada de Baum SG. Mycoplasmal infections. In: Wyngaarden JB, Smith LH Jr, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 1985:1506.)

Diversas teorias foram propostas a respeito dos fatores que desencadeiam a formação de aglutininas frias na pneumonia por *Mycoplasma*. Uma sugere que o organismo altera o antígeno I de tal modo que ele se torna antigênico para o paciente. O peróxido de hidrogênio elaborado por *M. pneumoniae* poderia ser responsável por essa alteração. Um estudo indicou que o antígeno I em um estado sializado pode servir como receptor para *M. pneumoniae* e que as aglutininas frias são dirigidas para o receptor modificado. Outros estudos indicam que as aglutininas frias são dirigidas para as próprias subestruturas micoplasmáticas, e simplesmente reagem de forma cruzada com o antígeno I (alterado ou nativo) nos eritrócitos. Dado o seu alvo aparente, esses anticorpos poderiam contribuir para citólise e exacerbar infecção, ou interferir com a disseminação de célula a célula bloqueando ou destruindo o receptor celular para o micoplasma. Altos títulos de aglutininas frias também foram associados à hemólise, presumivelmente como resultado da ativação da destruição eritrocítica mediada por complemento (Cap. 160). Embora hemólise clinicamente significativa seja incomum, níveis subclínicos de destruição eritrocítica são comuns.

Anemia falciforme, hemoglobinopatias relacionadas com falcização e hipogamaglobulinemia predispõem a gravidade e mortalidade aumentadas. Portanto, alguns dos dados patológicos disponíveis podem ser influenciados pelos mecanismos fisiopatológicos dessas condições subjacentes. As mortes ocorrem em pacientes com pneumonia difusa, síndrome do desconforto respiratório grave, tromboembolismo e coagulopatia intravascular disseminada.

Em casos não fatais nos quais a biópsia pulmonar foi efetuada, o processo inflamatório comprometeu principalmente a traqueia, os bronquíolos e o tecido peribrônquico. A luz da árvore respiratória estava cheia de exsudato purulento rico em leucócitos polimorfonucleares. O revestimento das paredes brônquicas e bronquiolares mostrava células metaplásicas, e as próprias paredes estavam infiltradas com elementos monocíticos, especialmente plasmócitos. Havia alargamento dos septos peribrônquicos e hiperplasia dos pneumócitos tipo II.

Manifestações clínicas

Em vista da incidência muito alta de infecção respiratória por *Mycoplasma* quando estudada epidemiologicamente em grandes populações *versus* a raridade de diagnóstico esporádico individual, parece que o diagnóstico específico, confirmado pelo laboratório dessa entidade, não é frequentemente realizado na prática clínica individual. Existem provavelmente quatro razões para isso. Primeiramente, a pneumonia por *Mycoplasma* é em geral autolimitada e raramente fatal. Esse fato amortece o

empenho para estabelecer a causa da infecção. Em segundo lugar, os micoplasmas são relativamente exigentes e de crescimento lento; portanto, os resultados de cultura, se de todo obtidos, muitas vezes retornam depois que o paciente já se recuperou. Em terceiro, o *M. pneumoniae* responde à terapia antimicrobiana empírica sugerida para a pneumonia adquirida em comunidade. Por fim, o conhecimento da epidemiologia e das manifestações clínicas da infecção frequentemente é deficiente, de modo que o diagnóstico com frequência não é considerado em grupos fora da faixa etária clássica.

Infecção Respiratória

A maioria dessas infecções por *M. pneumoniae* envolve apenas o trato respiratório superior. Depois de um período de incubação de 2 a 3 semanas, a doença tem um início insidioso que consiste em febre, mal-estar, cefaleia e tosse (Fig. 317-1). A tosse é a marca clínica da infecção por *M. pneumoniae*. A frequência e gravidade da tosse aumentam ao longo de 1 a 2 dias seguintes, e a tosse pode tornar-se debilitante. O início gradual dos sintomas contrasta com a manifestação muitas vezes fulminante da infecção respiratória causada pelos vírus influenza ou adenovírus. Infelizmente, não há sinais ou sintomas clínicos que diferenciem com segurança as infecções por *M. pneumoniae* de outras pneumonias adquiridas na comunidade.[1]

Em 5% a 10% dos pacientes, dependendo um pouco da idade, a infecção progride para traqueobronquite ou pneumonia. Nesses casos, as manifestações originais persistem e a tosse se torna mais grave. Em geral, ela é relativamente não produtiva, mas pode produzir expectoração branca ou, ocasionalmente, pontilhada de sangue. A coloração de Gram desse escarro revela células inflamatórias, mas nenhuma espécie bacteriana predominante (parte da definição de pneumonia atípica). Com a tosse continuada, dor torácica paraesternal pode se desenvolver como resultado de sobrecarga muscular, mas dor pleurítica verdadeira não é usual. Febre é geralmente do nível de 38,3° a 38,8 °C e pode ser associada a sensações de calafrio. Em comparação com pneumonia causada por *Streptococcus pneumoniae* (Cap. 289), a causada por *M. pneumoniae* raramente produz calafrios com tremores verdadeiros. Em comparação com gripe, que também pode se manifestar como uma síndrome de pneumonia atípica, mialgias e queixas gastrointestinais de náusea e vômito são incomuns. A diarreia, às vezes concomitante com pneumonia adenoviral ou por *Legionella*, é incomum na infecção por *Mycoplasma*.

Ao exame físico, o paciente não parece terrivelmente doente. De fato, essa doença é o paradigma do termo *pneumonia ambulante.* A faringe pode estar congestionada e eritematosa, com frequência sem a acentuada adenopatia cervical vista com faringite estreptocócica grupo A. O *M. pneumoniae* não é uma causa comum de faringite isolada na população pediátrica ou adulta. Muito se tem falado sobre o achado de miringite bolhosa nessa doença. Embora essa anormalidade esteja presente em aproximadamente 20% dos voluntários com a infecção *M. pneumoniae* induzida experimentalmente, a miringite bolhosa que ocorre naturalmente na doença *Mycoplasma* é rara. Em um estudo envolvendo uma população de crianças, a otite raramente foi associada a isolamento de *Mycoplasma* e, pelo contrário, frequentemente relacionada com patógenos bacterianos e virais do trato respiratório superior. Assim, a ausência de miringite, bolhosa ou de outra forma, não deve dissuadir o clínico do diagnóstico de pneumonia por *Mycoplasma*.

O exame do tórax em pacientes com pneumonia por *Mycoplasma* em geral não é revelador, mesmo em pacientes com tosse grave e produtiva. Pode não haver achados à ausculta ou à percussão, ou apenas mínimos estertores (crepitações) podem estar presentes. A disparidade entre os achados físicos e a evidência radiográfica de pneumonia nessa condição pode ser a maior de qualquer uma das síndromes de pneumonia atípica (Fig. 317-2). Embora sibilos possam ocorrer nessa doença, em um estudo de pacientes asmáticos a presença de sibilos teve uma correlação negativa com isolamento de *M. pneumoniae* em comparação com o isolamento de patógenos respiratórios virais como o vírus sincicial respiratório (Cap. 362). A *M. pneumoniae* não parece ser um patógeno comum em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica preexistente. A superinfecção bacteriana após infecção respiratória por *M. pneumoniae* é rara. O achado radiográfico de pneumonia intersticial ou alveolar em focos não permite diferenciação de qualquer das outras causas da síndrome de pneumonia atípica.

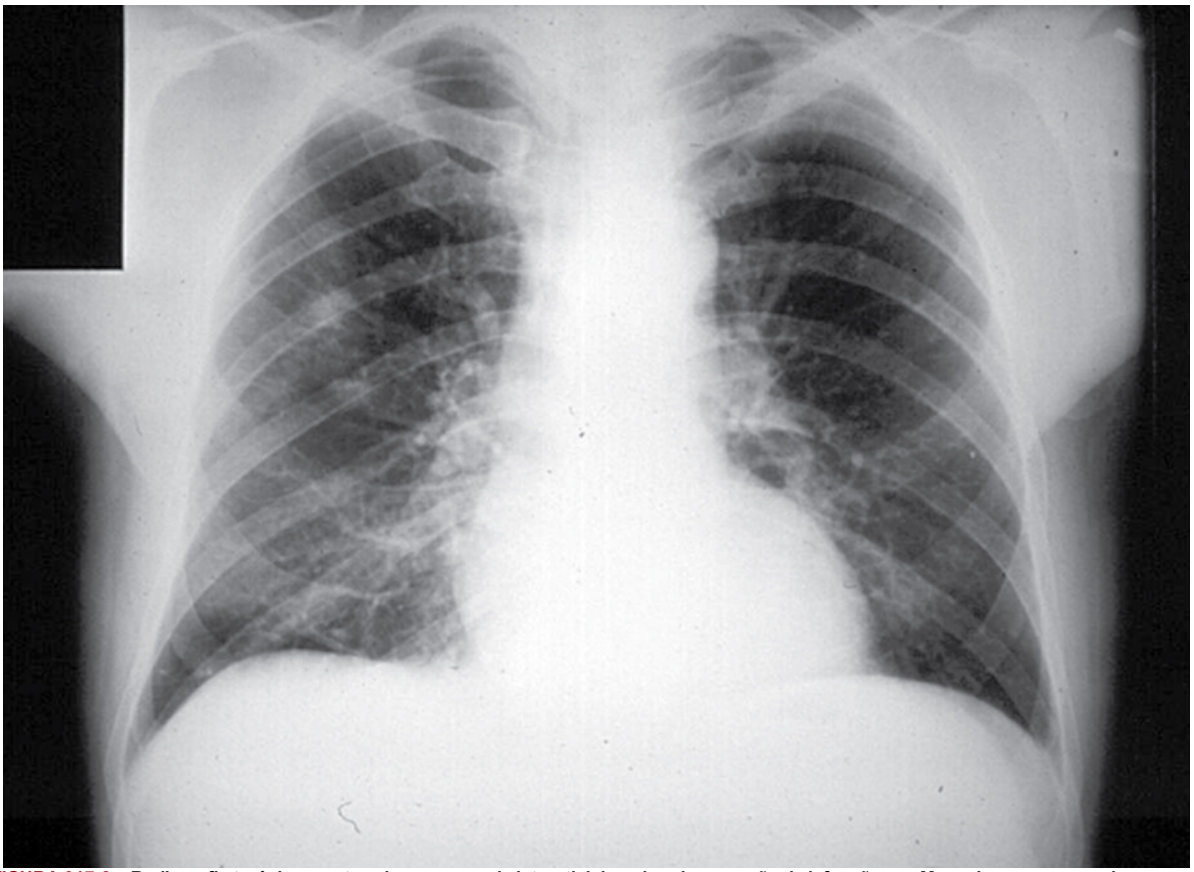

FIGURA 317-2 **Radiografia torácica mostrando a pneumonia intersticial moderada em razão da infecção por *Mycoplasma pneumoniae* em um paciente com escassez de achados à auscultação torácica.**

O derrame pleural (geralmente pequeno) ocorre entre 5% e 20% dos pacientes com pneumonia por *M. pneumoniae*. Esse baixo índice de inflamação pleural é consistente com a raridade da dor pleurítica. Se estiver presente derrame, toracocentese revela líquido seroso que é exsudativo com mínima reação inflamatória. A contagem diferencial das células no líquido é variável, e derrames sanguíneos são raros. É incomum isolar o *M. pneumoniae* dos derrames, quando eles ocorrem, mas há vários relatos desse isolamento. Embora a pneumonia geralmente seja branda e autolimitada, casos fulminantes, graves e letais foram descritos em adultos jovens normais, e podem ser subdiagnosticados.

Comprometimento Extrapulmonar

Anormalidades em quase todos os sistemas de órgãos foram descritas como exemplos de manifestações extrapulmonares da infecção por *M. pneumoniae*. A frequência dessas manifestações extrapulmonares varia grandemente de um relato para outro, e elas são muito menos comuns quando vistas como parte de estudo epidemiológico prospectivo, e não como a soma de relatos de casos isolados. A conclusão parece ser de que a alta prevalência de infecção por *Mycoplasma* predispõe a comunicação de

muitos eventos concomitantes, mas, talvez, não relacionados, como se eles fizessem parte da doença micoplasmática. Diversas síndromes clínicas foram descritas com suficiente frequência para sugerir uma relação causal.

Comprometimento Dermatológico

Uma ampla variedade de manifestações dermatológicas transitórias foi relatada em conjunção com pneumonia por *Mycoplasma*, incluindo exantemas maculares, morbiliformes e papulovesiculares, bem como eritema nodoso e urticária. Novamente, a variedade e a alta incidência dessas erupções na ausência de infecção por *Mycoplasma* tornam difícil definir as relações, se existir alguma, entre essas ocorrências. Além disso, o papel da terapia antibiótica concomitante no desenvolvimento dos exantemas durante a infecção por *M. pneumoniae* é desconhecido. Uma manifestação de pele que ocorre com suficiente frequência em combinação com infecção por *M. pneumoniae* para fornecer alguma base para relação é o eritema multiforme maior, ou síndrome de Stevens-Johnson (Fig. 317-3). Essa erupção foi descrita em até 7% dos pacientes com pneumonia por *Mycoplasma* e consiste em vesículas, placas e bolhas eritematosas comprometendo a pele, com localização particular nas junções mucocutâneas. As conjuntivas também podem ser comprometidas, assim como órgãos dos tratos gastrointestinal e geniturinário e as articulações. A síndrome de Stevens-Johnson é associada a casos isolados de muitas outras infecções, incluindo algumas que podem se manifestar como uma síndrome de pneumonia atípica, como pneumonia de legionários, síndrome respiratória com conjuntivite adenoviral e infecção por influenza B. No entanto, a associação com a infecção *M. pneumoniae* é, de longe, a mais comum. A síndrome de Stevens-Johnson tende a ocorrer em pacientes mais jovens com pneumonia por *Mycoplasma* e tem uma preponderância masculina definida (2:1 a 4:1).

FIGURA 317-3 Síndrome de Stevens-Johnson em uma criança com pneumonia por *Mycoplasma*.
(De Baum SG. Mycoplasma pneumoniae and atypical pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005:2274.)

A patogênese da síndrome de Stevens-Johnson é incerta. Há tempo tem-se suposto que a imunidade desempenha um papel importante, mas vários relatos observaram cultura de *M. pneumoniae* a partir das lesões. A relação com o nível de aglutininas frias nessa doença é variável. Foi sugerido que o desenvolvimento da síndrome de Stevens-Johnson pode ser o resultado da sensibilidade aumentada a antibióticos na presença da infecção por *M. pneumoniae*, mas o eritema multiforme maior se desenvolve em alguns pacientes na ausência de antibioticoterapia prévia ou concomitante. A maioria dos pacientes tem regressão das lesões em 1 a 2 semanas sem formação de cicatriz, a não ser que sobrevenha impetiginização.

Uma forma debilitante de mucosite associada a *M. pneumoniae* sem envolvimento cutâneo tem sido descrita como uma forma atípica de síndrome de Stevens-Johnson, mas é atualmente cada vez mais reconhecida como uma entidade separada, denominada mucosite associada a *M. pneumoniae*.[2]

A síndrome de Raynaud (Cap. 80), um vasospasmo reversível transitório dos dedos que se desenvolve com a exposição ao frio, tecnicamente não é uma síndrome dermatológica; entretanto, ela se manifesta na pele. Esse fenômeno ocorre em muitas pessoas, geralmente mulheres, sem qualquer associação com infecção. Ele foi descrito em pacientes com pneumonia aguda por *Mycoplasma*, independentemente de eles manifestarem a síndrome antes da infecção. Embora o mecanismo fisiopatológico dessa condição na infecção por *M. pneumoniae* não esteja esclarecido, ele pode ser relacionado com a ação *in vivo* de aglutininas frias (consulte Diagnóstico, mais adiante). Outras complicações vasculares descritas na infecção por *M. pneumoniae* incluem oclusão de artéria carótida interna e infarto cerebral.

Complicações Cardíacas

As anormalidades cardíacas estão entre as manifestações extrapulmonares mais comuns da infecção por *M. pneumoniae*. Os sinais e sintomas que sugerem comprometimento do coração são arritmia, insuficiência congestiva, dor torácica e anormalidades eletrocardiográficas, particularmente alterações da condução. Embora anormalidades cardíacas tenham sido descritas em até 10% dos casos de infecção por *M. pneumoniae*, outros relatos indicam uma prevalência muito mais baixa. As complicações cardíacas são mais comuns com o aumento da idade. Elas prolongam a enfermidade, mas raramente conduzem à morte. O mecanismo de dano cardíaco é desconhecido, mas *M. pneumoniae* foi isolado do líquido pericárdico de pelo menos um paciente.

Complicações Neurológicas

Estima-se que complicações neurológicas ocorram em cerca de 0,1% das infecções por *Mycoplasma*, mas a prova da causa do envolvimento do sistema nervoso central é algo dúbia. O envolvimento do sistema nervoso central é mais comum em crianças, sendo a encefalite a mais comum e talvez a mais devastadora.[3] Meningite asséptica e meningoencefalite, mielite transversa, disfunção do tronco cerebral, síndrome de Guillain-Barré, ataxia cerebral e neuropatia periférica têm sido relatadas. Os achados no líquido cefalorraquidiano nesses casos são variáveis, mas a resposta celular, em geral, é mínima, com nível de proteína levemente elevado e concentração de glicose normal a levemente reduzida. Com mais frequência, o diagnóstico de comprometimento do sistema nervoso central relacionado com *Mycoplasma* é feito pela exclusão de outras causas, a presença de uma doença respiratória antecedente ou concomitante, e uma elevação no título de anticorpos para *M. pneumoniae* no soro. Ocasionalmente, anticorpos específicos para *Mycoplasma* foram demonstrados no líquido cefalorraquidiano, mas esses títulos foram paralelos aos títulos de anticorpos séricos. As complicações neurológicas são em geral reversíveis; entretanto, a mortalidade nos pacientes com comprometimento do sistema nervoso central é mais alta do que daqueles sem esse comprometimento. Embora o *M. pneumoniae* tenha sido isolado de alguns desses pacientes, a reação em cadeia da polimerase (PCR) falhou ao detectar o DNA de *M. pneumoniae* no líquido cefalorraquidiano de 11 pacientes considerados portadores, em bases sorológicas, de doença do sistema nervoso central

relacionada com *M. pneumoniae* Assim, mecanismos imunes de danos neurais são sugeridos. Alguns micoplasmas elaboram uma neurotoxina, mas isto não foi descrito a respeito de *M. pneumoniae.*

Complicações Musculoesqueléticas, Renais e Hematopoiéticas

As poliartralgias são comuns na pneumonia por *Mycoplasma*, mas a artrite monoarticular ou migratória é rara. Mecanismos imunes foram postulados, mas houve alguns relatos de isolamento de *M. pneumoniae* de líquido articular. Vários dos casos de artrite franca são descritos em pacientes com hipogamaglobulinemia. Os micoplasmas não humanos provavelmente causam artropatia em várias espécies animais, e o *M. hominis* foi associado à artrite humana. Rabdomiólise tem sido cada vez mais relatada e pode estar associada com altos níveis de enzimas musculares, interleucina-18 e níveis de fator de necrose tumoral-α.[4]

Complicações renais associadas à deposição de complexos imunes e aglutininas frias em altos títulos foram relatadas. Há vários relatos de casos de anemia aplásica associados a *M. pneumoniae*.

Condições que Levam à Suscetibilidade Aumentada

Vários relatos enfatizaram a gravidade inusitada de *M. pneumoniae* em pacientes com anemia falciforme ou hemoglobinopatias relacionadas com falcização eritrocítica (Cap. 163). Grandes derrames pleurais e acentuado desconforto respiratório podem desenvolver-se nesses pacientes. A asplenia funcional e as deficiências de opsonização podem contribuir para a infecção disseminada por *M. pneumoniae*, como elas o fazem com a infecção por *S. pneumoniae*. Alguns pacientes com anemia falciforme e infecção por *M. pneumoniae* com títulos de aglutinina fria extremamente altos podem se apresentar com necrose digital, assim como com *S. pneumoniae.* Uma hipótese sobre a patogênese é fornecida na discussão de aglutininas frias na seção Diagnóstico. Crianças com imunodeficiências foram objeto de relatos de caso da infecção por *M. pneumoniae*. Em razão das infecções por *Mycoplasma* serem tão frequentes em crianças normais, a contribuição da imunodeficiência é incerta. O *M. pneumoniae* não é um agente oportunista muito comum em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), mas o *M. fermentans* (cepa *incognitus*) foi identificado nesses pacientes. Infecção por *M. pneumoniae* anormalmente grave, porém não letal, também foi relatada em crianças com síndrome de Down.

Diagnóstico

O diagnóstico de pneumonia por *Mycoplasma* é feito principalmente em bases clínicas. O organismo pode ser cultivado em meios acelulares, mas a maioria dos laboratórios de diagnóstico hospitalares não está preparada para cultivar micoplasmas. Em razão disso, há um interesse considerável no desenvolvimento dos testes de diagnóstico rápido com altas sensibilidade e especificidade. Esses testes se enquadram em três categorias: detecção de imunoglobulinas específicas de *M. pneumoniae* em soro, detecção de antígenos específicos de *M. pneumoniae* ou de sequências nucleotídicas diretamente em amostras clínicas. Do ponto de vista da realização do diagnóstico, a detecção da imunoglobulina IgM específica de *M. pneumoniae* é a mais útil, uma vez que provavelmente indica uma infecção recente. Os ensaios imunoabsorventes ligados às enzimas (ELISA) foram desenvolvidos para detectar IgM e IgG direcionados contra *M. pneumoniae.* Quando utilizado em pacientes com testes positivos para anticorpos fixadores de complemento, o imunoensaio de enzimas tem uma especificidade de mais de 99% e uma sensibilidade de 98%. A especificidade se mantém, mas a sensibilidade cai para apenas 46% quando IgG sozinha é o alvo. Variações desses testes detectam anticorpos IgM dirigidos a antígenos específicos de *M. pneumoniae*. Os testes são simples de realizar e têm altas sensibilidade e especificidade, mas em razão de todos esses testes serem desenvolvidos para detectar o anticorpo IgM, os resultados podem ser negativos precocemente no curso da infecção (<7 a 10 dias). Assim, eles podem não fornecer a confirmação desejada a tempo de guiar a terapia inicial.

A detecção de antígenos de *M. pneumoniae* diretamente em espécimes de escarro foi realizada com o uso de um imunoensaio enzimático indireto de captura de antígeno. A especificidade do teste é alta, com os reagentes interagindo somente com *M. pneumoniae* e *M. genitalium*. A sensibilidade também é relativamente alta (91%) quando o ensaio é usado no escarro e nos aspirados nasofaríngeos de pacientes que têm comprovação, por cultura ou sorologicamente, de infecção por *M. pneumoniae*.

As altas sensibilidade e especificidade da PCR em tempo real realizada em material de escarro, de aspirado de nasofaringe ou de garganta sugerem que esse teste serve como um método de diagnóstico específico e rápido. A detecção de sequências de nucleotídeos de *M. pneumoniae* específicas diretamente de material clínico tem sido realizada com o uso de teste desenvolvido localmente ou por grandes laboratórios de referência. Esses testes, que podem ser finalizados em poucas horas, detectam ou o DNA de *M. pneumoniae* (PCR) ou RNA ribossômico (amplificação de ácido nucleico da transcriptase reversa).[5] Quando comparados com PCR como "padrão-ouro" de infecção comprovada, poucos dos testes de anticorpo disponíveis têm sensibilidade e especificidade aceitáveis. Embora os ensaios de sondas de ácido nucleico mostrem especificidade excelente, eles falham ao detectar a infecção em alguns pacientes com anticorpo positivo e a sensibilidade deles varia consideravelmente, dependendo da fonte da amostra testada: mais alta para escarro, mas baixa para material aspirado de nasofaringe ou garganta. Esse último ponto é importante na avaliação dos estudos comparativos, muitos dos quais utilizam fontes de amostra diferentes para os ensaios.[6]

No decorrer da infecção por *M. pneumoniae*, várias classes de anticorpos são produzidas. Algumas dessas preenchem o papel desejado da produção de anticorpo — neutralização do agente — e outras parecem ser autoanticorpos. Estes últimos incluem aglutininas contra pulmão, cérebro, cardiolipinas e músculo liso. As autoaglutininas mais bem estudadas são as iso-hemaglutininas frias. Essas aglutininas revelaram-se capazes de aglutinar eritrócitos a 4 °C. A aglutinação foi revertida pelo aquecimento da mistura soro e eritrócitos a 37 °C e, diferentemente da hemaglutinação por mixovírus e paramixovírus, foi repetida com a mesma amostra, indicando que a enzima destruidora de receptor (neuraminidase) não desempenhava nenhum papel na dissociação a 37 °C.

O fenômeno de aglutinina fria, quando positiva, ocorre precocemente, mas não é muito sensível nem específico. Outras doenças que podem dar origem a aglutininas frias são mononucleose causada pelo vírus de Epstein-Barr (anti-i), infecção pelo citomegalovírus (anti-I), algumas outras doenças virais e linfoma. Um título mínimo de 1:32 é altamente sugestivo de infecção com *M. pneumoniae.*

Os resultados desse teste, quando executado em um laboratório, não estarão disponíveis antes de pelo menos 1 dia, e em alguns casos, 1 semana, mas uma versão rápida pode ser feita à beira do leito. Nesse teste, 1 mL do sangue do paciente é transferido a um tubo contendo anticoagulante. O tipo de tubo usado para coletar espécimes para determinação de protrombina é preferido. Antes do esfriamento, o exame mostra um revestimento liso do tubo por eritrócitos. O sangue é esfriado a 4 °C colocando-o em gelo seco ou em um refrigerador-padrão. Após vários minutos, o tubo é examinado quanto à presença de aglutinação eritrocítica macroscópica. O tubo é, então, reaquecido a 37 °C em uma incubadora ou pela exposição a calor corporal e reexaminado. A aglutinação deve dissociar-se a 37 °C, e o aspecto do tubo é novamente como antes do esfriamento. Essas aglutinação e dissociação associadas à temperatura podem ser repetidas muitas vezes com a mesma amostra. Um resultado positivo no teste à beira do leito se correlaciona com um título no laboratório de 1:64 ou acima, e é, portanto, menos sensível que o teste laboratorial. Entretanto, ele pode ser realizado em minutos, e se positivo, é altamente sugestivo de aglutinação fria relacionada com *Mycoplasma*. A presença de aglutininas frias também pode, artefatualmente, dar origem a índices macrocíticos secundários à aglutinação *in vitro* de eritrócitos, conforme medido pelo método do contador Coulter. Nesse caso, a distribuição de largura dos eritrócitos seria alta, indicadora de heterogeneidade no tamanho eritrocítico medido.

Finalmente, o método da PCR deve-se tornar o "padrão-ouro" para o diagnóstico devido às suas altas sensibilidade e especificidade e à rapidez pela qual os resultados podem ser obtidos. Um *kit* de ensaio multiplex para esse teste foi aprovado para o diagnóstico rápido de infecção por *M. pneumoniae.* No entanto, o teste pode não estar disponível em muitos centros médicos. A disponibilidade generalizada de ensaios de diagnóstico definitivo em tempo real irá melhorar a capacidade de aplicar um tratamento dirigido.[7]

Tratamento

Apesar do número e da variedade dos testes para o diagnóstico da infecção por *M. pneumoniae*, a maioria dos casos é acompanhada em ambulatório e a instituição da terapia antimicrobiana é empírica e com base no reconhecimento clínico da doença.

A terapia antimicrobiana não é necessária para infecção por micoplasma do trato respiratório superior, e a etiologia dessa doença é diagnosticada pouco frequentemente. A pneumonia causada por *Mycoplasma* é autolimitada e não ameaça a vida na maioria dos casos. Entretanto, tratamento com antimicrobianos eficazes pode encurtar a duração da doença[8] e, ao reduzir a tosse e o número de organismos por unidade de volume da expectoração, pode reduzir a disseminação da infecção aos contatos. Dado que o *Mycoplasma pneumoniae* é esporádico, a maioria dos estudos de eficácia antimicrobiana não se dirige a esse único agente, mas sim ao tratamento da pneumonia adquirida na comunidade, da qual o *Mycoplasma* corresponde a uma porcentagem variável. A análise retrospectiva de causas específicas, em seguida, permite a eficácia específica ao micróbio.

Como seria previsto pela ausência de uma parede celular, todos os micoplasmas, incluindo a *M. pneumoniae*, não são afetados pelos antibióticos β-lactâmicos como as penicilinas e cefalosporinas. Os aminoglicosídeos são eficazes *in vitro*, mas não tiveram sua eficácia avaliada *in vivo*. Os sustentáculos do tratamento da infecção

do trato respiratório por *M. pneumoniae* são macrolídis e tetraciclinas. O uso de qualquer classe de medicamentos encurta significativamente a duração da enfermidade. Os achados radiográficos podem levar 1 semana ou mais para se resolver, mesmo com terapia apropriada (Fig. 317-1), e os organismos presentes no escarro podem continuar a ser cultivados durante várias semanas após uma série completa de tratamento clinicamente eficaz. Isso pode resultar do fato de que, embora o *M. pneumoniae* cause doença respiratória como um parasita extracelular, ele tem a capacidade de também residir intracelularmente, tornando assim difícil erradicar o organismo *in vivo*, em oposição a culturas de células. O efeito da terapia sobre manifestações extrapulmonares é desconhecido. *M. hominis* não é sensível à eritromicina.

Embora as tetraciclinas sejam muito ativas contra a *M. pneumoniae*, o seu uso é proscrito em crianças pequenas por causa dos efeitos adversos sobre dentes e ossos em desenvolvimento. A eritromicina é mal tolerada por muitas pessoas em razão dos seus efeitos colaterais gastrointestinais, incluindo náusea, vômito, dor abdominal e diarreia. A eritromicina também eleva as concentrações de teofilina, o que deve ser levado em conta para os poucos pacientes asmáticos que podem ainda estar tomando esse medicamento.

Devido aos efeitos adversos da eritromicina e tetraciclina, há considerável interesse pela eficácia antimicoplasmática de outros agentes. Doxiciclina é um pouco mais bem tolerada que a tetraciclina, e pode ser administrada em duas doses diárias em vez de três. *In vitro*, a doxiciclina é tão eficaz quanto a tetraciclina contra *M. pneumoniae*, mas é contraindicada em crianças pequenas.

Diversas outras classes de antimicrobianos mostraram ter importante atividade *in vitro* e *in vivo* contra *M. pneumoniae* e outras espécies de *Mycoplasma*, incluindo as fluoroquinolonas,[A1] macrolídios de largo espectro (azitromicina, claritromicina) e membros das classes de antimicrobianos macrolídios-lincomicina-estreptograminas-cetolídeos (MLSK). Não há bons dados sobre a duração ótima da terapia necessária para minimizar o estado de portador e a recidiva por esses agentes.

Os macrolídios são mais ativos *in vitro* do que as tetraciclinas. As fluoroquinolonas têm atividade adequada para tratamento dessas infecções. Elas são mais ativas que as tetraciclinas, mas são pelo menos 100 vezes menos ativas que os macrolídios. As estreptograminas também são menos ativas que os macrolídios, porém mais ativas que as tetraciclinas. Há um importante diferencial de custo no uso desses medicamentos. Os macrolídios e quinolonas mais novos são 50 a 60 vezes mais caros que as tetraciclinas e seis a 10 vezes mais caros que a eritromicina.

Durante a última década, houve um aumento de relatos, inicialmente da Ásia e mais tarde espalhados por outras áreas, incluindo os Estados Unidos,[9] descrevendo uma suscetibilidade decrescente do *M. pneumoniae* aos macrolídios. Em 2012, um estudo da China registrou 95% de resistência aos macrolídios. Levando tudo isso em conta, a terapia recomendada inclui doxiciclina 100 mg a cada 12 horas em crianças mais velhas e adultos,[10] ou azitromicina 500 mg no dia 1 e depois 250 mg a cada 24 horas. Para as crianças novas devem ser dadas eritromicina (10 mg/kg a cada 6 horas) ou um macrolídio de espectro estendido (10 a 12 mg/kg no dia 1, seguidos por 5 mg/kg/dia).[A2] A duração geral da terapia é de 14 dias; os cursos mais curtos podem conduzir a recidivas. A adição de corticosteroides (p. ex., prednisolona 1 mg/kg duas vezes ao dia durante 3 dias, com desmame subsequente ao longo de 1 semana) foi avaliada para encurtar a duração dos sintomas em pacientes com infecções graves ou refratárias,[A3] [A4] em especial quando os níveis séricos de lactato desidrogenase são superiores a cerca de 300 UI/L.[11] O *M. hominis* não é sensível a macrolídios, mas é sensível aos outros antimicrobianos recomendados para infecção por *M. pneumoniae*. A azitromicina (1 g em dose única) atinge uma taxa de cura significativamente mais alta para uretrite associada a *Mycoplasma genitalium* do que a doxicilina em multidoses.

Prevenção

Os surtos de infecção respiratória por *M. pneumoniae* entre os recrutas militares levaram a um interesse na produção da uma vacina para proteção contra esse organismo. As vacinas obtidas induziam respostas de anticorpos específicos, mas a proteção foi limitada a não mais que 50% dos vacinados. As vacinas vivas usando micoplasmas selvagens atenuados e mutantes sensíveis à temperatura não se revelaram mais eficazes. Em um estudo, voluntários que receberam a vacina, mas não produziram uma resposta de anticorpos, tiveram doença mais grave, quando novamente desafiados com *Mycoplasma* tipo selvagem, do que o pessoal não vacinado.

Embora o *M. pneumoniae* talvez seja a principal causa de pneumonia atípica em populações fechadas, o entusiasmo pelo desenvolvimento de uma vacina para essa doença parece ter se extinguido. A nova tecnologia envolvendo a imunização com biblioteca de expressão de DNA comprovou-se bem-sucedida em estudos animais com micoplasmas não humanos, e esses métodos podem dar um novo fôlego ao desenvolvimento de vacina contra *M. pneumoniae*.

Prevenção Secundária

Os antibióticos profiláticos em membros da família expostos a *Mycoplasma* mostraram uma diminuição na doença clínica nesses pacientes, mas a soroconversão não foi evitada. Um estudo mostrou que profilaxia com azitromicina, dada em uma dose de ataque de 500 mg e depois 250 mg/dia nos dias 2 a 5, reduziu significativamente a taxa de ataque secundário de infecção por *M. pneumoniae* em uma instituição de tratamento de longo prazo.

Referência de Grau A

A1. Bradley JS, Arguedas A, Blumer JL, et al. Comparative study of levofloxacin in the treatment of children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:868–878.

A2. Mulholland S, Gavranich JB, Gillies MB, et al. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9: CD004875.

A3. Huang L, Gao X, Chen M. Early treatment with corticosteroids in patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: a randomized clinical trial. *J Trop Pediatr*. 2014;60:338–342.

A4. Luo Z, Luo J, Liu E, et al. Effects of prednisolone on refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:377–380.

Referências Gerais

1. Wang K, Gill P, Perera R, et al. Clinical symptoms and signs for the diagnosis of Mycoplasma pneumoniae in children and adolescents with community-acquired pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD009175.
2. Vujic I, Shroff A, Grzelka M, et al. Mycoplasma pneumoniae–associated mucositis—case report and systematic review of literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:595–598.
3. Erol I, Ozkale Y, Alkan O, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children and adolescents: a single center experience. *Pediatr Neurol*. 2013;49:266–273.
4. Oishi T, Narita M, Ohya H, et al. Rhabdomyolysis associated with antimicrobial drug–resistant Mycoplasma pneumoniae. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:849–851.
5. Di Marco E. Real-time PCR detection of Mycoplasma pneumoniae in the diagnosis of communityacquired pneumonia. *Methods Mol Biol*. 2014;1160:99–105.
6. Loens K, Goossens H, Ieven M. Acute respiratory infection due to Mycoplasma pneumoniae: current status of diagnostic methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:1055–1069.
7. Poritz MA, Blaschke AJ, Byington CL, et al. FilmArray, an automated nested multiplex PCR system for multi-pathogen detection: development and application to respiratory tract infection. *PLoS ONE*. 2011;6:e26047.
8. Biondi E, McCulloh R, Alverson B, et al. Treatment of mycoplasma pneumonia: a systematic review. *Pediatrics*. 2014;133:1081–1090.
9. Diaz MH, Benitez AJ, Winchell JM. Investigations of Mycoplasma pneumoniae infections in the United States: trends in molecular typing and macrolide resistance from 2006 to 2013. *J Clin Microbiol*. 2015;53:124–130.
10. Lung DC, Yip EK, Lam DS, et al. Rapid defervescence after doxycycline treatment of macrolideresistant Mycoplasma pneumoniae-associated community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:1396–1399.
11. Miyashita N, Kawai Y, Inamura N, et al. Setting a standard for the initiation of steroid therapy in refractory or severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia in adolescents and adults. *J Infect Chemother*. 2015;21:153–160.

Doenças causadas por clamídias

William M. Geisler

Definição

As clamídias são bactérias intracelulares obrigatórias que causam uma série de doenças em seres humanos e animais e muita morbidade. As clamídias foram originalmente classificadas em um gênero, *Chlamydia*. Com base na análise de sequências de genes RNAr 16S, tem sido proposto que a taxonomia da clamídia seja revista para conter dois gêneros: *Chlamydia* e *Chlamydophila*. No entanto, com base em dados adicionais sobre sequências do genoma de clamídia e reuniões no âmbito da comunidade científica, foi acordado que a família Chlamydiaceae irá conter um único gênero, o *Chlamydia*. Dentro da família estão agora nove espécies reconhecidas: *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. pecorum*, *C. muridarum*, *C. felis*, *C. abortus*, *C. suis* e *C. caviae*. A *C. trachomatis* é classificada em biotipo tracoma e biotipo linfogranuloma venéreo (LGV). Este capítulo é limitado a doenças humanas causadas por clamídias.

O Patógeno

As clamídias têm uma estrutura de parede celular Gram-negativa consistindo em uma membrana externa que contém lipopolissacarídeo e uma membrana citoplasmática interna. A membrana externa contém uma única proteína principal de membrana externa de 40 kD, OmpA (também conhecida como MOMP) e duas proteínas secundárias associadas à membrana externa ricas em cistina (OmcA e OmcB); pela ligação de bissulfeto intermolecular e intramolecular, essas proteínas formam um complexo que fornece rigidez estrutural.

As clamídias crescem somente dentro de vacúolos ligados à membrana intracelular, denominadas inclusões,[1] que isolam o organismo de ambientes extracelulares e citoplasmáticos. Elas compartilham um ciclo de desenvolvimento bifásico distinto (Fig. 318-1) que inclui uma forma infecciosa extracelular metabolicamente inativa (um corpo elementar) e uma forma replicativa intracelular (um corpo reticulado). Os estudos *in vitro* mostram que as clamídias podem entrar em um estado persistente sob certas condições (tratamento de penicilina,[2] desafios com certas citocinas, restrição de nutrientes selecionados), no qual têm a atividade metabólica reduzida e podem ser mais resistentes a tratamentos antibióticos; se isso ocorre *in vivo*, não está claro. As clamídias são incapazes de sintetizar trifosfato de adenosina e, portanto, dependem das células hospedeiras para obter nutrientes que satisfaçam suas necessidades energéticas.

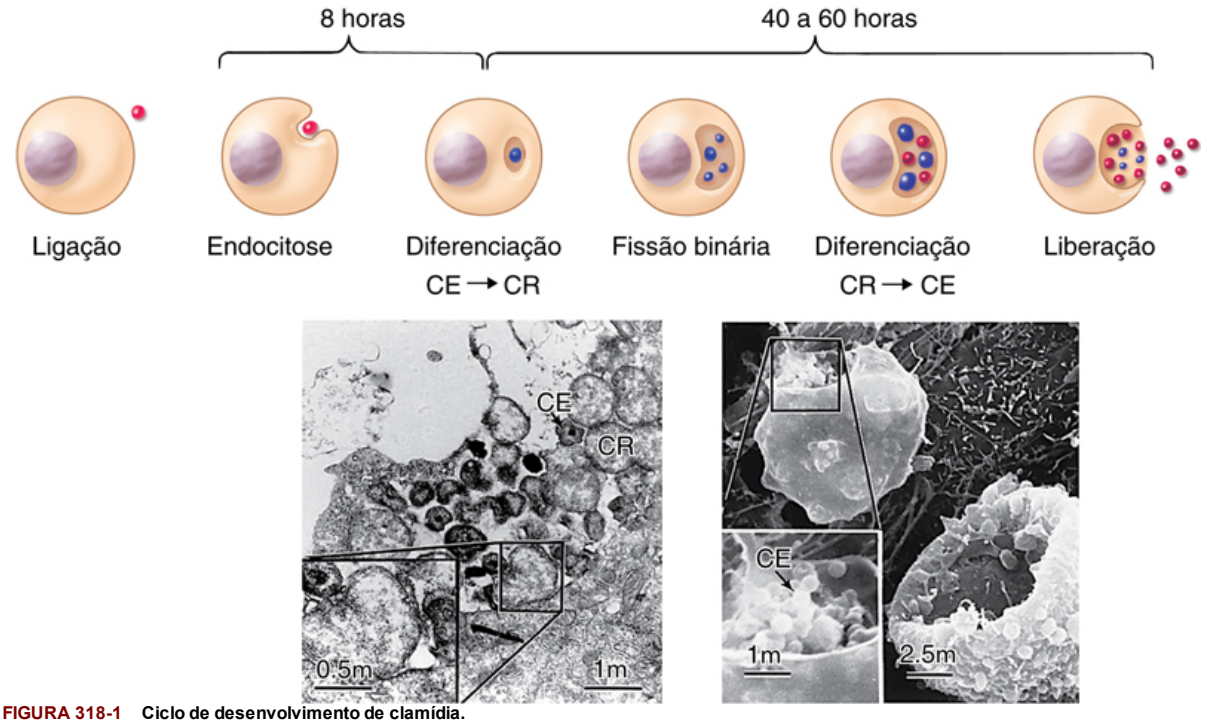

FIGURA 318-1 Ciclo de desenvolvimento de clamídia.
O *painel superior* mostra o ciclo de desenvolvimento comum para todas as clamídias. Os *círculos vermelhos* representam os corpos elementares (CEs); já os círculos *azuis* representam os corpos reticulados (CRs). A clamídia infecta as células eucarióticas pelo mecanismo múltiplo de fixação. Após fixação, os CEs inserem a célula dentro de um vacúolo ligado à membrana que permanece não fundida com lisossomos. Os CEs se reorganizam em CRs e replicam de modo assíncrono de oito a 12 vezes, com um tempo de duplicação de 2 a 3 horas. Na conclusão do ciclo de crescimento, os CRs se diferenciam dos CEs e cada inclusão rende de 100 a 1.000 novos CEs infecciosos. No *painel inferior esquerdo*, um microscópio eletrônico de transmissão obtida 40 horas após a infecção mostra os CRs grandes e CEs pequenos, que têm uma estrutura nucleoide condensada dentro do citoplasma. No *painel inferior direito*, um microscópio eletrônico de varredura obtida 60 horas após a infecção mostra um vacúolo ligado à membrana contendo diversos CEs saindo da célula HeLa infectada.

Conhecimento adicional acerca da biologia celular da clamídia surgiu depois de vários genomas de clamídia serem sequenciados. Proteínas polimórficas da membrana externa foram identificadas, mas seu papel na patogênese não é claro. As clamídias também expressam proteínas que se localizam na superfície citoplasmática da membrana da inclusão (p. ex., Inc A). Demonstrou-se que a *C. trachomatis* tem genes de secreção tipo III, que podem codificar um aparelho secretor, proporcionando um meio para o transporte de proteínas. As clamídias têm genomas pequenos (*C. trachomatis* contém 894 genes codificadores de proteínas e *C. pneumoniae* contém 1.052 genes). A maioria das cepas de *C. trachomatis* e algumas cepas de *C. psittaci* contêm um plasmídeo críptico de 7 quilobases.

Biopatologia

Os macrófagos são as principais células hospedeiras para a *C. psittaci* e o biovar do LGV da *C. trachomatis*, enquanto as principais células hospedeiras para o biovar do tracoma da *C. trachomatis* e as cepas de *C. pneumoniae* são células epiteliais colunares nas mucosas. O tropismo de célula hospedeira se correlaciona com o tipo de inflamação desencadeada pelas clamídias. O biovar do LGV e a *C. psittaci* produzem uma inflamação granulomatosa característica das reações de hipersensibilidade

tardia. O biovar do tracoma produz um exsudado neutrofílico durante a infecção aguda e infiltração mononuclear da submucosa, com formação de folículos linfoides durante os estágios mais tardios da infecção.

As clamídias desencadeiam respostas imunológicas celulares e humorais. A infecção pode persistir ou recorrer mesmo após o desenvolvimento de uma resposta imune adaptativa, sugerindo que o organismo desenvolveu estratégias para evasão imune. As infecções persistentes ou recorrentes podem provocar respostas imunes celulares inflamatórias que causam lesões no tecido.

Doenças causadas por clamídias

A Tabela 318-1 resume as doenças causadas por clamídias em seres humanos e as características clínicas e laboratoriais associadas.

Tabela 318-1

Principais doenças causadas por clamídia em humanos e características clínicas e laboratoriais associadas

ESPÉCIE	SOROVAR	DOENÇA	VIA DE TRANSMISSÃO	DIAGNÓSTICO	PREVENÇÃO
C. trachomatis	A-C	Tracoma	Fômite, moscas	Critérios clínicos ou cultura/NAAT	Estratégia SAFE
	D-K	Uretrite, cervicite, proctite, epididimite, DIP	Contato sexual	NAAT	Abstinência ou monogamia, educação, preservativo, tratamento de parceiro
	D-K	Conjuntivite de inclusão e pneumonia infantil	Contato perinatal	Cultura/DFA/NAAT ou sorologia (para pneumonia)	Rastreamento das clamídias pré-natais: tratamento para as mães infectadas
	L1-L3	Linfogranuloma venéreo	Contato sexual	Sorologia ou cultura/NAAT + tipagem OmpA	Abstinência ou monogamia, educação, preservativo, tratamento de parceiro
C. pneumoniae	Um	Infecções respiratórias superiores, pneumonia atípica, exacerbações de asma	Gotícula respiratória	Sorologia ou cultura/PCR	Nenhuma
C. psittaci	Múltiplos	Psitacose, pneumonia atípica, doença febril	Secreções aerossolizadas de pássaro, poeira	Sorologia	Quarentena ou clortetraciclina para pássaros importados ou precauções para pacientes em risco

DFA = teste direto de anticorpo fluorescente; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; PCR = reação em cadeia da polimerase; DIP = doença inflamatória pélvica; SAFE = Estratégia recomendada pela Organização Mundial da Saúde: acrônimo (em inglês) para *cirurgia (para triquíase)*, *antimicrobianos (tratamento periódico amplo para comunidade)*, *limpeza facial e aprimoramento ambiental*.

Chlamydia trachomatis

A infecção por *C. trachomatis* é uma infecção bacteriana comum em seres humanos e é responsável por morbidade mundial significativa. Isolados de *C. trachomatis* foram diferenciados em 18 principais sorovares (p. ex., os tipos OmpA) com base nas variações em OmpA que são identificadas na reatividade cruzada de antígenos no teste de microimunofluorescência. As principais doenças causadas por *C. trachomatis* são tracoma causado por sorovares A, B, Ba e C; doenças transmitidas de modo sexual e perinatal causadas pelos sorovares D até K (e, raramente os sorovares B e Ba); e o LGV transmitido sexualmente causado pelos sorovares L_1, L_2, L_{2a} e L_3. O sequenciamento do gene *ompA* conduziu ao reconhecimento de mais variantes OmpA, incluindo L2b. A tipagem por sequenciamento por *multilocus* é uma ferramenta mais recente que temsido utilizada para discriminar entre cepas *C. trachomatis* do mesmo genótipo OmpA. O tracoma e o LGV são endêmicos nas áreas em desenvolvimento do mundo (apesar de surtos do LGV também ocorrerem em populações de homens que têm relações sexuais com homens em países desenvolvidos), enquanto as infecções não LGV por clamídia transmitidas por vias sexual e perinatal ocorrem em todo o mundo.

Tracoma

Epidemiologia

O tracoma é uma conjuntivite folicular crônica. A incidência geral é desconhecida, mas a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 21,4 milhões de pessoas têm tracoma ativo.[3] O tracoma é endêmico em mais de 50 países e é especialmente comum em áreas pobres da África subsaariana, onde a prevalência da doença em crianças pode exceder os 40%. De acordo com o Atlas de Tracoma fornecido pela International Coalition for Trachoma Control, estimativas apontam para 110 milhões de pessoas vivendo em áreas endêmicas e outras 210 milhões vivendo em áreas suspeitas de ser endêmicas. O tracoma é um grande problema de saúde pública porque a cicatriz do tracoma causa cegueira em aproximadamente 7,2 milhões de pessoas de acordo com a OMS. O tracoma é a causa evitável mais comum de cegueira no mundo. O tracoma ativo ocorre frequentemente nos primeiros anos de vida. A inflamação por tracoma recorrente e/ou persistente pode conduzir a cicatriz conjuntival, que pode finalmente causar danos na córnea e posteriormente cegueira. Os sorovares *C. trachomatis* que produzem tracoma são disseminados pelo contato direto com dedos ou fômites (p. ex., toalhas de rosto ou lenços) contaminados com secreções oculares de uma pessoa infectada ou moscas que procuram as áreas oculares. Em razão desse modo de transmissão, frequentemente o tracoma se agrupa em famílias. Os fatores de risco para o tracoma incluem falta de higiene facial, acesso limitado a água, falta de saneamento e proximidade com outras pessoas infectadas ou uma densidade alta de moscas que procuram áreas oculares.

Manifestações clínicas

Existem dois estágios para o tracoma e eles podem se sobrepor. Inicialmente, o tracoma começa com uma conjuntivite folicular inflamatória (i.e., tracoma ativo). Efetuando-se a eversão da pálpebra superior, folículos linfoides brancos ou amarelo-claros podem ser visualizados na superfície conjuntival tarsal superior, e papilas podem ser notadas entre os folículos. Secreção ocular aquosa ou mucosa mínima pode também ser vista. Em tracomas ativos mais graves, a conjuntiva pode ficar espessada e edematosa. Subsequentemente, a inflamação conjuntival pode progredir, causando uma cicatriz da conjuntiva tarsal superior (o estágio cicatricial da doença). A cicatrização deforma a pálpebra e pode levar a uma curvatura interna dos cílios, que pode resultar em abrasão da córnea (triquíase). Ao longo do tempo, a triquíase causa edema da córnea, úlcera, vascularização (pano), cicatrizes e opacificação. O dano da córnea conduz à diminuição da visão ou cegueira, ocorrendo frequentemente em jovens adultos e pessoas de meia-idade. A conjuntivite viral (p. ex., adenovírus) apresenta um modo clínico semelhante ao tracoma ativo, mas é autolimitado e geralmente se resolve em até 1 semana. O tracoma pode ser complicado pela superinfecção com outros patógenos bacterianos (p. ex., *Haemophilus influenzae*), que devem ser considerados quando houver secreção ocular purulenta ou inflamação significativa da conjuntiva bulbar.

Diagnóstico

Em razão de a maioria dos casos de tracoma ocorrer em países em desenvolvimento sem acesso aos testes laboratoriais ou aos recursos necessários, com frequência o tracoma é diagnosticado clinicamente com base nos achados do tracoma ativo (folículos na conjuntiva tarsal superior ou espessamento inflamatório pronunciado da conjuntiva tarsal) ou na doença cicatricial. Quando há laboratórios disponíveis, a detecção da *C. trachomatis* fornece evidências definitivas do tracoma ativo e pode identificar infecções em pacientes com evidência clínica mínima do tracoma ativo. O isolamento do organismo em cultura celular é um dos meios para detectar a *C. trachomatis*, mas a sensibilidade do teste é menor que 50% e os métodos são muito trabalhosos. Os testes que prescindem de cultura têm sensibilidade maior no tracoma ativo. Por exemplo, os testes de amplificação de ácido nucleico (NAATs, do inglês, *nucleic acid amplification tests*) são os testes de diagnóstico mais sensíveis, mas não são amplamente disponíveis em muitas regiões endêmicas de tracoma. É incomum para adultos com cicatrização tardia ter *C. trachomatis* detectado por um desses ensaios.

Tratamento

O tracoma ativo pode ser tratado com uma pomada oftálmica de tetraciclina duas vezes ao dia por 6 semanas ou por terapia oral com macrolídios. A última é preferida, em parte porque as crianças mais novas podem ser infectadas em locais extraoculares como a nasofaringe. A azitromicina oral em dose única (20 mg/kg; máximo de 1 g) é tão eficaz quanto a pomada de tetraciclina e mais vantajosa em termos de adesão e perfil de efeito colateral. A aplicação tetraciclina pode irritar a superfície ocular.

A intervenção cirúrgica é o único tratamento eficaz para triquíase. A cirurgia de rotação da pálpebra não deixa que os cílios friccionem a córnea, evitando a cegueira e outros sintomas não visuais. A volta da triquíase após a cirurgia é a principal preocupação e as taxas de recorrência são altamente variáveis entre os estudos. Outras preocupações incluem acessibilidade à cirurgia e aceitação do paciente.

Prevenção

A OMS está comprometida com a eliminação do tracoma até 2020 e recomenda que todos os países com tracoma tipo endêmico adotem a estratégia SAFE (do inglês, *surgery*, *antimicrobials*, *facial cleanliness* e *environmental improvement*): cirurgia (para triquíase), antimicrobianos (tratamento periódico amplo para a comunidade), limpeza facial e aprimoramento ambiental. O tratamento em massa de uma comunidade com dose única oral de azitromicina é seguro e tem reduzido drasticamente a prevalência de infecção por até 1 ano, sem o aumento da resistência antimicrobiana; foi demonstrada também uma redução na mortalidade infantil.[A1] O tratamento anual com azitromicina é recomendado para as regiões endêmicas de tracoma. A reintrodução do tracoma após o tratamento em massa foi demonstrada, o que pode ser, em parte, devido à imunidade de rebanho reduzida. O tratamento repetido em massa (a cada poucos meses) proporciona uma proteção de rebanho para a comunidade inteira.[A2]

É improvável que o tratamento em massa com antibiótico como uma intervenção única para a eliminação do tracoma tenha êxito caso outros fatores que facilitam a transmissão não forem abordados. O ato de lavar o rosto e a boa higiene ajudam a reduzir o risco de transmissão pelo contato com dedos e moscas. Embora a promoção de limpeza facial pelas campanhas educacionais seja uma das intervenções mais importantes, sustentar tal mudança de comportamento pode ser desafiador. Atingir melhores condições ambientais por medidas que reduzem a densidade familiar e a densidade de moscas e aprimoram a conduta de descarte de lixo e de acesso à água limpa pode também limitar a transmissão. A melhora das condições socioeconômicas em uma comunidade se correlaciona com um declínio na prevalência do tracoma.

Infecções por clamídias transmitidas por meios sexuais e perinatais

Epidemiologia

As clamídias são a infecção bacteriana sexualmente transmitida mais prevalente nos Estados Unidos. Na atualidade, mais de 1,4 milhão de infectados são notificados ao Centers for Disease Control and Prevention (CDC) anualmente.[4] O número de casos relatados aumenta a cada ano; isso pode refletir esforços aumentados de triagem da clamídia em vez do verdadeiro aumento na carga de infecção, mas permanece incerto. Levando-se em consideração a subnotificação e o subdiagnóstico, é estimado que mais de 2,8 milhões de infecções por clamídias ocorram anualmente nos Estados Unidos. As taxas mais altas de prevalência de clamídia foram associadas a pessoas mais novas (adolescentes e adultos jovens sexualmente ativos), grupos étnicos seletos minoritários (especialmente os afrodescendentes) e parceiros sexuais novos ou múltiplos.[5] A prevalência das clamídias é mais alta em mulheres do que em homens; não está claro se isto acontece em razão das taxas mais altas de rastreamento ou se as mulheres são mais suscetíveis à aquisição ou persistência da infecção. A prevalência das clamídias é mais alta no sudeste dos Estados Unidos. O custo total estimado atribuível à doença por clamídia nos Estados Unidos excede os US$ 2,4 bilhões anuais. De uma perspectiva global, a OMS estimou a partir de dados de 2005 que haveria cerca de 98 milhões de adultos com infecção por clamídia. Além dos efeitos adversos na saúde reprodutiva da mulher, as clamídias têm um impacto substancial nos desfechos perinatais e facilitam a transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Manifestações clínicas

Uretrite

A *C. trachomatis* é a causa mais comum de uretrite não gonocócica em homens,[6] sendo responsável por 20% a 55% dos casos. Embora a maioria dos homens com uretrite por clamídia seja assintomática, os estudos em locais altamente prevalentes (p. ex., clínicas de doenças sexualmente transmissíveis) têm relatado que de 40% a 60% dos homens com uretrite por clamídia são sintomáticos. Os sintomas mais frequentes são desconforto uretral (coceira ou dor) acompanhado de corrimento uretral e urinário. Ao exame físico, uma pequena a moderada quantidade de corrimento uretral transparente ou turvo/mucoso (raramente purulento) pode ser visualizada (Fig. 318-2A). Às vezes, o corrimento uretral se torna aparente apenas após o esvaziamento da uretra da base do pênis para a glande; isso deve ser considerado em homens que relatam sintomas uretrais, mas sem corrimento uretral na inspeção inicial. A coloração de Gram de um *swab* uretral mostra pelo menos cinco leucócitos polimorfonucleares (PMNs) por campo de óleo (1.000 ×) na maioria das infecções clamidiais (Fig. 318-2B). As clamídias não podem ser visualizadas na coloração de Gram. Até 20% dos homens com uretrite por clamídia têm menos que cinco PMNs por campo de óleo na coloração de Gram uretral, refletindo o fato de que a inflamação mínima pode ser desencadeada em alguns casos de uretrite clamidial. A inflamação uretral também pode ser detectada por um resultado positivo no teste de esterase de leucócito urinário em primeiro jato de urina não centrifugada.

FIGURA 318-2 Manifestações clínicas de infecção por *Chlamydia trachomatis*.
A, Um corrimento uretral turvo da uretrite. **B,** Coloração de Gram de amostra uretral mostrando achados de uretrite não gonocócica: pelo menos cinco células polimorfonucleares por campo de óleo (1.000 ×) e a falta de diplococo intracelular Gram-negativo. **C,** Corrimento endocervical purulento de cervicite mucopurulenta.(**A,** Cortesia de James Sizemore, MD; **B** e **C,** De *Practitioner's Handbook for the Management of Sexually Transmitted Disease*.http://depts.washington.edu/handbook. Acessado em18 março de 2015.)

A uretrite por *C. trachomatis* também pode acometer mulheres, que podem ser assintomáticas ou apresentar uma síndrome uretral aguda caracterizada por disúria, polaciúria e piúria. Essa síndrome uretral aguda imita uma infecção do trato urinário e deve-se suspeitar de clamídias em mulheres com piúria, mas com nitrito negativo ou cultura da urina negativa, especialmente em adolescentes e jovens adultas sexualmente ativas; muitos tratamentos para infecções do trato urinário não são eficazes contra a clamídia. O corrimento uretral leve pode ser visto. O exame pélvico deve ser realizado em mulheres com suspeita de uretrite clamidial para buscar por outros achados clínicos de clamídias (p. ex., cervicite).

Epididimite

As clamídias podem se disseminar da uretra para o epidídimo, causando epididimite em até 1% dos homens infectados. Os sintomas incluem dor testicular e eritema e inchaço escrotal que são normalmente unilaterais. No exame, há edema palpável e sensibilidade do epidídimo. Os achados adicionais podem incluir sensibilidade testicular, eritema e inchaço escrotal, corrimento uretral ou hidrocele. Em homens de até 35 anos, a *C. trachomatis* é a principal causa de epididimite, enquanto em homens com mais de 35 anos a causa mais comum é a infecção do trato urinário complicada com uropatógeno, especialmente naqueles com doenças da próstata. Até 15% os casos de epididimite são complicados pela dor crônica que é em geral idiopática e frequentemente não responde ao antibiótico. Outras complicações incluem fertilidade diminuída e, raramente, abscesso testicular.

Cervicite

A *C. trachomatis* é a causa mais comum de cervicite, sendo responsável por até 50% dos casos. A maioria das mulheres com infecção clamidial endocervical é assintomática. Frequentemente os sintomas, quando presentes, são leves e não específicos para clamídias, e incluem corrimento vaginal, sangramento vaginal intermenstrual, disúria e dor durante a relação sexual (dispareunia). Aproximadamente 10% das mulheres com infecção por clamídia cervical assintomática têm cervicite mucopurulenta detectada ao exame pélvico (Fig. 318-2C). Isso é caracterizado por um corrimento endocervical purulento ou turvo no canal endocervical ou na ponta de um *swab* endocervical. Uma proporção semelhante pode ter sangramento endocervical que é facilmente induzido com passagem de um *swab* pela abertura da cérvice. Os achados não específicos podem incluir corrimento vaginal e ectopia edematosa (uma área vermelha mais escura de epitélio colunar visível na superfície da cérvice). A coloração de Gram de uma amostra endocervical mostra mais de 10 PMNs por campo de óleo. Um esfregaço vaginal frequentemente mostra entre 5 e 10 PMNs por campo de 400 ×.

Doença Inflamatória Pélvica

As clamídias podem se disseminar da cérvice para o endométrio (causando endometrite), tuba uterina (causando salpingite) e peritônio (causando peritonite ou peri-hepatite). Essas infecções de trato genital superior são coletivamente referidas como doença inflamatória pélvica (DIP). As estimativas da proporção das infecções clamidiais cervicais que avançam para DIP podem variar muito, porém mais comumente estão entre 10% e 20%. A maioria dos casos DIP é subclínica ou silenciosa. Os sintomas de DIP incluem dor pélvica ou abdominal baixa (especialmente durante o fluxo menstrual ou nas primeiras 2 semanas do ciclo menstrual) e náusea. Febre é menos comum. Os achados do exame incluem sensibilidade nos movimentos cervicais e sensibilidade no útero ou anexos. Apesar de a maioria dos casos de DIP clamidial acontecer em razão do avanço natural da infecção, eles podem acontecer no pós-parto ou após a interrupção da gravidez. As consequências da DIP em longo prazo incluem infertilidade, gravidez ectópica e dor pélvica crônica.

Complicações durante a Gravidez

Existem algumas evidências de que a infecção por clamídia genital durante a gravidez pode conduzir a desfechos adversos, incluindo trabalho prematuro, baixo peso no nascimento, aborto e parto de natimorto.

Artrite Reativa

A artrite reativa, caracterizada pela tríade clássica de ativação da infecção (p. ex., por clamídias), conjuntivite e artrite, pode complicar a infecção por clamídia (Cap. 265). Existe uma predominância masculina nos casos de artrite reativa ativada pelas clamídias e foi estimado que a artrite reativa ocorre em aproximadamente 1% dos homens que apresentam uretrite clamidial.

Proctite

A proctite causada pelo tipo OmpA *C. trachomatis* não LGV é geralmente assintomática. Os pacientes com proctite sintomática aguda podem relatar dor retal ou sangramento, tenesmo, prurido, corrimento retal ou diarreia. Anascopia ou sigmoidoscopia podem revelar uma mucosa friável e um corrimento mucoso ou mucopurulento. Frequentemente uma coloração Gram de esfregaço retal revela muitos PMNs por campo de óleo.

Conjuntivite

Uma conjuntivite folicular aguda pode ocorrer raramente em adolescentes ou adultos com infecção clamidial genital. O modo presumido de aquisição é a autoinoculação com secreções genitais infectadas. A apresentação clínica típica é uma infecção subaguda ou crônica caracterizada pela vermelhidão conjuntival unilateral, corrimento ocular mucoso ou mucopurulento, uma sensação de corpo estranho e adenopatia pré-auricular.

Infecção Orofaríngea

A *C. trachomatis* já foi detectada na orofaringe de indivíduos sexualmente ativos e é assintomática na maioria dos casos. Evidências recentes sugerem que a *C. trachomatis* possa ser transmitida a partir de locais da orofaringe para o trato genital, proporcionando a base racional para o tratamento de clamídia orofaríngea. No entanto, como a prevalência de clamídia orofaríngea é muito baixa na maioria das populações e o significado clínico da *C. trachomatis* detectada na orofaringe é pouco claro, a triagem de rotina da clamídia orofaríngea não é recomendada.

Pneumonia e Conjuntivite de Inclusão no Lactente

Em razão de a prevalência das clamídias em adolescentes gestantes e jovens adultos nos Estados Unidos poder ser alta (>5%), a morbidade associada às clamídias transmitidas no período perinatal é considerável. Os recém-nascidos expostos a *C. trachomatis* durante a passagem pelo canal de parto podem desenvolver conjuntivite de inclusão (≈20% a 40%) ou pneumonia (≈10% a 20%). A conjuntivite — designada como conjuntivite de inclusão em razão de os corpos de inclusão de clamídias citoplasmáticas demonstrados em raspagens conjuntivais do neonato serem os mesmos que vistos na raspagem genital de adultos com clamídias genitais — geralmente se desenvolve de 5 a 12 dias após o nascimento, mas pode ocorrer de 4 a 6 semanas após o nascimento. As manifestações clínicas incluem injeção e espessamento conjuntivais, um corrimento ocular claro ou mucopurulento e edema nas pálpebras. A pneumonia por clamídia em lactentes ocorre geralmente de maneira subaguda entre 1 e 3 meses de idade. As características clínicas incluem tosse repetitiva entrecortada e ausência de febre. Outros achados clínicos podem incluir taquipneia, estertores à auscultação pulmonar, corrimento nasal e eosinofilia. As radiografias torácicas podem revelar infiltrados difusos bilaterais.

Linfogranuloma Venéreo

LGV é uma infecção transmitida sexualmente causada por tipos OmpA LGV de *C. trachomatis*. Em contraste com a infecção com cepas não LGV, o LGV é uma infecção sistêmica mais invasiva que envolve o tecido linfoide (causando linfadenite) e pode ser ulcerativa. O LGV é endêmico na África, no sudeste da Ásia, na América do Sul e no Caribe. LGV é raro nos Estados Unidos, com menos de 100 casos relatados anualmente. No entanto, em 2003, um surto de LGV foi relatado na Holanda e, desde então, a epidemia de LGV continuou se espalhando por toda a Europa e para a América do Norte e Austrália. Surtos de LGV vêm ocorrendo principalmente em homens que fazem sexo com homens com comportamentos sexuais de alto risco (na sua maioria pacientes infectados pelo HIV), que se apresentam com proctite e estão infectados com OmpA LGV variante L2b.[7]

As manifestações clínicas do LGV se diferenciam em estágios iniciais *versus* estágios avançados da infecção. No estágio inicial (3 a 30 dias após aquisição) do LGV genital, lesões cutâneas primárias podem se desenvolver na mucosa genital ou pele adjacente em forma de pápula, úlcera ou herpetiformes. A lesão é geralmente assintomática e pode passar despercebida, mas pode ser erosiva; ela cicatriza rapidamente sem deixar marca. O LGV genital inicial pode também apresentar uma síndrome inflamatória não específica (p. ex., uretrite e cervicite) semelhante à infecção com cepas não LGV. O LGV genital pode avançar para uma síndrome inguinal 2 a 4 semanas depois, caracterizada por linfadenopatia inguinal eritematosa e dolorosa (bubão; ver Fig. 321-3), e as manifestações sistêmicas incluem febre, cefaleia, artralgia, mialgia e leucocitose. Os bubões geralmente são unilaterais e aproximadamente um terço se rompe espontaneamente e solta pus, e podem ser complicados por fístulas. Os bubões não rompidos geralmente se curam. Nos estágios seguintes, a fibrose de trato genital pode conduzir a complicações como infertilidade, elefantíase, estenoses, fístulas e esclerose subcutânea.

O LGV também pode se apresentar como uma síndrome anogenital com proctite invasiva. Os sintomas incluem febre, tenesmo, prurido anal e corrimento retal que pode ser mucoso ou, menos comumente, mucopurulento ou com sangue. Até 20% a 30% dos pacientes são assintomáticos. A mucosa retal é friável, com múltiplas ulcerações superficiais. A biópsia pode revelar granulomas submucosos e abscessos em cripta. Esses achados clínicos e histopatológicos se assemelham à doença de Crohn (Cap. 141). As complicações posteriores incluem estenoses retais e fístulas anais, além de linforroidas (crescimento perianal do tecido linfático).

História Natural

A história natural da infecção genital não tratada por *C. trachomatis* não foi totalmente esclarecida em parte em razão de considerações éticas limitarem tal pesquisa. Os resultados das clamídias genitais não tratadas incluem resolução espontânea (i.e., *clearance* imunomediado) e infecção persistente; esta última pode ser subclínica ou pode progredir para manifestações clínicas (p. ex., cervicite, uretrite), que podem permanecer não complicadas ou levar a complicações (p. ex., DIP). Com base em evidências limitadas procedentes de pacientes com clamídias detectadas inicialmente por rastreamento que retornaram dentro de semanas a meses para o tratamento e foram testados novamente, cerca de 10% a 40% de infecções se resolvem espontaneamente antes do tratamento.[8] Alguns pacientes com infecção persistente desenvolvem as manifestações clínicas antes de retornar para o tratamento, incluindo uma pequena proporção de mulheres (até 4%) que desenvolve DIP sintomática. Outros dados escassos em mulheres sugerem que até 50% das infecções clamídias genitais se resolvem após 1 ano, mas uma pequena porcentagem (<10%) persistiria por diversos anos. Há evidências recentes que sugerem que a resolução da clamídia antes do tratamento pode reduzir o risco em curto prazo para a reinfecção.[9] Uma compreensão aprimorada da história natural das clamídias poderia ter impacto no rastreamento e nas recomendações de tratamento.

Diagnóstico

As infecções por *C. trachomatis* são difíceis de diagnosticar clinicamente porque a maioria é assintomática, e mesmo quando os sintomas ou sinais estão presentes, eles não são específicos. Portanto, um diagnóstico definitivo depende da detecção do organismo. O diagnóstico laboratorial confirma o diagnóstico clínico naqueles com manifestações clínicas e detecta a infecção em indivíduos assintomáticos (p. ex., rastreamento). O CDC recomenda o rastreamento anual de clamídias em mulheres sexualmente ativas com até 25 anos, assim como em mulheres mais velhas com fatores de risco (p. ex., novos ou múltiplos parceiros sexuais). Estudos selecionados demonstram que o rastreamento de clamídias reduz a prevalência desse microrganismo em mulheres e a taxa de DIP. Dados de vigilância dos Estados Unidos, Inglaterra e Colúmbia Britânica, durante a última década, demonstraram um declínio constante das taxas de DIP. A triagem universal de clamídia em homens não está recomendada; testes de clamídia seletivos são apropriados em locais com alta prevalência (p. ex., clínicas de doenças sexualmente transmissíveis, prisões) para homens de alto risco ou para homens sintomáticos.

O padrão de referência para a detecção de *C. trachomatis* tem sido o isolamento do organismo em cultura de célula. O desenvolvimento de testes que prescindem da cultura foi importante porque a cultura é tecnicamente exigente, cara e com disponibilidade restrita. Os primeiros testes que prescindiam de cultura incluíam imunoensaio enzimático, anticorpo fluorescente direto e hibridização de ácido nucleico. Esses testes eram menos caros e tecnicamente com menor demanda do que a cultura, mas tinham sensibilidade menor (limite de detecção acima dos $\geq 10^3$ corpos elementares) e, portanto, detectavam poucas infecções. Esses testes mais antigos foram substituídos na maioria dos laboratórios por NAATs, que, agora, são testes de diagnóstico recomendados para clamídias.[10] Os NAATs têm sensibilidade mais alta (detectando uma pequena quantidade de corpos elementares) e podem ser realizados em esfregaços genitais ou amostras coletadas de modo não invasivo (primeiro jato de urina ou esfregaços vaginais autocoletados) com precisão semelhante. As amostras recomendadas pelo CDC para triagem com NAATs são o primeiro jato urinário em homens e esfregaços vaginais em mulheres. Os NAATs não foram liberados pelo U.S. Food and Drug Administration para uso com amostras retais, orofaríngeas ou esfregaço conjuntival. No entanto, alguns laboratórios validaram os ensaios para atender às exigências da *Clinical Laboratory Improvement Amendments* (CLIA).

O papel da sorologia no diagnóstico da infecção por *C. trachomatis* é limitado primariamente a duas indicações: (1) síndrome da pneumonia do lactente, cujo diagnóstico é sugerido por título de anticorpo imunoglobulina M (IgM) para *C. trachomatis* de, no mínimo, 1:32, utilizando o teste de microimunofluorescência (MIF), e (2) LGV, cujo diagnóstico é sugerido por um título de anticorpo de fixação de complemento (FC) maior que 1:64 ou título de anticorpo MIF maior que 1:256 no contexto

clínico apropriado; MIF tem uma especificidade maior que FC. O LGV pode também ser diagnosticado de forma mais definitiva demonstrando-se um tipo OmpA LGV no DNA de *C. trachomatis* de material infectado.

Tratamento

A *C. trachomatis* é suscetível a tetraciclinas, macrolídios e algumas quinolonas (ofloxacino e levofloxacino, mas não ciprofloxacino). O tratamento recomendado pelo CDC para clamídias não complicadas é doxiciclina 100 mg oral, duas vezes ao dia por 7 dias ou azitromicina 1 g oral em dose única.[11] Uma metanálise de ensaios clínicos de tratamento da clamídia genital que utilizam principalmente a cultura de clamídia revelou que esses regimes são igualmente eficazes, com taxas de cura em torno de 97% a 98%. Um estudo posterior em mulheres usando o teste de amplificação de ácidos nucleicos mais sensível sugeriu que a taxa de cura em clamídia genital pode ser ligeiramente inferior (≈92%).[12] Estudos retrospectivos recentes suscitaram preocupações acerca da eficácia da azitromicina para a clamídia retal; no entanto, esses estudos tiveram limitações, e são necessários ensaios clínicos prospectivos comparando a azitromicina com os regimes de doxiciclina para a clamídia retal. A adesão ao tratamento é maior com a azitromicina. Os regimes de tratamento alternativos incluem eritromicina base 500 mg oral, quatro vezes ao dia por 7 dias, ofloxacino 300 mg oral, duas vezes ao dia por 7 dias, e levofloxacino 500 mg oral, uma vez ao dia por 7 dias. A azitromicina é o tratamento recomendado para gestantes infectadas por clamídias. A epididimite por *C. trachomatis* e a DIP devem ser tratadas com doxiciclina por 10 e 14 dias, respectivamente. O tratamento dessas síndromes é geralmente empírico antes de os resultados de teste estarem disponíveis; portanto, a ceftriaxona 250 mg é adicionada intramuscularmente em uma dose única à doxiciclina para cobrir a gonorreia. O LGV deve ser tratado com doxiciclina por 3 semanas; alguns especialistas recomendaram a azitromicina 1 g via oral semanalmente por 3 semanas como uma alternativa.[13] As infecções clamidiais em lactentes são tratadas com eritromicina-base 50 mg/kg/dia VO dividida em quatro doses diárias por 14 dias; dados com outros macrolídios são limitados, mas um curso curto de terapia com azitromicina 20 mg/kg/dia por via oral pode ser eficaz.

Um teste de cura (aproximadamente 3 semanas após a finalização do tratamento de clamídias) é recomendado somente para gestantes. Os parceiros sexuais (incluindo os parceiros atuais e aqueles em contato até há 60 dias) e pais de lactentes infectados por clamídias devem ser avaliados e tratados empiricamente. A terapia acelerada para parceiros dos pacientes infectados com clamídias, por meio da qual são oferecidos medicamentos ou uma prescrição para o parceiro sexual, ou os clínicos fornecem medicamentos para contatos sem exame físico, pode reduzir o risco de clamídias recorrentes.[14] Os pacientes e seus parceiros devem permanecer em abstinência até que o tratamento seja finalizado.

Prevenção

A educação e a provisão de camisinhas são medidas preventivas que devem acompanhar o tratamento de clamídias. As clamídias recorrentes ocorrem entre aproximadamente 10% a 20% em pacientes infectados dentro de alguns meses de tratamento; portanto, a repetição do teste de clamídias é recomendada aproximadamente t3 meses após o tratamento. A triagem de rotina pode reduzir o risco de doença inflamatória pélvica em mulheres jovens sexualmente ativas.[15]

Chlamydia pneumoniae

Em 1986, uma nova clamídia patogênica que causava infecções agudas de trato respiratório foi identificada e designada como *Chlamydia* cepa TWAR. Inicialmente pensou-se ser uma nova cepa de *C. psittaci*, mas foi reconhecida posteriormente como as espécies *C. pneumoniae*. Pneumonia e infecções de trato respiratório superior (bronquite, faringite, laringite e sinusite) são as doenças mais frequentemente identificadas causadas por *C. pneumoniae*.[16] No entanto, *C. pneumoniae* pode contribuir também para a exacerbação de bronquite crônica e de asma. Há evidências que sugerem que a *C. pneumoniae* pode contribuir para a aterosclerose, apesar de grandes ensaios de tratamento de *C. pneumoniae* não terem demonstrado benefício na prevenção de eventos cardiovasculares adversos. Distúrbios selecionados do sistema nervoso central (p. ex., doença de Alzheimer, esclerose múltipla) têm sido associados a *C. Pneumoniae*, mas uma relação causal ainda não foi estabelecida.

Epidemiologia

A maioria dos adultos nos Estados Unidos e em outros países desenvolvidos é soropositiva para *C. pneumoniae*, e até 80% em algumas populações. Frequentemente a soroconversão ocorre durante a infância ou adolescência e pode ser subclínica. Os estudos incorporando a cultura ou a reação em cadeia da polimerase (PCR) sugerem que a infecção seja comum em crianças de até 5 anos. A *C. pneumoniae* causa uma pneumonia atípica, com incidência anual estimada de um caso para 1.000 pessoas; os estudos epidemiológicos sugerem um ciclo de 4 anos de aumento de incidência da pneumonia. Até 10% da pneumonia adquirida na comunidade é atribuída a *C. Pneumoniae*, e a coinfecção com outros patógenos respiratórios, como *Streptococcus pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*, não é incomum. Acredita-se que a infecção pelo organismo ocorra pela inalação de gotículas respiratórias procedentes de pessoas infectadas com a doença e possivelmente de portadores assintomáticos. Esse modo de transmissão pode facilitar a disseminação da infecção entre membros da família e pode causar epidemias em populações confinadas, como pessoas em barracas militares, asilos e escolas.

Manifestações clínicas

A maioria das infecções por *C. pneumoniae* ocorre em crianças, que frequentemente têm manifestações clínicas leves ou são assintomáticas. As manifestações clínicas são mais evidentes em adultos, especialmente nos mais velhos, que têm incidência mais alta de pneumonia por *C. pneumoniae*. A *C. pneumoniae* causa uma pneumonia atípica que geralmente é de grau leve a moderado. O período de incubação pode levar muitas semanas, e o início da doença é gradual. Uma tosse não produtiva geralmente está presente e costuma ser precedida ou acompanhada por congestão nasal, dor de garganta ou rouquidão. A cefaleia pode ocorrer em até metade dos pacientes. Febre e dispneia ocorrem com menos frequência. No exame físico, crepitações pulmonares localizadas ou roncos são frequentes. A radiografia de tórax mostra uma pneumonite evidente, com mais frequência, como uma infiltração única de lobo subsegmental inferior. A contagem de leucócitos é geralmente normal. A *C. pneumoniae* também pode se apresentar isoladamente como bronquite, sinusite, laringite ou faringite não exsudativa. A evolução clínica dessas infecções do trato respiratório superior pode se prolongar por diversas semanas.

Diagnóstico

A infecção por *C. pneumoniae* geralmente é diagnosticada por sorologia ou detecção direta do organismo em espécies respiratórias utilizando a cultura celular ou outros métodos que não o cultivo. A sorologia é o teste utilizado na maioria dos ambientes clínicos, sendo o teste MIF considerado o padrão-ouro para o sorodiagnóstico. Infecção aguda é sugerida por um aumento de quatro vezes na IgG a partir de soros emparelhados ou um único valor de título elevado de IgM (>1:16) ou IgG (>1:512). No entanto, a sorologia é limitada por sua especificidade, reprodutibilidade e correlação clínica. A *C. pneumoniae* pode ser isolada em cultura de célula, mas a cultura é tecnicamente difícil e leva tempo. A detecção de antígenos utilizando anticorpos monoclonais fluorescentes tem uma sensibilidade mais baixa do que a cultura e também é tecnicamente desafiante. A PCR para *C. pneumoniae* é mais sensível do que a cultura, e a PCR em tempo real parece ter vantagens com relação à PCR convencional. Apesar de ainda haver ensaios envolvendo a padronização dos métodos de PRC para a detecção de *C. pneumoniae*, a PCR é promissora e provavelmente se tornará o teste de escolha.

Tratamento

A *C. pneumoniae* é suscetível às tetraciclinas, macrolídios e fluoroquinolonas. Os ensaios clínicos de tratamento utilizando a cultura têm demonstrado que certos macrolídios e quinolonas erradicam a *C. pneumoniae* em aproximadamente 70% a 85% dos pacientes com pneumonia. A resposta clínica ao tratamento pode ser lenta, e alguns pacientes podem precisar de retratamento. A duração do tratamento sugerido para a maioria dos esquemas geralmente é de 10 a 14 dias, exceto para os tratamentos mais curtos, que podem ser eficazes com azitromicina (10 mg/kg no dia 1, seguidos por 5 mg/kg ao longo dos 4 dias seguintes, até 1,5 g oral ao longo

de 5 dias). As infecções por *C. pneumoniae* crônicas podem exigir cursos até mais longos de tratamento (p. ex., s6 semanas), e macrolídios são sugeridos nessa situação. Imunidade protetora após infecção por *C. pneumoniae* pode não ocorrer e, portanto, a reinfecção é comum.

Chlamydia psittaci

Epidemiologia

A *C. psittaci* infecta naturalmente vários mamíferos e pássaros. As cepas de *C. psittaci* parecem ser hospedeiro-específicas e a maioria das infecções humanas é ligada a contato com pássaro infectado. A infecção de *C. psittaci* em humanos é designada psitacose em parte porque a exposição a pássaros psitacídeos (papagaios, periquitos e periquitos australianos) está comumente implicada nas infecções. No entanto, em razão de casos humanos terem sido associados com a exposição a tentilhões, pombos, faisões, patos, perus, galinhas, gaivotas e outros pássaros, a ornitose pode ser um termo mais apropriado. A psitacose em pássaros varia desde o estado assintomático até doença sintomática leve manifestada por penas arrepiadas, anorexia, calafrios, dispneia, diarreia ou depressão. Os pássaros infectados liberam *C. psittaci* na urina, fezes ou secreções do bico ou dos olhos. As suas penas e o ambiente ao redor são contaminados. A transmissão para humanos é feita principalmente pela inalação de secreções aerossolizadas dos pássaros ou poeira. Os pássaros infectados podem liberar o organismo por meses. A transmissão pessoa a pessoa raramente ocorre.

A psitacose humana é uma infecção rara, em parte devido ao alimento com antibiótico para pássaros e à quarentena compulsória para pássaros importados. O número de casos de psitacose nos Estados Unidos é estável há 10 anos, com menos de 50 casos confirmados anualmente. Um número maior de casos é relatado, mas não confirmado.

Manifestações clínicas

A psitacose envolve inicialmente os pulmões e então se dissemina para o sistema reticuloendotelial. O espectro clínico da infecção abrange desde casos assintomáticos até fulminantes, e as manifestações clínicas podem sugerir outras doenças febris sistêmicas inespecíficas, incluindo febre Q, febre tifoide ou doença do legionário.[17] Após o período de incubação de 5 a 14 dias, alguns pacientes podem apresentar uma doença inespecífica semelhante a uma virose ou síndrome como mononucleose. A apresentação mais sugestiva de psitacose é uma pneumonia atípica febril aguda.[18] Inicialmente os pacientes têm um início abrupto de calafrio e febre de até 40,5 °C. A dissociação de pulso e temperatura (temperatura elevada com pulso normal) pode ocorrer. Sintomas constitucionais, incluindo cefaleia, mialgia e artralgias, são proeminentes. Uma tosse, geralmente não produtiva, aparece no início da doença e pode se acompanhar de dor no tórax, que é geralmente não pleurítica. A ausculta pode ser normal ou revelar estertores bilaterais. Os achados das radiografias torácicas são geralmente mais dramáticos que os achados do exame pulmonar; o achado mais comum é a consolidação de lobo inferior isolado, mas infiltrados broncopneumônicos múltiplos localizados, alterações em vidro fosco difuso e um padrão miliar foram descritos. Pequenas efusões pleurais podem ser vistas. Em contraste com a pneumonia por *C. pneumoniae*, a psitacose é mais grave com febre alta e ausência ou poucas queixas respiratórias superiores.

Achados extrapulmonares ocorrem frequentemente em psitacose. A esplenomegalia é comum. Um exantema maculopapular esbranquiçado, fracamente eritematoso (manchas de Horder), lembrando a roséola tífica, pode ocorrer, assim como eritema nodoso. Sinais de hepatite, endocardite (com cultura negativa), pericardite, miocardite, meningoencefalite, anemia hemolítica ou coagulação intravascular disseminada podem ser observados. A infecção por *C. psittaci* também tem sido associada com o linfoma de zona marginal extranodal não gastrointestinal do tecido linfoide associado à mucosa, incluindo localização ocular e do sistema nervoso central.

Diagnóstico

A psitacose deve ser suspeitada em pacientes com doença febril (especialmente a pneumonia atípica) que relatam exposição a pássaros doentes ou importados ou que têm exposição regular a pássaros, incluindo donos de pássaros, funcionários de *pet shop*, veterinários, guardas de zoológico e trabalhadores de fábrica de processamento de aves. O diagnóstico pode ser feito com sorologia ou pelo isolamento do organismo em cultura celular. A *C. psittaci* é um agente de nível de biocontenção 3 para a estabilidade em ambientes e transmissão por aerossol. Em razão de as infecções de *C. psittaci* adquiridas em laboratório serem bem-documentadas, a cultura é desestimulada e a sorologia é preferida. Se houver a tentativa da cultura, a equipe laboratorial deve ser notificada antecipadamente para que as precauções apropriadas sejam tomadas. Um diagnóstico sorológico de psitacose é feito pela demonstração de (1) um aumento de, no mínimo, quatro vezes no título de anticorpos por FC ou MIF contra *C. psittaci* para um título de pelo menos 1:32 da fase aguda para a de convalescença, com pelo menos 2 semanas de intervalo (é recomendado de 3 a 6 semanas), ou (2) um título de IgM de no mínimo 1:16 contra *C. psittaci* por MIF.

Tratamento

A psitacose não tratada pode ser fatal, mas a mortalidade é rara com tratamento antimicrobiano imediato. Em razão do atraso no diagnóstico laboratorial de psitacose, a terapia empírica deve ser fornecida com base na suspeita clínica. A suscetibilidade de *C. psittaci* foi demonstrada para tetraciclinas, macrolídios e algumas quinolonas mais novas. O regime de tratamento recomendado, com base em experiência clínica, é ou a tetraciclina 500 mg, quatro vezes ao dia, ou a doxiciclina 100 mg, duas vezes ao dia de 10 a 21 dias. São necessários estudos adicionais quanto à eficácia clínica de azitromicina e quinolonas mais novas. A resposta inicial do tratamento pode ser marcante, com desfervescência e melhora clínica importante dentro de 24 a 48 horas. A recuperação completa pode levar muitas semanas, e a recaída ou reinfecção pode acontecer. O tratamento de endocardite inclui tratamento prolongado com antibiótico e consideração quanto à substituição da válvula.

Prevenção

A psitacose epidêmica é evitável por um período de 30 dias de quarentena de todos os pássaros psitacídeos importados e o tratamento destes com ração contendo clortetraciclina. O U.S. Department of Agriculture recomenda o tratamento estendido para um adicional de 15 dias após a quarentena. A prevenção da psitacose epidêmica ou endêmica também depende de se evitar ou de se proteger contra a exposição à poeira ou a secreções de pássaros ou às áreas onde vivem, assim como evitar o manuseio de pássaros doentes. O saneamento ambiental é outra medida preventiva importante, considerando a resistência do organismo ao ressecamento.

Associação com Aterosclerose

Há evidências de que *C. pneumoniae* possa causar ou contribuir para a aterosclerose (Cap. 70) e doenças cardiovasculares. Estudos soroepidemiológicos demonstraram maior prevalência de anticorpos de *C. pneumoniae* em pacientes com aterosclerose, embora os testes sorológicos utilizados e os critérios de soropositividade tenham variado entre os estudos. Além disso, a *C. pneumoniae* foi identificada em placas ateroscleróticas por cultura, coloração imuno-histoquímica e PCR. Estudos em animais demonstraram que a infecção por *C. pneumoniae* pode iniciar ou aumentar a progressão da aterosclerose, e estudos esparsos em animais demonstraram que os antibióticos previnem contra a aterosclerose. Entretanto, ensaios de tratamento randomizado em grande escala não demonstraram que o tratamento da *C. pneumoniae* previna eventos cardiovasculares ou mortalidade. Alguns destes estudos diferiram em termos de populações de estudo, macrolídeo utilizado e duração do tratamento. Atualmente, os antibióticos não são recomendados para a prevenção de eventos cardiovasculares ateroscleróticos adversos.

Associação com Asma

Estudos epidemiológicos e clínicos demonstraram associação entre a infecção por *C. pneumoniae* e a asma, tanto nas exacerbações agudas como na asma crônica mais grave. Considera-se que a infecção persistente por *C. pneumoniae* contribua para a inflamação das vias aéreas e hiper-reatividade. Alguns estudos clínicos randomizados demonstraram melhora na doença asmática (sintomas, marcadores inflamatórios ou pico de fluxo expiratório) após tratamento antimicrobiano da infecção presumida ou comprovada por *C. pneumoniae*, especialmente durante exacerbações agudas. Entretanto, é difícil determinar o quanto da melhoria pode ter sido causado pelos efeitos imunomoduladores dos antibióticos em vez da sua atividade antimicrobiana. Embora o papel do tratamento antibiótico para a infecção por *C. pneumoniae* em asmáticos permaneça controverso, o tratamento para infecção por *C. pneumoniae* é atualmente recomendado para pacientes com exacerbações agudas de asma e evidência clínica de infecção.

Associação com Doenças Neurológicas Crônicas

A infecção por *C. pneumoniae* tem sido implicada na patogênese da esclerose múltipla e da doença de Alzheimer com base em alguns estudos que demonstram a detecção do organismo a uma frequência mais elevada no tecido neurológico afetado. Entretanto, até o momento, os estudos são contraditórios e não foi estabelecida uma relação causal entre a infecção por *C. pneumoniae* e esclerose múltipla ou doença de Alzheimer.

Referência de Grau A

A1. Porco TC, Gebre T, Ayele B, et al. Effect of mass distribution of azithromycin for trachoma control on overall mortality in Ethiopian children: a randomized trial. *JAMA*. 2009;302:962–968.

A2. House JI, Ayele B, Porco TC, et al. Assessment of herd protection against trachoma due to repeated mass antibiotic distributions: a cluster-randomised trial. *Lancet*. 2009;373:1111–1118.

Referências Gerais

1. Nunes A, Gomes JP. Evolution, phylogeny, and molecular epidemiology of *Chlamydia*. *Infect Genet Evol*. 2014;23:49–64.
2. Wyrick PB. *Chlamydia trachomatis* persistence in vitro: an overview. *J Infect Dis*. 2010;201(suppl 2):S88–S95.
3. Taylor HR, Burton MJ, Haddad D, et al. Trachoma. *Lancet*. 2014;384:2142–2152.
4. Centers for Disease Control and Prevention *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2013*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2014.
5. Torrone E, Papp J, Weinstock H. Prevalence of Chlamydia trachomatis genital infection among persons aged 14-39 years—United States, 2007-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:834–838.
6. Mackern-Oberti JP, Motrich RD, Breser ML, et al. *Chlamydia trachomatis* infection of the male genital tract: an update. *J Reprod Immunol*. 2013;100:37–53.
7. de Vrieze NH, van Rooijen M, van der Loeff MF, et al. Anorectal and inguinal lymphogranuloma venereum among men who have sex with men in Amsterdam, The Netherlands: trends over time, symptomatology and concurrent infections. *Sex Transm Infect*. 2013;89:548–552.
8. Geisler WM. Duration of untreated, uncomplicated *Chlamydia trachomatis* genital infection and factors associated with chlamydia resolution: a review of human studies. *J Infect Dis*. 2010;201(suppl 2):S104–S113.
9. Geisler WM, Lensing SY, Press CG, et al. Spontaneous resolution of genital *Chlamydia trachomatis* infection in women and protection from reinfection. *J Infect Dis*. 2013;207:1850–1856.
10. Gaydos CA. Nucleic acid amplification tests for gonorrhea and chlamydia: practice and applications. *Infect Dis Clin North Am*. 2005;19:367–386.
11. Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR–12):44–47.
12. Batteiger BE, Tu W, Ofner S, et al. Repeated *Chlamydia trachomatis* genital infections in adolescent women. *J Infect Dis*. 2010;201:42–51.
13. de Vries HJ, Zingoni A, Kreuter A, et al. 2013 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:1–6.
14. Hogben M, Kidd S, Burstein GR. Expedited partner therapy for sexually transmitted infections. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012;24:299–304.
15. Zakher B, Cantor AG, Pappas M, et al. Screening for gonorrhea and chlamydia: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2014;161:884–893.
16. Roulis E, Polkinghorne A, Timms B. *Chlamydia pneumoniae*: modern insights into an ancient pathogen. *Trends Microbiol*. 2013;21:120–128.
17. Stewardson AJ, Grayson ML. Psittacosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24:7–25.
18. Branley JM, Weston KM, England J, et al. Clinical features of endemic community-acquired psittacosis. *New Microbes New Infect*. 2014;2:7–12.

No Brasil

A infecção por Chlamydia no Brasil encontra sua forma mais significativa, do ponto de vista epidemiológico, no tracoma ocular, que é endêmico em todo o território nacional, principalmente entre populações menos assistidas, entre as quais ações de busca ativa são promovidas pelo Estado com diminuição gradual de sua prevalência. Apesar de estar sob vigilância epidemiológica o tracoma não é de notificação compulsória em todo o território nacional, mas apenas em alguns estados da federação. O último inquérito nacional realizado entre os anos de 2002 e 2008 confirmou a existência da doença em todo o território nacional e uma prevalência média de 5,1%. Entre 2008 e 2015 foram examinadas 3.185.662 pessoas e detectados 128.233 casos de tracoma, com um percentual médio de positividade de 4,1%.

Com relação à cervicite e à uretrite por C. trachomatis no Brasil, é estimada pela Coordenação Nacional de DST/AIDS uma incidência média de 3,5% de casos de clamídia em mulheres sexualmente ativas. Um estudo multicêntrico nacional de 2012 observou elevada prevalência (9,8%; IC95% 8,5-11,1), com diferenças regionais, de infecção por clamídia em parturientes jovens entre 15 e 24 anos de idade, tendo sido recomendado que o rastreamento pré-natal seja adotado nesse grupo no Brasil.

Bibliografia

Pinto VM. *Prevalência e fatores de risco para Chlamydia trachomatis em parturientes, de 15 a 24 anos, no Brasil. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Espírito Santo*. Centro de Ciências da Saúde; 2012.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis *Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Secretaria de Vigilância em Saúde*. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/tracoma.

Sífilis

Edward W. Hook, III

Definição

A sífilis, uma doença crônica infecciosa causada pela bactéria *Treponema pallidum*, subespécie *pallidum*, é geralmente adquirida por contato sexual com outro indivíduo infectado. A sífilis é notável entre as doenças infecciosas por sua ampla variedade de manifestações clínicas. Se não tratada, ela progride para os estágios primário, secundário e terciário. As fases iniciais (i.e., primária e secundária), quando estão presentes lesões, são infecciosas. Ocorre a cura espontânea das lesões precoces, seguida de um longo período de latência. Em cerca de 30% dos pacientes não tratados, a doença tardia do coração, do sistema nervoso central (SNC) ou de outros órgãos pode se desenvolver anos após a infecção inicial. Embora a doença seja menos comum atualmente do que era no passado, ela permanece sendo um desafio para os clínicos por causa de suas manifestações multiformes e é de interesse para os biólogos por causa do equilíbrio tênue, prolongado, entre o hospedeiro e o espiroqueta invasor.[1,2]

O Patógeno

O agente causador da sífilis, o *T. pallidum* subespécie *pallidum*, está intimamente relacionado com outros espiroquetas patogênicos (Cap. 320), incluindo aqueles que causam a bouba (*T. pallidum*, subespécie *pertenue*) e a pinta (*Treponema carateum*). O *T. pallidum* é uma bactéria fina, helicoidal, com aproximadamente 0,15 µm de largura e de 6 a 15 µm de comprimento. O organismo tem de seis a 14 espirais e é afunilado em cada extremidade. É muito fino para ser visto por microscopia óptica após coloração de Gram, mas pode ser visualizado em material a fresco por microscopia de campo escuro ou em espécimes fixados pela coloração de prata ou pela imunofluorescência direta.

Ao contrário da maioria das bactérias, cujas membranas externas são ricas em proteínas, a membrana externa do *T. pallidum* parece ser composta, predominantemente, de fosfolipídios, com poucas proteínas expostas de superfície. Tem sido aventada a hipótese de que, por sua estrutura, a sífilis pode evoluir, apesar da pronta resposta de anticorpos contra antígenos internos não expostos na superfície, que é a base dos testes sorológicos para o diagnóstico e manejo da sífilis. Entre a membrana externa e a parede celular de peptidoglicano estão seis fibrilas axiais, sendo que três delas estão fixas em cada extremidade e se sobrepõem no centro do organismo. Eles são estrutural e bioquimicamente similares aos flagelos e, em parte, responsáveis pela motilidade do organismo.

É possível a cultura do *T. pallidum*, mas o cultivo *in vitro* sustentado ainda não o é e os rendimentos são muito baixos. A cultura é de uso limitado na pesquisa e não é utilizada na prática clínica. Todos os isolados estudados foram sensíveis à penicilina e são antigenicamente semelhantes. Os únicos hospedeiros naturais conhecidos do *T. pallidum* são os humanos e algumas espécies de macacos e símios superiores.

Epidemiologia

Com exceção da sífilis congênita, a sífilis é adquirida quase que exclusivamente pelo contato íntimo com as lesões infectantes da sífilis primária ou secundária (p. ex., cancros, placas mucosas, condiloma lata). A doença é comumente adquirida através de relações sexuais, incluindo relações anogenitais e orogenitais. Profissionais da saúde são, por vezes, infectados durante o exame não suspeito de pacientes com lesões infectantes. A infecção pelo contato com fômites é extremamente rara. Antes do advento de técnicas modernas nos bancos de sangue, a sífilis foi, ocasionalmente, transmitida através de hemotransfusão, pelo sangue de indivíduos com bacteriemia por *T. pallidum*. Além disso, a transmissão parenteral ocasional ainda ocorre, devido ao compartilhamento de agulhas contaminadas.

A sífilis é mais comum nas grandes cidades e em indivíduos jovens e sexualmente ativos. A maior taxa é encontrada nos homens com idade entre 20 e 29 anos. Em 2012, 67% dos 3.142 condados dos Estados Unidos não relataram nenhum caso de sífilis primária ou secundária e apenas 26 localidades foram responsáveis por cerca de 50% de todas as infecções relatadas.[3] A doença é mais prevalente no sudeste do país e na Califórnia.

A sífilis não poupa nenhuma classe, raça ou grupo, mas é mais prevalente entre os indivíduos que vivem à margem da sociedade. A taxa de sífilis nos Estados Unidos é cerca de oito vezes maior entre os afro-americanos do que entre os brancos não hispânicos. Em 2012, mais de 75% dos casos de sífilis primária relatados ocorreram em homens que reconheciam fazer sexo com outros homens. O número elevado de diferentes parceiros sexuais e, talvez, a escolha indiscriminada de parceiros aumentam o risco de adquirir uma doença sexualmente transmissível (Cap. 285). A pedra angular do controle da sífilis tem sido a investigação epidemiológica e o tratamento dos contatos sexuais dos pacientes com lesões primárias ou secundárias e dos pacientes com sífilis latente precoce. Pacientes com sífilis primária e secundária enumeravam, em média, quase três contatos sexuais diferentes nos 90 dias anteriores. Conforme a sífilis passou a ser associada ao uso de drogas e ao sexo anônimo, as investigações epidemiológicas tornaram-se menos eficazes.

A incidência de sífilis em geral diminuiu no mundo todo nos últimos 100 anos, com exceção dos períodos de guerra ou conturbações sociais. Com a introdução da penicilina, houve um rápido declínio da sífilis primária e secundária para aproximadamente quatro casos por 100.000 pessoas em 1957. Esse declínio foi seguido por reduções nos gastos federais para o controle da doença, o que resultou no ressurgimento da sífilis primária e secundária nos Estados Unidos, atingindo picos de mais de 12 casos por 100.000 pessoas várias vezes no período entre 1965 e meados da década de 1990. Como muitos casos de sífilis não são relatados, a incidência real pode ser muito maior.

Nos últimos 40 anos, epidemias de sífilis ocorreram de forma seriada em pelo menos três subgrupos da população dos Estados Unidos. Nas décadas de 1970 e 1980, homens que faziam sexo com homens representavam uma parcela desproporcionalmente alta do total de casos de sífilis. Ocorreram tendências similares em outros países. Assim, após um período de declínio, as taxas de sífilis nos Estados Unidos quase duplicaram de 1986 a 1990, sendo relatados 50.578 casos em 1990, em uma epidemia que afetou, de forma desproporcional, homens e mulheres heterossexuais, multirraciais, e que ocorreu concomitantemente com uma epidemia de uso de *crack*. Após 1990, a taxa de sífilis novamente declinou, e em 2001 foram relatados 6.103 casos de sífilis primária e secundária, um dos menores números desde 1959. A epidemia do final da década de 1980 provavelmente contribuiu para a disseminação do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (ver Interações Sífilis-HIV) e para um aumento dramático na taxa de sífilis congênita. Desde 2001, as taxas de sífilis começaram a aumentar em homens, e agora especialmente nos homens infectados pelo HIV.

Em 2013, a taxa de sífilis primária e secundária nos Estados Unidos era de 5,3 casos por 100.000 habitantes, mais do dobro da taxa mais baixa de sempre de 2,1 no ano 2000. Durante 2005 a 2013, as taxas de sífilis primária e secundária aumentaram entre homens de todas as idades, raças e etnias em todas as regiões. Em anos recentes tem-se observado um aumento rápido entre homens que fazem sexo com homens. Entre mulheres, as taxas aumentaram de 2005 a 2008 e diminuíram de 2009 até 2013.[4]

Pacientes com evidências clínicas de sífilis tardia, particularmente aqueles com sífilis cardiovascular ou gomosa, estão se tornando menos comuns, talvez como resultado da eficácia do tratamento com penicilina para a sífilis precoce. No entanto, as pesquisas indicam que ainda há um número significativo de pacientes com sífilis neurológica não tratada, principalmente em grupos etários mais velhos.

Curso Natural da Sífilis não Tratada

O período de incubação desde o momento da exposição até o desenvolvimento da lesão primária é, em média, de 21 dias (variando de 10 a 90 dias). Inicialmente, desenvolve-se uma pápula indolor no local da inoculação, que rapidamente se rompe para formar uma úlcera de base limpa — o cancro — com margens elevadas e endurecidas (Fig. 319-1A). O cancro persiste por 2 a 6 semanas e, então, desaparece espontaneamente. Várias semanas depois, geralmente desenvolve-se um segundo estágio caracterizado por febre baixa, mal-estar, cefaleia, linfadenopatia generalizada e erupção mucocutânea. Pode ocorrer o envolvimento de órgãos viscerais. A erupção secundária pode ocorrer enquanto o cancro primário ainda está cicatrizando ou até vários meses após o desaparecimento do mesmo. As lesões secundárias também desaparecem espontaneamente em 2 a 6 semanas e a infecção, então, torna-se latente. Mais de 20% dos pacientes com sífilis latente não tratada desenvolvem lesões tardias recidivantes, similares às da fase secundária; raramente, a recidiva assume a forma de recorrência do cancro primário. Na era pré-antibióticos, lesões

terciárias destrutivas tardias, envolvendo os olhos, o SNC, o coração e outros órgãos, incluindo a pele, podiam se desenvolver em cerca de um terço dos pacientes não tratados. Essas lesões podem ocorrer desde poucos anos até 25 anos após a infecção.

FIGURA 319-1 Lesões sifilíticas.
A, Cancro na sífilis primária. **B,** Lesões palmares de cor acobreada na sífilis secundária. **C,** Placa mucosa na sífilis secundária. **D,** Condiloma plano na sífilis secundária. (**A, C,** e **D,** De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003. **B,** De Habif TP, Cambell JI, Quitadamo MJ, et al. *Skin Disease: Diagnosis and Treatment*. St. Louis: Mosby; 2001.)

A incidência de complicações tardias da sífilis não tratada é atualmente desconhecida, mas parece ser menor à observada anteriormente. Os casos de goma sifilítica são tão raros atualmente, que são motivo de relatos.

Biopatologia

O *T. pallidum* pode penetrar através de membranas mucosas normais e de leves abrasões nas superfícies epiteliais. As primeiras lesões surgem no local da inoculação direta primária. O número mínimo de treponemas necessários para estabelecer a infecção é desconhecido, mas pode ser tão baixo quanto um. A multiplicação dos organismos é lenta, com um tempo de divisão de 33 horas em coelhos. Provavelmente, o lento crescimento dos treponemas em humanos reflete, em parte, a natureza prolongada da doença, o período de incubação relativamente longo e a necessidade de uma duração mais ou menos longa do tratamento.

A sífilis é uma doença sistêmica desde o início. Os treponemas são capazes de se fixar de forma específica às células do hospedeiro, mas não se sabe se a fixação resulta em danos para essas células. A maioria dos treponemas é encontrada nos espaços intercelulares, mas são vistos ocasionalmente no interior das células fagocíticas. No entanto, não existe nenhuma evidência de sobrevivência intracelular prolongada de treponemas. O *T. pallidum* não é conhecido por produzir toxinas.

A lesão patológica primária da sífilis é uma endarterite focal com um aumento nas células adventícias, proliferação endotelial e presença de infiltrado inflamatório em torno dos vasos afetados. Os linfócitos, células plasmáticas e monócitos predominam na lesão inflamatória, e são observadas células polimorfonucleares em alguns casos. O lúmen vascular frequentemente está obliterado. Com a resolução do processo, há uma considerável fibrose. Podem ser observados treponemas na maioria das lesões de sífilis precoce e em algumas lesões tardias, como a meningoencefalite da paresia geral.

A reação granulomatosa é comum na sífilis secundária e na tardia. Como os granulomas são histologicamente inespecíficos, casos de sífilis já foram incorretamente diagnosticados como sarcoidose ou outras doenças granulomatosas. Estudos de inoculação em humanos sugerem que a patogênese da goma sifilítica, uma lesão granulomatosa, envolve a hipersensibilidade a pequenos números de treponemas virulentos introduzidos no hospedeiro previamente sensibilizado.

A inoculação intradérmica, com antígenos parcialmente purificados de *T. pallidum* em pacientes com sífilis em diversos estágios mostrou que a hipersensibilidade celular tardia se desenvolve apenas no final da sífilis secundária, mas está presente de maneira uniforme na sífilis latente. Pode haver uma hiporresponsividade temporária dos linfócitos aos antígenos treponêmicos em pacientes com sífilis primária e secundária. É possível que o aumento e a diminuição das lesões na sífilis precoce dependam do equilíbrio entre o desenvolvimento de uma imunidade celular eficaz e a supressão da função dos linfócitos derivados do timo.

O hospedeiro responde à infecção, produzindo numerosos anticorpos e, em alguns casos também, podem se formar imunocomplexos circulantes. Por exemplo, na síndrome nefrótica que foi ocasionalmente descrita na sífilis secundária, os espécimes de biópsia renal provenientes desses pacientes mostraram uma glomerulonefrite membranosa caracterizada por depósitos focais subepiteliais na membrana basal, contendo imunoglobulina G, C3 e anticorpo treponêmico.

Manifestações clínicas

Sífilis Primária

A lesão típica da sífilis primária, o cancro, é uma úlcera indolor, de base limpa, endurecida (Fig. 319-1A). O cancro começa como uma pápula, mas, em seguida, a erosão superficial resulta em ulceração. As bordas da úlcera são elevadas, firmes e endurecidas. Ocasionalmente, infecções secundárias mudam a aparência do cancro e causam uma lesão dolorosa. A maioria dos cancros é uma lesão única, mas às vezes observam-se múltiplas úlceras, especialmente quando dobras cutâneas são justapostas (i.e., cancros "em beijo"). Um cancro não tratado desaparece em algumas semanas e deixa uma cicatriz tênue. O cancro está associado, habitualmente, à adenopatia satélite, que pode ser uni ou bilateral. Os linfonodos são móveis, discretos e fibroelásticos. Se o cancro ocorrer no colo uterino ou no reto, os linfonodos ilíacos regionais afetados não são palpáveis.

Os cancros podem ocorrer em qualquer local com potencial de inoculação por contato direto, sendo que a maioria ocorre em locais anogenitais. Os cancros podem também ser observados na faringe, na língua, em torno dos lábios, nos dedos, nos mamilos e em outras diversas áreas. A sua morfologia depende, em parte, da área do corpo onde ocorrem e da resposta imune do hospedeiro. Em indivíduos previamente infectados, os cancros podem ser pequenos e permanecer papulares. Os cancros do dedo podem ser mais erosivos e bastante dolorosos. Os cancros do canal anal podem passar despercebidos em homens que fazem sexo com homens, a menos que um exame cuidadoso seja feito.

Sífilis Secundária

Entre 4 e 8 semanas após o aparecimento do cancro primário, os sinais e sintomas da sífilis secundária geralmente se desenvolvem. Os sintomas podem incluir mal-estar, febre, cefaleia, odinofagia e outras queixas sistêmicas. A maioria dos pacientes apresenta linfadenopatia generalizada, incluindo o envolvimento dos linfonodos epitrocleares. Aproximadamente 30% dos pacientes têm evidência de cancro em processo de resolução, embora muitos pacientes (incluindo um número desproporcional de mulheres e homens que fazem sexo com homens) não relatem histórico de lesão primária.

Pelo menos 80% dos pacientes com sífilis secundária apresentam lesões cutâneas ou mucocutâneas em algum momento de sua doença. O diagnóstico é frequentemente suspeitado por causa da erupção cutânea. A erupção é muitas vezes minimamente sintomática e muitos pacientes com sífilis tardia não se recordam de lesões primárias ou secundárias. As erupções cutâneas são variadas na sua aparência, mas apresentam certos padrões característicos. Geralmente, as lesões são disseminadas, de distribuição simétrica e frequentemente róseas, acobreadas ou vermelho-escuras (particularmente as lesões maculares precoces). Em geral, não são pruriginosas, apesar de algumas exceções terem sido relatadas, e raramente são vesiculares ou bolhosas em adultos. Mostram-se endurecidas, exceto no caso das lesões maculares muito precoces e, frequentemente, têm uma descamação superficial (i.e., lesões papuloescamosas). As lesões tendem a ser polimórficas e arredondadas, e ao desaparecerem, podem deixar uma pigmentação residual ou despigmentação. Elas podem ser discretas e difíceis de visualizar, particularmente em indivíduos de pele escura.

As lesões maculares róseas mais precoces são em geral observadas no tronco, disseminando-se, posteriormente, para o resto do corpo. A face é geralmente poupada, exceto ao redor da boca. Subsequentemente, uma erupção papular aparece em geral disseminada, mas acentuada na palma das mãos e na planta dos pés (Fig. 319-1B). Com frequência essas erupções estão associadas à uma descamação superficial e podem ser hiperpigmentadas. Quando a erupção acomete a face, pode ser pustular, assemelhando-se à acne vulgar. Ocasionalmente, a descamação pode ser tão acentuada que se assemelha à psoríase. Pode ocorrer ulceração produzindo lesões semelhantes ao ectima. Os pacientes desnutridos ou debilitados podem apresentar lesões ulcerativas destrutivas e extensas com diversas crostas, denominadas lesões rupioides. Lesões ao redor dos folículos capilares podem resultar em alopecia em clareira na barba ou no couro cabeludo.

Lesões em anéis ou anulares podem ocorrer, especialmente na face, e particularmente em indivíduos negros. Uma lesão no ângulo da boca ou no canto do nariz pode ter uma erosão linear central, a chamada pápula dividida.

O palato e a faringe podem estar inflamados. Aproximadamente 30% dos pacientes com sífilis secundária desenvolvem a chamada placa mucosa (Fig. 319-1C). Trata-se de uma área ligeiramente elevada, oval, recoberta por uma membrana branco-acinzentada que, quando retirada, revela uma base rósea que não sangra. Essas lesões podem ser observadas na genitália, na boca ou na língua.

Em áreas quentes, úmidas, como o períneo, as pápulas grandes, pálidas, de superfície achatada, podem coalescer para formar o condiloma plano (Fig. 319-1D). As pápulas também podem ser observadas nas axilas e raramente ocorrem de forma generalizada. Não devem ser confundidas com as verrugas venéreas comuns (i.e., condiloma acuminado), que são pequenas, frequentemente múltiplas e mais protuberantes do que o condiloma plano. Assim como as placas mucosas, o condiloma plano é altamente infeccioso.

Outras manifestações da sífilis secundária incluem hepatite, que foi relatada em até 10% dos pacientes em algumas séries. A icterícia é rara, mas um nível elevado de fosfatase alcalina é comum. A biópsia hepática revela pequenas áreas de necrose focal e de infiltrado mononuclear ou vasculite periportal. Os espiroquetas podem, frequentemente, ser visualizados pela coloração de prata. A periostite com lesões líticas disseminadas do osso foi ocasionalmente relatada; a cintilografia óssea parece ser um teste sensível para a osteíte sifilítica em fase precoce. Uma nefropatia por imunocomplexo com síndrome nefrótica transitória foi raramente documentada. Pode haver irite ou uveíte anterior. De 10% a 30% dos pacientes apresentam pleocitose no líquido cefalorraquidiano (LCR), mas a meningite sintomática é observada em menos de 1%. Pode ocorrer gastrite sintomática.

Sífilis Recidivante

Depois que as lesões cutâneas, primárias ou secundárias, desaparecem, de 20% a 30% dos pacientes experimentam recorrências cutâneas. Lesões recorrentes podem ser menos ou mais firmemente endurecidas do que as lesões iniciais. Tais como as lesões características da sífilis primária ou secundária, elas são infectantes para os parceiros sexuais expostos.

Sífilis Latente

Por definição, a sífilis latente é o estágio no qual não há sinais ou sintomas clínicos da doença e o LCR está normal. A latência, que começa após a resolução do primeiro episódio de sífilis secundária, pode durar por toda a vida, sendo usualmente detectada por testes sorológicos reagentes para sífilis (ver Diagnóstico). A sífilis congênita deve também ser excluída antes que um diagnóstico de sífilis latente possa ser feito. Os pacientes podem ou não ter um histórico clínico de manifestações de sífilis primária ou secundária precoce.

A latência foi dividida em dois estágios: precoce e tardia. A maioria das recidivas ocorre no primeiro ano e as evidências epidemiológicas mostram que o período mais infectante é o primeiro ano de infecção. A latência precoce é, portanto, definida como o primeiro ano após a resolução das lesões primárias ou secundárias, ou como uma resposta de teste sorológico recém-reativa para sífilis em um indivíduo assintomático que teve um resultado sorológico negativo no ano anterior. Comumente, a sífilis latente tardia ou, mais precisamente, a sífilis latente de duração indeterminada não é infectante, exceto para gestantes, que podem transmitir a infecção para o feto após muitos anos apesar da infecção de longa duração.

Sífilis Tardia

Geralmente, a sífilis tardia (Tabela 319-1) é lentamente progressiva, embora algumas síndromes neurológicas possam ter um início súbito por causa da endarterite e da trombose no SNC. A sífilis tardia não é contagiosa por contato sexual. Qualquer órgão do corpo pode estar acometido, mas podemos distinguir três principais tipos de doença: benigna tardia (gomatosa), cardiovascular e neurossífilis.

Tabela 319-1

Casos novos de sífilis terciária diagnosticada em 105 pacientes na dinamarca, 1961-1970

CARACTERÍSTICAS DA SÍFILIS TERCIÁRIA	N° OBSERVADO*
Neurossífilis	72
Assintomática	45
Tabes dorsalis	11
Paresia geral	13
Meningovascular	1
Atrofia óptica	2
Sífilis cardiovascular	44
Insuficiência aórtica	16
Aneurisma aórtico	13
Aortite não complicada†	15
Sífilis benigna tardia (goma)	4

* Alguns pacientes tiveram mais de uma forma de sífilis tardia.

† Apenas diagnósticos de autópsia.

Sífilis Benigna Tardia

Na era da penicilina, as gomas sifilíticas são raras. Normalmente, elas se desenvolvem de 1 a 10 anos após a infecção inicial, podendo acometer qualquer parte do corpo. Embora as gomas possam ser destrutivas, elas respondem rapidamente ao tratamento e são, portanto, relativamente benignas. Na avaliação histológica, a goma sifilítica é um granuloma.

As gomas podem ser solitárias ou múltiplas e, mais frequentemente, chamam a atenção médica como lesões que ocupam espaço. Geralmente, são assimétricas e com frequência estão agrupadas. As gomas podem ter início como um nódulo superficial ou como uma lesão mais profunda que se rompe para formar úlceras penetrantes. Em geral são indolentes, de progressão lenta e endurecidas à palpação. As gomas cutâneas podem se assemelhar a outras lesões ulcerativas granulomatosas crônicas causadas pela tuberculose, sarcoidose, hanseníase e infecções fúngicas de tecidos profundos. Um diagnóstico histológico preciso pode não ser possível. No entanto, as gomas sifilíticas são as únicas dessas lesões a melhorar dramaticamente com o tratamento com penicilina.

As gomas podem também envolver órgãos viscerais profundos, especialmente do trato respiratório, trato gastrointestinal e os ossos. Além disso, elas podem envolver a laringe ou o parênquima pulmonar. As gomas do estômago podem mascarar um carcinoma ou linfoma gástricos. As gomas hepáticas já foram a forma mais comum de sífilis visceral e muitas vezes se manifestavam com hepatosplenomegalia e anemia, e ocasionalmente com febre e icterícia. As gomas esqueléticas geralmente produzem lesões nos ossos longos, crânio e clavícula; um sintoma característico é a dor noturna. As anormalidades radiológicas, quando presentes, incluem periostite e osteíte destrutiva, lítica ou esclerosante.

Sífilis Cardiovascular

As principais complicações cardiovasculares da sífilis são a insuficiência aórtica (Cap. 75) e o aneurisma da aorta (Cap. 78), em geral da aorta ascendente. Menos comumente, outras grandes artérias podem ser afetadas e o envolvimento do óstio coronário raramente resulta em insuficiência coronariana. Todas essas complicações são causadas pela endarterite obliterante dos *vasa vasorum*, com consequente dano à íntima e média dos grandes vasos. Esse dano resulta em dilatação da aorta ascendente, mas as cúspides valvares permanecem normais. Um aneurisma, ocasionalmente, se manifesta como uma massa pulsátil abaulando a parede torácica anterior. A aortite sifilítica[5] pode também envolver a aorta descendente proximal até as artérias renais.

Normalmente, a sífilis cardiovascular começa em 5 a10 anos após infecção inicial, mas pode não se manifestar clinicamente até 20 a 30 anos mais tarde. A sífilis cardiovascular não ocorre após a infecção congênita, um fenômeno que permanece inexplicado.

A aortite assintomática é mais bem diagnosticada pela visualização de calcificações lineares na parede da aorta ascendente na radiografia. Os sinais de insuficiência aórtica sifilítica são os mesmos que na insuficiência aórtica por outras causas. Na insuficiência aórtica resultante da dilatação do anel aórtico, o murmúrio decrescente é frequentemente mais alto ao longo da margem direita do esterno. Os aneurismas sifilíticos podem ser fusiformes, mas são mais normalmente saculares e não levam à dissecção aórtica. Entre 10% e 20% dos pacientes com sífilis cardiovascular apresentam neurossífilis concomitante.

Neurossífilis

O envolvimento do SNC ocorre ao longo da história natural da sífilis. A neurossífilis[6] pode ser dividida em cinco grupos: assintomática, meningite sifilítica, sífilis meningovascular, *tabes dorsalis* e paresia geral. A neurossífilis assintomática pode ocorrer em qualquer momento, enquanto a meningite sifilítica é mais comum durante a fase secundária da infecção. A sífilis meningovascular, a *tabes dorsalis* e a paresia geral normalmente são manifestações da sífilis tardia. A divisão não é absoluta, e usualmente ocorre sobreposição entre as síndromes. Os casos atuais de neurossífilis são mais provavelmente variantes das síndromes clássicas, possivelmente como resultado do uso de agentes antimicrobianos para outras doenças.

Meningite Sifilítica

Pode ocorrer uma meningite asséptica aguda ou subaguda em qualquer momento após o estágio primário, mas ela geralmente se manifesta no primeiro ano da infecção. Frequentemente, envolve a base do crânio e pode resultar em paralisias de pares cranianos uni ou bilaterais. Uma meningite asséptica branda pode ser relativamente comum em pacientes com sífilis precoce, mas a doença grave ocorre em apenas cerca de 1,5% dos pacientes não tratados. A meningite sifilítica geralmente desaparece sem tratamento.

Sífilis Meningovascular

Alguns pacientes têm endarterite e inflamação perivascular suficientes para resultar em trombose cerebrovascular e infarto, que ocorre geralmente de 5 a 10 anos após a infecção inicial. No entanto, relatos de casos sugerem que, em pacientes com sífilis com infecção coexistente por HIV, a sífilis meningovascular pode se manifestar mais cedo ou pode ser uma manifestação de falha terapêutica. Os pacientes frequentemente têm meningite asséptica associada. A maioria dos acidentes cerebrovasculares não é causada pela arterite sifilítica, mesmo nos pacientes cujo teste sorológico para a sífilis é reagente. No entanto, a sífilis deve ser considerada uma causa potencial nos pacientes relativamente jovens com um histórico de sífilis e sem outros fatores de risco para acidentes cerebrovasculares.

Tabes Dorsalis

A *tabes dorsalis*, que aparentemente é muito menos comum do que na era pré-penicilina, é uma doença lentamente progressiva, degenerativa, que envolve os cordões posteriores e raízes dorsais da medula espinal e resulta em perda progressiva dos reflexos periféricos, diminuição da sensibilidade vibratória e da propriocepção, além de ataxia progressiva. Pode haver alterações crônicas destrutivas nas grandes articulações dos membros afetados em casos avançados (i.e., as articulações de Charcot). Incontinência urinária e impotência são comuns. Crises súbitas e extremamente dolorosas, cuja origem é incerta, são uma parte característica da síndrome. A dor abdominal intensa e aguda pode levar a uma laparotomia exploradora.

A atrofia óptica é observada em 20% dos casos. Em 90% dos pacientes, as pupilas são bilateralmente mióticas e não conseguem se contrair mais em resposta à luz, mas respondem normalmente à acomodação (i.e., pupilas de Argyll Robertson).

O aparecimento de *tabes dorsalis* é geralmente observado de 20 a 30 anos após a infecção inicial. A sua causa é desconhecida, e espiroquetas não foram encontrados no cordão posterior ou nas raízes dorsais da medula.

Paresia Geral

Essa forma de neurossífilis é uma meningoencefalite crônica que resulta na perda progressiva e gradual da função cortical. Ela ocorre, normalmente, de 10 a 20 anos após a infecção inicial. No exame patológico há uma reação inflamatória crônica meníngea e perivascular, com espessamento das meninges, ependimite granular, degeneração do parênquima cortical e espiroquetas em abundância nos tecidos.

Em seus estágios iniciais, a paralisia geral resulta em sintomas inespecíficos de demência precoce, tais como irritabilidade, fadiga, cefaleia, amnésia e alterações de personalidade. Mais tarde, pode haver comprometimento da memória, perda da capacidade de julgamento, falta de discernimento, confusão e, com frequência, depressão ou exaltação do humor acentuada. Alguns pacientes podem apresentar delírio, e podem ocorrer convulsões. Também pode haver perda de outras funções corticais, incluindo paralisia ou afasia.

Os sinais físicos são principalmente os de estado mental alterado. Paralisias de pares cranianos são incomuns e a atrofia óptica é rara. A pupila de Argyll Robertson também não é comum, mas pupilas irregulares ou outras anormalidades pupilares não são infrequentes. Os reflexos periféricos estão muitas vezes exaltados.

Interações Sífilis-HIV

A sífilis, como outras doenças genitais ulcerativas, está associada a um risco de três a cinco vezes maior de aquisição de infecção pelo HIV. Presumivelmente, as úlceras genitais atuam como portas de entrada através das quais o HIV pode infectar mais facilmente indivíduos expostos. Consequentemente, são recomendados testes sorológicos para o HIV, 3 meses após o diagnóstico de sífilis, para todos os pacientes. De forma recíproca, em indivíduos com infecção pelo HIV que adquirem sífilis, a história natural da infecção pode ser modificada. Os indivíduos com sífilis infectados pelo HIV são um pouco mais propensos a apresentar inicialmente sífilis secundária do que os não infectados. Os pacientes com sífilis secundária infectados pelo HIV são também mais propensos do que os pacientes com sífilis secundária HIV-negativos a apresentar cancros concomitantes, o que sugere que a cicatrização dos cancros é retardada ou o aparecimento de manifestações secundárias é acelerado na presença de coinfecção com HIV.

Sífilis Congênita

A sífilis congênita resulta da disseminação hematogênica transplacentária de sífilis da mãe para o feto. Em 2012, 322 casos de sífilis congênita foram relatados nos Estados Unidos. O teste sorológico da sífilis deve ser realizado em todas as gestantes no início da gestação e deve ser repetido perto do término da gestação em mulheres que vivem em áreas onde a sífilis é relativamente comum.[7]

O risco de infecção fetal é maior nas fases iniciais da sífilis materna não tratada, declinando depois lentamente, mas a mãe não tratada pode infectar o feto durante, pelo menos, os 5 primeiros anos após a sua infecção. O tratamento adequado da mãe antes da 16ª semana de gestação normalmente evita a doença clínica no neonato. Posteriormente, o tratamento não poderá impedir sequelas tardias da doença na criança. A infecção materna não tratada pode resultar em óbito fetal, óbito neonatal, prematuridade ou síndromes de sífilis congênita precoce ou tardia nos sobreviventes.

As manifestações de sífilis congênita precoce são frequentemente observadas no período perinatal, mas podem não se desenvolver até que a criança tenha recebido alta hospitalar. A doença se assemelha à sífilis secundária do adulto, exceto pela erupção, que pode ser vesicular ou bolhosa. Frequentemente, a criança tem rinite, hepatosplenomegalia, anemia hemolítica, icterícia e pseudoparalisia (i.e., a imobilidade de uma ou mais extremidades) resultante da osteocondrite dolorosa.

A sífilis congênita tardia é definida como a sífilis congênita diagnosticada mais 2 anos após o nascimento. A doença pode permanecer latente, sem qualquer manifestação de danos tardios. As alterações cardiovasculares não têm sido observadas em pacientes com sífilis congênita. As manifestações neurológicas são comuns e podem incluir *deficit* auditivo neurossensorial por acometimento do oitavo par craniano e ceratite intersticial. A periostite pode resultar em ossos frontais do crânio proeminentes, depressão da ponte do nariz (nariz em sela), desenvolvimento pobre da maxila e arqueamento anterior das tíbias (tíbia em lâmina de sabre). Pode ocorrer artrite de instalação tardia nos joelhos (articulações de Clutton). A dentição permanente pode apresentar anormalidades características conhecidas como dentes de Hutchinson; os incisivos medianos superiores são amplamente espaçados, centralmente entalhados e afilados como uma chave de fenda. Os molares podem apresentar múltiplas cúspides pouco desenvolvidas (molares em amora).

Diagnóstico

Exame de Campo Escuro

O modo mais definitivo de diagnosticar a sífilis é encontrar espiroquetas característicos em lesões de sífilis adquirida precoce ou congênita. O exame de campo escuro é frequentemente positivo nos casos de sífilis primária e nos pacientes com lesões de mucosas úmidas de sífilis secundária e na sífilis congênita. Ocasionalmente, o resultado pode ser positivo para aspirados de linfonodos na sífilis secundária. Podem ocorrer resultados falso-negativos na sífilis primária devido à aplicação de sabão, antissépticos ou outros compostos tóxicos para o *T. pallidum* nas lesões. Um único resultado negativo é, portanto, insuficiente para excluir a sífilis. Para indivíduos de alto risco (p. ex., usuários de drogas, homens homossexuais ativos), é adequado tratar presumidamente com base nas lesões suspeitas após a realização de testes sorológicos. Pode também haver confusão devido à presença de espiroquetas que são morfologicamente indistinguíveis do *T. pallidum* na boca, especialmente em torno das margens gengivais. Os organismos vivos do *T. pallidum* apresentam movimento gradual para lá e para cá, movimento de rotação em torno do eixo longo e, preferencialmente, flexão súbita de 90 graus, perto do centro do organismo. Uma vez que a maioria dos médicos não tem o equipamento adequado e não está familiarizada com as técnicas de microscopia de campo escuro, os especialistas em saúde pública podem dar auxílio. O *T. pallidum* também pode ser demonstrado em amostras de biópsia ou patológicas por imunofluorescência direta ou pela coloração de prata.

Testes Sorológicos

Dois tipos básicos de testes sorológicos (Tabela 319-2) são amplamente utilizados para diagnosticar a infecção por *T. pallidum:* (1) testes não treponêmicos que detectam anticorpos contra o difosfatidilglicerol (cardiolipina), que é um componente normal de muitos tecidos; (2) testes que detectam anticorpos contra antígenos específicos do treponema.

Tabela 319-2

Testes sorológicos para a sífilis

TIPO	USO
ANTICORPOS NÃO TREPONÊMICOS (ANTICARDIOLIPINA)	
VDRL (floculação em lâmina)	Rastreamento, quantificação de resposta ao tratamento
RPR (cartão circular) (aglutinação)	Rastreamento, quantificação de resposta ao tratamento
ANTICORPOS TREPONÊMICOS ESPECÍFICOS	
FTA-ABS (imunofluorescência com absorção do soro)	Confirmatório, diagnóstico; não é utilizado para rastreamento de rotina
TP-PA (micro-hemaglutinação)	Semelhante ao FTA-ABS, mas pode ser quantificado e automatizado
EIA	Confirmatório e cada vez mais utilizado para rastreamento; automatizado

EIA = imunoensaio enzimático; FTA-ABS = teste de absorção do anticorpo treponêmico fluorescente; RPR = teste da reagina plasmática rápida; TP-PA = *Treponema pallidum* – aglutinação de partículas; VDRL = *Venereal Disease Research Laboratory.*

Testes não Treponêmicos

Os testes-padrão para detectar o anticorpo anticardiolipina são os testes de reagina plasmática rápida (RPR) e *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL), que são testes de floculação. A RPR e o VDRL são facilmente quantificados e, por isso, são os testes de escolha para monitorar as respostas dos pacientes ao tratamento. A proporção

relativa de pacientes com um resultado falso-positivo de RPR depende da prevalência da sífilis na comunidade; quanto menor a prevalência de sífilis, maior a proporção de resultados reagentes de VDRL por causas não sifilíticas.

O teste de RPR começa a ficar positivo em menos de 1 semana após o início do cancro; portanto, uma RPR não reagente não exclui a sífilis primária, especialmente se a duração da lesão for inferior a 1 semana. O resultado do teste de RPR é positivo em 99% dos pacientes com sífilis secundária (Tabela 319-3). Os pacientes com infecção avançada pelo HIV podem ter resultados negativos e alguns pacientes apresentam títulos tão elevados de anticorpos que estão com excesso de anticorpos; paradoxalmente, a diluição de seu soro resulta na conversão de um resultado positivo em negativo, o chamado efeito prozona. A reatividade da RPR tende a diminuir nos estágios tardios da sífilis e apenas cerca de 70% dos pacientes com sífilis cardiovascular ou neurossífilis tardia apresentam resultados positivos do teste.

Tabela 319-3

Frequência dos resultados positivos dos testes sorológicos na sífilis não tratada

ESTÁGIO	VDRL (%)	FTA-ABS (%)	TP-PA (%)
Primária	70	85	50-60
Secundária	99	100	100
Latente ou tardia	70	98	98

FTA-ABS = teste de absorção do anticorpo treponêmico fluorescente; TP-PA = *Treponema pallidum* – aglutinação de partículas; VDRL = *Venereal Disease Research Laboratory*.

O *título quantitativo* da RPR ou do VDRL é um pouco útil no diagnóstico, mas muito útil para monitorar a resposta terapêutica. A maioria dos pacientes com sífilis secundária apresenta títulos de no mínimo 1:16. A maioria dos indivíduos com resultados falso-positivos do teste de RPR apresenta títulos inferiores a 1:8. Nenhum título sozinho é um diagnóstico por si só. Aumentos significativos (quatro vezes ou mais) em soros pareados, no entanto, indicam fortemente sífilis aguda.

Testes Treponêmicos

Vários tipos de ensaios treponêmicos são amplamente utilizados. Recentemente, imunoensaios enzimáticos treponêmicos (EIAs, do inglês, *enzyme immunoassays*) utilizando antígenos treponêmicos clonados para a detecção de anticorpos de treponema tornaram-se disponíveis em vários fabricantes e ganharam popularidade devido ao seu baixo custo e à facilidade de uso. Em adição aos testes EIA, a aglutinação de partículas às quais foram fixados antígenos de *T. pallidum* é a base do ensaio de aglutinação de partículas do *Treponema pallidum* (TP-PA, do inglês, *T. pallidum particle agglutination*) amplamente utilizado. O teste de absorção de anticorpo de treponema fluorescente (FTA-ABS, do inglês, *fluorescent treponemal antibody absorption*) também tem sido amplamente utilizado e é relatado em relação ao brilho de fluorescência relativo, desde limítrofe até 4 + ; a maioria dos laboratórios relata apenas os resultados dos testes com reatividade 2+ ou superior como positivos. Em pacientes que não possuem evidências clínicas ou antecedentes de sífilis, mas com um resultado de teste de FTA-ABS reativo, o teste deve ser repetido. O uso de outro teste treponêmico pode ser útil no caso de problemas. O teste de TP-PA é ligeiramente menos sensível do que o teste de RPR ou FTA-ABS na sífilis primária. Suas sensibilidade e especificidade são, sob os demais aspectos, quase idênticas às do teste de FTA-ABS.

Dado que os testes sorológicos de EIA permitem o rastreio de um grande número de soros e têm características de desempenho (sensibilidade, especificidade, valores preditivos) semelhantes às de outros testes treponêmicos, eles têm sido cada vez mais utilizados recentemente para o rastreio de sífilis.[8,9] As pessoas com um resultado reativo de teste EIA devem ser testadas com um teste treponêmico quantitativo, tal como o teste de RPR ou VDRL, para confirmação e para permitir que o uso desse teste avalie a resposta subsequente à terapia. Não é pouco habitual que os pacientes tenham um resultado de teste de EIA reativo para sífilis e um resultado de teste de RPR ou VDRL não reativo. Uma proporção substancial desses é falso-positiva ou traduz a detecção de sífilis de longa data, muitas vezes previamente tratada, mas ocasionalmente pode detectar infecção muito recente antes de os testes de RPR e VDRL ficarem positivos.

Quando os testes não treponêmicos tais como o RPR e VDRL são usados para triagem, os testes treponêmicos são usados para confirmar que as pessoas com resultados do teste não treponêmicos reativos têm anticorpos para *T. pallidum*. Os resultados dos testes treponêmicos não são quantificados de forma confiável. Eles são sensíveis e têm um elevado grau de especificidade, na medida em que apenas aproximadamente 1% dos indivíduos normais tem resultados de teste de treponema reativos. Eles são reativos em 85% dos pacientes com sífilis primária, 99% com sífilis secundária e, pelo menos, 95% com sífilis tardia. Eles podem, portanto, ser o único teste com um resultado positivo em pacientes com sífilis cardiovascular ou neurológica. Para os pacientes com sífilis tardia, os resultados dos testes treponêmicos muitas vezes permanecem reativos durante toda a vida, apesar de terapia adequada.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial de uma úlcera genital (Cap. 285) inclui herpes genital (Cap. 374), cancroide (Cap. 301), linfogranuloma venéreo (Cap. 318) e uma série de outros processos ulcerativos. Classicamente, úlceras herpéticas são múltiplas, dolorosas, superficiais e, se observadas precocemente, vesiculares. No entanto, manifestações atípicas podem ser indistinguíveis de um cancro sifilítico. O herpes genital é muito mais comum do que a sífilis e é atualmente a causa mais comum de um "cancro típico" na América do Norte. Cancros sifilíticos também podem estar coinfectados com o vírus do herpes simples em 15% dos casos. As úlceras de cancroide são geralmente dolorosas, muitas vezes múltiplas e, frequentemente, exsudativas e não endurecidas. O linfogranuloma venéreo pode produzir uma lesão pequena, papular, associada à adenopatia satélite. Outras condições que devem ser distinguidas incluem granuloma inguinal (Cap. 316), farmacodermia, carcinoma, infecções fúngicas superficiais (Cap. 438), lesões traumáticas e líquen plano (Cap. 438). Na maioria dos casos, a distinção final é baseada no exame de campo escuro, que é positivo apenas na sífilis, e nos resultados de testes sorológicos.

O diagnóstico diferencial das lesões cutâneas da sífilis secundária inclui pitiríase rósea (Cap. 438), que pode ser diferenciada pela ocorrência de lesões ao longo de linhas de clivagem da pele e, frequentemente, pela presença de uma placa heráldica. Farmacodermia, exantemas febris agudos, psoríase, líquen plano, escabiose e outras doenças também devem ser consideradas em alguns casos. A placa mucosa pode lembrar vagamente a candidíase oral (i.e., sapinho). A mononucleose infecciosa (Cap. 377) pode parecer semelhante à sífilis secundária, com odinofagia, adenopatia generalizada, hepatite e uma erupção cutânea generalizada. Hepatites (Cap. 148) também podem causar confusão no diagnóstico.

Resultados Falso-positivos de Testes Sorológicos para a Sífilis

O teste de RPR ou VDRL é reagente em pacientes com outras doenças treponêmicas como pinta, bouba e a sífilis endêmica (Cap. 320). Esses testes podem também ser falsamente reagentes em indivíduos sem infecção treponêmica, com base em um histórico clínico negativo ou em resultados negativos de testes treponêmicos séricos.[10]

As origens dos resultados falso-positivos estão mais bem estudadas para testes não treponêmicos do que para testes treponêmicos. Resultados de teste de RPR falso-positivos agudos (<6 meses) ocorrem com baixa frequência em pacientes com pneumonia atípica, malária e outras infecções bacterianas ou virais, e também podem ocorrer após vacinação contra a varíola ou outras. Resultados de teste de RPR falso-positivos crônicos (persistindo >6 meses) são relativamente comuns em pacientes com doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266), em usuários de drogas intravenosas, pacientes infectados pelo HIV, pacientes com hanseníase e idosos. Entre 8% e 20% dos pacientes com LES têm resultados falso-positivos do teste de RPR. Resultados crônicos falso-positivos do teste de RPR em pacientes do sexo feminino com 20 anos ou menos indicam um risco significativo de futuro desenvolvimento de LES, tireoidite ou outros distúrbios autoimunes. Até um terço dos usuários de drogas intravenosas tem resultados falso-positivos do teste de RPR. Mais de 1% dos indivíduos com 70 anos e 10% dos com mais de 80 também têm resultados falso-positivos do teste de RPR com baixo título. Na maioria dos casos de testes de RPR falso-positivos, o título é inferior a 1:8, embora alguns pacientes com linfoma e outras doenças apresentem resultados falso-positivos com títulos muito elevados.

Existe também um aumento na incidência de resultados falso-positivos de testes treponêmicos em doenças inflamatórias crônicas associadas à hiperglobulinemia, incluindo artrite reumatoide e cirrose biliar. Ocasionalmente, resultados positivos reprodutíveis de FTA-ABS são obtidos em pacientes sem evidência clínica ou histórico de sífilis e sem evidência de doenças geralmente associadas a resultados falso-positivos de FTA-ABS. Se o diagnóstico deixa dúvidas e se o paciente não for alérgico à penicilina, muitas vezes é prudente fazer o tratamento para uma possível sífilis.

Neurossífilis

A neurossífilis assintomática é diagnosticada quando existem anormalidades no LCR, como a pleocitose linfocítica, elevação de proteínas ou um resultado positivo do teste de VDRL, em um paciente com sífilis, na ausência de sinais e sintomas de doença neurológica. Ao contrário dos testes sorológicos, os testes de VDRL e de RPR não têm o mesmo resultado para o LCF, e apenas o VDRL é recomendado. Apesar de muitos outros processos poderem causar pleocitose ou elevação de proteínas no LCR,

os resultados falso-positivos do teste de VDRL no LCR são raros, na ausência de acidente de punção lombar. Se o líquido cefalorraquidiano for normal 2 ou mais anos após a infecção inicial, não é provável que o paciente desenvolva alterações liquóricas posteriormente. As punções lombares de rotina para exame do LCR não são indicadas na sífilis precoce, a menos que o paciente seja infectado pelo HIV. A punção lombar em indivíduos infectados pelo HIV com sífilis precoce é objeto de controvérsias. Embora um FTA-ABS não reagente no LCR possa ser útil para descartar o diagnóstico, nenhum diagnóstico de neurossífilis deve ser baseado unicamente no teste de FTA-ABS no LCR.

Na meningite sifilítica, o LCR mostra uma pleocitose linfocítica, com aumento de proteínas, geralmente com concentrações normais de glicose. O teste de VDRL do LCR é quase sempre reagente. Raramente, a concentração de glicose no LCR está reduzida. Sem tratamento, a meningite sifilítica comumente desaparece, semelhante ao curso de outras manifestações da sífilis precoce. Essa síndrome pode simular a meningite tuberculosa ou fúngica ou ainda a meningite não purulenta de diversas causas.

Na *tabes dorsalis*, o teste VDRL sérico não é reagente em até 30% a 40% dos pacientes, e 10% a 20% dos pacientes (mesmo antes do advento da penicilina) apresentam resultados normais de VDRL no LCR. O teste de FTA-ABS sérico é quase sempre reagente.

Na paresia geral, o LCR é quase sempre anormal, com pleocitose linfocítica e um aumento na concentração de proteínas. O teste de VDRL é geralmente reagente no LCR e no soro.

Sífilis Congênita

Como muitos neonatos com sífilis congênita podem ser clinicamente normais ao nascer, mas desenvolverem a doença grave e sintomática algumas semanas mais tarde, é importante determinar se um resultado positivo no teste sorológico da sífilis em um recém-nascido é resultado da transferência passiva de anticorpos maternos ou se ele está ativamente infectado. Se a mãe foi adequadamente tratada para sífilis durante a gestação e, ao nascer, o neonato é clinicamente normal, uma opção é monitorar com cuidado o recém-nascido por meio de exames seriados e títulos de RPR. Se a RPR reagente do neonato for resultado da transferência passiva de anticorpos maternos, o título cairá acentuadamente nos primeiros 2 meses de vida; um título crescente indica doença ativa e a necessidade de tratamento. Entretanto, o risco de acompanhamento inadequado dos neonatos RPR-positivos, mas clinicamente normais, torna a administração empírica imediata de terapia eficaz uma alternativa atraente.

Tratamento

O *T. pallidum* é inibido com menos de 0,01 μg/mL de penicilina G. Como os treponemas se dividem lentamente e a penicilina age apenas na divisão celular, é necessário manter os níveis séricos de penicilina por muitos dias (Tabela 319-4).

Tabela 319-4

Tratamento da sífilis com penicilina, como recomendado pelo serviço de saúde pública dos estados unidos

	DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO†	
INDICAÇÕES PARA O TRATAMENTO DA SÍFILIS*	*PENICILINA G BENZATINA*	*BENZILPENICILINA G AQUOSA OU PENICILINA G PROCAÍNA*
Sífilis primária, secundária e latente precoce (<1 ano); tratamento epidemiológico	Total de 2,4 milhões de unidades; dose única IM de duas injeções de 1,2 milhão de unidades em uma única sessão	Total de 4,8 milhões de unidades IM em doses de 600.000 unidades/dia por 8 dias consecutivos
Latente tardia (>1 ano) ou quando o LCR não tiver sido examinado na "latência"; sífilis cardiovascular, benigna tardia (cutânea, óssea, goma visceral)	Total de 7,2 milhões de unidades IM em doses de 2,4 milhões de unidades em intervalos de 7 dias por um período de 21 dias	Total de 9 milhões de unidades IM em doses de 600.000 unidades/dia por um período de 15 dias consecutivos
Neurossífilis sintomática ou assintomática	2 a 4 milhões de unidades de penicilina G aquosa (cristalina) IV de 4/4 horas por pelo menos 10 dias	2 a 4 milhões de unidades de penicilina procaína IM diariamente e de probenecida 500 mg por via oral, quatro vezes ao dia, durante 10 a 14 dias
Congênita		
Lactentes	LCR normal: Total de 50.000 unidades/kg IM em dose única ou dividida em uma sessão	LCR anormal: Total de 50.000 unidades/kg/dia IM por 10 dias consecutivos‡
Crianças maiores	LCR normal: O mesmo que para a sífilis congênita, mais de 2,4 milhões de unidades	LCR anormal: 200.000 a 300.000 unidades/kg/dia de penicilina cristalina aquosa IV por 10 a 14 dias

LCR = líquido cefalorraquidiano.

* Na *gestação*, o tratamento depende do estágio da sífilis.

† Doses individuais podem ser divididas em uma injeção em cada nádega para minimizar o desconforto.

‡ Para a penicilina aquosa, administrar em duas doses intravenosas divididas por dia; para a penicilina procaína, dar como uma dose única diária por via intramuscular.

Sífilis Precoce

A sífilis precoce (menos de 1 ano) pode ser tratada com uma única injeção de 2,4 milhões de unidades de penicilina G benzatina, que proporciona níveis séricos baixos, mas eficazes, por cerca de 2 semanas e cura aproximadamente 95% dos pacientes.[11] Não é necessário analisar o LCR porque a penicilina previne o desenvolvimento tardio de neurossífilis.[12]

Indivíduos com outras doenças sexualmente transmissíveis podem ter sido expostos à sífilis no momento em que se infectaram. O tratamento com uma dose única de antibiótico β-lactâmico (penicilina, cefalosporinas), que proporciona níveis séricos relativamente altos por um breve período, é ineficaz na sífilis precoce estabelecida, mas é curativo se a doença ainda estiver na fase de incubação. O regime de ceftriaxona usado para tratar a gonorreia (Cap. 299) é, provavelmente, curativo para sífilis em fase de incubação, mas é indicado um acompanhamento cuidadoso, se houver suspeita de exposição à sífilis em um paciente tratado para gonorreia com ceftriaxona. O tratamento com 2,0 g de azitromicina, em dose única, administrada oralmente, foi tão eficaz quanto a terapia com penicilina benzatina em diversos estudos de sífilis precoce,[A1] mas falhas terapêuticas foram relatadas nos indivíduos coinfectados com HIV. Atualmente, a azitromicina não deve ser usada para o tratamento da sífilis precoce, a não ser que um acompanhamento próximo possa ser assegurado.

Para os pacientes alérgicos à penicilina, recomendam-se 100 mg de doxiciclina por via oral, duas vezes ao dia, durante 14 dias. O acompanhamento cuidadoso é particularmente necessário nos pacientes tratados com outros fármacos além da penicilina, porque eles podem não aderir totalmente a cursos prolongados de terapia oral e porque esses esquemas foram menos avaliados clinicamente. A ceftriaxona, administrada em doses de 500 mg a 1,0 g por via intramuscular, diariamente, por 10 dias, pode ser eficaz, mas foi estudada apenas em um número reduzido de pacientes com sífilis. As quinolonas não têm, essencialmente, nenhum efeito sobre a sífilis.

Sífilis com mais de 1 Ano de Duração

O tratamento prolongado com injeções intramusculares de 2,4 milhões de unidades de penicilina G benzatina, uma vez por semana, durante 3 semanas, é recomendado para o tratamento da sífilis latente tardia e sífilis latente de duração indeterminada. Evidências limitadas sugerem que tratar a sífilis latente com uma dose total de 7,2 milhões de unidades de penicilina benzatina por um período de 3 semanas é curativo, mesmo se o paciente tiver neurossífilis assintomática. No

entanto, devido à possível falta de eficácia da penicilina G benzatina em alguns pacientes com sífilis do SNC, o exame do LCR deve ser considerado em indivíduos com sífilis latente para excluir neurossífilis assintomática, principalmente nos pacientes infectados pelo HIV, nos quais a prevalência de neurossífilis assintomática é maior. Alternativamente, uma punção lombar pode ser feita ao ser concluído o período de seguimento (2 anos); se o LCR for normal, o paciente pode ser tranquilizado de que a neurossífilis não irá se desenvolver.

Doses maiores de penicilina são recomendadas para indivíduos com neurossífilis comprovada (Tabela 319-4). A paresia geral responde bem à terapia com penicilina se administrada precocemente, embora o declínio neurológico progressivo possa se desenvolver posteriormente em até um terço dos pacientes tratados. A carbamazepina em doses de 400 a 800 mg/dia trata com eficácia as dores repentinas de *tabes dorsalis*. Estudos publicados mostram que um total de 6,0 a 9,0 milhões de unidades de penicilina G resultam em uma resposta clínica satisfatória em aproximadamente 90% dos pacientes com neurossífilis, não infectados pelo HIV. Existem relatos anedóticos sobre o aumento de falhas terapêuticas em pacientes coinfectados por HIV e há uma base lógica considerável para tratar esses pacientes com penicilina G intravenosa (20 milhões de unidades/dia durante pelo menos 10 dias). A terapia para a neurossífilis pode resultar em um aumento da pleocitose do LCR por 7 a 10 dias após o início do tratamento e pode converter transitoriamente um LCR normal em anormal.

Embora não haja nenhuma evidência de que a terapia com antimicrobianos seja clinicamente benéfica em doentes com sífilis cardiovascular, o tratamento é recomendado para evitar a progressão da doença e porque aproximadamente 15% dos pacientes com sífilis cardiovascular têm neurossífilis associada. Se os pacientes são alérgicos à penicilina, é obrigatória a análise do LCR antes que seja realizada a terapia. Se o LCR estiver anormal, a dessensibilização à penicilina é geralmente recomendada. Com um LCR normal, a tetraciclina (500 mg por via oral, quatro vezes ao dia) ou a doxiciclina (100 mg por via oral, duas vezes ao dia) administrada por 4 semanas é provavelmente eficaz.

Sífilis na Gravidez

Devido ao risco para o feto, a avaliação e o tratamento de uma paciente gestante RPR-positiva devem ser rápidos, particularmente se for atendida pela primeira vez nos últimos meses da gestação. Se o teste treponêmico confirmatório for positivo e a paciente não tiver sido tratada, a penicilina deverá ser administrada em doses adequadas para sífilis precoce ou tardia, conforme descrito anteriormente. No caso de pacientes alérgicas à penicilina, é preferível a dessensibilização à penicilina. Elas não devem ser tratadas com tetraciclina ou eritromicina por causa da toxicidade (tetraciclina) ou falta de eficácia (eritromicina). Para as pacientes que forem RPR-positivas, mas com um teste treponêmico negativo e não apresentarem sinais clínicos de sífilis, o tratamento poderá ser suspenso; um teste quantitativo de RPR e outro de teste treponêmico deverão ser repetidos em 4 semanas. Se o título do teste treponêmico tiver aumentado quatro vezes ou mais ou se os sinais clínicos de sífilis tiverem se desenvolvido, a paciente deverá ser tratada. Se, depois de repetir o exame, o diagnóstico permanecer duvidoso, a paciente deverá ser tratada para evitar uma possível doença no neonato. Após o tratamento, o título de RPR quantitativo deverá ser monitorado mensalmente; se ele aumentar quatro vezes, a paciente deverá ser tratada novamente.

Sífilis Congênita

O tratamento adequado da mãe geralmente previne a sífilis congênita ativa no neonato. No entanto, os neonatos infectados podem ser clinicamente normais ao nascer e podem ser soronegativos se a infecção da mãe foi adquirida no final da gestação. O neonato deverá ser tratado ao nascimento se a mãe não tiver recebido nenhum tratamento, ou se tiver recebido tratamento inadequado, ou ainda se tiver sido tratada com outros antimicrobianos que não a penicilina, se a mãe ainda não tiver respondido à terapia possivelmente eficaz, ou se o neonato não puder ser cuidadosamente monitorado por vários meses após o nascimento. O LCR do neonato deve ser analisado antes do tratamento. Se o LCR estiver normal, a criança poderá ser tratada com uma única injeção intramuscular de 50.000 unidades/kg (até 2,4 milhões unidades) de penicilina benzatina G. Se o LCR estiver alterado, o neonato deverá ser tratado com 50.000 unidades/kg de penicilina G aquosa administrada por via intramuscular ou intravenosa, duas vezes ao dia, durante, no mínimo, 10 dias. Alternativamente, uma única dose diária intramuscular de 50.000 unidades/kg de penicilina procaína pode ser administrada durante 10 dias. Outros agentes antimicrobianos, sem ser a penicilina, não são recomendados para tratar a sífilis congênita.

Reações de Jarisch-herxheimer

Mais de 60% dos pacientes com sífilis precoce e uma proporção significativa de pacientes em estágios tardios da sífilis experimentam uma reação febril transitória após o tratamento para a sífilis. A patogênese não é clara, mas pode ser causada pela liberação de antígenos dos espiroquetas.

Essa reação geralmente ocorre nas primeiras horas após a terapia, atinge um pico em 6 a 8 horas e desaparece em 12 a 14 horas. Ocasionalmente, as reações de Jarisch-Herxheimer são confundidas com reações alérgicas à terapia da sífilis. Geralmente a elevação de temperatura é de baixo grau, com frequência ocorrendo mialgias, cefaleias e mal-estar associados. As lesões cutâneas da sífilis secundária frequentemente são exacerbadas durante a reação de Jarish- Herxheimer, e lesões cutâneas não aparentes podem se tornar visíveis. Geralmente, a reação não tem nenhum significado clínico e pode ser tratada com salicilatos na maioria dos casos. Foram usados corticosteroides para evitar os efeitos adversos da reação de Jarisch-Herxheimer, mas não existem evidências de que sejam clinicamente benéficos (além de reduzirem a febre) ou necessários. A instituição do tratamento com pequenas doses de penicilina não previne a reação de Jarish-Herxheimer.

Prevenção

Todos os pacientes com sífilis devem ser notificados às autoridades de saúde pública. Na ausência de uma vacina eficaz, o controle da sífilis depende da identificação e do tratamento de indivíduos com lesões infectantes de sífilis primária e secundária, antes que possam transmitir a doença, assim como da identificação e do tratamento de indivíduos com sífilis incubada antes de desenvolverem lesões infectantes. Todos os pacientes com sífilis precoce (primária, secundária ou latente precoce) devem ser cuidadosamente entrevistados por pessoas qualificadas para determinar a natureza dos seus contatos sexuais recentes. Constata-se que aproximadamente 16% dos contatos recentes relatados pelos pacientes com sífilis precoce têm sífilis ativa, não tratada, ao exame, e uma proporção similar de indivíduos referidos como suspeitos ou associados também tem sífilis ativa.

É recomendado o tratamento dos contatos sexuais dos pacientes com sífilis precoce com 2,4 milhões de unidades de penicilina G benzatina por via intramuscular, mesmo se os contatos forem clínica e sorologicamente normais no exame clínico. Isso é justificável, pois 30% dos contatos clinicamente normais que não são tratados, eventualmente desenvolvem sífilis. Em geral, fornece-se um tratamento preventivo a todos os contatos sexuais dos últimos 90 dias, embora quase todos os casos de sífilis nos contatos se desenvolvam nos 60 dias após a exposição.

Prognóstico

Exames de Acompanhamento

Todos os pacientes soronegativos para o HIV com sífilis precoce ou congênita devem retornar para títulos quantitativos de VDRL e exame clínico de 6 a 12 meses após o tratamento. Para os pacientes infectados pelo HIV, os testes sorológicos devem ser repetidos em1, 2, 3, 6, 9 e 12 meses. Os pacientes com sífilis latente tardia devem ser examinados também 24 meses após a terapia.

Em cerca de 80% a 85% dos pacientes com sífilis em estágio inicial (i.e., primária, secundária ou latente precoce), os títulos quantitativos de RPR diminuem duas ou mais diluições (quatro vezes) aos 6 e 12 meses após a terapia. Em pacientes com cicatriz imunológica (*serofast*), os resultados de teste de RPR persistentemente reativos estão associados com idade avançada, baixos títulos de RPR iniciais, infecção prolongada ou estágio mais avançado da infecção (primário < secundário < latente precoce).[13] A repetição do tratamento de pacientes com cicatriz imunológica aos 6 meses conduz a uma resposta sorológica à sífilis em uma minoria dos pacientes.[14] A reatividade crônica da RPR com baixos títulos após a terapia é muito mais comum em casos de sífilis tardia e não é preocupante. Os testes treponêmicos podem permanecer positivos por anos, a despeito da terapêutica adequada. Uma elevação de quatro vezes ou mais do título de RPR após a terapia é uma evidência suficiente para repetir o tratamento. Os pacientes com sífilis precoce tratada são suscetíveis à reinfecção, e muitas recidivas clínicas e sorológicas após a terapia representam, provavelmente, reinfecções. Como tais, elas representam fracassos do acompanhamento epidemiológico do caso e da terapia preventiva dos contatos sexuais do paciente.

Os pacientes com neurossífilis devem ser monitorados com testes sorológicos por pelo menos 3 anos e com exames repetidos do LCR em intervalos de6 meses. A pleocitose do LCR é a primeira anormalidade a desaparecer, mas o número de células pode ser anormal por 1 a 2 anos. O nível elevado de proteína do LCR diminui mais lentamente, seguido por uma modificação no VDRL positivo do LCR, que pode levar anos para se tornar negativo. Não se sabe se a terapia com altas doses de penicilina intravenosa acelera a normalização do LCR. Aumentos de celularidade, proteínas e dos títulos de VDRL no LCR, obtidos durante o acompanhamento, constituem uma indicação para a repetição do tratamento.

A antibioticoterapia deve, em última análise, curar praticamente todos os pacientes com sífilis precoce ou secundária, embora falhas terapêuticas possam ocorrer em pacientes coinfectados com HIV. Na *tabes dorsalis*, a penicilina normalmente interrompe a progressão da doença, mas não reverte os sintomas. Em geral, a sífilis

meningovascular responde bem, exceto no caso de dano residual resultante de infartos isquêmicos.

Referência de Grau A

A1. Bai ZG, Wang B, Yang K, et al. Azithromycin versus penicillin G benzathine for early syphilis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6: CD007270.

Referências Gerais

1. Shockman S, Buescher LS, Stone SP. Syphilis in the United States. *Clin Dermatol*. 2014;32:213–218.
2. Cohen SE, Klausner JD, Engelman J, et al. Syphilis in the modern era: an update for physicians. *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27:705–722.
3. Centers for Disease Control and Prevention *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2012*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2013.
4. Patton ME, Su JR, Nelson R, et al. Primary and secondary syphilis—United States, 2005-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:402–406.
5. Dietrich A, Gauglitz GG, Pfluger TT, et al. Syphilitic aortitis in secondary syphilis. *JAMA Dermatol*. 2014;150:790–791.
6. Berger JR, Dean D. Neurosyphilis. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1461–1472.
7. Wolff T, Shelton E, Sessions C, et al. Screening for syphilis infection in pregnant women: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009;150:710–716.
8. Binnicker MJ, Jespersen DJ, Rollins LO. Direct comparison of the traditional and reverse syphilis screening algorithms in a population with a low prevalence of syphilis. *J Clin Microbiol*. 2012;50:148–150.
9. Morshed MG. Current trend on syphilis diagnosis: issues and challenges. *Adv Exp Med Biol*. 2014;808:51–64.
10. Liu F, Liu LL, Guo XJ, et al. Characterization of the classical biological false-positive reaction in the serological test for syphilis in the modern era. *Int Immunopharmacol*. 2014;20:331–336.
11. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA*. 2014;312:1905–1917.
12. Holman KM, Hook 3rd EW. Clinical management of early syphilis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11:839–843.
13. Sena AC, Wolff M, Martin DH, et al. Predictors of serological cure and the serofast state after treatment in HIV-negative persons with early syphilis. *Clin Infect Dis*. 2011;53:1092–1099.
14. Sena AC, Wolff M, Behets F, et al. Response to therapy following retreatment of serofast early syphilis patients with benzathine penicillin. *Clin Infect Dis*. 2013;56:420–422.

No Brasil

O diagnóstico precoce e o tratamento adequado da gestante são fundamentais para prevenção da sífilis congênita. Em 2011 foram notificados 14.321 casos de sífilis em gestantes, um aumento importante em relação ao número de casos notificados em 2005 (1.863 casos), traduzindo o comprometimento dos serviços de pré-natal com o diagnóstico precoce. Entretanto, em 2011, dentre as gestantes que realizaram o pré-natal, 86,6% foram diagnosticadas com sífilis durante a gestação, mas lamentavelmente apenas 11,5% tiveram seus parceiros tratados.

Nos últimos 10 anos houve um progressivo aumento na taxa de incidência de sífilis congênita: em 2004 a taxa era de 1,7 caso para cada 1.000 nascidos vivos e em 2013 subiu para 4,7.

A prevenção da sífilis congênita inclui o diagnóstico precoce e o tratamento adequado da gestante com sífilis, incluindo o tratamento do parceiro. O Ministério da Saúde é signatário de acordo internacional que busca a erradicação da sífilis congênita. Para alcançar esta meta várias estratégias foram implantadas, tais como diagnóstico e tratamento adequados, aconselhamento e promoção do uso de preservativos.

Bibliografia

Boletim Epidemiológico – Sífilis, Ano I - n° 1, Ministério da Saúde, 2012.

Boletim Epidemiológico – Sífilis, Ano IV – no 1, Ministério da Saúde, 2015.

Treponematoses não sifilíticas

Edward W. Hook, III

Definição

As treponematoses não sifilíticas — boubas, sífilis endêmica (antes conhecida como bejel) e pinta — são as doenças espiroquetais causadas por subespécies do *Treponema pallidum* (boubas e sífilis endêmica) ou pelo organismo intimamente relacionado *Treponema carateum* (pinta). Como a sífilis, as treponematoses não sifilíticas são normalmente transmitidas por contato direto com uma lesão da mucosa ou com uma lesão cutânea infecciosa. O histórico natural das treponematoses não sifilíticas também tem uma série de semelhanças com o da sífilis (Cap. 319).

O Patógeno

A bouba é causada pelo *T. pallidum*, subespécie *pertenue;* a sífilis endêmica é causada pelo *T. pallidum*, subespécie *endemicum*, e a pinta é causada pelo *T. carateum.* As subespécies *T. pallidum* causadoras de treponematoses não sifilíticas estão intimamente relacionadas com o *T. pallidum,* subespécie *pallidum,* que causa a sífilis venérea; existe um alto grau (mais de 99%) de homologia de DNA, e elas compartilham antígenos restritos a um único patógeno.[1] Análises de variações na sequência genética recentemente descritas entre subespécies do *T. pallidum* prometem o eventual esclarecimento de diferenças fisiopatológicas entre as subespécies, bem como respostas para a antiga questão da origem da sífilis. Como o *T. pallidum,* esses treponemas são bactérias espiroquetas com estruturas helicoidais e medem cerca de 0,2 μm de diâmetro e 10 μm de comprimento. Eles são visíveis por microscopia de campo escuro, mas não podem ser cultivados *in vitro* por períodos prolongados.

Epidemiologia

Em todo o mundo, as treponematoses não sifilíticas são raras. No entanto, as taxas estão aumentando (especialmente no caso da bouba) em algumas regiões onde prévios programas coordenados de controle da Organização Mundial da Saúde (OMS) reduziram drasticamente a prevalência da doença. A bouba prevalece em áreas pluviais, úmidas, incluindo as zonas rurais da África tropical, as Américas, o Sudeste Asiático e a Oceania. A incidência mais elevada ocorre em crianças entre 2 e 5 anos de idade. A sífilis endêmica ocorre em climas mais áridos, incluindo a África, países do leste do Mediterrâneo, a península Arábica, a Ásia Central e Austrália. Pinta ocorre em áreas rurais das Américas Central e do Sul tropicais e afeta, principalmente, crianças mais velhas e adolescentes. Os seres humanos são os únicos portadores conhecidos das treponematoses não sifilíticas, embora cepas de *T. pallidum* associadas com lesões genitais tenham sido recentemente descritas em babuínos africanos, proporcionando potencialmente uma pista para a origem das infecções treponêmicas humanas, incluindo a sífilis.[2] O espiroqueta entra na pele somente depois de rompida, tal como na arranhadura ou picada de inseto. Acredita-se que a transmissão ocorra por contato direto com a pele ou por contaminação indireta pelas mãos ou fômites, o que é facilitado por condições impróprias de higiene e aglomeração.

Biopatologia

Lesões primárias nodulares ou ulcerativas geralmente se desenvolvem nos locais de inoculação após um período de incubação de várias semanas. Lesões primárias não tratadas servem como fonte de propagação local através de arranhões ou para disseminação hematogênica, o que dá origem a uma fase secundária da infecção, que se caracteriza pelo desenvolvimento de manifestações generalizadas que envolvem a pele, nódulos linfáticos e osso ou cartilagem. Sem tratamento, as manifestações primárias e secundárias da infecção desaparecem e a infecção torna-se latente, detectável apenas através de testes sorológicos; no entanto, manifestações secundárias recorrentes periódicas podem ocorrer por vários anos. Uma parte das pessoas com infecção não tratada de longa duração está em risco de sequelas tardias, que podem incluir deformidade óssea, destruição da cartilagem nasal ou alterações crônicas da pele. Ao contrário da sífilis, as treponematoses não sifilíticas são principalmente doenças infantis, não são transmitidas através da placenta, e não invadem o sistema nervoso central para causar doença clínica.

Manifestações clínicas

Bouba,[3] a treponematose não sifilítica mais comum, produz uma pápula cutânea no local da inoculação, após um período de incubação de 3 a 4 semanas. Os locais mais comuns são as pernas e nádegas. A pápula aumenta, ulcera e forma uma

crosta serosa da qual treponemas podem ser recuperados. Linfadenite regional pode acompanhar a pápula, que cura espontaneamente em 6 meses. Um exantema secundário generalizado ocorre antes ou depois de curada a lesão inicial; esse exantema também é papular e está, muitas vezes, coberto com crostas marrons. Podem ocorrer muitas recidivas das lesões. Podem resultar papilomas, e as superfícies plantares dos pés são envolvidas com lesões hiperceratóticas. Uma periostite dos ossos longos leva à sensibilidade, e febre pode estar presente. Lesões recorrentes de bouba anterior podem ocorrer durante um período de vários anos e resultar em ulcerações crônicas e lesões destrutivas gomosas que afetam a pele e os ossos.

A sífilis endêmica produz manchas nas mucosas da cavidade oral e na faringe e pode causar pápulas divididas na junção mucocutânea dos ângulos orais. As regiões anal, genital e outras áreas intertriginosas da pele podem ser afetadas por lesões que se assemelham à sífilis secundária. A linfadenite regional é comum e os exantemas cutâneos generalizados são raros. A cura das lesões precoces é seguida por latência, que se manifesta como soropositividade, ou por lesões tardias que se assemelham à sífilis terciária gomosa (Cap. 319). As lesões incluem úlceras cutâneas nodulares, deformidades ósseas e lesões ulcerativas que podem perfurar o palato.

A pinta começa de maneira similar a uma pápula cutânea com linfadenite regional, seguida de erupção maculopapular. Após 1 a 3 anos de cura da lesão inicial, grandes máculas marrons ou azuis hiperpigmentadas se desenvolvem; posteriormente, elas perdem o seu pigmento e tornam-se brancas. O tempo necessário para as lesões passarem por esses estágios varia, de modo que o mesmo paciente pode apresentar, concomitantemente, áreas com pigmentação aumentada e perda de pigmento.

Diagnóstico

A diferenciação clínica das treponematoses não sifilíticas entre si e entre a sífilis pode ser um desafio, o que exige a integração de recursos epidemiológicos, achados clínicos e resultados de testes laboratoriais favoráveis, mas não de diagnóstico. As lesões cutâneas das treponematoses endêmicas podem se assemelhar a outros processos cutâneos, incluindo impetigo (Cap. 439), sarna, infecções cutâneas fúngicas (Cap. 438) e outras doenças. Por meio de microscopia de campo escuro, podem ser diretamente observados os espiroquetas causadores de lesões cutâneas precoces; no entanto, a microscopia de campo escuro raramente está disponível em contextos onde as treponematoses não sifilíticas são observadas. Não existe nenhum teste específico para qualquer uma das treponematoses não sifilíticas, mas os testes sorológicos para sífilis detectam reação cruzada de anticorpos nessas doenças. O teste de RPR (reagina plasmática rápida), o teste do *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) dos Estados Unidos e o teste de absorção do anticorpo treponêmico fluorescente (FTA-ABS), bem como outros testes específicos treponêmicos, dão resultados positivos se o soro é obtido, pelo menos, 2 semanas após o aparecimento inicial das lesões.

Prevenção

A prevalência dessas doenças foi reduzida drasticamente na década de 1950 por meio de campanhas de tratamento em massa com penicilina. A campanha da OMS tratou cerca de 53 milhões de casos de bouba e 350.000 casos de pinta na década de 1950, com bons resultados. Essas campanhas, no entanto, não eram adequadas para erradicar a doença e, nos últimos anos, a prevalência de bouba aumentou, com focos de infecção agora relatados na África subsaariana, várias ilhas do Pacífico, incluindo a Indonésia, e a região amazônica na América do Sul. As estimativas atuais são que cerca de 2,5 milhões de pessoas estão infectadas no mundo, 75% das quais têm menos de 15 anos. Considerando que a penicilina é eficaz tanto para o tratamento como para a prevenção da infecção, os requisitos para o transporte a frio, administração parenteral e alergias, por vezes, comprometem a utilidade do fármaco. Estudos recentes demonstrando a eficácia de uma dose única de azitromicina oral têm expandido as estratégias práticas de intervenção e levaram a uma ênfase renovada na erradicação da bouba pela OMS com a terapia dirigida em massa.[4]

Tratamento e prognóstico

A penicilina G benzatina, em dose única, de ação prolongada, 1,2 milhão de unidades por via intramuscular, é o tratamento preferido em pacientes com lesões precoces. Nos pacientes com manifestações tardias, essa terapia deve ser repetida duas vezes em intervalos de, aproximadamente, 7 dias. As lesões precoces curam rapidamente e a maioria dos casos soropositivos converge para o estado soronegativo. Lesões destrutivas tardias levam mais tempo para apresentar melhora. Um ensaio randomizado mostrou que a azitromicina por via oral, 30 mg/kg até uma dose máxima de 2,0 g, é tão eficaz como a penicilina para o tratamento da bouba, proporcionando a primeira dose única alternativa à penicilina prontamente administrada para o tratamento e prevenção de treponematoses não sifilíticas.[A1]

Referência de Grau A

A1. Mitja O, Hays R, Ipai A, et al. Single-dose azithromycin versus benzathine benzylpenicillin for treatment of yaws in children in Papua New Guinea: an open-label, non-inferiority, randomized trial. *Lancet*. 2012;379:342–347.

Referências Gerais

1. Giacani L, Lukehart SA. The endemic treponematoses. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:89–115.
2. Harper KN, Fyumagwa RD, Hoare R, et al. Treponema pallidum infection in the wild baboons of East Africa: distribution and genetic characterization of the strains responsible. *PLoS ONE*. 2012;7:e50882.
3. Mitja O, Asiedu K, Mabey D. Yaws. *Lancet*. 2013;381:763–773.
4. Mitja O, Hays R, Rinaldi AC, et al. New treatment schemes for yaws: the path toward eradication. *Clin Infect Dis*. 2012;55:406–412.

No Brasil

No Brasil a framboesia era doença endêmica de alta incidência nas regiões Nordeste, Norte e Centro-Oeste, porém com o advento da penicilina essa doença foi praticamente extinta, sendo hoje de ocorrência muito rara. De 1944 a 1988 foram descritos 20 casos de pinta, sendo que destes oito eram autóctones do Rio de Janeiro.

Bibliografia

Padilha Gonçalves A, Filgueiras Danilo V. Pinta in Rio de Janeiro, Brazil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 1988;63(supl 1):155–162.

Doença de lyme

Gary P. Wormser

Definição

A doença de Lyme (também conhecida como borreliose de Lyme) é uma infecção zoonótica, transmitida por determinadas espécies de carrapatos *Ixodes* e causada por um grupo de espiroquetas relacionadas, designadas formalmente como *Borrelia burgdorferi lato sensu* ou, mais simplesmente, como borrélia de Lyme.[1] A doença de Lyme foi descrita pela primeira vez em 1977 após a investigação de um grupo de casos de artrite em crianças que viviam na região de Lyme, Connecticut. Com mais de 25.000 casos notificados anualmente, ela é a infecção mais comum transmitida por vetor nos Estados Unidos; a doença de Lyme é também uma infecção de importância para a saúde pública tanto na Europa quanto na Ásia. A manifestação clínica mais comum é uma lesão cutânea característica, chamada eritema migrans. Essa lesão é o resultado de uma inflamação associada à disseminação centrífuga da espiroqueta dentro da pele a partir do local onde o carrapato inoculou o micro-organismo. A espiroqueta também pode se espalhar por via hematogênica para outros locais da pele, resultando em lesões cutâneas secundárias, como o eritema migrans, ou para outros locais, tais como as articulações, o sistema nervoso ou o coração, levando a uma variedade de manifestações clínicas extracutâneas.[2]

O Patógeno

Nos Estados Unidos, a única espécie de borrélia de Lyme conhecida por causar infecção em humanos é a *B. burgdorferi* (também designada como *B. burgdorferi stricto sensu*). Embora a *B. burgdorferi* também cause a doença de Lyme na Europa, coletivamente outras espécies de borrélia de Lyme que podem ser diferenciadas genotipicamente são responsáveis pela maioria das infecções que ocorrem lá, especialmente a *Borrelia afzelii* e a *Borrelia garinii*. O fato de que pelo menos seis espécies de borrélia de Lyme podem causar a infecção na Europa criou desafios sorodiagnósticos e resultou em maior variedade de possíveis manifestações clínicas em comparação ao que ocorre nos Estados Unidos (ver adiante). A *B. garinii* parece ser a mais neurotrófica, e a *B. burgdorferi*, a mais artritogênica entre as espécies de borrélia de Lyme.

As borrélias de Lyme são espiroquetas móveis, microaerofílicas, que contêm de três a dez espirais alongadas dispostas na forma helicoidal. As células medem de 10 a 30 µm de comprimento e 0,2 a 0,5 µm de largura e contêm, pelo menos, sete flagelos periplasmáticos que são responsáveis pela motilidade do organismo. As borrélias são muito finas para ser vistas com a coloração de Gram, mas organismos vivos podem ser visualizados por microscopia de campo escuro ou por microscopia de contraste de fase. Nos tecidos, elas podem ser reconhecidas por microscopia óptica, após coloração com o uso de prata ou por métodos de microscopia fluorescente. A *B. burgdorferi* foi a primeira espiroqueta cujo genoma completo foi sequenciado. Estudos genéticos sugerem a ausência quase total de vias biossintéticas, fazendo que o micro-organismo dependa de seu ambiente para suprir necessidades nutricionais.[3] As borrélias de Lyme podem ser cultivadas *in vitro* em um meio de cultura enriquecido.

Epidemiologia

Nos Estados Unidos, mais de 95% dos casos de doença de Lyme estão concentrados em apenas 14 estados: 12 estados do Leste e dois na região central do Norte. Os estados com o maior número de casos são Pensilvânia, Massachusetts, Nova York, Nova Jersey e Connecticut. O *Ixodes scapularis* (também conhecido como carrapato-dos-cervos ou carrapato-de-patas-negras) é o carrapato vetor nesses estados. O *Ixodes pacificus* é o vetor nos casos que ocorrem nas regiões do Noroeste. A doença de Lyme também ocorre em áreas restritas do Canadá. Casos de doença de Lyme ocorrem em todas as regiões temperadas da Europa e são especialmente comuns na Escandinávia e nos países da Europa Central, tais como a Eslovênia, a Áustria e a Alemanha. O *Ixodes ricinus* transmite a infecção na Europa, e o *Ixodes persulcatus* é o vetor na região asiática da Rússia, na China e no Japão.

Os principais reservatórios da borrélia de Lyme (*i.e.*, a fonte de infecção para carrapatos) nos Estados Unidos e na Eurásia são pequenos mamíferos, como camundongos e determinadas espécies de aves. O cervo tem papel essencial no ciclo de vida das espécies do carrapato *I. scapularis*, mas eles não são reservatórios adequados da *B. burgdorferi*.

Embora as borrélias de Lyme existam em ciclos enzoóticos no Sul dos Estados Unidos, os casos da doença de Lyme de origem autóctone não têm sido bem documentados nos estados do Sul da Virgínia. No entanto uma lesão cutânea semelhante ao eritema migrans ocorre no Sul dos Estados Unidos, mas está associada à picada do carrapato *Amblyomma americanum*, uma espécie que não é um vetor competente da *B. burgdorferi*. Essa condição é de etiologia desconhecida e recebe o nome de doença exantemática associada ao carrapato-do-sul (STARI).

A probabilidade de adquirir a doença de Lyme está diretamente relacionada à exposição a ambientes nos quais há carrapatos infectados. Dos três estágios de desenvolvimento no ciclo de vida do *I. scapularis*, o segundo, ou estágio ninfa, é o mais importante do ponto de vista epidemiológico para a transmissão da infecção para humanos. O primeiro estágio, ou estágio larval, é de não infecção, a qual não pode ser transmitida. Embora a terceira fase (*i.e.*, a etapa adulta do carrapato) seja mais suscetível de estar infectada com *B. burgdorferi* do que a fase de ninfa, é menos importante na transmissão para os seres humanos, porque esta fase está presente em menor número no ambiente e porque há menos atividade humana no exterior durante os períodos da primavera e do outono, quando os carrapatos neste estágio procuram alimentar-se. Além disso, os carrapatos adultos são maiores e as suas picadas causam mais irritação na pele do que as picadas de carrapatos ninfa, aumentando assim a probabilidade de ser notados e retirados por uma pessoa que tenha sido picada. Se não são removidos, os carrapatos *Ixodes* normalmente se alimentam durante pelo menos três dias (Fig. 321-1). A transmissão da *B. burgdorferi* pelo carrapato *I. scapularis* ou *I. pacificus* ocorre geralmente após 36 horas a partir do início do repasto sanguíneo; isso possibilita que a infecção seja evitada, porque o carrapato pode simplesmente ser encontrado e removido.[4] No entanto a transmissão da *B. afzelii* pelo carrapato europeu *I. ricinus* é consideravelmente mais rápida; ocorre, muitas vezes, nas primeiras 24 horas, durante o repasto sanguíneo.

FIGURA 321-1 **Da esquerda para a direita, um carrapato *Ixodes scapularis* estágio ninfa em jejum, um carrapato *I. scapularis* estágio ninfa após cerca de 48 horas de alimentação, um carrapato *I. scapularis* estágio ninfa após cerca de 126 horas de alimentação e uma semente de gergelim.**
A distância entre as marcas de régua é de 1 mm. (Cortesia Kam Truhn, Fordham University.)

A maior parte dos casos de eritema migrans nos Estados Unidos ocorre de junho a agosto. Existe uma distribuição etária bimodal, com as maiores incidências em crianças de 5 a 9 anos e em adultos com idades entre 45 e 54 anos, mas indivíduos de todas as idades correm risco. A incidência da doença de Lyme nos Estados Unidos está aumentando, em parte, como resultado de uma expansão da população de cervos e também por causa da disseminação de carrapatos infectados *I. scapularis* em novas áreas geográficas.

As manifestações extracutâneas têm menos incidência de junho a agosto do que o eritema migrans, porque o intervalo entre a picada do carrapato e o aparecimento dessas manifestações é maior. Como os carrapatos *I. scapularis* adultos podem tornar-se ativos nos dias mais quentes do inverno, casos de eritema migrans podem ocasionalmente ocorrer mesmo nos meses mais frios.

Fisiopatologia

A *B. burgdorferi* é encontrada no intestino delgado do carrapato *Ixodes*, onde adere ao epitélio intestinal por meio da proteína A de superfície externa (OspA). No início do repasto sanguíneo, por causa das alterações na temperatura, no pH e, provavelmente, de outros fatores, a espiroqueta aumenta em número e passa por uma sequência de alterações fenotípicas, incluindo diminuição na expressão da proteína OspA e aumento na expressão de outra proteína de superfície externa, a OspC.[5] Essa série de eventos libera a espiroqueta do intestino delgado e permite a sua migração para a glândula salivar. Nesse local, a OspC se liga a uma proteína salivar, Salp 15, induzida durante o repasto sanguíneo em carrapatos infectados por borrélias, o que protege a espiroqueta da morte mediada por anticorpo e ajuda na transmissão ao hospedeiro vertebrado. A saliva do carrapato *Ixodes* contém também outros componentes com ações anti-inflamatórias e imunomoduladoras que servem para promover a infecção por borrélias de Lyme e outros patógenos transmitidos por carrapatos. A manifestação da proteína OspC pela espiroqueta no hospedeiro mamífero é fundamental para que a infecção se estabeleça, provavelmente porque essa proteína protege o micro-organismo da eliminação imediata pelo sistema imunológico inato.

A espiroqueta é depositada pelo carrapato na pele, em vez de ser diretamente inserida na corrente sanguínea. A via hematogênica parece ser um mecanismo responsável importante pela disseminação da espiroqueta para outros locais. De forma alternativa, a propagação da espiroqueta para outros locais pode ocorrer através das camadas dos tecidos. A probabilidade de entrada para a corrente sanguínea é afetada pela cepa de borrélia de Lyme, que causa a infecção.[6] Ao contrário dos pacientes com bacteriemia por patógenos mais convencionais, os pacientes com espiroquetemia raramente se apresentam "sépticos". Em um estudo, apenas 5% dos 93 indivíduos com espiroquetemia tinham febre quando a amostra da hemocultura foi coletada e quase nenhum apresentava leucocitose. A ausência de febre e de outros sinais clínicos de sepse pode ser consequência da ausência de lipopolissacarídeo na parede celular da borrélia.

Infecção em humanos ou animais provoca respostas imunes inatas e adaptativas que resultam na morte da espiroqueta, tanto a mediada por macrófagos quanto por anticorpos. A resposta inflamatória no tecido geralmente mostra um infiltrado de linfócitos, macrófagos e células plasmáticas, embora granulócitos predominem em amostras de fluido sinovial de pacientes com artrite de Lyme. No entanto o potencial de cronificação da infecção, apesar das respostas imunes humoral e celular robustas, é característico da infecção por borrélias de Lyme, como acontece com a infecção por *Treponema pallidum*. Os fatores de virulência responsáveis pela persistência da infecção incluem a capacidade da espiroqueta de regular negativamente a expressão de certas proteínas imunogênicas de superfície, incluindo a OspC, e de alterar, rápida e continuamente, por recombinação, as propriedades antigênicas de uma lipoproteína de superfície conhecida como proteína maior variável semelhante à sequência expressa (VlsE). Além disso, a capacidade da espiroqueta de se ligar avidamente aos vários componentes da matriz extracelular também pode contribuir para a persistência.

Todas as manifestações clínicas objetivas da doença de Lyme podem ser atribuídas a uma resposta inflamatória a espiroquetas vivas ou aos seus antígenos não degradados. Endarterite obliterante tem sido histologicamente observada no tecido sinovial, mas a sua importância na patogênese não é clara. As borrélias de Lyme não são conhecidas por produzir toxinas. Até agora, o único papel estabelecido por fatores genéticos do hospedeiro é o desenvolvimento de artrite de Lyme refratária aos antibióticos, o que é visto mais frequentemente em pacientes com determinados alelos DR do HLA, alguns dos quais coincidem com os associados à artrite reumatoide.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas são frequentemente classificadas da seguinte forma:

- Infecção localizada precoce, geralmente manifestada por uma única lesão cutânea do tipo eritema migrans (Fig. 321-2), com ou sem sintomas semelhantes aos de uma infecção viral, mas sem manifestações extracutâneas objetivas.
- Infecção disseminada precoce, geralmente manifestada por múltiplas lesões cutâneas do tipo eritema migrans ou por uma manifestação objetiva de doença de Lyme neurológica precoce ou cardite de Lyme.
- Doença tardia, geralmente manifestada por artrite, mas também pode incluir algumas raras manifestações neurológicas ou a condição cutânea conhecida como acrodermatite crônica atrófica (Fig. 321-3).

FIGURA 321-2 **Lesão cutânea do tipo eritema migrans no lado posterior da coxa direita.**

FIGURA 321-3 Acrodermatite atrófica crônica.
Esta manifestação cutânea tardia da borreliose de Lyme é caracterizada por lesões vermelhas violáceas de expansão lenta que geralmente envolvem as superfícies dorsais de locais acrais e que não melhoram de modo espontâneo. As lesões são inicialmente inflamatórias e, mais tarde, progressivamente mais atróficas.(Cortesia do Dr. Franc Strle.)

Crianças e adultos têm manifestações clínicas semelhantes. A frequência esperada das várias apresentações clínicas está bem ilustrada por um estudo de 313 casos de doença de Lyme diagnosticados em Wurzburg, na Alemanha, em um período de 12 meses. Nessa série, o eritema migrans, por si só, foi observado em 89% dos casos, manifestações neurológicas precoces, em 3%, manifestações cardíacas, em menos de 1%, linfocitoma borrelial, em 2%, artrite, em 5%, e acrodermatite crônica atrófica, em 1%. Nenhum dos pacientes teve doença de Lyme neurológica tardia. Uma distribuição similar foi observada em uma série de casos recentes nos Estados Unidos, exceto pela ausência de linfocitoma borrelial e acrodermatite crônica atrofiante. Em estudos anteriores da década de 1980, nos Estados Unidos, uma proporção muito maior de pacientes teve manifestações neurológicas, cardíacas ou articulares. Isso pode estar associado a um viés de verificação dos estudos mais antigos, ou a uma melhoria mais recente do diagnóstico e do tratamento dos pacientes com eritema migrans, impedindo, assim, o desenvolvimento de complicações extracutâneas por ocorrerem mais tarde.

Infecção Localizada Precoce

Lesão Cutânea Única do Tipo Eritema Migrans

O eritema migrans é de longe a manifestação clínica mais comum da doença de Lyme. Embora a aparência da lesão cutânea seja, muitas vezes, característica (Fig. 321-2), ela não é patognomônica para a doença de Lyme. O eritema migrans aparece de 7 a 14 dias (variando de 3 a 30 dias) depois que o carrapato se desprende e caracteriza-se por uma lesão cutânea eritematosa em expansão, de plana a ligeiramente elevada (geralmente ≥ 5 cm de diâmetro), arredondada ou ovalada. A marca da picada de carrapato anterior pode ser, às vezes, identificada no centro da lesão ou próximo a ele e é chamada de ponto. Aproximadamente 80% dos pacientes, nos Estados Unidos, com eritema migrans apresentam uma única lesão na pele. Sintomas ou sinais não específicos semelhantes aos de uma infecção viral, como mal-estar, cervicalgia, odinofagia, cefaleia, fadiga, artralgias migratórias ou calafrios e febre podem estar presentes (Tabela 321-1), mas são mais comuns em pacientes infectados por *B. burgdorferi* ou *B. garinii* do que por *B. afzelii*. Sintomas respiratórios ou gastrointestinais proeminentes são altamente atípicos para a doença de Lyme. Uma doença febril aguda na ausência de uma lesão cutânea ou outra manifestação clínica objetiva tem sido atribuída à doença de Lyme precoce, mas a possibilidade de erros de diagnóstico é maior nessa situação em razão do potencial de teste sorológico falso-positivo.

Tabela 321-1

Sinais e sintomas clínicos em pelo menos 20% dos pacientes com eritema migrans

CARACTERÍSTICA	ESTADOS UNIDOS (IC de 95%)
Infecções do tipo viral	65% (52% a 76%)
Astenia	47% (37% a 58%)
Cefaleia	36% (27% a 46%)
Mialgias	35% (26% a 45%)
Artralgias	35% (25% a 46%)
Febre	33% (23% a 43%)
Rigidez cervical	31% (21% a 43%)
Linfoadenopatias	22% (13% a 33%)
Disestesia	20% (12% a 32%)
	EUROPA (IC de 95%)
Infecções do tipo viral	37% (27% a 49%)
Disestesia	35% (25% a 47%)
Cefaleia	20% (14% a 29%)

Modificado de Tibbles CD, Edlow JA. Does this patient have erythema migrans? *JAMA*. 2007;297:2617-2627.

IC = intervalo de confiança.

A aparência das lesões cutâneas do tipo eritema migrans pode variar. Algumas lesões (especialmente as de curta duração) apresentam uma cor quase uniforme, enquanto outras podem apresentar clareamento central ou ser semelhantes a um alvo. Cerca de 5% delas têm um centro vesiculopustuloso. As extremidades inferiores do eritema migrans às vezes podem ser purpúricas. As lesões do tipo eritema migrans podem ser escamosas quando são antigas e estão desvanecendo ou se forem aplicados corticosteroides tópicos. Os locais mais frequentemente acometidos incluem coxa, dorso, ombro e panturrilha. As lesões são, muitas vezes, assintomáticas, mas podem ser discretamente dolorosas ou pruriginosas, e pode ocorrer uma linfadenopatia regional dolorosa. A maioria dos pacientes nos Estados Unidos com eritema migrans, tal como em outras manifestações clínicas, não se lembra de ter recebido uma picada anterior de carrapato.

Alguns sinais e sintomas descritos em pequeno número de pacientes com eritema migrans em séries de casos antigas, como hepatomegalia, esplenomegalia, odinofagia, conjuntivite ou edema testicular, podem ter sido considerados acidentais. Não houve confirmação microbiológica da infecção por borrélia nesses locais.

Linfocitoma Borrelial

O linfocitoma borrelial é uma manifestação cutânea rara da doença de Lyme que quase nunca ocorre nos Estados Unidos. Muitas vezes, ocorre na picada precedente de carrapato ou próximo a ela, como uma lesão solitária azul-avermelhada de até poucos centímetros de diâmetro. As localizações mais comuns são o lóbulo da orelha em crianças e mamas em adultos (Fig. 321-4). O exame histológico demonstra um infiltrado policlonal denso de linfócitos B, cutâneo e subcutâneo, com formação frequente de centro germinativo. A avaliação histológica pode ser necessária para excluir neoplasias malignas em pacientes com suspeita de linfocitoma borrelial em outro local que não seja o lóbulo da orelha.

FIGURA 321-4 Linfocitoma borrelial.
Uma manifestação cutânea rara da doença de Lyme, que é encontrada predominantemente fora dos Estados Unidos, manifesta-se como um inchaço vermelho-azulado solitário de localização mais comum no lóbulo da orelha de crianças e na mama nos adultos. (Cortesia do Dr. Franc Strle.)

Infecção Disseminada Precoce

Lesão Cutânea do Tipo Eritema Migrans Múltiplo

Aproximadamente 20% dos pacientes nos Estados Unidos com eritema migrans apresentam lesões cutâneas múltiplas como manifestação inicial. Lesões cutâneas do tipo eritema migrans secundárias podem ser menores que 5 cm, não apresentam ponto e geralmente não são dolorosas nem pruriginosas. Elas resultam da disseminação hematogênica para a pele e não de picadas adicionais de carrapatos.

Doença de Lyme Neurológica Precoce

De semanas a vários meses após a infecção, os pacientes podem desenvolver manifestações neurológicas, cujas mais comuns são neuropatia de par craniano, particularmente a paralisia do sétimo par, que pode ser bilateral, meningite linfocitária e radiculopatia sensorial (muitas vezes, dolorosa).[7] Manifestações menos comuns incluem, entre outras, mononeurite múltipla (envolvimento multifocal de nervos anatomicamente independentes) e plexopatias braquiais ou lombossacrais. Um quadro semelhante ao de um pseudotumor cerebral tem sido ocasionalmente relatado em crianças. A ocorrência concomitante de uma lesão por eritema migrans ou a lembrança, por parte do paciente, de uma lesão recente compatível com eritema migrans pode ser útil no diagnóstico. Estudos sugerem que aproximadamente 90% das crianças com meningite de Lyme, nos Estados Unidos, apresentaram pelo menos um dos três seguintes achados: eritema migrans concomitante, paralisia de pares cranianos ou papiledema.

Doença Cardíaca de Lyme

De semanas a meses após a infecção, os pacientes podem desenvolver manifestações cardíacas da doença de Lyme; na maioria das vezes, diferentes graus de bloqueio cardíaco atrioventricular ou uma miopericardite que pode provocar queixas de vertigem, palpitações, dispneia, dor torácica ou síncope da parte do paciente. O bloqueio

cardíaco está, em geral, no nó atrioventricular ou acima. O eritema migrans é concomitante em muitos casos, mas não invariavelmente. Não ocorre disfunção valvar e a cardiomiopatia crônica tem sido raramente relatada na Europa.

Doença de Lyme Tardia

Artrite de Lyme

Se os pacientes com eritema migrans nos Estados Unidos não forem tratados com antibióticos, aproximadamente 60% deles irão desenvolver uma artrite mono ou oligoarticular em um intervalo de tempo médio de seis meses após o início da doença (variando de quatro dias a dois anos). Em pacientes não tratados, a artrite de Lyme caracteriza-se por crises intermitentes de sinovite que duram de algumas semanas a vários meses. Uma ou duas articulações estão envolvidas por vez. São afetadas principalmente as grandes articulações,[8] mas pode haver envolvimento da articulação temporomandibular, das articulações pequenas e de regiões periarticulares. A articulação mais comumente envolvida é a do joelho. Cistos de Baker podem se formar e se romper. O edema das articulações é, muitas vezes, pronunciado, mas em geral a dor é relativamente modesta. Particularmente em crianças, pode haver febre concomitante, mas no caso dos adultos, com exceção da artrite, eles são, muitas vezes, minimamente sintomáticos.

Em cerca de 10% dos pacientes adultos com artrite de Lyme nos Estados Unidos pode persistir o envolvimento de uma grande articulação (quase sempre o joelho), apesar do tratamento antibiótico apropriado. A erosão da cartilagem ou do osso pode se desenvolver em tais casos.

Doença de Lyme Neurológica Tardia

De meses a anos após a infecção, podem se desenvolver manifestações neurológicas tardias. Estas incluem encefalomielite, neuropatia periférica e encefalopatia. Como a maioria dos pacientes com doença de Lyme é atualmente diagnosticada e tratada precocemente no curso da infecção, essas formas mais indolentes de doença de Lyme neurológica são raras.

Em pacientes não tratados, a encefalomielite é monofásica e lentamente progressiva, envolvendo principalmente a substância branca. É a manifestação neurológica mais grave e, embora infrequente, provavelmente é mais comum na Europa do que nos Estados Unidos. O exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) geralmente revela uma pleocitose linfocítica, um nível de proteína moderadamente elevado e uma glicorraquia normal, com evidência de produção intratecal de anticorpos para as borrélias. A ressonância magnética da região afetada (crânio ou medula espinhal) pode demonstrar áreas de inflamação, normalmente com sinal hiperintenso nas ponderações T2 e imagens de recuperação de inversão atenuada por fluidos e realce após a administração de contraste.

Nos Estados Unidos, a neuropatia periférica normalmente é leve, difusa, distribuída num processo de "meia e luva". Os pacientes geralmente se queixam de parestesias intermitentes em membros e, às vezes, de dor radicular. A anormalidade mais comum no exame neurológico é a sensibilidade vibratória reduzida nas extremidades distais inferiores. Estudos eletrofisiológicos mostram uma neuropatia axonal assimétrica. A biópsia de nervo revela perda axonal e pequenas coleções perivasculares de linfócitos sem espiroquetas. Resultados do LCR são, muitas vezes, normais, sem evidência de produção intratecal de anticorpos.

A encefalopatia é uma entidade clínica definida de forma imprecisa, caracterizada por alterações leves de memória ou outras funções cognitivas que são demonstráveis tanto em um cuidadoso exame do estado mental quanto em uma avaliação neuropsicológica formal. O exame do LCR pode ser completamente normal ou pode mostrar a produção intratecal de anticorpos, uma pequena elevação da proteína ou uma pleocitose leve. Estudos de imagem do crânio ocasionalmente podem demonstrar áreas focais de inflamação parenquimatosa presumida, mas os resultados são, na maioria das vezes, normais.

Acrodermatite Crônica Atrófica

Acrodermatite crônica atrófica é uma manifestação cutânea tardia da doença de Lyme, que é mais comumente observada em mulheres com mais de 40 anos.[9] Essa lesão cutânea se desenvolve insidiosamente vários anos após a infecção inicial, geralmente nas superfícies extensoras das mãos e dos pés. As lesões iniciais caracterizam-se por uma ligeira coloração vermelho-azulada e edema mole. O exame histológico mostra linfócitos e células plasmáticas no tecido cutâneo e, por vezes, no subcutâneo, com ou sem atrofia. Inicialmente unilateral, a lesão pode tornar-se mais tarde bilateral. Ao longo do tempo, existe resolução do edema com o desenvolvimento de atrofia cutânea. Podem-se desenvolver nódulos sobre as proeminências ósseas. Cerca de dois terços dos casos apresentam uma neuropatia periférica associada na extremidade afetada, manifestando-se inicialmente com perda de sensibilidade local.

Embora presumivelmente qualquer espécie de borrélia de Lyme possa causar acrodermatite crônica atrófica, o agente etiológico mais comum é a *B. afzelii*.[1] Portanto essa manifestação é raramente vista nos Estados Unidos.

Diagnóstico

Exames Laboratoriais Gerais

A contagem de leucócitos, os níveis de hemoglobina e hematócrito e a contagem de plaquetas geralmente são normais na doença de Lyme, a menos que uma coinfecção com *Anaplasma phagocytophilum*, *Babesia microti* ou vírus da encefalite transmitida por carrapatos se manifeste (ver adiante). No entanto a presença de linfopenia pode ser constatada na ausência de uma coinfecção reconhecida.[10] Em pacientes com eritema migrans, anormalidades leves nos testes da função hepática (em particular, aumentos nos níveis de aspartato e de alanina aminotransferase) podem ser vistas em aproximadamente 35% dos pacientes. A taxa de hemossedimentação pode estar modestamente elevada em todos os estágios da doença de Lyme, mas os valores superiores a 80 mm/h são incomuns.

O exame do LCR na meningite de Lyme geralmente revela uma pleocitose com mais de 90% de linfócitos, nível de proteína moderadamente elevado e nível normal de glicose. O exame do fluido sinovial na artrite de Lyme normalmente mostra cerca de 25.000 leucócitos/mm^3 (variando de 500 a 110.000/mm^3), com predomínio polimorfonuclear.

Testes Sorológicos

Lesões cutâneas do tipo eritema migrans podem passar despercebidas pelo paciente em razão da ausência de sintomas locais proeminentes e da sua ocorrência em partes do corpo que são difíceis de ser visualizadas pelo paciente. Portanto um exame completo da pele deverá ser feito em qualquer paciente com suspeita de ter doença de Lyme localizada ou disseminada precoce. O eritema migrans é a única manifestação suficientemente característica para permitir um diagnóstico clínico, na ausência de uma retaguarda de teste laboratorial. O eritema migrans é diagnosticado com base no reconhecimento da aparência característica da lesão na pele de pessoas que vivem em áreas endêmicas para a doença de Lyme ou que viajaram recentemente para essas áreas. Por causa da curta duração da infecção, nesta fase, os ensaios sorológicos para anticorpos para borrélia de Lyme são raramente positivos e, portanto, devem ser obtidos apenas em casos atípicos e, em seguida, em conjunto com o teste sorológico de fase convalescente, duas a quatro semanas após a amostra ter sido obtida em contexto agudo (Tabela 321-2).

Tabela 321-2

Diagnóstico da doença de Lyme

MODALIDADE DE DIAGNÓSTICO	APLICAÇÃO	COMENTÁRIO
Inspeção visual	Eritema migrans	Normalmente soronegativo no momento da apresentação
Sorologia de dois níveis com o imunoblot IgM e/ou IgG positivos	Cardite de Lyme	Procurar eritema migrans concomitante
	Doença de Lyme neurológica precoce	Procurar eritema migrans concomitante; anticorpos intratecais podem ser detectáveis antes de anticorpos séricos na Europa; PCR às vezes positiva no LCR
	Linfocitoma borrelial	A biópsia pode ser necessária para excluir neoplasia maligna
Sorologia de dois níveis com o imunoblot IgG positivo	Artrite de Lyme	PCR muitas vezes positiva no fluido sinovial
	Doença de Lyme neurológica tardia	Positividade de anticorpos intratecais esperada na encefalomielite de Lyme
	Acrodermatite crônica atrófica	

LCR = líquido cefalorraquidiano; Ig = imunoglobulina; PCR = reação em cadeia da polimerase.

Para apresentações sem eritema migrans da doença de Lyme, o pilar do diagnóstico laboratorial é o teste sorológico em dois níveis, sendo que o teste do primeiro nível é normalmente um ensaio imunoenzimático (EIA) sensível. Se o EIA for positivo ou não conclusivo, utiliza-se o método imunoblot, que detecta separadamente os anticorpos IgM e IgG, na amostra original de soro. Se os sintomas tiverem persistido por pelo menos quatro semanas, então especificamente o IgG do imunoblot deve ser positivo para que os resultados sejam interpretados como evidência de soropositividade. Os pacientes não tratados que permanecem soronegativos entre seis a oito semanas provavelmente não têm a doença de Lyme, então é necessário buscar outros diagnósticos possíveis.

Omitir o EIA de primeiro nível ou interpretar o imunoblot usando critérios alternativos que não são baseados em evidências pode diminuir a especificidade do teste, o que não é recomendado. Resultados falso-positivos com o IgM do imunoblot podem ser consequentes da reação cruzada de anticorpos que surgem a partir da estimulação de células B policlonais. Provavelmente, a causa mais comum de resultados falso-positivos, no entanto, é a leitura errônea de bandas fracas inespecíficas.[11] Taxas conhecidas de soropositividade, que podem ultrapassar 4% em áreas endêmicas dos Estados Unidos e ser ainda maiores na Europa, também podem confundir a interpretação de soropositividade. Portanto um teste sorológico positivo não significa necessariamente que o paciente tem a doença de Lyme ativa. O valor preditivo positivo é maior quando a probabilidade do pré-teste baseado em características clínicas é de pelo menos 20%. O teste sorológico não é indicado no acompanhamento de rotina de pacientes após o tratamento, porque tanto os anticorpos antiborrélias IgM quanto os IgG podem persistir por muitos anos em pacientes tratados com sucesso.

O teste para o anticorpo antiborrélia produzido na região do sistema nervoso central (*i.e.*, o anticorpo intratecal) pode ser útil no diagnóstico da doença de Lyme neurológica e foi relatado que precede a detecção de anticorpos séricos em uma minoria de pacientes europeus. Testes positivos para anticorpos intratecais podem persistir, no entanto, por longos períodos após tratamento bem-sucedido com antibióticos.

Outras Modalidades de Diagnóstico

A cultura para a borrélia de Lyme não é realizada de forma rotineira nem está disponível para o diagnóstico da doença de Lyme. Ela é desnecessária em pacientes com eritema migrans e tem baixa sensibilidade para pacientes com manifestações extracutâneas da doença de Lyme. Em contrapartida, a reação em cadeia da polimerase (PCR) para a detecção de DNA borrelial é positiva em amostras de fluido sinovial em até cerca de 80% dos indivíduos não tratados que têm artrite de Lyme. Além disso, um resultado positivo apoia o diagnóstico em um paciente que é IgG soropositivo. No entanto a sensibilidade da PCR no LCR tende a ser muito menor e foi apenas de aproximadamente 5% em estudo de crianças nos Estados Unidos com doença de Lyme neurológica precoce. Um resultado negativo de PCR em qualquer tipo de fluido não exclui a doença de Lyme.

Diagnóstico Diferencial

Eritema Migrans

Reações de hipersensibilidade à picada de carrapato podem ser confundidas com eritema migrans, mas essas reações ocorrem em até 48 horas após a picada de carrapato, são geralmente pruriginosas e tendem a desaparecer em poucos dias. Em contrapartida, as lesões cutâneas de eritema migrans em pacientes não tratados duram cerca de quatro semanas nos Estados Unidos e ainda mais tempo na Europa. A celulite bacteriana raramente ocorre nos locais da pele mais frequentemente afetados por eritema migrans e não seria de esperar que demonstrasse uma zona central poupada ou aparência de alvo. O eritema migrans, ao contrário do eritema multiforme, não envolve as membranas mucosas, as palmas das mãos ou plantas dos pés. A doença eritematosa associada ao carrapato-do-sul dos Estados Unidos (STARI) é o diagnóstico mais provável em pacientes com lesões cutâneas semelhantes a eritema migrans que foram picados por um carrapato *A. americanum* ou que desenvolveram essa lesão no Sul dos Estados Unidos (ver Fisiopatologia). Outras considerações no diagnóstico diferencial de eritema migrans, que em geral podem ser facilmente distinguidas, incluem tínea (frequentemente pruriginosa, com uma borda fina, elevada e escamosa); eczema numular (lesões pruriginosas simétricas, com tendência a formar escamas e crostas); granuloma anular (localização acral, especialmente no dorso das mãos e dos pés, de tamanho relativamente fixo e com diâmetro inferior a 5 cm); dermatite de contato (pruriginosa, com estrias ao longo da área de contato e um componente vesicular); urticárias (elevadas, pruriginosas e, geralmente, com menos de 5 cm de diâmetro); eritema pigmentar fixo (geralmente na genitália, nas mãos, nos pés ou na face e de tamanho fixo); pitiríase rósea (múltipla, lesões moderadamente pruriginosas com escamas periféricas e de tamanho relativamente fixo); picada de aranha (frequentemente muito dolorosa e com uma escara necrótica central).

Doença de Lyme Extracutânea

No diagnóstico diferencial da doença de Lyme neurológica precoce está incluída a paralisia de Bell. Mesmo em áreas endêmicas dos Estados Unidos, outras causas de paralisia do sétimo par ultrapassam a doença de Lyme por uma margem de 3 para 1. A meningite viral e a radiculopatia mecânica também podem ser confundidas com manifestações da doença de Lyme neurológica precoce. Causas virais ou outras causas de miopericardite podem se assemelhar à doença de Lyme cardíaca. Muitas causas de sinovite podem ser consideradas no diagnóstico diferencial da artrite de Lyme, mas o padrão de envolvimento articular, como o envolvimento simétrico das pequenas articulações na artrite reumatoide, é, muitas vezes, bem diferente do encontrado na artrite de Lyme. A encefalomielite de Lyme pode, por vezes, ser confundida clinicamente com um primeiro episódio de esclerose múltipla recorrente-remitente ou esclerose múltipla progressiva primária. O teste para o anticorpo antiborrélias no soro (e no LCR, para a última condição) normalmente é suficiente para diferenciar essas condições da doença de Lyme.

Tratamento

Estudos *in vitro* demonstraram que as borrélias de Lyme são altamente suscetíveis às tetraciclinas, à maioria das penicilinas e a muitas cefalosporinas de segunda e terceira gerações. A *B. burgdorferi* é resistente a algumas fluoroquinolonas, à rifampicina e às cefalosporinas de primeira geração. Os macrolídeos são ativos *in vitro* dependendo da cepa de borrélia testada e da técnica de ensaio utilizada. Embora a maioria das manifestações da doença de Lyme desapareça espontaneamente sem tratamento, a antibioticoterapia pode acelerar a resolução e evitar sua progressão.

Antibioticoterapia oral é usada para tratar pacientes com eritema migrans (Tabela 321-3). A doxiciclina, a amoxicilina e a cefuroxima axetil são todas altamente eficazes e os agentes preferidos para essa indicação. Os macrolídeos como a azitromicina são um pouco menos eficazes do que outros antibióticos orais e, consequentemente, não são recomendados como terapia de primeira linha.

Tabela 321-3

Terapia recomendada para pacientes adultos com a doença de Lyme*

TERAPIA	MANIFESTAÇÃO	DURAÇÃO
Doxiciclina 100 mg VO duas vezes ao dia *ou*	Eritema migrans	14 dias
	Linfocitoma borrelial	14 dias
Amoxicilina 500 mg VO três vezes ao dia *ou*	Acrodermatite crônica atrófica	21 dias
	Artrite de Lyme	28 dias
Cefuroxima axetil 500 mg VO duas vezes ao dia	Cardite de Lyme leve	14 dias
	Neuropatia craniana	14 dias†
Doxiciclina 100 mg VO duas vezes ao dia	Radiculopatia ou meningite de Lyme na Europa e possivelmente nos Estados Unidos.	14 dias
Ceftriaxona 2 g IV diariamente	Artrite de Lyme que não respondeu à terapia oral	14 a 28 dias
	Doença de Lyme neurológica tardia	14 a 28 dias
	Cardite de Lyme que requer internação hospitalar	14 dias
	Radiculopatia ou meningite de Lyme nos Estados Unidos	14 dias
Azitromicina 500 mg VO diariamente	Eritema migrans em um paciente com intolerância à doxiciclina e antibióticos β-lactâmicos	6 a 10 dias

Modificado de Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1089-1134.

* Independentemente das manifestações clínicas da doença de Lyme, a resposta completa ao tratamento pode ocorrer depois do período de tratamento. Pode ocorrer recidiva com qualquer um desses esquemas; os pacientes com sinais objetivos de recidiva podem necessitar de outro curso de tratamento.

† Embora qualquer um dos antibióticos orais de primeira linha pareça ser efetivo em pacientes com neuropatia de par craniano, existe apenas uma experiência limitada em pacientes com neuropatia de par craniano que não seja paralisia do sétimo par, ou com outros agentes que não sejam a doxiciclina.

Entre os agentes de primeira linha, apenas a doxiciclina é eficaz contra a coinfecção com *A. phagocytophilum* e é o único agente para o qual um ensaio clínico prospectivo demonstrou que apenas dez dias de tratamento são eficazes.[A1] No entanto a doxiciclina pode causar fotossensibilidade, o que é uma preocupação, porque a doença de Lyme precoce ocorre mais comumente durante os meses de verão; além disso, esse fármaco é relativamente contraindicado em crianças com menos de oito anos e em gestantes ou lactantes. Quando o eritema migrans não pode ser totalmente diferenciado da celulite bacteriana adquirida na comunidade, tanto a cefuroxima axetil quanto a amoxicilina com clavulanato de potássio (Augmentin®) são preferíveis porque esses antimicrobianos são geralmente eficazes contra ambos os tipos de infecção.

Nas 24 horas após o início da terapêutica antimicrobiana, até 15% dos pacientes tratados para eritema migrans experimentam uma reação semelhante à de Jarisch-Herxheimer, que se caracteriza por um aumento do tamanho ou da intensidade do eritema na lesão cutânea e intensificação dos sintomas sistêmicos semelhantes aos de uma infecção viral. Febre, se houver, deve desaparecer em 48 horas, e a lesão cutânea, de 7 a 14 dias. Outros sintomas, tais como fadiga ou artralgia, tendem a melhorar, mas não desaparecem invariavelmente dentro desse mesmo intervalo de tempo; podem durar até mais de três meses em um quarto dos pacientes. Estender o curso inicial do tratamento não irá resultar em alívio mais rápido dos sintomas. A antibioticoterapia oral também é usada como tratamento de primeira linha para as outras manifestações cutâneas da doença de Lyme, discutidas em outras partes deste capítulo, e como tratamento inicial de pacientes com artrite de Lyme.

O agente parenteral preferido para a doença de Lyme é a ceftriaxona, porque é altamente ativa contra a borrélia de Lyme *in vitro*, atravessa bem a barreira hematoencefálica e tem uma meia-vida sérica longa, permitindo a conveniência de administração uma vez ao dia. Antibióticos parenterais administrados alternativamente são a cefotaxima e a penicilina intravenosa. A antibioticoterapia parenteral é recomendada para pacientes com doença de Lyme neurológica tardia e aqueles com doença de Lyme cardíaca, que são admitidos no hospital para acompanhamento (Tabela 321-3). Antibióticos parenterais são geralmente administrados em pacientes com artrite de Lyme que não responderam a um ou mais ciclos de tratamento com antibiótico oral.

Nos Estados Unidos, a terapia parenteral tem sido preferida como estratégia de tratamento para a doença de Lyme neurológica precoce, principalmente para a meningite e a radiculite; a terapia por via oral fica reservada aos pacientes com paralisia do sétimo par craniano sem complicações. Entretanto estudos conduzidos na Europa têm fornecido evidências convincentes de que a doxiciclina é tão eficaz quanto a ceftriaxona para qualquer uma das manifestações primárias da doença de Lyme neurológica precoce.[A2] Embora o mesmo possa se afirmar no que se refere aos Estados Unidos, faltam estudos. Outros antibióticos orais, como a amoxicilina, têm sido utilizados com sucesso em pacientes com paralisia do sétimo par craniano sem complicações, mas dados publicados sobre eficácia são muito mais escassos para esses agentes. Os dados disponíveis indicam que a paralisia do sétimo par craniano irá se resolver com ou sem tratamento com antibióticos e que a taxa de recuperação não é acelerada por antibióticos. Portanto a razão principal para o tratamento de tais pacientes é prevenir o desenvolvimento subsequente de complicações tardias, em particular, a artrite de Lyme.

A presença de papiledema ou de paralisia do sexto par craniano pode indicar aumento da pressão intracraniana em pacientes com doença de Lyme neurológica. A pressão elevada geralmente diminui em resposta à terapia antibiótica, mas outras medidas convencionalmente usadas para diminuir a pressão talvez precisem ser consideradas em casos individuais.

Pacientes sintomáticos com doença de Lyme cardíaca e aqueles com importante bloqueio atrioventricular de primeiro grau (intervalo PR de ≥300 m/s) e bloqueio de segundo ou terceiro grau devem ser hospitalizados e monitorados de perto. Pode ser necessário o uso de marca-passo temporário. Em pacientes tratados, o bloqueio atrioventricular completo geralmente desaparece em uma semana e distúrbios menores de condução desaparecem em até seis semanas.

A artrite de Lyme normalmente responde ao tratamento com antibióticos. Os pacientes cuja artrite tenha melhorado, mas não desaparecido após um curso inicial da terapia oral, podem ser novamente tratados com um segundo curso de antibióticos por via oral, reservando-se a antibioticoterapia parenteral àqueles sem qualquer resposta clínica significativa. No entanto aproximadamente 10% dos pacientes adultos nos Estados Unidos não respondem clinicamente ao tratamento com antibióticos e são referidos como portadores de artrite de Lyme refratária aos antibióticos. Essa condição tem sido definida como sinovite persistente por pelo menos dois meses após conclusão de um curso de ceftriaxona intravenosa (ou um mês após a conclusão de dois cursos de quatro semanas de um antibiótico oral), em conjunto com o teste de PCR negativo do fluido sinovial e do tecido sinovial, se disponível. Por se acreditar que esses pacientes não estão mais ativamente infectados, eles são habitualmente tratados com anti-inflamatórios não esteroides, injeções intra-articulares de corticosteroides ou drogas antirreumáticas modificadoras da doença. A sinovectomia artroscópica também tem sido utilizada com sucesso em pacientes com essa condição.

Gestantes com a doença de Lyme são geralmente tratadas de maneira semelhante à maneira como tratam as mulheres não gestantes, exceto pelo fato de que a doxiciclina deve ser evitada por causa dos potenciais efeitos adversos sobre o feto e a mãe. Não existem dados publicados que deem suporte de forma convincente a uma síndrome da doença de Lyme congênita.

Síndrome e Sintomas Pós-doença de Lyme

O resultado do tratamento, na maioria dos pacientes com eritema migrans, é excelente. Contudo, estudos revelam que, quando questionados seis meses ou mais após o tratamento de eritema migrans, de 5% a 15% dos pacientes relatam sintomas puramente subjetivos, tais como fadiga ou dor osteomuscular. Esses sintomas subjetivos são geralmente leves e podem aumentar e diminuir de intensidade. Os pacientes que os têm são referidos como detentores de sintomas ou de síndrome pós-doença de Lyme, conforme a duração e a gravidade dos sintomas. A causa desses sintomas é atualmente desconhecida. Avaliações microbiológicas cuidadosas nos Estados Unidos não conseguiram encontrar evidências de uma infecção por *B. burgdorferi* persistente ou uma coinfecção com um segundo agente patogênico transmitido por *Ixodes*. Além disso, o retratamento não tem proporcionado nenhum benefício mensurável ou então o benefício é tão modesto ou ambíguo que foi compensado pelos riscos associados com a terapia antibiótica.[A3] Por esse motivo, é recomendado tratamento sintomático para tais pacientes. Além disso, um estudo

prospectivo realizado na Europa, que pela primeira vez também incorporou um grupo de "controles saudáveis", desafiou a noção de que tal síndrome exista mesmo. Neste estudo, a frequência dos sintomas subjetivos inexplicáveis no grupo com doença de Lyme não era maior do que no grupo-controle aos seis meses de seguimento.[12]

Doença de Lyme Crônica

O termo *doença de Lyme crônica* é mal definido, mas amplamente utilizado. Na Europa, tem sido usado para se referir às manifestações objetivas que a maioria dos especialistas prefere chamar de doença de Lyme tardia. Outros usaram o termo para se referir a pacientes com queixas subjetivas pós-doença de Lyme. Na maioria das vezes, o termo *doença de Lyme crônica* é utilizado como diagnóstico de pacientes com dor persistente, queixas neurocognitivas ou fadiga, sem evidência sorológica ou clínica objetiva de infecção prévia ou atual por *B. burgdorferi*. Usado desta forma, o termo é impróprio e se tornou o mais recente de uma série de síndromes postuladas que tentam atribuir sintomas inexplicáveis do ponto de vista médico a infecções específicas.[13]

Coinfecções

Os carrapatos do gênero *Ixodes* podem estar coinfectados com a borrélia de Lyme e transmiti-la juntamente a outros patógenos, como *A. phagocytophilum*, *B. microti* (a principal causa da babesiose) e o vírus da encefalite transmitido por carrapatos. A probabilidade de coinfecção depende de determinadas espécies de carrapato *Ixodes* e da área geográfica. Assim, picadas de carrapatos *I. scapularis* em algumas áreas podem levar ao desenvolvimento da doença de Lyme, de anaplasmose granulocítica humana ou da babesiose como uma única infecção ou, menos frequentemente, como uma coinfecção. Além disso, esta espécie de carrapato pode potencialmente transmitir o subtipo Powassan do vírus do carrapato de veados, uma espécie de *Ehrlichia* referida como o agente semelhante à *Ehrlichia muris*, e *Borrelia miyamotoi*.[14-16]Na Europa, a coinfecção mais comum é a doença de Lyme com infecção pelo vírus da encefalite transmitida por carrapatos.

A coinfecção deve ser considerada em pacientes oriundos de áreas geográficas endêmicas para esses patógenos, que apresentam sintomas iniciais mais graves do que comumente observados apenas na doença de Lyme. Nesta situação, a coinfecção deve ser considerada, especialmente naqueles que têm febre alta por mais de 48 horas, apesar de antibioterapia adequada para a doença de Lyme, aqueles que desenvolvem febre recorrente e aqueles que têm leucopenia, trombocitopenia ou anemia inexplicada. A coinfecção pode também ser considerada na situação em que há resolução da lesão cutânea de eritema migrans mas nenhuma melhora ou piora dos sintomas característicos de infecção viral.

Reinfecção

Os pacientes tratados para doença de Lyme precoce não parecem desenvolver uma resposta imune que seja adequada para prevenir a reinfecção com uma cepa diferente de *B. burgdorferi*.[17] Portanto pacientes com eritema migrans podem se reinfectar em um local diferente da pele se forem picados por outro carrapato infectado.[18] A reinfecção tem sido bem documentada apenas em pacientes que foram tratados para a infecção precoce (quase sempre eritema migrans), mas não depois de manifestações tardias da doença de Lyme, tais como artrite de Lyme. As manifestações clínicas da reinfecção parecem ser semelhantes às da infecção primária.

Prevenção

A doença de Lyme pode ser prevenida evitando-se ambientes infestados por carrapatos, cobrindo a pele exposta, usando repelentes de carrapatos na pele e vestimentas em tais ambientes. A densidade populacional de carrapatos no peridomicílio pode ser reduzida com a remoção de serrapilheira, com a colocação de pedaços de madeira onde os gramados estão contíguos às florestas, com a aplicação de acaricidas no terreno e com a construção de cercas para impedir a entrada de cervos. Banhos até duas horas após a exposição ao carrapato têm demonstrado diminuir o risco de doença de Lyme. Inspeções diárias de toda a superfície cutânea (incluindo couro cabeludo) para remover carrapatos fixados são recomendáveis por causa do período de tolerância entre a fixação do carrapato e a transmissão da *B. burgdorferi*. A remoção é feita segurando-se o carrapato o mais próximo possível de seu aparelho bucal com um fórceps (ou uma pinça) e retirando-o com cuidado. Estudos clínicos demonstraram que, sem qualquer outra intervenção, mais de 96% dos indivíduos que encontram e removem um carrapato *I. scapularis* fixado não desenvolvem a doença de Lyme, mesmo em regiões geográficas com alta endemicidade. Se o carrapato não for encontrado ou removido, a probabilidade de infecção se aproxima da taxa de infecção da população local de carrapatos (geralmente >20% dos carrapatos *I. scapularis* no estágio ninfa estão infectados em áreas altamente endêmicas do Nordeste e Centro-Oeste dos Estados Unidos).

Evidências mostram que a quimioprofilaxia com doxiciclina pode reduzir ainda mais a chance de desenvolver a doença de Lyme após remoção de um carrapato *I. scapularis*. Uma dose única de 200 mg de doxiciclina demonstrou ter eficácia de cerca de 90% na prevenção de eritema migrans no local da picada do carrapato.[A4] Uma dose única de doxiciclina em até 72 horas após a remoção do carrapato deve ser considerada em indivíduos que estão em áreas altamente endêmicas e que foram picados por um carrapato *I. scapularis* ninfa ou adulto que tenha se fixado por pelo menos 36 horas. Dada a eficácia incerta de um tratamento curto com amoxicilina nessa situação, tem sido recomendada observação em vez da quimioprofilaxia nos indivíduos para os quais a doxiciclina é contraindicada. Nenhuma vacina está atualmente disponível para prevenir a doença de Lyme em humanos.

Referência de Grau A

A1. Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003;138:697–704.

A2. Ljostad U, Skogvoll E, Eikeland R, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:690–695.

A3. Klempner MS, Hu LT, Evans J, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med*. 2001;345:85–92.

A4. Warshafsky S, Lee DH, Francois LK, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1137–1144.

Referências Gerais

1. Stanek G, Wormser GP, Gray J, et al. Lyme borreliosis. *Lancet*. 2012;379:461–473.
2. Shapiro ED. Clinical practice. Lyme disease. *N Engl J Med*. 2014;370:1724–1731.
3. Radolf JD, Caimano MJ, Stevenson B, et al. Of ticks, mice and men: understanding the dual-host lifestyle of Lyme disease spirochaetes. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10:87–99.
4. Warshafsky S, Lee DH, Francois LK, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1137–1144.
5. Kenedy MR, Lenhart TR, Akins DR. The role of Borrelia burgdorferi outer surface proteins. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012;66:1–19.
6. Brisson D, Baxamusa N, Schwartz I, et al. Biodiversity of Borrelia burgdorferi strains in tissues of Lyme disease patients. *PLoS ONE*. 2011;6:e22926.
7. Halperin JJ. Neurologic manifestations of Lyme disease. *Curr Infect Dis Rep*. 2011;3:360–366.
8. Bockenstedt LK, Wormser GP. Review: unraveling Lyme disease. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:2313–2323.
9. Strle F, Wormser GP, Mead P, et al. Gender disparity between cutaneous and non-cutaneous manifestations of Lyme borreliosis. *PLoS ONE*. 2013;8:e64110.
10. Wormser GP, Aguero-Rosenfeld ME, Cox ME, et al. Differences and similarities between cultureconfirmed human granulocytic anaplasmosis and early Lyme disease. *J Clin Microbiol*. 2013;51:954–958.

11. Seriburi V, Ndukwe N, Chang Z, et al. High frequency of false positive IgM immunoblots for Borrelia burgdorferi in clinical practice. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:1236–1240.
12. Cerar D, Cerar T, Ruzic-Sabljic E, et al. Subjective symptoms after treatment of early Lyme disease. *Am J Med*. 2010;123:79–86.
13. Lantos PM. Chronic Lyme disease: the controversies and the science. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9:787–797.
14. El Khoury MY, Hull RC, Bryant PW, et al. Diagnosis of acute deer tick virus encephalitis. *Clin Infect Dis*. 2013;56:e40–e47.
15. Pritt BS, Sloan LM, Johnson DK, et al. Emergence of a new pathogenic Ehrlichia species, Wisconsin and Minnesota, 2009. *N Engl J Med*. 2011;365:422–429.
16. Gugliotta JL, Goethert HK, Berardi VP, et al. Meningoencephalitis from Borrelia miyamotoi in an immunocompromised patient. *N Engl J Med*. 2013;368:240–245.
17. Khatchikian CE, Nadelman RB, Nowakowski J, et al. Evidence for strain-specific immunity in patients treated for early Lyme disease. *Infect Immun*. 2014;82:1408–1413.
18. Nadelman RB, Hanincová K, Mukherjee P, et al. Differentiation of reinfection from relapse in recurrent Lyme disease. *N Engl J Med*. 2012;367:1883–1890.

No Brasil

A doença de Lyme não é de notificação compulsória, é pouco relatada no Brasil e sua existência em nosso meio é controversa. De fato, alguns autores defendem que no Brasil não ocorre a doença de Lyme propriamente dita, mas uma zoonose com manifestações clínicas semelhantes causada por outras borrélias e transmitida por outros gêneros de carrapatos, denominada, portanto, doença Lyme-símile. Apesar de já ter sido demonstrada a presença de Borrelia em carrapatos dos gêneros Amblyomma e Rhipicephalus no Brasil, a participação desses vetores na transmissão da doença de Lyme ainda não foi confirmada. Os primeiros casos suspeitos de doença de Lyme foram relatados em 1987 em Manaus; em seguida, foram identificados casos no Rio de Janeiro. No entanto, nesses casos o diagnóstico foi baseado em achados clínicos e sorologia positiva para Borrelia sp, sem identificação do agente etiológico, contribuindo, dessa forma, para o conceito de doença de Lyme-símile. Em 2010 Talhari e cols. demonstraram, pela primeira vez, a presença de Borrelia burgdorferi lato sensu em pacientes com eritema migrans, utilizando a imuno-histoquímica com anticorpo policlonal anti-Borrelia e visualização pela técnica de microscopia de focagem flutuante. Com isso forneceram evidências de que o agente da doença de Lyme está presente no Brasil e mais especificamente na região Amazônica, estando associado à doença cutânea. Estudos estão sendo realizados para identificar os reservatórios potenciais, os vetores e as manifestações clínicas tardias nesses casos.

Bibliografia

Manual de Vigilância Acarológica – Estado de São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde: Superintendência de Controle de Endemias – SUCEN; 2004.

Talhari S, et al. Borrelia Burgdorferi lato sensu in Brazil: Occurrence confirmed by immunohistochemistry and focus floating microscopy. *Acta Tropica*. 2010;115:200–204.

Yoshinari NH, et al. A doença de Lyme-símile brasileira ou síndrome baggioyoshinari: zoonose exótica e emergente transmitida por carrapatos. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2010;56:363–369.

Santos M, et al. Borreliose de Lyme. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2010;85:930–938.

Febre recorrente e outras infecções por *borrelia*

William A. Petri, Jr.

Definição

A febre recorrente é uma infecção por espiroqueta com bactérias do gênero *Borrelia*. Existem duas formas de transmissão: febre recorrente epidêmica transmitida por piolhos e endêmica transmitida por carrapatos. A doença caracteriza-se por episódios recorrentes de febre e espiroquetemia separados por curtos períodos sem febre.

O Patógeno

Membros do gênero *Borrelia* são espiroquetas móveis que medem 0,5 μm de diâmetro e de 5 a 40 μm de comprimento. São aerofílicos e requerem ácidos graxos de cadeia longa para se desenvolver. A febre recorrente transmitida por piolhos é causada pela *Borrelia recurrentis*. Os organismos da febre recorrente transmitida por carrapatos são nomeados de acordo com o carrapato vetor e incluem as espécies intimamente relacionadas *Borrelia duttonii* (Europa), *Borrelia hermsii*, *Borrelia turicatae* e *Borrelia parkeri* (América do Norte) e *Borrelia miyamotoi* (Velho e Novo Mundo).[1]

Epidemiologia

A febre recorrente epidêmica transmitida por piolhos é causada por *B. recurrentis* e passa de pessoa para pessoa pelo piolho do corpo humano (*Pediculus humanus*). Não há animal hospedeiro. A espiroqueta vive na hemolinfa de piolhos; a infecção é transmitida aos seres humanos quando o piolho é esmagado na pele humana e as espiroquetas infectadas penetram na pele ou nas membranas mucosas. Epidemias têm ocorrido durante períodos de fome e em tempos de guerra, quando a deficiência de higiene e saneamento favorece a transmissão de piolhos. A doença transmitida pelo piolho ainda é endêmica na África Central e na África Oriental (Etiópia, Somália, Chade e Sudão) e na região dos Andes, na América do Sul (Bolívia e Peru).

A febre recorrente endêmica por carrapatos ocorre no mundo todo e é transmitida ao homem pelos carrapatos moles *Ornithodoros*. Os carrapatos são infectados ao se alimentar do sangue de roedores silvestres (incluindo camundongos, ratos, esquilos, esquilos do gênero tâmia), que servem de reservatórios naturais para os organismos. Nos Estados Unidos, a febre recorrente está restrita a áreas úmidas e montanhosas do Oeste, em altitudes entre 1.500 e 8.000 pés, onde o carrapato transmissor *Ornithodoros hermsii* habita florestas de pinus ponderosa e abeto de Douglas. A suspeita diagnóstica deve ocorrer quando há um histórico de estadia em cabanas rústicas infestadas por roedores, em parques nacionais no Oeste dos Estados Unidos.[2] Na Tanzânia, onde a infestação de uma casa por carrapatos vetores do gênero *Ornithodoros* pode ser muito elevada, a febre recorrente foi identificada em 11% das crianças atendidas com febre em uma clínica. No Nordeste dos Estados Unidos, a prevalência de anticorpos para *Borrelia miyamotoi* é de cerca de 50%, tão elevada como para *Borrelia burgdorferi* (Cap. 321).[3]

Fisiopatologia

A infecção por *Borrelia* começa na pele, no local da picada do piolho ou do carrapato, e é seguida por disseminação rápida das espiroquetas através da corrente sanguínea. As espiroquetas são visíveis em esfregaços sanguíneos corados pelo método de Wright durante o episódio febril inicial e a cada recaída de febre na maioria dos pacientes. A carga de espiroquetas no sangue é terminantemente correlacionada à gravidade dos sintomas. A depuração das espiroquetas do sangue está associada à produção de soros imunes sorotipo-específicos; anticorpos anti-*Borrelia* têm sido demonstrados em modelos animais por serem o principal mecanismo de depuração imune de infecção.

As recidivas estão associadas à variação antigênica cíclica nas proteínas variáveis principais (VMPs), que são as proteínas da membrana externa abundantes da espiroqueta, que carregam os epítopos sorotipo-específicos. A variação antigênica é a consequência de eventos de recombinação que ocorrem entre os genes VMP em sítios silenciosos e de expressão em plasmídeos lineares. Uma única bactéria *B. hermsii* pode produzir até 40 sorotipos diferentes. Como as espiroquetas passam por uma ou várias fases antigênicas durante a infecção, não foi desenvolvido procedimento específico ou padrão para sorodiagnóstico de rotina de febre recorrente.

Manifestações clínicas

Febre de início abrupto (temperatura > 39° C na maioria dos pacientes), cefaleia, mialgia e calafrios caracterizam o início da doença. Tosse, náusea, vômitos e fadiga são queixas menos frequentes. Os sintomas incluem febre, taquicardia, letargia ou confusão, hiperemia conjuntival e epistaxe. Hepatoesplenomegalia, icterícia e, frequentemente, um exantema petequial do tronco são sintomas comuns de febre recorrente transmitida por piolho. Podem ocorrer complicações neurológicas,[4] incluindo meningite, meningoencefalite e paralisia facial, embora essas entidades sejam mais comuns na febre recorrente transmitida por carrapatos. A doença transmitida por piolho não tratada dura seis dias, e as recidivas ocorrem uma vez após um período afebril de nove dias. O período inicial da febre recorrente por carrapatos dura cerca de quatro dias sem tratamento antibiótico, com uma média de duas recidivas (cada uma após um período afebril de dez dias, em média) antes de o diagnóstico ser feito.

A febre recorrente na gravidez pode causar dano placentário e retardo de crescimento intrauterino e resulta em aborto em um terço das pacientes. A infecção neonatal, tanto em sua forma transmitida por carrapato quanto por piolho, é acompanhada de icterícia, hepatoesplenomegalia e, muitas vezes, sepse e hemorragia. Febre e hepatoesplenomegalia também são sintomas comuns em crianças. Tem sido também reconhecida em pacientes imunocomprometidos.[5]

Diagnóstico

O diagnóstico deve ser considerado em pacientes com febre que regressam de uma estadia em cabanas em áreas montanhosas e de altitude elevada do Oeste dos Estados Unidos. Apenas alguns poucos pacientes vão se lembrar da exposição ao carrapato porque o *O. hermsii* se alimenta à noite, tem uma picada indolor e fica preso à pele por apenas 15 minutos. Em outras partes do mundo, a febre recorrente pode ocorrer de forma esporádica, em qualquer lugar onde as moradias estejam infectadas com carrapatos *Ornithodoros*, bem como nas epidemias da doença transmitida por piolho.

Como o número de organismos no sangue é extremamente elevado, o diagnóstico é frequentemente feito por visualização direta do organismo em um esfregaço sanguíneo (Fig. 322-1), embora o diagnóstico também possa ser feito pela reação em cadeia da polimerase e por meio de provas sorológicas. As espiroquetas podem ser demonstradas em esfregaços de sangue periférico feitos durante episódios de febre em 70% dos pacientes. Uma sensibilidade adicional pode ser obtida ao se examinar o preparo do creme leucocitário de sangue periférico. Em virtude de sua movimentação característica, as espiroquetas podem ser facilmente detectadas por meio de visualização direta de esfregaços sanguíneos espessos por intermédio de microscopia óptica. A cultura do organismo requer um meio especial e não é prática em um ambiente de laboratório clínico. A contagem de leucócitos do sangue geralmente é normal, mas a contagem de plaquetas inferior a $50.000/mm^3$ ocorre em até 90% dos casos de doenças transmitidas por piolho. O tempo de protrombina e o tempo parcial de tromboplastina ativada são, muitas vezes, prolongados. Na doença transmitida por piolho, as elevações nos resultados de teste de função hepática (bilirrubina e transaminases séricas) e ureia no sangue são comuns. A urinálise pode revelar proteinúria e hematúria microscópica. O exame do líquido cefalorraquidiano pode mostrar uma pleocitose linfocítica, e espiroquetas podem ser diretamente visualizadas.

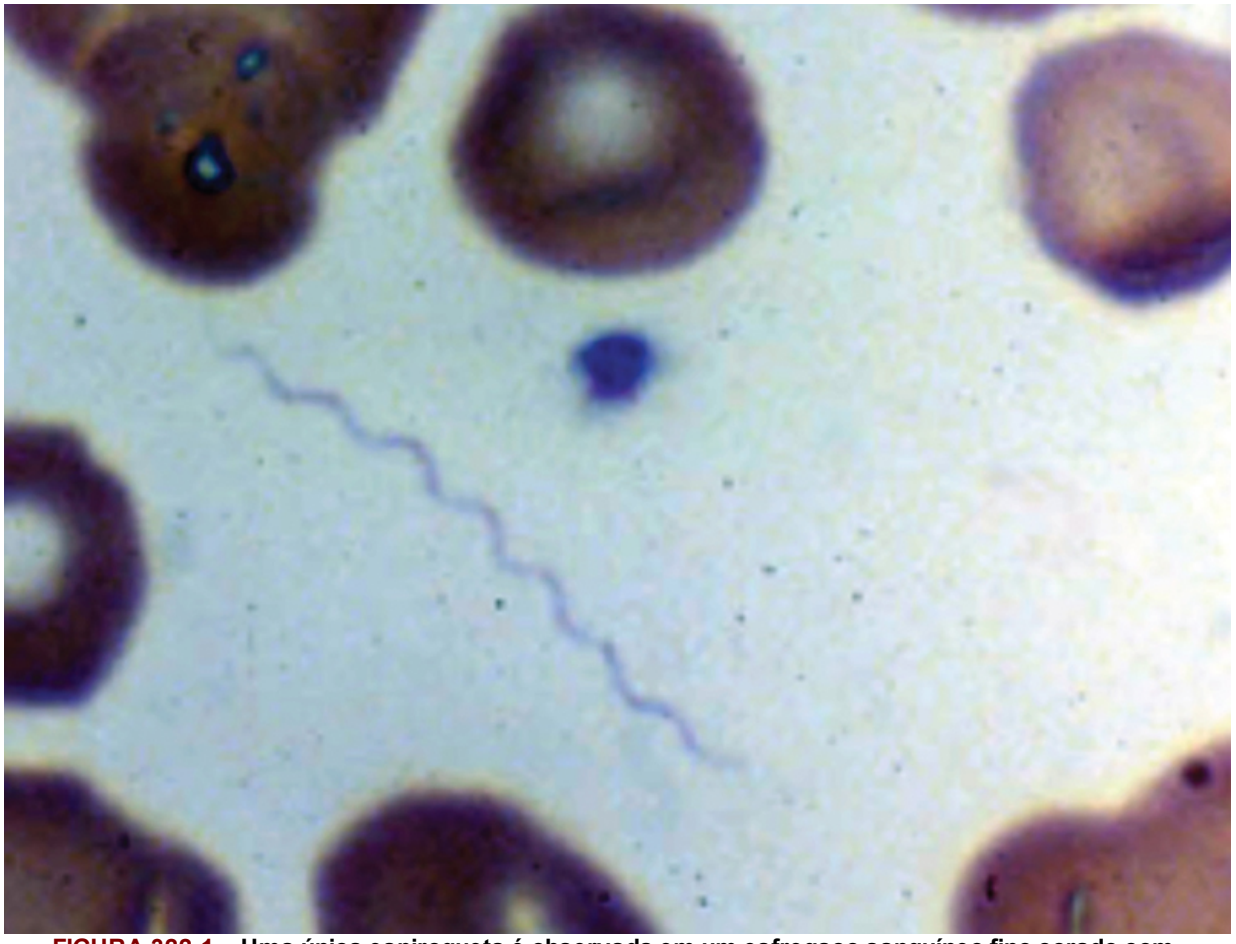

FIGURA 322-1 **Uma única espiroqueta é observada em um esfregaço sanguíneo fino corado com Wright de um paciente com febre recorrente.**

Tratamento

A *borrelia* é geralmente muito sensível aos antibióticos, o que levou a recomendações de tratamentos com dose única. Embora isso possa ser suficiente, especialmente nas doenças transmitidas por piolhos, relatos recentes sugerem que infecções silenciosas, residuais, podem ocorrer e poderão ser cuidadas mais adequadamente por meio de tratamentos mais longos. Para a infecção transmitida por carrapatos reincidente, o tratamento deve se estender por sete dias para reduzir o risco de infecção persistente. Tetraciclina, doxiciclina e eritromicina são antibióticos eficazes. A eritromicina deve ser utilizada em gestantes e crianças menores de 7 anos (nas quais as tetraciclinas podem manchar os dentes permanentes). Há relatos de que o clareamento da espiroquetemia por meio do tratamento com penicilina é mais lento do que com tetraciclina.

A reação de Jarisch-Herxheimer (caracterizada normalmente por aumento da temperatura corporal em 1° C, calafrios, aumento seguido de queda da pressão sanguínea e leucopenia transitória) ocorre de duas a três horas após o tratamento em muitos pacientes com doenças transmitidas por piolhos — menos comumente na doença transmitida por carrapatos — e deve ser antecipada e tratada com suporte ao paciente. O óbito como resultado de choque da reação de Jarisch-Herxheimer raramente ocorre. A reação de Jarisch-Herxheimer tem sido associada à fagocitose acelerada de espiroquetas por neutrófilos e a elevações transitórias do fator de necrose tumoral-α (TNF-α), interleucina-6 (IL-6), IL-8 e IL-10. Em um pequeno número de pacientes com febre recorrente transmitida por piolhos, os anticorpos anti-TNF-α têm sido eficazes na prevenção.

Prevenção

A prevenção da febre recorrente transmitida por piolhos está sujeita à melhoria das condições de higiene, à desinfecção das áreas afetadas e ao tratamento com antibióticos de pacientes e contatos íntimos. A febre recorrente transmitida por carrapato pode ser evitada pela redução do risco de contato com roedores e carrapatos, incluindo o reparo de falhas estruturais em cabanas e outras residências para que os roedores não possam nidificar nelas ou ao redor delas, como também a pulverização de ambientes fechados infestados. A triagem feita por meio da detecção de picadas de carrapato e o

tratamento profilático com doxiciclina em áreas altamente endêmicas têm sido relatados como uma política prática, segura e eficaz na prevenção de febre recorrente associada ao carrapato.[6]

Prognóstico

Têm sido relatadas epidemias de febre recorrente por piolho com taxas de mortalidade que se aproximam de 40%; até 5% da mortalidade está relacionada a reações de Jarisch-Herxheimer ao tratamento. A mortalidade causada pela doença transmitida por carrapatos é inferior a 5%. Autópsias de pacientes com doença transmitida por piolhos têm documentado hemorragia intracraniana, edema cerebral, broncopneumonia, necrose hepática e infartos esplênicos.

Referências Gerais

1. Crowder CD, Carolan HE, Rounds MA, et al. Prevalence of Borrelia miyamotoi in Ixodes ticks in Europe and the United States. *Emerg Infect Dis*. 2014;20:1678–1682.
2. Fritz CL, Payne JR, Schwan TG. Serologic evidence for Borrelia hermsii infection in rodents on federally owned recreational areas in California. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2013;13:376–381.
3. Krause PJ, Narasimhan S, Wormser GP, et al. Borrelia miyamotoi sensu lato seroreactivity and seroprevalence in the northeastern United States. *Emerg Infect Dis*. 2014;20:1183–1190.
4. Rajaguru S, Havlichek D, Khalife W, et al. A 20-year-old man with fever, headache, and neck stiffness: neuroborreliosis with tick-borne relapsing fever. *Clin Infect Dis*. 2011;52:271–272.
5. Gugliotta JL, Goethert HK, Berardi VP, et al. Meningoencephalitis from Borrelia miyamotoi in an immunocompromised patient. *N Engl J Med*. 2013;368:240–245.
6. Balicer RD, Mimouni D, Bar-Zeev Y, et al. Postexposure prophylaxis of tick-borne relapsing fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:253–258.

No Brasil

No Brasil foi descrita a síndrome de Baggio-Yoshinari (SBY), transmitida por carrapatos, causada por Borrelia burgdorfi lato sensu. Em descrição de 19 casos identificados de SBY quatro foram classificados como tendo a forma aguda e 15 a forma latente da doença. Sintomas inespecíficos, como febre e linfadenomegalia, estiveram presentes na maioria dos pacientes; seis apresentaram lesões de pele, seis tiveram artralgia e/ou artrite e oito tiveram sintomas neurológicos.

Bibliografia

Gouveia EA, et al. Perfil dos pacientes com Síndrome Baggio-Yoshinari admitidos no Instituto de Infectologia Emilio Ribas. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2010;52:297–303.

Leptospirose

Atis Muehlenbachs

Sherif R. Zaki

Definição

A leptospirose é uma zoonose causada por espécies patogênicas de espiroquetas da espécie *Leptospira*. A leptospirose está distribuída em todo o mundo e é mais prevalente nos países tropicais em desenvolvimento. Leptospiras frequentemente infectam mamíferos selvagens e domésticos. Os seres humanos são infectados diretamente pelo contato com animais infectados ou indiretamente por meio de contato com solo ou água contaminados com urina. A severidade da doença varia de leve e autolimitada a grave com manifestações de risco de vida, incluindo hemorragia maciça pulmonar e doença de Weil (a tríade de icterícia, insuficiência renal aguda e hemorragia).

O Patógeno

As leptospiras são espiroquetas finas, enroladas, altamente móveis, que medem de 6 a 20 mícrons de comprimento. São aeróbias obrigatórias que podem sobreviver durante várias semanas no meio ambiente. A *Leptospira* está geneticamente classificada em nove espécies patogênicas (*L. interrogans*, *L. kirschneri*, *L. borgpetersenii*, *L. santarosai*, *L. noguchii*, *L. weilii*, *L. alexanderi*, *L. alstoni*, *L. kmetyi*) e nas espécies de patogênese intermediária (*L. inadai*, *L. broomii*, *L. fainei*, *L. wolffii*, *L. licerasiae*). Leptospiras patogênicas são ainda classificadas em mais de 25 sorogrupos e 250 sorovares que diferem por distribuição geográfica e especificidade do hospedeiro, que é uma informação útil para investigações de surtos e outras investigações epidemiológicas.

Epidemiologia

Estima-se que ocorram em cada ano mais de 350.000 casos de leptospirose, e estes são geralmente pouco relatados. Nos Estados Unidos, cerca de 100 a 200 casos de leptospirose são identificados a cada ano, sendo a maioria das ocorrências no Havaí e em Porto Rico, onde a incidência é provavelmente mais alta.[1] A maioria das infecções é suave e autolimitada, mas a mortalidade em casos reportados pode chegar a 10%. Em áreas endêmicas, até 20% a 30% dos casos de febre aguda indiferenciada podem resultar de leptospirose,[2] e soroprevalência pode variar de 5% a 15%. Os principais grupos de risco são os de moradores de favela, de agricultores de subsistência e trabalhadores rurais, em consequência da exposição a roedores, animais domésticos e animais selvagens hospedeiros. Tanto em climas tropicais como nos climas temperados, os pobres urbanos compõem uma população de risco pouco reconhecida.[3] A exposição à água doce é um fator de risco, particularmente durante chuvas intensas e desastres naturais, além da exposição durante viagens, atividades esportivas extremas ao ar livre e operações militares. Os seres humanos são considerados hospedeiros acidentais; transmissão rara de humano para humano por infecção transplacentária e aleitamento tem sido relatada.

Fisiopatologia

Leptospiras podem penetrar diretamente na pele e em mucosas com lesão abrasiva e disseminar-se por via hematogênica até os órgãos-alvo. A doença clássica é bifásica, com a primeira fase caracterizada por leptospiremia e a segunda fase de depuração, pelo organismo com anticorpos aglutinantes e uma resposta associada do hospedeiro que pode ser imunopatogênica.[4,5] Leptospiras podem persistir durante um período de tempo nos órgãos-alvo. Em animais hospedeiros assintomáticos, as leptospiras podem atingir densidades em massa dentro dos túbulos renais, resultando em excreção urinária continuada.

Achados patológicos (Fig. 323-1) podem incluir hemorragia pulmonar, dano alveolar difuso, dissociação hepatocelular leve a acentuada, hepatite portal leve, nefrite intersticial linfo-histiocitária, necrose tubular renal e hiperplasia mesangial glomerular renal leve. A hemorragia em outros órgãos, a miocardite multifocal, a miosite e a hemofagocitose podem também se manifestar. Por imuno-histoquímica ou coloração de prata (Fig. 323-2) podem ser vistas leptospiras dentro do interstício renal, do parênquima hepático e dentro das paredes de pequenos, médios e grandes vasos sanguíneos pulmonares.

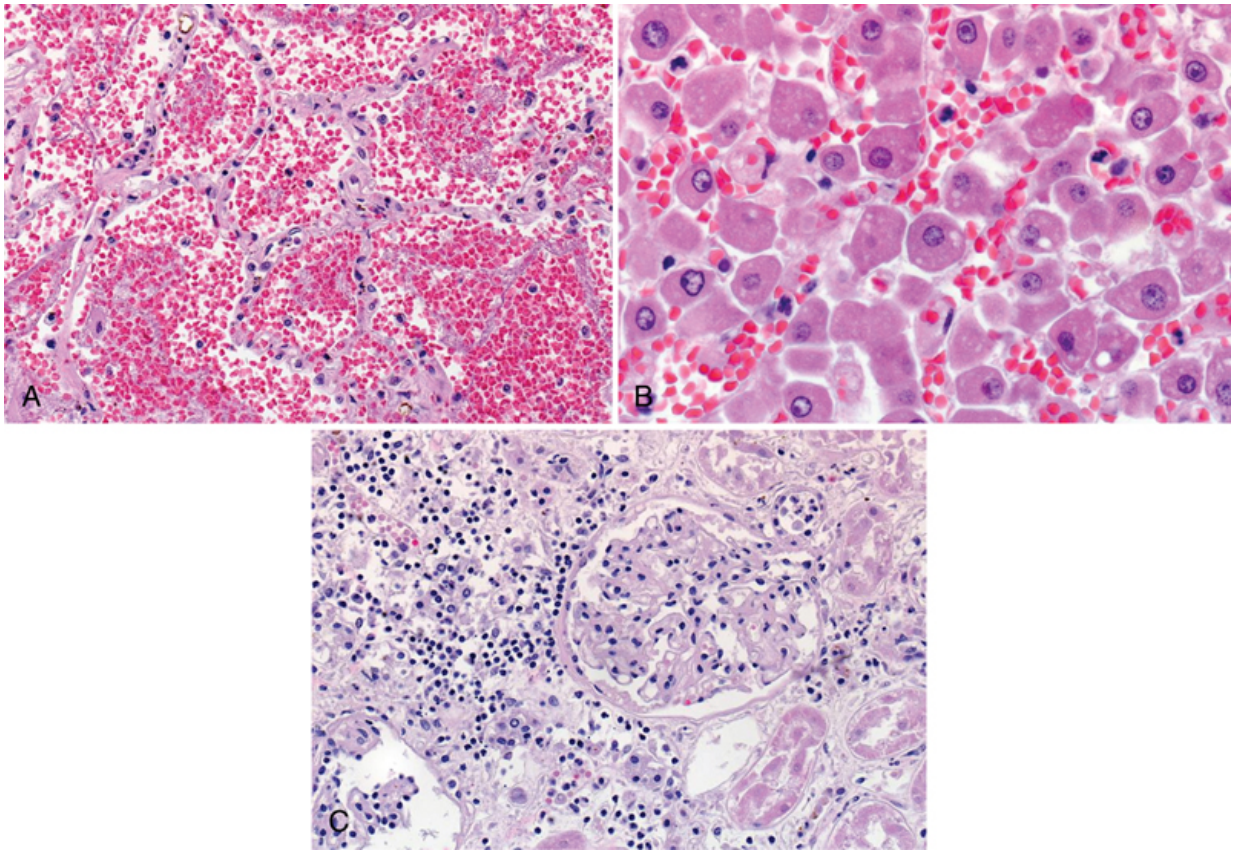

FIGURA 323-1 Características patológicas de leptospirose grave.
A, hemorragia pulmonar. **B**, Dissociação hepatocelular. **C**, Nefrite intersticial.

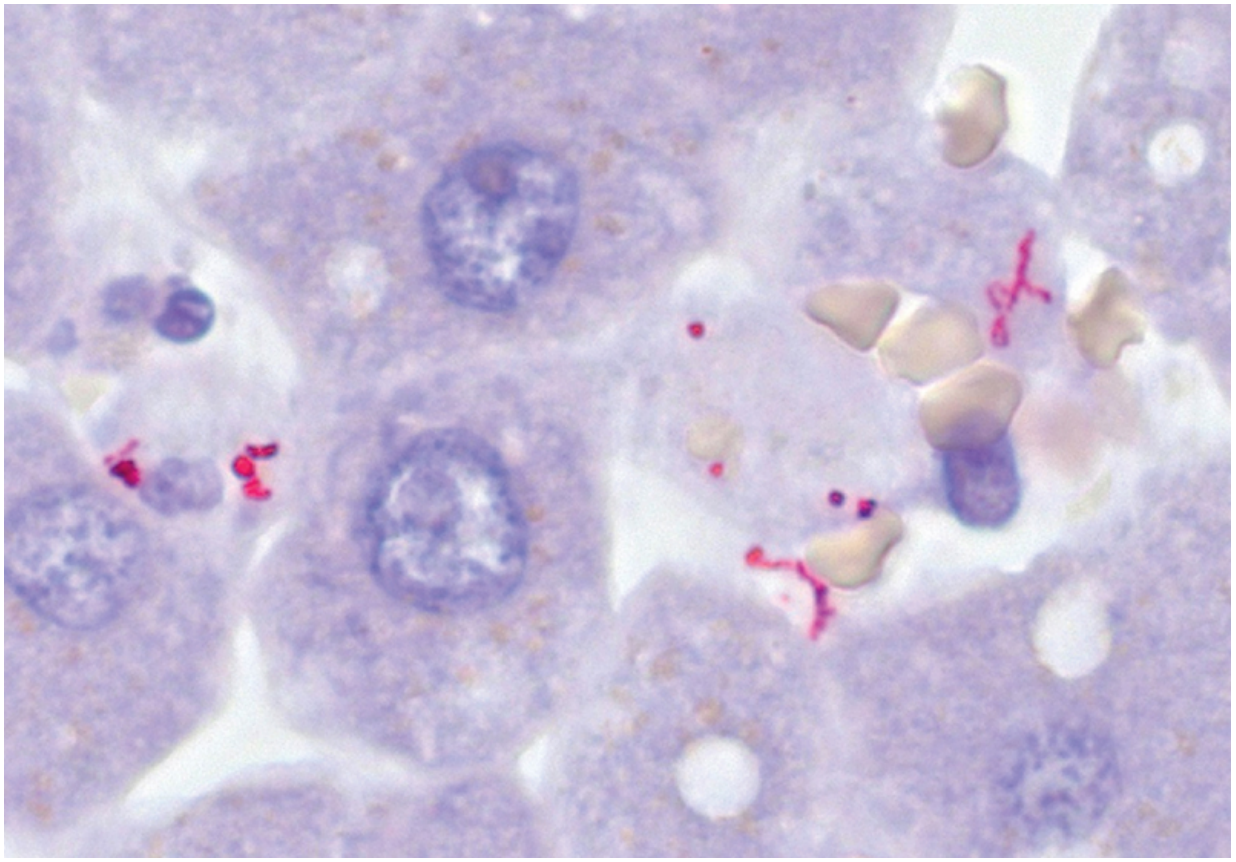

FIGURA 323-2 A imunocoloração de *Leptospira* no fígado.
Observe a natureza enrolada das espiroquetas. Coloração de antígenos granulares também é observável.

A penetração nos tecidos por leptospiras pode ser mediada por um movimento de escavação e enzimas segregadas, incluindo colagenase e esfingomielinase. As proteínas da leptospira interagem diretamente com os componentes da matriz extracelular hospedeira, tais como colágeno, fibronectina e lamininas. Leptospiras são resistentes à via alternativa de lise

mediada por complemento e podem se ligar ao fator H inibidor do complemento. Lipopolissacarídeos e lipopeptídeos de leptospira têm baixa potência endotóxica, mas podem ativar resposta imune inata por meio da sinalização do receptor *toll-like* (TLR)-2, e acredita-se que desencadeiem uma resposta de citocinas. A imunidade é considerada principalmente humoral e específica de sorotipo. Complexos imunes circulantes podem contribuir para a lesão renal e disfunção endotelial. Uma expansão de células T γδ ocorre durante a infecção. Leptospiras também podem ativar diretamente plasminogênio em plasmina, a principal enzima do sistema fibrinolítico, o que poderia promover hemorragia.[6]

Estudos genômicos de espécies intermediárias e saprófitas patogênicas *Leptospira* revelaram um genoma relativamente grande que contém genes envolvidos na sobrevivência ambiental, quimiotaxia e motilidade que podem estar envolvidos na sua patogênese.[7] Pouco se sabe sobre os fatores de risco genéticos do hospedeiro, embora o alelo HLA-DQ6 tenha sido associado a um aumento da suscetibilidade à infecção.

Manifestações clínicas

O período de incubação normalmente dura de 7 a 12 dias (intervalo de 2 a 30 dias). Durante a fase precoce da doença (primeiros três a sete dias), a maioria dos pacientes tem febre alta (38° C a 40° C) e mialgia. Tosse, náuseas e vômitos, diarreia, dor de cabeça, fotofobia e erupção cutânea podem se manifestar. Derrame conjuntival é um achado característico (Fig. 323-3), mas só se manifesta em um terço dos pacientes, próximo ao fim da fase inicial da doença. Mialgia pode ser pronunciada e mais frequentemente envolve os gêmeos e musculatura lombar, com elevação da creatina fosfocinase. Mialgias cervicais e abdominais graves podem imitar rigidez da nuca ou um abdome agudo, respectivamente. Erupção cutânea ocorre em 10% a 20% dos pacientes e pode ser urticariforme, maculopapular ou purpúrica numa distribuição típica pré-tibial e do tronco. Hepatoesplenomegalia e linfadenopatia podem também ocorrer. A resolução dos sintomas coincide com a presença de anticorpos aglutinantes de imunoglobulina M (IgM) e a redução na leptospiremia. Como uma doença bifásica clássica, a febre pode recorrer três a quatro dias após a remissão. Nesta fase imunológica posterior, geralmente há ocorrência de cefaleia grave que pode ser associada com fotofobia, sinais meníngeos e líquido cefalorraquidiano (LCR) com pleocitose.

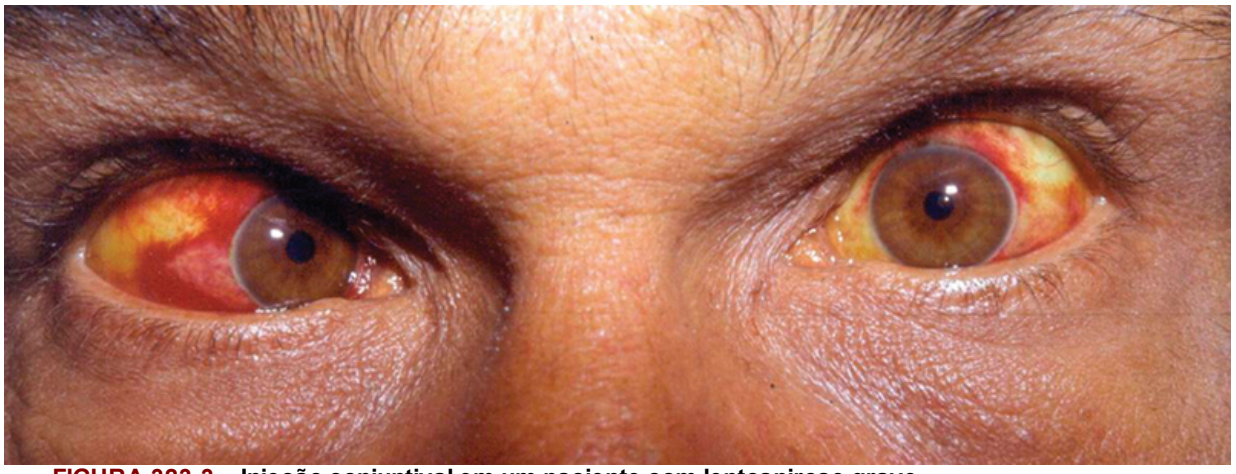

FIGURA 323-3 Injeção conjuntival em um paciente com leptospirose grave.
Injeção conjuntival é um sinal característico de leptospirose e mais facilmente observável ao longo da borda palpebral superior direita, acima da hemorragia subconjuntival. (Cortesia de Antonio Seguro e Paulo Marotto, Hospital Emílio Ribas e Universidade de São Paulo.)

A doença grave pode ocorrer progressivamente na manifestação inicial ou durante a leptospirose de fase tardia e resulta em mortalidade de 10% a 50%. Manifestações que ameaçam a vida são insuficiência renal, hipotensão, hemorragia e insuficiência respiratória. Icterícia ocorre em 5% a 10% dos pacientes, e os níveis séricos de bilirrubina podem atingir entre 40 a 80 mg/dL, com apenas moderadas e leves elevações das transaminases e fosfatase alcalina, respectivamente. Leptospirose pode-se apresentar como colecistite aguda. Normalmente não se registram sequelas hepáticas em longo prazo. Os achados renais são normalmente de insuficiência renal hipocalêmica não oligúrica e reabsorção de sódio tubular prejudicada. Perda de volume pode resultar em insuficiência renal oligúrica e necrose tubular aguda, e insuficiência renal ocorre em cerca de metade dos casos graves. Achados comuns na análise de urina são proteinúria, leucocitúria, hematúria e cilindros hialinos e granulares.

Os achados pulmonares podem incluir tosse, dispneia e hemoptise. Hemorragia pulmonar associada à leptospirose e síndrome do desconforto respiratório agudo são agora reconhecidos como uma manifestação clínica comum. Achados radiológicos podem mostrar desde um infiltrado alveolar irregular até grandes áreas de consolidação em consequência da hemorragia.[8] Podem ser encontradas alterações de condução cardíaca que tendem a ser inespecíficas na doença leve. Bloqueio atrioventricular de primeiro grau e características de pericardite são os achados mais comuns na doença grave. As arritmias ventriculares, incluindo fibrilação, também podem ocorrer.

Trombocitopenia é frequente e não parece ser consequência do consumo de plaquetas, mas pode ocorrer coagulopatia intravascular disseminada. Períodos de protrombina e de tromboplastina parcial são geralmente normais ou apenas moderadamente elevados. Petéquias, hemorragia conjuntival e púrpura podem ocorrer, além das manifestações hemorrágicas mais graves.

A meningite asséptica é a manifestação neurológica mais frequente. Achados do LCR incluem pleocitose com predomínio de neutrófilos no início da doença, seguida pela predominância de linfócitos posteriormente. A glicose é geralmente normal, e a pressão do LCR pode estar elevada. Menos comuns são hemorragia intracerebral, encefalite, mielite e neuropatia periférica. Acredita-se que a leptospirose ocular, incluindo uveíte crônica, seja causada principalmente por um mecanismo imunopatogênico e ocorra tardiamente no processo da doença.

Diagnóstico

Poucos sinais clínicos diferenciam leptospirose em fase inicial, e a leptospirose grave pode ser reconhecida na forma de doença de Weil. Testes de referência requerem laboratórios especializados, e existe a necessidade para testes no local de tratamento em áreas tropicais. Culturas e testes sorológicos podem fornecer falso-negativos.[9-11]

Cultura do organismo requer meios especializados (Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris [EMJH] ou Fletcher), muitas vezes, sendo necessária a observação por meio de microscopia de campo escuro por mais de quatro semanas. As culturas geralmente têm baixa sensibilidade, sendo o melhor rendimento obtido aquele através do sangue periférico nos dias 1 a 4 da doença aguda; a urina pode ser positiva até o dia 10. A microscopia direta de campo escuro de amostras clínicas também pode ser uma opção, mas tem baixa sensibilidade e especificidade.

O "padrão de ouro" do teste sorológico é o teste de microaglutinação (MAT), disponível nos *Centers for Disease Control and Prevention*. MAT é considerado positivo se houver um aumento de quatro vezes no título entre os soros agudo e convalescente. Este teste exige *Leptospira* cultivada, fornece dados de sorotipo e tem uma especificidade muito elevada, mas baixa sensibilidade. Os testes de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) aprovados pela *U.S. Food and Drug Administration* para detecção de IgM e ensaios de hemaglutinação indireta também estão disponíveis. Múltiplos testes de fluxo lateral de diagnóstico rápido de "vareta" são fabricados e usados em outros países; no entanto seu desempenho pode não ser bem caracterizado. O diagnóstico por reação em cadeia da polimerase (PCR) está sendo investigado e é promissor com relação à precisão diagnóstica.[12,13] Organismos dentro dos tecidos podem ser detectados pela técnica de coloração de prata de Warthin-Starry ou por imuno-histoquímica. Nos Estados Unidos, a leptospirose é uma doença de notificação nacional.

Diagnóstico diferencial

Como discutido anteriormente, alguns achados clínicos ou de laboratório diferenciam a leptospirose de outras causas de febre aguda. O diagnóstico diferencial depende de outras doenças na área geográfica, mais frequentemente malária, dengue, febre tifoide e riquetsiose incluindo tifo. Outras doenças no diferencial incluem *influenza*, hepatite viral aguda, febre amarela, meningite bacteriana e viral, sepse bacteriana e infecção por hantavírus. Um alto índice de suspeita é necessário em áreas endêmicas. Pistas diagnósticas úteis são o derrame conjuntival, dor muscular e hemorragia pulmonar. A elevação da bilirrubina na presença de elevação relativamente pequena das transaminases argumenta contra a hepatite viral e a favor da leptospirose. Hipocalemia, creatinina elevada, elevação da creatinofosfocinase e trombocitopenia são inespecíficas, mas podem também sugerir leptospirose.

Tratamento

As diretrizes da Organização Mundial da Saúde e a prática clínica generalizada são de tratamento precoce com antibióticos para a leptospirose. A penicilina, a doxiciclina ou uma cefalosporina parecem ser igualmente eficazes, e a doxiciclina tem a vantagem de também tratar infecções por riquétsias. Note que uma recente meta-análise de sete ensaios clínicos randomizados nos últimos 30 anos concluiu que há insuficiente evidência de "classe A" para recomendar o uso ou contra o uso de antibióticos para tratar leptospirose;[A1] a terapia antibiótica pode diminuir a duração da doença clínica por dois a quatro dias; no entanto, em pacientes gravemente doentes, a penicilina pode ser associada a uma taxa mais elevada de diálise. Ensaios clínicos randomizados adicionais são necessários.

Os regimes de tratamento para leptospirose leve incluem doxiciclina (100 mg por via oral [VO] duas vezes por dia), ampicilina (500 mg VO a cada seis horas), amoxicilina (500 mg VO a cada oito horas), ou azitromicina (1 g seguido de 500 mg por dia durante dois dias); e para a doença grave penicilina intravenosa (IV; 1,5 milhão de unidades a cada seis horas), ceftriaxona (1 g por dia), cefotaxima (1 g a cada seis horas) ou doxiciclina (100 mg IV a cada 12 horas). A duração do tratamento é normalmente de sete dias. A reação de Jarisch-Herxheimer, uma reação inflamatória febril que ocorre com o início do tratamento e resulta da eliminação do organismo da circulação (Capítulo 319), pode ocorrer logo após o início da terapia antibiótica,[14] pelo que os pacientes devem ser monitorados no início do tratamento com antibióticos.

Triagem rápida de pacientes de alto risco e cuidados de suporte agressivos são essenciais. A hipotensão deve ser tratada, e reposição de volume é útil para limitar o dano renal. Os pacientes com insuficiência renal hipocalêmica não oligúrica podem ser tratados com reposição de volume e potássio. Diálise imediata está indicada na insuficiência renal oligúrica, quer por hemofiltração contínua, quer por diálise peritoneal. Eletrocardiogramas seriados são úteis para monitorar a arritmia. Terapia agressiva pode ser necessária para tratar hemorragia e insuficiência respiratória.

Prevenção

As medidas preventivas incluem saneamento para evitar a exposição da população à água contaminada e limitar a contaminação da água por animais hospedeiros, como cães, porcos e gado. A vacinação está disponível para animais domésticos e gado. O controle de roedores é importante.[15] Trabalhadores com exposição ocupacional a animais ou água ou solo contaminados são encorajados a usar equipamento de proteção como luvas e botas. Os viajantes que se deslocam para áreas endêmicas devem ser orientados quanto à exposição à água doce. Não está disponível nenhuma vacina para uso humano nos Estados Unidos. Ensaios de vacinas foram realizados em Cuba, na Rússia e na China, no entanto a segurança e a eficácia da vacina são incertas.

A profilaxia com doxiciclina (200 mg VO semanal) é amplamente utilizada em pessoas com exposição à água contaminada ou em alto risco de leptospirose. A profilaxia pode funcionar melhor na redução do risco de doença clínica para os viajantes de curto prazo com alto risco do que em residentes de áreas endêmicas. De interesse, uma meta-análise recente concluiu que não há evidências de grau A suficientes para recomendar o uso de profilaxia antibiótica ou contra a mesma[A2]; ensaios clínicos randomizados adicionais são necessários.

Prognóstico

A maioria das infecções é autolimitada, mas pode haver até 10% de letalidade em pacientes que procuram cuidados médicos. A leptospirose grave está associada a um risco de 10% a 50% de morte. A morte é mais frequente durante a infecção se houver insuficiência renal, estado mental alterado, idade avançada, oligúria, hemorragia pulmonar ou insuficiência respiratória. Doença ocular, incluindo uveíte crônica, pode resultar em déficit visual grave.

Referência de Grau A

A1. Brett-Major DM, Coldren R. Antibiotics for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2: CD008264.

A2. Brett-Major DM, Lipnick RJ. Antibiotic prophylaxis for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3: CD007342.

Referências Gerais

1. Centers for Disease Control and Prevention Notes from the field: investigation of leptospirosis underreporting–Puerto Rico. *2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:421.
2. Guerra MA. Leptospirosis: public health perspectives. *Biologicals*. 2013;41:295–297.
3. Dupouey J, Faucher B, Edouard S, et al. Human leptospirosis: an emerging risk in Europe? *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2014;37:77–83.
4. Evangelista KV, Coburn J. Leptospira as an emerging pathogen: a review of its biology, pathogenesis and host immune responses. *Future Microbiol*. 2010;5:1413–1425.
5. Ricaldi JN, Swancutt MA, Matthias MA. Current trends in translational research in leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26:399–403.
6. Oliveira R, Domingos RF, Siqueira GH, et al. Adhesins of Leptospira interrogans mediate the interaction to fibrinogen and inhibit fibrin clot formation in vitro. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2396.
7. Lehmann JS, Fouts DE, Haft DH, et al. Pathogenomic inference of virulence-associated genes in Leptospira interrogans. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2468.
8. Marchiori E, Lourenco S, Setubal S, et al. Clinical and imaging manifestations of hemorrhagic pulmonary leptospirosis: a state-of-the-art review. *Lung*. 2011;189:1–9.
9. Budihal SV, Perwez K. Leptospirosis diagnosis: competency of various laboratory tests. *J Clin Diagn Res*. 2014;8:199–202.
10. Limmathurotsakul D, Turner EL, Wuthiekanun V, et al. Fool's gold: why imperfect reference tests are undermining the evaluation of novel diagnostics: a reevaluation of 5 diagnostic tests for leptospirosis. *Clin Infect Dis*. 2012;55:322–331.
11. Schreier S, Doungchawee G, Chadsuthi S, et al. Leptospirosis: current situation and trends of specific laboratory tests. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9:263–280.

12. Agampodi SB, Matthias MA, Moreno AC, et al. Utility of quantitative polymerase chain reaction in leptospirosis diagnosis: association of level of leptospiremia and clinical manifestations in Sri Lanka. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1249–1255.
13. Waggoner JJ, Balassiano I, Abeynayake J, et al. Sensitive real-time PCR detection of pathogenic Leptospira spp. and a comparison of nucleic acid amplification methods for the diagnosis of leptospirosis. *PLoS ONE*. 2014;9:e112356.
14. Guerrier G, D'Ortenzio E. The Jarisch-Herxheimer reaction in leptospirosis: a systematic review. *PLoS ONE*. 2013;8:e59266.
15. Kamath R, Swain S, Pattershetty S, et al. Studying risk factors associated with human leptospirosis. *J Glob Infect Dis*. 2014;6:3–9.

No Brasil

No Brasil a leptospirose é uma doença endêmica, tornando-se epidêmica em períodos chuvosos, principalmente nas capitais e áreas metropolitanas devido às enchentes associadas à aglomeração populacional de baixa renda, às condições inadequadas de saneamento e à alta infestação de roedores infectados. Algumas profissões facilitam o contato com as leptospiras, como trabalhadores em limpeza e desentupimento de esgotos, garis, catadores de lixo, agricultores, veterinários, tratadores de animais, pescadores, militares e bombeiros, dentre outros. Contudo, a maior parte dos casos ainda ocorre entre pessoas que habitam ou trabalham em locais com infraestrutura sanitária inadequada e que são expostas à urina de roedores.

Existem casos confirmados de leptospirose em todas as unidades da federação, com um maior número de casos nas regiões Norte, Sul e Sudeste. Foram confirmados 3.208 casos de leptospirose no Brasil em 2012, 4.043 em 2013, 4.688 em 2014 e 4.318 em 2015. A letalidade dos casos confirmados permanece alta, com 270 óbitos em 2012, 351 em 2013, 331 em 2014 e 329 em 2015.

Bibliografia

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/leptospirose.

Tuberculose

Jerrold J. Ellner

Definição

A tuberculose (TB) é uma doença granulomatosa crônica com um estágio latente único normalmente causada pelo bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). O local afetado com mais frequência pela doença é o pulmão; locais extrapulmonares que também podem ser afetados são os gânglios linfáticos, a pleura, os ossos e as articulações. A TB é transmitida de pessoa para pessoa por inalação de gotículas infecciosas produzidas por pacientes com TB pulmonar (TBP). A tuberculose é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, com mais de 95% dos casos e 99% das mortes ocorrendo em contextos de recursos limitados. A pandemia do vírus da imunodeficiência humana (HIV) levou a um ressurgimento da TB e promoveu surtos nosocomiais explosivos de TB resistente a múltiplos fármacos. O resultado foi um aumento da atenção prestada à TB como uma emergência de saúde pública global e o aumento do financiamento para o controle e investigação da TB. Os problemas apresentados para o controle da TB são agravados pelo aumento dos casos de doença resistente aos medicamentos, que é cara de tratar e que pode ser refratária aos fármacos disponíveis.

O Patógeno

A TB é causada pela infecção por um dos três membros do complexo Mtb: Mtb, *Mycobacterium africanum* ou *Mycobacterium bovis*. O organismo causador é um bacilo esguio, não móvel, não formador de esporos, não produtor de toxinas, que pode ser frisado e tem cerca de 2 a 4 μm de comprimento. É um aeróbio facultativo de crescimento lento (tempo de duplicação de 18 a 24 horas) que pode persistir no meio intracelular por períodos prolongados. O organismo é identificado em amostras clínicas como um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR). O Mtb pode ser corado com carbolfucsina tanto por meio da técnica de alcalinização (Kinyoun) como por métodos de calor (Ziehl-Neelsen). O revestimento ceroso do Mtb, composto de ácidos micólicos e outros lipopolissacarídeos complexos, impede a descoloração da mancha com uma mistura de ácido e álcool.

O sequenciamento do DNA do Mtb e as manipulações genéticas têm promovido compreensão básica do metabolismo e virulência do organismo, de seus antígenos imunodominantes e da sua capacidade para sobreviver a condições adversas e persistir intracelularmente. Os isolados clínicos de Mtb diferem na sua virulência em modelos experimentais, no potencial para a transmissão em seres humanos e na interação com o hospedeiro (imunopatologia, indução de citocinas do hospedeiro, hipersensibilidade tardia [DTH]). Por exemplo, a família hipervirulenta da cepa Pequim superexpressa um glicolipídio fenólico que inibe a imunidade inata e pode contribuir, assim, para a sua patogenicidade.

Existem seis linhagens filogeográficas de Mtb principais, cada uma associada a uma determinada população humana. As famílias diferem na distribuição geográfica e, em alguns casos, no potencial para a transmissão e na patogênese. A tipagem de cepas é particularmente útil nas investigações de surtos e pode ser feita por meio de várias técnicas, polimorfismo no comprimento de fragmento de restrição (RFLP) do elemento de inserção IS 6110 ou tipagem dos oligonucleotídeos (*spoligotyping*). A descoberta de que múltiplos casos de TB são causados pela mesma cepa e constituem um "conjunto" sugere que eles estão epidemiologicamente ligados. O sequenciamento completo do genoma tem emergido como a ferramenta mais poderosa para estabelecer a transmissão, mesmo na ausência de elos epidemiológicos.

A TB causada pelo *M. africanum* é clinicamente idêntica à provocada pelo Mtb. O *M. bovis* tem mais de 95% de homologia com o DNA de Mtb e causa doença nos seres humanos, no gado, em veados, texugos e outros animais. A principal via de transmissão do Mtb é de pessoa para pessoa por meio de aerossóis respiratórios gerados pela tosse. Bacilos no interior de pequenas gotículas (1 a 5 μm de diâmetro) permanecem suspensos no ar por longos períodos e depois de inalados podem atingir as vias respiratórias, onde basta apenas de um a cinco organismos para causar infecção. O envolvimento da laringe torna o paciente altamente infeccioso. Inoculação cutânea direta ("verruga do patologista") pode ocorrer. O *M. bovis* pode ser transmitido por meio da via gastrointestinal, normalmente por intermédio da ingestão de leite contaminado.

Epidemiologia

Em 2012, havia uma estimativa de 8,6 milhões de novos casos de TB (13% em pessoas infectadas pelo HIV) e 1,3 milhão de mortes em consequência da TB.[1] Cinquenta e oito por cento dos casos de TB ocorreram na Ásia e 25% na África. O maior número de casos foi na Índia (26% de todos os casos) e na China (12%). Em todo o mundo, a TB ocorre mais comumente em homens do que em mulheres, mas 210.000 mulheres morreram de TB; a prevalência da doença tem um pico nos adultos jovens, com maiores consequências econômicas. Em âmbito global, tanto a incidência de TB (em declínio de 2% ao ano) como as taxas de mortalidade foram caindo.

A infecção pelo HIV tem um efeito profundo na epidemiologia da TB, promovendo e acelerando a progressão da infecção para a TB ativa e tanto a reativação como a reinfecção. Cerca de 80% dos casos de tuberculose em infectados pelo HIV ocorreram na África Subsaariana, resultando em taxas de casos de TB tão elevadas quanto 1% na África do Sul e Suazilândia.

Nos Estados Unidos, em 2013, a incidência de TB foi de 3 por 100.000, com 9.588 novos casos (6,8% estavam infectados pelo HIV, 5,7% eram sem-teto e 3,8% estavam encarcerados).[2] A taxa de incidência em indivíduos nascidos no exterior foi 13 vezes maior do que naqueles que nasceram nos Estados Unidos e os indivíduos nascidos no exterior representaram 64% dos novos casos. As taxas eram 26 vezes maiores em asiáticos não hispânicos do que em brancos não hispânicos. A prevalência específica para a idade de TB nos Estados Unidos é superior para adultos mais velhos, presumivelmente representando reativação da doença nos indivíduos nascidos no exterior e nascidos nos EUA que foram infectados quando a TB era mais comum.

O país de origem é um grande determinante tanto do risco de infecção tuberculosa latente (ITBL) como da doença. Em um cenário de baixa prevalência como os Estados Unidos, a prevalência de ITBL (definida como um resultado positivo do teste cutâneo tuberculínico [TT] ou ensaio de liberação de interferon-γ [IGRA] e nenhuma doença ativa) é de aproximadamente 4%. Os infectados encontram-se em risco acentuadamente aumentado de doença em comparação com os não infectados, um risco que ainda é aumentado por causa das comorbidades médicas e de outros fatores mostrados na Tabela 324-1 . O risco não é homogêneo dentro dos grupos afetados, por exemplo, por extensão da imunossupressão no HIV ou pela duração, pela gravidade e pelo controle do diabetes. O tabagismo e o alcoolismo também conferem um risco aumentado para TB, embora menor do que nas condições listadas.

Tabela 324-1

Fatores de risco para a tuberculose

FATOR DE RISCO	RISCO AUMENTADO DE INFECÇÃO RECENTE*	RISCO AUMENTADO DE EVOLUÇÃO DA INFECÇÃO PARA DOENÇA	PONTO DE CORTE DO TT
Contato domiciliar com indivíduo com TBP	X		>5 mm
Receptor de transplante de órgãos sólidos, tratamento imunossupressor (anti-TNF, prednisona >15 mg/dia por >1 mês), lesões fibróticas em radiografia do tórax consistentes com TB prévia		X	>5 mm
Infecção pelo HIV	X	X	>5 mm
Estrangeiro; usuários de drogas injetáveis; crianças com TT positivo, adolescentes, jovens adultos	X		>10 mm
Residentes ou trabalhadores de hospitais, abrigos para moradores de rua, instalações penitenciárias, casas de repouso, residências para indivíduos infectados pelo HIV	X		>10 mm
Baixo peso (≥15%), silicose, *diabetes mellitus* (particularmente dependente de insulina ou incorretamente controlado), insuficiência renal, hemodiálise, gastrectomia, derivação jejunoileal, carcinoma de cabeça e pescoço, câncer de pulmão, linfoma, leucemia		X	>10 mm
Sem fatores de risco			>15 mm

HIV = vírus da imunodeficiência humana; TBP = tuberculose pulmonar; TB = tuberculose; TNF = fator de necrose tumoral; TT = teste tuberculínico cutâneo.

* Infecção recente por si só aumenta o risco de evolução de infecção para doença (12,9 casos por 1.000 pessoas/ano no primeiro ano *versus* 1,6 por 1000 pessoas/anos nos sete anos subsequentes).

A TB causada por organismos resistentes a fármacos é uma ameaça particular e emergente para a saúde pública.[3] A TB multidrogas-resistente (MDR; resistente à isoniazida [INH] e rifampicina [RIF]) e a TB extensivamente resistente aos medicamentos (XDR; MDR com adição de resistência às fluoroquinolonas [FQs] e um injetável de segunda linha [canamicina, amicacina ou capreomicina]) são muito mais difíceis e caras de tratar e, em alguns casos, podem ser incuráveis. Há 450.000 casos incidentes de TB MDR por ano, com uma prevalência crescente, uma vez que a maioria não é tratada, e 170.000 mortes. Cerca de 5% a 10% destes novos casos de TB MDR são XDR. Vinte e sete países são responsáveis por 85% dos casos de tuberculose MDR, com a maioria ocorrendo na Índia, China e Rússia. Oitenta casos nos Estados Unidos de TB MDR e dois casos de TB XDR foram relatados em 2012. A maioria dos casos de TB MDR não é tratada, o que resulta em aumento da transmissão e prevalência.

Fisiopatologia

Normalmente, a cadeia de transmissão de TB começa com um caso bacilífero de TB pulmonar (TBP) (Fig. 324-1). A infecciosidade de um paciente é determinada pelo estado da baciloscopia direta do escarro (3 a 4+ de BAAR), pela força e frequência da tosse, pela presença de cavitação pulmonar e pelas características do espaço físico compartilhado com o paciente-fonte (ventilação e recirculação do ar). Entretanto nem todos os pacientes com alta positividade na baciloscopia do escarro são igualmente infectantes, e pode haver grandes transmissores por causa de fatores bacterianos do hospedeiro ou de ambos. Estudos recentes, de fato, mostram que somente de 50% a 60% dos indivíduos com alta positividade na baciloscopia do escarro geram aerossóis que contêm organismos viáveis.[4]

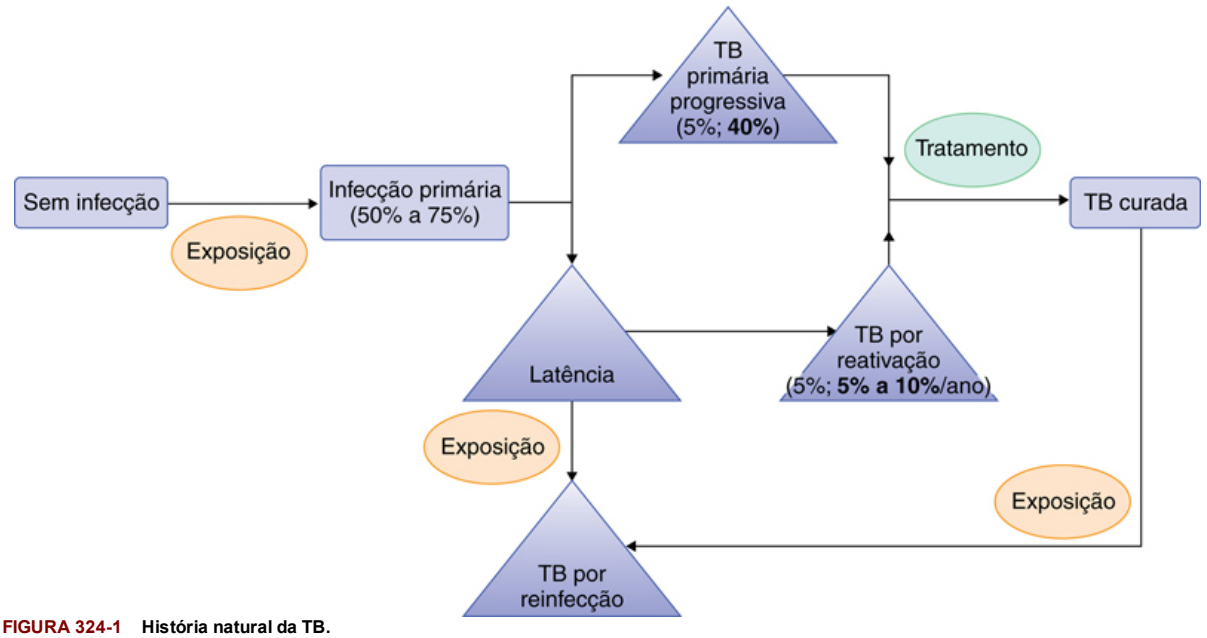

FIGURA 324-1 História natural da TB.
A proporção de indivíduos afetados é mostrada entre parênteses. Os números em *bold* referem-se à infecção por HIV com imunossupressão grave. Uma série de fatores de risco médicos além do HIV promove a progressão de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* para doença (Tabela 324-1).

Tanto em países de baixa como nos países de alta prevalência, a exposição/infecção habitualmente ocorre em contexto doméstico. Neste cenário, dado que a exposição pode ser intensa e continuada, de 50% a 75% dos contatos contraem a infecção. Os números mais altos resultam de estudos nos quais testes repetidos identificam todos os conversores do TT. Em surtos que ocorrem em abrigos residenciais, hospitais e prisões, a infecção ou doença por Mtb foi documentada após exposição breve. Variáveis importantes que podem explicar as diferenças na transmissão incluem a virulência do organismo, imunidade inata e suscetibilidade das populações expostas (por exemplo, infectados por HIV). Fatores genéticos humanos como polimorfismos na expressão ou regulação de receptores *toll-like* (TLR), receptores de reconhecimento de padrões importantes para a imunidade inata, podem modular o risco de infecção e expressão da infecção (TT) assim como o risco e a expressão da doença. Verifica-se uma predisposição à doença com defeitos nos receptores de interferon (IFN)-γ e interleucina (IL)-12, consistente com os seus papéis na imunidade. Polimorfismos capazes de modificar a inflamação (p. ex., afetando a hidrolase de leucotrienos A_4) também podem afetar as manifestações da doença e a resposta à terapia.

Dois modelos da história natural da tuberculose são ilustrados nas Figuras 324-1 e 324-2 . Há evidências crescentes de que a história natural representa um espectro contínuo em vez de entidades distintas de TB latente e ativa.[5] Biomarcadores diagnósticos que estratifiquem o risco de progressão de ITBL para TB ativa seriam de enorme valor para as intervenções de saúde pública.

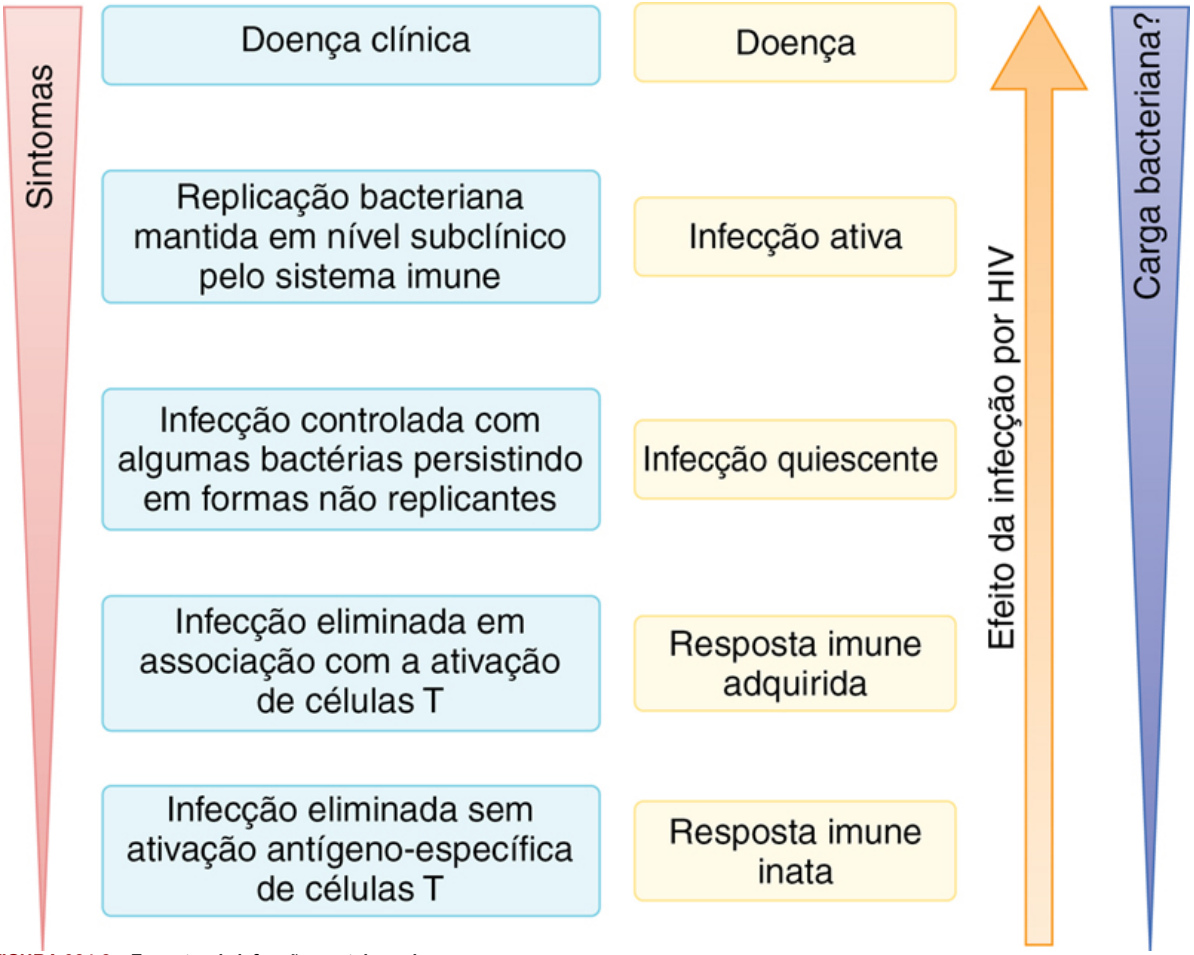

FIGURA 324-2 Espectro da infecção por tuberculose.
O resultado final da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* é geralmente representado como uma distribuição bimodal entre tuberculose (TB) ativa e TB latente com base na presença ou na ausência de sintomas clínicos. Propõe-se que a TB latente seja representada de forma útil como parte de um espectro das respostas à infecção. Uma consequência deste modelo é que possa haver uma subpopulação dentro do grupo que esteja atualmente definida como portadora de TB latente, que deve ser preferencialmente abordada com terapia preventiva. Uma segunda consequência é que os esforços para desenvolver fármacos para o tratamento eficaz da TB latente iriam se sobrepor à procura por fármacos para diminuir os tempos de tratamento para a TB ativa. (De Barry CE 3rd, B oshoff HI, Dartois V, et al. The spectrum of latent tuberculosis. R ethinking the biology and intervention strategies. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7:845-855, Figure 1.)

O pulmão é o órgão onde ocorre a maioria dos casos de reativação da TB. A característica principal da patologia é a formação de granuloma com necrose caseosa e células de Langerhans gigantes multinucleadas. O material caseoso encontrado nas cavidades necróticas contém BAARs. O *M. tuberculosis* se multiplica exuberantemente no cáseo líquido. No aspecto imunológico, o escarro expectorado contém citocinas e tanto estimuladores quanto depressores das respostas imune e inflamatória, sendo predominantes os depressores. O lavado broncoalveolar mostra uma alveolite linfocítica com um influxo de macrófagos imaturos, representando monócitos atraídos do sangue.[6] Em resumo, existe uma resposta imune ativa, porém reduzida, concomitante à replicação bacteriana. Como consequência da inflamação, ocorre extensa apoptose, levando à depleção das células T responsivas ao *M. tuberculosis*, um fator que pode desempenhar um papel na necessidade de terapia de longa duração e na suscetibilidade à reinfecção por TB. Em indivíduos infectados pelo HIV com imunossupressão avançada, os granulomas podem ser formados de maneira deficiente ou estar ausentes. O tecido pulmonar é infiltrado por células epitelioides vacuolizadas, que são macrófagos repletos de BAARs. A caseificação pode ocorrer ou não, mas ocorre inflamação e necrose extensas.

A TB extrapulmonar pode envolver qualquer órgão. A persistência de organismos em áreas relativamente bem oxigenadas pode explicar os locais mais frequentes de reativação, como os ápices pulmonares, córtices renais e corpos vertebrais.

Diversas formas de TB extrapulmonar apresentam uma patogênese comum: secreção de um foco tuberculoso contíguo em uma cavidade serosa, uma reação inflamatória breve baseada em hipersensibilidade tardia (DTH) preexistente, febre, baciloscopia de fluido exsudativo frequentemente negativa e ocasionalmente um TT transitoriamente negativo. O foco que libera secreção pode ser um foco de longa duração ou um foco recente associado à infecção primária. Este cenário básico também ocorre na TB pleural, na pericardite, na meningite (o foco parameníngeo é chamado de "Foco de Rich"), na peritonite e na artrite tuberculosas.

A TB pleural representa uma reação *in situ* de hipersensibilidade tardia com ativação de células T auxiliares T_H1, citocinas abundantes, incluindo IFN-γ e fator de necrose tumoral (TNF)-α, e apoptose. Em indivíduos não infectados pelo HIV, os bacilos são escassos, o que pode explicar como a cura espontânea da TB pleural pode ocorrer. Porém, na ausência de quimioterapia para a TB, existe um alto risco de recorrência da TB, geralmente como TBP no lado contralateral ao derrame.

Além da reativação do foco latente, a reinfecção com *M. tuberculosis* pode ocorrer e evoluir para a doença. A reinfecção é mais provável se o hospedeiro é imunossuprimido ou se existe exposição frequente ou intensa. Casos tratados de TBP também estão predispostos à doença de reinfecção, como discutido previamente. A ITBL confere mais de 70% de proteção contra TB de reinfecção.

Manifestações clínicas

Tuberculose Primária

A maioria dos casos de TB primária não é reconhecida clinicamente exceto pela conversão do TT. Pode ocorrer febre, falta de ar, tosse não produtiva e, raramente, eritema nodoso. Crepitações e sibilos localizados podem estar presentes. As radiografias de tórax mostram pequenas opacidades irregulares nos campos pulmonares médios, muitas vezes, com linfadenopatia hilar unilateral. Pode também encontrar-se atelectasia do lobo superior ou médio como resultado de compressão brônquica por gânglios aumentados ou derrame pleural transitório. Estudos recentes com tomografia por emissão de pósitrons por tomografia computadorizada (PET-TC) mostram que a maioria dos contatos domésticos de casos de TB infecciosa com TT positivo tem adenopatia mediastínica que se resolve com terapia preventiva com INH. As pessoas infectadas pelo HIV com ILMTB estudadas por meio desta modalidade podem mostrar captação parenquimatosa consistente com doença subclínica. Na maioria dos indivíduos (com exceção da imunossupressão), as manifestações da TB primária se resolvem sem tratamento, em simultâneo com o desenvolvimento de uma resposta imune adaptativa. Durante o período subsequente de latência clínica, a prova de infecção primária pode ser encontrada como uma pequena cicatriz calcificada no parênquima das áreas pulmonares médias (complexo de Ghon), por vezes associada a achados semelhantes nos gânglios hilares (complexo de Ranke) (Fig. 324-3A). Uma pequena cicatriz causada por uma lesão estacionária nos ápices do pulmão é chamada foco de Simon.

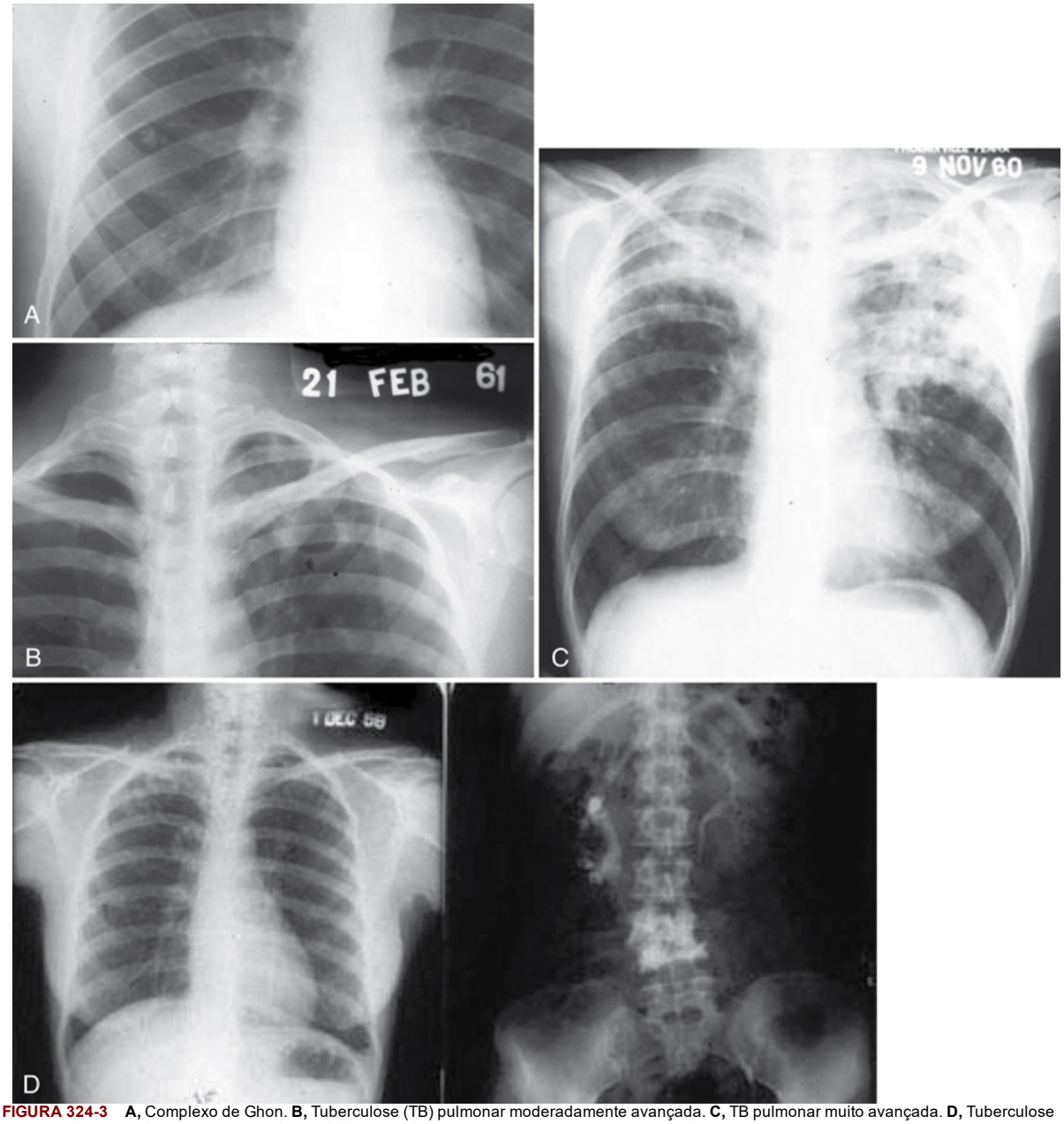

FIGURA 324-3 **A,** Complexo de Ghon. **B,** Tuberculose (TB) pulmonar moderadamente avançada. **C,** TB pulmonar muito avançada. **D,** Tuberculose pulmonar (*esquerda*) e extrapulmonar (*direita*). (Radiografias, cortesia de Thomas M. Daniel, MD.)

Tuberculose Primária Progressiva

A falha em desenvolver imunidade adaptativa é mais comum em crianças pequenas, idosos e imunocomprometidos. A TB primária progressiva manifestada como meningite tuberculosa pode desenvolver-se neste cenário. A infecção primária também pode progredir para TBP entre os primeiros um a dois anos. Neste caso, a TBP é geralmente localizada no lobo superior e cavitada, distante do local de infecção primária. Dados recentes indicam que em áreas de alta prevalência a maioria dos casos de TBP representa doença primária progressiva. Clinicamente, não é possível distinguir entre TB primária progressiva e "pós-primária" ou por reativação da TB.

Tuberculose de Reativação

Os termos *TB de reativação* e TB *pós-primária* são usados alternadamente para designar um quadro no qual a TB primária é seguida por um período variável de pelo menos dois anos de latência clínica, depois do qual a TB se desenvolve e ocorre no contexto da DTH/imunidade adaptativa, o que contribui de maneira importante para a patogênese e as manifestações clínicas.

A TBP é a forma mais comum de reativação da TB. Os achados clínicos típicos na TBP consistem em início insidioso de tosse produtiva, sudorese noturna, anorexia e perda ponderal. A febre se manifesta em aproximadamente metade dos indivíduos afetados. Pacientes podem ser assintomáticos, e o diagnóstico pode ser sugerido por uma radiografia de tórax obtida por outros motivos (TB subclínica). O escarro pode ser purulento, conter estrias de sangue ou ser puramente sanguinolento. A dor torácica pleurítica pode ocorrer quando existe inflamação subpleural. A dispneia não é uma característica da TBP, em parte porque a trombose dos vasos limita a perfusão das áreas inflamadas de tal forma que a hipóxia não é uma característica clínica proeminente. O exame físico pode revelar macicez à percussão, sopro anfórico (sons ocos) e, ocasionalmente, crepitações que podem ocorrer depois da tosse. Com frequência, as radiografias de tórax revelam maior acometimento pela doença do que sugerido pelo exame físico (Fig. 324-3B e C). Normalmente (> 95% dos casos), as lesões são encontradas nos segmentos apicais e posteriores dos lobos superiores e no segmento superior (dorsal) do lobo inferior. Há uma progressão desde as opacidades irregulares e a consolidação para cavitação como resultado de caseificação e liquefação. Técnicas avançadas de imaginologia com PET-TC mostram heterogeneidades na atividade metabólica de diferentes lesões no mesmo paciente (Fig. 324-4), que podem estar associadas a respostas variáveis ao tratamento. A ruptura e a descarga para os brônquios e a disseminação endobrônquica podem levar a doença para várias áreas, incluindo o outro pulmão (a chamada broncopneumonia tuberculosa). Pode haver envolvimento da laringe e do ouvido médio. As cavidades em fase precoce têm paredes finas e evoluem para cavidades crônicas com paredes espessas características. Dez por cento de todas as cavidades têm um nível hidroaéreo. Pode ocorrer um derrame pleural associado ou, com pouca frequência, com ruptura das cavidades no espaço aéreo, piopneumotórax. Se a doença é mínima, ela pode ser mais bem visualizada em radiografias lordóticas apicais do tórax ou em TC. Raramente radiografias do tórax são normais; os sintomas associados e a baciloscopia positiva do escarro podem ser o resultado de lesões endobrônquicas ou de ruptura de um linfonodo tuberculoso para os brônquios. Com a cura, a fibrose e a contração obliteram pequenas cavidades, embora grandes cavidades possam persistir e tornar-se até mesmo o eventual nicho para um aspergiloma ou um carcinoma em áreas de cicatriz.

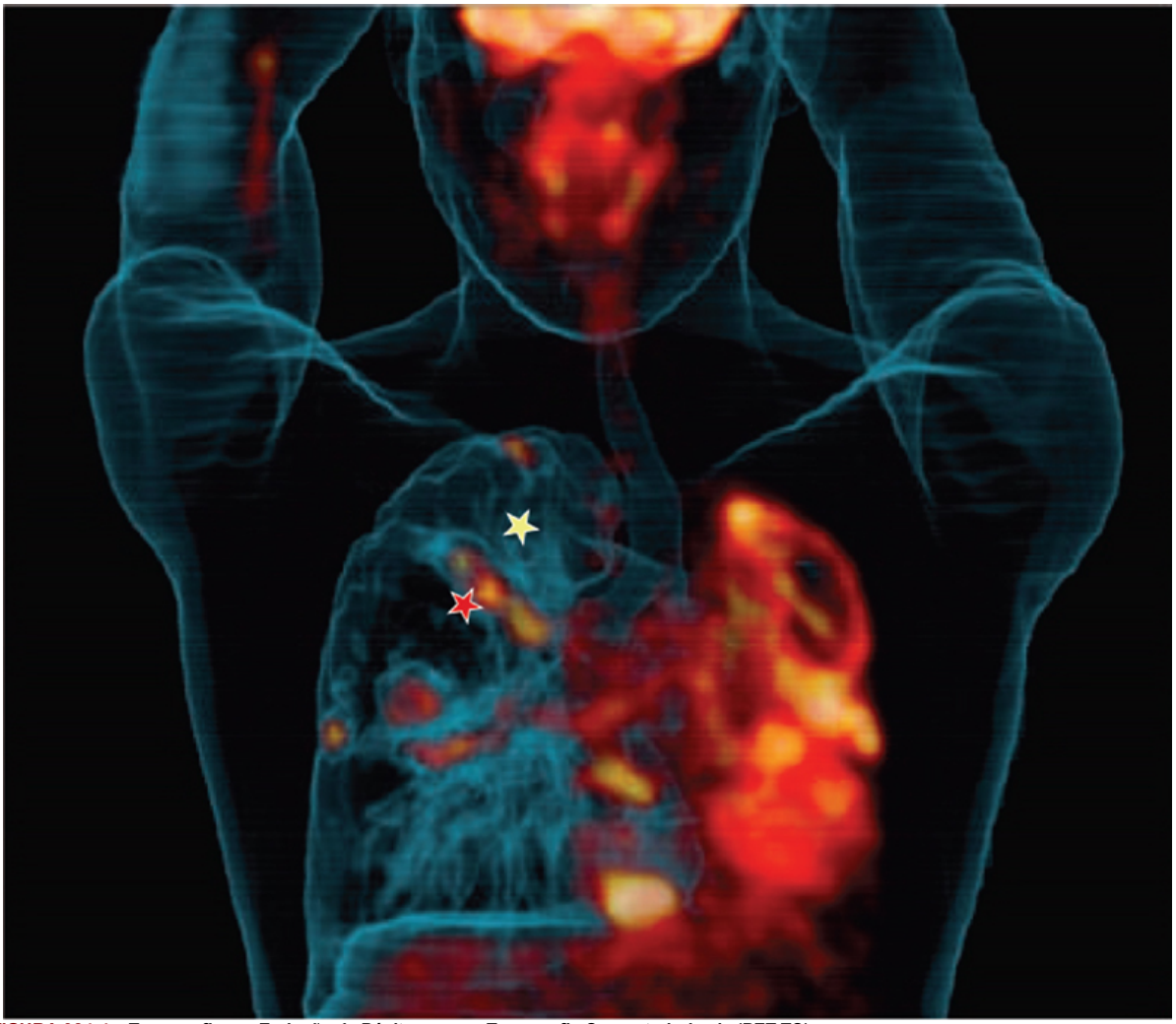

FIGURA 324-4 Tomografia por Emissão de Pósitrons com Tomografia Computadorizada (PET-TC).

A PET-TC por ^{18}F-fluorodesoxiglicose (FDG) de um paciente com tuberculose com doença bilateral extensa e atelectasia completa do pulmão esquerdo. O pulmão direito também mostra doença extensa difusa e ilustra a variabilidade da captação de PET-FDG entre lesões de um único paciente infectado. A estrela amarela ilustra uma lesão que não é captada pela FDG que se encontra imediatamente adjacente a três lesões que captam avidamente o marcador (*estrela vermelha*). Estes diferentes tipos de lesão respondem à quimioterapia com diferentes cinéticas, indicando que eles representam subpopulações bacterianas distintas em diferentes microambientes. (De Barry CE 3rd, Boshoff HI, Dartois V, et al. The spectrum of latent tuberculosis. Rethinking the biology and intervention strategies.*Nat Rev Microbiol.* 2009;7:845-855, Figure 2.)

Em imunocomprometidos, os infiltrados podem ser localizados nos campos pulmonares médios e inferiores e podem se manifestar como pneumonite lobar ou segmentar mal-resolvida, atelectasia, nódulos e cavidades. Cedo na evolução da infecção pelo HIV, quando a contagem de $CD4^+$ ultrapassa 200/μL, a TBP pode ser típica na sua manifestação. Em menores contagens de $CD4^+$, as lesões no pulmão médio e inferior são mais comuns. Em contagens de $CD4^+$ abaixo de 100/μL, os achados podem ser consideravelmente atípicos, com adenopatia hilar e mediastinal proeminente, doença pleural, infiltrados miliares ou intersticiais, ou qualquer combinação dessas manifestações. Este cenário é semelhante à TB primária e, de fato, pode representar TB primária progressiva ou doença por reinfecção. Radiografias do tórax são normais em até 20% dos indivíduos com TB confirmada por cultura, às vezes na presença de baciloscopia positiva. Nestes níveis de CD4, a TB disseminada e extrapulmonar é a regra, com ou sem TBP concomitante.

Tuberculose por Reinfecção

A TB por reinfecção é clinicamente indistinguível das outras formas e um importante mecanismo patogênico em ambientes de alta transmissão. Uma mudança no perfil de sensibilidade aos medicamentos, uma mudança documentada na sequência ou a impressão digital de DNA ou uma ocorrência em contexto de surto pode ser a única evidência apoiando o diagnóstico de TB por reinfecção. A TB por reinfecção geralmente afeta pessoas com ILMTB preexistente ou após o tratamento de TBP.

Tuberculose Extrapulmonar

Aproximadamente 20% dos casos de TB em populações não infectadas pelo HIV são extrapulmonares (Fig. 324-3D). Em áreas endêmicas para TB, a TB extrapulmonar geralmente ocorre concomitantemente à TPB e é mais comum em crianças e jovens adultos, nos quais representa uma infecção primária progressiva. Ao contrário, em áreas de baixa prevalência da doença, a TB extrapulmonar isolada é mais comum, ocorre mais em idosos, nos quais representa a TB de reativação. A infecção pelo HIV está associada a uma frequência mais alta de doença extrapulmonar, incluindo as formas mais sérias de TB disseminada e meningite tuberculosa.

Tuberculose Pleural

A TB pleural ocorre por extensão direta quando um foco caseoso subpleural libera secreção para o espaço pleural ou por meio de disseminação hematogênica. Pode haver TBP concomitante. O seu pico de ocorrência é de três a seis meses após a infecção primária. A manifestação típica é o início abrupto de febre, dor torácica pleurítica e tosse. Ocasionalmente, ocorre uma forma insidiosa que consiste em febre, perda ponderal e mal-estar. Se o derrame pleural for grande o suficiente, a dispneia pode ser observada. O exame físico mostra macicez à percussão e sons respiratórios diminuídos. Acima da área de macicez pode haver egofonia. Radiografias de tórax normalmente mostram derrame pleural unilateral, mais frequentemente no hemitórax direito. A doença bilateral ocorre em 10% dos casos. Os derrames pleurais podem ser moderados, grandes ou raramente maciços.

Tuberculose Miliar

A TB miliar geralmente se apresenta de forma insidiosa, consistindo em febre, perda ponderal, sudorese noturna e poucos sintomas ou sinais localizados. Pode haver meningite tuberculosa concomitante com sintomas associados. O exame físico pode mostrar tubérculo coroide (placa branco-amarelada elevada, na fundoscopia, presente em 15% dos casos), linfadenopatia e hepatomegalia. Radiografias de tórax podem mostrar múltiplas opacidades bilaterais pequenas, denominadas *infiltrados miliares* por causa de sua semelhança às sementes de milheto. Os achados das primeiras radiografias de tórax são geralmente sutis e podem ser evidentes apenas retrospectivamente, após três meses de acompanhamento. A realização de TC ou TC de alta resolução é útil em razão de sua sensibilidade aumentada (Fig. 324-5). Uma variante da TB miliar é a tuberculose ativa disseminada, como pode ocorrer em pacientes infectados pelo HIV ou naqueles tratados com inibidores do TNF. Nesta

situação, os achados radiológicos podem ser mínimos. Em indivíduos infectados pelo HIV com imunodepressão avançada, hemoculturas são positivas para *M. tuberculosis* em 20% a 40% dos pacientes e podem ser a única manifestação de TB.

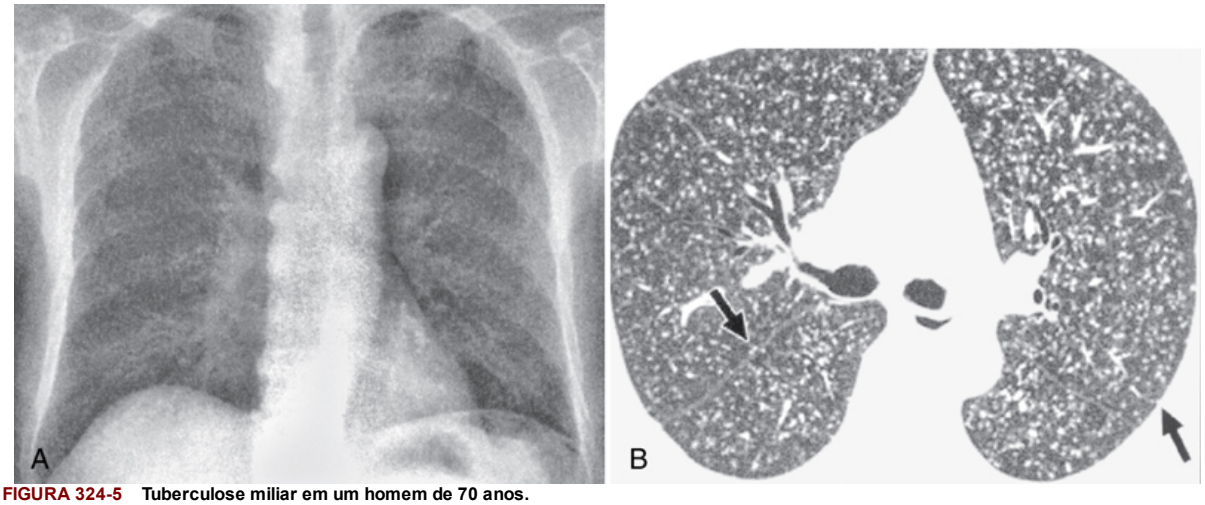

FIGURA 324-5 Tuberculose miliar em um homem de 70 anos.
A, Uma radiografia postereroanterior de tórax mostra opacidades nodulares em forma de milheto distribuídas de maneira uniforme, distintas, em ambos os pulmões. **B,** Tomografia computadorizada de alta resolução (1,0 mm de espessura da seção) no nível do brônquio lobar superior direito mostra nódulos pequenos uniformes distribuídos aleatoriamente em ambos os pulmões. Observe os nódulos subpleurais e subfissurais (*setas*). (De Jeong YJ, Lee KS. Pulmonary tuberculosis: up-to-date imaging and management. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191:834-844.)

Meningite Tuberculosa

A meningite TB é normalmente caracterizada por menos de duas semanas de febre, cefaleia e meningismo. Pode haver rebaixamento do nível de consciência, diplopia e, raramente, hemiparesia. O exame físico revela rigidez de nuca e, ocasionalmente, neuropatia de pares cranianos (VI, III, IV, VII em ordem de frequência) e sinais piramidais. Radiografias de tórax podem ser consistentes com a TBP ou a TB miliar. A TC de crânio evidencia realce das meninges basilares pós-contraste, áreas hipodensas compatíveis com infartos, hidrocefalia e, às vezes, lesões inflamatórias focais (tuberculomas). A angiografia por TC pode mostrar aprisionamento de vasos ou vasculite.

Linfadenite Tuberculosa

A linfadenite pode ser a única manifestação da TB ou, com mais frequência, nos indivíduos infectados pelo HIV, pode acompanhar a TBP. Pacientes com doença isolada do linfonodo podem ser afebris. Os linfonodos cervicais posteriores e supraclaviculares são mais frequentemente envolvidos, em contraste com o que ocorre na escrófula por micobactéria atípica ou *M. bovis*, que geralmente afeta crianças, na qual predomina a adenopatia submandibular e cervical anterior alta. A linfadenite normalmente não é dolorosa, e a aspiração do linfonodo com a pesquisa de BAAR é uma abordagem excelente para estabelecer o diagnóstico.

Pericardite Tuberculosa

A pericardite tuberculosa se manifesta normalmente de forma crônica, mas pode ser ocasionalmente subaguda, com febre, sudorese noturna, dor torácica, dispneia, edema de extremidades inferiores e outros sinais de insuficiência cardíaca direita. O exame físico revela sinais de doença pericárdica, insuficiência cardíaca direita e tamponamento cardíaco (em ≈10%). A pericardiocentese e a biópsia são procedimentos diagnósticos disponíveis. Quando ocorre tamponamento, a pericardiocentese é tanto diagnóstica quanto terapêutica.

Peritonite Tuberculosa

A peritonite tuberculosa pode ser acompanhada de dores abdominais e febre, em alguns casos mimetizando um abdome agudo. Alternativamente, pode se manifestar de forma insidiosa, consistindo em dor abdominal, edema, sudorese noturna e perda ponderal. A síndrome clínica é causada pela descarga de secreção dos linfonodos tuberculosos no espaço peritoneal. Ascite exsudativa está normalmente presente, exceto quando a TB ocorre na vigência de uma ascite transudativa preexistente, como na cirrose alcoólica. No exame físico, o abdome tem sido descrito como "pastoso", uma vez que alças intestinais emaranhadas podem ser palpáveis. Uma variante desta síndrome é talvez mais bem denominada de *TB abdominal*. Neste caso, a dor abdominal é subaguda, os achados do exame físico são menos notáveis, e a ascite é menos proeminente ou até ausente. O melhor método para diagnóstico quando a ascite está presente é a biópsia peritoneal por laparoscopia. Em áreas endêmicas para TB e HIV, o achado de linfadenopatia intra-abdominal em ultrassons abdominais ou TCs é geralmente usado para embasar o diagnóstico da TB abdominal.

Tuberculose Gastrointestinal

Pacientes com TB gastrointestinal têm febre, dor abdominal, diarreia e sangramento gastrointestinal ou obstrução. Radiografias contrastadas do intestino delgado e a TC abdominal revelam comprometimento do íleo terminal, similar à doença de Crohn. O diagnóstico é baseado na suspeição clínica em áreas endêmicas para TB e HIV ou pelo achado de TB em outro local. Ocasionalmente, a biópsia intraluminal do íleo terminal ou de outros sítios envolvidos é usada para estabelecer o diagnóstico.

Tuberculose Renal

É possível que haja poucos sintomas e sinais associados à TB renal, embora a disúria, a hematúria e a dor no flanco ocasionalmente ocorram. O diagnóstico é geralmente sugerido pelo achado de piúria estéril ou pela hematúria como anomalias iniciais que desencadeiam a avaliação. Geralmente, os exames físicos são pouco alterados. A TC mostra cicatrizes corticais renais, ocasionalmente com lesões maciças ou cavitárias, necrose papilar com dilatação calicial e ureteral, ou os ureteres em "pérolas", em consequência do estreitamento ureteral.

Osteomielite Vertebral

O local inicial da doença é a região subcondral da porção anterior do corpo vertebral. As vértebras da coluna torácica inferior e lombar estão envolvidas com mais frequência. O espaço discal é inicialmente poupado, mas é envolvido mais tarde com a disseminação do processo para vértebras adjacentes. "Abscessos frios" paravertebrais podem dissecar através de planos teciduais. Pacientes apresentam dorsalgia e, às vezes, dor radicular. Ocasionalmente, e com mais frequência nas doenças cervicais, pode haver fraqueza das pernas e incontinência fecal e urinária. O exame físico pode mostrar uma deformidade em giba ocasionada pelas fraturas de compressão anterior ou por paraparesia. Radiografias da coluna, assim como a TC e a ressonância magnética, podem mostrar anomalias em vértebras adjacentes com compressão anterior (Fig. 324-3D). Abscessos frios também podem ser observados.

Outras formas de Tuberculose Extrapulmonar

A TB dos ossos ou articulações pode se manifestar de forma subaguda como uma combinação de sinovite e osteomielite. As articulações envolvidas podem apresentar sinais de trauma anterior. A TB do trato genital feminino pode resultar em dores pélvicas, menorragia, leucorreia ou infertilidade. Homens podem ter um nódulo epididimal, observado às vezes em pacientes com TB miliar. A TB pode causar uveíte granulomatosa.

Diagnóstico

Infecção por *Mycobacterium Tuberculosis*

O diagnóstico da infecção da TB latente (ILMTB) é por exclusão, com base na constatação de hipersensibilidade de tipo retardado (DTH) e ausência de TB ativa. O teste tuberculínico cutâneo (TT) tem sido amplamente utilizado, e há fortes evidências epidemiológicas apoiando sua interpretação. O derivado tuberculínico proteico purificado (PPD), derivado de filtrados de cultura de Mtb, é utilizado para elicitar a DTH. A resposta induzida pelo PPD não é específica por causa da ampla reatividade cruzada entre micobactéria tuberculosa e não tuberculosa e outros organismos também. O TT é realizado por meio da injeção intradérmica de cinco unidades tuberculínicas de PPD em 0,1 mL. A reação é aferida como endurecimento após 48 a 72 horas. Problemas com o TT são múltiplos. Ele é o único bioensaio usado em medicina clínica, e não há controle de qualidade quanto à aplicação ou leitura do TT. A sensibilidade do TT é menor em pacientes imunossuprimidos, tais como aqueles com infecção pelo HIV e menor também na presença de TB ativa. O TT pode se tornar negativo com o tempo e pode ser estimulado com a aplicação de PPD. Na repetição do teste, o resultado é uma "pseudoconversão" que não representa nova infecção por Mtb. A maior limitação do TT é sua não especificidade. Incertezas quanto à sua interpretação têm sido comuns, particularmente nos casos de vacinação prévia com bacilo de Calmette-Guérin (BCG) *M. bovis*. De fato, o BCG administrado uma vez ao nascimento tem pouco efeito no TT além do primeiro ano. Por volta dos 10 anos de idade, somente 1% dos TTs positivos pode ser atribuído à administração prévia de BCG.

O TT permanece válido para o diagnóstico da ILMTB em indivíduos em risco que são candidatos ao tratamento (terapia preventiva). A interpretação do TT é baseada em uma "escala variável" que considera o risco prévio de um indivíduo de infecção por *M. tuberculosis* e, se infectado, o risco de progressão da doença (Tabela 324-1). A alteração do ponto de corte para positivos, com efeito, modifica a sensibilidade e a especificidade do TT. Testes de rotina não são recomendados para populações de baixo risco; porém testes podem ser executados por exigência do tipo de emprego. Algumas populações devem se submeter a testes anuais, incluindo equipes ou indivíduos que vivem ou trabalham em ambientes aglomerados (encarcerados, moradores de rua, infectados pelo HIV, profissionais do sistema penitenciário), usuários de drogas intravenosas e outros indivíduos em risco devido a fatores sociodemográficos. Para indivíduos que irão se submeter ao TT anual, uma referência verdadeira deve ser estabelecida por meio de teste cutâneo em duas etapas. Depois do TT inicial negativo, o teste é repetido em até uma a três semanas (não há necessidade de repetir o teste se o primeiro TT for positivo). Um tamanho maior de reação no segundo TT é conhecido como "efeito potencializador" e pode ser o resultado de infecção prévia com micobactéria não tuberculosa ou *M. tuberculosis* ou vacinação com BCG. A conversão do TT de negativo a positivo é o melhor indicador de que há uma nova infecção por *M. tuberculosis* e é definida como um aumento no tamanho da reação de 6 mm ou mais (<10 mm) para 10 mm ou mais. Também pode ser útil realizar um TT de duas etapas em indivíduos com mais de 60 anos de idade e, portanto, em risco de reversão do TT.

Na infecção pelo HIV, o TT pode ser negativo antes da administração da terapia antirretroviral (TAR) e converter-se em positivo com o tratamento. Por esse motivo, recomenda-se que o TT seja repetido em indivíduos infectados pelo HIV com TT negativo quando a contagem de $CD4^+$ alcançar 200/μL e anualmente a partir de então.

A sensibilidade do TT é diminuída em indivíduos com TB ativa e mais ainda em algumas formas de TB extrapulmonar. Embora insensível para o diagnóstico de TB ativa, o TT tem outra aplicação em áreas de baixa prevalência. Se o diagnóstico diferencial de uma condição clínica inclui a TB, determinar se houve infecção prévia por *M. tuberculosis* aumenta a probabilidade de que o achado clínico seja TB. O TT tem valor principalmente na avaliação de pacientes com baciloscopias negativas e com doença pulmonar sugestiva de TBP e de pacientes com suspeita de TB extrapulmonar. Achados confirmatórios, tais como cultura positiva ou histologia, resposta à terapia ou a ausência de um diagnóstico alternativo, são necessários para estabelecer o diagnóstico da TB.

Os ensaios de liberação de interferon-γ (IGRAs) (QuantiFERON-TB teste ouro) também têm sido aprovados para o diagnóstico de ILMTB, e os CDC consideram-nos equiparáveis ao TT.[7] Os ensaios representam culturas celulares *in vitro* nas quais as células sanguíneas são estimuladas com uma mistura de antígenos presentes na Mtb mas não na BCG e na maior parte das micobactérias não tuberculosas. A principal vantagem do IGRA é a especificidade. Os antígenos usados para estimular as células estão presentes na Mtb mas não na BCG. Os IGRAs também requerem apenas uma única visita do paciente. As desvantagens do IGRA são o alto custo, os requisitos técnicos e a controvérsia sobre a sensibilidade do teste em determinadas situações, como na infecção pelo HIV e em contatos domésticos de pacientes com TBP. Outro problema tem sido a instabilidade do resultado em indivíduos submetidos a testes anuais com IGRAs próximos do ponto de corte. A principal indicação para a realização de um IGRA, portanto, é diagnosticar ILMTB em uma pessoa que recebeu a vacina BCG após o primeiro ano de vida. Existem várias outras situações em que o IGRA pode ser útil, por exemplo, para confirmação de um TT positivo.

Como o tratamento da ILMTB é eficaz em pessoas com resultado TT positivo infectadas com HIV, e o risco para a progressão da infecção é extraordinariamente alto em tais indivíduos, é importante executar testes com elevado valor preditivo negativo. Por isso, tanto o TT como o IGRA devem ser feitos em pessoas infectadas pelo HIV e outras com alto risco de progressão de infecção por Mtb para doença ou mau prognóstico. Se qualquer resultado de TT ou IGRA for positivo, o indivíduo é candidato ao tratamento de ILMTB. Estudos recentes indicam que o IGRA pode ser menos sensível do que o TT em contatos domésticos recentemente infectados com Mtb, um grupo de risco particularmente alto.[8] Isso pode se dever à conversão tardia do IGRA em relação ao TT. Modelos matemáticos sugerem que o IGRA deve substituir o TT em imunocomprometidos e talvez em todos os indivíduos, e que, apesar do seu custo superior, ele é rentável nos Estados Unidos. Infelizmente, os modelos são atualmente baseados em dados bastante variáveis entre estudos. Um teste de quarta geração, o Quantiferon-Gold Plus, será avaliado em breve e pode apresentar uma precisão superior e mais estável.

Em áreas de alta prevalência de TB, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a terapia preventiva para todas as pessoas infectadas pelo HIV, por causa da dificuldade na implementação de um programa de TT que permita identificar aqueles que podem retirar o maior benefício da terapia preventiva com INH.

Tuberculose Ativa

Em países com um alto índice de TB, o diagnóstico da TB é normalmente baseado em sintomas clínicos e na microscopia do escarro. O diagnóstico clínico sem o benefício da confirmação por cultura ou radiografia é a regra em países endêmicos, onde o acesso a ferramentas diagnósticas é limitado. O diagnóstico também é baseado unicamente na clínica quando as baciloscopias são negativas e a suspeita de TB é grande. Culturas, se disponíveis, requerem de várias semanas a meses, e a decisão de começar a terapia deve ser tomada rapidamente. O diagnóstico clínico é particularmente importante em indivíduos infectados por HIV, devido ao risco de rápida progressão da TBP se não for tratada, a ocorrência mais frequente de baciloscopias negativas para TBP, e naqueles com formas de TB que são "paucibacilares" (pediátrica, meníngea, miliar, abdominal, pleural, pericárdica), nas quais as bactérias são escassas e as baciloscopias diretas são normalmente negativas. O diagnóstico de TB miliar, abdominal, pleural e pericárdica pode ser confirmado pelo achado de BAAR em biópsias ou pela cultura. Na ausência de confirmação bacteriológica, seja porque as culturas são negativas ou porque elas não estão disponíveis, o diagnóstico final frequentemente se baseia na resposta terapêutica ou no estabelecimento de um diagnóstico alternativo. Deve-se notar que a abordagem empírica escolhida por necessidade em locais onde os recursos são limitados leva a um excesso de diagnóstico e de tratamento de TB, com elevação de gastos do programa de TB e retardando o tratamento de outras infecções. É preferível, portanto, tentar estabelecer um diagnóstico definitivo com base na demonstração de *M. tuberculosis* por baciloscopia, culturas ou testes de amplificação de ácido nucleico de secreções ou amostras de tecido.

A microscopia de escarro é a abordagem-padrão para o diagnóstico da TBP. Uma baciloscopia direta deve apresentar de 1.000 a 10.000 bacilos/mL para ser considerada positiva. Ambos os métodos de carbol-fucsina quente ou frio (Ziehl-Neelsen e Kinyoun) têm sido extensamente usados. O uso de colorações fluorocromo, tais como auramina-rodamina, permite um rastreio mais rápido da baciloscopia do escarro e uma melhora da sensibilidade em cerca de 10%. Três espécimes, preferencialmente amostras coletadas pela manhã, devem ser examinados para se estabelecer o diagnóstico. O rendimento será maior se houver a ocorrência de doença pulmonar cavitária. Aproximadamente metade dos indivíduos com TBP não apresenta BAAR nas baciloscopias de escarro, e esta proporção é maior em pacientes infectados pelo HIV. A quantidade de BAARs presentes na baciloscopia do escarro é uma medida aproximada da infecciosidade dos pacientes com TBP, e é uma forma conveniente de monitorar a resposta ao tratamento. Neste pressuposto, os papéis adicionais evoluíram para a baciloscopia como uma ferramenta para monitorar o potencial de transmissão e a resposta à terapia.

Indivíduos infectados pelo HIV com TBP representam um risco especial de transmissão para profissionais da saúde e têm sido documentados como fontes de surtos nosocomiais. Por isso, nos Estados Unidos, em áreas de grande prevalência da TB, indivíduos infectados pelo HIV com sintomas pulmonares podem ser colocados em isolamento respiratório até que a TB possa ser excluída por três baciloscopias de escarro negativas para BAAR em espécimes coletados com intervalos de pelo menos oito horas.

O diagnóstico da TB pediátrica sempre foi problemático. Crianças não produzem escarro, e a TB é geralmente não cavitária, extrapulmonar ou ambas. Amostras de escarro podem não ser obtidas com facilidade de lactentes e crianças. Opções neste caso incluem indução do escarro e aspiração gástrica. A sensibilidade da baciloscopia de aspirações gástricas e do escarro induzido é de 25% a 30%. Consequentemente, o diagnóstico geralmente se baseia em características clínicas e epidemiológicas, assim como na resposta à terapia.

A broncoscopia com lavagem broncoalveolar ou biópsia transbrônquica é outra opção para o diagnóstico da TB e é útil em todos os indivíduos gravemente doentes e nos imunocomprometidos, nos quais o diagnóstico da TB ou de uma infecção alternativa deve ser feito rapidamente para que o tratamento tenha um impacto na evolução do paciente.

Baciloscopias diretas devem ser feitas em fluidos normalmente estéreis obtidos dos pacientes com suspeita de TB. O rendimento de baciloscopias dos líquidos pleural, pericárdico, ascítico e cefalorraquidiano (LCR) é baixo em pacientes com TB, mas pode ser alto naqueles pacientes coinfectados pelo HIV, particularmente se a

imunodeficiência for avançada. Na meningite tuberculosa, o LCR pode coagular espontaneamente e as baciloscopias do coágulo têm maior rendimento. O diagnóstico rápido de algumas formas de TB extrapulmonar pode ser feito por biópsia de tecido (pleural, pericárdico, peritoneal, sinovial, ileal terminal); a presença de granulomas, particularmente se necrosantes, praticamente confirma o diagnóstico. Granulomas necrosantes são observados na TB e em doenças fúngicas (particularmente na histoplasmose, na coccidioidomicose, na blastomicose e na esporotricose). Os BAARs também podem ser observados na histologia do tecido, e pode ser realizada a cultura do espécime para *M. tuberculosis*.

O diagnóstico da TB miliar pode ser sugerido pela TC de tórax e confirmado por biópsia pulmonar transbrônquica (maior rendimento), assim como por biópsia hepática, por biópsia de medula óssea ou de linfadenodos com alterações. Se houver suspeita de meningite tuberculosa e o paciente for imunossuprimido, é importante principalmente excluir a possibilidade de meningite criptocócica por meio da execução do teste de antígenos polissacarídeos criptocócicos, assim como de coloração de tinta nanquim (da China) ou sedimento do LCR.

O diagnóstico de TB a partir de amostras de fluido normalmente estéril pode ser difícil e é mais eficiente por meio de cultura de grandes volumes. Além disso, o rendimento da biópsia e da cultura de tecido (pleura, pericárdio) é aditivo. Existem características diagnósticas específicas das várias formas de TB extrapulmonar. Na meningite tuberculosa, o LCR inicial pode mostrar predomínio de neutrófilos, mas isso evolui para uma meningite linfocítica (100 a 500 células/μL) com altos níveis de proteína e baixa concentração de glicose. A TB pleural, pericárdica e peritoneal estão associadas a um exsudado, geralmente com predomínio de linfócitos. Baixa concentração de glicose pode ser encontrada em 20% dos derrames por TB, mas isso dificulta consideravelmente o diagnóstico diferencial. Por exemplo, neoplasias, empiema e artrite reumatoide são outras causas de derrame pleural com baixa concentração de glicose. O fluido pericárdico em paciente com pericardite tuberculosa pode ser sanguinolento. A meningite eosinofílica e os derrames pleurais ou as ascites quilosas também podem ser observados na TB.

Atualmente, o "padrão de ouro" para o diagnóstico da TB é uma cultura em meio sólido (Löwenstein-Jensen) ou líquido (sistema BACTEC MGIT 960). O sistema de tubo indicador de crescimento de micobactérias (MGIT), que substituiu o BACTEC, é não radiométrico e baseado na extinção do oxigênio na presença de micobactérias replicantes. Quando comparada ao meio sólido, a cultura em meio líquido é mais sensível e cresce mais rápido (uma a três semanas *versus* três a oito semanas para o meio sólido). Uma vez que um isolado está disponível, o teste de suscetibilidade aos fármacos deve ser feito para orientar a terapia. Este processo leva de duas a quatro semanas adicionais em meio sólido, embora os resultados de sensibilidade à isoniazida (INH) e à rifampicina (RIF) estejam disponíveis em alguns dias quando a técnica de identificação molecular por sonda, descrita adiante, é usada. O meio líquido pode ser inoculado em espécimes BAAR-positivos para o teste direto de sensibilidade aos fármacos, o que também acelera o processo. Uma vez que ocorre o crescimento micobacteriano, é possível identificar a espécie em algumas horas com sondas de DNA comercialmente disponíveis. Os testes de amplificação de ácidos nucleicos são aprovados e estão comercialmente disponíveis para o diagnóstico da TB. Sua sensibilidade é um pouco maior do que a da baciloscopia direta, e sua especificidade é excelente. No entanto o alto custo impede a utilização rotineira de tais testes.

O Xpert MTB-RIF transformou o diagnóstico de TB em âmbito mundial, embora o acesso esteja limitado nos Estados Unidos em consequência de atrasos em sua aprovação. Por meio da reação de amplificação *in situ* de DNA, este teste permite um diagnóstico específico de TB e a determinação de suscetibilidade à rifampicina em 90 minutos.[9] Depois de um processamento mínimo, o escarro é adicionado a um cartucho. A amplificação gênica é feita com *primers* baseados no gene *rpoB*, que codifica o alvo do RIF, e mutações que conferem resistência são detectadas. Este método é capaz de estabelecer o diagnóstico da TB em 97% de pacientes com TBP, incluindo 98% com baciloscopia positiva no escarro e 73% de indivíduos com baciloscopia negativa, competindo, assim, com a sensibilidade da cultura sólida. Ele não exige capacitação técnica e não está sujeito à contaminação de amplicon (DNA) porque é um sistema fechado. A adesão ao GeneXpert tem sido notável. O governo da África do Sul está substituindo a baciloscopia de escarro pelo GeneXpert para o diagnóstico da TB. O governo do Brasil está desenvolvendo uma política similar. Em Uganda, haverá um laboratório único de referência para testes de cultura e de suscetibilidade a medicamentos (DST). O GeneXpert estará disponível ao nível regional e será usado principalmente para o diagnóstico de casos com baciloscopia negativa. O GeneXpert tem um preço diferente para os países de baixa renda, mas o custo ainda pode ser proibitivo em alguns contextos. O teste permite mais rapidez no diagnóstico e no início do tratamento, mas pode não afetar o resultado do tratamento conforme a eficácia local no tratamento de pacientes com baciloscopia negativa.[10]

Há outros testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAATs) candidatos que vão ser submetidos à avaliação que são menos dispendiosos do que o GeneXpert e que podem ser verdadeiramente um cuidado à beira do leito do paciente. Os métodos de diagnóstico para TB pediátrica e extrapulmonar mais sensíveis que os NAATs são suscetíveis de ser baseados nas respostas do hospedeiro. No que diz respeito ao diagnóstico com base no hospedeiro, há dados promissores com base na transcriptômica, na proteômica e na metabolômica.

A TB no paciente infectado pelo HIV apresenta problemas particulares de diagnóstico por causa do aumento da probabilidade de TBP com baciloscopia negativa e, no HIV avançado, de apresentação atípica e doença extrapulmonar.

O paciente infectado pelo HIV com suspeita de TB suscita dificuldades diagnósticas únicas. Dados recentes indicam que uma tira-teste para detectar lipoarabinomanana, o glicolipídio principal de parede celular de Mtb, tem uma sensibilidade de 60% quando a contagem de células $CD4^+$ está abaixo de 100 células/μL.[11] Este seria o primeiro teste à beira do leito do paciente.

O desenvolvimento de novas ferramentas para diagnóstico também tem por objetivo a determinação rápida de perfil de sensibilidade. O teste Xpert MTB-RIF descrito anteriormente é promissor neste aspecto. O ensaio de identificação molecular por sonda, comercialmente disponível (Hain Genotype MTBDR plus), tem sido aprovado na Europa e é recomendado pela OMS. Este ensaio se baseia no uso de sondas para detecção de mutações nos alvos de INH e RIF. Este ensaio, que exige capacitação técnica dos profissionais em métodos moleculares, tem os resultados disponíveis em alguns dias. Também é útil para estabelecer rapidamente o perfil de sensibilidade, desde que as culturas sejam positivas.

Tratamento

Amplas revisões do tratamento da TB têm sido publicadas e fornecem informações completas sobre os medicamentos para TB, monitoramento de terapia, manejo de eventos adversos e tratamento de gestantes, crianças e outras populações especiais:

- http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5211a1.htm (tratamento)
- http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5804a1.htm (tratamento e prevenção em infectados pelo HIV)

O tratamento da TB é tanto uma questão clínica quanto de saúde pública. Os objetivos são a cura do paciente e minimizar a transmissão. Por este motivo, o médico tem a obrigação de assegurar que o tratamento seja concluído com boa adesão aos medicamentos. Devido ao número decrescente de casos de TB nos Estados Unidos, com declínio subsequente da expertise no manejo da TB, é mais provável que o tratamento ocorra em uma clínica de saúde pública do que no setor privado. A base do tratamento para TB é a terapia multimedicamentosa. Ela é necessária porque o *M. tuberculosis* sofre mutações espontâneas que conferem resistência aos fármacos em tal frequência, porque a maioria dos pacientes com doença pulmonar cavitária — e, portanto, uma alta carga bacilar — pode abrigar mutantes resistentes.

Para o tratamento da TB causada por organismos sensíveis aos fármacos, existe uma fase intensiva de terapia durante os primeiros dois meses que visa eliminar os bacilos de crescimento e metabolismo rápidos, geralmente resultando na esterilização do escarro nos pacientes com TBP. Esta fase é seguida por uma fase de manutenção de quatro a seis meses que elimina os bacilos de metabolismo lento, persistentes. Os cinco fármacos anti-TB de primeira linha — INH, RIF, etambutol (EMB), pirazinamida (PZA) e estreptomicina (SM) — formam a base da quimioterapia para a TB. Os preceitos da terapia têm sido amplamente definidos por experimentos clínicos controlados. A terapia-padrão de curto prazo para a TBP requer uma fase intensiva de dois meses com quatro fármacos (INH, RIF, EMB e PZA), seguida por uma fase de manutenção de quatro meses com INH e RIF.

O uso de esquemas com doses intermitentes aumenta a viabilidade da terapia diretamente observada (TDO), mas é controverso. Os esquemas intermitentes podem ser um pouco menos eficazes do que esquemas diários 5/7 (cinco dias da semana [terapia observada], dois dias do final de semana [terapia autoadministrada]). Para pacientes com doença cavitária extensa e gravemente imunossuprimidos, a terapia diária deve ser administrada durante todo o curso do tratamento. Para indivíduos infectados pelo HIV com TB que não estejam gravemente imunossuprimidos, o tratamento deve ser diário durante a fase intensiva e deve ser feito pelo menos três vezes por semana durante a fase de manutenção. Indivíduos não infectados pelo HIV sem doença cavitária extensa podem ser tratados com esquemas intermitentes durante todo o tratamento. Antigamente, o EMB era percebido como um "suporte" caso o isolado fosse comprovadamente resistente à INH e recomendava-se eliminar o EMB uma vez que os resultados do teste de sensibilidade estivessem disponíveis. Há evidências recentes de que o EMB pode ser

importante por causa de sua atividade sinergística ou aditiva com outros fármacos de "primeira linha", fornecendo, assim, um argumento contra sua descontinuidade prematura antes que dois meses inteiros de terapia tenham sido administrados.

O problema da falta de adesão tem levado à diretriz de fornecer TDO. A adição de PZA à fase intensiva permite a quimioterapia denominada de curto prazo; se a PZA não for tolerada, resultados comparáveis podem ser obtidos com nove meses de INH-RIF. O tratamento da TB sensível aos fármacos com este regime-padrão pode curar aproximadamente em 90% a 95% dos casos. O monitoramento rotineiro dos testes da função hepática não é recomendado a menos que exista doença hepática preexistente. Pacientes devem retornar ao serviço de saúde rapidamente ao menor sinal de toxicidade medicamentosa, principalmente se houver sinais de hepatotoxicidade precoce (náusea, mal-estar, anorexia, desconforto abdominal superior). Consultas devem ser agendadas mensalmente e incluir avaliação clínica e exame de escarro. Para aqueles pacientes com TBP, culturas de escarro devem ser realizadas até que duas culturas consecutivas sejam negativas. Na TBP sem complicações, a defervescência é esperada em até duas semanas, e deve haver ganho ponderal e diminuição da tosse e da dor torácica. Cerca de 20% de pacientes com TBP cavitária permanecem com a cultura de escarro positiva após dois meses de terapia. Uma cultura de escarro positiva aos três meses ou a ausência de melhora radiológica sugerem não adesão à terapia, TB resistente, ou um diagnóstico alternativo ou complicador. Cultura de escarro positiva aos quatro meses é definida como falha do tratamento.

A TB extrapulmonar é normalmente associada a uma carga bacilar menor do que a dos casos de TBP e pode ser tratada com os esquemas-padrão de curto prazo, com seis a nove meses de duração. Porém, em razão das sérias consequências da falha terapêutica, um tratamento mais prolongado — de pelo menos 9 a 12 meses — é recomendado para TB miliar, meníngea e esquelética. Desbridamento cirúrgico adjuvante e estabilização podem ser necessários para a TB esquelética. Corticosteroides adjuvantes são indicados para a pericardite tuberculosa e para a pleurisia grave, assim como para TBP extensa com toxicidade clínica ou insuficiência respiratória. Na meningite tuberculosa, observou-se que a dexametasona melhora a sobrevida, mas não tem um impacto na proporção de sobreviventes com sequelas neurológicas graves. A derivação ventricular pode ser necessária para aliviar a hidrocefalia.

A coinfecção HIV-TB cria questões adicionais no manejo da doença. Felizmente, a resposta ao tratamento da TB se compara àquela dos indivíduos não infectados pelo HIV, exceto quanto à maior mortalidade precoce. Esquemas intermitentes têm a tendência de acarretar a resistência à RIF; por isso, a administração diária observada dos fármacos é recomendada na fase intensiva e a administração deve ser diretamente observada pelo menos três vezes por semana na fase de manutenção. Em contextos de recursos limitados, a administração de profilaxia com cotrimoxazol está associada a maior sobrevida. A integração do tratamento da TB e do HIV em vez do tratamento sequencial primeiro da tuberculose e, em seguida, do HIV associa-se a uma redução de 56% na mortalidade. Os resultados de três ensaios clínicos randomizados apoiam as diretrizes atuais do Department of Health and Human Services and Infectious Diseases Society of America para iniciar a terapia antirretroviral duas semanas após o início do tratamento da TB se a contagem de $CD4^+$ estiver abaixo de 50 células/mL.[A1] [A2] O início precoce da TAR representa um risco de reação paradoxal, uma forma de síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (IRIS) (Capítulo 395). A IRIS por TB tem maior probabilidade de ocorrer quando a contagem de $CD4^+$ é baixa, a carga viral é alta e o intervalo entre o início do tratamento para TB e o início da TAR é curto.[12] A reconstituição imunológica está associada à inflamação e à exacerbação transitória da doença, mimetizando progressão da TB. Pode ser que haja, por exemplo, febre, linfadenite e piora da doença pleural ou parenquimatosa, incluindo consolidação e infiltrados nodulares novos ou progressivos nas radiografias de tórax. Em cerca de um terço dos pacientes coinfectados, a IRIS irá se desenvolver nos primeiros dois meses de tratamento e geralmente nas primeiras duas a três semanas após o início da TAR. A IRIS por TB não é comumente uma causa importante de mortalidade. Um ensaio controlado tem mostrado que a terapia com corticosteroides limita a morbidade,[A3] embora não seja útil no tratamento da pericardite tuberculosa.[A4] Mais problemática é a IRIS associada à insuficiência respiratória ou ao envolvimento neurológico. Após o início da TAR em indivíduos infectados pelo HIV também pode se manifestar uma "TB desmascarada", que ocorre em até três meses. Isso pode ser o resultado de um diagnóstico despercebido de TB inicial, do desenvolvimento de inflamação em sítios de replicação micobacteriana no tecido, ou na progressão da infecção latente consequente à TAR. A TB desmascarada é comum em países endêmicos para TB (5% a 10% em Uganda, por exemplo, mas cerca de 25% na África do Sul) e está associada à morbidade, à mortalidade e ao risco de transmissão nosocomial.

Em geral, a TB não afeta a resposta do HIV à TAR. A questão principal, no entanto, são as interações entre rifamicinas que induzem as enzimas microssomais hepáticas CYP3A e os inibidores da protease e alguns inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos (NRTIs). Devido à sua potência, sua simplicidade e à eficácia clínica comprovada, 600 mg de efavirenz com dois inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, juntamente com esquemas de TB baseados em rifampicina, é a estratégia preferida para o cotratamento do HIV e da TB. A rifabutina não foi patenteada e está cada vez mais disponível como um indutor menos potente das enzimas citocrômicas, mas a sua farmacocinética própria pode ser afetada por certas terapias antirretrovirais. A rifampicina é a rifamicina preferida para os regimes que incluem efavirenz, enquanto a rifabutina deve ser usada na dose de 150 mg por dia com um inibidor da protease potenciado. As diretrizes para outras combinações de fármacos para a conduta de eventos adversos foram atualizadas em junho de 2013 e estão disponíveis em http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm.13

O manejo da coinfecção TB-HIV pode ser complicado para o clínico. Por exemplo, uma febre nova pode ser causada por reação medicamentosa, por IRIS, por resistência da TB aos fármacos ou por uma infecção oportunista complicadora.

A TB resistente a medicamentos é mais difícil de curar do que a TB suscetível, e em alguns casos pode ser incurável. A observação direta do tratamento é particularmente importante para impedir a aquisição de resistências adicionais ao fármaco. A seleção e o monitoramento do tratamento da tuberculose resistente aos medicamentos deve ser da responsabilidade de pessoal experiente em relação aos regimes farmacológicos originais e às questões envolvidas. Questões genéricas envolvendo o manejo de TB resistente às drogas são apresentadas na Tabela 324-2 . Um problema importante, entretanto, é a falta de informações acerca do perfil de sensibilidade no momento do início do tratamento. Em locais onde os recursos são limitados, os testes de sensibilidade às drogas podem não estar disponíveis. A resistência às drogas é mais provável em casos de retratamento, por isso esquemas padronizados de retratamento são administrados. O risco de resistência às drogas é maior se o esquema inicial não tiver sido administrado em um programa de TDO. Para pacientes recidivantes, que não receberam TDO, que não foram tratados com um esquema contendo RIF, que são sabidamente ou presumidamente não aderentes ao tratamento, ou têm doença grave, um esquema expandido deve ser iniciado, por exemplo, INH, RIF e PZA mais um fármaco injetável (estreptomicina, se não usada anteriormente) e uma fluoroquinolona, com ou sem um agente oral adicional (etionamida, ácido para-aminossalicílico [PAS], ou cicloserina). Em sua forma ideal, o esquema de retratamento deve conter pelo menos três drogas às quais o isolado tenha mais probabilidade de ser sensível. Em locais onde os recursos são limitados, somente a estreptomicina é adicionada à INH, RIF, EMB e PZA. Embora a maior parte dos casos de retratamento permaneça sensível às drogas, cerca de 25% não respondem de forma adequada ao esquema-padrão.[14] Esta abordagem é claramente insuficiente para a TB MDR ou XDR. O ideal é que o teste de sensibilidade aos fármacos seja feito em todos os pacientes que estejam em retratamento, para garantir o sucesso do tratamento e evitar o uso de resistências adicionais.

Tabela 324-2

Princípios do tratamento da tuberculose causada por organismos resistentes a fármacos

- Não adicionar um medicamento único a um regime malsucedido.
- Ao iniciar ou modificar a terapia, adicionar três fármacos não utilizados previamente (um deles injetável) para os quais existe suscetibilidade.
- Na TB MDR em que há resistências a medicamentos de primeira linha, além de isoniazida e rifampicina, tratar com quatro a seis drogas.
- Os pacientes com TB MDR têm maior prioridade para TDO, porque a falha terapêutica pode significar TB XDR.
- A terapia intermitente não deve ser utilizada (exceto para injetáveis após dois a três meses).
- Não usar drogas para as quais o isolado Mtb é resistente. Resistência de baixo nível à INH pode ser a exceção.
- Existem resistências cruzadas entre as rifamicinas mas não entre a estreptomicina e outros aminoglicosídeos.
- Pode haver suscetibilidade à moxifloxacina mas resistência a outras fluoroquinolonas.
- Testes de sensibilidade para a PZA são complexos tecnicamente e não são feitos na maioria dos laboratórios. Monorresistência para a PZA sugere *Mycobacterium bovis*.
- Sempre consultar um especialista. Existe predisposição à aquisição de resistência adicional aos medicamentos que irá diminuir as probabilidades de cura.

TDO = terapia diretamente observada; INH = isoniazida; TB MDR = tuberculose multidrogas-resistente; Mtb = *Mycobacterium tuberculosis*; PZA = pirazinamida; RIF = rifampicina; TB XDR = tuberculose extensivamente resistente aos medicamentos.

A monorresistência a INH ou estreptomicina tem pouco efeito no desfecho do tratamento da TB. A TB resistente à INH pode ser tratada com RIF, PZA e EMB por seis meses. A ofloxacina pode ser adicionada em casos de doença extensa ou refratária. A TB resistente a RIF pode ser tratada com 12 a 18 meses de INH, EMB, ofloxacina e PZA (mais um fármaco injetável nos primeiros dois meses se houver doença extensa). A prática de resistência adicional às drogas é mais indicada se o isolado inicial for resistente a uma droga (6%) ou a mais de uma droga (14%) do que se for totalmente sensível (0,8%).

A TB MDR representa um problema de magnitude diferente. Não somente a cura é difícil e tem custo alto, mas a TB MDR não detectada pode também acarretar surtos nosocomiais e taxas altas de mortalidade em indivíduos infectados pelo HIV rapidamente. Não há substituto para o teste de sensibilidade às drogas que inclua todos os fármacos de primeira linha e os fármacos de segunda linha disponíveis. A TB MDR não é uma entidade homogênea. Com frequência, o primeiro diagnóstico de TB MDR ocorre no contexto da sensibilidade residual à maioria das outras drogas. No entanto, após vários tratamentos, o isolado geralmente adquire resistência adicional às drogas e, independentemente de ele corresponder à definição, é essencialmente XDR.

A base do tratamento da TB MDR é a administração de pelo menos quatro drogas às quais o isolado é sensível (Tabela 324-2). Normalmente, o esquema vai incluir fármacos de primeira linha que se mantenham ativos, uma fluoroquinolona (FQ), um fármaco injetável (amicacina, canamicina ou capreomicina) e um fármaco de segunda linha, se a doença for extensa (etionamida, cicloserina, PAS). A duração do tratamento é estabelecida em 12 a 18 meses (12 a 15 meses depois da esterilização do escarro). A sensibilidade residual à FQ e à capreomicina foi demonstrada como determinante no resultado do tratamento. A ressecção cirúrgica deve ser considerada se a doença for localizada, se a cultura do escarro permanecer positiva, se a terapia não for tolerada ou se houver hemoptise maciça. Uma revisão recente de séries de casos e estudos de coorte publicados mostrou que a ressecção cirúrgica é benéfica no tratamento adjuvante da TB resistente a medicamentos; no entanto os resultados podem não ser aplicáveis a todos os contextos, e são necessários estudos bem delineados. Taxas de cura podem ser de até 60% a 80% se a terapia for baseada em testes de sensibilidade aos fármacos e se os bacilos MDR permanecerem sensíveis a um número suficiente de fármacos quimioterápicos para elaboração de um esquema. A Food and Drug Administration (FDA) aprovou recentemente a bedaquilina e a delamanida para o tratamento da TB MDR.[A515] A bedaquilina, uma diarilquinolina, tem como alvo a ATP sintase micobacteriana, e a delamanida, um nitro-di-hidroimidazoxazol, inibe a síntese dos ácidos micólicos de Mtb. Ambos aceleram a esterilização do escarro quando adicionados a regimes de tratamento de TB MDR. Recomenda-se que a bedaquilina seja adicionada a três fármacos ativos contra o isolado. Estas são as primeiras novas classes de medicamentos para o tratamento de TB a ser aprovadas pela FDA em 40 anos. Elas devem revolucionar o tratamento da TB MDR. Tem-se demonstrado que as espectinamidas, uma nova classe de agentes semissintéticos anti-TB, superam a bomba de efluxo que está regulada positivamente nas cepas MDR.[16]

A definição de TB XDR exige que um organismo seja MDR com resistência adicional a uma FQ e a pelo menos um dos três fármacos injetáveis (amicacina, canamicina ou capreomicina). O resultado do tratamento da TB XDR tem variado. Os melhores resultados registrados foram obtidos no Peru a partir de uma abordagem abrangente que incluiu esquemas terapêuticos elaborados de acordo com os testes de sensibilidade aos fármacos. Esquemas eficazes incluem cicloserina, capreomicina e PAS. A moxifloxacina pode ser ativa mesmo se o isolado for resistente a FQs de primeira geração. Cirurgia adjuvante deve ser considerada. Um estudo recente indica que linezolida tem uma atividade notável contra a TB XDR,[A6] e outras oxazolidinonas estão em desenvolvimento para o tratamento da TB.

A emergência de resistência a drogas acentuou a necessidade de novos fármacos e novos esquemas. Um esquema terapêutico que encurtasse a duração do tratamento diminuiria o surgimento de resistência a drogas, porque a adesão aumentaria e a administração de TDO seria simplificada. Uma vez que a TB MDR se desenvolve e, em particular, no contexto da TB XDR, novas drogas são necessárias para melhorar a eficácia e diminuir a duração do tratamento.

Há desenvolvimentos promissores com classes de drogas existentes e também com novas classes de drogas que estão prestes a entrar ou já estão em ensaios clínicos. A rifapentina, uma rifamicina com meia-vida mais longa do que a rifampicina, mostra um aumento notável na esterilização da expectoração aos dois meses. A moxifloxacina tem atividade aumentada contra Mtb, embora os dados da sua eficácia nos regimes de quatro meses tenham sido decepcionantes até esta data. A PA-824 e a delamanida são derivados de nitroimidazol ativos contra bacilos lentamente replicantes. Também em desenvolvimento estão a SQ-109 (etilenodiamina), um derivado do etambutol, e a sutezolida (uma oxazolidinona mais ativa do que a linezolida).

Prevenção

As questões pertinentes à prevenção são apresentadas em uma abrangente publicação de 2000 (http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4906a1.htm), e a prevenção em indivíduos infectados pelo HIV é apresentada no *website* http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5804a1.htm.

A abordagem adotada em locais de baixa prevalência, como os Estados Unidos, é a realização de teste tuberculínico cutâneo (TT) naqueles pacientes em alto risco para infecção recente por *M. tuberculosis* e naqueles com comorbidades que predispõem à evolução da infecção para doença. Em qualquer categoria, um TT positivo se torna a indicação para o tratamento de ILMTB. O ponto de corte do TT é ajustado de acordo com o risco de infecção por *M. tuberculosis* e o risco de progressão da infecção para doença (Tabela 324-1).

A ILMTB pode ser tratada com rifampicina durante três a quatro meses, INH durante 6 a 12 meses ou em combinação durante três a quatro meses,[17] diminuindo assim o risco de desenvolvimento de tuberculose durante a vida em cerca de 75% a 90%, dependendo do nível de adesão ao tratamento. A piridoxina deve ser administrada para prevenir a neuropatia periférica induzida pela INH. O monitoramento da função hepática é indicado em indivíduos mais velhos (o risco de hepatotoxicidade aumenta em pessoas com idade acima de 35 anos) e naqueles com ingestão significativa de álcool ou que apresentam doença hepática (ou ambos). A INH deve ser interrompida se os sintomas se desenvolverem (ver Tratamento) ou se os níveis de transaminase hepática aumentarem mais de três a cinco vezes o limite superior da normalidade. A rifapentina associada a INH uma vez por semana durante três meses (12 doses) é tão eficaz quanto nove meses de isoniazida isoladamente na prevenção de tuberculose ativa em pacientes com infecção latente.[A7] A administração deste regime deve ser observada diretamente. Em pessoas infectadas pelo HIV, o tratamento de ILMTB confere eficácia em curto prazo (≈1 ano), mas este tratamento pode ser prolongado se for administrada terapia antirretroviral. O tratamento durante três anos confere um benefício adicional que é mais acentuado nos indivíduos com TT positivo. Infelizmente, o tratamento da ILMTB não tem sido amplamente aplicado. Isso se deve em parte à preocupação de que, se a triagem for inadequada, os pacientes com TB ativa podem ser tratados com um único fármaco e, assim, adquirir resistência a fármacos. Os dados disponíveis não dão base a essa preocupação. Em um estudo randomizado por *cluster* recentemente relatado, um ensaio de triagem em massa e terapia preventiva com INH para o controle de TB entre os trabalhadores de minas de ouro da África do Sul (onde a TB é uma epidemia) não teve efeito significativo no controle da TB, apesar do sucesso do uso de INH na prevenção da TB durante o tratamento.[A8] No contexto de baixos recursos, nos indivíduos

infectados pelo HIV, a ausência de febre atual, a perda de peso ou os suores noturnos têm um valor preditivo negativo de 97%; pode-se evitar a necessidade de radiografia de tórax se esta não estiver rotineiramente disponível e identificar um grupo que deva ser tratado de forma preventiva com INH, independentemente do resultado do TT. Embora a terapia preventiva com INH seja o regime preferencial, há um interesse renovado na possibilidade de que os regimes contendo rifamicina possam conferir proteção mais sustentada. Não existem dados sobre como tratar a ILMTB causada por um isolado que seja sabidamente ou provavelmente resistente à droga. A PZA junto ao EMB ou a ofloxacina têm sido usados após exposição à TB MDR suscetível a esta combinação, porém a intolerância gastrointestinal é muito comum. Estudos com linezolida estão previstos para esta população.

A terapia preventiva secundária após a conclusão do tratamento da TB está indicada em pessoas infectadas pelo HIV em ambiente de intensa exposição ao Mtb. Dados que demonstram a eficácia da prevenção secundária resultam, em grande parte, de estudos em adultos no Congo e mineiros na África do Sul.

Um estudo controlado randomizado já demonstrou que, em pacientes HIV-positivos, o início precoce da terapia antirretroviral, em comparação com o tratamento tardio (em que houve um declínio na contagem de CD4, ou doenças relacionadas com a AIDS já haviam ocorrido), levou a uma redução significativa no desenvolvimento de TB.[A9]

O rastreamento de contatos domiciliares é um elemento crítico nos programas de TB. A residência é o principal local de transmissão da TB, particularmente em uma área de baixa endemicidade, por isso o tratamento de conversores de TT é uma estratégia importante para a eliminação da TB. É fundamental que a transmissão seja limitada em hospitais e outros ambientes nos quais pacientes infectantes com TBP possam conviver com hospedeiros suscetíveis. O risco de transmissão para profissionais de saúde deve ser averiguado anualmente por meio de testes cutâneos. A descoberta de risco excessivo de nova infecção por TB deve acarretar medidas focalizadas na redução da transmissão. Todos os suspeitos de infecção por TB devem ser colocados em isolamento respiratório em quartos com pressão negativa com pelo menos seis trocas de ar por hora e filtração de partículas do ar de alta eficiência (HEPA) ou irradiação ultravioleta. O uso de máscaras do tipo N-95, que devem ser previamente testadas, é necessário para os indivíduos que circulam em áreas com alto risco de exposição.

A vacina BCG é amplamente usada e relativamente segura, exceto na vigência de imunossupressão. Infelizmente, a eficácia tem sido variável de acordo com a idade e a latitude. Uma meta-análise indicou uma eficácia geral de 50%. Ela é aproximadamente 80% eficaz na prevenção de formas graves de TB em crianças, TB miliar e meningite tuberculosa. No entanto a sua falha na prevenção da TB em adultos, particularmente em baixas latitudes, o que inclui a maioria das áreas endêmicas, significa que a vacina BCG não tem um impacto no problema de saúde pública da TB. O desenvolvimento de uma vacina de maior eficácia protetora tem sido dificultado pela ausência de bons modelos animais e pela falta de correlatos da imunidade protetora em humanos. A questão é ainda mais agravada pela história natural da TB, de modo que ensaios clínicos maiores, mais extensos e mais caros podem ser necessários para estabelecer a eficácia protetora. De qualquer modo, diversas possíveis vacinas têm sido desenvolvidas e sua eficácia potencial tem sido comprovada por estudos pré-clínicos em modelos animais. Duas das doze atualmente em ensaios clínicos são a MVA85A, uma vacina de vírus recombinante modificado expressando o antígeno 85A, o principal componente secretado pelo *M. tuberculosis*, e a Mtb72f, uma combinação de dois antígenos imunogênicos, Mtb 32a e Mtb 39a, e de dois adjuvantes, ASO2a e ASO1B. Um estudo recente da vacina MVA85A em crianças, para estimular a resposta de BCG, não conseguiu provar eficácia.

Prognóstico

Na era pré-quimioterapia, a TBP estabilizava em cerca de 50% dos casos no mínimo. A TB pleural também se curava espontaneamente com um risco de reativação, conforme observado anteriormente. Com o tratamento, o prognóstico de pacientes com TB depende da extensão da TBP, dos locais de TB extrapulmonar, da sensibilidade do isolado às drogas e da presença de infecção pelo HIV e por outras comorbidades. A TBP extensa pode evoluir com insuficiência respiratória com um mau prognóstico. Também há um risco maior de hemoptise grave, às vezes letal, e de pneumotórax. A TB miliar está associada a uma alta taxa de mortalidade, em parte relacionada ao diagnóstico tardio. A meningite tuberculosa está associada a sequelas neurológicas graves, assim como alta taxa de mortalidade. A TB MDR e a TB XDR são acompanhadas por altas taxas de falha terapêutica, morbidade e mortalidade. A TB em indivíduos infectados pelo HIV está associada a maior taxa de mortalidade precoce mal caracterizada. Na ausência de TAR, existe um risco maior de surgimento de outras infecções oportunistas e de progressão da doença causada pelo HIV. A adição de TAR, porém, resulta nas morbidades associadas à administração concomitante de fármacos para TB e HIV e a IRIS. Os resultados em longo prazo de pacientes com TB XDR foram relatados recentemente na África do Sul. Seus prognósticos eram pobres, independentemente do estado do HIV, e, por causa da escassez de instalações de cuidados paliativos ou de longa duração, um número substancial de pacientes com TB XDR que não recebiam tratamento e apresentavam culturas de escarro positivas teve alta para provavelmente transmitir a doença para a comunidade em geral.[18]

Referência de Grau A

A1. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiviral therapy for HIV-1 and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1482–1491.

A2. Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier vs later start of antiviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1471–1481.

A3. Meintges G, Wildkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution syndrome. *AIDS*. 2010;24:2381–2390.

A4. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, et al. Prednisolone and *Mycobacterium indicus pranii* in tuberculous pericarditis. *N Engl J Med*. 2014;371:1121–1130.

A5. Diacon AH, Pym A, Grobusch M, et al. The diaryquinoline TMC 207 for multidrug resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2009;360:2397–2405.

A6. Lee M, Lee J, Carroll MW, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012;367:1508–1518.

A7. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365:2155–2166.

A8. Churchyard GJ, Fielding KL, Lewis JJ, et al. A trial of mass isoniazid preventive therapy for tuberculosis control. *N Engl J Med*. 2014;370:301–310.

A9. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaudo HJ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:281–290.

Referências Gerais

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. Geneva: WHO; 2014. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Accessed January 28, 2015.
2. Alami NN, Yuen CM, Miramontes R, et al. Centers for Disease Control and Prevention. Trends in tuberculosis–United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:229–233.
3. Matteelli A, Roggi A, Carvalho AC. Extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology and management. *Clin Epidemiol*. 2014;6:111–118.
4. Fennelly KP, Jones-López EC, Ayakaka I, et al. Variability of infectious aerosols produced during coughing by patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:450–457.
5. Dutta NK, Karakousis PC. Latent tuberculosis infection: myths, models, and molecular mechanisms. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2014;78:343–371.
6. Cambier CJ, Takaki KK, Larson RP, et al. Mycobacteria manipulate macrophage recruitment through coordinated use of membrane lipids. *Nature*. 2014;505:218–222.
7. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, et al. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection–United States, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1–25.
8. Ribeiro-Rodrigues R, Kim S, Coelho da Silva FD, et al. Discordance of tuberculin skin test and interferon gamma release assay in recently exposed household contacts of pulmonary TB cases in Brazil. *PLoS ONE*. 2014;9:e96564.
9. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*. 2010;363:1006–1015.
10. Theron G, Zijenah L, Chanda D, et al. Feasibility, accuracy, and clinical effect of point-of-care Xpert MTB/RIF testing for tuberculosis in primary-care settings in Africa: a multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2014;383:424–435.
11. Nakiyingi L, Moodley VM, Manabe YC, et al. Diagnostic accuracy of a rapid urine lipoarabinomannan test for tuberculosis in HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;66:270–279.

12. Luetkemeyer AF, Kendall MA, Nyirenda M, et al. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in A5221 STRIDE: timing, severity, and implications for HIV-TB programs. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65:423–428.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Managing drug interactions in the treatment of HIVrelated tuberculosis (online). http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/tb_hiv_drugs/default.htm/. Accessed January 28, 2015.
14. Peterson S, Nyakoojo G, Fennelly K, et al. Effectiveness of the standard WHO recommended retreatment regimen (category II) for tuberculosis in Kampala. *Uganda: a prospective cohort study. PLoS Med*. 2011;8:e1000427.
15. Centers for Disease Control and Prevention Provisional CDC guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR Recomm Rep*. 2013;62:1–12.
16. Lee RE, Hurdle JG, Liu J, et al. Spectinamides: a new class of semisynthetic antituberculosis agents that overcome native drug efflux. *Nat Med*. 2014;20:152–158.
17. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, et al. Treatment of latent tuberculosis infection: a network metaanalysis. *Ann Intern Med*. 2014;161:419–428.
18. Pietersen E, Ignatius E, Streicher EM, et al. Long-term outcomes of patients with extensively drugresistant tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet*. 2014;383:1230–1239.

No Brasil

No Brasil a tuberculose (TB) é sério problema da saúde pública, com profundas raízes sociais. A cada ano são notificados aproximadamente 70 mil casos novos e ocorrem 4,6 mil mortes em decorrência da doença. O Brasil ocupa o 17° lugar entre os 22 países responsáveis por 80% do total de casos de tuberculose no mundo. No Brasil a TB afeta principalmente as periferias urbanas e os aglomerados, estando associada às más condições de moradia, à falta de saneamento básico, à desnutrição, ao abuso de álcool, tabaco e de outras drogas.

O Ministério da Saúde adota as estratégias preconizadas pela OMS no Plano Global para o Combate da Tuberculose. Este plano apresenta seis componentes, incluindo a expansão da estratégia DOTS (Tratamento Diretamente Observado), visando à coinfecção TB/HIV, à tuberculose multirresistente, ao suprimento das necessidades de populações vulneráveis e ao fortalecimento do sistema de saúde baseado na atenção primária, entre outros. A implementação de medidas de controle resultou em uma diminuição na incidência de tuberculose entre 2001 e 2011 de 42,8 casos para 36 casos por 100 mil habitantes, acompanhada de um declínio de 22,6% na mortalidade por tuberculose no mesmo período. Entretanto, ainda é muito elevado o número de casos novos de TB notificados no Brasil: 69.478, 70.851, 69.274 e 67.790, respectivamente, em 2011, 2012, 2013 e 2014.

Bibliografia

Boletim Epidemiológico, volume 43, março-2012. Especial Tuberculose. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/tuberculose.

Micobactérias não tuberculosas

Steven M. Holland

Definição

Micobactérias não tuberculosas geralmente englobam um número crescente de micobactérias que não são o *Mycobacterium tuberculosis* e seus parentes próximos (Cap. 324), nem o *Mycobacterium leprae* (Cap. 326). São também designadas por outros nomes, como *micobactérias atípicas, micobactérias não tuberculosas* e *micobactérias ambientais.* O número de micobactérias não tuberculosas vem crescendo rapidamente como resultado do uso do sequenciamento do DNA para determinar os critérios para classificação de espécies. Por conseguinte, o número de espécies de micobactérias aumentou para quase 170 e continuará nesse ritmo de crescimento no futuro próximo.

Os Patógenos

A identificação de qualquer micobactéria exige que os testes apropriados sejam cogitados antecipadamente, pois a testagem microbiológica de rotina não identifica micobactérias. A princípio, as micobactérias não tuberculosas são normalmente detectadas em esfregaços álcool-ácidorresistentes de escarro ou de outros líquidos do corpo. Quando há grande quantidade de organismos, as micobactérias podem ser vistas em coloração de Gram como bacilos Gram-positivos, mas este achado não é confiável. O primeiro passo na identificação é solicitar o esfregaço apropriado (álcool-ácidorresistente ou fluorocrômico) e cultura para micobactéria. As micobactérias não tuberculosas são classificadas em formas de crescimento rápido (<7 dias) e formas de crescimento lento (>7 dias). Ao contrário, o *M. tuberculosis* leva, normalmente, duas ou mais semanas para desenvolver-se. Formação de pigmento na presença de luz (fotocromogênicos) ou no escuro (escotocromogênicos) e falta de pigmento (não cromogênicos) também têm sido fatores usados para ajudar a classificar as micobactérias não tuberculosas. Atualmente são utilizados testes bioquímicos de ácidos nucleicos ou composição da parede celular em cromatografia líquida de alta eficiência para especiação (Tabela 325-1). Para fins de diagnóstico, prognóstico e terapêutico, a identificação de micobactérias não tuberculosas deve ser feita até o nível de espécie.

Tabela 325-1

Micobactérias não tuberculosas comuns

ORGANISMO	DOENÇA
MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS DE CRESCIMENTO RÁPIDO	
M. abscessus	Pulmão, disseminada, linfonodo
M. chelonae	Pele
M. fortuitum	Infecções de cateter, pulmão
M. smegmatis	Quase nunca associada à doença
MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS DE CRESCIMENTO LENTO	
Complexo *M. avium*	Pulmão, disseminada, linfonodo
M. kansasii	Pulmão
M. marinum	Pele, tendões (granuloma de aquário)
M. xenopi	Pulmão
M. simiae	Pulmão
M. szulgai	Pulmão
M. malmoense	Pulmão
M. scrofulaceum	Linfonodo
M. haemophilum	Disseminada, pele
M. genavense	Disseminada
M. ulcerans	Pele (úlcera Buruli; produtora de toxina)
M. neoarum	Disseminada
M. celatum	Disseminada
M. gordonae	Quase nunca causa doenças
Complexo *M. terrae*	Disseminada

M = *My cobacterium*.

Epidemiologia

As micobactérias não tuberculosas estão por toda parte, no solo e na água, e são frequentemente encontradas em certos animais, mas raramente causam doença em seres humanos. Há pouquíssimos casos conhecidos de transmissão inter-humana de micobactérias não tuberculosas. No entanto a *Mycobacterium massiliense* tem causado surtos de infecção em centros de fibrose cística. Uma vez que estas infecções não são notificadas às agências de saúde e sua identificação é às vezes problemática, existe uma carência de dados confiáveis sobre incidência e prevalência. Nos Estados Unidos, entretanto, os isolados de micobactérias não tuberculosas excederam os de *M. tuberculosis* durante muitos anos. Em pacientes com fibrose cística (Cap. 89), por exemplo, as taxas de infecção micobacteriana não tuberculosa variam até 40%, porém é maior o número de pacientes que hospedam o organismo. A diferenciação entre a doença ativa e a colonização pelo organismo continua sendo um problema. Outros grupos de pacientes, como aqueles com bronquiectasia, também têm taxas elevadas de infecção micobacteriana não tuberculosa, mas as taxas não estão definidas.[1] A maior parte da doença micobacteriana não tuberculosa na América do Norte se deve à *Mycobacterium kansasii,* ao complexo *Mycobacterium avium (CMA;* ou *MAC* em inglês*)* e à *Mycobacterium abscessus.*

Fisiopatologia

Como a exposição é essencialmente universal e a doença é rara, as defesas normais do hospedeiro contra micobactérias não tuberculosas devem ser altamente eficazes. Por essa razão, os indivíduos imunocompetentes que desenvolvem doença devem ter fatores específicos de suscetibilidade, os quais permitem que esses organismos se multipliquem e causem doença.

Com o advento da infecção pelo vírus de imunodeficiência humana (HIV), os linfócitos T $CD4^+$ foram identificados como os fatores-chave contra micobactérias não tuberculosas. Grande parte da base genética da suscetibilidade à infecção micobacteriana não tuberculosa disseminada em indivíduos sem HIV foi constatada por mutações específicas nas vias de síntese e resposta de interferon (IFN)-γ/interleucina (IL)-12. Entretanto apenas cerca de 70% dos casos disseminados não associados à infecção por HIV têm um diagnóstico genético, e as causas genéticas de predisposição à doença pulmonar micobacteriana não tuberculosa ainda são raras.

As micobactérias são normalmente fagocitadas pelos macrófagos, os quais respondem com produção de IL-12, um heterodímero composto das frações p35 e p40, que juntas constituem o IL-12p70 (Fig. 325-1). A IL-12 ativa os linfócitos T e as células *natural killer* (NK) por meio da ligação ao seu receptor (composto de IL-12Rβ1 e IL-12Rβ2/IL-23R), resultando em fosforilação de STAT4 (transdutor de sinal e ativador de transcrição 4). A estimulação por IL-12 leva à produção e secreção de IFN-γ, que ativa neutrófilos e macrófagos para produzir oxidantes reativos e aumentar a apresentação de complexos principais de histocompatibilidade e receptores Fc. O IFN-γ sinaliza por meio do seu receptor (composto de IFN-γR1 e IFN-γR2), levando dessa maneira à fosforilação de STAT1, que, por sua vez, regula genes responsivos à IFN-γ, tais como aqueles para a produção de IL-12 e o fator de necrose tumoral (TNF)-α. Portanto a alça de *feedback* positivo entre o IFN-γ e a IL-12/IL-23 é essencial na resposta imune a micobactérias e outras infecções intracelulares (principalmente *Salmonella*, *Histoplasma*, *Coccidioides*). Os inibidores potentes do TNF-α, como infliximabe, adalimumabe, certolizumabe, etanercepte e golimumabe (Cap. 36), têm a capacidade de neutralizar esta citocina crítica, o que, ocasionalmente, resulta em infecções micobacterianas e fúngicas.

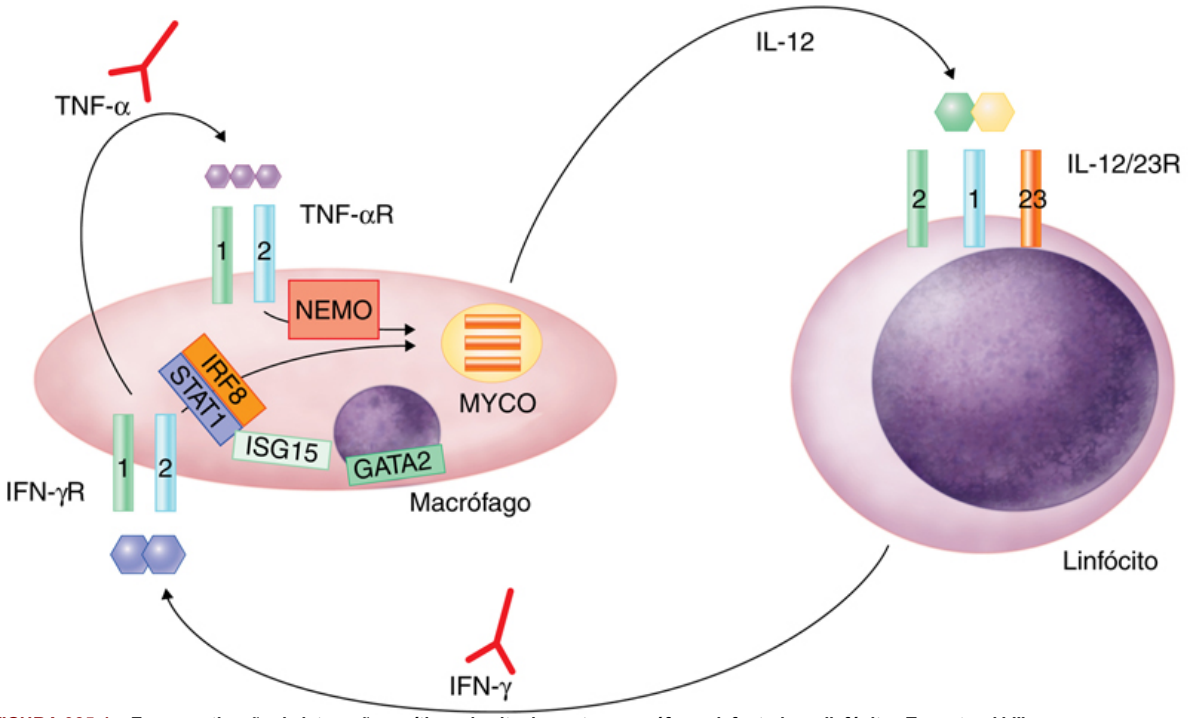

FIGURA 325-1 Esquematização de interações críticas de citocina entre macrófagos infectados e linfócitos T e *natural killer*. Organismos (MYCO) contaminam os macrófagos, que liberam interleucina (IL)-12 heterodimérica. Esta atua no complexo receptor de IL-12/23 e leva à produção de interferon-γ homodimérico (IFN-γ). O IFN-γ atua em seu receptor para estimular a produção do fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e mata organismos intracelulares, como micobactérias, salmonelas e alguns fungos. O TNF-α homotrimérico atua em seu próprio receptor e também contribui para matar os organismos intracelulares. Ambos o IFN-γ e o TNF-α levam a regulação para cima do IL-12. Os anticorpos bloqueadores de TNF-α podem atuar bloqueando o ligante (infliximabe, adalimumabe, certolizumabe) ou fornecendo receptor solúvel (etanercepte). As mutações em ambas as cadeias de IFN-γR, IL-12p40 e IL-12Rβ1 e elementos sinalizadores de IFN-γR e TNF-αR têm sido identificadas por meio de sua predisposição a infecções micobacterianas. IRF8 = fator de regulação do interferon 8; ISG = gene estimulado por interferon; NEMO = modulador essencial do fator nuclear kappa B; STAT1 = transdutor de sinal e ativador da transcrição 1.

Manifestações clínicas

Doença Disseminada

A doença micobacteriana não tuberculosa disseminada secundária à infecção por MAC costumava ocorrer no quadro de síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) avançada, mas agora é incomum na América do Norte, em virtude da profilaxia para MAC e do tratamento otimizado da infecção pelo HIV. A porta de entrada era o intestino, com disseminação para a medula óssea e a corrente sanguínea. Às vezes, micobactérias de crescimento rápido, como a *Mycobacterium fortuitum*, infectam os cateteres centrais. A infecção disseminada grave, que ocorre em pacientes imunodeprimidos, manifesta-se normalmente com mal-estar, febre e perda de peso, e frequentemente é acompanhada por visceromegalia e linfadenopatia. O comprometimento disseminado (dois ou mais órgãos) em crianças sem uma causa iatrogênica subjacente deve elicitar sempre uma investigação da via do IFN-γ/IL-12.[2] A osteomielite micobacteriana não tuberculosa é especialmente comum nas mutações negativas dominantes no IFN-γR1. Um homem com dentes cônicos ou em cavilha, ou com um padrão anormal de cabelo e infecção micobacteriana não tuberculosa disseminada, deve ser avaliado quanto a defeitos na via que ativa o fator nuclear (NK)κB. Alguns pacientes com infecções disseminadas de crescimento rápido (predominantemente *M. abscessus*) têm autoanticorpos em altos títulos a IFN-γ.

Doença Pulmonar

A doença pulmonar causada por micobactérias não tuberculosas é de longe a forma mais comum da infecção na América do Norte. Os fatores predisponentes são doença pulmonar subjacente, como bronquiectasia (Cap. 90), pneumoconiose (Cap. 93), doença pulmonar obstrutiva crônica (Capítulo 88), discinesia ciliar primária e fibrose cística.[3]As manifestações da infecção por *M. kansasii* podem ser muito semelhantes às da tuberculose (Cap. 324) e consistem em hemoptise, dor torácica e doença pulmonar cavitária. A infecção por MAC ocorre mais comumente em mulheres na sexta ou sétima década de vida que tiveram sintomas de tosse e fadiga intermitentes durante meses a anos, com ou sem produção de escarro ou dor torácica. Bronquiectasia e infecção micobacteriana não tuberculosa frequentemente coexistem e progridem em paralelo, tornando assim difícil determinar a causa. Quando comparadas com homens tabagistas com doença cavitária do lobo superior, que tendem a ser portadores da mesma cepa de MAC indefinidamente, as mulheres não fumantes com bronquiectasia nodular tendem a ser portadoras de diversas cepas simultaneamente, com mudança destas ao longo da evolução da doença. Os pacientes com proteinose alveolar pulmonar (Capítulo 91) são propensos a infecções pulmonares micobacterianas não tuberculosas e por *Nocardia*, provavelmente refletindo sua associação com autoanticorpos anti-GM-CSF e macrófagos alveolares disfuncionais. Os distúrbios da motilidade esofágica, tais como a acalasia (Capítulo 138), têm sido associados à doença pulmonar, especialmente aquela causada por micobactérias não tuberculosas de crescimento rápido, tais como *M. abscessus*. É importante notar que a doença pulmonar raramente dissemina, esclarecendo que os

defeitos que conduzem ao envolvimento pulmonar isolado são específicos do epitélio respiratório, enquanto os defeitos que conduzem à doença disseminada afetam células do sistema imunológico. Portanto a avaliação da doença pulmonar isolada deve se concentrar nas causas do trato respiratório.[4]

Linfonodos Cervicais

A linfadenopatia cervical isolada, mais frequentemente causada por MAC, é a forma mais comum de infecção micobacteriana não tuberculosa em crianças pequenas na América do Norte. O organismo é geralmente o MAC, mas outras micobactérias não tuberculosas também podem causar a doença. A tumoração cervical frequentemente é firme e relativamente indolor, com escassez de sinais sistêmicos. Uma vez que o diagnóstico diferencial de adenopatia indolor é a malignidade, muitas destas infecções são diagnosticadas incidentalmente na biópsia. Em geral, as fístulas locais se resolvem completamente com ressecção, antibioticoterapia ou ambas.

Doença da Pele e Tecidos Moles

O *Mycobacterium marinum* causa infecções na pele, geralmente na forma de pápulas ou úlceras, associadas à exposição à água, e é conhecido como o "granuloma de aquário". Inúmeros surtos de infecções da pele ocasionados por micobactérias de crescimento rápido (especialmente *M. abscessus*, *M. fortuitum* e *Mycobacterium chelonae*) foram ocasionados pela contaminação da pele por meio de instrumentos usados para procedimentos cirúrgicos (especialmente cirurgia estética), injeções e outros procedimentos.[5]Estas infecções são normalmente acompanhadas por nódulos subcutâneos dolorosos, eritematosos, secretores, em geral sem febre associada ou sintomas sistêmicos.

Diagnóstico

Com o declínio contínuo dos casos de tuberculose, as micobactérias não tuberculosas são agora as micobactérias mais comumente isoladas de seres humanos na América do Norte. O teste cutâneo tuberculínico convencional [derivado proteico purificado (PPD)] evoca uma resposta celular aos antígenos micobacterianos secretados. Infelizmente, o teste do PPD não diferencia entre infecção micobacteriana não tuberculosa e tuberculose, embora o PPD fortemente reator (>15 mm) indique tuberculose com mais frequência. Com o declínio progressivo na tuberculose ativa nos Estados Unidos, inúmeras micobactérias não tuberculosas tendem a ser responsáveis por proporções importantes de positividade ao PPD. Ensaios recentes de liberação de IFN-γ (IGRAs) que incubam sangue com proteínas recombinantes relativamente específicas para tuberculose e induzem a secreção de IFN-γ pelas células T ajudam a esclarecer se a reatividade ao PPD se deve à tuberculose.

O isolamento de micobactérias não tuberculosas de amostras de sangue é uma evidência clara de doença. Entretanto, como as micobactérias não tuberculosas de crescimento lento normalmente não crescem bem em meios de cultura de rotina, o diagnóstico deve ser suspeitado previamente. O isolamento de micobactérias não tuberculosas de uma biópsia constitui forte evidência de infecção, mas casos de contaminação laboratorial podem ocorrer. A identificação de organismos em cortes corados de material de biópsia confirma a autenticidade da cultura. Algumas micobactérias não tuberculosas incomuns exigem temperaturas mais baixas de incubação ou aditivos especiais para crescimento (p. ex., *Mycobacterium haemophilum*).

O aspecto radiográfico pulmonar da doença micobacteriana não tuberculosa varia de normal a nódulos, bronquiectasia, doença alveolar e cavitação extensa, similar à observada na tuberculose (Fig. 325-2). O isolamento de micobactérias não tuberculosas de amostras respiratórias apresenta problemas quanto à sensibilidade e à especificidade. O *Mycobacterium gordonae* é frequentemente recuperado de amostras respiratórias e quase nunca é considerado um patógeno. Muitos pacientes, em especial aqueles com bronquiectasia, terão ocasionalmente micobactérias não tuberculosas na cultura de escarro sem que essas micobactérias sejam vistas em esfregaço. Existem critérios específicos para diagnóstico definitivo de doença pulmonar micobacteriana não tuberculosa para MAC, *M. abscessus* e *M. kansasii*, mas eles provavelmente constituem boas diretrizes também para outras micobactérias não tuberculosas. Um diagnóstico positivo exige que haja duas das três amostras de escarro positivas com crescimento de micobactérias não tuberculosas, independentemente dos achados de esfregaço, uma amostra alveolar broncoscópica positiva, independentemente dos achados de esfregaço, ou uma biópsia de parênquima pulmonar com infiltrado granulomatoso ou micobactérias encontradas em lâmina e micobactérias não tuberculosas em cultura.

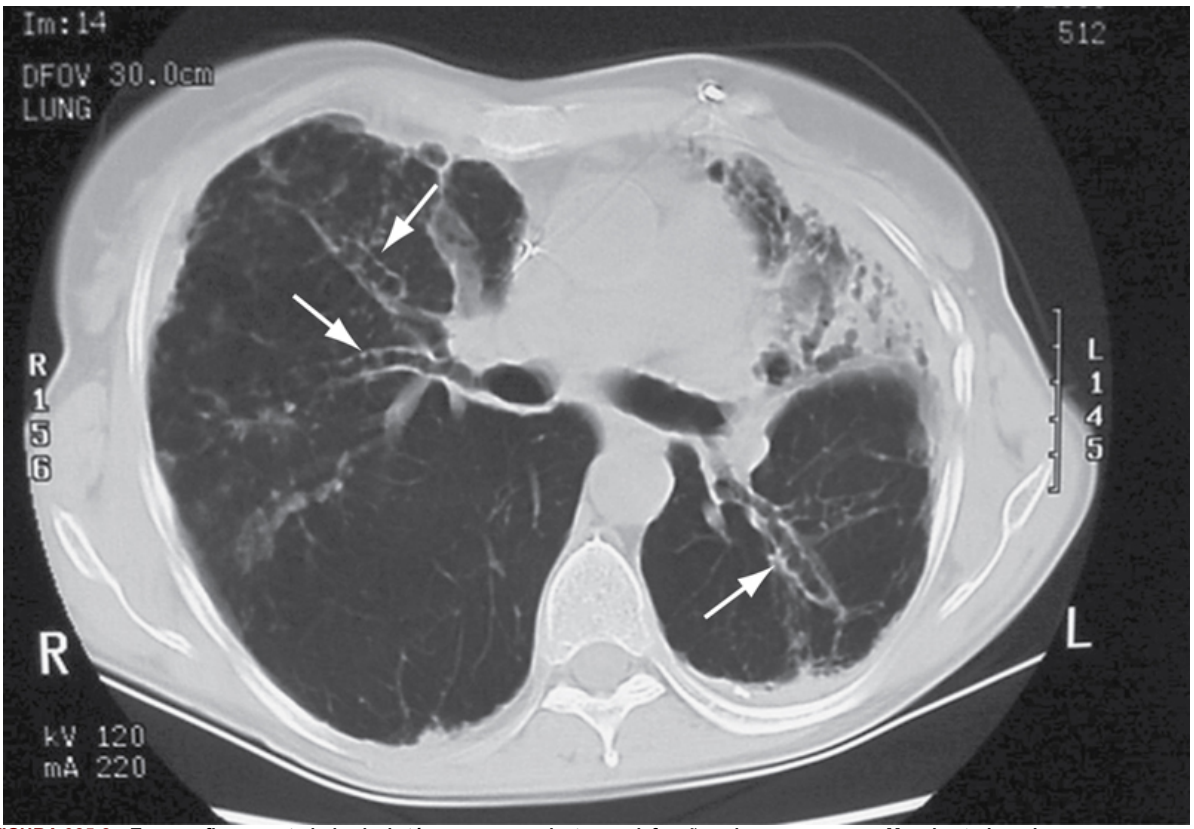

FIGURA 325-2 Tomografia computadorizada do tórax em um paciente com infecção pulmonar grave por *Mycobacterium abscessus*. Setas indicam bronquiectasia. Note a extensa destruição do lóbulo superior esquerdo e a reação pleural difusa. Além disso, o pulmão esquerdo é menor que o direito como resultado da extensa perda de parênquima do pulmão.

Uma vez isoladas as micobactérias não tuberculosas, a sua identificação passa a ser importante, porque determinará o tipo de terapia antimicobacteriana a ser usada. Muitos laboratórios utilizam agora sondas de DNA para identificar MAC, *M. gordonae* e *M. kansasii*.[6] A testagem da suscetibilidade a medicamentos tem valor limitado, embora o teste de suscetibilidade à claritromicina para MAC e o de suscetibilidade à rifampicina para *M. kansasii* sejam indicados. Isolados iniciais de MAC que não foram expostos a macrolídeos são quase sempre sensíveis a macrolídeos. Quaisquer micobactérias não tuberculosas que não respondem a um tratamento devem ser submetidas a teste de suscetibilidade e antibiograma.

Prevenção

A profilaxia da doença por MAC em pacientes infectados com HIV se inicia quando a contagem de linfócitos $CD4^+$ T é menor que 50 células/μL. Azitromicina, 1.200 mg por semana, claritromicina, 1.000 mg por dia, e rifabutina, 300 mg por dia, são eficazes.

Tratamento

Raramente o início de um tratamento de infecções micobacterianas não tuberculosas será uma emergência; estas micobactérias geralmente são crônicas, de crescimento relativamente lento, e evoluem ao longo de um período de semanas a anos, e não de horas a dias. Por essas razões, a terapia empírica não é normalmente necessária, e a identificação da espécie é aconselhável antes de se dar início a esquemas complexos, muitas vezes, mal tolerados e potencialmente tóxicos. Como no caso da tuberculose, a terapia com um só fármaco é quase sempre associada ao surgimento de resistência antimicrobiana e é fortemente desaconselhada.

A infecção por MAC frequentemente exige terapia com múltiplos fármacos, cujo fundamento é um macrolídeo (claritromicina ou azitromicina), etambutol e uma rifamicina (rifampicina ou rifabutina). Para a doença micobacteriana não tuberculosa em pacientes infectados pelo HIV, o uso de rifamicinas apresenta problemas especiais de interações de fármacos com os inibidores de protease. Para a doença pulmonar por MAC, a administração dos fármacos três vezes por semana tem sido usada com sucesso. A duração da terapia é prolongada, em geral durante 12 meses depois da negativação da cultura, e normalmente durante um total de 18 meses, pelo menos. Outros fármacos com atividade contra MAC incluem aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e clofazimina.

A doença pulmonar causada por *M. kansasii* é muito semelhante à tuberculose e também é tratada de modo eficaz com isoniazida (300 mg/dia), rifampicina (600 mg/dia) e etambutol (15 mg/kg/dia). O tratamento deve continuar até que as culturas permaneçam negativas durante, pelo menos, um ano. Outros fármacos de alta atividade contra o *M. kansasii* incluem claritromicina, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos.

As micobactérias de crescimento rápido apresentam problemas terapêuticos especiais. Em geral, a doença extrapulmonar em um hospedeiro imunocompetente é decorrente da inoculação (p. ex., cirurgia, injeções, trauma) ou infecção de cateter, e é muitas vezes tratada com sucesso com um macrolídeo e outro fármaco (com base na suscetibilidade *in vitro*), junto à remoção do foco agressor. Em comparação, a doença pulmonar, em especial a causada por *M. abscessus*, é extremamente difícil de erradicar, embora séries repetidas de tratamento normalmente sejam eficazes para reduzir a carga infecciosa e os sintomas. A terapia geralmente inclui um macrolídeo junto a um agente intravenoso, como amicacina, um carbapenêmico, cefoxima ou tigeciclina.[7] Outros agentes orais usados de acordo com a testagem de suscetibilidade *in vitro* e a tolerância incluem fluoroquinolonas, doxiciclina e linezolida. A amicacina inalada pode ser uma opção para as infecções pulmonares refratárias ao tratamento.[8]

O tratamento das outras micobactérias não tuberculosas está menos bem-definido, mas macrolídeos e aminoglicosídeos são normalmente eficazes, com outros agentes sendo acrescentados conforme indicado. Obter a opinião de um especialista é fortemente aconselhado nos casos de infecções micobacterianas não tuberculosas difíceis ou incomuns.

Prognóstico

O efeito da infecção micobacteriana não tuberculosa sobre a sobrevida é estreitamente associado às condições subjacentes (p. ex., defeito da via do IFN-γ/IL-12, fibrose cística). Sem tratamento ou com tratamento inadequado, os sintomas são incômodos, e as infecções podem levar a complicações fatais, inclusive infecção fulminante ou destruição pulmonar grave.

Referências Gerais

1. Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE, et al. Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in U.S. Medicare beneficiaries. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:881–886.
2. Rosenzweig SD, Holland SM. Recent insights into the pathobiology of innate immune deficiencies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11:369–377.
3. Alvarez-Uria G. Lung disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16:251–256.
4. Fowler CJ, Olivier KN, Leung JM, et al. Abnormal nasal nitric oxide production, ciliary beat frequency, and Toll-like receptor response in pulmonary nontuberculous mycobacterial disease epithelium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:1374–1381.
5. Atkins BL, Gottlieb T. Skin and soft tissue infections caused by nontuberculous mycobacteria. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27:137–145.
6. Somoskovi A, Salfinger M. Nontuberculous mycobacteria in respiratory infections: advances in diagnosis and identification. *Clin Lab Med*. 2014;34:271–295.
7. Johnson MM, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis*. 2014;6:210–220.
8. Olivier KN, Shaw PA, Glaser TS, et al. Inhaled amikacin for treatment of refractory pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:30–35.

No Brasil

No Brasil houve um aumento da doença por micobactérias não tuberculosas (MNT) com a epidemia do vírus da imunodeficiência humana (HIV), mas os dados sobre a frequência das espécies e a prevalência da doença ainda não são bem conhecidos. Um estudo retrospectivo de 194 cepas de MNT correspondentes a 125 indivíduos descreveu a infecção em 73 (58,4%) HIV-negativos e 52 (41,6%) HIV-positivos. Foram identificadas 13 diferentes espécies: Mycobacterium kansasii; complexo M. avium; M. fortuitum; M. peregrinum; M. gordonae; M. terrae; M. nonchromogenicum; M. intracellulare; M. fl avescens; M. bohemicum; M. chelonae; M. shimoidei; e M. lentifl avium.

Um outro estudo com 590 culturas identificadas de MNT isolou predominantemente a M. avium-intracellulare (44,4%), seguida da M. kansasii e da M. fortuitum. Dentre os 431 pacientes estudados 106 foram considerados como casos de micobacterioses, sendo a forma pulmonar a mais frequente (60,3%).

Desde 2003 vêm sendo notificados e estudados em vários estados brasileiros casos e surtos de infecção provocada por MNT, especialmente as chamadas micobactérias de crescimento rápido (Mycobacterium abcessus/chelonae e fortuitum), relacionados com diferentes procedimentos invasivos. Houve um surto em Belém (Pará) em que foram descritas infecções por Mycobacterium massiliense e Mycobacterium bolletti após procedimentos cirúrgicos laparoscópicos ou estéticos em 2004 e 2005.

Bibliografia

Barreto AMW, Campos CED. Micobactérias "não tuberculosas" no Brasil. *Boletim de Pneumologia Sanitária*. 2000;8:23–32.

Viana-Niero C, et al. Molecular characterization of Mycobacterium massiliense and Mycobacterium bolletii in isolates collected from outbreak infections after laparoscopic surgeries and cosmetic procedures. *Journal of Clinical Microbiology*. 2008;46:850–855.

Zamarioli LA, et al. Estudo descritivo da frequência de micobactérias não tuberculosas na Baixada Santista. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2008;34:590–594.

Hanseníase (lepra)

Joel D. Ernst

Definição

A hanseníase (hanseníase; doença de Hansen) é uma infecção crônica causada pelo *Mycobacterium leprae,* um bacilo álcool-ácido resistente de crescimento lento que ainda hoje não pode ser cultivado *in vitro*. A hanseníase é encontrada em todo o mundo, embora três países de alta prevalência (Índia, Brasil e Indonésia) atualmente se responsabilizem por mais de 80% dos casos notificados.[1] As principais manifestações da infecção por *M. leprae* ocorrem na pele e nos nervos periféricos. Normalmente, as lesões cutâneas da hanseníase são hipopigmentadas, hipostésicas ou anestésicas e não pruriginosas. Os nervos periféricos podem ser danificados pela infecção direta por *M. leprae* ou pela resposta imune à infecção; o resultado é perda de sensibilidade e da função motora. A morbidade adicional é devida à disfunção de nervos periféricos, incluindo lesões traumáticas e queimaduras indolores, infecções bacterianas secundárias, além de atrofia e contraturas musculares. A hanseníase por si só não é *causa mortis*, mas a debilidade associada à hanseníase contribui para o agravamento da pobreza e a probabilidade de morte por desnutrição e outras infecções. Apesar da baixa transmissão de *M. leprae* e da eficácia da terapia multimedicamentosa na cura da hanseníase, ela permanece uma doença estigmatizada, que pode impor desafios ao diagnóstico e à terapia.

O Patógeno

M. leprae é um bacilo álcool-ácido resistente que tem uma parede celular rica em ácido micólico e membrana única. Apesar de quase 150 anos de esforço, o *M. leprae* ainda não é cultivável *in vitro*. Para caracterização bioquímica e estrutural, o *M. leprae* pode ser cultivado em grandes quantidades em *status* de nove faixas *(Dasypus novemcinctus),* e a inoculação no coxim da pata de camundongos atímicos possibilita a semiquantificação de bacilos viáveis.

O genoma do *M. leprae* consiste em 3.268.203 pares de base (bp), comparado com o *Mycobacterium tuberculosis* genoma de 4.411.529 bp, e o número de genes expressos de *M. leprae* é aproximadamente 60% menor do que o de *M. tuberculosis.* Uma vez que o *M. leprae* e o *M. tuberculosis* provavelmente evoluíram de uma origem micobacteriana comum, o *M. leprae* parece ter perdido aproximadamente 2.000 genes a partir dessa divergência, deixando-o dependente de nichos ecológicos especializados para a sua sobrevivência. Dentre os genes ausentes no *M. leprae* estão aqueles do complexo *mbt*, cujos produtos estão envolvidos na aquisição bacteriana de ferro. *O M. leprae* também não apresenta muitos dos genes para a biossíntese e a modificação de lipídios que são característicos do *M. tuberculosis.* A sequência do genoma também permitiu uma abordagem direta para a identificação de 16 cepas de *M. leprae* de fontes geograficamente diversas. A análise por sequência de genoma revelou que a lepra foi introduzida nos Estados Unidos por intermédio da Europa,[2] e também facilitou a descoberta de que os tatus no Sudeste dos Estados Unidos possuem a mesma cepa dos pacientes com lepra nascidos nos EUA na mesma região, sugerindo que os tatus podem ser um reservatório para o agente patogênico nessa região.

Epidemiologia

A hanseníase é encontrada em todo o mundo, embora o tipo endêmico esteja ausente no norte da Europa, onde esteve presente em forma epidêmica até o século XIX. A prevalência global da hanseníase é de cerca de 180.000 casos conhecidos, e a incidência atual é de cerca de 220.000. Por definição do Plano para Eliminação da Hanseníase da Organização Mundial da Saúde (OMS/WHO), um paciente recém-diagnosticado tratado com terapia multimedicamentosa é removido do registro de prevalência, o que explica a prevalência mais baixa que a incidência desta infecção crônica. Desde o início do Plano Estratégico da OMS (cujo objetivo é eliminar a hanseníase como um problema de saúde pública, isto é, uma prevalência <1 em 10.000 em todas as regiões), estima-se que 14 milhões de pessoas com hanseníase foram curadas.

Não obstante o sucesso da terapia multimedicamentosa, a hanseníase continua sendo um problema de saúde pública no Brasil, na Indonésia, nas Filipinas, na República Democrática do Congo, na Índia, em Madagascar, em Moçambique, no Nepal e na República Unida da Tanzânia. Atualmente, a Índia e o Brasil têm o maior número de casos. Embora a transmissão doméstica da hanseníase seja bastante rara nos Estados Unidos, 82 casos de hanseníase foram diagnosticados em 2011, incluindo casos em imigrantes da Índia, do Brasil, das Filipinas, da República Dominicana e do México. Como a hanseníase não é altamente transmissível, ela não é considerada uma doença de viajantes em geral, a não ser imigrantes.

A incapacidade de cultivar o *M. leprae in vitro* tem sido um sério obstáculo à compreensão dos modos de transmissão e identificação dos reservatórios do organismo. Estudos observacionais revelam uma baixa frequência de hanseníase em viajantes casuais ou residentes temporários em regiões de alta incidência, indicando assim que o *M. leprae* não é altamente transmissível. Mesmo em áreas de alta incidência, séries de casos de hanseníase são raras fora do núcleo de famílias ou em outras aglomerações com contato direto prolongado. Acredita-se que a transmissão de *M. leprae* ocorra, basicamente, por via respiratória, porque as secreções nasais das pessoas com hanseníase lepromatosa podem conter 10^7 bacilos viáveis por mililitro. Além disso, admite-se que a transmissão de *M. leprae* ocorra por meio de contato com solo contaminado, embora não se tenha constatado que este seja um reservatório dos bacilos.

Fisiopatologia

Imunologia

Existe uma correlação inversa entre o número de linfócitos e o número de bacilos álcool-ácido resistentes presentes nas lesões da pele. As lesões "tuberculoides" têm linfócitos abundantes, granulomas bem formados e poucas bactérias (por isso, esta forma de hanseníase é também chamada paucibacilar). Em contraste, as lesões "lepromatosas" possuem pouquíssimos linfócitos, granulomas malformados ou ausentes e grande número de bactérias (também denominada hanseníase multibacilar). Entre estes extremos polares, há formas intermediárias que representam um *continuum* dos achados histopatológicos e bacteriológicos, chamadas "*borderline* tuberculoide", "*borderline*" e "*borderline* lepromatosa" (Fig. 326-1). Além de se correlacionarem com o número de bactérias nas lesões individuais, as formas polares de hanseníase se correlacionam com o número total de lesões de pele em um paciente individual: a hanseníase tuberculoide exibe poucas (menos de cinco) lesões, enquanto a hanseníase lepromatosa se caracteriza pela presença de múltiplas lesões (cinco ou mais, até centenas).

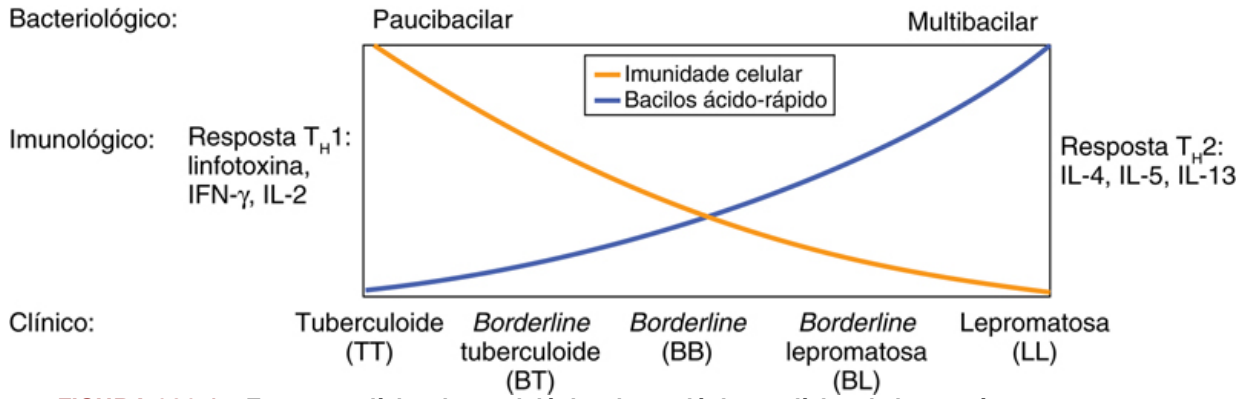

FIGURA 326-1 Espectro clínico, bacteriológico, imunológico e clínico da hanseníase. A hanseníase tuberculoide (paucibacilar) se caracteriza pela resposta imune T_H1 e pela presença de poucos ou nenhum bacilo detectável em amostras de biópsia de lesões da pele ou esfregaços da linfa cutânea. No polo oposto do espectro, a hanseníase lepromatosa (multibacilar) é acompanhada por resposta imune T_H2, numerosas lesões de pele e um grande número de bacilos álcool-ácido resistentes em biópsias ou esfregaços de pele. As formas intermediárias podem ser classificadas de acordo com a sua semelhança à hanseníase tuberculoide ou lepromatosa. IFN = interferon; IL = interleucina.

A hanseníase representa um paradigma do efeito da resposta imune celular a um patógeno bacteriano nas manifestações clínicas da infecção.[3] Os indivíduos que apresentam resposta imune ao *M. leprae* baseada em linfócitos T auxiliares-1 (T_H1), caracterizada por células T antígeno específicas que produzem interferon [IFN]-γ, linfotoxina ou interleucina-2 [IL-2] e não produzem IL-4 ou IL-5, exibem poucas lesões na pele e poucas bactérias nas lesões (hanseníase paucibacilar). Em contraste, as pessoas nas quais se desenvolve uma resposta imune de tipo T_H2 (células T que produzem pouco IFN-γ, linfotoxina ou IL-2, mas produzem IL-4, IL-5 e IL-13) têm maior número de lesões cutâneas e grande quantidade de bactérias em suas lesões (hanseníase multibacilar). Os papéis de outros subgrupos de células T, tais como T_H17 ou células T reguladoras, permanecem indefinidos na lepra. O determinante principal da resposta imune diferencial ao *M. leprae* não foi completamente compreendido ainda, embora evidências substanciais indiquem que polimorfismos genéticos do hospedeiro contribuem para a probabilidade de hanseníase paucibacilar *versus* multibacilar.

Patogenia da Lesão Nervosa

A lesão de nervos periféricos, que é a consequência mais importante da infecção por *M. leprae,* ocorre em todas as formas de hanseníase e é subjacente às complicações da infecção. O *M. leprae* invade as células de Schwann, células gliais dos nervos periféricos. As células de Schwann formam uma unidade funcional com os axônios dos nervos periféricos e são rodeadas por laminina-2, uma proteína da matriz extracelular neuroespecífica. O domínio G da laminina-2 é capaz de se ligar simultaneamente ao *M. leprae* e ao receptor da laminina da célula de Schwann α-distroglican, o que promove ligação do *M.*

leprae às células de Schwann usando laminina-2 como molécula-ponte. A laminina-2 interage com duas moléculas distintas na superfície do *M. leprae*, uma proteína de 21 kD e o glicolipídio fenólico-1 (PGL-1); qualquer um dos dois pode mediar internalização pelas células de Schwann. A partir da ligação e da internalização do *M. leprae* pelas células de Schwann, ele pode causar desmielinização direta dos nervos periféricos, na ausência de uma resposta imune, aparentemente por meio da sinalização por intermédio do ErbB2 e do Erk1/2. A desmielinização mediada por *M. leprae* ocorre sem morte nem toxicidade celular precoce, embora as células de Schwann e os neurônios possam morrer por apoptose mais tarde, após a infecção. Além disso, o *M. leprae* morto ou o PGL-1 eliminado pelo *M. leprae* vivo ou morrendo é capaz de mediar a desmielinização de nervo periférico e contribuir para o dano nervoso continuado, que pode se seguir ao início da quimioterapia. Além da desmielinização mediada por PGL-1, uma lipoproteína 19-kD do *M. leprae* pode mediar a apoptose das células de Schwann *in vitro*, e células de Schwann apoptóticas podem ser encontradas nas lesões de hanseníase humana. Esses mecanismos podem ser responsáveis pela lesão nervosa na hanseníase multibacilar.

Além da lesão direta aos nervos periféricos pelo *M. leprae*, a resposta imune na hanseníase também contribui para o dano nervoso, em especial na hanseníase paucibacilar (tuberculoide), na qual ou as bactérias ou o PGL-1, ou ambos, estão presentes em quantidade insuficiente para causar lesão nervosa, e em reações de reversão, nas quais a inflamação é particularmente proeminente.[4] Vários mecanismos imunológicos distintos provavelmente contribuem para o dano nervoso na hanseníase. Citocinas proinflamatórias como fator de necrose tumoral-α (TNF-α), IL-1β e IFN-γ são bastante proeminentes nas lesões durante as reações de reversão, quando ocorre lesão nervosa irreversível. Uma vez que estas moléculas podem contribuir para a lesão inflamatória do tecido e podem induzir apoptose de células de Schwann *in vitro*, é provável que estes mediadores desempenhem um papel ativo na lesão nervosa. As reações de reversão também são caracterizadas por um aumento no número de linfócitos T $CD4^+$ nas lesões, e, pelo menos, algumas destas células $CD4^+$ exibem um fenótipo citotóxico e matam células de Schwann infectadas com *M. leprae* por meio da secreção do conteúdo de grânulos citotóxicos, dependente da ligação do antígeno à molécula do complexo de histocompatibilidade maior classe II. Não está estabelecido se estes mecanismos de lesão nervosa ocorrem na hanseníase tuberculoide crônica, mas citocinas e linfócitos T semelhantes são encontrados nas lesões tuberculoides.

Genética

Casos de hanseníase agrupam-se em famílias, em parte por causa do ambiente compartilhado e da exposição, mas também, provavelmente, em consequência de determinantes genéticos da suscetibilidade. Os *locus* genéticos cujos variantes alélicos são relacionados com a suscetibilidade alterada à infecção por *M. leprae* incluem *PARK2, NRAMP1, TNF, TLR1, FCN2, LTA, NOD2, RIPK2, IL23R* e *RAB32*. A parkina, produto da PARK2, é uma ubiquitina E3 ligase que promove a autofagia e morte de bactérias intracelulares, incluindo as micobactérias. O *NRAMP1*, o *NOD2*, o *RIPK2* e o TNF são expressos pelos macrófagos, e diferenças quantitativas ou temporais na sua expressão podem contribuir para as diferenças na suscetibilidade inata à infecção. O TLR1 e a ficolina-2 são moléculas de reconhecimento-padrão que reconhecem lipopeptídeos bacterianos e polissacarídeos, respectivamente, enquanto o NOD2 e sua cinase posterior RIPK2 estão envolvidos nas respostas ao peptidoglicano bacteriano. A sobreposição nos genes de suscetibilidade para a lepra e para a doença de Crohn sugere a partilha de um ou mais mecanismos de patogênese.[5] Genes com polimorfismos associados a uma predisposição para formas clínicas distintas de hanseníase (*i. e.*, lepromatosa *versus* tuberculoide) incluem HLA-DRB1*1501 e HLA-DRB1*1502, NRAMP1, TNF, IL-10 e TAP2.

Manifestações clínicas

As manifestações mais comuns da lepra comprometem a pele e os nervos periféricos, sendo determinadas pela polaridade da doença: paucibacilar (tuberculoide) ou multibacilar (lepromatosa). O início da hanseníase é habitualmente insidioso. Dependendo da forma de hanseníase, dormência pode ser a queixa ou o achado inicial, e lesões cutâneas podem se tornar aparentes apenas meses ou anos mais tarde. A classificação da hanseníase como tuberculoide, lepromatosa ou uma das formas *borderline* baseia-se na combinação de exame clínico, número de bactérias vistas em esfregaços de linfa cutânea ou em biopsia de pele e no aspecto histológico. Uma vez que a natureza das complicações potenciais e a quimioterapia específica são determinadas pela forma de hanseníase, diagnóstico e classificação precisos são essenciais.

Hanseníase Tuberculoide

A hanseníase tuberculoide é caracterizada pela presença de menos do que cinco lesões na pele, as quais normalmente consistem em máculas hipopigmentadas ou eritematosas com bordas eritematosas elevadas e um centro atrófico (Fig. 326-2). Em geral, as lesões cutâneas na hanseníase tuberculoide são hipoestésicas ou anestésicas; quando há lesões múltiplas, sua distribuição é simétrica. As lesões na pele podem ser grandes e são mais comuns na face, no tronco ou nas extremidades; entretanto elas não são encontradas nas axilas, na virilha, no períneo ou no couro cabeludo, presumivelmente por causa da preferência do *M. leprae* por temperaturas mais baixas.

FIGURA 326-2 Hanseníase tuberculoide.
Uma única lesão grande com bordas irregulares, elevadas e eritematosas e um centro deprimido, hipopigmentado, é apresentado. (De Hansen's disease [leprosy]. In: James WD, Berger TG, Elston DM, eds. *Andrews' Diseases of the Skin.* 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.)

O comprometimento local de nervos periféricos é comum na hanseníase tuberculoide e é assimétrico. Além de hipoestesia ou anestesia das lesões da pele, o comprometimento nervoso na hanseníase tuberculoide é manifestado na forma de aumento ou dor à palpação (ou ambos) dos nervos periféricos correspondentes à região das lesões da pele. Nervos superficiais como os nervos ulnar, fibular superficial ou auricular maior podem estar visivelmente aumentados, dependendo da localização das lesões na pele. É possível haver complicações funcionais do comprometimento nervoso, tais como atrofia e contraturas musculares, no momento do diagnóstico da hanseníase tuberculoide. A hanseníase tuberculoide é uma forma estável; ela não se converte nas formas *borderline* ou lepromatosa.

Hanseníase Lepromatosa

A hanseníase lepromatosa caracteriza-se por múltiplas lesões na pele, que são menores que as observadas na hanseníase tuberculoide (Fig. 326-3). Embora os locais das lesões na pele sejam semelhantes aos da hanseníase tuberculoide, as lesões múltiplas da hanseníase lepromatosa com frequência são simetricamente distribuídas. As máculas lepromatosas podem ter bordas pouco definidas e não exibir perda de sensibilidade; o aumento local de nervos não é característico. Além das máculas, as lesões cutâneas lepromatosas podem ser nódulos ou placas, ou elas podem se infiltrar difusamente na pele, especialmente na face (o que causa a perda das sobrancelhas e a "fácies leonina").

FIGURA 326-3 Hanseníase lepromatosa.
Numerosas pápulas e diversos nódulos são visíveis. Máculas lepromatosas têm bordas mal definidas, geralmente com sensibilidade normal mantida. (De Hansen's disease [leprosy]. In: James WD, Berger TG, Elston DM, eds. *Andrews' Diseases of the Skin*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.)

O comprometimento nervoso na hanseníase lepromatosa é caracteristicamente simétrico e exibe uma distribuição em "meias" e "luvas", não relacionada com a localização das lesões na pele. Há possibilidade de o comprometimento de nervos periféricos se manifestar inicialmente na forma de perda da sensibilidade à temperatura, seguida por perda da sensibilidade ao toque leve, à dor e à pressão profunda. Além disso, é comum haver disestesia. Complicações motoras, incluindo fraqueza muscular e atrofia dos músculos das mãos, dos pés e da face, desenvolvem-se na ausência de quimioterapia eficaz contra hanseníase. O comprometimento do nervo facial resulta, às vezes, em exposição corneana, ulceração e cegueira. As pessoas com hanseníase lepromatosa também podem ter rinorreia abundante, como resultado do comprometimento da mucosa nasal, e eliminar grandes quantidades de *M. leprae* nas secreções nasais — uma das principais fontes de bacilos para transmissão a outros indivíduos. Tal como a hanseníase tuberculoide, a hanseníase lepromatosa é estável; não ocorre a conversão em outras formas.

Formas *Borderline* de Hanseníase

A hanseníase tuberculoide *borderline* caracteriza-se por lesões de pele semelhantes às da hanseníase tuberculoide, mas elas são mais numerosas e podem ser acompanhadas por lesões satélite em torno de lesões grandes. Na hanseníase *borderline*, as

lesões na pele são numerosas, porém permanecem assimétricas. Em geral, as lesões se manifestam como placas em vez de máculas e exibem lesões satélite. O comprometimento nervoso na hanseníase *borderline* manifesta-se na forma de espessamento ou dor à palpação de nervos locais, contudo as lesões na pele retêm a sensibilidade. A hanseníase lepromatosa *borderline* caracteriza-se por numerosas pequenas máculas, pápulas, placas e nódulos simétricos, mas a infiltração cutânea difusa encontrada na hanseníase lepromatosa não se manifesta por completo. Diferentemente das hanseníases tuberculoide e lepromatosa, as formas *borderline* são instáveis e progridem para a forma lepromatosa, a menos que seja feito tratamento eficaz. Estados reacionais, incluindo reações de reversão e reações de piora (*downgrading*), ocorrem em pessoas com formas *borderline* de hanseníase.

Estados Reacionais

Indivíduos com hanseníase que, por alguma razão, evitam tratamento podem exibir sintomas e sinais reacionais agudos. Médicos em países desenvolvidos podem encontrar pacientes com estados reacionais em serviços de emergência.[6]

As reações do tipo 1, que são mediadas por respostas imunes celulares a antígenos de *M. leprae* nas lesões da pele e dos nervos, ocorrem em pessoas com hanseníase *borderline* tuberculoide, *borderline* e *borderline* lepromatosa. As reações do tipo 1 são frequentemente acompanhadas por piora das manifestações nos nervos periféricos e podem resultar em lesão nervosa permanente; elas devem ser consideradas emergências médicas. As reações de reversão, que são reações do tipo 1 que ocorrem após o início do tratamento para hanseníase ou para infecção pelo vírus de imunodeficiência humana (HIV), são associadas a respostas imunes de tipo T_H1 intensificadas que se desenvolvem em pessoas com uma grande carga de *M. leprae*; são mais graves em pessoas com hanseníase *borderline* lepromatosa. As reações de piora imunológica (*downgrading*) ocorrem em associação com a transição da doença *borderline* para a forma lepromatosa. Embora os mecanismos imunes que são subjacentes às reações de reversão e de piora imunológica (*downgrading*) sejam considerados como distintos, suas manifestações clínicas são indistinguíveis. As reações do tipo 1 podem ter um início agudo ou insidioso, sendo caracterizadas por inflamação das lesões cutâneas e nervosas preexistentes. As lesões da pele, que se tornam eritematosas e edematosas, passam a ser dolorosas à palpação e, desse modo, assemelham-se à celulite, mas as reações do tipo 1 não são acompanhadas por febre ou outros sintomas ou sinais sistêmicos. A expressão aumentada de TNF foi observada nas lesões durante reações do tipo 1 e contribui para as consequências clínicas e funcionais. Além disso, reações de tipo 1 têm sido relatadas quando há suspensão da terapia com antagonista de TNF depois do diagnóstico de hanseníase *borderline* lepromatosa. Análises transcriptômicas recentes têm também implicado o sistema do complemento na patogênese das reações hansênicas tipo 1 e tipo 2.[7]

As reações do tipo 2, também conhecidas como do tipo eritema nodoso (EN), ocorrem em pessoas com hanseníase *borderline* lepromatosa e hanseníase lepromatosa e podem ser mediadas por complexos imunes mais do que por respostas imunes celulares. As reações do tipo 2, que ocorrem mais frequentemente após o início de quimioterapia anti-hanseníase ou durante gravidez, são, em geral, acompanhadas por febre e artralgias. Sinais adicionais de doença inflamatória sistêmica podem aparecer, incluindo hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, artrite, nefrite, ceratite e irite. As lesões cutâneas do tipo 2 se assemelham às do eritema nodoso clássico (Capítulo 440), com nódulos eritematosos dérmicos e subcutâneos amplamente distribuídos, cuja localização não é relacionada às lesões de hanseníase. A biópsia das lesões de ENL mostra vasculite leucocitoclástica.

Hanseníase e Vírus de Imunodeficiência Humana

A imunidade mediada por células $CD4^+$ é essencial para o controle do *M. leprae*, e a extensão da imunidade T_H1 determina se um indivíduo terá hanseníase tuberculoide ou lepromatosa. Entretanto a coinfecção pelo HIV e a depleção de linfócitos $CD4^+$ T não afetam a velocidade de progressão da hanseníase, nem causam a conversão de hanseníase tuberculoide para a forma lepromatosa. Em contraste, reações de reversão tipo 1 podem acompanhar a reconstituição imune subsequente ao início da terapia antirretroviral efetiva para infecção por HIV (Capítulo 395). As manifestações dessas reações de reversão são semelhantes às observadas em pessoas que não estão infectadas por HIV.

Diagnóstico

O diagnóstico de hanseníase deve ser considerado em qualquer paciente com manifestações na pele e nos nervos periféricos, em especial em indivíduos que viveram em países onde a hanseníase é endêmica. Embora a hanseníase seja uma infecção crônica, suas complicações agudas exigem pronto diagnóstico e terapia para prevenir lesão irreversível de nervos periféricos. Também é importante classificar a doença do paciente como tuberculoide, lepromatosa ou uma das formas *borderline* específicas, porque a classificação correta é necessária para selecionar a terapia ideal e prever potenciais estados reacionais. Como o *M. leprae* não pode ser cultivado *in vitro* e atualmente não há nenhum teste sorológico confiável ou outro marcador biológico diagnóstico de hanseníase, o diagnóstico e a classificação da hanseníase dependem da combinação de exame clínico, avaliação histopatológica e da coloração álcool-ácido resistente de esfregaços de linfa cutânea ou de biópsia da pele.

Exame Clínico

O exame de um indivíduo com hanseníase possível ou confirmada deve incluir avaliação e documentação do número, da localização e das características das lesões da pele. Além das descrições das lesões da pele, a classificação precisa da

hanseníase baseia-se na distribuição simétrica das lesões e no fato de elas serem hipoestésicas ou anestésicas. O exame também inclui a procura de (1) nervos aumentados e dolorosos à palpação, (2) déficits sensitivos (especialmente diminuição da sensibilidade à temperatura e à dor) e (3) ulcerações cutâneas e da natureza e distribuição de déficits motores, se houver atrofia e contraturas musculares. Como algumas medicações usadas para o tratamento da hanseníase são contraindicadas na gravidez, as mulheres em idade reprodutiva devem fazer teste de gravidez.

Esfregaços e Biópsias de Pele

Nos países em desenvolvimento, a classificação de hanseníase multibacilar ou paucibacilar é feita por meio da combinação dos achados do exame clínico e da contagem de bactérias nos esfregaços de linfa cutânea de lesões e de pele de áreas frias do corpo, como os lóbulos das orelhas, corados para bacilos álcool-ácido resistentes. Nos países desenvolvidos, geralmente são realizadas biópsias de pele em vez de esfregaço de linfa cutânea. Amostras de pele devem ser obtidas da borda ativa das lesões e devem incluir tecido subcutâneo. Na coloração com hematoxilina eosina, a hanseníase tuberculoide caracteriza-se por granulomas com células gigantes, agregados de macrófagos epitelioides que não são vacuolados nem espumosos e linfócitos na periferia. Embora granulomas possam ser encontrados em outras doenças de pele, a destruição seletiva de troncos nervosos e a fibrose perineural são específicas da hanseníase. Na hanseníase tuberculoide os bacilos são raros ou indetectáveis na coloração álcool-ácido resistente (preferivelmente feita com o procedimento de Fite). As lesões da hanseníase lepromatosa mostram granulomas pouco organizados sem células gigantes ou linfócitos; os macrófagos são espumosos e carregados de lipídio. A coloração álcool-ácido resistente das lesões de hanseníase lepromatosa revela abundantes bacilos que aparecem normalmente em grandes aglomerados (“globias”). As formas *borderline* da hanseníase exibem granulomas menos organizados, com menos células gigantes e linfócitos, porém com mais macrófagos e bacilos álcool-ácido resistentes, à medida que o espectro varia de *borderline* tuberculoide a *borderline* lepromatoso.

Colorações especiais de imuno-histoquímica, como para linfócitos $CD4^+$ T ou expressão de citocinas, são úteis em pesquisa, mas não são usadas atualmente em diagnóstico ou classificação da hanseníase. A amplificação, por reação da polimerase em cadeia, do DNA genômico de *M. leprae* a partir de esfregaços de linfa cutânea ou biópsia de pele, embora frequentemente produtiva, ainda não contribuiu para elevar a sensibilidade ou a especificidade do diagnóstico ou da classificação.

Diagnóstico de Estados Reacionais

O diagnóstico de reações do tipo 1 é baseado nos achados clínicos em pacientes com hanseníase *borderline* tuberculoide, *borderline* ou *borderline* lepromatosa e inflamação aguda de lesões preexistentes da pele, com ou sem piora de lesões nervosas. As reações do tipo 1 não são acompanhadas por achados sistêmicos como febre ou artrite. Em mais alto risco de reações do tipo 1 estão os pacientes que recentemente iniciaram quimioterapia para hanseníase, embora reações do tipo 1 possam ocorrer de modo espontâneo. O diagnóstico de uma reação do tipo 2 baseia-se também nos achados clínicos de novos nódulos eritematosos subcutâneos ou dérmicos em pacientes com hanseníase *borderline* lepromatosa ou lepromatosa. Atualmente, não há testes diagnósticos ou marcadores biológicos da reação tipo 2, e a biópsia de pele não faz a distinção dessa reação com o eritema nodoso clássico.

Tratamento

Agentes para Tratamento da Hanseníase

Os agentes antimicrobianos de primeira linha para hanseníase são dapsona e rifampicina. Clofazimina, minociclina, certas fluoroquinolonas e claritromicina também são úteis em contextos específicos, incluindo intolerância ou resistência a drogas.

A dapsona é barata e bem tolerada, tem longa meia-vida sérica (≈28 horas) e é segura durante a gravidez. Os indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) (Capítulo 161) são suscetíveis à meta-hemoglobinemia e hemólise induzidas pela dapsona. Assim, todos os pacientes devem ser triados para deficiência de G6PD antes de começar a utilizar dapsona. Os pacientes com deficiência branda de G6PD (o tipo africano, causado por mutações que levam à instabilidade da enzima) podem iniciar tratamento com dapsona na dose de 25 mg/dia, mas necessitam de monitoramento próximo para verificação de ocorrência de anemia hemolítica. A dapsona também pode causar supressão da medula óssea e neutropenia profunda. Outros efeitos adversos raros da dapsona incluem hepatite, icterícia colestática e uma síndrome de hipersensibilidade que ocorre geralmente entre quatro e seis semanas após o início do tratamento com dapsona e é caracterizada por dermatite esfoliativa, linfadenopatia generalizada, febre e hepatoesplenomegalia. Um estudo recente na China concluiu que a presença do alelo B*13:01 HLA de classe I confere um risco sete vezes maior de desenvolver a síndrome de hipersensibilidade à dapsona, implicando fortemente as células $TCD8^+$ na sua patogênese.[8]

A rifampicina, que é a droga com maior atividade bactericida contra o *M. leprae,* é bem absorvida após administração oral e tem meia-vida sérica de, aproximadamente, três horas. Ela nunca deve ser usada como monoterapia, porque pode

induzir à resistência com mutações pontuais isoladas no seu alvo, a RNA polimerase II. Como a rifampicina é bactericida e a liberação rápida de componentes de bactérias mortas pode ter efeitos proinflamatórios, alguns especialistas restringem o uso da rifampicina durante as reações de reversão. Os efeitos adversos da rifampicina incluem erupção maculopapular, hepatotoxicidade, uma síndrome semelhante à *influenza* (mais frequente com terapia intermitente) e coloração alaranjada de lágrima, urina, saliva e suor. Ocasionalmente, ocorre trombocitopenia, mas, em geral, não é grave. A rifampicina também induz o metabolismo e diminui as concentrações séricas de outras drogas, incluindo antirretrovirais inibidores de protease e inibidores da transcritase reversa não nucleosídeos, metadona e contraceptivos orais. A rifampicina diminui as concentrações séricas de dapsona, porém este efeito não é clinicamente importante com uma dose de dapsona de 100 mg/dia.

A clofazimina é um corante lipofílico bacteriostático contra o *M. leprae.* Tem uma meia-vida muito longa (≈70 dias) e aparentemente tem atividade anti-inflamatória, bem como atividade bacteriostática direta. Em virtude de sua atividade anti-inflamatória, a clofazimina é útil no tratamento dos estados reacionais do tipo 1. A clofazimina é bem tolerada; seu principal efeito colateral é a coloração da pele, que ocorre em quase todos os pacientes tratados com clofazimina. A alteração de cor da pele varia de bronzeado-avermelhado a preto-azulado, podendo ocorrer manchas, mas é reversível entre 6 e 12 meses após a suspensão da droga. Em pacientes reacionais crônicos mantidos com altas doses de clofazimina (200 a 300 mg/dia), pode-se desenvolver enteropatia com dor abdominal em forma de cãibra, náusea ou diarreia branda (ou ambas), e até mesmo obstrução intestinal.

Esquemas para Tratar Hanseníase

A quimioterapia da hanseníase envolve o uso de múltiplas drogas para otimizar a taxa de cura e para evitar a emergência de resistência a drogas.[9] O regime recomendado atualmente nos Estados Unidos para a hanseníase paucibacilar (tuberculoide e tuberculoide limítrofe) em adultos consiste em dapsona, 100 mg, e rifampicina, 600 mg, ambos administrados uma vez por dia durante 12 meses. O esquema norte-americano recomendado para a hanseníase multibacilar em adultos corresponde a dapsona, 100 mg, mais rifampicina, 600 mg, e clofazimina, 50 mg, administrados uma vez por dia durante 24 meses (disponível em http://www.hrsa.gov/hansensdisease/diagnosis/recommendedtreatment.html). A clofazimina não está comercialmente disponível no momento, mas pode ser obtida nos Estados Unidos por intermédio do *National Hansen's Disease Program* (1-800-642-2477). Em países com recursos limitados onde a carga de hanseníase é maior, o regime da OMS para a hanseníase paucibacilar consiste em dapsona, 100 mg por dia, mais rifampicina, 600 mg uma vez por mês, durante seis meses. O regime da OMS para a hanseníase multibacilar em adultos (que difere da recomendação nos Estados Unidos) corresponde a dapsona, 100 mg por dia, mais rifampicina, 600 mg uma vez por mês, mais clofazimina, 50 mg por dia, cada um dos fármacos administrado durante 12 meses, com uma dose adicional de clofazimina, 300 mg uma vez por mês (disponível em http://www.who.int/lep/mdt/regimens/en/index.html). As doses mensais de rifampicina e clofazimina devem ser administradas com supervisão. Agentes alternativos para pacientes com intolerância ou resistência aos fármacos incluem a claritromicina (pode ser substituída por qualquer um dos medicamentos de primeira linha), a minociclina (pode ser substituída por dapsona ou clofazimina) e a ofloxacina (pode ser substituída por clofazimina).

Resposta à Terapia

A resposta eficaz à terapia para hanseníase é vista clinicamente na forma de nivelamento e resolução das pápulas, dos nódulos ou das placas, com ou sem melhora na função nervosa. A melhora clínica pode ter início nos primeiros meses de terapia, mas a resolução das lesões na pele é frequentemente retardada até um a dois anos depois do término da terapia. A quantificação da carga bacilar para avaliar a resposta ao tratamento é incômoda, semiquantitativa e não recomendável.

Pacientes que foram tratados de maneira adequada podem sofrer piora dos sintomas neurológicos ou da pele, em consequência de uma reação de reversão tardia ou por recidiva da hanseníase. Se as amostras de pele não revelarem bacilos álcool-ácido resistentes, uma prova terapêutica com corticosteroides, que melhorará os sintomas das reações de reversão, mas não os da recidiva de hanseníase, pode ajudar a fazer a distinção e auxiliar na escolha da terapia subsequente. Os pacientes que sofrem recidiva após tratamento de doença paucibacilar devem ser tratados como pacientes de doença multibacilar, porque a causa mais provável de recaída é a doença multibacilar precedente classificada equivocadamente. Pacientes com doença multibacilar que têm recidiva devem ser novamente tratados com um esquema contendo dapsona e rifampicina, com a adição de, pelo menos, duas drogas que não foram usadas no esquema inicial de tratamento, a não ser que esteja disponível teste de suscetibilidade e que este confirme que os organismos permanecem suscetíveis à dapsona e à rifampicina. As escolhas entre drogas adicionais incluem minociclina, ofloxacina, moxifloxacina e claritromicina. Pacientes multibacilares com recidiva beneficiam-se com terapia de manutenção durante toda a vida, após dois anos de um regime de resgate. Uma vez que os testes de sensibilidade não podem ser realizados com ensaios *in vitro*, uma abordagem alternativa para a determinação da suscetibilidade por meio da detecção de mutações nos alvos da dapsona e da rifampicina (*folP1* e *rpoB*, respectivamente) está começando a ser amplamente utilizada e está comercialmente disponível. O ensaio em pata de camundongo tem sido usado, mas está se tornando cada vez menos disponível.

Tratamento de Estados Reacionais

Há a possibilidade do desenvolvimento de reações do tipo 1 antes, durante ou anos após o término da quimioterapia anti-hanseníase.[10] As reações do tipo 1 que envolvem piora dos sintomas neurológicos constituem emergências médicas, porque pode ocorrer lesão nervosa permanente. Normalmente, as reações do tipo 1 respondem à prednisona em dose diária de 60 a 80 mg, que pode ser diminuída aos poucos, uma vez que os sintomas tenham sido controlados. As reações do tipo 1 também podem responder à clofazimina em alta dose (200 a 300 mg/dia), embora as reações com piora dos sintomas neurológicos devam ser tratadas inicialmente com prednisona. Os pacientes com reações do tipo 1 que ocorrem antes ou durante a quimioterapia anti-hanseníase e cujas reações incluem comprometimento nervoso devem suspender a rifampicina até que a piora dos sintomas neurológicos se resolva, porque a liberação de componentes proinflamatórios de bactérias morrendo talvez contribua para inflamação e lesão nervosa. A dapsona e a clofazimina devem ser mantidas durante o tratamento das reações do tipo 1.

O tratamento indicado para reações do tipo 2 graves é talidomida, exceto em mulheres grávidas ou potencialmente grávidas. A talidomida requer que as pacientes e o médico que a prescreve sejam inscritos, nos EUA, no programa System for Thalidomide Education and Prescribing Safety (STEPS), a fim de evitar os efeitos teratogênicos da droga. O mecanismo de ação da talidomida não é completamente compreendido, mas é provável que inclua inibição do TNF. A dose de talidomida varia conforme a gravidade da reação. Em pacientes com reação tipo 2 e febre alta, artrite franca e grandes placas subcutâneas, até 100 mg quatro vezes ao dia podem ser necessários para obter uma resposta clínica. Uma vez obtida a resposta clínica, a dose de talidomida pode ser diminuída gradualmente para uma dose de manutenção de 50 a 100 mg administrada uma vez ao dia, à noite (porque a talidomida é sedativa). Para casos mais brandos de reação tipo 2, 50 a 100 mg por noite são suficientes para manter o controle. Em mulheres em idade reprodutiva e em casos que não respondam à talidomida, a reação tipo 2 pode responder aos corticosteroides. O metotrexato pode ser eficaz em casos de EN de outra forma resistentes ao tratamento, mas a U.S. Food and Drug Administration atribuiu ao metotrexato a categoria X para gravidez (os riscos teratogênicos "superam claramente" os benefícios potenciais), e este está também contraindicado a mulheres em amamentação. A quimioterapia anti-hanseníase, incluindo rifampicina, deve ser mantida nos pacientes com reação tipo 2.

Outras Terapias

A lesão nervosa na hanseníase, que pode resultar em atrofia muscular, contraturas e autoamputação, constitui a causa principal de debilidade. Tratamento de suporte, cirurgia reparadora, fisioterapia, terapia ocupacional e reabilitação são extremamente valiosos para os pacientes alcançarem e manterem uma boa funcionalidade.

Prevenção

Não existe atualmente uma vacina específica eficaz contra a hanseníase, mas diversos ensaios clínicos observaram um efeito protetor parcial da vacinação com o bacilo de Calmette-Guérin.[11] É provável que uma melhor compreensão da transmissão do *M. leprae* seja possível por meio do uso da tipagem de cepa baseada no DNA, para que melhores medidas preventivas estejam disponíveis no futuro próximo.

Prognóstico

A quimioterapia com múltiplas drogas cura uma alta proporção das pessoas com hanseníase paucibacilar e multibacilar. Os regimes recomendados hoje em dia produzem altas taxas de resposta, com taxas de recaída de, aproximadamente, 0,1% por ano nos casos paucibacilares e até 5% por ano nos casos multibacilares. Alguns casos de hanseníase paucibacilar podem entrar em remissão ou mesmo se curar espontaneamente, mas todos os casos de hanseníase multibacilar são progressivos. Em virtude de sua eficácia e baixa toxicidade e a fim de reduzir ao mínimo a morbidade em longo prazo, a quimioterapia com múltiplas drogas deve ser usada em todas as pessoas nas quais a hanseníase for diagnosticada.

Referências Gerais

1. World Health, Organization. Global leprosy situation, 2012. *WHO Weekly Epidemiological Record (WER)*. 2012;87:317–328.
2. Schuenemann VJ, Singh P, Mendum TA, et al. Genome-wide comparison of medieval and modern Mycobacterium leprae. *Science*. 2013;341:179–183.
3. Polycarpou A, Walker SL, Lockwood DN. New findings in the pathogenesis of leprosy and implications for the management of leprosy. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26:413–419.
4. Kamath S, Vaccaro SA, Rea TH, Ochoa MT. Recognizing and managing the immunologic reaction in leprosy. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:795–803.
5. Zhang F, Liu H, Chen S, et al. Identification of two new loci at IL23R and RAB32 that influence susceptibility to leprosy. *Nat Genet*. 2011;43:1247–1251.
6. Scollard DM, Martelli CM, Stefani MM, et al. Risk factors for leprosy reactions in three endemic countries. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;92:108–114.
7. Dupnik KM, Bair TB, Maia AO, et al. Transcriptional changes that characterize the immune reactions of leprosy. *J Infect Dis*. 2014;: [Epub ahead of print].

8. Zhang FR, Liu H, Irwanto A, et al. HLA-B*13:01 and the dapsone hypersensitivity syndrome. *N Engl J Med*. 2013;369:1620–1628.
9. Williams DL, Lewis C, Sandoval FG, et al. Drug resistance in patients with leprosy in the United States. *Clin Infect Dis*. 2014;58:72–73.
10. White C, Franco-Paredes C. Leprosy in the 21st Century. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:80–94.
11. Shetty VP, Mistry NF, Wakade AV, et al. BCG immunotherapy as an adjunct to chemotherapy in BL-lL patients–its effect on clinical regression, reaction severity, nerve function, lepromin conversion, bacterial/antigen clearance and 'persister' M. leprae. *Lepr Rev*. 2013;84:23–40.

No Brasil

No Brasil, a hanseníase representa um grave problema de saúde pública. Em 2011 foram detectados 33.955 casos novos da doença no país, com um coeficiente de detecção geral de 17,6/100 mil habitantes; nesse mesmo ano havia 29.690 casos em tratamento, ou seja, 1,54 caso para cada 10.000 habitantes. Tem ocorrido uma diminuição contínua do coeficiente de detecção da hanseníase, resultado, dentre outras causas, da desconcentração da rede de assistência. A vigilância busca principalmente alcançar os contatos dos pacientes. A taxa de cura foi de 82,7% nas formas paucibacilar e multibacilar. Apesar da importante redução do coeficiente de prevalência de hanseníase no Brasil como um todo, as regiões Norte e Centro-oeste ainda têm um padrão de alta endemicidade. Em 2012, 2013, 2014 e 2015 o número de casos novos confirmados no Brasil foi de, respectivamente, 33.303, 31.044, 31.067 e 28.761.

Os esquemas terapêuticos da hanseníase preconizados pelo Ministério da Saúde podem ser encontrados no portal da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

Bibliografia

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/hanseniase.

Infecções por riquétsias

Didier Raoult

Definição

As riquetsioses são doenças infecciosas emergentes. Por causa de melhores ferramentas diagnósticas e mudanças na exposição aos carrapatos, várias novas doenças causadas por riquétsias foram descritas nos últimos 20 anos. Três famílias de doenças são classificadas com o mesmo nome: (1) riquetsioses, (2) erliquioses e anaplasmoses, e (3) febre Q.

Os Patógenos

Os agentes das riquetsioses (anteriormente agrupadas na família Rickettsiales) são pequenas bactérias Gram-negativas que crescem dentro de células eucarióticas. Elas nunca foram cultivadas em meios acelulares e precisam de hospedeiros vivos para seu cultivo, como culturas celulares, ovos embrionados ou animais suscetíveis. Com exceção da *Rickettsia prowazekii*, o agente do tifo epidêmico, estas bactérias infectam os seres humanos apenas de modo incidental e são principalmente agentes de zoonoses. Com base na filogenia molecular, as bactérias que causam doenças riquetsiais foram reclassificadas em três filos (Tabela 327-1).

Tabela 327-1

Classificação genética da rickettsiales

	GÊNERO	GRUPO	ESPÉCIES	SUBESPÉCIES	PRIMEIRO ANO DE ISOLAMENTO OU DESCOBERTA
Rickettsia	*Rickettsia*	Tifo	*R. prowazekii*		1916
			R. typhi		1920
		Febre Maculosa	*R. conorii*	*conorii*	1932
				israeli	1974
				caspia	1991
				indica	2001
			R. rickettsii		1919
			R. sibirica	*sibirica*	1946
				mongolotimonae	1996
			R. slovaca		1997
			R. honei		1991
			R. japonica		1992
			R. parkeri		2003
			R. massiliae		2006
			R. monacencis		2007
			R. heilongjiangensis		1998
			R. aeschlimannii		2001
			R. helvetica		2000
			R. australis		1950
			R. felis		2001
			R. akari		1946
			R. raoultii		2008
	Orientia	Doença de Tsutsugamu-shi	*O. tsutsugamushi*		1920
Ehrlichia	*Ehrlichia*		*E. chaffeensis*		1991
			E. ewingii		1999
			E. canis		1996
	Anaplasma		*A. phagocytophi-lum*		1992
	Neorickettsia		*N. sennetsu*		1957
	Wolbachia		*W. pipientis*		2001
Coxiella	*Coxiella*		*C. burnetii*		1931

Devido ao seu difícil crescimento *in vitro*, a principal ferramenta diagnóstica no caso das riquetsioses é a sorologia. A sorologia é frequentemente prejudicada pela positividade tardia e possibilidade de reação cruzada. A coloração em esfregaços sanguíneos ou em biópsias cutâneas assim como o desenvolvimento da técnica de PCR (reação em cadeia da polimerase) em amostras sanguíneas ou biópsias de espécimes ajudaram de maneira considerável na identificação das espécies e na descrição de patógenos emergentes.[1]

Riquetsioses (doenças causadas por espécies de *rickettsia* e *orientia tsutsugamushi*)

Definição

As espécies de *Rickettsia* são pequenas bactérias Gram-negativas que se multiplicam no citoplasma das suas células hospedeiras. As células-alvo em seres humanos são células endoteliais ou monócitos, e a vasculite é a manifestação clínica mais importante. Estas bactérias invadem as células por fagocitose e escapam dos vacúolos

fagossômicos.[2]

O genoma da *Rickettsia* é pequeno, tem entre 1,1 e 1,6 Mb; alguns possuem plasmídeos e potencial para conjugação. Estas bactérias têm uma família de proteínas de membrana externa, da família de antígeno de superfície celular (ASC); incluindo os antígenos de proteína específicos, o rOmpA (ausente no grupo do tifo) e o rOmpB. Estas proteínas são os principais antígenos que ajudam na identificação das espécies de riquétsias, e seus genes de codificação são usados para amplificação e sequenciamento com propósitos diagnósticos ou taxonômicos. Entre as riquétsias, dois subgrupos, o grupo do tifo e o grupo da febre maculosa, foram identificados por meio de condições de crescimento e antigenicidade. Um antígeno específico do grupo, determinado pelos lipopolissacarídeos, foi identificado. A temperatura de crescimento ideal é 37° C para o grupo do tifo e 32° C a 35° C para o grupo da febre maculosa. O sequenciamento do genoma completo da *R. prowazekii* (do grupo do tifo) mostrou que ela é principalmente um subconjunto da *Rickettsia conorii* (um membro do grupo da febre maculosa).

Riquetsioses Transmitidas por Carrapatos

Febre maculosa das montanhas rochosas

Epidemiologia

A febre maculosa das Montanhas Rochosas (FMMR), a mais grave das riquetsioses, é causada pela *Rickettsia rickettsii* (Tabela 327-2).[3] É a principal riquetsiose transmitida por carrapato (Cap. 359) reconhecida na América, com a *Rickettsia africae* no Caribe e a *Rickettsia parkeri* nos estados norte-americanos do Sul[4] e, talvez, a *Rickettsia amblyommii*. Ela foi descrita pela primeira vez no século XIX no Oeste dos Estados Unidos, é prevalente em, pelo menos, 44 estados dos Estados Unidos (Fig. 327-1) e nas Américas Central e do Sul (Argentina, Brasil, Colômbia, Costa Rica, México e Panamá).[5]

Tabela 327-2

Doença riquetsial em seres humanos

DOENÇA	ORGANISMO	HOSPEDEIRO ARTRÓPODE	ÁREA GEOGRÁFICA	RASH	MÁCULA NEGRA	LINFONODO REGIONAL	FEBRE ALTA	TAXA DE MORTALIDADE
FEBRES MACULOSAS TRANSMITIDAS PELO CARRAPATO								
Febre maculosa das Montanhas Rochosas	*R. rickettsii*	*Dermacentor andersoni* *Dermacentor variabilis* *Rhipicephalus sanguineus* *Amblyomma cajennense*	América (Norte, Central e Sul)	Sim, pode ser purpúrica	Bastante rara	Não	Sim	Alta
Febre maculosa do Mediterrâneo, febre de Astrakan, febre maculosa de Israel	*R. conorii*	*Rhipicephalus sanguineus*	Mediterrâneo, Índia, Mar Cáspio, África	Sim, papular; pode ser purpúrica	Sim	Não	Sim	Moderado
Febre por picada de carrapato africano	*R. africae*	*Amblyomma hebraeum* *Amblyomma variegatum*	África Subsaariana, Caribe	Sim, metade dos casos pode ser vesicular	Sim (frequentemente múltipla)	Sim	Não	Baixa
Tifo pelo carrapato de Queensland	*R. australis*	*Ixodes holocyclus*	Leste da Austrália	Sim, pode ser vesicular	Sim	?	Sim	Moderado
Tifo transmitido pelo carrapato siberiano	*R. sibirica*	*Dermacentor nuttallii*	Sibéria, China, Mongólia	Sim	Sim	Não	Sim	Baixa
Escara do couro cabeludo, linfadenopatia do pescoço depois da picada do carrapato (SENLAT)	*R. slovaca ou R. raoultii*	*Dermacentor marginatus* *Dermacentor reticulatus*	Europa, Paquistão	Bastante rara	Sim, podem ser eritematosas	Sim (dolorosa)	Não	Baixa
Riquetsioses associadas à linfangite (LAR)	*R. sibirica mongolotimonae*	*Hyalomma asiaticum*	Mongólia, África, Europa	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixa
Não nomeada	*R. aeschlimannii*	*Hyalomma* sp.	Mediterrâneo, África	Sim	Sim	Sim	Sim	Desconhecido
Febre Maculosa das Ilhas Flinders	*R. honei*	*Ixodes granulosus*	Ilha Flinders, Austrália Ocidental	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixa
Febre Maculosa Japonesa	*R. japonica*	*Ixodes ricinus*	Japão, Coreia (China?)	Sim	Sim	Não	Sim	Baixa
Não nomeada	*R. parkeri*	*Amblyomma maculatum*	América	Sim	Sim	Não	Sim	
Não nomeada	*R. helvetica*	*Ixodes ricinus*	Europa, Ásia	Não	Sim	Não	Não	
	R. massiliae	*Rhipicephalus sanguineus*	Europa, Estados Unidos	Sim	Sim	Não	Sim	Desconhecido
	R. monacencis	*Ixodes ricinus*	Europa	Sim	Sim	Não	Sim	Desconhecido
DOENÇAS TRANSMITIDAS PELAS PULGAS								
Tifo Murino	*R. typhi*	*Xenopsylla cheopis*	No Mundo	Sim	Não	Não	Sim	Baixa
		Ctenocephalides felis (mosquitos)						
Febre Maculosa transmitida pela Pulga	*R. felis*	*Ctenocephalides felis*	No Mundo	Às vezes	Às vezes	Desconhecido	Sim	Desconhecido
DOENÇAS TRANSMITIDAS PELO PIOLHO								
Tifo epidêmico	*R. prowazekii*	*Pediculus humanus corporis*	No Mundo	Sim	Não	Não	Sim	Alta
		Carrapatos *Amblyomma* (?)						
Tifo silvestre americano	*R. prowazekii*	Ectoparasitas do esquilo-voador	Nos Estados Unidos	Sim	Não	Não	Sim	Baixa
Doença de Brill-Zinsser (recidiva de tifo epidêmico)	*R. prowazekii*		No Mundo	Sim, pode faltar	Não	Não	Não	Baixa
DOENÇAS TRANSMITIDAS PELO ÁCARO								
Doença pustulosa pela riquétsia	*R. akari*	*Liponyssoides sanguineus*	No Mundo	Sim, vesicular	Sim	Sim	Sim	Baixa
Doença de Tsutsugamushi	*Orientia tsutsugamushi*	*Leptotrombidium* sp. (micuins)	Ásia Central e Ocidental, Austrália	Sim	Sim	Sim	Sim	Alta, pode ter relapso

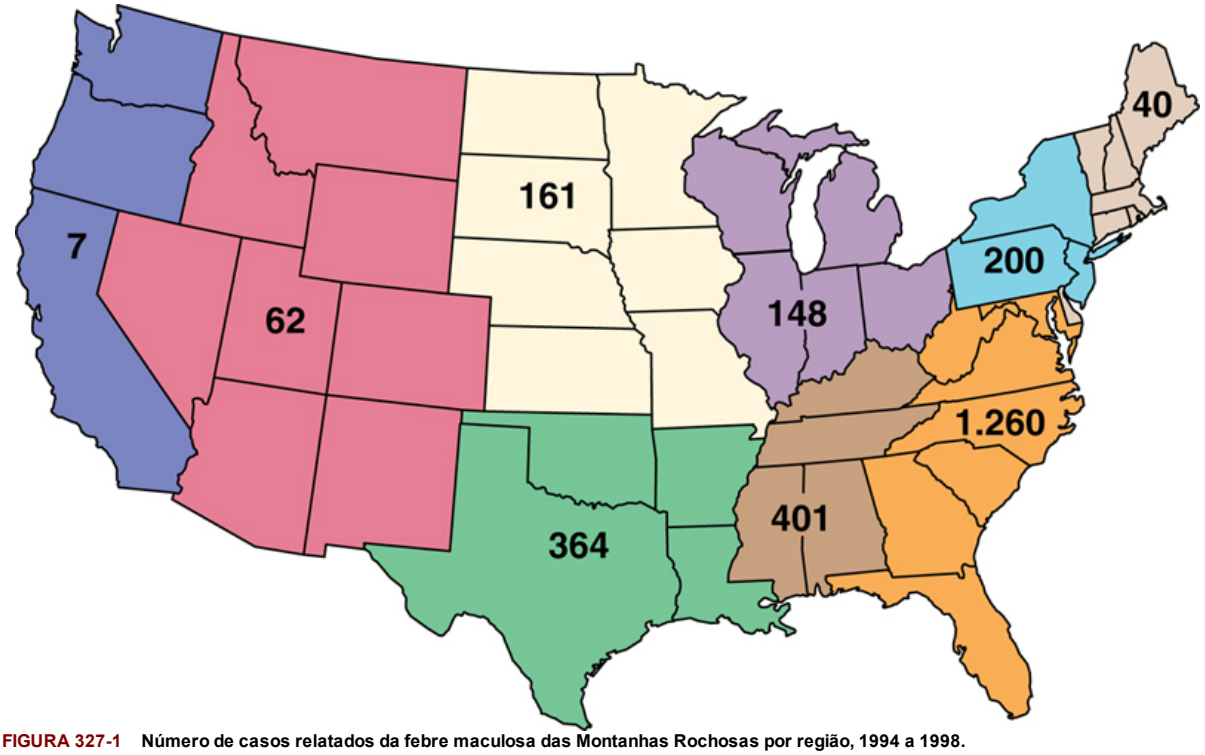

FIGURA 327-1 **Número de casos relatados da febre maculosa das Montanhas Rochosas por região, 1994 a 1998.**

A *Rickettsia* é transmitida via transovariana pelo carrapato de uma geração a outra. Os carrapatos infectantes são principalmente o *Dermacentor andersoni* (um carrapato da madeira) no Oeste dos Estados Unidos; o *Dermacentor variabilis* (o carrapato do cão americano) no Leste, no Centro-Oeste e no Sul; e o *Rhipicephalus sanguineus* no Arizona. Na América Central e na América do Sul, o *Amblyomma cajennense* é o principal vetor. Os seres humanos são infectados, após a picada do carrapato, pela saliva infectada. A duração da fixação do carrapato na pele é crítica para qualquer riquetsiose transmitida por carrapato, e a transmissão é improvável quando ele se alimenta por menos de 20 horas. A picada do carrapato é indolor e frequentemente não notada. Raramente, observa-se uma escara no local da picada do carrapato. A epidemiologia da FMMR sofre variações anuais, em grande parte, inexplicáveis. Esta repartição temporal é determinada pela atividade do carrapato e por seu encontro com seres humanos. Ocorrem mais de 500 casos por ano e mais de 90% dos casos são relatados de abril a setembro. A doença é mais prevalente em crianças menores de 10 anos. Um aumento recente foi relatado, mas as ferramentas atuais de diagnóstico não permitem a discriminação entre a RMSF e outras riquetsioses.

Manifestações clínicas

De 2 a 14 dias após a picada do carrapato, surge um quadro de febre e cefaleia. A febre é alta (temperatura >38,8° C) e associada a sintomas inespecíficos, como mal-estar, mialgia, náuseas, vômitos, anorexia e diarreia. Neste estágio, com frequência a FMMR não é diagnosticada, entretanto, durante a "estação dos carrapatos", pacientes com febre alta que vivem ou apresentam antecedente de viagem para uma localização endêmica e, possivelmente, um histórico de picada por carrapatos devem ser considerados como possíveis casos de FMMR.

A principal característica clínica é o *rash*. No entanto a tríade clássica de febre, cefaleia e *rash* está presente em apenas 44% dos casos confirmados. O *rash* é encontrado em 14% dos casos no primeiro dia de doença e em menos de 50% nos primeiros três dias. O *rash* é macular; ele aparece primeiro nos tornozelos e punhos e então se generaliza. As máculas apresentam diâmetro de 1 e 5 mm e podem evoluir de eritematosas a purpúricas. O *rash* pode correr posteriormente ou não ocorrer em momento algum; em uma série dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 34% dos casos confirmados de FMMR não apresentaram *rash*. O comprometimento das palmas das mãos e das plantas dos pés teoricamente diferencia os tifos (nos quais ele não se encontra) das febres maculosas.

O paciente não tratado piora de maneira progressiva. A doença apresenta diversos graus de manifestações gerais relacionadas a inflamação vascular e permeabilidade vascular aumentada, e o acometimento de vários órgãos pode levar, nos casos mais graves, a uma síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO). Nas formas graves, os pacientes apresentam edema, hipovolemia, hipoalbuminemia e hipotensão, que levam ao choque. Em casos muito graves, ocorrem necrose e gangrena das extremidades. Em alguns casos, ocorre edema pulmonar não cardiogênico que pode evoluir com insuficiência respiratória e óbito. A insuficiência renal pode estar associada à hipovolemia e ao choque, sendo reversível, ou à necrose tubular aguda, que requer hemodiálise. Os sintomas neurológicos mais comuns são confusão, letargia e estupor. Em casos graves, observam-se *delirium*, convulsões e coma. A análise do líquido cefalorraquidiano é compatível com meningite em um terço dos casos; geralmente observam-se pleocitose leve (10 a 100 monócitos), proteinorraquia aumentada e níveis normais de glicose. O comprometimento cardíaco pode causar arritmias. O acometimento hepático manifesta-se com aumento das transaminases em 33% dos pacientes e icterícia em 8%. A icterícia pode refletir também uma hemólise. Já o acometimento do trato gastrointestinal manifesta-se com dor abdominal, diarreia, vômitos e hemorragia grave (hemorragia digestiva alta pode levar à morte). O comprometimento ocular consiste em conjuntivite e anormalidades retinianas, incluindo hemorragias, papiledema e oclusão arterial.

Na maioria dos casos, o hemograma apresenta uma contagem de leucócitos normal, mas frequentemente mostra células mieloides imaturas. A trombocitopenia é observada em 30% a 50% dos casos e pode ser acentuada em casos mais graves. A anemia desenvolve-se em 30% dos pacientes. O consumo dos fatores de coagulação (inclusive fibrinogênio) e tempos de coagulação prolongados pode contribuir para o sangramento. A albumina sérica pode estar reduzida, e as proteínas de resposta inflamatória de fase aguda podem estar aumentadas (proteína C-reativa, ferritina, fibrinogênio). Observam-se hiponatremia e hipocalcemia, que correlacionam-se com gravidade, assim como elevação dos níveis de creatinina. Concentrações aumentadas das aminotransferases (AST e ALT), do lactato desidrogenase (LDH) e da creatinofosfocinase, em geral, refletem a gravidade do comprometimento de múltiplos órgãos, incluindo pulmões, coração e fígado, além da rabdomiólise multifocal.

Diagnóstico

Convém basear o diagnóstico da FMMR nos achados clínicos e epidemiológicos, levando ao uso precoce de doxiciclina. A pista mais importante é a febre sem foco em um paciente com histórico de exposição a carrapatos em uma área endêmica. Quando o *rash* estiver presente, deve-se suspeitar de FMMR, e o paciente deve ser tratado corretamente, a menos que se demonstre outra causa. O diagnóstico diferencial inclui outras riquetsioses (p. ex., a causada pela *R. parkeri* nos estados do Sudeste dos Estados Unidos), meningococcemia, infecções por enterovírus, tifo, leptospirose, erliquiose, gonococcemia, síndrome do choque tóxico, sífilis, rubéola, sarampo e síndrome de Kawasaki. Reação de hipersensibilidade medicamentosa, principalmente após a utilização de antimicrobianos para doença febril, pode ser confundida com a FMMR.

O diagnóstico é baseado na sorologia, e o tratamento deve ser instituído sem confirmação diagnóstica. Os critérios para a confirmação laboratorial incluem um aumento de quatro vezes ou mais nos títulos de anticorpos determinados pela sorologia [medidos por meio do ensaio de imunofluorescência (IFA), de fixação do complemento ou aglutinação pelo látex] e detecção direta das bactérias por meio da demonstração de antígenos específicos por imunodetecção, amplificação genômica pela PCR ou cultura. Uma biópsia de lesão cutânea é a melhor amostra para este propósito. A cultura da *Rickettsia* leva de três a sete dias e é restrita a laboratórios especializados. É realizada em linhagens celulares como Vero, L929 ou células HEL. A imunodetecção pela imunofluorescência ou imuno-histoquímica é sensível e específica. Ela pode ser feita em material congelado ou fixado e embebido em parafina, o que permite um diagnóstico retrospectivo. A amplificação pela PCR e a identificação promovem resultados promissores no diagnóstico das riquetsioses em geral, mas não foram avaliadas apropriadamente para o diagnóstico da FMMR. A biópsia cutânea e a detecção direta em carrapatos removidos fornecem os melhores resultados, pois o sangue contém inibidores e poucas cópias do DNA riquetsial.

Duas amostras séricas devem ser testadas (precocemente e na fase convalescente). O soro precoce geralmente é negativo porque os pacientes soroconvertem entre o 7° e o 15° dia. A imunofluorescência é altamente sensível e específica. Um valor de corte igual a 1:64 para a imunoglobulina total e 1:32 para o anticorpo IgM é necessário para o diagnóstico. O ponto de corte para a aglutinação em látex é 1:64 ou 1:128. Reações cruzadas são observadas com infecções causadas por outras riquetioses, *Ehrlichia, Bartonella, Legionella* e *Proteus*. Os falso-positivos, incluindo IgM, podem ser observados quando há presença de fator reumatoide no soro e em pacientes com infecções virais que geram proliferação inespecífica do linfócito B (citomegalovírus, vírus Epstein-Barr). A fixação do complemento (que não possui sensibilidade) e o teste de Weil-Felix (utilizando anticorpos que fazem reação cruzada com cepas de *Proteus)* não devem ser usados.

Tratamento

O prognóstico da FMMR depende da administração precoce da antibioticoterapia. A doxiciclina é capaz de salvar pacientes com FMMR. A dose recomendada é de 100 mg duas vezes ao dia, e o tratamento deve ser mantido durante pelo menos três dias após a interrupção da febre. O tratamento oral é eficaz, mas em pacientes com intolerância gástrica ou em coma opta-se pela via de administração endovenosa. Vários antibióticos são eficazes *in vitro* contra a *R. rickettsii*, incluindo as fluoroquinolonas, a rifampicina e os novos antibióticos macrolídeos (com exceção da eritromicina), porém a ausência de experiência clínica impede seu uso na FMMR. Antimicrobianos β-lactâmicos, aminoglicosídeos e cotrimoxazol não são eficazes.

Pacientes gravemente doentes devem ser tratados em unidades de tratamento intensivo, e a administração de fluido deve ser cuidadosamente monitorada. A ventilação mecânica é usada no caso de insuficiência respiratória; a hemodiálise, em pacientes com insuficiência renal; e anticonvulsivantes são administrados em pacientes com convulsões. A anemia e as anomalias da coagulação também podem ser corrigidas. Para pacientes com gangrena das extremidades, a amputação pode ser necessária. Glucocorticoides não se mostraram úteis.

Prevenção

Evitar as picadas de carrapatos (Cap. 359) por meio do uso contínuo de repelentes e de roupas com mangas longas e calças é a principal medida preventiva. Para desestimular a fixação do carrapato, repelentes que contêm permetrina podem ser pulverizados em botas e roupas, pois têm duração de efeito por vários dias. Repelentes que contêm DEET (*N,N*-diethyl-*m*-toluamide) podem ser aplicados na pele, mas seu efeito tem duração de apenas algumas horas, o que demanda reaplicações. Também é útil checar se há carrapatos após a exposição. Um exame cuidadoso do couro cabeludo, da virilha e das axilas é recomendado. O carrapato pode ser removido com uma pinça, seguido da desinfecção da pele (Fig. 327-2).

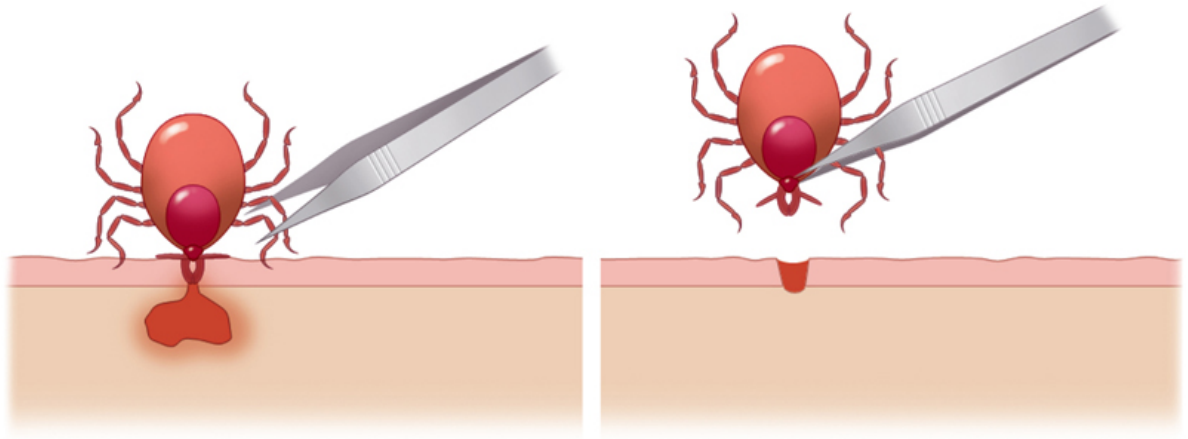

FIGURA 327-2 **Técnica para a remoção de carrapato.**

Prognóstico

A evolução da FMMR depende fortemente do tempo para o diagnóstico e da administração precoce do tratamento antimicrobiano. A taxa de letalidade atual é de 2,4% — baseada em uma pesquisa nacional com duração de quatro anos feita nos Estados Unidos (27 mortes foram atribuídas à FMMR durante este período). Essa taxa tem diminuído atualmente, mas isso pode ser o resultado de não identificação das doenças riquetsiais. Não houve diferença estatisticamente significativa no desfecho entre negros e brancos, porém a taxa de letalidade foi maior entre as pessoas com idade superior a 70 anos (9%). Os pacientes com deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) foram mais suscetíveis à infecção grave. O uso do cloranfenicol esteve associado a um pior prognóstico comparado com o tratamento com doxiciclina. Geralmente, a recuperação da FMMR é completa, todavia existe o risco de sequelas neurológicas, assim como de amputação de membros em consequência de gangrena.[6]

Outras riquetsioses transmitidas por carrapatos

Epidemiologia

Conforme ocorre com outras doenças transmitidas por carrapatos (Cap. 359), as riquetsioses têm uma distribuição geográfica limitada, que é determinada principalmente pela ecologia do vetor carrapato (Fig. 327-3). A *R. parkeri* foi recentemente identificada nos Estados Unidos e na América do Sul. A *R. conorii* é encontrada no litoral dos mares Mediterrâneo e Cáspio (subespécie *caspia*); a *Rickettsia slovaca*, a *Rickettsia raoultii* e possivelmente a *Rickettsia helvetica* podem ser detectadas na Europa Ocidental e na Central; e a *Rickettsia sibirica mongolotimonae* pode ser encontrada na França e na Grécia. Em vários locais do mundo, diversos agentes específicos de riquetsioses foram identificados (Tabela 327-2).

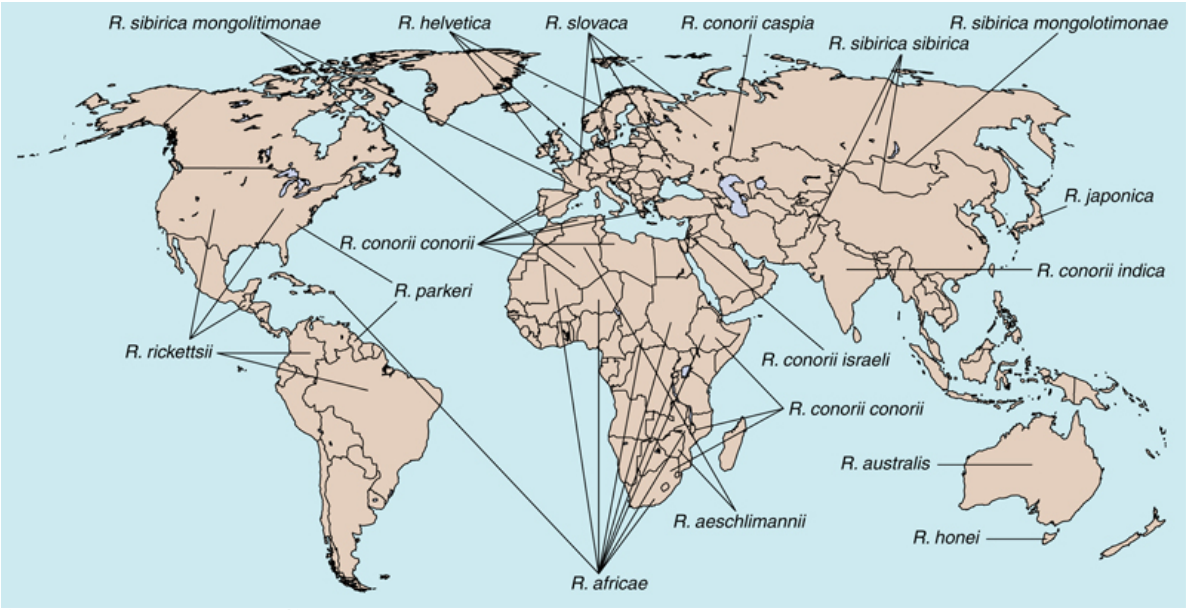

FIGURA 327-3 **Distribuição geográfica da riquetsiose transmitida por carrapatos.**

Manifestações clínicas

A *R. conorii* engloba diferentes subespécies, porém todas são intimamente relacionadas. Muitos nomes são atribuídos à infecção causada pela *R. conorii:* febre maculosa do Mediterrâneo (FMM), febre *boutonneuse*, febre de Marselha, tifo pelo carrapato do Quênia (causado pela subespécie *R. conorii conorii*), febre de Astracan (causada por *R. conorii caspia*), febre maculosa de Israel (causada por *R. conorii israeli*) e tifo do carrapato indiano (causado por *R. conorii indica*). A *R. conorii* está intimamente relacionada com a *R. rickettsii*, com a qual compartilha muitos antígenos em comum, gerando anticorpos de reatividade cruzada. A FMM assemelha-se à FMMR, porém tem várias características distintivas. A evolução natural é mais leve, porém ainda observa-se uma taxa de letalidade de 1,5% a 2,5% nos pacientes hospitalizados. Uma forma maligna desta doença, que cursa com *rash* purpúrico, choque e disfunção de múltiplos órgãos, foi descrita em pacientes etilistas, diabéticos, pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) e idosos. A apresentação clínica típica é a de um paciente com febre, *rash* e mácula negra (*i. e.*, uma escara negra no local da picada do carrapato). A mácula negra é encontrada em 50% a 80% dos casos. Várias picadas de carrapatos infectados ao mesmo tempo são incomuns, uma vez que o *R. sanguineus*, o carrapato do cão, raramente pica seres humanos. O *rash* é com frequência nitidamente papular, o que originou um dos nomes da doença (febre *boutonneuse*). A febre pela picada do carrapato de Israel e a febre de Astracan parecem mais brandas do que a FMM típica, e normalmente nestas situações não se encontra a mácula negra.

A *R. africae*, que determina a febre pela picada do carrapato da África, pode ser responsável pela maioria das riquetsioses no mundo inteiro. É extremamente comum em viajantes que visitam o Sul da África. Ela é transmitida pelos carrapatos africanos, o *Amblyomma hebraeum* e o *Amblyomma africanum.* Estes carrapatos estão geralmente infectados; e até 60% deles podem hospedar o *R. africae.* Eles geralmente se alimentam de ungulados (mamíferos que têm cascos), mas atacam seres humanos em grupos, resultando em uma alta prevalência na África rural (60% dos pacientes testados apresentavam anticorpos), e viajantes. Os ataques de carrapatos normalmente geram casos em grupos de turistas de safáris. A doença difere da FMM porque é muito mais branda; a febre está frequentemente ausente, e observa-se um *rash* em apenas metade dos pacientes, podendo ser vesicular (o que nunca foi observado na FMM confirmada). A maioria dos pacientes não apresenta febre. Além do mais, várias máculas negras são frequentemente observadas. Elas são encontradas principalmente nos membros inferiores e frequentemente estão associadas a uma linfadenopatia inguinal.

A febre maculosa japonesa (causada por *Rickettsia japonica*) e o tifo do carrapato siberiano (causado pela *R. sibirica*) assemelham-se à FMM. As infecções ocasionadas pela *R. sibirica mongolitimonae* assemelham-se à FMM, mas, em alguns casos, exibem características clínicas específicas, incluindo mácula negra, linfadenopatia inguinal e linfangite unindo estas duas lesões. A doença foi recentemente nomeada riquetsiose associada à linfangite. A *Rickettsia australis* (tifo causado pelo carrapato de Queensland) e a *Rickettsia honei* (febre maculosa de Flinders Island) causam doenças que se assemelham à FMM, porém seu *rash* pode ser vesicular.

A *R. slovaca* e a *R. raoultii* causam uma doença aparentemente comum na Europa chamada escara do couro cabeludo e linfadenopatia cervical, transmitida por carrapatos (Hungria, Alemanha, França, Espanha). Seus carrapatos vetores, *Dermacentor marginatus* e *Dermacentor reticulatus*, essencialmente atacam em meses frios e picam o couro cabeludo por preferirem presas peludas. Em contraste com outras riquetsioses transmitidas pelos carrapatos, a doença é mais prevalente em crianças e mulheres. Ela raramente é exantemática; o quadro clínico típico consiste em uma lesão cutânea eritematosa no local da picada do carrapato no couro cabeludo, variando de 2 a 8 cm em diâmetro e uma linfadenopatia cervical que pode ser dolorosa. Raramente os pacientes cursam com febre e *rash*. Observam-se astenia pós-infecciosa e alopecia residual no local da picada do carrapato. A ocorrência desta riquetsiose sem *rash* pode estimular a pesquisa de outras novas riquetsioses com manifestações apenas localizadas.

Diagnóstico

O diagnóstico das demais riquetsioses transmitidas pelo carrapato é similar ao da FMMR, utilizando-se principalmente a sorologia (IFA; veja anteriormente). Uma exceção é a infecção pela *R. slovaca* que apresenta uma resposta sorológica fraca, possivelmente por causa da ausência de infecção sistêmica; neste caso, a PCR de uma amostra de *swab* de lesão cutânea ou de um aspirado de linfonodo é a melhor solução. Na infecção por *R. africae*, a resposta sorológica é mais tardia do que na FMMR e na FMM, e recomendam-se amostras séricas tardias.

Tratamento

Doxiciclina [100 mg duas vezes/dia para adultos ou 4,4 mg/kg de peso corporal por dia divididos em duas doses para crianças com menos de 45,4 kg (100 lb)] é o fármaco indicado para o tratamento. O tratamento com dose única é eficiente; mas em adultos com forma grave mantém-se o tratamento até o paciente permanecer afebril por 24 horas. Nas gestantes, a josamicina, um antibiótico da classe dos macrolídeos, provou-se eficiente com uma dose de 3 g diários durante sete dias na FMM; as quinolonas e os antibióticos macrolídeos mais novos fornecem resultados comparáveis aos da doxiciclina, porém com tempos de tratamento mais prolongados.

Doenças Transmitidas pelas Pulgas

As pulgas (Cap. 359) transmitem duas espécies de riquétsias, a *Rickettsia typhi*, o agente do tifo murino, e a *Rickettsia felis*, o agente da febre maculosa transmitida pela pulga. Ambas as riquétsias podem ser transmitidas transovarianamente na pulga. Os vetores são o *Xenopsylla cheopis* e o *Pulex irritans*, mas também o *Ctenocephalides felis*, uma pulga do gato. Os ratos, gatos, gambás e cães podem propagar pulgas infectadas. Como os seus hospedeiros e os seus vetores estão distribuídos no mundo inteiro, estas doenças são prevalentes em diferentes continentes. As pulgas podem estar infectadas por ambas as espécies ao mesmo tempo.

Tifo murino

Definição

Em geral, as pulgas são infectadas com o *R. typhi* quando parasitam ratos aparentemente saudáveis já infectados. Os seres humanos e outros mamíferos são infectados por autoinoculação, ao coçar as picadas de pulgas contaminadas com fezes infectadas. O tifo murino, em razão de seu ciclo, é mais prevalente em áreas quentes e úmidas, locais onde ratos proliferam.

Epidemiologia

Nos Estados Unidos, 50 a 100 casos são relatados anualmente, principalmente no Sul da Califórnia e no Sul do Texas. Na Califórnia, demonstrou-se um ciclo de transmissão envolvendo pulgas de gambás e de gatos. O tifo murino é extremamente comum no Sudeste da Ásia e no Norte da África e é uma causa comum de febre em viajantes.

Manifestações clínicas

O período de incubação varia de 8 a 16 dias, de acordo com estudos realizados em voluntários infectados. A doença inicia-se com febre abrupta, náuseas, vômitos, mialgia, artralgia e cefaleia. Observa-se *rash* em 40% a 50% dos pacientes, em média seis dias após o início da doença.[7] Este é observado com menor frequência em pacientes com pele escura. O *rash* consiste em máculas rosadas que podem evoluir para maculopapulares. Normalmente, ele é discreto, começando nas axilas; expande-se para o tronco, mas em geral não envolve a face, as palmas das mãos e as plantas dos pés. Em casos graves, pode tornar-se purpúrico. O órgão mais frequentemente envolvido é o pulmão. Um terço dos pacientes tem tosse, e um quarto, pneumonia intersticial inespecífica, algumas vezes associada a derrame pleural. Nas formas graves, pode ocorrer insuficiência respiratória, além dos sintomas neurológicos que variam desde confusão mental e estupor até coma e convulsões. Podem ocorrer hemorragias cerebrais. O acometimento de trato gastrointestinal manifesta-se com vômitos, dores abdominais, icterícia e, em casos graves, hematêmese.

O hemograma inicialmente pode exibir leucopenia e depois leucocitose. Observa-se também trombocitopenia, assim como anemia, especificamente quando se observa hemólise (frequentemente nos pacientes com deficiência de G6PD). É comum um aumento moderado das transaminases. Em pacientes com doença grave, observam-se hiponatremia e hipoalbuminemia.

Diagnóstico

O diagnóstico do tifo murino baseia-se principalmente na sorologia (IFA) com títulos similares aos da FMMR. Em avaliações sorológicas, a *R. typhi* faz reação cruzada com a *R. prowazekii;* ela pode ser diferenciada pela comparação dos títulos (duas diluições ou mais se os títulos de IgG e de IgM forem discriminativos) ou pela adsorção cruzada. Com esta técnica, o soro é absorvido com um dos antígenos e depois novamente testado; o agente causal é o que está removendo anticorpos para ambas as bactérias. As biópsias cutâneas e as amostras de sangue para a cultura e a PCR são úteis.

Tratamento

O tratamento é similar ao da FMMR.

Prognóstico

O prognóstico geralmente é favorável, mas 10% dos pacientes precisam de cuidados intensivos e 1% morre. Os pacientes mais idosos e aqueles com deficiência de G6PD (Capítulo 161) ou outras comorbidades correm alto risco.

Febre maculosa transmitida pela pulga causada pela *rickettsia felis*

A *R. felis* é principalmente transmitida por via transovariana. O seu genoma compreende um ou dois plasmídeos; um deles é aparentemente conjugativo. Esta é uma doença nova, de definição incompleta. A bactéria é encontrada em pulgas nas Américas, na Ásia, na Europa, na África e na Nova Zelândia. Casos têm sido relatados no Texas, no México, no Brasil, na França e na Alemanha. Todos os casos relatados apresentaram febre, além de *rash* (seis dos sete casos) e lesão de inoculação em algumas situações. O diagnóstico pode se basear na sorologia, empregando-se um antígeno específico da *R. felis*, ou na aplicação da técnica da PCR no sangue ou em biópsias cutâneas. O tratamento ainda não foi estabelecido, mas a bactéria é bastante suscetível à doxiciclina e resistente à eritromicina. Foi encontrada uma prevalência muito elevada de *R. felis* no sangue de africanos subsaarianos febris e suspeita-se que a sua transmissão ocorra por intermédio de mosquitos.

Infecções por Piolhos e Ácaros

Tifo epidêmico transmitido pelo piolho

Epidemiologia

O piolho do corpo humano (Cap. 359) vive em roupas e multiplica-se rapidamente quando o tempo frio e a falta de higiene o permitem. O piolho transmite três doenças bacterianas: (1) a febre das trincheiras (causada pela *Bartonella quintana*), (2) a febre recorrente (causada pela *Borrelia recurrentis*) e (3) o tifo exantemático (causado pela *R. prowazekii*). A palavra tifo é derivada do grego *tuphos,* que descreve a condição neurológica associada a esta doença e à tifoide. O tifo é prevalente durante guerras, em países pobres e na população sem-teto dos países ricos, inclusive nos Estados Unidos e na Europa. Um surto de tifo de 100.000 pessoas foi relatado na guerra civil no Burundi, em 1997, e foram relatados casos na Rússia, no Peru, nos Estados Unidos, na Algéria e na França na década de 1990. Doenças transmitidas pelo piolho mataram mais pessoas do que as armas durante as guerras na Europa Central e na Ocidental nos séculos XIX e XX.

A epidemiologia da *R. prowazekii* relaciona-se principalmente aos seres humanos como reservatórios e aos piolhos como vetores. Nos Estados Unidos, o esquilo-voador-do-leste *(Glaucomys volans volans)* também é um hospedeiro, e as suas pulgas, os seus piolhos e ácaros podem ser infectados.

A *R. prowazekii* também tem sido encontrada nos carrapatos *Amblyomma*, mas seu papel ainda não foi definido. O piolho é infectado quando se alimenta de sangue, o que faz cinco vezes por dia. A *R. prowazekii* multiplica-se no intestino do piolho e é liberada nas fezes; após alguns dias, ela destrói o epitélio intestinal, fazendo que um sangue vermelho-brilhante se dissemine a partir do intestino (o tifo também já foi denominado como a doença do piolho vermelho). O paciente geralmente se contamina por meio das fezes infectadas (nas quais a *R. prowazekii* sobrevive por semanas), por meio de aerossóis ou pela autoinoculação na pele após se coçar. Os pacientes que se recuperam do tifo podem manter a bactéria em forma quiescente e sofrer recrudescência em condições de estresse anos depois; esta forma recrudescente chama-se doença de Brill-Zinsser. Durante a recrudescência, ocorre bacteriemia, que permite o início de um novo surto se o paciente for picado por piolhos.

Manifestações clínicas

O tifo começa abruptamente com febre, cefaleia e mialgia, que pode levar a uma postura antálgica, encolhida, denominada sutama no maior surto recente no Burundi. A tosse e sinais neurológicos (estupor, confusão ou coma) são comuns. Observa-se *rash* em 20% a 80% dos pacientes, dependendo da população estudada; e é provavelmente subobservado em pessoas de pele escura. De modo geral, ele se inicia nas axilas, e então dissemina-se. Normalmente, é macular, mas pode ser papular ou purpúrico em casos graves. Em alguns casos, diarreia e icterícia são relatadas. Não se encontra esplenomegalia com frequência. Em casos graves, ocorre choque e a taxa de letalidade é de 20% a 30%. Leucopenia, trombocitopenia e anemia podem ser observadas, assim como um aumento das enzimas hepáticas séricas.

O tifo silvestre nos Estados Unidos é causado por uma variante da *R. prowazekii* e é uma doença mais branda. As características clínicas mais proeminentes são neurológicas. Poucos casos foram descritos, e quase todos ocorreram em áreas onde o esquilo-voador-do-leste é encontrado, na região Leste do Mississippi.

A doença de Brill-Zinsser é de difícil diagnóstico, pois o *rash* é raro, e a exposição recente a piolhos pode não ser identificada. Por meio da anamnese, pode-se descobrir uma exposição prévia a piolhos, associada ou não a um diagnóstico de tifo nos anos precedentes. A doença é branda e o prognóstico é bom.

Diagnóstico

O diagnóstico de tifo deve ser considerado em casos agrupados de febre alta com confusão mental em pacientes expostos ao piolho. O erro diagnóstico mais comum é atribuir esses achados à febre tifoide, o que pode ocasionar consequências fatais, pois os tratamentos atualmente prescritos para esta condição (β-lactâmicos, cotrimoxazol e quinolonas) são ineficazes contra o tifo. Em países tropicais, o tifo é frequentemente confundido com a malária, a febre hemorrágica e a dengue. Em indivíduos com piolhos, ele pode ser confundido com a febre das trincheiras e a febre recorrente, portanto deve ser prescrito tratamento para ambos.

O diagnóstico do tifo deve ser clínico, porque a taxa de letalidade é alta e o tratamento é seguro e eficaz. Qualquer surto de febre sem foco em ambientes sem condições higiênicas pode sugerir tifo, incluindo surtos durante guerras civis (como na Algéria, em Ruanda e no Burundi), durante colapsos sociais (como na Rússia e na Ucrânia), em penitenciárias (como em Ruanda e no Burundi) e nos países pobres e frios. O diagnóstico baseia-se principalmente na sorologia, a qual tem reação cruzada com a *R. typhi* (ver anteriormente). Quando a investigação é realizada em difíceis condições, uma gota de sangue aplicada ao papel-filtro e enviada a um laboratório de referência é valiosa para o teste sorológico. A cultura e a PCR são úteis e podem ser realizadas com uma amostra de biópsia cutânea ou de sangue. Os piolhos são bons instrumentos diagnósticos, pois eles podem ser testados mesmo quando secos e podem ser enviados em frascos fechados sem condições específicas de temperatura.

Tratamento

O tratamento do tifo é extremamente simples, de baixo custo e eficaz; 200 mg de doxiciclina por via oral, divididos em duas doses, podem salvar vidas. Tratam-se pacientes comatosos por via endovenosa. Em pacientes alérgicos, o cloranfenicol é a única alternativa conhecida, com a dose de 2 g/dia durante dez dias. Não existe atualmente vacina, e a luta contra os piolhos é a principal estratégia de prevenção. Como os piolhos são frágeis, a mudança e a fervura das roupas são medidas eficientes. Quando isso não for possível, os inseticidas (principalmente a permetrina) ou a ivermectina oral deverão ser utilizados.

Tifo do cerrado (*orientia tsutsugamushi*)

Epidemiologia

A doença de Tsutsugamushi é transmitida pela picada do ácaro trombiculídeo (Cap. 359) infectado por larvas da *O. tsutsugamushi.* Estes ácaros, também conhecidos como micuins, são infectados verticalmente por intermédio de suas progenitoras. A distribuição do tifo do cerrado limita-se a um triângulo que se estende entre o Norte do Japão, o Leste da Austrália e o Leste da Rússia, incluindo o Extremo Oriente, a China e o subcontinente indiano. Conjuntamente, um bilhão de indivíduos podem estar expostos. A sazonalidade é determinada pela emergência das larvas. A doença é uma das três principais causas mais comuns de febre prolongada na Ásia rural; em zonas temperadas, ocorre principalmente no outono e com menor frequência na primavera. As espécies de *O. tsutsugamushi* apresentam uma ampla heterogenicidade, o que pode permitir a definição de várias espécies, mas, atualmente, se reconhece apenas uma única espécie com muitos sorotipos.

Manifestações clínicas

A doença ocorre em pacientes expostos a focos rurais ou urbanos de tifo do cerrado após 10 ou mais dias. O início geralmente é súbito e inclui febre, cefaleia e mialgia. Um exame atento pode revelar uma lesão de inoculação no local da picada do ácaro e linfonodos regionais dolorosos. Linfadenopatia generalizada e *rash* podem ser observados. Os sintomas variam de acordo com os órgãos envolvidos. Os sintomas neurológicos e meníngeos são relativamente comuns. As formas graves podem manifestar-se com choque séptico. O aborto costuma ocorrer em gestantes.

Os exames laboratoriais revelam leucopenia, trombocitopenia e aumento dos níveis das enzimas hepáticas. A evolução depende dos hospedeiros e das cepas; e a taxa de letalidade varia de 0% a 30%. O tifo do cerrado não é mais grave em pacientes infectados pelo HIV e, surpreendentemente, fatores supressivos do HIV parecem ser produzidos durante a infecção. A recrudescência pode ocorrer nesta doença.

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser difícil. Como o quadro clínico é frequentemente inespecífico, os antecedentes epidemiológicos são essenciais.[8] O diagnóstico de mononucleose infecciosa tem sido erroneamente feito em pacientes com tifo do cerrado. A bactéria pode ser detectada por meio de cultura (em células ou camundongos) ou pela PCR em amostras de sangue ou de biópsias. A técnica sorológica empregada pela primeira vez foi a aglutinação do sorotipo OXK do *Proteus mirabilis* na reação de Weil-Felix. Este teste possui sensibilidade e especificidade inadequadas e deve ser substituído pelos testes IFA ou imunoenzimático (ELISA), utilizando-se três ou quatro sorotipos principais.

Tratamento

O cloranfenicol foi utilizado durante anos como tratamento de escolha, mas atualmente a doxiciclina é recomendada. O uso de dose única (200 mg) não previne recidivas, assim como tratamentos repetidos por dois dias com intervalo de sete dias. Logo, preconiza-se a doxiciclina, 100 mg por via oral duas vezes ao dia durante sete dias. Foram relatados casos de resistência à doxiciclina, e a rifampicina (600 mg via oral, diariamente) representa uma boa alternativa. Quinolonas devem ser evitadas. As medidas preventivas baseiam-se no uso de repelentes.

Doença pustulosa pela riquétsia *(Rickettsia akari)*

Epidemiologia

A doença pustulosa pela riquétsia foi descrita pela primeira vez na cidade de Nova Iorque, onde ela ainda é prevalente, por um clínico geral, em 1946. A *R. akari,* o agente causador, é transmitida pela picada do ácaro do camundongo *(Liponyssoides sanguineus).* A sua prevalência é provavelmente subestimada; um inquérito revelou 13 casos em um hospital de Nova Iorque na década de 1980. Casos têm sido relatados nos estados do Arizona, de Utah e Ohio. Após os ataques terroristas em 11 de setembro de 2001, casos de lesões cutâneas negras foram investigados, em virtude da possibilidade da contaminação por antraz na cidade de Nova Iorque, entretanto era doença pustulosa causada pela riquétsia. Uma alta prevalência sorológica foi relatada entre usuários de drogas intravenosas em Baltimore. Foram diagnosticados casos na Rússia, na Ucrânia, na Eslovênia e na Coreia.

Manifestações clínicas

Dez dias após a picada do ácaro, inicia-se quadro de febre, cefaleia e mialgia. Um exame físico cuidadoso revela uma lesão de inoculação e uma linfadenopatia regional que pode ser confundida com antraz cutâneo. Depois de dois a seis dias, aparece um *rash* composto de 5 a 40 máculas que, então, se tornam papulares e, logo em seguida, vesiculares. Esta característica levou ao nome da doença. É frequentemente confundida com a varicela. Em geral, a doença é branda.

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser feito por meio da sorologia, utilizando-se a imunofluorescência (IFA). Os antígenos específicos reagem com altos títulos, mas podem ser detectados anticorpos contra outras *Rickettsia*. O diagnóstico também pode ser feito em amostras de biópsias cutâneas por meio de cultura, imunodetecção ou PCR.

Tratamento

A doxiciclina é bastante eficiente nestes casos. A prevenção baseia-se no controle dos camundongos.

Erliquiose e anaplasmose

Definição

O caso-índice de erliquiose moderna foi relatado nos Estados Unidos em 1987.[9] O paciente morreu de uma síndrome febril, provavelmente adquirida após a picada de um carrapato no Arkansas, apesar de ter recebido cloranfenicol. O paciente apresentou várias características diagnósticas inicialmente confusas; foram encontradas mórulas em polimorfonucleares (PMN) nos esfregaços de sangue e foram detectados anticorpos contra *Ehrlichia canis,* um patógeno canino, mas não humano. Presumiu-se que ele havia sido infectado pela *Ehrlichia chaffeensis;* no entanto, esta bactéria infecta monócitos, e, nesse paciente, as mórulas foram encontradas em PMN. Um diagnóstico de infecção por *Anaplasma phagocytophilum* (ou *Ehrlichia* granulocítica humana, EGH) foi considerado, mas o carrapato vetor desta doença não é encontrado no Arkansas. Atualmente, supõe-se que a afecção tenha sido causada pela *Ehrlichia ewingii,* um agente transmitido pela *Amblyomma americanum* que é prevalente no Arkansas, que infecta PMN e apresenta reação cruzada com a *E. canis,* apesar de infectar normalmente hospedeiros imunocomprometidos. Este caso ilustra a evolução dos conhecimentos sobre a erliquiose e mostra como é difícil basear o diagnóstico de uma infecção atípica apenas em resultados de sorologias.

Todas as *Ehrlichias* patogênicas para seres humanos, exceto a *E. ewingii*, podem se desenvolver em cultura.[10] A *Ehrlichia* foi reclassificada em quatro gêneros, principalmente com base na análise filogenética do RNA ribossomal 16S. Dois são os gêneros de *Ehrlichia* e *Anaplasma* associados ao carrapato (*A. phagocytophilum,* ou agente EGH, anteriormente nomeada *Ehrlichia phagocytophila*). Um dos gêneros está associado aos helmintos, *Neorickettsia,* incluindo a *Neorickettsia sennetsu* (anteriormente, *Rickettsia sennetsu,* então *Ehrlichia sennetsu*). O quarto é a *Wolbachia pipientis,* uma bactéria associada a artrópodes (insetos, crustáceos e ácaros) e vermes helmínticos (principalmente filária). Estes organismos desencadeiam reações sorológicas cruzadas. As *Ehrlichias* multiplicam-se exclusivamente nos vacúolos das células eucarióticas dos seus hospedeiros, onde formam agrupamentos denominados mórulas. Estes vacúolos são derivados dos fagossomas, o que permite às *Ehrlichias* escapar da fusão lisossomal bactericida. Nos seres humanos, as *Ehrlichias* estão associadas aos monócitos *(E. chaffeensis, E. canis, N. sennetsu)* ou às células PMN *(A. phagocytophilum, E. ewingii).*

As erliquioses podem ser adquiridas por meio da picada do carrapato ou por ingestão de vermes nematoides infectados pela água contaminada ou por intermédio de animais contaminados (peixes, caracóis) ou em decorrência da filaríase.

Erliquiose Monocítica Americana Humana *(Ehrlichia chaffeensis)*

Epidemiologia

A Erliquiose Monocítica Humana (EMH) é causada pela *E. chaffeensis.* Este organismo tem sido isolado ou identificado pela técnica da PCR apenas nos Estados Unidos, principalmente no Sudeste, no Centro-Sul, nos estados do meio Atlântico e na Califórnia (Tabela 327-3). Nos Estados Unidos, o *A. americanum* (carrapato Lone Star) é o vetor (Capítulo 359), e o cervo de cauda branca é o principal reservatório mamífero. Carrapatos imaturos são infectados pelo sangue enquanto se alimentam em hospedeiros com bacteriemia persistente. A *E. chaffeensis* é transmitida transestadialmente (permanecendo com o mesmo vetor desde um ciclo de vida até o seguinte) no carrapato, que infecta seu próximo hospedeiro (cervo ou ser humano) durante seu próximo repasto sanguíneo. A epidemiologia da doença reflete o *habitat* e a atividade do carrapato, pois a maioria dos casos é proveniente do Sul dos Estados Unidos, de áreas rurais, durante o período compreendido entre abril e setembro. Em áreas altamente endêmicas, a incidência pode atingir 100 casos por 100.000 habitantes. A gravidade dos casos depende da faixa etária, podendo justificar a menor incidência em crianças. Os homens são mais afetados do que as mulheres, em uma relação de 4:1.

Tabela 327-3

Erliquioses e anaplasmoses

DOENÇA	AGENTE	VETOR	DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA
Erliquiose monocítica humana	*Ehrlichia chaffeensis*	*Amblyomma americanum*	Estados do Centro-Sul, Sudeste e da costa do Médio Atlântico
Erliquiose granulocítica humana	*Anaplasma phagocytophilum*	*Ixodes ricinus*	Europa, China
		Ixodes scapularis	Nordeste, Centro-Norte, Noroeste da Califórnia
E. ewingii	*Ehrlichia ewingii*	*Amblyomma americanum*	Estados do Centro-Sul, Sudeste e da costa do Médio Atlântico
Erliquiose monocítica japonesa	*Neorickettsia sennetsu*	Helmintos da tainha cinzenta?	Japão
E. canis	*Ehrlichia canis*	*Rhipicephalus sanguineus*	Venezuela

Manifestações clínicas

O período de incubação dura de 7 a 10 dias após uma exposição confirmada ao carrapato em 80% dos casos. Os pacientes apresentam febre, cefaleia, mal-estar, náuseas e anorexia. Os pacientes não tratados pioram e podem precisar de tratamento intensivo. O comprometimento do trato gastrointestinal é comum, cursando com náuseas, vômitos, diarreia e dores abdominais. As manifestações neurológicas são variadas, indo desde confusão mental até coma. Observa-se *rash* em um terço dos casos e linfadenopatias em um quarto. As formas graves podem cursar com sepse e falência de múltiplos órgãos.

O hemograma apresenta leucopenia em consequência de linfopenia e neutropenia. A trombocitopenia também é frequentemente notada; pode aparecer anemia depois. Observa-se coagulopatia nas formas graves. Aumento das enzimas séricas, incluindo-se AST, ALT e LDH, pode refletir o envolvimento sistêmico dos órgãos, assim como o aumento do nível de creatinina sérica. O exame do líquido cefalorraquidiano em pacientes com sintomas neurológicos revela pleocitose e aumento do nível de proteínas. As células podem ser monocíticas ou PMN. O prognóstico na EMH depende da administração precoce da antibioticoterapia, porém a taxa de letalidade ainda é alta, de aproximadamente 2,5%. Em indivíduos infectados pelo HIV, a gravidade da doença pode ser maior; em uma série de casos, 6 de um total de 13 pacientes morreram.

Diagnóstico

O diagnóstico de EMH deve ser considerado em pacientes com queixa de febre sem etiologia determinada e com histórico de exposição ao carrapato. A EMH assemelha-se à FMMR, mas o *rash* é menos frequente. Tardiamente na evolução da doença, ela pode ser diagnosticada equivocamente como qualquer condição que curse com sepse grave.

A leucopenia associada à trombocitopenia e ao aumento no nível das enzimas hepáticas costuma determinar a etiologia. O exame cuidadoso dos esfregaços de sangue e de líquido cefalorraquidiano pode ajudar na identificação das mórulas típicas. O tratamento deve ser iniciado em qualquer caso suspeito. Confirma-se o diagnóstico biologicamente pela cultura em laboratórios especializados, utilizando-se uma linhagem celular canina, a DH82. No entanto a PCR é mais prática; a utilização de um segundo gene-alvo é útil para confirmar. A maioria dos casos atuais é diagnosticada sorologicamente por um aumento de quatro vezes ou mais nos títulos de anticorpos ou pela soroconversão. A técnica de escolha é a imunofluorescência. Um único título de 25 é indicativo do diagnóstico. Existem anticorpos de reação cruzada entre as espécies de *Ehrlichia* e com a *A. phagocytophilum. Western blot* pode ser útil para distinguir entre essas bactérias.

Tratamento

A doxiciclina (100 mg duas vezes/dia, para adultos) é o fármaco de escolha para pacientes com erliquiose. O tempo ideal do tratamento ainda não foi estabelecido, mas recomenda-se sua manutenção por, no máximo, três dias após interrupção da febre e evidência de melhora clínica, por um período mínimo de cinco a sete dias. Doença grave ou complicada requer tratamentos mais prolongados. Como as tetraciclinas são contraindicadas durante a gestação, a rifampicina tem sido utilizada com sucesso em um número limitado de gestantes com EMH documentada.

Erliquiose Granulocítica Humana *(Anaplasma phagocytophilum)*

Epidemiologia

O primeiro caso humano de infecção por *A. phagocytophilum* foi reconhecido em 1990. A doença é encontrada na América, na Ásia e na Europa (Fig. 327-4). Ela é transmitida pelo *Ixodes scapularis* (Leste da América do Norte), *Ixodes pacificus* (Oeste da América do Norte), *Ixodes ricinus* (Europa) e *Ixodes persulcatus* (Ásia), os vetores da doença de Lyme (Capítulo 321), e suas epidemiologias são semelhantes. A coinfecção com estas duas doenças pode ocorrer. A distribuição temporal da doença é paralela à atividade da ninfa do carrapato, com dois picos sazonais, um na primavera e outro no outono. Os carrapatos nascem livres da *Ehrlichia* e são infectados enquanto se alimentam de pequenos mamíferos bacteriêmicos. O cervo exerce um papel importante como hospedeiro dos carrapatos adultos e como reservatório. Em áreas altamente endêmicas, a incidência pode atingir 50 em cada 100.000 habitantes por ano. A idade média dos pacientes diagnosticados é alta, e os homens são frequentemente mais infectados do que as mulheres, com uma relação de 3:1.

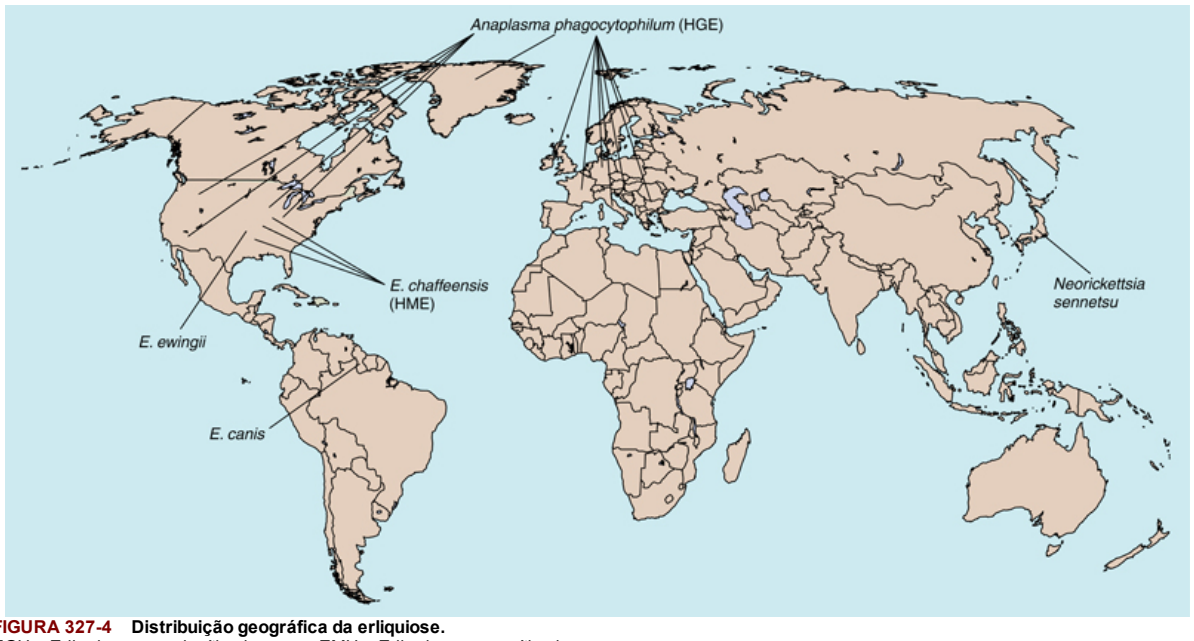

FIGURA 327-4 Distribuição geográfica da erliquiose.
EGH = Erliquiose granulocítica humana; EMH = Erliquiose monocítica humana.

Manifestações clínicas

Em geral, o tempo de incubação é de 7 a 10 dias e 80% dos pacientes relatam histórico de exposição ao carrapato. Muitas infecções podem ser assintomáticas ou oligossintomáticas, não desencadeando uma investigação diagnóstica. Com frequência, a doença começa abruptamente, com sintomas como febre, cefaleia, mal-estar e mialgia, que podem ser de grande intensidade. O *rash* é encontrado em menos de 10% dos casos. O envolvimento visceral pode ser observado, incluindo sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreia. As manifestações neurológicas incluem confusão mental, meningite e meningoencefalite.

A evolução da doença é favorável na maioria dos casos, mesmo sem terapia específica, mas em alguns pacientes a doença pode evoluir para choque séptico. Os pacientes com comorbidades correm maior risco de morte. A maioria das mortes decorre da imunossupressão induzida por *Anaplasma*, e os pacientes podem evoluir com aspergilose invasiva, candidíase, criptococose ou esofagite por herpes.

Diagnóstico

Os achados laboratoriais consistem na associação entre trombocitopenia e leucopenia (linfopenia ou neutropenia). O aumento das transaminases séricas também é frequente. O diagnóstico pode ser feito pelo exame cuidadoso dos esfregaços sanguíneos por meio da observação de mórulas dentro dos PMN (Fig. 327-5). A hemocultura é possível em células apropriadas (HL-60), e a PCR é tão útil quanto para o diagnóstico da EMH. Diagnostica-se a maioria dos casos pela sorologia, utilizando-se a IFA, comparável com a da EMH (ver anteriormente).

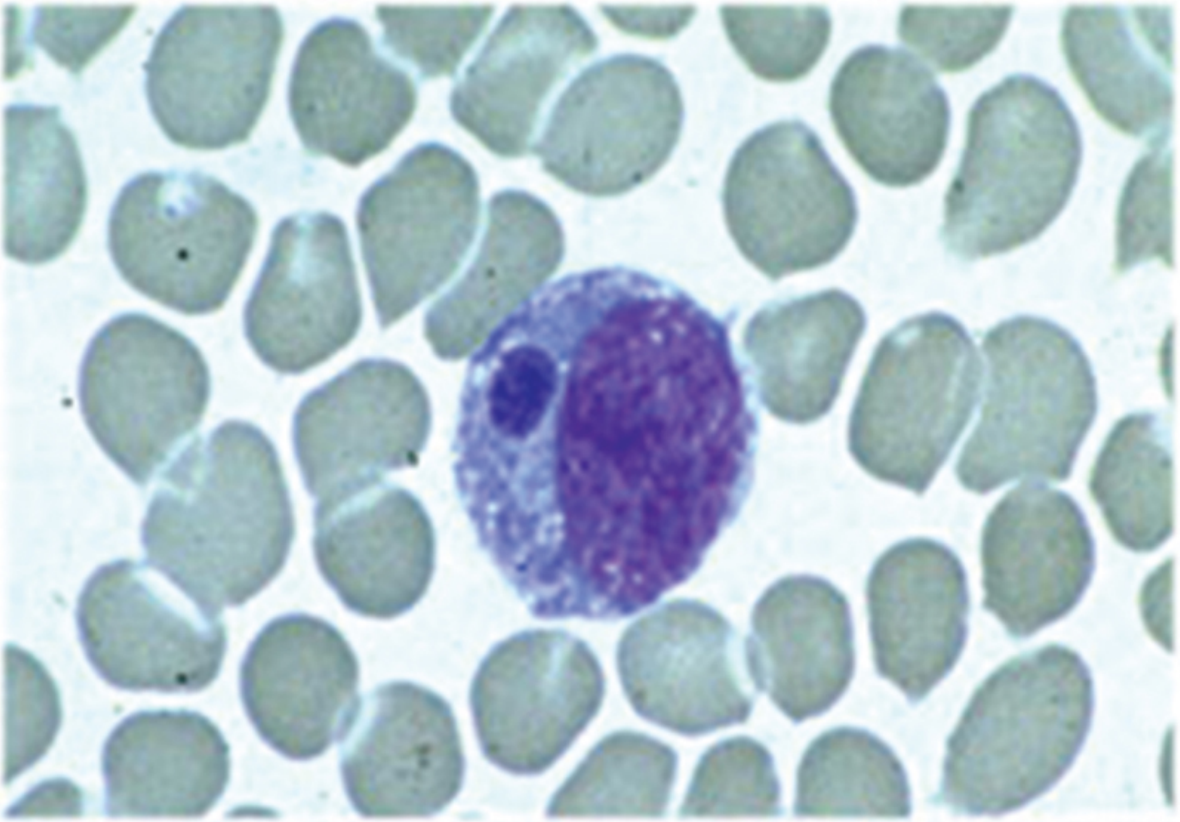

FIGURA 327-5 Leucócito (monócito) do sangue periférico contendo mórulas de *Ehrlichia* em um paciente com erliquiose monocítica humana. (Cortesia dos Centers for Disease Control and Prevention. http://www.cdc.gov/ehrlichiosis/symptoms.)

Rx

Tratamento

O tratamento também é similar ao da EMH, embora a *A. phagocytophilum* seja suscetível às fluoroquinolonas *in vitro*, porém estas não foram testadas em seres humanos.

Ehrlichia ewingii

A erliquiose granulocítica canina, relatada nos Estados Unidos em 1972, é causada pela *E. ewingii.* Estas bactérias foram caracterizadas por amplificação e sequenciamento do gene RNA ribossômico 16S. O vetor da *E. ewingii* é a *A. americanum* (Cap. 359), que também transmite a *E. chaffeensis.* Entre os 60 casos de erliquioses diagnosticados no Missouri em 1999, quatro foram causados pela *E. ewingii;* outros quatro casos foram relatados desde então pelos CDC. Esta doença era prevalente em hospedeiros imunocomprometidos (sete dentre oito pacientes), coinfectados pelo HIV ou em uso de fármacos imunossupressores. Os pacientes expostos ao carrapato apresentaram febre, trombocitopenia, leucopenia e diversos outros sintomas, inclusive meningite. As mórulas podem ser observadas nos PMN em esfregaços sanguíneos. A evolução em casos relatados foi boa; os pacientes responderam significativamente bem à doxiciclina. Os pacientes apresentaram anticorpos contra *E. chaffeensis,* e os testes de PCR mostraram-se úteis ao ser aplicados às amostras sanguíneas. Este diagnóstico deve ser considerado nas suspeitas de erliquioses em pacientes imunocomprometidos expostos aos carrapatos *A. americanum*.

Ehrlichia canis

A erliquiose monocítica canina foi descrita pela primeira vez na Algéria na década de 1930. Ela é causada pela *E. canis* e transmitida pelo carrapato do cão *Rhipicephalus sanguineus* (Cap. 359). Esse carrapato é encontrado ao redor do mundo e é prevalente em áreas quentes e temperadas. Em 1996, um único caso de infecção foi relatado, de um homem assintomático da Venezuela, que tinha um cão infectado. Recentemente, têm sido relatados casos de pacientes na América do Sul.

Uma Nova *Ehrlichia* no Wisconsin

Em quatro pacientes do Wisconsin, uma nova espécie de *Ehrlichia* estreitamente relacionada com *E. muris* foi cultivada e identificada[11] como carrapato *Ixodes scapularis*. Todos os pacientes apresentaram febre, mal-estar, dor de cabeça e linfopenia, e alguns também tiveram trombocitopenia e elevação das transaminases.

Candidatus Neoehrlichia mikurensis

A *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*, transmitida por intermédio do carrapato Ixodes, foi avaliada com base na PCR no sangue de pacientes imunocomprometidos com febre, em indivíduos europeus e na China.

Espécies *Wolbachia*

As bactérias *Wolbachia* são endossimbiontes de artrópodes e nematoides. Sabe-se que elas se encontram nas filárias, mas posteriormente demonstrou-se que elas podem causar doença em seres humanos. Essas bactérias manipulam a fertilidade do seu hospedeiro. A erradicação da *Wolbachia* nas filárias pode levar à infertilidade destas e deter a disseminação das microfilárias. Esse efeito foi demonstrado em pacientes tratados com doxiciclina para oncocercíase. Os pacientes melhoraram ao ser tratados com este fármaco, que é eficaz na *Wolbachia* e subsequentemente sobre a fertilidade do verme, mas não sobre o próprio verme. Em 2001, demonstrou-se que as reações adversas observadas após o tratamento da filariose linfática podem ser causadas pela liberação da *Wolbachia* após destruição dos vermes. Alguns autores sugeriram que erradicar a *Wolbachia* antes da prescrição anti-helmíntica evitaria essas reações. Por algum motivo, a *Loa loa* (Cap. 358) não hospeda a *Wolbachia,* e o genoma da *Wolbachia* integrado ao genoma da *Brugia malayi* a faz inacessível à terapia.

Febre Q

Definição

A febre Q é uma zoonose mundial ocasionada pela *Coxiella burnetii.* O nome febre Q é derivado de *query* (interrogação) para enfatizar o aspecto surpreendente da doença descrita pela primeira vez em Queensland, na Austrália, em 1935, por Derrick. A infecção em seres humanos é variável em gravidade, expressão clínica e curso natural

(*i.e.*, aguda ou crônica). Os CDC a consideram um potencial agente de bioterrorismo. Os ungulados e os animais domésticos são as principais fontes de infecção humana.[12]

O Patógeno

A *C. burnetii* é uma bactéria Gram-negativa que infecta naturalmente os monócitos de seus hospedeiros. Ela se multiplica em um vacúolo ácido. As cepas são heterogêneas do ponto de vista genético e antigênico e estão associadas à infecção aguda de gravidade variável. A *C. burnetii in vitro* gera um mutante deletado, não virulento, também chamado de fase II. Este mutante exibe antígenos úteis para o diagnóstico, pois estes são mais reativos durante a fase aguda.

A *C. burnetii* não é completamente eliminada após infecção aguda. Nos hospedeiros imunocomprometidos e pacientes com lesões nas válvulas cardíacas, a *C. burnetii* continua a multiplicar-se, apesar dos elevados níveis de anticorpos, e causa infecção crônica. O controle da doença na febre Q aguda está associado à formação de granuloma.

Epidemiologia

A *C. burnetii* infecta um amplo espectro de animais, inclusive mamíferos, pássaros e carrapatos. Os ungulados e os animais de estimação (gatos e cachorros) são a fonte mais comum da doença. Mamíferos são infectados por meio de aerossóis e podem eliminar a *Coxiella* nas fezes, na urina, no leite e em restos placentários. Em geral, os seres humanos infectam-se por meio de aerossóis ou, menos frequentemente, pelos derivados do leite. Foram relatadas infecções inter-humanas por meio de relação sexual, durante o parto ou por transfusão sanguínea. A *Coxiella* sobrevive no ambiente e pode disseminar-se pelo vento por grandes distâncias. Nos últimos anos, os principais surtos estiveram relacionados a ovelhas e cabras. A doença é parcialmente sazonal e relacionada ao tempo de nascimento das ovelhas. A distribuição geográfica atual é desconhecida. Considera-se a *C. burnetii* um potencial agente de bioterrorismo. Os homens adoecem mais, porém não são mais expostos ao patógeno; já as pessoas de meia-idade são mais frequentemente afetadas e hospitalizadas. O número de casos relatados recentemente aumentou de forma drástica na Europa e na Ásia. Muitos soldados americanos foram infectados na guerra do Iraque. Um surto de enormes proporções foi observado mais recentemente na Holanda.

Manifestações clínicas

Após a infecção pela *C. burnetii*, 60% dos pacientes apresentam soroconversão sem doença aparente, 38% apresentam uma doença autolimitada e apenas 2% precisam de investigação diagnóstica. Meses a anos após a infecção primária, uma infecção crônica se estabelece caso haja imunossupressão, lesão cardíaca valvar ou uma prótese vascular; o aneurisma se desenvolve em 0,2% a 0,5% dos pacientes.

Os pacientes com infecção aguda diagnosticada podem apresentar uma variedade de sintomas (Tabela 327-4). A febre prolongada isolada foi observada em 14% de mais de 1.000 pacientes. Diagnosticou-se pneumonia em 37% dos casos, sendo o único sintoma em 17%. Esta porcentagem varia de acordo com o local do estudo e atinge 90% dos casos diagnosticados. Alguns casos podem estar associados à insuficiência respiratória. A hepatite é encontrada em 60% dos casos e é a única manifestação em 40%. A associação de febre com aumento moderado das transaminases é uma pista importante. Algumas hepatopatias, especificamente em homens de meia-idade, estão associadas à síndrome inflamatória e produção de autoanticorpos e podem ser resistentes ao tratamento com antibiótico. A biópsia hepática, quando realizada, exibe granulomas caracterizados por vacúolo lipídico e circundado por um anel fibrinoide em forma de rosca. Com menos frequência (1,5% dos casos), os pacientes exibem *rash*. Os pacientes podem ter manifestações neurológicas específicas, como meningite, encefalite, meningoencefalite ou neuropatia periférica. Em 1% a 2% dos casos, os pacientes têm manifestações cardiovasculares, como a pericardite ou, mais raramente, miocardite.

Tabela 327-4

Situações que devem ser testadas sorologicamente para febre Q

FEBRE Q AGUDA (ANTÍGENO FASE II E IgG ≥200 E IgM ≥50)
Febre em um paciente em contato com ungulados
Febre prolongada inexplicável (>7 dias)
Hepatite granulomatosa
Febre e trombocitopenia
Meningoencefalite
Miocardite
Eritema nodoso
Febre durante a gravidez
Febre em um paciente em contato com um animal doméstico parturiente
Pneumonia atípica inexplicável
Febre e aumento de transaminases (duas a cinco vezes o nível normal)
Meningite asséptica
Síndrome de Guillain-Barré
Pericardite
Aborto espontâneo
FEBRE Q CRÔNICA (ANTÍGENO FASE I E IgG ≥800 E IgA ≥100)
Endocardite com hemocultura negativa
Paciente com uma valvulopatia e
Febre
Perda de peso
Fadiga
Velocidade de hemossedimentação aumentada
Transaminases aumentadas
Trombocitopenia
Paciente com rápida degradação incomum da valva protética
Febre em um paciente com um aneurisma vascular ou prótese
Osteomielite asséptica
Pericardite crônica
Múltiplos abortos espontâneos

Em geral, a evolução é favorável mesmo sem tratamento, exceto em hospedeiros especiais. Em gestantes, sintomáticas ou não, a febre Q compromete a gestação. Quando infectada durante o primeiro trimestre, a gestante normalmente evolui com aborto espontâneo. Quando a gestante é infectada mais tardiamente, a doença pode resultar em morte fetal ou prematuridade, ou a evolução pode ser normal. Metade das pacientes infectadas durante a gestação pode desenvolver infecções uterinas crônicas e evoluir depois com múltiplos abortos espontâneos. Cerca de 30% a 50% dos pacientes com lesões valvares cardíacas ou lesões vasculares apresentam endocardite crônica nos dois anos seguintes. Esta evolução não é prevenida pelo tratamento regular.

Os pacientes com endocardite pela febre Q têm uma infecção crônica com febre baixa, disfunção valvar e insuficiência cardíaca progressiva. A febre é intermitente, e as vegetações estão frequentemente ausentes no ecocardiograma. Portanto não se considera a endocardite no diagnóstico diferencial. Se não for diagnosticada, a doença piora de modo progressivo, e podem ser observados êmbolos (principalmente cerebrais) associados à insuficiência renal, esplenomegalia e hepatomegalia. Observa-se também baqueteamento digital. A principal pista para o diagnóstico em um paciente com uma valvulopatia é a queda inexplicável do estado geral (fadiga, perda de peso e febre inexplicáveis), alterações laboratoriais (leucopenia, velocidade de hemossedimentação elevada, trombocitopenia, aumento das enzimas hepáticas) ou rápida degradação de uma prótese valvar. Alguns casos de osteomielite crônica, hepatite, aneurisma micótico e infecção de prótese vascular foram relatados.

Pode ser observada leucopenia; a trombocitopenia é frequente, assim como o aumento das enzimas hepáticas. A circulação de anticorpos antifosfolipídicos é observada, assim como a de anticorpos antimúsculo liso. Durante a endocardite, os anticorpos antinucleares, a hematúria microscópica e o fator reumatoide são frequentemente encontrados.

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se principalmente na sorologia (Tabela 327-4). A detecção direta pela cultura e pela PCR ou a imuno-histoquímica da valva, do fígado ou das amostras de sangue são úteis, porém a sorologia com a IFA é o melhor método. Dois antígenos (fase I e fase II) podem ser testados. Diagnostica-se a febre Q aguda quando a soroconversão ou um aumento de quatro vezes é obtido usando-se o antígeno da fase II. Um único teste sérico exibindo títulos de anticorpos IgG iguais ou superiores a 200 e IgM iguais ou superiores a 50 contra a fase II também é diagnóstico. Durante a febre Q crônica, os anticorpos apresentam títulos maiores e são encontrados tanto contra a fase I quanto contra a II. A IgG na fase I com títulos de 800 ou 1.600 é diagnóstica de infecção crônica assim como é a IgA com títulos de 100 ou mais. A sorologia é útil para o acompanhamento dos pacientes com febre Q aguda e comorbidades e para aqueles com febre Q crônica tratada.

Tratamento

O tratamento é fácil durante a febre Q aguda. A doxiciclina é o antibiótico mais eficiente e deve ser prescrita por duas semanas. Alguns pacientes com hepatite não respondem bem devido a uma resposta imune excessiva. Eles melhoram rapidamente com um período curto de glucocorticoides. Em gestantes, o uso de cotrimoxazol durante toda a gestação evitaria uma evolução desfavorável. Quanto à endocardite, um tratamento bactericida é necessário. *In vitro*, a eficácia do antibiótico é prejudicada pelo pH baixo dos vacúolos nos quais a *C. burnetii* se instala. A hidroxicloroquina é capaz de aumentar o pH destes vacúolos e restaurar o efeito bactericida da doxiciclina. Em pacientes com endocardite, o tratamento recomendado é uma combinação de doxiciclina (200 mg diariamente) e hidroxicloro (600 mg/dia, ajustados depois para se atingir uma concentração plasmática de 1 mg/mL). Este esquema é prescrito por 18 a 36 meses, de acordo com os resultados sorológicos. Recentemente, foi observado que um resultado mais favorável e rápido foi obtido com níveis séricos de doxiciclina maiores que 5 μg/mL. Algumas cepas podem ser resistentes à doxiciclina, e novos macrolídeos constituem uma alternativa. O principal problema com este tratamento é a fotossensibilidade; a exposição solar deve ser evitada. Um tratamento alternativo é a combinação de doxiciclina com ofloxacina por três anos ou mais.

Prevenção

A prevenção baseia-se no controle veterinário dos animais. Atualmente, já está disponível uma vacina na Austrália.

Referências Gerais

1. Merhej V, Angelakis E, Socolovschi C, et al. Genotyping, evolution and epidemiological findings of Rickettsia species. *Infect Genet Evol*. 2014;25:122–137.
2. Sahni SK, Narra HP, Sahni A, et al. Recent molecular insights into rickettsial pathogenesis and immunity. *Future Microbiol*. 2013;8:1265–1288.
3. Openshaw JJ, Swerdlow DL, Krebs JW, et al. Rocky mountain spotted fever in the United States, 2000-2007: interpreting contemporary increases in incidence. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83:174–182.
4. Vaughn MF, Delisle J, Johnson J, et al. Seroepidemiologic study of human infections with spotted fever group Rickettsiae in North Carolina. *J Clin Microbiol*. 2014;52:3960–3966.
5. Parola P, Paddock CD, Socolovschi C, et al. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:657–702.
6. Mediannikov O, Socolovschi C, Edouard S, et al. Common epidemiology of Rickettsia felis infection and malaria. *Africa. Emerg Infect Dis*. 2013;19:1775–1783.
7. Tsioutis C, Chaliotis G, Kokkini S, et al. Murine typhus in elderly patients: a prospective study of 49 patients. *Scand J Infect Dis*. 2014;46:779–782.
8. Janardhanan J, Trowbridge P, Varghese GM. Diagnosis of scrub typhus. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12:1533–1540.
9. Ismail N, Bloch KC, McBride JW. Human ehrlichiosis and anaplasmosis. *Clin Lab Med*. 2010;30:261–292.
10. Pujalte GC, Chua JV. Tick-borne infections in the United States. *Prim Care*. 2013;40:619–635.
11. Pritt BS, Sloan LM, Johnson DK, et al. Emergence of a new pathogenic Ehrlichia species, Wisconsin and Minnesota, 2009. *N Engl J Med*. 2011;365:422–429.
12. Das I, Guest N, Steeds R, et al. Chronic Q fever: an ongoing challenge in diagnosis and management. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2014;25:35–37.

No Brasil

A febre maculosa das montanhas rochosas causada pela Rickettsia rickettsii é a riquetsiose mais comum no Brasil, onde é conhecida como febre maculosa brasileira. A maioria dos casos ocorre nos Estados de São Paulo e Minas Gerais, mas há relatos de ocorrência da doença em todos os estados do sudeste e do sul. Em razão de sua relevância e alta taxa de mortalidade a febre maculosa é doença de notificação compulsória. Apenas um caso detectado pode indicar a existência de um surto, exigindo a adoção imediata de medidas de controle. No Estado de São Paulo dois carrapatos estão associados à transmissão de R. rickettsii aos seres humanos, o Amblyomma cajennense, na parte central do estado, e o Amblyomma aureolatum, no leste, onde a Mata Atlântica oferece condições ideais de umidade e temperatura ao longo do ano. O Amblyomma aureolatum se alimenta de carnívoros silvestres, como raposas e gambás na Mata Atlântica e de cães domésticos em áreas rurais.

Os casos confirmados de febre maculosa no Brasil foram, nos últimos quatro anos, 135 em 2012, 116 em 2013, 165 em 2014 e 158 em 2015. Esta doença mantém-se com alta letalidade, tendo ocorrido 52 óbitos em 2012, 37 em 2013, 63 em 2014 e 64 em 2015.

No Brasil, no grupo do tifo exantemático apenas o tifo murino foi descrito nos Estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais.

Bibliografia

Ogrzewalska M, et al. Epidemiology of Brazilian spotted fever in the Atlantic Forest, state of São Paulo, Brazil. *Parasitology*. 2012;139:1283–1300.

Galvão MAM, et al. Rickettsioses emergentes e reemergentes numa região endêmica do Estado de Minas Gerais, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2002;18:1593–1597.

Amâncio FF, et al. Aspectos epidemiológicos dos casos de febre maculosa brasileira ocorridos em Minas Gerais, Brasil, 2000 a 2008. *Cadernos de Saúde Pública*. 2011;27:1969–1976.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/febre-maculosa.

Araujo RP, et al. Febre maculosa no Brasil: estudo da mortalidade para a vigilância epidemiológica. *Cadernos de Saúde Coletiva*. 2015;23:354–361.

Zoonoses

Stuart Levin

Kamaljit Singh

Definição

Zoonoses são classicamente definidas como infecções ou doenças transmitidas naturalmente entre humanos e animais vertebrados. Há cerca de 1.400 patógenos humanos dos quais aproximadamente 800 espécies são zoonóticas. As zoonoses podem ser de origem bacteriana, viral, fúngica, parasitária ou consequentes de exposição a agentes não convencionais, tais como os príons.[1] Dos aproximadamente 400 patógenos emergentes ou reemergentes nos últimos 70 anos, 60% são conhecidos por serem zoonóticos, com um número desproporcional de novas zoonoses sendo provocadas por vírus RNA. As doenças transmitidas por artrópodes são zoonoses prototípicas, mas ao passo que as infecções como a febre do Nilo Ocidental, *Schistosoma japonicum*, *Trypanosoma rhodesiense* e malária por *Plasmodium knowlesi* são zoonoses, outras doenças relacionadas, tais como *Schistosoma mansoni*, *Trypanosoma gambiense* e malária por *Plasmodium vivax*, não são zoonoses, porque estes patógenos são transferidos de humano para humano e não dependem de reservatórios vertebrados. Infestações de humanos com ectoparasitas, do mesmo modo, não são consideradas zoonoses.

Temos pouca habilidade em prever como um patógeno zoonótico emergente irá agir. A maioria dos patógenos zoonóticos, como a raiva, entra em um humano e provoca a doença; no entanto, nesses casos, os humanos são hospedeiros finais, e é improvável que transmitam a doença para outros. Menos comuns, os patógenos como o vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou o *influenza* A H1N1 suíno recombinante (pH1N1/2009) entram na população humana com grande dificuldade, mas são transmitidos entre humanos com sucesso unicamente para provocar epidemias globais. A ênfase atual sobre as infecções emergentes, que são predominantemente zoonoses, e o potencial para novas pandemias acentuadamente elevam a necessidade que a medicina humana seja integrada com a medicina veterinária e a pesquisa veterinária. Este é o conceito do *One Health*, iniciativa que exige maior colaboração entre médicos, veterinários e técnicos de saúde ambiental para a saúde perfeita de todas as espécies do planeta.[2,3]

Epidemiologia

Durante o curso da evolução, os humanos buscaram a companhia dos vertebrados por muitas razões, incluindo seu relacionamento como animais de estimação. Nos Estados Unidos, menos de 60% das famílias têm animais de estimação; uma porcentagem surpreendente de 56% dos donos de cães dormem perto do seu cão, enquanto entre os donos de gatos, 75% dormem com o seu animal.[4] Os mais de 100 milhões de cães e gatos nos Estados Unidos facilitam a transmissão de mais de 250 espécies infecciosas diferentes e causam mais de 1 milhão de ferimentos de mordedura por ano. Outros animais de estimação incluem pássaros, peixes e répteis (particularmente comuns são pequenas tartarugas de estimação que podem transmitir salmonelose). Outra tendência popular é a manutenção de animais exóticos como animais de estimação, muitos dos quais são importantes reservatórios de uma variedade de patógenos humanos virais e bacterianos.

Nos Estados Unidos, quase todos os agentes infecciosos transmitidos por artrópodes adquiridos de vertebrados derivam de carrapatos ou mosquitos. Os carrapatos são o vilão mais comum,[5] e a doença de Lyme é a doença infecciosa transmitida por artrópodes mais comum nos Estados Unidos (Cap. 321). Pelo menos cinco agentes patogênicos transmitidos por carrapatos são conhecidos por ser transmitidos pelo *Ixodes scapularis* (o principal carrapato vetor para a doença de Lyme): *Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma phagocytophilum* (um agente causador de anaplasmose, anteriormente conhecida como erliquiose granulocítica humana), *Babesia microti* (um agente de babesiose humana), *Borrelia miyamotoi* (um agente de febre recorrente) e o vírus da encefalite de Powassan. Dois ou mais desses agentes patogênicos podem ser transmitidos por uma única picada de carrapato, resultando em 30 permutações diferentes de infecções mistas. Além disso, duas espécies geograficamente distintas de *Borrelia* (Cap. 322) causam febres recidivantes nos Estados Unidos, com a *Borrelia hermsii* descrita nos estados de montanha localizados a oeste do rio Mississippi e a *Borrelia turicatae* nos estados das planícies do Sudoeste. Os perigos das picadas de mosquito incluem quase todas as encefalites transmitidas por vetores, como o vírus da encefalite de São Luís e do Nilo Ocidental (Cap. 383).

O reconhecimento de novas zoonoses como os vírus Hendra e Nipah (henipavírus) e a SARS (síndrome respiratória aguda grave) por coronavírus tem intensificado a pesquisa em reservatórios animais selvagens, especialmente entre as mais de 1.000 espécies de Chiroptera ou morcegos. Os morcegos têm sido conhecidos como a origem de uma série de vírus "antigos", como o vírus da febre amarela (Capítulo 381) e o vírus da encefalite japonesa, mas agora também são reconhecidos como a fonte de uma sucessão de zoonoses emergentes altamente patogênicas, incluindo Ebola, Marburg, MERS (síndrome respiratória do Oriente Médio) e coronavírus. (Os camelos dromedários também foram identificados como hospedeiros para MERS.) Outra área de grande interesse corresponde aos vírus da gripe aviária altamente patogênicos (HPAIV) que se espalharam a partir de aves selvagens e patos para galinhas e humanos, tais como o A/H5N1, com mais de 640 casos e 380 mortes desde 2003, e outros vírus aviários, como o A/H7N9, com 132 casos confirmados em laboratório e 38 mortes desde março de 2013. As zoonoses suínas emergentes incluem o novo vírus de origem suína A/H1N1 de 2009, que teve origem em fevereiro de 2009 em Veracruz, no México. Outras infecções por novos vírus de gripe suína (p. ex., vH3N2) foram documentadas em feirantes e porcos em feiras agrícolas nos Estados Unidos desde 2007.[6] Além disso, a convivência em estreito contato com suínos, uma prática de criação comum na Ásia, tem sido associada a uma meningite rapidamente fatal emergente por *Streptococcus suis*.

O risco de contrair uma zoonose é maior por meio de contato direto com animais (principalmente para açougueiros, caçadores, pescadores ilegais, contrabandistas de animais exóticos e viajantes internacionais); exposição e inalação de partículas aéreas infectadas; picadas de insetos; contato com produtos de sangue humano previamente infectado e contato e ingestão de água contaminada por animais ou alimentos malcozidos, como carnes, ovos, laticínios, peixes e frutos do mar; e por atos de bioterrorismo. Além disso, fazendeiros, pesquisadores de laboratórios, exploradores de cavernas, excursionistas e veterinários correm maior risco de contrair uma zoonose do que a população em geral. Os agentes infecciosos transmitidos por vetores a partir de fontes animais incluem todas as classes microbianas: vírus e príons, bactérias e riquétsias, fungos, helmintos e protozoários. Os hospedeiros imunocomprometidos, tais como esplenectomizados, transplantados, pacientes com síndrome da imunodeficiência humana adquirida (AIDS), pacientes em tratamento de quimioterapia (incluindo biológicos utilizados em reumatologia e oncologia) e mulheres grávidas e seus fetos, estão em maior risco de doença clínica quando expostos aos diversos agentes infecciosos. A doença de Chagas, uma infecção protozoária, é uma zoonose na América do Sul, mas não é endêmica nos Estados Unidos (com apenas sete casos autóctones descritos desde 1955); no entanto a imigração a partir da América Latina levou a uma "globalização" da doença, com uma estimativa de 300.000 pessoas com infecção pelo *Trypanosoma cruzi* nos Estados Unidos e o potencial de transmissão da infecção por meio do sangue, do parto ou do transplante de órgãos. A *Leishmania donovani* é quase sempre uma zoonose de reservatório em pequenos animais, mas na Índia estabeleceu-se na população humana, com as fêmeas de flebotomíneos sendo o vetor de transmissão de humano para humano.

Com a redução da área do planeta, o advento do aquecimento global e a permanência de territórios em conflito, novas doenças infecciosas parecem ser inevitáveis e doenças anteriormente raras estão emergindo em locais inesperados (Tabela 328-1), por meio da exploração de localidades consideradas inóspitas e pela ameaça crescente de terrorismo ou guerra biológica. Há dezenas de milhares de anos, as comunidades humanas consistiam em pequenos grupos de pessoas vivendo em regiões muito diferentes, o que representava um risco muito baixo para epidemias globais. A urbanização crescente, a convivência entre humanos e animais domésticos e a falta de saneamento adequado ameaçam aumentar dramaticamente a incidência e a gravidade de doenças infecciosas epidêmicas.

Tabela 328-1

As mais novas zoonoses nos Estados Unidos (infecções emergentes)

DOENÇA*	AGENTE INFECCIOSO	ACHADOS CLÍNICOS	VETOR/AQUISIÇÃO
Erliquiose, monocítica	*Ehrlichia chaffeensis* (Cap. 327)	Febre, mialgia, leucopenia, inclusões de monócitos raramente vistas, erupção maculopapular em uma minoria	*Amblyomma* por picada de carrapato (estrela)
Anaplasmose granulocítica humana (AGH)	*Anaplasma phagocytophilium* (Cap. 327)	Febre, mialgia, leucopenia, inclusões de granulócitos vistas com frequência no esfregaço sanguíneo	*Ixodes* por picada do carrapato (dos cervos)
"Síndrome da gripe"	*Ehrlichia ewingii* (Cap. 327)	Hospedeiro imunocomprometido – febre, mialgia	*Amblyomma*
STARI (doença exantemática associada ao carrapato-do-sul nos Estados Unidos)	Desconhecido	Doença tipo Lyme	*Amblyomma*
Febre recorrente	*Borrelia hermsii* e *Borrelia turicatae* (Cap. 322)	Febre, cefaleias, mialgias	Carrapatos *Ornithodorus*
Doença da arranhadura do gato	*Bartonella* spp. (há oito *Bartonella* spp. zoonóticas identificadas) (Cap. 315)	Linfadenopatia cervical em hospedeiros normais e angiomatose cutânea e hepática em pacientes com AIDS	Arranhadura ou mordida do gato
Diarreia hemorrágica	*Escherichia coli* entero-hemorrágica O157:H7 (outras cepas produtoras de toxina Shiga) (Cap. 304)	Sangramento retal, disenteria, síndrome urêmico-hemolítica	Carne malpassada contaminada
Síndrome pulmonar por hantavírus	Hantavírus — Sin Nombre (Cap. 381)	Edema pulmonar não cardíaco, hematócritos elevados	Fômites de roedores selvagens
Diarreia por Cryptosporidium	*Cryptosporidium parvum* (Cap. 350)	Diarreia aquosa prolongada	Água contaminada – gado e ovelhas
Paragonimíase	*Paragonimus kellicotti* (Cap. 356)	Diarreia, tosse, dor torácica pleurítica, hemoptise	Lagostins de água doce
Disenteria	*Campylobacter jejuni* (Cap. 303)	Disenteria, artrite reativa e síndrome de Guillain-Barré	Frango contaminado
Úlcera cutânea piogênica	*Capnocytophaga canimorsus* (Cap. 280)	Sepse, infecção cutânea	Mordidas de cachorro
Encefalite da febre do Oeste do Nilo	Vírus do Oeste do Nilo (Caps. 382 e 383)	Encefalite, mielite, síndrome de Guillain-Barré, febre do Oeste do Nilo	Picada de mosquito, aves
SARS	Coronavírus (Cap. 366)	Infecção grave do trato respiratório inferior	Morcego-de-ferradura
Leishmaniose cutânea	*Leishmania mexicana* (Cap. 348)	Nódulos cutâneos e úlceras	Rato-de-madeira

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; SARS = síndrome respiratória aguda grave.

* Consulte o índice e o índice remissivo para localizar uma discussão mais detalhada de cada doença.

Manifestações clínicas

As zoonoses manifestam-se por meio de uma variedade de síndromes clínicas, incluindo doenças respiratórias (Tabela 328-2), doença do sistema nervoso central (Tabela 328-3) e erupções ou lesões cutâneas (Tabela 328-4). Outras síndromes clínicas zoonóticas podem apresentar-se como sepse, poliartrite, icterícia, insuficiência renal aguda, endocardite ou diarreia (Tabela 328-5).

Tabela 328-2

Zoonoses do trato respiratório

DOENÇA*	MICRO-ORGANISMO†	ACHADOS CLÍNICOS	RESERVATÓRIO E/OU VETOR
Psitacose‡	*Chlamydophila psittaci* (Cap. 318)	Pneumonia, frequentemente grave	Aerossóis de papagaios, patos, perus
Febre Q	*Coxiella burnetii* (Cap. 327)	Pneumonia, hepatite, miocardite	Transportado pelo ar do solo contaminado por ovelhas, cabras e gatos, sobretudo se a fêmea estiver parturiente
Tularemia	*Francisella tularensis* (Cap. 311)	Úlcera cutânea e nó regional, pneumonia e nó hilar; efusão pleural	Contato com coelho (inverno) e picadas de carrapatos e moscas
Peste	*Yersinia pestis* (Cap. 312)	Nós inguinais, peste bubônica (a pneumonia basilar desenvolve-se aos 10%); ampliação do nó hilar	Pulgas de cães da pradaria, esquilos, ratos
Síndrome cardiopulmonar por Hantavírus	Hantavírus (Cap. 81)	Respiratório superior para respiratório inferior para síndrome do desconforto respiratório superior (SDRA) para morte	Fômites do rato-veadeiro: urina, fezes, saliva
Pneumonia por *Rhodococcus*	*Rhodococcus equi*	A pneumonia frequentemente cavita nos indivíduos com AIDS e outros pacientes imunossuprimidos	Esterco de cavalo, solo
Pneumonia por *Mycoplasma arginini*	*Mycoplasma arginini* (Cap. 317)	Pneumonia, sepse, neutropenia	Ovelhas, cabras
Doença do pé-mão-boca	*Aftovírus*	Infecção do trato respiratório superior não específico, vesículas orais	Mamíferos de cascos fendidos
Coqueluche	*Bordetella bronchiseptica* (Cap. 313)	Pneumonia, bronquite, coqueluche	Cães
Histoplasmose	*Histoplasma capsulatum* (Cap. 332)	Pneumonia ou febre de origem desconhecida	Morcegos
Antraz	*Bacillus anthracis* (Cap. 294)	Ampliação mediastinal com TC; pneumonia normalmente ausente	Mamíferos herbívoros
Mormo	*Burkholderia mallei* (Cap. 306)	Pneumonia, traqueobronquite erosiva	Cavalos, mulas

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; TC = tomografia computadorizada.

* Consulte o índice e o índice remissivo para localizar uma discussão mais detalhada de cada doença.

† Por causa da natureza delicada de alguns organismos, do desenvolvimento rápido das ferramentas de diagnóstico e do risco que alguns agentes atribuem aos funcionários de laboratórios, um microbiologista clínico deve ser consultado caso esses agentes sejam considerados em um diagnóstico diferencial do paciente.

‡ Ocorre em mais de 1.000 espécies de animais.

Tabela 328-3

Zoonoses do sistema nervoso central

DOENÇA*	ORGANISMO	ACHADOS CLÍNICOS	AQUISIÇÃO
Listeriose	*Listeria monocytogenes* (Cap. 293)	Meningite purulenta durante a gestação, em pacientes >65 anos, em neonatos e em imunossuprimidos	Queijo não pasteurizado e outros produtos lácteos; gado, cabra
Leptospirose	*Leptospira interrogans* (Cap. 323)	Meningite asséptica, síndrome hepatorrenal	Cães assintomáticos, gados; fonte de água comum
Encefalite da herpes B	Cercopithecine herpesvírus (herpesvírus B) (Cap. 414)	Encefalite difusa, progressiva	Mordidas ou arranhões de macacos da espécie *Macaca*
Doença de Lyme	*Borrelia burgdorferi* (Caps. 321 e 322)	Meningite linfocítica, neuropatia sensório-motora, paralisia cerebral	Picada de carrapato
Coriomeningite linfocítica	Vírus da coriomeningite linfocítica (Cap. 412)	Meningite linfocítica, ocasionalmente com pneumonia	Inalação das secreções de ratos, urina, fezes, saliva
Encefalite transmitida por mosquito (EUA)	Encefalite equina oriental, ocidental, de St. Louis, Califórnia; vírus do Oeste do Nilo (Cap. 383)	Encefalite difusa, menos grave; encefalite da Califórnia, mais grave; encefalite equina oriental, mielite, meningite	Transmitida por mosquito dos cavalos, das aves
Encefalite por raiva	Raiva (Cap. 414)	Encefalite; quase sempre fatal	Mordidas de cães, gambás, morcegos, guaxinins, raposas
Toxoplasmose	*Toxoplasma gondii* (Cap. 349)	Múltiplas massas no cérebro no paciente com AIDS	Fezes de gato ou ingestão de carne de cordeiro ou de porco malcozida
Cisticercose cerebral	*Taenia solium* (Cap. 354)	Epilepsia, cistos no SNC, meningite eosinofílica, hidrocéfalo	Fecal-oral; contaminação de alimento com ovos de larvas da carne de porco
Nova variante da doença de Creutzfeldt-Jakob	Príon (partícula proteinácea infecciosa) (Cap. 415)	Demência, ataxia, mioclono	Carne do gado que se alimentou de restos de carcaças de ovelhas contaminadas
Vírus Nipah (Cap. 414)	Paramixovírus	Encefalite aguda, morte	Contato com porcos, morcegos-da-fruta
Vírus Hendra	Paramixovírus	Pneumonite, encefalite	Cavalos, morcegos-da-fruta

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; SNC = sistema nervoso central.

* Consulte o índice e o índice remissivo para localizar uma discussão mais detalhada de cada doença.

Tabela 328-4

Zoonoses causadoras de erupção ou nódulo-úlcera cutânea

DOENÇA*	MICRO-ORGANISMO†	ACHADOS CLÍNICOS	RESERVATÓRIO E/OU VETOR
Erliquiose (monocítica)	*Ehrlichia chaffeensis* (Cap. 327)	Erupção macular (vista em < da metade dos pacientes) com uma distribuição central; prevalente no Centro-Sul dos EUA	Picada de carrapato
Leptospirose	*Leptospira interrogans* (Cap. 323)	Erupção macular central em 20%, com enantema ocasional, sufusão da conjuntiva, síndrome hepatorrenal	Água contaminada por urina; cães, gado
Doença de Lyme	*Borrelia burgdorferi* (Caps. 321 e 322)	Eritema migrans; 20% dos pacientes têm lesões múltiplas	Reservatório do rato – picada de carrapato
Febre maculosa das Montanhas Rochosas	*Rickettsia rickettsii* (Cap. 327)	Distribuição acral ou periférica da erupção macropapular para a hemorrágica para as lesões gangrenosas – sem escaras	Picada de carrapato
Tifo (epidêmico)	*Rickettsia prowazekii* (Cap. 327)	Erupção macular com uma distribuição central (pode ser hemorrágica)	Pulgas ou fômites do esquilo-voador
Febre maculosa	*Rickettsia parkeri* (Cap.327)	Escaras, febre, cefaleia, erupção cutânea generalizada envolvendo as palmas e plantas	*Amblyomma maculatum*
Doença da arranhadura do gato	*Bartonella* spp. (Cap. 315)	Angiomatose bacilar, peliose hepática em pacientes com HIV, adenopatia cervical, endocardite bacteriana subaguda, febre de origem desconhecida	Arranhadura ou mordedura de gato
Tularemia	*Francisella tularensis* (Cap. 311)	Úlcera e nódulo, síndrome tifoide, pneumonia	Contato com coelhos e picadas de carrapato
Antraz	*Bacillus anthracis* (Cap. 294)	Úlceração indolor, edematosa, não purulenta, que se torna preta e necrótica ao longo dos dias; mediastinite	Produtos de origem animal (de animal herbívoro), incluindo peles de animais
Rickettsialpox (febre maculosa por *Rickettsia*)	*Rickettsia akari*, *Rickettsia conorii*, *Rickettsia africae* (outras oito encontradas em todos os continentes) (Cap. 327)	Febre, erupção cutânea, escaras (múltiplas), "*tache noire*" (*R. africae*, frequentemente múltipla)	Ácaros de ratos domésticos
Varíola de macaco	Orthopoxvírus (Cap. 372)	Lesões maculopustulares múltiplas com linfadenopatias	Cães-da-pradaria (EUA), roedores africanos
Erisipeloide	*Erysipelothrix rhusiopathiae* (Cap. 295)	Dedo ruborizado, edemaciado, doloroso; endocardite bacteriana subaguda	Picada cutânea durante a limpeza de peixes, animais para consumo de carne domésticos

* Consulte o índice e o índice remissivo para localizar uma discussão mais detalhada de cada doença.

† Por causa da natureza delicada de alguns organismos, do desenvolvimento rápido das ferramentas de diagnóstico e do risco que alguns agentes atribuem aos funcionários de laboratórios, um microbiologista clínico deve ser consultado caso esses agentes sejam considerados em um diagnóstico diferencial do paciente.

Tabela 328-5

Outras síndromes clínicas zoonóticas

DOENÇA*	ORGANISMO
Síndrome séptica	*Streptococcus suis, Capnocytophaga canimorsus, Yersinia enterocolitica, Pasteurella multocida, Rickettsia rickettsii, Streptobacillus moniliformus, Rickettsia conorii, Leptospira icterohaemorrhagiae*
Poliartrite	*Streptobacillus moniliformus, Borrelia burgdorferi, Spirillum minus, Brucella* spp., alfa vírus — seis grupos (Ross River, Sindbis, Mayaro, chikungunya, o'nyong-nyong, igbo-ora)
Icterícia	*Coxiella burnetii, Leptospira icterohaemorrhagiae*, febre amarela (silvática), hepatite E, equinococose, *Fasciola hepatica*
Insuficiência renal (aguda)	*Leptospira*, hantavírus, *Rickettsia rickettsii, Rickettsia conorii, Escherichia coli* O157
Endocardite	*Bartonella, Coxiella burnetii, Erysipelothrix rhusiopathiae, Brucella, Streptococcus suis, Listeria monocytogenes, Chlamydia psittaci*
Diarreia	*Salmonella, Campylobacter jejuni*, Shiga toxina-positiva *E. coli, Giardia intestinalis, criptosporidia, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia enterocolitica*

* Consulte o índice e o índice remissivo para localizar uma discussão mais detalhada de cada doença.

As doenças infecciosas zoonóticas emergentes incluem os vírus de encefalite Nipah e Hendra, pneumonia por hantavírus e febre por hantavírus com insuficiência renal, a SARS e MERS por coronavírus, a encefalite do Nilo Ocidental (que se espalhou de costa a costa nos Estados Unidos em três anos e é agora, aparentemente, um residente permanente), a varíola dos macacos (um surto que, na região superior do Centro-Oeste dos Estados Unidos, foi causado por cães-da-pradaria de estimação abrigados ao lado de um rato gambiano importado infectado com o vírus), a *Leishmania mexicana* no Texas e pelo menos oito a dez febres maculosas por *Rickettsia* transmitidas por carrapatos recém-identificadas em todo o mundo, incluindo a *Rickettsia felis* transmitida por pulgas na Califórnia e a *Rickettsia parkeri* transmitida por carrapatos nos estados da Costa do Golfo. A gripe H5N1 aviária e A/H7N9, pH1N1/2009 (suína), a SARS e MERS por coronavírus e a febre do Nilo Ocidental recentemente expuseram a fragilidade da nossa aldeia mundial. Entretanto as zoonoses exóticas permanecem uma causa menos frequente de febre em viajantes do que os famosos patógenos comuns gastrointestinais e pulmonares.

Diagnóstico

As doenças ambientais não associadas a animais ou relacionadas a viagens podem ser confundidas com zoonoses. A maioria das doenças causadas por *Legionella pneumophila, Plasmodium falciparum, Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Burkholderia pseudomallei, Chromobacterium violaceum, Aeromonas hydrophila* e fungos veiculados pelo ar, como *Blastomyces dermatiditis, Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*, é adquirida por meio da exposição ambiental e apenas relacionada a hospedeiros animais. O *Sporothrix schenckii*, patógeno normalmente adquirido no ambiente através de abrasões causadas pela vegetação, também é transmitido por meio de lesões cutâneas ulceradas de gatos para seus donos e cuidadores. A histoplasmose é adquirida por exploradores de cavernas (espeleólogos) em locais contaminados por fezes de morcego.

Infelizmente, os nomes de algumas doenças podem ser enganadores, interferindo no diagnóstico correto. A transmissão da febre maculosa das Montanhas Rochosas por carrapatos, na verdade, é mais comum no sudeste dos Estados Unidos do que nas Montanhas Rochosas, já tendo sido descrita na cidade de Nova Iorque. Por sua vez, a distribuição geográfica da doença exantemática associada ao carrapato-do-sul dos Estados Unidos (STARI), uma infecção semelhante à doença de Lyme transmitida pelo carrapato-da-estrela-solitária (*Lone Star*), *Amblyomma americanum*, tem-se expandido para áreas onde a transmissão da *B. burgdorferi* por *Ixodes scapularis* ocorre, resultando em diagnósticos errôneos de borreliose de Lyme. A região urbana de Nova Iorque continua sendo a maior fonte de doença pustulosa pela riquétsia, onde foi inicialmente descrita há 60 anos.[7] Vegetarianos e pessoas que não se alimentam de carne suína já foram seriamente infectados pelo parasita de porcos *Taenia solium* como resultado da contaminação dos alimentos por fezes de fontes humanas infectadas. Surtos recentes de doença zoonótica transmitida por alimentos, como os casos da *Escherichia coli* produtora da toxina Shiga em couves de bruxelas contaminadas na Alemanha e dos melões contaminados com *Listeria* nos Estados Unidos em 2011, destacam a dificuldade de identificar a fonte original do surto da doença. A separação de uma infecção da fonte de transmissão, ou a falta de conhecimento, muitas vezes ofusca o diagnóstico de uma zoonose. Por exemplo, um surto inesperado de leptospirose entre atletas de triatlo expostos a copos de água contaminados pela urina de animais pode não ser reconhecido por médicos em contexto não endêmico. Zoonoses parasitárias emergentes como o verme pulmonar *Paragonimus kellicotti* (adquirido pela ingestão de lagostas contaminadas da bacia do rio Mississippi), embora sejam desconhecidas para a maioria dos médicos e microbiologistas, são bem reconhecidas por veterinários na América do Norte.

O vírus da *influenza* A humano, até pouco tempo atrás, não era considerado uma zoonose; entretanto a recombinação entre as espécies dos vírus da *influenza* humana, suíno e aviário pode ocorrer em áreas singulares como o sul da China ou o México (pH1N1/2009), onde grandes concentrações de patos, porcos e pessoas coabitam. A incubação viral das três espécies de *influenza* no porco, com o rearranjo dos antígenos e a subsequente disseminação para humanos de "novas" cepas de *influenza* virulentas, pode levar a pandemias de *influenza* que em números claros (bilhões) ultrapassam qualquer epidemia de varíola ou peste que tenha ocorrido no passado.[8] Inicialmente, o HIV-1 e o HIV-2 eram transmitidos como vírus de imunodeficiência simiesca, de chimpanzés e primatas magabey, respectivamente, para humanos. Assim como a *influenza*, os subsequentes 60 milhões de casos de HIV não necessitam mais de um hospedeiro animal para continuar a transmissão. Como essas pandemias de AIDS e *influenza* agora são disseminadas de humano para humano sem a ajuda de um hospedeiro animal inicial, a Organização Mundial da Saúde não as considera mais zoonoses.

A hanseníase, uma doença de notoriedade bíblica, transmitida de humanos para humanos, é endêmica em pelo menos três espécies animais, incluindo o tatu. Este animal raramente foi implicado na transmissão desta doença para humanos nos Estados Unidos.

Apesar do grande número de zoonoses descrito, os médicos que avaliam o paciente geralmente necessitam de um pequeno número de detalhes históricos para chegar a um diagnóstico diferencial apropriado:

1. Questões relacionadas ao contato direto com animais ou produtos animais, mordidas de animais, exposição a artrópodes e ingestão de alimentos oferecem pistas para a etiologia correta.
2. Todos os passatempos como a caça e as exposições a animais domésticos (incluindo o contato com animais de outros proprietários) devem ser apurados. A propriedade de animais de estimação exóticos ou répteis é muitas vezes negada.
3. Deve ser considerado o histórico de viagens recentes do paciente; inúmeras zoonoses são bastante limitadas a determinadas áreas.
4. Detalhes sobre atividades ocupacionais ou recreativas de risco, tais como espeleologia, devem ser levantados.
5. As manifestações clínicas do paciente (curso e envolvimento do órgão) são usadas para concentrar-se na causa mais provável (Tabelas 328-2 a 328-5).
6. Apesar de não específico e pouco sensível, o nódulo de inoculação (escara, *tache noire*, cancro, úlcera necrótica), associado à presença ou ausência de febre, exantema ou linfadenopatia local, é a única pista que alerta o médico para o diagnóstico de uma zoonose quando o histórico não a indica.
7. A adenopatia hilar unilateral na presença da pneumonia aguda pode ser uma pista para o antraz, a peste ou a tularemia.

Tratamento

O tratamento das várias zoonoses encontra-se em seus respectivos capítulos.

Prevenção

Já foram publicadas as diretrizes para a prevenção da transmissão hospitalar de doenças zoonóticas. Medidas preventivas para diminuir infecções incluem imunização rotineira de animais domésticos, animais castrados, manipulação cuidadosa dos excrementos animais e práticas rigorosas de higienização das mãos, além de evitar a

ingestão de alimentos não cozidos, como carnes, peixes, crustáceos e ovos.

O isolamento é recomendado para antraz, hantavirose dos Andes, infecções pelo vírus da herpes B, varíola do macaco, febre Q, praga, SARS e MERS por coronavírus (Cap. 366), *influenza*, raiva e febres hemorrágicas (Cap. 381) pelos vírus argentino, boliviano, do Congo-Crimeia, Ebola, Lassa e Marburg.

Prognóstico

O prognóstico das zoonoses varia bastante, mas diversas delas têm altas taxas de letalidade (Tabela 328-6).

Tabela 328-6

Zoonoses altamente fatais

DOENÇA*	TAXA DE MORTALIDADE (%)
Doença de Creutzfeldt-Jakob (nova variante)	100
Raiva	100
Antraz, por inalação	80-90
Herpes simiae	50-75†
Vírus ebola	70
Encefalite equina oriental	50-70
Síndrome pulmonar por *Hantavírus* (EUA)	60‡
Influenza H5N1	60
Febre amarela (silvática)	20-50§
Febre de Lassa	15-25§
Peste	50-80†
Febre maculosa das Montanhas Rochosas	20-60†
Doença do sono do Leste africano	20-30†
Antraz, cutâneo	20†
Tularemia, pneumônica	30-60†
Tularemia, cutânea	2-10
Leishmaniose visceral	5-25†
Febre recidivante transmitida pelo piolho	5-40†

* Consulte o índice e o índice remissivo para localizar uma discussão mais detalhada de cada doença.

† Caso não seja tratada.

‡ Caso de mortalidade dos pacientes hospitalizados.

§ Caso ocorrer por icterícia.

Referências Gerais

1. Akritidis N. Parasitic, fungal and prion zoonoses: an expanding universe of candidates for human disease. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:331–335.
2. Gebreyes WA, Dupouy-Camet J, Newport MJ, et al. The Global One Health paradigm: challenges and opportunities for tackling infectious diseases at the human, animal, and environment interface in low-resource settings. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3257.
3. Bidajsee S, Macpherson CN. Zoonoses and One Health: a review of the literature. *J Parasitol Res*. 2014;2014:8743–8745.
4. Chomel BB, Sun B. Zoonoses in the bedroom. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:167–172.
5. Parola P, Paddock CD, Socolovschi C, et al. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. *Clinical Microbiol Rev*. 2013;26:657–700.
6. Christou L. The global burden of bacterial and viral zoonotic infections. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:326–330.
7. Himsworth CG, Parsons KL, Jardine C, et al. Rats, cities, people, and pathogens: a systematic review and narrative synthesis of literature regarding the ecology of rat-associated zoonoses in urban centers. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2013;13:349–359.
8. Smith TC, Harper AL, Nair R, et al. Emerging swine zoonoses. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2011;11:1225–1234.

No Brasil

No Brasil as zoonoses compreendem um extenso capítulo, desde as doenças já citadas anteriormente como mais prevalentes em nosso território, como a doença de Chagas e a leishmaniose tegumentar americana (LTA). Vale a pena enfatizar que a transmissão da doença de Chagas através da via vetorial em nosso meio atualmente não é a mais comum (graças à intensa campanha de combate aos triatomíneos), dando espaço à congênita, transfusional, por transplante de órgãos e oral (surtos pela ingestão de caldo de cana contaminado em Santa Catarina e também pelo açaí branco – macaba – no Pará). Sua importância também é crescente nos casos de reativação da doença, em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida ou transplantados, relacionados com o estado imunológico do indivíduo. Na LTA foi observada alteração das características epidemiológicas da doença, principalmente na região Sudeste, devido ao desmatamento intenso da região, que levou ao surgimento de múltiplos focos, próximos inclusive de áreas urbanas.

Bibliografia

Dantas-Maia TO, et al. Soroprevalência de tripanossomíase americana em adultos de uma área da Amazônia ocidental brasileira. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2007;40:436–442.

Dias JCP. Doença de Chagas e transfusão de sangue no Brasil: vigilância e desafios. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2006;28:83–84.

Ferreira ILM, Silva TPT. Eliminação da transmissão da doença de Chagas pelo Triatoma infestans no Brasil: um fato histórico. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2006;39:507–509.

Pérez-Gutiérrez E, et al. Consulta técnica em epidemiologia, prevenção e manejo da transmissão da doença de Chagas como doença transmitida por alimentos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2006;39:512–514.

Silva LMR, Cunha PR. A urbanização da leishmaniose tegumentar americana no município de Campinas – São Paulo (SP) e região: magnitude do problema e desafios. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2007;82:515–519.

Teixeira ARL, et al. Evolution and pathology in Chagas disease: a review. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2006;101:463–491.

Actinomicose

Itzhak Brook

Definição

A actinomicose é uma infecção bacteriana crônica incomum que induz à inflamação supurativa e granulomatosa. Edema localizado com supuração, formação de abscessos, fibrose tecidual e trajetos fistulosos caracterizam esta doença. A infecção dissemina-se por contiguidade, geralmente formando abscessos que eliminam "grânulos sulfúricos" característicos, mas não patognomônicos. Infecções nas regiões orais e cervicofaciais são as mais comuns, no entanto qualquer parte do corpo pode ser acometida. Outras áreas comumente afetadas são as regiões torácica, abdominal e pélvica, além do sistema nervoso central (SNC). É raro a doença envolver a musculatura esquelética ou assumir a forma disseminada.

O Patógeno

Actinomicetos do gênero *Actinomyces, Propionibacterium* ou *Bifidobacterium* são os principais patógenos causadores desta infecção. Contudo cerca de 98% a 99% das actinomicoses são ocasionadas por espécies de bactérias anaeróbicas ou microaerofílicas não esporuladas, dos gêneros *Actinomyces*, família Actinomycetaceae, ordem Actinomycetales.[1] Das 30 espécies de *Actinomyces*, 8 podem provocar doenças em humanos: *A. israelii, A. gerencseriae* estritamente anaeróbica (conhecida anteriormente como *A. israelii* de sorotipo II), *A. odontolyticus, A. naeslundii, A. meyeri, A. viscosus, A. pyogenes* e *A. georgiae.* A *A. israelii* é a espécie mais comum que provoca doença em humanos. O *Propionibacterium propionicum* (conhecido anteriormente como *Arachnia propionica*) e o *Bifidobacterium dentium* (conhecido anteriormente como *Actinomyces eriksonii*) são associados a infecções clinicamente indistinguíveis. Os micro-organismos são bacilos filamentosos, ramificados, Gram-positivos, pleomórficos, não esporulados, anaeróbios, não álcool-ácido resistentes e microaerofílicos. Os *Actinomyces* são bactérias fastidiosas que requerem um meio de cultura enriquecido; um ambiente com 6% a 10% de CO_2pode contribuir para o seu crescimento, que, em geral, ocorre até duas a três semanas após o início do cultivo. A maioria das infecções por Actinomyces é polimicrobiana, envolvendo outras bactérias aeróbias e anaeróbias, que variam conforme o local da infecção. Entre essas, podem ser citados: *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Aggregatibacter aphrophilus, Eikenella corrodens, Bacteroides, Fusobacterium, Capnocytophaga*, estreptocócicos aeróbios e anaeróbios, *Staphylococcus* e os membros da família *Enterobacteriaceae*.

Epidemiologia

As espécies dos *Actinomyces* pertencem à flora endógena da cavidade oral, do trato gastrointestinal, dos brônquios e do trato genital feminino. Não foi documentado nenhum reservatório ambiental como solo ou feno, nem a transmissão interpessoal de espécies patogênicas de *Actinomyces*. A infecção acomete todas as faixas etárias, entretanto, raramente é observada em crianças ou em pacientes com mais de 60 anos. A maior parte dos casos ocorre na quarta e na quinta décadas de vida. Uma proporção de infecção de homem para mulher de 3:1 é relatada na maioria dos casos. Tal proporção justifica-se pela pior higiene oral e pela maior ocorrência de trauma oral em homens. A incidência anual relatada nos Estados Unidos é inferior a cem casos. Contudo, devido à natureza fastidiosa do micro-organismo, muitos casos não são diagnosticados e a real incidência provavelmente é maior.

Fisiopatologia

As espécies de *Actinomyces* apresentam baixa patogenicidade, causando doença somente no caso de perda da integridade da barreira mucosa.[2] Em geral, a actinomicose ocorre em indivíduos imunocompetentes, mas pode acometer pacientes imunossuprimidos. Os fatores de risco incluem esteroides, bifosfonatos, leucemia tratada por quimioterapia, vírus da imunodeficiência humana (HIV), alcoolismo, receptores de transplante de pulmão e renal, lesão tecidual local causada por trauma, cirurgia recente ou irradiação. Doenças da boca e da região cervicofacial são comumente associadas à cárie dentária e a extrações, à gengivite e ao trauma gengival, à infecção da dentição secundária em erupção, otite, mastoidite ou amigdalite crônica, a *diabetes mellitus*, à imunossupressão, imunodeficiência, desnutrição e doença neoplásica. Infecções pulmonares em geral surgem após aspiração da orofaringe ou de secreções gastrointestinais e têm sido relatadas em pacientes com doenças pulmonares subjacentes, como enfisema, bronquite crônica e bronquiectasias. A infecção gastrointestinal frequentemente precede a perda de integridade da mucosa, tal como com cirurgia, trauma, corpos

estranhos, apêndice perfurado ou diverticulite, neoplasia e cirurgia do cólon de emergência. O uso prolongado (>2 anos) de dispositivos intrauterinos (DIU) aumenta o risco de desenvolvimento de actinomicose do trato genital feminino.

Outras espécies de bactérias, muitas vezes copatógenas, das espécies de *Actinomyces* podem facilitar a proliferação destes micro-organismos, por inibirem as defesas do hospedeiro e reduzirem a tensão local de oxigênio. Uma vez que o micro-organismo tenha se estabelecido em um local, ele se dissemina nos tecidos adjacentes progressivamente. A infecção tende a disseminar-se ignorando as barreiras anatômicas, incluindo os planos fasciais e os canais linfáticos. Ao final, resulta em uma infecção crônica, endurada e supurativa (com frequência, apresentando trajetos fitulosos e fibrose tecidual, especialmente em infecções pélvicas e abdominais). As paredes fibrosas da massa antes da supuração são de consistência lenhosa e podem ser confundidas com neoplasia. A disseminação hematogênica pode ser fulminante, mas é rara.

Os *Actinomyces* crescem em cadeias de filamentos entrelaçados, micro ou macroscópicos, circundados por neutrófilos. Os plasmócitos e as células gigantes multinucleadas são bastante observados nas lesões, assim como grandes macrófagos com citoplasma espumoso em torno de núcleos purulentos. Quando visíveis, essas cadeias são de cor amarelo-clara e exsudam pelo trajeto fistuloso. São chamadas de grânulos sulfúricos (originalmente, drusas). Estes grânulos (1 a 2 mm de diâmetro), constituídos por agrupamentos de organismos, contêm fosfato de cálcio. Uma loculação nuclear purulenta envolve os grânulos. Seus núcleos apresentam características basofílicas à coloração, com raios eosinofílicos terminando em "clavas" piriformes. Um a seis grânulos podem ser encontrados por loculação, e até 50 loculações podem estar presentes em uma lesão. É possível observar células gigantes multinucleadas.

Manifestações clínicas

Cervicofacial

A infecção cervicofacial é a manifestação mais comum da actinomicose (Fig. 329-1).[3] É geralmente odontogênica e evolui como um inchaço ou massa indolor subaguda ou crônica, de tecido mole indolor ou doloroso e lentamente progressivo, envolvendo a região submandibular ou paramandibular. No entanto pode haver envolvimento dos espaços submental e retromandibular, articulação temporomandibular, bochechas, queixo e mandíbula superior. Há a possibilidade de a massa ter consistência lenhosa, em função da fibrose tecidual. Dependendo da composição da flora sinergista concomitante, o início da actinomicose pode ser agudo, subagudo ou crônico. Quando o *Staphylococcus aureus* ou o estreptococo β-hemolítico estiver envolvido, um abscesso doloroso agudo ou uma celulite flegmatosa podem ser a manifestação inicial. Dor e trismo podem ser desproporcionais ao grau de inflamação aparente. A forma crônica da doença caracteriza-se por uma infiltração indolor e uma indução que em geral progridem para a formação de múltiplos abscessos, os quais drenam o conteúdo purulento (com a presença de grânulos sulfúricos em 25% dos casos) para os seios paranasais. Infecção periapical, trismo, dispneia, disfagia, febre, dor e leucocitose são alguns dos sintomas. A infecção pode estender-se até a artéria carótida, a língua, os seios paranasais, as orelhas, a mastoide, a órbita, as glândulas salivares, a faringe, o masseter, a tireoide, a laringe, a traqueia ou o tórax. Há possibilidade de os ossos (normalmente a mandíbula) serem atingidos a partir das partes moles adjacentes, o que resulta em periostite e osteomielite. A infecção dos ossos do crânio ou da coluna cervical pode causar empiema subdural e invasão do SNC. O diagnóstico diferencial inclui tuberculose ganglionar (escrófula), infecções fúngicas, nocardiose, infecções supurativas provocadas por outros micro-organismos e neoplasias.

FIGURA 329-1 Actinomicose do maxilar, observada no Letterman General Hospital, São Francisco, Califórnia, em um sargento que perfurou o assoalho da boca ao palitar os dentes. (Cortesia de Office of Medical History, Office of the Surgeon General, U.S. Army.)

Torácica

A actinomicose torácica é uma doença lenta e progressiva que envolve o parênquima pulmonar e o espaço pleural.[4,5] É responsável por 15% a 30% dos casos de actinomicose, com frequência resultando da aspiração de material infectante da orofaringe e, raramente, de perfuração esofágica, de disseminação por contiguidade para o mediastino a partir do pescoço, de disseminação a partir de um foco abdominal e pela via hematogênica para o pulmão. A partir de focos de pneumonia, a infecção normalmente se espalha por meio das fissuras do pulmão e atinge a pleura e a parede torácica, com eventual formação de fístula e drenagem de secreção contendo grânulos sulfúricos (Fig. 329-2). O mediastino, o pericárdio e o miocárdio raramente são afetados. A presença de grânulos sulfúricos no escarro é incomum. A incidência dessa complicação, assim como da destruição das vértebras torácicas e dos arcos costais adjacentes, declinou na era dos antibióticos.

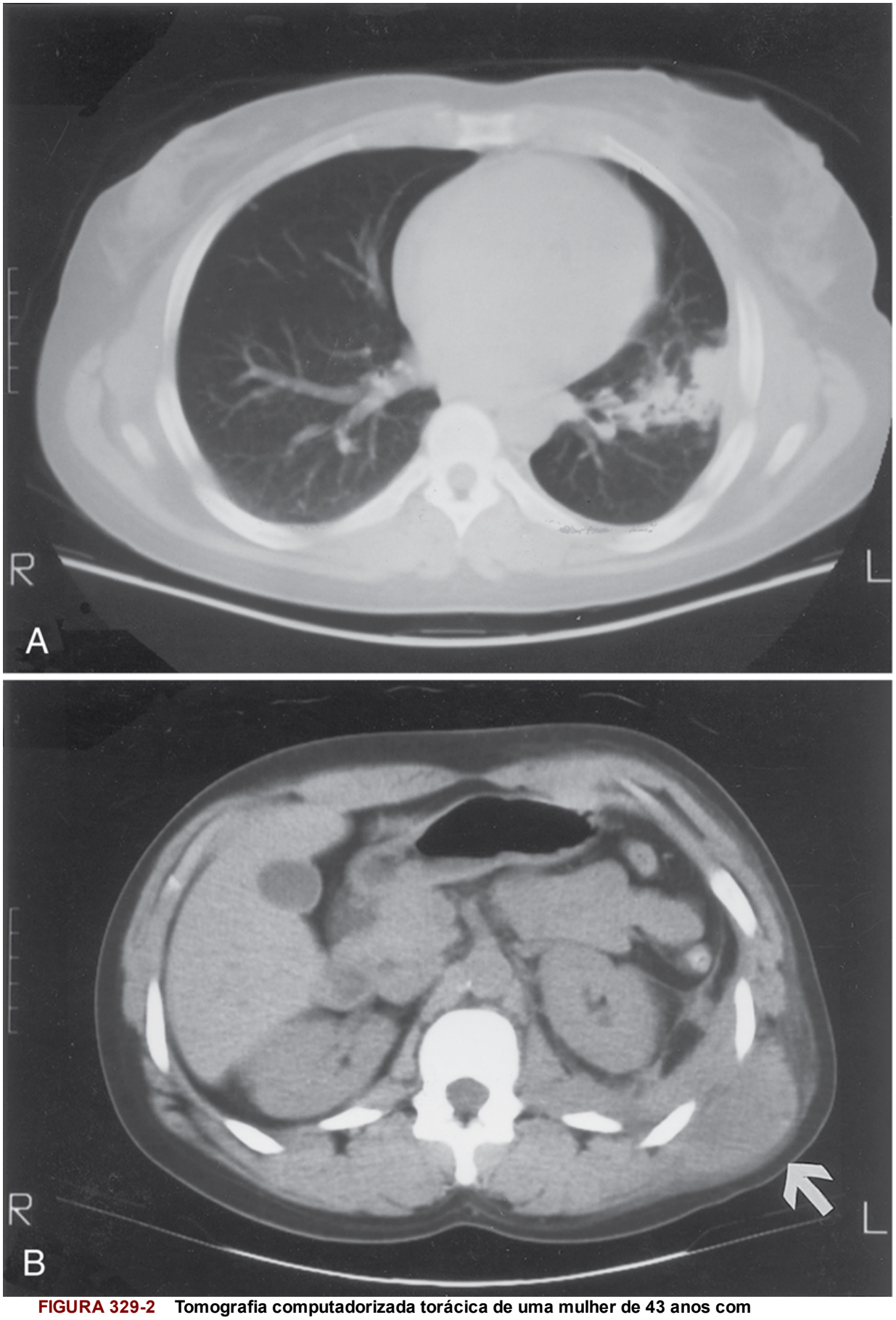

FIGURA 329-2 Tomografia computadorizada torácica de uma mulher de 43 anos com actinomicose pulmonar.
A, Há consolidação do pulmão com espessamento pleural adjacente para a doença parenquimatosa. **B,** Abscesso estendido no seio esquerdo e inferior ao sulco costofrênico, para o retroperíneo e para a parede abdominal lateral (*seta*).

As queixas dos pacientes com actinomicose torácica são inespecíficas. As mais recorrentes correspondem à dor torácica, tosse produtiva, dispneia, perda de peso e febre. Anemia, leucocitose moderada e velocidade de hemossedimentação elevada são relativamente comuns. Em geral, os pacientes apresentam doenças pulmonares subjacentes, e raramente são

diagnosticados na fase inicial da infecção. A lesão pulmonar corresponde a uma massa ou a uma pneumonia, podendo mimetizar tuberculose, especialmente quando ocorre a formação de cavidade e blastomicose, que no futuro pode destruir os arcos costais, mas raramente forma trajetos fistulosos.[6] Nocardiose, carcinoma broncogênico, criptococose, pneumonia aspirativa, infecção pulmonar e linfoma também podem simular a actinomicose torácica. Espessamento pleural, derrame pleural e enfisema pulmonar são comuns.

Abdominal

A actinomicose abdominal compõe aproximadamente 20% da actinomicose.[7] É um processo inflamatório crônico e localizado que, em geral, ocorre semanas, meses ou anos após a perda da integridade da mucosa gastrointestinal durante um procedimento cirúrgico. A extensão do tórax, da pélvis ou por meio da disseminação hematogenosa também pode ocorrer. A região ileocecal é afetada mais frequentemente (normalmente, após apendicite com perfuração), com a formação de uma massa. A infecção dissemina-se de forma lenta para órgãos contíguos, principalmente para o fígado, podendo atingir tecidos retroperitoneais, a coluna vertebral ou a parede abdominal. A disseminação hepática, renal e esplênica são complicações incomuns. Trajetos fistulosos persistentes podem estar presentes, simulando a doença de Crohn ou a tuberculose (Cap. 141) quando se apresentam na região perianal. A fibrose extensa das lesões actinomicóticas, reconhecidas pelo examinador como massas, geralmente sugere a existência de um tumor. Um achado frequente na tomografia computadorizada (TC) é a presença de uma massa infiltrativa com captação heterogênea de contraste. Os sintomas e sinais constitucionais são inespecíficos, sendo os mais comuns febre, diarreia ou constipação, perda de peso, náuseas, vômitos, dor e a sensação de uma massa na topografia acometida.

Pélvica

Essa infecção é observada em pacientes com uso prolongado de DIU e pode ocorrer como extensão de uma infecção intestinal, comumente a partir de doença íleo-cecal assintomática.[8] As manifestações variam de um corrimento vaginal crônico à doença inflamatória pélvica com abscessos tubo-ovarianos ou massas pseudomalignas. Normalmente, as pacientes apresentam sangramento ou corrimento vaginal anormal, dor abdominal ou pélvica, menorragia, febre e perda de peso.

A endometrite é a forma inicial da infecção, seguida por abscessos tubo-ovarianos. Por contiguidade, a doença pode acometer o útero, a bexiga, o reto, a parede abdominal, o peritônio, os ossos pélvicos, o tórax ou a corrente sanguínea, caracterizando disseminação hematogênica.

Sistema Nervoso Central

As infecções no SNC são muito raras e manifestam-se, de modo geral, como um ou vários abscessos cerebrais encapsulados. Na TC com contraste intravenoso, observam-se lesões com captação anelar e paredes espessadas, irregulares ou nodulares, indistinguíveis das causadas por outros micro-organismos. Não há características que distinguam prontamente a actinomicose de outras causas de abscessos cerebrais. Raramente encontram-se massas ou lesões nodulares sólidas denominadas actinomicetomas ou granulomas actinomicóticos. Cefaleia e sinais neurológicos focais representam os achados mais frequentes. A maioria das infecções por *Actinomyces* no SNC ocorre por via hematogênica a partir de um foco inicial a distância, no entanto a extensão por contiguidade a partir da doença cervicofacial é bem conhecida. A formação de trajeto fistuloso não é característica da doença no SNC. A meningite causada por *Actinomyces* é rara, de apresentação crônica, e acomete preferencialmente as meninges basais. A análise do líquido cefalorraquidiano revela pleocitose com predomínio linfocítico. Por estas características, deve ser considerado diagnóstico diferencial da meningite tuberculosa. A extensão para o espaço cranial epidural ou subdural também pode ocorrer de focos adjacentes.

Diagnóstico

Os estudos microbiológicos e patológicos adequados são essenciais para o diagnóstico. O alto índice de suspeita deve ser comunicado ao laboratório de microbiologia, para o qual deve ser encaminhado o material drenado por fístulas, aspirados profundos ou espécimes da biópsia. A aspiração por agulha na TC ou no ultrassom pode ser usada para obter um espécime da biópsia. É importante evitar a contaminação do espécime pela flora normal e por meio da administração da terapia antimicrobiana antes que um espécime seja obtido. A cultura deve ser feita em meio para anaeróbios, e não há meios seletivos disponíveis que restrinjam o supercrescimento ou o crescimento lento do *Actinomyces* com relação à microflora associada. A presença, no pus ou em espécimes do tecido, dos organismos Gram-positivos não álcool-ácido resistentes e de ramificação filamentosa sugere o diagnóstico. Os aspectos morfológicos característicos dos grânulos sulfúricos são úteis. Nos cortes teciduais corados com hematoxilina-eosina, os grânulos de enxofre são massas basofílicas arredondadas ou ovais, com um arranjo em rosetas radiadas com filamentos terminais eosinofílicos. No entanto as espécies *Actinomyces* raramente são vistas em cortes corados com hematoxilina-eosina; a visualização é facilitada por colorações especiais como metenamina de prata de Gomori, ácido *p*-aminosalicílico, McCallen-Goodpasture e Brown-Brenn. Cortes múltiplos de uma biópsia em níveis diferentes do tecido são recomendados para fornecer o diagnóstico histopatológico. Os grânulos precisam ser diferenciados de estruturas similares produzidas em infecções causadas por *Nocardia, Monosporium, Cephalosporium, Staphylococcus* (botriomicose), entre outras. Em geral, o *Actinomyces* e o *Arachnia* podem ser diferenciados de outros anaeróbios Gram-positivos pela velocidade de crescimento (lento), pela produção de catalase (negativa, exceto *A. viscosus*) e pela detecção por cromatografia gás-líquido de ácidos acético, láctico e succínico produzidos em caldo de glicose-levedura-peptona. Coloração específica com o teste de anticorpos monoclonais

conjugados com fluorescência pode ser utilizada, mas este método não está prontamente disponível para os laboratórios de microbiologia clínica.

Os métodos de imagem, como radiografia convencional, TC e ressonância magnética, não possibilitam um diagnóstico específico, porém permitem uma definição mais precisa das dimensões e da extensão da infecção.

Tratamento

Recomenda-se terapia antimicrobiana prolongada (6 a 12 meses) para pacientes com todas as formas clínicas de actinomicose, para prevenir a recrudescência da doença. Contudo a individualização dos cursos de terapia é recomendada porque a duração do tratamento depende da gravidade da doença, do local da infecção e das respostas clínica e radiológica. Recomenda-se também, quando presentes, a drenagem dos abscessos como adjuvante à terapia antimicrobiana.

A penicilina G é a droga indicada no tratamento de infecção causada por qualquer espécie de *Actinomyces.* É administrada em altas doses por um período prolongado porque a infecção tende a ser recorrente. A maior parte das infecções profundas responde à penicilina G intravenosa na dose de 18 a 24 milhões de unidades/dia administradas por duas a seis semanas, seguida de penicilina oral 2 a 4 g/dia. O tratamento adicional com penicilina oral por quatro a seis semanas é suficiente para os casos cervicofaciais simples; casos complicados e formas pulmonares[9] ou abdominais extensas da doença exigem tratamento com duração de 12 a 18 meses. Há poucas evidências de resistência adquirida à penicilina G pelo *Actinomyces* em terapias prolongadas. A combinação de uma penicilina (*i.e.*, amoxicilina, piperacilina) e um inibidor de β-lactamase (*i.e.*, clavulanato, tazobactam) oferece a vantagem de cobertura contra os copatógenos aeróbios e anaeróbios resistentes à penicilina. São opções de antimicrobianos de primeira linha para o tratamento da actinomicose: amoxicilina, tetraciclina, eritromicina e clindamicina. Ceftriaxona, imipenema e fluoroquinolonas também têm sido usadas com sucesso. Metronidazol, aminoglicosídeos, oxacilina e cefalexina não são ativos contra esses organismos. Os testes de sensibilidade *in vitro* do *Actinomyces* aos antimicrobianos são de difícil execução, e os resultados podem não predizer a atividade antimicrobiana *in vivo*.

Não foi estabelecida a necessidade de terapia antimicrobiana combinada para erradicar os micro-organismos isolados em associação aos *Actinomyces*. Entretanto, considerando que estes copatógenos são conhecidos, recomenda-se a utilização de antimicrobianos que apresentem espectro de ação contra esses micro-organismos, principalmente nas formas de actinomicose abdominal. Indica-se a remoção cirúrgica do tecido infectado em alguns casos, como na presença de tecidos necrosados extensos ou fístulas, se houver possibilidade de neoplasia maligna e na impossibilidade de drenagem de grandes abscessos por aspiração percutânea. Se houver sintomas bem definidos relacionados ao DIU e se o exame colpocitológico revelar *Actinomyces* por imunofluorescência, o DIU deve ser retirado. A administração de antibiótico por um período de duas semanas também pode ser indicada. Infecções mais graves exigem terapia prolongada.

Prognóstico

A disponibilidade de terapia antimicrobiana melhorou muito o prognóstico para todas as formas de actinomicose. Atualmente, as taxas de cura são altas, e a deformidade ou a morte, incomuns.

Referências Gerais

1. Sullivan DC, Chapman SW. Bacteria that masquerade as fungi: actinomycosis/nocardia. *Proc Am Thorac Soc*. 2010;7:216–221.
2. Wong VK, Turmezei TD, Weston VC. Actinomycosis. *BMJ*. 2011;11:343.
3. Valour F, Sénéchal A, Dupieux C, et al. Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. *Infect Drug Resist*. 2014;7:183–197.
4. Kim SR, Jung LY, Oh IJ, et al. Pulmonary actinomycosis during the first decade of 21st century: cases of 94 patients. *BMC Infect Dis*. 2013;13:216.
5. Song JU, Park HY, Jeon K, et al. Treatment of thoracic actinomycosis: a retrospective analysis of 40 patients. *Ann Thorac Med*. 2010;5:80–85.
6. Heo SH, Shin SS, Kim JW, et al. Imaging of actinomycosis in various organs: a comprehensive review. *Radiographics*. 2014;34:19–33.
7. Triantopoulou C, der Molen AV, Es AC, et al. Abdominopelvic actinomycosis: spectrum of imaging findings and common mimickers. *Acta Radiol Short Rep*. 2014;3:2047981614524570.
8. Choi MH, Hong DG, Seong WJ, et al. Pelvic actinomycosis confirmed after surgery: single center experience. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281:651–656.

9. Park JY, Lee T, Lee H, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with pulmonary actinomycosis. *BMC Infect Dis*. 2014;14:10.

No Brasil

Os dados disponíveis na literatura médica nos últimos anos sobre sua ocorrência em nosso meio resultam de relatos de casos que abordam os principais aspectos dessa doença, como a apresentação cervicofacial, inclusive na população pediátrica; a colonização pulmonar intracavitária; e a actinomicose intra-abdominal, com envolvimento colônico, dentre outros aspectos.

Estima-se que a actinomicose seja rara em nosso país, embora a baixa taxa de suspeição diagnóstica e as dificuldades em estabelecer um diagnóstico microbiológico definitivo possam mascarar esses dados.

Bibliografia

Bittencourt JA, et al. Actinomycosis simulating malignant large bowel obstruction. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2004;8:186–189.

Bononi F, et al. Pediatric cervicofacial actinomycosis – case report and review of the literature. *Jornal de Pediatria*. 2001;77:52–54.

Coelho Filho JC. Pulmonary cavities colonized by actinomycetes: report of six cases. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 1990;32:63–66.

Ferrari TC, et al. Actinomycosis of the colon: a rare form of presentation. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2000;35:108–109.

Santos JW, et al. Thoracic actinomycosis: report of a patient with advanced-stage disease. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2007;11:157–159.

Nocardiose

Frederick S. Southwick

Definição

O termo nocardiose refere-se às infecções causadas por espécies de *Nocardia*. A *Nocardia* provoca, com mais frequência, a pneumonia, mas também pode infectar o sistema nervoso central (SNC) e a pele. Com menos frequência, esse organismo pode disseminar-se pelo corpo. Essas infecções normalmente ocorrem em pacientes com imunidade comprometida.

O Patógeno

As espécies de *Nocardia* são bacilos Gram-positivos, aeróbios e delgados que formam filamentos ramificados. A bactéria cora-se irregularmente e assume a forma de "colar de pérolas" na coloração de Gram. A especiação da *Nocardia* é problemática. A classificação original foi baseada na capacidade da *Nocardia* de usar nutrientes específicos e decompor substratos como adenina, caseína, ureia, gelatina e xantina. No entanto o sequenciamento genético e a hibridização DNA-DNA possibilitam atualmente a definição da verdadeira taxonomia. As espécies chamadas de *N. asteroides* foram previamente relatadas como sendo a razão mais comum de doença em seres humanos. Contudo a maioria destas bactérias foi identificada de modo equivocado, considerando-se os métodos de especiação atuais. O número de espécies que provocam doença em humanos é grande e inclui: *N. abscessus*, *N. brevicatena/paucivorans* complexo, *N. nova* complexo, *N. transvalensis* complexo, *N. farcinica*, *N. cyriacigeorgica*, *N. otitidiscaviarum*, *N. veterana*, *N. brasiliensis* e *N. pseudobrasiliensis*.

Epidemiologia

As espécies de *Nocardia* são ubíquas e originam-se principalmente do solo. Apesar de serem encontradas por todo o ambiente, elas raramente causam infecções sintomáticas em humanos. Como a nocardiose não é uma doença de notificação obrigatória, a frequência dessa doença é desconhecida. Estima-se que a incidência anual seja de, aproximadamente, 0,4 caso para 100.000 pessoas. O risco de infecção sintomática por *Nocardia* é maior em indivíduos imunocomprometidos (estima-se que de 140 a 340 vezes maior), o que inclui pacientes que recebem agentes imunossupressores após transplante de órgãos sólidos ou medula óssea e pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Os corticosteroides são os imunossupressores mais frequentes associados à nocardiose.[1] No entanto, casos de pacientes recebendo anticorpo monoclonal antifator de necrose tumoral-α (*p. ex.*, infliximab) e outros imunossupressores também foram relatados. É importante ter em mente que a profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima nem sempre protege contra a *Nocardia*. Outros grupos de risco incluem pacientes com câncer, doença de Cushing, doença granulomatosa crônica e disgamaglobulinemia. Os pacientes com distúrbios pulmonares crônicos, particularmente com proteinose alveolar, são mais suscetíveis a esta infecção. Em cerca de um terço dos pacientes com nocardiose não é possível identificar um fator predisponente.

Fisiopatologia

A maioria das espécies de *Nocardia* infecta o hospedeiro pelo trato respiratório ou, mais raramente, pela inoculação na pele. A bactéria invasora suscita uma resposta dos neutrófilos que não elimina o organismo, mas inibe o seu crescimento. As bactérias são fagocitadas por neutrófilos e macrófagos, sendo englobadas em um fagolisossomo. Nesse ambiente fechado, os neutrófilos e os macrófagos são capazes de eliminar muitas espécies de bactérias, por sintetizarem peróxido de hidrogênio e superóxidos. No entanto a *Nocardia* é capaz de sobreviver nesse ambiente hostil e produzir a dismutase superóxido, uma enzima que inativa esses subprodutos tóxicos do oxigênio. Além disso, as espécies de *Nocardia* produzem um ácido micólico chamado de fator corda, que inibe a fusão dos lisossomos com o compartimento fagolisossômico, impedindo que as proteases tóxicas e outros produtos antibacterianos alcancem a bactéria no meio intracelular. Lipídios extraíveis da parede celular prejudicam a fagocitose e também inibem a morte bacteriana.[2] Além dos neutrófilos e macrófagos, a imunidade mediada por células[3] e a imunidade humoral também desempenham um importante papel na proteção do hospedeiro contra a invasão por espécies de *Nocardia*, o que pode explicar a ampla gama de pacientes imunocomprometidos com risco aumentado de infecção por esses micro-organismos.

Manifestações clínicas

A nocardiose não apresenta características patognomônicas, e o diagnóstico tardio é comum. A falha na resposta terapêutica aos antibióticos convencionais em uma infecção pulmonar ou cutânea pode levar à hipótese de infecção

por *Nocardia*. A nocardiose sempre deve ser considerada como uma hipótese diagnóstica em um paciente imunocomprometido apresentando quadro clínico compatível.

Nocardiose Pulmonar

A infecção pulmonar é a forma de apresentação em aproximadamente dois terços dos pacientes com nocardiose.[4,5] Em geral, a doença pulmonar é subaguda e frequentemente diagnosticada de modo errôneo como tuberculose, além de mimetizar uma infecção fúngica ou micobacteriana. As queixas mais comuns incluem tosse persistente produzindo escarro purulento, febre, anorexia e perda de peso. Mais raramente, os pacientes relatam dor torácica pleurítica e dispneia. A hemoptise é incomum, mas pode desenvolver-se em pacientes com lesões cavitárias grandes. O início agudo de uma pneumonia pode ser ocasionalmente relatado em um hospedeiro imunocomprometido.

Infecção do Sistema Nervoso Central

Aproximadamente 5% dos pacientes com uma infecção por *Nocardia* têm envolvimento do SNC.[6] O abscesso cerebral multilocular é a manifestação mais habitual no SNC[7] e é, geralmente, causado pela disseminação bacteriana hematogênica transitória proveniente do pulmão. As lesões podem ocorrer em qualquer região do cérebro, e os sintomas dependem da localização. Cefaleia é a queixa inicial mais comum e frequentemente está localizada na topografia do abscesso. Os pacientes podem apresentar déficits neurológicos, bem como crises convulsivas. O achado de um nódulo pulmonar na radiografia torácica combinado a uma lesão anelar em SNC está muitas vezes associado de maneira equivocada a um carcinoma pulmonar metastático. Outras hipóteses diagnósticas que devem ser consideradas em pacientes imunocomprometidos com apresentação em ambos os sítios, pulmonar e SNC, são a aspergilose disseminada e a toxoplasmose. A meningite é a manifestação menos comum no SNC e está frequentemente associada ao abscesso cerebral (40% dos casos de meningite). A contagem de células no LCR normalmente revela neutrófilos, e a cultura pode ser positiva, particularmente se for mantida durante um período prolongado.

Infecção Cutânea

A infecção cutânea é causada pela *N. brasiliensis* e normalmente acompanha uma solução de continuidade na pele, que é contaminada por produtos orgânicos presentes no solo. A doença cutânea está frequentemente associada a traumas, ferida pós-operatória, picadas de insetos, arranhões em arbustos espinhosos e arranhaduras de gatos. A princípio, uma pústula ou um nódulo não flutuante, moderadamente eritematoso, desenvolve-se no local da inoculação. O eritema pode se estender ao longo do sistema linfático e estar associado à linfadenopatia discreta.[8] Essa forma de infecção cutânea tem sido chamada de doença *linfocutânea* ou *esporotricoide*. Manifestações cutâneas semelhantes são vistas em outras etiologias, que incluem a doença da arranhadura do gato, a tularemia, *Mycobacterium marinum* e esporotricose. Em um hospedeiro imunocomprometido, a infecção disseminada manifesta-se por meio de nódulos elevados, eritematosos, múltiplos, e denota um prognóstico desfavorável. Em regiões tropicais da América Central e da América do Sul, as espécies de *Nocardia* podem causar ulcerações e lesões grandes semelhantes a tumores chamados de micetomas, que geralmente acometem membros inferiores.

Diagnóstico

Radiologia

Na doença pulmonar, os achados nos raios X de tórax são variáveis, sendo mais habituais os nódulos pulmonares ou as lesões em massa (Fig. 330-1). São achados menos frequentes a consolidação, as lesões cavitárias com nível líquido, os infiltrados intersticiais e as efusões pleurais. A TC de tórax muitas vezes apresenta áreas de baixa rarefação dentro das consolidações, nódulos múltiplos e infecção com contiguidade para a parede torácica. Pacientes com AIDS apresentam nódulos pulmonares múltiplos, lesões cavitárias e infiltrados no lobo superior com mais frequência. Em alguns pacientes, o infiltrado pode se resolver, particularmente naqueles com função imune normal. No entanto um abscesso cerebral pode se desenvolver meses depois, como consequência da disseminação hematogênica transitória. Na infecção do SNC, a imagem da TC ou de ressonância magnética geralmente mostra uma ou mais lesões com realces anelares ao contraste (Fig. 330-2). Os abscessos cerebrais causados por *Nocardia* são mais comumente multiloculados; por outro lado, os achados radiológicos são semelhantes a outras causas bacterianas de abscesso cerebral. A tomografia por emissão de pósitrons não auxilia na diferenciação do abscesso cerebral do tumor por *Nocardia* porque ambos demonstram uma captação elevada.

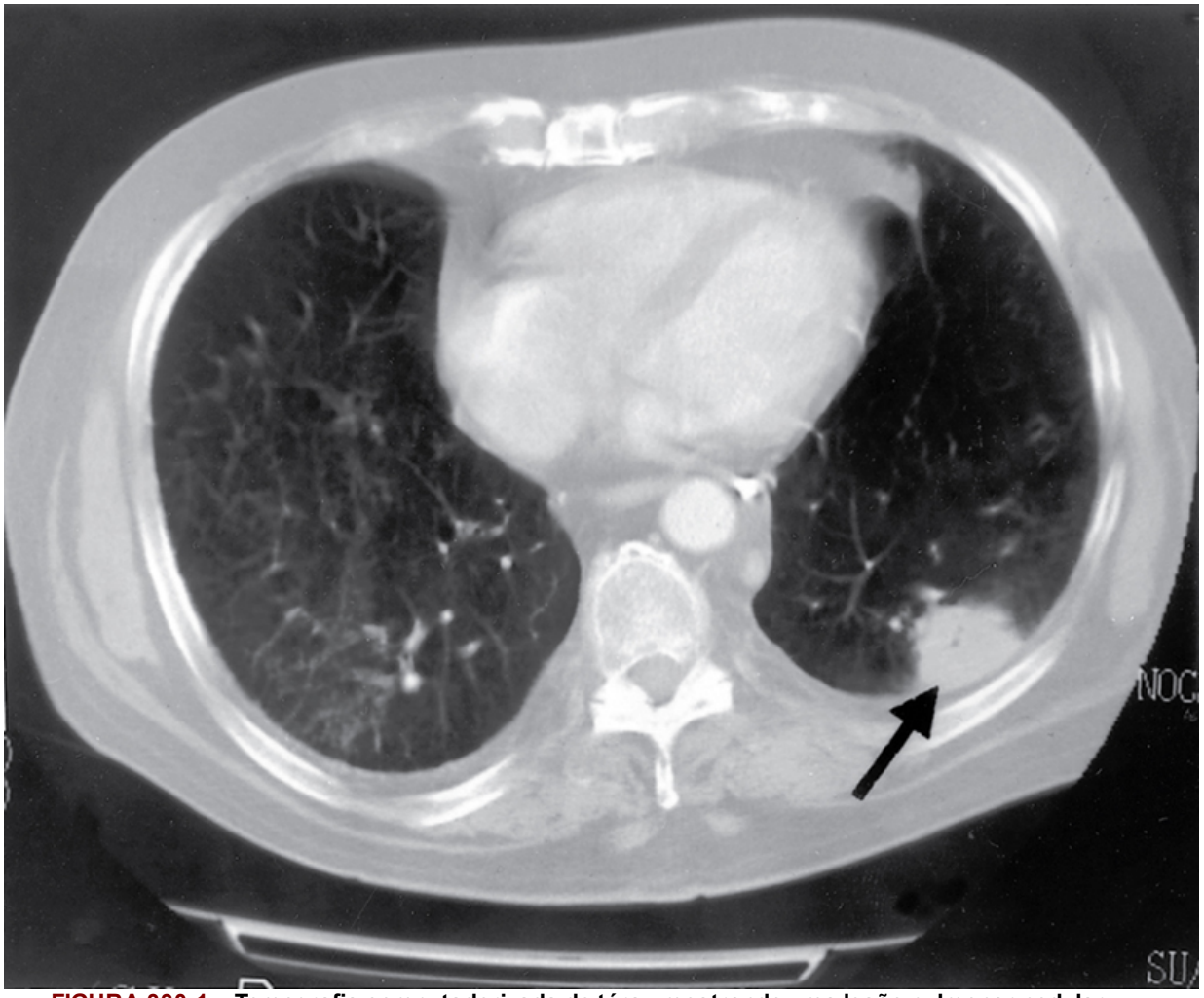

FIGURA 330-1 **Tomografia computadorizada do tórax mostrando uma lesão pulmonar nodular periférica *(seta)* provocada pela infecção por *Nocardia*.**

FIGURA 330-2 **Múltiplas lesões cerebrais aumentadas por gadolínio *(setas)* provocadas pela infecção por *Nocardia*.**

Histopatologia

Para o diagnóstico específico de infecção por *Nocardia*, recomendam-se, em geral, procedimentos invasivos. Na infecção pulmonar, por exemplo, a broncoscopia com biópsia transbrônquica ou a biópsia por agulha fina são recomendadas. Para diagnóstico de abscesso cerebral, a aspiração por agulha guiada pela TC é o método de escolha. Em geral, a avaliação histopatológica revela uma resposta inflamatória aguda com predomínio de neutrófilos. Abscessos micronodulares com uma formação capsular mínima são comumente encontrados. A coloração de Gram ou a coloração de Brown-Brenn revelam formas ramificadas, Gram-positivas, em forma de "colar de contas". A morfologia é idêntica à do *Actinomyces*. No entanto o alto conteúdo lipídico de sua parede celular frequentemente confere à *Nocardia* positividade na coloração de Kinyoun (álcool-ácido resistente modificada), enquanto os *Actinomyces* são negativos. A álcool-ácido resistência pode ser variável quando são coradas colônias de *Nocardia* obtidas em culturas e torna-se duvidosa para amostras clínicas diretas.

Cultura

O isolamento do micro-organismo em cultura permite o diagnóstico definitivo, em amostras de aspirados por agulha nos casos de abscesso cerebral, e um diagnóstico presumido quando crescem a partir de amostras respiratórias e cutâneas. A *Nocardia* cresce melhor em condições aeróbicas com 5% a 10% de dióxido de carbono. Como os organismos crescem lentamente no ágar sanguíneo, levando de três a cinco dias para formar as colônias, outros organismos podem crescer em excesso. Quando há suspeita de *Nocardia*, o laboratório clínico deve ser notificado para garantir o uso de meios seletivos e incubação prolongada. A sequência genética 16S ribossômico RNA permite uma rápida especificação dos isolados. Testes de suscetibilidade a antibióticos devem sempre ser realizados para orientar a escolha da terapia.

Tratamento

Devido à raridade da nocardiose, não foram realizados ensaios clínicos prospectivos de tratamento e todas as recomendações são baseadas em estudos retrospectivos e em testes de sensibilidade *in vitro*. As sulfonamidas constituem o tratamento para a doença pulmonar e cutânea. O sulfametoxazol-trimetoprima administrado via oral em uma dose de 160/800 mg (um comprimido de dose dobrada) três vezes ao dia é o regime adulto mais comum. Pacientes com *Nocardia* disseminada, ou no SNC, tratados apenas com sulfonamidas apresentam taxa de sobrevida menor que 50%. Uma das espécies mais comuns que causam a doença disseminada, *N. farcinica*, também é uma das espécies mais comumente resistentes às sulfonamidas. Em casos graves, a terapia combinada é geralmente recomendada e o regime terapêutico é guiado pelo teste de suscetibilidade ao antimicrobiano. Um regime recomendado empírico é sulfametoxazol-trimetoprima 15 mg/kg/dia IV do componente trimetoprima dividido em duas a quatro doses, amicacina (7,5 mg/kg a cada 12 horas) e ceftriaxona (2 g duas vezes por dia) ou imipenem (500 mg quatro vezes ao dia). Em um estudo retrospectivo, pacientes que não responderam ao sulfametoxazol-trimetoprima responderam a imipenem com ou sem amicacina.[9] A linezolida, 600 mg, duas vezes ao dia, foi utilizada com sucesso em um pequeno número de infecções no SNC. No entanto, como a terapia prolongada com esse agente pode intoxicar a medula óssea, o monitoramento hematológico semanal é fundamental.[10] A nova fluoroquinolona moxifloxacina (400 mg/dia, VO) tem mostrado atividade antimicrobiana contra várias cepas de *Nocardia*, incluindo a *N. farcinica* e a *N. brasiliensis*, e esse fármaco pode ser útil em pacientes que não toleram sulfonamidas. Minociclina (100 mg via oral duas vezes ao dia) e amoxicilina-clavulanato (875/125 mg via oral duas vezes ao dia) são outros agentes potencialmente eficientes para o tratamento da infecção por *Nocardia*. Considerando a natureza intracelular da *Nocardia* e a velocidade de crescimento lenta, geralmente é necessário um tratamento de 6 a 12 meses para um paciente imunocomprometido e de 4 a 6 meses para um hospedeiro imunocompetente, para prevenir a recidiva.

Além do tratamento antimicrobiano, para pacientes com abscesso cerebral ou abscesso subcutâneo, a drenagem cirúrgica é necessária para a cura.

Prognóstico

A letalidade da nocardiose é de, aproximadamente, 25%. Por outro lado, em indivíduos saudáveis, a nocardiose pulmonar apresenta um melhor prognóstico (15% de letalidade). A taxa de sobrevida é inferior em pacientes com bacteriemia, pacientes com infecção aguda (sintomas de < 3 semanas), que receberam corticosteroides ou agentes citotóxicos, com doença disseminada envolvendo dois ou mais órgãos não contíguos e com meningite.

Referências Gerais

1. Lebeaux D, Morelon E, Suarez F, et al. Nocardiosis in transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:689–702.
2. Trevino-Villarreal JH, Vera-Cabrera L, Valero-Guillen PL, et al. Nocardia brasiliensis cell wall lipids modulate macrophage and dendritic responses that favor development of experimental actinomycetoma in BALB/c mice. *Infect Immun*. 2012;80:3587–3601.
3. Rosas-Taraco AG, Perez-Linan AR, Bocanegra-Ibarias P, et al. Nocardia brasiliensis induces an immunosuppressive microenvironment that favors chronic infection in BALB/c mice. *Infect Immun*. 2012;80:2493–2499.
4. Chen J, Zhou H, Xu P, et al. Clinical and radiographic characteristics of pulmonary nocardiosis: clues to earlier diagnosis. *PLoS ONE*. 2014;9:e90724.
5. Kurahara Y, Tachibana K, Tsuyuguchi K, et al. Pulmonary nocardiosis: a clinical analysis of 59 cases. *Respir Investig*. 2014;52:160–166.
6. Anagnostou T, Arvanitis M, Kourkoumpetis TK, et al. Nocardiosis of the central nervous system: experience from a general hospital and review of 84 cases from the literature. *Medicine*. 2014;93:19–32.
7. Nandhagopal R, Al-Muharrmi Z, Balkhair A. Nocardia brain abscess. *QJM*. 2014;107:1041–1042.
8. Dodiuk-Gad R, Cohen E, Ziv M, et al. Cutaneous nocardiosis: report of two cases and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2010;49:1380–1385.
9. Ameen M, Arenas R, Vasquez del Mercado E, et al. Efficacy of imipenem therapy for Nocardia actinomycetomas refractory to sulfonamides. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:239–246.
10. Ambrosioni J, Lew D, Garbino J. Nocardiosis: updated clinical review and experience at a tertiary center. *Infection*. 2010;38:89–97.

No Brasil

Acredita-se que a infecção por esses micro-organismos seja crescente no país, vide o aumento expressivo do número de transplantes de órgãos sólidos e transplantes de células-tronco hematopoéticas realizados no país, a infecção/doença pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o surgimento de novas possibilidades terapêuticas imunossupressoras em doenças reumatológicas, como, por exemplo, o uso de anti-TNFa.

Chedid et al. publicaram em 2007 uma série de 22 casos diagnosticados em Porto Alegre, entre 1977 e 1998. O estudo mostrou que a doença pulmonar é a principal forma de apresentação; a maioria dos pacientes apresentava imunodepressão, principalmente por corticoterapia sistêmica prolongada, e apontava uma taxa de letalidade de 41%, com pior prognóstico para as formas disseminadas.

A escassez do número de casos provavelmente está relacionada com a baixa taxa de suspeição diagnóstica e com as dificuldades de identificação e especiação deste micro-organismo. Neste contexto é de suma importância a hipótese diagnóstica em casos selecionados, principalmente em pacientes com imunodepressão, o que permite uma investigação conjunta entre o clínico e o laboratório na tentativa de obter um diagnóstico específico precoce, o que está relacionado com o prognóstico do paciente.

Bibliografia

Chedid MBF, et al. Nocardial infections: Report of 22 cases. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2007;49:239–246.

Agentes antifúngicos sistêmicos

David A. Stevens

Métodos para teste de suscetibilidade *in vitro* estão se tornando amplamente disponíveis como ferramentas padronizadas. Uma variedade de ensaios está disponível para o monitoramento terapêutico do medicamento dos fluidos séricos e de outros fluidos corporais. À medida que as mutações mais comuns que induzem à resistência[1] são descobertas, torna-se possível desenvolver métodos de triagem molecular que possam detectar os genes de resistência em isolados clínicos, antes dos resultados dos testes de suscetibilidade.[2]

Preparações à base de anfotericina B

Mecanismo de Ação

A anfotericina B é uma molécula lipofílica que exerce seu efeito antifúngico por meio da inserção na membrana citoplasmática do fungo. A anfotericina B faz que a permeabilidade da membrana aumente. A perda das moléculas intracelulares compromete a viabilidade fúngica. O início da sua ação é rápido. A anfotericina B também tem efeito sobre a oxidação, o que pode potencializar sua atividade fungicida e ativar as células endoteliais *in vivo*.

Espectro da Atividade e Mecanismos de Resistência

A anfotericina B é ativa contra a maioria dos fungos, e seu espectro de atividade não é influenciado pelo tipo de formulação. Quando ocorre resistência, esta é geralmente atribuída à redução na biossíntese do ergosterol e na síntese de esteróis alternativos que diminuem a capacidade da anfotericina-B de interagir com a membrana fúngica; captadores de oxidantes também podem ser produzidos. A resistência primária é comum para as espécies de *Scedosporium* e *Trichosporon*. Entre as espécies de *Candida*, a resistência primária é observada com uma frequência significativa, na maioria das vezes para *Candida lusitaniae*. O desenvolvimento de resistência em cepas de espécies suscetíveis é incomum. Em estudos, o principal indicador farmacodinâmico da resposta *in vivo* é a relação entre o pico sérico de concentração da medicação e a concentração inibitória mínima (CIM).

Formulações Disponíveis

Há quatro formulações comercialmente disponíveis de anfotericina B: anfotericina B desoxicolato (ABD) e três formulações associadas a lipídios — dispersão coloidal da anfotericina B (ABCD), complexo lipídico da anfotericina B e anfotericina B lipossomal. Todas as fórmulas devem ser infundidas em 5% de dextrose, sem adição de eletrólitos. Os frascos de infusão não precisam ser protegidos da luz. Na tentativa de produzir formulações lipídicas de baixo custo, alguns estudos têm defendido a mistura da ABD com emulsão lipídica parenteral. Embora em adultos uma menor nefrotoxicidade tenha sido observada com esta preparação, na dose de 1 mg/kg/dia, comparando-se a infusões de ABD em 5% de dextrose, nenhuma vantagem foi observada em crianças. As concentrações de anfotericina B alcançadas no soro também foram menores com a emulsão lipídica, aumentando assim a possibilidade de que a anfotericina B estivesse simplesmente agregando-se à emulsão lipídica, porém a turvação não pôde ser percebida no meio lipídico de aparência leitosa. O uso de tais formulações deve ser reservado para situações experimentais.

Anfotericina B Desoxicolato

Formulação

A ABD para uso intravenoso é uma suspensão coloidal. Se um filtro com poros de 0,22 μm é inserido na sonda de infusão, uma quantidade considerável de fármaco é removida pelo filtro. A adição de um eletrólito provocará agregação do coloide; assim, a solução se tornará turva, e isso deve ser evitado. A ABD é atualmente produzida e disponibilizada por diversos fabricantes, e diferenças significativas entre as ABD de variados fornecedores foram relatadas, o que explica parte da variação da toxicidade observada entre os indivíduos.

Farmacologia

A maior parte do fármaco deixa a circulação rapidamente; apenas uma pequena porcentagem é excretada na urina ou na bile. A anfotericina B é armazenada no fígado e em outros órgãos; o fármaco parece entrar novamente na circulação aos poucos. Os níveis sanguíneos não são influenciados pela insuficiência hepática ou renal. A hemodiálise não altera os níveis sanguíneos, exceto nas ocasiões em que o paciente tem plasma lipêmico, o que pode ocasionar perda do fármaco por aderência à membrana da diálise. As concentrações de anfotericina B em fluidos de áreas inflamadas, tais como pleura, peritônio, articulações, humor vítreo e humor aquoso, são de aproximadamente dois terços do nadir do nível sérico. A anfotericina B tem baixa penetração nas meninges normal e inflamada, na saliva, nas secreções brônquicas, no cérebro, no pâncreas, nos músculos, nos ossos, no humor vítreo e no fluido amniótico normal. As concentrações na urina são semelhantes às concentrações do soro. O pico de concentração sérica com doses intravenosas convencionais é de 0,5 a 2 μg/mL, com uma queda inicialmente abrupta seguida de redução lenta até um platô de 0,2 a 0,5 μg/mL. A meia-vida inicial é de aproximadamente 24 horas; a meia-vida da fase-β, 15 dias. As concentrações séricas podem ser detectadas por, pelo menos, sete semanas após o término do tratamento, presumivelmente refletindo a liberação por meio das membranas das células. O fármaco também contém complexas propriedades imunomodulatórias, de aplicação clínica potencial.

Nefrotoxicidade

A ABD causa declínio dose-dependente na taxa de filtração glomerular. O efeito vasoconstritor direto da anfotericina B nas arteríolas renais aferentes resulta em fluxos sanguíneos tubular e glomerular reduzidos. Outros efeitos renais incluem a perda de potássio, magnésio e bicarbonato e a diminuição da produção de eritropoetina. A perda da função deve-se à destruição das células tubulares renais, à ruptura da membrana basal tubular e à perda das unidades funcionais do néfron. A sobrecarga salina, tal como a infusão de 1 L de solução salina antes da ABD, tem sido associada à redução da nefrotoxicidade em alguns estudos. Com frequência, a diminuição intensa dos níveis séricos de potássio requer reposição de potássio oral ou intravenoso. A acidose tubular renal consequente da perda de bicarbonato raramente requer reposição alcalina, mas outros fármacos e doenças que promovem acidose podem agir sinergicamente.

A insuficiência renal causada pela anfotericina B é, muitas vezes, pior em pacientes que fazem uso de outros fármacos nefrotóxicos. Hipotensão, depleção do volume intravascular e outras doenças renais preexistentes aumentam os problemas associados à insuficiência renal induzida pela anfotericina B. Estas toxicidades são diminuídas pelo uso de formulações lipídicas da anfotericina B.

No início do tratamento com ABD, a insuficiência renal pode piorar bem rápido; na maioria das vezes, melhora parcialmente e então se estabiliza após vários dias. Adultos sem outras comorbidades renais terão um nível médio de creatinina sérica de 2 a 3 mg/dL, e o tratamento não deverá ser interrompido a menos que a insuficiência renal exceda esse nível. A tentativa de administrar ABD a um adulto sem causar elevação de creatinina geralmente leva a uma terapia inadequada.

Outras Toxicidades Crônicas

Náuseas, anorexia e vômitos são comuns. A flebite ocorre caso acessos venosos periféricos sejam usados. A anemia normocítica normocrômica ocorre aos poucos. Raramente o hematócrito diminui para menos de 20% a 25%, a não ser que haja outras causas de anemia. Podem ser observadas em raras vezes: trombocitopenia, leucopenia discreta, arritmias, coagulopatia, enterite hemorrágica, zumbido, tontura, encefalopatia, desmaio, hemólise ou disestesia nas plantas dos pés. A anfotericina B continua sendo o agente parenteral de primeira escolha na gravidez, apesar das suas potenciais toxicidades.[3]

Reações Agudas

Cerca de 30 a 45 minutos após o início das primeiras infusões de ABD, podem desenvolver-se calafrios, febre e taquipneia, com pico de 15 a 30 minutos e diminuição gradativa em um período de duas a quatro horas. Pacientes que sofrem de cardiopatia ou doença pulmonar talvez desenvolvam hipoxemia. Essas reações são menos comuns em crianças ou pacientes que recebem corticosteroides. As infusões subsequentes com a mesma dosagem causam, progressivamente, reações mais leves. A pré-medicação com acetaminofeno ou a adição de hidrocortisona, de 25 a 50 mg, à solução de infusão pode diminuir as reações. A meperidina administrada logo no início de uma crise de calafrios reduz a sua intensidade, mas parece induzir a náuseas ou vômitos. A preocupação com relação a esse tipo de reação em um paciente instável levou alguns médicos a utilizar uma dose-teste de 1 mg administrada em um período de 15 minutos, para avaliar a reação subsequente durante uma hora antes de decidir se a próxima dose poderia ser uma dose terapêutica completa. Pacientes com micoses agressivas devem receber uma dose terapêutica completa em 24 horas. Essas reações não devem ser confundidas com anafilaxia nem devem ser consideradas uma contraindicação para o uso da anfotericina B. As verdadeiras reações alérgicas são bem raras.

Administração

A ABD é administrada por infusão endovenosa em um intervalo de duas a quatro horas. As infusões de uma hora de duração parecem, em geral, seguras para pessoas que foram tolerantes a infusões mais lentas. A infusão rápida em pacientes com a função renal gravemente comprometida pode levar ao desenvolvimento de hipercalemia grave e fibrilação ventricular.

Os pacientes que recebem doses estáveis todos os dias podem passar a receber uma dose dupla em dias alternados para reduzir a frequência da toxicidade associada à infusão, particularmente a anorexia, e também como uma conveniência posológica para o tratamento ambulatorial. Doses maiores que 1,5 mg/kg normalmente não são administradas neste

esquema, porque a toxicidade de tais infusões não está bem descrita. A infusão contínua de ABD com doses de até 2 mg/kg/24 horas foi descrita como outra estratégia para diminuir a toxicidade com base em dados limitados, mas essa abordagem não é condizente com a observação de que o principal indicador farmacodinâmico da eficácia da anfotericina B é o pico de concentração do fármaco.[4]

Dosagem

Com frequência, doses diárias de ABD de 0,3 mg/kg são suficientes para candidíase esofágica. Uma dose de 0,5 mg/kg é adequada para blastomicose, histoplasmose disseminada e esporitricose extracutânea. Os pacientes com meningite criptocócica geralmente recebem doses de 0,6 a 0,8 mg/kg; aqueles com coccidioidomicose podem precisar de doses de 1 mg/kg. Os pacientes com mucormicose ou aspergilose invasiva recebem doses diárias de 1 a 1,5 mg/kg até que a melhora esteja claramente manifesta. Doses de 0,5 a 1 mg/kg normalmente são usadas em pacientes neutropênicos recebendo anfotericina B empírica. A administração local de anfotericina B no líquido cefalorraquidiano (LCR), em articulações ou na pleura raramente é indicada. Uma exceção é a meningite coccidioídea, que é tratada com ABD intratecal, pois pode proporcionar resultados superiores ao tratamento com derivados azólicos sistêmicos, principalmente em longo prazo, ainda que com toxicidade muito elevada. A administração intraocular para endoftalmite fúngica é utilizada às vezes; doses de 10 μg parecem não provocar toxicidade retiniana. Banhos corneais com 1 mg/mL em água estéril são úteis para o tratamento da ceratite fúngica, porém são irritantes.

Formulações de Anfotericina B Associadas a Lipídios

Farmacologia e Toxicidade

As três formulações associadas a lipídios têm padrões de farmacocinética completamente diferentes. Quando comparadas com base em dosagens iguais em miligrama/quilograma, as fórmulas associadas a lipídios produzem concentrações de anfotericina tecidual que variam de 90% menores a 500% maiores que as obtidas com ABD, observando-se a redução relativa mais consistente nos rins. As fórmulas associadas a lipídios são normalmente administradas em doses de 3 a 12 vezes mais altas que as utilizadas para ABD. Em geral, as três formulações precisam ser administradas em doses mais altas em animais de experimentação para alcançar o mesmo efeito terapêutico da ABD.

Essas doses mais altas, porém equipotentes, são mais bem toleradas que a ABD, com redução tanto na frequência quanto na gravidade das reações relacionadas à infusão aguda e nefrotoxicidade crônica. Uma exceção é a dispersão coloidal de anfotericina B, que normalmente está associada a reações agudas semelhantes àquelas da ABD.

Ensaios clínicos randomizados comparando a ABD com as formulações lipídicas para o tratamento de determinadas doenças fúngicas são limitados a demonstrações de equivalência da anfotericina B lipossômica para o tratamento da meningite criptococócica e superioridade para o tratamento da histoplasmose. Comparações randomizadasentre as formulações lipídicas e ABD para o tratamento de pacientes oncológicos febris e com neutropenia prolongada demonstram, em geral, melhor perfil de tolerância, mas há poucos dados comparativos sobre o efeito antifúngico. De modo geral, os dados de eficácia mostram semelhança entre as formulações associadas a lipídios e a ABD. Embora as formulações associadas a lipídios tenham um custo bem maior que a ABD, o custo da aquisição do composto deve ser avaliado considerando-se a morbidade e o custo financeiro do monitoramento, do tratamento e do manejo da nefrotoxicidade relacionada a ABD.

Flucitosina

Formulação e Farmacologia

A flucitosina (5-fluorocitosina) é um análogo fluorado de um constituinte corpóreo normal, a citocina. A flucitosina é comercializada em cápsulas de 250 ou 500 mg. A absorção por meio do trato gastrointestinal é rápida e completa, e cerca de 90% da substância é excretada inalterada na urina. As concentrações no fluido cerebrospinal aproximam-se de 74% das concentrações séricas; a flucitosina também penetra no humor aquoso, nas articulações, nas secreções brônquicas, no fluido peritoneal, no cérebro, na bile e nos ossos.

A meia-vida da flucitosina no soro dos pacientes com função renal normal é de três a cinco horas, sendo maior em recém-nascidos. Alterações de função hepática não influenciam, mas a função renal diminuída prolonga a meia-vida.

Mecanismos de Ação e Resistência

Isolados das espécies de *Candida* são normalmente suscetíveis, assim como a maior parte dos isolados de *Cryptococcus neoformans*. A flucitosina é frequentemente ativa contra isolados de *Aspergillus* e contra fungos com pigmentos de melanina causadores de cromoblastomicose. O mecanismo de ação antifúngica da flucitosina parece ser a deaminação para 5-fluorouracil, seguida da conversão por meio de várias etapas para ácido 5-fluorodesoxiuridílico monofosfato, um inibidor não competitivo da timidilato sintetase que interfere na síntese do DNA. Outro mecanismo envolvido é sua conversão para 5-fluoridina trifosfato, que causa a transcrição aberrante do RNA. Em estudos, o principal indicador farmacodinâmico da resposta foi a proporção de tempo em que o nível sanguíneo do medicamento excedia a CIM. Talvez a resistência se deva à perda da citocina permease, que permite a passagem da flucitosina através da membrana celular fúngica, ou à perda de qualquer uma das enzimas que levam a sua conversão para as formas ativas, que interferem na síntese do DNA ou do RNA.

Administração e Dosagem

De modo geral, a flucitosina é administrada oralmente na quantidade de 100 a 150 mg/kg/dia dividida em quatro doses. Aproximadamente, a dose diária total deve ser reduzida a 75 mg/kg com um *clearance* de creatina de 26 a 50 mL/min e a 37 mg/kg quando o *clearance* de creatina for de 13 a 25 mL/min. De maneira adequada, o nível sanguíneo deve ser mensurado em pacientes azotêmicos duas horas após a última dose e imediatamente antes da próxima dose. Esses valores devem variar entre 10 e 100 μg/mL. Os pacientes que precisam de hemodiálise podem receber uma única dose pós-diálise de 37,5 mg/kg. As futuras doses devem ser ajustadas ao nível sanguíneo.

Há métodos confiáveis para dosagens séricas da flucitosina. A flucitosina administrada isoladamente em pacientes com funções renal, hematológica e gastrointestinal normais é raramente associada a efeitos colaterais, incluindo *rash* cutâneo, diarreia e disfunção hepática. Se houver insuficiência renal, como pode ocorrer durante a administração concomitante de anfotericina B, talvez haja leucopenia, trombocitopenia e enterocolite. Essas complicações parecem mais frequentes em pacientes cujos níveis séricos de flucitosina atingem ou excedem de 100 a 125 μg/mL. Pacientes cuja função renal esteja alterada devem ter a concentração de flucitosina do soro medida duas vezes por semana e a contagem de leucócitos e de plaquetas e os níveis de fosfatase alcalina e aminotransferases determinados em uma frequência semelhante. Pacientes que desenvolvam repentinamente diarreia ou dor abdominal ou que apresentem evidência laboratorial consistente com toxicidade pela flucitosina devem ter os níveis sanguíneos de flucitosina aferidos, e considera-se a interrupção do tratamento até que a situação esteja esclarecida. Pacientes com toxicidade medular e gastrointestinal por flucitosina frequentemente toleram o fármaco em uma dosagem reduzida. Raramente há relatos ainda de vômitos, perfuração intestinal, confusão, alucinações, cefaleia, rebaixamento do nível de consciência e euforia. A flucitosina é contraindicada durante a gravidez.

A conversão da flucitosina para 5-fluorouracil no corpo humano ocorre em grau suficiente para justificar a toxicidade medular e do trato gastrointestinal. É provável que o fármaco seja secretado no intestino, onde a flucitosina sofre deaminação pelas bactérias intestinais, sendo reabsorvida como 5-fluorouracil.

A flucitosina tem um efeito benéfico em pacientes com criptococose, candidose e cromoblastomicose. Não é o fármaco indicado para qualquer uma dessas infecções, porque (1) sua eficácia clínica nas primeiras duas infecções fúngicas é inferior à da anfotericina B, (2) a resistência primária ao fármaco não é incomum na infecção por *Candida* e (3) a resistência secundária ao fármaco é frequente na criptococose e na cromoblastomicose.

A flucitosina e a anfotericina B têm efeito no mínimo aditivo. A flucitosina permite o uso de doses mais baixas de anfotericina B com o mesmo efeito terapêutico, enquanto a anfotericina B evita o surgimento de resistência secundária à flucitosina. Essas vantagens foram confirmadas em dois grandes estudos multicêntricos de tratamento de meningite criptocócica, tendo sido demonstrado um efeito antifúngico mais rápido.

A flucitosina é de mais difícil manipulação em pacientes com reserva medular diminuída. A flucitosina intravenosa não está amplamente disponível nos Estados Unidos, mas é utilizada na mesma dose que a formulação em cápsulas.

A resistência à flucitosina tem ocorrido, embora raramente, durante a terapia combinada. O uso da combinação em pacientes aumenta o risco de toxicidade sem evidência de que a flucitosina contribua no efeito terapêutico. Uma CIM menor ou igual a 20 μg/mL é considerada suscetível.

Antifúngicos azólicos

Mecanismo de Ação

O anel azólico confere atividade antifúngica a uma variedade de compostos sintéticos.

A adição de um átomo de nitrogênio aos compostos imidazólicos originou uma família de fármacos chamada de triazólicos; estes apresentam o mesmo mecanismo de ação dos imidazólicos, espectro de atividade semelhante ou ampliado e menor efeito sobre a síntese humana dos esteróis. Tanto os imidazólicos quanto os triazólicos inibem a C-14α-demetilação do lanosterol, o que leva a concentrações diminuídas de ergosterol, um componente essencial da membrana citoplasmática fúngica. Em estudos, o principal indicador farmacodinâmico da resposta para os agentes triazólicos foi a taxa de exposição total ao fármaco (área sob a curva de concentração) sobre a CIM. Em função de sua interação com o sistema do citocromo P-450 (CYP) e, em alguns casos, as bombas de gicoproteína P, os azólicos como uma classe têm um número significativo de interações medicamentosas, apenas algumas das quais são tratadas aqui. Em qualquer paciente que recebe a terapia com azólico, os demais fármacos da prescrição devem ser consultados para determinar quais poderiam resultar em uma interação medicamentosa.

Os triazólicos mais novos têm propriedades que os tornam preferíveis ao cetoconazol — não apenas pela menor inibição hormonal, mas também por interações medicamentosas menores, disponibilidade de formulações parenterais e orais, espectro de ação mais extenso, melhor distribuição nos fluidos corporais e menor hepatotoxicidade. Alguns abrangem menos interações medicamentosas. A resistência aos azólicos em espécies já suscetíveis é emergente. Os mecanismos de resistência incluem o efluxo aumentado do fármaco e a C-14α-demetilase alterada ou aumentada. Especula-se que algumas dessas mutações comuns nessa demetilase nos isolados de *Aspergillus* de determinadas áreas geográficas, resultando em resistência, podem ter surgido em função da propagação do uso agrícola de fungicidas azólicos. Todos os agentes dessa classe têm potencial para teratogenicidade e devem ser evitados durante a gravidez, especialmente no primeiro trimestre.

Cetoconazol

Formulações e Farmacologia

O cetoconazol está disponível na forma de comprimido. É metabolizado no fígado e excretado como fármaco inativo na bile e, em pequena quantidade, na urina. O fármaco não é removido significativamente por hemodiálise ou diálise peritoneal. A função renal ou hepática diminuída não altera os níveis plasmáticos do fármaco. A meia-vida inicial é de aproximadamente duas horas, com a meia-vida na fase β de nove horas iniciando-se oito a dez horas após a ingestão.

A absorção oral do cetoconazol difere entre os indivíduos. Doenças gastrointestinais graves podem levar a níveis sanguíneos diminuídos do medicamento. Inibidores da secreção ácida não devem ser administrados a pacientes que fazem uso do cetoconazol, porque ocorre drástica redução dos níveis séricos desse fármaco. Sucos de frutas cítricas ou bebidas à base de cola administrados junto ao cetoconazol melhoram a absorção em pacientes com hipocloridria gástrica. Os pacientes que precisam de antiácidos devem ingeri-los de uma a duas horas após ingerir o cetoconazol. Baixas concentrações são encontradas nas secreções vaginais, na saliva e no leite, mas a penetração nas articulações inflamadas é melhor.

Indicações

A principal vantagem do cetoconazol é o seu custo inferior em comparação com o custo de triazóis. Embora o fármaco seja eficaz em muitas micoses numa dose de 400 mg/dia, o seu uso foi suplantado pelos triazóis, menos nas micoses cutâneas. O tratamento é mantido por 6 a 12 meses ou mais, quando a resposta é lenta, para prevenir a recidiva. A melhora pode exigir semanas ou meses para tornar-se evidente. Embora a dose possa ser elevada para 600 ou 800 mg/dia em pacientes não responsivos à terapia, nessas doses o aumento de toxicidade foi mais evidente do que o aumento da eficácia. A aspergilose não responde ao cetoconazol. Além disso, o uso subsequente de anfotericina B pode ser antagonizado.

Efeitos Colaterais

Os efeitos tóxicos mais frequentes são anorexia, náuseas e vômitos. Não se recomendam doses fracionadas acima de 400 mg/dia porque estão associadas à supressão hormonal prolongada. O cetoconazol causa uma redução dose-dependente nos níveis séricos de testosterona e na produção de cortisol, estimulada pelo hormônio adrenocorticotrópico. Doses de 800 a 1.200 mg/dia causam efeitos suficientemente intensos a ponto de incluir o fármaco em estudos de tratamento da síndrome de Cushing e câncer prostático. Foi observada hipertensão arterial em poucos pacientes submetidos a tratamento com doses altas, associada à elevação dos níveis de precursores mineralocorticoides. Ginecomastia, oligospermia e irregularidade menstrual podem se desenvolver durante o tratamento prolongado. Exantema alérgico e prurido foram observados.

Talvez a complicação mais grave do tratamento com cetoconazol seja a hepatite medicamentosa. Felizmente, essa complicação é relativamente rara e seu aparecimento é estimado em 1 em 15.000 indivíduos expostos ao cetoconazol. Uma elevação discreta assintomática dos níveis de transaminases ocorre em 5% a 15% dos pacientes e, em geral, é transitória. A hepatite associada ao cetoconazol inicia-se com sintomas de anorexia, mal-estar, náuseas e vômitos. Cerca de 80% dos casos ocorre nos três primeiros meses de uso da medicação. A progressão pode ser rápida. Se houver suspeita de hepatotoxicidade, convém aferir os níveis de transaminases séricas e fosfatase alcalina. Alguns especialistas recomendam que a função hepática seja medida de forma periódica. Este procedimento não protege o paciente que desenvolve hepatite de início abrupto no intervalo entre os testes, mas permite que todos os pacientes com anormalidades laboratoriais sejam contatados para a investigação dos sintomas e a realização de novos testes.

Itraconazol

Formulações e Farmacologia

O itraconazol é comercializado em forma de cápsulas, como suspensão oral em ciclodextrina (um anel oligossacarídeo) e como solução em ciclodextrina para administração intravenosa. O anel retém o fármaco, que é hidrofóbico e insolúvel em água; o fármaco então se torna solúvel e é liberado na membrana lipídica do enterócito após a administração oral ou diretamente nos tecidos após a administração intravenosa. A solução possibilita a administração do fármaco pelo tubo nasogástrico no paciente intubado e torna a posologia de crianças mais conveniente. A absorção oral da cápsula é potencializada significativamente pela alimentação, embora a absorção da solução seja melhor em jejum. A coadministração de bebidas à base de cola com as cápsulas de itraconazol aumenta sua absorção. O pico dos níveis séricos da medicação é alcançado em 4 a 6 horas após cada dose. Alcança-se a estabilidade apenas depois de 13 ou 15 dias, no momento em que a meia-vida da fase β de eliminação é em torno de 19 a 22 horas. A absorção da cápsula é bastante diminuída nos transplantados de medula óssea, provavelmente devido à hipocloridria, à mucosite e a alterações intestinais da doença do enxerto *versus* hospedeiro. Observa-se também menor absorção da cápsula, em consequência de enterite, em pacientes com a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS).

Nos casos de micoses profundas, recomenda-se uma dose inicial de itraconazol de 200 mg, três vezes ao dia, nos primeiros três dias, com a finalidade de alcançar rapidamente níveis séricos e níveis teciduais altos. O hidroxitraconazol, um metabólito do itraconazol, é detectado no sangue em quantidades aproximadamente duas vezes maiores que as do fármaco original, e tem atividade antifúngica e farmacocinética semelhante.

Os bioensaios de itraconazol fornecem concentrações muito mais altas do que a cromatografia líquida de alta pressão; a diferença depende da suscetibilidade do organismo do bioensaio ao hidroxitraconazol. As concentrações de itraconazol em tecidos, secreções purulentas e secreções brônquicas são, de modo geral, maiores que as concentrações plasmáticas. Os níveis oculares são baixos. As concentrações na saliva persistem por até oito horas após a administração e proporcionam um

possível benefício no tratamento de doenças orais ou erradicação de colonização oral. O fármaco é metabolizado no fígado e excretado nas fezes na forma de metabólitos. Do total de ciclodextrina líquida administrada, menos de 0,5% é absorvida. Observam-se quantidades não significativas de itraconazol bioativo na urina. As concentrações plasmáticas não aumentam em pacientes com insuficiência renal nem diminuem com a hemodiálise. A meia-vida é prolongada em indivíduos com cirrose.

Efeitos Colaterais

Os efeitos colaterais mais comuns do itraconazol são as náuseas e o desconforto abdominal dose-dependente, mas os sintomas raramente tornam necessária a interrupção da terapia. A administração fracionada em duas vezes ao dia melhora a tolerância e aumenta os níveis sanguíneos. Hipocalemia e edema podem ocorrer com doses de 400 mg/dia ou mais. Foi observado exantema alérgico às vezes. O itraconazol raramente é hepático. Diarreia, náuseas e outras queixas gastrointestinais são mais frequentes com a formulação de solução. Raramente observa-se um efeito inotrópico negativo.

Interações Medicamentosas

Os níveis sanguíneos de itraconazol são reduzidos para cerca de metade em pacientes que fazem uso de fármacos que diminuem a acidez gástrica. Algumas das interações medicamentosas mais notáveis ocorrem com rifampicina, rifabutina, isoniazida, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e cisaprida, que diminuem os níveis sanguíneos de itraconazol. O itraconazol diminui os níveis sanguíneos de rifampicina e aumenta os níveis sanguíneos dos anti-histamínicos terfenadina e astemidazol, potencialmente causando taquicardia ventricular polimórfica (*torsades de pointes*). Outros medicamentos que têm seus níveis séricos elevados com o uso concomitante de itraconazol são cisaprida, varfarina, benzodiazepínicos, agentes hipolipemiantes inibidores da hidroximetilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA), os bloqueadores de canal de cálcio di-hidropirimidínicos, a digoxina, a quinidina, a ciclosporina, o tacrolimo, a metilprednisolona, os inibidores da protease do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) — como ritonavir e indinavir — e alcaloides da vinca (vincristina, vimblastina).

Indicações

O itraconazol é útil para o tratamento de aspergilose invasiva, aspergilose broncopulmonar alérgica, blastomicose, histoplasmose, coccidioidomicose meníngea ou não meníngea, paracoccidioidomicose, esporotricose, feo-hifomicose, candidíase mucosa e infecções cutâneas, incluindo onicomicose e tinea versicolor. O itraconazol é útil também para prevenir recidivas, em pacientes com AIDS, com histoplasmose disseminada. Atua ainda na profilaxia contra infecções fúngicas durante a neutropenia e como tratamento empírico para episódios de neutropenia febril.

Fluconazol

Formulações e Farmacologia

Atualmente, o fluconazol está disponível em comprimidos orais ou vaginais, pó para suspensão oral e em formulação intravenosa. O fluconazol é bem absorvido no trato gastrointestinal. Da dose oral, 60% a 75% é excretado sem alteração na urina. A absorção oral não é baixa em pacientes com AIDS ou nos pacientes que fazem uso de agentes bloqueadores de H_2. O fluconazol penetra no cérebro, na saliva, na expectoração e na urina.

A meia-vida do fluconazol nos pacientes com função renal normal é de 27 a 34 horas e aumenta para 59 a 98 horas em pacientes com *clearence* de creatinina de 35 e 14 mL/min, respectivamente. A dose normal deve ser reduzida para 50% quando o *clearence* de creatinina for reduzido para 50 mL/min e para 25% quando o *clearence* de creatinina estiver abaixo de 20 mL/min. Recomenda-se o dobro da dose habitual para a dose de ataque. Os pacientes submetidos à hemodiálise devem receber uma dose diária após cada sessão.

Interações Medicamentosas

Entre outras interações medicamentosas, o fluconazol pode causar aumento significativo dos níveis sanguíneos de fentoína, glipizida, gliburida, tolbutamida, varfarina, rifabutina, cisaprida, quinidina ou ciclosporina. A rifampicina diminui os níveis sanguíneos de fluconazol em 25%, aproximadamente.

Efeitos Colaterais

Os efeitos colaterais são incomuns. Mesmo com o tratamento crônico, que pode incluir doses que excedam 400 mg/dia, dor de cabeça, perda de cabelo e anorexia foram os sintomas mais comuns, enquanto 10% dos pacientes apresentam elevação nos níveis de aspartato aminotransferase. A alopecia é reversível, mesmo em períodos de uso contínuo do fluconazol em doses mais baixas. A neurotoxicidade foi descrita após doses bem elevadas, de 2.000 mg/dia. Após a primeira dose, raramente observaram-se anafilaxia ou síndrome de Stevens-Johnson.

Indicações

Candidíase

Em pacientes com infecções por *Candida* sem resistência ao fluconazol, esta é uma medicação eficiente para o tratamento de candidíase orofaríngea e esofagiana. Uma dose única de 150 mg é tão eficaz quanto o tratamento tópico da candidíase vulvovaginal. Os pacientes com candidemia que não estão neutropênicos ou gravemente imunocomprometidos respondem ao tratamento com fluconazol intravenoso da mesma forma que respondem a anfotericina B. Um estudo comparando

fluconazol com a combinação de fluconazol e anfotericina B para o tratamento inicial da candidemia sugeriu que a combinação pode produzir depuração sérica mais rápida do fungo. Em alguns pacientes com endocardite por *Candida*, o fluconazol em longo prazo tem sido usado para evitar a recidiva após a terapia com anfotericina B. Para os pacientes imunossuprimidos e na rápida progressão ou pacientes gravemente doentes com candidíase profunda, a anfotericina B ou uma equinocandina são os fármacos preferidos.

Meningite Criptococócica

Os ensaios clínicos na AIDS geraram a prática convencional de tratamento com anfotericina B ou anfotericina B com flucitosina durante, pelo menos, as primeiras duas semanas. O tratamento pode então ser alterado para fluconazol 400 mg/dia durante dois meses se o paciente estiver clinicamente estável. A propensão dos pacientes com AIDS para a recaída levou à terapia de manutenção com fluconazol 200 mg/dia, pelo menos até que a terapia antirretroviral aproxime as contagens de CD4 dos valores normais. As cápsulas de itraconazol são inferiores ao fluconazol para a terapia de manutenção. A recidiva em consequência da resistência ao fluconazol é rara. O fluconazol é eficaz para a erradicação dos focos geniurinários, além de ajudar pacientes sem AIDS que completaram a terapia com anfotericina B e apresentam risco elevado de recidiva.

Outras Micoses

O fluconazol é útil no tratamento da meningite coccidioidal e da coccidioidomicose não meníngea disseminada, mas comparações diretas com o itraconazol demonstraram tendência favorável ao itraconazol, em consequência de sua maior eficácia no tratamento de infecções ósseas. Os dois fármacos apresentaram eficácia semelhante no caso de infecções em partes moles e infecções pulmonares. A esporotricose cutânea, a tinea, a histoplasmose e a blastomicose podem apresentar resposta, mas os resultados são inferiores àqueles observados com o itraconazol.

Profilaxia em Pacientes Neutropênicos

O fluconazol diminui a mortalidade por candidíase profunda em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. Em um estudo de seguimento de longo prazo, os transplantados de medula óssea que receberam, pelo menos, 75 dias de profilaxia com fluconazol também tiveram melhor sobrevida. O uso de profilaxia pode resultar no surgimento de espécies menos suscetíveis ao fluconazol na flora do paciente.

Profilaxia em Pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

O uso do fluconazol provocou redução da incidência de candidíase vulvovaginal e oral e criptococose em pacientes com infecção avançada pelo HIV, mas teve efeitos insignificantes sobre a incidência de outras micoses. O custo, a indiferença sobre as taxas de mortalidade e a possibilidade de resistência ao derivado azólico têm levado o comitê da Infectious Diseases Society of America a não recomendar a profilaxia de rotina com fluconazol em pacientes com AIDS.

Voriconazol

Formulações e Farmacologia

Comercializa-se o voriconazol em comprimidos e como solução em sulfobutil éter β-ciclodextrina para administração intravenosa. O voriconazol é depurado por metabolismo hepático, com menos de 2% da dose excretada inalterada na urina. Ele exibe uma farmacocinética significativamente não linear graças à saturação das vias de depuração em situações de uso de doses mais altas. A principal enzima envolvida na depuração é a CYP2C19 hepática. Essa enzima contém polimorfismos genéticos significativos que afetam a velocidade do metabolismo do voriconazol. Independentemente dessas diferenças metabólicas, os níveis plasmáticos alcançados se superpõem, e o ajuste da dose baseada no genótipo ou na etnia não é recomendado. Diferentes estudos sugeriram que os resultados favoráveis correlacionam-se com as concentrações séricas maiores que 1 a 2 μg/mL, e efeitos secundários neurológicos/psiquiátricos, hepáticos ou cardíacos ocorrem com níveis superiores a 5 μg/mL, pelo que o monitoramento terapêutico é recomendado, com ajustes de dose se houver necessidade.

As doses de ataque, seguidas de doses de manutenção equivalentes a 50% do normal, são recomendadas para indivíduos com cirrose hepática leve a moderada. O ajuste das dosagens não é necessário em situações de disfunção renal, e o voriconazol não é significativamente depurado pela hemodiálise. Por causa da nefrotoxicidade da ciclodextrina, a formulação intravenosa não deve ser utilizada em pacientes com *clearence* de creatinina menor que 50 mL/min.

Interações Medicamentosas

O voriconazol apresenta muitas interações medicamentosas. Rifampicina, carbamazepina, barbitúricos de ação prolongada, glicocorticoides e ritonavir induzem as enzimas hepáticas responsáveis pela depuração do voriconazol e, assim, reduzem os seus níveis. Os níveis de sirolimo aumentam drasticamente. Redução no *clearance* de pimozida, quinidina e alguns anti-histamínicos pode ser suficiente para colocar o paciente em risco de prolongamento do intervalo QTc. Redução no *clearance* dos alcaloides do esporão-do-centeio poderia levar à intoxicação crônica. A ciclosporina, o tacrolimo, a varfarina, os cumarínicos orais, as estatinas hipolipemiantes, as benzodiazepinas, os bloqueadores dos canais de cálcio, as sulfonilureias, a metadona e os alcaloides de vinca podem ser coadministrados, mas as doses desses fármacos podem ter de ser reduzidas, e sugere-se o monitoramento clínico ou laboratorial. O voriconazol reduz de forma significativa a taxa do *clearance* do omeprazol. O voriconazol com rifabutina, fenitoína ou efavirenz resulta em níveis de voriconazol mais

baixos e níveis elevados dos restantes fármacos. Outras interações são possíveis, e qualquer inibidor, bloqueador ou indutor do citocromo P-450 (CYP 450) poderá ter uma interação com voriconazol.

Efeitos Colaterais

O efeito colateral mais frequentemente relatado é um distúrbio visual reversível que se inicia aproximadamente 30 minutos após a administração do medicamento. Nessa situação, os pacientes devem ser orientados a evitar atividades que exijam acuidade visual apurada. Alucinações e confusão associadas a níveis sanguíneos mais altos também foram relatadas. As anormalidades enzimáticas do fígado parecem estar correlacionadas com os níveis sanguíneos mais altos. A fotossensibilidade pode ser grave e tem sido associada a cânceres de pele em casos raros. O prolongamento do intervalo QT e das taquiarritmias foi observado em pacientes com fatores de risco pró-arrítmicos, como as anormalidades dos eletrólitos. Foi observada periostite após terapia prolongada, aparentemente relacionada aos átomos de flúor na molécula. Leucoencefalopatia tem sido raramente relatada.

Indicações

Aspergilose

O voriconazol foi liberado para o tratamento de aspergilose invasiva[5] com base em um estudo comparativo, randomizado, aberto, em que os pacientes com aspergilose invasiva foram selecionados aleatoriamente para receber o tratamento inicial com voriconazol ou com anfotericina D. Após a randomização inicial, o tratamento pode ser trocado por outra terapia autorizada, conforme recomendado pela evolução clínica. Depois de 12 semanas, 53% dos pacientes randomizados para o grupo voriconazol e apenas 32% daqueles alocados para o uso de anfotericina D apresentaram resultados favoráveis.

Outras Micoses

O voriconazol também é autorizado para a fusariose e a scedosporiose invasivas, com base em altas taxas de sucesso observadas no tratamento dessas doenças. As infecções pelo complexo *Scedosporium apiospermum* podem responder, mas as infecções *Scedosporium prolificans* são geralmente resistentes. O fármaco é eficaz na candidíase esofagiana, na invasiva e na refratária. Embora o voriconazol tenha características para o uso profilático, existe uma preocupação com o surgimento de zigomicoses com uso em longo prazo.

Posaconazol

Formulações e Farmacologia

O posaconazol está disponível como uma suspensão oral, e uma formulação de comprimido foi introduzida. A absorção da suspensão é geralmente maximizada dividindo a dose diária em quatro administrações e é melhorada por meio da utilização da suspensão com uma refeição rica em gorduras ou após esta. Alguns suplementos alimentares comerciais têm o mesmo efeito que alimentos gordurosos e são mais bem tolerados. A meia-vida é de 20 a 35 horas. O *clearance* é principalmente por excreção fecal, com apenas 13% da substância excretada por meio do *clearance* renal. O metabolismo hepático via glicuronidação uridina difosfato desempenha apenas um pequeno papel no *clearance*, e não ocorre oxidação mediada por CYP. A droga é concentrada em fagócitos. A dose é de 800 mg/dia para o tratamento de micoses profundas, apesar de ter sido utilizado 600 mg com sucesso na profilaxia, e 100 a 200 mg para a candidíase da mucosa. No estado de equilíbrio, 800 mg/dia produzem uma concentração máxima (C_{max}) de 4,2 μg/mL. Os níveis sanguíneos parecem ser bastante imprevisíveis, e os resultados no tratamento da aspergilose correlacionam-se com os níveis. O controle terapêutico é aconselhável, e os níveis superiores a 0,7 μg/mL têm sido correlacionados com eficácia na profilaxia. O ajuste da dose não é necessário na insuficiência hepática ou renal ou na hemodiálise. A dosagem para o comprimido oral de 100 mg é de 300 mg duas vezes ao dia como dose inicial de ataque e em seguida 300 mg/dia. As concentrações séricas após administração dos comprimidos excedem as concentrações após a dosagem ótima da solução e parecem ser insignificantemente afetadas pelos alimentos ou por medicamentos que afetam o pH gástrico ou a motilidade. Os efeitos colaterais dos comprimidos relatados incluem sonolência, diarreia e flatulência. Uma formulação intravenosa de posaconazol foi introduzida no início de 2014.

Interações Medicamentosas

Embora o posaconazol tenha menos interações do que o itraconazol e o voriconazol, existem várias significativas, incluindo o aumento dos níveis de bloqueadores dos canais de cálcio, ciclosporina, sirolimo, tacrolimo, quinidina, atazanavir, amiodarona, cisaprida, corticosteroides, digoxina, benzodiazepinas e drogas para a disfunção erétil. Os níveis de posaconazol são reduzidos pela cimetidina, pelo efavirenz, pela metoclopramida, rifampina e, em alguns estudos, por inibidores da bomba de prótons e diarreia. Posaconazol com fenitoína, carbamazepina ou rifabutina resultam em níveis de posaconazol mais baixos e níveis elevados do outro fármaco.

Efeitos Colaterais

A escassez de efeitos colaterais é semelhante à do fluconazol. Os sintomas gastrointestinais, a dor de cabeça e as erupções acneiformes na face são vistos ocasionalmente. As anormalidades dos eletrólitos devem ser retificadas antes da terapia para evitar arritmias.

Indicações

O posaconazol tem um espectro muito amplo de atividade contra fungos filamentosos, incluindo muitos zigomicetos, uma propriedade única entre os derivados azólicos, emenor reatividade cruzada entre os azóis para mutações na via de síntese do ergosterol que causam resistência a outros azóis. O principal interesse no medicamento tem sido como profilaxia e para a terapia de resgate das micoses refratárias. A eficácia na prevenção de micoses oportunistas é mostrada em pacientes com maiores riscos, pacientes transplantados com doença do enxerto *versus* hospedeiro e pacientes com malignidades hematológicas e neutropenia. Os resultados impressionantes no regaste têm sido demonstrados na aspergilose e na coccidioidomicose. A candidíase superficial também é responsiva.

Agentes antifúngicos equinocandinas

Características Gerais

As equinocandinas agem pela inibição da síntese do 1,3-β-D-glucan na parede celular fúngica. Em estudos, o principal indicador farmacodinâmico da resposta *in vivo* foi a relação entre o pico de concentração alcançada e a CIM. Agora, há três equinocandinas licenciadas: caspofungina, micafungina e anidulafungina. Esses agentes são semelhantes aos outros, tendo poucas interações medicamentosas, uma taxa admiravelmente baixa de efeitos colaterais e sendo essencialmente idênticos aos espectros antifúngicos. Dos três medicamentos, a caspofungina apresenta a mais ampla variedade de indicações aprovadas e a maioria dos dados clínicos. A micafungina contém os dados mais detalhados sobre seu uso em neonatos e crianças. A anidulafungina parece ter um pouco menos de interações medicamentosas. Todos são lipopolipeptídeos cíclicos que devem ser administrados por via intravenosa.

As equinocandinas têm ação antifúngica contra todas as espécies de *Candida*, incluindo isolados resistentes a outros agentes. A atividade reduzida contra isolados de *Candida parapsilosis* e *Candida guilliermondii* e a observação paradoxal de crescimento *in vitro* de uma minoria de isolados de *Candida* sob efeito de altas concentrações da medicação não parecem clinicamente relevantes. Resistência, embora incomum, é cada vez mais observada, e casos de desenvolvimento de resistência sob terapia foram descritos. Todas são ativas contra espécies de *Aspergillus*, porém a atividade é limitada aos elementos em crescimento e divisão. Sua atividade contra outros fungos é variável.

Caspofungina

Formulações e Farmacologia

Comercializa-se a caspofungina em formulação de infusão intravenosa. A metabolização da caspofungina é feita por meio da combinação entre degradação química espontânea, hidrólise e *N*-acetilação. O ajuste da dose do fármaco não é necessário para função renal alterada ou hemodiálise. O *clearance* da caspofungina é modestamente reduzido em indivíduos com insuficiência hepática moderada, sendo recomendadas dosagens mais baixas do que a habitual. A penetração nos tecidos infectados parece ser adequada.

Interações Medicamentosas

A caspofungina tem poucas interações medicamentosas significativas. A coadministração com ciclosporina aumenta os níveis séricos da caspofungina e foi associada a níveis aumentados de transaminases hepáticas, portanto recomenda-se precaução no uso concomitante desses fármacos. A coadministração de caspofungina reduz os níveis do tacrolimo em aproximadamente 20%, e o ajuste da dose pode ser necessário. A rifampicina reduz os níveis sanguíneos de caspofungina em cerca de 30%, e a dosagem diária da caspofungina deve ser aumentada de 50 para 70 mg se esses fármacos forem coadministrados. De forma semelhante, dados limitados a respeito da interação com outros indutores do metabolismo do fármaco (efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona e carbamazepina) sugerem que níveis reduzidos de caspofungina podem ocorrer e que um aumento na dose diária, para 70 mg, deve ser considerado.

Efeitos Colaterais

As reações adversas à caspofungina são ocasionais e pouco relevantes. Foram relatados sintomas possivelmente relacionados com a liberação de histamina durante a infusão rápida.

Indicações

A caspofungina é indicada para o tratamento da candidíase invasiva e da candidíase esofágica. Ela também é indicada para o tratamento da aspergilose invasiva em pacientes refratários ou intolerantes a outros tratamentos. Em consequência de sua atividade contra esses dois principais patógenos oportunistas, o uso de caspofungina para o tratamento empírico em situações de alto risco é racional e apoiado por estudos clínicos.

Micafungina

A micafungina tem um espectro *in vitro* e propriedades semelhantes às da caspofungina. É igualmente efetiva para as espécies de *Candida* e não efetiva *in vitro* para o *Aspergillus*.

Formulações e Farmacologia

O medicamento é sensível à luz. Após a infusão intravenosa, a meia-vida terminal é de aproximadamente 15 horas. A dose recomendada é de 100 mg/dia. A dose diária única produz estado de equilíbrio em três dias. O metabolismo parece funcionar, principalmente, por meio de excreção fecal. Menos de 1% é excretado na urina. O medicamento parece penetrar especialmente bem nos pulmões, no fígado, nos rins e na mucosa gástrica. Os ajustes da dose para insuficiência hepática não são necessários.

Interações Medicamentosas

A micafungina apresenta menos interações medicamentosas que a caspofungina. Não se observou nenhuma interação com a ciclosporina.

Efeitos Colaterais

A micafungina tem um perfil de segurança excelente. A liberação de histamina, resultando em eritema pelo corpo, pode ser evitada pela infusão lenta da medicação. Flebite foi reportada.

Indicações

A eficácia é boa na candidíase invasiva, semelhante à da anfotericina ou da caspofungina. Nos estudos dos achados da dose clínica contra a esofagite por *Candida*, as doses de 75 a 150 mg/dia foram particularmente eficazes. Um teste da profilaxia em pacientes neutropênicos com transplante de células-tronco hematopoiética mostrou eficácia com 50 mg/dia. A experiência limitada sugere atividade comparável com a caspofungina contra a aspergilose.

Anidulafungina

Formulações e Farmacologia

A anidulafungina é lentamente degradada pela abertura química de sua estrutura em forma de anel. Uma dose de 100 mg produz um $C_{máx}$ (pico de concentração alcançada) de 8,6 μg/mL em um tempo do pico da concentração ($T_{máx.}$) de 6 a 7 horas. A meia-vida é de 30 a 50 horas. O estado de equilíbrio é atingido entre 3 e 10 dias. Os ajustes da dose não são exigidos para a insuficiência renal ou hepática.

Interações Medicamentosas

A anidulafungina não apresenta interações enzimáticas da CYP significativas. Ela não é uma indutora, inibidora ou um substrato e não tem interação com os medicamentos limpos por essas vias ou medicamentos que induzem essas vias. A ausência de metabolismo sugere que esta seria a melhor equinocandina a utilizar no caso de insuficiência hepática.

Efeitos Colaterais

Os sintomas mediados pela histamina (p. ex., erupção, urticária, rubor, prurido, dispneia, hipotensão) são observados na ocasião, mas não são frequentes quando a taxa de infusão não excede a 1,1 mg/min. Outras reações adversas à caspofungina são ocasionais e pouco relevantes (diarreia, hipocalemia, testes de função hepática elevados, neutropenia, náusea, cefaleia, dermatite).

Indicações

A anidulafungina é indicada para o tratamento da candidíase invasiva e da candidíase esofágica. Testes aleatórios indicam que a anidulafungina é pelo menos tão eficaz quanto o fluconazol. A ineficácia contra o *C. parapsilosis* pode causar muita preocupação em relação a esta equinocandina.

Outros agentes

As combinações de agentes antifúngicos estão sendo cada vez mais usadas, em um esforço para melhorar a velocidade de resposta em algumas doenças e para combinar fármacos com diferentes mecanismos de ação. Embora a sinergia *in vitro* seja relativamente fácil de demonstrar, há poucos exemplos em estudos de modelo animal. Nos pacientes, os custos são altos e os efeitos colaterais podem aumentar. As vantagens clínicas da combinação anfotericina-flucitosina na criptococose ainda devem ser documentadas definitivamente em outras situações.

Os imunomoduladores, especialmente as citocinas, mantêm uma promessa, mas não há dados suficientes para determinar onde e como esses medicamentos podem ser usados. O fator estimulador de colônias de macrófagos-granulócitos demonstrou em estudo clínico ser eficiente quando administrado profilaticamente durante a terapia de indução em pacientes leucêmicos de alto risco.

A terapia de diversas formas de tinea e de onicomicose com agentes sistêmicos é discutida no Capítulo 438. Embora o *Pneumocystis jirovecii* (antes, *Pneumocystis carinii*) seja hoje classificado como fungo, os fármacos usados para tratá-lo são utilizados principalmente no tratamento de infecções parasitárias (Cap. 344).

Referências Gerais

1. Pfaller MA. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med*. 2012;125:s3–s13.

2. Pappas PG. Antifungal clinical trials and guidelines: what we know and do not know. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4:a019745.
3. Pilmis B, Jullien V, Sobel J, et al. Antifungal drugs during pregnancy: an updated review. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:14–22.
4. Hope WW, Goodwin J, Felton T, et al. Population pharmacokinetics of conventional and intermittent dosing of liposomal amphotericin B in adults: a critical step for rational design of alternative regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:5303–5308.
5. Sandherr M, Maschmeyer G. Pharmacology and metabolism of voriconazole and posaconazole in the treatment of invasive aspergillosis: review of the literature. *Eur J Med Res*. 2011;16:139–144.

Histoplasmose

Carol A. Kauffman

Definição

A histoplasmose é a micose endêmica mais comum nos Estados Unidos. A maioria das infecções é autolimitada, mas o organismo tem a capacidade de causar infecção pulmonar e disseminada de apresentação aguda ou crônica.[1,2]

O Patógeno

O *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* é um fungo termodimórfico. Em meio ambiente e a temperaturas inferiores a 35° C, ele assume a forma de fungo filamentoso, produzindo macroconídios tuberculados, úteis na identificação laboratorial, e microconídios, que são provavelmente a forma infecciosa. Em tecidos e a temperaturas de 35° C a 37° C, o *H. capsulatum* assume a forma de pequenas leveduras ovais de 2 a 4 μm, que se reproduzem por brotamento e parasitam macrófagos. A histoplasmose africana é causada por uma subespécie diferente — o *H. capsulatum* var *duboisii* — e apresenta diferentes manifestações clínicas; particularmente, envolvimento da pele, do tecido subcutâneo, dos gânglios linfáticos e ossos, e só raramente dos pulmões e de outros órgãos internos.

Epidemiologia

A histoplasmose, embora encontrada mundialmente, é uma doença originária da América do Norte e da América Central. O *H. capsulatum* é endêmico nos vales dos rios Mississippi e Ohio, estendendo-se até a Bacia de São Lourenço; pequenos focos existem em áreas isoladas de diversos estados do Leste dos Estados Unidos. Solo, cavernas e edifícios abandonados contendo altas concentrações de fezes de aves e morcegos permitem o acelerado crescimento do organismo. A cada ano, centenas de milhares de indivíduos que vivem em áreas endêmicas para o *H. capsulatum* são infectadas. A maior parte dos casos é esporádica, e a fonte exata de exposição é desconhecida. Surtos com base em fontes pontuais que incluíram de 4 a 5 indivíduos até 100.000 pessoas foram bem documentados em associação à manipulação do solo, à limpeza de sótãos, pontes ou celeiros, à renovação ou demolição de estruturas repletas de fezes de animais e à exploração de cavernas.[3]

Fisiopatologia

Após a inalação de microconídios do meio ambiente até os alvéolos, ocorre uma infecção pulmonar localizada. Neutrófilos e macrófagos fagocitam o organismo, agora na fase de levedura; o organismo é capaz de sobreviver e é transportado dentro dos macrófagos para os linfonodos hilares e mediastinais e para todo o sistema reticuloendotelial por disseminação linfo-hematogênica. Esta disseminação provavelmente ocorre na maioria das pessoas infectadas e, em hospedeiros normais, é assintomática. Após algumas semanas, linfócitos T específicos sensibilizados por antígenos de *H. capsulatum* ativam macrófagos, que se tornam, então, capazes de destruir os fungos intracelulares. A histoplasmose é um clássico exemplo da importância da resposta imune celular na contenção de patógenos intracelulares.

A extensão da doença é determinada tanto pelo número de conídios inalados quanto pela resposta imunológica do hospedeiro. Um pequeno inóculo pode provocar infecção pulmonar grave ou progredir para a histoplasmose disseminada sintomática aguda em pacientes imunossuprimidos. Ao contrário, um indivíduo saudável pode desenvolver infecção pulmonar grave ao inalar um grande número de conídios, como pode ocorrer em atividades de demolição de edifícios antigos e exploração de cavernas amplamente infestadas.

A reinfecção pode ocorrer em pessoas que apresentaram histoplasmose anteriormente, quase sempre após reexposição intensa. A reativação de uma infecção latente pode ocorrer em pacientes que apresentem imunidade celular deficiente, conforme evidenciado pela ocorrência de histoplasmose em pessoas que cresceram na área endêmica mas não retornaram àquela região por muitos anos.

Manifestações clínicas

Histoplasmose Pulmonar Aguda

A infecção é assintomática na maioria das pessoas infectadas com *H. capsulatum*. Aqueles que têm infecção pulmonar sintomática geralmente apresentam uma doença autolimitada que se inicia várias semanas após a exposição e que se caracteriza por febre, calafrios, fadiga, tosse seca, desconforto precordial e mialgias. Observa-se um infiltrado nodular irregular lobar ou difuso na radiografia de tórax.

O diagnóstico diferencial da histoplasmose pulmonar aguda inclui pneumonia por *Blastomyces dermatitidis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* sp. e *Chlamydia pneumoniae*. Quando há adenomegalia hilar ou mediastinal, a hipótese de histoplasmose deve ser bastante considerada. A blastomicose pulmonar aguda é o diagnóstico diferencial mais difícil (Cap. 334), porque as áreas endêmicas se sobrepõem; muitas vezes, é obtido um histórico similar de atividades ao ar livre e as radiografias de tórax demonstram achados semelhantes.

Em pacientes que apresentaram exposição intensa à *H. capsulatum* e nos imunossuprimidos, a histoplasmose pulmonar aguda representa risco de evolução para óbito. Elevados picos febris, calafrios, prostração, dispneia e tosse são marcantes.[4] As radiografias de tórax mostram infiltrados pulmonares reticulonodulares difusos, e pode ocorrer síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).

Histoplasmose Pulmonar Crônica

A histoplasmose pulmonar cavitária crônica é uma forma progressiva e frequentemente fatal de histoplasmose que se desenvolve quase exclusivamente em pacientes mais idosos que apresentam doença pulmonar obstrutiva crônica.[5] Os sintomas incluem febre, fadiga, anorexia, perda de peso, tosse produtiva com escarro purulento e hemoptise. Na radiografia de tórax, os achados comuns são infiltrados de lobo superior uni ou bilaterais com múltiplas cavitações e fibrose importante nos lobos inferiores. A histoplasmose pulmonar crônica se assemelha, em seus sinais, sintomas e achados radiográficos, à tuberculose, a outras pneumonias fúngicas (especialmente blastomicose e esporotricose) e a infecções micobacterianas não tuberculosas.

Complicações da Histoplasmose Pulmonar

Os linfonodos mediastinais e hilares frequentemente se calcificam à medida que a infecção se dissipa; anos depois, podem erodir para o interior dos brônquios, causando hemoptise e expectoração de broncolitos. A mediastinite granulomatosa é uma síndrome incomum, caracterizada por inflamação contínua e necrose de linfonodos mediastinais. Os linfonodos aumentados são facilmente visíveis na radiografia de tórax, e a tomografia computadorizada (TC) demonstra necrose central e acometimento de estruturas adjacentes, tais como esôfago, vias respiratórias e vasos sanguíneos. Embora os sintomas geralmente desapareçam sem tratamento, as síndromes obstrutivas podem ser graves e as adenomegalias podem persistir por anos.

A mediastinite fibrosante[6] é uma complicação rara, porém fatal, da histoplasmose, na qual o hospedeiro responde à infecção com fibrose excessiva. Há a possibilidade de ocorrer obstrução do esôfago, das vias respiratórias, da veia cava superior ou das artérias e veias pulmonares, resultando em insuficiência ventricular cardíaca direita e insuficiência respiratória. A obstrução bilateral da vasculatura pulmonar é menos comum do que o envolvimento unilateral e está associada a pior prognóstico. Observa-se alargamento mediastinal na radiografia de tórax, e a TC define a extensão da invasão e da obstrução das estruturas mediastinais.

A pericardite é a manifestação de uma reação inflamatória local à histoplasmose adjacente. Os pacientes respondem prontamente à administração de anti-inflamatórios sem terapia antifúngica. O comprometimento hemodinâmico, embora seja pouco comum, requer drenagem do derrame pericárdico; raramente documentou-se progressão para pericardite constritiva.

Histoplasmose Disseminada

A histoplasmose disseminada sintomática ocorre principalmente em pacientes imunossuprimidos. Pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) com contagens de $CD4^+$ menores que 150/μL, lactentes, portadores de neoplasias hematológicas, transplantados ou pacientes que fazem uso de corticosteroides ou de inibidores de TNF correm maior risco de histoplasmose disseminada aguda.[7] Os sinais e sintomas incluem calafrios, febre, anorexia, perda de peso, hipotensão, dispneia, hepatoesplenomegalia e lesões cutâneas e de mucosas. Pancitopenia, infiltrados pulmonares difusos na radiografia de tórax, achados de coagulação intravascular disseminada e insuficiência respiratória aguda são comuns. Esta síndrome é indistinguível da sepse de etiologia bacteriana ou viral. Em pacientes com AIDS, os diagnósticos diferenciais incluem citomegalovírus, infecção disseminada pelo complexo *Mycobacterium avium* e tuberculose.

A histoplasmose disseminada progressiva crônica é uma forma fatal de histoplasmose que acomete particularmente homens de meia-idade ou idosos sem doenças imunossupressoras identificadas. A doença se caracteriza por febre, sudorese noturna, perda de peso, anorexia e fadiga. Os pacientes aparentam ser doentes crônicos, frequentemente apresentam hepatoesplenomegalia e ulcerações mucocutâneas, e uma pequena proporção tem sinais de insuficiência adrenal. Velocidade de hemossedimentação aumentada, fosfatase alcalina elevada, pancitopenia e infiltrados reticulonodulares na radiografia de tórax são achados típicos. Os pacientes com esta forma de histoplasmose frequentemente têm febre de origem indeterminada. A possibilidade de tuberculose miliar, linfoma e sarcoidose deve ser descartada.

Tem sido relatado o envolvimento de praticamente todos os sistemas na infecção disseminada. A insuficiência adrenal deve ser pesquisada em qualquer paciente que apresente hipotensão injustificada, hiponatremia e hipercalemia. A TC de abdome demonstra glândulas adrenais acentuadamente aumentadas. O envolvimento do sistema nervoso central se manifesta como meningite ou como lesões focais vistas na ressonância magnética, e é mais comum em pacientes com AIDS. Lesões cutâneas, também mais frequentes em pacientes com AIDS, podem ser papulares, pustulares ou ulceradas. Endocardite por *Histoplasma* é uma forma rara de infecção disseminada.[8]

Diagnóstico

O teste diagnóstico definitivo para histoplasmose é o crescimento do organismo em cultura. Infelizmente, o *H. capsulatum* pode levar até seis semanas para crescer *in vitro*. Amostras de tecido, lavado broncoalveolar, escarro e sangue podem ser utilizadas para a cultura. Para pacientes com evidências de disseminação, é mais apropriado realizar hemoculturas pelo sistema de lise-centrifugação (tubo Isolator); biópsias de medula óssea e fígado frequentemente revelam *H. capsulatum* no contexto de disseminação. Se a histoplasmose pulmonar for uma hipótese diagnóstica, o laboratório deve ser informado para que um meio de cultura especial com inibidor de crescimento de fungos comensais seja utilizado para a cultura de amostras pulmonares. Tão logo detectado o crescimento de fungos, sondas de DNA altamente específicas para *H. capsulatum* permitem a rápida identificação do organismo.

Para pacientes com formas graves da doença, devem-se realizar biópsias de tecidos para pesquisar as leveduras ovais de 2 a 4 μm com brotamentos, que permitem um rápido diagnóstico presuntivo. Colorações histológicas de rotina não demonstram as diminutas leveduras; o material biopsiado deve ser corado pela prata ou pela coloração de Schiff. Em pacientes com doença disseminada, lesões mucocutâneas, de medula óssea e de fígado geralmente revelam muitos organismos. Os organismos também podem ser identificados no sangue periférico submetido à coloração de Wright em pacientes com infecção disseminada aguda. Em pacientes com histoplasmose pulmonar crônica ou mediastinite granulomatosa, a biópsia de pulmão ou linfonodos pode revelar o organismo.

A sorologia tem um importante papel no diagnóstico de algumas formas de histoplasmose. Ensaios de fixação de complemento que utilizam dois antígenos diferentes, de fungos filamentosos e leveduras, e ensaios de imunodifusão encontram-se disponíveis. O diagnóstico pode ser feito por meio da elevação em quatro vezes da titulação de fixação de complemento, por uma titulação maior que 1:32, ou pelo surgimento de uma banda M no ensaio de imunodifusão. Esses testes também são bastante pertinentes em formas crônicas de histoplasmose pulmonar ou disseminada, mas raramente são úteis em pacientes imunossuprimidos, que não são capazes de produzir resposta humoral. Os testes sorológicos não são conclusivos em pacientes com linfadenopatia mediastinal, devendo ser sempre confirmados por biópsia tissular. O uso de um ensaio imunoenzimático para detecção de antígeno polissacarídeo de *H. capsulatum* na urina e no soro é extremamente útil em pacientes que apresentam infecção disseminada.[9] Quase 75% dos pacientes que tiveram uma exposição intensa e demonstraram infiltrados pulmonares difusos e mais de 90% dos pacientes que tiveram histoplasmose disseminada certamente tiveram um teste de antígeno urinário positivo. No entanto o ensaio não é útil para os pacientes que têm histoplasmose cavitária crônica, mediastinite granulomatosa ou mediastinite fibrosante. As reações falso-positivas são comumente observadas com blastomicose, paracoccidioidomicose e peniciliose e, ocasionalmente, na coccidioidomicose aguda. Os níveis do antígeno geralmente ficam indetectáveis com uma terapia bem-sucedida. Reação em cadeia da polimerase tem sido utilizada para o diagnóstico em alguns casos, mas os ensaios não estão padronizados.

Tratamento

Diretrizes para o tratamento de histoplasmose foram publicadas pela *Infectious Diseases Society of America* (IDSA).[10] O itraconazol é o fármaco indicado para histoplasmose leve a moderada, e a anfotericina B é utilizada para infecção grave com risco de evolução para óbito. O fluconazol é menos ativo e deve ser considerado um agente de segunda linha. Há menos experiências com voriconazol ou posaconazol, embora ambos pareçam ser eficazes. As equinocandinas não parecem eficazes para o tratamento da histoplasmose.

Para todos os pacientes tratados com itraconazol, os níveis séricos devem ser determinados quando um nível sérico estável tiver sido atingido após duas semanas de terapia para garantir a absorção adequada. As concentrações séricas devem ser maiores que 1 μg/mL.

Histoplasmose Pulmonar

Geralmente, não se institui tratamento para a histoplasmose pulmonar aguda; muitas vezes, o diagnóstico não é estabelecido até que os sintomas tenham desaparecido. Entretanto, se o paciente permanecer sintomático após quatro semanas, pode-se administrar terapia com itraconazol 200 mg uma vez ao dia de 6 a 12 semanas. Portadores de histoplasmose grave relacionada com surtos e todos os pacientes imunossuprimidos devem ser submetidos a tratamento. A formulação lipídica da anfotericina B, de 3 a 5 mg/kg por dia, é recomendada por diversas semanas até que uma resposta seja observada, momento em que a terapia pode ser alterada para itraconazol por via oral, 200 mg três vezes ao dia por três dias e, em seguida, 200 mg duas vezes ao dia. Um pequeno período de uso da metilprednisolona é recomendado pelas diretrizes da IDSA para os pacientes com distúrbio respiratório desenvolvido em associação com a histoplasmose pulmonar aguda.

Convém administrar a terapia antifúngica a todos os pacientes com histoplasmose pulmonar crônica. Recomenda-se itraconazol, 200 mg duas vezes ao dia, de 12 a 24 meses. Um teste com itraconazol por 6 a 12 meses é recomendado para pacientes com mediastinite granulomatosa sintomática, embora não haja dados comprovando que este esquema seja eficaz. A ressecção cirúrgica dos nódulos associados aos sintomas obstrutivos pode ser benéfica. A terapia antifúngica provavelmente não oferece benefícios para pacientes com mediastinite fibrosante. A cirurgia para esta condição está

associada a uma alta taxa de mortalidade intraoperatória. *Stents* intravasculares têm sido utilizados com sucesso em alguns pacientes com obstrução vascular.

Histoplasmose Disseminada

Todos os pacientes com histoplasmose disseminada sintomática devem receber terapia antifúngica. Os pacientes que apresentam apenas sintomas leves a moderados com doença disseminada aguda e a maioria dos pacientes com histoplasmose disseminada progressiva crônica podem ser tratados com itraconazol, 200 mg duas vezes ao dia após uma dose de ataque de 200 mg três vezes ao dia por três dias. Em geral, 12 meses de terapia são suficientes, mas o tempo de tratamento para os pacientes com doença progressiva crônica deve ser determinado pela evolução clínica do paciente.

Os pacientes com histoplasmose disseminada moderada a grave devem ser tratados com anfotericina B lipossomal, 3 mg/kg/dia. A terapia pode ser alterada para o itraconazol após o paciente ter apresentado resposta ao tratamento, geralmente em algumas semanas. A terapia deve continuar por 12 meses. Para pacientes imunossuprimidos, a terapia com itraconazol, na dose de 200 mg/dia, deve continuar até que a imunossupressão seja revertida. Para pacientes com AIDS, a terapia supressora pode ser interrompida de forma segura naqueles que têm um ano de terapia, que estão em terapia antirretroviral e cujas contagens de $CD4^+$ são maiores do que 150 células/μL.[11]

A prevenção da histoplasmose é difícil porque a exposição pode ocorrer sem o conhecimento da pessoa em áreas altamente endêmicas. Indivíduos imunossuprimidos devem ser aconselhados a evitar áreas de demolição, exploração de cavernas e limpeza de estabelecimentos em fazendas ou sótãos. Em um ensaio clínico randomizado, cego, controlado por placebo, em pacientes com AIDS, demonstrou-se que o itraconazol, na dose de 200 mg/dia, foi eficaz na prevenção de infecção. As recomendações são para que o uso de profilaxia seja feito apenas em pacientes cujas contagens de $CD4^+$ sejam menores que 150/μL e que vivem em uma área altamente endêmica com uma taxa de histoplasmose maior do que 10 casos para cada 100 pacientes por ano. Não há recomendações para profilaxia para outros pacientes imunossuprimidos.

Prognóstico

Em geral, a histoplasmose pulmonar aguda é uma doença autolimitada. Pacientes que necessitam de tratamento habitualmente respondem bem aos agentes antifúngicos. Entretanto a resposta dos pacientes com histoplasmose pulmonar cavitária crônica é muitas vezes desfavorável, principalmente por causa de sua grave doença pulmonar subjacente. A fibrose mediastinal tem um péssimo prognóstico, porém o uso de *stents* intravasculares conduziu muitos pacientes à melhora. Os pacientes com histoplasmose disseminada, mesmo aqueles com AIDS, em geral respondem prontamente à terapia antifúngica. Pacientes com idade mais avançada e histoplasmose disseminada progressiva crônica apresentam resposta mais lenta, porém normalmente completa, à terapia.

Referências Gerais

1. Kauffman CA. Histoplasmosis. *Clin Chest Med*. 2009;30:217–225.
2. Knox KS, Hage CA. Histoplasmosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2010;7:169–172.
3. Centers for Disease Control and Prevention Histoplasmosis outbreak associated with the renovation of an old house: Quebec, Canada, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;62:1041–1044.
4. Hage CA, Bowyer S, Tarvin SE, et al. Recognition, diagnosis, and treatment of histoplasmosis complicating tumor necrosis factor blocker therapy. *Clin Infect Dis*. 2010;50:85–92.
5. Ledtke C, Tomford JW, Jain A, et al. Clinical presentation and management of histoplasmosis in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:265–270.
6. McNeeley MF, Chung JH, Bhalla S, et al. Imaging of granulomatous and fibrosing mediastinitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199:319–327.
7. Kauffman CA, Freifeld AG, Andes DR, et al. Endemic fungal infections in solid organ and hematopoietic cell transplant recipients enrolled in the Transplant Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Transpl Infect Dis*. 2014;16:213–224.
8. Riddell J, Kauffman CA, Smith JA, et al. Histoplasma capsulatum endocarditis: multi-center case series with review of current diagnostic techniques and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:186–193.
9. Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL, et al. A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 2011;53:448–454.
10. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007;45:807–827.
11. Myint T, Anderson AM, Sanchez A, et al. Histoplasmosis in patients with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS): multicenter study of outcomes and factors associated with relapse. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:11–18.

No Brasil

No Brasil a histoplasmose tem sido relatada na literatura médica por meio da descrição de surtos e relatos de casos acometendo indivíduos imunocompetentes após exposição a ambientes infestados por fezes de morcego, ou indivíduos imunodeprimidos, principalmente pela infecção por HIV. Entretanto, não dispomos de informações sistemáticas a respeito da incidência e da mortalidade da doença no país, uma vez que sua notificação não é compulsória.

Bibliografia

Batista MV, et al. Endemic and opportunistic infections in Brazilian solid organ transplant recipients. *Tropical Medicine & International Health*. 2011;16:1134–1142.

Chang MR, et al. Study of 30 cases of histoplasmosis observed in Mato Grosso do Sul State, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2007;49:37–39.

Cury GC, et al. Outbreak of histoplasmosis in Pedro Leopoldo, Minas Gerais, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2001;34:483–486.

Martins EML, et al. Acute pulmonary histoplasmosis: report of an outbreak. *Radiologia Brasileira*. 2003;36:147–151.

Oliveira FM, et al. An outbreak of histoplasmosis in the city of Blumenau, Santa Catarina. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2006;32:375–378.

Coccidioidomicose

John N. Galgiani

Definição

A coccidioidomicose é uma infecção fúngica sistêmica causada por espécies de *Coccidioides*, endêmicas em regiões áridas do hemisfério ocidental (Tabela 333-1).

Tabela 333-1

Coccidioidomicose: características e tratamento clínico

CARACTERÍSTICA	DESCRIÇÃO
Agentes fúngicos causais	*C. immitis* e *C. posadasii*
Distribuição geográfica primária	Baixo deserto de Sonora do hemisfério ocidental, incluindo partes do Arizona, da Califórnia e do Novo México; oeste do Texas; partes da América Central e do Sul
Rota primária de aquisição	Respiratória (inalação de artroconídios)
Principal local da doença	Os pulmões são os mais comuns; dissemina para a pele, os ossos, as meninges e outras vísceras incomuns, mas graves
Infecção oportunista em hospedeiros comprometidos	Pneumonia difusa e infecções disseminadas comuns em pacientes com defeitos em linfócitos T ou durante a terapia com altas doses de corticosteroides
Medicamento de escolha para a maioria dos pacientes	Nenhum antifúngico é necessário para a pneumonia não complicada; fluconazol ou itraconazol para as formas progressivas de infecção
Terapia alternativa	Anfotericina B (especialmente com pneumonia difusa ou infecções rapidamente progressivas), voriconazol, posaconazol

O Patógeno

Coccidioides immitis e *C. posadasii* são fungos dimórficos classificados como ascomicetos por homologia genética ribossomal. Em seu estado vegetativo, os fungos filamentosos com septos verdadeiros sofrem maturação para produzir artroconídios, células individuais de aproximadamente 2 a 5 µm de diâmetro. Após a infecção, um artroconídio aumenta de tamanho até 75 µm de diâmetro, tornando-se uma esférula, e sofre septação interna para produzir grande número de endósporos. Quando as esférulas se rompem, inúmeros endósporos são liberados, produzindo mais esférulas em tecidos infectados ou retornando à fase micelial se removidos do organismo infectado.

Epidemiologia

O *Coccidioides* pode ser recuperado do solo dos baixos desertos do Arizona, do vale central da Califórnia, de partes de outros estados norte-americanos, incluindo Novo México e Texas, e de partes da América Central e do Sul.[1] Poços isolados de endemicidade foram encontrados inesperadamente em outros lugares, como no estado de Washington.[2] As regiões endêmicas acompanham a zona climática do deserto de Sonora, que é caracterizada por baixo índice pluviométrico, invernos amenos e baixa umidade. No entanto, mesmo nas áreas mais endêmicas, colônias de fungos são escassas e ocupam apenas uma pequena fração da área total. Os fungos filamentosos crescem abaixo da superfície do solo durante os períodos de chuva, e os artroconídios se desenvolvem à medida que a terra fica seca.[3] As taxas de infecção são maiores durante os meses secos e, em algumas ocasiões, são acentuadas quando o solo é perturbado por tempestades de vento ou equipamentos para construção. Raramente a exposição a fardos de algodão ou a outros fômites contaminados pode resultar em infecção fora das regiões endêmicas. A transmissão interpessoal da infecção pulmonar nunca foi relatada, e precauções de isolamento são desnecessárias, mesmo em áreas de cuidados agudos. Desde 2013, *Coccidioides* spp. deixaram de ser listados e controlados pelos Centers for Disease Control and Prevention como agentes selecionados.

Incidência e Prevalência

Em geral, o risco anual de infecção nas zonas mais fortemente endêmicas é de 3%, resultando em aproximadamente 150.000 novos casos por ano. Doença clínica relatada após a infecção está aumentando. Por exemplo, de 1998 a 2011, o número de infecções relatadas aumentou mais de oito vezes.[4] Com exposição extraordinariamente intensa, como em locais arqueológicos ou durante manobras militares em regiões endêmicas, as infecções podem se desenvolver na maioria das pessoas expostas em apenas alguns dias. Arizona e Califórnia contribuem com 66% e 31%, respectivamente, de todas as infecções dos EUA.

Fisiopatologia

A inalação de um único artroconídio até os bronquíolos terminais inicia virtualmente todas as infecções da coccidioidomicose. A proliferação fúngica produz tanto uma inflamação granulomatosa, que está associada a esférulas íntegras, como uma inflamação aguda incluindo eosinófilos, que está associada a ruptura e proliferação de esférulas. O quadro de pneumonia focal geralmente está associado à adenopatia hilar ipsilateral e, com menos frequência, a infecção causa um aumento de linfonodos peritraqueais, supraclaviculares e cervicais. As lesões que ocorrem em outros sítios são resultado de disseminação hematogênica, e a maioria torna-se aparente dentro de dois anos após a infecção inicial. Embora a disseminação progressiva ocorra em menos de 1% das infecções, até 8% das pessoas com infecção autolimitada apresentam cicatrizes coriorretinianas assintomáticas, o que sugere que a disseminação hematogênica subclínica pode ser frequente. Depois de semanas após a infecção, a imunidade duradoura de linfócitos T normalmente impede a proliferação fúngica, permitindo a resolução da inflamação e a prevenção de reinfecções no futuro. Entretanto a infecção é controlada sem a esterilização das lesões, e a reativação de uma infecção latente ou reinfecções são possíveis em pacientes cuja imunidade celular se torne deficiente.

Manifestações clínicas

Duas em cada três infecções são assintomáticas, sendo detectadas apenas pelo achado de hipersensibilidade em testes intradérmicos aos antígenos do agente. Aqueles que adoecem em geral apresentam síndromes pulmonares que finalmente são autolimitadas. Entretanto alguns pacientes desenvolvem complicações ou formas progressivas de infecção, com ampla variedade de manifestações, e desenvolvem problemas difíceis de ser abordados pelo médico.

Infecções Pulmonares Primárias

Os sintomas surgem de 5 a 21 dias após a exposição. Para as pessoas que moram no sul do Arizona ou para visitantes recentes dessa região, a coccidioidomicose representa aproximadamente um terço dos casos de pneumonia adquirida na comunidade.[5] Febre, perda de peso, fadiga, tosse seca e dor pleurítica são queixas comuns, mas não são específicas. A poliartralgia sem derrames articulares significativos também é frequente e é chamada de "reumatismo do deserto". Ocasionalmente, surgem manifestações cutâneas, incluindo um exantema transitório não pruriginoso maculopapular, eritema multiforme ou eritema nodoso. Essas manifestações articulares e dermatológicas são mediadas por complexos imunes circulantes ou outros fenômenos imunológicos, e não pela disseminação de fungos, e se resolvem sem

destruição dos tecidos. As radiografias de tórax podem não detectar anormalidade ou podem demonstrar infiltrados pulmonares segmentares ou lobares. Adenopatia hilar muitas vezes é um achado característico e pode sugerir linfoma pela sua aparência. Derrames pleurais parapneumônicos podem ocorrer e costumam melhorar sem intervenção, embora culturas de biópsias pleurais geralmente produzam espécies de *Coccidioides*. A eosinofilia é, com frequência, um achado proeminente na leucometria diferencial do sangue periférico, e a velocidade de hemossedimentação, em geral, é elevada. Os sintomas persistem normalmente durante muitas semanas antes que ocorra melhora, e a doença, especialmente a astenia, pode persistir por meses.[6]

O processo pulmonar primário produz uma variedade de sequelas. A mais frequente é o desenvolvimento de um nódulo pulmonar (Fig. 333-1), normalmente medindo de 1 a 4 cm e localizado até 5 cm do hilo. Apesar de sua natureza inofensiva, os nódulos coccidioidais podem causar preocupação por causa de sua semelhança com uma massa maligna (Caps. 84 e 191). A tomografia por emissão de pósitrons normalmente é positiva. Por essas razões, o tratamento exige punção aspirativa ou ressecção por agulha percutânea. Outra consequência da coccidioidomicose pulmonar é a cavitação do infiltrado, que ocorre em cerca de 5% dos casos de pneumonia.[7] A maioria das cavitações é solitária e de paredes finas, localizada em um lobo superior próximo à pleura. Ocasionalmente, podem produzir dor, hemoptise ou infiltrados adjacentes. As cavitações podem adquirir micetomas tanto das espécies de *Coccidioides* como de outro fungo colonizador. Raramente a cavitação se rompe, formando um piopneumotórax. Na metade das vezes esse é o primeiro sintoma da infecção coccidioídea, e ocorre normalmente em homens jovens saudáveis. A presença de nível hidroaéreo no espaço pleural, detectável pela radiografia, com frequência, ajuda a diferenciar esse problema de um pneumotórax espontâneo. A ressecção cirúrgica imediata da cavitação é o tratamento mais indicado para essa complicação. A complicação pulmonar menos frequente é a infecção persistente fibrocavitária, que progride para o envolvimento de ambos os pulmões. Raramente uma mutação do gene *STAT1* resulta em destruição pulmonar crônica progressiva não cavitária.[8]

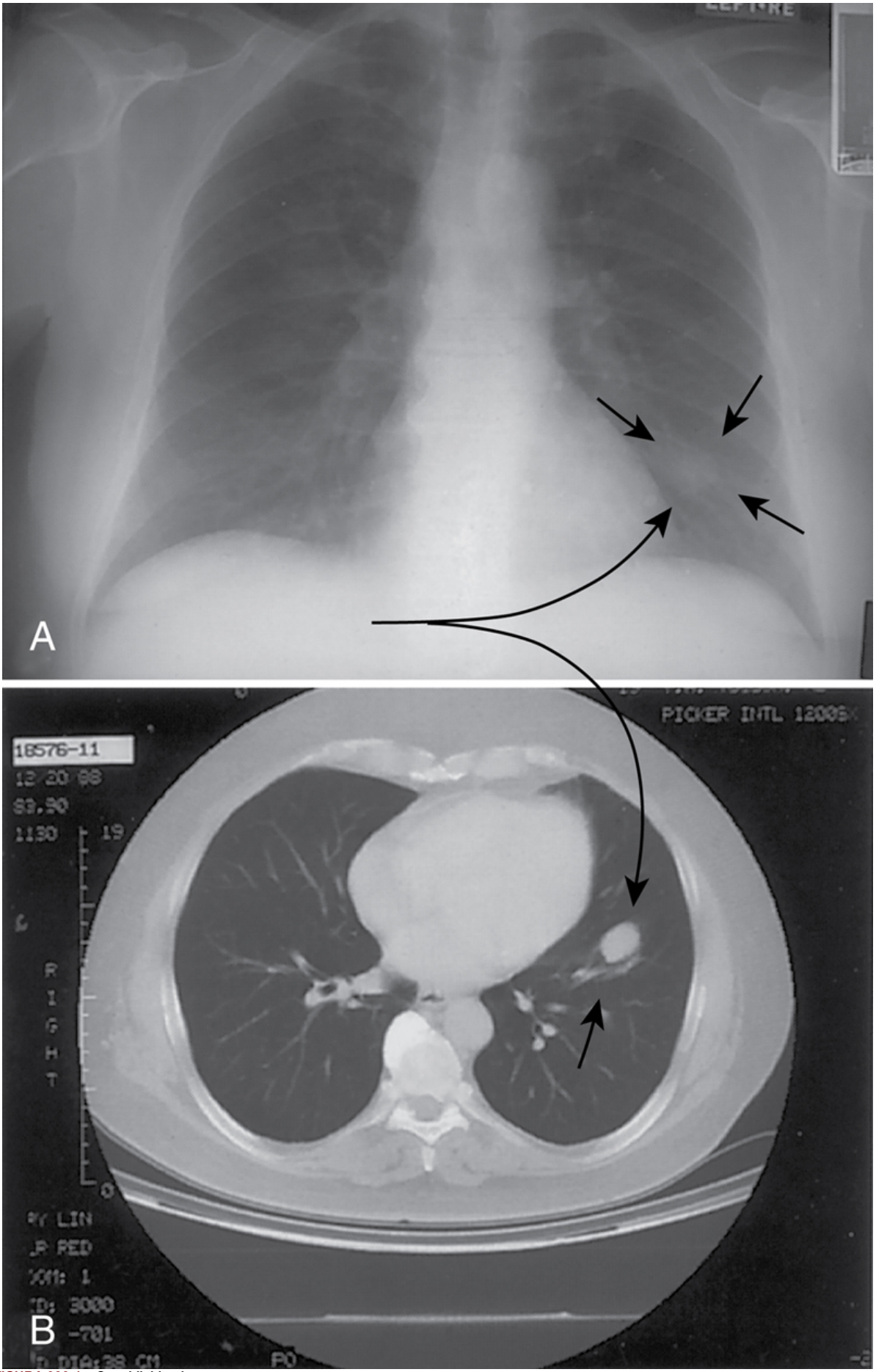

FIGURA 333-1 **Coccidioidomicose.**
A, Nódulo benigno secundário à coccidioidomicose *(setas)*. **B,** Tomografia computadorizada do nódulo mostrado em **A** *(setas)*.

Disseminação Extrapulmonar

A coccidioidomicose em pacientes com deficiências na imunidade celular — tais como receptores de órgãos, pessoas com AIDS ou linfoma, ou ainda em mulheres durante o terceiro trimestre da gravidez — geralmente resulta em disseminação extrapulmonar. Mutações dos genes para os receptores gama-interferon ou IL-12 também predispõem o hospedeiro à disseminação.[9] Entretanto a infecção disseminada também ocorre em alguns pacientes que não apresentam doença subjacente e não manifestam suscetibilidade aumentada para outras infecções. Infecção disseminada é mais provável nos homens do que nas mulheres e em pessoas de determinada

ascendência, como africanos, filipinos ou nativos americanos, em comparação com caucasianos. As localizações mais comuns para lesões disseminadas são a pele (pápulas cutâneas ou abscessos subcutâneos), as articulações (especialmente o joelho), os ossos, incluindo as vértebras e as meninges basilares.[10] Tais infecções podem produzir uma ou muitas lesões e frequentemente são subagudas ou crônicas em sua apresentação. Em pacientes profundamente imunossuprimidos, as infecções coccidióideas podem ser mais agressivas, com fungemia detectável por hemocultura e desenvolvimento de infiltrados pulmonares embólicos reticulonodulares difusos. Embora os rins e a bexiga raramente estejam envolvidos, o *Coccidioides* pode ser retirado de amostras concentradas de urina tanto em consequência de fungemia transitória como de disseminação focal para a próstata. Em oposição à histoplasmose, o trato gastrintestinal raramente é envolvido na coccidioidomicose.

Diagnóstico

O diagnóstico é definitivamente estabelecido por meio da recuperação das espécies de *Coccidioides* a partir de amostras clínicas. No exame direto de amostras ou tecidos respiratórios, as esférulas podem ser vistas como grandes estruturas com paredes refringentes e organização interna; elas também são vistas em preparações histológicas coradas pela hematoxilina-eosina, por prata ou ácido periódico de Schiff. A coloração de Gram não detecta as esférulas. Em cultura, o crescimento do fungo filamentoso geralmente é evidente na primeira semana de incubação, e os *kits* comerciais disponíveis com sondas de DNA permitem a identificação rápida de gênero. A recuperação das espécies de *Coccidioides* pode ser difícil em pacientes que apresentam apenas escassa secreção respiratória associada à pneumonia inicial, assim como no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com meningite.

O diagnóstico presuntivo de coccidioidomicose é baseado geralmente na detecção de anticorpos específicos no soro. Nas primeiras semanas da infecção inicial, detecta-se um anticorpo do tipo precipitina, em geral, por técnicas de imunodifusão. Posteriormente, anticorpos do tipo fixação de complemento costumam aparecer. Contudo esses testes podem ser falsamente negativos em até metade dos pacientes durante as primeiras semanas da doença.[11] Quando quantificados, os anticorpos de fixação de complemento em geral são mais elevados nas infecções mais extensas, e em pacientes cuja infecção esteja controlada observa-se redução de seus títulos. Um importante meio de diagnosticar a meningite por *Coccidioides* ocorre por intermédio da detecção de anticorpos de fixação de complemento no LCR, junto a outras anormalidades, como aumento de celularidade, aumento da proteinorraquia ou redução da glicorraquia. *Kits* comerciais mais recentes de imunoensaio enzimático também estão disponíveis e são geralmente mais sensíveis do que os testes sorológicos mais antigos, mas por vezes produzem resultados falsamente positivos. Antígenos coccidioides são muitas vezes encontrados na urina ou no soro de pacientes com infecção generalizada. Um ensaio de reação em cadeia da polimerase gênero-específico *Coccidioides*, quantitativo e em tempo real, foi desenvolvido para o diagnóstico precoce da coccidioidomicose.[12] Em 2014, um teste de pele coccidioidico tornou-se clinicamente disponível e, se positivo, pode indicar infecção passada.

Tratamento

O papel da terapia antifúngica para a infecção primária não complicada é controverso, uma vez que não foram realizados ensaios clínicos para determinar se o tratamento restringe o curso da doença ou diminui as chances de complicações.[13,14] Entretanto o valor do tratamento é evidente para os pacientes com doença progressiva.[15] Visto que muitas infecções coccidioideas são de natureza crônica, o tratamento com agentes antifúngicos orais, como fluconazol e itraconazol, é geralmente usado como terapia inicial. A resposta aos dois fármacos é semelhante, mas o itraconazol é o medicamento de escolha para pacientes com infecções ósseas. As doses desses derivados azólicos são de 400 mg/dia ou mais, e o tratamento é mantido por pelo menos um ano. As respostas a esses agentes são satisfatórias em cerca de dois terços dos pacientes. O fluconazol é uma terapia efetiva para a meningite por *Coccidioides* e reduziu significativamente o número de pacientes tratados com anfotericina B intratecal. Infelizmente, a interrupção da terapia com azólicos, em especial, da terapia para a meningite, com frequência, é seguida de uma recorrência dos sintomas. Portanto muitos pacientes podem necessitar de terapia prolongada ou mesmo por toda a vida para manter o controle sobre a atividade da doença. A evidência limitada disponível para os antifúngicos azóis mais recentes (voriconazol, posaconazol) indica que são também eficazes em alguns pacientes e às vezes são úteis para infecções refratárias. Anfotericina B continua sendo uma escolha racional quando o tratamento com antifúngicos falha. As doses diárias recomendadas são de 0,4 a 1 mg/kg para a formulação desoxicolato original e até 5 mg/kg por dia para formulações lipídicas mais recentes. Ocasionalmente, em um paciente com progressão rápida da doença, a anfotericina B pode produzir uma resposta terapêutica mais rápida e é, por conseguinte, a terapia inicial preferida. Em adição aos agentes antifúngicos, remoção cirúrgica do tecido necrótico pode ser essencial para controlar o dano progressivo de lesões específicas.

Prognóstico

Após a resolução da infecção inicial, a maioria dos pacientes mantém imunidade por toda a vida, e infecções após reexposição são raras. Entretanto o término dos sintomas geralmente é alcançado sem a erradicação completa do *Coccidioides*, e a recorrência da infecção original mesmo anos após o episódio original é um risco reconhecido em pacientes que desenvolvem imunossupressão profunda. O retratamento de pacientes com doença reumática com modificadores de resposta biológica e/ou drogas antirreumáticas modificadoras da doença após coccidioidomicose parece ser seguro em alguns pacientes.[16] Para os pacientes nos quais foi possível resolver a infecção inicial, a doença segue normalmente um curso prolongado. Embora a infecção seja, com frequência, mais debilitante do que fatal, uma insuficiência respiratória fulminante pode ocorrer e, se não tratada, a meningite coccidióidea é quase sempre fatal dentro de dois anos.

Referências Gerais

1. Brown J, Benedict K, Park BJ, et al. Coccidioidomycosis: epidemiology. *Clin Epidemiol*. 2013;5:185–197.
2. Litvintseva AP, Marsden-Haug N, Hurst S, et al. Valley fever: Finding new places for an old disease: Coccidioides immitis found in Washington State soil associated with recent human infection. *Clin Infect Dis*. 2015;60:e1–e3.
3. Nguyen C, Barker BM, Hoover S, et al. Recent advances in our understanding of the environmental, epidemiological, immunological, and clinical dimensions of coccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:505–525.
4. Centers for Disease Control and Prevention Increase in reported coccidioidomycosis: United States, 1998-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62:217–221.
5. Malo J, Luraschi-Monjagatta C, Wolk DM, et al. Update on the diagnosis of pulmonary coccidioidomycosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:243–253.
6. Blair JE, Chang YH, Cheng MR, et al. Characteristics of patients with mild to moderate primary pulmonary coccidioidomycosis. *Emerg Infect Dis*. 2014;20:983–990.
7. Sobonya RE, Yanes J, Klotz SA. Cavitary pulmonary coccidioidomycosis: pathologic and clinical correlates of disease. *Hum Pathol*. 2014;45:153–159.
8. Sampaio EP, Bax HI, Hsu AP, et al. A novel STAT1 mutation associated with disseminated mycobacterial disease. *J Clin Immunol*. 2012;32:681–689.
9. Vinh DC, Schwartz B, Hsu AP, et al. Interleukin-12 receptor β1 deficiency predisposing to disseminated coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e99–e102.
10. Murthy JM, Sundaram C. Fungal infections of the central nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1383–1401.
11. Malo J, Luraschi-Monjagatta C, Wolk DM, et al. Update on the diagnosis of pulmonary coccidioidomycosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:243–253.
12. Gago S, Buitrago MJ, Clemons KV, et al. Development and validation of a quantitative real-time PCR assay for the early diagnosis of coccidioidomycosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;79:214–221.
13. Blair JE, Chang YH, Cheng MR, et al. Characteristics of patients with mild to moderate primary pulmonary coccidioidomycosis. *Emerg Infect Dis*. 2014;20:983–990.
14. Galgiani JN. Elements of style in managing coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1586–1588.
15. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:96–128.
16. Taroumian S, Knowles SL, Lisse JR, et al. Management of coccidioidomycosis in patients receiving biologic response modifiers or disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1903–1909.

No Brasil

A coccidioidomicose vem sendo relatada no Brasil desde a década de 1970, ocorrendo principalmente na Região Nordeste (Piauí, Bahia, Ceará e Maranhão), com maior incidência no verão e em indivíduos do sexo masculino. Os principais fatores de risco para a doença identificados no Brasil foram a prática de atividades ao ar livre e o hábito de caçar animais silvestres, como o tatu, com isolamento do agente no solo próximo à toca desses animais. Por se tratar de agravo inusitado a coccidioidomicose é doença de notificação compulsória no Brasil.

Bibliografia

Wanke B, et al. Investigation of an outbreak of endemic coccidioidomycosis in Brazil's northeastern state of Piauí with a review of the occurrence and distribution of Coccidioides immitis in three other Brazilian states. *Mycopathologia*. 1999;148:57–67.

Colombo AL. Epidemiology of endemic systemic fungal infection in Latin America. *Medical Mycology*. 2011;49:785–798.

Blastomicose

Carol A. Kauffman

Definição

Blastomicose (blastomicose norte-americana) é uma micose endêmica, que provoca principalmente infecção nos pulmões e na pele e, menos frequentemente, infecção no sistema osteoarticular e geniturinário.[1]

O Patógeno

O *Blastomyces dermatitidis* é um fungo dimórfico térmico. No ambiente na fase de bolor, o organismo produz conídios, que quando em aerossol e inalados causam infecção. A 37° C em meios de cultura e nos tecidos, o organismo é uma levedura, com 5 a 20 μm de diâmetro, tem uma parede celular espessa refrativa e produz brotamento individual de base larga (Fig. 334-1).

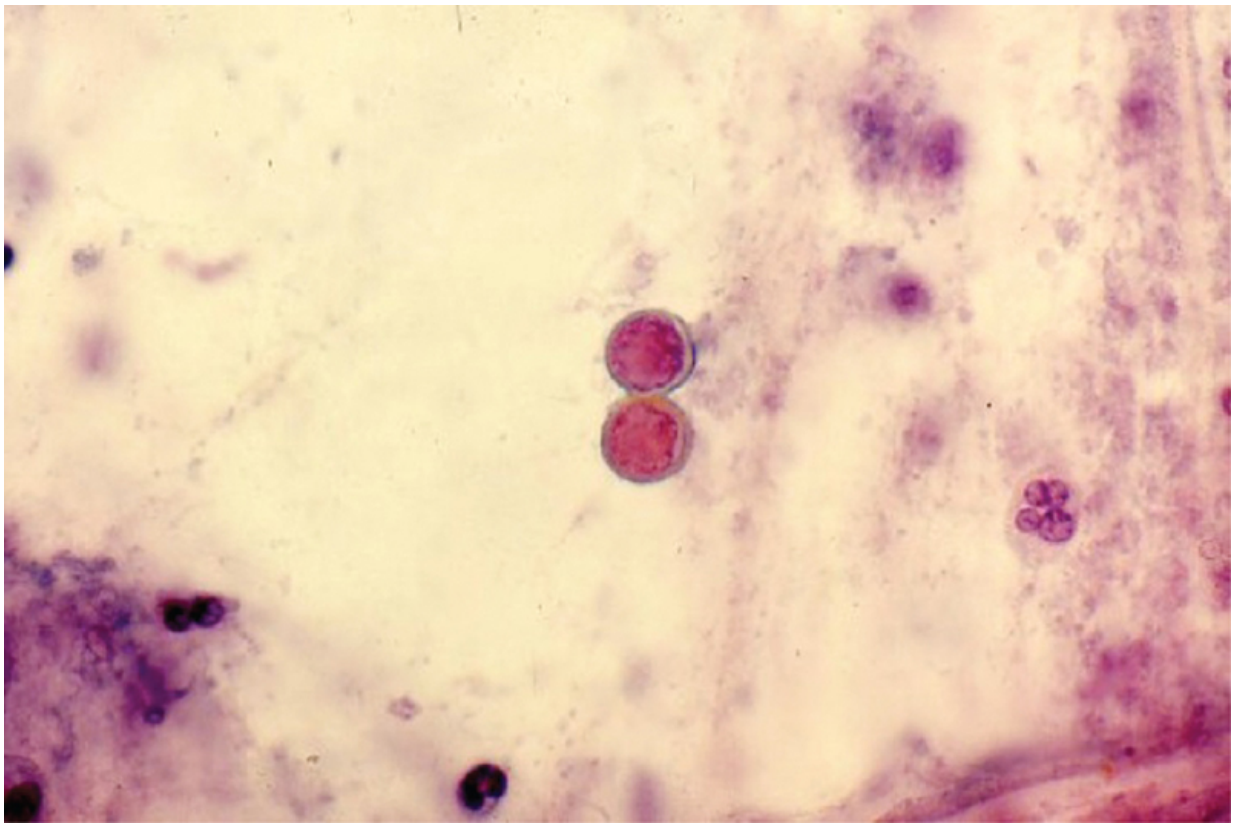

FIGURA 334-1 Coloração Papanicolau de expectoração mostrando uma levedura de paredes espessas com brotamento de base ampla, típica de *Blastomyces dermatitidis*.

Epidemiologia

B. dermatitidis existe em diversas áreas geográficas em todo o mundo, mas a maioria dos casos de blastomicose é relatada nas regiões Centro-Sul e Centro-Norte dos Estados Unidos[2] e nas províncias canadenses em torno dos Grandes Lagos. Acredita-se que o nicho natural de *B. dermatitidis* seja o solo e a vegetação em decomposição, especialmente em áreas em que há rios e lagos. Embora a maioria dos casos ocorra esporadicamente, vários focos bem descritos ocorreram em associação com atividades em cursos de água. O maior surto comunitário foi relatado em 2009 e 2010, no Wisconsin, com *clustering* geográfico e étnico provavelmente relacionado a fontes ambientais multifocais.[3] O paciente típico que

desenvolve blastomicose é o homem de meia-idade com ocupação ou *hobby* no exterior. A associação de blastomicose desenvolvendo-se em ambos os caçadores e seus cães é bem conhecida em áreas endêmicas.

Fisiopatologia

Após a inalação dos conídios, o *B. dermatitidis* transforma-se em fase de levedura e provoca infecção pulmonar. Embora muitos pacientes manifestem apenas sintomas pulmonares, outros têm lesões cutâneas na ausência de envolvimento de outros órgãos ou têm infecção disseminada. É provável que a maioria dos pacientes tenha disseminação hematogênica assintomática após a infecção pulmonar inicial. Assim, as lesões cutâneas devem ser vistas como uma manifestação de disseminação hematogênica do organismo. Exceto em casos raros, a blastomicose não é adquirida por inoculação. A imunidade celular envolvendo linfócitos T e macrófagos é um componente importante da resposta do hospedeiro à infecção com *B. dermatitidis*, mas os neutrófilos também desempenham um papel. A maioria dos pacientes com blastomicose é composta de hospedeiros saudáveis. Os pacientes que estão imunodeprimidos são mais propensos a sofrer de doença grave. Infecção em um hospedeiro imunodeprimido pode ocorrer após nova exposição a *B. dermatitidis* ou por reativação de foco latente de infecção adquirida anos antes.[4]

Manifestações clínicas

Pulmonar

A maioria dos pacientes com blastomicose pulmonar aguda é assintomática ou acredita-se que possa adquirir pneumonia na comunidade. Os pacientes com pneumonia aguda têm febre, mal-estar, tosse não produtiva e um infiltrado pulmonar que mostra infiltrado lobar ou multilobar irregular ou nodular em radiografias de tórax. Desenvolvimento de lesões de pele é um forte indício de blastomicose. Blastomicose pulmonar crônica deve ser diferenciada da tuberculose, de outras infecções fúngicas e da neoplasia de pulmão.[5] Febre, suores noturnos, perda de peso, fadiga, tosse, expectoração, hemoptise e dispneia são frequentemente observados. Na radiografia de tórax as lesões são cavitárias, nodulares, fibróticas ou pseudotumorais na aparência. Linfadenopatia hilar e do mediastino e derrame pleural não são frequentes. Doença pulmonar com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ocorre com pouca frequência, mas tem uma alta taxa de mortalidade. Ainda não está esclarecido, porém, se isso se deve à inalação de um grande número de conídios ou a uma resposta exuberante do hospedeiro. Dada a melhora em alguns pacientes com corticosteroides, esta última pode ser importante.

Infecção Disseminada

As lesões cutâneas são a manifestação mais comum da blastomicose disseminada. As lesões são geralmente pápulas, nódulos ou placas que se tornam verrucosas e desenvolvem múltiplas áreas puntiformes de drenagem no centro, bem circunscritas e indolores. Alguns pacientes têm lesões ulcerativas predominantes. As lesões cutâneas, por vezes únicas, porém mais frequentemente múltiplas, são mais comuns na face e nas extremidades, mas podem aparecer em qualquer lugar. As lesões de pele de blastomicose clinicamente imitam aquelas associadas com micobactérias não tuberculosas, outras infecções fúngicas, pioderma gangrenoso e a utilização de brometo. Uma manifestação incomum, vista com mais frequência em pacientes imunocomprometidos, é o aparecimento de centenas de lesões pustulosas que prontamente revelam o organismo quando aspirado.

Outra manifestação da blastomicose disseminada é o envolvimento osteoarticular. Osteomielite pode ser associada a lesões cutâneas contíguas ou pode aparecer em locais distantes das lesões cutâneas. É útil a obtenção de uma imagem do osso em todos os pacientes com blastomicose disseminada, por causa da propensão do organismo para infectar o osso. Envolvimento geniturinário pode ser assintomático ou estar associado a sinais de prostatismo e à presença de um nódulo no exame digital. Achados pouco frequentes incluem nódulos na laringe e na orofaringe, lesões oculares, no sistema nervoso central (SNC), ou meningite ou lesões ocupando espaços intracerebrais e disseminação para o fígado, baço e gânglios linfáticos.

Diagnóstico

O teste de diagnóstico definitivo para blastomicose é o crescimento do organismo por meio de citologia aspirativa, amostra de biópsia de tecido, expectoração ou fluido corporal. Urina obtida antes e após a massagem prostática deve ser enviada para a cultura fúngica naqueles com blastomicose disseminada. A fase de bolor leva várias semanas para crescer à temperatura ambiente. Uma vez que tenha ocorrido o crescimento, o organismo pode ser rapidamente identificado como *B. dermatitidis* com uma sonda de DNA altamente específica e sensível. O exame histopatológico de lesão cutânea ou pulmonar, o exame citológico da expectoração, o lavado broncoalveolar ou outros fluidos do tecido e coloração calcofluor fluorescente da expectoração ou material purulento de lesões pustulosas devem ser realizados com o objetivo de procurar a levedura grande, com paredes grossas com brotamento único de base ampla distintiva. A identificação de organismos característicos permite um diagnóstico preliminar de blastomicose e a iniciação da terapia antifúngica antes de serem conhecidos os resultados da cultura. Um imunoensaio enzimático para antígenos de *B. dermatitidis* da parede celular pode ser realizado na urina e no soro e é um teste de diagnóstico rápido útil em pacientes que têm blastomicose pulmonar disseminada ou grave.[6] Como *B. dermatitidis* e *H. capsulatum* partilham muitos antígenos da parede celular, este ensaio é frequentemente positivo tanto em pacientes com histoplasmose como naqueles com blastomicose. Os testes de anticorpos

para blastomicose não são sensíveis nem específicos. A reação em cadeia da polimerase em amostras de tecido será útil se a histopatologia e a cultura não forem diagnósticas.[7]

Tratamento

Diretrizes para o tratamento da blastomicose foram publicadas pela *Infectious Diseases Society of America* (IDSA)[8] e pela *American Thoracic Society*.[9] Com exceção dos pacientes que têm blastomicose pulmonar aguda que se resolveu totalmente antes de o diagnóstico ser estabelecido, todos os pacientes com blastomicose devem ser tratados com um agente antifúngico. Os pacientes que têm blastomicose pulmonar ou disseminada leve a moderada devem ser tratados com itraconazol 200 mg, uma ou duas vezes por dia. A duração do tratamento é de 6 a 12 meses para atingir a cura micológica e a prevenção de recaídas. Fluconazol não é tão eficaz quanto o itraconazol. No entanto, se o paciente for incapaz de tomar o itraconazol, o fluconazol pode ser utilizado, mas a dose deve ser de 400 a 800 mg/dia durante 6 a 12 meses. Voriconazol é cada vez mais relatado como eficaz em pacientes que não toleram itraconazol. O sucesso no uso de posaconazol tem sido relatado em apenas alguns pacientes. As equinocandinas não são ativas contra *B. dermatitidis* e não devem ser usadas.

Os pacientes que têm blastomicose pulmonar ou disseminada grave, todos os pacientes com infecção do SNC[10] e a maioria dos pacientes imunossuprimidos devem ser tratados inicialmente com uma formulação lipídica da anfotericina B. A dose é de 3 a 5 mg/kg por dia, exceto para a infecção do SNC, para a qual uma dose de 5 mg/kg/dia deve ser utilizada. Após ocorrer melhora clínica, normalmente dentro de várias semanas, a terapia pode ser alterada para itraconazol 200 mg duas vezes por dia durante um total de, pelo menos, 12 meses de terapia. Para todos os pacientes que são tratados com itraconazol, os níveis séricos devem ser determinados após obtenção de estado estacionário às duas semanas de tratamento de modo a assegurar uma absorção adequada. As concentrações séricas devem ser superiores a 1 μg/mL. Os corticosteroides têm sido úteis como terapia adjuvante em pacientes com SDRA associada a blastomicose, mas essa prática continua sendo controversa.

Prognóstico

O prognóstico para pacientes com blastomicose pulmonar ou disseminada tratada com itraconazol é excelente; mais de 90% dos pacientes são curados.[11] Se houver recaída, um segundo curso de itraconazol é geralmente bem-sucedido. A maioria das mortes relatadas ocorre em pacientes com pneumonia agressiva e SDRA.

Referências Gerais

1. Smith JA, Kauffman CA. Blastomycosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2010;7:173–180.
2. Carlos WG, Rose AS, Wheat LJ, et al. Blastomycosis in Indiana: digging up more cases. *Chest*. 2010;138:1377–1382.
3. Roy M, Benedict K, Deak E, et al. A large community outbreak of blastomycosis in Wisconsin with geographic and ethnic clustering. *Clin Infect Dis*. 2013;57:655–662.
4. Grim SA, Proia L, Miller R, et al. A multicenter study of histoplasmosis and blastomycosis after solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2012;14:17–23.
5. Bradsher Jr RW. The endemic mimic: blastomycosis an illness often misdiagnosed. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2014;125:188–202.
6. Bariola JR, Hage CA, Durkin M, et al. Detection of Blastomyces dermatitidis antigen in patients with newly diagnosed blastomycosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;69:187–191.
7. Sidamonidze K, Peck MK, Perez M, et al. Real-time PCR assay for identification of Blastomyces dermatitidis in culture and in tissue. *J Clin Microbiol*. 2013;50:1783–1786.
8. Chapman SW, Dismukes WE, Proia LA, et al. Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1801–1812.
9. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:96–128.
10. Bariola JR, Perry P, Pappas PG, et al. Blastomycosis of the central nervous system: a multicenter review of diagnosis and treatment in the modern era. *Clin Infect Dis*. 2010;50:797–804.
11. Khuu D, Shafir S, Bristow B, et al. Blastomycosis mortality rates, United States, 1990-2010. *Emerg Infect Dis*. 2014;20:1789–1794.

Paracoccidioidomicose

Carol A. Kauffman

Definição

A paracoccidioidomicose (blastomicose sul-americana) é uma micose crônica subaguda endêmica na América do Sul e Central. A doença é caracterizada principalmente por lesões pulmonares, mucosas e cutâneas, mas doença disseminada também ocorre.[1]

O Patógeno

Paracoccidioides brasiliensis é um fungo dimórfico térmico. No ambiente e a temperaturas inferiores a 35° C, o organismo é um fungo que produz conídios, a forma infecciosa. Em tecidos e a 37° C *in vitro*, o organismo assume a forma de levedura, com múltiplos brotamentos de base estreita ligados à célula-mãe.

Epidemiologia

P. brasiliensis só existe em áreas úmidas da América Central e do Sul. Mais de 80% dos casos ocorrem no Brasil. O nicho ecológico presumido é o solo, mas as condições exatas que favorecem o crescimento do organismo não foram elucidadas. A doença é mais prevalente em homens de meia-idade e idosos das áreas rurais. A razão para o desequilíbrio de gênero (a proporção masculino para feminino é de 13:1 em muitos relatos, mas tão alta quanto 70:1 em um relato da Colômbia) possivelmente está relacionada aos efeitos inibitórios dos estrogênios na transição do bolor para a fase de levedura do organismo,[2] mais do que exclusivamente pela exposição ambiental. Embora a doença se desenvolva classicamente mais tarde na vida, é provável que a exposição inicial ocorra muitos anos antes. Casos atendidos em áreas fora da América Central e do Sul foram todos ligados à residência anterior na área endêmica.

Fisiopatologia

A paracoccidioidomicose desenvolve-se após a inalação de conídios em aerossol encontrados no ambiente. Uma vez nos alvéolos, a fase micelial converte-se em fase de levedura. A infecção pode permanecer localizada nos pulmões, embora seja provável que a disseminação hematogênica assintomática ocorra durante a maior parte das infecções. Na maioria dos pacientes, manifestações da doença não se desenvolvem no momento da infecção inicial. O mecanismo de defesa primário do hospedeiro contra *P. brasiliensis* parece ser a imunidade mediada por células, mas neutrófilos também desempenham um papel na defesa do hospedeiro. A imagem histopatológica inclui tanto respostas neutrofílicas como granulomatosas. Verifica-se um aumento dos relatos de paracoccidioidomicose em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV)[3] e em outros pacientes imunossuprimidos; nesses pacientes, há ampla disseminação, e o exame histopatológico mostra granulomas malformados. Reativação de infecções latentes adquiridas anos antes é a patogênese presumida da maioria dos casos da forma adulta crônica de paracoccidioidomicose e casos que aparecem anos após o paciente ter deixado a área endêmica.

Manifestações clínicas

Paracoccidioidomicose Aguda/Subaguda (Juvenil)

A forma aguda/subaguda da paracoccidioidomicose ocorre em menos de 10% dos pacientes. É uma doença do sistema reticuloendotelial com uma ampla difusão para o fígado, o baço, os gânglios linfáticos e a medula óssea. Pacientes com menos de 30 anos normalmente têm esta forma de paracoccidioidomicose; no entanto os adultos mais velhos, especialmente aqueles que são imunossuprimidos, também podem manifestar este tipo de doença rapidamente progressiva. Em pacientes com infecção pelo HIV, rápida progressão ocorre com várias lesões cutâneas, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, envolvimento pulmonar grave e hipoxemia.

Paracoccidioidomicose Crônica (Adulto)

A paracoccidioidomicose crônica é lentamente progressiva durante muitos anos e é a forma observada em mais de 90% dos pacientes. A maioria dos pacientes com este tipo de paracoccidioidomicose é composta de homens mais velhos. O envolvimento pulmonar é proeminente e clinicamente imita tuberculose e outras pneumonias fúngicas

crônicas.[4] Radiograficamente, observam-se lesões nodulares, intersticiais ou cavitárias, mas estas diferem das de tuberculose e histoplasmose, nas quais os infiltrados tendem a ser nos lobos médio e inferior do pulmão em vez de nos ápices. Muitos pacientes com a forma adulta da paracoccidioidomicose também têm lesões mucosas ulcerativas ou nodulares, principalmente nas narinas anteriores, na cavidade oral e na laringe; estas são lentamente destrutivas e podem levar à disfonia e à estenose das vias respiratórias. As lesões cutâneas, especialmente na face, também são comuns e podem ser papulares, nodulares, ulcerativas ou ter forma de placa. As lesões mucocutâneas devem ser diferenciadas da leishmaniose mucocutânea e do carcinoma de células escamosas. O envolvimento suprarrenal foi avaliado em mais de 90% dos casos de autópsia, mas insuficiência suprarrenal só é observada em cerca de metade dos casos.

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo da paracoccidioidomicose é estabelecido pelo crescimento de *P. brasiliensis* em cultura. O organismo pode demorar até quatro semanas a crescer. Para os pacientes gravemente doentes, exame direto de fluidos corporais, expectoração ou material purulento tratados com hidróxido de potássio ou coloração fluorescente de calcoflúor ou exame histopatológico de amostras de biópsia de tecido podem fornecer um diagnóstico presuntivo enquanto se aguardam os resultados da cultura. A aparência característica do *P. brasiliensis* é composta com células de levedura de paredes espessas com múltiplos brotamentos pequenos, ligados circunferencialmente à levedura-mãe, com base estreita — aspecto morfológico distintivo comparado ao leme de um navio.

Uma variedade de ensaios de imunodifusão, imunoensaios enzimáticos e ensaios de fixação de complemento estão disponíveis em áreas endêmicas, mas a sensibilidade e a especificidade variam muito. O ensaio de imunodifusão parece ser o mais útil.[5] Um ensaio para antígenos da parede celular de *P. brasiliensis* também foi desenvolvido em áreas endêmicas, mas o seu papel não está ainda definido.

Tratamento

O fármaco de escolha para o tratamento da paracoccidioidomicose é o itraconazol (200 mg/dia durante 6 a 12 meses). O cetoconazol na dose de 200 a 400 mg por dia durante um ano é eficaz e certamente menos caro do que o itraconazol, mas a incidência de efeitos colaterais é maior e recidivas ocorrem com mais frequência do que com o itraconazol. O fluconazol é menos eficaz e só deverá ser usado quando nenhum outro agente estiver disponível. O voriconazol demonstrou ser tão eficaz quanto o itraconazol em um estudo-piloto *open-label* randomizado, e existem relatos dispersos do uso bem-sucedido de posaconazol como terapia de resgate. Sulfonamidas têm sido usadas há anos para tratar paracoccidioidomicose e são claramente a forma mais acessível de tratamento. No entanto as taxas de recidiva são mais elevadas do que com os azóis. Anfotericina B é eficaz, mas raramente necessária, exceto em pacientes imunodeprimidos com doença disseminada, em risco de vida. A maioria dos pacientes infectados pelo HIV com paracoccidioidomicose foi tratada com anfotericina B como terapia inicial, seguida de terapia supressiva ao longo da vida com itraconazol ou sulfametoxazol-trimetoprima. Corticosteroides adjuvantes têm sido utilizados em alguns pacientes com infecção grave e parecem ser úteis, mas isso continua controverso.[6]

Prognóstico

Pacientes com paracoccidioidomicose têm uma excelente resposta à terapia antifúngica, com taxas de recaída globais de cerca de 5% com tratamento com itraconazol.[7] No entanto os pacientes infectados com HIV não respondem tão bem. Os pacientes que têm extenso envolvimento pulmonar no momento do diagnóstico estão em alto risco de fibrose progressiva apesar da terapia antifúngica.

Referências Gerais

1. Bocca AL, Amaral AC, Teixeira MM, et al. Paracoccidioidomycosis: eco-epidemiology, taxonomy and clinical and therapeutic issues. *Future Microbiol*. 2013;8:1177–1191.
2. Shankar J, Restrepo A, Clemons KV, et al. Hormones and resistance of women to paracoccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24:296–313.
3. Morejon KM, Machado AA, Martinez R. Paracoccidioidomycosis in patients infected with and not infected with human immunodeficiency virus: a case-control study. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;80:359–366.
4. Queiroz-Telles F, Escuissato DL. Pulmonary paracoccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32:764–774.
5. Webber LP, Martins MD, de Oliveira MG, et al. Disseminated paracoccidioidomycosis diagnosis based on oral lesions. *Contemp Cin Dent*. 2014;5:213–216.
6. Benard G, Campos AF, Netto LC, et al. Treatment of severe forms of paracoccidioidomycosis: is there a role for corticosteroids? *Med Mycol*. 2012;50:641–648.

7. Sylvestre TF, Franciscone Silva LR, Cavalcante Rde S, et al. Prevalence and serological diagnosis of relapse in paracoccidioidomycosis patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e2834.

No Brasil

O Brasil é um dos países de maior endemicidade da paracoccidioidomicose, que representa um importante problema de Saúde Pública devido ao seu alto potencial de morbidade e ao número de mortes prematuras que provoca, especialmente entre trabalhadores rurais do sexo masculino.

Uma vez que a doença não é de notificação compulsória em todos os estados, não dispomos de dados precisos sobre sua incidência no Brasil. Com base em dados estimados de inquéritos epidemiológicos e séries de casos acredita-se que a incidência da micose em regiões endêmicas varie entre três e quatro casos novos por milhão até três a quatro casos novos por 100 mil habitantes ao ano. Entre 1980 e 1995, 3.181 casos de óbito por paracoccidioidomicose foram registrados no Brasil, caracterizando a maior mortalidade entre as micoses sistêmicas. Um estudo com 1.000 casos da doença revelou que a região de Ribeirão Preto, em São Paulo, é a de maior prevalência no Brasil, com alta proporção de jovens com formas agudas e subagudas da doença e alta taxa de coinfectados por HIV.

Bibliografia

Coutino ZF, et al. Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil (1980-1995). *Cadernos de Saúde Pública (Rio de Janeiro)*. 2002;18:1441–1454.

Shiakani-Yasuda MA, et al. Guidelines in Paracoccidioidomycosis (2006). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2006;39:297–310.

Bellissimo-Rodrigues F, et al. Paracoccidioidomycosis epidemiological features of a 1,000-cases series from a hyperendemic area on the southeast of Brazil. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2011;85:546–550.

Criptococose

Carol A. Kauffman

Definição

A criptococose acomete principalmente indivíduos imunodeprimidos, especialmente por infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A meningite é a manifestação clínica mais comum, mas pode ocorrer também envolvimento pulmonar e de outros órgãos.

O Patógeno

Entre as cerca de 40 espécies de *Cryptococcus*, *Cryptococcus neoformans* e, muito menos frequentemente, *Cryptococcus gattii* são os patógenos predominantes nos humanos.[1] No ambiente, existem espécies de *Cryptococcus* como leveduras que têm cápsulas mínimas e são facilmente aerossolizadas e inaladas. Nos tecidos, *C. neoformans* e *C. gattii* são envolvidos por uma grande cápsula de polissacarídeo que é um importante fator de virulência. O *C. neoformans* é encontrado no solo e cresce bem em excrementos avícolas que tenham elevado teor de nitrogênio. O *C. gattii* é mais restrito geograficamente e tem sido descrito principalmente na Austrália e no Sudeste Asiático, onde o nicho ecológico é a árvore de eucalipto. No entanto, a epidemiologia do *C. gattii* está evoluindo, com o seu surgimento, na década passada, no Noroeste do Pacífico e agora em outras áreas da América do Norte; o nicho ecológico não foi definitivamente estabelecido nestas áreas. A maior parte deste capítulo se concentra no *C. neoformans*, que é mais comum e tem sido estudado extensivamente.

Epidemiologia

Antes da ampla disponibilidade do tratamento antirretroviral (TAR), a criptococose ocorria em 5% a 10% dos pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), e quase sempre em pessoas com menos de 50 células CD4 por μL. A criptococose é agora vista com menos frequência na Europa e na América do Norte, mas é extremamente comum na África, onde se estima que a prevalência entre os pacientes infectados pelo HIV atinja os 30%.

Entre os indivíduos soronegativos para o HIV, a criptococose é uma infecção oportunista frequente nos casos de imunodepressão relacionada com transplante de um órgão sólido,[2] uso crônico de corticosteroides, diabetes melito, insuficiência renal, cirrose ou pneumopatia crônica. Em alguns pacientes, o único fator de risco identificado parece ser a idade avançada. Em todas as séries de casos relatadas, descontando as que apresentavam somente pacientes com a infecção por HIV, cerca de 20% dos pacientes não tinham comorbidade conhecida. Na maioria das vezes, *C. gattii* causa doença em hospedeiros normais.[3]

Fisiopatologia

O microrganismo é inalado do meio ambiente, causando inicialmente uma infecção pulmonar. Nesse momento, a principal defesa do hospedeiro é a fagocitose e a citotoxicidade dependente do complemento por macrófagos e neutrófilos. As células NK também podem eliminar o microrganismo. Em última análise, no entanto, a imunidade celular específica (células T) é o fator do hospedeiro mais importante na limitação da replicação do *C. neoformans*. Na maioria dos hospedeiros imunocompetentes, a infecção permanece localizada nos pulmões e não provoca doença. É provável a persistência de poucos microrganismos no interior de granulomas subpleurais em muitos indivíduos que tiveram infecção pulmonar. Se o hospedeiro se torna imunossuprimido, o organismo pode, então, reativar e se disseminar para outros sítios. O *C. neoformans* é claramente neurotrópico, e a principal manifestação da doença é a meningoencefalite. Entretanto, a disseminação para vários órgãos é possível, especialmente naqueles indivíduos com imunidade celular deficiente.

Os fatores de virulência do *C. neoformans* incluem a cápsula, o que requer opsonização para uma fagocitose eficiente, e a produção de melanina, que se demonstrou ocorrer *in vivo* e permite que o organismo resista à morte intracelular. Estes dois fatores podem ajudar a explicar a virulência do agente uma vez que tenha atingido o sistema nervoso central (SNC). Os níveis de anticorpos e de complemento são baixos no cérebro, e, assim, a fagocitose do organismo é mínima. O tecido cerebral fornece altas concentrações de substratos, tais como as catecolaminas, utilizadas na produção de melanina pela atividade enzimática da fenoloxidase do *C. neo formans*, contribuindo, assim, para a sobrevivência do organismo.

Manifestações clínicas

Infecção do Sistema Nervoso Central

A manifestação mais comum da criptococose é a infecção do sistema nervoso central.[4] O quadro típico é o de uma meningoencefalite subaguda a crônica. Os pacientes normalmente apresentam cefaleia progressiva intensa por várias semanas. Outros sintomas e sinais incluem rigidez da nuca, letargia, alterações comportamentais, confusão, anormalidades visuais (fotofobia, diplopia, diminuição da acuidade visual, papiledema, oftalmoplegia), náuseas e vômitos. Mais raramente, déficit auditivo, ataxia e convulsão podem ocorrer. Apenas cerca de metade dos pacientes apresenta febre. Pacientes mais idosos com meningoencefalite criptocócica podem apresentar apenas demência sem outros sinais neurológicos. Pacientes com AIDS frequentemente têm sintomas neurológicos leves, mas normalmente apresentam febre e outros sintomas constitutivos, e rapidamente manifestam sinais de disseminação.

Infecção Pulmonar

Em pacientes não infectados pelo HIV, o fator de risco mais comum subjacente para infecção criptocócica pulmonar é a doença pulmonar obstrutiva crônica, seguida pelo uso de corticosteroides e transplante de órgão sólido. O *C. neoformans* pode ser meramente um colonizador das vias respiratórias em alguns pacientes; em outros, a infecção sintomática, manifestada por febre, dispneia e tosse exige um tratamento com um agente antifúngico. A lesão típica da criptococose pulmonar é um nódulo pleural. No entanto, pneumonite irregular, múltiplas lesões nodulares, lesões cavitadas, massas e infiltrados pulmonares difusos foram observados na criptococose pulmonar. Os pacientes com infecção avançada pelo HIV estão propensos a apresentar infiltrado intersticial difuso, que pode progredir rapidamente para insuficiência respiratória aguda. Todos os pacientes imunossuprimidos que têm criptococose pulmonar e todos os pacientes com sintomas do sistema nervoso central devem ser submetidos à punção lombar para descartar a possibilidade de meningite. Contudo, a punção lombar é controversa em hospedeiros imunocompetentes com criptococose pulmonar isolada e testes negativos de antígeno sérico.

Envolvimento de Outros Órgãos

Observou-se que o *C. neoformans* infecta a maior parte dos órgãos durante o curso da infecção disseminada, especialmente em pacientes com AIDS. As lesões cutâneas são um sinal importante para a identificação da disseminação. Já foram descritas pápulas semelhantes às do molusco contagioso ou erupções acneiformes, nódulos, úlceras, placas, fístulas e celulite. Um envolvimento focal pode ocorrer na próstata e em outros órgãos do trato geniturinário, em estruturas osteoarticulares, mamas, olhos, laringe e outras estruturas das regiões cefálica e cervical. A próstata, particularmente, se revelou uma espécie de "santuário" de onde fungos persistentes podem se disseminar tardiamente.

Diagnóstico

O diagnóstico da criptococose é estabelecido quando a levedura se desenvolve em cultura. Amostras apropriadas para a cultura são o líquido cefalorraquidiano (LCR), o sangue, o escarro, o material de lesões cutâneas e outros fluidos ou tecidos aparentemente infectados. O microrganismo demora vários dias para crescer na maioria dos meios de cultura convencionais. A maioria dos sistemas automatizados de hemocultura permite o crescimento rápido do *C. neoformans*. A visualização da cápsula e a realização de alguns testes simples diferenciam o *C. neoformans* de outras leveduras. A biópsia de tecido mostra uma levedura de 5 a 10 μm envolta pela cápsula. O diagnóstico definitivo da criptococose pode ser feito por meio da coloração de mucicarmina, que cora seletivamente a cápsula polissacarídica com um rosa profundo. No LCR ou em outros fluidos corpóreos, a coloração com tinta nanquim (tinta da China) permite a visualização das leveduras em brotamento circundadas pela espessa cápsula, mas atualmente este teste não é feito por muitos laboratórios.

O exame de aglutinação em látex para o antígeno polissacarídico criptocócico (CRAG) é um teste diagnóstico altamente sensível e específico.[5] Nos pacientes com meningoencefalite, o látex do líquido cefalorraquidiano tem positividade de quase 100%, e o do soro, de cerca de 75%. Em pacientes com AIDS, o látex do soro é quase sempre positivo e é uma excelente ferramenta de rastreamento; nestes pacientes, os títulos tanto no líquido cefalorraquidiano como no soro são excepcionalmente altos, refletindo uma enorme carga de microrganismos. Nos casos de criptococose pulmonar em pacientes que não têm AIDS, o látex é positivo em apenas 25% a 50% dos casos. Os resultados falso-positivos com o ensaio CRAG são raros, mas têm sido relatados em pacientes com infecções por *Trichosporon asahii* devido à reação cruzada com antígenos compartilhados por ambos os fungos.

Uma técnica mais recente, a análise de fluxo lateral (LFA) para detectar o antígeno polissacarídeo criptocócico tem sido desenvolvida como um ensaio de vareta, semelhante ao dos testes de gravidez, que pode ser realizado no soro ou na urina no local de atendimento pelos médicos que cuidam do paciente. Esta técnica parece ser tão sensível e específica como o teste CRAG clássico.

O LCR característico da meningite criptocócica apresenta número aumentado de leucócitos (mas raramente >500/μL), uma predominância de células linfomonocitárias (com possível predomínio neutrofílico no início da infecção); proteinorraquia aumentada; e glicorraquia reduzida. Pacientes com AIDS muitas vezes têm achados normais ou apenas levemente alterados, refletindo sua resposta imunológica deficiente. Apesar dos achados normais no LCR em relação a células, proteína e glicose, todos os pacientes com AIDS apresentando cefaleia devem ser investigados com teste de látex ou teste LFA e cultura do LCR. É extremamente importante que um valor de pressão inicial seja obtido quando a punção lombar for realizada. Especialmente em pacientes com AIDS, pressões intracranianas extremamente elevadas (>350 mm H_2O) estavam associadas a piores prognósticos e devem ser reduzidas agressivamente.

Todos os pacientes com meningite criptocócica devem ser submetidos a exames de tomografia computadorizada (TC) ou de ressonância magnética (RM) do encéfalo à procura de lesões focais e para avaliar o tamanho dos ventrículos. A hidrocefalia obstrutiva é incomum, mas exige intervenção cirúrgica com derivação para redução pressórica. Normalmente, a hipertensão intracraniana na infecção criptocócica está associada a ventrículos de tamanho normal e é causada por um bloqueio nas vilosidades aracnoides e/ou edema cerebral, fato relacionado com o efeito osmótico da cápsula de polissacarídeos. Nessa situação, podem ser usados diferentes métodos para reduzir a pressão intracraniana.

Tratamento

Foram publicadas pela Infectious Diseases Society of America (IDSA) diretrizes para o tratamento de infecção criptocócica.

Infecção do Sistema Nervoso Central

Os primeiros ensaios multicêntricos randomizados em pacientes sem AIDS mostraram a superioridade da combinação de anfotericina B e fluocitosina por 6 semanas em relação ao uso exclusivo de anfotericina B por 10 semanas. Ensaios randomizados subsequentes na era dos derivados azólicos foram realizados somente em populações com AIDS. Eles têm confirmado o benefício de flucitosina adicionado à anfotericina B para o tratamento de indução e têm mostrado que o tratamento inicial com o fluconazol, sozinho ou com anfotericina B, não é tão eficaz como o tratamento com anfotericina B e flucitosina. A combinação de anfotericina B e flucitosina demonstrou ser o regime fungicida mais rápido, e um número crescente de relatos tem documentado que a atividade fungicida rápida que limpa o organismo do LCR está associada a melhores resultados. Os regimes com anfotericina B com fluconazol ou flucitosina com fluconazol[A1] são menos eficazes, mas alternativas razoáveis quando o regime preferido de anfotericina B mais flucitosina não está disponível.

As recomendações atuais para os pacientes com AIDS são administrar o tratamento de indução com desoxicolato de anfotericina B intravenoso, 0,7 a 1 mg/kg por dia, combinando com flucitosina oral, 100 mg/kg por dia divididos em quatro doses diárias, por ao menos 2 semanas, seguido pelo tratamento de consolidação com fluconazol oral, 400 mg por dia, por um mínimo de 8 semanas e, então, tratamento de manutenção com fluconazol, 200 mg por dia. Formulações lipídicas de anfotericina B na dose de 3 a 5 mg/kg por dia são cada vez mais utilizadas porque são menos nefrotóxicas; no entanto, geralmente não estão disponíveis em países subdesenvolvidos. O tratamento de indução com anfotericina B (1 mg/kg por dia durante 4 semanas) mais flucitosina (100 mg/kg por dia durante 2 semanas) está associado ao aumento da sobrevivência entre os pacientes HIV-positivos com meningite criptocócica em comparação com anfotericina B em monoterapia ou anfotericina B mais fluconazol (400 mg duas vezes por dia durante 2 semanas).[A2]

Para os pacientes que foram submetidos a 12 meses de tratamento antifúngico, que têm contagem de $CD4^+$ mais alta do que 100/μL, e cuja carga viral é indetectável no tratamento antirretroviral, o tratamento de manutenção pode ser interrompido. O tratamento de manutenção com fluconazol para os receptores de transplante é recomendado durante 6 a 12 meses. As recomendações das diretrizes da IDSA[6] para não infectados por HIV e não transplantados são administrar o tratamento de indução com desoxicolato de anfotericina B, 0,7 a 1 mg/kg por dia, combinada com flucitosina, 100 mg/kg por dia divididos em quatro doses diárias por ao menos 4 semanas, seguido pelo tratamento de consolidação com fluconazol, 400 mg por dia por 8 semanas, e pelo tratamento de manutenção com fluconazol, 200 mg por dia durante 6 a 12 meses. Muitos médicos usam formulações de anfotericina B, 3 a 5 mg/kg por dia, nessa população, na sua maioria pacientes mais velhos ou com comorbidades.

Apenas um estudo de tratamento utilizou voriconazol em combinação com anfotericina B, e há poucos relatos de casos sobre o uso de voriconazol e posaconazol para o tratamento de resgate da meningite criptocócica. Estas são alternativas razoáveis, se não houver outros azóis que possam ser usados. As equinocandinas não são ativas contra *C. neoformans* e não devem ser usadas.

Uma observação importante derivada dos ensaios terapêuticos em pacientes com AIDS foi o papel da hipertensão intracraniana como causa de morte precoce na meningite criptocócica. Uma abordagem agressiva no diagnóstico e no tratamento da hipertensão intracraniana é obrigatória tanto em pacientes com AIDS quanto nos demais, e deve incluir punções lombares diárias ou a colocação de derivações temporárias ou ventriculostomia até que a pressão inicial se mantenha abaixo de 190 mm H_2O. O tratamento com corticosteroides, acetazolamida ou manitol não se provou eficaz nessas condições.

Outra questão que surgiu é o desenvolvimento da síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (IRIS), que pode ocorrer em pacientes com AIDS que estão recebendo um tratamento antirretroviral (TAR) eficaz com aumento da contagem de $CD4^+$ (Cap. 395). Os sintomas da meningite reaparecem e resultam da resposta inflamatória, e não de uma recaída da doença. Em um estudo relatado recentemente, os pacientes HIV-positivos com meningite criptocócica que não haviam recebido previamente TAR foram randomizados para iniciar imediatamente o TAR (1 a 2 semanas após o diagnóstico de meningite) ou TAR tardio (5 semanas após o diagnóstico), com todos os pacientes tratados para a

meningite criptocócica com anfotericina B (0,7 a 1 mg/kg/dia) mais fluconazol (800 mg por dia) durante 14 dias, seguido por tratamento de consolidação com fluconazol. Embora a incidência de IRIS criptocócica reconhecida não tenha diferido significativamente entre os grupos de TAR precoce e tardio, adiar o TAR para 5 semanas após o diagnóstico esteve associado a uma melhora significativa da sobrevida, especialmente entre pacientes com escassos glóbulos brancos no LCR.[A3] A IRIS também pode ocorrer em receptores de transplante nos quais o tratamento imunossupressor é diminuído rapidamente. Em geral, nenhum tratamento específico é necessário para a IRIS leve, mas às vezes são necessários corticosteroides se ocorrer aumento da pressão intracraniana.

Infecções Pulmonares e outras não Meníngeas

O tratamento da criptococose extrameníngea depende da gravidade da infecção. Muitos pacientes com infecção pulmonar isolada ou infecção em outros sítios não desenvolvem doença grave, e o fluconazol oral na dosagem de 400 mg por dia por 6 a 12 meses é recomendado. Para os pacientes com doença grave, o tratamento é o mesmo da infecção do SNC.

Prognóstico

O resultado para os dois tipos de pacientes, portadores ou não de AIDS, com meningite criptocócica melhorou significativamente no mundo desenvolvido; no entanto, na África, a mortalidade de meningite criptocócica em pacientes com AIDS se aproxima de 100% em algumas áreas devido à falta de acesso ao tratamento específico. A demência, que normalmente ocorre em pacientes idosos, a perda da audição e a perda da visão podem ser irreversíveis mesmo com a cura micológica. O fluconazol, 200 mg três vezes por semana, é seguro e eficaz como profilaxia primária contra a doença criptocócica em adultos antigenicamente negativos para *Criptococcus*, infectados pelo HIV e com contagens de CD4 inferiores a 200 células/μL antes e durante o tratamento antirretroviral precoce.[A4]

Referência de Grau A

A1. Nussbaum JC, Jackson A, Namarika D, et al. Combination flucytosine and high-dose fluconazole compared with fluconazole monotherapy for the treatment of cryptococcal meningitis: a randomized trial in Malawi. *Clin Infect Dis*. 2010;50:338–344.

A2. Day JN, Chau TT, Wolbers M, et al. Combination antifungal theory for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2013;368:1291–1302.

A3. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2014;370:2487–2498.

A4. Parkes-Ratanshi R, Wakeham K, Levin J, et al. Primary prophylaxis of cryptococcal disease with fluconazole in HIV-positive Ugandan adults: a double-blind randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:933–941.

Referências Gerais

1. Kwon-Chung KJ, Fraser JA, Doering TL, et al. Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii, the etiologic agents of cryptococcosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4:a019760.
2. Baddley JW, Schain DC, Gupte AA, et al. Transmission of Cryptococcus neoformans by organ transplantation. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e94–e98.
3. Harris JR, Lockhart SR, Debess E, et al. Cryptococcus gattii in the United States: clinical aspects of infection with an emerging pathogen. *Clin Infect Dis*. 2011;53:1188–1195.
4. Sloan DJ, Parris V. Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. *Clin Epidemiol*. 2014;6:169–182.
5. Makadzange AT, McHugh G. New approaches to the diagnosis and treatment of cryptococcal meningitis. *Semin Neurol*. 2014;34:47–60.
6. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2009 update by the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50:291–322.

No Brasil

No Brasil o Cryptococcus neoformans já foi isolado em amostras de solo, vegetais em decomposição e fezes de aves e morcegos, tanto em áreas rurais quanto em áreas urbanas. A doença por C. gattii ocorre em até pouco mais de um terço da população nas regiões Norte e Nordeste, na sua maioria em pacientes não portadores de HIV. A doença por C. neoformans vem sendo descrita principalmente entre indivíduos imunodeprimidos, sendo identificada em até 6% dos

pacientes com Aids no momento do diagnóstico. Em indivíduos internados em hospital de Uberlândia/MG a maioria dos casos (mais de 80%) estava associada à presença de AIDS. Na maioria dos casos (mais de 80%) a doença se manifesta como meningoencefalite, isolada ou associada a outros acometimentos. Apesar de terapêutica adequada, a letalidade ainda é muito alta, de 45% a 72%, principalmente em pacientes portadores de Aids, com menor resposta inflamatória e sinais de disseminação da doença.

Bibliografia

Martins LMS, et al. Genotypes of Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii as agents of endemic cryptococcosis in Teresina, Piauí (Northeastern Brazil). *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2011;106:725–730.

Leal AL, et al. Epidemiological profile of cryptococcal meningitis patients in Rio Grande do Sul, Brazil. *Mycopathologia*. 2008;166:71–75.

Moreira TA, et al. Criptococose: estudo clínico-epidemiológico, laboratorial e das variedades do fungo em 96 pacientes. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2006;39:255–258.

Esporotricose

Carol A. Kauffman

Definição

Esporotricose é uma infecção subaguda ou crônica que está geralmente localizada em estruturas cutâneas e linfocutâneas, mas podem ocorrer infecção pulmonar, osteoarticular ou disseminada em pacientes que padecem de certas doenças subjacentes.

O Patógeno

Sporothrix schenckii é um fungo dimórfico térmico. No ambiente, a temperaturas inferiores a 35° C a 37° C, o organismo é um bolor e produz conídios, a forma infecciosa. Em tecidos e entre 35° C a 37° C, *S. schenckii* transforma-se na fase de levedura. As leveduras têm 4 a 6 μm de diâmetro, forma de charuto, redonda ou oval, e se reproduzem por brotamento.

Epidemiologia

O *S. schenckii* é encontrado em todo o mundo em climas que variam de temperado a tropical.[1] O organismo existe numa variedade de nichos ambientais, incluindo solo, esfagno, feno, madeira em decomposição e outras vegetações. A infecção é vista quase inteiramente em pessoas cuja ocupação, passatempo ou condições de habitação as colocam em contato com o organismo no meio ambiente. Atividades de paisagismo, jardinagem, agricultura e colisões de veículos motorizados têm sido associadas à esporotricose. A inalação de conídios de *S. schenckii* ocorre com menor frequência e resulta em esporotricose pulmonar e raramente em esporotricose disseminada. A maioria dos casos de esporotricose é esporádica, mas já foram descritos surtos. Um surto extenso que se estendeu ao longo de muitos anos no Rio de Janeiro e que ocorreu principalmente em crianças e mulheres foi atribuído a gatos domésticos infectados.

Fisiopatologia

A infecção é quase sempre adquirida por inoculação de conídios e permanece localizada nas estruturas cutâneas, subcutâneas e linfáticas imediatas e contíguas. Algumas cepas de *S. schenckii* crescem mal a temperaturas superiores a 35° C; estas cepas geralmente causam lesões cutâneas fixas sem disseminação linfática. A resposta típica do hospedeiro à infecção com *S. schenckii* é uma reação neutrofílica e granulomatosa mista. Os anticorpos não são protetores, e a imunidade mediada por células é importante na contenção da infecção. Em indivíduos que têm doenças subjacentes, incluindo alcoolismo, diabetes melito e doença pulmonar obstrutiva crônica, o *S. schenckii* é mais propenso a envolver estruturas osteoarticulares e os pulmões. A disseminação generalizada pode-se desenvolver em pessoas infectadas com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), mas é um evento bastante raro em hospedeiros normais.[2]

Manifestações clínicas

Linfocutânea

Dias ou semanas após a inoculação de conídios de *S. schenckii*, uma lesão papular desenvolve-se no local da inoculação; a lesão torna-se nodular e muitas vezes se ulcera (Fig. 337-1). A supuração não é grosseiramente purulenta e a lesão não é terrivelmente dolorosa. Lesões semelhantes ocorrem ao longo da distribuição linfática proximal à lesão primária. As lesões cutâneas fixas verrucosas ou ulcerativas não apresentam extensão linfática. O diagnóstico diferencial de esporotricose linfocutânea inclui infecções por *Nocardia* (Cap. 330), particularmente *Nocardia brasiliensis*; infecções por micobactérias atípicas (Cap. 325), especialmente *Mycobacterium marinum*; infecções por *Leishmania brasiliensis* (Cap. 348); e tularemia (Cap. 311).

FIGURA 337-1 Esporotricose linfocutânea.
A lesão no local de inoculação ulcerou. (De Watanakunakorn C.: Photoquiz. *Clin Infect Dis.* 1996;22:765.)

Visceral e Osteoarticular

A esporotricose pulmonar[3] ocorre com mais frequência em homens de meia-idade que têm doença pulmonar crônica e abusam do álcool. Febre, suores noturnos, perda de peso, fadiga, dispneia, tosse, expectoração purulenta e hemoptise são comuns. As radiografias de tórax mostram cavidades unilaterais ou bilaterais do lobo superior com quantidades variáveis de fibrose e lesões nodulares. A doença mimetiza a reativação de tuberculose em muitos aspectos. A esporotricose osteoarticular é encontrada na maioria das vezes em homens de meia-idade e ocorre mais regularmente em alcoólatras. A infecção pode envolver uma ou várias articulações; as articulações mais frequentemente afetadas são o joelho, cotovelo, pulso e tornozelo. Têm sido relatadas bursite, tenossinovite e síndromes neurocompressivas isoladas. A infecção osteoarticular pode seguir-se à inoculação local, mas na maioria dos pacientes isso ocorre secundariamente à disseminação hematogênica. Relatos de casos isolados documentam esporotricose envolvendo o pericárdio, olho, tecidos perirretais, laringe, mama, epidídimo, baço, fígado, medula óssea, gânglios linfáticos e meninges. A esporotricose disseminada, que se manifesta por lesões cutâneas ulcerativas generalizadas com ou sem envolvimento visceral, é rara; a maioria dos casos foi relatada em pacientes com infecção avançada por HIV.

Diagnóstico

Crescimento de *S. schenckii* em cultura de material aspirado a partir de uma lesão, de uma amostra de biópsia de tecido, expectoração ou fluido corporal é o método mais eficaz de estabelecer o diagnóstico de esporotricose. O crescimento da fase de bolor do organismo é em geral evidente dentro de poucos dias. O exame histopatológico do material da biópsia mostra um processo granulomatoso e piogênico misto; no entanto, os organismos estão muitas vezes presentes em pequenas quantidades e muitas vezes não são visualizados. A sorologia não é útil no diagnóstico de esporotricose. Testes de reação em cadeia da polimerase foram usados para confirmar o diagnóstico,[4] mas devem ser obtidos em laboratório fúngico de referência.

Tratamento

Uma vez que a esporotricose é geralmente uma infecção localizada subaguda a crônica, são preferidos os agentes antifúngicos orais; a anfotericina B é reservada para as infecções viscerais graves. As diretrizes para o tratamento de esporotricose foram publicadas pela Infectious Diseases Society of America.[5] O itraconazol é o fármaco de escolha para

a esporotricose linfocutânea.[6] A dose usual é de 200 mg por dia e o tratamento deve continuar por várias semanas após todas as lesões desaparecerem, o que ocorre geralmente em 3 a 6 meses. A solução saturada de iodeto de potássio (SSKI) tem sido utilizada para tratar a esporotricose durante quase um século. A dose inicial é de cinco a 10 gotas três vezes ao dia em água ou suco, com o aumento da dose ao longo de um período de várias semanas a um máximo de 40 a 50 gotas três vezes ao dia. A SSKI tem muitos efeitos colaterais, tais como edema das glândulas salivares, gosto metálico, erupção cutânea e febre; a única vantagem é seu baixo custo. O fluconazol é menos eficaz do que o itraconazol, mas para alguns pacientes pode ser utilizado a uma dose de 400 a 800 mg por dia. O voriconazol não é ativo contra *S. schenckii* e há muito pouca experiência com posaconazol. A terbinafina parece ser eficaz para esporotricose na dose de 500 mg duas vezes por dia. A hipertermia local induzida por uma série de diferentes dispositivos de aquecimento ou banhos tem demonstrado ser eficaz em alguns pacientes com lesões cutâneas fixas.

As esporotricoses osteoarticular e pulmonar são geralmente tratadas com itraconazol, 200 mg duas vezes por dia durante 1 a 2 anos. Outros azóis são menos eficazes e a SSKI é ineficaz. Em um paciente gravemente doente com esporotricose pulmonar, uma formulação lipídica de anfotericina B a uma dose de 3 a 5 mg/kg por dia deve ser usada como tratamento inicial. Depois de o paciente mostrar melhora, o tratamento pode ser alterado para o itraconazol. Uma formulação lipídica de anfotericina B a uma dose de 3 a 5 mg/kg por dia é o medicamento de escolha para a esporotricose disseminada. O tratamento pode ser alterado para o itraconazol, 200 mg duas vezes por dia, uma vez que o paciente tenha estabilizado. Os pacientes com infecção por HIV e esporotricose disseminada devem permanecer em tratamento de manutenção ao longo da vida com itraconazol, 200 mg por dia.

Para todos os pacientes que são tratados com itraconazol, os níveis séricos devem ser determinados quando o estado estacionário for alcançado ao fim de duas semanas de tratamento para assegurar uma absorção adequada. As concentrações no soro devem ser superiores a 1 μg/mL.

Prognóstico

O prognóstico para os pacientes com esporotricose cutânea ou linfocutânea é excelente. Quase todos os pacientes são curados com um regime de tratamento; as recidivas ocorrem em apenas uma pequena proporção de pacientes. As formas extracutâneas de esporotricose não respondem bem ao tratamento, em parte por causa da demora no diagnóstico e em parte por causa das doenças subjacentes que são frequentemente encontradas nos indivíduos com esporotricose extracutânea. O prognóstico da esporotricose disseminada em pacientes com infecção por HIV tem melhorado nos últimos anos com tratamento antirretroviral eficaz.

Referências Gerais

1. Chakrabarti A, Bonifaz A, Gutierrez-Galhardo MC, et al. Global epidemiology of sporotrichosis. *Med Mycol*. 2015;53:3–14.
2. Freitas DF, Hoagland BS, Valle AC, et al. Sporotrichosis in HIV-infected patients: report of 21 cases of endemic sporotrichosis in Rio de Janeiro. *Brazil. Med Mycol*. 2012;50:170–178.
3. Aung AK, Teh BM, McGrath C, et al. Pulmonary sporotrichosis: case series and systematic analysis of literature on clinic-radiological patterns and management outcomes. *Med Mycol*. 2013;51:534–544.
4. Rodriguez-Brito S, Camacho E, Mendoza M, et al. Differential identification of *Sporothrix* spp. and *Leishmania* spp. by conventional PCR and qPCR in multiplex format. *Med Mycol*. 2015;53:22–27.
5. Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, et al. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1255–1265.
6. Barros MB, Schubach AO, Oliveira RV, et al. Treatment of cutaneous sporotrichosis with itraconazole: study of 645 patients. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e200–e206.

No Brasil

A esporotricose é a micose subcutânea mais frequente na América Latina, sendo relatada no Brasil desde 1907, principalmente nos estados de São Paulo e Rio Grande do Sul. Observa-se redução do número de casos nas últimas décadas, provavelmente devido à redução progressiva da população residente em áreas rurais, embora dados precisos acerca da incidência da doença não estejam disponíveis em parte porque não se trata de doença de notificação compulsória. Estudo realizado em região urbana do Estado do Rio de Janeiro demonstra aumento do número de casos diagnosticados da doença, com predomínio de pacientes do sexo feminino e importante associação com animais domésticos, em especial gatos; em 156 dos 178 casos confirmados, foi possível estabelecer relação com contato domiciliar ou profissional com felinos. Estudo mais recente no Rio Grande do Sul, contudo, manteve a observação de predomínio em pacientes do sexo masculino além de redução na incidência de casos de trabalhadores rurais, com predomínio de casos (57,9%) na região metropolitana de Porto Alegre.

Bibliografia

Barros MB, et al. Cat transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;38:529–535.

Da Rosa ACM, et al. Epidemiology of sporotrichosis: A study of 304 cases in Brazil. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;52:451–459.

Frey MN, et al. Estudo sobre as características clínicas, epidemiológicas, histopatológicas e micológicas de pacientes com micoses profundas em um serviço de Dermatologia de Porto Alegre. RS. *Revista da AMRIGS*. 2011;55:123–129.

Candidíase

Carol A. Kauffman

Definição

A candidíase inclui uma ampla variedade de síndromes clínicas causadas por leveduras do gênero *Candida.* Das espécies que causam infecção no homem, a *Candida albicans* é a mais comum; *Candida glabrata, Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis* são responsáveis pela maioria dos demais casos de infecção. Outras leveduras como *Candida krusei, Candida lusitaniae* e *Candida guilliermondii* são agentes menos frequentes de infecção.

O Patógeno

Todas as espécies de *Candida* são leveduriformes, medem de 2 a 6 μm e se reproduzem por brotamento. A maioria das espécies, com exceção da *C. glabrata*, forma pseudo-hifas (prolongamentos que permanecem ligados à célula-mãe) e hifas em tecidos.

As manifestações clínicas causadas pelas espécies do gênero *Candida* variam de infecção localizada de mucosas a doença disseminada potencialmente fatal. O principal determinante da extensão da infecção é a resposta imunológica do paciente. As infecções localizadas estão muitas vezes relacionadas com o supercrescimento local de *Candida* devido a alterações na microbiota normal. As infecções invasivas que se mantêm dentro de um sistema orgânico, como as infecções do trato urinário, normalmente ocorrem em função de anormalidades anatômicas locais. Em pacientes imunodeprimidos, especialmente com neutropenia, a disseminação visceral é comum.

Epidemiologia

As várias espécies de *Candida* residem normalmente nos tratos gastrintestinal e geniturinário e na pele. Como colonizadoras, as espécies de *Candida* não causam infecção, a menos que haja um defeito nos mecanismos de defesa do hospedeiro ou que fatores exógenos, como o uso de antibióticos, tenham perturbado a ecologia da microbiota normal. *C. albicans* é a espécie que coloniza humanos mais comumente encontrada; *C. glabrata* é a segunda espécie mais comum, e *C. tropicalis, C. parapsilosis* e outras são encontradas com menor frequência. As espécies de *Candida* que colonizam e infectam pacientes têm mudado nas últimas décadas, dado que a *C. glabrata*, uma espécie que é cada vez mais resistente ao fluconazol, tornou-se um agente patogênico de destaque em muitos hospitais.

Ainda que incomum, a aquisição de *Candida* de fontes ambientais já foi relatada. Na maior parte das vezes, a espécie de *Candida* associada à transmissão através de fluidos ou instrumentos contaminados, especialmente cateteres venosos centrais, foi a *C. parapsilosis.*

A candidíase é a infecção fúngica oportunista mais comum, sendo relacionada tanto com a ubiquidade do fungo quanto com o número crescente de pacientes com fatores de risco para infecção por essa levedura.[1] Classicamente, o indivíduo imunodeprimido com risco de infecção grave por *Candida* é o paciente com neoplasia hematológica, neutropenia, e uso prévio de agentes citotóxicos e corticosteroides. Cada vez mais, no entanto, a candidíase é encontrada em pacientes em unidades de terapia intensiva (UTI). Os fatores de risco para o desenvolvimento de infecções graves por *Candida* entre pacientes em UTI são o uso de antimicrobianos de amplo espectro, cateteres intravenosos e uretrais, procedimentos cirúrgicos prévios, insuficiência renal, nutrição parenteral e escore APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) alto. Determinados pacientes em UTI, especialmente neonatos de peso muito baixo e vítimas de queimaduras, correm um risco ainda maior de infecção por *Candida* do que o paciente típico de UTI.

A manifestação primária da infecção por *Candida* em pacientes com HIV/AIDS é a infecção mucocutânea, em especial a candidíase orofaríngea. O desenvolvimento de infecção por *Candida* mucosal está relacionada com imunidade celular deficiente, esta evidenciada por uma contagem baixa de linfócitos CD4. Com o surgimento do tratamento antirretroviral adequado, a candidíase orofaríngea se tornou uma infecção oportunista incomum.

Fisiopatologia

O modo usual de infecção por *Candida* é o deslocamento do seu nicho normal para a corrente sanguínea ou outros tecidos; normalmente, a origem é o trato gastrintestinal, mas a pele e o trato geniturinário são outras fontes possíveis. A primeira defesa do hospedeiro como resposta a esse evento é a fagocitose e a destruição por neutrófilos, monócitos e macrófagos. Monócitos inflamatórios que expressam o receptor de quimiocina CC2 (CCR2) e seus derivados residentes no tecido

desempenham um papel essencial antifúngico, particularmente nas primeiras 48 horas após a infecção por *Candida*.[2] A fagocitose é reforçada na presença de anticorpos específicos contra *Candida* do sistema complemento. Muitos mecanismos diferentes que operam no interior de neutrófilos e macrófagos permitem a destruição das leveduras. Assim, pacientes leucopênicos, especialmente aqueles com ruptura da mucosa intestinal induzida por quimioterapia, têm maior risco de invasão por espécies de *Candida*. Uma vez que a *Candida* tenha acesso à corrente sanguínea, ocorre normalmente a disseminação hematogênica. A biópsia dos órgãos afetados normalmente mostra vários abscessos compostos de neutrófilos (no paciente que possui essas células), leveduras em brotamento e, muitas vezes, hifas ou pseudo-hifas. Com o tempo, as lesões apresentam uma resposta mista neutrofílica e granulomatosa.

A atividade imunizadora das células T é um componente importante de defesa contra a infecção por *Candida* em superfícies mucosas. Diferentemente daqueles com neutropenia, os pacientes com imunidade celular deficiente correm o risco de candidíase mucocutânea persistente e recorrente, mas raramente desenvolvem infecção invasiva.

Manifestações clínicas

Candidíase Mucocutânea

Candidíase Orofaríngea

Lesões mucosas e cutâneas localizadas são as formas mais comuns de infecção por *Candida*. A candidíase orofaríngea, ou "sapinho" (Cap. 425), pode ser devida a fatores locais ou à disfunção das células T. Entre os fatores locais, estão incluídos o uso de antimicrobianos de amplo espectro ou corticosteroides inalatórios, a xerostomia, e a realização de radioterapia em regiões da cabeça e do pescoço. A estomatite de dentadura ocorre frequentemente em pessoas que usam dentaduras superiores completas e especialmente naquelas que não as removem durante a noite.

A candidíase causada pela disfunção das células T é vista principalmente em pacientes com infecção por HIV (Cap. 390) e é a infecção oportunista mais comum relatada em pacientes com AIDS. O surgimento de candidíase oral em um indivíduo anteriormente saudável sem fatores de risco conhecidos deve levantar imediatamente a suspeita de infecção por HIV.

A candidíase oral se manifesta por placas brancas na mucosa bucal, no palato, na orofaringe ou na língua (Fig. 338-1). A remoção das lesões com um abaixador de língua revela uma mucosa eritematosa e não ulcerada sob as placas. A estomatite de dentadura manifesta-se quase sempre como um palato doloroso eritematoso sem placas. A queilite angular, ou boqueira, que se caracteriza por rachaduras dolorosas nas comissuras labiais, pode ocorrer com ou sem candidíase oral

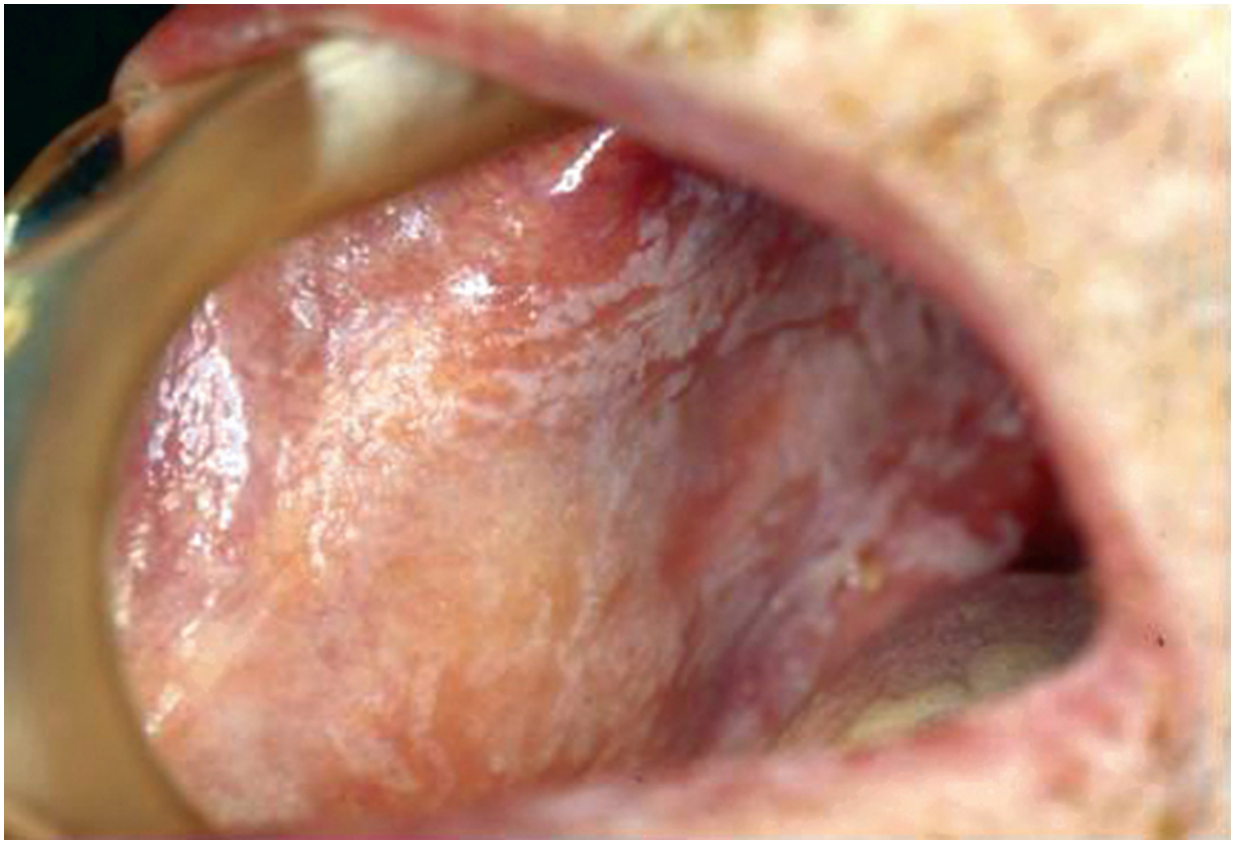

FIGURA 338-1 **Candidíase oral.**

Esofagite

A esofagite pode ocorrer com ou sem candidíase orofaríngea (Cap. 138). O desenvolvimento de esofagite por *Candida* está quase sempre relacionado com disfunção imune e não somente com fatores locais. A esofagite por *Candida* ocorre em

pacientes com AIDS e com baixa contagem de linfócitos CD4, pacientes com leucemia, e naqueles sob o efeito de agentes imunossupressores. O sintoma clássico da esofagite por *Candida* é a odinofagia localizada em uma discreta área subesternal. O diagnóstico diferencial inclui ulcerações devidas ao herpes simples ou ao citomegalovírus e, em pacientes com AIDS, úlceras idiopáticas.

Vulvovaginite

A vulvovaginite por *Candida* é uma infecção comum em mulheres em idade reprodutiva e é a manifestação mucocutânea mais comum de infecção por *Candida*.[3] Os fatores de risco incluem condições associadas a altos níveis de estrogênio, como o uso de contraceptivos orais e a gravidez, diabetes melito, tratamento com corticosteroides ou antimicrobianos de amplo espectro, e infecção por HIV. Os sintomas abrangem desconforto vaginal, leucorreia e prurido vulvar. A leucorreia é normalmente semelhante à nata, mas pode também ser fluida e aquosa. Os lábios tornam-se eritematosos e edemaciados, e as paredes vaginais apresentam eritema e placas brancas. Embora a maioria das mulheres tenha somente alguns poucos episódios durante a vida, uma minoria apresenta recorrências frequentes; na maioria destas pacientes, nenhum fator de risco é encontrado, sendo então o quadro presumidamente atribuído a uma desregulação imune local.

Candidíase Cutânea

A infecção da pele por *Candida* (Cap. 441) ocorre principalmente nas áreas intertriginosas, sob uma grande prega de pele ou mamas pendulares. As lesões são eritematosas, pruriginosas, muitas vezes pustulares, com borda bem delimitada, e quase sempre associadas a lesões-satélite menores que ajudam a distinguir a candidíase da *tinea cruris* ou *corporis*. A onicomicose por *Candida* resulta em unhas friáveis, espessas e opacas. A *Candida* também causa paroníquia, especialmente em pessoas cuja ocupação envolve imersão frequente das mãos na água.

Candidíase Mucocutânea Crônica

Esta é uma síndrome pouco comum que normalmente começa na infância e se caracteriza por candidíase oral recorrente, vaginite, onicomicose, e lesões cutâneas hiperqueratóticas na face, couro cabeludo e mãos. A candidíase mucocutânea crônica autossômica dominante está associada a mutações no domínio CC de *STAT1*, levando a respostas defeituosas T_H1 e T_H17.[4] Alguns pacientes têm endocrinopatias autoimunes associadas, tais como hipoparatireoidismo, hipotireoidismo e hipoadrenalismo (poliendocrinopatia autoimune com candidíase e distrofia ectodérmica [APECED]), que é causado por uma mutação com perda de função do gene regulador autoimune, *AIRE*, e nestes pacientes encontram-se autoanticorpos contra a interleucina-17 (IL-17) e IL-22.[5] (Veja Síndrome Poliglandular Autoimune Tipo 1 no Capítulo 231.)

Infecções Disseminadas

Candidemia

A manifestação mais comum de infecção disseminada por *Candida* é a candidemia. No entanto, a candidemia implica meramente a presença de *Candida* no sangue; ela não define a extensão do envolvimento visceral. A *Candida* obtida de hemocultura nunca deve ser considerada um contaminante e deve sempre desencadear a busca pela fonte provável e pela extensão da infecção. Os fatores de risco para a candidemia incluem o tratamento antimicrobiano de amplo espectro, cateteres venosos centrais, nutrição parenteral, insuficiência renal, procedimentos cirúrgicos envolvendo o trato gastrintestinal, neutropenia e tratamento com corticosteroides. A mortalidade atribuível à candidemia chega a quase 40%, e a mortalidade total é maior em idosos e neonatos.

Embora a candidemia seja a manifestação mais óbvia de infecção grave por espécies de *Candida*, os pacientes também podem apresentar choque séptico e disseminação para várias vísceras sem positividade em hemoculturas.[6] O quadro clínico da candidíase invasiva é indistinguível daquele apresentado na infecção bacteriana. O quadro histológico específico caracteriza-se por vários microabscessos em diversos órgãos. Os olhos, rins, fígado, baço e cérebro são os locais mais comumente envolvidos, mas praticamente todos os órgãos o podem estar. O evento que sugere o diagnóstico de candidíase invasiva é o surgimento de lesões cutâneas ou retinianas. As lesões cutâneas são indolores e não pruriginosas, papulares a pustulares, e cercadas por uma zona de eritema (Fig. 338-2). As lesões oculares manifestam-se como exsudados brancos característicos na retina (Fig. 338-3); com a extensão do processo ao humor vítreo, a retina torna-se escurecida.

FIGURA 338-2 **Lesões de pele na candidíase invasiva.**

FIGURA 338-3 **Envolvimento retiniano.**

Endocardite

A endocardite por *Candida* é uma complicação pouco comum e muitas vezes fatal da candidemia. Ela ocorre principalmente em usuários de drogas intravenosas, pacientes com próteses valvares cardíacas e pacientes com cateteres venosos centrais. A hemocultura é persistentemente positiva e, em geral, a ecocardiografia mostra vegetações amplas, que podem prontamente embolizar para vasos importantes.

Candidíase Disseminada Crônica (Hepatosplênica)

Esta é uma síndrome específica que ocorre quase exclusivamente em pacientes leucêmicos que apresentaram um episódio de neutropenia. Depois da recuperação da contagem de neutrófilos, o paciente apresenta febre, muitas vezes alta, dor à palpação abdominal em quadrante superior direito e náuseas. O nível de fosfatase alcalina é normalmente elevado, e lesões características são encontradas no fígado, no baço e, eventualmente, nos rins, todas reveladas pela tomografia computadorizada (TC) (Fig. 338-4). A biópsia dessas lesões mostra microabscessos que contêm leveduras em brotamento.

FIGURA 338-4 Tomografia computadorizada de um paciente com candidíase disseminada crônica (candidíase hepatosplênica).
Observe as lesões perfuradas distintas no fígado.

Infecções Invasivas Focais

Essas formas de candidíase resultam de inoculação local ou disseminação tanto por contiguidade como hematogênica. A disseminação hematogênica, que muitas vezes não é detectada, é provavelmente o mecanismo patogênico mais comum.

Infecções do Trato Urinário

A candidúria é um achado frequente em pacientes hospitalizados e está relacionada com fatores como diabetes melito, uso de antimicrobianos de amplo espectro, presença de cateteres urinários, e anormalidades estruturais do trato geniturinário. A maioria dos pacientes com candidúria tem somente colonização vesical, e não infecção. A infecção do trato urinário com espécies de *Candida* pode surgir por dois mecanismos. Pacientes com candidemia podem desenvolver vários microabscessos secundários à disseminação hematogênica para os rins. Outros pacientes, que têm os fatores de risco descritos anteriormente, podem desenvolver cistite ou infecção ascendente com pielonefrite. Os pacientes com cistite ou pielonefrite têm sintomas indistinguíveis daqueles apresentados nas infecções bacterianas. Uma bola fúngica composta de hifas pode se desenvolver em qualquer nível do sistema coletor e levar à obstrução, havendo, então, infecção subsequente.

Infecções Osteoarticulares

As infecções osteoarticulares surgem secundariamente à disseminação hematogênica ou à inoculação exógena que ocorre durante uma injeção intra-articular, um procedimento cirúrgico ou um trauma. A osteomielite vertebral é a manifestação mais comum da candidíase osteoarticular. Sintomas como dor lombar e febre podem ocorrer semanas após um episódio de fungemia.

Endoftalmite

A endoftalmite exógena ocorre como complicação secundária a trauma ou cirurgia oftálmica. Na maior parte das vezes, o procedimento envolvido é a extração da catarata, com ou sem implante de lente, e a espécie mais frequentemente encontrada é a *C. parapsilosis.* A infecção primária localiza-se na câmara anterior, mas, sequencialmente, a câmara posterior também é envolvida. A endoftalmite endógena por *Candida* resulta de disseminação hematogênica com implantação da levedura na coroide e na retina. Essa é uma das mais graves complicações da candidemia. Lesões brancas características são visíveis na retina; com a evolução da infecção, ocorre infecção vítrea. O risco de perda da visão é alto.

Peritonite

A peritonite por *Candida* pode se seguir a uma cirurgia ou perfuração intestinal. Os sintomas são semelhantes aos da peritonite bacteriana. Normalmente, este tipo de infecção é polimicrobiano, e a formação de abscessos é comum. Os pacientes em diálise peritoneal ambulatorial contínua normalmente desenvolvem peritonite por *Candida* tardiamente após episódios anteriores de peritonite bacteriana. O dialisado é normalmente turvo, e há dor abdominal e febre.

Meningite

A meningite aguda por *Candida* ocorre como parte de um quadro de infecção disseminada, especialmente em recém-nascidos com baixo peso. A meningite crônica, uma manifestação incomum da candidíase, se assemelha à meningite criptocócica ou tuberculosa em relação aos sintomas e aos achados no líquido cefalorraquidiano.

Diagnóstico

O diagnóstico da candidíase mucocutânea é quase sempre estabelecido clinicamente. Raramente a cultura é indicada. A confirmação pode ser obtida pela escarificação das lesões e aplicação de uma preparação KOH ou coloração de Gram para identificação de leveduras em brotamento (Cap. 436). Nas circunstâncias em que a doença é recorrente ou não responde ao tratamento habitual, a cultura deve ser realizada para definir se uma espécie mais resistente, como a *C. glabrata* ou a *C. krusei*, é o agente causal. Em caso de suspeita de esofagite, a endoscopia revela lesões em placa ou ulcerações, e a biópsia mostra a invasão da mucosa por leveduras em brotamento e pseudo-hifas.

O diagnóstico da candidíase invasiva é mais difícil. A evidência da disseminação é normalmente encontrada em hemocultura ou em outros sítios estéreis do corpo. Os sistemas automatizados de cultura de sangue utilizados pela maioria dos hospitais são tão sensíveis como o sistema de lise-centrifugação para o cultivo de *Candida* do sangue. No entanto, nenhum sistema é suficientemente sensível para que os médicos possam se basear unicamente na hemocultura para estabelecer ou descartar o diagnóstico de candidíase invasiva. Ademais, são necessários de 1 a 4 dias para o crescimento; em pacientes em estado grave, esse atraso pode ser problemático.

A ponta dos cateteres intravenosos que foram removidos deve ser enviada para cultura. Nenhum estudo avaliou a quantidade de leveduras que implica infecção, e muitos médicos aceitam qualquer crescimento como indicativo de infecção que requer tratamento. Muitas formas focais de candidíase são indistinguíveis da infecção bacteriana, devendo-se realizar uma biópsia para estudo histopatológico e cultura.

Para os pacientes gravemente doentes com suspeita de candidíase, o desenvolvimento de lesões cutâneas pustulares ou lesões retinianas típicas pode reforçar essa hipótese. As leveduras em brotamento típicas das espécies de *Candida* devem ser identificadas pelo esfregaço de amostras de pústulas em lâmina corada pelo método de Gram ou pela realização de biópsia das lesões aplicando-se a coloração por prata no corte histológico. Todos os pacientes com candidemia ou com suspeita de infecção disseminada por *Candida* devem ser submetidos a um exame oftalmológico, preferencialmente por um oftalmologista experiente, à procura de lesões retinianas típicas.

Os estudos de imagem são fundamentais para o diagnóstico de algumas formas de candidíase, especialmente a candidíase disseminada crônica, e podem ser de grande auxílio para definir a extensão da doença em outros tipos de infecção por *Candida*, como as infecções do trato urinário e osteoarticulares e a endocardite.

Há cada vez mais relatos do uso do teste de β-D-glicano, um componente da parede celular dos fungos, ou de testes de reação em cadeia da polimerase (PCR) como auxiliares de diagnóstico para candidíase invasiva.[7,8] O teste de β-D-glicano está comercialmente disponível; sua sensibilidade e especificidade variam dependendo das populações de pacientes estudadas, e estudos adicionais precisam ser realizados para estabelecer o seu papel no diagnóstico. A PCR não está padronizada, mas alguns estudos mostram que é mais sensível do que β-D-glicano e que pode ser útil para o diagnóstico precoce.

Tratamento

A Infectious Diseases Society of America (IDSA) publicou diretrizes para o tratamento das infecções por *Candida*.[9] Obviamente, a doença mucocutânea é tratada de uma forma muito diferente da infecção disseminada potencialmente fatal. Uma vez que os testes diagnósticos não são muito sensíveis, o tratamento empírico é indicado em algumas circunstâncias, e em pacientes com grande risco de infecção por *Candida*, a profilaxia antifúngica pode diminuir esse risco.

Infecções Mucocutâneas

A maioria das infecções mucocutâneas deve ser tratada, inicialmente, com cremes de uso tópico, soluções, comprimidos ou suspensões.[10] Para a candidíase oral, os comprimidos de clotrimazol (10 mg quatro ou cinco vezes ao dia) são preferidos à suspensão de nistatina (comumente usada para "gargarejo e deglutição" quatro vezes ao dia). Os pacientes com AIDS podem não responder ao tratamento local, especialmente quando sua contagem de linfócitos CD4 é baixa; nesta situação, deve-se utilizar o fluconazol oral na dosagem de 100 a 200 mg por dia. Para a vaginite, uma variedade de cremes e comprimidos vaginais (miconazol, clotrimazol e outros) é eficaz, mas muitas mulheres preferem tomar uma única dose oral de 150 mg de fluconazol. A vaginite recorrente é um problema mais complicado e frequentemente requer tratamento supressivo crônico com fluconazol. A esofagite deve ser sempre tratada com um agente sistemicamente absorvido; o tratamento usual consiste em doses diárias de 200 mg de fluconazol por 14 dias.

Pacientes com AIDS em estágio avançado, com baixa contagem de CD4 e que frequentemente estão tomando fluconazol para prevenção de candidíase recorrente podem desenvolver uma doença refratária ao fluconazol. Para esses

pacientes, aumentar a dosagem do fluconazol ou substituí-lo por suspensão de 200 mg/dia de itraconazol, 200 mg duas vezes ao dia de voriconazol ou suspensão de 400 mg/dia de posaconazol pode ser eficaz. Se a doença apresentar refratariedade também aos comprimidos orais e soluções, pode-se usar como agentes alternativos intravenosos a anfotericina B, a caspofungina, a anidulafungina e a micafungina. Os pacientes com candidíase mucocutânea crônica precisam de tratamento supressivo de longa duração com derivados azólicos orais.

Candidemia e Candidíase Invasiva

Todos os pacientes com candidemia devem ser tratados com um agente antifúngico; isto inclui os pacientes com apenas uma hemocultura que acuse crescimento de *Candida* e aqueles com crescimento de *Candida* em pontas de dispositivos vasculares. A razão dessa recomendação está relacionada com as altas prevalências de focos metastáticos nos principais órgãos associados à candidemia. Os ensaios clínicos randomizados têm mostrado a eficácia dos seguintes agentes antifúngicos para o tratamento da candidemia: fluconazol 400 ou 800 mg/dia; as três equinocandinas — caspofungina 50 mg/dia, anidulafungina 100 mg/dia, e micafungina 100 mg/dia; voriconazol 3 mg/kg duas vezes ao dia; anfotericina B 0,7 mg/kg/dia; e uma formulação lipídica de anfotericina B 3 a 5 mg/kg/dia. As diretrizes da IDSA recomendam o fluconazol para os pacientes que não estão gravemente doentes e não tiveram exposição azol recente, e uma equinocandina para os pacientes gravemente enfermos e aqueles que tiveram exposição azol recente. Os pacientes que se estabilizaram clinicamente e mostraram ter um isolado, tais como *C. albicans*, que é provável que seja suscetível ao fluconazol, podem migrar para o fluconazol de uma equinocandina. O voriconazol é mais recomendado para o desescalonamento do que para o tratamento inicial, e as formulações de anfotericina B são utilizadas com pouca frequência, exceto para os pacientes que são neutropênicos e para os recém-nascidos.

Todos os cateteres vasculares devem ser removidos sempre que possível, pois demonstrou-se que isso ajuda a eliminar mais rapidamente a *Candida* da corrente sanguínea. Repetidas hemoculturas devem ser obtidas para se ter certeza de que a fungemia foi resolvida, e o tratamento deve ser mantido por duas semanas após a data da primeira hemocultura negativa. Uma avaliação quantitativa individual com pacientes de sete ensaios randomizados para o tratamento da candidíase invasiva demonstrou uma mortalidade global em todo o conjunto de dados de 31,4%.[11] Os preditores significativos de mortalidade incluíam o aumento da idade, o uso de imunossupressores, e a infecção por *C. tropicalis*. Melhor sobrevivência e sucesso clínico foram atribuídos ao uso de uma equinocandina e à remoção de cateteres venosos centrais.

Como os testes de diagnóstico não são sensíveis, os pacientes gravemente doentes que poderão ter candidíase invasiva podem necessitar da instituição do tratamento antes da confirmação por cultura. Esta abordagem é frequentemente utilizada em pacientes neutropênicos e é cada vez mais usada no contexto de UTI.[12] A anfotericina B lipossomal, a caspofungina e o voriconazol demonstraram ser eficazes para utilização empírica em pacientes neutropênicos. Um estudo randomizado controlado com placebo do tratamento empírico com fluconazol em pacientes de UTI não conseguiu demonstrar qualquer benefício; no entanto, foram reconhecidos problemas com o desfecho escolhido, e a taxa de candidemia foi muito baixa para permitir uma avaliação adequada do tratamento empírico.[A1] As diretrizes da IDSA recomendam que o tratamento empírico seja reservado para os pacientes febris, criticamente doentes ou que têm fatores de risco para doença invasiva. Os agentes recomendados são fluconazol ou uma equinocandina, incluídas aqui as recomendações observadas anteriormente para o tratamento de pacientes com candidemia documentada. Dados convincentes para o tratamento precoce vieram de um estudo de 224 pacientes que tinham candidemia e choque séptico. Taxas de mortalidade de até 98% foram encontradas em pacientes nos quais houve um atraso além das 24 horas após o início do choque no tratamento antifúngico inicial e em controlar a origem, esta definida como drenagem de abscessos e remoção de cateteres venosos centrais.

A endocardite deve ser tratada com uma formulação lipídica de anfotericina B ou com flucitosina. As equinocandinas são uma alternativa aceitável. As válvulas infectadas devem ser substituídas. Nos poucos pacientes para os quais a substituição da válvula não é possível, a supressão fúngica a longo prazo com fluconazol parece ser eficaz.

A candidíase disseminada crônica geralmente requer meses de tratamento para a cura. A maioria dos pacientes começa o tratamento com uma formulação lipídica de anfotericina B. Em seguida, o tratamento é substituído por fluconazol, sendo mantido até que as lesões desapareçam na tomografia computadorizada (TC).

Infecções Invasivas Focais

O tratamento das infecções focais depende muito do órgão envolvido. As infecções do trato urinário talvez sejam as de tratamento mais simples. A maioria dos pacientes com candidúria não é infectada, mas apenas colonizada; a remoção da pressão seletiva dos antimicrobianos e dos cateteres permanentes elimina a candidúria em muitos desses pacientes. Para aqueles que têm infecção, recomenda-se uma dose de 200 mg/dia de fluconazol oral por duas semanas. A irrigação da bexiga com a anfotericina B não deve ser utilizada porque elimina apenas a colonização da bexiga, requer que um cateter seja colocado na bexiga e está associada a uma alta taxa de recorrência. Nenhum dos novos agentes antifúngicos tem aplicabilidade no tratamento das infecções do trato urinário.

Infecções osteoarticulares geralmente demandam meses de tratamento; uma formulação lipídica de anfotericina B ou uma equinocandina podem ser inicialmente administradas, seguidas de tratamento prolongado com fluconazol ou voriconazol. A peritonite associada à diálise peritoneal ambulatorial crônica pode ser tratada com anfotericina B, fluconazol ou uma equinocandina, dependendo da espécie de *Candida* envolvida na infecção. A administração

intraperitoneal de anfotericina B pode ser extremamente irritante e não deve ser instituída. O cateter de diálise deve ser removido. A meningite deve ser tratada inicialmente com uma formulação lipídica de anfotericina B e flucitosina; os pacientes com doença mais crônica podem migrar para o fluconazol para um tratamento de longa duração.

O tratamento das infecções oculares por *Candida* varia de acordo com a extensão do envolvimento ocular.[13] Lesões diagnosticadas precocemente, no estágio de envolvimento coroidal ou retiniano, podem ser tratadas com eficácia apenas com agentes antifúngicos sistêmicos (anfotericina B, uma equinocandina, fluconazol ou voriconazol) sozinhos. Muitos especialistas preferem usar um agente, tal como o voriconazol ou fluconazol, que atinja concentrações mais elevadas no olho. As lesões que se estendem ao vítreo demandam tratamento mais agressivo. Os melhores resultados têm sido obtidos com a vitrectomia via *pars plana*; injeção de anfotericina B ou de voriconazol no vítreo; e um agente antifúngico sistêmico, como fluconazol ou voriconazol. O tratamento deve ser individualizado e realizado em conjunto com um oftalmologista com experiência no tratamento desta infecção. O tratamento da endoftalmite associada a implante de lente intraocular requer a remoção do implante, vitrectomia e injeções locais de anfotericina B, bem como tratamento com fluconazol ou voriconazol.

Prevenção

Para algumas populações com alto risco de infecções fúngicas invasivas, o uso de agentes antifúngicos profiláticos pode prevenir infecções. As populações para as quais a profilaxia é recomendada incluem receptores de transplante de células-tronco, pacientes com leucemia aguda que se submetem à quimioterapia de indução, receptores de transplante de fígado de alto risco, e receptores de transplante de intestino delgado e de pâncreas; nestes grupos, vários agentes diferentes são eficazes. Na população de UTI, a profilaxia com fluconazol pode ser eficaz, mas é recomendada apenas em unidades que têm uma alta taxa de candidíase invasiva, e apenas nos pacientes de maior risco para a infecção. Em um estudo da caspofungina controlado com placebo como profilaxia antifúngica em adultos que estavam na UTI por pelo menos 3 dias, que foram ventilados, receberam antibióticos, tinham um cateter venoso central e tinham pelo menos um fator de risco adicional, a caspofungina foi segura e tendeu a reduzir a incidência de doença invasiva quando utilizada para a profilaxia, mas a diferença não foi estatisticamente relevante.[A2] Restringir o uso da profilaxia é essencial para evitar o uso indiscriminado de derivados azólicos e o subsequente agrupamento de espécies resistentes.

Prognóstico

O prognóstico para as infecções mucocutâneas é excelente. O prognóstico para as infecções invasivas focais depende do órgão envolvido e da condição imunológica do paciente. Por exemplo, apesar de a pielonefrite responder bem ao tratamento antifúngico, a endocardite e a meningite têm tratamento mais difícil e prognóstico sombrio. A candidíase invasiva tem um alto índice de mortalidade. O tratamento precoce com um agente antifúngico eficaz é extremamente importante para um resultado favorável.

Referência de Grau A

A1. Schuster MG, Edwards Jr JE, Sobel JD, et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149:83–90.

A2. Ostrosky-Zeichner L, Shoham S, Vasquez J, et al. MSG-01: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1219–1226.

Referências Gerais

1. Quindos G. Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. *Rev Iberoam Micol*. 2014;31:42–48.
2. Ngo LY, Kasahara S, Kumasaka DK, et al. Inflammatory monocytes mediate early and organ-specific innate defense during systemic candidiasis. *J Infect Dis*. 2014;209:109–119.
3. Ilkit M, Guzel AB. The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective. *Crit Rev Microbiol*. 2011;37:250–261.
4. van de Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A, et al. STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med*. 2011;365:54–61.
5. Sarkadi AK, Tasko S, Csorba G, et al. Autoantibodies to IL-17A may be correlated with the severity of mucocutaneous candidiasis in APECED patients. *J Clin Immunol*. 2014;34:181–193.
6. Kollef M, Micek S, Hampton N, et al. Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1739–1745.

7. Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK, et al. Performance of Candida real-time polymerase chain reaction, beta-D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1240–1248.
8. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, et al. β-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2011;52:750–770.
9. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:503–535.
10. Summers PR. Topical therapy for mucosal yeast infections. *Curr Probl Dermatol*. 2011;40:48–57.
11. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1110–1122.
12. Bassetti M, Mikulska M, Viscoli C. Bench-to-bedside review: therapeutic management of invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care*. 2010;14:244.
13. Riddell J, Comer GM, Kauffman CA. Treatment of endogenous fungal endophthalmitis: focus on new antifungal agents. *Clin Infect Dis*. 2011;52:648–653.

No Brasil

No Brasil a candidemia é um problema crescente, representando cerca de 4,3% das infecções de corrente sanguínea na cidade de São Paulo. Os maiores fatores de risco para a infecção são o uso de antimicrobianos de amplo espectro, a presença de cateteres vasculares centrais e a realização de procedimentos invasivos abdominais; os principais fatores de risco para mortalidade são a idade avançada e a manutenção do dispositivo intravascular. As espécies mais frequentemente isoladas em episódios de candidemia foram C. albicans (37%), C. parapsilosis (25%) e C. tropicalis (24%). Até o momento não foram observadas altas taxas de resistência das espécies isoladas ao fluconazol, possivelmente devido ao uso reduzido dessa medicação como profilaxia.

Estudo de fatores de risco associados à morte em pacientes com candidemia identificou que idosos têm maior risco, quando comparados a pacientes mais jovens, e que dentre os idosos os fatores de mau prognóstico foram doenças pulmonares e ventilação mecânica.

Bibliografia

Aquino VR, et al. Fluconazole and risk factors for candidemia in a tertiary care hospital. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2005;9:411–418.

Colombo AL, Guimarães T. Epidemiology of hematogenous infections due to Candida spp. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2003;36:599–607.

Guimarães T, et al. Epidemiology and predictors of a poor outcome in elderly patients with candidemia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2012;16:442–447.

Aspergilose

Thomas J. Walsh

Definição

A aspergilose é definida como uma infecção por uma ou mais espécies do gênero *Aspergillus*. Estruturas com a forma de esporos chamadas conídios são aerossolizadas do fungo em crescimento no meio ambiente. Quando os conídios alcançam o tecido, eles germinam para formar filamentos invasivos chamados hifas.

Os Patógenos

As espécies que mais frequentemente infectam humanos são *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flatus*, *Aspergillus terreus* e *Aspergillus niger*. As espécies são geralmente identificadas na cultura pelas características microscópicas das hifas e das estruturas produtoras de conídios. Quando algumas espécies não são prontamente identificadas, elas podem ser descritas pelo laboratório clínico como "espécies de *Aspergillus* ou *Aspergillus* spp.". Os métodos moleculares são cada vez mais utilizados para a identificação. *A. fumigatus* pode ser descrito como um "complexo das espécies de *Aspergillus fumigatus*". Algumas espécies dentro do complexo de *Aspergillus fumigatus* podem ser particularmente resistentes aos medicamentos. *A. terreus* é resistente à anfotericina B. Os *aspergilli* no tecido aparecem como hifas septadas dicotomicamente ramificadas (em forma de Y). *Scedosporium* spp. e *Fusarium* spp. também podem produzir hifas septadas no tecido. A presença de septos e ramificação dicotômica diferencia o *Aspergillus* spp. dos Mucorales, que são os organismos causadores de mucormicose (Cap. 340).

Epidemiologia

As *Aspergillus* spp. são organismos ubíquos no ambiente externo, incluindo solo, matéria em decomposição e ar a temperaturas tão elevadas como 40° C a 50° C.[1] Os *aspergilli* são facilmente isolados de casas, especialmente dos porões, cômodos muito baixos, colchões, umidificadores, ductos de ventilação, vasos de plantas, pó, condimentos (p. ex., a pimenta), e amostras de maconha. Os *aspergilli* causam abortos em bovinos e são importantes patógenos de organismos marinhos, insetos, e pássaros domésticos e selvagens. A aflatoxina, que é um dos mais potentes agentes cancerígenos conhecidos, é produzida por cepas de *Aspergillus flavus* em temperatura ambiente em grãos armazenados, especiarias e nozes. A ingestão de aflatoxina pré-formada transmitida por alimentos pode causar necrose hepática ou carcinoma hepatocelular (Cap. 196) em animais e humanos.

As *Aspergillus* spp. podem ser adquiridas de conídios em suspensão nos ambientes hospitalar e ambulatorial. A aspergilose hospitalar está associada à reforma do edifício,construção nova, ar não filtrado, sistemas de ventilação contaminados e materiais à prova de fogo.[2] A água hospitalar, que pode se tornar aerossolizada durante atividades como o banho de chuveiro, foi recentemente descrita como possível fonte de *aspergilli*. Como patógenos humanos, *Aspergillus* spp. podem causar doença invasiva aguda, infecção crônica, ou sintomas alérgicos. A classificação da aspergilose é apresentada na Tabela 339-1 .

Tabela 339-1

Classificação da aspergilose

CATEGORIA	FORMAS ESPECÍFICAS DE ASPERGILOSE
Aspergilose invasiva aguda	Aspergilose pulmonar invasiva Empiema Infecção traqueobrônquica Aspergilose extrapulmonar Sinusite aguda Rinite focal Infarto cerebral, do cerebelo ou do tronco cerebral Endoftalmite Osteomielite Abscesso epidural Aspergilose cardíaca Miocardite Endocardite Pericardite Aspergilose gastrintestinal Infecção renal Lesões cutâneas (nódulos, úlceras) Aspergilose disseminada
Aspergilose crônica	Aspergiloma Aspergilose pulmonar necrosante crônica Aspergilose pulmonar cavitária crônica Otomicose por *Aspergillus*
Formas alérgicas de aspergilose	Aspergilose broncopulmonar alérgica Alveolite alérgica extrínseca Sinusite alérgica por *Aspergillus*

A aspergilose invasiva aguda desenvolve-se em populações de pacientes imunocomprometidos, particularmente naqueles com doenças malignas hematológicas, transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), anemia aplástica grave, imunodeficiências primárias e transplantes de órgãos sólidos, especialmente coração, pulmão e fígado.[1] Foi verificado que a deficiência genética do receptor solúvel de reconhecimento de padrões, denominado PTX3 (pentraxina longa 3) causada pelo haplótipo homozigótico (h2/h2) no gene *PTX3* de células do doador resulta em capacidade antifúngica dos neutrófilos diminuída e aumento do risco para a aspergilose invasiva em receptores de TCTH.[3] Neutropenia persistente, uso de corticosteroides e outros imunossupressores, doença do enxerto *versus* hospedeiro (GVHD) e doença por citomegalovírus (CMV) são os fatores de risco clínico mais frequentes. A mortalidade da aspergilose invasiva aguda varia da altíssima taxa de 100% com infecção do sistema nervoso central (SNC) a aproximadamente 65% com infecção pulmonar em receptores de transplante. O reconhecimento precoce das manifestações clínicas seguido pelo início do tratamento antifúngico pode melhorar o prognóstico desfavorável de pacientes com aspergilose invasiva aguda.

Manifestações clínicas

Aspergilose Invasiva

As manifestações clínicas clássicas da aspergilose pulmonar invasiva (API) em hospedeiros imunocomprometidos são febre e infiltrados pulmonares focais, nódulos ou opacidades em forma de cunha semelhantes aos infartos (Tabela 339-1).[4] Tosse, dor pleurítica e hemoptise também podem estar presentes. Os infiltrados pulmonares focais podem evoluir para uma cavidade na recuperação da neutropenia. Infiltrados pulmonares podem também se manifestar como broncopneumonia em pacientes imunossuprimidos. A patologia pulmonar em todas estas entidades é o infarto hemorrágico causado pela capacidade do organismo de invadir as paredes dos vasos sanguíneos (angioinvasão). Estes processos conduzem à formação de um centro necrótico rodeado por um anel de hemorragia e edema que se correlaciona com o "sinal de halo" em torno da opacidade nodular. Pode se desenvolver um derrame pleural concomitante e ele representa empiema por *Aspergillus*. A aspergilose traqueobrônquica em pacientes imunocomprometidos se manifesta como doença ulcerativa, pseudomembranosa ou como placa nas vias respiratórias de grande porte, o que pode prenunciar a invasão do parênquima pulmonar.

A sinusite aguda por *Aspergillus* pode ocorrer concomitantemente ou de forma independente da API. Embora os sintomas possam incluir febre, pressão localizada e dor, eles podem estar ausentes em pacientes imunodeprimidos. Escaras no septo nasal e cornetos podem ser observados por meio do exame de espéculo ou da endoscopia. A sinusite aguda por *Aspergillus* dos seios etmoidais e esfenoidais pode evoluir para trombose do seio cavernoso com sintomas atribuíveis aos nervos cranianos III, IV, $V_{1,2}$ e VI. O *Aspergillus flavus* tem uma alta propensão para causar sinusite aguda.

Os alvos teciduais da aspergilose extrapulmonar e disseminada mais comumente incluem o SNC, onde abscessos e infartos são característicos.[5] Os pacientes com aspergilose do SNC apresentam paralisia focal, déficits dos nervos cranianos e convulsões. O nível de glicose no líquido cefalorraquidiano (LCR) geralmente permanece normal, e as culturas de LCR são negativas. Outras manifestações extrapulmonares incluem endoftalmite, infarto do miocárdio, doença gastrintestinal, infarto renal, lesões cutâneas e a síndrome de Budd-Chiari. Úlceras esofagianas e trombose mesentérica podem produzir sangramento gastrintestinal. A infecção renal pode se manifestar como dor no flanco e hematúria.

A endocardite por *Aspergillus* geralmente começa como uma infecção isolada em usuários de drogas intravenosas ou após a cirurgia valvar cardíaca.[6] A endocardite por *Aspergillus* mais comumente se manifesta como uma significativa embolia arterial. As hemoculturas, que raramente são positivas, podem ter crescimento retardado por 14 a 21 dias. O diagnóstico é difícil e, apesar da substituição da válvula com tratamento antifúngico, a mortalidade se aproxima de 100%. A pericardite por *Aspergillus* pode surgir de lesões pulmonares contíguas ou de infecção transmural de uma infecção do endocárdio.

A aspergilose localmente invasiva normalmente se desenvolve em pacientes imunocomprometidos como úlceras cutâneas, rinite focal, osteomielite e artrite séptica.[7] As úlceras cutâneas têm sido associadas à utilização de esparadrapo e placas contaminados. A infecção por via sanguínea em usuários de drogas injetáveis ilícitas pode resultar em focos de disseminação no cérebro, pulmão, rim e osso. Queratite, endoftalmite e infecção causada por ferimentos de queimadura podem se desenvolver como resultado da inoculação traumática em pacientes imunocompetentes.

Aspergilose Pulmonar Crônica

O aspergiloma aparece na radiografia de tórax como uma bola em uma cavidade. A bola de fungo consiste em hifas emaranhadas e resíduos em uma cavidade pré-formada por tuberculose pulmonar anterior, histoplasmose ou sarcoidose fibrocística (Fig. 339-1). Os pacientes sintomáticos apresentam tosse, hemoptise, dispneia, perda de peso, fadiga, dor torácica ou febre. A cultura de escarro é geralmente positiva para *Aspergillus* spp., especialmente *Aspergillus niger*. A aspergilose pleural pode complicar a ressecção cirúrgica de um aspergiloma ou se desenvolver espontaneamente como uma fístula broncopleural ou concomitantemente com a tuberculose.

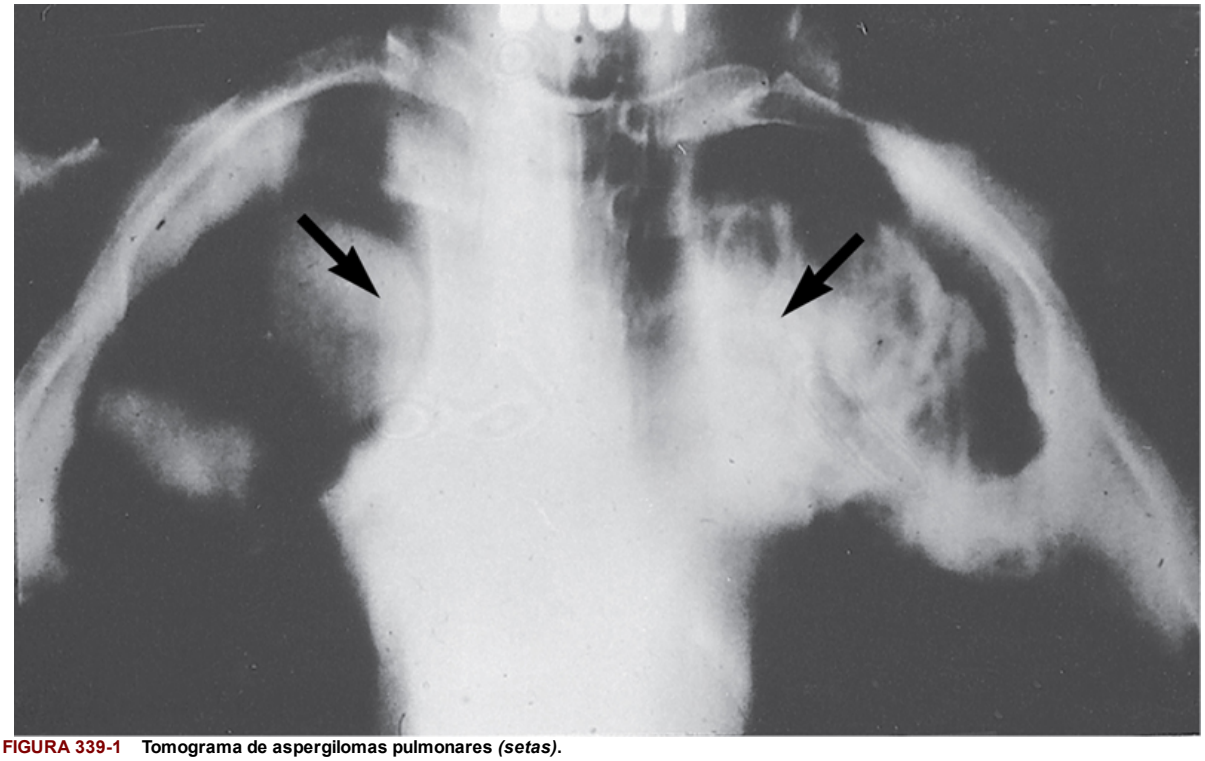

FIGURA 339-1 **Tomograma de aspergilomas pulmonares *(setas)*.**

Como uma etapa no processo de reparação do tecido pulmonar infartado em pacientes neutropênicos, um ou mais aparentes "aspergilomas" podem se desenvolver em lesões consolidadas durante a recuperação da neutropenia. Estes aspergilomas aparentes não se desenvolvem em cavidades preexistentes e criam um "sinal de ar em meia-lua", ou sinal de Monod, durante sua formação.

A aspergilose pulmonar necrotizante crônica (APNC) e a aspergilose pulmonar cavitária crônica (APCC) ocorrem em pacientes com doença pulmonar crônica subjacente, imunossupressão crônica, como aquela devida ao uso prolongado de corticosteroides sistêmicos, ou ambos. Caracteristicamente, a APNC causa lenta e progressiva destruição inflamatória do tecido pulmonar sobreposta à doença pulmonar crônica. Na APNC, as manifestações clínicas da piora da função pulmonar, tosse, dispneia podem ser indistinguíveis da concomitante doença respiratória primária crônica.

A APCC é definida como a presença de várias cavidades relacionadas com *Aspergillus*, que podem ou não conter um aspergiloma. Pacientes com APCC podem ter déficits geneticamente mediados na imunidade inata. Ocorrendo em associação com sintomas de tosse, hemoptise e dispneia, as cavidades progressivas da APCC tendem a se fundir e resultar na perda de tecido pulmonar funcional.

A otomicose por *Aspergillus* é uma infecção crônica que normalmente envolve o canal auditivo externo e causa sintomas como dor, prurido, hipoacusia e secreção óptica em pacientes com imunidade mucocutânea diminuída, tais como aqueles com eczema crônico, hipogamaglobulinemia, diabetes melito, infecção por HIV e aqueles tratados com corticosteroides. O *Aspergillus* pode envolver o ouvido médio e se estender para o seio mastoide se a membrana timpânica tiver sido perfurada.

Formas Alérgicas de Aspergilose

A aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) se desenvolve com maior frequência em pacientes com histórico de asma crônica ou fibrose cística.[8,9] Ocorrendo em pacientes geneticamente suscetíveis expostos a antígenos específicos de *Aspergillus*, a ABPA é caracterizada por obstrução intermitente das vias respiratórias, febre,

eosinofilia, tampões mucosos contendo hifas, culturas de escarro positivas e presença de partículas amarronzadas facilmente visíveis no escarro (hifas). Na radiografia de tórax, observa-se infiltrados transitórios e lesões em linhas paralelas ou anelares, bronquiectasias proximais, retração do lobo superior e níveis elevados de imunoglobulina G e E (IgG e IgE) total. A eosinofilia pode estar presente no sangue, na expectoração e no tecido pulmonar. Os tampões de muco contribuem para o desenvolvimento de infiltrados pulmonares, atelectasias e inflamação peribrônquica. As lesões paralelas ou em anel são causadas por brônquios espessados e ectasiados, enquanto que as alterações no lobo superior são resultado de fibrose apical progressiva. As infiltrações pulmonares na ABPA podem ser não segmentais e transitórias em associação a eosinofilia e asma; alternativamente, elas podem ser segmentais e estar associadas à obstrução brônquica por tampões de muco, caso em que a asma e a eosinofilia podem estar ausentes.

A alveolite alérgica extrínseca é uma forma alérgica incomum de doença pulmonar por *Aspergillus* que tem sido mais frequentemente associada ao *Aspergillus clavatus* em pessoas que trabalham com malte. A pneumonite de hipersensibilidade com dispneia e febre se desenvolve aproximadamente 4 horas após a exposição. Infiltrados intersticiais difusos reticulonodulares podem estar presentes no momento dos sintomas. Os pacientes têm precipitinas IgG e reações imunes mediadas por células contra antígenos de *Aspergillus*. Há granulomas no tecido pulmonar. Diferentemente da ABPA, a eosinofilia não é uma característica da alveolite alérgica extrínseca por *Aspergillus*.

A sinusite alérgica por *Aspergillus* (SAA) é uma forma não invasiva da doença sinusal que ocorre normalmente em pacientes com asma, pólipos nasais, opacificação do seio e eosinofilia. A aspiração nasal produz material mucinoso contendo eosinófilos, cristais de Charcot-Leyden e elementos de hifas. SAA e ABPA podem coexistir em alguns pacientes. As formas avançadas de SAA podem ser acompanhadas de proptose e neuropatia óptica e, portanto, necessitam de intervenção cirúrgica imediata.

Diagnóstico

Aspergilose Invasiva

O diagnóstico de API e aspergilose disseminada é difícil. Nenhuma das manifestações clínicas acima mencionadas é diagnóstica de aspergilose invasiva. Os avanços na tomografia computadorizada (TC) revelaram as características dos nódulos, sinais de halo, infiltrados em forma de cunha e sinais de ar crescente em pacientes imunocomprometidos com API (Fig. 339-2). Entretanto, as infecções causadas por *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., Mucorales e *Pseudomonas aeruginosa* podem ser radiograficamente distinguíveis da API. A confirmação microbiológica, quando possível, é importante para diferenciar a aspergilose de outras infecções fúngicas filamentosas. O lavado broncoalveolar (LBA), a punção aspirativa, a biópsia toracoscópica assistida por videoscopia (VATS) e, se necessário, a biópsia aberta pulmonar são procedimentos-padrão para estabelecer um diagnóstico microbiológico de aspergilose invasiva. As amostras obtidas desses procedimentos podem demonstrar hifas ramificadas dicotomicamente septadas pela microscopia direta ou podem produzir espécies de *Aspergillus* em cultura. Cada um destes procedimentos está associado a resultados falso-negativos, bem como a complicações. Inversamente, a detecção de *Aspergillus* por meio de exame direto ou cultura de tecido obtida em um hospedeiro imunocomprometido com nódulos pulmonares ou infiltrados bem circunscritos tem alta probabilidade de diagnóstico de aspergilose invasiva.

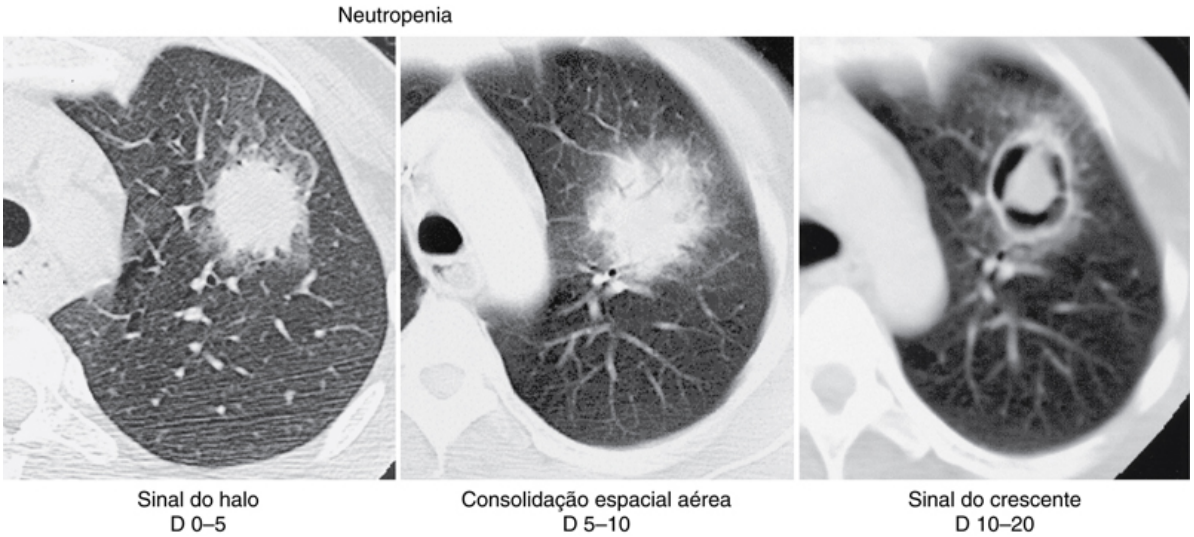

FIGURA 339-2 Evolução radiográfica da aspergilose invasiva em um hospedeiro imunocomprometido. D = dias após a lesão ser primeiramente notada.

Galactomanan, que é um heteropolissacarídeo da parede celular das espécies *Aspergillus*, é um biomarcador útil que é liberado na circulação e nos espaços alveolares durante a API.[10] A detecção de galactomanan por ensaio imunoenzimático (EIE) no soro ou LBA acima de determinados limiares é uma evidência microbiológica sólida de um diagnóstico da aspergilose invasiva em pacientes imunocomprometidos com manifestações clínicas características. No entanto, resultados falso-positivos têm sido relatados em pacientes que receberam piperacilina-tazobactam ou amoxicilina-clavulanato, nos casos em que Plasmalyte foi usado para o BAL, e em outras micoses profundas invasivas, tais como a blastomicose e a histoplasmose. Galactomanan sérico pode ser falso-negativo em pacientes que receberam profilaxia ou tratamento antifúngico empírico.

(1→3)-β-D-glucan é outro polissacarídeo da parede celular das *Aspergillus* que é detectado no soro durante a doença invasiva. A sensibilidade do ensaio de *Limulus* espectrofotométrico para a detecção de (1→3)-β-D-glucan em pacientes com aspergilose invasiva parece ser comparável à do EIE de Galactomanan. Entretanto, como o (1→3)-β-D-glucan também está presente na parede celular de outros fungos clinicamente importantes, entre os quais *Candida* spp., a especificidade do (1→3)-β-D-glucan para *Aspergillus* spp. é menor do que aquela do galactomanan.

Mesmo que as ferramentas de diagnóstico molecular, tais como a reação em cadeia da polimerase (PCR), para o diagnóstico de aspergilose invasiva sejam promissoras, elas também permanecem em investigação para esta infecção. Em última análise, o uso combinado de imagiologia de diagnóstico melhorada, de microscopia, de cultura, de biomarcadores da parede celular e, possivelmente, de PCR em conjunto com a avaliação clínica cuidadosa dos fatores de risco e das manifestações clínicas vai melhorar o diagnóstico de aspergilose invasiva e levar a um início precoce do tratamento.

O diagnóstico de aspergilose extrapulmonar localmente invasiva causando lesões mucocutâneas, osteomielite e artrite séptica é mais bem realizado com biópsia, baciloscopia direta e cultura. O diagnóstico de ceratite por *Aspergillus* é estabelecido por cultura cuidadosa das lesões da córnea por um oftalmologista.

Formas Alérgicas de Aspergilose

O diagnóstico de ABPA está baseado na presença de uma combinação de critérios clínicos, biológicos e radiológicos (Fig. 339-3). Os critérios de consenso para o estabelecimento de um diagnóstico de ABPA diferem dependendo da presença de fibrose cística. Para os pacientes com ABPA sem fibrose cística (Cap. 89), os critérios de ABPA incluem asma, reação cutânea imediata ao antígeno de *A. fumigatus*, concentração total de IgE sérica superior a 1.000 ng/mL, níveis séricos específicos de IgE para *A. fumigatus* elevados, precipitação de anticorpos séricos ao *A. fumigatus*, bronquiectasia central, eosinofilia periférica e infiltrados pulmonares característicos. As duas últimas características (eosinofilia e infiltrados pulmonares) são consideradas não essenciais porque elas podem estar presentes apenas durante a fase aguda da ABPA.

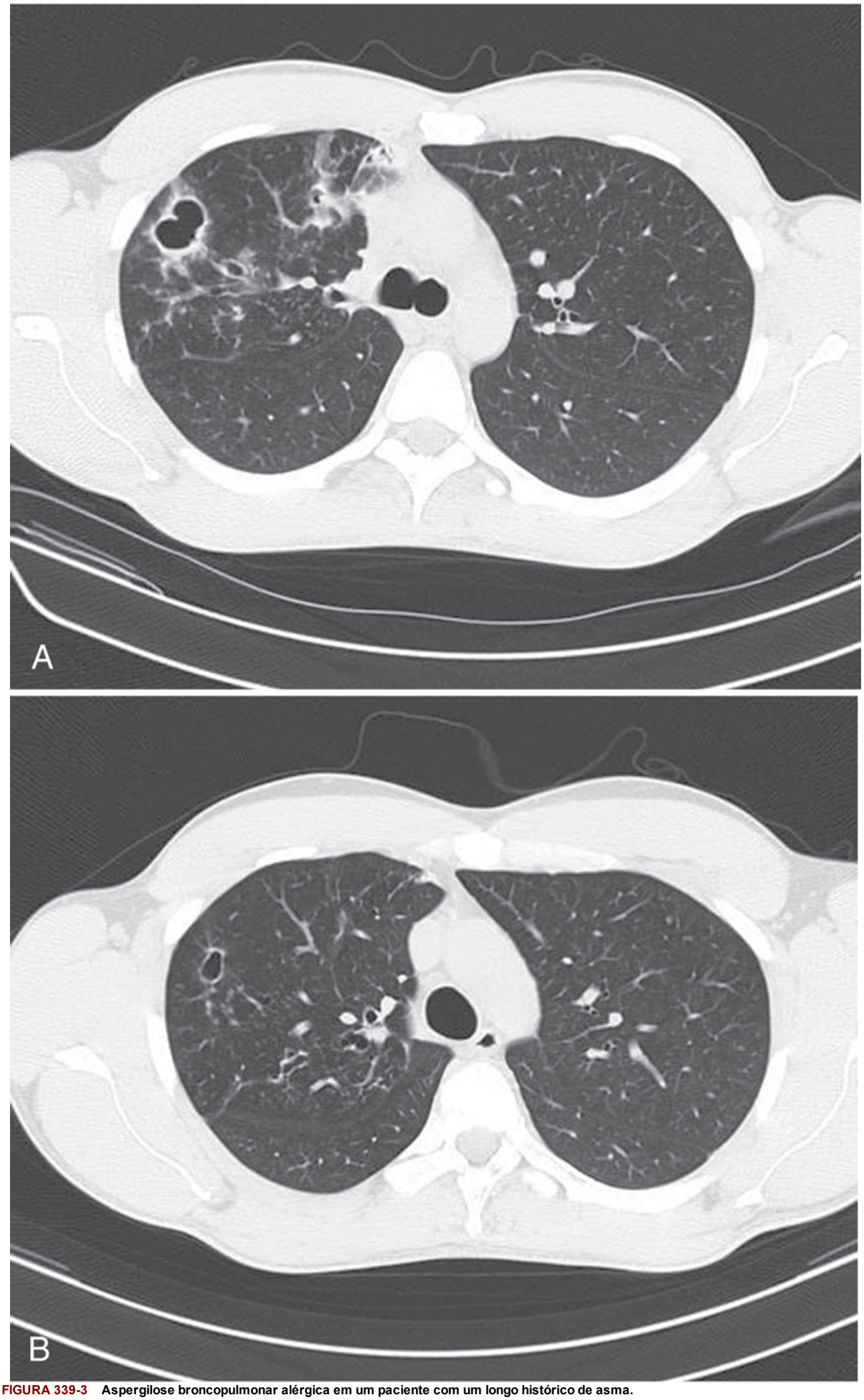

FIGURA 339-3 **Aspergilose broncopulmonar alérgica em um paciente com um longo histórico de asma.**
(**A**) é uma imagem de TC de cortes finos mostrando bronquiectasias com alterações císticas no lobo superior direito. Este paciente tinha um histórico subjacente de asma, um nível de IgE acentuadamente elevado e outros achados compatíveis com aspergilose broncopulmonar alérgica. (**B**) é o mesmo paciente após o tratamento com esteroides sistêmicos; a bronquiectasia cística melhorou consideravelmente. (Cortesia de Anne E. O'Donnell, MD.)

Em pacientes com fibrose cística, a distinção entre ABPA e um episódio de agravamento clínico com a colonização por *Aspergillus* spp. é um desafio. Os critérios atuais da Cystic Fibrosis Foundation ajudam a definir a ABPA neste cenário: agravamento clínico (tosse, sibilância, produção de escarro, intolerância ao exercício e diminuição da função pulmonar), hipersensibilidade imediata ao *A. fumigatus* (teste cutâneo positivo ou resposta IgE), concentração sérica total de IgE superior a 1.000 kUI/L, precipitação de anticorpos ao *A. fumigatus*, e alterações na radiografia de tórax (infiltrado, tampões de muco ou mudanças inexplicáveis em comparação com radiografia de tórax anterior).

Uma resposta bifásica ao teste cutâneo pode auxiliar no diagnóstico. O teste de escarificação com antígenos de *Aspergillus* produz uma reação imediata de pápula com eritema mediada pela IgE e bloqueada por anti-histamínicos, mas não por corticosteroides. O teste intradérmico com os antígenos produz uma resposta tardia (de 6 a 8 horas) mediada por anticorpos IgG e complemento, e bloqueada por corticosteroides.

Um histórico de exposição ocupacional é fundamental para o diagnóstico de alveolite alérgica extrínseca. Um histórico típico de episódios recorrentes que se desenvolvem no prazo de 24 horas após a inalação de antígenos de conídios em um ambiente agrícola em conjunto com um teste de escarificação negativo, um teste positivo intradérmico, e granulomas com imunoglobulinas e complemento no tecido é diagnosticamente compatível com alveolite alérgica extrínseca por *Aspergillus*.

Sinusite recorrente em um paciente com asma, pólipos nasais, eosinofilia, opacificação do seio, e um aspirado de seio que produz material mucinoso contendo eosinófilos, cristais de Charcot-Leyden e elementos de hifas estabelece um diagnóstico da SAA.

Tratamento

Aspergilose Invasiva

A base do tratamento da aspergilose invasiva consiste em (1) tratamento antifúngico (Tabela 339-2); (2) reversão de imunossupressão; e, quando apropriado, (3) ressecção cirúrgica das lesões infectadas (Tabela 339-2).[11,12] As dosagens dos antifúngicos estão listadas na Tabela 339-2. O voriconazol é recomendado na maioria dos pacientes para o tratamento primário da aspergilose invasiva, incluindo a pulmonar, a disseminada e a infecção extrapulmonar isolada. Essa recomendação é baseada em um ensaio clínico randomizado controlado em que o voriconazol foi considerado superior ao desoxicolato de anfotericina B (AnB-D) como tratamento primário da aspergilose invasiva. No entanto, nem todos os pacientes são candidatos a receber voriconazol, como aqueles com transaminases hepáticas substancialmente elevadas, disfunção hepática e um histórico de hipersensibilidade ou intolerância ao voriconazol. Tais pacientes devem receber anfotericina B lipossomal (AnB-L) como tratamento primário. A presente recomendação baseia-se em estudo randomizado que demonstrou eficácia comparável de cerca de 70% utilizando doses de 3 mg/kg/dia e 10 mg/kg/dia de AnB-L em pacientes que tinham tumores malignos predominantemente hematológicos.[A1] A AnB-L também é indicada como tratamento primário para pacientes nos quais há suspeita ou documentação de mucormicose concomitante.

Tabela 339-2

Tratamento antifúngico para a aspergilose invasiva*

TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA EM ADULTOS†	
Medicamento de escolha:	
Voriconazol	Tratamento IV: 6 mg/kg a cada 12 horas por duas doses, depois 4 mg/kg a cada 12 horas Tratamento oral: 300 mg ou 4 mg/kg duas vezes ao dia
Alternar (veja o texto para as condições):	
Anfotericina B lipossomal	3 a 5 mg/kg IV diariamente
TRATAMENTO DE RESGATE OU DE SEGUNDA LINHA EM ADULTOS†	
Complexo lipídico de anfotericina B	5 mg/kg IV diariamente
ou	
Caspofungina	70 mg IV diariamente para a primeira dose, depois 50 mg IV diariamente
ou	
Posaconazol	200 mg VO quatro vezes ao dia ou 400 mg VO duas vezes ao dia
ou	
Itraconazol	400 mg VO (cápsulas) diariamente (em uma ou duas doses) ou 2,5 mg/kg VO (solução) duas vezes ao dia

(Consulte Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis.* 2008: 46:327-360.)

* Consulte a bula para modificação da dose de antifúngicos na doença hepática ou renal.

† A duração do tratamento antifúngico depende da resposta terapêutica das lesões documentadas, da gravidade da doença, da imunocompetência do hospedeiro e do tipo de aspergilose (p. ex., invasiva aguda *versus* crônica *versus* alérgica). As diretrizes da Infectious Diseases Society of America recomendam pelo menos 6 a 12 semanas para a aspergilose pulmonar invasiva. Pacientes imunossuprimidos continuam o tratamento durante todo o período de imunossupressão até o desaparecimento das lesões. Em pacientes com diagnóstico prévio de aspergilose invasiva, o tratamento antifúngico deve ser mantido ou reiniciado durante os períodos subsequentes de imunossupressão (p. ex., quimioterapia, transplante de células-tronco, doença do enxerto *versus* hospedeiro) para evitar o agravamento.

O tratamento antifúngico de resgate ou de segunda linha é indicado para pacientes que são intolerantes ao tratamento primário ou cuja infecção não responde a ele. Entre os agentes antifúngicos utilizados nestas circunstâncias, estão uma formulação lipídica de anfotericina B, posaconazol, itraconazol, ou uma equinocandina (caspofungina é o único agente autorizado para esta indicação). Para os pacientes que já estão recebendo voriconazol, existe a possibilidade de uma mudança de classe para uma formulação de lipídios, a adição de uma equinocandina, e o uso de outro azol. Essas decisões são complexas e exigem a consulta com especialista em doenças infecciosas, devendo-se levar em consideração os fatores farmacocinéticos e do hospedeiro.

O tratamento antifúngico para a aspergilose invasiva deve ser continuado até as lesões se resolverem, culturas e biomarcadores negativarem e predisposições subjacentes reversíveis diminuírem. O reinício do tratamento em pacientes que responderam anteriormente deve ser considerado se a imunossupressão voltar ou se a neutropenia se repetir.

Relatórios preliminares de um estudo randomizado e multicêntrico demonstram que um novo triazol antifúngico conhecido como isavuconazol é tão eficaz quanto, mas mais bem tolerado, do que o voriconazol no tratamento primário da aspergilose invasiva.

A reversão da imunossupressão é um fator fundamental para o êxito do manejo da aspergilose invasiva. A recuperação da neutropenia e uma diminuição na dosagem diária ou uma suspensão dos corticosteroides, quando possível, são duas das formas mais importantes para melhorar a resposta do hospedeiro. Dependendo do protocolo utilizado, a transfusão de granulócitos pode estabilizar as lesões por *Aspergillus* até a recuperação da neutropenia. O fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF) e o fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) podem acelerar a recuperação da neutropenia. O papel do GM-CSF, do G-CSF ou do interferon-γ em pacientes não neutropênicos imunocomprometidos com aspergilose invasiva ainda continua a ser definido.

O tratamento cirúrgico de lesões infectadas é um componente coadjuvante importante do tratamento primário para várias formas de aspergilose invasiva: endocardite, pericardite, osteomielite, abscesso epidural, cateteres vasculares e dispositivos protéticos infectados, e infecção da pele e tecidos moles. O tratamento cirúrgico também é importante para várias condições associadas à aspergilose pulmonar invasiva: hemoptise recorrente de uma única lesão cavitária, invasão de

uma lesão pulmonar para a parede torácica, e lesões pulmonares contíguas a grandes vasos ou pericárdio. O empiema por *Aspergillus* requer drenagem torácica fechada e, possivelmente, desbridamento da cavidade pleural infectada. O desbridamento de aspergilose sinusal, particularmente quando os seios etmoidais e frontais estão infectados, pode evitar a extensão para a órbita ou para o seio cavernoso. A ressecção cirúrgica de lesões selecionadas do SNC pode ser indicada para o estabelecimento de um diagnóstico, para reduzir o aumento da pressão intracraniana e/ou para proteger os centros neurais críticos. A localização das lesões no sistema nervoso central e as sequelas neurológicas após a ressecção são fatores fundamentais para o manejo neurocirúrgico da aspergilose.

A infusão local de agentes antifúngicos, particularmente no tratamento intravítreo para endoftalmite, fornece altas concentrações para compartimentos que não podem ser alcançados por tratamento sistêmico. A irrigação tópica com voriconazol, anfotericina B ou, se estiver disponível, pimaricin é um complemento importante para o tratamento da ceratite por *Aspergillus*.

Aspergilose Crônica

O tratamento clínico mostrou benefício limitado no tratamento do aspergiloma, porém, alguns pacientes podem se beneficiar do uso prolongado de um triazol fungicida. O tratamento duradouro com um triazol fungicida deve ser contrabalançado com o fato de que aproximadamente 10% dos aspergilomas têm solução espontânea. Em comparação, o tratamento médico com itraconazol ou voriconazol é o padrão para a APCC. Os pacientes com APCC normalmente conseguem melhora dos sintomas e estabilização ou melhora das alterações radiológicas. Os pacientes com APNC também recebem triazol antifúngico; no entanto, a avaliação da resposta é mais difícil devido à doença pulmonar crônica subjacente. O papel da ressecção cirúrgica em pacientes com um aspergiloma solitário ou APCC é limitado por causa do desenvolvimento de fístula broncopleural, infecção por *Aspergillus* do espaço pleural e, potencialmente, agravamento da já comprometida função pulmonar. No entanto, a ressecção cirúrgica pode ter um papel mais importante no tratamento de pacientes com hemoptise recorrente e grave, nos quais os benefícios da remoção da cavidade geralmente compensam os riscos conhecidos. A embolização da artéria brônquica e a instilação intracavitária direta transtorácica de antifúngicos para o aspergiloma têm apenas benefícios transitórios, mas são de risco substancial.

Soluções de irrigação tópicas de ácido bórico ou acético, ou um creme azol antifúngico, podem ser eficazes no tratamento da otomicose por *Aspergillus*. Voriconazol, posaconazol, ou itraconazol podem ser necessários para os casos refratários ou com membranas timpânicas perfuradas.

Formas Alérgicas de Aspergilose

A ABPA é tratada com uma combinação de corticosteroides e itraconazol. Esta recomendação é baseada em dois estudos duplamente-cegos, randomizados, controlados com placebo para o tratamento da ABPA. Estes estudos demonstraram que o itraconazol (200 mg duas vezes ao dia por via oral durante 16 semanas) resultou numa melhora significativa da doença, como evidenciado pela melhora da tolerância ao exercício e da função pulmonar, na redução da dose de corticosteroides, no aumento do intervalo entre os cursos de corticosteroides, bem como na diminuição dos parâmetros inflamatórios eosinofílicos e de concentração de IgE. Embora a corticoterapia seja o pilar do tratamento da ABPA, a administração crônica de corticoides provoca imunossupressão grave e alterações metabólicas multissistêmicas. A adição de itraconazol reduz a quantidade de organismos, atenua o estímulo antigênico para inflamação brônquica destrutiva, e proporciona um efeito poupador de corticosteroide. O uso intermitente de corticosteroides ou o aumento substancial da dose em pacientes que estão recebendo tratamento crônico podem produzir a resolução rápida de marcantes episódios sintomáticos ou a deterioração do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1).

A alveolite alérgica extrínseca é mais bem tratada pela remoção dos pacientes do ambiente alergênico. Um histórico ocupacional preciso é fundamental para essa intervenção.

A SAA é tratada por drenagem endoscópica para aliviar a obstrução persistente por mucina. O itraconazol e os corticosteroides nasais e sistêmicos, isoladamente ou em combinação, podem ser benéficos em alguns pacientes com SAA. É necessária precaução com o uso crônico de corticoides sistêmicos ou nasais. O itraconazol pode ter um efeito poupador de corticosteroides.

Tratamento Antifúngico Combinado

Combinações de polienos, triazóis e equinocandinas estão sendo exploradas. O agregado de estudos *in vitro* bem realizados, *in vivo* e de observação clínicos apoia a interação aditiva ou sinérgica de um triazol e equinocandina no tratamento primário da aspergilose pulmonar invasiva. Em um estudo randomizado planejado para estudar o tratamento de combinação para a aspergilose invasiva, os pacientes com neoplasias hematológicas e/ou transplante alogênico foram distribuídos aleatoriamente no início do estudo para receber o tratamento inicial com uma combinação de voriconazol e anidulafungina ou uma monoterapia com voriconazol.[A2] O tratamento de combinação esteve associado à redução da mortalidade por qualquer causa em 6 semanas em comparação com a monoterapia com voriconazol, mas esta diferença não alcançou superioridade estatística. Em pacientes com provável aspergilose invasiva, o tratamento de combinação foi associado a uma significativa vantagem de sobrevivência.

Prevenção

Várias estratégias podem ser utilizadas para a prevenção de aspergilose invasiva em pacientes imunocomprometidos: a profilaxia primária, o tratamento empírico e a profilaxia secundária. O posaconazol é utilizado para a profilaxia de aspergilose invasiva em pacientes com malignidades hematológicas e em receptores de transplante.[A3]Esta recomendação para as malignidades hematológicas é baseada em um ensaio clínico randomizado em pacientes submetidos à quimioterapia para leucemia mieloide aguda ou mielodisplasia. O posaconazol impediu significativamente as infecções fúngicas invasivas de forma mais eficaz do que o fluconazol ou o itraconazol, e melhorou a sobrevida global. Houve, no entanto, mais eventos adversos com posaconazol. O voriconazol é também usado com esta indicação, mas com menos evidência.[A4] Um estudo multicêntrico, randomizadoe duplo-cego comparando fluconazol com voriconazol em receptores de TCTH para a prevenção de micoses constatou tendências não significativas de menos infecções *Aspergillus* com o voriconazol. O estudo também demonstrou que, no contexto de vigilância intensiva e tratamento antifúngico empírico estruturado, a sobrevida livre de fungos aos 6 meses não diferiu entre os receptores alogênicos de TCTH tratados com profilaxia com fluconazol ou voriconazol. O tratamento antifúngico empírico fornece cura precoce para os pacientes imunocomprometidos persistentemente febris e profilaxia sistêmica para os hospedeiros de alto risco com ou sem infiltrado pulmonar. A anfotericina B lipossomal (AnB-L), a caspofungina e o voriconazol têm sido utilizados para esta estratégia. A profilaxia secundária da aspergilose invasiva com voriconazol é usada em pacientes com histórico de aspergilose anterior que são propícios a um ciclo subsequente de imunossupressão que pode aumentar o risco de recorrência.

Reduzir a exposição a conídios no ar por meio da filtração de HEPA do ar do hospital, evitar atividades que aumentam a exposição aos aerossóis de conídios (manutenção do ambiente, exposição a pó e a materiais contaminados tais como vasos de plantas) e providenciar sistemas de distribuição de água limpa podem reduzir a aquisição de *Aspergillus* por pacientes imunossuprimidos ou neutropênicos.

Para os pacientes com as formas alérgicas de aspergilose, o uso de corticosteroides e do itraconazol, sozinhos ou em combinação, pode impedir as exacerbações debilitantes. A toxicidade da administração crônica de prednisona exige estratégias para a sua administração intermitente ou o uso de itraconazol poupador de corticosteroide.

Prognóstico

A aspergilose invasiva não tratada está associada a grave morbidade e alta mortalidade em pacientes imunocomprometidos. O prognóstico é melhorado pelo início precoce do tratamento antifúngico, pela reversão da imunossupressão e pelo tratamento bem--sucedido da doença subjacente primária. Para os pacientes com aspergilose crônica, um atendimento especializado multidisciplinar de apoio pode melhorar os resultados e a qualidade da vida.

Referência de Grau A

A1. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis*. 2007;44:1289–1297.

A2. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:81–89.

A3. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole compared with fluconazole or itraconazole prophylaxis in high-risk neutropenic patients receiving chemotherapy. *N Engl J Med*. 2007;356:348–359.

A4. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Randomized, double blind trial of fluconazole vs. voriconazole for the prevention of invasive fungal disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2010;116:5111–5118.

Referências Gerais

1. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med*. 2009;360:1870–1884.
2. Alangaden GJ. Nosocomial fungal infections: epidemiology, infection control, and prevention. *Infect Dis Clin North Am*. 2011;25:201–225.
3. Cunha C, Aversa F, Lacera JF, et al. Genetic PTX3 deficiency and aspergillosis in stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2014;370:421–432.
4. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2015;3:270–277.
5. McCarthy M, Rosengart A, Schuetz AN, et al. Mold infections of the central nervous system. *N Engl J Med*. 2014;371:150–160.
6. Kalokhe AS, Rouphael N, El Chami MF, et al. Aspergillus endocarditis: a review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e1040–e1047.
7. Gamaletsou MN, Rammaert B, Bueno MA, et al. Epidemiology, clinical manifestations, management and outcome of 179 cases of Aspergillus osteomyelitis. *J Infect*. 2014;68:478–493.
8. Agarwal R, Chakrabarti A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma: epidemiological, clinical and therapeutic issues. *Future Microbiol*. 2013;8:1463–1474.
9. Desoubeaux G, Bailly E, Chandenier J. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: updates and recommendations. *Med Mal Infect*. 2014;44:89–101.
10. Schuetz AN. Invasive fungal infections: biomarkers and molecular approaches to diagnosis. *Clin Lab Med*. 2013;33:505–525.
11. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis*. 2008;46:327–360.
12. Koulenti D, Garnacho-Montero J, Blot S. Approach to invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27:174–183.

Mucormicose

D.P. Kontoyiannis

Definição

Mucormicose é o termo unificador usado para descrever as infecções causadas pelos fungos que pertencem à ordem dos Mucorales. Zigomicose, um termo alternativo usado para descrever estas infecções que trazem risco de vida, tornou-se menos preciso por causa de uma reclassificação taxonômica recente (utilizando métodos moleculares), que aboliu o Zygomycetes como uma classe (e colocou a ordem Mucorales no subfilo Mucormycotina).[1] Os organismos Mucorales normalmente causam infecções angioinvasivas agressivas, de início agudo, e muitas vezes fatais, especialmente em hospedeiros imunossuprimidos.

Epidemiologia

Os fungos da ordem Mucorales estão distribuídos em todo o mundo e são encontrados em substratos orgânicos em decomposição. A verdadeira incidência de mucormicose não é conhecida e é provavelmente subestimada devido às dificuldades de diagnóstico *ante mortem*. A frequência relativa das famílias Mucorales que causam infecção difere. Em uma recente revisão de mais de 900 casos relatados, as espécies infectantes mais comuns microbiologicamente confirmadas foram *Rhizopus* (47%), *Mucor* (18%), *Cunninghamella bertholletiae* (7%), *Apophysomyces elegans* (5%), *Absidia* (5%), *Saksenaea* (5%) e *Rhizomucor pusillus* (4%). Alguns Mucorales causadores de infecção têm associações geográficas e de hospedeiro específicas. Por exemplo, o termófilo Mucorales *Saksenaea vasiformis elegans* tem distribuições geográficas específicas, como foi recentemente mostrado no Afeganistão em vítimas de lesões relacionadas com o combate que desenvolveram infecções necrotizantes de tecidos moles.[2] Além disso, grandes catástrofes naturais têm sido associadas a infecções necrotizantes dos tecidos moles rapidamente progressivas por espécies raramente isoladas, tais como as causadas por *Apophysomyces elegans* nas vítimas de tornado em Joplin em 2011.[3]

Os fatores de risco clássicos para mucormicose incluem malignidade hematológica, transplante de células-tronco hematopoiéticas ou de órgãos sólidos, diabetes melito mal controlado, acidemia crônica, prematuridade, debilitação crônica profunda, trauma, queimaduras e, muito raramente, uso de drogas intravenosas.[4] Podem se desenvolver infecções cutâneas nosocomiais em feridas cirúrgicas e nos locais de inserção de cateteres intravenosos. Finalmente, a ocorrência de mucormicose tem sido cada vez mais observada em pacientes com leucemia e em receptores de transplantes de células-tronco hematopoiéticas em uso de medicamentos ativos contra *Aspergillus*, tais como o voriconazol (que não tem atividade anti-Mucorales). Esta associação tem sido tópico de debate.

Fisiopatologia

As espécies da ordem Mucorales são fungos saprofíticos que crescem rapidamente. O crescimento angioinvasivo resulta em infarto e necrose do tecido circundante, e é a marca de mucormicose. Os principais modos de transmissão são a inalação, a ingestão e inoculação cutânea, com a inalação de esporos provenientes do ambiente sendo o mais comum. A transmissão cutânea ou percutânea ocorre com o rompimento traumático de barreiras da pele, e é o modo mais importante de transmissão em hospedeiros imunocompetentes. A aquisição gastrintestinal, embora menos comum, já ocorreu em pacientes com ingestão repetida de esporos durante desnutrição grave, ingestão de substâncias não nutritivas (pica), e ingestão de produtos naturais ou homeopáticos contaminados ou comprimidos de alopurinol.

A imunidade do hospedeiro em indivíduos saudáveis impede a germinação de esporos de fungos a não ser que o inóculo seja grande.[5] Para causar uma infecção invasiva, os esporos devem superar tanto as reações imune inatas como adaptativas para germinar em hifas. Os defeitos de atividade fagocítica causados por números insuficientes (ou seja, neutropenia) e os defeitos funcionais causados por glicocorticoides, hiperglicemia e/ou acidose permitem a livre proliferação de fungos devido à ausência de respostas coordenadas e eficazes do hospedeiro. A mucormicose é muitas vezes disseminada em pacientes gravemente imunossuprimidos, havendo altas taxas de mortalidade. No entanto, a linfopenia pode não ser tão grave em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida.

O ferro livre é um componente essencial da patogenia da mucormicose, tal como sugerido pela predisposição dos pacientes com sobrecarga de ferro e cetoacidose para tais infecções. Esses pacientes muitas vezes recebem deferoxamina quelante de ferro. Tanto a sobrecarga de ferro como a utilização de deferoxamina (que também é usada para tratar a

sobrecarga de alumínio em receptores de diálise) são fatores de risco para mucormicose angioinvasiva. *Rhizopus oryzae* pode usar deferoxamina como um xenosideróforo para formar um complexo ferroxiamina e obter mais ferro para a sua utilização. Os novos agentes quelantes de ferro (p. ex., deferasirox) não estão associados a aumento do risco de mucormicose; pelo contrário, em modelos pré-clínicos, o deferasirox exibiu efeitos fungicidas diretos contra Mucorales por meio da deficiência de ferro.

Historicamente, o diabetes melito mal controlado (tipos 1 e 2) tem sido um fator importante de predisposição relatado em 36% a 88% de todos os casos de mucormicose. Em particular, os pacientes diabéticos com cetoacidose são suscetíveis à mucormicose. O soro humano normal não pode suportar o crescimento de *R. oryzae*, enquanto o soro de pacientes diabéticos pode. A acidose interrompe a atividade inibidora normal do soro pela atenuação da capacidade da transferrina para se ligar ao ferro do fungo. Além disso, a disfunção quantitativa e qualitativa dos neutrófilos e das células fagocíticas ocorre em pacientes diabéticos com cetoacidose e pode desempenhar um papel na patogenia.

Manifestações clínicas

A apresentação clínica da mucormicose depende da condição subjacente imune e médica do hospedeiro. Assim, a mucormicose pulmonar é mais comum em pacientes neutropênicos ou tratados com corticosteroides (p. ex., receptores de transplantes de células-tronco hematopoiéticas e de órgãos sólidos). Em contraste, a mucormicose rino-orbital ou rinocerebral é a apresentação característica em pacientes com cetoacidose diabética. Finalmente, a mucormicose cutânea em hospedeiros imunocompetentes e imunocomprometidos tanto é normalmente vista após um trauma local como uma queimadura, resultando em quebra da integridade da pele e/ou lesões dos tecidos subcutâneos. As síndromes infecciosas associadas a Mucorales são agrupadas com base na apresentação clínica em uma de seis categorias: (1) rinocerebral, (2) pulmonar, (3) cutânea, (4) gastrintestinal, (5) disseminada, e (6) apresentações incomuns, como se segue:

Mucormicose Rinocerebral

A mucormicose rinocerebral consiste em uma infecção proveniente dos seios paranasais após a inalação de esporos Mucorales e que se estende até a órbita (sino-orbital) ou o cérebro (rinocerebral), particularmente em pacientes com cetoacidose diabética ou aqueles com neutropenia profunda.[6] A mucormicose rinocerebral é a manifestação mais comum. Os primeiros sinais e sintomas de invasão do seio podem ser indistinguíveis das causas comuns de sinusite. Os sintomas mais comuns são dor sinusal, congestão, dor de cabeça, dor na boca, sintomas otológicos e hiposmia/anosmia. Os tecidos envolvidos tornam-se vermelhos e depois violáceos, e finalmente negros com trombose e necrose teciduais. Escaras necróticas da cavidade nasal e cornetos, lesões faciais e lesões exofíticas ou necrose do palato duro são sinais de infecção extensa e rapidamente progressiva. Uma escara dolorosa preta no palato ou na mucosa nasal é um "diagnóstico clássico", mas um sinal tardio. A ausência deste achado não exclui a infecção rinocerebral porque as lesões nasais ou palatinas necróticas ocorrem em apenas 50% dos pacientes dentro de 3 dias após o início da infecção. A extensão para a região periorbital não é incomum na apresentação inicial. Os sinais e sintomas de envolvimentos periorbital e orbital incluem edema periorbital, celulite pré-septal e/ou orbital, proptose, quemose, visão turva ou oftalmoplegia externa rapidamente progressiva, diplopia, descolamento de retina, gangrena de pálpebra e endoftalmite. Além disso, os pacientes com doença rino-orbital ou rinocerebral extensa podem ter paralisia do nervo trigêmeo ou outro nervo craniano, o que é compatível com os frequentes achados histológicos de invasão perineural. A infecção pode progredir rapidamente através dos seios cavernosos para o sistema nervoso central, resultando em trombose do seio cavernoso e da artéria carótida interna. A secreção nasal sanguinolenta pode ser o único sinal de que a infecção invadiu o cérebro através dos cornetos nasais. Os pacientes com infecção avançada podem ter neuropatias cranianas e/ou alteração da consciência; destruição óssea; trombose da artéria da retina, da artéria carótida interna, do seio cavernoso e, com menos frequência, do seio sagital; necrose do lobo frontal; abscessos epidural e subdural; e/ou aneurisma da artéria basilar.

As radiografias e os exames do líquido cefalorraquidiano não têm sensibilidade para o diagnóstico de mucormicose rinocerebral. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são mais úteis para revelar o envolvimento de tecidos moles em torno das bainhas nervosas e a destruição óssea. A TC frequentemente mostra espessamento da mucosa, níveis de ar-líquido e erosão óssea. O espessamento orbitário pode ser detectado mais cedo por meio da RM. A TC e a RM das órbitas podem se mostrar normais durante os estágios iniciais de mucormicose, o que aumenta a importância da adquisição seriada de imagens para monitorar a progressão da doença. O espessamento do músculo extraorbital é frequentemente o primeiro sinal de envolvimento orbital e deve levar ao tratamento antifúngico empírico imediato seguido de exploração cirúrgica ou biópsia.

O diagnóstico preciso e as intervenções médica e cirúrgica imediatas são essenciais devido à rápida progressão da infecção. O diagnóstico definitivo de lesões necróticas por biópsia e uma rápida avaliação histológica de cortes congelados devem ser realizados o mais cedo possível porque têm um impacto direto no resultado. Em uma revisão de 929 casos com mucormicose documentada, as taxas de mortalidade foram as seguintes: 62% na mucormicose rinocerebral, 24% no envolvimento sino-orbital, e 16% na doença sinusal isolada. A sinusite isolada é curável por meio de intervenção cirúrgica oportuna e tratamento antifúngico sistêmico.

Mucormicose Pulmonar

As manifestações clínicas da mucormicose pulmonar são indistinguíveis das da aspergilose pulmonar invasiva. Os pacientes podem ter febre refratária a antibióticos de amplo espectro, tosse não produtiva e dispneia progressiva. Dor

torácica pleurítica, hemoptise e derrame pleural são vistos menos comumente. Se os principais vasos sanguíneos pulmonares forem invadidos por hifas fúngicas, pode ocorrer hemoptise massiva potencialmente fatal. A mucormicose pulmonar pode progredir e invadir órgãos adjacentes, atravessando planos de tecido, incluindo o diafragma, a parede torácica e a pleura (Fig. 340-1). As pistas para distinguir a mucormicose pulmonar da aspergilose pulmonar invasiva incluem a presença de pansinusite, um histórico de profilaxia com antifúngicos contra *Aspergillus* mas não Mucorales (p. ex., voriconazol, equinocandinas) e, possivelmente, ausência persistente de antígeno galactomanan de *Aspergillus* detectável no soro. Em raras circunstâncias, a mucormicose pulmonar pode se manifestar como uma lesão endobrônquica ou traqueal com um curso menos fulminante, especialmente em diabéticos. A mucormicose endobrônquica pode causar obstrução das vias respiratórias ou erosão de grandes vasos sanguíneos pulmonares, ou hemoptise fatal. Em hospedeiros mais imunocompetentes, a mucormicose pulmonar pode se apresentar com formas mais atípicas, que progridem lentamente. Como nas espécies de *Aspergillus*, os Mucorales podem formar micetomas em cavidades pulmonares preexistentes e causar pneumonia necrosante lentamente e síndromes de hipersensibilidade. Os pesquisadores também têm implicado as espécies *Rhizopus* em alveolites alérgicas entre os trabalhadores rurais ou trabalhadores de serrações (doença do madeireiro).

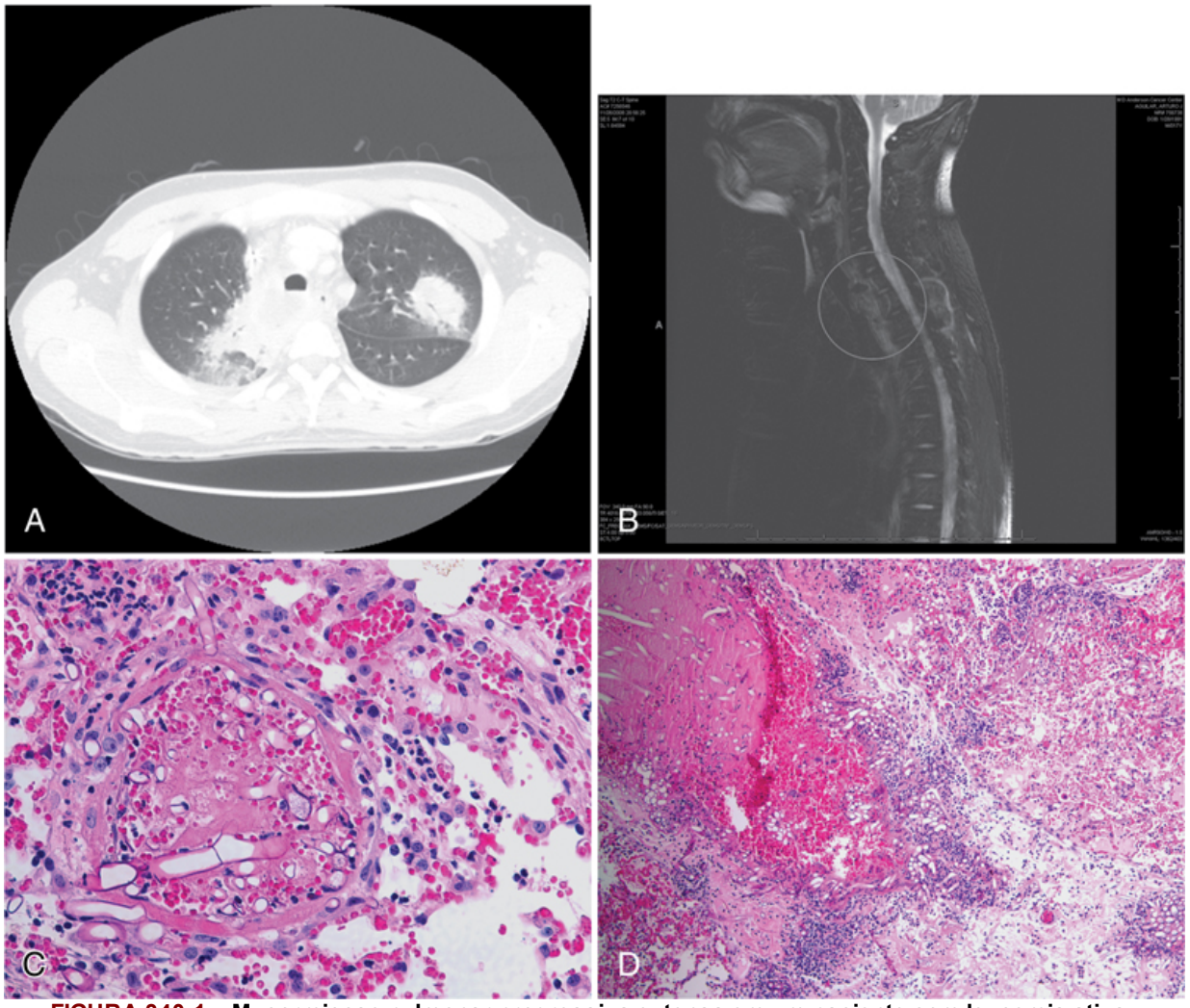

FIGURA 340-1 Mucormicose pulmonar progressiva extensa em um paciente com leucemia ativa e neutropenia.
São mostradas as características extensões da infecção através dos planos de tecido da traqueia (produzindo uma fístula) e do mediastino (**A**), assim como da coluna adjacente (**B**). As características histopatológicas de necrose profunda e hemorragia mais a escassa septação de base larga em forma de fita dos Mucorales também são mostradas (**C** e **D**). A cultura de uma amostra da biópsia de tecido permaneceu negativa. O paciente morreu 3 semanas após o diagnóstico, apesar do uso agressivo de uma formulação lipídica de alta dose de anfotericina B (AnB) e tratamento imune adjuvante.

Uma vez que o antifúngico de primeira linha normalmente usado para a aspergilose é o voriconazol, que não tem atividade contra os Mucorales, o atraso no diagnóstico de mucormicose pulmonar e o tratamento antifúngico tardio (p. ex., anfotericina B) pioram rapidamente o prognóstico.

Mucormicose da Pele e Tecidos Moles

A mucormicose cutânea geralmente ocorre em vítimas de lesões cutâneas ou musculares graves. Começa como eritema e endurecimento da pele em um local de punção, e progride para necrose com uma escara preta. As infecções cutâneas

podem rapidamente se estender para a fáscia profunda e camadas musculares. A fasciite necrosante é rara e tem um prognóstico ruim. Em particular, os pacientes neutropênicos são suscetíveis à invasão linfática e sanguínea, infarto e necrose com disseminação eventual. Curiosamente, a pele parece ser um local menos comum de envolvimento secundário com mucormicose disseminada do que com infecções por outros bolores hialinos, tais como espécies de *Fusarium* ou *Scedosporium*. Mesmo assim, as lesões de pele em pacientes com suspeita de mucormicose devem suscitar preocupações sobre a doença disseminada e requerem avaliação clínica cuidadosa. Como o diagnóstico diferencial de lesões cutâneas necróticas é amplo, especialmente em pacientes neutropênicos, os espécimes de biópsia devem ser obtidos do centro de uma lesão abaixo da gordura subcutânea. A excisão e o desbridamento amplo das lesões cutâneas juntamente com o tratamento antifúngico sistêmico e, ocasionalmente, a oxigenoterapia hiperbárica podem reduzir ainda mais as taxas de mortalidade.

Mucormicose Gastrintestinal

A mucormicose gastrintestinal primária é rara e pode se manifestar como enterocolite necrosante e envolver qualquer parte do sistema alimentar, com taxas de mortalidade superiores a 85%. Ela ocorre principalmente em pacientes desnutridos e crianças prematuras, nos quais o estômago é o local mais afetado, seguido pelo cólon e o íleo. O fígado, o baço e o pâncreas também podem ser envolvidos. Os médicos têm descrito abscesso hepático após a ingestão de produtos à base de plantas contaminadas por *Mucor indicus*. Os fungos podem invadir a parede do intestino e dos vasos sanguíneos e resultar em perfuração intestinal, peritonite e hemorragia digestiva massiva. Em pacientes neutropênicos, a semeadura do trato gastrintestinal é provavelmente mais comum do que se pensava na medida em que 75% dos casos de mucormicose gastrintestinais são diagnosticados *post mortem*. Os sintomas e sinais da mucormicose gastrintestinal incluem febre, distensão abdominal, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, melena, hematêmese, hematoquezia, lesões de massa no apêndice e íleo.

Mucormicose Disseminada

A mucormicose disseminada é raramente aparente *ante mortem*. Pacientes gravemente imunossuprimidos (p. ex., aqueles com neutropenia prolongada e profunda, receptores de transplante alogênico de células-tronco com doença grave do enxerto *versus* hospedeiro) e aqueles que estão recebendo deferoxamina estão em maior risco. Os sintomas variam dependendo do local de disseminação e do grau de infarto vascular dos órgãos afetados. A fonte de disseminação mais comum é o pulmão, e o sítio mais comum de propagação é o cérebro. O diagnóstico de mucormicose disseminada é desafiador e exige um alto grau de suspeição porque a infecção pode se manifestar como um evento vascular agudo inesperado. A biópsia de sítios suspeitos é fundamental por causa do baixo rendimento das hemoculturas e da baixa taxa de recuperação do fungo de amostras respiratórias. Sem tratamento adequado em tempo útil, praticamente todos os pacientes com mucormicose disseminada morrem.

Apresentações Clínicas Raras da Mucormicose

A mucormicose tem manifestações multiformes que podem envolver qualquer órgão. Os autores relatam casos isolados de envolvimento da traqueia, ossos, mediastino, coração, rim, otite externa e córnea. Mais recentemente, tem havido relatos de mucormicose renal em pacientes que abusam de drogas por via intravenosa e/ou aqueles que receberam corticosteroides. A mucormicose cerebral muitas vezes se apresenta como um abscesso cerebral envolvendo os gânglios da base e, em conjunto com a endocardite infecciosa, tem sido normalmente observada em pacientes em uso de drogas intravenosas ilícitas. Os relatos de peritonite em pacientes submetidos à diálise peritoneal ambulatorial contínua têm sido raros. Em todos os casos de mucormicose relacionada com cateteres, a remoção rápida dos mesmos e várias semanas de tratamento sistêmico antifúngico são essenciais para a resolução da infecção.

Diagnóstico

Os sinais e sintomas clínicos da mucormicose são inespecíficos. Portanto, um alto grau de suspeição em populações de pacientes suscetíveis é de suma importância.[7] Biópsias e culturas de sítios estéreis continuam fundamentais. Esfregaços e culturas de tecidos, de escarro, de secreção de seios da face e de lavado broncoalveolar geralmente não fornecem diagnóstico. Por exemplo, a contaminação fúngica de espécies clínicas ocorre porque a pequena dimensão dos esporangiósporos (aproximadamente 6 μm de largura) permite uma fácil dispersão através das vias respiratórias. Partículas deste tamanho podem permanecer em suspensão mesmo com movimentos muito leves no ar e contaminar amostras clínicas. Portanto, o crescimento em cultura pode não representar uma mucormicose invasiva clinicamente significativa. No entanto, o valor de culturas Mucorales-positivas (em especial em culturas repetidas) como uma importante indicação de infecção em pacientes imunocomprometidos é bastante elevado. O local da infecção tem um grande impacto sobre a probabilidade de diagnóstico histopatológico. Dada a sua facilidade de acesso, os seios são o principal local de infecção definitiva.

Histopatologia

Uma variedade de colorações, incluindo hematoxilina e eosina, nitrato de prata-metenamina de Grocott-Gomori e o ácido periódico de Schiff, revelam elementos característicos de hifas no tecido. O exame histopatológico do tecido infectado normalmente mostra hifas caracteristicamente amplas (3 a 25 μm de diâmetro), de parede fina, principalmente asseptadas, com dilatação bulbosa focal, ramificação irregular e não dicotômica em ângulos retos ocasionais acompanhando necrose do

tecido e angioinvasão fúngica (Fig. 340-1). A invasão perineural é encontrada em 90% dos tecidos que contêm nervos. As respostas inflamatórias à mucormicose podem variar de neutrofílica, granulomatosa e/ou piogranulomatosa até inflamação mínima com hemorragia. Além disso, as hifas de fungos podem ser examinadas diretamente utilizando-se uma preparação de hidróxido de potássio de uma amostra de tecido ou fluido de lavado broncoalveolar. Embora a contaminação seja sempre uma possibilidade, a descoberta de elementos fúngicos numa amostra obtida a partir de um hospedeiro imunocomprometido é considerada significativa. O tratamento com colorações fluorescentes tais como calcofluor branco e Blankofluor pode aumentar a detecção de elementos de hifas durante o exame microscópico. Um aperfeiçoado procedimento de coloração pode ser importante quando o número de organismos é pequeno ou a quantidade de tecido, limitada.

Cultura

Os fungos Mucorales produzem de forma característica grandes hifas do tipo fita com diâmetros irregulares e só ocasionalmente com septos, o que resulta na caracterização destes organismos principalmente como fungos asseptados. A identificação pode ser confirmada pela observação das estruturas características de frutificação em forma de saco (esporângio), que produzem internamente esporos amarelos ou marrons esféricos (esporangiósporos). Os esporos variam de 3 a 11 μm de diâmetro e são facilmente aerossolizados. As hemoculturas raramente são positivas para esses patógenos apesar da sua natureza angioinvasiva. Paradoxalmente, mesmo quando as hifas fúngicas são vistas em análise histopatológica, as culturas de fungos podem não ser positivas por causa da friabilidade das hifas não septadas, o que as torna mais suscetíveis a danos durante a manipulação dos tecidos. No entanto, o armazenamento adequado de várias cepas clínicas é importante. O isolamento de Mucorales a partir de tecido pode ser melhorado por picagem (não homogeneização) das amostras de tecido e utilizando técnicas de cultura que simulam o crescimento de fungos *in vivo*, incluindo a incubação de 35° C a 37° C sob condições relativamente semianaeróbicas.

A identificação morfológica dos Mucorales requer o seu cultivo para examinar as estruturas de frutificação reprodutivas. A maioria destes fungos cresce rapidamente na maior parte dos meios fúngicos (p. ex., ágar dextrose Sabouraud) quando incubada a 25° C a 30° C. Estes fungos são sensíveis ao inibidor de proteína ciclo-heximida, e a adição deste agente em meios fúngicos pode não assegurar um isolamento ideal. A avaliação apenas com base em aspectos morfológicos, especialmente quando feita por indivíduos com experiência em identificação de fungos, pode fornecer um alto nível de precisão comparável à dos métodos moleculares.

Os dados sobre a suscetibilidade das espécies Mucorales aos antifúngicos são limitados, e o teste da concentração inibitória mínima (CIM) raramente está disponível fora do contexto de investigação ou de laboratórios de investigação. As conclusões finais em termos de CIM em relação a estes fungos de crescimento rápido são inconsistentes, não padronizadas e, às vezes, difíceis de interpretar. Como as lacunas interpretativas quanto à CIM para Mucorales têm ainda que ser resolvidas, a correlação entre as respostas clínicas e os valores de CIM está incerta. Os mucorales são resistentes a muitos antifúngicos, entre os quais flucitosina, cetoconazol, fluconazol, voriconazol e as equinocandinas. Além disso, eles têm suscetibilidade variável em relação ao itraconazol. A anfotericina B (AnB) e o posaconazol, um novo triazol, são os agentes mais ativos *in vitro*, apesar de as suas atividades diferirem entre as diferentes famílias Mucorales. A atividade das combinações antifúngicas contra estes fungos tem ainda que ser provada *in vivo*.

A importância da diferenciação precoce entre os Mucorales e os fungos oportunistas mais comuns, tais como as espécies de *Aspergillus*, tem gerado interesse considerável no desenvolvimento de testes de diagnóstico independentes de cultura ou histopatologia, tais como a detecção de antígenos específicos ou ácidos nucleicos com reação em cadeia da polimerase ou as técnicas de hibridização *in situ*. As técnicas moleculares para detecção de Mucorales são poucas, não estão amplamente disponíveis e estão sob investigação. Esta é uma importante necessidade ainda não atendida para o manejo da mucormicose.

Tratamento

A abordagem para o manejo da mucormicose suspeitada e a avaliação da resposta ao tratamento são mostradas na Figura 340-2 . O sucesso do tratamento da mucormicose depende de uma estratégia multifacetada que inclui (1) tentativas agressivas de diagnóstico e início rápido de um tratamento antifúngico eficaz, (2) desbridamento cirúrgico de grande porte, e (3) o controle rápido das doenças clínicas subjacentes.[8]

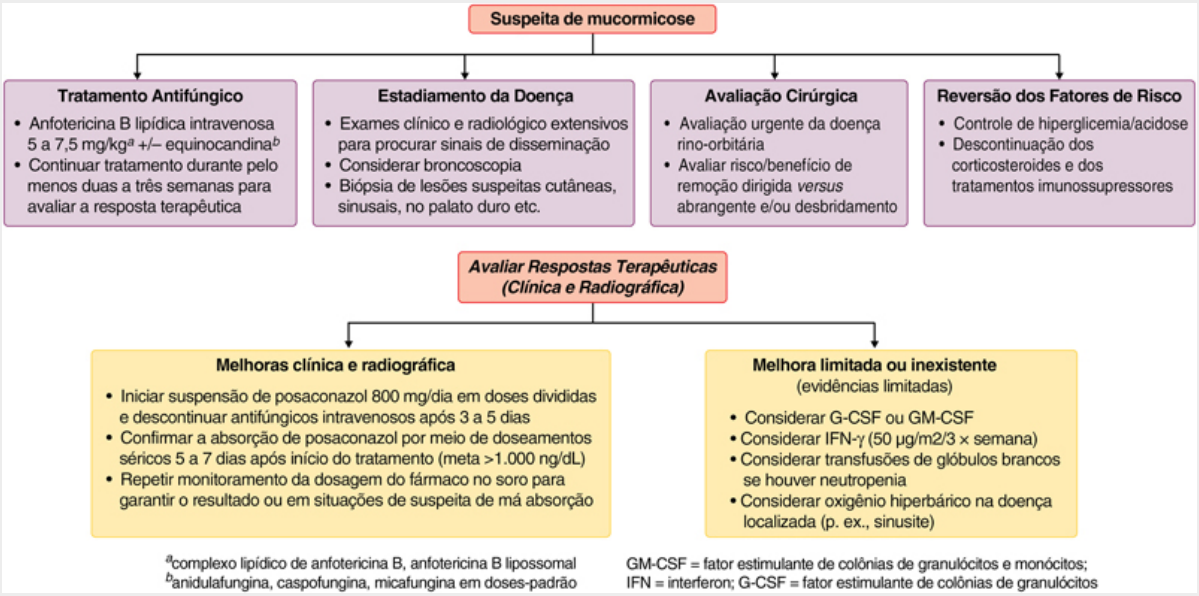

FIGURA 340-2 Diagrama da abordagem de pacientes com suspeita de mucormicose.

Novamente, o diagnóstico precoce é fundamental para um bom resultado. As pequenas lesões focais podem ser ressecadas cirurgicamente antes que elas progridam envolvendo estruturas críticas ou órgãos distais. Muitas vezes os pacientes têm apresentações clínicas indolentes até que uma extensa invasão ou disseminação da infecção ocorra.[9]

Tratamento Antifúngico

A administração tardia de tratamento antifúngico sistêmico aumenta o risco de morte. A maior parte do conhecimento sobre a atividade dos antifúngicos usados atualmente vem de pequenas séries de casos, ocorrências extraordinárias e modelos animais de infecção. Portanto, o tratamento ideal é incerto.[10] A maior parte da experiência clínica tem sido com a AnB. Anteriormente, o tratamento antifúngico recomendado para a mucormicose incluía desoxicolato de AnB na dose máxima tolerada, geralmente 1 a 1,5 mg/kg/dia. A AnB regular gerava efeitos tóxicos sistêmicos e nefrotóxicos, o que levou ao desenvolvimento das formulações lipídicas de AnB (AnB lipossomal, complexo lipídico de AnB, AnB em dispersão coloidal). Estes agentes são menos nefrotóxicos do que a AnB regular e podem ser administrados em doses elevadas (p. ex., 5 a 10 mg/kg/dia). As formulações lipídicas de AnB são consideradas os medicamentos de escolha para a mucormicose. Além disso, a utilização de AnB percutânea ou em aerossol em conjunto com o tratamento sistêmico concomitante tem sido bem-sucedida em pacientes selecionados com mucormicose pulmonar. O tratamento tópico com AnB, bem como com outros polienos (natamicina), pode ser eficaz contra as mucormicoses ocular e cutânea primária. O tratamento da mucormicose com combinações baseadas na AnB tem sido bem-sucedido em pequenas séries de casos retrospectivos. Em particular, foi sugerido que ocorreu um benefício para a combinação AnB lipossomal-equinocandina em 41 pacientes diabéticos com mucormicose rino-orbital comparados com os que receberam complexo lipídico de anfotericina B (ABLC) ou AnB lipossomal isolada. Esse benefício foi mais pronunciado em pacientes com envolvimento cerebral.

Embora os azóis tenham sido, tradicionalmente, inativos contra Mucorales, o novo posaconazol triazólico de amplo espectro demonstra ter atividade promissora. Entre estudos *open-label* e inquéritos retrospectivos avaliando a suspensão do posaconazol como tratamento de resgate (800 mg/dia) em pacientes com mucormicose refratária, o agente mostrou uma taxa de resposta que se aproxima de 70%. Além disso, o posaconazol foi bem tolerado. Determinar se posaconazol isoladamente ou combinado com uma formulação lipídica de AnB ou outro agente (p. ex., o deferasirox) tem algum papel requer um estudo mais aprofundado. O posaconazol tem limitações porque a absorção da suspensão oral é abaixo da ideal em pacientes com mucosite, diarreia grave, inibidores da produção ácida gástrica ou má ingestão oral. A absorção do posaconazol por via oral é maximizada quando administrado com alimentos ricos em gordura e em doses separadas (quatro vezes ao dia). Finalmente, as concentrações plasmáticas em estado estacionário de posaconazol não são alcançadas até por volta de uma semana de tratamento. A nova fórmula de posaconazol (300 mg/dia) não foi estudada adequadamente na mucormicose.

A duração do tratamento antifúngico deve ser determinada em bases individuais. Imagem radiográfica próxima da normalização, biópsias e culturas de acompanhamento do local afetado negativas, e superação da imunossupressão são indicadores importantes para a interrupção do tratamento antifúngico.

Cirurgia

O desbridamento cirúrgico de lesões cutâneas é crucial e deve ser feito sem demora devido à natureza agressivamente invasiva da mucormicose. Um esforço coordenado entre todas as especialidades envolvidas (cirurgia, doenças infecciosas, cabeça e pescoço, oftalmologia, patologia, microbiologia clínica e cirurgia plástica) é crucial, e o clínico geral pode desempenhar um papel vital na coordenação desse esforço.

A remoção repetida de tecido necrótico ou medidas cirúrgicas agressivas, tais como enucleação do olho, podem ser necessárias para o controle da infecção. As decisões relativas à extensão do desbridamento são muitas vezes feitas à beira do leito. TC ou RM antes da cirurgia e biópsia de congelação intraoperatória ajudam a determinar a extensão do envolvimento de tecido e o comprometimento de suas margens. A baixa contagem de plaquetas, como em pacientes com neoplasias hematológicas subjacentes, deve ser corrigida com transfusões antes da intervenção cirúrgica. Infelizmente, problemas de sangramento podem limitar as opções cirúrgicas. A cirurgia em conjunto com tratamento antifúngico sistêmico resulta em significativa melhora das taxas de sobrevivência.

Manejo de Comorbidades e Tratamentos Adjuvantes

Foram propostas medidas adjuvantes para melhorar a imunidade do hospedeiro, a viabilidade do tecido e impedir a proliferação de fungos. A rápida correção das condições de base, como o controle da hiperglicemia, a reversão da cetoacidose, a rápida redução gradual da corticoterapia e a interrupção do tratamento à base de deferoxamina podem influenciar os resultados. A oxigenoterapia hiperbárica é um tratamento adjuvante benéfico para a mucormicose, particularmente em pacientes diabéticos com doença rinocerebral. Especificamente, o aumento da pressão de oxigênio parece melhorar a atividade dos neutrófilos e a atividade oxidativa dos antifúngicos polienos. Além disso, as concentrações elevadas de oxigênio podem inibir o crescimento de zigomicetos *in vitro* e melhorar a taxa de cicatrização da ferida por meio do aumento da liberação de fatores de crescimento de tecidos. No entanto, este tratamento não foi estudado o bastante para determinar a sua eficácia e não pode ser recomendado rotineiramente. Os pesquisadores propuseram várias estratégias de aumento imunológico como tratamento adjuvante, entre as quais a administração de citocinas (p. ex., fator estimulante de colônias de granulócitos [G-CSF], interferon). Em pacientes com neutropenia refratária, a transfusão de granulócitos pode ser benéfica até a recuperação dos mesmos. Estas medidas adjuvantes, embora promissoras, carecem ainda de estudos adicionais. Finalmente, o novo quelante de ferro deferasirox tem sido considerado como um agente antifúngico adjuvante com base em estudos pré-clínicos e na muito limitada experiência humana com os pacientes com mucormicose refratária. Os resultados do pequeno estudo randomizado e duplo-cego DEFEAT Mucor foram publicados em 2012.[A1] Vinte pacientes com mucormicose comprovada ou provável foram randomizados para o tratamento com anfotericina B lipossomal mais deferasirox (20 mg/kg por dia durante 14 dias) ou anfotericina B lipossomal mais placebo. Embora os eventos adversos relatados tenham sido semelhantes entre os dois grupos de estudo, foram encontradas taxas de mortalidade significativamente mais elevadas nos pacientes que receberam deferasirox em 30 (45% *versus* 11%) e 90 dias (82% *versus* 22%, $P = 0,01$). No entanto, os pacientes no braço deferasirox foram mais propensos do que os pacientes do braço do placebo a ter malignidade ativa, neutropenia e/ou tratamento de corticosteroides, e menos propensos a receber antifúngicos adicionais, tornando os resultados deste estudo-piloto menos conclusivos. No entanto, os dados atualmente disponíveis não apoiam um papel para o tratamento inicial com deferasirox na mucormicose. Além disso, o conhecimento dos atributos de virulência únicos dos Mucorales com base na análise genômica pode auxiliar no desenvolvimento de novos alvos terapêuticos.

Referência de Grau A

A1. Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV, et al. The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:715–722.

Referências Gerais

1. Lewis RE, Kontoyiannis DP. Epidemiology and treatment of mucormycosis. *Future Microbiol*. 2013;8:1163–1175.
2. Warkentien T, Rodriguez C, Lloyd B, Infectious Disease Clinical Research Program Trauma Infectious Disease Outcomes Study Group et al. Invasive mold infections following combat-related injuries. *Clin Infect Dis*. 2013;121:2385–2392.
3. Neblett Fanfair R, Benedict K, Bos J, et al. Necrotizing cutaneous mucormycosis after a tornado in Joplin, Missouri, in 2011. *N Engl J Med*. 2012;367:2214–2225.
4. Ibrahim AS, Kontoyiannis DP. Update on mucormycosis pathogenesis. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26:508–515.
5. Millon L, Larosa F, Lepiller Q, et al. Quantitative polymerase chain reaction detection of circulating DNA in serum for early diagnosis of mucormycosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2013;56:e95–e101.
6. McCarthy M, Rosengart A, Schuetz AN, et al. Mold infections of the central nervous system. *N Engl J Med*. 2014;371:150–160.
7. Skiada A, Lanternier F, Groll AH, et al. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with haematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3). *Haematologica*. 2013;98:492–506.

8. Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(suppl 3):5–26.
9. Tacke D, Koehler P, Markiefka B, et al. Our 2014 approach to mucormyocis. *Mycoses*. 2014;57:519–524.
10. Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. *Blood*. 2011;118:1216–1224.

Pneumonia por *pneumocystis*

Joseph A. Kovacs

Definição

Pneumocystis jirovecii é um fungo que causa pneumonia quase que exclusivamente em pacientes imunodeficientes. Na década de 1950, foi reconhecido como a causa de uma pneumonia intersticial de plasmócitos epidêmica que ocorreu principalmente em recém-nascidos prematuros e desnutridos. Durante as décadas de 1960 e 1970, a pneumonia por *Pneumocystis* (PCP) foi vista com frequência crescente em pacientes imunossuprimidos, especialmente naqueles submetidos à quimioterapia imunossupressora. No início da década de 1980, uma epidemia de PCP em adultos previamente saudáveis marcou o início da epidemia de HIV/AIDS; nos Estados Unidos e em muitas outras partes do mundo, a PCP tem sido a infecção oportunista mais comum com risco de vida nessa população. Embora a frequência de PCP tenha diminuído em pacientes infectados pelo HIV, primeiramente por causa do uso generalizado da profilaxia anti-*Pneumocystis* e mais tarde com a introdução de um eficaz tratamento antirretroviral combinado para HIV/AIDS, ela continua sendo vista com regularidade em infectados pelo HIV e outros pacientes imunossuprimidos.[1] Ao longo da última década, houve um aumento acentuado de surtos de PCP entre receptores de transplantes renais, especialmente na Europa e na Austrália.

O Patógeno

O *Pneumocystis*, que foi por muito tempo considerado um protozoário, agora foi definitivamente classificado como um fungo ascomiceto, principalmente com base em estudos moleculares que demonstraram que um grande número de genes tem um nível elevado de homologia com outros fungos, em vez de protozoários. Os estudos antigênicos bem como os moleculares demonstraram também que o gênero *Pneumocystis* inclui um grupo de organismos estreitamente relacionados que são espécies únicas, cada uma das quais podendo infectar apenas uma única espécie de hospedeiro. Isto levou à aplicação de nomes a cada uma das espécies pertencentes ao grupo de organismos previamente chamado de *Pneumocystis carinii*. O nome *P. carinii* está reservado para uma espécie que infecta ratos (existe uma segunda espécie, *P. wakefieldiae*, que também pode infectar os ratos). O organismo infectante de seres humanos foi renomeado *P. jirovecii* em homenagem a Otto Jirovec, um dos pesquisadores que reconheceram que este organismo é o agente causador da pneumonia intersticial de plasmócitos. Apesar da alteração do nome, a sigla PCP (pneumonia por *Pneumocystis*) continua sendo utilizada para designar a doença em seres humanos.

As espécies de *Pneumocystis* mostram uma especificidade estrita de hospedeiros: as tentativas de transmitir o *Pneumocystis*, por exemplo, de humanos ou ratos para camundongos têm sido infrutíferas. Os estudos evolutivos moleculares sugerem que as espécies de *Pneumocystis* coevoluíram com os seus hospedeiros, com *Pneumocystis* de rato e camundongo divergindo aproximadamente 33 milhões de anos atrás, mesmo tempo em que as espécies de rato e camundongo divergiram.

Os estudos sobre *Pneumocystis* foram substancialmente prejudicados pela incapacidade de cultivo de qualquer espécie em cultura por um período prolongado. Assim, o ciclo de vida do *Pneumocystis* é desconhecido, embora ciclos de vida putativos com base em estudos morfológicos tenham sido propostos; existe um acúmulo de evidências de que existe uma fase sexuada no ciclo de vida. Existem duas formas facilmente reconhecidas do organismo: formas trófica (≈2 a 6 μm de diâmetro) e cística (também chamados ascos; ≈6 a 8 μm de diâmetro), que podem conter até oito corpos intracísticos (ascósporos); também são vistas formas intermediárias adicionais. Estima-se que as formas tróficas, que têm um contorno amorfo, superam os cistos, que são esféricos, em aproximadamente 10:1 em um pulmão infectado. O β-1,3-glucano é encontrado apenas na forma cística, onde ele contribui para a rigidez da parede celular. O tamanho estimado do genoma é de aproximadamente 8 milhões de pares de bases.[2] A proteína de superfície mais abundante do *Pneumocystis*, a glicoproteína de superfície principal, é encontrada tanto nos cistos quanto nas formas tróficas, e é codificada por uma família de genes multicópia, sendo que apenas um dos quais é expresso de forma aparente em um dado organismo; isso proporciona ao *Pneumocystis* o potencial de variabilidade antigênica. Embora, até agora, uma única espécie de *Pneumocystis* que infecta humanos tenha sido encontrada, as técnicas de tipagem molecular têm demonstrado um alto nível de diversidade entre isolados de *Pneumocystis* humanos.

Epidemiologia

O *Pneumocystis* tem uma distribuição mundial. Estudos sorológicos mostram uma alta prevalência de anticorpos anti-*Pneumocystis* em todas as populações estudadas até o momento. Na América e na Europa, estudos sorológicos têm demonstrado que a maioria dos seres humanos desenvolve anticorpos contra o *Pneumocystis* em tenra idade, sugerindo que este é um organismo ubíquo. Em apoio a isso, um estudo sobre autópsias em crianças com menos de 1 ano e sem grandes problemas médicos identificou infecção no tecido pulmonar por *Pneumocystis* por meio de reação em cadeia da polimerase (PCR) em 100% dos casos.

Estudos em animais demonstraram que o *Pneumocystis* é transmitido pela via respiratória. A infecção humana parece ser transmitida da mesma maneira. Não há evidência de que água ou fômites desempenhem um papel na transmissão. Um pequeno número de estudos com animais e dados humanos muito limitados sugerem que a transmissão pode ocorrer via transplacentária, embora a relevância clínica seja desconhecida.

Dada a especificidade estrita do hospedeiro do *Pneumocystis*, presumivelmente a fonte de organismos que infectam humanos são outros humanos, seja por exposição direta ou indireta; o *Pneumocystis* não é uma zoonose. Estudos baseados em PCR identificaram DNA de *Pneumocystis* em ar recolhido em estreita proximidade com os pacientes com PCP, e os surtos, especialmente aqueles em pacientes com transplante renal, têm sido associados a uma única cepa de *Pneumocystis*, ambos os achados sugerindo que pacientes com PCP podem transmiti-la a outros pacientes suscetíveis.[3] Como a PCP clinicamente aparente é rara, e dada a elevada penetração da infecção em populações humanas saudáveis numa idade jovem, provavelmente a infecção por *Pneumocystis* é adquirida também de seres humanos aparentemente saudáveis, nos quais a infecção subclínica (assintomática ou minimamente sintomática) deve ser bastante comum para permitir uma disseminação rápida e ampla. A elevada frequência de detecção em lactentes sugere um papel importante deste tipo de transmissão.

Embora a infecção por *Pneumocystis* seja generalizada, em hospedeiros imunocompetentes não parece causar doença significativa. A PCP clinicamente significativa ocorre exclusivamente em pacientes com níveis graves de imunodeficiência que são normalmente associadas a um alto risco para outros patógenos oportunistas. As populações em risco incluem aquelas com imunodeficiências congênitas (Cap. 250), especialmente imunodeficiência combinada grave (SCID) e síndrome de hiperimunoglobulina M (IgM); pacientes com infecção por HIV (Cap. 384) e linfoma associado ao vírus linfotrópico T humano do tipo 1 (Cap. 378); pacientes submetidos à quimioterapia para o tratamento de doenças malignas, especialmente linfoma; pacientes de transplante que estão recebendo tratamento imunossupressor; e pacientes em tratamento com cursos prolongados de medicamentos imunossupressores (Cap. 35), especialmente corticosteroides, para doenças inflamatórias tais como a granulomatose de Wegener ou lúpus eritematoso sistêmico. Agentes biológicos tais como o rituximabe e os que visam o fator de necrose tumoral-α (TNF-α) também estão associados a um crescente risco absoluto, embora ainda baixo, para PCP (p. ex., 0,18% a 0,4% em pacientes tratados com agentes anti-TNF-α no Japão).[4] Entre os pacientes com infecção pelo HIV, o melhor preditor do risco de desenvolvimento de PCP é a contagem de CD4: pacientes com contagem de CD4 menor do que 200 células/mm^3, especialmente aqueles com contagem de CD4 menor do que 100 células/mm^3, estão em maior risco. Pacientes com histórico prévio de PCP e aqueles com febre inexplicada, perda de peso, ou candidíase oral também estão em maior risco. Em relação a outras populações de pacientes, os parâmetros laboratoriais não são tão úteis na quantificação do risco, embora os pacientes não infectados pelo HIV com contagem de células CD4 inferior a 200 células/mm^3 possam estar em maior risco. A seção relativa à profilaxia fornece mais informações sobre o risco.

Por muitos anos, o desenvolvimento de PCP era considerado resultado de uma reativação de infecção latente por organismos que permaneciam viáveis após a infecção em uma idade precoce, ocorrência semelhante à tuberculose. No entanto, os estudos epidemiológicos moleculares recentes baseados na detecção de mutações no gene da di-hidropteroato sintase (DHPS) do *Pneumocystis*, assim como na genotipagem dos isolados de surtos de PCP, principalmente em pacientes com transplante renal, forneceram evidências convincentes de que a cepa infectante é muitas vezes adquirida pouco tempo antes. Estudos moleculares documentaram adicionalmente que, na maioria dos casos não associados a surtos de PCP, pode ser identificada mais do que uma cepa em amostras respiratórias. Em pacientes que desenvolvem PCP recorrente, esta recorrência pode ser devida às recaídas, especialmente as precoces, ou à reinfecção com uma nova cepa. A PCP recorrente ocorre quase exclusivamente

em pacientes infectados pelo HIV, nos quais o risco era superior a 50% no início da epidemia de AIDS, antes da disponibilidade do tratamento antirretroviral altamente ativo (HAART) e o amplo uso de prevenção anti-*Pneumocystis*.

Fisiopatologia

Estudos em animais forneceram importantes informações sobre a patogenia da infecção por *Pneumocystis*. A exposição por apenas 1 dia a um animal infectado por *Pneumocystis* resulta na transmissão da infecção. Em animais saudáveis, uma resposta imune adaptativa se desenvolve em aproximadamente 5 a 6 semanas, o que leva ao controle e à eliminação antes que o organismo produza sintomas. As células CD4 são fundamentais para esse controle, embora outras populações, entre as quais as células B e os macrófagos, também desempenhem papéis importantes. As células CD8 podem contribuir para a inflamação associada. Em modelos de animais imunodeficientes, a incapacidade de controlar a replicação do *Pneumocystis* leva à pneumonia grave em 2 a 3 meses. Dados limitados em humanos sugerem um curso de tempo similar. As respostas inflamatórias do hospedeiro parecem desempenhar um papel crucial no desenvolvimento de sintomas pulmonares. Isto pode explicar o desenvolvimento de sintomas de PCP em pacientes nos quais os corticosteroides estão sendo reduzidos, assim como a exacerbação da hipoxia que se desenvolve cerca de 4 dias após o início do tratamento anti-*Pneumocystis* (na ausência de tratamento corticosteroide concomitante).

A patologia pulmonar em pacientes com PCP é característica. A coloração com hematoxilina-eosina demonstra um exsudato intra-alveolar, acelular, espumoso, eosinofílico associado a inflamação intersticial leve (Fig. 341-1). Com a progressão da doença, desenvolve-se a membrana hialina, bem como as fibroses intraluminal e intersticial. Apesar de a coloração de prata metenamina destacar os cistos espalhados por todo o exsudato eosinofílico, a coloração de Giemsa de cortes finos, bem como a micrografia eletrônica, mostra que esse exsudado é composto quase inteiramente por organismos de *Pneumocystis*. Também pode ser vista uma patologia atípica consistindo em granulomas não caseosos e alterações císticas intrapulmonares.

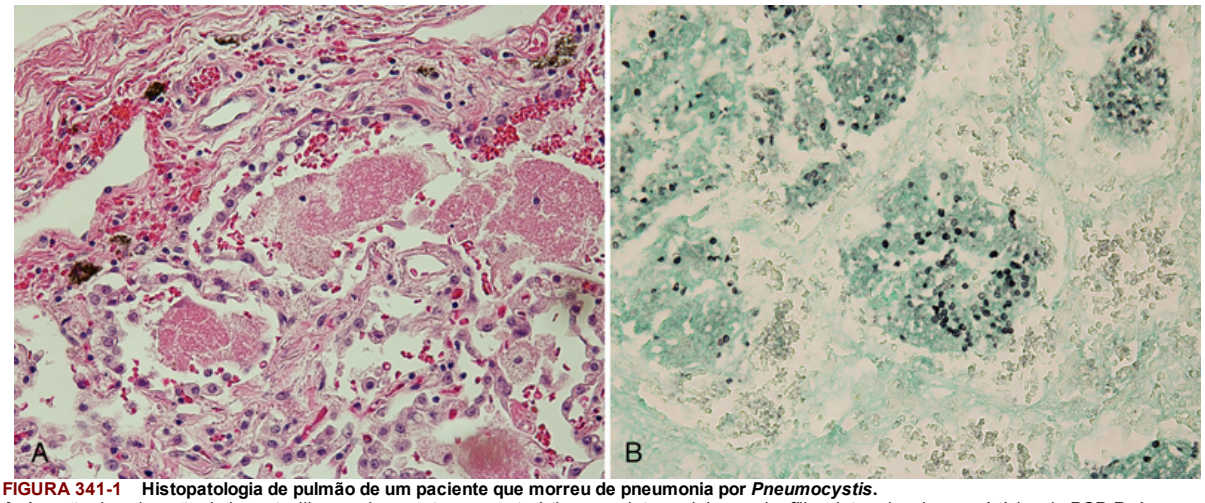

FIGURA 341-1 Histopatologia de pulmão de um paciente que morreu de pneumonia por *Pneumocystis*.
A, A seção de coloração de hematoxilina-eosina mostra o característico exsudato acelular, eosinofílico, intra-alveolar que é típico da PCP. **B,** A coloração de prata metenamina do tecido de pulmão do mesmo paciente demonstra cistos de coloração preta espalhados ao longo dos exsudatos intra-alveolares.

Como observado anteriormente, os pacientes com algumas imunodeficiências congênitas, em especial pacientes com SCID, que têm déficits globais de linfócitos T e B, e pacientes com síndrome de hiper-IgM, cujo déficit primário está na sinalização CD40-CD40L, estão em risco aumentado para o desenvolvimento de PCP. Entre os pacientes infectados pelo HIV, os polimorfismos no gene FcγRIIa e no gene do receptor de quimiocina CCR2 foram isoladamente associados a um risco aumentado para o desenvolvimento de PCP em estudos individuais.[5]

Manifestações clínicas

Em seres humanos não imunossuprimidos, nenhuma síndrome clínica bem definida está associada à infecção por *Pneumocystis*. O *Pneumocystis* foi identificado em lactentes por meio da PCR e pode estar associado a uma síndrome respiratória leve, mas a postulada associação com a síndrome de morte súbita do lactente não foi confirmada pelos dados de estudos bem controlados. O *Pneumocystis* foi detectado por meio da PCR em amostras pulmonares de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), mas o papel que desempenha no desenvolvimento ou na progressão da DPOC (Cap. 88), se houver um, ainda não foi esclarecido.[6]

A pneumonia é a principal manifestação clínica da infecção por *Pneumocystis* em pacientes imunossuprimidos. A PCP normalmente se apresenta com febre, tosse não produtiva e falta de ar que, inicialmente, ocorre apenas durante o esforço, mas, sem tratamento, inevitavelmente evolui para dispneia em repouso. Somente um ou dois desses sintomas podem estar presentes inicialmente. O aparecimento dos sintomas pode ser insidioso, ao longo de algumas semanas, como é comum em pacientes com infecção pelo HIV; um início mais rápido, ao longo de apenas alguns dias, é mais comum em pacientes sem AIDS. É incomum a produção de expectoração purulenta, e calafrios e dor torácica ocorrem em uma minoria dos pacientes. Os pacientes com infecção pelo HIV podem apresentar outras manifestações de imunodeficiência, entre as quais perda de peso e candidíase.

Em pacientes sem AIDS, os corticosteroides são um fator de risco comum.[7] As manifestações clínicas podem desenvolver-se quando os corticosteroides estão sendo reduzidos, o que presumivelmente representa o desmascaramento de uma resposta inflamatória à infecção quando a imunossupressão é diminuída.

Raramente, a doença extrapulmonar pode envolver a pele, o olho (coroidite), o sistema nervoso central, a medula óssea, a tireoide, o baço, o fígado, o trato gastrintestinal, o linfonodo, ou vários órgãos na doença disseminada. A doença extrapulmonar pode ocorrer com ou sem pneumonia concomitante. A utilização de pentamidina em aerossol para a profilaxia tem sido associada a um aumento do risco de doença extrapulmonar em pacientes infectados pelo HIV; mas, mesmo nessa circunstância, isto continua sendo extremamente raro. Os sintomas estão relacionados com o local específico envolvido e podem ser inespecíficos; o diagnóstico é muitas vezes feito na autópsia.

Diagnóstico

Tendo em conta os sintomas inespecíficos, especialmente no início da doença, os clínicos devem ter um alto índice de suspeição para a PCP, mesmo em pacientes não sabidamente imunossuprimidos; muitos pacientes com infecção pelo HIV não têm conhecimento do seu estado até que eles apresentam uma infecção oportunista. O conhecimento da contagem de CD4 mais recente é útil para avaliar pacientes infectados pelo HIV porque a PCP é rara naqueles cuja contagem de CD4 está acima de 200 células/mm^3.

O exame físico e os testes laboratoriais de rotina geralmente não são úteis para fazer o diagnóstico porque muitos processos pulmonares, tanto infecciosos como não infecciosos, podem apresentar-se de maneira semelhante. Além disso, embora os pacientes possam estar taquipneicos e pareçam estar em angústia respiratória, aqueles que se apresentam no início da doença podem ter um exame dos pulmões completamente normal. A linfopenia é comum, mas é uma manifestação da doença subjacente à PCP. Os níveis de lactato desidrogenase podem estar elevados, mas têm pouca especificidade.

A avaliação inicial deve incluir uma radiografia de tórax e uma avaliação da oxigenação arterial, quer por gasometria arterial quer por oximetria de pulso. A radiografia de tórax normalmente mostra infiltrados peri-hilares ou intersticiais difusos bilaterais que evoluem para um padrão alveolar difuso (Fig. 341-2). No entanto, a PCP tem sido associada a doença unilateral, doença focal, consolidação, nódulos, cavidades, pneumotórax e, ocasionalmente, derrame pleural. Em até 30% dos pacientes com infecção pelo HIV, a radiografia de tórax aparece normal; nesta situação, uma tomografia computadorizada (TC) do tórax, especialmente uma TC de alta resolução, é invariavelmente anormal, geralmente mostrando um padrão irregular ou de vidro fosco (Fig. 341-2).[8]

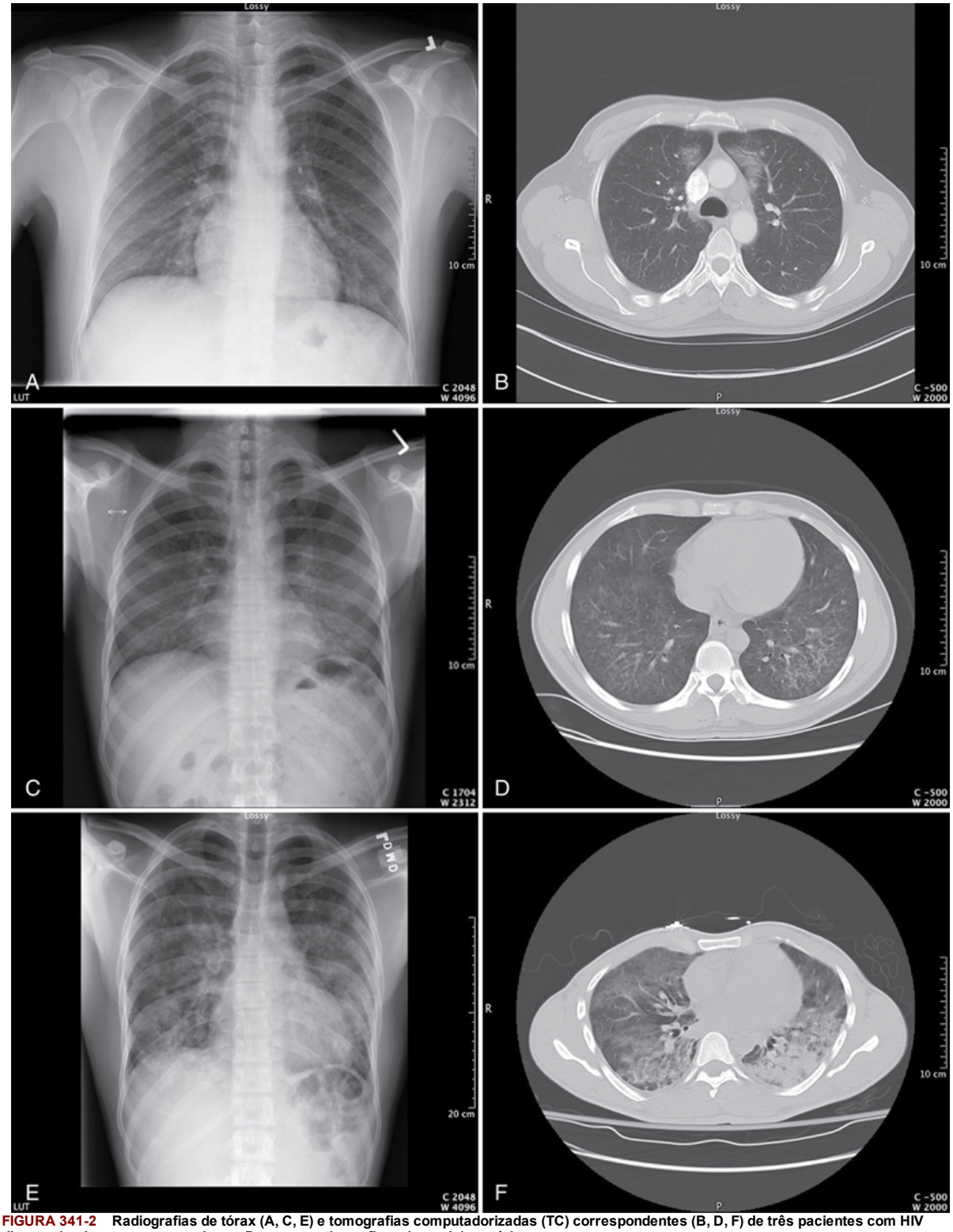

FIGURA 341-2 Radiografias de tórax (A, C, E) e tomografias computadorizadas (TC) correspondentes (B, D, F) de três pacientes com HIV diagnosticados com pneumonia por *Pneumocystis* confirmada por laboratório.
O paciente 1 apresentava-se sem sintomas; tinha anormalidades mínimas em uma radiografia de tórax incidental (**A**), sugerindo um processo intersticial; e tinha infiltrados focais na TC (**B**). O paciente 2 apresentava febre e perda de peso, mas não falta de ar. A oximetria de pulso demonstrava saturação de 99% em repouso, com uma diminuição para 89% com o exercício. A radiografia de tórax (**C**) mostrava infiltrados bilaterais do lobo inferior, e a tomografia computadorizada (**D**) mostrava infiltrados intersticiais bilaterais do lobo inferior com manchas de atenuação em vidro fosco. O paciente 3 tinha um histórico de duas semanas de febre, suores noturnos, falta de ar e fraqueza. Sua PaO_2 no diagnóstico foi de 67 mmHg, e seu gradiente (A-a) O_2 era de 53 mmHg. A radiografia de tórax (**E**) mostrava infiltrados do pulmão nos campos inferior e médio bilateral, e a TC (**F**) mostrava infiltrados bilaterais com consolidação do pulmão inferior.

A oxigenação arterial em repouso é frequentemente anormal, embora em 30% ou mais dos casos esteja dentro dos limites normais. O teste de exercício induz dessaturação e um aumento no gradiente alveoloarterial (A-a O_2) na maioria dos pacientes com PCP, mesmo naqueles com oxigenação normal em repouso ou uma radiografia normal. Uma capacidade de difusão de repouso anormal também é comum. No entanto, embora muitos destes testes tenham uma alta sensibilidade para a PCP, a sua especificidade é ruim porque outros processos respiratórios mostram anormalidades semelhantes.

Os testes sorológicos não são úteis no diagnóstico de PCP. Embora os títulos de anticorpos contra proteínas recombinantes do *Pneumocystis*, como a glicoproteína de superfície principal, possam estar elevados em pacientes com PCP, tais testes não demonstraram utilidade para o diagnóstico em determinados pacientes. Embora os níveis de β-D-glicano séricos e de lavado broncoalveolar (LBA) sejam elevados em muitos pacientes, este é um teste não específico, uma vez que outras infecções fúngicas também podem mostrar elevações, e condições não relacionadas com infecção por fungos podem conduzir a resultados falso-positivos. Até o momento, não existem dados suficientes de estudos prospectivos bem conduzidos para apoiar o uso rotineiro deste ensaio para o diagnóstico definitivo de PCP.

Como o *Pneumocystis* não pode ser cultivado, um diagnóstico definitivo da PCP exige a detecção do organismo em uma amostra pulmonar. Isto pode ser conseguido por qualquer número de marcações colorimétricas ou imunológicas, ou por técnicas moleculares. Até o desenvolvimento de anticorpos monoclonais anti-*Pneumocystis* na década de 1980, as marcações colorimétricas foram rotineiramente usadas, e elas continuam sendo utilizadas em muitos centros devido a considerações de custo. Tais colorações são prata metenamina de Gomori, azul de toluidina O, Gram-Weigert e cresil violeta, que coram a parede do cisto do *Pneumocystis*, bem como

as colorações do tipo Giemsa, incluindo a Diff-Quik, que podem corar tanto formas tróficas, a forma mais abundante do organismo, quanto os corpos intracísticos dentro de cistos, mas não a parede do cisto. O *Pneumocystis* também pode ser detectado por calcoflúor branco, Papanicolau, ácido periódico de Schiff e, ocasionalmente, coloração de Gram. Nenhuma das marcações colorimétricas é específica para o *Pneumocystis*. Corantes da parede do cisto, tais como prata metenamina de Gomori e azul de toluidina O, podem corar outros fungos, e as colorações do tipo Giemsa também coram as células de fundo e restos celulares. Estas últimas exigem substancial experiência para a correta interpretação.

Os testes de imunofluorescência utilizando anticorpos monoclonais anti-*Pneumocystis* fornecem muitas vantagens sobre as marcações colorimétricas. Eles são específicos para *Pneumocystis* e não apresentam reatividade cruzada com outros organismos, incluindo fungos, podendo ser realizados e interpretados rapidamente, e eles têm grande sensibilidade, especialmente quando da análise de amostras de escarro induzido (Fig. 341-3).

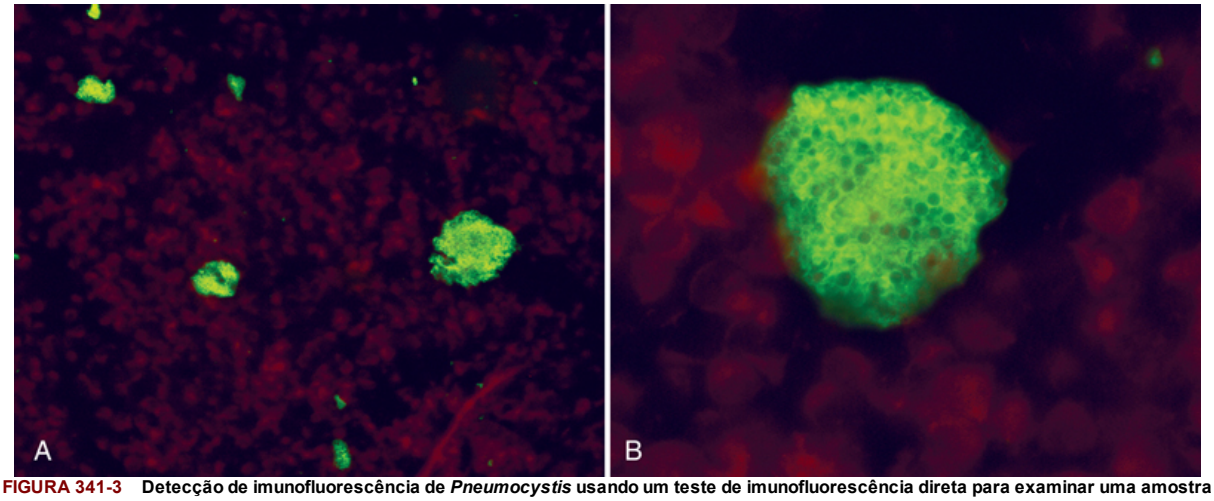

FIGURA 341-3 Detecção de imunofluorescência de *Pneumocystis* usando um teste de imunofluorescência direta para examinar uma amostra de escarro induzido.
A, A potência baixa (100× original) permite a visualização de vários agrupamentos ou organismos de coloração verde brilhante. **B,** Sob alta potência (400× original), cada organismo pode ser visto dentro de um único agrupamento.

As técnicas moleculares, principalmente os testes baseados na PCR, têm sido extensivamente estudadas para o diagnóstico de PCP. Os testes de PCR são 10 a 100 vezes mais sensíveis do que as corações para a detecção de *Pneumocystis;* isto pode permitir o diagnóstico utilizando amostras como os lavados orais, que têm uma menor carga de organismos do que o escarro induzido ou o LBA.[9] Esse aumento de sensibilidade, no entanto, está associado a especificidade diminuída porque permite a detecção de organismos em pacientes que em última análise demonstraram não ter PCP.[10] A última situação presumivelmente reflete colonização ou infecção subclínica que não requer tratamento específico anti-*Pneumocystis*. Os testes baseados na PCR não são amplamente utilizados na atualidade devido à sua limitada disponibilidade, falta de padronização entre laboratórios e falta de um produto comercial com aprovação da U.S. Food and Drug Administration.

À medida que os métodos de detecção de *Pneumocystis* se aperfeiçoaram, houve uma melhoria paralela na aquisição de amostras. Antes da epidemia de AIDS, a biópsia pulmonar a céu aberto era necessária para o diagnóstico. Na década de 1980, a broncoscopia, inicialmente com escovados e biópsia, e subsequentemente com LBA, demonstrou ter uma sensibilidade superior a 90% para o diagnóstico de PCP; a LBA continua sendo a principal modalidade de diagnóstico em muitos centros hoje. Embora o escarro tenha um baixo rendimento em termos de diagnóstico, a expectoração induzida, especialmente quando combinada com a coloração de imunofluorescência, pode ter uma sensibilidade de cerca de 90%, apesar de que em muitos centros o rendimento diagnóstico seja muito mais baixo, em parte provavelmente devido à variabilidade dos métodos utilizados para a indução e processamento. Idealmente, a indução de escarro deve ser o primeiro passo no diagnóstico, seguido por broncoscopia com LBA (Fig. 341-4). A biópsia pulmonar a céu aberto ou a broncoscópica raramente é necessária para fazer o diagnóstico.

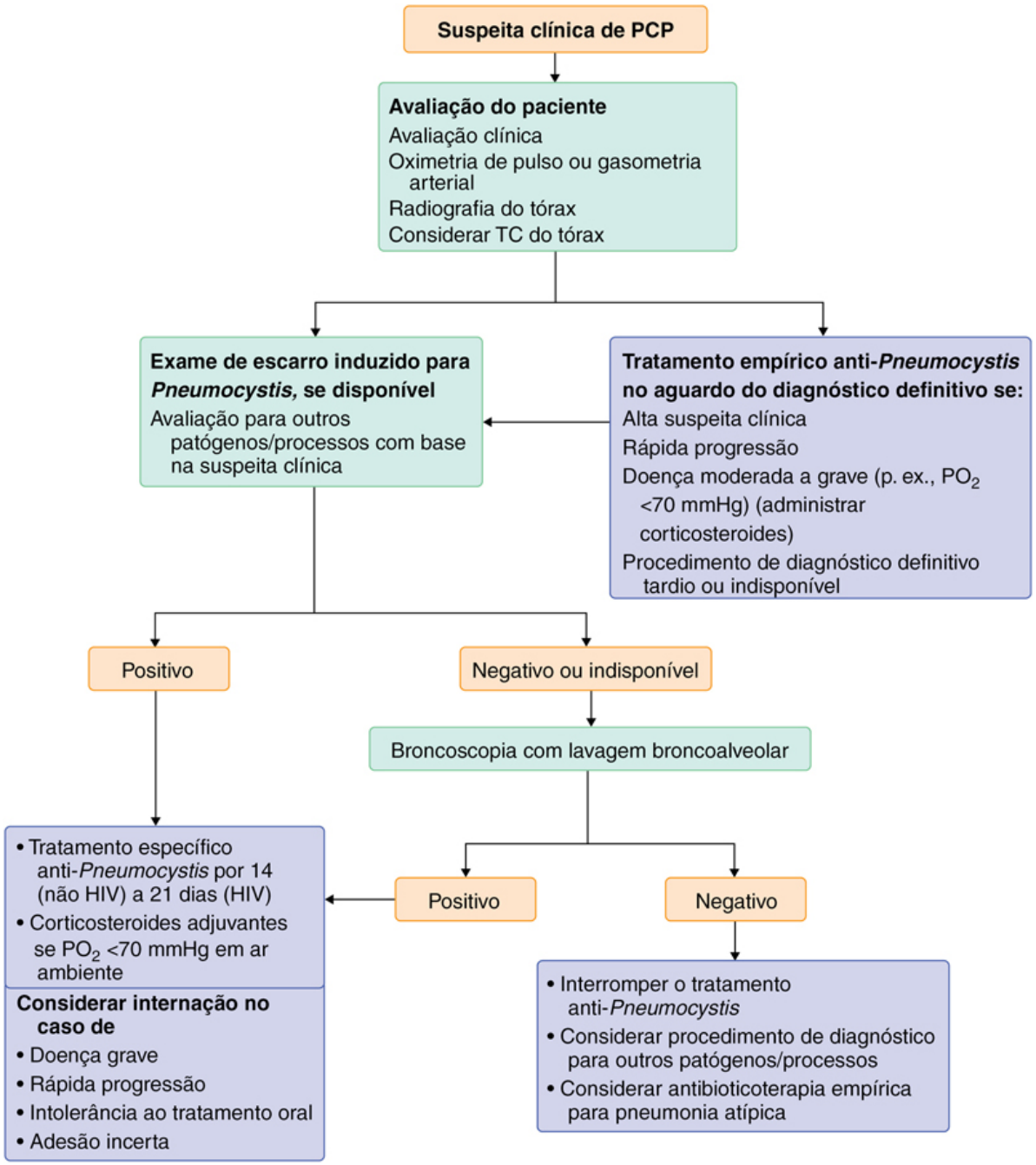

FIGURA 341-4 **Algoritmo para a avaliação de pacientes com suspeita de pneumonia por *Pneumocystis* (PCP).**
HIV = vírus da imunodeficiência humana; TC = tomografia computadorizada.

O diagnóstico diferencial de infiltrações pulmonares em pacientes imunossuprimidos é muito amplo e inclui infecções tais como adenovírus, citomegalovírus, tuberculose, criptococose, histoplasmose, aspergilose e toxoplasmose, bem como processos não infecciosos, tais como tumor, insuficiência cardíaca congestiva, embolia pulmonar, pneumonite induzida por radiação e por quimioterapia, e, especialmente em pacientes infectados com HIV, pneumonite intersticial inespecífica e sarcoma de Kaposi.

Tratamento

O tratamento específico anti-*Pneumocystis* deve ser iniciado imediatamente quando o diagnóstico é suspeitado em um paciente potencialmente suscetível. Os regimes de dosagem de eficácia documentada estão listados na Tabela 341-1 . Embora não existam estudos controlados que definam a duração ideal do tratamento, os pacientes infectados pelo HIV devem ser tratados durante 21 dias e os pacientes sem HIV por, pelo menos, 14 dias.[11,12] Em pacientes infectados pelo HIV com doença moderada a grave (PaO_2 <70 mmHg ou gradiente A-a O_2 >35 mmHg), deve ser administrado concomitantemente o tratamento com corticosteroide. Em contrapartida, o uso de corticosteroides em pacientes não HIV não está bem definido, como será discutido adiante. O diagnóstico deve ser definitivamente confirmado por indução de escarro ou broncoscopia o mais rapidamente possível; no entanto, retardar tal confirmação por alguns dias após o início do tratamento não irá diminuir a precisão diagnóstica porque os organismos podem ser detectados em amostras clínicas por mais de 3 semanas após o início do tratamento. Na ausência de um diagnóstico confirmado, o tratamento empírico gera os riscos de retardar o manejo apropriado para uma outra infecção, de administrar tratamento inapropriado com toxicidades conhecidas, e de realizar um procedimento definitivo como a broncoscopia quando o paciente não estiver respondendo ao tratamento e, consequentemente, tiver um comprometimento pulmonar mais grave.

Tabela 341-1

Regimes de medicamentos para o tratamento da pneumonia por *pneumocystis* (PCP)

INDICAÇÃO	PREFERÊNCIA DE TRATAMENTO	MEDICAMENTO	VIA	DOSE*	COMENTÁRIOS
PCP leve: PaO_2 ≥70 mmHg ou gradiente (A-a) O_2 ≤35 mmHg	Preferencial	Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)	Via oral	2 comprimidos de dose dupla (160 TMP + 800 SMX) três vezes ao dia	
	Alternativo	Trimetoprim +	Via oral	5 mg/kg três vezes ao dia (15 mg/kg/dia)	
		Dapsona	Via oral	100 mg/dia	Se possível, testar para deficiência de G6PD antes do uso
	Alternativo	Clindamicina +	Via oral	450 mg quatro vezes ao dia ou 600 mg três vezes ao dia	
		Primaquina	Via oral	30 mg/dia (base)	Se possível, testar para deficiência de G6PD antes do uso
	Alternativo	Atovaquona	Via oral	750 mg duas vezes ao dia com alimento	
PCP moderada a grave: PaO_2 <70 mmHg ou gradiente (A-a) O_2 >35 mmHg; PCP moderada (gradiente [A-a] O_2 de 35 a 45 mmHg); pode ser tratada com um regime oral	Preferencial	Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)	IV	5 mg/kg a cada 8 horas de TMP e 25 mg/kg a cada 8 horas de SMX (15 mg/kg/dia de TMP e 75 mg/kg/dia de SMX)	Pode mudar para o tratamento oral após a melhora clínica
	Alternativo	Pentamidina	IV	3 a 4 mg/kg/dia	Infundir em mais de >60 min
	Alternativo	Clindamicina +	IV	600 mg a cada 6 horas ou 900 mg a cada 8 horas	Pode mudar para o tratamento oral após a melhora clínica
		Primaquina	Via oral	30 mg/dia (base)	Nenhuma formulação parenteral está disponível
Tratamento adjuvante para a PCP moderada a grave: PaO_2<70 mmHg ou gradiente (A-a) O_2 >35 mmHg	Preferencial	Prednisona	Via oral	40 mg duas vezes ao dia nos dias 1 a 5; 40 mg/dia nos dias 6 a 10; 20 mg/dia nos dias 11 a 21	Iniciar tão cedo quanto possível e dentro de 72 horas; a eficácia não foi demonstrada se iniciado tardiamente
	Preferencial	Metilprednisolona	IV	30 mg duas vezes ao dia nos dias 1 a 5; 30 mg/dia nos dias 6 a 10; 15 mg/dia nos dias 11 a 21	Usar se o tratamento parenteral for necessário

Nota: Os pacientes infectados com HIV devem receber tratamento por 21 dias; pacientes não HIV devem receber pelo menos 14 dias de tratamento.

O tratamento de escolha para PCP ou doença extrapulmonar, independentemente da gravidade, é trimetoprim-sulfametoxazol, que combina inibidores de duas enzimas na via sintética do folato do *Pneumocystis*: sulfametoxazol, um inibidor da DHPS; e trimetoprim, um inibidor da di-hidrofolato redutase (DHFR). Trimetropim-sulfametoxazol está disponível em formulações oral e intravenosa. O tratamento oral deve ser reservado para pacientes com doença leve a moderada nos quais a má absorção não é uma preocupação. O tratamento ambulatorial deve ser reservado para pacientes com doença leve a moderada que com certeza irão retornar para acompanhamento.

A eficácia de trimetoprim-sulfametoxazol para o tratamento e a prevenção da PCP foi demonstrada pela primeira vez em uma população de câncer pediátrico na década de 1970; ela tem sido o fármaco de primeira linha desde então, quando a única alternativa era a pentamidina. A alta incidência de PCP durante os primeiros anos da epidemia de AIDS levou à identificação de uma série de novos agentes com atividade anti-*Pneumocystis*, e estes foram amplamente avaliados em ensaios clínicos randomizados, principalmente em pacientes infectados pelo HIV. Em pacientes com doença leve a moderada (gradiente A-a O_2 <45 mmHg), trimetoprim-sulfametoxazol tem eficácia superior quando comparado com a atovaquona e eficácia similar em comparação com trimetoprim-dapsona e clindamicina-primaquina. Em pacientes com doença moderada a grave (gradiente A-a O_2 >30 mmHg), mostrou eficácia superior ao trimetrexato, um potente inibidor da DHFR do *Pneumocystis* que é aprovado para o tratamento da PCP, mas não está mais comercialmente disponível. Em estudos menores, de menor alcance, trimetoprim-sulfametoxazol e pentamidina mostraram eficácia semelhante.

As principais toxicidades associadas a trimetoprim-sulfametoxazol são febre, erupção cutânea, neutropenia, trombocitopenia, náuseas, vômitos e elevações das transaminases. Hipercalemia e cristalúria também foram relatadas, e a hiponatremia é vista principalmente em associação com a administração intravenosa. As toxicidades geralmente aparecem após a 1ª semana de tratamento. As toxicidades são muito mais comuns em pacientes infectados pelo HIV, ocorrendo em cerca de 50% a 60% deles; 15% a 35% desses pacientes interrompem o tratamento devido a esses eventos adversos. Embora o ácido folínico possa diminuir as toxicidades

associadas a alguns inibidores da DHFR como a pirimetamina, ele não deve ser administrado com trimetoprim-sulfametoxazol; em um ensaio controlado com placebo, ele não diminuiu os efeitos colaterais, mas esteve associado a um aumento do risco de falha terapêutica e morte.

Os regimes alternativos para os pacientes com doença leve a moderada são trimetoprim-dapsona, clindamicina-primaquina e atovaquona. Como o sulfametoxazol, a dapsona é um inibidor da DHPS do *Pneumocystis*. As reações adversas a trimetoprim-dapsona são erupção cutânea, febre, náuseas e vômitos, elevações das transaminases, metemoglobinemia, anemia e hipercalemia leve. Cerca de 20% a 30% dos pacientes com reações adversas a trimetoprim-sulfametoxazol experimentam também reações adversas a trimetoprim-dapsona. As toxicidades associadas a clindamicina-primaquina são erupção cutânea, febre, diarreia, anemia, neutropenia, elevações das transaminases e metemoglobinemia. Para ambos, dapsona e primaquina e, em menor extensão, sulfametoxazol, a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (Cap. 161) pode aumentar o risco de anemia hemolítica e metemoglobinemia. Em um estudo randomizado comparando trimetoprim-sulfametoxazol, trimetoprim-dapsona e clindamicina-primaquina em 181 pacientes infectados pelo HIV com doença leve a moderada, as taxas de resposta e a toxicidade foram semelhantes entre os três braços, com uma taxa global de falha terapêutica de 9% no dia 21 e uma taxa de toxicidade limitadora da dose de 31%. Elevações das transaminases graves foram mais comuns no grupo de trimetoprim-sulfametoxazol, e as piores toxicidades hematológicas foram mais comuns no grupo clindamicina-primaquina.

A atovaquona é uma hidroxinaftoquinona com atividade contra *Toxoplasma* e malária, bem como o *Pneumocystis*. Em comprimidos, ela foi menos eficaz do que trimetoprim-sulfametoxazol em um estudo randomizado em pacientes infectados pelo HIV com doença leve a moderada, e em outro estudo mostrou uma tendência a menor eficácia quando comparada com a pentamidina. Baixos níveis séricos de atovaquona bem como diarreia preexistente estiveram associados a falha terapêutica. A formulação atual é uma suspensão que tem biodisponibilidade aproximadamente 50% maior do que a formulação de comprimidos, o que pode resultar em melhores respostas. A atovaquona deve ser tomada com alimentos porque isso aumenta a sua biodisponibilidade, e deve ser evitada em pacientes com absorção gastrintestinal potencialmente diminuída (p. ex., diarreia). As toxicidades da atovaquona são erupção cutânea, febre, elevações das transaminases, náuseas, vômitos, diarreia, neutropenia e anemia.

As alternativas terapêuticas a trimetoprim-sulfametoxazol para pacientes com doença que requerem tratamento parenteral limitam-se a clindamicina-primaquina (mas só clindamicina está disponível para administração intravenosa) e pentamidina. A caspofungina e outras equinocandinas, que são inibidoras da β-1,3-glucano sintase, não podem ser recomendadas porque não houve ensaios clínicos que documentaram a sua eficácia; β-1,3-glucano está presente no cisto, mas não na forma trófica do organismo.

A pentamidina foi o primeiro agente que demonstrou ter atividade anti-*Pneumocystis*. Os dados disponíveis sugerem que trimetoprim-sulfametoxazol e pentamidina têm eficácia similar; trimetoprim-sulfametoxazol é o agente preferido porque as toxicidades associadas à pentamidina são mais frequentes e potencialmente mais graves. A pentamidina intravenosa originalmente esteve associada a hipotensão grave, mas a infusão lenta (>1 hora) é geralmente bem tolerada. A administração intramuscular está associada a uma elevada frequência de abscessos estéreis no local da injeção. As toxicidades associadas à pentamidina, que ocorrem em cerca de 50% a 60% dos pacientes e frequentemente resultam em suspensão do medicamento, abrangem nefrotoxicidade, hipoglicemia, hiperglicemia, febre, neutropenia, trombocitopenia, hipotensão, hipercalemia, elevações das transaminases e pancreatite. A hipoglicemia pode ser fatal e pode preceder o desenvolvimento de hiperglicemia; a hiperglicemia pode ser irreversível. *Torsades de pointes* (Cap. 65) raramente tem sido relatado.

Tratamento Corticosteroide Adjuvante

O início do tratamento específico anti-*Pneumocystis* está associado a uma piora da oxigenação após aproximadamente 3 a 4 dias; isto resulta provavelmente de uma resposta inflamatória do hospedeiro aos organismos danificados pelo tratamento. Os ensaios clínicos randomizados têm demonstrado que a adição precoce de corticosteroides ao tratamento específico anti-*Pneumocystis* em pacientes infectados pelo HIV pode impedir essa deterioração e melhorar a sobrevida sem um aumento significativo de complicações oportunistas que não seja a infecção localizada por herpes simples.[A1] No maior estudo deste tipo, a terapia corticosteroide esteve associada a uma diminuição de 50% em insuficiência respiratória e mortalidade; esse benefício foi limitado aos pacientes com doença moderada a grave (E-Fig. 341-1). Para os pacientes infectados pelo HIV, os corticosteroides e o tratamento específico anti-*Pneumocystis* devem ser iniciados ao mesmo tempo; a adição de corticosteroides após 72 horas não mostrou nenhum benefício, embora seja razoável adicioná-los se os pacientes exibirem agravamento após esse período. Embora o regime ideal ainda não tenha sido definido por estudos controlados, o regime de redução da dose do maior estudo é o mais comumente usado (Tabela 341-1).

A utilização ótima de corticosteroides em pacientes não HIV que muitas vezes os recebem como parte dos regimes de tratamento para a sua doença subjacente está menos clara, pois não estão disponíveis dados de ensaios clínicos randomizados; a dosagem pode precisar ser individualizada para equilibrar os efeitos imunossupressores que potencialmente contribuam para o desenvolvimento de PCP com os efeitos anti-inflamatórios que podem melhorar a disfunção pulmonar com risco de vida. Uma análise retrospectiva de 31 destes pacientes sugeriu que o aumento de corticosteroides para um equivalente de 60 mg/dia ou mais de prednisona esteve associado a um benefício clínico. É razoável administrar corticosteroides para pacientes não HIV com doença moderada ou grave, se eles não estavam recebendo corticosteroides, usando o mesmo regime que é usado para pacientes infectados com HIV; para pacientes que já tomavam corticosteroides em doses mais baixas, a dosagem pode ser aumentada para o nível citado.[13]

Início do Tratamento Antirretroviral

Tendo em conta que muitos pacientes com infecção pelo HIV que são diagnosticados com PCP não estão recebendo tratamento antirretroviral, uma questão importante é quando começar o HAART após o diagnóstico de PCP. Estudos retrospectivos e prospectivos têm sugerido que, em geral, é seguro iniciar o HAART enquanto os pacientes estão sendo tratados para PCP, e o HAART precoce pode estar associado a um melhor resultado. Em um estudo randomizado com 282 pacientes que analisou a iniciação precoce *versus* tardia de HAART em pacientes com infecções oportunistas agudas, 63% dos quais com PCP, o braço de início precoce (o HAART começou em média 12 dias após o início do tratamento para a infecção oportunista) teve uma diminuição da taxa de progressão da AIDS ou morte. Achados semelhantes para a tuberculose nos países em desenvolvimento têm enfatizado os benefícios do início precoce do HAART.

As principais preocupações sobre o início do HAART são o risco de reações adversas a medicamentos, que podem ser confundidas com reações adversas ao tratamento anti-PCP; o risco de toxicidades sobrepostas, o que pode complicar o manejo; e o risco de reconstituição imune. Há vários relatos que descrevem a ocorrência de síndrome inflamatória de reconstituição imune aparente (Cap. 395), que pode ser fatal, em pacientes que iniciaram o HAART logo após serem diagnosticados com PCP. Assim, muitos médicos iniciam o HAART durante ou imediatamente após o término do tratamento anti-*Pneumocystis* supondo que o paciente apresentou melhora clínica, é capaz de tolerar medicamentos orais e aceita o compromisso de continuar o tratamento por toda a vida. No entanto, é difícil definir com precisão os parâmetros para tal abordagem. Os pacientes que iniciaram o HAART precocemente devem ser acompanhados de perto para se detectar a recorrência dos sintomas que podem representar reconstituição imune.

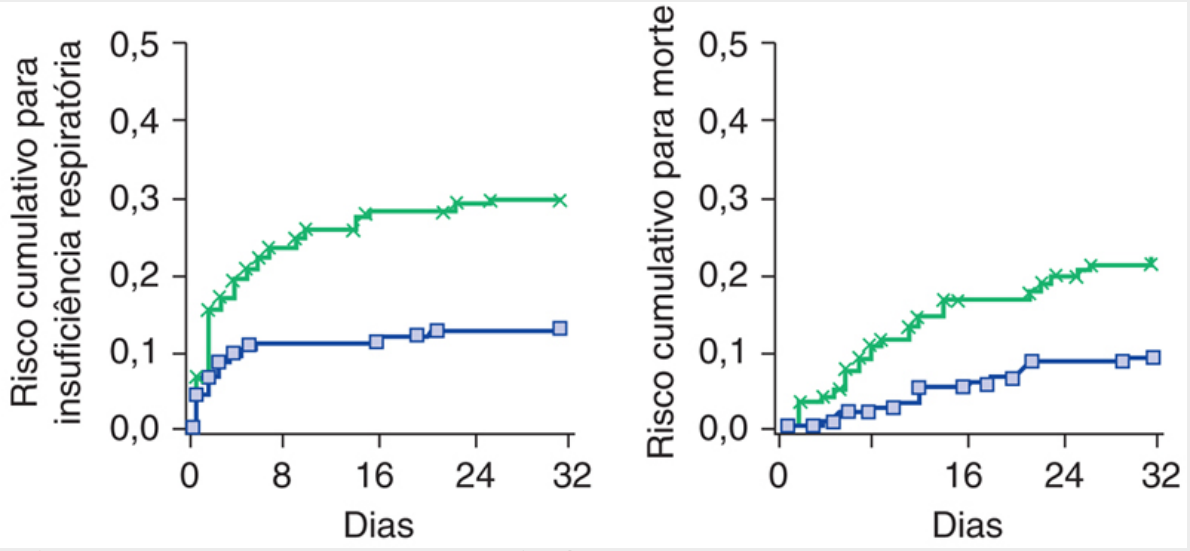

E-FIGURA 341-1 **Riscos cumulativos para um resultado desfavorável durante um estudo randomizado de terapia com corticosteroides em pacientes com infecção pelo HIV e pneumonia por *Pneumocystis*, avaliado por um período de 31 dias.**
O risco de insuficiência respiratória (*à esquerda*) foi de 0,14 no grupo com corticosteroides (*quadrado azul*) e de 0,30 no grupo de tratamento-padrão (*X verde*) (*P = 0,004*). Os riscos de morte (*à direita*) foram de 0,11 e 0,23, respectivamente (*P = 0,009*). A terapêutica com corticosteroides foi associada a uma diminuição significativa nos dois resultados. (Modificada de Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for Pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med. 1990;323:1451-1457. Copyright 1990, Massachusetts Medical Society. All rights reserved.)

Falha de Tratamento

A melhor abordagem para o manejo de pacientes que sofrem falha terapêutica não está bem definida. Em pacientes com deterioração respiratória progressiva, é fundamental que o diagnóstico de PCP seja confirmado, em vez de presuntivo, e que outros processos simultâneos (p. ex., outras infecções, insuficiência cardíaca congestiva, embolia pulmonar) tenham sido descartados; a broncoscopia deve ser considerada para facilitar essas determinações. O tratamento parenteral deve ser usado para eliminar as preocupações de absorção, e os medicamentos corticosteroides devem ser adicionados se isso já não tiver sido feito. Como os pacientes que respondem tardiamente podem mostrar um agravamento clínico em 3 a 4 dias, como observado anteriormente, é razoável esperar 5 a 8 dias antes de considerar uma mudança no tratamento medicamentoso.

Apenas trimetoprim-sulfametoxazol e pentamidina estão disponíveis em formulações parenterais. A clindamicina parenteral também está disponível, mas a primaquina só está disponível em comprimidos. Não há estudos randomizados que examinaram a eficácia relativa desses agentes em pacientes cujo tratamento falhou. Para os pacientes que não receberam trimetoprim-sulfametoxazol, esta deve ser a primeira escolha como agente alternativo, supondo que anteriormente o paciente não teve uma reação adversa que pôs sua vida em risco. Uma rápida dessensibilização (semelhante à dessensibilização à penicilina), idealmente em consulta com um especialista em alergia, pode ser considerada em pacientes com reações adversas anteriores; no entanto, pacientes com histórico de síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica não devem ser reexpostos. Embora estudos de coorte retrospectivos e metanálises tenham mostrado que clindamicina-primaquina é superior à pentamidina em pacientes que não responderam a um regime de primeira linha, existem vieses potenciais em tais análises (p. ex., a gravidade da doença ou a capacidade de tomar medicamentos orais pode ter afetado a escolha do regime de resgate). Não existem dados para recomendar a mudança para um agente alternativo ou de adicionar um agente alternativo (se a toxicidade não é um problema); ambas as abordagens têm sido usadas.

Resistência

Embora o *Pneumocystis* não possa ser cultivado, estudos moleculares têm identificado mutações em genes que são os alvos da terapia anti-*Pneumocystis*, e estas mutações parecem representar o desenvolvimento de resistência por parte do *Pneumocystis* a estes agentes. As mutações mais bem caracterizadas foram identificadas no gene DHPS do *Pneumocystis*, que é o alvo do sulfametoxazol e da dapsona. Duas mutações no sítio ativo desta enzima, que podem ocorrer quer individualmente quer em conjunto, foram identificadas com maior frequência em pacientes que receberam trimetoprim-sulfametoxazol ou dapsona para profilaxia; os estudos *in vitro* sugerem que estas mutações conferem resistência. A relevância clínica destas mutações está incerta; alguns estudos encontraram piores resultados em pacientes com essas mutações, mas outros não encontraram tal associação.[14] A maioria dos pacientes nos quais estas mutações foram identificadas retrospectivamente foi tratada com sucesso com medicamentos contendo sulfa. Em contraste com a DHPS, há relatos muito limitados sugerindo que o gene DHFR do *Pneumocystis*, que é alvo do trimetoprim e da pirimetamina, desenvolveu potenciais mutações de resistência a medicamentos.

Presumivelmente, a atovaquona se liga ao complexo mitocondrial bc_1 do *Pneumocystis*e e, assim, inibe o transporte de elétrons. Várias mutações foram identificadas no gene citocromo B do *Pneumocystis,* as quais presumivelmente representam resistência em pacientes que estão recebendo atovaquona como profilaxia; estas mutações não têm, no entanto, estado associadas ao resultado clínico.

Como a presença destas mutações não está definitivamente associada a um pior prognóstico, as decisões clínicas não devem ser baseadas na sua identificação. Não estão prontamente disponíveis métodos para identificar essas mutações e sua detecção deve continuar sendo objeto de pesquisa até que sua relevância clínica possa ser mais bem definida.

Prevenção

Embora o *Pneumocystis* seja transmitido pelas vias respiratórias, a exposição ao organismo parece ser ubíqua em humanos, o que sugere que a prevenção da exposição pode ser difícil. Em modelos animais, leva-se de 2 a 3 meses após a exposição para se desenvolver uma infecção grave. Se o padrão de crescimento for semelhante em seres humanos, os sintomas clínicos se desenvolveriam somente meses após a exposição a uma fonte que provavelmente seja desconhecida. Atualmente, o isolamento respiratório dos pacientes com PCP ativa não é necessário, embora seja razoável evitar que um paciente suscetível divida um quarto com um paciente com PCP. Os surtos recentes em pacientes de transplante renal sugerem fortemente uma fonte comum de infecção; uma melhor compreensão dos padrões de transmissão nestes cenários pode levar à melhoria das orientações a fim de evitar a propagação da infecção. É de salientar que nestes surtos a ampla instituição de profilaxia anti-*Pneumocystis* determinou o seu término.

Um grande avanço no manejo de pacientes em risco para o desenvolvimento de PCP foi a demonstração de que trimetoprim-sulfametoxazol é altamente eficaz na prevenção da doença em uma população pediátrica suscetível. Estudos posteriores, principalmente em pacientes infectados pelo HIV, demonstraram que os regimes com outros medicamentos foram igualmente eficazes. Isto conduziu a um disseminado uso da profilaxia anti-*Pneumocystis* em uma ampla variedade de populações suscetíveis.

Duas questões importantes na administração da profilaxia são identificar as populações em risco e definir o período de risco durante o qual a profilaxia deve ser fornecida. Pacientes com AIDS estão em risco especialmente alto; antes do uso de profilaxia ou do HAART, a incidência de PCP durante a vida nesta população foi estimada em 60% a 80%. A contagem de CD4 mais recente é um marcador validado para os pacientes infectados pelo HIV: pacientes com CD4 abaixo de 200 células/mm^3 estão sob risco substancialmente alto para o desenvolvimento de PCP e a profilaxia é recomendada para este grupo.[15] Embora 10% a 15% dos pacientes que desenvolvem PCP tenham maiores contagens de CD4, a incidência é muito baixa nesta população, dado o grande número de pacientes que se enquadram nesta categoria. Pacientes com contagem de CD4 superior a 200 células/mm^3, porém com uma porcentagem de CD4 inferior a 14% ou com histórico de doença definidora de AIDS, também são candidatos à profilaxia. Para os pacientes pediátricos com infecção pelo HIV, nos quais a contagem das células CD4 normais muda com a idade, as

orientações são baseadas na idade. A profilaxia é recomendada para crianças maiores de 6 anos com contagens CD4 abaixo de 200 células/mm^3 ou 15%, para crianças entre 1 e 5 anos com contagens de CD4 abaixo de 500 células/mm^3 ou 15%, e para todas as crianças com menos de 12 meses.[16]

Antes da disponibilidade do HAART, uma vez que pacientes com infecção pelo HIV iniciavam a profilaxia, eles se comprometiam a continuar por toda a vida, pois o declínio imunológico era irreversível. Com o HAART, no entanto, o controle da replicação do HIV leva a um aumento na contagem de CD4, que está associado a uma diminuição concomitante no risco de desenvolvimento de PCP. Vários estudos têm mostrado que, uma vez que a contagem de CD4 fica acima de 200 células/mm^3 durante pelo menos 3 meses (de preferência com a replicação do HIV controlada), a profilaxia pode ser seguramente descontinuada porque o risco de desenvolvimento de PCP não é maior do que em pacientes cujas contagens de CD4 nunca ficaram abaixo de 200 células/mm^3. Na maioria destes estudos, a contagem média de CD4 era maior do que 300 células/mm^3 e as cargas virais de HIV ficavam abaixo dos limites de detecção na maioria dos pacientes. Estudos recentes não controlados têm sugerido que a profilaxia pode também ser seguramente descontinuada em pacientes com contagens de CD4 entre 100 e 200 células/mm^3 que têm supressão virológica do HIV, mas os critérios específicos para a interrupção (p. ex., duração da supressão viral) não foram definidos nestes estudos.[17]

Entre os pacientes não infectados pelo HIV, a contagem de CD4 não é rotineiramente medida, e não foi demonstrado ter o mesmo valor preditivo para o desenvolvimento de PCP como nos pacientes infectados pelo HIV; no entanto, contagens de CD4 inferiores a 200 células/mm^3 parecem aumentar a sua suscetibilidade. As recomendações para a profilaxia de PCP nestas populações são baseadas em parâmetros clínicos, incluindo a identificação empírica dos períodos de risco e a estimativa dos níveis de imunossupressão. Uma profilaxia muito ampla não foi implementada por causa dos efeitos colaterais associados a estes regimes; por exemplo, existe a preocupação de que trimetoprim-sulfametoxazol possa causar supressão da medula óssea, o que interferiria com o enxerto, ou causar nefrotoxicidade, o que prejudicaria um rim transplantado.

Os fatores de risco para os pacientes não infectados pelo HIV incluem doença subjacente, idade avançada, uso de medicamentos imunossupressores, radioterapia, doença do enxerto *versus* hospedeiro e infecção concomitante por citomegalovírus (Cap. 376). Os pacientes com neoplasias malignas, especialmente neoplasias hematológicas, mas com tumores cada vez mais sólidos, também estão em risco de PCP principalmente devido aos tratamentos que recebem; a incidência pode variar de 1% a 43% na ausência de profilaxia e é altamente dependente da intensidade e da duração da imunossupressão. Na ausência de profilaxia, o risco de desenvolvimento de PCP em pacientes transplantados, quer de células-tronco hematopoiéticas quer de órgãos sólidos, é supostamente de cerca de 5% a 15%, embora os pacientes de transplante de pulmão e de coração-pulmão pareçam ter uma incidência mais elevada (até 43%). Entre os pacientes com doença vascular do colágeno, o risco relatado é inferior a 2% sem profilaxia, embora os pacientes com granulomatose de Wegener (Cap. 270) teriam um risco de até 12%, presumivelmente por causa da utilização de mais regimes de tratamento imunossupressor.[18] Em um grande estudo de coorte retrospectivo, entre os pacientes com doença inflamatória intestinal, a incidência foi de cerca de 1% ao ano, com um maior risco para a doença de Crohn em comparação com a colite ulcerosa.[19] O risco atual de desenvolvimento de PCP em populações não HIV é difícil de quantificar por causa do uso generalizado da profilaxia e porque os tratamentos com imunossupressores estão evoluindo.

Para facilitar o manejo da profilaxia em populações de risco, uma série de diretrizes foi elaborada por grupos de especialistas que fizeram recomendações com base na acurácia dos dados disponíveis. As diretrizes sobre o HIV já foram resumidas. Para os receptores de transplante de células-tronco alogênicas, a profilaxia é recomendada a partir do momento do enxerto até pelo menos 6 meses após o transplante, e durante mais tempo para os pacientes que continuam a receber tratamento imunossupressor ou que têm doença do enxerto *versus* hospedeiro crônica. Para os receptores de transplantes de células-tronco autólogas, que têm um menor risco de PCP, a profilaxia por 3 a 6 meses deve ser considerada se o grau de imunossupressão for substancial devido à doença subjacente ou ao tratamento (p. ex., pacientes com leucemia ou linfoma sob tratamento intensivo ou tratamento imunossupressor).

Para os pacientes transplantados de órgãos sólidos, a profilaxia não foi universalmente adotada; ela tem sido usada principalmente em centros com uma incidência conhecida superior a 3%. As diretrizes recomendam a administração de profilaxia por 3 a 12 meses em pacientes transplantados renais e por períodos mais longos, até por toda a vida, em receptores de transplante de coração, pulmão, fígado e intestino. Como observado anteriormente, diversos surtos de PCP têm sido relatados recentemente em centros de transplante renal, e muitos desses pacientes desenvolveram a doença em mais de 1 ano após o transplante. Os fatores de risco identificados em estudos de casos-controle foram idade avançada, infecção recente ou concomitante por citomegalovírus, e tratamento para a rejeição. Imunossupressores específicos, como o micofenolato mofetil e a ciclosporina, não foram consistentemente implicados.

Sobre os pacientes com doença inflamatória intestinal (Cap. 141), que parecem estar em maior risco à medida que novos agentes imunossupressores são usados, os dados são limitados; no entanto, diretrizes consensuais recomendam profilaxia para os pacientes que estão recebendo imunomoduladores triplos que incluem um inibidor da calcineurina ou um agente anti-TNF. Nenhum consenso foi alcançado em relação aos tratamentos menos intensivos. No caso dos pacientes com doenças do tecido conjuntivo ou vasculite, atualmente não há consenso.

O tratamento com corticosteroide (Cap. 35) é um fator de risco bem descrito em pacientes não infectados pelo HIV, com cerca de 90% dos pacientes recebendo esse tratamento antes de desenvolverem PCP em alguns estudos. Dose mais elevada e maior duração aumentam o risco. Nem todos os pacientes que recebem corticosteroides estão em risco, no entanto, por exemplo, os asmáticos que recebem tratamento com corticosteroides são de baixo risco. Embora não existam diretrizes de consenso sobre o uso da profilaxia para pacientes que estão recebendo corticosteroides, uma abordagem razoável é fornecer profilaxia para os pacientes com uma doença subjacente imunossupressora ou inflamatória que vêm recebendo pelo menos 20 mg de prednisona ou equivalente por mais de 1 mês. Outros agentes imunossupressores (Cap. 35), tais como inibidores da calcineurina, sirolimo, antagonistas do TNF e rituximabe, também parecem aumentar o risco de desenvolvimento de PCP, principalmente nas populações de pacientes observadas anteriormente. Com base nas recomendações do fabricante, os pacientes medicados com temozolomida e radioterapia para glioblastoma multiforme devem receber profilaxia anti-*Pneumocystis*.

Trimetoprim-sulfametoxazol é o agente de primeira linha para a profilaxia em todas as populações (Tabela 341-2).[A2] As alternativas são dapsona isoladamente ou em combinação com pirimetamina mais leucovorina, atovaquona, e pentamidina em aerossol administrada por meio do nebulizador Respirgard II. Em um estudo randomizado com 843 pacientes infectados pelo HIV comparando trimetoprim-sulfametoxazol com dapsona e pentamidina aerossol, não foram observadas diferenças significativas baseadas na intenção de tratar, mas as menores taxas de falha foram vistas enquanto os pacientes estavam recebendo trimetoprim-sulfametoxazol. Por outro lado, trimetoprim-sulfametoxazol foi superior à pentamidina aerossol em outro estudo randomizado. Em outros grandes ensaios clínicos randomizados em pacientes infectados pelo HIV, os seguintes tratamentos mostraram eficácia similar: atovaquona suspensão e dapsona, atovaquona suspensão e pentamidina aerossol, e dapsona-pirimetamina e pentamidina aerossol. Não há estudos randomizados destes tratamentos que foram conduzidos em populações não infectadas pelo HIV, mas a experiência clínica sugere que eles são eficazes também nessas populações. Os pacientes medicados com pirimetamina, sulfadiazina e leucovorina para o tratamento da toxoplasmose não necessitam de profilaxia adicional anti-*Pneumocystis* dado que este regime também impede a PCP.

Tabela 341-2

Regimes de medicamentos para a prevenção de pneumonia por *pneumocystis* (PCP)

INDICAÇÃO	MEDICAMENTO	VIA	DOSE	COMENTÁRIOS
Preferencial	Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)	VO	1 comprimido de dose dupla (160 mg de TMP + 800 mg de SMX) ou 1 comprimido de dose simples (80 mg de TMP + 400 mg de SMX) diariamente	Também ativo na prevenção de toxoplasmose
Alternativo	Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)	VO	1 comprimido de dose dupla (160 mg de TMP + 800 mg de SMX) três vezes por semana	Também ativo na prevenção de toxoplasmose
Alternativo	Dapsona	VO	100 mg/dia ou 50 mg duas vezes ao dia	Teste para deficiência de G6PD antes do uso
Alternativo	Dapsona +	VO	50 mg/dia	Também ativo na prevenção de toxoplasmose
	Pirimetamina +	VO	50 mg uma vez por semana	
	Leucovorina	VO	25 mg uma vez por semana	Deve ser administrado com pirimetamina para minimizar a toxicidade
Alternativo	Atovaquona	VO	1.500 mg/dia com alimento	Provavelmente ativo na prevenção de toxoplasmose
Alternativo	Pentamidina	Aerossol	300 mg via nebulizador Respirgard II uma vez por mês	Não ativo na prevenção de toxoplasmose

Nota: Os pacientes que estão sob tratamento de pirimetamina-sulfadiazina e atovaquona para toxoplasmose não parecem precisar de profilaxia adicional para PCP; os pacientes sob tratamento de clindamicina-pirimetamina para toxoplasmose necessitam de profilaxia adicional para PCP.

G6PD = glicose-6-fosfato desidrogenase.

Embora a combinação de sulfadoxina e pirimetamina também seja eficaz, é contraindicada em pacientes com alergias à sulfonamida. Além disso, como a síndrome de Stevens-Johnson e outras reações cutâneas potencialmente fatais são mais comuns com essa combinação que com trimetoprim-sulfametoxasol e porque sua longa meia-vida resulta em *clearance* lento após a suspensão do medicamento, sulfadoxina mais pirimetamina provavelmente não devem ser usadas em pacientes tolerantes à sulfa se trimetoprim-sulfametoxazol estiver disponível.

Pacientes infectados pelo HIV com histórico de alergia leve à sulfa (p. ex., erupções cutâneas leves, excluindo aqueles com síndrome anterior de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica) muitas vezes podem voltar a tomar trimetoprim-sulfametoxazol seguramente. Ensaios clínicos randomizados têm demonstrado que o aumento da dose ao longo de um período de 6 a 13 dias está associado a uma melhor tolerância do que a readministração direta com dose completa de trimetoprim-sulfametoxazol, e que até 75% dos pacientes podem continuar a receber trimetoprim-sulfametoxazol por pelo menos 6 meses.

Prognóstico

A mortalidade da PCP não tratada se aproxima de 100%. Com tratamento, a taxa de sobrevivência para os pacientes infectados por HIV com PCP confirmada é atualmente de até 95%; mas uma taxa de sobrevivência pior, de 75%, tem sido relatada em pacientes sem infecção por HIV.[20] Os fatores de risco de morte em pacientes infectados pelo HIV são hipoxia mais grave, idade avançada, episódios recorrentes de PCP, hemoglobina baixa e presença de comorbidades. Embora a mortalidade dos pacientes internados em unidade de terapia intensiva seja elevada, a sobrevida para os pacientes infectados pelo HIV tem melhorado nos últimos anos e hoje é próxima de 75%.[21]

Referência de Grau A

A1. Briel M, Bucher HC, Boscacci R, et al. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with HIV-infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3: CD006150.

A2. Stern A, Green H, Paul M, et al. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10: CD005590.

Referências Gerais

1. Maini R, Henderson KL, Sheridan EA, et al. Increasing Pneumocystis pneumonia, England, UK, 2000-2010. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:386–392.
2. Cisse OH, Pagni M, Hauser PM. De novo assembly of the *Pneumocystis jirovecii* genome from a single bronchoalveolar lavage fluid specimen from a patient. *mBio*. 2012;4: e00428–12.
3. Sassi M, Ripamonti C, Mueller NJ, et al. Outbreaks of *Pneumocystis* pneumonia in 2 renal transplant centers linked to a single strain of *Pneumocystis*: implications for transmission and virulence. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1437–1444.
4. Watanabe K, Sakai R, Koike R, et al. Clinical characteristics and risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab: a retrospective review and case-control study of 17 patients. *Mod Rheumatol*. 2013;23:1085–1093.
5. An P, Li R, Wang JM, et al. Role of exonic variation in chemokine receptor genes on AIDS: CCRL2 F167Y association with *Pneumocystis* pneumonia. *PLoS Genet*. 2011;7:e1002328.
6. Norris KA, Morris A. *Pneumocystis* infection and the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Immunol Res*. 2011;50:175–180.
7. Iriart X, Challan Belval T, Fillaux J, et al. Risk factors of pneumocystis pneumonia in solid organ recipients in the era of the common use of posttransplantation prophylaxis. *Am J Transplant*. 2015;15:190–199.
8. Vogel MN, Vatlach M, Weissgerber P, et al. HRCT-features of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia and their evolution before and after treatment in non-HIV immunocompromised patients. *Eur J Radiol*. 2012;81:1315–1320.
9. Robert-Gangneux F, Belaz S, Revest M, et al. Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunocompromised patients by real-time PCR: a 4-year prospective study. *J Clin Microbiol*. 2014;52:3370–3376.
10. Hauser PM, Bille J, Lass-Florl C, et al. Multicenter, prospective clinical evaluation of respiratory samples from subjects at risk for *Pneumocystis jirovecii* infection by use of a commercial real-time PCR assay. *J Clin Microbiol*. 2011;49:1872–1878.
11. Cooley L, Dendle C, Wolf J, et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014. *Intern Med J*. 2014;44:1350–1363.
12. Roux A, Gonzalez F, Roux M, et al. Update on pulmonary *Pneumocystis jirovecii* infection in non-HIV patients. *Med Mal Infect*. 2014;44:185–198.
13. Martin SI, Fishman JA. *Pneumocystis* pneumonia in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(suppl 4):272–279.
14. Yoon C, Subramanian A, Chi A, et al. Dihydropteroate synthase mutations in *Pneumocystis* pneumonia: impact of applying different definitions of prophylaxis, mortality endpoints and mutant in a single cohort. *Med Mycol*. 2013;51:568–575.

15. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-oi-prevention-and-treatment-guidelines/0. Accessed January 28, 2015.
16. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf. Accessed January 28, 2015.
17. Mocroft A, Reiss P, Kirk O, et al. Is it safe to discontinue primary Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/ microL? *Clin Infect Dis*. 2010;51:611–619.
18. Mori S, Sugimoto M. *Pneumocystis jirovecii* infection: an emerging threat to patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:2120–2130.
19. Long MD, Farraye FA, Okafor PN, et al. Increased risk of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1018–1024.
20. Roux A, Canet E, Valade S, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with or without AIDS, France. *Emerg Infect Dis*. 2014;20:1490–1497.
21. Barbier F, Roux A, Canet E, et al. Temporal trends in critical events complicating HIV infection: 1999-2010 multicentre cohort study in France. *Intensive Care Med*. 2014;40:1906–1915.

No Brasil

A despeito dos avanços no tratamento de HIV/Aids em nosso meio, com o acesso universal aos antirretrovirais e às medicações profiláticas, observa-se que a pneumonia por pneumocistis (PCP) ainda tem um papel de destaque na letalidade desses pacientes. Em um trabalho realizado em material de 353 autópsias de pacientes que morreram com HIV/Aids e falência respiratória aguda observou-se a presença de P. jirovecii em 27%. Entre 1996 e 2005, dos 8.601 óbitos de indivíduos com HIV/Aids com mais de 12 anos no Rio de Janeiro a PCP foi responsável por 4,7% dos óbitos, atrás apenas da tuberculose. Isso se deve, provavelmente, ao fato de que em nosso meio elevada parcela de indivíduos vivendo com HIV/Aids desconhece sua condição. Frequentemente o diagnóstico da infecção por HIV é feito tardiamente, no momento em que o indivíduo procura uma unidade de saúde já com uma doença oportunista, e a PCP é uma das possibilidades. Esses pacientes não se beneficiam das ações do Programa Nacional de DST/Aids e apresentam a evolução natural da doença por HIV sem a intervenção do tratamento antirretroviral. Para minimizar esta questão faz-se necessário ampliar a parcela da população que faz o teste de HIV, o que acarretará aumento de diagnósticos precoces da infecção por HIV e acesso às ações do PNDST/Aids, com as consequentes reduções de morbimortalidade pela doença.

Em um recente estudo com 34 pacientes brasileiros com fibrose cística foi observada uma alta taxa de colonização (38,2%) por *Pneumocystis jirovecii*, taxa mais alta do que a demonstrada em populações europeias. O papel dessa colonização na evolução da história natural da fibrose cística ainda deve ser elucidado.

Bibliografia

Saraceni V, et al. Tuberculosis as primary cause of death among AIDS cases in Rio de Janeiro, Brazil. *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*. 2008;12(7):769–772.

Soeiro AM, et al. Post-mortem histological pulmonary analysis in patients with HIV/AIDS. *Clinics*. 2008;63:497–502.

Pederiv MA, et al. High prevalence of Pneumocystis jirovecii colonization in Brazilian cystic fibrosis patients. *Medical Mycology*. 2012;50:556–560.

342

Micetoma

D.P. Kontoyiannis

Definição

O micetoma (um tumor produzido por fungo) foi descrito pela primeira vez em 1842, na cidade de Madurai, na Índia, o que deu origem aos termos "pé de Madurai", "maduromicose" e "maduromicetoma". No entanto, há evidências da sua existência desde a era bizantina e a Índia antiga.

Micetoma é uma infecção crônica e lentamente progressiva que começa no tecido subcutâneo e se espalha por planos teciduais de estruturas contíguas. A doença tem etiologia diversa. Além disso, o organismo agressor entra nos tecidos subcutâneos por meio do trauma tipicamente associado à contaminação do solo. As marcas características do micetoma são a presença de "grãos", que consistem em colônias do organismo infeccioso, e a drenagem crônica dos tratos sinusais. No entanto, há alguma confusão na literatura porque o termo micetoma pulmonar é usado de forma inadequada para descrever as bolas fúngicas usualmente causadas por espécies de *Aspergillus* que colonizam uma cavidade pulmonar preexistente; o termo *aspergiloma* é mais apropriado para esta entidade, já que a sua patogenia é diferente da patogenia do verdadeiro micetoma.

O Patógeno

Dois grupos de agentes patogênicos que habitam o solo, cada um dos quais responsável por aproximadamente 50% dos casos, causam micetoma: (1) os actinomicetos aeróbicos filamentosos, que deram origem ao termo *actinomicetoma*; e (2) uma grande variedade de fungos saprofíticos do solo e de plantas, que originaram o termo *eumicetoma*. O eumicetoma é responsável por aproximadamente 50% dos casos de micetoma.[1,2]

Várias espécies de *Nocardia* (p. ex., *Nocardia brasiliensis*, *Nocardia asteroides*), de *Actinomadura* (p. ex., *Actinomadura pelletierii*, *Actinomadura madurae*) e de *Streptomyces* (p. ex., *Streptomyces somaliensis*) foram descritas como causadoras de actinomicetoma. São ainda mais numerosos os organismos que causam eumicetoma, tais como as espécies de *Madurella* (p. ex., *Madurella mycetomatis* causa 70% de todas as causas de eumicetoma), que são provavelmente as espécies fúngicas causadoras de micetoma mais prevalentes em todo o mundo. Outros eumicetomas são *Fusarium*, *Acremonium*, *Pseudallescheria boydii*, *Exophiala* e *Curvularia*. Existe controvérsia sobre o potencial de vários dermatófitos e de espécies de *Aspergillus* para causar o micetoma. O eumicetoma é frequentemente caracterizado por meio da coloração dos grãos; especificamente, os micetomas de grãos branco-amarelados (*piedra branca*) são causados por hialo-hifomicetos (p. ex., *P. boydii*, espécies de *Fusarium*, espécies de *Acremonium*), e os eumicetomas de grãos negros (*piedra negra*) são causados por espécies de *Madurella* e outros fungos menos comuns. No entanto, é variável a distribuição geográfica dos fungos que causam o eumicetoma de grãos negros.

Epidemiologia

Embora o micetoma tenha se espalhado por todo o mundo, ocorre primariamente nas zonas tropicais e, em menor frequência, nas zonas temperadas. Mais especificamente, a infecção é bastante prevalente na Índia, no México, na América Central, na América do Sul, no Oriente Médio e, especialmente, na África Subsaariana ("cinturão do micetoma"). O Sudão em particular apresenta uma elevada taxa de micetoma. O micetoma é esporádico na América do Norte e na Europa. Porém, a globalização do turismo e o aumento na imigração de indivíduos vindos de países com alta endemicidade de micetoma para o Ocidente chamam a atenção para esta doença, mesmo no mundo desenvolvido.

As frequências relativas do actinomicetoma e do eumicetoma diferem entre as regiões geográficas. Portanto, o eumicetoma é mais comum na Índia e na África, enquanto o actinomicetoma é mais comum nas Américas do Sul e Central. Ademais, os organismos causadores do micetoma diferem na sua distribuição geográfica. Por exemplo, *Scedosporium apiospermum* (*P. boydii*) é o agente mais comum de micetoma na América do Norte, e as espécies *Actinomadura* e *Nocardia* são predominantes nas Américas do Sul e Central. Finalmente, *Luidia senegalensis* e *M. mycetomatis* são predominantes na África Subsaariana e na Índia (Fig. 342-1). O desenvolvimento recente dos procedimentos de caracterização molecular, como a reação em cadeia da polimerase e os polimorfismos longitudinais de fragmentos de restrição, promete expandir nosso conhecimento acerca das fontes ambientais e da patogenia de alguns organismos causadores de eumicetoma, como o *M. mycetomatis*.

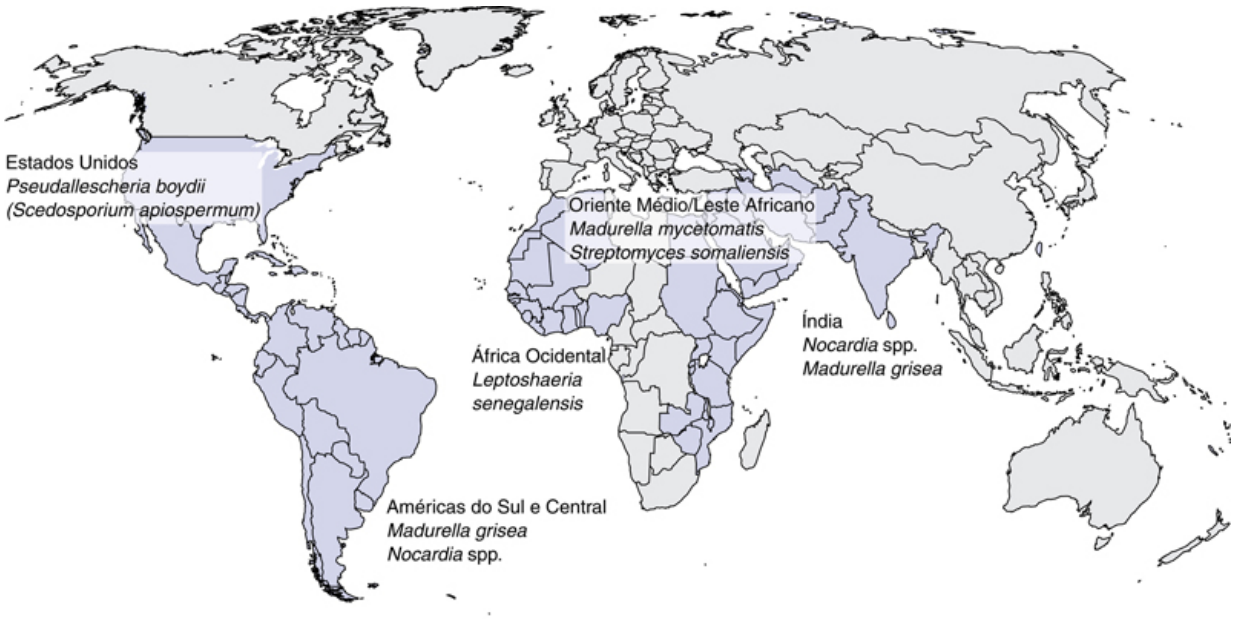

FIGURA 342-1 **Organismos predominantes do micetoma de acordo com a região.**

Patogenia

O trauma local (p. ex., arranhaduras em material vegetal) introduz um organismo causador do micetoma no interior da pele e nos tecidos subcutâneos, e inicia uma cadeia de eventos que levam a inflamação granulomatosa supurativa crônica, tumefação, formação de várias fístulas, abscessos profundos, fibrose e formação de cicatriz, além de se estender para o tecido conjuntivo adjacente através das linhas de menor resistência (fáscias) e finalmente para os ossos, músculos, nervos e bainhas de tendões, levando a alterações anatômicas grosseiras no local afetado. Além disso, um granuloma cronicamente supurado apresentando fibrose reativa e grãos, que são uma matriz composta de agregados vegetativos de agentes etiológicos e de elementos da resposta inflamatória do hospedeiro, é característico do micetoma em cortes histológicos. No entanto, essa infecção não é contagiosa. Mesmo que a genética e a imunopatogenia do micetoma não estejam bem definidas, parecem existir diferenças na suscetibilidade do hospedeiro, visto que algumas pessoas afetadas têm reações de hipersensibilidade comprometida ou tardia ou polimorfismos em genes que codificam para quimiocinas (p. ex., CCL50) e citocinas (p. ex., a IL-10).[3] No entanto, o micetoma não parece ser mais comum em hospedeiros imunocomprometidos. A falta de modelos animais apropriados que simulem as características macroscópicas da infecção humana subcutânea limita o nosso entendimento da patogenia do micetoma.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas e o processo natural do micetoma são variáveis e, em algum grau, relacionados com o agente patogênico envolvido.[4] Por exemplo, a progressão do eumicetoma tende a ser mais lenta do que a do actinomicetoma. Além disso, as lesões do eumicetoma tendem a ser mais confinadas e ter menos inflamação e menor quantidade de granulomas e fístulas, porém maior quantidade de fibrose, quando comparadas com as lesões do actinomicetoma. Fora isso, os pacientes do sexo masculino com micetoma são predominantes sobre os pacientes do sexo feminino (5:1) e a doença é normalmente observada em áreas rurais, em pessoas suscetíveis a um trauma local e a solo contaminado (p. ex., espinhos). Portanto, fazendeiros, jardineiros, lenhadores, pastores e pessoas que trabalham descalças no campo são mais suscetíveis a esta infecção. Não é de se surpreender que seja o pé o local mais envolvido no micetoma (Fig. 342-2), mas qualquer outra parte do corpo pode estar envolvida, como as mãos, as coxas, o dorso e a parte posterior da cabeça. A localização é usualmente solitária. Um edema nodular e/ou papular indolor é a manifestação precoce mais comum do micetoma, seguida por uma lenta evolução para uma enduração lenhosa indolor. Normalmente, essa infecção tem um processo crônico, inexorável, algumas vezes abrangendo várias décadas. Este é caracterizado por ciclos recorrentes, viciosos, de supuração, fistulização, superinfecção bacteriana e formação de cicatriz. As fístulas antigas podem se fechar, mas outras novas podem ocorrer e podem ser encontradas lesões-satélites. Sintomas constitucionais são surpreendentemente raros. Em particular, a presença de febre indica superinfecção bacteriana. Pode ocorrer envolvimento ósseo mimetizando clinicamente osteomielite crônica com lesões ósseas cavitárias osteolíticas, reação periosteal ou esclerose (observadas nos raios X, na tomografia computadorizada [TC] ou na ressonância magnética [RM]), osteoporose e formação reativa periosteal de osso. Tal envolvimento pode ser muito importante. Entretanto, as fraturas patológicas são raras. Além disso, uma vez que os nervos são relativamente poupados deste envolvimento, é incomum encontrar manifestações neuropáticas. Em casos crônicos, refratários e avançados, podem ser vistos deformidade e mau uso dos membros por causa da destruição dos tecidos profundos. Finalmente, uma vez que o micetoma não se dissemina hematogenicamente, a disseminação visceral não é vista. No entanto, podem se desenvolver linfadenites regionais, já que a disseminação linfática pode ocorrer (a incidência típica é de 1% a 3%, porém é mais comum no actinomicetoma, e especialmente depois de cirurgia).

FIGURA 342-2 Micetoma em um pé.
Um agricultor de 40 anos de idade da Venezuela rural com um histórico de 10 anos de edema no pé e deformidade lentamente progressiva após uma lesão causada por um martelo exibe placas crostosas crônicas, vários abscessos não endurecidos confluentes com fistulização e eliminação de grãos pretos. Os movimentos do tornozelo e da articulação do pé do paciente estão limitados, mas não há dor nas articulações. Foram realizadas biópsia da pele profunda com coloração de hematoxilina e eosina, coloração com ácido periódico de Schiff, radiografia do pé, amostragem de esfregaços de grãos pretos e uma cultura micológica. A radiografia do pé mostrou osteofibrose, destruição de superfícies articulares, osteoporose e anquilose, e cresceram em cultura espécies de *Madurella*. (Cortesia de Dr. M. Mendoza, Instituto De Biomedicina, Laboratorio de Micología, San Jose Caracas, Venezuela.)

Diagnóstico

O micetoma, principalmente nas suas formas avançadas, tem características particulares. A tríade clássica, composta de edema indolor de tecidos moles, drenagem dos tratos sinusais e extrusão de grãos, facilita o diagnóstico com um alto grau de precisão, especialmente em áreas endêmicas. Por exemplo, as aparências macroscópica e microscópica dos grãos encontrados no pus drenado das fístulas frequentemente permitem presumir um diagnóstico do patógeno agressor. Entretanto, pode ser difícil basear o diagnóstico de micetoma apenas na presença de grãos nos tecidos, pois estes podem ser compostos de organismos mortos. Além disso, os grãos podem estar contaminados por bactérias ou fungos superficiais. Portanto, um espécime de biópsia de tecido profundo é ideal para a coloração com hematoxilina e eosina, e meios de cultura seletivos apropriados para bactérias (p. ex., de Löwenstein-Jensen) e fungos (p. ex., ágar sangue e ágar dextrose Sabouraud modificado com antibióticos), e colorações (coloração de Gram, coloração de Ziehl-Neelsen modificada, metenamina de prata Gomori, coloração de ácido periódico de Schiff) são preferíveis para a detecção primária. Em alternativa, a aspiração de grãos de tratos sinusais fechados pode fornecer material para cultura.

A cultura deve ser mantida por várias semanas, já que alguns organismos causadores do micetoma (p. ex., *Nocardia* e *Streptomyces* spp.) apresentam um crescimento lento e podem levar de 4 a 6 semanas para se desenvolver. A histopatologia diferencia o eumicetoma do actinomicetoma; no entanto, a variedade de fungos que causam o eumicetoma exige a identificação por cultura, pois os organismos causadores do eumicetoma podem responder de forma diferente aos agentes antifúngicos. Da mesma forma, a reatividade cruzada, a falta de padronização e a variedade de organismos que causam o eumicetoma limitam o valor prático da sorologia. Finalmente, não existem estudos que correlacionem os testes de suscetibilidade *in vitro* com o prognóstico tanto no actinomicetoma quanto no eumicetoma.

Diagnóstico Diferencial

As manifestações específicas do micetoma são algumas vezes confundidas com aquelas de outras entidades raras.[5] Por exemplo, as lesões precoces poderiam ser confundidas com neoplasias de tecidos moles ou granulomas de corpo estranho. Além disso, o micetoma sem fístulas deve ocasionalmente ser distinguido de infecções fúngicas cutâneas crônicas, como a esporotricose (esporotricose linfática micetomatosa) e do micetoma dermatofítico. Esta última infecção, que é normalmente

vista em africanos e muitas vezes chamada de pseudomicetoma, consiste em um endurecimento granulomatoso indolor da pele e dos tecidos subcutâneos causado por uma micose que pode estar associada a grãos constituídos por fungos. Entretanto, diferentemente do micetoma, o micetoma dermatofítico está confinado à pele e aos tecidos subcutâneos e não se dissemina para a fáscia nem para o osso. De forma semelhante, a botriomicose crônica grave (causada usualmente por cocos Gram-positivos) com exsudados purulentos, grãos e drenagem dos tratos sinusais, pode ser confundida com micetoma; contudo, a presença da disseminação visceral sugere um diagnóstico de botriomicose (grave). A actinomicose (Cap. 329), que é causada por actinomicetos microaerofílicos endógenos (parte da flora normal da mucosa), tem também uma tendência para formação de grãos e de drenagem dos tratos sinusais; mas, diferentemente do micetoma, sua localização (pescoço, tórax, pelve) é bem característica. Além disso, a diferenciação entre micetomas com envolvimento ósseo e osteomielite crônica ou tumores ósseos pode ser difícil. A ultrassonografia tem sido utilizada de forma confiável para diferenciar o micetoma de qualquer tumor ou osteomielite. Os pontos circulares observados na RM (minúsculos focos hipodensos, que se acredita ser de grãos, dentro de lesões esféricas de alta hiperintensidade, que podem ser granulomas espalhados por áreas de fibrose) podem fornecer uma suspeita diagnóstica específica e precoce para o micetoma. Finalmente, nos casos de micetoma sem fístulas de drenagem, tumores malignos ou benignos de pele, lesões granulomatosas crônicas (p. ex., granuloma espinhoso, tuberculose cutânea), cromomicose e leishmaniose tegumentar são diagnósticos que devem ser excluídos. Infelizmente, a demora de meses, até anos, para se alcançar um diagnóstico específico não é incomum, mesmo nas áreas altamente endêmicas.

Tratamento

O tratamento para o micetoma deve ser individualizado.[6] Contudo, o manejo ideal não foi ainda bem estabelecido porque a literatura consiste particularmente em estudos heterogêneos e não controlados. Não existe uma abordagem "padrão-ouro" para o tratamento, e não há um agente único eficaz contra todos os organismos causadores de micetoma. Portanto, o tratamento de sucesso necessita de um diagnóstico confiável, da diferenciação entre actinomicetoma e micetoma, e da identificação do organismo causador. O grau de invasão tecidual, especialmente o envolvimento ósseo (determinado por estudos radiológicos), o local afetado e a etiologia específica diagnóstica também determinam o tipo e a intensidade do tratamento. Estudos recentes indicam que a ressonância magnética e a tomografia computadorizada (mais sensível, em particular para o micetoma envolvendo osso) são especialmente úteis para estadiar a doença.

Em geral, considerando a refratariedade do eumicetoma ao tratamento médico, a cirurgia desempenha um papel mais proeminente.[7] Por outro lado, havendo resposta satisfatória do actinomicetoma ao tratamento medicamentoso (taxa de sucesso de até 90%) e o risco reconhecido de disseminação linfática subsequente à cirurgia, a administração crônica de antibióticos é o principal pilar do manejo do actinomicetoma.

Para o actinomicetoma, o tratamento consiste primariamente em tratamento antibiótico crônico (por, no mínimo, 9 a 12 meses) em conjunto com cirurgia de excisão limitada do tumor em casos selecionados; o tratamento combinado é preferido devido ao potencial sinergismo. Vários medicamentos (trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclinas, dapsona, estreptomicina) têm sido usados em diferentes sequências e combinações, de acordo com o organismo específico do actinomicetoma (p. ex., trimetoprim-sulfametoxazol com ou sem dapsona para espécies de *Nocardia*, estreptomicina com dapsona para *A. madurae*). A estreptomicina parenteral é geralmente reservada para os casos que não respondem ao tratamento oral. As respostas a esses fármacos costumam ocorrer lentamente (em pelo menos 1 mês). Além disso, a recaída não é incomum, e podem ser necessários vários ciclos de tratamento para a doença recorrente cronicamente. Efeitos colaterais e falta de adesão ao tratamento após administração prolongada de antibióticos são problemas comuns.

Para o eumicetoma, no entanto, o tratamento médico produziu resultados mistos. Os melhores resultados foram obtidos com a utilização prolongada (9 a 12 meses) de imidazóis orais (p. ex., 200 a 400 mg/dia de cetoconazol ou 200 a 400 mg/dia de itraconazol). A experiência com os triazóis mais recentes (p. ex., voriconazol ou posaconazol) ou com a terbinafina alilamina (com ou sem itraconazol concomitante), embora encorajadora, ainda não é tão extensa.[8] Posaconazol ou voriconazol pode revelar-se especialmente útil para o tratamento do eumicetoma por *S. apiospermum* (*P. boydii*), um fungo que não é suscetível ao cetoconazol ou ao itraconazol. A anfotericina B intravenosa e suas formulações lipídicas também foram usadas para os casos refratários, mas os resultados foram decepcionantes. Isto não é surpreendente, pois a maioria dos organismos causadores de eumicetoma (p. ex., *P. boydii*) são resistentes à anfotericina B *in vitro*.

A necessidade de cirurgia para o micetoma e a sua extensão dependem do agente etiológico e, mais importante, da extensão da lesão. No tratamento de lesões localizadas iniciais, a cirurgia precoce com margens alargadas é curativa. Embora sejam potencialmente curativas, as cirurgias mutilantes e desfigurantes (p. ex., amputação) são reservadas para os casos muito avançados ou refratários. Além disso, depositar confiança total na cirurgia poderia resultar em recorrência ou mesmo em disseminação da doença devido à excisão incompleta da lesão.

O prognóstico do micetoma depende do local da lesão e do grau de envolvimento tecidual (p. ex., é pior quando há envolvimento do dorso, por causa da cicatrização deficiente, ou na presença de destruição óssea) e, mais importante, da

presteza do diagnóstico, e do monitoramento da recorrência e da extensão para outros tecidos, especialmente para os ossos. A TC e a RM são exames importantes para a detecção precoce do envolvimento ósseo.

Por último, uma vez que o micetoma representa um fardo socioeconômico significativo, ainda que frequentemente ignorado, para os países tropicais e subtropicais,[1] todos os esforços para a sua prevenção devem ser feitos. Existe uma vacina para essa entidade, e a educação de pessoas em situação de risco em áreas endêmicas é fundamental (p. ex., evitar andar descalço). Finalmente, o pronto encaminhamento para a quimioterapia e/ou cirurgia curativa precoce poderia levar a um melhor resultado desta infecção crônica de difícil tratamento.

Referências Gerais

1. Van Belkum A, Fahal A, van de Sande WW. Mycetoma caused by Madurella mycetomatis: a completely neglected medico-social problem. *Adv Exp Med Biol*. 2013;764:179–189.
2. Estrada R, Chavez-Lopez G, Estrada-Chavez G, et al. Eumycetoma. *Clin Dermatol*. 2012;30:389–396.
3. Mhmoud NA, Fahal AH, van de Sande WW. The association between the interleukon-10 cytokine and CC chemokine ligand 5 polymorphisms and mycetoma granuloma formation. *Med Mycol*. 2013;51:527–533.
4. Bonifaz A, Tirado-Sánchez A, Calderón L, et al. Mycetoma: experience of 482 cases in a single center in Mexico. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3102.
5. van de Sande WW, Fahal AH, Goodfellow M, et al. Merits and pitfalls of currently used diagnostic tools in mycetoma. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e2918.
6. Welsh O, Al-Abdely HM, Salinas-Carmona MC, et al. Mycetoma medical therapy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3218.
7. Fahal AH, Shaheen S, Jones DH. The orthopaedic aspects of mycetoma. *Bone Joint J*. 2014;96B(3):420–425.
8. Chowdhary A, Meis JF, Guarro J, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(suppl 3):47–75.

No Brasil

Duas séries de casos publicadas com grande intervalo de tempo, relativas a pacientes atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, mostram que a maioria dos pacientes com micetoma era do sexo masculino, procedente de zona rural de diferentes regiões brasileiras, principalmente do Nordeste, e que as lesões normalmente atingiam os pés. Em 154 casos atendidos, de 1944 a 1978, observou-se predominância de actinomicetoma, com 73%, enquanto na série de 27 casos, de 1990 a 2000, as proporções de actinomicetoma e eumicetoma foram semelhantes. A resposta ao tratamento foi variável.

Bibliografia

Castro LG, Casals JP. Clinical and mycologic findings and therapeutic outcome of 27 mycetoma patients from São Paulo, Brazil. *International Journal of Dermatology*. 2008;47:160–163.

Lacaz CS. Distribuição geográfica de micetomas no Brasil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 1981;56:167–172.

Infecções fúngicas dematiáceas

Peter G. Pappas

Definição

Os fungos dematiáceos representam um grande grupo de organismos fúngicos caracterizados pela presença de melanina abundante na parede da célula, o que dá origem a uma coloração marrom-preta em meios de cultura artificial e que pode ser observada em amostras histopatológicas. Um termo relacionado, *feo-hifomicose*, refere-se genericamente à infecção por estes fungos pigmentados. Os dois termos são frequentemente usados como sinônimos, mas quando fungos dematiáceos são revistos, três condições clínicas distintas são encontradas: eumicetoma (p. ex., pé de Madurai), cromomicose (também conhecida como cromoblastomicose) e feo-hifomicose. Os eumicetomas são abordados no Capítulo 342. Este capítulo centra-se nas duas últimas entidades.

Os Patógenos

Mais de cem fungos dematiáceos foram identificados como causas de colonização ou doença em humanos. Os organismos mais comuns e suas condições relacionadas estão listados na Tabela 343-1 . A taxonomia dos fungos dematiáceos é um pouco confusa porque esses organismos pertencem a diferentes classes, entre elas Hyphomycetes, Ascomycetes, Basidiomycetes, Coelomycetes e Zygomycetes. Os agentes mais comuns de feo-hifomicose incluem espécies nos seguintes gêneros: *Bipolaris*, *Curvularia*, *Exophiala*, *Cladosporium*, *Cladophialophora*, *Alternaria*, *Exserohilum*, *Ochroconis*, *Wangiella*, *Phialophora*, *Scedosporium*, *Phaeoacromonium* e *Chaetomium*. Estes agentes são saprófitas onipresentes no solo e em matéria em decomposição, e alguns são patógenos importantes de plantas. Nos tecidos, estes organismos existem como células de hifas septadas leveduriformes ou como uma combinação de levedura e hifas. Muitos têm uma aparência histológica semelhante à das espécies de *Aspergillus* e *Fusarium*, mas podem ser facilmente distinguidos com base na coloração positiva para melanina no procedimento Fontana-Masson.

Tabela 343-1

Fungos dematiáceos e doenças associadas

CONDIÇÃO CLÍNICA	AGENTES ETIOLÓGICOS COMUNS
Cromomicose	*Fonsecaea pedrosoi*
	Cladophialophora carrionii
	Phialophora verrucosa
Doença cutânea ou subcutânea	*Exophiala jeanselmei*
	Wangiella dermatitidis
	Phialophora spp.
	Bipolaris spp.
	Alternaria spp.
Sinusite	*Bipolaris* spp.
	Curvularia spp.
	Exserohilum spp.
	Alternaria spp.
Sistema nervoso central	*Cladophialophora bantiana*
	Ochroconis gallopavum
	Rhinocladiella mackenziei
	Chaetomium altrobrunnium
Associada aos cuidados de saúde	*Exserohilum rostratum*
	Exophilia spp.
Disseminada	*Wangiella dermatitidis*
	Exophiala jeanselmei
	Bipolaris spp.
	Ochroconis gallopavum
	Phialophora spp.
	Scedosporium prolificans

A cromomicose (anteriormente conhecida como cromoblastomicose) é uma infecção subcutânea crônica da pele que é observada com mais frequência nos trópicos. Praticamente todos os casos de cromomicose são causados por três espécies: *Fonsecaea pedrosoi*, *Cladosproium carrionii* e *Phialophora verrucosa*. O aspecto histológico característico é marcado pela presença de corpos de paredes espessas, marrom-escuros, conhecidos como *células esclerosadas* ou *moedas de cobre*, que representam organismos individuais e podem ser vistos em grupos ou como células individuais. Os fungos etiológicos que causam a cromomicose são indistinguíveis no exame histológico do tecido.

Epidemiologia e fisiopatologia

Os agentes da cromomicose e da feo-hifomicose são encontrados em todo o mundo. Embora não haja nenhuma área endêmica única para a maioria destas infecções,algumas observações são relevantes. A sinusite fúngica alérgica associada a fungos dematiáceos parece ser mais comum no Sul dos Estados Unidos. As infecções crônicas dos membros inferiores são mais comumente vistas em homens e em áreas tropicais. A cromomicose é mais prevalente em populações rurais nos trópicos e é hiperendêmica em determinadas áreas geográficas, como Madagascar, Brasil e outros países latino-americanos, onde a maioria das infecções é causada por *Fonsecaea pedrosoi* e *Cladosporium carrionii*.[1]

A maioria das infecções cutâneas ocorre como resultado de trauma ligeiro da pele e inoculação direta do organismo. Outros fatores de risco são o abuso de drogas intravenosas, sinusite crônica, imersão em água doce e corticoterapia crônica.

No mundo desenvolvido, a feo-hifomicose é uma importante infecção fúngica emergente, particularmente entre pacientes imunocomprometidos, como receptores de transplante de órgão sólido e de células-tronco hematopoiéticas, pacientes com neutropenia prolongada e outros indivíduos cronicamente imunocomprometidos. A feo-hifomicose é relatada em pacientes infectados pelo HIV, mas é muito menos comum do que outros fungos oportunistas. A doença invasiva extracutânea ocorre em pacientes saudáveis, mas é muito menos comum.

A epidemia recente nos EUA de meningite fúngica, abscesso epidural, sacroileíte, osteomielite vertebral, discite e artrite periférica causada por *Exserohilum rostratum* após injeção de acetato de metilprednisolona contaminado manipulado de uma única farmácia é um exemplo notável do risco de infecções fúngicas por dematiáceos decorrente de procedimentos invasivos no contexto dos cuidados de saúde.[2-4] Nesta epidemia, foram identificadas mais de 750 pessoas com infecção associada à injeção, das quais quase 10% morreram em consequência direta da infecção. Relatórios anteriores de infecção devido às espécies *Exophiala* após injeções de esteroides contaminados, implantes mamários infectados, outros materiais protéticos e, ocasionalmente, cateteres e fluidos intravenosos contaminados sublinham ainda mais a importância destes patógenos como potenciais infecções associadas aos cuidados de saúde.

Manifestações clínicas

A cromomicose manifesta-se como uma lesão cutânea ou subcutânea que pode variar em tamanho de uma pequena pápula a uma grande placa confluente envolvendo uma parte importante de uma extremidade. Podem ser vistas lesões simples ou múltiplas, e pode ocorrer ulceração. As lesões podem permanecer inalteradas no tamanho e consistência durante meses ou anos, embora a maioria tenda a progredir na ausência de tratamento específico. As lesões crônicas podem se tornar secas e com crosta com uma borda elevada, que pode ser lisa ou irregular. As lesões múltiplas podem coalescer para formar placas maiores, nas quais pode se desenvolver uma cicatriz central. Ocasionalmente, as lesões assumem uma aparência verrucosa. O diagnóstico diferencial inclui outras infecções fúngicas, como blastomicose, coccidioidomicose, esporotricose, histoplasmose e paracoccidioidomicose. A nocardiose e a micobacteriose cutânea também podem imitar as lesões de cromomicose. As lesões cutâneas geralmente permanecem confinadas a um local anatômico, embora possa ocorrer linfangite nodular e autoinoculação resultando em doença cutânea multifocal. As complicações mais comuns são desfiguração local devida à formação de cicatrizes e extenso envolvimento do tecido. Pode ocorrer doença disseminada envolvendo órgãos viscerais, mas isso é raro.

A feo-hifomicose está associada a várias síndromes clínicas bem descritas. A infecção *superficial* é caracterizada por *tinea nigra* e *piedra preta*. *Tinea nigra* é um escurecimento da pele causado pelo crescimento de *Phaeoannellomyces werneckii* no estrato córneo. *Piedra preta* está associada ao desenvolvimento de espessamento focal sobre a haste do cabelo e resulta da colonização da mesma por *Piedraia hortae*. A feo-hifomicose *cutânea* envolve estruturas mais profundas da pele e resulta em dermatomicose e onicomicose; com frequência, esta se deve a agentes tais como espécies de *Scytalidium* e *Phyllosticta*.

A feo-hifomicose *subcutânea* é relativamente comum e pode ser confundida com a cromomicose. Os pacientes têm nódulos subcutâneos discretos ou cistos que resultam de inoculação direta ou trauma penetrante. Os organismos mais comuns são *Exophiala jeanselmei*, *Wangiella dermatitidis* e espécies de *Phialophora*. Após trauma ou cirurgia da córnea, pode ocorrer *queratite micótica* como resultado de infecção por *Curvularia*, *Exophiala* e espécies *Exserohilum*.

Infecções relacionadas com corpo estranho são vistas em pacientes submetidos a diálise peritoneal ambulatorial crônica, nos quais a peritonite fúngica se desenvolve, em pacientes com cateteres intravenosos, e ocasionalmente em outros dispositivos como os implantes mamários.

A *sinusite fúngica* está comumente associada aos fungos dematiáceos e pode-se manifestar como sinusite alérgica fúngica, uma bola fúngica (eumicetoma) em uma cavidade do seio, e sinusite fúngica invasiva associada a extensão aos ossos, tecidos moles e sistema nervoso central.[5] Esta última manifestação é indistinguível da zigomicose rinocerebral ou sinusite invasiva por *Aspergillus*. As espécies *Bipolaris*, *Curvularia* e *Alternaria* são os organismos que mais frequentemente causam sinusite fúngica invasiva.

A feo-hifomicose *sistêmica* pode resultar da extensão direta de uma área colonizada ou disseminação de uma fonte distante. A maioria dos pacientes com doença sistêmica tem imunossupressão subjacente significativa e os organismos têm uma propensão para o envolvimento do cérebro, pulmões, endocárdio e outros órgãos viscerais. Entre os pacientes com doença primária do sistema nervoso central, *Cladophialophora bantiana*, *Ochroconis gallopavum*, *Rhinocladiella mackenziei* e *Chaetomium altrobrunnium* são os agentes etiológicos mais comuns, e a maioria destes pacientes são de qualquer forma saudáveis e sem imunodeficiência subjacente conhecida. Entre os pacientes imunocomprometidos, *Ochroconis gallopavum*, *Bipolaris* spp. e *Exophiala* spp. são vistos mais comumente.

Uma forma única de feo-hifomicose sistêmica foi vista recentemente na epidemia de meningite fúngica devido a injeções de acetato de metilprednisolona contaminadas com *Exserohilum rostratum*, como mencionado anteriormente. Os pacientes com a forma meníngea desta infecção apresentavam sintomas que variavam de sintomas locais devido a abscesso epidural até complicações devastadoras tais como meningite grave e trombose basilar. Entre os indivíduos com envolvimento extraneural, estavam aqueles com sacroileíte focal e artrite periférica.[6]

Diagnóstico

O diagnóstico de feo-hifomicose é sugerido pela análise direta de uma amostra clínica com uma preparação de hidróxido de potássio a 10% ou por colorações especiais para demonstrar a pigmentação nas paredes celulares destes organismos. No caso dos pacientes com cromomicose, o achado de células escleróticas ou moedas de cobre em biópsia de pele é característico, e as colorações especiais são, em geral, desnecessárias. Nos pacientes com outras formas de feo-hifomicose, a coloração de Fontana-Masson é útil para distinguir os organismos com teor de melanina significativo. A cultura continua sendo o "padrão-ouro" pelo qual um diagnóstico etiológico específico é estabelecido, e a identidade do organismo é amplamente baseada na morfologia da colônia e microscópica. Um ensaio diagnóstico com base na reação em cadeia da polimerase para *Exserohilum rostratum* foi desenvolvido no contexto de um surto de meningite fúngica e serviu como um marcador confiável da infecção em pacientes que foram expostos a injeções de esteroides contaminadas.[7] Geralmente, não estão disponíveis estudos sorológicos e de diagnóstico molecular para outros organismos.

Tratamento

Para a cromomicose, a excisão cirúrgica de uma lesão cutânea ou subcutânea é muitas vezes curativa, embora o tratamento antifúngico geralmente seja dado em conjunto com a cirurgia.[8] Há poucos estudos clínicos e nenhum grande estudo randomizado que avaliem a eficácia do tratamento antifúngico para esta condição. Historicamente, 5-flucitosina (150 mg/kg/dia de 5-FC) foi preconizada para o tratamento oral da cromomicose com base na sua atividade moderada *in vitro* e na experiência clínica. Devido à disponibilidade limitada, à necessidade de um tratamento prolongado e à necessidade de monitoramento dos níveis séricos, a 5-FC é pouco usada para este propósito. Os triazóis, incluindo o itraconazol (200 mg por via oral duas vezes ao dia), o voriconazol (200 mg duas vezes ao dia) e o posaconazol (300 mg por dia), demonstram a melhor atividade *in vitro*, apesar dos estudos clínicos com estes agentes serem muito limitados. A terbinafina (500 mg por via oral duas vezes ao dia) também tem sido utilizada com sucesso para o tratamento da cromomicose e é uma alternativa eficaz ao tratamento com azóis.

A anfotericina B tem uma modesta atividade *in vitro* contra a maioria dos fungos dematiáceos e é mais frequentemente reservada para pacientes com risco de vida ou doença disseminada. Entre os triazóis, o posaconazol oferece o maior potencial no ambiente clínico com base em relatos avulsos de pacientes com infecção do sistema nervoso central, mas não estão disponíveis dados clínicos comparativos devido à relativa raridade destas infecções. A maioria dos pacientes com infecções epidêmicas por *Exserohilum rostratum* foi tratada com voriconazol (intravenoso e, em seguida, por via oral) com ou sem uma formulação lipídica de anfotericina B por causa do envolvimento grave do sistema nervoso central, e relatos sugerem que essa abordagem tem sido geralmente bem-sucedida. A duração do tratamento antifúngico para qualquer das infecções fúngicas sistêmicas dematiáceas não está definida, mas provavelmente deve ser continuada durante pelo menos 6 meses ou até 1 mês após a resolução de todos os sinais e sintomas de doença.

Referências Gerais

1. Revankar SG, Sutton DA. Melanized fungi in human disease. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:884–928.
2. Kainer MA, Reagan DR, Nguyen DB, et al. Fungal infections associated with contaminated methylprednisolone in Tennessee. *N Engl J Med*. 2012;367:2194–2203.
3. Chiller TM, Roy M, Nguyen D, et al. Clinical findings for fungal infections caused by methylprednisolone injections. *N Engl J Med*. 2013;369:1610–1619.
4. Smith RM, Schaefer MK, Kainer MA, et al. Fungal infections associated with contaminated methylprednisolone injections. *N Engl J Med*. 2013:1598–1609.
5. McCarthy M, Rosengart A, Schuetz AN, et al. Mold infections of the central nervous system. *N Engl J Med*. 2014;371:150–160.
6. Ritter JM, Muehlenbachs A, Blau DM, et al. Exserohilum infections associated with contaminated steroid injections: a clinicopathologic review of 40 cases. *Am J Pathol*. 2013;183:881–892.

7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).Spinal and paraspinal infections associated with contaminated methylprednisolone acetate injections: Michigan, 2012-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62:377–381.
8. Chowdhary A, Meis JF, Guarro J, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(suppl 3):47–75.

No Brasil

Os principais agentes etiológicos relacionados com a cromomicose no território brasileiro são Phialophora verrucosa e Fonsecaea pedrosoi. A doença acomete principalmente homens de 41 a 70 anos de idade, trabalhadores rurais, e as lesões mais frequentes ocorrem em membros inferiores.

A feo-hifomicose é uma manifestação rara, sendo reportados cerca de vinte casos no país, no período de 1979 a 2007.

Bibliografia

Fernandes NC, et al. Subcutaneous phaeohyphomycosis caused by Cladophialophora sp: a case report. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2007;49:109–112.

Londero AT, Ramos CD. Chromomycosis: A clinical and mycological study of thirty-five cases observed in the hinterland of Rio Grande do Sul, Brazil. *American Journal of Tropical Medicine an Hygiene*. 1976;25:132–135.

Silva JP, et al. Chromoblastomycosis: a retrospective study of 325 cases on Amazonic Region (Brazil). *Mycopathologia*. 1999;143:171–175.

Tratamento antiparasitário

Richard D. Pearson

Viagens internacionais, imigração generalizada e um número crescente de pessoas com imunidade comprometida devido ao HIV/AIDS, transplantes de órgãos, corticosteroides e outras condições resultaram no aumento da atenção às doenças parasitárias em todo o mundo. Uma variedade de fármacos está disponível para tratá-las, mas os médicos que atuam nos países industrializados muitas vezes não estão familiarizados com o seu uso. O foco deste capítulo são as suas indicações terapêuticas, a farmacologia e os principais efeitos colaterais. As generalizações surgem e elas ajudam na organização de uma quantidade enorme de informações.

Ao considerar a quimioterapia das doenças parasitárias, é útil classificar as infecções entre aquelas causadas pelos helmintos (vermes multicelulares dotados de estruturas internas complexas) e pelos protozoários (organismos unicelulares que se reproduzem por meio da divisão celular). Os helmintos podem ser divididos em nematódeos (vermes cilíndricos), que, por sua vez, são subdivididos entre aqueles que infectam o trato gastrintestinal e aqueles que infectam o corpo todo; e em platelmintos (vermes achatados), subdivididos em cestódeos (parasitas com o corpo dividido por anéis ou proglotes) e trematódeos (vermes planos em forma de folha).

Os protozoários podem ser agrupados como aqueles que vivem em condições anaeróbias do trato gastrintestinal ou na vagina e aqueles que vivem anaerobicamente espalhados pelo corpo. As infecções mais prevalentes por protozoários sistêmicos são atribuíveis aos membros do Apicomplexa, que causam a malária, a babesiose e a toxoplasmose, e aos membros da Kinetoplastida, que são responsáveis pela doença de Chagas, tripanossomíase africana humana (doença do sono) e leishmaniose.

Os Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) fornecem informações detalhadas sobre o diagnóstico e o tratamento de doenças parasitárias por meio do seu *site* (www.cdc.gov). Uma excelente compilação de recomendações terapêuticas está disponível em forma tabular na *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, "*Drugs for Parasitic Infections*" (disponível em www.medicalletter.org). Muitos medicamentos antiparasitários estão disponíveis comercialmente nos Estados Unidos, enquanto outros só podem ser obtidos a partir do fabricante, de farmácias especiais ou pelo serviço de fármacos dos CDC. Alguns estão disponíveis por meio de novos protocolos de fármacos de investigação. Vários medicamentos que são utilizados para o tratamento de doenças parasitárias são também ativos contra os agentes patogênicos bacterianos ou fúngicos comuns. Eles são discutidos em outra parte deste livro (Caps. 287 e 331).

Tratamento anti-helmíntico

Vermes Cilíndricos Intestinais (Nematódeos)

Os vermes cilíndricos gastrintestinais transmitidos pelo solo (Cap. 357) estão entre os parasitas mais prevalentes do mundo, e há boas opções terapêuticas para eles. O *Ascaris lumbricoides*, os ancilostomídeos *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanos*, como também o *Trichuris trichiura* infectam cerca de 1 bilhão de pessoas em todo o mundo. Muitos moradores dessas áreas abrigam mais de um patógeno transmitido pelo solo.

O ***albendazol*** tem um amplo espectro de atividade contra lombrigas intestinais. É ativo contra *A. lumbricoides*, ancilostomídeos e *T. trichiura*. Administrado em uma dose única de 400 mg, tem sido usado com sucesso em programas de tratamento em massa para crianças que vivem em áreas de alta prevalência. No entanto, a reinfecção é comum, e o tratamento é muitas vezes repetido em intervalos de 3 a 4 meses. Os CDC recomendam o tratamento presuntivo de refugiados de regiões endêmicas com uma única dose de albendazol (600 mg), a ser administrada no exterior antes da partida para os Estados Unidos. Este tem sido altamente eficaz e bem tolerado em refugiados da África e do Sudeste Asiático.[1] Doses diárias de albendazol por 3 dias são recomendadas para pessoas com infecção grave por *T. trichiura*. Duas doses diárias de 600 mg de albendazol durante 7 dias são utilizadas como uma alternativa à ivermectina para o tratamento da infecção por *Strongyloides stercoralis*. Podem ocorrer falhas com qualquer um dos fármacos, e eles são muitas vezes utilizados juntos por períodos mais longos para tratar os indivíduos com hiperinfecção disseminada. O albendazol é eficaz contra oxiúros numa dose única que é repetida em duas semanas. Pode ser utilizado contra a larva migrans cutânea, que surge dos estágios migratórios do *Ancylostoma braziliense* e outros helmintos intestinais de animais. É o medicamento de escolha para a triquinose, e é uma alternativa para o tratamento contra espécies de *Trichostrongylus* e *Capillaria philippinensis*.

O ***mebendazol***, administrado duas vezes por dia em uma dose de 100 mg oralmente por 3 dias, tem um espectro de atividade similar ao albendazol contra *A. lumbricoides*, ancilostomídeos e *T. trichiura*. Neste regime, ele é mais eficaz do que uma dose única de albendazol e é considerado o tratamento de escolha para *T. trichiura*. Uma dose única de 500 mg de mebendazol tem sido utilizada em programas de tratamento em massa. Também é efetivo para o tratamento de oxiúros na dose de 100 mg por via oral seguida de uma segunda dose 2 semanas depois. É uma alternativa ao albendazol no tratamento da triquinose. O mebendazol é fracamente absorvido e não é eficaz contra *S. stercoralis*.

O ***pamoato de pirantel*** é um medicamento relativamente seguro, fracamente absorvido e de venda livre, com atividade contra *A. lumbricoides*, ancilostomídeos e oxiúros, mas não é eficaz contra *T. trichiura* ou *S. stercoralis*. Quando utilizado contra oxiúros, é administrado como uma suspensão oral na dose de 11 mg/kg (com um máximo de 1 g), com outra dose após 2 semanas. A combinação de ***pamoato de oxantel***, 20 mg/kg, e ***albendazol***, 400 mg, administrada em dias consecutivos, foi recentemente considerada resultar em taxas mais elevadas de cura e de redução de ovos no caso de infecção por *T. trichiura* do que o tratamento-padrão.[A1]

A ***ivermectina*** na dose de 200 μg/kg administrada por via oral uma vez por dia durante 2 dias é considerada o tratamento de escolha para *S. stercoralis*.[2] Também é recomendada para tratar larva migrans cutânea e *A. lumbricoides*, mas não para os ancilostomídeos. É uma alternativa ao albendazol no tratamento de *T. trichiura*. O albendazol, o mebendazol, o pamoato de pirantel e a ivermectina substituíram vários anti-helmínticos mais antigos, que eram mais tóxicos, tais como a piperazina e o tiabendazol, ou menos eficazes.

Vermes Cilíndricos Sistêmicos (Nematódeos)

A ***dietilcarbamazina*** é o medicamento de escolha para as infecções causadas pelas filárias linfáticas (Cap. 358) *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* e *Brugia timori*, e também para as pessoas portadoras de eosinofilia pulmonar tropical. O fármaco promove a destruição das microfilárias destas espécies pelo organismo do próprio hospedeiro e também danifica ou destrói os vermes adultos. Os efeitos inflamatórios secundários são comuns e em parte devidos à liberação de lipopolissacarídeo da bactéria endossimbiótica *Wolbachia* de dentro de filárias morrendo. A *Wolbachia* é necessária para o desenvolvimento da filária e é um alvo potencial do medicamento. O uso a longo prazo com doxiciclina mostrou resultar na sua eliminação e tem sido usada para tratamento. A dietilcarbamazina também é usada para as infecções *Loa loa* em pessoas com microfilaremia aceitavelmente baixa (<8.000/mL). Em pessoas com níveis mais elevados, o tratamento pode resultar em encefalopatia. Nesse caso, aférese ou tratamento com albendazol é usado primeiro para reduzir o número de microfilárias. A dietilcarbamazina também serve profilaticamente para *L. loa*. A ivermectina tem atividade contra as microfilárias de *W. bancrofti*, espécies de *Brugia e L. loa*, mas não mata parasitas adultos e não é recomendada para o tratamento desses organismos.

A ***ivermectina*** é o tratamento de escolha para a oncocercose.[A2] É administrada em dose única de 150 μg/kg. Ela não mata o *Onchocerca volvulus* adulto, mas diminui a produção de ovos e reduz as microfilárias na pele e nos olhos. Normalmente, é necessário um intervalo de 6 a 12 meses entre as administrações deste medicamento até que o paciente não tenha sintomas. Os lucros procedentes do uso de ivermectina no tratamento contra o verme cardíaco canino *Dirofilaria immitis* permitiram ao fabricante a distribuição gratuita do medicamento para moradores de áreas em desenvolvimento com oncocercose. A dietilcarbamazina não deve ser utilizada para a oncocercose. Este agente mata as microfilárias de *O. volvulus* rapidamente, mas a liberação de antígenos parasitários e *Wolbachia* pode resultar em respostas inflamatórias ocular e sistêmica graves. Esta última é conhecida como a reação Mazzotti. A ivermectina está associada a morte menos rápida da microfilária e a reações menos graves.

Tênias (Cestódeos)

O ***praziquantel*** tem um amplo espectro de atividade contra tênias (Cap. 354) e fascíolas. É o medicamento de escolha para tênias adultas no trato intestinal humano. É eficaz contra *Taenia solium* (tênia do porco), *Taenia saginata* (tênia do boi), *Diphyllobothrium latum* (tênia do peixe) e *Hymenolepis nana* (tênia anã), quando administrada em dose única. A niclosamida, que não é absorvida, é uma alternativa eficaz para o tratamento de *T. saginata* e *D. latum*. Também mata *T. solium* adulta; mas, quando ocorre a desintegração do verme e a consequente liberação de ovos viáveis no lúmen intestinal, há, teoricamente, a possibilidade de autoinfecção. No caso da *H. nana*, a administração de 500 mg de nitazoxanida duas vezes ao dia por 3 dias é uma alternativa ao uso de praziquantel. Também age contra a *T. saginata* e, pelo menos potencialmente, contra outras espécies de tênia.

Neurocisticercose causada pela fase larvarial ou tecidual da *T. solium* é a principal causa de convulsões e outras anormalidades do sistema nervoso central (SNC) em residentes de áreas endêmicas da América Latina e de outras regiões. Os sintomas podem resultar da presença física de cisticercos, mas a inflamação induzida pela liberação de antígenos de cisticercos mortos é muitas vezes mais importante. Tanto o albendazol como o praziquantel são capazes de matar os cisticercos no cérebro; o albendazol é o medicamento de escolha por razões farmacocinéticas. Seu uso depende da síndrome clínica. Os corticosteroides são administrados concomitantemente e, por vezes, sozinhos para reduzir a resposta inflamatória e o aumento da pressão intracraniana associado a esta. O albendazol é administrado durante 15 a 30 dias em doses de 400 mg duas vezes ao dia. O praziquantel é administrado em 100 mg/kg divididos em três doses no 1° dia seguidas por 50 mg/kg divididos em três doses por 29 dias. A administração concomitante de corticosteroides aumenta a concentração sérica de albendazol, mas diminui a de praziquantel. Nem albendazol nem praziquantel devem ser usados se

houver cisticercos no olho ou na medula espinhal, pois a liberação de antígenos pode desencadear uma reação inflamatória local destrutiva.

A cirurgia ou o procedimento que combina aspiração percutânea/injeção de produtos químicos/reaspiração (PAIR) é a abordagem preferida para cistos *Echinococcus granulosus*. O albendazol é usado para a infecção por *E. granulosus* e *Echinococcus multilocularis* inoperável, e em pessoas em que por outras razões o tratamento médico é preferido. Administrado numa dose de 400 mg duas vezes ao dia para adultos, em geral durante 1 a 6 meses, o albendazol pode curar um terço dos cistos simples no fígado por *Echinococcus granulosus*. Ele também é administrado antes de PAIR ou cirurgia guiados por ultrassom para evitar a semeadura do peritoneu no caso de extravasamento do conteúdo do cisto. Supressão da medula óssea e hepatite potencialmente fatal são preocupações em relação a pessoas que receberam albendazol em alta dose por tempo prolongado.

Vermes Planos de Aspecto Foliáceo (Trematódeos)

O ***praziquantel*** é o medicamento de escolha para o tratamento de todas as formas de esquistossomose (Cap. 355), assim como para vermes planos intestinais, pulmonares e hepáticos (Cap. 356), com exceção do *Fasciola hepatica*. No caso da esquistossomose, dependendo da espécie envolvida, são administradas duas ou três doses em um único dia. Os vermes planos foliáceos são combatidos com três doses em 1 ou 2 dias, também dependendo da espécie. A oxamniquina é uma alternativa para o *Schistosoma mansoni*, porém é mais tóxica e menos eficaz. Oxamniquina em grandes doses é recomendada para infecções por *S. mansoni* adquiridas em áreas do Egito ou da África equatorial, onde o parasita é menos suscetível. Tanto o praziquantel como o albendazol podem ser utilizados para tratar infecções por *Clonorchis sinensis*. A *F. hepatica* responde ao agente veterinário triclabendazol. O bitionol, que é mais tóxico, e a nitazoxanida são alternativas.

Medicamentos Utilizados contra Infecções Helmínticas

O ***albendazol*** é pouco solúvel em água, mas é bem absorvido quando administrado junto com uma refeição gordurosa. É rapidamente transformado pelo metabolismo no fígado em sulfóxido de albendazol, que possui excelente atividade anti-helmíntica. A meia-vida sérica do sulfóxido de albendazol é de 8 a 9 horas. A excreção desse e de outros metabólitos é realizada primariamente através dos rins. O albendazol se liga à tubulina dos parasitas suscetíveis, inibindo a montagem de microtúbulos e diminuindo a absorção de glicose. Ele não afeta a tubulina humana. Também inibe a enzima fumarato redutase em helmintos. A administração concomitante de dexametasona, frequentemente utilizada para prevenir edema cerebral em indivíduos com neurocisticercose, aumenta a concentração sorológica do albendazol em aproximadamente 50%. A concentração do albendazol no líquido cefalorraquidiano é de cerca de 40% a da sérica.

Geralmente, o albendazol é bem tolerado quando administrado em dose única para o tratamento de infecções intestinais por nematódeos, embora se possa acontecer desconforto gastrintestinal ou os pacientes possam experimentar migração de *A. lumbricoides* adultos a partir do nariz ou da boca ou vê-los em suas fezes. Em doses mais elevadas e de maior duração, também é utilizado para pessoas com neurocisticercose. Os corticosteroides são administrados concomitantemente para reduzir a inflamação intracraniana e o resultante aumento da pressão. O albendazol é contraindicado para pacientes com cisticercos no olho ou da medula espinhal. O tratamento prolongado com altas doses do agente, como o recomendado para a doença equinocócica, pode ser complicado por alopecia, hepatite ou supressão da medula óssea, o que nem sempre é reversível após a descontinuação do fármaco. Albendazol é embriotóxico em animais e contraindicado durante a gravidez.

O ***mebendazol*** também é pouco solúvel em água e é relativamente mal absorvido pelo trato gastrintestinal. Isto é vantajoso para o tratamento de parasitas intestinais, mas limita a sua eficácia contra helmintos alojados nos tecidos. A porção absorvida do medicamento é metabolizada pelo fígado e excretada através da urina. O mebendazol se liga seletivamente à tubulina helmíntica, bloqueia a construção de microtúbulos e inibe a absorção de glicose, levando à depleção dos estoques de glicogênio e, por fim, à morte do parasita. É relativamente bem tolerado nas doses utilizadas para tratar helmintos gastrintestinais. Dor abdominal transitória e diarreia ocorrem em alguns pacientes tratados com o medicamento. O uso de mebendazol é contraindicado durante a gravidez.

A ***ivermectina*** é uma lactona macrocíclica produzida pelo *Streptomyces avermitilis*. Tem amplo espectro de ação contra helmintos e artrópodes, incluindo o *Sarcoptes scabiei*, causador da sarna. É bem absorvida após administração oral. A ivermectina possui alta afinidade com proteínas, tem uma meia-vida sérica de 12 horas e fica acumulada no tecido adiposo e no cérebro. Sofre recirculação enterro-hepática e é eliminada através das fezes. A ivermectina ativa a abertura dos canais do cloro armazenado em helmintos e artrópodes suscetíveis. O resultado é um influxo de íons cloro e paralisia do mecanismo da bomba faríngea de helmintos. A ivermectina é geralmente bem tolerada em seres humanos, embora possa ocorrer reação inflamatória em resposta a antígenos liberados por parasitas mortos.

A ***dietilcarbamazina***, um derivado da piperazina, é bem absorvida oralmente e tem meia-vida de 8 horas. O medicamento original e seus metabólitos são excretados através dos rins. Apesar de o mecanismo de ação ainda não estar claro, a molécula piperazina pode provocar paralisia em helmintos sensíveis. A dietilcarbamazina também altera as membranas de superfície de microfilárias, resultando na destruição do parasita pelo sistema imunológico do hospedeiro. Os efeitos colaterais incluem os causados pelo medicamentos e pela liberação de antígenos parasitários e lipopolissacarídeos derivados do endossimbionte ligado às filárias, a *Wolbachia*. Os efeitos adversos são náusea, vômitos, anorexia, dor de cabeça, mal-estar, fraqueza, dor nas articulações e, ocasionalmente, reações psicóticas agudas. Em pacientes portadores de filariose linfática, podem ocorrer inchaço localizado e nódulos ao longo do sistema linfático durante o tratamento, assim como a formação de edema linfático ou hidrocele transitórios.

O ***praziquantel*** é bem absorvido após administração oral. Sofre extensa metabolização na primeira passagem, e os metabólitos inativos são excretados através da urina. Aproximadamente 80% do praziquantel se liga a proteínas e sua meia-vida sérica varia de 4 a 6 horas. É rapidamente absorvido por cestódeos e trematódeos suscetíveis. No caso de esquistossomos, o praziquantel danifica o tegumento, resultando em intensa vacuolização e aumento da permeabilidade ao cálcio. Os esquistossomos adultos sofrem paralisia e são translocados até o fígado através da circulação portal. Os antígenos sequestrados são expostos pela superfície parasitária, o que permite sua ligação a anticorpos e fagócitos e à consequente destruição imunológica. O praziquantel é uma alternativa ao albendazol no tratamento da neurocisticercose. A administração concomitante de corticosteroides, necessária para diminuir a inflamação e o edema cerebral, reduz a concentração sérica de praziquantel. Sua concentração no LCR é de aproximadamente 15% a 20% da concentração sérica.

O praziquantel está frequentemente associado a efeitos colaterais leves e transitórios como cefaleia, cansaço, tontura, náusea, vômitos e desconforto abdominal, mas que raramente são fortes o suficiente para que ocorra a interrupção do tratamento. As reações adversas relatadas foram atribuídas à liberação de antígenos parasitários em pacientes tratados de esquistossomose e paragonimíase. O aumento da pressão intracraniana provocada por antígenos cisticercais é uma condição potencialmente fatal em pacientes com neurocisticercose tratados com praziquantel. Concomitantemente, devem ser administrados corticosteroides. O praziquantel é contraindicado em pessoas com cisticercose ocular ou na medula espinhal.

Tratamento de doenças causadas por protozoários

Protozoários Vaginais e Intestinais

Muitos dos principais patógenos que se instalam no lúmen de órgãos, tais como *Entamoeba histolytica* (Cap. 352), *Giardia lamblia* (Cap. 351) e *Trichomonas vaginalis* (Cap. 353), vivem em condições anaeróbias no intestino ou na vagina e são suscetíveis ao metronidazol ou ao tinidazol. O último tem farmacodinâmica favorável e é geralmente mais bem tolerado. Uma vez que nem metronidazol nem tinidazol erradicam os cistos de *E. histolytica*, agentes como a paromomicina ou o iodoquinol, que são ativos no lúmen intestinal, devem ser administrados em associação. Qualquer um desses medicamentos ou o furoato de diloxanida podem ser utilizados isoladamente em pacientes com excreção assintomática de cistos.

A giardíase também pode ser tratada com nitazoxanida. Ela é bem tolerada e uma formulação oral está disponível para crianças. A nitazoxanida é o único medicamento disponível para o tratamento da criptosporidiose (Cap. 350). É eficaz em imunocompetentes, mas normalmente não em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Trimetoprim-sulfametoxazol, que inibe etapas consecutivas da cadeia do ácido fólico, é o medicamento de escolha no tratamento contra *Cystoisospora* (*Isospora*) *belli* e *Cyclospora cayetanensis*. A ciprofloxacina, uma fluoroquinolona, é uma alternativa. A tetraciclina é o tratamento de escolha para *Balantidium coli*; o metronidazol e o iodoquinol são alternativas. Enfim, o albendazol é eficaz no tratamento desporidioses intestinais, oculares e disseminadas causadas por *Encephalitozoon* (*Septata*) *intestinalis* e alguns outros microsporídios em pacientes com AIDS.

O ***metronidazol***, um nitroimidazol, é rapidamente absorvido após administração oral e possui meia-vida de 8 horas. Mais da metade de cada dose é metabolizada no fígado. Os metabólitos e o restante do medicamento não metabolizado é excretado através da urina. O metronidazol é ativado pela redução de seu grupo 5-nitro por meio de uma sequência de etapas intermediárias envolvendo proteínas microbianas de transporte de elétrons de baixo potencial redox. Fica concentrado nos organismos anaeróbios suscetíveis e serve como um reservatório de elétrons. Náusea, vômito, diarreia e gosto de metal na boca estão normalmente associados a seu uso. São menos comuns quando é administrado em doses baixas, como no tratamento da giardíase, do que em doses altas, como no tratamento da amebíase. Outros efeitos adversos são dor de cabeça, tontura, vertigem e dormência. Potencialmente, podem ocorrer reações intensas semelhantes às do dissulfiram em pacientes que ingerem álcool concomitantemente como o metronidazol.

O ***tinidazol***, outro 5-nitroimidazol, tem mecanismo de ação e espectro de atividade semelhantes aos do metronidazol, porém com farmacodinâmica mais favorável e melhor tolerabilidade por parte dos pacientes. Tem sido amplamente utilizado em todo o mundo para o tratamento de giardíase, amebíase intestinal e tricomoníase. Sua meia-vida é mais longa, seu regime de dosagem é menos complicado e mais curto, e gera menos efeitos colaterais gastrintestinais do que o metronidazol. Porém, o tinidazol também pode causar reações semelhantes às do dissulfiram após ingestão alcoólica.

A ***nitazoxanida***, um derivado de 5-nitrotiazol-salicilamida, possui um amplo espectro de ação contra protozoários e helmintos. É formulado como um líquido para utilização em crianças. É bem absorvida oralmente e hidrolisada em seu metabólito ativo, a tizoxanida, que se conjuga com o glicuronídeo tizoxanida. O medicamento não metabolizado não é detectado no soro. A concentração máxima dos metabólitos ocorre dentro de 1 a 4 horas. Esses são excretados através da bile e da urina. A tizoxanida tem alta capacidade de ligação a proteínas. Apesar de seu mecanismo de ação antiparasitário ainda estar incerto, a tizoxanida inibe as reações de transporte de elétrons dependentes da piruvato-ferredoxina oxirredutase (PFOR), essenciais ao metabolismo dos organismos anaeróbios suscetíveis. É muito bem tolerada por crianças e adultos.

Malária: Profilaxia e Tratamento

Como discutido nesta seção, vários medicamentos estão disponíveis para a profilaxia e o tratamento da malária. A maioria age contra os estágios intraeritrocitários do *Plasmodium*. Somente a primaquina mata os hipnozoítas de *Plasmodium vivax* e de *Plasmodium ovale* no fígado. O medicamento antimalárico de escolha depende da localização geográfica visitada e da

espécie de *Plasmodium* encontrada (Cap. 345). A resistência antimicrobiana é agora generalizada entre os *Plasmodium falciparum* isolados e este bem documentada em *P. vivax* de algumas regiões. Recomendações específicas por país para profilaxia e tratamento são fornecidas pelos CDC em www.cdc.gov/travel/ e no "CDC Health Information for International Travel 2014".[3,4] Grandes contribuições recentes para o arsenal terapêutico nos Estados Unidos foram a combinação de medicamentos fixos como o arteméter e a lumefantrina (Coartem), que é utilizada para o tratamento oral de malária grave adquirida em áreas com *P. falciparum* resistente à cloroquina, e a administração intravenosa de artesunato em pacientes com malária grave que não podem tomar medicamentos orais e para quem a quinidina é contraindicada ou não está disponível. O artesunato pode ser obtido por meio dos CDC em situações emergenciais como um novo medicamento experimental.

Atovaquona mais ***proguanil*** (comprimidos para adultos contendo 250 mg de atovaquona e 100 mg de proguanil) é utilizado para a profilaxia e tratamento da malária resistente e sensível à cloroquina. A atovaquona é um composto altamente lipofílico, com baixa solubilidade em água. Quando tomada junto com as refeições, sua absorção é duplicada. Sua concentração plasmática não depende da dose. A atovaquona tem alta capacidade de ligação a proteínas, e sua meia-vida excede 60 horas. Passa repetidamente pelo ciclo enterro-hepático e é finalmente excretada através das fezes sem sofrer metabolização. Este agente inibe seletivamente o transporte de elétrons na mitocôndria de espécies suscetíveis *de Plasmodium* ao nível do complexo citocromo bc_1, resultando no colapso do potencial de membrana mitocondrial. Ele também afeta a biossíntese de pirimidina, obrigatoriamente associada ao transporte de elétrons no *Plasmodium*. A resistência ao medicamento surge rapidamente quando o medicamento é utilizado sozinho no tratamento da malária. A atovaquona é geralmente bem tolerada, mas pode causar náusea, vômito e diarreia, irritação da pele e prurido.

O proguanil é lentamente absorvido após administração oral. O seu nível sérico cai para zero em 24 horas, de modo que deve ser administrado diariamente. Seu metabólito de triazina, o cicloguanil, inibe a di-hidrofolato redutase em espécies suscetíveis de *Plasmodium*. A ocorrência de resistência é bem documentada quando o proguanil é utilizado sozinho. Também age em sinergia com a atovaquona para causar a interrupção do potencial de membrana mitocondrial em espécies suscetíveis de *Plasmodium*.

A combinação de atovaquona e proguanil é considerada a mais bem tolerada das opções para a prevenção da malária resistente à cloroquina. É iniciada 1 a 2 dias antes da partida, e mantida durante o tempo de exposição e por mais 7 dias depois. Doses mais elevadas são administradas por um período de 3 dias para o tratamento da malária aguda e não complicada. Os potenciais efeitos colaterais são dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia, prurido e exantema. Elevações transitórias assintomáticas dos níveis de enzimas hepáticas foram observadas com o uso de doses terapêuticas.

Doxiciclina tomada por adultos na dose de 100 mg ao dia promove uma profilaxia efetiva contra todas as espécies de *Plasmodium*. É iniciada 1 a 2 dias antes da partida, e mantida durante o tempo de exposição e por mais 4 semanas após o indivíduo deixar a área endêmica da malária. A doxiciclina ou a tetraciclina também são frequentemente administradas com a quinina para o tratamento da malária resistente à cloroquina, mas nenhum dos dois medicamentos atua rápido o suficiente para ser utilizado sozinho no tratamento. A doxiciclina é geralmente bem tolerada, embora possa causar sintomas gastrintestinais e esofagite "causada por pílula". Para evitar problemas futuros, deve ser tomada com um copo cheio de água e o paciente deve permanecer em pé por 1 hora ou mais após a ingestão. Outros potenciais efeitos adversos são dermatite fotossensível, vaginite por *Candida albicans* e colite associada a antibióticos. Finalmente, a doxiciclina e a tetraciclina não devem ser utilizadas em crianças com menos de 8 anos de idade ou em mulheres durante a gravidez e a amamentação.

A ***mefloquina***, um composto quinolina-metanol derivado da quinina, já foi amplamente utilizada na profilaxia e no tratamento da malária causada por *P. falciparum* resistente à cloroquina. A mefloquina está disponível para administração oral apenas. Absorvida de forma lenta e incompleta, 99% dela se liga às proteínas. Sua meia-vida pode variar de 6 a 23 dias, com média de aproximadamente 14 dias. É lentamente metabolizada e excretada através da bile e das fezes.

Sua toxicidade neuropsiquiátrica e outras toxicidades, assim como a existência de alternativas mais bem toleradas, limitaram seu uso recentemente. Está associada a náuseas, tonturas, sonhos vívidos, fadiga e cansaço. Menos comuns, mas de maior preocupação, são ansiedade, depressão, psicose aguda e convulsões. A mefloquina é contraindicada para pessoas com histórico de epilepsia ou transtornos psiquiátricos. Ostenta atualmente um aviso de tarja preta da Food and Drug Administration (FDA). Também deprime a condução atrioventricular e não deve ser utilizada em pessoas que tomam β-bloqueadores para condições cardíacas. Apesar de não ser aprovada para uso durante a gravidez ou em crianças com peso inferior a 15 kg, a mefloquina foi usada em situações nas quais os seus benefícios potenciais foram julgados superiores aos riscos.

A ***cloroquina***, uma 4-aminoquilina, tem um gosto amargo, mas é bem absorvida pelo trato gastrintestinal. Sua meia-vida, que varia em cada indivíduo, é em média de 4 dias, permitindo administração semanal como profilaxia. A cloroquina se concentra nas vesículas digestivas dos parasitas intraeritrocíticos assexuados, que contêm hemoglobina. Ela inibe a polimerase heme dos parasitas, responsável por incorporar complexos de ferriprotoporfirina do tipo IX, potencialmente tóxicos para o parasita, em hemozoína cristalina, atóxica e insolúvel. Linhagens de *P. falciparum* resistentes à cloroquina transportam-na ativamente para fora do compartimento intraparasitário. Apesar da capacidade de bloquear este transporte com a utilização de inibidores de canais de cálcio *in vitro*, a resistência à cloroquina não foi efetivamente revertida em humanos. A hidroxicloroquina (Plaquinol), utilizada em doenças reumáticas, também é efetiva contra espécies de *Plasmodium* sensíveis à cloroquina.

A cloroquina é geralmente bem tolerada quando utilizada nas doses recomendadas para a profilaxia e o tratamento de malária. Seus efeitos colaterais incluem cefaleia, náusea, vômitos, visão borrada, tontura e fadiga. Alguns africanos e afro-

americanos exibem prurido, que responde a anti-histamínicos. Os ocasionais efeitos colaterais são despigmentação do cabelo, exacerbação de psoríase, discrasia sanguínea, convulsões, efeitos neuropsiquiátricos e reações em portadores de porfirias. Ocorre lesão da retina em pacientes que tomam altas doses de cloroquina no tratamento de doenças reumáticas, mas este problema nunca foi documentado naqueles tratados com uma dose semanal por muitos anos para a profilaxia de malária. Colapso cardiopulmonar e morte acontecem após uma superdosagem acidental e em tentativa de suicídio por adultos. Bastam 5 g de cloroquina para serem fatais, a menos que o tratamento seja iniciado com respiração mecânica, medicamentos para controlar as convulsões e suporte à pressão sanguínea.

A ***primaquina***, uma 8-aminoquinolina, erradica a fase hipnozoíto hepática de *P. vivax* e *P. ovale* e é utilizada num curso de 14 dias, no final do tratamento ou como profilaxia para evitar recidivas tardias em pessoas que estão ou podem ser infectadas com estas espécies de *Plasmodium*. É também uma alternativa à profilaxia diária para *Plasmodium vivax* e outras espécies. Nesse caso, começa-se 1 ou 2 dias antes da exposição, continua enquanto o viajante permanecer na área endêmica e, depois, durante 7 dias após o viajante ter deixado o local.

A primaquina é bem absorvida oralmente e rapidamente convertida em carboxiprimaquina, com meia-vida de aproximadamente 7 dias. Geralmente, ela é bem tolerada, mas pode ocorrer cólica abdominal, mal-estar epigástrico e náusea. A maior preocupação é a ocorrência de hemólise em pessoas com deficiência de glicose- 6-fosfato desidrogenase (G6PD) (Cap. 161). O nível de G6PD do paciente deve ser determinado previamente à administração. Ocasionalmente, a primaquina causa neutropenia, meta-hemoglobinemia, hipertensão ou arritmias. Ela é contraindicada durante a gravidez e em nutrizes porque pode ocorrer hemólise com risco de morte se o feto ou o lactente for deficiente em G6PD. Os viajantes devem ser avisados a não administrarem o medicamento a acompanhantes que não tenham sido testadas para a deficiência de G6PD.

O ***sulfato de quinina***, um alcaloide da cinchona, é o antimalárico mais antigo. Tem um gosto muito amargo. É rapidamente absorvido após administração oral e sua meia-vida varia de 16 a 18 horas em pacientes com malária. A quinina tem a pior relação cura-toxicidade entre todos os medicamentos antimaláricos. Os efeitos colaterais, coletivamente conhecidos como cinchonismo, incluem zumbido no ouvido, capacidade auditiva diminuída, dor de cabeça, náusea, vômitos, disforia e distúrbios visuais. Estes efeitos são dependentes da dose e reversíveis. A quinina também tem sido associada a hipoglicemia grave em pessoas com infecção intensa por *P. falciparum* resultante da utilização de glicose pelos parasitas e liberação de insulina pelo pâncreas. A hipoglicemia pode ser prevenida ou tratada por meio da administração de glicose intravenosa. As ocasionais complicações causadas pela quinina são hemólise grave em pacientes com infecção intensa por *P. falciparum* resultando em hemoglobinúria e insuficiência renal (conhecida como febre hemoglobinúrica), reações de hipersensibilidade cutânea, agranulocitose e hepatite. Pode causar paralisia respiratória em portadores de *miastenia gravis*. Ela estimula as contrações uterinas e pode causar abortos, mas já salvou a vida de muitas mulheres grávidas com malária por *P. falciparum*. O dicloridrato de quinina administrado por via intravenosa pode causar depressão miocárdica, colapso vascular periférico, depressão respiratória e morte.

O ***gluconato de quinidina***, o estereoisômero da quinina, é recomendado para o tratamento intravenoso de pacientes com malária grave e naqueles impossibilitados de tomar antimaláricos por via oral. Este agente já foi largamente utilizado no tratamento de ectopia ventricular, mas foi substituído pelos novos agentes antiarrítmicos, o que diminuiu sua disponibilidade em muitos hospitais. Os efeitos colaterais incluem prolongamento do intervalo QT, arritmias e hipotensão, particularmente se infundido muito rapidamente. Pessoas tratadas com quinidina intravenosa devem ser monitoradas em unidades de terapia intensiva e o tratamento deve ser substituído por uma medicação antimalárica oral assim que possível.

O ***arteméter***,[5] o ***artesunato***[6] e outras artemisininas são lactonas sesquiterpenas retiradas da planta *Artemisia annua*, da qual o qinghaosu, um medicamento herbal chinês para febre, também é derivado. As artemisinas são compostos que contêm endoperóxidos. Na presença de ferro intraparasitário, são convertidas em radicais livres e outros intermediários que alquilam proteínas maláricas específicas e agem rapidamente para matar parasitas intraeritrocíticos. Elas são utilizadas ao redor do mundo no tratamento da malária grave por *P. falciparum* resistente à cloroquina, assim como contra outras espécies de *Plasmodium*. As artemisininas são normalmente administradas conjuntamente com um segundo antimalárico que possua um mecanismo de ação diferente e meia-vida maior para reduzir a ocorrência de resistência. A via de administração das artemisinas pode variar; algumas são bem absorvidas oralmente, enquanto outras são administradas por via intravenosa, intramuscular ou por meio de supositórios. As suas meias-vidas curtas impedem o seu uso como profilaxia. Os efeitos colaterais em humanos são comuns, mas raramente resultam na descontinuação do medicamento. Toxicidade neurológica e disfunção cerebelar foram observadas em cães que receberam tratamento crônico em altas doses.

Arteméter com lumefantrina (Coartem), uma combinação fixa de medicamentos, está disponível nos Estados Unidos e tem sido amplamente utilizada em todo o mundo para o tratamento da malária resistente à cloroquina. Deve ser tomada com comida, mas o suco de toranja deve ser evitado. As reações adversas frequentes em adultos são dor de cabeça, anorexia, tontura, astenia, artralgia e mialgia. As mais comuns em crianças são febre, tosse, vômitos, anorexia e dor de cabeça. Em geral, não exigem a descontinuação do tratamento. A maior preocupação é a de que a combinação arteméter-lumefantrina pode resultar em prolongamento do intervalo QT, sendo por isso contraindicada para pessoas com alterações prévias do intervalo QT. Também inibe CYP206 e pode, desse modo, reduzir o metabolismo de outros medicamentos que prolongam o intervalo QT. Também pode diminuir a eficácia das pílulas anticoncepcionais. Devem ser tomados cuidados na revisão da lista de medicamentos para o paciente em relação a potenciais interações antes de se prescrever arteméter-lumefantrina.

O ***artesunato*** está disponível nos CDC como um novo medicamento experimental para o tratamento intravenoso de malária grave em pessoas que não podem tomar gluconato de quinidina, naqueles que não obtiveram sucesso terapêutico com quinidina ou quando esta não está disponível (entrar em contato com Malaria Hot Line dos CDC para informações). O artesunato é rapidamente hidrolisado a di-hidroartemisinina, a qual é responsável pelo efeito antimalárico. Estudos em regiões endêmicas de malária sugerem que o artesunato parenteral tem uma taxa de sucesso maior e menor taxa de eventos adversos do que a quinidina. Adicionalmente aos efeitos secundários previamente descritos com Coartem, o artesunato tem sido associado a hemólise tardia aproximadamente 2 semanas após a conclusão do tratamento.

Toxoplasmose, Babesiose e Encefalite Amebiana

As espécies *Toxoplasma gondii* (Cap. 349) e *Babesia* (Cap. 353) são outros patógenos importantes do filo Apicomplexa. A pirimetamina e a sulfadiazina são recomendadas para o tratamento da toxoplasmose. Elas inibem passos sequenciais da cadeia metabólica do ácido fólico. A pirimetamina inibe preferencialmente a di-hidrofolato redutase em parasitas suscetíveis. Ela é bem absorvida oralmente. O principal efeito colateral é uma anemia macrocítica, que pode ser prevenida por meio da administração concomitante de ácido folínico. As sulfonamidas reduzem a atividade da di-hidropteroato sintetase e sua ligação ao ácido *p*-aminobenzoico. Na toxoplasmose ocular com envolvimento macular, os corticosteroides são indicados juntamente com o tratamento anti-*Toxoplasma* para minimizar a resposta inflamatória local. Clindamicina mais pirimetamina e atovaquona mais pirimetamina são opções terapêuticas em pacientes com intolerância à sulfonamida.

As pessoas com AIDS, contagem de $CD4^+$ inferior a $100/mm^3$ e evidência sorológica de infecção por *T. gondii* devem receber profilaxia com um dos seguintes regimes diários: trimetoprim-sulfametoxazol, pirimetamina mais dapsona, pirimetamina mais atovaquona ou atovaquona em monoterapia. A espiramicina, um macrolídeo, é utilizada no tratamento da toxoplasmose durante a gravidez. Duas opções terapêuticas estão disponíveis para o tratamento de babesiose. A mais conhecida é a combinação de clindamicina e quinina, porém os efeitos colaterais são comuns. A atovaquona associada à azitromicina é eficaz e mais bem tolerada (Cap. 353). Por fim, a adição de miltefosina, um medicamento anti-leishmaniose (veja mais adiante), em regimes de multifármacos melhorou o resultado de pessoas com encefalite devido à *Acanthamoeba* de vida livre e à *Balamuthia*. Agora é recomendada como parte de regimes para tratá-la, bem como contra infecções por *Naegleria*. Encontra-se disponível nos CDC para estas infecções.

Doença de chagas, tripanossomíase africana e leishmaniose

As espécies de *Leishmania* que causam leishmanioses cutânea, mucosa e visceral; *Trypanosoma cruzi*, a etiologia da doença de Chagas; e *Trypanosoma brucei rhodesiense* e *Trypanosoma brucei gambiense*, que são responsáveis pela tripanossomíase humana africana (doença do sono), são desafios terapêuticos difíceis.

O nifurtimox e o benzonidazol por via oral são os únicos medicamentos disponíveis para tratar *T. cruzi* (Cap. 347).[7] O benzonidazol tem sido amplamente utilizado em áreas endêmicas da América Latina e o nifurtimox, nos Estados Unidos. Eles diminuem a mortalidade e encurtam a duração da doença de Chagas aguda. Este tratamento é também recomendado para pessoas com infecção recente, bem como para crianças assintomáticas e adultos até a meia-idade com infecção por *T. cruzi* em fase indeterminada. A porcentagem daqueles com cura parasitológica com tal tratamento tem sido debatida. Nem benzonidazol nem nifurtimox podem reverter as manifestações da doença de Chagas crônica depois de estas terem se desenvolvido. Os efeitos colaterais são comuns com os dois medicamentos e aumentam sua frequência e gravidade com a idade. O benzonidazol está associado à dermatite alérgica, à neuropatia periférica, à insônia e a sintomas gastrintestinais, incluindo anorexia e perda de peso. Já o nifurtimox causa anorexia, náuseas, vômitos, perda de peso, dor de cabeça, tontura ou vertigem, parestesias, fraqueza e polineuropatia.

Suramina, pentamidina, eflornitina e melarsoprol são utilizados no tratamento contra a tripanossomíase africana humana (Cap. 346). A suramina é recomendada para o estágio hemolinfático da infecção por *T. brucei rhodesiense* e o melarsoprol é utilizado naqueles pacientes com comprometimento do sistema nervoso central. Ambos os medicamentos estão associados a efeitos secundários potencialmente graves. A eflornitina, que é muito mais bem tolerada, é eficaz contra os estágios hemolinfático e de SNC da infecção por *T. brucei gambiense*. Não tem atividade contra o *T. brucei rhodesiense*. Infelizmente, a eflornitina é cara e não está disponível em muitas áreas endêmicas, e os suprimentos são limitados. Quando a eflornitina não estiver disponível, a pentamidina, que possui efeitos colaterais substanciais, é usada para o estágio hemolinfático da infecção por *T. brucei gambiense*, com a suramina sendo utilizada como uma alternativa. O melarsoprol é utilizado para doença do SNC.

A ***anfotericina B lipossomal*** (AmBisome) e a miltefosina são os únicos medicamentos aprovados pela FDA para o tratamento da leishmaniose visceral (Cap. 348) nos Estados Unidos. O anfotericina B desoxicolato é também uma alternativa. Os lipossomas liberam anfotericina para os macrófagos e são teoricamente atraentes, pois as leishmanias residem dentro deles. A anfotericina B lipossomal também é mais bem tolerada do que a anfotericina B. Outras preparações de anfotericina B associadas a lipídios parecem ser eficazes, mas foram menos estudadas e não estão aprovadas pela FDA para estes casos.

Por muitos anos, dois medicamentos antimônias pentavalentes, o estibogluconato de sódio e o antimoniato de meglumina, foram utilizados para tratar a leishmaniose visceral, mas a resistência é agora comum entre as *Leishmania donovani* isoladas na Índia e ocorreram falhas terapêuticas em outras áreas. Além disso, as antimônias pentavalentes requerem administração parenteral. Os efeitos colaterais aumentam com a idade e incluem queixas gastrintestinais,

pancreatite, mialgias, cefaleia, mal-estar, níveis elevados de enzimas hepáticas e, ocasionalmente, supressão da medula óssea. São comuns mudanças inespecíficas nas ondas ST-T. Foi relatada morte súbita em pacientes tratados com doses maiores do que a recomendada.

A ***miltefosina***,[8] um análogo alquilfosfolipídio e fosfocolina que foi inicialmente desenvolvido como um antineoplásico, revelou-se eficaz para o tratamento da leishmaniose visceral resistente ao antimônio no subcontinente indiano e da leishmaniose cutânea em várias outras localizações geográficas. Uma grande vantagem é a administração oral. Sua farmacocinética é caracterizada por uma meia-vida de eliminação longa e extenso acúmulo de fármaco. O mecanismo de ação é incerto, mas induz mudanças de tipo apoptótico no parasita e gera efeitos imunomoduladores no hospedeiro. Os efeitos secundários são frequentes, mas normalmente são leves a moderados. A toxicidade gastrintestinal dependente da dose pode resultar em náusea, vômito e diarreia. Estes, no entanto, tendem a diminuir com a administração continuada do fármaco. Elevações de enzimas hepáticas e creatinina são comuns, mas geralmente transitórias. A miltefosina é embriotóxica e, portanto, é contraindicada durante a gravidez. Um procedimento contraceptivo é obrigatório em mulheres em idade fértil durante o tratamento e por 4 meses após o seu término. Embora a miltefosina tenha se revelado eficaz no tratamento da leishmaniose visceral no subcontinente indiano, foram relatadas recaídas em 10% a 20% dos casos e elas foram ainda mais frequentes em pessoas coinfectadas com HIV/AIDS. Também foram relatados casos de resistência.

O tratamento da leishmaniose cutânea depende do tamanho, número, complexidade e localização das lesões da pele, do seu impacto estético, das espécies de *Leishmania* infectantes e da sua propensão para causar doença mucosa. As lesões simples adquiridas na Europa, na África e na Ásia, onde a disseminação da doença mucosa é rara, são muitas vezes tratadas topicamente; ou, se tiverem cura espontânea, são acompanhadas sem tratamento. As opções de tratamento dirigido à lesão são crioterapia; tratamento de calor, o que exige um sistema de fornecimento especializado; ou injeção intralesional de pentostam, que não está disponível nos Estados Unidos. O tratamento tópico com aplicação direta de paromomicina é outra opção. Uma pomada contendo paromomicina a 15% e cloreto de metilbenzetônio a 12% em parafina branca, desenvolvida em Israel, tem sido a mais amplamente utilizada. Os recentes resultados com uma formulação de paromomicina tópica do exército dos EUA parecem ser muito promissores.[9]

O tratamento leishmanicida parenteral ou oral é utilizado em pessoas com doença cutânea complicada e naquelas que estão ou podem estar infectadas por uma espécie de *Leishmania* do Novo Mundo potencialmente associada à leishmaniose mucosa. Estibogluconato de sódio e antimoniato de meglumina têm sido usados amplamente ao longo dos anos, mas a toxicidade e a exigência de administração parenteral são problemáticas. A miltefosina também tem sido utilizada no tratamento das leishmanioses cutânea e mucosa. A eficácia tem variado de acordo com as espécies de *Leishmania* e com a localização geográfica. Os antifúngicos imidazólicos variam na sua atividade contra diferentes espécies de *Leishmania*. Experiência clínica recente no Brasil sugere que doses mais elevadas de fluconazol são mais eficazes do que a dose de 200 mg/dia utilizada nos ensaios anteriores. A anfotericina B lipossomal e a anfotericina B desoxicolato são eficazes, mas são também alternativas parenterais mais tóxicas e caras.

A leishmaniose mucosa é menos sensível do que a leishmaniose cutânea ao tratamento, e as recaídas são comuns. As opções terapêuticas são estibogluconato de sódio, antimoniato de meglumina, anfotericina B lipossomal, anfotericina B desoxicolato e miltefosina.

Referência de Grau A

A1. Speich B, Ame SM, Ali SM, et al. Ozantel pamote-albendazole for *Trichuris trichiura* infection. *N Engl J Med*. 2014;370:610–620.

A2. Basanez MG, Pion SD, Boakes E, et al. Effect of single-dose ivermectin on *Onchocerca volvulus*: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:310–322.

Referências Gerais

1. Swanson SJ, Phares CR, Mamo B, et al. Albendazole therapy and enteric parasites in United Statesbound refugees. *N Engl J Med*. 2012;366:1498–1507.
2. Omura S, Crump A. Ivermectin: panacea for resource-poor communities? *Trends Parasitol*. 2014;30:445–455.
3. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Information for International Travel 2014. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2014. Available at: http://wwwnc.cdc.gov/travel/. Accessed March 9, 2015.
4. CDC Treatment Guidelines. Treatment of malaria (based on drugs available for use in the United States—updated July 1, 2013). Available at: http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/clinicalguidance.pdf. Accessed March 9, 2015.
5. Stover KR, King ST, Robinson J. Artemether-lumefantrine: an option for malaria. *Ann Pharmacother*. 2012;46:567–577.
6. Hess KM, Goad JA, Arguin PM. Intravenous artesunate for the treatment of severe malaria. *Ann Pharmacother*. 2010;44:1250–1258.

7. Bern C. Antitrypanosomal therapy for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med*. 2011;364:2527–2534.
8. Dorlo TP, Balasegam M, Reijnen JH, et al. Miltefosine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in leishmaniasis. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:2576–2597.
9. Ben Salah A, Ben Messaoud N, Guedri E, et al. Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous leishmaniasis. *N Engl J Med*. 2013;368:524–532.

No Brasil

As drogas disponíveis no Brasil para o tratamento de parasitoses como malária, leishmaniose, doença de Chagas e filariose são distribuídas através das Secretarias de Saúde e do Sistema Único de Saúde (SUS).

Recomendamos aos leitores que consultem o site do Ministério da Saúde (www.portal.saude.gov.br) para obtenção das informações mais atualizadas, sempre que necessário, uma vez que as orientações para tratamento dessas doenças são periodicamente atualizadas e publicadas pelo Ministério.

Malária

Philip J. Rosenthal

Moses R. Kamya

Definição

A malária é causada por uma infecção por protozoários parasitas do gênero *Plasmodium* que são transmitidos por picada de mosquitos anofelinos infectados.[1] Normalmente, a malária é caracterizada por uma doença febril aguda, com parasitas infectando um grande número de eritrócitos, e tradicionalmente envolve episódios recorrentes de febre e calafrios. Foi descrita pela primeira vez há milhares de anos e recebeu esse nome com base na crença de que era causada pelo mau ar dos pântanos que cercavam Roma. A malária é comum e causa centenas de milhões de doenças a cada ano na maior parte dos trópicos. A doença grave pode ocorrer principalmente com a infecção por *Plasmodium falciparum*, com o desenvolvimento da disfunção orgânica aguda grave ou quando a infecção crônica e repetida leva à anemia grave. É estimado que a malária *falciparum* mate cerca de 660 mil pessoas a cada ano, a maior parte sendo crianças na África Subsaariana.

O Patógeno

O *P. falciparum* é responsável pela maioria dos episódios de malária grave. É endêmica na maioria das áreas de malária e é de longe a espécie predominante na África. O *Plasmodium vivax* é tão comum quanto o *P. falciparum*, exceto na África, mas é uma causa muito menos comum da doença grave. No entanto, os estudos sugerem que a doença grave associada à infecção *P. vivax* é mais comum do que se acreditava.[2] *Plasmodium ovale* e *Plasmodium malariae* são causas muito menos comuns de malária e, geralmente, não causam doença grave. Um quinto parasita causa infecção nos humanos, *Plasmodium knowlesi*, um parasita de macacos que é uma zoonose bastante comum em partes do Sudeste da Ásia e tem sido responsável pela malária, inclusive a doença grave, em indivíduos expostos a vetores que picaram macacos em áreas com florestas.

Epidemiologia

A Malária em Países Endêmicos

A malária é a doença parasítica mais importante dos seres humanos, causando centenas de milhões de doenças e centenas de milhares de mortes a cada ano. A doença é endêmica na maior parte dos trópicos, incluindo muitas partes das Américas do Sul e Central, África, Oriente Médio, do subcontinente indiano, Sudeste Asiático e Oceania. A transmissão, a morbidade e a mortalidade são maiores na África, onde predomina a infecção por *P. falciparum*. Na maioria das outras áreas endêmicas, é comum a doença causada por ambos *P. falciparum* e *P. vivax*. Em áreas altamente endêmicas, o grupo de maior risco são as crianças bem pequenas, que sofrem a maioria dos episódios da doença e a maioria das mortes. Um segundo grupo de alto risco são as mulheres grávidas, com elevados riscos de morbidade materna e fetal por malária *falciparum*, incluindo muitas mortes secundárias por baixo peso ao nascer. Nestas mesmas áreas, além da extensa mortalidade, a malária exerce um peso enorme por meio dos efeitos adversos no desenvolvimento infantil, no absenteísmo escolar e no trabalho, e, sobretudo, gera bilhões de dólares em rendimento perdido entre os cidadãos mais necessitados dos países mais pobres do mundo. Em áreas de países em desenvolvimento com baixos níveis de transmissão da malária, esta pode ser epidêmica, com aumentos intermitentes na transmissão que causam grande morbidade em populações relativamente não imunes.

A Malária em Viajantes

A malária também é comum em viajantes de qualquer idade que partem de áreas não endêmicas para os trópicos, e a doença também se manifesta em pessoas que regressaram às áreas não endêmicas até muitos meses depois da viagem. De fato, a malária é a causa mais comum de doença febril documentada em viajantes que retornam dos trópicos para os países desenvolvidos. Ocasionalmente, a malária também pode ser transmitida em áreas consideradas não endêmicas, incluindo os Estados Unidos, quando parasitas importados são transmitidos por mosquitos anofelinos locais pelos produtos derivados do sangue ou por meio da propagação da infecção congênita.

Transmissão da Malária

A malária é transmitida por várias espécies de mosquitos do gênero *Anopheles*, que variam de distribuição geográfica, preferências ecológicas e suscetibilidade às medidas de controle de mosquitos. Mosquitos anofelinos picam à noite e, por isso, as medidas pessoais para controle de mosquitos focam-se na prevenção de picadas de mosquito durante a noite. Os níveis de transmissão da malária em áreas endêmicas variam muito, de áreas onde os moradores são picados ocasionalmente para as regiões da África onde os indivíduos podem receber centenas de picadas a cada ano.

Mudanças Recentes na Epidemiologia da Malária

Um grande esforço para erradicar a malária após a Segunda Guerra Mundial levou à eliminação da doença em muitas áreas, incluindo os Estados Unidos e Europa, mas não foi possível controlar a doença na maioria dos trópicos. Durante as décadas seguintes, as melhorias no controle da malária eram poucas e a morbidade da malária se agravou em muitas áreas, impulsionada pela perda de entusiasmo para o controle de vetores, aumentando a resistência dos mosquitos aos inseticidas e, particularmente, a resistência de parasitas aos medicamentos antimaláricos comumente utilizados. Mais de 50 anos depois, um novo grande esforço para controlar e, eventualmente, erradicar a malária foi iniciado.[3] As principais medidas de controle incluem pulverização intradomiciliar de inseticidas, distribuição de mosquiteiros impregnados com inseticidas, fornecimento imediato de medicamentos eficazes para pacientes com malária e administração de medicamentos específicos para prevenir a infecção em grupos de alto risco. Os esforços recentes levaram a uma diminuição documentada nos níveis de morbidade e mortalidade da malária em algumas áreas, notadamente em partes da África,[4] Ásia e Oceania com níveis relativamente baixos de intensidade de transmissão. É de grande interesse saber se os recentes avanços devido aos esforços intensificados de controle podem trazer melhorias significativas para as partes do mundo mais afetadas pela malária, especialmente nas regiões endêmicas da África e da Ásia.

A Malária e o Vírus da Imunodeficiência Humana

A malária não difere de forma tão acentuadamente entre aqueles com vírus da imunodeficiência humana (HIV) e os sem, como é o caso com as outras típicas infecções oportunistas. No entanto, foram estabelecidas diversas interações entre a malária e a infecção por HIV. Em primeiro lugar, a infecção por HIV parece perturbar a resposta imune adquirida à malária e, consequentemente, aumenta a incidência e a gravidade da doença. Em segundo lugar, a malária grave eleva a carga viral do HIV e pode aumentar o risco de transmissão. Em terceiro lugar, a infecção por HIV pode estar associada à eficácia reduzida do tratamento antimalárico, especialmente no tratamento de pacientes com supressão imunológica grave. Em quarto lugar, os tratamentos para cada uma das infecções podem ter um impacto sobre o outro, levando a efeitos inesperados na eficácia dos medicamentos ou à toxicidade. Quinto, os tratamentos de rotina para a infecção por HIV podem afetar a incidência da malária; especialmente trimetoprim-sulfametoxazol diário, um regime de rotina em pacientes infectados com HIV, oferece uma proteção parcial contra a malária. Como a infecção por HIV e a malária são comuns em muitas áreas, em particular na África Subsaariana, até mesmo associações modestas são importantes. Assim, a coinfecção da malária em indivíduos com HIV pode ser um fator importante na promoção da disseminação do HIV na África. Contudo, o aumento da implementação de redes mosquiteiras tratadas com inseticida, a profilaxia contra infecções oportunistas com trimetoprim-sulfametoxazol, e o tratamento antirretroviral vão provavelmente

diminuir substancialmente o risco de malária em pacientes infectados pelo HIV, de modo que o risco naqueles que recebem tratamento ótimo não será substancialmente maior do que na população em geral.

Fisiopatologia

Ciclo de Vida do Parasita

A malária é transmitida pela picada de mosquitos anofelinos do sexo feminino e que foram infectados. Durante a alimentação, os mosquitos injetam esporozoítos, que circulam para o fígado e infectam os hepatócitos, causando a infecção hepática assintomática (Fig. 345-1). Os merozoítos são subsequentemente liberados a partir do fígado e rapidamente infectam os eritrócitos[5] para iniciar o estádio eritrocítico assexuado da infecção que é responsável pela doença humana. Vários ciclos de desenvolvimento eritrocítico, com a produção de merozoítos que invadem os eritrócitos adicionais, levam a um grande número de parasitas circulantes e a doenças clínicas. Cada ciclo eritrocítico dura aproximadamente 24 horas para o *P. knowlesi*; 48 horas para o *P. falciparum*, *P. vivax*, e *P. ovale;* e 72 horas para o *P. malariae*. Alguns parasitas eritrocitários também se desenvolvem em gametócitos sexuais, que são absorvidos pelos mosquitos. No mosquito, os gametócitos amadurecem para gametas e depois os gametas machos e fêmeas se fundem para produzir zigotos; os parasitas se desenvolvem em oócitos e, em seguida, em esporozoítos de glândulas salivares, que são infecciosos para os seres humanos, permitindo a conclusão do ciclo de vida e infecção. *P. vivax* e *P. ovale* também causam uma infecção hepática crônica, na qual as hipnozoítas residem nos hepatócitos em um estado dormente e não são erradicadas pela maioria dos tratamentos para a doença aguda; e, posteriormente, podem evoluir para a infecção eritrocitária e uma recaída da doença clínica.

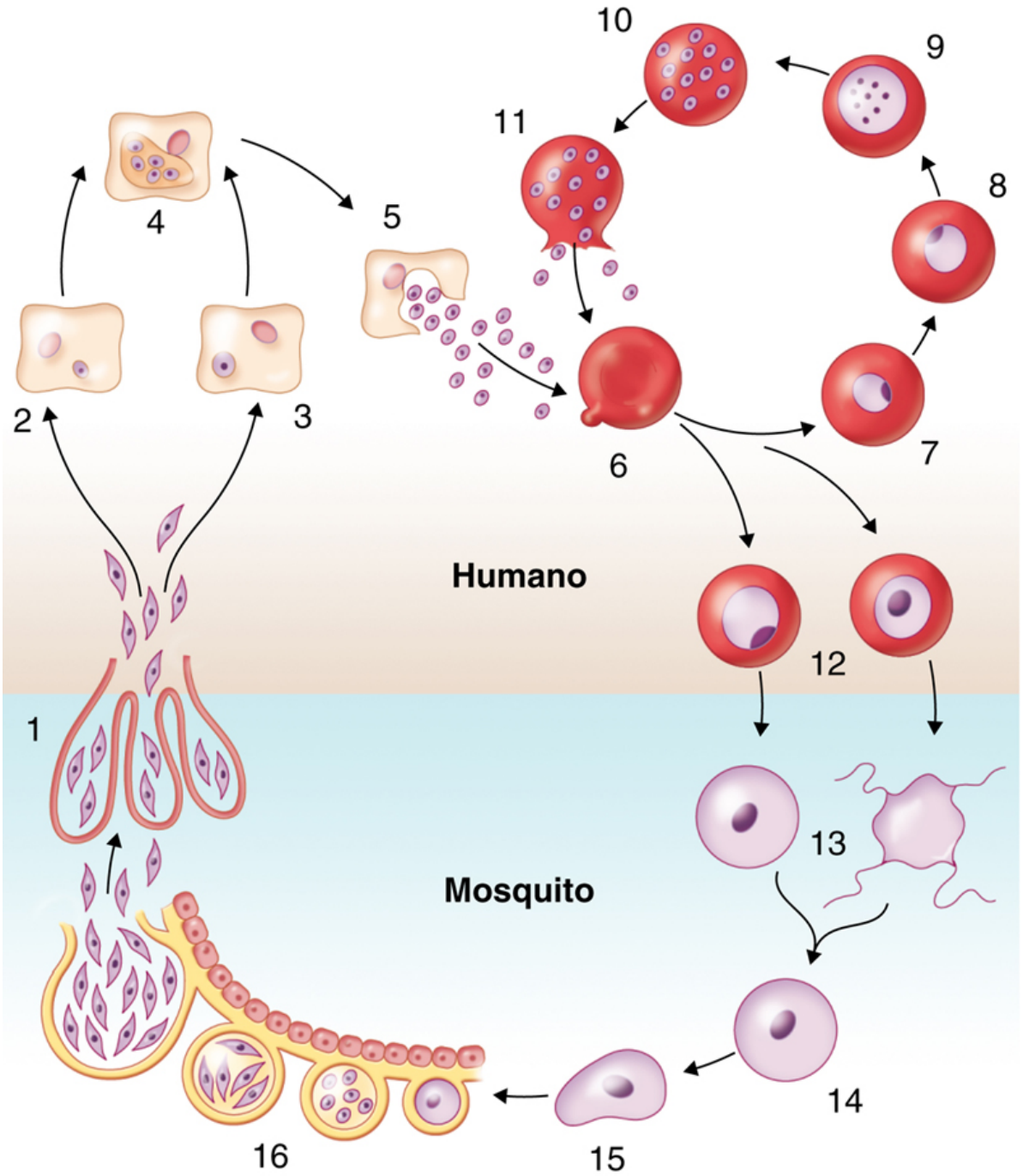

FIGURA 345-1 Ciclo de vida do parasita da malária.
As *metades superior* e *inferior* do diagrama indicam as fases do ciclo humano e do mosquito anofelino, respectivamente. A partir da glândula salivar de um mosquito *Anopheles* fêmea, são injetados esporozoítos embaixo da pele (1). Em seguida, viajam através da corrente sanguínea para o fígado (2) e maturam dentro dos hepatócitos para se tornar esquizontes teciduais (4). Até 30 mil parasitas são, então, liberados na corrente sanguínea como merozoítos (5) e produzem uma infecção sintomática conforme invadem e destroem as hemácias. Entretanto, na infecção por *Plasmodium vivax* e *Plasmodium ovale*, alguns parasitas permanecem latentes no fígado como hipnozoítas (3) e podem mais tarde se desenvolver para esquizontes teciduais e merozoítos, levando a uma recaída. Uma vez dentro da corrente sanguínea, os merozoítos (5) invadem os eritrócitos (6) e maturam para os estágios assexuados anelados (7, 8) do trofozoíto (9) e esquizonte (10). Os esquizontes maduros lisam os eritrócitos hospedeiros e liberam a próxima geração de merozoítos (11), que invadem as células ainda não infectadas. Alguns parasitas eritrocitários diferenciam as formas sexuais (gametócitos masculinos e femininos) (12). Quando tomados por um mosquito, os gametócitos amadurecem em gametas masculinos e femininos (13), fundem-se para formar os zigotos (14) e depois evoluem para oócitos que invadem o intestino do mosquito (15) e se desenvolvem em oocistos (16). Oocistos maduros produzem esporozoítos, que migram para a glândula salivar do mosquito (1) para permitir outra infecção humana.(De Krogstad DJ: Blood and tissue protozoa. In: Schaechter M, Medoff G, Eisenstein BI, eds. *Mechanisms of Microbial Diseases.* 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993:600.)

Características Patogênicas dos Parasitas da Malária

A característica clínica mais comum da malária é a febre. A febre coincide com a ruptura de grandes números de eritrócitos infectados pelo esquizonte na conclusão do ciclo eritrocítico e com níveis circulantes elevados de fator de necrose tumoral-α (TNF-α). A malária *falciparum* grave está associada a níveis muito elevados de TNF-α e de outras citocinas inflamatórias, mas as funções específicas das citocinas na patogenia não estão bem compreendidas. O *P. falciparum* infecta eritrócitos de todas as idades, por isso é capaz de causar parasitemias elevadas rotineiramente, com a infecção de mais de 1% de eritrócitos e mais de 10^5 eritrócitos infectados por microlitro de sangue. Os parasitas não *P. falciparum* infectam um número menor de eritrócitos, limitando a extensão da infecção e da morbidade. Os parasitas não *falciparum* são mais propensos a causar infecções altamente sincronizadas, levando, caso não sejam tratadas, a ciclos regulares de febre a cada 48 horas (*P. vivax* e *P. ovale*) ou 72 horas (*P. malariae*), normalmente com sintomas mínimos entre os episódios de febre.

A contribuição dos determinantes da virulência do parasita para a gravidade da malária é pouco conhecida. Uma característica biológica principal da infecção por *P. falciparum* é a capacidade dos parasitas para mediar a adesão de eritrócitos infectados a um número de ligantes em células endoteliais. Por meio desse mecanismo, os eritrócitos infectados com parasitas eritrocitários em fases mais maduras não circulam, mas, sim, se aderem aos pequenos vasos sanguíneos no cérebro e outros órgãos. Este fenômeno, denominado citoaderência, permite que os parasitas evitem passar pelo baço, onde os eritrócitos anormais são eliminados. A citoaderência provavelmente também apresenta um papel importante na mediação de manifestações graves da malária *falciparum*, com alterações inflamatórias locais mediadas por um grande número de parasitas aderentes que levam à disfunção de órgãos. Em particular, a malária *falciparum* pode evoluir para a malária cerebral, incluindo coma;

edema pulmonar não cardiogênico com comprometimento respiratório grave e insuficiência renal; anemia severa; acidose; hipoglicemia; e outras síndromes de disfunção orgânica. Amostras de grávidas mostraram um subconjunto de cepas de *P. falciparum* que aderem especificamente aos ligantes da placenta. As mulheres grávidas em áreas endêmicas, em especial aquelas em sua primeira gravidez que não possuem anticorpos específicos para parasitas ligados à placenta, apresentam um alto risco de morbidade, incluindo anemia, a partir de cargas parasitárias altas na placenta e de prognósticos fetais ruins, tais como retardo do crescimento intrauterino, aborto espontâneo e baixo peso ao nascer.

Uma causa comum de morte por malária *falciparum*, particularmente em crianças em áreas endêmicas, é a anemia grave. A anemia é causada pela destruição de eritrócitos infectados e não infectados, hematopoese diminuída e sangramento. Em muitas áreas endêmicas, a maioria das crianças assintomáticas está infectada com *P. falciparum*, com a infecção crônica contribuindo para a anemia crônica. Outros fatores que contribuem para a anemia são déficits nutricionais e infecções por vermes cilíndricos intestinais. Com as frequentes infecções de malária e anemia crônica, as crianças estão malpreparadas para lidar com o agravamento agudo da anemia devido à malária grave. Com um acesso limitado a cuidados de saúde, as crianças muitas vezes são levadas para o atendimento médico na fase final da doença, quando são levadas, o que resulta em muitas mortes.

Os parasitas *P. falciparum* utilizam a variação antigênica para fugir da resposta imune do hospedeiro. A proteína principal que medeia a citoaderência de eritrócitos infectados às células endoteliais, a proteína-1 (PfEMP-1) da membrana do eritrócito *P. falciparum*, é transportada para a superfície do eritrócito e é um alvo das reações imunes do hospedeiro que limita a infecção. A família PfEMP-1 abrange cerca de 60 proteínas, mas apenas uma variante da PfEMP-1 é expressa na superfície dos eritrócitos infectados por vez. Durante o curso de uma infecção, os parasitas frequentemente modificam a expressão de PfEMP-1 para bloquear as respostas do hospedeiro. Este fator e a alta variabilidade na sequência de muitas moléculas PfEMP-1 fazem surgir um amplo repertório de antígenos e provavelmente ajudam a explicar a aquisição lenta da imunidade protetora antimalárica. A variação antigênica e outros aspectos da diversidade imunológica são malcompreendidos pelos parasitas não *falciparum*, mas cada espécie parece ser capaz de repetir infecções.

Parasitas plasmódicos diferentes do *P. falciparum* não causam citoaderência de eritrócitos infectados, infectam um número menor de eritrócitos e são muito menos comumente responsáveis pela doença complicada e grave. No entanto, relatórios recentes sugerem que *P. vivax* pode causar doença grave, principalmente comprometimento respiratório, mais comumente do que já havia sido verificado. *P. vivax* é também particularmente propenso a causar ruptura esplênica, embora esta complicação possa ser vista em todas as espécies de malária. Mais comumente, *P. malariae* causa uma doença febril leve, mas a infecção crônica ou repetida tem sido associada a uma glomerulonefrite mediada por complexos imunes com síndrome nefrótica (Cap. 121). Relatos recentes indicam que *P. knowlesi* pode causar doença grave, e até mortes. O ciclo eritrocítico curto (24 horas) do *P. knowlesi*, que permite uma reprodução mais rápida destes parasitas em comparação com os outros, pode explicar em parte a propensão deste parasita zoonótico a causar doença grave.

Imunidade do Hospedeiro e a Genética

A natureza das respostas imunes humanas à malária permanece pouco caracterizada, mas as respostas de proteção requerem infecções múltiplas e aparentes respostas humorais e mediadas por células. Em locais onde a malária *falciparum* é comum, a doença ocorre principalmente em crianças. Depois de alguma proteção durante os primeiros meses de vida, provavelmente devido aos efeitos protetores dos anticorpos maternos antiplasmódicos e da hemoglobina fetal, as crianças são infectadas com frequência, sofrem repetidas doenças febris da malária e apresentam risco elevado de doença grave. Com episódios repetidos de malária, as crianças desenvolvem uma imunidade parcial. A imunidade se desenvolve gradualmente, com alguma proteção contra a malária grave depois de apenas algumas poucas infecções, aumentando a proteção contra a doença sintomática em crianças e, eventualmente, criando uma forte proteção contra a infecção. Assim, em áreas de alta endemicidade, as crianças experimentam episódios frequentes de malária, especialmente por volta dos 6 meses aos 5 anos; os filhos mais velhos são frequentemente infectados, mas raramente são sintomáticos, e os adultos raramente apresentam uma identificável parasitemia da malária. No entanto, a imunidade contra a malária não é completa, podendo a doença ocorrer em indivíduos de qualquer idade. Além disso, a imunidade exige que seja impulsionada por repetidas infecções e, por isso, os adultos possuem um risco aumentado de doença caso retornem para uma região altamente endêmica após uma estadia prolongada em uma área não endêmica.

Um número de polimorfismos genéticos humanos oferece proteção contra a malária.[6] A mais bem caracterizada é a hemoglobina falciforme (Cap. 163). Os heterozigotos de hemoglobina S são parcialmente protegidos contra a malária *falciparum* grave, levando a um polimorfismo equilibrado no qual a vantagem de sobrevivência propiciada pelo polimorfismo permite a manutenção da doença de células falciformes em homozigotos. Outros polimorfismos eritrocitários que também podem oferecer proteção contra a malária são as hemoglobinas C e E, as talassemias (Cap. 162), a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (Cap. 161) e a ovalocitose (Cap. 161). O antígeno Duffy, um receptor de quimiocitocina nos eritrócitos de função incerta, é o receptor principal em eritrócitos humanos para fixação e posterior invasão por *P. vivax*. A maioria dos africanos não possui o antígeno eritrocitário Duffy, o que explica a ausência quase completa de malária *vivax* na maior parte da África.

Manifestações clínicas

Malária não Complicada

A maioria dos episódios maláricos, mesmo os de infecção por *P. falciparum*, é descomplicada. O período de incubação após uma picada infecciosa é geralmente de 10 a 14 dias para o *P. falciparum* e cerca de 2 semanas para as outras espécies, mas este pode ser muito maior, especialmente na malária não *falciparum* e em indivíduos com imunidade prévia. A principal característica da malária é a febre, muitas vezes com uma gripe inespecífica como pródromo, que se apresenta com dor de cabeça e fadiga, seguida pelo paroxismo clássico da malária, ou seja, calafrios, febre alta e, em seguida, sudorese. Os pacientes podem se sentir muito bem entre os episódios febris. Geralmente, a febre é irregular no início da doença, mas sem o tratamento pode tornar-se regular, com ciclos de 48 horas (*P. vivax* e *P. ovale*) ou 72 horas (*P. malariae*), especialmente na doença não *P. falciparum*. Dor de cabeça, mal-estar, mialgias, artralgias, calafrios, confusão, tosse, dor torácica, dor abdominal, anorexia, náuseas, vômitos e diarreia são comuns. As convulsões são muitas vezes simples convulsões febris, especialmente em crianças pequenas, mas elas também podem representar uma evidência de doença neurológica grave. Os achados físicos podem estar ausentes ou apresentar sinais de anemia, icterícia, esplenomegalia e pequena hepatomegalia. As erupções cutâneas e a linfadenopatia não são típicas da malária e, assim, sugerem outra causa para a febre. Os estudos laboratoriais normalmente apontam anemia, trombocitopenia, e funções hepáticas e renais anormais.

Malária Grave por *Falciparum*

A malária grave pode ser definida como uma apresentação de sinais de doença grave ou disfunção de órgãos (incluindo prostração, consciência prejudicada, convulsões, dificuldade respiratória, choque, acidose, anemia grave, sangramento excessivo, hipoglicemia, icterícia, hemoglobinúria e insuficiência renal) ou cargas parasitárias altas (geralmente parasitemia periférica >5% ou >200.000 parasitas/μL). A malária cerebral, a complicação mais comum e grave em crianças, é geralmente definida como uma alteração de consciência durante a malária *falciparum*. As convulsões são comuns e podem ser observados coma profundo, postura anormal, achados neurológicos focais e padrões respiratórios anormais. A taxa de mortalidade é de 15% a 25%, com cerca de uma taxa de 10% para a persistência de sequelas neurológicas, mas muitos pacientes apresentam uma boa melhora com o tratamento adequado.

Uma grave anemia é comum, particularmente em crianças pequenas. As transfusões são evitadas o máximo possível, mas desempenham um papel essencial no tratamento das pessoas seriamente comprometidas. A insuficiência respiratória é causada por edema pulmonar não cardiogênico e é mais comum em adultos do que em crianças. A ventilação mecânica pode salvar uma vida, se estiver disponível. A insuficiência renal aguda também é mais comum em adultos e geralmente ocorre devido à hipoperfusão e à necrose tubular aguda; a hemofiltração e a hemodiálise são valiosas, se estiverem disponíveis. A malária hemolítica, incluindo a hemólise intravascular e a hemoglobinúria, tem uma etiologia incerta, mas pode ser causada pela quinina. Uma disfunção hepática, incluindo a icterícia, pode ser observada; a icterícia também pode ocorrer devido à hemólise. A esplenomegalia é comum e pode ocorrer a ruptura do baço. A hipoglicemia é comum por causa do consumo de glicose pelos parasitas, aumento da demanda, gliconeogênese prejudicada, e secreção de insulina induzida por quinina; os níveis de glicose no sangue devem ser observados cuidadosamente, e deve-se realizar uma reposição, caso seja necessário. A acidose metabólica devido à acidose láctica e a outros fatores é comum; a eficácia de tratamentos específicos para acidose ou da reidratação agressiva é incerta. Podem ser observados distúrbios eletrolíticos. A coagulopatia, causada pelo consumo de fatores de coagulação e a trombocitopenia acentuada devido ao aumento da rotação de plaquetas, pode levar a uma significativa hemorragia. A infecção bacteriana e a sepse podem coexistir com a malária; a utilização presumida de antibióticos é justificada quando os sinais de sepse são observados.

Complicações da Malária não *P. falciparum*

A maioria das infecções por parasitas não falcíparos é simples tanto em áreas endêmicas quanto em viajantes não imunes. No entanto, a infecção por *P. vivax* é comum em muitas áreas, e estudos de vários locais da Ásia e da Oceania mostraram que esta é causa de cerca de um quarto das crianças internadas com malária grave, com uma taxa de mortalidade de cerca de 1%. As características importantes da malária *vivax* grave incluem anemia aguda e insuficiência respiratória. Todas as malárias, mas em particular a infecção por *P. vivax*, podem ser complicadas pela ruptura esplênica. Já as infecções crônicas da malária podem ser complicadas por esplenomegalia

malárica hiper-reativa, com esplenomegalia maciça e resultante hiperesplenismo. As infecções crônicas também podem levar à síndrome nefrótica, particularmente na infecção por *P. malariae*.

Diagnóstico

Características Clínicas

Em indivíduos com doença febril e risco de malária, é essencial realizar prontamente um diagnóstico e também distinguir as diferentes espécies que infectam os seres humanos com o tratamento diferenciado de acordo com a espécie infectante. A malária é a causa mais comum da doença febril em muitas áreas e, com os recursos limitados de diagnóstico, é frequentemente diagnosticada com base apenas na apresentação como uma doença febril. Entretanto, é preferível um diagnóstico formal. Em viajantes que retornam de áreas endêmicas de febre, históricos detalhados podem auxiliar no diagnóstico. A malária é mais comum em indivíduos que deixaram de usar medidas para prevenir a infecção e em viajantes em áreas altamente endêmicas, como a África Subsaariana rural. A malária *falciparum* tem, geralmente, um período de incubação relativamente curto em indivíduos não imunes e, por isso, se apresenta dentro de 1 a 2 meses após o retorno em mais de 90% dos viajantes. A infecção com as outras espécies da malária pode se apresentar em alguns meses e raramente em mais de 1 ano após a exposição.

Esfregaço Sanguíneo

O "padrão-ouro" de diagnóstico em áreas endêmicas de malária é por esfregaço sanguíneo. Neste procedimento, uma gota de sangue é deixada para secar sobre uma lâmina, os eritrócitos são lisados e os parasitas são então coloridos com Giemsa. Os parasitas são facilmente identificados por microscopistas treinados e a sua proporção pode ser estimada com base nas contagens em relação aos dos leucócitos. No entanto, esfregaços de sangue espessos não permitem identificar a morfologia eritrocitária, que é útil no diagnóstico de espécies, e são complicados para aqueles com uma formação limitada. Esfregaços de sangue coloridos por Giemsa oferecem uma forma aperfeiçoada de caracterizar a morfologia do parasita, mas o processo é muito menos eficiente do que os esfregaços mais espessos. Assim, o esfregaço espesso é o meio convencional de diagnóstico em áreas de endemicidade alta e os esfregaços finos são preferidos onde a malária é incomum e quando os funcionários do laboratório tenham tempo suficiente para examinar vários campos microscópicos. É importante distinguir as espécies infectantes de parasitas da malária. Na infecção por *P. falciparum*, geralmente apenas parasitas assexuados com a forma anelar são vistos. Os trofozoítos de *P. vivax* e *P. ovale* estão presentes em eritrócitos aumentados (e ovoides, no caso de *P. ovale*) que contêm inclusões conhecidas como pontos de Schüffner. Os trofozoítos intraeritrocíticos de *P. malariae* e *P. knowlesi* normalmente apresentam uma forma alongada. Também são vistos gametócitos em estágio sexual (que têm um formato alongado característico no *P. falciparum*) em esfregaços de sangue. A maioria dos tratamentos não erradica gametócitos; assim, a persistência dessas formas por algumas semanas não é um sinal de fracasso do tratamento.

Detecção do Antígeno

Um importante novo método de diagnóstico da malária é a detecção do antígeno. Vários testes simples estão disponíveis atualmente, que consistem na incorporação da detecção colorimétrica de um ou dois antígenos em um ensaio que exige uma formação limitada e apenas alguns minutos.[7] Os ensaios mais utilizados na África utilizam proteína-2 rica em histidina, uma proteína que é abundante e de longa duração, mas expressa apenas por *P. falciparum*. Outros ensaios identificam a lactato desidrogenase plasmódica e aldolase, que são produzidas por todas as espécies de malária humana. Alguns testes utilizam dois antígenos para identificar separadamente *P. falciparum* e todas as espécies de infecção plasmódica. Recentemente, testes rápidos de diagnóstico se tornaram um componente-padrão de muitos programas de controle da malária. Um deles é aprovado nos Estados Unidos. No entanto, com muitos testes diferentes disponíveis em todo o mundo, a padronização não é o ideal, e o papel específico de cada um dos testes de detecção rápida de antígenos para o diagnóstico da malária em diferentes contextos epidemiológicos ainda não foi estabelecido.

Outros Testes para Diagnóstico

Os testes sorológicos estão disponíveis para identificar infecções maláricas anteriores, mas as respostas se desenvolvem lentamente e persistem por um longo período; assim, estes testes têm um valor clínico limitado, a menos que seja útil diagnosticar a causa de uma doença febril retrospectivamente em um indivíduo sem um histórico prévio de malária. Os parasitas da malária podem ser identificados facilmente com a reação em cadeia da polimerase (PCR) utilizando iniciadores de codificação de sequências de gênero e de espécies específicas. Estes testes são convenientes para fins de investigação já que podem ser realizados no DNA extraído a partir do sangue seco no papel de filtro nas configurações de campo. A PCR é mais sensível do que outras modalidades de diagnóstico. Ela não é prática para o diagnóstico de rotina devido ao tempo necessário para completar um ensaio, ao significado incerto de um resultado de teste positivo em áreas endêmicas onde os níveis baixos de parasitemia podem ser comuns e clinicamente insignificantes, e devido aos requisitos de custo e logística do procedimmento em países em desenvolvimento.

Tratamento

O tratamento da malária *falciparum* tem sido desafiado pela resistência aos medicamentos por muitos anos[8,9] e mudou drasticamente nos últimos tempos com as recomendações para tratamentos combinados com base em artemisinina (TCA) em quase todos os países endêmicos para a malária *falciparum* (Tabela 345-1). A malária não *falciparum* ainda é geralmente tratada com cloroquina, apesar da resistência a este medicamento estar crescendo no *P. vivax*; a malária *vivax* resistente pode ser tratada com os fármacos que são o padrão no tratamento da malária *falciparum*.

Tabela 345-1

Tratamento da malária*

***PLASMODIUM FALCIPARUM* RESISTENTE À CLOROQUINA, *PLASMODIUM VIVAX* RESISTENTE OU ESPÉCIES NÃO IDENTIFICADAS**	
DOENÇAS NÃO COMPLICADAS	
Coartem (arteméter 20 mg, lumefantrina 120 mg)	4 comprimidos por via oral duas vezes ao dia por 3 dias
ou	
Malarone (atovaquona 250 mg, proguanil 100 mg)	4 comprimidos por dia por 3 dias
ou	
Quinina	650 mg de sulfato de quinina três vezes por dia durante 3 a 7 dias
mais	
Doxiciclina	100 mg duas vezes por dia durante 7 dias
ou mais	
Clindamicina	600 mg duas vezes por dia durante 7 dias
ou	
Mefloquina	750 mg seguidos por 500 mg em 6 a 8 horas; também pode ser administrada como uma única dose de 1.250 mg, apesar de ser menos bem tolerada do que a dose dividida
MALÁRIA *P. FALCIPARUM* COMPLICADA OU INCAPACIDADE DE TOLERAR MEDICAÇÕES ORAIS†	
Artesunato intravenoso‡	2,4 mg/kg a cada 12 horas no dia 1; depois, diariamente nos 2 dias adicionais
ou	
Gluconato de quinidina intravenoso§	10 mg/kg a cada 1 a 2 horas; depois, 0,02 mg/kg/min *ou* 15 mg/kg durante 4 horas; depois, 7,5 mg/kg ao longo de 4 horas a cada 8 horas
ou	
Dicloridrato de quinina intravenoso§,‖	20 mg/kg durante 4 horas; depois, 10 mg/kg a cada 8 horas
ou	
Arteméter intramuscular‖	3,2 mg/kg intramuscular; depois, 1,6 mg/kg/dia
***P. FALCIPARUM* SUSCETÍVEL À CLOROQUINA E OUTRAS ESPÉCIES**	
Fosfato de cloroquina	1 g, seguido por 500 mg às 6, 24 e 48 horas *ou* 1 g às 0 e 24 horas; depois, 0,5 g às 48 horas
mais (somente para *P. vivax* e *P. ovale)*	
Primaquina¶	30 mg de base (52,6 mg de fosfato de primaquina) diariamente por 14 dias

IM = intramuscular; *IV* = intravenoso.

* As dosagens referem-se a sais, a menos que indicado, e são para adultos. Para se informar sobre a dosagem pediátrica e sobre as recomendações completas dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC), consulte http://www.cdc.gov/malaria/pdf/treatmenttable.pdf.

† Os regimes intravenosos devem ser administrados até que o paciente possa tolerar agentes orais, e então administrar um tratamento oral (doxiciclina, clindamicina ou um tratamento completo com outros medicamentos, como listado) quando os pacientes podem tolerar isso.

‡ Disponível nos Estados Unidos em bases experimentais pelos CDC.

§ Deve ser realizado monitoramento cardíaco durante a administração intravenosa de quinidina ou quinina.

‖ Não está disponível nos Estados Unidos.

¶ Utilize a primaquina apenas após verificar os níveis normais de glicose-6-fosfato desidrogenase.

Cloroquina e outras Aminoquinolinas

A cloroquina tem sido amplamente utilizada para tratar a malária há mais de 60 anos. Ela continua a ser o tratamento de escolha para as malárias não *falciparum* e *falciparum* nas poucas áreas onde a resistência não foi observada (principalmente na América Central e no Caribe) e é rapidamente eficaz e bem tolerada. Para as infecções por *P. vivax* e *P. ovale*, também deve ser dada primaquina para erradicar as formas latentes hepáticas e, assim, evitar uma subsequente recaída. A cloroquina permanece eficaz como a quimioprofilaxia semanal para prevenir a malária em áreas sem resistência. A amodiaquina e a piperaquina provavelmente compartilham mecanismos de ação com a cloroquina, mas são habitualmente ativas contra parasitas resistentes à cloroquina devido à sua maior potência em comparação com a cloroquina e a algumas diferenças nos mecanismos de resistência. A monoterapia com qualquer um desses medicamentos é desencorajada, mas eles agora são um componente de qualquer TCA (Tabela 345-2). A amodiaquina é um pouco menos bem tolerada do que outras aminoquinolinas. Geralmente, ela é segura no uso em curto prazo, mas pode causar graves efeitos tóxicos raros, inclusive toxicidade hepática e da medula óssea, especialmente com o uso crônico e por isso não é recomendada para a quimioprofilaxia. A piperaquina foi bem tolerada durante o uso extensivo na China há algumas décadas; embora a resistência tenha sido comum na China, isto não parece ser um problema atualmente.

Tabela 345-2

Recomendações para o tratamento da malária *falciparum* em países em desenvolvimento*

REGIME	OBSERVAÇÕES
Arteméter-lumefantrina (Coartem, Riamet)	Tratamento de primeira linha em muitos países, aprovado pela FDA
Artesunato-amodiaquina (ASAQ)	Tratamento de primeira linha em muitos países africanos; eficácia limitada pela resistência à amodiaquina em muitas áreas
Artesunato-mefloquina	Tratamento-padrão em partes do Sudeste da Ásia
Artesunato-sulfadoxina-pirimetamina	Baixa eficácia em comparação com outros regimes na maioria das áreas
Di-hidroartemisina-piperaquina	Mais novo regime; altamente eficaz em estudos realizados na Ásia e na África

FDA = Food and Drug Administration.

* Recomendações modificadas pela Organização Mundial da Saúde. *Guidelines for the Treatment of Malaria*. Geneva: World Health Organization; 2010.

Mefloquina, Halofantrina e Lumefantrina

A mefloquina propicia um tratamento e uma quimioprofilaxia eficazes para a maioria das cepas do *P. falciparum* resistentes à cloroquina e para outras espécies. A resistência à mefloquina é incomum, mas tem sido observada em partes do Sudeste da Ásia. A mefloquina é utilizada atualmente para o tratamento da malária *falciparum* em combinação com o artesunato e é um dos três fármacos recomendados para quimioprofilaxia contra o *P. falciparum* pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A tolerância às doses quimioprofiláticas e, especialmente, às doses terapêuticas de mefloquina é frequentemente limitada pelas toxicidades neurológica e gastrintestinal (GI). A halofantrina é um medicamento eficaz; no entanto, seu uso é limitado por distúrbios incomuns, porém perigosos, do ritmo cardíaco. A lumefantrina é um medicamento relacionado que não partilha essa toxicidade e oferece um tratamento eficaz em combinação com um arteméter como o Coartem.

Quinina e Quinidina

A quinina tem sido utilizada para tratar a malária durante centenas de anos. Ela oferece ação rápida contra todas as espécies com resistência conhecida limitada, exceto no Sudeste Asiático, onde as falhas no combate à malária *falciparum* são bastante comuns. A quinina pode ser utilizada para tratar a malária não complicada, mas as toxicidades GI e outras inespecíficas levam a uma dificuldade em tolerar um tratamento completo de 7 dias. Este problema é contornado pela combinação de um curso de quinina com outros agentes por 3 dias. Para a doença grave, a quinina intravenosa (IV) ou, nos Estados Unidos, a quinidina IV tem sido o tratamento-padrão por muitos anos; o tratamento deve ser acompanhado por monitoramento cardíaco por causa das toxicidades cardíacas dos medicamentos.

Primaquina

A primaquina é o único fármaco disponível para erradicar as formas hepáticas latentes do *P. vivax* e do *P. ovale* que não são eliminadas por outros medicamentos e podem levar a recaídas após tratamento com cloroquina e outros agentes. A primaquina também é um agente alternativo para a quimioprofilaxia contra *P. falciparum* e outras espécies. O uso da primaquina é limitado principalmente pela hemólise ou pela meta-hemoglobinemia (Cap. 158) em indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (Cap. 161). O teste para se detectar esta deficiência deve ser realizado antes da utilização do fármaco.

Inibidores do Metabolismo do Folato

Os inibidores de duas enzimas parasitas envolvidas no metabolismo do folato, di-hidrofolato redutase e di-hidropteroato, são usados em regimes de dose fixa de combinação para o tratamento e a prevenção de malária. Para o tratamento, sulfadoxina-pirimetamina (Fansidar) foi muito utilizada para tratar a malária *falciparum* não complicada, mas a resistência tem aumentado significativamente na maioria das áreas endêmicas. O inibidor de proguanil di-hidrofolato redutase é combinado com a atovaquona em Malarone (veja adiante). Para a quimioprofilaxia, a sulfadoxina-pirimetamina não é mais recomendada por causa da resistência aos medicamentos e das ocasionais toxicidades dermatológicas com risco de vida. No entanto, doses menos frequentes em regimes terapêuticos intermitentes de prevenção têm sido bem toleradas e diminuíram a malária em grupos africanos de alto risco, em particular as mulheres grávidas e as crianças pequenas. A quimioprevenção sazonal da malária com uma combinação mensal de sulfadoxina-pirimetamina e amodiaquina durante a temporada de transmissão é agora recomendada para o controle da malária em áreas da África com transmissão altamente sazonal e com resistência limitada aos medicamentos. Trimetoprim-sulfametoxazol diariamente, um profilático comum para prevenir infecções oportunistas em indivíduos com HIV, oferece alguma proteção contra a malária na África.

Artemisininas

A artemisinina, o componente ativo de um medicamento à base de erva feito na China, e alguns de seus análogos oferecem a eliminação rápida da circulação de parasitas da malária e também agem contra os gametócitos para limitar a transmissão da doença. Estes medicamentos são todos de curta duração, levando a recrudescências frequentes da infecção após a monoterapia de curta duração. Por esta razão e para limitar a ocorrência de resistência, as artemisininas são atualmente utilizadas em combinação com medicamentos de duração mais longa em regimes de tratamento da malária de 3 dias. Algumas destas combinações tornaram-se os tratamentos-padrão para a malária *falciparum* na maioria dos países endêmicos (Tabela 345-2). Os principais regimes terapêuticos consistem em doses fixas de combinações de arteméter-lumefantrina, artesunato-amodiaquina, artesunato-mefloquina e di-idroartemisinina-piperaquina, estando em breve disponível artesunato-pironaridina.[A1-A10] Em alguns contextos, a classificação e a ordenação por eficácia dos principais TCAs colocam arteméter-lumefantrina ou di-idroartemisinina-piperaquina no grau de eficácia ótima, embora os resultados tenham variado em função das especificidades dos estudos e da geografia. Destas, a arteméter-lumefantrina é a mais amplamente preconizada e é agora aprovada nos Estados Unidos. Ela está incluída como um medicamento auxiliar que nunca esteve disponível como monoterapia, porém requer duas doses diárias. Os outros regimes oferecem tratamentos de doses diárias únicas, porém têm problemas potenciais de resistência aos medicamentos parceiros. A resistência à artemisinina é uma preocupação recente, com evidência de que no Sudeste Asiático a *clearance* parasítica ocorre em um tempo prolongado, o que sugere uma responsividade diminuída do *P. falciparum* ao medicamento.[9-11] As artemisininas também desempenham um papel cada vez maior no tratamento da malária grave. O artesunato IV tem demonstrado ser superior à quinina no tratamento da malária grave na maioria da população adulta na Ásia[A11] e em crianças africanas,[A12] com vantagens de sobrevivência sobre a quinina em ambas as populações. Para ambientes com infraestrutura precária, arteméter intramuscular e artesunato intrarretal também apresentam uma boa eficácia. O artesunato IV agora deve ser considerado o tratamento de primeira linha para a malária grave nos Estados Unidos, onde está disponível pelos CDC. As artemisininas são geralmente muito bem toleradas, com toxicidade mínima.

Atovaquona-proguanil (Malarone)

A combinação de dose fixa de um inibidor de di-hidrofolato redutase e atovaquona, que possui um único mecanismo antimalárico, apresenta excelente eficácia contra a maioria das infecções por *P. falciparum*. Foi aprovada para o tratamento e a profilaxia da malária *falciparum* e outras espécies nos Estados Unidos, onde é agora amplamente utilizada para ambas as indicações. Malarone oferece excelente eficácia com toxicidade mínima. Os efeitos adversos podem abranger sintomas GI, aumento das enzimas hepáticas, dor de cabeça e erupção cutânea. O uso difundido nos países em desenvolvimento é limitado pelo custo elevado e pelas preocupações com a resistência, pois esta costuma surgir prontamente em relação a cada componente do medicamento.

Antibióticos

Certo número de antibacterianos são antimaláricos de ação lenta. As tetraciclinas e a clindamicina não devem ser utilizadas isoladamente para o tratamento da malária, mas são combinadas com quinina para permitir um tratamento de duração mais curta com este medicamento. Além disso, a doxiciclina é eficaz na quimioprofilaxia da malária *falciparum* e é mais recomendada para esta finalidade pelos CDC, em especial para quem viaja para regiões do Sudeste Asiático onde se encontra um alto nível de resistência a outros medicamentos. Os macrolídeos também possuem uma atividade antimalárica e estão atualmente em estudo para seu uso contra a malária.

Tratamento da Malária Grave

A malária grave é uma emergência médica e requer tratamento parenteral. Com o tratamento imediato e cuidados de suporte apropriados, podem ser observadas recuperações rápidas mesmo em indivíduos muito doentes. Como observado anteriormente, o tratamento-padrão para a malária grave tem sido a quinina IV ou a quinidina IV, com monitoramento cardíaco contínuo, se possível. No entanto, como afirmado anteriormente, o artesunato IV mostrou eficácia superior e menor toxicidade. Embora ainda não esteja disponível em todas as áreas endêmicas, tornou-se o padrão mundial para tratar a malária grave. Nos Estados Unidos, a quinidina IV não está disponível em todos os hospitais e o artesunato IV deve ser obtido dos CDC; o tratamento inicial deve ser com qualquer fármaco que esteja mais rapidamente disponível. Os cuidados adequados para com a malária grave incluem cuidados próximos da parte da enfermagem; manutenção de líquidos, eletrólitos e glicose; suporte respiratório e hemodinâmico; e considerar transfusões de sangue, anticonvulsivantes, antibióticos para infecções bacterianas e hemodiálise ou hemofiltração. Reposição agressiva de fluidos, transfusão de sangue na anemia moderada, transfusão de troca e tratamento específico da acidose são de valor incerto. Após a doença aguda, quinina, quinidina ou artesunato parenterais devem ser seguidos por fármacos orais de ação mais longa, normalmente um curso completo de um TCA oral, Malarone, mefloquina, ou quinina com doxiciclina ou clindamicina.

Prevenção

Os últimos anos têm sido marcados por um aumento dramático no interesse e no investimento para o controle da malária. As principais intervenções contra a malária em regiões endêmicas são o controle dos mosquitos vetores com a pulverização intradomiciliar de inseticidas; proteção contra picadas de mosquito com mosquiteiros impregnados de inseticida; uso rotineiro de tratamentos com base em artemisinina, que oferecem controle imediato da malária e atividade contra os gametócitos para limitar a transmissão para os mosquitos; e uso selecionado de tratamentos preventivos intermitentes para diminuir a incidência da malária em grupos de alto risco. Nenhuma vacina para prevenir a malária está disponível atualmente, mas está em andamento uma extensa pesquisa sobre vacinas potenciais. RTS,S, o qual é baseado em um antígeno esporozoíto imunogênico, é o candidato mais avançado a vacina. Ensaios clínicos recentes têm mostrado consistentemente proteção em crianças imunizadas com RTS,S, com proteção contra a malária de cerca de 30% a 60% no ano após a imunização, mas níveis mais baixos de proteção em crianças bem pequenas em áreas de maior exposição à malária e quando avaliadas por longos períodos de tempo após a imunização.[A13-A15]

Medidas Preventivas para Viajantes para Regiões Endêmicas da Malária

É importante para os viajantes não imunes (Cap. 286) para áreas endêmicas se protegerem contra a malária potencialmente letal. Os viajantes devem diminuir a exposição aos mosquitos anofelinos que picam à noite com o uso de repelentes e inseticidas, e dormir em quartos com telas na janela ou mosquiteiros impregnados com inseticida. O conselho-padrão para os viajantes para áreas endêmicas é também o uso de doses baixas de medicamentos preventivos escolhidos com base no perfil de resistência da região em particular. A cloroquina ainda é recomendada para regiões endêmicas de malária da América Central e no Caribe. Para quase todas as outras áreas, os CDC recomendam o uso de Malarone diário, mefloquina semanal ou doxiciclina diária; os detalhes da administração variam, mas é importante continuar o tratamento após o regresso da viagem para eliminar os parasitas que irão surgir a partir do fígado (Tabela 345-3). Para as áreas com alto risco de malária *vivax*, algumas autoridades recomendam um tratamento completo com primaquina após a viagem para eliminar o estágio dormente no fígado. Em todas as quimioprofilaxias, é importante considerar que não existem métodos para evitar totalmente os mosquitos ou regimes medicamentosos que ofereçam proteção integral e, assim, a consideração da malária como uma causa de febre em viajantes que retornaram é essencial (Cap. 286).

Tabela 345-3

Quimioprofilaxia da malária*

ÁREAS COM *PLASMODIUM FALCIPARUM* RESISTENTE À CLOROQUINA	
Malarone	1 comprimido (artesunato 250 mg/proguanil 100 mg) diariamente
Mefloquina	250 mg semanalmente
Doxiciclina	100 mg diariamente
Primaquina†	30 mg diariamente durante a exposição (quimioprofilaxia) ou 30 mg diariamente por 14 dias (profilaxia terminal contra *P. vivax* e *P. ovale*)
ÁREAS SEM *PLASMODIUM FALCIPARUM* RESISTENTE À CLOROQUINA	
Fosfato de cloroquina	500 mg semanalmente

* As recomendações podem mudar com base nos padrões de resistência aos medicamentos. Para detalhes adicionais e a dosagem pediátrica, consulte as diretrizes dos Centers for Disease Control and Prevention (http://www.cdc.gov). Inicie a mefloquina 1 a 2 semanas antes da viagem e a doxiciclina, Malarone e primaquina 2 dias antes; continue durante 4 semanas depois de deixar a área endêmica (1 semana para Malarone; 2 semanas para a primaquina). Todas as doses são referentes a sais, a menos que indicado.

† Utilize a primaquina apenas após verificar os níveis normais de glicose-6-fosfato desidrogenase.

Prognóstico

Os pacientes com malária devida a *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae* geralmente respondem bem à cloroquina e têm uma recuperação sem sequelas. A resistência à cloroquina aumentou em muitas áreas com o *P. vivax*; as falhas terapêuticas iniciais geralmente não são perigosas, mas devem ser corrigidas por outro regime de tratamento, tal como um TCA, Malarone ou mefloquina. Geralmente, os pacientes com malária *falciparum* também respondem bem ao tratamento imediato enquanto a doença não se encontra em um estágio muito avançado. A taxa de mortalidade naqueles com malária *falciparum* não complicada é de cerca de 0,1%. Os principais fatores que contribuem para a maioria das mortes por malária *falciparum* são provavelmente o atraso entre o aparecimento dos sintomas e a apresentação para o tratamento definitivo, assim como o uso de tratamentos subótimos. Um alto nível de parasitemia (>200.000 parasitas/μL ou >5% de parasitemia) ou os sinais de malária grave são preditivos de mau prognóstico. No entanto, com um apoio intensivo, mesmo indivíduos com doença grave muitas vezes podem experimentar recuperações completas.

Referência de Grau A

A1. Mutabingwa TK, Anthony D, Heller A, et al. Amodiaquine alone, amodiaquine + sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine + artesunate, and artemether-lumefantrine for outpatient treatment of malaria in Tanzanian children: a four-arm randomised effectiveness trial. *Lancet*. 2005;365:1474–1480.

A2. Smithuis F, Kyaw MK, Phe O, et al. Efficacy and effectiveness of dihydroartemisinin-piperaquine versus artesunate-mefloquine in falciparum malaria: an open-label randomised comparison. *Lancet*. 2006;367:2075–2085.

A3. Yeka A, Lameyre V, Afizi K, et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Artesunate-Amodiaquine vs. Artemether-Lumefantrine for Repeated Treatment of Uncomplicated Malaria in Ugandan Children. *PLoS ONE*. 2014;9:e113311.

A4. Gogtay N, Kannan S, Thatte UM, et al. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated Plasmodium vivax malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD008492.

A5. Zongo I, Dorsey G, Rouamba N, et al. Randomized comparison of amodiaquine plus sulfadoxine-pyrimethamine, artemether-lumefantrine, and dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Burkina Faso. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1453–1461.

A6. Esu E, Effa EE, Opie ON, et al. Artemether for severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9: CD010678.

A7. Tshefu AK, Gaye O, Kayentao K, et al. Efficacy and safety of a fixed-dose oral combination of pyronaridine-artesunate compared with artemether-lumefantrine in children and adults with uncomplicated Plasmodium falciparum malaria: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2010;375:1457–1467.

A8. Four Artemisinin-Based Combinations (4ABC) Study Group A head-to-head comparison of four artemisinin-based combinations for treating uncomplicated malaria in African children: a randomized trial. *PLoS Med*. 2011;8:e1001119.

A9. Zani B, Gathu M, Donegan S, et al. Dihydroartemisinin-piperquine for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1: CD010927.

A10. Bukirwa H, Unnikrishnan B, Kramer CV, et al. Artesunate plus pyronaridine for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3:CD006404.

A11. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, et al. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet*. 2005;366:717–725.

A12. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet*. 2010;376:1647–1657.

A13. Agnandji ST, Lell B, Soulanoudjingar SS, et al. First results of phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African children. *N Engl J Med*. 2011;365:1863–1875.

A14. Agnandji ST, Lell B, Fernandes JF, et al. A phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African infants. *N Engl J Med*. 2012;367:2284–2295.

A15. Olotu A, Fegan G, Wambua J, et al. Four-year efficacy of RTS,S/AS01E and its interaction with malaria exposure. *N Engl J Med*. 2013;368:1111–1120.

Referências Gerais

1. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, et al. Malaria. *Lancet*. 2014;383:723–735.
2. Anstey NM, Douglas NM, Poespoprodjo JR, Price RN. Plasmodium vivax: clinical spectrum, risk factors and pathogenesis. *Adv Parasitol*. 2012;80:151–201.
3. Cotter C, Sturrock HJ, Hsiang MS, et al. The changing epidemiology of malaria elimination: new strategies for new challenges. *Lancet*. 2013;382:900–911.
4. Noor AM, Kinyoki DK, Mundia CW, et al. The changing risk of Plasmodium falciparum malaria infection in Africa: 2000-10: a spatial and temporal analysis of transmission intensity. *Lancet*. 2014;383:1739–1747.
5. Walker DM, Oghumu S, Gupta G, et al. Mechanisms of cellular invasion by intracellular parasites. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71:1245–1263.
6. Taylor SM, Parobek CM, Fairhurst RM. Haemoglobinopathies and the clinical epidemiology of malaria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:457–468.
7. Wilson ML. Malaria rapid diagnostic tests. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1637–1641.
8. Lin JT, Juliano JJ, Wongsrichanalai C. Drug-resistant malaria: the era of ACT. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12:165–173.
9. Rosenthal PJ. The interplay between drug resistance and fitness in malaria parasites. *Mol Microbiol*. 2013;89:1025–1038.
10. Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, et al. Spread of artemisinin resistance in Plasmodium falciparum malaria. *N Engl J Med*. 2014;371:411–423.
11. Ariey F, Witkowski B, Amaratunga C, et al. A molecular marker of artemisinin-resistant Plasmodium falciparum malaria. *Nature*. 2014;505:50–55.

No Brasil

A malária, doença de notificação compulsória em nosso meio, é um grave problema de saúde pública no Brasil. De acordo com as informações do Ministério da Saúde, na década de 1940 ocorriam cerca de quatro milhões de casos em todas as regiões brasileiras.

O quadro epidemiológico da malária é preocupante nos dias atuais. Embora em declínio, o número absoluto de casos no ano de 2008 ainda foi superior a 300.000 pacientes em todo o país. Desses, 99,9% foram transmitidos nos estados da Amazônia Legal, sendo o Plasmodium vivax a espécie causadora de quase 90% dos casos. No entanto, a transmissão do P. falciparum, sabidamente responsável pela forma grave e letal da doença, tem apresentado redução importante nos últimos anos. Além disso, a frequência de internações por malária no Brasil também vem mostrando declínio, ficando em 1,3% no ano de 2008, enquanto em 2003 era de 2,6%.

No portal do Ministério da Saúde (www.portaldasaude.gov.br) existem guias disponíveis para o tratamento e o diagnóstico laboratorial da malária.

Diagnóstico e tratamento de malária fora da área endêmica de transmissão podem ser um problema, principalmente para os profissionais de saúde pouco acostumados a esta doença. Nos pacientes que se apresentam febris e que deixaram a área endêmica de transmissão, no Brasil ou em países estrangeiros, em prazo de até 30 dias a malária deve sempre ser suspeitada, e o exame de gota espessa para o diagnóstico deve ser solicitado. Recomenda-se fortemente aos profissionais de saúde que procurem, em seus estados e municípios, nas Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, orientação sobre os locais onde o diagnóstico da doença pode ser feito e orientações sobre o tratamento mais adequado.

Doença do sono africana

William A. Petri, Jr.

Definição

A tripanossomíase africana humana (HAT), comumente conhecida como doença do sono, é uma doença transmitida por vetores para seres humanos e animais pela picada da mosca tsé-tsé (do gênero *Glossina*). A infecção é causada por protozoários do gênero *Trypanosoma* e espécies *brucei*. Nos seres humanos, existem duas formas de doença causadas por duas subespécies distintas que são morfologicamente idênticas, mas que diferem nas suas apresentações geográfica e clínica. O *Trypanosoma brucei gambiense* normalmente é encontrado nas Áfricas Central e Ocidental e o *Trypanosoma brucei rhodesiense,* na África Oriental. O *T. b. gambiense* tem um curso mais crônico, e o *T. b. rhodesiense* causa um curso rápido da doença; ambos têm estágios marcados por meningoencefalite resultando em coma e morte caso não sejam combatidos. Existe uma terceira subespécie, *Trypanosoma brucei brucei,* que é conhecida por causar em bovinos a infecção crônica chamada de nagana; no entanto, os seres humanos não são suscetíveis a este organismo.

O Patógeno

Como um micróbio extracelular, o parasita deve escapar do *clearance* imune para estabelecer uma infecção persistente. Na corrente sanguínea, a superfície do tripanossoma é coberta por uma camada densa e homogênea de glicoproteínas de superfície variantes (VSGs), que são imunodominantes. Cada tripanossoma expressa apenas uma VSG de cada vez, mas possui mais de 1.000 diferentes cópias silenciosas do gene VSG e a mudança para uma nova VSG ocorre com uma frequência de cerca de 1×10^{-6} parasitas. Assim, os tripanossomas que expressam uma dada VSG irão eventualmente ser eliminados pela resposta dos anticorpos do hospedeiro, mas qualquer tripanossoma que tenha mudado para uma nova VSG evita o *clearance* imune, resultando em um novo pico de parasitemia. A recombinação entre os alelos VSG assegura um repertório virtualmente ilimitado de novas VSGs; portanto, a erradicação de parasitas mediada por anticorpos é impossível.

Epidemiologia

A tripanossomíase africana humana é um problema relativamente menor agora do que no século anterior, em parte por causa dos ciclos epidêmicos no passado, bem como os recentes aumentos nos esforços da saúde pública para o controle. No entanto, continua a ser uma ameaça iminente para cerca de 60 milhões de pessoas que vivem nas áreas infestadas pela mosca tsé-tsé nos 36 países da África Subsaariana, e causa morbidade significativa, representando 1,5 milhão de anos de vida ajustados por incapacidade na África como um todo.

O organismo causador foi identificado pela primeira vez durante a última metade do século XIX, correspondendo aproximadamente à primeira das três epidemias ocorridas durante o século passado. A primeira epidemia ocorreu na bacia do Congo e em Uganda entre 1896 e 1906, impulsionada em parte por vários desastres naturais que dizimaram populações de animais e secas regionais, bem como por alterações na distribuição da população conduzidas pelo colonialismo. A segunda epidemia ocorreu em vários países endêmicos na década de 1920; o controle foi alcançado após grandes esforços sistemáticos para identificar e tratar os indivíduos, seguidos por programas de controle vetorial extensivos, incluindo a poda de arbustos e a pulverização de inseticidas. Estes atos foram quase bem-sucedidos em deter a transmissão pela década de 1960; no entanto, a independência de muitas nações africanas nesta mesma época impediu a sustentabilidade dos programas de prevenção e controle. A incidência começou a aumentar na década de 1970 e cresceu na década seguinte, levando à terceira epidemia do século XX. No entanto, nos últimos 15 anos, o aumento do acesso das populações de risco ao diagnóstico e ao tratamento propiciou uma redução de 68% na incidência dos casos relatados.

Apesar do aumento dos esforços de vigilância durante os últimos 15 anos, ainda existem áreas de risco que não possuem programas de monitoramento ativos e muitas pessoas continuam morrendo de HAT sem nunca receberem um diagnóstico preciso. A Organização Mundial de Saúde informou uma incidência anual de 12 mil casos em 2007, uma diminuição drástica da incidência estimada de 300 mil casos da década anterior. Estima-se que 300 mil a 500 mil pessoas estão infectadas, contribuindo para aproximadamente 100 mil mortes por ano. Mais de 90% dos casos relatados são decorrentes de *T. b. gambiense,* sendo a maioria da República Democrática do Congo.

A distribuição geográfica inclui as áreas onde o vetor, o parasita, o reservatório de hospedeiros e os hospedeiros humanos coabitam (Fig. 346-1). Em geral, estas incluem áreas focais do continente africano dentro da latitude 15° Norte e 15° Sul, com predileção para as zonas rurais. Os seres humanos com maior risco para a infecção são aqueles que dependem da pecuária, agricultura, pesca e caça para sua subsistência. Muitas vezes, a doença está concentrada nos focos das zonas rurais, com impacto socioeconômico significativo sobre as vilas afetadas. Com poucas exceções, esta infecção nunca é encontrada em áreas urbanas. Houve menos de 50 casos relatados anualmente fora da África, geralmente o resultado das viagens de norte-americanos ou europeus para reservas de caça africanas.[1]

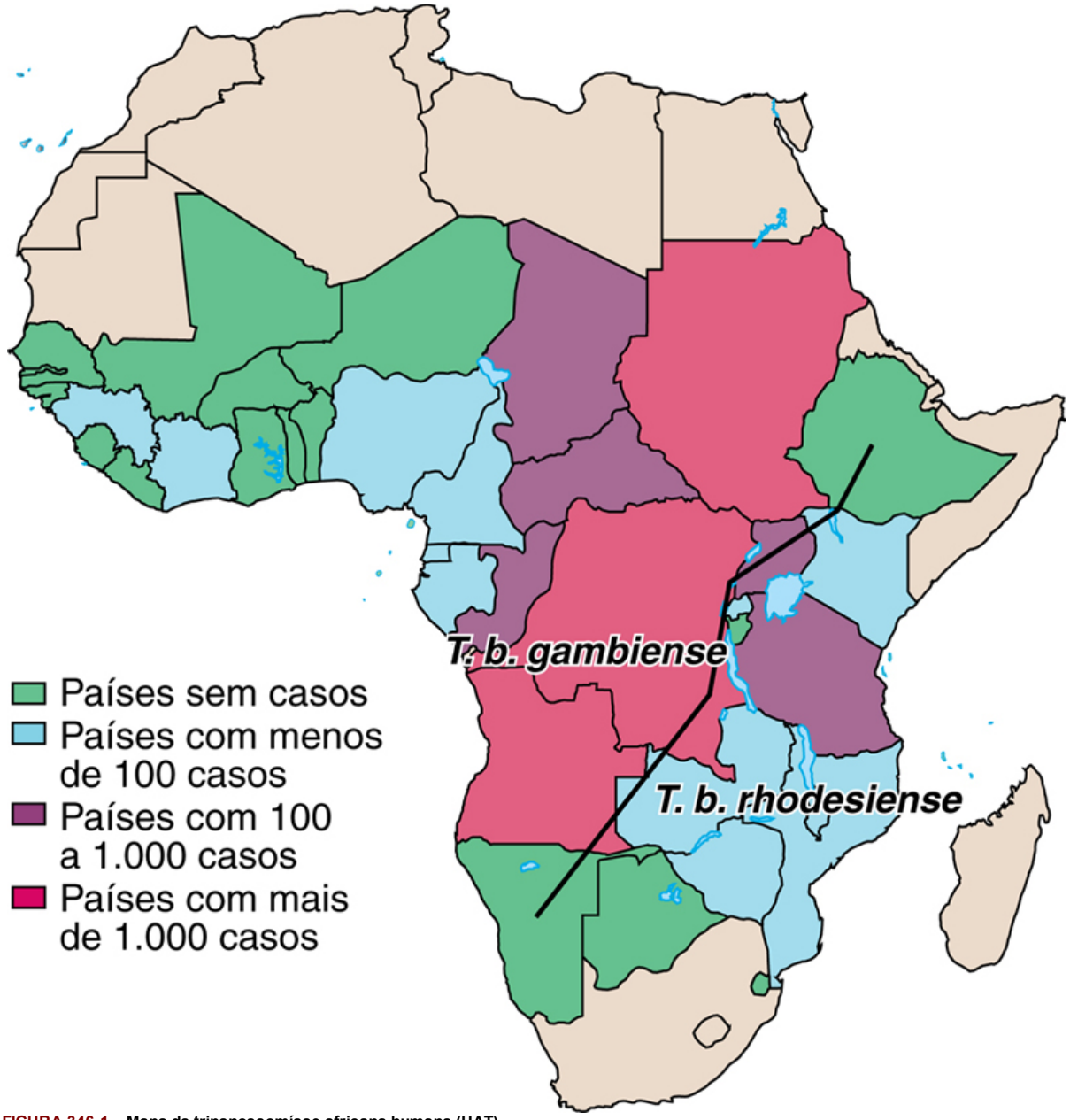

FIGURA 346-1 Mapa da tripanossomíase africana humana (HAT).
Esses 36 países da África Subsaariana são considerados endêmicos para a HAT. As áreas sombreadas representam a incidência relatada entre 1997 e 2006. A *linha preta* representa aproximadamente a linha divisória entre os dois parasitas, embora possa ocorrer uma sobreposição.

O *T. b. gambiense* é transmitido pela mosca tsé-tsé do grupo *Glossina palpalis*, cuja sequência de genoma anotada foi relatada recentemente. As moscas tsé-tsé são normalmente encontradas ao longo das margens dos rios entre as áreas arborizadas nas regiões mais tropicais das Áfricas Central e Ocidental. Os reservatórios de *T. b. gambiense* e o foco das campanhas de saúde pública são, principalmente, os seres humanos. Por causa disso, o *T. b. gambiense* geralmente não é considerado uma doença zoonótica; o papel do reservatório animal para este organismo permanece indeterminado, embora infecções naturais tenham sido relatadas em animais domésticos, tais como cães, ovelhas, bois e porcos.

O *T. b. rhodesiense* é transmitido por moscas tsé-tsé pertencentes ao grupo *Glossina morsitans*,[2] que são comumente encontrados entre os bosques e áreas de savana das Áfricas Central e Oriental. O *T. b. rhodesiense* é uma zoonose cujos reservatórios são inúmeras espécies selvagens e domésticas de animais. Nesta infecção, o reservatório animal tem uma função importante no ciclo sustentação da transmissão do parasita/infecções humanas. As espécies domésticas, especialmente os bovinos, têm o potencial de deflagrar os surtos e, não surpreendentemente, têm servido como o foco das campanhas de prevenção bem-sucedidas.

Fisiopatologia

Depois da picada de uma mosca tsé-tsé carregando tripomastigotas metacíclicos, uma reação (cancro) pode se formar no local da inoculação. Este sintoma é observado na infecção por *T. b. rhodesiense* e é mais comum em viajantes, mas raramente ocorre na infecção por *T. b. gambiense*. Subsequentemente, os parasitas disseminam-se pelos sistemas sanguíneo e linfático naquilo que é considerado o estágio I da doença. A propagação dos parasitas no sistema nervoso central define o estágio II da doença, que é invariavelmente fatal caso não seja tratada. O parasita parece permanecer extracelular durante todo o curso da infecção.

Picos e ondas de parasitemia ocorrem durante o estágio I da doença e resultam no sintoma clássico de febre intermitente. Esses surtos de febre correspondem a uma resposta inflamatória do tipo 1 (Cap. 48), na qual macrófagos ativados produzem níveis elevados de fator de necrose tumoral (TNF) e óxido nítrico. Isso ajuda no controle da parasitemia, mas também contribui para danos aos tecidos. As respostas inflamatórias do tipo 2 com a produção elevada de interleucina-10 podem ocorrer subsequentemente, o que limita a produção de TNF e de óxido nítrico uma vez que a parasitemia inicial esteja controlada. As respostas de anticorpos são dirigidas para as VSGs e outros antígenos dos tripanossomas (p. ex., os antígenos de parasitas lisados), mas autoanticorpos também são produzidos. Os episódios febris generalizados são observados juntamente com a linfadenopatia e a inflamação do miocárdio e do pericárdio. O envolvimento cardíaco é geralmente mais grave na infecção por *T. b. rhodesiense*. Também podem ser observadas anemia, trombocitopenia, coagulação intravascular disseminada e doença renal.

No estágio II da doença, os parasitas atravessam a barreira hematoencefálica e invadem o sistema nervoso central. Uma meningoencefalite aguda se desenvolve, com uma variedade de células inflamatórias infiltrando o cérebro, população que inclui macrófagos, linfócitos, células plasmáticas, células de Mott e células morulares. Estas células inflamatórias são encontradas nas meninges, que se tornam espessas, assim como nos espaços perivasculares e no neurópilo. Edema, hemorragia e lesões granulomatosas estão frequentemente presentes; também podem ser observadas trombose e degeneração neuronal.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da HAT diferem em função do organismo infectante.[3] *T. b. gambiense* provoca mais uma doença crônica, com uma duração média estimada de 3 anos; a infecção por *T. b. rhodesiense* progride muito mais rapidamente, levando ao coma e à morte em semanas a meses. No entanto, a infecção por *T. b. gambiense* é conhecida por causar um rápido declínio. Outras semelhanças existem, tais como as ocorrências de um estágio hemolinfático inicial (estágio I) e de um estágio tardio caracterizado pela doença do SNC com meningoencefalite (estágio II).[4,5]

Doença do Sono da África Ocidental

A infecção começa após a picada de uma mosca infectada por *T. b. gambiense*. No local da inoculação, um cancro tripanossomal eritematoso pode se desenvolver em 1 a 2 semanas após a picada e se resolve espontaneamente após algumas semanas. Nesse caso, o cancro pode ulcerar. No entanto, estas características raramente são vistas no momento da manifestação clínica e às vezes não existe o conhecimento das mesmas no histórico; assim, muitos desenvolvem a doença disseminada sem a consciência da infecção localizada.

O estágio hemolinfático, quando os parasitas se disseminam por todo o corpo, pode não se manifestar clinicamente até semanas ou meses após a picada. Os sintomas típicos incluem picos febris intermitentes, ocasionalmente acompanhados por dores de cabeça e mal-estar. Estas características podem persistir por semanas ou meses devido à natureza cíclica da parasitemia e à produção de anticorpos contra os antígenos diferentes sequencialmente expressos pelo parasita.

A linfadenopatia (Cap. 168) é um achado comum na doença do sono da África Ocidental. Enquanto a linfadenopatia local pode se desenvolver após a picada, frequentemente ocorre linfadenopatia generalizada em torno da cabeça e do pescoço conforme uma doença crônica se desenvolve. Linfonodomegalia no triângulo cervical posterior, comumente conhecida como sinal de Winterbottom, é o achado clássico, mas outros linfonodos cervicais e supraclaviculares também podem estar envolvidos. Os gânglios afetados são discretos, móveis, elásticos e não são macios à palpação; ao longo do tempo, podem tornar-se mais endurecidos por causa da fibrose.

Outros sintomas relatados prurido, ocasionalmente acompanhado por erupção cutânea, artralgias, inchaço periarticular, e edema transitório das extremidades e da face. Os sintomas menos comuns incluem características compatíveis com disfunção neuroendócrina, incluindo perda de libido e impotência, amenorreia e infertilidade, calvície e ginecomastia. Os sinais da doença abrangem hepatomegalia e esplenomegalia; disfunção cardíaca, incluindo taquicardia; alterações eletrocardiográficas como intervalos QTc prolongados e alterações da repolarização; e, menos comumente, pericardite ou miocardite. Podem também ocorrer anemia hemolítica e distúrbios nos resultados dos testes de função hepática.

Meses ou mesmo anos após a infecção inicial, o estágio II da doença pode desenvolver-se, sendo caracterizado por dores de cabeça, sonolência diurna e ocorrências neuropsiquiátricas. As alterações comportamentais, tais como irritabilidade, confusão, dificuldade de concentração e cansaço, estão entre os primeiros sinais da doença do SNC; também foi observada psicose. Os achados neurológicos são numerosos e abrangem uma variedade de distúrbios sensoriais e motores, incluindo achados extrapiramidais, disestesias e deficiência visual. Estes sintomas têm dado às infecções o seu nome comum de doença do sono e manifestam-se por sonolência diurna e irritabilidade noturna. O estágio final doença é marcado pelo edema cerebral e pela meningoencefalite. Progressivamente, uma perda de função neurológica pode levar a paralisia e muitos podem sucumbir a pneumonias por aspiração ou má nutrição; de qualquer forma, na ausência de tratamento, o coma leva à morte.

Doença do Sono da África Oriental

Em comparação com a doença do sono gambiana, a doença do sono da África Oriental é mais rapidamente progressiva. A picada infecciosa está frequentemente associada ao desenvolvimento de um cancro, embora alguns estudos relatem a presença deste em apenas 20% dos pacientes. É necessário um período de incubação que pode durar de dias a semanas antes que os sintomas sejam demonstrados. Os sintomas iniciais incluem febres altas e intermitentes que podem se assemelhar àquelas na infecção por malária. A linfadenopatia não é tão comum neste organismo infectante e o sinal de Winterbottom normalmente não está presente. As alterações cutâneas são mais vistas e as erupções cutâneas na fase inicial da infecção são particularmente comuns em expatriados infectados. Além disso, as manifestações cardíacas são mais comuns e clinicamente relevantes; taquicardia, arritmias, miocardite e insuficiência cardíaca congestiva foram observadas e podem ser graves o suficiente para causar a morte antes do desenvolvimento da doença grave do SNC. A doença do SNC se assemelha à doença do sono da África Ocidental, mas o início ocorre mais cedo e o processo de deterioração é mais rápido. As anormalidades hematológicas incluem anemia, trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada. Sem tratamento, a morte pode ocorrer após semanas ou meses.

Diagnóstico

Indícios epidemiológicos e achados clínicos podem juntos sugerir o diagnóstico da HAT, mas o diagnóstico definitivo depende da demonstração do parasita. Na fase inicial da doença, a microscopia de luz e a coloração Giemsa podem ser empregadas para visualizar os parasitas altamente móveis a partir de amostras frescas de fluido expressas a partir de cancros ou linfonodos aspirados. Os esfregaços de sangue periférico, incluindo os esfregaços espessos e finos aspirados da medula óssea e coloridos com Giemsa, têm sido eficazes. Os esfregaços de sangue apresentam um aumentado da sensibilidade quando são realizados durante o estágio I da doença, quando a parasitemia é elevada (Fig. 346-2); o limiar para a visualização de parasitas por esfregaço espesso é de cerca de 5.000 parasitas/mL. O desempenho é superior na infecção por *T. b. rhodesiense*, dada a maior carga parasitária. Se a análise inicial do esfregaço é negativa, devem ser realizados exames subsequentes. As técnicas de concentração, incluindo o exame da camada leucocitária, devem ser empregadas quando forem tecnicamente viáveis. A cultura de qualquer um desses fluidos pode resultar em uma sensibilidade superior à das preparações de esfregaço.

FIGURA 346-2 ***Trypanosoma rhodesiense*** **no sangue periférico.**
Ele possui um núcleo, um cinetoplasto posterior, uma membrana ondulante e um flagelo (×1.500).

O líquido cefalorraquidiano (LCR) também deve ser analisado para determinar o tratamento mais adequado. As anormalidades no LCR muitas vezes começam com oaumento na contagem de células e progridem para a elevação da pressão de abertura e dos níveis de proteína total com um aumento policlonal da IgM. O estágio II da doença é definido pela presença de mais de 5 leucócitos/μL, pela presença de tripanossomos, ou uma contagem elevada da proteína total de (>370 mg/L) no LCR. Os mais recentes métodos de diagnóstico, tais como a análise da reação em cadeia da polimerase do LCR e o teste de aglutinação em látex para a IgM do LCR, são promissores, mas exigem validação para determinar os resultados após o tratamento de pacientes com resultados positivos.

A alocação de recursos para esta doença tropical negligenciada nos últimos anos tem permitido o progresso lento, mas entusiasmante, no campo do diagnóstico da tripanossomíase africana humana. Os genomas das espécies *T. brucei* foram mapeados e ensaios moleculares, desenvolvidos para que seja possível distinguir as espécies de HAT com um único teste de reação em cadeia de polimerase. Novos usos para a espectrometria de massa foram desenvolvidos empregando a análise de marcas proteômicas para identificar as características específicas da HAT no hospedeiro.

Em contraste com estes métodos altamente técnicos e caros, outros testes apropriados para o campo ainda precisam ser validados, incluindo o teste de dot-ELISA, que seria capaz de fornecer informações sobre o estágio da doença. Os testes sorológicos também estão disponíveis para o diagnóstico da infecção por *T. b. gambiense*. O teste de cartão de aglutinação para a tripanossomíase por *T. b. gambiense* (CATT) é normalmente utilizado por programas de triagem; sua sensibilidade varia de 87% a 98%, dependendo da população em estudo, e sua especificidade pode chegar a 95%. Não existem testes sorológicos disponíveis para a infecção por *T. b. rhodesiense*. Os testes de diagnóstico rápido para a infecção com *T. b. gambiense* incluem o HAT Sero-Strop (que utiliza um método de sonda) e o teste HAT Sero + K SeT (que utiliza um dispositivo de fluxo lateral) para a testagem do sangue ou do plasma, respectivamente, com resultados disponíveis em 15 minutos a um preço estimado de US$ 2,50 cada.[6]

Tratamento

Existem poucos medicamentos para o tratamento da HAT, e os normalmente utilizados são muito tóxicos (Tabela 346-1).[7] O tratamento depende do organismo infectante e do estágio da doença. Para o estágio I da doença com infecção por *T. b. gambiense*, a pentamidina é o medicamento de escolha. O regime-padrão consiste na administração parenteral diária durante 7 dias; no entanto, estão sendo realizados estudos para determinar a eficácia do encurtamento do tratamento para três doses.

Tabela 346-1

Medicamentos utilizados para tratar a tripanossomíase africana humana

MEDICAMENTO	CLASSE	ESTÁGIO	VIA	DOSE PARA ADULTOS	EFEITOS COLATERAIS
TRYPANOSOMA BRUCEI GAMBIENSE					
Pentamidina	Diamidina aromática	I	IM ou IV	4 mg/kg diariamente por 7 dias	Dor, sintomas GI, hipoglicemia ou hiperglicemia, distúrbios eletrolíticos, leucopenia, trombocitopenia
Eflornitina	Ornitina inibidora da carboxilase	II	IV	100 mg/kg a cada 6 horas por 14 dias	Sintomas GI, toxicidade da medula óssea, convulsões
Melarsoprol (opção alternativa)	Arsênico trivalente	II	IV	2,2 mg/kg diariamente por 10 dias (dose diária máxima de 180 mg)	Síndromes encefalopáticas, neuropatia periférica, paralisia, arritmias cardíacas, sintomas GI, erupções, tromboflebite, prurido
TRYPANOSOMA BRUCEI RHODESIENSE					
Suramina	Naftilamina polissulfonata-da derivada da ureia	I	IV	1 g intravenoso nos dias 1, 3, 7, 14 e 21 (posteriormente, uma dose-teste de 100 a 200 mg)	Anafilaxia, nefrotoxicidade, febre, exantema, prurido, artralgias, neuropatia periférica reversível e toxicidade da medula óssea
Melarsoprol	Arsênico trivalente	II	IV	1,2 mg/kg a cada 8 horas por 3 dias consecutivos a cada semana por 3 semanas (dose diária máxima de 180 mg)	Síndromes encefalopáticas, neuropatia periférica, paralisia, arritmias cardíacas, sintomas GI, erupções, tromboflebite, prurido

GI = gastrintestinal; IM = intramuscular; IV = intravenoso.

A suramina também é utilizada para o estágio I da doença com *T. b. rhodesiense*. Este medicamento é difícil de misturar e administrar. Este fármaco deve ser administrado em uma infusão intravenosa lenta periodicamente durante 3 semanas. Embora a anafilaxia seja rara (cerca de 1:20.000 pacientes), uma dose teste é recomendada antes de o tratamento completo ser iniciado. Há alguns efeitos colaterais que requerem um acompanhamento atento, sendo o principal deles a nefrotoxicidade. É recomendada uma urinálise antes de cada dose e o medicamento deve ser descontinuado se a proteinúria persistir e forem observados resíduos no sedimento urinário.

O melarsoprol é um medicamento altamente eficaz, mas incrivelmente tóxico, utilizado para o estágio II da doença por qualquer organismo. Os efeitos secundários são numerosos, e o mais importante é a encefalopatia com risco de vida que pode desenvolver-se a partir do arsênio (altamente fatal) ou como uma reação inflamatória. Sem comprometer a eficácia do melarsoprol, o uso concomitante de esteroides é útil na redução dos riscos de encefalopatia e de mortalidade. Na primeira fase do tratamento, um aumento gradual dentro da faixa de 2 a 3,6 mg/kg em doses diárias divididas em três vezes durante 3 dias se mostrou igualmente eficaz para reduzir os riscos de encefalopatia. O melarsoprol foi substituído pela eflornitina para a infecção por *T. b. gambiense*, mas continua a ser o único agente disponível para o tratamento do estágio II da infecção por *T. b. rhodesiense*.

Desenvolvida há mais de 20 anos, a eflornitina é o mais novo agente e medicamento de escolha para o tratamento do estágio II da doença por *T. b. gambiense*. Infelizmente, não é eficaz como monoterapia para *T. b. rhodesiense* por causa da suscetibilidade reduzida deste organismo ao medicamento. A eflornitina requer administração intravenosa frequente e até 40% dos pacientes podem reportar alguns efeitos colaterais. O medicamento é muito mais tolerável do que o seu antecessor, o melarsoprol, e está associado a uma mortalidade reduzida.

Prevenção

Até o momento, não existe nenhuma vacina contra a HAT. As bases da prevenção incluem a busca pelos casos ativos com tratamento rápido e o controle do vetor. Dada a natureza de cada infecção, o monitoramento do caso ativo é o mais adequado para a infecção por *T. b. gambiense*, mas o controle do vetor é o mais eficaz para a prevenção da infecção por *T. b. rhodesiense.* O objetivo da busca de casos ativos é a identificação de indivíduos infectados que podem ainda estar no estágio assintomático ou inicial. Esta abordagem é mais adequada para a doença por *T. b. gambiense*, e normalmente consiste em um exame de triagem para a linfadenopatia seguida de um teste CATT. Se os resultados forem positivos para ambos, o paciente deve passar por uma avaliação mais aprofundada com aspiração de linfonodos e exames de sangue. Se forem encontrados tripanossomos, o paciente deve ser tratado. As medidas de controle de vetores incluem pega-moscas para as moscas tsé-tsé e telas impregnadas com inseticida; as armadilhas são facilmente mantidas pelos moradores, enquanto as telas requerem um retratamento e, portanto, são mais trabalhosas e caras de manter. A pulverização em massa, considerada um método de sucesso até 1960, não é mais praticada. No entanto, se uma epidemia ocorrer, a pulverização aérea ou do solo combinada com a perturbação do *habitat* do reservatório animal pode ser o procedimento mais eficaz para alcançar o controle rápido de vetores.

Os viajantes para áreas endêmicas devem estar cientes desta doença e adotar medidas básicas de proteção. Roupas protetoras com um peso, no mínimo, médio devem ser utilizadas; as cores neutras são mais eficazes, já que as moscas são atraídas por cores claras e escuras. As moscas tsé-tsé são atraídas para veículos em movimento, mas descansam à sombra ou em arbustos. Embora o uso de repelente de insetos seja prudente para outros vetores de doenças que podem ser endêmicas nessas áreas, não apresenta uma comprovada redução substancial do risco de picadas da mosca tsé-tsé. Não há quimioprofilaxia recomendada para os viajantes.

Referências Gerais

1. Neuberger A, Meltzer E, Leshem E, et al. The changing epidemiology of human African trypanosomiasis among patients from nonendemic countries—1902-2012. *PLoS ONE*. 2014;9:e88647.
2. International Glossina Genome Initiative Genome sequence of the fly (Glossina morsitans): vector of African trypanosomiasis. *Science*. 2014;344:380–385.
3. Brun R, Blum J, Chappuis F, et al. Human African trypanosomiasis. *Lancet*. 2010;375:148–159.
4. Kennedy PG. Clinical features, diagnosis, and treatment of human African trypanosomiasis (sleeping sickness). *Lancet Neurol*. 2013;12:186–194.
5. Lejon V, Bentivoglio M, Franco JR. Human African trypanosomiasis. *Handb Clin Neurol*. 2013;114:169–181.
6. Buscher P, Gilleman Q, Lejon V, et al. Rapid diagnostic test for sleeping sickness. *N Engl J Med*. 2013;368:1069–1070.
7. Eperon G, Balasegaram M, Potet J, et al. Treatment options for second-stage gambiense human African trypanosomiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12:1407–1417.

No Brasil

Não há descrição da ocorrência de tripanossomíase africana autóctone no Brasil. Entretanto, com o aumento do número de viajantes essa doença pode acometer pessoas que se deslocam para as áreas onde há transmissão. Todos os viajantes devem ser orientados sobre as medidas de proteção para evitar contato com mosca tsé-tsé através do uso de proteção mecânica, com roupas que deixam pouca área do corpo descoberta e repelentes. Os médicos devem estar atentos a essa possibilidade diagnóstica em pacientes que retornam de área endêmica com sinais e sintomas compatíveis com tripanossomíase africana.

Doença de chagas

Louis V. Kirchhoff

Definição

A doença de Chagas, ou tripanossomíase americana, é causada pelo parasita protozoário *Trypanosoma cruzi*. Os termos *doença de Chagas*, *tripanossomíase americana* e *infecção por T. cruzi* são sinônimos.

O Patógeno

Várias espécies estão inclusas no gênero *Trypanosoma*, mas somente o tripanossoma africano *Trypanosoma brucei* (com as subespécies *T. b. gambiense* [África Ocidental] e *T. b. rhodesiense* [África Oriental]) (Cap. 346) e o tripanossoma americano *T. cruzi* causam doenças em seres humanos. Muitas espécies de insetos triatomíneos, também chamados de *barbeiros*, agem como vetores para o *T. cruzi*, e muitas espécies de mamíferos domésticos e selvagens, assim como os seres humanos, estão envolvidos no ciclo de vida complexo deste organismo fascinante. Os vetores são infectados ao ingerir o sangue de mamíferos que possuem o parasita em sua corrente sanguínea. Os parasitas então se multiplicam no intestino dos insetos e são finalmente liberados nas fezes do vetor. A transmissão para um novo hospedeiro mamífero ocorre quando as fezes do vetor carregando parasitas entra em contato com superfícies vulneráveis como mucosas da boca ou do nariz, conjuntiva ou feridas da pele. Uma vez em contato com tecidos do novo hospedeiro, os parasitas entram nas células locais, se multiplicam intracelularmente e, conforme as células parasitadas se rompem, os parasitas são liberados no sistema linfático e na corrente sanguínea. Os organismos que circulam introduzem novas células em locais distantes e dessa forma mantêm um processo infinito de multiplicação assíncrona. O ciclo de vida se completa quando os parasitas são levados pelo sangue sugado pelos vetores. Além da transmissão vetorial, o *T. cruzi* pode ser transmitido pelo sangue ou órgãos doados por pessoas infectadas, da mãe para feto, pela ingestão de alimentos ou bebidas contaminados,[1] e em acidentes de laboratório.

Epidemiologia

Epizootiologia do *T. cruzi*

Os triatomíneos que transmitem o *T. cruzi* são encontrados nas Américas em uma faixa que vai do Sul da Argentina até a metade do Sul dos Estados Unidos. O parasita foi isolado a partir de mais de 100 espécies de mamíferos domésticos e selvagens, a maioria provavelmente infectada ao consumir vetores infectados. Tatus, ratos de madeira, guaxinins e gambás são os típicos mamíferos selvagens reservatórios, e essas e outras espécies que hospedam o *T. cruzi* podem ser encontradas em grandes números no Sul e Oeste dos Estados Unidos.

Normalmente, os seres humanos são infectados pelo *T. cruzi* quando vivem em casas em áreas enzoóticas, onde o ciclo silvestre de transmissão é ativo. O processo começa quando espécies do vetor adaptadas a viver em habitações humanas fixam residência em nichos na madeira primitiva, lama e casas de pedra que são comuns em muitas regiões da América Latina. Estes vetores tornam-se domiciliares e, em seguida, ingerem o sangue, principalmente à noite, dos seres humanos que ocupam as habitações, assim como de animais domésticos que dormem no local, especialmente cães. Assim, a doença de Chagas é essencialmente um problema de saúde pública entre as pessoas pobres que vivem em áreas rurais.

Epidemiologia da Doença de Chagas na América Latina

A doença de Chagas é uma zoonose endêmica no México e em todos os países das Américas Central e do Sul. Mas não é endêmica em nenhuma das ilhas do Caribe. Em 2006, a Organização Pan-Americana da Saúde estimou 8 milhões de indivíduos cronicamente infectados pelo *T. cruzi* e até 12 mil mortes por ano pela doença.[2] Desde 1991, um importante programa internacional de controle de vetores nos países do cone-sul da América do Sul (Chile, Argentina, Paraguai, Brasil, Bolívia e Uruguai) obteve uma redução acentuada na transmissão do *T. cruzi* por meio de melhorias na habitação, educação de pessoas com risco de adquirir a infecção e pulverização de inseticidas residuais. As reduções substanciais nas taxas de prevalência em crianças em idade escolar e em doadores de sangue constituem a prova clara do sucesso do programa. Uruguai, Chile e Brasil foram certificados como livres da transmissão vetorial em 1997, 1999 e 2006, respectivamente. Uma diminuição da transmissão também foi alcançada na Argentina. Programas similares foram iniciados na América Central e nos países andinos. Em paralelo com os programas de controle de vetores, a triagem de doadores tem sido implantada ao longo de quase toda a área endêmica e, com exceção do México, a transmissão de *T. cruzi* pela transfusão de sangue tem sido amplamente eliminada.

A Epidemiologia da Doença de Chagas nos Estados Unidos

O ciclo silvestre do *T. cruzi* existe em grande parte das regiões Sul e Oeste dos Estados Unidos, mas apenas seis casos de transmissão autóctone foram relatados: três no Texas; e um no Tennessee, na Louisiana e na Califórnia. A triagem de doadores de sangue em todo o país iniciou-se em janeiro de 2007 e, entre as mais de 50 milhões de unidades testadas, descobriu-se apenas 17 doadores infectados por *T. cruzi*, que parecem ter adquirido a infecção de forma autóctone.[3] Nos últimos 30 anos, foram relatados para os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) apenas cerca de 15 casos adquiridos em laboratório ou casos importados da doença de Chagas aguda. Somente uma das últimas infecções ocorreu em um turista que retornou aos Estados Unidos, mas três casos foram relatados na Europa e um no Canadá. Portanto, a doença de Chagas aguda é extremamente rara nos Estados Unidos.

Incluindo os imigrantes legais e ilegais, os dados do censo indicam que 23 milhões de pessoas nascidas em países endêmicos para a doença de Chagas vivem atualmente nos Estados Unidos. Cerca de 17 milhões dessas pessoas são procedentes do México, onde a prevalência geral de infecções por *T. cruzi* varia de 0,5% a 1%. Além disso, mais da metade dos imigrantes não mexicanos vieram da América Central, uma região onde a prevalência de infecções por *T. cruzi* é relativamente alta. Em uma estimativa recente, o número de pessoas infectadas por *T. cruzi* vivendo atualmente nos Estados Unidos foi de 300 mil. Estudos realizados antes de triagem de doadores de sangue em 2007 identificaram pessoas infectadas por *T. cruzi* na população de doadores, e nove casos de transmissão da doença por transfusão descritos nos Estados Unidos e no Canadá. Desde que começou a triagem em 2007, mais de 50 milhões de unidades foram examinadas e cerca de 3 mil doadores infectados com *T. cruzi* foram identificados e permanentemente retirados da doação. A taxa confirmada de infecção por *T. cruzi* em doadores é de aproximadamente 1 em 13.300.[4] Com o objetivo de reduzir o enorme custo da triagem universal (US$ 100 a US$ 200 milhões por ano), está em implantação um protocolo de triagem seletiva com base em resultados negativos de ensaios anteriores.

Nos Estados Unidos, o transplante de órgãos de três pessoas com infecção crônica não diagnosticada por *T. cruzi* resultou na doença de Chagas aguda em cinco receptores, um dos quais morreu da infecção. Até este momento, apenas um episódio de transmissão congênita de *T. cruzi* foi relatado. Segundo uma estimativa razoável, o número de bebês nascidos nos Estados Unidos a cada ano com doença de Chagas congênita chega a 63 mil. O fato de a maioria dos bebês com doença de Chagas congênita é assintomática[5] e o baixo nível de conhecimento sobre a doença de Chagas entre os cuidadores provavelmente estão na base da escassez de casos relatados.

Fisiopatologia

Na doença de Chagas aguda, pode aparecer uma lesão inflamatória (*chagoma*) no local de entrada dos parasitas. As alterações histológicas locais incluem parasitismo intracelular de músculos e outros tecidos subcutâneos, infiltração linfocitária, edema intersticial e hiperplasia dos gânglios linfáticos que drenam a área. Os parasitas se espalham sistemicamente através dos vasos linfáticos e da corrente sanguínea, podendo invadir qualquer tecido, mas os músculos, incluindo o miocárdio, são os tecidos mais fortemente parasitados. Uma miocardite pode desenvolver-se em associação com áreas focais de cardiomiócitos infectados, inflamação e necrose. Os pseudocistos característicos observados em cortes de tecidos infectados por *T. cruzi* são na verdade células hospedeiras cheias de formas multiplicadoras do parasita (Fig. 347-1). Em alguns pacientes, os parasitas podem ser vistos no líquido cefalorraquidiano (LCR).

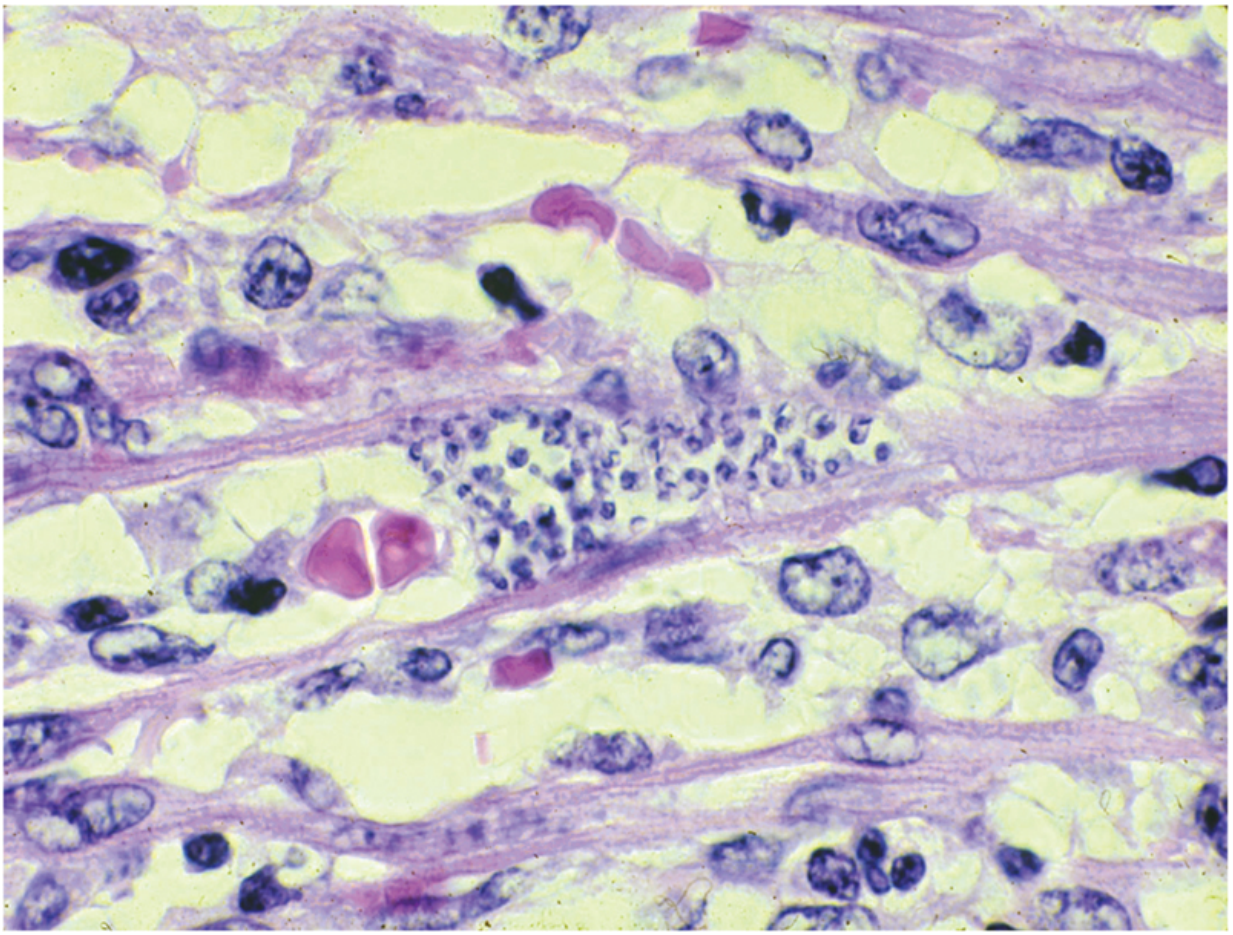

FIGURA 347-1 ***Trypanosoma cruzi*** **no músculo cardíaco de uma criança que morreu de miocardite chagásica aguda.**
Um dos miócitos infectados que contém várias dezenas de amastigotas de *T. cruzi* está no centro do campo (coloração por hematoxilina-eosina, ×900).

Na doença de Chagas crônica, o coração é o órgão mais comumente afetado. Os corações obtidos de necrópsias de pacientes que morreram de cardiomiopatia chagásica geralmente têm uma aparência global refletindo o aumento biventricular e o afinamento das paredes ventriculares (Fig. 347-2). Frequentemente, a trombose mural está presente, e um aneurisma apical do ventrículo esquerdo é típico na doença avançada. No nível celular, o processo subjacente a estas anormalidades macroscópicas patológicas é uma inflamação crônica com infiltração de células mononucleares, fibrose intersticial difusa e atrofia das células miocárdicas. A inflamação crônica afeta o sistema de condução e causa uma variedade de distúrbios do ritmo, incluindo bradiarritmias e fibrilação atrial; contrações ventriculares prematuras; bloqueio de ramo (muitas vezes do direito); taquicardia ventricular; e bloqueio atrioventricular de terceiro grau. Os parasitas são raramente vistos em tecidos infectados por métodos histológicos convencionais, mas vários estudos usando a reação em cadeia da polimerase (PCR) encontraram uma correlação entre a intensidade da inflamação e a presença de parasitas. As evidências acumuladas até hoje implicam a persistência de parasitas e da inflamação crônica resultante nos tecidos afetados — em vez dos mecanismos autoimunes — como a base para a patogenia em pacientes com infecção crônica por *T. cruzi*.

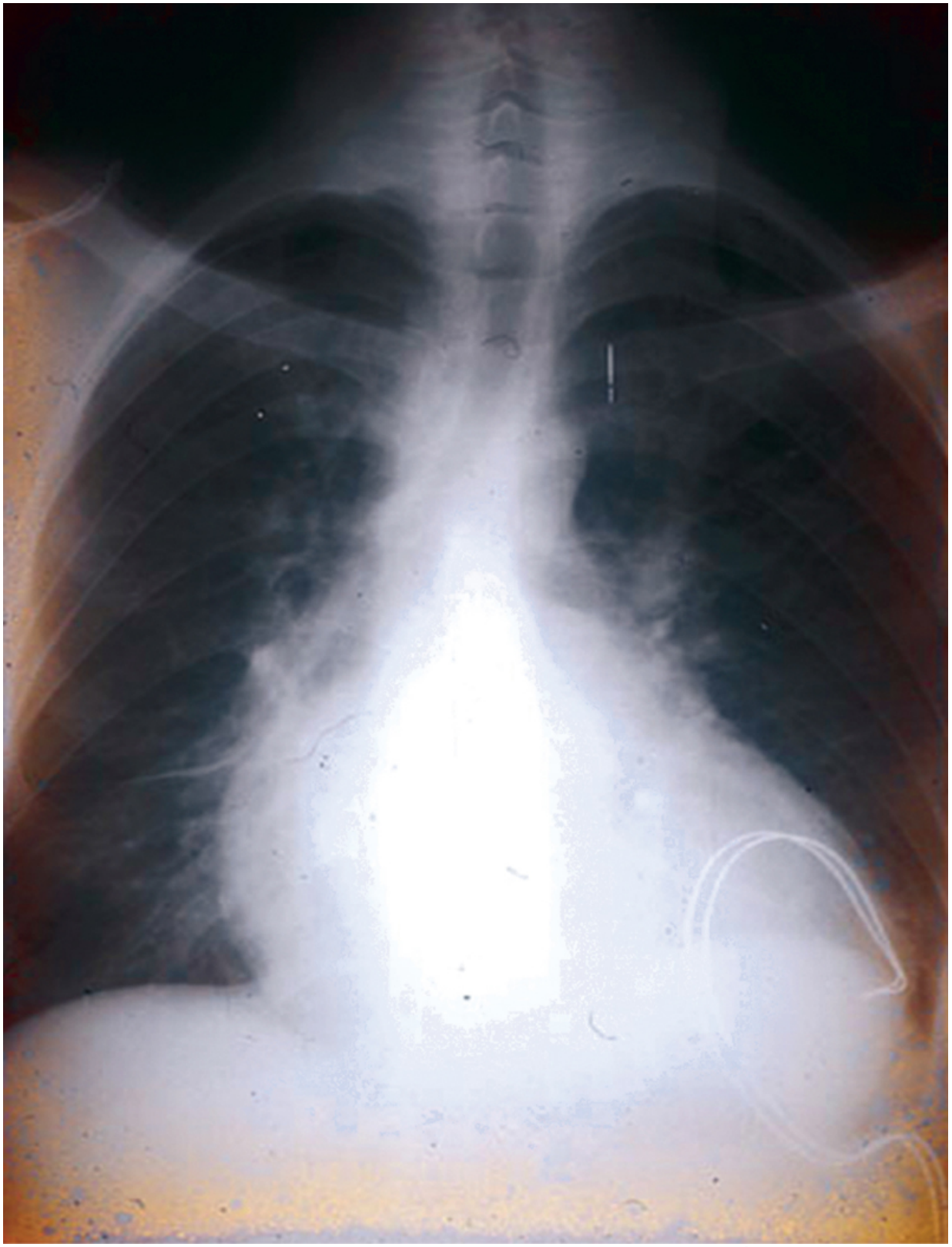

FIGURA 347-2 Radiografia de tórax de um paciente da Bolívia com infecção crônica por *Trypanosoma cruzi*, perturbações do ritmo e cardiomiopatia.
Os fios do marca-passo podem ser vistos na área do ventrículo esquerdo.

A dilatação e a hipertrofia observadas no exame macroscópico do esôfago ou do cólon de um paciente com a doença de Chagas crônica do trato digestivo (doença megálica) foram notáveis. Lesões inflamatórias focais com infiltração linfocítica foram observadas no exame microscópico de tecidos afetados. Além disso, o número de neurônios no plexo mioentérico é reduzido, e estão presentes fibroses perigânglionar e intragânglionar com proliferação de células de Schwann e linfocitose. Na maioria dos pacientes, as consequências clínicas da denervação parassimpática são limitadas ao esôfago ou ao cólon (ou ambos), mas os ureteres, a árvore biliar e outras vísceras ocas também podem ser afetados.

Manifestações clínicas

Doença de Chagas Aguda

A doença de Chagas aguda é geralmente uma doença infantil, mas pode ocorrer em qualquer idade.[6] Normalmente, os sintomas são leves e inespecíficos. Quando o parasita entra por um corte na pele ou no local da picada do vetor, como observado, um chagoma pode aparecer com uma linfadenopatia local. O sinal de Romaña, o achado clássico da doença de Chagas aguda, consiste em um edema indolor dos tecidos palpebral e periocular e pode aparecer quando a conjuntiva é a porta de entrada. Estes sinais locais iniciais podem ser seguidos de febre, mal-estar, anorexia, e edema da face e das extremidades inferiores. A linfadenopatia generalizada e a hepatoesplenomegalia também podem ocorrer. Uma miocardite aguda pode então desenvolver-se, e a maioria das mortes deve-se à insuficiência cardíaca congestiva resultante. A meningoencefalite é uma complicação rara. Em indivíduos não tratados, a doença aguda resolve-se espontaneamente ao longo de um período de 6 a 8 semanas, conforme o paciente entra no estágio indeterminado da doença de Chagas, que é caracterizada por uma parasitemia subpatente, ausência de sinais e sintomas associados, e anticorpos facilmente detectáveis para o *T. cruzi*.

Cardiopatia Chagásica Crônica

Apenas 10% a 30% das pessoas infectadas cronicamente pelo *T. cruzi* manifesta clinicamente a doença, o que muitas vezes envolve distúrbios do ritmo ou cardiomiopatia.[7,8]Os sintomas da forma cardíaca da doença de Chagas podem se desenvolver insidiosamente ao longo de anos, ou mesmo décadas, após a infecção inicial. Os achados clínicos incluem distúrbios do ritmo, insuficiência cardíaca congestiva e tromboembolismo que caracterizam a doença. Tonturas, síncope e até mesmo convulsões podem resultar de uma grande variedade de arritmias. A cardiomiopatia frequentemente leva à falência biventricular e a insuficiência cardíaca do lado direito pode predominar em pacientes com a doença avançada. Uma ferramenta válida para a avaliação do grau de risco foi desenvolvida para avaliar o prognóstico. A doença de Chagas crônica é um fator de risco independente para o acidente vascular cerebral.

Doença de Chagas Gastrintestinal Crônica (Doença Megálica)

O esôfago e o cólon são os segmentos do trato gastrintestinal mais comumente afetados em pessoas com infecção crônica por *T. cruzi*. Nos pacientes com megaesôfago, os sintomas são semelhantes aos da acalasia idiopática (Cap. 138) e podem incluir tosse, disfagia, odinofagia e regurgitação. A hipersalivação e a consequente hipertrofia da glândula salivar se desenvolvem em alguns pacientes com disfunção avançada do esôfago. A aspiração pode ocorrer especialmente durante o sono e, em pacientes não tratados, são comuns os episódios repetidos de pneumonia por aspiração. A perda de peso e mesmo a caquexia em pacientes com megaesôfago grave podem se combinar com a pneumonite para causar a morte. Os pacientes com megacólon chagásico sofrem de dor abdominal intermitente e constipação crônica, e nos casos avançados podem se passar várias semanas entre os movimentos intestinais. Em raros casos, uma obstrução aguda, ocasionalmente com volvo, pode levar à perfuração, sepse e morte.

Imunossupressão e transplantes em pacientes infectados com *T. cruzi*

Quando as pessoas com colonização crônica por *T. cruzi* tornam-se imunossuprimidas, a reativação da infecção pode ocorrer às vezes com uma intensidade que é atípica da doença de Chagas aguda em pessoas imunocompetentes.[9] A incidência global da reativação em pessoas imunossuprimidas que abrigam o parasita cronicamente não é conhecida. Já foi relatada reativação após transplante renal e, em algumas poucas ocasiões, abscessos do sistema nervoso central e lesões cutâneas estiveram envolvidos. A opinião consensual é a de que a doença de Chagas não deve ser uma contraindicação para o transplante de rim. Em pacientes infectados pelo *T. cruzi* que se submetem ao procedimento, deve ser realizado um monitoramento periódico para detectar sinais e sintomas da doença de Chagas aguda, o que inclui avaliação neurológica cuidadosa e testes parasitológicos quando ocorrer doença aguda no pós-operatório.

A reativação da infecção por *T. cruzi* também pode ocorrer em pessoas coinfectadas com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Dezenas de casos têm sido descritos. Em muitos desses coinfectados, desenvolvem-se abscessos cerebrais, o que não ocorre em pacientes imunocompetentes com a doença de Chagas crônica. Foi demonstradoque as cargas virais de HIV aumentam no contexto da doença de Chagas aguda reativada. Os cálculos baseados nos estudos epidemiológicos sobrepostos do HIV e infecções por *T. cruzi* nos países endêmicos sugerem que a incidência da reativação deste último em pessoas coinfectadas é baixa.

Diagnóstico

Doença de Chagas Aguda

A primeira consideração diagnóstica é estabelecer se a pessoa está sob risco de infecção por *T. cruzi*. Os fatores de risco são residência recente ou transfusão de sangue em uma área endêmica, nascimento de mãe sob risco associado a transfusão de sangue ou localização geográfica no caso de um recém-nascido, ou um acidente de laboratório envolvendo o parasita. O diagnóstico definitivo da doença de Chagas aguda só pode ser realizado por meio da detecção de parasitas. Os testes sorológicos para a IgM específica do *T. cruzi* não são precisos o suficiente para justificar seu uso. Em imunocompetentes com suspeita da doença de Chagas aguda, a melhor abordagem é o exame a fresco de sangue anticoagulado ou do creme leucocitário para os parasitas móveis da corrente sanguínea. Eles também podem ser vistos nos esfregaços corados com Giemsa. Em pacientes imunocomprometidos infectados, os parasitas podem às vezes ser encontrados em outros tipos de

amostras, como em aspirados de linfonodos, amostras de biópsias de lesões de pele, medula óssea, tecido endomiocárdico, LCR e líquido pericárdico.

Quando os métodos diretos não detectarem organismos em uma pessoa sob risco, as amostras devem ser testadas pela PCR (veja adiante).[10] Os exames de PCR são mais sensíveis do que os métodos diretos para detectar o *T. cruzi*. A hemocultura ou a cultura de outras amostras em meio líquido especializado tem utilidade limitada por causa da baixa sensibilidade (50% a 70% para hemocultura) e do tempo de positividade das culturas de no mínimo 2 semanas. Em recém-nascidos, cujo sangue é negativo tanto pelo exame direto quanto por PCR logo após o nascimento, a avaliação sorológica para a IgG específica do *T. cruzi* deve ser realizada em 6 a 9 meses de vida, pois neste período os anticorpos maternos terão desaparecido.

Doença de Chagas Crônica

A infecção crônica por *T. cruzi* é usualmente diagnosticada pela detecção de anticorpos IgG que se ligam especificamente aos antígenos do parasita, e em quase todos os casos não é necessário o isolamento do organismo. Mais de 30 testes sorológicos para a doença de Chagas estão atualmente disponíveis comercialmente em países endêmicos, onde são amplamente utilizados para testar as amostras clínicas e realizar a triagem de doadores de sangue. Embora esses testes costumem apresentar uma boa sensibilidade e uma especificidade razoável, reações falso-positivas podem ocorrer, normalmente em amostras de pessoas que têm outras doenças infecciosas ou doenças autoimunes. A Organização Mundial da Saúde recomenda que o teste seja feito por dois métodos diferentes. Nos Estados Unidos, o sistema de teste ELISA Ortho *T. cruzi* (Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, NJ) e o ensaio de Chagas Abbott Prism (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) são utilizados para rastrear o sangue doado. O Abbott ESA Chagas e o Chagas RIPA[11] são usados para os testes de confirmação das amostras do doador que foram positivas nos testes de triagem.

Desde a publicação em 1989 de dois relatórios descrevendo o uso de exames de PCR para detectar *T. cruzi*, surgiram mais de 100 artigos sobre esta abordagem. Em estudos em seres humanos, a sensibilidade dos exames de PCR variou de 44,7% a 100%, com a maioria sendo superior a 90%. É geralmente aceito que o nível de sensibilidade destes ensaios não é suficientemente elevado para justificar a sua utilização nos testes de confirmação de amostras sorológicas positivas dos doadores. Em contraste, os exames de PCR podem ser úteis em indivíduos com resultados sorológicos limítrofes, com doença de Chagas congênita ou aguda com parasitas indetectáveis microscopicamente e em pacientes infectados que receberam um tratamento específico. Em todas essas pessoas, devido à questão da sensibilidade, somente os resultados positivos do teste de PCR são considerados como indicativos reais do estado da infecção.

Tratamento

Medicamentos Antiparasitários (Cap. 344)

Os dois medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento da doença de Chagas são insatisfatórios e a necessidade de um regime medicamentoso parasitologicamente curativo é o desafio mais importante da pesquisa sobre a doença de Chagas.[12] O nifurtimox (Lampit, Bayer 2502, Leverkusen, Alemanha) é um derivado de nitrofurano que tem sido utilizado há mais de três décadas. Ele reduz os sintomas e diminui a taxa de mortalidade em pacientes com a doença de Chagas aguda, apresentando aproximadamente 70% de cura parasitológica. O nifurtimox também pode curar uma quantidade substancial de crianças no estágio indeterminado; mas, infelizmente, as taxas de cura podem ser inferiores a 10% em adultos com uma infecção por *T. cruzi* crônica e de longa duração.

As desvantagens do nifurtimox são seu longo regime de tratamento e os efeitos colaterais às vezes incômodos, tais como as queixas gastrintestinais, que incluem anorexia, náuseas, vômitos, perda de peso e dor abdominal. Os pacientes podem apresentar sintomas neurológicos como insônia, inquietação, parestesias, espasmos, polineurite e até mesmo convulsões.[13] Para os adultos, a dose oral recomendada é de 8 a 10 mg/kg de peso corporal diariamente. Para os adolescentes, a dose é de 12,5 a 15 mg/kg/dia e para as crianças de 1 a 10 anos de idade é de 15 a 20 mg/kg/dia. O medicamento deve ser administrado em quatro doses fracionadas diariamente, e o tratamento deve ser continuado por 90 a 120 dias. Nos Estados Unidos, o nifurtimox só pode ser obtido a partir do serviço de medicamentos dos CDC.

O segundo agente contra a infecção por *T. cruzi* é o benzonidazol derivado do nitroimidazol (Rochagan, Radinil, Roche 7-1051; LAFEPE, Pernambuco, Brasil). Os índices de cura são semelhantes ou talvez um pouco maiores do que os obtidos com o nifurtimox. Um índice de cura superior a 90% em bebês com infecção congênita foi observado com o benzonidazol. Os efeitos colaterais incluem erupções cutâneas, neuropatia periférica e granulocitopenia.[14] O benzonidazol é o medicamento de escolha, segundo a maioria dos especialistas latino-americanos. As doses orais diárias recomendadas são de 5 a 10 mg/kg de peso corporal para as crianças e de 5 mg/kg de peso corporal para os adultos, com uma duração de 60 dias para os dois casos.

É consenso entre os especialistas de que o tratamento é indicado para todos os pacientes com infecções agudas ou congênitas, assim como para as crianças infectadas cronicamente com até 18 anos de idade. Esta recomendação é

apoiada por vários estudos que mostram que a maioria desses pacientes pode ser curada parasitologicamente. Além disso, é razoável tratar qualquer pessoa maior de 18 anos com infecção por *T. cruzi* adquirida nos últimos 17 anos. Há também um amplo consenso de que pessoas com infecção sintomática avançada por *T. cruzi* não devem receber um tratamento específico. A questão restante, então, é saber se os adultos com infecções em longo estágio indeterminado, que constituem de longe o maior grupo de pessoas infectadas por *T. cruzi*, devem ser tratados. Esta é uma questão complexa porque o ônus do tratamento completo com um medicamento pode ser substancial e também porque os índices de cura parasitológica são muito baixos. É importante ressaltar que não há evidências claras de estudos randomizados e controlados de que o tratamento com um medicamento retarda o início dos sintomas ou a progressão da patologia ou reduz a mortalidade em adultos com infecções crônicas por *T. cruzi*. Em 2006, um grupo de especialistas convocado pelos CDC recomendou que adultos de 19 a 50 anos de idade no estágio indeterminado ou com sintomas leves recebessem tratamento. Um grande ensaio clínico randomizado (o ensaio multicêntrico BENEFIT) destinado a avaliar as eficácias clínica e parasitológica do benzonidazol em pacientes de 18 a 75 anos com doença de Chagas e sem doença avançada foi conduzido na Colômbia, Bolívia, Brasil e Argentina. Os resultados iniciais estarão disponíveis em 2015. Um estudo randomizado recente comparando benzonidazol (150 mg duas vezes ao dia) com posaconazol, que tinha mostrado atividade tripanocida em modelos de rato, dado em duas doses (400 mg duas vezes por dia ou 100 mg também duas vezes ao dia), ambos por 60 dias para a doença de Chagas crônica, mostrou que o benzonidazol teve uma porcentagem significativamente menor de insucesso terapêutico do que qualquer dose de tratamento de posaconazol.[A1] Um estudo relatado recentemente da Argentina mostrou que o tratamento com benzonidazol ou nifurtimox antes da gravidez pode reduzir a probabilidade de transmissão congênita subsequente do parasita.[15]

Tratamento da Doença de Chagas Sintomática

Está sendo elaborado um algoritmo para a avaliação das pessoas com diagnóstico recente de doença de Chagas (Fig. 347-3). Os pacientes infectados por *T. cruzi* com o desenvolvimento de doença cardíaca ou gastrintestinal sintomática devem ser encaminhados para especialistas apropriados. Além do possível uso de nifurtimox ou benzonidazol, o tratamento das doenças de Chagas aguda e crônica deve atacar os sintomas. Nos pacientes com doença de Chagas crônica sintomática cardíaca, o tratamento deve concentrar-se em tratar os sintomas com o uso de anticoagulantes e dos medicamentos cardiotrópicos utilizados em pacientes com cardiomiopatia por outro motivo. Os marca-passos são úteis em pacientes com arritmias primárias. A utilidade de cardioversores-desfibriladores implantáveis em pacientes com doença de Chagas não foi estabelecida e necessita de maiores investigações em estudos prospectivos randomizados.

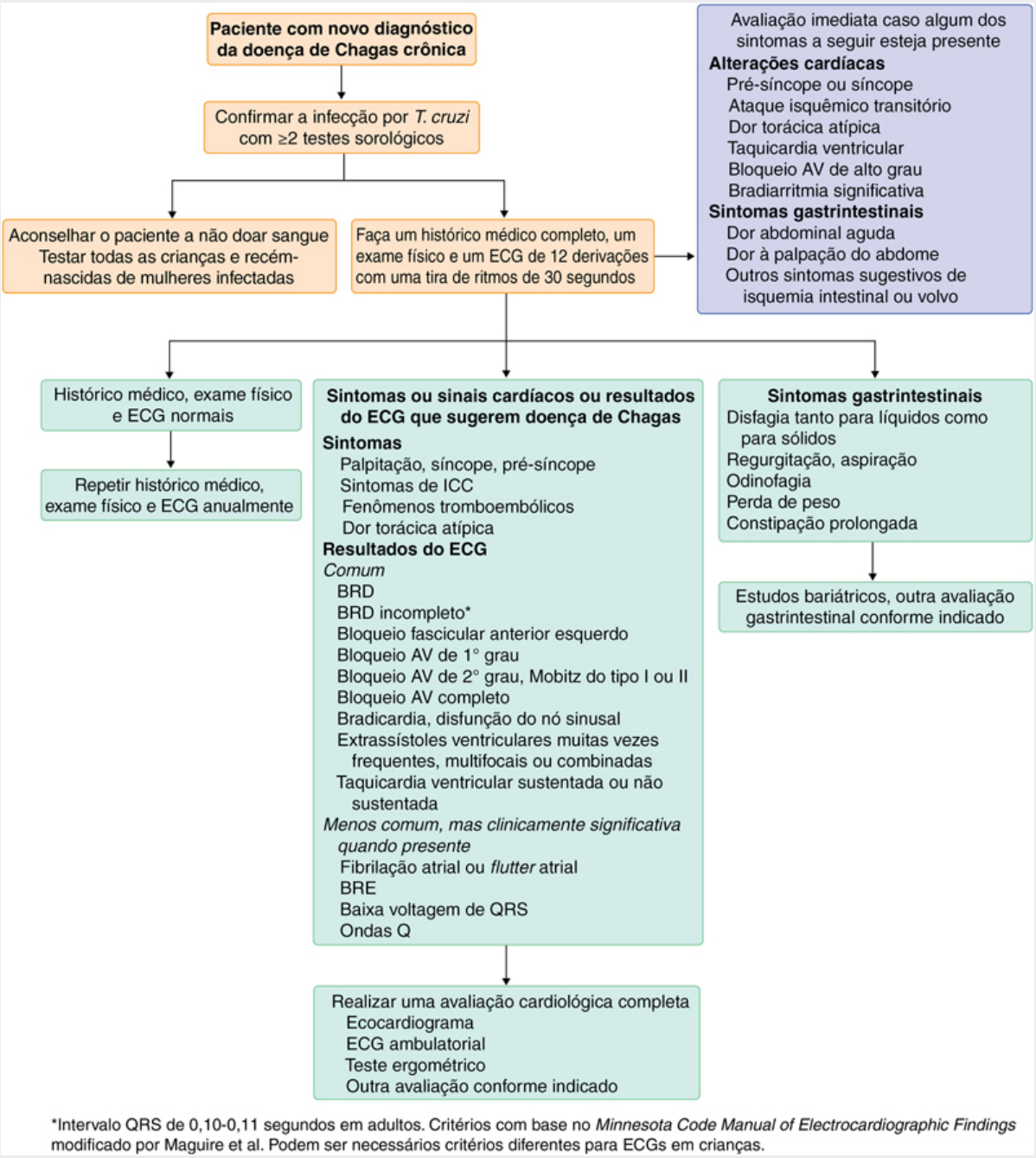

FIGURA 347-3 Algoritmo para a avaliação inicial de um paciente com diagnóstico recente de infecção crônica por *Trypanosoma cruzi*.
AV = atrioventricular; BRD = bloqueio de ramo direito; BRE = bloqueio de ramo esquerdo; ECG = eletrocardiograma; ICC = insuficiência cardíaca congestiva.(De Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA*. 2007;298:2171-2181.)

O transplante cardíaco (Cap. 82) é uma opção para os pacientes com doença de Chagas cardíaca em fase terminal, e mais de 150 desses pacientes foram submetidos ao procedimento no Brasil e nos Estados Unidos.[16] Como é o caso com outros pacientes infectados por *T. cruzi* que são imunossuprimidos, a reativação é um risco, mas pode ser evitada. A utilidade e os efeitos colaterais da profilaxia a longo prazo tanto com benzonidazol quanto com nifurtimox para a reativação após transplante cardíaco em pacientes infectados por *T. cruzi* não foram avaliados. A sobrevivência a longo prazo dos pacientes com doença de Chagas parece maior do que a dos pacientes submetidos a transplantes cardíacos por outras razões, provavelmente porque as lesões da patologia associada ao *T. cruzi* afetam principalmente o coração.

O megaesôfago chagásico deve ser tratado como a acalasia idiopática (Cap. 138), que normalmente responde à dilatação do esfíncter inferior do esôfago com balão quando os sintomas são leves. O tratamento cirúrgico pode ser necessário em pacientes que não respondem às repetidas tentativas de dilatação por balão. A miotomia laparoscópica está sendo utilizada com frequência crescente no tratamento do megaesôfago chagásico, como é o caso da acalasia.

O megacólon chagásico pode ser tratado na fase inicial com uma dieta rica em fibras e laxantes ou enemas ocasionais. Pode ocorrer uma compactação fecal que exija uma desimpactação manual, e o megacólon tóxico requer cirurgia. Nos pacientes com o megacólon avançado, o volvo (Cap. 142) pode desenvolver-se quando o cólon sigmoide alargado e alongado torce e se dobra sobre si mesmo; o volvo provoca uma variedade de sintomas e, em muitos casos, requer

cirurgia imediata. Mesmo se os sintomas associados ao volvo forem resolvidos sem intervenção cirúrgica, o tratamento cirúrgico é geralmente necessário porque o problema tende a reaparecer. Vários procedimentos cirúrgicos são utilizados para tratar o megacólon chagásico avançado, todos eles incluindo a ressecção do sigmoide e a remoção de parte do reto.

Prevenção

A redução do contato humano com triatomíneos por meio da conscientização das pessoas em situação de risco, a melhoria habitacional e a pulverização de inseticidas residuais nos países endêmicos resultaram em uma redução ou eliminação da transmissão vetorial do *T. cruzi* na maior parte das áreas endêmicas, e se espera que o progresso continue. A triagem sorológica de doadores de sangue tem essencialmente eliminado a transmissão de parasitas relacionada com a transfusão nas áreas mais endêmicas. Os surtos de doença de Chagas aguda por transmissão oral podem ser evitados pela aplicação de melhores padrões de segurança alimentar. O tratamento medicamentoso para as mulheres infectadas com *T. cruzi* antes da gravidez reduz a probabilidade de transmissão congênita. Nenhuma diretriz foi definida e validada para a prevenção da reativação da infecção por *T. cruzi* em indivíduos infectados cronicamente que são imunossuprimidos iatrogenicamente ou por causa do HIV. É necessário um regime de tratamento que seguramente resulte na cura parasitológica para prevenir o aparecimento ou a progressão da doença de Chagas crônica sintomática.

Prognóstico

O prognóstico da doença de Chagas aguda é geralmente excelente, pois as pessoas infectadas apresentam apenas sintomas leves, que se resolvem espontaneamente mesmo sem o tratamento específico. O paciente ocasional com miocardite chagásica aguda sintomática geralmente melhora com um tratamento rápido. Nos indivíduos com infecção crônica por *T. cruzi*, o risco de morte relacionado com o desenvolvimento de disfunção cardíaca ou gastrintestinal é de apenas 10% a 30%.[17] Uma ferramenta válida para a avaliação do grau de risco foi desenvolvida para avaliar o prognóstico.[18] Não foi ainda determinado nos ensaios clínicos randomizados se esta taxa de progressão para doença clínica ou para a mortalidade global é significativamente afetada pelo tratamento com nifurtimox ou benzonidazol.

Visite *expertconsult.com* para acessar capítulo eletrônico expandido.

Referência de Grau A

A1. Molina I, Gomez I, Prat J, et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Eng J Med*. 2014;370:1899–1908.

Referências Gerais

1. Alarcon de Noya B, Diaz-Bello Z, Colmenares C, et al. Large urban outbreak of orally acquired acute Chagas disease at a school in Caracas, Venezuela. *J Infect Dis*. 2010;201:1308–1315.
2. Schmunis G. Status of and cost of Chagas disease worldwide. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:283–284.
3. Cantey PT, Stramer SL, Townsend RL, et al. The United States Trypanosoma cruzi Infection Study: evidence for vector-borne transmission of the parasite that causes Chagas disease among United States blood donors. *Transfusion*. 2012;52:1922–1930.
4. Custer B, Agapova M, Bruhn R, et al. Epidemiologic and laboratory findings from 3 years of testing United States blood donors for Trypanosoma cruzi. *Transfusion*. 2012;52:1901–1911.
5. Gebrekristos HT, Buekens P. Mother-to-child transmission of Trypanosoma cruzi. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014;3:S36–S40.
6. Andrade DV, Gollob KJ, Dutra WO. Acute Chagas disease: new global challenges for an old neglected disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3010.
7. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375:1388–1402.
8. Nunes MCP, Dones W, Morillo CA, et al. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:767–776.
9. Lattes R, Lasala MB. Chagas disease in the immunosuppressed patient. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:300–309.
10. Schijman AG, Bisio M, Orellana L, et al. International study to evaluate PCR methods for detection of Trypanosoma cruzi DNA in blood samples from Chagas disease patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5:e931.
11. Otani MM, Vinelli E, Kirchhoff LV, et al. WHO comparative evaluation of serologic assays for Chagas disease. *Transfusion*. 2009;49:1076–1082.
12. Bern C. Antitrypanosomal therapy for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med*. 2011;364:2527–2534.
13. Jackson Y, Alirol E, Getaz L, et al. Tolerance and safety of nifurtimox in patients with chronic Chagas disease. *Clin Infect Dis*. 2010;51:e69–e75.

14. Altcheh J, Moscatelli G, Moroni S, et al. Adverse events after the use of benznidazole in infants and children with Chagas disease. *Pediatrics*. 2011;127:e212–e218.
15. Fabbro DL, Danesi E, Olivera V, et al. Trypanocide treatment of women infected with Trypanosoma cruzi and its effect on preventing congenital Chagas. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3312.
16. Kransdorf EP, Czer LS, Luthringer DJ, et al. Heart transplantation for Chagas cardiomyopathy in the United States. *Am J Transplant*. 2013;13:3262–3268.
17. Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VM, et al. Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic Trypanosoma cruzi-seropositive former blood donors. *Circulation*. 2013;127:1105–1115.
18. Rassi Jr A, Rassi A, Little WC, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355:799–808.

No Brasil

A história natural da doença de Chagas iniciou-se há milhões de anos como infecção de animais silvestres em uma dada área geográfica (doença enzoótica), persistindo ainda em áreas como a região amazônica. Há 200 a 300 anos, quando o homem se aventurou em novos ecossistemas, o Trypanosoma cruzi foi transmitido acidentalmente como doença antropozoonótica.

A destruição de florestas e o crescimento da agricultura ao longo dos anos resultaram em redução de animais silvestres, e os triatomíneos vetores da doença passaram a habitar áreas peridomiciliares ou domiciliares, alimentando-se de sangue humano ou de animais domésticos.

A OMS estima em aproximadamente 6 a 7 milhões o número de pessoas infectadas em todo o mundo, a maioria na América Latina. Estimativas recentes para 21 países latino-americanos, com base em dados de 2010, indicavam 5.742.167 pessoas infectadas por Trypanosoma cruzi, das quais 3.581.423 (62,4%) eram residentes em nações da Iniciativa dos Países do Cone Sul, destacando-se a Argentina (1.505.235), o Brasil (1.156.821) e o México (876.458), seguidos da Bolívia (607.186).

No país evidenciam-se duas áreas geográficas com padrões de transmissão diferenciados: endêmica na Amazônia legal (Amazonas, Acre, Amapá, Rondônia, Roraima, Tocantins, Pará e parte do Maranhão e Mato Grosso – por meio vetorial domiciliar sem colonização, vetorial extradomiciliar e oral) e focos residuais de T. infestans domiciliares em outros estados, com transmissão vetorial.

A transmissão vertical do T. cruzi depende de fatores relacionados com o parasita e com o hospedeiro, e foi descrita pela primeira vez em 1911, por Carlos Chagas. As taxas de transmissão vertical têm variações regionais de 1% no Brasil e de 4% a 12% em países do Cone Sul, e atualmente constituem o principal mecanismo de transmissão dado o atual controle vetorial e transfusional.

A transmissão oral vem sendo descrita com frequência crescente em nosso meio e está relacionada com a ingestão de alimentos contaminados com T. cruzi. Esta forma de transmissão foi implicada em vários surtos da doença, principalmente na Amazônia, e está associada a elevada letalidade. Finalmente, lembramos a transmissão acidental, embora não frequente, a partir do contato de material contaminado com T. cruzi com pele lesionada ou mucosas, geralmente em laboratório.

Embora a reativação chagásica seja incomum, ela pode ser observada em pacientes imunossuprimidos, como transplantados e infectados pelo HIV em estágio avançado, comumente com contagens de linfócitos CD4 < 200 mm3.

O II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, publicado em 2016, contém atualização sobre epidemiologia, diagnóstico e tratamento da doença de Chagas no Brasil.

Bibliografia

Coura JR. Chagas disease: what is known and what is needed – a background article. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 2007;102(suppl. 1):113–122.

Lindoso JAL, Lindoso AABP. Neglected tropical diseases in Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2009;51:247–253.

Pinto AYN, et al. Fase aguda da doença de Chagas na Amazônia brasileira. Estudo de 233 casos no Pará, Amapá e Maranhão observados entre 1988 e 2005. *Revista da Sociedade de Medicina Tropical*. 2008;41:602–614.

II Consenso Brasileiro de Doença de Chagas, 2015. Epidemiologia e Serviços de Saúde, 2016;25:7-86.

Leishmaniose

Simon L. Croft

Pierre A. Buffet

Definição

A leishmaniose é causada por protozoários parasitas do gênero *Leishmania* que normalmente são transmitidos entre mamíferos hospedeiros de mosquitos flebotomíneos do sexo feminino. Nos seres humanos, a doença tem uma série de manifestações clínicas que variam em gravidade até a cura espontânea, sendo exemplos dessas manifestações lesões cutâneas limitadas a disseminadas e a doença visceral potencialmente fatal. O parasita no intestino flebotomíneo existe em uma forma extracelular flagelada, o promastigota, e em uma forma intracelular, o amastigota, que sobrevive e se multiplica em um compartimento fagolisossomal de macrófagos no mamífero hospedeiro.

Esse complexo da doença é causado por 17 espécies de *Leishmania*, que estão amplamente espalhadas pela Europa, Ásia, África, América do Sul e América Central, com focos limitados no Sudeste Asiático.[1] As características das principais espécies de *Leishmania* estão resumidas na Tabela 348-1 . Há uma estimativa de 1,5 a 2 milhões de novos casos a cada ano, com até 70 mil mortes, embora esta provavelmente seja uma subestimativa porque a leishmaniose não é uma doença notificada em muitos dos 101 países e territórios nos quais se sabe que ela ocorre. Muitas infecções por *Leishmania* são assintomáticas ou subdiagnosticadas.

Tabela 348-1

Características da principais espécies de *leishmania*

LEISHMANIA SPP.	SUBGÊNERO DE *LEISHMANIA*	DISTRIBUIÇÃO: VELHO MUNDO	DISTRIBUIÇÃO: NOVO MUNDO	FORMA PRIMÁRIA	FORMAS SECUNDÁRIAS	ANTROPONÓTICO: ÁREAS DE TRANSMISSÃO	ZOONÓTICO: RESERVATÓRIO	NOME ALTERNATIVO
L. donovani	*Leishmania*	Subcontinente indiano Leste da África		LV	LDPK LC, LM IOLV	Subcontinente indiano África Oriental		Calazar (Kala-azar)
L. infantum (L. chagasi)	*Leishmania*	Europa Ásia	América do Sul e América Central	LV	LC, LM IOLV		Canídeo	
L. major	*Leishmania*	Ásia Norte e Leste da África Europa		LC			Roedor	
L. tropica	*Leishmania*	Ásia Europa		LC	Recidivante	Síria Afeganistão	Roedor	Furúnculo de Aleppo
L. aethiopica	*Leishmania*	Etiópia		LC	LCD		Hyrax	
L. mexicana	*Leishmania*		América Central	LC			Roedor	Úlcera do Chiclero
L. amazonensis	*Leishmania*		América do Sul e América Central	LC	LCD		Roedor	
L. braziliensis	*Viannia*		América do Sul	LC LM	LCDiss Linfa		Roedor, marsupial	LM-espúndia
L. panamensis	*Viannia*		América do Sul e América Central	LC	LM Linfa		Roedor edentado	Úlcera de bejuco
L. guyanensis	*Viannia*		América do Sul	LC	LM Linfa		Roedores, edentados	Pian bois
L. peruviana	*Viannia*		América do Sul	LC			Canídeos	Uta
L. siamensis		Sudeste Asiático		LC LV				

IOLV = infecção oportunista com LV em pacientes infectados por HIV; LC = leshmaniose cutânea; LCD = leshmaniose cutânea difusa; LCDiss = leshmaniose cutânea disseminada; LDPK = leshmaniose dérmica pós-calazar; LM = leshmaniose mucosa; Linfa = linfangite nodular; LV = leishmaniose visceral.

Como a leishmaniose é uma doença complexa, seus aspectos clínicos são considerados em seções separadas para leishmaniose visceral (LV) e leishmaniose cutânea (LC).

Epidemiologia

A infecção é estabelecida no mamífero hospedeiro após a picada do mosquito fêmea pertencente a espécies de *Phlebotomus* na Europa, Ásia e África, ou espécies de *Lutzomyia* nas Américas. Diferentes espécies de mosquito estão associadas à transmissão de diferentes espécies de *Leishmania*. A maioria das espécies que causam LC tem um ciclo de transmissão zoonótica (adquirida a partir de outro mamífero), com exceção de *Leishmania tropica*, que é por vezes antroponótica (transmitida entre seres humanos). Normalmente, a LV é antroponótica (no caso de *Leishmania donovani)* ou zoonótica (no caso de *Leishmania infantum*). Os mamíferos hospedeiros predominantes (os reservatórios) estão associados a diferentes espécies de *Leishmania* em diversos ecossistemas (Fig. 348-1).

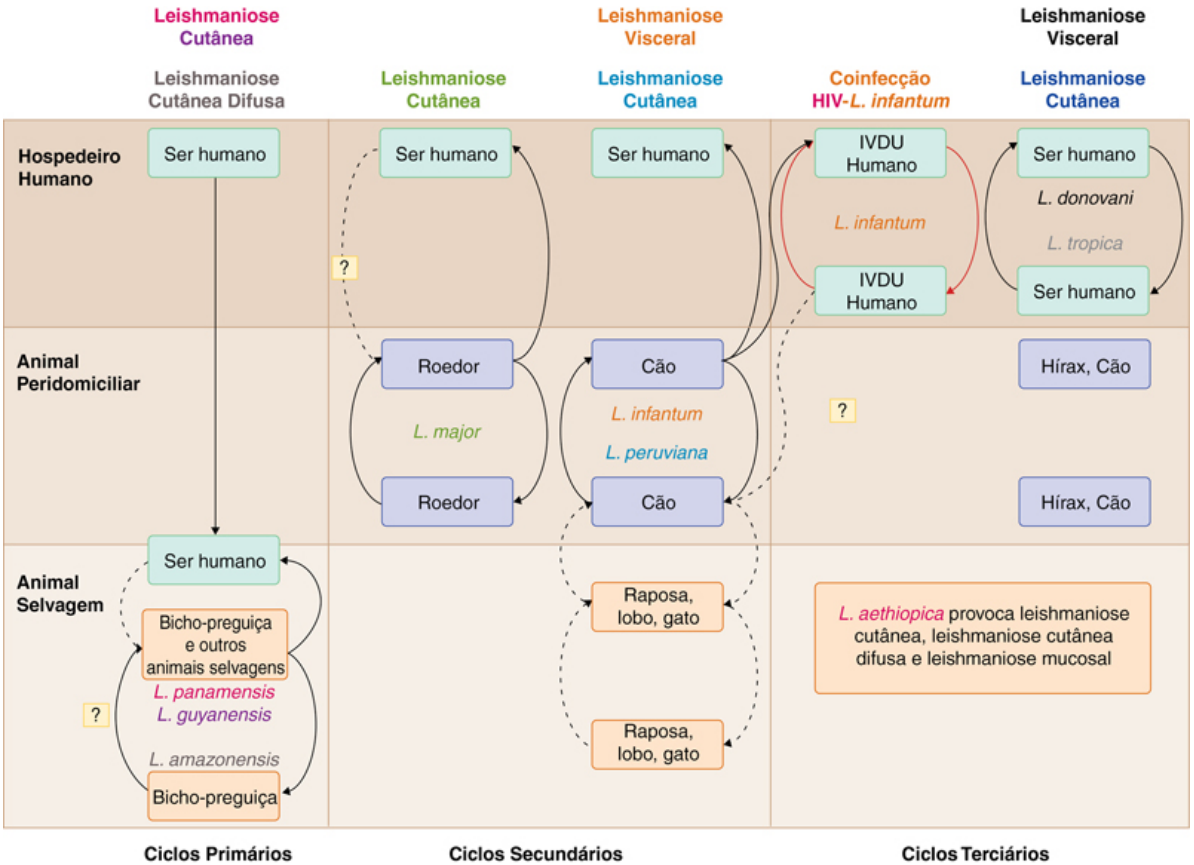

FIGURA 348-1 Ciclos de vida zoonótico e antroponótico do Velho Mundo e Novo Mundo das principais espécies de *Leishmania*.
A leishmaniose é muitas vezes referida como um "complexo de doença" porque diferentes formas de doença podem ser causadas pelas mesmas espécies de parasitas e formas semelhantes de doença podem ser causadas por espécies de parasitas diferentes. IVDU = Uso de fármacos intravenosos.

A LV é causada por *L. donovani* ou *L. infantum* (que é idêntico à *Leishmania chagasi* na América do Sul). Essas espécies têm diferentes distribuições geográficas, com a maior incidência encontrada nas comunidades mais pobres em seis países (Bangladesh, Nepal, Índia, Sudão, Etiópia, Brasil) e são potencialmente fatais se não tratadas. Dependendo das espécies de parasitas e da imunidade do hospedeiro, estima-se que uma em cada cinco infecções é assintomática. Desde 2005 existe um programa regional para eliminar a LV (com o objetivo de reduzir a incidência anual para <1 por 10.000) no subcontinente indiano.[2]

A LC, que está sujeita à cura espontânea em mais de 90% dos pacientes em 3 a 18 meses, está amplamente espalhada, mas é difícil estimar a sua prevalência por causa da subnotificação. A prevalência está associada à idade, possivelmente relacionada com a aquisição de imunidade e fatores de risco, estes incluindo a presença de animais domésticos, roedores e outros mamíferos hospedeiros.[3] Já foram identificadas as condições ecológicas dos flebotomíneos, que consistem em *habitats* sombreados e úmidos nas fendas e tocas de mamíferos. A doença também deve ser considerada nos viajantes que retornam de áreas endêmicas.[4]

A urbanização, o desmatamento e a migração resultaram em mudanças nos padrões da doença, com a transmissão ocorrendo em ciclos peridomésticos.[5] Outras formas de transmissão, como por meio de agulhas intravenosas compartilhadas por usuários de drogas, têm sido relatadas na Espanha.

Fisiopatologia

A infecção é inicialmente estabelecida na pele após a inoculação de promastigotas metacíclicos infectantes pelos flebótomos. Essas formas infectantes têm um revestimento de glicoproteína (o lipofosfoglicano) que lhes permite que o complemento resista, ligando-se às células hospedeiras e invadindo-as. Os peptídios na saliva dos flebotomíneos (p. ex., maxadilana) causam vasodilatação e eritema, e ajudam a estabelecer a infecção na camada dérmica da pele. As respostas iniciais à infecção envolvem a infiltração por neutrófilos e invasão por macrófagos residentes. O progresso da doença depende das espécies de parasitas e das respostas do hospedeiro. Para ambas, LV e LC, a progressão da doença depende da manutenção de um estado imunossupressor específico ao parasita. Os macrófagos das células hospedeiras ficam em um estado desativado, mas a cura é deflagrada quando os macrófagos são ativados e matam os parasitas, que são sensíveis ao óxido nítrico e aos radicais de oxigênio no compartimento fagolisossomal. A resolução da doença após a ativação dos macrófagos é mediada pela resposta da célula T-*helper* T_H1 após a interação das células apresentadoras de antígenos (p. ex., células dendríticas) com células T $CD4^+$ e $CD8^+$ e a secreção subsequente de citocinas pró-inflamatórias (p. ex., interleucina-1, o interferon-γ, fator-α de necrose tumoral). No entanto, em formas clínicas tais como LV ativa ou LC difusa, uma resposta da célula T_H2 predomina na qual a redução da atividade de macrófagos acompanha a produção de citocinas, tais como as interleucinas 4, 10 e 13, e o fator-β de transformação de crescimento. Esse perfil foi definido em modelos experimentais, principalmente em ratos consanguíneos, e os estudos clínicos em andamento apoiam a noção de um perfil semelhante na infecção humana.

Nos pacientes com LV, a ausência de uma resposta imune específica de células T aos antígenos de *Leishmania* está associada à progressão da infecção não controlada. Isso está relacionado com os elevados níveis de interleucina-10 e diminuição da produção de interferon-γ. A suscetibilidade genética à *L. donovani* no Sudão tem sido associada a uma família de transportador de soluto (anteriormente NRAMP1) que regula a ativação de macrófagos e a um polimorfismo no gene interleucina-4. Na LC simples localizada, os pacientes mostram uma resposta do tipo T_H1 e uma resposta de hipersensibilidade retardada (DTH). A DTH é frequentemente medida pelo teste de pele de Montenegro, que também pode ser utilizado em estudos de prevalência epidemiológica. As infecções crônicas mostram uma resposta do tipo T_H2, mais predominantemente em pacientes com LC difusa, nos quais há total anergia para enfrentar o antígeno de *Leishmania* e nenhuma resposta DTH. Pacientes com leishmaniose mucosa (LM) têm repostas das células T_H1 e T_H2 e uma sólida resposta de DTH. A leishmaniose dérmica pós-calazar (LDPK), uma sequela rara após a cura da LV, é mal compreendida. Os papéis das células T $CD4^+$ e $CD25^+$ parecem ser diferentes nas formas indiana e sudanesa de LDPK.[6]

Leishmaniose visceral

Manifestações clínicas

O aparecimento da LV, muitas vezes referida como calazar quando causada por *L. donovani*, ocorre de semanas a meses após a infecção inicial. Os sinais clínicos e os sintomas não distinguem a LV da esplenomegalia malarial hiper-reativa ou de outras doenças infecciosas ou hematológicas. Anemia, leucopenia, trombocitopenia, inflamação sistêmica, ou hipergamaglobulinemia policlonal, isolados ou combinados, sugerem, mas não confirmam, o diagnóstico. Os testes parasitológicos são, portanto, indispensáveis antes de se tomar uma decisão terapêutica.[7]

Diagnóstico

Parasitologia

A visualização microscópica de amastigotas em amostras dos gânglios linfáticos, medula óssea, fígado, baço, ou de outros órgãos é normalmente o primeiro passo. Devido à aspiração do baço provocar complicações fatais em aproximadamente 0,1% dos pacientes, ela deve ser realizada apenas em instalações especializadas e apenas se outros métodos de baixo risco não puderem ser usados. Ela ainda é usada por causa do custo mais elevado, restrições de logística e menor sensibilidade do aspirado de medula óssea. A reação em cadeia da polimerase (PCR) é mais sensível que o exame microscópico e tornou-se o teste de primeira linha em vários hospitais de referência e centros de pesquisa.[8] Um teste de PCR quantitativo com limiares validados permite o diagnóstico preciso com amostras de sangue venoso, evitando, assim, a aspiração da medula óssea.

Sorologia

Testes sorológicos com base em imunofluorescência indireta, ensaio imunossorvente ligado a enzima ou o alto desempenho de exibição de *Western blot* requerem equipamento que está mal adaptado à realidade de campo. O teste de aglutinação direta amigo do campo e a imunocromatografia (sonda) usando o antígeno rK39 têm alta precisão e podem ser usados em centros de saúde periféricos.[9] Seja qual for o teste sorológico utilizado, os anticorpos específicos permanecem detectáveis por vários anos após a cura ou infecção assintomática.

Testes de Detecção do Antígeno

Na África Oriental e no subcontinente indiano, um teste de aglutinação em látex que detecta um antígeno de carboidrato de baixo peso molecular termoestável na urina de pacientes com LV apresentou boa especificidade, mas sensibilidade baixa a moderada. Uma maior otimização é necessária.

Manifestações Complexas da Leishmaniose Visceral

Coinfecção por leishmaniose visceral-vírus da imunodeficiência humana

Embora as manifestações clínicas em pacientes LV infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) sem imunossupressão grave sejam semelhantes àquelas em pacientes imunocompetentes, podem ser encontradas características clínicas atípicas em pacientes com baixa contagem de células T $CD4^+$ (<200/μL). Neste último grupo, os médicos podem pedir investigações para LV mesmo na ausência dos sinais clássicos (p. ex., falta de esplenomegalia). Uma parte substancial dos pacientes coinfectados por LV-HIV pode ter outras infecções oportunistas que dificultam o diagnóstico clínico. A carga parasitária é geralmente maior e os parasitas podem ser encontrados em outros tecidos além do baço, fígado, medula óssea ou gânglios linfáticos (p. ex., no intestino ou pulmão), especialmente em pacientes gravemente imunocomprometidos. Portanto, a sensibilidade do exame microscópico, cultura, PCR de sangue (sangue normal ou crosta inflamatória) ou aspirados de medula óssea geralmente é maior do que em pacientes LV imunocompetentes. Dados limitados também têm demonstrado alta sensibilidade do teste de aglutinação de látex na urina de pacientes coinfectados por LV-HIV. Em contraste, a sensibilidade dos testes sorológicos é reduzida em pacientes coinfectados, embora os resultados do estudo sejam equivocados e dependam de vários fatores, tais como o formato do teste, região de endemicidade e grau de imunossupressão. Por exemplo, o teste de aglutinação direta tem mostrado alta sensibilidade na Etiópia. Um aumento de sensibilidade pode ser obtido usando-se uma combinação sequencial de diferentes testes sorológicos.

Leishmaniose dérmica pós-calazar (LDPK)

Após tratamento bem-sucedido da doença visceral por *L. donovani*, uma proporção de pacientes progride para a doença cutânea disseminada. Em uma pequena proporção de pacientes com LDPK, ocorre uveíte com mau prognóstico para a preservação da visão. Isso é relatado em até 20% dos pacientes no Sudão e em 0,5% na Índia e Bangladesh. Estudos na Índia demonstraram que os esfregaços são mais propensos a exibir amastigotas se as amostras forem colhidas a partir de lesões nodulares em vez de a partir de lesões papulares ou maculares. Testes sorológicos tais como o ensaio de aglutinação direta, ensaio imunoabsorvente ligado a enzima e imunocromatografia rK39 são de valor limitado, uma vez que um resultado positivo pode ser o resultado de anticorpos persistentes após o episódio anterior de LV. No entanto, a sorologia pode ser útil quando um histórico de LV for incerto.

Tratamento

Princípios Gerais

O manejo terapêutico de pacientes com LV requer renutrição; antibióticos de largo espectro, se se suspeitar de superinfecção bacteriana; transfusão em caso de anemia grave; e hidratação adequada, especialmente quando a anfotericina B for utilizada como tratamento leishmanicida específico.

A resposta clínica a agentes leishmanicidas depende da forma clínica e das espécies que infectam ou até mesmo das subespécies (zimodema). Muitos agentes leishmanicidas ou são tóxicos, caros, ou difíceis de administrar em condições de campo. Nenhuma opção única satisfatória para tratar a maioria das formas ou espécies clínicas foi validada. Embora as decisões terapêuticas e de acompanhamento com base na anfotericina B lipossomal, agente poderoso e bem tolerado,[10] tenham se tornado relativamente simples para o tratamento da LV em países não endêmicos e em alguns endêmicos, persiste maior dificuldade para o tratamento da LV na África Oriental e nos países endêmicos, onde a anfotericina B lipossomal não está disponível.[11] A escolha do tratamento para LC ou LM muitas vezes requer opinião especializada.[12]

Leishmaniose Visceral em Pacientes Imunocompetentes

Tratamentos de Agente Único

A *pentamidina* é eficiente no tratamento da LV apenas quando altas doses (mais de sete injeções de 4 mg/kg) são usadas. Essas são tóxicas e a pentamidina já não é utilizada para o tratamento da LV. Doses mais baixas (menos do que quatro injeções de 4 mg/kg) induzem eventos adversos muito menos graves e ainda são usadas para a profilaxia secundária da LV em pacientes infectados pelo HIV (injeções quinzenais a mensais) e naqueles com LC causada por *Leishmania guyanensis* ou *Leishmania panamensis* (uma a três injeções).

Antimoniais pentavalentes (estibogluconato de sódio, antimoniato de meglumina) ainda são prescritos como fármacos de primeira tentativa em muitas áreas. No subcontinente indiano (principalmente no Norte de Bihar), a *L. donovani* é resistente a antimoniais pentavalentes.[13] A sua eficácia diminuiu de 90% para menos de 40% ao longo dos últimos 40 anos. Em outros focos de LV, as taxas de falha do tratamento inicial não excederam 10% enquanto a dosagem era respeitada (20 mg de antimônio pentavalente por quilograma por dia durante 28 dias). Em um país endêmico, a mortalidade em pacientes tratados pode exceder 10%, com toxicidade positivamente correlacionada com a idade. Antimoniais pentavalentes são contraindicados em pacientes com insuficiência cardíaca, doença renal ou do fígado, idade avançada e em mulheres grávidas. As formulações genéricas têm demonstrado, de forma geral mas não constante, atividade e tolerância idênticas às do estibogluconato de sódio.

A *miltefosina* é uma alquilfosfocolina. A forma oral (2,5 mg/kg/dia por 28 dias) é eficaz para LV na Índia. Em pacientes etíopes com LV (28% com infecção por HIV), houve uma mortalidade significativamente maior com estibogluconato de sódio (genérico) do que com miltefosina (9,7% *versus* 2,1%), apesar da eficácia parasitológica inferior da miltefosina (92,1% *versus* 99,3%). A miltefosina é contraindicada para mulheres grávidas ou que possam engravidar. Devido aos níveis persistentes do fármaco, as medidas contraceptivas devem ser observadas por 3 meses após o tratamento. Em comparação com uma década atrás, um aumento substancial da taxa de insucesso da miltefosina oral tem sido observado no tratamento da leishmaniose visceral na Índia e no Nepal desde 2012.

A *paromomicina* (sulfato de aminosidina) (15 mg/kg em forma de sulfato são equivalentes a 11 mg de base por kg por intramuscular por 21 dias) é altamente eficaz na Índia, onde está registrada desde 2006. Na África Oriental, sua eficácia é muito menor. Similarmente à situação com a miltefosina, a longevidade do produto provavelmente seria mais bem preservada em combinação do que como um tratamento de agente único.

A *anfotericina B* (dose cumulativa de 7 a 15 mg/kg) curou mais de 98% dos pacientes na Índia, enquanto o tratamento da infecção visceral por *L. infantum/chagasi* requer ao menos 14 mg/kg.

A *anfotericina B lipossomal* alcança taxas de cura muito altas na Índia, com doses cumulativas mais baixas do que o necessário com a formulação desoxicolato. Em estudos preliminares na África Oriental, as doses de anfotericina B lipossomal necessárias para curar a LV (cerca de 30 mg/kg cumulativamente) são sensivelmente superiores às utilizadas na Índia. A anfotericina B lipossomal está associada a menos febre e calafrios relacionados com a perfusão, menos toxicidade renal, e a uma redução no número de infusões e tempo de hospitalização. A melhor tolerância renal da anfotericina B lipossomal é especialmente benéfica em pacientes com insuficiência renal ou transplante de rim e naqueles com um aumento dos níveis de creatinina sérica durante o tratamento com anfotericina B desoxicolato. Anfotericina B lipossomal é o agente leishmanicida com a melhor relação risco-benefício. É agora a opção de primeira linha na maioria dos países não endêmicos, tanto em crianças quanto em adultos. O custo muito alto da anfotericina B lipossomal tem reduzido o uso em países endêmicos, mas uma implementação mais ampla seria muito facilitada por meio de doação. Uma única infusão de anfotericina B lipossomal na dose de 10 mg/kg de peso corporal demonstrou, em 2010, não ser inferior, e é menos cara do que o tratamento convencional com anfotericina B desoxicolato. Neste estudo, realizado na Índia, 304 de 304 pacientes (100%) com LV no grupo de tratamento lipossomal e 106 de 108 (98%) no grupo de tratamento convencional tiveram respostas de cura aparente no 30° dia. As taxas de cura em 6 meses foram semelhantes: 95,7% com o tratamento lipossomal e 96,3% com o tratamento convencional.[A1]

Combinações e Coadministração

Para limitar a extensão da resistência aos antimoniais pentavalentes e prevenir o aparecimento de resistência à paromomicina ou à miltefosina, regimes mais curtos de tratamento estão sendo investigados. Devido à miltefosina só poder ser administrada oralmente, essa abordagem baseia-se, pelo menos parcialmente, em produtos administrados parenteralmente. Como foram relatadas taxas de cura elevadas, a combinação de antimônio e paromomicina foi aprovada para uso na África Oriental, mas ainda requer muitas injeções. Combinações de anfotericina e miltefosina oral (sequencial) e de paromomicina intramuscular com miltefosina podem alcançar taxas de cura de até 98% em regimes de 7 a 10 dias de tratamento. Uma única infusão de anfotericina B lipossomal seguida por miltefosina oral tem sido altamente eficaz na Índia, mas aqui e em outros lugares são necessários estudos de confirmação.

Leishmaniose Visceral em Pacientes Imunodeficientes

Coinfecção por *Leishmania infantum*–HIV

Tal como acontece com outras infecções oportunistas graves durante a infecção pelo HIV, o tratamento pode ser subdividido em regime inicial e profilaxia secundária. No tratamento inicial, a eficácia do antimoniato de meglumina e a da anfotericina B são quase semelhantes. Os efeitos colaterais graves dos derivados de antimônio são mais comuns neste contexto. As doses de anfotericina B lipossomal administradas a pacientes imunodeficientes são mais elevadas (30 a 40 mg/kg em dose cumulativa) do que aquelas que são administradas a pacientes imunocompetentes. Quando imunossupressão terapêutica não pode ser reduzida ou a otimização do tratamento antirretroviral altamente ativo não é possível, muitas vezes é proposta a profilaxia secundária. O complexo lipídico de anfotericina B moderadamente reduz a frequência de recidivas. Geralmente se adota a administração descontínua de anfotericina B lipossomal, mas tem sido relatada uma diminuição progressiva da sua eficácia, embora aparentemente não associada à diminuição da sensibilidade parasitária *in vitro*. A miltefosina é outra opção, especialmente se a redução da carga parasitária é apoiada por teste de PCR quantitativo com um limiar validado (a carga residual baixa provavelmente está associada a menor risco de resistência). A administração de pentamidina uma ou duas vezes por mês é outra opção potencialmente interessante porque os níveis do fármaco persistem por semanas ou meses após uma única administração. A tolerância pancreática deve ser cuidadosamente monitorada.

Coinfecção por *Leishmania donovani*–HIV

Os pacientes devem se beneficiar do tratamento antirretroviral eficaz. A experiência com a coinfecção por *L. infantum*–HIV é, em parte, transponível. O risco potencial para o surgimento de resistência aos agentes leishmanicidas é ainda mais importante neste contexto porque *L. donovani* (mas não *L. infantum*) pode ser transmitido de ser humano para ser humano. Uma importante pesquisa clínica está em curso na África Oriental.

Leishmaniose cutânea

Manifestações clínicas

Embora os sinais e os sintomas da LC variem consideravelmente (Fig. 348-2) — a partir de lesões nodulares puras para o desenvolvimento de úlceras por lesões crostosas, secas e placas escamosas —, existem algumas características bastante constantes. Primeiro, uma infiltração firme é quase constante (com exceção da mácula inicial da leishmaniose dérmica pós-calazar). Em segundo lugar, a evolução é subaguda, que na prática é um critério útil. Uma lesão que atinge seu tamanho máximo em menos de 1 semana é mais provável que não se deva à LC. Por fim, exceto em pacientes com papulopústulas-satélite muito numerosas, a lesão ou lesões são bem definidas. A colonização da ulceração da LC com bactérias pode dar uma aparência da lesão purulenta, enquanto a superinfecção patente adiciona um anel eritematoso distintamente transbordando a margem infiltrada da ulceração e criando uma lesão geralmente fria e indolor que se torna quente e dolorosa. Várias condições dermatológicas, tais como infecção por estafilococos ou estreptocócica, úlcera por micobactérias, hanseníase, infecção fúngica, câncer, sarcoidose e úlcera tropical, imitam as lesões da LC ou da LM (Fig. 348-2). Como o tratamento é muito dispendioso e potencialmente tóxico, é necessária a confirmação do diagnóstico.

1
2
3
4
5
1
2
3
4
5
1
2
3
4
5
A
B
C

FIGURA 348-2 As características clínicas da leishmaniose cutânea (LC).
A, Formas típicas de LC. **A1,** Lesão papulonodular. **A2,** Lesão escamosa. **A3,** Lesão com crostas. **A4,** Lesão ulcerada. **A5,** Lesão superinfectada. **B,** Formas atípicas de LC e leishmaniose mucosal. **B1,** Várias pápulas na face (*L. infantum*, Ilhas Baleares). **B2,** Linfangite nodular (*L. braziliensis*, Brasil). **B3,** Várias lesões com inúmeras pápulas periféricas (*L. major*, Tunísia). **B4,** Propagação inicial na mucosa nasal (septo anterior, *L. braziliensis*, Bolívia). **B5,** Infiltração e ulceração das amígdalas (*L. infantum*, França). **C,** Manifestações clínicas que não são LC. **C1,** Várias pápulas (sífilis secundária tardia) (Cap. 319). **C2,** Linfangite nodular (esporotricose) (Cap. 337). **C3,** Ulceração com uma única crosta (infecção por *Mycobacterium ulcerans*) (Cap. 325). **C4,** Infecção aguda ulcerada por *Staphylococcus aureus* (Cap. 288). **C5,** Ceratoacantoma de nódulo ulcerado (Cap. 203).

Diagnóstico

Parasitologia

A raspagem, a aspiração por agulha fina ou a biópsia das lesões fornecem amostras adequadas nas quais amastigotas podem ser identificadas (Fig. 348-3). A raspagem deve ser realizada no centro e nas bordas da lesão com uma lâmina curva de bisturi. A anestesia local reduz consideravelmente o desconforto dos pacientes e aumenta a sensibilidade. O uso de um anestésico local contendo epinefrina (contraindicado para lesões nas extremidades) ou beliscar a lesão entre o polegar e o dedo até aparecer um branqueamento aparentemente ajudam a obter uma raspagem sem derramamento de sangue, otimizando, assim, o exame microscópico. Um fragmento de pele de 2 a 4 mm obtido por biópsia fornece material abundante que facilita a busca de parasitas escassos e um diagnóstico alternativo por cultura (p. ex., micobactérias, fungos), bem como o exame histopatológico. A cultura de uma amostra de biópsia requer homogeneização em meio salino ou cultura em condições estéreis.

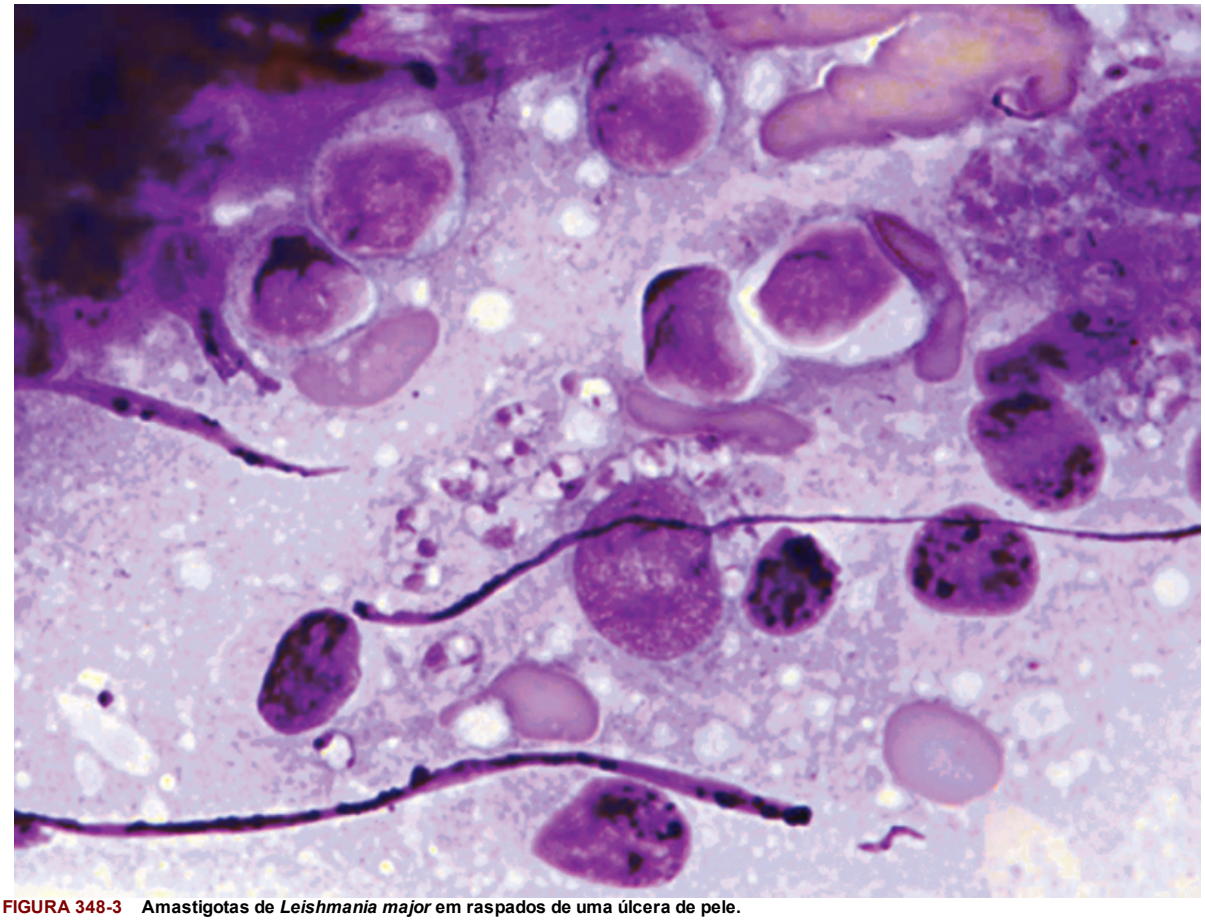

FIGURA 348-3 Amastigotas de *Leishmania major* em raspados de uma úlcera de pele.

O material obtido por qualquer um destes métodos pode ser utilizado para exame microscópico, cultura e PCR. O exame microscópico do material por coloração de Giemsa é o método mais amplamente disponível. A cultura do parasita em meios específicos (como o meio Schneider suplementado por soro fetal bovino ou o meio Novy-Nicolle McNeal) permite a identificação, caracterização e armazenamento da amostra isolada. A detecção de ácidos nucleicos parasitários por diagnóstico molecular (principalmente PCR) aumenta a sensibilidade e permite a identificação de espécies *Leishmania* (Tabela 348-1). Isto é particularmente útil em regiões (p. ex., Novo Mundo) onde coexistem várias espécies de *Leishmania* com vários resultados clínicos e respostas ao tratamento. Tanto o diagnóstico por cultura quanto o de base molecular requerem sofisticada infraestrutura laboratorial e conhecimento técnico.

Sorologia

O diagnóstico sorológico é de uso limitado para a LC por causa da baixa sensibilidade e especificidade variável. O teste cutâneo de *Leishmania* (ou Montenegro) (LST) avalia a resposta mediada por células contra *Leishmania* spp. O LST requer, preferencialmente, cultura e fixação de espécies locais de *Leishmania* e, portanto, falta padronização. A produção de formulações comerciais de LST não tem sustentabilidade. Como os testes sorológicos, o LST não distingue entre infecções passadas e presentes.

Manifestações Complexas da Leishmaniose Cutânea

Leishmaniose mucosa

Algumas infecções de LC (cerca de 1% a 10% no Brasil, Bolívia e Peru) causadas por *Leishmania braziliensis* ou *L. guyanensis* progridem para uma infecção metastática da mucosa da cavidade oral/nasal ou laringe, isto frequentemente em 1 a 5 anos após a cura da lesão cutânea inicial simples. Uma resposta imunopatológica resulta em extensa destruição de tecido local. Rinite alérgica, paracoccidioidomicose ou outras micoses profundas, *cancrum oris*, hanseníase e sarcoidose podem mimetizar as lesões da LM. A sorologia positiva (p. ex. imunofluorescência indireta, ensaio imunoabsorvente ligado a enzima) ou o LST indicam possível LM. Os parasitas são escassos nas lesõesmucosais. Portanto, uma pesquisa de parasitas em amostras de mucosa – obtidas por raspagem ou biópsia – por exame microscópico ou pela cultura carece de sensibilidade. O teste de PCR provou ser a abordagem mais sensível para confirmar LM.

Leishmaniose cutânea difusa

Os pacientes com LC difusa têm uma resposta anérgica para antígenos de *Leishmania* e, portanto, nódulos não ulcerativos carregados com parasitas se disseminam a partir do local inicial da infecção para vários locais no corpo do paciente. Não existe cura espontânea e o tratamento é difícil. Esta forma da doença é encontrada na América do Sul e na África Oriental, muitas vezes associada à infecção por *Leishmania amazonensis* e *Leishmania aethiopica*.

Leishmaniose cutânea recidivante

A LC recidivante é caracterizada pelo desenvolvimento de lesões contendo tecido granulomatoso. Muitas vezes as lesões levam muitos anos para cicatrizar e podem surgir anos após a cura de uma lesão simples localizada. Novas úlceras e pápulas podem se formar ao longo da borda da antiga cicatriz. As infecções normalmente estão associadas à infecção por *L. tropica* e são difíceis de tratar.

Tratamento

As consequências clínicas da LC são dermatológicas; o comprometimento visceral concomitante é excepcional. A intensidade do desconforto, relacionado com uma ou várias lesões de exsudação ou disformes, e o impacto das cicatrizes atróficas, hipopigmentadas ou hiperpigmentadas dependem da topografia das lesões. No Novo Mundo, o comprometimento das mucosas pode afetar de 1% a 15% dos pacientes em alguns países (mais na Bolívia). O risco de metástase (inicialmente nasal e, em seguida, afetando toda a zona otorrinolaringeal) tem influenciado fortemente as decisões terapêuticas. O tratamento sistêmico de qualquer LC do Novo Mundo tem sido recomendado, mas dados recentes indicam que, provavelmente, deve ser considerada uma estratégia diferente.[14] Excisão cirúrgica inadequada e antimoniais pentavalentes ou pentamidina sistêmica administrados em doses excessivas ou sem acompanhamento suficiente podem, paradoxalmente, ser um grande risco para os pacientes com LC. A análise do número, tamanho e topografia das lesões, os sinais clínicos de propagação (cutânea, mucosa ou linfática), da cosmética previsível ou do impacto funcional ajuda na estimativa da relação risco-benefício.[15]

Tratamento oral com fármacos relativamente não tóxicos (cetoconazol, fluconazol, itraconazol, miltefosina) seria a opção mais simples, e a monoterapia com miltefosina oral tem sido bem-sucedida no Brasil.[A2] Tratamento local com injeções intralesionais de antimoniais pentavalentes (com ou sem crioterapia), tratamento fotodinâmico e termoterapia são, portanto, opções atrativas para evitar procedimentos sistêmicos potencialmente tóxicos, caros ou impraticáveis. Contudo, a aplicação desses métodos é prejudicada por restrições logísticas e exige prestadores de cuidados de saúde qualificados. Uma pomada tópica eficiente resolveria a maioria desses problemas, mas nenhuma formulação efetiva está amplamente disponível. Várias formulações de paromomicina tópica foram testadas com resultados variáveis. Recentemente, uma pomada contendo paromomicina e gentamicina tem demonstrado eficácia com tolerância local aceitável em pacientes com LC causada por *L. major* e *L. panamensis*.[A3] [A4] Um algoritmo para decisões terapêuticas precisas, recentemente validado em viajantes, é proposto na E-Figura 348-1.

Prevenção

Não existem vacinas modernas para as doenças humanas e nenhum tratamento de medicamentos profiláticos. A leishmanização, ou seja, a inoculação de pessoas com parasitas vivos virulentos que causam uma lesão local limitada e proporcionam proteção, tem sido utilizada para LC (p. ex., no Irã), mas não é recomendada pela Organização Mundial da Saúde. Os flebotomíneos são sensíveis à maioria dos inseticidas, e a transmissão tem sido controlada com campanhas de erradicação da malária e pulverização residual nas casas. Mosquiteiros impregnados com inseticida e coleiras (para prevenir a transmissão zoonótica de LC) têm sido investigados. A alta incidência de transmissão vertical e venérea em cães pode sabotar os programas de eliminação em focos de *L. infantum*.

Prognóstico

A maioria dos pacientes não tratados com doença já estabelecida por fim morre. A LV tem um excelente prognóstico, com uma taxa de mortalidade menor do que 2% em pacientes tratados cedo o suficiente com anfotericina B lipossomal. A mortalidade aumenta quando ocorre hemorragia (principalmente do trato digestivo ou no pulmão) ou infecção bacteriana secundária, geralmente após a evolução prolongada sem tratamento ou ausência de resposta de LV a agentes de primeira linha. A recaída após o tratamento é frequente em pacientes também infectados com HIV com baixas contagens iniciais ou contagens persistentemente baixas de $CD4^+$. Em pacientes imunodeprimidos, a LV raramente é a causa direta da morte, mas pode dar origem a situações terapêuticas complexas. Uma proporção de pacientes infectados por *L. donovani* sofre LDPK semanas a anos após o episódio inicial, o que ocasionalmente pode levar a comprometimento ocular grave. A LC causada por *L. braziliensis* pode metastar no nariz e outras membranas mucosas com frequência variável em diferentes áreas. A LC causada por *L. tropica* muitas vezes recidiva (LC recidivante). Uma pequena proporção de pacientes infectados com *L. amazonensis* e *L. aethiopica* tem LC difusa. Até mesmo quando tratadas, a maioria das lesões de LC deixa cicatrizes desfigurantes, hipotróficas, hipocrômicas ou hiperpigmentadas.

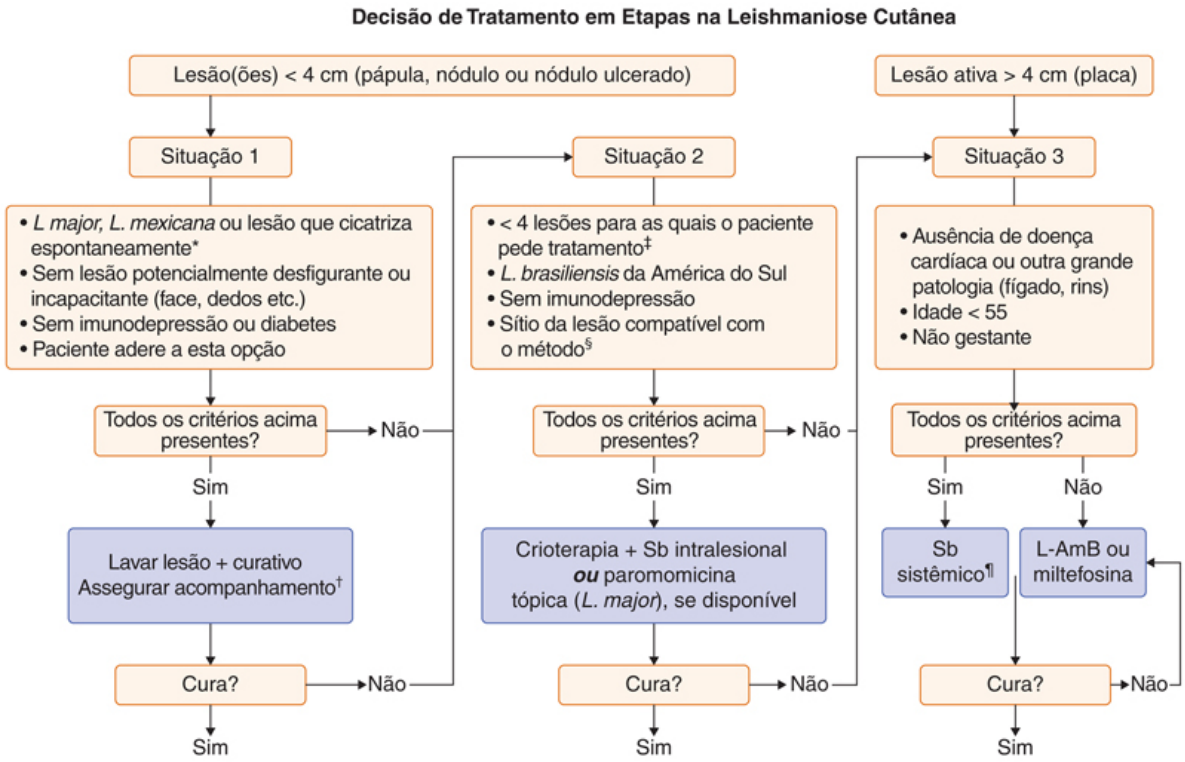

E-FIGURA 348-1 **Algoritmo de opções de tratamento para leishmaniose cutânea (LC) — um exemplo de tomada de decisão.** (1) Provavelmente, a abstenção pode ser proposta aos pacientes com lesões cicatriciais. A taxa de cicatrização em pacientes infectados com *L. major* é de 50% a 75% após 3 a 6 meses de evolução. (2) Os pacientes não compreendem a proposta de nenhum tratamento e, portanto, procurarão por um médico disposto a recomendar o tratamento imediato, aumentando assim o risco de uma escolha terapêutica inadequada (p. ex., excisão cirúrgica, curso sistêmico com *overdose* tóxica do agente antileishmaniose de referência). A adesão genuína do paciente à abstenção é, portanto, essencial. Com o passar de tempo, a falta de cura torna a abstenção mais difícil de ser mantida. Portanto, o acompanhamento intensivo é importante. (3) A maioria dos tratamentos locais requer injeções intralesionais ou anestesia local. A dor, portanto, é um forte fator limitante, o que na maioria dos pacientes torna o tratamento de mais de três lesões, uma sessão quase impraticável. O número total de lesões é, entretanto, um determinante fraco para a escolha do tratamento, pois a maioria dos pacientes com numerosas lesões tem apenas duas ou três grandes lesões expostas que necessitam de terapêutica imediata, sendo as outras lesões pequenas, nodulares ou não expostas e, portanto, favoráveis ao não tratamento ou terapia expectante. O número de lesões que podem ser tratadas com uso de pomada tópica é muito maior. (4) A maioria das lesões na face (bochecha, sobre o osso zigomático) pode ser facilmente injetada. Entretanto, as lesões no nariz, lábios, pálpebras e orelhas são, em geral, difíceis de injetar. As lesões nas articulações geralmente não podem ser injetadas, mas em geral são facilmente tratadas pela aplicação de medicamentos tópicos. (5) A maioria dos métodos locais requer equipamentos caros e profissionais de saúde treinados, sendo, portanto, limitadas aos recursos. L-AmB = anfotericina B lipossomal; Sb = antimônio pentavalente. (De Morizot G, Kendjo E., M. ouri O, et al. Travelers with cutaneous leishmaniasis cured without systemic therapy. *Clin Infect Dis*. 2013;57:370-380.) * As lesões que cicatrizam espontaneamente demonstram achatamento ou redução na superfície da ulceração ou enduração.

† Lavagem da lesão, curativo e acompanhamento foram realizados em todas as situações.

‡ A disseminação linfática não influenciou na decisão do tratamento. Entretanto, como aumentou o número de lesões com necessidade de tratamento, algumas vezes há justificava para o uso de tratamento sistêmico.

§ A maioria das lesões dos membros, tronco, bochecha, parte superior da bochecha, queixo e região frontal foi injetada, incluindo aquelas próximas a grandes articulações. Não foram injetadas orelhas, dedos ou dedos dos pés. Em crianças, a pré-medicação facilitou a injeção.

¶Pentamidina sistêmica para *L. guyanensis/panamensis*.

Referência de Grau A

A1. Sundar S, Chakravarty J, Agarwal D, et al. Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med*. 2010;362:504–512.

A2. Chrusciak-Talhari A, Dietze R, Chrusciak Talhari C, et al. Randomized controlled clinical trial to access efficacy and safety of miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis Caused by *Leishmania (Viannia) guyanensis* in Manaus. *Brazil. Am J Trop Med Hyg*. 2011;84:255–260.

A3. Ben Salah A, Ben Messaoud N, Guedri E, et al. Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous leishmaniasis. *N Engl J Med*. 2013;368:524–532.

A4. Sosa N, Capitan Z, Nieto J, et al. Randomized, double-blinded, phase 2 trial of WR 279,396 (paromomycin and gentamicin) for cutaneous leishmaniasis in Panama. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;89:557–563.

Referências Gerais

1. Alvar J, Velez ID, Bern C, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS ONE*. 2012;7:e35671.
2. Matlashewski G, Arana B, Kroeger A, et al. Visceral leishmaniasis: elimination with existing interventions. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:322–325.
3. Lachaud L, Dedet JP, Marty P, et al. Surveillance of leishmaniases in France, 1999 to 2012. *Euro Surveill*. 2013;18:20534.
4. Mansueto P, Seidita A, Vitale G, et al. Leishmaniasis in travelers: a literature review. *Travel Med Infect Dis*. 2014;12:563–581.
5. Ready PD. Epidemiology of visceral leishmaniasis. *Clin Epidemiol*. 2014;6:147–154.
6. Mukhopadhyay D, Dalton JE, Kaye PM, Chatterjee M. Post kala-azar dermal leishmaniasis: an unresolved mystery. *Trends Parasitol*. 2014;30:65–74.
7. World Health Organization Control of the leishmaniases: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the control of leishmaniases, Geneva, 22-26 March 2010. *WHO Tech Rep Series*. 2011;949:1–185.
8. Molina I, Fisa R, Riera C, et al. Ultrasensitive real-time PCR for the clinical management of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;89:105–110.
9. Elmahallawy EK, Sampedro Martinez A, Rodriguez-Granger J, et al. Diagnosis of leishmaniasis. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8:961–972.
10. Croft SL, Olliaro P. Leishmaniasis chemotherapy—challenges and opportunities. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1478–1483.
11. van Griensven J, Balasegaram M, Meheus F, et al. Combination therapy for visceral leishmaniasis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:184–194.
12. Morizot G, Kendjo E, Mouri O, et al. Travelers with cutaneous leishmaniasis cured without systemic therapy. *Clin Infect Dis*. 2013;57:370–380.

13. Mohapatra S. Drug resistance in leishmaniasis: newer developments. *Trop Parasitol*. 2014;4:4–9.
14. Blum J, Lockwood DN, Visser L, et al. Local or systemic treatment for New World cutaneous leishmaniasis? Re-evaluating the evidence for the risk of mucosal leishmaniasis. *Int Health*. 2012;4:153–163.
15. Goto H, Lindoso JA. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8:419–433.

No Brasil

O número de casos notificados de leishmaniose visceral no Brasil, em 2014, foi de 3.453 casos confirmados com um total de 239 óbitos. A região Nordeste teve o maior número de casos (2002).

O número de casos notificados de leishmaniose cutânea no Brasil, em 2014, foi de 20.296 casos. As regiões mais afetadas pela doença foram as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste (10.387, 4.969 e 3.038 casos, respectivamente).

Para orientação dos profissionais de saúde o Ministério da Saúde do Brasil elaborou manuais sobre leishmaniose visceral e leishmaniose tegumentar, disponíveis no site: http://portal.saude.gov.br/saude.

Toxoplasmose

Jose G. Montoya

Definição

O parasita ubíquo *Toxoplasma gondii* é o agente etiológico da toxoplasmose. O termo *toxoplasmose* é reservado para o processo da doença em que as manifestações clínicas estão presentes, enquanto que a infecção por *Toxoplasma* descreve melhor a presença assintomática do parasita. A toxoplasmose pode resultar em significativas morbidade e mortalidade do feto, recém-nascido e pacientes imunocomprometidos. No entanto, *T. gondii* também pode ser responsável por coriorretinite, linfadenopatia, pneumonia, abscessos cerebrais, miosite, miocardite e hepatite em pacientes imunocompetentes.

Uma forma mais agressiva da toxoplasmose congênita e no adulto parece ocorrer em determinados locais geográficos na América Latina, onde pneumonia, febre de origem desconhecida, abscessos cerebrais e morte têm sido relatados em indivíduos HIV-negativos e de algum modo imunocompetentes. Estudos epidemiológicos têm estabelecido recentemente o papel de novos fatores de risco para a aquisição da infecção aguda, tais como ingestão de água não tratada, ostras, mexilhões ou mariscos.

O Patógeno

T. gondii é um parasita intracelular com uma alta capacidade de invasão da célula hospedeira devido a uma forma móvel invasiva (taquizoíto ou trofozoíto) caracterizada por um complexo apical evolutivamente único e um mecanismo de motilidade baseado na actina.

T. gondii mantém uma estrutura populacional altamente clonal na América do Norte e na Europa que consiste em três linhagens principais: tipos I, II e III. Esta diversidade genética relativamente baixa é uma surpresa, dado o fato que o parasita tem a capacidade de infectar qualquer animal de sangue quente. Ele tem um ciclo de vida sexual que ocorre no intestino delgado dos gatos. Na Europa, as cepas do tipo II são predominantes e estão mais comumente associadas à toxoplasmose humana, tanto em infecções congênitas como em pacientes imunocomprometidos. Na América do Norte, os tipos I e II parecem ser igualmente frequentes. Na América Latina, as cepas do tipo I são comuns, mas as cepas de *Toxoplasma* parecem ser geneticamente mais diversas, com muitos diferentes genótipos descritos principalmente no Brasil e na Guiana Francesa. Essas cepas atípicas da América do Sul, inicialmente chamadas de cepas exóticas, pertencem a vários haplogrupos que são endêmicos na América Latina e demonstraram estar associados a manifestações clínicas mais graves; os clínicos precisam considerar o diagnóstico de toxoplasmose nos seus pacientes com pneumonia, febre de origem desconhecida, abscessos cerebrais, linfadenopatia ou coriorretinite que são provenientes de áreas endêmicas ou que viajam a partir destas.

O parasita existe em várias formas na natureza, incluindo o taquizoíto (Fig. 349-1A), o oocisto contendo esporozoítos (Fig. 349-1B), o cisto tecidual contendo bradizoítos (Fig. 349-1C) e as formas sexuais (macrogametas e microgametas). O taquizoíto é a forma de proliferação rápida do parasita responsável pelas manifestações clínicas da toxoplasmose observadas na infecção aguda ou na reativação de uma infecção latente. O cisto tecidual é a forma metabólica mais lenta do parasita, sendo responsável pela infecção crônica e por sua transmissão por meio do consumo de carne por seres humanos e animais. Esses cistos teciduais persistem durante toda a vida do hospedeiro e não podem ser erradicados por meio do uso de medicamentos. Eles variam em tamanho e forma dos mais jovens, que contêm apenas alguns poucos bradizoítos, aos mais antigos, que podem conter milhares de bradizoítos e chegar a um tamanho de mais de 100 μm. O sistema nervoso central (SNC), o olho e os músculos esqueléticos, lisos e cardíacos parecem ser os locais mais comuns para a formação de cistos teciduais (i. e., infecção latente). Já os oocistos são os principais responsáveis pela disseminação mundial e em grande escala do parasita entre as diferentes populações de animais e seres humanos. Os animais domésticos e selvagens pertencentes à família *Felidae* excretam oocistos após ingerirem qualquer uma das formas infecciosas do parasita: taquizoítos, cistos teciduais ou oocistos. Um animal infectado pode excretar nas fezes até 10 milhões de oocistos em um único dia por períodos que variam de 7 a 20 dias. Esses oocistos podem permanecer viáveis por até 18 meses em solo úmido, o que resulta em um reservatório ambiental no qual os hospedeiros incidentais podem infectar-se.

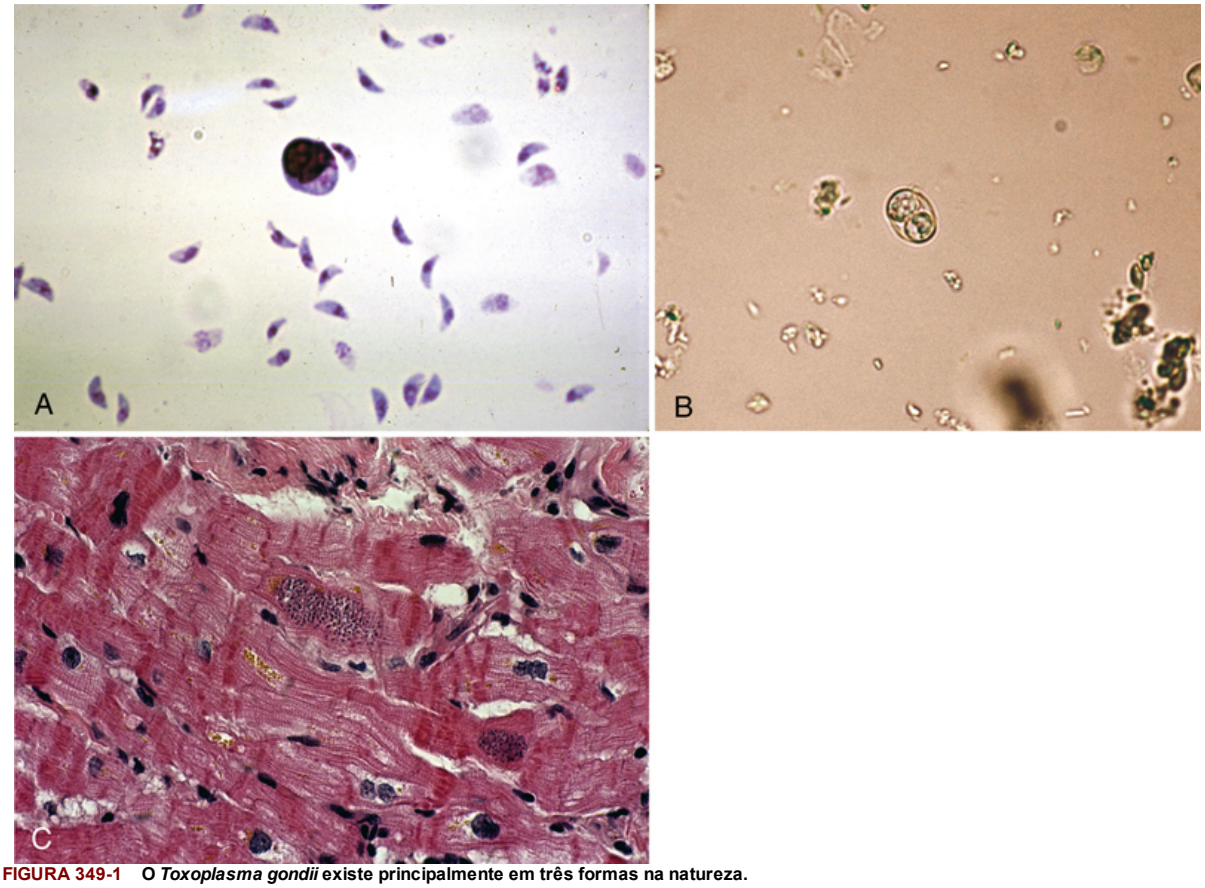

FIGURA 349-1 O *Toxoplasma gondii* existe principalmente em três formas na natureza.
A, Os taquizoítos têm forma de arco ou banana, medem de 2 a 3 µm de largura e 5 a 7 µm de comprimento, e podem ser corados com a coloração de Wright-Giemsa. **B**, Os oocistos isolados das fezes de gato são subesféricos a esféricos e medem 10 × 12 µm de diâmetro. **C**, Cisto tecidual observado em miocárdio humano corado por hematoxilina e eosina. Os cistos teciduais variam em forma e tamanho, podendo chegar a mais de 100 µm.

Epidemiologia

A prevalência da infecção por *T. gondii* varia significativamente de acordo com a localidade geográfica e a situação socioeconômica da população. Pode variar de 7% na Inglaterra a 80% na República Centro-Africana. A soroprevalência aumenta com a idade devido ao tempo crescente de exposição e está inversamente associada ao nível socioeconômico devido à forte influência dos hábitos alimentares e da higiene na transmissão do parasita. Nos Estados Unidos, a soroprevalência total do *T. gondii* ajustada por idade foi recentemente relatada em 11%, mas pode ser maior em determinadas áreas geográficas ou grupos socioeconômicos. A soroprevalência do parasita tem-se reduzido durante os últimos 30 anos nos Estados Unidos[1] e em vários outros países, mas parece estar estável ou crescente em determinadas áreas, como as regiões tropicais (p. ex., América Latina).

Humanos e animais não felinos são hospedeiros intermediários e se tornam infectados principalmente pela ingestão de carne infectada contendo cistos teciduais ou de alimentos contaminados por água ou solo contendo oocistos. A transmissão vertical também pode ocorrer durante a gestação de uma mãe infectada para sua prole. Além disso, os seres humanos podem ser infectados por meio de transplante de órgãos e, mais raramente, por acidentes de laboratório. A ingestão de carne crua ou malcozida contendo cistos teciduais é provavelmente uma das principais vias de transmissão em seres humanos. Ingestão de água não tratada, alimentos ou solo contaminados comoocistos são outras vias significativas de infecção. A fonte das grandes epidemias de toxoplasmose no Canadá e no Brasil foi demonstrada ser a água não tratada.

Os principais fatores de risco para infecção por *T. gondii* nos Estados Unidos são comer carne moída crua; comer cordeiro malpassado; comer carne curada, produzida localmente, seca ou defumada; trabalhar com carne; beber leite de cabra não pasteurizado; e ter três ou mais gatos. Nesse estudo, comer ostras cruas, moluscos ou mexilhões também foi identificado como um novo fator de risco. Vários grandes estudos epidemiológicos estabeleceram a água não tratada como uma potencial via para a transmissão de *T. gondii*, com uma tendência de aumento do risco de infecção aguda nos Estados Unidos.

Em até 50% dos indivíduos infectados por *T. gondii* não é possível identificar um fator de risco conhecido para a sua infecção aguda. Assim, a tentativa de estabelecer se um paciente está em risco de toxoplasmose unicamente com base no histórico epidemiológico é uma tarefa inútil. Os pacientes podem ter sido infectados com *T. gondii* mesmo que eles não tenham possuído ou estado em contato com gatos, não tenham comido carne malcozida ou marisco e não tenham ingerido água não tratada.

A soroprevalência de *T. gondii* em pacientes imunocomprometidos reflete a soroprevalência da população de onde eles vêm. A infecção latente pode ser reativada nesses pacientes, especialmente nos portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e nos pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), incluindo os receptores de transplante de medula óssea e os receptores de transplante hepático. Nestes pacientes, é importante determinar se eles foram infectados com o parasita antes de a imunossupressão grave se estabelecer ou do seu procedimento de transplante, uma vez que o teste sorológico na imunossupressão grave ou após o transplante pode não ser fidedigno. Aproximadamente 30% dos pacientes com AIDS que estão infectados com *T.gondii* irão desenvolver toxoplasmose pela reativação da infecção crônica se a sua contagem de CD4 cair para menos de 200 células/µL e eles não estiverem em uso de profilaxia primária contra toxoplasmose. O advento do tratamento antirretroviral de alta potência, em adição à utilização da profilaxia primária contra toxoplasmose, tem claramente contribuído para a diminuição da incidência da toxoplasmose em pacientes portadores de AIDS. Entre os pacientes submetidos ao TCTH (incluindo os receptores de transplante de medula óssea), os receptores previamente soropositivos para *Toxoplasma*, os que receberam um transplante alogênico e os que tiveram a doença do enxerto *versus* hospedeiro têm maior risco de reativação.

Nos transplantes de órgãos sólidos, o maior risco de reativar a toxoplasmose é observado quando um órgão de um doador soropositivo para *Toxoplasma* (D^+) é transplantado em um receptor soronegativo (R^-). Em pacientes D^+/R^-, há um risco de 25% de desenvolver toxoplasmose potencialmente fatal se uma profilaxia eficaz contra a doença não for instituída. É altamente recomendado que o *status* sorológico de *Toxoplasma* do doador e do receptor seja estabelecido antes do transplante. Os resultados dos testes sorológicos são menos confiáveis no período pós-transplante, e eles podem variar significativamente sem qualquer relevância clínica.

A transmissão do *T. gondii* para o feto pode ocorrer durante a gravidez quando a mulher adquire a infecção primária durante a gestação. A incidência de soroconversão para as gestantes nos Estados Unidos foi estimada em 0,27%, e a taxa global de transmissão do parasita (prevalência da toxoplasmose congênita) nessas mulheres foi estimada entre 50% e 60% antes da instituição da espiramicina para diminuir a transmissão vertical e entre 25% a 30% depois da espiramicina. A taxa de transmissão aumenta com a idade gestacional em que a infecção materna é adquirida. Nas mulheres tratadas da toxoplasmose durante a gestação, a taxa de transmissão chega a um mínimo de 4,5% durante o primeiro trimestre, 31,7% durante o segundo trimestre e um máximo de 63% durante o terceiro trimestre. A probabilidade de doença grave é inversamente proporcional à idade gestacional em que a infecção materna foi adquirida. Embora não existam dados objetivos acerca da prevalência de toxoplasmose congênita nos Estados Unidos, estima-se que, entre os aproximadamente 4,2 milhões de nascidos vivos por ano, a infecção congênita por *T. gondii* ocorra

em 500 a 5.000 recém-nascidos. A incidência global anual da toxoplasmose congênita foi estimada em 190.100 casos. Isso é equivalente a um fardo de 1,2 milhão de anos de vida ajustados por incapacidade. Fardos particularmente elevados são vistos na América do Sul e em alguns países do Oriente Médio e de baixa renda.[2]

Há poucos relatos de transmissão congênita em mulheres infectadas antes da concepção em casos de pacientes imunodeprimidas, ou que tiveram infecção aguda pouco antes da concepção (i. e., dentro de 3 meses da concepção), e naquelas que foram reinfectadas com a cepa mais virulenta.

Fisiopatologia

Patogenia

Após a infecção oral com cistos teciduais (p. ex., carne contaminada) ou oocistos (p. ex., solo, água ou alimentos contaminados), a parede de ambas as formas infecciosas é rompida pelos sucos digestivos do trato gastrintestinal. Então, os bradizoítos (originados de cistos) e os esporozoítos (originados de oocistos) são liberados e convertidos para a forma de taquizoítos. Esses têm a capacidade de infectar as células contíguas ou de tecidos distantes por propagação hemática ou linfática. Eles migram ativa e rapidamente através das células epiteliais e podem deslocar-se para locais distantes enquanto são extracelulares (infecção aguda).[3] A sua característica histológica é a necrose circundada por inflamação.

Em indivíduos imunocompetentes, o sistema imunitário controla a proliferação de taquizoítos induzindo a sua conversão em bradizoítos e facilitando a formação final dos cistos teciduais (infecção crônica). Os cistos teciduais persistem durante toda a vida do hospedeiro, e *T. gondii* podem ser isolados de tecidos de indivíduos que morreram de outras causas diferentes da toxoplasmose.

Afigura-se que a ativação de uma boa resposta imune é necessária para o controle bem-sucedido do *T. gondii*. As respostas imunes inatas, humorais e celulares provavelmente envolvidas na prevenção da proliferação descontrolada de taquizoítos são: ativação dos sistemas macrocítico e macrofagocítico, das células dendríticas, das células *natural killer* (NK), das células T $\alpha\beta$ e $\gamma\delta$, e das células T $CD4^+$ e $CD8^+$ citotóxicas específicas contra *T. gondii*; e aumento da produção e secreção de interferon γ, interleucina-12, fator de necrose tumoral-α (TNF-α), interleucina-10 e outras citocinas, fator transformador de crescimento-β (TGF-β), moléculas coestimulatórias (p. ex., ligante de CD28, CD40) e, em algum grau, imunoglobulinas. Estudos recentes têm mostrado que respostas imunes inatas do tipo 1 que envolvem células NK e neutrófilos produtores de interferon-γ, em vez de células T produtoras de interferon-γ, predeterminam a resistência do hospedeiro ao *T. gondii*.[4]

Em indivíduos imunocomprometidos previamente infectados com *T. gondii*, a diminuição de respostas imunes mediadas por células T ou uma deficiência grave mediada por células B podem facilitar a reativação da sua infecção (i. e., a conversão de bradizoítos dos cistos teciduais para taquizoítos, que se proliferam rapidamente). Nesse cenário, a toxoplasmose é 100% letal se não tratada.

Patologia

A maioria dos dados sobre a patologia da toxoplasmose vem de estudos de recém-nascidos infectados congenitamente e de pacientes imunossuprimidos. As lesões do SNC de pacientes com toxoplasmose são caracterizadas por necrose significativa e inflamação circundante. Nos casos de infecção congênita, áreas necróticas podem calcificar e levar a achados radiológicos sugestivos, mas não diagnósticos da doença. A hidrocefalia pode resultar de obstrução do aqueduto cerebral (de Sylvius) ou do forame interventricular (de Monro). Taquizoítos e cistos teciduais podem ser visualizados próximos a focos necróticos, próximos ou em nódulos gliais, nas regiões perivasculares e no tecido cerebral sem alterações inflamatórias.

A formação de vários abscessos cerebrais é relativamente comum em pacientes com AIDS. Nas áreas ao redor dos abscessos, edema, vasculite, hemorragia e infarto cerebral secundário ao comprometimento vascular também podem estar presentes. Importantes características associadas são arterite, infiltrados perivasculares e astrocitose. Uma "forma difusa" da encefalite foi descrita com achados histopatológicos de nódulos microgliais difusamente sem a formação de abscessos na substância cinzenta do cérebro, cerebelo e tronco cerebral.

O envolvimento pulmonar por *T. gondii* no paciente imunodeficiente pode levar a pneumonite intersticial, pneumonite necrotizante, consolidação, derrame pleural ou empiema, ou todos eles. Em pacientes com AIDS, a coriorretinite é caracterizada por panoftalmite segmentar e áreas de necrose coagulativa associada a cistos teciduais e taquizoítos.

A linfadenite toxoplásmica em pacientes imunocompetentes pode resultar em achados que geralmente são diagnóstico da doença: hiperplasia folicular reativa; agrupamentos irregulares de histiócitos epitelioides, que ultrapassam e borram as margens dos centros germinativos; e distensão sinusal focal por células monocitoides.

Manifestações clínicas

A toxoplasmose deve ser considerada no diagnóstico diferencial dos vários sintomas clínicos em pacientes imunocompetentes, fetos, recém-nascidos, lactentes, crianças, adultos e imunocomprometidos (Tabela 349-1). Os sintomas resultam da infecção primária ou da reativação do parasita devido a imunodeficiência mediada por células T ou imunodeficiência grave mediada por células B. A infecção primária pode ser assintomática em um número significativo de indivíduos, e podem não estar presentes fatores de risco convencionais para a infecção aguda. Assim, a possibilidade de toxoplasmose aguda ou infecção por *T. gondii* não deve ser descartada por causa da ausência de fatores de risco epidemiológicos (p. ex., exposição a gatos ou carne malcozida) ou de sintomas em um determinado paciente. Por essa razão, se o objetivo é detectar cada caso de infecção primária por *T. gondii* em uma população de pacientes (p. ex., gestantes), apenas os métodos de rastreamento sistemático e universal podem atingir esse objetivo; testar apenas pacientes sintomáticos ou aqueles com fatores de risco epidemiológicos convencionais resultará na perda de um número significativo de casos agudos.

Tabela 349-1

Manifestações clínicas da toxoplasmose em humanos

CATEGORIAS CLÍNICAS	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E SÍNDROMES
Infecção primária	
Indivíduos imunocompetentes e mulheres grávidas	A maioria dos pacientes é assintomática. No entanto, em aproximadamente 10% dos pacientes, os seguintes sintomas ou síndromes, isoladamente ou em combinações diversas, já foram relatados: febre, linfadenopatia, cefaleia, mialgias, artralgias, dor de garganta, rigidez de nuca, náuseas, dor abdominal, anorexia, erupção cutânea, confusão, otalgia, dor nos olhos, mal-estar geral, fadiga.
	Coriorretinite que resulta em visão borrada, dor ocular, diminuição da acuidade visual, moscas volantes, escotomas, fotofobia ou lacrimejamento
	Hepatite; miosite; miocardite
	Doença disseminada, pneumonia, abscessos cerebrais e até óbito já foram observados em indivíduos imunocompetentes infectados com cepas atípicas de *T. gondii* (p. ex., na América Latina).
Toxoplasmose congênita	
Feto	Estudo de ultrassonografia pode ser normal ou revelar hidrocefalia, calcificações cerebrais ou hepáticas, esplenomegalia, ascite, pericardite. A morte fetal também pode resultar de infecção generalizada.
Recém-nascido	O recém-nascido pode ser completamente normal, ter uma doença inespecífica ou ter achados anormais no exame físico, tais como coriorretinite, estrabismo, amaurose, convulsões, encefalite, perímetro cefálico anormal (microcefalia ou hidrocefalia), atraso de desenvolvimento psicomotor ou mental, hepatoesplenomegalia, pneumonite, diarreia, hipotermia, icterícia, petéquias, erupção cutânea. Em estudos de imagem cerebral, podem estar presentes calcificações intracranianas. Os recém-nascidos também podem morrer como resultado de uma infecção grave.
Crianças e adultos	As crianças podem continuar sofrendo as sequelas crônicas da doença congênita. No entanto, podem nascer aparentemente normais e tornarem-se sintomáticas pela primeira vez durante a infância, adolescência ou idade adulta, principalmente sob a forma de reativação da coriorretinite congenitamente adquirida.
Infecção crônica	Assintomática. No entanto, alguns pesquisadores têm proposto um papel para a infecção crônica em indivíduos com esquizofrenia, doença bipolar, e problemas comportamentais incluindo uma maior incidência de acidentes de trânsito.
	A coriorretinite pode ocorrer como uma reativação da doença congênita ou adquirida após o nascimento, mesmo em indivíduos imunocompetentes.
Reativação da infecção crônica em pacientes imunocomprometidos	Vários abscessos cerebrais, encefalite difusa, convulsões, coriorretinite, febre de origem indeterminada, pneumonia, miocardite, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia e erupção cutânea.

A gravidade da toxoplasmose devido a infecção primária ou reativação em um determinado paciente ou população pode ser influenciada pela cepa infectante (p. ex., cepa do tipo I), tamanho do inóculo, forma infectante (p. ex., cisto ou oocisto) ou genética do hospedeiro (p. ex., presença de HLA-DQ3). Durante a última década, tornou-se claro que os pacientes infectados em determinados locais geográficos (p. ex., América do Sul) têm apresentações clínicas mais agressivas, incluindo uma infecção primária mais grave e doença devido à reativação. Essas observações devem ser consideradas ao se avaliar viajantes doentes em regresso dessas áreas endêmicas ou pacientes que nasceram nessas áreas e em quem a toxoplasmose por reativação foi incluída no seu diagnóstico diferencial.

A linfadenopatia por toxoplasmose pode ser completamente assintomática ou ser acompanhada de outros sintomas, como febre (temperaturas de até 40° C), cefaleia, mal-estar geral e fadiga. Ela pode ser localizada ou generalizada. Um único linfonodo occipital aumentado e indolor pode ser a única manifestação da toxoplasmose em uma criança, gestante ou adulto. No entanto, também tem sido relatada a presença de linfadenopatias generalizadas cervical, axilar e abdominal. Os linfonodos geralmente alcançam de 1 a 3 cm de tamanho, são não supurativos e sem flutuações à palpação. Geralmente, eles regridem em até 12 semanas, mas já foi observado retorno da linfadenopatia entre o 3° e o 6° mês. A recorrência de linfadenopatia após o 6° mês é extremamente rara.

A doença ocular devido ao *T. gondii* pode ser assintomática ou sintomática, e pode ser o resultado de infecção congênita ou adquirida pós-natal. Em ambos os cenários (infecção congênita e adquirida pós-natal), a coriorretinite toxoplásmica pode ser descoberta no momento do diagnóstico da infecção ou como uma reativação da infecção latente subsequente meses a anos mais tarde.[5] Até 17% dos pacientes com infecção aguda pelo parasita no Brasil e em um surto de toxoplasmose canadense apresentaram coriorretinite toxoplásmica sintomática no momento em que a infecção aguda foi diagnosticada. Casos similares foram descritos na Europa e nos Estados Unidos. O tipo de cepa de *T. gondii* parece ser um fator que contribui para determinar a gravidade e a recorrência da toxoplasmose ocular.[6] A doença ocular sintomática consiste principalmente em uma retinocoroidite que pode resultar em visão borrada, dor ocular, diminuição da acuidade visual, moscas volantes, escotomas, fotofobia ou epífora. A morfologia das lesões da retina no exame de fundoscopia é considerada característica da toxoplasmose. Geralmente se encontra um infiltrado esbranquiçado ativo adjacente à borda pigmentada escura de uma antiga cicatriz (Fig. 349-2). No entanto, as lesões da retina tendem a ser menos frequentes em pacientes mais idosos ou imunocomprometidos.

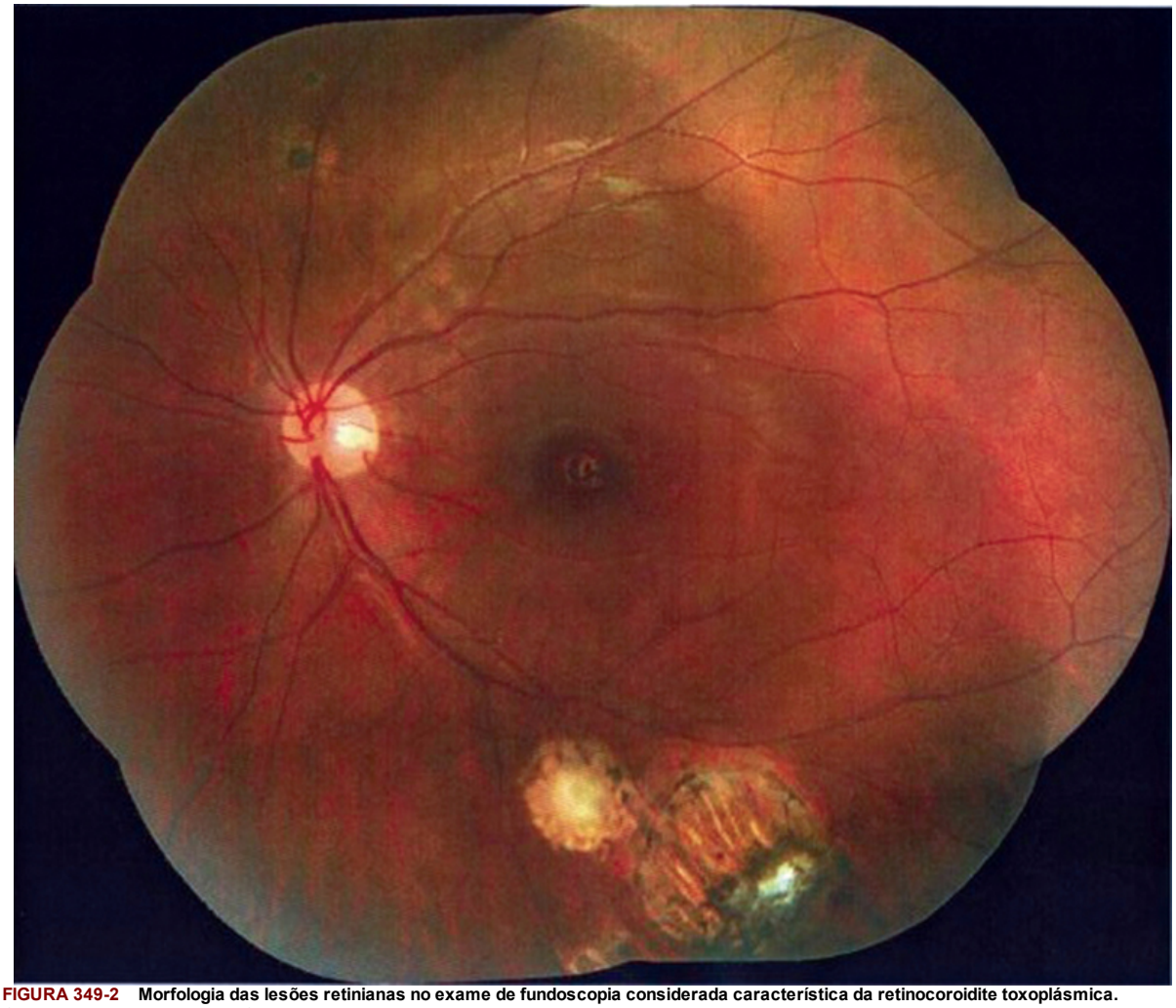

FIGURA 349-2 Morfologia das lesões retinianas no exame de fundoscopia considerada característica da retinocoroidite toxoplásmica. Geralmente, encontra-se um infiltrado esbranquiçado ativo adjacente à borda da pigmentação escura de uma antiga cicatriz.

Outras síndromes menos comuns, mas bem documentadas, têm sido associadas à infecção aguda, o que inclui hepatite, miosite, miocardite e lesões cutâneas. Doença mais agressiva levando a pneumonia, abscessos cerebrais e morte tem sido observada em pacientes imunocompetentes na América Latina.

A infecção primária pode ser observada em pacientes com transplante de órgão sólido quando um aloenxerto de um doador soropositivo é transplantado para um receptor soronegativo (D^+/R^-). Já foi relatada toxoplasmose disseminada e localizada neste cenário, incluindo miocardite, pneumonia, febre de origem desconhecida e encefalite.

A doença congênita pode ser assintomática no feto, no recém-nascido, na criança ou no adulto. No entanto, a maioria da prole infectada desenvolverá sinais e sintomas de toxoplasmose (Tabela 349-1). A tríade clássica de coriorretinite, hidrocefalia (Figs. 349-3A e B) e calcificações cerebrais é altamente sugestiva de toxoplasmose e é vista principalmente em bebês cujas mães não foram tratadas contra o parasita durante a gestação. Um exame realizado por um oftalmologista pediátrico experiente pode revelar coriorretinite toxoplásmica ativa ou inativa. Novas lesões têm sido relatadas em até 30% das crianças infectadas congenitamente observadas até os 11 anos de idade quando as suas mães foram tratadas, mas em até 70%, quando suas mães não o foram.

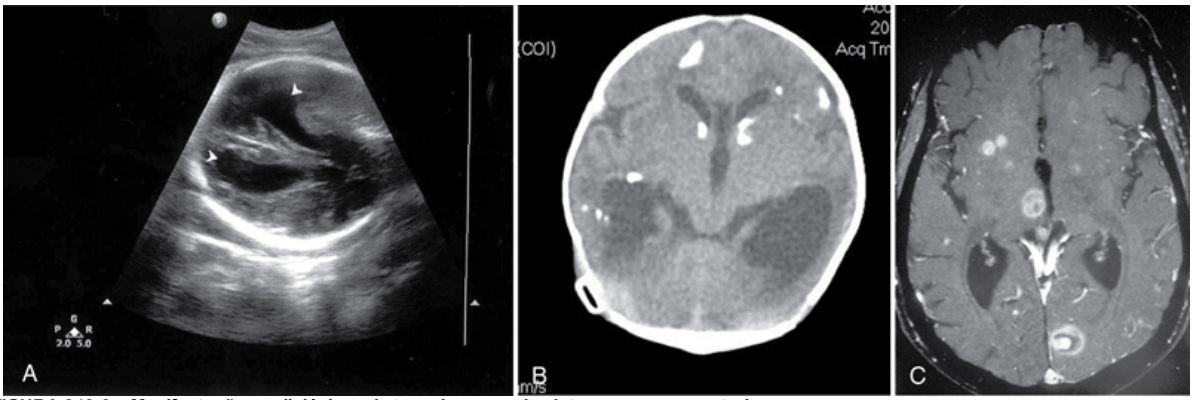

FIGURA 349-3 Manifestações radiológicas da toxoplasmose do sistema nervoso central.
A, Ultrassonografia de um feto congenitamente infectado com *T. gondii* nos Estados Unidos revelando hidrocefalia. **B**, Tomografia computadorizada do cérebro de um recém-nascido congenitamente infectado com *T. gondii* nos Estados Unidos revelando hidrocefalia e calcificações. **C**, Ressonância magnética do cérebro de um paciente portador de AIDS revelando várias lesões cerebrais com reforço anelar.

Acredita-se que a infecção crônica seja assintomática. Contudo, vários pesquisadores recentemente sugeriram a possibilidade de que a infecção crônica possa desempenhar um papel na predisposição de indivíduos infectados para ter acidentes de trânsito, doença mental (p. ex., esquizofrenia, doença bipolar) e alterações comportamentais.

A reativação da infecção crônica é, em geral, observada em pacientes com comprometimento significativo da imunidade mediada por células T ou grave comprometimento da imunidade mediada por células B. A toxoplasmose por reativação pode causar abscessos cerebrais, encefalite difusa, convulsões, coriorretinite, febre de origem desconhecida, pneumonia, miocardite, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia e erupção cutânea. Embora vários abscessos cerebrais (Fig. 349-3C) sejam comumente descritos em pacientes com encefalite toxoplásmica, já foi relatada na ressonância magnética encefalite difusa sem lesões visíveis com uma mortalidade muito alta. Febre com pneumonia pode ser a única manifestação de toxoplasmose em pacientes imunocomprometidos, incluindo os receptores de transplantes de

órgãos sólidos e de TCTH. A pneumonite por toxoplasmose pode apresentar-se com tosse, dispneia, hipoxia e infiltrados pulmonares difusos bilateralmente ou localizados. A maioria dos pacientes com pneumonia foi relatada como tendo opacidades em vidro fosco bilaterais que podem ser confundidas com pneumonia por *Pneumocystis* ou de etiologia viral. A presença de febre sem outras manifestações tem sido frequentemente descrita em pacientes com TCTH alogênico e pacientes receptores de transplante hepático. Tem sido descrita a reativação em tecido miocárdico causando insuficiência cardíaca congestiva, arritmias e pericardites.

Diagnóstico

Os métodos de laboratório para o diagnóstico de infecção ou doença por *T. gondii* incluem testes sorológicos e de reação em cadeia da polimerase (PCR), exame microscópico de tecidos e fluidos corporais, e tentativas de isolar o parasita (Tabela 349-2).

Tabela 349-2

Métodos laboratoriais para o diagnóstico de infecção por *t. gondii* e de toxoplasmose* em seres humanos

MÉTODO	INTERPRETAÇÃO CLÍNICA
Testes sorológicos	
IgG	Um resultado positivo estabelece que o paciente foi infectado com *T. gondii*. No entanto, um resultado negativo pode ser visto em pacientes infectados até 4 semanas antes da coleta da amostra sorológica ou em pacientes incapazes de produzir IgG (p. ex., hospedeiros imunocomprometidos).
IgM	Um resultado de teste positivo sugere uma infecção aguda, mas não é necessariamente diagnóstico.
	Soros com resultados positivos de IgM devem ser enviados para um laboratório de referência para testes de confirmação que incluam um ensaio IgM mais específico e testes adicionais, incluindo avidez, teste de aglutinação diferencial (AC/HS) de taquizoítos fixados com acetona (AC) *versus* fixados com formalina (HS), e IgA e IgE.† Resultados positivos nos testes de IgM podem ser vistos em pacientes cronicamente infectados por causa da persistência da resposta IgM ou dos resultados falsos-positivos observados em certos *kits* comerciais.
Testes confirmatórios para resultados de IgM positivo	Teste de avidez de IgG, aglutinação diferencial (AC/HS), IgA e IgE realizados em um laboratório de referência.† Na PAMF, um resultado de avidez de IgG alto‡ou um resultado de AC/HS não agudo indica que o paciente foi infectado há mais de 4 meses (avidez) ou 12 meses (AC/HS).
Reação em cadeia da polimerase (PCR)	Os genes B1 e AF487550 são os alvos mais comumente usados para a amplificação.
	O teste de PCR pode ser realizado em qualquer fluido corporal, incluindo líquido amniótico, sangue periférico, líquido cefalorraquidiano, fluido de lavagem broncoalveolar, humor vítreo, humor aquoso, líquido peritoneal, líquido pleural, líquido ascítico e urina. O teste de PCR também pode ser realizado em qualquer tecido.
	Um resultado de teste positivo em qualquer fluido corporal estabelece que o paciente tem toxoplasmose aguda ou reativada. No entanto, um resultado de teste positivo de PCR no tecido é mais difícil de interpretar porque não diferencia a toxoplasmose sintomática de uma infecção latente.
	Embora extração do DNA seja mais complicada, ela pode ser tentada em tecido emblocado em parafina.
Visualização direta do parasita	Identificação de taquizoítos em qualquer fluido corporal ou tecido é diagnóstica da toxoplasmose devido a infecção aguda ou reativação de uma infecção crônica. Os taquizoítos podem ser identificados por hematoxilina e eosina ou estudos citológicos, mas são mais bem visualizados com coloração de Wright-Giemsa e de imunoperoxidase.
	Identificação de cistos por coloração de hematoxilina e eosina ou de imunoperoxidase confirma a presença de *T. gondii* no hospedeiro, mas não necessariamente determina que o paciente tem toxoplasmose.
	No entanto, uma forte resposta inflamatória em torno dos cistos é altamente sugestiva de toxoplasmose, possivelmente explicando os sintomas do paciente.
Cultura do parasita	Um resultado de cultura positivo em qualquer fluido corporal estabelece o diagnóstico de toxoplasmose.
	Isolar *T. gondii* em culturas celulares ou cavidade peritoneal de camundongos é possível em laboratórios de referência. As culturas podem ser importantes na tentativa de estabelecer uma correlação entre a genética do parasita e as suas manifestações clínicas.
Histologia do linfonodo	A tríade clássica histológica é considerada diagnóstica: hiperplasia folicular, histiócitos epitelioides localizados às margens dos centros germinativos, e células monocitoides focalmente distendendo as paredes dos seios subcapsulares.

* Infecção por *T. gondii* = presença assintomática do parasita. Toxoplasmose = sinais e sintomas ativos estão presentes.

† Por exemplo, Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory (PAMF-TSL), Palo Alto, Calif; *www.pamf.org/serology*; 650-853-4828; *toxolab@pamf.org*.

‡ A janela de exclusão para a infecção aguda varia para diferentes *kits* de avidez (normalmente entre 3 e 5 meses).

O primeiro passo é determinar se o paciente nunca foi infectado por *Toxoplasma* ou tem uma infecção aguda ou latente por *T. gondii*; isto pode ser conseguido por meio de testes sorológicos. Os testes sorológicos podem determinar se um paciente nunca foi infectado ou está infectado de forma aguda ou crônica independentemente da presença ou ausência de sintomas. As ferramentas sorológicas disponíveis são os métodos para detectar IgG, IgM, IgA, IgE específicos contra o *T. gondii*, e os testes de avidez baseada no IgG e aglutinação diferencial (AC/HS).

Com o uso de *kits* comerciais para a detecção de anticorpos IgG e IgM, a maioria dos laboratórios hospitalares ou comerciais pode diagnosticar fielmente a ausência de *T. gondii* (IgG negativa/IgM negativa) e a presença de infecção crônica (IgG positiva/IgM negativa). No entanto, o diagnóstico da infecção aguda é mais desafiador. Um resultado positivo do teste de IgM pode ser observado durante a infecção aguda, e pode também permanecer positivo durante meses ou anos em certos indivíduos sem qualquer relevância clínica aparente. Além disso, os *kits* comerciais foram concebidos para serem extremamente sensíveis à presença de IgM, de modo que uma infecção aguda raramente não é detectada; como consequência, a sua especificidade se reduz. Dos pacientes considerados IgM-positivos em laboratórios comuns, foi descoberto que 60% estavam cronicamente infectados quando o soro foi testado no laboratório de referência nacional para o estudo e diagnóstico da toxoplasmose nos Estados Unidos (Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory [PAMF-TSL], Palo Alto, Califórnia; www.pamf.org/serology/; 650-853-4828; toxolab@pamf.org). No PAMF-TSL, uma série de testes confirmatórios (avidez, aglutinação diferencial, IgA, IgE) é realizada, além do teste de coloração "padrão-ouro" para IgG e do ensaio imunoenzimático (ELISA) de captura de sanduíche "duplo" para IgM, para se confirmar os resultados positivos de IgM obtidos em laboratórios baseados em hospitais ou laboratórios comerciais. Esses testes são usados em várias combinações, dependendo da condição clínica de cada paciente e das perguntas do médico assistente. Para uma interpretação adequada dos resultados dos testes sorológicos obtidos no PAMF-TSL, é também crucial ter à disposição informações clínicas relevantes para os consultores médicos (p. ex., baixa positividade para IgG e teste IgM positivo com um elevado resultado no teste de avidez de IgG significam nenhum risco de toxoplasmose congênita para uma mulher com 16 semanas de gestação, mas os mesmos resultados podem ser altamente favoráveis ao diagnóstico da encefalite toxoplásmica para um paciente portador de AIDS com lesões múltiplas no cérebro). No PAMF-TSL, três interpretações podem ser dadas aos resultados finais dos ensaios sorológicos: (1) agudo, em que os resultados são compatíveis com uma infecção adquirida recentemente, (2) crônico, compatível com uma infecção adquirida em passado distante, e (3) indeterminado, em que não se pode excluir uma infecção recentemente adquirida e uma amostra anterior ou posterior é necessária para tentar estabelecer se a infecção é aguda ou crônica. Para os resultados dos testes sorológicos compatíveis com uma infecção aguda, é feita uma tentativa pelos consultores médicos do PAMF-TSL de estabelecer a data aproximada em que a infecção foi adquirida.

O diagnóstico definitivo da toxoplasmose (devido à infecção primária ou reativação de uma infecção crônica) requer a identificação de taquizoítos em tecidos ou fluidos corporais ou a amplificação do DNA do parasita em qualquer fluido corporal (Tabela 349-2). Os taquizoítos podem ser visualizados em cortes histológicos corados com hematoxilina e eosina ou em preparações citológicas sem qualquer coloração específica, mas são mais bem visualizados com as colorações de Wright-Giemsa (Fig. 349-1A) e de imunoperoxidase específica para *T. gondii*. A PCR em tempo real também se tornou um método útil para o diagnóstico da toxoplasmose no

líquido cefalorraquidiano (LCR), e é a ferramenta de diagnóstico de escolha para a encefalite toxoplásmica em pacientes imunocomprometidos (no LCR, assumindo que a punção lombar é considerada segura e viável) e para o diagnóstico pré-natal de toxoplasmose congênita (no líquido amniótico). O isolamento do parasita em qualquer fluido corporal também é diagnóstico de toxoplasmose e pode ser experimentado em laboratórios de referência. O diagnóstico de toxoplasmose pode ser confirmado indiretamente pela utilização de ferramentas sorológicas, visualização de cistos teciduais (Fig. 349-1C) cercados por uma resposta inflamatória e isolamento do parasita (Tabela 349-2); em casos de linfadenite, características histológicas podem ser diagnósticas.

Pacientes Imunocompetentes, Mulheres Grávidas e Pacientes com Linfadenopatia

O primeiro objetivo nesses pacientes é estabelecer se eles já foram infectados com *T. gondii*. Se os resultados dos testes para IgG e IgM específicas contra *T. gondii* forem negativos, o diagnóstico de toxoplasmose pode ser excluído. Durante a gravidez, estes resultados confirmam que a mãe não ficou exposta ao *T. gondii*, mas que ela está em risco, se exposta, de adquirir a infecção primária durante a gravidez e, portanto, pode potencialmente transmitir o *T. gondii* ao feto.[7] Na tentativa de determinar se o paciente está infectado com *T. gondii*, é importante realizar os testes de IgG e IgM porque durante as primeiras 4 semanas após a infecção aguda o IgG ainda pode ser negativo, enquanto o IgM será positivo. Nestes casos, a soroconversão pode ser diagnosticada por ter um novo resultado de teste positivo de IgG em uma subsequente amostra de soro. Em casos raros, os pacientes infectados podem ter IgG negativo por causa de sua incapacidade de produzir IgG.

Se o paciente possuir IgG positivo, o próximo objetivo é determinar se ele tem uma infecção aguda ou está infectado cronicamente (acima de 6 meses). Se a titulação de IgG é baixa (p. ex., um teste de coloração no PAMF-TSL ≤512) e o resultado do teste de IgM é negativo, o paciente está efetivamente infectado há mais de 6 meses. Com esses resultados, um paciente cujos sintomas ou linfadenopatia iniciaram há menos de 6 meses com amostras de soro desse período, o diagnóstico de toxoplasmose será considerado improvável. Para uma mulher grávida, cujo soro foi obtido nos primeiros 6 meses de gestação, esses achados implicarão que a sua infecção foi adquirida antes da concepção e que o risco de toxoplasmose congênita é inexistente.

Se o paciente tem um resultado de IgM positivo confirmado em um laboratório de referência, trata-se de uma infecção recentemente adquirida; e se o início dos sintomas ou a linfadenopatia estiver dentro do tempo previsto pelos resultados do teste sorológico para a aquisição de *T. gondii*, o paciente será diagnosticado como tendo toxoplasmose aguda. No caso da mulher grávida, se o momento previsto de aquisição da infecção estiver dentro de sua idade gestacional, ela será diagnosticada com toxoplasmose durante a gestação e em risco de transmitir o parasita para o bebê.

Em pacientes com linfadenopatia, o exame histológico do tecido linfático obtido por biópsia excisional pode ser diagnóstico ou patognomônico de linfadenite toxoplásmica (veja anteriormente em Patologia).

Diagnósticos Pré e Pós-natais da Toxoplasmose Congênita

Uma vez que o diagnóstico de toxoplasmose aguda ou infecção por *T. gondii* foi confirmado ou é altamente suspeitado na mãe, o próximo passo é tentar verificar se sua prole foi infectada. É altamente recomendada uma consulta aos centros de referência para o estudo e diagnóstico da toxoplasmose congênita.

Anormalidades de ultrassom podem ser compatíveis com ou sem sugestivas de toxoplasmose congênita (Fig. 349-3A), mas elas não são diagnósticas. O método de escolha para o diagnóstico pré-natal de toxoplasmose congênita é uma PCR em líquido amniótico obtido com 18 semanas de gestação. As tentativas de diagnosticar a toxoplasmose congênita no líquido amniótico obtido antes de 18 semanas de gestação devem ser evitadas porque os estudos realizados até agora incluíram apenas mulheres grávidas com idade gestacional de 18 semanas ou mais. Além disso, resultados falso-negativos já foram relatados em mulheres cuja amniocentese foi realizada antes de 18 semanas de gestação. Segundo os estudos, a sensibilidade geral da PCR do líquido amniótico está entre 64% e 92% e é altamente dependente da idade gestacional em que a mãe adquiriu a infecção.

No recém-nascido (RN), a toxoplasmose congênita pode ser confirmada pelos resultados positivos no teste sorológico específico para *T. gondii* ou na PCR.[8] As amostras para sorologia devem ser obtidas no sangue periférico do RN. Deve-se evitar sangue do cordão umbilical devido ao alto índice de contaminação com o sangue materno. No entanto, existe ainda um pequeno grau de contaminação do sangue materno no sangue dos RN obtido por punção venosa periférica durante os primeiros 5 dias de vida para anticorpos IgM e durante os primeiros 10 dias de vida para anticorpos IgA. Um positivo ensaio de aglutinação imunoadsorvente para IgM (após 5 dias de vida) ou um positivo ensaio imunoabsorvente ligado a enzima para IgA (após 10 dias) é diagnóstico da doença congênita. Bebês infectados congenitamente podem ter resultados positivos para ambos; positivo para um, mas negativo para o outro teste; ou negativo para ambos. Um resultado de IgM específica para *T. gondii* positivo no LCR é diagnóstico de doença congênita, mas testar a PCR é mais indicado que testar somente IgM no LCR devido à maior sensibilidade do teste de PCR. O diagnóstico pode também ser efetuado por uma PCR positiva no sangue periférico, LCR ou urina. O LCR de crianças infectadas pode apresentar níveis muito elevados de proteína (p. ex., 1.000 mg/dL). A resposta celular no LCR é caracterizada por linfocitose, e pode estar presente eosinofilia. Estudos de imagem cerebral podem revelar calcificações ou hidrocefalia; a tomografia computadorizada é superior à ultrassonografia na detecção dessas anormalidades do sistema nervoso central (Fig. 349-3B).

Doença Ocular

O teste sorológico e a PCR podem contribuir para o diagnóstico de coriorretinite toxoplásmica. Um paciente IgG negativo/IgM negativo não deve ter doença ocular devido à toxoplasmose. No entanto, os pacientes devem ser testados em laboratórios de referência (p. ex., PAMF-TSL) porque a IgG específica para *T. gondii* pode estar presente, mas em níveis tão baixos que apenas um método "padrão-ouro" como o teste de corante pode detectá-la. Em pacientes com lesões oculares típicas de coriorretinite toxoplásmica (Fig. 349-2), um resultado de teste IgG positivo em título relativamente baixo (p. ex., um teste de corante no PAMF-TSL ≤512) e um resultado negativo do teste IgM são diagnósticos de doença ocular devida à reativação do parasita. Se o teste sorológico revela um resultado IgM positivo e o teste confirmatório no PAMF-TSL estabelece o diagnóstico de uma infecção aguda em pacientes de 1 ou mais anos de idade, nesse caso a doença ocular é provavelmente o resultado do envolvimento ocular em uma infecção adquirida no pós-natal e recentemente.

Em pacientes com lesões atípicas ou nos quais a ação dos medicamentos contra o *Toxoplasma* é atípica ou ausente, deve ser considerada uma quantificação imune específica para *T. gondii* (no humor aquoso) ou PCR em fluidos oculares (o fluido vítreo é preferível ao humor aquoso devido a uma provável maior sensibilidade, mas é mais arriscado de se obter).

Pacientes Imunocomprometidos

Supõe-se que a infecção aguda raramente ocorra em pacientes imunocomprometidos. No entanto, a doença muito grave pode ocorrer quando a infecção latente do paciente é reativada por AIDS, TCTH, transplante de fígado ou outras doenças caracterizadas por grave deficiência de células T.

A toxoplasmose também pode se desenvolver quando o *T. gondii* é transmitido de um doador soropositivo para um destinatário soronegativo através de um aloenxerto infectado (p. ex., coração, fígado, rim).[9] Portanto, para estabelecer o risco de toxoplasmose e por haver um alto índice de suspeita clínica se os pacientes desenvolverem sintomas sugestivos de toxoplasmose, todos os pacientes imunocomprometidos devem ser testados para IgG específica anti-*T. gondii* logo que os mesmos tenham sido diagnosticados com a doença subjacente ou que se tenha a certeza de que serão imunossuprimidos posteriormente. Além disso, os testes sorológicos podem não ser confiáveis quando a imunossupressão é avançada ou grave. Resultados de testes sorológicos pós-transplante para detecção de anticorpos IgG podem manter-se positivos, podem aumentar os títulos, diminuí-los, ou mesmo tornarem-se negativos. Assim, os estudos sorológicos de *Toxoplasma* pré-transplante são fundamentais para a interpretação dos resultados dos testes subsequentes e a avaliação clínica. Doadores de órgãos sólidos devem também ser testados para IgG específica anti-*T. gondii* visto que o seu aloenxerto tem o potencial de transmitir o parasita ao paciente transplantado (p. ex., coração, coração-pulmão, rim, rim-pâncreas, fígado, fígado-pâncreas). Em receptores de transplante de órgãos sólidos, a toxoplasmose causa substancial morbidade, incluindo doença disseminada e mortalidade.

Em portadores de AIDS com suspeita clínica de neurotoxoplasmose, a presença de várias lesões cerebrais com reforço anelar (Fig. 349-3C), uma contagem de CD4 abaixo de 200 células/μL e um IgG positivo específico para *T. gondii*, a resposta ao tratamento específico contra *Toxoplasma* é considerado um indicador adicional de "diagnóstico" da encefalite toxoplásmica. Nesses pacientes, testes diagnósticos invasivos (p. ex., punção lombar, biópsia do cérebro) são considerados desnecessários, a menos que eles não respondam ao tratamento dentro de um período de 7 a 10 dias. Este paradigma de diagnóstico não deve ser aplicado a outras populações de pacientes imunossuprimidos (p. ex., pacientes transplantados) porque seu diagnóstico diferencial muitas vezes inclui outros agentes patogênicos, tais como infecções por fungos invasivos. Nestes pacientes, deve-se tentar logo no início da doença o exame de PCR no LCR ou biópsia do cérebro.

O diagnóstico definitivo de toxoplasmose em pacientes imunossuprimidos depende da PCR, da visualização direta do parasita e do isolamento do organismo (Tabela 349-2). Avaliação por PCR em fluidos corporais é o método diagnóstico de escolha para os pacientes imunossuprimidos em risco de toxoplasmose que desenvolveram uma febre inexplicável (p. ex., em sangue total), pneumonia (p. ex., no lavado broncoalveolar), lesões cerebrais (p. ex., no LCR) ou outras síndromes compatíveis. Teoricamente, a PCR pode ser realizada em qualquer fluido ou tecido do corpo, e os laboratórios validaram o seu uso na maioria dos fluidos e em alguns tecidos. As tentativas para identificar o taquizoíto ou cisto nos tecidos por microscopia podem ser melhoradas com a utilização de coloração de imunoperoxidase específica para *T. gondii*. Exame de PCR no LCR ou biópsia cerebral devem ser considerados inicialmente em portadores de AIDS que têm uma baixa probabilidade de ter neurotoxoplasmose, como aqueles cujo exame de ressonância magnética detectou uma única lesão, que são soronegativos para infecção por *T. gondii*, que têm uma contagem de CD4 acima de 200 células/μL, ou que não estão respondendo a um tratamento apropriado contra o *Toxoplasma*.

Tratamento

Os princípios do tratamento antiparasitário são discutidos no Capítulo 344. O tratamento da toxoplasmose é indicado para os pacientes imunocompetentes com infecção aguda no cenário de febre contínua, miocardite, miosite, hepatite, pneumonia, lesões cerebrais, lesões cutâneas e linfadenopatia acompanhada de sintomas graves ou persistentes. O tratamento é indicado também para pacientes com coriorretinite ativa devido a uma infecção primária ou reativação de uma infecção latente (Tabela 349-3).[10] Em pacientes imunocompetentes, o tratamento é prescrito para 3 a 4 semanas ou até que os sintomas tenham desaparecido, o que for mais longo. Para linfadenite toxoplásmica, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ) (8 mg de TMP e 40 mg de SMZ por quilograma por dia divididos em duas doses durante 1 mês) aumentou a taxa de cura para 65% em comparação com uma taxa de resolução de 13% com placebo.[A1] O tratamento também é frequentemente recomendado para todas as gestantes com suspeita ou diagnóstico de infecção primária durante a gestação (Tabela 349-4) em uma tentativa de evitar a transmissão do parasita para o feto (espiramicina) ou, se a infecção congênita tiver ocorrido, para iniciar o tratamento do feto no útero (pirimetamina, sulfadiazina, ácido folínico). Durante a gravidez, os regimes de tratamento são prescritos para cobrirem todo o tempo da gestação. Houve uma controvérsia mundial sobre a eficácia da espiramicina na redução da incidência da toxoplasmose congênita e da pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico para diminuir a frequência de sinais clínicos nos filhos infectados. Embora nenhum estudo definitivo tenha refutado sua eficácia, várias avaliações epidemiológicas concluíram erradamente que não havia nenhuma evidência de benefício. No entanto, desde 2006 vários estudos relataram uma forte associação entre o tratamento pré-natal de mulheres infectadas durante a gestação (com espiramicina ou pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico) e diminuições na incidência da toxoplasmose congênita na frequência de sinais clínicos nos filhos infectados. A espiramicina é recomendada para mulheres grávidas que foram definitivamente diagnosticadas ou são altamente suspeitas para infecção aguda durante a gravidez e adquirida antes das 18 semanas de gestação. A espiramicina deve ser dada durante toda a gravidez, a menos que haja suspeita de infecção fetal ou esta esteja documentada. A infecção fetal deve ser investigada com PCR do líquido amniótico na 18ª semana de gestação, para pesquisar amplificação de DNA de *Toxoplasma*, e com ecografia mensal de acompanhamento. O tratamento com pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico é recomendado para mulheres grávidas que foram definitivamente diagnosticadas ou são altamente suspeitas de infecção aguda durante a gravidez e adquirida após as 18 semanas de gestação, cuja PCR no líquido amniótico é positiva para a presença de DNA de *Toxoplasma*, ou cujas ecografias de acompanhamento são sugestivas de toxoplasmose congênita no contexto de infecção aguda por *Toxoplasma* durante a gestação. Além disso, os recém-nascidos e os bebês diagnosticados ou com suspeita de toxoplasmose congênita também devem ser tratados durante o 1° ano de vida (Tabela 349-4).

Tabela 349-3

Esquemas terapêuticos para pacientes com toxoplasmose aguda ou primária e para pacientes imunocomprometidos com toxoplasmose por reativação*

	PACIENTES IMUNOCOMPETENTES COM INFECÇÃO AGUDA†	PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS
Pirimetamina (VO) *mais*	50 mg a cada 12 horas por 2 dias, seguido por 25 a 50 mg diariamente	200 mg de dose de ataque, seguido por 50 mg/dia (<60 kg) a 75 mg/dia (>60 kg)
Ácido folínico‡	10 a 20 mg diariamente (durante o tratamento com pirimetamina e por mais 1 semana)	10 a 20 mg diariamente (até 50 mg/dia)
	com sulfadiazina ou clindamicina ou atovaquona, na seguinte posologia:	*com sulfadiazina ou clindamicina ou atovaquona, na seguinte posologia:*
Sulfadiazina (VO)	75 mg/kg (primeira dose), seguida por 50 mg/kg a cada 12 horas (máximo de 4 g/dia)	1.000 mg (<60 kg) a 1.500 mg (>60 kg) a cada 6 horas
ou		
Clindamicina (VO ou IV)	300 mg a cada 6 horas	600 mg a cada 6 horas (até 1.200 mg a cada 6 horas)
ou		
Atovaquona (VO)	1.500 mg duas vezes ao dia	1.500 mg duas vezes ao dia
Trimetoprim- sulfametoxazol (VO ou IV)	10 mg/kg/dia (de trimetoprim) divididos em duas ou três doses	10 mg/kg/dia (de trimetoprim) divididos em duas ou três doses (pode-se usar até 15 a 20 mg/kg/dia)
Pirimetamina e ácido folínico	As mesmas doses acima	As mesmas doses acima
mais		
Claritromicina (VO)	500 mg a cada 12 horas	500 mg a cada 12 horas
ou		
Dapsona (VO)	100 mg/dia	100 mg/dia
ou		
Azitromicina (VO)	900 a 1.200 mg/dia	900 a 1.200 mg/dia

Após o uso bem-sucedido de um esquema combinado durante a fase aguda ou primária do tratamento, os mesmos agentes com metade da dose são normalmente utilizados para a manutenção ou profilaxia secundária.

* Regimes preferenciais: pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico ou trimetoprim-sulfametoxazol. Há assistência disponível para o diagnóstico e manejo dos pacientes com toxoplasmose por parte do Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory (PAMF-TSL), Palo Alto, Califórnia; *www.pamf.org/serology*; 650-853-4828; *toxolab@pamf.org*.

† Especialmente nos cenários de miocardite, miosite, hepatite, pneumonia, lesões cerebrais ou cutâneas e linfadenopatia acompanhada de sintomas graves ou persistentes. Também indicado para aqueles com doença ocular ativa devido a infecção primária ou reativação.

‡ Ácido folínico = leucovorina; o ácido fólico não deve ser usado como substituto para o ácido folínico.

Tabela 349-4

Esquemas terapêuticos para gestantes que provavelmente adquiriram a infecção por *t. gondii* durante a gestação e para lactentes com suspeita ou diagnóstico confirmado de ter toxoplasmose congênita

	DURANTE A GESTAÇÃO	NA DOENÇA CONGÊNITA
Espiramicina (oral)	Recomendada para mulheres grávidas com suspeita ou diagnóstico confirmado de ter adquirido a infecção durante a gestação e antes de 18 semanas de gestação. A espiramicina deve ser administrada até o parto naquelas com resultados negativos nos testes de PCR do líquido amniótico e com estudos de ultrassonografia de acompanhamento normais ou baixa suspeita de infecção fetal. A espiramicina não é teratogênica e está disponível nos Estados Unidos apenas por meio de requisição no Investigational New Drug (IND) na U.S. Food and Drug Administration (301-796-1600). É necessária consulta médica prévia.* Dosagem: 1 g (3 milhões de unidades) a cada 8 horas (para um total de 3 g ou 9 milhões de unidades por dia)	Não recomendada durante a gravidez se o feto tem uma infecção suspeitada ou confirmada. Na confirmação da infecção fetal, devem ser instituídos pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico (ver adiante)
Pirimetamina (oral) mais sulfadiazina (oral) mais ácido folínico (oral)†	Recomendados para mulheres com ≥18 semanas de gestação em quem se suspeita ou se tem a confirmação de que a infecção aguda tenha sido adquirida na 18ª semana de gestação ou após, ou que tenham um resultado positivo do teste de PCR do líquido amniótico ou um estudo de ultrassom anormal sugestivo de toxoplasmose congênita. A pirimetamina é teratogênica e não deve ser utilizada durante a gestação antes da 18ª semana (em alguns centros na Europa, é utilizada a partir da 14ª semana). A sulfadiazina não deve ser usada sozinha. Dosagens: Pirimetamina: 50 mg a cada 12 horas por 2 dias, seguido por 50 mg diariamente Sulfadiazina: 75 mg/kg (primeira dose), seguido por 50 mg/kg a cada 12 horas (máximo de 4 g/dia) Ácido folínico† (leucovorina): 10 a 20 mg diariamente (durante o tratamento com pirimetamina e por mais 1 semana)	Lactentes (o esquema de tratamento deve ser instituído por 1 ano): Pirimetamina: 1 mg/kg a cada 12 horas por 2 dias; seguido por 1 mg/kg/dia por 2 a 6 meses; seguido por 1 mg/kg/dia toda segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira Sulfadiazina: 50 mg/kg a cada 12 horas Ácido folínico† (leucovorin): 10 mg três vezes por semana Prednisona (se a proteína do LCR for ≥1 g/dL ou haver coriorretinite grave): 0,5 mg/kg a cada 12 horas (até a proteína do LCR estar <1 g/dL ou resolução da coriorretinite grave) Crianças mais velhas com doença ativa (normalmente, 1 a 2 semanas além da resolução das manifestações clínicas): Pirimetamina: 1 mg/kg a cada 12 horas (máximo de 50 mg) por 2 dias, seguido por 1 mg/kg/dia (máximo de 25 mg) Sulfadiazina: 75 mg/kg (primeira dose), seguido por 50 mg/kg a cada 12 horas Ácido folínico† (leucovorin): 10 a 20 mg três vezes por semana Prednisona (coriorretinite grave): 1 mg/kg/dia dividido em duas vezes ao dia, máximo de 40 mg/dia, redução rápida.

LCR = líquido cefalorraquidiano; PCR = reação em cadeia da polimerase.

* Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory (PAMF-TSL), Palo Alto, Califórnia; *www.pamf.org/serology*; 650-853-4828; *toxolab@pamf.org*; ou U.S. (Chicago) National Collaborative Treatment Trial Study (NCCTS), 773-834-4152.

† O ácido fólico não deve ser usado como substituto para o ácido folínico.

O tratamento em doses mais elevadas é urgentemente indicado para todos os pacientes imunocomprometidos com toxoplasmose devida à reativação da infecção latente ou à infecção primária adquirida pela exposição natural ao parasita ou transplante de órgão sólido (Tabela 349-3). Se não for tratada, a toxoplasmose tem taxas de morbidade e mortalidade muito elevadas nestes pacientes.

Prevenção

Infecção Primária

Como aproximadamente 50% dos pacientes podem inadvertidamente ser infectados com o parasita sem ter um fator de risco reconhecido para a infecção aguda, apenas testes sorológicos sistemáticos podem determinar se um paciente foi exposto ao *T. gondii*. Assim, tanto a gestante como os pacientes imunocomprometidos devem ser examinados para IgG e IgM específicas para *T. gondii* independentemente de seu histórico epidemiológico. Gestantes soronegativas e indivíduos imunocomprometidos devem ser aconselhados sobre como maximizar seus esforços de prevenção para evitar a infecção com *T. gondii*. Além disso, as mulheres grávidas soronegativas devem ser repetidamente testadas durante a gestação na tentativa de diagnosticar soroconversão com a maior brevidade possível. Em alguns países, como a França, as mulheres grávidas soronegativas são obrigadas por lei a fazer um teste a cada mês para IgG e IgM específicas para *T. gondii*. Para as mulheres que soroconvertem, são oferecidos espiramicina (se infectada antes de 18 semanas de gestação) ou pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico (se infectada após 18 semanas). Para as mães cujo líquido amniótico é PCR positivo ou aquelas em quem o estudo de ultrassom fetal é altamente sugestivo de toxoplasmose congênita, são oferecidos pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico. Embora a infecção muitas vezes ocorra na ausência de fatores de risco conhecidos para a infecção aguda, as intervenções educacionais para evitar a exposição ao parasita demonstraram ser eficazes na redução da incidência de soroconversão durante a gestação.

A maioria dos estudos epidemiológicos em todo o mundo reconheceu a carne contaminada e malcozida como um dos principais fatores de risco para a transmissão do parasita. Este parece ser o caso na Europa, América do Norte e América Latina. Cistos teciduais na carne tornam-se inviáveis por γ-irradiação (0,4 kGy), aquecimento até 67° C, ou congelamento até −20° C durante 48 horas seguido de descongelamento. A carne curada, seca ou defumada tem sido associada à infecção aguda e não deve ser considerada livre de *Toxoplasma*. Tem sido relatado que a exposição ao solo e as atividades relacionadas ao solo desempenham um papel mais proeminente na transmissão em determinadas áreas geográficas, como a América Latina.

Em receptores soronegativos de um órgão sólido de um doador soropositivo, TMP-SMZ durante pelo menos 6 meses ou pirimetamina durante pelo menos 6 semanas demonstraram ser eficazes na prevenção da infecção primária no paciente recém-imunossuprimido.

Reativação da Infecção Latente em Pacientes Imunocomprometidos e naqueles com Doença Ocular

Os medicamentos usados para prevenir a reativação da infecção latente em hospedeiros imunodeprimidos são TMP-SMZ (p. ex., dose simples ou 80 mg de TMP e 1 comprimido por dia de SMZ 400 mg) e atovaquona (1.500 mg/dia). Dapsona-pirimetamina e sulfadoxina-pirimetamina também se mostraram eficazes, mas a sua utilização parece ser limitada devido à potencial toxicidade hematológica.

A profilaxia contra a reativação da infecção latente foi bem-sucedida em pacientes portadores de AIDS infectados com HIV e *T. gondii* (IgG soropositivo para *Toxoplasma*) e naqueles cuja contagem de células T $CD4^+$ estavam abaixo de 200 células/μL. Para fins profiláticos, provavelmente TMP-SMZ não deve ser usada abaixo de uma dose mínima de 160 mg TMP/800 mg SMZ por via oral duas vezes por dia em um regime de três vezes por semana ou de 80 mg TMP/400 mg SMZ uma vez ao dia. Em pacientes com AIDS, 100 mg de dapsona mais 50 mg de pirimetamina por via oral duas vezes por semana ou atovaquona (1.500 mg/dia) também foram

eficazes na prevenção da encefalite toxoplásmica. As conclusões destes estudos foram extrapoladas para os pacientes imunodeprimidos sem AIDS devido à ausência de dados nesta população de pacientes.

Os receptores soropositivos de *Toxoplasma* de um TCTH alogênico (Cap. 178) que desenvolvem doença do enxerto *versus* hospedeiro representam um desafio único. A reativação da toxoplasmose pode ser manifestada por uma doença não específica (p. ex., febre ou pneumonia), mas com risco de vida. Frequentemente, a doença não é reconhecida. A profilaxia com atovaquona tem sido proposta como um esquema alternativo nestes pacientes dada a potencial toxicidade da medula óssea da TMP-SMZ. Alguns pesquisadores propuseram uma estratégia preventiva em que pacientes soropositivos de *Toxoplasma* que receberam um TCTH alogênico são monitorados de forma rotineira (p. ex., semanalmente durante os primeiros 100 dias) com PCR para *T. gondii*. Aqueles que forem positivos receberiam profilaxia, de preferência com TMP-SMZ ou atovaquona.

A interrupção da profilaxia contra a encefalite toxoplásmica tem se mostrado segura em pacientes portadores de AIDS que receberam tratamento antirretroviral altamente ativo e que demonstraram um aumento das suas contagens de células T $CD4^+$ para pelo menos 200 células/μL e cuja carga viral manteve-se indetectável por pelo menos 6 meses.

Em pacientes com toxoplasmose ocular que experimentavam recaídas frequentes (p. ex., mais de dois episódios por ano), 80 mg TMP/400 mg SMZ por dia durante pelo menos 1 ano demonstraram ser efetivos na prevenção das suas recorrências.[A2]

Prognóstico

A infecção primária tem um amplo espectro de manifestações em seres humanos, ou seja, de assintomática na maioria dos indivíduos à pneumonia ou doença com risco de vida se for adquirida em certas áreas do mundo. A infecção primária pode também ser fatal para o feto e os indivíduos imunocomprometidos. O diagnóstico precoce e o tratamento podem fazer uma diferença significativa no prognóstico desses pacientes.

Não está claro, neste momento, se a infecção crônica em indivíduos imunocompetentes é clinicamente irrelevante. Vários pesquisadores têm proposto que a infecção latente com o parasita pode desempenhar um papel significativo na doença mental (p. ex., a esquizofrenia) ou na propensão do indivíduo infectado para incorrer em acidentes de trânsito. Pacientes imunocompetentes podem reativar a infecção crônica na sua retina; e o prognóstico é influenciado pela proximidade das lesões à mácula, pelo envolvimento de um ou ambos os olhos, e pelo número de recidivas. Acredita-se que o tratamento pode retardar a progressão dessas lesões e acelerar a cura.

A reativação de uma infecção latente em indivíduos imunossuprimidos com deficiência significativa na sua imunidade mediada por células T ou B, se não for tratada, é 100% fatal. Mesmo quando tratados em unidade de tratamento intensivo, a toxoplasmose disseminada em pacientes imunocomprometidos tem uma taxa de mortalidade de cerca de 80%.[11]

Referência de Grau A

A1. Alavi SM, Alavi L. Treatment of toxoplasmic lymphadenitis with co-trimoxazole: double-blind, randomized clinical trial. *Int J Infect Dis*. 2010;3:e67–e69.

A2. Felix JP, Lira RP, Zacchia RS, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo to reduce the risk of recurrences of *Toxoplasma gondii* retinochoroiditis: randomized controlled clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:762–766: e1.

Referências Gerais

1. Jones JL, Parise ME, Fiore AE. Neglected parasitic infections in the United States: toxoplasmosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90:794–799.
2. Torgerson PR, Mastroiacovo P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2013;91:501–508.
3. Walker DM, Oghumu S, Gupta G, et al. Mechanisms of cellular invasion by intracellular parasites. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71:1245–1263.
4. Yarovinsky F. Innate immunity to Toxoplasma gondii infection. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:109–119.
5. Kijlstra A, Petersen E. Epidemiology, pathophysiology, and the future of ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22:138–147.
6. Vasconcelos-Santos DV. Ocular manifestations of systemic disease: toxoplasmosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23:543–550.
7. Stillwaggon E, Carrier CS, Sautter M, McLeod R. Maternal serologic screening to prevent congenital toxoplasmosis: a decision-analytic economic model. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5:e1333.
8. Kieffer F, Wallon M. Congenital toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol*. 2013;112:1099–1101.
9. Fernandez-Sabe N, Cervera C, Farinas MC, et al. Risk factors, clinical features, and outcomes of toxoplasmosis in solid-organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clin Infect Dis*. 2012;54:355–361.
10. Rajapakse S, Shivanthan MC, Samaranayake N, et al. Antibiotics for human toxoplasmosis: a systematic review of randomized trials. *Pathog Glob Health*. 2013;107:162–169.
11. Schmidt M, Sonneville R, Schnell D, et al. Clinical features and outcomes in patients with disseminated toxoplasmosis admitted to intensive care: a multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1535–1541.

No Brasil

A toxoplasmose é altamente prevalente no Brasil, com relatos de até 71,3% de adultos com sorologia positiva. A prevalência de toxoplasmose congênita no país, uma das doenças detectadas no "teste do pezinho", em dados coletados de 1995 a 2009 mostrou variação de 2 a 20 casos/10.000 habitantes nos diferentes estados. Relatos de surtos são frequentes, e a doença pode ser transmitida por meio da ingestão de comida e de água não tratada.

De novembro de 2001 a janeiro de 2002 aconteceu o maior surto de toxoplasmose já registrado, ocorrido no município de Santa Isabel do Ivaí, Paraná. Segundo o Ministério da Saúde foram identificadas 462 pessoas com sorologia sugestiva para toxoplasmose (IgM reagente), das quais sete eram gestantes. Seis recém-nascidos foram infectados, um apresentou anomalia congênita grave e houve um aborto espontâneo. A investigação epidemiológica concluiu que a fonte de contaminação era um dos reservatórios de água da cidade, contaminado por fezes de um gato que estava eliminando oocistos de toxoplasma.

Em 2004 ocorreu um surto de toxoplasmose aguda relacionada à ingestão direta de oocistos de gatos contaminados não relacionados à água, no município de Almeirim, Pará, e foram confirmados laboratorialmente 40 casos.

Em janeiro de 2006, em um surto de toxoplasmose no município de Anápolis, Goiás, foram confirmados laboratorialmente 26 casos de toxoplasmose, que tiveram como fator em comum a presença em uma festa.

De junho a setembro de 2011 ocorreu um surto em três municípios de Rondônia, envolvendo 141 casos de toxoplasmose aguda confirmados laboratorialmente, associado ao consumo de açaí contaminado durante o processo de preparo. Febre, linfadenopatia e cefaleia foram as principais manifestações, mas também houve manifestações oculares em 43,8% dos casos.

Também é relatada alta taxa de comprometimento ocular por T. gondii no país, chegando a 5,8% entre os indivíduos com sorologia positiva. A análise genética de cepas de T. gondii isoladas de pacientes de diferentes localidades do país mostra elevada taxa de divergência quando comparadas a linhagens clonais previamente descritas, o que talvez explique as elevadas frequência e gravidade da doença ocular causada por T. gondii no Brasil.

Bibliografia

Aleixo ALQC, et al. Frequência de lesões sugestivas de toxoplasmose ocular em uma população rural do Estado do Rio de Janeiro. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2009;42:165–169.

Bahia-Oliveira LM, et al. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil. *Emergent Infectious Diseases*. 2003;9:55–62.

Belfort-Neto R, et al. High prevalence of unusual genotypes of Toxoplasma gondii infection in pork meat samples from Erechim, Southern Brazil. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2007;79:111–114.

Carmo DL, et al. Surto de toxoplasmose humana no Distrito de Monte Dourado, Município de Almeirim, Pará, Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*. 2010;1:61–66.

de Moura L, et al. Waterborne toxoplasmosis, Brazil, from field to gene. *Emerging Infeccious Diseases*. 2006;12:326–329.

Dutra LH et al. Relatório final sobre a investigação do surto de toxoplasmose em Rondônia, Brasil, 2011. Disponível em: http://www.agevisa.ro.gov.br/wp-content/uploads/2012/10/RELATÓRIO.pdf.

Neto EC, et al. Estimation of the regional distribution of congenital toxoplasmosis in Brazil from the results of neonatal screening. *Scientia Medica*. 2010;20:64–70.

Criptosporidiose

Aldo A.M. Lima

Richard L. Guerrant

Definição

A criptosporidiose é a doença clínica de seres humanos e animais causada por parasitas protozoários do gênero *Cryptosporidium* (*Apicomplexa*). *Cryptosporidium* spp. são reconhecidos como os principais parasitas transmitidos pela água em todo o mundo e até hoje 14 de 30 espécies foram documentadas como infectantes de seres humanos. Duas espécies nomeadas, *C. hominis* e *C. pestis*, são consideradas de grande importância para a saúde pública. Quatro (*C. cuniculus, C. meleagridis, C. viatorum* e *C. felis*) e oito (*C. parvum, C. fayeri, C. canis, C. suis, C. ubiquitum, C. scrofarum, C. muris* e *C. andersoni*) de 14 espécies nomeadas são consideradas de importâncias moderada e pequena para a saúde pública, respectivamente. De 30 espécies, existem nove que são compartilhadas entre os seres humanos e o gado.

O Patógeno

A família *Cryptosporidiidae* tem um esporocisto oculto e passa por uma conclusão monoxênica de seu ciclo em um hospedeiro, no qual pode causar, principalmente, infecções intestinais, da cloaca e gástricas.

Epidemiologia

O ciclo de vida começa com a ingestão de oocistos de *Cryptosporidium* (2 a 5 μm) pelo hospedeiro vertebrado, com subsequente excistação dentro do lúmen do intestino para liberar quatro esporozoítos (Fig. 350-1). Os esporozoítos ligam-se às células epiteliais do hospedeiro e nelas penetram para formar vacúolos parasitóforos intracelulares, mas extracitoplasmáticos, nos quais se desenvolvem em trofozoítos e, subsequentemente, em merontes do tipo 1 (esquizontes). Por meio de divisão nuclear assexuada, multiplicam-se e liberam seis a oito merozoítos do tipo 1, que invadem as células periféricas do hospedeiro e se desenvolvem em merontes do tipo 2 ou trofozoítos para completar o ciclo reprodutivo assexuado. Os merontes do tipo 2 passam por duas divisões nucleares e liberam quatro merozoítos do tipo 2, que podem infectar as células do hospedeiro e depois se desenvolver nas formas masculina (microgamonte) ou feminina (macrogameta). Os microgametas liberados do microgamonte podem penetrar nos macrogametas para formar zigotos. Aproximadamente 20% dos zigotos desenvolvem-se em oocistos de parede fina autoinfecciosos; 80% tornam-se oocistos de parede espessa, os quais são excretados nas fezes.

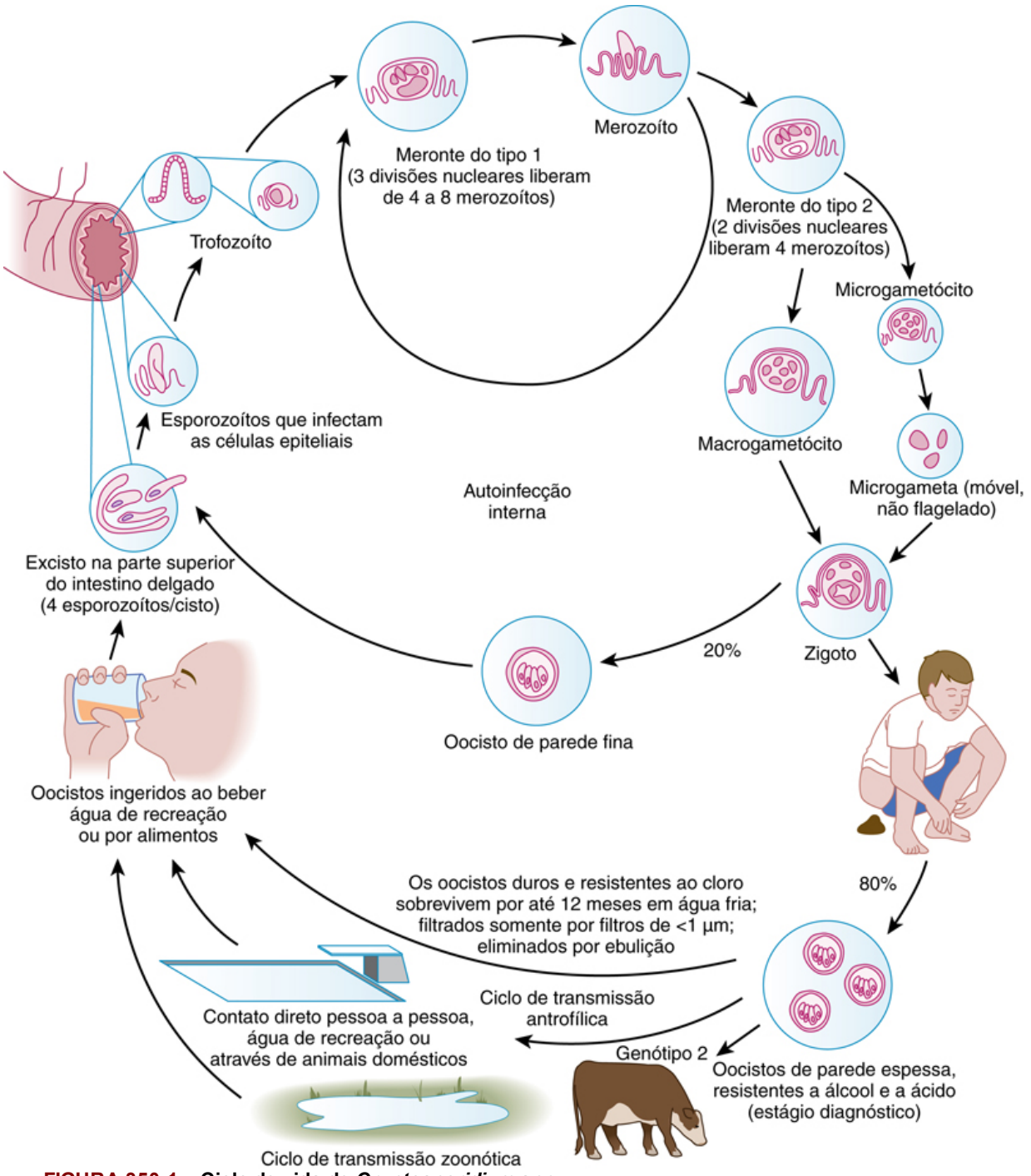

FIGURA 350-1 Ciclo de vida de *Cryptosporidium* spp.
(Redesenhado com a permissão de Kosek M, Alcantara C, Lima AAM, et al. Cryptosporidiosis: an update. *Lancet Infect Dis.* 2001;1:262-269.)

Os oocistos de *Cryptosporidium* têm, pelo menos, cinco características que fazem desses organismos um problema frequente e ajudam a definir o risco potencial de transmissão de uma pessoa para a outra e de surtos de doença relacionados a alimentos e água. Primeiro, os oocistos de *Cryptosporidium* são resistentes a muitos desinfetantes químicos, como, por exemplo, ao cloro. Segundo, o organismo é altamente infeccioso, sendo a dose infecciosa média de *C. parvum* de até 132 oocistos. Terceiro, o tamanho dos oocistos, 2 a 5 µm, possibilita que eles passem através de muitos dos filtros convencionais. Quarto, o ciclo de vida monoxênico torna possível que oocistos infecciosos sejam excretados em grande número nas fezes, os quais se disseminam facilmente. Quinto, o organismo está associado a diferenças geográficas, sazonais e socioeconômicas na distribuição de *Cryptosporidium* spp.

No mundo todo, a criptosporidiose é sazonal e relacionada à precipitação e às variações de temperatura.[1] A excistação de *C. parvum* aumenta em água com temperaturas de até 46° C (luz natural durante 12 horas). Dois surtos de transmissão pela água trouxeram a criptosporidiose à atenção da saúde pública. Em janeiro de 1989, foi observado o crescimento do número de casos de criptosporidiose em Swindon e Oxfordshire, no Reino Unido, com pico alcançado em março. O mapeamento dos endereços onde ocorreram os primeiros casos apontou associação ao abastecimento de água. No final de fevereiro, o departamento de águas e esgotos da região detectou oocistos de *Cryptosporidium* em amostras da água que abastecia as áreas afetadas e na água tratada. Foi descoberta a contaminação da água bruta do rio Tâmisa utilizada em três usinas de tratamento de água, havendo evidência de poluição por efluentes de fazendas. Esse surto resultou em 516 casos e,

desse modo, despertou o interesse público e levou a uma investigação oficial. O segundo surto ocorreu no início da primavera de 1993, entre março e abril, em Milwaukee, Wisconsin, e foi o maior surto documentado de doença transmitida pela água nos Estados Unidos, com uma estimativa de 403 mil pessoas com diarreia aquosa aguda e, potencialmente, 112 mortes. Os achados desse surto indicaram que oocistos de *Cryptosporidium* passaram pelo sistema de filtração de uma das usinas de tratamento de água da cidade. Além disso, revelaram que os padrões e os métodos de detecção da qualidade da água em relação à presença de *Cryptosporidium* eram inadequados. A contaminação de piscinas, especialmente de piscinas maiores, e de piscinas para público mais diversificado, como piscinas municipais e para crianças bem pequenas (piscinas para bebês), está associada a mais casos.[2] Também foram relatados surtos de origem alimentar associados a uma bebida não alcoólica feita à base de maçã (não comercializada no Brasil), leite não pasteurizado, salada de frango, vegetais, produtos crus e mariscos contaminados.[3]

A prevalência de criptosporidiose varia conforme a região geográfica, com as maiores taxas vistas nos países em desenvolvimento. A maioria dos casos de criptosporidiose ocorre em crianças pequenas – isso sugere que a resposta imunológica do hospedeiro desempenha um papel na suscetibilidade. Além disso, a criptosporidiose em portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e aqueles com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é persistente e, eventualmente, ameaça a vida, podendo causar infecções nos tratos hepatobiliar e respiratório, além de em todo o trato gastrintestinal. Apenas o tratamento antirretroviral efetivo com restauração da função imunológica controla esta devastadora doença. A prevalência de criptosporidiose em pacientes com AIDS varia de 31% naqueles com contagem de células $CD4^+$ igual ou maior do que 200/μL a 38% naqueles com contagem de células $CD4^+$ menor que 100/μL.

Fisiopatologia

Os oocistos de *Cryptosporidium* e os esporozoítos interagem com as células hospedeiras, o que inclui processos de excistação, motilidade deslizante, adesão, invasão, formação de vacúolo parasitário, manutenção intracelular e lesão da célula hospedeira.[4] Os oocistos de *Cryptosporidium* spp. usam suas proteases de cisteína e de serina e a aminopeptidase para excistação na parte superior do intestino delgado e liberam esporozoítos infecciosos, que invadem o epitélio da mucosa e, ocasionalmente, as células M das placas de Peyer, frequentemente estendendo-se até o íleo terminal e o cólon. Os esporozoítos segregam proteínas a partir das organelas apicais de locomoção e adesão. Nos pacientes imunocomprometidos, os organismos podem ser encontrados em todo o intestino, trato biliar, pâncreas e trato respiratório. Como observado anteriormente, os trofozoítos passam por reprodução assexuada por merogonia para formar merontes do tipo 1 e, em seguida, de tipo 2. Esporozoítos e merozoítos são internalizados por sistemas de invasão semelhantes e pela reorganização da actina. Duas classes de proteínas, as glicoproteínas semelhantes à mucina e as proteínas adesivas relacionadas com a trombospondina, medeiam a adesão do parasita. O parasita utiliza as proteases para o processamento proteolítico de proteínas de superfície e o complexo apical para invasão e saída das células hospedeiras. A entrada na célula do hospedeiro ocorre em 30 segundos e depende do citoesqueleto de actina-miosina do parasita para entrar nos vacúolos parasitóforos bimembrana do hospedeiro em um nicho intracelular único, porém extracitoplasmático.[5] Forma-se actina polimerizada densa na fusão de base das bimembranas do hospedeiro-parasita. A invasão de células do hospedeiro leva ao deslocamento da borda microvilosa, à atrofia das vilosidades, à hiperplasia das células da cripta e à infiltração acentuada por linfócitos, células plasmáticas e alguns neutrófilos na lâmina própria, com apoptose das células infectadas e alteração significativa da permeabilidade intestinal, conforme medido pelos marcadores manitol e lactulose. Esse teste funcional não invasivo mostra tanto uma área absortiva reduzida quanto um dano à função de barreira, que é ainda mais grave em pacientes com HIV/AIDS. A regulação positiva do fator nuclear κB e da cascata pró-inflamatória causa diarreia secretória e levemente inflamatória. A quantidade de citocinas pró-inflamatórias e de biomarcadores potenciais, tais como o fator de necrose tumoral-α, as interleucinas-1β e 8 e a lactoferrina, é significativamente elevada nas infecções murinas e humanas. As interleucinas-1β e 8 regulam positivamente a ciclo-oxigenase-2, que resulta na síntese de prostaglandina nas células epiteliais e na produção de substância P pelas células inflamatórias. Juntos, tais produtos reduzem a absorção líquida de sódio e aumentam a secreção líquida de cloreto, causando a diarreia secretória frequentemente apresentada nessa infecção.

Ambas as respostas imunológicas, a inata e a adaptativa, estão associadas à imunidade à criptosporidiose. Duas quimiocinas, a CXCL-10 e talvez a CXCL-8, estão inicialmente implicadas na atração de células pró-inflamatórias. A ativação do sistema imunológico envolve a estimulação precoce pela interleucina-15, a qual pode ser importante para o *clearance* inicial do parasita. As células T $CD4^+$ e o interferon-γ desempenham papéis relevantes na defesa imunológica final contra esta infecção, provavelmente mais que as células B ou $CD8^+$.

Manifestações clínicas

A criptosporidiose é uma infecção cosmopolita e autolimitante em hospedeiros imunocompetentes, que afeta todas as faixas etárias em ambos os sexos. Nos países em desenvolvimento, a doença costuma ocorrer mais em crianças com menos de 5 anos por causa dos grandes períodos de exposição orofecal e do desenvolvimento imunológico parcial em crianças mais velhas e adultos. Nos países desenvolvidos, a doença ocorre em todas as idades e a maioria dos casos está associada a pequenos surtos provocados pela contaminação da água, normalmente a de atividades recreativas. Mais frequentemente, os pacientes dos países desenvolvidos são adultos. O período de incubação é de cerca de 1 semana, com uma variação de 1 a 30 dias.[6] A diarreia pode ter início repentino, frequentemente com fezes aquosas volumosas, náusea ou vômitos, distensão e

dor abdominal, mal-estar, fadiga, perda de peso e, em algumas ocasiões, febre. Nas crianças pequenas em risco nos países subdesenvolvidos, pode ter um impacto a longo prazo na atividade física, no desempenho escolar e na função cognitiva. Foram relatadas infecção respiratória e tosse. Nos hospedeiros normais, em geral a doença dura de 1 a 3 semanas, mas às vezes, pode persistir por mais de 1 mês. Normalmente, a liberação de oocistos dura de 1 a 2 semanas, porém pode ocorrer por mais de 2 meses. Os pacientes com imunodeficiência das células T, tais como os que apresentam doenças hematológicas malignas (especialmente crianças), com deficiências primárias de células T (grave combinação de imunodeficiência com deficiência do ligante CD40) e com HIV/AIDS correm o risco de desenvolver doença mais grave e maior risco de morte.

Hospedeiros Imunocompetentes

Principalmente em países desenvolvidos, foram obtidos alguns dados sobre o processo natural da criptosporidiose em hospedeiros imunocompetentes, e tais informações provêm de casos de surtos transmitidos pela água, pacientes em busca de assistência médica, viajantes, pessoas que trabalham em contato com animais, crianças em creches e as pessoas em contato com elas. A maioria dos pacientes nos surtos e dos viajantes era adulta, e esta parcela geralmente apresentava diarreia com duração média de 14 dias, com variação de 1 a 100 dias. A duração e a gravidade da diarreia causada pelas infecções por *C. parvum* e *C. hominis* pareciam ser semelhantes. A recorrência de diarreia é comum e ocorre em 30% a 41% dos pacientes. Relatos do Reino Unido descrevem dor abdominal (96%), vômito (65%), febre (59%) e diarreia sanguinolenta (11%). As manifestações clínicas em 285 pessoas pesquisadas com diagnóstico confirmado em laboratório de infecção por *Cryptosporidium* no surto massivo de Milwaukee mostraram uma duração média de 9 dias (variação de 1 a 55 dias), com diarreia aquosa em 93%, cólicas abdominais em 84%, febre em 57% e vômitos em 48%. Os pacientes podem continuar a lançar oocistos durante 7 meses mesmo sendo assintomáticos.[7]

Criptosporidiose da Infância nos Países em Desenvolvimento

Nos países em desenvolvimento, a criptosporidiose está associada a diarreia prolongada (7 a 13 dias) ou persistente (≥14 dias), aumento da carga total de diarreia, risco de desnutrição e mortalidade infantil. No Brasil, um estudo caso-controle aninhado em uma coorte mostrou que crianças menores de 1 ano com criptosporidiose tiveram maiores cargas subsequentes de diarreia e déficits de crescimento. Esses achados foram estendidos para uma favela no Peru, onde a criptosporidiose está associada à oscilação de crescimento e ao nanismo. Isso se aplicou também a crianças com infecções assintomáticas, as quais são ainda bem comuns nas áreas endêmicas. O impacto a longo prazo da diarreia na infância e da criptosporidiose também foi avaliado em um estudo de coorte no Brasil, em que se mostrou que crianças com mais morbidade por diarreia ou criptosporidiose no início da vida (0 a 2 anos) tiveram aptidão física reduzida e função cognitiva prejudicada aos 6 a 9 anos de idade. Vários estudos recentes relevaram que os oocistos são liberados por mais tempo e o número de oocistos é maior na infecção por *C. hominis* do que por *C. parvum*. Também no Brasil, um estudo de coorte de recém-nascidos demonstrou que as crianças com infecção por *C. hominis* tiveram lactoferrina fecal mais elevada e crescimento retardado em comparação com aquelas infectadas por *C. parvum*. Diarreia, náusea, vômitos e mal-estar geral foram mais frequentemente associados à infecção por *C. hominis*. A análise da família de subtipos de *C. hominis* (Ia, Ib, Id e Ie) indicou que o Ib estava mais associado a náusea, vômito e mal-estar geral.

Hospedeiros Imunocomprometidos

A baixa contagem de linfócitos $CD4^+$ nos pacientes infectados pelo HIV está associada à diarreia grave por criptosporidiose. Por exemplo, os pacientes com contagem de $CD4^+$ acima de $180/mm^3$ geralmente apresentam doença transitória ou autolimitante, e aqueles com contagem de $CD4^+$ inferior a $50/mm^3$ costumam exibir doença grave com mais de 2 L de fezes por dia. A introdução do tratamento antirretroviral de alta potência (HAART) reduziu as taxas de criptosporidiose em pacientes com HIV/AIDS. O HAART também pode inibir diretamente o desenvolvimento de esporozoítos e a invasão das células do hospedeiro. Pacientes com outros distúrbios imunológicos, tais como imunodeficiência de células T (grave combinação de imunodeficiência com deficiência de ligante CD40) ou neoplasias malignas hematológicas, especialmente as crianças, apresentam risco elevado de doença mais grave prolongada, ou extensa, com a infecção ocasionalmente estendendo-se à vesícula biliar, ao ducto pancreático e até a árvore brônquica. Foram descritas várias complicações nesses pacientes, entre elas pancreatite, colecistite, colangite esclerosante, papilite, e estenose do ducto biliar terminal com subsequente cirrose biliar.

Diagnóstico

As manifestações clínicas e os achados de exames físicos em pacientes com criptosporidiose não são exclusivos e o diagnóstico diferencial deve contemplar outras causas de gastroenterite infecciosa tais como *Giardia*, *Cyclospora*, *Isospora*, microsporidia, patótipos de *Escherichia coli* (enteropatogênico [EPEC], enteroagregativo [EAEC], difusamente aderente [DAEC], êntero-hemorrágico [EHEC], enteroinvasivo [EIEC] e enterotoxigênico [ETEC]), *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, rotavírus e norovírus, dentre outros. O diagnóstico definitivo de infecção entérica por *Cryptosporidium* é feito pelo exame de fezes. Até três amostras fecais com fixação e concentração antes da coloração permanente ou análise da reação em cadeia da polimerase[8,9] podem aumentar as taxas de detecção. Os oocistos são corados com coloração resistente a álcool e a ácido, coloração Ziehl-Neelsen modificada, coloração fluorescente com auramina-fenol ou colorações imunofluorescentes. As colorações resistentes a álcool e a ácido requerem em torno de 500 mil oocistos por grama para detecção em fezes formadas

e a imunofluorescência é, pelo menos, 10 vezes mais sensível; já os ensaios imunoenzimáticos têm sensibilidade e especificidade próximas dos 100% para *Cryptosporidium*. Os testes de reação em cadeia da polimerase detectam 50 a 500 oocistos por milímetro de fezes líquidas e podem ser utilizados para diferenciar ou mesmo quantificar as espécies e genótipos de *Cryptosporidium*.

Tratamento

A nitazoxanida surgiu como o único tratamento efetivo para a criptosporidiose e é autorizada nos Estados Unidos para crianças e adultos imunodeprimidos, com relatos de redução da duração da diarreia e da liberação de oocistos em vários ensaios clínicos duplo-cegos controlados por placebo. Um ensaio clínico da criptosporidiose em adultos no Egito (500 mg duas vezes ao dia por 3 dias) e crianças (200 mg dos 4 aos 11 anos de idade e 100 mg de 1 aos 3 anos duas vezes ao dia por 3 dias) mostrou que 80% apresentaram redução da diarreia contra 41% do grupo que recebeu placebo.[A1] Um segundo ensaio clínico de 3 dias de tratamento mostrou resolução dos sintomas em 4 dias em 96% dos pacientes que receberam comprimidos de nitazoxanida (500 mg duas vezes ao dia por 3 dias) contra apenas 41% dos que receberam placebo.[A2]

A prevenção e o tratamento da criptosporidiose em pacientes imunocomprometidos foram analisados e não houve evidência de redução da duração ou da frequência da diarreia com nitazoxanida. Entretanto, a nitazoxanida resultou em *clearance* significativamente maior de oocistos do que o placebo em todas as crianças.[A3] Nos pacientes com HIV/AIDS, o HAART emergiu como a medida mais importante para evitar e reduzir a gravidade e a frequência da criptosporidiose. O tratamento de reidratação oral ou a reposição intravenosa de líquidos para doença mais grave é a chave para evitar a desidratação e o risco de morte imediata.

Prevenção

A prevenção da transmissão de uma pessoa para outra pode ser alcançada com orientações de higiene pessoal, tais como lavar frequentemente as mãos após utilizar ou limpar o banheiro, trocar fraldas e cuidar de pessoas com diarreia. Recomenda-se que as pessoas com criptosporidiose sejam afastadas do local de trabalho por até 48 horas após o último episódio de diarreia. Em fazendas, para facilitar a higiene pessoal, deve haver lavatórios. Como a maioria dos surtos de criptosporidiose está relacionada com oocistos na água de abastecimento, pesquisas de rotina desse parasita na água tratada são fundamentais para evitar uma grande disseminação da doença. A otimização das abordagens de barreiras múltiplas, como tratamento químico e filtração da água e sistemas de tratamento, é bastante recomendada. A radiação ultravioleta e o ozônio são eficazes na inativação dos cistos de *Cryptosporidium* e *Giardia* na água e podem ser úteis no controle da transmissão de protozoários.

Referência de Grau A

A1. Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by Cryptosporidium parvum: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. *J Infect Dis*. 2001;184:103–106.

A2. Rossignol JF, Kabil SM, Younis AM, et al. Effect of nitazoxanide in diarrhea and enteritis caused by Cryptosporidium species. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:320–324.

A3. Abubakar I, Aliyu SH, Arumugam C, et al. Treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised individuals: systemic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63:387–393.

Referências Gerais

1. Lal A, Hales S, French N, et al. Seasonality in human zoonotic enteric diseases: a systematic review. *PLoS ONE*. 2012;7:e31883.
2. Polgreen PM, Sparks JD, Polgreen LA, et al. A statewide outbreak of Cryptosporidium and its association with the distribution of public swimming pools. *Epidemiol Infect*. 2012;140:1439–1445.
3. Yoder JS, Beach MJ. Cryptosporidium surveillance and risk factors in the United States. *Exp Parasitol*. 2010;1244:31–39.
4. Bouzid M, Hunter PR, Chalmers RM, Tyler KM. Cryptosporidium pathogenicity and virulence. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:115–134.

5. Lendner M, Daugschies A. Cryptosporidium infections: molecular advances. *Parasitology*. 2014;141:1511–1532.
6. Chalmers RM, Davies AP. Minireview: clinical cryptosporidiosis. *Exp Parasitol*. 2010;124:138–146.
7. Chappell CL, Okhuysen PC, Langer-Curry RC, et al. Cryptosporidium muris: infectivity and illness in health adult volunteers. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;92:50–55.
8. Mary C, Chapey E, Dutoit E, ANOFEL *Cryptosporidium* National Network et al. Multicentric evaluation of a new real-time PCR assay for quantification of Cryptosporidium spp. and identification of Cryptosporidium parvum and Cryptosporidium hominis. *J Clin Microbiol*. 2013;51:2556–2563.
9. Checkley W, White Jr AC, Jaganath D, et al. A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for cryptosporidium. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:85–94.

No Brasil

Em estudo com 279 crianças (0 a 6 anos) de quatro creches municipais de Botucatu (SP), para avaliar a prevalência de enteroparasitoses, verificou-se em 53,40% das crianças parasitadas que a Giardia duodenalis (26,88%), o Cryptosporidium sp. (15,05%), o Blastocystis hominis (14,34%) e o Enterobium vermicularis (10,04%) foram os mais frequentemente isolados em amostras. O monoparasitismo foi observado em 57,72% e o multiparasitismo em 42,28% dos casos.

Outro estudo de soroepidemiologia para o Cryptosporidium parvum em população normal no estado de São Paulo evidenciou aumento gradual da soropositividade IgG com o decorrer da idade. Ela apresentou-se baixa em lactentes, alcançando 60% de positividade em crianças de cinco anos e 80% a partir de 10 anos.

Souza Júnior e Garcia-Zapata avaliaram 393 pacientes com diarreia e algum tipo de comprometimento do sistema imunológico (HIV/Aids, neoplasias em tratamento quimioterápico e uso de imunossupressores). Foram coletadas 657 amostras fecais (com média de 1,7 amostra por paciente) e foi observado que 74 (19%) pacientes estavam infectados por enteroparasitos, sendo 11 (3%) os casos de criptosporidiose.

Um estudo retrospectivo realizado em Serviço de Referência de Aids em São José do Rio Preto, interior de São Paulo, para avaliar epidemiologia das enteroparasitoses, reuniu 500 pacientes por meio da análise dos prontuários durante um período de 10 anos (1998-2008). O protozoário mais frequente foi o Isospora belli (4,2%), seguido da Giardia lamblia (3,5%), da Entamoeba coli (2,8%) e do Criptosporidium parvum (0,3%).

Bibliografia

Cardoso LV, et al. Enteric parasites in HIV-1/AIDS-infected patients from a Northwestern São Paulo reference unit in the highly active antiretroviral therapy era. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2011;44:665–669.

Carvalho TB, et al. Occurrence of enteroparasites in daycare centers in Botucatu (São Paulo State, Brazil) with emphasis on Cryptosporidium sp., Giardia duodenalis and Enterobius vermicularis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2006;48:269–273.

Cox MJ, et al. Age-specific seroprevalence to animmunodominate Cryptosporidium sporozoite antigen in a Brazilian population. *Epidemiology & Infection*. 2005;133:951–956.

Franco RMB, et al. Parasitologia ambiental: métodos de concentração e detecção de Cryptosporidium spp. e Giardia spp. em amostras de água. *Revista de Patologia Tropical*. 2012;41:119–135.

Giardíase

Theodore E. Nash

David R. Hill

Definição

Giardia lamblia (Giardia duodenalis, Giardia intestinalis) é um parasita protozoário onipresente do intestino delgado dos humanos e outros mamíferos. É a infecção por parasita mais comum do trato gastrointestinal nos Estados Unidos e no mundo e é responsável por surtos de diarreia e doença endêmica esporádica.[1,2]

O Patógeno

A *Giardia* tem um ciclo de vida simples. O trofozoíto, que tem 9 a 21 μm de comprimento, 5 a 15 μm de largura e 2 a 4 μm de espessura (Fig. 351-1), reside no intestino delgado e é responsável por manifestações de doença. Tem quatro pares de flagelos, dois núcleos e um disco de sucção ventral, pelo qual pode aderir às células epiteliais intestinais. A superfície dorsal tem formato de pera e simetria bilateral com dois núcleos altamente característicos mais bem visualizados após coloração. Na parte inferior do intestino delgado, o trofozoíto se desenvolve em um cisto ambientalmente resistente. A detecção de proteínas da parede do cisto solúveis nas fezes forma a base de muitos dos ensaios de antígeno nas fezes.

FIGURA 351-1 ***Giardia lamblia*.**
Esta micrografia eletrônica de varredura revela alguns dos detalhes ultraestruturais externos exibidos por um parasita protozoário *G. lamblia* flagelado.

Os cistos excretados são maduros e infecciosos. Eles são ovais e têm cerca de 8 a 12 μm de comprimento e 7 a 10 μm de largura (Fig. 351-2). Após a ingestão e exposição a ácido e proteases no estômago e intestino, eles excistam no intestino delgado, produzindo dois trofozoítos de cada cisto, que rapidamente se dividem de novo. O número de trofozoítos *in vitro* dobra a cada 6 horas para os isolados de crescimento mais rápido.

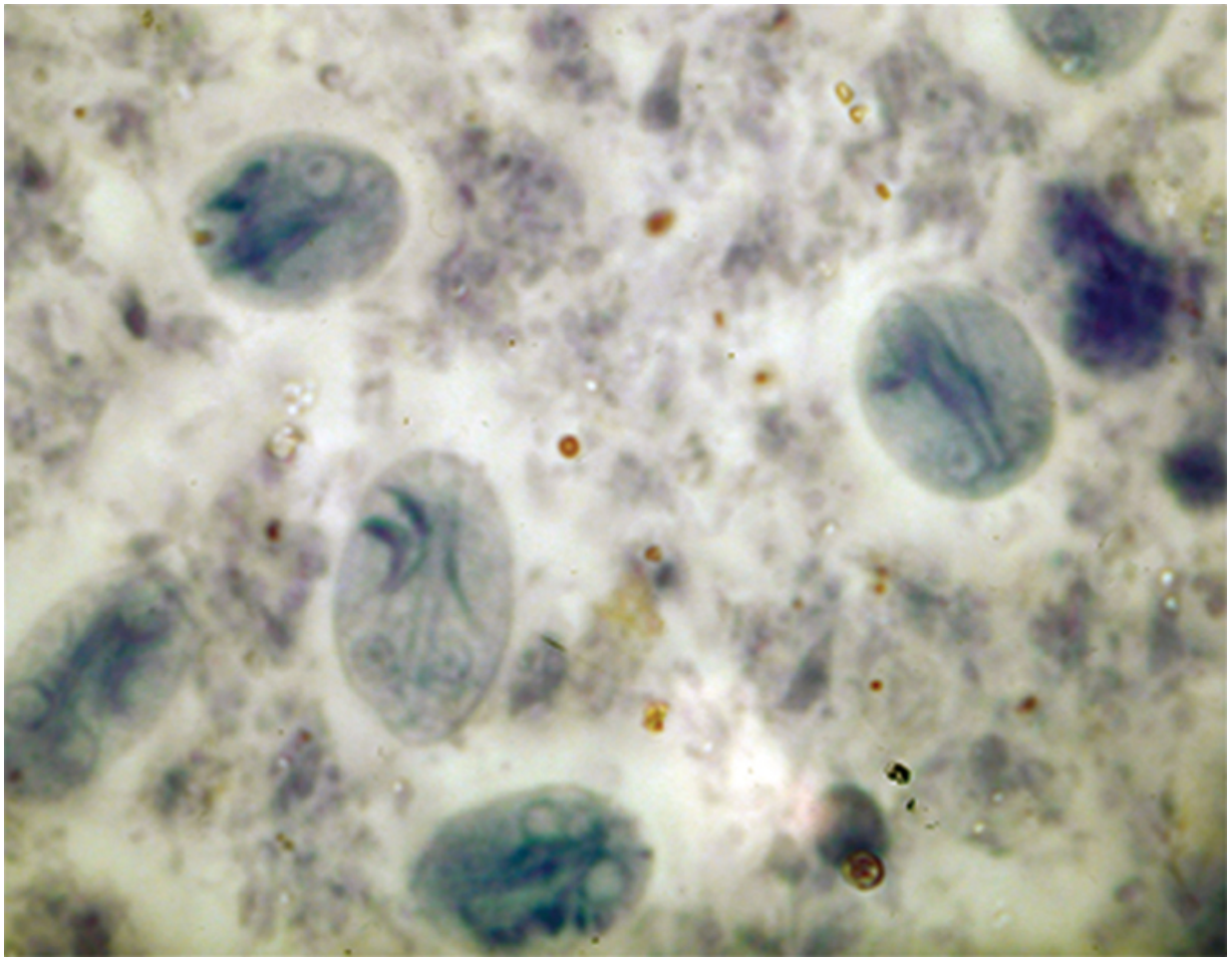

FIGURA 351-2 **Coloração de hematoxilina férrica de cistos de *Giardia lamblia* das fezes.**

Várias *Giardia* morfologicamente idênticas, mas geneticamente distintas, infectam os seres humanos e os animais, estando agora divididas em oito grupos. Humanos e alguns animais são infectados pelo agrupamento A ou B. Esses agrupamentos são genética e biologicamente divergentes e parecem ser duas espécies distintas.[3]

A *Giardia* está bem adaptada à sua existência como parasita. Apresenta dois núcleos funcionando de maneira igual e não tem mitocôndrias e peroxissomos. Seu metabolismo é simplificado e depende do hospedeiro para nutrientes como purinas, pirimidinas, cisteína e colesterol. O isolado WB, agrupamento A, tem um genoma compacto (11,7 Mb) com promotores geralmente curtos. O citoesqueleto rígido do parasita é composto de famílias únicas de proteínas estruturais e carboidratos.

A *Giardia* é o único parasita intestinal que sofre variação antigênica. Apenas uma de uma família de aproximadamente 250 proteínas específicas de variante (VSPs, doinglês, *variant-specific proteins*) é expressa na superfície do trofozoíto de cada vez.[4] Tanto a seleção imune como biológica de trofozoítos que expressam VSPs específicas ocorrem em humanos e animais com giardíase. As VSPs expressadas devem ser compatíveis com o ambiente intestinal do hospedeiro e não são provavelmente reconhecidas pelo seu sistema imunológico, pois os anticorpos a VSPs são inibitórios ou citotóxicos. Embora todas as VSPs sejam transcritas, todas exceto uma das transcritas são eliminadas por mecanismos baseados no RNA de interferência, resultando em expressão de uma proteína de superfície VSP única.[5] Não está exatamente claro como a seleção e a mudança ocorrem.

Epidemiologia

A *Giardia* está entre as infecções mais comuns por parasitas nos humanos; ela é altamente infecciosa e com frequência os cistos são excretados em grande quantidade (tão elevada quanto 107 cistos por grama de fezes), especialmente em crianças pequenas. Os cistos podem sobreviver por meses em água fria, são relativamente resistentes ao cloro, mas são intolerantes à dessecação e calor em comparação com os óvulos relativamente resistentes de *Cryptosporidium* e helmintos. De modo experimental, entre 10 e 100 cistos são suficientes para estabelecer infecção em 100% das vezes. Consequentemente, a ingestão de água ou comida que contenha pequenos níveis de contaminação pode resultar em infecção. Aproximadamente 20.000 infecções são relatadas anualmente nos Estados Unidos, mas em razão da subnotificação, o número real estimado de infecções é de mais de 100.000 casos por ano.

As infecções são mais comuns em crianças pequenas e são mais frequentes nos meses do verão e do outono. A giardíase é adquirida após ingestão de água ou alimento contaminado ou através de contato de uma pessoa para a outra. Nas décadas passadas, grandes surtos nos países ricos, como os Estados Unidos, ocorreram após ingestão de água contaminada obtida de fontes de superfície como reservatórios, lagos e rios de montanha. Entretanto, com a melhora das medidas de tratamento

da água, a ingestão da água contaminada de piscinas e lagos é agora a fonte mais comum de surtos. Mochileiros que ingerem água de superfície não tratada continuam em risco de infecção.

Embora surtos por alimentos contaminados ou pessoas que manipulam alimentos infectadas sejam bem descritos, não são documentados com frequência. Em todo o mundo, a transmissão de uma pessoa para a outra pode ser o modo mais frequente de infecção e é a maneira principal pela qual crianças são infectadas em creches, onde a infecção pode ser frequente. A transmissão pessoa a pessoa ocorre entre os membros da família com crianças infectadas e após práticas sexuais que levam ao contato fecal-oral.[6] Em regiões de baixa renda altamente endêmicas, quase todas as crianças com cerca de 2 a 3 anos são infectadas. Embora imunidade parcial possa se desenvolver em adultos previamente expostos, a reinfecção de crianças após tratamento é comum nas regiões altamente endêmicas. Viagens de longa duração, especialmente para o sul da Ásia, aumentam o risco de giardíase. Para o viajante que retorna com diarreia persistente, a giardíase deve ser excluída.

A compreensão da imunidade nos humanos baseia-se principalmente em modelos animais que têm aplicabilidade limitada à doença e infecção nos seres humanos. Além disso, alguns dos achados são conflitantes. Nas infecções experimentais humanas clássicas relatadas por Rendtorff e et al. nos anos 1950, a cura espontânea ocorreu em cerca de 84% das pessoas. Em um estudo mais recente, de infecção experimental, no qual o parasita infectante foi bem caracterizado e o inóculo conhecido, a reestimulação com o mesmo isolado após tratamento resultou em infecções assintomáticas breves em duas pessoas, sugerindo o desenvolvimento de imunidade parcial. Humanos com hipogamaglobulinemia são suscetíveis a *Giardia* e apresentam doença mais grave, a qual é resistente ao tratamento. Estudos em animais sustentam um papel importante dos anticorpos intestinais (especialmente IgA) na imunidade protetora e um papel essencial da imunidade de células no controle da infecção por *G. lamblia*.

As infecções por *Giardia* não são nem mais graves nem mais comuns na maioria dos estados imunodeprimidos e em pessoas com deficiência seletiva de IgA. Embora a maioria dos pacientes infectados pelo vírus HIV responda ao tratamento usual, um subconjunto desenvolve infecções recorrentes ou repetidas, que são difíceis de tratar.

Biopatologia

As infecções por *Giardia* envolvem interações complexas entre o hospedeiro e o parasita. Os dois agrupamentos (A e B) que infectam os humanos são compostos por isolados geneticamente distinguíveis, que podem variar em infectividade, antigenicidade e virulência. Além disso, os hospedeiros humanos variam em suscetibilidade à infecção e à doença e na resposta ou tolerância à infecção. Mecanismos patogênicos precisam explicar as manifestações clínicas variadas, bem como a situação contrastante em que há altas taxas de infecção e doença vistas em surtos de giardíase transmitidos através da água em regiões onde as infecções são esporádicas, como nos Estados Unidos, em comparação com o grande número de infecções assintomáticas em crianças de regiões mais pobres. Além disso, a infecção por *Giardia* pode causar má absorção, perda de peso e deficiências nutricionais em alguns casos e pouco efeito sobre os parâmetros nutricionais em outros.

A *Giardia* é estritamente um parasita intraluminal que adere ao epitélio por meio de um disco adesivo ou de sucção. A invasão do epitélio não ocorre ou é rara. O número de trofozoítos no intestino pode ser tão grande que os organismos aderentes cobrem a maior parte da superfície epitelial. Isso pode prejudicar a borda em escova epitelial e contribuir para a deficiência de dissacaridase observada em alguns pacientes. Vários estudos demonstram disfunção da barreira celular epitelial direta *in vitro* e *in vivo* nos humanos. Como isso ocorre exatamente, não se sabe. Não há nenhuma evidência de produção de uma enterotoxina clássica, embora seja possível que proteínas secretadas ou de superfície possam ser danosas às células. Dos pacientes com giardíase persistente após tratamento, cerca de metade apresentou inflamação em espécimes de biópsia do intestino delgado, sustentando a visão de que as respostas inflamatórias crônicas contribuem para a doença pelo menos neste subconjunto.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas, a evolução e a duração das infecções por *Giardia* são variáveis. As infecções podem ser autolimitadas ou persistentes, assintomáticas ou sintomáticas. Em geral, os pacientes não ficam tão mal como aqueles que apresentam diarreias bacterianas. Manifestações agudas da doença ocorrem comumente em viajantes e em surtos e são caracterizadas por diarreia, náusea, anorexia, desidratação, flatulência, fezes fétidas, distensão, cólicas abdominais e perda de peso. Má absorção é mais comumente encontrada na infecção crônica. Febre e vômitos são incomuns. Sangue, muco e células polimorfonucleares nas fezes, que não são características usuais de infecções do intestino delgado, devem sugerir um diagnóstico alternativo ou adicional. Desidratação, embora incomum, pode ser grave e requer hospitalização; a hospitalização por giardíase ocorre nos Estados Unidos com uma frequência similar à da shigelose. Nesse caso, náusea e vômito predominarão e sugerirão outras causas.

Em infecções experimentais usando cistos inoculados, a presença de cistos nas fezes ocorreu de 6 a 15 dias (em média, 9 dias) após a inoculação. Em infecções experimentais mais recentes, o antígeno da *Giardia* foi detectado 1 dia antes da excreção de cisto. Em um surto de origem alimentar bem documentado, 74% ficaram doentes, com um período de incubação de 2 a 19 dias e pico de sintomas em 5 a 6 dias. Os sintomas continuaram por 18 dias em média.

Os sintomas agudos podem se resolver, aumentar e diminuir, ou passar para uma fase crônica, que pode ser prolongada e durar de semanas a meses. Sintomas de longa duração devem sugerir uma procura pelos parasitas. A deficiência de lactose é comum e pode persistir por algumas semanas após o tratamento, e deve ser distinguida nos pacientes sintomáticos de recidiva ou reinfecção. Em casos extremos, má absorção e perda de peso são graves e lembram espru. Lactentes e

crianças são especialmente sensíveis à infecção e à doença, o que pode resultar em *deficit* de crescimento, revertido com tratamento bem-sucedido.

Um caso típico é uma pessoa leve a moderadamente doente que se queixa de um número aumentado de fezes soltas e urgentes, com flatulência, cólicas, anorexia e perda de peso. Pode haver períodos em que a pessoa se sente melhor até ter uma recidiva e ficar perceptivelmente pior. Após dias a várias semanas, o indivíduo buscará ajuda médica. De modo semelhante a outras causas de diarreia infecciosa, os sintomas podem continuar após tratamento bem-sucedido e evoluir para síndrome do intestino irritável (Cap. 136).[7] Não comumente a *Giardia* é encontrada nos ductos biliares e pancreáticos e pode causar colecistite e pancreatite. Manifestações extraintestinais e consequências em longo prazo são geralmente incomuns, mas uma série de casos esporádicos documentou-as em um terço dos pacientes.[8] As manifestações podem incluir erupções cutâneas, artrite reativa, queixas oculares e *deficits* cognitivos.[9]

Doença e sintomas causados pela *Giardia* em crianças nas regiões de baixa renda estão variavelmente presentes, apesar da infecção quase universal por volta dos 3 anos de idade e da frequente reinfecção, com taxas de prevalência que estão comumente acima de 20%. Embora haja estudos convincentes mostrando efeitos prejudiciais na nutrição e no crescimento, outros mostram pequeno ou nenhum efeito. Uma análise de estudos publicados indicou que a diarreia persistente como resultado de infecção por *Giardia* é uma causa de desnutrição.[10] As razões para esses resultados divergentes podem se dever a diferenças nas populações, tais como exposições anteriores, fatores maternos, estado nutricional e dieta, ou variabilidade no organismo, incluindo a genética do isolado (p. ex., tipo de agrupamento) e propriedades da VSP expressa. Em contraste, visitantes *naïve* de *Giardia* frequentemente desenvolvem giardíase sintomática ao visitar ou trabalhar em regiões altamente endêmicas, diferentemente da população principalmente assintomática, sugerindo que a população endêmica desenvolveu uma acomodação à doença. Alguns estudos sugerem que a giardíase protege contra outros episódios de diarreia aguda.[11]

Diagnóstico

O diagnóstico de giardíase baseia-se na detecção de cistos, trofozoítos ou, mais recentemente, antígenos específicos de parasitas em amostras fecais. Reação em cadeia dapolimerase tem sido em grande parte experimental, mas está sendo cada vez mais utilizada no contexto clínico e laboratorial; é um exame sensível e específico e pode determinar o grupo infectante.[12] Como a excreção de cistos pode ser variável ou em baixas concentrações, uma única pesquisa de ovos e parasitas apresenta sensibilidade de apenas 50% a 80%, e dois ou três exames podem ser necessários. Avaliação de antígenos fecais são o padrão na maioria dos laboratórios e são altamente sensíveis (>90%), específicos (perto de 100%), relativamente baratos e não exigem um examinador treinado. Exame de espécimes de biópsia do intestino delgado ou dos conteúdos intestinais para trofozoítos foi o "padrão-ouro" anterior para diagnóstico, mas agora é não comumente necessário para estabelecer ou confirmar ou diagnóstico. Em infecções de baixa intensidade, todos os métodos de teste podem ser falsamente negativos e precisam ser repetidos.

Os achados laboratoriais são inespecíficos. Os resultados da contagem de leucócitos e teste da função hepática são geralmente normais. Distúrbios eletrolíticos podem estar presentes se a diarreia ou os vômitos forem severos. Leucócitos, lactoferrina, sangue e muco não são encontrados nas fezes. Os níveis de imunoglobulina são geralmente normais, mas anormalmente baixos ou ausentes em indivíduos hipogamaglobulinêmicos suscetíveis.

Tratamento

Os detalhes da terapia antiparasítica em geral são fornecidos no Capítulo 344. Tinidazol (Tindamax®), um medicamento nitroimidazólico aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) semelhante ao metronidazol (Flagyl®), é o tratamento de escolha;[A1] [A2] outros nitroimidazólicos (p. ex., ornidazol e secnidazol) não aprovados nos Estados Unidos também são eficazes. O tinidazol é administrado como dose única e, em comparação com metronidazol, tem menos efeitos colaterais e mais eficácia. Em adultos, a dose é 2 g VO; em crianças, a dose é 50 mg/kg como dose única com um máximo de 2 g. O metronidazol tem sido utilizado para tratar giardíase por décadas, mas nunca foi aprovado pela FDA para esta indicação; requer dosagem múltipla de 250 mg VO três vezes por dia por 5 a 7 dias para adultos e de 15 mg/kg/dia em três doses divididas por 5 a 7 dias para crianças. Efeitos colaterais gastrointestinais do metronidazol são relativamente comuns, e álcool não deve consumido concomitantemente por causa da possibilidade de uma reação de dissulfiram com ambos os fármacos. Uma metanálise indicou que o albendazol (400 mg/dia durante 5 dias), no momento não aprovado pela FDA para o tratamento da giardíase, tem uma eficácia semelhante à do metronidazol e menos efeitos secundários.[A3] No entanto, muitos estudos testaram a eficácia logo depois de o tratamento ser concluído, de modo que a infecção recorrente pode não ter sido determinada de forma adequada, e há apenas uma experiência limitada com albendazol. Nitazoxanida é um medicamento com ampla atividade contra protozoários, helmintos e bactérias e é aprovado pela FDA para o tratamento de giardíase. É administrado em uma dose de 100 mg VO a cada 12 horas por 3 dias para crianças de 12 meses a 3 anos, 200 mg VO a cada 12 horas por 3 dias para crianças de 4 a 11 anos

de idade, e 500 mg VO a cada 12 horas por 3 dias para pessoas com mais de 12 anos. Como está disponível em suspensão líquida, além de comprimidos de 500 mg, pode ser mais fácil de administrar às crianças pequenas. Deve ser administrado juntamente com alimento. A maioria dos efeitos colaterais compreende sintomas gastrointestinais e dor de cabeça.

Paromomicina, um aminoglicosídeo não absorvível, apresenta atividade contra *Giardia* e tem sido utilizado em mulheres grávidas para evitar os teóricos eventos adversos de nitroimidazol para o feto, especialmente durante o primeiro trimestre. É administrado a adultos em 500 mg três vezes por dia por 5 a 10 dias e a crianças em 25 a 35 mg/kg/dia VO em três doses divididas por 5 a 10 dias. Quinacrina e furazolidona (aprovadas pela FDA, mas não geralmente disponíveis) também são ativas contra *Giardia*, porém devem ser reservadas para uso em situações especiais.

Os pacientes geralmente sentem alívio dos sintomas durante o tratamento. A falha do tratamento é anunciada com frequência pelo retorno dos sintomas, dias ou semanas depois de cessada a terapia, e requer ou retratamento com uma classe alternativa de medicamentos ou uma dosagem aumentada da terapia inicial. Casos clinicamente resistentes geralmente respondem a tratamento combinado; quinacrina e metronidazol têm-se mostrado mais eficazes, com metronidazol mais albendazol também mostrando eficácia.[13]

Prevenção

A infecção é prevenida através de higiene pessoal escrupulosa, escoamentos adequados de esgoto, remoção ou extermínio de cistos nos abastecimentos de água, e prevenção da contaminação de alimentos e água. Os cistos são relativamente lábeis e são sensíveis a aquecimento e filtração com filtros de volume de água pequenos, de 0,2 a 1 µm. Aquecimento (ferver a água) é o método preferido, uma vez que outros patógenos encontrados nas fezes também são inativados. Os cistos não são fidedignamente suscetíveis à cloração porque as concentrações de cloro, a temperatura da água, a turbidez e o pH presente durante o tratamento de abastecimentos de água comerciais são subótimos. Quatro gotas de água sanitária a 5,25% em um litro por 1 hora à temperatura ambiente são suficientes para a eliminação. Em baixas temperaturas, a inativação pode não ser completa.

Referência de Grau A

A1. Escobedo AA, Alvarez G, Gonzalez ME, et al. The treatment of giardiasis in children: single-dose tinidazole compared with 3 days of nitazoxanide. *Ann Trop Med Parasitol*. 2008;102:199–207.

A2. Pasupulet V, Escobedo AA, Despande A, et al. Efficacy of 5-nitromidazoles for the treatment of giardiasis: a systematic review of randomized controlled trials. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e2733.

A3. Solaymani-Mohammadi S, Genkinger JM, Loffredo CA, et al. A meta-analysis of the effectiveness of albendazole compared with metronidazole as treatments for infections with *Giardia duodenalis*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4:e682.

Referências Gerais

1. Plutzer J, Ongerth J, Karanis P. Giardia taxonomy, phylogeny and epidemiology: facts and open questions. *Int J Hyg Environ Health*. 2010;213:321–333.
2. Brunkard JM, Ailes E, Roberts VA, et al. Surveillance for waterborne disease outbreaks associated with drinking water—United States, 2007-2008. *MMWR Surveill Summ*. 2011;60:38–68.
3. Feng YY, Xiao LH. Zoonotic potential and molecular epidemiology of Giardia species and giardiasis. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24:110–140.
4. Adam RD, Nigam A, Seshadri V, et al. The Giardia lamblia vsp gene repertoire: characteristics, genomic organization, and evolution. *BMC Genomics*. 2010;11:424.
5. Prucca CG, Rivero FD, Lujan HD. Regulation of antigenic variation in Giardia lamblia. *Annu Rev Microbiol*. 2011;65:611–630.
6. Escobedo AA, Almirall P, Alfonso M, et al. Sexual transmission of giardiasis: a neglected route of spread? *Acta Trop*. 2014;132:106–111.
7. Hanevik K, Wensaas KA, Rortveit G, et al. Irritable bowel syndrome and chronic fatigue 6 years after giardia infection: a controlled prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1394–1400.
8. Cantey PT, Roy S, Lee B, et al. Study of nonoutbreak giardiasis: novel findings and implications for research. *Am J Med*. 2011;124:1175.e1–1175.e8.
9. Halliez MC, Buret AG. Extra-intestinal and long term consequences of Giardia duodenalis infections. *World J Gastroenterol*. 2013;19:8974–8985.
10. Muhsen K, Levine MM. A systematic review and meta-analysis of the association between Giardia lamblia and endemic pediatric diarrhea in developing countries. *Clin Infect Dis*. 2012;55:S271–S293.

11. Muhsen K, Cohen D, Levine MM. Can Giardia lamblia infection lower the risk of acute diarrhea among preschool children? *J Trop Pediatr*. 2014;60:99–103.
12. Vanni I, Caccio SM, van Lith L, et al. Detection of Giardia duodenalis assemblages A and B in human feces by simple, assemblage-specific PCR assays. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6:e1776.
13. Watkins RR, Eckmann L. Treatment of giardiasis: current status and future directions. *Curr Infect Dis Rep*. 2014;16:396.

No Brasil

Estima-se que no Brasil, em faixas etárias pediátricas, a prevalência de giardíase varie de 4 a 40%. Estudo em creches de uma cidade de médio porte do estado de São Paulo mostrou prevalência de 23,7%, sendo mais elevada entre as crianças de 40 a 52 meses de idade.

Estudo na faixa infantil realizado em Belo Horizonte (MG) mostrou que a maior taxa de prevalência foi observada em crianças moradoras de áreas sem abastecimento de água e sem esgotamento sanitário.

Na cidade de São Paulo observa-se, historicamente, redução de prevalência de todas as parasitoses intestinais em crianças de até cinco anos de idade. A redução de prevalência de giardíase pode não ter sido ainda mais acentuada devido à elevação da taxa de crianças que frequentam creches. Estudo da presença de cistos de Giardia em águas de mananciais mostrou de quatro a sete oocistos por litro de água.

Bibliografia

Ferreira MV, et al. Tendência secular das parasitoses intestinais na infância na cidade de São Paulo. *Revista de Saúde Pública*. 2000;34:73–83.

Heller L, et al. Oocistos de Mycrosporidium e cistos de Giardia. Circulação no ambiente e riscos à saúde humana. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2004;13:79–93.

Mascarini LM, Donalisio MR. Giardíase e criptosporidíase em crianças institucionalizadas em creches no Estado de São Paulo. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2006;33:577–579.

Amebíase

William A. Petri, Jr.

Aldo A.M. Lima

Definição

A amebíase é decorrente de infecção pelo parasita protozoário entérico *Entamoeba histolytica*. A amebíase pode causar colonização assintomática, diarreia, disenteria e colite, além de disseminação extraintestinal que produz abscessos no fígado e raramente no cérebro (Fig. 352-1).

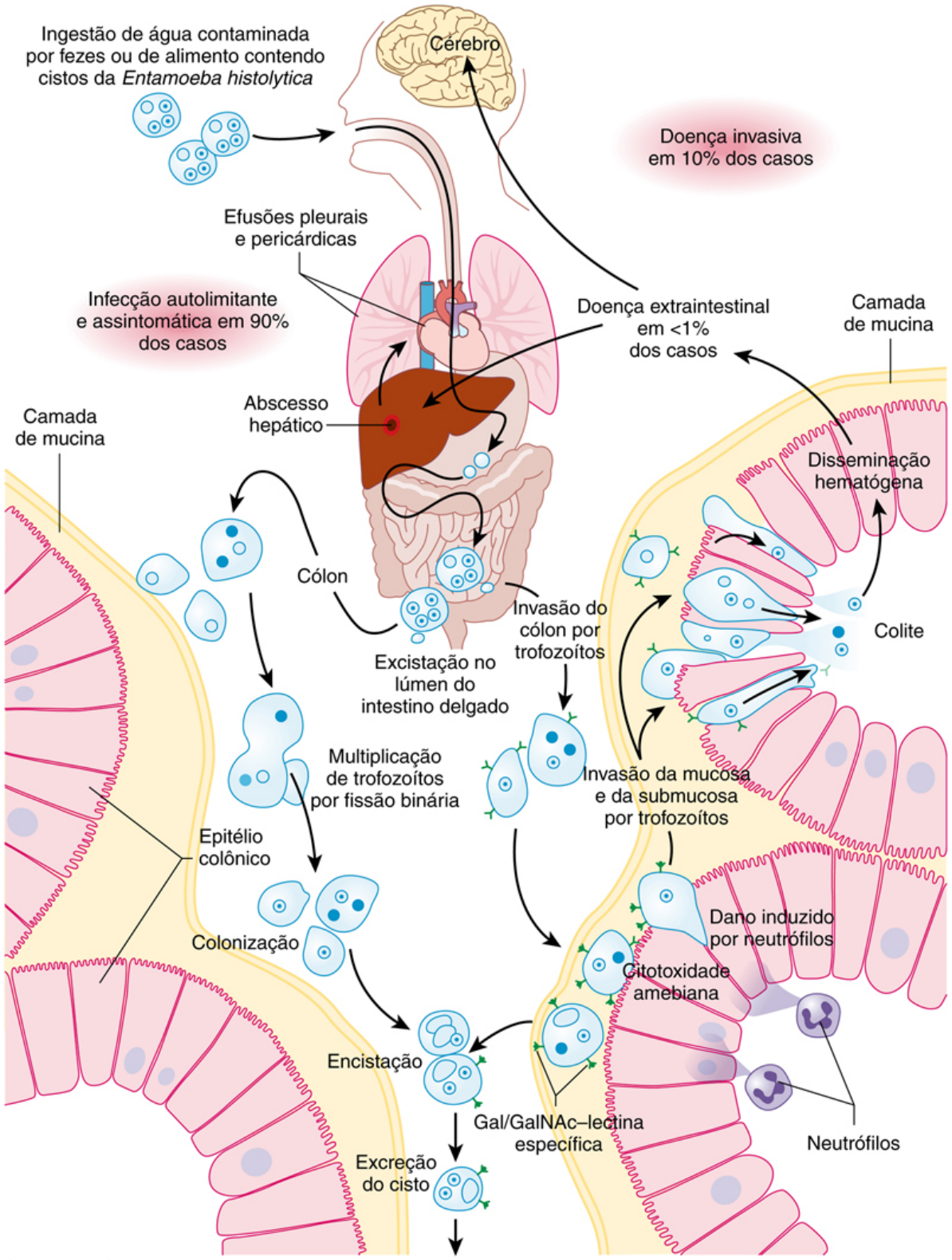

FIGURA 352-1 **Ciclo de vida do *Entamoeba histolytica*.**
A infecção é normalmente iniciada pela ingestão de água ou alimentos contaminados por fezes contendo cistos de *E. histolytica*. A forma de cisto infectante do parasita sobrevive à passagem pelo estômago e intestino delgado. A excistação ocorre no lúmen intestinal, onde trofozoítos móveis e potencialmente invasivos são formados. Na maioria das infecções, os trofozoítos agregam-se na camada de mucina intestinal e formam novos cistos, o que resulta em uma infecção autolimitada e assintomática. Em alguns casos, entretanto, a aderência ao epitélio colônico e a lise, mediada pela galactose e *N*-acetil-D-galactosamina (Gal/GalNAc)–lectina específica, inicia a invasão do cólon pelos trofozoítos. Neutrófilos respondendo à invasão contribuem para a proteção celular no local. Quando o epitélio intestinal é invadido, a disseminação extraintestinal para o peritônio, fígado e outros locais pode ocorrer em seguida. Fatores que controlam a invasão, em oposição à encistação, provavelmente incluem "quórum sensing" parasítico sinalizado pela Gal/GalNAc– lectina específica, interações de amebas com a flora bacteriana do intestino e respostas imunológicas natural e adquirida do hospedeiro. (Redesenhada com a permissão de Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med.* 2003;348:1565-1573.)

O Patógeno

E. histolytica tem uma dose infecciosa baixa (<100 organismos), é resistente ao cloro e ambientalmente estável. Essas propriedades o tornam uma ameaça aos suprimentos de água e alimentos, como demonstrou o surto recente de abscessos amebianos hepáticos transmitidos pela água contaminada no município de Tbilisi, Geórgia, em 1998. Suas propriedades destrutivas dos tecidos são a razão para que o parasita seja nomeado *histolytica*.

Epidemiologia

A maioria das infecções por *E. histolytica* ocorre no mundo em desenvolvimento, incluindo o subcontinente indiano, o Sudeste Asiático, a África subsaariana e as Américas do Sul e Central, como resultado de transmissão fecal-oral. Um levantamento sorológico nacional no México demonstrou anticorpos contra *E. histolytica* em 8,4% da população. Em uma favela urbana de Fortaleza, Brasil, 25% da população testada apresentou anticorpo contra *E. histolytica*, e a prevalência em crianças de 6 a 14

anos de idade foi de 40%. Em Dhaka, Bangladesh, onde doenças diarreicas são a principal causa de mortalidade infantil, a incidência anual de infecção por *E. histolytica* em um grupo de crianças em idade pré-escolar foi de 40%. A incidência anual de abscessos amebianos hepáticos foi de 21 casos por 100.000 habitantes em Hue City, Vietnã. A melhor estimativa atual pela Organização Mundial da Saúde é que a infecção por *E. histolytica* resulta em 34 a 50 milhões de casos sintomáticos por ano em todo o mundo e 100.000 mortes.

Nos Estados Unidos, a amebíase é a terceira infecção por parasita mais comum depois da giardíase e da criptosporidiose (1,2 caso/100.000 pessoas). A maioria dos casos nos países industrializados ocorre em viajantes e imigrantes de regiões endêmicas, além de indivíduos institucionalizados. Nos viajantes em retorno, a diarreia é a razão predominante para um paciente consultar um médico e a amebíase é a segunda causa mais comum de diarreia nesses indivíduos. As altas taxas anteriormente relatadas de infecção *E. histolytica* em homens homossexuais nos Estados Unidos na verdade refletem uma alta prevalência de infecção por *Entamoeba dispar* nessa população. Em contraste, na Ásia, a amebíase é mais frequentemente um sintoma inicial de infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) e da AIDS por causa do risco comum de aquisição tanto de infecção por HIV como de amebíase por meio de práticas sexuais de homens que fazem sexo com homens. O paciente típico com abscessos amebianos hepáticos nos Estados Unidos é um imigrante hispânico de 20 a 40 anos do sexo masculino. Vários grupos apresentam risco aumentado para amebíase severa, incluindo muito jovens ou idosos, desnutridos, mulheres grávidas e pacientes tratados com corticoesteroides.

Biopatologia

A destruição das células do hospedeiro é necessária para a invasão do intestino pelo parasita. O processo de destruição das células do hospedeiro tem sido experimentalmente separado em etapas sequenciais de aderência, citotoxicidade dependente de contato, seguidas finalmente por fagocitose do corpo celular do hospedeiro. O contato inicial do parasita com o hospedeiro é mediado pela galactose do parasita e *N*-acetil-D-galactosamina (Gal/GalNAc)–lectina específica, que se liga a determinantes de carboidratos no epitélio intestinal do hospedeiro. As células humanas morrem por apoptose induzida por *E. histolytica*, um processo que requer ligação da lectina Gal/GalNAc a um receptor celular do hospedeiro, como também vesículas ácidas intracelulares, que podem servir como veículos de entrega para uma proteína amebiana formadora de poros. *E. histolytica* inicia apoptose nas células do hospedeiro ativando diretamente o mecanismo apoptótico distal da célula do hospedeiro; a caspase 3 é ativada após minutos da aderência da *E. histolytica*, um inibidor da caspase 3 bloqueia a destruição de *E. histolytica*, e camundongos deficientes de caspase 3 ou superexpressando bcl-2 são resistentes a infecção amebiana. Reconhecimento e ingestão do corpo apoptótico do hospedeiro são necessários para infecção colônica pelo parasita, e múltiplos ligantes e receptores estão envolvidos, incluindo lectina Gal/GalNAc, um receptor de fosfatidilserina, proteína *E. histolytica* rica em serina e colectinas. Após a ingestão do corpo da célula do hospedeiro, fatores parasíticos adicionais participam da invasão da mucosa intestinal. Por exemplo, a *E. histolytica* codifica pelo menos 44 genes de cisteína proteinase implicados na degradação de glicoproteínas mucinas colônicas; digestão da matriz extracelular, hemoglobina e vilina; inativação de interleucina-18 (IL-18).

A resposta imunológica inata à infecção amebiana inclui ativação da via complementar alternativa, com C3a e C5a recrutando neutrófilos para o local da infecção, mas com amebas resistentes à destruição pelo complexo de ataque à membrana via lectina Gal/GalNAc. No modelo com roedores de amebíase intestinal, resistência inata é conferida por células não hematopoiéticas, sugerindo, assim, a importância da produção epitelial de citocinas, tais como, fator de necrose tumoral-α (TNF-α), IL-1α, IL-6, IL-8, oncogene-α relacionado ao crescimento (GROα) e fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos. Neutrófilos são a resposta imunológica celular natural mais inicial (dentro de 1 a 2 dias) tanto para amebíase intestinal como hepática. A depleção de neutrófilos com anticorpo neutralizante anti-Gr-1 em um modelo com roedores resulta em doença amebiana hepática e intestinal exacerbada. Macrófagos e linfócitos T também são recrutados em torno do terceiro dia de uma infecção. Os macrófagos adquirem atividade amebicida após estimulação *in vitro* com interferon-γ (IFN-γ), TNF-α, ou fator estimulante de colônia 1. Células *natural killer* (NK) podem ser importantes em parte como uma fonte de IFN-γ, bem como mastócitos infiltrantes, por sua capacidade de contribuir com a resposta imunológica natural por meio de produção de IL-6 e TNF-α.

A resposta imunológica adquirida reflete os papéis opostos de IL-4 e IFN-γ na persistência e no *clearance* da infecção amebiana, respectivamente. Camundongos puros da cepa CBA são suscetíveis à amebíase intestinal e desenvolvem uma resposta imunológica fenotípica rápida de T_H2, e essa resposta é deletéria na medida em que a inibição de IL-4 pode convertê-la em resposta de IFN-γ de cura. A imunidade adquirida efetiva em humanos está associada tanto a uma resposta de IFN-γ sistêmica como a uma resposta de IgA na mucosa dirigida contra a lectina Gal/GalNAc. Observou-se que crianças com IgA na mucosa contra lectina Gal/GalNAc tinham 86% menos novas infecções por *E. histolytica* no ano seguinte. De maneira similar, o risco de amebíase era 50% menor em crianças que estavam no percentil 50 ou acima para a produção de IFN-γ por células mononucleares do sangue periférico estimuladas com antígeno amebiano solúvel. Em contraste, há uma associação entre produção maior de TNF-α e diarreia por *E. histolytica*,[1] indicando, dessa forma, que há uma linha estreita entre uma resposta imunológica celular pró-inflamatória e uma que acentua a doença.

Manifestações clínicas

Amebíase Intraluminal Assintomática

O estado de portador assintomático que transmite cistos é o tipo mais comum de infecção amebiana. Todas as infecções por *Entamoeba moshkovskii* e *E. dispar* e 80% das infecções por *E. histolytica* são assintomáticas. Indivíduos afetados assintomaticamente representam um risco à comunidade, pois são uma fonte de novas infecções e um risco para eles mesmos, uma vez que 10 a 20 indivíduos colonizados progridem para infecção sintomática. O hospedeiro tem uma tolerância se a infecção é assintomática, uma vez que crianças heterozigotas para o haplótipo HLA classe II DQB1*0601/DRB1*1501 foram considerados como protegidas de infecção sintomática com amebíase. Além disso, certos genótipos de *E. histolytica* parecem estar associados à tendência para colonização em oposição à invasão.

Diarreia Amebiana

Diarreia amebiana sem disenteria é a doença amebiana mais comum. Ela é definida como diarreia em um indivíduo infectado por *E. histolytica.* Não há necessidade da presença de muco ou sangue visível ou microscópico nas fezes para diagnóstico de diarreia amebiana. Em um estudo baseado na comunidade de um grupo de crianças em idade pré-escolar em Bangladesh, a incidência anual de infecção amebiana, diarreia e disenteria foi de 45%, 9% e 3%, respectivamente. A duração média de diarreia amebiana foi de 3 dias em um estudo. Ela causa aproximadamente 2% dos casos de diarreia grave o suficiente para justificar avaliação hospitalar nos países em desenvolvimento, como Bangladesh.

Disenteria ou Colite Amebiana

Diarreia com muco ou sangue visível ou microscópico em um paciente com infecção por *E. histolytica* é a definição de disenteria ou colite amebiana. Aproximadamente 15% a 33% dos pacientes com diarreia por *E. histolytica* também apresentam disenteria amebiana. O início de sintomas é normalmente gradual por um período de 3 a 4 semanas após a infecção, com sensibilidade abdominal e diarreia cada vez mais grave sendo as queixas primárias. Pacientes com causas bacterianas de disenteria geralmente têm apenas 1 a 2 dias de sintomas. Surpreendentemente, febre está presente em apenas uma minoria dos pacientes com colite amebiana. Em crianças pequenas, intussuscepção, perfuração, peritonite ou colite necrosante podem se desenvolver rapidamente (Fig. 352-2). Manifestações incomuns de colite amebiana incluem megacólon tóxico (0,5% dos casos, geralmente requerendo intervenção cirúrgica) e ameboma (tecido de granulação no lúmen colônico cuja aparência lembra câncer de cólon).[2]

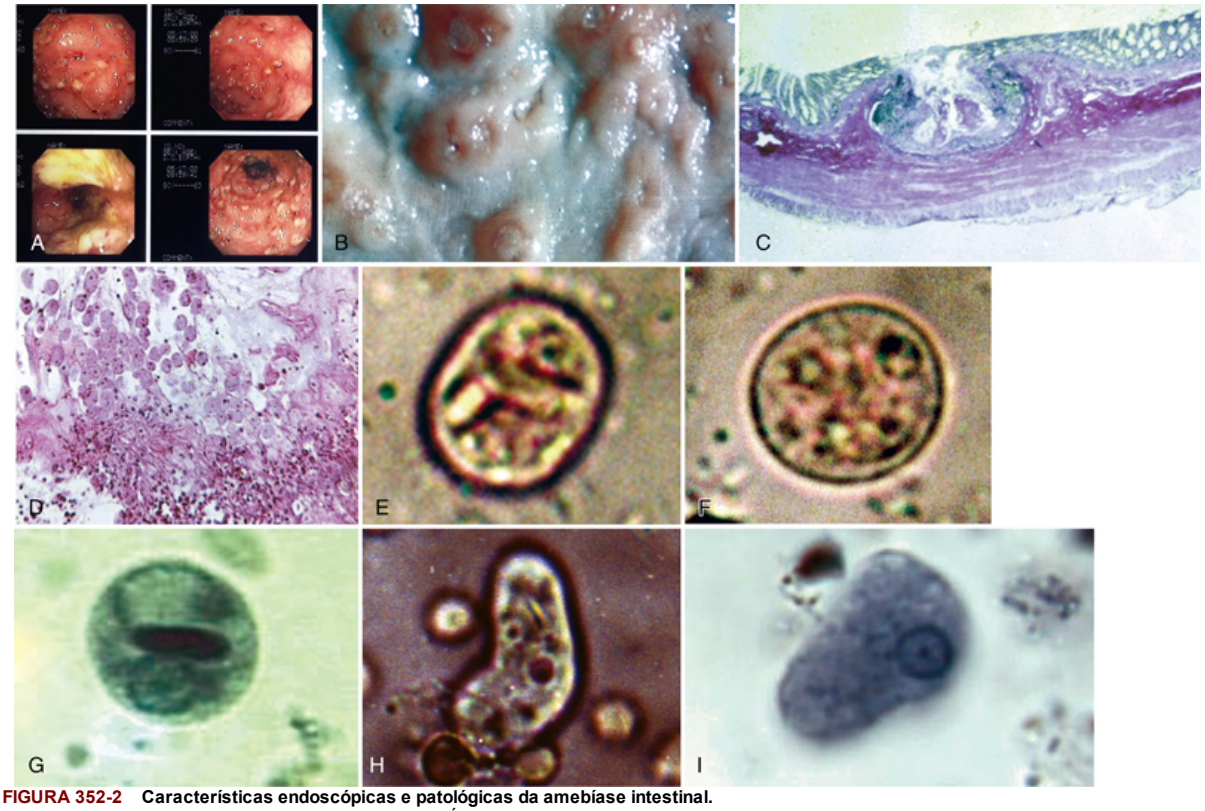

FIGURA 352-2 Características endoscópicas e patológicas da amebíase intestinal.
A, Aparência colonoscópica da amebíase intestinal. **B,** Úlceras colônicas tendo em média 1 a 2 mm de diâmetro em exame patológico macroscópico. **C,** Corte transversal de uma úlcera colônica em forma de frasco (coloração por hematoxilina-eosina, aumento 20 ×). **D,** Resposta inflamatória à invasão intestinal por *Entamoeba histolytica* (coloração por hematoxilina-eosina, aumento 100 ×). **E** e **F,** Cistos de *E. histolytica* em preparação salina (aumento 1.000 ×). **G,** Cisto em fezes colorido por iodo (aumento 1.000 ×). **H,** Trofozoíto de *E. histolytica* com um eritrócito ingerido em uma preparação salina de fezes (aumento 1.000 ×). **I,** Trofozoíto de fezes colorido por tricromo (aumento 1.000 ×). (**B-D,** Da coleção de *slides* do falecido Dr. Harrison Juniper.) (De Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med*. 2003;348:1565-1573.)

Abscesso Amebiano Hepático

Abscesso amebiano hepático é 10 vezes mais comum em homens do que em mulheres e é incomum em crianças. O paciente típico com abscesso amebiano hepático nos Estados Unidos é um imigrante de uma área endêmica, um homem com idade de 20 a 40 com febre, dor no quadrante superior direito, leucocitose, níveis anormais de transaminase sérica e fosfatase alcalina e um defeito observado em de imagem hepática.[3] A maioria dos pacientes tem inicialmente 2 a 4 semanas de febre, tosse e dor abdominal no quadrante superior direito ou epigástrio. O envolvimento da superfície diafragmática do fígado pode levar a dor pleural do lado direito ou dor referida no ombro e um hemidiafragma direito elevado visto na radiografia torácica (Fig. 352-3). Hepatomegalia com ponto de sensibilidade no fígado, abaixo das costelas ou nos espaços intercostais, é um achado típico.

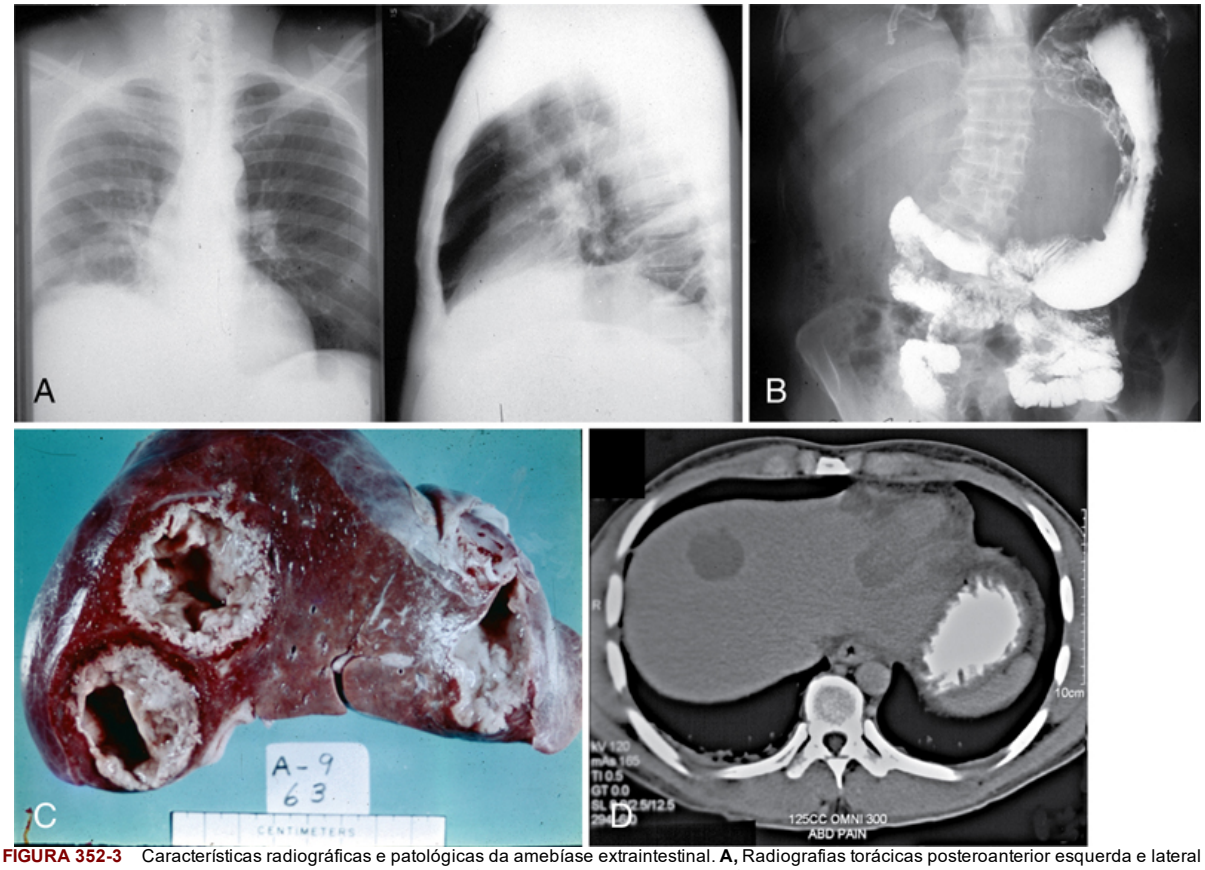

FIGURA 352-3 Características radiográficas e patológicas da amebíase extraintestinal. **A,** Radiografias torácicas posteroanterior esquerda e lateral direita de um paciente com abscesso amebiano hepático. Os achados incluem um hemidiafragma direito elevado e evidência de atelectasia. **B,** Estreitamento luminal revelado por exame de enema de bário em um paciente com ameboma. **C,** Dois abscessos no lobo direito e um abscesso no lobo esquerdo de um paciente com abscessos amebianos hepáticos. **D,** Tomografia computadorizada de abdome mostrando um abscesso no lobo direito e um abscesso no lobo esquerdo em um paciente com abscessos amebianos hepáticos. (De Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med*. 2003;348:1565-1573.)

Se um defeito de preenchimento do espaço no fígado for observado, o diagnóstico diferencial inclui (1) amebíase (mais comum em homens com histórico de viagem ou residência em um país em desenvolvimento), (2) abscesso piogênico ou bacteriano (particularmente suspeitado em mulheres, pacientes com colecistite, idosos, indivíduos com diabetes e pacientes com icterícia), (3) abscessos equinocócicos (o que seria um achado incidental, pois abscessos equinocócicos não deveriam causar dor nem febre) e (4) câncer. A maioria dos pacientes com abscessos amebianos hepáticos terá antígeno circulante detectável no soro, além de anticorpos antiamebianos séricos.

Em crianças, dor abdominal é relatada infrequentemente com abscessos amebianos hepáticos. Mais comumente são observadas febre alta, distensão abdominal, irritabilidade e taquipneia. Algumas dessas crianças são admitidas no hospital com febre de origem desconhecida. Hepatomegalia ocorre frequentemente, mas a provocação de sensibilidade hepática não está bem documentada. Em um relato, quatro de cinco crianças com menos de 5 anos morreram por abscessos amebianos hepáticos porque o diagnóstico não foi suspeitado.

As manifestações incomuns da amebíase incluem extensão direta dos abscessos hepáticos para a pleura ou pericárdio e abscessos cerebrais. A morte geralmente resulta de ruptura do abscesso hepático para o peritônio, tórax ou pericárdio, mas também pode ser causada por dano hepático extenso e insuficiência hepática.

Outras Infecções Extraintestinais

Amebíase torácica é o tipo mais comum de amebíase extra-abdominal depois dos abscessos hepáticos e ocorre em cerca de 10% dos pacientes com abscesso amebiano no fígado. Ela se desenvolve por meio da extensão direta do fígado. A amebíase pericárdica é a próxima forma mais comum de envolvimento extraintestinal e pode resultar de ruptura de um abscesso hepático no lobo esquerdo do fígado para o pericárdio ou de extensão da amebíase pleural do lado direito. Abscessos amebianos cerebrais foram encontrados em 0,5% a 5% dos pacientes com abscesso amebiano hepático. Em uma série de pacientes com amebíase cerebral comprovada, achados sobre o exame neurológico inicial foram normais em 13. Outros focos de infecção são raros e o envolvimento da faringe, coração, aorta, escápula foi reportado. Infecção cutânea pode ocorrer pelos trofozoítos que saem do reto.

Diagnóstico

O diagnóstico de amebíase é mais bem efetuado pela combinação de sorologia e identificação do parasita nas fezes ou em locais extraintestinais de invasão (tais como pus obtido por aspiração com agulha fina de um abscesso hepático).[4] Exame de fezes à procura de ovos e parasitas *não* deve ser utilizado para diagnosticar amebíase (Tabela 352-1). A abordagem diagnóstica mais sensível é o uso combinado de detecção de antígeno específico de *E. histolytica* ou reação em cadeia da polimerase mais sorologia.

Tabela 352-1

Sensibilidade dos testes para diagnóstico de amebíase

TESTE	COLITE	ABSCESSO HEPÁTICO
Microscopia: fezes	25%-60%	10%-40%
Detecção de antígeno nas fezes	80%	≈40%
Detecção de antígeno sérico	65%	>95%
Microscopia: líquido do abscesso	ND	≤20%
PCR em tempo real	>95%	>95%
Teste sorológico (hemaglutinação indireta)		
Aguda	70%	70%-80%
Convalescente	>90%	>90%

Modificada de Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med*. 2003;348:1565-1573.

ND = não disponível; PCR = reação em cadeia da polimerase.

Tratamento

(cap. 344)

A terapia para infecção invasiva difere daquela para infecção não invasiva, que pode ser tratada com paromomicina (Tabela 352-2). Infecções invasivas requerem tratamento com nitroimidazóis, especialmente metronidazol, tinidazol, secnidazol e ornidazol. Para colite amebiana, o tinidazol reduz as taxas de falha do tratamento e os efeitos adversos comparados com metronidazol.[A1] No caso raro de colite amebiana fulminante, é prudente acrescentar antibióticos de amplo espectro para tratar bactérias intestinais que podem se espalhar para o peritônio. Os parasitas persistem em até metade dos pacientes que são tratados com um nitroimidazol, de modo que o tratamento deve ser seguido com paromomicina ou pelo agente de segunda linha furoato de diloxanida para curar a infecção luminal. Uma triagem de fármacos de alto rendimento identificou a auranofina, um fármaco aprovado pelo U.S. Food and Drug Administration, utilizado para o tratamento da artrite reumatoide, como um agente potencialmente ativo contra *E. histolytica*. A drenagem de um abscesso hepático deve ser considerada em pacientes que não demonstrem uma resposta clínica à terapia medicamentosa em 5 a 7 dias ou para aqueles com alto risco de ruptura do abscesso, como definido por uma cavidade com diâmetro maior do que 5 cm ou pela presença de lesões no lobo esquerdo. Aspiração percutânea com agulha ou drenagem com cateter é o procedimento de escolha para drenagem de um abscesso hepático. Intervenção cirúrgica é eventualmente necessária para drenagem de um abscesso hepático, abdome agudo, hemorragia gastrointestinal ou megacólon tóxico.

Tabela 352-2

Terapia medicamentosa para tratamento da amebíase

MEDICAMENTO	DOSAGEM PARA ADULTOS	EFEITOS COLATERAIS
ABSCESSO AMEBIANO HEPÁTICO		
Metronidazol	750 mg VO três vezes ao dia × 10 dias	Principalmente efeitos adversos GI: anorexia, náusea, vômitos, diarreia, desconforto abdominal ou gosto metálico desagradável Reação de intolerância a bebidas alcoólicas semelhante a dissulfiram Neurotoxicidade, incluindo convulsões, neuropatia periférica, vertigem, confusão, irritabilidade
ou		
Tinidazol	2 g VO uma vez por dia × 5 dias	Principalmente efeitos adversos GI e reação de intolerância a bebidas alcoólicas semelhante a dissulfiram como para o metronidazol
Em seguida um agente luminal		
Paromomicina	30 mg/kg/dia VO em 3 doses divididas por dia × 5 a 10 dias	Principalmente efeitos adversos GI: diarreia, distúrbios GI
ou		
Furoato de diloxanida	500 mg VO três vezes ao dia × 10 dias	Principalmente efeitos adversos GI: flatulência, náusea, vômitos Prurido, urticária
COLITE AMEBIANA		
Metronidazol	750 mg VO três vezes ao dia × 5 a 10 dias	Mesmo que para abscesso amebiano hepático
Mais um agente luminal (mesmo que para abscesso amebiano hepático)		
COLONIZAÇÃO INTESTINAL ASSINTOMÁTICA		
Tratamento com agente luminal como para abscesso amebiano hepático		

Modificada de Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med*. 2003;348:1565-1573.

GI = gastrointestinal.

Prevenção

A utilidade da prevenção por meio de vacinação com lectina Gal/GalNAc do parasita é sustentada por dados substanciais de modelo animal, humano e estudos *in vitro*.[5]Essa vacina está nos últimos estágios de desenvolvimento pré-clínico para a prevenção de amebíase em lactentes e crianças nos países em desenvolvimento. Provisão de saneamento e água limpa e práticas sexuais seguras para evitar a transmissão fecal-oral são de grande importância, mas não universalmente eficazes por causa da baixa dose infecciosa e resistência do cisto ao cloro.

Prognóstico

O tratamento da amebíase é altamente eficaz. Resistência a medicamento não foi relatada.

Amebas de vida livre

Podem ser observadas raras infecções do sistema nervoso central por amebas de vida livre dos gêneros *Naegleria*, *Balamuthia*, *Acanthamoeba* e *Sappinia*. *Naegleria fowleri* é o agente de meningoencefalite amebiana, que ocorre em crianças anteriormente saudáveis e adultos jovens que nadaram em água doce 2 a 5 dias antes do início da doença. O líquido cefalorraquidiano tem uma predominância polimorfonuclear e amebas móveis podem ser vistas em uma lâmina úmida do líquido cefalorraquidiano. A doença é inexoravelmente progressiva até a morte na maioria dos pacientes. Em um caso de tratamento bem-sucedido, uma combinação de anfotericina B e miconazol intratecal e intravenosa e rifampina oral foi utilizada. *Acanthamoeba* pode causar ceratite[6] em indivíduos com lesões na córnea (geralmente pela utilização de lentes de contato), além de encefalite amebiana granulomatosa nos imunocomprometidos. Encefalite amebiana granulomatosa também pode ser causada por *Balamuthia* e *Sappinia*; é geralmente associada a achados neurológicos focais e tem uma evolução subaguda (Tabela 352-3).

Tabela 352-3

Amebas de vida livre

ORGANISMO	DOENÇA	EPIDEMIOLOGIA	DIAGNÓSTICO	EVOLUÇÃO CLÍNICA	TERAPIA
Naegleria fowleri	Encefalite amebiana primária	Exposição à água doce quente	Lâmina úmida de LCR, PCR	Morte em 1-2 semanas do início	Anfotericina B
Acanthamoeba spp.	Ceratite	Trauma córneo, geralmente por lentes de contato	Raspados da córnea para amebas e cistos	Subaguda	Poli-hexametileno biguanida, clorexidina, propamidina, hexamidina
Acanthamoeba spp.	Encefalite amebiana granulomatosa	Imunodeficientes (transplantados, HIV/AIDS)	Biópsia de abscesso do cérebro ou da pele — IFA ou PCR	Subaguda	Terapia de combinação com pentamidina, um azol (fluconazol ou itraconazol), flucitosina e sulfadiazina
Balamuthia mandrillaris	Encefalite amebiana granulomatosa	Imunodeficientes, mas também imunocompetentes	Biópsia do cérebro	Subaguda	Terapia de combinação com flucitosina, pentamidina, fluconazol e sulfadiazina mais azitromicina ou claritromicina
Sappinia	Encefalite amebiana	Paciente único não era imunodeficiente			Azitromicina, pentamidina, itraconazol, flucitosina

Modificada de Visvesvara GS, Moura H, Schuster FL. Pathogenic and opportunistic free-living amoebae: *Acanthamoeba* spp, *Balamuthia mandrillaris*, *Naegleria fowleri*, and *Sappinia diploidea*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007;50:1-26.

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; HIV = vírus da imunodeficiência humana; IFA = anticorpos por imunofluorescência indireta; LCR = líquido cefalorraquidiano; PCR = reação em cadeia da polimerase.

Referência de Grau A

A1. Gonzales ML, Dans LF, Martinez EG. Antiamoebic drugs for treating amoebic colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2: CD006085.

Referências Gerais

1. Peterson KM, Shu J, Duggal P, et al. The role of TNF-α in susceptibility to amebiasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;82:620–625.
2. Boopathy V, Alexander T, Balasubramanian P, et al. Amoeboma: resurfacing of a vanishing illness. *BMJ Case Rep*. 2014.
3. Hoque MI, Uddin MS, Sarker AR, et al. Common presentation of amebic liver abscess—a study in a tertiary care hospital in Bangladesh. *Mymensingh Med J*. 2014;23:724–729.
4. Mokhtari M, Kumar PV. Amebic liver abscess: fine needle aspiration diagnosis. *Acta Cytol*. 2014;58:225–228.
5. Quach J, St-Pierre J, Chadee K. The future of vaccine development against Entamoeba histolytica. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:1514–1521.
6. Ross J, Roy SL, Mathers WD, et al. Clinical characteristics of Acanthamoeba keratitis infections in 28 states. *2008 to 2011. Cornea*. 2014;33:161–168.

No Brasil

Entre 2009 e 2010 foram registradas 6.023 internações por amebíase em todo o país, sendo a faixa etária predominante de casos entre um e quatro anos (1.453 internações).

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que os índices de prevalência e a sintomatologia da amebíase têm grande diversidade, variando de região para região. Nas regiões Sul e Sudeste a prevalência de E. histolytica/E. dispar varia de 2,5% a 11%, na Região Amazônica atinge 19% e nas demais regiões cerca de 10%. Em Manaus o índice da infecção é cerca de 21,5%, enquanto em Belém é de 25,2%.

Bibliografia

Dourado A, et al. Occurrence of Entamoeba histolytca/Entamoeba dispar in ambulatory patients of Recife, PE. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2006;39:388–389.

Babesiose e outras doenças por protozoários

Sam R. Telford, III

Peter J. Krause

Babesiose

Babesiose é uma doença originária do carrapato parecida com a malária e causada por parasitas esporozoários do gênero *Babesia*.

Epidemiologia

Três padrões epidemiológicos em todo o mundo são aparentes. O primeiro envolve a *Babesia microti* mantida em roedores, que é um complexo de espécies distribuídas em todo o Holártico. Em média, mais de 1.000 casos de babesiose por *B. microti* foram relatados a partir do nordeste dos Estados Unidos e dos estados superiores do centro-oeste de 2011 a 2013, os primeiros 3 anos nos quais a babesiose humana foi designada como uma doença infecciosa de notificação obrigatória pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Em comparação, cerca de 30.000 casos da doença de Lyme são relatados anualmente nos Estados Unidos. O vetor de *B. microti* é o mesmo que para a doença de Lyme (Cap. 321), o carrapato de veado *Ixodes dammini*, também conhecido como populações de *I. scapularis* do norte. Com efeito, a babesiose e a doença de Lyme concomitantes são comuns. Indivíduos de imunidade intacta, bem como imunocomprometidos, estão em risco. Na última década, *B. microti* foi cada vez mais relatado numa distribuição expandida a partir dos focos originais na costa da Nova Inglaterra e do alto centro-oeste, e agora é possível que os casos de babesiose possam ser encontrados onde a doença de Lyme é intensamente zoonótica. Além disso, casos de babesiose por *B. microti* ou semelhante a *B. microti* foram relatados a partir da Austrália, China, Alemanha, Japão e Taiwan; os vetores não foram identificados definitivamente.[1] O segundo padrão é representado por menos de 50 casos de babesiose devido a *Babesia divergens*, semelhante a *B. divergens*, ou espécies estreitamente relacionadas (p. ex., *Babesia venatorum* ou EU1), que foram relatadas na Europa. Quase todos os casos foram em pacientes esplenectomizados residentes em locais onde o carrapato-da-mamona (*Ixodes ricinus*) e veado-europeu são frequentes.[2] Alguns casos foram descritos nos Estados Unidos e nas Ilhas Canárias. O terceiro padrão da babesiose envolve casos esporádicos devido a diversas *Babesia* spp. Estes incluem *Babesia duncani* (WA-1) e parasitas tipo CA do oeste dos Estados Unidos; uma espécie semelhante a *B. divergens* (MO-1); uma infecção semelhante à *Babesia motasi* (KO-1) na Coreia; e *Babesia* spp. não identificadas da Colômbia, Egito, Índia, México e África do Sul. Há pelo menos 100 espécies de *Babesia* descritas de mamíferos e aves, e esses hemoparasitas são infecções animais comuns em todos os continentes. Com poucas exceções, *Babesia* spp. são transmitidas por carrapatos *ixodid*. Assim, sempre que os seres humanos são intensamente expostos a carrapatos com exosqueleto, a babesiose deve ser parte de um diagnóstico diferencial de um paciente apresentando febre e alterações hematológicas.

Embora os carrapatos vetores zoonóticos conhecidos (*I. dammini*, *I. ricinus*) tenham períodos sazonais acentuados de atividade (maio a agosto) e a maioria dos casos relatados seja adquirida nesse período, a babesiose pode ser diagnosticada em qualquer época do ano. Mais de 150 casos de babesiose adquirida por transfusão devido a *B. microti* e três devido a *B. duncani* foram relatados. Acredita-se que o número real de casos seja muito maior. *B. microti* é atualmente o patógeno transmitido por transfusão mais comumente relatado nos Estados Unidos, e o número de casos está aumentando, incluindo aqueles que terminam em fatalidade.[3] Ocorrem casos durante todo o ano, e cerca de 10% dos casos ocorrem em áreas não endêmicas, porque sangue infectado com *Babesia* é exportado para áreas não endêmicas ou pessoas são infectadas em áreas endêmicas e, posteriormente, doam sangue em áreas não endêmicas. Alguns casos de babesiose de transmissão transplacentária têm sido relatados.

Biopatologia

A fisiopatologia de infecção por *Babesia* está diretamente relacionada ao desenvolvimento de parasitemia. Parasitemias no sangue periférico de 70% ou superiores têm sido relatadas, embora a maioria dos casos mantenha parasitemias na ordem de 0,5% a 5%. Em *hamsters* infectados por inoculação de uma cepa de *B. microti* derivada de humano, hemólise intravascular se desenvolve à medida que a parasitemia aumenta e resulta em anemia profunda. O hematócrito pode cair para menos do 20%. Durante essa fase aguda da doença, há hematopoiese extramedular e hiperplasia da polpa vermelha esplênica. Fígados de *hamster* infectados contêm células de Kupffer hipertrofiadas, muitas com eritrócitos parasitados ingeridos, mas poucos produtos de degradação da hemoglobina. Os túbulos proximais dos rins contêm hemossiderina abundante, uma observação coerente com a ocorrência de hemólise intravascular acentuada.

A produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias parece explicar melhor as manifestações clínicas mais comuns, que incluem febre, sudorese, calafrios, cefaleia, mialgia, náusea, vômito, diarreia e palidez. A administração de fator de necrose tumoral (TNF) recombinante em voluntários humanos induz a maioria dos sintomas de babesiose e malária. Tais achados não são vistos quando a hemólise se deve a causas não infecciosas, o que sugere que a liberação de merozoítos serve como desencadeante para a cascata pró-inflamatória. Concentrações séricas elevadas de TNF, como também de interferon-γ, interleucinas-2 e 6, E- selectina, molécula de adesão celular-1 e molécula de adesão intracelular-1, são detectadas durante a fase aguda de infecção humana por *B. microti* e retornam ao valor de referência após 3 meses da resolução da infecção.

Doença grave causada por *Babesia* inclui uma variedade complexa de anormalidades metabólicas e disfunção orgânica. Doença pulmonar é a complicação mais comum em pessoas apresentando infecção grave por *Babesia*, com até 20% sofrendo de edema pulmonar não cardiogênico. Citocinas pró-inflamatórias parecem mediar as complicações pulmonares de infecção por *Babesia* pelo menos parcialmente. O RNA mensageiro de TNF e o interferon-γ são regulados positivamente nos pulmões de camundongos infectados por *B. duncani*, e camundongos com TNF desabilitado têm menos probabilidade de morrer por infecção fulminante por *B. duncani* do que aqueles com resposta TNF intacta. Também é provável que patologia pulmonar e de outro órgão-alvo seja mediada, pelo menos em parte, por estase vascular, que tem sido descrita nos pulmões de *hamsters* e camundongos infectados por *B. duncani*.

Manifestações clínicas

Cerca de um quarto das infecções por *B. microti* em adultos e metade das infecções de crianças são subclínicos. Essa estimativa é derivada de um estudo epidemiológico que determinou a frequência de pessoas que apresentaram soroconversão durante o período de transmissão no verão, mas não relataram doença, conjugada com uma contagem cuidadosa de casos sintomáticos. A maioria das pessoas experimenta uma doença de leve a moderada que dura por volta de 1 semana. Há um início gradual de mal-estar, anorexia, fadiga, febre (temperatura tão alta quanto 40 °C), sudorese e mialgia. Náusea, vômito, cefaleia, calafrios, labilidade emocional, depressão, hemoglobinúria e hiperestesia também foram relatados. Os achados no exame físico consistem em febre, palidez, esplenomegalia e hepatomegalia. As anormalidades laboratoriais incluem anemia, trombocitopenia e leucopenia. Parasitemia geralmente varia de fracamente detectável em esfregaço sanguíneo a 5% em pessoas anteriormente saudáveis, mas pode atingir 85% em asplênicos e outros pacientes imunocomprometidos. Os níveis de lactato desidrogenase, bilirrubina e transaminase podem estar elevados nos casos mais graves. Doença recidivante persistente pode ocorrer em pessoas muito imunocomprometidas que não conseguem eliminar a infecção por meses ou mais de 1 ano durante muitos cursos de antibióticos. A taxa de caso-fatalidade de babesiose por *B. microti* foi estimada em 6% a 9% nos pacientes hospitalizados, mas pode alcançar até 20% em hospedeiros imunocomprometidos, incluindo aqueles que adquirem a infecção através de transfusão de sangue. Babesiose grave geralmente ocorre apenas em pessoas com asplenia, malignidade, coinfecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), tratamento imunossupressor ou com idade inferior a 2 meses ou superior a 50 anos.

Casos de babesiose causados por espécies diferentes de *B. microti* tendem a ser severos pelo menos em parte porque eles são relatados principalmente em pacientes imunocomprometidos. Praticamente todos os pacientes europeus apresentando infecção por *B. divergens* foram esplenectomizados e cerca de um terço dos pacientes morreu. Nesses pacientes houve um início agudo de doença com hemoglobinúria, febre alta não periódica persistente (temperatura de 40° a 41 °C), calafrios, sudorese

intensa, dores de cabeça e mialgia, além de dor lombar e abdominal. Podem ocorrer vômitos e diarreia. Insuficiência pulmonar, renal ou hepática pode se desenvolver rapidamente. Nos casos fatais, os pacientes ficam comatosos com insuficiência de múltiplos órgãos. Infecções semelhantes a *B. duncani*, *B. venatorum* e *B. divergens* também foram relatadas em hospedeiros imunocomprometidos com evolução de doença semelhante.

Diagnóstico

O diagnóstico de babesiose se baseia em achados clínicos e epidemiológicos e é confirmado por testes laboratoriais. Uma vez que os achados clínicos são coerentes com babesiose, o diagnóstico pode ser confirmado por exame de esfregaço sanguíneo fino corado com Giemsa para a presença de parasitas nos eritrócitos. Em um paciente imunocomprometido, parasitemias podem exceder uma célula infectada por campo de imersão em óleo e assim são detectadas rapidamente. Para babesiose por *B. microti* (Fig. 353-1), exame de uma lâmina por 10 minutos ou tantos campos quanto necessários para contar 200 leucócitos (que não são infectados, mas servem como um marcador para esforço) e esfregaços repetidos realizados duas vezes por dia podem ser necessários. Colorações de Romanowsky padronizadas (Giemsa, Wright) utilizando protocolos de malária são ideais. Inclusões artefactuais são limitadas principalmente a precipitados de coloração (que podem ser determinados por sua presença nos espaços plasmáticos entre as células), corpos de Howell-Jolly ou Heinz (Cap. 157), ou plaquetas sobrepostas nos eritrócitos, que sempre têm um halo de coloração clara quando visualizadas dessa maneira. *Babesia* spp. têm cromatina claramente definida com citoplasma de coloração mais clara (Fig. 353-2A). Elas podem ser confundidas com trofozoítos iniciais de malária. Nem os anéis de malária nem de babesiose têm hemozoína (pigmento malárico), portanto, esse não é um bom recurso para distinguir entre as duas doenças. Parasitas piriformes emparelhados, arranjados em *v*, são muito sugestivos de *B. divergens* ou infecção semelhante a *B. divergens* (Fig. 353-2B). Anéis de todos os tamanhos podem ser vistos em todas as espécies. Múltiplos parasitas podem frequentemente ser vistos em eritrócitos únicos, bem como aglomerações de parasitas extracelulares. As formas tétrades (Fig. 353-2C) e as formas em cruz de Malta (Fig. 353-2D) são diagnósticas, mas são raramente vistas na babesiose por *B. microti*. Elas parecem ser mais comuns com *B. duncani* ou infecções do tipo CA.

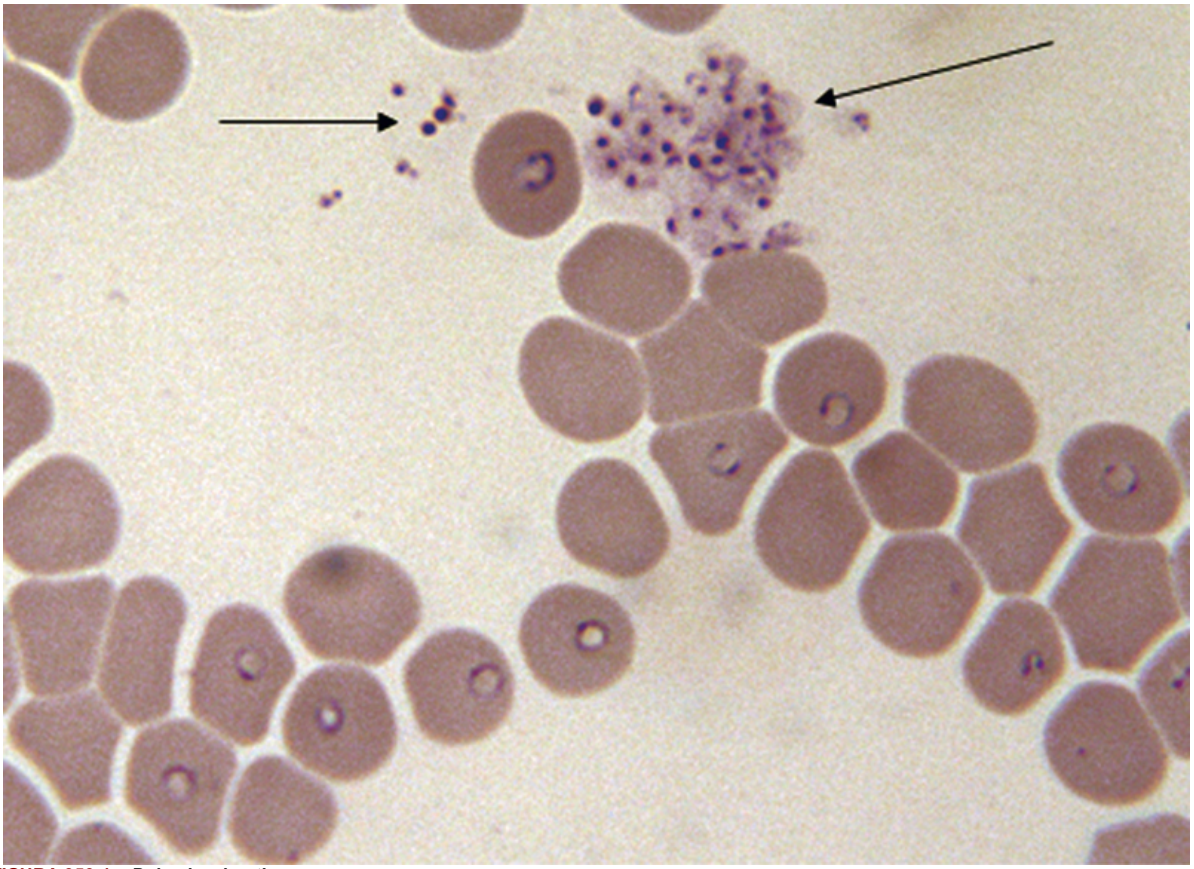

FIGURA 353-1 ***Babesia microti.***
Infecção humana, Nantucket Island. Uma predominância de formas de anel com um aglomerado de parasitas extraeritrocíticos *(seta)*.

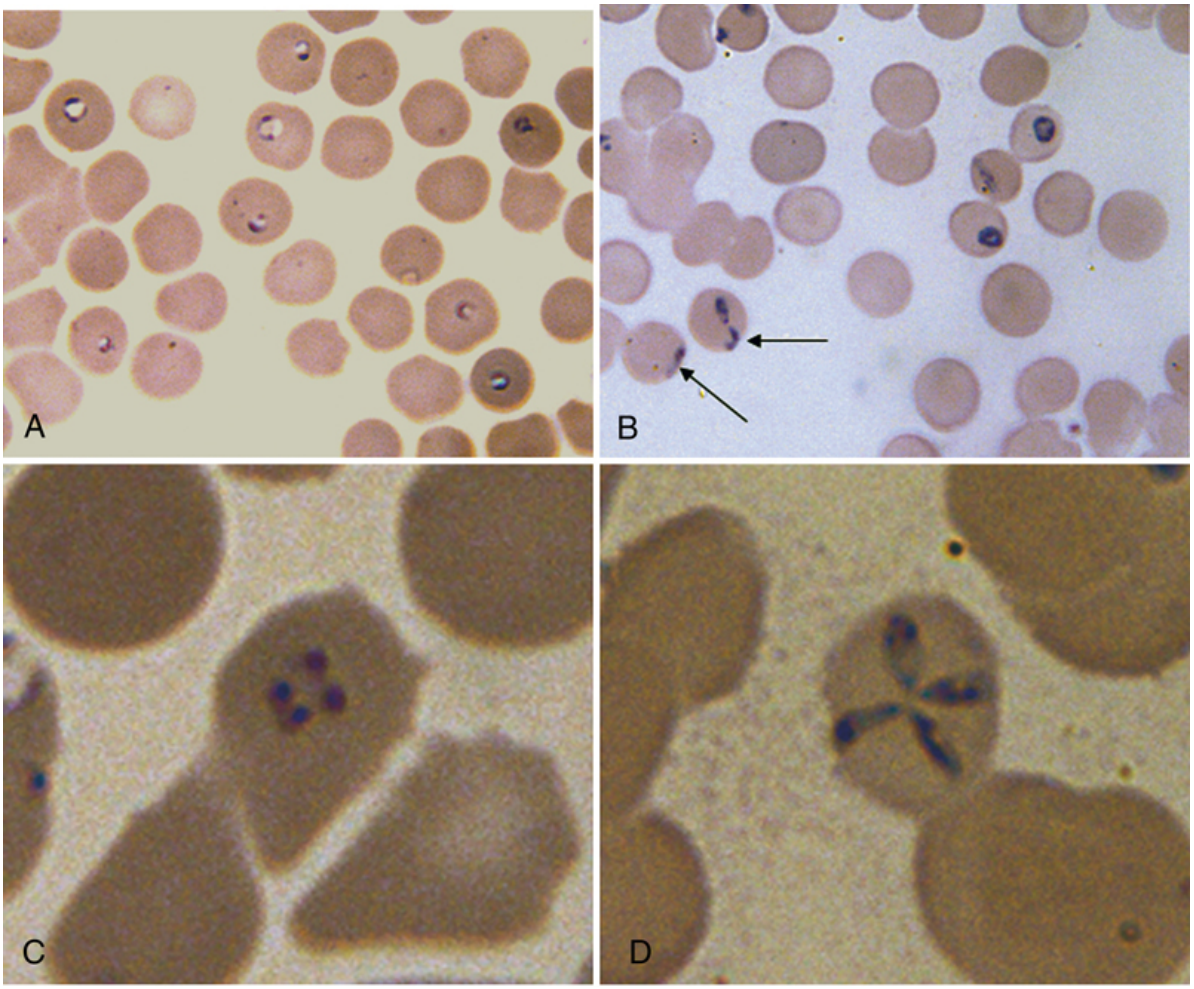

FIGURA 353-2 Diagnóstico de infecção por *Babesia*.
A, Típico campo de filme demonstrando formas em anel de *B. microti* com um vacúolo ou citoplasma esbranquiçado demarcado por uma coloração negra. **B,** Semelhante a *Divergens* ("MO-1") com anéis robustos; a forma anexada (*accolé*) e parasitas piriformes emparelhados são marcados por *setas*. **C,** Formas de tétrade de *B. microti*. **D,** Cruz de Malta clássica "MO-1". (Lâmina de microscópio de um caso humano de "MO-1" gentilmente fornecida por Dr. J. F. Beattie, Department of Pathology, The Medical Center, Bowling Green, Ky.)

Ensaios de reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês, *polymerase chain reaction*) são adjuvantes importantes de esfregaços sanguíneos. A PCR é geralmente mais sensível do que os esfregaços sanguíneos nos casos em que parasitemias são esparsas. Ensaios de PCR em tempo real realizados internamente forneceriam confirmação quase tão rapidamente quanto microscopia, com a vantagem agregada de sensibilidade aumentada.[4] Como muitos exames diagnósticos moleculares, o uso de PCR para babésia (ou convencional ou quantitativa em tempo real) é limitado por falso-positivos, validação de ensaios experimentais e reembolso de seguro. O sequenciamento de PCR, realizado por laboratórios de pesquisa colaborativos, é extremamente valioso na identificação retrospectiva de *Babesia* quando a identidade não está clara.

Teste sorológico é útil para confirmar infecção por *B. microti*. O teste de imunofluorescência indireta usando antígeno de hemácias de *hamsters* infectados é sensível e específico e atualmente é o método sorológico de escolha. Análise de amostras séricas pareadas da fase aguda e convalescente é mais útil para confirmação de infecção por *B. microti*. A presença de IgM específica do parasita pode indicar que o paciente tem uma infecção aguda mesmo na ausência de parasitemia facilmente demonstrável. Sorologia não é geralmente útil para babesiose por *B. divergens* dado seu histórico natural fulminante. Uma vez que a parasitemia ocorre antes de uma resposta de anticorpos e o tempo de duplicação de *B. divergens* pode ser tão curto quanto apenas 8 horas, o tratamento precisa ser iniciado imediatamente com base na suspeita clínica e nos resultados laboratoriais iniciais.

Os vetores conhecidos de babesiose humana são carrapatos que também transmitem a doença de Lyme, anaplasmose granulocítica humana, infecção por *Borrelia miyamotoi*, infecção tipo *Ehrlichia muris* e vírus da encefalite transmitido por carrapatos. Portanto, coinfecções devem ser consideradas em todos os pacientes com babesiose. Doença aguda em pacientes coinfectados com doença de Lyme e babesiose é mais grave e mais persistente do que nos pacientes apresentando apenas doença de Lyme.

Tratamento

Terapia para casos de *B. microti* branda a moderada deve consistir na combinação de atovaquona (750 mg VO duas vezes ao dia por 7 a 10 dias) e azitromicina (dose inicial de 500 a 1.000 mg seguida por 250 mg VO diariamente por 7 a 10 dias; para hospedeiros imunocomprometidos, a dosagem é de 600 a 1.000 mg VO diariamente por 7 a 10 dias). Um ensaio randomizado prospectivo demonstrou que pacientes tratados com atovaquona e azitromicina eliminaram parasitemia tão eficazmente quanto os que receberam clindamicina e quinina e com menos efeitos colaterais. Para babesiose grave, um curso de 7 a 10 dias da combinação de clindamicina (ou 300 a 600 mg IV a cada 6 horas ou 600 mg VO a cada 8 horas) e quinina (650 mg oralmente a cada 8 horas) deve ser usado. O regime pediátrico é clindamicina, 7 a 10 mg/kg administrados a cada 6 a 8 horas (máximo de 600 mg por dose) e quinina, 8 mg/kg administrados VO a cada 8 horas (máximo de 650 mg por dose).

O tratamento pode eventualmente falhar em pacientes de alto risco ou naqueles que devem descontinuar a quinina por causa dos efeitos colaterais, tais como zumbido severo e desconforto gastrointestinal. Múltiplos cursos de tratamento por um período prolongado podem ser necessários para eliminar parasitemia em pacientes imunocomprometidos; terapia combinada deve ser usada e pode incluir dois ou mais dos seguintes antimicrobianos: artemisina, atovaquona, azitromicina, clindamicina, doxiciclina, atovaquona-proguanil (Malarone), pentamidina, quinina e trimetoprim-sulfametoxazol. Uma vez que uma combinação eficaz é identificada, ela deve ser continuada por pelo menos 6 semanas e por 2 semanas além do tempo em que *Babesia* não puder mais ser visualizada no esfregaço sanguíneo ou as amostras de sangue se tornarem negativas para PCR.

Exsanguineotransfusão deve ser considerada em pacientes gravemente doentes com parasitemias em excesso de 10%, evidência de hemólise grave ou comprometimento orgânico. Em casos de babesiose especialmente grave, exsanguineotransfusão parcial ou completa (um a três volumes de sangue) deve ser empreendida, além do tratamento com clindamicina e quinina.

Prevenção

A prevenção depende da redução do risco de picada de carrapato. Indivíduos imunocomprometidos devem ser especialmente cuidadosos no uso de proteção pessoal e podem até mesmo evitar locais altamente endêmicos, tais como a costa da Nova Inglaterra e Long Island durante maio a julho, quando o risco é o maior.[5] Uso de repelentes como DEET ou aplicação de permetrina à roupa reduzirá muito o ataque de carrapato. Tais produtos devem ser aplicados a sapatos, meias e barras das calças. Usar calças compridas de cores claras e enfiar as barras dentro das meias também ajudará a evitar que carrapatos acessem os lugares de ataque. Deve-se procurar diariamente por carrapatos grudados; a melhor maneira de fazer isso é sentir novas protuberâncias no corpo ensaboado durante o banho. Qualquer carrapato agarrado deve ser rapidamente removido por tração simples, que é melhor se feita com o uso de pinça. Como com o agente da doença de Lyme, os carrapatos precisam estar fixados por pelo menos 36 a 48 horas antes que uma inoculação suficiente de esporozoítos de Babesia seja feita. Prevenção ao nível comunitário deve-se concentrar na educação pública sobre os riscos de infecção transmitida por carrapato, reduzindo o *habitat* dos mesmos (remoção com escova e paisagismo em redor dos quintais), ou reduzindo os anfitriões de fase reprodutiva dos carrapatos. A redução dos veados irá reduzir a abundância do vetor do carrapato de veados da babesiose por *B. microti*. Atualmente, a triagem das doações de sangue para *Babesia* spp. consiste apenas em questões específicas sobre uma história de infecção prévia por *Babesia*, mas métodos de triagem de laboratório estão sendo desenvolvidos.

Prognóstico

Morte pode ocorrer em pacientes com babesiose grave, mas outras sequelas em longo prazo não têm sido relatadas em pacientes que foram tratados de forma adequada. Na maioria dos pacientes que completam um regime de tratamento completo, o DNA de *B. microti* torna-se indetectável por PCR no prazo de 3 meses. Infecção não implica imunidade protetora com base em modelos de laboratório de roedores, embora as infecções subsequentes sejam limitadas em duração e intensidade. Infecções recrudescentes têm sido relatadas, especialmente em indivíduos imunocomprometidos.

Protozoários entéricos diversos

Os tratos gastrointestinal e urogenital podem conter representantes dos quatro agrupamentos principais de protozoários (amebas, esporozoários, flagelados e ciliados). A diarreia e outros sinais e sintomas gastrointestinais inferiores podem ser causados por vários protozoários. Diagnóstico clínico específico não é possível; suporte de parasitologia clínica de especialista é necessário para determinar se um agente que foi detectado em uma amostra de fezes é uma espécie patogênica.[6] A identificação é necessária, pois as opções de tratamento divergem dependendo do agente. Com exceção de infecção por *Trichomonas vaginalis* (sexualmente transmitida), todos os protozoários entéricos são adquiridos por ingestão de alimentos ou materiais contaminados por fezes humanas; um pequeno subconjunto pode ter manifestações extraintestinais. Devido a um modo de transmissão compartilhado ("fecal-oral"), a demonstração da presença de qualquer um desses protozoários em uma amostra de fezes de um paciente justifica a busca por patógenos clinicamente significativos (*Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia/intestinalis*, *Cyclospora cayetanensis*, *Cystoisospora belli* e *Cryptosporidium parvum/hominis*). Outros protozoários, muitos dos quais lembram morfologicamente patógenos verdadeiros, são comumente detectados nas fezes de pacientes com distúrbios gastrointestinais menores, mas a sustentação para seu papel como agentes etiológicos é fraca.

Criptosporidiose (Cap. 350), giardíase (Cap. 351) e amebíase (Cap. 352) são discutidas em capítulos separados. A tricomoníase e a enterite coccidiana são discutidas aqui porque são infecções relativamente comuns.

Tricomoníase

Epidemiologia

Trichomonas vaginalis está entre os mais prevalentes de todos os protozoários patogênicos e é uma das infecções sexualmente transmitidas mais comuns nos Estados Unidos e, provavelmente, em todo o mundo.[7] Encontrou-se a infecção em 30% das estudantes universitárias e 40% das gestantes nigerianas. As maiores incidências de infecção ocorrem em mulheres com múltiplos parceiros e naquelas com outras doenças sexualmente transmissíveis (Cap. 285). O *T. vaginalis* também pode passar de mães infectadas para suas filhas recém-nascidas, mas raramente é sintomática em meninas antes da menarca. O parasita consegue sobreviver por algum tempo em ambientes úmidos, e a transmissão não venérea pode ocorrer, embora seja incomum. A tricomoníase, como outras doenças sexualmente transmissíveis, pode ser um cofator da transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Biopatologia

T. vaginalis, conhecido coloquialmente como um flagelado, está classificado no filo Metamonada e classe Parabasalia, juntamente com outro patógeno humano, *Dientamoeba fragilis* (anteriormente considerado como uma ameba). Os trofozoítos de 10 a 15 μm multiplicam-se por fissão binária na superfície epitelial da vagina ou uretra, bem como nas secreções vaginais e uretrais, e são, portanto, transmitidos por relação sexual. Nenhuma forma de cisto é conhecida e os trofozoítos são facilmente exterminados por secagem.

Os parabasálias são um grupo-irmão filogenético da classe Eopharingia, que inclui *Giardia* spp. Carecem de mitocôndrias e são anaeróbios; todos têm uma organela celular específica, o hidrogenossomo, que é um resíduo de mitocôndria e serve como o local de metabolismo anaeróbio do piruvato. É produzida uma hemolisina e pode causar dano epitelial.

Manifestações clínicas

A tricomoníase é uma das três causas comuns de vaginite ou vaginose (juntamente com vaginose bacteriana e candidíase vulvovaginal). Ela é caracterizada por uma leucorreia espumosa cinza a verde-amarelada, eritema vulvovaginal, eritema ectocervical ou "cérvix de morango" observável principalmente por colposcopia, pH superior a 4,5, presença aumentada de leucócitos polimorfonucleares e um teste de odor, no qual um odor de peixe é intensificado com a adição de hidróxido de potássio. O período de incubação da tricomoníase é de 5 a 28 dias. Além da leucorreia, as vaginites podem ser acompanhadas por irritação vulvovaginal, dispareunia, dor abdominal e disúria. Os sintomas podem piorar na menstruação. Estudos populacionais indicam que metade das infecções por *T. vaginalis* em mulheres e na maioria em homens é assintomática. O *T. vaginalis* muitas vezes pode ser isolado dos parceiros das mulheres infectadas e pode produzir uretrite sintomática. A secreção uretral é geralmente em pequena quantidade. Raramente o *T. vaginalis* está associado a epididimite, ulcerações penianas superficiais, em geral sob o prepúcio, ou acomete a próstata.

Diagnóstico

As diretrizes do CDC (http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/vaginal-discharge.htm#a2) afirmam que todas as mulheres com uma infecção sexualmente transmissível devem ser testadas especificamente para a evidência de infecção por *T. vaginalis*, e mulheres HIV-positivas devem ser testadas anualmente. Nas mulheres, as secreções vaginal e uretral devem ser examinadas. O *T. vaginalis* é observado em lâminas úmidas de secreções vaginais em aproximadamente 60% das mulheres infectadas, confirmando assim o diagnóstico. *T. vaginalis* vivo tem um movimento de contração ou cambalhota em lâminas úmidas, e leucócitos polimorfonucleares estão geralmente presentes. O exame de imunofluorescência direta, por coloração de anticorpos, é mais sensível do que o exame a fresco, mas é tecnicamente mais difícil. Cultura é um método de diagnóstico ainda mais sensível, e *kits* comerciais para cultura estão disponíveis, mas os resultados demoram de 3 a 7 dias. O *T. vaginalis* é eventualmente identificado em esfregaços de Papanicolaou; coloração de Giemsa também pode ser usada (Fig. 353-3). Em homens, a análise a fresco de um esfregaço com material raspado da uretra anterior com uma alça de platina revela o parasita em metade dos casos. A massagem prostática antes da coleta de urina para a cultura de *Trichomonas* é uma abordagem diagnóstica mais sensível. *T. vaginalis* não é encontrado no trato gastrointestinal, e a presença de tricomonas em lâminas úmidas de fezes ou esfregaços fecais fixados corados (hematoxilina férrica ou tricromo) mais provavelmente representa o comensal *Pentatrichomonas* (anteriormente *Trichomonas*) *hominis*. A sorologia tem uso clínico limitado devido a questões de sensibilidade e especificidade e porque evidência de exposição não implica doença atual. Novos modos de teste estão se tornando disponíveis e acabarão por suplantar a microscopia. Um ensaio de antígeno no local de atendimento (Teste Rápido OSOM *Trichomonas*; *Sekisui Diagnostics*, Framingham, Massachusetts) aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) (e dispensado pela CLIA) tem maiores sensibilidade e especificidade em comparação com a microscopia. A FDA também liberou um ensaio baseado unicamente em PCR (ensaio APTIMA *Trichomonas vaginalis*; Hologic GenProbe, San Diego, Califórnia) com excelentes sensibilidade e especificidade, mas o ensaio requer amostras (de esfregaço) fixadas numa solução própria.

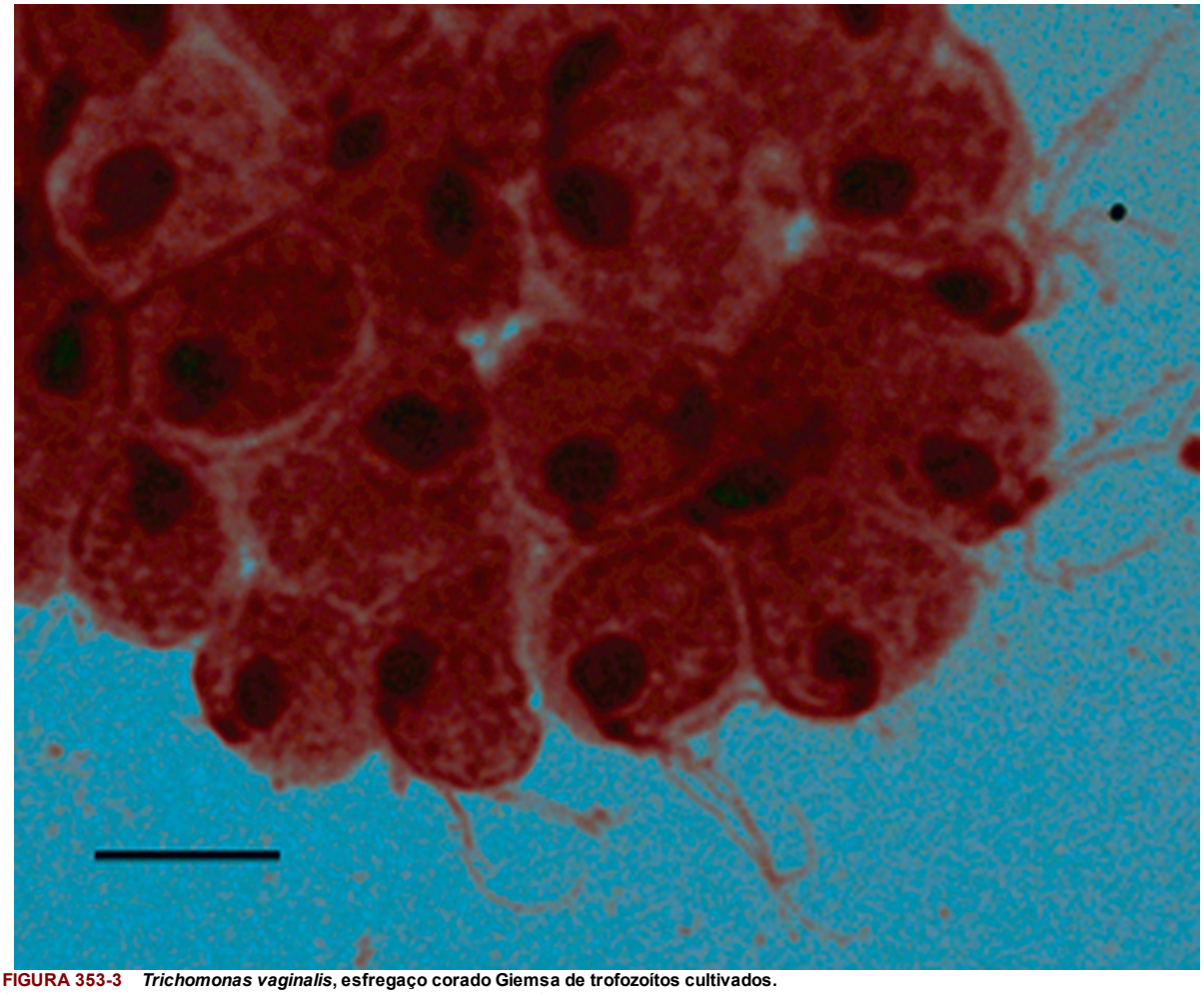

FIGURA 353-3 ***Trichomonas vaginalis*, esfregaço corado Giemsa de trofozoítos cultivados.**
(Microscopia de campo claro, 630 ×. A barra de escala é de 15 μm.)

Tratamento

(ver também Cap. 344)

Tinidazol, em dose única oral de 2 g em adultos, ou metronidazol, em dose única oral de 2 g ou 500 mg duas vezes por dia por 7 dias, é o tratamento de escolha. O tinidazol é mais bem tolerado. O tratamento em dose única (metronidazol ou tinidazol) assegura a adesão do paciente ao tratamento, mas pode produzir náusea e gosto metálico na boca, particularmente com metronidazol. Tanto o tinidazol quanto o metronidazol têm um efeito semelhante ao dissulfiram, e os pacientes que consumirem álcool dentro de 24 horas de tratamento com metronidazol ou 72 horas de tratamento com tinidazol podem apresentar náusea grave, vômito e rubor. O uso do tinidazol e metronidazol é relativamente contraindicado durante a gestação devido à falta de estudos bem controlados. As falhas do tratamento com metronidazol são incomuns, porém bem documentadas. Mulheres HIV-positivas devem ser tratadas durante 7 dias com 500 mg de metronidazol devido ao recrudescimento frequente com a terapia de dose única. Alguns casos de falha do tratamento em mulheres de imunidade intacta resultam de reinfecção, outros de baixa adesão, mas alguns são causados por parasitas resistentes ao metronidazol. Um curso repetido de metronidazol (2 g por via oral por dia durante 5 dias) pode ser tentado. Se os pacientes permanecerem refratários ao tratamento apropriado, pode ser testada a sensibilidade ao metronidazol pelo CDC (disponível em www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/DiagnosticProcedures.htm).

Prevenção

Preservativos (masculinos ou femininos) reduzem o risco de adquirir tricomoníase. Parceiros sexuais devem ser tratados concomitantemente para evitar a reinfecção, pois aproximadamente 20% dos parceiros sexuais masculinos também se tornam infectados.

Prognóstico

As complicações raras incluem doença pélvica inflamatória. Infecção durante a gestação pode causar retardo do crescimento fetal. Não há imunidade natural ou adquirida, de modo que a reinfecção pode ser comum.

Enterite Coccidiana

Epidemiologia

Os coccídios, com 43 gêneros e mais de 1.700 espécies reconhecidas, são patógenos veterinários bem conhecidos.[8] Pelo menos dois dos coccídios, *Cyclospora cayetanensis* (um *Eimeriid*) e *Cystoisospora belli* (um *Sarcocystis*), são agentes causadores de enterites em humanos. Apesar de sua ubiquidade (cerca de 100 espécies foram descritas), *Sarcocystis* spp. têm sido causas raras de enterite em humanos e uma causa ainda menos comum de miosite, embora *Sarcocystis nesbitti* tenha provocado um quadro clínico caracterizado por febre, mialgia, cefaleia e miosite em 89 estudantes universitários que tinham viajado para a Malásia.[9] O *C. cayetanensis* pode ter tanto um reservatório animal como humano, mas acredita-se que o *C. belli* seja uma antroponose. Ciclosporíase é a causa de gastroenterite nas áreas tropicais e subtropicais, com Peru, México, Haiti, países de Caribe e Nepal notificando tais casos. Desde 1990, foram documentados pelo menos 11 surtos de origem alimentar, nos Estados Unidos e Canadá, acometendo aproximadamente 3.600 pessoas que haviam ingerido amoras contaminadas, manjericão fresco, ervilhas verdes em vagem ou salada de folhas verdes. A ciclosporíase não raramente é diagnosticada em viajantes internacionais, e grandes surtos têm sido relatados em navios de cruzeiro.[10]

Biopatologia

Os oocistos são transmitidos nas fezes e devem esporular por pelo menos 1 dia (*C. belli*) ou 5 a 11 dias (*C. cayetanensis*) antes de atingir infectividade. Esporozoítos são liberados no intestino delgado e penetram nos enterócitos (para *C. cayetanensis*, principalmente o jejuno). *C. cayetanensis* parece ter um ciclo de desenvolvimento

complicado, com pelo menos dois ciclos merogônicos no intestino levando à formação de gametas. Os gametas fundem-se no citoplasma do enterócito e uma parede de oocisto é depositada em torno do zigoto. O ciclo sexual começa aproximadamente 1 semana após a infecção, com oocistos caindo no lúmen intestinal e subsequentemente fora do corpo por meio das fezes. Amostras de biópsia de pacientes infectados demonstram infiltrados mononucleares e eosinofílicos na lamina própria, além de alterações na morfologia das vilosidades. Os seres humanos parecem ser hospedeiros intermediários para *S. nesbitti*, com esporozoítos liberados no intestino delgado, que entram na vasculatura e formam cistos no músculo.

Manifestações clínicas

Após um período de incubação de aproximadamente 1 semana, um agente produz diarreia aquosa, náusea, vômito, dor abdominal, mialgia, anorexia e fadiga. A doença é geralmente autolimitada, mas os sintomas podem ser prolongados (10 a 12 semanas) e estar associados a esteatorreia, flatulência e perda de peso substancial em pessoas imunocomprometidas, especialmente as pessoas com AIDS. As infecções também podem ser assintomáticas. Com *S. nesbitti*, febre e mialgias proeminentes são a apresentação dominante.

Diagnóstico

O diagnóstico é confirmado pela identificação de coccídios em amostras de fezes coradas com álcool-ácido modificado ou preparações de safranina modificada ou por microscopia de contraste de fase ou microscopia de campo claro (usando iodo como meio de contraste) de lâminas úmidas (Fig. 353-4). *C. cayetanensis* e *C. belli* podem ser sensivelmente detectados por microscopia fluorescente de lâminas úmidas. PCR é específica e pode ser sensível, dependendo do modo de extração de DNA, mas não há ensaios disponíveis aprovados pela FDA; suporte para a PCR pode ser solicitado ao CDC através dos departamentos estaduais de saúde pública. *S. nesbitti* parece sofrer um ciclo assexuado aberrante apenas dentro de seres humanos e pode não produzir oocistos a serem liberados para o intestino; portanto, o diagnóstico exige biópsia muscular e demonstração de sarcocistos por histologia ou detecção de DNA do agente por PCR.

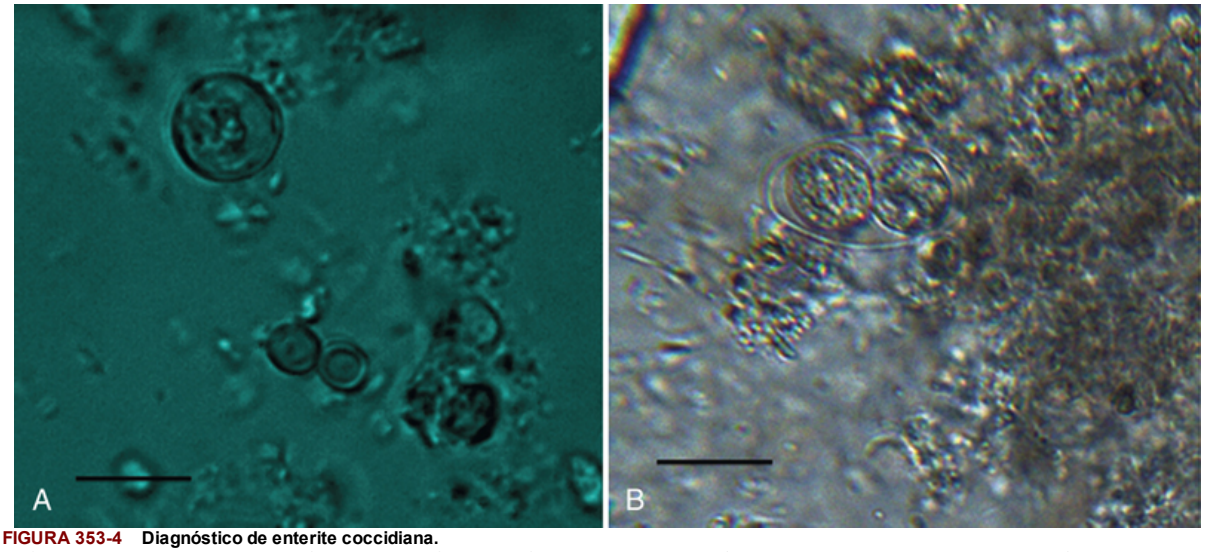

FIGURA 353-4 Diagnóstico de enterite coccidiana.
A, *Cyclospora cayetanensis*, visto em fezes humanas fixadas em formol, não esporulado. (Microscopia de campo claro, 1.000× com filtro de contraste verde. A barra de escala é de 10 µm.) Observe o par de leveduras na porção inferior direita da fotomicrografia. **B,** *Cystoisospora belli* visto em fezes humanas fixadas em formol, parcialmente esporulado. (Microscopia de campo claro, 400 ×. A barra de escala é de 15 µm.)

Tratamento

A reidratação é importante, como o é para qualquer doença diarreica grave. Ambas as infecções podem responder a tratamento com 160 mg de trimetoprim e 800 mg de sulfametoxazol tomados duas vezes por dia durante 7 a 10 dias. Pacientes infectados com HIV podem requerer um curso mais longo da terapia. O uso generalizado de profilaxia com trimetoprim-sulfametoxazol (Bactrim) para *Pneumocystis* tem reduzido a incidência de diarreia por coccidiose em pacientes com infecção pelo HIV. Nenhum tratamento específico tem sido recomendado para sarcocistose.

Prevenção

Na comunidade, evitar a contaminação da água e dos alimentos (principalmente vegetais e frutas) por fezes humanas ou de animais reduz o risco de transmissão. Lavar os vegetais e as frutas em água reduzirá a inoculação potencial, mas não eliminará todos os riscos. Sarcocistose pode ser evitada garantindo-se que a carne seja bem cozida.

Prognóstico

Artrite reativa, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Reiter, colecistite e colangite foram relatadas como complicações de uma enterite coccidiana, principalmente nos pacientes com AIDS. Caso contrário, o tratamento parece erradicar o organismo. Não se sabe se pode ocorrer reinfecção. Relatos de desenvolvimento extraintestinal de *C. belli* e *C. cayetanensis* sugerem a possibilidade de reinvasão do intestino com recrudescência subsequente de sinais e sintomas.

Outros Protozoários Entéricos

Vários outros protozoários transmitidos por contaminação oral-fecal têm sido associados a doença entérica (Tabela 353-1). Alguns se alojam no lúmen do intestino, outros invadem e se multiplicam no interior dos enterócitos. Protozoários intestinais devem ser considerados no diagnóstico diferencial de pacientes com diarreia persistente e sintomas abdominais, principalmente naqueles com história de viagem internacional recente. Um diagnóstico clínico é raramente possível; testes laboratoriais, principalmente quanto a ovos e parasitas nas fezes, estabelecem o diagnóstico. Microscopistas experientes são necessários, pois esses parasitas podem ser confundidos com detritos fecais. Protozoários patogênicos também devem ser diferenciados de comensais, tais como *Entamoeba coli*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba bütschlii*, *Pentatrichomonashominis* e *Chilomastix mesnili*. O tratamento consiste na reidratação e na administração de fármacos antiparasitários apropriados, conforme listados na Tabela 353-1[11] (Cap. 344).

Tabela 353-1

Outros protozoários entéricos

ORGANISMO	EPIDEMIOLOGIA	MANIFESTAÇÕES	TERAPIA*
Balantidium coli	Primariamente uma infecção de animais, especialmente porcos, mas também afeta o homem	Assintomática ou branda e com resolução espontânea; ocasionalmente mais grave com dor abdominal, sangue e muco nas fezes	Tetraciclina (500 mg quatro vezes por dia durante 10 dias). Alternativa: metronidazol (750 mg três vezes por dia por 5 dias) ou iodoquinol (650 mg três vezes ao dia por 20 dias)
Blastocystis hominis	Provavelmente mundial, incluindo a América do Norte; frequentemente encontrados concomitantemente com *Giardia lamblia*	A patogenicidade é debatida	A necessidade de tratamento é debatida, mas a melhora sintomática foi relatada com metronidazol (750 mg três vezes ao dia por 10 dias) ou trimetoprim-sulfametoxazol (800 mg SMX/160 mg TMP duas vezes ao dia durante 7 dias)
Dientamoeba fragilis	Distribuição mundial; frequentemente encontrada concomitantemente com oxiúros *Enterobius*	Frequentemente assintomática; diarreia	Paromomicina (25 a 35 mg/kg de peso corporal por dia em três doses por 7 dias), tetraciclina (500 mg quatro vezes ao dia por 10 dias), metronidazol (500 a 750 mg três vezes ao dia por 10 dias, ou iodoquinol (650 mg três vezes ao dia por 20 dias)
Microsporidia† (*Enterocytozoon bieneusi e Encephalitozoon intestinalis)*	Aparente distribuição mundial	Pacientes com AIDS com diarreia persistente e aquosa; casos autolimitados em pessoas imunocompetentes	Fumagilina oral (20 mg três vezes ao dia) foi eficaz para *E. bieneusi*, mas tem sido associada à trombocitopenia. Albendazol (400 mg duas vezes ao dia) tem sido eficaz para *E. intestinalis*. Tratamento com HAART pode levar a resposta clínica em pacientes infectados pelo HIV com diarreia microsporidial
Espécies de *Sarcocystis*	Patógenos comuns de animais, raros em humanos; adquiridos pela ingestão de carne de boi ou de porco contaminada	Frequentemente assintomáticos; náusea, vômitos, dor abdominal e diarreia podem ocorrer; enterite necrosante esinofílica tem sido relatada	Nenhuma terapia específica

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; HAART = terapia antirretroviral amplamente ativa; HIV = vírus da imunodeficiência humana.

* Com base nas recomendações do CDC, www.cdc.gov/parasites/az/index.html. Acessado em 9 de março de 2015. As dosagens e durações são para adultos.

† Associada à diarreia grave e persistente em pessoas com AIDS.

Referências Gerais

1. Vannier E, Krause PJ. Human babesiosis. *N Engl J Med*. 2012;366:2397–2407.
2. Hildebrandt A, Gray JS, Hunfeld KP. Human babesiosis in Europe: what clinicians need to know. *Infection*. 2013;41:1057–1072.
3. Herwaldt BL, Linden JV, Bosserman E, et al. Transfusion-associated babesiosis in the United States: a description of cases. *Ann Intern Med*. 2011;155:509–519.
4. Bloch EM, Lee TH, Krause PJ, et al. Development of a real-time polymerase chain reaction assay for sensitive detection and quantitation of Babesia microti infection. *Transfusion*. 2013;53:2299–2306.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)Babesiosis surveillance—18 states, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:505–509.
6. McHardy IH, Wu M, Shimizu-Cohen R, et al. Detection of intestinal protozoa in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol*. 2014;52:712–720.
7. Edwards T, Burke P, Smalley H, et al. Trichomonas vaginalis: Clinical relevance, pathogenicity and diagnosis. *Crit Rev Microbiol*. 2014:1–12.
8. Legua P, Seas C. Cystoisospora and cyclospora. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26:479–483.
9. AbuBakar S, Teoh BT, Sam SS, et al. Outbreak of human infection with Sarcocystis nesbitti, Malaysia, 2012. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:1989–1991.
10. Gibbs RA, Nanyonjo R, Pingault NM, et al. An outbreak of Cyclospora infection on a cruise ship. *Epidemiol Infect*. 2013;141:508–516.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Parasites. http://www.cdc.gov/parasites/az/index.html. Accessed March 9, 2015.

No Brasil

A babesiose no Brasil apresenta-se predominantemente como doença do viajante, embora já tenham sido descritos poucos casos autóctones, sendo o primeiro em 1983, em Pernambuco. Descreveu-se também a ocorrência de Babesia sp. em pequenos roedores, com prevalência de 27,3%. Dessas informações conclui-se, por seu potencial, que a babesiose pode se apresentar como doença emergente, no futuro, em nosso meio.

A tricomoníase é uma doença sexualmente transmissível altamente prevalente em nosso meio, tendo sido relatados 4,3 milhões de casos novos em 2006 (www.portaldasaude.gov.br). As demais protozooses se apresentam esporadicamente, sendo maior a repercussão clínica em pacientes com HIV/AIDS.

Bibliografia

Alecrim I, et al. Registro do primeiro caso de infecção humana por Babesia spp no Brasil. *Revista de Patologia Tropical*. 1983;12:11–29.

Gazeta GS, et al. Ocorrência de Babesia sp em pequenos roedores no Brasil. *Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 2004;56:741–744.

Cestódeos

A. Clinton White

Enrico Brunetti

Definição

Os Patógenos

Os parasitas cestódeos são integrantes do reino animal, subfilo Cestoda. Os organismos são caracterizados por várias fases do ciclo de vida, que se desenvolvem normalmente em hospedeiros distintos. A fase adulta é a tênia, que é adquirida através da ingestão de tecidos não cozidos que abrigam as formas larvais. Após a ingestão, as larvas excistam e o escólex se fixam nos intestinos. Os segmentos, chamados *proglótides*, se desenvolvem na base do escólex e são deslocados do escólex por novas proglótides para formar uma cadeia, ou tênia. O hospedeiro no qual a tênia se desenvolve é chamado de *hospedeiro definitivo*. A proglótide contém órgãos sexuais femininos e masculinos e produz uma grande quantidade de ovos. A proglótide ou seus ovos são descartados nas fezes. Os seres humanos são os hospedeiros definitivos de vários tipos de tênias diferentes, incluindo as espécies *Taenia*, *Diphyllobothrium* e *Hymenolepis nana*. Os humanos também podem ser hospedeiros acidentais das tênias caninas e felinas do gênero *Dipylidium* (Tabela 354-1).

Tabela 354-1

Infecções comuns por tênias em humanos

ORGANISMO	HOSPEDEIRO INTERMEDIÁRIO	NOME COMUM	APRESENTAÇÃO CLÍNICA	TRATAMENTO
Diphyllobothrium spp.	Peixe	Tênia do peixe	Segmentos passantes, anemia perniciosa	Praziquantel, niclosamida
Hymenolepis nana	Seres humanos	Tênia anã	Assintomática, diarreia	Praziquantel, niclosamida
Taenia saginata	Gado	Tênia da carne bovina	Assintomática, segmentos passantes	Praziquantel, niclosamida
Taenia asiatica	Porcos	Tênia asiática	Assintomática, vermes passantes	Praziquantel, niclosamida
Taenia solium	Porcos	Tênia da carne de porco	Assintomática, segmentos passantes	Praziquantel, niclosamida
Dipylidium caninum	Pulgas	Tênia canina	Segmentos passantes	Praziquantel, niclosamida

Os hospedeiros intermediários abrigam a forma larval do parasita. A infecção segue a ingestão dos ovos. Sob influência dos líquidos intestinais e gástricos, os ovos são chocados, liberando as larvas invasivas (oncosferas), que migram para os tecidos, formando a forma tecidual. As formas nos tecidos variam entre os organismos e podem incluir o cisticerco (uma vesícula contendo um único escólex invaginado), o *coenurus* (uma vesícula com vários escólex), a hidátide (estrutura cística com camada germinativa, que forma inúmeros protoscólex) ou o plerocercoide (forma sólida observada nas espécies *Spirometra*). Os seres humanos podem abrigar as formas intermediárias de *Taenia solium* (cisticercose), grupo *Echinococcus granulosus* (hidatidose cística), *Echinococcus multilocularis* (hidatidose alveolar) e, mais raramente, outros organismos (Tabela 354-2). Os humanos também podem servir de hospedeiros definitivos e intermediários para duas espécies, *T. solium* e *H. nana*. No caso de *T. solium*, os humanos são os hospedeiros obrigatórios da fase da tênia (tênia do porco), mas também podem abrigar a forma cística (cisticercose). No caso do *H. nana*, ambas as fases se desenvolvem normalmente em uma única pessoa, com a forma cisticercoide na parede intestinal e a tênia no lúmen.

Tabela 354-2

Infecções por cestódeos larvais em humanos

ORGANISMO	NOME COMUM	ÓRGÃOS ENVOLVIDOS
Taenia solium	Cisticercose	Cérebro, líquido cefalorraquidiano, olho, músculo
Grupo *Echinococcus granulosus*	Hidatidose cística	Fígado, pulmão, outros
Echinococcus multilocularis	Hidatidose alveolar	Fígado
Taenia multiceps, *Taenia* spp.	Cenurose	Cérebro, olhos
Espécie *Spirometra*	Esparganose	Tecido subcutâneo, vísceras

Infecções por tênias intestinais

Espécies *Diphyllobothrium* (Tênia do Peixe)

As tênias *Diphyllobothrium* são grandes parasitas segmentados adquiridos através da ingestão de peixes de água doce malcozidos ou em conserva (*sushi*, *sashimi*, *ceviche*, *carpaccio*, bolinho de peixe gefilte). As tênias se desenvolvem dentro de poucas semanas e podem sobreviver por mais de 10 anos.

Epidemiologia e biopatologia

A espécie *Diphyllobothrium* é encontrada no mundo todo, incluindo focos na Europa, Américas do Norte e do Sul e Ásia. Considera-se que 20 milhões de pessoas estejam infectadas no mundo todo. Dentre os principais focos, temos Rússia, Japão e América do Sul. Antigamente, a doença era endêmica na Escandinávia, onde, atualmente, quase não é diagnosticada.

Na maioria dos casos, a infecção traz pouco impacto no hospedeiro. No entanto, uma espécie, *Diphyllobothrium latum*, contém os receptores de vitamina B_{12} na superfície da tênia, que podem concorrer com o hospedeiro, causando deficiência da vitamina B_{12} (Cap. 164). Essa manifestação foi descrita apenas na Escandinávia.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Na maioria dos infectados, a espécie *Diphyllobothrium* produz poucos ou nenhum sintoma. Alguns podem apresentar queixas de sintomas gastrointestinais (desconforto abdominal, náusea, perda de peso). A principal manifestação clínica é a observação de proglótides sendo passadas para as fezes. A anemia perniciosa com sintomas de anemia ou neuropatia periférica pode se desenvolver com a infecção por *D. latum*. O diagnóstico depende da observação dos ovos operculados característicos nas fezes.

Tratamento e prevenção

Uma única dose oral de praziquantel (5 a 10 mg/kg) geralmente é adequada para a terapia (Tabela 354-3). Niclosamida pode ser usada como alternativa (2 g [adultos] ou 50 mg/kg [crianças] em uma única dose mastigada e engolida), mas não está disponível nos Estados Unidos. Os parasitas dos peixes podem ser mortos durante o cozimento (>56 °C, >5 minutos) ou congelamento (−20 °C, 24 horas). O peixe infectado também pode ser identificado durante uma inspeção.

Tabela 354-3

Terapia para infecções intestinais por tênia

	PRAZIQUANTEL	NICLOSAMIDA	NITAZOXANIDA
Dosagem			
Adultos	5 a 10 mg/kg para todas as faixas etárias (25 mg/kg para *Hymenolepis nana*)	2 g (4 comprimidos)	500 mg
Crianças >34 kg		1,5 g (3 comprimidos)	200 mg
Crianças 11 a 34 kg		1 g (2 comprimidos)	100 mg
Administração	Dose única	Dose única; os comprimidos devem ser mastigados e engolidos	Duas vezes ao dia durante 3 dias
Efeitos colaterais	Leves, mas frequentes: tontura, mialgia, náusea, vômito, diarreia, dor abdominal	Náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, sonolência, tontura, dor de cabeça, prurido	
Gravidez		Não há efeitos mutagênicos conhecidos; considerado seguro se indicado	

Hymenolepis nana

Hymenolepis nana é a tênia anã humana. *Hymenolepis diminuta*, a tênia do rato, também pode causar infecção em seres humanos.

Epidemiologia e biopatologia

A *H. nana* é extremamente prevalente no mundo todo, com estimativas de 50 a 75 milhões de pessoas infectadas. A infecção segue a ingestão dos ovos. As larvas são liberadas, invadem e se desenvolvem em formas cisticercoides nas vilosidades intestinais. Após alguns dias, o cisticercoide amadurece, invade o lúmen e é transformado em um escólex, formando pequenas tênias (até 5 cm de comprimento), que começam a produzir ovos em 2 a 3 semanas. A autoinfecção nos intestinos ou através da via fecal-oral pode causar infecção grave.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A maioria das infecções é assintomática. Contudo, algumas crianças podem ser infectadas por centenas de milhares de vermes, que provocam dores abdominais, fezes moles, diarreia e má absorção. O diagnóstico depende da observação dos ovos característicos nas fezes. Pode ser necessário obter mais de uma amostra.

Tratamento e prevenção

O praziquantel (15 a 25 mg/kg em uma única dose oral) geralmente é eficaz no tratamento da infecção por *H. nana*,[1] mas pode ser necessário repetir o tratamento em infecções mais pesadas (Tabela 354-3). Nitazoxanida (100 mg via oral duas vezes ao dia durante 3 dias para crianças de 1 a 3 anos, 200 mg via oral duas vezes ao dia durante 3 dias para crianças de 4 a 11 anos e 500 mg via oral duas vezes ao dia durante 3 dias para crianças maiores) é uma terapia alternativa razoável. A eficácia é de 75% a 82%. A niclosamida pode ser usada como outra opção. A transmissão se dá através da via fecal-oral e pode ser prevenida com a melhoria da higiene. A quimioterapia em massa foi utilizada para controlar a infecção em algumas populações.

Dipylidium caninum

O *Dipylidium caninum* é uma tênia comum em cães e gatos. Os cães são infectados pela ingestão de pulgas, que transportam a forma cisticercoide nas cavidades do corpo. As tênias também podem se desenvolver em crianças que engoliram pulgas. É amplamente disseminada, mas as infecções em seres humanos são raras.

Manifestações clínicas e diagnóstico

As infecções podem ser assintomáticas. Em alguns casos, as proglótides móveis podem ser observadas nas fezes. A proglótide é semelhante aos grãos de arroz quanto ao tamanho e à forma. O diagnóstico depende da identificação de ovos nas fezes ou identificação das proglótides.

Tratamento e prevenção

Não há estudos controlados para o tratamento de infecção por *Dipylidium*, mas é provável que esta responda aos regimes usados para outras tênias (Tabela 354-3). A principal medida de prevenção é o tratamento dos animais de estimação contra pulgas e tênias.

Taenia saginata

Teníase refere-se à infecção com a forma da tênia de uma das três espécies *Taenia*. A *Taenia solium* e a *Taenia asiatica* são adquiridas com a ingestão de carne de porcomalcozida. A *Taenia saginata*, a tênia da carne vermelha, é uma infecção intestinal comum no mundo todo. O gado é o hospedeiro intermediário, abrigando os cisticercos teciduais nos músculos. Os seres humanos são obrigatoriamente o hospedeiro definitivo, abrigando a forma da tênia.

Epidemiologia e biopatologia

A *T. saginata* é comum no mundo todo em áreas onde há criação de gado e o material fecal humano contamina os pastos. Acredita-se haver cerca de 45 a 60 milhões de pessoas infectadas. É encontrada na maioria dos continentes. Foram observados índices muito altos (>20% da população) na África, Bali e Tibet. Também é endêmica no Oriente Médio, nas Américas e na Europa. A *T. saginata* também é comum em outras partes da Ásia, mas muitos dos estudos epidemiológicos não diferenciam *T. saginata* da *T. asiática*.

As tênias *T. saginata* são adquiridas através da ingestão de carne malcozida. O escólex se fixa na parede intestinal e as proglótides se formam na base do escólex. As proglótides aumentam de tamanho gradualmente e são deslocadas do escólex por novas proglótides. A cadeia de proglótides pode chegar a uma extensão de 30 pés (9,1 metros). As proglótides terminais são descartadas periodicamente nas fezes. Essas geralmente são brancas e medem 2 a 3 cm de comprimento, 0,5 a 1 cm de largura e 1 a 2 mm de espessura.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Sintomas leves (p. ex., náusea, desconforto abdominal, anorexia e prurido) podem ser observados. As proglótides móveis podem causar desconforto à medida que saem do ânus ou podem ser observadas nas fezes.

As ovas também podem ser vistas nas fezes. As ovas têm 40 µm de diâmetro, são envoltas por estrias radiais marrons e os embriões possuem seis ganchos. Entretanto, as ovas de três espécies de *Taenia* são morfologicamente indiferenciáveis. As proglótides da *T. solium* podem ser diferenciadas através da contagem do número de ramos uterinos (≥14 ramos sugerem *T. saginata*). Contudo, as proglótides da *T. saginata* não podem ser imediatamente diferenciadas das de *T. asiática*.

Tratamento, prevenção e prognóstico

A teníase pode ser tratada com praziquantel em uma única dose (Tabela 354-3). Doses únicas de niclosamida também são eficazes. A nitazoxanida também tem sido utilizada para casos de *T. saginata*. A teníase pode ser prevenida por meio da inspeção da carne. Além disso, o cozimento a 56 °C por 5 minutos ou o congelamento a −20 °C por 7 ou 10 dias destrói as larvas infectantes. Apenas os sintomas mais simples são observados e, eventualmente, são autolimitados com ou sem tratamento.

Tênia asiática

A *T. asiática* é uma das causas da teníase na Ásia, denominada *teníase asiática.* A infecção é adquirida através da ingestão de carne de porco malcozida. Os porcos são infectados ao ingerir ovas de tênias transportadoras. A *T. asiatica* já foi amplamente relatada na China, Taiwan, Coreia, Indonésia e sudeste da Ásia. As manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e prevenção da infecção por *T. asiatica* são semelhantes aos da infecção por *T. saginata*.

Taenia solium

A *T. solium*, também conhecida como tênia do porco, pode causar tanto a infecção por tênia quanto a infecção larval, denominada *cisticercose.* As infecções pela tênia *T. solium* são causadas pela ingestão de carne de porco malcozida e infectada. O escólex evagina-se e é fixado nos intestinos, formando as proglótides. As proglótides amadurecem gradualmente e são separadas do escólex por novas proglótides. Os vermes adultos geralmente têm entre 10 a 20 pés (3,05 a 6,1 m) de comprimento. Dentro das proglótides maduras, há milhares de ovas microscópicas em desenvolvimento. As ovas podem ser excretadas nas fezes ou descartadas com a proglótide. Em contrapartida, a ingestão de ovas resulta no desenvolvimento da infecção larval, chamada cisticercose (ver adiante). Assim, a tênia transportadora traz risco de autoinfecção, bem como de infectar outras pessoas.

Epidemiologia e biopatologia

A *T. solium* é comum no mundo todo em áreas onde os porcos são criados e em que estes têm acesso aos restos fecais de seres humanos. Acredita-se que apenas alguns milhares de pessoas abriguem essa forma de tênia. A infecção pela tênia do porco é altamente endêmica na América Latina, África subsaariana, sul da Ásia e sudeste da Ásia.

As tênias *T. solium* são adquiridas através da ingestão de carne de porco malcozida. O escólex se fixa na parede intestinal e as proglótides se formam na base do escólex. As proglótides aumentam de tamanho gradualmente e são deslocadas do escólex por novas proglótides. As proglótides terminais são descartadas periodicamente nas fezes. Essas geralmente são brancas, com 2 cm de comprimento, 0,5 a 1 cm de largura e 1 a 2 mm de espessura.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Sintomas leves (p. ex., náusea, desconforto abdominal, anorexia e prurido) podem ser observados. As proglótides podem ser observadas nas fezes. O diagnóstico é feito pelo achado de ovas nas fezes. Os óvulos têm 40 µm de diâmetro, são envoltos por estrias radiais marrons e os embriões possuem seis ganchos, sendo morfologicamente indiferenciáveis dos óvulos das outras espécies de *Taenia*. As proglótides podem ser diferenciadas das da *T. saginat*a e *T. asiatica* através da contagem do número de ramos uterinos (<14 ramos sugerem *T. solium*).

Tratamento e prevenção

A teníase pode ser tratada com praziquantel em uma única dose. Doses únicas de niclosamida também são eficazes. A teníase pode ser prevenida com a inspeção da carne de porco. Além disso, o cozimento a 56 °C por 5 minutos ou congelamento a −20 °C por 7 ou 10 dias destrói as larvas infectantes. As medidas atuais para controle incluem quimioterapia em massa para populações inteiras com uso de praziquantel. Os programas de controle mais abrangentes incluem quimioterapia em massa para eliminar as tênias transportadoras, tratamento da cisticercose suína com medicamentos como oxfendazol, e melhora na higiene para limitar o acesso dos porcos aos restos fecais humanos.

Infecções por cestódeos teciduais (cistos)

Taenia solium (Cisticercose)

Definição

A *T. solium* é a causa da infecção larval humana chamada cisticercose. O hospedeiro normal das formas larvais (cisticerco) são os porcos. Quando ingeridos pelos porcos, os óvulos são chocados, liberando larvas invasivas (chamadas *oncosferas*), que invadem os intestinos, migram para os tecidos (principalmente os músculos) e transformam-se em cisticercos nos tecidos. O cisticerco consiste em uma vesícula translúcida fina que contém um escólex invaginado, que está pronto para formar a tênia depois de ser ingerido pelo hospedeiro humano. As ovas também são infecciosas para as pessoas, incluindo a tênia transportadora. As ovas pegajosas se fixam nas mãos da tênia transportadora e são transmitidas pela via oral para o transportador ou contatos próximos. Após a ingestão, as ovas podem migrar para os tecidos e formam cistos (cisticercose). A presença de cisticerco no sistema nervoso central é denominada *neurocisticercose.*[2] A neurocisticercose inclui cisticercos no parênquima cerebral (neurocisticercose parenquimatosa) e cisticercos nos ventrículos, espaço subaracnóideo, coluna e olho (neurocisticercose extraparenquimatosa).

Epidemiologia

A cisticercose é encontrada em todas as regiões do mundo onde porcos são criados em contato com os restos fecais humanos. Estima-se que 60 milhões de pessoas estejam infectadas com os cisticercos da *T. solium*. Contudo, os dados exatos sobre a incidência e prevalência estão disponíveis apenas por um número limitado de estudos, em decorrência da exigência de estudos de neuroimagem para fazer o diagnóstico. No século XIX, a infecção foi altamente endêmica na Europa. Entretanto, com a melhoria dos padrões de vida, a transmissão local é atualmente limitada a algumas regiões rurais no sudeste e leste europeu. A cisticercose é amplamente disseminada em regiões rurais da América Latina. Foram relatadas altas taxas de prevalência em partes do México, Guatemala, Honduras, Equador, Brasil e Bolívia. Em regiões endêmicas, mais de 10% da população pode apresentar anomalias nos estudos de neuroimagem consistentes com a neurocisticercose. Estudos destacaram a importância da cisticercose na África subsaariana. A cisticercose é amplamente disseminada na Índia, Nepal, sudeste da Ásia e partes da China. Na Índia, a neurocisticercose se apresenta, mais comumente, com lesões únicas reforçadas, que são o principal tipo de lesão associada a distúrbios convulsivos no país. Nos Estados

Unidos, aproximadamente 2.000 casos são diagnosticados todos os anos. A maioria deles envolve imigrantes de regiões criadoras de porcos no México e América Latina. Contudo, há também casos importados da Ásia e algumas infecções adquiridas localmente.

Biopatologia

Para a cisticercose, a patogênese e a fisiopatologia variam de acordo com a localização do cisticerco e a resposta inflamatória do hospedeiro. Os cisticercos do parênquima cerebral inicialmente suprimem a resposta inflamatória do hospedeiro. Após um período silencioso, estimado em alguns anos, os cisticercos perdem a capacidade de suprimir a resposta inflamatória do hospedeiro, causando uma inflamação parenquimatosa, que, normalmente, se manifesta por convulsões. Os cisticercos induzem uma resposta granulomatosa, que gradualmente degrada os parasitas. Em alguns casos, as lesões se resolvem. Contudo, em outros, a degradação leva à formação de granulomas calcificados. Essas lesões calcificadas podem ficar intermitentemente inflamadas (conforme evidenciado pelo edema ou ressonância magnética [RM] com contraste) e podem provocar convulsões recorrentes durante anos. Em alguns casos, os cisticercos se desenvolvem dentro dos ventrículos cerebrais e podem, mecanicamente, causar hidrocefalia obstrutiva. Os cisticercos do espaço subaracnóideo podem causar aracnoidite crônica, que pode se manifestar por vasculite e acidente vascular cerebral, ocasionando hidrocefalia comunicante, meningite basilar e, em alguns casos, efeito de massa. Os cisticercos também podem se desenvolver na coluna (manifestado como radiculite), olho, tecido subcutâneo e músculo.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas variam de acordo com a localização dos cisticercos e as respostas associadas do hospedeiro (Fig. 354-1).[3,4] A neurocisticercose pode levar a um espectro de alterações cognitivas, que varia do comprometimento em um único domínio, a deficiência cognitiva, até ocasionalmente demência. Todas as formas da doença podem estar associadas a dores de cabeça. No geral, os cisticercos parenquimatosos estão associados a convulsões,[5] enquanto a cisticercose ventricular e subaracnóidea está associada à hidrocefalia.

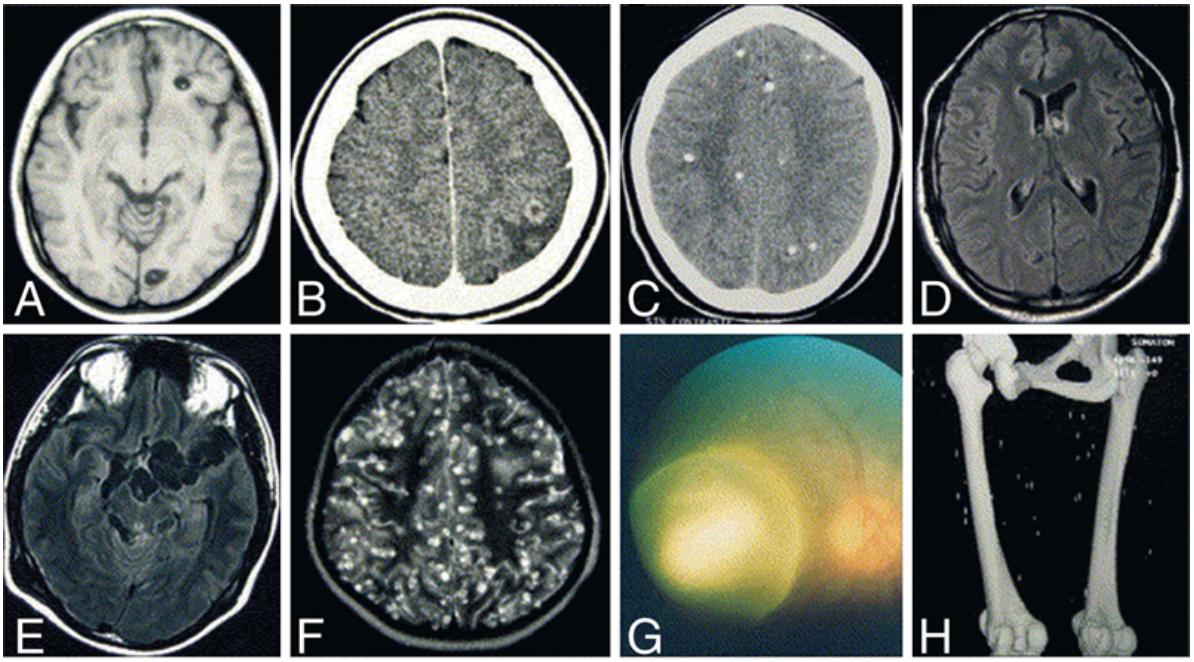

FIGURA 354-1 A neurocisticercose humana pode ser classificada com base nos estudos de neuroimagens.
A, Lesões císticas múltiplas. **B,** Lesão única reforçada. **C,** Calcificações múltiplas. **D,** Cisticercos intraventriculares. **E,** Cisticercos subaracnoides. **F,** Infecção difusa com edema cerebral, denominada encefalite cisticercal. **G,** Cisticercos oculares. **H,** Calcificações musculares difusas. (Reimpressa de Garcia HH, Del Brutto OH. Neurocysticercosis: updated concepts about an old disease. *Lancet Neurol.* 2005;4:653-661.)

Lesão Única Reforçada

Uma única lesão reforçada é a manifestação mais comum da cisticercose na Índia e Estados Unidos. Os pacientes normalmente apresentam convulsões, que podem ser focais ou focais com generalização secundária. Muitos têm uma única crise convulsiva ou algumas crises durante o período no qual o cisticerco está se degenerando, mas finalmente a duração das convulsões é autolimitada na maioria dos casos. Contudo, alguns desenvolvem lesões calcificadas, que são um fator de risco para convulsões recorrentes.

Cisticercos Parenquimatosos Múltiplos

Em pacientes com lesões múltiplas, a principal apresentação envolve convulsões, associadas à inflamação parenquimatosa. Ao contrário dos que possuem lesões únicas, as convulsões têm maior probabilidade de recorrência.

Lesões Calcificadas

Muitos pacientes não se apresentam até terem lesões calcificadas. Os pacientes com lesões calcificadas podem desenvolver convulsões recorrentes durante um período de anos.

Cisticercos Ventriculares

Os cisticercos usualmente se manifestam por hidrocefalia obstrutiva. O paciente pode apresentar dor de cabeça, náusea, vômito, tontura, estado mental alterado ou papiledema com visão alterada. Esta é uma emergência médica e pode ser fatal se não for tratada.

Cisticercos Subaracoides

Os cisticercos nas cisternas basilares geralmente são acompanhados por cisticercos em outras localidades, incluindo cisticercos parenquimatosos ou calcificações, cisticercos ventriculares e cisticercos espinal ou ocular. Os pacientes podem apresentar doença atribuível aos cisticercos nesses locais. Os cisticercos das cisternas basilares são mais propensos a causar aracnoidite. As manifestações de aracnoidite podem incluir envolvimento vascular (derrames dos vasos grandes e pequenos), sinais da meninge ou ocasionar hidrocefalia (dores de cabeça, náusea, vômito, tontura e estado mental alterado).

Diagnóstico

As principais manifestações clínicas da neurocisticercose (como convulsões e hidrocefalia) não são específicas, e é difícil identificar os parasitas. As principais ferramentas utilizadas para diagnosticar a neurocisticercose são os estudos de neuroimagens. A tomografia computadorizada (TC) é sensível para identificar calcificações parenquimatosas, que aparecem como nódulos de 2 a 5 mm. A TC também pode revelar cisticercos parenquimatosos ou hidrocefalia obstrutiva. A RM é mais sensível para identificar os cisticercos, principalmente no espaço subaracnóideo e ventrículos. As sequências de aquisição imaginológica tridimensional FIESTA (do inglês, *fast imaging employing steady-state acquisition*) são particularmente eficazes para cisticercos ventriculares. Os cisticercos normalmente são redondos, com 1 a 2 cm de diâmetro. O fluido cístico geralmente é isodenso com o líquido espinal. Em cisticercos não inflamados, as paredes podem não estar visíveis. Contudo, a maioria dos

casos demonstra realce das paredes do cisto ou tecidos circundantes e edema associado. Em alguns casos, o escólex pode ser visível como um nódulo sólido de 1 a 2 mm, cilíndrico ou espiral do lado das lesões císticas. Os testes sorológicos são úteis para confirmar o diagnóstico. Os ensaios que usam antígeno bruto, incluindo o ensaio imunoabsorvente ligado à enzima, estão associados a más sensibilidade e especificidade e não são confiáveis. O ensaio *imunoblot* usando glicoproteínas de membrana semipurificada é altamente específico para o diagnóstico. A sensibilidade é excelente nos casos de cisticercos parenquimatosos múltiplos ou extraparenquimatosos. Contudo, a sensibilidade é baixa nos indivíduos com lesões únicas reforçadas e apenas calcificações. Os ensaios de detecção do antígeno são sensíveis e mais específicos para casos viáveis e estão cada vez mais disponíveis nos Estados Unidos.

Tratamento

O tratamento varia de acordo com as manifestações clínicas e forma de infecção. As convulsões devem ser tratadas com medicamentos antiepilépticos (Cap. 403). Fenitoína e carbamazepina são usualmente utilizadas e podem controlar as convulsões. Os novos medicamentos antiepilépticos podem ser mais eficazes. Não há parasitas viáveis apenas com lesões calcificadas, então, a principal medida é controlar os sintomas (p. ex., medicamentos antiepilépticos para tais convulsões). Nos pacientes que apresentam hidrocefalia, a cirurgia para restabelecer o fluxo do líquido cefalorraquidiano é o passo inicial e crítico para o tratamento. O papel dos medicamentos antiparasitários (Cap. 344) varia de acordo com a forma de infecção. Estudos aleatórios controlados demonstraram resolução mais rápida das lesões parenquimatosas císticas com menor número de convulsões generalizadas nos indivíduos tratados com corticoesteroides e albendazol (15 mg/kg/dia em duas doses diárias) comparados aos indivíduos tratados com placebo.[A1] Praziquantel (50 a 100 mg/kg/dia em três doses diárias) pode ser usado como alternativa. Existem dados emergentes sobre a utilização dos dois fármacos em combinação, a qual pode ter uma maior atividade cisticida.[A2] Vários estudos clínicos em pacientes com lesões únicas reforçadas demonstraram uma resolução radiológica ligeiramente mais rápida e menor número de convulsões em indivíduos tratados com esteroides ou medicamentos antiparasitários.[A3] No entanto, os benefícios de esteroides, até em doses elevadas, não são drásticos.[A4] Para pacientes com cisticercos nos ventrículos, o tratamento geralmente envolve a remoção dos cisticercos, que pode ser mais bem obtida com a neuroendoscopia.[6] Contudo, a principal abordagem alternativa é a colocação de um *shunt* ventriculoperitoneal. O uso crônico de esteroides e os medicamentos antiparasitários diminuem o índice de insucesso do *shunt*, que geralmente resulta da coagulação do *shunt* pelos cisticercos ou detritos proteicos. Não há estudos controlados sobre o tratamento da cisticercose subaracnoide. No entanto, a opinião de especialistas apoia o tratamento da cisticercose subaracnoide com cursos prolongados de antiparasitários (p. ex., albendazol durante meses), doses mais elevadas de albendazol, ou combinações de albendazol e praziquantel. Medicamentos anti-inflamatórios crônicos (p. ex., prednisolona 1 mg/kg/dia, ou 24 mg/dia de dexametasona) são também extremamente importantes. Os pacientes que serão tratados com corticoides crônicos devem ser rastreados para *Mycobacterium tuberculosis* e infecções por *Strongyloides* antes do início da terapia com corticoides. O metotrexato é cada vez mais recomendado como um agente poupador de corticoides. Os pacientes com hidrocefalia devem ser tratados com desvio do líquido cefalorraquidiano (p. ex., *shunt* ventriculoperitoneal). Antes do tratamento com medicamentos antiparasitários, os pacientes devem passar por uma análise de fundo de olho. Os parasitas intraoculares podem desenvolver respostas inflamatórias bruscas após tratamento com medicamentos antiparasitários. Como essa inflamação pode ocasionar cegueira, a maioria das autoridades recomenda a extração dos parasitas antes da terapia antiparasitária. Entretanto, também há relatos de tratamento de parasitas intraoculares com medicamentos antiparasitários.

Prognóstico

O prognóstico varia significativamente entre as diferentes formas de neurocisticercose. As lesões parenquimatosas realçadas e as lesões parenquimatosas císticas por fim se resolvem, mas isso pode levar meses ou até anos. Os pacientes com calcificações apresentam risco de convulsões recorrentes durante a vida. Os pacientes com doença ventricular ou subaracnóidea apresentam maior risco de morbidade e mortalidade. Contudo, uma série de casos recentes não apresentou óbito com o tratamento ideal.

Hidatidose Cística (grupo *Echinococcus granulosus*)

Definição

A equinococose cística (EC), também conhecida como hidatidose cística, é causada pelo estágio larval de cestódeos do complexo *Echinococcus granulosus*. Inicialmente, acreditava-se que todos esses parasitas eram uma única espécie, *E. granulosus*. Contudo, estudos moleculares mostraram que *E. granulosus* compreende uma série de espécies e genótipos diferentes. Nos seres humanos, as manifestações clínicas variam de infecções assintomáticas até severas e doença potencialmente fatal.

Os cistos de *Echinococcus* compreendem um tecido hospedeiro periparasitário (pericisto ou adventício), que engloba o endocisto larval e o endocisto em si. O endocisto tem uma camada externa, laminada e acelular e uma camada interna, ou germinativa, que dá origem às cápsulas de cria e protoscólex. O cisto é preenchido por um líquido claro, várias cápsulas de cria e protoscólex. Alguns cistos também podem abrigar cistos irmãos de tamanhos variados. As protoscólex convertem as tênias no hospedeiro canino definitivo, mas também podem formar novos cistos quando liberadas nos tecidos de mamíferos.

Epidemiologia

A espécie *E. granulosus* está presente em todos os continentes e em áreas tropicais, subtropicais, temperadas e circumpolares. A maior prevalência desse parasita foi observada em partes da Eurásia, África, Austrália e América do Sul. Dentro das regiões endêmicas, a prevalência de parasitas varia de esporádica a alta, mas apenas alguns países podem ser considerados livres de *E. granulosus*.

É difícil determinar a verdadeira incidência da EC em decorrência da lenta taxa de crescimento e apresentação clínica variável. A maioria dos relatórios epidemiológicos é fundamentada em pesquisas cirúrgicas e feitas em hospitais, que subestimam, e muito, os índices atuais de infecção, principalmente em grupos de baixo poder socioeconômico com acesso limitado ao diagnóstico e tratamento.

Contudo, desde meados da década de 1980, as pesquisas baseadas na comunidade em massa e usando ultrassons portáteis foram conduzidas em área rurais mais remotas do mundo. A sensibilidade e a especificidade do ultrassom mostraram-se superiores às da sorologia em pesquisas de prevalência. Esses estudos mostraram a carga real da doença, descobrindo índices de infecção populacional de até 6,6%.

A espécie *E. granulosus* existe como um complexo de espécies e cepas que diferem em vários aspectos, que podem causar impacto na epidemiologia, patologia e controle da EC. Atualmente, foram identificados 10 genótipos distintos (G1 a G10). Algumas espécies distintas foram identificadas (*Echinococcus equinus*, *Echinococcus ortleppi*). A maioria dos isolados de *E. granulosus* de pacientes humanos aparece no genótipo de ovelhas (G1).

Manifestações clínicas

A apresentação da EC humana é variada.[6] Os pacientes buscam auxílio médico quando um cisto grande possui efeito mecânico sobre a função do órgão ou a ruptura de um cisto causa reações de hipersensibilidade aguda. O cisto em geral é diagnosticado incidentalmente durante um ultrassom, radiografia do tórax ou imagens corporais realizadas por qualquer outra razão clínica. O fígado é a localidade mais frequente dos cistos equinocócicos, representando cerca de 70% dos casos.[7,8] Os pulmões são a segunda localidade mais comum. Entretanto, a EC pode ocorrer ocasionalmente em qualquer outro órgão.

Os sintomas comuns são desconforto e dor na parte superior do abdome, falta de apetite e massa abdominal. Os achados físicos incluem hepatomegalia, massa palpável na superfície do fígado ou outros órgãos, e distensão abdominal. Outras manifestações incluem icterícia, dores semelhantes à cólica, hipertensão portal, ascite e compressão da veia cava inferior. Se os cistos do pulmão se rompem nos brônquios, os sintomas podem incluir tosse intensa, gosto salgado na boca ou vômito de material hidático e membranas císticas. Os pacientes podem apresentar uma massa no tórax, dor no peito, tosse crônica, pneumotórax, pneumonite eosinofílica, efusão pleural, embolismo pulmonar parasitário, hemoptise ou biliptise. Os cistos do coração podem provocar uma massa cardíaca, efusão pericárdica e embolismo. Os cistos no peito precisam ser diferenciados de neoplasias. Os cistos localizados na espinha e cérebro podem provocar graves sintomas neurológicos, incluindo paralisia e convulsões.

Diagnóstico

O diagnóstico da EC é baseado nos métodos de estudo de imagens e na sorologia, mas a sorologia possui apenas um papel confirmatório. Os testes laboratoriais de rotina não são específicos. A ruptura do cisto na árvore biliar pode causar elevação da fosfatase alcalina, às vezes associada à hiperamilasemia e eosinofilia (em até 60%

dos casos). A menos que o cisto rompa, a eosinofilia é de baixa classificação ou está ausente.

Exames por Imagem

As ferramentas modernas de imagens (ultrassom, TC e, em menor grau, RM) são importantes para o diagnóstico e tratamento clínico da EC. O ultrassom é a opção de procedimento para o diagnóstico da EC assintomática. Ele também é útil para realizar estudos longitudinais, como monitoramento da resposta dos cistos ao tratamento e registro da taxa de crescimento do cisto. Em 2003, o *Informal Working Group on Echinococcosis* da Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs uma classificação padronizada dos ultrassons (Fig. 354-2). Essa classificação define seis estágios do cisto que são distribuídos em três grupos clínicos. O grupo ativo engloba os cistos em desenvolvimento, que podem ser uniloculares (CE1) ou multivesiculares com cistos irmãos (CE2), sendo geralmente considerados viáveis. O grupo transicional (CE3) contém cistos que geralmente estão começando a se degenerar. Há dois tipos de CE3: o "sinal de lírio na água" para as membranas flutuantes, que atualmente é conhecido como subclasse CE3a, e os cistos predominantemente sólidos com cistos irmãos, ou subclasse CE3b. Essa subdivisão é baseada na diferente resposta ao tratamento percutâneo (visto mais adiante) e albendazol, que geralmente é bom para o CE3a e ruim para o CE3b. Um estudo com o uso de espectroscopia por ressonância magnética mostrou que CE3a e CE3b possuem diferentes características metabólicas. O grupo inativo (classes CE4 e CE5) apresenta involução e sinais de solidificação do conteúdo do cisto com graus crescentes de calcificação, sendo quase sempre considerado não viável.

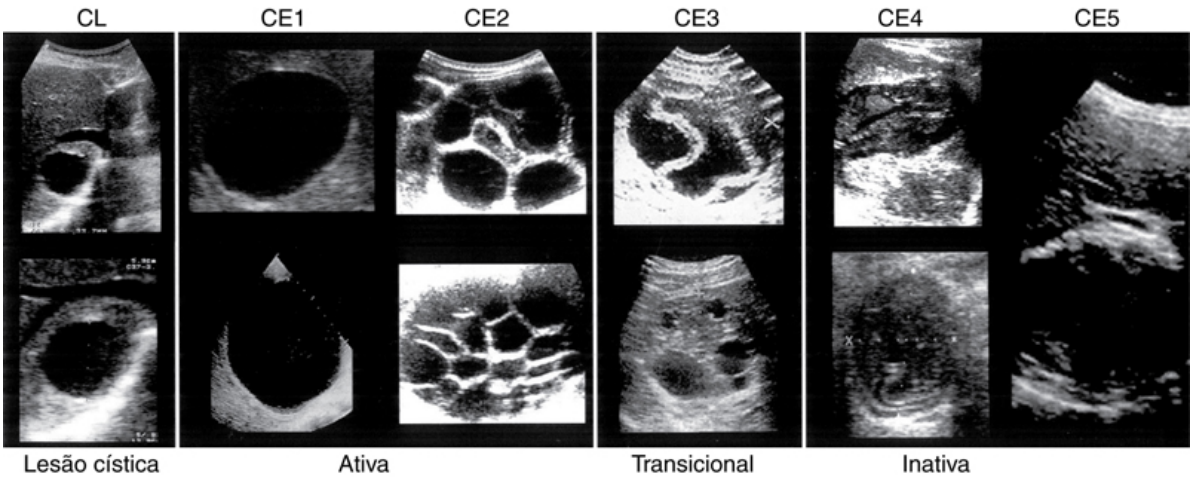

FIGURA 354-2 ***Informal Working Group on Echinococcosis* da OMS padronizou a classificação da ultrassonografia da equinococose cística.** As lesões CL são lesões císticas que não possuem parede distinta e podem apresentar outros diagnósticos. As lesões CE1 são lesões císticas com parede visível que podem apresentar protoscólex ("areia hidática"). As lesões CE2 incluem septos internos. As lesões CE3 podem ser separadas da parede (CE3a, linha superior) ou possuir cistos irmãos com espessamento interno (CE3b, linha inferior). As lesões CE4 são lesões heterogêneas com degeneração. As lesões CE5 apresentam calcificação espessa.

A TC tem a vantagem de investigar qualquer órgão, detectando pequenos cistos localizados fora do fígado, localizando-os precisamente e, às vezes, diferenciando os cistos parasitários dos não parasitários. A RM possui algumas vantagens sobre a TC na avaliação das lesões residuais pós-cirúrgicas, recorrências e determinadas infecções extra-hepáticas, como infecções cardíacas. Além disso, um estudo mostrou que a RM reproduz as características ecográficas da EC melhor do que a TC. Se a ecografia não puder ser realizada devido à localização do cisto ou por razões específicas do paciente, a RM em ponderações de T2 longo é preferível à TC. As radiografias simples são usadas para cistos nos pulmões, ossos e músculos, além da detecção de cistos calcificados.

Sorologia

Os testes sorológicos são úteis para a confirmação de diagnósticos por imagem presumível. Contudo, há muitos testes disponíveis que não são padronizados. A sensibilidade varia com a localização dos cistos. Os cistos hepáticos têm maior probabilidade de produzir uma resposta imunológica do que os cistos pulmonares, cérebro ou esplênicos. Os resultados dos testes sorológicos geralmente são positivos quando o endocisto é descolado (CE3a) e nos estágios ativo (CE2) e transitório (CE3b). Os resultados dos testes sorológicos geralmente são negativos em pacientes com cistos inativos (CE4 e CE5). A titulação tende a diminuir lentamente quando o cisto fica inativo (CE4, CE5) e após cirurgias radicais. As titulações permanecem positivas após cirurgias conservadoras, nas quais a fonte de antígeno (camada germinativa) não foi totalmente removida. As titulações de anticorpos aumentam imediatamente após os tratamentos médicos e percutâneos em função da mobilização do antígeno após o rompimento da integridade do cisto.[9]

Outros Procedimentos Diagnósticos

A aspiração com agulha fina do cisto, realizada sob orientação ultrassonográfica, em abordagem trans-hepática, sob revestimento anti-helmíntico, é útil para a diferenciação da EC, neoplasias malignas, abscessos e cistos não parasitários. O procedimento deve ser realizado na presença de um anestesista que esteja preparado para lidar com a reação anafilática, rara, mas possível.

Tratamento

O tratamento adequado depende de fatores individuais do paciente, das características do cisto, dos recursos terapêuticos disponíveis e da preferência do médico. Há poucos estudos clínicos aleatórios que avaliam as opções de tratamento, de modo que há um baixo nível de evidências que apoiam a preferência de uma determinada modalidade terapêutica.

Cirurgia

Por muito tempo, a cirurgia foi a única opção de tratamento do EC. Contudo, nas últimas duas décadas, o tratamento médico, procedimentos percutâneos e uma abordagem "observe e aguarde" foram introduzidos com eficácia e acabaram substituindo a cirurgia como opção de tratamento para casos selecionados. A cirurgia continua sendo a principal terapia nos casos de cistos complicados (ruptura, fístula biliar, compressão das estruturas vitais, superinfecção, hemorragia), cistos com grandes chances de romper ou cistos grandes com muitas vesículas irmãs que não são adequados para tratamentos percutâneos. A cirurgia pode ser realizada como procedimento aberto, tanto com técnicas conservadoras quanto radicais, ou de forma laparoscópica, mas há controvérsias quanto à segurança e à técnica mais eficaz, e em quais casos devem ser aplicadas. Em todos os casos, a profilaxia com albendazol pré-operatório, desde 1 semana antes da cirurgia até 4 semanas depois, é recomendada como medida de precaução para minimizar o risco de derramamento de líquido e consequente equinococose secundária da semeadura de protoscólex na cavidade abdominal. Algumas autoridades também tratam com praziquantel.

Tratamentos Percutâneos

As técnicas percutâneas oferecem uma alternativa para a cirurgia e derivados de benzimidazol. Essas modalidades de tratamento têm como objetivo destruir a camada germinativa com agentes escolicidas ou evacuar todo o endocisto. O método mais popular que objetiva destruir a camada germinativa é o PAIR (punção, aspiração, injeção de agente escolicida e reaspiração). Muitas técnicas de cateterização modificadas são utilizadas para evacuar o endocisto e, geralmente, são reservadas para cistos difíceis de serem drenados ou que tendem a recorrer após o PAIR, tais como os cistos multivesiculados ou cistos com conteúdo

predominantemente sólido e cistos irmãos. Cada vez mais artigos relataram a segurança no tratamento de cistos equinocócicos abdominais, principalmente hepáticos. Em um estudo em 5.943 punções percutâneas de cistos de equinococos, ocorreu anafilaxia letal em 0,03% dos procedimentos, ao passo que as reações alérgicas reversíveis complicaram 1,7% dos procedimentos. A administração profilática de albendazol por pelo menos 30 dias após a punção é uma medida de precaução que deve sempre acompanhar o PAIR. O PAIR é sempre bem-sucedido em induzir solidificação permanente em cistos CE1 e CE3a. Alguns relatos com acompanhamento em longo prazo indicam que os cistos multivesiculares (p. ex., CE2 e CE3b) tendem a recorrer repetidamente após o PAIR.

Quimioterapia

O albendazol (Cap. 344) é a opção de medicamento antiparasitário para tratamento da EC. É administrado via oral em uma dose de 10 a 15 mg/kg/dia; a administração deve ser contínua sem interrupções no tratamento. Contudo, a dosagem ideal e a duração ideal do tratamento com albendazol não foram avaliadas formalmente, e os dados de pequenos estudos clínicos não levam em conta as características dos cistos. Uma revisão sistemática recente sobre o efeito do albendazol mostrou que a eficácia do medicamento pode ter sido exagerada em estudos não aleatórios e retrospectivos anteriores. O albendazol induz a solidificação de cistos CE1 e CE3a pequenos e médios, enquanto possui pouco efeito sobre cistos gigantes CE1 e CE3a (diâmetro >10 cm). Não possui efeitos na maioria dos casos de CE2 e CE3.

Os efeitos colaterais do benzimidazol (Cap. 344) incluem hepatotoxicidade, leucopenia, trombocitopenia e alopecia. Aumentos nas aminotransferases podem ser devidos à eficácia relacionada ao medicamento ou à toxicidade real do medicamento. Enquanto os riscos teratogênicos são teóricos, é boa prática evitar seu uso durante a gestação, sempre que possível, e retardar o tratamento para depois do nascimento (a menos que seja absolutamente necessário).

Observar e Aguardar

Os cistos hepáticos inativos livres de complicações, como a compressão de órgãos adjacentes, estão cada vez mais sendo monitorados sem ser tratados.[10] Estudos prospectivos precisam ser realizados para confirmar a segurança dessa opção.

Acompanhamento

O acompanhamento é crucial para avaliar a eficácia do tratamento. O acompanhamento em longo prazo, geralmente por mais de 5 anos, é necessário para avaliar recorrências locais, que foram relatadas em até 10 anos depois do tratamento aparentemente bem-sucedido. Quando a combinação de estudos de imagem e sorologia é inconclusiva, a aspiração com agulha fina deve ser realizada para garantir a viabilidade do conteúdo do cisto.

Hidatidose Alveolar (*Echinococcus multilocularis*)

A hidatidose alveolar é causada pelas formas teciduais do Echinococcus multilocularis. Nos tecidos, mais comumente no fígado, o *E. multilocularis* cresce como uma massa de brotamento em vez de uma grande lesão cística. Os tecidos assemelham-se aos tecidos pulmonares, daí o nome "alveolar". Os hospedeiros definitivos normais são os caninos, incluindo lobos e raposas. Os hospedeiros intermediários normais são os roedores. Os seres humanos são infectados acidentalmente através do contato com solo que contém ovos.

Epidemiologia

E. multilocularis é endêmico em regiões árticas e alpinas do hemisfério norte. É extremamente endêmica no oeste da China, Tibet e região central da Ásia. Nos anos recentes, o *E. multilocularis* surgiu como um problema importante na região dos Alpes da Europa central e em áreas florestais adjacentes.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A infecção por *E. multilocularis* em seres humanos quase sempre envolve o fígado, onde se manifesta como uma massa semelhante a um tumor que gradualmente se expande por décadas. Os principais sintomas no fígado são desconforto e edema. O diagnóstico é feito pela demonstração de uma massa característica nos estudos de imagens, com etiologia confirmada pelos testes sorológicos.[11]

Tratamento e prognóstico

A cirurgia continua sendo o principal tratamento do *E. multilocularis*. Quando viável, todos os tecidos infectados devem ser removidos. A terapia aparentemente curativa deve ser seguida por um tratamento de 2 anos com albendazol para diminuir o risco de recorrências. Em alguns casos, a ressecção é viável apenas quando acompanhada por transplante do fígado. Nos casos que não são passíveis de ressecção cirúrgica, o tratamento prolongado com albendazol pode suprimir o crescimento da lesão. Após o tratamento com benzimidazóis, a mortalidade é semelhante à da população em geral, com correspondência de idade e gênero.

Outras Infecções por Cestódeos Larvais

Esparganose é causada pela infecção pelo estágio larval (plerocercoide) do *Spirometra mansonoides*. A infecção é adquirida através da ingestão ou aplicação de carne infectada (sapos, pássaros e peixes) ou exposição da pele à carne infectada (cataplasmas de tecidos infectados). Após a infecção, os plerocercoides se desenvolvem nos tecidos, normalmente apresentados como nódulos subcutâneos ou do sistema nervoso central ou, ocasionalmente, como sintomas das larvas *migrans*. O tratamento geralmente envolve a remoção do nódulo.

Cenurose é uma infecção rara por cestódeos larvais causada pela infecção humana com o estágio larval das tênias caninas *Taenia multiceps* e *Taenia serialis*. No tecido, a larva forma uma lesão cística que contém vários escólex (cenuros). A lesão cística geralmente é única e é mais frequentemente identificada no cérebro, olho e tecidos moles. Muitas vezes, o tratamento envolve a remoção.

Echinococcus oligarthrus e *Echinococcus vogeli* estão associados à hidatidose policística na região Norte da América do Sul. *Taenia crassiceps* foi identificada no olho e em tecidos de hospedeiros comprometidos. Organismos semelhantes a *Hymenolepis* também foram identificados em tecidos de pacientes com AIDS.

Referência de Grau A

A1. Baird A, Wiebe S, Zunt JR, et al. Evidence-based guideline: treatment of parenchymal neurocysticercosis: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013;80:1424–1429.

A2. Garcia HH, Gonzales I, Lescano AG, et al. Efficacy of combined antiparasitic therapy with praziquantel and albendazole for neurocysticercosis: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:687–695.

A3. Otte WM, Singla M, Sander JW, et al. Drug therapy for solitary cysticercus granuloma: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;80:152–162.

A4. Garcia HH, Gonzales I, Lescano AG, et al. Enhanced steroid dosing reduces seizures during antiparasitic treatment for cysticercosis and early after. *Epilepsia*. 2014;55:1452–1459.

Referências Gerais

1. Chai JY. Praziquantel treatment in trematode and cestode infections: an update. *Infect Chemother*. 2013;45:32–43.
2. Del Brutto OH. Neurocysticercosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1445–1459.
3. Garcia HH, Nash TE, Del Brutto OH. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *Lancet Neurol*. 2014;13:1202–1215.
4. Serpa JA, Graviss EA, Kass JS, et al. Neurocysticercosis in Houston, Texas: an update. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90:81–86.

5. Moyano LM, Saito M, Montano SM, et al. Neurocysticercosis as a cause of epilepsy and seizures in two community-based studies in a cysticercosis-endemic region in Peru. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e2692.
6. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop*. 2010;114:1–16.
7. Rinaldi F, Brunetti E, Neumayr A, et al. Cystic echinococcosis of the liver: a primer for hepatologists. *World J Hepatol*. 2014;6:293–305.
8. Touma D, Sersté T, Ntounda R, et al. The liver involvement of the hydatid disease: a systematic review designed for the hepato-gastroenterologist. *Acta Gastroenterol Belg*. 2013;76:210–218.
9. McManus DP, Gray DJ, Zhang W, et al. Diagnosis, treatment, and management of echinococcosis. *BMJ*. 2012;344:e3866.
10. Piccoli L, Tamarozzi F, Cattaneo F, et al. Long-term sonographic and serological follow-up of inactive echinococcal cysts of the liver: hints for a "watch-and-wait" approach. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3057.
11. Piarroux M, Piarroux R, Giorgi R, et al. Clinical features and evolution of alveolar echinococcosis in France from 1982 to 2007: results of a survey in 387 patients. *J Hepatol*. 2011;55:1025–1033.

No Brasil

Os casos diagnosticados do complexo teníase e neurocisticercose devem ser informados aos serviços de saúde, visando a mapear as áreas afetadas para que se possa adotar as medidas sanitárias indicadas. Aqui a cisticercose tem sido diagnosticada de forma crescente, principalmente nas regiões Sul e Sudeste. A baixa ocorrência nas regiões Norte e Nordeste pode ser explicada pela falta de notificação ou por tratamento nos grandes centros fora do local de infecção.

A literatura nacional mostra uma incidência de 1,5% de neurocisticercose nas necropsias e 3% nos estudos clínicos, correspondendo a 0,3% das admissões em hospitais gerais. Em estudos soroepidemiológicos a positividade para cisticercose foi de 2,3%.

Entre as condições que propiciam a aquisição da cisticercose podemos destacar más condições de higiene e saneamento do ambiente (fossas sanitárias em áreas rurais), criadouros animais sem controle sanitário e inspeção da carne de abate (comércio clandestino de carne).

Até o ano de 2003 não havia registro no Brasil de casos autóctones de Diphyllobothrium latum. No período de março de 2004 a dezembro de 2005 foi identificado um surto, no Estado de São Paulo, com 55 casos associados à ingestão de sushis e sashimis em restaurantes com culinária japonesa. O salmão importado foi o peixe implicado como causa do surto. Outros estados, como Bahia, Minas Gerais, Rio de Janeiro e Distrito Federal, também relataram casos de D. latum no mesmo período. De 2006 a 2008 foram identificados mais 13 casos em consumidores de sushi/sashimi que não haviam feito exames e tratamento na época da divulgação do surto.

Bibliografia

Agapejev S. Aspectos clínico-epidemiológicos da neurocisticercose no Brasil: análise crítica. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2003;61:822–828.

Centro de Vigilância Epidemiológica – CVE. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Manual de doenças transmitidas por água e alimentos. Diphyllobothrium spp./Difilobotríase. http://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/hidrica/if_diphy05.pdf.

Pfuetzenreiter MR, Ávila-Pires FD. Epidemiologia da teníase/cisticercose por Taenia solium e Taenia saginata. *Ciência Rural, Santa Maria*. 2000;30:541–548.

Santo AH. Tendência da mortalidade relacionada à cisticercose no estado de São Paulo, Brasil 1985 a 2004. Estudo usando causas múltiplas de morte. *Cadernos de Saúde Pública*. 2007;23:2917–2927.

Esquistossomíase (Bilharziose)

Edgar M. Carvalho

Aldo A.M. Lima

Definição

A esquistossomíase, ou esquistossomose, que é causada por trematódeos do gênero *Schistosoma*, é uma das doenças parasitárias mais importantes dos seres humanos e é um problema global de saúde pública no mundo em desenvolvimento.[1] *S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum*, *S. intercalatum* e *S. mekongi* são as cinco principais espécies de *Schistosoma* que afetam seres humanos. Outras espécies de *Schistosoma* que infectam ocasionalmente os seres humanos incluem *S. bovis*, *S. mattheei* e alguns esquistossomos aviários.

Epidemiologia

Esquistossomíase ocorre principalmente em áreas tropicais e subtropicais, especialmente nas comunidades pobres sem acesso a água potável e condições sanitárias adequadas.[2] Estima-se que 200 milhões de pessoas sejam infectadas pelo helminto e 600 a 799 milhões estejam em risco de infecção.[3] *S. mansoni* é encontrado em 55 países, principalmente na África, no Oriente Médio, Caribe, Brasil, Venezuela e Suriname. *S. haematobium* é endêmico em 53 países do Oriente Médio e na maior parte do continente africano. *S. japonicum* é endêmico na China, Indonésia e Filipinas. *S. intercalatum* foi relatado em 10 países da África. *S. mekongi* é encontrado no Camboja e Laos.

A endemicidade da esquistossomíase depende da disposição urbana de urina (*S. haematobium*) e fezes (*S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. intercalatum*, *S. mekongi*), da presença de caracóis hospedeiros adequados e da exposição humana a cercárias.[4] Os hospedeiros intermediários do caracol de água doce são *Biomphalaria* sp. na África e *Biomphalaria glabrata* (*Australorbis*) e *Tropicarbis* na América do Sul e nas Índias Ocidentais. Em alguns casos, a endemicidade de esquistossomíase pode ser mantida por reservatórios animais. Tal é o caso com *S. japonicum*, que infecta cães e vacas. Roedores, macacos e babuínos infectados foram encontrados na natureza, mas o papel desses animais como reservatórios não parece ser de importância epidemiológica.

Ciclo de Etiologia e Vida

Os esquistossomos são trematódeos parasitas digenéticos (Fig. 355-1). Embora sejam morfologicamente distintas, as espécies de *Schistosoma* que infectam os seres humanos compartilham algumas características comuns. O macho grande (0,6 a 2,2 cm × 2 a 4 mm) tem um canal ginecofórico ventral, no qual a fêmea (1,2 a 2,6 cm × 1 a 2 mm) é mantida durante a cópula. O sequenciamento do genoma de *S. mansoni* foi determinado.

FIGURA 355-1 Ciclo de vida do esquistossomo.

Parasitas adultos vivem nas veias mesentéricas (*S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi* e *S. intercalatum*) ou no plexo venoso em torno das extremidades inferiores dos ureteres e bexiga (*S. haematobium*). Nesses locais, eles começam a sua reprodução sexual, liberando ovos. Uma vez depositados no hospedeiro, os ovos podem permanecer na veia mesentérica, serem capturados nos intestinos, fugir para o lúmen intestinal e migrar pelo sangue via veia portal para o fígado (*S. mansoni*, *S. japonicum*). Ovos de *S. haematobium* podem ser capturados nos intestinos e bexiga, fugir para o lúmen intestinal ou vesical e ser capturados no trato genital feminino. Depois de serem excretados com as fezes ou urina em água doce, os ovos eclodem e soltam miracídios ciliados móveis que penetram no caracol hospedeiro intermediário. Seguindo a multiplicação assexuada no caracol, o desenvolvimento de cercárias, as formas infecciosas de seres humanos, leva de 4 a 7 semanas. Depois de deixar os caracóis, as cercárias podem sobreviver em água doce por quase 72 horas. Quando a penetração na pele no hospedeiro humano ocorre, as cercárias perdem suas caudas e se transformam em esquistossomos. O esquistossomo migra para os pulmões e em cerca de 6 semanas amadurece em parasita adulto, e após isso desce ao seu *habitat* final. Ovos viáveis podem ser vistos nas excreções (i.e., fezes ou urina) 5 a 9 semanas após a penetração cercarial. O tempo de vida dos parasitas varia de 5 a 10 anos.

Biopatologia

A patogênese da esquistossomíase aguda humana está essencialmente relacionada com a deposição de ovos e liberação de antígenos de parasitas adultos e ovos. Uma forte resposta inflamatória caracterizada por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, tais como as interleucinas-1 e 6 e fator de necrose tumoral-α, e por complexos imunes circulantes, participa na patogênese da fase aguda da doença.

Na esquistossomíase crônica, a lesão de tecidos é mediada por granulomas induzidos por ovos e pelo subsequente aparecimento de fibrose. Porque o *habitat* dos parasitas de *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi* e *S. intercalatum* são os vasos sanguíneos mesentéricos, os intestinos estão principalmente envolvidos, e a embolia de ovos resulta no envolvimento secundário do fígado. A genética do hospedeiro, a resposta imunológica e a carga parasitária medida pela contagem de ovos nas fezes estão associadas a uma maior probabilidade de fibrose hepática resultando em hepatosplenomegalia. Os polimorfismos dentro do gene do receptor 1 interferon-γ (*IFNGR1*) podem estar relacionados com a doença hepática grave causada por infecção por *S. mansoni*. Existem também evidências de que o aumento dos níveis de interleucina-5 e de fator de necrose tumoral-α estejam associados com fibrose.[5] O granuloma é composto principalmente por macrófagos, eosinófilos, fibroblastos e deposição de colágeno. O tamanho desses granulomas e a fibrose resultante levam à maioria das lesões fibro-obstrutivas crônicas da esquistossomíase. No fígado, os granulomas resultam em obstrução perissinusoidal do fluxo portal sanguíneo, hipertensão portal, esplenomegalia, varizes esofágicas e circulação colateral portossistêmica. A perfusão das células hepáticas é, consequentemente, preservada, e os resultados dos testes de função hepática permanecem normais durante o curso da doença. Na infecção por *S. haematobium*, os ovos e a formação de granulomas são encontrados predominantemente nos ureteres, bexiga e trato genital.

Em pessoas infectadas pelo esquistossomo, a intensidade da infecção aumenta durante as duas primeiras décadas de vida, uma vez que as crianças acumulam parasitas, e se reduz subsequentemente. Na população infectada por *S. haematobium*, a IgE aumenta progressivamente com a idade e anticorpos IgE dirigidos contra antígenos de parasitas adultos estão associados com subsequentes baixas intensidades de reinfecção. De modo alternativo, em indivíduos que são altamente expostos a água contaminada mas têm resultados de exames de fezes negativos, não há evidência de maior produção de interferon-γ em resposta a antígenos de *S. mansoni*.[6] A existência de um gene codominante importante, denominado *SM1*, que controla a intensidade de infecção por *S. mansoni*, foi demonstrada. Os níveis de infecção por *S. mansoni* são controlados por um *locus* que se localiza no cromossomo 5q31-q33, o qual está perto de um *locus* que regula os níveis de IgE, indicando que fatores genéticos são, provavelmente, fundamentais para a suscetibilidade e resistência à infecção esquistossômica.

Uma vez que a modulação da resposta imunitária é uma característica de esquistossomíase crônica, a infecção por *S. mansoni* atenua as manifestações clínicas de doenças autoimunes e inflamatórias, mas também pode diminuir a resposta imunológica às vacinas e alterar manifestações de outras doenças infecciosas.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da esquistossomíase dividem-se em dermatite esquistossômica, esquistossomíase aguda e esquistossomíase crônica. Dermatite esquistossômica ou prurido do nadador é uma manifestação incomum vista principalmente quando as cercárias aviárias penetram na pele e são destruídas. É um fenômeno de sensibilização que ocorre em pessoas previamente expostas. As cercárias evocam uma resposta inflamatória aguda com edema, infiltração precoce de neutrófilos e linfócitos e posterior invasão de eosinófilos. Um exantema papular pruriginoso ocorre dentro de 24 horas após a penetração de cercárias e atinge a intensidade máxima em 2 a 3 dias.

A esquistossomíase aguda ocorre em geral 20 a 50 dias após a exposição primária. Embora seja assintomática em áreas endêmicas, a esquistossomíase aguda está se tornando um problema clínico frequente e importante em indivíduos não imunes, provenientes de regiões urbanas, que são expostos pela primeira vez a uma dose infecciosa significativa em uma área endêmica. A síndrome clínica (i.e., febre, calafrios, hepatosplenomegalia e eosinofilia acentuada), originalmente descrita para a infecção por *S. japonicum*, e ainda comum para essa espécie, é cada vez mais diagnosticada no Brasil em indivíduos com infecção por *S. mansoni*. Mal-estar, diarreia, perda de peso, tosse, dispneia, dor torácica, insuficiência respiratória restritiva e pericardite são achados importantes nessa fase. Níveis elevados de complexos imunitários circulantes correlacionam-se com manifestações respiratórias, e níveis de fator de necrose tumoral-α correlacionam-se com a presença de dor abdominal, diarreia e perda de peso. Ultrassonografia abdominal pode mostrar hepatosplenomegalia. A doença aguda não é observada em indivíduos que vivem em áreas endêmicas de esquistossomíase devido à modulação negativa da resposta imune por antígenos ou idiótipos transferidos de mãe para filho.

Na esquistossomíase crônica, dor abdominal, evacuações irregulares e sangue nas fezes são os principais sintomas de envolvimento intestinal. Polipose do cólon pode ocorrer, especialmente no Egito. Envolvimento hepatosplênico é a causa mais importante de morbidade na infecção por *S. mansoni* e *S. japonicum*. Os pacientes podem permanecer assintomáticos até a manifestação de fibrose hepática e hipertensão portal se desenvolver. Fibrose hepática é causada por uma reação granulomatosa aos ovos de *Schistosoma* que foram transportados para o fígado. Hematêmese por hemorragia de varizes esofágicas ou gástricas pode ocorrer. Em tais casos, observa-se anemia e diminuição dos níveis de albumina séricos. Alguns pacientes têm a doença hepatosplênica grave, com doença hepática descompensada. Icterícia, ascite e insuficiência hepática são então observadas. Infecção concomitante por *Salmonella*, e menos extensivamente por outras bactérias Gram-negativas, com *S. haematobium* ou *S. mansoni* leva a um quadro de febre prolongada, hepatosplenomegalia e leucocitose leve com eosinofilia. Glomerulonefrite, infantilismo e hiperesplenismo são outras complicações associadas à esquistossomíase hepatosplênica. A detecção da hipertensão pulmonar vem aumentando com a utilização de tecnologias de diagnóstico mais avançadas. Hipertensão pulmonar, que costumava ser exclusivamente ligada à forma hepatosplênica da doença, tem sido documentada em pacientes sem fibrose hepática.[7] Em pacientes adultos hospitalizados com infecção por *S. japonicum*, a esquistossomíase cerebral ocorre em 1,7% a 4,3%.[8] Pode ocorrer logo nas 6 semanas após a infecção e o sinal mais comum é epilepsia focal jacksoniana. Os sinais e sintomas da encefalite generalizada podem ocasionalmente ser encontrados. Na infecção por *S. mansoni*, envolvimento neurológico é raro e caracterizado principalmente por mielite transversa, que ocorre sobretudo em pacientes sem fibrose hepática e hepatosplenomegalia.[9]

Na infecção por *S. haematobium*, o principal órgão afetado é o trato urogenital. A resposta granulomatosa aguda aos ovos de parasitas nas fases iniciais provoca doença do trato urinário, tal como ulceração da uretra e polipose da bexiga. Na doença crônica, geralmente em pacientes mais velhos, granulomas na extremidade inferior dos ureteres obstruem o fluxo de urina e podem causar hidroureter e hidronefrose. Fibrose e calcificação vesical também são vistas nessa fase. Até 70% dos indivíduos infectados têm hematúria, disúria ou frequência urinária. Exame de urina revela proteinúria e hematúria. Achados radiológicos incluem hidronefrose; hidroureter; estenose ureteral, dilatação ou distorção; calcificações ureterais; ureterolitíase; bexiga calcificada; pólipos; redução da capacidade da bexiga; contração irregular da parede da bexiga; ou uma bexiga dilatada devido à fibrose do colo vesical. Um aumento da incidência de carcinoma de células escamosas da bexiga tem sido relatado em áreas endêmicas de infecção por *S. haematobium*.[10] Ovos de *S. haematobium* são por vezes encontrados nos pulmões, com arterite pulmonar focal posterior e hipertensão pulmonar. Esquistossomíase genital tem sido documentada em até 75% das mulheres em áreas endêmicas de *S. haematobium*[11] e também tem sido relatada em meninas.[12] Hemorragia espontânea, sensação de ardor nos genitais, dispareunia, prurido, tumores devido a granulomas e infertilidade são as queixas mais comuns. A associação de esquistossomíase genital e infecção por HIV tem sido reconhecida. Os monócitos e células T $CD4^+$, bem como elevada expressão de receptores de quimiocina CCR5 e CXCR4 documentados na esquistossomíase, podem facilitar a ligação do vírus após a penetração por meio de um epitélio friável ulcerado.

Diagnóstico

Um diagnóstico definitivo da esquistossomíase pode ser feito apenas pela observação de ovos de esquistossomo nas fezes, urina ou em uma amostra de biópsia, geralmente do reto (Tabela 355-1). No entanto, uma diminuição acentuada da sensibilidade é encontrada em áreas de baixa endemicidade. A história de contato com água contaminada e as manifestações clínicas apropriadas são passos importantes para estabelecer o diagnóstico. Como os ovos de esquistossomo podem ser poucos, a concentração por sedimentação deve ser realizada. Todos os ovos de fezes, urina ou tecidos devem ser examinados sob alta resolução para determinar a sua viabilidade, visualizando a atividade dos cílios das células-chama excretoras do miracídio encapsulado. Ovos mortos podem persistir por um longo tempo após terapia bem-

sucedida ou morte natural dos parasitas. Uma vez que a intensidade da infecção está associada a morbidade, técnicas quantitativas tais como o método de gota espessa de Kato-Katz são recomendadas para *S. mansoni* e *S. japonicum*. Biópsia retal pode ser utilizada para aqueles com infecção leve. A ultrassonografia permite a determinação do grau de fibrose hepática. Infecção por *S. mekongi* e *S. intercalatum* é diagnosticada por exame das fezes para ovos.

Tabela 355-1

Diagnóstico da esquistossomíase

ESQUISTOSSOMO	OVOS	DIAGNÓSTICO
S. haematobium	Encontra-se primordialmente na urina, mas também pode ser encontrado nas fezes ou por biópsia retal Ovos: 143 × 50 µm; forma de fuso: face anterior arredondada, face posterior cônica, afilando até uma espícula terminal delicada	Obter amostra de urina ao meio-dia (quando os ovos são excretados): pode ser necessária mais do que uma amostra Examinar a urina diretamente ou após filtragem de 10 mL de urina através de uma membrana Nuclepore Biópsia retal em casos suspeitos com exame de urina normal Testes sorológicos para diagnóstico de infecção precoce ou leve
S. mansoni	Ovos: 155 × 66 µm; ovais com espícula lateral longa	Examinar as fezes para ovos Utilizar o método de gota espessa de Kato-Katz para efeitos de quantificação Biópsia retal ou testes sorológicos em casos com fezes negativas, particularmente em pacientes com infecção leve
S. japonicum	Encontram-se nas fezes Ovos: 89 × 67 µm; ovais ou arredondados, com uma espícula lateral curta e por vezes curva	Examinar as fezes para ovos Gota espessa de Kato-Katz (avaliação quantitativa) Biópsia retal para pacientes com infecção leve, particularmente quando com manifestações menos frequentes (i.e., esquistossomíase cerebral)
S. mekongi	Encontram-se nas fezes Ovos: 60 × 32 µm; menores que os ovos de *S. japonicum*	Examinar as fezes para ovos
S. intercalatum	Encontram-se nas fezes Ovos: 180 × 65 µm; espícula terminal	Examinar as fezes para ovos

Análise de urina para os ovos de *S. haematobium* pode ser realizada por métodos diretos ou de concentração. As amostras devem ser obtidas ao meio-dia, quando a excreção de ovos é máxima. Biópsia retal pode ser realizada em pacientes com resultados negativos de urina. Reação em cadeia da polimerase em tempo real para esquistossomo é sensível e específica na urina e fezes.[13] Após a infecção por *S. haematobium* ser diagnosticada, a avaliação da doença do trato urinário por ultrassonografia é recomendada. Devido a um aumento na incidência de carcinoma da bexiga, a vigilância de neoplasia deve ser realizada em pacientes com infecção por *S. haematobium*.

Testes sorológicos podem ajudar no diagnóstico de infecção aguda porque os sintomas não são específicos e a descoberta de ovos nas fezes pode refletir infecção crônica.

A quantificação de antígenos circulantes no soro e na urina é uma alternativa para o diagnóstico de infecção por *S. mansoni*. No entanto, a sensibilidade do método diminui em pacientes com infecção leve (<100 ovos por grama de fezes). Esse teste também foi utilizado para monitorar a eficácia da quimioterapia antiesquistossomo. A diminuição significativa nos níveis de antígeno ou negatividade do teste é observada logo aos 10 dias após a terapia.

Tratamento

A quimioterapia é, de longe, o principal método utilizado para a profilaxia, controle e cura da esquistossomíase. Vários compostos estão em uso: metrifonato, oxamniquina, praziquantel e derivados de artemisinina (artesunato e arteméter).[14] Praziquantel, um derivado pirazino isoquinolina, é o fármaco de escolha para o tratamento da esquistossomíase por quatro razões: alta eficácia contra todas as espécies de esquistossomos e contra cestódeos, falta de graves efeitos colaterais de curto e de longo prazo, administração de uma dose oral única e custo competitivo. Revisões recentes confirmam que uma dose única de praziquantel (40 mg/kg) é um tratamento eficaz para a infecção por *S. mansoni*.[A1] [A2] Doses inferiores a 40 mg/kg podem ser menos eficazes, sem benefício adicional para doses mais elevadas. Oxamniquina (40 mg/kg) também é eficaz, e com base em evidências atuais limitadas, não se sabe qual intervenção é mais eficaz. Um estudo de metanálise também confirmou que os derivados de artemisinina, ao contrário de oxamniquina, usados em combinação com praziquantel aumentam as taxas de cura no tratamento da esquistossomíase, mas derivados de artemisinina ou oxamniquina por si sós não o fazem.[A3]

O tratamento-padrão recomendado consiste em uma dose única de praziquantel, 40 mg/kg, na infecção por *S. mansoni*, *S. haematobium* e *S. intercalatum*. Na infecção por *S. japonicum*, uma dose total de 60 mg/kg é recomendada, dividida em duas ou três doses em um único dia. Embora nenhuma diferença significativa tenha sido encontrada nas taxas globais de cura entre regimes terapêuticos de dose única (40 mg/kg) e tratamento duplo (40 mg/kg, com intervalo de 2 semanas) de praziquantel para *S. haematobium*, o efeito do tratamento duplo resultou numa redução significativa na intensidade da infecção e hematúria microscópica, o que pode ter um impacto na redução da morbidade.[A4] *S. mekongi* pode exigir dois tratamentos com 60 mg/kg de peso corporal. Com essas doses de praziquantel, as taxas de cura registradas são de 75% a 85% para *S. haematobium*, 63% a 85% para *S. mansoni*, de 80% a 90% para *S. japonicum*, 89% para *S. intercalatum* e 60% a 80% para infecções combinadas por *S. mansoni* e *S. haematobium*. Uma diminuição na eficácia do praziquantel tem sido observada em pacientes coinfectados com vírus humano linfotrópico de células T.

Praziquantel é bem tolerado e eficaz em pacientes de todas as idades e para diferentes formas clínicas da esquistossomíase, incluindo casos avançados hepatosplênicos (*S. mansoni*), esquistossomíase cerebral (*S. japonicum*) e síndromes neurológicas (*S. mansoni* e *S. haematobium*), eventualmente em associação com corticosteroides.[15] No entanto, o praziquantel tem um efeito profilático pobre, o que reduz a sua eficácia nas áreas de alta transmissão. Houve vários relatos de liberação persistente de ovos após o tratamento, o que representa, portanto, uma preocupação com o surgimento de resistência farmacológica.[16] Uma revisão sistemática e metanálise mostram que tanto artesunato como arteméter têm um efeito profilático confirmado através de diferentes testes realizados na China. Mais estudos serão necessários para examinar a combinação de quimioterapia antiesquistossomo para a infecção por *S. haematobium*, em que o tratamento-padrão repetido não conseguiu eliminar a infecção.

Os eventos adversos mais comuns observados com praziquantel ou oxamniquina estão relacionados ao trato gastrointestinal: dor ou desconforto abdominal, náuseas, vômitos, anorexia e diarreia. Esses sintomas podem ser observados em até 50% dos pacientes, mas são em geral bem tolerados. Outros efeitos secundários estão relacionados com o sistema nervoso central (p. ex., dor de cabeça, tonturas, sonolência) e a pele (p. ex., prurido, erupções) ou podem ser não específicos (p. ex., febre, fadiga). Em geral, a experiência acumulada a partir de um grande número de estudos permite concluir que o praziquantel é um fármaco extremamente bem tolerado que requer vigilância médica mínima e é, por conseguinte, particularmente adequado para programas de quimioterapia em massa. Apesar de uma redução na intensidade da infecção e morbidade documentada após a quimioterapia em massa, também devem ser realizados o fornecimento de água limpa, uso de moluscicidas, a implementação de saneamento adequado e melhoria das condições socioeconômicas para controlar a doença.

Tratamento

Os efeitos do praziquantel nos esquistossomas podem ser resumidos em três mecanismos: contração muscular, danos tegumentais (*i.e.*, vacuolização e formação de bolhas) e alterações metabólicas (*i.e.*, diminuição da captação de glicose, excreção de lactato e conteúdo de glicogênio). Os canais de íons cálcio do esquistossoma até o momento são os únicos alvos moleculares identificados da ação do praziquantel. O fármaco também pode interferir na captação de adenosina, o que é relevante, pois os esquistossomas são incapazes de sintetizar purinas de novo. Vários medicamentos (p. ex., fenitoína, rifampicina e antifúngicos azólicos) diminuem as concentrações plasmáticas de praziquantel porque inibem a via do citocromo P450 3A4. Cloroquina e cimetidina também diminuem a biodisponibilidade do praziquantel. A atividade do praziquantel também depende do sistema imunológico do paciente. Vários estudos têm relatado que o praziquantel induz a exposição de antígenos de superfície de vermes que podem funcionar como alvos para uma resposta imune.

Referência de Grau A

A1. Danso-Appiah A, Olliaro PL, Donegan S, et al. Drugs for treating *Schistosoma mansoni* infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2: CD000528.

A2. Kramer CV, Zhang F, Sinclair D, et al. Drugs for treating urinary schistosomiasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8: CD000053.

A3. Pérez del Villar L, Burguillo FJ, López-Abán J, et al. Systematic review and meta-analysis of artemisinin based therapies for the treatment and prevention of schistosomiasis. *PLoS ONE*. 2012;7:e45867.

A4. Sacko M, Magnussen P, Traore M, et al. The effect of single dose versus two doses of praziquantel on Schistosoma haematobium infection and pathology among school-aged children in Mali. *Parasitology*. 2009;136:1851–1857.

Referências Gerais

1. Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, et al. Human schistosomiasis. *Lancet*. 2014;383:2253–2264.
2. Grimes JE, Croll D, Harrison WE, et al. The relationship between water, sanitation and schistosomiasis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3296.
3. World Health Organization Schistosomiasis: population requiring preventive chemotherapy and number of people treated in 2010. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87:37–44.
4. Cavalcanti MG, Silva LF, Peralta RH, et al. Schistosomiasis in areas of low endemicity: a new era in diagnosis. *Trends Parasitol*. 2013;29:75–82.
5. De Souza RP, Cardoso LS, Lopes GTV, et al. Cytokine and chemokine profile in individuals with different degrees of periportal fibrosis due to Schistosoma mansoni infection. *J Parasitol Res*. 2012;2012:1–10.
6. Oliveira RR, Figueiredo JP, Cardoso LS, et al. Factors associated with resistance to Schistosoma mansoni infection in an endemic area of Bahia, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;86:296–305.
7. Hoette HS, Fernandes CJC, Jardim C, et al. Review article: schistosomiasis associated pulmonary hypertension. *Int J Clin Pract*. 2010;64:25–28.
8. Coyle CM. Schistosomiasis of the nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2013;114:271–281.
9. Ferrari TC, Moreira PR. Neuroschistosomiasis: clinical symptoms and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2011;10:853–864.
10. Honeycutt J, Hammam O, Fu CL, et al. Controversies and challenges in research on urogenital schistosomiasis-associated bladder cancer. *Trends Parasitol*. 2014;30:324–332.
11. Kjetland EF, Leutscher PDC, Ndhlovu PD. A review of female genital schistosomiasis. *Trends Parasitol*. 2012;28:58–65.
12. Hegertun IEA, Gundersen KMS, Kleppa E, et al. *S. haematobium* as a common cause of genital morbidity in girls: a cross-sectional study of children in South Africa. *PloS Negl Trop Dis*. 2013;7:2104–2111.
13. Cnops L, Tannich E, Polman K, et al. Schistosoma real-time PCR as diagnostic tool for international travelers and migrants. *Trop Med Int Health*. 2012;17:208–216.
14. Wikman-Jorgensen PE, Henríquez-Camacho CA, Serrano-Villar S, et al. The role of artesunate for the treatment of urinary schistosomiasis in schoolchildren: a systematic review and meta-analysis. *Pathog Glob Health*. 2012;106:397–404.
15. Erfe JM, Belizario VY, Chua PL, et al. Validating the WHO dose pole in the Philippines for schoolbased mass drug administration of praziquantel for morbidity control of schistosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2013;107:620–626.
16. Wang W, Wang L, Liang YS. Susceptibility or resistance of praziquantel in human schistosomiasis: a review. *Parasitol Res*. 2012;111:1871–1877.

No Brasil

A esquistossomose é endêmica no Brasil, e atualmente a doença é detectada em todas as regiões do país. As áreas endêmicas e focais abrangem 19 unidades federadas e compreendem os Estados de Alagoas, Bahia, Pernambuco, Rio Grande do Norte (faixa litorânea), Paraíba, Sergipe, Espírito Santo e Minas Gerais (predominantemente no norte e nordeste do Estado). No Pará, Maranhão, Piauí, Ceará, Rio de Janeiro, São Paulo, Santa Catarina, Paraná, Rio Grande do Sul, Goiás e no Distrito Federal a transmissão é focal, não atingindo grandes áreas.

Em 2014 foram notificados 33.193 novos casos de esquistossomose nas áreas consideradas endêmicas do país ((http://saude.gov.br/svs).

A espécie de Schistosoma que ocorre no país é a mansoni, e os hospedeiros intermediários são os caramujos do gênero Biomphalaria: B. glabrata, B. tenagophila e B. straminea.

Infecções por trematódeos hepáticos, intestinais e pulmonares

Eduardo Gotuzzo

Os trematódeos pertencem ao filo Platyhelminthes e classe Trematoda. Os principais trematódeos de importância clínica, diferentes do *Schistosoma*, serão discutidos neste capítulo: eles pertencem às famílias Fasciolidae, Opisthorchiidae, Heterophyidae, Echinostomatidae e Troglotrematidae. Com exceção dos esquistossomos, todos os trematódeos de importância clínica são hermafroditas. Os trematódeos sanguíneos, ou esquistossomos, são discutidos no Capítulo 355. Epidemiologia, manifestações clínicas, diagnósticos e tratamentos estão resumidos na Tabela 356-1 .

Tabela 356-1

Manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento de infecções por trematódeos hepáticos, intestinais e pulmonares em seres humanos

TREMATÓDEO, NÚMERO DE PESSOAS INFECTADAS E DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS FASES AGUDA E CRÔNICA	DIAGNÓSTICO*	TRATAMENTO†
TREMATÓDEOS HEPÁTICOS			
Fasciola spp. 17 milhões Cosmopolita	Aguda Hepatomegalia, eosinofilia, febre, dor abdominal, lesões semelhantes às metástases na TC do fígado‡ Crônica Obstrução biliar, cálculos biliares fibrose, colangite§	Fezes negativas Sorologia (Fas2 ELISA) Ovos nas fezes Fas2 ELISA	TCZ
Opisthorchis spp. 11,2 milhões Ásia	Febre, mal-estar, artralgia, linfadenopatia e exantema‡ Icterícia, colangite, colangiocarcinoma§	Sorologia Ovos nas fezes	PZQ
Clonorchis spp. 35 milhões Ásia Europa Oriental	Febre, exantema mal-estar e desconforto no quadrante superior direito‡ Coledocolitíase, colangite, colecistite, abscesso hepático e possível colangiocarcinoma§	Sorologia Ovos nas fezes	PZQ
TREMATÓDEOS INTESTINAIS			
Fasciolopsis buski e outros¶ 50 milhões Ásia e norte da África	Inflamação do intestino delgado, ulceração, secreção de muco, enteropatia perdedora de proteína, má absorção	Ovos nas fezes	PZQ
TREMATÓDEOS PULMONARES			
Paragonimus spp. 22 milhões Ásia, Américas, África	Dor abdominal, dor pleurítica, tosse, eosinofilia‡ Hemoptise, tosse, derrame pleural crônico, cistos pulmonares, abscessos§	Sorologia Ovos na saliva ou fezes	PZQ ou TCZ

ELISA = ensaio imunoabsorvente ligado à enzima; PZQ = praziquantel; TC = tomografia computadorizada; TCZ = triclabendazol.

* Para o tamanho e morfologia do ovo, consulte o texto na seção Diagnóstico.

† Para tratamentos medicamentosos, consulte o texto na seção Tratamento.

‡ Aguda.

§ Crônica. Para casos de infecção crônica, prefere-se a técnica de sedimentação (técnica sugerida: técnica de sedimentação rápida ou de Kato-Katz).

¶ Diagnóstico e tratamento também se aplicam para outros trematódeos intestinais.

Trematódeos hepáticos

Fasciolíase

A fasciolíase é uma zoonose causada pelo *Fasciola hepatica* (adulto: 30 por 13 mm) ou *Fasciola gigantica* (adulto: 75 por 20 mm). Os hospedeiros naturais mais comuns são ovelha, gado e bezerros.

Epidemiologia

A infecção é distribuída globalmente. Os planaltos do Peru, Bolívia, Equador, Egito e Vietnã são as regiões mais comumente afetadas. Os índices de prevalência chegam a mais de 60% no Peru e Bolívia. As estimativas do número de pessoas infectadas em alguns países são de 830.000 no Egito, 742.000 no Peru, 360.000 na Bolívia, 37.000 no Iêmen, 20.000 no Equador e 10.000 no Irã. Estima-se que entre 2,4 e 17 milhões de pessoas estejam infectadas no mundo todo.[1]

Biopatologia

O ciclo de vida começa quando os ovos do parasita nas fezes são depositados na água; os miracídios aparecem, desenvolvem-se e eclodem em 9 a 14 dias, invadindo muitas espécies de caramujos de água doce (*Lymnaea* spp.), nos quais se multiplicam como esporozoítos e cercárias durante um período de 4 a 7 semanas. Depois, eles partem como cercárias livres que, subsequentemente, se fixam na alface, alfafa, hortelã, salsinha, agrião. A principal fonte de infecção é o consumo de legumes e

verduras crus ou de água contaminada com metacercárias. As mulheres apresentam maior incidência da doença, com infecções e complicações mais graves do que as observadas nos homens.

Manifestações clínicas

Após o consumo de legumes e verduras contaminados, as larvas se desencistam no duodeno e, depois, migram pela parede intestinal até chegar ao fígado, através da cavidade peritoneal. Em 4 semanas, elas atingem o fígado, penetram na cápsula de Glisson e causam inflamação e dor. Uma diarreia aguda com 2 a 5 dias de duração pode ocorrer antes da invasão do fígado. Durante a sua migração através do fígado, o processo inflamatório em curso é acompanhado por febre, dor e hipereosinofilia. Em alguns casos, pode ocorrer hemorragia intensa, manifestando-se como hematoma subcapsular do fígado. Tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética ou ultrassonografia podem detectar essas lesões iniciais. Além disso, a migração de parasitas deixa um rastro que pode ser observado nas secções histológicas ou por imagem (TC). Às vezes, os trematódeos morrem e deixam as cavidades cheias de restos necróticos, que, por fim, são substituídos por tecido cicatricial e, depois, calcificados. Depois de 3 a 5 meses de migração no fígado, as larvas juvenis finalmente atingem os ductos biliares. Durante essa fase aguda ou migratória e invasiva, as manifestações clínicas são febre prolongada, hepatomegalia, dor abdominal e eosinofilia. As lesões hipodensas múltiplas são observas na TC, semelhantes a metástases, mas mudam de posição, atenuação e forma, pois os parasitas continuam migrando. A fasciolíase aguda é clinicamente semelhante à colecistite aguda, mas com o acréscimo de eosinofilia significativa. Pode ocorrer em viajantes com hematoma subcapsular agudo ou lesões semelhantes às metastáticas observadas na TC do fígado. Hiperbilirrubinemia não está presente nessa fase. Outras manifestações são anorexia, perda de peso, náusea, vômito, tosse, diarreia, urticária, linfadenopatia e artralgias. Ocasionalmente, as larvas juvenis atingem outras localizações ectópicas e extra-hepáticas, como tecido subcutâneo, pâncreas, olhos, cérebro,[2] parede estomacal, entre outros. Em áreas endêmicas, a manifestação da fase aguda pode ser sobreposta à infecção crônica.

A chegada do parasita nos ductos biliares marca o início da fase crônica. Os trematódeos maduros consomem os hepatócitos e o epitélio do ducto, residindo por anos nos ductos hepático e biliar comum e, às vezes, na vesícula biliar. Nessa fase crônica, o fígado contém ductos biliares dilatados, de parede espessa e calcificada, com bile marrom-amarelada. Os ductos biliares possuem uma parede hiperplásica espessa com fibrose acentuada. Os sintomas geralmente refletem a obstrução biliar, com dores em cólica no quadrante superior direito e na área epigástrica. A eosinofilia não é observada em metade dos casos crônicos. A superinfecção bacteriana desses cistos e a consequente colangite podem se desenvolver. Outras complicações são hemobilia e fibrose hepática. A fosfatase alcalina normalmente encontra-se elevada devido à obstrução biliar que, às vezes, necessita de intervenção cirúrgica. Nas imagens, muitas vezes as lesões iniciais podem ser confundidas com metástase hepática. Outros achados da TC são hepatomegalia, lesões hipodensas em localização subcapsular, áreas nodulares hipodensas múltiplas (lesões semelhantes a abscessos) ou lesões ramificantes de baixa densidade, serpiginosas, tortuosas e semelhantes a um túnel, variando de 2 a 10 mm. A TC também pode mostrar hematoma subcapsular, destaque da cápsula de Glisson, granuloma necrótico e calcificações císticas. Após a maturação, os trematódeos adultos começam a botar ovos, que passam, através do esfíncter de Oddi, para os intestinos e acabam sendo evacuados para o ambiente juntamente com as fezes. Os parasitas adultos podem viver nos ductos biliares por até 13 anos. Em populações endêmicas, a infecção crônica foi relatada como ligeiramente sintomática, ao passo que nos viajantes ou residentes temporários tem sido relatada obstrução biliar, com parasitas adultos sendo observados em colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE).

Em resumo, a apresentação clínica típica da fasciolíase aguda deve ser diferenciada da colecistite; "metástase hepática" com febre e hipereosinofilia deve levantar a possibilidade dessa infecção; e em crianças e adolescentes, toxocaríase sistêmica será o diagnóstico diferencial.

Clonorquíase e Opistorquíase

Clonorquíase é a doença causada por *Clonorchis sinensis*, também chamada de trematódeo hepático oriental ou chinês (adulto: 10 a 25 mm por 3 a 5 mm). A opistorquíase é causada pelo *Opisthorchis viverrini* (adulto: 5 mm a 10 mm por 1 mm a 2 mm) e *Opisthorchis felineus* (adulto: 7 a 12 mm por 2 a 3 mm). Os hospedeiros naturais mais comuns são: cães, gatos, porcos e alguns mamíferos selvagens.

Epidemiologia

A estimativa global do número de pessoas infectadas é de 46,2 milhões: 35 milhões com *C. Sinensis* (15 milhões na China), 10 milhões com *O. viverrini* (8 milhões na Tailândia) e 1,2 milhão com *O. felineus*. Há 601 milhões e 79,8 milhões de pessoas em risco de infecção por *Clonorchis* e *Opisthorchis*, respectivamente. Ambas as infecções são endêmicas no Extremo Oriente, sudeste da Ásia e leste da Europa. *C. sinensis* é endêmico no nordeste da China, sul da Coreia, Japão, Taiwan, norte do Vietnã e na parte mais ao leste da Rússia, enquanto *O. viverrini* é endêmico em Laos, Tailândia, Vietnã e Camboja. A infecção por *O. felineus* é mais prevalente na Rússia, Ucrânia e Cazaquistão.

Biopatologia

O ciclo de vida começa quando o verme adulto deposita ovos totalmente desenvolvidos, que alcançam o ambiente através das fezes. Eles eclodem na água e os miracídios infectam o primeiro hospedeiro intermediário, o caramujo de água doce (*Bithynia* spp. ou *Parafossarulus* spp.), onde se transformam em esporocistos e cercárias. As cercárias são liberadas do caramujo e penetram nos peixes de água doce, que são o segundo hospedeiro intermediário (*Cyclocheilichthys* spp., *Puntius* spp., *Hampala dispar*). As cercárias encistam as metacercárias nos músculos ou sob as escamas. Em geral, a infecção é adquirida pela ingestão de produtos de peixe ciprinoide malcozido ou cru em áreas rurais ou pratos como *koi-pla*, uma salada feita com peixe cru. As metacercárias passam pelo estômago e atingem o intestino delgado sem sofrer danos. Então, através da ampola de Vater, elas chegam aos ductos biliares, onde amadurecem e se transformam em vermes adultos em 4 semanas, depositando ovos operculados e amarelos. Os parasitas podem sobreviver por até 45 anos no hospedeiro humano.

Manifestações clínicas

Clonorquíase como infecção aguda causada por *C. sinensis* geralmente é assintomática, mas alguns pacientes podem apresentar febre, exantema, mal-estar e desconforto no quadrante superior direito do abdome.[3] As infecções crônicas podem se manifestar como colangite piogênica recorrente, colecistite, icterícia obstrutiva, hepatomegalia, colecistite, tumores hepáticos múltiplos, colelitíase ou pancreatite. Portadores crônicos, com uma alta carga de parasitas, podem desenvolver colangiocarcinoma, especialmente na Tailândia.

A opistorquíase como infecção aguda causada por *O. viverrini* pode causar dor abdominal no quadrante superior direito, flatulências, fadiga e sensação de calor sobre o abdome. Na fase crônica, ocorre hepatomegalia leve, principalmente em pacientes altamente infectados (contagem de ovos >10.000/g). Icterícia e esplenomegalia não são observados. Cálculos no ducto intra-hepático e colangite supurativa recorrente são manifestações comuns da opistorquíase. Sempre que se detectam icterícia e colangite ascendente, deve haver suspeita de colangiocarcinoma relacionado aos trematódeos.[4]

Na opistorquíase causada por *O. felineus*, a infestação geralmente acompanha o consumo de peixe congelado, ligeiramente salgado e cru ("stroganina"), e os sintomas agudos ocorrem 2 a 4 semanas depois, incluindo febre alta, náusea, vômito, dor abdominal, mal-estar, artralgias, linfadenopatia e exantema. Eosinofilia periférica é um achado comum, principalmente durante as 2 a 6 semanas iniciais da infecção, juntamente com a elevação dos níveis de enzimas hepáticas. Na infecção crônica, a eosinofilia geralmente é mais moderada. Os pacientes podem apresentar colangite supurativa e abscessos hepáticos devido à obstrução biliar. Ultrassonografia e TC demonstram as alterações patológicas no fígado, incluindo dilatação do ducto intra-hepático e alterações periductais.

As consequências clínicas e patológicas desses trematódeos estão relacionadas à intensidade e à duração das infestações acumuladas. Em geral, eles causam inflamação em torno da árvore biliar, hiperplasia grave de células epiteliais, metaplasia das células produtoras de mucina na mucosa e fibrose periductal progressiva. Há associações claras entre a infecção por *O. viverrini* e colangiocarcinoma.[5] Vários compostos *N*-nitrosos e seus precursores ocorrem em níveis baixos nos alimentos fermentados, como a pasta de conserva de peixe (*plara*), um condimento que é componente comum da culinária do nordeste da Tailândia e do Laos.

Trematódeos intestinais

O trematódeo intestinal mais comum é o *Fasciolopsis buski* (adulto: 20 a 75 mm por 8 a 20 mm). É encontrado principalmente nas partes centrais e do sudeste da Ásia. *F. buski* é um parasita comum nos porcos. Outros são *Heterophyes* (adulto: 1 a 2 mm de comprimento), *Metagonimus yokogawai* (adulto: 1 a 2,5 mm por 0,4 a 0,75 mm) e *Echinostoma* (adulto: 6,5 por 1 a 2 mm).

Epidemiologia

A infecção do homem por uma ou mais das 50 espécies de trematódeos intestinais já foi descrita no Extremo Oriente, no Oriente Médio e na África do Norte. *H. heterophyes* também pode ser encontrado na região do delta do rio Nilo, no Egito. Estima-se que 40 a 50 milhões de pessoas estejam infectadas por uma das várias espécies de trematódeos intestinais. Os ciclos de vida são semelhantes. O verme adulto, fixado na parede intestinal de seres humanos, produz ovos que são eliminados

nas fezes. Os ovos chegam na água e os miracídios se desenvolvem e penetram no primeiro hospedeiro intermediário, os caramujos. Durante as 6 a 7 semanas dentro dos caramujos hospedeiros, eles se transformam em esporocistos, rédias e cercárias. As cercárias deixam os caramujos para se encistar no segundo hospedeiro intermediário, que pode ser caramujo, peixes ou girinos de água doce, ou vegetais. Os seres humanos são infectados através da ingestão de caules crus, folhas (principalmente brotos de bambu), agrião e castanhas de água com metacercárias. No duodeno humano, as metacercárias se fixam às paredes e se tornam vermes adultos em aproximadamente 3 meses.

BIOpatologia e manifestações clínicas

Apesar de a maioria das infecções por trematódeos intestinais ser assintomática, elas podem causar inflamação, ulceração e secreção mucosa no local de fixação, principalmente no duodeno e jejuno. De fato, já foram observados hemorragia gastrointestinal, perfuração e abscessos. Os diagnósticos diferenciais incluem febre tifoide, tuberculose intestinal e amebíase. Nesses casos endêmicos, a colite ulcerosa e outras doenças inflamatórias do intestino são incomuns. Nos casos de infecção pesada, já foram relatadas obstrução intestinal, enteropatia perdedora de proteína, má absorção, deficiência de absorção de vitamina B_{12}, hipoalbuminemia e anasarca.

O verme adulto causa danos obstrutivos, tóxicos e traumáticos na mucosa intestinal. Alguns casos foram diagnosticados pela visualização direta do parasita adulto através da esofagogastroduodenoscopia.

Trematódeos pulmonares

Paragonimíase é uma zoonose comum causada pelas *Paragonimus* spp. (adulto: 10 por 5 mm).[6] Os hospedeiros reservatórios incluem felinos, caninos, viverrídeos, mustelídeos, alguns roedores e porcos. Sabe-se que pelo menos 10 espécies de *Paragonimus* causam doença em seres humanos. Dessas, a *Paragonimus westermani* é a mais comum.

Epidemiologia

Estima-se que 22 milhões de pessoas estejam infectadas no mundo todo com *Paragonimus* spp. e 293 milhões de pessoas correm risco de infecção. A paragonimíase humana é distribuída principalmente no sudeste da Ásia, Japão, Coreia e Filipinas, onde a principal espécie é a *P. westermani*. Em outras áreas de endemicidade menor, outras espécies foram observadas, como *Paragonimus mexicanus* na América Latina, *Paragonimus kellicotti* na América do Norte, *Paragonimus heterotremus* na Índia e *Paragonimus africanus* e *Paragonimus uterobilateralis* no oeste da África.

Biopatologia

O ciclo de vida começa quando os ovos não embrionados são excretados na saliva, ou, como alternativa, são engolidos e eliminados pelas fezes. No ambiente externo, os ovos são embrionados e os miracídios eclodem, buscam o primeiro hospedeiro intermediário, um caramujo (famílias Pleuroceridae e Thiaridae), e penetram nos tecidos moles. Dentro do caramujo, ocorre a reprodução assexuada por várias semanas, com transformação em esporocistos, rédias e cercárias; as últimas emergem do caramujo e invadem o segundo hospedeiro intermediário, um crustáceo, como a lagosta ou caranguejo, onde entram e transformam-se em metacercárias. Essa é a fase infectante para os hospedeiros mamíferos. A infecção dos seres humanos ocorre através da ingestão de lagosta ou caranguejo cozido inadequadamente ou em conserva, que contêm as metacercárias do parasita. As metacercárias se desencistam no duodeno, penetram na parede intestinal e migram para o seu *habitat* final nos pulmões. Durante a migração pelo peritônio e diafragma, o processo inflamatório provoca dor abdominal e tosse seca. Quando invadem os pulmões, eles se tornam encapsulados e se transformam em adultos. As infecções podem persistir por até 20 anos nos seres humanos.

Manifestações clínicas

A paragonimíase é caracteristicamente resultante do consumo de crustáceos cozidos inadequadamente ou crus, principalmente caranguejos. Recentemente, alguns casos autóctones foram relatados no centro-oeste dos Estados Unidos em pessoas que ingeriram lagosta crua enquanto acampavam durante o verão.[7] A maioria das pessoas infectadas é assintomática e tem doença subclínica. Durante o primeiro mês de infecção, a dor abdominal representa a migração das larvas jovens através da cavidade abdominal antes de atingir os pulmões. A irritação do diafragma ou pleura pode causar tosse seca. Febre, dor no peito, fadiga e urticária podem se seguir, bem como eosinofilia. Os derrames pleurais podem ser observados nessa fase, com eosinofilia significativa observada na análise do líquido pleural, que pode ser o primeiro indício para o diagnóstico. Na verdade, as manifestações pleurais predominam no início do processo da doença, enquanto as lesões do parênquima pulmonar predominam nas fases posteriores. Além disso, pneumotórax e eosinofilia moderada podem ocorrer apenas 1 mês depois do início da infecção. Os vermes migratórios podem causar bronquiectasia, pneumonite intersticial, hemorragia transitória ou broncopneumonia. Novamente, as lesões pulmonares e eosinofilia levantam a possibilidade de paragonimíase. Tosse e hemoptise recorrente são achados clínicos comuns nessa fase. A fase crônica ocorre quando os vermes são pareados em um cisto no parênquima pulmonar. Os ovos são produzidos 6 semanas após a infecção e, se houver comunicação com a árvore brônquica, os ovos podem ser vistos em amostras de escarro ao microscópio, ou podem ser deglutidos e eliminados através das fezes. A coloração ferrugem do escarro é causada pela presença de ovos de *Paragonimus* de coloração amarronzada; o escarro desses pacientes foi classicamente descrito como semelhante a "limalhas de ferro". Cristais de Charcot-Leyden podem ser vistos.

A eosinofilia do sangue periférico e os níveis elevados de IgE total são observados em aproximadamente 80% dos pacientes. Achados comuns na TC são derrame pleural, hidropneumotórax, nódulos pulmonares ou consolidação dos espaços aéreos e cistos. A forma ectópica mais comum é a paragonimíase cerebral, que se manifesta como meningite eosinofílica ou meningoencefalite, tumor cerebral ou calcificações residuais de uma infecção anterior.

Diagnóstico e tratamento das infecções por trematódeos hepáticos, intestinais e pulmonares

Diagnóstico

Em geral, a transmissão da trematodíase transmitida por alimentos ocorre em áreas geográficas restritas e a sua distribuição é um dos fatores mais importantes na suspeita do diagnóstico. Na presença de quadro clínico compatível, os achados de imagens e laboratoriais podem acrescentar informações para diminuir as opções de diagnóstico diferencial. As infecções agudas por trematódeos exigem um alto grau de suspeita. Testes sorológicos, visualização direta das larvas migratórias ou terapia empírica com resposta clínica significativa (incluindo redução da eosinofilia) são os principais critérios para confirmação do diagnóstico. Na fase crônica, o diagnóstico geralmente é feito através da visualização dos ovos nas fezes ou, no caso do *Paragonimus*, no escarro. A técnica de sedimentação deve ser realizada em uma série de pelo menos três amostras fecais obtidas em dias ou semanas alternados. Algumas das técnicas parasitológicas de sedimentação ou concentração usadas para essas infecções são a técnica de sedimentação rápida de Lumbreras, a técnica de Kato-Katz e a técnica de concentração éter-formalina. O imunodiagnóstico é uma excelente ferramenta, principalmente para pacientes que não apresentam ovos nas amostras clínicas.

Se houver forte suspeita de fasciolíase aguda, a sorologia deve ser o próximo passo. O ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) de anticorpo baseado em catepsina L-1 tem sensibilidade de 92% e especificidade de 84%. Se o resultado for negativo, o diagnóstico é improvável. Se a sorologia não estiver disponível, a TC do fígado consegue mostrar as lesões características. Contudo, como as lesões parasitárias são muito semelhantes a metástases, a biópsia do fígado pode ser necessária. Se a sorologia ou TC não estiver disponível, o teste terapêutico com triclabendazol com resolução clínica (incluindo eosinofilia) é o principal critério para o diagnóstico. Nos casos de fasciolíase crônica, a técnica de sedimentação rápida de Lumbreras é o método de opção para detectar ovos nas fezes. Se pelo menos três amostras fecais forem negativas, a sorologia pode ser útil. A ultrassonografia e TC apresentam baixa sensibilidade nessa fase. A CPRE geralmente encontra os parasitas adultos no ducto biliar quando realizada por outras razões. No entanto, a CPRE pode ser útil para eliminar os parasitas adultos que causam obstrução biliar.

Na opistorquíase, a sorologia e os exames de fezes podem ser realizados para chegar ao diagnóstico. O teste de ELISA Ov-CP-1 tem sensibilidade de 95% e especificidade de 96%. Para o *C. sinensis*, o ELISA tem sensibilidade entre 81,3% e 96% e especificidade entre 92,6% e 96,2%. Para detectar os ovos e avaliar a intensidade da infecção, a técnica de Kato-Katz é a preferida. Os ovos dos trematódeos intestinais podem ser detectados através da técnica de sedimentação de fezes, de preferência em amostras fecais consecutivas.

Para os casos de paragonimíase, o ensaio *imunoblot* realizado com extrato de antígeno bruto do *P. westermani* tem sido utilizado no Centers for Disease Control and Prevention. A sensibilidade do teste é de 96% e a especificidade é de 99%. Este seria idealmente o primeiro passo para confirmar o diagnóstico. Na fase aguda, a localização precisa da larva migratória é desconhecida e a biópsia pode não necessariamente atingir o parasita. Quando os achados sorológicos são negativos (ou não estão disponíveis), teste terapêutico com praziquantel ou triclabendazol com resposta clínica positiva em 48 a 72 horas é o principal critério para diagnóstico. Na fase crônica, várias amostras de escarro devem ser examinadas pela técnica de sedimentação para aumentar a sensibilidade. As análises de fezes são complementares, pois os ovos podem ser engolidos pelo hospedeiro e, depois, eliminados pelas fezes. Se o cisto pulmonar contém parasitas adultos com ovos, mas eles não se comunicam com os brônquios principais, a avaliação sorológica é indicada para confirmar o diagnóstico. Se não estiver disponível, justifica-se fazer uma biópsia.

No microscópio de luz, as características morfológicas e o tamanho dos ovos podem ser suficientes para identificar os trematódeos específicos. Quanto à *Fasciola*, o ovo é grande, elipsoide e oval, com um opérculo indistinto e casca fina. O ovo de *F. hepatica* mede de 120 a 150 µm por 63 a 90 µm, o ovo de *F. gigantica* mede de 160 a 190 µm por 70 a 90 µm e o ovo de *F. buski* mede de 130 a 159 µm por 78 a 98 µm. Os ovos de *Opisthorchis* são alongados com um opérculo na extremidade anterior e uma protuberância terminal pontuda na extremidade posterior (26 a 30 µm por 11 a 15 µm). Os ovos de *C. sinensis* (27 a 35 µm por 11 a 20 µm) são pequenos, ovoides ou alongados com uma extremidade posterior arredondada e ampla, um opérculo convexo repousando sobre as bordas e uma pequena protuberância nas extremidades posteriores. Os ovos do *H. heterophyes* e *M. yokogawai* têm tamanho semelhante, 26 a 30 µm por 15 a 17 µm. Os ovos de *Echinostoma* são amarronzados e operculados e medem de 83 a 116 µm por 58 a 69 µm. Os ovos de *Paragonimus* medem de 68 a 118 µm por 39 a 67 µm, são marrom-avermelhados, ovoides ou alongados e possuem casca grossa; o opérculo é ligeiramente achatado e se encaixa na área do rebordo da casca, e a extremidade posterior é espessa. O ovo normalmente é assimétrico, com um dos lados ligeiramente achatado.

Tratamento

Os princípios gerais e detalhes da terapia antiparasitária são discutidos no Capítulo 344. Para a fasciolíase, 10 mg/kg de triclabendazol uma ou duas vezes ao dia apresentam índice de cura de mais de 90%, sendo a opção de tratamento.[A1] A cura é obtida se as análises de fezes permanecerem negativas por pelo menos 3 meses. A sorologia geralmente pode levar mais de 1 ano para se resolver. No tratamento da fase crônica, os parasitas mortos podem ocasionar obstrução biliar, que pode necessitar de cirurgia. Em caso de fracasso, alguns especialistas recomendam doses duplas de triclabendazol por 2 dias. Recentemente, no México, a nitazoxanida parece promissora, mas é necessária mais experiência. Para *O. viverrini*, uma única dose de praziquantel (40 a 50 mg/kg) apresenta índice de cura de 91% a 97%. Para a clonorquíase, a dose recomendada de praziquantel é de 25 mg/kg três vezes ao dia por 1 dia (dose total de 75 mg/kg), apresentando índice de cura de 83% a 85%. Tribendimidina parece ter eficácia comparável à do praziquantel no tratamento de infecção por *C. sinesis*, com menos efeitos adversos em um estudo *open-label* em 74 pacientes.[A2] Para os trematódeos intestinais, recomenda-se praziquantel 25 mg/kg via oral três vezes ao dia por 1 dia. Para os casos de paragonimíase, praziquantel 25 mg/kg via oral três vezes ao dia por 3 dias ou triclabendazol 10 mg/kg via oral uma ou duas vezes ao dia é extremamente eficaz. Para os casos ectópicos, a cirurgia pode ser necessária. No acompanhamento, os exames de fezes negativos nas semanas seguintes podem confirmar a cura. Contudo, como a taxa de reinfecção é alta em indivíduos de áreas endêmicas, um exame de fezes repentinamente positivo é altamente sugestivo de uma nova infecção em vez de insucesso na resposta ao tratamento.

Prevenção

A prevenção de infecções por trematódeos depende de vários fatores, incluindo reconhecer a distribuição geográfica e evitar o consumo de legumes, verduras, peixes, caranguejos crus e água contaminada em áreas endêmicas. Orientação médica adequada deve estar disponível para pessoas que planejam viajar ou residir em áreasendêmicas, não apenas para prevenir infecção por trematódeos, mas também para informar sobre os riscos de coinfecção com outros parasitas. O controle desses trematódeos em animais não é possível devido à existência de reservatórios animais silvestres. O controle das infecções em seres humanos é desafiador, pois envolve a mudança de hábitos sanitários, alimentares e culturais de longa data. A quimioterapia massiva em populações altamente endêmicas pode reduzir a infecção em seres humanos e alguns animais.

Referência de Grau A

A1. Hien TT, Truong NT, Minh NH, et al. A randomized controlled pilot study of artesunate versus triclabendazole for human fascioliasis in central Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78:388–392.

A2. Qian MB, Yap B, Yang YC, et al. Efficacy and safety of tribendimidine against *Clonorchis sinesis*. *Clin Infect Dis*. 2013;56:e76–e82.

Referências Gerais

1. Furst T, Keiser J, Utzinger J. Global burden of human food-borne trematodiasis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:210–221.
2. Mas-Coma S, Agramunt VH, Valero MA. Neurological and ocular fascioliasis in humans. *Adv Parasitol*. 2014;84:27–149.
3. Saijuntha W, Sithithaworn P, Kaitsopit N, et al. Liver flukes: Clonorchis and Opisthorchis. *Adv Exp Med Biol*. 2014;766:153–199.
4. Sripa B, Brindley PJ, Mulvenna J, et al. The tumorigenic liver fluke Opisthorchis viverrini: multiple pathways to cancer. *Trends Parasitol*. 2012;28:395–407.
5. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2011;54:173–184.
6. Blair D. Paragonimiasis. *Adv Exp Med Biol*. 2014;766:115–152.
7. Diaz JH. Paragonimiasis acquired in the United States: native and nonnative species. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:493–504.

No Brasil

A infecção por Fasciola hepatica tradicionalmente tem sido de importância veterinária, sendo a doença em humanos ainda considerada secundária.

Embora o maior número de casos de fasciolíase animal ocorra na região Sul (Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná), observa-se um aumento da ocorrência na região Sudeste (São Paulo, Rio de Janeiro) e há casos registrados também no Nordeste e Centro-Oeste (sul de Minas Gerais, Goiás) do país. A lesão hepática nos rebanhos bovinos e ovinos compromete a performance produtiva e reprodutiva, com substanciais perdas econômicas.

A distribuição de casos humanos acompanha os casos animais. Entretanto, ainda são escassos os dados de fasciolíase humana na literatura nacional. O homem se infecta, sobretudo, pela ingestão de saladas de agrião ou outros vegetais aquáticos que crescem em regiões contaminadas (com adesão de metacercárias à superfície da planta).

A paragonomíase produz evolução crônica com acometimento predominantemente pulmonar, cujo principal diagnóstico diferencial é com a tuberculose. Até o momento os casos descritos de paragonomíase no Brasil acometeram pacientes que adquiriram a enfermidade em outras localidades.

Bibliografia

Echevarria F. Fasciolose. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*. 2004;13:100–102.

Oliveira AA, et al. Estudo da prevalência e fatores associados à fasciolose no município de Cantama, Estado do Amazonas, Brasil. *Epidemiologia dos Serviços de Saúde*. 2007;16:251–259.

Tostes RA, et al. Casos autóctones de Fasciola hepatica na região de Presidente Prudente, São Paulo, Brasil. *Ciência Rural*. 2004;34:961–962.

Batista RS, et al. História natural da infecção por Paragonimus: abordagem clínica e ecológica. *Pulmão RJ*. 2006;15:270–276.

Infecções intestinais por nematoides

David J. Diemert

Definição

Nematoides são helmintos cilíndricos não segmentados que pertencem ao filo Nematoda. A maioria das espécies tem vida livre no solo, mas algumas são parasitas em seres humanos. Essas infecções são muito prevalentes e afetam milhares de pessoas no mundo todo. Os nematoides são organismos multicelulares complexos com órgãos especializados que incluem um revestimento externo protetor (ou cutícula), trato gastrointestinal funcional e completo, além dos sistemas muscular, nervoso e reprodutor.

Os nematoides de importância clínica podem ser classificados em duas categorias: aqueles que afetam principalmente o trato gastrointestinal, nos quais os vermes adultos se estabelecem e provocam a doença, e os que afetam os outros tecidos e órgãos. O primeiro grupo será abordado neste capítulo e engloba o helminto *Ascaris lumbricoides*, os ancilostomídeos *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus*, o *Enterobius vermicularis*, o verme filiforme *Trichuris trichiura* e o *Strongyloides stercoralis*. Nematoides intestinais zoonóticos, como *Trichostrongylus* e *Anisakis*, ocasionalmente infectam e causam doença no trato gastrointestinal dos seres humanos. Os nematoides que invadem e causam doenças principalmente nos tecidos fora do trato gastrointestinal incluem os que causam filarioses linfáticas (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* e *Brugia timori*), *Onchocerca volvulus*, *Loa*, verme da Guiné *Dracunculus medinensis*, *Trichinella* e *Angiostrongylus* (Cap. 358).

Os nematoides que infectam seres humanos variam desde alguns milímetros até mais de um metro de comprimento e muitas vezes sobrevivem por meses ou anos no hospedeiro. Com exceção de *S. stercoralis* e *Capillaria philippinensis*, parasitas adultos não podem completar seu ciclo de vida dentro de um hospedeiro humano. Em vez disso, parasitas adultos sexualmente maduros acasalam e produzem ovos ou larvas que devem possuir pelo menos um estágio de desenvolvimento fora do hospedeiro, no meio ambiente ou em um hospedeiro intermediário.

As infecções por nematoides raramente são fatais; elas normalmente resultam em morbidade crônica, como anemia por deficiência de ferro provocada por ancilostomídeo ou cegueira devido a oncocercose. Na maioria dos nematoides, a gravidade das manifestações clínicas da infecção é proporcional ao número de vermes que habitam em um determinado hospedeiro. Embora as infecções leves com apenas alguns vermes geralmente sejam assintomáticas, as características patológicas aparecem com cargas parasitárias maiores.

As infecções por nematoides são prevalentes em regiões temperadas e tropicais, como África, Ásia e América Latina. São transmitidas pela ingestão oral de ovos embrionados ou através da penetração de larvas infecciosas na pele, tanto por contato direto com o solo contaminado quanto por vetores artrópodes. As infecções por nematoides são muito comuns em áreas com saneamento ruim, onde o ambiente é contaminado por resíduos humanos e em climas que mantenham a sobrevivência do inseto vetor, caso um esteja envolvido no ciclo de vida.

Nas áreas endêmicas, a maioria dos indivíduos possui pequenas quantidades de vermes e uma minoria apresenta carga parasitária relativamente alta e contribui, de forma despropocional, com a transmissão e morbidade.

Ascaridíase

O Patógeno

A. lumbricoides, popularmente conhecido como lombriga, é adquirido pela ingestão oral de ovos embrionados. No estômago, a camada externa protetora do ovo é dissolvida pelo ácido gástrico e as larvas são liberadas no intestino delgado, onde penetram na parede intestinal e entram na circulação portal. As larvas migram para o fígado e, então, alcançam a vasculatura pulmonar, onde invadem os espaços alveolares, ascendem pela árvore brônquica e são deglutidas, reentrando no intestino delgado, onde se desenvolvem como vermes adultos aproximadamente 9 a 11 semanas depois da ingestão do ovo. O tamanho dos vermes adultos (Fig. 357-1) varia de 15 a 50 cm de comprimento e estes sobrevivem no hospedeiro por aproximadamente 18 meses.[1] As fêmeas adultas do *Ascaris* produzem aproximadamente 240.000 ovos por dia, que são eliminados nas fezes. Os ovos embrionados e fertilizados necessitam de solo quente, úmido e sombreado, após o qual se tornam infecciosos (Fig. 357-2). Os ovos podem sobreviver até 15 anos no ambiente, são extremamente duros e resistentes às temperaturas extremas e dessecação.

FIGURA 357-1 **Massa dos parasitas adultos *Ascaris lumbricoides* recuperadas de uma criança após a administração de mebendazol.**
(Reproduzida com permissão de Dickson Despommier.)

FIGURA 357-2 **Ovo não embrionado e fertilizado de *Ascaris lumbricoides*.**
(Reproduzida com permissão de Dickson Despommier.)

Epidemiologia

A. lumbricoides é a infecção por nematoide mais prevalente no mundo todo, com aproximadamente um bilhão de pessoas cronicamente infectadas.[2] A infecção é comum na África subsaariana, sul e sudeste da Ásia e América Latina, principalmente em áreas rurais de alta densidade populacional com saneamento inadequado ou mau tratamento de esgoto, e onde as fezes humanas não tratadas são usadas como fertilizantes. O clima também é um determinante importante da doença, visto que a temperatura alta e a umidade adequada são requisitos para o embrionamento do ovo no solo. Em áreas endêmicas, a prevalência e intensidade da infecção por *A. lumbricoides* aumentam drasticamente durante os 2-3 primeiros anos de vida, continuando alta entre os 4 e 15 anos e, depois, diminui na vida adulta.[3]

Manifestações clínicas

A infecção por *A. lumbricoides* normalmente é assintomática. As manifestações clínicas estão associadas a altas cargas parasitárias e podem ser classificadas naquelas que resultam da migração larval através dos pulmões e nas resultantes do parasitismo do trato gastrointestinal causado por vermes adultos.

Quando migram pelos pulmões, as larvas do *A. lumbricoides* podem induzir uma reação intensa que se deve tanto à ruptura física causada pela migração quanto à drástica resposta da hipersensibilidade inflamatória para os antígenos secretados. Esse fenômeno é mais comum em áreas nas quais a transmissão é sazonal, como na península árabe, onde os surtos de pneumonite acompanham a estação chuvosa, devido ao reinício da transmissão. Os sintomas podem durar 2 a 3 semanas e incluem o início repentino de sibilos, dispneia, tosse não produtiva e paroxística e febre alta. Os sintomas respiratórios podem coincidir ou vir precedidos de erupção cutânea urticariforme, angioedema, dor abdominal e vômito. Esses sintomas geralmente são se resolvem espontaneamente.

Nos casos de infecções moderadas ou graves, os sinais e sintomas podem resultar da obstrução causada por uma massa de vermes no intestino delgado ou migração de vermes para a árvore biliar, ducto pancreático e apêndice. A obstrução intestinal é mais comum em crianças pequenas, devido ao pequeno lúmen, e é caracterizada por dor abdominal em cólica e vômito, que pode progredir até sinais de perfuração intestinal. A ascaridíase hepatobiliar e pancreática é mais comum em adultos, provavelmente porque a árvore biliar é grande o suficiente para acomodar o verme em migração. Infecção intestinal crônica também pode se manifestar como dor e distensão abdominal, diarreia e náuseas. Efeitos mais insidiosos, especialmente em crianças, incluem diminuição da absorção de proteínas e gordura, desenvolvimento de deficiências de vitamina A e C e intolerância à lactose, que em conjunto determinam a interrupção do crescimento e desenvolvimento cognitivo.

Diagnóstico

O diagnóstico da ascaridíase geralmente é feito através de exame microscópico de uma amostra de fezes para verificar a presença característica de ovos com casca espessa.[4] A ascaridíase pulmonar não pode ser diagnosticada com base na identificação dos ovos em fezes, pois os vermes adultos ainda não amadureceram e começaram a produzir ovos. Em vez disso, as larvas, bem como os eosinófilos ou cristais de Charcot-Leyden (formados a partir da decomposição dos eosinófilos), podem ser visualizadas no exame microscópico do escarro. A doença pulmonar geralmente é marcada por eosinofilia periférica e infiltrados transitórios nas radiografias do tórax. O diagnóstico de obstrução biliar ou intestinal causada por *A. lumbricoides* baseia-se na avaliação radiológica com ultrassom ou colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE).

Tratamento

A ascaridíase intestinal geralmente é tratada com uma única dose oral de albendazol (Tabela 357-1).[A1] As alternativas incluem mebendazol, ivermectina e pamoato de pirantel. Não se recomenda tratamento específico para os sintomas de ascaridíase pulmonar por ser esta uma condição autolimitada. Em casos graves de obstrução biliar, como a colangite, a CPRE com ou sem ressecção da ampola de Vater é muito eficaz e pode reduzir a necessidade de intervenção cirúrgica.

Tabela 357-1

Tratamento de nematoides intestinais

NEMATOIDE	TRATAMENTO
Ascaris lumbricoides	Albendazol, dose única de 400 mg. Alternativas: mebendazol, 100 mg duas vezes ao dia durante 3 dias; ivermectina 150 a 200 µg/kg uma vez, ou pamoato de pirantel, 11 mg/kg durante 3 dias com a dose diária máxima não excedendo 1 g
Ancilostomídeo (*Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*)	Albendazol, 400 mg/dia durante 3 dias. Alternativas: mebendazol, 100 mg duas vezes ao dia durante 3 dias; pamoato de pirantel, 11 mg/kg durante 3 dias, máximo diário não deve exceder 1 g
Trichuris trichiura	Mebendazol, 100 mg duas vezes ao dia ou albendazol 400 mg diariamente, durante 3 dias; ou pamoato de oxantel, 20 mg/kg, com albendazol, 400 mg, administrado diariamente durante 2 dias*
Enterobius vermicularis	Pamoato de pirantel, 11 mg/kg em dose única, com uma segunda dose2 semanas depois; dose máxima de 1 g. Alternativas: mebendazol, dose única de 100 mg ou albendazol, dose única de 400 mg, repetida em 2 semanas
Strongyloides stercoralis	Infecção não complicada: ivermectina 200 µg/kg diariamente por 2 dias.† Alternativa: albendazol, 400 mg diariamente por 7 dias
Trichostrongylus spp.	Pamoato de pirantel, 11 mg/kg em dose única, dose máxima de 1 g. Alternativas: albendazol com dose única de 400 mg ou mebendazol com 100 mg duas vezes ao dia durante 3 dias
Capillaria philippinensis	Albendazol, 400 diariamente por 10 dias. Alternativa: mebendazol 200 mg duas vezes ao dia durante 20 dias

* Pamoato de oxantel não está aprovado pelo U.S. Food and Drug Administration para esse uso até o momento da redação deste texto.

† O tratamento pode precisar ser prolongado em pacientes imunocomprometidos com doença disseminada.

Prevenção

O meio de prevenção definitivo da infecção por *Ascaris* é a melhora da higiene e eliminação adequada dos resíduos humanos. Em comunidades endêmicas onde isto não é viável, os esforços de controle se concentram na administração em massa (pelo menos anual) de medicamento anti-helmíntico, como albendazol e mebendazol.[5]

Ancilostomíase

O Patógeno

A infecção por ancilostomídeos em seres humanos deve-se quase que exclusivamente a duas espécies: *N. americanus* e *A. duodenale*. Os humanos também podem ser incidentalmente infectados pelos ancilóstomas zoonóticos *Ancylostoma caninum*, *Ancylostoma braziliensis*, *Bunostomum phlebotomum* e *Uncinaria stenocephala*, que podem causar lesões dermatológicas autolimitadas conhecidas como larva *migrans* cutânea (Fig. 357-3). Além disso, *Ancylostoma ceylanicum*, normalmente um ancilostomídeo que afeta gatos, também causa doença em seres humanos, principalmente na Ásia, enquanto o *A. caninum* foi implicado como causa da enterite eosinofílica na Austrália.

FIGURA 357-3 Lesão típica de larva *migrans* cutânea.
Um "rastro" eritematoso e serpiginoso causado por migração intradérmica de um ancilostomídeo de cão (*Ancylostoma caninum*) ou de gato (*Ancylostoma braziliense*) com larva de ancilostomídeo aparente. (Reproduzida com permissão de Gregory L. Zalar.)

A infecção ocorre quando a pele exposta entra em contato com larvas filariformes infectantes no solo ou grama contaminado. As larvas penetram na pele, entram na circulação aferente e migram para a vasculatura pulmonar, onde invadem os espaços alveolares, ascendem a árvore brônquica até a traqueia e são deglutidas para o trato gastrointestinal. As larvas passam por duas transformações até se tornarem vermes adultos e maduros, aproximadamente 5 a 9 semanas depois da penetração na pele. Os ancilostomídeos adultos residem no lúmen da parte superior do intestino delgado, onde se fixam à mucosa através de um dente cortante (*A. duodenale*), ou de uma placa redonda cortante (*N. americanus*). Depois de se acasalar no trato intestinal do hospedeiro, as fêmeas adultas dos vermes produzem milhares de ovos por dia, que, depois, saem do corpo pelas fezes; as fêmeas adultas de *A. duodenale* botam aproximadamente 28.000 ovos por dia, enquanto as de *N. americanus* produzem consideravelmente menos, cerca de 10.000 ao dia. Os ovos dos ancilostomídeos se desenvolvem em solo úmido e quente e liberam larvas que conseguem infectar outro hospedeiro. Os seres humanos são os únicos hospedeiros definitivos desses dois parasitas e não há hospedeiros intermediários ou reservatório. O *A. duodenale* sobrevive, em média, 1 ano no intestino humano, enquanto o *N. americanus* vive de 3 a 5 anos.

Epidemiologia

Mais de 500 milhões de pessoas são infectadas por ancilostomídeos no mundo todo. *N. americanus* é o ancilostomídeo mais disseminado, enquanto o *A. duodenale* tem distribuição geograficamente mais restrita. As maiores prevalências ocorrem em áreas rurais de países tropicais menos desenvolvidos, onde as condições socioeconômicas e ambientais são favoráveis à transmissão. O clima é um fator determinante importante para a transmissão de ancilostomídeos, sendo que a temperatura alta e a umidade adequada são essenciais para o desenvolvimento da larva no solo. Um fator determinante e igualmente importante é a pobreza e o saneamento inadequado, bem como o fornecimento de água limpa. Em áreas endêmicas, a prevalência aumenta com a idade em crianças jovens e atinge o pico por volta dos 10 anos de idade, enquanto a intensidade da infecção aumenta em uma taxa menor durante a infância, chega ao seu pico por volta dos 20 anos e, depois, sobe novamente nos idosos. O quanto tal dependência da faixa etária reflete as diferenças em exposição, imunidade adquirida ou combinação de ambos ainda permanece um assunto controverso.

Embora a larva *migrans* cutânea seja encontrada de forma disseminada nos trópicos, nos Estados Unidos esses casos são diagnosticados principalmente em turistas que recentemente retornaram de férias de alguma praia tropical, em especial do Caribe, Brasil, México e sudeste da Ásia. Ocasionalmente, os casos autóctones (originados onde encontrados) são relatados nos Estados Unidos, geralmente nos estados costeiros do sudeste, como Flórida e Carolina do Sul. Mais comumente, a larva *migrans* cutânea ocorre quando a pele exposta entra em contato com os estágios larvais de ancilostomídeo de cães e gatos, *A. caninum* e *A. braziliense*,

respectivamente, presentes no solo úmido ou na areia (principalmente das praias) contaminados com fezes de animais. Outros ancilostomídeos animais, como *U. stenocephala* e *B. phlebotomum*, são causas menos comuns.

Biopatologia

A principal patologia da infecção por ancilostomídeo deve-se à perda sanguínea gastrointestinal associada e à anemia por deficiência de ferro que dela resulta. Os ancilostomídeos se fixam na mucosa intestinal e secretam enzimas que lhes permitem invadir os tecidos da submucosa e ingerir tecido viloso e sangue. As hemoglobinas dentro do canal digestivo do ancilostomídeo permitem a degradação da hemoglobina humana para ser usada como uma fonte essencial de nutrientes. A quantidade de perda sanguínea está diretamente relacionada à carga parasitária total. *A. duodenale* causa maior perda sanguínea do que o *N. americanus*; cada verme *N. americanus* é responsável por uma perda diária de 0,03 a 0,1 mL e o valor correspondente do *A. duodenale* fica entre 0,15 e 0,26 mL.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da infecção por ancilostomídeos podem ser separadas em manifestações agudas associadas à migração larval através da pele e outros tecidos, bem como manifestações agudas e crônicas resultantes do parasitismo do trato gastrointestinal por vermes adultos. A exposição cutânea repetitiva às larvas do ancilostomídeo pode resultar em uma reação de hipersensibilidade conhecida como "coceira de solo", uma erupção papular e eritematosa que aparece mais comumente nas mãos e pés. Em contrapartida, quando as larvas do ancilostomídeo zoonótico penetram na pele para produzir a larva *migrans* cutânea, mais comumente nos pés, nas coxas e nas nádegas, elas não conseguem concluir o ciclo de vida no hospedeiro humano e, finalmente, morrem após provocar uma síndrome clínica típica de rastros eritematosos e serpiginosos intensamente pruríticos (Fig. 357-3). Os rastros aparecem após o período de incubação de alguns dias, podem ser únicos ou múltiplos, e crescer de milímetros a alguns centímetros todos os dias. Lesões papulares ou vesiculobolhosas podem surgir ao longo desses rastros, bem como infecções bacterianas secundárias em decorrência da coceira. As lesões não tratadas em geral cicatrizam espontaneamente dentro de algumas semanas ou meses após a larva morrer na pele.

A migração das larvas de ancilostomídeos através dos pulmões pode induzir sintomas pulmonares moderados e transitórios, que envolvem tosse seca, dor de garganta, sibilo e febre baixa. A doença aguda sintomática com pouca frequência pode ser resultante da ingestão oral de larvas de *A. duodenale*, chamada de síndrome de Wakana, caracterizada por náusea, vômito, irritação faríngea, tosse, dispneia e rouquidão.

Os sintomas e sinais abdominais causados pela infecção por ancilostomídeos são raros. Em vez disso, as manifestações de doenças por ancilostomídeos ocorrem quando a perda de sangue intestinal excede as reservas nutricionais do hospedeiro e resulta em anemia por deficiência de ferro. Em geral, apenas infecções de intensidade moderada e alta (≥2.000 ovos por grama de fezes) produzem doença clínica, que se assemelha à anemia por deficiência de ferro secundária às outras causas (Cap. 159). Além disso, as perdas proteicas associadas à infecção grave por ancilostomídeos podem resultar em hipoproteinemia e anasarca. À medida que a anemia se desenvolve e piora, o indivíduo afetado apresenta fraqueza, palpitação, desmaios, tontura, dispneia, cansaço e dor de cabeça. Não muito comumente pode ocorrer constipação ou diarreia com sangue oculto nas fezes ou melena, principalmente em crianças. Pode haver também uma vontade incontrolável de comer terra. As infecções mais graves por ancilostomídeos podem causar apatia, coma e até a morte, principalmente em lactentes. Como as crianças e as mulheres em idade reprodutiva apresentam reservas de ferro reduzidas, elas correm maior risco de doença sintomática. Anemia grave por deficiência de ferro causada pela ancilostomíase durante a gravidez pode resultar em consequências adversas para a mãe, seu feto (aborto, restrição de crescimento intrauterino) e o recém-nascido (anemia, insuficiência de crescimento). Em crianças, a anemia e desnutrição proteica associadas com o parasitismo intestinal crônico provocam prejuízos em longo prazo no desenvolvimento físico e cognitivo.

Diagnóstico

O diagnóstico de doença por ancilostomídeo é feito através da identificação microscópica dos ovos característicos nas fezes. Os ovos do *N. americanus* e *A. duodenale* não podem ser diferenciados, pois ambos são incolores e possuem uma casca fina hialina com extremidades cegas. Variam de tamanho, de 55 a 75 μm por 36 a 40 μm. As técnicas de concentração de ovos, tais como o método de sedimentação por formalina-etil acetato, podem ser usadas para detectar até infecções leves, embora um exame a fresco seja adequado para detectar infecções graves. Além disso, a eosinofilia é um achado comum com a infecção crônica e também durante a migração larval pelo pulmão.

Tratamento

Três doses orais ao dia de albendazol, de 400 mg, são o tratamento recomendado para infecção intestinal por ancilostomídeo (Tabela 357-1).[A2] Alternativas menos eficazes incluem mebendazol, pamoato de pirantel e albendazol em dose única. Quanto à larva *migrans* cutânea, embora a doença seja autolimitada e se resolva espontaneamente dentro de semanas ou meses, o tratamento com uma única dose de ivermectina leva à resolução mais rápida dos sintomas e manifestações da pele. O albendazol é um tratamento alternativo da larva *migrans* cutânea.

Prevenção

O método ideal para prevenir a infecção por ancilostomídeo é a melhora da higiene e a eliminação adequada dos resíduos humanos. Até que isso ocorra, o controle da doença em comunidades endêmicas consiste em administrações regulares (pelo menos anuais) em massa de um medicamento anti-helmíntico, como albendazol ou mebendazol. Quanto à larva *migrans* cutânea, os turistas devem ser aconselhados a usar sapatos ou sandálias quando estiverem andando em praias e evitar as praias frequentadas por cães e gatos vadios.

Tricuríase

O Patógeno

A infecção por *T. trichiura*, também conhecida como tricocefalíase, não tem uma fase migratória nos tecidos como o *A. lumbricoides* e os ancilostomídeos, e todo o ciclo de vida do hospedeiro é limitado ao trato gastrointestinal. Após a ingestão oral dos ovos embrionados, as larvas são liberadas no intestino delgado, onde passam por uma série de transformações antes de serem transportadas passivamente para o cólon descendente e transverso. A extremidade anterior estreita dos vermes adultos fica embutida no epitélio colunar, com a parte posterior avançando para o lúmen e, assim, permitindo que os ovos sejam eliminados nas fezes, que, posteriormente, alcançam o ambiente, onde os ovos são embrionados em solo úmido e quente, até concluir o ciclo. Os vermes adultos podem chegar a medir 50 mm de comprimento e sobrevivem no hospedeiro por aproximadamente 1,5 a 2 anos. O período entre a ingestão dos ovos e sua detecção nas fezes é de cerca de 90 dias.

Epidemiologia

Assim com os outros helmintos transmitidos pelo solo, a tricuríase é mais comum em áreas rurais e pobres dos trópicos e subtrópicos, onde o descarte de resíduos humanos é inadequado. Estima-se que a prevalência mundial seja de 800 milhões. As crianças são mais frequentemente infectadas do que os adultos e tendem a ter cargas parasitárias mais altas. Os seres humanos são os únicos hospedeiros.

Manifestações clínicas

A maioria das infecções por *T. trichiura* é assintomática. Grande parte das doenças é observada em crianças, pois a maioria das infecções graves (>10.000 ovos por grama de fezes) ocorre nessa faixa etária. As infecções pesadas podem ser acompanhadas de disenteria aguda ou colite crônica, assemelhando-se à doença intestinal inflamatória, e resultar em dor abdominal e diarreia. A inflamação crônica da mucosa e o edema do cólon e reto podem provocar tenesmo prolongado e prolapso retal. A colite crônica por *Trichuris* também pode causar desnutrição, deficiência de crescimento e anemia.

Diagnóstico

A infecção é diagnosticada pela identificação microscópica de ovos típicos em forma de barril com plugues bipolares nos esfregaços diretos ou concentrados de amostras fecais.

Tratamento

Embora o *T. trichiura* responda de forma menos eficaz que o *A. lumbricoides* (ou ancilostomídeos) ao tratamento com albendazol ou mebendazol, o tratamento de 3 dias com um desses dois medicamentos benzimidazólicos é a terapia recomendada, conforme listado na Tabela 357-1. O acréscimo de ivermectina (200 μg/kg) a qualquer um desses medicamentos aumenta o índice de resposta de forma significativa.[A3] Mais recentemente, a combinação de pamoato de oxantel, 20 mg/kg, com albendazol, 400 mg, administrada diariamente durante 2 dias, demonstrou resultar em taxas de cura e de redução de ovos mais elevadas para a infecção por *T. trichiura* do que as taxas com tratamento-padrão.[A4] (Oxanetel não está aprovado nesse contexto pelo U.S. Food and Drug Administration, até a data da redação deste artigo.)

Prevenção

Quanto a *A. lumbricoides* e ancilostomíase, o controle da tricuríase em áreas endêmicas centra-se na administração regular em massa de medicamentos anti-helmínticos, principalmente para crianças em idade escolar, embora doses únicas de albendazol ou mebendazol sejam pouco eficazes para esse nematoide intestinal.

Enterobíase

O Patógeno

E. vermicularis, ou oxiúro, é transmitido pela rota fecal-oral. Os ovos embrionados nas unhas e roupas de cama são ingeridos e se desenvolvem na parte superior do intestino delgado, onde se transformam em adultos antes de habitar o intestino grosso. Os vermes adultos medem entre 2 e 5 mm e vivem livremente no lúmen do cólon, onde se acasalam. As fêmeas grávidas migram para a pele perianal ou perineal, onde depositam um grande número de ovos (11.000 por parasita). Os ovos rapidamente se tornam embrionados em até 6 horas após a postura. Se ainda estiverem na pele, as larvas infecciosas são liberadas e podem migrar de volta, através do ânus até o reto (retroinfecção); alternativamente, autoinfecção ocorre quando os ovos são transferidos para a boca após coçar a pele perianal na qual os ovos foram depositados, comumente em crianças. Nas mulheres infectadas, as larvas também podem migrar para o trato genital e estabelecer infecção ectópica.

Epidemiologia

E. vermicularis é encontrado em todo o mundo e é a infecção por nematoide mais prevalente em áreas de clima temperado. A transmissão é frequente principalmente em escolas primárias e creches, onde as crianças têm bastante contato umas com as outras. Estima-se que até um quarto de todas as crianças do mundo todo seja infectado pelo oxiúro.

Manifestações clínicas

Embora a maioria das infecções por oxiúro seja assintomática, o prurido perianal é o sintoma mais comum e é causado por uma resposta alérgica às proteínas do parasita. O prurido pode ser intenso e resultar em privação de sono crônica. O *E. vermicularis* adulto raramente causa apendicite. Quando as larvas migram para o trato genital feminino, podem surgir vulvovaginite, salpingite e peritonite.

Diagnóstico

A infecção por oxiúro é diagnosticada pela identificação dos ovos no microscópio em um pedaço de fita adesiva aplicada à região perianal imediatamente após o despertar e antes do banho. Os ovos característicos do *E. vermicularis* são ovais e ligeiramente achatados em um dos lados. Não é comum o encontro de ovos nas fezes ou de vermes adultos na região perianal. Pode ser necessário repetir os exames.

Tratamento

A infecção por oxiúro é tratada com uma única dose de pamoato de pirantel, mebendazol ou albendazol, que deve ser repetida 2 semanas depois, pois os medicamentos não matam os ovos ou larvas que estão se desenvolvendo (Tabela 357-1). Dada a alta taxa de transmissão, todos os residentes de um mesmo domicílio e os indivíduos em contato íntimo com o paciente (como outras crianças que estudam na mesma escola) devem ser tratados também. Roupa de cama e roupa íntima devem ser cuidadosamente lavadas em água quente e, em seguida, secas através de secadora para matar os ovos.

Estrongiloidíase

O Patógeno

A infecção por *S. stercoralis*, ou verme filiforme, é endêmica em regiões de clima quente, incluindo partes dos Estados Unidos.[6] A infecção ocorre quando a pele exposta entra em contato com larvas filariformes infectantes no solo ou grama contaminados com fezes humanas. Depois de penetrar na pele, as larvas entram na circulação aferente e deslocam-se até a vasculatura pulmonar, onde invadem os espaços alveolares, ascendem à árvore bronquial para a faringe e são deglutidas para o trato gastrointestinal. O desenvolvimento dos parasitas adultos ocorre na parte superior do intestino delgado, onde tais parasitas vivem incorporados na mucosa. Diferentemente da maioria dos nematoides, o *S. stercoralis* se reproduz por partenogênese, aparentemente sem verme macho presente na infecção humana. Os parasitas fêmeas começam a botar ovos em 25 a 30 dias após a infecção. Os ovos embrionados são colocados rapidamente no lúmen do intestino delgado e liberam larvas filarioides não infecciosas, que migram para o cólon e são eliminadas nas fezes. Como alternativa, as larvas podem penetrar diretamente na mucosa colônica ou pele perianal após sair do ânus e entrar na circulação diretamente, um mecanismo conhecido como *autoinfecção*. Esse fenômeno também leva à manutenção de parasitismo no hospedeiro por décadas.

As larvas filariformes infecciosas se desenvolvem no solo por transformação direta a partir de larva rabditiforme, ou indireta, por meio de ovos produzidos por parasitas adultos de vida livre que se desenvolveram de larvas filariformes em solos quentes e úmidos.

Um tipo menos comum de estrongiloidíase, chamado *síndrome da barriga inchada*, foi atribuído à infecção com *Strongyloides fuelleborni* em lactentes que vivem na África subsaariana e Papua-Nova Guiné.

Epidemiologia

A infecção por *S. stercoralis* é endêmica em regiões tropicais e subtropicais da África subsaariana, Ásia, América Latina e áreas do leste e sul da Europa, com prevalência mundial entre 30 e 100 milhões. Nos Estados Unidos, a infecção é diagnosticada com maior frequência em imigrantes, normalmente do sudeste da Ásia, embora a estrongiloidíase ainda seja endêmica nas áreas rurais dos Apalaches. *S. stercoralis* também pode ser transmitido sexualmente através do contato oral-anal, na maioria das vezes entre homens que fazem sexo com homens. Também foram relatados casos de transmissão através de transplante de órgão sólido.

Biopatologia

Em indivíduos imunologicamente competentes, a infecção geralmente é assintomática ou está associada a sintomas gastrointestinais leves. Contudo, as principaiscomplicações decorrentes da infecção ocorrem em indivíduos com imunodeficiência mediada por células, tais como os que tomam corticosteroides cronicamente, os receptores de transplante renal, pacientes com doença de Hodgkin e outros linfomas, pacientes leucêmicos e os infectados pelo vírus T linfotrópico humano tipo 1.[7] Nesses indivíduos, o ciclo de autoinfecção por *S. stercoralis* pode ser ampliado e provocar a síndrome da hiperinfecção com grande aumento na carga parasitária total da pessoa infectada. A hiperinfecção pode levar à disseminação de larvas e parasitas adultos em locais anômalos, como cérebro, pâncreas e rins. Por

razões desconhecidas, a síndrome da imunodeficiência adquirida avançada não está associada à síndrome da hiperinfecção ou à estrongiloidíase disseminada. A estrongiloidíase disseminada geralmente vem acompanhada por sepse bacteriana, provavelmente em decorrência da translocação de organismos entéricos transportados pela migração de larvas.

Manifestações clínicas

A maioria das infecções por *S. stercoralis*, principalmente em hospedeiros imunocompetentes, é assintomática ou apenas associada a manifestações gastrointestinais leves, como dor abdominal, distensão e diarreia. O sangramento gastrointestinal, manifestado por hematoquezia ou melena, ocorre em menos de 20% das pessoas infectadas. As causas raras de morbidade incluem obstrução intestinal, íleo paralítico e síndrome de má absorção (principalmente em crianças).[8]

Durante a fase migratória das larvas pelos pulmões, os sintomas são raros em pacientes imunocompetentes, embora possa vir acompanhada por eosinofilia periférica. Entretanto, os sinais e sintomas pulmonares em pacientes imunocomprometidos com síndrome de hiperinfecção podem ser graves e semelhantes aos encontrados na síndrome do desconforto respiratório agudo com dispneia, tosse produtiva e hemoptise acompanhada de febre, taquipneia e hipoxemia.

A migração de larvas filariformes do ânus pode causar uma manifestação dermatológica conhecida como *larva currens*, caracterizada por rastros de lesões maculopapulares eritematosas e serpiginosas que migram 5 a 15 cm/h, principalmente na pele das nádegas, parte superior das coxas e parte inferior do abdome.

A autoinfecção resultando em cargas parasitárias excecionalmente altas (i.e., hiperinfecção) e a estrongiloidíase disseminada ocorrem em pessoas com deficiência na imunidade celular. Como a infecção assintomática por *S. stercoralis* pode persistir por décadas após a infecção inicial, é importante lembrar que uma alteração no estado imunológico associada a condições como administração de medicamentos imunossupressores seguida de transplante de órgãos sólidos pode resultar na síndrome da hiperinfecção, mesmo em infecções previamente assintomáticas. O aumento massivo na quantidade de larvas *Strongyloides*, devido à hiperinfecção, pode se manifestar como enterite aguda com diarreia grave e doença ulcerativa dos intestinos delgado e grosso. Durante a infecção disseminada, as larvas e, às vezes, os vermes adultos penetram na mucosa intestinal, migram para locais anômalos, incluindo o sistema nervoso central, e resultam em abscessos metastáticos e meningite por Gram-negativos, em decorrência do transporte de bactérias entéricas pelos parasitas migratórios. Complicações menos comuns da doença disseminada incluem glomerulonefrite e síndrome nefrótica de alterações mínimas, síndrome do desconforto respiratório agudo e hemorragia alveolar. A mortalidade decorrente da hiperinfecção e da doença disseminada pode ser elevada, embora os diagnósticos iniciais e o início imediato do tratamento estejam associados a melhores resultados.

Os lactentes com síndrome da barriga inchada causada por *S. fuelleborni* geralmente são vistos com ascite abdominal aguda não acompanhada por diarreia ou febre. A ascite é causada pela perda proteica gastrointestinal. Pode ser significativa o suficiente para provocar deficiência respiratória e está associada a uma alta taxa de mortalidade.

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo de infecção por *S. stercoralis* baseia-se na identificação microscópica de larvas nas fezes ou outros líquidos (como a saliva) ou tecidos. A detecção de larvas filariformes nas fezes implica autoinfecção ativa. A estrongiloidíase intestinal pode ser diagnosticada através da identificação de larvas em esfregaços diretos de fezes recentes, embora a sensibilidade de uma única amostra fecal seja de 30%. A sensibilidade pode aumentar com a análise de várias amostras fecais, através de técnicas de concentração e ao colocar as fezes em uma lâmina com ágar e verificar a existência de rastros de colônias criadas por bactérias sendo arrastadas pelas larvas migratórias.

A síndrome da hiperinfecção e a estrongiloidíase disseminada podem ser diagnosticadas através da detecção de larvas filariformes no líquido duodenal obtido por endoscopia, no escarro ou amostras de lavado broncoalveolar. As larvas também foram identificadas no líquido cefalorraquidiano, urina, lavado peritoneal, pele e cérebro de indivíduos imunocomprometidos.

A eosinofilia flutuante é comum nos casos de estrongiloidíase intestinal não complicada, principalmente durante a fase de migração pulmonar da infecção inicial. Contudo, a eosinofilia pode não estar presente em pacientes com hiperinfecção e disseminação. Na verdade, os pacientes com hiperinfecção e eosinofilia parecem apresentar melhor prognóstico do que os pacientes sem eosinofilia.

O diagnóstico sorológico usando ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) que detecta anticorpos para os antígenos de larvas filariformes é muito sensível e específico, mesmo em hospedeiros imunocomprometidos com estrongiloidíase disseminada, apesar de poderem ocorrer falso-positivos em casos de coinfecção com outros nematoides, particularmente filária. A especificidade é melhorada usando-se os mais recentes ensaios de sistemas de imunoprecipitação luciferase (LIPS, do inglês, *luciferase immunoprecipitation systems*) que incorporam antígenos recombinantes específicos de *Strongyloides*. Ensaios LIPS têm a vantagem adicional de reversão rápida à soronegatividade após o tratamento em comparação com o declínio lento dos títulos de ELISA.[9]

Tratamento

A estrongiloidíase intestinal descomplicada pode ser tratada de forma eficaz com ivermectina (200 μg/kg de peso corporal diariamente por 2 dias), com índices de cura que ultrapassam 90%.[A5] O albendazol é um tratamento alternativo (ver Tabela 357-1). A diminuição da titulação de anticorpos sorológicos e eosinofilia indica uma resposta ao tratamento na ausência de exposição contínua. Após 6 meses, os títulos de ELISA devem diminuir significativamente, enquanto os ensaios LIPS devem reverter para negativo.

Em pacientes imunocomprometidos com hiperinfecção ou doença disseminada, o tratamento diário deve ser prolongado. Alguns especialistas recomendam continuar o tratamento por até 2 semanas após os exames fecais estarem negativos (i.e., por um ciclo autoinfeccioso). Quanto aos pacientes gravemente doentes que não conseguem suportar a terapia oral, podem ser utilizados ivermectina veterinária intravenosa ou enema de ivermectina. A combinação de terapia de ivermectina e albendazol pode ser usada para tratar estrongiloidíase disseminada, mas não se dispõem de dados com relação à melhora do prognóstico quando comparada à monoterapia.

Prevenção

Em áreas endêmicas, o risco de infecção pode ser reduzido ao minimizar-se o contato da pele com solo contaminado, embora a eliminação dessa infecção ocorra apenas com melhoras no saneamento e tratamento de resíduos humanos. Para prevenir a hiperinfecção em indivíduos já infectados, o diagnóstico deve ser feito antes do início da imunossupressão, se possível, como antes do transplante de órgão ou quimioterapia. Todas as pessoas que residiram ou viajaram para alguma área endêmica devem passar por exames para verificar a presença de infecção assintomática, preferivelmente testes sorológicos ou, se não for possível, examinando-se no microscópio pelo menos três amostras fecais para verificar a presença de larvas. Os pacientes com resultados de testes positivos devem ser tratados empiricamente com ivermectina. Os indivíduos com resultados de testes negativos, mas com eosinofilia inexplicada e histórico de exposição, devem ser considerados para o tratamento empírico. Nos indivíduos que estão passando por transplante de células-tronco hematopoiéticas, a documentação da cura com pelo menos três exames fecais negativos ou ensaios LIPS negativos é recomendada antes de se proceder com o transplante.

Nematodíases intestinais incomuns

Os seres humanos podem atuar como hospedeiros acidentais de vários nematoides que, normalmente, parasitam os intestinos de outros animais.

Tricostrôngilo

Foram relatados casos de infecção humana com várias espécies diferentes do gênero *Trichostrongylus* no Irã, Extremo Oriente e Austrália. Os seres humanos são infectados acidentalmente quando as larvas são ingeridas com folhas de vegetais que foram contaminadas com solo que contém fezes de animais herbívoros. Os parasitas *Trichostrongylus* são semelhantes aos ancilostomídeos quanto à morfologia, aparência dos ovos no exame fecal e patologia que induzem. As grandes infecções podem ser acompanhadas de diarreia e anemia. Os medicamentos recomendados para tratamento são pamoato de pirantel, albendazol ou mebendazol (ver Tabela 357-1).

Anisaquíase

A anisaquíase resulta da ingestão de larvas de nematoides que normalmente infectam animais marinhos, como golfinhos, baleias e focas. As larvas dos gêneros *Anisakis*, *Phocanema* e *Pseudoterranova* infectam a carne de vários peixes de água salgada como hospedeiros intermediários. O consumo de peixe cru ou não cozido adequadamente, em geral na forma de *sushi* ou *sashimi*, resulta na liberação de larvas infectantes no estômago, seguida de invasão do estômago ou parede do duodeno, que provoca dor na parte superior do abdome que pode ser intensa. Os anisaquídeos não se desenvolvem além disso em seres humanos e morrem dentro de poucos dias; uma reação granulomatosa eosinofílica pode ser provocada, imitando um tumor gástrico. O diagnóstico e o tratamento são acompanhados por remoção endoscópica do parasita. A infecção é prevenida pelo cozimento ou congelamento dos peixes antes do consumo. Observe que salgar, defumar ou marinar os peixes não faz com que as larvas sejam mortas.

Capillaria philippinensis

O *C. philippinensis* pode causar grave infecção intestinal, tendo sido relatado principalmente nas Filipinas e Tailândia, embora também tenha sido observado no Japão, Taiwan, Coreia e Egito. Os parasitas adultos são semelhantes ao *Trichinella spiralis*, embora biologicamente imitem o *S. stercoralis* no sentido em que possuem um ciclo autoinfeccioso de reprodução, no qual as larvas podem se desenvolver em parasitas adultos sem ter que deixar o hospedeiro. Embora o ciclo de vida não seja totalmente conhecido, esse nematoide provavelmente parasita aves aquáticas que se alimentam de peixes e crustáceos, que servem de hospedeiro intermediário. Os seres humanos são infectados ao ingerir peixe ou camarão crus ou malcozidos. Os vermes adultos se deslocam até as criptas da mucosa do intestino delgado, onde depositam as larvas vivas e, às vezes, resultam em infecção grave. A doença clínica consiste em diarreia severa associada a anorexia, vômito e perda de peso. As taxas de mortalidade chegam a 10%, sendo que a morte é resultante da má absorção grave e enteropatia com perda proteica. O diagnóstico depende do encontro de ovos ou larvas nas fezes. O tratamento de escolha é o mebendazol ou o albendazol (ver Tabela 357-1).

Outras Infecções Intestinais por Nematoides

Vários nematoides que normalmente parasitam o intestino de primatas não humanos raramente infectam o trato gastrointestinal dos seres humanos. As infecções por *Oesophagostomum bifurcum* foram vistas na África, Ásia e América do Sul, e são resultantes da ingestão oral de larvas infectantes. Os vermes adultos podem provocar a formação de nódulos na parede intestinal, que podem se manifestar como massas abdominais. Finalmente, foi demonstrado que as infecções por *Ternidens diminutus* resultam em ulcerações colônicas e lesões nodulares em pessoas que vivem na África.

Referência de Grau A

A1. Keiser J, Utzinger J. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;299:1937–1948.

A2. Steinmann P, Utzinger J, Du ZW, et al. Efficacy of single-dose and triple-dose albendazole and mebendazole against soil-transmitted helminths and *Taenia* spp.: a randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2011;6:e25003.

A3. Knopp S, Mohammed KA, Speich B, et al. Albendazole and mebendazole administered alone or in combination with ivermectin against *Trichuris trichiura:* a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2010;51:1420–1428.

A4. Speich B, Ame SM, Ali SM, et al. Oxantel pamoate-albendazole for *Trichuris trichiura* infection. *N Engl J Med*. 2014;370:610–620.

A5. Suputtamongkol Y, Premasathian N, Bhumimuang K, et al. Efficacy and safety of single and double doses of ivermectin versus 7-day high dose albendazole for chronic strongyloidiasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5:e1044.

Referências Gerais

1. Dold C, Holland CV. Ascaris and ascariasis. *Microbes Infect*. 2011;13:632–637.
2. Betson M, Nejsum P, Bendall RP, et al. Molecular epidemiology of ascariasis: a global perspective on the transmission dynamics of ascaris in people and pigs. *J Infect Dis*. 2014;210:932–941.
3. Knopp S, Steinmann P, Keiser J, et al. Nematode infections: soil-transmitted helminths and trichinella. *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26:341–358.
4. Schmitt BH, Rosenblatt JE, Pritt BS. Laboratory diagnosis of tropical infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26:513–554.
5. McCarty TR, Turkeltaub JA, Hotez PJ. Global progress towards eliminating gastrointestinal helminth infections. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30:18–24.
6. Greaves D, Coggle S, Pollard C, et al. Strongyloides stercoralis infection. *BMJ*. 2013;347:f4610.
7. Marcos LA, Terashima A, Canales M, et al. Update on strongyloidiasis in the immunocompromised host. *Curr Infect Dis Rep*. 2011;13:35–46.
8. Mejia R, Nutman TB. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by Strongyloides stercoralis. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25:458–463.
9. Levenhagen MA, Costa-Cruz JM. Update on immunologic and molecular diagnosis of human strongyloidiasis. *Acta Trop*. 2014;135:33–43.

No Brasil

Campos e col. observaram um índice de positividade de 55,3% para algum tipo de enteroparasitose em um estudo multicêntrico realizado em dez estados, entre escolares de sete a 14 anos, sendo as de distribuição mais frequente ascaridíase, tricuríase e giardíase.

Um estudo de séries temporais durante o período de 1969 a 2004 verificou a prevalência de parasitoses intestinais em escolares de seis a 14 anos no município de Caxias do Sul, RS. Ao longo de 35 anos foram realizados 9.787 exames parasitológicos, com 58% de positividade (dentre os achados, 65,1% das infecções por helmintos e 34,9% por protozoários). As infecções mais prevalentes foram Ascaris lumbricoides (47%), Trichuris trichiura (36%) e Enterobius vermiculares (8%). Entre os protozoários destacaram-se Giardia lamblia (24%) e Entamoeba coli (20%). Todos os demais parasitas (Strongyloides stercoralis, Ancylostomatidae, Hymenolepis nana, Taenia sp, Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar, Endolimax nana e Iodamoeba butschlii) foram observados com frequências inferiores a 6%. A prevalência das parasitoses ao longo do tempo apresentou queda, variando a positividade de 89% em 1969 para 37% em 2004.

A toxocaríase apresenta uma prevalência variável de 2 a 54% em nosso meio, e está relacionada a múltiplos fatores, como pobreza, condições de higiene, contato com solo contaminado por ovos de toxocara e diferenças socioeconômicas e culturais da população estudada.

Em estudo realizado na ilha de Marambaia, no RJ, com 105 amostras de fezes, foram detectadas diferentes parasitoses em 81,9% das amostras, sendo a mais frequente a ancilostomíase.

Bibliografia

Basson RMC, et al. Evolução da prevalência de parasitoses intestinais em escolares em Caxias do Sul RS. *Revista da Sociedade de Medicina Tropical*. 2008;41:263–268.

Campos R, et al. *Levantamento multicêntrico de parasitoses intestinais no Brasil*. Rhodia – Grupo Rhone – Poulenc; 1988.

Paludo ML, et al. Frequency of Toxocara infection in children attended by the Health Public Service of Maringá, south Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2007;49:343–348.

Coronato B, et al. Parasites in stool samples in the environment of Ilha da Marambaia, Rio de Janeiro. Brazil: an approach in public health. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2012;54:65–67.

Infecções teciduais por nematoides

David J. Diemert

Os nematoides encontrados nos tecidos geralmente podem ser divididos entre os que têm nos seres humanos o principal hospedeiro (filariose) e os que normalmente afetam animais, mas que acidentalmente podem infectar seres humanos. Vários nematoides animais, como *Toxocara*, *Trichinella* e *Angiostrongylus*, podem infectar os seres humanos através da ingestão oral acidental de ovos helmínticos ou larvas, mas não conseguem concluir seu ciclo de vida no hospedeiro. As manifestações clínicas devem-se principalmente à migração aberrante de larvas através dos vários tecidos.

Toxocaríase

Definição

A ingestão acidental de ovos embrionados do verme canino *Toxocara canis*, ou menos frequentemente do ascarídeo felino *Toxocara cati*, pode causar síndromes clínicas resultantes da larva *migrans* visceral e de larva *migrans* ocular.[1] Os sintomas são causados pela migração de larvas através do corpo, invadindo órgãos, nos quais pode causar doenças sérias, até mesmo a morte.

Epidemiologia

As infecções por *Toxocara* em animais têm distribuição mundial ubíqua e são mais comuns em animais mais jovens do que em adultos. Nos seres humanos, as crianças são infectadas com mais frequência, provavelmente devido à exposição a solo contaminado com fezes de cão ou gato ao brincar em pátios com areia ou*playgrounds*. A larva *migrans* visceral ocorre mais comumente em crianças com menos de 5 anos de idade, enquanto a larva *migrans* ocular afeta principalmente crianças mais velhas, com idades entre 5 e 10 anos.

Biopatologia

O ciclo de vida do *Toxocara* no hospedeiro animal assemelha-se ao do *Ascaris lumbricoides* em seres humanos; as larvas penetram na parede intestinal depois de serem liberadas no lúmen dos ovos ingeridos, migram pela vasculatura dos pulmões, entram no espaço alveolar e ascendem a árvore brônquica até serem deglutidas de volta para o trato gastrintestinal, onde se desenvolvem em vermes adultos que podem produzir ovos. No entanto, quando os ovos embrionados de *Toxocara* são ingeridos por humanos, as larvas liberadas migram pelo corpo (mais comumente nos pulmões, no fígado, no sistema nervoso central [SNC] e, ocasionalmente, nos olhos), porém não podem se desenvolver em vermes adultos. Por fim, as larvas morrem, induzindo reações de hipersensibilidade tipo imediata e tipo tardia significativas, que resultam na formação do granuloma eosinofílico. A larva *migrans* visceral e a larva *migrans* ocular parecem ser mutuamente exclusivas, sugerindo que diferentes cepas do *Toxocara* possam ter diferentes tropismos do tecido. Em contraposição, a larva *migrans* visceral pode resultar de infecções repetidas, ao passo que a larva *migrans* ocular pode ser uma manifestação da infecção em crianças que não foram sensibilizadas anteriormente.

Manifestações clínicas

A maioria das infecções por *Toxocara* em humanos é assintomática. A larva *migrans* visceral é caracterizada por febre baixa, por sintomas pulmonares incluindo tosse e espirro,[2] e por hepatosplenomegalia acompanhada por dor no quadrante superior direito. Os sintomas surgem gradualmente e desaparecem após 4 a 8 semanas. Miocardite, nefrite e doença do SNC são menos comuns. O envolvimento do SNC pode resultar em convulsões, encefalopatia, sintomas neuropsiquiátricos ou meningoencefalite eosinofílica. Uma síndrome mais sutil considerada uma toxocaríase oculta foi descrita como um possível resultado da migração menos dramática das larvas pelos órgãos. Por exemplo, o *T. canis* foi aventado como um fator de risco ambiental para asma em populações urbanas.

A larva *migrans* ocular geralmente apresenta-se como um comprometimento visual unilateral que é, às vezes, acompanhado por estrabismo.[3] O grau da perda de visão é dependente da determinada estrutura ocular envolvida e pode ocorrer cegueira permanente. A larva *migrans* ocular que envolve a retina pode ser difícil de distinguir das outras causas de lesões intrarretinais, como o retinoblastoma ou a tuberculose.

Diagnóstico

A suspeita de toxocaríase pode ser feita com base na apresentação clínica e história de exposição a cães e gatos. Muitas vezes, eosinofilia e hipergamaglobulinemia estão presentes. O diagnóstico sorológico por ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA), que emprega os antígenos secretados pelas larvas de segundo estágio para medir os anticorpos anti-*Toxocara*, pode ser informativo. Embora o estabelecimento da sensibilidade e da especificidade seja difícil por causa da inabilidade de fazer um diagnóstico parasitológico definitivo, estima-se que quando um *cut off* do título de 1:32 é usado, a sensibilidade do ELISA é de 78% para larva *migrans* visceral, porém é inferior para a larva *migrans* ocular; a especificidade para ambas as síndromes é maior que 90%. A biópsia dos tecidos para documentar a presença das larvas não é recomendada por causa de sua baixa sensibilidade.

A tomografia computadorizada e a angiografia com fluoresceína podem ser úteis no diagnóstico da larva *migrans* ocular, sobretudo para diferenciá-la do retinoblastoma e outras causas de lesões que ocupam o espaço intraocular. Os anticorpos anti-*Toxocara* podem ser detectados no humor aquoso e no vítreo, e níveis elevados em relação aos encontrados no soro são sugestivos da larva *migrans* ocular.

Tratamento

Albendazol (400 mg administrado duas vezes ao dia por 5 dias) é o tratamento de escolha para a toxocaríase (Tabela 358-1). Mebendazol não é recomendado por causa de sua má biodisponibilidade oral. Nos pacientes com envolvimento pulmonar, cardíaco ou neurológico grave, corticosteroides reduzem a gravidade e duração dos sintomas. A larva *migrans* ocular é tratada por vitrectomia ou albendazol. Consulte também o Capítulo 344.

Tabela 358-1

Tratamento das infecções teciduais por nematoides

INFECÇÕES POR NEMATOIDES	TRATAMENTO
Toxocaríase	Albendazol, 400 mg duas vezes ao dia por 5 dias
Triquinelose	Albendazol, 400 mg duas vezes ao dia por 8 a 14 dias*
Angiostrongilíase	O tratamento com albendazol ou mebendazol é controverso, mas pode aliviar os sintomas.
Gnatostomíase	Albendazol, 400 mg diariamente por 3 semanas Alternativa: ivermectina, 200 µg/kg/dia por 2 dias + Remoção cirúrgica
Filariose linfática	Dietilcarbamazina, 6 mg/kg/dia dividida em três doses por 12 dias† Alternativa: doxiciclina, 100 a 200 mg/dia por 4 a 8 semanas
Oncocercose	Ivermectina, 150 µg/kg em dose única, repetida a cada 6 a 12 meses até a resolução dos sintomas
Loíase	Dietilcarbamazina, 9 mg/kg/dia divididos em três doses por 21 dias†,‡
Mansonella perstans	Doxiciclina, 200 mg/dia por 6 semanas
Mansonella ozzardi	Ivermectina, 200 µg/kg em dose única
Mansonella streptocerca	Dietilcarbamazina, 6 mg/kg/dia divididos em três doses por 12 dias Alternativa: ivermectina, 150 µg/kg em dose única
Dracunculíase	Extração do verme adulto

* O tratamento é efetivo apenas se for iniciado durante a fase intestinal da infecção.

† Iniciar com dose de 50 mg no primeiro dia, 50 mg três vezes ao dia no segundo, 100 mg três vezes ao dia no terceiro e, em seguida, 6 mg/kg/dia do dia 4 em diante.

‡ O tratamento repetido após 6 meses é frequentemente necessário caso os sintomas e a eosinofilia persistam.

Prevenção

Larva *migrans* visceral e larva *migrans* ocular podem ser prevenidas pelo tratamento anti-helmíntico periódico de cães e gatos, descarte adequado das fezes dos animais, cobertura das caixas de areia, lavagem das mãos após brincar com cães e gatos e por evitar que as crianças brinquem nos locais onde os animais defecaram.

Bailisascaríase

A bailisascaríase é uma zoonose rara provocada por infecção com o áscaris *Baylisascaris procyonis*, que é primariamente um parasita nematoide de guaxinins e outros carnívoros pequenos. Na América do Norte, a infecção é mais comumente associada ao contato com guaxinins ou a ambientes contaminados com suas fezes e ocorre, predominantemente, em lactentes e crianças pequenas que ingerem os ovos embrionados enquanto brincam na terra. Clinicamente, a doença se manifesta como larva *migrans* neural em função da invasão larval do SNC após a liberação dos ovos ingeridos no trato gastrointestinal. Os achados característicos incluem febre e estado mental alterado que se acompanha de *deficits* neurológicos focais e convulsões. O exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) revela meningite eosinofílica. O *B. procyonis* também está associado à larva *migrans* ocular, normalmente em adultossaudáveis sob os demais aspectos. A infecção pode ser fatal ou resultar em comprometimento significativo neurológico ou visual permanente. Uma vez que a larva *migrans* neural está presente, a resposta ao tratamento com anti-helmínticos é fraca, apesar de os corticosteroides poderem ser úteis. O uso bem-sucedido da fotocoagulação na larva *migrans* ocular foi relatado. O albendazol profilático (25 mg/kg/dia por 20 dias) iniciado dias após uma exposição pode evitar a doença clínica.

Triquinelose

Definição

A *Trichinella* infecta uma gama de hospedeiros mamíferos, com o porco doméstico servindo como o reservatório mais importante do mundo todo. Os humanos são infectados ao ingerir carne de porco crua ou malpassada ou outras carnes de animais domésticos ou selvagens que estejam contaminadas com larvas encistadas no tecido muscular. Embora as larvas se desenvolvam em adultos no trato intestinal humano, com acasalamento e produção de novas larvas, a doença clínica caracteriza-se menos pela infecção intestinal e mais pelas larvas recém-nascidas que penetram a parede intestinal e se disseminam pelo corpo.

Epidemiologia

Diferentes espécies de *Trichinella* podem provocar doença em humanos, apesar de a *Trichinella spiralis* ser a mais importante. A *T. spiralis* é enzoótica pelo mundo nos animais selvagens, onívoros e carnívoros, incluindo ursos, javalis e ratos. A *Trichinella nativa* afeta predominantemente carnívoros (p. ex., morsas, ursos polares e focas), que vivem no Ártico e nas regiões subárticas da América do Norte, Europa e Ásia. A *Trichinella* é introduzida nas populações de animais domésticos, geralmente porcos e cavalos, por meio de alimentos não processados contendo pedaços de carne de animais infectados, mais comumente de ratos. Em função dos regulamentos que banem essa prática nos Estados Unidos, Canadá e União Europeia, a infecção humana por consumo de produtos à base de carne de porco malpassada ou defumada ou de carne bovina contaminada com larvas encistadas foi quase eliminada, embora ainda ocorra no resto do mundo. Por sua vez, a ingestão de carne de animais de caça malcozida, sobretudo carne de urso ou de javali, agora é a fonte mais comum de infecção nesses lugares. Uma fonte importante de infecção por *T. nativa* em populações nativas do Ártico canadense e do Alasca é a carne de morsa não cozida.

Biopatologia

A triquinelose se dá pela ingestão de larvas encistadas em tecido muscular estriado.[4] As larvas são liberadas do tecido muscular por enzimas digestivas no estômago e, depois, migram para dois terços acima do intestino delgado, onde desenvolvem-se rapidamente em adultos sexualmente maduros após apenas 2 dias. Os vermes adultos vivem incorporados no epitélio colunar e chegam a 3 mm de comprimento, as fêmeas, ou 1,5 mm de comprimento, os machos. As fêmeas começam a produzir novas larvas 5 dias após o acasalamento. Os vermes adultos permanecem viáveis por mais 3 a 5 semanas, e depois se desenvolve a imunidade adquirida que leva à sua expulsão dos hospedeiros.

As larvas recém-nascidas possuem um estilete como uma espada em sua cavidade oral que possibilita sua penetração na lâmina própria e entrada nos vasos linfáticos e sanguíneos dos hospedeiros, permitindo que eles sejam distribuídos por todo o corpo. As larvas entram em todos os tipos de células, onde elas geralmente morrem, com a exceção do esqueleto estriado e das células musculares cardíacas. Exclusivas entre os nematoides, as larvas *Trichinella* maduras têm uma fase intracelular, desenvolvendo e transformando as células musculares em "células *nurse* " que favorecem o crescimento e o desenvolvimento das larvas (Fig. 358-1). Nas "células *nurse*", as larvas de *Trichinella* podem sobreviver por décadas. Embora as "células *nurse*" não resultem em qualquer doença na maioria dos mamíferos, elas podem induzir uma reação granulomatosa eosinofílica que pode resultar em dano e disfunção significativos do tecido.

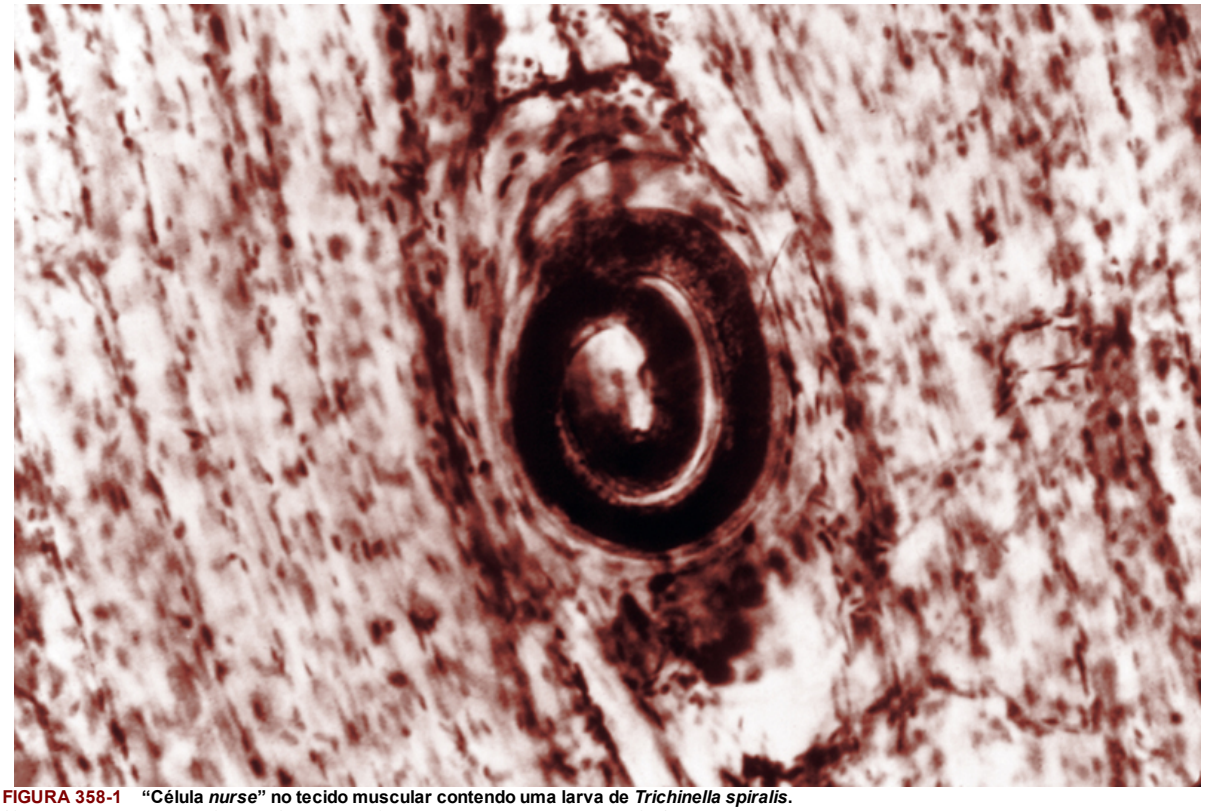

FIGURA 358-1 "Célula *nurse*" no tecido muscular contendo uma larva de *Trichinella spiralis*.
(Cortesia de Dr. I. Kagan, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.)

Manifestações clínicas

A doença clínica em humanos pode ser dividida em uma fase intestinal inicial seguida por uma fase sistêmica ou muscular. A fase inicial da infecção que ocorre alguns diasapós a ingestão das larvas pode estar associada a diarreia, dor abdominal e vômito leves. Essa fase é autolimitada e normalmente cessa de forma espontânea dentro de 10 dias.

A disseminação sistêmica das larvas de *Trichinella* pode resultar em manifestações miocárdicas, pulmonares e neurológicas focais,[5] embora apenas em pessoas com alta infestação. A fase sistêmica da infecção ocorre 2 a 3 semanas após a ingestão das larvas e pode persistir por diversas semanas. As manifestações clínicas normalmente incluem febre, edema periorbital ou facial, uma miosite inflamatória difusa (Cap. 421) caracterizada por mialgias e sensibilidade muscular, e hemorragias petequiais mais facilmente observadas na pele subungual e conjuntivas. A invasão larval do miocárdio pode levar à miocardite (Cap. 60), que pode resultar em insuficiência cardíaca ou arritmias.

Como na maioria dos nematoides, a gravidade dos sintomas está relacionada com a quantidade total de vermes. Uma vez que os vermes adultos são incapazes de se reproduzir dentro do hospedeiro, o número de larvas encistadas ingeridas é o determinante mais importante do número de larvas que invadem o músculo e outros tecidos.

Diagnóstico

Um diagnóstico da triquinelose deve ser suspeitado em indivíduos com apresentação clínica compatível, história de ingestão de carne crua ou malpassada, eosinofilia e aumento de enzimas musculares como a creatina quinase e a lactato desidrogenase. O diagnóstico definitivo depende da visualização das "células *nurse*" em uma biópsia muscular ou na detecção do DNA específico de *Trichinella* pela técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR), embora essa ferramenta não esteja facilmente disponível. Os achados na biópsia muscular podem ser normais mesmo em pacientes altamente infectados por causa de um erro de amostragem. A detecção de anticorpos anti-*Trichinella* pode ser muito útil para fazer o diagnóstico; ELISA é o método mais usado. Os anticorpos são detectados em um período tão curto como 12 dias após a infecção inicial.

Tratamento

Se os pacientes se apresentarem na fase intestinal da infecção, o albendazol é recomendado na dosagem de 400 mg administrados duas vezes ao dia, por 8 a 14 dias, para eliminar os vermes adultos, prevenindo, assim, a liberação de mais larvas recém-nascidas (Tabela 358-1). Embora não se saiba se o albendazol é eficaz contra as larvas recém-nascidas, a administração desse medicamento durante a fase sistêmica da infecção pode, potencialmente, piorar os sintomas pela exacerbação da resposta inflamatória do hospedeiro às larvas mortas. O tratamento da doença sistêmica grave, incluindo miocardite e doença neurológica, deve ser dirigido para a redução da inflamação, mais comumente com corticosteroides, embora albendazol também deva ser administrado nesses casos, pois os corticosteroides podem retardar a expulsão de vermes adultos a partir do intestino, aumentando assim o número de larvas recém-nascidas que podem ser liberadas. O tratamento sintomático com antipiréticos e analgésicos também deve considerado. Consulte também o Capítulo 344.

Prevenção

A infecção por *Trichinella* é prevenida pelo cozimento completo da carne para eliminar as larvas encistadas. Congelar a peça de carne em −20 °C por pelo menos 3 dias irá eliminar o *T. spiralis*, porém nem todas as espécies de *Trichinella*. Salienta-se que as técnicas de defumação não são confiáveis para eliminar este nematoide.

Angiostrongilíase

Definição

O *Angiostrongylus cantonensis* e o *Angiostrongylus costaricensis* são nematoides que normalmente infectam roedores, especialmente ratos.[6] Os vermes adultos de *A. cantonensis*, ou verme do pulmão do rato, habitam as artérias pulmonares dos roedores. As larvas produzidas migram para a faringe, são deglutidas e eliminadas nas fezes. Moluscos como caracóis, lesmas e camarões servem como hospedeiros intermediários até serem ingeridos por hospedeiros definitivos. As larvas liberadas migram para o cérebro, onde se desenvolvem em vermes adultos não maduros antes de migrar para a vasculatura pulmonar para se tornarem adultos sexualmente maduros. Os humanos são incidentalmente infectados após ingerir os hospedeiros intermediários moluscos malcozidos ou crus. As larvas podem migrar para o SNC, mas não podem

se desenvolver mais. Os legumes frescos também podem estar contaminados com larvas infectantes e servem como veículo da infecção. Ao contrário do *A. cantonensis*, as larvas de *A. costaricensis* podem evoluir para parasitas adultos sexualmente maduros nos vasos linfáticos e arteríolas mesentéricas locais dos seres humanos e liberar ovos e larvas no tecido intestinal, causando uma reação granulomatosa eosinofílica intensa.

Epidemiologia

As infecções humanas com *A. cantonensis* ocorrem, principalmente, no Sudeste Asiático e no Pacífico Sul, e são menos frequentes no Brasil e no Caribe e, recentemente, nos Estados Unidos, na Louisiana. A angiostrongilíase abdominal devido a *A. costaricensis* foi relatada principalmente na América Latina, especialmente em crianças pequenas.

Manifestações clínicas

Nos casos humanos de infecção por *A. cantonensis*, as larvas ingeridas invadem a parede intestinal e migram para os pequenos vasos das meninges e, menos comumente, medula espinal e olhos. Febre, dor de cabeça intensa, meningismo, náusea, vômito, convulsões e *deficits* neurológicos focais podem se desenvolver. A infecção por *A. costaricensis* pode imitar a apendicite com dor abdominal do lado direito, vômito e febre. O sangramento gastrointestinal pode ocorrer com menos frequência.

Diagnóstico

O diagnóstico da infecção por *A. cantonensis* se fundamenta em uma história da ingestão de alimentos potencialmente contaminados, na presença da eosinofilia periférica e na detecção de eosinófilos e, raramente, de larvas no LCR.[7] Não se encontram larvas ou ovos nas fezes quer na angiostrongilíase do SNC, quer na intestinal, embora ambos possam ser encontrados em amostras de tecido para *A. costaricensis*. Sorologia não está disponível comercialmente.

Tratamento e prevenção

A maioria dos pacientes infectados com espécies de *Angiostrongylus* recupera-se completamente após cerca de 2 semanas. O uso de anti-helmínticos (Cap. 344) é controverso, com apenas alguns relatos de benefício com albendazol ou mebendazol, normalmente administrados em combinações com analgésicos e corticosteroides para aliviar os sintomas. As punções lombares em série para a remoção do LCR podem aliviar os sintomas de pressão intracraniana elevada provocada pela infecção por *A. cantonensis*. O cozimento adequado do alimento e a lavagem apropriada dos vegetais podem evitar essa infecção.

Gnatostomíase

O *Gnathostoma spinigerum* é um nematoide intestinal de cães e gatos. Os hospedeiros intermediários são pequenos crustáceos (copépodes), anfíbios, peixes de água doce e aves.[8] A infecção acidental em humanos ocorre por todo o Extremo Oriente, Tailândia e América Latina, especialmente no México por meio da ingestão de hospedeiros invertebrados crus ou malcozidos que armazenam larvas. As larvas são liberadas no intestino e, subsequentemente, migram pelo corpo, mas são incapazes de alcançar a maturidade sexual em humanos. A apresentação clínica mais comum é presença de edemas subcutâneos migratórios, dolorosos e pruriginosos. A meningite eosinofílica e a larva *migrans* ocular também podem ocorrer, com resultados potencialmente devastadores, incluindo paralisia, hemorragia subaracnoide e perda visual permanente. A eosinofilia periférica, frequentemente alta, em geral está presente. Com a meningite, os eosinófilos também podem estar presentes no LCR. Embora o teste sorológico não esteja disponível nos Estados Unidos, laboratórios na Tailândia e México podem executá-lo. O tratamento da doença cutânea com um ciclo de 3 semanas de albendazol ou com um curso de 2 dias de ivermectina (200 μg/kg/dia) é recomendado (ver Tabela 358-1); para o envolvimento neurológico ou ocular, anti-helmínticos não são aconselhados, pois podem piorar as manifestações. Gnatostomíase pode ser prevenida cozinhando bem o peixe.

Filarioses

Definição

As filarioses são um grupo de infecções por nematoides transmitidos por artrópodes, endêmicas, especialmente em áreas tropicais. Em vez de residir no intestino, as filárias adultas maduras vivem nos linfáticos ou no tecido conjuntivo (Tabela 358-2). Oito espécies de filárias infectam humanos: *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Onchocerca volvulus, Brugia timori, Loa loa, Mansonella streptocerca, Mansonella perstans* e *Mansonella ozzardi.* As primeiras três são as filarioses mais comuns do mundo. Apesar de não serem fatais, essas infecções podem resultar em deficiência significativa e desfiguração, como linfedema irreversível de membro (*W. bancrofti* e *B. malayi*) ou cegueira (*O. volvulus*). A maioria das filarioses exige exposição prolongada para a doença se manifestar e é, portanto, incomum em viajantes para áreas endêmicas por curto prazo. A única exceção é loíase, que pode ocorrer em viajantes que retornam e em expatriados, que passaram longos períodos em regiões endêmicas.

Tabela 358-2

Filárias que parasitam humanos

ESPÉCIE	DISTRIBUIÇÃO	VETOR	*MICROFILÁRIAS*		
			LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA	PERIODICIDADE	PRESENÇA DE BAINHA
Wuchereria bancrofti	Trópicos em todo o mundo	Mosquitos	Sangue	Noturna, subperiódica	+
Brugia malayi	Índia, Sudeste Asiático	Mosquitos	Sangue	Noturna, subperiódica	+
Brugia timori	Indonésia	Mosquitos	Sangue	Noturna	+
Onchocerca volvulus	África, América Central e América do Sul	Borrachudos *Simulium*	Pele, olho	Nenhuma ou mínima	−
Loa loa	Oeste africano e África Central	Mosquitos *Chrysops*	Sangue	Diurna	+
Mansonella perstans	África, América do Sul, Caribe	Mosquitos-pólvora	Sangue	Nenhuma	−
Mansonella ozzardi	América Central e América do Sul, Caribe	Mosquitos-pólvora, borrachudos *Simulium*	Sangue	Nenhuma	−
Mansonella streptocerca	Oeste africano e África Central	Mosquitos-pólvora	Pele	Nenhuma	−

Para todas as filárias, a infecção começa com a picada de um artrópode vetor infectado que deposita as larvas infectantes, chamadas de *microfilárias*, na pele ou no sangue. Durante vários meses as microfilárias amadurecem até se tornarem vermes adultos capazes de se acasalar para produzir microfilárias, que podem ser ingeridas por outro vetor artrópode para completar o ciclo de vida. Os vermes adultos podem sobreviver entre 5 e 17 anos no hospedeiro humano. As microfilárias vivem entre 5 meses e 5 anos. Para maioria das filárias, exceto o *B. malayi* e o *M. perstans*, os humanos são o único hospedeiro definitivo.

As manifestações clínicas da infecção são variadas e são provocadas pelo verme adulto ou pelas microfilárias migrantes. A gravidade da doença é, na maioria dos casos, proporcional à quantidade de vermes albergados por um indivíduo, sendo que infecções relativamente leves são em geral assintomáticas. Para muitas das

filarioses, a resposta inflamatória do hospedeiro à infecção fica aparente somente na morte do verme adulto ou das microfilárias. Isso pode ser desencadeado pela exposição a antígenos das filárias que estavam previamente escondidos do sistema imunológico ou pela liberação de endossimbiontes bacterianos do gênero *Wolbachia*, que vivem dentro de diversas filárias. As *Wolbachia* são da ordem Rickettsiales e são encontrados na hipoderme dos vermes adultos e nos oocistos, embriões e microfilárias. Elas desempenham um papel crítico na viabilidade e na fertilidade do verme.[9]

O diagnóstico das infecções por filárias normalmente depende do exame microscópico de amostras de sangue ou cutâneas para microfilárias características (Tabela 358-2). As microfilárias de diferentes espécies de filárias medem entre 170 e 320 μm de comprimento e podem ser diferenciadas com base na fonte tecidual do espécime, na presença ou ausência de invólucro, e na disposição dos núcleos na cauda. Para algumas espécies de filárias, as microfilárias estão presentes no sangue apenas durante certos períodos do dia para coincidir com os hábitos de picada do vetor artrópode, que devem ser levados em consideração no momento de coleta da amostra sanguínea para o diagnóstico microscópico. A sorologia não é útil em áreas endêmicas porque um resultado positivo não diferencia uma infecção anterior de uma atual. Há também reatividade cruzada antigênica entre as filárias e outros nematoides. A detecção de anticorpos antifilária pode, contudo, ser útil em viajantes de longo prazo que retornam ou expatriados, que não são originários de áreas endêmicas.

Dietilcarbamazina (DEC), ivermectina e albendazol são os principais medicamentos antifilárias, embora possuam eficácias variáveis contra as diferentes espécies de filárias (Tabela 358-1). A DEC é macrofilaricida (ativa contra o verme adulto) para *W. bancrofti*, espécies de *Brugia* e *L. loa*, apesar de períodos de administração prolongados ou repetidos serem necessários para esse efeito. Mais comumente, o objetivo é suprimir a produção de microfilárias por fêmeas de vermes adultos, o que pode ser obtido por medicamentos antifilárias administrados em dose única ou combinados, anualmente ou a cada 2 anos. A redução das microfilárias no sangue ou na pele pode, em alguns casos, melhorar os sintomas ou prevenir a progressão da doença, bem como interromper a transmissão. Além disso, a atuação contra os endossimbiontes *Wolbachia* de algumas espécies de filárias, com períodos de administração estendidos de antibióticos, como a doxiciclina, pode ser macrofilaricida.

Filariose Linfática

Definição

Os três agentes etiológicos da filariose linfática — *W. bancrofti*, *B. malayi* e *B. timori* — são transmitidos aos humanos pela picada de um mosquito infectado.[10] As microfilárias depositadas na ferida da picada migram subsequentemente, através do tecido subcutâneo, para o sistema linfático, onde os vermes adultos desenvolvem-se após aproximadamente 4 a 12 meses. Os vermes em espiral residem nos linfonodos e podem estender-se para os vasos linfáticos aferentes e para o tecido subcutâneo circundante. Os linfáticos das extremidades inferior e superior e da genitália masculina são mais comumente afetados. Após o acasalamento, as fêmeas, que medem entre 4 e 10 cm de comprimento, duas vezes o comprimento dos machos, liberam mais de 10.000 microfilárias por dia, que migram para dentro da corrente sanguínea até que sejam ingeridas pelos mosquitos, os hospedeiros intermediários, ao fazerem o repasto sanguíneo. Nas áreas mais endêmicas, as microfilárias estão presentes no sangue periférico apenas à noite, quando é mais provável que ocorram picadas pelos mosquitos vetores. As filárias adultas vivem entre 5 e 8 anos no hospedeiro, apesar de relatos de infecções que duram décadas.

Epidemiologia

Estima-se que 120 milhões de pessoas sejam afetadas pela filariose linfática em todo o mundo. A maioria dos casos é provocada por *W. bancrofti* e apenas cerca de 10 a 20 milhões ocorrem devido a *B. malayi*. *B. timori* é de menor importância, sendo restrita ao sudeste da Indonésia. *W. bancrofti* é amplamente distribuída nos trópicos, especialmente no Sudeste Asiático, no subcontinente indiano, na África, na América do Sul, no Caribe e no pacífico Sul. Os principais vetores da filariose bancroftiana são os mosquitos *Culex* em áreas urbanas, os anofelinos nas áreas rurais da África e as espécies de *Aedes* no Pacífico.

Os humanos são o único hospedeiro definitivo para o *W. bancrofti*. *B. malayi*, por outro lado, pode ser zoonótica, com espécies de macacos e de felinos servindo como reservatórios, e é transmitida aos humanos por mosquitos *Mansonia*. A filariose por *Brugia* é encontrada principalmente na Índia, Malásia e em outras áreas restritas no Sudeste Asiático.

Biopatologia

O processo patológico de infecções filariais é principalmente devido à obstrução da circulação linfática resultante de danos induzidos por parasitas adultos, especificamente uma linfangite inflamatória local com componentes de resposta imune inata e adaptativa que levam à hipertrofia das paredes vasculares.[11] Essa resposta inflamatória pode ser desencadeada por liberação de antígenos a partir de parasitas mortos ou moribundos, mas as evidências sugerem que também é induzida por parasitas vivos e antígenos de *Wolbachia* que são excretados ou segregados para o meio circundante. A lesão inflamatória também é exacerbada por infecções bacterianas e fúngicas secundárias.

A resposta inflamatória inicial leva à proliferação endotelial e do tecido conjuntivo e à dilatação do vaso, que compromete a função linfática normal e resulta no linfedema, que é inicialmente reversível. Entretanto, a morte do verme resulta em uma reação granulomatosa para liberar antígenos do verme e da *Wolbachia*. A infiltração das células gigantes, plasmócitos, eosinófilos e neutrófilos pode obstruir completamente o lúmen do vaso linfático. Ao longo do tempo, a fibrose e a obstrução do fluxo linfático progressivas resultam em um edema irreversível.[12] Embora a recanalização e a colateralização dos vasos linfáticos possam ocorrer, a função linfática permanece comprometida.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da filariose linfática variam dentro de um amplo espectro de infecção assintomática até obstrução linfática crônica grave acompanhada por linfedema e aumento do tamanho da extremidade ou da parte do corpo afetada (chamado de *elefantíase*). Outros achados clínicos incluem a linfadenite episódica aguda (também chamada de *febre por filária*) e a eosinofilia pulmonar tropical. A maioria dos indivíduos afetados que vivem em regiões endêmicas é clinicamente assintomática, mesmo observando-se microfilárias em seu sangue. Apesar da ausência de uma resposta inflamatória significativa, esses indivíduos podem, todavia, exibir dilatação dos linfáticos afetados no ultrassom, o que precede o início da doença clinicamente aparente.

Por razões desconhecidas, indivíduos recém-expostos podem desenvolver reações inflamatórias agudas que podem progredir rapidamente para alterações crônicas ou irreversíveis em comparação com aqueles nascidos em áreas endêmicas. Os episódios graves de linfadenite, muitas vezes com envolvimento genital, podem levar ao desenvolvimento relativamente rápido do linfedema e da elefantíase em 1 ano após a chegada. Os achados normalmente cessam rapidamente caso o indivíduo seja imediatamente removido da área endêmica. As microfilárias geralmente não são detectadas nesses pacientes.

Linfadenite aguda

Episódios agudos de linfadenite retrógrada ocorrem com mais frequência em adolescentes de áreas endêmicas, muitas vezes em resposta a um verme adulto morto. O aumento eritematoso e doloroso de um linfonodo afetado, mais comumente inguinal, precede o início da linfangite e é acompanhado por febre e calafrios. Os episódios normalmente duram 1 semana, recorrem com frequência e podem ser incapacitantes. A defervescência é abrupta e está associada à descamação da pele sobrejacente. Em homens, a linfadenite inguinal pode ser complicada por epididimite e orquite. Os pacientes com febres por filárias podem ser microfilarêmicos, mas geralmente não o são.

Elefantíase

Episódios repetidos da linfadenite por fim levam à dilatação dos vasos linfáticos, resultando no linfedema crônico após um período de meses a anos (Fig. 358-2). As extremidades, os seios e a genitália são mais comumente afetados, embora na infecção por *B. malayi*, normalmente apenas as partes inferiores das pernas sejam envolvidas. O edema é inicialmente depressível, por sua natureza, mas o tecido subcutâneo finalmente perde sua elasticidade, resultando em edema lenhoso com espessamento do tecido subcutâneo e hiperceratose. A infecção bacteriana secundária ou fúngica contribui significativamente com o processo patológico crônico da elefantíase.

FIGURA 358-2 Elefantíase ou linfedema crônico devido à infecção por *Wuchereria bancrofti.*
(Cortesia do Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.)

Na filariose bancroftiana, o desenvolvimento de hidrocele é uma manifestação comum da filariose crônica em homens e pode, às vezes, tornar-se maciça e debilitante. O linfedema da vulva é visto com menos frequência nas mulheres. O envolvimento dos linfáticos retroperitoneais pode levar à sua ruptura e produzir quilúria ou quilocele intermitentes.

Eosinofilia pulmonar tropical

A eosinofilia pulmonar tropical desenvolve-se em uma pequena minoria de indivíduos com infecções por filárias. A síndrome é vista com mais frequência em homens jovens que vivem no sudeste da Índia, embora também ocorra no Paquistão, Sri Lanka, Sudeste Asiático e Brasil. Os achados clínicos característicos incluem tosse paroxística noturna, chiados e febre baixa, que é acompanhada por perda de peso e eosinofilia periférica proeminente. Os níveis de IgE e de anticorpos antifilária são normalmente altos. As radiografias torácicas podem mostrar infiltrados intersticiais difusos ou opacidades irregulares nos campos centrais e inferiores do pulmão. Sem tratamento pode se desenvolver doença pulmonar restritiva crônica.

Diagnóstico

Bikesh O diagnóstico definitivo normalmente baseia-se no exame microscópico de um esfregaço de sangue corado pelo método de Giemsa para microfilárias. Embora os esfregaços sanguíneos espessos sejam relativamente pouco sensíveis, exceto em casos de alta microfilaremia, as técnicas de concentração ou de filtragem podem aumentar o rendimento diagnóstico. As microfilárias características têm de 250 a 320 μm de comprimento. A coleta de sangue deve ser programada de acordo com a periodicidade conhecida das microfilárias.

Um teste rápido de cartão imunocromatográfico está disponível para *W. bancrofti* (não há nenhum teste equivalente para infecções por *Brugia*) e tem a vantagem de não necessitar de colheita noturna de sangue porque detecta o antígeno do verme adulto em circulação, e não as microfilárias. Os métodos de PCR também foram desenvolvidos para detectar os antígenos de filárias no sangue, embora não estejam amplamente disponíveis. A detecção sorológica dos anticorpos antifilária é de valor limitado em decorrência da extensiva reatividade cruzada antigênica com outros nematoides. Além do mais, os indivíduos com infecção ativa não podem ser distinguidos dos previamente infectados, e aqueles meramente expostos, porém não infectados, também podem ter resultados sorológicos positivos.

O ultrassom dos vasos linfáticos do cordão espermático dos homens pode ser utilizado para visualizar o "sinal da dança da filária", que é patognomônico da presença de um ninho de filárias.

Os indivíduos com elefantíase podem não ter microfilaremias. Portanto, o diagnóstico depende do histórico clínico e exame físico compatíveis no contexto de uma epidemiologia apropriada, e ele também pode se apoiar no resultado positivo de um teste antigênico ou, em homens, em uma ultrassonografia escrotal sugestiva. A doença deve ser diferenciada da podoconiose, um linfedema tropical que resulta da exposição em longo prazo de pés descalços em solo de barro vermelho de rocha vulcânica, o qual pode ser uma doença inflamatória mediada por células T.

Tratamento

O tratamento da filariose linfática difere de acordo com a meta adotada, se esta é o controle da doença ou a cura individual de paciente. Em áreas endêmicas, a administração anual de medicamentos em massa com uma combinação de dois fármacos antifilariais pode reduzir a transmissão, diminuindo o número de microfilárias no sangue disponíveis para os mosquitos que picam. Esses programas utilizam diferentes combinações de DEC, ivermectina e albendazol, em dose única, administrados pelo menos uma vez ao ano. A DEC é administrada com o albendazol, exceto e áreas onde a oncocercose ou a loíase também são encontradas, casos em que a ivermectina mais o albendazol são usados.

Recomenda-se que todos os indivíduos com infecção ativa por uma parasitose linfática por filária, seja sintomáticos ou assintomáticos, sejam tratados com um medicamento antifilária (Tabela 358-1). O tratamento de escolha é a DEC (6 mg/kg/dia em três doses divididas por 12 dias). Nos Estados Unidos, a DEC está disponível apenas no serviço de medicamento do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (http://www.cdc.gov/laboratory/drugservice/formulary.html). Para pacientes com altos níveis de microfilárias no sangue, o tratamento pode ser iniciado em uma dose baixa de 50 mg por dia e aumentado-se durante os primeiros 3 dias para reduzir os efeitos colaterais como febre, dor de cabeça, tontura, náusea, vômito, erupções, mialgias e artralgias. Estes normalmente cessam após alguns dias de tratamento e podem ser tratados com antipiréticos, anti-histamínicos e, se os sintomas forem graves, corticosteroides.

DEC é tanto microfilaricida como parcialmente macrofilaricida. Em indivíduos que não irão retornar para as áreas endêmicas, tratamentos repetidos com DEC são tentados muitas vezes para eliminar os vermes adultos em vez de apenas reduzir os níveis de microfilárias no sangue. Normalmente, os períodos de administração de DEC são repetidos a cada 6 ou 12 meses. Embora a carga do verme adulto seja reduzida na maioria dos indivíduos tratados, em menos de um quarto há

eliminação de todos os parasitas. Em homens com vermes adultos vivos movendo-se visivelmente nos linfáticos escrotais por meio do ultrassom, exames seriados podem ser realizados para monitorar os efeitos da terapia.

Infelizmente, o linfedema devido à filariose linfática normalmente não é reversível pelo tratamento com DEC, exceto em estágios bem iniciais. Todavia, diversas modalidades de tratamento podem ser empregadas para limitar as sequelas crônicas da filariose linfática. Dentre esses, a prevenção da infecção bacteriana e fúngica secundária por meio da higiene meticulosa e do tratamento imediato das infecções suspeitas com antimicrobianos é crítica. A elevação do membro, a fisioterapia e o uso de meias elásticas podem diminuir o agravamento do linfedema. A cirurgia não é indicada, exceto para os casos de hidrocele.

Curiosamente, o tratamento direcionado para o endossimbionte *Wolbachia* recentemente mostrou-se eficaz na eliminação de vermes adultos *W. bancrofti* e *Brugia*. A doxiciclina, 100 ou 200 mg diariamente por 4 a 8 semanas, reduz a fertilidade do verme fêmea com supressão resultante da microfilaremia por mais de 1 ano e diminui o número de vermes adultos vivos.[A1] Dada a duração do tratamento, esses regimes não são ideais para os programas de controle da doença nos países endêmicos.

A DEC é altamente eficaz no tratamento da eosinofilia pulmonar trópica. O tratamento com 6 mg/kg/dia por 14 a 21 dias resulta na resolução dos sintomas dentro de 1 semana, embora a recidiva possa ocorrer mesmo após um intervalo de alguns anos. Consulte também o Capítulo 344.

Prevenção

O tratamento em massa anual com doses únicas de dois medicamentos antifilária pode reduzir significativamente a prevalência da infecção dentro da comunidade.[13] Em algumas áreas, o sal de cozinha fortificado com DEC pode ser usado para reduzir os níveis de microfilaremia nas comunidades afetadas, para interromper o ciclo de transmissão. O controle do vetor por meio do uso de mosquiteiros tratados com inseticida e da pulverização intradomiciliar de inseticidas parece ser eficaz.[14]

Oncocercose

Definição

A oncocercose, ou cegueira dos rios, provocada por *O. volvulus*, é transmitida aos humanos pelos borrachudos *Simulium*. As microfilárias infectantes desenvolvem-se em vermes adultos macho e fêmea durante vários meses e vivem por 9 a 14 anos enrolados em nódulos fibrosos subcutâneos (oncocercomas). As fêmeas adultas medem entre 20 e 70 cm de comprimento e permanecem confinadas nos nódulos. Os machos têm apenas de 3 a 5 cm de comprimento e migram livremente pelos tecidos subcutâneos entre nódulos para inseminar as fêmeas. Os vermes fêmeas maduros produzem até 1.500 microfilárias por dia, que deixam o nódulo para migrar primariamente pela pele e pelos tecidos oculares.[13] As microfilárias vivem dentro do hospedeiro durante 12 a 18 meses.

Epidemiologia

A oncocercose é endêmica na África Equatorial, com pequenos focos em quatro países da América Latina (Guatemala, sul do México, Venezuela e Brasil) e no Iêmen. Estima-se que mais de 37 milhões de pessoas estejam infectadas, 500.000 das quais têm um comprometimento visual significativo e 270.000 são cegas.[15] Mais de 99% dos casos ocorrem na África subsaariana, e a Nigéria é o país de mais alta endemicidade. Como os borrachudos *Simulium* necessitam de água corrente e bem oxigenada para a deposição dos ovos e reprodução, a onconcercose está concentrada em córregos e riachos, muitas vezes nas áreas mais férteis para agricultura. Em comunidades ao redor desses córregos e riachos, em áreas endêmicas, até 50% da população pode ser afetada.

A cegueira provocada por *O. volvulus* resulta na morbidade significativa, incapacidade em longo prazo e produtividade econômica reduzida. Além disso, a onconcercose foi associada a uma expectativa de vida reduzida em pelo menos 10 anos quando comparada à de indivíduos não infectados na mesma área, um efeito que parece ser independente da cegueira que se desenvolve.

Biopatologia

As mudanças patológicas da onconcercose ocorrem, primariamente, devido a uma reação inflamatória provocada por microfilárias, na maioria das vezes na pele, olhos e linfonodos. Os vermes adultos contidos nos nódulos são relativamente isolados da resposta imunológica do hospedeiro. O dano no tecido resulta da resposta imune celular à morte das microfilárias, que se torna mais pronunciada à medida que a infecção persiste. O grau do dano tecidual está diretamente relacionado à intensidade da infecção, bem como à magnitude da resposta do hospedeiro. A ceratite esclerosante, a principal causa da cegueira, é provocada por uma reação inflamatória à morte de microfilárias intraoculares, que parece ser dependente das citocinas da célula T auxiliar tipo 2 (T_H2). Com o tempo, a neovascularização e a formação de cicatrizes na córnea levam à opacificação da córnea e à cegueira eventual. Na pele, respostas imunológicas semelhantes resultam em prurido e angioedema. A inflamação de baixo grau contínua na pele leva por fim à perda da elasticidade e à atrofia. As mudanças inflamatórias crônicas e a fibrose também são vistas nos linfonodos.

Como os nematoides responsáveis pela filariose linfática, os vermes adultos *O. volvulus* contêm bactérias *Wolbachia* endossimbióticas que são obrigatórias para o desenvolvimento, sobrevivência e fertilidade desses vermes. Proteínas pró-inflamatórias de *Wolbachia* liberadas pelas microfilárias moribundas podem ser responsáveis por uma quantidade significativa de imunopatologia associada à oncocercose. Por exemplo, foi demonstrado que os antígenos *Wolbachia* interagem com o sistema imune inato por meio de um mecanismo mediado por receptores *toll-like* 2 (Cap. 45).

Manifestações clínicas

Oncodermatite

A oncocercose apresenta-se em geral como uma dermatite papular difusa intensamente pruriginosa. Em indivíduos altamente infectados em áreas endêmicas, o prurido é intratável, levando a coceira e escoriação até o ponto de sangramento e até mesmo ao suicídio. As reações de hipersensibilidade, escabiose, picadas de insetos e dermatite atópica ou de contato devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da dermatite papular aguda vista com a oncocercose. A pele das áreas afetadas torna-se edemaciada e espessa, perdendo sua elasticidade e assumindo uma textura de casca de laranja. Uma dermatite liquenificada (conhecida como *sowda*) pode ocorrer. Ela consiste em uma erupção intensamente pruriginosa limitada a uma extremidade, normalmente a perna, com pápulas hiperpigmentadas e placas acompanhadas por edema de todo o membro. Ao longo do tempo, a pele sofre atrofia e aparecem finas rugas, especialmente sobre as nádegas. O prurido é incomum nessa fase. As áreas de despigmentação podem ocorrer com mais frequência sobre as canelas, um fenômeno chamado de *pele de leopardo*.

Nódulos Subcutâneos

Os oncocercomas subcutâneos que contêm vermes adultos são mais palpáveis sobre as proeminências ósseas. Na África, os nódulos são mais encontrados sobre os quadris e nos membros inferiores. Na América Latina, eles são localizados na cabeça e na parte superior do corpo. Os nódulos geralmente medem entre 0,5 e 3 cm de diâmetro e são móveis. Em indivíduos menos infectados, como os expatriados, os nódulos normalmente não são detectáveis.

Lesões Oculares

O envolvimento ocular inicial é caracterizado por conjuntivite, excesso de lacrimejamento e fotofobia em resposta à morte de microfilárias. Nesse momento, a doença da córnea consiste na ceratite pontilhada ou em opacidades corneanas em flocos de neve. Durante 20 a 30 anos, isto leva à ceratite esclerosante, neovascularização e opacificação corneana. A câmara anterior do olho também pode estar envolvida, como irite, iridociclite e glaucoma secundário. A doença ocular posterior pode se manifestar como corioretinite, neurite óptica e atrofia óptica.

Linfadenopatia

A linfadenopatia é frequentemente encontrada nas áreas inguinais e femorais na África e na cabeça e no pescoço na América Latina. A doença avançada na região inguinal pode resultar na chamada virilha pendente, com pele atrófica alongada contendo linfonodos indolores e fibróticos.

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo tem sido tradicionalmente feito por meio da observação de microfilárias móveis sem bainha medindo 200 a 300 μm de comprimento, que são liberadas a partir de lacerações superficiais da pele. Para tirar um fragmento de pele, um pedaço fino da pele sobreposta a uma proeminência óssea, que foi levantado por uma agulha, é fatiado com uma lâmina de bisturi ou com um instrumento de punção corneoescleral e usado para obter um pequeno fragmento de pele sem sangramento. Evitar a contaminação sanguínea é essencial para que não haja confusão com microfilárias transmitidas pelo sangue nos casos de pacientes que são coinfectados com outras filarioses. Normalmente, seis retalhos são tirados, um de cada escápula, crista ilíaca e área lateral de cada panturrilha, incubados com solução

salina fisiológica aquecida e examinados microscopicamente para microfilárias móveis após, pelo menos, 30 minutos de incubação, embora períodos mais longos, de até 24 horas, possam ser necessários. Técnicas mais recentes, que incluem amplificação por PCR do DNA das filárias diretamente dos fragmentos da pele, são mais sensíveis do que a visualização direta. Na doença ocular, as microfilárias livres podem ser visíveis pelo exame da lâmpada da fenda na câmara anterior ou no humor aquoso.

A presença dos vermes adultos nos nódulos subcutâneos pode ser demonstrada em amostras dos mesmos ou através do exame de ultrassom. Os testes sorológicos geralmente são positivos para os anticorpos antifilária, porém não são específicos devido à extensa reatividade cruzada antigênica com outros nematoides. A eosinofilia é um achado comum, porém inconsistente.

No passado, o teste de Mazzotti era usado para diagnosticar a oncocercose. Nesse teste, uma dose de DEC era administrada em pacientes com suspeita de oncocercose. Na infecção por *O. volvulus*, uma intensa reação cutânea pruriginosa se desenvolveria após algumas horas. No entanto, em pacientes com infecções de alta intensidade, a reação de Mazzotti podia ser grave e até mesmo piorar a doença ocular, resultando em perda visual permanente. Portanto, o teste não é mais recomendado, embora alguns sugiram a aplicação de uma pequena quantidade de creme de DEC na pele para provocar uma reação de Mazzotti localizada.

Tratamento

A ivermectina é o tratamento de escolha para oncocercose (Tabela 358-1).[16] A administração de uma única dose de ivermectina (150 μg/kg) é eficaz para a melhoria da doença ocular e dermatológica ao destruir as microfilárias e suprimir sua liberação dos vermes fêmeas. Como a ivermectina não é ativa contra os vermes adultos encapsulados, o tratamento deve ser repetido a cada 6 a 12 meses, provavelmente por pelo menos 10 anos, nos indivíduos sem novas exposições. Por razões desconhecidas, o prurido nos expatriados com infecção leve pode exigir um tratamento mais agressivo e frequente nos primeiros 2 anos. Em 24 horas de tratamento com ivermectina, podem ocorrer febre e pruridos em reação à morte de microfilárias ou à liberação dos antígenos *Wolbachia*, sobretudo naqueles pacientes com altos níveis de microfilária pré-tratamento. O uso da ivermectina em áreas onde o *L. loa* (ver adiante) é coendêmico deve ser feito com cuidado, uma vez que o tratamento pode precipitar reações graves, incluindo encefalopatia nos pacientes com níveis elevados de microfilaremia. A DEC nunca deve ser usada para tratamento da oncocercose por causa de frequentes reações graves à morte das microfilárias, que variam de urticária e angioedema até hipotensão e morte. Apesar de o medicamento suramina (disponível pelo serviço de medicamentos do CDC) ser ativo contra *O. volvulus* adultos, ele é usado apenas em raras situações por causa de sua toxicidade excessiva e efeitos potencialmente fatais. A remoção cirúrgica dos nódulos palpáveis tem sido bem-sucedida na resolução da infecção em algumas áreas, notavelmente na América Central.

A doxiciclina, 200 mg/dia administrada por 4 a 6 semanas, seguida por uma dose única de ivermectina, mostrou que é capaz de depletar os endossimbiontes *Wolbachia* dos vermes adultos e suprimir a embriogênese e a produção das microfilárias do *O. volvulus* por até 18 meses.[A2] Alguns especialistas atualmente recomendam esse regime para pacientes com oncocercose que tenham saído de uma área endêmica e que não serão expostos novamente. Consulte também o Capítulo 344.

Prevenção

A administração em massa regular de ivermectina para as comunidades afetadas é o núcleo da estratégia de erradicação da oncocercose.[17] A implantação desse programa ficou mais fácil porque o medicamento é doado pelo fabricante. Além de beneficiar os indivíduos infectados, a administração em massa do medicamento reduz as microfilárias disponíveis para os vetores, interrompendo, assim, o ciclo de transmissão. Para os viajantes para áreas endêmicas, o uso de repelentes de insetos pode ser benéfico.

Loíase

Definição

A loíase é provocada pela infecção do nematoide *Loa loa,* também conhecido como verme do olho africano. Os *L. loa* são transmitidos por mosquitos do gênero *Chrysops* durante um repasto sanguíneo. Os vermes adultos desenvolvem-se durante um período de 1 a 4 anos e vivem até 17 anos.[18] Eles migram livremente no tecido subcutâneo, incluindo a subconjuntiva ou a esclera ocular. As fêmeas adultas medem entre 40 e 70 mm de comprimento. Os machos são menores, medindo entre 25 e 35 mm. Após o acasalamento, as fêmeas liberam microfilárias no sangue. As microfilárias *L. loa* exibem uma periodicidade diurna coincidindo com os hábitos alimentares do *Chrysops*, com a microfilaremia chegando ao pico por volta do meio-dia.

Epidemiologia

A loíase é endêmica nas regiões de florestas tropicais da África central e do oeste da África. Embora não se disponha de números precisos, a loíase parece ser mais prevalente no Gabão, na República dos Camarões, na República Democrática do Congo, na Nigéria e na República Centro-Africana. Mais do que outras infecções filariais, a loíase exige um período menor de exposição e pode ser vista nos viajantes que retornam ou nos expatriados que passaram longos períodos na África.

Biopatologia

Nem os vermes adultos nem as microfilárias *L. loa* têm algum efeito patológico direto. Em um subgrupo de indivíduos infectados, uma resposta de hipersensibilidade, denominada *edema de Calabar*, desenvolve-se em resposta a secreções dos vermes adultos ou das microfilárias liberadas, resultando em angioedema localizado recorrente que, muitas vezes, precede o verme migrante. Esses pacientes têm níveis sorológicos muito altos dos anticorpos imunoglobulina E (IgE) e eosinofilia. Essa reação é mais observada em visitantes do que em moradores nativos de áreas endêmicas. Diferentemente de outras filárias, o *L. loa* não contém endossimbiontes *Wolbachia*.

Manifestações clínicas

A maioria dos indivíduos com loíase é assintomática, apesar de ser microfilarêmica. As manifestações clínicas da infecção são mais comuns em visitantes de longo prazo de áreas endêmicas do que em nativos dessas regiões. Os edemas de Calabar recorrentes são o achado mais comum nesses indivíduos que, geralmente, não são microfilarêmicos. Eles são edemas não eritematosos medindo 5 a 20 cm de diâmetro que normalmente ocorrem nas extremidades e no rosto, e duram alguns dias. O início é frequentemente precedido por prurido e dor. Na ocasião, os vermes adultos podem migrar pela subconjuntiva ou pela esclera do olho em ambos os grupos de pacientes, provocando dor intensa e inflamação (Fig. 358-3). As complicações raras da infecção incluem nefropatia e encefalite, sendo que a última normalmente se desenvolve em pacientes com altos níveis de microfilárias após serem tratados com DEC ou ivermectina para outras infecções filariais. A fibrose endomiocárdica resultante da infiltração eosinofílica do miocárdio foi relatada em associação com a loíase.

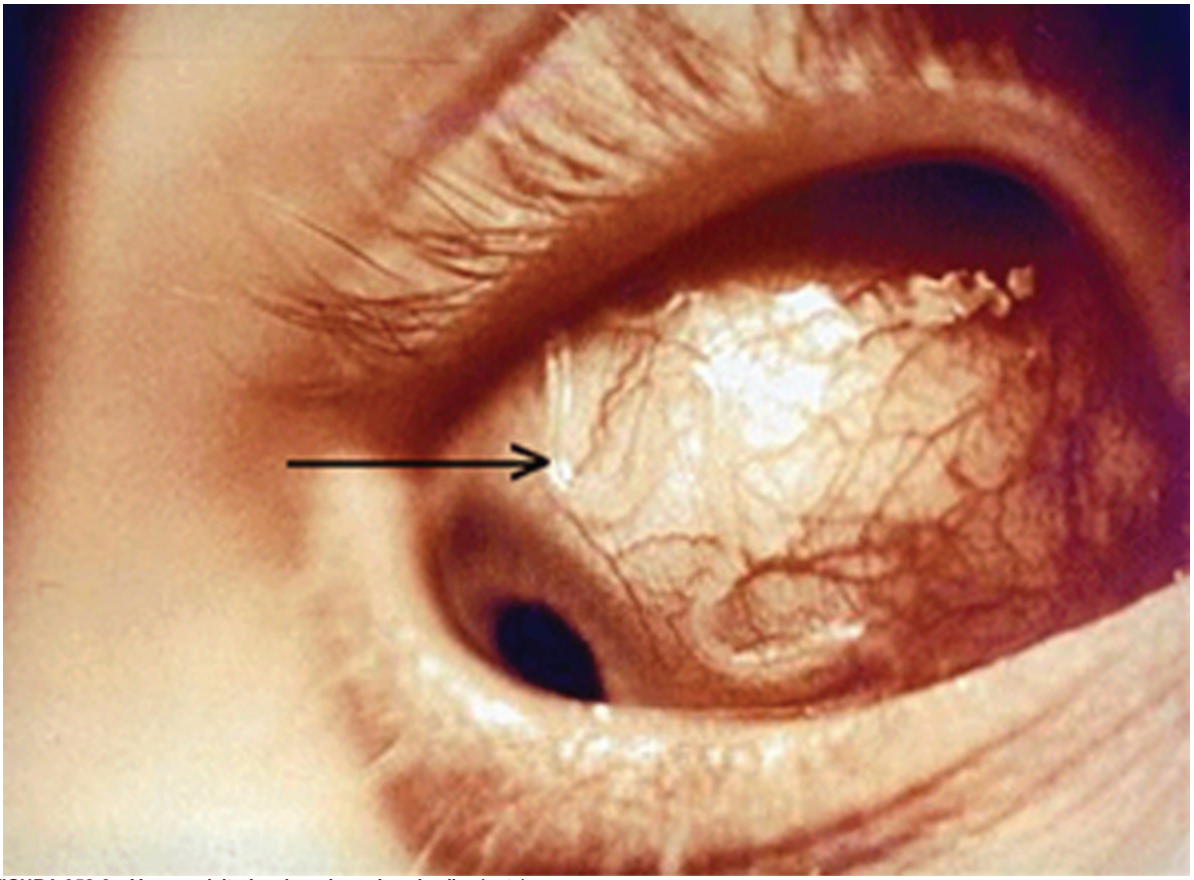

FIGURA 358-3 **Verme adulto *Loa loa* migrando pelo olho *(seta).***

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo é feito através de exame microscópico de uma lâmina com sangue corado com método de Giemsa em busca de microfilárias com a bainha característica. O sangue deve ser coletado entre 10 horas e 14 horas por causa da periodicidade diurna das microfilárias. Como os indivíduos que não são nativos de áreas endêmicas não costumam ser microfilarêmicos, o diagnóstico baseia-se em uma história compatível, em achados clínicos, na eosinofilia periférica e em níveis elevados de anticorpos antifilária. Os vermes adultos podem, às vezes, ser removidos cirurgicamente enquanto migram pelo olho ou por tecidos subcutâneos. Os edemas de Calabar devem ser diferenciados dos oncocercomas e de outras causas de angioedema.

Tratamento

A DEC (9 mg/kg/dia por 21 dias) é ativa contra os vermes adultos e as microfilárias de *L. loa* (Tabela 358-1). O tratamento é aumentado de uma dose de 50 mg/dia no primeiro dia até a dose completa no quarto dia para minimizar a possibilidade das complicações associadas, sendo as mais sérias a glomerulonefrite e a encefalopatia potencialmente fatal. As complicações associadas ao tratamento são mais comuns com altos níveis de microfilárias pré-tratamento e resultam das reações alérgicas dos hospedeiros às microfilárias mortas. Anti-histamínicos e corticosteroides podem ser empregados para reduzir os efeitos colaterais alérgicos. Alternativamente, a aférese pode ser usada para remover as microfilárias circulantes antes da iniciação da DEC nesses indivíduos. O albendazol, que é microfilaricida, mas não age contra os vermes adultos, também tem sido usado para reduzir os níveis das microfilárias antes do tratamento com DEC. Períodos de administração de DEC repetidos podem ser necessários em cerca da metade dos pacientes antes de as manifestações clínicas cessarem por completo. A eosinofilia persistente ou níveis crescentes de anticorpos antifilária 6 meses após o tratamento também devem desencadear a pronta reavaliação quanto à necessidade de retratamento. Os vermes adultos localizados no olho podem ser cirurgicamente removidos.

A ivermectina é microfilaricida, porém não tem efeito macrofilaricida, e pode provocar encefalopatia tóxica em indivíduos com altos níveis de microfilárias. Em áreas onde a oncocercose é coendêmica, essa infecção deve ser descartada antes do início da DEC para loíase para evitar a toxicidade das microfilárias *O. volvulus* mortas. Consulte também o Capítulo 344.

Prevenção

A quimioprofilaxia semanal com DEC administrada na dose de 300 mg é eficaz na prevenção da loíase em moradores de áreas endêmicas por longo prazo.

Infecções por Filárias Menos Comuns

Mansonella perstans

A infecção por *M. perstans* ocorre por toda a África central, no nordeste da América do Sul e em partes do Caribe. As microfilárias são transmitidas por mosquitos-pólvora *Culicoides* e desenvolvem-se em vermes adultos que vivem nas cavidades serosas do corpo, como os espaços pleurais, pericárdio e peritônio, bem como os tecidos mesentéricos e retroperitoneais. A maioria das infecções é assintomática, embora nódulos indolores da conjuntiva com edema de pálpebra tenham sido relatados. O angioedema transitório e os edemas tipo Calabar, febre, dor de cabeça, artralgias e manifestações neurológicas também podem ocorrer. As microfilárias não exibem periodicidade e podem ser observadas em esfregaços sanguíneos corados. A eosinofilia é comum. O *M. perstans* abriga os endossimbiontes *Wolbachia*, e o tratamento com doxiciclina, 200 mg/dia por 6 semanas, mostrou ser altamente eficaz para suprimir a microfilaremia por até 3 anos, sugerindo que o tratamento é macrofilaricida.[A3]

Mansonella ozzardi

As infecções com *M. ozzardi* ocorrem nas Américas Central e do Sul e em partes do Caribe, especialmente no Haiti. Os vetores incluem borrachudos e os mosquitos-pólvora *Simulium*. Os vermes adultos estão localizados nas cavidades peritoneais e torácicas ou nos linfáticos. As microfilárias circulam no sangue sem periodicidade. A infecção geralmente resulta em eosinofilia assintomática, embora artrite e sintomas alérgicos como urticária e linfadenopatia possam ocorrer. Há relatos de que a administração de ivermectina em dose única de 200 μg/kg promove a supressão da microfilaremia por longo prazo e a melhora dos sintomas. Nem a DEC nem os benzoimidazólicos são eficazes.

Mansonella streptocerca

M. streptocerca é endêmica na floresta tropical do oeste e do centro da África e é transmitida pela picada de mosquitos-pólvora. Semelhantemente a *O. volvulus*, os vermes adultos vivem nos tecidos subcutâneos, assim como as microfilárias. Ao contrário da oncocercose, entretanto, as microfilárias não invadem os olhos. A infecção normalmente é assintomática, embora uma dermatite pruriginosa com despigmentação semelhante à oncodermatite possa afetar o tronco e as extremidades superiores. A adenopatia associada axilar ou inguinal é comum. As microfilárias têm caudas em forma de gancho características e podem ser visualizadas nos fragmentos de pele. Nas áreas onde a oncocercose é coendêmica, os espécimes da pele devem ser corados para diferenciar *M. streptocerca* de *O. volvulus*. A DEC é micro e macrofilaricida e é administrada na dose de 6 mg/kg/dia por 12 dias. A ivermectina é eficaz contra as microfilárias, mas não contra os vermes adultos.

Infecções por filárias zoonóticas

A infecção acidental, rara em humanos, com o verme cardíaco canino *Dirofilaria immitis*, ocorre mundialmente. Transmitidas por mosquitos, as microfilárias *D. immitis* não podem chegar à maturidade em humanos, porém embolizam no pulmão após sua morte no ventrículo direito. A maioria das infecções é assintomática, porém algumas pessoas têm tosse, dor torácica e hemoptise consistentes com diagnóstico de infarto pulmonar. As radiografias torácicas demonstram lesões do tamanho de moedas que podem ser confundidas com carcinoma. Outras filárias de animais, incluindo *Dirofilaria repens* de cães e *Dirofilaria tenuis* de guaxinins, podem infectar humanos e resultar em nódulos subcutâneos que podem ser migratórios. A eosinofilia e os anticorpos antifilária geralmente não estão presentes nas infecções zoonóticas. A remoção cirúrgica é tanto diagnóstica quanto curativa.

Dracunculíase

A dracunlíase é uma doença desfigurante provocada pelo nematoide *Dracunculus medinensis*, também conhecido como *verme da Guiné*. Embora encontrada anteriormente na Índia, no Paquistão e na América Latina, atualmente é endêmica em apenas cinco países na África subsaariana (Sudão do Sul, Sudão, Chade, Mali e Etiópia) devido aos esforços combinados para erradicação. A partir de 2014, estima-se que existam menos de 200 casos, concentrados principalmente no Sudão do Sul. A transmissão para os humanos ocorre por meio da ingestão de minúsculos crustáceos, que são hospedeiros intermediários, chamados *copépodes*, que armazenam as larvas infectantes. As larvas liberadas penetram na parede intestinal e migram para os tecidos subcutâneos, onde desenvolvem-se em vermes adultos. Após aproximadamente 1 ano, os vermes fêmeas induzem lesões cutâneas vesiculares, normalmente nas extremidades inferiores, que acabam ulcerando. No contato direto com água doce, o verme fêmea libera milhares de larvas móveis que podem completar o ciclo de transmissão ao infectar os copépodes na água. Os vermes adultos podem medir até 1 metro de comprimento. Febre e sintomas alérgicos, incluindo sibilos e urticária, podem preceder a ruptura da vesícula ou ocorrer nas tentativas de extrair o verme. Infecção bacteriana secundária das lesões cutâneas é frequente. Apesar de não ser fatal, a dracunculíase pode resultar em significativa incapacidade.

Tradicionalmente, os vermes emergentes são extraídos ao se enrolar alguns centímetros do parasita em um palito, diariamente, tomando cuidado para não quebrá-lo. A remoção cirúrgica pode ser tentada, mas pode exacerbar os sintomas alérgicos. Não há quimioterapia eficiente para essa infecção. Os esforços para quebra do ciclo de transmissão foram altamente bem-sucedidos e têm levado à erradicação do parasita em muitos países. As estratégicas incluem filtragem da água potável por meio de tecido bem fino, orientação para que os indivíduos infectados não entrem em fontes de água doce, tratamento de fontes de água com larvicidas e provisão de água potável segura de poços.

Referência de Grau A

A1. Taylor MJ, Makunde WH, McGarry HF, et al. Macrofilaricidal activity after doxycycline treatment of *Wuchereria bancrofti:* a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:2116–2121.

A2. Hoerauf A, Specht S, Büttner M, et al. *Wolbachia* endobacteria depletion by doxycycline as antifilarial therapy has macrofilaricidal activity in onchocerciasis: a randomized placebo-controlled study. *Med Microbiol Immunol*. 2008;197:295–311.

A3. Coulibaly YI, Dembele B, Diallo AA, et al. A randomized trial of doxycycline for *Mansonella perstans* infection. *N Engl J Med*. 2009;361:1448–1458.

Referências Gerais

1. Rubinsky-Elefant G, Hirata CE, Yamamoto JH, et al. Human toxocariasis: diagnosis, worldwide seroprevalences and clinical expression of the systemic and ocular forms. *Ann Trop Med Parasitol*. 2010;104:3–23.
2. Ranasuriya G, Mian A, Boujaoude Z, et al. Pulmonary toxocariasis: a case report and literature review. *Infection*. 2014;42:575–578.
3. Schneier AJ, Durand ML. Ocular toxocariasis: advances in diagnosis and treatment. *Int Ophthalmol Clin*. 2011;51:135–144.
4. Knopp S, Steinmann P, Keiser J, et al. Nematode infections: soil-transmitted helminths and trichinella. *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26:341–358.
5. Bruschi F, Brunetti E, Pozio E. Neurotrichinellosis. *Handb Clin Neurol*. 2013;114:243–249.
6. Wang QP, Wu ZD, Wei J, et al. Human Angiostrongylus cantonensis: an update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:389–395.
7. Senthong V, Chindaprasirt J, Sawanyawisuth K. Differential diagnosis of CNS angiostrongyliasis: a short review. *Hawaii J Med Public Health*. 2013;72:52–54.
8. Herman JS, Chiodini PL. Gnathostomiasis, another emerging imported disease. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:484–492.
9. Bouchery T, Lefoulon E, Karadjian G, et al. The symbiotic role of Wolbachia in Onchocercidae and its impact on filariasis. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:131–140.
10. Knopp S, Steinmann P, Hatz C, et al. Nematode infections: filariases. *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26:359–381.
11. Taylor MJ, Hoerauf A, Bockarie M. Lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Lancet*. 2010;376:1175–1185.
12. Babu S, Nutman TB. Immunology of lymphatic filariasis. *Parasite Immunol*. 2014;36:338–346.
13. Keating J, Yukich JO, Mollenkopf S, et al. Lymphatic filariasis and onchocerciasis prevention, treatment, and control across diverse settings: a systematic review. *Acta Trop*. 2014;135C:85–95.
14. Reimer LJ, Thomsen EK, Tisch DJ, et al. Insecticidal bed nets and filariasis transmission in Papua New Guinea. *N Engl J Med*. 2013;369:745–753.
15. Tamarozzi F, Halliday A, Gentil K, et al. Onchocerciasis: the role of Wolbachia bacterial endosymbionts in parasite biology, disease pathogenesis, and treatment. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24:459–468.
16. Banla M, Tchalim S, Karabou PK, et al. Sustainable control of onchocerciasis: ocular pathology in onchocerciasis patients treated annually with ivermectin for 23 years: a cohort study. *PLoS ONE*. 2014;9:e98411.
17. Cupp EW, Sauerbrey M, Richards F. Elimination of human onchocerciasis: history of progress and current feasibility using ivermectin (Mectizan(®)) monotherapy. *Acta Trop*. 2011;120(suppl 1):S100–S108.
18. Metzger WG, Mordmüller B. Loa loa: does it deserve to be neglected? *Lancet Infect Dis*. 2014;14:353–357.

No Brasil

As filárias humanas de importância médica no Brasil são Wuchereria bancrofti, Onchocerca volvulus e Mansonella ozzardi.

No Brasil o perfil epidemiológico da filariose devida a Wuchereria bancrofti foi estabelecido na década de 1950, quando foram realizados diversos inquéritos hemoscópicos em todo o País.

Ao longo das últimas cinco décadas o trabalho visando à redução da infecção apoiou-se principalmente na eliminação das fontes humanas de infecção. Assim, milhares de exames hemoscópicos foram realizados anualmente nas populações residentes nas áreas endêmicas, e os casos de microfilaremia detectados foram tratados, intervenção principal na eliminação no longo prazo de 10 dos 11 focos.

Em determinadas áreas endêmicas (sul do País) foi introduzido o tratamento em massa, certamente contribuindo para a eliminação da doença naquelas áreas específicas. Atualmente as áreas com transmissão estão restritas à Região Metropolitana do Recife (RMR).

A oncocercose foi relatada pela primeira vez no Brasil em 1967.
A doença é endêmica na região amazônica, entre os índios Yanomami que vivem ao longo da fronteira com a Venezuela nos estados do Amazonas e Roraima.
A ocorrência de Mansonella ozzardi em nosso meio é relatada nos estados do Amazonas, Roraima e Mato Grosso.

Bibliografia

Filariose- Aspectos epidemiológicos. Ministério da Saúde, disponível em: www.Saude.gov.br.

Medeiros JF, et al. Estudos epidemiológicos da Mansonella ozzardi (Nematoda, Onchocercidae) em comunidades indígenas do Município de Pauini, Amazonas. Brasil. *Acta Amazonica*. 2007;37:241–246.

Shelley AJ. Oncocercose humana no Brasil: uma revisão. *Cadernos de Saúde Pública*. 2002;18:1167–1177.

Artrópodes e carrapatos

Dirk M. Elston

Artrópodes

Os Patógenos

Os artrópodes agem como vetores de doença e causam lesão humana por meio de efeitos tóxicos diretos de seu veneno ou por uma resposta imune aos seus antígenos (Tabelas 359-1 a 359-4). As reações imediatas às picadas podem ser relacionadas à histamina, à serotonina, ao ácido fórmico ou às quininas contidas no veneno. As reações tardias às mordidas e picadas geralmente representam uma resposta do hospedeiro aos alérgenos proteináceos contidos no veneno ou na saliva.[1]

Tabela 359-1

Artrópodes clinicamente importantes

- Arachnida
  - Acari — ácaros, carrapatos
  - Araneida — aranhas
  - Scorpionida
- Pentastomida — vermes da língua
- Chilopoda — centopeias
- Diplopoda — milípedes
- Crustacea
  - Copepoda — Cyclops, Diaptomus
  - Decapoda — camarão, lagosta, camarão de água doce, caranguejo.
- Insecta
  - Anoplura — piolhos
  - Coleoptera — besouros
  - Diptera— mosquitos, borrachudos, mosquitos-pólvora, moscas de cavalos, moscas de cervos, moscas *Tabanus nigrovittatus*, moscas tsé-tsé, moscas de estábulos, flebotomíneos, moscas domésticas, moscas varejeiras-azuis
- Hemiptera — percevejos, reduviídeos
- Hymenoptera — formigas, abelhas, vespas
- Lepidoptera — mariposas, lagartas
- Siphonaptera — pulgas

Tabela 359-2

Artrópodes vetores

DOENÇA	VETOR
Tripanossomíase africana	Moscas tsé-tsé
Tripanossomíase americana	Triatomíneos
Arboviridae	Mosquitos *Culex*
Babesiose	*Ixodes scapularis* (carrapatos de cervos)
Bartonelose	Pulgas, piolhos, flebótomos
Dengue	Mosquitos *Aedes*
Tifo endêmico	*Ctenocephalides felis* e *Xenopsylla cheopis* (pulgas)
Filariose	Mosquitos anofelinos e *Aedes*
Anaplasmose humana	*Ixodes scapularis*
Erliquiose monocítica humana	*Amblyomma americanum* (carrapato-estrela)
Leishmaniose	Flebótomos
Doença de Lyme	*Ixodes scapularis*
Malária	Mosquitos anofelinos
Oncocercose	Simulídeos
Peste	*Xenopsylla cheopis* e *Pulex irritans* (pulga humana)
Riquetsiose variceliforme	*Liponyssoides sanguineus* (ácaro do rato doméstico)
Febre maculosa das Montanhas Rochosas	*Dermacentor variabilis* (carrapato do cão) *Dermacentor andersoni* (carrapato da madeira) *Amblyomma americanum*
Paralisia por carrapato	*Dermacentor andersoni* *Dermacentor variabilis*
Febre recorrente transmitida pelo piolho	Gênero *Ornithodoros* (carrapato mole)
Tripanossomíase	Mosca tsé-tsé, hemipterídeos
Tularemia	*Amblyomma americanum* *Dermacentor andersoni* *Dermacentor variabilis* Moscas *Chrysops* do cervo Moscas do cavalo
Tifo	*Pediculus humanus* (piolhos)
Tifo, endêmico	Pulgas
Tifo, doença de Tsutsugamushi	Micuins
Encefalite viral	Mosquitos *Aedes*
Febre do Oeste do Nilo	Mosquitos *Culex*
Febre amarela	Mosquitos *Aedes*

Tabela 359-3

Ácaros clinicamente importantes

FAMÍLIA	
Acaridae	Comumente encontrados em grãos, na farinha e em outros alimentos
Cheyletidae	Dermatite descamativa em cães, gatos e coelhos
Demodicidae	Ácaros do folículo piloso humano
Dermanyssidae	Ácaros das aves e dos roedores
Glycyphagidae	Associados a alimento, animais e restos vegetais
Hemoganasidae	Ácaros da palha
Psoroptidae	Ácaros da sarna
Pyemotidae	Ácaros dos grãos e da palha
Sarcoptidae	Ácaros da escabiose
Trombiculidae	Micuins ou ácaros da colheita

Tabela 359-4

Causas da lesão tóxica direta por artrópodes e sanguessugas

ORGANISMO	TIPO DE LESÃO	DISTRIBUIÇÃO E POPULAÇÃO AFETADA
Aranhas teia-de-funil da Austrália (*Hadronyche* e *Atrax)*	Neurotoxina produtora de formigamento ao redor da boca, contração muscular, náusea, vômito, sudorese abundante, coma, lesão do miocárdio	Australianos
Besouros-bolha	Reações bolhosas	Largamente distribuídos, porém mais comuns em climas quentes
Aranha armadeira brasileira (aranhas *Phoneutria*)	Neurotoxina que resulta em paralisia	Brasileiros
Aranhas marrons *Loxosceles*	Reações dermonecróticas	Contato em sótão e pilhas de madeira
Centopeias	Neurotoxina que pode produzir dor, parestesia, eritema, edema e sangramento abundante. Raramente, isquemia coronária, rabdomiólise, proteinúria e insuficiência renal	Espécies mais tóxicas da Ásia
Himenópteros	Reações anafiláticas	Larga distribuição
Sanguessugas	Sangramento	Exposição a água doce
Lepidópteros	Erupção, oftalmia nodosa, ceratoconjuntivite	Larga distribuição
Lagartas *Lonomia*	Diátese hemorrágica fatal	Brasil
Milípedes	Queimaduras químicas	Espécies mais tóxicas na Austrália e na África
Aranha teia-de-funil do Pacífico *(Tegenaria agrestis)*	Reações dermonecróticas	Porões na região do Pacífico Noroeste
Escorpiões		
Centruroides sculpturatus	Sintomas sistêmicos moderados, às vezes graves em crianças	Sudoeste dos Estados Unidos
Escorpiões *Buthidae*	Toxicidade cardíaca grave	Ásia, África e América Latina
Tarântulas	Urticária de contato e oftalmia nodosa	Climas quentes
Aranhas viúvas-negras *(Latrodectus)*	Neurotoxina que imita a dor aguda no abdome	Contato em celeiros e pilhas de madeira

Enquanto muitas doenças são propagadas por um único vetor, outras têm diversos possíveis vetores. Por exemplo, a tularemia é frequentemente adquirida de carrapatos ou pelo manuseio de carcaças infectadas, mas também pode ser propagada por moscas de cervos e de cavalos. As riquétsias são transmitidas por carrapatos e pulgas. É importante saber que os vetores podem influenciar as manifestações da doença. Por exemplo, a *Bartonella* transmitida por uma pulga pode produzir angiomatose bacilar, ao passo que o mesmo organismo transmitido por um piolho pode manifestar-se mais provavelmente como endocardite. As manifestações da doença também podem refletir o estado imunológico subjacente do hospedeiro, sensibilização anterior ou comorbidades associadas. Por exemplo, as reações de hipersensibilidade às picadas de inseto são mais comuns naqueles indivíduos com diátese atópica, e a anafilaxia pode ser uma manifestação de mastocitose subjacente. As reações exageradas à mordida (Fig. 359-1)podem ser uma manifestação de uma doença linfoproliferativa subjacente.

FIGURA 359-1 **Resposta exagerada à mordida de artrópode em um paciente com leucemia linfocítica crônica.**

Infecção por Arachnida

Escabiose

Definição

A escabiose ou sarna humana é provocada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei* var *hominis,* um patógeno humano obrigatório pertencente à classe Arachnida, subclasse Acari, ordem Astigmata e família Sarcoptidae. A sarna animal é provocada por ácaros *Sarcoptes* ou *Psoroptes* relacionados. Esses ácaros zoonóticos podem produzir sintomas transitórios em humanos expostos, mas raramente são capazes de produzir infestação sustentada. O *Sarcoptes scabiei* var *hominis* é de formato redondo a oval com uma pequena parte anterior, espinhas dorsais, e projeções semelhantes a pelos nas pernas rudimentares.

Biopatologia

Após o acasalamento na superfície da pele, o ácaro fêmea começa a cavar e depositar os ovos em uma média de um a três por dia. Os ovos amadurecem e eclodem em 3 a 4 dias. As larvas passam por estágios de protoninfa e tritoninfa antes de se tornarem adultas. O ciclo de vida inteiro varia de 30 a 60 dias. Em todos os estágios, os ácaros são capazes de penetrar no estrato córneo por meio da secreção de enzimas. Em indivíduos imunossuprimidos, as populações de ácaros podem chegar a proporções alarmantes dentro de crostas brancas, espessas e altamente infecciosas.

Em pacientes imunocompetentes, os ácaros da escabiose induzem uma forte resposta do hospedeiro, caracterizada por um infiltrado inflamatório perivascular superficial e profundo composto por linfócitos, histiócitos e eosinófilos. Há uma produção acentuada de interleucina (IL)-6 resultando na proliferação de ceratinócitos, ativação das células $CD4^+$ Th1 provocando a produção de IL-2, e ativação das células $CD4^+$ Th2 provocando a produção de IL-4. As manifestações da doença relacionam-se com o equilíbrio complexo da resposta imunológica.

Manifestações clínicas

Em adultos imunocompetentes, a erupção manifesta-se com prurido intenso com exacerbação noturna e uma erupção eritematosa simétrica, papulovesicular. O prurido pode estar presente tanto na pele afetada como não afetada. Há uma predileção pelo envolvimento dos espaços interdigitais, punhos (Fig. 359-2), pregas axilares anteriores, pele periumbilical, a aréola no sexo feminino, e do pênis e escroto no sexo masculino. Na população pediátrica, cabeça, pescoço, rosto, palmas das mãos e plantas dos pés são frequentemente envolvidos. A sarna nodular é uma variante clínica, representando 7% de todos os casos. Os afetados apresentam nódulos marrom-avermelhados intensamente pruriginosos de 2 a 20 mm de tamanho nos órgãos genitais, nádegas, virilha e região axilar. Esses nódulos não contêm ácaros mas representam hipersensibilidade aos produtos de ácaros. Sarna com crostas se manifesta em indivíduos imunodeprimidos como crostas prateadas a brancas envolvendo qualquer parte do corpo, mas com uma predileção pelas mãos e orelhas. Em pacientes idosos, as manifestações podem ser bastante sutis, com leve prurido e pápulas tipo pruriginosas no tronco e extremidades. Em pacientes com infecção tipo I de vírus linfotrópico de células T humanas, a sarna muitas vezes se manifesta com lesões lineares, psoriasiformes, hiperceratóticas no dorso das mãos e pés. A sarna com crostas pode resultar em sepse, com uma taxa de mortalidade em 5 anos de até 50%.

FIGURA 359-2 **A infestação por sarna em crianças geralmente apresenta túneis (mostrados aqui entre as eminências tênar e hipotênar), papulovesículas e crostas que envolvem os punhos e flexuras.**

Os achados mais patognômicos são a presença de túneis e nódulos genitais. O túnel é uma linha curta ceratótica e serpiginosa, cinza a branca, que mede de 1 a 4 mm de comprimento. Os túneis são mais comuns nas mãos e nos pés, especialmente nos espaços das membranas interdigitais, nas eminências tênar e hipotênar e nos pulsos. Os nódulos genitais podem envolver a glande, o escroto e os grandes lábios. Um histórico de prurido em outros membros da família ou em parceiros sexuais é altamente sugestivo do diagnóstico.

Diagnóstico

O diagnóstico é estabelecido pela identificação do ácaro fêmea, dos ovos ou das fezes na raspagem de um túnel (Fig. 359-3). O diagnóstico definitivo depende de visualização direta de ácaros, ovos ou fragmentos de ácaros sob microscopia. Outros métodos de diagnóstico incluem o teste toca-tinta, videodermoscopia, reação em cadeia da polimerase (PCR) e ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) para produtos de ácaro ou imunoglobulina E específica (IgE).

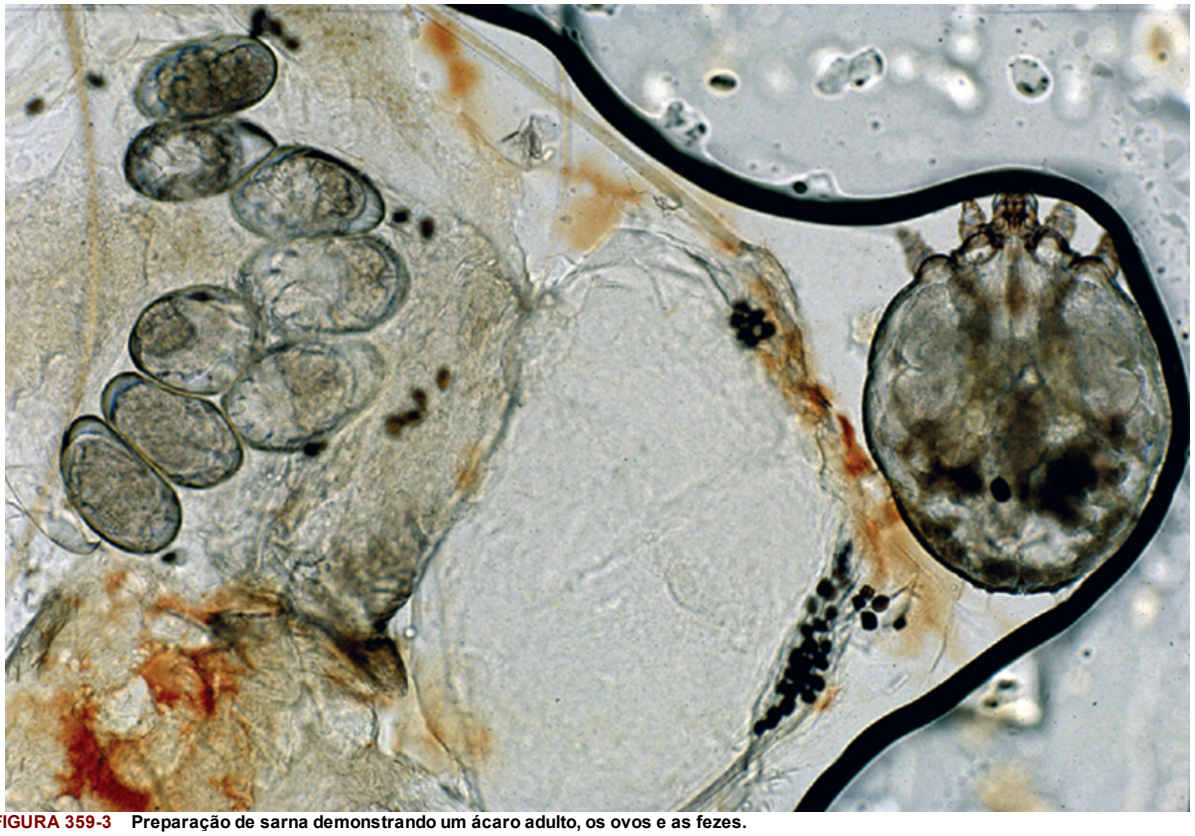

FIGURA 359-3 **Preparação de sarna demonstrando um ácaro adulto, os ovos e as fezes.**

Tratamento

Os agentes tópicos empregados comumente incluem permetrina a 5% e enxofre precipitado de 2% a 10% em petrolato. Os agentes tópicos usados mundialmente incluem benzoato de benzila de 10% a 25%, monossulfiram de 5% a 25%, malation a 0,5% e *esdepallethrin* a 0,63%. O agente tópico crotamiton a 10% tem atividade antiescabética relativamente fraca, mas tem ações antipruríticas, bem como antibacterianas. Uma alternativa à terapia tópica é a utilização de ivermectina via oral, de 200 a 400 μg/kg, administrada em dose única, e repetida em 10 dias.[2]

A aplicação adequada de qualquer tópico deve incluir umbigo, genitália, a área sob as unhas, e a pele até a extremidade de todos os orifícios do corpo. Os fômites são importantes na propagação de sarna crostosa, sendo que os lençóis de hospital são de especial preocupação. Os cuidadores envolvidos em banhar ou levantar os pacientes, os parceiros sexuais e os membros da família correm alto risco de infecção e devem ser tratados ao mesmo tempo que o paciente, independentemente dos sintomas. Roupas e roupas de cama devem ser lavadas na máquina a 60 °C, seguidas de secagem por aquecimento.

Outros ácaros

Os ácaros são ubíquos no ambiente e são uma frequente causa de dermatite. Os ácaros clinicamente mais importantes estão listados na Tabela 359-3.

A maioria dos ácaros é de vida livre, porém milhares de espécies são parasitas obrigatórios de animais ou plantas. Como os carrapatos, os ácaros amadurecem por meio de diversos estágios de desenvolvimento. Normalmente, existe um único estágio larval de seis pernas, seguido por diversos estágios de ninfa e um estágio de adulto. Tanto as ninfas quanto os adultos possuem oito pernas. Enquanto a maioria dos ácaros deposita ovos, o ácaro espinhoso do rato *(Laelaps echidninus)* é vivíparo e o ácaro da coceira da palha *(Pyemotes tritici)* protege seus ovos por todo seu ciclo de vida até que eles se tornem adultos sexualmente maduros. As manifestações das infestações de ácaros são variáveis e incluem erupções papulares, vesiculares, urticariformes e morbiliformes. Os micuins costumam afetar as porções inferiores das pernas, as bordas da roupa íntima e os genitais. A síndrome peniana de verão é uma manifestação da infestação de micuins. Apresenta-se com pápulas sensíveis e pruriginosas na glande e no escroto e pode mimetizar a infestação da sarna. Os micuins (Trombiculidae) na Ásia são vetores da doença de Tsutsugamushi, enquanto os ácaros do rato doméstico em Nova Iorque transmitem riquetsiose variceliforme. Em áreas endêmicas, a presença de uma escara em um paciente com doença febril aguda tem um alto valor diagnóstico para a infecção por *Rickettsia*.

Muitas erupções induzidas por ácaros representam uma lesão tipo "morder e correr" e podem ser tratadas com corticosteroides tópicos ou loção de cânfora e mentol para alívio sintomático.

Carrapatos

Os carrapatos são importantes vetores de doenças, e os carrapatos *Dermacentor* podem provocar paralisia do carrapato fatal em crianças. Esta é causada por uma neurotoxina segregada pelas glândulas salivares de uma fêmea de carrapato ingurgitada. A paralisia do carrapato se manifesta como o desenvolvimento de marcha instável, seguida de paralisia flácida progressiva e ascendente. Como o carrapato se liga ao couro cabeludo, frequentemente atrás da orelha, passa muitas vezes despercebido, e a morte por insuficiência respiratória ocorre em mais de 10% das crianças afetadas. As lesões nodulares costumam ser histologicamente pseudolinfomatosas.

As riquetsioses normalmente se apresentam com febre e dor de cabeça, e o tratamento com tetraciclina nunca deve ser retardado por causa da ausência de exantema. Qualquer atraso no início da terapia antibiótica pode ser fatal, e o tratamento empírico nunca deve ser retardado até que os resultados dos testes de confirmação estejam disponíveis. A doxiciclina geralmente é recomendada para adultos e crianças.

As doenças por riquétsias, incluindo a febre maculosa das Montanhas Rochosas, continuam a ocorrer em boa parte do mundo, sobretudo na América do Sul. A maioria desses agentes produz síndromes mais moderadas, semelhantes à febre maculosa das Montanhas Rochosas.

A exclusão dos hospedeiros animais de áreas recreativas é fundamental no controle das doenças transmitidas pelo carrapato.[3] Os agentes orais, incluindo o milho tratado com avermectina, pode ser usado para matar os carrapatos que se alimentam nos cervos. A remoção dos restos de folhas leva à redução dos números de carrapatos por meio de desidratação dos adultos e dos ovos. Permetrina, um inseticida piretroide com atividade neurotóxica, é bastante comercializado como um acaricida tópico para ser aplicado nas roupas. É estável por diversos ciclos de lavagem. Alguns carrapatos *Hyalomma* norte-africanos demonstraram um alto nível de resistência, e a permetrina pode produzir uma resposta de ligação como a do feromônio nesses carrapatos. A resistência dos carrapatos norte-americanos pode ser baseada na esterase ou relacionada às mutações genéticas do canal de sódio, e a resistência à permetrina tem sido relacionada aos surtos de babesiose e anaplasmose bovinas.

Um veterinário deve ser consultado a respeito do controle de carrapatos em animais domésticos e de criação.

Profilaxia antibiótica após a mordida do carrapato raramente é justificada; está indicada principalmente em áreas de alta endemicidade, onde os carrapatos são bastante ingurgitados. Quando os sinais e os sintomas aparecem, um curso de 10 dias de antibiótico é normalmente suficiente. Um ensaio controlado comparando 10 dias de doxiciclina oral (com ou sem ceftriaxona intravenosa) com 20 dias de doxiciclina oral para o tratamento precoce da doença de Lyme demonstrou uma taxa de resposta semelhante em todos os três grupos de tratamento.

Aranhas

Aranha venenosas são encontradas em todo o mundo.[4] As mais temidas incluem as aranhas teia-de-funil, da Austrália, e as armadeiras *Phoneutria*, do Brasil, que podem ser fatais. Na América do Norte, as aranhas-marrons podem produzir uma reação dermonecrótica grave, porém deve-se notar que a maioria das picadas de aranha resulta apenas em uma reação cutânea local moderada.

As viúvas-negras e marrons são aranhas com distribuição mundial. A *Latrodectus mactans* é a viúva-negra mais amplamente distribuída na América do Norte. A *Latrodectus curacaviensis* é comum na América do Sul, e a *Latrodectus tredecimguttatus*, na Europa. Tanto a viúva-negra *(Latrodectus indistinctus)* quanto a viúva-marrom *(Latrodectus geometricus)* são encontradas na África e em Madagascar. Austrália e a Nova Zelândia têm aranhas vermelho-negras (*L. mactans hasselti*).

Aranhas viúvas-negras são comumente encontradas em pilhas de madeira, e as picadas são normalmente defensivas, muitas vezes envolvendo a mão após a aranha ser perturbada. As latrotoxinas agem aumentando as concentrações de cálcio intracelular, despolarizando neurônios e estimulando a liberação descontrolada de neurotransmissores, especialmente norepinefrina e acetilcolina. Tetrâmeros divalentes dependentes de cátions de α-latrotoxina produzem poros na membrana celular dos mamíferos. Apenas as fêmeas têm a capacidade de liberar veneno, podendo ser identificadas pelo padrão de ampulheta vermelha com abdome preto e brilhante. Picadas causam uma síndrome de envenenamento caracterizada por dor localizada, sudorese, hipertensão, fraqueza, dores musculares e dor intensa em áreas como o abdome e as costas. Essa síndrome pode simular um abdome agudo cirúrgico. Tanto os benzodiazepínicos como o gliconato de cálcio intravenoso têm sido usados para tratar o tétano associado, mas o antiveneno produz um alívio mais rápido e está indicado na tetania e priapismo refratários. Fragmento de antiveneno purificado F(ab)2 já está disponível e é associado a um baixo risco de reações adversas.

Aranhas-marrons *Loxosceles* encontram-se em todo o mundo, sendo a mais famosa a aranha-reclusa-mediterrânica ou aranha-marrom, *Loxosceles recluse* (Fig. 359-4).[5] A necrose resultante pode ser grave (Fig. 359-5), mas a maioria das picadas não resulta em necrose da pele, e aquelas de aranhas relacionadas, incluindo *Loxosceles rufescens*, *Loxosceles deserta* e *Loxosceles arizonica*, são ainda mais suaves. As *Loxosceles reclusa* são endêmicas no sudeste e centro-oeste dos Estados Unidos. São muito tímidas e as picadas são muito raras; no entanto, o envenenamento pode causar dermatonecrose grave e anemia hemolítica. A maioria das reações de pele diagnosticadas como "picadas de aranha-marrom" representa furúnculos ou pioderma gangrenoso. O diagnóstico pode ser confirmado por um ensaio imunoenzimático, medição de glicoforina A ou um ensaio de inibição de hemaglutinação passiva.

FIGURA 359-4 As aranhas-marrons são caracterizadas por um padrão dorsal com formato do violino.

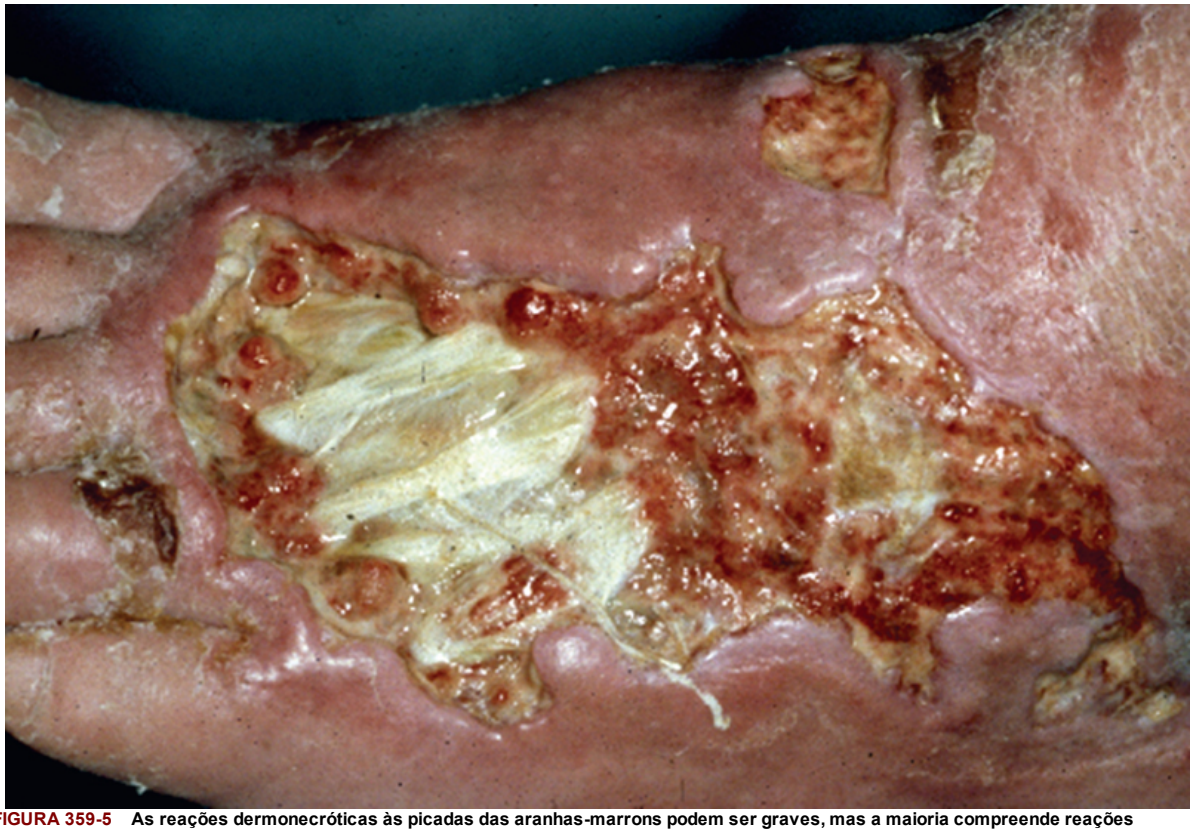

FIGURA 359-5 As reações dermonecróticas às picadas das aranhas-marrons podem ser graves, mas a maioria compreende reações moderadas.
Furúnculos ou pioderma gangrenoso são diagnósticos errados comuns em pacientes que realmente têm picadas de aranha-marrom. (Cortesia de Larry Becker, MD.)

A esfingomielinase D é a principal toxina no veneno da aranha-marrom e a hialuronidase permite a propagação das escaras em uma maneira dependente da gravidade. As reações sistêmicas incluem coagulação intravascular disseminada e anemia hemolítica com teste de Coombs positivo, contudo essas reações também são raras. A maioria das picadas pode ser tratada com repouso, gelo e elevação. A injeção intradérmica de fragmentos Fab anti-*Loxosceles* policlonais ou de antiveneno pode reduzir o tamanho final da área necrótica, mas não está disponível. Estudos com dapsona, colchicina, oxigênio hiperbárico e prednisona têm sido decepcionantes. A dapsona produz hemólise, sobretudo em indivíduos com deficiência hereditária de G6PD (Cap. 161). Com base em dados limitados de estudos em animais e relatos humanos isolados, a triancinolona intralesional parece ser apropriada para pacientes com áreas de necrose rapidamente expansivas. O inibidor do complemento eculizumabe tem demonstrado a capacidade de evitar a hemólise induzida por veneno *in vitro*.

Aranhas teia-de- funil *Hadronyche* e *Atrax* são endêmicas em uma região no leste da Austrália. Seu veneno contém neurotoxinas de pequenos peptídeos, incluindo as δ-atracotoxinas que reduzem a inativação dos canais de sódio dependentes de voltagem sensíveis à tetrodotoxina. Excesso catecolaminérgico e colinérgico pode resultar em bradicardia ou taquicardia, hipertensão, choque, hipersalivação e sudorese. Parestesias, fasciculações e espasmos musculares podem ocorrer. Também foi relatada lesão miocárdica grave.

As aranhas pertencentes ao gênero *Phoneutria* são encontradas na América do Sul, Costa Rica e, mais notável e clinicamente importante, no Brasil. Picadas provocam dor localizada de gravidade variável que irradia proximalmente à mordida. Noventa por cento dos casos mostram envenenamento sistêmico pelo menos leve. Os pacientes são sintomáticos e apresentam náuseas, vômitos, tonturas, taquicardia, hipertensão, sudorese, alterações visuais e priapismo. Envenenamento grave resulta em edema pulmonar e choque. O tratamento com antiveneno está disponível.

Tegenaria agrestis é encontrada em porões no noroeste do Pacífico. Na Europa, existe como uma aranha rural, porque *Tegenaria gigantea* e *Tegenaria domestica* competem em *habitats* caseiros. A maioria das reações é leve, embora algumas reações dermonecróticas tenham sido atribuídas a essas aranhas. Tarântulas podem causar urticária de contato e oftalmia nodosa relacionadas com os pelos que ficam embutidos na córnea.

Escorpiões

Os sintomas locais e sistêmicos das picadas de escorpião normalmente são fora de proporção para os sinais cutâneos. O *Centruroides sculpturatus* produz um envenenamento um pouco mais grave no sudeste norte-americano, mas os escorpiões da família Buthidae mais perigosos não são encontrados nos Estados Unidos.[6] A maioria das mortes é causada por manifestações cardiorrespiratórias, como choque cardiogênico e edema pulmonar após o envenenamento, e envolve crianças menores de 10 anos de idade. A pancreatite é uma importante causa de morbidade após envenenamento por picada de escorpião. Escorpiões Buthidae tóxicos ocorrem na Ásia, África e América Latina. A prazosina reverte a tempestade autonômica característica do escorpião-vermelho indiano (*Mesobuthus tamulus*), e foi demonstrada recuperação acelerada com função miocárdica preservada quando é usada em combinação com o antiveneno.

Infecção via Pentastomida, Chilopoda, Diplopoda e Crustacea

Pentastomíase (verme da língua)

A pentastomíase é uma infestação zoonótica que, às vezes, afeta os seres humanos. Os pentastomídeos *Armillifer* e *Linguatula* são artrópodes semelhantes a vermes endêmicos na Ásia e África. Eles infestam com muita frequência os tratos respiratórios das aves, dos répteis e dos mamíferos pequenos. Nos seres humanos, inflamação grave associada à infestação pode resultar em tosse, hemoptise, lacrimejamento, coriza e edema facial. Asfixia é relatada raramente. Essa síndrome é conhecida como *halzoun* ou *marrara*, que significa sufocamento.

Centopeias e milípedes

As centopeias possuem mandíbulas poderosas que injetam um veneno neurotóxico. As mordidas das centopeias podem produzir dor, parestesia, eritema, edema e sangramento abundante. Raramente, as mordidas foram associadas a isquemia coronária, rabdomiólise, proteinúria e insuficiência renal. Os milípedes não mordem, mas provocam queimaduras químicas em arco por uma substância cáustica que eles secretam quando ameaçados. Eles podem ser encontrados em roupas que estão secando no varal, e as queimaduras resultantes podem se assemelhar a abuso infantil.

Crustáceos como fonte de infecção

Os copépodes são minúsculos crustáceos aquáticos que servem como hospedeiros intermediários para os nematoides, incluindo o verme da cobaia *Dracunculus medinensis* e o verme do *sushi Gnathostoma spinigerum.* Eles também podem transmitir os cestódeos *Spirometra mansonoides* e *Diphyllobothrium latum.*

Pediculose

A pediculose é o resultado da infestação de piolhos sugadores do filo Arthropoda, classe Insecta, ordem Phthiraptera, subordem Anoplura, família Pediculidae ou família Pthiridae. Os piolhos são ectoparasitas obrigatórios, e os três tipos que infestam os humanos são: *Pediculus humanus capitis* (o piolho da cabeça), *Pediculus humanus* (o piolho do corpo) e o *Pthirus pubis* (o piolho do púbis, ou chato).

Piolhos da cabeça

Epidemiologia

Os piolhos da cabeça afetam de seis a 12 milhões de pessoas por ano só nos Estados Unidos. Mundialmente, boa parte da população humana é afetada, com maior prevalência em crianças entre 3 e 12 anos de idade. A transmissão ocorre pelo contato direto ou próximo, através de chapéus e cachecóis.

Diagnóstico

A infestação do piolho da cabeça deve ser suspeitada em qualquer criança com prurido no couro cabeludo e adenopatia cervical. A inspeção visual pode demonstrar lêndeas, especialmente na área retroauricular. Pequenas mordidas e crostas de sangue são comuns no couro cabeludo. O diagnóstico definitivo envolve encontrar pelo menos um piolho vivo à inspeção visual do couro cabeludo.

Tratamento

As recomendações atuais favorecem os agentes que matam piolhos por oclusão dos espiráculos respiratórios. Um desses agentes (loção Ulesfia) usa álcool benzílico para atordoar a abertura do espiráculo e permitir a oclusão. Para a infecção de rotina, uma única aplicação domiciliar de loção de ivermectina a 0,5%, por 10 minutos, é 95% eficaz em 1 dia, 85% eficaz em 7 dias e 74% eficaz em 14 dias após o tratamento para eliminar infestações de piolhos do couro cabeludo.[A1] Para infestações de piolhos difíceis de tratar em crianças, ivermectina oral (400 μg/kg), administrada duas vezes num intervalo de 7 dias, teve eficácia superior em comparação com a administração tópica de loção Malation a 0,5%, sugerindo que poderia ser um tratamento alternativo.[A2]

Malation é um organofosforado de prescrição que atua interferindo com a acetilcolinesterase. Nos Estados Unidos, é comercializado num solvente inflamável que contribui substancialmente para a sua eficácia. Há relativamente pouca resistência a esse agente, mas a tendência é abandonar a utilização de neurotoxinas em crianças.

O lindano é um composto organoclorado que ainda está disponível por prescrição. Toxicidade do sistema nervoso central parece rara, mas em conjunto com as preocupações ambientais resultou na proibição do produto na Califórnia.

Piolho do corpo

Epidemiologia

A infestação com piolho do corpo é comum em situações de refugiados, durante a guerra e entre os sem-teto em áreas urbanas. Esta é uma grande preocupação de saúde pública porque o piolho pode servir como um vetor para, pelo menos, três bactérias causadoras de doenças intracelulares: *Bartonella quintana* (causa febre das trincheiras e endocardite), *Rickettsia prowazekii* (causa tifo epidêmico) e *Borrelia recurrentis* (causa febre recorrente dependente do piolho).

Manifestações clínicas

A infestação inicial produz uma dermatite disseminada semelhante à dermatite atópica, à dermatite de contato alérgica ou ao exantema viral. Em pacientes com escoriações disseminadas, o diagnóstico diferencial mais provável é a sarna. O diagnóstico é estabelecido pela presença de máculas de tom azulado-cerúleo (Fig. 359-6), incitando uma busca por piolhos ou lêndeas do corpo nas costuras das roupas.

FIGURA 359-6 As máculas cerúleas são manchas vermelho-azuladas nos locais onde os piolhos se alimentaram.

Tratamento

Lavar as roupas com água quente e secá-las com calor ou passando-as com ferro matará os piolhos. A permetrina também pode ser usada nas roupas; no entanto, um pediculicida nem sempre é necessário.

Piolhos do púbis

Biopatologia

A infestação de piolho do púbis é disseminada como uma doença sexualmente transmissível. Cerca de 30% dos pacientes terão outra doença sexualmente transmissível concomitante, e os adolescentes com piolhos pubianos são duas vezes mais propensos a ter clamídia ou infecção gonorreica do que os adolescentes não infectados.

Manifestações clínicas

Os pacientes apresentam coceira intensa, e tanto os piolhos quanto as lêndeas podem ser encontrados nos pelos púbicos, como também nos pelos do tórax, abdome e das pernas. Os piolhos pubianos podem, ocasionalmente, provocar infestação no couro cabeludo em pacientes com cabelos espessos encaracolados. Também podem infestar os cílios, causando pitiríase palpebral. Quando observado em crianças, exposição sexual deve ser considerada.

Tratamento

O tratamento é feito com a raspagem dos pelos e com agentes tópicos usados para tratar os piolhos da cabeça. A ivermectina oral também tem sido usada em doses de 200 a 400 μg/kg, repetidas em 10 dias.

Dermatite Relacionada ao Besouro

Os besouros-bolha (ordem Coleoptera) estão espalhados por todo o mundo e incluem os membros das famílias Meloidae e Staphylinidae. Os membros da família Oedemeridae são classificados como "falsos" besouros-bolha, mas podem produzir manifestações cutâneas semelhantes. A cantaradina acumula-se durante os estágios larvais do besouro e os protege de aves predadoras. Quando ameaçados, os besouros protegem-se pela exsudação de um líquido que contém cantaridina. O contato com os besouros-bolha resulta em vesículas e bolhas. O "olho de Nairobi", um tipo de dermatite do nordeste do Quênia, é provocado pelo *Paederus eximius*. Os besouros da família Staphylinidae foram implicados em uma epidemia recente de erupção pustular entre as forças dos Estados Unidos no Paquistão. O tratamento para todas as manifestações de besouros-bolha é principalmente sintomático.

Pulgas

As pulgas (ordem Siphonaptera) são ubíquas entre os animais domésticos e selvagens. Elas servem como vetores para tifo endêmico, peste bubônica, brucelose, melioidose e erisipeloide. A pulga mais comum em cães é a pulga do gato, *Ctenocephalides felis*. A pulga humana *Pulex irritans* pode ser encontrada em cães e tornou-se um vetor principal da peste durante as grandes epidemias. As mordidas de pulga se agrupam na parte inferior das pernas e apresentam-se como papulovesículas intensamente pruriginosas. A tungíase é provocada pelo bicho-de-pé, *Tunga penetrans.* Normalmente apresenta-se com uma pústula necrótica adjacente à unha do primeiro pododáctilo.

Um veterinário deve ser consultado a respeito dos agentes para controle de pulgas, incluindo lufenuron e fipronil. As áreas de praias devem restringir a entrada de animais domésticos para evitar a infestação.

Moscas

Os mosquitos e outras moscas pertencem à ordem Diptera e representam importantes vetores da doença. Os mosquitos *Anopheles* picam principalmente à noite e são os principais vetores da malária. Eles também transmitem filariose. Os mosquitos *Aedes* picam durante o dia e transmitem dengue, encefalite viral, febre amarela e filariose. Os mosquitos *Culex* picam à noite e transmitem encefalite do Oeste do Nilo, filariose e encefalite viral. Os mosquitos *Culex* também picam ao anoitecer e no começo da noite. Muitas doenças por artrópodes têm um vetor principal, mas também podem ser propagadas por outros vetores. Por exemplo, enquanto os mosquitos *Culex* são o principal vetor do vírus do Oeste do Nilo nos Estados Unidos, as espécies *Aedes* e *Anopheles* também podem transmitir a doença. Os mosquitos *Simulium* (borrachudos) transmitem oncocercíase. Os mosquitos *Lutzomyia* e *Phlebotomus* transmitem leishmaniose, *Bartonella bacilliformis* e febre de flebotomíneos. Os mosquito-pólvora, ou maruins, são pequenos o suficiente para passar por telas e provocam reações papovesiculares e nodulares em indivíduos sensíveis. As moscas tabanídeas ou mutucas são grandes e coloridas e incluem espécies dos gêneros Tabanus e Chrysops. Como um grupo, elas são grandes e coloridas e suas picadas são dolorosas. Os mosquitos dos cervos *Chrysops* transmitem loíase na África e nos Estados Unidos. As moscas tsé-tsé *Glossina* transmitem tripanossomíase.

A miíase furuncular provocada pela mosca do berne é comum na América Latina. A *Dermatobia hominis* gruda seus ovos em um mosquito, que serve como um vetor intermediário. A *Cordylobia anthropophaga*, a mosca-tumbu, é nativa da África e deposita seus ovos em roupas secas. Ela produz miíase tipo placa com muitos vermes. *Cochliomyia hominivorax*, a mosca da bicheira, deposita seus ovos em ferimentos ou mucosas. As moscas da bicheira são temidas porque deixam a carne necrótica e continuam a viajar através do tecido viável. As moscas da carne (*Sarcophaga* sp.) depositam suas larvas diretamente nos hospedeiros, onde depositam um tipo de larva *migrans*. A miíase é tratada pela remoção mecânica por pinças ou pela incisão do ferimento. Cobrir as larvas integradas com uma substância oclusiva, como lubrificante cirúrgico, petrolato ou *bacon*, encoraja sua movimentação para fora, o que facilita a remoção.

A prevenção das doenças transmitidas por vetor exige controle de água parada, uso de telas e mosquiteiro, e proteção pessoal com repelentes. As telas impregnadas com piretroides são mais eficazes do que as telas não tratadas. A prevenção secundária inclui quimioprofilaxia da malária e tratamento precoce da enfermidade. Outras intervenções incluem *sprays* inseticidas e armadilhas para mosquito com gás. A maioria dos tipos de armadilhas para mosquito gera dióxido de carbono e usa atrativos químicos, como octenol e butanona. Alguns mosquitos *Culex* são repelidos pelo octenol.

O N,N-dietil-3-metilbenzamida (DEET) continua sendo o repelente de insetos mais utilizado, embora a picaridina seja bastante usada na Europa e esteja ganhando mercado nos Estados Unidos. IR3535, KBR 3023 e *para*-mentanodiol também são usados como repelentes para aplicação na pele. A permetrina é largamente utilizada para impregnação dos tecidos. O DEET possui um longo registro de segurança, mas pode, ocasionalmente, provocar dermatite bolhosa, anafilaxia ou encefalopatia tóxica. A American Academy of Pediatrics recomenda os produtos de liberação lenta com menos de 30% de concentração. Enquanto os produtos à base de óleo de Neem funcionam bem contra diversos mosquitos, a citronela tem eficácia limitada.

Hemiptera: insetos verdadeiros

Os percevejos tornaram-se pandêmicos e são cada vez mais reconhecidos em lares suburbanos, hotéis e, sobretudo, em *campus* de universidades.[7] Eles são marrom-avermelhados e têm o tamanho semelhante ao dos carrapatos pequenos (Fig. 359-7). As asas são vestigiais. O *Cimex lectularius* e o *C. hemipterus* (percevejos trópicos) parasitam aves e morcegos, que os introduzem nas edificações. Eles também se espalham facilmente através das bagagens. Esses organismos escondem-se em fendas e fissuras das camas, especialmente ao longo das costuras de colchões. Hepatite B tem sido encontrada em percevejos, mas estes não têm mostrado capacidade para constituir um vetor de transmissão de doença humana. Picadas são caracteristicamente encontradas na face, pescoço e braços. Nas áreas cobertas, uma série de picadas denominada "café da manhã, almoço e jantar" é típica (Fig. 359-8). O tratamento de picadas é feito com corticosteroides tópicos. Desinfestação envolve extermínio, lavagem e secagem de roupa de cama em ambiente quente, e colocar o colchão e estrutura da cama numa caixa de plástico com fecho. Hipertermia do quarto provou ser uma alternativa viável.

FIGURA 359-7 Os percevejos são marrom-avermelhados e têm quase o mesmo tamanho de carrapatos pequenos.

FIGURA 359-8 As picadas de percevejo são dispostas em um padrão característico de “café da manhã, almoço e jantar”.

Os triatomíneos reduviídeos são vetores importantes da tripanossomíase americana (doença de Chagas). Suas asas são sobrepostas e são proximalmente escleróticas. O abdome listrado é visível, lateral às asas. O edema unilateral de pálpebra (sinal de Romaña) é provocado por uma reação da conjuntiva à picada e às fezes do triatomíneo infectadas com tripanossomos.

Picadas de himenópteros

Os himenópteros incluem insetos alados membranosos, como vespas, abelhas e formigas lava-pés. Todos resultam em picadas dolorosas e apresentam um potencial para reações anafiláticas.[8] Picadas inesperadas ocorrem com frequência; portanto, os indivíduos alérgicos sempre devem ter consigo uma fonte de epinefrina – como um autoinjetor EpiPen. As abelhas são evisceradas durante a ferroada e a glândula do veneno continua a injetar veneno adicional. Logo, os ferrões das abelhas devem ser removidos o mais rápido possível, sem se preocupar muito com o método de remoção. A imunoterapia com veneno pode melhorar a qualidade de vida. A imunoterapia rápida (um método para desinsetizar os pacientes rapidamente para os alérgenos) pode ser realizada naqueles com reações graves. O omalizumabe tem sido utilizado em conjunto com a imunoterapia e demonstrou eficácia clínica, porém mais estudos são necessários para determinar o seu papel exato.

Lepidópteros

As mariposas e as lagartas possuem pelos tóxicos que podem conter histamina, quininas, ativadores de plasminogênio e outras toxinas proteináceas. Geralmente, as reações são de efeitos tóxicos em vez de alérgicos. As manifestações clínicas incluem dor, eritema, inchaço e hemorragia. As reações sistêmicas podem incluir insuficiência renal. As lagartas *Lonomia* podem provocar uma diátese hemorrágica fatal com hemorragia intracraniana. As reações oculares aos pelos incluem oftalmia nodosa, ceratoconjuntivite, nódulos subconjuntivais e envolvimento vitreorretinal. As crianças que ingerem lagartas podem desenvolver edema dos lábios, da língua e da mucosa bucal. O envolvimento esofágico e traqueobronquial ocorre com menos frequência.

Delírios de parasitose

Pacientes com delírios de parasitose apresentam-se com uma crença inabalável de que estão infestados com agentes patogênicos, como insetos, vermes, bactérias, parasitas ou fungos.[9] Alguns acreditam que estão infestados com materiais inanimados, como cabelos, filamentos, fibras e partículas. É difícil ajudá-los. A avaliação cuidadosa deve excluir formigamentos secundários a dependência de cocaína e prurido relacionado com doenças sistêmicas, tais como insuficiência renal ou hipertireoidismo. Embora os delírios de parasitoses tenham sido tradicionalmente tratados com pimozida, medicamentos antipsicóticos atípicos mais recentes como risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona e aripiprazol reduzem a necessidade de monitoramento eletrocardiográfico.

Sanguessugas e outros anelídeos

As sanguessugas ocorrem na água doce e podem estar associadas a *Pseudomonas* ou *Aeromonas* dos ferimentos infectados. As sanguessugas contêm anticoagulantes e os sítios de ligação podem sangrar livremente quando a sanguessuga é removida. Distúrbios de coagulação mais sérios com sangramento maciço já foram relatados. As soluções saturadas de sal são usadas para facilitar a remoção do sanguessuga, mas não reduzem o risco de infecção.

Referência de Grau A

A1. Pariser DM, Meinking TL, Bell M, et al. Topical 0.5% ivermectin lotion for treatment of head lice. *N Engl J Med*. 2012;367:1687–1693.

A2. Chosidow O, Giraudeau B, Cottrell J, et al. Oral ivermectin versus malathion lotion for difficult-to-treat head lice. *N Engl J Med*. 2010;362:896–905.

Referências Gerais

1. Golden DB. Advances in diagnosis and management of insect sting allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111:84–89.
2. Mounsey KE, McCarthy JS. Treatment and control of scabies. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26:133–139.
3. Pages F, Dautel H, Duvallet G, et al. Tick repellents for human use: prevention of tick bites and tickborne diseases. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2014;14:85–93.
4. Kularatne SA, Senanayake N. Venomous snake bites, scorpions, and spiders. *Handb Clin Neurol*. 2014;120:987–1001.
5. Payne KS, Schilli K, Meier K, et al. Extreme pain from brown recluse spider bites: model for cytokinedriven pain. *JAMA Dermatol*. 2014;150:1205–1208.
6. Isbister GK, Bawaskar HS. Scorpion envenomation. *N Engl J Med*. 2014;371:457–463.
7. Bernardeschi C, Le Cleach L, Delaunay P, et al. Bed bug infestation. *BMJ*. 2013;346:f138.
8. Casale TB, Burks AW. Clinical practice: hymenoptera-sting hypersensitivity. *N Engl J Med*. 2014;370:1432–1439.
9. Levin EC, Gieler U. Delusions of parasitosis. *Semin Cutan Med Surg*. 2013;32:73–77.

No Brasil

As ectoparasitoses são comuns em comunidades pobres do Brasil, principalmente em favelas e cortiços, onde são encontradas condições precárias de habitação com superlotação e falta de saneamento básico. Em comunidades de favelas da região Nordeste do Brasil as prevalências de pediculose da cabeça, tungíase, escabiose e larva migrans cutânea foram de 43%, 34%, 9% e 3%, respectivamente.

Embora não tenha sido isolado o micro-organismo do gênero Borrelia causador da doença de Lyme símile no Brasil, a doença já foi demonstrada clinica e sorologicamente nos Estados de São Paulo, Santa Catarina, Rio Grande do Norte e Amazonas. A zoonose tem sido veiculada por carrapatos do gênero Amblyomma, e outros agentes infecciosos podem estar implicados.

Araneísmo

Em 2010 houve 25.033 acidentes causados por aranhas, com 10 óbitos notificados no país. No Brasil as aranhas de importância médica são Phoneutria sp. (aranha armadeira, aranha-da-banana ou macaca), encontrada em várias regiões do país, com predomínio nas regiões Sudeste e Sul, Loxosceles sp. (aranha marrom) muito comum no sul, principalmente no Paraná, e Latrodectus sp. (viúva-negra), mais encontrada no litoral do Nordeste. De menor importância médica também temos as Lycosa sp. (aranhas de jardim) e as Vitaflus sp. (aranha caranguejeira).

O loxoscelismo é a forma mais grave de araneísmo encontrado no Brasil, sendo descrito principalmente nos estados do sul. Os acidentes por Latrodectus sp. são relatados principalmente na Região Nordeste do Brasil.

Os acidentes escorpiônicos são importantes por sua frequência e potencial gravidade. Em 2010 foram notificados 50.126 acidentes, com 88 óbitos. A região com maior número de acidentes é a Nordeste, mas o estado com mais notificações é Minas Gerais, seguido por Bahia e São Paulo. Os principais escorpiões encontrados são T. serrulatus, responsável por acidentes de maior gravidade, T. bahiensis, T. stigmurus e T. obscurus.

Bibliografia

Bassi RMA, et al. Estudo do comportamento de tabanídeos (Diptera Tabanidae) do Brasil. *Acta Biologica Paranaense*. 2000;29:101–115.

onseca AH, et al. Borreliose de Lyme símile: uma doença emergente e relevante para a dermatologia no Brasil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2005;80:171–178.

FUNASA *Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos*. 2ª ed Brasília: Fundação Nacional de Saúde; 2001.

Mantovani E, et al. Description of Lyme disease-like syndrome in Brazil: is it a new tick borne disease or Lyme disease variation? *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2007;40:443–456.

Sheukelbach J, et al. Parasitic skin diseases: health care-seeking in a slum in north-east Brazil. *Tropical Medicine and International Health*. 2003;8:368–373.

Terapia antiviral (Não HIV)

John H. Beigel

Embora algumas infecções virais sejam autolimitadas, outras podem causar morbidade e mortalidade significativas. Terapia eficaz está disponível para muitas dessas infecções. Este capítulo revê agentes antivirais atualmente disponíveis para o tratamento de infecções causadas por outros vírus que não o da imunodeficiência humana (HIV). Nem todos os agentes discutidos estão autorizados em todos os países.

Agentes atualmente disponíveis podem ser classificados naqueles que inibem diretamente a replicação viral ao nível celular (antivirais), aqueles que modificam a resposta do hospedeiro à infecção (imunomoduladores), e aqueles que inativam diretamente as partículas virais (microbicidas/virucidas). Os agentes antivirais podem ser classificados com base no seu mecanismo de ação. Por exemplo, análogos de ácidos nucleicos inibem o DNA viral ou a síntese de RNA por competição com os ácidos nucleicos endógenos e bloqueiam a polimerase de DNA ou RNA transcriptase virais. Por comparação, os inibidores da protease impedem a replicação viral através da ligação a enzimas que clivam os precursores de proteínas virais a proteínas ativas.

Estratégias antivirais que não são abordadas neste capítulo incluem medidas destrutivas locais que destroem tanto os tecidos do hospedeiro como do vírus simultaneamente, como a crioterapia, *laser* e tratamento de verrugas com podofilina. Embora eficazes, tais medidas só são úteis para infecções mucocutâneas discretas ou localizadas.

Antivirais para infecções do vírus da hepatite B

Infecção aguda por hepatite B (Cap. 148) geralmente não requer tratamento antiviral. Antivirais atualmente aprovados para a hepatite B crônica (Cap. 149) incluem cinco análogos de ácidos nucleicos (adefovir, entecavir, lamivudina, telbivudina e tenofovir) e dois imunomoduladores (interferon alfa-2b e interferon alfa-2a peguilado [PEG]) (Tabelas 360-1 a 360-3). O tratamento pode ser iniciado com quaisquer medicamentos antivirais aprovados, mas tenofovir, entecavir e PEG-interferon alfa-2a são geralmente os agentes preferidos.[1] Tenofovir ou entecavir é preferido em pacientes com cirrose compensada (Cap. 153).

Tabela 360-1

Antivirais para infecções com vírus da hepatite

INFECÇÃO VIRAL	FÁRMACO	VIA	DOSAGEM HABITUAL NO ADULTO
Hepatite crônica B	Tenofovir	VO	300 mg/dia
	Entecavir		
	Vírus *virgem*	VO	0,5 mg diariamente; a duração ótima da terapia é desconhecida
	Vírus resistente à lamivudina	VO	1 mg diariamente; a duração ótima da terapia é desconhecida
	Interferon alfa-2b	SC	6 MU/m^2 (até 10 MU) 3 vezes por semana durante 16-24 semanas
	PEG-interferon alfa-2a	SC	180 μg semanalmente por 48 semanas
	Adefovir	VO	10 mg/dia
	Lamivudina	VO	100 mg/dia
	Telbivudina	VO	600 mg/dia
Hepatite C crônica	Ledipasvir/Sofosbuvir	VO	90 mg/400 mg uma vez por dia durante 12 a 24 semanas
	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir	VO	12,5 mg/75 mg/50 mg uma vez por dia com dasabuvir 250 mg duas vezes ao dia
	Sofosbuvir	VO	400 mg uma vez ao dia durante 12 a 24 semanas
	Simeprevir	VO	150 mg uma vez ao dia durante 12 semanas
	Boceprevir	VO	800 mg a cada 8 horas durante 24 a 44 semanas
	PEG-interferon alfa-2a	SC	180 μg semanalmente durante 48 semanas
	ou PEG-interferon alfa-2b	SC	1,5 μg/kg semanalmente durante 48 semanas
	mais Ribavirina	VO	800 a 1.200 mg/dia, dependendo do peso

Tabela 360-2

Mecanismos de excreção e limiares de ajuste de dose

	PRINCIPAL VIA DE ELIMINAÇÃO	LIMIAR PARA AJUSTE NA INSUFICIÊNCIA RENAL	AJUSTE NA INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA	AJUSTE ESPECIAL NOS IDOSOS
Adefovir	Renal	ClCr <50 mL/min	Sem ajuste	
Entecavir	Renal	ClCr <50 mL/min	Sem ajuste	
Lamivudina	Renal	ClCr <50 mL/min	Sem ajuste	
Ledipasvir/Sofosbuvir	Renal	ClCr <20 mL/min	Sem ajuste	
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir com Dasabuvir	Renal	Sem ajuste	Sem ajuste	
Ribavirina	Renal	ClCr <50 mL/min	Sem ajuste	
PEG-interferon alfa-2a	Renal	ClCr <50 mL/min	Aumento progressivo na alanina transaminase	>60 anos, considerar redução
Telbivudina	Renal	ClCr <50 mL/min	Sem ajuste	
Sofosbuvir	Renal	ClCr <50 mL/min	Sem ajuste	
Simeprevir	Hepática	Sem ajuste	Sem ajuste	
Boceprevir	Hepática	Sem ajuste	Sem ajuste	

Tabela 360-3

Efeitos adversos significativos (AVISO "TARJA PRETA" DO FDA)

FÁRMACO	SINOPSE DA "TARJA PRETA"
Adefovir	Exacerbações agudas graves de hepatite B podem ocorrer com a cessação do tratamento.
	Nefrotoxicidade pode ocorrer em pacientes de risco para ou com disfunção renal.
	Acidose lática e hepatomegalia grave com esteatose.
Entecavir	Acidose lática e hepatomegalia grave com esteatose; exacerbações agudas graves de hepatite B podem ocorrer com a cessação do tratamento.
Lamivudina	Exacerbações agudas graves de hepatite B podem ocorrer com a cessação do tratamento.
	Acidose lática e hepatomegalia grave com esteatose.
Ribavirina	Monoterapia para hepatite C não é eficaz.
	Anemia hemolítica.
	Teratogênica e embriocida.
Interferon- alfa	Pode provocar ou agravar distúrbios neuropsiquiátricos, autoimunes, isquêmicos e infecciosos.
Telbivudina	Exacerbações agudas graves de hepatite B podem ocorrer com a cessação do tratamento; acidose lática e hepatomegalia grave com esteatose.

Os pacientes com hepatite B crônica (hepatite com antígeno de superfície B [HBsAg] positivo por >6 meses, vírus da hepatite B (VHB) DNA >20.000 UI/mL detectáveis no soro e uma alanina aminotransferase [ALT] com nível > duas vezes o nível normal) devem ser avaliados para tratamento. Os pacientes com hepatite B clinicamente descompensados (p. ex., icterícia ou outros sinais) em geral necessitam de tratamento antiviral. Terapia na hepatite B e hepatite B crônica com antígeno (HBeAg)-positivo deve ser continuada até que o paciente consiga a soroconversão de HBeAg e o DNA do VHB sérico seja indetectável, com pelo menos 6 meses de tratamento adicional após o aparecimento de anti-HBe. Terapia em hepatite B crônica HBeAg-negativa deve continuar durante pelo menos 1 ano. Os pacientes com cirrose descompensada ou hepatite B recorrente após transplante hepático devem receber tratamento ao longo da vida.

Tenofovir

O tenofovir é um análogo de nucleotídeo de monofosfato de adenosina que foi aprovado para o tratamento da infecção por HIV. O agente disponível comercialmente, o tenofovir disoproxil fumarato, é um pró-fármaco de éster de tenofovir, com uma biodisponibilidade de tenofovir eficaz de 25%. Administração após uma refeição de elevado teor de gordura aumenta a biodisponibilidade oral.

Usos Clínicos

O tenofovir está aprovado para o tratamento da hepatite B crônica em adultos com evidência de replicação viral ativa e/ou elevações persistentes nos níveis de transaminases séricas ou doença histologicamente ativa. O tratamento com tenofovir é mais eficaz do que o adefovir na produção de melhora histológica e supressão viral em pacientes HBeAg-negativos ou com hepatite B crônica HBeAg-positiva.[A1] Tenofovir também demonstrou eficácia em pacientes com VHB resistente à lamivudina.[A2 A3]

Toxicidade

O tenofovir é geralmente seguro e bem tolerado até 5 anos.[2] Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, diarreia, vômitos e anorexia. A acidose lática com esteatose hepática tem sido relatada, principalmente quando o medicamento é usado em combinação com outros análogos de nucleosídeos. Exacerbações agudas de hepatite B foram relatadas após a interrupção do tenofovir em pacientes que estão coinfectados com HIV e VHB.

Resistência Antiviral

Mutações na polimerase de VHB que conferem suscetibilidade reduzida ao tenofovir ocorrem durante a utilização prolongada (>12 meses). Os estudos *in vitro* mostraram que as mutações de VHB adefovir-resistente estão relacionadas com a diminuição da resposta ao tenofovir de três a cinco vezes, embora não sejam conhecidas implicações clínicas.

Entecavir

O entecavir, que é um análogo de nucleosídeo desoxiguanosina com atividade antiviral específica para o hepadenovírus, é mais potente do que a lamivudina e retém alguma atividade contra variantes de VHB resistentes à lamivudina. É bem absorvido após administração oral, e a sua meia-vida prolongada (128 a 149 horas) permite administração de uma vez por dia.

Usos Clínicos

O entecavir está aprovado para o tratamento da hepatite B crônica em adultos com evidência de replicação viral ativa e elevações persistentes das aminotransferases séricas ou doença histologicamente ativa. Em comparação com a lamivudina ou telbivudina, o entecavir é mais eficaz na redução dos níveis de DNA do VHB no soro e

na normalização das aminotransferases séricas, bem como em melhorar as alterações histológicas.[A4] [A5] Como o tenofovir, o entecavir pode ser usado para as infecções por VHB resistentes à lamivudina, mas doses mais elevadas e períodos mais longos de tratamento são necessários.

Toxicidade

Os efeitos adversos relatados durante o tratamento com entecavir incluem dor de cabeça, fadiga, tonturas, náuseas, dor abdominal, rinite, febre, diarreia, tosse e mialgia. Acidose lática e hepatomegalia grave com esteatose foram relatadas. Exacerbações graves de hepatite B foram observadas após a interrupção da terapia.

Resistência Antiviral

Pode ocorrer avanço virológico em até 4% dos pacientes, mas em geral não é indicativo de vírus resistentes. Verdadeira resistência ao entecavir, que é causada por mutações específicas na polimerase de VHB, é incomum (1,2% após 5 anos de tratamento). Estudos *in vitro* mostram que as mutações resistentes ao entecavir são suscetíveis a adefovir e tenofovir, mas existem muito poucos dados clínicos de suporte.

Interferons

Os interferons são citocinas glicoproteicas com um conjunto complexo de propriedades antivirais, imunomoduladoras e antineoplásicas. Interferons estão atualmente classificados como alfa, beta ou gama. As fontes naturais dessas classes, em geral, são os leucócitos, fibroblastos e linfócitos, mas que agora podem ser produzidos por tecnologia de DNA recombinante. Embora o mecanismo de ação completo do interferon não esteja definido, interferons geralmente induzem a síntese de novo RNA celular e proteínas que medeiam efeitos antivirais através de vários mecanismos diferentes.

Os interferons devem, em geral, ser administrados diariamente ou várias vezes por semana. No entanto, a combinação de interferon com polietilenoglicol para formar PEG-interferon prolonga de modo significativo a absorção e fornece níveis plasmáticos mais elevados e prolongados que permitem a administração uma vez por semana.

Usos Clínicos

Na hepatite B ativa crônica, o tratamento com interferon-alfa conduz a perda do DNA do VHB e a melhora histológica e bioquímica em cerca de 25% a 40% dos pacientes. A administração de PEG-interferon-alfa-2a ou alfa-2b durante 48 semanas converte cerca de 30% dos pacientes ao estado soronegativo após 6 meses de tratamento. Porém, ainda não se sabe se a terapia de combinação com os interferons antivirais confere uma vantagem adicional em comparação com a monoterapia no tratamento de hepatite B crônica.

Adefovir

O adefovir, um análogo acíclico do de adenosina monofosfato, é administrado oralmente na forma de um pró-fármaco, adefovir dipivoxil, o qual é rapidamente convertido enzimaticamente em adefovir no epitélio intestinal.

Usos Clínicos

Na hepatite B crônica, a administração prolongada de adefovir é eficaz na melhora das alterações histológicas do fígado, diminuindo os níveis de DNA do VHB e normalizando os marcadores bioquímicos (ALT) em pacientes com hepatite B crônica HBeAg-positiva e HBeAg-negativa.[A6] [A7] Adefovir é um antiviral um pouco mais fraco e, por conseguinte, não é considerado uma terapia de primeira linha, mas é útil para os vírus resistentes (eficaz na hepatite B crônica resistente à lamivudina) e na coinfecção com HIV/VHB (ver adiante).

Toxicidade

O principal efeito adverso é a nefrotoxicidade, que se manifesta pelo aumento dos níveis de creatinina sérica e, às vezes, por hipofosfatemia, sendo que ambos são geralmente reversíveis com a descontinuação do fármaco. Efeitos colaterais comuns incluem astenia, dor de cabeça, náuseas, vômitos e diarreia. Além disso, exacerbações graves da hepatite B têm sido observadas após cessação da terapia.

Resistência Antiviral

A resistência ao adefovir devido a mutações pontuais na polimerase de VHB desenvolve-se em cerca de 6% dos pacientes após 3 anos de terapia. Lamivudina geralmente mantém atividade contra variantes adefovir-resistentes.

Lamivudina

A lamivudina é um análogo do nucleosídeo desoxicitidina ativo contra retrovírus e hepadenovírus. O trifosfato inibe a polimerase do VHB, e sua incorporação no DNA viral resulta na terminação da cadeia de DNA.

Usos Clínicos

A lamivudina suprime a replicação do vírus da hepatite B, melhora as alterações histológicas do fígado, reduz a progressão da fibrose e diminui o risco de complicações tardias.[A8] Monoterapia com lamivudina parece ser inferior aos agentes antivirais mais recentes, bem como monoterapia com interferon, para o controle sustentado da replicação de VHB. A terapia de combinação com lamivudina e interferon demonstrou um benefício inconsistente quando comparada com monoterapia com qualquer dos fármacos.

Toxicidade

Efeitos adversos da lamivudina incluem diarreia, dor de cabeça e elevação das enzimas hepáticas. Graves exacerbações após tratamento de hepatite B, incluindo casos fatais, ocorreram após a interrupção da lamivudina, especialmente em pacientes que estão coinfectados com VHB e HIV.

Resistência Antiviral

A resistência à lamivudina causada por mutações na polimerase do VHB é comum durante o tratamento prolongado da hepatite B e surge em cerca de 20% dos pacientes tratados anualmente. A resistência está associada ao aumento da replicação viral e das aminotransferases.

Telbivudina

Telbivudina é um análogo sintético do nucleosídeo timidina com atividade contra o VHB, incluindo algumas variantes resistentes à lamivudina. A forma trifosfato inibe competitivamente a polimerase de DNA do VHB (transcriptase reversa).

Usos Clínicos

Nos ensaios comparativos com lamivudina ou adefovir, a telbivudina demonstrou maior resposta virológica na semana 52 (60% *versus* 40% de indivíduos com DNA do VHB-negativo mediante análise por reação em cadeia da polimerase).[A9] O desenvolvimento de resistência com telbivudina é de até 5% após 1 ano e de 25% após 2 anos. Vírus telbivudina-resistentes fazem resistência cruzada com a lamivudina. Devido ao elevado desenvolvimento de resistência e à resistência cruzada, a telbivudina não é considerada como terapia de primeira linha para a hepatite B.

Toxicidade

Efeitos colaterais comuns incluem dor de cabeça, náuseas e vômitos. Exacerbações agudas graves de hepatite B foram relatadas em pacientes que interromperam a terapia anti-VHB. Miopatia, que se manifesta por dores musculares ou fraqueza, com o aumento dos níveis séricos de creatina quinase, raramente tem sido relatada.

Considerações Especiais — Coinfecção HIV/VHB

Lamivudina e tenofovir estão autorizados e têm atividade contra o HIV e o VHB. O entecavir está autorizado para o tratamento do VHB, mas também é fracamente ativo contra o HIV. O tratamento de monoterapia de VHB com esses agentes não deve ser utilizado em pacientes coinfectados com HIV devido ao desenvolvimento de resistência do HIV. A entricitabina está autorizada somente para o tratamento de HIV, mas também é fracamente ativa contra o VHB. A interrupção dessa medicação, tal como a interrupção de tenofovir ou lamivudina, pode causar exacerbações agudas, às vezes fulminantes, de hepatite B em pacientes coinfectados por HIV/VHB.

Se o tratamento concomitante de VHB e HIV é necessário, tenofovir com entricitabina ou tenofovir com lamivudina deve ser considerado como o suporte nucleosídeo. Em pacientes coinfectados que necessitam de tratamento para o VHB, mas não para HIV (p. ex., pacientes HBeAg-positivos com alta contagem de CD4) ou que já estão bem controlados na terapia viral anti-HIV, mas agora precisam de tratamento da hepatite B, PEG-interferon-alfa-2a ou adefovir deve ser considerado a fim de evitar a adição de um antiviral com atividade para HIV e VHB e seu potencial desenvolvimento de resistência ao HIV. Se o esquema antirretroviral tiver de ser alterado devido à falha virológica do HIV e o VHB estiver adequadamente suprimido, fármacos antivirais ativos contra o VHB devem ser continuados para o tratamento do VHB.

Antivirais para infecções com o vírus da hepatite C

O tratamento da hepatite crônica C (Cap. 149) mudou significativamente nos últimos anos. O objetivo da terapia para o VHC é a resposta virológica sustentada (ausência de RNA do VHC durante pelo menos 12 semanas após o término do tratamento). O tratamento demonstrou diminuir a inflamação do fígado e cirrose, bem como reduzir o risco de carcinoma hepatocelular.

Regimes livres de interferon são agora preferidos aos regimes à base de interferon (Tabelas 360-1 a 360-3). Ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir com simeprevir ou ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com dasabuvir são os regimes preferidos para o VHC genótipo 1. Sofosbuvir e ribavirina baseada no peso são os preferidos para VHC genótipos 2 e 3. Ledipasvir/sofosbuvir, ou regimes sofosbuvir com simeprevir são preferidos para o VHC genótipo 4. Poucos dados estão disponíveis para orientar recomendações para os genótipos 5 ou 6.

Regimes baseados no interferon agora são geralmente reservados para pacientes que não têm acesso a regimes livres de interferon. Sofosbuvir em associação com ribavirina e interferon peguilado tem boa eficácia para todos os genótipos.[3,4] Simpeprevir pode ser utilizado como regime alternativo para os genótipos 1 e 4.

O tratamento da hepatite C aguda continua sendo sintomático, e terapia antiviral geralmente não está indicada.

Ledipasvir/Sofosbuvir

Ledipasvir é um inibidor NS5A do VHC. Sofosbuvir é um nucleotídeo pró-fármaco que, quando trifosforilado, inibe NS5B do VHC, uma RNA-polimerase dependente de RNA. Ambos, NS5A e NS5B, são importantes para a replicação viral de VHC. Ledipasvir/sofosbuvir está disponível como um comprimido oral de combinação de dose fixa de uma dose diária.

Usos Clínicos

Ledipasvir/sofosbuvir está atualmente autorizado no tratamento da infecção VHC crônica do genótipo 1. O tratamento de pacientes virgens à terapia com ou sem cirrose deve continuar durante 12 semanas. Esse regime tem estado associado a uma resposta virológica sustentada de 99% em 12 semanas.[A10] A duração do tratamento pode ser reduzida até 8 semanas, sem alterações significativas na eficácia.[A11] Para os pacientes com tratamentos prévios, estão recomendadas 12 semanas de tratamento para aqueles sem cirrose e 24 semanas para aqueles com cirrose; a resposta virológica sustentada também é de 94% a 99%.[A12] Ledipasvir/sofosbuvir também tem sido recomendado no tratamento da VHC crônica genótipo 4.

Toxicidade

Os efeitos colaterais mais comuns são dores de cabeça e fadiga. Interações medicamentosas significativas podem ocorrer com medicamentos, tais como a rifampicina ou hipérico.

Resistência

A resistência ao componente individual do fármaco pode ocorrer, mas é rara. Ledipasvir é ativo contra vírus sofosbuvir-resistentes, e sofosbuvir mantém atividade contra vírus ledipasvir-resistentes, de modo que o significado clínico das mutações de resistência não é conhecido.

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir com Dasabuvir

Ombitasvir é um inibidor do NS5A de VHC e paritaprevir é um inibidor da protease do NS3/4ª de VHC. O ritonavir não tem qualquer atividade contra o VHC, mas é um inibidor da CYP3A e é adicionado para aumentar os níveis de paritaprevir. Esses três fármacos são coformulados em um comprimido que é fornecido com dasabuvir, um inibidor da polimerase do NS5B de VHC.

Usos Clínicos

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com dasabuvir está atualmente autorizado no tratamento da VHC crônica de genótipo 1. Em pacientes sem cirrose, o tratamento para 12 semanas tem sido associado com uma resposta virológica sustentada de 97% a 99%. Para o genótipo 1a, a adição de ribavirina pode diminuir falhas virológicas.[A13]

Toxicidade

As muitas interações medicamentosas que existem devido à inibição ritonavir do CYP3A devem ser cuidadosamente avaliadas antes do início da terapia. Os efeitos secundários mais comuns incluem náuseas e diarreia, assim como erupção, dor de cabeça e fadiga.

Resistência

Mutações emergentes do tratamento foram observadas em pacientes com falha virológica, embora o significado clínico destas não seja conhecido.

Sofosbuvir

Usos Clínicos

Sofosbuvir está atualmente autorizado como um componente de um regime de tratamento antiviral de combinação para os genótipos 1 a 4. Para os genótipos 1 e 4, sofosbuvir é usado em combinação com PEG-interferon e ribavirina durante 12 semanas. Esse regime tem sido associado a uma resposta virológica sustentada de cerca de 90% em 12 semanas.[A14] Em genótipos 2 e 3, sofosbuvir em combinação com a ribavirina durante 12 ou 24 semanas também tem sido associado a uma resposta virológica sustentada de cerca de 90%.[A15] Para os pacientes que não podem tolerar um regime à base de interferon (doenças autoimunes, doença hepática descompensada, leucopenia, trombocitopenia, anemia ou doença cardíaca preexistente), sofosbuvir pode ser usado com simeprevir ou ribavirina durante 24 semanas.

Toxicidade

Efeitos colaterais comuns incluem dor de cabeça, fadiga, anemia e diarreia. Pancitopenia grave e depressão grave têm sido relatadas. Sofosbuvir é um substrato do transportador farmacológico P-gp, e fármacos que são potentes indutores da P-gp (p. ex., rifampicina ou hipérico) podem diminuir a concentração plasmática de sofosbuvir.

Resistência

O aparecimento de resistência durante o tratamento com sofosbuvir é extremamente raro.

Simeprevir

Simeprevir é um inibidor da protease que se liga ao NS3/4a de hepatite C.

Usos Clínicos

Simeprevir está atualmente autorizado para o tratamento da hepatite C crônica de genótipo 1 como terapia inicial para uso ou após o insucesso da terapia anterior com interferon. Simeprevir é dado por 12 semanas em combinação com PEG-interferon-alfa e ribavirina, seguido de PEG-interferon-alfa e ribavirina por mais 12 semanas (tratamento *virgem*) ou 36 semanas (não resposta prévia). Em pacientes não tratados, a resposta virológica é de cerca de 80%.[A16] Apesar de não ser tão eficaz como sofosbuvir, o simprevir é superior a outros inibidores da protease e se tornou a segunda linha terapêutica no genótipo 1 (aprovado pelo FDA) e do genótipo 4 (não aprovado pelo FDA) da hepatite C.

Toxicidade

Efeitos secundários dermatológicos (incluindo erupção cutânea, prurido e fotossensibilidade) e gastrointestinais são as reações adversas mais comuns.

Resistência

Resistência intrínseca da NS3 a simeprevir pode ser causada por polimorfismo Q80K. Os pacientes devem ser rastreados para a mutação de linha de base deste gene antes do início da terapia.

Boceprevir

Boceprevir é um inibidor da protease que se liga ao NS3/4a de hepatite C.

Usos Clínicos

Boceprevir está autorizado apenas para o tratamento do genótipo 1 em pacientes com doença hepática compensada.[5] É usado em combinação com PEG-interferon e ribavirina em pacientes *virgens* de tratamento, bem como pacientes que não tenham respondido adequadamente a PEG-interferon e ribavirina. O boceprevir não deve ser utilizado como monoterapia. Boceprevir é iniciado 4 semanas após o início da terapia com PEG-interferon e ribavirina, e a terapia de combinação é continuada durante um período adicional de 24 a 44 semanas com base na resposta virológica.[A17] Os indivíduos com nível de RNA do VHC indetectável nas semanas 8 e 24 podem ser considerados para uma duração mais curta do tratamento (28 semanas no total). Em pacientes com evidência de falha virológica (nível de RNA do VHC >100 UI/mL em 12 semanas de tratamento ou detectável na semana 24 do tratamento), o tratamento com todos os três fármacos deve ser interrompido. Devido à sua eficácia inferior, boceprevir não é considerado como terapia de primeira linha para a hepatite C.

Toxicidade

Efeitos colaterais comuns incluem fadiga, náuseas, tremores, alopecia e disgeusia. Os pacientes devem ser monitorados para efeitos secundários graves, como anemia e neutropenia, que ocasionalmente podem limitar a dose. Os pacientes que desenvolvem anemia em terapia de combinação incluindo boceprevir podem ser manejados através da redução da dose de ribavirina. Boceprevir é um potente inibidor do citocromo P-450 3A4/5, de modo que as interações fármaco-fármaco (incluindo de venda livre e contraceptivos orais) devem ser consideradas.

Resistência

A resistência ao boceprevir pode ocorrer em terapia. Como o boceprevir e telaprevir são estruturalmente semelhantes, as mutações de resistência cruzada podem emergir, e os pacientes não devem ser novamente tratados com outro inibidor da protease.

Telaprevir

Telaprevir foi previamente autorizado para o tratamento da infecção crônica pelo VHC, mas foi retirado do mercado em 2014.

Interferon Peguilado 2b e Ribavirina

Usos Clínicos

Nem a ribavirina nem o interferon devem ser utilizados como monoterapia para hepatite C. No genótipo 1, a combinação de PEG-interferon e ribavirina pode ser considerada em indivíduos sem tratamento prévio que não podem receber regimes livres de interferon, embora as taxas de resposta virológica sustentada sejam significativamente inferiores. Períodos mais longos de tratamento, de até 72 semanas, podem melhorar a resposta virológica.[A18] PEG-interferon e ribavirina devem ser administrados durante 24 semanas para os genótipos 2 e 3 de VHC e durante 48 semanas para os genótipos 4, 5 e 6 de VHC.

Toxicidade

Efeitos colaterais comuns da administração de interferon incluem sintomas de gripe (febre, calafrios, dor de cabeça, mal-estar), mas esses sintomas geralmente tornam-se menos graves com tratamentos repetidos. As principais toxicidades incluem supressão da medula óssea, especialmente granulocitopenia e trombocitopenia, que são geralmente reversíveis quando a terapia é descontinuada. Distúrbios neuropsiquiátricos podem ser manifestados por depressão, ansiedade, sonolência, confusão e alterações comportamentais. Outros efeitos secundários incluem profunda fadiga e anorexia, perda de peso, hipotireoidismo ou hipertireoidismo, alopecia e cardiotoxicidade com arritmias e cardiomiopatia reversível. Alguns efeitos colaterais (p. ex., hipotireoidismo) podem aparecer 1 ano ou mais após o tratamento ter terminado.

Ribavirina sistêmica é frequentemente associada com anemia hemolítica (em até 60% em algumas séries) e às vezes com alterações eletrolíticas, incluindo hipocalcemia e hipomagnesemia. Arritmias, prurido, erupção cutânea, náuseas e mialgia foram relatadas, assim como os efeitos secundários neurológicos, incluindo insônia e irritabilidade. A ribavirina pode ser gonadotóxica e teratogênica em humanos.

Considerações Especiais

Coinfecção com HIV/VHC pode ser tratada em simultâneo, mas o tratamento pode ser complicado por interações medicamentosas e toxicidade significativa.[6]Ledipasvir/sofosbuvir é considerado terapia de primeira linha. Ledipasvir pode aumentar os níveis de tenofovir, e esquemas para o HIV sem tenofovir devem ser considerados. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com dasabuvir terão interações com muitos fármacos antirretrovirais. Esse regime pode ser usado com a maioria dos inibidores de nucleosídeos e raltegravir, mas o uso de outros inibidores da protease, especialmente regimes potenciados com ritonavir, requer consulta com um especialista.

A didanosina antiviral de HIV (DDI [Cap. 388]) não deve ser utilizada com a ribavirina, porque os níveis de DDI e do seu metabólito ativo são aumentados quando administrada com ribavirina, podendo causar insuficiência hepática, neuropatia periférica grave, pancreatite e acidose lática. A zidovudina (azidotimidina ou [AZT]) administrada com ribavirina pode causar anemia neutropênica grave e a combinação não deve ser usada. Se a ribavirina for a terapia preferida, a suspensão de DDI e AZT deve ser considerada antes do início da ribavirina.

Antivirais para infecções por herpesvírus

Aciclovir e Valaciclovir

Aciclovir, que é um análogo acíclico do nucleosídeo guanosina, é convertido na sua forma ativa através de monofosforilação inicial por timidina quinase codificada por vírus (TK). Apesar de as células humanas normais possuírem TK, a afinidade de aciclovir pela TK viral é aproximadamente 200 vezes maior do que pela TK humana. O monofosfato é, então, submetido a duas fosforilações adicionais mediadas por enzima da célula hospedeira em trifosfato de aciclovir (trifosfato de acicloguanosina), que inibe, preferencialmente, a polimerase de DNA viral. As concentrações mais elevadas de forma ativada nas células infectadas e a sua afinidade pelas polimerases virais resultam em baixa toxicidade para as células normais do hospedeiro.

O valaciclovir é o pró-fármaco éster de L-valilo do aciclovir. A adição do éster de L-valilo promove uma maior absorção por via oral, após a qual o valaciclovir é convertido em aciclovir; o pró-fármaco fornece três a cinco vezes maior biodisponibilidade que o aciclovir oral.

Usos Clínicos

Aciclovir e valaciclovir (Tabelas 360-4 a 360-6) são usados principalmente para tratar infecções provocadas por vírus herpes simples (HSV [Cap. 374]) e vírus da varicela-zóster (VZV [Cap. 375]). Dependendo do país, o aciclovir está disponível em pomada tópica e creme, cápsulas orais e formulações intravenosas e oftálmicas. Valaciclovir está disponível apenas como uma cápsula por via oral.

Tabela 360-4

Antivirais para infecções por herpesvírus

INFECÇÃO VIRAL	FÁRMACO	VIA	DOSE USUAL NO ADULTO
VÍRUS HERPES SIMPLES			
Herpes genital			
Primeiro episódio	Aciclovir	VO	400 mg três vezes ao dia ou 200 mg 5 vezes ao dia por 7 a 10 dias
	Fanciclovir	VO	250 mg três vezes ao dia por 7 a 10 dias
	Valaciclovir	VO	1 g duas vezes ao dia por 7 a 10 dias
Recorrente	Aciclovir	VO	800 mg três vezes ao dia por 2 dias, ou 400 mg três vezes ao dia ou 200 mg 5 vezes ao dia por 5 dias
	Fanciclovir	VO	1.000 mg duas vezes ao dia por 2 doses
	Valaciclovir	VO	500 mg duas vezes ao dia por 3 dias ou 1 g/dia por 5 dias
Supressão	Aciclovir	VO	400 mg duas vezes ao dia ou 200 mg três vezes ao dia
	Fanciclovir	VO	250 mg duas vezes ao dia
	Valaciclovir	VO	500 mg/dia ou 1 g/dia (10 ou mais episódios/ano)
Herpes orolabial	Penciclovir a 1%	Tópico	Aplicar creme a cada 2 horas enquanto acordado, durante 4 dias
	Aciclovir a 5%	Tópico	Aplicar creme 5 vezes ao dia durante 4 dias
	Docosanol a 10%	Tópico	Aplicar creme 5 vezes ao dia até cura
	Valaciclovir	VO	2 g a cada 12 horas × 2 doses
	Aciclovir	VO	400 mg 5 vezes ao dia durante 5 dias
	Fanciclovir	VO	1.500 mg dose única
Doença mucocutânea	Aciclovir	IV	5 mg/kg/8 horas por 7 a 14 dias
	Aciclovir	VO	400 mg 5 vezes ao dia por 7 a 14 dias
	Valaciclovir	VO	500 mg ou 1 g duas vezes ao dia por 7 a 10 dias
Encefalite	Aciclovir	IV	10 mg/kg/8 horas por 10 dias
Neonatal	Aciclovir	IV	10 a 20 mg/kg/8 h por 14 a 21 dias
Ceratoconjuntivite	Trifluridina	Tópica	1 gota de solução a 1% a cada 2 h até 9 gotas ao dia
	Vidarabina	Tópica	Fita de 1,5 cm de pomada a 3% 5 vezes ao dia
HSV resistente ao aciclovir	Foscarnet	IV	40 mg/kg a cada 8 a 12 h até cura.
CITOMEGALOVÍRUS			
Retinite por CMV	Ganciclovir	IV	Indução: 5 mg/kg/12 h por 14 a 21 dias (manutenção: 5 mg/kg/dia)
	Valganciclovir	VO	Indução: 900 mg duas vezes ao dia por 21 dias (manutenção: 900 mg/dia)
	Cidofovir	IV	5 mg/kg uma vez por semana × 2, depois quinzenal (manutenção: 5 mg/kg a cada 2 semanas)
	Foscarnet	IV	60 mg/kg/8 h ou 90 mg/kg a cada 12 h por 14 a 21 dias (manutenção: 90-120 mg/kg diários)
	Fomivirsen	Intravítreo	330 μg a cada 2 semanas × 2, depois a cada 4 semanas (manutenção: 330 μg a cada mês)
Infecção HIV, colite ou esofagite por CMV	Ganciclovir	IV	5 mg/kg/12 h por 14 a 28 dias (até resolução sintomática)
Profilaxia (transplante)	Ganciclovir	IV	5 mg/kg/12 h por 7 a 14 dias, depois 5 mg/kg IV uma vez dia
	Valganciclovir	VO	900 mg diários
Profilaxia (infecção HIV avançada)	Ganciclovir	IV	5 mg/kg diários
VÍRUS VARICELA-ZÓSTER			
Varicela	Aciclovir	VO	800 mg quatro vezes ao dia por 5 dias
Varicela em hospedeiros imunocomprometidos	Aciclovir	IV	10 mg/kg/8 h por 7 a 10 dias
Herpes-zóster em hospedeiros imunocomprometidos	Aciclovir	IV	10 mg/kg/8 h por 7 a 10 dias
Herpes-zóster em hospedeiros normais	Aciclovir	VO	800 mg 5 vezes dia por 7 a 10 dias
	Valaciclovir	VO	1 g três vezes ao dia por 7 dias
	Fanciclovir	VO	500 mg três vezes ao dia por 7 dias

Tabela 360-5

Mecanismos de excreção e limiares de ajuste de dose

	PRINCIPAL VIA DE EXCREÇÃO	LIMIAR DE AJUSTE NA INSUFICIÊNCIA RENAL	AJUSTE NA INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA	AJUSTE NA OBESIDADE
Aciclovir IV	Renal	ClCr <50 mL/min	Sem ajuste	Dosagem por peso ideal
Aciclovir VO	Renal	ClCr <25 mL/min	Sem ajuste	Dosagem por peso ideal
Valaciclovir	Renal	ClCr <50 mL/min	Sem ajuste	Desconhecido
Fanciclovir	Renal	ClCr <60 mL/min	Sem ajuste	Desconhecido
Foscarnet	Renal	ClCr <1,4 mL/min/kg	Sem ajuste	Desconhecido
Ganciclovir IV	Renal	ClCr <70 mL/min	Sem ajuste	Desconhecido
Valganciclovir	Renal	ClCr <60 mL/min	Sem ajuste	Desconhecido
Cidofovir	Renal	ClCr <55 mL/min	Sem ajuste	Desconhecido

Tabela 360-6

Efeitos adversos significativos (AVISO DE "TARJA PRETA" DO FDA)

FÁRMACO	SINOPSE DA "TARJA PRETA"
Cidofovir	Comprometimento renal, incluindo insuficiência renal; reidratar e usar probenecida
	Neutropenia
	Pode ser carcinogênico e teratogênico e pode provocar hipospermia ou aspermia
Foscarnet	Nefrotoxicidade; reidratar
	Convulsões relacionadas com desequilíbrios hidroeletrolíticos
Ganciclovir	Neutropenia, anemia, trombocitopenia
	Pode ser carcinogênico e teratogênico e provocar hipospermia ou aspermia
Valganciclovir	Neutropenia, anemia, trombocitopenia
	Pode ser carcinogênico e teratogênico e provocar hipospermia ou aspermia

Aciclovir ou valaciclovir oral diminuem a duração dos sintomas em cerca de 50% e reduzem a duração da excreção viral em cerca de 90% em episódios iniciais de herpes genital. Dois ou 3 dias de terapia parecem ser suficientes para a herpes genital recorrente. Supressão crônica é altamente eficaz na redução de recidivas clínicas e virais, e o valaciclovir reduz o risco de transmissão de HSV genital entre parceiros heterossexuais a 48%.[A19] Para herpes labial, 1 dia de tratamento com valaciclovir oral melhora o tempo de cicatrização e reduz a dor, enquanto o aciclovir pomada não tem nenhum benefício clínico consistente.

Aciclovir parenteral está indicado para o tratamento inicial da infecção da mucosa ou cutânea por HSV em pacientes imunocomprometidos, infecções neonatais por HSV e infecções disseminadas ou invasivas de órgão em pacientes imunocompetentes. Uma troca subsequente para valaciclovir oral é possível em algumas circunstâncias. Altas doses de aciclovir parenteral é o tratamento de escolha para o tratamento de encefalite por HSV.

Aciclovir é também um tratamento eficaz de infecções de VZV, embora sejam necessárias doses mais elevadas do que para as infecções mucosas por VHS. Em adultos tratados dentro de 24 horas após o desenvolvimento de um exantema de varicela, o aciclovir diminui a gravidade da doença e o número de lesões, mas o valaciclovir oral pode ser mais eficaz do que o aciclovir oral. Aciclovir por via intravenosa está recomendado para o tratamento inicial de varicela e de zóster em hospedeiros imunocomprometidos. Tanto a quimioprofilaxia com aciclovir como a com valaciclovir reduzem a incidência do HSV recorrente em receptores de células estaminais e transplantes de órgãos sólidos, mas o valaciclovir é superior para a prevenção de doença por citomegalovírus (CMV).

Toxicidade

O aciclovir e o valaciclovir têm perfis de segurança excelentes e são geralmente bem tolerados. Efeitos colaterais comuns incluem náuseas, vômitos e dores de cabeça. Os principais efeitos adversos incluem toxicidade renal e disfunção do sistema nervoso central (SNC). A desidratação e a disfunção renal preexistentes predispõem aodesenvolvimento de insuficiência renal. Efeitos secundários neurológicos incluem tremor, mioclonia, confusão, letargia, agitação e alucinação. A disfunção renal predispõe ao desenvolvimento de neurotoxicidade. Neutropenia e outros sinais de toxicidade da medula óssea também foram relatados raramente.

Resistência Antiviral

Apesar do uso generalizado de aciclovir, o desenvolvimento de resistência por HSV em indivíduos imunocompetentes é incomum (prevalência <1%). No entanto, a resistência antiviral é mais elevada em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles com infecção por HIV (prevalência de 5%) ou transplantes de medula óssea (prevalência de até 30%). Infecções de VZV refratárias resistentes a fármacos podem ocorrer em pacientes altamente imunocomprometidos. Foscarnet ou cidofovir administrados por via intravenosa podem ser eficazes para infecções causadas por vírus resistente ao aciclovir.

Penciclovir e Fanciclovir

Penciclovir é um análogo de guanina acíclica que, ao contrário de aciclovir, não é um terminador de cadeia obrigatório e pode ser incorporado no DNA. Penciclovir é fosforilado por TK viral a monofosfato de penciclovir, que é depois convertido a trifosfato de penciclovir. O penciclovir demonstra atividade *in vitro* contra VZV e HSV comparável à do aciclovir. A biodisponibilidade do penciclovir após administração por via oral é menor que 2%. Em contraste, o fanciclovir é um pró-fármaco oral que é desacetilado e oxidado no fígado para formar penciclovir; a biodisponibilidade média do penciclovir é de 77% após a administração de fanciclovir.

Usos Clínicos

Penciclovir e fanciclovir são utilizados para tratar infecções por HSV e VZV. Penciclovir está disponível como um creme tópico e, em alguns países, como uma formulação intravenosa. O fanciclovir está disponível como uma cápsula.

Penciclovir tópico, o qual está aprovado para o tratamento da recorrência de HSV labial, reduz a dor e as lesões em cerca de 1 dia. Fanciclovir está aprovado para o tratamento de HSV labial recorrente e infecções genitais e para o herpes-zóster, e a sua eficácia é semelhante à do aciclovir ou do valaciclovir. O fanciclovir pode também ser utilizado para a terapia supressiva.

Toxicidade

Penciclovir tópico é bem tolerado; a maioria das reações adversas compreende irritação local e eritema leve. Os efeitos adversos do fanciclovir oral incluem dor de cabeça, tonturas, náuseas e diarreia.

Resistência Antiviral

Resistência ao penciclovir no HSV tem sido incomum em indivíduos imunocompetentes, mas, tal como a resistência ao aciclovir, é mais frequente em pacientes imunocomprometidos (2,1%). A maioria dos isolados HSV resistentes ao aciclovir tem resistência cruzada ao penciclovir.

Ganciclovir e Valganciclovir

O ganciclovir é um análogo desoxiguanosina acíclico com atividade antiviral contra vários vírus de herpes, incluindo HSV, VZV, CMV (Cap. 376), vírus Epstein-Barr (VEB [Cap. 377]) e herpesvírus humano 8. É muito mais ativo do que o aciclovir contra o CMV e VEB. A biodisponibilidade do ganciclovir oral é menor que 10%. Valganciclovir, o pró-fármaco L-valilo de ganciclovir, aumenta a biodisponibilidade do ganciclovir para aproximadamente 60% após a administração oral.

Usos Clínicos

O ganciclovir é disponível como uma cápsula por via oral, uma injeção parenteral e um implante ocular; valganciclovir só está disponível como comprimido. Ganciclovir e valganciclovir são eficazes para o tratamento da retinite por CMV, para a qual são comparavelmente ativos. Na ausência de reconstituição imunitária, terapia de supressão de longo prazo é necessária. Também são usados para doenças por CMV com risco de morte em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e outras condições de imunossupressão e para a prevenção de doença por CMV em pacientes transplantados. Para os pacientes imunocomprometidos com infecção invasiva de órgão por CMV, ganciclovir intravenoso fornece taxas de resposta clínica de 70% a 90%, embora as taxas de resposta sejam mais baixas para pneumonite por CMV após o transplante de células-tronco ou encefalite por CMV em pacientes com AIDS. Valganciclovir oral proporciona resultados em longo prazo semelhantes aos do ganciclovir por via intravenosa para o tratamento de doença por CMV.

Profilaxia em longo prazo com ganciclovir ou valganciclovir reduz a incidência de doença por CMV depois de transplante de órgão sólido e de células-tronco, mas essa terapia tem efeitos secundários substanciais, incluindo a supressão da medula óssea. Esses fármacos podem também ser utilizados como terapia preventiva para pacientes que têm viremia ou antigenemia por CMV. Na prevenção de doença por CMV, a terapia preferencial com valganciclovir pode ser igualmente eficaz em relação à profilaxia crônica com valaciclovir.

Toxicidade

O efeito adverso mais comum com ganciclovir e valganciclovir é a supressão da medula óssea, particularmente neutropenia e trombocitopenia, que ocorrem em até 50% dos pacientes que receberam ganciclovir intravenoso. Febre, edema, flebite, dor de cabeça, neuropatia, desorientação, náuseas, anorexia, erupção cutânea e mialgia também foram relatados com a terapia com ganciclovir. Implantes intravítreos de ganciclovir podem causar hemorragia vítrea e descolamento da retina.

Resistência Antiviral

A resistência ao ganciclovir secundária a mutações em CMV-quinase e, por vezes, a polimerase de DNA está relacionada com o tempo de exposição ao ganciclovir e ao grau de imunossupressão. A resistência pode ser associada com doença progressiva durante a utilização continuada do ganciclovir; foscarnet e cidofovir são tratamentos alternativos.

Cidofovir

O cidofovir, que é um derivado de fosfonato acíclico de citocina, é fosforilado na sua forma ativa difosfato por enzimas celulares hospedeiras. O difosfato de cidofovir inibe competitivamente a polimerase de DNA viral e a síntese de DNA viral. Apesar de uma curta meia-vida no soro, os efeitos antivirais são prolongados devido a concentrações intracelulares prolongadas do metabólito fosforilado.

Usos Clínicos

O cidofovir está disponível comercialmente como uma infusão intravenosa, e formulações experimentais incluíram gel tópico e intravítreo e injeções intralesionais. Cidofovir intravenoso está autorizado para o tratamento da retinite por citomegalovírus. Devido às suas toxicidades, é geralmente reservado para quando a terapia com ganciclovir ou foscarnet falha. Dados limitados sugerem que cidofovir por via intravenosa pode ser eficaz em outras infecções de CMV (pneumonite, gastroenterite), infecções por HSV resistentes a aciclovir ou foscarnet, certas formas de doença de papilomavírus humano, doenças de adenovírus invasivo em pacientes transplantados e possivelmente infecção pelo vírus BK em recipientes de transplante renal. Além disso, os dados *in vivo* e em animais sugerem eficácia do cidofovir contra a varíola, a vacínia, e a varíola dos macacos.

Toxicidade

Nefrotoxicidade relacionada com a dose, caracterizada pelo aumento da creatinina sérica, proteinúria e disfunção tubular, é o principal efeito colateral de cidofovir por via intravenosa. Hidratação adequada e probenecida por via oral concomitante reduzem o risco. Outros efeitos secundários comuns incluem diarreia, astenia, náuseas, vômitos, neutropenia, febre e erupção cutânea. Irite, alterações da pressão intraocular, perda de acuidade visual e uveíte foram relatadas com cidofovir intravenoso. Cidofovir intravítreo é eficaz, mas localmente tóxico.

Resistência Antiviral

A exposição contínua ao cidofovir não induz facilmente resistência, embora com pouca frequência tenha sido descrita resistência em HSV e CMV.

Foscarnet

Foscarnet é um análogo de pirofosfato, que atua como um inibidor não competitivo de muitas polimerases de RNA e DNA virais. Quando um nucleotídeo é incorporado em uma cadeia de DNA ou de RNA por uma polimerase, o pirofosfato é liberado. O foscarnet inibe diretamente polimerases virais sem fosforilação, de modo que HSV e VZV resistentes ao aciclovir e TK deficientes são suscetíveis a este agente.

Usos Clínicos

O foscarnet é tão eficaz como o ganciclovir para o tratamento da retinite por CMV em pacientes com AIDS, e a terapia de combinação com ganciclovir pode ser superior à monoterapia com qualquer um dos agentes para retinite recalcitrante. Para a doença de CMV extrarretinal, o foscarnet demonstrou eficácia semelhante à do ganciclovir. A escolha do agente pode ser ditada pelo perfil de efeitos colaterais. O foscarnet também é eficaz para o tratamento de infecções de HSV e VZV resistentes ao aciclovir.

Toxicidade

A nefrotoxicidade com azotemia e proteinúria é limitante de dose e ocorre em mais de um terço dos pacientes. A taxa de infusão lenta e hidratação salina reduzem o risco. Outros efeitos colaterais comuns incluem anemia (30% a 50% dos pacientes), granulocitopenia, diarreia, náuseas, vômitos, febre, convulsões, parestesias, dor de cabeça e úlceras genitais. Distúrbios eletrolíticos acentuados podem se desenvolver, incluindo hipofosfatemia, hipocalcemia, hipocalemia e hipomagnesemia. O foscarnet pode prolongar o intervalo QT e estar associado a arritmias cardíacas, incluindo taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e *torsades de pointes*.

Resistência Antiviral

O desenvolvimento de resistência do CMV ao foscarnet como resultado de mutações no gene da polimerase do DNA viral é incomum, exceto após administração prolongada. Em pacientes com AIDS com retinite, a resistência ao foscarnet é detectável em 13% dos pacientes aos 6 meses e em 37% aos 12 meses.

Fomivirsen

Fomivirsen é um oligonucleotídeo antissentido que inibe a replicação do CMV, está atualmente disponível como uma injeção intravítrea que é eficaz tanto para retinite de CMV recentemente diagnosticada como para retinite por CMV com falha na terapia habitual, embora faltem comparações diretas com outros agentes. Administração intravítrea de fomivirsen pode causar um aumento da pressão intraocular, irite, vitreíte e cataratas em 10% a 20% dos pacientes. Os corticosteroides tópicos podem ser úteis para o tratamento de alterações inflamatórias.

Docosanol

Docosanol, que é um álcool graxo saturado de 22 carbonos que inibe a penetração intracelular de vírus com invólucro lipídico, está aprovado como um creme para o tratamento de herpes labial. Aplicações tópicas frequentes mostraram reduções no tempo de cessação da dor e cura, mas falta comparação direta com outros agentes. Reação local, erupção cutânea e prurido são efeitos colaterais comuns.

Antivirais para infecções do vírus influenza

Antivirais atualmente aprovados para o tratamento da influenza (gripe) incluem dois inibidores da neuraminidase (oseltamivir e zanamivir) e dois adamantanes (amantadina e rimantadina) (Tabelas 360-7 e 360-8). A escolha do tratamento para a influenza deve ser ditada pelas cepas em circulação, resistência antiviral dentro

dessas cepas e perfis de efeitos colaterais.

Tabela 360-7

Antivirais para infecções por vírus influenza

VÍRUS	FÁRMACO	VIA	DOSE TERAPÊUTICA USUAL NO ADULTO
Vírus influenza A e B	Oseltamivir	VO	75 mg duas vezes ao dia por 5 dias
	Peramivir	IV	600 mg IV dose única
	Zanamivir	Inalatória	10 mg duas vezes ao dia por inalador durante 5 dias
Vírus influenza A	Amantadina	VO	100 mg duas vezes ao dia ou 200 mg diários por 5 dias
	Rimantadina	VO	100 mg duas vezes ao dia por 5 dias

Tabela 360-8

Mecanismos de excreção e limiares de ajuste de dose

	PRINCIPAL VIA DE EXCREÇÃO	LIMIAR PARA AJUSTE NA INSUFICIÊNCIA RENAL	AJUSTE NA INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA	AJUSTE ESPECIAL PARA IDOSOS
Amantadina	Renal	ClCr <50 mL/min	Sem ajuste	>65 anos: 100 mg diários
Rimantadina	Hepática e renal	ClCr <10 mL/min/1,72 m^2	100 mg diários	100 mg diários
Oseltamivir	Renal	ClCr <30 mL/min/1,72 m^2	Sem ajuste	
Peramivir	Renal	ClCr <50 mL/min	Sem ajuste	
Zanamivir	Renal	Sem ajuste	Sem ajuste	

Oseltamivir, Zanamivir e Peramivir (Inibidores da Neuraminidase)

Oseltamivir, zanamivir e peramivir são análogos do ácido siálico que inibem o vírus da influenza por interação competitiva com as neuraminidases dos vírus influenza A e B. Neuraminidase de influenza cliva resíduos de ácido siálico terminais e destrói os receptores reconhecidos pela hemaglutinina viral. Por esse mecanismo, os fármacos inibem a liberação de vírus a partir de células infectadas, impedindo assim agregados virais e a disseminação dentro do trato respiratório.

Oseltamivir é administrado oralmente na forma de pró-fármaco de fosfato, o qual é rapidamente absorvido e hidrolisado na forma ativa carboxilato de oseltamivir. A biodisponibilidade é superior a 75%. Por outro lado, a biodisponibilidade oral do zanamivir é deficiente, de modo que é fornecido como um pó inalado por via oral. Peramivir só está disponível como uma solução de infusão parenteral.

Usos Clínicos

Oseltamivir e zanamivir são eficazes para o tratamento e profilaxia de infecções agudas por influenza A e B. O tratamento precoce em adultos diminui a duração e a gravidade da doença e reduz complicações do trato respiratório inferior, o uso de antibióticos e, com o oseltamivir, reduz hospitalizações.[7,8] Em indivíduos ambulatoriais de baixo risco, o oseltamivir alivia os sintomas mais rapidamente do que o placebo e também diminui o risco de complicações respiratórias inferiores. No ambulatório, o tratamento com o oseltamivir esteve associado a uma redução significativa na mortalidade.[9] Zanamivir também é eficaz no alívio de sintomas e diminuição do risco de complicações respiratórias inferiores. Tanto zanamivir como oseltamivir também são altamente eficazes para a prevenção da influenza. Peramivir está autorizado como uma infusão IV de dose única para influenza não complicada. No entanto, como infusão diária em pacientes hospitalizados com influenza, sua eficácia é semelhante à do oseltamivir.[A20]

Toxicidade

Os efeitos colaterais mais comuns com oseltamivir são náuseas e vômitos. Eles também podem ser associados a dor de cabeça, exantema e possivelmente a níveis anormais de transaminases. Zanamivir é geralmente bem tolerado, mas foi relatado broncospasmo grave principalmente em pacientes com doença subjacente das vias aéreas. Os efeitos secundários mais comuns do peramivir são náuseas, diarreia e neutropenia leve.

Resistência Antiviral

Resistência ao oseltamivir pode ser preexistente (generalizada ou local) ou pode surgir durante a terapia. Em hospedeiros imunocomprometidos e possivelmente em indivíduos com H5N1 ou H1N1, o desenvolvimento de resistência está associado com o fracasso do tratamento. Resistência ao zanamivir é rara e ele retém a eficácia clínica contra as variantes mais comuns resistentes ao oseltamivir.

Amantadina e Rimantadina (Adamantanes)

A amantadina e rimantadina são aminas tricíclicas simétricas com atividade contra muitos vírus influenza A (Cap. 364). Ao inibirem a função de canal iônico da proteína M2 de influenza A, elas interferem no desencapsulamento do vírus e na liberação do genoma viral.

Usos Clínicos

A amantadina e a rimantadina diminuem a duração e severidade da infecção descomplicada pelo vírus influenza A por cepas sensíveis, se forem iniciadas dentro dos primeiros 2 dias após o início dos sintomas, mas é duvidoso que reduzam o risco de complicações. Ambos os fármacos são formulados para administração oral e a amantadina também apresenta uma formulação de xarope pediátrico. Nos últimos anos, aumentos significativos na resistência antiviral em isolados de comunidade têm limitado a utilidade desses fármacos.

Quando os vírus suscetíveis à adamantina estão circulando, tanto a rimantadina quanto a amantadina são eficazes quando são usadas para a profilaxia (em geral 66% da média para rimantadina e 74% para a amantadina). Apesar da profilaxia, infecções subclínicas podem ainda se desenvolver e desencadear respostas imunes que protegem contra vírus antigenicamente relacionados.

Toxicidade

A amantadina provoca efeitos colaterais no SNC em 10% a 30% dos adultos jovens saudáveis que tomam a dose-padrão de adulto de 200 mg/dia; a frequência é significativamente menor com a rimantadina. Efeitos colaterais neuropsiquiátricos incluem ansiedade, nervosismo, insônia e, em particular nos idosos ou naqueles com insuficiência renal, alucinações, confusão, desorientação e psicose ou coma. A amantadina (ou menos frequentemente a rimantadina) está associada com um risco aumentado de convulsões. Ambos os fármacos provocam efeitos secundários gastrointestinais. Hipotensão ortostática ocorre em 1% a 5%. Efeitos colaterais anticolinérgicos, incluindo boca seca, ocorrem em receptores de amantadina.

Resistência Antiviral

Mutações pontuais em M2 conferem resistência de alto nível para esses medicamentos e tornam-nos ineficazes. Tais variantes resistentes emergem normalmente durante o tratamento e são transmissíveis. Os vírus H1N1 e H3N2 atualmente em circulação são altamente resistentes a adamantanes.

Outros antivirais

Ribavirina

A ribavirina é um nucleosídeo de purina com atividade antiviral contra alguns vírus de DNA e de muitos vírus de RNA, incluindo vírus influenza A e B, parainfluenza, coronavírus incluindo síndrome respiratória do Oriente Médio (Cap. 366), sarampo (Cap. 367), vírus sincicial respiratório (VSR [Cap. 362]), retrovírus (Cap. 378), arenavírus tais como vírus de Lassa (Cap. 381), e alguns hantavírus (Cap. 381).

Usos Clínicos

A administração em aerossol de ribavirina tem sido usada para tratar a bronquiolite e pneumonia por VSR em crianças e para infecções por influenza A e B. Foi observadp um benefício limitado com a ribavirina oral em influenza não complicada. Aerossol de ribavirina combinada com imunoglobulina intravenosa, particularmente com o anticorpo monoclonal anti-VSR palivizumabe, parece reduzir a mortalidade de infecção por VSR em receptores de transplante de medula óssea e outros pacientes altamente imunodeficientes.

Ribavirina sistêmica reduz a mortalidade associada à febre de Lassa e à febre hemorrágica asiática (coreana) com síndrome renal (Cap. 381), embora não reduza a mortalidade em pacientes com síndrome cardiopulmonar associada a hantavírus. Parece ter atividade na febre hemorrágica de Crimeia-Congo e em infecções pelo vírus Nipah. A ribavirina é frequentemente recomendada como tratamento de febres hemorrágicas de etiologia desconhecida ou secundária a arenavírus ou buniavírus no caso de estes vírus serem usados como armas biológicas.

Dada a amplitude da atividade da ribavirina contra muitos vírus, muitas vezes ela é usada para doenças infecciosas emergentes (p. ex., síndrome respiratória aguda grave [SARS] e síndrome respiratória do Oriente Médio [MERS]). No entanto, as concentrações necessárias para demonstrar a eficácia em culturas de células e modelos animais podem ser significativamente mais elevadas do que pode ser obtido em humanos. Portanto, é necessário ter cautela quando se sugere a ribavirina como tratamento dessas doenças.

Imiquimod

Imiquimod e o composto relacionado resiquimod são modificadores da resposta imune tópicos que carecem de efeitos antivirais diretos. Em vez disso, estes agentes induzem a ativação de células imunitárias (monócitos, macrófagos, células *natural killer*) para produzir citocinas antivirais, particularmente interferon-α e fator de necrose tumoral-α.

O imiquimod em forma de creme tópico está aprovado para o tratamento de condiloma acuminado (Cap. 373). Em imunocompetentes, o imiquimod leva ao desaparecimento por completo das verrugas em 37% a 52% dos pacientes. É administrado como um creme tópico três vezes por semana durante um máximo de 16 semanas e lavado 6 a 10 horas após a aplicação.

Os efeitos colaterais são principalmente locais e incluem eritema, irritação, sensibilidade e (menos frequentemente) erosão. Os efeitos colaterais geralmente desaparecem com a interrupção do fármaco.

Referência de Grau A

A1. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2008;359:2442–2455.

A2. Kim YJ, Sinn DH, Gwak GY, et al. Tenofovir rescue therapy for chronic hepatitis B patients after multiple treatment failures. *World J Gastroenterol*. 2012;18:6996–7002.

A3. Patterson SJ, George J, Strasser SI, et al. Tenofovir disoproxil fumarate rescue therapy following failure of both lamivudine and adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B. *Gut*. 2011;60:247–254.

A4. Shim JH, Suh DJ, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in patients with chronic hepatitis B resistant to both lamivudine and adefovir or to lamivudine alone. *Hepatology*. 2009;50:1064–1071.

A5. Tsai MC, Lee CM, Chiu KW, et al. A comparison of telbivudine and entecavir for chronic hepatitis B in real-world clinical practice. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:696–699.

A6. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003;348:800–807.

A7. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003;348:808–816.

A8. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351:1521–1531.

A9. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2009;136:486–495.

A10. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370:1889–1898.

A11. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370:1879–1888.

A12. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370:1483–1493.

A13. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014;370:1983–1992.

A14. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1878–1887.

A15. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014;370:1993–2001.

A16. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384:403–413.

A17. Poordad F, McCone Jr J, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1195–1206.

A18. Sarrazin C, Schwendy S, Moller B, et al. Improved responses to pegylated interferon alfa-2b and ribavirin by individualizing treatment for 24-72 weeks. *Gastroenterology*. 2011;141:1656–1664.

A19. Corey L, Wald A, Patel R, et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med*. 2004;350:11–20.

A20. Ison MG, Hui DS, Clezy K, et al. A clinical trial of intravenous peramivir compared with oral oseltamivir for the treatment of seasonal influenza in hospitalized adults. *Antivir Ther*. 2013;18:651–661.

Referências Gerais

1. Halegoua-De Marzio D, Hann HW. Then and now: the progress in hepatitis B treatment over the past 20 years. *World J Gastroenterol*. 2014;20:401–413.
2. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013;381:468–475.
3. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;60:392–420.
4. AASLD, IDSA, IAS–USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. http://www.hcvguidelines.org; Accessed January 21, 2015.
5. Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology*. 2014;146:1176–1192.
6. Naggie S, Sulkowski MS. Management of patients coinfected with HCV and HIV: a close look at the role for direct-acting antivirals. *Gastroenterology*. 2012;142: 1324-1334 e1323.
7. Muthuri SG, Myles PR, Venkatesan S, et al. Impact of neuraminidase inhibitor treatment on outcomes of public health importance during the 2009-2010 influenza A(H1N1) pandemic: a systematic review and meta-analysis in hospitalized patients. *J Infect Dis*. 2013;207:553–563.
8. Santesso N, Hsu J, Mustafa R, et al. Antivirals for influenza: a summary of a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7(suppl 2):76–81.
9. Viasus D, Pano-Pardo JR, Pachon J, et al. Timing of oseltamivir administration and outcomes in hospitalized adults with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection. *Chest*. 2011;140:1025–1032.

Resfriado comum

Ronald B. Turner

Definição

O resfriado comum é uma síndrome respiratória superior caracterizada por rinorreia e obstrução nasal, frequentemente acompanhada por garganta inflamada, espirros e tosse. Essa síndrome viral está entre as enfermidades mais comuns da humanidade.

Os Patógenos

Os rinovírus provocam pelo menos metade de todos os casos de resfriado comum. Os rinovírus, que são vírus RNA que infectam o epitélio respiratório, são há muito conhecidos como vírus do resfriado comum, mas também são causas importantes de exacerbações de bronquite crônica e de asma. Dados mais recentes sugerem que os rinovírus podem ser associados com bronquiolite em crianças pequenas.

Coronavírus (Cap. 366), vírus parainfluenza (Cap. 363), vírus sincicial respiratório (VSR [Cap. 362]), metapneumovírus,[1] adenovírus (Cap. 365) e vírus influenza (Cap. 364) também podem provocar o resfriado comum (Tabela 361-1). Os bocavírus foram recentemente associados com o resfriado comum, mas esses vírus também são frequentemente isolados dos sujeitos-controle saudáveis, portanto seu papel como patógenos é incerto. Os patógenos bacterianos como o *Bordetella pertussis* (Cap. 313) e os estreptococos do grupo A (Cap. 290) são ocasionalmente associados com rinorreia, mas essas enfermidades em geralmente são facilmente distinguíveis do resfriado comum.

Tabela 361-1

Vírus associados com o resfriado comum

GRUPO DO VÍRUS	TIPOS ANTIGÊNICOS	PORCENTAGEM DOS CASOS
Rinovírus	>100	40-50
Coronavírus	5	10-15
Vírus parainfluenza	5	5
Vírus sincicial respiratório	2	5
Vírus influenza	3	25-30
Adenovírus	47	5-10
Metapneumovírus	2	5
Outros vírus: enterovírus, bocavírus		

De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles açnd Practice of Infectious Diseases.* 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010:810.

Epidemiologia

A incidência dos resfriados comuns diminui com a idade, de, pelo menos, seis episódios por ano em crianças pequenas para aproximadamente dois episódios por ano em adultos. A incidência da doença é mais alta em adultos que têm exposição ocupacional ou doméstica a crianças e em crianças que frequentam creches. O resfriado comum ocorre o ano todo em climas temperados, mas apresenta um aumento substancial entre o início do outono e o final da primavera. Essa "temporada" de resfriado comum consiste em surtos sequenciais provocados por diferentes vírus respiratórios. Em climas tropicais, os resfriados ocorrem o ano todo sem uma época específica.

Biopatologia

Os patógenos respiratórios são propagados de pessoa para pessoa pelo contato direto com indivíduos ou objetos contaminados, por aerossóis de partículas grandes ou por aerossóis de partículas pequenas. Os rinovírus podem ser transmitidos por contato direto, mas dados recentes sugerem um papel de outros mecanismos.[2] O VSR (Cap. 362) pode ser propagado por contato direto ou aerossóis de partículas grandes e o influenza (Cap. 364) pode ser propagado por aerossóis de partículas pequenas.

Independentemente da rota de propagação, o resfriado comum é iniciado pela infecção do epitélio. Influenza e adenovírus produzem um dano evidente no epitélio respiratório. Rinovírus e VSR, por outro lado, têm pouco ou nenhum impacto detectável no epitélio. Seja qual for a fisiopatologia, todos os vírus estimulam uma resposta inflamatória não específica do hospedeiro que parece ser responsável por muitos dos sintomas associados com o resfriado comum.

A obstrução nasal do resfriado comum parece resultar, principalmente, do fluxo sanguíneo nasal aumentado e do acúmulo de sangue na capacitância vascular do nariz. O aumento na secreção nasal associado com o resfriado comum também pode contribuir para a obstrução nasal. A rinorreia é resultado de permeabilidade vascular elevada com extravasamento de soro nas secreções nasais. A produção elevada de muco contribui para o aumento das secreções durante os últimos estágios da enfermidade.

Múltiplos fatores podem desempenhar um papel na patogênese da tosse. A tosse pode estar relacionada com infecção das vias respiratórias inferiores, irritação dos receptores das vias respiratórias superiores com reatividade da via respiratória mediada neurologicamente, ou gotejamento pós-nasal levando à irritação faríngea.

O risco de infecção após a exposição aos vírus respiratórios é dependente, principalmente, da presença de anticorpos neutralizantes específicos. As respostas dos anticorpos para os rinovírus, adenovírus e vírus influenza são protetoras contra a infecção subsequente. A frequência de infecção com esses vírus é resultado da grande quantidade de sorótipos distintos do rinovírus e adenovírus e da capacidade dos vírus influenza de comportar-se como se houvesse múltiplos sorótipos de vírus, em virtude da mutação rápida dos antígenos apresentados na superfície do vírus. Os vírus parainfluenza, o VSR e os metapneumovírus não produzem imunidade protetora, portanto a reinfecção é comum, embora o anticorpo preexistente modere a gravidade da doença.

A deficiência de ligação lectina-manose está associada a um aumento da incidência de resfriados comuns nas crianças pequenas. A proteção devida a essa resposta inata pode tornar-se menos importante à medida que a criança se expõe a uma variedade de infecções e desenvolve imunidade específica. Os polimorfismos que aprimoram as respostas inflamatórias das citocinas podem estar associados à enfermidade respiratória mais grave.

Manifestações clínicas

A incubação do resfriado comum geralmente é curta, variando de 2 a 8 dias, embora os adenovírus possam ter uma incubação de até 13 dias. Dor ou irritação de garganta é frequentemente relatada como a primeira manifestação. O espirro também é um sintoma inicial comum. A obstrução nasal e a rinorreia desenvolvem-se rapidamente e, ao segundo ou terceiro dia após o início da enfermidade, são os sintomas mais incômodos. A tosse em geraldesenvolve-se posteriormente na enfermidade e, com frequência, é o sintoma mais inconveniente depois que o resfriado se resolve. O resfriado comum geralmente persiste por até 1 semana, embora aproximadamente 25% possam durar até 2 semanas.

Os achados físicos são limitados ao trato respiratório superior. O aumento da secreção nasal com frequência é evidente para o examinador. Alteração na cor ou na consistência das secreções é comum durante o curso da doença e não é indicativa de sinusite ou superinfecção bacteriana.

Diagnóstico

O diagnóstico diferencial dos resfriados comuns inclui doenças não infecciosas, bem como outras infecções do trato respiratório superior. A rinite alérgica (Cap. 251) tem um conjunto de sintomas semelhante ao do resfriado comum, embora a presença de coceira no nariz ou na conjuntiva sugira doença alérgica. A maioria dos pacientes sabe diferenciar essas enfermidades.

O envolvimento dos sínus está presente em resfriados não complicados e a sinusite bacteriana sobreposta (Cap. 426) é difícil de diferenciar do resfriado comum.[3] Rinorreia que persiste sem melhora por mais de 10 dias pode sugerir a presença de sinusite bacteriana, que irá responder a antibióticos.

Exames laboratoriais de rotina não são úteis para o diagnóstico e tratamento do resfriado comum. Embora os patógenos virais associados com o resfriado comum possam ser detectados por cultura, detecção de antígenos, reação em cadeia de polimerase ou métodos sorológicos, esses exames são de pouca utilidade, exceto se houver possibilidade de instituir tratamento com agente antiviral.

Tratamento

A terapia antiviral específica geralmente não é útil para o tratamento do resfriado comum. Os inibidores de neuraminidase, oseltamivir e zanamivir (Cap. 360), exercem um efeito modesto sobre as infecções pelo vírus influenza, porém a dificuldade em distinguir esse vírus dos outros patógenos do resfriado comum e a necessidade para iniciar o tratamento no começo da enfermidade — para um benefício máximo — são limitações práticas para o uso desses agentes em infecções respiratórias superiores. A terapia antibacteriana não é benéfica no tratamento do resfriado comum.

O manejo do resfriado comum se baseia em medicamentos sintomáticos. Por exemplo, uma combinação de acetaminofeno, clorfeniramina e fenilefrina (um agonista adrenérgico) é segura e eficaz no tratamento dos sintomas do resfriado comum.[A1] [A2] No entanto, é preferível utilizar terapias específicas dirigidas apenas a sintomas específicos de um adulto, como obstrução nasal, rinorreia ou dor de garganta, de modo a evitar os efeitos colaterais de medicamentos desnecessários.

Congestão nasal

Tanto os agentes adrenérgicos tópicos como os orais (Tabela 361-2) são descongestionantes nasais eficazes. Embora a comparação direta não tenha sido feita no resfriado comum, normalmente é aceito que os agentes tópicos de venda livre, como a xilometazolina intranasal, são mais eficazes do que os medicamentos orais para congestão nasal. O uso prolongado dos agentes adrenérgicos tópicos deve ser evitado para prevenir o desenvolvimento de um efeito rebote quando o medicamento é interrompido. A absorção sistêmica de oximetazolina e xilometazolina raramente está associada à bradicardia, hipotensão e coma. Os efeitos colaterais sistêmicos dos agentes adrenérgicos orais são estimulação do sistema nervoso central, hipertensão e palpitações. Os anti-histamínicos não têm efeito sobre a congestão nasal.

Tabela 361-2

Tratamentos para o resfriado comum

MEDICAMENTO	DOSE E DURAÇÃO	EFEITOS COLATERAIS
Agentes adrenérgicos tópicos: oximetazolina	2 a 3 *sprays* de solução a 0,05% a cada 12 h conforme necessário por até 3 dias	Efeito rebote com congestão nasal após o uso prolongado Dor em ferroada ou queimação nasal
Agentes adrenérgicos orais: pseudoefedrina	60 mg a cada 4 a 6 h até 240 mg/dia conforme necessário para a congestão nasal	Insônia, agitação
Anti-histamínicos: clorfeniramina	4 mg via oral a cada 4 a 6 h até 24 mg/dia conforme necessário pra rinorreia ou espirros	Sedação
Anticolinérgicos: brometo de ipratrópio	2 *sprays* por narina de solução a 0,06% a cada 6 a 8 h conforme necessário para rinorreia	Ressecamento nasal

Rinorreia

O tratamento de rinorreia é feito, principalmente, por bloqueio do estímulo colinérgico da secreção glandular. O brometo de ipratrópio intranasal reduz a rinorreia nos resfriados em 22% a 31%, quando comparado com o placebo.[A3] Os efeitos colaterais mais comuns do ipratrópio intranasal são a irritação nasal e o sangramento.

Os anti-histamínicos de primeira geração (sedativos) reduzem a rinorreia em aproximadamente 25% em comparação com o placebo.[A4] Essas observações, a ausência de histamina nas secreções da maioria dos indivíduos com resfriado e a semelhança da resposta ao ipratrópio e anti-histamínicos de primeira geração sugerem que qualquer efeito dos anti-histamínicos sobre a rinorreia está relacionado com suas propriedades anticolinérgicas, e não anti-histamínicas. Os principais efeitos colaterais associados ao uso de anti-histamínicos são sedação e ressecamento dos olhos, boca e nariz.

Tosse

A tosse durante os resfriados é produzida por diversos mecanismos diferentes e o tratamento deve ser direcionado para a causa subjacente mais provável (Caps. 83 e 429). Se a tosse for provocada por obstrução nasal ou gotejamento pós-nasal, ela pode responder ao tratamento com um anti-histamínico ou uma combinação de anti-histamínico com descongestionante.[A5] Se tosse persistente resultar de doença da via respiratória reativa induzida por vírus ou de infecção viral das vias respiratórias inferiores, os pacientes podem beneficiar-se com terapia broncodilatadora (Cap. 87). A tosse que persiste após a resolução de outros sintomas do resfriado ou que persiste em associação com a rinorreia não remitente pode ser resultado de sinusite e pode responder à terapia com antibióticos (Cap. 426). A supressão da tosse inespecífica com codeína ou bromidrato de dextrometorfan não é eficaz e os expectorantes como a guaifenesina não são agentes antitussígenos eficientes.

Sintomas relacionados com a dor

Os agentes anti-inflamatórios não esteroides são eficazes para a dor de garganta, dor de cabeça, dor de ouvido e mialgias, mas não aliviam a congestão nasal, rinorreia ou tosse.[A6]

Outros medicamentos

O zinco é um inibidor da protease do rinovírus 3C (essencial para a replicação do vírus). No entanto, o zinco não tem um efeito antiviral significativo em doses que podem ser utilizadas para o tratamento e não mostrou nenhum efeito ou, no máximo, um efeito relativamente modesto na redução da gravidade do resfriado comum.[A7]Esse benefício incerto também deve ser visto à luz dos efeitos colaterais do zinco. As pastilhas orais de zinco podem ser associadas à dor na boca e náusea ocasional, ao passo que o zinco intranasal pode provocar irritação nasal.

A equinácea não demonstrou benefícios na redução dos sintomas do resfriado comum em diversos estudos.[A8] Dada a variação nos produtos de equinácea, é possível que seus preparos com diferentes perfis fitoquímicos possam ser úteis. Entretanto, o acúmulo de evidências sugere que é prudente assumir que a equinácea não é benéfica até que seja demonstrado efeito positivo no tratamento do resfriado comum. Os antibióticos não são úteis, mesmo em pacientes com rinorreia purulenta, e podem causar efeitos adversos.[A9]

Prevenção

A quimioprofilaxia ou imunoprofilaxia geralmente não é disponível para o resfriado comum. A imunização ou quimioprofilaxia para influenza (Cap. 364) pode ser útil para a prevenção de resfriados causados por esse patógeno. Entretanto, os vírus influenza são responsáveis somente por uma pequena proporção dos resfriados. A vitamina C, mesmo em doses elevadas, não é benéfica. Outras intervenções não farmacológicas tidas como profilaxias eficazes para o resfriado comum, porém de benefícios não comprovados, incluem zinco, vitamina E, equinácea, *ginseng*, exercícios e lavagem das mãos. A lavagem das mãos e os exercícios têm benefícios inegáveis para a saúde em geral e podem se recomendados independentemente da escassez de evidências específicas para a prevenção do resfriado comum. Outras intervenções, embora provavelmente seguras, não possuem benefícios palpáveis e simplesmente contribuem com os gastos de atendimento médico desnecessário relacionados com o resfriado comum.

Prognóstico

O resfriado comum, geralmente, não tem muito significado médico. Contudo, essas enfermidades são frequentemente complicadas por otite média (Cap. 426) ou sinusite (Cap. 426), que podem ser resultado direto da infecção viral ou podem ocorrer em função de uma superinfecção bacteriana. As exacerbações de asma (Cap. 87) e de bronquite crônica (Cap. 88) também são complicações importantes do resfriado comum.

Referência de Grau A

A1. De Sutter AI, van Driel ML, Kumar AA, et al. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2: CD004976.

A2. Picon PD, Costa MB, da Veiga Picon R, et al. Symptomatic treatment of the common cold with a fixed-dose combination of paracetamol, chlorpheniramine and phenylephrine: a randomized, placebo-controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2013;13:556.

A3. AlBalawi ZH, Othman SS, Alfaleh K. Intranasal ipratropium bromide for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6: CD008231.

A4. Sutter AI, Lemiengre M, Campbell H, et al. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;3: CD001267.

A5. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11: CD001831.

A6. Kim SY, Chang YJ, Cho HM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6: CD006362.

A7. Science M, Johnstone J, Roth DE, et al. Zinc for the treatment of the common cold: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2012;184:E551–E561.

A8. Barrett B, Brown R, Rakel D, et al. Echinacea for treating the common cold: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;153:769–777.

A9. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6: CD000247.

Referências Gerais

1. Panda S, Mohakud NK, Pena L, et al. Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen. *Int J Infect Dis*. 2014;25:45–52.
2. Turner RB, Fuls JL, Rodgers ND. Effectiveness of hand sanitizers with and without organic acids for removal of rhinovirus from hands. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:1363–1364.
3. Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54:e72–e112.

No Brasil

Estudo sobre a etiologia das doenças respiratórias em profissionais de saúde, em São Paulo, mostrou que os rinovírus eram responsáveis por 37,7% e o vírus da influenza por 12,3% das infecções respiratórias de vias aéreas superiores. Não foi demonstrada sazonalidade nas infecções por rinovírus, e 19,3% dos profissionais haviam sido vacinados contra influenza no período de estudo.

Outro estudo, realizado em Fortaleza, Ceará, mostrou que mais de 92% dos pacientes que procuram serviços de saúde com infecções respiratórias agudas têm outras doenças respiratórias que não a pneumonia. Adicionalmente, observa-se que a incidência de doenças respiratórias é mais elevada em crianças abaixo de um ano e de um a quatro anos, com taxas de incidência de 115,7 e 516,2/1.000, respectivamente.

Em estudo de base populacional realizado em São Paulo, entre 2008 e 2009, com 1.185 crianças e adolescentes, 7,3% da amostra relataram bronquite aguda, 22,6% rinite e 15,3% sinusite. A ocorrência dessas condições esteve associada à idade, à etnia e às condições de moradia.

Bibliografia

Bellei, et al. Influenza and Rhinovirus infection among Health-Care Workers. *Respirology*. 2007;12:100–103.

Façanha MCP, Ciarlini A. Doenças respiratórias agudas em serviço de saúde entre 1996-2001, Fortaleza. Ceará. *Revista de Saúde Pública*. 2004;38:346–350.

Sousa CA, et al. Respiratory diseases and associated factors: population-based study in São Paulo 2008-2009. *Revista de Saúde Pública*. 2012;46:16–25.

Vírus sincicial respiratório

Edward E. Walsh

Definição

O vírus sincicial respiratório (VSR), que causa surtos anuais no inverno em climas temperados, é a causa mais importante de bronquiolite e pneumonia em lactentes jovens, uma causa comum de doença em crianças mais velhas e adultos jovens, e pode ser grave em pessoas idosas, adultos com doença cardiopulmonar subjacente e no gravemente imunocomprometido.[1]

O Patógeno

VSR é um vírus de cadeia simples com envelope de RNA, da família Paramyxoviridae, gênero *Pneumovirus*; está relacionado com o metapneumovírus humano. As duas principais glicoproteínas transmembranares (G, proteína de ligação; F, proteína de fusão) transportam epítopos neutralizantes, e duas proteínas não estruturais (NS1 e NS2) bloqueiam a atividade antiviral de interferons tipo I, ao passo que uma forma segregada de G portadora de quimiocina CX3C pode modular respostas imunitárias. Dois dos principais grupos de vírus (A e B), cada um com múltiplos genótipos, são distinguíveis.

Epidemiologia

Nos Estados Unidos, as epidemias começam no sul no final do outono, movem-se para o norte e têm um pico em fevereiro e março, nos climas mais frios.[2] Em áreas tropicais, o VSR pode ocorrer durante todo o ano, com picos durante a estação chuvosa. O VSR provoca anualmente cerca de 100.000 hospitalizações e é responsável por 60% das bronquiolites e 25% dos casos de pneumonia em crianças. A mortalidade é rara nos Estados Unidos (<400 mortes por ano), mas as mortes são substancialmente maioresem países subdesenvolvidos.[3] Cerca de metade dos recém-nascidos é infectada no seu primeiro inverno e todos até os 2 anos de idade. O VSR é transmitido principalmente pelo contato direto com fômites de grandes partículas de secreções respiratórias, mais que por aerossolização de partículas pequenas.

Entre 1% e 3% das infecções primárias resultam em hospitalização, mas estado socioeconômico mais baixo, aglomeração, prematuridade subjacente, anomalias cardíacas congênitas, displasia broncopulmonar e imunossupressão estão associados a maior risco de doença grave. A doença grave também está associada com polimorfismos específicos nas regiões promotoras de genes de citocinas. A hospitalização é mais frequente entre as idades de 1 e 6 meses, atingindo um máximo nos 2 meses de idade com uma taxa de 25,9 por 1.000 crianças.[4] No entanto, a maioria das crianças hospitalizadas compreende lactentes saudáveis sem fatores de risco identificáveis. O encargo global do VSR em crianças dos 0 aos 6 meses de idade é de 132 consultas, 55 atendimentos de emergência e 17 hospitalizações por 1.000. A reinfecção ocorre com frequência durante toda a vida, embora a doença subsequente seja menos grave e a hospitalização menos frequente, exceto para pessoas com condições cardíacas ou pulmonares subjacentes.

Embora muitas vezes não seja considerada em adultos, a infecção por VSR é comum e pode ser grave no idoso.[5,6] Em um estudo britânico, o VSR foi responsável por 17% das doenças respiratórias em pessoas com mais de 45 anos que recorrem a cuidados médicos em ambulatório, e um estudo holandês recente calculou que a mortalidade associada ao VSR entre as pessoas de 65 anos ou mais é aproximadamente 90% da mortalidade da influenza A e maior que o dobro da mortalidade da influenza B.[7] Em dois estudos recentes dos EUA, a infecção por VSR foi implicada em 6% a 10% das hospitalizações por sintomas pulmonares agudos no inverno em idosos residentes na comunidade, números que são semelhantes aos da gripe.[8,9]

Biopatologia

O vírus, mais frequentemente, entra através do nariz ou olhos e depois se espalha a partir da parte superior para o trato respiratório inferior. Achados patológicos incluem uma infiltração linfocítica peribronquiolar com edema, obstrução e necrose. Bronquiolite com múltiplas áreas de atelectasia e pneumonia com infiltração intersticial de células mononucleares, bem como alvéolos preenchidos por edema e necrose, desenvolvem-se nos pacientes infectados.

Manifestações clínicas

Crianças têm sintomas respiratórios superiores de hiperemia conjuntival, secreção nasal mucopurulenta, tosse e febre baixa após um período de incubação de 2 a 8 dias. A otite média (Cap. 426) é com frequência associada com infecção bacteriana secundária. Depois de vários dias, os sintomas do trato respiratório inferior aparecem em 25% a 50% das crianças, com tosse, sibilos, taquipneia e utilização de musculatura acessória à medida que a doença progride. Sibilos expiratórios, roncos e estertores finos são os achados mais comuns no exame pulmonar. Apneia súbita pode se desenvolver nas crianças mais jovens. Hiperinsuflação e pneumonite intersticial difusa são os achados radiográficos mais frequentes. A excreção de vírus em títulos elevados dura de 7 a 10 dias, embora os imunocomprometidos possam excretar vírus durante 1 mês ou mais tempo, mesmo quando assintomáticos. A coinfecção com outros vírus respiratórios ocorre em até 30% dos pacientes, mas, em geral, não é clinicamente perceptível ou definitivamente associada a uma doença mais grave.

Adultos com VSR normalmente começam com sintomas respiratórios superiores, mas muitos pacientes têm sintomas respiratórios inferiores, principalmente sibilos. A excreção de vírus em baixo título muitas vezes persiste durante 10 dias ou mais. Em idosos, taxas de ataque de VSR são de 3% a 5% ao ano; sibilos são mais comuns do que com influenza (Cap. 364), enquanto a febre é menos comum. Em idosos frágeis ou em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou insuficiência cardíaca subjacente, pode se desenvolver doença grave. As taxas de ataque em surtos em abrigos são em média de 10% a 15%, com crepitações e sibilos evidentes em um terço dos pacientes e pneumonia confirmada radiologicamente em cerca de 10%. A incidência exata de superinfecção bacteriana em adultos hospitalizados é desconhecida, mas pode variar de 15% a 40%, à semelhança do que é observado com a g influenza.

A infecção por VSR tem sido documentada em até 10% dos receptores de transplante de medula óssea (Cap. 178), pacientes com leucemia aguda (Cap. 183) e receptores de transplante de coração/pulmão (Caps. 82 e 101) durante os meses de inverno.[10] Sintomas respiratórios superiores levam a sintomas do trato respiratório inferior em cerca de 30% dos pacientes.

Diagnóstico

Nos lactentes, um diagnóstico presuntivo é sugerido por sintomas típicos durante a estação epidêmica, mas o diagnóstico muitas vezes não é considerado em adultos. O diagnóstico pode ser feito por reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR), que é o teste de escolha e tem elevadas sensibilidade e especificidade. A cultura viral, a qual pode demorar até 10 dias, tem uma sensibilidade de apenas cerca de 75%.

Em adultos, a cultura viral tem baixa sensibilidade (30%), enquanto RT-PCR detecta infecção em três quartos dos casos de cultura negativa que são soropositivos, utilizando soro agudo e convalescente. Devido à muito baixa sensibilidade, a detecção de antígeno por imunofluorescência e ensaio imunoenzimático não é útil em adultos, mesmo se imunocomprometidos. Em pacientes imunocomprometidos, radiografias de tórax demonstram um infiltrado intersticial e alveolar difuso. Um indício clínico útil para a existência de VSR é a presença frequente de sinusite radiologicamente comprovada. Sintomas do trato respiratório superior distinguem essa doença da pneumonia por citomegalovírus (Cap. 376).

Tratamento

O tratamento para a maioria das crianças é sintomático e geralmente limitado à hidratação e suplementação de oxigênio.[11] Não se demonstrou que broncodilatadores sejam eficazes, embora sejam usados ocasionalmente. Da mesma forma, não foi demonstrado benefício com glicocorticoides na maioria dos estudos. Ribavirina inalada (20 mg/mL de solução administrada por aerossol durante 6 horas, três vezes por dia durante 3 a 5 dias, ou 60 mg/mL durante 2 horas três vezes por dia) pode ser benéfica para crianças de alto risco para a doença grave e naquelas que estão gravemente doentes, embora os ensaios clínicos não tenham demonstrado benefício para a maioria das crianças.

Não existe nenhum estudo controlado por placebo dos efeitos da ribavirina inalada em adultos com doença grave por VSR, mas a evidência sugere benefício em adultos imunocomprometidos com pneumonia por VSR (2 g a 60 mg/mL durante 5 a 10 dias), especialmente se iniciado antes do desenvolvimento de sintomas respiratórios inferiores.[12]

Alguns estudos que utilizaram a terapia de anticorpo (o anticorpo monoclonal de palivizumabe, 15 mg/kg dose única, ou imunoglobulina policlonal) combinado com ribavirina inalada sugerem benefício no tratamento da pneumonia por VSR em adultos imunossuprimidos, embora não tenham sido realizados estudos randomizados conclusivos.[13] Um novo inibidor da entrada de VSR por via oral demonstrou ser promissor na redução da carga viral.[14] Pode-se desenvolver superinfecção bacteriana, com *Streptococcus pneumoniae* (Cap. 289) e *Haemophilus influenzae* (Cap. 300) sendo os organismos mais frequentes. Para tais pacientes, tratamento antimicrobiano apropriado (Cap. 97) é obrigatório.

Prevenção

A adesão aos princípios de controle de infecção-padrão (p. ex., luvas, jalecos, lavagem frequente das mãos) reduz substancialmente a propagação nosocomial. Não há vacina disponível. Anticorpo monoclonal VSR humanizado parenteral

(palivizumabe, 15 mg/kg mensal durante a época de VSR) tem demonstrado benefício quando administrado profilaticamente a grupos infantis específicos de alto risco.[A1] Profilaxia com palivizumabe em crianças prematuras tardias saudáveis (gestação de 32 a 35 semanas) também pode reduzir sibilos posteriores em 50% durante o primeiro ano de vida.[A2]

Prognóstico

Infecção por VSR em adultos gravemente imunocomprometidos, tais como receptores de transplante de medula óssea (Cap. 178) e aqueles com leucemia aguda (Cap. 183) submetidos a quimioterapia citotóxica, pode compreender uma taxa de mortalidade de 60% quando se desenvolve pneumonia.[15] Linfopenia (<100/μL) e alta dose de irradiação total do corpo estão associadas a doença mais grave, mas a progressão para pneumonia é muito incomum em pacientes com uma contagem absoluta de linfócitos acima de 1.000/μL. Nos receptores de transplante de pulmão, síndrome de bronquiolite obliterante pode ocorrer em 10% a 50% dos pacientes como uma sequela tardia da infecção por VSR.

A mortalidade é rara em crianças saudáveis, mas pode chegar a 37% em crianças com distúrbios cardíacos. Em crianças, uma associação entre bronquiolite grave e asma subsequente continua por ser explicada. Em crianças normais e adultos saudáveis, o resultado é geralmente bom.

Referência de Grau A

A1. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, et al. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD006602.

A2. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368:1791–1799.

Referências Gerais

1. Meng J, Stobart CC, Hotard AL, et al. An overview of respiratory syncytial virus. *PLoS Pathog*. 2014;10:e1004016.
2. Tang JW, Loh TP. Correlations between climate factors and incidence–a contributor to RSV seasonality. *Rev Med Virol*. 2014;24:15–34.
3. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1545–1555.
4. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*. 2013;132:e341–e348.
5. Widmer K, Zhu Y, Williams JV, et al. Rates of hospitalizations for respiratory syncytial virus, human metapneumovirus, and influenza virus in older adults. *J Infect Dis*. 2012;206:56–62.
6. Volling C, Hassan K, Mazzulli T, et al. Respiratory syncytial virus infection-associated hospitalization in adults: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2014;14:665.
7. van Asten L, van den Wijngaard C, van Pelt W, et al. Mortality attributable to 9 common infections: significant effect of influenza A, respiratory syncytial virus, influenza B, norovirus, and parainfluenza in elderly persons. *J Infect Dis*. 2012;206:628–639.
8. Falsey AR, Becker KL, Swinburne AJ, et al. Bacterial complications of respiratory tract viral illness: a comprehensive evaluation. *J Infect Dis*. 2013;208:432–441.
9. Seo S, Campbell AP, Xie H, et al. Outcome of respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease in hematopoietic cell transplant recipients receiving aerosolized ribavirin: significance of stem cell source and oxygen requirement. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:589–596.
10. Kim YJ, Guthrie KA, Waghmare A, et al. Respiratory syncytial virus in hematopoietic cell transplant recipients: factors determining progression to lower respiratory tract disease. *J Infect Dis*. 2014;209:1195–1204.
11. Chu HY, Englund JA. Respiratory syncytial virus disease: prevention and treatment. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;372:235–258.
12. Shah DP, Ghantoji SS, Shah JN, et al. Impact of aerosolized ribavirin on mortality in 280 allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients with respiratory syncytial virus infections. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:1872–1880.
13. Bawage SS, Tiwari PM, Pillai S, et al. Recent advances in diagnosis, prevention, and treatment of human respiratory syncytial virus. *Adv Virol*. 2013;2013:595768.
14. DeVincenzo JP, Whitley RJ, Mackman RL, et al. Oral GS-5806 activity in a respiratory syncytial virus challenge study. *N Engl J Med*. 2014;371:711–722.
15. Shah DP, Ghantoji SS, Ariza-Heredia EJ, et al. Immunodeficiency scoring index to predict poor outcomes in hematopoietic cell transplant recipients with RSV infections. *Blood*. 2014;123:3263–3268.

No Brasil

O vírus sincicial respiratório tem sido encontrado com grande frequência em nosso meio, principalmente entre crianças. Em estudo prospectivo realizado com 407 crianças com infecção respiratória aguda, em 2008, na região Nordeste do Brasil, o VSR foi identificado em 37% das amostras. Outro estudo, realizado com 47 idosos com infecção respiratória aguda entre 2002 e 2003, em Botucatu, São Paulo, mostrou prevalência menor, de 2%, de VSR e metapneumovírus.

Bibliografia

Patrícia GM, et al. Viral and atypical bacterial detection in acute respiratory infection in children under five years. *PLoS One*. 2011;6:e18928.

Watanabe AS. Viral etiology among the elderly presenting acute respiratory infection during the influenza season. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2011;44:18–21.

Doença viral parainfluenza

Geoffrey A. Weinberg

Kathryn M. Edwards

Definição

Os vírus humanos parainfluenza (hPIVs) são causas importantes de um amplo espectro de doenças respiratórias. Em lactentes e crianças jovens, produzem infecções agudas dos tratos respiratórios superior e inferior que vão desde o resfriado comum (Cap. 361) e otite média (Cap. 426) até laringotraqueobronquites (crupe) graves, bronquiolite e pneumonia (Cap. 97). Em crianças mais velhas e adultos, infecções com hPIV são geralmente limitadas ao trato respiratório superior (Cap. 96), embora os indivíduos imunocomprometidos possam desenvolver insuficiência respiratória fatal.

O Patógeno

Os hPIVs são vírus de RNA encasulados, não segmentados, de cadeia simples, que pertencem a dois gêneros na família Paramyxoviridae. Os membros dessa família incluem também o vírus sincicial respiratório (VSR [Cap. 362]), metapneumovírus humano (Cap. 361), vírus do sarampo (Cap. 367), o vírus da caxumba (Cap. 369), vírus Hendra e Nipah, e os vírus patogênicos animais da doença de Newcastle, cinomose e da peste bovina. O genoma hPIV codifica seis proteínas estruturais. A hemaglutinina-neuraminidase (HN) e proteínas de fusão (F), que estão expostas no envelope lipídico de duas camadas em torno do complexo do nucleocapsídeo de RNA helicoidal, medeiam tanto a adesão a glicoproteínas que contêm ácido siálico do hospedeiro como a penetração do vírus em células de mamífero suscetíveis.[1] Essas proteínas têm mantido sua estabilidade antigênica por muitos anos, ao contrário da mudança que deriva da hemaglutinina e neuraminidase do vírus da influenza. Os quatro sorótipos de hPIV são chamados tipos 1 a 4, incluindo dois subgrupos (A e B) do vírus tipo 4.

Os hPIVs replicam-se nas células epiteliais ciliadas que revestem o trato respiratório na sua superfície luminal. Esse tropismo seletivo é consistente com a ausência de doença invasiva ou viremia no hospedeiro imunocompetente. Formação de sincícios, que é observada em culturas celulares virais e nos pulmões de pacientes imunocomprometidos com pneumonia grave, não parece ser importante nas infecções típicas dos indivíduos anteriormente saudáveis.

Epidemiologia

Os hPIVs são onipresentes, com uma distribuição geográfica mundial. Sua transmissão é principalmente por fômites de grandes partículas através de um contato estreito pessoa a pessoa. A atividade do vírus parainfluenza exibe padrões tanto endêmicos como epidêmicos, com cada sorótipo favorecendo diferentes faixas etárias e síndromes clínicas distintas, mas com sobreposição suficiente para impedir o diagnóstico específico com base exclusivamente em motivos clínicos e epidemiológicos.

A infecção primária com hPIV ocorre no início da infância.[2,3] Dos vírus parainfluenza, o tipo 3 (hPIV-3) geralmente infecta crianças primeiramente, tanto que 50% a 67% das crianças demonstram evidência sorológica de infecção no primeiro ano de idade. Em seguida, os vírus parainfluenza 1 e 2 (hPIV-1 e hPIV-2, respectivamente) mais comumente infectam crianças entre 2 e 5 anos de idade. O vírus parainfluenza 4 (hPIV-4) menos comumente causa infecções respiratórias sintomáticas; em alguns estudos, o hPIV-4 é encontrado com mais frequência em coinfecção viral com outros patógenos.[4]

Até o início dos anos 1960, o hPIV-1 causou doença anual endêmica nos Estados Unidos. Nas últimas décadas, no entanto, hPIV-1 tem sido associado a surtos bienais no outono de anos ímpares. Infecções com hPIV-2 seguem em grande medida esse mesmo padrão curioso, mas ocorrem com muito menos frequência do que as infecções com hPIV-1. Infecções com hPIV-3 mantiveram-se endêmicas ao longo de todo o ano, com picos no final da primavera. O período de incubação para todos os sorótipos de hPIV é entre 3 e 6 dias em adultos infectados experimentalmente, mas as infecções naturais em crianças têm períodos de incubação de 2 a 4 dias.

Os hPIVs perdem apenas para VSR como a causa de infecções respiratórias agudas dos tratos superior e inferior em crianças nos Estados Unidos. Em um estudo de base populacional de crianças menores de 5 anos hospitalizadas com febre ou infecção do trato respiratório aguda, 7% das crianças tiveram infecção hPIV confirmada por laboratório (por cultura celular e técnicas de amplificação molecular), em comparação com 19% com VSR e 6% com influenza A ou B. A taxa de

hospitalização por infecção com hPIV em crianças menores de 5 anos foi de 1,02 por 1.000 crianças por ano. Extrapolando para toda a população dos Estados Unidos, estes dados sugerem que aproximadamente 23.000 hospitalizações anuais com hPIV ocorrem em crianças menores de 5 anos. As taxas de serviço de emergência e consultas médicas atribuíveis a infecções com hPIV em crianças pequenas são 10 a 50 vezes maiores do que as taxas de hospitalização. Além disso, a imunidade à infecção com hPIV não é completa nem durável, de modo que as crianças mais velhas e adultos podem apresentar infecção sintomática, levando por vezes a consultas e hospitalizações.

Manifestações clínicas

Infecção Primária

A doença associada à infecção primária com hPIV varia de acordo com a idade e o sorótipo viral. Condições médicas subjacentes, tais como comprometimento cardiopulmonar e doenças imunológicas, aumentam a severidade da doença. Grandes estudos de coorte e de famílias longitudinais demonstraram que as infecções com hPIV são responsáveis por cerca de 65% do crupe, 20% a 40% das infecções respiratórias inferiores, e 20% de infecção respiratória superior em crianças jovens. A maioria das crianças tem infecção primária com hPIV no momento em que entram na escola primária. Assim, embora hPIV também provoque infecções respiratórias em adultos, estas são reinfecções, em vez de infecções primárias (ver adiante). Em geral, hPIV-1 e hPIV-2 são mais comumente associados com crupe, enquanto a infecção com hPIV-3 muitas vezes apresenta-se como uma doença febril indiferenciada, bronquiolite ou pneumonia.

A infecção normalmente começa com sinais e sintomas respiratórios superiores, como coriza, rinorreia, faringite sem adenopatia cervical, e febre baixa. Os sintomas, que normalmente persistem durante 3 a 5 dias, podem ser imprevisíveis e resultar em insuficiência respiratória súbita. Cerca de 15% a 25% das crianças infectadas desenvolvem sinais de crupe ou progridem para doença do trato respiratório inferior (p. ex., bronquiolite, pneumonia) indistinguível da infecção por VSR.

Crupe é caracterizado por uma tosse forte rouca com estridor inspiratório notável, dispneia e insuficiência respiratória. Esses sintomas, que são geralmente espasmódicos, resultam de inflamação e edema subglóticos. Pontualmente, estridor grave pode se desenvolver e tornar difícil a diferenciação de epiglotite causada por *Haemophilus influenzae* tipo b (Cap. 300), embora a epiglotite seja muito menos comum nos Estados Unidos desde que a vacinação universal Hib se tornou rotina em 1990.

O crupe é muito raro em adultos, mas tem sido associado com hPIV em casos isolados. Epiglotite é vista com mais frequência em adultos, porém é mais comumente associada com estafilococos ou infecção estreptocócica. Epiglotite é uma emergência médica para pacientes de todas as idades e deve ser distinguida de crupe para permitir aplicação de terapia adequada, incluindo entubação de emergência das vias aéreas (Cap. 429). Para os pacientes que se acredita terem uma via aérea estável o suficiente para permitir a radiografia urgente em vez de traqueostomia de emergência, as diferenças entre essas duas entidades são claramente demonstradas nas radiografias laterais do pescoço, nas quais o edema subglótico e estreitamento são vistos no crupe, e o edema da epiglote é visto na epiglotite (Figs. 363-1 e 363-2). Crianças com bronquiolite ou pneumonia causadas por hPIV têm tosse, estertores e sibilos associados a hipoxia, e suas radiografias de tórax muitas vezes exibem aprisionamento aéreo.

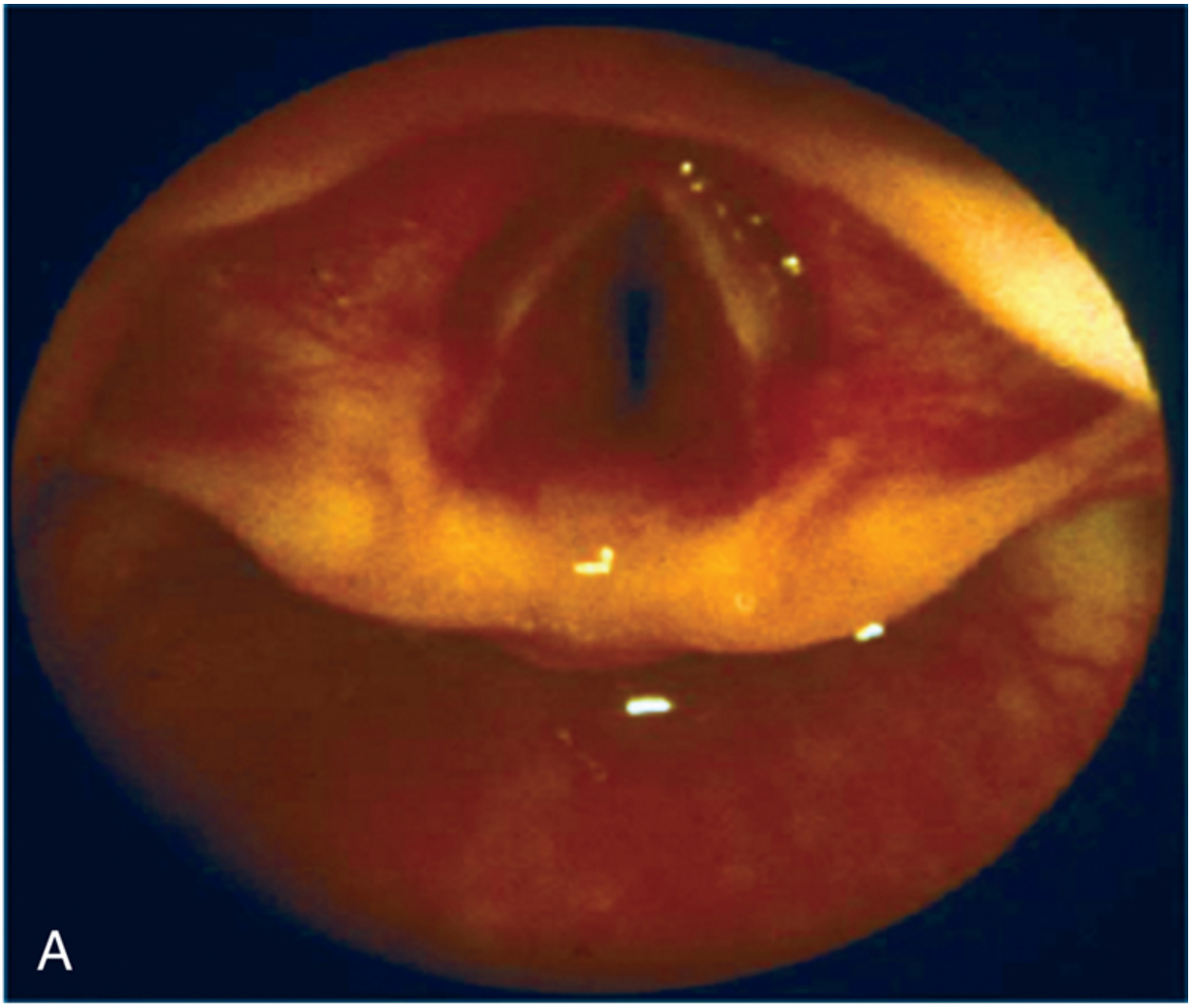
A

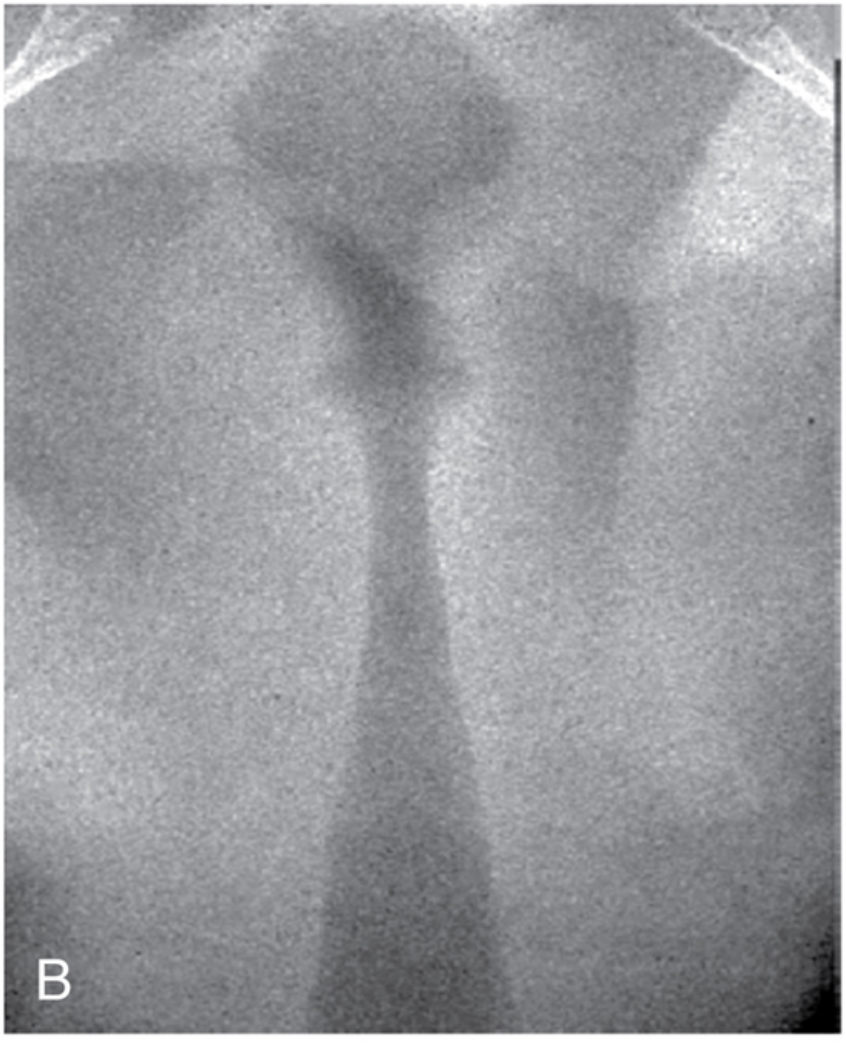
B

FIGURA 363-1 Edema subglótico.
A, Visão endoscópica do edema subglótico no crupe viral. **B**, A apresentação radiológica do edema subglótico no crupe viral, causando estenose (“sinal de campanário”) da sombra traqueal, em comparação com (**C**) uma sombra traqueal normal. (De Hammer J. Acquired upper airway obstruction. *Paediatr Respir Rev.*2004;5:25-33.)

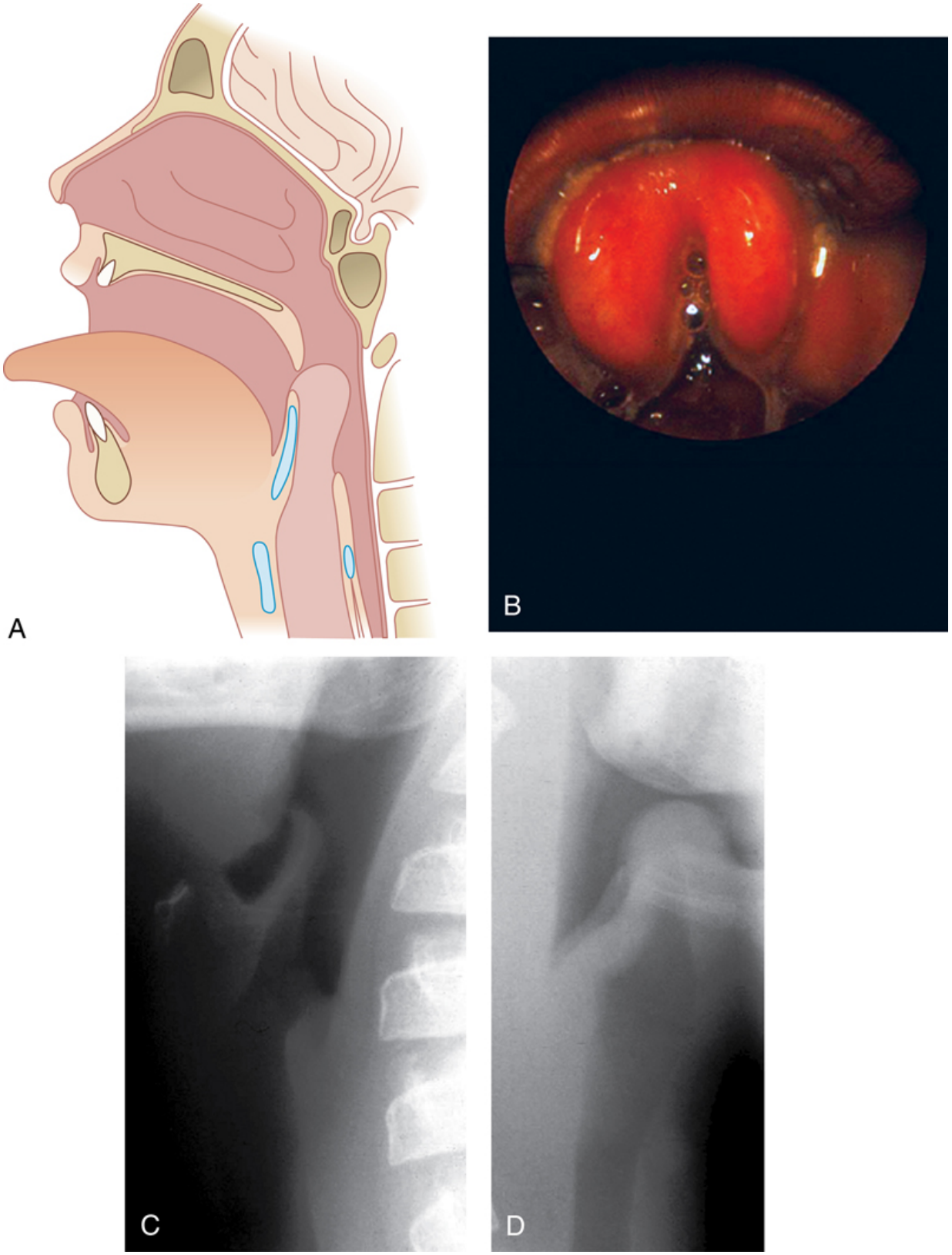

FIGURA 363-2 Epiglotite.
Visão esquemática (**A**) e endoscópica (**B**) de epiglotite. **C**, Radiografias laterais do pescoço típicas de uma criança normal e (**D**) de uma criança com epiglotite ("sinal de polegar" da epiglote edemaciada) são exibidas. (De Hammer J. Acquired upper airway obstruction. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5:25-33.)

Reinfecção

Reinfecção com hPIV é menos grave e, normalmente, provoca coriza em crianças normais e adultos. A reinfecção com hPIV é estimada em 1% a 15% de todas as doenças respiratórias agudas em adultos, a maioria das quais está presente com infecções do trato respiratório superior simples.[5] No entanto, como com o VSR, alguns adultos podem desenvolver doença grave que requer hospitalização e até mesmo suporte ventilatório. Em tais pacientes, febre, tosse, dispneia e sibilos são comuns. Alterações radiográficas, principalmente infiltrado lobar ou intersticial, são vistos em mais de 50% dos adultos hospitalizados com infecção por hPIV.

Pacientes Idosos e Imunocomprometidos

Surtos de infecção com hPIV em lares podem incluir uma alta incidência de pneumonia, assim como infecções com hPIV muitas vezes causam pneumonia grave em crianças imunodeprimidas e adultos. Entre os residentes idosos saudáveis de instalações de cuidados em longo prazo, infecções com hPIV são tão comuns como infecções causadas por vírus influenza A, vírus influenza B ou VSR. Dez por cento das crianças e 2% a 7% dos adultos com leucemia ou receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas desenvolvem infecções com hPIV, com cerca de 90% destas devido a hPIV-3.[6-8] Embora 80% a 90% das infecções com hPIV entre os pacientes com doença maligna sejam adquiridas na comunidade, surtos hospitalares têm ocorrido mesmo em unidades de transplante de células-tronco.

Cerca de 25% dos receptores de transplante de células-tronco infectados com hPIV desenvolvem doença respiratóriainferior, principalmente nos primeiros 100 dias após o transplante, quando linfopenia e neutropenia são mais pronunciadas. Os fatores de risco mais fortes identificados para infecção por hPIV nesse cenário são neutropenia, linfopenia, doença mais grave e o uso de corticoides, especialmente em doses mais elevadas. Febre, tosse, dispneia e expectoração são os sintomas mais comuns. A coinfecção com *Aspergillus* (Cap. 339) e outros agentes patogênicos tem sido relatada em receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas, bem como pneumonia.

Diagnóstico

Embora hPIV possa ser suspeitado por motivos clínicos e epidemiológicos, o diagnóstico específico requer isolamento do vírus ou a detecção do antígeno viral ou RNA em secreções respiratórias. Ensaios de reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR) são altamente sensíveis e específicos para o diagnóstico. Em alternativa, culturas de células de rim de macaco ou células de rim embrionário humano podem ser utilizadas para fazer crescer o vírus, com efeitos citopáticos detectados em 5 a 10 dias (exceto para hPIV-4, que requer até 3 semanas). Testes rápidos de imunofluorescência direta ou indireta são menos sensíveis do que a cultura, mas ainda são usados em muitos laboratórios clínicos.

O diagnóstico definitivo de infecção parainfluenza em adultos, até mesmo por RT-PCR, pode ser mais difícil do que em crianças, presumivelmente porque menos vírus é excretado em adultos parcialmente imunes. No entanto, o vírus geralmente pode ser recuperado a partir das secreções nasofaríngeas ou lavado broncoalveolar em receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas com pneumonia.

Tratamento

O tratamento antiviral específico da infecção com hPIV não está disponível atualmente. Ribavirina em aerossol tem atividade *in vitro* contra hPIV e está aprovada para utilização na infecção por VSR. Embora ela tenha demonstrado alguns benefícios em crianças e adultos imunocomprometidos com pneumonia grave por hPIV, mesmo quando administrada por via intravenosa com imunoglobulina concomitante, alguns especialistas prescrevem ribavirina em aerossol ou intravenosa, com ou sem a imunoglobulina intravenosa, a pacientes imunocomprometidos com doença grave.

Para as crianças previamente saudáveis com crupe, o conforto geral, que geralmente significa sentar no colo de um dos pais ou cuidador, é amplamente recomendado.[9] O ar umidificado (vapor) tem repetidamente demonstrado não ter benefício e, na verdade, está associado a efeitos adversos, incluindo ansiedade, dificuldade com a monitoração cardiorrespiratória e contaminação bacteriana e fúngica dos umidificadores de vapores quentes e frios. O oxigênio pode ser dado com a extremidade do tubo perto do nariz e da boca (oxigenoterapia "de passagem").

Crianças com crupe leve a moderado (i.e., sem estridor ou significativa tiragem em repouso, ou com estridor e tiragem intercostal mas sem agitação) podem tomar dexametasona por via oral, 0,6 mg/kg de peso corporal, e ser observadas; caso melhorem, elas podem ter alta para casa.[A1] Crianças com crupe grave (estridor, tiragem intercostal e agitação) podem beneficiar-se de oxigenoterapia "de passagem", epinefrina racêmica inalada (0,05 mL/kg de peso corporal de uma solução a 2,25% de epinefrina racêmica para nebulização, até uma dose máxima de 0,5 mL) ou L-epinefrina nebulizada (0,5 mL/kg de 1:1.000 L-epinefrina, até uma dose máxima de 5 mL) e dexametasona concomitante.[A2] As crianças devem ser internadas no hospital se não houver melhora clínica significativa depois de várias horas de observação e tratamento.

Dexametasona por via oral é tão eficaz quanto a dexametasona intramuscular ou budesonida nebulizada e mais fácil de administrar. Corticosteroide diminui a necessidade de hospitalização e reavaliações de urgência, a duração da permanência tanto nos serviços de emergência como após a admissão hospitalar, e a necessidade de entubação. Em geral, não há razões para instituir a terapia antibiótica ou terapia broncodilatadora de curta ação em crianças com crupe.

Terapias experimentais para a infecção com hPIV incluem medidas inespecíficas e também específicas. A inalação de heliox (mistura de hélio e oxigênio) pode diminuir o trabalho respiratório e melhorar a troca gasosa em crianças com crupe moderado a grave, mas dados de ensaios clínicos controlados adequadamente ainda não estão disponíveis.[10] O novo agente antiviral DAS181, uma proteína de fusão sialidase com atividade contra ambos os vírus, influenza e

parainfluenza, tem mostrado efeitos benéficos em alguns adultos com infecção grave com hPIV e está neste momento sob ensaios clínicos.[11]

Prevenção

Os ensaios clínicos de vacinas vivas atenuadas de hPIV estão em curso. Duas abordagens têm sido feitas para produzir vacinas intranasais vivas atenuadas de hPIV-3. Uma abordagem tem sido a de atenuar um isolado hPIV-3 por repetidas passagens a temperatura fria e manipulação por tecnologia recombinante. Uma segunda tem sido a utilização de um relacionado mas avirulento PIV-3 bovino como um suporte em que se inserem genes hPIV-3 para produzir uma vacina atenuada de vírus quimérico.[12]Outro candidato a vacina em estudo utiliza o vírus quimérico bovino-humano PIV-3, mas com um gene de VSR adicional inserido no genoma do vírus da vacina, numa tentativa de prevenir ambas as infecções comuns em crianças jovens.[13]

Prognóstico

Em crianças saudáveis, a mortalidade após infecção por hPIV é inferior a 0,1%. Em comparação, a mortalidade após pneumonia pelo hPIV em pacientes submetidos a transplante de células-tronco alcança 10% a 30%.[14]

Referência de Grau A

A1. Russell KF, Liang Y, O'Gorman K, et al. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;1: CD001955.

A2. Bjornson C, Russell K, Vandermeer B, et al. Nebulized epinephrine for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10: CD006619.

Referências gerais

1. Schomacker H, Schaap-Nutt A, Collins PL, et al. Pathogenesis of acute respiratory illness caused by human parainfluenza viruses. *Curr Opin Virol*. 2012;2:294–299.
2. Morgan OW, Chittaganpitch M, Clague B, et al. Hospitalization due to human parainfluenza virusassociated lower respiratory tract illness in rural Thailand. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7:280–285.
3. Weinberg GA, Hall CB, Iwane MK, et al. Parainfluenza virus infection of young children: estimates of the population-based burden of hospitalization. *J Pediatr*. 2009;154:694–699.
4. Frost HM, Robinson CC, Dominguez SR. Epidemiology and clinical presentation of parainfluenza type 4 in children: a 3-year comparative study to parainfluenza types 1-3. *J Infect Dis*. 2014;209:695–702.
5. Schmidt AC, Schaap-Nutt A, Bartlett EJ, et al. Progress in the development of human parainfluenza virus vaccines. *Expert Rev Respir Med*. 2011;5:515–526.
6. Srinivasan A, Wang C, Yang J, et al. Parainfluenza virus infections in children with hematologic malignancies. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:855–859.
7. Chemaly RF, Hanmod SS, Rathod DB, et al. The characteristics and outcomes of parainfluenza virus infections in 200 patients with leukemia or recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2012;119:2738–2745.
8. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis*. 2013;56:258–266.
9. Bjornson CL, Johnson DW. Croup in children. *CMAJ*. 2013;185:1317–1323.
10. Moraa I, Sturman N, McGuire T, et al. Heliox for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD006822.
11. Chalkias S, Mackenzie MR, Gay C, et al. DAS181 treatment of hematopoietic stem cell transplant patients with parainfluenza virus lung disease requiring mechanical ventilation. *Transpl Infect Dis*. 2014;16:141–144.
12. Englund JA, Karron RA, Cunningham CK, et al. Safety and infectivity of two doses of live-attenuated recombinant cold-passaged human parainfluenza type 3 virus vaccine rHPIV3cp45 in HPIV3-seronegative young children. *Vaccine*. 2013;31:5706–5712.
13. Bernstein DI, Malkin E, Abughali N, et al. Phase 1 study of the safety and immunogenicity of a live, attenuated respiratory syncytial virus and parainfluenza virus type 3 vaccine in seronegative children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:109–114.
14. Seo S, Xie H, Karron RA, et al. Parainfluenza virus type 3 Ab in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: factors influencing post-transplant Ab titers and associated outcomes. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49:1205–1211.

No Brasil

Em nosso meio, a prevalência dos vírus parainfluenza é considerável. O Brasil conta com um Sistema de Vigilância de Influenza por meio do qual são coletadas amostras de secreção em unidades-sentinela distribuídas em 58 municípios em todos os estados da Federação (www.portal.saude.gov.br).

Influenza

Frederick G. Hayden

Definição

A influenza (gripe) é uma doença viral respiratória febril aguda que geralmente ocorre em surtos anuais de gravidade variável e por vezes em epidemias mundiais (pandemias) e como infecções zoonóticas esporádicas. Os vírus da influenza infectam o trato respiratório, são altamente contagiosos e, normalmente, produzem sintomas sistêmicos proeminentes no início da doença. Infecção por influenza causa várias síndromes clínicas em adultos, incluindo resfriados não febris comuns (Cap. 361), faringite (Caps. 290 e 429), traqueobronquite (Cap. 96), pneumonia (Cap. 97) e uma série de complicações não respiratórias. Por outro lado, as infecções com outros vírus respiratórios, tais como o vírus sincicial respiratório (VSR [Cap. 362]) ou adenovírus (Cap. 365), podem produzir doenças semelhantes à influenza. Os vírus influenza A causaram cinco pandemias de gravidade variável dentro dos últimos 120 anos (Tabela 364-1). A pandemia de 1918 a 1919 causou pelo menos 500.000 mortes nos Estados Unidos e mais de 40 milhões em todo o mundo, ao passo que a pandemia de H1N1 de 2009 foi associada a mortalidade substancialmente menor. Epidemias sazonais podem causar enorme morbidade, perdas econômicas e mortalidade frequentemente considerável. Epidemias recentes levaram a mais de 24.000 mortes por causas respiratória e circulatória e mais de 200.000 hospitalizações apenas nos Estados Unidos.

Tabela 364-1

Subtipos antigênicos de vírus da influenza a associados a influenza pandêmica e tipo pandêmica

ANO	INTERVALO (ANOS)	DESIGNAÇÃO DO SUBTIPO	GRAU DE ALTERAÇÃO ANTIGÊNICA NA PROTEÍNA DE SUPERFÍCIE INDICADA*	GRAVIDADE DA PANDEMIA (MORTALIDADE)
1889	?42-59	H3N?	H + + + N?	Grave
1918	18	H1N1†	H + + + N + ++	Muito grave
1957	39	H2N2	H + + + N + ++	Grave
1968	11	H3N2	H + + + N–	Moderada‡
1977	9	H1N1	H + + + N + ++	Negligenciável§
2009	32	H1N1	H + +N + +	Leve-moderada§

+ = alteração leve; ++ = alteração moderada; +++ = alteração significativa; – = sem alteração.

* Comparada com o vírus antecedente ou circulante.

† Previamente designado H0N1 (protótipo de vírus suíno) ou Hsw1N1.

‡ A população tinha alguma imunidade para a neuraminidase N2.

§ A população mais velha estava, de modo geral, imune devido a infecção prévia com vírus prévios circulantes, antigenicamente idênticos (1977) ou relacionados (2009); aqueles nascidos após 1957 foram mais afetados. O impacto do vírus pandêmico de 2009, com base na estimativa de anos de vida perdidos, foi comparável àquele observado na pandemia de 1968 nos Estados Unidos.

O Patógeno

Os vírus influenza pertencem à família Orthomyxoviridae e são divididos em três tipos (A, B e C) com base na sua composição proteica e outras propriedades (Tabela 364-2).O virion (Fig. 364-1) é uma partícula de tamanho médio pleomórfica encapsulada, coberta por dois tipos de picos de glicoproteína de superfície, hemaglutinina trimérica (H ou HA) e neuraminidase tetramérica em forma de cogumelo (N ou NA). O invólucro é constituído por uma bicamada lipídica recobrindo a proteína de matriz (M1) que circunda o genoma viral, que consiste em oito segmentos de RNA de cadeia simples de sentido negativo nos vírus influenza A e B. Os vírus influenza C têm sete segmentos e apenas uma única glicoproteína de superfície. A replicação genômica ocorre no núcleo de células infectadas, e várias proteínas e percursos celulares estão envolvidos durante a infecção de células hospedeiras.

Tabela 364-2

Proteínas do vírus influenza a

DESIGNAÇÃO	LOCALIZAÇÃO (TAMANHO APROXIMADO)	FUNÇÃO	OUTRA
Hemaglutinina (HA)	Superfície, transmembranar (566 aa)	Adesão celular e penetração via receptores portadores de ácido siálico; fusão das membranas da célula hospedeira e viral	Antígenos específicos de tipo, subtipo e cepa; antígeno-chave em vacinas inativadas
Neuraminidase (NA)	Superfície, transmembranar (454 aa)	Liberação e disseminação do vírus; atividade enzimática provoca a remoção de resíduos de ácido siálico dos receptores	Antígenos específicos de tipo, subtipo e cepa; atividade ligada ao risco de pneumonia; local de ação dos inibidores da neuraminidase
M1 ou matriz	Interna (252 aa)	Principal proteína estrutural do capsídeo; montagem do vírus	Antígeno específico de tipo; epítopos de células T conservados
M2	Superfície, transmembranar (97 aa)	Canal iônico; desnudamento e brotamento do vírus	Influenza A apenas; local de ação da amantadina/rimantadina; ectodomínio como possível candidato à vacina
Nucleoproteína (NP)	Interna (498 aa)	Principal componente do complexo ribonucleoproteico; associado com RNA e proteínas de polimerase	Antígeno específico de tipo; epítopos de células T conservados
Proteínas polimerase (PB1, PB2, PA)	Interna (PB1-757 aa, PB2-759 aa, PA-716 aa)	Replicação de RNA viral e transcrição de RNAm (endonuclease, sequestro de sequências iniciadoras — *cap-snatching*, adição de nucleotídeos)	Determinante da eficiência na replicação; mutações específicas PB2 associadas com adaptação aos mamíferos; local de ação do favipiravir
NS1	Não estrutural (230 aa)	Multifuncional; regulação do RNA viral e síntese proteica; interações com as proteínas do hospedeiro	Antagonista de interferon; inibição da sinalização imune inata
NEP (NS2)	Interna (121 aa)	Fator de exportação nuclear	Do *splicing* de NS1 RNAm
PB1-F2	Não estrutural (87 aa)	Fator pró-apoptótico; efeitos pró-inflamatórios; antagonista de interferon	Expresso da moldura de leitura 1+ de PB1 de certos vírus
PA-X	Não estrutural (41-61 aa)	Atividade de endonuclease; repressão de expressão genética celular	Modulação da resposta do hospedeiro à infecção; expresso pelo *shift* da moldura ribossomal 1+

Modificada de Krug RA, Fodor E. Chapter 4, The virus genome and its replication. In: Webster RG, Monto AS, Braciale TJ, Lamb RA, eds. *Textbook of Influenza*. 2nd ed. Oxford: John Wiley and Sons; 2013:57-66.

NOTA: Influenza B também tem oito segmentos de genes, um dos quais codifica ambas as proteínas de NA e NB, sendo esta última uma proteína de membrana de função incerta, e o outro que codifica as proteínas M1 (matriz) e BM2, esta última funcionando como um canal iônico, mas não inibida por adamantanos. Proteínas não estruturais estão presentes apenas em células infectadas. Outras pequenas proteínas não estruturais (PB1-N40) foram descritas na influenza A e estão em estudo.

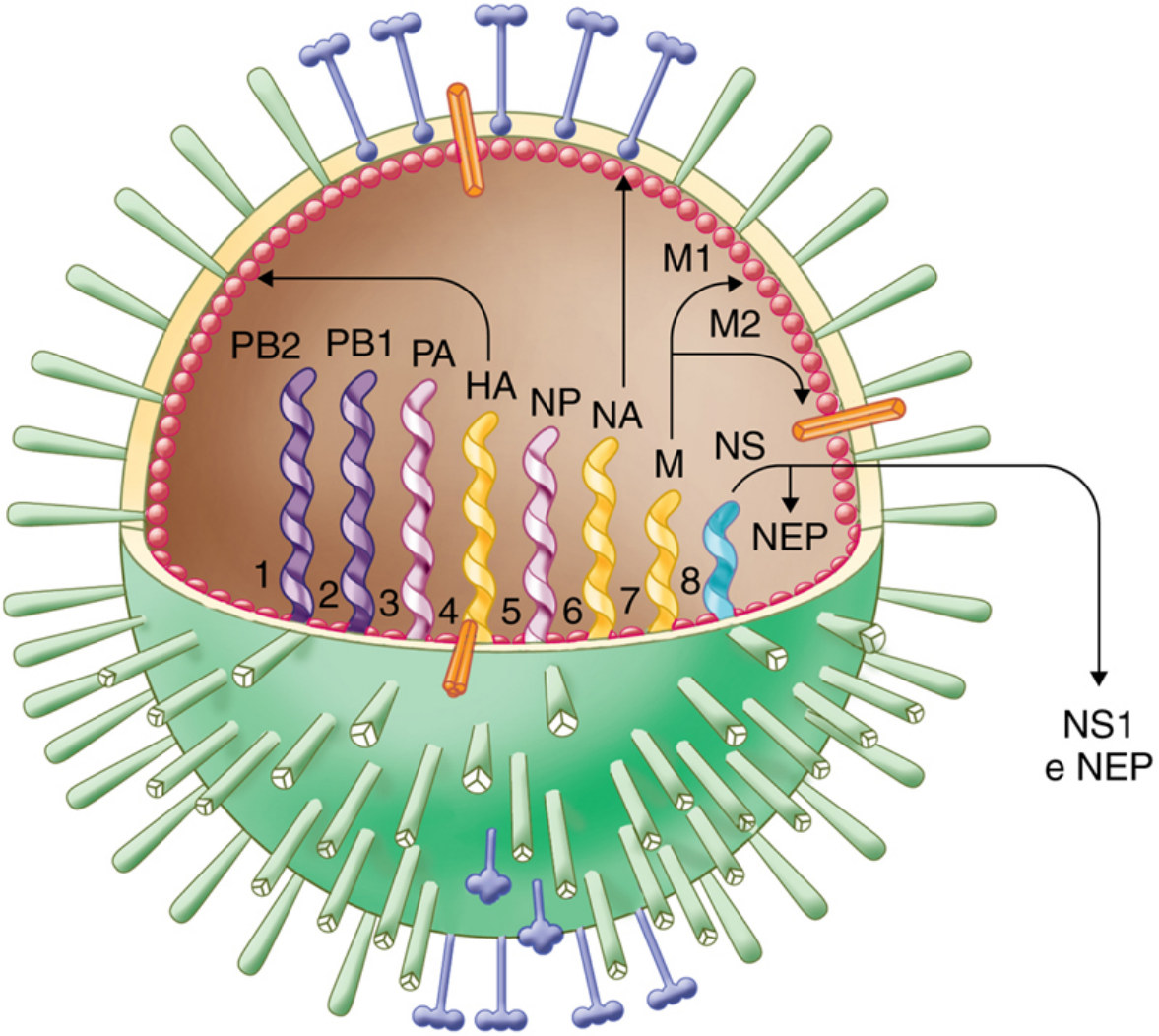

FIGURA 364-1 Diagrama da estrutura do vírus da influenza.
Oito segmentos de RNA viral estão contidos dentro do envelope lipídico e da cápsula da matriz (M1). Cada um codifica para uma ou mais proteínas que formam o vírus ou regulam a sua replicação intracelular. As funções presumidas de cada um estão listadas na Tabela 364-2. (Cortesia de Dr. Robert G. Webster.)

Enquanto os vírus influenza B e C são principalmente patógenos humanos, os vírus influenza A infectam principalmente as aves aquáticas e, por vezes, estabelecem linhagens que circulam em outros hospedeiros animais, incluindo outras aves, suínos, cavalos, mamíferos marinhos e cães. Os vírus da influenza A são ainda classificados em subtipos com base nas suas glicoproteínas HA e NA. Dezesseis subtipos HA e nove de NA são reconhecidos atualmente em aves, e outros dois são reconhecidos em morcegos. Apenas três HAs (H1, H2 e H3) e dois NAs (N1 e N2) foram documentados até agora na epidemia e pandemia de vírus influenza A humanos, embora outros HAs (p. ex., H5, H6, H7, H9, H10) e NAs (p. ex., N4, N7, N8, N9) tenham sido encontrados em infecções zoonóticas. Cada cepa foi identificada por tipo, subtipo (se influenza A), local, número da amostra e ano de isolamento.

Epidemiologia

Variação Antigênica e Genética

Os vírus da influenza são únicos entre os vírus respiratórios no que diz respeito ao seu grau de variação genética e antigênica, comportamento epidemiológico e associação frequente com excesso de mortalidade durante surtos da comunidade — características que exemplificam a dependência do vírus da influenza pela transmissão eficiente hospedeiro a hospedeiro para a sua sobrevivência. A antigenicidade mutável das glicoproteínas de superfície explica em grande parte as epidemias de influenza repetidas. Anticorpos para o HA podem neutralizar a infecciosidade viral e, portanto, são o principal determinante de imunidade. As vacinas atuais são baseadas em grande parte na indução de hemaglutinação-inibição (HAI) ou anticorpos neutralizantes de HA. Anticorpos anti-NA limitam a replicação viral e provavelmente reduzem a gravidade da infecção. A variação envolve alterações de antigenicidade relativamente menores (*drift* antigênico) ou grandes (*shift* antigênico). Variação antigênica significativa é muito menos frequente com influenza B ou C do que com a influenza A.

Variação antigênica resulta de mutações pontuais no segmento do gene HA, que provocam substituições de aminoácidos em pelo menos um dos cinco locais antigênicos principais sobre HA. Variação também pode ocorrer em NA e em epítopos de célula T nas proteínas internas. Variantes antigênicas surgem com frequência (a cada ano ou a cada poucos anos) dentro de um vírus influenza A ou B. Por exemplo, a variante H3N2 original, A/Aichi/68, passou por variações sucessivas, resultando em cepas epidêmicas que incluem a recente circulação de vírus tipo A/Suiça/9715293/2013. A seleção imunológica favorece a transmissão da uma nova variante em relação à idade devido à presença menos frequente de anticorpo para o novo vírus na população.

Variação antigênica resulta de mudança do aparecimento de um novo vírus influenza A com glicoproteínas HA ou HA e NA, que é novo para seres humanos ou que reaparece após décadas de ausência. Devido à falta de imunidade da população, uma nova cepa que é transmissível de pessoa para pessoa pode causar pandemia (ver Tabela 364-1). A origem de novas cepas pandêmicas e a base para a sua possível recirculação permanecem incompreendidas. Os vírus da gripe aviária têm servido como reservatório de novos genes de vírus pandêmicos humanos. O rearranjo dos segmentos de genes pode ocorrer quando dois vírus da influenza infectam simultaneamente uma única célula, e eventos de rearranjo em que os vírus humanos adquirem genes aviários levaram a ambos os vírus pandêmicos de 1957 e 1968. Uma vez que suínos podem suportar a replicação de ambos os vírus, humanos e de aves, foi postulado que eles serviam como um recipiente de mistura para a produção de novas cepas ou como o hospedeiro no qual vírus aviários podem-se adaptar a mamíferos. O vírus H1N1 da pandemia de 2009 surgiu como um recombinante quádruplo que deriva de segmentos de genes de vírus de linhagem suína asiáticos e norte-americanos que abrigavam genes derivados de suínos, aves e vírus humanos.

Vários eventos de recombinação podem ocorrer durante um período de anos antes de uma pandemia emergir. Por exemplo, o vírus da pandemia de 1918 foi, provavelmente, um recombinante composto de ambos os genes, humanos e suínos, incluindo alguns de origem aviária, que foi submetido a adaptação em um hospedeiro mamífero, talvez humano ou suíno, antes de causar a pandemia. Rearranjos intrassubtipos frequentes também ocorrem entre os vírus sazonais da influenza humana e, por vezes, levam a novas variantes antigênicas ou virulência alterada.

Influenza Epidêmica ou Interpandêmica

Uma epidemia é um surto de influenza confinado a uma localização geográfica. Em climas temperados, epidemias comunitárias de infecção por vírus influenza A, muitas vezes, têm um padrão característico, em geral atingindo um pico acentuado em 2 ou 3 semanas após o reconhecimento inicial, e que persiste por 6 a 10 semanas. O aumento do número de crianças em idade escolar com doença respiratória febril é muitas vezes o primeiro indício de influenza numa comunidade, logo seguido por doenças em adultos e, de 1 a 2 semanas mais tarde, pelo aumento da admissão hospitalar de pacientes com complicações relacionadas com a influenza. As taxas de hospitalização em pessoas de alto risco aumentam de duas a cinco vezes durante grandes epidemias (Tabela 364-3). A ausência escolar e laboral aumenta, assim como a mortalidade por pneumonia e condições subjacentes, especialmente em idosos durante as epidemias A/H3N2. As epidemias ocorrem quase que exclusivamente durante os últimos meses do outono e inverno em zonas temperadas, mas a atividade do vírus influenza pode ocorrer durante todo o ano nos trópicos ou exibir outros padrões. As razões para a nítida sazonalidade da influenza em climas temperados são incertas, mas podem incluir o calendário escolar, o aumento do contato próximo em ambientes fechados, e a umidade absoluta, que afeta a transmissibilidade no ar. Nos Estados Unidos, o aparecimento de influenza no inverno tem sido associado a níveis absolutos de baixa umidade durante as semanas anteriores. Surtos às vezes ocorrem em grupos de excursão (terrestre ou marítima) e em instalações de cuidados crônicos durante os meses de verão, especialmente após o aparecimento de uma variante *drift*. Diferenças regionais no contexto temporal, magnitude e vírus causadores de surtos de gripe são comuns. Durante as epidemias, as taxas de ataque global variam normalmente de 5% a 20% em adultos. Taxas de ataque de 40% a 50% podem ocorrer em populações semifechadas, como em hospitais e instalações de cuidados crônicos, e em grupos etários altamente suscetíveis, como crianças. Vírus influenza A e B, dois subtipos diferentes da influenza A, duas linhagens diferentes influenza B ou duas cepas diferentes dentro de um único subtipo podem cocircular ou ocorrer sequencialmente durante uma temporada em um determinado local. Além disso, surtos simultâneos do vírus influenza A e VSR ou outros vírus respiratórios podem ocorrer. Cepas circulantes no final da epidemia de uma temporada às vezes são responsáveis pela eclosão da próxima estação (o chamado fenômeno de onda arauto).

Tabela 364-3

Taxas específicas de idade para doença e mortalidade durante epidemias urbanas de influenza

IDADE (ANOS)	VISITAS MÉDICAS POR 100	HOSPITALIZAÇÕES POR DOENÇA RESPIRATÓRIA AGUDA POR 10.000	MORTALIDADE RELACIONADA COM PNEUMONIA E INFLUENZA POR 100.000
<5	28	43	3
5-14	14	5	1
15-44	10	8	1
45-54	9	13	10
55-64	10	21	10
≥65	Não estabelecidas	73	104

Modificada de Glezen WP. Anatomy of an urban influenza epidemic. In: Hannoun C, Kendal AP, Klenk HD, et al, eds. *Options for the Control of Influenza II.* Amsterdam: Elsevier; 1993:12.

Mortes relacionadas com pneumonia e influenza flutuam anualmente, com picos nos meses de inverno em climas temperados. Quando tais mortes excedem o limiar esperado, a causa é normalmente o vírus da influenza A, mas a influenza B ou VSR podem ser responsáveis ocasionalmente. Épocas dominantes de influenza A/H3N2 estão associadas a taxas de mortalidade duas a três vezes superiores às de H1N1 e B-dominantes. Embora a mortalidade geralmente seja maior durante as pandemias, mortalidade substancial ocorre com epidemias. Durante a influenza sazonal, mais de 85% das mortes relacionadas com pneumonia e influenza ocorrem em pessoas com mais de 65 anos. O risco de mortalidade é especialmente alto em pessoas com idades a partir dos 85 anos. Outras doenças cardiopulmonares e crônicas também resultam no aumento da mortalidade após epidemias de influenza, de modo que a mortalidade global associada a influenza é duas a quatro vezes mais elevada do que as mortes relacionadas com pneumonia e influenza.

Influenza Pandêmica

As pandemias de influenza A resultam do surgimento de um novo vírus capaz de transmissão sustentada de pessoa para pessoa e para o qual a população não contém imunidade ou contém apenas imunidade limitada. O vírus dissemina-se por todo o mundo, muitas vezes circulando fora da temporada de influenza habitual e normalmente infecta pessoas de todas as idades. Imunidade preexistente devido a uma infecção anterior com vírus antigenicamente relacionados pode fornecer proteção parcial, como ocorreu em adultos mais velhos durante a pandemia de H1N1 de 2009. Pandemias estão associadas a taxas elevadas de morbidade, especialmente em crianças, e às vezes com um aumento acentuado das taxas de mortalidade em mulheres grávidas e adultos jovens e de meia-idade. Por exemplo, mais de 90% das mortes nas pandemias de 1918 e 2009 ocorreram em pessoas com menos de 65 anos. Na pandemia de 2009, adultos hospitalizados com H1N1 foram mais propensos a ter pneumonia grave, choque, sepse e falência de órgãos e requereram cuidados na UTI do que os pacientes com a influenza sazonal.

O intervalo entre as pandemias é variável (10 a 40 anos) e imprevisível. As epidemias mais graves têm sido associadas com alterações antigênicas importantes em ambos os principais antígenos de superfície. Dependendo da sensibilidade da população e, talvez, de mudanças no vírus, uma ou mais ondas, por vezes com aumento progressivo da gravidade, podem seguir-se a uma inicial. À medida que o nível de imunidade na população aumenta, a variação antigênica dentro do subtipo pode causar repetidas epidemias nos anos seguintes, e o excesso de mortalidade em pessoas com idade inferior a 65 anos pode continuar por alguns anos. Por exemplo, a pandemia do vírus H1N1 em 2009 continua causando infecções fatais em adultos mais jovens pelo menos 4 anos após o seu surgimento inicial.

Influenza Zoonótica

Infecções zoonóticas podem ser adquiridas a partir de suínos, aves ou, raramente, outros animais. Embora a maioria dos vírus da gripe aviária não causem infecções diretamente em seres humanos, infecções zoonóticas devido ao H5, H7, H9 e raramente a outros subtipos aviários continuam a representar potenciais ameaças para a saúde global. Inicialmente reconhecida por um conjunto de casos humanos em Hong Kong em 1997, uma epizootia de infecções de H5N1 aviária afetou aves em muitas áreas da Ásia, Oriente Médio, Europa e África e continua causando doenças humanas esporádicas com alta mortalidade e casos ocasionais de transmissão não sustentada de humano para humano. Desde 2013, um surto de infecções H7N9 aviárias no leste da China tem sido associado com letalidade de aproximadamente 30% em pacientes hospitalizados.[1] O encerramento temporário de mercados de aves vivas e diminuições talvez sazonais de infecções de aves reduziram rapidamente o número de pessoas afetadas inicialmente, mas uma segunda onda maior desenvolveu-se durante o final de 2013. Esse surto incluiu agrupamentos familiares limitados, muitas doenças mais leves na comunidade e aumento da dispersão geográfica; sua trajetória permanece incerta.

Nos Estados Unidos, as infecções zoonóticas raras têm sido reconhecidas há décadas em pessoas expostas a porcos. Desde 2012, os vírus H3N2 suínos recombinantes que adquiriram o gene M e às vezes outros genes do vírus H1N1 pandêmico de 2009 (designado variante H3N2, ou H3N2v) causaram centenas de infecções esporádicas, especialmente no contexto de feiras agrícolas, por vezes seguidas de transmissão limitada interpessoal e infecções graves. Outras variantes de vírus de origem suína (H1N1v, H1N2v) também têm causado infecções zoonóticas.

Biopatologia

A infecção pelo vírus da influenza é transmitida de pessoa para pessoa por secreções respiratórias que contenham vírus. Gotículas e pequenas partículas aerossolizadas em distâncias curtas (1 a 2 metros) parecem contribuir,[2] mas a transmissão por outras vias, incluindo a contaminação manual de fômites com secreções seguida de autoinoculação nos olhos ou nariz, pode ser possível. A infecção pelos vírus aviários pode ocorrer após contato direto com aves infectadas ou seus excrementos, exposição a ambientes contaminados, ingestão de alimentos malcozidos e, às vezes, por inoculação na conjuntiva.

Os padrões de ligação a receptores celulares e o tropismo de tecidos de vírus da influenza são determinantes essenciais na transmissibilidade e patogênese. A transmissão eficiente do vírus entre seres humanos depende de fixação do vírus a e da replicação em células que carregam sialossacarídeos ligados a α-2,6 no trato respiratório superior e árvore traqueobrônquica. Por comparação, os sialossacarídeos ligados a α-2,3, que são os receptores preferidos para vírus aviários, estão concentrados sobre as células dos bronquíolos distais, alvéolos e conjuntiva. Uma vez que o vírus inicia a infecção no epitélio do trato respiratório, os ciclos sucessivos de replicação viral infectam um grande número de células e resultam na destruição do epitélio respiratório e por vezes de pneumócitos, através de efeitos citopáticos diretos ou apoptose. Virulência, que é uma característica multigênica com contribuições de HA, NA, NS e de proteínas de polimerase (ver Tabela 364-2), varia muito entre as cepas e não está necessariamente ligada à transmissibilidade.

O período de incubação é em média de 2 dias e varia desde cerca de 1 a 4 dias para a influenza sazonal, mas pode ser de até 1 semana e possivelmente mais em infecções causadas por vírus aviários. A quantidade de vírus em espécimes do trato respiratório, em geral, correlaciona-se com a gravidade da doença e os níveis de resposta de citocinas-quimiocinas pró-inflamatórias do hospedeiro; achados que apoiam a importância da replicação viral em curso na produção de doença aguda. Respostas celulares inatas rápidas são induzidas através de receptores *toll-like* e gene induzível por ácido retinoico I (*RIG-1*) que detectam o RNA viral e conduzem à produção de citocinas e interferons. Os níveis elevados de mediadores, tais como o interferon (IFN)-α, interleucina (IL)-6 e fator de necrose tumoral (TNF)-α, ocorrem nas secreções respiratórias e sangue e provavelmente contribuem para os sintomas sistêmicos e febre. Respostas deficientes de IFN têm sido associadas a influenza grave. A duração da replicação viral depende da idade, estado imunitário, condições subjacentes, cepa viral e o método de ensaio. Na influenza sazonal, a detecção viral respiratória superior geralmente continua por 3 a 5 dias nos adultos, mas é mais prolongada nos pacientes idosos e hospitalizados e pode persistir por semanas a meses em hospedeiros imunocomprometidos. Replicação viral de nível superior e mais prolongada, às vezes por semanas, ocorre no trato respiratório inferior de pacientes com pneumonia viral, incluindo a infecção pandêmica de 2009 e aviária H5N1 e H7N9. Esse curso normalmente ocorre em associação com respostas plasmáticas elevadas de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias,[3] em particular IL-6, IL-8 e proteína inflamatória dos macrófagos (MIP)-1β, que provavelmente refletem produção no pulmão infectado. Viremia ou disseminação extrapulmonar é raramente detectada na influenza humana típica, mas ambas ocorrem em alguns pacientes com infecção pelo vírus H5N1 aviário, nos quais a replicação gastrointestinal também pode ocorrer.

Biópsias nasais e brônquicas de pessoas com influenza não complicada revelam descamação do epitélio colunar ciliado e perda dos cílios. Os pulmões na influenza fatal podem mostrar bronquite necrosante, dano alveolar difuso com necrose epitelial, edema alveolar e hemorragia, e formação de membrana hialina, seguida posteriormente por metaplasia escamosa e fibrose. Infecções bacterianas secundárias desenvolvem-se como resultado de flora bacteriana alterada, danos no epitélio brônquico com *clearance* mucociliar reduzido, diminuição das funções de polimorfonucleares e macrófagos alveolares, acúmulo de fluido alveolar e a supressão de outras respostas imunitárias do hospedeiro.

A imunidade humoral à influenza parece ser, em grande parte, específica do subtipo e durável para uma cepa em particular. Anticorpos de imunofluorescência e de ensaio de imunoabsorção enzimática neutralizantes, inibidores de hemaglutinação (HAI), anti-NA e fixadores de complemento começam a desenvolver-se no soro de pessoas com infecção pelo vírus da influenza primário durante a segunda semana após a infecção e alcançam um pico em 4 semanas. Os anticorpos secretores desenvolvem-se no trato respiratório superior e consistem predominantemente em anticorpos de imunoglobulina (Ig) A. As respostas de anticorpos são mais rápidas em infecções subsequentes. A imunidade protetora contra a infecção pelo vírus da influenza é mediada por anticorpos neutralizantes, e proteção contra a doença está geralmente associada a títulos séricos de HAI iguais ou superiores a 1:40, títulos séricos de anticorpos neutralizantes de 1:8 ou superiores, ou títulos nasais de anticorpos neutralizantes de 1:4 ou superiores.

As respostas imunes mediadas por células se desenvolvem geralmente até 1 semana após a infecção e são consideradas importantes para a conclusão da replicação viral.[4] Linfócitos de memória de infecções anteriores podem limitar a gravidade da doença, mesmo na ausência de anticorpos específicos, e podem conferir um certo grau de imunidade heterossubtípica. Tanto as respostas de linfócitos T $CD4^+$ como de $CD8^+$ específicos de vírus contra epítopos conservados de proteínas internas parecem contribuir.

Um crescente número de fatores genéticos do hospedeiro está sendo reconhecido como sendo passível de aumentar o risco de influenza grave. Um alelo do gene transmembranar 3 induzido por IFN (*IFITM3*) tem sido associado a doença pandêmica grave por H1N1 e aviária por H7N9.

Manifestações clínicas

Síndrome de Influenza

Um início abrupto de febre, calafrios, cefaleias, mialgia e mal-estar é característico da influenza, mas ocorre em menos de dois terços dos casos. Os sintomas sistêmicos predominam inicialmente, e prostração ocorre em casos mais graves. Mialgias, artralgias, mal-estar e cefaleias são geralmente os primeiros sintomas mais problemáticos, e sua gravidade está em geral relacionada com o nível de febre. Os sintomas oculares, incluindo fotofobia, lacrimejamento, ardor e dor ao mover os olhos estão por vezes presentes. A conjuntivite é característica em algumas infecções por vírus aviário H7, embora não em casos de H7N9 recentes. Os sintomas respiratórios, especialmente tosse seca e rinorreia, são típicos no início da doença, mas são ofuscados pelos sintomas sistêmicos. Obstrução nasal, rouquidão e dor de garganta são igualmente comuns. A pandemia de H1N1 de 2009 e doenças da gripe aviária são associadas a náuseas, vômitos e diarreia em alguns adultos. À medida que a doença sistêmica diminui, queixas e achados respiratórios tornam-se mais aparentes. A tosse é o sintoma mais frequente e preocupante e pode ser acompanhado de desconforto ou ardor infraesternal. Tosse, cansaço e mal-estar podem persistir por várias semanas até a recuperação total.

A febre é a constatação física inicial mais comum, mas pode ser mínima ou inexistente, especialmente em pacientes idosos ou pacientes imunocomprometidos. A temperatura em geral aumenta rapidamente para um pico de 38° a 40 °C no prazo de 12 horas após o início, em simultâneo com sintomas sistêmicos. A febre é muitas vezes contínua, mas pode ser intermitente, em especial se forem administrados antipiréticos. Normalmente, a duração da febre em adultos é de cerca de 3 dias, mas pode persistir a partir de apenas 1 a 5 ou mais dias. Logo no início do curso da doença, o paciente parece tóxico, o rosto é ruborizado, e a pele é quente e úmida. Os olhos são lacrimejantes e hiperemiados. Rinorreia clara é comum. A mucosa do nariz e da garganta está hiperêmica, mas não é observado exsudato. Linfadenopatias cervicais pequenas estão com frequência presentes. Roncos dispersos transitórios ou áreas localizadas de estertores são encontrados em menos de 20% dos casos.

O mesmo padrão de doença ocorre com qualquer cepa de vírus influenza A ou B. No entanto, a doença é mais frequente e grave em fumantes. Em crianças, as temperaturas máximas são muitas vezes mais elevadas, adenopatias cervicais podem ser mais frequentes, e náuseas, vômitos e dores abdominais são mais comuns. Pessoas com maior risco de complicações associadas à influenza e hospitalização (Tabela 364-4) incluem mulheres grávidas (especialmente durante o segundo e terceiro trimestres ou pós-parto imediato), pacientes com obesidade mórbida, pessoas imunodeprimidas e pacientes com várias comorbidades. Os adultos mais velhos, especialmente os idosos enfermos, desenvolvem febre, dores musculares, odinofagia e cefaleia com menos frequência, mas têm maiores taxas de alteração do estado mental e complicações pulmonares. Imunodeprimidos também podem ter uma doença inicial aparentemente leve, mas, posteriormente, evoluir para envolvimento grave do trato respiratório inferior. Na doença esporádica atribuível ao vírus H5N1 ou H7N9, queixas respiratórias superiores são menos frequentes, diarreia é mais comum e pneumonia viral progressiva com elevada taxa de mortalidade é muito mais provável. O vírus da influenza C geralmente causa doença do trato respiratório superior esporádica ou bronquite febril. A maioria dos adultos hospitalizados com gripe sazonal tem exacerbações de doença cardiopulmonar (p. ex., isquemia do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica) ou metabólica (p. ex., diabetes) subjacente, e cerca de um terço tem pneumonia.

Tabela 364-4

Grupos-alvo particulares para imunização sazonal da influenza*

GRUPOS COM RISCO AUMENTADO DE COMPLICAÇÕES DA INFLUENZA
Pessoas a partir dos 50 anos
Residentes em lares e outras instalações de cuidados crônicos
Pacientes com doença pulmonar crônica (incluindo asma) ou cardíaca (exceto hipertensão isolada)
Pacientes com doença metabólica crônica (incluindo diabetes), doença renal, hepática, hematológica (incluindo hemoglobinopatias) ou neurológica (incluindo aquelas que comprometem a função respiratória ou aumentam o risco de aspiração)
Pacientes com imunossupressão (incluindo as causadas por medicamentos ou infecção pelo HIV)
Mulheres que irão estar grávidas ou até 2 semanas após o parto durante a temporada deinfluenza. Pessoas com obesidade mórbida (índice de massa corporal ≥35)
Pessoas de etnia índio-americana ou nativos do Alasca
Crianças com idade entre 6 meses e 59 meses, especialmente aquelas com idade <24 meses Crianças e adolescentes medicados com ácido acetilsalicílico em longo prazo
GRUPOS EM CONTATO COM PESSOAS DE ALTO RISCO†
Médicos, enfermeiros e outros profissionais de saúde, incluindo aqueles em treino. Funcionários de lares de idosos e de estabelecimentos de cuidados crônicos e de vida assistida
Contatos domiciliares (incluindo crianças) e cuidadores de pessoas em situação de risco, incluindo crianças <5 anos (particularmente contatos de crianças <6 meses), adultos com idade ≥50 anos e pessoas com condições médicas associadas a risco de complicações graves da influenza (acima)

Modificada de Centers for Disease Control and Prevention. Summary recommendations: prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)—United States, 2013-14. Disponível em: http://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/2013-summary-recommendations.htm.

HIV = vírus da imunodeficiência humana.

* Vacinação anual de rotina é recomendada para todas as pessoas com idade a partir dos 6 meses, que não têm contraindicações. Aqueles listados são os grupos prioritários em circunstância de suprimento de vacina limitado ou atrasado. Os grupos de risco para complicações de influenza foram ampliados devido às observações da pandemia de influenza de 2009.

† Vacina inativada contra influenza é recomendada para vacinação de membros do agregado familiar, pessoal de saúde e outras pessoas que tenham contato próximo com pessoas gravemente imunodeprimidas (p. ex., pacientes com transplantes de células estaminais hematopoiéticas) durante períodos em que a pessoa imunossuprimida requeira cuidados em ambiente protetor.

Complicações Respiratórias

Três síndromes pneumônicas foram descritas — pneumonia viral por influenza primária, pneumonia bacteriana secundária e pneumonia viral e bacteriana mista (Cap. 97) — mas as suas apresentações clínicas e cursos sobrepõem-se consideravelmente. Infecções pelos vírus influenza A e B estão frequentemente associadas a outras complicações do trato respiratório, incluindo as exacerbações da bronquite crônica, asma ou fibrose cística; crupe e bronquiolite em crianças pequenas; e otite média, sinusite e raramente parotidite ou traqueíte bacteriana. Influenza aparentemente não complicada com frequência causa traqueobronquite e é muitas vezes acompanhada de *clearance* traqueobrônquico alterado, hiperatividade das vias aéreas e disfunção de pequenas vias aéreas durando semanas. Uma síndrome imitando embolia pulmonar com exames de perfusão transitoriamente alterados também tem sido descrita.

Pneumonia viral por influenza primária grave e síndrome do desconforto respiratório agudo associada (SDRA [Cap. 104]) são incomuns durante as epidemias, mas são responsáveis por 20% a 50% das pneumonias durante as pandemias e tem sido a principal manifestação da pandemia de H1N1 grave ou H5N1 aviária e da doença por H7N9. Pneumonia viral grave ocorre predominantemente em pessoas com transtornos subjacentes pulmonares e cardíacos, gravidez ou em estados de imunodeficiência, embora até 40% dos casos notificados e quase todos os pacientes com H5N1 não tivessem qualquer doença subjacente reconhecida. Depois de um início típico de influenza, os pacientes têm muitas vezes tosse progressiva, dispneia, por vezes hemoptise e até mesmo cianose dentro de 3 a 7 dias. Infiltrados pulmonares bilaterais e hipoxemia, muitas vezes indicativos de SDRA, podem evoluir rapidamente. Coloração de Gram da expectoração pode mostrar polimorfonucleares abundantes, mas flora bacteriana escassa. Expectoração e aspirado traqueal geralmente produzem altos títulos de vírus da influenza através da detecção de RNA ou cultura, mas as amostras respiratórias superiores são por vezes negativas.

Em pacientes com superinfecção bacteriana clássica, melhora transitória de 1 a 4 dias pode ser seguida de recaídas de febre, aumento da tosse, produção de expectoração, dor pleurítica e uma área localizada de consolidação. Alguns pacientes desenvolvem pneumonia fulminante. Coloração de Gram e cultura de expectoração ou sangue na maioria das vezes revelam *Streptococcus pneumoniae* (Cap. 289), *Staphylococcus aureus* (Cap. 288), incluindo *S. aureus* resistente à meticilina adquirido na comunidade, *Haemophilus influenzae* (Cap. 300) ou *Streptococcus pyogenes*. Esses pacientes em geral respondem à terapia com antibióticos específicos, embora as infecções estafilocócicas possam ser particularmente virulentas e causar lesões pulmonares destrutivas. O uso de corticosteroides é um fator de risco para aspergilose invasiva (Cap. 339), que ocorre raramente após a influenza.

Além disso, durante um surto de influenza, muitas síndromes menos distintas são observadas; os pacientes podem ter traqueobronquite viral (Cap. 96), com formas mais moderadas de pneumonias virais localizadas, ou infecção viral e bacteriana mista. Muitos desses pacientes respondem aos antibióticos. Hospedeiros imunocomprometidos, incluindo receptores de transplantes e pacientes com leucemia aguda submetidos a quimioterapia, podem ter altas taxas de pneumonia e mortalidade associada após a influenza se não forem tratados com medicamentos antivirais e antimicrobianos apropriados.

Complicações Não Respiratórias

Influenza grave, incluindo tanto a pandemia de H1N1 quanto doença aviária por H5N1 ou H7N9, pode estar associada a uma síndrome séptica (Cap. 108), insuficiência renal aguda (Cap. 120) e falência multiorgânica. Linfopenia e trombocitopenia são comuns na influenza grave; síndrome hemofagocítica e coagulação intravascular disseminada (Cap. 175) podem ocorrer. Miosite com dor nos músculos da perna e níveis de creatina quinase séricos elevados é incomum em adultos, mas rabdomiólise (Cap. 113) pode ser grave e causar mioglobinúria. As mulheres grávidas têm maior risco de parto prematuro e aborto espontâneo. Síndrome de choque tóxico (Cap. 288) causada por uma infecção do trato respiratório por portadores de toxina por *S. aureus* ou *Streptococcus pyogenes* pode ocorrer, e focos de infecção meningocócica (Cap. 298) têm sido associados às infecções de vírus da influenza A e B. Miocardite (Cap. 60) ou pericardite (Cap. 77) ocorre com pouca frequência. Complicações neurológicas podem incluir meningite asséptica (Cap. 412), mielite (Cap. 411), encefalopatia (Cap. 414), encefalite necrosante, síndrome de Guillain-Barré pós-gripal (Cap. 420), ou encefalite ou cerebelite imunomediadas. Síndrome de Reye (Cap. 150), que é uma complicação hepática e do sistema nervoso central bem reconhecida de infecções de vírus da influenza A e B em crianças e raramente em adultos, está associada ao uso de salicilato. Possíveis associações com síndrome de início tardio de Parkinson ou com distúrbios neuropsiquiátricos nos filhos de mulheres em situação de infecção intraparto permanecem incertas.

Diagnóstico

Em um caso individual, a influenza muitas vezes não pode ser distinguida de infecção por vários outros vírus ou patógenos não virais que produzem manifestações clínicas semelhantes (Caps. 96 e 429). Por outro lado, quando as autoridades de saúde pública relatam uma epidemia de influenza numa dada comunidade e um paciente adulto é visto com doença respiratória febril típica, é altamente provável que esses sintomas sejam causados por uma infecção por vírus influenza A ou B.[5] Nessas circunstâncias, a presença de febre e tosse tem um valor preditivo positivo de cerca de 80% para influenza comprovada laboratorialmente em adultos em ambulatório. No entanto, o valor preditivo de doenças semelhantes à influenza em pacientes hospitalizados é menor.

Detecção de RNA viral por ensaios de amplificação de ácido nucleico (NAAT, do inglês, *nucleic acid amplification testing*) é mais sensível do que a cultura viral e é o teste de escolha mais rápido para os pacientes que estão hospitalizados com suspeita de infecção por influenza. Alguns ensaios multiplex comerciais que detectam a influenza e uma variedade de outros vírus respiratórios podem ser realizados dentro de 1 a 2 horas.

Por comparação, os testes de diagnóstico rápidos de influenza disponíveis comercialmente, que podem detectar antígenos de vírus influenza em menos de 15 minutos, têm uma baixa sensibilidade (<20% a 70%) em adultos, de modo que os resultados negativos não devem guiar decisões de tratamento individuais. No entanto, tais

ensaios podem ser úteis em investigação de surtos, enquanto se aguardam os resultados de testes mais definitivos. A especificidade limitada (geralmente 90% a 95%) de alguns testes rápidos torna o seu valor preditivo baixo fora da época de influenza, embora os leitores ópticos pareçam melhorar a sua confiabilidade.

A cultura viral de secreções nasais, expectoração ou secreções traqueais durante os primeiros 2 ou 3 dias de doença é mais sensível do que os testes rápidos de diagnóstico da influenza, mas os resultados geralmente levam de 48 a 72 horas. Os métodos sorológicos são menos úteis clinicamente porque requerem soro convalescente obtido de 14 a 21 dias após o início da infecção.

Detecção de infecções bacterianas secundárias em geral se baseia em estudos microbiológicos-padrão (p. ex., hemocultura, coloração de Gram e cultura de expectoração, teste de antígeno urinário). Em pacientes hospitalizados, um nível baixo de procalcitonina sérica pode ajudar a discriminar pneumonia viral de pneumonia mista viral influenza-bacteriana (Cap. 97).

Prevenção

Vacinação

Imunização contra a influenza anual é recomendada para todas as pessoas desde os 6 meses de idade nos Estados Unidos (Cap. 18).[6] Pessoas com maior risco de complicações relacionadas com a influenza ou que cuidam ou que são expostos a estas permanecem prioridades particulares de esforços de imunização (ver Tabela 364-4),especialmente quando os atrasos ou faltas de vacina ocorrem. Políticas de vacina contra a influenza diferem entre os países. Uma vez que a imunização contra a influenza tem benefícios tanto para a mãe como para as crianças, a OMS classificou as mulheres grávidas como sendo a prioridade mais alta, seguida (em nenhuma ordem particular) pelos profissionais de saúde, crianças de 6 a 59 meses de idade, idosos e indivíduos com condições de alto risco.

A vacina sazonal deve ser dada a cada ano, no outono, logo que disponível, de preferência até outubro antes da temporada de influenza em áreas temperadas do norte. Vacinas tetravalentes com dois antígenos de linhagem A (H1N1, H3N2) e dois B (Yamagata, Victoria) estão substituindo cada vez mais as vacinas trivalentes. Nas últimas temporadas, o vírus da pandemia de 2009 foi incorporado como o componente H1N1.

Vacinas inativadas administradas via intramuscular contra a influenza, cultivadas em ovo, para pessoas a partir dos 6 meses de idade, uma vacina de dose elevada inativada para pessoas a partir dos 65 anos e uma vacina intranasal viva atenuada para pessoas saudáveis com idades entre 2 a 49 anos estão atualmente autorizadas nos Estados Unidos (E-Tabela 364-E1). Uma vacina inativada administrada via intradérmica, uma vacina cultivada em células de mamífero e uma vacina HA produzida com DNA recombinante, particularmente úteis em indivíduos com alergias graves ao ovo, também estão disponíveis para uso sazonal. Disparidades raciais e étnicas nas taxas de vacinação contra a influenza persistem, e as taxas para outros grupos-alvo, incluindo profissionais de saúde, permanecem abaixo do ideal. A imunização de profissionais de saúde, o que representa um importante problema de segurança do paciente, pode ser reforçada por meio de estratégias para melhorar o acesso e, especialmente, por ordenação do empregador.

As vacinas inativadas (Cap. 18) administradas por injeção intramuscular fornecem cerca de 50% a 70% de proteção contra a influenza sazonal em adultos jovens e de meia-idade, embora com variações substanciais em eficácia de ano para ano,[A1] e reduzem o absentismo laboral, utilização de recursos de saúde, e antibióticos quando a vacina é bem adaptada à cepa epidêmica. As vacinas vivas atenuadas são altamente protetoras contra a influenza em crianças, mas parecem ser menos eficazes em adultos em comparação com a vacina inativada.[A2] Vacinas inativadas contra a pandemia de H1N1 2009 são altamente imunogênicas em crianças mais velhas e adultos após uma dose de HA 15 μg padronizada, talvez em parte por causa da imunidade preexistente, e a eficácia da vacina monovalente contra a pandemia de 2009 H1N1 varia de 60% a 93%.

A imunogenicidade e, portanto, as taxas de proteção com vacinas sazonais inativadas são mais baixas em pessoas idosas, particularmente pacientes residentes em lares de idosos, e em pacientes imunodeprimidos. A eficácia da vacina contra a influenza para a prevenção de doença respiratória aguda entre os idosos tratados clinicamente em lares de idosos é estimada em 20% a 40%. Em pacientes de alto risco no ambulatório, a imunização reduz internamentos por pneumonia, influenza e eventos cardiovasculares significativos,[A3] bem como todas as causas de mortalidade durante a temporada de influenza. As vacinas inativadas de dose mais elevada (quatro vezes mais HA por cepa) são mais imunogênicas e protetoras que as vacinas-padrão contra a influenza sazonal em idosos em ambulatório.[A4] A imunização de crianças parece reduzir doenças respiratórias nos contatos familiares e da comunidade.[A5] A imunização de prestadores de cuidados de saúde reduz o risco de transmissão aos pacientes, bem como o seu próprio risco de infecção.[7] A imunização materna beneficia a mãe e a criança.

Como a proteção é muito reduzida ou ausente em algumas estações e em alguns grupos de pacientes, novas vacinas com maior imunogenicidade estão sendo desenvolvidas. Adjuvantes de óleo-em-água (p. ex., MF-59, AS03) são imunogênicos com doses menores de HA e parecem ser especialmente eficazes para a indução de respostas imunitárias adequadas a novos vírus da influenza, como H5N1 e H7N9. Para vacinas H5 e H7, duas doses com um adjuvante de óleo-em-água parecem ser necessárias para uma imunogenicidade adequada. Uma vacina H5N1 com o adjuvante AS03 (contendo apenas 3,75 μg de antígeno HA) foi aprovada para adultos nos Estados Unidos em 2013. Uma vacina sazonal com o adjuvante MF59 está aprovada na Europa e no Canadá para adultos a partir dos 65 anos, e uma vacina com o adjuvante virossomal está aprovada na Europa. Uma vacina com o adjuvante AS03 fornece uma proteção um pouco maior em idosos em ambulatório.[A6]

Com a vacina inativada, a febre e os sintomas sistêmicos ocorrem a taxas comparáveis às dos adultos que receberam placebo, porém são mais comuns em crianças pequenas. Entre adultos, 25% ou mais podem ter leves reações locais no local da injeção. Os sintomas oculares ou respiratórios têm sido ocasionalmente relatados no prazo de 24 horas após a administração, mas em geral se resolvem rapidamente sem tratamento específico. Reações no local da injeção e queixas sistêmicas (dor de cabeça, fadiga, mialgia, artralgia) são mais frequentes após vacinas inativadas com alto conteúdo de HA[A4] ou com adjuvante óleo-em-água. Uma vacina contra o vírus da pandemia de H1N1 2009 com o adjuvante AS03 esteve associada a narcolepsia em crianças e adolescentes, aparentemente relacionada com uma predisposição genética específica.[8] Vacina intranasal provoca coriza e odinofagia em adultos.

Reações de hipersensibilidade a proteínas do ovo residuais ou a outros componentes da vacina ocorrem raramente, e a vacina está contraindicada em pessoas com hipersensibilidade anafilática ao ovo de galinha, a menos que o paciente tenha sido dessensibilizado. Vacina inativada não causa exacerbação da asma, mas raramente pode estar associada a síndrome de Guillain-Barré em adultos mais velhos.

E-Tabela 364-1

Vacinas atualmente aprovadas para influenza nos estados unidos (temporada 2013-14)[*]

TIPO DE VACINA	SUBSTRATO PARA PRODUÇÃO	NÚMERO DE COMPANHIAS	FAIXA ETÁRIA APROVADA PELO FDA	ROTA	DOSE EM ADULTOS
Vacina influenza inativada, trivalente (IIV3), dose padrão	Ovos	Múltipla	≥0,5[†]	IM	0,5 mL contendo 15 µg por antígeno HA
Vacina influenza inativada, tetravalente (IIV4)	Ovos	Múltipla	≥ 0,5[†]	IM	0,5 mLcontendo 15 µg por antígeno HA
Vacina influenza inativada, trivalente (IIV3), alta dose	Ovos	1	≥ 65	IM	0,5 mL contendo 60 µg por antígeno HA
Vacina influenza inativada, trivalente (IIV3), cultura de células (ccIIV3)	Células MDCK	1	≥ 18	IM	0,5 mL contendo 15 µg por antígeno HA
Vacina influenza inativada, trivalente (IIV3), intradérmica	Ovos	1	18-64	Intradérmica com sistema especial de microinjeção	0,1 mLcontendo 9 µg por antígeno HA
Vacina influenza inativada recombinante, trivalente (rIIV3)	Células de insetos	1	18-49	IM	0,5 mL contendo 45 µg por antígeno HA
Vacina influenza vivo-atenuado, tetravalente (LIV4)	Ovos	1	2-49[‡]	Intranasal	0,2 mL

FDA = U.S. Food and Drug Administration; IM = intramuscular.

[*] Informações das embalagens para vacinas licenciadas nos Estados Unidos estão disponíveis em http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm093833.htm.

[†] Aprovação de uso em idade inferior ao limite depende do produto específico da vacina.

[‡] LAIV é aprovado somente para pessoas saudáveis e não gestantes; deve ser evitada em contatos próximos ou cuidadores de pessoas severamente imunocomprometidas que necessitem de um ambiente protegido e em crianças e adolescentes que recebem terapia concomitante com aspirina.

Medicamentos

Zanamivir inalado e oseltamivir por via oral são eficazes para a quimioprofilaxia de influenza[9] A e infecções por vírus B, incluindo a profilaxia pós-exposição em domicílios (Tabela 364-5), com cada um reduzindo o risco de infecções por influenza sintomáticas em cerca de 60% a 80%.[A7] Por causa da resistência generalizada, rimantadina e amantadina não são mais eficazes para a profilaxia ou tratamento. Quando se desenvolve um surto, pessoas de alto risco não imunizadas podem receber quimioprofilaxia e vacina inativada em simultâneo, com interrupção da quimioprofilaxia após 14 dias. Em alternativa, se a vacina não estiver disponível, for contraindicada, se for pouco compatível ou se o paciente for gravemente imunossuprimido, a quimioprofilaxia pode ser continuada durante o período de duração do surto comunitário. Quando administrados tanto a pacientes como a funcionários, esses fármacos podem ser úteis na conduta de surtos nosocomiais. As doses terapêuticas (i.e., duas vezes por dia) devem ser consideradas para a profilaxia pós-exposição em hospedeiros imunocomprometidos e em indivíduos expostos a novos vírus da influenza para aumentar a eficácia e possivelmente reduzir o surgimento de resistência antiviral.

Tabela 364-5

Recomendações de dose de antivirais em adultos

FÁRMACO	VIA	TRATAMENTO	PROFILAXIA	REDUÇÕES DE DOSE	COMENTÁRIO
Oseltamivir	Oral	75 mg duas vezes ao dia	75 mg uma vez dia[†]	ClCr ≤60 mL/min	Efeitos secundários gastrointestinais e ocasionalmente no SNC
Zanamivir	Inalado	10 mg duas vezes ao dia	10 mg uma vez dia[†]	Evitar naqueles com doença de vias respiratórias subjacente	Treino no uso de inalador é importante
Peramivir[*]	Intravenoso	600 mg dose IV única	Não estudado	ClCr <50 mL/min	Dose única aprovada para influenza não complicada em adultos nos EUA
Laninamivir[*]	Inalado	40 mg uma vez por dia (Japão)	20 mg uma vez por dia durante 2 dias (Japão)	Evitar naqueles com doença das vias respiratórias subjacente	Atualmente investigacional nos EUA
Zanamivir[*]	Intravenoso	600 mg a cada 12 horas	Não estudado	ClCr <80 mL/min	Atualmente investigacional nos EUA
Favipiravir[*]	Oral	1.600 mg duas vezes no dia 1, 600 mg duas vezes ao dia (Japão)	Não estudado	Pendente; evitar na gravidez	Atualmente investigacional nos EUA; inibidor dos vírus resistentes a NAI
Amantadina	Oral	100 mg duas vezes ao dia	100 mg duas vezes ao dia	Idade >64 anos, ClCr <50 a 80 mL/min	Efeitos gastrointestinais e SNC
Rimantadina	Oral	100 mg duas vezes ao dia	100 mg duas vezes ao dia	Idade >64 anos, ClCr <10 mL/min, ou disfunção hepática grave	Risco de efeitos secundários do SNC mais baixo do que com amantadina

A duração do tratamento-padrão na doença simples é de 5 dias, exceto para laninamivir ou peramivir IV, para os quais as doses únicas são suficientes. Um tempo de tratamento mais longo (p. ex., 10 dias) deve ser considerado para infecções em pacientes gravemente doentes, hospedeiros imunodeprimidos, ou infecções causadas por novos vírus. Doses mais elevadas (p. ex., 150 mg ou 225 mg duas vezes por dia) de oseltamivir foram utilizadas em pacientes com grave doença respiratória inferior, imunocomprometidos ou com infecções por vírus novos. A duração da profilaxia depende do contexto epidemiológico; durações de 2 semanas após a imunização ou 7 a 10 dias para profilaxia pós-exposição são apropriadas. Profilaxia antiviral pode interferir com a resposta à vacina viva atenuada intranasal, mas não à vacina inativada intramuscular.

ClCr = *clearance* de creatinina; NAI = inibidor da neuraminidase; SNC = sistema nervoso central.

[*] Atualmente o zanamivir intravenoso está disponível na base de uso compassivo/fármaco novo investigacional de emergência nos Estados Unidos. Laninamivir inalado está autorizado no Japão; doses terapêuticas mais elevadas (80 mg) estão sendo estudadas nos Estados Unidos. Favipiravir está aprovado no Japão, mas apenas para tratamento de infecções de influenza novas ou reemergentes quando outros fármacos não são eficazes ou não são suficientemente eficazes; regimes de dose mais elevada estão sendo estudados nos Estados Unidos.

[†] Doses terapêuticas completas para profilaxia pós-exposição (i.e., dosagem duas vezes ao dia) são apropriadas para infecções por novos vírus de influenza e em hospedeiros imunocomprometidos.

A maioria das autoridades de saúde pública não recomenda o uso rotineiro de quimioprofilaxia antiviral, principalmente devido a preocupações quanto à promoção de resistência antiviral e disponibilidade de medicamentos. No contexto comunitário, monitoramento próximo e início precoce do tratamento antiviral são uma abordagem alternativa após exposições suspeitas de influenza. Quimioprofilaxia geralmente não está recomendada se se passaram mais de 2 a 3 dias desde a exposição a uma pessoa com a influenza sazonal.

Precauções

Após entrada em uma instalação de cuidados de saúde, o controle de origem (p. ex., a colocação de máscara) e instrução em higiene respiratória e etiqueta de tosse devem ser implementados para pacientes sintomáticos. Pacientes hospitalizados com suspeita ou confirmação de influenza devem ser manejados com as precauções-padrão e de gotículas e, quando possível, permanecer em quartos privados. Máscaras faciais provavelmente fornecem algum grau de proteção durante o atendimento ao paciente de rotina,[A8] mas a colaboração com um respirador tipo N95 devidamente ajustado proporciona uma melhor proteção. O respirador tipo N95 deve ser usado com outras precauções (incluindo luvas, jaleco e protetor facial ou óculos de proteção; um quarto de isolamento de infecção de transmissão aérea) durante procedimentos que geram aerossóis. Outras estratégias para prevenir a influenza nosocomial incluem a vacinação contra a influenza tanto de prestadores de cuidados de saúde como de pacientes, a conduta adequada de prestadores de cuidados de saúde doentes, e o desenvolvimento de medidas de controle de infecção (p. ex., trocas de ar adequadas). A rápida implementação e o cumprimento da utilização de máscaras e higiene das mãos parecem reduzir o risco de infecções secundárias em contatos domiciliares.

O risco de infecções zoonóticas pode ser reduzido evitando-se a exposição a aves de capoeira ou suínos potencialmente infecciosos ou seus ambientes em países afetados. Observe que enquanto o vírus H5N1 de alta patogenicidade provoca surtos letais em aves domésticas, o vírus H7N9 de baixa patogenicidade não causa doença discernível em aves afetadas.

Tratamento

Zanamivir inalado e oseltamivir oral (ver Tabela 364-5) são ativos contra os vírus influenza A e B.[10] O tratamento antiviral está recomendado o mais rapidamente possível para os pacientes que tenham influenza, comprovada ou suspeitada, e que manifestem doença grave, complicada ou progressiva; que estejam hospitalizados; ou que tenham condições subjacentes que aumentam o risco de complicações (ver Tabela 364-4), incluindo adultos com mais de 64 anos e crianças menores de 5 anos (especialmente aquelas <2 anos). Em pacientes com doença grave ou condições de alto risco, as decisões sobre o início da terapia antiviral não devem esperar pela confirmação laboratorial de influenza. Tratamento dentro de 2 dias após o início dos sintomas pode também ser considerado em pacientes ambulatoriais de baixo risco com doença febril simples, nos quais a terapia reduz a duração dos sintomas por 1 a 2 dias, o tempo até recuperação funcional e o risco de complicações respiratórias inferiores que levam ao uso de antibióticos. Terapia precoce com oseltamivir também diminui o risco de pneumonia e hospitalização, e até mesmo o uso tardio parece reduzir a mortalidade em pacientes hospitalizados.[A9] Doses duplas de oseltamivir não parecem ser mais eficazes do que doses-padrão,[A10] ainda que depurem os vírus influenza B mais rapidamente. Cursos mais longos (p. ex., 10 dias) e talvez doses mais elevadas estão indicados em pacientes criticamente doentes e imunodeprimidos, nos quais é necessário monitoramento para o *clearance* virológica. Uma dose única de peramivir intravenoso[A11] parece ser tão eficaz como um regime de 5 dias de oseltamivir no tratamento da influenza não complicada.

Durante a terapia, o surgimento de resistência ao oseltamivir é pouco frequente, porém é mais comum em crianças e hospedeiros imunocomprometidos; este se desenvolveu em infecções com H5N1 e na pandemia de H1N1 2009 devido a uma substituição específica de NA (H275Y). A circulação global de vírus H1N1 sazonais resistentes ao oseltamivir em 2008 a 2009 e outras substituições de NA conferindo resistência ao vírus H7N9 aviário durante o tratamento com neuraminidase destacam a necessidade de controle da suscetibilidade permanente para este e outros inibidores da neuraminidase.[11] Zanamivir é inibitório para a maioria das variantes resistentes ao oseltamivir, incluindo aquelas com H275Y, e zanamivir intravenoso é atualmente preferido para o tratamento de infecções graves suspeitas ou comprovadamente resistentes ao oseltamivir. Agentes com outros mecanismos de ação, tais como o inibidor da polimerase favipiravir, são inibidores para variantes resistentes à neuraminidase. Zanamivir inalado pode ser raramente associado a broncospasmo, por vezes grave, e nebulização da forma comercial contendo lactose está contraindicada em pacientes entubados. O oseltamivir está associado a náuseas, vômitos, erupção cutânea e sintomas neuropsiquiátricos possivelmente raros. Rimantadina ou amantadina por via oral encurtam a duração da febre e sintomas de influenza A não complicada causada por cepas sensíveis (ver Tabela 364-5), mas esses fármacos não são atualmente recomendados devido à resistência antiviral generalizada.

Medidas sintomáticas incluem antipiréticos e antitússicos. Salicilatos não devem ser utilizados, especialmente em crianças com idade inferior a 16 anos, devido à sua associação com a síndrome de Reye.

Pneumonia viral resultante de influenza fulminante, particularmente após a pandemia de H1N1, ou gripe aviária, necessita de cuidados intensivos, incluindo suporte ventilatório (Cap. 105), frequentemente terapia de substituição renal, e por vezes até mesmo oxigenação por membrana extracorpórea. Oseltamivir precoce parece reduzir a mortalidade se for usado antes do início da insuficiência respiratória. Formulações intravenosas de zanamivir garantem de forma fidedigna níveis elevados de fármacos em pessoas gravemente doentes e estão disponíveis para uso compassivo nos Estados Unidos. Peramivir intravenoso, ribavirina intravenosa, ribavirina em aerossol, zanamivir nebulizado e um regime farmacológico triplo de amantadina, ribavirina e oseltamivir têm sido usados com benefício incerto. A administração oportuna de plasma convalescente ou de anticorpos neutralizantes hiperimunes contendo globulina pareceu ser eficaz na redução da mortalidade em pacientes criticamente doentes durante a pandemia de H1N1.[A12] Adicionar sirolimo ao oseltamivir acelerou a eliminação viral e a recuperação clínica em pacientes da pandemia de H1N1 de 2009 ventilados mecanicamente, mas essa combinação permanece sob investigação no tratamento dainfluenza.[12] Em comparação, a combinação de oseltamivir e zanamivir parece ser inferior à monoterapia com oseltamivir. Corticosteroides sistêmicos na pneumonia ou SDRA relacionadas à influenza têm sido associados com prolongamento da replicação viral, efeitos adversos e aumento da mortalidade, de modo que a sua utilização de rotina deve ser evitada.[13]

Adultos internados com pneumonia adquirida na comunidade (Cap. 97) durante a temporada de influenza devem receber inicialmente tanto terapia antiviral como antibióticos, guiando-se a terapia subsequente pelos resultados dos estudos microbiológicos. Complicações de unidade de tratamento intensivo, incluindo pneumonia associada à ventilação mecânica, são comuns.

Prognóstico

A maioria dos pacientes com influenza tem uma recuperação completa, mas pode necessitar de várias semanas para retornar à função completa. Influenza em idosos pode causar perda prolongada de função e comprometimento das atividades da vida diária. A mortalidade por influenza sazonal ou pandêmica de H1N1 2009 tem sido baixa (≈1 em 10.000 pessoas), mas o seu impacto é diferente entre os grupos etários e de risco. Embora cerca de 90% das mortes relacionadas com a influenza sazonal ocorram em pessoas que têm mais de 65 anos ou com alto risco devido a comorbidades, a maioria das mortes por vírus pandêmico em 2009 se deu em pacientes com menos de 65 anos de idade. A mortalidade ocorre em cerca de 5% a 10% de adultos hospitalizados com a influenza sazonal, mas é tão alta quanto 40% a 60% nas infecções zoonóticas por H5N1 e H7N9. As infecções bacterianas (Cap. 97) foram associadas a mais de 90% das pneumonias fatais na pandemia de 1918 e cerca de 20% a 40% na pandemia de H1N1 de 2009.[14] Detecção de RNA viral no sangue é um indicativo de mau prognóstico que pode refletir alta carga viral no trato respiratório inferior.[15] Uma vez que a pneumonia viral evolui para insuficiência respiratória, a taxa de mortalidade é muitas vezes igual ou superior a 50%, mas o risco é reduzido pela terapia antiviral precoce e terapia intensiva de alta qualidade.

Referência de Grau A

A1. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:36–44.

A2. Monto AS, Ohmit SE, Petrie JG, et al. Comparative efficacy of inactivated and live attenuated influenza vaccines. *N Engl J Med*. 2009;361:1260–1267.

A3. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2013;310:1711–1720.

A4. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2014;371:635–645.

A5. Loeb M, Russell ML, Moss L, et al. Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. *JAMA*. 2010;303:943–950.

A6. McElhaney JE, Beran J, Devaster JM, et al. AS03-adjuvanted versus non-adjuvanted inactivated trivalent influenza vaccine against seasonal influenza in elderly people: a phase 3 randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:485–496.

A7. Khazeni N, Bravata DM, Holty JE, et al. Systematic review: safety and efficacy of extended-duration antiviral chemoprophylaxis against pandemic and seasonal influenza. *Ann Intern Med*. 2009;151:464–473.

A8. Loeb M, Dafoe N, Mahony J, et al. Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. *JAMA*. 2009;302:1865–1871.

A9. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014;2:395–404.

A10. South East Asia Infectious Disease Clinical Research Network Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial. *BMJ*. 2013;346:f3039.

A11. Whitley R, Laughlin A, Carson S, et al. Single dose peramivir for the treatment of acute seasonal influenza: integrated analysis of efficacy and safety from two placebo-controlled trials. *Antivir Ther*. 2014;: [Epub ahead of print].

A12. Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest*. 2013;144:464–473.

Referências Gerais

1. Li Q, Zhou L, Zhou M, et al. Epidemiology of human infections with avian influenza A(H7N9) virus in China. *N Engl J Med*. 2014;370:520–532.
2. Bischoff WE, Swett K, Leng I, et al. Exposure to influenza virus aerosols during routine patient care. *J Infect Dis*. 2013;207:1037–1046.
3. Wang Z, Zhang A, Wan Y, et al. Early hypercytokinemia is associated with interferon-induced transmembrane protein-3 dysfunction and predictive of fatal H7N9 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:769–774.
4. Sridhar S, Begom S, Bermingham A, et al. Cellular immune correlates of protection against symptomatic pandemic influenza. *Nat Med*. 2013;19:1305–1312.
5. World Health Organization website. http://www.who.int/topics/influenza/en. Accessed March 11, 2015.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. http://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/2013-summary-recommendations.htm. Accessed March 11, 2015.
7. Ahmed F, Lindley MC, Allred N, et al. Effect of influenza vaccination of healthcare personnel on morbidity and mortality among patients: systematic review and grading of evidence. *Clin Infect Dis*. 2014;58:50–57.
8. Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, et al. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *Lancet Neurol*. 2014;13:600–613.
9. Centers for Disease Control and Prevention Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep*. 2011;60(No. RR–1):1–25.
10. Centers for Disease Control and Prevention Influenza website. http://www.cdc.gov/flu/. Accessed March 11, 2015.
11. Hu Y, Lu S, Song Z, et al. Association between adverse clinical outcome in human disease caused by novel influenza A H7N9 virus and sustained viral shedding and emergence of antiviral resistance. *Lancet*. 2013;381:2273–2279.
12. Dunning J, Baillie JK, Cao B, et al. Antiviral combinations for severe influenza. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:1259–1270.
13. Hui DS, Lee N. Adjunctive therapies and immunomodulating agents for severe influenza. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7(suppl 3):52–59.
14. Jain S, Benoit SR, Skarbinski J, et al. Influenza-associated pneumonia among hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus—United States, 2009. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1221–1229.
15. Fielding JE, Kelly HA, Mercer GN, et al. Systematic review of influenza A(H1N1)pdm09 virus shedding: duration is affected by severity, but not age. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014;8:142–150.

No Brasil

A vigilância da influenza no Brasil é composta pela vigilância sentinela de Síndrome Gripal (SG), de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e pela vigilância universal de SRAG. A vigilância sentinela conta com uma rede de unidades distribuídas em todas as regiões geográficas do país e tem como objetivo principal identificar os vírus respiratórios circulantes, além de permitir o monitoramento da demanda de atendimento por essa doença. A vigilância universal de SRAG monitora os casos hospitalizados e óbitos com o objetivo de identificar o comportamento da influenza no país para orientar na tomada de decisão dos gestores municipais, estaduais e do Ministério da Saúde. São publicados informes semanais pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

Para a vigilância da influenza no Brasil a Síndrome Gripal (SG) é definida como indivíduo com febre, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e início dos sintomas nos últimos sete dias. Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é definida como indivíduo hospitalizado com febre, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e que apresente dispneia. Também podem ser observados os seguintes sinais: saturação de O2 menor que 95% ou desconforto respiratório ou aumento da frequência respiratória.

Em 2016, até a semana 24, 10.230 amostras coletadas foram processadas e 22,0% tiveram resultado positivo para vírus respiratórios, das quais 1.637 (72,7%) foram positivos para influenza e 615 (27,3%) para outros vírus respiratórios (vírus sincicial respiratório, parainfluenza e adenovírus). Dentre as amostras positivas para influenza 1.297 (79,2%) foram decorrentes de influenza A (H1N1), 200 (12,2%) de influenza B, 115 (7,0%) de influenza A não subtipado e 25 (1,5%) de influenza A (H3N2). Entre os outros vírus respiratórios houve predomínio da circulação 361 (58,7%) de vírus sincicial respiratório.

Bibliografia

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/influenza.

Doenças por adenovírus

Michael G. Ison

Definição

Os adenovírus humanos, que são membros da família Adenoviridae e do gênero *Mastadenovirus*, são divididos em 57 sorótipos e sete espécies (A, B, C, D, E, F e G, Tabela 365-1). Os adenovírus são vírus de DNA de cadeia dupla, não encapsulados, que codificam 20 proteínas iniciais e 15 tardias. A fibra nodosa projeta-se a partir da base da fibra (E-Figura 365-E1).

Tabela 365-1

Subgrupos & sorótipos de adenovírus e seus principais locais de infecção

SUBGRUPO	SORÓTIPO	PRINCIPAL LOCAL DE INFECÇÃO
A	12, 18, 31*	Tratos respiratório, urinário, GI
B1	3, 7, 16, 21, 50	Tratos respiratório, ocular (incluindo febre faringoconjuntival), GI
B2	11,† 14,‡ 34,† 35†	Infecções do trato urinário
C	1, 2, 5, 6, 57	Tratos respiratório, urinário, GI (especialmente hepatite)
D	8§-10, 13, 15, 17, 19,§ 20, 22-30, 32, 33, 36, 37§-39, 42-49, 51, 53, 54, 56	Ocular, GI
E	4	Infecção do trato respiratório superior, pneumonia
F	40,* 41*	GI
G	52	GI

GI = gastrointestinal.

* Associado com gastroenterite infantil.

† Associado com cistite hemorrágica e nefrite intersticial.

‡ Associado com pneumonia epidêmica com elevada mortalidade.

§ Associado com ceratoconjuntivite epidêmica.

Epidemiologia

Adenovírus causam uma série de infecções, que variam desde infecções leves e autolimitadas respiratórias virais, conjuntivite e diarreia, até a grave doença disseminada.[1] Têm uma distribuição mundial, e as infecções ocorrem durante todo o ano, sem variabilidade sazonal significativa. A maioria das infecções ocorre como eventos esporádicos, embora epidemias locais ou regionais tenham sido descritas. Infecção respiratória assintomática é comum e está associada ao estado de portador prolongado, particularmente nas fezes e tecido tonsilar. A maioria dos pacientes com infecção pelo adenovírus compreende crianças, geralmente com menos de 5 anos de idade, e a maior parte das pessoas tem evidência sorológica de exposição ao adenovírus aos 10 anos. Apenas cerca de 25% dos casos sintomáticos ocorrem em idade adulta. AdV1, 2 e 5 são mais comuns entre as crianças, enquanto AdV3, 4 e 7 são mais comuns em adultos.

Os recentes surtos nos Estados Unidos resultaram em casos necessitando de hospitalização, e a transmissão nosocomial pode causar infecções graves em profissionais de saúde. Adenovírus é a principal causa de infecções respiratórias virais entre os recrutas militares. Ao contrário da circulação de adenovírus durante todo o ano em civis, os picos da doença são reconhecidos nas primeiras 4 semanas de exercícios de treinamento de queda entre recrutas militares.[2] As taxas de adenovírus entre os recrutas militares diminuíram significativamente com o uso generalizado de uma vacina oral viva atenuada em 1971, aumentaram quando os suprimentos de vacina se esgotaram em 1999, depois declinaram novamente após a aprovação de uma vacina oral viva atenuada de adenovírus tipos 4 e 7 em 2011 (E-Figura 365-E2).

Biopatologia

Os adenovírus entram nos hospedeiros suscetíveis pela boca, nasofaringe ou conjuntiva ocular. A proteína de fibra do vírus liga-se a um receptor celular que varia de acordo com o sorótipo. Após a infecção inicial, a replicação local pode induzir dano celular considerável devido à infecção invasiva de tecidos. Bronquite necrosante, bronquiolite, pneumonia intersticial e membranas de fibrina e hialinas são observáveis dentro dos alvéolos durante infecções pulmonares. Em infecções oculares, infiltrados exsudativos e mononucleares desenvolvem-se sob o epitélio. A replicação resulta em células epiteliais descamadas, que induzem a hipertrofia do tecido linfático regional e centros germinativos proliferativos ativos. Essa reação pode causar adenoides inchadas ou intussuscepção (Cap. 142) associadas a gânglios linfáticos mesentéricos aumentados, particularmente em crianças.[3]

Componentes das respostas imune inata e adaptativa são importantes para o controle da replicação do adenovírus. Macrófagos alveolares e células de Kupffer ajudam a eliminar adenovírus do pulmão e do fígado e também secretam citocinas inflamatórias tais como o fator de necrose tumoral (TNF), interferon (IFN)-γ, interleucina (IL)-1β, IL-6, IL-8 e IL-12. Os linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$ desempenham um papel particularmente importante no controle e eliminação de replicação de adenovírus em seres humanos, e níveis absolutos de linfócitos T e de linfócitos T $CD4^+$ correlacionam-se inversamente com a infecção por adenovírus e o risco para o desenvolvimento de infecções disseminadas por adenovírus em pacientes imunossuprimidos transplantados.[4]

Tanto os anticorpos neutralizantes como não neutralizantes específicos de grupo e de tipo são produzidos em resposta à infecção e também desempenham um papel na limitação da infecção. Anticorpos específicos de grupo não neutralizam o vírus, mas podem confirmar infecção. Os anticorpos neutralizantes podem proteger contra manifestações da doença no hospedeiro previamente infectado ou contra reinfecções com o mesmo sorótipo, mas não eliminam o estado de portador.

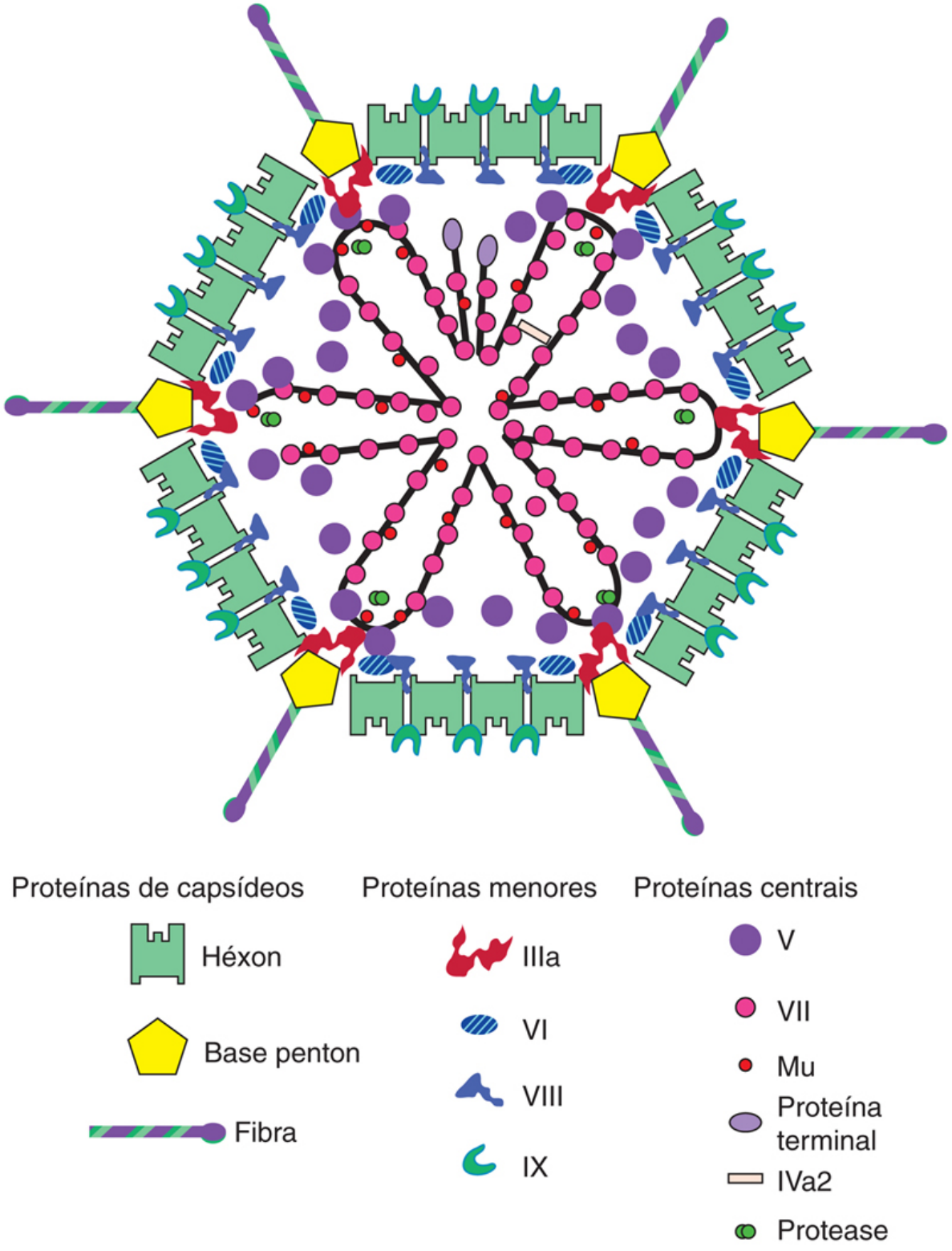

E-FIGURA 365-1 **Adenovírus**

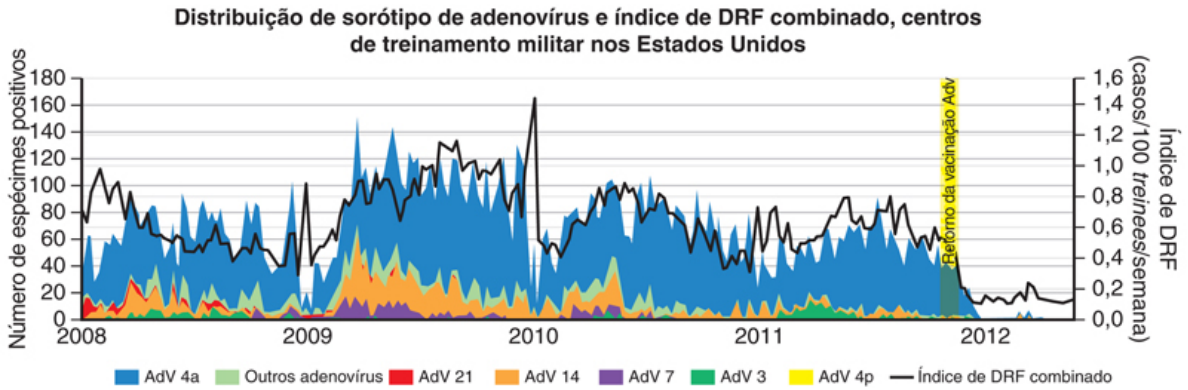

E-FIGURA 365-2 Distribuição de sorótipos de adenovírus em centros de treinamento militar básico nos Estados Unidos antes e depois da introdução da vacinação para adenovírus.
DRF = doença respiratória febril. (De Hoke CH Jr, S nyder CE Jr. History of the restoration of adenovirus type 4 and type 7 vaccine, live oral [Adenovirus V accine] in the context of the Department of Defense acquisition system. *Vaccine*. 2013;31:1623-1632.)

Manifestações clínicas

Infecções por adenovírus têm uma ampla gama de manifestações clínicas que estão ligadas ao tipo de vírus (ver Tabela 365-1), bem como à idade e imunocompetência do hospedeiro. Síndromes comuns incluem infecções do trato respiratório, olhos, trato gastrointestinal, trato geniturinário e do sistema nervoso central (SNC). Infecção disseminada também ocorre principalmente em pacientes imunodeprimidos.

Infecções Respiratórias

Cerca de 10% das pneumonias na infância e até 5% das pneumonias adquiridas na comunidade em algumas séries de adultos[5] podem ser atribuíveis a adenovírus. Os sintomas típicos incluem congestão nasal, coriza e tosse, que podem mimetizar as infecções de pertússis (Cap. 313). Mal-estar generalizado, febre, calafrios, mialgia, cefaleia e dor abdominal são sintomas sistêmicos comuns. Amigdalite exsudativa e adenopatia cervical também ocorrem. Se a conjuntivite acompanhar esses sinais e sintomas, a doença é designada como febre faringoconjuntival.[6] Otite média é uma apresentação comum, particularmente entre crianças com menos de 1 ano de idade. Casos em crianças e adultos, em especial recrutas militares, são indistinguíveis de outras infecções respiratórias virais, como a influenza (Cap. 364), parainfluenza (Cap. 363) e o vírus sincicial respiratório (Cap. 362).

Infecções Oculares

As duas manifestações mais comuns da infecção por adenovírus ocular são febre faringoconjuntival e ceratoconjuntivite epidêmica. A febre faringoconjuntival é normalmente uma forma branda de conjuntivite folicular aguda que acompanha uma faringite febril ou adenite cervical após um período de incubação de 6 a 9 dias e pode afetar ambos os olhos. Pode ocorrer envolvimento conjuntival bulbar e palpebral. Piscinas ou lagos são uma fonte comum de infecção. Os sintomas em geral desaparecem sem tratamento e sem sequelas.

Ao contrário de febre faringoconjuntival, a ceratoconjuntivite epidêmica é uma doença mais grave, com edema das pálpebras, dor, lacrimejamento e fotofobia. Opacidades córneas dolorosas podem ocorrer, embora normalmente se resolvam ao longo do tempo. A doença geralmente envolve apenas um olho, é autolimitada e raramente resulta em danos permanentes da córnea, embora a recuperação possa demorar até 4 semanas.[7]

Infecções do Trato Gastrointestinal

O adenovírus pode infectar qualquer parte do trato gastrointestinal e causar febre, náuseas, vômitos e diarreia. Até 10% dos casos de diarreia pediátrica são causados por adenovírus, frequentemente com sintomas persistentes durante 8 a 12 dias. Alguns adenovírus também podem causar adenite mesentérica, que pode mimetizar clinicamente apendicite e raras vezes resultar em intussuscepção (Cap. 142). Inclusões de adenovírus são vistas em cerca de um terço a metade dos apêndices removidos em cirurgia.

Infecções do Trato Geniturinário

Cistite hemorrágica, que normalmente se manifesta como sangue micro ou macroscópico na urina e dor e cólicas vesicais, tem sido relatada em crianças com infecção por AdV 11 e 21. Os adultos podem apresentar uretrite com ou sem cistite devido a AdV 19 e 37. Ambas as doenças geralmente desaparecem ao longo do tempo sem intervenção.

Outras Manifestações de Adenovírus

Meningite (Cap. 412) e encefalite (Caps. 383 e 414) foram relatadas ocasionalmente em associação com a infecção por adenovírus. A infecção por adenovírus também pode causar miocardite e cardiomiopatia dilatada (Cap. 60).

Vários estudos têm encontrado uma associação entre a detecção de adenovírus no líquido amniótico e anomalias fetais. Em particular, lesões hepáticas ecogênicas com ou sem hidropisia e defeitos neurais nos fetos foram mais comuns em pacientes com adenovírus detectado no líquido amniótico.

Doenças por Adenovírus em Pacientes Imunocomprometidos

Infecção por adenovírus primária ou reativação de uma infecção provoca uma grande variedade de síndromes infecciosas em crianças e adultos imunocomprometidos. Na população de pacientes com transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) (Cap. 178), a incidência da doença varia de 3% a 47%.[8] Os fatores de risco incluem um transplante alogênico, os enxertos com depleção de células T, o uso de alemtuzumabe e doença do enxerto-*versus*-hospedeiro aguda (GVHD, do inglês, *graft versus host disease*).

Doença respiratória grave, hepatite, colite, cistite hemorrágica e ceratoconjuntivite adenoviral podem ocorrer. Linfopenia grave (<300 células/mL) está associada com doença disseminada.[9] Embora a doença disseminada afete apenas 1% a 7% dos receptores de TCTH, está associada com um risco de mortalidade significativa (8% a 26%).

Entre os vários receptores de transplantes de órgãos sólidos, a viremia por adenovírus assintomática é comum. No entanto, a progressão para doença sintomática é mais comum em receptores de transplantes de intestino delgado e hepático, receptores de transplantes pediátricos, pacientes que recebem anticorpos antilinfocitários e pacientes com estatuto de dador adenovírus-positivo/receptor-negativo.[10] Hepatite adenoviral, geralmente causada por AdV 1, 2 ou 5, é mais comum entre os receptores de transplante de fígado e pode ser diagnosticada através da detecção de viremia ou visualização de inclusões intranucleares virais na biópsia. Enterocolite resultante de adenovírus ocorre em recipientes de transplante de intestino delgado e pode mimetizar rejeição. Pneumonia adenoviral está associada com a perda do enxerto, morte ou progressão para bronquiolite obliterante em receptores de transplante de pulmão. Adenovírus causa cistite hemorrágica com ou sem nefrite intersticial em receptores de transplante renal. O DNA de adenovírus em amostras de biópsia está associado a piores resultados entre os pacientes de transplante cardíaco pediátrico.

Infecções primárias por adenovírus podem causar doença grave, frequentemente fatal em crianças com síndromes de imunodeficiência primária, incluindo a doença de imunodeficiência combinada grave (Cap. 250). Casos fatais têm sido relatados em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), mas a maioria é autolimitada, particularmente em pacientes com terapia antirretroviral altamente ativa ou sem linfopenia CD4 significativa.

Diagnóstico

O diagnóstico de adenovírus depende do isolamento do vírus a partir do tecido infectado e de qualquer evidência histopatológica de replicação local ou sintomas clínicos consistentes com a infecção. A detecção do vírus em si não é diagnóstica de uma doença por adenovírus, porque o vírus pode estar latente em alguns tecidos e ser intermitentemente expelido a partir da garganta ou nas fezes durante meses ou anos após a infecção primária. Reação em cadeia da polimerase (PCR) quantitativa tem um rendimento diagnóstico mais elevado do que a cultura ou detecção de antígeno fluorescente direto. Os ensaios de PCR quantitativos também são úteis para prever progressão de doença disseminada em pediatria e, em menor grau, em adultos receptores de TCTH e para determinar a resposta a intervenções terapêuticas.

Tratamento

Não há agentes antivirais especificamente aprovados para o tratamento do adenovírus. O cidofovir, que é um potente inibidor de adenovírus na cultura de células, foi utilizado (5 mg/kg por semana, durante 2 semanas, e depois a cada 2 semanas ou 1 mg/kg, três vezes por semana), mas os dados sugerem que a sua razão de eficácia/toxicidade (predominantemente nefrotoxicidade) é muito estreita para ser clinicamente útil, exceto talvez como tratamento preventivo de pacientes pediátricos de TCTH com cargas virais de adenovírus persistentes ou crescentes. Ribavirina não tem sido útil.

Brincidofovir, um fármaco experimental, não é nefrotóxico e está sob estudo ativo em pacientes pediátricos de TCTH, nos quais foi geralmente bem tolerado e mostrou suprimir o adenovírus quando comparado com placebo.[11] Mais estudos estão em curso. Uma nova abordagem utilizando células T específicas de adenovírus e multivírus também está sendo estudada em estudos prospectivos.[12]

Prevenção

Estrita atenção ao contato e prevenção de gotículas podem prevenir surtos associados aos cuidados de saúde e institucionais da infecção por adenovírus, incluindo ceratoconjuntivite epidêmica. Uma vacina oral viva atenuada com AdV 4 e 7 é bem tolerada, com uma eficácia de 99,3%.[A1] Atualmente, a vacina só está indicada e disponível para o pessoal militar dos Estados Unidos, com idades entre 17 a 50 anos.

Prognóstico

O prognóstico está fortemente ligado à competência imunológica. Pacientes imunocompetentes geralmente têm doença autolimitada que pode muitas vezes ser manejada com tratamento sintomático, embora algumas epidemias, incluindo uma epidemia por AdV 14, tenham resultado em altas taxas de mortalidade.[13] Em adultos imunocomprometidos, viremia por adenovírus persistente ou crescente prevê uma infecção progressiva e pode encorajar a redução da imunossupressão e instituição de terapia antiviral em alguns casos, especialmente porque a viremia pode se resolver sem intervenção específica quando ocorre a recuperação de linfócitos.

Referência de Grau A

A1. Kuschner RA, Russell KL, Abuja M, et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of the live, oral adenovirus type 4 and type 7 vaccine, in U.S. military recruits. *Vaccine*. 2013;31:2963–2971.

Referências Gerais

1. Ghebremedhin B. Human adenovirus: viral pathogen with increasing importance. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*. 2014;4:26–33.
2. Hoke Jr CH, Snyder Jr CE. History of the restoration of adenovirus type 4 and type 7 vaccine, live oral (Adenovirus Vaccine) in the context of the Department of Defense acquisition system. *Vaccine*. 2013;31:1623–1632.
3. Arbizu RA, Aljomah G, Kozielski R, et al. Intussusception associated with adenovirus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59:e41.
4. Matthes-Martin S, Boztug H, Lion T. Diagnosis and treatment of adenovirus infection in immunocompromised patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11:1017–1028.
5. Cao B, Huang GH, Pu ZH, et al. Emergence of community-acquired adenovirus type 55 as a cause of community-onset pneumonia. *Chest*. 2014;145:79–86.
6. Xie L, Yu XF, Sun Z, et al. Two adenovirus serotype 3 outbreaks associated with febrile respiratory disease and pharyngoconjunctival fever in children under 15 years of age in Hangzhou, China, during 2011. *J Clin Microbiol*. 2012;50:1879–1888.
7. Centers for Disease Control and Prevention Adenovirus-associated epidemic keratoconjunctivitis outbreaks–four states, 2008-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62:637–641.
8. Matthes-Martin S, Feuchtinger T, Shaw PJ, et al. European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of ECIL-4 (2011). *Transpl Infect Dis*. 2012;14:555–563.
9. Breuer S, Rauch M, Matthes-Martin S, et al. Molecular diagnosis and management of viral infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mol Diagn Ther*. 2012;16:63–77.
10. Florescu DF, Hoffman JA, for the AST Infectious Diseases Community of Practice. Adenovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(suppl 4):206–211.
11. Florescu DF, Pergam SA, Neely MN, et al. Safety and efficacy of CMX001 as salvage therapy for severe adenovirus infections in immunocompromised patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18:731–738.
12. Leen AM, Bollard CM, Mendizabal AM, et al. Multicenter study of banked third-party virus-specific T cells to treat severe viral infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2013;121:5113–5123.
13. Lewis PF, Schmidt MA, Lu X, et al. A community-based outbreak of severe respiratory illness caused by human adenovirus serotype 14. *J Infect Dis*. 2009;199:1427–1434.

No Brasil

No Brasil há estudos comprovando o papel endêmico dos adenovírus como agente etiológico de doença diarreica que ocorre em surtos, especialmente entre crianças. Adicionalmente, esses agentes foram associados a epidemias de conjuntivites de elevadas proporções e quadros de síndrome gripal.

Bibliografia

Filho EP, et al. Adenoviruses associated with acute gastroenteritis in hospitalized and community children up to 5 years old in Rio de Janeiro and Salvador, Brazil. *Journal of Medical Microbiology*. 2007;56:313–319.

Marangon FB, et al. Laboratory results in ocular viral diseases: implications in clinical-laboratory correlation. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2007;70:189–194.

Coronavírus

Susan I. Gerber

Larry J. Anderson

Definição

Os coronavírus humanos eram, até 2003, reconhecidos como causas frequentes dos sintomas comuns do resfriado; às vezes, também de doenças no trato respiratório inferior, mas muito raramente como responsáveis por enfermidades graves. Em 2003, um novo coronavírus, reconhecido em humanos a partir de animais, foi identificado como o agente etiológico do surto da síndrome respiratória aguda grave (SARS).[1,2] O surto de SARS demonstrou que os coronavírus podem ser sérios patógenos humanos e levou à descoberta de novos coronavírus humanos, bem como de múltiplos coronavírus novos em morcegos, o provável reservatório para o coronavírus da SARS. Além disso, em 2012, a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS, do inglês, *Middle East respiratory syndrome*) por coronavírus surgiu e forneceu outro exemplo da capacidade do coronavírus em causar doenças graves no homem.[3,4]

Os Patógenos

Os coronavírus são membros da família Coronaviridae, que inclui duas subfamílias, Coronavirinae e Torovirinae. Os coronavírus possuem RNA de fita única e sentido positivo, com genoma de cerca de 30 kD, o maior entre os vírus RNA. Esses patógenos foram denominados coronavírus, uma vez que, na microscopia eletrônica, são vistas projeções assemelhadas a clavas, que lhes conferem um formato de coroa. O genoma codifica quatro ou cinco proteínas estruturais (as proteínas de espícula [S], uma pequena proteína do envelope [E], de membrana [M], do nucleocapsídeo [N] e, às vezes, uma hemaglutinina-esterase [HE]), um número variável de quadros de leitura abertos difundidos entre os genes estruturais, e uma poliproteína que é processada em múltiplas (normalmente 16) proteínas não estruturais. Essas proteínas não estruturais participam da replicação do vírus, mas não são incorporadas ao virion. Os coronavírus também foram isolados de diversos animais e aves e, nas suas respectivas espécies, causam uma ampla variedade de enfermidades respiratórias, gastrointestinais (GI), neurológicas e sistêmicas. Os coronavírus estão divididos em quatro gêneros: alfa, beta, gama e delta. Os vírus 229E e NL63 são coronavírus-alfa, enquanto OC43 e HKU1 são coronavírus-beta. A SARS e a MERS são ambas coronavírus-beta, mas pertencem a diferentes linhagens. A detecção e caracterização de novos coronavírus em morcegos expandiram nossa compreensão da diversidade entre os coronavírus e isso provavelmente continuará acontecendo.

Epidemiologia

Os coronavírus mais comuns dos humanos — 229E, OC43, NL63 e HKU1 — parecem ser transmitidos pelo contato próximo, que provavelmente inclui a contaminação das mãos nos contatos pessoais ou por fômites; a seguir, ocorrem autoinoculações nas superfícies mucosas da boca, nariz ou olhos e inalação de grandes gotículas e, possivelmente, de aerossóis infecciosos. Os sintomas ocorrem de 2 a 4 dias após a infecção. Esses coronavírus são detectados em pacientes com doenças respiratórias agudas, mais frequentemente doença do trato respiratório superior branda (i.e., resfriado comum), e também em pacientes com doenças respiratórias mais sérias, incluindo pneumonia, bronquiolite e crupe. As infecções por coronavírus são detectadas ainda na infância, e podem se repetir ao longo da vida. Cerca de 50% das crianças possuem anticorpos contra o OC43 aos 3 anos de idade e cerca de 70% dos adultos também os possuem. Até 75% das crianças possuem anticorpos contra NL63 e 229E aos 3 a 4 anos de idade. Estudos de doenças similares às provocadas por 229E e OC43 sugeriram que os coronavírus estão associados a cerca de 15% dos casos de resfriado comum e a até 10% dos casos de doenças respiratórias agudas em crianças e adultos. Individualmente, 229E, OC43, HKU1 e NL63 são detectados em menos de 1% a 4% dos casos, e suas contribuições individuais variarão de acordo com a localidade e ano. Doença grave tem sido relatada em surtos entre pacientes idosos residentes em asilos. Em um surto associado à infecção com OC43, por exemplo, 23 residentes e 24 funcionários relataram doenças semelhantes à influenza e três residentes morreram. No entanto, alguns relatórios têm encontrado taxas de detecção de coronavírus entre crianças hospitalizadas com doenças respiratórias agudas e/ou febre semelhantes às taxas entre controles assintomáticos, aumentando assim as questões acerca do papel do vírus na doença mais grave e hospitalização. Os coronavírus 229E, OC43, NL63 e HKU1 podem ser detectados ao longo do ano, mas o pico de detecção é muitas vezes durante os meses de outono e inverno nos climas temperados. Um segundo agente patogênico respiratório viral pode ser detectado em 20% a 60% das amostras positivas para um desses coronavírus.

A maioria das infecções por coronavírus da SARS documentadas em humanos ocorreu em pessoas com uma doença semelhante à SARS durante o surto global de 2002-2003. É provável que os mercados de animais silvestres na província de Guangdong, na China, tenham tido participação importante na amplificação e na introdução do vírus em humanos, porém, a fonte original do vírus do surto provavelmente foram os morcegos. A detecção de múltiplos coronavírus semelhantes à SARS e outros coronavírus em morcegos sugere que eles são uma fonte rica de coronavírus. Um coronavírus recentemente isolado de morcegos tem semelhança de 95% na sequência de nucleotídeos com os vírus de SARS e pode infectar humanos através do receptor ACE2. Embora os animais tenham sido a fonte original das infecções humanas, a disseminação global do coronavírus da SARS ocorreu por transmissão de pessoa a pessoa, envolvendo gotas ou mediada por fômites e, em algumas situações, provavelmente por aerossóis de pequenas partículas. Muitas das transmissões ocorreram em residências, hospitais ou outros centros de saúde; apenas uma pequena parte se deu na comunidade. O fato de a maioria das transmissões que ocorrem após a doença do paciente ter tornado-se séria e exigir hospitalização explica a importância da transmissão em centros médicos e a relativa falta de transmissão na comunidade.

Mais recentemente, o coronavírus da MERS surgiu na Península Arábica, com os primeiros casos documentados sendo retrospectivamente identificados em abril de 2012 na Jordânia. Tal como o coronavírus da SARS, a detecção de coronavírus semelhantes ao coronavírus da MERS sugere que os morcegos possam ser uma fonte desse vírus. Existirá, no entanto, provavelmente uma espécie hospedeira intermediária. Sequências de gene coronavírus da MERS e anticorpos que neutralizam o coronavírus da MERS têm sido relatados em dromedários. Esses dados sugerem um papel dos camelos na transmissão do coronavírus da MERS. A propagação do vírus pessoa a pessoa tem sido documentada principalmente entre membros da mesma família em residências e no contexto de cuidados de saúde,[5] embora a partir de dezembro de 2013 não tenha havido nenhuma evidência sustentada de transmissão na comunidade.[6] O período de incubação foi estimado em pouco mais de 5 dias (variando de 2 a 14 dias), e casos esporádicos de infecções por coronavírus da MERS continuam ocorrendo.

Biopatologia

Os coronavírus humanos caracterizados até o momento infectam os seres humanos através do trato respiratório. Os locais onde o vírus se replica são determinados, pelo menos em parte, pelas células que expressam os respectivos receptores. Os receptores para os coronavírus 229E e NL63 são a aminopeptidase N e a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2), respectivamente. Os receptores para os coronavírus OC43 e HKU1 ainda não foram determinados, mas o OC43 poderá usar várias moléculas da superfície celular como receptores, incluindo o ácido neuramínico 9-*O*-acetilado. O receptor primário para o coronavírus da SARS é a ECA2, mas o vírus também se liga a duas lectinas tipo C expressas em células dendríticas, a DC-SIGN e a L-SIGN. A aminopeptidase N é expressa em várias células, incluindo as respiratórias, gastrointestinais, epiteliais renais e mieloides, mas sabe-se que o 229E infecta apenas células epiteliais do trato respiratório. A ECA2 é encontrada em vários tecidos, incluindo os pulmões, o trato gastrointestinal, o coração e os rins. O coronavírus da SARS tem sido consistentemente encontrado em pneumócitos do pulmão e enterócitos do trato gastrointestinal, sendo ocasionalmente visto em outras células, incluindo as células tubulares distais nos rins e em macrófagos de vários tecidos. Estudos em necropsia sugerem que a infecção pulmonar acarrete inicialmente um dano alveolar difuso e, mais tarde, um processo cicatricial que inclui fibrose das paredes alveolares. Não se sabe se o NL63, que também usa a ECA2 como receptor, infecta outros locais além do trato respiratório. O receptor do coronavírus da MERS é a exopeptidase dipeptidil peptidase 4 (DPP4), também conhecida como CD26. A DPP4 é encontrada em muitos tipos de células diferentes, incluindo células

brônquicas epiteliais não ciliadas, células epiteliais bronquiolares, células epiteliais alveolares, células endoteliais e culturas de órgãos de pulmão *ex vivo*. Além disso, a DPP4 é expressa nas células epiteliais do rim, intestino delgado, fígado e próstata, bem como nos leucócitos ativados.

É possível que a enfermidade associada às infecções por coronavírus resulte dos efeitos citopáticos do vírus, bem como das respostas imunológicas e inflamatórias à infecção viral. Porém, ainda não se sabe como essa interação contribui para a doença. O curso bifásico da SARS em alguns pacientes, com agravamento do processo e diminuição no número de linfócitos na segunda semana de enfermidade, sugere que a resposta do hospedeiro e a imunossupressão induzida pelo vírus desempenham um papel no processo nosológico. É provável que a resposta do hospedeiro e a supressão imunitária induzida pelo vírus também contribuam para a doença por coronavírus da MERS.

Manifestações clínicas

Infecções por coronavírus 229E, OC43, NL63 e HKU1 estão comumente associadas a doenças respiratórias agudas, normalmente brandas e semelhantes ao resfriado comum (Cap. 361), mas também podem resultar na gama completa de doenças respiratórias agudas, incluindo pneumonia (Cap. 97), crupe (Cap. 429), bronquiolite (Cap. 92) e bronquite (Cap. 96). Esses coronavírus humanos mais bem estudados, 229E e OC43, causam sintomas respiratórios (p. ex., rinorreia, congestão nasal, dor de garganta e tosse), bem como sintomas sistêmicos (p. ex., febre, dor de cabeça e mal-estar) quando inoculados intranasalmente em voluntários adultos. Os sintomas se desenvolvem entre 2 e 4 dias após a inoculação, mas cerca de 30% dos voluntários que excretam o vírus não apresentam nenhuma doença associada. Os sintomas geralmente persistem por cerca de 1 semana, mas às vezes por até 3 semanas. A infecção prévia não induz altos níveis de imunidade protetora. Os humanos podem ser reinfectados pelo coronavírus respiratório ao longo da vida, e voluntários podem ser sintomaticamente reinfectados com a mesma cepa viral 1 ano após a primeira infecção. Assim como em outras infecções, a gravidade da doença varia entre os indivíduos durante o mesmo surto e entre grupos de pacientes durante diferentes surtos na mesma comunidade.

Em contraste com a doença branda associada ao 229E e ao OC43, a infecção pelo coronavírus da SARS quase sempre provoca quadros graves que requerem hospitalização, geralmente em unidades de terapia intensiva (UTI), e têm alta taxa de letalidade. Evidências radiológicas de pneumonia foram vistas em quase todos os indivíduos infectados pelo coronavírus da SARS, e a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (Cap. 104) se desenvolveu em mais de 20% dos casos, levando à necessidade de internação em UTI e ventilação mecânica. A manifestação clínica inicial da SARS consistiu geralmente em sintomas sistêmicos de febre, mal-estar e mialgias por 2 a 10 dias (raramente >10 dias) após a exposição. Vários dias depois do aparecimento dos sintomas sistêmicos, sintomas respiratórios do trato inferior se manifestaram, como tosse e dispneia. Diferentemente dos acometidos por outras infecções respiratórias virais, grande parte dos pacientes não apresentou sintomas relacionados ao trato respiratório superior, como rinorreia, dor de garganta e congestão nasal (Tabela 366-1). Assim como em outras infecções, os sinais e sintomas esperados durante a infecção com o coronavírus da SARS ficaram inicialmente obscurecidos ou não foram observados em pacientes idosos ou com doenças de base crônicas. Durante o curso do processo nosológico, a maioria dos pacientes infectados pelo coronavírus da SARS apresentou aumento nos níveis das enzimas hepáticas e linfopenia, incluindo uma queda substancial dos números de células T $CD4^+$ e $CD8^+$. Os pacientes infectados com o coronavírus da SARS que tiveram complicações graves, também frequentemente apresentaram complicações devido aos cuidados intensivos, como infecções bacterianas secundárias. Doença mais grave com infecção oportunista esteve associada à idade avançada, presença de doença de base crônica, altos níveis de enzimas hepáticas, menores contagens de linfócitos e plaquetas, e altos títulos de vírus ou RNA viral. Enfermidades assintomáticas ou brandas ocorrem, mas são incomuns. Estudos com profissionais de saúde expostos e pacientes testados para SARS revelaram que menos de 1% dos testados que não apresentaram uma enfermidade associada à SARS tinha evidência sorológica da infecção por este coronavírus (i.e., resultado positivo em um ensaio de neutralização). Em geral, crianças tiveram menos doenças graves do que os adultos.

Tabela 366-1

Porcentagem de pacientes hospitalizados infectados por coronavírus da sars e mers com características clínicas e laboratoriais selecionadas de infecção por coronavírus da sars e mers

ACHADO CLÍNICO OU LABORATORIAL	SARS *À ADMISSÃO HOSPITALAR*	MERS *À APRESENTAÇÃO*
Febre	90% a 100%	≈90% a 100%
Tosse ou dificuldade respiratória	40% a 75%	83%
Diarreia	20% a 30%	26%
Alterações na radiografia de tórax	65% a 90%	100%
Linfopenia*	50% a 90%	34%

De Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeah AA, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:752-761.

MERS = síndrome respiratória do Oriente Médio; SARS = síndrome respiratória aguda grave.

* Ambas as contagens de linfócitos $CD4^+$ e $CD8^+$ estão diminuídas.

O espectro clínico da doença por coronavírus da MERS vai desde a infecção assintomática a doença grave.[7] Os sintomas incluem tosse, febre, mal-estar, calafrios, artralgias, tremores e dispneia. Aproximadamente 25% dos pacientes têm sintomas gastrointestinais que incluem diarreia, vômitos e dor abdominal. Os pacientes que estão gravemente doentes têm pneumonia que às vezes progride para síndrome respiratória aguda grave.[8]

Os achados laboratoriais incluem leucopenia e linfopenia, e alguns pacientes têm trombocitopenia e enzimas hepáticas alteradas. Achados na radiografia de tórax incluíram infiltrados irregulares, opacidades lobares e, de forma semelhante ao coronavírus da SARS, uma aparência de vidro fosco.

Diagnóstico

Uma vez que a doença é geralmente leve e não há nenhum tratamento eficaz, o diagnóstico das infecções por coronavírus 229E, OC43, NL63 e HKU1 não tem sido importante na abordagem dos pacientes. O diagnóstico preciso das infecções por coronavírus da SARS e da MERS, no entanto, é fundamental para o tratamento de pacientes individuais e para a resposta da saúde pública ao ressurgimento da SARS por coronavírus e à circulação atual de coronavírus da MERS no Oriente Médio.

Infecções por Coronavírus 229E, OC43, HKU1 e NL63

Os ensaios de reação em cadeia da polimerase (PCR) para coronavírus, os quais podem ser concebidos para detectar tanto coronavírus conhecidos quanto novos, são o teste de escolha para o diagnóstico da infecção. A maioria dos ensaios de PCR para coronavírus é específica para o tipo — isto é, específica para o RNA do coronavírus da MERS, coronavírus SARS, 229E, OC43, HKU1 ou NL63. Os testes de diagnóstico para coronavírus estão se tornando cada vez mais disponíveis e são, por vezes, parte de um painel de PCR concebido para detectar vírus respiratórios. A presença do vírus também pode ser inferida por microscopia eletrônica e confirmada por ensaios *in situ* ou imuno-histológicos de tecidos afetados. Estudos de hibridização imuno-histológica positiva e *in situ* documentam o local de infecção e ajudam a dar suporte à ligação entre o vírus e a doença. Uma variedade de imunoensaios enzimáticos ou fluorescentes para anticorpos tem sido usada de maneira bem-sucedida para a detecção de infecção. A maioria dos ensaios detecta anticorpos imunoglobulina G (IgG), porém, ensaios de anticorpo da neutralização do vírus são mais específicos. A necessidade de detecção de um aumento diagnóstico de títulos de anticorpos entre espécimes séricos agudos e convalescentes para infecções por coronavírus 229E, OC43, HKU1 e NL63 significa que testes sorológicos não são úteis no tratamento da doença aguda, mas podem ser úteis para estudos epidemiológicos.

SARS

Três características dos casos de SARS ajudam a orientar a abordagem para seu diagnóstico. Em primeiro lugar, a SARS ocorreu apenas em pessoas que tiveram alguma exposição potencial, isto é, a pacientes com SARS, a uma localização com transmissão de SARS, a um laboratório que trabalha com o coronavírus SARS ou a um ambiente no qual animais infectados com SARS podiam estar localizados (p. ex., sul da China). Em segundo lugar, quase 100% dos pacientes infectados desenvolveram alterações radiográficas em radiografias de tórax até o 10° dia da doença. Finalmente, a SARS quase sempre se desenvolveu em até 10 dias após a exposição. Portanto, a suspeita de SARS e uma avaliação diagnóstica podem ser limitadas a pacientes que possuem doença do trato respiratório inferior grave e alguma exposição potencial à SARS em prazo de até 10 dias antes do início da doença.

A confirmação laboratorial da SARS no início do processo nosológico é problemática, mesmo com o uso de ensaios muito sensíveis de PCR em tempo real. Diferentemente da maioria das infecções virais, os títulos mais altos de vírus, ou RNA viral, foram encontrados em amostras coletadas na segunda semana de enfermidade. Durante a primeira semana da doença, a melhor forma de detectar a infecção é através de PCR ou de ensaios imunoenzimáticos sensíveis para o antígeno proteico N em amostras respiratórias ou séricas. Durante a segunda semana, amostras respiratórias ou de fezes têm maior probabilidade de serem positivas para o RNA viral. Uma vez que a maior parte da população não possui anticorpos para a SARS, a sua detecção no soro é um indicador confiável de infecção. Os anticorpos podem ser detectados logo na segunda semana da enfermidade, mas, às vezes, não são observados até a quarta semana. Já que persistem no soro, uma amostra pode ser tardiamente coletada sem que haja prejuízo na sua detecção. Ensaios sorológicos, diferentemente de ensaios de PCR, não são confundidos por problemas com contaminação de espécime. Pelo fato de anticorpos para o coronavírus SARS estarem raramente presentes antes do surto de 2003, um único resultado de teste de anticorpos positivo de uma pessoa doente poderia ser considerado diagnóstico de uma infecção por coronavírus SARS aguda. No entanto, uma vez que a reemergência do coronavírus SARS exerceria um impacto social, econômico e na saúde pública substancial, e por causa da possibilidade de reação cruzada devido a anticorpos ocasionais induzidos por outros coronavírus, um teste de neutralização de anticorpos e teste de confirmação por um laboratório de referência são requeridos para confirmação do diagnóstico. Os serviços de saúde pública devem ser consultados para perguntas sobre testes de diagnóstico para SARS.[9]

MERS

Embora pouco se saiba sobre a transmissão do coronavírus da MERS, uma abordagem semelhante à da SARS é considerada apropriada. Um diagnóstico de infecção pelo coronavírus da MERS deve ser considerado em pacientes com infecção respiratória aguda de causa desconhecida e uma possível exposição ou vínculo epidemiológico ao Oriente Médio. Os ensaios por PCR têm sido usados para detectar RNA em amostras dos tratos respiratórios superior e inferior (nasofaríngeas, orofaríngeas, de escarro, aspirado traqueal e lavado broncoalveolar), de soro, de fezes e de urina. Um caso confirmado de infecção pelo coronavírus da MERS requer um resultado de PCR positivo em pelo menos dois alvos genéticos específicos ou um único alvo positivo com sequenciamento de um segundo.

Uma série de ensaios sorológicos pode detectar anticorpos para as proteínas Spike e do nucleocapsídeo. A sensibilidade e especificidade desses ensaios ainda não foram determinadas para o diagnóstico de infecção atual ou passada pelo coronavírus da MERS. Os serviços de saúde pública devem ser consultados para perguntas sobre testes de diagnóstico para MERS.

Tratamento

Não há tratamento específico para as infecções por coronavírus 229E, OC43, HKU1 e NL63, mas essas enfermidades são brandas e geralmente se resolvem em até 1 semana. Os pacientes necessitam de tratamento sintomático ou, em poucas ocasiões, de cuidados, caso ocorram complicações da infecção.

O tratamento de infecções por coronavírus da SARS e da MERS é mais complexo. Atualmente, nenhum fármaco antiviral provou ser eficaz. Com a elevada taxa de mortalidade para ambos os vírus e a falta de dados clínicos ou *in vitro* para guiar o tratamento, são utilizadas medidas de suporte, incluindo ventilação mecânica e regimes de oxigenação (Ca. 104). No surto por coronavírus da SARS, dados *in vitro* mostraram pouco ou nenhum efeito antiviral com ribavirina e sugeriram que o interferon-alfa, a imunoglobulina da SARS na fase de convalescença e lopinavir com ritonavir poderiam ter sido úteis. Embora muitas pessoas tenham sido tratadas durante o surto, a falta de grupos-controle faz com que seja impossível determinar qual terapia foi benéfica, se alguma o foi. Para o coronavírus da MERS, os dados *in vitro* demonstram efeitos inibidores de um certo número de agentes antivirais, incluindo interferons, ribavirina, ciclosporina A e ácido micofenólico. No entanto, não existem dados disponíveis atualmente sobre a sua eficácia no tratamento da infecção humana.

Prevenção

A lavagem das mãos e outras medidas de controle de infecções provavelmente reduzem a propagação dos coronavírus em casas, centros de saúde e outros locais. Essas estratégias são focadas em incutir no paciente com doenças respiratórias o hábito de cobrir o nariz e a boca com as mãos quando espirrar ou tossir, usar lenços para conter as secreções respiratórias e lavar as mãos após o contato com essas secreções. Profissionais de saúde devem usar boas práticas de controle de infecções.

Quatro meses após o início, o surto de SARS de 2003 foi contido e a transmissão entre humanos foi interrompida sem uma vacina ou terapia antiviral eficaz, porém, com a implementação minuciosa de ferramentas de saúde pública clássicas de detecção precoce, isolamento e controle de rastreamento de contato, incluindo o isolamento de contatos. O baixo risco de transmissão da SARS logo no início do processo nosológico e a baixíssima taxa de infecções assintomáticas são pontos-chave para o sucesso dessas medidas preventivas.

Os casos de transmissão laboratorial da infecção pelo coronavírus da SARS e a subsequente disseminação da doença a outros indivíduos mostram a importância da atenção estrita a práticas seguras de laboratório. Uma vez que o ressurgimento da SARS pode levar a sua propagação mundial, as autoridades públicas de saúde locais, nacionais e globais, assim como as comunidades médicas, devem ser rapidamente alertadas e notificadas regularmente sobre novos casos e as condições de transmissão.

Recomenda-se atenção rigorosa ao contato-padrão e precauções de transmissão aérea para pacientes infectados com coronavírus da SARS e da MERS dentro de instalações hospitalares. Infecções por coronavírus da MERS continuam ocorrendo no Oriente Médio, e as comunidades de saúde e de saúde pública globais, nacionais e locais devem ser imediatamente notificadas em relação a um caso. O desenvolvimento de uma vacina está em estudo, tanto para coronavírus da MERS quanto da SARS.

Prognóstico

Pacientes com infecções por coronavírus típicas adquiridas na comunidade normalmente recuperam-se de forma completa. No entanto, os pacientes com comprometimento cardíaco, pulmonar ou do sistema imunitário correm maior risco de desenvolver doença do trato respiratório inferior mais grave, e surtos de infecção humana por coronavírus em pacientes idosos em instalações de cuidados continuados podem causar doenças respiratórias inferiores graves e morte. No surto de SARS, quase 10% dos pacientes morreram. A taxa de mortalidade foi especialmente elevada, aproximando-se dos 50%, em pacientes idosos e pacientes com comorbidades. Embora a maioria dos sobreviventes da infecção por coronavírus da SARS tenha aparentado conseguir uma recuperação completa, até 25% apresentaram alterações pulmonares, tais como opacidades em vidro fosco na radiografia de tórax ou testes de função respiratória anormais (p. ex., diminuição da capacidade de difusão) 6 meses ou mais após a sua doença. A taxa de mortalidade para MERS foi inicialmente quantificada em cerca de 40%, mas muitos dos pacientes eram adultos mais velhos com comorbidades. A taxa de mortalidade será provavelmente menor para casos identificados menos graves.

Referências Gerais

1. http://www.cdc.gov/sars/index.html. Accessed March 11, 2015.
2. www.who.int/csr/sars/en/. Accessed March 11, 2015.
3. http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/index.html. Accessed March 11, 2015.
4. http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/en/. Accessed March 11, 2015.
5. Breban R, Riou J, Fontanet A. Interhuman transmissibility of Middle East respiratory syndrome coronavirus: estimation of pandemic risk. *Lancet*. 2013;382:694–699.
6. Drosten C, Meyer B, Muller MA, et al. Transmission of MERS-coronavirus in household contacts. *N Engl J Med*. 2014;371:828–835.
7. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeah AA, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:752–761.
8. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med*. 2014;160:389–397.
9. Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11:836–848.

No Brasil

No Brasil não houve nenhum caso diagnosticado da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), mundialmente conhecida como SARS. O Ministério da Saúde elaborou um plano de vigilância para essa doença em 2003, com definição de caso suspeito. Todos os 53 casos suspeitos foram descartados através do algoritmo para investigação dos casos suspeitos elaborado na ocasião. Os laboratórios de virologia dos Institutos Adolfo Lutz (SP), Evandro Chagas e Fiocruz (RJ) estão capacitados para fazer o diagnóstico laboratorial. Em 2009 uma paciente internada com suspeita de infecção por H1N1 foi a óbito, sendo que a causa foi infecção por coronavírus NL63.

Bibliografia

Cabeça TK, et al. Human coronavirus NL-63 infection in a Brazilian patient suspected of H1N1 2009 influenza infection: description of a fatal case. *Journal of Clinica Virology*. 2012;53:82–84.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/coronavirus.

Sarampo

Martin Weisse

Mark Papania

Definição

Sarampo (sinônimos: rubéola, sarampo vermelho, sarampo rígido, sarampo de 7 dias) é uma doença viral sistêmica altamente contagiosa, caracterizada por erupção cutânea generalizada maculopapular, febre, tosse, coriza (rinite) e conjuntivite. O vírus do sarampo é um vírus de RNA de cadeia negativa do gênero *Morbillivirus*, família Paramyxoviridae, com apenas um sorótipo e 24 genótipos.[1]

Epidemiologia

Na era pré-vacina, o sarampo era um rito quase universal da infância, afetando quase todas as crianças até os 15 anos de idade. Como resultado da alta cobertura vacinal, o sarampo deixou de ser endêmico nos Estados Unidos desde há mais de 1 década (incidência <1 caso/milhão de pessoas).[2] No entanto, casos de sarampo ainda ocorrem anualmente nos Estados Unidos devido à importação do vírus de outros países, seguido de limitada transmissão local.[3] Muitos outros países têm eliminado o sarampo endêmico, incluindo quase todos os países das Américas. Infelizmente, o sarampo ainda é endêmico em muitos países desenvolvidos e em desenvolvimento e ainda causou um número estimado de 145.000 mortes em todo o mundo em 2013, diante de uma estimativa de 545.000 mortes em 2000. Os países da região do Sudeste Asiático agora respondem por cerca de 25% da mortalidade por sarampo, enquanto os países africanos representam cerca de 50%. Estima-se que 10.000 mortes por sarampo tenham ocorrido na Índia, em 2013, a mais alta taxa em qualquer país e cerca de 7% do total estimado de mortalidade mundial.[4]

O sarampo, que é uma das doenças mais contagiosas, infecta mais de 90% das pessoas suscetíveis que entram em contato próximo com um paciente infeccioso. O vírus do sarampo é transmitido principalmente pelo contato direto com grandes gotículas respiratórias, mas a disseminação por via aérea também é possível. Pessoas com sarampo são consideradas infecciosas a partir de 4 dias antes do início da erupção até 4 dias após o seu início. Pacientes imunodeprimidos podem disseminar o vírus por um tempo prolongado e devem ser considerados infecciosos enquanto tiverem sintomas catarrais.

A infecção por sarampo e vacinação contra o sarampo geralmente conferem imunidade ao longo da vida. No entanto, os títulos de anticorpos são mais baixos após a vacinação e diminuem ao longo do tempo, na ausência de reexposição.[5] Inquéritos sorológicos nos Estados Unidos mostram uma soroprevalência de anticorpos contra o sarampo de mais de 95% entre pessoas com idade superior a 6 anos, o que está acima do limiar de imunidade populacional (90% a 95%) necessário para sustentar a interrupção da transmissão do sarampo endêmico. Anticorpo materno contra o sarampo, que é transferido através da placenta, protege bebês de mães imunes durante os primeiros meses de vida. No entanto, mais baixos títulos de anticorpos entre as mães nascidas na era vacinal resultam em menor transferência de anticorpos e aumento da suscetibilidade ao sarampo em lactentes.

Biopatologia

A infecção por sarampo geralmente ocorre através da inalação de gotículas infecciosas no epitélio respiratório ou por inoculação direta sobre a conjuntiva. O vírus liga-se às células hospedeiras através da sua proteína hemaglutinina, e sua proteína de fusão permite a entrada viral e facilita a propagação entre as células. O vírus replica-se inicialmente nos tecidos epiteliais do aparelho respiratório ou nos gânglios linfáticos adjacentes. A viremia primária dissemina o vírus para os tecidos reticuloendoteliais das amígdalas, pulmões, trato gastrointestinal, baço e gânglios linfáticos distantes. Vários dias mais tarde, o aparecimento de sintomas prodrômicos anuncia uma viremia secundária que resulta em maior propagação do vírus para a pele, vísceras, rins e bexiga. As alterações histológicas na pele e membranas mucosas são constituídas por células gigantes epiteliais com áreas de infiltrados mononucleares e edema. Manchas de Koplik, que são lesões inflamatórias das glândulas submucosas bucais, têm características histológicas semelhantes.

O desenvolvimento de anticorpos de imunoglobulina (Ig) M coincide com o aparecimento da erupção; durante a semana seguinte, os anticorpos IgG aparecem e geralmente persistem por toda a vida. A imunidade celular é também crítica para a resolução da infecção aguda. A infecção pelo vírus do sarampo provoca uma imunossupressão significativa que predispõe os pacientes infectados a infecções bacterianas e virais secundárias, o que aumenta a taxa de mortalidade do sarampo. Os mecanismos exatos de imunossupressão são desconhecidos.

Manifestações clínicas

O período de incubação do sarampo é geralmente de 8 a 12 dias após a exposição até o desenvolvimento dos primeiros sintomas. O pródromo do sarampo inclui febre associada a tosse, coriza, conjuntivite e manchas de Koplik, muitas vezes acompanhadas de mal-estar, mialgia e dor de cabeça. Febre aumenta com a gravidade dos sintomas catarrais e atinge um pico no início do exantema; com frequência chega a 40° ou 41 °C e pode persistir durante 6 dias. As manchas de Koplik, enantema de pequenas manchas branco-azuladas em um fundo vermelho na mucosa bucal lateralmente aos molares (Fig. 367-1), são consideradas patognomônicas para o sarampo.[6] Manchas de Koplik precedem a erupção por 1 dia e deixam de ser evidentes 2 dias após a erupção.

FIGURA 367-1 **Manchas de Koplik típicas.**

As erupções cutâneas do sarampo (Fig. 367-2) surgem normalmente 2 a 6 dias após o início dos sintomas catarrais. Começam no rosto ou atrás das orelhas como máculas vermelhas individuais que branqueiam com a pressão. Durante 12 a 24 horas, as máculas tornam-se papulares e tendem a coalescer. A erupção progride da cabeça ao tronco para as extremidades e mantém o mesmo padrão de progressão de máculas para pápulas coalescentes. No quarto dia da erupção, todo o corpo é normalmente envolvido, embora as mãos e os pés possam ser poupados. A erupção desaparece na mesma ordem craniocaudal em que apareceu e, muitas vezes, através de uma descamação forte durante as semanas seguintes. Em pessoas mais pigmentadas, o eritema pode ser difícil de avaliar, e a erupção pode ser mais bem sentida do que vista.

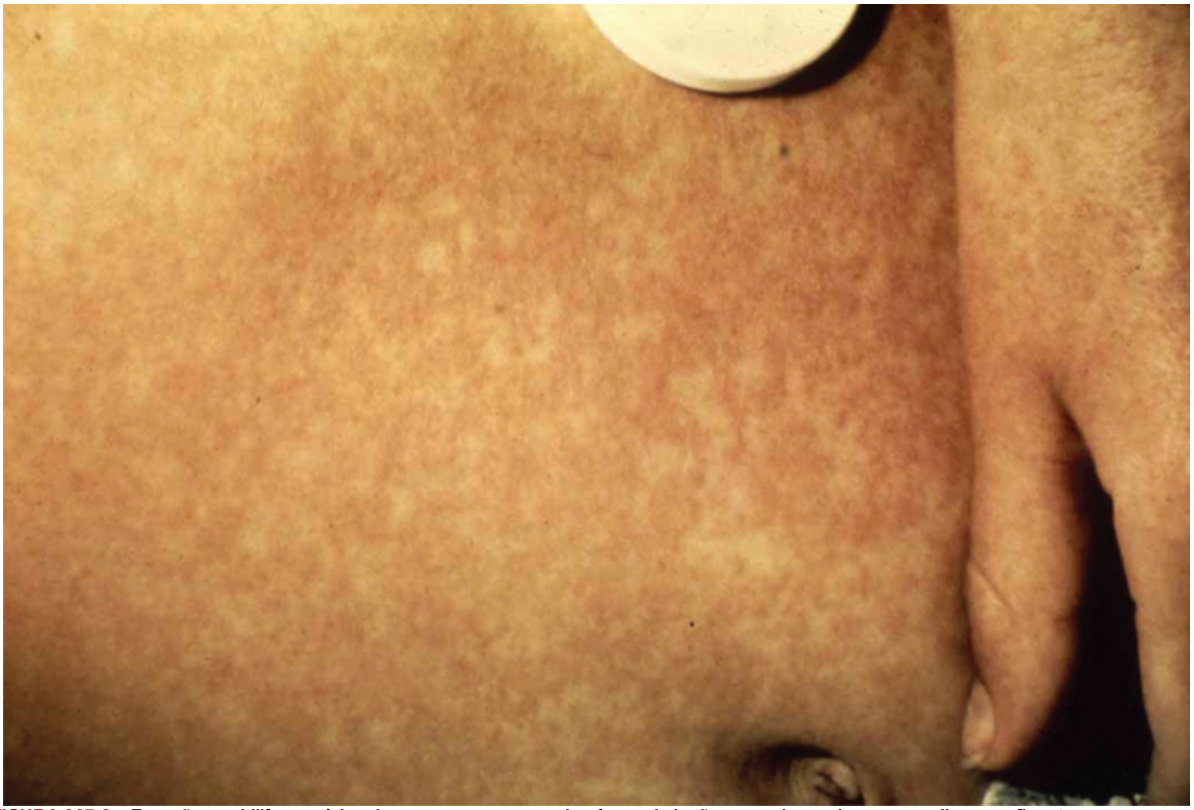

FIGURA 367-2 **Erupção morbiliforme típica de sarampo, com grandes áreas de lesões maculopapulares vermelhas, confluentes e intercaladas com ilhas de pele normal.**

Variações importantes na apresentação clássica do sarampo incluem "sarampo modificado" em pacientes que receberam profilaxia de imunoglobulina e "sarampo brando" em pessoas previamente vacinadas. Em ambas as variantes, qualquer um dos sintomas clássicos pode ser atenuado ou estar ausente. Esses casos são extremamente difíceis de diagnosticar na ausência de exposição conhecida ao sarampo. Além disso, pacientes imunocomprometidos podem ter pneumonia grave devido ao sarampo, sem erupção cutânea. Sarampo deve ser considerado em qualquer paciente imunocomprometido com pneumonia de etiologia desconhecida.

Complicações

As complicações mais comuns do sarampo são diarreia, otite média e pneumonia. Diarreia ocorre no início da doença e é provavelmente o resultado de infecção intestinal pelo vírus do sarampo. Diarreia associada a sarampo contribui significativamente para a morbidade e mortalidade em pacientes desnutridos.[7] A pneumonia é a complicação comum mais grave e é responsável pela maioria das mortes associadas ao sarampo. Pneumonia associada ao sarampo pode ser uma pneumonite de células gigantes consistente com infecção direta pelo vírus do sarampo ou ser causada por um agente patogênico bacteriano secundário, na maioria das vezes *Staphylococcus aureus* (Cap. 288) ou *Streptococcus pneumoniae* (Cap. 289).

No geral, crianças menores de 5 anos e adultos com mais de 20 anos têm as maiores taxas de complicação; estas não variam substancialmente por sexo, exceto pelo fato de as mulheres grávidas estarem em risco mais elevado. O sarampo é especialmente perigoso durante o primeiro trimestre, muitas vezes levando a morte fetal. Mais tarde na gravidez, a taxa de prematuridade é elevada, assim como o é a pneumonia materna.

A desnutrição está associada ao aumento das taxas de mortalidade, e as crianças com deficiência de vitamina A têm alto risco para ceratoconjuntivite grave, que pode levar à cegueira. Pacientes imunocomprometidos (p. ex., aqueles com infecções por vírus da imunodeficiência humana [HIV], com neoplasia ou sob quimioterapia ou fármacos imunossupressores, como esteroides) estão em maior risco para as complicações graves do sarampo. Pneumonia intersticial ocorre de 1 a 2 semanas após o início do sarampo e é a causa mais comum de morte relacionada com sarampo em pacientes imunocomprometidos. Encefalite com corpos de inclusão de sarampo ocorre em pacientes imunocomprometidos 1 a 6 meses após o sarampo agudo e é geralmente fatal.

Encefalomielite pós-infecciosa ocorre em 1 a cada 1.000 casos de sarampo. Os pacientes apresentam-se durante as 2 semanas após o início da erupção cutânea com dor de cabeça, recorrência de febre, vômitos e rigidez da nuca. Até 25% dos pacientes morrem e 33% dos sobreviventes sofrem sequelas neurológicas. Podem-se encontrar IgG e IgM elevadas no líquido cefalorraquidiano, mas o vírus do sarampo não pode ser isolado, sugerindo assim um processo patológico autoimune. Uma complicação rara e tardia do sistema nervoso central causada pela infecção pelo sarampo é a panencefalite esclerosante subaguda (Cap. 370), uma doença desmielinizante degenerativa devido à infecção crônica. Panencefalite esclerosante subaguda ocorre anos após a infecção do sarampo aguda e é quase universalmente fatal.[8]

Diagnóstico

Em muitos países, o sarampo tornou-se uma doença tão rara que a maioria dos médicos nunca viu um paciente acometido com essa patologia. Uma das chaves para fazer o diagnóstico é a de considerar o sarampo em qualquer paciente com uma erupção maculopapular generalizada e febre. O índice de suspeição deve ser aumentado se tosse, coriza e conjuntivite estiverem presentes e se a transmissão do vírus do sarampo estiver ocorrendo na área ou se o paciente fez uma viagem internacional ou teve qualquer associação com viajantes internacionais. Apesar de as manchas de Koplik serem consideradas patognomônicas, a ausência de manchas de Koplik não exclui o diagnóstico. A falta de vacinação deve aumentar o nível de desconfiança, mas o sarampo pode ocorrer apesar de documentadas duas doses de vacina contra a doença.

Confirmação do sarampo exige testes de laboratório. O teste de laboratório-padrão para o sarampo é um ensaio de anticorpos IgM contra o sarampo numa única amostra de soro. No entanto, durante os primeiros 3 dias de exantema, até 25% dos casos podem não ter IgM detectável; o ensaio pode ser repetido se o exantema e a febre persistirem durante 3 dias. Soros agudo e convalescente para testar um aumento de anticorpos IgG às vezes são úteis. Urina, esfregaços da garganta ou amostras de sangue podem ser enviados para a cultura viral ou para a detecção de RNA viral por reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR).[9] A análise sequencial de genótipo auxilia na identificação da origem do vírus, monitoramento dos padrões de transmissão e na distinção entre um caso leve de sarampo e uma reação vacinal em pacientes que receberam recentemente vacina contra o sarampo.

Diagnóstico Diferencial (Tabela 367-1)

Outras infecções virais que podem ser confundidas com sarampo são rubéola (Cap. 368), infecção por herpesvírus humanos 6 e 7 (Cap. 374), mononucleose infecciosa (Cap. 377) e infecção pelo parvovírus B19 (eritema infeccioso [Cap. 371]). Em geral, essas infecções têm um curso mais suave. As infecções bacterianas que podem imitar o sarampo incluem sífilis secundária (Cap. 319), escarlatina (Cap. 290), síndrome do choque tóxico estreptocócico ou estafilocócico (Cap. 439) e leptospirose (Cap. 323). Toxidermias (Cap. 440) e doença de Kawasaki (Cap. 270) também devem ser consideradas. Pode ser extremamente difícil distinguir reações à vacina contra o sarampo, que podem incluir febre e erupção cutânea, de um caso leve de sarampo. Em populações altamente vacinadas, o sarampo é raro e os sintomas clínicos podem estar atenuados; ensaios sorológicos e virológicos são fundamentais para distinguir sarampo de outras doenças e condições.

Tabela 367-1

Um guia para o diagnóstico diferencial de sarampo

	CONJUNTIVITE	RINITE	ODINOFAGIA	ENANTEMA	LEUCOCITOSE	TESTES DIAGNÓSTICOS DISPONÍVEIS
Sarampo	++	++	0	+	0	Sim
Rubéola	±	0	0	0	0	Sim
Exantema súbito	0	0	0	0	0	Sim
Infecção por enterovírus	0	0	±	±	0	Sim
Infecção por adenovírus	+	+	+	0	0	Sim
Escarlatina	0	0	++	+	+	Sim
Mononucleose infecciosa	0	0	++	+	±	Sim
Toxidermia	0	0	0	0	0	Não

Modificada de Brunell PA. Measles. In: Ausiello D, Goldman L, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:2477.

0 = não está habitualmente presente ou sem teste disponível; ± = ocorrência variável; + = presente: teste disponível (cultura de vírus ou bactéria, sorologia); ++ = presente e grave.

Tratamento

A vitamina A pode reduzir a cegueira resultante de ceratoconjuntivite grave e diminuir a mortalidade em 50%. O tratamento com vitamina A é recomendado para todas as crianças com sarampo, em doses de 50.000 UI para crianças menores de 6 meses de idade, 100.000 UI para crianças de 6 a 12 meses de idade e 200.000 UI para crianças com mais de 1 ano de idade. Uma dose adicional específica para a idade deve ser administrada 2 a 4 semanas mais tarde para crianças com evidência clínica de deficiência de vitamina A.[A1] Não existem recomendações a favor ou contra o tratamento com vitamina A em adultos com sarampo.

Não há terapias antivirais ou outras específicas recomendadas para o sarampo. Ribavirina, isoprinosina e interferon-α têm demonstrado um benefício modesto em pequenos estudos, mas não há estudos controlados realizados. Para a maioria dos pacientes, o tratamento do sarampo consiste em terapia sintomática com antipiréticos e analgésicos e incentivar o aporte de líquidos para manter a hidratação.

Prevenção

Vacinação

Vacinas de vírus do sarampo vivo atenuado (Cap. 18) são os melhores meios de prevenir o sarampo. Embora as cepas de vírus da vacina possam variar entre os diferentes fabricantes, todas oferecem uma proteção equivalente. A vacina contra o sarampo é normalmente dada como um componente da combinação sarampo-caxumba-rubéola (MMR) ou o sarampo- caxumba-rubéola-varicela (MMRV). Vacinas contendo sarampo podem ser dadas ao mesmo tempo que outras vacinas vivas ou mortas. Nos Estados Unidos, a primeira dose de vacina contra o sarampo é geralmente administrada aos 12 a 15 meses de idade, mas pode ser dada tão cedo quanto aos 6 meses de idade em lactentes que têm alto risco de exposição ao sarampo, como nas viagens internacionais. A segunda dose é recomendada quando uma criança é matriculada na escola aos 4 a 6 anos de idade. Crianças infectadas pelo HIV devem ser vacinadas no mesmo período, se não forem gravemente imunossuprimidas. Crianças com infecção perinatal pelo HIV que receberam vacinação contra o sarampo antes da terapia antirretroviral (ART, do inglês, *antiretroviral therapy*) devem ser revacinadas com duas doses após estabelecida ART eficaz.[10,11]

A primeira dose de vacina é administrada aos 9 meses de idade nos países em desenvolvimento, onde a transmissão na infância é generalizada e a mortalidade é alta. A Organização Mundial da Saúde recomenda que crianças com infecção conhecida ou suspeitada de HIV também sejam vacinadas aos 6 meses[A2] (Cap. 18). A maioria dos países também recomenda uma segunda dose de rotina em várias idades ou o fornecimento de uma segunda oportunidade para a vacinação nas campanhas de massa para garantir a proteção. No entanto, uma elevada taxa de cobertura após a primeira dose é sempre a prioridade.

Contraindicações à vacinação contra o sarampo incluem gravidez, imunodeficiência, leucemia e outras doenças imunossupressoras, a administração de fármacos imunossupressores, tais como corticosteroides sistêmicos ou antimetabólitos, e tuberculose ativa não tratada. Cuidado extremo deve ser exercido ao se considerar a vacinação em pacientes com alergia grave a gelatina, neomicina ou outros componentes de vacina ou uma história de púrpura trombocitopênica. Pessoas infectadas pelo HIV devem ser vacinadas contra o sarampo a menos que tenham sinais de imunossupressão grave.

Eventos adversos mais comuns após a vacinação com a vacina do sarampo incluem febre e erupção transitória leve, cada uma das quais ocorrendo em cerca de 5% dos receptores da vacina. Eventos adversos mais graves, que são raros, incluem convulsões febris (<1 caso/10.000 doses) e púrpura trombocitopênica imune (<2 casos/100.000 doses).[12,13]

Prevenção da Transmissão do Vírus do Sarampo

Para prevenir a transmissão do sarampo, o contato deve ser minimizado entre as pessoas com sarampo suspeitado ou confirmado e todas as pessoas que possam estar suscetíveis ao sarampo; isolamento e precauções ambientais estão indicadas para pacientes hospitalizados. Quando se suspeita de um caso de sarampo, o departamento de saúde local deve ser contactado imediatamente para ajudar com medidas para prevenir a transmissão do vírus.

Profilaxia Pós-exposição

A menos que de outro modo contraindicada, a vacinação é recomendada para pessoas suscetíveis de 6 meses ou mais velhas, que são identificadas dentro de 72 horas da exposição ao sarampo para prevenir ou alterar o curso da doença.[A3] Imunoglobulina deve ser dada aos contatos domiciliares de casos de sarampo suscetíveis no prazo de6 dias de exposição, especialmente contatos que são muito jovens (do nascimento aos 6 meses) para a vacinação contra o sarampo, têm contraindicações para a vacinação (p. ex., gravidez, imunodeficiência), ou não foram identificados dentro de 72 horas da exposição. A imunoglobulina pode prevenir o sarampo ou resultar em um processo menos grave do sarampo.

Prognóstico

Em populações bem nutridas com acesso a cuidados médicos modernos, a taxa de mortalidade é normalmente de uma a três mortes/1.000 casos, mas taxas de mortalidade tão elevadas quanto 20% são vistas em alguns países em desenvolvimento, como resultado da desnutrição, acesso limitado aos cuidados de saúde e imunodeficiência. A maioria das mortes por sarampo está associada a pneumonia ou encefalite. O tratamento antimicrobiano de infecções secundárias, especialmente pneumonias, pode reduzir de modo significativo as mortes por sarampo. Deficiência de vitamina A está associada a doença mais grave, cegueira e aumento da mortalidade por causas respiratórias e diarreicas, mas a suplementação com vitamina pode reduzir a gravidade dessas complicações. Os pacientes com infecção pelo HIV e outras condições de imunocomprometimento muitas vezes têm casos mais graves, com taxas de complicação e de mortalidade mais elevadas.

Referência de Grau A

A1. Sudfeld CR, Navar AM, Halsey NA. Effectiveness of measles vaccination and vitamin A treatment. *Int J Epidemiol*. 2010;39(suppl 1):i48–i55.

A2. Chandwani S, Beeler J, Li H, et al. Safety and immunogenicity of early measles vaccination in children born to HIV-infected mothers in the United States: results of Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) protocol 225. *J Infect Dis*. 2011;204(suppl 1):S179–S189.

A3. Young MK, Nimmo GR, Cripps AW, et al. Post-exposure passive immunisation for preventing measles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4: CD010056.

Referências Gerais

1. Moss WJ, Griffin DE. Measles. *Lancet*. 2012;379:153–164.
2. Papania MJ, Wallace GS, Rota PA, et al. Elimination of endemic measles, rubella, and congenital rubella syndrome from the Western hemisphere: the US experience. *JAMA Pediatr*. 2014;168:148–155.
3. Gastañaduy PA, Redd SB, Fiebelkorn AP, et al. Measles—United States, January 1-May 23, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:496–499.
4. Perry RT, Gacic-Dobo M, Dabbagh A, et al. Progress toward regional measles elimination—worldwide, 2000-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:1034–1038.
5. Scalia Tomba G, Manfredi P. Quantifying the re-exposure process to an infectious agent. Measles and varicella as examples. *Math Biosci*. 2013;245:31–39.
6. Lefebvre N, Camuset G, Bui E, et al. Koplik spots: a clinical sign with epidemiological implications for measles control. *Dermatology*. 2010;220:280–281.
7. Mahamud A, Burton A, Hassan M, et al. Risk factors for measles mortality among hospitalized Somali refugees displaced by famine, Kenya, 2011. *Clin Infect Dis*. 2013;57:e160–e166.
8. Schonberger K, Ludwig MS, Wildner M, et al. Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Germany from 2003 to 2009: a risk estimation. *PLoS ONE*. 2013;8:e68909.
9. Michel Y, Saloum K, Tournier C, et al. Rapid molecular diagnosis of measles virus infection in an epidemic setting. *J Med Virol*. 2013;85:723–730.
10. Abzug MJ, Qin M, Levin MJ, et al. Immunogenicity, immunologic memory, and safety following measles revaccination in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2012;206:512–522.
11. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013;62:1–34.
12. Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Lewis E, et al. Effect of age on the risk of fever and seizures following immunization with measles-containing vaccines in children. *JAMA Pediatr*. 2013;167:1111–1117.
13. O'Leary ST, Glanz JM, McClure DL, et al. The risk of immune thrombocytopenic purpura after vaccination in children and adolescents. *Pediatrics*. 2012;129:248–255.

No Brasil

De 1968 até 1991 o país enfrentou nove epidemias de sarampo, sendo uma a cada dois anos, em média. O maior número de casos notificados foi registrado em 1986 (129.942), representando uma taxa de incidência de 97,7 por 100 mil habitantes. Até o início da década de 1990 a faixa etária mais atingida foi a de menores de 15 anos.

Com o aumento progressivo da cobertura vacinal para o sarampo houve um declínio progressivo dos casos. Em 2013 foram confirmados 220 casos de sarampo no Brasil. No período de março de 2013 a março de 2014 foram confirmados 224 casos de sarampo no Estado de Pernambuco, e no estado do Ceará, entre dezembro de 2013 e maio de 2014, foram confirmados 174 casos. Em 2014 foram confirmados sete casos de sarampo no Estado de São Paulo.

Bibliografia

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/situacao-epidemiologica-dados-sarampo.

Rubéola (sarampo alemão)

Susan E. Reef

Definição

A rubéola, também conhecida como sarampo alemão, é uma doença viral aguda que normalmente se apresenta com um exantema maculopapular generalizado com duração de 1 a 3 dias, febre baixa ou ausente e sintomas clínicos associados, tais como linfadenopatia, artropatia e conjuntivite. No entanto, cerca de 20% a 50% das pessoas infectadas com rubéola podem não apresentar exantema nem outros sintomas.

O Patógeno

O vírus da rubéola é um membro da família Togaviridae e do gênero *Rubivirus*. O vírus da rubéola é um RNA envelopado de fita simples com um único tipo antigênico. Mede de 50 a 70 nm de diâmetro e possui duas proteínas do envelope (E1, E2) e uma proteína nuclear (c). A proteína nuclear é envolta por uma única camada de envelope de lipoproteína com projeções semelhantes a picos que contêm as duas glicoproteínas, E1 e E2. Os seres humanos são os únicos reservatórios conhecidos.

Epidemiologia

Na era antecedente à vacina, a epidemia de rubéola ocorria aproximadamente a cada 6 a 9 anos nos Estados Unidos. A última grande epidemia norte-americana, que ocorreu em 1964-1965, resultou em estimados 12,5 milhões de casos e aproximadamente 20.000 casos de síndrome da rubéola congênita. Em 1969, vacinas vivas e atenuadas de rubéola foram licenciadas nos Estados Unidos e introduzidas no programa de imunização de rotina da infância. A estratégia inicial de vacinação contra a rubéola foi vacinar crianças de 12 meses de idade até a puberdade com uma campanha em massa de atualização vacinal. Durante os 8 primeiros anos do programa de vacinação, os números relatados de casos de rubéola e de síndrome da rubéola congênita diminuíram 78% e 66%, respectivamente. Com o ressurgimento da rubéola, principalmente entre adolescentes e jovens adultos, em 1977-1978, entretanto, o programa de vacinação contra a rubéola foi modificado a fim de incluir meninas suscetíveis na pós-puberdade, militares, estudantes universitários e pessoas de certos ambientes de trabalho (p. ex., de serviços de saúde). Em 1979, a vacina do vírus RA 27/3 substituiu as outras vacinas do vírus da rubéola (HPV-77 e Cendehill). Desde 2003, 18 ou menos casos têm sido relatados anualmente nos Estados Unidos, e a rubéola não é mais endêmica no país.[1]

Com o sucesso da estratégia de vacinação nas Américas, o número de casos de rubéola notificados diminuiu de 135.947 em 1998 para 11 em 2013, e, em 2009, a Argentina relatou o último caso de rubéola endêmica. Na Europa, quase todos os casos de rubéola em 2013 ocorreram na Polônia.[2]

Embora a rubéola e a síndrome da rubéola congênita não sejam mais endêmicas no hemisfério ocidental, elas continuam sendo importantes para a saúde pública global. Para a maioria dos países, a epidemiologia da rubéola reflete aquela vista nos Estados Unidos durante a era pré-vacina, quando a rubéola ocorria principalmente entre crianças. O número de casos de rubéola relatado globalmente diminuiu de 875.000 em 1999 para cerca de 101.331 em 2013; porém, a incidência é substancialmente subestimada pelo fato de os casos de rubéola em muitos países serem identificados através da vigilância com base em casos de sarampo, que se concentra apenas na detecção de casos suspeitos de sarampo. Mesmo em países desenvolvidos como o Japão, surtos continuam sendo reportados.[3] Estima-se que o número anual de novos casos de síndrome da rubéola congênita globalmente tenha sido de 100.000 durante 2010.

Durante as décadas de 1970 e 1980, o uso de vacina contendo rubéola (RCV, do inglês, *rubella-containing vaccine*) era limitado principalmente a países industrializados. O número de países membros da Organização Mundial da Saúde (OMS) que utilizam a RCV em programas de imunização nacional da infância subiu de 83 (43%) em 1996 para 141 em 2014. A partir do final de 2013, o controle da rubéola e a prevenção ou metas de eliminação da síndrome da rubéola congênita foram estabelecidos em quatro de seis regiões da OMS (Américas, Europa, oeste do Pacífico e Sudeste Asiático). Em 2013, as outras duas regiões da OMS (i.e., leste do Mediterrâneo e África) não estabeleceram controle regional da rubéola ou metas de prevenção da síndrome da rubéola congênita.[4]

Biopatologia

Rubéola

O vírus da rubéola é transmitido de pessoa a pessoa através da propagação de gotículas de secreções respiratórias de indivíduos infectados. O primeiro ponto de entrada é a nasofaringe, onde a replicação ocorre, e, então, propaga-se para os linfonodos. A viremia subsequente pode contaminar múltiplos órgãos, incluindo a placenta. A viremia ocorre entre 8 e 9 dias após a exposição e atinge seu pico de 10 a 17 dias, imediatamente antes do início da erupção, que normalmente ocorre de 16 a 18 dias após a exposição. Embora indivíduos com rubéola sejam considerados apenas moderadamente contagiosos, eles podem propagar o vírus de 7 dias antes do início da erupção até aproximadamente 5 a 7 dias ou mais após seu desaparecimento. Pessoas com infecções clínicas e subclínicas são consideradas contagiosas.

Rubéola Congênita

A viremia pelo vírus da rubéola pode infectar a placenta da gestante, e a replicação viral pode infectar todos os órgãos fetais. Em espécimes teciduais, infecções com o vírus da rubéola possuem efeitos diversos, indo desde pequenos focos de células infectadas em tecido aparentemente normal até hipoplasia, vasculite generalizada e destruição celular. A marca da infecção fetal é a infecção crônica que persiste por toda a vida fetal, com propagação do vírus até 1 ano de idade.

Lactentes com síndrome da rubéola congênita podem propagar grandes quantidades de vírus a partir de secreções corporais, particularmente da garganta. O vírus da rubéola pode ser encontrado nas secreções nasofaríngeas de mais de 80% dos lactentes durante o primeiro mês de vida. O vírus da rubéola é encontrado em 11% dos lactentes infectados entre 9 e 12 meses de idade e em apenas 3% no segundo ano de vida. A propagação viral por lactentes com síndrome da rubéola congênita pode resultar em surtos nosocomiais; portanto, apenas indivíduos imunes ao vírus da rubéola devem entrar em contato com lactentes com síndrome da rubéola congênita ou com infecção congênita, mesmo na ausência de sinais clínicos de síndrome da rubéola congênita.

Manifestações clínicas

Rubéola Adquirida no Período Pós-natal

A rubéola adquirida, que ocorre em 50% a 80% das pessoas infectadas com o vírus da rubéola, é caracterizada por um exantema maculopapular generalizado que normalmente persiste por 1 a 3 dias (Fig. 368-1). A erupção normalmente se inicia no rosto e pescoço, e progride em direção descendente. O exantema é mais tênue do que o do sarampo (Cap. 367) e não coalesce. Em função da suavidade do exantema, pode ser difícil detectá-lo em pessoas com pele escura. Crianças normalmente possuem poucos ou nenhum sintoma prodrômico; então, o exantema é geralmente o primeiro sinal da doença. No entanto, em crianças mais velhas e adultos, um pródromo de 1 a 5 dias de febre baixa, mal-estar e sintomas respiratórios superiores geralmente precede a erupção. O período de incubação é de 14 dias, com uma variação de 12 a 23 dias. Linfadenopatia, particularmente occipital e pós-auricular, pode ser observada durante a segunda semana após a exposição.

FIGURA 368-1 Erupção da rubéola na pele do dorso de uma criança.
A distribuição é semelhante àquela do sarampo; porém, as lesões são menos intensamente vermelhas. (De Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, ID #: 712.)

A rubéola é normalmente branda e resulta em poucas complicações. Artralgia e artrite são comumente observadas em adultos infectados, particularmente em mulheres na pós-puberdade. Outras complicações menos comuns são trombocitopenia (1 em 3.000 casos de rubéola) e encefalite (1 em 6.000 casos de rubéola).

Síndrome da Rubéola Congênita

As consequências mais sérias da infecção pelo vírus da rubéola ocorrem quando uma mulher torna-se infectada durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre. Complicações podem incluir aborto espontâneo, morte fetal ou um nascido vivo com uma constelação de defeitos congênitos conhecida como síndrome da rubéola congênita. Os defeitos mais comuns da síndrome da rubéola congênita afetam os olhos (p. ex., catarata, retinopatia pigmentar, microftalmia, glaucoma congênito), os ouvidos (p. ex., deficiência auditiva neurossensorial) e o coração (p. ex., persistência do canal arterial, estenose arterial pulmonar). Outras manifestações clínicas da síndrome da rubéola congênita podem incluir microcefalia, atraso no desenvolvimento e púrpura, incluindo eritropoiese dérmica (síndrome de *blueberry muffin*).

Entre gestantes infectadas com o vírus da rubéola durante as 10 primeiras semanas de gestação, até 90% dos nascidos vivos podem ter a síndrome da rubéola congênita. Entre mulheres infectadas durante as primeiras 20 semanas de gravidez, a taxa de síndrome da rubéola congênita em nascidos vivos é de 20%. Recém-nascidos com infecção pelo vírus da rubéola, mas que não tenham sinais aparentes ou sintomas da síndrome da rubéola congênita, são considerados como tendo infecção por rubéola congênita apenas.

Diagnóstico

Rubéola Adquirida no Período Pós-natal

Em função de muitas doenças que apresentam exantema poderem mimetizar a infecção pelo vírus da rubéola e pelo fato de 20% a 50% das infecções pelo vírus da rubéola poderem ser subclínicas, testes laboratoriais são a única maneira de confirmar o diagnóstico. Algumas doenças com apresentação clínica semelhante à da rubéola incluem escarlatina (Cap. 290), roséola (Cap. 439), quinta doença (Cap. 371) e sarampo (Cap. 367).

Testagem sorológica é o método mais comum de diagnóstico da rubéola adquirida. O anticorpo imunoglobulina M (IgM) é geralmente detectável em até 6 semanas após o início da erupção. Em função de os anticorpos IgM poderem não ser detectáveis antes do quinto dia de exantema, o teste sorológico não deve ser repetido antes disso. O diagnóstico também pode ser feito com base em uma elevação significativa no título do anticorpo em espécimes pareados das fases aguda e convalescente. O espécime sérico agudo deve ser coletado dentro de 7 a 10 dias após o início da erupção, e o espécime sérico convalescente deve ser coletado de 14 a 21 dias após o primeiro espécime.

O vírus da rubéola pode ser isolado da nasofaringe (i.e., nasal, garganta), sangue, urina e espécimes do líquido cefalorraquidiano de pessoas com rubéola e síndrome da rubéola congênita. Os resultados mais frequentemente positivos são de *swabs* da garganta. O vírus da rubéola pode ser isolado durante o período prodrômico e até 2 semanas após o início da erupção. Para culturas virais, espécimes devem ser obtidos durante o tempo de secreção viral máxima — até 4 dias após o início da erupção. Durante os 4 primeiros dias após o início do exantema, a detecção do RNA do vírus da rubéola por reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa (RT-PCR) é mais sensível do que o teste de IgM para rubéola.

Diagnóstico em Gestantes

Nos Estados Unidos, todas as gestantes devem ser rastreadas em busca de anticorpos IgG para rubéola como parte do pré-natal de rotina. Gestantes com resultado de teste sorológico positivo ao anticorpo IgG para o vírus da rubéola são consideradas imunes se não tiverem um histórico de exposição recente ao vírus da rubéola. Gestantes suscetíveis devem ser vacinadas após o parto. Gestantes expostas ao vírus da rubéola devem ser avaliadas quanto à evidência de infecção aguda por meio do teste para a presença de anticorpos IgM nos soros ou uma elevação significativa de anticorpos IgG nos soros agudo e convalescente. Gestantes com evidência de infecção aguda devem ser monitoradas clinicamente e avaliadas quanto à idade gestacional na infecção a fim de avaliar o risco de infecção fetal.

Rubéola Congênita

O diagnóstico da síndrome da rubéola congênita em lactentes pode ser confirmado por métodos sorológicos ou virológicos. Anticorpos IgM séricos podem estar presentes em um lactente com síndrome da rubéola congênita até 1 ano após o nascimento. Entretanto, o anticorpo IgM pode não ser detectável durante o primeiro mês de vida. Dessa maneira, lactentes com menos de 1 mês e com sintomas consistentes com a síndrome da rubéola congênita devem fazer o teste com 1 mês de idade. A síndrome da rubéola congênita também pode ser confirmada por documentação de um título de IgG sérico para rubéola persistente além do tempo esperado de transferência passiva de anticorpo IgG materno (i.e., um título de rubéola que não diminui à taxa esperada de uma diluição duplicada por mês).

O vírus da rubéola de lactentes infectados congenitamente pode ser isolado mais comumente de *swabs* da garganta e menos comumente da urina e espécimes de líquido cefalorraquidiano. Lactentes com rubéola congênita podem excretar o vírus por até 1 ano; porém, espécimes para o isolamento do vírus são mais propensos a serempositivos se forem obtidos nos 6 primeiros meses após o nascimento. O vírus da rubéola em lactentes com síndrome da rubéola congênita também pode ser detectado por RT-PCR com o uso dos mesmos espécimes usados para o isolamento viral.

Tratamento

Não há tratamento específico da rubéola ou da síndrome da rubéola congênita. Para pessoas com rubéola, o tratamento sintomático pode ser justificado por manifestações clínicas como artralgias, mialgias e febre. Lactentes com síndrome da rubéola congênita podem ser avaliados e tratados por especialistas quanto a manifestações clínicas específicas.

Prevenção

Imunização Passiva

A administração de imunoglobulina após a exposição ao vírus da rubéola não prevenirá a infecção ou viremia, porém pode modificar ou suprimir sintomas. Portanto, a imunoglobulina não é recomendada para profilaxia pós-exposição de rotina da rubéola em qualquer circunstância.

Imunização Ativa

Uma dose de vacina para rubéola atenuada viva (RA 27/3, RCV) induz a soroconversão do anticorpo IgG da rubéola em 95% ou mais das pessoas. A imunidade é considerada de longo prazo, provavelmente vitalícia. A RCV está disponível como uma formulação monovalente ou em combinação com vacinas sarampo-caxumba (MMR) e sarampo-caxumba-varicela (MMRV) (Cap. 18).

Nos Estados Unidos, a política de vacinação de rotina contra a rubéola é imunizar crianças com a primeira dose de MMR dos 12 aos 15 meses de idade e fornecer uma segunda dose dos 4 aos 6 anos de idade. A vacina MMRV também pode ser administrada a crianças até os 12 anos de idade. Pessoas nascidas em 1957 ou depois (exceto mulheres em idade fértil que estão ou poderiam ficar grávidas) e que não tenham contraindicações médicas (p. ex., gravidez) devem receber ao menos uma dose de MMR, a não ser que tenham documentação de uma dose da vacina de vírus da rubéola vivo ou evidência laboratorial de imunidade ou confirmação laboratorial da doença. Grupos de alto risco que devem ser vacinados incluem profissionais da área da saúde, pessoas que frequentam instalações educacionais pós-ensino médio, militares, viajantes internacionais e mulheres não grávidas em idade fértil.

Em estudos de acompanhamento de mais de 2.700 mulheres suscetíveis que estavam inadvertidamente grávidas e que receberam vacina para rubéola atenuada viva, nenhum recém-nascido nasceu com síndrome da rubéola congênita. Todavia, em decorrência do risco teórico de síndrome da rubéola congênita em recém-nascidos de gestantes vacinadas com RCV, a vacina não deve ser administrada a gestantes, e a gravidez deve ser evitada por, ao menos, 28 dias após tomar a vacina. Tomar a RCV durante a gravidez não é geralmente considerada uma indicação para a interrupção da gravidez.

Prognóstico

Pelo fato de a rubéola ser normalmente uma doença branda, o prognóstico é excelente, com recuperação completa em quase todas as pessoas. Mortes podem ser vistas em 0% a 50% dos pacientes que desenvolvem encefalite por rubéola. O prognóstico para lactentes com síndrome da rubéola congênita depende das manifestações clínicas e do acesso à assistência médica de qualidade.

Referências Gerais

2. Muscat M, Shefer A, Ben Mamou M, et al. The state of measles and rubella in the WHO European Region, 2013. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(suppl 5):12–18.
3. Nationwide rubella epidemic–Japan, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62:457–462.
4. Centers for Disease Control and Prevention. *Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases*. http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/index.html; Accessed March 11, 2015.

No Brasil

Em nosso meio a rubéola passou a compor a relação de doenças de notificação compulsória desde 1997, ano em que foram notificados 32.825 casos de rubéola. No período de 1999-2001 houve surtos da doença em quase todos os estados brasileiros. Os números foram diminuindo anualmente até 2005, quando foram confirmados 326 casos de rubéola. No mesmo período foram confirmados 334 casos de síndrome da rubéola congênita. De 1998 a 2002 houve uma campanha de imunização contra a rubéola que atingiu 29 milhões de mulheres em idade fértil, com mais de 95% de cobertura. Adicionalmente, foi introduzida a vacina dupla ou tríplice viral em todo o país. Em 2006 e 2007 houve uma epidemia de rubéola que atingiu 19 estados brasileiros; 69% dos 6.885 casos ocorreram no sexo masculino e na faixa etária de 20 a 29 anos, com a ocorrência de 17 casos de síndrome da rubéola congênita (SRC) confirmados laboratorialmente. Desde 2008 foi estabelecida uma campanha com o objetivo de interromper a circulação do vírus e eliminar a SRC do país, uma vez que as medidas adotadas até 2007 foram insuficientes para essas finalidades. Em 2009 foram notificados 11 casos de SRC em nosso meio. O acesso à vacina contra rubéola, disponível na rede pública de saúde, é universal. A vacina tríplice viral contra sarampo, caxumba e rubéola (SCR) está presente nos esquemas de vacinação preconizados pelo Ministério da Saúde na infância, adolescência e idade adulta.

Nos últimos anos Brasil alcançou a meta de eliminação da rubéola e da SRC. No período de 2010 a 2014 não foram confirmados casos de rubéola no país.

Bibliografia

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/rubeola.

Caxumba

John W. Gnann, Jr.

Definição

Caxumba é uma infecção viral sistêmica aguda que ocorre mais comumente em crianças, é na maioria das vezes autolimitada, e se caractera clinicamente por parotidite não supurativa.

O Patógeno

O vírus da caxumba é um membro da família Paramyxoviridae. Virions de caxumba são partículas aproximadamente esféricas encapsuladas, pleomórficas, com um diâmetro médio de 200 nm. Picos de glicoproteína projetam-se da superfície do capsídeo. Um componente helicoidal do nucleocapsídeo composto por nucleoproteínas e de RNA linear, não segmentado, de cadeia simples e de sentido negativo, de aproximadamente 15,3 quilobases de tamanho, codifica sete proteínas importantes, bem como várias proteínas menores. Os seres humanos são os únicos hospedeiros naturais para o vírus da caxumba, embora a infecção possa ser induzida experimentalmente numa variedade de espécies de mamíferos. *In vitro*, o vírus da caxumba pode ser cultivado em muitas linhas celulares de mamíferos e em ovos de galinha embrionados.

Epidemiologia

Em populações urbanas não vacinadas, a caxumba é uma doença de crianças em idade escolar (5 a 9 anos); mais de 90% dos indivíduos têm anticorpos anticaxumba aos 15 anos de idade. Antes de a vacina contra a caxumba ser lançada nos Estados Unidos em 1967, ela era uma doença endêmica, com um pico sazonal de atividade entre janeiro e maio. O maior número de casos notificados nos Estados Unidos ocorreu em 1941, quando a incidência de caxumba foi de 250 casos por 100.000 habitantes. Em 1968, quando a vacina contra o sarampo entrou pela primeira vez em uso clínico, a incidência de caxumba foi de 76 casos por 100.000 habitantes. Em 1985, foram notificados apenas 2.982 casos de caxumba, uma incidência de 1,1 por 100.000 habitantes, o que representa um declínio de 98% do número de casos notificados em 1967. Surtos esporádicos de caxumba nas escolas da segunda parte do ensino fundamental, entre 1985 e 2005, foram atribuídos ao insucesso primário da vacina. Depois de 1989, quando o Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) emitiu uma recomendação para que todas as crianças recebessem a segunda dose da vacina contra sarampo-caxumba-rubéola (MMR) no momento em que ingressassem na escola, o problema da falha primária da vacina foi reduzido. Em 2003, o CDC relatou apenas 231 casos de caxumba nos Estados Unidos, o total mais baixo anual já registrado. Em 2006, no entanto, foram notificados 6.584 casos de caxumba, com uma incidência nacional de 2,2 casos por 100.000 habitantes. Desde esse tempo, vários focos foram relatados. Em 2010, um surto de caxumba resultou em 3.500 casos em Nova Iorque e Nova Jersey, com a maior taxa entre os meninos de 13 a 17 anos de idade que frequentam escolas judaicas com respeito à tradição;[1] 89% dos casos tinham recebido pelo menos duas doses de uma vacina contendo caxumba, sugerindo que a sua doença se devia a exposição intensa, especialmente entre os meninos na escola. Em outro surto em Nova Iorque, 90% dos casos tinham recebido uma dose de vacina, e 77% tinham recebido duas doses. A eficácia de um esquema de duas doses para prevenir a caxumba foi de 86%.[2] Em um surto em Guam durante 2009 e 2010, 505 casos de caxumba ocorreram entre crianças em idade escolar, ainda que 93% tenham recebido duas doses da vacina; aglomerados habitacionais e elevadas taxas de contato entre estudantes foram identificados como fatores de risco para transmissão.[3] Embora alguns casos em surtos recentes possam ser atribuídos à falta de vacinação, a maioria representa insucesso vacinal primário (resposta imune inicial insuficiente) ou secundário (resposta imune dissipante), sugerindo assim a necessidade tanto de uma vacina contra o sarampo com uma maior duração da proteção quanto de uma política de vacinação revista com foco em jovens adultos.

Biopatologia

A caxumba é altamente contagiosa e pode ser transmitida experimentalmente por inoculação de vírus para a mucosa nasal ou bucal, o que sugere que a maioria das infecções naturais resulta de propagação por gotículas de secreções das vias respiratórias superiores. O período de incubação médio para a caxumba é de 18 dias. A replicação viral primária ocorre nas células epiteliais do trato respiratório superior, seguida por propagação de vírus para os gânglios linfáticos regionais e viremia subsequente.[4] Como o vírus pode ser isolado a partir da saliva, durante 5 a 7 dias antes e até 9 dias após o início dos sintomas clínicos, um indivíduo infectado é potencialmente capaz de transmitir a caxumba por até 2 semanas. Estima-

se que 30% das infecções de caxumba em crianças sejam subclínicas ou associadas apenas a sintomas inespecíficos de infecção das vias respiratórias superiores. Respostas de anticorpos IgM transitórios são detectadas precocemente no curso da infecção da caxumba, seguidas pelo aparecimento de anticorpos IgG e linfócitos T citotóxicos. IgG específica de caxumba pode ser detectada durante a primeira semana de infecção aguda, apresenta um pico em 3 a 4 semanas, e persiste durante décadas. Imunidade vitalícia segue-se à infecção natural. Pacientes que relatam mais de um episódio de caxumba provavelmente tiveram parotidite de outra causa.

Manifestações clínicas

Parotidite

A caxumba geralmente começa com uma fase prodrômica curta de febre baixa, mal-estar, dor de cabeça e anorexia.[5] As crianças podem se queixar de dor de ouvido inicialmente. Os característicos dor e alargamento parotídeos, em que o lóbulo da orelha é elevado para a frente e obscurece o ângulo da mandíbula, desenvolvem-se em seguida (Fig. 369-1). As glândulas parótidas estão envolvidas mais comumente, embora outras glândulas salivares possam por vezes estar aumentadas. Parotidite pode inicialmente ser unilateral, com edema da glândula parótida contralateral ocorrendo 2 a 3 dias depois; parotidite bilateral com envolvimento da glândula salivar sintomática, eventualmente, se desenvolve em 70% dos pacientes. Doloroso aumento da glândula parótida progride por um período de cerca de 3 dias, seguido por resolução da dor e edema parotídeo dentro de cerca de 7 dias. Sequelas da parotidite em longo prazo são incomuns.

FIGURA 369-1 Caxumba.
Criança com edema submandibular devido a parotidite. (De Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, ID #: 4491.)

Meningite Asséptica

Meningite sintomática ocorre em 15% dos casos e é a segunda manifestação mais comum de caxumba. Cerca de 50% dos pacientes com parotidite têm líquido cefalorraquidiano (LCR) com pleocitose, mas muitos não têm nenhuma evidência clínica de meningite. Os sinais e sintomas de inflamação meníngea (dor de cabeça, rigidez do pescoço, vômitos e letargia) e febre alta geralmente se desenvolvem 4 a 5 dias após o início da parotidite, embora a meningite possa ocasionalmente preceder a parotidite. Com efeito, 40% a 50% de todos os casos de meningite com caxumba documentados ocorrem em pacientes que nunca exibem parotidite clínica. Por razões inexplicáveis, o envolvimento sintomático do sistema nervoso central (SNC) com a caxumba é duas a três vezes mais comum em meninos do que em meninas. O exame do líquido normalmente revela pressão de abertura normal e uma pleocitose de células mononucleares com uma contagem de células média de 450/μL. Predominância de leucócitos polimorfonucleares no LCR pode ser vista em alguns pacientes precocemente durante o curso da meningite. Proteínas no LCR são em geral normais ou levemente elevadas (<100 mg/dL). Hipoglicorraquia, que muitas vezes não é vista na meningite viral, pode estar presente em 10% a 30% dos pacientes com meningite devido a caxumba. O vírus da caxumba pode ser recuperado do LCR. Considerando que os sintomas da

meningite por caxumba geralmente desaparecem dentro de 7 a 10 dias, as alterações do LCR podem persistir por até 5 semanas. Meningite em resultado de caxumba é geralmente benigna e complicações neurológicas significativas são raras.

Encefalite

O espectro de doenças do SNC induzidas pela caxumba varia de meningite asséptica leve (que é comum) a encefalite grave (que é rara). Alguns casos de encefalite desenvolvem-se em simultâneo com a parotidite e acredita-se que resultem de prolongamento direto da infecção viral a partir do epêndima do plexo coroide para os neurônios parenquimatosos. Outros casos de encefalite ocorrem 1 a 2 semanas após o início da parotidite e podem representar uma encefalite pós-infecciosa desmielinizante. Achados clínicos da encefalite por caxumba incluem obnubilação (e, menos comumente *delirium*), convulsões generalizadas e febre alta. Outros achados neurológicos podem incluir convulsões focais, afasia, paralisia e movimentos involuntários. A recuperação da encefalite por caxumba é geralmente completa, embora complicações como estenose do aqueduto com hidrocefalia, doenças convulsivas e atraso psicomotor tenham sido relatadas. A taxa de mortalidade geral de encefalite devido a caxumba é de 0,5% a 2,3%.

Orquite

Epidídimo-orquite é rara em rapazes jovens com caxumba, mas ocorre em 15% a 35% dos rapazes pós-púberes com caxumba.[6] Orquite é mais frequentemente unilateral (envolvimento bilateral ocorre em 17% a 38% dos casos) e resulta da replicação do vírus da caxumba nos túbulos seminíferos, com resultantes infiltração linfocítica e edema. A orquite desenvolve-se normalmente dentro de 1 semana do início da parotidite, embora a orquite, tal como a meningite resultante de caxumba, possa se desenvolver antes ou até mesmo na ausência de parotidite. A orquite da caxumba é caracterizada por edema acentuado testicular e dor severa acompanhada por febre, náuseas e cefaleias. A dor e o edema desaparecem dentro de 5 a 7 dias, mas dor testicular residual à palpação pode persistir por semanas. Atrofia testicular pode seguir-se à orquite em 35% a 50% dos casos; no entanto, a esterilidade é uma complicação rara, mesmo em homens com orquite bilateral.

Outras Manifestações

A caxumba pode causar inflamação de outros tecidos glandulares, incluindo pancreatite e tireoidite. Ooforite e mastite foram relatadas em mulheres pós-púberes com caxumba. Anomalias da função renal transitória são comuns na caxumba e o vírus pode ser isolado facilmente a partir da urina; dano renal significativo é raro, no entanto. Outras manifestações esporádicas de caxumba incluem surdez neurossensorial (seja transitória ou permanente), artrite, miocardite e trombocitopenia. A infecção de caxumba materna durante o primeiro trimestre da gravidez resulta em um aumento da frequência de abortos espontâneos, mas nenhuma associação clara entre malformações congênitas e caxumba materna foi demonstrada.

Diagnóstico

O diagnóstico de caxumba é, em geral, baseado em achados clínicos numa criança com febre e parotidite, particularmente se for conhecido que o indivíduo é suscetível e foi exposto a caxumba durante as últimas 2 a 3 semanas. Uma apresentação clínica atípica (p. ex., meningite ou orquite sem parotidite) requer confirmação laboratorial. A cultura para o vírus da caxumba tem sido largamente substituída por ensaios de reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR). A detecção do RNA do vírus da caxumba é diagnóstica de infecção.[7] RT-PCR parece ser mais sensível que a cultura para detecção do vírus da caxumba de amostras de orofaringe ou amostras de LCR. Demonstração sorológica de anticorpo imunoglobulina M (IgM) de caxumba fornece uma boa evidência de infecção recente; IgM é detectável durante a primeira semana de doença e persiste durante pelo menos 6 semanas. Alternativamente, o teste de soros agudos e convalescentes por ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) deve demonstrar um aumento do título de anticorpos de IgG em quatro vezes para diagnóstico de caxumba. Cerca de 30% dos pacientes têm um nível sérico elevado de amilase que pode ser devido a parotidite ou pancreatite.

O diagnóstico diferencial de uma síndrome tipo caxumba inclui as infecções causadas por outros vírus, tais como vírus Epstein-Barr (Cap. 377), o herpesvírus humano tipo 6, adenovírus (Cap. 365), vírus influenza A (Cap. 364), vírus da parainfluenza (Cap. 363), coxsackievírus (Cap. 379) ou vírus da coriomeningite linfocítica. Entre 101 casos esporádicos de parotidite avaliada nos Estados Unidos entre 2009 e 2011, por exemplo, os vírus mais frequentemente detectados foram o vírus Epstein-Barr (23%) e herpesvírus humano tipo 6 (10%); o vírus da caxumba não foi detectado em nenhuma amostra, embora 17% dos casos demonstrassem níveis de IgM anticaxumba positivos.[8]Bactérias tais como *Staphylococcus aureus* podem provocar parotidite supurativa. O aumento da glândula parótida também pode ocorrer em pacientes com AIDS, especialmente as crianças. O aumento da glândula parótida também pode estar associado à síndrome de Sjögren (Cap. 268), sarcoidose (Cap. 95), amiloidose (Cap. 188), ingestão de tiazidas, sensibilidade de iodo, tumor ou obstrução do ducto salivar. Um exame cuidadoso deve distinguir parotidite de linfadenopatia.

Tratamento

O manejo de um paciente com caxumba consiste em medidas conservadoras para fornecer alívio sintomático, hidratação adequada e nutrição. O tratamento da orquite inclui repouso, suporte escrotal, analgésicos e compressas de gelo. Os pacientes com envolvimento significativo do SNC necessitam de hospitalização para observação e tratamento de suporte. Não existe atualmente nenhum papel estabelecido para fármacos antivirais, interferon, corticosteroides ou imunoterapia passiva no tratamento da caxumba.

Prevenção

A pedra angular da prevenção da caxumba é a imunização ativa com a vacina viva atenuada da caxumba (Ca. 18). Nos Estados Unidos, a vacina contra a caxumba é administrada em combinação com as vacinas do sarampo e rubéola (MMR) para crianças de 12 a 15 meses de idade, com uma segunda dose de 4 a 6 anos de idade.[9] A eficácia da vacina contra o sarampo é estimada em 70% a 80% após duas doses.[10] A vacina da caxumba é também indicada para adultos suscetíveis. A administração da vacina da caxumba viva está contraindicada em mulheres grávidas. A vacina também não é recomendada em pessoas que tenham recebido terapia de imunoglobulina, as quais podem interferir com a resposta imunológica à vacina, dentro dos últimos 3 meses ou em pessoas com imunossupressão sistêmica grave causada por doença ou terapia médica.

A cepa Jeryl-Lynn do vírus da caxumba atenuado usado nos Estados Unidos desde 1967 é uma vacina muito bem tolerada, embora raros casos de febre, parotidite e, possivelmente, meningite asséptica tenham sido relatados após a imunização. Iniciado em 1988, um aumento da frequência de casos de meningite relacionados com a vacina contra caxumba foi reconhecido em outros países. Esses casos ocorreram após a administração de vacinas que contêm MMR de outras cepas, tais como Urabe AM9 ou Leningrado 3. Esse problema, no entanto, não tem sido visto nos Estados Unidos, onde a vacina da caxumba Jeryl-Lynn continua sendo usada.

Perguntas com relação à prevenção, muitas vezes, surgem quando um indivíduo sem história de caxumba (normalmente um homem adulto) é exposto a um paciente com caxumba ativa. O estado imunitário do indivíduo exposto pode ser determinado através de testes sorológicos (IgG de caxumba por ELISA), embora possa haver algum atraso. O teste cutâneo de caxumba não é um indicador confiável de estado imunitário. A maioria dos adultos (>90%) nascidos nos Estados Unidos antes de 1957 foi infectada naturalmente e é, como tal, imune. A vacina da caxumba pode ser administrada com segurança a um indivíduo de estado imunitário desconhecido, embora a eficácia da vacinação pós-exposição à caxumba ainda não tenha sido determinada.

Para fins de controle de infecção, os pacientes com caxumba requerem precauções-padrão e de gotículas por pelo menos 5 dias após o início da parotidite.[11] Em ambulatório, um paciente com suspeita de caxumba deve usar máscara e ser isolado de outras pessoas potencialmente suscetíveis. Quando um paciente com caxumba é hospitalizado, é necessário um quarto de isolamento; cuidadores devem usar máscaras, e o paciente deve usar uma máscara durante o transporte.

Referências Gerais

1. Barskey AE, Schulte C, Rosen JB, et al. Mumps outbreak in Orthodox Jewish communities in the United States. *N Engl J Med*. 2012;367:1704–1713.
2. Livingston KA, Rosen JB, Zucker JR, et al. Mumps vaccine effectiveness and risk factors for disease in households during an outbreak in New York City. *Vaccine*. 2014;32:369–374.
3. Nelson GE, Aguon A, Valencia E, et al. Epidemiology of a mumps outbreak in a highly vaccinated island population and use of a third dose of measles-mumps-rubella vaccine for outbreak control: Guam 2009 to 2010. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:374–380.
4. Rubin S, Eckhaus M, Rennick LJ, et al. Molecular biology, pathogenesis and pathology of mumps virus. *J Pathol*. 2015;235:242–252.
5. Hviid A, Rubin S, Mühlemann K, et al. Mumps. *Lancet*. 2008;371:932–944.
6. Ternavasio-de la Vega HG, Boronat M, Ojeda A, et al. Mumps orchitis in the post-vaccine era (1967-2009): a single-center series of 67 patients and review of clinical outcome and trends. *Medicine*. 2010;89:96–116.
7. Maillet M, Bouvat E, Robert N, et al. Mumps outbreak and laboratory diagnosis. *J Clin Virol*. 2015;62:14–19.
8. Barskey AE, Juieng P, Whitaker BL, et al. Viruses detected among sporadic cases of parotitis, United States, 2009-2011. *J Infect Dis*. 2013;208:1979–1986.
9. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2013;62(RR04):1–34.
10. Livingston KA, Rosen JB, Zucker JR, et al. Mumps vaccine effectiveness and risk factors for disease in households during an outbreak in New York City. *Vaccine*. 2014;32:369–374.
11. Kutty PK, Kyaw MH, Dayan GH, et al. Guidance for isolation precautions for mumps in the United States: a review of the scientific basis for policy change. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1619–1628.

No Brasil

Em nosso país os surtos de caxumba são de notificação compulsória, mas não a doença. Nos últimos anos há dados que sugerem um aumento no número de casos de caxumba em nosso país. Por exemplo, segundo o balanço do Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) da Secretaria Estadual da Saúde do Estado de São Paulo em 2016, até junho, já havia registro de 842 casos, enquanto entre 2009 e 2015 o número variou, no ano inteiro, entre 118 (2014) e 671 (em 2015). Como em outros países esses surtos atingem grupos em que há baixa cobertura vacinal, muitas vezes adultos, quando a caxumba tende a ser mais grave e resultar em mais complicações.

(http://www.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica)

370

Citomegalovírus, vírus epstein-barr e infecções virais lentas do sistema nervoso central

Joseph R. Berger

Avindra Nath

Infecção por citomegalovírus

O citomegalovírus humano (CMV) é um herpesvírus ubíquo adquirido ao longo da vida (Cap. 376). Em crianças, o CMV é uma causa importante e relativamente comum de defeitos neurológicos. Nos Estados Unidos, as taxas de soroprevalência são de 40% em adolescentes e de 60% a 90% em adultos. A infecção primária é geralmente assintomática em adultos jovens e saudáveis, mas pode estar associada a uma síndrome transitória semelhante à mononucleose infecciosa. O CMV resulta em maiores alterações neurológicas nos imunossuprimidos, particularmente em receptores de transplante, em pessoas com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e neoplasias malignas hematológicas. Além da retina, o CMV pode comprometer as meninges, o cérebro, a medula espinal, os nervos periféricos e os músculos.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Encefalite por Citomegalovírus

Em pacientes com AIDS, a encefalite por CMV geralmente ocorre apenas na presença de imunossupressão profunda (contagem de linfócitos T CD4 <100 células/mL). A apresentação mais comum em pacientes com AIDS é uma encefalopatia difusa subaguda, evoluindo ao longo de um período de semanas e caracterizada por cefaleia, *deficits* sensoriais e de cognição, apatia e isolamento social. O exame neurológico revela atividade mental anormal e várias disfunções motoras, incluindo hiper-reflexia, ataxia e fraqueza. A ventriculite por CMV está caracteristicamente presente e o aumento ventricular progressivo pode ser observado. Outras ocorrências podem sugerir encefalite do tronco cerebral, incluindo oftalmoplegia internuclear, nistagmo, paralisias do nervo craniano, paresia visual, ataxia e quadriparesia. Nesses pacientes, também são observados infarto cerebral decorrente de vasculite induzida pelo CMV e hemorragias subaracnoides agudas ou intracerebrais. Praticamente todos os pacientes com encefalite por CMV também apresentam infecção sistêmica. Mielite, polirradiculite e neurite polifocal podem ocorrer conjuntamente com a encefalite. Lesões distintas na retina são comumente vistas em exames oftalmológicos (Cap. 376) e podem servir como um indício útil para o diagnóstico. O CMV também pode ser transmitido verticalmente e causar infecção congênita no feto com uma tríade clássica de coriorretinite, microcefalia e calcificações cerebrais.

Em pacientes com encefalite por CMV, os exames diagnósticos através de imagens cerebrais têm sensibilidade limitada e especificidade baixa. Aumentos meníngeos ou ependimais podem ser visualizados, bem como áreas de infarto focal ou necrose. Lesões de restrição de difusão ou de alta intensidade de sinal revestindo o epêndima dos ventrículos laterais podem ser mais bem visualizadas nas imagens ponderadas de difusão.[1] Aumentos ventriculares progressivos podem sugerir ventriculite por CMV. Raramente, a infecção por CMV pode-se manifestar como uma lesão de massa cerebral.

Os achados no líquido cefalorraquidiano (LCR) são variáveis. A maioria dos pacientes possui níveis elevados de proteína e pleocitose no LCR, porém, os leucócitos podem estar ausentes e os níveis de glicose podem estar normais ou diminuídos. Em contraste com outras infecções virais que causam em geral uma predominância de linfócitos no LCR, uma pleocitose marcada, com preponderância de leucócitos polimorfonucleares, pode ocorrer em pacientes com ventriculoencefalopatia por CMV. Esse vírus raramente é cultivado a partir do LCR. Sua pesquisa no LCR, empregando reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real, é o método de confirmação da infecção mais específico, mas o diagnóstico costuma ser difícil e muitas vezes é baseado em uma forte suspeita clínica. A sorologia do CMV não é útil para o diagnóstico de uma infecção ativa. O exame histopatológico revela células multinucleadas com inclusões intranucleares citomegálicas (Fig. 370-1).

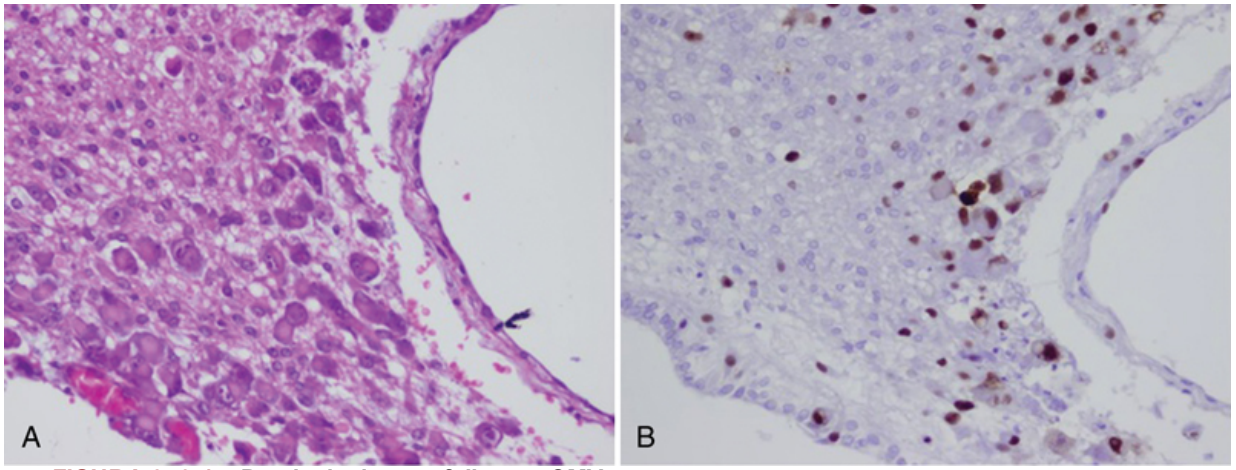

FIGURA 370-1 Patologia da encefalite por CMV.
A, Células grandes são vistas na região perivascular, algumas são multinucleadas. **B,** As inclusões citomegálicas estão presentes no núcleo e coram com um anticorpo para o CMV (*em marrom*). Ampliação de 40 ×. (Cortesia de Martha Quezado, National Institutes of Health, Bethesda, MD.)

Mielite

A mielite transversa por CMV, que pode ser vista tanto em pacientes imunocompetentes quanto imunossuprimidos, é neurologicamente indistinguível de outras formas de mielite transversa (Caps. 400 e 411). Mielite necrosante grave por CMV, que tem habitualmente uma extensão longitudinal e envolve vários segmentos da coluna vertebral, pode ocorrer no hospedeiro imunossuprimido, particularmente com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), e está comumente associada à polirradiculite. Alguns casos de mielite necrosante foram relatados mesmo na ausência da apresentação típica dessa síndrome, sendo que os pacientes apresentaram paraplegia aguda ou progressiva e distúrbios de controle de esfíncter retal e uretral. Os reflexos estão presentes ou aumentados nos membros inferiores, a não ser que haja neuropatia concomitante. O nível sensorial pode ser demonstrável. A combinação de queixas radiculares e uma pleocitose polimorfonuclear de LCR pode servir como indício para o diagnóstico. A sorologia para CMV pode ser útil em indivíduos imunocompetentes.

Polirradiculomielite

Até 25% dos pacientes que morrem de AIDS têm doença neuromuscular decorrente do CMV, predominantemente localizada nas regiões peri e epineurais. A polirradiculomielite causada pelo CMV em pacientes infectados por HIV se manifesta de forma subaguda, por um período de dias a semanas. Sintomas iniciais de parestesia ou dor disestésica do períneo e das extremidades inferiores são seguidos por paraparesia de rápida progressão, acompanhada por hipotonia e ausência de reflexos nos membros inferiores. A retenção urinária é característica e a incontinência do esfíncter retal é comum. Vários achados sensoriais são obscurecidos pela fraqueza muscular. Os sinais de Babinski e a discreta perda de sensibilidade no tronco são evidências de mielite associada. Com o tempo, esses sintomas progridem e ascendem, acometendo os membros superiores e, ocasionalmente, os nervos cranianos. O exame do LCR costuma apresentar pleocitose polimorfonuclear, elevação proeminente dos níveis proteicos e um nível de glicose baixo. A ressonância magnética (RM) costuma ser normal ou apresentar aumento do *connus medullaris*, da cauda equina, das meninges e das raízes dos nervos. Exames eletrofisiológicos demonstram neuropatia axonal com evidência de denervação aguda. Podem ocorrer diminuições variadas na condução nervosa.

O aparecimento da síndrome da cauda equina aguda em um paciente com AIDS ou em um receptor de transplante de órgão sólido ou de medula óssea é sugestivo de CMV, quando há pleocitose polimorfonuclear no LCR, porém essa síndrome não é patognomônica. Outras doenças que podem levar à ocorrência dessa síndrome em pacientes com AIDS incluem meningite linfomatosa, sífilis, toxoplasmose, outras infecções por herpesvírus e meningites bacterianas ou criptocóccicas. Neuropatia multifocal motora e sensorial progressiva, que evolui entre semanas e meses, também é relatada em pacientes infectados pelo CMV. A parestesia e a disestesia são rapidamente seguidas por uma grande fraqueza motora assimétrica nos membros inferiores e superiores. A atrofia neurogênica pode ser grave. Em biópsias de nervos, observa-se neurite necrótica com infiltrados de células mono e polimorfonucleares e citomegalócitos ao redor de capilares endoneurais nos corpos e raízes dos nervos. Alguns pacientes apresentam arterite necrótica. A PCR para CMV no LCR e a comparação dos níveis de anticorpos para o CMV no soro e no LCR podem ser úteis no estabelecimento do diagnóstico.

Tratamento

Complicações neurológicas do CMV devem ser tratadas com ganciclovir (5 mg/kg intravenosamente a cada 12 horas) mais foscarnet (60 mg/kg intravenosamente a cada 8 horas ou 90 mg/kg intravenosamente a cada 12 horas até melhora sintomática) e, então, com terapia de manutenção com valganciclovir oral (900 mg diariamente) e foscarnet intravenoso (90 a 120 mg/kg intravenosamente durante 2 horas, a cada 24 horas); no entanto, evidências da eficácia nessas condições são limitadas principalmente a relatos de casos e de séries pequenas. Cidofovir é um agente de segunda linha (5 mg/kg por infusão intravenosa durante 1 hora, uma vez por semana por 2 semanas consecutivas, com hidratação salina e probenecida, 2 g oralmente 3 horas antes da dose e 1 g oralmente em 2 horas e 8 horas após a dose). Cepas de CMV resistentes a esses fármacos têm surgido, e a encefalite causada por esse vírus desenvolve-se na presença da terapia de manutenção para a retinite empregando ganciclovir. Terapias combinadas (ganciclovir e foscarnet) ou fármacos diferentes devem ser considerados em indivíduos recebendo monoterapia supressiva ou com pleocitose persistente no LCR. A terapia de manutenção é necessária, que é o mesmo regime administrado em semanas alternadas, a não ser que o paciente passe por reconstituição imunológica, como após a terapia antirretroviral de alta eficácia (HAART, do inglês, *highly active antiretroviral therapy*) em pacientes com AIDS ou a suspensão dos tratamentos imunossupressores em transplantados ou pacientes com câncer. A retinite por CMV pode ser tratada com ganciclovir ou fomivirsen por injeção intravítrea.

Prognóstico

O prognóstico para sobrevida em longo prazo, especialmente com a AIDS, é muito pobre, e a maioria dos pacientes tem apenas uma recuperação neurológica limitada.

Infecção pelo vírus epstein-barr

O vírus Epstein-Barr (VEB), principal agente etiológico da mononucleose infecciosa (Cap. 377), tem distribuição mundial. Indivíduos em áreas com alta densidade populacional e baixo nível social adquirem o vírus na primeira infância. No entanto, estudos soroepidemiológicos indicam que praticamente todas as pessoas com idade próxima aos 30 anos estão infectadas pelo VEB.

As manifestações neurológicas ocorrem em 1% a 5% dos pacientes com infecção primária pelo VEB e podem ser os únicos achados clínicos predominantes. O distúrbio neurológico mais comum associado à mononucleose infecciosa é a meningoencefalite, que é rara no início da infância e é mais frequentemente observada em pessoas entre as idades de 15 e 25 anos. Seu aparecimento pode ser gradual, levando vários dias, ou repentino. Febre, cefaleia, rigidez branda de nuca, confusão, letargia, convulsões e hiper-reflexia são as manifestações mais comuns. Alguns pacientes podem-se apresentar predominantemente com ataxia, cerebelite ou outras alterações neurológicas focais, incluindo hemiparesia, convulsões focais e *deficits* do tronco cerebral. Anormalidades de sinal hiperintenso na RM craniana nas ponderações em T2 e recuperação da inversão atenuada pelo líquido (FLAIR, do inglês, *fluid attenuated inversion recovery*) são frequentemente observadas, mas não são diagnósticas. A PCR para o VEB no LCR e a comparação dos níveis de anticorpos para VEB no soro e no LCR podem ser úteis para o diagnóstico.

O tratamento com ganciclovir (10 mg/kg/dia intravenosamente por 3 semanas, seguidos por 1.000 mg/dia oralmente por mais 3 semanas ou até o vírus ser eliminado) tem sido usado em alguns casos, porém, não tem valor comprovado. O prognóstico para pacientes com meningoencefalite por VEB é excelente, com resolução completa estimada em 1 ou 2 semanas.

Infecções virais crônicas do sistema nervoso central

Vírus Linfotrópico T Humano Tipo 1 e Vírus da Imunodeficiência Humana

Estas viroses e suas sequelas neurológicas são respectivamente descritas nos Capítulos 378 e 394.

Pan-encefalite Esclerosante Subaguda

Epidemiologia e biopatologia

A pan-encefalite esclerosante subaguda (PEES), que é causada pelo vírus do sarampo (Cap. 367), usualmente afeta crianças, mas pode se apresentar em adultos jovens. Os pacientes geralmente têm histórico de sarampo nos 2 primeiros anos de vida, e especula-se que a exposição tão precoce leva à emergência de uma replicação viral persistente e defeituosa em função de o genoma do vírus da PEES, particularmente o gene-matriz, diferir do sarampo selvagem. A PEES ocorre após um período de latência de meses até anos após a infecção aguda por sarampo. Como resultado das estratégias eficazes de vacinação contra o vírus do sarampo, a incidência de PEES diminuiu significativamente para cerca de quatro a cinco casos por ano nos Estados Unidos, mas continua sendo de 21 casos por milhão de habitantes na Índia.[2]

Há grande envolvimento da substância cinzenta. As características patológicas da PEES incluem gliose, perda de mielina e infiltrados perivasculares de linfócitos e plasmócitos nas substâncias branca e cinzenta. A perda de células neuronais é vista em estágios mais tardios da doença. Inclusões nucleares de Cowdry tipo A, que contêm nucleocapsídeos virais, são identificadas nos neurônios e na glia.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A PEES normalmente começa com alterações cognitivas e comportamentais, e cegueira cortical é geralmente uma característica inicial. A progressão está associada à disfunção motora, incluindo mioclonia proeminente, declínio cognitivo, coreoatetose, distonia e rigidez. Seu curso progride durante um período de 1 a 3 anos para quadriparesia rígida e um estado vegetativo, muitas vezes acompanhado por alterações autonômicas, como hipertermia, sudorese excessiva e pulso e pressão arterial alterados. Essa doença é mais comum em áreas rurais e afeta meninos mais frequentemente do que meninas. Alterações da retina tais como retinite macular e alterações da pigmentação podem preceder as manifestações neurológicas em vários meses.

O eletroencefalograma normalmente revela complexos periódicos uni ou bilaterais com rajadas sincronizadas de duas ou três ondas lentas de alta amplitude por segundo, com recorrência em intervalos regulares de 5 a 8 segundos e uma relação 1:1 com mioclonias.[3] A RM cerebral mostra lesões de alta intensidade de sinal que são difusas na substância branca subcortical e periventricular com atrofia cortical, mas também raramente podem envolver os gânglios basais e tronco cerebral. Nos estágios iniciais da doença, a RM pode ser normal. A tomografia computadorizada (TC) do cérebro revela atrofia generalizada. Os níveis proteicos, glicêmicos e celulares do LCR costumam ser normais; no líquido cefalorraquidiano há alta concentração de imunoglobulina, bandas oligoclonais e síntese intratecal de anticorpos contra antígenos do vírus do sarampo. Os títulos séricos desses anticorpos também são elevados. Esses achados são em geral suficientemente característicos para o diagnóstico, porém, o RNA do sarampo pode ser detectado no cérebro por PCR. Raramente, a biópsia cerebral é necessária para um diagnóstico definitivo em casos atípicos. O vírus do sarampo também pode causar encefalite subaguda em hospedeiros imunocomprometidos. A gravidade das disfunções motoras e cognitivas nesses pacientes é similar à observada na PEES, mas, clinicamente, o aparecimento subagudo, a evolução mais rápida e a ocorrência de convulsões generalizadas, em vez de mioclonia, são característicos. As anormalidades cerebrais incluem abundante inclusão intranuclear, mas a inflamação é mínima e, no soro e no LCR, os títulos de anticorpos contra o vírus do sarampo não são altos. Por esse motivo, a biópsia cerebral costuma ser necessária para o diagnóstico.

Tratamento e prognóstico

Não há nenhum tratamento inequivocamente eficaz estabelecido para a PEES, mas uma interrupção no desenvolvimento da doença tem sido relatada em alguns pacientes com PEES após o tratamento em longo prazo com interferon-α intratecal com ribavirina intravenosa ou inosina pranobex oral. Cerca de 5% dos pacientes experienciam remissão espontânea, mas a PEES progride inexoravelmente até o coma, envolvimento do tronco cerebral e morte dentro de 2 a 5 anos no restante dos pacientes. Em crianças imunossuprimidas, tais como aquelas com infecção pelo HIV, a PEES pode ser fulminante e pode resultar em morte em semanas até 3 a 4 meses.

Pan-encefalite Progressiva por Rubéola

A pan-encefalite progressiva por rubéola é uma doença rara, semelhante à PEES, mas causada pelo vírus da rubéola (Cap. 368). Ocorre como uma complicação da síndrome da rubéola congênita ou, mais normalmente, após a rubéola infantil. Com o advento da imunização difundida da rubéola, esse distúrbio foi quase eliminado nos Estados Unidos.

Um hiato de anos separa a infecção precoce do início da deterioração neurológica, caracterizada por mudanças comportamentais, falhas cognitivas, ataxia cerebelar, espasticidade e, às vezes, convulsões. A mioclonia é um achado menos proeminente nessa pan-encefalite do que na PEES. A sorologia ou o isolamento do vírus do cérebro ou dos linfócitos da circulação periférica confirmam a etiologia. Não há tratamento eficaz e o prognóstico é semelhante àquele para a PEES.

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

Definição

Esta doença desmielinizante está associada com a infecção dos oligodendrócitos pelo vírus JC, um papovavírus que está amplamente distribuído em seres humanos e deve ser submetido a rearranjos genéticos na sua região não codificadora de controle para conseguir se replicar eficientemente em tecido glial.[4] A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) foi a primeira doença desmielinizante associada de forma inequívoca à infecção viral.

Epidemiologia

Estudos sorológicos indicam que a infecção ocorre predominantemente durante a infância, e mais de metade da população está infectada com a idade de 20 anos. Incrementos menores na soropositividade do vírus JC são observados em cada década a partir daí. Apesar da ampla divulgação da infecção pelo vírus JC, a LEMP é raramente observada na ausência de imunossupressão celular subjacente. Também é raramente observada na infância. Até a epidemia da AIDS, a LEMP foi mais comumente observada em pacientes com doenças linfoproliferativas (62% dos casos) e, menos comumente, com doenças mieloproliferativas (7%), doenças cancerosas (2%), outros estados de imunodeficiência e doenças granulomatosas, como

tuberculose e sarcoidose. A prevalência da LEMP aumentou drasticamente durante a pandemia da AIDS: até 5% dos pacientes com AIDS desenvolvem LEMP, e a AIDS é agora o distúrbio subjacente mais comum associado a ela. A LEMP também ocorre em associação com a administração de anticorpos monoclonais para doenças que não estavam previamente associadas a ela, incluindo o natalizumabe, um inibidor de integrina $\alpha 4\beta 1$ e $\alpha 4\beta 7$ utilizado no tratamento de esclerose múltipla (Cap. 411) e doença de Crohn (Cap. 141), e efalizumabe, um anticorpo anti-CD11a que é eficaz no tratamento de psoríase (Cap. 438). Outros agentes terápicos (p. ex., rituximabe, um anticorpo anti-CD20; vedotin brentuximabe, um anticorpo monoclonal utilizado no tratamento de doenças linfoproliferativas; e micofenolato mofetil) têm também sido associados com LEMP, mas normalmente quando utilizados para tratar distúrbios que já acarretam um risco de LEMP e com taxas de incidência em ordens de magnitude inferiores às que são vistas com o natalizumabe.[5]

Biopatologia

A principal característica da LEMP é a desmielinização, que é normalmente multifocal, mas pode se apresentar de forma unifocal (Fig. 370-2). Essas lesões podem ocorrer em qualquer área da substância branca, mas apresentam predileção pelas regiões parieto-occipitais. Seu tamanho vai de 1 mm a vários centímetros; lesões maiores podem refletir a coalescência de várias lesões menores. Outra característica histopatológica da LEMP é a presença de núcleos oligodendrogliais hipercromáticos aumentados e astrócitos aumentados, de forma bizarra, com núcleo hipercromático e lobulado. A microscopia eletrônica revela os virions JC, que têm entre 28 e 45 nm de diâmetro e aparecem isolados ou em agrupamentos densos e cristalinos em células oligodendrogliais e, menos frequentemente, em astrócitos reativos. Infiltrações inflamatórias são normalmente ausentes, exceto em pacientes que tenham reconstituição de seu sistema imunológico, como pacientes infectados por HIV sendo tratados com HAART, nos quais macrófagos e linfócitos podem ser encontrados.

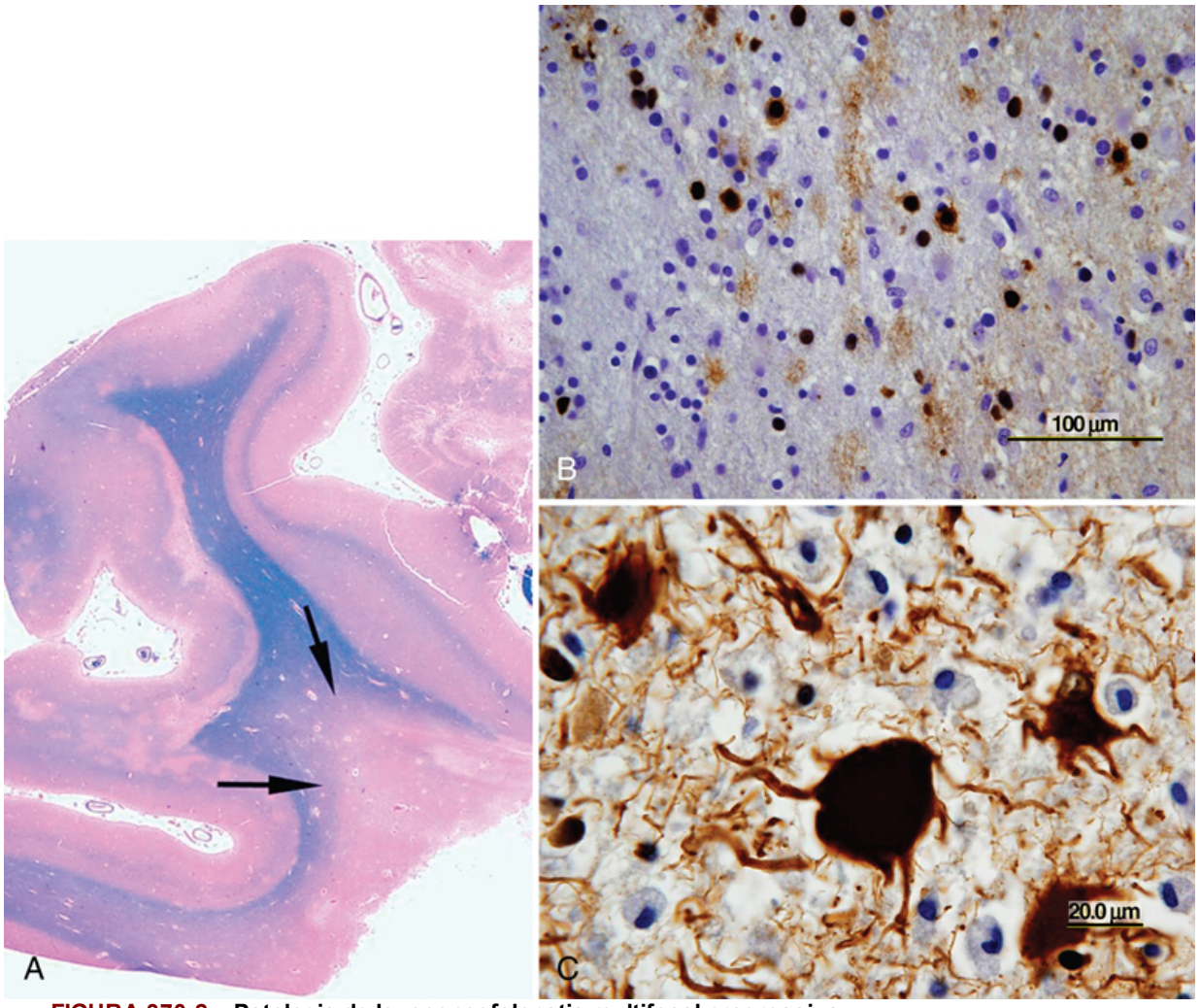

FIGURA 370-2 Patologia de leucoencefalopatia multifocal progressiva.
A, Uma área de desmielinização é vista na substância branca que não se cora com Luxol fast blue. **B**, Coloração imuno-histoquímica com anticorpo para papovavírus mostra núcleos de coloração marrom em oligodendrócitos, indicativos de infecção por vírus JC. **C**, Coloração imuno-histoquímica para proteína acídica fibrilar da glia mostra grandes astrócitos bizarros. (Cortesia do Dr. Carlos Pardo, Johns Hopkins University, Baltimore, MD.)

Manifestações clínicas

A principal característica clínica da LEMP é a presença de sintomas e sinais neurológicos focais associados à evidência radiológica de alterações na substância branca não relacionadas a tumores.[6] Os sintomas iniciais mais comuns incluem fraqueza, alterações da fala e da linguagem e distúrbios comportamentais e cognitivos. Alterações na marcha, perda sensorial e deficiência visual ocorrem em 20% a 30% dos casos. Convulsões e sintomas relacionados ao tronco encefálico são menos comuns. Os sinais observados no exame físico são paralelos aos sintomas relatados, com fraqueza, normalmente uma hemiparesia, detectada em mais da metade dos pacientes na avaliação inicial. As alterações na marcha, os problemas cognitivos e os distúrbios da fala e de linguagem (i.e., disartria e disfasia) são vistos em aproximadamente 25% dos indivíduos na primeira consulta. A ataxia dos membros e do tronco, que reflete o envolvimento cerebelar, é detectada em cerca de 10% dos pacientes, mas pode, ocasionalmente, ser derivada de uma grave deficiência na propriocepção (i.e., ataxia sensorial). Sintomas neuro-oftálmicos são vistos em 50% dos pacientes com LEMP e muitas vezes são a manifestação inicial da doença. A deficiência visual mais comum é a hemianopsia homônima ou a quadrantanopsia secundária a lesões nos nervos ópticos. Cegueira cortical pode se desenvolver. Outras manifestações neuro-oftálmicas incluem agnosia óptica, alexia sem agrafia e disfunções motoras oculares. Os distúrbios sensoriais ocorrem na LEMP, mas são bem menos comuns que as alterações na força muscular ou na função visual.

Diagnóstico

O diagnóstico da LEMP pode ser fortemente suspeitado na presença de manifestações clínicas e resultados de imagens radiográficas. Quando as manifestações clínicas são acompanhadas de achado positivo de JVC na PCR de material obtido do LCR, o diagnóstico é praticamente certo. A biópsia cerebral demonstrando a tríade histopatológica característica da LEMP, juntamente com a evidência imuno-histoquímica ou de microscopia eletrônica do vírus JC, continua sendo o "padrão-ouro" para o diagnóstico.

A TC do cérebro revela lesões hipodensas na substância branca afetada, que costumam ter uma aparência estriada, devido ao envolvimento de fibras subcorticais arqueadas localizadas logo abaixo do córtex. A RM craniana mostra uma lesão hiperintensa nas imagens ponderadas em T2 ou FLAIR nas regiões afetadas (Fig. 370-3) e geralmente mostra uma lesão hipointensa nas imagens ponderadas em T1. Um realce de contraste fraco, normalmente na periferia das lesões, ocorre em cerca de 5% a 10% dos casos confirmados patologicamente de LEMP associada a AIDS e em 40% a 50% de LEMP associada ao natalizumabe na RM. Pode observar-se um realce nodular intralesional intenso em pacientes com reconstituição imune. As lesões do lobo frontal e parieto-occipital predominam, mas podem ser observadas lesões em outros locais, incluindo gânglios basais, cápsulas interna e externa, e estruturas da fossa posterior (i.e., cerebelo e tronco cerebral).

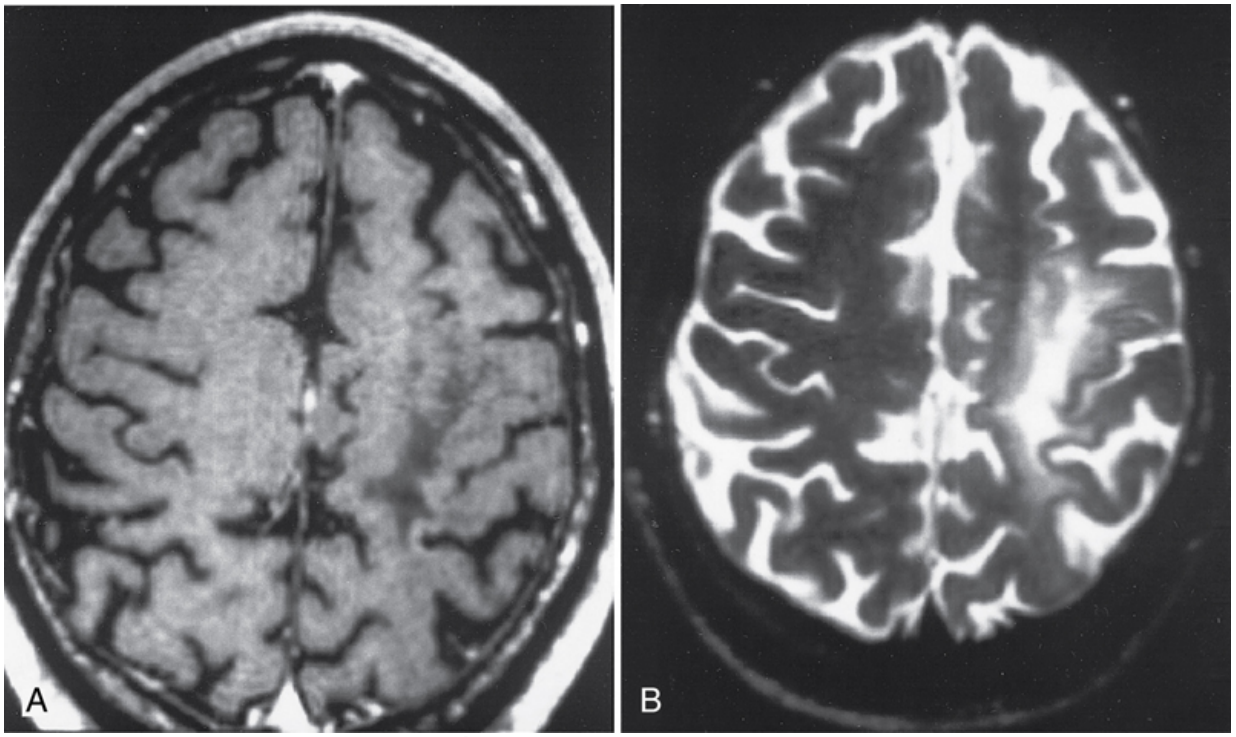

FIGURA 370-3 Imagens de ressonância magnética craniana de leucoencefalopatia multifocal progressiva.
A, Uma imagem ponderada em T1 mostra uma anomalia de sinal hipointenso da substância branca do lobo frontal esquerdo. **B**, Em imagem ponderada em T2, a lesão é hiperintensa.

Os resultados das análises de rotina de LCR não são diagnósticos, mas as proteínas no LCR podem estar elevadas. A PCR para o vírus JC no LCR é de grande valor no diagnóstico. A PCR quantitativa ultrassensível atualmente utilizada para detectar o vírus JC no líquido não é apenas altamente sensível, mas também específica.[7]

Tratamento

Embora um certo número de compostos possa prevenir a replicação viral do JC *in vitro*, não existe atualmente nenhuma medicação eficaz para a LEMP. O melhor tratamento é a recuperação de um sistema imune normal através do tratamento da causa subjacente. Na LEMP associada à AIDS, um regime antirretroviral eficaz melhora o prognóstico.[8] Nos casos de LEMP associados ao natalizumabe, a troca de plasma pode acelerar a eliminação do fármaco. Quando o sistema imune se recupera, os pacientes podem desenvolver uma síndrome inflamatória de reconstituição imunológica da LEMP, na qual um agravamento clínico e imaginológico paradoxal acompanha o retorno de uma resposta imunitária robusta.[9]

Prognóstico

Previamente, a LEMP já foi considerada uma doença fatal, com sobrevida média de 3 a 4 meses no paciente típico. Após a introdução do HAART, aproximadamente 50% dos pacientes com LEMP associada à AIDS apresentam sobrevida superior a 12 meses, geralmente com recuperação clínica completa ou parcial e remissão dos achados radiológicos.[10] Fatores associados ao curso mais benigno incluem a presença da LEMP como a doença definidora de AIDS, contagem de linfócitos T $CD4^+$ alta ou crescente, realce de contraste nas lesões em exames radiológicos, e qualquer evidência clínica ou radiológica de recuperação. Acredita-se que linfócitos T específicos para o vírus JC sejam críticos para o controle da infecção.

Referências Gerais

1. Anderson AM, Mosunjac MB, Corey AS, et al. Simultaneous typical and extraordinary imaging findings of AIDS-associated cytomegalovirus encephalitis. *J Neurol Sci*. 2011;307:174–177.
2. Buchanan R, Bonthius DJ. Measles virus and associated central nervous system sequelae. *Semin Pediatr Neurol*. 2012;19:107–114.
3. Demir N, Cokar O, Bolukbasi F, et al. A close look at EEG in subacute sclerosing panencephalitis. *J Clin Neurophysiol*. 2013;30:348–356.
4. Beltrami S, Gordon J. Immune surveillance and response to JC virus infection and PML. *J Neurovirol*. 2014;20:137–149.
5. Zaheer F, Berger JR. Treatment-related progressive multifocal leukoencephalopathy: current understanding and future steps. *Ther Adv Drug Saf*. 2012;3:227–239.
6. Berger JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Handb Clin Neurol*. 2014;123:357–376.
7. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013;80:1430–1438.
8. Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol.* 2014;: [Epub ahead of print].
9. Bahr N, Boulware DR, Marais S, et al. Central nervous system immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15:583–593.
10. Yamamoto K, Watanabe K, Kikuchi Y, et al. Long-term functional prognosis of patients with HIVassociated progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of combination ART. *AIDS Patient Care STDS*. 2015;29:1–3.

No Brasil

De forma semelhante aos EUA, no Brasil a doença por citomegalovírus e a leucoencefalopatia multifocal progressiva frequentemente estão associadas à AIDS. No Brasil o Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS normatiza o tratamento dos pacientes com HIV/AIDS, e o acesso aos medicamentos é universal. Observa-se uma redução da ocorrência dessas condições nos pacientes vivendo com HIV/AIDS à medida que um grande contingente dos mesmos encontra-se em tratamento, com drogas altamente eficazes para o HIV. A grande redução do número de casos de sarampo como resultado do Programa Nacional de Imunizações tem como consequência a diminuição dos casos de panencefalite esclerosante subaguda (SPE).

Parvovírus

Neal S. Young

Definição

O parvovírus B19, que foi descoberto em meados da década de 1970 por observação por microscopia eletrônica de uma reação de precipitina anômala do soro de um doador de sangue normal (ocupando a posição 19 na placa B), foi primeiramente ligado à doença humana pela observação do anticorpo imunoglobulina M (IgM) específico para o vírus ou do próprio vírus nos soros de pacientes com doença falciforme sofrendo de crise aplásica transitória (Cap. 163). A moléstia comum causada pelo vírus foi identificada mais tarde, durante surtos da quinta doença (eritema infeccioso), uma enfermidade eritematosa altamente contagiosa da infância, que há muito se acreditava ser de etiologia viral. A habilidade do parvovírus de sobreviver e de se manifestar como uma síndrome hematológica isolada foi demonstrada por sua presença em fígados necropsiados de neonatos com hidropisia e em pacientes imunossuprimidos com aplasia eritrocitária pura crônica (Cap. 165).

O Patógeno

Os parvovírus formam pequenos capsídeos icosaédricos de cerca de 25 nm. Seu genoma é pequeno e constituído de uma fita simples de DNA. Os cerca de 5.600 nucleotídeos do parvovírus B19 apresentam pouquíssima variação sequencial entre os isolados; duas variantes, V9 e A6, têm importância clínica incerta.

A família Parvoviridae contém muitos vírus patogênicos para animais: o vírus da panleucopenia felina, causador de uma agranulocitose fatal nos gatos; o parvovírus canino (que provavelmente se originou do vírus felino como variante de hospedeiro na década de 1970 e gerou uma pandemia global), que causa miocardite fatal em filhotes; o vírus responsável pela doença aleutiana do visom, um modelo para a patologia dos complexos imunes; e o parvovírus suíno, responsável por morte fetal em ninhadas de porcos. Os anticorpos para vírus humanos adenoassociados, que são parvovírus-dependentes utilizados como vetores de terapia gênica, ocorrem naturalmente nos humanos, mas o B19 é o único parvovírus conhecidamente patogênico para seres humanos.

Epidemiologia

A infecção pelo B19 é global; as taxas de infecção, inferidas através da presença de anticorpos IgG antiparvovírus no soro, são similares em todo o mundo. Apenas populações isoladas, como tribos amazônicas e habitantes de regiões costeiras remotas da África, escapam à exposição. A infecção pelo B19 é comum na infância, e metade dos adolescentes aos 15 anos de idade tem anticorpos específicos anti-B19. A infecção persiste pela vida adulta, e a grande maioria dos idosos é soropositiva. Em climas temperados, a maior parte das infecções ocorre na primavera, e pequenas epidemias, separadas por intervalos de poucos anos, são típicas. A transmissão é respiratória, pela disseminação de gotículas; as taxas de infecção secundária em coabitantes são altas. Infecções nosocomiais podem ocorrer e o parvovírus B19 pode ser transmitido em produtos sanguíneos, especialmente em componentes de origem variada, como os concentrados de fatores VIII e IX. Atualmente, fabricantes de derivados plasmáticos testam seus produtos voluntariamente, mensurando de forma quantitativa o DNA do B19 para reduzir os riscos de transmissões iatrogênicas.[1] A falta de envelope lipídico e o DNA genômico estável fazem com que o parvovírus seja bastante resistente à inativação por calor ou detergentes solventes.

Biopatologia

A biologia dos Parvoviridae faz com que sejam muito dependentes das funções auxiliares das células hospedeiras ou de outros vírus.[2] Os parvovírus autônomos propagam-se em células em divisão ativa; a família Parvoviridae inclui vírus que causam doenças em animais. Vírus adenoassociados crescem em culturas de tecidos infectadas por adenovírus e herpesvírus, e são vetores muito utilizados para transdução e terapia gênica. O B19 é o membro típico do gênero *Erythrovirus*, que inclui vírus símios bastante semelhantes; todos crescem bem em células progenitoras eritroides, responsáveis pela produção de hemácias na medula óssea. A replicação ativa do vírus pode ser detectada pela presença de formas intermediárias de fita dupla, empregando métodos simples de hibridização do DNA. O mapa de transcrição dos eritrovírus difere de forma marcante do de outros Parvoviridae. Apenas três genes produzem proteínas com função conhecida. Muitos determinantes antigênicos reconhecidos pelo sistema imunológico do hospedeiro estão localizados nas porções helicoidais que formam a superfície de cada capsômero. A maior parte do capsídeo é composta por uma proteína estrutural principal, chamada VP2, mas cerca de 5% do capsídeo é composto por outra proteína estrutural de menor importância, a VP1, que difere da VP2 por possuir mais 226 aminoácidos na porção aminoterminal; essa região VP1 única está localizada no lado externo da superfície do capsídeo e contém epítopos lineares reconhecidos por neutralizar anticorpos.

A única célula hospedeira natural conhecida do parvovírus B19 é o progenitor eritroide humano. O tropismo do vírus pela célula hospedeira eritroide resulta de seu receptor celular, o globosídeo, um glicolipídio neutro também conhecido como antígeno eritrocitário P. Raros indivíduos com o fenótipo p, que congenitamente não possuem o globosídeo em seus eritrócitos, são resistentes à infecção pelo parvovírus B19; nessas pessoas, não há evidência sorológica de infecção prévia e seus progenitores eritrocitários medulares proliferam-se normalmente na presença de altas concentrações virais. O parvovírus mata os progenitores eritrocitários pela expressão de sua proteína não estrutural, e é possível que algumas células, como os megacariócitos, possam ser lisadas pela expressão restrita de proteínas virais na ausência da propagação do vírus. O B19 pode ser propagado de forma eficaz na cultura de tecido de células hematopoiéticas humanas primárias nas quais a diferenciação eritropoiética é estimulada por eritropoietina.

A resposta imune humoral é dominante na infecção pelo parvovírus B19. A produção natural de anticorpos correlaciona-se com o desaparecimento do vírus do sangue, e a presença de IgG aparentemente confere proteção duradoura contra uma segunda infecção. A infecção por parvovírus pode persistir se a produção de imunoglobulina for imperfeita de tal modo que os anticorpos não consigam neutralizar os vírus; a reatividade dos anticorpos para a região única aminoterminal VP1 é especialmente importante.

Manifestações clínicas

Eritema Infeccioso ou Quinta Doença

A maior parte das infecções pelo parvovírus B19 é assintomática. A manifestação clínica mais comum da infecção é o eritema infeccioso, ou quinta doença, uma enfermidade exantemática da infância caracterizada pelo aspecto de "face esbofeteada" (Fig. 371-1). Em voluntários adultos inoculados por via intranasal com o B19, queixas inespecíficas,semelhantes às da influenza, são inicialmente observadas concomitantes à viremia; a erupção cutânea, 1 semana depois, corresponde ao aparecimento dos anticorpos. Esses sintomas mais específicos da infecção pelo parvovírus B19 são secundários à formação e deposição de complexos imunes. Os exames sorológicos costumam demonstrar a soroconversão, o surgimento de anticorpos IgM ou a nova presença de anticorpos IgG antiparvovírus. O exantema da quinta doença pode ser evanescente, e reincidências podem ser provocadas pela luz solar, calor, emoção ou exercício. O eritema infeccioso pode ser confundido com a rubéola.

Em adultos, a erupção é menos característica, pode-se apresentar como uma púrpura palpável, pode estar associada a prurido em até 50% dos pacientes,[3] e ser difícil de visualizar em indivíduos de pele escura.

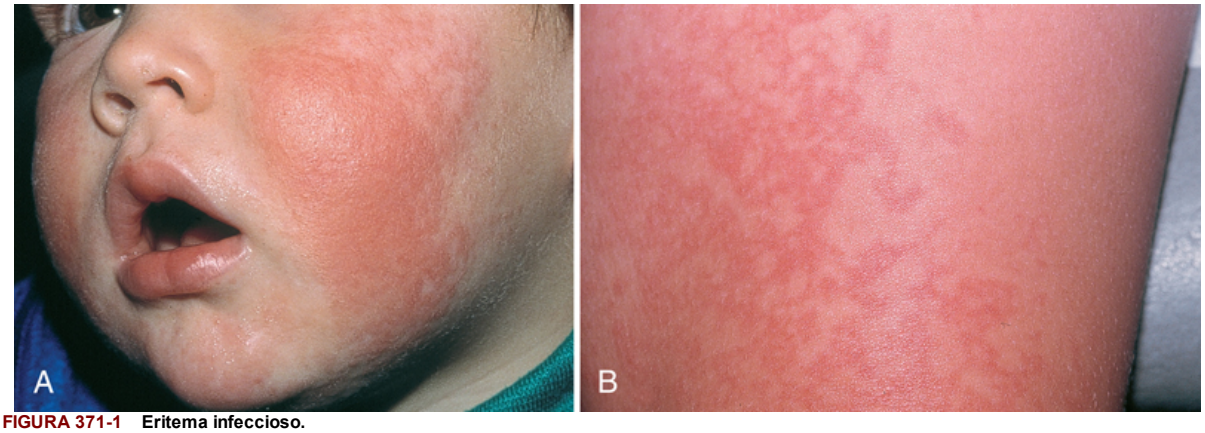

FIGURA 371-1 Eritema infeccioso.
Nessa infecção por parvovírus B19, uma criança desenvolverá eritema proeminente nas bochechas, "bochechas esbofeteadas" **(A)** e, em seguida, eritema rendilhado nas extremidades **(B)** e nas nádegas. Isto também é conhecido como quinta doença.

Artropatia por B19

Em contraste com o curso brando em crianças com eritema infeccioso, a infecção aguda pelo parvovírus em adultos, principalmente em mulheres de meia-idade, pode causar artropatia significativa.[4] Não apenas artralgia, como também uma artrite verdadeiramente inflamatória, ocorre em cerca de 50% dos pacientes mais velhos. Envolvimento simétrico das articulações das mãos, tornozelos, joelhos e punhos pode mimetizar a artrite reumatoide (Cap. 264); a pesquisa do fator reumatoide pode ser positiva. A artropatia por B19 costuma se resolver em algumas semanas; não há destruição da articulação. O parvovírus não causa a artrite reumatoide, mas relatos de casos sugerem que a infecção pelo B19 pode mimetizar, precipitar ou agravar várias doenças reumatológicas, incluindo artrite reumatoide juvenil, lúpus eritematoso sistêmico e fibromialgia.

Crise Aplásica Transitória

Em pessoas com quadros hemolíticos ou alta demanda por eritrócitos circulantes, a infecção aguda pelo parvovírus B19 causa crise aplássica transitória, uma interrupção abrupta da produção de eritrócitos que exacerba ou, em casos previamente compensados, provoca grave anemia. A eritropoiese é temporariamente suprimida em todas as infecções pelo parvovírus B19, mas os níveis de hemoglobina permanecem estáveis, dada a longa vida dos eritrócitos. As crises de anemia associadas a redução ou ausência de reticulócitos em esferocitose hereditária ou anemia falciforme são praticamente sempre secundárias à infecção por B19. A parvoviremia está presente nos pacientes com crise aplássica transitória, e a produção de eritrócitos se reinicia quando os anticorpos para o vírus são produzidos e a infecção é resolvida. A crise aplássica transitória é, de forma geral, um evento único na vida de um paciente, o que sugere a indução de imunidade protetora de longa duração. Embora autolimitante, a crise aplásica geralmente requer transfusão e pode levar a uma anemia grave e, por vezes, fatal, que precipita a insuficiência cardíaca congestiva e os acidentes vasculares cerebrais. A crise aplásica transitória está associada com uma morfologia de medula óssea estereotipada, ausência de precursores eritroides maduros e presença de "pronormoblastos gigantes" (Fig. 371-2) que representam o efeito citopático da infecção pelo parvovírus.

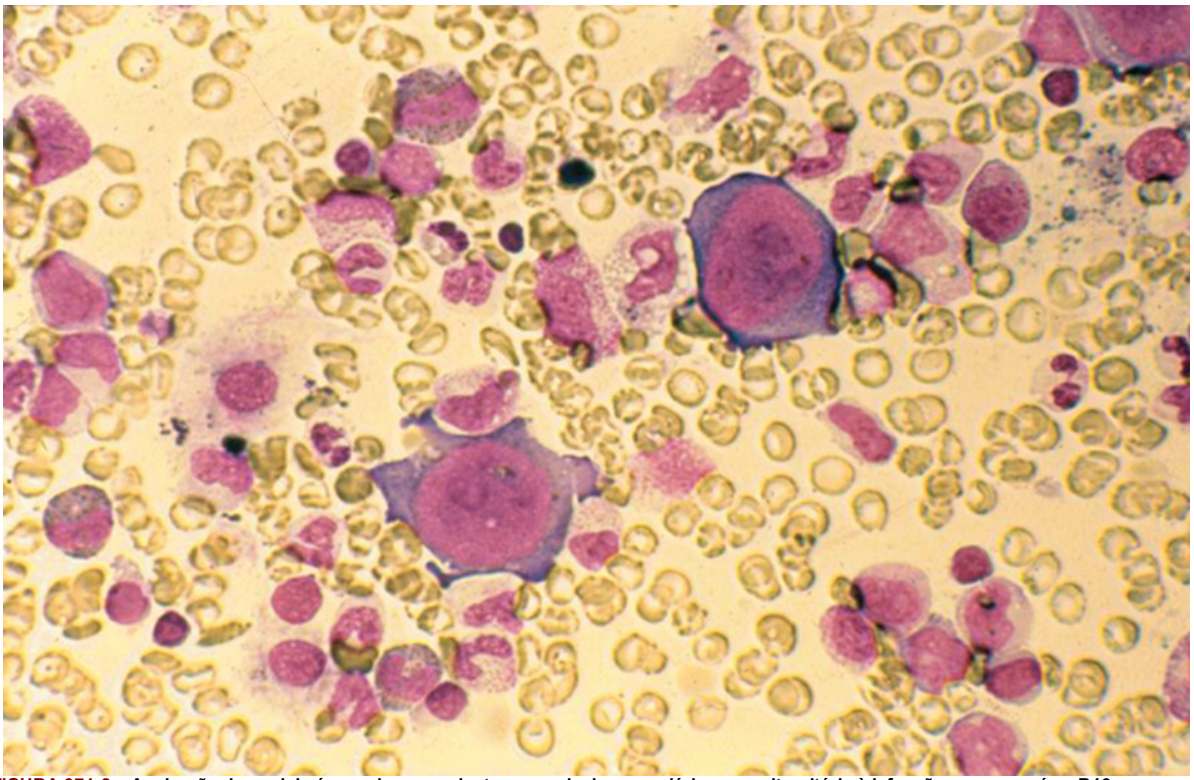

FIGURA 371-2 Aspiração da medula óssea de um paciente com aplasia secundária pura eritrocitária à infecção por parvovírus B19 persistente.
Precursores eritroides maduros estão ausentes e pronormoblastos gigantes proeminentes são típicos da infecção por B19.

As contagens de leucócitos e plaquetas podem cair modestamente durante a crise aplásica transitória, especialmente em pacientes com função esplênica normal. Casos ocasionais de agranulocitose podem ser devidos ao B19; já foram relatadas trombocitopenia e pancitopenia, e o patógeno pode precipitar uma síndrome hematofagocítica benigna associada ao vírus.

Infecção Persistente

Em pacientes que não conseguem elicitar uma resposta de anticorpos do hospedeiro apropriada, o parvovírus B19 persiste na circulação, muitas vezes em níveis extremamente elevados (>10^{12} cópias de genoma por mililitro). Os pacientes não desenvolvem as características clínicas do eritema infeccioso, mas sim uma síndrome

inteiramente hematológica de aplasia pura dos eritrócitos. A anemia é grave e requer transfusão; os reticulócitos estão ausentes do sangue, assim como os precursores eritroides da medula. A observação de pronormoblastos gigantes na medula pode levar ao diagnóstico. A incapacidade de produzir anticorpos neutralizantes para o parvovírus B19 ocorre em pacientes com imunodeficiência congênita (síndrome de Nezelof), com imunodeficiência iatrogênica (quimioterapia ou imunossupressores) e com imunodeficiência adquirida. A aplasia pura dos eritrócitos secundária a parvovirose pode ser a primeira manifestação da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), mas essa apresentação é menos comum na era da terapia antirretroviral altamente ativa. Estudos epidemiológicos sugeriram que a infecção por parvovírus pode piorar as manifestações de malária (Cap. 345), especialmente a gravidade da anemia.[5]

Hidropisia Fetal

A infecção pelo parvovírus B19 da gestante, seguida de transmissão transplacentária para o feto, pode levar a um desfecho adverso, seja aborto ou hidropisia fetal.[6] O parvovírus infecta o fígado fetal, o local de produção de eritrócitos durante o desenvolvimento inicial. A hidropisia resulta da anemia grave, assim como, talvez, da miocardite, o que contribui para a insuficiência cardíaca congestiva. Estima-se, por meio de estudos prospectivos, em 30% o risco de infecção transplacentária e em 9% o de perda fetal em mulheres expostas ao B19 durante a gestação. A infecção no segundo trimestre leva ao maior risco de hidropisia no recém-nascido; o parvovírus B19 responde por 10% a 20% de todos os casos de hidropisia fetal não imune. O risco de aborto espontâneo, resultante da infecção no primeiro trimestre, é mais difícil de quantificar. A probabilidade de infecção aumenta nos anos de epidemia e é correlacionada ao nível de contato da gestante com crianças. Embora a maior parte das infecções por B19 durante a gravidez não leve à perda fetal ou a anomalias congênitas, esta é uma causa de morte fetal. Malformações congênitas não foram associadas de maneira consistente à infecção intrauterina por parvovírus. Porém, anemia grave ao nascimento, acompanhada por histologia de medula óssea consistente com aplasia eritrocitária pura (anemia de Diamond-Blackfan) ou anemia diseritropoiética congênita, ocorre em recém-nascidos que receberam transfusões de sangue intrauterinas ou no nascimento.

Outras Síndromes

Níveis elevados de aminotransferases hepáticas podem acompanhar o eritema infeccioso, e a infecção pelo parvovírus está associada a uma grave, porém normalmente autolimitada, hepatite em algumas crianças.[7] A presença de sequências genéticas do B19 em tecidos cardíacos leva ao diagnóstico de miocardite por parvovirose.[8]Evidências sorológicas e de DNA da infecção pelo B19 implicaram a parvovirose em alguns pacientes com vasculite necrosante, doença de Kawasaki, púrpura de Henoch-Schönlein e arterite de células gigantes. A "síndrome de luvas e meias", um exantema localizado nas mãos e nos pés e caracterizado por edema, eritema, parestesia e prurido, foi associada ao B19. A síndrome da fadiga crônica pode acompanhar a infecção por parvovírus. Meningite, encefalite e uma série de complicações neurológicas podem ocorrer na quinta doença e na infecção pelo parvovírus.[9]

Resultados falso-positivos aparecem quando o diagnóstico da infecção baseia-se na detecção do genoma amplificado do B19 por reações em cadeia da polimerase; além disso, o B19 pode persistir em níveis baixos em indivíduos normais por muitos meses após a infecção.

Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial depende de testes sorológicos e de DNA[10] (Tabela 371-1). Os anticorpos específicos para o vírus são medidos em imunoensaios marcados com enzimas em fase sólida comerciais normalizados, geralmente utilizando proteínas recombinantes do capsídeo. Formatos de "captura" são preferidos para detectar a IgM sérica, que primeiramente se liga à fase sólida recoberta por anticorpos anticadeia-μ; em seguida, adiciona-se o antígeno viral e um anticorpo monoclonal antiviral. Os anticorpos IgM estão presentes, confirmando o diagnóstico em quase todos os casos de eritema infeccioso já na avaliação inicial, e aparecem alguns dias após o início da crise aplásica transitória; a IgM pode persistir por meses após a infecção aguda. A IgG é normalmente medida por ensaios indiretos. A IgG aparece depois da IgM, geralmente ao final da primeira semana de enfermidade. Embora os títulos de IgG costumem ser altos durante 1 ano após uma infecção aguda, variação interindividual substancial e a sua presença em uma grande parcela da população fazem com que a mensuração dos títulos de IgG seja menos útil do que outros testes para o diagnóstico do parvovírus. Os ensaios de DNA são necessários para diagnóstico da infecção persistente por B19, na qual a síntese de anticorpos é mínima ou nula. O parvovírus também pode ser encontrado nos soros de pacientes nas fases iniciais da crise aplásica transitória. Os métodos de hibridização direta são confiáveis e detectam níveis clinicamente relevantes de títulos virais maiores que 10^6 unidades internacionais (ordens de magnitude menores estão presentes tanto na infecção aguda quanto na persistente). As metodologias de amplificação gênica são mais sensíveis, mas menos confiáveis devido à ocorrência de falso-positivos. O vírus pode ser detectado no líquido amniótico, e tanto o vírus quanto os anticorpos IgM contra o B19 são encontrados no sangue do cordão umbilical; os soros da mãe apresentarão soroconversão durante a gravidez, mas a IgM materna pode ser ausente no aparecimento da hidropisia fetal.

Tabela 371-1

Diagnóstico do parvovírus B19

DOENÇA	IGM	IGG	B19 DOT BLOT*	PCR B19
Quinta doença	+++	++	–	+
Síndrome da poliartropatia	++	+	–	+
Crise aplásica transitória	+/–	+/–	++	++
Anemia persistente	+/–	+/–	++	++
Hidropisia/infecção congênita	+/–	+	+/–	++
Infecção anterior	–	++	–	+/–

Ig = imunoglobulina; PCR = reação em cadeia da polimerase.

* Sensibilidade de cerca de 10^6 de cópias de genoma por mililitro.

Prevenção

Existem vacinas efetivas contra as parvoviroses animais, e é provável que a infecção humana pelo B19 também possa ser prevenida. Está em desenvolvimento um imunógeno recombinante para o vírus humano que não possui DNA, sendo, portanto, não infeccioso; os capsídeos vazios podem ser projetados para superexpressarem a proteína estrutural menor VP1, altamente imunogênica; uma dose única de 2,5 μg de capsídeos vazios gera excelentes respostas de anticorpos neutralizantes em voluntários saudáveis. A vacinação poderia prevenir a crise aplásica transitória em pacientes com anemia falciforme e outras anemias hemolíticas, a aplasia eritrocitária pura em alguns indivíduos imunodeficientes, e a hidropisia se as mães soronegativas forem inoculadas no início da gestação.

Tratamento

A maior parte das infecções por parvovírus em crianças e adultos saudáveis não requer terapias específicas. O isolamento de indivíduos infectados é impraticável, à exceção dos casos hospitalizados. A aplasia eritrocitária pura e a infecção persistente pelo B19 podem ser dramaticamente interrompidas pelo fim da terapia imunossupressora ou pela instituição do tratamento antirretroviral em pacientes com AIDS. As imunoglobulinas comerciais são uma boa fonte de anticorpos contra o parvovírus; a infecção persistente pelo B19 responde ao tratamento com 0,4 g/kg de IgG por 5 a 10 dias, com rápido declínio do DNA viral sérico, medido através de métodos de hibridização, acompanhado por reticulose e aumento nos níveis de hemoglobina. Esse esquema terapêutico mostrou-se curativo em imunodeficiência congênita, mas, na AIDS, o parvovírus pode persistir em baixos níveis e a recorrência da anemia pode requerer a repetição da administração de IgG. A terapia com imunoglobulina pode precipitar o eritema (quinta doença) e a artralgia.[11] A hidropisia fetal pode se resolver espontaneamente, mas transfusões de sangue

intrauterinas são usadas com aparente sucesso. A artropatia crônica pode ser tratada sintomaticamente com fármacos anti-inflamatórios, e não há um papel para a administração de imunoglobulina. Tão importante quanto reconhecer a infecção por parvovírus é evitar a interpretação errada dos exames laboratoriais, como a sorologia positiva para IgG ou os resultados ligeiramente mais elevados do que os normais nos exames de IgM e DNA, bem como procedimentos inadequados que atrasem os tratamentos alternativos apropriados.

Referências Gerais

1. Soucie JM, Monahan PE, Kulkarni R, et al. Evidence for the continued transmission of parvovirus B19 in patients with bleeding disorders treated with plasma-derived factor concentrates. *Transfusion*. 2013;53:1143–1144.
2. Rogo LD, Mokhtari-Azad T, Kabir MH, et al. Human parvovirus B19: a review. *Acta Virol*. 2014;58:199–213.
3. Mage V, Lipsker D, Barbarot S, et al. Different patterns of skin manifestations associated with parvovirus B19 primary infection in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:62–69.
4. Tello-Winniczuk N, Díaz-Jouanen E, Díaz-Borjon A. Parvovirus B19-associated arthritis: report on a community outbreak. *J Clin Rheumatol*. 2011;17:449–450.
5. Toan NL, Sy BT, Song le H, et al. Co-infection of human parvovirus B19 with Plasmodium falciparum contributes to malaria disease severity in Gabonese patients. *BMC Infect Dis*. 2013;13:375.
6. Dijkmans AC, de Jong EP, Dijkmans BA, et al. Parvovirus B19 in pregnancy: prenatal diagnosis and management of fetal complications. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012;24:95–101.
7. Bihari C, Rastogi A, Saxena P, et al. Parvovirus B19 associated hepatitis. *Hepat Res Treat*. 2013;2013:472027.
8. Molina KM, Garcia X, Denfield SW, et al. Parvovirus B19 myocarditis causes significant morbidity and mortality in children. *Pediatr Cardiol*. 2013;34:390–397.
9. Barah F, Whiteside S, Batista S, et al. Neurological aspects of human parvovirus B19 infection: a systematic review. *Rev Med Virol*. 2014;24:154–168.
10. Doyle S. The detection of parvoviruses. *Methods Mol Biol*. 2011;665:213–231.
11. Crabol Y, Terrier B, Rozenberg F, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus B19 infection: a retrospective study of 10 patients and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2013;56:968–977.

No Brasil

Em pesquisa realizada na região de Campinas, São Paulo, sobre etiologias de quadros febris associados a exantemas em pacientes com menos de 40 anos, observou-se que 30 em 1.248 sujeitos (2%) tiveram infecção por parvovírus. Em outra pesquisa, realizada em São Paulo, com sujeitos que apresentavam exantema febril e vacinação recente contra sarampo, a prevalência de parvovirus B19 foi de 30%.

Em estudo realizado em sujeitos adultos com infecção por HIV, no Rio de Janeiro, a prevalência de parvovírus B19 foi de 62,8%. Estudo realizado em gestantes, no Rio de Janeiro, mostrou que 71,8% tinham anticorpos IgG para o parvovírus B19, e houve quatro casos de hidropsia atribuídos ao vírus.

Bibliografia

De Moraes JC, et al. Etiologies of rash and fever ilnessess in Campinas, Brazil. *Journal of Infectious Diseases*. 2011;204(Suppl 2):S627–S636.

Ciccone FH, et al. Investigation of measles IgM-seropositive cases of febrile rash illnesses in the absence of documented measles virus transmission, state of São Paulo, Brazil, 2000-2004. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2010;43:234–239.

Azevedo KM, et al. Seroepidemiological study of human parvovirus B19 among human immunodeficiency virus-infected patients in a medium-sized city in Rio de Janeiro, Brazil. *Memórias do Instututo Oswaldo Cruz*. 2009;104:901–904.

Silva ARA, et al. Prevalência de anticorpos IgG antiparvovírus B19 em gestantes durante o atendimento pré-natal e casos de hidropsia fetal não imune atribuídos ao parvovírus B19, na Cidade do Rio de Janeiro. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2006;39:467–472.

Varíola, *monkeypox* e outras infecções por poxvírus

Inger K. Damon

Definição

A doença humana causada por poxvírus caracteriza-se por manifestações cutâneas; pode ser localizada ou sistêmica, dependendo do poxvírus envolvido e da via de introdução. Ensaios com base no DNA, incluindo sequenciação de DNA, são os métodos mais precisos para identificação e diferenciação dos gêneros, espécies, cepas e variantes de poxvírus. O conteúdo de guanosina mais citosina dos ortopoxivírus, iatapoxvírus, vírus do molusco contagioso e parapoxvírus é de cerca de 33%, 32%, 60% e 63%, respectivamente.

Os Patógenos

Todos os poxvírus descritos neste capítulo (Tabela 372-1) pertencem à família Poxviridae, subfamília Chordopoxvirinae.

Tabela 372-1

Taxonomia de poxvírus conhecidos por infectar seres humanos

GÊNERO	ESPÉCIE
Ortopoxivírus	Vírus da varíola, vírus da vaccínia, vírus *cowpox*, vírus *monkeypox*
Parapoxvírus	Vírus orf, vírus do nódulo do ordenhador, vírus da estomatite papular bovina, vírus *sealpox*
Iatapoxvírus	Vírus de tanapox (vírus da doença semelhante à Yaba), vírus do tumor do macaco de Yaba
Molluscipoxvirus	Vírus do molusco contagioso

Epidemiologia

O reconhecimento das características epidemiológicas das doenças por poxvírus é valioso para avaliação do agente etiológico potencial de uma lesão em particular suspeita de poxvírus. O conhecimento de hospedeiros zoonóticos, localizações geográficas e capacidade de transmissão epidêmica é fundamental para a avaliação clínica e medidas de controle. Todas as infecções humanas por poxvírus são de natureza zoonótica, com exceção do molusco contagioso e da varíola, que são patógenos exclusivamente humanos. A transmissão do vírus aos humanos e aos animais dá-se através do contato direto com as lesões ou por fômites.

As infecções por parapoxvírus e *molluscipoxvirus* são endêmicas em todo o mundo; infecções por ortopoxivírus e iatapoxvírus são geograficamente restritas, provavelmente pela distribuição dos respectivos hospedeiros. Com exceção do vírus da varíola (o agente causador da varíola, declarada erradicada em 1980), não se exige notificação de nenhuma dessas doenças aos sistemas de saúde pública; além disso, não há meios diagnósticos amplamente disponíveis, de modo que é difícil estimar com certeza a incidência e a prevalência das doenças. Além do vírus da varíola, o governo dos Estados Unidos exige que os vírus *monkeypox* da bacia do Congo sejam notificados e apropriadamente manejados se descobertos, e se amostras dos mesmos forem mantidas nos Estados Unidos.

Ortopoxivírus

A epidemiologia da varíola, causada pelo ortopoxivírus varíola, foi compreendida por meio de detalhados estudos realizados no fim da campanha de erradicação. Em geral, a transmissão do vírus da varíola entre os seres humanos ocorria através da inalação de grandes gotículas respiratórias transportadas pelo ar contendo o vírus da varíola. Normalmente, a transmissão exigia contato prolongado, pessoa a pessoa ou outro contato próximo, embora a transmissão pelo ar a distâncias mais longas tenha sido descrita. Transmissão por fômites ou contato com material infeccioso a partir do exantema também ocorria. Dados adicionais, coligidos durante a campanha de erradicação da varíola, sugerem uma taxa de ataque secundário de 58,4% nos contatos próximos ou domiciliares não vacinados e de 3,8% em contatos próximos ou domiciliares anteriormente vacinados. As taxas de fatalidade dos casos de varíola (maior) variavam com o tipo de doença manifestado, mas foram registradas taxas agregadas de 10% a 30% em vários surtos. A gravidade da doença correlacionava-se com a intensidade da erupção cutânea e também era mais grave em crianças e gestantes. Varíola menor ou alastrim, uma variante de varíola com uma taxa de fatalidade de casos de menos de 1%, tem formas de transmissão de homem a homem semelhantes às descritas anteriormente.

A *monkeypox* possui epidemiologia mais complexa. O vírus é zoonótico, e foram descritos dois subtipos virais geneticamente individualizados, com achados clínicos e epidemiológicos aparentemente distintos. Infecções humanas na África Ocidental e Central foram identificadas pela primeira vez em 1970. Pesquisas na região da bacia do Congo, no Zaire, atualmente República Democrática do Congo, demonstraram que a transmissão inter-humana de *monkeypox* era menos prevalente que a da varíola. A taxa de ataque secundário em contatos não vacinados de casos de *monkeypox* foi de 9,3% *versus* 37% a 88% da varíola. A vacinação anterior de varíola (3 a 19 anos antes) apresentou 85% de proteção na prevenção da doença em contatos e também reduziu a gravidade da doença. No total, a maioria dos casos identificados adquiriu doença a partir de exposição presumida a animais; só 28% dos casos foram atribuídos à transmissão de pessoa a pessoa. Observou-se uma taxa de fatalidade de, aproximadamente, 10%, em pessoas não vacinadas, e a maioria de óbitos e manifestações mais graves da doença foi observada em crianças com menos de 5 anos. Levantamentos sorológicos sugeriram que infecção subclínica pode ter ocorrido em até 28% dos contactantes próximos dos pacientes com *monkeypox* em algumas comunidades, taxa esta relativamente baixa, que pode contribuir para a escassez de transmissão inter-humana sustentada por gerações, em domicílios e outras situações de contato próximo.

Entre os casos primários, o contato próximo recente — por meio de atividades como caçar, tirar a pele, matar, cozinhar ou brincar com carcaças — foi identificado em *Cercopithecus, Colobus* e *Cercocebus* (primatas); *Cricetomys* (roedor terrestre); e *Funisciurus* e *Heliosciurus* (gêneros de esquilos). Amostras de animais coletadas em áreas das Áfricas Ocidental e Central em torno de casos humanos revelaram soroprevalência específica de ortopoxvírus e, às vezes, *monkeypox* em vários membros dessas espécies, mas não em espécies de *Cricetomys*. A hipótese que prevaleceu foi que esquilos eram os prováveis hospedeiros da doença.

A doença reemergiu em 1996 na República Democrática do Congo, dessa vez com 88% dos casos provenientes do contato inter-humano secundário provavelmente por causa da interrupção da vacinação de rotina contra a varíola em 1980, após sua erradicação. A mortalidade foi de apenas 1%. Estudos sorológicos ecológicos mostraram a soroprevalência do ortopoxivírus em roedores terrestres *(Cricetomys emini)* e em um porco doméstico *(Sus scrofa)*.

O vírus *monkeypox* apareceu nos Estados Unidos em 2003 por intermédio de uma remessa de animais de Gana, país da África Ocidental. O vírus foi identificado como pertencente a uma variedade distinta de *monkeypox*, com isolados anteriores de *monkeypox* da África Ocidental e isolados derivados de outros surtos em colônias de primatas. Os casos dos Estados Unidos tinham um exantema menos pronunciado e uma doença menos grave, sem mortalidade ou transmissão inter-humana. Quando os casos nos Estados Unidos (2003) foram comparados com os casos na bacia do Congo (1980 a 1986), a doença nos Estados Unidos foi menos grave com base em critérios clínicos, extensão da erupção e taxa de mortalidade após normalização para idade e estado de vacinação.[1] Esses dados, juntamente com a comparação dos genomas do vírus *monkeypox* da bacia do Congo e do oeste africano, sugerem pelo menos duas populações do vírus da varíola. A aparente diminuição da patogenicidade e transmissibilidade da infecção pelo vírus da varíola do macaco do oeste africano levou, em parte, à sua desclassificação como agente biológico em 2013.

O vírus *cowpox* é encontrado em roedores da Europa e da Ásia; na Grã-Bretanha, os hospedeiros são certos ratos (*bank voles*) e camundongos da floresta. A infecção humana é uma zoonose. O gato doméstico é uma fonte de infecção humana, o que provavelmente explica a ocorrência de casos em crianças; 26% de 54 casos ocorrem

em crianças com menos de 12 anos. A maioria dos casos em felinos e seres humanos ocorre entre julho e outubro (EUA), com apenas casos ocasionais entre janeiro e junho. Surtos recentes na Europa têm documentado ratazanas de estimação, ou ratazanas alimentadoras, como uma fonte de transmissão aos humanos. Nenhum caso de *cowpox* bovino foi detectado desde 1976. O vírus *cowpox* também é prevalente nos zoológicos europeus, onde chitas, leões, tamanduás, rinocerontes, elefantes e ocapis ocasionalmente transmitiram a infecção para os tratadores dos animais.

A vaccínia é o vírus vivo contido em preparações das vacinas de varíola usadas para erradicar essa doença. Nos Estados Unidos, a vacina é recomendada para trabalhadores de laboratórios que utilizam ortopoxivírus replicativos e para militares selecionados. Contatantes de vacinados ocasionalmente desenvolvem infecções por vaccínia. Desconhece-se a origem da vaccínia, e nenhum hospedeiro natural do vírus é conhecido. Estudos recentes têm feito ainda mais distinção entre o vírus da varíola bovina e o vírus vaccínia, ambos os quais têm sido utilizados como vacinas contra a varíola, e identificaram pelo menos três grupos de varíola bovina e a maioria dos grupos de vírus vaccínia com um desses subtipos de varíola bovina.[2] "Variantes" da vaccínia foram descritas, incluindo o bufalopox, a partir do contato com animais infectados na Índia e vírus da vacínia em tratadores de gado no Brasil.

Parapoxvírus

A infecção humana é um risco ocupacional de trabalhadores de fazendas, abatedouros, cirurgiões veterinários e estudantes. É mais comum nas estações de parto de ovelhas e vacas e em trabalhadores com carneiros.

Os fatores responsáveis pela transmissão continuada são atribuídos à estabilidade ambiental do vírus em material de crostas e às manifestações de infecções crônicas em alguns animais. Um novo parapoxvírus foi identificado em caçadores de veados, os quais apresentavam lesões cutâneas após a caça e evisceração de veados.[3]

Molluscipoxvirus

O vírus do molusco contagioso ocorre no mundo todo, e os relatos da doença têm corrido paralelamente ao número de casos notificados de síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS).[4] Os modos tradicionais de transmissão são associados a trauma brando da pele, como abrasões, contato direto com uma lesão e, em alguns casos, fômites (p. ex., toalhas compartilhadas). Entretanto, aparentemente a doença é sexualmente transmissível e lesões genitais são mais comuns do que lesões em outros locais do corpo. Crianças em creches ou escolas podem transmitir a doença a outras crianças. É possível ocorrer disseminação secundária das lesões por autoinoculação (escoriação de lesões primárias e disseminação a áreas de pele normal), bem como pelo ato de se barbear. Não existe hospedeiro animal conhecido.

Iatapoxvírus

O vírus tanapox é restrito à África, principalmente ao Quênia e à República Democrática do Congo, e provavelmente tem um hospedeiro símio. A transmissão direta de primatas a seres humanos por meio de uma lesão de pele tem sido raramente descrita em tratadores de animais, porém, um inseto ou artrópode intermediário pode estar envolvido na transmissão do vírus tanapox aos seres humanos. Nenhuma transmissão inter-humana foi descrita. O vírus de tumor do macaco Yaba causa infecções localizadas após contato com lesões de primatas infectados. Pouco se sabe sobre a epidemiologia deste vírus.

Biopatologia

A maioria das infecções por varíola iniciava-se pela inalação de gotículas respiratórias e instalação do vírus nas mucosas orofaríngea e respiratória. Nenhum local de infecção localizada primária era evidente quando a exposição era inalatória. A doença também podia ser introduzida por suspensões de vírus obtidas de crostas percutâneas de pacientes, o que constituía a prática da variolação. Nesses casos (quando realizada adequadamente), a doença costumava ser menos virulenta, com a presença de uma lesão infecciosa primária localizada, e o período de incubação assintomático era truncado.

Depois da entrada, o vírus migra para os linfonodos regionais e a seguir dissemina-se para o sistema reticuloendotelial, a fim de se replicar ainda mais. A essa altura, o indivíduo está assintomático. Em 10 a 14 dias, ocorre viremia secundária, que prenuncia o pródromo da doença sintomática. Durante esse tempo, o vírus é semeado na orofaringe e na epiderme. A ausência de uma estrutura ceratinizada na mucosa da orofaringe leva à ulceração e à liberação de vírus na saliva; o vírus replica-se na epiderme causando as características erupções maculares, papulares e vesiculares da varíola.

Em experimentos em macacos, altos níveis de interferons tipo I, interleucina-6 e interferon-γ são vistos; D-dímeros e trombocitopenia sugerem coagulação intravascular disseminada. Observa-se também apoptose com perda de células T nos órgãos linfoides. Digno de nota, os níveis do fator de necrose tumoral-α (TNF-α) são mínimos nos animais infectados, com uma redução notável na expressão de genes regulados pelo fator nuclear κB e TNF-α.

Em seres humanos, a lesão viral característica da doença desenvolve-se principalmente na epiderme, onde as células da camada de Malpighi sofrem edema, vacuolização e balonização. O citoplasma continua a aumentar, nota-se perda de material nuclear, e a coalescência de vacúolos por meio de ruptura celular ocasiona degeneração reticulada das camadas média e superior do estrato espinoso. Nos estágios seguintes, a vesícula é formada. Altos títulos de vírus são encontrados dentro das lesões. Em superfícies mucosas, a ausência da camada córnea possibilita que a necrose causada pela proliferação de vírus dentro do epitélio crie úlceras e leve à liberação de grandes quantidades de vírus para dentro da orofaringe. A avaliação de outros órgãos na varíola humana foi realizada apenas em casos selecionados de autópsia. Observam-se alterações patológicas brandas nos pulmões.

Manifestações clínicas

Ortopoxivírus

Varíola

A infecção pelo vírus da varíola adquirida naturalmente é caracterizada por febre e uma erupção distinta, com várias apresentações clínicas diferentes (Tabela 372-2).[5]Quando a doença ainda existia, um período de incubação assintomático de 10 a 14 dias (varia de 7 a 17) era seguido por febre que rapidamente alcançava cerca de 103 °F (38° a 40 °C), às vezes, com petéquias dérmicas. Os sintomas constitucionais associados incluíam dores nas costas, cefaleia, vômitos e prostração. Em 1 dia ou 2 depois da incubação, aparecia um exantema sistêmico com distribuição centrífuga característica (i.e., lesões presentes mais na mucosa oral, na face e nas extremidades do que no tronco). A febre costumava regredir à medida que o exantema se desenvolvia. Comumente, apareciam lesões nas palmas das mãos e plantas dos pés. O exantema caracterizava-se por lesões inicialmente maculares, que evoluíam para pápulas, depois aumentando e progredindo para vesículas, em torno do quarto/quinto dia, e para pústulas no sétimo dia. Quando as lesões se tornavam pustulosas, a febre normalmente regredia. As pústulas tornavam-se lesões crostosas em torno do 14° dia e, a seguir, as crostas se esfacelavam. As lesões na pele nos estágios vesicular e pustuloso eram profundas e encontravam-se no mesmo estágio de desenvolvimento em qualquer área do corpo (Fig. 372-1). O tipo mais comum de doença foi classificado em três categorias baseadas na extensão do exantema na face e no corpo: confluente, semiconfluente e individualizada. Na *doença confluente ordinária*, nenhuma área de pele era visível entre as lesões do exantema vesiculopustular no tronco ou na face. Na *doença ordinária semiconfluente* e na *doença individualizada*, áreas de pele normal eram visíveis entre as lesões da erupção no tronco e na face, respectivamente. Manifestações menos graves (varíola modificada ou varíola *sine eruptione*) ocorriam tanto nos indivíduos não vacinados quanto, mais comumente, nos vacinados. A taxa de letalidade correlacionava-se com a intensidade do exantema.

Tabela 372-2

Tipos de varíola de acordo com a organização mundial da saúde

TIPO DE VARÍOLA DE ACORDO COM A OMS	DEFINIÇÃO CLÍNICA
Varíola *sine eruptione*	Febre, sem exantema
Modificada	Como a comum, com um curso acelerado
Ordinária individualizada	Febre, exantema; áreas de pústulas entre pele normal, mesmo no rosto
Ordinária semiconfluente	Febre, exantema; pústulas confluentes no rosto, individualizada em outros lugares
Ordinária confluente	Febre, exantema; pústulas confluentes no rosto e antebraços
Plana	Febre, exantema e edema da pele; vesículas macias, planas e bolhosas
Hemorrágica, inicial	Febre (persistente), hemorragias e petéquias, exantema purpúrico no início da doença
Hemorrágica, tardia	Febre (persistente), exantema, hemorragia na base das vesículas em estágio avançado da doença

FIGURA 372-1 Lesões pustulares de varíola e início da cicatrização no rosto e parte superior do torso. (De Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, ID #: 7055. Photograph by Stan Foster.)

Quatro tipos clínicos principais de varíola podem ser subagrupados, de acordo com o esquema de classificação da OMS: *varíola ordinária* (≈90% dos casos) produzindo viremia, febre, prostração e exantema, com taxas de letalidade geralmente proporcionais à extensão do exantema, e variando conforme descrito anteriormente; *varíola modificada (por vacina)* (5% dos casos) produzindo pródromos brandos com poucas lesões na pele em pessoas anteriormente vacinadas e com taxa de letalidade bem abaixo de 10%; *varíola plana* (≈5% dos casos hospitalizados) produzindo lesões com desenvolvimento lento, difíceis de identificar porque no estágio vesicular mostram-se rentes à pele (edematosa) e quase sempre fatais; e *varíola hemorrágica* (<1% dos casos) induzindo sangramento da pele e de membranas mucosas e sendo invariavelmente fatal. Um tipo característico da forma comum, com pródromo febril e exantema típicos, resultava da infecção conhecida por alastrim ou varíola menor. Indivíduos com essa forma de doença não ficavam tão doentes ou "toxêmicos" quanto os indivíduos com varíola maior. Vacinação prévia não necessariamente protegia contra as formas hemorrágicas da doença, mas parecia proteger contra formas planas da doença.

Na varíola plana, a doença era precedida pelo início abrupto de febre de 38,3° a 38,9° C e aparecimento de exantema após 3 a 4 dias. Muitas vezes, o enantema oral era confluente, e também foi descrito esfacelamento de membrana mucosa retal. No estágio papulovesicular da doença, as lesões apareciam como pequenas endentações

(dia 6) com hemorragia na base, sendo rodeadas por um anel eritematoso. No sétimo ou oitavo dia, as lesões mostravam-se planas. Lesões bolhosas que se esfacelavam foram descritas. A febre persistia no decurso da doença e as complicações respiratórias eram, com frequência, observadas no sétimo e oitavo dias. Trombocitopenia, neutropenia e linfocitose foram descritas.

Em formas hemorrágicas da varíola, a doença começava com febre e sintomas prodrômicos típicos; a febre nunca regredia. Logo após o início agudo, petéquias e erupções purpúricas tornavam-se aparentes; hemorragias subconjuntivais, hematúria e sangramento vaginal também eram vistos. Os pacientes geralmente morriam em torno do sexto dia da doença, bem antes de ser evidente qualquer exantema vesiculopustuloso clássico. Na doença hemorrágica tardia, depois do início da febre, desenvolviam-se lesões maculopapulares típicas, mas a febre não regredia. A lesão evoluía lentamente, e áreas de hemorragia eram evidentes na base das lesões. O sangramento ocorria nas membranas mucosas, a trombocitopenia era profunda, e a morte ocorria entre o sétimo e décimo dias da doença.

Monkeypox

Depois de um período de incubação de 7 a 17 dias (média, 12 dias), começa um pródromo de febre, cefaleia, dor nas costas e fadiga.[6] A erupção cutânea evolui do mesmo modo que a varíola. As lesões evoluem no mesmo estágio em qualquer parte do corpo, de máculas, pápulas, vesículas a pústulas, formando, a seguir, crosta e cicatriz (Fig. 372-2). Depois da resolução do exantema, a hipopigmentação é seguida por hiperpigmentação das lesões cicatrizadas. A linfadenopatia pronunciada cervical, pós-auricular, submandibular e inguinal distingue, clinicamente, *monkeypox* da varíola.

FIGURA 372-2 Exantema da *monkeypox* na cabeça (A) e extremidades (B) em uma menina de 7 anos de idade no Zaire central. (De Peters W, Pasvol G. *Tropical Medicine and Parasitology.* 5th ed. New York: Mosby; 2002:238.)

Vaccínia

A infecção pelo vírus da vaccínia por meio de multipuntura com agulha bifurcada constitui o esquema atual de vacinação contra varíola usado por profissionais de laboratório que trabalham com ortopoxivírus, profissionais de saúde pública e militares dos Estados Unidos. Mais comumente, a infecção progride por meio de um curso-padrão de eventos, de vesícula a pústula. Entretanto, de todas as vacinas utilizadas hoje, a vacina de varíola, composta de vírus vaccínia vivos replicativos, tem um dos mais altos índices de eventos adversos. As complicações importantes são vaccínia progressiva, *eczema vaccinatum*, vacínia generalizada, encefalite pós-vacinal, infecção acidental e cardite.[7]

A *vaccínia progressiva*, uma complicação rara e geralmente fatal da vacina em pessoas com deficiências graves na imunidade celular, ocorre em cerca de um em cada um milhão de vacinados, com uma taxa de fatalidade de aproximadamente 35%. A vaccínia progressiva caracteriza-se por crescimento e disseminação frequentemente indolores do vírus da vaccínia além do local de inoculação, levando à necrose e, às vezes, a metástases em outros locais do corpo. A possibilidade de vaccínia progressiva deve ser considerada se a lesão no local da vacinação continuar a progredir e expandir-se sem cicatrização aparente por mais de 15 dias depois da vacinação.

O *eczema vaccinatum*[8] pode ocorrer em pessoas com um histórico de dermatite atópica (eczema), independentemente de sua gravidade ou atividade, em decorrência da propagação ou disseminação local do sítio de vacinação primário ou do contato com o local de vacinação, sem crosta, de outra pessoa. Uma erupção papular, vesicular ou pustulosa localizada ou generalizada pode desenvolver-se em qualquer local no corpo, ou estar localizada em lesões eczematosas prévias. Pode ocorrer doença sistêmica com febre, mal-estar e linfadenopatia. Na campanha nacional de vacinação contra varíola nos Estados Unidos, realizada em 1968, houve 66 casos (nenhuma morte) de *eczema vaccinatum* em 14,5 milhão de vacinados (4,6 casos/milhão) e 60 casos (uma morte) entre os seus vários milhões de contatos.

A *vaccínia generalizada* descreve o exantema vesicular que se desenvolve após a vacinação. Excluindo a disseminação associada a *eczema vaccinatum* e vaccínia progressiva, tem sido extremamente raro documentar vírus nessas lesões. Acredita-se que a vaccínia generalizada verdadeira represente o resultado final da disseminação virêmica do vírus, e nenhum fator predisponente foi identificado. Estima-se a ocorrência de vaccínia generalizada em cerca de 242 casos para cada milhão de vacinações primárias. Estudos realizados durante o programa de vacinação em 2002 nos Estados Unidos indicam que a maioria dos casos anteriormente relatados como vaccínia generalizada provavelmente foi de erupções cutâneas generalizadas causadas por respostas inflamatórias ou alérgicas à vacina, e não verdadeiros casos de vaccínia generalizada. A *encefalomielite pós-vacinação* é uma complicação rara, porém grave, que costuma ocorrer apenas em primovacinados. Os pacientes apresentam aspectos clínicos e diagnósticos sugestivos de uma encefalomielite desmielinizante pós-vacinação, ou de invasão viral direta do sistema nervoso. Normalmente, essa reação pós-vacinação ocorre 11 a 15 dias depois da vacinação. Os sintomas incluem febre, cefaleia, vômitos, confusão, delírio, desorientação, agitação, sonolência ou letargia, convulsões e coma. O líquido cefalorraquidiano pode revelar pressão elevada, mas geralmente tem contagem celular e perfil bioquímico normais. O diagnóstico é feito por exclusão e nenhum teste específico está disponível para confirmá-lo. No entanto, alguns casos têm demonstrado ter respostas de imunoglobulina M (IgM) ou IgG anti-ortopoxvírus no seu líquido cefalorraquidiano.

A *infecção acidental* ocorre quando o vírus, a partir do local da vacinação, é transferido para outro local ou para outra pessoa, por meio do contato cutâneo íntimo. Essa complicação geralmente ocorre com primovacinados, e não com revacinados. A autoinoculação acidental, que acomete mais comumente na face, boca, lábios ou genitália, não costuma ser grave e não exige tratamento específico. A inoculação no olho ou na pálpebra é mais grave e pode ameaçar a visão, se não for avaliada e tratada apropriadamente (Fig. 372-3). Entre 1963 e 1968, a vaccínia ocular foi observada em 348 pessoas, incluindo 22 que tinham evidência de envolvimento córneo e 11 que ficaram com defeitos permanentes.

FIGURA 372-3 **Autoinoculação de vaccínia de um olho.** (De Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, ID #: 3322.)

Com os vírus do bufalopox na Índia e o vírus Cantagalo no Brasil, até 10 lesões foram encontradas nas mãos ou nos braços de tratadores humanos; febre, linfadenopatia, dor nas costas e fadiga também são sintomas associados. Acredita-se que a transmissão ocorra por contato desprotegido com lesões ativas presentes em tetas e úberes de animais. Foi descrita transmissão inter-humana de bufalopox a contactantes familiares dos casos.

Cowpox

Lesões da *cowpox* são geralmente restritas às mãos e ao rosto; a maioria dos pacientes (72%) possui apenas uma lesão. Múltiplas lesões podem ser causadas por múltiplas inoculações primárias, por autoinoculação, e muito raramente por disseminação linfática ou virêmica. A lesão de *cowpox* passa pelos estágios de mácula, pápula, vesícula e pústula, antes de formar uma crosta negra dura. Em geral, a lesão é muito dolorosa, e eritema e edema são comuns nos estágios vesicular avançado e pustuloso. Os pacientes costumam ter linfadenite, febre e mal-estar geral. Essas características geralmente são graves em crianças, e ausência na escola ou no trabalho é comum. Cerca de 30% podem ser hospitalizados. A maioria dos pacientes leva de 6 a 8 semanas para se recuperar, mas podem ser necessárias até 12 semanas. Ocasionalmente, infecção grave e morte podem ocorrer, normalmente em indivíduos imunossuprimidos. A cicatriz costuma ser permanente.

Parapoxvírus

As lesões, tais como aquelas do vírus orf, iniciam-se como pápulas eritematosas e progridem, em 1 a 2 semanas, para lesões-alvo com um centro vermelho envolto por um halo branco e um halo exterior inflamado. As lesões, então, progridem para um estágio nodular e, em seguida, para um papilomatoso, o qual muitas vezes tem uma superfície "exsudativa". Em alguns pacientes, as lesões podem aumentar e persistir por semanas antes de se resolverem por um estágio de crosta, que também pode persistir por semanas. Lesões granulomatosas muito grandes podem ocasionalmente requerer remoção cirúrgica.

A maioria dos pacientes tem apenas uma lesão, mas podem se desenvolver múltiplas lesões primárias. A reação sistêmica é relativamente incomum, e a lesão muitas vezes não é muito dolorosa. Linfadenopatia está presente em alguns pacientes e a linfangite é relativamente incomum. Eritema multiforme (Cap. 439) pode se desenvolver em até um terço dos pacientes.

Vírus do Molusco Contagioso

A infecção ocorre quando o vírus do molusco contagioso entra em contato com a pele não intacta. A lesão característica começa como uma pequena pápula que evolui para um nódulo individualizado de 2 a 5 mm de diâmetro, liso, em forma de cúpula, perolado ou da cor da pele, muitas vezes umbilicado (ver Fig. 440-9 no Cap. 440). Um material purulento, esbranquiçado ou amarelado, é facilmente espremido das lesões. A maioria dos pacientes possui de uma a 20 lesões, no entanto, centenas de lesões podem ocasionalmente estar presentes. Em virtude de múltiplas infecções simultâneas ou disseminação mecânica, as lesões podem se tornar confluentes ao longo de um arranhão, e, às vezes, notam-se lesões-satélite.

Em crianças, as lesões de molusco ocorrem principalmente no tronco e nas extremidades próximas aos membros, e, em adultos, elas tendem a ocorrer no tronco, região púbica e coxas; entretanto, em todos os casos, a infecção pode ser transmitida a outras partes por autoinoculação. Em homens infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), as lesões do molusco podem ocorrer ao longo da linha da barba e resultar em envolvimento ocular.

As lesões individuais duram cerca de 2 meses, mas a doença geralmente dura de 6 a 9 meses. Indivíduos com imunidade celular prejudicada, incluindo pessoas com infecção por HIV, tendem a ter uma infecção mais grave e prolongada.

Iatapoxvírus

A infecção por tanapox começa com um curto período febril (38° a 39 °C) de 2 a 4 dias, às vezes, acompanhado por cefaleia, dor nas costas ou prostração. A erupção de uma lesão é frequentemente prenunciada por prurido no local da erupção. A lesão aparece como uma mácula hiperpigmentada, muitas vezes com elevação central e evolui para pápula com enduração palpável. Cerca de 80% possuem um nódulo solitário, mas até 10 lesões podem ocorrer. A maioria das lesões (72%) ocorre nas extremidades inferiores e, mais raramente, na face e em áreas cobertas pela roupa.

Febre e sintomas sistêmicos declinam à medida que a lesão irrompe. Então, a pápula torna-se semelhante a uma pústula, mas não contém líquido; umbilicação ou uma pseudocrosta pode desenvolver-se. Normalmente, a pápula evolui para um nódulo firme, elevado, localizado profundamente. Ao término da primeira semana, a lesão é rodeada por eritema e pele endurecida, e linfangite regional é comum. As lesões, então, ulceram ou tornam-se nódulos maiores (com até 2 cm de diâmetro) em cerca de 2 semanas, após as quais a resposta inflamatória local diminui e as lesões começam a granular. A resolução das lesões ocorre em 6 semanas. A infecção parece conferir imunidade durante toda a vida.

Diagnóstico

Antes de sua erradicação, a varíola era relativamente fácil de reconhecer. A varicela (Cap. 375) produz uma erupção distribuída de forma centrípeta e raramente surge nas palmas e solas; na varicela, a febre e manifestações sistêmicas prodrômicas são brandas, as lesões são superficiais, e lesões em diferentes estágios de desenvolvimento podem estar presentes na mesma região do corpo. Outras doenças e condições que poderiam ser confundidas com varíola em estágio vesicular são *monkeypox*, vaccínia generalizada, herpes-zóster disseminado, infecção disseminada pelo vírus do herpes simples (Caps. 374 e 375), reações (erupções) por fármacos, eritema multiforme (Cap. 439), infecções enterovirais (Cap. 379), escabiose (Cap. 359), mordidas de insetos, impetigo (Cap. 439) e molusco contagioso. São doenças confundidas com varíola hemorrágica: leucemia aguda (Cap. 183), meningococcemia (Cap. 298) e púrpura trombocitopênica idiopática (Cap. 172). O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) desenvolveram um protocolo para avaliação de pacientes quanto à varíola (disponível em http://emergency.cdc.gov/agent/smallpox/diagnosis/evalposter.asp) e um algoritmo para avaliar no laboratório o estágio vesiculopustuloso de uma erupção (disponível em http://emergency.cdc.gov/agent/smallpox/diagnosis/pdf/poxalgorithm1-5-12.pdf).

Ortopoxivírus

Cultura viral ou avaliação microscópica eletrônica de partículas viriais de espécimes clínicos de exantema tem sido a abordagem para o diagnóstico das infecções por ortopoxivírus. Testes sorológicos são específicos para o gênero, detectam IgG e normalmente não fazem diferenciação entre espécies, embora os níveis de IgM possam ajudar a diferenciar uma infecção por ortopoxivírus recente de vacinação remota. Testes de ácido nucleico e reação em cadeia da polimerase (PCR) são outras opções. Se o diagnóstico de varíola estiver sendo considerado, a cultura viral requer uma instalação de isolamento com nível 4 (BSL-4) de biossegurança que é sancionada pela Organização Mundial da Saúde para o uso do vírus da varíola.

Parapoxvírus

O diagnóstico diferencial de lesões por parapoxvírus pode incluir ectima gangrenoso resultante de uma infecção por *Pseudomonas aeruginosa* (Cap. 306), infecção por vaccínia ou *cowpox*, antraz cutâneo (Cap. 294), erisipeloide (Cap. 295), tularemia (Cap. 311) e tumor. Trabalhadores rurais reconhecem a infecção e tendem a não buscar auxílio médico para casos de rotina, então, cerca de 45% dos casos relatados podem não ter contato conhecido com animais infectados, e o diagnóstico clínico de tais casos pode ser difícil. Com a microscopia eletrônica de coloração negativa, virions com a morfologia característica de parapoxvírus costumam ser observados facilmente em extratos de lesões, oferecendo um diagnóstico rápido e correto do gênero. O vírus pode ser cultivado em cultura celular e a detecção por PCR pode ser realizada. Desenvolveram-se também diagnósticos baseados em proteínas, espécie-específicos e espécie-genéricos para os parapoxvírus.

Vírus do Molusco Contagioso

Em geral, a aparência clínica das lesões de molusco é suficientemente característica para permitir um diagnóstico clínico. Virions em forma de tijolo costumam ser vistos em grandes números se o material purulento espremido da lesão for examinado por microscopia eletrônica. O vírus não foi cultivado em sistemas de cultura de tecido-padrão. A histopatologia característica dessas lesões é diagnóstica, e métodos de PCR também podem identificar o molusco contagioso.

Iatapoxvírus

A distribuição geográfica limitada dos vírus de tanapox e o histórico de viagem do paciente ajudam no diagnóstico de infecção por tanapox. Características clínicas únicas que diferenciam a tanapox de outras infecções por ortopoxivírus são a natureza nodular do exantema, a escassez de lesões, o curso benigno da doença e a resolução protraída do exantema. As lesões sólidas nodulares e ulceradas são maiores e desenvolvem-se mais lentamente que as de *monkeypox*, mas são menores e desenvolvem-se mais rapidamente que as das úlceras tropicais.

O vírus de tanapox pode ser detectado por microscopia eletrônica, mas a aparência dos virions não pode excluir infecção com outros poxvírus em forma de tijolo, morfologicamente similares. Teste de ácido nucleico ou cultura celular podem fazer o diagnóstico definitivo.

Tratamento e prevenção

Ortopoxivírus

A vacinação com vacina de varíola tem sido o sustentáculo para prevenir a infecção por ortopoxivírus e foi o principal método usado na erradicação da varíola. Estoques de vacina estão disponíveis caso a varíola ressurja. Nos Estados Unidos, no entanto, as recomendações para o uso de vacina de varíola são atualmente limitadas ao pessoal de laboratório que trabalha com ortopoxivírus infecciosos, determinados profissionais de saúde pública e certos militares. Em parte devido a procedimentos pré-rastreamento rigorosos, os eventos adversos recentes são raros com a vacinação, porém, a miocardite ou pericardite foi documentada em 18 de 230.734 (oito por milhão) militares primovacinados norte-americanos imunizados em 2002 e 2003. Em testes recentes, uma vacina de varíola atenuada de cultura de tecido (LN16m8) e uma vacina de varíola de replicação deficiente (MVA) tiveram aproximadamente 95% de eficácia em adultos vacinados pela primeira vez e em reforço vacinal.[A1] [A2] Estudos em animais demonstraram uma eficácia de proteção contra um desafio com *monkeypox* letal.[9]

Atualmente, nenhum fármaco antiviral está liberado para o tratamento de ortopoxivírus ou outras doenças por poxvírus. A administração precoce da imunoglobulina de vaccínia (VIG, do inglês, *vaccinia immune globulin*) pode reduzir a mortalidade de *eczema vaccinatum* de 30% a 40% para 7%, e a VIG também pode ser útil para outras complicações (p. ex., vaccínia progressiva, vaccínia generalizada grave ou infecção de contato) da administração de vacina de vaccínia (varíola) e para outras infecções por ortopoxivírus. No entanto, a VIG isoladamente não tem benefício para o tratamento da infecção por varíola em si.

Os antivirais (Cap. 360) com atividade contra poxvírus *in vitro* e *in vivo* incluem especificamente 5-iodo-2'-desoxiuridina, adenina arabinosídeo e trifluorotimidina. Em virtude da suas toxicidades sistêmicas, esses compostos têm sido usados topicamente para o tratamento de infecções oculares por ortopoxivírus. *In vitro*, o cidofovir é ativo contra a *cowpox*, vaccínia, *monkeypox* e varíola; *in vivo*, ele protege animais testados quando é administrado profilática ou precocemente na evolução da doença. O cidofovir tem conhecida toxicidade renal e é administrado com hidratação e probenecida. O CMX-001/brincidofovir que tem sido eficaz no tratamento de infecção por *rabbitpox* sistêmica em coelhos foi utilizado como parte de um regime de múltiplos fármacos para o tratamento de um caso de vaccínia progressiva.

O tecovirimat é um antiviral de pequenas moléculas eficaz em modelos animais com infecção sistêmica por ortopoxvírus[10] e tem sido utilizado com sucesso como parte de um regime de múltiplos fármacos para o tratamento de um caso humano de eczema vacinal e um caso de vaccínia progressiva. Embora não esteja atualmente licenciado, faz parte da *U.S. Strategic National Stockpile* e está disponível para uso compassivo para tratar infecções por ortopoxvírus, incluindo a varíola, como um novo fármaco experimental patrocinado pelo Centers for Disease Control and Prevention.

Parapoxvírus

A maioria dos trabalhadores com risco de infecção por parapoxvírus torna-se infectada, e a reinfecção também ocorre. A vacina usada para controlar o vírus orf em carneiros é bastante virulenta e, inclusive, já causou infecção humana. As opções de tratamento são limitadas; relatos episódicos descreveram o uso de cidofovir tópico, e outras opções podem ser formulações tópicas de compostos moduladores de interferon como imiquimod.

Vírus do molusco contagioso

A infecção pelo molusco contagioso é benigna e a recuperação geralmente é espontânea; porém, o tratamento pode ser procurado por razões estéticas, particularmente em casos de lesões faciais ou múltiplas. Opções incluem crioterapia, curetagem mecânica e tratamentos químicos como podofilina/podofilox, cantaridina, iodo e tretinoína. A irritação é o efeito colateral de muitos tratamentos químicos. A aplicação tópica de um creme ou uma suspensão antiviral de cidofovir a 3% foi descrita como benéfica, do mesmo modo que o uso de cimetidina, potencialmente imunomoduladora, ou terapia com imiquimod tópico. No entanto, nenhuma terapia é documentada como benéfica por ensaios clínicos randomizados e bem controlados,[A3] embora a solução de hidróxido de potássio a 10% tópica, aplicada duas vezes por dia, seja por vezes recomendada. A cobertura das lesões e a higiene adequada das mãos após contato com lesões devem prevenir a transmissão na maioria das situações. Para indivíduos com AIDS e molusco, o uso de terapia antirretroviral altamente eficaz, com melhora resultante nas contagens de células $CD4^+$, parece eficaz.[11]

Prognóstico

O *monkeypox* e a varíola causam doença humana, com mortalidade entre 10% e 40%; variantes de varíola menor, no entanto, tinham taxas de mortalidade inferiores a 1%. Infecções por iatapoxvírus são autolimitadas, e a doença resolve-se em algumas semanas. Infecções por parapoxvírus manifestam-se principalmente por sintomas localizados e as lesões resolvem-se ao longo de 1 mês ou mais em hospedeiros não imunocompetentes. A infecção por molusco contagioso é benigna, normalmente com recuperação espontânea, porém a infecção pode persistir por meses. A varíola menor tem uma taxa de mortalidade inferior a 1%.

Referência de Grau A

A1. Saito T, Fujii T, Kanatani Y, et al. Clinical and immunological response to attenuated tissue-cultured smallpox vaccine LC16m8. *JAMA*. 2009;301:1025–1033.

A2. von Krempelhuber A, Vollmar J, Pokorny R, et al. A randomized, double-blind, dose-finding Phase II study to evaluate immunogenicity and safety of the third generation smallpox vaccine candidate IMVAMUNE. *Vaccine*. 2010;28:1209–1216.

A3. van der Wouden JC, van der Sande R, van Suijlekom-Smit LW, et al. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4: CD004767.

Referências Gerais

1. Reynolds MG, Carroll DS, Karem KL. Factors affecting the likelihood of monkeypox's emergence and spread in the post-smallpox era. *Curr Opin Virol*. 2012;2:335–343.
2. Haller SL, Peng C, McFadden G, et al. Poxviruses and the evolution of host range and virulence. *Infect Genet Evol*. 2014;21:15–40.
3. Roess AA, Galan A, Kitces E, et al. Novel deer-associated parapoxvirus infection in deer hunters. *N Engl J Med*. 2010;363:2621–2627.
4. Chen X, Anstey AV, Bugert JJ. Molluscum contagiosum virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:877–888.
5. Moore ZS, Seward JF, Lane JM. Smallpox. *Lancet*. 2006;367:425–435.
6. McCollum AM, Damon IK. Human monkeypox. *Clin Infect Dis*. 2014;58:260–267.
7. Cono J, Casey CG, Bell DM. Centers for Disease Control and Prevention Smallpox vaccination and adverse reactions: guidance for clinicians. *MMWR Recomm Rep*. 2003;52:1–28.
8. Reed JL, Scott DE, Bray M. Eczema vaccinatum. *Clin Infect Dis*. 2012;54:832–840.
9. Hatch GJ, Graham VA, Bewley KR, et al. Assessment of the protective effect of Imvamune and Acam2000 vaccines against aerosolized monkeypox virus in cynomolgus macaques. *J Virol*. 2013;87:7805–7815.
10. Mucker EM, Goff AJ, Shamblin JD, et al. Efficacy of tecovirimat (ST-246) in nonhuman primates infected with variola virus (Smallpox). *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:6246–6253.
11. Nguyen HP, Franz E, Stiegel KR, et al. Treatment of molluscum contagiosum in adult, pediatric, and immunodeficient populations. *J Cutan Med Surg*. 2014;18:1–8.

No Brasil

O molusco infeccioso atinge, com frequência, pacientes vivendo com HIV/AIDS em nosso meio. Trata-se da manifestação da doença por HIV associada à imunodepressão. Nos pacientes em tratamento antirretroviral altamente eficaz (TAR) que têm boa resposta observa-se regressão das lesões.

O primeiro registro de epidemia de varíola no Brasil data do Século XVI, em 1563, na Bahia. No início do século 19 foi introduzida a vacinação jeneriana em nosso meio. A ela se seguiram diferentes estratégias de vacinação contra a doença. Em 1966 foi instituída a Campanha de Erradicação da Varíola, sendo que o último caso registrado da doença em nosso meio ocorreu em 1971. A varíola, embora mundialmente erradicada desde 1977, permanece uma doença de notificação compulsória, sendo também obrigatória a notificação imediata frente ao caso suspeito da doença. O objetivo da vigilância epidemiológica da varíola é que a mesma permaneça erradicada. Devido à elevada estabilidade e transmissibilidade do agente, aliadas à facilidade de disseminação e, infelizmente, ao risco de o mesmo ser usado como arma biológica, as autoridades sanitárias nacionais consideram importante estar preparado para responder a um possível ataque.

Em 2004 foi publicada pesquisa sobre a caracterização de agente etiológico identificado em amostras de líquido vesicular e crostas de lesões de pele de pacientes das regiões do Vale do Paraíba, Estado de São Paulo, Vale do São Patrício e Estado de Goiás. Os dados clínicos e epidemiológicos sugeriam que os surtos poderiam ser causados por cowpox ou vaccínia. A análise nucleotídica do sequenciamento revelou que esses vírus apresentam 99,9% de similaridade com o vírus Cantagalo, descrito como uma cepa de vaccínia. A análise filogenética mostrou que os isolados agruparam junto aos vírus Cantagalo outras cepas de vacínia e rabbitpox.

Bibliografia

Nagasse-Sugahara TK, et al. Human Vaccinia-like virus outbreaks in São Paulo and Goiás states, Brazil: Virus detection, isolation and identification. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, São Paulo*. 2004;46:315–322.

Guia de Vigilância Epidemiológica. 7a edição, 2010. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica.

Papilomavírus

John M. Douglas, Jr.

Definição

Papilomavírus humanos (HPVs) são um grupo de vírus de DNA pequenos que causam uma variedade de lesões benignas e malignas da pele e membranas mucosas. As doenças associadas ao HPV mais comumente reconhecidas incluem verrugas (Cap. 440) em locais anogenitais (condiloma acuminado), outras superfícies da pele (verrugas comuns ou *verruca vulgaris*) e a superfície plantar do pé (verruga plantar). Além disso, a infecção pelo HPV causa lesões escamosas intraepiteliais do colo do útero, também conhecidas como neoplasia intraepitelial cervical (CIN, do inglês, *cervical intraepithelial neoplasia*), e de outros sítios anogenitais. É considerado o agente etiológico de uma variedade de tipos de neoplasia, especialmente neoplasia cervical.

O Patógeno

O HPV é um membro da família Papillomaviridae. Como todos os vírus do papiloma, o HPV é não encapsulado, mede 55 nm de diâmetro e tem um genoma de DNA circular de cadeia dupla de aproximadamente 7.900 pares de bases fechados por um capsídeo icosaédrico. O genoma de HPV contém três regiões funcionais: genes precoces (seis no total, E1, E2, E4, E5, E6, E7), que são expressos logo após a infecção e replicação de controle, de transcrição e a proliferação celular; genes tardios (total de dois L1, L2), que são expressos em fases posteriores da infecção e codificam as proteínas estruturais do capsídeo; e a região de controle de comprimento, que contém sequências reguladoras que controlam a replicação e transcrição dos genes precoces e tardios. Os papilomavírus completam seu ciclo de vida apenas em células epiteliais diferenciadas terminalmente e, portanto, são difíceis de cultivar em cultura de células. A taxonomia do papilomavírus baseia-se em um sistema de genotipagem que envolve o uso de relação de sequências de DNA do gene que codifica a L1, a principal proteína do capsídeo, com diferentes tipos definidos como tendo menos de 90% de homologia.[1]

Os papilomavírus são classificados taxonomicamente por gênero (letras gregas) e espécies (numerados), cada uma contendo um ou mais tipos. A maioria dos tipos de HPV está incluída em três grandes gêneros: alfa (principalmente tipo mucoso ou genital), beta e gama (ambos provocam lesões cutâneas). Atualmente, mais de 150 tipos de HPV foram identificados, mais de 40 dos quais infectam a pele e mucosas genitais. Dos tipos genitais, cerca de 15 são considerados de alto risco, porque estão associados a lesões intraepiteliais de alto grau e neoplasias do colo do útero, ânus, pênis, vulva, vagina e orofaringe, enquanto outros são considerados de baixo risco, porque são em grande parte associados a verrugas genitais e lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau.

Epidemiologia

As infecções por HPV são transmitidas principalmente pelo contato direto da pele ou mucosas com uma lesão infectada. A infecção genital por HPV é normalmente contraída através de relações sexuais, embora o contato não penetrativo genital, o contato orogenital e o contato manual-genital também sejam possíveis vias de transmissão. Além disso, a infecção por HPV genital em mães infectadas pode ser transmitida via perinatal para a boca e trato respiratório superior dos recém-nascidos. Para a infecção pelo HPV não genital, o contato pessoal pele a pele também desempenha um papel primordial, embora para verrugas plantares, a transmissão via fômites de superfícies úmidas seja provavelmente uma importante fonte de infecção. Tanto a infecção genital como não a genital podem ser transmitidas para novos locais por autoinoculação.

Em relação ao HPV genital, nos Estados Unidos, um número estimado de 80 milhões de pessoas ou mais é infectado e cerca de 14 milhões de novas infecções ocorrem anualmente, tornando assim o HPV genital a infecção de transmissão sexual mais comum.[2] A prevalência de verrugas anogenitais é estimada como sendo de aproximadamente 1% na população adulta sexualmente ativa. A aquisição de infecção começa logo após a iniciação sexual, com uma incidência estimada de 40% a 60% de pelo menos um tipo dentro de 2 anos após o início da atividade sexual. Fatores de risco para infecção incluem variáveis relacionadas à exposição provável (p. ex., idade mais jovem no início da atividade sexual, aumento do número de parceiros recentes e vida útil, e o número de parceiros dos parceiros sexuais), à suscetibilidade (p. ex., a falta de circuncisão para os homens) e à ausência de fatores de prevenção (p. ex., falta de uso consistente do preservativo ou imunização). A maioria das infecções é assintomática e se resolve sem tratamento; estima-se que apenas 10% persistam por mais de 2 anos.[3] A incidência de infecção genital por HPV e verrugas genitais parece estar diminuindo em alguns países que iniciaram programas de imunização.[4]

A infecção oral por HPV é geralmente assintomática. Sua prevalência em adultos norte-americanos é de cerca de 5% a 7%, quase metade dos quais compreende grupos de alto risco.[5] Infecções por HPV oncogênicos orais recém-adquiridas são raras em homens saudáveis, e a maioria se resolve no prazo de 1 ano.[6] Infecção cutânea pelo HPV é mais normalmente reconhecida como verrugas comuns e plantares, especialmente em crianças, nas quais taxas de incidência anual de até 30% foram relatadas.

Todos os tipos e manifestações de infecção por HPV são mais comuns em pessoas com imunidade mediada por células prejudicada, tais como os infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou que estão recebendo terapia imunossupressora. Entre os homens infectados pelo HIV que fazem sexo com homens, a prevalência de lesões intraepiteliais de alto grau anal é de quase 30%, e a incidência de neoplasia anal é de 46 por 100.000.[7] Digno de nota, a infecção genital por HPV pode aumentar a suscetibilidade à infecção pelo HIV, de forma análoga a outras infecções sexualmente transmissíveis, suscitando a possibilidade de que vacinas contra o HPV poderiam ajudar a prevenir a infecção pelo HIV.

A neoplasia cervical tem diminuído nos países desenvolvidos desde o início dos programas de rastreio citológico, embora um número estimado de 12.000 casos e 4.000 mortes ainda ocorra anualmente nos Estados Unidos.[8] No entanto, a doença é um grande problema no mundo em desenvolvimento, onde a seleção é limitada, e é a terceira neoplasia mais comum em mulheres em todo o mundo, com uma estimativa de 500.000 casos por ano. Considerando todos os locais anatômicos, estima-se que mais de 600.000 neoplasias associadas ao HPV (5% de todas as neoplasias) ocorram globalmente a cada ano.[9] Nos Estados Unidos, o HPV provoca cerca de 18.000 neoplasias anualmente entre as mulheres e cerca de 8.000 por ano no sexo masculino. Neoplasias orais associadas ao HPV têm aumentado nos Estados Unidos e estima-se que se torne a neoplasia associada ao HPV mais comum em 2020.[10]

Biopatologia

Infecções de HPV causam doença pela produção de crescimento celular aberrante. No caso dos tipos cutâneos e de baixo risco, lesões como as verrugas resultam de proliferação benigna de camadas epidérmicas induzida por HPV. Para os tipos genitais de alto risco, lesões pré-neoplásicas e neoplásicas resultam da substituição do epitélio por células indiferenciadas como o resultado de interferência induzida pelo HPV no crescimento celular normal.

A infecção começa na camada mais baixa e menos bem diferenciada do epitélio, as células basais, onde a exposição é facilitada por microtraumas. A transcrição e expressão da proteína são altamente coordenadas com o nível de diferenciação celular. Na camada basal, o genoma viral fica estabelecido no núcleo como um episssomo que se replica em conjunto com a replicação celular, mantendo, assim, um número de cópias estáveis de genomas virais. À medida que as células basais migram e se diferenciam em camadas superficiais do epitélio, ocorrem a replicação do DNA completo vegetativo viral e a expressão de proteínas estruturais, com a montagem de virions infecciosos na camada mais superficial do epitélio, onde são liberados com a descamação de células mortas durante a renovação celular normal.

A infecção persistente com vários tipos de HPV genital de alto risco está firmemente estabelecida como a causa do carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma do colo do útero, e HPV 16 em particular desempenha um papel causal em outras neoplasias anogenitais e de células escamosas da orofaringe. Há também associações de tipos de beta-HPV com neoplasia de células escamosas da pele. O DNA do HPV pode ser detectado em mais de 99% dos casos de câncer do colo do útero, com 70% das neoplasias sendo causadas pelos dois tipos de alto risco mais comuns, o HPV 16 e o 18. A patogênese do câncer induzido pelo HPV envolve a integração viral no genoma do hospedeiro com a consequente ruptura do gene E2 regulador da transcrição e uma expressão aumentada de proteínas E6 e E7. Essas proteínas têm atividade

oncogênica e afetam o crescimento celular através da ligação com proteínas supressoras de tumor, E6 com p53 e E7 com a proteína supressora de tumor retinoblastoma, interrompendo assim a apoptose e regulação do ciclo celular.

Embora a infecção persistente com tipos de alto risco seja "necessária" para o desenvolvimento da neoplasia do colo uterino, não é considerada "suficiente" porque a neoplasia não se desenvolve na maioria das mulheres infectadas. Cofatores possíveis incluem tabagismo, uso de anticoncepcional hormonal prolongado, multiparidade, deficiência de micronutrientes, imunodeficiência (p. ex., a infecção pelo HIV) e outras infecções, (i.e., *Chlamydia trachomatis* e vírus herpes simples tipo 2). Além disso, as informações disponíveis que apoiam um risco familiar de câncer cervical apontam para possíveis fatores genéticos, incluindo genes que controlam a resposta imune (p. ex., *HLA*, *TNF*) e do ciclo celular (p. ex., *p53*).

Neoplasias cervicais (Cap. 199) mais comumente surgem na zona de transformação cervical, a fronteira entre o epitélio escamoso da ectocérvice e epitélio colunar da endocérvice. Analogamente, neoplasia anal (Cap. 145) ocorre principalmente na zona de transição anocolunar anatomicamente similar.

A resposta imune à infecção por HPV é menos robusta do que para a maioria das infecções virais. As proteínas virais e virions infecciosos em células superficiais desenvolvem-se com contato limitado com o sistema imune, e não há lise de células ou viremia para desencadear uma resposta inflamatória. Além disso, o HPV suprime vários componentes da resposta imunitária, incluindo a via do interferon e a expressão de citocinas inflamatórias e complexo principal de histocompatibilidade classe I. O anticorpo para HPV desenvolve-se em apenas cerca de 60% dos indivíduos infectados, e frequentemente 6 a 12 meses após a infecção. Em contraste, a dinâmica da resposta imunitária é bastante diferente após a imunização, com quase 100% de soroconversão dentro de vários meses, e os níveis de anticorpos muitas vezes são superiores àqueles após infecção natural. A elevada eficácia de vacinas contra o HPV, as quais se acredita produzirem principalmente imunidade humoral, apoia a importância da resposta de anticorpos para a proteção contra a infecção. Em contraste, uma vez que ocorra infecção, a imunidade celular parece ser crítica para o *clearance* da infecção.

As alterações histopatológicas de verrugas incluem papilomatose epitelial e acantose, com hiperceratose, paraceratose e hiperplasia das células parabasais. Uma característica é a presença de coilócitos, que são grandes ceratinócitos atípicos com núcleos irregulares, hipercromáticos, circundados por um halo perinuclear, na epiderme superior. Lesões intraepiteliais são caracterizadas por hiperceratose, paraceratose, coilocitose e hiperplasia epidérmica, com o aumento das figuras de mitose na metade superior da epiderme. Vários sistemas de classificação têm sido utilizados para classificar essas lesões e o seu risco de progressão com base na proporção do epitélio substituído por células não diferenciadas. O sistema CIN classifica as lesões como CIN 1 (com células indiferenciadas que ocupam o terço inferior), CIN 2 (com células indiferenciadas no terço inferior a dois terços) e CIN 3/carcinoma *in situ* (CIS, com células não diferenciadas em toda a espessura do epitélio). Em alternativa, o sistema de Bethesda, originalmente desenvolvido para uso com a citologia, mas cada vez mais utilizado para a classificação histológica, inclui apenas duas categorias: lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (equivalente a CIN 1) e lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (equivalente a CIN 2 e CIN 3/CIS).

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da infecção por HPV variam de acordo com a localização anatômica e o tipo viral. Verrugas comuns são pápulas hiperceratóticas, exofíticas, que normalmente ocorrem nas mãos, mas podem aparecer em qualquer superfície da pele, incluindo a pele genital; são mais comumente causadas por HPV tipos 1, 2, 4, 27 e 57. As verrugas plantares, que são causadas por tipos semelhantes de HPV, são hiperceratóticas, endofíticas, e muitas vezes bastante dolorosas. Em contraste, verrugas planas (*verruca plana*), que são pequenas pápulas achatadas que ocorrem mais comumente na face, mãos e pernas, são causadas por um grupo diferente de tipos de HPV não genital (p. ex., tipos 3, 10, 28, 38, 42, 49, 75 e 76).

Epidermodisplasia verruciforme é uma doença autossômica recessiva rara que geralmente se manifesta na infância como verrugas difusas que respondem mal ao tratamento e, normalmente, são causadas por tipos de beta-HPV, mais comumente o tipo 5, que estão associados exclusivamente a ela. Essa doença, a qual se acredita dever-se a um defeito seletivo na imunidade mediada por células, pois outras infecções oportunistas não ocorrem, está associada a dois tipos de lesões: verrugas planas causadas pelos mesmos tipos de HPV que em hospedeiros normais, e tínea escamosa com lesões tipo versicolor causadas por tipos associados a epidermodisplasia verruciforme. Estes últimos são associados com o desenvolvimento de carcinoma de células escamosas em áreas expostas ao sol em 30% a 70% das pessoas. Lesões da pele semelhantes e, raramente, cancros da pele associados podem se desenvolver em outros pacientes com defeitos adquiridos na imunidade mediada por células.

As manifestações clínicas mais comuns de infecção de HPV oral incluem papilomas orais de células escamosas e condiloma acuminado, que são causados por HPV tipos 6 e 11. Menos frequentes são verrugas comuns da pele e hiperplasia epitelial focal, que são pápulas redondas, planas, causadas por HPV tipos 13 e 32. As verrugas causadas pelos tipos de HPV genital podem também ocorrer raramente no trato respiratório superior, onde podem causar uma condição grave, conhecida como papilomatose respiratória recorrente, que pode resultar em rouquidão e, até mesmo, comprometimento das vias aéreas. Leucoplasia oral (Caps. 190 e 425), que se apresenta como uma mancha ou placa branca e é considerada como tendo um potencial pré-maligno, tem sido associada com a infecção por HPV 16 e 18.

Verrugas anogenitais são crescimentos papilomatosos que ocorrem em toda a pele da região anogenital e mucosa, geralmente em locais de atrito genital. A maioria de tais verrugas é causada por HPV tipos 6 e 11, com cerca de metade das pessoas infectadas desenvolvendo verrugas. As verrugas perianais são mais comuns em pessoas com uma história de sexo anal e estão frequentemente associadas a verrugas intra-anais, mas também podem ocorrer sem esse contato, presumivelmente através de autoinoculação. Verrugas anogenitais podem variar de lesões planas ou papulares para o clássico condiloma acuminado pedunculado, em forma de couve-flor. As verrugas são normalmente assintomáticas, podendo ser notadas pelo paciente como um inchaço ou inadvertidamente durante um exame genital, embora possam provocar coceira, ardor, dor ou raramente sangramento ou obstrução mecânica do canal de parto em mulheres grávidas.

Lesões intraepiteliais são mais comumente encontradas no colo do útero, como resultado da triagem para precursores do câncer do colo do útero por citologia (exame de Papanicolaou [Pap]) ou teste molecular de HPV, com a confirmação pela colposcopia e biópsia. Como verrugas, elas também ocorrem em outros locais anogenitais; e, como lesões cervicais, elas são classificadas como lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau ou de alto grau ou como várias fases de neoplasia intraepitelial (p. ex., vulva — VIN; vagina — VaIN; ânus — AIN; pênis — PIN). Lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau podem ser causadas por qualquer tipo de baixo ou alto risco, enquanto lesões intraepiteliais de alto grau são principalmente causadas por tipos de alto risco. A maioria das lesões intraepiteliais não é visível nas superfícies mucosas sem a aplicação de ácido acético a 3% a 5% e ampliação, embora possam aparecer como pápulas planas hiperpigmentadas, conhecidas como papulose bowenoide, sobre os órgãos genitais externos.

Diagnóstico

Tanto as verrugas cutâneas (Fig. 373-1) quanto genitais (Fig. 373-2) em geral apresentam um quadro clínico facilmente reconhecido e podem ser diagnosticadas pelo histórico e exame físico, sem testes de laboratório. A aplicação de ácido acético a 3% a 5% provoca o clareamento das lesões de HPV na mucosa genital e pode ser útil com ampliação em mulheres; no entanto, porque a sensibilidade e a especificidade dessa aplicação não foram definidas, isso não é recomendado para uso rotineiro. Lesões orais também são geralmente reconhecidas pelo exame físico.

FIGURA 373-1 Verruga plantar.
Uma pápula ou placa verrucosa hiperceratótica sob um ponto de pressão na sola do pé é característica. Papilomavírus tipos 1 (mirmécia), 2 (mosaico) e 4 são os mais comuns. Como as verrugas plantares são empurradas para a pele pela pressão de andar ou estar em pé, são geralmente mais resistentes ao tratamento.

FIGURA 373-2 Infecção com vírus do papiloma humano genital (HPV).
A, Infecção pelo HPV vulvovaginal. **B**, Infecção por HPV peniano. (De Vermund SH, Bhatta M P. Papillomavirus infections. In: Cohen J, Powderly WG, eds.*Infectious Diseases*, 2nd ed. St Louis: Mosby; 2004.)

O diagnóstico diferencial de verrugas cutâneas inclui seborreia e ceratoses solares, nevos, acrocórdons irritados, cravos e carcinoma de células escamosas (Caps. 203 e 440); líquen plano (Cap. 438) pode imitar verrugas planas e calos dos pés ou verrugas plantares. As verrugas genitais também devem ser diferenciadas das lesões do *condiloma latum* da sífilis secundária (Cap. 319) e molusco contagioso (Caps. 372 e 440). Biópsia para exame histopatológico pode ser útil para lesões em todos os locais anatômicos que são atípicos ou que não respondem à terapia, aqueles sugestivos de lesão intraepitelial escamosa de alto grau ou neoplasia (p. ex., pigmentadas, endurecidas, fixas, hemorrágicas ou ulceradas) ou lesões em pacientes imunocomprometidos.

Lesões intraepiteliais cervicais têm sido tradicionalmente detectadas por citologia cervical através de testes de Papanicolaou, com a avaliação de resultados anormais de colposcopia e biópsia para exame histopatológico. No entanto, testes moleculares para HPV de alto risco estão começando a ser usados tanto para triagem como para o manejo de alterações citológicas de baixo grau.[11,12] Diversos grandes estudos comparativos demonstraram ser mais sensíveis do que os testes de Papanicolaou para a detecção de CIN 2/3 e mais eficazes na prevenção da neoplasia cervical.[A1] [A2] O teste de HPV em combinação com a citologia (coteste) foi aprovado para aumentar a sensibilidade de rastreamento em mulheres com idade superior a 30 anos. Testes de HPV também são recomendados para triagem de mulheres cujos resultados do Papanicolaou mostraram células escamosas atípicas de significado indeterminado, o que é um resultado equívoco. Embora o teste de HPV tenha sido recentemente aprovado pelo U.S. Food and Drug Administration como o único teste para a triagem do câncer cervical primário, atualmente, sua utilização como teste único, na ausência de citologia, não é recomendada. Além disso, a triagem do HPV não é recomendada para detectar uma possível infecção em outros locais (p. ex., ânus, orofaringe).

Tratamento

O manejo da infecção por HPV está dirigido para o diagnóstico e tratamento das próprias lesões, uma vez que não existem terapias específicas do vírus. Muitas lesões desaparecem de forma espontânea, de modo que o objetivo do tratamento é a melhora ou prevenção de sintomas ou, no caso de lesões intraepiteliais de alto grau, a prevenção da progressão para neoplasia. O tratamento envolve a destruição de lesões por técnicas físicas ou agentes citotóxicos aplicados topicamente ou injetados. Como o tratamento não erradica a infecção em tecidos circundantes, lesões recorrentes são comuns.

O tratamento de verrugas depende da sua localização e tamanho, das preferências do paciente e da experiência do provedor. O tratamento de primeira linha recomendado de verrugas plantares comuns, planas, inclui a aplicação tópica de ácido salicílico e crioterapia; o tratamento de segunda linha de lesões recalcitrantes inclui imiquimod tópico (creme a 5% aplicado uma vez por dia ao deitar três vezes por semana por até 16 semanas), bleomicina intralesional, terapia com *laser* pulsado de corante e excisão cirúrgica.[A3] O tratamento de verrugas genitais recomendado (Tabela 373-1) inclui podofilotoxina aplicada pelo paciente (solução a 0,5% ou 0,15% ou gel aplicado duas vezes por dia durante 3 dias, repetido semanalmente durante quatro ciclos), imiquimod ou sinecatequinas, bem como crioterapia administrada pelo clínico, ácido tricloroacético, ou excisão cirúrgica; tratamentos alternativos incluem interferon intralesional e cirurgia a *laser*.[13] Lesões orais podem ser tratadas por meio de técnicas físicas localmente destrutivas.

Tabela 373-1

Tratamento recomendado para verrugas genitais

APLICADO PELO PACIENTE

Podofilotoxina (podofilox) solução ou gel a 0,5%; aplicado em até quatro ciclos semanais (duas vezes por dia durante 3 dias, seguidos de 4 dias sem tratamento)
Imiquimod creme a 3,75% (aplicado diariamente ao deitar) ou creme a 5% (aplicado diariamente ao deitar três vezes por semana) durante 6 a 10 horas até 16 semanas
Sinecatequinas a 15% pomada; aplicado três vezes ao dia até 16 semanas

ADMINISTRADO POR PROFISSIONAL DE SAÚDE

Crioterapia com nitrogênio líquido ou *cryoprobe*; aplicado uma vez por semana ou quinzenalmente*
Ácido tricloroacético ou bicloroacético solução a 80% a 90%; aplicado semanalmente*
Cirurgia de consultório* (excisão, eletrocautério, curetagem)

Modificada a partir de Workowski KA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014 (in press).

* Seguro durante a gravidez.

Para lesões cervicais, o tratamento depende do estadiamento histológico após colposcopia e biópsia e do contexto clínico. Como CIN 1 normalmente regride de modo espontâneo, está recomendado o seguimento (por citologia, teste de HPV e/ou colposcopia) sem tratamento.[14] É geralmente recomendado tratamento para todas as lesões CIN 2/3, exceto em mulheres grávidas, que têm taxas mais elevadas de regressão espontânea e maior risco de complicações do trato reprodutivo após o tratamento, e em jovens com CIN 2. As opções de tratamento incluem uma variedade de técnicas ablativas e excisão, como a criocirurgia, o procedimento de excisão eletrocirúrgica em *loop* e cirurgia a *laser*. O tratamento é eficaz em 90% a 95% na prevenção da recorrência das lesões, e os ensaios clínicos comparativos mostraram eficácia semelhante para as diferentes modalidades de tratamento.[A4]

Prevenção

Prevenção Primária

A prevenção primária da infecção pelo HPV depende de evitar o contato com as lesões infecciosas e reduzir a suscetibilidade através da imunização. Por exemplo, a utilização de calçados em vestiários pode prevenir verrugas plantares. Para a infecção genital por HPV, o uso correto e consistente do preservativo pode reduzir o risco tanto para a infecção pelo HPV quanto para as doenças associadas ao HPV de verrugas genitais, lesões intraepiteliais cervicais e neoplasia cervical. A circuncisão masculina reduz a prevalência dos tipos de alto e de baixo risco de infecção genital por HPV em homens e a transmissão do HPV para seus parceiros sexuais.[A5] [A6]

Mais importante para a prevenção são as vacinas contra o HPV (Cap. 18), que são compostas de partículas semelhantes a vírus montadas a partir da principal proteína do capsídeo, L1. Foram feitas recomendações para duas vacinas atualmente autorizadas, uma vacina quadrivalente (tipos 6, 11, 16 e 18) e uma vacina bivalente (tipos 16 e 18). As recomendações estão pendentes de uma vacina recém-autorizada 9-valente (tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58) que poderia impedir uma maior proporção de doença associada ao HPV.[15,16] A vacina quadrivalente, dada em três doses durante um período de 6 meses, é altamente eficaz. Nas mulheres, previne CIN1 e CIN 2/3, bem como verrugas genitais, VaIN e VIN causadas por qualquer um dos quatro tipos.[A7] Nos homens, previne verrugas genitais e AIN.[A8] [A9] A vacina bivalente oferece um elevado nível de proteção contra CIN, mas não verruga genital.[A10] Ambas as vacinas são recomendadas para a imunização de rotina de meninas de 11 a 12 anos de idade, bem como de pessoas do sexo feminino dos 13 aos 26 anos de idade (Tabela 373-2). No entanto, essas vacinas oferecem proteção contra apenas dois dos tipos de HPV que estão associados com neoplasia, de modo que as mulheres imunizadas continuam precisando de triagem para câncer do colo do útero.

Tabela 373-2

Recomendações práticas do u.s. advisory committee on immunization para as vacinas de hpv quadrivalentes (HPV 6, 11, 16, 18) e bivalentes (HPV 16, 18)

SEXO FEMININO

- Vacinação de rotina com séries de três doses de vacina quadrivalente ou bivalente recomendadas para meninas dos 11 aos 12 anos, podendo começar desde os 9 anos
- Vacinação recomendada para jovens dos 13 aos 26 anos que não receberam previamente a série completa de vacina

SEXO MASCULINO

- Vacinação de rotina com séries de três doses de vacina quadrivalente recomendada para meninos dos 11 aos 12 anos, podendo começar desde os 9 anos
- Vacinação recomendada para pessoas imunocomprometidas e rapazes dos 13 aos 21 anos que não receberam previamente a série completa de vacina
- Vacinação recomendada em homens que têm sexo com homens aos 26 anos que não tenham recebido previamente a série completa de vacina

Dose e calendário recomendados: 0,5 mL intramuscular aos 0, 2 e 6 meses

Modificações de calendário: caso doses não sejam dadas, a série não tem de ser reiniciada, mas a segunda e terceira doses deverão ser administradas assim que possível

Rastreio de neoplasia cervical: sem alteração do intervalo recomendado

Situações especiais: mulheres com verrugas genitais, Papanicolaou alterado ou teste de HPV positivo provavelmente não estarão infectadas com todos os quatro tipos da vacina e devem ser imunizadas segundo outras recomendações; homens com verrugas genitais também devem ser imunizados segundo outras recomendações

Mulheres grávidas e em aleitamento: não recomendada na gravidez devido a insuficiência de dados; pode ser usada durante o aleitamento

Pessoas imunocomprometidas: sem preocupações de segurança, uma vez que a vacina não é infectante, mas a resposta imune e a eficácia podem estar reduzidas

Não recomendada para indivíduos do sexo feminino ou masculino <9 e >26 anos de idade.

Modificada de Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al; Centers for Disease Control and Prevention. Human papillomavirus vaccination. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR*. 2014;63:1-30.

A vacina quadrivalente é também recomendada para a vacinação de rotina dos meninos de 11 a 12 anos de idade, bem como para indivíduos do sexo masculino com idades compreendidas entre os 13 e os 21 anos de idade para a prevenção de verrugas genitais (Cap. 18). Entre os homens que fazem sexo com homens, a imunização é recomendada até 26 anos de idade devido ao benefício adicional de evitar a AIN (ver Tabela 373-2). Tanto meninos quanto meninas de 9 a 10 anos de idade também podem ser vacinados a critério do provedor. Essas vacinas não têm nenhum benefício terapêutico contra a infecção ou lesões existentes, e são mais eficazes se dadas antes do início da atividade sexual. Uma vez que as vacinas contra o HPV não contêm vírus vivos, podem ser seguramente administradas a pessoas com imunidade diminuída (p. ex., infecção por HIV). Prioridades de pesquisa incluem a determinação da duração da imunidade após a imunização, a eficácia de um regime de duas doses,[17] a extensão da proteção cruzada contra os tipos não vacinais e o benefício na prevenção de cancros associados ao HPV não genital.

Prevenção Secundária

Triagem e tratamento de lesões intraepiteliais cervicais de alto grau são uma das mais bem-sucedidas estratégias de prevenção de neoplasia. A triagem foi convencionalmente realizada por meio de testes de Papanicolaou, mas os testes de HPV são cada vez mais usados também para rastreamento primário e manejo de alterações citológicas de baixo grau. As diretrizes atuais nos Estados Unidos evoluíram e agora recomendamos triagem em intervalos de 3 anos com início aos 21 anos de idade.[18] Testes de HPV não estão recomendados em mulheres mais jovens, devido à alta prevalência da infecção pelo HPV adquirida recentemente e provavelmente transitória. Em contrapartida, entre as mulheres com idade superior a 30 anos, cotestes com HPV mais citologia são uma alternativa à citologia isolada a, pois sua sua sensibilidade aumentada permite a extensão da triagem para intervalos de 5 anos (Cap. 199). As mulheres com citologia negativa com teste HPV positivo podem ser seguidas com repetição de coteste em 1 ano ou triadas pela utilização de um teste de HPV 16/18. A conduta de outras alterações é baseada no grau do achado citológico e idade, com um limiar mais elevado para o tratamento de mulheres mais jovens nas quais anormalidades são mais propensas a se resolver. Com a melhoria nos testes de triagem, um grande desafio à prevenção continua sendo o aumento do acesso e utilização dos serviços de triagem, porque cerca de metade dos cânceres do colo do útero nos Estados Unidos ocorre em mulheres que raramente ou nunca foram rastreadas.

O valor da triagem citológica de lesões intraepiteliais anais em homens HIV-positivos que fazem sexo com homens é controverso, mas não está atualmente recomendada devido a dados limitados sobre a história natural dessas lesões precursoras, à confiabilidade dos métodos de rastreamento e à segurança e eficácia do tratamento.[13]

Prognóstico

Embora a história natural da infecção pelo HPV não esteja completamente caracterizada, a maioria das infecções e lesões pré-malignas é autolimitada em grande parte dos pacientes imunocompetentes. Ainda não é claro se as infecções não detectáveis foram apagadas pelo sistema imunológico ou permanecem latentes na camada basal do epitélio com potencial de reativação, mas a maior prevalência de infecção detectável na infecção por HIV avançada do que na inicial suporta a possibilidade de infecção em longo prazo. Muitas, se não a maioria das lesões clínicas, se resolvem espontaneamente após o paciente desenvolver imunidade mediada por células. Estima-se que a regressão espontânea ocorra em 25% das verrugas genitais e em mais de 50% das verrugas comuns nas crianças.

A história natural da CIN tem sido mais intensamente estudada por causa de sua relação com a neoplasia cervical, embora muitas questões permaneçam sem resposta. Estimativas da probabilidade de regressão *versus* o risco de progressão para câncer invasivo são de 90% e 1% para CIN 1, 40% e 5% para CIN 2, e 32% e 30% para CIN 3. Os vários estágios de lesões precursoras foram tradicionalmente vistos como um *continuum* biológico, com CIN 1 progredindo através de graus mais elevados até a neoplasia. No entanto, os dados mais recentes indicam que as lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau e de alto grau possam ser processos distintos, em que lesões de baixo grau (CIN 1) representam uma infecção geralmente transitória caracterizada pela produção de proteína do capsídeo (e virions provavelmente infecciosos) e apenas anormalidades celulares menores, ao passo que as lesões de alto grau (CIN 2/3) representam a proliferação de células imaturas, como resultado da atividade de proteínas oncogênicas de tipos de alto risco (Fig. 373-3). Infecção inicial frequentemente conduz a uma lesão intraepitelial de baixo grau transitória, com infecção persistente em menos de 10% dos casos. A infecção persistente pode, por sua vez, conduzir diretamente a lesões intraepiteliais escamosas de alto grau dentro de vários anos após a infecção inicial e pode progredir para câncer invasivo depois de várias décadas. A história natural da lesão intraepitelial escamosa em outros pontos anogenitais é menos bem definida, mas pode estar associada a maiores taxas de regressão espontânea.

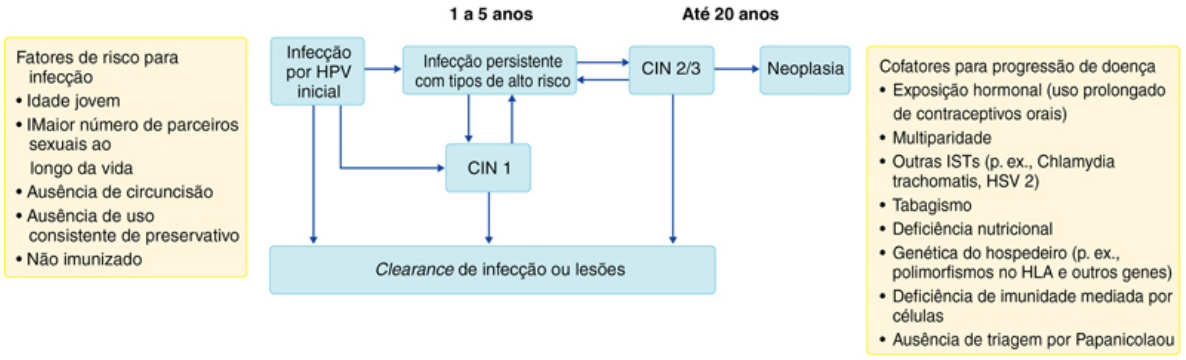

FIGURA 373-3 História natural da infecção genital e neoplasia cervical pelo vírus do papiloma humano (HPV).
CIN = neoplasia intraepitelial cervical; HSV = vírus herpes simples; IST = infecções sexualmente transmissíveis.

A maioria dos pacientes com infecção pelo HPV tem um excelente prognóstico, com os resultados mais graves de neoplasia ocorrendo com pouca frequência entre o grande número de pessoas infectadas. O tratamento pode acelerar a resolução de verrugas cutâneas e genitais e é altamente eficaz para lesões cervicais. Entre as mulheres com CIN 3, estudos de longo prazo indicam que um risco de 30% para o cancro em mulheres não tratadas pode ser reduzido para menos de 1% com o tratamento.

Referência de Grau A

A1. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383:524–532.

A2. Bouchard-Fortier G, Hajifathalian K, McKnight MD, et al. Co-testing for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer compared with cytology alone: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Public Health (Oxf)*. 2014;36:46–55.

A3. Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, et al. Topical treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9: CD001781.

A4. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12: CD001318.

A5. Tobian AAR, Serwadda D, Quinn TC, et al. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *N Engl J Med*. 2009;360:1298–1309.

A6. Wawer MJ, Tobian AA, Kigozi G, et al. Effect of circumcision of HIV-negative men on transmission of human papillomavirus to HIV-negative women: a randomised trial in Rakai, Uganda. *Lancet*. 2011;377:209–218.

A7. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Nat Cancer Inst*. 2010;102:325–339.

A8. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011;364:401–411.

A9. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2011;365:1576–1585.

A10. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:89–99.

Referências Gerais

1. Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;30(suppl 5):F55–F70.
2. Satterwhite CL, Torrone E, Meites E, et al. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis*. 2013;40:187–193.
3. Bosch FX, Broker TR, Forman D, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2013;31(suppl 7):H1–H31.
4. Hariri S, Markowitz LE, Dunne EF, et al. Population impact of HPV vaccines: summary of early evidence. *J Adolesc Health*. 2013;53:679–682.
5. Chung CH, Bagheri A, D'Souza G. Epidemiology of oral human papillomavirus infection. *Oral Oncol*. 2014;50:364–369.
6. Kreimer AR, Pierce Campbell CM, Lin HY, et al. Incidence and clearance of oral human papillomavirus infection in men: the HIM cohort study. *Lancet*. 2013;382:877–887.
7. Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13:487–500.
8. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:147–172.
9. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012;30(suppl 5):F12–F23.
10. Gillison ML, Alemany L, Snijders PJ, et al. Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine*. 2012;30(suppl 5):F34–F54.
11. Schiffman M, Solomon D. Clinical practice. Cervical-cancer screening with human papillomavirus and cytologic cotesting. *N Engl J Med*. 2013;369:2324–2331.
12. Priebe AM. 2012 Cervical cancer screening guidelines and the future role of HPV testing. *Clin Obstet Gynecol*. 2013;56:44–50.
13. Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1–110.
14. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 Updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol*. 2013;121:829–846.
15. Hariri S, Unger ER, Schafer S, et al. HPV type attribution in high grade cervical lesions: assessing the potential benefits of vaccines in a population-based evaluation in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24:393–399.
16. Serrano B, Alemany L, Ruiz PA, et al. Potential impact of a 9-valent HPV vaccine in HPV-related cervical disease in 4 emerging countries (Brazil, Mexico, India and China). *Cancer Epidemiol*. 2014;38:748–756.
17. Herweijer E, Leval A, Ploner A, et al. Association of varying number of doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma. *JAMA*. 2014;311:597–603.
18. Moyer VA. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012;156:880–891.

No Brasil

No Brasil estudos de prevalência de HPV na população feminina em diferentes estados brasileiros mostram resultados que variam de 50 a 84%. Pesquisa entre mulheres de zona rural da região Nordeste identificou prevalência de 11,7% de HPV. Em regiões urbanas as prevalências encontradas têm sido mais elevadas.

Bibliografia

Oliveira FA, et al. Sexually transmitted infections, bacterial vaginosis, and candidiasis in women of reproductive age in rural Northeast Brazil: a population-based study. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2007;102:751–756.

Infecções por vírus herpes simples

Richard J. Whitley

Definição

O Patógeno

O vírus herpes simples ou herpes simples vírus (HSV), membro da família Herpesviridae, tem sido implicado em infecções humanas desde descrições de lesões disseminadas na pele feitas na Grécia antiga. Em 1968, diferenças antigênicas e biológicas bem definidas foram demonstradas entre HSV tipo 1 (HSV-1) e HSV tipo 2 (HSV-2). De todos os herpesvírus, HSV-1 e HSV-2 são os mais estreitamente relacionados, com aproximadamente 60% de homologia genômica. Historicamente, o HSV-1 foi mais frequentemente associado a infecções não genitais e o HSV-2 a doenças genitais, mas essas distinções são muito menos relevantes agora que o HSV-1 causa mais de 50% das infecções genitais em algumas populações. Esses dois vírus podem se distinguir mais fielmente pela análise enzimática de restrição do DNA, mas diferenças na expressão de antígenos e nas propriedades biológicas também servem como métodos de diferenciação.

A inclusão na família Herpesviridae baseia-se na estrutura do virion (Fig. 374-1). O HSV contém DNA bifilamentar no seu núcleo central, tem um peso molecular de aproximadamente 100 milhões, e codifica pelo menos 80 polipeptídeos. O núcleo de DNA é rodeado por um capsídeo que consiste em 162 capsômeros dispostos em simetria icosapentaédrica. O capsídeo tem de 100 a 110 nm de diâmetro. Firmemente aderente ao capsídeo, situa-se o tegumento, que consiste em material amorfo. Circundando frouxamente o capsídeo e o tegumento há um envelope de bicamada lipídica derivado das membranas da célula hospedeira. O envelope consiste em poliaminas, lipídios e glicoproteínas. Essas glicoproteínas conferem propriedades características ao vírus e fornecem antígenos exclusivos aos quais o hospedeiro é capaz de responder. De maneira notável, a glicoproteína G (gG) fornece especificidade antigênica para o HSV e, portanto, resulta em uma resposta de anticorpos que permite distinção entre HSV-1 (gG-1) e HSV-2 (gG-2).

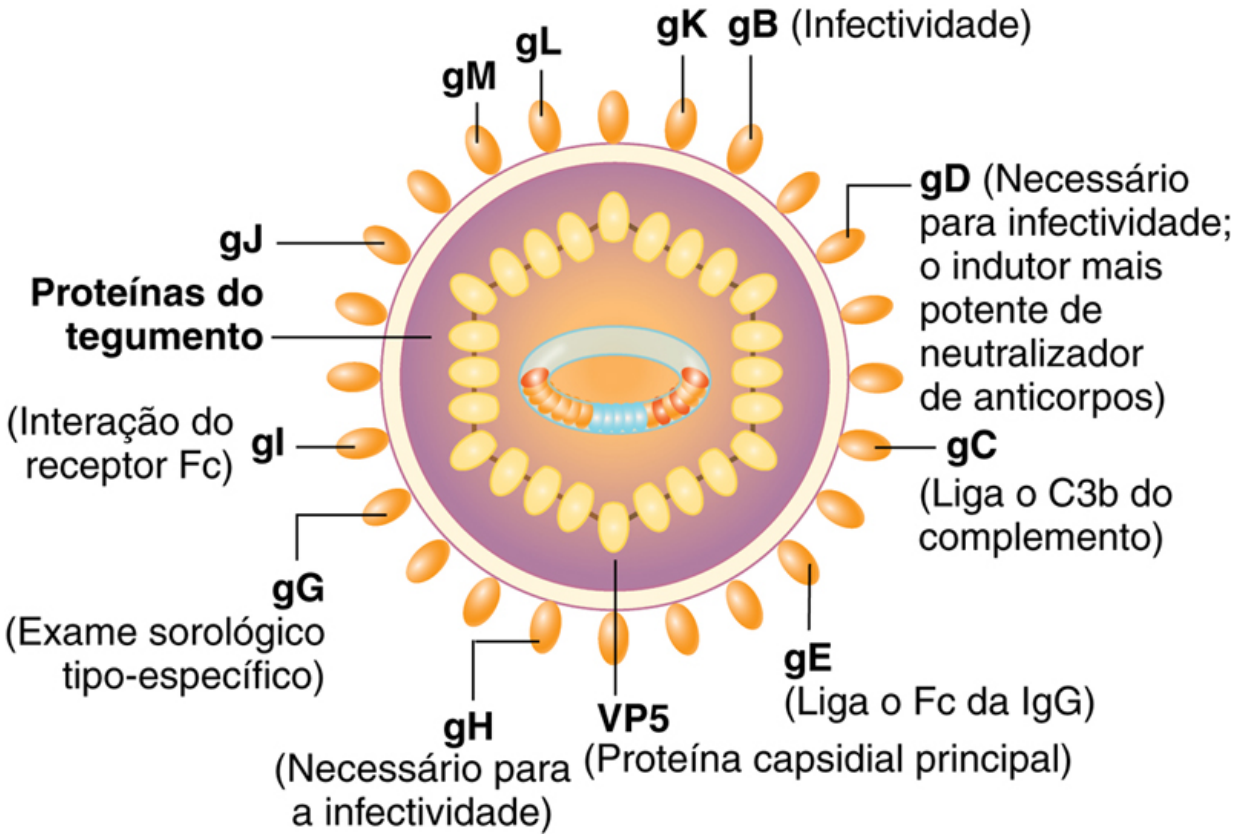

FIGURA 374-1 Diagrama esquemático do virion do herpes simples.
IgG = imunoglobulina G.

Epidemiologia

Infecções por HSV ocorrem mundialmente e foram descritas nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Não foram descritos vetores animais das infecções por HSV humanas, e não há variação sazonal na incidência de infecções por HSV. O HSV é transmitido de indivíduos infectados a suscetíveis durante contato pessoal próximo, e o vírus tem que entrar em contato com superfícies mucosas ou pele escoriada para que a infecção seja iniciada. Uma vez que aproximadamente um terço da população mundial tem infecções recorrentes por HSV e como a infecção raramente é fatal, existe um grande reservatório de HSV na comunidade.

Estudos de soroprevalência demonstraram que a aquisição de infecção por HSV-1 é relacionada com fatores socioeconômicos. Anticorpos que indicam infecção passada são encontrados cedo na vida em indivíduos de grupos socioeconômicos menos favorecidos, presumivelmente como consequência de condições de vida que levam à aglomeração e proporcionam maior oportunidade de contato direto com indivíduos infectados. Anticorpos desenvolvem-se em até 75% a 90% dos indivíduos das populações mais pobres pelo fim da primeira década de vida. Em contraste, só 30% a 40% das pessoas nos grupos socioeconômicos médios ou mais ricos são soropositivas pelo meio da segunda década de vida.

Uma vez que as infecções por HSV-2 são usualmente transmitidas através do contato sexual, anticorpos para esse vírus raramente são encontrados até o início da atividade sexual. Há um aumento progressivo nas taxas de infecção por HSV-2 em todas as populações, começando na adolescência. Em termos gerais, cerca de um em cada cinco americanos tem infecção genital por HSV-2. Tal como ocorre com as infecções por HSV-1, a taxa de aquisição de infecção por HSV-2 parece estar relacionada com fatores econômicos. O número de parceiros sexuais é também um importante fator de risco para contrair HSV-2. A infecção por herpes genital demonstrou ser um fator de risco para outro vírus sexualmente transmissível, o vírus da imunodeficiência humana (HIV; Cap. 386).

Infecção localizada e recorrente por HSV-2 é a forma mais comum de infecção por HSV durante a gestação. A transmissão da infecção ao feto é mais frequentemente relacionada à eliminação de vírus no momento do parto. A incidência de eliminação cervical em mulheres grávidas com infecção assintomática por HSV é de aproximadamente 1%. A maioria dos lactentes nos quais se desenvolve doença neonatal é nascida de mulheres completamente assintomáticas para infecção genital por HSV no momento do parto e que não têm uma história pregressa de herpes genital nem parceiro sexual que relate erupção vesicular genital. Essas mulheres constituem 60% a 80% de todas as mulheres cujos filhos adquirem infecção por HSV neonatal. As mulheres que têm uma infecção primária sintomática ou assintomática no terceiro trimestre de gestação têm um risco de 30% a 50% de transmissão da infecção para a criança.

Biopatologia

A replicação do HSV é um processo em múltiplas etapas (Fig. 374-2). Depois do início da infecção, o DNA é desencapado e transportado para o núcleo da célula hospedeira. Segue-se a transcrição de genes precoces imediatos, que codificam as

proteínas reguladoras, seguida pela expressão das proteínas codificadas pelos genes precoces e, então, pelos tardios.[1] Essas proteínas incluem enzimas necessárias para replicação viral e proteínas estruturais.

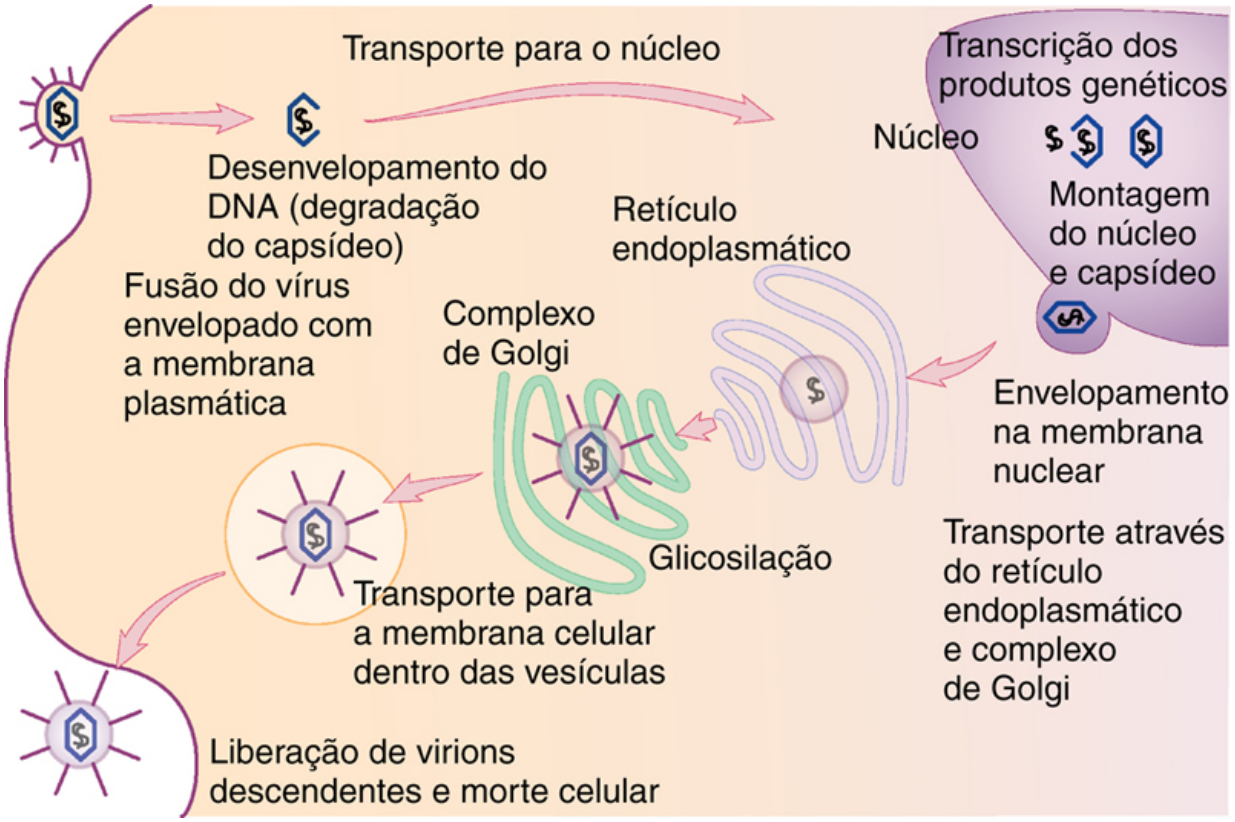

FIGURA 374-2 **Diagrama esquemático da replicação do vírus do herpes simples.**

A montagem do *core* viral e do capsídeo ocorre dentro do núcleo. A colocação do envelope na membrana nuclear e o transporte para fora do núcleo ocorrem através do retículo endoplasmático e do aparelho de Golgi. A glicosilação da membrana viral ocorre no aparelho de Golgi. Os virions maduros são transportados para a membrana externa da célula hospedeira dentro de vesículas. A liberação da progênie viral é acompanhada pela morte da célula. A replicação de todos os herpesvírus é considerada ineficiente, com uma alta proporção de partículas virais não infecciosas em relação às infecciosas.

Um fator crítico para transmissão de HSV, independentemente do tipo do vírus, é o contato íntimo entre uma pessoa que está eliminando o vírus e um hospedeiro suscetível. Com inoculação na pele ou nas mucosas, o HSV se replica nas células epiteliais; o período de incubação é de 4 a 6 dias (Fig. 374-3). À medida que a replicação continua, seguem-se lise celular e inflamação, que resultam nas características vesículas sobre uma base eritematosa. Linfáticos e linfonodos regionais são envolvidos como resultado da drenagem de secreções infectadas a partir da área de replicação viral. Viremia e disseminação visceral podem desenvolver-se, dependendo da competência imunológica do hospedeiro. O vírus geralmente ascende pelos nervos sensitivos periféricos para os gânglios das raízes dorsais em todos os hospedeiros. A replicação do HSV dentro do tecido neural é seguida pela disseminação do vírus para outras superfícies mucosas e cutâneas por meio dos nervos sensitivos periféricos. O HSV se replica ainda mais nas células epiteliais e reproduz as lesões da infecção inicial, até que a infecção seja contida por meio de respostas imunes do hospedeiro.

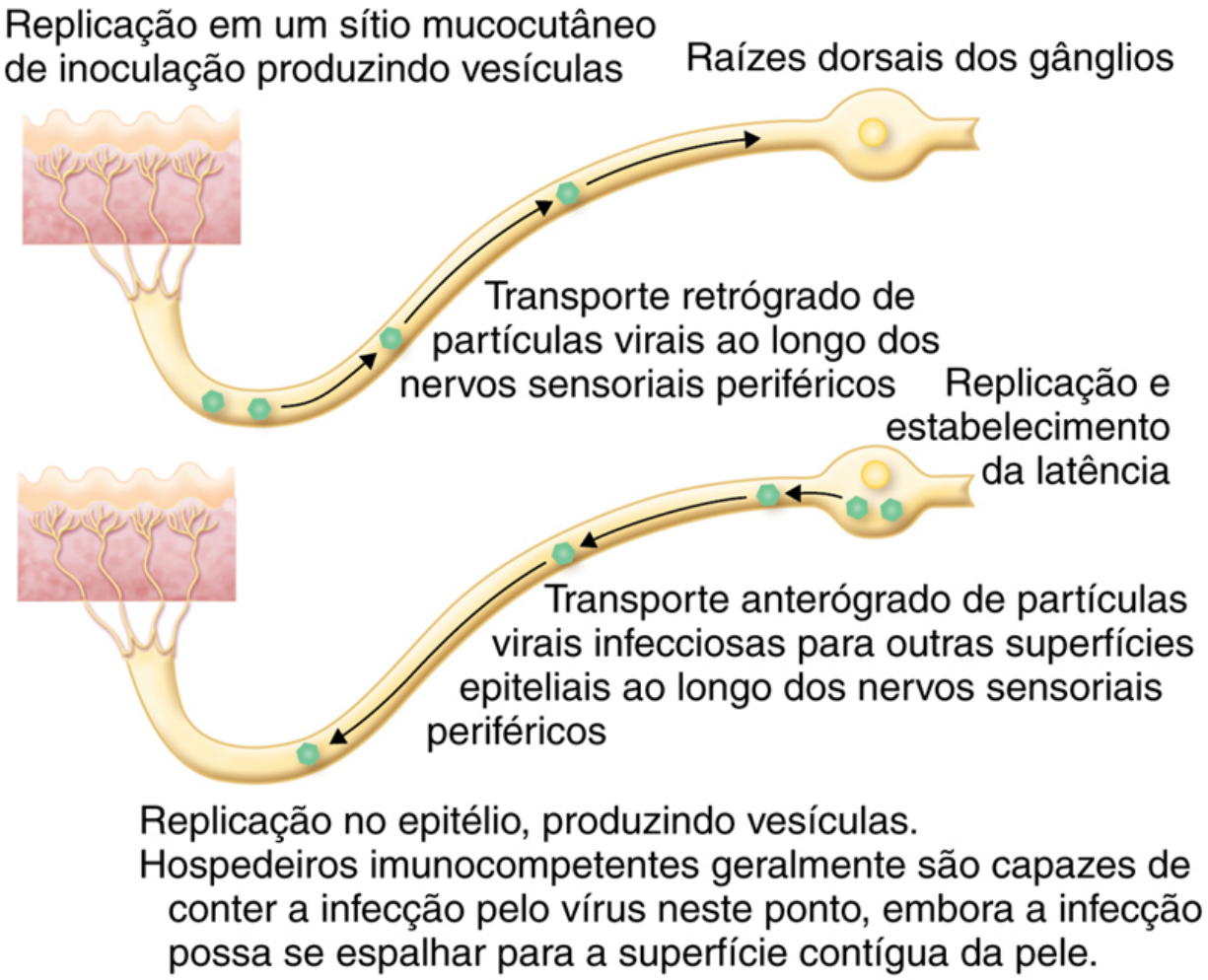

FIGURA 374-3 **Diagrama esquemático da infecção primária pelo vírus do herpes simples.**

As alterações histopatológicas induzidas pela replicação do HSV são semelhantes na infecção primária e na infecção recorrente. As alterações induzidas pela infecção viral incluem tumefação em balão das células infectadas e o aparecimento de cromatina condensada dentro dos núcleos das células, seguido pela degeneração subsequente dos núcleos celulares. As células perdem membranas plasmáticas intactas e formam células gigantes multinucleadas. Elas também podem apresentar inclusões intranucleares, conhecidas como corpos de Cowdry tipo A, que são sugestivos, mas não patognomônicos, de infecção por HSV. Com a lise celular, entre as camadas da epiderme e da derme, acumula-se um líquido vesicular transparente que contém grandes quantidades de vírus. A derme revela uma resposta inflamatória intensa, mais na infecção primária do que na doença recorrente. À medida que o processo de cura progride, o líquido vesicular claro se torna pustuloso com o recrutamento de células inflamatórias. A pústula a seguir forma uma crosta; é incomum a formação de cicatriz.

Alterações vasculares na área incluem manguito perivascular e necrose hemorrágica. Essas alterações são particularmente notáveis quando são comprometidos órgãos outros que não a pele, como é o caso na encefalite por herpes simples ou infecção por HSV neonatal disseminada. Os linfáticos locais podem evidenciar a infecção com intrusão de células inflamatórias em virtude da drenagem de secreções infectadas a partir da área de replicação viral. À medida que as defesas do hospedeiro são montadas, pode ser detectado um fluxo de células mononucleares para o tecido infectado.

Uma característica única de todos os herpesvírus é a capacidade de eles estabelecerem infecção latente, persistirem em um estado aparentemente inativo durante períodos variáveis de tempo e depois serem reativados (Fig. 374-4).[2] O genoma viral latente pode ser extracromossômico ou integrado no DNA das células hospedeiras, dependendo do vírus.

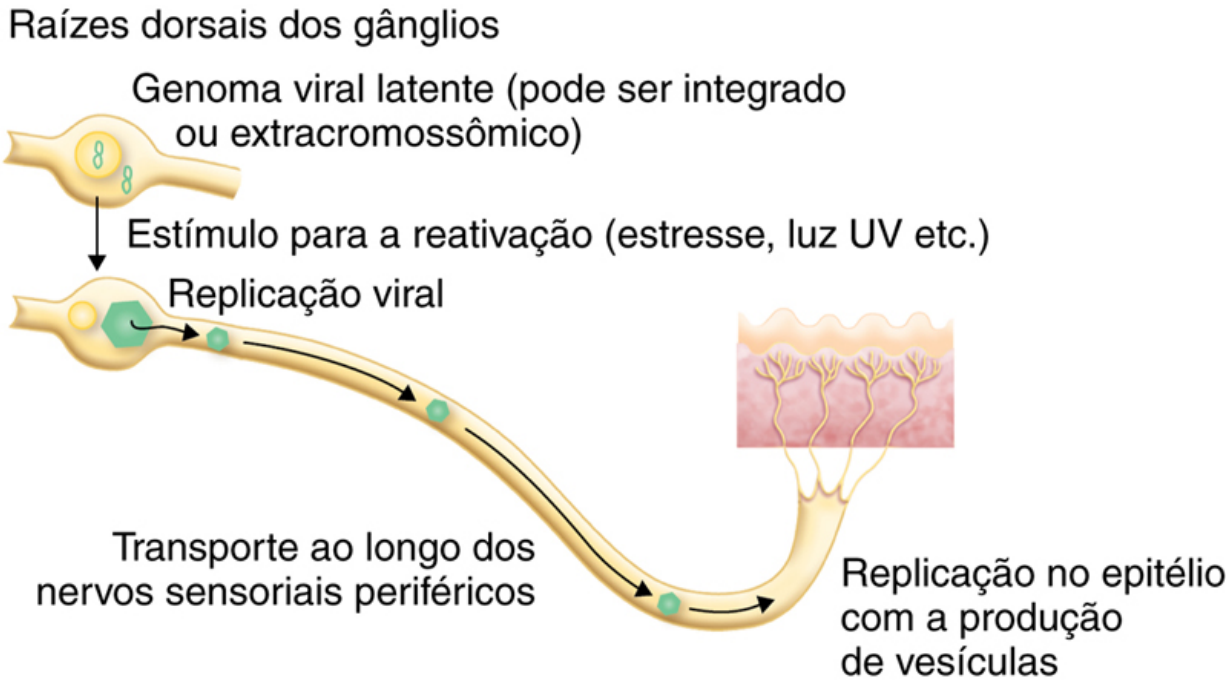

FIGURA 374-4 **Diagrama esquemático da latência e reativação do vírus do herpes simples.**
UV = ultravioleta.

A latência é estabelecida quando o HSV alcança as raízes dorsais dos gânglios, após transmissão retrógrada por meio das vias nervosas sensitivas. O vírus latente pode ser reativado e entrar em um ciclo replicativo a qualquer momento. A reativação do vírus latente é um fenômeno biológico bem reconhecido, embora não esteja compreendido do ponto de vista molecular. Estímulos associados à reativação do HSV latente incluem estresse, febre, menstruação e exposição à luz ultravioleta. Permanece indefinido o modo como esses fatores interagem ao nível do gânglio dorsal. A reativação pode variar clinicamente, desde assintomática até doença com risco à vida.

Manifestações clínicas

Gengivoestomatite

A gengivoestomatite (usualmente causada por HSV-1) ocorre mais frequentemente em crianças com menos de 5 anos. A doença é caracterizada por febre, dor de garganta, edema da faringe e eritema, seguidos pelo desenvolvimento de lesões vesiculares ou ulcerativas na mucosa oral ou faríngea. Infecções por HSV-1 recorrentes na orofaringe manifestam-se, mais frequentemente, como herpes simples (aftas) labial, e habitualmente aparecem na transição cutâneo-mucosa do lábio superior (Fig. 374-5). As recorrências são desencadeadas por febre, estresse e exposição à luz ultravioleta, como também por outros fatores. Lesões intraorais, como manifestação de doença recorrente, são incomuns.

FIGURA 374-5 **Herpes labial, vesículas agrupadas clássicas.**

Herpes Genital

O herpes genital é muitas vezes causado pelo HSV-2, mas aproximadamente 50% de todos os novos casos primários em adultos jovens são causados pelo HSV-1. A infecção primária em mulheres normalmente envolve a vulva, a vagina e o colo do útero. Em homens, a infecção inicial está mais frequentemente associada a lesões na glande, prepúcio ou corpo do pênis. Em indivíduos de qualquer sexo, a doença primária se associa a febre, mal-estar, anorexia e adenopatia inguinal bilateral. Mulheres frequentemente têm disúria e retenção urinária como resultado de comprometimento uretral. Desenvolve-se meningite asséptica em até 10% dos indivíduos com infecção primária. A radiculomielite sacral pode ocorrer em homens e mulheres e resulta em neuralgias, retenção urinária ou constipação. A cura completa da infecção primária pode levar várias semanas. O primeiro episódio de infecção genital é menos grave em indivíduos que tiveram anteriormente infecções por HSV-1 em outros locais. Os anticorpos para HSV-1 parecem melhorar a expressão da doença clínica pelo HSV-2, embora esse efeito seja controverso.

Infecções genitais recorrentes em homens ou mulheres podem ser particularmente angustiantes. A frequência de recorrência varia significativamente de um indivíduo para outro. Digno de nota, o DNA viral pode ser detectado pela reação em cadeia da polimerase (PCR) nas secreções genitais três a quatro vezes mais frequentemente do que recorrências sintomáticas. Além disso, as recorrências detectadas pela PCR podem ocorrer muitas vezes por 24 horas e persistir por breves períodos. Um terço dos indivíduos infectados não tem ou tem poucas recorrências clínicas, um terço tem aproximadamente três recorrências por ano, e outro terço tem mais de três por ano. Diversos estudos soroepidemiológicos observaram que entre 25% e 65% dos indivíduos nos Estados Unidos têm anticorpos para HSV-2 e que a soroprevalência é correlacionada com o número de parceiros sexuais.

A liberação de partículas de HSV a partir do trato genital pode ser sintomática ou, com mais frequência, assintomática. A transmissão pode ocorrer na ausência de sintomas. A doença ulcerosa genital atribuída ao HSV é um fator de risco para a aquisição da infecção HIV.

Ceratite Herpética

A ceratite por herpes simples (Cap. 423) é usualmente causada por HSV-1 e é acompanhada por conjuntivite em muitos casos. Ela é considerada a causa infecciosa mais comum de cegueira nos Estados Unidos. As lesões características da ceratoconjuntivite por HSV são úlceras dendríticas, mais bem detectadas por coloração com fluoresceína da córnea. O comprometimento estromal profundo também foi descrito e pode resultar em prejuízo da visão.

Outras Manifestações Cutâneas

Infecções por HSV podem ocorrer em qualquer local da pele. São comuns, em profissionais de saúde, lesões em pele escoriada ou nos dedos das mãos, estas conhecidas como panarício herpético. De modo semelhante, em lutadores, lesões cutâneas disseminadas conhecidas como *herpes gladiatorum* podem desenvolver-se como resultado do contato físico.

Infecções por vírus herpes simples em hospedeiros imunocomprometidos

As infecções por HSV em hospedeiros imunocomprometidos, incluindo pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida, são em geral decorrentes da reativação de infecção latente e são clinicamente mais graves, podem ser progressivas, e exigir um tempo mais longo para cura. As manifestações de infecções por HSV nessa população de pacientes incluem pneumonite, esofagite, hepatite, colite e doença cutânea disseminada. Indivíduos com infecção por HIV podem ter extensas ulcerações perineais ou orofaciais. Infecções por HSV de gravidade aumentada também são observadas em indivíduos com queimaduras extensas.

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo da infecção por HSV requer a detecção de DNA viral por meio de testes de PCR ou isolamento do vírus. A amplificação de DNA tornou-se o método diagnóstico de escolha na avaliação de amostras de líquido cefalorraquidiano (LCR) para evidência de infecção do sistema nervoso central por HSV e melhorou significativamente a sensibilidade para a confirmação de HSV como causa de infecção genital e labial por herpes. O principal papel das culturas virais é avaliar possíveis resistências à terapia antiviral.

Na ausência de PCR ou de laboratório para diagnóstico de virologia, o exame citológico de raspado da lesão clínica pode ser útil para fazer diagnóstico presuntivo de infecção por HSV. O material obtido por raspado da base de uma lesão deve ser espalhado sobre uma lâmina e prontamente fixado com etanol a frio. A lâmina pode ser corada de acordo com o método de Papanicolaou, Giemsa ou Wright. A presença de inclusões intranucleares e células gigantes multinucleadas é indicativa, mas não diagnóstica, de infecção por HSV. Esse método tem uma sensibilidade de apenas 60% a 70% e não deve ser o único método diagnóstico usado.

Além de novos testes para DNA viral, ensaios sorológicos tipo-específicos estão comercialmente disponíveis. Esses testes são baseados nas diferenças entre HSV-1 e HSV-2.

Tratamento

Para pacientes *imunocomprometidos*, tais como os pacientes com câncer ou que estão em tratamento com fármacos imunossupressores, pacientes com infecções mucocutâneas disseminadas ou pacientes com encefalite herpética, o tratamento de escolha é o aciclovir por via intravenosa (5 a 10 mg/kg a cada 8 horas durante 5 a 7 dias).[A1] Deve-se tomar cuidado quando o aciclovir for usado na forma injetável, pois ele pode cristalizar nos túbulos renais ao ser administrado muito rapidamente ou em pacientes desidratados. O valaciclovir (de 500 a 1.000 mg duas a três vezes ao dia) e o fanciclovir (de 250 a 500 mg três vezes ao dia), dependendo da gravidade, são igualmente eficazes[A2] e têm melhor farmacocinética, como demonstrado pela melhor biodistribuição e pelos intervalos das doses menos frequentes, em comparação com o aciclovir oral. Assim, eles devem ser usados, preferencialmente, para o tratamento de infecção por HSV sem risco de morte para o paciente.[3] No caso de doença com risco de morte, devem ser administrados apenas medicamentos por via intravenosa. Os indivíduos imunocomprometidos com infecções mucocutâneas sem risco de morte podem receber, por via oral, o valaciclovir (de 500 a 1.000 mg uma a duas vezes ao dia durante 5 a 7 dias), o fanciclovir (de 250 a 500 mg três vezes ao dia por 7 dias) ou o aciclovir (400 mg duas a três vezes ao dia por 7 a 10 dias).

Os hospedeiros imunocomprometidos de alto risco são muito propensos a desenvolver uma infecção resistente ao aciclovir, geralmente como consequência de uma enzima timidina quinase anormal ou deficiente que ativa o aciclovir nas células infectadas. Tais pacientes podem ser controlados com foscarnet ou cidofovir, continuado até que haja evidência de cura, com as doses com base na função renal (ver Tabelas 360-4 e 360-5 no Cap. 360).

Em hospedeiros *imunocompetentes*, com infecções mucocutâneas, a administração de aciclovir por via oral (200 mg cinco vezes ao dia por 5 dias) reduz as lesões e acelera a recuperação. O valaciclovir por via oral (1 g/dia por 5 dias ou 500 mg duas vezes ao dia durante 3 dias) e o fanciclovir por via oral (1 g duas vezes aodia por 1 dia) são igualmente eficazes.[A3] [A4] O pritelivir (um inibidor do complexo de helicase-primase viral a 25 a 75 mg por dia ou 400 mg por semana) recentemente demonstrou reduzir a dispersão viral e a duração das lesões genitais em homens e mulheres, mas está sob suspensão clínica pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) por causa de possíveis problemas de toxicidade.[A5] O aciclovir de uso tópico não é tão confiável quanto o aciclovir por via oral e não é recomendável.[4]

O HSV vem sendo usado para terapia genética experimental. Pela remoção do gene $\gamma_1 34{,}5$, tanto a neurovirulência quanto a propensão para estabelecer latência são abolidas. Esses vírus projetados estão sendo testados experimentalmente em pacientes com glioblastoma multiforme e metástases colorretais no fígado.

Prevenção

Alguns pacientes com recorrências orais particularmente incapacitantes ou recidivas genitais são candidatos à terapia supressiva crônica. Regimes potenciais incluem aciclovir oral (400 mg duas vezes ao dia), valaciclovir oral (500 mg ou 1 g/dia) e fanciclovir oral (250 mg duas vezes ao dia). Tais regimes são aprovados pelo FDA para o herpes genital, mas não para o herpes labial. No entanto, tal terapia não impede casos recorrentes de meningite por HSV-2.[A6]

Atualmente, as vacinas experimentais para HSV-1 e HSV-2 permanecem sob investigação.[5] Aciclovir, valaciclovir e fanciclovir estão sendo administrados em receptores de transplantes de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoiéticas no período pós-transplante imediato, em um esforço de prevenção contra a reativação de doença latente, nas doses anteriormente mencionadas. O valaciclovir (500 mg diariamente) diminui a transmissão de HSV-2 de pessoa para pessoa. A terapia supressiva de um paciente infectado por HSV-2, mas soronegativo para HIV, não impede a aquisição do HIV a partir de parceiros HIV-soropositivos.[6]

Encefalite por herpes simples

A encefalite por herpes simples[7] é caracterizada por necrose hemorrágica do lobo temporal (Cap. 414). A doença começa unilateralmente e se alastra para o lobo temporal contralateral (Fig. 374-6). É a causa mais comum de encefalite esporádica focal nos Estados Unidos hoje e ocorre em aproximadamente em 1 a cada 150.000 indivíduos. A maioria dos casos é causada pelo HSV-1. A patogenia real da encefalite do herpes simples carece de esclarecimento mais profundo, embora se especule que o vírus primário ou recorrente possa alcançar o lobo temporal por vias neurais ascendentes, como os tratos trigeminais ou os nervos olfatórios.

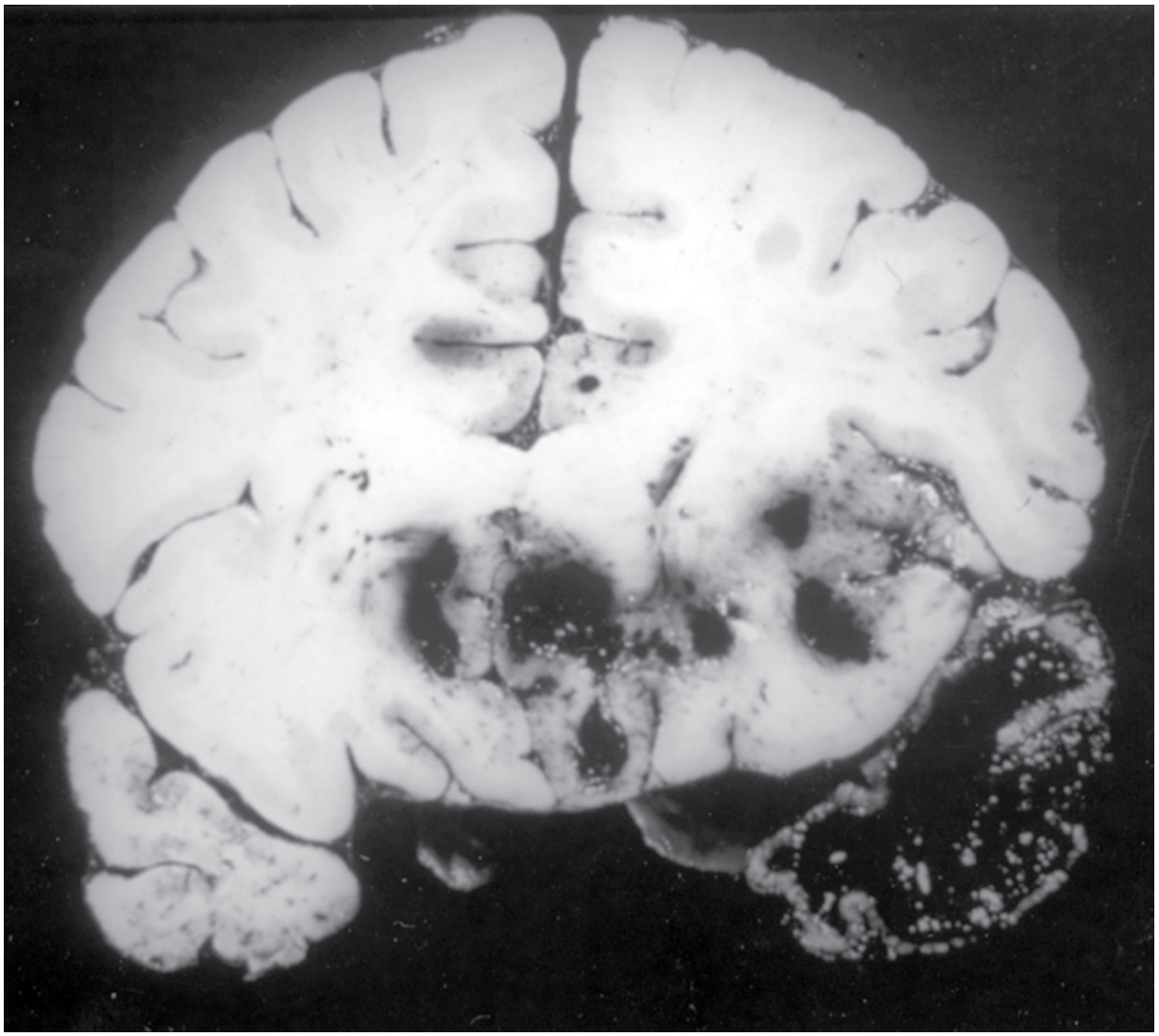

FIGURA 374-6 **Necrose hemorrágica na encefalite por herpes simples.**

Manifestações clínicas e diagnóstico

As manifestações clínicas da encefalite por herpes simples são características de envolvimento do lobo temporal e incluem dor de cabeça, febre, alteração do estado de consciência, afasia e anomalias do comportamento. Convulsões focais também podem ocorrer. Os achados no LCR nesses pacientes são variáveis, mas usualmente consistem em uma pleocitose com presença de leucócitos polimorfonucleares e monócitos. A concentração de proteína está caracteristicamente elevada, e o nível de glicose usualmente é normal. O exame de ressonância magnética pode sugerir o diagnóstico ao revelar edema de qualquer lobo temporal. O diagnóstico pode ser confirmado pela detecção do DNA do HSV por PCR no LCR, por laboratórios competentes.

Tratamento e prognóstico

A mortalidade e a morbidade são elevadas, mesmo com terapia antiviral apropriada com aciclovir. No presente, a mortalidade é de aproximadamente 30%, 1 ano depois do tratamento. Além disso, aproximadamente 60% dos sobreviventes têm comprometimento neurológico moderado ou grave.

Infecção neonatal pelo vírus herpes simples

Estima-se que a infecção neonatal por HSV ocorra em aproximadamente 1 a cada 3.500 partos nos Estados Unidos a cada ano.[8] Aproximadamente, 70% dos casos são causados por HSV-2 e usualmente resultam do contato do feto com secreções genitais maternas infectadas, no momento do parto. As manifestações da infecção neonatal por HSV podem ser divididas em três categorias: doença da pele, olhos e boca; encefalite; e infecção disseminada. Como o próprio nome diz, a doença da pele, olhos e boca consiste em lesões cutâneas e não compromete outros órgãos. O comprometimento do sistema nervoso central pode ocorrer com encefalite ou infecção disseminada e geralmente resulta em encefalite difusa. O exame quimiocitológico do LCR caracteristicamente revela concentrações elevadas de proteína e pleocitose mononuclear. A infecção disseminada compromete múltiplos órgãos e pode causar coagulação intravascular disseminada, pneumonite hemorrágica, encefalite e lesões cutâneas. O diagnóstico é difícil na ausência de lesões da pele, o que ocorre em até 36% dos casos. A taxa de mortalidade de cada classe de doença varia de zero, na doença da pele, olho e boca, a 5% na encefalite e 25% nos recém-nascidos com infecção disseminada, mesmo com tratamento antiviral apropriado. Além da alta letalidade associada a essas infecções, a morbidade é significativa, uma vez que apenas 40% das crianças com encefalite ou doença disseminada apresentam desenvolvimento normal, mesmo com tratamento antiviral apropriado (aciclovir, 20 mg/kg a cada 8 horas por 14 dias, para infecções da pele, olhos e boca, e 21 dias para doença disseminada ou do sistema nervoso central).

Referência de Grau A

A1. Glenny AM, Fernandez Mauleffinch LM, Pavitt S, et al. Interventions for the prevention and treatment of herpes simplex virus in patients being treated for cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1: CD006706.

A2. Cernik C, Gallina K, Brodell RT. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. *Arch Intern Med*. 2008;168:1137–1144.

A3. Abudalu M, Tyring S, Koltun W, et al. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy versus 3-day valacyclovir regimen for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, comparative trial. *Clin Infect Dis*. 2008;47:651–658.

A4. Corey L, Wald A, Patel R, et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med*. 2004;350:11–20.

A5. Wald A, Corey L, Timmler B, et al. Helicase-primase inhibitor pritelivir for HSV-2 infection. *N Engl J Med*. 2014;370:201–210.

A6. Aurelius E, Franzen-Rohl E, Glimaker M, et al. Long-term valacyclovir suppressive treatment after herpes simplex virus type 2 meningitis: a double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1304–1313.

Referências Gerais

1. Eisenberg RJ, Atanasiu D, Cairns TM, et al. Herpes virus fusion and entry: a story with many characters. *Viruses*. 2012;4:800–832.
2. Ma Y, He B. Recognition of herpes simplex viruses: toll-like receptors and beyond. *J Mol Biol*. 2014;426:1133–1147.
3. Vere Hodge RA, Field HJ. Antiviral agents for herpes simplex virus. *Adv Pharmacol*. 2013;67:1–38.
4. Patel R, Alderson S, Geretti A, et al. European guideline for the management of genital herpes, 2010. *Int J STD AIDS*. 2011;22:1–10.
5. Belshe RB, Leone PA, Bernstein DI, et al. Efficacy results of a trial of a herpes simplex vaccine. *N Engl J Med*. 2012;366:34–43.
6. Celum C, Wald A, Lingappa JR, et al. Acyclovir and transmission of HIV-1 from persons infected with HIV-1 and HSV-2. *N Engl J Med*. 2010;362:427–439.
7. Sili U, Kaya A, Mert A. Herpes simplex virus encephalitis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients. *J Clin Virol*. 2014;60:112–118.
8. Pinninti SG, Kimberlin DW. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *Am J Perinatol*. 2013;30:113–119.

Vírus varicela-zóster (catapora, herpes-zóster)

Jeffrey Cohen

Definição

A infecção primária com o vírus varicela-zóster (VZV) resulta no exantema da varicela (catapora). O vírus estabelece uma infecção latente no sistema nervoso e pode reincidir mais tarde, no decorrer da vida, para causar o herpes-zóster.[1]

O Patógeno

O VZV é um membro da família Alphaherpesvirus e o DNA de seu núcleo está envolvido por um nucleocapsídeo que, por sua vez, é circundado por um envelope viral repleto de glicoproteínas. Anticorpos contra as glicoproteínas virais são importantes para neutralizar a infectividade do vírus e proteger contra a infecção primária. O vírus codifica uma timidina quinase, que leva à fosforilação do aciclovir que, por sua vez, inibe a replicação do DNA viral pela inibição da polimerase do DNA do VZV.

Epidemiologia

Antes do advento de uma vacina efetiva, mais de 95% das crianças vivendo em climas temperados eram infectadas com o VZV. Por comparação, a infecção é geralmente adiada até à idade adulta em climas tropicais. A varicela normalmente ocorre em crianças com menos de 5 anos. O herpes-zóster é menos comum em áreas tropicais, provavelmente devido a um retardo na aquisição de varicela. Nos Estados Unidos, a varicela é mais comum no inverno e na primavera, enquanto o herpes-zóster não tem predileção sazonal.

A infecção primária por varicela pode ocorrer após a exposição à catapora ou ao herpes-zóster. O vírus é transmitido por gotículas e aerossóis de pacientes ou por contato com lesões vesiculares. As pessoas se tornam infectantes cerca de 2 dias antes de surgir o exantema e continuam até que tenha se formado crosta em todas as lesões. Embora de 60% a 90% dos contatantes domésticos suscetíveis desenvolvam a varicela, apenas 20% a 30% dos indivíduos suscetíveis expostos ao herpes-zóster ficam infectados. Mais de 95% das infecções primárias resultam em varicela, e os episódios recorrentes da doença são raros. A varicela é mais grave em pessoas com imunidade celular deficiente, incluindo pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e as crianças cujas mães apresentam varicela de 5 dias antes até 2 dias depois do parto.

Cerca de 50% dos indivíduos que tiveram varicela e vivem até os 85 anos irão desenvolver herpes-zóster. O risco de herpes-zóster aumenta com a idade (especialmente a partir dos 50 anos) e com comprometimento crescente da imunidade celular. Por exemplo, os homens com AIDS têm um risco 20 vezes maior de desenvolver herpes-zóster do que o dos controles pareados por idade. Menos de 5% das pessoas têm um segundo episódio de herpes-zóster, mas a recorrência da doença é mais comum em pessoas com imunidade celular deficiente.

Biopatologia

A varicela é transmitida pelas vias respiratórias. O vírus infecta as células epiteliais e os linfócitos na orofaringe e no trato respiratório superior ou na conjuntiva e, subsequentemente, os linfócitos infectados propagam o vírus pelo corpo todo. O vírus, então, penetra na pele através das células endoteliais nos vasos sanguíneos e se espalha para as células epiteliais, onde causa as erupções vesiculares da varicela. As lesões inicialmente são vesiculares, mas tornam-se pustulares após a infiltração de células inflamatórias. Mais tarde, as lesões se rompem, drenam e secam, formando crostas que geralmente se curam sem deixar cicatrizes. Durante a infecção primária, o vírus infecta, de forma latente, os neurônios dos gânglios dos nervos cranianos e da raiz dorsal.

Quando a imunidade específica contra o VZV declina, o vírus pode ser reativado a partir de um gânglio, deslocar-se ao longo do axônio e replicar-se em células epiteliais, causando herpes-zóster nos dermátomos. Em pessoas com grave comprometimento imune, pode ocorrer alto grau de viremia durante a reativação, levando à disseminação do herpes-zóster.

Os anticorpos, que normalmente estão presentes no momento em que a varicela se manifesta clinicamente, persistem ao longo da vida. Os anticorpos são importantes para a proteção contra a varicela, como é evidenciado pela capacidade da

imunoglobulina antivaricela de atenuar a doença. As células T citotóxicas estão presentes 2 a 3 dias após o início da varicela e limitam sua gravidade. A varicela é mais grave nos indivíduos com imunidade celular deficiente, mas não nos pacientes com hipogamaglobulinemia. A imunidade celular, e não os anticorpos, é necessária para prevenir a reativação do vírus e o zóster.

Manifestações clínicas

Varicela

A varicela tem início com febre e mal-estar seguidos, 1 ou 2 dias depois, de um exantema disseminado, pruriginoso e vesicular (Fig. 375-1).[2] O período normal de incubação para a varicela é de 2 semanas (variando de 10 a 21 dias) após exposição a um indivíduo infectado. As lesões começam como pápulas, tornam-se vesículas, pústulas e depois crostas. As lesões surgem na cabeça e, em seguida, se espalham para o tronco e depois para os membros; a mucosa também pode estar envolvida. Há na pele normalmente de 200 a 500 lesões em diferentes estágios. Novas lesões ocorrem por até 5 dias em hospedeiros normais, e a formação de crostas se completa em 2 semanas.

FIGURA 375-1 **Criança com varicela.** (Cortesia do Centers for Disease Control and Prevention.)

A complicação mais comum de varicela é a superinfecção bacteriana de lesões cutâneas. As infecções por estreptococos do grupo A (Cap. 290) ou *Staphylococcus aureus* (Cap. 288) podem causar celulite, bacteriemia e fasceite necrosante. Outras complicações incluem ataxia cerebelar, pneumonite viral, hepatite e trombocitopenia. Complicações menos frequentes incluem meningite viral, encefalite, doença vascular (que se apresenta como acidente vascular cerebral), coagulação intravascular disseminada (Cap. 175) e síndrome de Reye (mais comum em crianças que receberam ácido acetilsalicílico).

As complicações que envolvem os pulmões e o fígado são mais frequentes em crianças com prejuízos da imunidade celular, incluindo as que recebem esteroides sistêmicos, crianças com doença crônica pulmonar ou cutânea, adultos, bem como mulheres grávidas no terceiro trimestre de gestação. A síndrome de varicela fetal, que ocorre em fetos infectados durante o primeiro trimestre de gestação, é caracterizada por atrofia dos membros com cicatrizes na pele, coriorretinite ou catarata e alterações do sistema nervoso central. Os pacientes com AIDS e contagem de células CD4 moderadamente reduzida podem desenvolver lesões recorrentes da varicela, na falta de novas exposições. Já os pacientes com contagem de células CD4 abaixo de 200/μL podem desenvolver varicela progressiva, com novas lesões ocorrendo por pelo menos 1 mês ou lesões verrucosas crônicas.

Herpes-zóster

Em pessoas saudáveis, o herpes-zóster se manifesta por dor localizada, com aumento de sensibilidade por 1 a 3 dias antes do desenvolvimento de exantema vesicular nos dermátomos, e que não cruza a linha média (Fig. 375-2). O herpes-zóster se apresenta mais frequentemente nos dermátomos inervados por gânglios do trigêmeo ou torácicos. O exantema geralmente é acompanhado de prurido, dor ou formigamento. As lesões evoluem de vesículas para pústulas, e a formação de crostas geralmente ocorre em 10 dias. Em hospedeiros normais, algumas lesões podem desenvolver-se fora do dermátomo devido a viremia de baixo grau. Alguns pacientes com "*zoster sine herpete*" (zóster sem erupções) nunca desenvolvem exantema. Nos indivíduos com deficiência da imunidade celular, a reativação é, muitas vezes, associada à viremia de alto grau com disseminação para amplas áreas da pele e envolvimento de vários órgãos. Como resultado, os pacientes com neoplasias subjacentes são mais propensos a desenvolver complicações mais graves das suas infecções por zóster.[3]

FIGURA 375-2 Herpes-zóster nos dermátomos. (Cortesia do Centers for Disease Control and Prevention.)

Uma complicação temida do zóster é neuralgia pós-herpética (Cap. 30) com dor persistente por pelo menos 1 mês depois que o exantema foi resolvido. Os pacientes podem ter alodinia (sensação de dor após estímulos não dolorosos), parestesias, disestesias, ou dor neuropática grave. A neuralgia pós-herpética é mais comum em pessoas com mais de 50 anos. Outras complicações do herpes-zóster incluem superinfecção bacteriana; doença ocular que envolva qualquer das estruturas do olho, devido à reativação dos gânglios do ramo oftálmico do trigêmeo; paralisia facial causada pela reativação no VII nervo craniano; síndrome de Ramsay Hunt, com dor e vesículas na orelha, dormência na parte anterior da língua e paralisia facial ipsolateral devido à reativação no gânglio geniculado do VII nervo craniano; neuropatia motora; meningite. A vasculopatia por zóster, ocorrendo no momento do herpes-zóster ou alguns meses mais tarde, pode apresentar-se com acidente vascular cerebral devido à inflamação das artérias cerebrais.

A necrose progressiva da retina externa, com poucas células inflamatórias oculares, ocorre quando o VZV é reativado no olho de indivíduos gravemente imunocomprometidos, incluindo pacientes com AIDS e com baixa contagem de células CD4. Em contrapartida, a necrose aguda de retina com uma resposta inflamatória acentuada ocorre quando o vírus é

reativado em indivíduos saudáveis. Os pacientes com AIDS ou receptores de transplantes de células-tronco hematopoiéticas podem desenvolver pancreatite, hepatite e pneumonite (ou pneumonia) na ausência de — ou precedendo — erupções cutâneas.

Diagnóstico

A maioria dos casos de varicela e de herpes-zóster é diagnosticada clinicamente. Exantema vesicular disseminado com lesões em vários estágios evolutivos geralmente é suficiente para diagnosticar varicela. O diagnóstico diferencial inclui impetigo (Cap. 441), infecções por enterovírus (Cap. 379), herpes simples (Cap. 374), síndrome de Stevens-Johnson (Cap. 440) e psoríase *gutatta* (Cap. 438). Um exantema vesicular no dermátomo que não cruza a linha mediana em paciente com histórico anterior de dor nessa região é normalmente diagnóstico de herpes-zóster. O herpes simples é a doença que mais comumente se assemelha ao zóster.

Quando o diagnóstico de varicela ou herpes-zóster tem que ser confirmado de forma definitiva, a reação em cadeia da polimerase (PCR) para VZV, a partir do líquido vesicular, é o teste mais sensível e específico. A PCR para VZV no sangue pode ser útil para o diagnóstico de herpes-zóster visceral em pessoas altamente imunocomprometidas, antes do início da erupção cutânea. A PCR para VZV no líquido cefalorraquidiano e a síntese intratecal de anticorpos específicos do VZV têm utilidade para o diagnóstico dos distúrbios neurológicos causado pelo vírus. A cultura é menos sensível do que a PCR porque o vírus é muito lábil. O teste direto de anticorpos fluorescentes no líquido da vesícula é rápido, mas menos sensível do que a PCR. A detecção de células gigantes multinucleadas (esfregaço de Tzanck) é menos específica porque as lesões do vírus do herpes simples têm uma aparência similar. As amostras de biópsia mostram corpúsculos de inclusão intranucleares eosinofílicos e células gigantes multinucleadas.

A sorologia para o VZV é útil para determinar a necessidade de profilaxia pós-exposição em pessoas com risco elevado da doença, após a exposição ao vírus varicela ou herpes-zóster. O ensaio imunoenzimático é menos sensível que o teste de aglutinação em látex e pode não detectar anticorpos em vacinados.

Tratamento

Varicela

O tratamento sintomático inclui acetaminofeno (paracetamol) para a febre, e cremes ou banhos para o prurido. Embora o aciclovir esteja liberado para o tratamento da varicela, o fármaco não é indicado para crianças saudáveis, porque diminui os sintomas de forma modesta, em cerca de 1 dia.[A1] O aciclovir reduz a disseminação visceral em indivíduos imunocomprometidos, nos quais o aciclovir por via intravenosa (500 mg/m^2 a cada 8 horas para as crianças, 10 mg/kg a cada 8 horas para adultos) é recomendado por 7 a 10 dias ou até que todas as lesões tenham se tornado crostosas. O aciclovir oral (20 mg/kg quatro vezes ao dia para crianças ou 800 mg cinco vezes ao dia para adultos) administrado nas primeiras 24 horas após o início do exantema reduz a duração dos sintomas e é indicado para o tratamento de adolescentes, adultos, recém-nascidos cujas mães desenvolveram varicela próximo ao parto, imunocomprometidos, crianças com doença pulmonar crônica ou de pele e indivíduos com complicações causadas pela varicela. O aciclovir também deve ser considerado para os contatantes domésticos de pessoas com varicela ou para mulheres no terceiro trimestre de gestação. Esses pacientes muitas vezes desenvolvem um quadro mais grave da doença. O valaciclovir oral também está aprovado para o tratamento de crianças com idades entre os 2 anos até <18 anos com varicela (20 mg/kg três vezes por dia com uma dose máxima de 1 g). O valaciclovir oral, 1 g três vezes ao dia, ou fanciclovir, 500 mg três vezes ao dia, resultam em níveis de fármacos antivirais mais elevados do que o aciclovir oral e podem ser utilizados em adultos e em mulheres que não estejam grávidas.

Herpes-zóster

Aciclovir, valaciclovir e fanciclovir (durante 7 dias nas mesmas doses que para a varicela) estão liberados para o tratamento do herpes-zóster. O fanciclovir e o valaciclovir por via oral resultam em níveis mais altos da atividade antiviral do que o aciclovir oral. Embora a terapia deva ser iniciada nos 3 dias após o início do exantema, ela ainda pode ser benéfica se novas lesões continuarem a ocorrer após esse período. Como os pacientes com menos de 50 anos geralmente têm pouca dor associada ao herpes-zóster, muitas vezes a terapia antiviral não é usada neles, a menos que sintam dor, moderada a intensa, doença que envolva os olhos, outras complicações, ou sejam pacientes imunocomprometidos. Os fármacos antivirais (ver anteriormente) reduzem a duração das lesões e a dor associada ao herpes-zóster, mas não a incidência de neuralgia pós-herpética.[A2] Em indivíduos gravemente imunocomprometidos, o aciclovir injetável (de 7 a 10 dias ou até que todas as lesões tenham se tornado crostosas) reduz o risco de disseminação visceral. O valaciclovir oral ou o fanciclovir pode ser usado em pessoas menos gravemente imunocomprometidas.

Os corticoides (p. ex., prednisona, 60 mg/dia com redução ao longo de 21 dias), em combinação com o aciclovir, diminuem a dor aguda e melhoram a qualidade de vida em pessoas com mais de 50 anos, mas não reduzem o risco de neuralgia pós-herpética. Os pacientes com dor de moderada a grave muitas vezes necessitam de narcóticos.

O tratamento de neuralgia pós-herpética é um desafio.[4] A gabapentina (iniciada com uma dose de 300 mg ao deitar e titulada até uma dose máxima de 1.200 mg três vezes ao dia) ou a pregabalina (iniciada com uma dose de 75 mg ao deitar e titulada até uma dose máxima de 300 mg duas vezes ao dia) pode reduzir a dor. Agentes adicionais incluem a nortriptilina (iniciada na dose de 25 mg ao deitar e titulada até uma dose máxima de 150 mg por dia), adesivos de lidocaína, e capsaicina tópica (que por si só causa dor que não é tolerada em até um terço dos pacientes). Os analgésicos opioides (ver Tabela 30-5) podem ser necessários, mas existem preocupações sobre a eficácia e segurança em longo prazo.

Tratamento de Complicações por VZV e pelo VZV Resistente ao Aciclovir

O aciclovir injetável é indicado para pessoas com necrose aguda na retina. Os corticosteroides (p. ex., prednisona, 1 mg/kg/dia de 3 a 5 dias) e o aciclovir por via intravenosa (de 10 a 15 mg/kg a cada 8 horas por 14 dias) são indicados para indivíduos não imunocomprometidos com vasculopatia por VZV. O herpes-zóster que acomete o olho deve ser examinado por um oftalmologista para que seja avaliado o valor potencial de terapia tópica ou intraocular, assim como a necessidade de reduzir a pressão intraocular para o tratamento de possível glaucoma ou o uso de midriáticos para evitar sinequias.

Infecções por VZV resistentes ao aciclovir são raras e quase que exclusivamente restritas a pacientes com AIDS ou receptores de transplantes. Foscarnet (40 mg/kg a cada 8 horas) durante 2 semanas, ou até que todas as lesões tenham formado crostas, é o tratamento de escolha para VZV resistente ao aciclovir.

Prevenção

Varicela

Os pacientes com varicela ou herpes-zóster são considerados infecciosos até que todas as lesões estejam cobertas com crostas. As precauções de transmissão por via respiratória e por contato são recomendadas para a varicela, enquanto apenas as precauções de contato são necessárias para imunocompetentes com herpes-zóster localizado.

A vacina viva atenuada contra a varicela é indicada para crianças de 1 a 12 anos e pessoas com 13 anos de idade ou mais, que não tenham imunidade ao vírus. A vacina tem 75% a 90% de eficácia protetora contra varicela sintomática e mais do que 95% na proteção contra a doença grave.[A3] A vacina deve ser administrada em duas doses, por via subcutânea. A vacina contra a varicela também é administrada como parte da vacina combinada contra sarampo, caxumba, rubéola (MMRV) em crianças de 1 a 12 anos de idade nos Estados Unidos. A taxa da doença causada por varicela diminuiu 90% nos Estados Unidos nos 13 primeiros anos depois que a vacina foi liberada.[5]

As complicações mais comuns da vacina contra a varicela são dor no local da injeção, febre e um leve exantema nas 2 semanas seguintes à vacinação. O exantema normalmente se localiza na área onde foi aplicada a vacina, frequentemente com formação de pápulas; em alguns indivíduos saudáveis, o exantema pode ser disseminado, embora haja menos lesões e os sintomas sejam muito menos graves do que com o vírus selvagem. Nas pessoas com imunidade celular gravemente comprometida, os exantemas são mais comuns, podem ser extensos e virem acompanhados de disfunção orgânica. A vacina contra a varicela estabelece latência e pode causar herpes, embora essa complicação ocorra menos frequentemente do que com o vírus selvagem. A cepa da vacina de varicela pode ser transmitida a terceiros, mas somente por indivíduos vacinados que desenvolveram exantema. A vacina contra a varicela é contraindicada para mulheres grávidas e pessoas que recebem altas doses de terapia imunossupressora (p. ex., igual ou superior a 2 mg/kg de prednisona por dia) ou com neoplasias malignas hematológicas. A vacinação deve ser considerada em crianças infectadas com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) com contagem de células T $CD4^+$ específicas para a idade de 15% ou mais e adolescentes e adultos com contagens de células T $CD4^+$ de 200 células/μL ou mais. Sorologia para verificar a imunidade não é recomendada para os profissionais de saúde que receberam duas doses de vacina, pois os testes sorológicos atualmente disponíveis comercialmente não são sensíveis o suficiente para detectar os níveis de anticorpos protetores.

Herpes-zóster

A vacina para o zóster está aprovada pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) para indivíduos com 50 anos de idade ou mais velhos[A4] e é recomendada pelo Advisory Committee on Immunization Practices para pessoas com 60 anos de idade ou mais (Cap. 18). Essa vacina é semelhante à vacina contra a varicela, exceto que o título do vírus é quase 14 vezes maior. O nível de proteção conferido pela vacina na prevenção do herpes-zóster é de 50%, e ela tem eficácia de 66% na prevenção contra a neuralgia pós-herpética.[6] Embora a eficácia da vacina para evitar o zóster decline nas pessoas com mais de 70 anos de idade, ela não diminui na prevenção contra a neuralgia pós-herpética.[A5] Dor transitória e eritema no local da injeção não são raros, mas não foram relatadas complicações sérias atribuíveis à vacina. A vacina também pode ser administrada com segurança em adultos com uma história prévia de zóster.[7] A vacina é contraindicada para as pessoas com neoplasias malignas hematológicas, AIDS ou infecção por HIV com contagem de CD4 de 200/μL ou menos e para as pessoas que recebem doses elevadas de imunossupressores (p. ex., ≥20 mg de prednisona diariamente) ou antifator de necrose tumoral-α.

Profilaxia Pós-exposição

Nas pessoas expostas à varicela, três opções estão disponíveis. A vacina contra a varicela é preferível, se a exposição tiver ocorrido até, no máximo, nos 3 dias anteriores, e o paciente não estiver imunocomprometido.[A6] Nas pessoas saudáveis, estima-se que a eficácia seja da ordem de 70% a 90%. O VariZIG (anteriormente disponível como imunoglobulina antivaricela) previne ou atenua a varicela em 90% das pessoas suscetíveis, se for administrado em até 4 dias após a exposição. O FDA aprovou recentemente o VariZIG para utilização no prazo de 10 dias da exposição, mas este deve ser administrado assim que possível após a exposição.[8] O VariZIG (administrado por via intramuscular na dose de 125 unidades/10 kg de peso corpóreo, até o máximo de 625 unidades) é indicado para pessoas suscetíveis com risco de desenvolver varicela grave (p. ex., mulheres grávidas, lactentes pré-termo, recém-nascidos cujas mães desenvolvem varicela entre 5 dias antes e 2 dias após o parto, pessoas imunocomprometidas), que têm contato estreito com pacientes com varicela ou herpes-zóster. O VariZIG não tem efeito no tratamento do herpes-zóster.

Estima-se que o aciclovir por via oral (de 40 a 80 mg/kg durante 1 semana, com início de 7 a 9 dias após a exposição) é 80% a 85% eficaz como profilaxia pós-exposição. Ele é frequentemente usado quando a exposição ocorreu há um tempo mais longo do que o aceitável para administração de vacina ou de VariZIG.

Prognóstico

Antes da vacinação, cerca de 100 crianças morriam de varicela anualmente nos Estados Unidos. A varicela é agora a causa de morte em uma média de menos de três americanos menores de 20 anos por ano.

Referência de Grau A

A1. Klassen TP, Hartling L, Wiebe N, et al. Acyclovir for treating varicella in otherwise healthy children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;4: CD002980.

A2. Chen N, Li Q, Yang J, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2: CD006866.

A3. Committee on Infectious Diseases. Policy statement Prevention of varicella: update of recommendations for use of quadrivalent and monovalent varicella vaccines in children. *Pediatrics*. 2011;128:630–632.

A4. Schmader KE, Levin MJ, Gnann Jr JW, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis*. 2012;54:922–928.

A5. Gagliardi AM, Gomes Silva BN, Torloni MR, et al. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10: CD008858.

A6. Macartney K, McIntyre P. Vaccines for post-exposure prophylaxis against varicella (chickenpox) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6: CD001833.

Referências Gerais

1. Cohen JI. Herpes zoster. *N Engl J Med*. 2013;369:1766–1767.
2. Breuer J, Fifer H. Chickenpox. *Clin Evid (Online)*. 2011;4:912.
3. Tran TN, Ray GT, Horberg MA, et al. Complications of herpes zoster in cancer patients. *Scand J Infect Dis*. 2014;46:528–532.
4. Johnson RW, Rice AS. Clinical practice. Postherpetic neuralgia. *N Engl J Med*. 2014;371:1526–1533.
5. Baxter R, Ray P, Tran TN, et al. Long-term effectiveness of varicella vaccine: a 14-year, prospective cohort study. *Pediatrics*. 2013;131:e1389–e1396.
6. Oxman MN. Zoster vaccine: current status and future prospects. *Clin Infect Dis*. 2010;51:197–213.
7. Morrison VA, Oxman MN, Levin MJ, et al. Safety of zoster vaccine in elderly adults following documented herpes zoster. *J Infect Dis*. 2013;208:559–563.
8. Centers for Disease Control and Prevention FDA approval of an extended period for administering VariZIG for postexposure prophylaxis of varicella. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:212.

No Brasil

No Brasil, no período entre 2000 e 2013, foram notificados 7.113 casos de varicela. O maior número de casos foi na região Nordeste (2.097, 29,4%, do total) e na região Sudeste, com 1.794 (25,2%). O ano de 2013 foi o ano com o maior registro de casos de varicela, com 857 (12,0%) casos, e o ano de 2000 com menor, 181 (2,5%). A média de casos

notificados neste período foi de 508 casos. A faixa etária com a maior frequência de casos foi entre um e quatro anos, com 964 (13,1%), em seguida a faixa etária de cinco a 9 anos, com 855 (11,6%); o menor registro foi observado em pessoas com 80 anos ou mais, com apenas 214 (2,9%).

No período de 2000 a 2013 no foram registradas 3.244 internações por varicela no Brasil, e o maior número ocorreu em 2013, com 406 (12,5%), e em 2000 apenas 112 (3,4%), com a média de 231 casos. As internações por varicela atingiram todas as faixas etárias. A faixa etária com o maior número de internações foi de um a quatro anos 471 (14,5%), e o menor registro foi em pacientes com 80 anos ou mais 50 (1,5%).

Bibliografia

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/varicela-herpes-zoster.

Citomegalovírus

W. Lawrence Drew

Definição

Citomegalovírus (CMV) é um membro da família do herpesvírus e partilha com os outros membros a capacidade de estabelecer uma infecção latente de vida longa. A maior parte da doença clínica causada por esse vírus resulta da reativação do vírus latente em pacientes imunodeficientes, embora a infecção primária em tais pacientes também possa ser devastadora.

O Patógeno

O CMV tem um genoma de DNA de cadeia dupla linear, com cerca de 250.000 pares de bases que codificam cerca de 160 proteínas. Ao exame microscópico, a marca da infecção por CMV é uma grande célula (citomegálica), de 25 a 35 μm, contendo uma inclusão intranuclear grande, basofílica central (Fig. 376-1), referida como o olho de uma coruja.

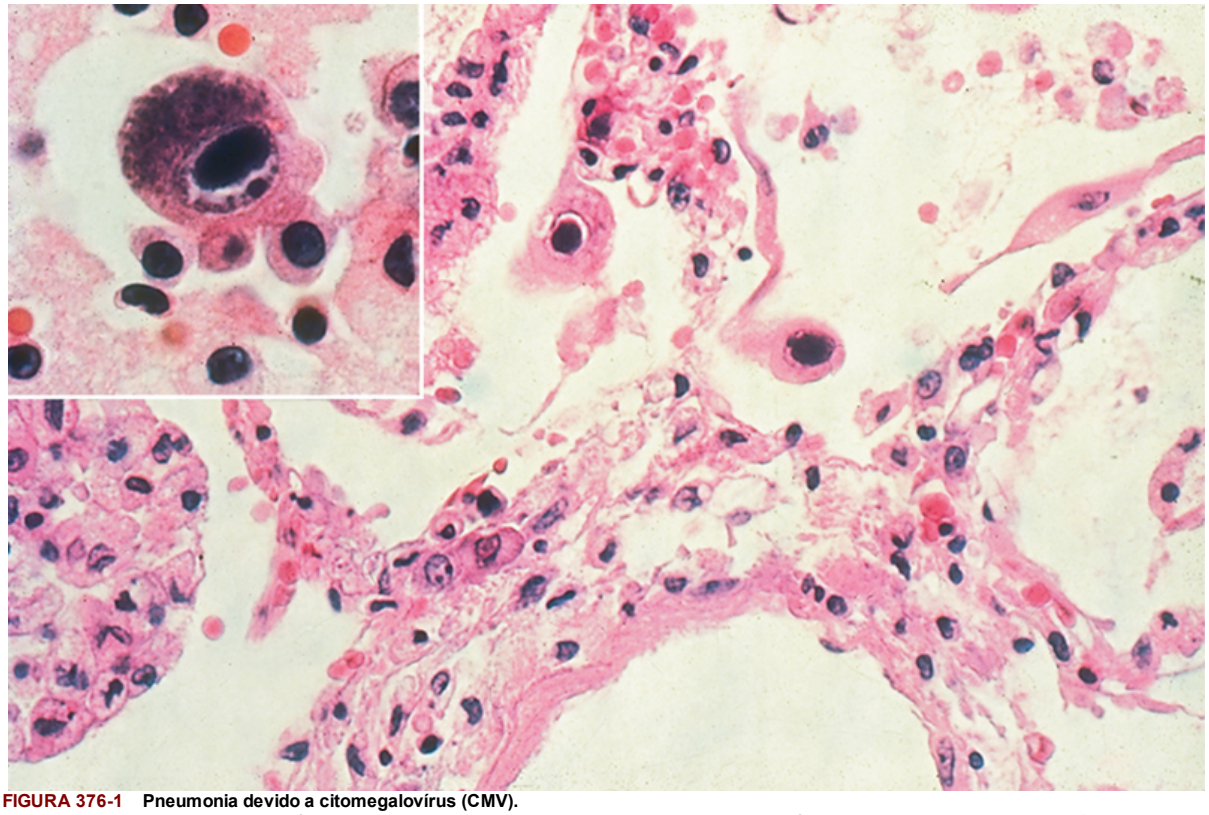

FIGURA 376-1 Pneumonia devido a citomegalovírus (CMV).
Uma amostra da biópsia do pulmão foi corada com hematoxilina e eosina e ampliada 250 vezes. O *detalhe* mostra uma inclusão em "olho de coruja" de CMV.

Epidemiologia

Vários mecanismos são responsáveis pela propagação desse vírus, incluindo contato vertical (no útero, durante o parto vaginal e pelo leite materno) e horizontal (saliva, genital, urina). Essas vias de transmissão levam coletivamente a uma soroprevalência de 15% a 20% aos 15 anos de idade nos países desenvolvidos, com uma soroprevalência mais elevada em contextos socioeconômicos mais baixos.[1] A partir dessa idade, há uma tendência crescente constante de 1% a 2% por ano que se deve em parte à transmissão sexual. Como resultado, cerca de 50% da população geral dos Estados Unidos tem anticorpos positivos aos 35 anos de idade, e uma taxa de aumento de 1% ao ano ocorre depois. Nos países subdesenvolvidos, até 90% das pessoas podem ser soropositivas aos 2 anos de idade. Presumivelmente, condições de vida em grandes agregados intra-habitacionais permitem a propagação do vírus através do contato próximo com fluidos corporais. Um estudo recente mostrou que o CMV esteve viável em metal e madeira durante até 1 hora, em vidro e plástico até 3 horas, e na borracha, pano e bolachas até 6 horas.[2] CMV foi mais suscetível de ser isolado a partir de superfícies molhadas, altamente absorventes. Essas observações foram consideradas particularmente importantes porque as crianças podem liberar ativamente CMV na saliva e urina por meses ou anos, e a exposição a fluidos corporais de crianças representa um risco substancial para a exposição a CMV entre as mulheres em idade reprodutiva. Dois mecanismos adicionais de transmissão são a transfusão de sangue e o transplante de órgãos. Um fato epidemiológico final importante é que a reinfecção com uma cepa diferente de CMV pode ocorrer em pessoas CMV-soropositivas, especialmente naquelas que estão imunocomprometidas, grávidas ou são sexualmente promíscuas.

Biopatologia

Em indivíduos totalmente imunocompetentes, o CMV raramente causa a doença de órgãos-alvo clinicamente evidente. Quando os mecanismos imunológicos são deficientes, em especial aqueles mediados por linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$, o vírus latente replica-se e provoca efeitos diretos e indiretos.[3] Exemplos de doenças mediadas por vírus diretos são a retinite e esofagite necrosante devido a CMV. Em contraste, pneumonite por CMV é frequentemente manifestada como sutis alterações histológicas acompanhadas de replicação viral limitada, sugerindo, assim, que a lesão mediada imunologicamente pode ser o mecanismo patológico primário. Tais lesões podem resultar da sobrerregulação e liberação de citocinas, incluindo o fator de necrose tumoral-α, interferon-γ e interleucina-2. Lesão tecidual imunomediada pode também ser efetuada por linfócitos T citotóxicos $CD8^+$ contra células-alvo infectadas com CMV. As manifestações clínicas da infecção por CMV,

incluindo meningoencefalite, retinite, enterite, vasculite, pneumonia, miocardite, linfadenite, hepatite, adrenalite, pancreatite, refletem a gama de tipos de células que o CMV é capaz de infectar.

A resposta imune à infecção por CMV envolve tanto a imunidade humoral como mediada por células, mas a resposta das células T citotóxicas $CD8^+$ parece ser a mais importante. As glicoproteínas da cápsula de CMV que participam na entrada do vírus são gB, gH/gL e gCII. A imunidade humoral dirigida a gB foi detectada em soros de fase de convalescença e tem mostrado bloquear a entrada viral, a transmissão célula a célula e a formação de sincício em células infectadas por CMV.

Fundamental para a patogênese de CMV é a latência, ou persistência do genoma viral em células hospedeiras sem evidência de replicação viral produtiva. Acredita-se que os monócitos e as células progenitoras da medula óssea sejam locais de latência do CMV humano. A reativação do estado latente está associada classicamente à imunossupressão. A exposição a um meio rico em citocinas e fatores de crescimento resulta na ativação de vias de transdução de sinal, geração de níveis elevados de fatores de transcrição intracelular e na produção de vírus viáveis.

Manifestações clínicas

Infecção Congênita e Neonatal

No mundo desenvolvido, infecção congênita ocorre em aproximadamente 0,2% a 0,7% dos recém-nascidos.[4] Assim, nos Estados Unidos cerca de 40.000 lactentes nascem excretando CMV, e cerca de 4.000 (ou ~10%) desses recém-nascidos mostram evidência clínica de doença congênita, como microcefalia, calcificação intracerebral, hepatosplenomegalia e erupção cutânea. Cerca de 90% desses recém-nascidos clinicamente infectados vão sobreviver, mas metade dos sobreviventes terá perda auditiva uni ou bilateral, atraso mental ou ambos. As mães da maioria das crianças com esses estigmas tiveram uma infecção primária durante a gravidez, embora seja agora bem conhecido que a infecção congênita clinicamente evidente também ocorre em crianças nascidas de mães com infecção por CMV primária, bem como no passado.

Infecção em Pessoas Imunocompetentes

Praticamente todas as infecções por CMV que ocorrem em pessoas imunocompetentes são assintomáticas. Em alguns pacientes, uma doença clínica semelhante à mononucleose infecciosa pode se desenvolver (Cap. 377), mas com mínimas faringite e adenopatia. Desenvolve-se uma linfocitose atípica nesses pacientes, semelhante à infecção pelo vírus Epstein-Barr, mas eles têm um resultado negativo no teste de anticorpo heterófilo. A reativação do CMV é comum (33%) em pacientes imunocompetentes em estado crítico, nos quais este está associado a hospitalização prolongada e mortalidade, mas não é claro se é responsável por esses efeitos.

Infecção em Transplantados

Quando um receptor CMV-soronegativo recebe um órgão sólido a partir de um doador soropositivo para CMV, as doenças resultantes incluem a "síndrome de CMV," caracterizada por febre, neutropenia, linfócitos atípicos e muitas vezes hepatosplenomegalia. Doença pelo CMV pode também desenvolver-se no órgão transplantado. Por exemplo, hepatite por CMV em receptores de transplante de fígado está associada a febre, icterícia e elevação das enzimas hepáticas; insuficiência hepática pode resultar e necessitar de retransplante. Receptores CMV-soropositivos de um transplante de órgão sólido podem desenvolver doença por CMV por qualquer reativação de uma infecção latente ou pela transmissão de CMV a partir de um doador soropositivo. Doença em receptores CMV-soropositivos é felizmente menos grave do que a que resulta da infecção primária. A infecção por CMV ocorre mais comumente nos receptores de transplantes de pulmão ou fígado do que nos receptores de transplantes renais.

Pneumonia por CMV pode ocorrer após transplante de órgão sólido, mas é mais comum após o transplante de células-tronco. Febre, tosse seca e dispneia podem progredir rapidamente. O diagnóstico é sugerido por infiltrados intersticiais e nodulares em vez de densidades alveolares nas radiografias de tórax. Em contraste com o transplante de órgão sólido, a doença por CMV após o transplante de células-tronco geralmente resulta de reativação do CMV latente em um recipiente soropositivo em vez de a partir de uma infecção nova, primária.

O CMV pode causar doença em todo o trato gastrointestinal. Colite, que é uma síndrome comum em receptores de transplante, manifesta-se como diarreia, perda de peso e febre. Caracteriza-se por hemorragias difusas submucosas e ulcerações.

Infecção em Pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Na era antes da terapia antirretroviral altamente ativa, ocorreu retinite por CMV em aproximadamente um terço dos pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), na maioria das vezes em pessoas com CD4 abaixo de $50/mm^3$. Em geral, começa com visão turva unilateral, moscas volantes, diminuição da acuidade e perda de campo visual e progride até cegueira se não for tratada. O exame da retina é anormal e o achado de hemorragias aparentes e exsudato é o melhor teste de diagnóstico (Fig. 376-2). Colite por CMV é semelhante à observada em receptores de transplante, mas também a esofagite é comum e é caracterizada por ulceração distal, que pode ser simples, mas grande. Doença neurológica por CMV ocorre em várias formas, incluindo encefalite e síndrome polirradiculopática/mielite. Com a eficácia da terapia antirretroviral combinada, a incidência de todas essas síndromes de CMV diminuiu drasticamente, mas ainda são vistas antes do tratamento do HIV ou quando tal tratamento é interrompido ou ineficaz.

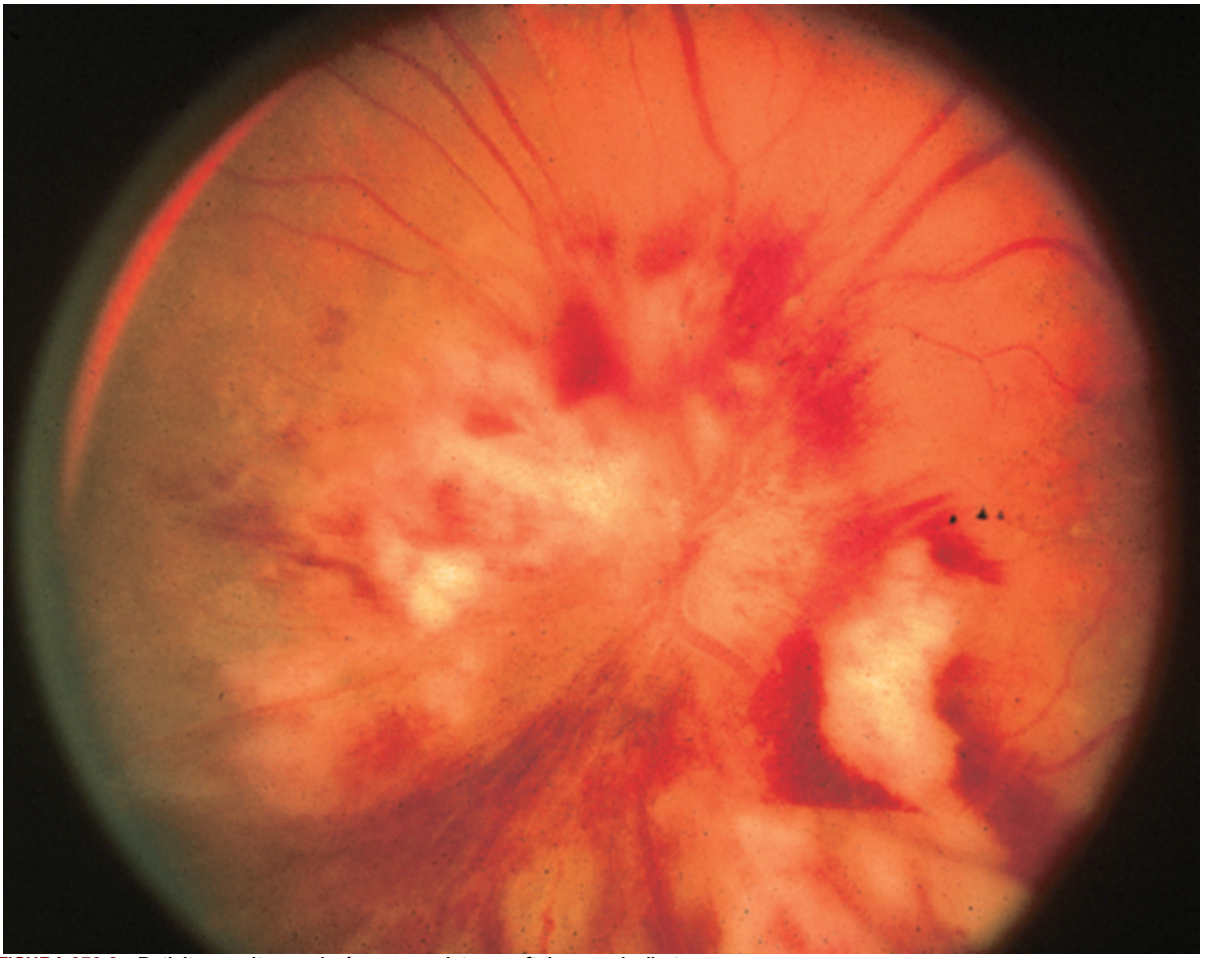

FIGURA 376-2 Retinite por citomegalovírus como vista por oftalmoscopia direta.

Diagnóstico

O teste de DNA viral por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) é mais sensível do que a cultura viral e é o melhor teste para a detecção precoce da doença pelo CMV. O ensaio pode quantificar a viremia do CMV e assim ajudar a determinar o seu significado clínico e monitorar a terapia. Os anticorpos monoclonais também podem ser utilizados para quantificar a viremia por contagem de células antígeno-positivas de CMV diretamente em leucócitos do sangue periférico (antigenemia) (Fig. 376-3).

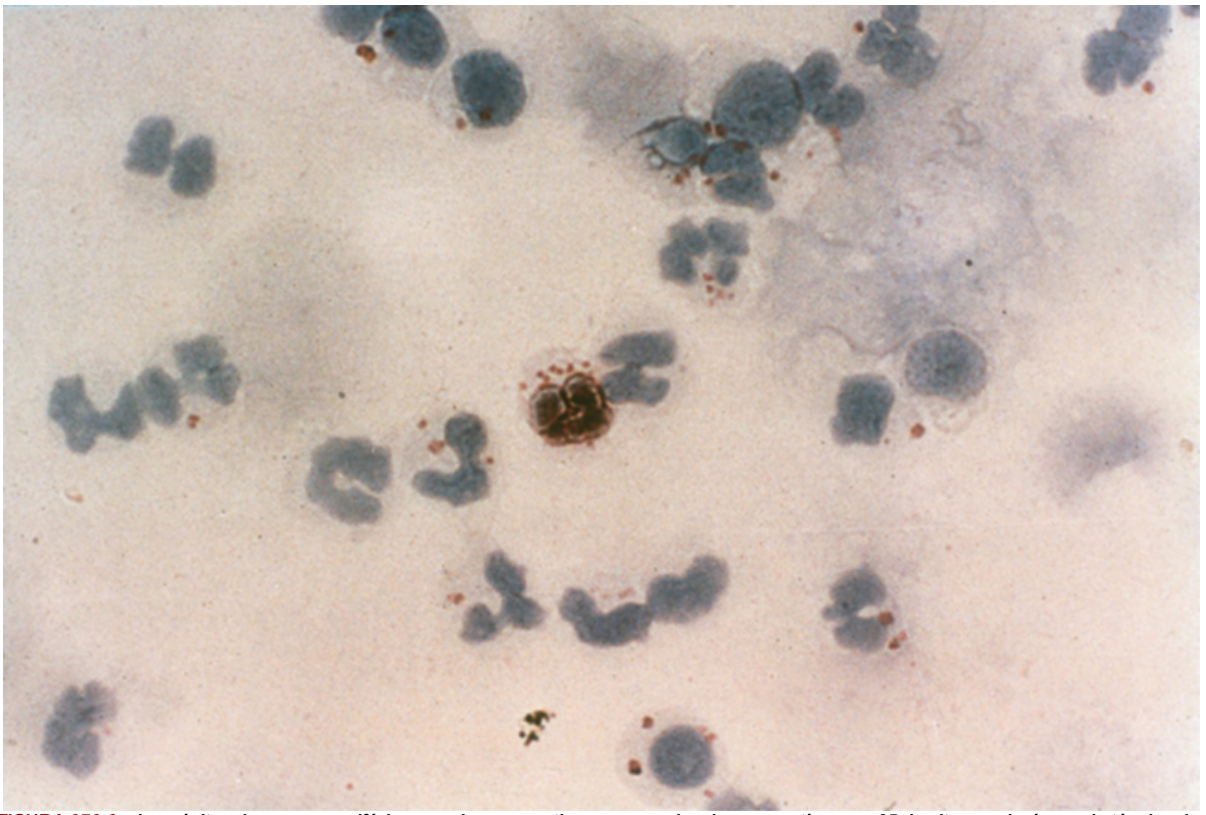

FIGURA 376-3 Leucócitos do sangue periférico corados com anticorpo monoclonal para o antígeno pp65 de citomegalovírus pela técnica de imunoperoxidase (ampliação de 500 ×).

A soroconversão é um excelente marcador para a infecção primária pelo CMV, mas aumentos até quatro vezes ou superiores em títulos de imunoglobulina G (IgG) não são considerados como diagnóstico de infecção adquirida recentemente. Anticorpo IgM CMV-específico desenvolve-se durante a infecção primária, mas pode reaparecer durante a reativação do CMV latente. A presença de anticorpos IgG é um marcador sensível de infecção passada e é utilizada para pesquisar pacientes transplantados e doadores, bem como certos receptores de produtos do sangue e doadores. Um ensaio de avidez pode ajudar a determinar se uma infecção é recente.

A cultura viral, que foi o anterior "padrão-ouro" para o diagnóstico de CMV, foi suplantada pelos ensaios descritos anteriormente. Cultura de rotina pode exigir pelo menos 4 a 6 semanas, ao passo que os métodos mais recentes que incorporam imunofluorescência podem produzir resultados em alguns dias. A significância clínica de culturas positivas de CMV pode ser difícil de determinar, particularmente em pacientes imunossuprimidos. Por exemplo, o CMV pode estar presente na saliva ou urina de até 60% a 90% dos receptores de transplante e pacientes com AIDS, e vírus nesses locais não provam que o CMV seja a causa da doença de um paciente. Alterações citológicas e histológicas não são medidas sensíveis da infecção por CMV, mas são específicas e indicativas de doença CMV.

Prevenção

Uma vacina de CMV não viável, que contém o antígeno de gB, diminui a infecção primária em mulheres jovens em 50%, mas não está comercialmente disponível. Outros candidatos a vacinas estão sendo desenvolvidos, mas permanecem experimentais.

Uma vez que o CMV é transmitido por troca de secreções ou excreções, a infecção pode ser diminuída reduzindo-se a exposição a fluidos corporais. Por exemplo, a transmissão por sexo vaginal e anal, que são riscos bidirecionais, pode ser diminuída por "sexo seguro". Da mesma forma, limitar o contato de mulheres grávidas soronegativas com as secreções e excreções de crianças, especialmente pré-escolares em creches, pode diminuir a infecção primária e, por sua vez, a doença congênita.

O risco de contrair a doença por CMV pode ser reduzido em pacientes imunossuprimidos soronegativos através da utilização de produtos sanguíneos ou enxertos de órgãos de doadores CMV-soronegativos. Valganciclovir e ganciclovir são uma profilaxia eficaz em transplantes de órgãos sólidos.[A1,A2,5] Profilaxia tem sido incomum para os receptores de transplante de células-tronco e estes pacientes têm sido normalmente monitorados semanalmente (a partir do dia 10 até o dia 100 após o transplante) para DNA ou antigenemia CMV, com a terapia antiviral introduzida de modo preventivo se ocorrer soroconversão ou o teste PCR for positivo.[A3] Com essa estratégia, a infecção não está impedida, mas a doença de órgãos-alvo é evitada. No entanto, doença de início tardio de órgãos-alvo por CMV pode ocorrer quando o antiviral é eventualmente descontinuado.[6] Mais recentemente, letermovir, um substituto de CMV terminase, a uma dose de 120 mg ou 240 mg por dia, tem demonstrado reduzir a incidência da infecção por CMV em tais pacientes.[A4] Globulina hiperimune específica do CMV (CMVIG) pode ser eficaz no tratamento de mulheres grávidas com infecção por CMV primária e prevenção da infecção congênita, mas são necessários estudos controlados. A CMVIG também foi usada profilaticamente nos receptores de transplante de órgãos soronegativos de alto risco, nos quais reduziu doença por CMV e mortalidade devido a CMV. Esta é muito dispendiosa, no entanto, e antivirais são alternativas usadas com mais frequência.

Tratamento

Valganciclovir oral, ganciclovir intravenoso, ganciclovir intravenoso seguido de valganciclovir oral, foscarnet por via intravenosa, cidofovir por via intravenosa e injeção intraocular de ganciclovir juntamente com valganciclovir são todos tratamentos eficazes de síndromes por CMV (Tabela 376-1).

Tabela 376-1

Tratamento de infecção por citomegalovírus

	TRATAMENTO PREFERIDO	TRATAMENTO ALTERNATIVO
Retinite por citomegalovírus (CMV)*		
Lesões ameaçando a visão	Valganciclovir 900 mg duas vezes ao dia VO com injeção intraocular ganciclovir	Ganciclovir IV; foscarnet IV; com injeção intraocular ganciclovir
Lesões periféricas	Valganciclovir 900 mg duas vezes ao dia VO	Ganciclovir IV ou foscarnet IV
Tratamento de manutenção	Valganciclovir 900 mg uma vez ao dia VO	Ganciclovir IV ou foscarnet IV
Recaída	Reindução com ganciclovir IV ou valganciclovir 900 mg duas vezes ao dia VO ± injeção intraocular ganciclovir	
Resistência ao ganciclovir	Foscarnet IV ± injeção intraocular ganciclovir	Cidofovir (se apenas mutação *UL97*)
Doença CMV gastrointestinal	Ganciclovir IV durante 3 a 6 semanas ou valganciclovir 900 mg bid VO durante 3 a 6 semanas	Foscarnet IV durante 3 a 6 semanas
Doença por CMV neurológica	Ganciclovir IV + foscarnet IV	
Síndrome de viremia CMV	Valganciclovir 900 mg duas vezes ao dia VO ou ganciclovir IV até resolução de viremia	Foscarnet IV
Resistência ao ganciclovir	Foscarnet IV	

Adaptada de Drew WL, Erlich KS. Management of herpesvirus infections (cytomegalovirus, herpes simplex virus, and varicella-zoster virus). In: Volberding PA, Greene WC, Lange J, et al, eds. *HIV/AIDS Medicine Medical Management of AIDS 2012*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012:433.

* Se não tiver ainda sido iniciada, a terapia antirretroviral deve começar em simultâneo à terapia anti-CMV, exceto possivelmente quando tratando doença do sistema nervoso central. Para a retinite, a terapia anti-CMV deve ser continuada até que a contagem de CD4 exceda 100 a 150 células/mm^3 durante ≥6 meses e a retinite estiver inativa. Se a terapia anti-CMV for descontinuada, avaliações oftalmológicas mensais regulares devem continuar. Recaídas precoces de retinite por CMV em pacientes tratados sistemicamente, em geral, resultam de penetração farmacológica inadequada, e a reindução com o mesmo fármaco é frequentemente eficaz. Resistência farmacológica pode ocorrer em pacientes tratados durante ≥3 meses. O tratamento desses pacientes pode ser guiado pelo teste de suscetibilidade antiviral.

O ganciclovir (di-hidroxipropoximetilguanosina [DHPG], Cytovene) é administrado por via intravenosa, 5 mg/kg duas vezes por dia durante a indução inicial (2 a 3 semanas); a terapia de manutenção consiste em 5 mg/kg uma vez por dia (Cap. 360). O valganciclovir atinge níveis comparáveis ao ganciclovir por via intravenosa com 5 mg/kg quando é administrado por via oral numa dose de 900 mg. A resposta inicial na retinite (melhora ou estabilização da visão ou aparência oftalmoscópica) ocorre em cerca de 75% dos pacientes tratados com ganciclovir ou valganciclovir.[A5] Retinite por CMV também pode ser tratada localmente, por injeção intraocular de ganciclovir, mas essa abordagem deve ser acompanhada por valganciclovir para tratar e/ou prevenir a doença de órgão-alvo ocular. Ganciclovir em conjunto com globulina hiperimune CMV pode reduzir a mortalidade de pneumonia por CMV após transplante de células-tronco de cerca de 85% para 40%, embora o benefício do anticorpo não tenha sido comprovado. Pode ocorrer resistência ao ganciclovir como resultado de mutações no gene de fosforilação (*UL97*) e/ou no gene da polimerase de DNA (*UL54*).[7] Pode ser necessário fator de estimulação de colônias de granulócitos para compensar a neutropenia.

Foscarnet, ou ácido fosfonofórmico, bloqueia o sítio de ligação do pirofosfato da DNA polimerase viral, impedindo assim a clivagem de pirofosfato a partir de trifosfato de desoxiadenosina. A terapia inicial recomendada com foscarnet é de 60 mg/kg por via intravenosa a cada 8 horas ou 90 mg/kg a cada 12 horas. A dose de manutenção varia entre 90 e 120 mg/kg por dia. Os efeitos adversos incluem insuficiência renal, anemia, hipocalcemia (cálcio ionizado especialmente), hipomagnesemia e hipofosfatemia. A resistência ao foscarnet pode-se desenvolver devido a mutações na DNA polimerase. Embora seja eficaz para o tratamento da

retinite por CMV, sua toxicidade e a falta de uma formulação oral fazem do foscarnet uma segunda escolha para o tratamento da doença de CMV. Por vezes é utilizado em combinação com ganciclovir para infecções tais como doença do sistema nervoso central ou para o tratamento de vírus resistentes ao ganciclovir.[8]

O cidofovir, ou 3-hidroxi-2-fosfonometoxipropil citosina (HPMPC), apresenta-se à célula como um nucleotídeo e não requer a fosforilação pela enzima codificada por vírus. Por conseguinte, é ativo contra cepas de CMV resistentes ao ganciclovir que têm mutações de resistência única em *UL97*, o gene de fosforilação. Quando ocorrem mutações da DNA polimerase (*UL54*) em pacientes tratados com ganciclovir, resistência cruzada ao cidofovir é frequente. Essas mutações de resistência também ocorrem em pacientes tratados apenas com o cidofovir. O fármaco tem uma meia-vida extremamente longa que permite a administração intravenosa tão espaçada quanto quinzenalmente durante o tratamento de manutenção.

O cidofovir é nefrotóxico, especialmente para o túbulo renal proximal, mas este efeito colateral parece ser diminuído pela pré-hidratação e terapia concomitante com probenecida. As toxicidades do cidofovir tornam-no um agente de segunda ou terceira linha para CMV. Outros medicamentos sob investigação incluem brincidofovir, maribavir e letermovir.[9]

Prognóstico

Em pacientes imunocompetentes, a síndrome de CMV tipo mononucleose se resolve de modo espontâneo. Infecções em pacientes imunocomprometidos são muito mais graves e podem resultar em falha de um órgão transplantado sólido e/ou doença sistêmica por CMV. Para pneumonia por CMV, a morte geralmente ocorre mesmo com a terapia antiviral, em especial após o transplante de células-tronco. Em pacientes com AIDS, a infecção por CMV em geral se resolve quando a contagem de CD4 se torna superior a 100/mm^3, mas é um sinal de mau prognóstico se a contagem não recuperar a esses níveis.

Referência de Grau A

A1. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, et al. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD003774.

A2. Owers DS, Webster AC, Strippoli GF, et al. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2: CD005133.

A3. Boeckh M, Nichols WG, Chemaly RF, et al. Valganciclovir for the prevention of complications of late cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:1–10.

A4. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2014;370:1781–1789.

A5. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med*. 2002;346:1119–1126.

Referências Gerais

1. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol*. 2010;20:202–213.
2. Stowell JD, Forlin-Passoni D, Din E, et al. Cytomegalovirus survival on common environmental surfaces: opportunities for viral transmission. *J Infect Dis*. 2012;205:211–214.
3. Boeckh M, Geballe AP. Cytomegalovirus: pathogen, paradigm, and puzzle. *J Clin Invest*. 2011;121:1673–1680.
4. Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, et al. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1232–1239.
5. Meije Y, Fortun J, Len O, et al. Prevention strategies for cytomegalovirus disease and long-term outcomes in the high-risk transplant patient (D + /R-): experience from the RESITRA-REIPI cohort. *Transpl Infect Dis*. 2014;16:387–396.
6. Eid AJ, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Drugs*. 2010;70:965–981.
7. Drew WL. Cytomegalovirus resistance testing: pitfalls and problems for the clinician. *Clin Infect Dis*. 2010;50:733–736.
8. Drew WL, Liu C. Repopulation of ganciclovir-resistant cytomegalovirus by wild-type virus. *Clin Transplant*. 2012;26:949–952.
9. Griffiths P, Lumley S. Cytomegalovirus. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27:554–559.

No Brasil

Em estudo realizado em área urbana de São Paulo, na década de 1990, observou-se que a prevalência de anticorpos contra citomegalovírus (CMV) é elevada na população em geral, sendo que a infecção é precoce, elevando-se a taxa de prevalência a partir do primeiro ano de vida.

A despeito disso há uma parcela de indivíduos em idade reprodutiva suscetíveis à infecção, com risco potencial de transmissão vertical e CMV congênita. Também no Brasil a doença clínica por CMV é observada frequentemente em pacientes com AIDS ou em transplantados.

Bibliografia

Almeida LNB, et al. Soroepidemiologia da citomegalovirose em comunidade urbana de São Paulo Brasil. *Revista de Saúde Pública*. 2001;35:124–129.

Departamento de DST/Aids e hepatites virais. Disponível em: http://www.aids.gov.br.

Infecção pelo vírus epstein-barr

Robert T. Schooley

Definição

O vírus Epstein-Barr (VEB), um membro da família dos herpesvírus gama, é o agente etiológico da mononucleose infecciosa e de uma diversa variedade de síndromes neoplásicas.

Epidemiologia

Ubíquo na população humana, o VEB é encontrado em 90% a 95% dos adultos em todo o mundo. Assim como em outros herpesvírus, a infecção pelo VEB persiste por toda a vida. O vírus reside em linfócitos B e é eliminado de maneira intermitente e assintomática nas secreções orofaríngeas, o que explica a maior parte de suas transmissões entre os humanos. O vírus não é altamente contagioso; de forma geral, ele é contraído na primeira infância através de fômites contaminados com saliva que são compartilhados, ou durante a adolescência pelo beijo, embora possa ser adquirido em qualquer fase da vida. Assim, por exemplo, os colegas de quarto de pacientes com mononucleose infecciosa aguda em alojamentos estudantis na faculdade, que não mantêm contato íntimo e são negativos para o VEB, não apresentam risco maior de adquirir o vírus do que o restante da população universitária. Além da disseminação orofaríngea, o vírus pode ser transmitido por transfusão sanguínea ou transplante de órgãos.

A maior parte das infecções por VEB na infância é clinicamente silente, mas a infecção de adolescentes e adultos resulta na síndrome da mononucleose infecciosa em 25% a 50% das vezes, dependendo da situação. A incidência da mononucleose infecciosa é maior em indivíduos entre os 15 e os 24 anos de idade. As taxas de incidência são iguais em homens e mulheres, mas o pico de incidência ocorre 2 anos mais cedo nas mulheres. A incidência também é mais baixa nas populações de menor nível socioeconômico, em que é mais provável que a aquisição ocorra na infância do que na adolescência.

Biopatologia

O VEB penetra nos linfócitos B através da molécula CD21 (também conhecida como receptor de C3d) na superfície das células B ou nas células epiteliais nasofaríngeas. As moléculas classe II do complexo principal de histocompatibilidade servem como receptores secundários nas células B. Uma vez dentro da célula, o vírus expressa várias proteínas nucleares (chamadas antígenos nucleares de Epstein-Barr [EBNAs, do inglês, *Epstein-Barr nuclear antigens*]) que ativam as proteínas da membrana latentes codificadas de VEB e outros produtos responsáveis pela regulação do crescimento das células B. Esses eventos estão associados com a transformação ou a imortalização de células B que é a marca fenotípica da infecção de células B. Os linfócitos B transformados pelo DNA de VEB proliferam com vigor e mantêm o vírus nos núcleos celulares da progênie em um estado episomal. Durante a infecção aguda pelo VEB, até 20% dos linfócitos B periféricos expressam EBNAs.

A resposta do hospedeiro à infecção aguda pelo VEB consiste em uma vigorosa e coordenada resposta imune celular e humoral. A resposta imune humoral inclui os anticorpos IgG e IgM dirigidos para o capsídeo viral (VCA) e para o EBNA, assim como anticorpos *heterófilos* para antígenos da superfície de hemácias de ovelha. Os anticorpos heterófilos são úteis no diagnóstico e estão presentes em algum ponto em até 90% dos casos. Esses anticorpos são epifenômenos na defesa do hospedeiro e não reagem de forma cruzada com nenhum antígeno viral conhecido.

A resposta imune celular inclui células *natural killer*, bem como linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$ VEB-específicos. A expansão da subpopulação $CD8^+$ de linfócitos T durante a infecção aguda pelo VEB gera células grandes, ativadas, vistas em esfregaços de sangue periférico conhecidas como linfócitos "atípicos". A vigorosa resposta imune celular está associada à liberação de citocinas, incluindo o fator de necrose tumoral, a interleucina-1 e a interleucina-6, que são responsáveis pelos sinais e sintomas da mononucleose infecciosa. Por um período de 4 a 6 semanas após a avaliação inicial, na maioria dos pacientes, os mecanismos imunológicos passam a controlar a proliferação de linfócitos B determinada pelo VEB, e o vírus entra em um período duradouro de simbiose com o hospedeiro. O vírus é eliminado assintomaticamente durante cerca de 15% do tempo nas secreções orofaríngeas de adolescentes e adultos soronegativos para o vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1). As taxas de eliminação aumentam de forma significativa em pacientes com defeitos na imunidade celular, como os que ocorrem na infecção pelo HIV-1 ou na imunossupressão associada ao transplante de órgãos.

Manifestações clínicas

A maioria dos casos de infecção aguda pelo VEB é clinicamente silenciosa. A síndrome da mononucleose infecciosa consiste em uma tríade clínica de febre, dor de garganta (Cap. 429) e linfadenopatia, em associação com uma linfocitose atípica e a aparição transitória de anticorpos heterófilos. O período de incubação, ou seja, entre a exposição e o aparecimento dos sintomas, costuma ser de 30 a 50 dias. O aparecimento da sintomatologia pode ser abrupto ou ser precedido por uma fase prodrômica com febre baixa e mal-estar que dura vários dias. Embora a síndrome clássica inclua febre, dor de garganta e adenopatia, os achados podem ser dominados por apenas um ou qualquer combinação desses sintomas. Outras manifestações clínicas comuns incluem cefaleia, mal-estar e anorexia. No exame físico, os pacientes costumam se apresentar febris. Eritema faringiano, aumento tonsilar (ver Fig. 429-5 no Cap. 429) e adenopatia cervical costumam estar presentes. Um edema periorbital brando também pode ser observado. Os achados abdominais podem incluir esplenomegalia, hepatomegalia ou ambas. A esplenomegalia pode ser demonstrada por exame ultrassonográfico em praticamente todos os pacientes com mononucleose infecciosa, embora a esplenomegalia palpável só esteja presente em cerca de 20% dos pacientes. O aumento do baço é, em geral, máximo na segunda ou na terceira semana da doença e pode não ser detectável na apresentação inicial. A adenopatia pode ser observada em outras regiões que não a cervical, mas costuma ser menos proeminente do que nessa localização. Cerca de 5% dos pacientes apresentam exantema, que pode ser de natureza macular, escarlatiforme ou pruriginosa. A administração de ampicilina ou seus derivados a esses pacientes pode levar ao desenvolvimento de erupções maculopapulares em 90% a 100% dos casos. Os indivíduos que desenvolvem tais exantemas induzidos pela ampicilina administrada durante a infecção aguda pelo VEB costumam tolerar bem o fármaco e outros derivados da penicilina posteriormente na vida.

Diagnóstico

Uma vez que as manifestações clínicas da infecção aguda pelo VEB são variáveis e que outros microrganismos podem causar síndromes clínicas similares, são necessários exames laboratoriais para confirmar o diagnóstico etiológico. Os anticorpos heterófilos anti-hemácias de ovelha são classicamente utilizados para diagnosticar a mononucleose infecciosa induzida pelo VEB. Embora possam ser demonstrados em cerca de 90% dos casos de infecção sintomática pelo VEB, esses anticorpos estão presentes em apenas dois terços dos pacientes na avaliação inicial. Se a pesquisa desses anticorpos for negativa e a suspeita clínica for alta, deve-se repetir o exame na segunda ou terceira semana de enfermidade. Embora a pesquisa de anticorpos específicos anti-VEB continue sendo o melhor critério para o diagnóstico da infecção aguda pelo vírus, se anticorpos heterófilos forem observados em um caso com apresentação típica de mononucleose infecciosa, não costuma ser necessário solicitar exames sorológicos específicos. A detecção de anticorpos IgM contra o antígeno do capsídeo do VEB (VCA) é a técnica sorológica mais útil no diagnóstico da infecção aguda pelo VEB. Títulos relativamente altos de IgG anti-VCA persistem por toda a vida após a infecção inicial e, portanto, não são úteis no diagnóstico da infecção aguda. Anticorpos anti-EBNA aparecem de forma mais tardia do que aqueles direcionados aos antígenos do capsídeo; a infecção pode ser demonstrada pela soroconversão a esse antígeno. Se o diagnóstico for baseado no aparecimento de anticorpos anti-EBNA, ambos os exames devem ser realizados no mesmo laboratório.

Entre os patógenos causadores de quadros clínicos que podem ser confundidos com infecção aguda pelo VEB, o citomegalovírus (Cap. 376) é o mais frequente. Pacientes acometidos por esse vírus tendem a apresentar um início menos abrupto da sintomatologia e, neles, a faringite é menos frequentemente um achado importante. A infecção pelo *Toxoplasma gondii* (Cap. 349) pode se manifestar como uma enfermidade febril não específica, que pode ser confundida com a mononucleose infecciosa. A faringite por estreptococos (Cap. 290) e a estomatite primária por herpes (Cap. 374) podem causar sintomas que são confundidos com aqueles da infecção aguda pelo VEB. Nenhuma dessas síndromes está associada à presença de anticorpos heterófilos ou outra evidência sorológica da infecção aguda pelo VEB. O diagnóstico diferencial costuma ser feito por exames sorológicos direcionados a esses microrganismos ou por cultura. Ainda assim, os médicos devem estar cientes de que microrganismos como os estreptococos β-hemolíticos do grupo A (Cap. 290) são também comuns na população humana e podem ser identificados em pessoas cujos sintomas são devidos, no entanto, à infecção aguda pelo VEB.

Prevenção e tratamento

Uma vez que o vírus é transmitido por via oral por portadores assintomáticos e é muito comum na população humana, intervenções epidemiológicas para prevenir sua disseminação não são praticáveis. Vacinas ainda não foram desenvolvidas. O curso clínico costuma ser autolimitado e não requerer intervenção terapêutica específica, além do uso do ácido acetilsalicílico ou do acetominofeno para controlar a febre e aliviar a dor branda, exceto quando há complicações específicas, como quando a linfadenopatia comprime as vias aéreas ou em alguns casos de anemia hemolítica autoimune (Cap. 160) ou trombocitopenia (Cap. 172). A administração de corticosteroides por períodos curtos é utilizada para acelerar a recuperação sintomática em casos em que os sintomas são graves ou refratários.[A1] Os corticosteroides não devem, contudo, ser utilizados de forma rotineira e não devem ser dados por mais tempo do que um curso de 10 a 14 dias, com desmame que se inicia com uma dose equivalente a 0,5 mg/kg de prednisona. Embora a replicação de VEB possa ser inibida *in vitro* ou *in vivo* por aciclovir e os agentes antivirais disponíveis, os sintomas da mononucleose infecciosa são dirigidos primariamente pela resposta imune ao vírus e surgem mais tarde do que o período de replicação viral máxima. Os agentes antivirais não demonstraram acelerar significativamente a resolução dos sintomas ou a prevenção de complicações da doença. Um pequeno estudo randomizado reportou uma redução de 1 dia no tempo de permanência hospitalar quando

os pacientes com mononucleose infecciosa grave são tratados com metronidazol, mas dados de confirmação são necessários antes que esta terapia se torne rotineira.[1]

Prognóstico

A maioria dos pacientes se recuperará dos sinais e sintomas agudos da mononucleose infecciosa em um período de 2 a 3 semanas, sem complicações, embora muitos ainda apresentem um período variável de febre e mal-estar que perdura por outras 3 a 4 semanas. Alguns pacientes podem levar mais tempo para ter uma recuperação completa e podem sentir fadiga e dificuldade de concentração por até 6 meses após o diagnóstico. Os sintomas podem aumentar ou diminuir de intensidade e ser muito problemáticos. Reafirmar a confiança desses pacientes costuma ser a melhor forma de abordagem. Os corticosteroides não são benéficos nessa situação. A recuperação pode ser menos franca em pacientes com certas complicações específicas da infecção aguda pelo VEB (discutidas na próxima seção). A morte por mononucleose infecciosa é rara. Quando ocorre, é mais frequentemente associada a complicações neurológicas da doença, ruptura esplênica ou síndrome linfoproliferativa associada ao cromossomo X (discutidas mais à frente).

Complicações

Embora a maioria dos pacientes se recupere espontaneamente da infecção aguda pelo VEB, algumas complicações podem surgir. Em alguns pacientes, essas complicações dominam os achados clínicos, e a soroconversão para o VEB pode ser a única evidência de infecção aguda. A complicação mais séria da infecção aguda pelo VEB desenvolve-se em indivíduos portadores da síndrome linfoproliferativa associada ao X que ocorre em homens que apresentam mutações na proteína (SAP) associada à molécula sinalizadora ativadora de linfócitos (SLAM, do inglês, *signaling lymphocyte activation molecule*), que regula células T e *natural killer*. Esses indivíduos, saudáveis até então, apresentam vários sintomas clínicos, grande linfocitose constituída por células B e T e hepatite grave. Se os pacientes sobreviverem à infecção aguda, a síndrome pode, nos meses seguintes, evoluir para agamaglobulinemia progressiva e linfoma. O defeito genético associado com essa síndrome pode ser diagnosticado ainda no útero, e o transplante de medula óssea precoce tem sido recomendado para a prevenção da síndrome clínica devastadora associada com a infecção adquirida por VEB.

Uma série de complicações específicas por sistema de órgãos menos graves é vista substancialmente com mais frequência do que a síndrome linfoproliferativa ligada ao cromossomo X. Os pacientes devem ser especificamente alertados para a possibilidade de ruptura esplênica, uma complicação atribuída à esplenomegalia (Cap. 168) e associada à distensão da cápsula esplênica, que ocorre com maior frequência na segunda ou terceira semana da enfermidade, quando os outros sintomas da infecção estão regredindo. Pode ser acompanhada por um trauma maior ou menor, mas também pode ocorrer sem um evento precedente óbvio. Devem-se aconselhar os pacientes a evitar atividades que possam causar traumatismo abdominal por um período de 6 a 8 semanas após o aparecimento da doença. Dor no quadrante superior esquerdo, principalmente a que se irradia para a região subescapular, deve levar à suspeita diagnóstica. Assim como em outras complicações da infecção aguda pelo VEB, a ruptura esplênica pode se dar em pacientes que não apresentam as manifestações típicas da doença. Outras complicações hematológicas incluem anemia hemolítica autoimune (Cap. 160), trombocitopenia (Cap. 172) e neutropenia (Cap. 167). Essas complicações costumam surgir de uma combinação de anticorpos autorreativos e hiperesplenismo e são geralmente autolimitadas, resolvendo-se com o fim do processo nosológico. Os corticosteroides podem ser benéficos em casos mais graves de anemia hemolítica autoimune e trombocitopenia.

Uma série de síndromes neurológicas compreende complicações incomuns de infecção aguda por VEB. O DNA do VEB foi detectado em tecido cerebral de pacientes raros com manifestações clínicas compatíveis com a encefalite por herpes simples (Cap. 414). Embora esses pacientes tenham um prognóstico muito melhor do que os pacientes com encefalite por herpes simples, eles devem receber aciclovir parenteral ou ganciclovir como para o herpes simples (Caps. 360 e 414). Outras complicações neurológicas incluem meningite asséptica (Cap. 412), cerebelite, mononeurite múltipla (Cap. 420), paralisia de Bell (Cap. 420), síndrome de Guillain-Barré (Cap. 420) e mielite transversa (Caps. 400 e 411). Essas complicações podem ser clinicamente dramáticas, mas são em geral autolimitadas e associadas com recuperação completa em 85% dos pacientes sem terapia antiviral específica.

Uma hepatomegalia leve pode ocorrer na mononucleose infecciosa aguda, e evidências bioquímicas de hepatite (Cap. 148) devem ser esperadas em praticamente todos os casos de infecção aguda. Complicações hepáticas mais graves são incomuns, e complicações renais, cardíacas, pulmonares e do músculo esquelético são raras.

Outras manifestações clínicas

Além da mononucleose infecciosa, o VEB também está associado a neoplasias e doenças linfoproliferativas, que são vistas mais frequentemente em pacientes com defeitos na imunidade celular, mas não são restritas a eles.

Doença Linfoproliferativa Pós-transplante

A proliferação dos linfócitos B determinada pelo VEB, quando não propriamente regulada devido a longos períodos de imunodeficiência por linfócitos T, pode resultar em uma expansão policlonal de células B que, de início, é similar à observada na mononucleose infecciosa aguda. Embora ocorra com maior frequência após o transplante de órgãos, principalmente naqueles pacientes imunossuprimidos pelo uso de agentes dirigidos aos linfócitos T, como os anticorpos anti-CD3 ou a ciclosporina, essa síndrome pode ser vista em outras condições que acarretam níveis ou períodos similares de

imunodeficiência, como na infecção pelo HIV-1. A doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT)[2] é vista com mais frequência quando o doador é soropositivo para VEB e o receptor é soronegativo, com imunossupressão mais intensa do transplante de células-tronco hematopoiéticas[3] (Cap. 178) em associação com a doença do enxerto-*versus*- hospedeiro, em pacientes submetidos a esplenectomia antes do transplante, e em pares paciente-doador com graus mais elevados de incompatibilidade de HLA. Esses tumores não são tão frequentes atualmente, numa era em que a imunossupressão associada ao enxerto é mais bem direcionada e menos intensa.

Os pacientes com DLPT apresentam-se muitas vezes com febre, adenopatias e esplenomegalia. Se a imunodeficiência persistir, há a passagem de um estágio policlonal, que pode ser revertido pela restauração da imunidade, para um estágio monoclonal ou oligoclonal que é progressivo, apesar da restauração da imunodeficiência celular.

O diagnóstico não costuma ser difícil em um ambiente clínico apropriado e pode ser realizado através de histopatologia. Os níveis plasmáticos de DNA de VEB elevados estão associados com risco superior de DLPT após transplante de células-tronco hematopoiéticas,[4] mas o seu valor preditivo não está tão bem estabelecido após transplante de um órgão sólido.

Há alguma evidência de que a DLPT possa ser menos frequente em pacientes que receberam aciclovir ou ganciclovir após o transplante, mas esses agentes são menos úteis após a síndrome se desenvolver. A conduta bem-sucedida depende da extensão na qual a condição da imunossupressão pode ser revertida antes da evolução do clone restrito. A terapia com anticorpos anti-CD20[5] com ou sem quimioterapia[6] é o tratamento de eleição para a DLPT (Cap. 185). Radioterapia também é utilizada em alguns pacientes.

Linfoma de Burkitt

O VEB foi inicialmente descrito em pacientes com linfoma de Burkitt africano (Cap. 185). O tumor é composto por células B pequenas, não clivadas, e a não ser que seja tratado de forma agressiva, é rapidamente fatal. Esse linfoma B agressivo com predileção pela cabeça e o pescoço é endêmico na África equatorial e está geograficamente associado à malária causada pelo *Plasmodium falciparum*. O DNA do VEB pode ser demonstrado em amostras de biópsias tumorais, e altos títulos de anticorpos contra antígenos estruturais do vírus são encontrados no plasma. Casos esporádicos de linfomas de células B abdominais com aparência histológica compatível com a do linfoma de Burkitt também são observados, mas apenas 25% deles estão associados ao VEB. Da mesma forma, o tumor é visto em pacientes infectados pelo HIV-1. Embora seja amplamente aceito que haja um papel etiológico do VEB no linfoma de Burkitt, a base molecular através da qual o VEB provoca a neoplasia ainda não foi completamente delineada.

O risco de linfoma de Burkitt associado ao HIV aumenta com o avançar da imunodeficiência, mas também pode ser observado em pacientes com contagens de CD4 relativamente preservadas. A terapia antirretroviral reduz, mas não elimina o risco de linfoma de Burkitt em pessoas infectadas com HIV-1. Apesar do comportamento clínico de alto grau do tumor, este deve ser tratado vigorosamente porque em geral é bastante sensível a uma combinação de quimioterapia com ou sem radioterapia (Cap. 185).

Linfoma de Hodgkin

O VEB também está associado a um subgrupo de linfomas de Hodgkin (Cap. 186), especialmente aqueles com os subtipos histológicos de depleção de linfócitos ou celularidade mista. O DNA e as proteínas de VEB são detectados nas células de Reed-Sternberg que são características do linfoma de Hodgkin. A terapia para o linfoma de Hodgkin associado ao VEB é dirigida à histologia e ao estágio do tumor (Cap. 186) e não é determinada pelo fato de este estar relacionado com o VEB.

Linfoma do Sistema Nervoso Central

O VEB está também associado ao linfoma do sistema nervoso central (SNC) (Cap. 185).[7] Esse tumor era mais frequentemente observado após transplantes antes da epidemia de AIDS, mas agora é a neoplasia no SNC mais comum em indivíduos infectados pelo HIV-1. O principal diagnóstico diferencial é a infecção pelo *T. gondii* (Cap. 349). Embora o diagnóstico histológico seja definitivo, abordagens neurodiagnósticas não invasivas, combinadas à demonstração do DNA do VEB no LCR por reações em cadeia da polimerase, podem muito bem embasar o diagnóstico de linfoma e afastar a suspeita de infecção por *T. gondii*. A radioterapia pode ser utilizada, mas seus efeitos são geralmente paliativos.

Carcinoma Nasofaríngeo

O VEB também tem sido associado apenas a certos casos de carcinoma nasofaríngeo (Cap. 190), um tumor raro nos países ocidentais, bem mais frequente no sul da China e entre a população Inuit do Alasca. Os casos associados ao VEB costumam ser histologicamente menos diferenciados do que outras formas esporádicas de carcinoma nasofaríngeo. O DNA do VEB pode ser observado no tecido tumoral, e altos títulos de anticorpos imunoglobulina A (IgA) e IgG direcionados ao capsídeo viral são encontrados no plasma. O prognóstico para esse tumor é ruim, embora possa ser tratado com radioterapia (Cap. 190).

Outras Neoplasias Associadas ao VEB

O VEB colabora com outro herpesvírus gama humano, o herpesvírus humano tipo 8, para causar linfoma em indivíduos infectados com o HIV-1. Esses tumores agressivos ocorrem em cavidades do corpo, tais como os espaços pleural, peritoneal e pericárdico. O DNA de VEB também pode ser encontrado em tumores faciais angiocêntricos da linha média, moderada a lentamente progressivos, de fenótipos de células T e NK; essa neoplasia se manifesta clinicamente como uma síndrome

conhecida previamente como granuloma letal da linha média (Cap. 185). O VEB também desempenha um papel fundamental na patogênese de um tumor de células B associado ao VEB angiocêntrico, que se manifesta clinicamente como uma granulomatose linfomatoide (Cap. 270).

Leucoplasia Pilosa Oral

Essa manifestação clínica da infecção por VEB é caracterizada por lesões em formato de placas onduladas ou pilosas que se estendem pelas porções laterais da língua (Cap. 425). A leucoplasia pilosa oral é mais comumente observada em pacientes com formas crônicas de imunodeficiência celular, especialmente naqueles infectados pelo HIV-1 e com contagens de células $CD4^+$ inferiores a 200/μL. É bastante confundida com a candidíase mucocutânea (Cap. 338), mas diferencia-se desta por se distribuir pela superfície lateral da língua e, ao contrário da candidíase, não envolve a mucosa bucal, o palato e a faringe, nem é prontamente removida pela raspagem superficial. Nas biópsias, verifica-se um padrão histológico característico, bem como a presença de antígenos e de DNA do VEB em células escamosas epiteliais. Embora as lesões possam ser incômodas do ponto de vista cosmético, não costumam ser dolorosas. Na leucoplasia pilosa oral associada ao HIV-1, as lesões se resolvem com o sucesso da quimioterapia antirretroviral. Se a imunossupressão não puder ser revertida, a leucoplasia pilosa oral costuma responder ao valaciclovir, valganciclovir ou foscarnet (Cap. 425).

Infecção Crônica Ativa pelo VEB

Alguns poucos pacientes, sem defeitos aparentes na imunidade celular, têm a infecção crônica pelo VEB associada à hepatite e/ou doença intersticial pulmonar persistente ou intermitente. Esses raros indivíduos com doença orgânica sistêmica genuína não devem ser confundidos com os portadores de síndrome da fadiga crônica ou fibromialgia reumática (Cap. 274), os quais não têm qualquer relação com o VEB.

Referência de Grau A

A1. Candy B, Hotopf M. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3: CD004402.

Referências Gerais

1. Lennon P, O'Neill JP, Fenton JE. Effect of metronidazole versus standard care on length of stay of patients admitted with severe infectious mononucleosis: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:O450–O452.
2. Green M, Michaels MG. Epstein-Barr virus infection and posttransplant lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant*. 2013;13(suppl 3):41–54.
3. Uhlin M, Wikell H, Sundin M, et al. Risk factors for Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2014;99:346–352.
4. Liu Q, Xuan L, Liu H, et al. Molecular monitoring and stepwise preemptive therapy for Epstein-Barr virus viremia after allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2013;88:550–555.
5. Styczynski J, Gil L, Tridello G, et al. Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein Barr virus-related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2013;57:794–802.
6. Zimmermann H, Trappe RU. EBV and posttransplantation lymphoproliferative disease: what to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:95–102.
7. Tselis AC. Epstein-Barr virus infections of the nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2014;123:285–305.

No Brasil

Não há muitas informações sobre a epidemiologia da infecção por vírus Epstein-barr (EBV) em nosso meio. Uma pesquisa realizada em duas localidades em Vitória, ES, mostrou elevada prevalência de anticorpos anti-EBV em crianças e adolescentes, e a maior prevalência foi associada a nível socioeconômico mais baixo. Outro estudo mostrou a variabilidade de associação entre linfoma de Burkitt e a infecção pregressa por EBV em nosso meio, sugerindo que as maiores taxas de associação estão relacionadas à infecção precoce por EBV em um contexto de baixo nível socioeconômico. Um estudo sobre as etiologias associadas a um surto de exantema que atingiu 1.248 indivíduos com menos de 40 anos, na região de Campinas, SP, entre 2003 e 2004, identificou que entre os 519 casos que tinham diagnóstico laboratorial 12,7% (66) eram associados ao EBV.

Bibliografia

Figueira-Silva CM, et al. Prevalence of Epstein-Barr virus antibodies in healthy children and adolescents in Vitória, state of Espírito Santo, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2004;37:409–412.

de Moraes JC, et al. VigiFex Group. Etiologies of rash and fever illnesses in Campinas. Brazil. *Journal of Infectious Diseases*. 2011;204(Suppl 2):S627–636.

Outros retrovírus diferentes do vírus da imunodeficiência humana

William A. Blattner

Definição

Existem atualmente quatro membros da família dos vírus linfotrópicosT humanos (HTLV): HTLV-1, descoberto em 1979; HTLV-2, descoberto em 1982; HTLV-3 e HTLV-4, descobertos em 2005. O HTLV-1 foi relacionado como a causa da leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) e de várias condições crônicas degenerativas, principalmente mielopatia/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) associada ao HTLV-1, ao passo que a doença associada ao HTLV-2 é rara e nenhuma associação com doença foi estabelecida com o HTLV-3 ou o HTLV-4.

Os Patógenos

Pertencentes aos táxons (ou grupos) de vírus de RNA de transcrição reversa, os vírus HTLV, juntamente com o vírus da leucemia bovina, são classificados na subfamília Retroviridae dentro do gênero Deltaretrovirus (anteriormente denominado *oncovírus*). As propriedades oncogênicas desses vírus e suas estruturas moleculares os distinguem dos retrovírus da imunodeficiência humana, HIV-1 e HIV-2 (Cap. 386), que são membros do gênero Lentivirus. Tanto os deltaretrovírus quanto os lentivírus são capazes de provocar uma prolongada infecção assintomática. *In vitro*, porém, o HIV-1 e o HIV-2 podem transformar as células T em linhagens celulares imortalizadas. Os HTLVs são vírus diploides de RNA de fita única que se replicam através de DNAc, um intermediário pró-viral, por transcriptase reversa, uma polimerase viral.

Epidemiologia

O HTLV-1 está amplamente disseminado pelo mundo e estima-se que entre 10 e 25 milhões de pessoas estejam infectadas por ele. A ATL maligna agressiva de células T desenvolve-se em 1% a 5% dos infectados, e as doenças inflamatórias crônicas, em especial a HAM/TSP, em outros 1% a 5% ao longo da vida dos indivíduos infectados.[1]Assim como ocorre com o HIV, a epidemiologia molecular sugere que os quatro principais subtipos de HTLV identificados em seres humanos se originaram da transmissão isolada entre espécies, de símios para humanos. A descoberta do HTLV-3 e do HTLV-4 foi feita em Camarões, onde vírus de primatas não humanos, estreitamente relacionados, levaram à sua descoberta em seres humanos que se expunham porque eram caçadores de animais selvagens. Relacionados com essa transmissão entre espécies, existem quatro subtipos geográficos principais de HTLV-1: o subtipo A universal, subtipo B central-africano, subtipo C australo-melanésio (aborígenes da Austrália, Papua-Nova Guiné e Melanésia) e subtipo D central-africano/pigmeu. Na África Central também podem-se encontrar alguns subtipos raros (E, F, G). Dentro do grupo cosmopolita existem quatro subgrupos: transcontinental, japonês, africano ocidental e norte-africano. O vírus da australo-melanésia difere em termos moleculares das linhagens japonesas e africanas em 5% a 10%, como resultado da evolução independente dos vírus nas populações por dezenas de milhares de anos. A estabilidade do HTLV-1, em comparação com a do HIV-1, reflete a observação de que o HTLV favorece a expansão viral por meio da proliferação de células que abrigam o DNA pró-viral, em vez da infecção de novas células por virions livres. Os subtipos de HTLV diferem filogeneticamente entre si por aproximadamente 30% a 40%.

O HTLV-1 não está presente de forma universal em todas as populações humanas, mas sim em agrupamentos geográficos: sul do Japão; Melanésia; Austrália (em povos aborígenes); África Ocidental e, devido ao tráfico de escravos que saía da África, do Caribe e dos Estados Unidos (em afro-americanos); Américas Central e do Sul; a região de Mashhad, no Irã. Nos Estados Unidos, a infecção por HTLV-1 costuma ser encontrada em pessoas que migraram dessas regiões. O HLTV-2 é encontrado nos nativos americanos nas Américas Central, do Norte e do Sul e na África Ocidental. A maior parte das infecções por HTLV-2 nos Estados Unidos e na Europa ocorre em usuários de drogas injetáveis, quando o vírus é transmitido por compartilhamento de agulhas e outras práticas relacionadas. HTLV-3 e HTLV-4 foram detectados originalmente a partir de Camarões, mas ainda não se sabe qual sua extensão na África Ocidental.

Vias de Transmissão

HTLV, assim como o HIV-1, é transmitido sexualmente, por via perinatal e por transfusão ou uso de drogas injetáveis (Tabela 378-1).

Tabela 378-1

Transmissão de htlv-1 e htlv-2

MODO DE TRANSMISSÃO	HTLV-1	HTLV-2
MÃE PARA FILHO		
Transplacentária	Sim	Não conhecido
Leite materno	Sim	Provável
SEXUAL		
Homem-mulher	Sim	Sim
Mulher-homem	Sim	Sim
Homem-homem	Sim	Não conhecido
PARENTERAL		
Transfusão sanguínea	Sim	Sim
Uso de drogas intravenosas	Sim	Sim
COFATORES		
Úlceras genitais	Sim	Não conhecido
Produtos de transfusão celular	Sim	Sim
Compartilhamento de "material"*	Sim	Sim
CARGA ELEVADA DE VÍRUS		
Mãe-filho	Sim	Não conhecido
Heterossexual	Sim	Não conhecido

* Instrumentos para injeção intravenosa, como agulhas.

Transmissão Sexual

A transmissão sexual do HTLV-1 de homens para mulheres e de mulheres para homens, como também de homens para homens, já foi documentada. A transmissão por HTLV-1 está relacionada com a célula e parece, pelo menos, uma ordem de grandeza menos infecciosa que o HIV-1. Infecções concomitantes com outras doenças sexualmente transmissíveis, particularmente as associadas a lesões genitais ulcerativas e inflamatórias, aumentam o risco de transmissão. No HTLV-1, alta carga viral é associada a elevada transmissão. Nas regiões endêmicas para o vírus, ocorre um aumento na soroprevalência do HTLV-1 que é caracteristicamente dependente da idade. Esse primeiro aumento torna-se evidente na adolescência; é mais acentuado nas mulheres que nos homens, e nelas continua após os 40 anos de idade, enquanto nos homens as taxas atingem um patamar por volta dos 40 anos de idade. Esse padrão reflete uma maior eficiência da transmissão de homem para mulher. No caso do HTLV-2, as taxas são iguais para ambos os sexos, o que sugere que possa haver diferenças entre os dois vírus em relação à cinética de transmissão.

Transmissão Perinatal

No HTLV-1, a transmissão pelo leite materno é mais eficaz que a transmissão *in utero* e a perinatal. Os principais fatores de risco que aumentam a eficiência da transmissão incluem carga pró-viral elevada e aumento da duração da amamentação (>6 meses). Em média, 20% dos lactentes em aleitamento natural, filhos de mães HTLV- 1-positivas, soroconvertem para o HTLV-1, em comparação à soroconversão de 1% a 2% dos lactentes amamentados artificialmente. Em relação a isso, o HTLV-1 difere significativamente do HIV-1; as transmissões perinatais e *in utero* são responsáveis por praticamente todas as transmissões do HIV-1 no Ocidente, enquanto o aleitamento materno corresponde a 15% a 20% das infecções de lactentes na África. Essa diferença pode refletir o fato de que os anticorpos maternos anti- HTLV-1, transmitidos através da placenta, parecem neutralizar esse vírus na fase perinatal, mas não o HIV-1, que é altamente mutável. O HTLV-2 pode ser detectado no leite materno e, tal como o HTLV-1, é responsável por várias infecções na infância.

Transfusão e Uso de Drogas Injetáveis

A transmissão parenteral, seja por transfusão, seja pelo uso de drogas injetáveis, é uma importante fonte de infecção pelo HTLV. Entre os doadores de sangue nos Estados Unidos, mais da metade das infecções por HTLV são causadas pelo HTLV-2. Entre os usuários de drogas, a maioria das infecções se deve ao HTLV-2, que é transmitido de forma mais eficiente por essa via que o HTLV-1.

Tanto o HTLV-1 quanto o HTLV-2 são transmitidos em associação com componentes celulares por meio de uma "sinapse virológica",[2] ao contrário do HIV-1, que é transmitido por células, plasma ou produtos de plasma. Aproximadamente 50% dos receptores de sangue HTLV-1/HTLV-2-positivo apresentam soroconversão, em comparação com o HIV-1, para o qual este porcentual é acima de 95%.

A única doença com associação documentada à transmissão transfusional do HTLV-1 ou HTLV-2 é a síndrome neurológica desmielinizante associada ao HTLV, HAM/TSP. A leucemia não foi associada à transfusão de sangue com HTLV. Entre os doadores de sangue norte-americanos, que são confirmados positivos para o HTLV (pouco menos da metade é HTLV-1-positivo e o restante HTLV-2-positivo), os principais fatores de risco são o uso de drogas por via intravenosa, ter nascido em uma área endêmica para o vírus, no Caribe ou no Japão, e contato sexual com uma pessoa com essas características.

A coinfecção do HTLV-1 com o HIV-1 parece aumentar a progressão para a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) através de mecanismos não explicados, possivelmente relacionados com os efeitos de proliferação celular do HTLV-1 nas células T infectadas pelo HIV-1. Essa relação não foi evidenciada para o HTLV-2. Outros modos de transmissão, envolvendo "contatos casuais", não são fonte de infecção. Os profissionais das áreas de saúde e de laboratório que sofrem acidentes com agulhas ou exposição de pele e de mucosas na ausência de barreiras de proteção apresentam pouco ou nenhum risco de infecção, mas devem ser monitorados.

Biopatologia

Virologia

Os vírus HTLV, que possuem RNA de fita única de genoma diploide, replicam-se através de um DNA intermediário que se integra no genoma da célula-alvo, o linfócito T, como um provírus, o que resulta em uma infecção que perdura por toda a vida. O HTLV-1 tem cerca de 100 nm de diâmetro e um envelope externo fino e eletrondenso, além de um núcleo aproximadamente esférico, também eletrondenso. O genoma total do provírus contém 9.032 nucleotídeos com duas sequências idênticas chamadas *repetições terminais longas* (LTRs, do inglês, long terminal repeats) nas extremidades 5′ e 3′ do genoma, que contêm elementos reguladores que controlam a expressão viral e a produção de virions. Os genes estruturais retrovirais (*gag* e *pol*) codificam para grandes sobreposições de poliproteínas que, mais tarde, são processadas em produtos peptídicos funcionais pela protease codificada pelo vírus e pelas proteases celulares. Os genes codificadores do vírus são: *gag* (antígeno grupo-específico), *pol* (polimerase/integrase/protease) e *env* (envelope). O vírus tem também uma série de genes reguladores (*tax* e *rex)*, além de vários produtos gênicos menores que regulam a infecção e a expressão viral. Um gene viral recentemente descoberto é o dos fatores de transcrição de zíper de leucina básica (*HBZ*), codificado pelo filamento negativo do provírus HTLV-1 e transcrito a partir de LTR da extremidade 3′. As proteínas Tax desempenham um importante papel no aumento da transcrição dos produtos gênicos virais e celulares que promovem a replicação do HTLV e a transformação dos linfócitos T humanos. Através da ligação ao LTR, a proteína Tax promove a ativação da transcrição do genoma viral, e através da ligação a proteínas reguladoras da via de sinalização NF-κB, promove a ativação celular e

a patogênese da doença. Através da ligação a potenciadores de regulação da célula e por meio da revogação de genes supressores-chave, o Tax inicia a imortalização das células T infectadas. No entanto, o gene *Tax* é passível de sofrer mutações genéticas e é expresso em apenas cerca de 60% dos casos de ATL. O Rex estabiliza o RNAm viral, que é essencial para a exportação do Gag/Pol completo e do RNAm de cadeia simples do Env desde o núcleo até o citoplasma. O *HBZ*, sendo o único gene viral expresso de forma consistente em todos os pacientes com ATL, parece ser essencial para a infecção persistente por HTLV-1.[3] O HBZ inibe a ativação mediada por Tax da transcrição dos genes virais através do LTR da extremidade 5′, que em última análise reprime a expressão de proteínas virais, promovendo simultaneamente a proliferação e a sobrevivência das células infectadas, independentemente da expressão da Tax. Existe um número estimado de 500 a 5.000 clones de HTLV em pessoas com infecção assintomática, com uma grande proporção de clones detectáveis durante anos de seguimento.[4]

Ciclo de Vida Viral

A fase inicial da infecção por HTLV envolve vários mecanismos: *sinapse viral*, contato de célula para célula; *vias celulares*, extensões membranares transitórias; *montagem viral extracelular*, ligação do vírus à membrana; e *transinfecção através de células dendríticas*, vírus capturado à superfície celular das células dendríticas. Após a infecção, o ciclo de vida viral envolve a fusão da membrana, seguido por transcrição reversa a partir de um molde de RNA de um provírus de DNA circular, que é transportado para o núcleo da célula e integrado no genoma do hospedeiro. Após a célula ser infectada, a expansão viral é conseguida principalmente através da proliferação de células contendo DNA proviral, em vez de por meio de ciclos repetidos de infecção célula a célula. Para a entrada do vírus, o HTLV-1 utiliza três moléculas distintas para a infecção de células $CD4^+$ativadas: proteoglicanas de sulfato de heparina, neuropilina-1 e transportador de glicose 1. O HTLV-2 utiliza a neuropilina-1 e o transportador de glicose 1 para a entrada nas células T $CD8^+$ ativadas. Depois da entrada do vírus na célula e seu desenvelopamento, o RNA viral é transcrito pela transcriptase reversa, uma polimerase de DNA dependente de RNA, que é associada ao RNA do núcleo da partícula viral, em um DNA de dupla-fita. Esse DNA viral de dupla-fita integra-se ao núcleo da célula hospedeira utilizando uma integrase codificada pelo vírus, o que resulta em uma infecção permanente da célula. Os elementos da LTR viral são essenciais para a integração e a regulação da expressão gênica viral, que é controlada principalmente por Tax e HBZ.

Patogênese da Leucemia de Células T do Adulto

O HTLV-1 está integralmente envolvido na patogênese da ATL através de um processo de múltiplos estágios, que inclui a integração clonal do vírus (às vezes incluindo sequências virais parciais das quais o gene *HBZ* sempre faz parte) em sequências gênicas celulares ativas. É interessante notar que o gene *HBZ* está sempre presente em ATL e a sua quantificação pode ser um marcador útil para a monitoração da resposta ao tratamento. O padrão clonal de integração indica que a ATL é derivada de uma única célula tumoral transformada, que se originou de uma infecção viral *antes* da transformação, e não após a interação com um vírus passageiro. A Tax é uma oncoproteína que interage com inúmeras proteínas celulares para reprogramar os processos celulares para alterar a transcrição, a regulação do ciclo da célula, a reparação do DNA e a apoptose, permitindo, assim, que as células com mutações carcinogênicas potenciais sobrevivam e escapem da morte celular. O HBZ também está emergindo como uma proteína ontogênica-chave envolvida na modulação de vias celulares relacionadas com o crescimento celular, resposta imune e diferenciação de células T.

Em alguns portadores saudáveis, desenvolvem-se proliferações policlonais e oligoclonais de células T, podendo, mais tarde, evoluir para alterações malignas ou desaparecer espontaneamente. As "células em flor" morfologicamente distintas (Fig. 378-1), que representam as células T com núcleos profundamente lobulados que lembram células leucêmicas ATL, são observadas em esfregaços de sangue periférico de portadores saudáveis. É detectado um aumento do seu número em pessoas com maiores cargas virais de HTLV.

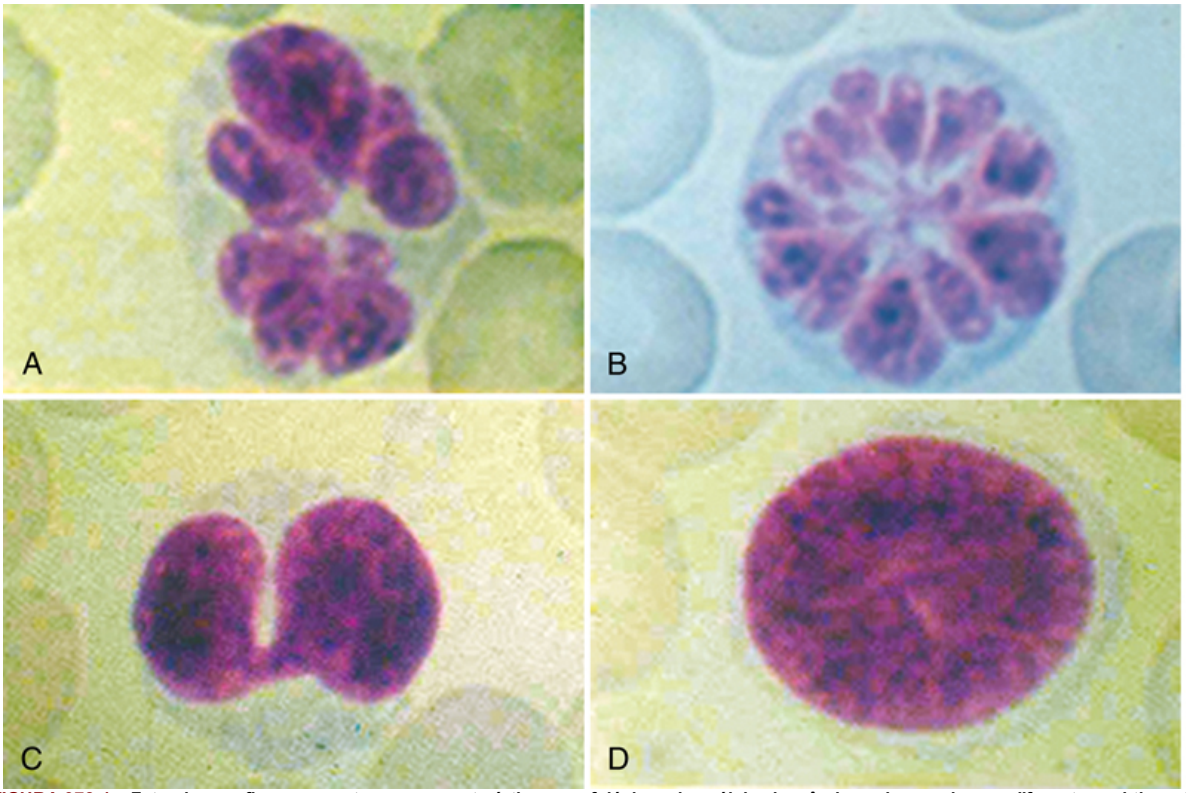

FIGURA 378-1 Fotomicrografias que mostram as características morfológicas das células leucêmicas observadas em diferentes subtipos de leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL).
A e **B**, Morfologia polilobulada do tipo aguda, com a "célula em flor" altamente característica mostrada em **B**. **C**, Célula clivada típica observada na ATL crônica. **D**, Morfologia típica de ATL indolente. (Cortesia de K. Yamaguchi e K. Takatsuki.)

Patogênese da Mielopatia e da Paraparesia Espástica

A superprodução viral, medida como altas cargas virais, parece resultar de respostas imunológicas inapropriadas do hospedeiro, caracterizadas por altíssimos níveis de linfócitos T citotóxicos. Alterações locais patológicas no tecido neuronal podem ser o resultado de danos imunomediados causados por respostas mal direcionadas para moléculas que mimetizam proteínas virais ou por dano local devido ao dano de tecidos neuronais induzido por citocinas, uma vez que as células de HTLV-1 se infiltram no espaço perivascular e nos neurônios do sistema nervoso central (SNC), particularmente a medula espinal.

Leucemia/linfoma de células t do adulto

Epidemiologia e biopatologia

A incidência cumulativa de leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) ao longo da vida, em pessoas infectadas com o HTLV-1, situa-se entre 2% e 6%; assim, cerca de 2.500 a 5.000 casos ocorrem, por ano, nos cerca de 10 a 25 milhões de indivíduos infectados em todo o mundo. O período de latência é de aproximadamente 20 a 30 anos após a infecção, com um risco ligeiramente superior entre homens infectados pelo HTLV. A taxa de incidência ajustada por idade de ATL nos Estados Unidos é de 0,05 caso para homens e de 0,03 para mulheres por 100.000 pessoas.[5] Em áreas onde o HTLV-1 é endêmico, como o sul do Japão e as ilhas do Caribe, a ATL é responsável por pelo menos metade das neoplasias malignas linfoides diagnosticadas em adultos. A ATL é pouco frequente em crianças, mas em uma série de casos pediátricos de ATL, quatro dos oito pacientes compartilhavam uma deleção homozigótica no *locus* do gene p16, e a exclusão de éxons 7 e 8 de p53 foi detectada em outra criança, sugerindo, assim, que uma predisposição genética interage com a infecção viral para acelerar a evolução da doença.

Manifestações clínicas

A doença mais comum causada pelo HTLV-1 é a ATL, um tipo de linfoma de linfócitos T ou células *natural killer*, segundo a nova classificação da Organização Mundial da Saúde (Tabela 378-2). A ATL é um linfoma de alto grau (Cap. 185), geralmente de morfologia grande, média ou pleomórfica (ou de morfologia combinada) e estágio clínico avançado.

Tabela 378-2

Doenças associadas ao htlv

DIAGNÓSTICO	NATUREZA DA SÍNDROME	FORÇA DE ASSOCIAÇÃO
DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV-1		
Leucemia/linfoma de células T do adulto	Doença linfoproliferativa agressiva maligna de linfócitos T maduros	Forte
Mielopatia e paraparesia espástica tropical associadas ao HTLV (HAM/TSP)	Síndrome desmielinizante progressiva crônica dos tratos motores longos da medula espinal	Forte
Polimiosite	Síndrome inflamatória degenerativa dos músculos esqueléticos	Provável
Miosite por corpos de inclusão esporádica	Doença muscular inflamatória recém-descoberta associada ao HTLV	Possível
Dermatite infecciosa	Eczema crônico generalizado em adultos e crianças; potencial para pré-leucemia e imunodeficiência	Forte
Uveíte	Infiltração inflamatória da úvea	Forte
Síndrome de Sjögren/ceratoconjuntivite seca	Perda da produção lacrimal e olhos secos, boca seca	Provável
Alveolite pulmonar linfocítica/alveolite fibrosante criptogênica	Infiltrado pulmonar envolvendo linfocitose T em pulmões de pacientes com HAM/TSP e uveíte por HTLV	Possível
Artrite associada ao HTLV	Poliatropatia das grandes articulações; fator reumatoide positivo, com infiltração da sinóvia por células positivas para o HTLV-1	Provável
Imunodeficiência	Associação subclínica (p. ex., redução da resposta à PPD) ou clínica (p. ex., associação à tuberculose clínica e resposta insatisfatória à terapêutica para estrongiloidíase sintomática)	Provável
Condições clínicas diversas	Relatos de casos de câncer de pulmão de pequenas células com integração de HTLV-1 monoclonal e câncer cervical invasivo	Indeterminado
DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV-2		
Mielopatia associada ao HTLV	Aumento do número de casos entre os doadores de sangue	Definida, mas rara

PPD = derivado proteico purificado.

A forma aguda da ATL, responsável por cerca de 55% dos casos, é caracterizada por um linfoma de células T maduras, agressivo, que se apresenta com uma contagem elevada de leucócitos, hipercalcemia e envolvimento cutâneo. A ATL tipo linfoma (cerca de 20% dos casos) compartilha todas as características de uma ATL aguda, exceto no envolvimento do sangue periférico. Outros casos lembram a leucemia T pró-linfocítica e são chamados de *ATL crônica* (cerca de 20% dos casos). Um subgrupo de pacientes com ATL crônica e com altos níveis séricos de lactato desidrogenase (LDH) e nitrogênio ureico sanguíneo (BUN, do inglês, *blood urea nitrogen*) e baixos níveis de albumina têm uma má resposta ao tratamento, e suas taxas de sobrevida são semelhantes às de pacientes com a forma mais agressiva aguda e tipos de linfoma de ATL. A ATL indolente (*smoldering*) (aproximadamente 5%) pode ser clinicamente similar à micose fungoide/síndrome de Sézary (Cap. 185), com envolvimento cutâneo manifestado como eritema, placas infiltrativas ou tumores (Fig. 378-2). Um longo pródromo de sinais (p. ex., eritemas cutâneos) e sintomas (p. ex., febre) é, às vezes, observado na ATL crônica e indolente antes da transformação em uma ATL aguda ou tipo linfoma, que é rapidamente fatal.

FIGURA 378-2 Envolvimento cutâneo no adulto com leucemia/linfoma de células T. (De Tomita H, Fumihide O, Kuwatsuka S, et al. Attenuation of an adult T-cell leukemia lesion after treatment of a concomitant simplex infection: a case study. *Virol J.* 2012;9:224. http://www.virologyj.com/content/9/1/224. Creative Commons Attribution License).

Diagnóstico

Deve-se considerar o diagnóstico em um adulto com linfoma de células T maduras e hipercalcemia ou envolvimento cutâneo (ou ambos), com células em flor características (Fig. 378-1), particularmente se o indivíduo pertence a um grupo de risco conhecido ou se é proveniente de região endêmica. O diagnóstico é estabelecido por pesquisa sorológica de anticorpos anti-HTLV-1. A reação em cadeia da polimerase (PCR) pode detectar a infecção e distinguir o tipo de vírus. A "célula em flor" citologicamente distinta, uma condição "*sine qua non*" de leucemia associada ao HTLV-1, é também observada em portadores aparentemente saudáveis. Em alguns casos com manifestações clínicas características, a pesquisa de anticorpos é negativa, mas a pesquisa de provírus é positiva em células sanguíneas e amostras de biópsia submetidas a PCR.

Tratamento

O tratamento baseia-se no tipo de ATL e na sua história natural, mas também é influenciado pela idade do paciente e pela presença de biomarcadores selecionados.

ATL crônica e indolente

A observação vigilante tem sido tradicionalmente recomendada para pacientes com ATL indolente e alguns pacientes com ATL crônica com um perfil de biomarcadores favorável (LDH, BUN e níveis de albumina normais), porque a terapia citoablativa aumenta o risco de infecções oportunistas letais. Alguns dados de

estudos observacionais sugerem, no entanto, que a sobrevida em 5 anos pode ser melhorada com o tratamento de ATL indolente e casos selecionados de ATL crônica com doses elevadas do agente antiviral zidovudina (800 a 1.000 mg/dia em dosagem repartida) em combinação com o interferon-α (6 a 9 milhões de unidades)[6] diariamente durante 30 a 60 dias, mas estudos controlados são necessários para definir a dose e posologia ideais.[7]

ATL aguda, tipo linfoma e crônica agressiva

Em um estudo randomizado, um esquema posológico de nove fármacos (vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona [VCAP]; doxorrubicina, ranimustina e prednisona [AMP]; e vindesina, etoposídeo, carboplatina e prednisona [VECP] [Cap. 185]) mostrou-se significativamente melhor do que o tratamento bissemanal com ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (CHOP) para induzir a remissão completa.[A1] O esquema de nove fármacos proporcionou melhorias não significativas na sobrevida livre de progressão em 1 ano (28% *versus* 16%), no tempo médio de sobrevivência (13 meses *versus* 11 meses), e na sobrevida global em 3 anos (24% *versus* 13%), mas foi associado a mais complicações hematológicas e infecciosas. Uma série retrospectiva de casos relatou uma sobrevida em longo prazo de 20% a 40% após transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (Cap. 178), mas com uma taxa de mortalidade relacionada com o tratamento significativa.[8] Pequenas séries de casos relataram algum benefício com zidovudina e interferon-α, com benefícios potencialmente adicionais com a adição de trifosfato de arsênio. Terapias mais recentes, tais como o anticorpo defucosilado, humanizado, anti-CCR4 (mogamulizumabe) e diftitox denileucina (interleucina-2 conjugada com a toxina da difteria), que têm como alvo o receptor de alta afinidade da interleucina-2 em células ATL, têm mostrado alguns resultados promissores, mas que requerem estudos mais aprofundados. Na ausência de dados definitivos de ensaios clínicos randomizados, uma abordagem razoável para pacientes com formas agressivas de ATL e fatores prognósticos favoráveis é o esquema VCAP-AMP-VECP isolado. Para pacientes com um perfil de prognóstico desfavorável (trombocitopenia, eosinofilia, envolvimento da medula óssea, níveis elevados de LDH, nível sérico elevado de interleucina-5, expressão do receptor de quimiocina CC 4, proteína relacionada com a resistência pulmonar, mutação p53 ou deleção p16), no entanto, a quimioterapia com VCAP-AMP-VECP seguida de transplante alogênico é recomendada.

Prognóstico

A ATL indolente tem um prognóstico relativamente favorável, com uma taxa de sobrevida em 5 anos de 70%. Para o subtipo crônico, a sobrevida em 5 anos é de apenas 20%, mesmo incluindo o subconjunto mais favorável dos pacientes com níveis de LDH, BUN e albumina normais. Para as formas agressivas de ATL, aguda e tipo linfoma, a sobrevida livre de doença média é de 0,6 ano, com uma sobrevida global de 0,8 ano com alta mortalidade associada ao rápido crescimento do tumor, complicações infecciosas e complicações metabólicas, especialmente hipercalcemia. Os fatores prognósticos negativos significativos também incluem mau estado de desempenho no momento do diagnóstico, idade avançada, estágio avançado e níveis séricos de LDH elevados. A morte geralmente resulta de um rápido crescimento de células tumorais, hipercalcemia, sepse bacteriana e complicações infecciosas por agentes oportunistas e outros.

Mielopatia e paraparesia espástica tropical associadas ao HTLV

Epidemiologia e biopatologia

O HTLV-1 causa uma síndrome neurológica inflamatória conhecida como HAM/TSP.[9] A incidência da doença durante a vida dos indivíduos infectados é de cerca de metade daquela observada na ATL, afetando aproximadamente 1% a 2% dos portadores. A HAM/TSP é duas vezes mais frequente em mulheres do que em homens. A maior parte dos casos em adultos ocorre dos 30 aos 50 anos de idade, embora casos já tenham ocorrido em crianças com menos de 3 anos de idade. Esses padrões sugerem que o período de latência da HAM/TSP é menor do que o observado na ATL e que a exposição ao vírus, seja na infância ou na vida adulta, pode desencadear a doença. Mais de uma dúzia de casos de HAM/TSP associados ao HTLV-2 foram relatados, mas a ocorrência é rara em comparação com portadores de HTLV-1.

A patogênese resulta do tráfico de células infectadas T nas áreas perivasculares e no parênquima da medula espinal, onde provocam astrocitose. A inflamação permanente das substâncias branca e cinzenta da coluna vertebral resulta em uma desmielinização progressiva e preferencial e em degeneração das colunas laterais e posteriores, seguidas, ao longo do tempo, da perda de mielina e axônios nas colunas anteriores.

Manifestações clínicas

Os sintomas incluem marcha rígida, espasticidade, fraqueza dos membros inferiores, dores nas costas, incontinência urinária e impotência, e (raramente) ataxia. O sintoma inicial é o andar rígido, que evolui (geralmente de forma lenta) para espasticidade e fraqueza cada vez mais intensas, havendo, mais tarde, o desenvolvimento de incontinência e impotência. Diferentemente da esclerose múltipla clássica (Cap. 411), a HAM/TSP é caracterizada por um curso geralmente lento e progressivo, sem oscilação dos sintomas e com desmielinização de neurônios motores longos, mas não do SNC. Porém, alguns casos têm progressão aguda, principalmente aqueles associados à transfusão de sangue contaminado pelo HTLV-1. Não é raro que outras manifestações de doença "autoimune" associada ao HTLV-1 coincidam com a síndrome neurológica.

Diagnóstico

O diagnóstico é suspeitado em pacientes com distúrbio do SNC não explicado e perda das funções do trato piramidal e é confirmado pela testagem sérica de anticorpos anti-HTLV-1. As bandas de imunoglobulina oligoclonais no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com HAM/TSP reagem a antígenos HTLV-1, e a razão LCR para soro de anticorpos antiHTLV-1 é maior que 1. A quantificação por PCR do provírus HTLV-1 associado à célula no LCR também é diagnóstica. As lesões medulares muitas vezes parecem hiperintensas na imagem de ressonância magnética ponderada em T2.

Tratamento

Os corticosteroides (p. ex., metilprednisolona intravenosa 1,5 g durante 3 dias consecutivos na primeira semana, 2 dias consecutivos na segunda semana, 1 dia na terceira semana e, depois, mensalmente durante 6 meses; uma alternativa é a prednisona por via oral, 1 mg/kg/dia com redução gradual das doses por 2 a 4 meses) diminuem os sintomas em aproximadamente 40% dos casos, especialmente no início da doença ou em pacientes que estão progredindo rapidamente. Os estudos para avaliar medicamentos antivirais, como a lamivudina e a zidovudina, foram inconclusivos. O interferon-α (3 MU três vezes por semana) pode melhorar os sintomas neurológicos. A pentoxifilina (400 a 1.200 mg/dia) reduz os níveis do fator de necrose tumoral-α e de interferon-γ e tem melhorado a deficiência motora, especialmente espasticidade, em ensaios não controlados. A ciclofosfamida também auxilia alguns pacientes. A espasticidade pode ser tratada com tizanidina (de 2 a 12 mg/dia) e injeção de toxina botulínica (100 a 400 UI a cada 4 a 6 meses). A incontinência urinária é tratada com oxibutinina (de 5 a 30 mg diariamente), imipramina (de 10 a 75 mg/dia) ou mesilato de doxazosina (1 a 6 mg/dia); a retenção urinária é tratada com betanecol (10 a 50 mg/dia). O tratamento com danazol (100 a 400 mg/dia, divididos em duas doses) resulta em melhora da incontinência urinária e fecal, mas não dos *deficits* neurológicos de base. Os ensaios clínicos estão em andamento com Hu-Mik-(Beta)1, um anticorpo geneticamente modificado que bloqueia a ação da interleucina-15 com o objetivo de enfrequecer a resposta autoimune que resulta na HAM/TSP.

Prognóstico

O prognóstico da HAM/TSP é ruim, com progressão inexorável da deterioração neurológica.

Outras doenças associadas ao HTLV

A HAM/TSP é o protótipo de uma série de síndromes imunomediadas caracterizadas por alta carga viral, ativação imunológica e mecanismos patogênicos indiretos produzidos por alterações na função imune induzidas pelo vírus. Os exemplos incluem polimiosite do músculo esquelético, miosite por corpos de inclusão esporádica, uveíte (de 30% a 40% dos casos em áreas endêmicas para HTLV), artropatia das grandes articulações, alveolite linfocitária pulmonar/alveolite fibrosante criptogênica, síndrome de Sjögren/ceratoconjuntivite seca, e dermatite infecciosa, que é uma síndrome pediátrica caracterizada pela incapacidade de eliminar infecções saprófitas da pele (Tabela 378-2). Os portadores de HTLV-1 apresentam também taxas elevadas de câncer do colo do útero invasivo, tuberculose, infestações parasitárias (p. ex.,

estrongiloidíase), escabiose e eczema generalizado refratário associado a dermatite infecciosa. Um estudo prospectivo com usuários de drogas infectados com HTLV-2 mostrou um excesso de mortes relacionadas com asma e maior frequência de infecções cutâneas e em tecidos moles.

Prevenção

Geralmente, os pacientes procuram ajuda médica quando confrontados com um resultado positivo para HTLV, com base na triagem de bancos de sangue.[10] É necessário confirmar com o *Western blot* (imunodetecção de proteínas) ou PCR. Deve ser enfatizado aos pacientes confirmados como positivos para o HTLV, que complicações relacionadas com infecção pelo HTLV-I são raras e que dificilmente o HTLV-2 é responsável por doenças clínicas. Em segundo lugar, deve ser enfatizado que os vírus não são facilmente transmissíveis. Em terceiro, o paciente deve receber um aconselhamento claro acerca da distinção entre os vírus HTLV e HIV, pois o grande medo que os pacientes apresentam é saber se são portadores do "vírus da AIDS". Outras diretrizes para a prevenção incluem o seguinte:

- O sangue oriundo de doações deve passar por um rastreamento antes da transfusão e os doadores positivos devem ser excluídos da doação.
- As mães positivas para o HTLV-1/HTLV-2 devem ser desencorajadas a amamentar, para prevenção da transmissão de mãe para filho (exceto em situações específicas, como nos trópicos, onde a doença diarreica em lactentes não amamentados apresenta um grande risco de morbidade e mortalidade).
- Os preservativos devem ser usados por casais sorodiscordantes, mas, considerando-se a frequência relativamente baixa de transmissão sexual em cada contato sexual, os casais que desejam engravidar podem fazer coincidir as relações sexuais desprotegidas com os períodos de fertilidade máxima. Essas decisões, no entanto, requerem uma discussão cuidadosa entre médico e paciente.

A profilaxia pós-exposição com zidovudina não é recomendada, já que sua eficácia profilática na infecção por HTLV não foi estabelecida. As vacinas contendo vírus inteiros e antígenos recombinantes do envelope do HTLV-1 mostraram-se efetivas em prevenir a infecção pelo HTLV-1 em macacos e em um modelo de coelho. Todavia, é pouco provável que seja desenvolvida algum dia uma vacina para seres humanos, tendo em vista a baixa incidência da doença.

Referência de Grau A

A1. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol*. 2007;25:5458–5464.

Referências Gerais

1. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol*. 2012;3:388.
2. Pique C, Jones KS. Pathways of cell-cell transmission of HTLV-1. *Front Microbiol*. 2012;3:378.
3. Cook LB, Elemans M, Rowan AG, et al. HTLV-1: persistence and pathogenesis. *Virology*. 2013;435:131–140.
4. Gillet NA, Malani N, Melamed A, et al. The host genomic environment of the provirus determines the abundance of HTLV-1–infected T-cell clones. *Blood*. 2011;117:3113–3122.
5. Iwanaga M, Watanabe T, Yamaguchi K. Adult T-cell leukemia: a review of epidemiological evidence. *Front Microbiol*. 2012;3:322.
6. Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, et al. Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol*. 2010;28:4177–4183.
7. Tsukasaki K, Tobinai K. Clinical trials and treatment of ATL. *Leuk Res Treatment*. 2012;2012:101754.
8. Kawada H, Yoshimitsu M, Nakamura D, et al. A retrospective analysis of treatment outcomes in adult T Cell leukemia/lymphoma patients with aggressive disease treated with or without allogeneic stem cell transplantation: A single-center experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:696–700.
9. McKendall RR. Neurologic disease due to HTLV-1 infection. *Handb Clin Neurol*. 2014;123:507–530.
10. Chang YB, Kaidarova Z, Hindes D, et al. Seroprevalence and demographic determinants of human T-lymphotropic virus type 1 and 2 infections among first-time blood donors—United States, 2000-2009. *J Infect Dis*. 2014;209:523–531.

No Brasil

No Brasil a infecção pelo HTLV-1 segue o padrão mundial de características epidemiológicas: a soropositividade aumenta com a idade, apresentando-se maior em indivíduos com comportamento de risco para adquirir doenças sexualmente transmissíveis, em pacientes politransfundidos e em usuários de drogas endovenosas. No Brasil o HTLV-1 encontra-se presente em todas as regiões, com menor prevalência nos extremos norte e sul e maior no sudeste e no estado da Bahia. A soroprevalência média encontrada entre doadores aptos à doação é cerca de 20 a 100 vezes maior do que aquela relatada para os Estados Unidos e Europa.

No Brasil um estudo utilizando metodologia única de coleta, transporte e testes de 5.842 amostras para o HTLV-1/2 detectou a seguinte soropositividade nas capitais: Manaus, 0,08%; Recife, 0,33%; Salvador, 1,35%; Rio de Janeiro, 0,33%; e Florianópolis 0,08%, sendo a prevalência média brasileira de 0,41%. Em São Paulo, entre 351.639 doadores aptos à doação, 0,30% foram positivos para o HTLV-1/2. Em Minas Gerais a soroprevalência para o HTLV-1/2 foi de 0,32% dentre 1.877 doadores considerados aptos à doação.

Bibliografia

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, AIDS e hepatites virais. Guia de manejo clínico da infecção por HTLV. Brasília, 2013.

Enterovírus

José R. Romero

Definição

Os enterovírus pertencem ao gênero Enterovírus na família Picornaviridae. Com o advento da virologia molecular, mais de 100 cepas reconhecidas são classificadas com base na análise filogenética da sequência de ácido nucleico de VP1, a principal proteína do capsídeo do enterovírus (Tabela 379-1).

Tabela 379-1

Classificação dos enterovírus

ESPÉCIES	SORÓTIPOS
Enterovírus A	CV- A2-A8, A10, A12, A14, A16
	EV- A71, A76, A90, A91, A92, A114, A119, A120
Enterovírus B	CV- A9
	CV- B1-B6
	E- 1-7, 9, 11-21, 24-27, 29-33
	EV- B69, B73-B75, B77, B78, B79-B88, B93, B97, B98, B100, B101, B106, B107, B110, B111
Enterovírus C	PV- 1-3
	CV- A1, A11, A13, A17, A19-A22, A24
	EV- C95, C96, C99, C102, C104, C105, C109, C113, C116-C118
Enterovírus D	EV- D68, D70, D94, D111

Os Patógenos

Enterovírus são vírus icosaédricos pequenos (30 nm de diâmetro), não encapsulados. O capsídeo viral é formado por quatro proteínas virais (VP1 a VP4). Os enterovírus possuem um genoma de RNA de cadeia única de sentido positivo com cerca de 7,4 quilobases. A extremidade 5′ do genoma é ligada covalentemente a uma proteína pequena, VPg. O genoma é organizado em uma região longa (cerca de 740 nucleotídeos) 5′ não traduzida que precede uma única moldura de leitura aberta contínua medindo cerca de 6,63 quilobases. A moldura de leitura aberta, a qual é seguida por uma região não traduzida curta 3′ e por uma cauda poliadenilato terminal, origina uma única poliproteína grande que é modificada pós-tradução para produzir quatro proteínas do capsídeo, sete proteínas não estruturais e vários intermediários proteicos funcionais. As regiões não traduzidas 5′ e 3′ de VPg participam na replicação do genoma viral. A região não traduzida 5′ do enterovírus é essencial para a translação e contém determinantes da neurovirulência nos poliovírus.

Epidemiologia

Em todo o mundo, cerca de um bilhão ou mais de infecções por enterovírus ocorrem anualmente. Nos Estados Unidos, cerca de 30 a 50 milhões de infecções anuais resultam em aproximadamente 10 a 15 milhões de casos sintomáticos, com coxsackievírus B1, ecovírus 6, ecovírus 9, ecovírus 18 e coxsackievírus A9 responsáveis por mais de 50% dessas infecções enterovirais.[1]

Os seres humanos são o único reservatório conhecido dos enterovírus. Infecções por enterovírus são sazonais e a maioria das infecções ocorre durante o verão e início do outono em regiões temperadas. Por exemplo, mais de 80% das infecções ocorrem nos Estados Unidos entre junho a outubro. No entanto, os surtos de inverno destacam a sua ocorrência pansazonal. Em regiões tropicais e subtropicais, as infecções continuam durante todo o ano, com um aumento da incidência durante a estação chuvosa.

Globalmente, os sorótipos dominantes de enterovírus que circulam podem variar anualmente por região geográfica. Nos Estados Unidos, 15 sorótipos são responsáveis por cerca de 90% de todos os isolados relatados (Tabela 379-2).

Tabela 379-2

Os 14 sorótipos de enterovírus mais frequentemente relatados pelos laboratórios nacionais de vigilância de enterovírus ao cdc, 2006-2008

SORÓTIPO DE ENTEROVÍRUS	PORCENTAGEM
Coxsackievírus B1	16,5
Ecovírus 6	10,7
Ecovírus 9	10,7
Ecovírus 18	8,8
Coxsackievírus A9	7,5
Coxsackievírus B4	6,7
Ecovírus 11	5,8
Coxsackievírus B3	5,4
Ecovírus 30	4,5
Coxsackievírus B5	4,4
Coxsackievírus B2	3,4
Ecovírus 25	1,8
Ecovírus 7	1,7
Coxsackievírus A16	1,7
Total	89,6

De Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nonpolio enterovirus and human parechovirus surveillance—United States, 2006-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:1577-1580.

Mais de 80% das infecções ocorrem em indivíduos menores de 20 anos, com maior incidência em lactentes e crianças até 4 anos de idade e mais jovens. Quase 45% de todas as infecções ocorrem em crianças menores de 1 ano. Entre os membros da família de crianças infectadas, evidência clínica ou sorológica de infecção secundária pode ser vista em mais de 50% dos indivíduos suscetíveis. A preponderância do sexo masculino é observada em pessoas com idade inferior a 20 anos (razão de sexo masculino para feminino de 1,4:1), mas não em indivíduos mais velhos.

Surtos localizados de enterovírus foram relatados em unidades neonatais, berçários, creches, escolas, acampamentos e equipes esportivas. Surtos em toda a comunidade são comuns. Surtos regionais extensos de EV-A71 ocorreram na região da Ásia-Pacífico. Pandemias ocasionais, tais como conjuntivite hemorrágica aguda causada pelo EV-D70 e CV-A24, também ocorreram.

Programas de vacinação antipólio eficazes erradicaram o poliovírus selvagem sorótipo 2 em todo o mundo e também erradicaram os sorótipos 1 e 3 de quase todos os países, exceto do Afeganistão, Paquistão e Nigéria, onde infelizmente permanecem endêmicos.[2] Como resultado, os surtos de poliovírus esporádicos continuam ocorrendo na África, Ásia Ocidental, China[3] e na Síria devastada pela guerra,[4] a partir de reservatórios locais ou infecções importadas. O uso de vacinas de poliovírus atenuadas vivas conduziu ao problema dos poliovírus derivados da vacina (VDPVs, do inglês, *vaccine-derived polioviruses*) como resultado da excreção das cepas da vacina neurorrevertante (Sabin) de indivíduos que têm imunodeficiências humorais primárias, mas não humorais secundárias ou outras imunodeficiências, ou como resultado de recombinação natural entre as cepas Sabin e membros das espécies enterovírus C.[5] VDPVs que podem circular no ambiente com evidência de transmissão de pessoa para pessoa foram denominados derivados da vacina poliovírus circulantes (cVDPVs). Um terceiro grupo de VDPVs, designado VDPVs ambíguos, são isolados clínicos de indivíduos sem imunodeficiência conhecida ou isolados de esgoto cuja fonte final é desconhecida. De modo semelhante ao vírus selvagem, cVDPVs podem causar paralisia flácida aguda em indivíduos não imunizados ou incompletamente imunizados e têm causado vários surtos em todo o mundo.

Biopatologia

Os poliovírus e a maioria dos enterovírus não pólio são transmitidos através de uma via fecal-oral. As exceções notáveis incluem CV-A21 e EV-D68, que são disseminados por via respiratória, e EV-D70, que pode se espalhar por fômites contaminados ou secreções oculares e respiratórias. As evidências também suportam a transmissão transplacentária dos enterovírus.

Ingestão de enterovírus resulta em infecção de células da faringe e, porque o vírus é resistente aos ácidos, do trato gastrointestinal inferior. Replicação viral inicial, que se acredita ocorrer nos tecidos da mucosa do trato intestinal e nasofaringe (i.e., amígdalas e placas de Peyer), leva a disseminação aos gânglios linfáticos cervicais e mesentéricos profundos. Além disso, a replicação nesses locais resulta em uma menor viremia com disseminação para múltiplos órgãos, incluindo fígado, pulmões, coração e sistema nervoso central (SNC). A replicação viral nesses locais provoca muitas manifestações clínicas da infecção e é seguida por uma grande viremia que pode infectar o SNC se este foi poupado durante a viremia inicial. O vírus é eliminado por anticorpos neutralizantes tipo-específicos, dirigidos para as proteínas do capsídeo por volta do dia 7 a 10 após a infecção. Os anticorpos IgA aparecem nos tratos respiratório e gastrointestinal 2 a 4 semanas após a infecção.

A resposta imune humoral do hospedeiro é fundamental na prevenção e erradicação de infecções por enterovírus. Imunodeficiências congênitas ou adquiridas de células B podem resultar em infecção crônica ou prolongada. A evidência experimental sugere que os interferons são importantes na limitação da propagação do vírus da poliomielite, uma vez ocorrida infecção. Células *natural killer* e células T gama ou delta podem desempenhar um papel na regulação da resposta de células T do hospedeiro.

Os achados histopatológicos em pacientes que morreram de poliomielite revelam necrose neuronal em associação com infiltrados mononucleares e polimorfonucleares de distribuição inicialmente perivascular, mas que são posteriormente encontrados de forma difusa na substância cinzenta dos cornos anteriores da medula espinal, formação reticular do rombencéfalo, núcleos vestibulares e os núcleos tectais do cerebelo. Nas infecções do SNC por enterovírus não pólio em hospedeiros imunocompetentes, achados incluem edema das meninges e parênquima cerebral, com infiltração linfocítica perivascular microscópica, aumento do número de oligodendrócitos e áreas focais de necrose e hemorragia. Em casos de miocardite a enterovírus (Cap. 60), uma inflamação de células mononucleares está associada a necrose miocárdica generalizada seguida por fibrose, que pode ser focal mas resulta em danos no miocárdio.

Manifestações clínicas

O período de incubação para infecções com enterovírus é geralmente de 3 a 6 dias, com um intervalo de 2 dias a 2 semanas. Dependendo do sorótipo e da idade do paciente, até 90% dos indivíduos infectados podem ter infecções subclínicas. Os enterovírus são responsáveis por uma grande variedade de quadros clínicos que afetam quase todos os sistemas de órgãos, e não há um sorótipo de enterovírus que esteja unicamente associado a uma única doença ou síndrome clínica (Tabela 379-3).

Tabela 379-3

Manifestações clínicas das infecções por enterovírus não polio*

SÍNDROME CLÍNICA	COXSACKIEVÍRUS GRUPO A†	COXSACKIEVÍRUS GRUPO B	ECOVÍRUS	ENTEROVÍRUS
Infecção assintomática	Todos os sorótipos	Todos os sorótipos	Todos os sorótipos	Todos os sorótipos
Síndrome febril indiferenciada ("gripe de verão") com ou sem sintomas respiratórios	Todos os sorótipos	Todos os sorótipos	Todos os sorótipos	68, 70, 71
Meningite asséptica (frequentemente associada a exantema)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 16, 17, 18, 22, 24	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,12, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 30, 31, 33	70, 71
Encefalite	2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 16	1, 2, 3, 4, 5	2, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 17, 18, 19, 25, 30, 33	70, 71
Paralisia flácida aguda (tipo poliomielite)	4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 16, 21, 24	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 16, 17, 18, 19, 30	68, 70, 71
Miopericardite	1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 14, 16	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 14, 16, 17, 19, 25, 30	
Pleurodinia	1, 2, 4, 6, 9, 10, 16	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 16, 19, 25, 30	
Herpangina	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 16, 22	1, 2, 3, 4, 5	6, 9, 11, 16, 17, [22], 25	71
Doença de mão-pé-boca	4, 5, 6, 7, 9, 10, 16	2, 5	7	71
Exantemas	2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 16	1, 2, 3, 4, 5	2, 4, 5, 6, 9, 11, 16, 18, 25	71
Resfriado comum	2, 10, 21, 24	1, 2, 3, 4, 5	2, 4, 8, 9, 11, 20, 25	
Infecção do trato respiratório inferior (bronquiolite, pneumonia)	7, 9, 16	1, 2, 3, 4, 5	4, 8, 9, 11, 12, 14, 19, 20, 21, 25, 30	68, 71, 104
Conjuntivite hemorrágica aguda§	24			70
Doença generalizada do recém-nascido	3, 9, 16	1, 2, 3, 4, 5	3, 4, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 30	

De Modlin JR. Enterovirus. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008, com pequenas alterações.

* Vários sorótipos de enterovírus foram implicados na maioria dessas síndromes, pelo menos de forma esporádica. Os sorótipos listados são aqueles que foram clara ou frequentemente implicados. Sorótipos com uma forte associação estão sublinhados.

† Como a detecção de muitos dos coxsackievírus do grupo A originalmente requeria inoculação em ratos lactentes, eles são provavelmente pouco reportados como causa de doença.

§ Conjuntivite sem hemorragia é frequentemente observada em associação a outras manifestações de pacientes infectados com muitos coxsackievírus dos grupos A e B e ecovírus, especialmente coxsackievírus A9, A16 e B1 a B5 e ecovírus 2, 7, 9, 11, 16 e 30.

A síndrome enteroviral mais frequente, vista em cerca de 50% a 80% dos casos, é uma doença febril inespecífica, que ocorre mais comumente em recém-nascidos, crianças e crianças pequenas. O início da doença é abrupto, com febre, falta de apetite, letargia, irritabilidade, vômitos, diarreia e sintomas do trato respiratório superior. Achados físicos são mínimos e consistem em hiperemias faríngea e conjuntival leves e linfadenopatia. Exantemas podem estar presentes em cerca de 25% dos casos.

Diagnóstico

As técnicas de amplificação do ácido nucleico (p. ex., reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa [RT-PCR] e amplificação baseada em sequência de ácido nucleico) são os métodos preferidos para a detecção e a identificação de todos os enterovírus. Vários estudos documentaram que as técnicas de amplificação de ácidos nucleicos são mais sensíveis e rápidas do que a cultura de células para a detecção de enterovírus em líquido cefalorraquidiano (LCR). RT-PCR pode detectar enterovírus no LCR, sangue, tecidos, fezes e outros fluidos corporais em horas, e os resultados podem reduzir hospitalizações, diminuir a utilização de antibióticos e reduzir os custos de cuidados de saúde.

O teste sorológico é de uso limitado, embora uma alteração de quatro vezes o título de anticorpos a um determinado sorótipo de enterovírus no soro agudo e convalescente emparelhado possa estabelecer o diagnóstico. Cultura de células não é recomendada devido a sensibilidade limitada, positividade prolongada mesmo após a síndrome clínica relacionada poder ter sido resolvida, e os vários dias necessários para a detecção viral.

Tratamento e Prognóstico

Infecções por enterovírus febris inespecíficas geralmente desaparecem em menos de 5 dias sem sequelas. Devido à preocupação com a possibilidade de uma infecção bacteriana oculta, no entanto, um número significativo de jovens lactentes e crianças é hospitalizado para avaliação e terapia empírica. Após a infecção, o vírus pode ser excretado pela nasofaringe durante 2 a 6 semanas e nas fezes durante vários meses.

Síndromes clínicas específicas

Infecções do Sistema Nervoso Central

Paralisia flácida aguda

Manifestações clínicas e diagnóstico

Durante as epidemias de poliovírus, 90% a 95% das infecções são subclínicas. Em outros 4% a 8% dos pacientes, a infecção resulta em febre, fadiga, dores de cabeça, anorexia, mialgia e dores de garganta, que se resolvem em 2 a 3 dias. Poliomielite paralítica se desenvolve em menos de 1% a 2% dos indivíduos infectados.

Casos esporádicos de paralisia flácida aguda também podem ser vistos com outros enterovírus, especialmente coxsackievírus CV-A7 e enterovírus EV-A71 e às vezes EV-D68. Com exceção do EV-A71, a paralisia associada a enterovírus não pólio tende a ser mais suave e a febre está ausente no momento do início da paralisia.[6] As extremidades superiores e face são mais comumente envolvidas. As vias sensitivas permanecem intactas.

LCR pode revelar uma pleocitose linfocítica branda (<100 células/μL) em associação com leve aumento das concentrações normais das proteínas e da glicose. Técnicas de neuroimagem geralmente não são úteis, mas um aumento de sinal pode ser visto em imagens de ressonância magnética ponderadas em T2 nas regiões do corno anterior da medula espinal em pacientes cuja paralisia flácida aguda é causada por poliovírus e enterovírus não pólio.

Tratamento e Prognóstico

Não existe nenhum tratamento específico. Os esforços devem-se concentrar na vigilância para o desenvolvimento de insuficiência respiratória ou comprometimento das vias respiratórias, bem como no controle da dor associada aos espasmos musculares.

A mortalidade associada à poliomielite espinal é de cerca de 5%. As taxas de mortalidade por enterovírus não pólio associados à paralisia flácida aguda de enterovírus não são conhecidas. Antes dos métodos modernos de suporte respiratório e cardiovascular, taxas de mortalidade superiores a 50% eram comuns em pacientes com poliomielite bulbar ou medular. O resultado final da paralisia é altamente variável, indo de resolução completa até persistência ao longo da vida. Os maiores ganhos na recuperação da força ocorrem durante os primeiros 6 meses de convalescença. Membros paralisados tornam-se atróficos, levando a deformidades esqueléticas. Pacientes com enterovírus não pólio em geral têm uma recuperação mais rápida e menos atrofia do que aqueles com a poliomielite clássica.

A síndrome de atrofia muscular pós-poliomielite, que pode ser vista em 25% a 85% dos indivíduos de 2 a 3 décadas após a recuperação da doença paralítica, é caracterizada pelo desenvolvimento gradual de fraqueza, dor e atrofia. Possíveis mecanismos incluem envelhecimento e abandono neuronal das conexões neuromusculares comprometidas[7] ou, menos provavelmente, reativação/infecção do poliovírus em curso.

Meningite

Os enterovírus, especialmente ecovírus e coxsackievírus do grupo B, são a causa dominante de meningite viral (Cap. 412) em todas as idades.[8]

Manifestações clínicas e diagnóstico

O quadro clínico varia com a idade. Os sintomas predominantes de meningite em recém-nascidos são febre inespecífica, irritabilidade, letargia e recusa alimentar, muitas vezes com uma fontanela tensa e erupção cutânea generalizada. Em recém-nascidos com meningoencefalite, achados clínicos podem consistir em febre, letargia, convulsões, fontanela tensa e alterações neurológicas focais. Hepatite, miocardite ou pneumonite, isoladamente ou em combinação, podem estar presentes em casos graves.

Em lactentes mais velhos e crianças, um início abrupto de febre é o sintoma inicial mais frequente. A febre pode persistir durante 1 a 5 dias, e pode apresentar um padrão bifásico. Irritabilidade ou letargia é comum. Outros sintomas inespecíficos incluem recusa alimentar, vômitos, diarreia e erupções cutâneas. A cefaleia está presente em quase todas as crianças com idade suficiente para relatá-la. Exantema, mal-estar, dor de garganta, dor abdominal e mialgia são comuns, e fotofobia pode ser relatada. Convulsões ocorrem em menos de 5% dos casos. O exame pode revelar uma fontanela tensa. Sinais de irritação meníngea (i.e., rigidez de nuca, sinais de Brudzinski e Kernig) ocorrem em menos de 10% das crianças com menos de 3 meses e aumentam com a idade.

Em adolescentes e adultos, a cefaleia está quase sempre presente e é suficientemente grave para exigir analgésicos narcóticos para o controle. Alguns pacientes relatam alívio temporário da cefaleia após a punção lombar. Febre não é universal, mas fotofobia, sinais de irritação meníngea, náuseas, vômitos e rigidez da nuca ocorrem em mais de dois terços dos pacientes. Mialgia é relatada em 20% a 90% dos pacientes. Achados menos frequentes incluem erupção cutânea e dor abdominal.

Análise do LCR geralmente revela uma leve a moderada pleocitose linfocítica (<500 células/μL). Alguns pacientes, no entanto, podem ter contagens de linfócitos superiores a 1.000 ou ter pleocitose neutrofílica precocemente no curso da doença e, em seguida, progredir para uma predominância de linfócitos horas a dias mais tarde. Em uma pequena porcentagem de pacientes, em particular crianças, não existe pleocitose apesar de poder ser detectado enterovírus. A concentração de proteínas pode estar aumentada. Embora a concentração de glicose seja geralmente normal, hipoglicorraquia pode ocorrer, especialmente em associação com a meningite por coxsackievírus do grupo B. Neuroimagem nos casos de meningite geralmente não revela alterações. Testes de amplificação de ácidos nucleicos podem detectar enterovírus no LCR. Os sorótipos identificados com mais frequência a partir de amostras de líquido cefalorraquidiano são, em ordem decrescente, E-9, E-11, E-30, CV-B5, E-6, CV-B2, CV-A9, E-4, VC-B4, E-7, E-18, E-5 e E-13.

Tratamento e Prognóstico

O tratamento é de suporte, com controle da febre e da dor. Os agentes antivirais atualmente disponíveis não são úteis. A hospitalização pode não ser necessária em adolescentes e adultos que pareçam bem, se uma causa bacteriana puder ser excluída de forma confiável. Em crianças e bebês ou quando a infecção bacteriana não pode ser excluída com confiança em adultos, a hospitalização e a terapia antimicrobiana empírica inicial são aconselháveis (Cap. 412) enquanto se aguardam os resultados das culturas bacterianas do sangue e LCR. Fluidos intravenosos podem ser necessários para evitar a desidratação. Controle da cefaleia pode exigir analgésicos narcóticos. Complicações incomuns em todas as idades incluem coma, aumento da pressão intracraniana e secreção inadequada de hormônio antidiurético.

A maioria dos pacientes se recupera totalmente. A duração da doença em lactentes e crianças é geralmente inferior a 1 semana. Em adultos, a recuperação total pode levar até 3 semanas.

Encefalite

Os enterovírus são responsáveis por até 22% das causas identificáveis de encefalite viral (Cap. 414). No maior relatório de encefalite relacionada com o enterovírus, 73% dos casos confirmados ocorreram em indivíduos com idade inferior a 20 anos, incluindo cerca de 40% dos casos em pacientes com menos de 10 anos.

Manifestações clínicas e diagnóstico

O início dos achados neurológicos pode ser abrupto ou ser precedido por febre, cefaleia, mal-estar, mialgia, sintomas respiratórios superiores, erupção cutânea, náuseas, vômitos ou diarreia. Sonolência, letargia e alterações de consciência são comuns. Os pacientes podem apresentar irritabilidade, alterações na personalidade ou alucinações. Convulsões generalizadas ou focais ocorrem em até 30% dos pacientes e uma minoria de pacientes pode progredir para coma. Rigidez da nuca e ataxia são achados físicos frequentes. Achados neurológicos focais como hemiplegia, hemicoreia e parestesias são relatados em cerca de 30% dos pacientes. A natureza focal das convulsões e achados neurológicos anormais podem ser uma reminiscência da encefalite por vírus herpes simples (Cap. 374).

Entre encefalites por enterovírus, o EV-A71 é exclusivamente associado com encefalite grave do tronco cerebral (rombencefalite), principalmente em crianças. A manifestação inicial pode ser um pródromo quer da doença de mão-pé-boca, quer da herpangina, que é seguida por mioclonias que podem ser associadas a ataxia, tremores ou anomalias dos nervos cranianos e um rápido início de edema pulmonar neurogênico, choque, coma e apneia.

A avaliação do LCR pode revelar pleocitose linfocítica leve a moderada (<500 células/μL), mas a contagem de leucócitos no LCR pode ser normal. A concentração de proteínas pode ser aumentada e ser a única anomalia. A concentração de glicose é geralmente normal. Enterovírus podem frequentemente ser detectados por testes de amplificação de ácidos nucleicos no LCR.

Tratamento e Prognóstico

O tratamento é de suporte, com vigilância para o desenvolvimento de insuficiência respiratória ou comprometimento das vias respiratórias. Cerca de 50% dos pacientes necessitam de cuidados intensivos. Em pacientes com achados neurológicos focais, aciclovir empírico (10 a 15 mg/kg a cada 8 horas) é recomendado até se excluir infecção por vírus herpes simples.

A duração média de hospitalização é menor que 1 semana e a mortalidade é inferior a 10%. Para rombencefalite por EV-A71 grave, no entanto, a mortalidade pode se aproximar de 70%. Sequelas em longo prazo após rombencefalite incluem mioclonias, paralisia do nervo abducente, diplegia facial, ataxia, disartria, oftalmoplegia

internuclear e apneia central.

Miopericardite

Membros da espécie enterovírus B e especialmente o grupo coxsackievírus B são responsáveis por cerca de um terço dos casos de miocardite aguda (Cap. 60). A maioria dos casos ocorre em adultos jovens.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Uma infecção do trato respiratório superior pode preceder o aparecimento de sintomas cardíacos por 1 a 2 semanas. A febre pode estar presente e sintomas iniciais comuns incluem dispneia, dor torácica e fadiga. O exame físico pode revelar um ritmo de galope ou um atrito pericárdico.

Cardiomegalia pode ser vista na radiografia. Achados eletrocardiográficos variam e incluem complexos de baixa voltagem QRS, depressão do segmento ST, inversão da onda T, ondas Q patológicas, arritmias ventriculares e bloqueio cardíaco. Achados ecocardiográficos incluem uma fração de ejeção diminuída, dilatação ventricular e derrame pericárdico. Níveis séricos de troponina são frequentemente elevados. A ressonância magnética cardíaca pode ajudar a localizar áreas de miocardite. Biópsia do miocárdio é recomendada em pacientes selecionados com insuficiência cardíaca refratária ou suspeita de miocardite de células gigantes (Cap. 60); o enterovírus pode ser detectado por ensaios de amplificação de ácidos nucleicos.

Tratamento e Prognóstico

O tratamento de suporte inclui repouso absoluto e tratamento da insuficiência cardíaca (Cap. 59), arritmias (Caps. 64 e 65) e pericardite com ou sem derrame pericárdico (Cap. 77). Terapia imunossupressora geralmente não é recomendada (Cap. 60). Cerca de um terço dos pacientes com miocardite aguda desenvolve cardiomiopatia dilatada crônica. Pacientes com pericardite podem desenvolver derrame pericárdico recorrente ou pericardite constritiva crônica no futuro.

Exantemas e Enantemas

Infecções por enterovírus podem resultar em um amplo espectro de exantemas e enantemas febris, incluindo tipos macular, papular, maculopapular, morbiliforme, rubeoliforme, vesicular, urticariforme, papulopustular e escarlatiniforme. Exantemas são mais comumente observados em crianças de 15 anos ou menos. Qualquer sorótipo é capaz de causar várias erupções diferentes. Com exceção de CV-A16, nenhum sorótipo está associado a um prurido único. Ecovírus 9 e CV-A9 podem causar petéquias ou erupções cutâneas purpúricas semelhantes às da meningococcemia (Cap. 298).

Doença de Mão-Pé-Boca e Herpangina

A doença de mão-pé-boca é normalmente associada a espécies de enterovírus A, de modo especial CV-A16, CV-A6 e EV-A71.[9] Herpangina também é mais comumente causada pelos coxsackievírus grupo A nas espécies de enterovírus A, mas também tem sido associada a vírus coxsackie do grupo B, o ecovírus e enterovírus das espécies de enterovírus B.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A doença de mão-pé-boca começa com febre baixa, mal-estar, anorexia e dor oral. Em 1 a 2 dias, máculas orais aparecem e em seguida vesiculam rápido e ulceram. As lesões orais são normalmente distribuídas na mucosa bucal e da língua, mas também podem ocorrer no palato, úvula, pilares anteriores e gengivas. Em aproximadamente dois terços dos pacientes, o enantema é acompanhado por um exantema, com vesículas dolorosas de 3 a 7 mm no dorso das mãos e dos pés, que envolvem muitas vezes as palmas das mãos e plantas dos pés. As lesões podem aparecer nas nádegas, mas não tendem a ser vesiculares. Doença de mão-pé-boca associada a CV-A6 tem uma distribuição mais ampla de lesões cutâneas que ampliam e vesiculam. Onicomadese (perda de unhas) pode ocorrer 1 a 2 meses após a infecção.

Herpangina começa com febre alta, particularmente em pacientes jovens. Achados adicionais incluem dor de garganta, linfadenopatia cervical leve, sialorreia, anorexia, disfagia, dor abdominal e vômitos. O exame da boca e da garganta revela lesões papulovesiculares de 1 a 2 mm, branco-acinzentadas com um halo de eritema, localizadas principalmente nos pilares anteriores das fauces tonsilares. Palato mole, úvula e amígdalas também podem estar envolvidos. Raramente, as superfícies bucais posteriores e a face dorsal da extremidade da língua podem estar envolvidas. Durante um período de 2 a 3 dias, as lesões aumentam para 3 a 4 mm de tamanho. Em média, cinco lesões estão presentes.

Tratamento e Prognóstico

Doença de mão-pé-boca geralmente se resolve em menos de 1 semana, e a herpangina, em 10 dias, ambas normalmente sem intercorrências, sem a necessidade de hospitalização e sem sequelas. Lactentes e crianças jovens podem necessitar de hospitalização para administração de fluidos parenterais. Doença associada ao CV-A6 tem uma maior taxa de hospitalização. Doença de mão-pé-boca devido ao EV-A71 pode preceder o desenvolvimento de rombencefalite com risco de morte (ver Encefalite).

Conjuntivite Hemorrágica Aguda

Conjuntivite hemorrágica aguda (Cap. 423) está associada a EV-D70 e CV-A24. As doenças causadas pelos dois sorótipos são indistinguíveis uma da outra. No entanto, conjuntivite hemorrágica aguda causada por CV-A24 pode ser mais frequentemente acompanhada por sintomas respiratórios superiores e sistêmicos, e estes podem estar associados com hemorragia conjuntival menos grave. Taxas elevadas de ataque secundário dentro das famílias são comuns. Outros enterovírus podem causar conjuntivite aguda ou ceratoconjuntivite, mas em geral sem manifestações hemorrágicas.

Manifestações clínicas

Um período de incubação de cerca de 1 a 2 dias precede o rápido início de edema da pálpebra associado a lacrimejamento, fotofobia, visão turva e dor ocular grave. As hemorragias subconjuntivais típicas variam em tamanho desde petéquias a grandes manchas. Embora ceratite transitória ocorra com frequência, raramente resulta em opacidades subepiteliais. Adenopatia pré-auricular é comum, mas febre, não. Um exsudato mucopurulento ocular pode por vezes estar presente.

Tratamento e Prognóstico

O tratamento é de suporte. A doença geralmente persiste durante por 1 a 2 semanas, mas a recuperação completa é a regra. Radiculomielopatia lombar transitória e doença tipo paralisia flácida aguda podem se desenvolver em alguns pacientes.

Síndromes do Trato Respiratório

Os enterovírus podem causar síndromes dos tratos respiratórios superior e inferior, isoladamente ou acompanhando outras síndromes. Conforme determinado pelo teste de amplificação de ácidos nucleicos, os enterovírus são responsáveis por até 15% das síndromes do trato respiratório superior. Eles também causam 18% das

síndromes respiratórias agudas inferiores em crianças hospitalizadas e 25% das hospitalizações em pacientes com sibilância aguda. Recentemente, EV-D68 e EV-C104 são cada vez mais reconhecidos como causas de doença do trato respiratório.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A "gripe de verão" por enterovírus (Cap. 361) consiste em congestão nasal, rinorreia e espirros. Mal-estar e tosse podem estar presentes. Febre e dor de garganta estão normalmente ausentes ou são mínimas.

Faringite, amigdalite ou amigdalofaringites começam abruptamente com febre e dor de garganta. A nasofaringe, amígdalas, úvula e palato mole demonstram eritema e inflamação. Petéquias podem estar presentes e linfadenite cervical é comum. Outras síndromes associadas aos enterovírus incluem bronquite (Cap. 96) e bronquiolite.

Pneumonias por enterovírus começam gradualmente com coriza, anorexia e febre baixa. Tosse seca, taquipneia, tiragem intercostal, adejo nasal e chiado podem estar presentes. Em casos graves, pode-se desenvolver cianose. A radiografia de tórax pode demonstrar infiltrados peri-hilares, de consolidação irregular, aprisionamento de ar e atelectasia. Recentemente, EV-D68 tornou-se uma causa de doença respiratória significativa, principalmente em crianças e lactentes, mas também em adolescentes e adultos. Uma condição pulmonar subjacente, tal como asma ou chiado, foi relatada em 70% a 80% dos casos. Síndromes respiratórias associadas a EV-D68 incluem pneumonia, bronquiolite, bronquite asmática, exacerbação da asma e chiado. Os sinais e sintomas incluem tosse, chiado, dispneia, taquicardia e tiragem inter e subcostal. Paralisia flácida aguda é uma complicação rara. Curiosamente, a febre pode estar ausente, mas a hipoxia é comum. A radiografia de tórax pode mostrar infiltrados e atelectasia.[10]

Tratamento e Prognóstico

O tratamento é de suporte e consiste no controle da febre e dor. Em crianças mais velhas e adultos, a hospitalização não é, em geral, necessária. A resolução ocorre em 7 dias ou menos. Hospitalização e internamento em unidade de tratamento intensivo podem ser necessários para suporte respiratório de infecção por EV-D68. A morte é incomum, mas ocorre.

Miosite

Pleurodinia

Os coxsackievírus do grupo B são a principal causa de pleurodinia esporádica e epidêmica, mas a síndrome também pode ser causada por um número limitado de ecovírus e coxsackievírus do grupo A nas espécies de enterovírus A e B.

Manifestações clínicas e diagnóstico

O início da doença é abrupto em aproximadamente 75% dos pacientes. No restante, o início da dor torácica pleurítica é precedido por um pródromo de cefaleia, mal-estar, anorexia e mialgia vaga com duração de até 10 dias. A dor pode ser referida às costelas inferiores ou ao esterno, e pode irradiar para os ombros, pescoço ou escápula. A dor é agravada pela respiração profunda, tosse, espirros ou movimento. Durante paroxismos, os pacientes tendem a estar taquipneicos e ter respiração superficial. Achados adicionais podem incluir dor abdominal, cefaleia, tosse, anorexia, náuseas, vômitos e diarreia. A febre pode ser bifásica.

O exame físico geralmente não revela dor muscular, miosite óbvia ou tumefação muscular. Um atrito pleural pode estar presente em 25% dos pacientes. A radiografia de tórax é usualmente normal.

Tratamento e Prognóstico

O tratamento é de suporte, com ênfase na analgesia não esteroide (p. ex., ibuprofeno, de 200 a 400 mg por dose a cada 4 a 6 horas) ou hidrocodona (5 a 10 mg quatro vezes por dia), isoladamente ou em combinação com paracetamol para controlar a dor. Os sintomas podem persistir por 1 a 14 dias (média de 3,5 dias) e se resolver sem sequelas, embora sintomas recorrentes possam ocorrer em 25% dos pacientes.

Miosite inflamatória

Múltiplos sorotipos de enterovírus estão associados a miosite focal ou generalizada. Em pacientes com imunodeficiências de células B, uma síndrome tipo dermatomiosite pode se desenvolver.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Achados não específicos incluem febre e calafrios. Os músculos envolvidos podem se mostrar fracos, sensíveis e edemaciados. Evidências químicas de miosite podem ser evidenciadas por níveis séricos elevados de creatina quinase, mioglobinemia e mioglobinúria.

Tratamento e Prognóstico

O tratamento é de suporte. Com exceção dos pacientes com imunodeficiências de células B, a recuperação é rápida e total.

Infecções por Enterovírus em Populações Especiais

Pacientes com imunodeficiências de células B

Enterovírus não pólio e poliovírus podem resultar em infecções crônicas ou prolongadas em pacientes com imunodeficiências de células B congênitas ou adquiridas (Cap. 250), tais como aquelas com agamaglobulinemia ligada ao X, síndrome de hiper-IgM, síndrome de imunodeficiência combinada grave ou imunodeficiência comum variável, ou em pacientes que receberam quimioterapia ou terapias imunomoduladoras, especialmente rituximabe, que são submetidos a transplante de medula óssea ou órgãos sólidos.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Meningoencefalite, infecções pulmonares e gastroenterite grave podem ocorrer. Os sintomas iniciais podem consistir apenas em cefaleias persistentes e letargia. Conforme a doença progride, desenvolvem-se achados neurológicos adicionais que podem incluir ataxia, perda de habilidades cognitivas e de memória, demência, labilidade emocional, parestesias, paresia, disartria e convulsões. Manifestações extra-SNC incluem uma síndrome tipo dermatomiosite, edema, exantemas e hepatite. O LCR demonstra uma concentração de proteína persistentemente elevada e pleocitose. Enterovírus é detectável no LCR por RT-PCR.

Tratamento e Prognóstico

Crianças com imunodeficiência humoral (Cap. 250) devem receber terapia de reposição de imunoglobulina ao longo da vida, na tentativa de prevenir infecção crônica. No entanto, meningoencefalite crônica desenvolve-se em alguns pacientes e, em última análise, é normalmente fatal. Infecções graves ou fatais por enterovírus foram relatadas em indivíduos que fazem uso de rituximabe.

Prevenção

Lavar as mãos é o principal método para a prevenção de infecções por enterovírus. Somente as infecções por poliovírus são atualmente preveníveis através da vacinação. No entanto, ensaios bem-sucedidos de vacinas EV-A71 inativadas foram concluídos na China.[A1,A2A1 A2] Essas vacinas puderam reduzir significativamente a incidência de doenças graves do SNC por EV-A71 na China. Se a vacina será eficaz em outras regiões do mundo, vai depender da sua capacidade de proteger contra a doença provocada pelos diferentes genótipos encontrados em todo o mundo.

Referência de Grau A

A1. Zhu FC, Meng FY, Li JX, et al. Efficacy, safety, and immunology of an inactivated alum-adjuvant enterovirus 71 vaccine in children in China: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:2024–2032.

A2. Zhu F, Xu W, Xia J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China. *N Engl J Med*. 2014;370:818–828.

Referências Gerais

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)Nonpolio enterovirus and human parechovirus surveillance—United States, 2006-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:1577–1580.
2. World Health Organization Progress towards global interruption of wild poliovirus transmission, January 2012–March 2013. *Wkly Epidemiol Rec*. 2013;88:181–187.
3. Luo HM, Zhang Y, Wang XQ, et al. Identification and control of a poliomyelitis outbreak in Xinjiang, China. *N Engl J Med*. 2013;369:1981–1990.
4. Aylward RB, Alwan A. Polio in Syria. *Lancet*. 2014;383:489–491.
5. World Health Organization Update on vaccine-derived polioviruses detected worldwide, April 2011–June 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87:358–368.
6. Rhoades RE, Tabor-Godwin JM, Tsueng G, et al. Enterovirus infections of the central nervous system. *Virology*. 2011;411:288–305.
7. Bickerstaffe A, van Dijk JP, Beelen A, et al. Loss of motor unit size and quadriceps strength over 10 years in post-polio syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2014;125:1255–1260.
8. de Ory F, Avellon A, Echevarria JE, et al. Viral infections of the central nervous system in Spain: a prospective study. *J Med Virol*. 2013;85:554–562.
9. Notes from the field: severe hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A6— Alabama, Connecticut, California, and Nevada, November 2011–February, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:213–214.
10. Midgley CM, Jackson MA, Selvarangan R, et al. Severe respiratory illness associated with enterovirus D68—Missouri and Illinois, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:798–799.

No Brasil

De acordo com a legislação brasileira os surtos de doença causados por enterovírus são de notificação compulsória. Surtos de meningite viral causados por enterovírus têm sido descritos em todas as regiões do país, sendo que esses agentes respondem por até 15% dos casos de meningite viral em nosso meio. O Echovírus 30 foi o principal agente etiológico implicado nos surtos e em casos isolados da doença. Epidemias de conjuntivite hemorrágica associadas ao Cocksakievírus A24, em Fortaleza, Ceará e no Rio de Janeiro, acometendo grande número de pessoas, foram descritas na década passada. Estudo realizado em Curitiba com 460 amostras de liquor coletadas entre 2005 e 2006 identificou que os enterovírus estavam presentes em 49% das amostras, e a maior frequência foi observada nas pessoas entre 4 e 17 anos.

Bibliografia

Dos Santos GP, et al. Enterovirus meningitis in Brazil, 1998-2003. *Journal of Medical Virology*. 2006;78:98–104.

Gomes MLC, et al. RT-PCR for confirmation of echovirus 30 isolated in Belém, Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2007;11:403–406.

Mendoza LP, et al. Viral infections of the central nervous system in Brazil. *Journal of Infectious. Journal of Infection*. 2007;54:589–596.

Moura FE, et al. Acute haemorrhagic conjunctivitis outbreak in the city of Fortaleza, northeast Brazil. *British Journal of Ophtalmology*. 2006;90:1091–1093.

Tavares FN, et al. Acute hemorrhagic conjunctivitis and coxsackievirus A24v, Rio de Janeiro, Brazil, 2004. *Emerging Infectous Diseases*. 2006;12:495–497.

Vidal LRR, et al. Enterovirus e família Herpesviridae como agentes etiológicos de meningites linfomonocitárias, no sul do Brasil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2011;69:475–481.

Rotavírus, norovírus e outros vírus gastrointestinais

Manuel A. Franco

Harry B. Greenberg

Definição

Os vírus são a principal causa da gastroenterite infecciosa aguda, um quadro de vômito, diarreia aquosa, ou ambos, que se inicia abruptamente em pessoas saudáveis. Dois vírus distintos são responsáveis pela maior parte dos casos. Os rotavírus são a causa mais frequente de gastroenterite esporádica e grave em crianças pequenas e são responsáveis pela morte de cerca de 1.200 crianças por dia em todo o mundo,[1] principalmente nos países em desenvolvimento. Os norovírus são os principais agentes da gastroenterite infecciosa e epidêmica em crianças e adultos nos países desenvolvidos. Por exemplo, surtos de gastroenterite em ambientes fechados, tais como navios de cruzeiro e asilos, são uma manifestação típica de infecções por norovírus. No entanto, os norovírus são também uma causa comum de gastroenterite esporádica grave em crianças pequenas.[2]

Os Patógenos

Norovírus

Os norovírus, que são um dos cinco gêneros da família Caliciviridae, são vírus não envelopados e icosaédricos com um genoma relativamente pequeno de RNA de cadeia simples e de sentido positivo. O gênero norovírus é ainda classificado em cinco genogrupos (GI a GV), dos quais apenas três (GI, GII e GIV) são conhecidos por infectar seres humanos. Os vírus GIII e GV infectam bovinos e camundongos, respectivamente, e, até o momento, esses vírus de animais não se têm mostrado capazes de infectar seres humanos. Os vírus em cada genogrupo são ainda divididos em genótipos (foram descritos mais de 25) e subgrupos. O vírus Norwalk é um vírus protótipo de genótipo 1 (GI.1) e do genogrupo I. O genoma do norovírus é de aproximadamente 7,7 quilobases em tamanho e consiste em três molduras de leitura abertas, a primeira das quais codifica as proteínas não estruturais que são essenciais para a replicação do vírus. A segunda moldura de leitura aberta codifica a proteína principal do capsídeo, proteína viral 1 (VP1). Quando é expressada como uma proteína recombinante, 180 moléculas de VP1 se agregam automaticamente em partículas semelhantes ao vírus (VLPs, do inglês, *virus-like particles*), e são essenciais para o estudo da epidemiologia e da imunidade noroviral. Os norovírus humanos não foram ainda adaptados para cultura celular, portanto, o diagnóstico depende geralmente da amplificação de genes do vírus através da reação em cadeia da polimerase (PCR; ver adiante) ou da utilização de VLPs como antígenos recombinantes para análise sorológica.

Rotavírus

Os rotavírus, que pertencem à família Reoviridae, são vírus grandes, icosaédricos, não envelopados, com um genoma segmentado de RNA de cadeia dupla e um revestimento de proteína de três camadas. Os rotavírus são classificados em grupos A a G, com base na presença de reatividade cruzada de epítopos antigênicos e seu parentesco genético geral. Os rotavírus do grupo A são os agentes patogênicos entéricos virais mais comuns de humanos jovens e muitas outras espécies. Os vírus do grupo B foram identificados esporadicamente em surtos de doença diarreica em adulto na China e mais recentemente em estudos de crianças com gastroenterite esporádica, principalmente na Índia. Os rotavírus do grupo C são essencialmente patógenos veterinários e estão raramente associados com doença diarreica em humanos e animais em todo o mundo, em comparação com os rotavírus do grupo A. Os rotavírus dos grupos D a G foram isolados apenas de animais, principalmente em espécies de aves. Os rotavírus são partículas de 100 nm que têm três camadas concêntricas de proteínas: o núcleo é constituído por VP1, VP2, VP3 e o genoma é segmentado, de RNA de cadeia dupla; a camada intermediária é formada por VP6, a proteína estrutural antigênica mais abundante do vírus; e a camada externa é composta de VP7 e VP4. O genoma é composto por 11 segmentos de RNA de cadeia dupla que, juntos, possuem aproximadamente 18 quilobases e codificam seis proteínas estruturais e seis não estruturais. Assim como ocorre em praticamente todos os outros vírus de RNA, a RNA polimerase do rotavírus é propensa a erros e, juntamente com a pressão seletiva, tal como a evolução da imunidade, conduz à diversidade viral. Para o rotavírus, o rearranjo de genes, que é a mistura de segmentos de genes a partir de diferentes vírus parentais em células coinfectadas por duas ou mais cepas, e o rearranjo do genoma viral também contribuem para a diversidade genética. O rearranjo de segmentos gênicos entre cepas de rotavírus de animais e de seres humanos também ocorre em ambientes naturais, especialmente em países menos desenvolvidos.

Outros Agentes

Outros agentes virais que causam gastroenterite infecciosa aguda em humanos, sendo difícil distinguir da doença causada por rotavírus e norovírus, incluem o sapovírus (como norovírus, um membro da família Caliciviridae), adenovírus entéricos (Cap. 365) pertencentes aos tipos 40 e 41, e astrovírus (Tabela 380-1). A frequência da detecção (por ensaios de PCR) desses vírus em indivíduos com gastroenterite aguda depende do ambiente, porém eles são quase sempre detectados com muito menor frequência do que os rotavírus e os norovírus.[3] Os coronavírus (Cap. 366), torovírus, picobirnavírus, picornavírus (Cap. 379), bocavírus, parecovírus e pestivírus também foram isolados, ocasionalmente, de pessoas com gastroenterite aguda, porém seus papéis como agentes causadores de doença entérica permanecem incertos. Entre os pacientes com gastroenterite aguda, nenhum agente etiológico é encontrado em aproximadamente 25% a 50% dos casos.

Tabela 380-1

Características clínicas e epidemiológicas de norovírus e rotavírus

	NOROVÍRUS	ROTAVÍRUS	ASTROVÍRUS
Epidemia	Ocorre durante todo o ano; surtos tendem a atingir o pico em tempos frios	Durante todo o ano em países equatoriais; pico de inverno em outros	Epidemia de inverno em crianças e endemia durante todo o ano
Fator-chave de epidemia	Variação antigênica de cepas promovida pela pressão imunológica baseada na população	Tamanho da coorte de nascidos suscetíveis	Desconhecido
Transmissão	Surtos transmitidos por via fecal-oral, água e alimentação	Fecal-oral	Fecal-oral
Gravidade da diarreia em crianças	Geralmente leve, porém pode ser grave	Mais grave	Mais leve do que o rotavírus ou os norovírus
Reservatório	Os seres humanos são os únicos reservatórios conhecidos do norovírus que infectam humanos	Principalmente os seres humanos, embora os rotavírus de animais de fazenda e animais de estimação (especialmente nos países em desenvolvimento) infectem os seres humanos	Os seres humanos são os únicos reservatórios conhecidos do norovírus que infectam humanos
Prevenção	Vacina à base da proteína viral 1 em desenvolvimento	Várias vacinas disponíveis	Nenhum vacina em desenvolvimento
Predisposição por idade	Todas as idades	Crianças <5 anos; a transmissão da doença em contatantes familiares mais velhos é baixa (<25%)	Geralmente crianças, porém adultos também podem contrair a doença

Epidemiologia

Norovírus

Ao longo do tempo, os norovírus parecem sofrer variação antigênica em resposta à aquisição de imunidade na população em geral, muito parecido com os vírus da influenza.[4] Atualmente, os casos de gastroenterite em todo o mundo são mais frequentemente causados pela cepa do norovírus GII.4, porém novas cepas geralmente evoluem a cada 2 a 4 anos devido à variação antigênica. Os surtos frequentemente ocorrem em ambientes onde o contato humano é próximo, como instalações militares, navios de cruzeiro, asilos e escolas, especialmente em tempo frio e seco (Tabela 380-1). A disseminação viral é reforçada pelo nível muito elevado de infecciosidade do norovírus, já que os dados sugerem que uma a 10 partículas constituem uma dose infecciosa.

Os norovírus dos genótipos GII.4 e GII.3 também são responsáveis por cerca de 12% dos casos de gastroenterite esporádica em crianças menores de 5 anos, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Nos Estados Unidos, os norovírus recentemente ultrapassaram os rotavírus como principal causa de visitas medicamente assistidas por gastroenterite em crianças menores de 5 anos.[5] Nos Estados Unidos, os norovírus causam uma média estimada de 570 a 800 mortes, 56.000 a 71.000 hospitalizações, 400.000 visitas ao serviço de emergência, entre 1,7 e 1,9 milhão de consultas ambulatoriais e entre 19 e 21 milhões de doenças no total por ano. Os óbitos ocorrem principalmente em idosos, e os custos de cuidados de saúde ocorrem principalmente em crianças com idade inferior a 5 anos.[6]

Rotavírus

A incidência da doença por rotavírus é semelhante em crianças de países desenvolvidos e de países em desenvolvimento, sugerindo que medidas tais como acesso à água limpa não substituirão a necessidade de uma vacina eficaz. Antes da introdução de uma vacina eficaz, estima-se que o rotavírus foi responsável por cerca de 600.000 mortes anuais em todo o mundo. Nos países desenvolvidos, o rotavírus raramente é fatal; porém, antes da introdução das vacinas nos Estados Unidos, este era responsável pela hospitalização por gastroenterite de cerca de uma em cada 75 crianças até os 5 anos de idade.

Em zonas temperadas do mundo, a infecção por rotavírus ocorre principalmente em picos epidêmicos nos meses mais frios do ano (Tabela 380-1). No entanto, esse padrão não é observado em países localizados dentro de 10 graus do Equador, onde a infecção ocorre de forma endêmica durante todo o ano. Antes da introdução da vacinação contra o rotavírus, uma onda anual de doença por rotavírus se disseminava por todo os Estados Unidos e a Europa, segundo padrões espaço-temporais peculiares. Nos Estados Unidos, esse padrão de disseminação tem sido correlacionado com a variação dos índices de natalidade, o que sugere que o número de lactentes que apresentam sua primeira infecção é um dos principais impulsionadores da epidemia de rotavírus. As altas taxas de natalidade nos países em desenvolvimento também podem influenciar a distribuição epidemiológica diferencial dos rotavírus. O uso generalizado da vacina contra o rotavírus tem reduzido em grande parte ou eliminado essa propagação espaço-temporal de rotavírus nos Estados Unidos.

Os anticorpos contra as proteínas de capsídeos externos são a base de classificação sorotípica de rotavírus nos sorótipos G (glicoproteína, VP7) e P (protease sensível VP4). Por razões técnicas, os reagentes de sorotipagem P são raramente disponíveis e a classificação baseia-se no genótipo P (fornecido entre colchetes). Em todo o mundo, a maioria das infecções humanas é causada por cinco tipos de rotavírus do grupo A; P[8]G1 é claramente o mais comum (aproximadamente 53% das cepas), seguido de P[8]G3, P[4]G2, P[8]G9 e P[8]G4. Em algumas áreas em desenvolvimento, como Índia, Brasil e África, são frequentemente encontrados os rotavírus P[6]G9, G5 e G8, respectivamente. Algumas cepas humanas de rotavírus podem ter surgido após o rearranjo com rotavírus bovino ou suíno. A alta prevalência dos vírus G12 foi recentemente observada em vários países, sugerindo que este sorótipo pode ser uma cepa de rotavírus emergente. Os resultados de um grande estudo multicêntrico na África subsaariana e sul da Ásia, onde ocorre a maioria das mortes por gastroenterite em crianças com menos de 5 anos de idade, confirmaram que o rotavírus é o agente etiológico mais comum dessa síndrome e provoca uma sobrecarga nutricional infantil importante.[7]

Biopatologia

Norovírus

Os antígenos do grupo do histo-sangue (HBGAs, do inglês, *histo-blood group antigens*) são receptores para os norovírus e determinam a suscetibilidade à doença especificamente de acordo com a cepa. Os HBGAs são oligossacarídeos de carboidratos complexos ligados a proteínas ou lipídios que são expressos em epitélios da mucosa do trato digestivo. Todas as três grandes famílias de HBGA, as famílias ABO, Lewis e secretora, estão envolvidas na ligação do norovírus. O estado secretor de uma pessoa é controlado pelo gene fucosiltransferase 2 (*FUT2*). Os indivíduos com o estado secretor negativo são especificamente resistentes à infecção com o vírus Norwalk (GI.1) e alguns vírus GII.

Embora o RNA do norovírus tenha sido detectado na corrente sanguínea de até 15% dos pacientes com gastroenterite por norovírus, o local de replicação viral primária é mais provavelmente o trato gastrointestinal. Consistentemente com a forte associação de vômitos à doença por norovírus, o esvaziamento gástrico é retardado. As biópsias do jejuno proximal mostram atenuação das vilosidades com hiperplasia de células da cripta e vacuolização citoplasmática, às vezes com aumento da apoptose de células epiteliais. Provavelmente ocorre uma alteração funcional da barreira epitelial. Atualmente, desconhecem-se a eficácia e a persistência de imunidade de longa duração no contexto da infecção natural, na qual a dose infecciosa é geralmente muito baixa.

Rotavírus

Para os rotavírus, os HBGAs foram também recentemente propostos como receptores que determinam a suscetibilidade à doença de modo específico a cada cepa. Os rotavírus replicam-se nas células do topo das vilosidades do intestino delgado, onde o processo patológico inclui encurtamento e atrofia das vilosidades, vacuolização dos enterócitos, infiltração mononuclear da lâmina própria e distensão das cisternas do retículo endoplasmático. No entanto, a gravidade da doença clínica não está diretamente relacionada à extensão da doença intestinal, mas, sim, aos níveis de RNA viral nas fezes.

Durante as fases iniciais da doença, a secreção intestinal alterada, a motilidade e a permeabilidade contribuem para o mecanismo fisiopatológico de diarreia. Posteriormente, na evolução da doença, pode ocorrer má absorção. A NSP4 do rotavírus, codificada pelo gene do rotavírus 10, é uma enterotoxina viral que medeia, pelo menos em parte, os componentes secretores iniciais da diarreia. Também se postulou que a infecção viral aumenta a motilidade intestinal, estimulando o sistema nervoso entérico, possivelmente através de NSP4. Ainda não foi determinado em que grau o efeito enterotóxico de NSP4 é clinicamente relevante em crianças ou outras espécies de animais. Os indivíduos infectados têm um período curto de viremia, porém as suas consequências clínicas não estão esclarecidas, com exceção da correlação com o nível da febre. No entanto, a maioria das crianças infectadas por rotavírus tem discretas elevações nas enzimas hepáticas, sugerindo assim que hepatite leve seja uma ocorrência comum.[8]

Os níveis séricos de IgA contra o rotavírus medidos logo após a infecção natural em crianças geralmente se correlacionam com os níveis de IgA intestinal e parecem estar relacionados com a proteção.[9] Uma explicação para infecções recorrentes por rotavírus (e norovírus) é que a proteção contra a reinfecção é mediada por IgA intestinal, a qual não é duradoura em seres humanos. Outra explicação é que a proteção é dependente de anticorpos neutralizantes para uma ou ambas as proteínas externas altamente variáveis do rotavírus. No entanto, uma vacina monovalente P[8]G1 induz proteção significativa contra as cepas com diferentes sorótipos, apoiando, assim, a conclusão de que a imunidade protetora para a infecção por rotavírus é, em grande parte, heterotípica.

Manifestações clínicas

Norovírus

As manifestações clínicas da infecção por norovírus são variáveis e dependem, em parte, da idade do indivíduo infectado. Cerca de um terço das infecções é assintomático; os sintomas incluem diarreia, náusea, vômito, cólicas abdominais, febre e mal-estar que geralmente persistem por 1 a 3 dias. Em crianças menores de 11 anos, a doença normalmente começa com vômitos súbitos e pode durar de 4 a 6 dias. O vírus pode ser eliminado em títulos baixos por até 8 semanas em indivíduos saudáveis sob os demais aspectos e por mais de 1 ano em pacientes com imunodeficiência grave. Em recém-nascidos e crianças prematuras, o vômito, muitas vezes, não é um sintoma, e a infecção tem sido associada com enterocolite necrosante. Para apoiar o diagnóstico de surtos de norovírus, foram propostos quatro critérios: (1) vômito em mais da metade das pessoas afetadas; (2) período médio (ou mediano) de incubação de 24 a 48 horas; (3) duração média (ou mediana) da doença de 12 a 60 horas; e (4) ausência de patógenos bacterianos em coproculturas.

Rotavírus

Diarreia e desidratação por rotavírus tendem a ser mais graves do que a doença causada por outros patógenos entéricos infantis. A diarreia por rotavírus é aquosa, persiste por aproximadamente 5 dias, e, muitas vezes, é precedida pelo início súbito com vômitos e frequentemente acompanhada por febre e desidratação. Estima-se que o período de incubação de rotavírus seja de menos de 48 horas. A excreção viral nas fezes persiste por 10 dias, na maioria das crianças, e pode persistir por até 57 dias. Os períodos de excreção são mais longos no exame de PCR quando comparados com o imunoensaio em fase sólida. Até os 5 anos de idade praticamente todas as crianças adquiriram imunidade ao rotavírus, e a doença grave após essa idade é pouco frequente.

Diagnóstico

Norovírus

PCR de transcrição reversa (RT-PCR) é atualmente o procedimento de escolha para detectar o norovírus em amostras clínicas, nos alimentos e na água. Embora os ensaios imunoabsorventes ligados à enzima (ELISA), que detectam o norovírus, estejam disponíveis na Europa, a sua sensibilidade é dependente do genótipo, e a especificidade e a sensibilidade do diagnóstico variam em função da diversidade das cepas circulantes na população. Além disso, esses imunoensaios não são facilmente adaptáveis para a detecção de novas cepas. O RNA de norovírus é detectado por RT-PCR em amostras de fezes de até 16% dos indivíduos saudáveis, um achado que complica o diagnóstico de gastroenterite por norovírus. Embora a relação entre os sintomas da doença e a carga viral não tenha sido totalmente estabelecida, foi proposta uma RT-PCR quantitativa, em tempo real, para estabelecer um limite relativo de positividade com vistas à atribuição de doença ao norovírus.

Rotavírus

Antes da introdução da vacina contra rotavírus nos países desenvolvidos, bem acima de 50% dos episódios de diarreia moderada a grave em crianças pequenas durante a "temporada" de rotavírus eram provocados pelo rotavírus. Em países tropicais, a presença de outros agentes patogênicos entéricos e a ausência de sazonalidade da doença por rotavírus tornam mais difícil determinar quais episódios diarreicos são causados por rotavírus sem um ensaio diagnóstico. Estão disponíveis comercialmente numerosos ELISA para rotavírus, e estes geralmente são sensíveis, específicos e fáceis de usar na maioria das condições. A PCR aumentou a sensibilidade para a detecção de rotavírus e facilitou a tipagem dos vírus. No entanto, com métodos fundamentados em PCR, até 29% das crianças saudáveis com menos de 1 ano podem ser positivas para rotavírus, sendo difícil associar a detecção do vírus com gastroenterite. Assim, é preferível utilizar ELISA ou RT-PCR quantitativa (usando um nível de limiar como para norovírus) para o diagnóstico de gastroenterite por rotavírus.

Prevenção

Norovírus

É provável que o desenvolvimento de uma vacina humana para norovírus seja um desafio, devido à heterogeneidade antigênica entre as cepas em circulação, à propensão para os norovírus sofrerem variação antigênica, ao enfraquecimento da imunidade e à falta de correlações bem estabelecidas de proteção. No entanto, um novo candidato a vacina com base em VLPs demonstrou recentemente eficácia promissora no contexto de teste viral experimental.[A1]

Desinfetantes à base de álcool de alta porcentagem (99,5% de etanol) e antissépticos de iodopovidona a 10% são superiores a outros desinfetantes à base de álcool na redução da contaminação por norovírus. O sabonete antimicrobiano doméstico simples e a lavagem das mãos com água da torneira também diminuem a contaminação viral.

Rotavírus

A primeira vacina (Rotashield [Wyeth-Lederle]), que era uma mistura tetravalente de rhesus-rotavírus humanos recombinantes, cada um contendo uma proteína G de um sorótipo comum de rotavírus humano, foi licenciada para uso nos Estados Unidos, mas posteriormente retirada do mercado por causa da sua associação com intussuscepção. Posteriormente, demonstrou-se a segurança, eficácia e custo-efetividade de duas vacinas de segunda geração em grandes estudos em países desenvolvidos e em desenvolvimento. As duas vacinas contra o rotavírus atuais foram baseadas em duas abordagens diferentes. Um tipo de vacina (RV5, RotaTeq [Merck]) utiliza uma vacina pentavalente modificada feita de uma mistura de rotavírus bovino e humano recombinantes.[A2] Outra abordagem (RV1, Rotarix [GlaxoSmithKline]) é uma vacina monovalente atenuada do vírus humano.[A3-A5] Nenhuma das vacinas previne a infecção subsequente por rotavírus ou doença leve, mas ambos os tipos previnem eficazmente a doença grave, especialmente nos países desenvolvidos.

As taxas de proteção nos países desenvolvidos e de média renda para cada vacina contra o rotavírus são semelhantes, variando de 70% a 80% contra qualquer doença por rotavírus e de 90% a 100% contra a gastroenterite grave. Evidências recentes sugerem que ambas as vacinas aprovadas aumentam ligeiramente o risco de intussuscepção,[10,11] mas os seus benefícios superam esse risco de baixo nível. Mesmo nos Estados Unidos, onde a carga de doença grave por rotavírus é menor, a vacina contra o rotavírus reduziu significativamente a utilização e despesas de cuidados de saúde em casos de diarreia em crianças.

Nos Estados Unidos, a vacinação também teve um efeito inesperado sobre a diarreia induzida por rotavírus entre pessoas não vacinadas, sugerindo, assim, a indução deimunidade de grupo. O Advisory Committee on Immunization Practices (Cap. 18) e a Organização Mundial da Saúde[12] recomendam agora o uso rotineiro dessas vacinas.

As vacinas atualmente disponíveis são apenas cerca de 50% eficazes contra as doenças graves nos países em desenvolvimento mais pobres.[A6-A9] Mesmo com essa eficácia reduzida, no entanto, as duas vacinas mantêm-se custo-efetivas nos países menos desenvolvidos.

Tratamento

Como tanto a doença por norovírus quanto por rotavírus se resolvem em poucos dias sem tratamento, a meta terapêutica básica é evitar a desidratação aguda. A solução de sais de reidratação recomendada por via oral, que agora tem uma osmolaridade de 331 mmol/L, é tão eficaz como as soluções de osmolaridade mais elevada.[A10] Após a reidratação, recomenda-se uma rápida realimentação apropriada para idade. A doença por rotavírus induz deficiência de lactase intestinal autolimitada, porém produtos contendo lactose, principalmente leite materno, não devem ser suspensos.

A imunoterapia passiva por via oral com diversas preparações de imunoglobulinas pode encurtar a duração da infecção por rotavírus, mas provavelmente só é viável em termos econômicos para pacientes imunodeficientes ou lactentes com baixo peso ao nascer nos países desenvolvidos. Recentemente, em Bangladesh, um fragmento de anticorpo específico para rotavírus de cadeia pesada, derivado de lhamas, foi capaz de reduzir a taxa de produção de fezes em crianças do sexo masculino com diarreia grave associada a rotavírus.[A11] *Lactobacillus*, uma bactéria presente no iogurte, é seguro e, em estudos limitados, parece moderadamente eficaz para o tratamento de gastroenterite grave por rotavírus. No entanto, diferentes preparações de lactobacilos variam muito na dose de bactérias e não foi emitida uma recomendação geral sobre o seu uso. Vários estudos realizados nos países em desenvolvimento têm mostrado que a suplementação com zinco (10 mg/dia para bebês menores de 6 meses e 20 mg/dia para crianças maiores) é útil para o tratamento e prevenção da diarreia, porém estudos adicionais são necessários para determinar se o tratamento será útil em países desenvolvidos e em desenvolvimento.

No momento, não se recomenda tratamento farmacológico da diarreia por rotavírus ou norovírus.[13] Racecadotril® (4,5 mg/kg por dia), um inibidor da encefalinase que atua sobre o sistema nervoso entérico, demonstrou ser útil como adjuvante no tratamento da diarreia por rotavírus em vários estudos pequenos. Ondansetron® (0,15 mg/kg por dia), um antagonista da serotonina, é eficaz na redução da êmese da gastroenterite durante a fase de reidratação por via oral. Em vários estudos pequenos, nitazoxanida (15 mg/kg por dia) foi útil no tratamento da gastroenterite por rotavírus. São necessários mais estudos antes que qualquer dessas diferentes preparações possam ser recomendadas para o tratamento de diarreia por rotavírus.

Referência de Grau A

A1. Atmar RL, Bernstein DI, Harro CD, et al. Norovirus vaccine against experimental human Norwalk virus illness. *N Engl J Med*. 2011;365:2178–2187.

A2. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006;354:23–33.

A3. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007;370:1757–1763.

A4. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006;354:11–22.

A5. Linhares AC, Velázquez FR, Pérez-Schael I, et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet*. 2008;371:1181–1189.

A6. Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med*. 2010;362:289–298.

A7. Zaman K, Dang DA, Victor JC, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376:615–623.

A8. Armah GE, Sow SO, Breiman RF, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376:606–614.

A9. Bhandari N, Rongsen-Chandola T, Bavdekar A, et al. Efficacy of a monovalent human-bovine (116E) rotavirus vaccine in Indian infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383:2136–2143.

A10. CHOICE Study Group Multicenter, randomized, double-blind clinical trial to evaluate the efficacy and safety of a reduced osmolarity oral rehydration salts solution in children with acute watery diarrhea. *Pediatrics*. 2001;107:613–618.

A11. Sarker SA, Jäkel M, Sultana S, et al. Anti-rotavirus protein reduces stool output in infants with diarrhea: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2013;145:740–748.

Referências Gerais

1. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, et al. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:136–141.
2. Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2009;361:1776–1785.
3. Chhabra P, Payne DC, Szilagyi PG, et al. Etiology of viral gastroenteritis in children <5 years of age in the United States, 2008-2009. *J Infect Dis*. 2013;208:790–800.
4. Debbink K, Lindesmith LC, Donaldson EF, et al. Emergence of new pandemic GII.4 Sydney norovirus strain correlates with escape from herd immunity. *J Infect Dis*. 2013;208:1877–1887.
5. Payne DC, Vinje J, Szilagyi PG, et al. Norovirus and medically attended gastroenteritis in U.S. children. *N Engl J Med*. 2013;368:1121–1130.
6. Hall AJ, Lopman BA, Payne DC, et al. Norovirus disease in the United States. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:1198–1205.
7. Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet*. 2013;382:209–222.
8. Akelma AZ, Kutukoglu I, Koksal T, et al. Serum transaminase elevation in children with rotavirus gastroenteritis: seven years' experience. *Scand J Infect Dis*. 2013;45:362–367.
9. Steele D, Franco M, Angel J. Correlates of protection for rotavirus vaccines: possible alternative trial endpoints, opportunities, and challenges. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:3659–3671.
10. Weintraub ES, Baggs J, Duffy J, et al. Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. *N Engl J Med*. 2014;370:513–519.
11. Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med*. 2014;370:503–512.
12. Rotavirus vaccines WHO position paper: January, 2013—recommendations. *Vaccine*. 2013;31:6170–6171.
13. Bruzzese E, Lo Vecchio A, Guarino A. Hospital management of children with acute gastroenteritis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29:23–30.

No Brasil

No Brasil a imunização com a Vacina Oral de Rotavírus Humano (VORH), de acesso universal, faz parte do Calendário Básico de Imunização. Destina-se à proteção de crianças entre 6 e 24 meses de idade, período em que se observa a maior intensidade de complicações decorrentes da infecção pelo rotavírus. Em estudo de 15 anos que acompanhou 23 surtos, além de episódios isolados de gastroenterite em crianças de uma creche do Rio de Janeiro, de 1994 a 2008, vírus foram identificados em 47,7% das 539 amostras de fezes, dos quais rotavírus em 16,1%, norovírus em 33,4% e astrovírus em 6,3%. A maior parte dos casos ocorreu no outono e no inverno, mas o norovírus causou doença mais disseminada pelos meses do ano. A maior parte dos isolados virais ocorreu em amostras de crianças abaixo de 24 meses, mas o norovírus foi encontrado em todas as faixas etárias. Esses dados, anteriores à implantação da VROH no calendário básico, mostram o importante papel do norovírus na morbidade de crianças abaixo de 5 anos de idade.

Bibliografia

Ferreira MS, et al. Assessment of gastroenteric viruses frequency in a children's day care center in Rio de Janeiro, Brazil: a fifteen year study (1994-2008). *PLoSOne*. 2012;7:e33754.

Nakagomi T, et al. Norovirus infection among children with acute gastro enteritis in Recife, Brazil: disease severity is comparable to rotavirus gastroenteritis. *Archives of Virology*. 2008;153:957–960.

Sartori AM, et al. Rotavirus morbidity and mortality in children in Brazil. *Revista Panamericana de Saúde Pública*. 2008;23:92–100.

Febres hemorrágicas virais

Daniel G. Bausch

Definição

Febre hemorrágica viral é uma doença sistêmica aguda envolvendo classicamente febre, uma constelação de sinais e sintomas inicialmente inespecíficos e uma propensão para hemorragia e choque. Pode ser causada por mais de 30 tipos diferentes de vírus de quatro famílias taxonômicas — Filoviridae, Arenaviridae, Bunyaviridae e Flaviviridae (Tabela 381-1), embora nem todos os vírus nessas famílias provoquem a síndrome. Os vírus da febre hemorrágica são muitas vezes nomeados a partir do local do primeiro caso reconhecido. Todos são vírus de RNA com invólucro lipídico de cadeia simples com genomas pequenos (10 a 19 quilobases), que podem ser relativamente facilmente inativados no ambiente. A patogenicidade varia de modo amplo com o vírus específico e por vezes entre as cepas do mesmo vírus. Muitos dos vírus da febre hemorrágica foram colocados na lista de agentes patogênicos selecionados do Centers for Disease Control and Prevention que representam uma ameaça potencial de bioterrorismo (Cap. 21).

Tabela 381-1

Principais vírus que causam febre hemorrágica

VÍRUS	DOENÇA	DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DA DOENÇA	PRINCIPAL RESERVATÓRIO/VETOR	CASOS ANUAIS	RAZÃO DE CASOS PARA INFECÇÃO	TRANSMISSIBILIDADE DE HUMANO PARA HUMANO
FILOVIRIDAE						
Vírus Ebola[a]	FH Ebola	África subsaariana	Morcego-da-fruta?	_[b]	1:1	Elevada
Vírus Marburg	FH Marburg	África subsaariana	Morcego-da-fruta: Morcego-da-fruta egípcio (*Rousettus aegyptiacus*), talvez outros	_[b]	1:1	Elevada
ARENAVIRIDAE[c,d]						
Grupo do Velho Mundo						
Lassa	Febre de Lassa	África Ocidental	Roedores: *Mastomys natalensis*	50.000 a 100.000	1:5 a 10	Moderada
Lujo[e]	FH de Lujo	Zâmbia	Desconhecido, presumivelmente roedor	Desconhecido	Desconhecido	Moderada a alta
Grupo do Novo Mundo						
Junin	FH argentina	Pampas argentinos	Roedores: rato-do-milho (*Calomys musculinus*)	≈100	1:1,5	Baixa
Machupo	FH Bolívia	Departamento Beni, Bolívia	Roedor: *Calomys callosus*	≤50	1:1,5	Baixa
Guanarito	FH venezuelana	Estado Portuguesa, Venezuela	Roedores: rato-de-cana (*Zygodontomys brevicauda*)	≤50	1:1,5	Baixa
Sabiá[f]	Nome proposto: FH brasileira	Áreas rurais próximas de São Paulo, Brasil?	Desconhecido, presumivelmente roedor	Desconhecido	1:1,5	Baixa?
Chapare[g]	FH de Chapare	Cochabamba, Bolívia	Desconhecido, presumivelmente roedor	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecida
BUNYAVIRIDAE[c]						
Grupo do Velho Mundo						
Hantaan, Seoul, Puumala, Dobrava-Belgrado, outros	FH com síndrome renal	Hantaan: noroeste da Ásia Seoul: áreas urbanas em todo o mundo Puumala e Dobrava-Belgrado: Europa	Roedores Hantaan: rato-de-campo-listado (*Apodemus agrarius*) Seoul: rato-marrom ou norueguês (*Rattus norvegicus*) Puumala: ratazana-da-margem (*Clethrionomys glareolus*) Dobrava-Belgrado: rato-do-campo-de-pescoço-amarelo (*Apodemus flavicollis*)	50.000 a 150.000	Hantaan 1:1,5 Outras: 1:20	Nenhuma
Grupo do Novo Mundo						
Sin Nombre, Andes, Laguna Negra, outros	Síndrome cardiopulmonar por hantavírus	Américas	Roedores Sin Nombre: rato-cervo (*Peromyscus maniculatus*) Andes: rato-de-cauda-longa (*Oligoryzomys longicaudatus*) Laguna Negra: rato-do-mato (*Calomys laucha*)	50.000 a 150.000	Sin Nombre: 1:1 Outros: até 1:20	Nenhuma, exceto para o vírus dos Andes
Febre do Vale do Rift	Febre do Vale do Rift	África subsaariana, Madagascar, Arábia Saudita, Iêmen	Gado doméstico/mosquitos (*Aedes* e outros)	100 a 100.000[b,h]	1:100	Nenhuma
FH da Crimeia-Congo	FH da Crimeia-Congo	África, Balcãs, sul da Rússia, Oriente Médio, Índia, Paquistão, Afeganistão, China Ocidental	Vertebrados domésticos e selvagens/carrapatos (sobretudo espécie *Hyalomma*)	≈500	1:1 a 2	Elevada
FLAVIVIRIDAE						
Febre amarela	Febre amarela	África subsaariana, América do Sul até o Panamá	Macaco/mosquito (*Aedes aegypti*, outras espécies de *Aedes* e *Haemagogus*)	5.000 a 200.000[i]	1:2 a 20	Nenhuma
Dengue	FH de Dengue	Trópicos e subtrópicos em todo o mundo	Humano/mosquito (*Ae. aegypti* e *albopictus*)	100.000 a 200.000[i]	1:10 a 100, dependendo da idade, infecção prévia, contexto genético e sorotipo infectante	Nenhuma
FH de Omsk	FH de Omsk	Sibéria Ocidental	Roedor/carrapato (sobretudo espécies *Dermacentor* e *Ixodes*)	100 a 200	Desconhecido	Não relatada

VÍRUS	DOENÇA	DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DA DOENÇA	PRINCIPAL RESERVATÓRIO/VETOR	CASOS ANUAIS	RAZÃO DE CASOS PARA INFECÇÃO	TRANSMISSIBILIDADE DE HUMANO PARA HUMANO
Doença da floresta de Kyasanur	Doença da floresta de Kyasanur	Estado de Karnataka, Índia; Província de Yunnan, China; Arábia Saudita	Vertebrados (roedores, morcegos, pássaros, macacos, outros)/carrapato (espécie *Haemaphysalis* e outras)	≈500	Desconhecido	Não relatada, mas infecções laboratoriais já ocorreram
FH Alkhumra[j]	Nome proposto: FH de Alkhumra	Arábia Saudita, Egito	Carrapatos?	≤50	Desconhecido	Não relatada

FH = febre hemorrágica.

[a] Seis espécies ou subtipos de vírus Ébola são conhecidos com razões de caso-fatalidade associadas variáveis (ver Tabela 381-2). Todos são endêmicos da África subsaariana, com exceção do vírus Ébola de Reston, que se encontra nas Filipinas, e o vírus Ébola Lloviu, que foi detectado em morcegos na Espanha.

[b] Embora ocorra alguma transmissão endêmica dos filovírus (vírus Ebola > vírus Marburg) e febre do Vale do Rift, estes vírus estiveram mais frequentemente associados a surtos.

[c] As famílias de vírus Arenaviridae e Bunyaviridae estão sorológica, filogenética e geograficamente divididas em complexo do Velho Mundo (i.e., África) e Novo Mundo (i.e., Américas).

[d] Adicionalmente aos arenavírus listados na tabela, os vírus Flexal e Tacaribe causaram doença humana como resultado de acidentes em laboratório. Outro arenavírus, Whitewater Arroyo, foi observado em pacientes na Califórnia, mas o seu papel como patógeno não foi estabelecido de forma clara.

[e] Descoberto em 2008. Apenas cinco casos (quatro deles fatais) de um surto foram identificados. O caso-índice chegou à África do Sul vindo da Zâmbia.

[f] Descoberto em 1990. Apenas três casos (um fatal) foram registrados, dois deles de acidentes em laboratório.

[g] Descoberto em 2003 a partir de um pequeno surto de onde foi retirado sangue de um caso fatal e isolado o vírus Chapare. Poucos detalhes foram relatados.

[h] Embora o vírus da febre do Vale do Rift possa ser encontrado ao longo da África subsaariana, grandes surtos ocorrem esporadicamente na região do Vale do Rift no leste da África.

[i] Com base em estimativas da Organização Mundial da Saúde. Ocorre significativa subnotificação. Incidência pode flutuar de modo significativo no local e tempo.

[j] Alkhumra é considerado por alguns como uma variante do vírus da doença da floresta de Kyasanur. Existe alguma discordância quanto à correta ortografia do vírus, nomeado Alkhurma em algumas publicações.

Epidemiologia

Manutenção na Natureza e Transmissão a Humanos

Com exceção do vírus da dengue, para o qual os seres humanos podem agora ser considerados reservatórios, os vírus da febre hemorrágica são zoonóticos, mantidos na natureza em reservatórios mamíferos (Tabela 381-1). Apesar de as febres hemorrágicas virais coletivamente poderem ser encontradas em todo o mundo, a área endêmica de qualquer vírus da febre hemorrágica é geralmente menor do que a extensão do seu reservatório natural ou vetor de artrópodes. Com exceção do vírus da dengue e de alguns hantavírus, a infecção humana é em geral pouco frequente. Os seres humanos são hospedeiros terminais.

Os vírus da febre hemorrágica podem ser transmitidos aos seres humanos por exposição normalmente inadvertida e direta das membranas mucosas ou pele fissurada, ao sangue infectado ou excreções do seu reservatório animal ou, no caso dos flavivírus e da maioria dos buniavírus, pela picada de um artrópode vetor. A dose infecciosa para a maioria dos vírus de febre hemorrágica parece ser baixa, por vezes, na ordem de alguns virions. A transmissão de aerossol não é um modo predominante de propagação, se alguma vez ocorrer, mas estudos em primatas não humanos indicam que a transmissão de vários vírus de febre hemorrágica é possível através de aerossóis artificiais, aumentando assim a possibilidade da sua potencial utilização como arma biológica (Cap. 21).

Vírus Transmitidos por Morcegos

Os filovírus (do latim *filo*, "filamento", referindo-se à sua forma filamentosa), Marburg e Ebola, são talvez os mais temidos de todos os vírus de febre hemorrágica.[1] Os morcegos frutívoros parecem ser o reservatório dos filovírus, com transmissão para os seres humanos suscetíveis de exposição a excrementos ou saliva de morcegos infectados. Os primatas não humanos, especialmente os gorilas e os chimpanzés, e outros animais selvagens podem ser infectados, presumivelmente por exposição semelhante a morcegos, e transmitir filovírus aos seres humanos através do contato com sangue e fluidos corporais desses animais, em geral em associação com a caça. Os primatas não humanos, que também são hospedeiros terminais que desenvolvem doença grave e geralmente fatal, semelhante à observada em humanos, poderão ser presas mais fáceis para os caçadores quando doentes. Como os vírus da febre hemorrágica são inativados rapidamente por aquecimento, é provável que a infecção ocorra pela exposição durante o abate e a preparação. Nas Filipinas, o vírus Ebola Reston foi isolado a partir de suínos que foram presumivelmente infectados por exposição a morcegos.

No recente surto na África Ocidental, que começou em março de 2014, mais de 20.000 casos e 8.000 mortes foram confirmadas até o final do ano civil — números muito maiores que todos os surtos de Ébola anteriores combinados.[2] A resposta tem sido prejudicada pela limitação dos recursos e pessoal médico treinado, alguns dos quais foram também infectados e morreram.

Vírus Transmitidos por Roedores

Arenavírus (do latim *arena*, "areia", referindo-se à sua aparência de areia na microscopia eletrônica) são divididos em dois grupos: o complexo do Velho Mundo (ou coriomeningite linfocítica/Lassa) e o complexo do Novo Mundo (ou Tacaribe).[3] O vírus de Lassa e o vírus Lujo são encontrados na África, enquanto os vírus de Junin, Machupo, Guanarito, Sabiá e Chapare são encontrados na América do Sul. Embora possa haver diferenças sutis entre as síndromes produzidas pelos arenavírus do Novo Mundo, estas são em geral agrupadas simplesmente como febres hemorrágicas da América do Sul.

O gênero Hantavírus da família Bunyaviridae é igualmente dividido em grupos do Velho e do Novo Mundo. Os hantavírus do Velho Mundo, como Hantaan, Seoul e Puumala, entre muitos outros, causam febres hemorrágicas com envolvimento renal proeminente em toda a Europa e Ásia. Os hantavírus do Novo Mundo, como Sin Nombre e Andes, entre muitos outros, causam uma febre hemorrágica viral chamada síndrome pulmonar por hantavírus, algumas vezes denominada síndrome cardiopulmonar por hantavírus, para enfatizar o componente cariogênico significativo dessa doença.

Os arenavírus e os hantavírus patogênicos são mantidos na natureza por meio de infecção assintomática crônica em roedores da família *Muridae*, com um emparelhamento rigoroso entre espécies de vírus e roedores específicos. A transmissão entre roedores pode ser por transmissão vertical ou horizontal, ou ambas, dependendo do vírus específico. A transmissão para humanos ocorre por meio de exposição a excreções do roedor, quer a partir de aerossóis produzidos quando os roedores urinam, quer por inoculação direta nas membranas mucosas. A geração de aerossol secundário é notoriamente ineficiente, de modo que a manipulação de urina excretada é um mecanismo menos provável de infecção. Na África Ocidental, o vírus de Lassa às vezes é contraído quando roedores são capturados e preparados para consumo ou, mais raramente, através de uma mordida do roedor. Os dados experimentais sugerem que os seres humanos podem ser infectados com arenavírus por via oral.

Os roedores que transmitem Lassa, Machupo e muitos dos hantavírus do Velho Mundo comumente invadem o ambiente peridoméstico, colocando em risco, assim, donas de casa, crianças e outras pessoas que passam muito tempo em casa. Em contraste, os reservatórios para Junin, Guanarito e a maioria dos hantavírus do Novo Mundo normalmente habitam campos agrícolas, lotes de madeira ou outros *habitats* rurais, colocando em risco, desa forma, os trabalhadores ao ar livre, campistas e caminhantes.

Vírus Transmitidos por Mosquitos

O vírus da febre do Vale do Rift é mantido em animais domésticos, como bovinos, búfalos, ovelhas, cabras e camelos, nos quais muitas vezes provoca aborto espontâneo. O vírus pode ser transmitido aos seres humanos por exposição direta a esses animais, em especial durante o parto ou por mosquitos. Agricultores, trabalhadores dos

matadouros e veterinários estão particularmente em risco.[4]

O vírus da febre amarela é mantido num ciclo entre macacos e mosquitos das copas de árvores de floresta. Casos esporádicos ocorrem quando os seres humanos são mordidos por esses mosquitos. Surtos maiores ocorrem quando os seres humanos trazem o vírus de volta para ambientes mais povoados, onde o mosquito urbano *Aedes aegypti* pode transmitir o vírus diretamente entre humanos. *Ae. aegypti*, que normalmente colocam ovos em recipientes artificiais ao redor da casa e picam durante o dia, tornam-se infectantes algumas semanas depois alimentando-se de um macaco ou humano virêmico. Medidas de saneamento e controle de mosquitos praticamente eliminaram a febre amarela urbana nas Américas, mas surtos urbanos continuam ocorrendo na África. Por exemplo, 849 casos e 171 mortes foram relatados em um recente surto no Sudão.[5]

Embora primatas não humanos também constituam um reservatório de cepas silvestres de dengue, o vírus é agora em grande parte mantido em seres humanos, com um ciclo de transmissão regular semelhante ao da febre amarela urbana. Apesar da presença de vírus da dengue nos trópicos em todo o mundo, menos de 10% das pessoas infectadas desenvolvem febre hemorrágica, principalmente crianças entre os 4 e 12 anos de idade.

Vírus Transmitidos por Carrapatos

Os vírus que causam febre hemorrágica da Crimeia-Congo, febre hemorrágica de Omsk,[6] doença da floresta de Kyasanur e febre hemorrágica de Alkhumra são mantidos em pequenos mamíferos, como roedores, lebres e ouriços, entre os quais eles são transmitidos por carrapatos. Os seres humanos são infectados ou por picadas de carrapato ou por exposição a sangue contaminado ou excreções dos animais reservatório. Os carrapatos também espalham o vírus da febre hemorrágica da Crimeia-Congo para grandes mamíferos, incluindo gado e outros animais domésticos, cuja viremia transitória e assintomática coloca os agricultores, trabalhadores dos matadouros e veterinários em risco.

Transmissão de Humano para Humano

A transmissão secundária de humano para humano ocorre com muitos dos vírus de febre hemorrágica, mas a transmissão terciária é incomum e, muitas vezes, está associada a doença mais branda (Tabela 381-1). Taxas de ataque secundárias para vírus da febre hemorrágica são geralmente baixas (de 15% a 20% para vírus Ebola Zaire), provavelmente porque a transmissão entre os seres humanos requer contato direto com sangue ou fluidos corporais contaminados. A infecção de humano para humano provavelmente ocorre através da exposição de membrana oral ou mucosa, na maioria das vezes, no contexto da prestação de cuidados a um membro doente da família (comunidade) ou paciente (transmissão nosocomial) e, ocasionalmente, durante os ritos fúnebres que envolvem tocar o cadáver, em especial para os filovírus. A infecção através de fômites não pode ser excluída. Acredita-se que a infecção por aerossol seja rara ou inexistente. Surtos grandes quase sempre envolvem amplificação em ambientes de cuidados de saúde em que as medidas básicas de controle de infecção foram quebradas, em geral devido à extrema pobreza ou a conflitos civis.

Com exceção do hantavírus e de alguns dos flavivírus, a infecciosidade geralmente ocorre em paralelo ao estado clínico. Pessoas são em geral mais infecciosas tardiamente no curso da doença grave, em particular quando ocorre sangramento. O risco de transmissão durante o período de incubação ou a partir de pessoas assintomáticas é insignificante, apesar de que um caso de febre hemorrágica argentina ocorreu a partir da transfusão de sangue de um doador assintomático. Raramente os vírus Ebola, Marburg, de Lassa e Junin foram transmitidos por via sexual durante os primeiros 3 meses de convalescença devido ao *clearance* viral atrasado das gônadas, que é um local imunologicamente protegido. Apesar da alta frequência de viagens na atualidade, casos importados de febre hemorrágica viral permanecem extremamente raros.

Biopatologia

Embora o mecanismo preciso varie com o vírus específico, instabilidade microvascular e hemostasia prejudicada são as principais características fisiopatológicas da febre hemorrágica viral. Dados de modelos animais sugerem que a inotropia cardíaca pode também ser inibida direta ou indiretamente em algumas febres hemorrágicas virais, especialmente na febre de Lassa.

Após a inoculação, o vírus replica-se primeiramente em células dendríticas e outros tecidos locais, com subsequente migração para os nódulos linfáticos regionais e, em seguida, difusão através dos monócitos linfáticos e sanguíneos para uma ampla variedade de tecidos e órgãos, incluindo fígado, baço, nódulos linfáticos, glândulas suprarrenais, pulmões e endotélio. A migração de tecidos macrófagos resulta em infecção secundária das células do parênquima permissivas. Durante a doença aguda, o vírus pode ser encontrado em uma ampla variedade de fluidos corporais, incluindo sangue, saliva, fezes e leite materno.

A interação do vírus com as células imunitárias, especialmente macrófagos e células endoteliais, resulta direta ou indiretamente (através de mediadores solúveis) na ativação de células e no desencadeamento de um processo inflamatório e vasoativo consistente com a síndrome de resposta inflamatória sistêmica. A síntese de fator de tecido de superfície celular desencadeia a via de coagulação extrínseca. Hemostasia prejudicada pode implicar células endoteliais, plaquetas, fator de coagulação ou disfunção. Coagulação intravascular disseminada (CID) é frequentemente observada, especialmente com o Ebola, Marburg e infecções por vírus da febre hemorrágica da Crimeia-Congo.

O dano tecidual pode ser mediado através de necrose direta de células infectadas ou indiretamente através de apoptose de células imunitárias, como pode ser visto em outras formas de choque séptico. Os órgãos mais afetados variam com o vírus (Tabela 381-2). Por exemplo, necrose tubular renal e edema retroperitoneal são vistos em febres hemorrágicas com síndrome renal, enquanto pneumonite intersticial e depressão do miocárdio são as características de síndrome pulmonar por hantavírus. O fígado é particularmente afetado na febre amarela, com degeneração gordurosa, necrose coagulativa mediozonal dos hepatócitos e a presença de corpos apoptóticos. O cérebro e as meninges são particularmente afetados na doença da floresta de Kyasanur e na febre hemorrágica de Omsk, e muitas vezes também nas febres hemorrágicas da América do Sul. Proliferação reticuloendotelial é vista na doença da floresta de Kyasanur, com eritrofagocitose acentuada no baço.

Tabela 381-2

Aspectos biopatológicos e clínicos das febres hemorrágicas virais

DOENÇA	PERÍODO DE INCUBAÇÃO (DIAS)	NO LOCAL	HEMORRAGIA	EXANTEMA	ICTERÍCIA	CORAÇÃO	PULMÃO	RIM	SISTEMA NERVOSO CENTRAL	OLHO	RAZÃO CASO-FATALIDADE	MANEJO CLÍNICO
FILOVIRIDAE												
FH Ebola	3 a 21	Variável	++	+++	+	++?	+	+	+	+	40% a 85%[a]	De suporte
FH Marburg	3 a 21	Abrupto	++	+++	+	++?	+	+	+	+	22% a 85%[b]	De suporte
ARENAVIRIDAE												
Febre de Lassa	5 a 16	Gradual	+	+[c]	0	++	+	0	+	0	20%	Ribavirina
FH Lujo	9 a 13	Abrupto	++	+	0	?	+	+	+	0	80%	Ribavirina
FH da América do Sul[d]	4 a 14	Gradual	+++	+	0	++	+	0	+++	0	15% a 40%	Ribavirina, plasma convalescente
BUNYAVIRIDAE												
FH com síndrome renal	9 a 35	Abrupto	+++	0	0	++	+	+++	+	0	<1% a 50%. Dependendo do vírus específico	Ribavirina
Síndrome pulmonar por hantavírus	7 a 35	Gradual	0 (exceto nas infecções por vírus dos Andes)	0	0	+++	+++	+	+	0	<1% a 50%. Dependendo do vírus específico	De suporte, ECMO?
Febre do Vale do Rift[e]	2 a 5	Abrupto	++	+	++	+?	0	+	++	++	Até 50% em formas graves	Ribavirina?
FH da Crimeia-Congo	1 a 12[f]	Abrupto	+++	0	++	+?	+	0	+	0	15% a 30%	Ribavirina
FLAVIVIRIDAE												
Febre amarela	3 a 6	Abrupto	+++	0	+++	++	+	++	++	0	20% a 50%	De suporte
FH da dengue	3 a 15	Abrupto	++	+++	+	++	+	0	+	0	Não tratado: 10% a 15% Tratado: ≤1%	De suporte
FH de Omsk	3 a 8	Abrupto	++	0	0	+	++	0	+++	+	1% a 3%	De suporte
Doença da floresta de Kyasanur	3 a 8	Abrupto	++	0	0	+	++	0	+++	+	3% a 5%	De suporte
FH de Alkhumra[g]	3 a 8	Abrupto	++	+	+	+	+	0	++	+	20% a 25%	De suporte

ECMO = oxigenação por membrana extracorpórea; FH = febre hemorrágica; 0 = sinal não normalmente registrado/órgão não normalmente afetado; + = sinal ocasionalmente registrado/órgão ocasionalmente afetado; ++ = sinal frequentemente registrado/órgão frequentemente afetado; +++ = sinal característico/órgão gravemente envolvido.

[a] Seis espécies ou subtipos de vírus Ebola foram reconhecidos com razões de caso-fatalidade associadas variáveis: Zaire, 85%; Sudão, 55%; Bundibugyo, 40%; Floresta Tai (também chamado Costa do Marfim), 0% (apenas um caso reconhecido, que sobreviveu); Reston, 0% (não patogênico para humanos); Lloviu, nenhuma infecção humana reconhecida.

[b] A razão de caso-fatalidade foi de 22% no primeiro surto conhecido de FH Marburg na Alemanha e Iugoslávia em 1967, mas foi consistentemente acima de 80% nos surtos da África Central, onde o vírus é endêmico. Razões possíveis para essa discrepância incluem as diferenças na qualidade de cuidados, patogenicidade de cepas, via e dose infecciosa, prevalência de imunodeficiência e comorbidade subjacentes e suscetibilidade genética.

[c] Um exantema morbiliforme ou maculopapular acontece de forma quase constante em pessoas de pele clara, com frequência expatriados, mas por razões desconhecidas está raramente presente em africanos de pele mais escura na área endêmica.

[d] Dados insuficientes para distinguir entre as síndromes produzidas pelos vários arenavírus encontrados nas Américas. São assim frequentemente agrupadas como febres hemorrágicas sul-americanas.

[e] Febre hemorrágica, encefalite e retinite podem ser vistas na febre do Vale do Rift, independentemente umas das outras.

[f] O período de incubação da FH da Crimeia-Congo varia de acordo com o modo de transmissão: normalmente 1 a 3 dias após a picada do carrapato e 5 a 6 dias após o contato com sangue de animais infectados ou tecidos.

[g] Com base em observações preliminares. Menos de 100 casos foram relatados.

Com exceção da doença causada pelos hantavírus e alguns dos flavivírus, a patogênese da febre hemorrágica viral parece estar relacionada com viremia não verificada, com os casos mais fatais falhando em montar uma resposta de anticorpo significativa. Por comparação, o vírus é eliminado rapidamente do sangue nos sobreviventes. Infiltrados de células inflamatórias, que são geralmente leves, consistem em uma mistura de células mononucleares e neutrófilos. Em algumas febres hemorrágicas virais, tais como o Ebola, a replicação e a disseminação do vírus são facilitadas pela supressão induzida pelo vírus da resposta imune adaptativa do hospedeiro. Por exemplo, a falha da resposta imune para responder adequadamente parece ser um determinante principal da gravidade na febre de Lassa.[7]

Na dengue, febre amarela e infecções por hantavírus, em que a viremia é normalmente removida antes da fase mais grave da doença, a resposta imune do hospedeiro pode desempenhar um papel prejudicial. O processo exclusivo de melhorar a resposta imune mediada por anticorpo, no qual a infecção secundária com um sorótipo

diferente do vírus da dengue é mais grave do que a infecção primária, pode desempenhar um papel na patogênese da febre de dengue hemorrágica.

Manifestações clínicas

A febre hemorrágica viral é observada em ambos os sexos e em todas as faixas etárias, com um espectro de infecção desde relativamente leve ou mesmo assintomática à permeabilidade vascular grave, resultando em choque, falência multiorgânica e morte. Embora a apresentação clínica possa ser diferente para cada febre hemorrágica viral à medida que a doença progride, os dados limitados não permitem distinções claras na maioria dos casos, especialmente nas fases iniciais da doença. Os vírus da dengue e da febre do Vale do Rift causam uma série de síndromes, incluindo erupções cutâneas e envolvimento do sistema nervoso central (Caps. 382 e 383). Febre hemorrágica ocorre numa minoria de infecções com esses vírus.

Após um período de incubação que varia de dias a semanas, a maioria dos pacientes apresenta sinais e sintomas inespecíficos difíceis de distinguir de uma série de outras doenças febris (Tabela 381-2)[8], incluindo febre, mal-estar geral, anorexia, cefaleia, dor torácica ou retroesternal, dor de garganta, mialgia, artralgia e dor lombossacral. Hiperemia conjuntival ou hemorragia é frequente, mas não é acompanhada de prurido, exsudado ou rinite (Fig. 381-1). Bradicardia relativa (sinal de Faget) e hipotensão ortostática podem ser observadas, especialmente em infecções por vírus da febre amarela e dengue. A faringe pode ter eritema ou menos frequentemente exsudato, em especial na febre de Lassa, e incorretamente levar a um diagnóstico de faringite estreptocócica ou mononucleose. Sinais e sintomas gastrointestinais ocorrem cedo na doença, incluindo náuseas, vômitos, dor epigástrica e abdominal, dor abdominal (em particular sobre o fígado na infecção por filovírus) e diarreia sem sangue ou obstipação. Um erro no diagnóstico de apendicite ou outra emergência abdominal aguda (Cap. 142) leva, por vezes, a intervenções cirúrgicas potencialmente perigosas.

FIGURA 381-1 **Hemorragia subconjuntival e edema facial em um menino com febre de Lassa na Serra Leoa.**

No recente surto de Ebola na África Ocidental, o período de incubação em média foi de 6 a 8 dias. A maioria dos pacientes apresentou alguma combinação de febre (90%), dor de cabeça (80%), diarreia (50%) ou vômitos (35%), muitas vezes associados a mialgias, fraqueza ou dor abdominal. Soluços também podem ser vistos no início da febre hemorrágica do Ebola.[9]

Dor e rigidez da nuca, dor retro-orbitária, fotofobia e outros sinais meníngeos são comuns na febre do Vale do Rift, doença da floresta de Kyasanur e febre hemorrágica de Omsk. A tosse seca, por vezes acompanhada de alguns estertores dispersos na auscultação, é comum, mas sintomas pulmonares proeminentes são incomuns no início do curso da doença, exceto com síndrome pulmonar por hantavírus. As mulheres grávidas costumam apresentar aborto espontâneo e hemorragia vaginal. Com exceção da febre amarela, icterícia não é típica, exceto em pacientes com síndrome de Gilbert subjacente, reações medicamentosas ou coinfecção. Hepatosplenomegalia é frequente, mas ainda não se sabe se é específica de febre hemorrágica viral ou simplesmente representa a alta prevalência subjacente de hepatosplenomegalia em populações da África subsaariana.

Várias formas de erupção cutânea, incluindo morbiliforme, maculopapular, petéquias e equimoses, podem ser vistas (Tabela 381-2). Uma erupção maculopapular no tronco ou face pode ser um indicador precoce e relativamente específico embora insensível de febre hemorrágica por Ebola ou Marburg. Exantema quase sempre ocorre em pessoas de pele clara com febre de Lassa, mas, por razões pouco claras, raramente em negros.

Em casos graves, os pacientes progridem após 7 a 10 dias de doença para uma instabilidade vascular, que pode ser manifestada por hiperemia conjuntival e hemorragia, rubor facial, edema, hemorragia, hipotensão, choque e proteinúria. Edemas facial e cervical são sinais clássicos e relativamente específicos de febre de Lassa e febre hemorrágica de Lujo.[10] A probabilidade de hemorragia clinicamente perceptível varia com o vírus infectante (Tabela 381-2) e pode se manifestar como hematêmese, melena, hematoquezia, metrorragia, petéquias, púrpura, epistaxe e sangramento gengival e dos locais de venopunção (Fig. 381-2). Hemoptise e hematúria são pouco frequentes. A hemorragia quase nunca está presente nos primeiros dias de doença. Grandes equimoses são características da febre hemorrágica da Crimeia-Congo. Manifestações do sistema nervoso central, incluindo delírio, tremor, anomalias da marcha, convulsões e soluços, podem ser observadas na doença em fase terminal,

especialmente na doença da floresta de Kyasanur, febre hemorrágica de Omsk e nas febres hemorrágicas da América do Sul, em particular a febre hemorrágica argentina. No entanto, os achados no líquido são na maioria das vezes normais, com exceção de pacientes que têm meningoencefalite devido à doença da floresta de Kyasanur e febre hemorrágica de Omsk, em que um nível elevado de proteínas é comum. Insuficiência renal é comum, principalmente na febre hemorrágica com síndrome renal.

FIGURA 381-2 Hemorragia em um paciente com febre hemorrágica por Ebola. (De Bausch DG. Viral hemorrhagic fevers. In: Schlossberg D, ed. *Clinical Infectious Disease*. New York: Cambridge University Press; 2008.)

Doenças bifásicas são classicamente observadas nas febres hemorrágicas devido a flavivírus, em que um período de repouso de dias (febre amarela, dengue hemorrágica e febre do Vale do Rift) a semanas (doença da Floresta de Kyasanur e febre hemorrágica de Omsk) precede as manifestações mais graves, incluindo hemorragia, choque, insuficiência renal e meningoencefalite. Fases progressivas distintas de doença e recuperação são classicamente descritas na febre hemorrágica com síndrome renal (pródromo, hipotensão, oligúria/insuficiência renal, diurese e convalescença) e febre amarela (infecção, intoxicação, recuperação), mas não são vistas em todos os casos. As manifestações iniciais para síndrome pulmonar por hantavírus podem ser leves e inespecíficas, mas a doença pode progredir de forma a necessitar de ventilação mecânica e suporte vasopressor em 24 horas; bradicardia sinusal e taquicardia ou fibrilação ventricular podem ocorrer. Encefalite e retinite podem-se desenvolver na febre do vale do Rift, independentemente da presença ou ausência de febre hemorrágica viral.

Edema intersticial não cardiogênico pulmonar bilateral consistente com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é a marca da síndrome pulmonar por hantavírus, embora radiografias de tórax possam ser normais no início da doença, mesmo quando os pacientes se queixam de falta de ar. Apenas cerca de 30% dos pacientes com síndrome pulmonar por hantavírus têm evidência radiográfica de edema pulmonar na avaliação inicial, embora se desenvolva em praticamente todas as pessoas dentro de 48 horas.

Diagnóstico

Devido à sua gravidade associada, ao risco de disseminação secundária, ao alto grau de escrutínio público e à falta de familiaridade da parte da maioria dos médicos, deve-se procurar avaliação por um especialista com experiência em febres hemorrágicas virais assim que o diagnóstico é considerado. Quando "soar o alarme" de febre hemorrágica viral, é uma decisão caso a caso se cabe ao médico consultar especialistas na área. A maioria das febres hemorrágicas virais é rara e as precauções universais rotineiramente praticadas são protetoras na maior parte dos casos.

A apresentação não específica do início das febres hemorrágicas virais torna o diagnóstico clínico extremamente difícil, em especial fora do contexto de um surto reconhecido, que normalmente é detectado quando ocorre grupos de casos, principalmente quando envolvem profissionais de saúde. O diagnóstico diferencial inclui uma ampla gama de doenças febris que varia por região geográfica (Tabela 381-3). O histórico epidemiológico completo (incluindo detalhes de viagem, possíveis riscos, riscos ocupacionais e a progressão da doença), o exame físico e os exames laboratoriais básicos preliminares (Tabela 381-4) são fundamentais. Um diagnóstico de febre hemorrágica viral deve ser considerado em pacientes com uma síndrome clinicamente compatível que, dentro do período de incubação da febre hemorrágica viral particular em questão, (1) residem em uma área endêmica ou viajaram para lá (Tabela 381-1); (2) tiveram potencial contato direto com sangue ou fluidos corporais de alguém que estava doente com uma febre hemorrágica viral aguda, como profissionais de saúde, pessoas que cuidam de membros da família em casa ou preparação de corpos para enterro, e pessoal de laboratório; (3) tiveram contato com animais selvagens vivos ou recentemente mortos (especialmente primatas não humanos) em áreas onde uma febre hemorrágica viral seja endêmica ou que chegaram há pouco daí (embora o contato direto com o reservatório animal geralmente não seja relatado mesmo em casos confirmados); (4) trabalharam em um laboratório de animais onde vírus da febre hemorrágica são manipulados; ou (5) tiveram relações sexuais com alguém se recuperando de uma febre hemorrágica viral nos últimos 3 meses.

Tabela 381-3

Diagnóstico diferencial das febres hemorrágicas virais

DOENÇA	CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS E COMENTÁRIOS
PARASITAS	
Malária	Classicamente demonstram paroxismos de febre e calafrios; manifestações hemorrágicas menos comuns; esfregaços de malária ou testes rápidos geralmente positivos; coinfecção (ou parasitemia assintomática de base) comum; responde a animaláricos
Amebíase	Manifestações hemorrágicas que não diarreia sanguinolenta geralmente não estão presentes; trofozoítos amebianos identificados nas fezes por microscopia ou ensaios antigênicos; responde a antiparasitários
Giardíase	Testes positivos de antígenos nas fezes ou identificação de trofozoítos ou cistos nas fezes; responde a antiparasitários
Tripanossomíase africana (fase aguda)	Sobretudo a forma do leste da África; exame do esfregaço de sangue periférico/camada leucoplaquetária pode mostrar tripanossomas
BACTÉRIAS (INCLUINDO ESPIROQUETAS, RICKETTSIA, EHRLICHIA E COXIELLA)	
Febre tifoide	Manifestações hemorrágicas que não diarreia sanguinolenta geralmente não estão presentes; responde a antibióticos
Disenteria bacilar (incluindo secundária a *Shigella*, *Campylobacter*, *Salmonella* e *Escherichia coli* êntero-hemorrágica e outros)	Manifestações hemorrágicas que não diarreia sanguinolenta geralmente não estão presentes; responde a antibióticos
Capnocytophaga canimorsus	Associada a mordida de cão e gato, normalmente em pessoas com imunodeficiência subjacente, como doentes esplenectomizados; responde a antibióticos
Meningococcemia	CID induzida por bactérias pode mimetizar as diáteses hemorrágicas das FHV; hemorragia durante as primeiras 24 a 48 horas após instalação da doença e doença rapidamente progressiva são típicas; equimoses grandes típicas da meningococcemia são raras nas FHVs, exceto na FH da Crimeia-Congo; testes séricos rápidos de aglutinação em látex podem ser usados para detectar antígeno bacteriano na septicemia meningocócica; pode responder a antibióticos (administração precoce é crítica)
Estafilococcemia	CID induzida por bactéria pode imitar a diátese hemorrágica da FHV; pode responder aos antibióticos
Aborto séptico	História de gravidez e teste de gravidez positivo
Peste pneumônica ou septicêmica	CID induzida por bactéria pode imitar a diátese hemorrágica da FHV; equimoses grandes típicas da peste são incomuns nas FHV, exceto na FH Crimeia-Congo; peste pneumônica pode mimetizar a síndrome pulmonar de hantavírus; pode responder aos antibióticos
Faringite viral por Epstein-Barr ou estreptocócica	Pode imitar a faringite exsudativa por vezes observada na febre de Lassa
Tuberculose	Hemoptises da tuberculose pulmonar avançada podem sugerir FHV, mas a tuberculose tem geralmente uma evolução mais lenta
Tularemia	Formas ulceroglandulares e pneumônicas mais comuns; responde aos antibióticos
Emergências por abdome agudo	Apendicite, peritonite e hemorragia por úlcera gastrointestinal
Pielonefrite e glomerulonefrite pós-estreptocócica	Pode imitar a FH com síndrome renal
Antraz (inalação ou gastrointestinal)	Manifestações pulmonares proeminentes e alargamento mediastínico na radiografia de tórax na forma inalatória; pode responder aos antibióticos
Pneumonia atípica bacteriana (*Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydophila pneumoniae* e *C. psittaci*, outras)	Pode mimetizar a síndrome pulmonar de hantavírus; exposição a pássaros; sintomas frequentemente não estão presentes até a doença tardia na psitacose; responde a antibióticos
Febre recorrente	Febres recorrentes e sintomas gripais, com envolvimento neurológico direto e esplenomegalia; espiroquetas visíveis no sangue quando febril; responde a antibióticos
Leptospirose	Icterícia, insuficiência renal e miocardite em casos graves; responde a antibióticos
Riquetsioses do grupo de febre maculosa (incluindo febre da picada do carrapato africano, febre escaronodular, febre maculosa das Montanhas Rochosas)	Período de incubação de 7 a 10 dias após picada do carrapato. Comparada com 1 a 3 dias da FH da Crimeia-Congo; lesões necróticas (escaras) normalmente vistas no local da picada do carrapato em algumas riquetsioses, enquanto pode haver apenas leves equimoses no local da picada na FH da Crimeia-Congo; exantema (se presente) das riquetsioses classicamente envolve as palmas das mãos e plantas dos pés
Febre Q (*Coxiella burnetii*)	Espectro alargado de doença, incluindo hepatite, pneumonite, encefalite e doença multissistêmica com hemorragia; responde aos antibióticos
Erliquiose	Diagnóstico por sorologia e PCR; esfregaço de sangue pode ser útil; responde aos antibióticos
VÍRUS	
Influenza	Componente respiratório proeminente na apresentação clínica; sem manifestações hemorrágicas; o resultado do teste rápido para influenza pode ser positivo; pode responder aos fármacos contra a influenza
Infecção por arbovírus (incluindo dengue e a febre do Oeste do Nilo)	Encefalite incomum, mas quando presente pode imitar as FHVs com envolvimento neurológico significativo (doença da floresta de Kyasanur, FH de Omsk); geralmente menos grave do que a FHV; hemorragia não relatada
Hepatite viral (incluindo as hepatites A, B e E; Epstein-Barr e citomegalovírus)	A icterícia é atípica em FH, exceto na febre amarela; resultados do teste para antígenos positivos para a hepatite; infecção fulminante semelhante à FHV pode ser vista em pacientes com imunodeficiência subjacente
Herpes simples ou varicela-zóster	Infecção fulminante com hepatite (com ou sem exantema vesicular); transaminases elevadas e leucopenia são típicas; doença disseminada pode ser registrada em pessoas de outro modo saudáveis; pouca resposta a aciclovir, a menos que detectado precocemente
HIV/AIDS	Síndrome de soroconversão ou HIV/AIDS com infecções secundárias, especialmente septicemia
Sarampo	Exantema pode mimetizar algumas fases precoces de algumas FHVs e pode por vezes ser hemorrágico; a preponderância de sintomas respiratórios superiores e coriza no sarampo devem ajudar a diferenciar; prevenível com vacinação
Rubéola	Exantema pode mimetizar aquele visível nas fases precoces de algumas FHVs; geralmente doença branda; prevenível com vacinação
Varíola plana e hemorrágica	Lesões hemorrágicas difusas ou maculares; em contraste com as FHVs, a erupção cutânea pode envolver a mucosa oral, palmas das mãos e plantas dos pés; a varíola silvestre foi erradicada

DOENÇA	CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS E COMENTÁRIOS
Infecção por Alfavírus (incluindo chikungunya e o'nyong-Nyong)	Dor articular é com frequência um aspecto proeminente
FUNGOS	
Histoplasmose	Doença pulmonar pode mimetizar a síndrome pulmonar por hantavírus; entrada recente em minas ou grutas
ETIOLOGIAS NÃO INFECCIOSAS	
Insolamento	História de exposição extrema a calor; ausência de sudorese; hemorragia não é típica, mas CID pode ocorrer
Púrpura trombocitopênica idiopática e trombótica (PTI/PTT)	Apresentação geralmente menos aguda que a FHV; pode ter sintomas neurológicos proeminentes na PTT; fatores de coagulação normais e CID ausente; muitas vezes respondem aos corticosteroides (PTI) ou plasmaférese (PTT)
Glaucoma agudo	Pode mimetizar as manifestações oculares agudas da febre do Vale do Rift
Neoplasias hematológicas malignas (leucemia, linfoma)	Pode-se assemelhar à reação leucemoide por vezes vista na FH com síndrome renal
Hipersensibilidade ou *overdose* por fármacos	Síndrome de Stevens-Johnson e *overdose* por anticoagulantes (varfarina)
Envenenamento por químicos industriais e agrícolas	Sobretudo anticoagulantes, embora outros sintomas de FHV estejam ausentes
Envenenamento por picada de cobra hematóxica	História de picada de cobra

CID = coagulação intravascular disseminada; FH = febre hemorrágica; FHV = febre hemorrágica viral; PCR = reação em cadeia da polimerase.

Tabela 381-4

Testes laboratoriais indicados e achados característicos em pacientes com febre hemorrágica viral

TESTE	ACHADOS CARACTERÍSTICOS E COMENTÁRIOS
Contagem leucocitária	Precoce: leucopenia moderada (exceto na infecção por hantavírus, na qual a leucocitose precoce com imunoblastos está classicamente presente) Tardio: leucocitose com desvio esquerdo; granulocitose mais sugestiva de infecção bacteriana
Hemoglobina e hematócrito	Hemoconcentração (sobretudo observada na febre hemorrágica com síndrome renal e síndrome pulmonar de hantavírus)
Contagem plaquetária	Trombocitopenia leve a moderada
Eletrólitos	Alterações do sódio, potássio e acidobásicas, dependendo do balanço de fluidos e da fase da doença
Ureia/creatinina	Insuficiência renal pode ocorrer tardiamente na doença
Química sérica (AST, ALT, amilase, γ-glutamiltransferase, fosfatase alcalina, creatinina quinase, lactato desidrogenase, lactato)	Geralmente aumentados, sobretudo em doença grave; AST > ALT Um nível de lactato >4 mmol/L (36 mg/dL) pode indicar hipoperfusão persistente e sepse Lactato desidrogenase está normalmente aumentada de modo acentuado na síndrome pulmonar por hantavírus
Velocidade de sedimentação	Normal ou aumentada
Gasimetria	Acidose metabólica pode ser indicativa de choque ou hipoperfusão
Estudos de coagulação (TP, TTP, fibrinogênio, produtos de degradação da fibrina, plaquetas, D-dímeros)	CID comum nos vírus de Ebola, Marburg, Lujo, FH da Crimeia-Congo e infecções com arenavírus do Novo Mundo
Análise de urina	Proteinúria comum; hematúria pode ocasionalmente estar presente Sedimento pode mostrar cilindros hialinos-granulares e células redondas com inclusões citoplasmáticas
Hemocultura	Útil precocemente para excluir FHV e tardiamente para avaliar infecção bacteriana secundária. Deve ser colhida antes de instituição de antibioterapia
Coprocultura	Útil para excluir FHV (a favor de disenteria bacilar hemorrágica)
Esfregaços de sangue	Pode ajudar no diagnóstico de parasitas hematológicos (malária e tripanossomas), sepse bacteriana (meningococos, *capnocytophaga* e antraz) e erliquiose Todos negativos na FHV, a menos que haja coinfecção
Testes rápidos, PCR ou outro teste para malária	Negativo na FHV a menos que haja coinfecção com malária

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; CID = coagulação intravascular disseminada; FHV= febre hemorrágica viral; PCR, reação em cadeia da polimerase; TP = tempo de protrombina; TTP = tempo de tromboplastina parcial.

O índice de suspeita deve ser especialmente elevado para as pessoas em ocupações específicas de alto risco, incluindo profissionais de saúde, trabalhadores dos matadouros, veterinários, trabalhadores agrícolas, caçadores, taxidermistas e viajantes que recentemente retornaram de áreas endêmicas.[11] SDRA (Cap. 104) ou outro comprometimento respiratório em uma pessoa que vive numa área endêmica para hantavírus do Novo Mundo deve levar à consideração da síndrome pulmonar por hantavírus. Risco de infecção por carrapato, incluindo exame físico à procura de uma escara, deve ser avaliado caso se suspeite de uma febre hemorrágica viral transmitida por carrapatos. No entanto, a maioria das febres hemorrágicas virais é rara, mesmo em pessoas que possuam um dos fatores de risco, de modo que diagnósticos alternativos devem ser sempre procurados de modo ativo, especialmente a malária e a febre tifoide em áreas onde estas são endêmicas. Atos de bioterrorismo (Cap. 21) devem ser considerados se a febre hemorrágica viral for fortemente suspeitada em um paciente sem qualquer um dos fatores de risco anteriormente mencionados, em particular se aglomerados de casos ocorrerem. Todos os casos devem ser imediatamente comunicados às autoridades de saúde locais, estaduais e federais.

Testes Laboratoriais

Pronta confirmação laboratorial é imperativa, mas infelizmente só estão disponíveis testes em poucos laboratórios especializados, exceto os *kits* com sensibilidade e especificidade variáveis para o diagnóstico sorológico de dengue e síndrome pulmonar por hantavírus. Os ensaios vulgarmente utilizados no diagnóstico da febre hemorrágica viral incluem a reação em cadeia da polimerase,[12] ensaios imunoabsorventes ligados à enzima para o antígeno viral e o anticorpo imunoglobulina M, a cultura de vírus, e imuno-histoquímica em tecidos pós-morte. Esses ensaios geralmente parecem ter sensibilidade e especificidade acima de 90%, embora o diagnóstico sorológico da infecção por flavivírus seja muitas vezes complicado por reações cruzadas. Nos Estados Unidos, os testes podem ser organizados através do Centers for Disease Control and Prevention (telefone: 404-639-1115, fora de horário: 770-488-7100; e-mail: dvd-1spath@cdc.gov).

Tratamento

A raridade da maioria das febres hemorrágicas virais e sua ocorrência típica em ambientes remotos e pobres em recursos tornam difíceis os estudos controlados sobre o tratamento. Diretrizes de tratamento em geral seguem as recomendadas para choque séptico (Cap. 108). Os pacientes devem ser colocados em isolamento em unidade de tratamento intensivo. As injeções intramusculares e subcutâneas devem ser minimizadas devido ao risco de hematoma.

Orientações de Manejo Clínico

Conduta de Fluidos e Eletrólitos

Grave instabilidade microvascular, muitas vezes complicada por vômitos, diarreia grave e por vezes volumosa, e diminuição da ingestão de líquidos, normalmente requerem reposição de líquidos agressiva para evitar choque. No recente surto de Ebola, os pacientes muitas vezes necessitavam de até 5 litros de fluidos intravenosos diários e suplementação de potássio, além de reidratação oral.[13,14] No entanto, a reidratação muito agressiva e descontrolada pode levar a aumento significativo do terceiro espaço e a edema pulmonar, especialmente na síndrome pulmonar por hantavírus.

Terapias dirigidas a objetivos iniciais com cristaloides, produtos sanguíneos e vasopressores podem atenuar a disfunção de órgãos e provavelmente reduzir a mortalidade (Cap. 108). A diálise peritoneal e hemodiálise (Cap. 131) têm sido amplamente utilizadas em pacientes com febre hemorrágica com síndrome renal, sem complicações frequentes, mas não há experiência com outras febres hemorrágicas virais pouco publicadas. Diretrizes específicas da Organização Mundial da Saúde para a conduta de fluidos na síndrome do choque da dengue em ambientes de recursos limitados especificam uma estratégia mais conservadora de reposição de líquidos devido à incapacidade de monitorar cuidadosamente o estado de hidratação e ao risco resultante da sobrecarga de fluido ou edema pulmonar nessa síndrome. Significativo desequilíbrio eletrolítico pode ser observado, e hipocalemia muitas vezes requer suplementação de potássio.

Produtos de Sangue e Manejo da Coagulação Intravascular Disseminada

Apesar de a hemorragia poder ser profusa em algumas febres hemorrágicas virais, particularmente febre hemorrágica da Crimeia-Congo e febres hemorrágicas por Ebola e Marburg, os produtos derivados do sangue não devem ser dados de modo empírico, mas apenas para atender parâmetros clínicos e laboratoriais definidos mediante hemorragia clinicamente significativa. Transfusões, de preferência com concentrado de hemácias, devem ser usadas para manter uma concentração de hemoglobina superior a 7,0 g/dL, evitando a sobrecarga de volume, tendo em conta que a anemia crônica devido a malária e desnutrição pode ser frequente em pacientes em determinadas áreas geográficas. O sangue total é uma alternativa razoável, se não estiverem disponíveis eritrócitos.

A possibilidade de CID (Cap. 175) deve ser avaliada através de parâmetros laboratoriais relevantes (ver Tabela 381-4), tais como níveis de D-dímeros. A transfusão de concentrado de plaquetas (1 a 2 U/10 kg) deve ser considerada quando a contagem de plaquetas é inferior a 50.000/μL em um paciente com hemorragia ou inferior a 20.000/μL, sem hemorragia. A contagem de plaquetas em geral deve subir pelo menos 2.000/mL por unidade de plaquetas transfundidas, embora a resposta possa ser inferior, se estiver em curso uma CID e consumo de plaquetas. A agregação plaquetária pode promover hemorragia em algumas febres hemorrágicas virais, especialmente na febre de Lassa, mesmo quando a contagem de plaquetas não está drasticamente reduzida. A transfusão de plasma fresco congelado (PFC) (15 a 20 mL/kg) deve ser considerada quando está presente hemorragia e os níveis de fibrinogênio forem inferiores a 100 mg/dL. Concentrado de fibrinogênio (dose total de 2 a 3 g) ou crioprecipitado (1 U/10 kg) pode ser administrado em vez de PFC, embora PFC tenha a vantagem teórica de conter todos os fatores de coagulação e inibidores deficientes na CID, mas sem fatores de coagulação ativados. A vitamina K (10 mg por via intravenosa ou por via oral em 3 dias consecutivos) pode ser dada, principalmente, caso se suspeite de desnutrição ou doença hepática subjacentes. O ácido fólico também foi por vezes adicionado para evitar os efeitos nocivos da deficiência de folato aguda sobre a produção de plaquetas, em particular em pacientes subnutridos, embora a eficácia desse tratamento seja desconhecida.

Oxigenação e Ventilação

Nas fases iniciais da doença e na ausência de edema pulmonar iatrogênico, a maioria dos pacientes pode ser suportada com oxigênio administrado por cânula nasal ou máscara facial. A exceção é a síndrome pulmonar por hantavírus, para a qual a entubação precoce endotraqueal e a ventilação mecânica (Cap. 105) são muitas vezes determinantes. Os pacientes com febre hemorrágica viral têm um risco elevado de lesão induzida pelo ventilador pulmonar (i.e., barotrauma) e hemorragia pulmonar. Em pacientes neurologicamente saudáveis com hipoxemia, a ventilação não invasiva pode ser um complemento útil para prevenir a entubação. Quando a ventilação mecânica é necessária, volumes correntes pulmonares de proteção de 6 a 8 mL/kg de peso corporal ideal devem ser utilizados. Oxigenação por membrana extracorpórea tem sido usada com benefício aparente na síndrome pulmonar por hantavírus. Devido ao risco de hemorragia, punção arterial para a determinação dos gases no sangue deve ser mantida a um mínimo.

Antibióticos e Infecção Secundária

Os pacientes devem ser imediatamente cobertos por terapia antibacteriana ou antiparasitária apropriada, com consideração específica da malária (Cap. 345) e doenças de riquétsias transmitidas por carrapatos (Cap. 327), até que um diagnóstico de febre hemorrágica viral possa ser confirmado. Esses medicamentos devem, então, ser interrompidos a menos que haja evidência de coinfecção. Infecção bacteriana secundária deve ser suspeitada quando os pacientes têm febre persistente ou nova após cerca de 2 semanas de doença, fase em que a maioria das febres hemorrágicas virais resulta em morte ou pode se resolver.

Terapia Antiviral

A única terapia antiviral específica disponível para qualquer febre hemorrágica viral é o análogo de guanosina ribavirina, embora não seja aprovado pelo U.S. Food and Drug Administration para esta indicação (Tabela 381-5). Os melhores dados são para febre de Lassa e febre hemorrágica com síndrome renal,[A1] para as quais o tratamento precoce é fundamental de modo a obter o máximo benefício. Dados anedóticos sugerem eficácia em outras febres hemorrágicas por arenavírus, mas estudos controlados controversos de ribavirina na febre hemorrágica da Crimeia-Congo e febre do Vale do Rift[A2] não mostraram eficácia. Os dados *in vitro* geralmente mostram a atividade de ribavirina contra dengue, febre amarela e vírus da febre hemorrágica de Omsk, mas estudos clínicos não foram realizados. O fármaco não é eficaz e não deve ser utilizado para as febres hemorrágicas por Ebola ou Marburg. Os principais efeitos secundários da ribavirina intravenosa são uma leve a moderada anemia hemolítica, que poucas vezes exige transfusão e desaparece com a cessação do tratamento, e os rigores, quando o fármaco é infundido muito rapidamente. ZMapp, uma combinação de três anticorpos monoclonais, é eficaz para o tratamento de vírus Ebola em primatas não humanos.[15] Também tem sido usado em seres humanos numa base de uso compassivo, mas estudos controlados para demonstrar definitivamente a sua eficácia não foram ainda realizados. Outras terapias experimentais incluem TKM-Ebola (um inibidor RNA), brincidofovir e favipiravir.

Tabela 381-5

Tratamento com ribavirina para febres hemorrágicas virais

INDICAÇÃO	VIA	DOSE[a]	INTERVALO
Tratamento	IV[b]	30 mg/kg (máximo 2 g)[c]	Dose de arranque, seguida de:
	IV[b]	15 mg/kg (máximo 1 g)[c]	a cada 6 horas durante 4 dias, seguido de:
	IV[b]	7,5 mg/kg (máximo 500 mg)[c]	a cada 8 horas durante 6 dias
Profilaxia	VO	35 mg/kg (máximo 2,5 g)[c]	Dose de arranque, seguida de:
	VO	15 mg/kg (máximo 1 g)[c]	a cada 8 horas durante 10 dias

[a] Testes de farmacocinética e sensibilidade para ribavirina não foram amplamente realizados para cada febre hemorrágica viral. A dose intravenosa utilizada é derivada daquela considerada eficaz na febre de Lassa. Ribavirina oral também tem sido relatada como sendo eficaz em muitas febres hemorrágicas virais, especialmente para a febre hemorrágica da Crimeia-Congo, mas poucos dados controlados estão disponíveis. A administração intravenosa é fortemente sugerida sempre que possível.

[b] O fármaco deve ser diluído em 150 mL de solução salina a 0,9% e infundido lentamente.

[c] Reduzir a dose em pessoas com insuficiência renal significativa conhecida (*clearance* de creatinina inferior a 50 mL/min).

Uma série de fármacos antivirais experimentais demonstraram atividade *in vitro* e, em alguns casos, benefício terapêutico em estudos com animais, incluindo vários análogos de nucleosídeos, inibidores de *S*-adenosil-L-homocisteína-hidrolase, pequenos interferentes de RNA, oligômeros fosforodiamidato morfolino, compostos antissentido, inibidores de tirosina quinase e outras pequenas moléculas.[16] O fármaco chinês *shenkang chongcao* tem sido relatado como sendo eficaz na febre hemorrágica com síndrome renal. Nenhum desses fármacos foi ainda largamente aprovado ou está disponível para o tratamento da febre hemorrágica viral em seres humanos.

Plasma Convalescente e Terapia de Anticorpo

Embora se acredite que a imunidade celular seja a proteção primária na maioria das febres hemorrágicas virais, tem sido relatado que a transfusão de plasma convalescente apropriadamente titulado dentro dos primeiros 8 dias de doença reduz a letalidade da febre hemorrágica argentina de 15% a 30% para menos de 1%. No entanto, essa terapia tem sido associada com uma síndrome neurológica de fase de convalescença, caracterizada por febre, sinais cerebelares e paralisia de nervos cranianos em 10% dos pacientes tratados. Os estudos em animais mostram que plasma convalescente parece ser eficaz também na febre de Lassa, mas apenas se contiver um título elevado de anticorpos neutralizantes e se houver uma correspondência próxima entre antígenos dos vírus que infectam o doador e o receptor. O plasma convalescente também parece ser eficaz na febre hemorrágica da Crimeia-Congo e febre do Vale do Rift, mas não existem dados controlados. Plasma ou sangue convalescente foi dado a vários pacientes com febre hemorrágica por Ebola, mas a sua eficácia ainda é desconhecida. Por causa dos significativos desafios médicos e logísticos para o uso de plasma imunológico convalescente, incluindo o risco de transmissão concomitante de outros patógenos sanguíneos, essa terapia deve ser reservada para a febre hemorrágica argentina e para casos graves e refratários quando a ribavirina não é uma opção. Inúmeras preparações de anticorpos monoclonais e policlonais mostraram-se promissoras em modelos animais e em breve poderão estar prontas para testes de segurança em humanos.

Coagulação e Moduladores Imunes

Um conjunto crescente de literatura sugere que as perturbações no equilíbrio pró-coagulante-anticoagulante desempenham um papel importante na mediação do choque séptico. Um benefício de sobrevida modesto (33%) foi observado em macacos tratados com rNAPc2, um inibidor recombinante experimental potente da via de coagulação do fator tecidular/fator VIIa.

Diversos moduladores imunes, incluindo ibuprofeno, corticosteroides, antifator de necrose tumoral-α, inibidores de óxido nítrico, estatinas e interleucinas, não têm mostrado benefício conclusivo no tratamento de septicemia. Em um pequeno estudo, interleucina-2 recombinante reduziu o grau de insuficiência renal aguda em febres hemorrágicas com síndrome renal, mas são necessários mais estudos para que possa ser considerada o padrão de cuidado. Os ensaios clínicos de corticosteroides em febre hemorrágica com síndrome renal têm mostrado resultados mistos. Corticosteroides (p. ex., 200 mg de hidrocortisona intravenosa por dia, divididos em duas a quatro doses diárias ou administrada por infusão contínua) não são recomendados a menos que se suspeite fortemente de insuficiênciasuprarrenal, a pressão arterial-alvo não seja mantida apesar de reposição adequada de líquidos e vasopressores ou se suspeite de edema cerebral.

Manejo da Gravidez

A evacuação uterina em pacientes grávidas parece reduzir a mortalidade materna e deve ser considerada, dada a mortalidade materna e fetal extremamente elevada ser associada a febre hemorrágica viral. No entanto, esse processo deve ser realizado com extremo cuidado porque pode ser considerado de alto risco no que diz respeito ao potencial de transmissão nosocomial. Embora seja tecnicamente contraindicado durante a gravidez (Categoria X da U.S. Food and Drug Administration), a ribavirina deve, contudo, ser considerada, em consulta com o paciente, como uma medida de economia de vida para a mãe que tem uma febre hemorrágica viral para a qual o medicamento é eficaz (Tabelas 381-2 e 381-5).

Outras Considerações

Acetaminofeno oral ou parenteral, tramadol, opiáceos ou outros analgésicos devem ser usados conforme necessário para o controle da dor (Tabelas 30-4 e 30-5), ajustando-os de acordo com a insuficiência hepática. O uso de salicilatos e fármacos anti-inflamatórios não esteroides deve ser evitado devido ao risco de hemorragia. Terapia profilática para as úlceras de estresse gastrointestinal com inibidores da bomba de prótons ou antagonistas dos receptores H_2 da histamina é recomendada (Tabela 138-1). Antieméticos, como as fenotiazinas, são frequentemente recomendados. Convulsões geralmente podem ser controladas com medicação-padrão (Cap. 403).

Prevenção

Isolamento do Paciente, Equipamento de Proteção e Precauções de Enfermagem

Precauções de enfermagem normais de barreira para evitar a exposição parenteral e as gotículas de sangue e fluidos corporais são suficientes na maioria dos casos. Uma vez que o diagnóstico for suspeitado, no entanto, as precauções devem ser atualizadas para "precauções de febre hemorrágica viral", que incluem isolamento do paciente e o uso de máscaras cirúrgicas, máscaras, luvas duplas, jalecos, toucas e cobertura de calçado e aventais protetores.[17] É prudente colocar o paciente em um quarto de pressão negativa, se estiver disponível, mas câmaras de isolamento hermeticamente fechadas não são necessárias. Mosquiteiros tratados com inseticida e telas de quarto devem ser utilizados em ambientes ao ar livre para evitar a transmissão do vírus da febre hemorrágica transmitido por artrópodes. O acesso ao paciente deve ser limitado a um pequeno número de funcionários e familiares designados com instruções específicas e treino sobre as orientações de controle de infecção e o uso de equipamento de proteção individual. Precauções de pequenas partículas de aerossol devem ser usadas quando são realizados procedimentos que podem gerar aerossóis, tais como entubação endotraqueal. Desinfecção com água sanitária ou uma série de outros desinfetantes disponíveis comercialmente é aconselhável, incluindo inativação química ou térmica de resíduos humanos.

Rastreio dos Contatos

A apresentação não específica do início das febres hemorrágicas virais representa um sério desafio para a vigilância epidemiológica eficaz. Felizmente, as taxas de ataque secundárias baixas garantem uma medida de segurança, mesmo quando os casos passam despercebidos, contanto que adequadas barreiras de enfermagem sejam mantidas. Além disso, como os casos leves, que podem ser ainda mais difíceis de reconhecer, não são geralmente muito infecciosos, um diagnóstico perdido ou atrasado nesses pacientes é suscetível de constituir um problema do ponto de vista de controle de infecção.

Pessoas com contato direto desprotegido com um paciente durante a fase de sintomas de febre hemorrágica viral transmissível de humano para humano devem ser monitorados diariamente para evidência de doença durante a duração do mais longo período de incubação possível, começando depois do seu último contato (Tabela 381-2). Dadas as taxas de ataque secundárias geralmente baixas, especialmente fora dos cuidadores, triagem generalizada dos contatos, testes laboratoriais e profilaxia pós-exposição não estão indicados para contatos casuais. Os contatos devem verificar a sua temperatura diária e registrar os resultados em um diário. Apesar da falta de

evidência de transmissão durante o período de incubação, é geralmente recomendado que as pessoas expostas evitem contato próximo com os membros do agregado familiar que possa resultar em exposição a fluidos corporais, tais como sexo, beijo e compartilhamento de utensílios durante o período de incubação. O confinamento de pessoas assintomáticas não é justificável, mas pessoas que desenvolvem febre ou outros sinais e sintomas sugestivos de febre hemorrágica viral devem ser imediatamente isoladas até que o diagnóstico possa ser descartado.

Vacinas

Vacinas para febres hemorrágicas virais estão em vários estágios de desenvolvimento. A vacina viva atenuada 17D contra a febre amarela tem geralmente excelentes proteção e perfil de segurança, apesar do recente reconhecimento de acontecimentos adversos graves raros em pessoas idosas.[A3] A confirmação de vacinação prévia com 17D deve essencialmente excluir o diagnóstico de febre amarela, a menos que o paciente estivesse imunocomprometido no momento da vacinação. A vacina viva atenuada altamente eficaz, Candid 1, também existe para a febre hemorrágica argentina,[A4] embora esteja autorizada apenas na Argentina. Candid 1 também podem ser eficaz na febre hemorrágica boliviana, mas não protege contra outras infecções por arenavírus. Vacinas experimentais para a febre hemorrágica com síndrome renal, febre do Vale do Rift, febre hemorrágica de Omsk e doença da floresta de Kyasanur podem ser eficazes, embora a maioria não tenha sido amplamente testada e não seja totalmente aprovada ou esteja disponível. Uma série de vacinas candidatas mostrou recentemente ser eficaz em modelos animais de infecção por Ebola, Marburgo e vírus de Lassa.[18] Os ensaios clínicos de várias vacinas Ebola estão em curso, com os primeiros resultados sugerindo que elas podem obter imunogenicidade com segurança.[19]

Profilaxia Pós-exposição

Profilaxia pós-exposição deve ser considerada apenas em pessoas com exposição distinta de alto risco, definida da seguinte forma: (1) penetração da pele por um instrumento cortante contaminado (p. ex., acidentes com agulhas); (2) exposição das membranas mucosas ou pele com fissuras a sangue ou secreções corporais (p. ex., salpicos de sangue nos olhos ou na boca); (3) participação em procedimentos de emergência sem equipamento de proteção pessoal adequado (p. ex., ressuscitação após parada cardíaca, entubação ou aspiração); e (4) contato prolongado (i. e., horas) e permanente em um espaço fechado, sem equipamento de proteção individual adequado. Os pacientes mais infecciosos são aqueles com condições clínicas graves, em geral no final do curso da doença. Profilaxia não deve ser usada quando a única exposição se deu durante o período de incubação ou após diminuição da febre.

Profilaxia pós-exposição com ribavirina oral tem sido recomendada para febre de Lassa, outras infecções por arenavírus e febre hemorrágica da Crimeia-Congo, embora não haja dados sistemáticos disponíveis quanto à sua eficácia e os frequentes eventos adversos menores possam por vezes ser confundidos com os primeiros sinais de doença.[20] Ribavirina oral deve ser iniciada imediatamente após a exposição, mas não antes de aconselhamento entre o paciente e o médico. O medicamento deve ser tomado com alimentos. Devem ser determinados hemoglobina basal, hematócrito, bilirrubina e níveis de creatinina, e a terapia deve ser modificada ou reconsiderada se anemia significativa ou insuficiência renal se desenvolver.

Plasma convalescente é dado como profilaxia pós-exposição para a febre hemorrágica argentina. Numerosas vacinas experimentais, anticorpos monoclonais e outros compostos têm demonstrado eficácia como profilaxia pós-exposição em modelos animais, especialmente para infecções por filovírus, mas ainda não estão aprovadas para utilização em seres humanos.

Reservatório e Controle Vetorial

Evitar o contato com morcegos, principalmente evitando a entrada em cavernas e minas em áreas endêmicas, é uma medida-chave de prevenção dos vírus Ebola e Marburg. Equipamentos de proteção individual podem estar indicados para os mineiros e outras pessoas que trabalham nesses ambientes. Os seres humanos também devem evitar a exposição a sangue fresco, fluidos corporais ou carne de animais selvagens, em particular primatas não humanos.

Para vírus transmitidos por roedores cujos reservatórios muitas vezes colonizam habitações humanas, a melhoria da "higiene de aldeia" é recomendada, como eliminararmazenamentos sem proteção do lixo e alimentos e cobrir buracos que permitam que os roedores entrem nas casas. A prevenção dos vírus da febre hemorrágica transmitidos por mosquitos depende do controle dos mosquitos *Aedes* em torno da casa, principalmente pela eliminação de recipientes de água estagnada que servem como *habitats* de larvas e pelo uso de janelas e portas com telas, mosquiteiros tratados com inseticida, roupas de proteção, repelente de mosquitos e inseticidas com bomba de aerossol em espaços fechados. Medidas análogas podem ajudar a proteger contra picadas de carrapatos.

Prognóstico

O curso clínico de febre hemorrágica viral desenrola-se muito rapidamente. Nos casos fatais, a morte ocorre geralmente dentro de 7 a 10 dias após o início dos sintomas de febre hemorrágica na infecção por filovírus e em cerca de 2 semanas com os arenavírus e alguns dos outros vírus. A mortalidade em geral não resulta diretamente da hemorragia, e a hemorragia externa é vista numa minoria de casos de febre hemorrágica viral. A maioria das mortes resulta de um processo inflamatório intenso semelhante ao choque séptico (Cap. 108), quando insuficiente volume intravascular circulante efetivo leva a hipotensão, disfunção celular e disfunção multiorgânica.

Indicadores comuns de mau prognóstico incluem choque, hemorragia, manifestações neurológicas, altos níveis de viremia (ou medições substitutas de antígeno ou de cópias de genoma), níveis elevados de aspartato aminotransferase (>150 UI/L) e gravidez, especialmente durante o terceiro trimestre, em que as mortalidades materna e fetal podem ser superiores a 90%.

No entanto, casos leves e até assintomáticos foram relatados para o que são consideradas as febres hemorrágicas virais mais virulentas. As razões para essa heterogeneidade são em grande parte desconhecidas, embora diferenças na via e dose de infecção, doenças comórbidas subjacentes e predisposição genética do hospedeiro tenham sido postuladas.

Normalmente, os sobreviventes não sofrem sequelas óbvias em longo prazo. As exceções notáveis incluem surdez em até 30% dos pacientes após a febre de Lassa e, por vezes, depois de febre hemorrágica venezuelana e retinopatia óptica com perda de visão na febre do Vale do Rift. No entanto, a convalescença pode ser prolongada, especialmente para febres hemorrágicas por Ebola e Marburg, com mialgia persistente, artralgia, anorexia, perda de peso, alopecia, pancreatite, uveíte e orquite até 1 ano após a infecção. Os efeitos psicológicos de febre hemorrágica viral podem incluir irritabilidade significativa, depressão, transtorno de estresse pós-traumático e estigmatização social. Para o vírus Ebola, as taxas de mortalidade foram de cerca de 70% na África Ocidental.[21] Em contraste, uma proporção muito elevada de pacientes que foram tratados nos Estados Unidos e Europa tem sobrevivido com cuidados de suporte modernos e tratamentos experimentais.[22] Uma vez que esses pacientes receberam múltiplas terapias em combinação e de forma não controlada, a eficácia terapêutica de qualquer uma delas não pode ser avaliada.

O manejo clínico durante a convalescença inclui o uso de compressas quentes, paracetamol, anti-inflamatórios não esteroides, cosméticos, estimulantes de crescimento de cabelo, ansiolíticos, antidepressivos, suplementos nutricionais e aconselhamento nutricional e psicológico, conforme indicado. A uveíte em pacientes em recuperação de febre hemorrágica por Ebola, recentemente renomeada doença do vírus Ebola, responde a esteroides tópicos e atropina.

Como o estado clínico do paciente e a infecciosidade em geral correlacionam-se com o nível de viremia, os pacientes que se recuperaram de sua doença aguda podem seguramente ser assumidos como estando livres de viremia e podem ter alta do hospital sem a preocupação de transmissão subsequente no domicílio. Ensaios de RT-PCR do sangue e outros fluidos corporais, por vezes, têm revelado ácidos nucleicos residuais, mas o seu significado é incerto sem confirmação pela cultura de células da presença de vírus infeccioso. O *clearance* do vírus pode ser adiado por semanas a meses em alguns locais imunologicamente protegidos, como o sistema nervoso central, câmaras do olho e gônadas, com a última resultando em raros meses de transmissão sexual após a recuperação da doença aguda. Em consequência disso, a abstinência ou o uso do preservativo é recomendado por 3 meses após a doença aguda. Embora não tenha sido observada a transmissão através de instalações sanitárias ou secreções oculares, precauções simples para evitar o contato com esses fluidos corporais potencialmente infectados são prudentes, incluindo instalações sanitárias separadas e lavagem regular das mãos. A amamentação deve ser evitada durante a convalescença, a menos que não haja outra maneira de alimentar o bebê.

Referência de Grau A

A1. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis*. 1991;164:1119–1127.

A2. Koksal I, Yilmaz G, Aksoy F, et al. The efficacy of ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Black Sea region in Turkey. *J Clin Virol*. 2010;47:65–68.

A3. Gotuzzo E, Yactayo S, Cordova E. Efficacy and duration of immunity after yellow fever vaccination: systematic review on the need for a booster every 10 years. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;89:434–444.

A4. Enria DA, Ambrosio AM, Briggiler AM, et al. Candid#1 vaccine against Argentine hemorrhagic fever produced in Argentina. Immunogenicity and safety. *Medicina (B Aires)*. 2010;70:215–222.

Referências Gerais

1. Kortepeter MG, Bausch DG, Bray M. Basic clinical and laboratory features of filoviral hemorrhagic fever. *J Infect Dis*. 2011;204(suppl 3):S810–S816.
2. Centers for Disease Control and Prevention. 2014 Ebola Outbreak in West Africa. http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa/. Accessed January 12, 2015.
3. McLay L, Liang Y, Ly H. Comparative analysis of disease pathogenesis and molecular mechanisms of New World and Old World arenavirus infections. *J Gen Virol*. 2014;95:1–15.
4. Sow A, Faye O, Ba Y, et al. Rift Valley fever outbreak, southern Mauritania, 2012. *Emerg Infect Dis*. 2014;20:296–299.
5. Markoff L. Yellow fever outbreak in Sudan. *N Engl J Med*. 2013;368:689–691.
6. Ruzek D, Yakimenko VV, Karan LS, et al. Omsk haemorrhagic fever. *Lancet*. 2010;376:2104–2113.
7. Yun NE, Walker DH. Pathogenesis of Lassa fever. *Viruses*. 2012;4:2031–2048.
8. Boisen ML, Schieffelin JS, Goba A, et al. Multiple circulating infections can mimic the early stages of viral hemorrhagic fevers and possible human exposure to filoviruses in Sierra Leone prior to the 2014 outbreak. *Viral Immunol*. 2015;28:19–31.
9. Schieffelin JS, Shaffer JG, Goba A, et al. Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Leone. *N Engl J Med*. 2014;371:2092–2100.
10. Sewlall NH, Richards G, Duse A, et al. Clinical features and patient management of Lujo hemorrhagic fever. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3233.
11. Bauer MP, Timen A, Vossen AC, et al. Marburg hemorrhagic fever in returning travellers: an overview aimed at clinicians. *Clin Microbiol Infect*. 2014: [Epub ahead of print].
12. Trombley AR, Wachter L, Garrison J, et al. Comprehensive panel of real-time TaqMan polymerase chain reaction assays for detection and absolute quantification of filoviruses, arenaviruses, and New World hantaviruses. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;82:954–960.
13. Lyon GM, Mehta AK, Varkey JB, et al. Clinical care of two patients with Ebola virus disease in the United States. *N Engl J Med*. 2014;371:2402–2409.
14. Bah EI, Lamah MC, Fletcher T, et al. Clinical presentation of patients with Ebola virus disease in Conakry, Guinea. *N Engl J Med*. 2015;372:40–47.
15. Qiu X, Wong G, Audet J, et al. Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp. *Nature*. 2014;514:47–53.
16. Ippolito G, Feldmann H, Lanini S, et al. Viral hemorrhagic fevers: advancing the level of treatment. *BMC Med*. 2012;10:31.
17. World Health Organization. Interim infection prevention and control guidance for care of patients with suspected or confirmed filovirus haemorrhagic fever in health-care settings, with focus on Ebola. September 2014. http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/filovirus_infection_control/en/. Accessed January 12, 2015.
18. Olschlager S, Flatz L. Vaccination strategies against highly pathogenic arenaviruses: the next steps toward clinical trials. *PLoS Pathog*. 2013;9:e1003212.
19. Kibuuka H, Berkowitz NM, Millard M, et al. Safety and immunogenicity of Ebola virus and Marburg virus glycoprotein DNA vaccines assessed separately and concomitantly in healthy Ugandan adults: a phase 1b, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2014: [Epub ahead of print].
20. Bausch DG, Hadi CM, Khan SH, et al. Review of the literature and proposed guidelines for the use of oral ribavirin as postexposure prophylaxis for Lassa fever. *Clin Infect Dis*. 2010;51:1435–1441.
21. WHO Ebola Response Team.Ebola virus disease in West Africa—the first 9 months of the epidemic and forward projections. *N Engl J Med*. 2014;371:1481–1495.
22. Fowler RA, Fletcher T, Fischer 2nd WA, et al. Caring for critically ill patients with Ebola virus disease. Perspectives from West Africa. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:733–737.

No Brasil

No Brasil registra-se a ocorrência de febre amarela silvestre. O Ministério da Saúde monitora a evolução epidemiológica quanto às áreas com risco de transmissão de febre amarela silvestre através da morte de macacos, da ocorrência de epizootia, ou seja, quando há evidência de que a morte de macacos foi causada por infecção pelo vírus da febre amarela e de casos humanos da doença. O número de casos humanos confirmados de febre amarela no Brasil por ano tem apresentado um padrão irregular, com uma tendência a permanecerem relativamente constantes. Há períodos com casos isolados, restritos à região amazônica e períodos considerados epizoóticos ou epidêmicos, quando há mais casos afetando áreas com populações não vacinadas, geralmente em outras regiões do país (Centro-Oeste, Sul e Sudeste). Entre julho de 2014 e julho de 2016 foram confirmados 10 casos humanos (Goiás, Pará, Mato Grosso do Sul e São Paulo). A maior parte dos casos ocorreu na região Centro-Oeste, onde o vírus da febre amarela reemergiu a partir de 2014, atingindo no período mais recente estados da região sudeste do país.

Em 2011 houve 10.546 casos graves de dengue em nosso meio, dos quais 2.802 foram casos de febre hemorrágica por dengue (FHD). Em 2012 houve 4.425 casos graves, sendo 996 FHD. Em 2013 houve 8.850 casos graves de dengue, sendo 1.297 FHD. Dos casos confirmados de FHD houve 191 óbitos em 2011, 121 em 2012 e 235 em 2013.

Os primeiros casos de hantavirose no Brasil foram diagnosticados em 1993, em um município próximo da Cidade de São Paulo (Juquitiba), O reservatório da hantavirose é constituído por roedores silvestres no nosso meio. Em algumas regiões do Brasil observa-se um padrão de sazonalidade, possivelmente decorrente da biologia/comportamento dos roedores reservatórios. Essa doença já foi registrada em todas as regiões brasileiras, e o Sul, o Sudeste e o Centro-Oeste concentram maior percentual de casos confirmados. As infecções ocorrem principalmente em áreas rurais, em situações ocupacionais relacionadas à agricultura, sendo o sexo masculino com faixa etária de 20 a 39 anos o grupo mais acometido. Trata-se de doença com alta letalidade (média de 46,5%). Em 2012 foram confirmados 98 casos, 128 em 2013, 82 em 2014 e 112 em 2015.

O vírus Sabiá foi descrito no Brasil em 1994, quando foi isolado de um caso fatal de febre hemorrágica, em São Paulo. Posteriormente causou infecção não fatal em dois pesquisadores em laboratórios.

Bibliografia

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/febre-amarela.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/hantavirose.

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/situacao-epidemiologica-dados-dengue.

Coimbra TLM, et al. New arenavirus isolated in Brasil. *Lancet*. 1994;343:391–392.

Arbovírus causando febre e síndromes exantemáticas

Stanley J. Naides

Febre do carrapato do colorado

Definição

A febre do carrapato do Colorado (febre da montanha, febre das montanhas americanas) é uma doença aguda, normalmente bifásica e muitas vezes autolimitada, comum nas regiões das Montanhas Rochosas, nas cordilheiras Sierra Nevada, Wasatch e nas Montanhas Negras norte-americanas.[1] O vírus é transmitido através da picada do carrapato de casca dura *Dermacentor andersoni* (o carrapato da madeira das Montanhas Rochosas) e a abrangência da doença corresponde à abrangência do vetor. Outros coltivírus, como os vírus Salmon River, Eyach, Banna, Beijing e Gansu, também foram implicados em doença humana.

O Patógeno

O agente causador, o vírus da febre do carrapato do Colorado, é um membro do gênero Coltivirus, família Reoviridae. Os coltivírus têm um genoma que consiste em 12 segmentos de RNA de fita dupla. O vírus da febre do carrapato do Colorado é o membro prototípico.

Epidemiologia

O *D. andersoni* é encontrado em altitudes de 1.200 a 3.000 metros. As temperaturas das estações do ano tendem a influenciar a distribuição, sendo o vetor encontrado em altitudes mais elevadas nas estações mais quentes e mais baixas nas estações mais frias. A exposição humana usualmente ocorre durante atividades recreacionais ao ar livre nessas áreas. A exposição ocasional ocorre em áreas não endêmicas a partir de carrapatos exportados da região endêmica em roupas, equipamento de excursão ou bagagem. As infecções usualmente ocorrem entre março e setembro, quando o carrapato adulto é mais abundante. Os carrapatos são mais abundantes nos *habitats* secos e rochosos voltados para o sol, que favorecem a presença de pequenos roedores (p. ex., esquilos, marmotas, tâmias), com cobertura de vegetação rasteira, tocas e umidade para os carrapatos. O vírus da febre do carrapato do Colorado passa o inverno em ninfas e carrapatos adultos que se alimentam no hospedeiro roedor, no qual a viremia persiste durante semanas a meses. Na área endêmica, até 14% dos carrapatos *D. andersoni* portam o vírus da febre do carrapato do Colorado. Os humanos são hospedeiros incidentais. Desde 1992, menos de 50 casos foram notificados anualmente no Colorado. O número real de casos provavelmente é significativamente maior e inclui casos subclínicos, brandos e não notificados.

A distribuição geográfica da febre de carrapato do Colorado pode ser maior que as regiões montanhosas endêmicas bem reconhecidas. Casos sorologicamente confirmados na Califórnia foram atribuídos ao vírus relacionado à febre do carrapato do Colorado S1-14-03, que é transmitido por *Dermacentor variabilis*. O vírus Salmon River causa uma enfermidade semelhante à febre de carrapato do Colorado nos praticantes de *rafting* no rio Salmon, no estado de Idaho. Outro vírus semelhante, o vírus Eyach, foi implicado em doença neurológica na França e na Alemanha e foi isolado dos carrapatos de veado *Ixodes ricinus* e *Ixodes ventalloi*. A febre do carrapato do Colorado tem sido raramente relatada na China continental.

Biopatologia

O vírus da febre do carrapato do Colorado replica-se nas células-tronco $CD34^+$ na medula óssea, levando à leucopenia e à trombocitopenia branda a moderada. O vírus também se replica nos precursores dos eritrócitos e pode ser detectado nos eritrócitos circulantes até 4 semanas após a infecção.

Manifestações clínicas

Cerca de 90% dos pacientes relatam picada ou exposição ao carrapato, mas não há reação local notável à picada. Depois de uma incubação média de 3 a 4 dias (variação entre 0 e 14 dias), os pacientes desenvolvem febre de início súbito associada a mal-estar, calafrios, mialgia, fraqueza, cefaleia, fotofobia, dor retro-orbitária e hiperestesia cutânea. Podem estar presentes congestão conjuntival e orofaríngea, enantema palatal, linfadenopatia e esplenomegalia. A ausência de sintomas

proeminentes respiratórios e gastrointestinais ajuda a excluir outras enfermidades febris. O exantema petequial ou maculopapular, encontrado em 15% dos pacientes, pode ser confundido com a erupção da febre maculosa das Montanhas Rochosas (Cap. 327). A febre inicial desaparece em 1 semana, porém recrudesce depois de um intervalo de 2 a 3 dias, gerando um padrão de febre recorrente. Pode ocorrer um terceiro episódio de febre.

A leucopenia ocorre de 5 a 6 dias depois do início da enfermidade. Pode haver trombocitopenia discreta e anemia.

Miocardite, pneumonite, hepatite, orquite e epididimite podem complicar a infecção em adultos, e meningite ou encefalite asséptica podem ocorrer em até 10% das infecções em crianças.

Diagnóstico

O diagnóstico clínico é confirmado pela demonstração do genoma viral da febre do carrapato do Colorado ou anticorpos IgM específicos de fase aguda. O genoma viral pode ser detectado até 6 semanas depois da infecção, empregando-se métodos com base em ácido nucleico, como reação em cadeia da polimerase via transcrição reversa (RT-PCR) usando sangue ou eritrócitos armazenados. Virions nos eritrócitos circulantes podem ser detectados por marcação com anticorpo fluorescente. O anticorpo IgM antivírus da febre do carrapato do Colorado é detectado por ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) de captura de anticorpo ou fixação de complemento. Ensaios de neutralização usando células Vero ou BHK-21 têm sido úteis.

A diferenciação entre a febre do carrapato do Colorado e a febre maculosa das Montanhas Rochosas (Cap. 327) pode ser difícil antes do aparecimento do exantema típico da última. Entretanto, a febre maculosa das Montanhas Rochosas não tem o mesmo padrão de febre e é 20 vezes menos comum que a febre do carrapato do Colorado na área endêmica ocidental.

Tratamento

O tratamento é de suporte. Ácido acetilsalicílico é contraindicado para evitar trombocitopenia.

Prognóstico

A fraqueza intensa e o mal-estar persistem por semanas, até meses, após o final da febre. Pacientes mais velhos apresentam maior período de recuperação. Setenta por cento dos pacientes com mais de 30 anos ainda apresentam fadiga 3 semanas após a febre, enquanto crianças e adolescentes recuperam-se completamente em 1 semana. Raros casos de transmissão materno-fetal foram relatados. A recuperação completa ocorre eventualmente, exceto quando a evolução da doença é complicada por agressão neurológica. Os pacientes não devem doar sangue durante 6 meses.

Dengue

Definição

A dengue é uma enfermidade febril aguda caracterizada por dor muscular e articular severa, exantema, mal-estar e linfadenopatia. A gravidade das queixas musculoesqueléticas deu origem ao apelido *febre quebra-ossos*. A dengue ocorre nos climas tropicais e subtropicais do Caribe, Américas Central e do Sul, Ásia e África. A distribuição do mosquito estende-se ao sudeste dos Estados Unidos, onde a dengue ressurgiu nos anos 1980. Após a Segunda Guerra Mundial, uma pandemia de extensão global foi associada à erosão dos programas de controle do mosquito, propagação da população humana para contextos rurais, ao aumento das viagens aéreas, à deterioração da infraestrutura de saúde pública e ao aquecimento global. A cada ano, mais de 200 milhões de pessoas no mundo são infectadas com o vírus da dengue.[2]

O Patógeno

O vírus da dengue é um membro da família Flaviviridae, que consiste em um vírus de RNA de fita simples com envelope lipídico de aproximadamente 50 nm de diâmetro. Existem quatro sorótipos de dengue: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4. Não é observada proteção cruzada entre os sorótipos; portanto, a dengue pode se desenvolver após a infecção por outro sorótipo. A infecção por um segundo sorótipo coloca o indivíduo em risco de desenvolver febre hemorrágica (Cap. 381).

Epidemiologia

A dengue é transmitida aos humanos pela picada das fêmeas dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. *A. albopictus* tornou-se o mosquito-praga dominante em muitos centros urbanos. Membros das duas espécies de mosquitos adquirem o vírus da dengue picando humanos, normalmente durante o dia. Os mosquitos criam-se na água estagnada em torno das habitações humanas; eles não são usualmente encontrados na floresta. O vírus da dengue pode alcançar um título acima de 10^8 de dose infectante média por mililitro no hospedeiro humano. O mosquito torna-se infectado ao fazer o repasto sanguíneo durante a viremia. O vírus mantém a replicação no epitélio do tubo digestivo médio e nas glândulas salivares do mosquito fêmea, que permanece infectante durante toda a vida. Dentro de 8 a 12 dias da infecção inicial, as glândulas salivares do mosquito tornam-se infectadas e o vírus é eliminado com a saliva durante o repasto sanguíneo

seguinte. Um mosquito pode infectar muitos indivíduos, especialmente em virtude da sua inquietação durante a alimentação: interrompendo sua refeição a cada leve movimento do hospedeiro e a seguir retornando ao hospedeiro original ou a outro. Ciclos vitais zoonóticos que envolvem primatas não humanos (i.e., chimpanzés, gibões e macacos) e espécies de *Aedes* que habitam florestas foram demonstrados na África Ocidental e Malásia.

O período de incubação é normalmente de 4 a 7 dias, mas pode variar de 3 a 14 dias. Durante surtos no sudeste dos Estados Unidos e Porto Rico, o risco de infecção chegou a 79% nos indivíduos sem imunidade anterior, com taxas de ataque clínico de até 20%. A imunidade contra o sorótipo infectante permanece provavelmente por toda a vida, mas os indivíduos permanecem suscetíveis aos sorótipos restantes. O pico de transmissão ocorre após grandes chuvas, quando a água da chuva colhida em receptáculos domiciliares permite a expansão das populações de mosquitos. Epidemias tendem a ocorrer em ciclos de 3 a 5 anos, mas casos interepidêmicos ocorrem regularmente.

A dengue é um risco particular para os visitantes de regiões tropicais e é uma das principais causas de morbidade e mortalidade infantis em áreas endêmicas.[3] A globalização e as mudanças climáticas têm contribuído para a expansão da distribuição geográfica. Em um estudo em pessoas que vivem agora nos Estados Unidos, mas que nasceram, viveram ou viajaram para países com dengue endêmica, 19% tinham anticorpos IgG antidengue, mas 85% deles não tinham história clínica de dengue. A dengue representa aproximadamente 2% das doenças febris em viajantes que retornam aos Estados Unidos.

Biopatologia

A febre hemorrágica da dengue (Cap. 381) e a síndrome do choque da dengue são formas hemorrágicas de reinfecção da dengue caracterizadas por aumento da permeabilidade capilar. A infecção prévia com um sorótipo alternativo permite que os anticorpos ao sorótipo da infecção anterior se combinem com o sorótipo recém-infectante. Embora os anticorpos da primeira exposição não sejam neutralizantes, eles exacerbam a captação mediada por anticorpos pelos macrófagos, levando à ativação dos macrófagos e aumentando a replicação viral e a carga viral. A excreção de mediadores inflamatórios vasoativos pelos macrófagos resulta em extravasamento vascular, que pode resultar em choque quando grave. Podem ocorrer tumefação das células endoteliais e edema perivascular. Raramente, a síndrome do choque da dengue pode ocorrer com a infecção primária. A variação na capacidade da cepa de gerar anticorpos exarcebadores, bem como diferenças de virulência, pode ser responsável por diferenças no comportamento clínico.

Manifestações clínicas

A infecção por dengue muitas vezes é subclínica. Quando sintomática, a dengue pode manifestar-se sob a forma de dengue clássica, febre hemorrágica da dengue ou síndrome do choque da dengue. Os pacientes também podem apresentar uma enfermidade branda caracterizada por febre, anorexia e cefaleia inespecíficas.

A dengue clássica ocorre usualmente em adultos e crianças mais velhas não autóctones, sendo caracterizada por febre de início súbito, cefaleia frontal grave, dor retro-orbitária, mialgia e, em muitos casos, náusea, vômito, exantema, linfadenopatia e artralgia.[4] Podem ocorrer fraqueza generalizada, paladar alterado, calafrios e hiperestesia cutânea. A dengue clássica é autolimitada, porém alguns pacientes evoluem para a febre hemorrágica da dengue ou síndrome de choque da dengue, que é caracterizada por extravasamento capilar, hipotensão, estreitamento da pressão de pulso e choque. A dengue na gravidez pode ser grave.[5]

Ao exame físico observam-se febre, bradicardia relativa, hiperemia escleral, dor à compressão ocular e congestão faríngea. Um exantema macular aparece transitoriamente no primeiro ou no segundo dia da doença. No segundo ou terceiro dia, a febre e outros sintomas podem melhorar. A febre é normalmente, mas não constantemente, bifásica. Depois de um hiato típico de 2 dias, a febre e outros sintomas recrudescem, embora menos intensamente. Pode ocorrer linfadenopatia generalizada não dolorosa nas regiões cervical posterior, epitroclear e inguinal. O exantema também recidiva e assume o aspecto de manchas de 2 a 5 mm de palidez, rodeadas por eritema e, ocasionalmente, acompanhadas de disestesia em ardência das palmas e plantas. O exantema pode descamar.

Diagnóstico

Um histórico de viagem adequado e o conhecimento da ocorrência da doença na comunidade podem possibilitar a consideração da dengue no diagnóstico diferencial. A viremia é de intensidade adequada com DEN-1, DEN-2 e DEN-3 para permitir isolamento viral. A viremia nas infecções DEN-4 é muitas vezes menos intensa e mais difícil de detectar através da inoculação de células de mosquito *in vitro*. O anticorpo IgM específico surge 3 a 5 dias após a infecção. O anticorpo IgG surge 9 a 10 dias após a infecção. A reatividade cruzada com outros flavivírus impede o diagnóstico específico do sorótipo. A reação de neutralização é mais específica com inibição da hemaglutinação, e o teste de fixação de complemento para imunoglobulina G (IgG) em soros pareados é útil. Ensaios com base em PCR estão disponíveis.

A leucopenia se inicia no segundo dia de febre, chegando a um mínimo de 1.000 a 2.000 células/mL pelo quinto ou sexto dia associada à granulocitopenia. Na febre hemorrágica da dengue, são característicos trombocitopenia de menos de 100.000 células/mL e um tempo de protrombina prolongado.[6] Podem ser detectados proteinúria branda a moderada e poucos cilindros. Os níveis de aspartato transaminase podem estar elevados.

Tratamento, prevenção e prognóstico

A dengue clássica se resolve abruptamente em 5 a 7 dias, porém a fadiga e a depressão podem se prolongar por semanas; a sobrevida é uniforme. O prognóstico de pacientes com febre hemorrágica da dengue (Cap. 381) e síndrome do choque da dengue depende do diagnóstico precoce e da introdução de medidas de suporte. O tratamento é de suporte e consiste em antipiréticos e analgésicos. A ressuscitação inicial de pacientes com síndrome do choque (Cap. 106) com soluções cristaloides e coloidais é indicada em pacientes com síndrome do choque da dengue moderadamente grave. Plasma fresco congelado e sangue são utilizados conforme necessário.

Uma nova vacina tetravalente contra a dengue pode prevenir cerca de dois terços dos casos de dengue e cerca de 95% dos casos graves.[A1] A maioria dos pacientes infectados recupera-se totalmente, mas a taxa de mortalidade global é de cerca de 1% devido ao pior cenário de choque e à febre hemorrágica da dengue (Cap. 381).

Vírus da febre do oeste do nilo

Definição

A febre do Oeste do Nilo é uma doença febril aguda associada a mal-estar, exantema, cefaleia, mialgia e linfadenopatia. A infecção envolve um ciclo ave-mosquito-homem.[7]Todas as variedades de aves desenvolvem viremia. Morcegos, gatos, tâmias, coelhos domésticos, cavalos, gambás, esquilos, cães, ovelhas, lhamas e alpacas podem ser infectados.

O Patógeno

O vírus da febre do Oeste do Nilo é o flavivírus mais amplamente distribuído, sendo transmitido por uma variedade de espécies de mosquitos. O mosquito vetor varia: *Culex univittatus*, *Culex pipiens* e *Culex molestus* no Oriente Médio e na África; *Mansonia metallicus* no Uganda; e *Culex tritaeniorhynchus* na Ásia. Após a introdução na área de Nova Iorque em 1999, *C. pipiens* tornou-se o vetor mais importante nos Estados Unidos. Outras espécies de mosquitos podem transmitir o vírus.

Epidemiologia

A transmissão viral envolve mosquitos e pássaros silvestres, com mamíferos, incluindo os humanos, sendo os hospedeiros finais incidentais. Nas áreas endêmicas, mais de 60% dos adultos jovens têm anticorpos, o que sugere uma alta prevalência de doenças febris inaparentes ou indiferenciadas em crianças. A doença acomete igualmente ambos os sexos.

Entre 0,5% e 1% dos indivíduos infectados desenvolve uma doença mais grave. A incubação é de 3 a 15 dias, mas pode durar apenas 1 dia. O vírus do Oeste do Nilo surgiu nos Estados Unidos, em Nova Iorque, e se espalhou por toda a área continental dos Estados Unidos, Canadá, México, Caribe, América Central e América do Sul. Na América, aves da família Corvidae (p. ex., gralhas, corvos) são frequentemente afetadas, e o reconhecimento da morte em populações de corvos continua a servir como sentinela quanto à presença do vírus do Oeste do Nilo. Além da transmissão pelo mosquito, o vírus tem sido transmitido por transplante de órgão, através de transfusão de sangue, transplacentariamente e em laboratório. De 1999 a 2004, cerca de 17.000 casos neuroinvasivos foram relatados ao Centers for Disease Control and Prevention.

O vírus Zika, um flavivírus relacionado à dengue e ao vírus do Oeste do Nilo, surgiu na África, Ásia e Ilhas de Yap do sudoeste do Pacífico. Ele causa surtos de febre, erupção cutânea, artralgia e conjuntivite.

Biopatologia

O vírus do Oeste do Nilo cresce em uma variedade de células *in vitro* e produz efeitos citopáticos em células de *A. albopictus*. Os indivíduos que desenvolvem encefalite mostram evidências de inflamação cerebral difusa e degeneração neuronal, com o vírus detectado no início em vários locais. O vírus replica-se inicialmente nos ceratinócitos e células dendríticas da pele, que depois migram para os gânglios linfáticos locais, onde a replicação gera viremia e disseminação orgânica. Tanto o tráfico de células imunitárias quanto o rompimento da barreira hematoencefálica permitem a neuroinvasão.

Manifestações clínicas

Aproximadamente 80% das infecções são assintomáticas, e a maioria das infecções restantes é leve e se manifesta por febre, mal-estar, dor de cabeça, náuseas, anorexia, linfadenopatia generalizada e mialgia.[8] Meningite asséptica ou encefalite (Cap. 383) podem ocorrer em idosos e, com menor frequência, em indivíduos muito jovens. Pode se desenvolver doença neurológica grave, incluindo meningite, mielite, encefalite e paralisia flácida dos membros e músculos respiratórios. Assim como a febre do carrapato do Colorado e a dengue, a febre do Oeste do Nilo pode ser bifásica. Ocorre exantema não pruriginoso, maculopapular ou roseolar na metade dos casos, acometendo tórax, dorso e braços, com início durante ou com a resolução da febre. O exantema persiste por até 1 semana e, a seguir, desaparece com descamação. Podem ocorrer vômito, diarreia, dor abdominal e faringite. Também podem ocorrer mielite anterior, meningoencefalite ou hepatite. A doença em crianças é usualmente mais branda que em adultos.

Diagnóstico

O vírus do Oeste do Nilo pode ser isolado a partir de até 77% dos pacientes infectados no primeiro dia de doença, mas o isolamento viral é menos comum nos pacientes com encefalite (Cap. 383). Baixos títulos de viremia podem persistir durante os primeiros 5 dias de doença. Os testes séricos na fase aguda e convalescente para anticorpos específicos contra o vírus através de métodos ELISA ou imunofluorescência são diagnósticos. No entanto, a IgM específica para o vírus pode persistir no soro até 1 ano após a infecção em uma minoria de pacientes. A detecção da IgM específica para o vírus do Nilo Ocidental no líquido cefalorraquidiano é diagnóstica de neuroinvasão, uma vez que a IgM normalmente não atravessa a barreira hematoencefálica. Os ensaios de neutralização podem ajudar a distinguir os anticorpos com reação cruzada de outros flavivírus. A RT-PCR pode detectar o RNA viral em amostras humanas e amostras de aves e insetos.

Tratamento

O tratamento é de suporte. O valor clínico de agentes antivirais é desconhecido. A infecção é controlada pelo desenvolvimento endógeno de anticorpos neutralizantes para proteína E, a proteína do envelope viral.

Prognóstico

A doença costuma persistir por 3 a 6 dias antes da rápida recuperação. O prognóstico é excelente, mas taxas de mortalidade de 10% ou mais são observadas em pacientes com encefalite (Cap. 383).

Febre do flebótomo

Definição

A febre do flebótomo (em inglês, *sandfly fever*, *pappataci fever*) é uma doença febril aguda, branda, autolimitada, transmitida através da picada de mosquitos *Phlebotomus*.

O Patógeno

Os vírus da febre do flebótomo são membros do gênero Phlebovirus, família Bunyaviridae. Os últimos consistem em um grupo de vírus de RNA de fita simples que têm de 80 a 120 nm de diâmetro, possuem envelope lipídico e três segmentos no genoma. Um vírus relacionado, o vírus Toscana, transmitido pelo *Phlebotomus perniciosus* e *Phlebotomus perfiliewi*, causa uma doença semelhante em países que circundam a bacia norte do Mediterrâneo, e está emergindo na Europa Ocidental. Os vírus relacionados de Punique, Granada e febre da mosca-da-areia da Turquia podem causar doenças febris semelhantes, meningite aguda ou meningoencefalite.

Epidemiologia

A distribuição do vírus é paralela à distribuição dos *Phlebotomus*, que são encontrados em toda a bacia do Mediterrâneo, Oriente Médio, Índia Ocidental e Paquistão. Na América Central, espécies de mosquitos *Lutzomyia* podem transmitir o vírus. Esses mosquitos diminutos passam através dos mosquiteiros para alimentar-se ao anoitecer. O vírus é mantido por transmissão transovariana e transestadial. Durante os surtos, os humanos podem servir como reservatório. A infecção humana é mais comum nas áreas rurais durante os meses do verão.[9] O período de incubação é de 2 a 6 dias. Os flebótomos deslocam-se por saltos, o que limita o seu alcance de dispersão. O uso de *sprays* contra insetos localmente é eficaz para diminuir o risco.

Manifestações clínicas

O vírus da febre do flebótomo causa uma enfermidade febril aguda associada a mal--estar, cefaleia, fotofobia, dor ocular, paladar alterado, mialgia e artralgia. As mialgias podem ser localizadas em regiões específicas (p. ex., tórax) e simular síndromes como pleurodinia. Pode aparecer exantema macular ou urticarial. O exame pode mostrar bradicardia relativa depois do primeiro dia, congestão conjuntival, papiledema brando ou pequenas vesículas palatais. A febre dura de 2 a 4 dias e, a seguir, regride. Podem persistir fraqueza e mal-estar durante a convalescença. Cerca de 15% dos pacientes experimentam recrudescência em 2 a 12 semanas. Pode ocorrer meningite asséptica com pleocitose branda no líquido cefalorraquidiano. Inicialmente, podem ocorrer leucopenia e linfopenia periféricas. Entretanto, a leucopenia pode ser retardada em alguns pacientes até o terceiro dia de doença e pode ser encontrada linfocitose relativa de rebote.[10]

Diagnóstico

O diagnóstico é confirmado pelo isolamento viral após inoculação intracerebral em camundongos lactentes, pela detecção de genoma viral por RT-PCR ou pela detecção da presença de anticorpo IgM específico com ELISA.

Tratamento e prognóstico

O tratamento é de suporte e a recuperação é completa. A ribavirina (Ca. 360) foi proposta como opção terapêutica.

Febre do vale do rift

A febre do Vale do Rift é uma doença febril de início agudo que, muitas vezes, é associada a surtos epizoóticos de aborto espontâneo no gado.[11]

Definição

O vírus da febre do Vale do Rift é um membro da família Bunyaviridae, gênero Phlebovirus, mas, diversamente de outros membros do gênero, é transmitido por mosquitos *Aedes*.

Epidemiologia

A febre do Vale do Rift ocorre em quase toda a África, com a maioria dos surtos epizoóticos ocorrendo na África Oriental e Austral, embora tenham ocorrido surtos na Arábia Saudita e no Iêmen em 2000 e na Mauritânia em 1998, 2003, 2010 e 2012. Os principais vetores iniciais são provavelmente as espécies *Aedes* associadas com os alagamentos, embora as moscas *Stomoxys* tenham mostrado capacidade de transmitir o vírus também. As zonas de água menos profundas ao longo dos rios e correntes desempenham um papel importante como locais de reprodução do mosquito. Alimentar-se de gado nas proximidades permite a ocorrência de um surto epizoótico local e amplificação do vírus em populações de mosquitos locais, incluindo o *C. pipiens* no Egito e o *Culex theileri* na África Oriental. A exposição a gado abortado aumenta o risco de infecção humana.

A febre hemorrágica em humanos é vista caracteristicamente 1 a 2 semanas depois de uma onda de aborto em gado. Os casos humanos iniciais ocorrem usualmente entre pessoas com contato direto com o gado. O vírus é altamente transmissível através de aerossolização. Embora o risco de infecções humanas graves seja inferior a 1%, as exposições extensas associadas a surtos podem levar a importante morbimortalidade. Por exemplo, no surto egípcio de 1977-1978, associado ao movimento de camelos vindos do Sudão, estima-se que 200.000 pessoas foram infectadas, com 600 mortes. O vírus Zinga, isolado na África Central e Madagascar e identificado como responsável por doença humana, é uma cepa do vírus da febre do Vale Rift.

Biopatologia

O vírus da febre do Vale do Rift cresce bem em uma variedade de culturas de células e tem efeitos citopáticos. Depois da infecção pela picada do mosquito, o vírus é transportado através dos linfáticos para os linfonodos regionais, onde a replicação permite a amplificação do inóculo de entrada e desenvolvimento de viremia com disseminação sistêmica. A replicação viral no fígado, baço, linfonodos, suprarrenais, pulmão e rim é altamente citopática. Nos casos graves, podem ocorrer necrose hepática e, raramente, necrose cerebral focal. Encefalite não é associada à viremia, sugerindo que essa sequela é imunomediada, e não o resultado de efeito viral direto. Infiltração por células inflamatórias associa-se à necrose focal no cérebro. Embora o aborto espontâneo seja comum no gado, a perda fetal em humanos não é claramente correlacionada com a infecção viral.

Manifestações clínicas

A maioria das infecções humanas é branda, com um início abrupto de febre, calafrios, mal-estar e artralgia após a incubação de 2 a 6 dias. Apesar do desenvolvimento de anticorpos neutralizantes, no entanto, cerca de 1% a 2% das infecções evoluem para uma doença mais grave, incluindo a febre hemorrágica grave associada à necrose hepática e à coagulopatia intravascular disseminada. A recuperação pode ser complicada por vasculite retiniana ou encefalite, que ocorre em menos de 0,5% dos pacientes, de 1 a 4 semanas após a recuperação, sendo associada à febre recorrente. Nos casos graves, necrose cerebral focal e encefalite podem ser associadas a alucinações, estupor, coma e morte.

Diagnóstico

A viremia intensa permite a detecção de vírus por RT-PCR quantitativa em tempo real. IgM e IgG específicas são detectáveis por ELISA usando soros de fases aguda e convalescente (depois de 1 a 2 semanas) pareados.

Tratamento, prevenção e prognóstico

O tratamento é de suporte. A ribavirina (ver Tabela 381-5 e Cap. 360) tem sido proposta como uma opção terapêutica, porém apresenta penetração limitada da barreirahematoencefálica. O favipiravir, um inibidor seletivo da RNA polimerase dependente de RNA, também é um agente terapêutico candidato em estudo. Nas regiões endêmicas, a vacinação do gado é a medida preventiva mais eficaz.

O prognóstico é bom na ausência de retinite ou encefalite. Uma alta carga viral no momento da avaliação inicial é um indicador de mau prognóstico.

Febre chikungunya

Definição

A febre Chikungunya é uma artrite febril que ocorre como casos esporádicos e em epidemias.[12]

O Patógeno

Chikungunya, um vírus envelopado de RNA de fita simples de 60 a 70 nm de diâmetro, é um membro da família Togaviridae, gênero Alphavirus. O vírus Chikungunya é transmitido por mosquitos, principalmente *Aedes* sp., mas também por *Mansonia africana* e outros gêneros. Os reservatórios animais conhecidos são macacos, babuínos e, no Senegal, espécies de morcego *Scotophilus*. Durante surtos epidêmicos, os humanos são o principal reservatório.

Epidemiologia

Chikungunya, que é endêmica na África subsaariana, Índia, Filipinas e sudeste da Ásia, se espalhou em 2004-2005 para as Ilhas Seychelles, Maurício e de Mayotte com um genótipo mais bem adaptado para *A. albopictus*. Este genótipo então se disseminou para Índia, onde o surto continua com milhões sendo afetados. O surgimento global dessa doença é exemplificado por surtos na Ilha Reunião, Butão, Papua-Nova Guiné e Itália, bem como por casos relatados recentemente em várias ilhas do Caribe.[13] Têm sido relatados casos não relacionados com viagens na Flórida, nos Estados Unidos.[14] Os surtos se desenvolvem normalmente depois de chuvas fortes. Em áreas urbanas, os surtos são explosivos. Em áreas endêmicas, as taxas de soroprevalência podem ser de até 90%, sugerindo que o tempo requerido para perda da imunidade de rebanho é a razão para a ausência prolongada de casos após um surto regional. A globalização pode contribuir para aumentar o risco de disseminação. Depois da inoculação, o período de incubação geralmente é de 2 a 3 dias, mas pode variar entre 1 e 12 dias.

Biopatologia

Ocorre viremia intensa dentro de 48 horas da picada do mosquito, desaparecendo 2 a 3 dias mais tarde. O início da inibição da hemaglutinação e dos anticorpos neutralizadores elimina a viremia. Os capilares superficiais na pele afetada por exantema apresentam extravasamento e espessamento perivasculares. O vírus adsorve-se às plaquetas humanas, causando agregação plaquetária. Sinovite provavelmente resulta da infecção direta da sinovial pelo vírus Chikungunya.[15]

Manifestações clínicas

A febre Chikungunya é caracterizada por início súbito de febre e artralgia grave. São comuns sintomas constitucionais, febre (temperatura até 40 °C), calafrios, cefaleia, fotofobia, dor retro-orbitária, congestão conjuntival, faringite, anorexia, náusea, vômito, dor abdominal, linfadenopatia tensa e mialgia. Um exantema maculopapular localizado no tronco, nas extremidades e ocasionalmente na face, palmas e plantas ocorre na maioria dos pacientes 1 a 10 dias depois do início da doença. O aparecimento do exantema é muitas vezes associado temporalmente à defervescência inicial, e a erupção cutânea pode recidivar com febre e ser pruriginosa. Podem ocorrer petéquias isoladas e sangramento de mucosas, mas hemorragia importante é rara. Pode ocorrer descamação com a resolução do exantema. A doença aguda inicial pode durar de 2 a 3 dias (variando de 1 a 7 dias). A febre pode recrudescer depois de um intervalo de 1 a 2 dias. A poliartralgia é migratória e afeta predominantemente as pequenas articulações das mãos, punhos, pés e tornozelos, com comprometimento menos proeminente das grandes articulações.[16] Articulações previamente lesadas podem ser afetadas mais gravemente. Podem ocorrer rigidez e edema, mas grandes derrames são incomuns. O líquido sinovial mostra viscosidade diminuída, com coágulo de mucina pobre e 2.000 a 5.000 leucócitos por mililitro. Os sintomas, incluindo artralgia, artrite e tenossinovite, podem persistir por meses a anos. A transmissão maternofetal pode resultar em infecção neonatal grave.

Diagnóstico

A febre Chikungunya deve ser diferenciada da febre da dengue e da febre o'nyong-nyong. O vírus Chikungunya pode ser isolado do sangue durante os 2 a 4 dias iniciais de enfermidade. Em alguns pacientes, o antígeno viral pode ser detectado nos soros na fase aguda por hemaglutinação devido à intensidade da viremia. Os ensaios de RT-PCR em tempo real comercialmente disponíveis podem ser utilizados para confirmar o diagnóstico no soro de fase aguda. Anticorpos IgM específicos podem ser detectados durante 6 meses ou mais. A inibição da hemaglutinação e os anticorpos neutralizantes desenvolvem-se à medida que a viremia desaparece. Anticorpos fixadores de complemento são positivos pela terceira semana e diminuem lentamente ao longo do ano seguinte.

Tratamento e prognóstico

O tratamento é de suporte. Anti-inflamatórios não esteroides são úteis. Durante a artrite aguda, exercícios de amplitude de movimento diminuem a rigidez. Em muitos casos, os sintomas articulares leves podem persistir por meses. A artropatia destrutiva é rara e pode ser associada à presença de baixos títulos de fator reumatoide, sugerindo uma artrite inflamatória subjacente não relacionada. Na sequência do surto na Ilha Reunião em 2006, 70% dos pacientes afetados tiveram artralgia episódica, geralmente simétrica e incapacitante, com edema das articulações em 63% 3 anos após a infecção.[17] Em crianças, a artralgia e a artrite são mais brandas e com duração mais breve. Uma vacina imunogênica segura está atualmente sob investigação.[18]

Febre o'nyong-nyong

Definição

O'nyong-nyong significa "quebrador de articulações" no dialeto Acholi do noroeste de Uganda, onde a febre o'nyong-nyong apareceu pela primeira vez em fevereiro de 1959.

O Patógeno

A febre o'nyong-nyong é clinicamente semelhante à febre Chikungunya e os vírus compartilham similaridade antigênica. O vírus o'nyong-nyong é também um membro da família Togaviridae, gênero Alphavirus.

Epidemiologia

Dois anos após seu aparecimento em 1959, o vírus da febre o'nyong-nyong espalhou-se por Uganda e no leste da África, afetando dois milhões de pessoas. As taxas de ataque determinadas sorologicamente variaram de 50% a 60%, com taxas de casos de 9% a 78%. A doença disseminou-se a uma velocidade de 2 a 3 km diariamente. Depois da epidemia, o vírus não foi detectado novamente até ser isolado de mosquitos *Anopheles funestus* no Quênia, em 1978. *Anopheles gambiae* também serve como vetor. Inquéritos sorológicos sugeriram que o vírus o'nyong-nyong é endógeno, mas não foram detectados casos novamente até 1996-1997, durante um surto na região Central-Sul de Uganda. Ocorreu um surto no oeste da Costa do Marfim em 2003. O reservatório vertebrado não humano para o vírus O'nyong-Nyong não é conhecido. O período de incubação dura pelo menos 8 dias. Os vetores do vírus da febre o'nyong-Nyong incluem *A. funestus*, *A. gambiae* e outras espécies.

O vírus Igbo-ora (significando "a doença que quebra suas asas") é uma variante do o'nyong-nyong e a homologia genômica entre eles é de 98,5%. O Igbo-ora é sorologicamente semelhante aos vírus Chikungunya e o'nyong-nyong. Em 1984, ocorreu uma epidemia de febre, erupção cutânea, artralgia e mialgia em quatro vilas na Costa do Marfim. O vírus foi isolado dos mosquitos *A. funestus* e *A. gambiae* e de indivíduos afetados.

Biopatologia

Pouco se sabe sobre a biopatologia da febre o'nyong-nyong.

Manifestações clínicas

A doença começa subitamente com poliartralgia e poliartrite. Quatro a 7 dias após tem início o exantema com melhora nos sintomas das articulações. O exantema é uniforme, começa na face e, a seguir, se dissemina para o tronco, as extremidades e ocasionalmente para as palmas. Dura de 4 a 7 dias antes de desaparecer. A febre não é importante, mas a linfadenopatia cervical posterior pode ser acentuada. A artralgia é incapacitante na maioria dos pacientes durante até 1 semana, mas a dor articular residual pode persistir durante meses.

Diagnóstico

A febre o'nyong-nyong é difícil de diferenciar da febre Chikungunya e pode ser confundida com o sarampo. Estão disponíveis testes específicos de inibição da hemaglutinação e fixação de complemento. Antissoros murinos suscitados contra vírus Chikungunya reagem igualmente bem com vírus o'nyong-nyong, mas antissoros o'nyong-o'nyong não reagem bem com vírus Chikungunya. A RT-PCR específica para o o'nyong-nyong está disponível em laboratórios de referência.

Tratamento e prognóstico

O tratamento é sintomático. Embora dor articular residual persista muitas vezes, parece não haver sequelas em longo prazo.

Febre mayaro

Definição

A febre Mayaro é uma enfermidade febril aguda caracterizada por febre, erupção, artralgia e artrite. O vírus Mayaro foi reconhecido pela primeira vez em Trinidad, em 1954. Foi causa de surtos registrados na Bolívia e no Brasil, e sua endemicidade na região de florestas úmidas tropicais fronteiriças entre Bolívia, Brasil e Peru foi reconhecida. O vírus Mayaro tem no macaco um reservatório e é transmitido aos humanos por mosquitos *Haemogogus* que habitam a floresta úmida tropical.

O Patógeno

O vírus Mayaro é um membro da família Togaviridae, gênero Alphavirus.

Epidemiologia

O vírus Mayaro foi responsável por um surto em Belterra, Brasil, em 1988. Oitocentos de 4.000 seringueiros expostos foram infectados, com uma taxa de ataque clínico de80%. Os trabalhadores florestais e caçadores continuam sob maior risco. Casos de infecção pelo vírus Mayaro importado foram documentados nos Estados Unidos e na Europa após viagem na região fronteiriça entre Brasil-Bolívia-Peru.[19] O vírus foi isolado de uma ave na Louisiana, levantando o espectro do seu aparecimento na América do Norte.

Biopatologia

Ocorre viremia durante os primeiros 1 a 2 dias de enfermidade.

Manifestações clínicas

A doença é caracterizada pelo início súbito de febre, cefaleia, tontura, calafrios e artralgia nas pequenas articulações das mãos e dos pés. Cerca de 20% dos pacientes têm edema das articulações. Linfadenopatia inguinal unilateral é observada ocasionalmente. A leucopenia é comum. Depois de 3 a 7 dias, a febre regride, mas aparece um exantema maculopapular no tronco e nas extremidades de cerca de dois terços dos pacientes, durando cerca de 3 dias.

Diagnóstico

O vírus Mayaro pode ser isolado do sangue por crescimento em células Vero ou C6/36. Está disponível RT-PCR com ELISA. Também está disponível uma IgM específica como um ELISA de captura de anticorpo.

Tratamento e prognóstico

A recuperação é completa, embora alguns pacientes tenham artralgia persistente até 6 meses após a doença.

Vírus da febre do rio ross (poliartrite febril epidêmica)

O vírus da febre do Rio Ross causa uma doença febril de início agudo caracterizada por exantema e artralgia. O vírus do Rio Ross é um membro da família Togaviridae, gênero Alphavirus.

Epidemiologia

Epidemias de febre e exantema têm sido observadas na Austrália desde 1928. O isolamento do vírus do Rio Ross de mosquitos, sua associação sorológica com poliartrite epidêmica e o isolamento do vírus de pacientes com poliartrite epidêmica na Austrália confirmaram o vírus como o agente etiológico da poliartrite epidêmica. A soroprevalência foi observada em populações endógenas em Papua-Nova Guiné, Nova Guiné Ocidental, arquipélago Bismarck, ilha Rossel e ilhas Salomão. Um surto nas Ilhas Fiji afetou mais de 40.000 indivíduos em 1979 até 1980. Uma epidemia semelhante ocorreu nas Ilhas Cook no início de 1980. Os anticorpos para o vírus do Rio Ross não são encontrados em indivíduos a oeste da linha de Weber, uma linha hipotética que separa a zona geográfica australiana da zona asiática. Casos endêmicos e epidemias ocorrem nas regiões tropicais e temperadas na Austrália. Queensland e Nova Gales do Sul têm incidências anuais particularmente altas associadas a uma maior precipitação pluvial. A forte precipitação usualmente precede os períodos epidêmicos, com casos subsequentemente ocorrendo da primavera até o outono. A soroprevalência pode atingir de 6% a 15% nas zonas litorâneas, elevando-se a 27% a 39% nas planícies do vale do rio Murray. Em Queensland, as taxas anuais de

doença variam de 31,5 a 288,3 por 100.000 pessoas-ano. De 1992 a 2006, foram registrados 55.000 casos de infecção pelo vírus do Rio Ross na Austrália.

O *Aedes vigilax* é o principal vetor na costa oriental da Austrália e o *Aedes camptorhynchus*, nos pântanos salgados do sul da Austrália. *Culex annulirostris* é um vetor que prolifera em água doce. Outras espécies australianas de *Aedes* e *Mansonia uniformis* também podem servir como vetores. Em surtos nas ilhas do Pacífico, *Aedes polynesiensis*, *A. aegypti*, *A. vigilax* e *C. annulirostris* podem contribuir para a transmissão. Animais domésticos, roedores e marsupiais podem ser hospedeiros intermediários. O vírus pode persistir em mosquitos *Aedes*.

Há uma predominância de mulheres entre os indivíduos infectados. Entre as crianças, a proporção de casos por taxa de ataque é mais baixa que em adultos. O período de incubação varia de 7 a 11 dias.

O vírus da floresta de Barmah, outro alfavírus encontrado na Austrália em 1986, pode manifestar-se de maneira semelhante à poliartrite febril epidêmica. O número de casos notificados anualmente tem se elevado desde a sua descoberta inicial.

Biopatologia

O antígeno do vírus do Rio Ross pode ser detectado precocemente no curso da infecção em monócitos e macrófagos, mas o vírus intacto não é identificável por microscopia eletrônica ou cultura celular. Os vasos da derme mostram infiltrados perivasculares discretos de células mononucleares, principalmente linfócitos T, em áreas eritematosas e purpúricas. Os vasos nas áreas purpúricas também mostram extravasamento de eritrócitos. O antígeno pode ser demonstrado nas células epiteliais na pele eritematosa e purpúrica e na zona perivascular na pele eritematosa. Entretanto, antígenos virais não são encontrados na pele normal. A membrana sinovial sofre hipertrofia das células de revestimento e proliferação vascular sub-revestimento com infiltração de células mononucleares. O RNA viral pode ser identificado por RT-PCR. As contagens de células no líquido sinovial variam de 1.500 a 13.800 células/mL, consistindo em monócitos, macrófagos vacuolizados e alguns neutrófilos. Modelos animais de infecção indicam que o vírus do Rio Ross tem como alvo ossos, articulações e musculatura esquelética e desencadeia uma resposta inflamatória mediada através do sistema imune inato.

Manifestações clínicas

A artralgia, em geral, inicia-se abruptamente, seguida em 1 a 2 dias por exantema macular, papular ou maculopapular que pode ser pruriginoso.[20] Três quartos dos pacientes têm artralgia grave e incapacitante em uma distribuição assimétrica e migratória. As articulações comumente afetadas são as articulações metacarpofalangianas, articulações interfalangianas dos dedos, punhos, joelhos e tornozelos. Ombros, cotovelos, dedos dos pés, coluna vertebral, quadris e articulação temporomandibular também podem ser afetados. As artralgias são piores pela manhã e após períodos de inatividade. Um terço dos pacientes tem sinovite. São comuns o edema poliarticular e a tenossinovite. Até um terço dos pacientes tem parestesias ou dor nas palmas ou plantas. Pode ocorrer síndrome do túnel do carpo clássica.

Em alguns indivíduos, o exantema pode preceder ou seguir-se aos sintomas articulares por 11 ou 15 dias, respectivamente. Ocasionalmente, são observadas vesículas, pápulas ou petéquias. O tronco e as extremidades são comumente afetados, mas as palmas, as plantas e a face também podem estar afetadas. O exantema resolve-se por esvaecimento, adquirindo uma coloração acastanhada, ou por descamação. A febre tende a ser branda a moderada e dura de 1 a 3 dias. Cefaleia, náusea e mialgia são comuns. Fotofobia branda, sintomas respiratórios e linfadenopatia podem ocorrer.

Diagnóstico

Nas epidemias australianas antes de 1979, os pacientes tinham anticorpos positivos no momento da avaliação inicial. Entretanto, nas epidemias das ilhas do Pacífico de 1979 a 1980, os pacientes permaneceram virêmicos e sorologicamente negativos durante até 1 semana após o início dos sintomas. O vírus no soro é estável por até 1 mês em temperaturas de zero a −10 °C. Atualmente, na Austrália, os testes são feitos por ELISA indireto. A presença de IgM específico ou a evidência de soroconversão para a positividade para IgG indicam a infecção recente.

Tratamento e prognóstico

O tratamento é de suporte. Anti-inflamatórios não esteroides fornecem alívio da dor articular. Metade dos pacientes retorna às suas atividades normais em 4 semanas, apesar da poliartralgia residual. Os sintomas articulares podem aparecer novamente, mas, gradualmente, os episódios se resolvem. Em alguns pacientes, esses sintomas podem persistir por até 3 anos. O exercício físico brando tende a melhorar os sintomas articulares.

Sindbis

O vírus Sindbis causa uma enfermidade febril, de início súbito, associada à artralgia e ao exantema. É conhecido como doença de Ockelbo na Suécia, doença de Pogosta na Finlândia e febre da Carélia no istmo da Carélia, na Rússia.

Mosquitos *Aedes*, *Culex* e *Culiseta* transmitem o vírus aos humanos através de aves, que servem como hospedeiros intermediários.

Epidemiologia

O vírus foi isolado pela primeira vez de mosquitos *Culex* no povoado egípcio de Sindbis, em 1952. Surtos ocorrem frequentemente nas áreas de florestas da Suécia, Finlândia e istmo da Carélia, mas casos esporádicos e pequenos surtos já ocorreram no Uganda, África do Sul, Zimbábue, África Central e Austrália. Os indivíduos envolvidos em atividades ou ocupações ao ar livre estão em maior risco. No norte da Suécia, 2,9% da população é positiva para IgG sérica específica do vírus Sindbis, indicativa de infecção prévia.[21]

Biopatologia

As lesões da pele mostram hemorragia perivascular, infiltrados linfocíticos, edema e áreas de necrose. O vírus tem sido isolado de vesículas de pele na ausência de viremia. A IgM antiviral pode persistir durante anos, sugerindo a possibilidade de que a artrite pelo vírus Sindbis seja associada à persistência viral e a um efeito viral direto sobre a sinovial. A autofagia, um mecanismo intracelular evolucionariamente conservado de reciclagem do material citoplasmático por lisozimas, utilizado para a degradação durante os períodos de estresse, pode ser interrompida nos neurônios pela infecção pelo vírus Sindbis, levando assim à morte celular programada ou apoptose.

Manifestações clínicas

Artralgia e exantema são os sintomas iniciais, embora um possa preceder o outro em alguns dias. Artralgia e artrite comprometem as pequenas articulações das mãos e dos pés, punhos, cotovelos, tornozelos e joelhos. Ocasionalmente, a artralgia afeta a coluna vertebral. A tendinite é comum e compromete muitas vezes os tendões de Aquiles e os extensores das mãos. Pode haver febre, mas esta tende a ser branda ou moderada. Sintomas constitucionais, cefaleia, fadiga, mal-estar, náusea, vômito, faringite e parestesias podem estar presentes, mas geralmente não são graves. O exantema macular começa caracteristicamente no tronco e a seguir se dissemina para braços, pernas, palmas, plantas e, ocasionalmente, cabeça. As máculas evoluem para pápulas, que têm uma tendência a formar vesículas. A vesiculação é proeminente nos pontos de pressão, incluindo as palmas e plantas. À medida que o exantema regride, toma uma coloração acastanhada. Vesículas nas palmas e plantas podem tornar-se hemorrágicas. O exantema pode recidivar durante a convalescença.

Diagnóstico

A detecção de IgM específica por ensaios imunoenzimáticos confirma o diagnóstico de infecção pelo vírus Sindbis. Os títulos destes anticorpos podem persistir por um período de 3 a 4 anos.

Tratamento e prognóstico

O tratamento é de suporte. A artropatia crônica não erosiva é comum na Suécia e Finlândia, com até metade de todos os pacientes tendo sintomas 2,5 anos depois da infecção. Em alguns, os sintomas podem persistir por períodos de até 6 anos.

Referência de Grau A

A1. Villar L, Dayan GH, Arredondo-Garcia JL, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med*. 2015;372:113–123.

Referências Gerais

1. Brackney MM, Marfin AA, Staples JE, et al. Epidemiology of Colorado tick fever in Montana, Utah, and Wyoming, 1995-2003. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2010;10:381–385.
2. Bäck AT, Lundkvist A. Dengue viruses—an overview. *Infect Ecol Epidemiol*. 2013;3:19839.
3. Murray NE, Quam MB, Wilder-Smith A. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. *Clin Epidemiol*. 2013;5:299–309.
4. Hasan SR, Riaz M, Jafri FA. Characteristics and outcome of dengue infection; clinical perspective from a secondary care hospital of Karachi. *Pak J Med Sci*. 2013;29:115–118.
5. Chawla P, Yadav A, Chawla V. Clinical implications and treatment of dengue. *Asian Pac J Trop Med*. 2014;7:169–178.

6. Pongpan S, Wisitwong A, Tawichasri C, et al. Development of dengue infection severity score. *ISRN Pediatr*. 2013;2013:845876.
7. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile virus: review of the literature. *JAMA*. 2013;310:308–315.
8. Racsa L, Gander R, Chung W, et al. Clinical features of West Nile virus epidemic in Dallas, Texas, 2012. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;78:132–136.
9. Bailey MS, Trinick TR, Dunbar JA, et al. Undifferentiated febrile illnesses amongst British troops in Helmand, Afghanistan. *J R Army Med Corps*. 2011;157:150–155.
10. Kocak Tufan Z, Weidmann M, Bulut C, et al. Clinical and laboratory findings of a sandfly fever Turkey Virus outbreak in Ankara. *J Infect*. 2011;63:375–381.
11. Sow A, Faye O, Ba Y, et al. Rift valley fever outbreak, southern Mauritania, 2012. *Emerg Infect Dis*. 2014;20:296–299.
12. Caglioti C, Lalle E, Castilletti C, et al. Chikungunya virus infection: an overview. *New Microbiol*. 2013;36:211–227.
13. Enserink M. Infectious diseases.Crippling virus set to conquer Western Hemisphere. *Science*. 2014;344:678–679.
14. Kendrick K, Stanek D, Blackmore C. Notes from the field: Transmission of chikungunya virus in the continental United States—Florida, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:1137.
15. Assunção-Miranda I, Cruz-Oliveira C, Da Poian AT. Molecular mechanisms involved in the pathogenesis of alphavirus-induced arthritis. *Biomed Res Int*. 2013;2013:973516.
16. Waymouth HE, Zoutman DE, Towheed TE. Chikungunya-related arthritis: case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:273–278.
17. Schilte C, Staikowsky F, Couderc T, et al. Chikungunya virus–associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2137.
18. Chang LJ, Dowd KA, Mendoza FH, et al. Safety and tolerability of chikungunya virus-like particle vaccine in healthy adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2014;384:2046–2052.
19. Theilacker C, Held J, Allering L, et al. Prolonged polyarthralgia in a German traveller with Mayaro virus infection without inflammatory correlates. *BMC Infect Dis*. 2013;13:369.
20. Lau C, Weinstein P, Slaney D. Imported cases of Ross River virus disease in New Zealand—a travel medicine perspective. *Travel Med Infect Dis*. 2012;10:129–134.
21. Ahlm C, Eliasson M, Vapalahti O, et al. Seroprevalence of Sindbis virus and associated risk factors in northern Sweden. *Epidemiol Infect*. 2013:1–7.

No Brasil

No Brasil a transmissão da dengue vem ocorrendo de forma continuada desde 1986, havendo frequentes epidemias geralmente associadas à introdução de novos sorotipos ou à alteração do sorotipo predominante. Atualmente circulam no país os quatro sorotipos da doença. Observa-se um padrão sazonal da doença em nosso meio: as taxas de incidência aumentam no verão após os períodos de chuva. As populações dos centros urbanos são mais acometidas, com destaque para a elevada incidência em jovens. A dengue tornou-se importante problema de saúde pública no Brasil, com 764.032 casos notificados em 2011, 589.591 casos em 2012, 1.452.489 em 2013 e 589.107 casos em 2014.

A transmissão autóctone da Febre de Chikungunya foi detectada pela primeira vez no Brasil em 2014, na cidade de Oiapoque (Amapá), provavelmente consequente a uma epidemia ocorrida no Caribe em 2013. No decorrer do ano de 2014 já foram confirmados 2.772 casos de Chikungunya no Brasil. Em 2015 foram registrados no país 38.332 casos prováveis de febre de Chikungunya (taxa de incidência de 18,7 casos/100 mil habitantes), distribuídos em 696 municípios, dos quais 13.236 foram confirmados. Houve também confirmação de seis óbitos por febre de Chikungunya, nas seguintes unidades da federação: Bahia (3 óbitos), Sergipe (1 óbito), São Paulo (1 óbito) e Pernambuco (1 óbito). A mediana de idade dos óbitos foi de 75 anos.

Mais recentemente uma terceira arborvirose, o Zyca vírus, também transmitida pelo mosquito Aedes aegypti, foi introduzida no país. Em fevereiro de 2016 a Organização Mundial de Saúde definiu a infecção por Zika como uma emergência em saúde pública de preocupação mundial, em virtude das alterações neurológicas reportadas (síndrome de Guillain Barré) e de um surto de microcefalia, ocorridos no Nordeste durante epidemia de Zika em 2015, tendo havido eventos semelhantes na Polinésia Francesa em 2014.

Em 1978 uma epidemia de febre pelo vírus Mayaro foi descrita em Belterra, Pará, com 55 casos diagnosticados clinicamente, sendo que o agente foi isolado em 43 pacientes. Casos de febre pelo vírus Mayaro transmitidos no Brasil, em populações autóctones das áreas de transmissão e como doença de viajantes que se deslocam para essas áreas, vêm sendo descritos na literatura especializada.

Bibliografia

Coimbra TL, et al. Mayaro virus: imported cases of human infection in São Paulo State Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2007;49:221–224.

Pinheiro FP, et al. An outbreak of Mayaro virus disease in Belterra, Brazil. I. Clinical and virological findings. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1981;30:674–681.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/situacao-epidemiologica-dados-dengue.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/links-de-interesse/1073-chikungunya.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/zika.

Arbovírus que afetam o sistema nervoso central

Thomas P. Bleck

Os arbovírus, que também são denominados *vírus transmitidos por vetores artrópodes*, podem afetar o sistema nervoso central (SNC). Esses vírus compartilham várias similaridades clínicas e epidemiológicas e possuem um genoma de RNA, porém eles não formam um grupo taxonômico e virológico formal. Os arbovírus geralmente têm reservatórios que são aves ou pequenos mamíferos e são transmitidos aos seres humanos e a outros grandes mamíferos incidentalmente, quando um mosquito infectado ou outro artrópode faz uma refeição de sangue.

Epidemiologia

A maioria das doenças humanas é subclínica; alguns pacientes têm uma breve enfermidade febril que se assemelha à influenza, e uma pequena porcentagem, geralmente nos extremos de idade, sofre meningite ou encefalite. As doenças (Tabela 383-1) refletem as características cotidianas e sazonais de seus insetos vetores. Outros vírus do mesmo gênero causam febre hemorrágica (Cap. 381) e outros arbovírus encontrados com menor frequência também são capazes de produzir encefalite.

Tabela 383-1

Vírus transmitidos por artrópodes associados a encefalite humana

VÍRUS	INSETO VETOR	HOSPEDEIROS VERTEBRADOS COMUNS	DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA
TOGAVIRIDAE			
Alfavírus	Mosquitos		
Encefalite equina oriental	*Culiseta* spp., *Aedes* spp., *Coquillettidia* spp.		Leste dos Estados Unidos e Costa do Golfo, Caribe, América do Sul
Encefalite equina ocidental	*Culiseta* spp., *Culex* spp.		Oeste dos Estados Unidos, Canadá
Encefalite equina venezuelana	*Aedes* spp., *Culex* spp., *Psorophora* spp. e *Mansonia* spp.		América do Sul, América Central, Flórida e sudoeste dos Estados Unidos
FLAVIVIRIDAE			
Serocluster japonês	Mosquitos		
Encefalite japonesa	*Culex* e *Aedes* spp.		Leste e sudeste da Ásia, Índia, Austrália
Encefalite do Oeste do Nilo	*Aedes* spp., *Culex* spp., entre outros		África, Oriente Médio, América do Norte
Encefalite de St. Louis	*Culex* spp.		Hemisfério Ocidental
Encefalite do Vale do Murray	*Culex* spp.		Austrália
Complexo de encefalite transmitida por carrapato			
Encefalite da Europa Central	*Ixodes* spp.	Caprinos, ovinos	Europa, Rússia
Encefalite russa da primavera-verão	*Ixodes* spp.		Europa, norte e centro da Ásia
Doença da Floresta de Kyasanur	*Haemaphysalis spinigera*	Roedores, insetívoros	Índia
Febre hemorrágica de Omsk	*Dermacentor reticulatus*	Roedores	Ásia Central
Powassan	*Ixodes* spp.	Esquilos, marmotas	América do Norte, Rússia
Encefalomielite ovina	*Ixodes ricinus*	Pequenos mamíferos, ovinos, aves	Ilhas Britânicas
Langat	*Ixodes* spp.	Roedores	Malásia, Tailândia, partes da antiga União Soviética
BUNYAVIRIDAE			
Encefalite da Califórnia	*Aedes melanimon, Aedes dorsalis*	Roedores, coelhos	Califórnia
Encefalite de La Crosse	*Aedes triseriatus*	Tâmias, esquilos	Leste e centro-oeste dos Estados Unidos

Muitos destes agentes causam doenças de notificação compulsória nos Estados Unidos: vírus St. Louis, do Oeste do Nilo, de Powassan, equino oriental, equino ocidental e da Califórnia. As definições e informações adicionais de casos estão disponíveis em http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/arbor/index.htm.

As doenças aqui descritas são zoonoses (Cap. 328), ou seja, enfermidades causadas por vírus e transmitidas de animais a seres humanos. Elas são mais prevalentes nos trópicos e regiões subtropicais e são usualmente localizadas em virtude das restrições ecológicas à sua transmissão.

Biopatologia

Dois processos patológicos são comuns às encefalites arbovirais: lesão neuronal e glial mediada por infecção viral intracelular, e migração de células imunologicamente ativas para dentro do espaço perivascular e parênquima cerebral. Tumefação e proliferação das células endoteliais, destruição de bainhas de mielina em áreas profundas da substância branca e vasculite estão presentes em algumas encefalites arbovirais.

Depois da picada de um artrópode infectado, ocorre a replicação viral nos tecidos locais e nos linfonodos regionais. Ocorre viremia, que se dissemina aos tecidos extraneurais e persiste, dependendo da replicação citada, da taxa de eliminação viral pelo sistema reticuloendotelial e do aparecimento de anticorpos humorais. Os locais de infecção extraneural variam entre os vírus. Muitos alfavírus e flavivírus comprometem o músculo estriado e o endotélio, enquanto o vírus da encefalite venezuelana é associado à invasão de tecidos mieloide e linfoide. Durante a viremia, o parênquima neural pode ser invadido, mas o modo de penetração de vírus através da barreira hematoencefálica não está completamente esclarecido. Os possíveis mecanismos incluem movimento passivo do vírus através de membranas vasculares e replicação viral no endotélio capilar cerebral. Os fatores que aumentam a permeabilidade vascular ou perturbam a barreira hematoencefálica promovem a invasão do sistema nervoso. Os monócitos infectados também podem transportar o vírus para o SNC. Em modelos experimentais de infecção animal, o flavivírus entra no SNC através do epitélio olfativo.

A resposta imune ao flavivírus inicia-se com uma resposta de interferon inata à replicação viral. Os neurônios, em seguida, produzem quimiocinas que recrutam vários componentes da resposta imune celular. A translocação induzida de células T e de monócitos é necessária para limpar o vírus do SNC, mas também pode danificar os neurônios.

O cérebro imaturo é mais suscetível à lesão pelos vírus das encefalites dos sorogrupos da encefalite equina ocidental, equina venezuelana e da Califórnia (Tabela 383-2). A encefalite de St. Louis e a encefalite do Oeste do Nilo afetam principalmente os idosos, enquanto a encefalite japonesa e a encefalite equina oriental têm uma incidência bimodal, atingindo crianças e idosos. Nas áreas endêmicas, a imunidade acumulada com o aumento da idade pode reduzir a incidência de doença em pessoas mais velhas em relação a alguns vírus; entretanto, as razões para a maior gravidade da doença por outros vírus permanecem desconhecidas.

Tabela 383-2

Características das encefalites por arbovírus de importância nos estados unidos

	ENCEFALITE EQUINA ORIENTAL	ENCEFALITE EQUINA OCIDENTAL	ENCEFALITE EQUINA VENEZUELANA	ENCEFALITE DO OESTE DO NILO	ENCEFALITE DE ST. LOUIS	ENCEFALITE PELO SOROGRUPO CALIFÓRNIA
Casos anuais de doença sintomática nos EUA	10	0 a 2 casos, principalmente lactentes e crianças	Raros, principalmente crianças	Até 3.000, principalmente >40 anos	0 a 2.000, principalmente >50 anos	10 a 50, principalmente crianças
Época do ano	Fim do verão, início do outono	Início e meados do verão	Verão	Verão, outono	Meados até o fim do verão	Julho-setembro
Taxa de letalidade	50% a 70%, mais elevada em crianças <15 anos e adultos >55 anos	3% a 5% em crianças	35% em crianças, <10% em pessoas mais velhas	14% a 19%, 30% em adultos >70 anos	9% em geral; 0% <20 anos, 30% >65 anos	<1%
Dano residual	30% a 50%, especialmente em crianças	33% em lactentes	Frequente em crianças	50%, mais frequente em idosos	Frequente em idosos	Provavelmente raro
Achados no líquido cefalorraquidiano (células/μL)	500 a 2.000 células, predominantemente neutrófilos	<500 células, predominantemente linfócitos	<500 células, predominantemente linfócitos	<500 células, predominantemente linfócitos	<500 células, predominantemente linfócitos	<500 células, predominantemente linfócitos

Manifestações clínicas

Os sintomas e sinais clínicos variam conforme os agentes etiológicos (ver adiante), embora todos compartilhem uma sintomatologia similar de encefalite (Cap. 414).

Diagnóstico

O diagnóstico depende de uma história clínica detalhada que inclui a exposição a animais vertebrados e artrópodes vetores, idade, estação do ano e viagem, incluindo o local geográfico de exposição. A confirmação laboratorial de infecção é essencial. Os vírus podem ser isolados de soro de fase aguda ou de sangue total, em animais de laboratório ou em cultura de tecido. Testes de neutralização, fixação de complemento (FC), inibição da hemaglutinação (IH), anticorpos fluorescentes e ensaio imunoabsorvente ligado à (ELISA) de soros agudos e convalescentes de 3 semanas também podem levar ao diagnóstico correto. Detecção de antígeno e ELISA de captura de IgM permitem muitas vezes o diagnóstico à apresentação inicial ou em 1 semana do início da doença na maioria dos casos. Ensaios sensíveis de amplificação de ácidos nucleicos utilizando reações em cadeia da polimerase via transcrição reversa (RT-PCR) estão em desenvolvimento para uma série de arbovírus e podem levar ao diagnóstico precoce.

Diagnóstico Diferencial

A consideração inicial mais importante é diferenciar as encefalites arbovirais de outras infecções agudas do SNC, incluindo infecções que não a encefalite (Caps. 412 e 413), causas tratáveis desta enfermidade (Cap. 414), e encefalites paraneoplásica e autoimune (Caps. 412 e 414). A encefalite antirreceptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA), que é tão comum quanto a maioria das causas de encefalite viral em algumas partes dos Estados Unidos,[1] é importante no diagnóstico diferencial, particularmente em mulheres jovens e especialmente porque, ao contrário das infecções arbovirais, muitas vezes responde ao tratamento imunossupressor.

O pródromo inicial parece com influenza (Cap. 364). Meningite bacteriana (Cap. 412; especialmente na fase inicial ou parcialmente tratada), endocardite bacteriana infecciosa (Cap. 76), abscesso cerebral (Cap. 413), empiema subdural (Cap. 413) e tromboflebite cerebral podem simular encefalite viral, e o perfil do líquido cefalorraquidiano (LCR) é às vezes semelhante. Outras infecções que ocasionalmente causam meningoencefalite assemelhando-se à encefalite viral transmitida por artrópode incluem tuberculose (Cap. 324), criptococose (Cap. 336), histoplasmose (Cap. 332), coccidioidomicose (Cap. 333), febre maculosa das Montanhas Rochosas (Cap. 327), leptospirose (Cap. 323), malária *falciparum* (Cap. 345), triquinose (Cap. 357), meningite por *Naegleria* (Cap. 412), febre tifoide (Cap. 308), doença de Lyme (Cap. 321) e pneumonia por *Mycoplasma* (Cap. 317).

Meningoencefalite aguda pode resultar de infecções por outros vírus, incluindo herpesvírus (Cap. 374), vírus de imunodeficiência humana (HIV) (Cap. 386), vírus de caxumba (Cap. 369), enterovírus (Cap. 379), vírus da coriomeningite linfocítica (Cap. 412), raiva (Cap. 414), influenza (Cap. 364), e as infecções virais exantematosas da infância (Caps. 367 e 368). A história de exposição, a presença de doença semelhante na comunidade e a ocorrência no verão-outono são indícios principais de uma etiologia arboviral. Os enterovírus (Cap. 379) também causam surtos no verão-outono, mas a síndrome predominante é meningite asséptica, e a ocorrência concomitante de exantema ou pleurodinia são indícios úteis. A encefalite por herpes simples (Cap. 414) apresenta um desafio diagnóstico importante porque está disponível terapia efetiva e deve ser iniciada rapidamente. A presença de sinais neurológicos localizados, achados localizadores na tomografia computadorizada (TC) ou na imagem de ressonância magnética (RM), e a detecção de DNA de herpes simples no LCR pela reação em cadeia da polimerase (PCR) ajudam a distinguir a encefalite de herpes simples das encefalites arbovirais.

Doenças não infecciosas do SNC, como acidente vascular cerebral (Cap. 407), podem raramente ser confundidas com encefalite viral. Hemorragia subaracnóidea (Cap. 408) produz meningismo, febre, cefaleia e sinais neurológicos que mimetizam uma etiologia infecciosa. As encefalopatias metabólicas ocasionalmente apresentam aspectos que sugerem encefalite infecciosa. Doenças neoplásicas ou granulomatosas comprometendo o SNC e uma variedade de doenças de etiologia incerta (p. ex., doença de Behçet [Cap. 270], síndrome de Reye, esclerose múltipla aguda [Cap. 411] e lúpus eritematoso sistêmico [Cap. 266]) também devem ser consideradas no diagnóstico diferencial.

Prevenção

O controle pode ser obtido através da interrupção do ciclo, incluindo vacinação dos reservatórios animais, controle de vetores e educação para evitar exposição aos vetores. Medidas práticas incluem o uso de roupas de mangas longas e repelentes, limitação das atividades externas durante o pico da estação de mosquitos e a eliminação de reservatórios de água estagnada. Atualmente há vacinas disponíveis para encefalite japonesa.

Tratamento

O tratamento é sintomático e pode incluir repouso no leito, antipiréticos e analgésicos. O tratamento empírico precoce para a encefalite por herpes simples (Cap. 374) pode ser apropriado enquanto o diagnóstico de encefalite por arbovírus não for definitivo. Até hoje, nenhuma terapia imunológica demonstrou um efeito útil em seres humanos.

Encefalite equina oriental

Epidemiologia

A doença humana é relativamente rara, com menos de 10 casos ocorrendo a cada ano na Costa do Golfo e nos estados atlânticos dos Estados Unidos, usualmente em associação a uma epizootia equina envolvendo 100 a 300 animais. Os surtos geralmente ocorrem durante o final do verão e começo do outono. A ocorrência de casos equinos ou surtos de encefalite fatal em pássaros exóticos cativos precedem o aparecimento de casos humanos por várias semanas ou mais. Epizootias de encefalite equina oriental foram descritas no Caribe (Hispaniola) e na América do Sul.[2]

Nas regiões temperadas, o vírus da encefalite equina oriental circula entre aves selvagens e mosquitos *Culiseta melanura* em um *habitat* de pântanos de água doce. Epizootias equinas e casos humanos associados resultam da extensão do ciclo de transmissão para envolver mosquitos *Aedes* e *Coquillettidia*, os quais se alimentam em cavalos e em seres humanos.[3]

Biopatologia

O cérebro se apresenta macroscopicamente edemaciado e congesto, e a resposta inflamatória é predominantemente polimorfonuclear. As áreas mais afetadas são os gânglios da base, tálamo, hipocampo e córtices frontais e occipitais. Vasculite focal, tumefação celular endotelial, formação de trombos intravenosos e arteriolares, desmielinização, necrose, lise dos neurônios e neuronofagia são proeminentes. O vírus da encefalite equina oriental parece fazer uso de micro-RNAs do hospedeiro para limitar a replicação em células mieloides, restringindo, assim, a resposta imune do hospedeiro e causando maior dano neurológico.[4]

Manifestações clínicas

O início é abrupto, com febre alta, vômito e sonolência. Estupor, coma, mioclônus e convulsões generalizadas aparecem em prazo de 24 horas até 10 dias. Alterações autonômicas (sialorreia) podem ser proeminentes, e dificuldade respiratória e cianose são frequentes. Em crianças, edema facial, periorbitário ou generalizado pode estar presente.

Uma notável leucocitose periférica com neutrófilos imaturos ocorre frequentemente nos pacientes com encefalite equina oriental. O exame do LCR revela 500 a 2.000 leucócitos/μL (predominantemente neutrófilos). À medida que a contagem celular total cai, os neutrófilos persistem como uma fração importante. Eritrócitos podem estar presentes, a concentração de proteína está elevada, e a concentração de glicose é normal.

Diagnóstico

TC e RM cerebrais frequentemente são anormais, revelando lesões nos gânglios de base, tálamo e tronco cerebral. O vírus raramente pode ser isolado do sangue ou do LCR. O diagnóstico sorológico pela demonstração de uma elevação no título de anticorpos, usando soros pareados colhidos com intervalo de tempo apropriado, constitui o teste mais prático e disponível. Em virtude do curso rápido da doença clínica, os soros devem ser obtidos a intervalos de 2 a 3 dias durante a fase aguda da doença.

Prevenção

Uma vacina de cultura de células de embrião de galinha inativada por formalina é usada para proteger profissionais de laboratório e de campo. A redução das populações de mosquitos pelo uso apropriado de inseticidas pode ser efetiva em ameaças de surtos ou surtos estabelecidos.

Tratamento

O tratamento é de suporte. O controle da febre, pressão intracraniana, convulsões, distúrbios hidroeletrolíticos e das vias respiratórias é essencial. Embora tentativas de terapia imunológica tenham sido relatadas, dados controlados não estão disponíveis.

Prognóstico

A taxa de caso-fatalidade é de 50% a 70%. A incidência e a mortalidade são mais altas em crianças com menos de 15 anos de idade e em pessoas com mais de 55 anos, sem predileção de sexo. A morte usualmente ocorre durante a primeira semana; nos pacientes que sobrevivem, a recuperação começa durante a segunda semana e pode progredir rapidamente. Boa recuperação funcional é associada a uma evolução prodrômica longa e ausência de coma. Sequelas, encontradas em 30% a 50% dos pacientes, muitas vezes são graves, especialmente em crianças, sendo caracterizadas por retardo mental, paralisias espásticas e evidência radiográfica de atrofia cerebral.

Encefalite equina ocidental

Epidemiologia

Foram relatados poucos casos de encefalite equina ocidental nas últimas décadas; a epidemia mais recente ocorreu no Colorado em 1987. As epidemias ocorrem no início ou no meio do verão e podem se seguir ao derretimento pesado da neve ou inundações, condições favoráveis para a reprodução de mosquitos. Casos de encefalite em equinos muitas vezes precedem o aparecimento de doença humana. A enfermidade acomete principalmente residentes de comunidades rurais, e a incidência é mais alta em homens do que em mulheres.

A proporção de infecção inaparente para aparente é dependente da idade, variando de 1:1 em lactentes com menos de 1 ano de idade, a 58:1 em crianças de 1 a 4 anos, e a mais de 1.000:1 em pessoas com mais de 14 anos de idade. O vírus da encefalite equina ocidental também ocorre na América do Sul. Epizootias equinas na Argentina foram associadas a casos humanos.

O vírus da encefalite equina ocidental circula entre aves selvagens e mosquitos *Culex tarsalis*. *C. tarsalis* é responsável pela infecção em seres humanos e equinos, os quais desenvolvem viremia baixa ou indetectável e não perpetuam a cadeia de transmissão. Em áreas temperadas, a transmissão cessa durante os meses de inverno.

Biopatologia

O exame patológico de cérebros de lactentes revela destruição parenquimatosa maciça; crianças que morrem meses ou anos após a lesão aguda têm muitas vezes grandes lesões císticas em muitas áreas do cérebro. Em crianças mais velhas e adultos, a encefalite equina ocidental aguda é caracterizada por necrose focal e manguito perivascular, predominantemente nos gânglios de base e tálamos, mas também na substância branca cerebral profunda.

Manifestações clínicas

A doença geralmente começa com uma enfermidade semelhante à influenza, com febre, cefaleia, mal-estar e mialgia durando de 1 a 4 dias. Sonolência, letargia, fotofobia, vômito e rigidez de nuca podem se seguir; o comprometimento neurológico pode progredir rapidamente para estupor, coma e convulsões. Paresias, *deficits* de nervos cranianos, tremores e reflexos anormais podem estar presentes. Nos casos fatais, os pacientes morrem 1 a 2 dias após o desenvolvimento de coma. Infecções congênitas estão documentadas e resultam em deterioração neurológica progressiva grave.

Leucocitose e desvio para a esquerda são comuns. O LCR contém menos de 500 leucócitos/μL (primeiramente polimorfonucleares, depois mononucleares) e concentração elevada de proteína (usualmente 90 a 110 mg/dL).

Diagnóstico

O isolamento do vírus no sangue ou LCR quase nunca tem sucesso. O diagnóstico é realizado pela demonstração de uma elevação nos títulos de anticorpos inibidores da hemaglutinação, fluorescentes, FC, ELISA ou anticorpos neutralizantes em soros pareados adequadamente (10 a 14 dias de separação). Anticorpos IgM demonstrados no soro ou LCR por ELISA fornecem um diagnóstico presuntivo.

Prevenção

Uma vacina experimental cultivada em culturas de células de embrião de galinha e inativada por formalina tem sido usada para proteger trabalhadores de laboratório, mas não é indicada para outras pessoas. Em situações de risco de epidemias ou quando elas estão instaladas, os residentes devem ser aconselhados a usar roupa protetora, repelentes de insetos e telas nas janelas, e a restringir as atividades ao ar livre de manhã cedo, no fim da tarde e à noite (horas de atividade máxima dos mosquitos). As medidas de saúde pública incluem aspersão de inseticidas visando o vetor *Cx. tarsalis* adulto.

Tratamento

Não há tratamento específico para a encefalite equina ocidental. O tratamento de suporte é semelhante ao discutido anteriormente para a encefalite equina oriental.

Prognóstico

A encefalite equina ocidental é mais grave em lactentes e crianças pequenas. A taxa de letalidade é de 3% a 5%. Os sobreviventes geralmente experimentam uma recuperação súbita e rápida. Entretanto, cerca de um terço dos lactentes que sobrevivem evolui com retardo mental, lesão cerebelar, coreoatetose e paralisia espástica. As crianças com doença protraída que desenvolvem convulsões durante a fase aguda têm maior tendência a sofrer sequelas neurológicas em longo prazo. Os adultos podem ter uma convalescença prolongada, mas sequelas residuais são raras.

Encefalite equina venezuelana

Seis subtipos antigênicos do vírus da encefalite equina venezuelana (I a VI) com diversas variedades antigênicas dos subtipos I e III são reconhecidos sorologicamente. Os subtipos IAB e IC são responsáveis por epidemias envolvendo seres humanos e equinos. Na Flórida, o subtipo II é enzoótico e produz doença humana esporádica. Métodos de transmissão do vírus da encefalite equina venezuelana para utilização como agente de guerra biológica foram desenvolvidos na década de 1960; uma epidemia de encefalite equina venezuelana, especialmente se seres humanos e cavalos adoecerem simultaneamente, poderia representar um ataque, mais do que doença de ocorrência natural.

Epidemiologia

Antes de 1973, grandes epizootias equinas ocorriam a intervalos de 5 a 10 anos na Venezuela, Colômbia, Equador e Peru, envolvendo milhares de animais e acarretando taxas de mortalidade de até 40%. A morbidade humana associada também era elevada (até 32.000 casos clínicos). A doença ficou quiescente por vários anos, porém ressurgiu na região da Costa do Golfo do México na década passada. O último grande surto ocorreu na Venezuela e na Colômbia em 1995, com mais de 85.000 casos humanos. Infecções em laboratório são comuns em pessoas não vacinadas que trabalham com o vírus ou animais infectados.

Uma grande variedade de mosquitos vetores, incluindo espécies dos gêneros *Aedes, Psorophora* e *Mansonia,* transmite os subtipos IAB e IC durante epidemias epizoóticas. Equinos são os principais hospedeiros virêmicos. O vírus pode estar presente nas excreções faríngeas dos pacientes humanos; a disseminação de pessoa para pessoa por contato ou aerossol, embora possível, não tem importância epidemiológica.

Os outros membros do complexo viral da encefalite equina venezuelana, incluindo o subtipo II na Flórida, têm ciclos de transmissão enzoótica envolvendo espécies de mosquitos *Culex* e pequenos roedores e marsupiais das florestas. A doença humana é esporádica e relativamente incomum.

Biopatologia

As alterações patológicas no SNC incluem edema, congestão, inflamação meníngea e perivascular, hemorragia intracerebral, degeneração neuronal e vasculite. Além disso, são frequentes degeneração e necrose hepatocelular, depleção linfoide e necrose folicular muito disseminadas, e pneumonite intersticial. O feto congenitamente infectado demonstra necrose maciça e disseminada do tecido cerebral, hemorragia, e reabsorção do material cerebral, resultando em hidroencefalia.

Manifestações clínicas

A síndrome predominante é uma enfermidade autolimitada semelhante à influenza; apenas cerca de 4% das pessoas infectadas, principalmente crianças com menos de 15 anos de idade, desenvolvem encefalite. Infecções subclínicas são raras.

Depois de um período de incubação de 2 a 5 dias, ocorre o início súbito de febre, calafrios, mal-estar e cefaleia, seguidos por mialgias, náusea, vômito e ocasionalmente diarreia. O exame físico revela febre, taquicardia, sufusão conjuntival e, em alguns casos, faringite não exsudativa. A doença aguda geralmente regride em 4 a 6 dias, e a convalescença pode durar até 3 semanas. Uma evolução bifásica foi observada às vezes; sintomas agudos reaparecem após uma breve remissão, 1 semana após o aparecimento inicial.

Quando ocorre, a encefalite grave é caracterizada por sinais meníngeos, convulsões, tremor, estupor, coma, paralisia espástica, reflexos anormais, paralisias de nervos cranianos e insuficiência respiratória central. Lesão neurológica residual ocorre nos casos graves. Infecções em mulheres grávidas adquiridas durante o primeiro e segundo trimestres podem resultar em encefalite fetal e morte.

A contagem de leucócitos periféricos é muitas vezes baixa, com diminuição nos linfócitos e neutrófilos, ou normal com linfopenia relativa. Nos pacientes com sinais de comprometimento do SNC, o LCR contém até 500 células/μL, predominantemente linfócitos. As concentrações séricas de lactato desidrogenase e aspartato aminotransferase podem estar elevadas.

Diagnóstico

Ao contrário das outras encefalites arbovirais, o vírus da encefalite equina venezuelana pode ser isolado do sangue ou de *swabs* ou lavados de garganta nos 3 ou 4 primeiros dias de doença. O sorodiagnóstico é usualmente mais prático e é realizado testando-se soros pareados com cronologia apropriada para ensaios de IH, FC, ELISA, neutralização ou imunoensaio de IgM.

Prevenção

Uma vacina viva atenuada experimental feita do subtipo IAB é usada para os profissionais de laboratório. Ela proporciona sólida imunidade aos subtipos IAB e IC, mas proteção incompleta contra os vírus de encefalite equina venezuelana heterólogos. Epidemias e epizootias podem ser prevenidas pela vacinação efetiva dos equinos. A aspersão de inseticidas para reduzir as populações de mosquitos adultos (infectantes) constitui o único meio de controle imediato em face de uma epidemia em evolução. Aconselha-se proteção individual contra mosquitos.

Tratamento

Não há tratamento específico disponível, apenas de suporte.

Prognóstico

A taxa de caso-fatalidade em crianças com 5 anos de idade ou menos com encefalite é de aproximadamente 35%, mas em pessoas mais velhas é de menos de 10%.

Encefalite japonesa

Epidemiologia

O vírus da encefalite japonesa é um flavivírus que causa epizootias de encefalite clínica em equinos. A doença ocorre em toda a Ásia, incluindo Japão, China, península coreana, Taiwan, Okinawa, Vietnã, Filipinas, Burma, Malásia, Bangladesh, leste e sul da Índia, Sri Lanka, Tailândia e Indonésia. Mais de 30.000 casos clínicos ocorrem

por ano, cerca de um terço dos quais é fatal. A encefalite japonesa é uma doença do verão nas regiões de clima temperado, mas ocorre esporadicamente o ano todo nos trópicos. Várias espécies de mosquitos *Culex* podem transmitir o vírus, mais notavelmente o *Cx. tritaeniorhynchus*.

Epidemias são mais frequentes na fronteira ao norte da zona tropical, com alta incidência observada no sul da China.[5] A encefalite japonesa é uma doença predominantemente rural, e a incidência em homens é mais alta do que em mulheres. Nas áreas hiperendêmicas, mais de 70% das populações adultas pesquisadas têm anticorpos, e as crianças com menos de 15 anos de idade são as mais afetadas pela doença. Nas áreas sem uma alta prevalência de imunidade estabelecida (p. ex., norte da Índia), no entanto, todos os grupos etários são afetados. No Japão, onde as crianças em idade escolar vêm sendo protegidas por campanhas de vacinação contra a doença, a encefalite tornou-se proeminente nos idosos. A proporção de infecção clinicamente inaparente para aparente é acima de 500:1 nas crianças e diminui com a idade; na Coreia, a proporção entre militares americanos foi estimada em 25:1.

Biopatologia

As alterações neuropatológicas e a distribuição das lesões são semelhantes às descritas na encefalite de St. Louis (ver adiante).

Manifestações clínicas

As manifestações da encefalite japonesa incluem febre de início abrupto, cefaleia e sintomas gastrointestinais. Irritação meníngea desenvolve-se em 24 horas e é seguida, no segundo ou terceiro dia, pelo aparecimento de irritabilidade, comprometimento da consciência, convulsões (especialmente em crianças), rigidez muscular, sintomas parkinsonianos, ataxia, tremor grosseiro, movimentos involuntários, *deficits* de nervos cranianos, paresia, hiperatividade de reflexos tendinosos profundos e reflexos patológicos. Perda de peso e desidratação são muitas vezes achados notáveis. Em casos brandos, a febre regride após a primeira semana, e os sinais neurológicos, pelo fim da segunda semana depois da instalação. Em casos graves, hiperpirexia, disfunção neurológica progressiva e coma resultam em morte, geralmente entre o 7° e o 10° dia. Cerca de 25% dos pacientes sofrem uma recuperação prolongada, muitas vezes com sequelas permanentes. A ocorrência de sequelas correlaciona-se com a gravidade da fase aguda da doença, e as crianças pequenas são mais suscetíveis. Complicações cardiorrespiratórias são frequentes durante a fase aguda nesses pacientes. Um prognóstico ruim associa-se a febre alta prolongada, convulsões frequentes ou prolongadas, alto conteúdo de proteína no LCR, sinais de Babinski e depressão respiratória precoce. Foi descrita morte fetal em decorrência de infecção transplacentária pela encefalite japonesa.

Diagnóstico

Leucocitose e neutrofilia periféricas moderadas ocorrem cedo na doença. Pleocitose, elevação de proteína e concentração de glicose normal no LCR são achados usuais.

A RM na encefalite japonesa revela edema nos gânglios de base, tálamos e áreas focais no córtex cerebral; também pode haver evidência de hemorragia nessas áreas. Podem ser observados aumentos de volume nas meninges, no tronco encefálico e na medula espinal.

O isolamento do vírus no sangue é incomum. O vírus pode ser recuperado do LCR de um terço daqueles que evoluem para morte, mas raramente nos pacientes que sobrevivem. Anticorpos IH e neutralizantes aparecem durante a primeira semana, e anticorpos FC durante a segunda semana de doença. Reações cruzadas com outros flavivírus tornam difícil o sorodiagnóstico. Anticorpos IgM específicos no soro ou no LCR são detectáveis por imunoensaio em mais de três quartos dos pacientes no momento da admissão hospitalar.

Prevenção

As vacinas mais recentes derivadas de cultura de células Vero inativadas, incluindo a IC51 (comercializada como Ixiaro e Jespect), a CC-JEV (comercializada como Encevac) e a Jenvac, estão disponíveis para utilização em pessoas com idade superior a 17 anos,[A1] e demonstraram recentemente ser seguras em crianças.[A2] Essas vacinas são mais imunogênicas do que a vacina mas antiga derivada de cérebro de rato inativada. Uma vacina combinada contra a febre amarela e a encefalite japonesa (ChimeriVax-JE) está disponível na Austrália e na Tailândia. Uma vacina quimérica nova, que é eficaz quando administrada concomitantemente com a vacina contra o sarampo, a caxumba e a rubéola, é promissora para crianças de áreas endêmicas.[A3] Na China, uma vacina de vírus vivo atenuado (SA14-14-2) é comumente utilizada.

A vacina Ixiaro está licenciada nos Estados Unidos para os indivíduos com idades entre os 2 meses e mais velhos que viajam para zonas de alto risco.[6] Podem ocorrer urticária generalizada e angioedema em 0,3%. Uma vez que duas doses da vacina inativada são utilizadas e é necessário cerca de 1 mês para conferir proteção, a vacinação não é uma medida prática no caso de uma epidemia em curso.[7]

A redução das populações de vetores de mosquito através da aplicação de inseticidas pode ajudar a impedir surtos. A imunização de suínos é uma estratégia de controle auxiliar.

Tratamento

O tratamento é de suporte (ver Encefalite Equina Oriental). Um ensaio clínico randomizado com uso de interferon-alfa não mostrou benefício.

Prognóstico

A taxa de caso-fatalidade é de cerca de 25%. Sequelas como comprometimento mental, labilidade emocional, coreoatetose, tremor, parkinsonismo, alterações autonômicas, paralisia e perturbações psiquiátricas foram descritas em até 75% dos pacientes.

Febre e encefalite do oeste do nilo

Antes de 1996, a manifestação clínica predominante do vírus do Oeste do Nilo era uma enfermidade breve semelhante à influenza, às vezes com um exantema (Cap. 382), mas com infrequentes manifestações neurológicas. As epidemias desde então na Romênia, Israel e América do Norte acrescentaram meningite, meningoencefalite e mielite à lista de distúrbios atribuíveis ao vírus.[8] As análises sequenciais de vários isolados do vírus indicam duas linhagens. A primeira inclui vírus da América do Norte, Europa, Israel, África ocidental, Índia, Rússia e Austrália, e a segunda aqueles da África subsaariana e Madagascar.

Epidemiologia

Consulte o Capítulo 382. A incidência de doença do Oeste do Nilo neuroinvasiva varia em diferentes partes dos Estados Unidos, porém pode ser observada em quase toda parte (E-Fig. 383-1).[9] Em um surto recente em Dallas, no Texas (Estados Unidos), a taxa de incidência de encefalite do Oeste do Nilo foi de 7,3 por 100.000 habitantes, com casos agrupados em bairros com alta densidade habitacional.[10]

Manifestações clínicas

A infecção é assintomática na maioria das pessoas infectadas. A febre se desenvolve em cerca de 20%, e manifestações do SNC são vistas em menos de 1%, embora essa porcentagem seja mais alta em idosos (Cap. 382). Nos indivíduos que apresentam manifestações clínicas, um período de incubação de 1 a 6 dias é seguido pelo aparecimento abrupto de sintomas, geralmente sem pródromos. A temperatura eleva-se rapidamente para 38,3° a 40,0 °C, com calafrios em um terço dos pacientes. Os sintomas incluem sonolência, cefaleia frontal intensa, dor ocular, mialgia e dor no abdome e nas costas. Um pequeno número de pacientes tem secura da garganta, anorexia e náusea. Tosse é comum. O exame mostra rubor facial, sufusão conjuntival e língua saburrosa. Linfadenopatia generalizada foi um aspecto proeminente em epidemias passadas, mas não é mais comumente descrita. O baço e o fígado às vezes estão ligeiramente aumentados. A curva de temperatura pode ser bifásica. Um exantema maculopapular roseolar claro, predominantemente no tronco e nos braços, pode aparecer do segundo ao quinto dia, mas isso atualmente também é menos comum; ele pode ser evanescente (várias horas) ou persistir até a defervescência; não descama. Lesões vasculares ocorrem raramente. A doença dura de 3 a 5 dias em 80% dos pacientes. As manifestações clínicas parecem ser mais frequentes em receptores de transplante de órgãos.

Na década passada, a incidência de doença do SNC aumentou em várias epidemias; aparentemente devido a um verdadeiro aumento da invasividade e da neurovirulência do vírus. O vírus causa uma síndrome semelhante à poliomielite (Cap. 379), com disfunção proeminente de neurônio motor inferior (paralisia aguda flácida com fraqueza assimétrica e diminuição dos reflexos de tendões profundos, mas com função sensorial preservada), a qual pode ser vista independentemente ou com sinais de meningoencefalite. Alguns desses pacientes evoluem com insuficiência ventilatória prolongada, possivelmente permanente, com necessidade de

ventilação mecânica. Cerca de 95% dos pacientes apresentam doença neuroinvasiva e um *deficit* neurológico significativo; cerca de 50% têm fraqueza, 35% têm tremor e 15% têm neuropatias cranianas.[11] Alguns pacientes podem apresentar convulsões, envolvimento de nervos cranianos, ataxia, tremores ou mioclonia. Polineuropatia inflamatória aguda (p. ex., síndrome de Guillain-Barré, Cap. 420) também foi descrita. Outras complicações raras incluem miocardite, pancreatite e hepatite. A convalescença muitas vezes é prolongada, durando várias semanas com sintomas proeminentes de fadiga. O aumento dos linfonodos regride após várias semanas. Os achados laboratoriais incluem muitas vezes leucocitose; entretanto, 10% a 15% dos pacientes têm leucopenia.

Diagnóstico

O exame do LCR pode revelar pleocitose linfocítica (<1.800 células/μL), com algum aumento nos níveis de proteínas, mas concentrações normais de glicose. Embora o vírus do Oeste do Nilo possa ser isolado do sangue de três quartos dos pacientes com a doença no primeiro dia (Cap. 382), os pacientes com encefalite do Oeste do Nilo parecem ter menor tendência a serem virêmicos, e o isolamento do vírus do LCR é infrequente. RNA viral é detectado no LCR por RT-PCR em cerca da metade dos casos (Fig. 383-1).Imunoensaios de captura de anticorpos IgM, que são os exames de escolha, são mais sensíveis do que a RT-PCR. Anticorpos IgM podem permanecer detectáveis por até 500 dias após a infecção; dessa forma, sua presença pode sugerir infecção aguda apenas com manifestações clínicas compatíveis. Em algumas situações, reações cruzadas com outros flavivírus, particularmente os vírus da encefalite de St. Louis, podem complicar a interpretação do imunoensaio de IgM.

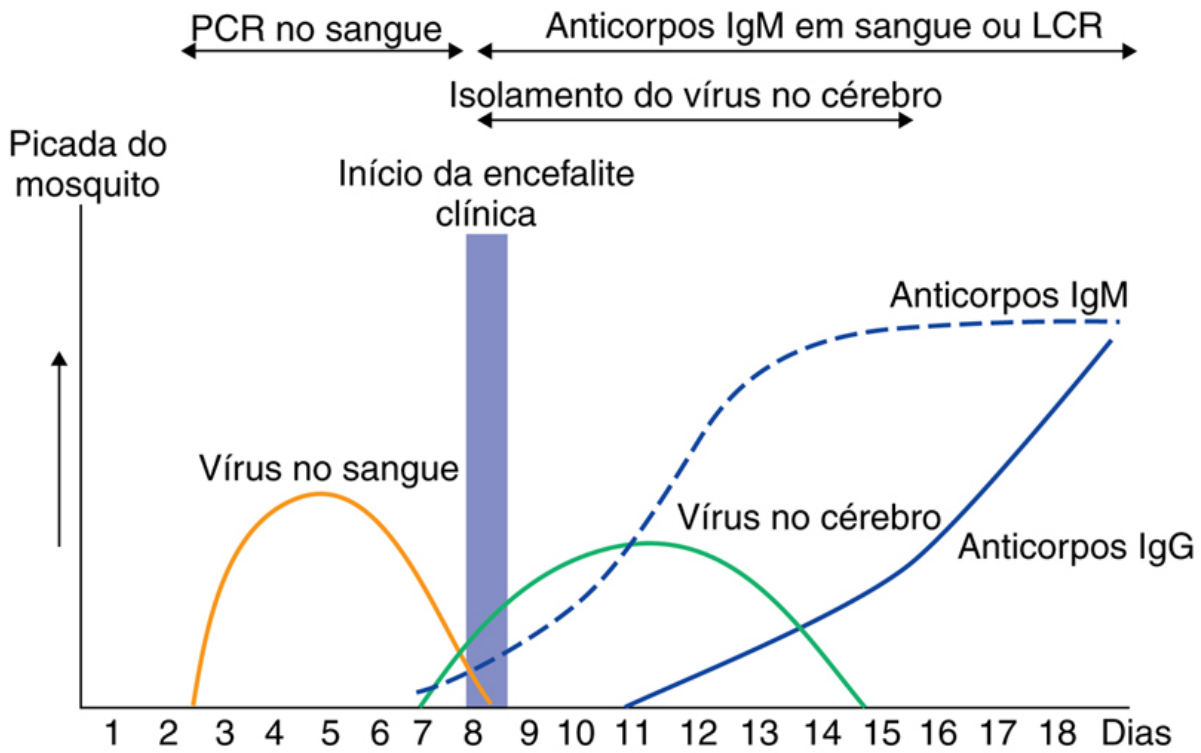

FIGURA 383-1 Evolução temporal típica do desenvolvimento do vírus do Oeste do Nilo no sangue e no cérebro e de anticorpos IgG e IgM em humanos após infecção pelo vírus do Oeste do Nilo.
LCR = líquido cefalorraquidiano; PCR = reação em cadeia da polimerase. (Reproduzida de Davis LE, Beckham JD, Tyler KL. North American encephalitic arboviruses. *Neurol Clin.* 2008;26:727-757.)

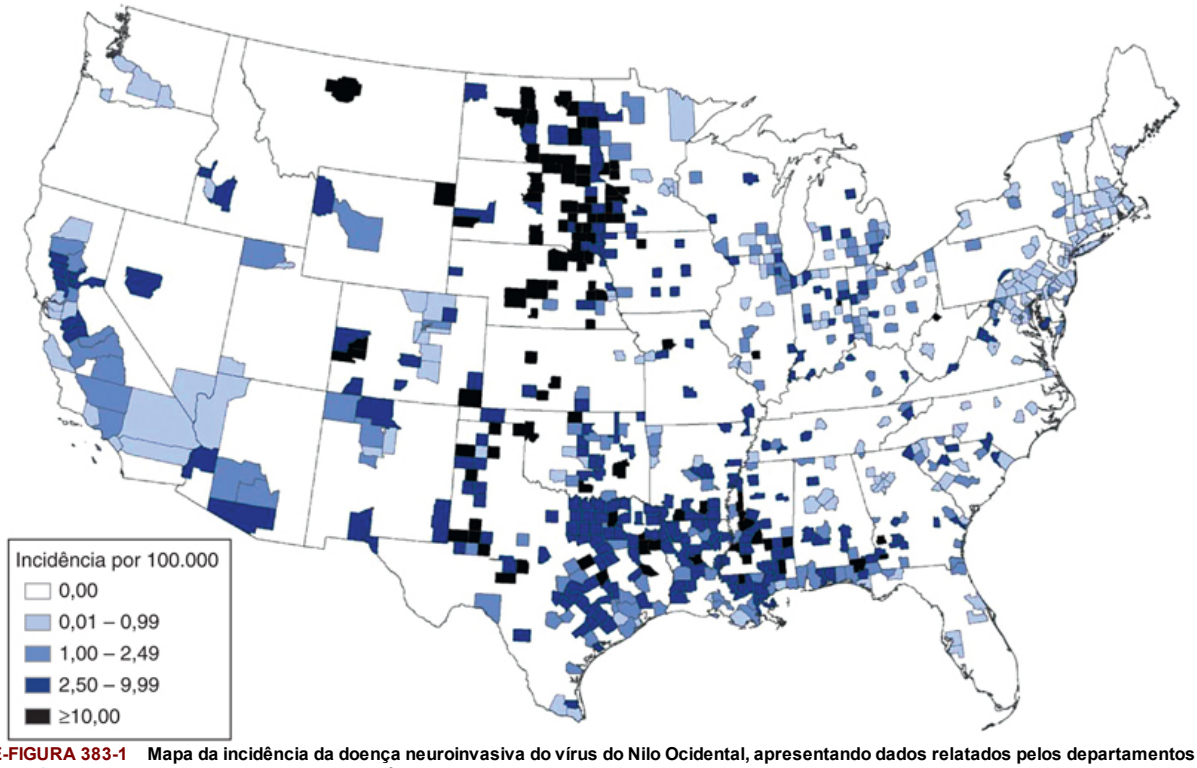

E-FIGURA 383-1 Mapa da incidência da doença neuroinvasiva do vírus do Nilo Ocidental, apresentando dados relatados pelos departamentos de saúde estaduais e locais do sistema de vigilância ArboNET ao Centers for Disease Control and Prevention.
Este mapa mostra a incidência de doença neuroinvasiva humana (p. ex., meningite, encefalite ou paralisia flácida aguda) por condado em 2012 com sombreamento variando de 0,01-0,99 a 1,0-2,49, 2,50-9,99 e superior a 10,0 por 100.000 habitantes. (Dehttp://www.cdc.gov/westnile/statsMaps/finalMapsData/data/2012CountyIncidenceMap.pdf. Acessado em 14 de março, 2015.)

Prevenção

Dois ensaios clínicos de fase II de uma vacina quimérica humana viva atenuada (ChimeriVax-WN02) demonstraram segurança e tanto anticorpos neutralizantes duradouros quanto respostas de células T citotóxicas.[12] Um ensaio clínico de fase I de outra vacina quimérica (rWN/DEN4Δ30) também parece promissor. Como o vírus do Oeste do Nilo pode ser transmitido através do transplante de órgãos, é importante considerar a possibilidade dessa infecção em doadores de órgãos.[13]

Tratamento

O tratamento é sintomático e é semelhante ao descrito para encefalite equina oriental. Os pacientes podem necessitar de ventilação mecânica prolongada tanto para a síndrome tipo pólio quanto para a síndrome de Guillain-Barré. A síndrome de Guillain-Barré vista em pacientes infectados pelo vírus do Oeste do Nilo parece não responder à plasmaférese. Um ensaio de imunoglobulina humana intravenosa com alto título e atividade antiviral contra vírus do Oeste do Nilo não pôde ser concluído devido às mudanças geográficas anuais imprevisíveis na atividade da doença. Um anticorpo monoclonal recombinante humanizado pareceu ser seguro em um ensaio de fase I, mas não foi submetido a mais testes. A ribavirina tem atividade contra o vírus do Oeste do Nilo, mas sua utilidade clínica permanece desconhecida.

Prognóstico

A taxa de mortalidade global é de 4% a 14%, mas é mais alta em idosos. Fatores de risco para morte incluem fraqueza mais pronunciada ou coma, imunocomprometimento ou falha na produção de anticorpos IgM específicos para o vírus. O prognóstico para a recuperação neurológica é geralmente bom; a maioria dos pacientes norte-americanos recupera a função física e mental em 1 ano, mas cerca de metade dos pacientes em algumas séries ainda relata dificuldades 1 ano após a doença.

Encefalite de St. Louis

Etiologia

O vírus da encefalite de St. Louis, um membro da família Flaviviridae,[14] é antigenicamente próximo dos vírus da encefalite japonesa, encefalite do vale do Murray e do Oeste do Nilo, e é relacionado com os vírus da febre amarela (Cap. 381) e da dengue (Cap. 382). As cepas associadas a epidemias transmitidas por *C. pipiens* no norte dos Estados Unidos são distintas das cepas endêmicas transmitidas por *Cx. tarsalis* nos estados ocidentais.

Epidemiologia

O vírus está presente em todas as partes do Hemisfério Ocidental, mas epidemias ocorrem apenas na América do Norte e em algumas ilhas do Caribe. Durante os anos epidêmicos, o vírus tem sido responsável por até 80% de todos os casos relatados de encefalite de etiologia conhecida nos Estados Unidos. Epidemias de até 2.000 casos ocorreram, principalmente em localidades urbano-suburbanas da bacia dos rios Ohio-Mississipi, no Texas oriental e central e na Flórida. Pequenos surtos também ocorreram no oeste dos Estados Unidos. As epidemias geralmente transcorrem entre julho e setembro, mas podem originar-se mais tarde em regiões quentes, como a Flórida. Exposição prévia e imunidade à dengue podem fornecer certo grau de proteção cruzada contra a encefalite de St. Louis clínica. A proporção de infecção inaparente para aparente é de 800:1 em crianças até a idade de 9 anos, de 400:1 em pessoas com idade de 10 a 49 anos, e de 85:1 em pessoas acima de 60 anos.

Principalmente no leste dos Estados Unidos, o vírus da encefalite de St. Louis circula entre aves selvagens e mosquitos *Cx. pipiens*, os quais se reproduzem em água poluída. Na Flórida e em partes do Caribe, *Cx. nigripalpus* é o vetor principal. O ciclo no oeste dos Estados Unidos também envolve aves selvagens, mas o vetor é o *Cx. tarsalis*, que também é da encefalite equina ocidental. Em virtude da ecologia semelhante dos vírus encefalite de St. Louis e da encefalite equina ocidental no oeste, ocorrem surtos mistos, principalmente em áreas rurais, de agricultura.

Temperaturas de verão acima da média e condições como precipitação deficiente de chuva, que criam acúmulos de águas estagnadas adequadas para reprodução de *Cx. pipiens*, são associadas a epidemias no leste dos Estados Unidos. A encefalite de St. Louis nos estados do oeste é favorecida por temperaturas quentes na primavera, fusão de neve e inundação.

Biopatologia

As alterações patológicas nos casos fatais são limitadas a achados microscópicos. A leptomeningite é caracterizada por inflamação linfocítica. As alterações parenquimatosas consistem em formação de manguitos perivasculares linfocíticos, formação de nódulos celulares e degeneração neuronal.

Manifestações clínicas

Três síndromes clínicas são reconhecidas: cefaleia febril, meningite asséptica e encefalite. Após um período de incubação de 4 a 21 dias, há um período variável de sintomas inespecíficos, incluindo febre (temperatura de 38° a 41 °C), cefaleia, mal-estar, sonolência, mialgia e dor de garganta. Isto pode ser seguido pelo início agudo ou subagudo de sinais meníngeos, encefalíticos, ou ambos. Náusea, vômito e fotofobia são comuns.

Anormalidades neurológicas ocorrem em até 25% dos pacientes. Distúrbios extrapiramidais e alteração de consciência são os achados mais importantes. Outros incluem meningismo, *deficits* de nervos cranianos (particularmente o nervo facial), reflexos anormais, tremores, contrações mioclônicas, nistagmo e ataxia. Anormalidades motoras são infrequentes, e alterações sensitivas são extremamente incomuns. Convulsões ocorrem em 10% dos pacientes e são um sinal de mau prognóstico, do mesmo modo que uma temperatura alta persistente de 40° a 41 °C. Sinais de pressão intracraniana muito aumentada são incomuns. Uma síndrome semelhante à de Guillain-Barré (Cap. 420) foi ocasionalmente associada à encefalite de St. Louis, tanto na fase aguda quanto no período de convalescença.

Em casos não complicados de ESL, observa-se uma leucocitose neutrofílica moderada e desvio para a esquerda. Ao exame observa-se que a pressão do LCR está aumentada, com nível de proteína discretamente elevado e concentração de glicose normal. Há pleocitose de até 500 células/μL, com predominância inicial de neutrófilos mudando para linfócitos em dias. As concentrações séricas de creatina quinase, aspartato aminotransferase e aldolase estão frequentemente elevadas. O eletroencefalograma tipicamente mostra atividade delta polimórfica, mais proeminente nas regiões frontais e temporais; convulsões eletrográficas são comuns. As TC são normais, mas a RM pode mostrar edema comprometendo estruturas profundas como a substância nigra. Hiposmolalidade, presumivelmente em decorrência da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (Cap. 225), é observada em um terço dos pacientes.

Sintomas do trato geniturinário (urgência, frequência, incontinência e retenção), hematúria, piúria, proteinúria e ureia sanguínea elevada são frequentes. O antígeno viral da encefalite de St. Louis em células do sedimento urinário foi detectado por técnicas fluorescentes, e as partículas semelhantes ao vírus foram detectadas na urina por microscopia imunoeletrônica.

Diagnóstico

O vírus da encefalite de St. Louis raramente é isolado do sangue ou do LCR obtidos durante a fase aguda da doença. O diagnóstico sorológico é realizado pela demonstração de mudança nos títulos de anticorpos; os testes de IH, fluorescência, ELISA e neutralização demonstram a presença de anticorpos na primeira semana após o início da doença, e os títulos aumentam durante as 2 semanas seguintes. Anticorpos FC aparecem 10 a 20 dias após o início. O diagnóstico precoce e rápido é possível pela detecção de anticorpos IgM por ELISA no soro e no LCR. Reações cruzadas sorológicas podem ocorrer em pessoas com exposições prévias à dengue, ao vírus do Oeste do Nilo e a outros flavivírus correlatos. RT-PCR provê um diagnóstico mais específico, mas sua sensibilidade é incerta.

Prevenção

Não há vacina disponível para a encefalite de St. Louis. A vigilância da atividade viral em vetores e aves hospedeiras é usada para definir o risco de infecção humana e iniciar medidas de controle de vetores. Em um surto estabelecido, evitar picadas de mosquitos e desinsetizar a fim de reduzir a população de mosquitos adultos infectados é o único meio efetivo de controle.

Tratamento

O tratamento é de suporte.

Prognóstico

Uma síndrome convalescente caracterizada por fraqueza, fadiga, nervosismo, tremor, insônia, irritabilidade, depressão, dificuldade de concentração e cefaleias ocorre em 30% a 50% das pessoas mais velhas e desaparece em 80% destas em 3 anos. A taxa de caso-fatalidade global de casos é de aproximadamente 9%. A mortalidade é desprezível em pessoas com menos de 20 anos de idade, mas eleva-se agudamente depois dos 55 anos, atingindo aproximadamente 30% nos pacientes com mais de 65 anos de idade. Aproximadamente metade dos óbitos ocorre na primeira semana e 80% nas 2 semanas iniciais de doença.

Encefalite do vale do rio murray e encefalite do rocio

A encefalite do Vale do Rio Murray e a encefalite do Rocio, que são semelhantes à encefalite japonesa na patogênese e nas características clínicas, são causadas por flavivírus estreitamente relacionados. A encefalite do Rio Vale do Murray tem ocorrido em pequenas epidemias nos vales dos rios Murray e Darling nos estados de Victoria e Nova Wales do Sul, Austrália. O vírus é endêmico no norte da Austrália e na Nova Guiné, onde é mantido em um ciclo ave-mosquito. A encefalite do Rocio causou epidemias com 1.000 casos ou mais no estado de São Paulo, Brasil.

Encefalite transmitida por carrapato

Patógenos

Um complexo de seis flavivírus antigenicamente relacionados, transmitidos por carrapatos, causa encefalite: os vírus de Powassan, da encefalite transmitida por carrapato, da encefalite viral ovina (*louping ill*), da doença da Floresta de Kyasanur, da febre hemorrágica de Omsk e de Langat. A síndrome predominante é a febre hemorrágica (Cap. 381), mas meningoencefalite pode ser um componente do espectro da doença. Dois subtipos de vírus da encefalite transmitida por carrapato (encefalite centro-europeia e encefalite russa de primavera-verão) podem ser diferenciados por testes sorológicos, são ecologicamente distintos e diferem na virulência para os humanos. Os vírus de Powassan e da encefalite viral ovina são causas raras de encefalite na América do Norte e nas Ilhas Britânicas, respectivamente. Esses vírus são sorologicamente distintos dos flavivírus transmitidos por mosquitos, mas induzem reações cruzadas dentro do complexo.

Epidemiologia

A encefalite transmitida por carrapato ocorre na Europa (inclusive Europa Oriental e Ucrânia), sul da Escandinávia e na região extremo-oriental da Rússia durante os meses de verão, período que corresponde à maior densidade populacional de carrapatos vetores.[15] São relatados anualmente de centenas a mais de 2.000 casos, com taxas de morbidade de até 20 por 100.000 habitantes. Adultos com mais de 20 anos de idade são os mais afetados, e pessoas que frequentam áreas de florestas densamente infestadas por carrapatos têm maior risco. Na Europa, a doença é relativamente branda (taxa de caso-fatalidade de 1% a 2%), mas no Extremo Oriente ela é grave (20% a 25%).

Na Europa, o vetor da encefalite transmitida por carrapato é o *Ixodes ricinus*, e no Extremo Oriente, o *Ixodes persulcatus*. O carrapato vetor serve também como reservatório do vírus. As larvas de carrapatos parasitam pequenos roedores, que servem como hospedeiros amplificadores virêmicos durante a primavera e o verão. Grandes vertebrados (cabra, carneiro, boi) são infestados por ninfas e carrapatos adultos. Surtos em famílias ou grupos são associados à ingestão de leite ou queijo não pasteurizado de cabras ou ovelhas.

Manifestações clínicas

Infecções inaparentes são comuns. A encefalite transmitida por carrapato na Europa, tipicamente (mas não invariavelmente), tem um curso bifásico, que começa 7 a 14 dias após a exposição, com uma enfermidade semelhante à influenza que dura 1 semana, seguida por um período de remissão clínica durante vários dias e, a seguir, há o início abrupto de meningite ou meningoencefalite asséptica. A menigoencefalite é geralmente benigna, embora enfermidade paralítica grave, mielite, mielorradiculite e formas bulbares possam ocorrer.

No Extremo Oriente, a encefalite transmitida por carrapato começa subitamente com febre, cefaleia e sintomas gastrointestinais, seguida rapidamente por depressão sensorial, convulsões, coma e paralisia. Paralisia bulbar e mielite cervical são achados frequentes. Nos casos fatais, a morte ocorre na primeira semana após o início do quadro. Meningite asséptica e formas mais brandas de encefalite também ocorrem. Formas crônicas de encefalite transmitida por carrapato foram descritas, com alterações clínicas e patológicas 1 ano ou mais após o início.

Diagnóstico

A RM cerebral dos pacientes com encefalite transmitida por carrapato mostra evidências de edema nos gânglios de base, tálamos e tronco cerebral em cerca de 20% dos casos. A RM da medula espinal pode mostrar lesões nas células do corno anterior que correspondem à fraqueza associada ao neurônio motor inferior ao exame.

O isolamento do vírus no sangue também é possível durante a fase inicial da enfermidade. O diagnóstico sorológico é realizado por técnicas de IH, FC, neutralização ou ELISA.

Prevenção

Na Europa oriental e antiga União das Repúblicas Socialistas Soviéticas (URSS), vacinas são usadas nos grupos de alto risco (trabalhadores em florestas e agricultura, pessoal militar). Na Áustria, a imunização da população geral resultou em um acentuado declínio na incidência. Evitar exposição aos carrapatos pelo uso de roupas protetoras e uso de repelentes pode ser recomendado nas áreas de alta atividade de encefalite transmitida pelo carrapato.

Tratamento

O tratamento é de suporte (ver Encefalite Equina Oriental).

Prognóstico

Na encefalite europeia transmitida por carrapatos, o período de convalescença costuma ser prolongado, e paralisia residual ocorre em pacientes que apresentaram casos graves. No Oriente, os sobreviventes frequentemente manifestam paralisias residuais, especialmente paralisia de neurônio motor inferior dos membros superiores ou cintura escapular, refletindo comprometimento da medula espinal.

Encefalite Viral Ovina (*Louping Ill*)

O vírus da encefalite viral ovina (*louping ill*) causa encefalite no carneiro (raramente no boi, no cavalo e no porco) na Escócia e no norte da Inglaterra e Irlanda. Casos humanos esporádicos foram reconhecidos. O vírus da encefalite viral ovina é mantido na natureza pelos carrapatos *I. ricinus* e uma variedade de hospedeiros, incluindo pequenos mamíferos, aves que habitam o solo (tetraz, uma ave galiforme) e provavelmente o carneiro. As características clínicas da encefalite viral ovina assemelham-se à forma europeia da encefalite transmitida por carrapato.

Encefalite pelo Vírus de Powassan

A encefalite pelo vírus de Powassan foi documentada em um pequeno número de casos no nordeste dos Estados Unidos e leste do Canadá. O vírus não é associado a doença animal. O ciclo de transmissão do vírus de Powassan envolve *Ixodes cookei*, *Ixodes marxi* e, possivelmente, outras espécies de carrapatos, juntamente com mamíferos, particularmente roedores e carnívoros. A encefalite de Powassan é caracterizada por febre e sintomas inespecíficos, seguidos por sinais de encefalite, que frequentemente são graves. Pode ocorrer paralisia residual. Alterações no sangue periférico e no LCR são semelhantes às descritas em outras formas de encefalite por flavivírus. A taxa de letalidade é de cerca de 50% e paralisia residual pode ser observada nos sobreviventes.

Encefalite pelo sorogrupo califórnia

Pelo menos quatro membros do sorogrupo Califórnia da família Bunyaviridae (gênero Bunyavirus) — os vírus La Crosse, da encefalite da Califórnia, Jamestown Canyon e Snowshoe hare — causam encefalite. O vírus da encefalite da Califórnia ocorre na região oeste dos Estados Unidos (Califórnia, Novo México, Utah, Texas) e foi implicado somente em raras ocasiões em infecções humanas. Em contrapartida, o vírus La Crosse, distribuído mais amplamente na metade leste dos Estados Unidos e sul do Canadá, é um patógeno humano importante. Os vírus Jamestown Canyon e Snowshoe hare também foram implicados em casos esporádicos de encefalite humana, nos estados da região centro-norte dos Estados Unidos e no Canadá. Vírus do sorogrupo Califórnia foram implicados em doença humana na República Popular da China e na antiga URSS.

Epidemiologia

A encefalite pelo sorogrupo Califórnia ocorre mais como doença endêmica do que epidêmica, com casos individuais ou pequenos aglomerados de casos espalhados pelas áreas afetadas. Setenta a 120 casos são notificados a cada ano, geralmente entre julho e setembro, com pico de incidência em agosto. O vírus afeta principalmente pessoas com menos de 15 anos de idade que vivem em áreas rurais e suburbanas caracterizadas como florestas decíduas de madeira de lei. Ele é mais prevalente nos estados norte-centrais dos Estados Unidos, onde é responsável por até 20% dos casos de infecção aguda do SNC em crianças. São reconhecidas áreas (comunidades ou mesmo quintais) de atividade viral recorrente no verão. A relação infecção inaparente/aparente foi estimada variavelmente entre 26:1 e 157:1.

O vetor do vírus La Crosse é o *Aedes triseriatus*, que prolifera em buracos de árvores nas florestas e em recipientes artificiais, especialmente pneus descartados. O vetor também serve como um reservatório do vírus La Crosse. Roedores silvestres (esquilos, tâmias ou *chipmunks*) contribuem para o ciclo de transmissão como hospedeiros virêmicos. Os seres humanos adquirem a doença ao serem picados por um mosquito infectado. *Aedes communis, Aedes stimulans, A. triseriatus* e, possivelmente, anofelinos estão envolvidos na transmissão do vírus de Jamestown Canyon, e veados são os principais hospedeiros vertebrados.

Biopatologia

Os aspectos histopatológicos no SNC são qualitativamente semelhantes àqueles de outras encefalites virais. Entretanto, a ausência de lesões inflamatórias em cerebelo, bulbo e medula espinal pode ser um aspecto distintivo da infecção por La Crosse.

Manifestações clínicas

O espectro clínico da infecção pelo sorogrupo Califórnia inclui doença febril inespecífica, meningite asséptica e meningoencefalite. A doença se inicia com febre, cefaleia, dor de garganta e sintomas gastrointestinais. Nos casos brandos, sinais do SNC aparecem no terceiro dia após o início e regridem em 7 a 8 dias. Na forma mais grave, sinais neurológicos aparecem 24 a 48 horas após o início, usualmente na forma de convulsões generalizadas, pressão intracraniana elevada e alteração de nível de consciência, e persistem durante mais tempo. A encefalite pode ser grave na fase aguda, mas a doença é quase sempre autolimitada; a morte é extremamente rara.

A contagem de leucócitos periféricos é elevada, com uma predominância de células polimorfonucleares e desvio para a esquerda. O LCR tem até 500 linfócitos/μL; o nível de proteína é normal ou discretamente elevado, e a concentração de glicose é normal. O eletroencefalograma revela retardo generalizado nas faixas delta e teta. Atividade focal de ondas delta relacionada com a destruição cortical e convulsões focais também são achados comuns.

Diagnóstico

Ao contrário das outras encefalites arbovirais, a RM cerebral de pacientes com encefalites pelo sorogrupo Califórnia pode mostrar lesões comprometendo o lobo temporal com padrão semelhante à encefalite pelo herpes simples. O vírus não pode ser recuperado do sangue ou LCR obtido durante a fase aguda. O diagnóstico pode ser realizado por pesquisas de anticorpos em soros pareados nas fases aguda e convalescente, através dos testes de contraimunoeletroforese, IH, FC, fluorescentes, ELISA e de neutralização. Os métodos mais práticos, sensíveis e confiáveis são o teste de IH usando o antígeno viral La Crosse e ELISA de captura de anticorpo IgM. O RNA viral pode ser detectado no LCR ou tecido cerebral por RT-PCR, embora a sensibilidade do teste ainda esteja por ser determinada.

Prevenção

Não há vacina para encefalite da Califórnia, embora a pesquisa de vacinas baseadas no DNA pareça promissora. Métodos de controle de vetores são de utilidade incerta nessa doença. Nas áreas de atividade viral recorrente, os locais e a proliferação de *A. triseriatus* devem ser eliminados, particularmente pela drenagem de água

estagnada (p. ex., pneus velhos ou chafarizes de banho de pássaros) e oclusão de buracos em árvores. Os pais devem proteger as crianças limitando sua exposição e usando repelentes de mosquitos.

Tratamento

O tratamento é de suporte.

Prognóstico

A taxa de caso-letalidade é menor que 1%. O risco de sequelas neuropsiquiátricas é incerto, mas já foram documentadas hemiparesia e alterações convulsivas persistentes.

Referência de Grau A

A1. Feroldi E, Pancharoen C, Kosalaraksa P, et al. Single-dose, live-attenuated Japanese encephalitis vaccine in children aged 12-18 months: randomized, controlled phase 3 immunogenicity and safety trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8:929–937.

A2. Miyazaki C, Okada K, Ozaki T, et al. Phase III clinical trials comparing the immunogenicity and safety of the Vero cell–derived Japanese encephalitis vaccine Encevac with those of mouse brain–derived vaccine by using the Beijing-1 strain. *Clin Vaccine Immunol*. 2014;21:188–195.

A3. Huang LM, Lin TY, Chiu CH, et al. Concomitant administration of live attenuated Japanese encephalitis chimeric virus vaccine (JE-CV) and measles, mumps, rubella (MMR) vaccine: randomized study in toddlers in Taiwan. *Vaccine*. 2014;32:5363–5369.

Referências Gerais

1. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, et al. The frequency of autoimmune *N*-methyl-d-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis*. 2012;54:899–904.
2. Carrera JP, Forrester N, Wang E, et al. Eastern equine encephalitis in Latin America. *N Engl J Med*. 2013;369:732–744.
3. Armstrong PM, Andreadis TG. Eastern equine encephalitis virus—old enemy, new threat. *N Engl J Med*. 2013;368:1670–1673.
4. Trobaugh DW, Gardner CL, Sun C, et al. RNA viruses can hijack vertebrate microRNAs to suppress innate immunity. *Nature*. 2014;506:245–248.
5. Feng Y, Fu S, Zhang H, et al. High incidence of Japanese encephalitis, southern China. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:672–673.
6. Centers for Disease Control Prevention (CDC)Use of Japanese encephalitis vaccine in children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62:898–900.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)Japanese encephalitis surveillance and immunization—Asia and the Western Pacific, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62:658–662.
8. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile virus: review of the literature. *JAMA*. 2013;310:308–315.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)West Nile virus and other arboviral diseases—United States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62:513–517.
10. Chung WM, Buseman CM, Joyner SN, et al. The 2012 West Nile encephalitis epidemic in Dallas, Texas. *JAMA*. 2013;310:297–307.
11. Hart Jr J, Tillman G, Kraut MA, et al. West Nile virus neuroinvasive disease: neurological manifestations and prospective longitudinal outcomes. *BMC Infect Dis*. 2014;14:248.
12. Dayan GH, Pugachev K, Bevilacqua J, et al. Preclinical and clinical development of a YFV 17 D-based chimeric vaccine against West Nile virus. *Viruses*. 2013;5:3048–3070.
13. Winston DJ, Vikram HR, Rabe IB, et al. Donor-derived West Nile virus infection in solid organ transplant recipients: report of four additional cases and review of clinical, diagnostic, and therapeutic features. *Transplantation*. 2014;97:881–889.
14. Turtle L, Griffiths MJ, Solomon T. Encephalitis caused by flaviviruses. *QJM*. 2012;105:219–223.
15. Beck C, Jimenez-Clavero MA, Leblond A, et al. Flaviviruses in Europe: complex circulation patterns and their consequences for the diagnosis and control of West Nile disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10:6049–6083.

No Brasil

O Brasil, com sua vasta extensão territorial da qual grande parte ainda é recoberta por florestas tropicais, apresenta muitas condições para a ocorrência de arboviroses humanas. Muitas arboviroses se mantêm em ciclos zoonóticos.

O vírus Rocio foi isolado de um caso de encefalite fatal em 1975. Foi responsável por epidemia que se estendeu de 1973 a 1980 no vale do Ribeira, situado na região sul do estado de São Paulo, em área de mata atlântica. Na ocasião foram diagnosticados aproximadamente 1.000 casos de encefalite, a taxa de letalidade foi de 10% e elevada parcela de pacientes sobreviveu com seque-las neurológicas.

O vírus da encefalite equina venezuelana foi descrito na região Sudeste em indivíduos que visitaram a mata atlântica, causando doença febril e diarreia, e na região amazônica.

Em nosso meio epizootias em equinos causadas pelo vírus da encefalite equina oriental foram descritas nas regiões Norte, Nordeste e Sudeste.

No Brasil a primeira evidência sorológica de Febre do Oeste do Nilo ocorreu em 2009, na região do Pantanal, Mato Grosso do Sul, com o isolamento do vírus em cavalos. Estudos mais recentes confirmam a circulação desse arbovírus em equinos, principalmente cavalos, nessa mesma região. Em 2014 o primeiro caso humano de Febre do Oeste do Nilo foi confirmado no estado do Piauí.

Adicionalmente, lembramos que essas doenças podem se apresentar como doenças dos viajantes. Assim, há necessidade de investigação detalhada de viagens dos pacientes que se apresentam com sintomas sugestivos de infecções por arbovírus.

Bibliografia

Figueiredo LTM. Emergent arboviroses in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2007;40:224–229.

Lima-Camara TN. Arboviroses emergentes e novos desafios para a saúde pública no Brasil. *Revista de Saúde Pública*. 2016;50:36.

SEÇÃO XXIV

Vírus da imunodeficiência humana e a síndrome da imunodeficiência adquirida

Capítulo 384: Epidemiologia e diagnóstico da infecção por vírus da imunodeficiência humana e da síndrome da imunodeficiência adquirida

Capítulo 385: Imunopatogenia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Capítulo 386: Biologia dos vírus da imunodeficiência humana

Capítulo 387: Prevenção da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Capítulo 388: Terapia antirretroviral do vírus da imunodeficiência humana e síndrome da imunodeficiência adquirida

Capítulo 389: Complicações infecciosas e metabólicas do vírus da imunodeficiência humana e síndrome da imunodeficiência adquirida

Capítulo 390: Manifestações gastrointestinais de HIV e AIDS

Capítulo 391: Manifestações pulmonares do vírus da imunodeficiência humana e da síndrome da imunodeficiência adquirida

Capítulo 392: Manifestações cutâneas em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Capítulo 393: Hematologia e oncologia em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Capítulo 394: Complicações neurológicas da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Capítulo 395: Síndrome inflamatória da reconstituição imune no HIV/AIDS

Epidemiologia e diagnóstico da infecção por vírus da imunodeficiência humana e da síndrome da imunodeficiência adquirida

Thomas C. Quinn

Estatísticas globais

Até 2014, aproximadamente 80 milhões de pessoas tinham sido infectadas com HIV desde o início da epidemia em 1981. Desses indivíduos, mais de 45 milhões de pessoas já haviam morrido devido à AIDS e esta se classificou como uma das principais causas de morte à volta do mundo.[1,2] De acordo com estimativas do *Joint United Nations Program* sobre HIV/AIDS, 35 milhões de pessoas tinham HIV em 2013 (Fig. 384-1 e Tabela 384-1). Somente em 2013, 2,1 milhões de pessoas foram infectadas, metade das quais eram indivíduos jovens entre 15 e 24 anos de idade. O aumento contínuo na população de pessoas vivendo com a infecção por HIV reflete os efeitos combinados da manutenção de altas taxas da infecção por HIV e o efeito benéfico da terapia antirretroviral (TAR) resultando em menos mortes[3] (Fig. 384-2).

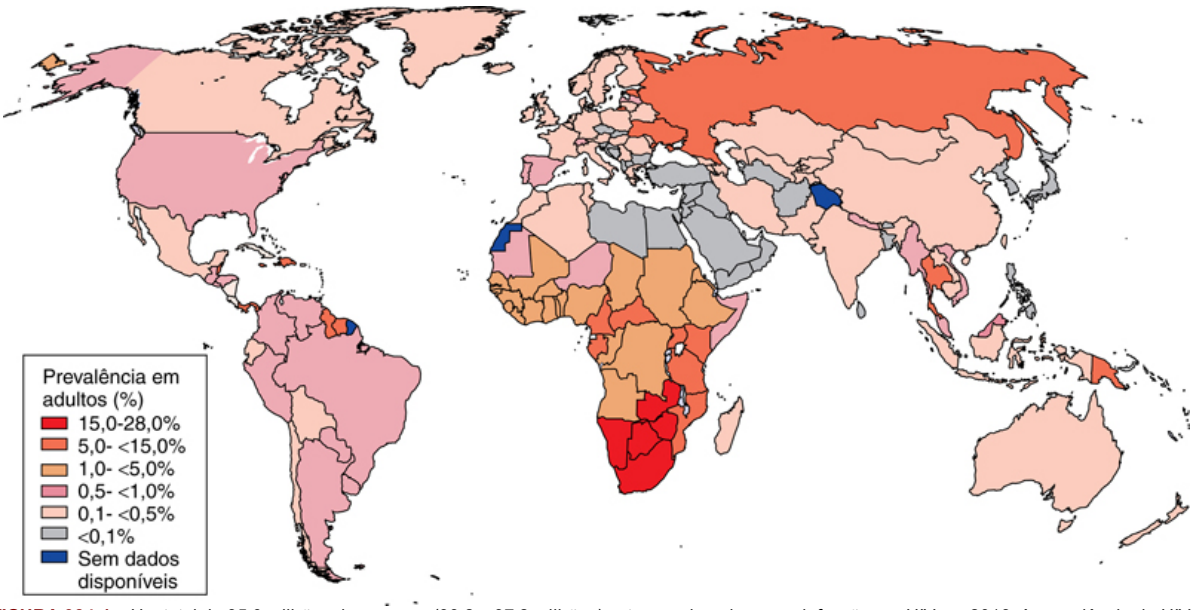

FIGURA 384-1 Um total de 35,0 milhões de pessoas (33,2 a 37,2 milhões) estavam vivendo com a infecção por HIV em 2013. A prevalência de HIV em adultos é apresentada por país. (Dados de UNAIDS GAP Report. UNAIDS; 2014.)

Tabela 384-1

Estatísticas regionais e características de vírus da imunodeficiência humana e síndrome da imunodeficiência no final de 2013

REGIÃO	ADULTOS E CRIANÇAS VIVENDO COM HIV/AIDS	ADULTOS E CRIANÇAS RECÉM-INFECTADOS COM HIV	TAXA DE PREVALÊNCIA EM ADULTOS* (%)	PRINCIPAIS MODOS DE TRANSMISSÃO PARA ADULTOS VIVENDO COM HIV/AIDS
África subsaariana	24.700.000	1.500.000	4,9	Hetero
Norte da África e Oriente Médio	230.000	25.000	0,2	Hetero, UDI
Ásia e Pacífico	4.800.000	350.000	0,3	Hetero, UDI
América Latina	1.600.000	94.000	0,4	HSH, UDI, Hetero
Caribe	250.000	12.000	1,0	Hetero, HSH
Leste Europeu e Ásia Central	1.100.000	110.000	1,0	UDI, Hetero, HSH
Europa Ocidental	1.100.000	30.000	0,2	HSH, UDI, Hetero
América do Norte	1.300.000	55.000	0,6	HSH, UDI, Hetero
Total	35.000.000	2.100.000	0,8	

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; Hetero = heterossexual; HIV = vírus da imunodeficiência humana; HSH = homens que fazem sexo com homens; UDI = uso de drogas injetáveis.

* Proporção de adultos (15 a 49 anos de idade) vivendo com infecção por HIV ou AIDS em 2013 usando os números populacionais de 2013.

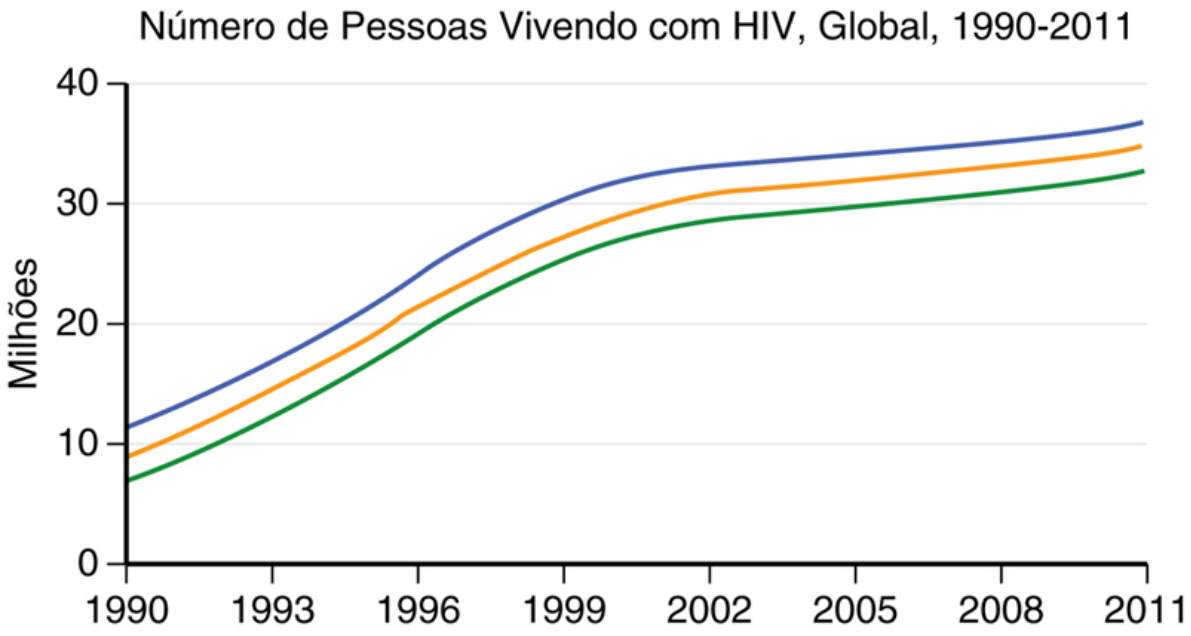
Número de Pessoas Vivendo com HIV, Global, 1990-2011
Milhões
40
30
20
10
0
1990
1993
1996
1999
2002
2005
2008
2011

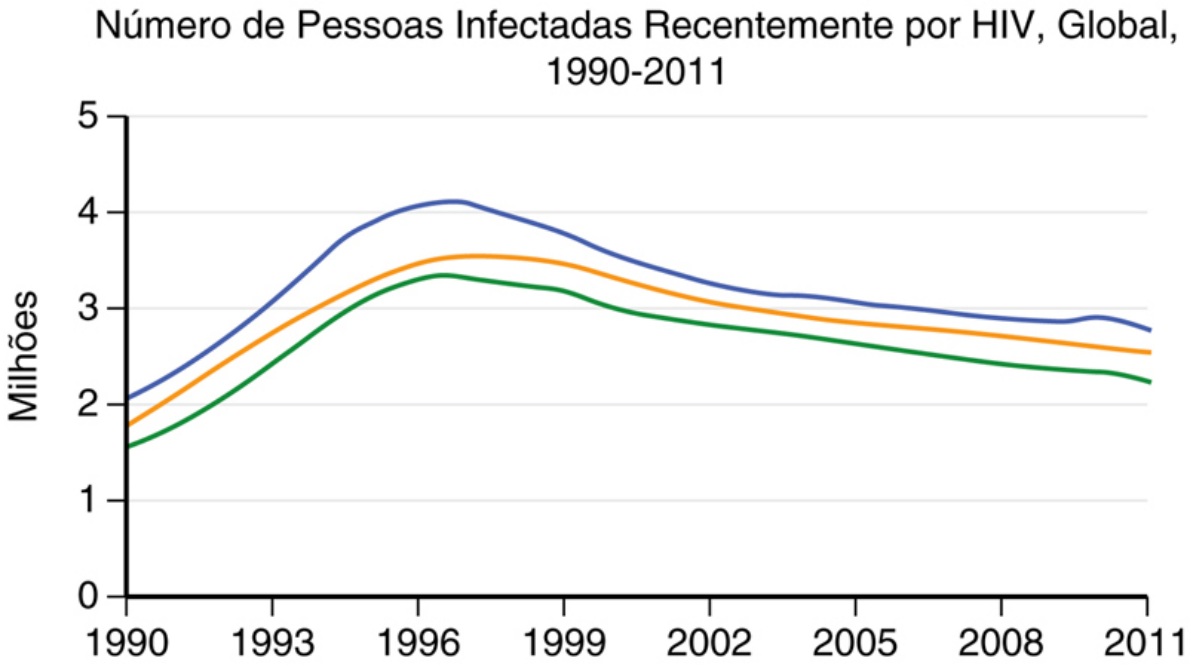
Número de Pessoas Infectadas Recentemente por HIV, Global, 1990-2011
Milhões
5
4
3
2
1
0
1990
1993
1996
1999
2002
2005
2008
2011

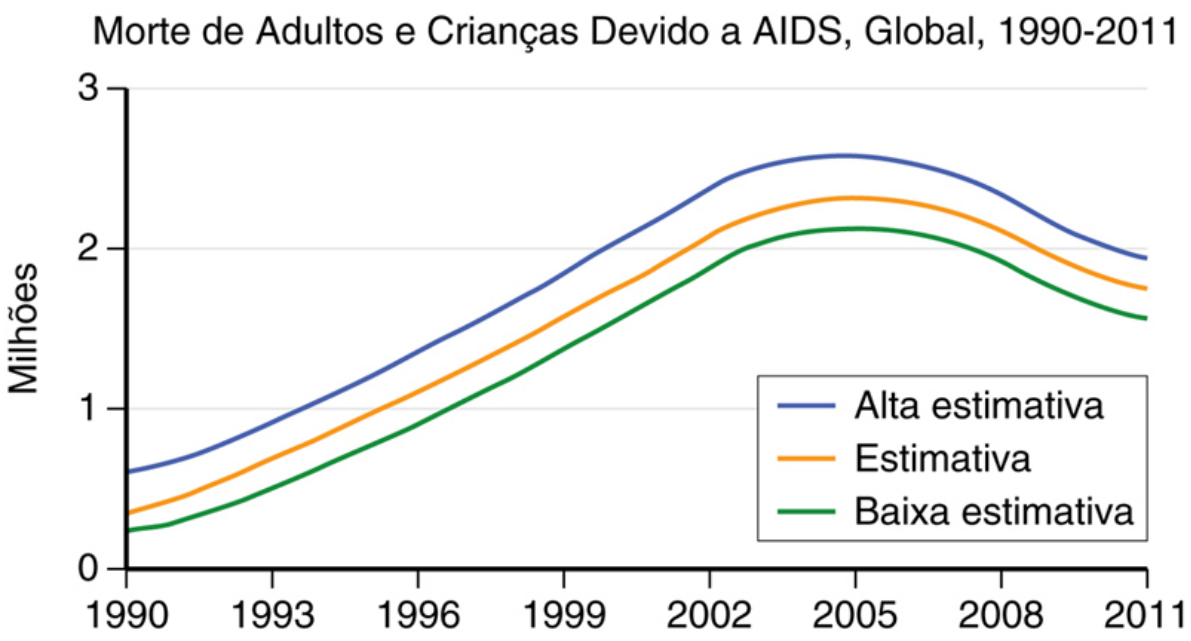
Morte de Adultos e Crianças Devido a AIDS, Global, 1990-2011
Milhões
3
2
1
0
1990
1993
1996
1999
2002
2005
2008
2011
Alta estimativa
Estimativa
Baixa estimativa

FIGURA 384-2 Tendências globais de HIV em número de pessoas vivendo com HIV, novas infecções e fatalidades, de 1990 a 2011. (Dados de UNAIDS Global Report. *UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2012*. Geneva: UNAIDS; 2013.)

Os dados epidemiológicos mais recentes indicam que, globalmente, a disseminação do HIV parece ter tido seu pico em 1996, quando se deram 3,5 milhões de novas infecções por HIV.[4] Em 2013, o número estimado de novas infecções por HIV foi aproximadamente 35% menor do que no pico da epidemia, cerca de 15 anos antes. A epidemia parece ter estabilizado na maioria das regiões, com novas infecções diminuindo em 50% ou mais em 25 países. Metade dessas reduções nos 2 últimos anos foi observada em relação às crianças. Apesar de tais conquistas em alguns países, a prevalência continua aumentando na Europa Oriental, na Ásia Central e em outras partes da Ásia devido às altas taxas de infecção por HIV. A África subsaariana continua sendo a região mais afetada e foi responsável por 72% de todas as novas infecções por HIV em 2013.

Cerca de 90% de todas as novas infecções ocorreram em países em desenvolvimento; 50% ocorreram em mulheres; e o principal modo de transmissão foi a transmissão heterossexual, apesar de as infecções continuarem a se disseminar em altas taxas entre homens que fazem sexo com homens (HSH). O ressurgimento da epidemia em HSH em países de alta renda é cada vez mais bem documentado.[2] Diferenças são evidentes em todas as regiões, com algumas epidemias nacionais apresentando aumento contínuo mesmo quando a incidência regional geral da infecção por HIV se estabiliza. Os padrões epidêmicos têm mudado ao longo do tempo. A transmissão perinatal continua ocorrendo em países em desenvolvimento, onde o acesso a medicamentos antirretrovirais para prevenir a transmissão mãe-feto é limitado. Em 2013, 240.000 crianças foram infectadas e 25 milhões de crianças se tornaram órfãs devido a morte prematura dos seus pais por AIDS. Em 2013, 1,5 milhão de pessoas morreram de AIDS, incluindo 230.000 crianças.

Impacto demográfico, social e econômico

Nas duas primeiras décadas da epidemia, as taxas de fatalidade por AIDS aumentaram consistentemente e a média de expectativa de vida em alguns países na África subsaariana diminuiu de 62 para 47 anos de idade. No Haiti, a expectativa de vida era de quase 6 anos a menos do que seria na ausência de AIDS. O Camboja viveu uma redução da expectativa de vida de mais de 4 anos. No entanto, a ampliação da terapia antirretroviral em países de baixa e média renda, como descrito a seguir, transformou as respostas nacionais da AIDS e gerou ganhos amplos na saúde (Fig. 384-3). Desde 1995, a terapia antirretroviral tem salvado 14 milhões de vidas por ano em países de baixa e média renda, incluindo nove milhões na África subsaariana. Com a continuação da ampliação programática, os ganhos na saúde se aceleraram, e o número de vidas salvas por ano pela terapia antirretroviral na África subsaariana quadruplicou nos últimos 4 anos. Uma experiência na província hiperendêmica de KwaZulu-Natal, na África do Sul, ilustra os benefícios macroeconômicos e de sustentação doméstica do acesso ampliado ao tratamento, com expectativa de emprego aumentando acentuadamente entre os indivíduos recebendo terapia antirretroviral.[5,6]

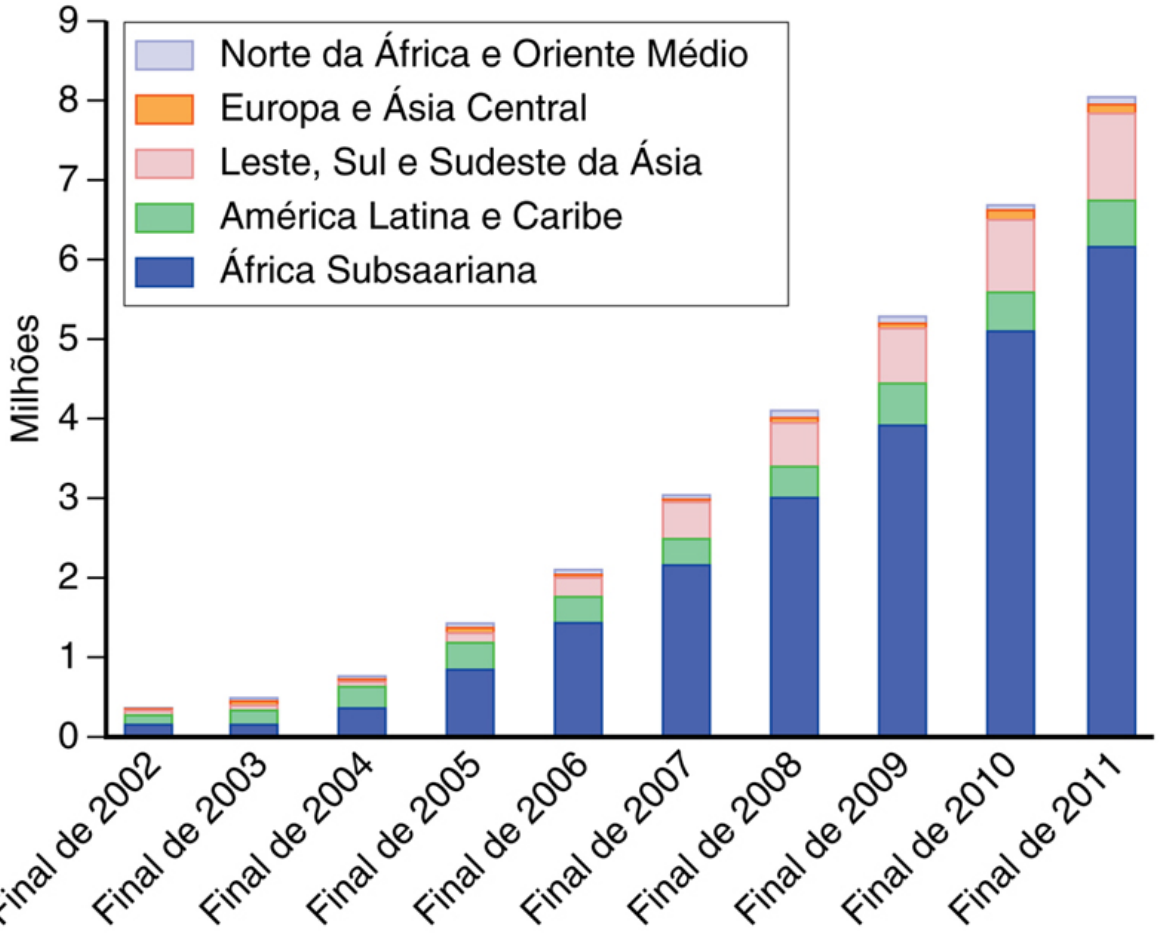

FIGURA 384-3 Número estimado de pessoas recebendo terapia antirretroviral em países de baixa a média renda de 2002 até 2011. (Dados de UNAIDS Global Report. *UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2012*. Geneva: UNAIDS; 2013.)

A resposta global

Em uma sessão especial da United Nations General Assembly em 2001 sobre AIDS, 189 nações concordaram que a AIDS era um problema de segurança nacional e internacional de alta prioridade. O Global Fund for AIDS, Tuberculosis, and Malaria levantou fundos de doações privadas e países industrializados para ajudar no suporte do acesso ao cuidado e tratamento em países em desenvolvimento. Essa iniciativa foi complementada pelo *Emergency Plan for AIDS Relief* do governo dos Estados Unidos, agora comprometido há mais de 10 anos através das administrações de Bush e Obama para proporcionar tratamento e cuidado a indivíduos afetados pelo HIV, assim como recursos adicionais para aumentar os esforços de prevenção a fim de impedir mais transmissões. Em 2014, aproximadamente 13,6 milhões de pessoas em países de baixa e média renda estavam recebendo terapia antirretroviral (TAR) — um aumento de mais de 25 vezes desde 2003 (Fig. 384-3). A rápida expansão da terapia antirretroviral é uma das conquistas mais impressionantes na história de saúde pública recente. A cobertura da TAR aumentou de 7% em 2003 para 54% em 2012 para indivíduos com contagem de CD4 de menos de 350 células/mm^3, com cobertura especialmente alta alcançada na América Latina (68%), Caribe (67%), Oceania (69%) e África Oriental e Meridional (56%). Sessenta e três por cento de todas as pessoas que estão recebendo agora tratamento em países de baixa e média

renda vivem na África subsaariana, em comparação com 25% no fim de 2003. A cobertura continua baixa na Europa Oriental e na Ásia Central (25%) e no Oriente Médio e África setentrional (15%).

Infelizmente, nem todos possuem igual acesso à terapia, mesmo em países com média a alta prevalência. Por exemplo, estima-se que 800.000 crianças com menos de 15 anos de idade precisem de TAR hoje em dia, mas somente 200.000 recebem o tratamento. As crianças são responsáveis por cerca de 14% das mortes por AIDS. Aproximadamente 90% das crianças infectadas por HIV são africanas. A proporção média de crianças infectadas por HIV que estão recebendo tratamento é de somente 28% na África subsaariana. De forma semelhante, menos de 40% das mulheres grávidas infectadas por HIV em países de baixa e média renda estão sendo beneficiadas pela profilaxia antirretroviral apesar do sucesso em alguns países, como Botswana, Brasil e Tailândia, e da eliminação virtual da doença pediátrica por HIV no mundo industrializado. De igual modo, na Europa Oriental e Ásia Central, o uso de drogas injetáveis é responsável por cerca de 70% das pessoas HIV-positivas. No entanto, somente 25% dos que recebem tratamento nessa região são usuários de drogas. No futuro, serão necessários recursos adicionais para atingir as pessoas infectadas por HIV que requerem tratamento com medicamentos antirretrovirais, especialmente em vista das recomendações recentes para expandir o acesso a todos os adultos infectados por HIV que tenham contagem de $CD4^+$ menor do que $500/mm^3$, com base no achado de que o início precoce da TAR reduz a mortalidade e a tuberculose incidente.

Perspectiva histórica

Três décadas após o reconhecimento inicial da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) nos Estados Unidos, a doença se tornou epidêmica em todos países do mundo. Inicialmente retratada como uma doença que afetava principalmente homens homossexuais, a AIDS foi rapidamente identificada em muitos outros grupos de risco e tornou-se evidente que era causada por um agente infeccioso transmitido através de atividades sexuais, por via parenteral através de transfusões de sangue e uso de drogas injetáveis, e via perinatal da mãe para a criança. Investigações iniciais nos anos 1980 demonstraram que o agente etiológico da AIDS era o vírus da imunodeficiência humana (HIV), que existe como dois tipos, HIV-1 e HIV-2.

Após o desenvolvimento de testes de diagnóstico para anticorpo contra o HIV, tornou-se possível rastrear e monitorar a crescente disseminação do HIV em todo o mundo, caracterizar definitivamente as vias e as probabilidades de transmissão, e estudar a história natural da infecção pelo HIV. Após anos do seu reconhecimento, o HIV se disseminou rapidamente por todo o mundo, causou uma epidemia maciça e se tornou uma das principais causas de morte global. Os esforços de prevenção e tratamento com medicamentos antirretrovirais diminuíram a propagação e a letalidade em alguns países, mas em países onde o impacto social, demográfico, cultural e econômico da epidemia de AIDS tem sido maior, esses ganhos foram inicialmente muito limitados e demasiadamente lentos para reverter a tendência crescente da epidemia. Mais recentemente, com a melhor disponibilidade de medicamentos antirretrovirais em muitos países, a taxa anual de aumento das infecções pelo HIV pode ter atingido um pico e a mortalidade ter diminuído.

A partir destas tendências epidemiológicas, acredita-se que, na próxima década, 25 milhões de pessoas ainda possam ser infectadas pelo HIV, a menos que o mundo consiga montar um esforço bem-sucedido de prevenção e expandir globalmente o tratamento. Prevê-se que mais de 40% destas novas infecções ocorram na Ásia, no Pacífico e na Europa Oriental, embora seja evidente que a epidemia continuará a devastar quase todos os países do continente africano. Durante a próxima década, sem acesso total ao tratamento e cuidados em muitos países, milhões de indivíduos se juntarão às fileiras das mais de 45 milhões de pessoas que já morreram de AIDS.

Em termos globais, estima-se que 0,8% dos adultos entre 15 e 49 anos de idade viva com o HIV, embora o peso da epidemia continue a variar consideravelmente entre diferentes países e regiões. A AIDS é a principal causa de morte na África subsaariana e a quarta maior causa de morte mundial. A África subsaariana continua a ser a região mais gravemente afetada, com cerca de um em cada 20 adultos (4,9%) vivendo com HIV, e representa mais de dois terços das pessoas infectadas pelo HIV em todo o mundo. Embora a prevalência regional da infecção pelo HIV seja quase 25 vezes maior na África subsaariana do que na Ásia, quase cinco milhões de pessoas vivem com HIV no sul, sudeste e leste da Ásia conjuntamente. Após a África subsaariana, as regiões mais afetadas são o Caribe e a Europa Oriental, e a Ásia Central, onde 1% dos adultos vivia com HIV em 2013.

A prevenção eficaz da transmissão de mãe para filho depende do apoio simultâneo de várias estratégias que funcionam de forma sinérgica para reduzir as probabilidades de uma criança se infectar como resultado da exposição ao vírus da mãe. Em condições ideais, o fornecimento de profilaxia antirretroviral e a substituição da alimentação ou tratamento antirretroviral contínuo com aleitamento materno podem reduzir a transmissão, em uma estimativa, de 30% a 35% sem intervenção nenhuma para 1% a 2%. Infelizmente, a maioria dos países ainda não atingiu todas as mulheres grávidas com esses serviços, e estima-se que apenas 30% a 60% das mães infectadas pelo HIV recebam os cuidados adequados e profilaxia contra a transmissão do HIV de mãe para filho (a cobertura global dos antirretrovirais para mulheres grávidas atingiu 57% em 2013). Apesar dessas limitações, estima-se que cerca de 700.000 novas infecções pelo HIV foram evitadas na última década devido ao fornecimento de profilaxia antirretroviral durante a gravidez e aos recém-nascidos.

A maioria das transmissões do HIV na África subsaariana ocorre através de relações sexuais, sendo que transfusões de sangue inseguras e injeções representam uma fração menor. Embora o comportamento sexual seja o fator mais importante na propagação do HIV na África, esse comportamento varia muito entre as culturas, as faixas etárias, a classe socioeconômica e o gênero. A interação de múltiplos fatores, biológicos e comportamentais, determina a disseminação do HIV. Um estudo realizado em quatro cidades africanas (Cotonou, Kisumu, Ndola e Yaounde) revelou que os fatores comportamentais e biológicos mais comuns nas cidades com maior prevalência do HIV foram idade jovem na primeira relação sexual da mulher, idade jovem no primeiro casamento, diferença de idade entre os cônjuges, presença de infecção pelo herpes simples tipo 2 e tricomoníase, e ausência de circuncisão. Há evidências substanciais de que as doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) aumentam o risco de transmissão sexual do HIV, que o nível da carga viral do HIV em um indivíduo aumenta a probabilidade da transmissão e que a circuncisão masculina está associada a um risco reduzido de transmissão. Embora a complexa interação dos fatores torne difícil estimar o provável crescimento da epidemia na região, evidências dos últimos 30 anos demonstram que o HIV pode se espalhar rápida e amplamente em regiões de níveis de prevalência muito baixos.

Um pouco mais de 10% da população mundial vive na África subsaariana, mas é o lar de 69% de todas as pessoas infectadas pelo HIV no mundo. Em 2013, foi estimado que 1,5 milhão de pessoas que vivem na África subsaariana se infectaram recentemente com o HIV, elevando assim o número total de pessoas infectadas pelo HIV para 23,5 milhões. A África subsaariana respondeu por 71% de todas as mortes relacionadas à AIDS em todo o mundo em 2013. Embora a taxa de novas infecções pelo HIV na África subsaariana tenha diminuído lentamente, com o número de novas infecções em 2013 sendo aproximadamente 25% menor do que no pico da epidemia na região em 1995, o número de pessoas infectadas pelo HIV apresentou ligeiramente um aumento em 2013, em parte devido ao aumento da longevidade decorrente da melhoria do acesso ao tratamento.

Epidemias regionais

África Subsaariana

A África subsaariana representa o epicentro da pandemia global por HIV/AIDS (Tabela 384-1). Estudos no fim dos anos 1990 e início de 2000 apoiam a teoria de que o HIV se originou na África e que os humanos provavelmente se tornaram infectados em algum momento na metade do século XX a partir de um retrovírus relacionado semelhante, em chimpanzés e macacos mangabei-cinzentos. Durante anos a infecção permaneceu limitada a regiões rurais remotas da África, mas com a urbanização os indivíduos afetados migraram para os centros urbanos maiores, onde a transmissão foi amplificada e o HIV se disseminou para milhares de indivíduos dentro de um período relativamente curto.

Setenta e cinco por cento de todas as mulheres infectadas por HIV vivem na África subsaariana. Na Costa do Marfim, local com a epidemia mais grave na África Ocidental, a prevalência de HIV em mulheres (6,4%) era mais de duas vezes maior do que em homens (2,9%). Na África subsaariana como um todo, as mulheres são responsáveis por 60% da estimativa de infecção por HIV. O risco de se tornar infectado é desproporcional para meninas e mulheres jovens. No Quênia, mulheres jovens entre 15 e 19 anos de idade têm probabilidade três vezes maior de estarem infectadas do que o equivalente de homens, enquanto mulheres de 20 a 24 anos de idade têm a probabilidade 5,5 vezes maior de estarem vivendo com HIV do que os homens da mesma idade. Na Tanzânia, em pessoas com idades entre 15 e 24 anos, as mulheres têm probabilidade quatro vezes maior do que os homens de terem HIV. Nos nove países do sul da África mais afetados por HIV, a prevalência em mulheres jovens entre 15 e 24 anos era, em média, três vezes maior do que em homens da mesma idade.

A vulnerabilidade das mulheres ao HIV na África subsaariana se origina não somente de uma maior suscetibilidade fisiológica à transmissão heterossexual, mas também das grandes desvantagens sociais, legais e econômicas a que geralmente estão submetidas. A prevalência do HIV em geral tende a apresentar um pico em idade mais jovem para mulheres em relação aos homens. Os muito jovens estão sob um risco extremamente alto para infecção através da transmissão de mãe para filho.

Infelizmente, o progresso tem sido marcadamente desigual em relação ao acesso à TAR na África subsaariana, com a cobertura alcançando ou extrapolando os 50% em alguns países (Botswana, Namíbia e Uganda), mas permanecendo abaixo dos 20% na maioria dos outros.

Apesar de alguns países na África subsaariana como o Quênia, Uganda e Zimbábue terem mostrado declínios recentes na prevalência de HIV, não há evidência de nenhum declínio no sul da África, incluindo a República da África do Sul, Botswana, Namíbia e Swazilândia, onde níveis excepcionalmente altos de infecção ainda se

mantêm. O sul da África continua sendo a área mais fortemente afetada pela epidemia. Os nove países com a maior prevalência de HIV de todo o mundo estão todos localizados nesta sub--região, com cada um desses países apresentando prevalência de HIV em adultos maior do que 10%; a prevalência era tão alta quanto 26% na Swazilândia, 24% em Botswana e 23% no Lesoto. A República da África do Sul abarca a maior população do mundo vivendo com HIV (6,3 milhões), com uma prevalência de 17,3%. Quase uma em três mulheres grávidas que frequentam as clínicas públicas para acompanhamento pré-natal estava infectada por HIV. A África do Sul é responsável por uma grande porcentagem do aumento do acesso ao tratamento na África subsaariana, mas em 2013 a terapia antirretroviral só conseguia alcançar 55% dos sul-africanos candidatos ao tratamento.

Em Botswana, mais de um terço das mulheres grávidas que frequentam clínicas de pré-natal e quase 50% das mulheres com idade entre 30 e 34 anos estavam infectados com HIV em 2013. De forma semelhante, o Lesoto possui uma prevalência nacional de HIV em adultos de 23%, com 27% documentados em mulheres que frequentam clínicas de pré-natal. Um terço das mulheres grávidas entre 25 e 34 anos de idade estava infectado. Na Namíbia, a prevalência da infecção por HIV é de 13,4% em todos os adultos, com uma prevalência de HIV de 42% em clínicas de pré-natal em áreas selecionadas. Nos vizinhos Moçambique, Malaui e Zâmbia, a prevalência de HIV foi documentada entre 10% e 14%, No entanto, existe grande variação geográfica, com as taxas de infecção por HIV em mulheres grávidas variando de 10% em alguns lugares a 30% em outros.

Nos países da África Oriental, a prevalência de HIV declinou ou manteve-se estável nos últimos anos. Em Uganda, que viu um rápido declínio na prevalência de HIV durante meados e fim dos anos 1990, a prevalência de HIV em adultos foi estimada em 6,7% em 2005. No entanto, tendências atuais sugerem que a prevalência de HIV pode estar aumentando em áreas selecionadas (nacionalmente em 7,2%), em parte devido à diminuição na mortalidade em função do acesso à TAR, mas potencialmente também devido ao aumento nas taxas de incidência como resultado da diminuição do uso de preservativo (camisinha) e uma maior porcentagem de múltiplos parceiros. Nos vizinhos Quênia, Eritreia, Tanzânia, Burundi e Ruanda, a epidemia de HIV tem estado estável em anos recentes, com taxas de prevalência variando entre 1% na Eritreia e 6% no Quênia, Tanzânia, Burundi e Ruanda. Na Etiópia, a prevalência de HIV (1,4%) se estabilizou em áreas urbanas, mas parece estar aumentando nas áreas rurais mais distantes, onde o acesso ao tratamento e cuidados é mais limitado.

A África Ocidental é menos gravemente afetada do que outras partes da África subsaariana, com taxas de prevalência nacional de HIV em adultos de 2% em diversos países. A taxa mais alta na região é na Costa do Marfim, de 3,0%. Na Nigéria, os níveis de infecção variam radicalmente ao longo do país, de 2,6% no sudoeste a 6,1% nas zonas centrais do norte (nacionalmente 3,7%). O HIV continua a se disseminar rapidamente entre mulheres trabalhadoras do sexo e seus clientes, assim como na população geral. Em algumas populações urbanas, mais de 10% dos adultos estão infectados e a incidência anual é tão alta quanto 3%.

Apesar da maior facilidade de acesso ao tratamento, a AIDS ainda é uma das principais causas de morte e de perda de anos de vida produtiva em todo o continente. O excesso de mortes atribuíveis ao HIV é mais evidente no grupo dos 25 aos 34 anos de idade, em geral um grupo com baixa mortalidade. Quase 90% das mortes nesse grupo etário estão acima das taxas de fundo e foram atribuídas ao HIV. Devido ao fato de as mortes por AIDS se concentrarem no grupo das crianças e adultos jovens, seus efeitos são substanciais, com redução acentuada da expectativa de vida em vários países. Casos de HIV ou AIDS geram uma pressão cada vez maior nos sistemas de saúde, que já estão sobrecarregados, e nos ambientes domésticos individuais que estão tentando sobreviver com recursos econômicos limitados. Cuidados e apoio a crianças órfãs devido ao HIV tornar-se-ão uma preocupação cada vez maior em toda a região.

Ásia e o Pacífico

Depois da África subsaariana, a Ásia e o Pacífico, regiões que abrigam 60% da população mundial, apresentam o segundo maior número de indivíduos infectados por HIV no mundo, estimado em 4,8 milhões. Em 2013, 350.000 adultos e crianças se tornaram infectados, em parte por causa do crescimento da epidemia de HIV na China, Índia e vários outros países do Sudeste Asiático. Com exceção da Tailândia, os níveis nacionais de prevalência de HIV permanecem comparativamente baixos na maioria dos países da Ásia e do Pacífico, com a prevalência de HIV sendo menor que 1%, de certa forma devido à sua grande base populacional. Dessa maneira, em resultado da grande população da região, a prevalência relativamente baixa da Ásia traduz-se numa porção substancial do peso global do HIV. A prevalência nacional de adultos com HIV de 0,3% na Índia oferece pouca indicação da situação grave que o país enfrenta. Estimou-se que 4,8 milhões de pessoas estavam vivendo com HIV no fim de 2013 — um dos números mais altos no mundo depois da África do Sul.

Em toda a região, o uso de drogas injetáveis permanece como um dos modos mais importantes de transmissão de HIV. Mais de 50% dos usuários de drogas injetáveis já adquiriram HIV na Malásia, Myanmar, Nepal, Tailândia, Indonésia, Manipur e sul da China. Taxas muito altas de compartilhamento de agulhas foram documentadas entre usuários no Bangladesh e Vietnã, em conjunto com evidência de que uma proporção considerável de trabalhadores do sexo no Vietnã também injeta drogas. Mais recentemente, a epidemia vem progressivamente aumentando em muitas partes da Ásia nas populações de baixo risco através da transmissão para os parceiros sexuais dos que estão sob maior risco. Na China, onde a epidemia foi inicialmente conduzida através do uso de drogas injetáveis, a transmissão heterossexual se tornou o modo predominante de transmissão do HIV.

A China, com um quinto da população mundial, também presenciou uma escalada dramática da epidemia de HIV na última década. Estima-se que um total de 780.000 indivíduos chineses estejam vivendo com HIV. A epidemia de HIV é particularmente grave entre usuários de drogas injetáveis, que são responsáveis por um quarto de todas as infecções por HIV. Para completar a tragédia da epidemia na China, relatos da província de Henan, na China Central, demonstram que dezenas de milhares, e possivelmente uma maioria de habitantes rurais, se tornaram infectados ao vender seu sangue para centros de coleta que não seguiam os procedimentos de segurança básicos de doação de sangue. Foi estimado que 150.000 pessoas foram infectadas através dessas práticas. Existem novos sinais de epidemia de HIV transmitida por via heterossexual em pelo menos três províncias — Guangdong, Guangxi e Yunnan. Diversos outros fatores realçam o rápido aumento na infecção por HIV na China. As doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) quadruplicaram entre 1997 e 2002, sugerindo, dessa forma, que o sexo sem proteção com parceiros não monogâmicos está aumentando na China. Há mobilidade populacional maciça. Aproximadamente 100 milhões de chineses estão temporária ou permanentemente afastados dos seus endereços registrados, e disparidades socioeconômicas crescentes acrescem à probabilidade de disseminação do HIV.

A Indonésia, o quarto país mais populoso do mundo, é outro exemplo de quão rapidamente uma epidemia de AIDS pode surgir. Após mais de 10 anos de prevalência desprezível de HIV, a taxa de infecção em usuários de drogas, trabalhadores do sexo e doadores de sangue está se elevando rapidamente em algumas regiões, com um aumento de 25% entre 2001 e 2013. A Papua-Nova Guiné também reportou as maiores taxas de infecção por HIV entre os países e territórios das ilhas do Pacífico. Embora as Filipinas tenham mantido uma baixa prevalência de HIV, taxas maiores de DSTs entre trabalhadores do sexo filipinos, seus clientes e HSH indicam baixos níveis de uso de preservativos penianos e o potencial para a rápida disseminação do HIV.

Estima-se que a partir de 2013, 48% dos adultos e crianças que necessitavam de TARV na região receberam esses serviços. A cobertura da TARV é notavelmente mais elevada no oeste e sul da África (56%) do que nas regiões leste e central (35%). A cobertura de tratamento para adultos (50%) permanece maior do que para as crianças (38%). O acesso das crianças à TARV é especialmente limitado no leste da África e África central.

As mortes relacionadas à AIDS caíram 29% no Quênia, e um estudo realizado em Uganda revelou que o início da TARV no momento correto e a profilaxia com cotrimoxazol reduziram a mortalidade em 95% e produziram uma redução de 93% nos órfãos relacionados ao HIV. Em Botswana, onde a cobertura de TARV excede 80%, o número anual estimado de mortes relacionadas à AIDS diminuiu para menos da metade. Mais de 50% de todas as pessoas que necessitam de tratamento ainda não estão recebendo esses serviços.

Em alguns países do Sudeste Asiático onde a prevalência de HIV aumentou rapidamente nos anos 1990, programas agressivos de prevenção limitaram a disseminação, mais notavelmente na Tailândia, Camboja e Myanmar. Além disso, o aumento ao acesso à TAR coincidiu com uma queda abrupta nas mortes relacionadas à AIDS. Apesar desses avanços, a AIDS ainda é uma das principais causas de morte na Tailândia, e 1,2% da população do país está infectada com HIV. Apesar de as DSTs e a transmissão heterossexual terem diminuído como resultado dos programas de prevenção do governo, o HIV continua a se disseminar rapidamente entre os usuários de drogas intravenosas e HSH.

O aumento do tratamento na Ásia tem sido controverso. Em dezembro de 2013, 47% dos que necessitavam de TAR no sul e sudeste da Ásia estavam-na recebendo, mas somente 18% tinham acesso a ela no leste da Ásia, um índice muito mais baixo do que a média global (54%) para os países de baixa e média renda. Em 2013, somente um país na região asiática do Pacífico (Camboja) recebeu mais de 80% de cobertura da terapia antirretroviral, enquanto no Paquistão menos de 20% das pessoas infectadas elegíveis recebiam a terapia. Na Oceania, estima-se que 69% recebiam a terapia.

Leste da Europa e Ásia Central

A epidemia de HIV aumentou mais rapidamente na Europa Oriental e Ásia Central entre 2000 e 2013 do que em qualquer outra área do mundo. Estima-se que, em 2013, 1,1 milhão de pessoas estavam vivendo com HIV, um aumento de 20 vezes em menos de uma década. Em anos recentes, a Rússia vivenciou um aumento brusco no relato de infecções por HIV, 90% das quais foram atribuídas a uso de drogas injetáveis. Estima-se que cerca de 1% das pessoas jovens no leste europeu e parte central da Ásia esteja injetando drogas, o que predispõe esses indivíduos e seus parceiros sexuais a um alto risco para se tornarem infectados por HIV. Em países como o Azerbaijão, Geórgia, Tajiquistão e Uzbequistão, o HIV apresentou um aumento explosivo. Taxas explosivas semelhantes de HIV estão sendo documentadas em usuários de drogas injetáveis e heterossexuais de risco para DSTs em outros países da Comunidade dos Estados Independentes, nos estados bálticos e na Romênia.

Na Estônia, Latívia e Lituânia, grandes surtos de HIV também estão ocorrendo em populações selecionadas, tais como internos de prisões. Em uma prisão da Lituânia, 15% dos prisioneiros eram HIV-positivos, confirmando, dessa forma, o papel das prisões na disseminação do HIV em muitos países da região. A concentração de grande número de pessoas jovens em prisões superlotadas ou estabelecimentos de correção juvenil, geralmente marcada por uma abundância de drogas mas escassez de informação sobre HIV, agulhas limpas ou preservativos penianos, promove solo fértil para a rápida disseminação de HIV entre os prisioneiros e, na sua eventual libertação, entre a população em geral.

Inicialmente movida pelo uso de drogas injetáveis em pessoas jovens, a transmissão heterossexual de HIV tornou-se o principal modo de transmissão na Bielorrússia e Ucrânia. Com uma taxa de prevalência de HIV em adultos estimada em 0,8%, a Ucrânia é um dos países mais gravemente afetados na região. Três quartos das infecções por HIV na Ucrânia estão relacionados ao uso de drogas injetáveis, com uma prevalência de 21,5% nos usuários de drogas injetáveis, com a proporção de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) aumentando, o que sugere potencial disseminação de forma heterossexual e entre HSH. Apesar de muitas dessas infecções poderem ocorrer em parceiros sexuais de usuários de drogas injetáveis, a tendência também pode indicar disseminação para a população mais abrangente desses países. Na Rússia e Ucrânia, até 30% dos usuários de drogas injetáveis do sexo feminino também estão envolvidos em trabalho do sexo comercial. Em Odessa, 67% dos trabalhadores do sexo que injetam drogas são HIV-positivos. Os esforços em saúde pública para conter a onda de epidemia nesses países são limitados e, em alguns casos, inexistentes. Em contraste, a prevalência de HIV permanece baixa na Polônia, República Checa, Hungria e Eslovênia, onde programas nacionais de HIV/AIDS bem projetados estão em operação.

Vários países na região expandiram o acesso à TAR, embora a cobertura de tratamento permaneça relativamente baixa. Em dezembro de 2013, somente 25% dos adultos que necessitavam da terapia tinham a acesso a ela — um nível muito menor do que a média global. Muitas vezes, é menos provável que os usuários de drogas injetáveis, a população sob maior risco para HIV no leste da Europa e na Ásia Central, recebam TAR quando são medicamente elegíveis. Se intervenções eficazes não forem implementadas nos países mais gravemente afetados, é provável que a situação se torne dramaticamente pior ao longo dos próximos 5 anos.

América Latina e Caribe

Estima-se que cerca de 1,6 milhão de adultos e crianças estejam vivendo com HIV na América Latina e Caribe. Doze países desta região têm uma prevalência estimada de HIV de 1% ou maior em mulheres grávidas. Em vários países do Caribe, as taxas de prevalência de HIV em adultos só são ultrapassadas pelas taxas presentes na África subsaariana, o que torna esta região a segunda mais afetada em todo o mundo. O Haiti e as Bahamas continuam sendo os mais afetados, com uma prevalência nacional estimada maior que 1,8% no Haiti e uma prevalência de 2,8% nas Bahamas. A AIDS é a principal causa de morte em alguns países da bacia do Caribe. No Haiti, Bahamas e Guiana, o número de mortes em pessoas de 15 a 34 anos de idade é 2,5 vezes maior do que seria na ausência de AIDS.

A transmissão homossexual e heterossexual continua sendo o principal modo de transmissão em toda a região, apesar de haver evidência de que a disseminação do HIV esteja aumentando através do compartilhamento de material de drogas infectado. A mobilidade populacional, impulsionada por altas taxas de desemprego e pobreza, está emergindo como fator importante no crescimento da epidemia nessa região. A posição geográfica da América Central também faz dela uma zona de trânsito importante para pessoas que estejam transitando entre o resto da região e países da América do Norte. De forma apropriada, a proteção de populações vulneráveis itinerantes, incluindo meninas adolescentes e mulheres jovens, é atualmente o foco de um programa de prevenção regional na América Central. No México, a prevalência de HIV em adultos na população geral ainda está bem abaixo de 1%, mas as taxas de prevalência são maiores em grupos populacionais específicos — 6% em usuários de drogas injetáveis e 15% em HSH. Existe sobreposição significativa entre usuários de drogas injetáveis e HSH, especialmente no Brasil e nos países do sul da América Latina, onde o uso de drogas injetáveis é um fenômeno social em crescimento. O uso de drogas injetáveis também é uma rota importante de transmissão do HIV na Argentina, Chile e Uruguai.

Apesar de muitas restrições, a região tem feito progressos na provisão de tratamento e cuidados. Ao reduzir a morbidade relacionada ao HIV através do tratamento, estima-se que o programa de tratamento e cuidado do Brasil tenha evitado 234.000 hospitalizações no período de 4 anos, demonstrando, dessa forma, uma abordagem custo-eficiente à assistência em saúde. Agora a Argentina, Costa Rica, Uruguai e Cuba garantem acesso gratuito e universal a medicamentos através do setor público e recentemente foram garantidas reduções acentuadas nas Honduras e no Panamá. A cobertura de tratamento para aqueles que necessitavam dela aumentou de 10% em 2004 para 68% em 2012. De forma semelhante, a cobertura antirretroviral pediátrica no Caribe era alta (>60%) em comparação com a média global para crianças, de 28%. De acordo com as diretrizes em evolução do tratamento para HIV, um crescente número de pessoas vivendo com HIV na América Latina está iniciando tratamento mais cedo, com contagens de células $CD4^+$ de 350 ou menos, em vez de esperar até que a contagem desça para abaixo de 200. O início mais precoce da terapia possibilita que os objetivos médicos de melhora tenham mais alcance e, ainda, que haja redução da carga viral a níveis populacionais, o que pode resultar em menores taxas de transmissão.

Europa Ocidental

Mais de 1,1 milhão de pessoas infectadas por HIV residem na Europa Ocidental, com tendências semelhantes àquelas vistas nos Estados Unidos, Austrália e Nova Zelândia. A maior sobrevida das pessoas infectadas com HIV levou a um aumento constante no número de pessoas vivendo com o vírus em países de alta renda. Em um estudo em vários países da Europa, Austrália e Canadá, as taxas de mortalidade em pessoas vivendo com HIV agora se aproximam das da população de pessoas não infectadas, embora a mortalidade em pessoas infectadas por HIV aumente com a duração da infecção. No Reino Unido, metade de todas as pessoas vivendo com HIV recebe TAR, sem aumento considerável no número de pacientes com falência virológica ou resistência aos medicamentos.

A epidemia de HIV na Europa Ocidental é resultado de uma variedade de epidemias que se diferenciam pela cronologia, proporção e efeitos nas populações. Uma maior proporção de novos diagnósticos de HIV em países da Europa Ocidental ocorre através da relação heterossexual. Mais de metade das novas infecções por HIV no Reino Unido em 2013 resultou de relações heterossexuais, em comparação com 33% em 1998. Na Irlanda, observa-se uma tendência semelhante, com números de infecção por HIV transmitida por via heterossexual aumentando em quatro vezes entre 1998 e 2001. O sexo desprotegido entre homens continua sendo um fator importante para a disseminação na maioria dos países europeus, particularmente no Reino Unido, Alemanha, Holanda e Espanha. O uso de drogas injetáveis continua sendo um importante meio de transmissão na Espanha, França e Portugal, mas como em outros países da Europa, aproximadamente um quarto de todas as infecções por HIV é agora transmitido de forma heterossexual. A maioria dos dados de países de alta renda demonstra que a epidemia mudou para os pobres e áreas marginalizadas da sociedade. Revelando a necessidade de novos esforços de proteção, especialmente nos jovens, estão os achados de aumento de comportamentos de alto risco, uso menos frequente de preservativos penianos e maiores taxas de DSTs em vários países. No Reino Unido, por exemplo, as taxas de gonorreia, sífilis e infecções por clamídia mais do que dobraram desde 1995, e aumentos também foram vistos em outros países da Europa Ocidental.

Estados Unidos

Em 2013, mais de 1,2 milhão de pessoas estavam vivendo com HIV nos Estados Unidos (Tabela 384-1). A prevalência nacional de HIV em adultos foi estimada em 0,6%. Esse aumento reflete resultados controversos nos esforços dos Estados Unidos para combater a sua epidemia. Mais pessoas infectadas com HIV estão vivendo mais tempo por causa da terapia antirretroviral, mas, infelizmente, os ganhos iniciais alcançados com a prevenção não foram sustentados (Fig. 384-4). O número de casos recentes registrados de HIV em 46 estados com relatos anonimizados variou discretamente desde os anos 1990. Em 2006, a incidência anual da infecção por HIV foi estimada em 56.300, o que foi aproximadamente 40% maior do que previamente estimado. O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estima que aproximadamente 50.000 pessoas nos Estados Unidos adquirem a infecção por HIV a cada ano. Em 2011, houve 50.007 novas infecções estimadas por HIV. Quase dois terços dessas infecções novas ocorreram em HSH; 18% foram mulheres que adquiriram HIV por contato heterossexual, 10% foram homens que também adquiriram HIV por contato heterossexual (Figs. 384-5 e 384-6), e 11% adquiriram a infecção através do uso de drogas injetáveis. A taxa estimada de diagnóstico da infecção por HIV nos Estados Unidos foi de 16,1 em 100.000, com 31,4 em 100.000 em homens e 8,0 em 100.000 em mulheres.[7] Nos Estados Unidos, mais de 620.000 pessoas com AIDS morreram desde o início da epidemia.

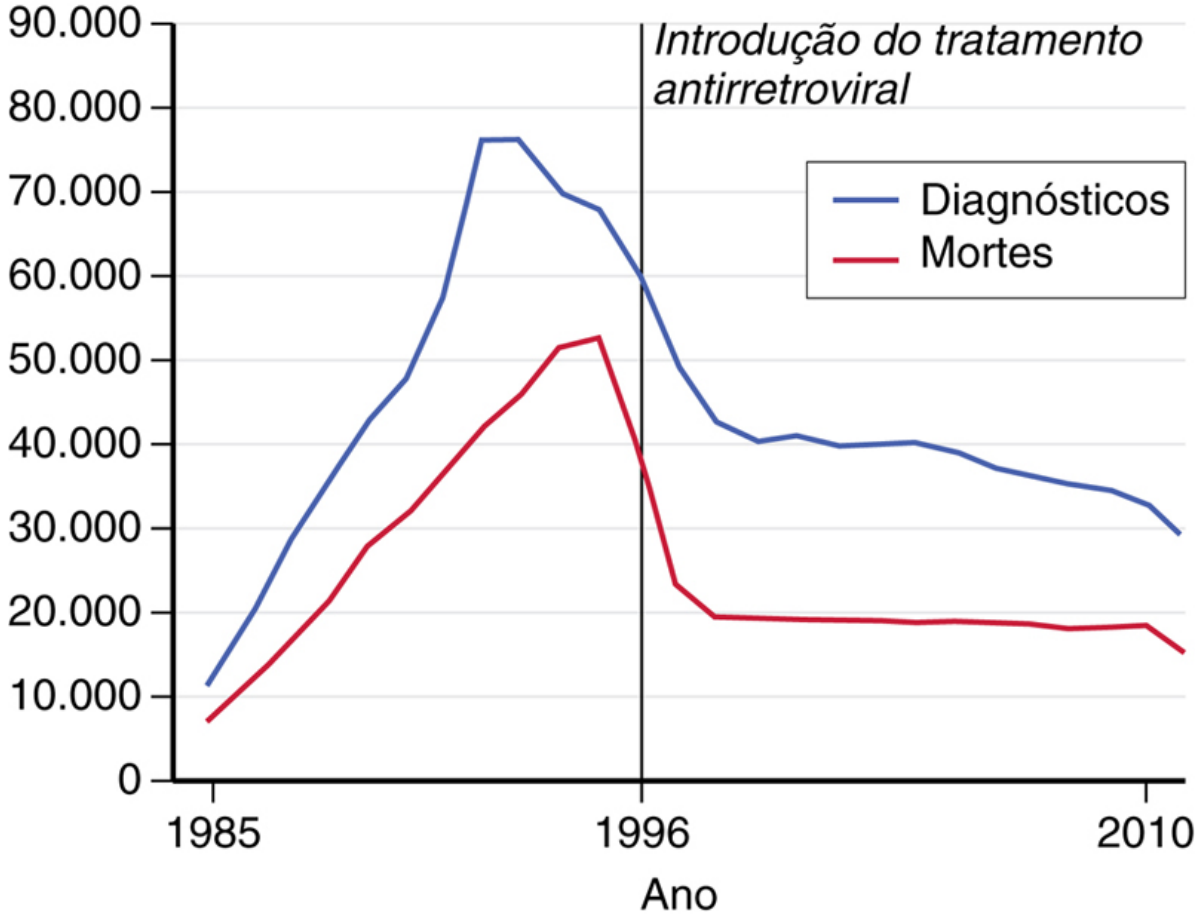

FIGURA 384-4 **Diagnóstico de AIDS e mortes nos Estados Unidos de 1985 a 2010.** (Dados dos Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance—United States, 1981-2008. *MMWR*. 2011;60:689-693.)

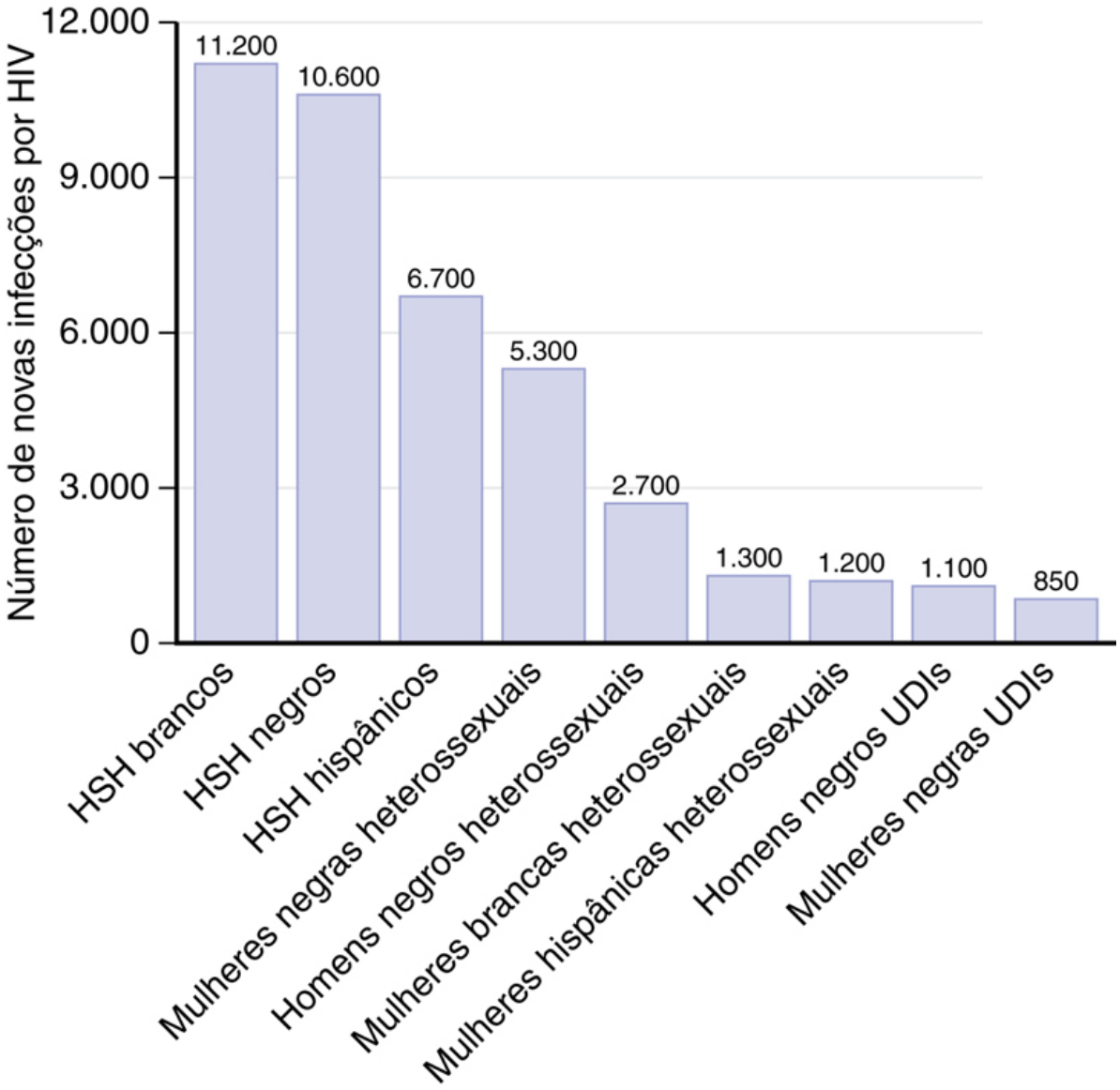

FIGURA 384-5 **Infecções novas por HIV estimadas nos Estados Unidos, 2010, para as populações mais afetadas.**
HSH = homens que fazem sexo com homens; UDIs = usuários de drogas injetáveis. (Dados dos Centers for Disease Control and Prevention. Estimated HIV incidence in the United States, 2007-2010. *HIV Surveillance Suppl Rep*. 2012;17:4.)

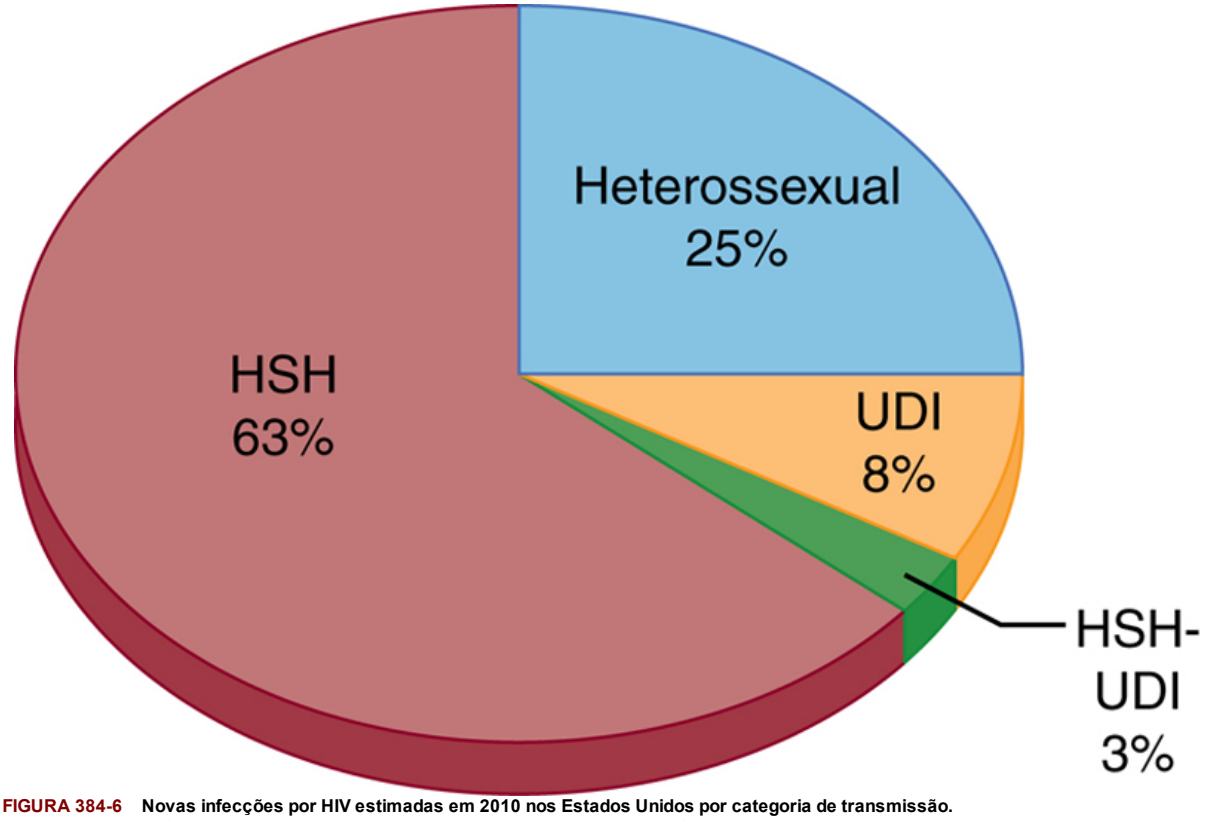

FIGURA 384-6 Novas infecções por HIV estimadas em 2010 nos Estados Unidos por categoria de transmissão.
HSH = homens que fazem sexo com homens; UDIs = usuários de drogas injetáveis. (Dados dos Centers for Disease Control and Prevention. Estimated HIV incidence in the United States, 2007-2010. *HIV Surveillance Suppl Rep.* 2012;17:4.)

Mais mulheres estão sendo infectadas por HIV através de exposição heterossexual desprotegida (86%) e uso de drogas injetáveis (14%).[8] O principal fator de risco para mulheres que adquirem HIV durante a relação sexual é o comportamento de risco dos seus parceiros masculinos, como uso de drogas injetáveis, sexo comercial ou sexo com outros homens. Como na América Latina, mulheres vivendo em circunstâncias de pobreza e marginalizadas parecem estar sob risco desproporcional para infecção por HIV. Na Carolina do Norte, mulheres HIV-positivas têm chance consideravelmente maior de estarem desempregadas, necessitarem de assistência pública e de trocarem sexo por dinheiro e presentes.

Com a evolução da epidemia nos Estados Unidos, ela está se tornando mais uma epidemia de afro-americanos e outras minorias (Fig. 384-5). Os afro-americanos são quase 12% da população dos EUA, mas são responsáveis por 47% dos novos diagnósticos de HIV. Os hispânicos representam 17% da população, mas são responsáveis por 21% dos novos diagnósticos de HIV. Entre os afro-americanos e hispânicos, a maioria dos homens infectados com HIV foi exposta durante sexo com outros homens (72% e 79%, respectivamente), enquanto a maioria das mulheres com HIV se tornou infectada por via heterossexual (89% e 86%, respectivamente). Mulheres afro-americanas têm probabilidade, no mínimo, 10 vezes maior de se tornarem infectadas por HIV do que mulheres brancas. A AIDS continua sendo uma das principais causas de morte entre as mulheres afro-americanas com idades entre 25 e 34 anos e está entre as três maiores causas de morte entre homens afro-americanos com idade dos 25 aos 54 anos. Nos Estados Unidos, o desafio de diminuir a taxa de novas infecções por HIV se sobrepõe à necessidade de proporcionar diagnóstico, tratamento e acesso aos cuidados de saúde de forma mais equitativa. O número de mortes relacionadas à AIDS foi 69% menor do que em 1994. No entanto, maiores declínios na mortalidade requerem mais sucesso no sentido de incentivar o diagnóstico oportuno da infecção por HIV. Estima-se que 21% das pessoas vivendo com HIV não estejam cientes do seu estado[9] (Fig. 384-7). Além disso, em 36% das pessoas nas quais o HIV foi descoberto, foi diagnosticada AIDS dentro de 12 meses. Com o intuito de aumentar a porcentagem de pessoas recebendo um diagnóstico precoce de HIV, o Centers for Disease Control and Prevention recomenda teste de HIV voluntário de rotina em todos os sistemas de saúde, a menos que o paciente decida não ser testado.

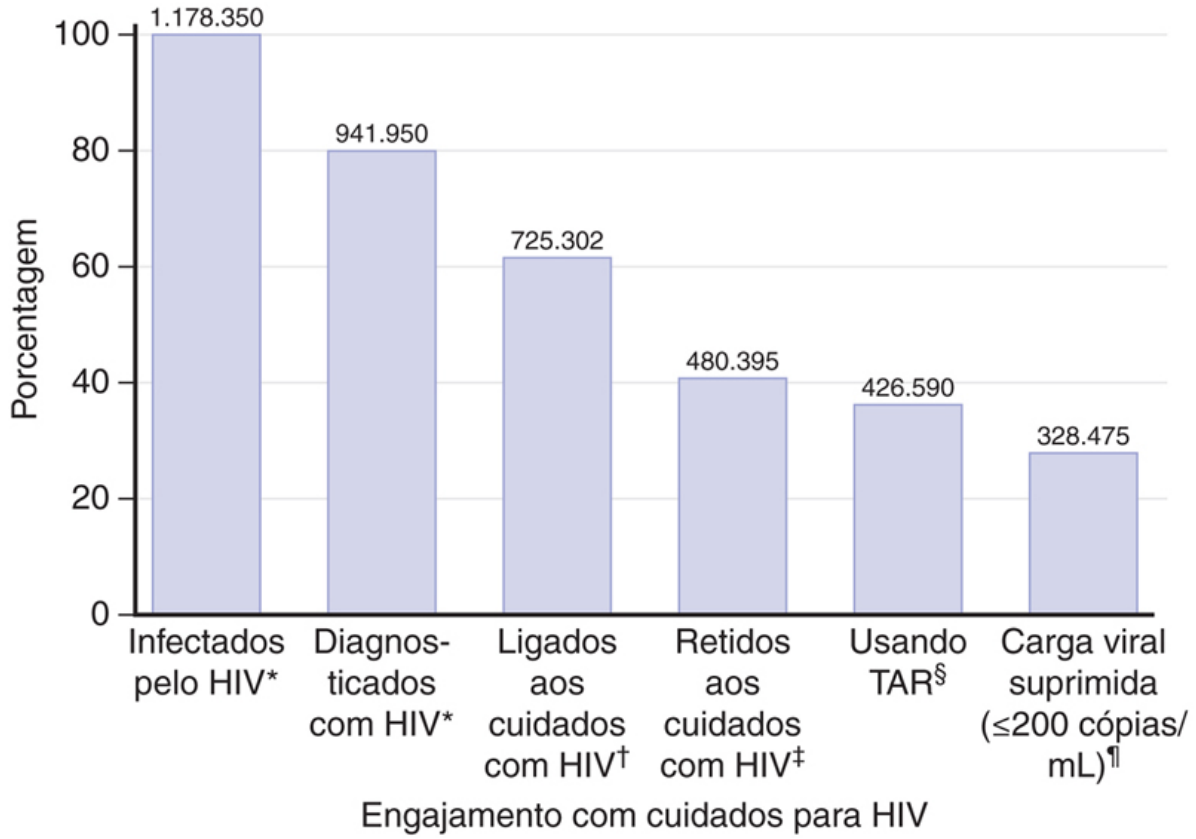

FIGURA 384-7 Número e percentual de pessoas infectadas por HIV engajadas em estágios selecionados do *continuum* de cuidados ao HIV nos Estados Unidos. HIV = vírus da imunodeficiência humana; TAR = terapia antirretroviral.
*Infectados por HIV, n = 1.178.350; com diagnóstico de HIV, n = 941.950.
†Calculado como número estimado diagnosticado (941.950) × porcentagem estimada ligada aos cuidados (77%); n = 725.302
‡Calculado como número estimado de diagnosticados (941.950) × porcentagem estimada retida em cuidados (51%); n = 480.395.
§Calculado como número estimado retido em cuidados (480.395) × porcentagem de TAR prescrita no *Medical Monitoring Project* (MMP) (88,8%); n = 426.590.¶Calculado como número estimado em TAR (426.590) × porcentagem com carga viral suprimida em MMP (77,0%); n = 328.475 (28% das estimadas 1.178.350 pessoas nos Estados Unidos que estão infectadas pelo HIV). (Dados dos Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: HIV prevention through care and treatment—United States. *MMWR*. 2011;60:1618-1623.)

Com uma epidemia que está quase em sua terceira década, a complacência aumentou e os esforços para prevenção diminuíram pelo fato de haver menos mortalidade. Diversos estudos demonstram que os esforços de prevenção não estão alcançando o grande número de pessoas em risco que praticam sexo desprotegido. Taxas maiores de ISTs entre HSH foram documentadas nos Estados Unidos, Austrália, Grã-Bretanha, Canadá e outros países desenvolvidos. As taxas de gonorreia, sífilis e clamídia mais do que dobraram nos últimos 5 anos entre HSH em algumas cidades dos Estados Unidos e Europa. Cuidados renovados para aumentar os esforços de prevenção, particularmente nas clínicas dedicadas ao HIV, estão ecoando por todos esses países.

Diagnóstico

Triagem para Infecção por HIV

O histórico e o exame físico são de valor limitado para fazer o diagnóstico da infecção por HIV precoce,[10] por isso a testagem laboratorial é a chave para fazer o diagnóstico. A *U.S. Preventive Services Task Force* para triagem do HIV recomenda que os clínicos testem para infecção por HIV todos os adolescentes e adultos entre 15 e 65 anos de idade.[11] Adultos mais jovens e adultos mais velhos que estejam sob maior risco também devem ser investigados.[12] Além disso, eles recomendam que os médicos testem todas as mulheres grávidas para HIV, incluindo aquelas que se apresentam em trabalho de parto e não tenham sido testadas e nas quais não se conhece o estado de HIV. Essas recomendações atualizadas foram baseadas na evidência crescente dos benefícios da terapia antirretroviral precoce para pessoas infectadas por HIV[A1] e na sua eficácia em prevenir a transmissão de HIV. [A2] Essa recomendação para aumento na triagem foi baseada no fato de mais de 20% dos indivíduos infectados por HIV nunca terem sido testados e não estarem cientes da sua infecção, e baseada na evidência de que a identificação e o tratamento da infecção por HIV estão associados a uma redução acentuada no risco de progressão para AIDS, eventos relacionados a AIDS e mortes em indivíduos com doença imunologicamente avançada. Um ensaio randomizado (HPTN 052)demonstrou claramente que o uso da terapia antirretroviral está associado a um risco substancialmente diminuído de transmissão, a partir de pessoas infectadas por HIV, para parceiros sexuais não infectados. Mais ainda, a evidência também demonstra que a identificação e o tratamento de mulheres grávidas reduzem drasticamente as taxas de transmissão mãe-para-criança. [A3] Os benefícios gerais da triagem para HIV em adolescentes, adultos e mulheres grávidas são substanciais.

Com base nos dados de prevalência do HIV, HSH e usuários de drogas injetáveis ativos estão sob um risco muito alto para nova infecção por HIV e estão qualificados para maior triagem para HIV. Fatores de risco comportamentais para infecção por HIV incluem ter relação sexual vaginal ou anal desprotegida; ter parceiros sexuais que estão infectados por HIV, bissexuais ou usuários de drogas injetáveis; ou troca de sexo por drogas ou dinheiro. Outras pessoas consideradas sob alto risco incluem aquelas que adquiriram outras ISTs ou precisam de teste para estas. Os pacientes podem requerer teste para HIV na ausência de fatores de risco relatados. Indivíduos que não estão sob risco aumentado para infecção por HIV incluem pessoas que não sejam sexualmente ativas, aqueles que sejam sexualmente ativos em relações monogâmicas exclusivas com parceiros não infectados e aqueles que não se encaixam em nenhuma das categorias previamente mencionadas. É sabido que essas categorias de risco não são mutuamente exclusivas, o grau de risco sexual é um *continuum* e os indivíduos podem não estar cientes dos fatores de risco dos seus parceiros para infecção por HIV. Em relação a pacientes menores de 15 anos de idade e maiores de 65 anos, seria razoável que os médicos considerassem os fatores de risco para HIV de forma individual, especialmente naqueles com novos parceiros sexuais. No entanto, os médicos devem ter em mente que pacientes adolescentes e adultos também podem estar relutantes em revelar que estejam sob risco para HIV, mesmo quando questionados.

A evidência é insuficiente para determinar intervalos de tempo ótimos para a triagem para HIV. Uma abordagem razoável seria a triagem pontual de pacientes adolescentes e adultos a fim de identificar pessoas que já sejam HIV-positivas, com testagem repetida daqueles que estejam sabidamente sob risco de infecção por HIV, aqueles que estejam ativamente envolvidos em comportamento de risco e aqueles que morem ou recebam cuidados de saúde em locais de alta prevalência (soroprevalência de HIV >1%). Locais de alta prevalência incluem clínicas de DSTs, instituições corretivas, abrigos de desabrigados, clínicas de tuberculose, clínicas de serviço para HSH e clínicas de saúde de adolescentes com alta prevalência de DSTs. Atualmente, uma abordagem razoável seria a de testar novamente os grupos sob risco *muito alto* para novas infecções de HIV pelo menos anualmente, e indivíduos sob *risco aumentado* em intervalos levemente maiores (3 a 5 anos). As mulheres triadas para HIV em gestações prévias devem ser novamente testadas em todas as gestações subsequentes. O CDC também recomenda que todas as pessoas com idade entre 13

e 65 anos devem ser triadas para HIV em locais de cuidados de saúde situados em áreas onde a prevalência de infecção não diagnosticada por HIV seja maior do que 0,1% e que pessoas com risco aumentado para HIV sejam testadas novamente pelo menos anualmente.

Ensaios Laboratoriais

O diagnóstico da infecção por HIV é geralmente baseado na detecção sorológica de anticorpos imunoglobulinas G (IgG) contra proteínas específicas do HIV. Um teste sorológico convencional para o diagnóstico da infecção por HIV é o imunoensaio repetidamente reativo seguido de um *Western Blot* ou imunofluorescência confirmatórios. Os testes combinados são altamente precisos, com sensibilidade e especificidade maiores que 99,5%. Os resultados ficam disponíveis dentro de 1 a 2 dias na maioria dos laboratórios comerciais. Ensaios novos e melhorados estão agora disponíveis para a detecção precoce e confirmação da infecção aguda por HIV, incluindo testes de combinação (antígeno p24 e anticorpos contra HIV) e ensaios qualitativos e quantitativos para o RNA de HIV-1.

A acurácia diagnóstica da infecção por HIV tem melhorado com cada geração de ensaios sorológicos. Enquanto os testes de primeira geração eram baseados no lisado viral total e no imunoensaio enzimático indireto, os testes de segunda geração usam antígenos de peptídeos sintéticos e recombinantes que têm sensibilidade e especificidade melhoradas. Os ensaios de terceira geração têm usado formatos de ensaios em "sanduíche", que permitem a detecção simultânea de anticorpos IgM e IgG. Agora os ensaios de quarta geração combinam o teste de anticorpos e antígenos dentro do mesmo formato de teste diagnóstico. Com a sensibilidade cada vez maior desses ensaios diagnósticos, o período de "janela", quando os anticorpos contra HIV podem não ser detectados devido a infecção aguda ou muito recente, diminuiu gradualmente de 6 semanas para menos de 3 semanas.[11] O encurtamento da janela é particularmente importante quando não se suspeita de infecção aguda. Em pacientes com sinais e sintomas de infecção aguda por HIV, o teste direto com ensaios sensíveis como teste de ácido nucleico para o RNA do HIV pode ser usado.

Os testes rápidos representam um grande avanço no teste sorológico de HIV. O teste rápido para HIV pode usar tanto o sangue quanto espécimes de fluidos orais e o resultado pode estar pronto em 5 a 40 minutos. A sensibilidade e especificidade dos testes rápidos também são maiores do que 99,5%; no entanto, testes inicialmente positivos requerem confirmação com métodos convencionais. O teste rápido pode ser oferecido no local em uma variedade de situações, incluindo clínicas, *vans* móveis, feiras de saúde e locais de culto. O teste rápido está se tornando o teste de escolha para todos os pacientes que precisam de triagem para resposta imediata e oportunidades para intervenção rápida e aconselhamento. Os testes rápidos são particularmente importantes para tomar decisões sobre exposições ocupacionais ou não ocupacionais, quando existe a possibilidade de os pacientes não retornarem para saber dos resultados e as taxas de soroprevalência sejam altas, como clínicas de DST ou departamentos de emergência, e na presença de pacientes com uma doença aguda na qual uma complicação relacionada ao HIV esteja sendo considerada e o estado sorológico seja desconhecido.

Em 2012, o U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprovou o teste domiciliar para HIV OraQuick, o primeiro *kit* autoadministrado para detectar anticorpos contra HIV-1 e HIV-2. O teste está disponível aos consumidores em farmácias e estes podem obter resultados dentro de 20 a 40 minutos após coletarem amostra de fluido oral ao raspar as gengivas superiores e inferiores dentro da boca e colocarem a amostra em um pote revelador que vem como parte do *kit*. Como com todos os testes rápidos para HIV, resultados positivos são preliminares e devem ser confirmados através de um teste-padrão de anticorpo contra HIV. Em ensaios clínicos, o autoteste com este ensaio rápido para HIV teve uma sensibilidade de 92% e especificidade de 99,98%, comparado com o ensaio de triagem enzimático de imunoensaio-padrão (EIA). Uma alternativa ao teste domiciliar é o acesso domiciliar ao sistema de teste de HIV, que permite que todas as amostras de sangue sejam coletadas em casa usando-se uma tira de teste com furador de dedo que é enviada a um laboratório para triagem e confirmação. Os resultados são obtidos através do telefone usando-se um código individual de identificação que vem com o produto.

Outros métodos para estabelecer a infecção por HIV incluem isolamento viral ou detecção qualitativa ou quantitativa do ácido nucleico do HIV através de técnicas de reação em cadeia da polimerase, teste de ramificação de cadeia de DNA ou amplificação de ácido nucleico por sequência. Limitações desses ensaios incluem o custo, a necessidade de venopunção, e mais tecnologia laboratorial e o intervalo de tempo entre a coleta da amostra e os resultados. Nenhum desses testes é considerado superior aos testes sorológicos de rotina. No entanto, a detecção viral é útil em situações específicas como diagnóstico neonatal da infecção por HIV, quando anticorpos maternos são transferidos passivamente para o feto, fornecendo um resultado sorológico potencialmente positivo em bebês não infectados e em pacientes com resultados sorológicos indeterminados ou naqueles que possam estar no período de janela antes da soroconversão de HIV.[14]

Em 2013, o CDC avaliou um algoritmo alternativo de teste para o diagnóstico da infecção por HIV[15] que foi oferecido posteriormente (Fig. 384-8). Nesse algoritmo, todo o teste inicial do soro é realizado com um imunoensaio para HIV-1/2 de quarta geração aprovado pelo FDA. Os espécimes reativos no ensaio de quarta geração devem ser testados novamente/confirmados com ensaio de anticorpo de segunda geração aprovado pelo FDA, que diferencia os anticorpos contra HIV-1 dos outros anticorpos contra HIV, fornecendo um diagnóstico definitivo de HIV-1 ou HIV-2. Indivíduos soropositivos devem iniciar os cuidados médicos que incluem testes laboratoriais adicionais, como carga viral, determinação de CD4 e ensaios de resistência afármaco antirretroviral para estadiar a doença por HIV e para seleção de regimes iniciais de medicamentos antirretrovirais. Espécimes que sejam reativos no ensaio de quarta geração, mas negativos no ensaio de diferenciação de anticorpos HIV-1/HIV-2, devem ser novamente testados com um teste de ácido nucleico para RNA de HIV-1 aprovado pelo FDA. Nessas circunstâncias, um teste de ácido nucleico reativo indica a presença de infecção aguda por HIV. Um resultado negativo indicaria a ausência de HIV-1, e tanto um resultado falso-positivo no ensaio inicial de quarta geração quanto, mais raramente, uma infecção recente por HIV-2. Se infecção por HIV-2 for uma possibilidade, um teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT, do inglês, *nucleic acid amplification test*) para o DNA do HIV-2 pode ser considerado. No entanto, a infecção por HIV-2 é rara nos Estados Unidos e não existe nenhum NAAT aprovado pelo FDA para HIV-2. Se um ensaio de triagem de quarta geração não estiver disponível, um imunoensaio para HIV-1/2 de terceira geração pode ser usado como teste inicial, seguido de testes subsequentes como especificado no algoritmo. Essa alternativa vai deixar escapar algumas infecções agudas por HIV em pessoas que não tenham anticorpos.

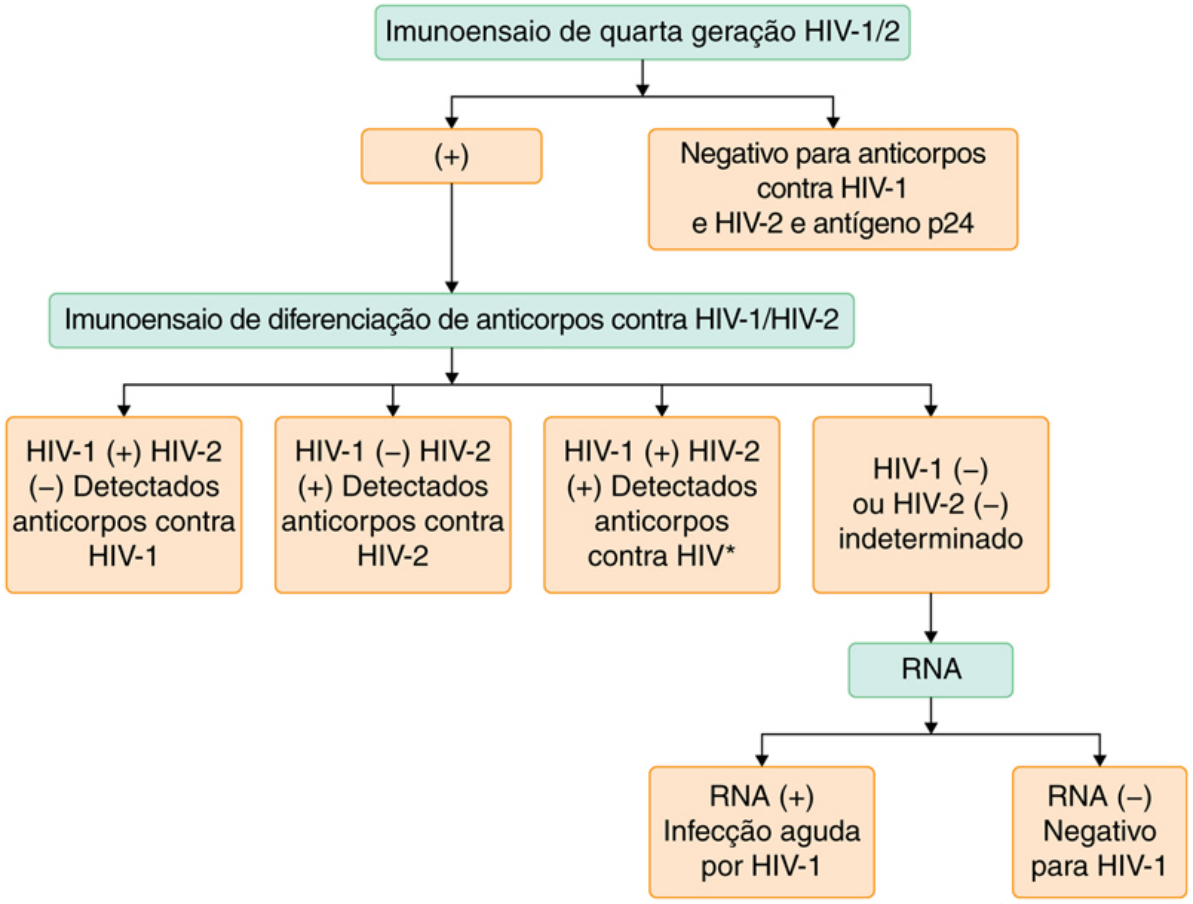

FIGURA 384-8 Novo algoritmo de testes diagnósticos para HIV avaliado nos Estados Unidos, 2011-2013. HIV = vírus da deficiência humana. *Testes adicionais necessários para descartar infecção dupla com HIV-1 e HIV-2. (De Centers for Disease Control and Prevention. Detection of acute HIV infection in two evaluations of a new HIV diagnostic testing algorithm—United States, 2011-2013. *MMWR*. 2013;62:489-494.)

O algoritmo descrito anteriormente enfatiza a alta sensibilidade durante os testes iniciais com o imunoensaio de quarta geração, no qual resultados falso-positivos anticorpos-negativos podem ocorrer, mas estes podem ser resolvidos nos testes subsequentes, conforme recomendado como parte da avaliação clínica inicial. O novo algoritmo diagnóstico substitui o *Western blot* por um ensaio de diferenciação entre anticorpos contra HIV-1/HIV-2 como teste suplementar e inclui um teste de RNA para resolver imunoensaios reativos com resultados suplementares negativos. Em estudos retrospectivos, esse algoritmo teve melhor desempenho do que o *Western blot* em identificar pessoas com anticorpos contra HIV, detectando infecções agudas por HIV e diagnosticando infecção por HIV-2 insuspeitas.

Referência de Grau A

A1. Severe P, Juste MA, Ambroise A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med*. 2010;363:257–265.

A2. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, HPTN 052 Study Team et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:493–505.

A3. De Vicenzi I. Kesho Bora Study Group Triple antiretroviral compared with zidovudine and single-dose nevirapine prophylaxis during pregnant and breast-feeding for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (Kesho Bora study): a randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:171–180.

Referências Gerais

1. Piot P, Quinn TC. Response to the AIDS Pandemic: a global health model. *N Engl J Med*. 2013;368:2210–2218.
2. UNAIDS Global Report. UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2012. Geneva: UNAIDS; 2013; and UNAIDS GAP Report, Geneva, UNAIDS 2014.
3. World Health Organization, UNAIDS *Global Update on HIV Treatment: Results, Impact and Opportunities*. Geneva: World Health Organization; 2013.
4. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet*. 2014;384:258–271.
5. Bor J, Herbst AJ, Newell ML, Bäminghausen T. Increases in adult life expectancy in rural South Africa: valuing the scale-up of HIV treatment. *Science*. 2013;339:961–963.
6. Tanser F, Bäminghausen T, Grapsa E, et al. High coverage of ART associated with decline in risk of HIV acquisition in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Science*. 2013;339:966–971.
7. Centers for Disease Control and Prevention Estimated HIV incidence in the United States, 2007-2010. *HIV Surveillance Suppl Rep*. 2012;17:4.
8. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance—United States, 1981-2008. *MMWR*. 2011;60:689–693.
9. Centers for Disease Control and Prevention Vital signs: HIV prevention through care and treatment—United States. *MMWR*. 2011;60:1618–1623.
10. Wood E, Kerr T, Rowell G, et al. Does this adult patient have early HIV infection?: The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA*. 2014;312:278–285.
11. Moyer VA. Screening for HIV: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2013;159:51–60.
12. Chou R, Selph S, Dana T, et al. Screening for HIV: Systematic review to update the 2005 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med*. 2012;157:706–718.
13. Cornett JK, Kim TJ. Laboratory diagnosis of HIV in adults: a review of current methods. *Clin Infect Dis*. 2013;57:712–718.
14. Burgard M, Blanche S, Jasseron C, et al. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. *J Pediatr*. 2012;160:60–66.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Detection of acute HIV infection in two evaluations of a new HIV diagnostic testing algorithm—United States, 2011-2013. *MMWR*. 2013;62:489–494.

No Brasil

Desde o início da epidemia de AIDS no Brasil até junho de 2015 foram registrados no país 798.366 casos de AIDS. Nos primeiros quinze anos da epidemia houve 83.551 casos, com concentração mais acentuada nas capitais do Sul e do Sudeste e em alguns municípios do estado de São Paulo. No período de 1995 a 2004 foram registrados 304.631 casos, verificando-se uma expansão da concentração dos casos principalmente nas capitais da região Nordeste, Centro-Oeste e Norte. No período de 2005 a junho de 2015 foram registrados 410.101 casos, observando-se que a distribuição dos casos se expande para todo o território nacional.

A maior concentração dos casos de AIDS no Brasil está nos indivíduos com idade entre 25 e 39 anos para ambos os sexos, sendo que entre os homens essa faixa etária corresponde a 53,6% e entre as mulheres 49,8% do total de casos de 1980 a junho de 2015. Não há importantes diferenças na taxa de detecção entre as pessoas com até 14 anos de idade segundo sexo, ao passo que nas demais faixas etárias a taxa entre os homens é superior à das mulheres.

O diagnóstico precoce consiste em passo crítico para o cuidado contínuo. No Brasil, em 2013, 33,5% da população brasileira de 15 a 64 anos haviam realizado o teste de HIV pelo menos uma vez na vida, e aproximadamente 13% haviam realizado o teste nos 12 meses anteriores à pesquisa. A cobertura de teste de HIV na vida entre as mulheres (40,7%) é maior do que a observada entre os homens (26%), o que está relacionado, especialmente, à obrigatoriedade do teste de HIV durante o pré-natal.

A proporção de pessoas que vivem com HIV/AIDS que chega ao serviço de saúde com diagnóstico tardio da infecção pelo HIV, ou seja, com CD4 inferior a 200 células/mm^3, passou de 31%, em 2009, para 25% em 2015, sugerindo um melhor diagnóstico, provavelmente resultado das atuais políticas de oferta de testagem que visam rastrear o vírus em populações com maior probabilidade de estarem infectadas.

No Brasil desde 2000 até junho de 2015 foram notificadas 92.210 gestantes infectadas com o HIV. Em 2014 foram identificadas 7.668 gestantes, sendo 35,1% na região Sudeste, 28,1% no Sul, 20,0% no Nordeste, 11,2% no Norte e 5,5% no Centro-Oeste. A taxa de detecção de gestantes com HIV no Brasil em 2005 foi de 2,0 casos para cada mil nascidos vivos e passou para 2,6 em 2014 (aumento de 30,0%). A tendência de crescimento também é observada entre as regiões do país, exceto na região Sudeste, que ficou estável, com taxa de 2,3 casos para cada mil nascidos vivos em 2005 e em 2014.

Bibliografia

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e hepati-tes virais. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS. Ano IV, no 1. Brasília, 2015.

Imunopatogenia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Joel N. Blankson

Robert F. Siliciano

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) resulta em um estado progressivo de desregulação do sistema imune que, por fim, leva à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), uma síndrome caracterizada por uma profunda depleção de linfócitos T $CD4^+$ e pela incapacidade de controlar as infecções por patógenos oportunistas, que não causam doença em indivíduos com um sistema imune normal. Apesar de décadas de pesquisa sobre essa condição, os mecanismos patogênicos básicos ainda não são completamente compreendidos. Este capítulo revisa a compreensão atual dos mecanismos envolvidos na imunopatogenia do HIV-1.

Infecção primária

A história natural da infecção pelo HIV-1 é ilustrada na Figura 385-1. Durante a infecção aguda pelo HIV-1, ocorre a replicação viral maciça nos linfócitos T $CD4^+$ na ausência de uma resposta imune adaptativa. As células T $CD4^+$ no tecido linfoide associado ao intestino e outros sítios mucosos expressam altos níveis do correceptor de HIV CCR5 e, portanto, são particularmente propensas à infecção e depleção pelas variantes R5 do HIV-1, que são comumente transmitidas. Em modelos animais foi demonstrado que aproximadamente 30% das células T CD4 de memória são infectadas e depletadas em 4 dias após a infecção. Isso está em contraste com a infecção crônica, em que menos de 1% de todas as células T $CD4^+$ são infectadas em qualquer momento. Como resultado dessa infecção inicial maciça, geralmente são vistos níveis plasmáticos de mais de um milhão de cópias/mL de RNA do HIV-1 associado ao virion no plasma no prazo de 2 semanas após a infecção, e os pacientes tendem a apresentar uma série de sinais e sintomas, conhecidos como *síndrome retroviral aguda.* Pode haver declínios importantes na contagem de células T $CD4^+$ periféricas na infecção primária, resultando em infecções oportunistas. Em várias semanas, o desenvolvimento de uma resposta de linfócitos T citolíticos específicos para o HIV-1 resulta em controle parcial da replicação viral, e o nível plasmático de RNA do HIV-1 (geralmente conhecido como carga viral) cai e atinge um nível estacionário conhecido como *set point*. A magnitude do *set point* da carga viral durante a segunda fase assintomática da infecção reflete um equilíbrio dinâmico entre a replicação viral e a resposta imune específica ao HIV-1. Esse *set point* determina a taxa de progressão para a fase clínica final da AIDS. O *set point* médio é de cerca de 30.000 cópias de RNA de HIV-1 por mililitro, e a maioria dos pacientes que têm este nível de viremia desenvolverá a AIDS em um período de 5 a 10 anos, se não tratados. Pacientes com *set point* de carga viral muito mais alto tendem a ser progressores rápidos que desenvolvem AIDS muito mais depressa; pacientes com cargas virais muito menores tendem a ser não progressores em longo prazo.

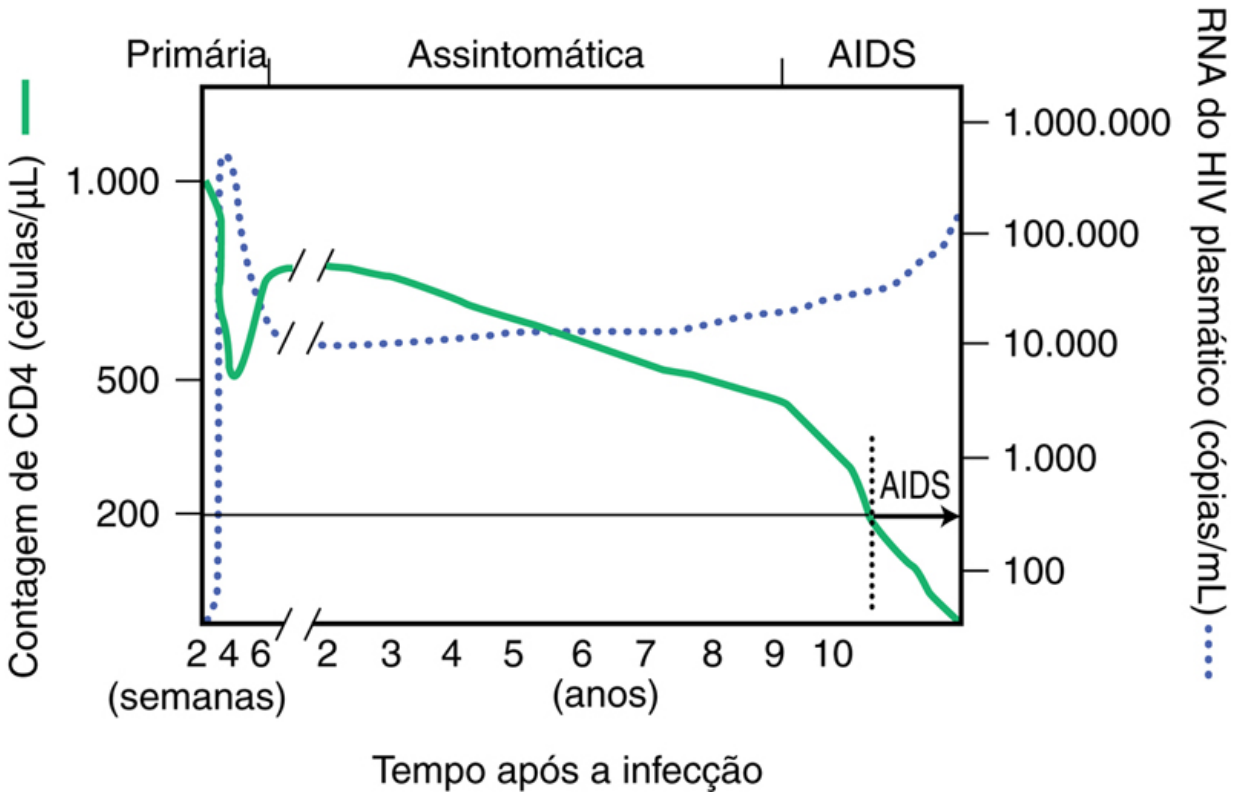

FIGURA 385-1 A história natural da infecção por HIV-1.
Contagens de CD4 e carga viral são mostradas em três fases da infecção. AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida.

Imunidade específica para o vírus da imunodeficiência humana

O hospedeiro monta uma vigorosa resposta imune à infecção pelo HIV-1. Acredita-se que o vírus ative as células dendríticas plasmacitoides através de receptores *toll-like*, resultando na secreção de interferons tipo I e outras citocinas inflamatórias. Enquanto os interferons tipo I têm propriedades antivirais diretas e aumentam a resposta imune específica para HIV-1, a secreção excessiva pode desempenhar um papel fundamental na ativação imune patogênica de células T $CD4^+$ e $CD8^+$ (Fig. 385-2). Células *natural killers* (NK) são importantes células efetoras da resposta imune inata que se tornam ativadas quando a infecção de células-alvo por HIV-1 ou por outros vírus levam à infrarregulação (*downregulation*) de moléculas do HLA. Pacientes que expressam determinados alelos do receptor NK são mais propensos a se tornarem não progressores em longo prazo, sugerindo que essas células podem desempenhar um papel protetor possivelmente por controlar a replicação precoce do HIV-1, levando ao desenvolvimento de uma resposta imune adaptativa eficaz. As células dendríticas mieloides desempenham um papel importante na apresentação de antígenos do HIV-1 para células T $CD4^+$e $CD8^+$ específicas para o HIV-1, resultando na iniciação da resposta imune adaptativa. Elas expressam as moléculas de CD4 e foi demonstrado que se ligam ao HIV-1. Acredita-se que, no processo de apresentação de antígeno, essas células podem inadvertidamente transmitir o HIV-1 para grupos de células T $CD4^+$ ativadas.

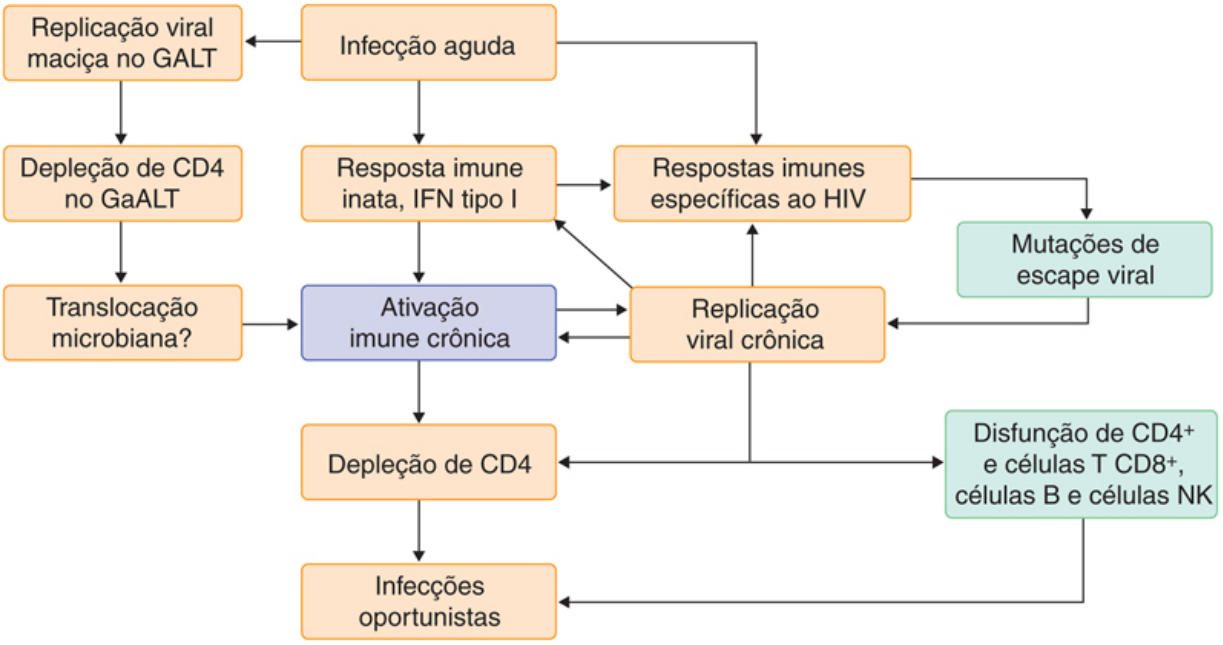

FIGURA 385-2 **Parâmetros envolvidos na ativação imune crônica e depleção de células T CD4$^+$.**
GALT = tecido linfoide associado ao intestino; IFN = interferon; NK = *natural killer*.

O papel da resposta humoral na infecção pelo HIV-1 não está claro. Anticorpos específicos para o HIV-1, que são utilizados para diagnosticar a infecção pelo HIV-1, não se desenvolvem até que ocorra o pico da viremia. Há, desse modo, um período de janela na infecção primária pelo HIV-1, durante o qual a viremia está presente na ausência de anticorpos detectáveis. Um subconjunto de anticorpos que finalmente aparece é capaz de prevenir a infecção bloqueando a interação da proteína gp120 do envelope do HIV-1 com o CD4 e com proteínas do correceptor na superfície das células-alvo. Esses chamados anticorpos neutralizantes estão presentes em títulos relativamente baixos e têm acesso limitado às regiões críticas da gp120. Estudos recentes sugerem que os anticorpos neutralizantes mais eficazes não se desenvolvem até 2 a 3 anos depois da infecção.[1]Esses anticorpos amplamente neutralizantes podem eventualmente formar a base de uma vacina ao prevenir novas infecções. No entanto, apesar de os anticorpos neutralizantes geralmente poderem exercer pressão seletiva significativa sobre o vírus, é comum o escape imunológico através da rápida evolução viral, e o corpo de evidência sugere que esses anticorpos não possuem papel importante no controle da replicação viral na maioria dos não progressores em longo prazo.

A depleção seletiva de células T CD4$^+$ é a principal razão para a infecção por HIV-1 resultar em uma imunossupressão tão profunda; as chamadas células T auxiliares (T *helpers*) desempenham um papel importante em todos os aspectos da resposta imune adaptativa. A capacidade de proliferação específica das células T CD4$^+$ e de secreção de citocinas-chave, tais como a interleucina-2 (IL-2), é perdida logo após a infecção primária, de modo que toda a resposta específica para HIV-1 se torna falha.

As células T CD8$^+$ contribuem para o controle da infecção pelo HIV-1 pela lise direta das células infectadas e pela secreção de fatores solúveis como a proteína inflamatória do macrófago 1β que se ligam aos receptores de quimiocina, impedindo a entrada do HIV-1 em células-alvo.[2] No entanto, a resposta da célula T CD8$^+$ específica de HIV-1, que controla parcialmente a replicação do HIV-1 após o pico da viremia na infecção primária, não leva à imunidade esterilizada, em parte devido ao reservatório de vírus latentes em células T CD4$^+$ de memória em repouso, que se estabelece logo após a infecção. Essas células quiescentes provavelmente não fazem proteínas do HIV-1 e, portanto, não são reconhecidas por linfócitos T citolíticos. Além disso, a resposta de linfócitos T citolíticos em pacientes com doença progressiva é de má qualidade, com capacidade proliferativa limitada. Mais importante, a baixa fidelidade da transcriptase reversa do HIV-1 resulta no aparecimento de mutações a cada rodada de replicação. As mutações que levam ao escape de respostas de linfócitos T citolíticos têm uma vantagem seletiva e, portanto, são rapidamente selecionadas para isso.

O efeito da replicação do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 no sistema imunológico

Enquanto a resposta imune específica do HIV-1 ajuda a limitar a taxa de replicação viral, a esterilização imune nunca é alcançada e a replicação viral contínua tem um impacto negativo sobre o sistema imune. A replicação viral contínua resulta na ativação imune crônica (Fig. 385-2).[3] O mecanismo não é compreendido. A resposta imune crônica ao vírus pode levar à inflamação inespecífica, e a translocação microbiana, resultante de depleção de células T CD4$^+$ no tecido linfoide associado ao intestino, também pode ser importante. Seja qual for o mecanismo, a ativação imune parece estimular a depleção de

células T $CD4^+$. O nível dos marcadores de ativação imune nas células T $CD8^+$ se correlaciona melhor com a taxa de diminuição de CD4 do que a magnitude da carga viral nos pacientes não tratados.

Níveis aumentados de marcadores de ativação são vistos nas células NK, células B, células T $CD4^+$ e células T $CD8^+$. A ativação é acompanhada por um aumento nas taxas de reposição dessas células. A função das células NK é comprometida, o que pode predispor ao mau controle de outros vírus. Defeitos das células B resultam em hipergamaglobulinemia e na produção de autoanticorpos. Redução das respostas de anticorpos às vacinas também é vista conforme as células T $CD4^+$ diminuem.

Estudos da dinâmica viral tornam claro que a maioria das células produtivamente infectadas vivem somente um curto período de tempo (~1 dia) antes de sucumbir aos efeitos citopáticos virais ou aos linfócitos T citolíticos ou às células NK do hospedeiro. Embora a perda de células T $CD4^+$ infectadas contribua para a depleção de CD4, há depleção acentuada de células T $CD4^+$ mesmo que, em um dado momento durante a infecção crônica, somente 1% ou menos dessas células estejam produtivamente infectadas. No entanto, estudos recentes sugerem que as células T $CD4^+$ não produtivamente infectadas também estão suscetíveis a morte celular através de uma resposta pró-apoptótica e pró-inflamatória do hospedeiro. Dessa forma, atualmente acredita-se que a morte de células T $CD4^+$ não produtivamente infectadas e a ativação imune crônica levando à morte das células T $CD4^+$ não infectadas sejam os mecanismos principais para a depleção de CD4.[4,5] O suporte para essa ideia vem de estudos do vírus da imunodeficiência de símios, intimamente relacionado com o HIV, que se replica em hospedeiros símios naturais sem causar a ativação imune ou depleção de CD4. Além da perda quantitativa de células T $CD4^+$ na infecção pelo HIV-1, observa-se uma distorção acentuada do repertório de células T CD4, e há uma diminuição da resposta qualitativa de memória a antígenos de *recall* muito antes de a contagem de células T $CD4^+$ cair para 200 células/μL. A ativação crônica e a alta taxa de renovação dessas células finalmente resultam na progressiva diminuição da contagem de CD4, característica da infecção pelo HIV-1.

Há evidências de exaustão imune tanto das células T $CD4^+$ quanto das $CD8^+$, e há um declínio nas respostas qualitativas características das células T $CD8^+$ para outros vírus crônicos, tais como o citomegalovírus e o vírus Epstein-Barr. Isso pode ser resultado da anergia ou da depleção de células T $CD4^+$ que são necessárias para manter as respostas das células T $CD8^+$ funcionais.

Consequências clínicas da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

A imunodeficiência clínica é associada aos estágios tardios da infecção pelo HIV-1, quando a intensa depleção de células T $CD4^+$ já ocorreu. Entretanto, certo nível de imunodeficiência pode estar presente logo após a infecção devido às alterações qualitativas na resposta imune relacionada com a replicação viral continuada. Como resultado, os pacientes são mais suscetíveis a infecções como *Mycobacterium tuberculosis* antes que a contagem de CD4 atinja o limiar de 200 células/μL que define a AIDS. Os pacientes também são muito mais suscetíveis a neoplasias malignas, tais como linfoma não Hodgkin, em qualquer contagem de células T $CD4^+$. Outras infecções oportunistas ocorrem em contagens de células T $CD4^+$ previsíveis. Infecções por *Pneumocystis jirovecii* ocorrem em contagens de CD4 inferiores a 200 células/μL, infecções por *Cryptococcus neoformans* e *Toxoplasma gondii* ocorrem em contagens de CD4 inferiores a 100 células/μL, e infecções por *Mycobacterium avium* e citomegalovírus ocorrem em contagens de CD4 abaixo de 50 células/μL. Enquanto essas infecções são uma consequência da diminuição da imunidade celular, há também um aumento acentuado em infecções pneumocócicas invasivas em pacientes infectados pelo HIV-1, possivelmente devido a defeitos na imunidade humoral.

Resposta à Terapia Antirretroviral

O tratamento com determinadas combinações de fármacos antirretrovirais, conhecido como terapia antirretroviral altamente ativa (HAART, do inglês, *highly active antiretroviral therapy*), suprime a replicação viral para níveis abaixo dos limites de detecção dos ensaios comerciais disponíveis atualmente (50 cópias de RNA HIV-1 por mililitro de plasma). Evidências atuais sugerem que a HAART produza uma completa ou quase completa interrupção da replicação viral em pacientes aderentes, mas quantidades vestigiais de viremia persistem devido aos reservatórios virais, incluindo o reservatório latente em células T $CD4^+$ em repouso. Essa supressão da replicação viral é geralmente acompanhada por um aumento substancial na contagem de células T $CD4^+$. O aumento na contagem de células T $CD4^+$ ocorre principalmente como consequência de migração dessas células dos linfonodos (onde 98% de todas as células T CD4 residem) para o sangue periférico conforme diminui a inflamação no tecido linfoide. Subsequentemente, há um aumento na produção de células T $CD4^+$ da memória na maioria dos indivíduos. A produção de células T *naive* às vezes também é vista em níveis mais baixos. Estudos clínicos mostraram que os pacientes que apresentam reconstituição imune significativa[6] podem interromper a terapia profilática para infecções oportunistas com segurança. Entretanto, não está claro se os pacientes que mantêm a carga viral indetectável enquanto recebem HAART, e que ainda não alcançaram significativa reconstituição imune de células T

CD4, ainda estão em risco para infecções oportunistas. Dois grandes estudos mostraram que, embora o uso de IL-2 em conjunto com HAART cause um aumento significativo na contagem de células T $CD4^+$ nesses pacientes, o aumento da reconstituição imune não está associado a qualquer benefício clínico.

Assim como é visto um declínio na resposta funcional de células T $CD4^+$ logo após a infecção primária, há uma melhora qualitativa nos testes funcionais de células T $CD4^+$logo após o início da HAART. Em alguns casos, há uma resposta imune exagerada a infecções oportunistas, levando à síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI; Cap. 395), particularmente quando o controle da replicação viral após o início da HAART é rápido. A SIRI geralmente se apresenta como uma piora paradoxal da evolução da doença poucas semanas após o início da HAART e pode ocorrer antes mesmo de alterações significativas na contagem absoluta de células T $CD4^+$. A SIRI tem sido relatada para praticamente todas as infecções oportunistas, e, em alguns casos, pode ocorrer em resposta a infecções não reconhecidas previamente. Não houve ensaios clínicos para o tratamento dessa condição, mas anti-inflamatórios não esteroides e corticosteroides têm sido utilizados rotineiramente com graus variáveis de sucesso (Cap. 395).

Referências Gerais

1. Moir S, Fauci AS. Insights into B cells and HIV-specific B-cell responses in HIV-infected individuals. *Immunol Rev*. 2013;254:207–224.
2. Hersperger AR, Migueles SA, Betts MR, et al. Qualitative features of the HIV-specific CD8+ T-cell response associated with immunologic control. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011;6:169–173.
3. Paiardini M, Müller-Trutwin M. HIV-associated chronic immune activation. *Immunol Rev*. 2013;254:78–101.
4. Doitsh G, Galloway NL, Geng X, et al. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection. *Nature*. 2014;505:509–514.
5. Monroe KM, Yang Z, Johnson JR, et al. DNA sensor is required for death of lymphoid CD4 T cells abortively infected with HIV. *Science*. 2014;343:428–432.
6. Martin-Blondel G, Mars LT, Liblau RS. Pathogenesis of the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25:312–320.

Biologia dos vírus da imunodeficiência humana

Frank Maldarelli

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) causa deficiência imune progressiva e morte por infecções oportunistas ou doenças neoplásicas. Mais de 34 milhões de indivíduos em todo o mundo estão atualmente infectados por HIV e mais de 30 milhões morreram desde o reconhecimento da doença em 1981. Melhorias no diagnóstico, prevenção e tratamento reduziram a morbidade e a mortalidade do HIV, mas a epidemia permanece substancial; em 2012, ocorreram 2,3 milhões de novas infecções por HIV e 1,6 milhão de pessoas morreram por HIV e síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).[1] Melhorias no cuidado ao HIV cresceram a partir do entendimento da descoberta, caracterização e elucidação da replicação do HIV. Pesquisas contínuas levaram a descobertas dos processos celulares, mecanismos da patogênese e novos conceitos da imunidade antiviral do hospedeiro. Aqui fazemos um resumo dos conceitos básicos da biologia do HIV. Nossa compreensão sobre o HIV continua incompleta e mantêm-se os esforços para melhorar os testes, caracterizar a replicação e patogênese virais, identificar novos alvos antivirais e desenvolver estratégias inovadoras pra erradicar a infecção por HIV.

Classificação e origem

O HIV faz parte do gênero lentivírus da subfamília Orthoretrovirinae dos Retroviridae; todos os retrovírus são definidos pela presença de uma enzima específica, a transcriptase reversa, que catalisa a síntese de DNA a partir de um gabarito de RNA, o evento central e único na replicação dos retrovírus que permite a integração do DNA viral ao genoma do hospedeiro. A Retroviridae é uma família grande de vírus que infectam diversos hospedeiros vertebrados, principalmente mamíferos e pássaros e, em menor grau, répteis e peixes. Os retrovírus são responsáveis por um espectro de doenças, incluindo imunodeficiências e doenças neoplásicas, neurológicas, hematológicas, encefálicas e inflamatórias. Os membros do gênero lentivírus causam doenças crônicas, recorrentes ou progressivas, incluindo imunodeficiências em várias espécies de mamíferos.

A origem das variantes do HIV que atualmente circulam nos humanos foi rastreada analisando-se sequências de ácido nucleico do HIV e vírus intimamente relacionados em primatas; essas análises indicam fortemente que o HIV emergiu de transmissões zoonóticas de primatas a humanos durante o período de 1890 a 1930 na África Central e no oeste da África.[2] A transmissão zoonótica requer contato íntimo de sangue e secreções corporais; arranhaduras, mordidas e carnificina dos animais infectados capturados proporcionam mecanismos imediatos para a transmissão. Tais oportunidades para a transmissão zoonótica provavelmente ocorreram durante milhares de anos, e as razões pelas quais uma disseminação epidêmica não ocorreu até recentemente não são conhecidas. Diversos fatores podem ter contribuído para uma disseminação epidêmica durante o final do século XIX e no século XX, incluindo profundos aumentos na densidade da população humana, destruição de *habitat* forçando maior contato entre humanos e outros primatas, desnutrição contribuindo para imunodeficência subjacente, mudanças populacionais devido a revoltas políticas, e o desenvolvimento de infraestrutura, como estradas, facilitando viagens humanas por longas distâncias.

A etiologia viral da AIDS foi identificada pela primeira vez após investigação intensa dos pacientes identificados com AIDS. Culturas celulares inoculadas com plasma ou coculturadas com linfócitos de indivíduos com AIDS resultaram em um pronunciado efeito citopático; materiais sem células transmitiram a infecção a culturas frescas não infectadas e reproduziram a citopatologia; as culturas continham tanto atividade enzimática da transcriptase reversa quanto virions com morfologia característica de lentivírus. O vírus foi inicialmente chamado de HTLV-III devido à sua aparente relação com os outros retrovírus humanos HTLV-I e II; estudos subsequentes demonstraram que o vírus responsável pela AIDS era apenas relacionado de longe ao HTLV e o novo vírus foi renomeado HIV. Foram construídos clones moleculares que reproduziam a citopatologia celular. O plasma de indivíduos infectados continha bastantes anticorpos contra o vírus, permitindo o desenvolvimento de um novo e robusto ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) e ensaios de detecção *Western blot*, úteis para o diagnóstico de pacientes, vigilância epidemiológica e proteção dos produtos de sangue.

Seguindo-se ao desenvolvimento das primeiras ferramentas para o diagnóstico laboratorial da infecção por HIV, análise adicional identificou indivíduos com AIDS sintomática, mas que não tinham respostas sorológicas características do HIV, levando à identificação de um segundo vírus distinto de imunodeficiência, denominado HIV-2. O HIV-2 tinha uma

distribuição amplamente restrita no oeste da África e em países com laços íntimos econômicos, políticos ou culturais a oeste da África.

Análises genéticas subsequentes e amostragens de espécies primatas não humanas lançaram uma nova luz nas fontes da epidemia de HIV. O HIV-1 pode ser classificado usando-se análise de sequência de ácido nucleico em quatro grupos distintos: um grande grupo de vírus encontrados em todo o mundo (M, do inglês, *main*), um grupo relativamente pequeno de vírus na África central (O, para *other*) e dois pequenos grupos em indivíduos de origem no oeste da África, correspondendo a somente menos de 20 infecções no total, denominados N (não M, não O) e P. Reconstruções filogenéticas demonstram linhagens distintas para os grupos de HIV-1, indicando que cada um é o resultado de um evento zoonótico distinto (Fig. 386-1), que no caso do HIV-1 M, disseminou-se por todo o mundo. Os vírus M estão intimamente relacionados com um vírus semelhante, o vírus da imunodeficiência símia, presente em espécies de chimpanzés (denominado vírus SIV_{cpz} da imunodeficiência símia, cpz para indicar o reservatório animal específico). O grupo O é mais proximamente relacionado ao SIV presente em gorilas e em chimpanzés. Em contraste, o HIV-2 é altamente relacionado ao SIV_{smm}, um lentivírus comumente presente nos mangabei-cinzentos, com um alcance geográfico que inclui as partes oeste e central da África, onde o HIV-2 foi identificado.

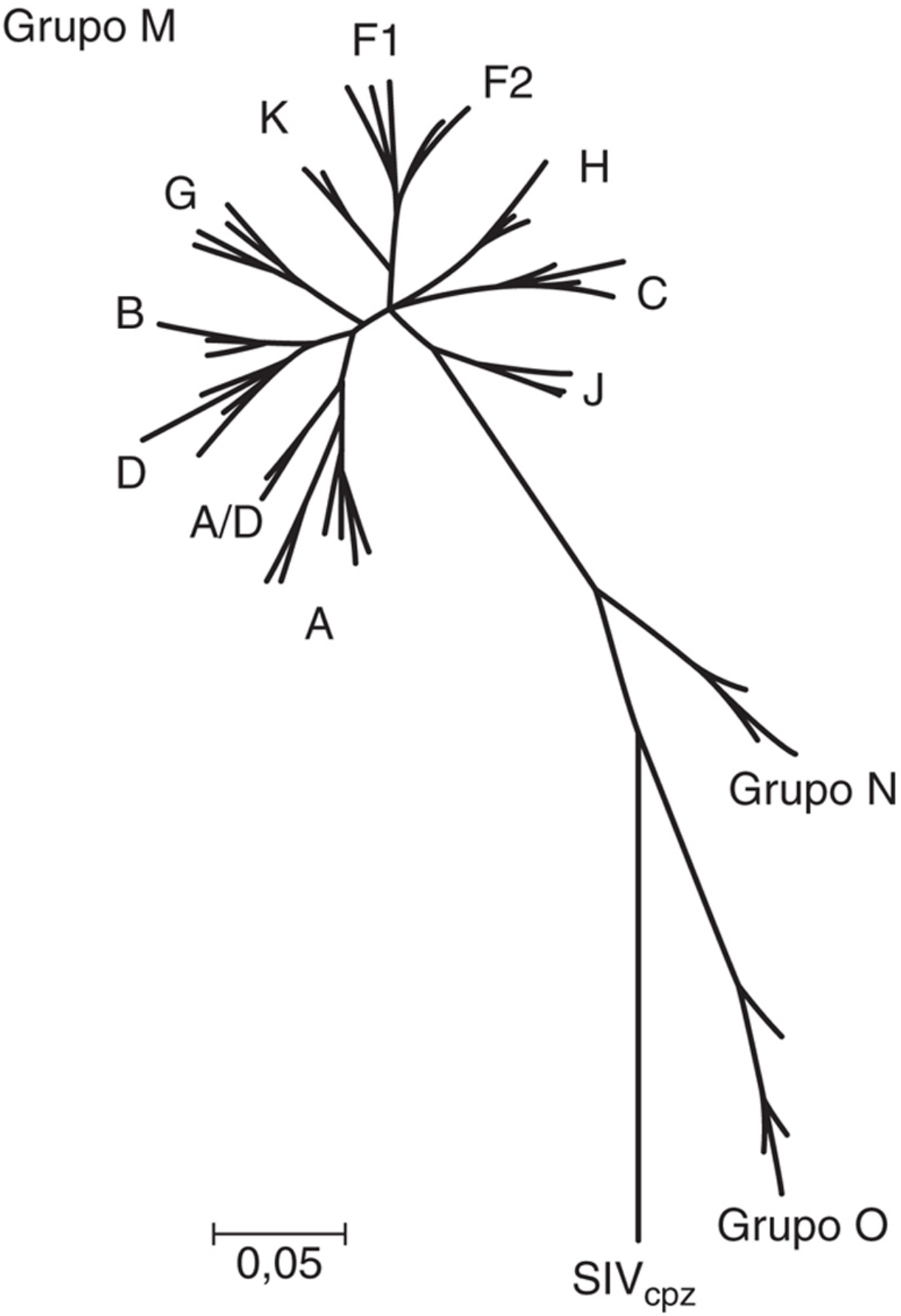

FIGURA 386-1 Relações filogenéticas dos grupos e subtipos de HIV-1.
Sequências de referência de HIV RT foram alinhadas em árvores filogenéticas de probabilidade máxima construídas e baseadas no antepassado distante, a sequência SIV de chimpanzés (SIV_{cpz}). Os vírus do Grupo M irradiam-se na forma de uma estrela, consistente com um antepassado comum. Um exemplo de sequências recombinantes (A/D) contendo porções de subtipos parentais A e D é identificado como intermediário entre os subtipos parentais. Os Grupos O e N são distantemente relacionados ao grupo M e provavelmente representam eventos zoonóticos independentes. Marcador = distância genética representando diferença percentual. HIV Sequence Database, http://www.hiv.lanl.gov/.

Os vírus do grupo M representam a grande maioria das infecções nos humanos e são bastante diversos, com pelo menos nove subtipos, denominados A a D, F a H, J e K. Análises das relações das sequências dos ácidos nucleicos revelam uma filogenia em "estrela" (Fig. 386-1), indicando que, em geral, todas as variantes atuais emergiram de um ancestral em comum. Estudos das primeiras sequências virais identificadas revelaram que é provável que o HIV tenha passado por diversificação logo após a transmissão a partir dos reservatórios animais. Pode ocorrer recombinação entre esses subtipos (Fig. 386-1, *A*/*D*; e ver adiante), produzindo novos vírus recombinantes que são classificados como formas circulantes recombinantes. Infecções duplas por HIV-1/HIV-2 também são possíveis nas regiões geográficas onde esses vírus circulam em conjunto, normalmente do oeste da África.

Assim que a AIDS emergiu, o HIV se disseminou rapidamente através do mundo; enquanto a África manteve um grupo altamente diverso de vírus, os efeitos de fundador resultaram na disseminação de um ou de um número limitado de subtipos de vírus em países fora da África. A epidemia nos Estados Unidos começou com o vírus do subtipo B; apesar de inicialmente ter sido atribuída a relatos de casos isolados de indivíduos, análises cuidadosas e exaustivas rastrearam a epidemia de HIV a partir da África para os Estados Unidos através do Haiti. De modo importante, métodos laboratoriais atuais para detectar HIV identificam *todas* as variantes de HIV-1 e HIV-2. Em indivíduos de origem geográfica relevante, especialmente do oeste da África, é de suma importância caracterizar precisamente a infecção para direcionar a terapia de forma apropriada; o HIV-2 e o grupo O de HIV-1 são naturalmente resistentes aos inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa e aos inibidores de fusão.[3] Como são possíveis infecções duplas HIV-1/HIV-2, é imperativo que todos os indivíduos de áreas endêmicas para esses dois vírus (especialmente do oeste da África) sejam testados para *ambos*, HIV-1 e HIV-2.

Estrutura e biologia molecular

Estrutura e Organização do Genoma

Como todos os retrovírus, o HIV replica através de um intermediário do DNA. O virion contém duas cópias de RNA *sense* de cadeia simples (+) (conhecido como RNA viral) e as células estavelmente infectadas contêm DNA viral de cadeia dupla integrado ao genoma do hospedeiro (conhecido como pró-vírus). Como demonstrado na Figura 386-4 e E-Figura 386-1, o RNA viral e o pró-vírus possuem organização genômica distinta nas regiões 3′ e 5′ não traduzidas. As regiões não traduzidas em cada extremidade do genoma contêm uma repetição terminal curta, assim como sequências únicas nas regiões 5′ (U5) e 3′ (U3) que são duplicadas durante a replicação, gerando uma sequência duplicada mais longa chamada *repetição terminal longa* em cada extremidade do pró-vírus.

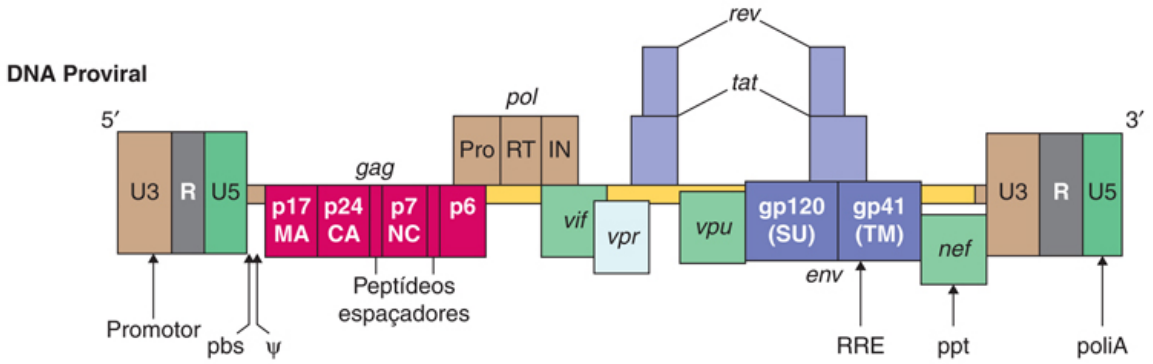

Gene do HIV	Função	Parceiro de ligação no hospedeiro	Inibidor aprovado pelo FDA
gag **("antígeno de grupo")**			
p17 MA matriz	**Ligação às membranas celulares**	**Membrana do hospedeiro**	
p24 CA capsídeo	**Estrutura do virion**	**TRIM5-alfa**	
pol ("polimerase")			
Protease	Processa a poliproteína gag/pol		Sim
RT	Transcrição reversa do RNA viral		Sim
RT-RNase H	Degrada RNA a partir de RNA:DNA híbrido		
Integrase	Integração linear do DNA do HIV ao genoma do hospedeiro		Sim
vpr ("proteína viral R")	Incerto		
vif ("fator de infectividade viral")	Evasão da resposta imune inata	Família APOBEC de proteínas	
tat ("transativador de transcrição")	Regulação da transcrição	Fatores de transcrição	
rev ("regulador da expressão de proteínas virais")	Processamento do RNA pós-transcrição	CRM-1	
vpu ("proteína viral U")	Evasão da imunidade adaptativa, facilita tráfego de Env	CD4	
	Evasão da imunidade inata e adaptativa	Teterina	
env **("envelope")**			
gp120	**Ligação do HIV**	**CD4, correptor**	**Sim**
gp41	**Fusão do HIV**		**Sim**
nef ("fator de regulação negativa")	Evasão da imunidade adaptativa	MHC1	
	Evasão da imunidade adaptativa	CD4	

E-FIGURA 386-1 Organização e função do genoma do HIV.
Representação do DNA proviral com repetição terminal longa (LTR) completa. Os genes do HIV estão em letras minúsculas *em itálico*. Produtos dos genes estão em maiúsculas. Os genes (não desenhados em escala) são codificados por cores e a função do produto gênico correspondente está resumida. Os componentes do hospedeiro que interagem com o produto gênico são observados, e os produtos gênicos para os quais existem fármacos terapêuticos aprovados pelo Food and Drug Administration são indicados.

O HIV codifica nove genes cujos produtos são necessários para funções de neutralização estrutural, enzimática, regulatória e da imunidade inata (E-Fig. 386-1). Por convenção, os genes do HIV são escritos em itálico (*gag*, *pol* etc.) com nomes que refletem amplamente a sua função, localização no virion ou vestígio histórico de classificação viral prévia (p. ex., *gag*, "grupo antigênico"). Genes adicionais que funcionam na regulação ou replicação (*tat*, *rev*, *vpr*) ou no bloqueio das respostas imunes ao HIV (*vif*, *vpu*, *nef*) foram caracterizados; todos são críticos para a infecção por HIV *in vivo*.

Estrutura do Virion

O virion do HIV contém produtos genéticos virais e componentes celulares essenciais para transmitir infecção e estabelecer o estado pró-viral. Os virions do HIV são partículas quase esféricas com diâmetro entre 80 a 120 nm e são compostos de um núcleo viral envelopado por uma membrana lipídica (Fig. 386-2).

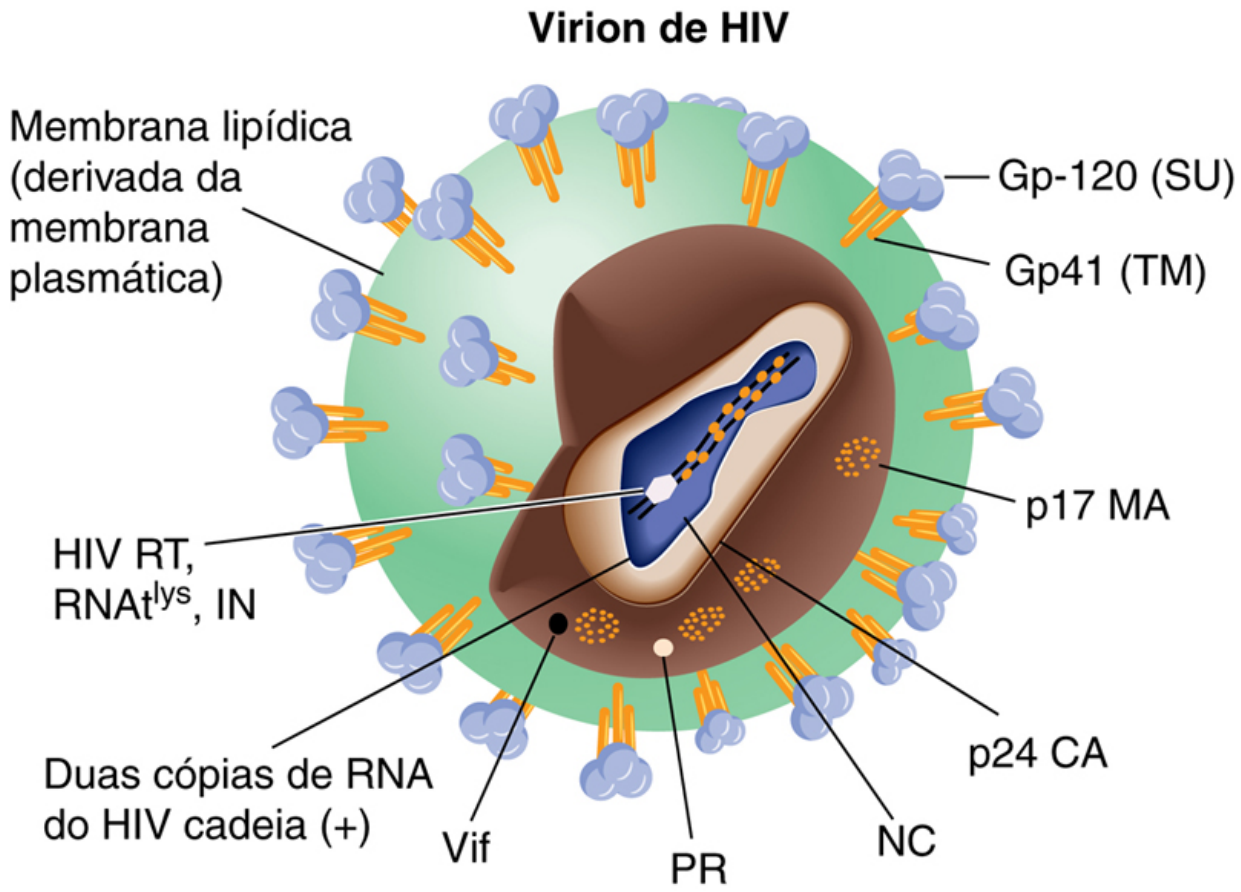

FIGURA 386-2 O virion do HIV.
O HIV é um vírus envelopado consistindo em duas cópias *sense* (+) do RNA viral, enzimas necessárias para a replicação contidas em um núcleo viral envelopado numa membrana derivada por brotamento a partir da célula infectada.

O núcleo de um virion maduro é uma estrutura em forma de cone,[4] composto pelo capsídeo p24 do HIV (CA), o qual encapsula os componentes necessários para a replicação: duas cópias de moldes de RNA genômico do HIV complexado com o nucleocapsídeo p6 do HIV (NC); *primer* de RNAt^{lys}; enzimas transcriptase reversa, protease e integrase do HIV e Vif HIV. O envelope viral, que é derivado da membrana plasmática da célula do hospedeiro quando o HIV passa pelo brotamento, contém as proteínas virais Gp120 (SU) e Gp41 (TM), assim como uma proteína estrutural da matriz, MA.

Ciclo Replicativo

Eventos Iniciais na Replicação

Ligamento e Fusão

A replicação do vírus é iniciada pelo contato direto dos virions ou células infectadas com células suscetíveis do hospedeiro (Fig. 386-3). Infecção produtiva requer interações essenciais e específicas mediadas pelos complexos triméricos da glicoproteína de superfície Env, consistindo em HIV sp120 SU ligado de forma não covalente à HIV gp41 TM.[5] A fase de ligação é mediada exclusivamente pela SU, que recruta duas proteínas diferentes, de superfície celular, para a ligação, um receptor e um correceptor (Fig. 386-3). O HIV inicialmente se liga ao CD4, resultando em alteração da conformação de Env, o que facilita a ligação ao correceptor. Normalmente, as proteínas SU usam tanto o receptor de quimiocina humana 5 (CCR5) quanto o receptor de quimiocina humana 4 (CXCR4) para infectar as células T CD4$^+$, mas os vírus com tropismo duplo CCR5/CXCR4 também circulam. Apesar de a infecção viral poder ser propagada pelo CCR5 ou pelo CXXCR4 como correceptor, a infecção inicial provavelmente requer um vírus de tropismo para CCR5. As populações humanas têm uma massa significativa de indivíduos que codificam um gene CCR5 mutante, que não sintetizam CCR5 funcional. A infecção por HIV é extremamente rara em indivíduos HIV homozigotos para a mutação de CCR5, sugerindo que a gênese da infecção virtualmente sempre requer interações com o CCR5. A inibição de interações do correceptor SU tem sido obtida

farmacologicamente e o inibidor de correceptor maraviroc, aprovado pelo U.S. Food and Drug Administration, tem atividade potente contra o HIV.[6]

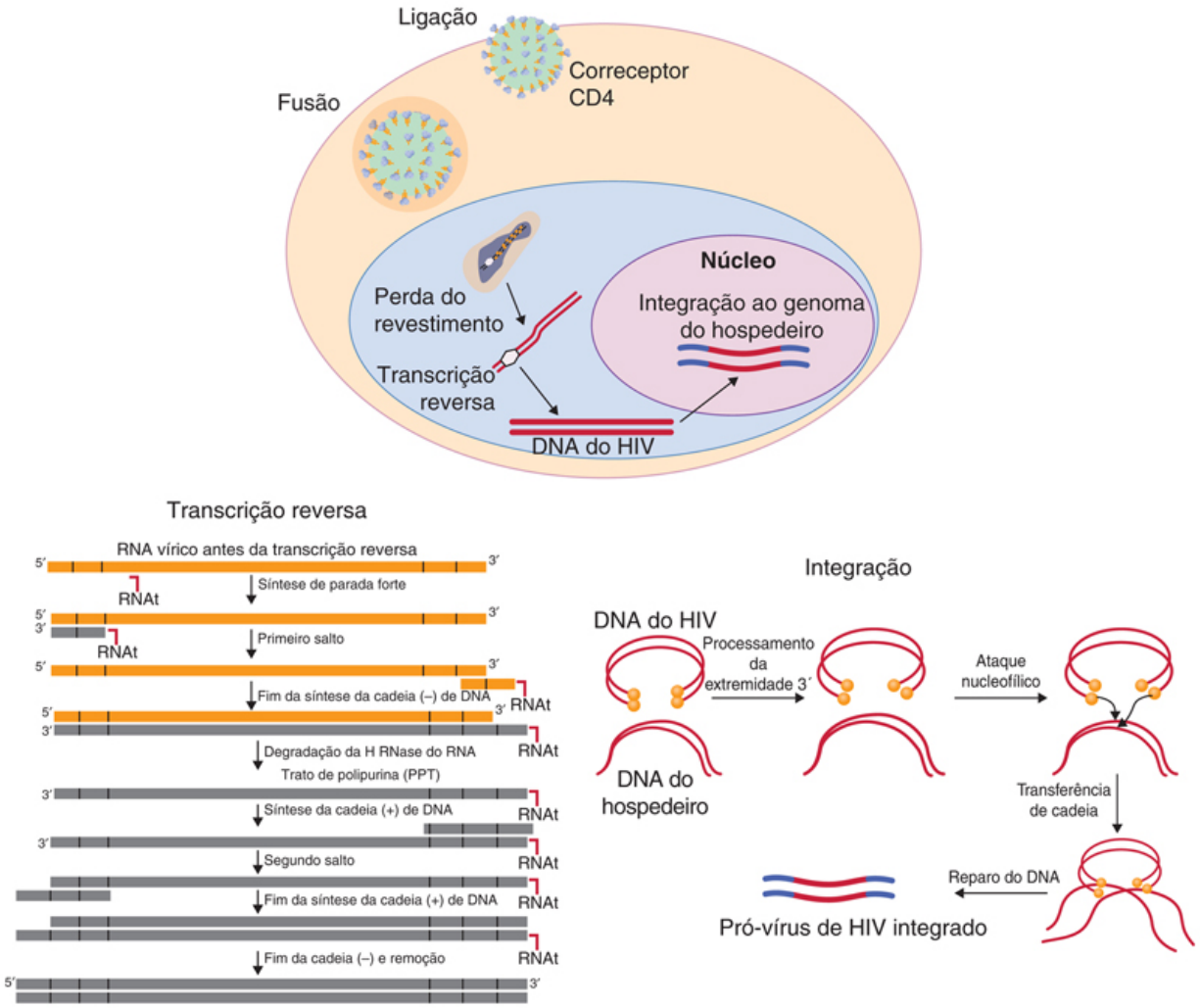

FIGURA 386-3 Eventos iniciais na replicação do HIV incluem ligação, fusão, perda do revestimento, transcrição reversa e integração ao genoma do hospedeiro. São mostrados detalhes da transcrição reversa e integração do HIV.

O engajamento tanto do receptor quanto do correceptor resulta em alteração da conformação da Gp41, a qual reorganiza sua estrutura e proporciona energia suficientepara direcionar a fusão de membrana. A fusão de membrana mediada pela TM pode ser inibida usando inibidores peptídicos específicos que se ligam à Gp41; um desses inibidores peptídicos de fusão, enfuvirtida, é usado na prática clínica.

Perda do Revestimento

Após a entrada nas células CD4, os núcleos de HIV passam pela perda do revestimento (Fig. 386-3) para liberar o ácido nucleico do víiion dentro do citoplasma. A perda do revestimento representa um ponto de verificação importante para a atividade antiviral inata que pode restringir fortemente a infecciosidade.[7,8] Uma proteína do hospedeiro induzível pelo interferon, TRIM5-alfa, pode bloquear a perda do revestimento de vários vírus através de interações com o núcleo viral; infelizmente a TRIM5-alfa não pode restringir o HIV-1 nem o HIV-2. A TRIM5-alfa está sob seleção genética importante, com uma das taxas de seleção positiva mais rápidas do que qualquer gene humano. Estudos sugerem que a versão atual da TRIM5-alfa presente nas populações humanas pode ter sido selecionada durante uma epidemia prévia para proteger contra uma infecção retroviral antiga. Nesse modelo, resumido simplesmente como "generais estão sempre lutando a última guerra, especialmente se eles a venceram", a TRIM5-alfa atual foi selecionada no passado para prevenir uma infecção retroviral. Infelizmente, a TRIM5-alfa atual não é capaz de restringir o HIV, e a perda do revestimento ocorre sem limitações nas células humanas.

Transcrição Reversa: Replicação do Genoma Viral

Após a perda do revestimento, o HIV possui novo acesso aos nucleosídeos trifosfatos, permitindo que a transcrição reversa ocorra no citoplasma (ver Fig. 386-3).[9] A cadeia (+) das cadeias-molde do RNA do HIV são complexadas com a transcriptase reversa e um $RNAt^{lys}$ específico que funciona como um *primer* localizado em um local de ligação específico para

o *primer* (E-Fig. 386-1) próximo da extremidade 5′ do molde de RNA e RNA do HIV. A transcrição reversa é um processo em várias etapas (Fig. 386-3) que primeiramente sintetiza uma cópia de DNA do genoma de RNA e depois separa o RNA do híbrido RNA-DNA usando uma função H RNase da transcriptase reversa; a remoção do RNA é incompleta e o RNA residual em uma região conhecida como trato polipurina (Fig. 386-3) serve posteriormente para fornecer a próxima rodada da síntese de DNA. Durante a transcrição reversa, ocorrem vários eventos de transferência de fita, permitindo oportunidades para recombinação frequente. A transcriptase reversa é altamente propensa a erros, com somente uma função de edição rudimentar. Como resultado, a transcrição reversa completa origina pelo menos uma mutação por virion sintetizado por ciclo de replicação. O ciclo de replicação para o HIV, estimado em 1 a 2 dias, é relativamente curto e o tamanho da população em replicação é considerável. A combinação de síntese rápida e com inclinação para o erro numa grande população de replicação resulta em uma população geneticamente diversa que pode responder rapidamente à pressão seletiva imune ou por fármacos. Dessa forma, a replicação rápida propensa a erro, combinada com a recombinação, representa um importante determinante patogênico do HIV.

A transcrição reversa foi o primeiro alvo da terapia antirretroviral, e vários inibidores diretos e alostéricos da transcrição reversa foram desenvolvidos. Todos os inibidores da transcrição reversa inibem a síntese de DNA dependente do RNA ou a síntese de DNA dependente do DNA. Os inibidores nucleosídeos e nucleotídeos da transcriptase reversa são análogos didesoxi dos desoxinucleotídeos que são incorporados enquanto o molde é copiado e agem como terminadores de cadeia, bloqueando síntese adicional de ácido nucleico. Inibidores não nucleosídeos da transcrição reversa ligam-se à transcriptase reversa em um domínio hidrofóbico proximal ao sítio ativo, deformando a estrutura da enzima e interrompendo a síntese de ácido nucleico.

Transporte e Integração Nucleares

O DNA de HIV recém-sintetizado se transfere para o núcleo para integração no genoma do hospedeiro. Um complexo da proteína integrase do HIV, DNA do HIV recém-sintetizado e proteínas associadas foi denominado de *intassomo*. Estudos estruturais revelaram um tetrâmero de moléculas de integrase ligadas às extremidades do DNA retroviral, trazendo as extremidades do DNA para muito perto, prontas para integração ao genoma num processo de várias etapas (Fig. 386-3). A integração é um alvo altamente bem--sucedido para a terapia antirretroviral, e os inibidores que bloqueiam a transferência da cadeia de DNA do HIV para o genoma do hospedeiro estão atualmente na prática clínica.

Evasão Prematura da Imunidade Intracelular: Vif e Vpu

A infecção por HIV desencadeia um conjunto complexo de respostas imunes e vários fatores virais funcionam para contra-atacar a imunidade inata e adaptativa. Como descrito anteriormente, o HIV é capaz de infectar células humanas, uma vez que um mecanismo de restrição de outra forma efetivo que bloqueie a perda do revestimento viral pela TRIM5-alfa não é capaz de detectar o vírus que chega. A infecção resulta na ativação de dois genes adicionais induzidos pelo interferon, a família ABOBEC de enzimas editoras do ácido nucleico e BST-2 (teterina). O HIV, por sua vez, codifica funções específicas para contra-atacar esses mecanismos antivirais.

A família de proteínas APOBEC induzida pelo interferon (enzima editora de RNAm apolipoproteína B, catalítica semelhante a polipetídeo) são enzimas editoras de ácido nucleico capazes de catalisar a remoção de grupos aminos da porção citocina da citidina; durante a cópia, essas citidinas desaminadas formam pares de base com a adenosina, mas não com a guanina, e o resultado líquido é a introdução de múltiplas mutações G-a-A, resultando em hipermutação e inativação viral completa. A APOBEC pode, na ausência de fatores virais, ser incorporada em novos virions. Como resultado, durante a próxima rodada de infecção, após a entrada do HIV numa nova célula do hospedeiro, a APOBEC avança para hipermutar o genoma recém-transcrito reverso. Para bloquear a inativação do HIV mediada pela APOBEC, um produto do gene viral, Vif (E-Fig. 386-1), se liga diretamente às proteínas APOBEC, redirecionando-as à degradação pelas vias de ubiquitinação. O redirecionamento de APOBEC para eliminação em vez de incorporação pelo virion neutraliza de forma eficaz uma resposta imune potente.

Um segundo produto de indução de interferon é o antígeno de estroma da medula óssea 2 (BST-2), CD317, ou teterina. O BST-2 é ancorado à membrana plasmática em ambos os terminais, amino e carboxi, e é enriquecido no brotamento do virion. A teterina pode bloquear diretamente o processo de brotamento; novos virions em brotamento podem conter uma extremidade da molécula de teterina na membrana vírica, enquanto a outra extremidade da teterina permanece na membrana celular, bloqueando assim a liberação vírica de modo efetivo. Para neutralizar esse mecanismo do hospedeiro, a proteína codificada do HIV Vpu bloqueia efetivamente a teterina através de vários mecanismos, incluindo ligação direta e redirecionamento da proteína para degradação intercelular.

Etapas Tardias na Replicação

Transcrição e Tradução: Explorando os Processos Celulares para Balancear a Produção de Produtos Genéticos Virais

Uma vez que o estado pró-viral esteja estabelecido, o HIV produz RNA viral e proteínas usando fatores virais em concerto com mecanismos celulares de transcrição e tradução. Logo, o HIV replica não por desintegrar funções celulares, mas por empregar interações específicas entre os fatores do hospedeiro, o que garante uma abundância balanceada de produtos do gene viral.

Transcrição

O pró-vírus integrado é expresso no contexto da cromatina do hospedeiro. A porção U3 de repetição do terminal longo do HIV contém sítios de ligação para fatores de transcrição comuns em linhagens de linfócitos e macrófagos-monócitos, incluindo sítios de ligação da proteína ativadora 1 (AP-1), proteína de especificidade 1 (SP-1), fator nuclear kappa B (NF-κB) e fator nuclear de células T ativadas (NFAT). A presença do fator de transcrição viral transativador da transcrição (Tat)[10,11] estimula de forma acentuada a transcrição através da ligação a um potenciador específico de RNA, conhecido como região de transativação (TAR), e recrutando fatores de transcrição adicionais (Fig. 386-4).

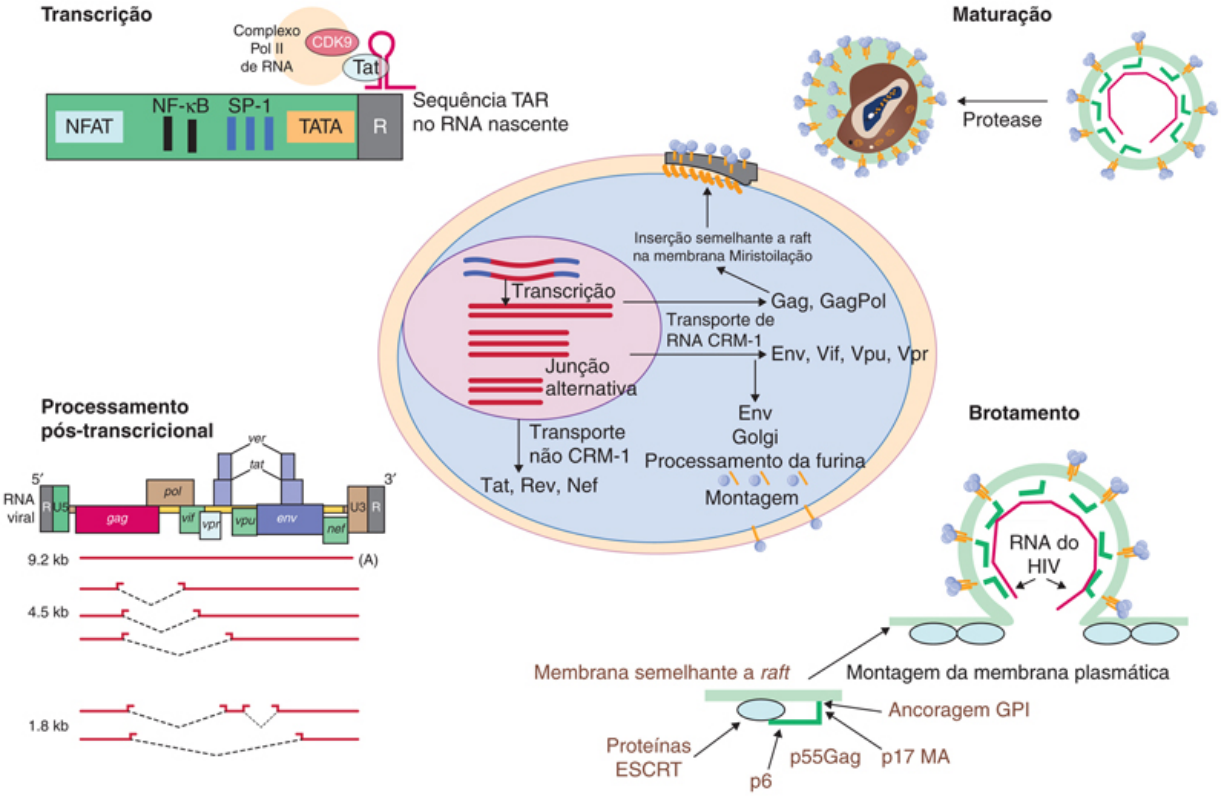

FIGURA 386-4 Eventos tardios na replicação do HIV.
Após o estabelecimento do pró-vírus, ocorre a transcrição, tradução de processamento pós-transcricional, montagem vírica, brotamento e maturação vírica por cooptação de processos celulares.

Processamento Pós-transcricional

Os retrovírus transcrevem todos os seus genes a partir de um único promotor. RNA de HIV de comprimento total é processado para a expressão de todos os nove produtos virais e encapsulado como genoma viral dentro dos virions. Para fornecer espécies de RNAm suficientes para expressar todas as proteínas do HIV, o processamento de RNA é amplamente regulado por *splicing* alternativo e transporte diferencial do RNA (Fig. 386-4).

O RNA de comprimento total consiste em um RNAm primário limitado de aproximadamente 9,2 kb que sofre *splicing* alternativo para produzir três classes amplas de espécies de RNA: RNA de 9,2 kb não juncionado, responsável pela tradução de *gag/pol*; várias espécies de RNA de 4,5 kb diferentes de junção única, responsáveis pela tradução de *vif*, *vpr* e v*pu/env*; e espécies de 1,8 kb de junções múltiplas, responsáveis por *tat*, *rev* e *nef*. RNAs de 1,8 kb de junções múltiplas são expressos constitutivamente, mas RNAms de HIV preservados e de junção única requerem transporte específico para fora do núcleo. O mecanismo de retenção no núcleo não está claro, mas a presença de sequências cis regulatórias presentes em *gag/pol* e *env* resultam em retenção nuclear. Para exportar RNAs de HIV preservados e de junção única, a proteína viral Rev se liga a uma região específica na porção *env* do RNA preservado e de junção única, conhecida como elemento responsivo Rev (RRE); o RRE é uma sequência de c.240 nt que se dobra numa estrutura específica à qual Rev se liga. O complexo Rev-RNA então engaja o aparato de transporte nuclear CRM-1 do hospedeiro, o qual transporta o RNA para fora do núcleo. O engajamento dos elementos adequados do hospedeiro resulta então em um equilíbrio de espécies de RNAm de 9,2, 4,5 e 1,8 kb.[12]

Tradução do RNAm

Todos os RNAs do HIV são traduzidos por ribossomos celulares tanto no retículo endoplasmático liso quanto granuloso. A abundância de várias proteínas do HIV é regulada por mecanismos de tradução e modificações pós-tradução mediados por mecanismos do hospedeiro que são cruciais para a função das proteínas virais.

O RNA do HIV de comprimento total serve como RNA para encapsidação para dentro do virion e para a síntese de Gag/Pol. Gag é sintetizada como um precursor de poliproteína de 55 kd em quantidades relativamente abundantes; a

proteína Gag é N-miristoilada, permitindo à proteína ligar-se a membranas celulares. Os produtos do gene *pol* são traduzidos através de mecanismos de deslocação de quadro de leitura.[13] A deslocação de quadro de leitura é relativamente ineficaz e a abundância relativa de produtos enzimáticos do gene *pol* é substancialmente menor do que das proteínas Gag, controlando de forma eficaz os níveis de enzimas e favorecendo uma abundância de proteínas estruturais.

As proteínas do HIV Vpu e Env são traduzidas a partir de um RNAm bicistrônico de 4,5 kb, permitindo a produção eficaz das proteínas Vpu e Env. Com o sequestro de CD4 pela Vpu através de interações diretas proteína-proteína nas membranas intracelulares (ver adiante), ela previne interações CD4-Env que paralisariam Env dentro da célula. Logo, a expressão coordenada de Vpu com Env assegura a expressão eficiente de Env. A Env é sintetizada como um precursor gp160 de Env SU e TM, cotraducionalmente inserida no lúmen das membranas do retículo endoplasmático rugoso e predominantemente glicosilada em vários sítios de N-glicosilação canônicos.

Espécies de mRNAm com junções múltiplas que codificam *tat*, *rev* e *nef* são traduzidas primeiramente após a infecção; Tat e Rev são transportados para o núcleo, onde eles ativam a transcrição e o transporte (ver anteriormente). Nef serve a uma série de funções citoplásmicas na evasão da imunidade do hospedeiro ao ligar MHC-1 e CD4, redirecionando-os para longe das membranas plasmáticas. Logo, em um momento inicial do ciclo infeccioso, moléculas imunes que ajudam a identificar e alcançar as células infectadas pelos vírus são negativamente reguladas da superfície celular das células infectadas, facilitando a replicação viral.

Transporte e Montagem dos Componentes Víricos: Uma Dança Elegante

As etapas tardias na replicação viral são complexas, mas a dissecção das etapas iniciais identificou várias interações críticas entre componentes do hospedeiro e dos virions que representam áreas ativas para o desenvolvimento de terapias úteis.

As proteínas víricas do HIV e as espécies de RNA víricas trafegam para a membrana plasmática, onde acontece a montagem do virion. Precursores nascentes da poliproteína de Gag e GagPol sofrem modificações cotraducionais que direcionam Gag para as membranas.[14] Gag possui propriedades de automontagem, mas a montagem correta inicial do núcleo do virion numa grade hexagonal inclui a incorporação do RNA do virion e fatores adicionais. O RNA do virion sofre dimerização principalmente através de interações diretas RNA-RNA que requerem sequências especializadas de RNA, conhecidas como sequências psi, na região 5′ do genoma, favorecendo a incorporação somente de espécies de RNA do HIV preservadas. O precursor poliproteína de Gag pode ligar-se diretamente ao RNA do HIV, fornecendo um mecanismo em potencial para transporte para a membrana celular. Gag também se acumula em microdomínios especializados de membrana enriquecidos com fosfolipídios saturados em esfingomielina e colesterol típico de *lipid rafts* e se liga a componentes dos complexos endossômicos de organização necessários para a via de transporte (ESCRT) (Fig. 386-4). A via ESCRT está normalmente envolvida na remodelação de membrana intracelular e eventos de cisão necessários para eventos como a biogênese de organelas, formação de lisossomos e citocinese; ao recrutar a ESCRT para locais de montagem do HIV na membrana plasmática, o HIV inicia uma via altamente especializada para executar o brotamento. Estudos elegantes de transmissão de HIV sugeriram que esses eventos também podem participar em transmissão célula-célula do HIV em "sinapses virológicas", áreas especializadas de contato célula-célula.

Durante o processo de brotamento, o HIV passa por vários eventos de maturação, incluindo o processamento proteolítico das proteínas precursoras de Gag e GagPol pela protease do HIV (Fig. 386-4). A protease está embebida como parte do precursor GagPol, se desliga do precursor e então procede para processar Gag e GagPol em proteínas componentes. O processamento é essencial para a infecciosidade vírica e os inibidores da protease são agentes altamente efetivos na terapia do HIV. Durante o processamento, a grade nuclear começa a dobrar-se ao introduzir pentâmeros de CA em pontos críticos da grade hexagonal, dobrando a estrutura efetivamente num cone semelhante a fulereno que encapsida o RNA-$RNAt^{lys}$ dimérico do HIV e enzimas do HIV. A clivagem proteolítica no sítio CA-SP1 é crucial; o desenvolvimento de inibidores de maturação que bloqueiam a clivagem por ligar-se a Gag em vez de inibir a protease representa um novo alvo antiviral.

A glicoproteína Env precursora do HIV é processada por uma protease celular semelhante a furina em produtos maduros, gp120 (SU) e gp41, que trafegam para as membranas plasmáticas através das membranas de Golgi e pós-Golgi. Devido ao fato de o receptor CD4 também ser processado através de mecanismos semelhantes, a ligação intracelular de Env-CD4 pode bloquear eficazmente o Env, impedindo que atinja a superfície celular. A proteína Vpu do HIV, que se liga diretamente e redireciona CD4 para degradação proteolítica, aumenta dessa forma a proporção de Env que alcança a superfície celular e os sítios de brotamento de HIV.

Resumo

Com o fim do ciclo infeccioso, o HIV produziu progênie para a próxima rodada de infecção, obstruiu respostas imunes adaptativas e inatas e estabeleceu um estado pró--viral na célula infectada. Apesar dos vários mecanismos de evasão imune, a maioria das células infectadas (>99,9%) morre dentro de 1 a 2 dias da infecção. Logo, o vírus possui um período incrivelmente curto para iniciar vias celulares importantes a fim de completar a replicação, enquanto as células estão sendo destruídas. Uma minoria de células sobrevive à infecção e persiste por períodos prolongados. Como consequência, a terapia antirretroviral atual, que tem como alvo as etapas ativas na replicação do HIV, não erradica a infecção por HIV. Os mecanismos de resistência continuam pouco compreendidos, mas provavelmente incluem mecanismos de transcrição e

imunológicos.[15] Pesquisa adicional será essencial para determinar os mecanismos de persistência e para identificar novas estratégias para curar a infecção por HIV.

Referências Gerais

1. HIV/AIDS Data and Statistics. 2014. http://www.who.int/hiv/data/en/. Accessed January 15, 2015.
2. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011;1:a006841.
3. Cortez KJ, Maldarelli F. Clinical management of HIV drug resistance. *Viruses*. 2011;3:347–378.
4. Sundquist WI, Krausslich HG. HIV-1 assembly, budding, and maturation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2:a006924.
5. Wilen CB, Tilton JC, Doms RW. HIV: cell binding and entry. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2:a006866.
6. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 2014 http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf; Accessed January 15, 2015.
7. Ambrose Z, Aiken C. HIV-1 uncoating: connection to nuclear entry and regulation by host proteins. *Virology*. 2014:454–455: 371-379.
8. Strebel K. HIV accessory proteins versus host restriction factors. *Curr Opin Virol*. 2013;3:692–699.
9. Hu WS, Hughes SH. HIV-1 reverse transcription. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2:a006882.
10. Van Lint C, Bouchat S, Marcello A. HIV-1 transcription and latency: an update. *Retrovirology*. 2013;10:67.
11. Karn J, Stoltzfus CM. Transcriptional and posttranscriptional regulation of HIV-1 gene expression. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2:a006916.
12. Leblanc J, Weil J, Beemon K. Posttranscriptional regulation of retroviral gene expression: primary RNA transcripts play three roles as pre-mRNA, mRNA, and genomic RNA. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2013;4:567–580.
13. Brakier-Gingras L, Charbonneau J, Butcher SE. Targeting frameshifting in the human immunodeficiency virus. *Expert Opin Ther Targets*. 2012;16:249–258.
14. Sundquist WI, Krausslich HG. HIV-1 assembly, budding, and maturation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2:a006924.
15. Bullen CK, Laird GM, Duran CM, et al. New ex vivo approaches distinguish effective and ineffective single agents for reversing HIV-1 latency in vivo. *Nat Med*. 2014;20:425–429.

Prevenção da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Carlos Del Rio

Myron S. Cohen

Mais de 30 anos se passaram desde o primeiro relato de um caso de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), e a pandemia se espalhou pelo mundo e infectou mais de 70.000.000 de pessoas, das quais aproximadamente 35.000.000 morreram em consequência da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Os esforços para prevenção do HIV têm sido "frontais e centrais" desde que o vírus foi descoberto como causa da AIDS, como resumido na Figura 387-1. Intervenções comportamentais concentradas nos indivíduos HIV-negativos provavelmente tiveram parte na diminuição dos níveis de incidência na população em alguns países, como reportado pelo *United Nations Program in HIV/AIDS* (UNAIDS) no seu relatório de 2012; no entanto, aproximadamente 2,7 milhões de novas infecções ainda ocorrem a cada ano e fizemos pouco progresso em reduzir a incidência de HIV nos grupos sob maior risco. Nos últimos anos, várias estratégias promissoras de prevenção demonstraram eficácia em ensaios clínicos e agora estão sendo implementadas,[1] levando o presidente Obama a olhar em direção a uma "geração livre de AIDS". Este capítulo proporcionará uma visão detalhada das abordagens de prevenção do HIV que são úteis ao médico praticante.

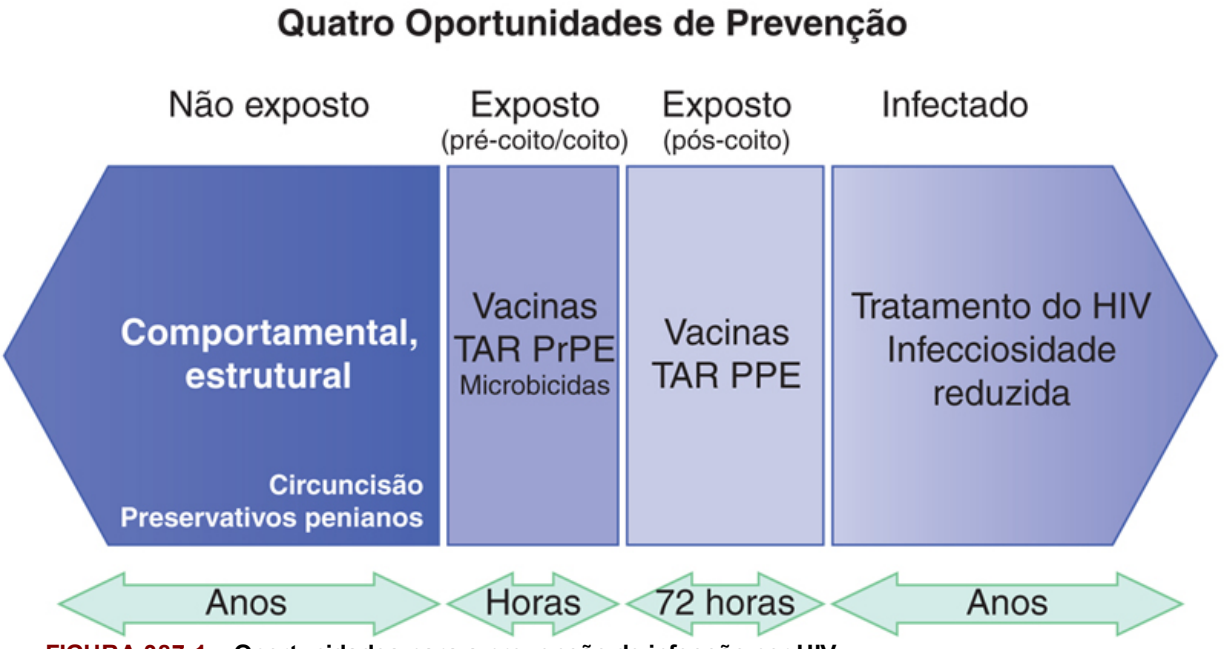

FIGURA 387-1 Oportunidades para a prevenção de infecção por HIV.
PPE = profilaxia pós-exposição; PrPE = profilaxia pré-exposição; TAR = terapia antirretroviral. (Modificada de Cohen MS. Recent developments in HIV prevention.*AIDS* 2008, Abstract TUPL0102.)

Modos de transmissão e prevenção

Transmissão Sexual

O principal modo de transmissão do HIV em todo o mundo é o contato sexual. No entanto, a distribuição geográfica de casos atribuídos à transmissão homossexual ou heterossexual varia de forma acentuada. Nos Estados Unidos, a maioria dos casos de HIV transmitidos sexualmente é observada em homens que fazem sexo com homens (HSH) e a transmissão heterossexual é responsável por um número menor de novas infecções, exceto em mulheres. No entanto, a transmissão heterossexual é o principal modo de transmissão em todo o mundo e continua sendo o principal modo de aquisição da doença na África. A transmissão sexual do HIV é relativamente ineficiente, mas fatores comportamentais e biológicos influenciam a probabilidade de transmissão de HIV num dado encontro sexual. Particularmente a coinfecção por doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) clássicas (em especial doenças genitais ulcerativas como o herpes simples) aumenta de modo considerável a infecciosidade e a suscetibilidade de um indivíduo. As DSTs aumentam a concentração de HIV nas secreções genitais, o que aumenta a probabilidade de transmissão.

O risco de aquisição de HIV por ato sexual foi estimado em 5 em 10.000 para relação sexual penetrativa desprotegida de pênis-vagina a 50 em 10.000 para relação sexual anal receptiva desprotegida. No entanto, o risco não é estável e varia dependendo do estágio da infecção e de outros cofatores de amplificação. O risco de transmissão de HIV é maior na infecção inicial por HIV e na infecção avançada por HIV (Fig. 387-2), demonstrando que a concentração viral nas secreções genitais é o preditor mais importante do risco para transmissão.

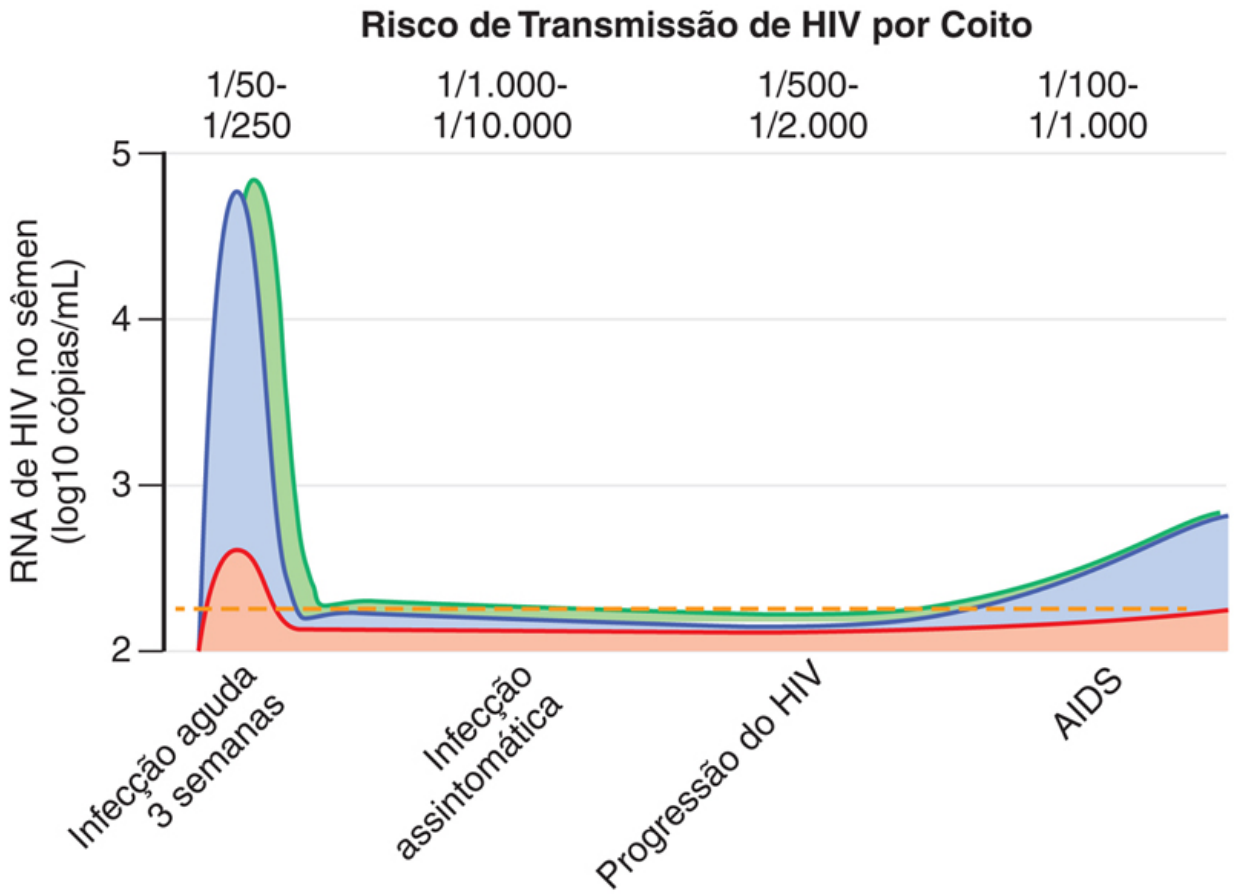

FIGURA 387-2 Predição da eficácia da transmissão do HIV de acordo com a carga de HIV no trato genital.
Probabilidade de transmissão homem-mulher de HIV por coito, como função do estágio da doença por HIV no caso-índice. Linha tracejada = um limiar potencial para a transmissão de HIV; laranja = efeito teórico de uma intervenção biológica planejada para reduzir a excreção viral; azul = distribuição esperada da carga viral no sêmen entre homens ao longo do tempo. (Modificada de Cohen MS, Pilcher CD. Amplified HIV transmission and new approaches to HIV prevention. *J Infect Dis.* 2005;191:1391-1393.)

Estratégias de Prevenção

As estratégias tradicionais de prevenção para a transmissão sexual de HIV têm se concentrado em encorajar a abstinência, reduzir comportamentos sexuais não seguros (especialmente coito anal desprotegido e relações simultâneas), encorajar o uso adequado de preservativo peniano e tratar as DSTs. Essas intervenções têm como foco primário os indivíduos HIV-negativos.

Em situações nas quais foi tomada a decisão de se envolver numa relação sexual e cujo estado de HIV do parceiro é positivo, desconhecido ou dúbio, práticas sexuais seguras ("sexo seguro") devem ser implementadas. O uso regular de preservativos penianos de látex mostrou-se efetivo na prevenção da transmissão de HIV tanto ao nível individual quanto populacional. O preservativo deve ser feito de látex e deve ser usado de modo adequado. Preservativos de pele natural não

devem ser usados porque não previnem a transmissão do HIV. Lubrificantes à base de petróleo aumentam a chance de ruptura dos preservativos de látex e devem ser evitados. Caso necessário, devem ser usados lubrificantes à base de água, como geleia K-Y.

A eficácia dos preservativos em prevenir a transmissão heterossexual de HIV foi estimada em 87%, mas pode ser tão baixa quanto 60% ou tão alta quanto 96%. A eficácia dos preservativos penianos durante o coito anal é provavelmente menor porque a frequência de rompimento do preservativo e escorregamento para fora pode ser consideravelmente maior do que durante o coito vaginal. A circuncisão representa uma estratégia alternativa para proteger homens do HIV. Três ensaios clínicos randomizados demonstraram o benefício protetor da circuncisão masculina, com o risco de aquisição de HIV através de relação heterossexual diminuindo em aproximadamente 60%, com maiores reduções na aquisição de HIV ao longo do tempo. No entanto, esse benefício não foi confirmado para HSH.

A terapia antirretroviral pode influenciar a infecciosidade e o risco subsequente de transmissão através do contato sexual. No estudo HPTN 052, a terapia antirretroviral precoce dos pacientes infectados por HIV, começando com uma contagem de CD4 de 350 a 550 células/mm^3, reduziu a transmissão sexual de HIV em 96%.[A1] Estudos observacionais sugerem que uso mais amplo de antirretrovirais ao nível populacional pode reduzir a incidência de HIV. Os antirretrovirais também são eficazes para a prevenção de HIV quando administrados profilaticamente a indivíduos sob risco, não infectados por HIV, como profilaxia pré-exposição (PrPE). Em um ensaio randomizado, a administração diária da combinação de tenofovir e encitrabina como profilaxia pré--exposição em HSH diminuiu o risco de infecção por HIV em 44%.[A2]Outros estudos usando tenofovir com encitrabina mostram uma diminuição de quase dois terços nas infecções,[2] apesar de os achados terem variado entre estudos, dependendo da adesão. [A3-A5] Com base nesses estudos, em 2013 o U.S. Food and Drug Administration aprovou o uso da combinação de tenofovir e encitrabina para profilaxia pré-exposição a fim de prevenir a transmissão sexual do HIV. O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) emitiu diretrizes para médicos para a profilaxia pré-exposição com medicamentos antirretrovirais para a prevenção da infecção por HIV nos Estados Unidos.[3] De forma semelhante, um gel vaginal contendo tenofovir levou a uma redução de 39% no risco de infecção por HIV entre mulheres, mas este não está comercialmente disponível atualmente. [A6] Além disso, antirretrovirais podem ser dados após a exposição de modo a prevenir a aquisição de HIV (profilaxia pós-exposição [PPE]). O CDC e organizações profissionais publicaram diretrizes para a profilaxia pós-exposição após relação sexual, uso de drogas injetáveis e outras exposições ocupacionais ao HIV.[4] Nesas diretrizes, é recomendado que as pessoas procurem cuidados no máximo 72 horas após exposição não ocupacional a sangue, secreções genitais ou outros fluidos corporais potencialmente infectados de uma pessoa que conhecidamente tem infecção por HIV, sendo-lhes oferecido um curso de 28 dias de terapia antirretroviral.

Transmissão em Usuários de Drogas Injetáveis

O principal meio de transmissão do HIV em usuários de drogas injetáveis (UDIs) é o compartilhamento de agulhas e seringas contaminadas. O compartilhamento de instrumentos de injeção (“trabalhos”) é comum entre usuários de drogas injetáveis e é reforçado pelo ambiente cultural, econômico e legal naquela sociedade. O risco de transmissão de HIV é maior em usuários de drogas injetáveis que partilham agulhas e usam drogas que são injetadas com mais frequência, como cocaína ou metanfetaminas.

Estratégias de Prevenção

O principal modo para prevenir a transmissão do HIV em UDI é interromper o uso de drogas intravenosas. Programas educacionais que são culturalmente sensíveis e direcionados a audiências jovens têm maior chance de prevenir o uso de drogas. A melhor abordagem é o acesso a centros de tratamento para usuários de drogas injetáveis. No entanto, cerca de 80% dos usuários ativos de drogas nos Estados Unidos não estão sob tratamento de abuso de substâncias por escolha ou por indisponibilidade de centros de tratamento. Para usuários de drogas injetáveis que não desejam buscar tratamento ou para os que não são capazes de ter acesso ao tratamento, o meio mais eficaz de prevenir a infecção por HIV é evitar o compartilhamento de agulhas e parafernália. Algumas comunidades adotaram programas que proporcionam agulhas e seringas de graça para usuários de drogas e há forte evidência de que esses programas, quando adequadamente implementados, são eficazes em reduzir a transmissão do HIV e não resultam em aumento do uso de drogas entre os participantes. Onde os suprimentos não podem ser obtidos, as agulhas e seringas devem ser limpas após cada uso, de preferência com limpadores viricidas de pronto acesso, como alvejante de cloro (diluído 1:10). Assim como com a transmissão sexual, dados preliminares de Vancouver, Canadá, sugerem que o tratamento antirretroviral de usuários de drogas injetáveis diminuiu a incidência de HIV entre os usuários de drogas. Mais recentemente, um ensaio randomizado controlado conduzido em usuários de drogas injetáveis na Tailândia demonstrou uma redução de 49% na aquisição de HIV quando tenofovir foi dado como PrPE. Como resultado, o CDC publicou diretrizes para o uso de PrPE entre usuários de drogas, mas recomendaram o uso da combinação de tenofovir e encitrabina em vez de tenofovir isolado como regime preferido de PrPE entre usuários de drogas injetáveis.[5] No entanto, esta é uma indicação não oficial.

Transmissão Através de Produtos Derivados de Sangue e Outros Tecidos

O HIV tem sido transmitido através da transfusão de sangue e derivados de sangue de doador único, incluindo sangue total, plasma fresco congelado, concentrado de hemácias, crioprecipitado, fatores de coagulação e plaquetas. Exclusão

confidencial de doadores, assim como a instituição da triagem para HIV em 1985, seguida de testes adicionais para anticorpos contra o HIV-2 e antígeno p24 em 1996 e testes para ácidos nucleicos em 2002, diminuiu o risco para infecção por HIV através da transfusão de sangue ou produtos de sangue para aproximadamente 1 em 2.135.000. Foi reportada a transmissão de HIV por transplante hepático, cardíaco, renal, ósseo e possivelmente de pele. Em contraste, tecidos relativamente avasculares como córneas e tecidos processados não foram associados à transmissão.

Estratégias de Prevenção

A adoção de testes de anticorpos contra HIV de sangue e produtos de sangue doados em 1985 teve o efeito mais dramático na diminuição da incidência da transmissão relacionada à infecção. Quando combinada com autoexclusão voluntária e testes para ácidos nucleicos, o suprimento de sangue na maioria dos países se tornou virtualmente livre de HIV. Processos de inativação pelo calor para crioprecipitados e concentrados de fatores de coagulação eliminaram a transmissão de HIV através do uso desses produtos. Outros produtos, como preparações de imunoglobulinas e vacinas contra hepatite B, são produzidos por métodos de fracionamento que removem o HIV e nunca estiveram associados com a transmissão de HIV. Doadores de órgãos e tecidos devem ser avaliados e sorologicamente triados de forma semelhante aos doadores de sangue. Além disso, doações de sêmen e ossos de doador vivo podem ser colocadas em quarentena até que testes subsequentes tenham excluído definitivamente a possibilidade de soroconvesão retardada no doador.

Transmissão para Profissionais de Saúde

Estudos detalhados que examinaram o risco associado a exposições específicas a profissionais de saúde, como acidentes com agulha e exposição de membranas mucosas, demonstraram baixo risco para aquisição da doença no local de trabalho. Mais de 3.628 profissionais de saúde foram examinados prospectivamente em estudos de vigilância cuidadosamente projetados em 10 centros médicos de alta incidência. O risco geral para soroconversão após acidente percutâneo com agulha de uma fonte confirmadamente HIV-infectada é de 0,3% por exposição. Em um estudo retrospectivo conduzido pelo CDC, viu-se que o risco de transmissão do HIV para profissionais de saúde é aumentado quando o instrumento que causa o acidente está visivelmente contaminado com sangue, quando o instrumento foi usado para inserção em veia ou artéria, quando o instrumento causa uma lesão profunda ou quando o paciente de origem morre dentro de 2 meses após a exposição. A exposição de membranas mucosas a sangue infectado por HIV raramente resultou em soroconversão e o risco para transmissão é estimado em 0,09% por exposição.

Estratégias de Prevenção

Em agosto de 1987, o CDC publicou diretrizes recomendando que os princípios de "precauções universais" fossem incorporados em locais de cuidados de saúde a fim de minimizar a exposição dos profissionais de saúde a sangue e fluidos corporais que possam estar infectados com patógenos transmitidos pelo sangue, como o HIV. As precauções universais são baseadas na premissa de que qualquer paciente pode estar infectado com agentes infecciosos transmitidos pelo sangue e pode ser difícil, se não impossível, diferenciar aqueles com infecção daqueles não infectados. Todos os espécimes contendo sangue ou fluidos tingidos por sangue obtidos de *qualquer* paciente devem ser considerados perigosos e tratados como tais. O uso das precauções universais ajuda a minimizar a transmissão de muitas doenças transmissíveis além do HIV.

Aventais, proteção ocular e máscaras geralmente não são necessários, exceto em situações nas quais é provável a ocorrência de salpicos ou respingos de fluidos contendo sangue. Profissionais de saúde com pele descoberta, lesões abertas ou dermatite ativa devem evitar contato direto com o paciente e não devem processar equipamento ou materiais contaminados. O manuseio de instrumentos cortantes representa o maior risco para transmissão de HIV para os profissionais de saúde. Embora acidentes por objetos cortantes não possam ser completamente eliminados, o número de exposições pode ser reduzido substancialmente por meio da adesão às diretrizes publicadas nas precauções universais. Antes de usar um instrumento cortante, deve-se pensar sobre onde o instrumento será descartado após o uso. Recipientes impérvios devem estar prontamente disponíveis em todas as áreas de cuidados a pacientes e identificados pelo profissional de saúde *antes* do uso de objetos cortantes. Esses recipientes devem ser verificados com frequência e o transbordamento não deve ser permitido. Agulhas usadas nunca devem ser manipuladas, dobradas ou recapeadas. O recapeamento de agulhas é a atividade mais comum que resulta em acidentes com agulha. Desenvolvimentos tecnológicos que não dependem da adesão do profissional de saúde, como agulhas com autorrevestimento, também têm sido importantes para diminuir o risco de acidentes com agulhas.

Agentes antirretrovirais também são usados para PPE em profissionais de saúde. Um estudo caso-controle sugeriu que o risco de soroconversão para HIV após exposição ocupacional foi diminuído em aproximadamente 81% com o uso isolado de zidovudina. Recomendações subsequentes incorporaram os fármacos antirretrovirais mais recentes, assim como estratificação de risco para o tipo de exposição no manejo da exposição ocupacional ao HIV. Em 2013, o CDC publicou recomendações revisadas para o uso de PPE após exposição a HIV entre profissionais da área da saúde.[6] Os elementos essenciais para o manejo de um profissional de saúde após exposição a agulhas ou membranas mucosas incluem avaliação adequada do doador (paciente) e receptor (profissional de saúde) no momento da exposição, aconselhamento do profissional de saúde e fornecimento de testes de acompanhamento para HIV. Não existe mais a necessidade de determinar a gravidade da exposição para direcionar a quantidade de medicamentos antirretrovirais a serem usados; agora recomenda-se um regime contendo três ou mais medicamentos com a combinação de tenofovir/emtricitabina mais raltegravir como regime preferencial. Medicamentos antirretrovirais para PPE devem ser iniciados dentro de 72 horas da exposição e

continuados por 4 semanas. O U.S. Public Health Service estabeleceu um centro de valorização da vida — *National Clinicians' Post-Exposure Prophylaxis Hotline* (PEPline) — para oferecer consulta especializada sobre o manejo dos profissionais de saúde com exposição em potencial ao HIV. A PEPline pode ser acessada através do número 1-888-448-4911 (Estados Unidos) ou através da internet em http://www.ucsf.edu/hivcntr/Hotlines/PEPline.

Intervenções de prevenção para indivíduos infectados

Terapia antirretroviral administrada a indivíduos infectados por HIV diminui o risco de transmissão de HIV em mais de 96% e, dessa forma, a supressão da replicação do HIV a níveis indetectáveis é a intervenção mais eficaz para diminuir a transmissão do HIV a partir de um indivíduo infectado por HIV. Como resultado, as diretrizes de tratamento antirretroviral do U.S. Department of Health and Human Services agora recomendam o início do tratamento antirretroviral independentemente da contagem de células CD4 e monitoramento para supressão viral.

Além disso, o CDC, Health Resources and Services Administration, National Institutes of Health e a Infectious Diseases Society of America publicaram recomendações em conjunto para incorporar a prevenção de infecção por HIV no contexto de cuidados médicos ao HIV. Essas diretrizes refletem quatro prioridades básicas: (1) triagem para comportamentos de risco e DSTs; (2) fornecimento de mensagens gerais e customizadas de redução de risco para os pacientes; (3) quando indicado, encaminhamento dos pacientes para serviços adicionais de redução de risco e outros serviços que podem afetar a redução do risco (p. ex., tratamento de abuso de substâncias); e (4) assegurar que os pacientes tenham acesso a aconselhamento de parceiros e serviços de referência. Pessoas infectadas por HIV devem ser triadas e tratadas para DSTs. As diretrizes de tratamento de doença sexualmente transmissível do CDC de 2010 recomendam que todos os pacientes com infecção recém-diagnosticada de HIV passem por triagem para gonorreia, infecção por clamídia, infecção pelo vírus das hepatites B e C e sífilis. A triagem para DSTs curáveis (gonorreia, infecção por clamídia e sífilis) deve ser realizada pelo menos uma vez por ano nos pacientes sexualmente ativos. Podem ser apropriadas triagens mais frequentes para DSTs dependendo dos comportamentos de risco individuais, da epidemiologia local de DSTs e se DSTs incidentais são detectadas pela triagem ou pela presença de sintomas.

Prevenção em desenvolvimento

Como mostrado na Figura 387-1, várias estratégias de prevenção estão disponíveis e algumas estão em desenvolvimento. Estratégias de vacina estão cada vez mais concentradas na geração de tipos diferentes de anticorpos. Anticorpos de neutralização ampla oferecem proteção quase completa da infecção em macacos por vários meses, sugerindo a viabilidade de uma vacina protetora.[7] Agentes antirretrovirais injetáveis em diferentes classes podem servir como um avanço para PPE e PrPE e tais agentes estão em fase 2 de testes. Tenofovir tópico de liberação prolongada a partir de um anel cervical também está sendo examinado em dois ensaios clínicos.

Referência de Grau A

A1. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:493–505.

A2. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363:2587–2599.

A3. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2012;367:399–410.

A4. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012;367:423–434.

A5. Choopanya K, Martin M, Sutharasami P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection among people who inject drugs in Bangkok, Thailand: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;381:2083–2090.

A6. Abdool Karim Q, Abdoool Karim SS, Frohlich JA, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science*. 2010;329:1168–1174.

Referências Gerais

1. Dieffenbach CW, Fauci AS. Universal voluntary testing and treatment for prevention of HIV transmission. *JAMA*. 2009;301:2380–2382.
2. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect*

Dis. 2014;14:820–829.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States—2014: a clinical practice guideline. http://www.cdc.gov/hiv/pdf/guidelines/PrEPguidelines2014.pdf; Accessed March 14, 2015.
4. Marrazzo JM, del Rio C, Holtgrave DR, et al. HIV prevention in clinical care settings: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2014;312:390–409.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Update to Interim guidance for preexposure prophylaxis (PrEP) for the prevention of HIV infection: PrEP for injection drug users. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62:463–465.
6. Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, et al. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to human immunodeficiency virus and recommendations for postexposure prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34:875–892.
7. Excler JL, Rubb ML, Kim JH. HIV-1 vaccines: challenges and new perspectives. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:1734–1746.

No Brasil

A epidemia de AIDS no seu início atingiu predominantemente homens que fazem sexo com homens e usuários de drogas intravenosas. Hoje, porém, a transmissão heterossexual é forma de propagação importante em nosso meio. Para preveni-la o Programa Nacional de DST/AIDS preconiza o uso de preservativos em todas as relações sexuais.

A profilaxia pós-exposição é muito importante para prevenir o surgimento de novas infecções por HIV. As condutas para a profilaxia à infecção pelo HIV eram divididas por categoria de exposição (sexual consentida, ocupacional e violência sexual) e com decisões mais individualizadas quanto à recomendação de se fazer ou não a profilaxia. Devido à extensão e à multiplicidade de esquemas profiláticos havia dificuldades em sua utilização nos serviços não especializados. O novo protocolo pós-exposição de risco, sob a responsabilidade do Ministério da Saúde, é mais simplificado e prioriza a avaliação do risco da exposição e não a categoria de exposição. Sendo indicada a profilaxia pós-exposição, recomenda-se apenas um esquema antirretroviral padrão e dois esquemas alternativos, indicados apenas nos casos de contraindicação justificada. A proposta é haver um único fluxograma, facilitando sua utilização em serviços de saúde não especializados.

São definidas quatro etapas da abordagem da pessoa exposta ao risco de infecção pelo HIV: 1) avaliação do risco da exposição, (2) esquema antirretroviral, (3) outras medidas no atendimento à pessoa exposta e (4) acompanhamento clínico-laboratorial.

O esquema preferencial para profilaxia pós-exposição é tenofovir (TDF) + lamivudina (3TC) + atazanavir ou ritonavir (ATV/r). A duração é de 28 dias.

São padronizados, também, os cuidados com a área exposta (se for o caso), anticoncepção de emergência (caso a mulher exposta não queira engravidar) e considerando que a gravidez decorrente da violência sexual é um dos maiores temores das vítimas. O protocolo inclui, também, recomendações de profilaxia das infecções sexualmente transmissíveis e imunização para tétano, se for necessária.

O acompanhamento clínico-laboratorial da pessoa exposta em uso de profilaxia pós-exposição deve levar em consideração a toxicidade dos antirretrovirais, o diagnóstico de infecção aguda pelo HIV e a avaliação laboratorial, incluindo testagem para o HIV em 30 e 90 dias após a exposição. Enfatiza-se também a importância de orientação para a manutenção de medidas de prevenção da infecção pelo HIV.

Bibliografia

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e hepatites virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para a profilaxia antirretroviral pós-exposição de risco à infecção pelo HIV. Brasília, 2015.

Terapia antirretroviral do vírus da imunodeficiência humana e síndrome da imunodeficiência adquirida

Roy M. Gulick

O desenvolvimento de terapia antirretroviral (TAR) eficaz para a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é uma das conquistas mais notáveis da medicina moderna. Os primeiros casos da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) foram reportados a partir de Los Angeles em 1981. Do início à metade dos anos 1980, sem nenhum tratamento antirretroviral disponível, a expectativa de vida de um indivíduo diagnosticado com AIDS era de apenas cerca de 6 a 12 meses. O primeiro fármaco antirretroviral, zidovudina (azidotimidina, AZT) foi aprovado pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) em 1987 com base no benefício de sobrevida em curto prazo. Terapia tripla foi introduzida pela primeira vez em meados dos anos 1990 e resultou na diminuição de dois terços das mortes relacionadas ao HIV dentro de 2 anos nos países desenvolvidos. Hoje, há um total de 28 medicamentos antirretrovirais que são aprovados pelo FDA, e regimes de três fármacos combinados são o padrão de cuidados. Os benefícios da TAR foram estendidos aos países em desenvolvimento e estima-se que mais de 14 milhões de pessoas estejam atualmente usando TAR em todo o mundo. A expectativa de vida de um indivíduo infectado pelo HIV adequadamente tratado com TAR está atualmente estimada como próximo da população em geral, tanto em países desenvolvidos[1] quanto em desenvolvimento.[2]

Quando Iniciar a TAR?

A justificativa para iniciar a TAR precocemente em alguém com infecção por HIV baseia-se em diversos princípios: (1) infecção não tratada causa imunodeficiência progressiva resultando em doenças oportunistas e morte; (2) os regimes atuais de TAR diminuem os níveis de RNA do HIV no plasma (carga viral) e o risco de surgimento de resistência aos medicamentos, assim como aumentam a contagem de linfócitos T $CD4^+$ e a função imune em geral; e (3) o tratamento atual resulta em anos de supressão virológica. Além disso, agora se reconhece que a TAR reduz a inflamação e a ativação imune, que leva a doenças em órgãos-alvo (cardíaca, hepática, neurológica, oncológica e renal), e reduz a transmissão do HIV. [A1] O raciocínio para adiar a TAR centrava-se tradicionalmente em fatores práticos: a adesão às medicações pode ser um desafio; há ocorrência de toxicidade pelos medicamentos e os efeitos colaterais em longo prazo dos medicamentos antirretrovirais não são conhecidos; e o risco de progressão clínica é baixo na doença inicial. Além disso, apesar de a TAR poder prevenir a transmissão de HIV, vírus resistente aos medicamentos pode ser transmitido na comunidade. De fato, o Centers for Disease Control and Prevention estima que pelo menos 15% dos americanos recém-diagnosticados com HIV estão infectados por vírus resistentes aos medicamentos.[3]

Enquanto antes de 2008 as diretrizes de tratamento dos Estados Unidos recomendavam aguardar para começar o tratamento antirretroviral, as diretrizes atuais do U.S. Department of Health and Human Services e da International Antiviral Society–USA recomendam iniciar a TAR em *todos* os pacientes infectados por HIV, independentemente do valor da contagem de células CD4, devido aos benefícios clínicos para o paciente e à redução da transmissão de HIV para outros.[4,5] Essa recomendação é amparada pelo fato de que os regimes atuais de TAR são potentes, convenientes e geralmente bem tolerados, assim como pelo apoio dos dados de coortes clínicas[6] e estudos controlados randomizados. [A2] Não existem dados de ensaios clínicos randomizados que justifiquem iniciar TAR em pacientes com contagens de CD4 maiores do que 550 células/μL e, dessa forma, ainda existe alguma controvérsia sobre o assunto, como evidenciado pelas diretrizes de tratamento britânica, europeia e da Organização Mundial da Saúde, que não recomendam TAR em pacientes com contagens de células CD4 maiores do que 500/μL de rotina (Tabela 388-1).

Tabela 388-1

Quando iniciar a terapia antirretroviral

DIRETRIZ DE TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL E ANO (REFERÊNCIA)	AIDS/SINTOMAS	*ASSINTOMÁTICO*			
		CD4 <200	CD4 200 A 349	CD4 350 A 499	CD4 ≥500
U.S. Department of Health and Human Services (DHHS) 2014 http://www.aidsinfo.nih.gov	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
International Antiviral Society–USA 2014 *JAMA*. 2014;312:390	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
British HIV Association (BHIVA) 2013 *HIV Med*. 2014;15(suppl 1):1-85 http://www.bhiva.org	Sim	Sim	Sim	Alguns pacientes	Alguns pacientes
European AIDS Clinical Society (EACS) 2014 http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/	Sim	Sim	Sim	Alguns pacientes	Alguns pacientes
Organização Mundial da Saúde (OMS) 2013 http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/index.html	Sim	Sim	Sim	Sim	Não

O que Iniciar?

Desde 1987, o FDA aprovou 28 medicamentos antirretrovirais de seis classes mecanísticas (Tabela 388-2). O objetivo da TAR é suprimir a replicação viral, prevenir o surgimento de linhagens virais resistentes aos medicamentos, melhorar as respostas imunes, diminuir as ocorrências clínicas e prolongar uma vida saudável. Os medicamentos antirretrovirais interferem em etapas individuais no ciclo de replicação do HIV (Fig. 388-1). A primeira etapa do ciclo de vida é a entrada do HIV, um processo em três etapas que começa com a ligação da glicoproteína de membrana externa (gp120) ao receptor de CD4 na superfície do linfócito T. Essa ligação induz uma alteração conformacional na gp120, permitindo a segunda etapa da entrada do HIV, ligando-se a um segundo receptor celular, o receptor de quimiocina, tanto o CCR5 (ligado por vírus R5) quanto oCXCR4 (ligado por vírus X4). Algumas linhagens de HIV são dual-trópicas e podem-se ligar tanto ao receptor CCR5 quanto ao CXCR4, sendo que alguns indivíduos estão infectados com uma população mista de linhagens virais R5 e X4. A ligação ao receptor de quimiocina induz uma alteração conformacional adicional, permitindo que a proteína viral gp41 perfure a membrana da célula-alvo e depois dobre-se sobre si mesma numa interação em bobina em bobina, levando à fusão das membranas celular e viral e extrusão dos conteúdos das partículas virais (RNA viral, proteínas virais) para dentro do citoplasma da célula.

Tabela 388-2

Medicamentos antirretrovirais

CLASSE MECANICISTA DO MEDICAMENTO	NOME GENÉRICO	ABREVIAÇÕES	NOME COMERCIAL	ANO DE APROVAÇÃO NO FDA
INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA DOS NUCLEOSÍDEOS ANÁLOGOS DO HIV (ITRNS)				
	zidovudina	ZDV, AZT	Retrovir®	1987
	didanosina	ddI	Videx®	1991
	zalcitabina	ddC	Hivid®	1992*
	estavudina	d4T	Zerit®	1994
	lamivudina	3TC	Epivir®	1995
	abacavir	ABC	Ziagen®	1998
	tenofovir	TDF	Viread®	2001
	entricitabina	FTC	Entriva®	2003
INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA DOS NÃO NUCLEOSÍDEOS ANÁLOGOS DO HIV (ITRNNS)				
	nevirapina	NVP	Viramune®	1996
	delavirdina	DLV	Rescriptor®	1997
	efavirenz	EFV	Sustiva®	1998
	etravirina	ETR	Intelence®	2008
	rilpivirina	RPV	Edurant®	2010
INIBIDORES DA PROTEASE DO HIV (IPS)				
	saquinavir	SQV	Invirase®	1995
	ritonavir	RTV	Norvir®	1996
	indinavir	IDV	Crixivan®	1996
	nelfinavir	NFV	Viracept®	1997
	amprenavir	APV	Agenerase®	1999*
	lopinavir/ritonavir	LPV/r	Kaletra®	2000
	atazanavir	ATV	Reyataz®	2003
	fosamprenavir	FPV	Lexiva®	2003
	tipranavir	TPV	Aptivus®	2005
	darunavir	DRV	Prezista®	2006
INIBIDORES DA ENTRADA DO HIV (IES)				
Inibidor de fusão	enfuvirtida	ENF, T-20	Fuzeon®	2003
Antagonista de CCR5	maraviroc	MVC	Selzentry®	2007
INIBIDORES DA INTEGRASE DO HIV (IIS)				
	raltegravir	RAL	Isentress®	2007
	elvitegravir	EVG	Viteka®	2011
	dolutegravir	DTG	Tivicay®	2013

FDA = U.S. Food and Drug Administration; HIV = vírus da imunodeficiência humana.

* Retirados do mercado.

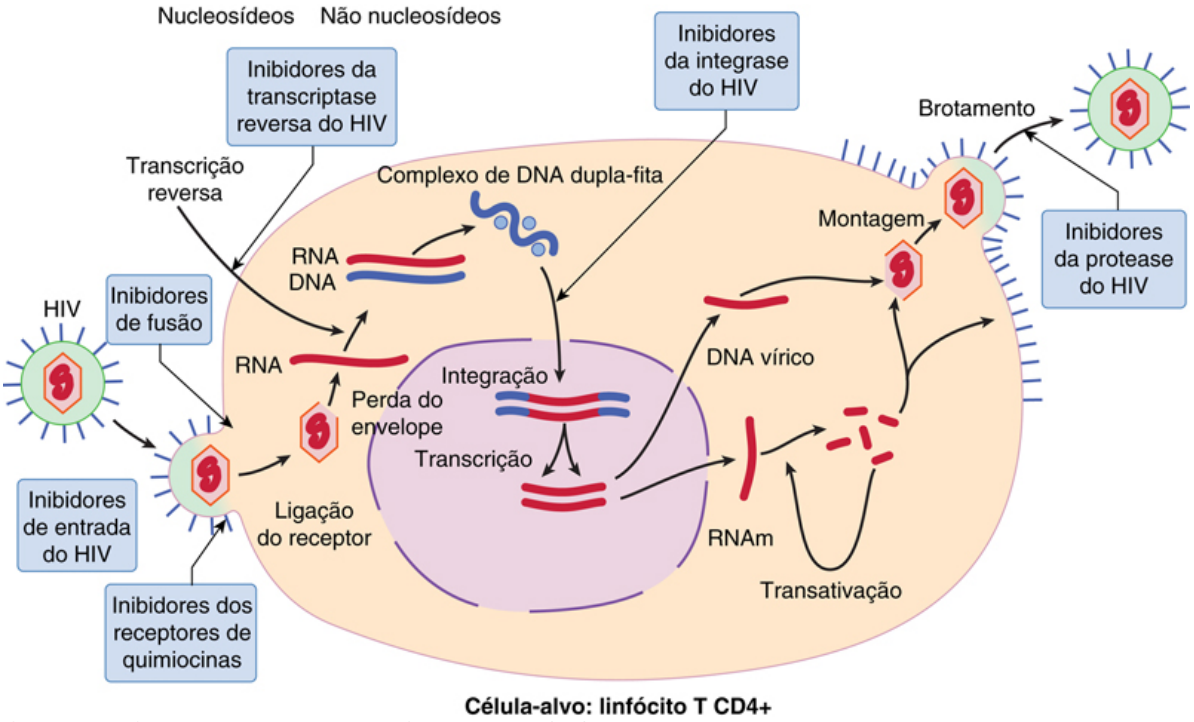

FIGURA 388-1 Ciclo de vida do vírus da imunodeficiência humana (*HIV*) e mecanismos de ação das seis classes de medicamentos antirretrovirais. Ver texto (seção O que Iniciar?) para detalhes.

Dentro da célula, o RNA viral é transcrito em DNA viral por uma enzima específica chamada *transcriptase reversa do HIV*. Após a transcrição, duas fitas de DNA formam um complexo de dupla-fita catalisado por uma segunda enzima viral específica chamada *integrase do HIV*, a qual também promove o transporte do complexo de DNA viral para dentro do núcleo da célula e a transferência de fita — a integração aleatória do DNA viral no genoma celular. No ponto de integração do DNA viral, a célula é infectada por toda a vida. Pode entrar num período latente, com uma vida celular tão longa quanto 60 anos, ou pode ser ativada para transcrever tanto DNA celular quanto viral em RNA e depois traduzir o RNA em proteínas, incluindo proteínas virais, as quais são montadas na superfície da célula e depois brotam para fora como novas partículas virais. Após o brotamento, uma terceira enzima viral específica, *protease do HIV*, cliva proteínas virais precursoras, uma etapa que é necessária para a maturação e infecciosidade viral. Uma célula infectada pode produzir centenas a milhares de partículas virais, e muitas serão capazes de iniciar o processo novamente ao encontrar outro linfócito T $CD4^+$.

Os medicamentos antirretrovirais inibem diferentes etapas do ciclo de replicação do HIV (Fig. 388-1). Dois tipos de inibidores de entrada do HIV têm como alvo a primeira etapa do ciclo de vida do HIV, a entrada viral, inibindo ou a ligação ao receptor de quimiocina CCR5 (antagonistas do CCR5) ou a fusão à membrana (inibidores de fusão). Os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs) têm como alvo a enzima viral específica *transcriptase reversa do HIV*. Uma segunda classe de inibidores da transcriptase reversa do HIV são os inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs), os quais se ligam a uma parte diferente da mesma enzima. Os inibidores da transferência de fita da integrase (ITFIs) inibem a enzima viral específica *integrase do HIV* objetivando especificamente a transferência de DNA viral para o genoma da célula do hospedeiro. Os inibidores da protease do HIV (IPs) ligam-se ao sítio ativo da enzima *protease do HIV* e previnem clivagem proteica precursora, maturação viral e infecciosidade.

Inicialmente foi estudada a terapia única com análogo de nucleosídeo para tratamento da infecção por HIV. No entanto, a supressão virológica, melhora imune e os benefícios clínicos eram somente transitórios e ocorreu o surgimento de vírus resistentes aos medicamentos (Fig. 388-2). Quando mais de um medicamento estava disponível, foi estudada a terapia dupla com análogos de nucleosídeos e viu-se que era melhor do que terapia de fármaco único, mas os benefícios virológicos, imunológicos e clínicos foram novamente apenas temporários. Um regime de três medicamentos era superior à terapia com dois medicamentos e levou essencialmente à supressão virológica completa, prevenindo o surgimento de cepas virais resistentes aos medicamentos e aumentando as contagens de células CD4, e resultou em efeitos duradouros. Com supressão virológica potente e recuperação imunológica advieram diminuições drásticas nas doenças relacionadas ao HIV e aumento da sobrevida.

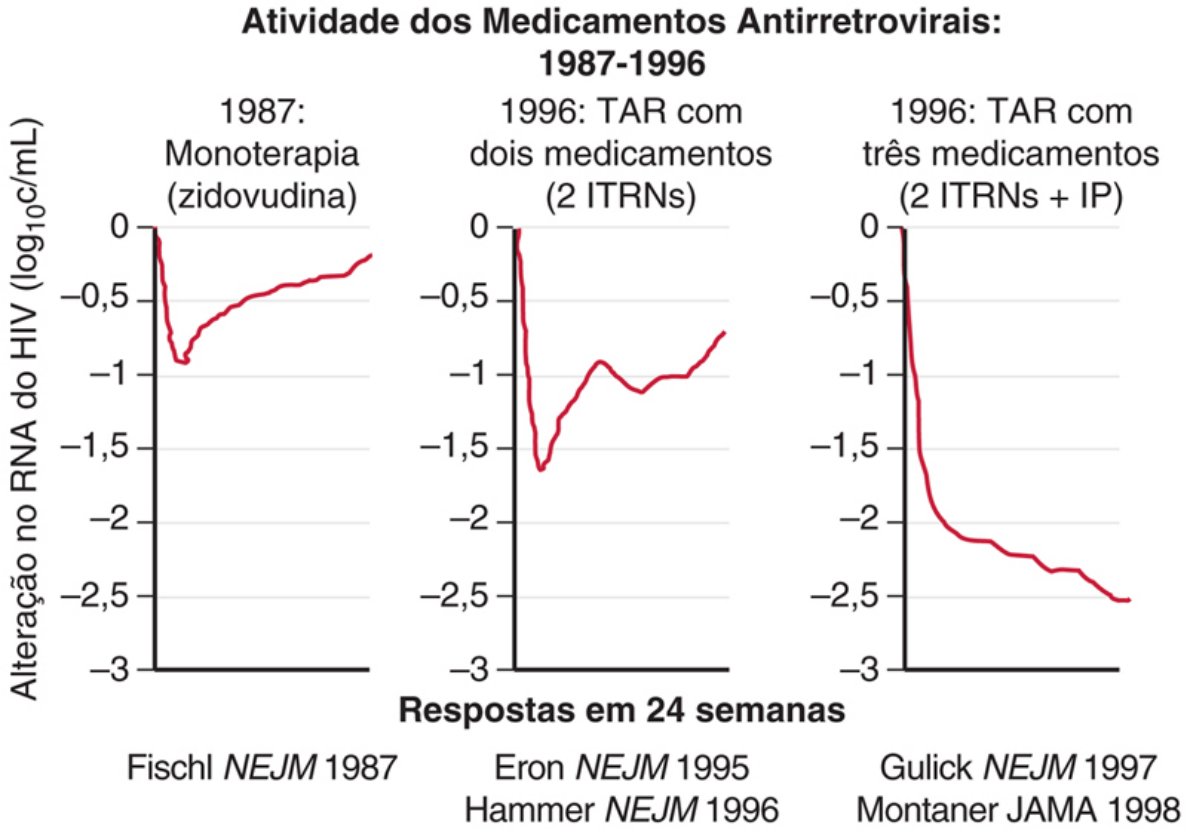

FIGURA 388-2 Atividade dos medicamentos antirretrovirais (TAR): 1987 a 1996.
Ensaios clínicos importantes levando ao encontro da eficácia sustentada da terapia antirretroviral de três medicamentos. IP = inibidor da protease; ITRN = inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos. (1987: Fischl MA, et al. *N Engl J Med*. 1987;317:185-191; 1994: Eron JJ, et al. *N Engl J Med*. 1995;333:1662-1669 e Hammer SM, et al. *N Engl J Med*. 1996;335:1081-1090; 1996: Gulick RM, et al. *N Engl J Med*. 1997; 337:734-739 e Montaner JS, et al. 1998;279:930-937.)

Apesar do seu potencial para salvar vidas, os regimes iniciais de antirretrovirais apresentavam efeitos colaterais associados significativos e toxicidades e eram complicadosde tomar. Algunss dos primeiros fármacos estavam associados a anemia e leucopenia (zidovudina), neuropatia periférica (didanosina, zalcitabina e estavudina), pancreatite (didanosina, estavudina), cálculos renais (indinavir), náuseas e vômitos (ritonavir), diarreia (nelfinavir) e síndrome de Stevens-Johnson (nevirapina). Um regime comum de três medicamentos em 1996 consistia em 20 comprimidos, divididos em doses a cada 8 horas. Enquanto a primeira década de TAR desenvolveu regimes eficazes que controlavam a replicação viral, a segunda década concentrou-se no desenvolvimento de regimes potentes, bem tolerados e convenientes para permitir o uso em longo prazo. O uso de baixas doses de ritonavir ou do novo medicamento cobicistate inibe a isoenzima do citocromo P450 3A4, diminuindo o metabolismo da maioria dos inibidores de protease e do inibidor da integrase elvitegravir, o que permite doses diárias únicas ou duplas; essa estratégia é conhecida como impulsionamento farmacocinético. Outros medicamentos antirretrovirais foram aprovados e coformulações (mais de um medicamento em um único comprimido) foram desenvolvidas de forma que o tratamento do HIV com um comprimido uma vez ao dia fosse possível (Tabela 388-3). [A3-A6]

Tabela 388-3

Combinações de dose fixa de antirretrovirais

CLASSE DO MEDICAMENTO	NOME GENÉRICO	ABREVIAÇÕES	NOME COMERCIAL	DOSE	ANO DE APROVAÇÃO NO FDA
2 ITRN	zidovudina + lamivudina	ZDV/3TC	Combivir®	Duas vezes ao dia	1997
3 ITRN	abacavir + zidovudina + lamivudina	ABC/ZDV/3TC	Trizivir®	Duas vezes ao dia	2000
IP reforçado	lopinavir + ritonavir	LPV/RTV	Kaletra®	Uma ou duas vezes ao dia	2000
2 ITRN	tenofovir + entricitabina	TDF/FTC	Truvada®	Uma vez ao dia	2004
2 ITRN	abacavir + lamivudina	ABC/3TC	Epzicom®	Uma vez ao dia	2004
2 ITRN + ITRNN	tenofovir + entricitabina + efavirenz	TDF/FTC/EFV	Atripla®	Uma vez ao dia	2006
2 ITRN + ITRNN	tenofovir + entricitabina + rilpivirina	TDF/FTC/RPV	Complera®	Uma vez ao dia	2011
2 ITRN + ITFI reforçado	tenofovir + entricitabina + elvitegravir + cobicistat	TDF/FTC/EVG/c	Stribild®	Uma vez ao dia	2012
2 ITRN + ITFI	abacavir + lamivudina + dolutegravir	ABC/3TC/DTG	Triumeq®	Uma vez ao dia	2014

ITFI = inibidor da transferência de fita da integrasse; ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo; ITRN= inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; IP = inibidor da protease.

Atualmente existem quatro regimes aprovados pelo FDA de um comprimido uma vez ao dia; estes são populares entre fornecedores e pacientes e derivam em excelente adesão, com taxas de supressão virológica de mais de 85% em alguns grupos. Potência, conveniência e tolerabilidade são qualidades essenciais dos regimes antirretrovirais atuais e são responsáveis pelos benefícios clínicos duráveis. Os regimes iniciais recomendados atualmente nas diretrizes de TAR dos EUA (Tabela 388-4) são combinações de dois análogos de nucleosídeos juntamente com um terceiro fármaco (inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo, inibidor da protease ou inibidor da integrase). De modo global, o regime antirretroviral mais amplamente usado é o de dois análogos de nucleosídeo combinados com um análogo não nucleosídeo (ITRNN). Um estudo da Dinamarca estimou que a expectativa de vida de uma pessoa com infecção por HIV que esteja adequadamente tratada e livre de comorbidades (infecção da hepatite C, uso de drogas injetáveis) é atualmente a mesma da população em geral na mesma idade.

Tabela 388-4

Regimes iniciais recomendados de medicamentos antirretrovirais

REGIME[*]	MEDICAMENTOS
Baseado em não nucleosídeos (ITRNN)	tenofovir/entricitabina/efavirenz (combinados) tenofovir/entricitabina (combinados) + atazanavir/ritonavir[†] abacavir/entricitabina + efavirenz[‡] tenofovir/entricitabina/rilpivirina (combinados)[§]
Baseado em inibidor da protease (IP)	tenofovir/entricitabina (combinados) + darunavir/ritonavir[†] abacavir/lamivudina + atazanavir/ritonavir[†]
Baseado em inibidor da transferência da fita da integrase (ITFI)	tenofovir/entricitabina (combinados) + raltegravir tenofovir/entricitabina/elvitegravir/cobicistat (combinados) tenofovir/entricitabina + dolutegravir abacavir/lamivudina + dolutegravir

[*] De Painel sobre as Diretrizes de Antirretrovirais para Adultos e Adolescentes. Diretrizes para o uso de agentes antirretrovirais em adultos e adolescentes infectados pelo HIV-1. Department of Health and Human Services. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf. 13 de novembro de 2014.

[†] Ritonavir e cobicistat são ambos usados como estimuladores farmacocinéticos.

[‡] Somente para RNA de HIV basal de <100.000 cópias/mL.

[§] Somente para RNA de HIV basal de <100.000 cópias/mL e CD4 >200 células/uL.

Quando mudar a terapia antirretroviral?

Em um paciente estável com TAR, o RNA do HIV deve ser monitorado a cada 3 a 6 meses. Mesmo com taxas de supressão virológica acima de 85%, alguns pacientes irão apresentar falha do tratamento antirretroviral, apresentando-se mais comumente como falha virológica, com um nível de carga viral, antes suprimida, agora detectável acima do limite do ensaio de RNA do HIV (20, 40 ou 50 cópias/mL). As razões para falha do regime podem incluir adesão abaixo do ideal, resistência basal ao medicamento ou resistência cruzada, uso prévio de TAR, uso de regimes antirretrovirais menos potentes, níveis dos medicamentos e interações medicamentosas, penetração em reservatórios teciduais (p. ex., trato genital, sistema nervoso central [SNC]), experiência do provedor abaixo do ideal e outras causas desconhecidas. Além disso, mais de um fator pode desempenhar um papel em um paciente individual. Um dos desafios gerados pela falha do tratamento é tentar determinar a causa do insucesso e então selecionar o próximo regime que possa abordar e superar a razão da falha.

As diretrizes dos EUA para TAR sugerem focalizar na falha virológica e alterar os regimes antirretrovirais prontamente quando a falha é confirmada. Falha virológica pode ser definida como detecção repetida de níveis de RNA do HIV em um paciente aderente aos medicamentos. Os níveis de RNA do HIV suprimidos abaixo dos níveis de detecção do ensaio provavelmente não resultam no surgimento de cepas virais resistentes aos medicamentos. Níveis maiores de 200 cópias/mL (e certamente 500 cópias/mL) levarão à seleção de cepas virais resistentes aos medicamentos e resultam em falha do tratamento. Mais controversos são os níveis RNA do HIV entre o nível de detecção e 200 cópias/mL, que podem representar um ponto virológico mais alto em vez de replicação viral contínua, e a modificação do tratamento pode ser desnecessária.

O HIV é propenso a erros na replicação dos genes e, dessa forma, um indivíduo é infectado com não somente um vírus, mas com um "enxame" de cepas virais relacionadas com padrões mutacionais genéticos distintos. A resistência aos medicamentos é conferida por cepas virais com substituições específicas de aminoácidos nas proteínas virais (transcriptase reversa do HIV, protease do HIV, integrase do HIV) que são selecionadas na presença de um fármaco antirretroviral. Por exemplo, com replicação contínua na presença do análogo de nucleosídeo entricitabina ou lamivudina, uma cepa viral com a substituição de valina por metionina na posição de aminoácido 184 (M184V) da transcriptase reversa do HIV será selecionada e conferirá resistência completa a esses medicamentos. Fármacos com os quais substituições únicas conferem resistência são considerados com baixa barreira à resistência e incluem os análogos de nucleosídeos entricitabina e lamivudina, os ITRNNs efavirenz e nevirapina e os inibidores da integrase elvitegravir e raltegravir. Medicamentos que requerem substituições múltiplas são considerados com alta barreira à resistência, incluindo o análogo de nucleosídeo zidovudina e a maioria dos inibidores de protease do HIV. Medicamentos com padrões de resistência sobrepostos levam a resistência cruzada. Por exemplo, um paciente que desenvolve resistência à entricitabina com a substituição M184V terá resistência cruzada completa à lamivudina, mesmo que o paciente nunca tennha tomado lamivudina. Resistência medicamentosa pode ser avaliada por um genótipo de HIV (que identifica substituições de aminoácidos que devem estar correlacionadas com resistência medicamentosa) ou um fenótipo de HIV (que avalia o crescimento viral na presença de cada um desses fármacos).[7]

Outro enigma clínico comum é a falha imunológica — por exemplo, um paciente tomando TAR que atinge supressão virológica mas não consegue aumentar as contagens de células CD4. As causas de falha imunológica não são claras, mas associações com vários fatores, incluindo contagem de CD4 abaixo de 200 células/μL no momento do início da TAR, idade mais avançada, coinfecções, medicações (p. ex., zidovudina; a combinação de didanosina e tenofovir), ativação imune persistente e perda de potencial regenerativo, foram relatadas. Não há tratamento aceito para falha imunológica. Mudar ou adicionar medicamentos antirretrovirais não resulta em uma resposta melhor de células CD4. Terapias imunes têm sido estudadas, mas não são eficazes. Em dois grandes ensaios clínicos randomizados, a interleucina-2 foi associada a maiores contagens de células CD4, mas falhou em demonstrar benefícios clínicos associados. O manejo atual é continuar com a terapia antirretroviral, otimizar a profilaxia das infecções oportunistas e seguir o paciente de perto.

Para qual terapia antirretroviral mudar?

O objetivo atual para todos os pacientes infectados por HIV tomando TAR, independentemente da experiência com o tratamento, é suprimir ao máximo o nível da carga viral abaixo do nível de detecção do ensaio.[4] Em um paciente em tratamento adiantado, isto é feito revisando-se o histórico de TAR com foco na adesão, tolerabilidade e possíveis interações fármaco-fármaco; conduzindo um teste de resistência ao fármaco (genótipo do HIV para primeira ou segunda falha; genótipo e fenótipo de HIV para falha mais avançada); identificando medicamentos e classes de medicamentos suscetíveis e, finalmente, projetando um regime subsequente com pelo menos dois (e preferencialmente três) agentes antirretrovirais completamente ativos.[4]

Nos últimos 10 anos, vários medicamentos antirretrovirais novos tornaram este objetivo possível, incluindo medicamentos em classes mecanicistas já existentes com atividade contra vírus resistente à classe (os inibidores de protease do HIV darunavir e tipranavir e o ITRNN etravirina) e medicamentos com novos mecanismos de ação (o inibidor de fusão enfuvirtida; o antagonista de CCR5 maraviroc; e os inibidores da integrase do HIV raltegravir, elvitegravir e dolutegravir). Vários estudos recentes em pacientes em tratamentos adiantados mostram que novos regimes ativos antirretrovirais resultam em taxas de supressão virológica que são quase as mesmas daquelas dos pacientes virgens de tratamento.[8] Um estudo recente demonstrou que a inclusão de análogos de nucleosídeo em regimes subsequentes não é necessária se o regime contém mais de dois medicamentos antirretrovirais ativos.

Efeitos colaterais e toxicidade

Medicamentos antirretrovirais, como todos os medicamentos, estão associados a efeitos colaterais e toxicidade.[4] Provavelmente o efeito colateral mais comum da TAR como um grupo é gastrointestinal (náuseas, vômitos e diarreia), apesar de alguns medicamentos estarem mais associados do que outros (p. ex., zidovudina, ritonavir). Toxicidades podem ser divididas de acordo com a gravidade e classes de medicamentos. Toxicidades que põem a vida em risco podem ocorrer e incluem hepatite relacionada ao fármaco associada aos ITRNNs e inibidores da protease. Destes, o ITRNN nevirapina é único ao causar hepatite relacionada ao fármaco mais

frequentemente em pacientes com maiores contagens de CD4 (>250 células/μL em mulheres e >400 células/μL em homens), provavelmente devido a um mecanismo imunológico. Uma reação de hipersensibilidade caracterizada por erupção cutânea e sintomas constitucionais está associada ao análogo nucleosídeo abacavir e aos ITRNNs etravirina e nevirapina. Um estudo elegante ligou a reação de hipersensibilidade associada ao abacavir a um *locus* genético que pode ser investigado em pacientes (HLA-B*5701, com um custo de aproximadamente US$ 50); se o fármaco for evitado em pacientes com o marcador genético, o risco para RHS é minimizado. [A7] Acidose lática foi associada à classe de análogo de nucleosídeo (particularmente estavudina e zalcitabina). Os ITRNNs, apesar de não estarem estruturalmente relacionados, estão todos associados a erupção cutânea; síndrome de Stevens-Johnson raramente é descrita com etravirina ou nevirapina. É descrita teratogenicidade com efavirenz (categoria de gravidez D do FDA); no entanto, recomendações mais atuais dos EUA permitem continuar o medicamento em uma mulher grávida com supressão virológica máxima, apesar de o fármaco não dever ser iniciado em mulheres grávidas.[9]

Efeitos colaterais agudos podem ser problemáticos para o paciente e podem levar a adesão subótima. Os fornecedores devem estar em contato próximo com o paciente que esteja iniciando um novo regime antirretroviral e ter um limiar baixo para substituir medicamentos prejudiciais pelos efeitos colaterais ou toxicidades. Como observado antes, provavelmente o efeito colateral mais comum de medicamentos antirretrovirais é a toxicidade gastrointestinal, embora isso possa muitas vezes ser controlado ingerindo-se TAR juntamente com alimentos. A zidovudina causa anemia, neutropenia e fadiga. O efavirenz causa efeitos colaterais no SNC (p. ex., sonhos vívidos, sonolência) em até 50% das pessoas e deve ser dosado ao dormir. O atazanavir causa aumento na bilirrubina indireta ao inibir a uridina 5′-difosfo-glucuronosiltransferase, o que pode estar associado a icterícia franca, mas não a outras anormalidades na função hepática.

Com a expectativa atual de que a TAR é para ser tomada por toda a vida, toxicidades crônicas e cumulativas também são importantes. Aumento nos eventos cardiovasculares estão associados a alguns inibidores de protease[10] e, controversamente, ao abacavir. Indinavir e atazanavir causam cálculos renais. Alterações metabólicas, incluindo hiperglicemia e diabetes franco, hiperlactatemia e/ou hiperlipidemia estão associadas a estavudina e alguns inibidores da protease. Alterações morfológicas ocorrem e podem ser bastante angustiantes para os pacientes, incluindo lipoatrofia (perda de gordura na face e extremidades) associada a estavudina e zidovudina e lipoacumulação (ganho de gordura nos seios, abdome e coxim gorduroso dorsocervical [corcova de búfalo]) associada a alguns inibidores da protease. Alguns ITRNs, incluindo a didanosina e estavudina, causam neuropatia periférica tóxica progressiva. O tenofovir está associado a disfunção tubular renal proximal caracterizada por hipofosfatemia, proteinúria, glicosúria e eventualmente aumento da creatinina. O tenofovir também foi associado à perda de densidade mineral óssea ao longo do primeiro ano de tratamento, que parece estabilizar-se a partir de então. Medicamentos antirretrovirais mais novos e agentes antirretrovirais investigacionais geralmente são desenvolvidos e selecionados pela menor toxicidade.

Populações especiais

Infecção Aguda

Debatido previamente, é agora recomendado que um indivíduo identificado com infecção aguda por HIV inicie um regime TAR de três fármacos. A TAR reduz os sinais e sintomas de HIV agudo e também previne a transmissão contínua de HIV. Devido ao risco para adquirir HIV resistente aos medicamentos, a TAR deve ser iniciada enquanto se aguardam os resultados do genótipo de HIV. Muitos especialistas começariam um regime contendo um inibidor de protease e depois ajustariam quando os resultados genotípicos estivessem disponíveis.

Infecção Oportunista Aguda

Um paciente apresentando-se com uma infecção oportunista aguda que não sabia previamente ser portador da infecção por HIV suscita a dúvida sobre o momento ideal para iniciar a TAR. Independentemente de preocupações anteriores com interações fármaco-fármaco e precipitação da síndrome da reconstituição imune (SIRI) (Cap. 395), a TAR demonstra benefícios em pacientes com infecções oportunistas agudas. Um estudo de pacientes com uma infecção oportunista tratável diagnosticada nas 2 semanas anteriores (a maioria com pneumonia por *Pneumocystis*) randomizou-os para iniciar TAR dentro de 48 horas ou esperar pelo menos 4 semanas. [A8] Houve significativamente menos eventos clínicos (progressão de doença e morte) no grupo que iniciou a TAR mais cedo. Estudos adicionais de pacientes com tuberculose também demonstraram benefícios clínicos ao iniciar a TAR mais cedo, particularmente em pacientes com contagens de CD4 de menos de 50 células/μL. [A9-A11] Iniciar a TAR dentro de 2 semanas após o início de uma infecção oportunista é agora considerado como padrão de cuidado. Uma exceção são as infecções oportunistas do SNC (p. ex., meningite criptocócica ou tuberculosa), nas quais estudos demonstraram aumento na mortalidade em pacientes que iniciaram a TAR mais cedo.[11,12]

Coinfecção com Hepatite B

Se o tratamento for iniciado para uma das infecções, ambas necessitam ser tratadas de forma adequada: dois medicamentos ativos para hepatite B e três medicamentos ativos contra o HIV. Os medicamentos antirretrovirais entricitabina, lamivudina e tenofovir possuem atividade contra ambos os vírus; dessa forma, um regime conveniente para tratar ambas as infecções seria tenofovir, entricitabina (ou lamivudina) e um terceiro medicamento antirretroviral. Interromper os medicamentos com atividade contra hepatite B pode levar a exacerbação grave da hepatite.

Coinfecção com Hepatite C

Não se sabe o momento ideal para tratar a infecção por hepatite C em um paciente com infecção por HIV. O medicamento contra hepatite C ribavirina possui interações significativas com os medicamentos antirretrovirais didanosina, estavudina e zidovudina, e essas combinações devem ser evitadas. Os novos inibidores de protease contra hepatite C não estão relacionados aos inibidores de protease do HIV e não possuem atividade contra o HIV, mas podem ter interações medicamentosas significativas com os ITRNNs e inibidores da protease do HIV, sendo esta uma área de pesquisa ativa.

Gravidez

As recém-atualizadas diretrizes de tratamento perinatal dos EUA recomendam TAR para prevenção de transmissão materno-fetal do HIV para todas as mulheres grávidas, independentemente da contagem de células CD4 ou níveis de RNA do HIV. Com base nos seus registros de segurança, os medicamentos recomendados durante a gravidez incluem os ITRNs lamivudina e zidovudina; o ITRNN nevirapina e os IPs atazanavir, lopinavir e ritonavir. Outros medicamentos são considerados alternativas (p. ex., osITRNs abacavir e tenofovir e o IP darunavir), apesar de não haver dados suficientes sobre os medicamentos mais novos (os ITRNNs etravirina e rilpivirina e o antagonista de CCR5 maraviroc). O efavirenz é teratogênico e não deve ser iniciado em mulheres grávidas; no entanto, diretrizes atualizadas recomendam continuar o efavirenz em mulheres que descobriram estar grávidas se elas estiverem com supressão virológica máxima.

Terapia antirretroviral para prevenção

Uma das estratégias de prevenção mais bem-sucedidas para o HIV é o uso de TAR, tanto em pessoas infectadas quanto nas não infectadas pelo HIV. O primeiro exemplo disso foi a prevenção de transmissão de HIV materno-fetal ao dar TAR à mãe. Em um estudo clássico, o uso de um único fármaco, a zidovudina, em uma mãe infectada por HIV reduziu o risco de transmissão para o seu bebê de 25% para 8%. O padrão de cuidado atual é tratar a mãe com TAR de três medicamentos, com redução de risco de transmissão resultante de menos de 1%.

Um estudo recente randomizou indivíduos infectados por HIV com contagens de CD4 de 350 a 550/μL que eram membros de um casal comprometido com um indivíduo não infectado por HIV para iniciar TAR imediatamente ou esperar até que a contagem de CD4 diminuísse para menos de 250 células/μL, e seguiu os parceiros soronegativos para soroconversão de HIV. De 28 casos relacionados, 27 ocorreram no grupo que não estava tomando TAR *versus* somente um em um indivíduo com TAR (que tinha acabado de começar); logo, tratar o indivíduo infectado com TAR foi associado a uma redução de 96% na redução de transmissão para o parceiro não infectado por HIV.

Fornecer TAR para indivíduos sob alto risco não infectados a fim de evitar infecção também é uma estratégia que já foi explorada. É recomendada profilaxia pós-exposição com base em um estudo de caso-controle mais antigo de trabalhadores da saúde expostos ao HIV no qual tomar zidovudina foi associado a uma diminuição de 81% no risco de soroconversão, quando comparado a nenhuma profilaxia. O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomenda a administração de regime TAR de três medicamentos por 4 semanas após exposição significativa (ocupacional ou não ocupacional) ao HIV.[13,14]

Profilaxia pré-exposição (PrPE)[15] é uma estratégia mais recente na qual a TAR com um ou dois medicamentos é fornecida a indivíduos não infectados por HIV que estejam sob risco de adquirir a infecção com base em estudos publicados em homens que fazem sexo com homens, [A12] casais heterossexuais sorodiscordantes, [A13]heterossexuais sexualmente ativos[A14] e, mais recentemente, usuários de drogas injetáveis. [A15] De maneira notável, dois outros estudos sobre

PrPE em mulheres africanas não mostraram benefícios, embora isso possa ter-se devido à adesão inadequada. [A16] A orientação atual do CDC recomenda PrPE para indivíduos de alto risco com regime TAR de dois medicamentos com tenofovir-entricitabina (na mesma fórmula) seguida de exclusão de infecção aguda ou crônica por HIV, monitoramento contínuo do estado de HIV e função renal, triagem para doenças sexualmente transmissíveis e aconselhamento sobre redução de risco e distribuição de preservativos penianos.

Cura

Apesar de a TAR atual ser altamente eficaz, ela não é curativa. Logo após a infecção, o HIV estabelece um reservatório de linfócitos T $CD4^+$ latentes que pode persistir por estimados 60 anos. Mesmo com anos de supressão virológica prolongada pela TAR, o reservatório de células latentes não diminui de modo significativo. Estratégias de intensificação da TAR com mudança ou adição de outros medicamentos antirretrovirais não foram bem-sucedidas em diminuir o reservatório. Em 2009, foi reportada a primeira cura conhecida da infecção por HIV: um homem de 40 anos de idade com infecção por HIV bem controlada pela TAR desenvolveu leucemia mieloide aguda e foi submetido a radiação, quimioterapia citotóxica e finalmente a um transplante de medula óssea de doador com deleção nos genes que codificam o receptor CCR5, o qual é necessário para a entrada do HIV na célula.[16] A evolução do paciente foi complicada por rejeição do transplante, administração de medicamentos antirrejeição, interrupção da TAR e um segundo transplante de medula óssea. No final, o RNA de HIV permaneceu suprimido abaixo dos níveis de detecção no plasma na ausência de TAR, sua contagem de células CD4 retornou aos níveis normais e investigações adicionais intensivas não conseguiram identificar vírus em replicação. Depois de mais de 5 anos sem TAR, ele foi considerado curado. Esse relato de caso é intrigante porque a causa da cura não está clara (radioterapia, quimioterapia, os transplantes CCR5-negativos, rejeições do enxerto, medicamentos antirrejeição ou uma combinação destes), mas o fato é que isso ocorreu e está estimulando uma pesquisa intensiva em busca da cura para o HIV.

Referência de Grau A

A1. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:493–505.

A2. Severe P, Juste MA, Ambroise A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med*. 2010;363:257–265.

A3. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378:229–237.

A4. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet*. 2011;378:238–246.

A5. DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379:2429–2438.

A6. Sax PE, DeJesus E, Mills A, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet*. 2012;379:2439–2448.

A7. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358:568–579.

A8. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS ONE*. 2009;4:e5575.

A9. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*. 2011;365:1492–1501.

A10. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1471–1481.

A11. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1482–1491.

A12. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363:2587–2599.

A13. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2012;367:399–410.

A14. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012;367:423–434.

A15. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:2083–2090.

A16. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2012;367:411–422.

Referências Gerais

1. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med*. 2007;146:87–95.
2. Johnson LF, Mossong J, Dorrington RE, et al. Life expectancies of South African adults starting antiretroviral treatment: collaborative analysis of cohort studies. *PLoS Med*. 2013;10:e1001418.
3. Wheeler WH, Ziebell RA, Zabina H, et al. Prevalence of transmitted drug resistance associated mutations and HIV-1 subtypes in new HIV-1 diagnoses, U. S—2006. *AIDS*. 2010;24:1203–1212.
4. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf; Accessed February 10, 2015.
5. Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2014;312:410–425.
6. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*. 2009;360:1815–1826.
7. Hirsch MS, Günthard HF, Schapiro JM, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis*. 2008;47:266–285.
8. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, et al. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrugresistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1441–1449.
9. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf; Accessed February 10, 2015.
10. Study Group DAD, Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356:1723–1735.
11. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1532–1538.
12. Török ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)–associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis*. 2011;52:1374–1383.
13. Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, et al. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to human immunodeficiency virus and recommendations for postexposure prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34:875–892.
14. Smith DK, Grohskopf LA, Black RJ, et al. Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States: recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54:1–20.

15. U.S. Public Health Service. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States—2014. http://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf. Accessed February 10, 2015.
16. Hütter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stemcell transplantation. *N Engl J Med*. 2009;360:692–698.

No Brasil

No Brasil o tratamento da infecção por HIV, da AIDS e das infecções oportunistas e a quimioprofilaxia para essas infecções é normatizado pelo Programa Nacional de DST/AIDS e hepatites virais do Ministério da Saúde em documentos que são atualizados periodicamente.

Também estão disponíveis orientações quanto à profilaxia da transmissão vertical do HIV e da transmissão para os indivíduos que sofrem exposição ao material biológico potencialmente contaminado por HIV através de acidente com material biológico, por uso compartilhado de seringas e agulhas e relacionamento sexual consensual ou envolvendo violência sexual.

De modo geral as orientações para tratamento e profilaxias são bastante semelhantes às que foram apresentadas na literatura internacional. Os medicamentos para tratamento e quimioprofilaxia, assim como os exames para acompanhar a evolução dos pacientes, estão disponíveis na rede pública de saúde com acesso universal.

Bibliografia

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e hepatites virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília, 2013.(atualizado em 2015).

Complicações infecciosas e metabólicas do vírus da imunodeficiência humana e síndrome da imunodeficiência adquirida

Henry Masur

Letha M. Healey

Colleen Hadigan

Complicações infecciosas

Os casos iniciais da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) foram identificados quando doenças infecciosas incomuns ocorreram em pacientes que não tinham tido diagnóstico prévio de imunodeficiência. Pneumonia por *Pneumocystis* (PPC), encefalite por toxoplasma, retinite por citomegalovírus (CMV) e bacteriemia por *Mycobacterium avium*, assim como sarcoma de Kaposi e linfoma do sistema nervoso central (SNC) eram tão pouco usuais em pacientes previamente saudáveis que rapidamente foi levantada a suspeita de que os pacientes deviam ter alguma nova forma de deficiência imune, especialmente quando pacientes individuais manifestavam várias dessas infecções de forma seriada ou concomitante e quando o número de tais pacientes aumentava rapidamente. As síndromes infecciosas específicas eram tão características dessa síndrome nova que a sua ocorrência em pacientes previamente saudáveis foi logo considerada "definidora de AIDS" até a etiologia viral da síndrome ser descoberta e testes diagnósticos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) se tornarem disponíveis para testagem clínica em larga escala.

Apesar da disponibilidade difundida de regimes antirretrovirais eficazes nos Estados Unidos desde o final dos anos 1990, ainda são vistas infecções oportunistas relacionadas à AIDS, com frequência em instituições de saúde, em especial naquelas que servem populações com pouco acesso ao sistema de saúde. Nos Estados Unidos, infecções oportunistas ocorrem em duas populações distintas: aquelas que não estão sob cuidados efetivos e aquelas nas quais a terapia antirretroviral efetiva (TAR) foi iniciada recentemente.[1]

Pelo menos 25% dos pacientes infectados por HIV nos Estados Unidos não estão cientes da sua infecção retroviral. Esse grupo geralmente se apresenta a unidades de saúde com infecções oportunistas como indício inicial de que possuem infecção por HIV. Em adição a isso, um número substancial de pacientes está ciente da sua infecção por HIV, mas não está sob cuidados de saúde como resultado de fatores econômicos, comportamentais ou sociais. Esses pacientes também se apresentam com infecções oportunistas iniciais ou seriadas porque não estão se beneficiando de TAR estável e eficaz.

Uma segunda população que desenvolve infecções oportunistas inclui pacientes que possuem acesso à saúde e estão suprimidos virologicamente de forma durável. Nesse grupo, as infecções oportunistas se desenvolvem quando o início da TAR desmascara a presença de patógenos oportunistas, criando síndromes clínicas sintomáticas. Além disso, síndromes inflamatórias de reconstituição imune ocorrem nas primeiras semanas ou meses após o início da TAR, representando respostas imunes exageradas a organismos viáveis ou antígenos (Cap. 395).

Além das infecções oportunistas relativamente agudas que foram tradicionalmente associadas à AIDS, à medida que os pacientes vivem por mais tempo, estes estão desenvolvendo cada vez mais morbidades e mortalidade devido a certos vírus latentes como o vírus da hepatite C (VHC) e vírus da hepatite B (VHB) (Cap. 149), assim como papilomavírus humano (HPV) (Cap. 373).[2] A progressão do VHC e VHB é acelerada em pacientes infectados por HIV quando comparados aos pacientes não infectados por HIV, levando ao desenvolvimento precoce de cirrose, insuficiência hepática e hepatoma.[3,4] O HPV está associado a carcinoma cervical e carcinoma anal, assim como a cânceres orais.

Somando-se às infecções oportunistas e neoplasias malignas, uma complicação inesperada da doença crônica por HIV em pacientes que apresentam cargas virais de HIV suprimidas tem sido um estado inflamatório persistente que parece estar relacionado ao baixo nível de viremia do HIV. Essa viremia está geralmente abaixo do nível de detecção dos ensaios clínicos tradicionais para sangue e pode estar relacionada à replicação viral em reservatórios pouco compreendidos. O estado inflamatório persistente parece acelerar doença aterosclerótica cardiovascular e cerebrovascular, doença renal e doença hepática. Esse estado inflamatório persistente interage com as disfunções metabólicas relacionadas à AIDS, incluindo as disglicemias e dislipidemias, as quais exacerbam e complicam a aterosclerose acelerada induzida pela inflamação.[5,6]

Biopatologia

A infecção por HIV causa disfunção imune celular por mecanismos multifacetados que incluem a redução do número e função de linfócitos CD4. O defeito imune em pacientes com HIV é singular: em nenhuma outra população ocorre tão frequentemente PPC, encefalite por toxoplasma, retinite por CMV, meningite criptocócica, criptosporidíase, microsporidíase e sarcoma de Kaposi, nem com apresentações tão características. As infecções oportunistas que ocorrem em pacientes com infecção por HIV diferem substancialmente na sua prevalência e história natural quando comparadas a pacientes com outras imunodeficiências. Elas diferem sutilmente na resposta à terapia e prevenção em relação a outras síndromes e organismos causadores que ocorrem em pacientes com outras alterações imunológicas devido a corticosteroides ou inibidores da calcineurina, por exemplo, ou a defeitos imunológicos e inflamatórios associados a neutropenia, deficiência de anticorpos ou alterações do complemento.

O número de células CD4 circulantes é um excelente indicador do prognóstico do paciente e da suscetibilidade para infecção oportunista entre os pacientes com HIV/AIDS (Fig. 389-1). O controle prospectivo das contagens de CD4 se tornou, dessa forma, a pedra angular de manejo do paciente. A carga viral sanguínea de HIV também é um preditor independente importante da suscetibilidade do hospedeiro a infecções oportunistas, mas não é nem de perto tão sensível e específica quanto para estimar a sobrevida ou acessar a suscetibilidade a infecções oportunistas, como as contagens de CD4.[7] Apesar de as células CD4 serem extremamente importantes para as defesas do hospedeiro em todas as pessoas, a contagem de CD4 circulante não é, de modo algum, um preditor tão sensível e específico de suscetibilidade a uma infecção oportunista em qualquer outra população de pacientes como o é nos pacientes com infecção por HIV.

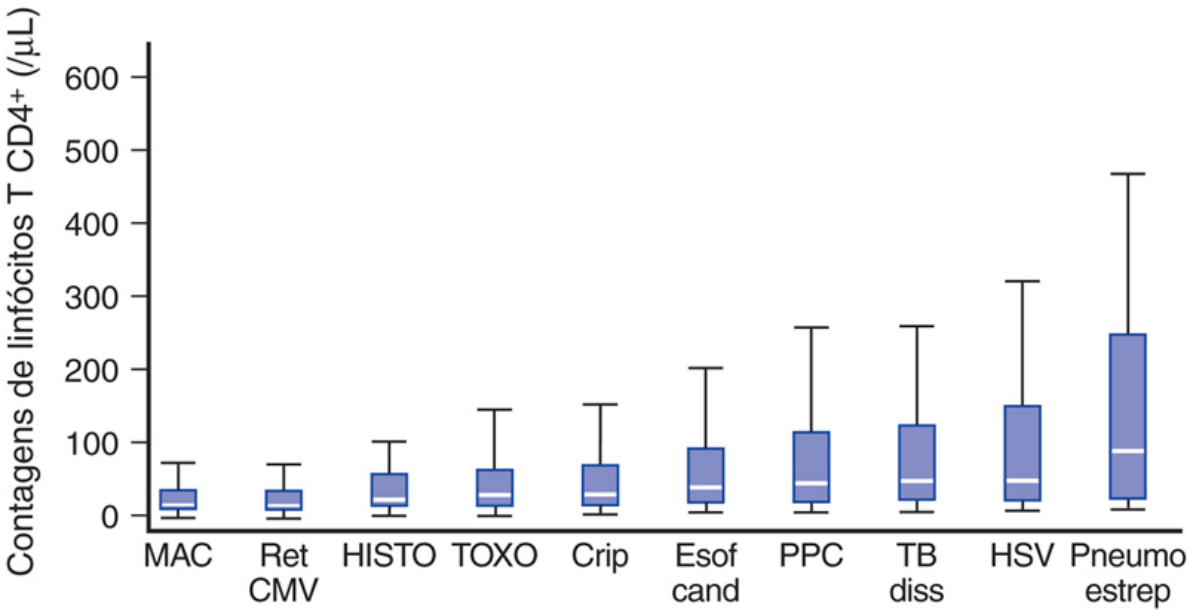

FIGURA 389-1 Distribuição de contagem de linfócitos $CD4^+$ no diagnóstico da infecção oportunista.

As infecções oportunistas específicas que um paciente infectado por HIV desenvolve são influenciadas não somente pelos defeitos imunológicos específicos de cada paciente, mas também pelos fatores ambientais e comportamentais. Por exemplo, em áreas do mundo onde é comum a exposição ao *M. tuberculosis*, a tuberculose é a maior causa de morbidade e mortalidade em pacientes com AIDS, independentemente da contagem de CD4, apesar de a incidência da doença aumentar quando a contagem de CD4 diminui. Em contraste, no entanto, em áreas do mundo como os Estados Unidos, onde a exposição à tuberculose é relativamente incomum, a tuberculose é raramente vista, exceto em imigrantes e pessoas expostas a populações especiais, como aqueles em prisões ou abrigos para sem-teto. Outras micobactérias, como o patógeno ambiental *Mycobacterium avium*, se tornaram muito mais comuns do que a tuberculose. Da mesma forma, em muitas áreas do mundo em desenvolvimento, a salmonelose é uma complicação comum da infecção por HIV e geralmente causa diarreia e doença bacteriêmica com risco de morte. No entanto, no mundo desenvolvido, a exposição à salmonela é muito menos frequente e, dessa forma, a doença entérica é mais provavelmente causada por microsporídio, criptosporídio ou patógenos não oportunistas como o *Clostridium difficile* em vez de pela *Salmonella*.

Fatores comportamentais também são determinantes importantes de quais infecções oportunistas ocorrem. Pacientes com história de abuso de drogas intravenosas estão mais suscetíveis a serem infectados por VHC e VHB do que pacientes semelhantes sem história de abuso de substâncias. Eles também estão mais propensos a desenvolver processos não oportunistas como sepse estafilocócica devido às suas exposições parenterais. Homens que fazem sexo com homens e que desenvolvem proctite ou colite estão mais suscetíveis a ter proctite por linfogranuloma venéreo ou proctite gonocócica do que pacientes com fatores de risco diferentes.

Os patógenos que causam doença ativa em pacientes com infecção por HIV podem ser organismos que foram adquiridos recentemente ou podem representar reativação de organismos latentes adquiridos nos meses ou anos prévios. *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis jirovecii*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Histoplasma capsulatum* e *Coccidioides immitis* são exemplos de patógenos que podem causar doença aguda tanto logo após a exposição quanto depois de muitos meses ou anos de latência, como avaliado por tipagens moleculares ou epidemiologia clínica. Logo, muitos patógenos precisam ser considerados como agentes etiológicos possíveis independentemente da exposição que pode ter ocorrido no passado distante.

Manifestações clínicas

Uma das observações iniciais sobre doenças clínicas em pacientes com AIDS foi de que as manifestações clínicas das infecções oportunistas não eram idênticas às apresentações em outros pacientes imunossuprimidos. Em pacientes com AIDS, por exemplo, é muito mais provável a PPC se manifestar com sintomas subagudos ao longo de semanas ou meses do que em pacientes não infectados por HIV com câncer ou receptores de transplantes, que geralmente a apresentam agudamente em poucos dias. Quando pacientes são diagnosticados com PPC, aqueles com AIDS estão em geral menos hipoxêmicos e apresentam infiltrados radiológicos menos evidentes apesar da duração mais longa dos sintomas antes do diagnóstico. O número de organismos encontrado em amostras de escarro ou lavado broncoalveolar é também maior em pacientes com AIDS do que em outros indivíduos imunossuprimidos, como pacientes com câncer ou receptores de transplante, apesar dos sintomas menos graves. Pacientes com AIDS também estão mais propensos a desenvolver toxicidade limitadora do tratamento associada ao trimetoprim-sulfametoxazol do que pacientes com câncer ou receptores de transplante. Pacientes com AIDS também estão mais suscetíveis a apresentar recorrências múltiplas se não forem tratados com quimioprofilaxia do que outras populações imunossuprimidas.

Os primeiros anos da epidemia de AIDS foram dedicados a aprender como reconhecer e tratar essas doenças infecciosas e tumores. No início da epidemia, os médicos foram prejudicados pela escassez de ferramentas diagnósticas disponíveis e precisas para muitos desses patógenos. Houve também uma escassez de opções terapêuticas e tratamento preventivo para alguns dos organismos. À medida que foram desenvolvidas melhores técnicas de diagnóstico e foram descobertos e testados tratamentos farmacológicos eficazes, os pacientes sobreviveram às infecções oportunistas com uma frequência cada vez maior. A demonstração de que a quimioprofilaxia específica poderia prevenir muitas dessas doenças infecciosas também melhorou a qualidade e a duração da sobrevida do paciente. Entretanto, a sobrevida dos pacientes não melhorou dramaticamente até que os regimes antirretrovirais fossem desenvolvidos, o que proporcionou uma supressão viral duradoura do HIV com reconstituição imunológica, reduzindo ou eliminando substancialmente a ocorrência de infecções oportunistas subsequentes.

Em infecções pelo *Toxoplasma gondii*, os pacientes com HIV/AIDS caracteristicamente desenvolvem encefalite por toxoplasma. Outras populações imunossuprimidas desenvolvem mais comumente doença visceral disseminada envolvendo o fígado, baço ou rins. De forma semelhante, o CMV em pacientes com HIV/AIDS causa retinite e colite. Em pacientes com transplante de células-tronco, no entanto, a retinite é relativamente incomum e a pneumonia é frequente.

Alguns patógenos que foram reconhecidos como causadores de doenças frequentes entre os pacientes com HIV/AIDS, como o *M. avium*, *Cryptosporidium*, *Microsporidium* e *Bartonella*, raramente foram reconhecidos como causa de doença humana com risco de morte antes da epidemia do HIV/AIDS. Mesmo com a melhora de estudos diagnósticos para esses patógenos, eles são muito mais frequentemente reconhecidos entre pacientes com HIV/AIDS do que entre outras populações altamente imunossuprimidas. Por outro lado, alguns patógenos que eram tidos como provavelmente associados à AIDS com base nos mecanismos para a resposta imune do hospedeiro, como *Listeria monocytogenes* e *Strongyloides stercoralis* disseminado, raramente são vistos em pacientes com HIV/AIDS. As razões pelas quais alguns patógenos são inesperadamente frequentes ou pouco usuais apesar de exposições ambientais semelhantes ainda não foram completamente elucidadas.

Diagnóstico

Para qualquer infecção em qualquer população de pacientes, é mais provável que o manejo seja mais efetivo e que esteja associado a menos complicações se a causa específica é identificada de maneira conclusiva, a terapia adequada é iniciada rapidamente e fármacos desnecessários são evitados. Para pacientes com infecção por HIV, tal abordagem é especialmente adequada em razão da grande variedade de infecções oportunistas e não oportunistas que podem causar uma síndrome em particular, assim como as causas não infecciosas, incluindo toxicidades por medicamentos, que podem se mascarar como infecções.

Embora a abordagem diagnóstica deva sempre ser individualizada ao paciente específico tendo em consideração a contagem de CD4 atual, exposições passadas e atuais, infecções prévias, o histórico e o exame físico e testes laboratoriais de rotina para a doença atual, alguns testes são consistentemente úteis. Culturas de sangue para bactérias e fungos de rotina, um teste sérico para antígeno criptocócico ou um teste sorológico para sífilis em geral fornecem informações úteis. Se o paciente tiver disfunção pulmonar, coloração de Gram e cultura de rotina de escarro expectorado ou induzido é geralmente útil. Se estiver presente uma história de exposição

geográfica apropriada, antígeno de histoplasma no sangue e na urina e anticorpos contra *Coccidioides* isso também pode ser útil, assim como o teste de IgG para *Toxoplasma*.

A utilidade de testes específicos precisa ser validada em cada população de pacientes para determinar seu valor preditivo positivo e negativo. Certos testes que são úteis em outras populações de pacientes ou para fins de pesquisa não são necessariamente úteis para diagnosticar clinicamente infecções oportunistas. Por exemplo, a reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês, *polymerase chain reaction*) para o CMV é bastante útil no manejo de pacientes que receberam transplantes de células-tronco, porque seus valores preditivos positivo e negativo são altos. No entanto, PCR do soro para CMV em pacientes com infecções por HIV correlaciona-se principalmente com o grau de imunossupressão e não tem valor preditivo positivo e negativo suficiente para ser útil em acessar a causa da doença do órgão-alvo. PCR sérico para o vírus Epstein-Barr (VEB), vírus varicela-zóster (VZV) ou vírus herpes simples (HSV) também não seriam úteis na maioria das circunstâncias por razões semelhantes. Cada vez mais laboratórios estão oferecendo outros testes moleculares para patógenos oportunistas, mas deve-se ter o cuidado de confirmar que o valor preditivo desses testes é comprovado. Por exemplo, PCR para *Pneumocystis* no lavado broncoalveolar pode ter valor preditivo negativo excelente, mas seu valor preditivo positivo é muito baixo, uma vez que muitos pacientes imunossuprimidos parecem estar colonizados por *Pneumocystis* e, dessa forma, um resultado positivo não prova de forma nenhuma que o *Pneumocystis* seja a causa da disfunção pulmonar.

Exames de imagem são um aspecto importante da avaliação do paciente. Pacientes com infecção por HIV podem apresentar processos patológicos apesar da escassez de sintomas ou leituras normais em radiografias de tórax de rotina, por exemplo. Dessa forma, a tomografia computadorizada (TC) dos pulmões pode revelar achados patológicos inesperados como infiltrados intersticiais difusos sugestivos de PPC, apesar da ausência de tosse, falta de ar ou dessaturação de oxigênio. Tal achado poderia levar ao diagnóstico do processo pelo escarro induzido ou lavado broncoalveolar num momento em que a doença é leve e a probabilidade de sucesso com o tratamento é alta. TC do abdome também deve ser considerada em pacientes com baixas contagens de CD4 mesmo na ausência de sintomas abdominais, porque tal estudo pode revelar adenopatia ou infiltração de órgão inesperada, que pode ser prontamente biopsiada mais facilmente do que outras manifestações clínicas mais óbvias. Tomografia por emissão de pósitrons e exames nucleares têm importância para identificar a etiologia das síndromes infecciosas.

Tratamento

Manejo Empírico

Para o manejo inicial de uma síndrome infecciosa presumida em um paciente com infecção por HIV ou AIDS, os clínicos devem determinar a urgência em iniciar a terapia antes que o processo causativo específico seja identificado. Dada a variedade de processos que podem causar doença em pacientes com infecção por HIV ou AIDS, a abordagem ideal é estabelecer a causa específica antes de iniciar a terapia. No entanto, alguns pacientes podem estar muito doentes ou deteriorando-se muito rápido para permitir protelar o início da terapia até que um diagnóstico possa ser estabelecido. Logo, para alguns pacientes, terapia empírica pode ser a melhor estratégia de seguimento, com monitoração cuidadosa do paciente para determinar se a terapia é eficaz.

Ao avaliar um paciente infectado por HIV com qualquer síndrome clínica, em especial uma síndrome associada a febre, infecções oportunistas são considerações imediatas. No entanto, a probabilidade de uma infecção oportunista depende da contagem atual de CD4: se a contagem atual de CD4 do paciente for maior do que 200 a 300 células/μL, a probabilidade da maioria das infecções oportunistas (que não a tuberculose) é baixa (mas não inexistente). Para qualquer paciente independentemente da contagem de CD4, infecções não oportunistas comuns adquiridas na comunidade também devem ser consideradas, porque os pacientes infectados por HIV estão tão suscetíveis a estas quanto seus correspondentes não infectados por HIV. Além disso, síndromes não infecciosas devem ser consideradas, particularmente com o envelhecimento da população de pacientes, fase na qual surgem a insuficiência cardíaca congestiva, doença cerebrovascular ou doença renal crônica, potencialmente aceleradas pelo estado inflamatório relacionado ao HIV. Pacientes também podem apresentar mais de um processo ocorrendo de modo concomitante. Um cenário familiar, por exemplo, para um paciente com PPC documentada, seria a falha em reconhecer que a razão para a deterioração pulmonar não é a progressão da PPC, mas a sobreposição de insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão pulmonar, êmbolos pulmonares ou infecção pulmonar secundária devido a *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (SARM), *Streptococcus pneumoniae* ou *Cryptococcus neoformans*.

Para algumas síndromes, a terapia empírica é apropriada na maioria dos pacientes, com a resposta à terapia fornecendo um diagnóstico presuntivo. Por exemplo, um curso empírico de 2 semanas de pirimetamina mais sulfadiazina seria apropriado para um paciente com AIDS com uma lesão de massa no SNC, contagem de CD4 menor que 100 células/μL e imunoglobulina G sérica antitoxoplasma positiva (IgG) antes de realizar uma biópsia cerebral. Devido à morbidade potencial da biópsia cerebral, e à alta probabilidade de um paciente com AIDS com toxoplasmose cerebral demonstrar melhora clínica e radiológica dentro de 14 dias, tal abordagem tem sido considerada preferencial quando comparada com biópsia cerebral imediata ou mesmo, em algumas circunstâncias, punção lombar. Da mesma forma, para um paciente com contagem de CD4 menor que 200 células/μL que apresenta febre, tosse, falta de ar, hipoxemia grave e infiltrado pulmonar bilateral intersticial difuso, a terapia empírica com ceftriaxona ou vancomicina mais azitromicina mais trimetoprim-sulfametoxazol para fornecer cobertura adequada contra causas comuns de pneumonia adquirida na comunidade, assim como PPC, em geral, seria apropriada se o paciente estivesse muito instável para tolerar broncoscopia sem alto risco para entubação.

Terapia Definitiva

As NIH-CDC-HIVMA *Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents* e outros capítulos neste livro fornecem detalhes para o diagnóstico, terapia e abordagens preventivas para síndromes específicas. Os medicamentos de escolha estão listados na Tabela 389-1, adaptada da CDC-NIH-IDSA *Guideline on Management of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents*, a qual é atualizada regularmente *on-line* ao longo do ano (http://www.aidsinfo.nih.gov).

Tabela 389-1

Profilaxia para prevenir o primeiro episódio de doença oportunista

INFECÇÕES OPORTUNISTAS	INDICAÇÃO	PREFERENCIAL	ALTERNATIVA
Streptococcus pneumoniae	Para indivíduos que não receberam nenhuma vacina pneumocócica, independentemente da contagem de CD4, seguido de:	PCV13 0,5 mL IM × 1	PPV23 0,5 mL IM × 1
	• Se a contagem de CD4 ≥200 células/μL	PPV23 0,5 mL IM pelo menos 8 semanas após a vacina PCV13	
	• Se a contagem de CD4 <200 células/μL	PPV23 pode ser oferecida pelo menos oito semanas após receber a PCV13 ou pode esperar até que a contagem de CD4 aumente para >200 células/μL	
	Para indivíduos que receberam PPV23 previamente	Deve ser dada uma dose de PCV13 pelo menos 1 ano depois da última dose de PPV23	
	Revacinação		
	• Se a idade for entre 19 e 64 anos e ≥5 anos desde a primeira dose de PPV23	PPV23 0,5 mL IM × 1	
	• Se a idade for ≥65 anos e se ≥5 anos desde a dose prévia de PPV23	PPV23 0,5 mL IM × 1	
Vírus influenza A e B	Todos os pacientes infectados por HIV	Vacina inativada contra influenza anualmente (de acordo com a recomendação para a estação) Vacina viva atenuada contra influenza está contraindicada em pacientes infectados por HIV	
Sífilis	Para indivíduos expostos a parceiro sexual com diagnóstico de sífilis primária, secundária ou latente recente dentro dos últimos 90 dias *Ou* Para indivíduos expostos a parceiro sexual >90 dias antes do diagnóstico de sífilis no parceiro, se os resultados dos testes sorológicos não estão disponíveis imediatamente e a oportunidade para revisão é incerta	Penicilina benzatina G 2,4 milhões U IM uma dose	*Para pacientes alérgicos à penicilina:* • Doxiciclina 100 mg VO 12/12 horas por 14 dias *Ou* • Ceftriaxona 1 g/dia IM ou IV por 8 a 10 dias *Ou* • Azitromicina 2 g VO uma dose; não recomendada para HSH ou mulheres grávidas
Histoplasma capsulatum	Contagem de CD4 ≤150 células/μL e sob alto risco devido a exposição ocupacional ou por viver em comunidade com uma taxa hiperendêmica de histoplasmose (>10 casos/100 pacientes-ano)	Itraconazol 200 mg/dia VO	

(Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. http://aidsinfo.nih.gov/guidelines.)

HIV = vírus da imunodeficiência humana; HSH = homens que fazem sexo com homens; IM = intramuscular; IV = intravenoso; VO = via oral.

Os tratamentos para infecções oportunistas mudam conforme novos dados de novos fármacos se tornam disponíveis.[8] Logo, as principais diretrizes para AIDS são atualmente atualizadas rapidamente *on-line* (www.aidsinfo.nih.gov). Para a hepatite C, as recomendações estão mudando tão rapidamente que o endereço de Internet deve ser consultado antes de iniciar a terapia, a menos que o provedor esteja muito familiarizado com os dados atuais (www.hcvguidelines.org).

A instituição de medicamentos terapêuticos ou preventivos requer considerações cuidadosas da farmacocinética e interações medicamentosas. Pacientes com infecção por HIV geralmente têm disfunção orgânica que pode alterar a absorção ou excreção de medicamentos. Esses pacientes em geral também estão usando múltiplas medicações (relacionadas e não relacionadas à AIDS) que podem interagir entre si, com consequências clinicamente importantes para a eficácia dos medicamentos ou toxicidade. Tal terapia requer, dessa forma, experiência considerável e a consulta de referências atualizadas para orientação.

Quando um paciente com HIV/AIDS que não esteja sendo tratado com TAR desenvolve uma infecção oportunista, estudos prospectivos demonstram que o paciente terá maior sobrevida e menos complicações definidoras de AIDS se for colocado imediatamente sob TAR. A definição de "imediato", ou seja, a decisão de quão cedo iniciar a TAR é uma análise complexa que deve levar em consideração a vontade e habilidade do paciente em tomar a TAR, a evolução da infecção oportunista se a TAR não for iniciada, o acesso a cuidados médicos e medicamentos após a hospitalização, a habilidade em absorver os medicamentos, as interações potenciais da TAR com outros medicamentos, incluindo aqueles usados para tratar a infecção oportunista, a habilidade do paciente para tolerar potenciais toxicidades dos medicamentos e as possíveis consequências caso ocorra a síndrome inflamatória da reconstituição imune.[9] O princípio geral é iniciar a TAR assim que possível, mas cada paciente vai necessitar de avaliação individual para determinar o intervalo ideal entre o reconhecimento da infecção oportunista e início da TAR.

Quando pacientes que já estejam recebendo a TAR desenvolvem uma infecção oportunista ou qualquer outra complicação não diretamente relacionada ao medicamento em si, a TAR deve ser continuada. O regime deve ser reavaliado para garantir que seja o ideal no que se refere a atividade antiviral, tolerabilidade, potencial toxicidade e interações medicamentosas e à habilidade do paciente em atingir níveis séricos adequados dada a sua habilidade em absorver medicamentos orais.

Prevenção

Logo após o reconhecimento inicial da AIDS, antes da era da TAR ou quimioprofilaxia específica para os patógenos, os clínicos reconheceram que a PPC ocorria, em última análise, em 60% a 80% dos pacientes na América do Norte. Além disso, muitos dos pacientes que sobreviviam ao primeiro episódio de PPC tinham um ou mais episódios subsequentes. Uma das primeiras intervenções que demonstrou prolongar vidas foi a instituição de uma profilaxia anti-*Pneumocystis* para pacientes que tinham candidíase oral, leucoplasia oral pilosa, um episódio prévio de PPC ou uma contagem de CD4 de menos de 200 células/mm^3. Subsequentemente, o conceito de quimioprofilaxia primária e secundária foi estendido a outros patógenos, como o complexo *M. avium* (MAC) e toxoplasma.

Essas observações sobre o *Pneumocystis*, MAC e toxoplasma levaram ao desenvolvimento de uma estratégia de prevenção abrangente para minimizar o impacto das infecções oportunistas naqueles indivíduos infectados por HIV que estão imunologicamente vulneráveis com base na sua contagem de CD4 e carga viral ou em experiências prévias com uma infecção oportunista. (CDC-NIH-IDSA *Guideline on Management of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents*, http://www.aidsinfo.nih.gov). Quimioterapia específica para prevenção primária está indicada pela duração da imunossupressão, com os limiares de contagem de CD4 dependendo do patógeno. Terapia supressiva crônica deve ser continuada por durações que dependem do patógeno e da contagem de CD4 do

paciente. Recomendações para a profilaxia primária estão resumidas na Tabela 389-2; informação mais completa sobre profilaxia primária ou secundária está disponível em CDC-NIH-IDSA *Guideline on Management of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents* (http://www.aidsinfo.nih.gov).

Tabela 389-2

Tratamento das infecções oportunistas associadas ao vírus da imunodeficiência adquirida (inclui recomendações para tratamento agudo e profilaxia secundária/terapia supressiva crônica/terapia de manutenção)

INFECÇÃO OPORTUNISTA	TERAPIA PREFERENCIAL	TERAPIA ALTERNATIVA	OUTROS COMENTÁRIOS
Pneumonia por infecção por *Pneumocystis* (PPC)	Pacientes que desenvolvem PPC apesar da profilaxia com TMP-SMX geralmente podem ser tratados com doses-padrão de TMP-SMX. Duração do tratamento para PPC: 21 dias *Para PPC moderada a grave:* • TMP-SMX: (TMP 15 a 20 mg e SMX 75 a 100 mg)/kg/dia 6/6 h ou 8/8 h IV; pode trocar para VO após melhora clínica *Para PPC leve a moderada:* • TMP-SMX: (TMP 15 a 20 mg e SMX 75 a 100 mg)/kg/dia, dados VO dividido em três doses *Ou* • TMP-SMX: (160 mg/800 mg ou DS) dois comprimidos 8/8 h VO *Profilaxia secundária, após término do tratamento para PPC:* • TMP-SMX DS: 1 comprimido/dia VO *Ou* • TMP-SMX (80 mg/400 mg ou SS): um comprimido/dia VO	*Para PPC moderada a grave:* • Pentamidina 4 mg/kg/dia IV infundidos em ≥60 min; pode reduzir a dose para 3 mg/kg/dia IV por causa das toxicidades *Ou* • Primaquina 30 mg (base)/dia VO + (clindamicina 600 mg 6/6 h IV ou 900 mg 8/8 h IV) ou (clindamicina 300 mg 6/6 h VO ou 450 mg 8/8 h VO) *Para PPC leve a moderada:* • Dapsona 100 mg/dia VO + TMP 5 mg/kg 8/8 h VO *Ou* • Primaquina 30 mg (base)/dia VO + (clindamicina 300 mg 6/6 h ou 450 mg 8/8 h VO) *Ou* • Atovaquona 750 mg 12/12 h VO às refeições *Profilaxia secundária, após o término do tratamento para PPC:* • TMP-SMX DS: um comprimido VO três vezes por semana *Ou* • Dapsona 100 mg/dia VO *Ou* • Dapsona 50 mg/dia VO + (pirimetamina 50 mg + leucovorin 25 mg)/sem VO *Ou* • (Dapsona 200 mg + pirimetamina 75 mg + leucovorin 25 mg)/sem VO *Ou* • Pentamidina aerossolizada 300 mg/mês via nebulizador Respirgard II *Ou* • Atovaquona 1.500 mg/dia VO *Ou* • (Atovaquona 1.500 mg + pirimetamina 25 mg + leucovorin 10 mg)/dia VO	*Indicações para corticosteroides adjuvantes:* • PaO_2 <70 mmHg em ar ambiente *Ou* • Gradiente alveolar-arterial de O_2 >35 mmHg *Doses de prednisona (iniciando assim que possível e dentro de 72 horas da terapia contra PPC):* • Dias 1 a 5: 40 mg 12/12 h VO • Dias 6 a 10: 40 mg/dia VO • Dias 11 a 21: 20 mg/dia VO Metilprednisona IV pode ser administrada como 75% da dose de prednisona. O benefício do corticosteroide se iniciado após 72 h do tratamento é desconhecido, mas alguns clínicos usam para PPC moderada a grave. Sempre que possível, os pacientes devem ser testados para G6PD antes do uso de dapsona ou primaquina. Terapia alternativa deve ser usada em pacientes que têm deficiência de G6PD. Pacientes que estejam recebendo pirimetamina/sulfadiazina para tratamento ou supressão de toxoplasmose não necessitam de profilaxia adicional para PPC. Se TMP-SMX for descontinuado por causa de uma reação adversa leve, deve ser considerada a reinstituição após a resolução da reação. A dose pode ser aumentada gradualmente (dessensibilização) ou reduzida ou a frequência modificada. TMP-SMX deve ser permanentemente descontinuada em pacientes com síndrome de Stevens-Johnson possível ou definitiva ou necrose epidérmica tóxica.
Encefalite por *Toxoplasma gondii*	*Tratamento da infecção aguda:* • Pirimetamina 200 mg VO dose única, seguida por terapia de acordo com o peso como a seguir: • Se <60 kg, pirimetamina 50 mg/dia VO + sulfadiazina 1.000 mg 6/6 h VO + leucovorin 10 a 25 mg/dia VO • Se >60 kg, pirimetamina 75 mg/dia VO + sulfadiazina 1.500 mg 6/6 h VO + leucovorin 10 a 25 mg/dia VO • A dose de leucovorin pode ser aumentada para 50 mg 12/12 h ou 24/24 h *Duração para terapia aguda:* • Pelo menos 6 semanas; duração mais prolongada se a doença clínica ou radiológica for extensa ou a resposta for incompleta em 6 semanas *Terapia de manutenção crônica:* • Pirimetamina 25 a 50 mg/dia VO + sulfadiazina 2.000 a 4.000 mg/dia VO (dividido em duas ou quatro doses) + leucovorin 10 a 25 mg/dia VO	*Tratamento da infecção aguda:* • Pirimetamina (leucovorin)* + clindamicina 600 mg 6/6 h IV ou VO *Ou* • TMP-SMX (TMP 5 mg/kg e SMX 25 mg/kg) 12/12 h IV ou VO *Ou* • Atovaquona 1.500 mg 12/12 h VO às refeições + pirimetamina (leucovorin)* *Ou* • Atovaquona 1.500 mg 12/12 h VO às refeições + sulfadiazina 1.000 a 1.500 mg 6/6 h VO (dose baseada no peso, como na terapia preferencial) *Ou* • Atovaquona 1.500 mg 12/12 h VO às refeições *Ou* • Pirimetamina (leucovorin)* + azitromicina 900 a 1.200 mg/dia VO *Terapia de manutenção crônica:* • Clindamicina 600 mg 8/8 h VO + (pirimetamina 25 a 50 mg + leucovorin) *Ou* • TMP-SMX DS um comprimido 12/12 h *Ou* • Atovaquona 750 a 1.500 mg 12/12 h VO + (pirimetamina 25 mg + leucovorin 10 mg)/dia VO *Ou* • Atovaquona 750 a 1.500 mg 12/12 h VO + sulfadiazina 2.000 a 4.000 mg/dia VO (divididos em duas a quatro doses) *Ou* • Atovaquona 750 a 1.500 mg 12/12 h VO às refeições • As doses de pirimetamina e leucovorin são as mesmas da terapia preferencial.	Corticosteroides adjuvantes (p. ex., dexametasona) devem ser administrados somente quando indicados clinicamente para tratar o efeito de massa associado a lesões focais ou edema associado; descontinuar assim que clinicamente possível. Anticonvulsivantes devem ser administrados a pacientes com histórico de convulsões e continuados ao longo do tratamento agudo, mas não devem ser usados como profilaxia de convulsões. Se clindamicina for usada no lugar sulfadiazina, terapia adicional deve ser adicionada para prevenir PPC.

INFECÇÃO OPORTUNISTA	TERAPIA PREFERENCIAL	TERAPIA ALTERNATIVA	OUTROS COMENTÁRIOS
Doença por *Mycobacterium tuberculosis* (TB)	Após a coleta do espécime para cultura e testes diagnósticos moleculares, deve ser iniciado tratamento empírico para TB em indivíduos com apresentação clínica e radiográfica sugestiva de TB. Fase inicial (2 meses, diariamente, cinco a sete vezes por semana supervisionada): • INH + [RIF ou RFB] + PZA + EMB, Fase de continuação: • INH + (RIF ou RFB) diariamente (cinco a sete vezes por semana) ou três vezes por semana Duração total do tratamento (para TB suscetível aos medicamentos): • TB pulmonar: 6 meses • TB pulmonar e cultura positiva após 2 meses de tratamento para TB: 9 meses • TB extrapulmonar com infecção no SNC: 9 a 12 meses • TB extrapulmonar com envolvimento ósseo ou articular: 6 a 9 meses • TB extrapulmonar em outros locais: 6 meses A duração total do tratamento deve ser baseada no número de doses recebidas, não no tempo de calendário.	*Tratamento para TB resistente aos medicamentos* Resistente a INH: • (RIF ou RFB) + EMB + PZA + (moxifloxacino ou levofloxacino) por 2 meses; seguida de (RIF ou RFB) + EMB + (moxifloxacino ou levofloxacino) por 7 meses Resistente à rifamicina + 1 outro medicamento: • O regime e a duração do tratamento devem ser individualizados com base no padrão de resistência, respostas clínica e microbiológica e com aconselhamento próximo com especialistas experientes.	Corticosteroide adjuvante melhora a sobrevida para meningite e pericardite por TB. RIF *não é recomendada* para pacientes que estejam recebendo IP contra HIV por causa da sua indução do metabolismo do IP. RFB é um indutor da CYP3A4 menos potente do que a RIF e é preferível em pacientes que estejam recebendo IPs. Rifapentina uma vez por semana pode resultar no desenvolvimento de resistência à rifamicina em pacientes infectados por HIV e *não é recomendada*. Monitoração terapêutica do medicamento deve ser considerada em pacientes que estejam recebendo rifamicina e TAR interativa. SIRI paradoxal que não seja grave pode ser tratada com AINEs sem alteração no tratamento para TB ou HIV. Para SIRI grave, considerar prednisona e descontinuar ao longo de 4 semanas com base nos sintomas clínicos. Por exemplo: • Se estiver recebendo RIF: prednisona 1,5 mg/kg/dia por 2 semanas, depois 0,75 mg/kg/dia por 2 semanas • Se estiver recebendo RFB: prednisona 1 mg/kg/dia por 2 semanas, depois 0,5 mg/kg/dia por 2 semanas Um regime de desmame mais gradual ao longo de alguns meses pode ser necessário para alguns pacientes.
Doença disseminada por complexo *Mycobacterium avium* (MAC)	*Pelo menos dois medicamentos como tratamento inicial com:* • Claritromicina 500 mg 12/12 h VO + etambutol 15 mg/kg/dia VO *Ou* • Azitromicina 500 a 600 mg + etambutol 15 mg/kg)/dia VO se interação medicamentosa ou intolerância impossibilita o uso de claritromicina Duração: • No mínimo 12 meses de tratamento, pode ser descontinuado se não houver sinais e sintomas de doença por MAC e contagem de CD4 >100 células/μL mantida (>6 meses) em resposta à TAR	Adição de um terceiro ou quarto medicamento deve ser considerada para pacientes com imunossupressão avançada (contagens de CD4 <50 células/μL), com altas cargas de micobactérias (>2 log UFC/mL de sangue) ou na ausência de TAR eficaz. *Opções para terceiro ou quarto medicamento podem incluir:* • RFB 300 mg/dia VO (ajuste de dose pode ser necessário de acordo com as interações medicamentosas) • Amicacina 10 a 15 mg/kg/dia IV *Ou* • Estreptomicina 1 g/dia IV ou IM *Ou* • Moxifloxacino 400 mg/dia VO ou levofloxacino 500 mg/dia VO	É recomendado teste de suscetibilidade à claritromicina e azitromicina. AINEs podem ser usados em pacientes que apresentam sintomas moderados a graves atribuídos à SIRI. Se os sintomas de SIRI persistirem, podem ser usados corticosteroides sistêmicos de curta duração (4 a 8 semanas) (equivalente a 20 a 40 mg prednisona).
Salmonelose	Todos os pacientes infectados por HIV com salmonelose devem ser tratados devido ao alto risco para bacteriemia. • Ciprofloxacino 500 a 750 mg 12/12 h VO (ou 400 mg 12/12 h IV) se suscetível *Duração do tratamento:* Para gastroenterite sem bacteriemia: • Se a contagem de CD4 ≥200 células/μL: 7 a 14 dias • Se a contagem de CD4 <200 células/μL: duas a seis semanas Para gastroenterite com bacteriemia: • Se a contagem de CD4 ≥200/μL: 14 dias; duração mais longa se a bacteriemia persistir ou se a infecção for complicada (p. ex., se focos metastáticos de infecção estiverem presentes) • Se a contagem de CD4 <200 células/μL: 2 a 6 semanas *Profilaxia secundária deve ser considerada para:* • Pacientes com gastroenterite ± bacteriemia por *Salmonella Ou* • Pacientes com contagem de CD4 <200 células/μL com diarreia grave	• Levofloxacino 750 mg 24/24 h VO ou IV *Ou* • Moxifloxacino 400 mg 24/24 h VO ou IV *Ou* • TMP, 160 mg, SMX 800 mg 12/12 h (VO ou IV) *Ou* • Ceftriaxona 1 g a cada 24 h IV *Ou* • Cefotaxima 1 g 8/8 h IV	Hidratação oral ou intravenosa se indicado. Agentes antimotilidade devem ser evitados. O papel da profilaxia secundária de longo prazo em pacientes com bacteriemia recorrente por *Salmonella* não está bem estabelecido. Devem ser pesados os benefícios *versus* os riscos para exposição a antibióticos por tempo prolongado. TAR eficaz pode reduzir a frequência, gravidade e recorrência de infecções por *Salmonella*.

INFECÇÃO OPORTUNISTA	TERAPIA PREFERENCIAL	TERAPIA ALTERNATIVA	OUTROS COMENTÁRIOS
Candidíase mucocutânea	*Para candidíase orofaríngea; episódios iniciais (por 7 a 14 dias):* Tratamento oral: • Fluconazol 100 mg/dia VO *Ou* Tratamento tópico: • Clotrimazol pastilhas, 10 mg VO cinco vezes ao dia *Ou* • Comprimidos de miconazol 50 mg mucoadesivo bucal — aplicar na superfície mucosa sobre a fossa canina uma vez ao dia (não engolir, mastigar ou triturar) *Para candidíase esofágica (por 14 a 21 dias):* • Fluconazol 100 mg (até 400 mg)/dia VO ou IV *Ou* • Solução oral de itraconazol 200 mg/dia VO *Para candidíase vulvovaginal não complicada:* • Fluconazol oral 150 mg dose única *Ou* • Azóis tópicos (clotrimazol, butoconazol, miconazol, tioconazol ou terconazol) por 3 a 7 dias *Para candidíase vulvovaginal grave ou recorrente:* • Fluconazol 100 a 200 mg/dia VO por ≥7 dias *Ou* • Antifúngico tópico ≥7 dias	*Para candidíase orofaríngea; episódios iniciais (por 7 a 14 dias):* Terapia oral: • Solução oral de itraconazol 200 mg/dia VO *Ou* • Solução oral de posaconazol 400 mg 12/12 h VO por 1 dia, depois 400 mg/dia Tratamento tópico: • Suspensão de nistatina 4 a 6 mL 6/6 h, uma a duas pastilhas com sabor quatro ou cinco vezes ao dia *Para candidíase esofágica (por 14 a 21 dias):* • Voriconazol 200 mg 12/12 h VO ou IV *Ou* • Posaconazol 400 mg 12/12 h VO *Ou* • Anidulafungina 100 mg IV dose única, depois 50 mg/dia IV *Ou* • Caspofungina 50 mg/dia IV *Ou* • Micafungina 150 mg/dia IV *Ou* • Desoxicolato de anfotericina B 0,6 mg/kg/dia IV *Ou* • Formulação lipídica de anfotericina B 3 a 4 mg/kg/dia IV *Para candidíase vulvovaginal não complicada:* • Solução oral de itraconazol 200 mg/dia VO por 3 a 7 dias	Uso crônico ou prologado de azóis pode promover desenvolvimento de resistência. Taxas maiores de recaídas para candidíase esofágica observadas com equinocandinas do que com o uso de fluconazol. A terapia supressiva usualmente não é recomendada a menos que os pacientes tenham recorrências graves ou frequentes. *Se a decisão for utilizar a terapia supressiva*: Candidíase orofaríngea: • Fluconazol 100 mg/dia VO ou três vezes/sem • Itraconazol solução oral 200 mg/dia VO Candidíase esofágica: • Fluconazol 100 a 200 mg/dia VO • Posaconazol 400 mg 12/12 horas VO Candidíase vulvovaginal: • Fluconazol 150 mg VO uma vez por semana
Criptococose	*Meningite criptocócica:* Tratamento de indução (por pelo menos 2 semanas, seguido de tratamento de consolidação): • Anfotericina B lipossomal B 3 a 4 mg/kg/dia IV + flucitosina 25 mg/kg VO quatro vezes ao dia (*OBSERVAÇÃO*: a dose de flucitosina deve ser ajustada em pacientes com disfunção renal.) Tratamento de consolidação (por pelo menos 8 semanas, seguido de tratamento de manutenção): • Fluconazol 400 mg/dia VO (ou IV) Tratamento de manutenção lipossomal: • Fluconazol 200 mg/dia VO por pelo menos 12 meses *Para criptococose fora do SNC, extrapulmonar e doença pulmonar difusa:* • O tratamento é o mesmo que para meningite criptocócica *Criptococose fora do SNC com sintomas leves a moderados e infiltrados pulmonares focais:* • Fluconazol, 400 mg/dia VO por 12 meses	*Meningite criptocócica:* Tratamento de indução (por pelo menos 2 semanas, seguido de tratamento de consolidação): • Desoxicolato de anfotericina B 0,7 mg/kg/dia IV + flucitosina 25 mg/kg a cada 6/6 h VO *Ou* • Complexo lipídico de anfotericina B 5 mg/kg/dia IV + flucitosina 25 mg/kg 6/6 h VO *Ou* • Anfotericina B lipossomal 3 a 4 mg/kg/dia IV + fluconazol 800 mg/dia VO ou IV *Ou* • Desoxicolato de anfotericina B 0,7 mg/kg/dia IV + fluconazol 800 mg/dia VO ou IV *Ou* • Fluconazol 400 a 800 mg/dia VO ou IV + flucitosina 25 mg/kg 6/6 h VO *Ou* • Fluconazol 1.200 mg/dia VO ou IV *Tratamento de consolidação (por pelo menos 8 semanas, seguido de tratamento de manutenção):* • Itraconazol 200 mg 12/12 hVO por 8 semanas — menos eficaz do que o fluconazol *Tratamento de manutenção:* • Não há recomendação de tratamento alternativo	A adição de flucitocina em anfotericina B tem sido associada a uma esterilização mais rápida do LCR e diminuição do risco de recaída posterior. Pacientes recebendo flucitocina devem ter ou níveis sanguíneos monitorados (nível de pico 2 h após a dose deve ser de 30 a 80 μg/mL) ou monitoramento intenso de contagens sanguíneas para o desenvolvimento de citopenia. A dose deve ser ajustada em pacientes com insuficiência renal. A pressão de abertura deve ser sempre medida quando uma punção lombar é feita. PL repetidas ou *shunt* de LCR são essenciais para tratar aumento de pressão intracraniana. Corticosteroides e manitol não são efetivos na redução da PIC e não são recomendados. Alguns especialistas recomendam um breve curso de corticosteroides para o controle de sintomas graves de SIRI.

INFECÇÃO OPORTUNISTA	TERAPIA PREFERENCIAL	TERAPIA ALTERNATIVA	OUTROS COMENTÁRIOS
Histoplasmose	*Doença disseminada moderadamente grave a grave:* Tratamento de indução (por pelo menos 2 semanas ou até melhora clínica): • Anfotericina B lipossomal 3 mg/kg/dia IV Tratamento de manutenção: • Itraconazol 200 mg 8/8 h VO por 3 dias, depois 200 mg 12/12 h VO *Doença disseminada menos grave:* Indução e tratamento de manutenção: • Itraconazol 200 mg 8/8 h VO por 3 dias, depois 200 mg 12/12 h VO Duração do tratamento: • Pelo menos 12 meses *Meningite:* Tratamento de indução (4 a 6 semanas): • Anfotericina B lipossomal 5 mg/kg/dia Tratamento de manutenção: • Itraconazol 200 mg 8/8 h a 12/12 h VO por ≥1 ano e até resolução de achados anormais do LCR Tratamento de supressão de longo prazo: Para pacientes com infecção grave disseminada ou do SNC após completar pelo menos 12 meses de tratamento e naqueles que recaem apesar de tratamento adequado: • Itraconazol 200 mg/dia VO	*Doença disseminada moderadamente grave a grave:* Tratamento de indução (por pelo menos 2 semanas ou até melhora clínica): • Complexo lipídico de anforericina B 3 mg/kg/dia IV *Ou* • Colesteril sulfato de anfotericina B completar 3 mg/kg/dia IV Alternativas para itraconazol para tratamento de manutenção ou tratamento de doença menos grave: • Voriconazol 400 mg 12/12 h VO por 1 dia, depois 200 mg 12/12 h *Ou* • Posaconazol 400 mg 12/12 h VO • Fluconazol 800 mg/dia VO *Meningite:* • Não há recomendação para terapia alternativa Tratamento de supressão em longo prazo: • Fluconazol 400 mg/dia VO	Itraconazol, posaconazol e voriconazol podem ter interações significativas com certos agentes AR. Essas interações são complexas e podem ser bidirecionais. Monitoração terapêutica do medicamento e ajuste da dose podem ser necessários para garantir a eficácia do antifúngico triazol e AR e reduzir toxicidades relacionadas à concentração. Concentração sérica aleatória de itraconazol + hidroxi-itraconazol deve ser >1 μg/mL. Experiência clínica com voriconazol ou posaconazol no tratamento de histoplasmose é limitada. Histoplasmose pulmonar aguda em pacientes infectados por HIV com contagens de CD4 >300 células/μL deve ser manejada como no hospedeiro sem comprometimento imunológico

INFECÇÃO OPORTUNISTA	TERAPIA PREFERENCIAL	TERAPIA ALTERNATIVA	OUTROS COMENTÁRIOS
Doença por citomegalovírus (CMV)	*Retinite por CMV:* Tratamento de indução: Para lesões ameaçadoras imediatas da visão (adjacentes ao nervo óptico ou fóvea): • Injeções intravítreas de ganciclovir (2 mg) ou foscarnet (2,4 mg) em uma ou quatro doses no período de 7 a 10 dias para atingir concentração intraocular alta mais rapidamente • Mais um dos tratamentos sistêmicos preferenciais ou alternativos listados: Tratamento de indução sistêmica preferencial: Valganciclovir 900 mg 12/12 h VO por14 a 21 dias Para lesões periféricas: Administrar um dos tratamentos sistêmicos preferenciais ou alternativos Manutenção crônica (profilaxia secundária): Valganciclovir 900 mg/dia VO *Esofagite ou colite por CMV:* • Ganciclovir 5 mg/kg 12/12 h IV; pode trocar para valganciclovir 900 mg 12/12 h VO assim que o paciente puder tolerar tratamento oral • Duração: 21 a 42 dias ou até que os sintomas desapareçam • Tratamento de manutenção geralmente não é necessário, mas deve ser considerado após recaídas *Pneumonia por CMV bem documentada e histologicamente confirmada:* • Experiência para tratar pneumonite por CMV em pacientes com HIV é limitada. O uso de ganciclovir IV ou foscarnet IV é razoável (as mesmas doses que para a retinite por CMV) • A duração ideal do tratamento e o papel do valganciclovir oral não foram estabelecidos *Doença neurológica por CMV:* (***OBSERVAÇÃO:*** **O tratamento deve ser iniciado imediatamente)** • Ganciclovir 5 mg/kg 12/12 h IV + (foscarnet 90 mg/kg 12/12 h IV ou 60 mg/kg 8/8 h IV) para estabilizar a doença e maximizar a resposta, continuar até melhora sintomática e resolução dos sintomas neurológicos • A duração ideal do tratamento e o papel valganciclovir oral não foram estabelecidos	*Retinite por CMV:* Tratamento de indução sistêmica alternativo: • Ganciclovir 5 mg/kg 12/12 h IV por 14 a 21 dias *Ou* • Foscarnet 90 mg/kg 12/12 h IV ou 60 mg/kg 8/8 h por 14 a 21 dias *Ou* • Cidofovir 5 mg/kg/sem IV por 2 semanas; hidratação salina antes e após o tratamento e probenecida, dose de 2 g VO 3 horas antes, seguida de 1 g VO 2 horas e 8 horas após a dose (total de 4 g). (*OBSERVAÇÃO:* Este regime deve ser evitado em pacientes com alergia a sulfa devido à sensibilidade cruzada com probenecida.) Manutenção crônica (profilaxia secundária): • Ganciclovir 5 mg/kg IV cinco a sete vezes por semana *Ou* • Foscarnet 90 a 120 mg/kg IV uma vez ao dia *Ou* • Cidofovir 5 mg/kg IV em semanas alternadas com hidratação salina e probenecida como anteriormente *Esofagite ou colite por CMV:* • Foscarnet 90 mg/kg 12/12 h IV ou 60 mg/kg 8/8 h para pacientes com toxicidades limitantes para o tratamento com ganciclovir ou com resistência ao ganciclovir *Ou* • Valganciclovir • Valganciclovir • 900 mg 12/12 h VO na doença mais leve e se capaz de tolerar terapia VO *Ou* • Para casos leves, se TAR pode ser iniciada sem demora, considerar suspensão da terapia para CMV • Duração: 21 a 42 dias ou até resolução dos sintomas	A escolha da terapia para retinite por CMV deve ser individualizada com base no localização e gravidade das lesões, nível de imunossupressão e outros fatores (p. ex., medicações concomitantes e adesão ao tratamento). O implante ocular com ganciclovir, que é efetivo para a retinite por CMV, não está mais disponível. Para retinites ameaçadoras da visão, injeções intravítreas de ganciclovir ou foscarnet podem ser dadas para atingir mais depressa concentrações intraoculares maiores. A escolha da terapia de manutenção crônica (via de administração e escolha de fármacos) deve ser feita consultando-se um oftamologista. As considerações devem incluir a localização anatômica da lesão retiniana, a visão no olho contralateral, o estado imunológico e viral do paciente e resposta à TAR. Pacientes com retinite por CMV que interrompem a terapia de manutenção devem ter exames oculares — normalmente a cada 3 meses — para detecção precoce de recaída de URI, e depois anualmente após reconstituição imunológica. A URI pode-se desenvolver no contexto da reconstituição imune. *Tratamento da URI:* • Corticosteroide periocular ou etapas curtas de esteroide sistêmico. A terapia inicial em pacientes com retinite, esofagite, colites e pneumonite por CMV devem incluir iniciação ou otimização de TAR.

INFECÇÃO OPORTUNISTA	TERAPIA PREFERENCIAL	TERAPIA ALTERNATIVA	OUTROS COMENTÁRIOS
Doença por vírus herpes simples (HSV)	*Lesões orolabiais (por 5 a 10 dias):* • Valaciclovir 1 g 12/12 h VO *Ou* • Fanciclovir 500 mg 12/12 h VO *Ou* • Aciclovir 400 mg 8/8 h VO *HSV genital inicial ou recorrente (Por 5 a 14 dias):* • Valaciclovir 1 g 12/12 h VO *Ou* • Fanciclovir 500 mg 12/12 h VO *Ou* • Aciclovir 400 mg 8/8 h VO *HSV mucocutâneo grave:* • Tratamento inicial com aciclovir 5 mg/kg 8/8 h IV • Depois que as lesões começam a regredir, mudar para tratamento VO, como anteriormente. Continuar até que as lesões estejam completamente cicatrizadas. *Tratamento de supressão crônico:* Para pacientes com recorrências graves de herpes genital ou pacientes que querem minimizar a frequência das recorrências: • Valaciclovir 500 mg 12/12 h VO • Fanciclovir 500 mg 12/12 h VO • Aciclovir 400 mg 12/12 h VO • Continuar indefinidamente independentemente da contagem de células CD4	*Para HSV resistente ao aciclovir:* Tratamento preferencial: • Foscarnet 80 a 120 mg/kg/dia IV divididos em duas ou três doses até resposta clínica Tratamento alternativo: • Cidofovir IV (mesma dose da retinite por CMV) *Ou* • Trifluridina tópica *Ou* • Cidofovir tópico *Ou* • Imiquimod tópico • Duração do tratamento: 21 a 28 dias ou mais	Pacientes com infecções pelo HSV podem ser tratados com tratamentos episódicos quando apresentam lesões sintomáticas ou com tratamento de supressão diário para prevenir recorrências. Formulações tópicas de trifluridina e cidofovir não estão disponíveis comercialmente. Composição extemporânea de produtos tópicos pode ser preparada usando-se solução oftálmica de trifluridina e a formulação IV de cidofovir.

INFECÇÃO OPORTUNISTA	TERAPIA PREFERENCIAL	TERAPIA ALTERNATIVA	OUTROS COMENTÁRIOS
Doença pelo vírus varicela-zóster (VZV)	*Infecção primária por varicela (catapora):* Casos não complicados (por 5 a 7 dias): • Valaciclovir 1 g 8/8 h VO *Ou* • Fanciclovir 500 mg 8/8 h VO Casos graves ou complicados: • Aciclovir 10 a 15 mg/kg 8/8 h IV por 7 a 10 dias • Pode trocar para valaciclovir, fanciclovir ou aciclovir oral após defervescência se não houver evidência de envolvimento visceral. *Herpes-zóster:* Dermátomo agudo localizado: • Por 7 a 10 dias, considerar duração mais longa se as lesões são de resolução lenta • Valaciclovir 1 g 8/8 h VO *Ou* • Fanciclovir 500 mg 8/8 h Lesões cutâneas extensas ou envolvimento visceral: • Aciclovir 10 a 15 mg/kg IV 8/8 h até que a melhora clínica seja evidente • Pode mudar para tratamento VO (valaciclovir, fanciclovir, ou aciclovir) após melhora clínica (i.e., quando não houver mais formação de novas vesículas ou melhora nos sinais e sintomas de VZV visceral), para completar um curso de 10 a 14 dias. Necrose retiniana externa progressiva (NREP): • (Ganciclovir 5 mg/kg ± foscarnet 90 mg/kg) 12/12 h IV + injeção intravítrea de (ganciclovir 2 mg/0,05 mL ± foscarnet 1,2 mg/0,05 mL) duas vezes por semana • Iniciar ou otimizar a TAR Necrose retiniana aguda (NRA): • (Aciclovir 10 a 15 mg/kg IV 8/8 h) + (injeção intravítrea de ganciclovir 2 mg/0,05 mL duas vezes por semana × 1 a 2 doses) por 10 a 14 dias, seguidos de valaciclovir 1 g 8/8 h VO por seis semanas	*Infecção primária por varicela (catapora):* Casos não complicados (por 5 a 7 dias): • Aciclovir 800 mg VO cinco vezes ao dia *Herpes-zóster:* Dermatómo agudo localizado: • Por 7 a 10 dias, considerar duração mais longa se as lesões são de resolução lenta • Aciclovir 800 mg VO cinco vezes ao dia	Para manejar a retinite por VZV, é altamente recomendado consulta com oftalmologista experiente no tratamento de retinite por VZV. A duração do tratamento para retinite por VZV não está bem definida e deve ser determinada com base nas respostas clínica, virológica e imunológica e respostas oftalmológicas. A otimização da TAR é recomendada para infecções graves e de difícil tratamento por VZV (p. ex., retinite, encefalite).

AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; AR = antirretroviral; EMB = etambutol; IP = inibidor da protease; PZA = pirazinamida; RFB = rifabutina; RIF = rifampicina; SIRI = síndrome inflamatória da reconstituição imune; SNC = sistema nervoso central; TAR = terapia antirretroviral; TMP-SMX = trimetoprim-sulfametoxazol; URI = uveíte por recuperação imune.

Apesar de a reconstituição imune com a TAR ser o método mais específico para prevenir infecções oportunistas, muitos pacientes com baixas contagens de CD4 e viremia descontrolada irão continuar se beneficiando da quimioprofilaxia. Esses esforços devem ser modificados quando os pacientes tiveram uma supressão durável da viremia e aumento nas contagens de CD4 circulantes.

Estratégias preventivas concentram-se não somente na quimioprofilaxia, mas também na imunização e redução da exposição a patógenos oportunistas. Exemplos de intervenções de redução da exposição prováveis de serem efetivas seriam a redução da exposição dos pacientes a filhotes de cães e gatos de criadores comerciais e a redução do consumo de água de superfície não tratada para prevenir a criptosporidíase. Outras intervenções úteis incluiriam precauções em viagens para o sudoeste dos Estados Unidos a fim de evitar a coccidioidomicose e a exposição a gatos de rua e carnes raras para reduzir a probabilidade de toxoplasmose.

Imunizações como a vacina pneumocócica, vacina contra o HPV e vacina contra a hepatite B também podem ser importantes, embora a resposta do hospedeiro às vacinas esteja diminuída quando os pacientes estão imunossuprimidos. Vacinas de vírus vivos devem ser evitadas em pacientes com baixas contagens de CD4.

Alterações metabólicas

Com TAR eficaz e bem tolerada, os pacientes infectados por HIV têm uma sobrevida quase tão longa quanto pessoas não infectadas por HIV.[10] Tornou-se claro que pacientes com infecção por HIV possuem maiores incidências de doença cardiovascular e cerebrovascular; doenças metabólicas, incluindo diabetes melito; doença renal crônica e doença hepática e talvez declínio neurocognitivo acelerado, quando comparados com os pacientes não infectados por HIV. A etiologia proposta para essas desordens parece ser multifatorial e inclui várias toxicidades associadas à TAR, desregulação imune e inflamação crônica relacionada à doença retroviral crônica, mesmo no contexto de supressão viral durável.

Numerosos estudos já demonstraram um risco aumentado para doença coronariana cardíaca (DCC) entre populações infectadas por HIV quando comparadas aos contemporâneos não infectados.[11] Apesar de muito deste risco aumentado ser atribuível aos fatores de risco tradicionais para DCC, como diabetes, hipertensão, dislipidemia e tabagismo, os fatores específicos para HIV como exposição à TAR, inflamação crônica e disfunção imune provavelmente também contribuem. Elevações nos lipídios associadas à TAR, assim como toxicidades não específicas da TAR, são responsáveis por uma parte do aumento de DCC observado em HIV. Parte dos dados mais contundentes sobre este tópico foi obtida do estudo *Strategies for Management of Antiretroviral Therapy* (SMART), o qual foi projetado para testar se as reduções guiadas de células T CD4 em exposição à TAR iriam resultar em menos eventos cardiovasculares. Inesperadamente, houve uma aparente elevação nos eventos cardiovasculares observados com a conservação do medicamento. Uma análise de caso-controle interna subsequente desses dados mostrou fortes associações entre marcadores de inflamação basais elevados, como interleucina-6 e D-dímero e mortalidade geral,[12] apontando para a contribuição da inflamação e ativação imune no contexto de infecção viral crônica.

São necessários identificação cuidadosa e manejo dos fatores de risco para DCC nos cuidados do HIV. O tabagismo, que geralmente é potencializado em populações com infecção por HIV, é um fator de risco modificável importante que pode ser abordado para promover redução do risco para DCC. Como na população em geral, a cessação do tabagismo em pacientes infectados por HIV é acompanhada da redução na DCC incidente.[13] Dislipidemia, um problema comumente identificado entre pacientes infectados por HIV, causada em parte por certos inibidores de protease e inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos, é outro alvo para a redução de DCC. A seleção de agentes da TAR com efeitos limitados na dislipidemia é uma abordagem potencial para otimizar os níveis lipídicos, mas em vez disso está geralmente indicado o uso de terapia diretamente redutora de lipídios. No entanto, dados observacionais sugerem que a terapia-padrão com inibidores da redutase de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) (estatinas) pode ser menos eficaz para a prevenção de doença cardiovascular[14] no contexto de HIV apesar da sua habilidade demonstrada em reduzir os marcadores da inflamação.[15] Além disso, é necessária atenção criteriosa para potenciais interações medicamentosas na prevenção de doença cardiovascular quando da coadministração de vários inibidores da protease e estatinas, devido a efeitos na atividade do CYP3A4 que podem levar a níveis aumentados das estatinas.

Diabetes, resistência à insulina, danos renais e disfunção neurocognitiva também estão aumentados nas populações infectadas por HIV. De forma semelhante à população como um todo, a presença de infecção crônica por VHC está associada a um aumento do risco para diabetes e desenvolvimento de doença renal crônica[16] entre indivíduos com HIV. No entanto, disfunção imune e toxicidades associadas a certos medicamentos da TAR também aumentam o risco para diabetes e dano renal no HIV.[17] Finalmente, o risco para desenvolver disfunção neurocognitiva associada ao HIV (HAND, do inglês, — *HIV-associated neurocognitive dysfunction*) diminuiu na era do uso disseminado da TAR; no entanto, a sobrevida prolongada e a idade cada vez mais avançada da população infectada por HIV levaram a um aumento na prevalência geral da HAND.[18]Certamente, com a expectativa de vida aumentada, a atenção dirigida ao reconhecimento e manejo de doenças metabólicas, cardiovasculares e neurodegenerativas se tornará cada vez mais importante na abordagens dos cuidados de saúde a indivíduos vivendo com infecção por HIV.

Referências Gerais

1. Gardner EM, McLees MP, Steiner JF, et al. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52:793–800.
2. Beachler DC, Sugar EA, Margolick JB, et al. Risk factors for acquisition and clearance of oral human papillomavirus infection among HIV-infected and HIV-uninfected adults. *Am J Epidemiol*. 2015;181:40–53.
3. Yaphe S, Bozinoff N, Kyle R, et al. Incidence of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men with and without HIV infection: a systematic review. *Sex Transm Infect*. 2012;88:558–564.
4. Thio CL, Smeaton L, Saulynas M, et al. Characterization of HIV-HBV coinfection in a multinational HIV-infected cohort. *AIDS*. 2013;27:191–201.
5. Shresta S, Irvin MR, Grunfeld C, et al. HIV, inflammation, and calcium in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:244–250.
6. Sabin CA, Ryom L, De Wit S. Associations between immune depression and cardiovascular events in HIV infection. *AIDS*. 2013;27:2735–2748.
7. Mocroft A, Bannister WP, Kirk O, et al. The clinical benefits of antiretroviral therapy in severely immunocompromised HIV-1-infected patients with and without complete viral suppression. *Antivir Ther*. 2012;17:1291–1300.
8. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA*. 2014;312:353–361.
9. Luetkemeyer AF, Kendall MA, Nyirenda M, et al. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in A5221 STRIDE: timing, severity, and implications for HIV-TB programs. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65:423–428.
10. Losina E, Freedberg KA. Life expectancy in HIV. *BMJ*. 2011;343:d6015.
11. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013;173:614–622.
12. Nordell AD, McKenna M, Borges ÁH, et al. Severity of cardiovascular disease outcomes among patients with HIV is related to markers of inflammation and coagulation. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000844.
13. Petoumenos K, Worm S, Reiss P, et al. Rates of cardiovascular disease following smoking cessation in patients with HIV infection: results from the D:A:D study(*). *HIV Med*. 2011;12:412–421.
14. Rasmussen LD, Kronborg G, Larsen CS, et al. Statin therapy and mortality in HIV-infected individuals; a Danish nationwide population-based cohort study. *PLoS ONE*. 2013;8:e52828.
15. Funderburg NT, Jiang Y, Debanne SM, et al. Rosuvastatin reduces vascular inflammation and T cell and monocyte activation in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014: [Epub ahead of print].
16. Lucas GM, Jing Y, Sulkowski M, et al. Hepatitis C viremia and the risk of chronic kidney disease in HIV-infected individuals. *J Infect Dis*. 2013;208:1240–1249.
17. Hadigan C, Edwards E, Rosenberg A, et al. Microalbuminuria in HIV disease. *Am J Nephrol*. 2013;37:443–451.
18. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol*. 2011;17:3–16.

Manifestações gastrointestinais de HIV e AIDS

Tamsin A. Knox

Christine Wanke

Introdução

Doenças gastrointestinais (GI) estiveram entre as principais causas de morbidade e mortalidade em pessoas infectadas com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) antes do advento da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART, do inglês, *highly active antiretroviral therapy*) em 1996. Síndrome consumptiva e diarreia crônica ainda são manifestações de fase terminal da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) em pessoas que não receberam ou que são resistentes à terapia antirretroviral (TAR). Entretanto, os problemas gastrointestinais comuns encontrados hoje em pessoas que recebem TAR eficaz se distanciaram das infecções entéricas e hepatobiliares associadas à baixa contagem de $CD4^+$. Problemas GI atuais são principalmente devidos a efeitos colaterais dos medicamentos antirretrovirais, nutricionais e distúrbios metabólicos associados a doença crônica por HIV e sua terapia, e doença hepática devido à coinfecção com os vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite C (VHC).

O grau de imunossupressão, medido pela contagem de $CD4^+$, é o determinante mais importante do risco de doença gastrointestinal (GI), do tipo de doença e de sua gravidade. Quanto mais profunda a supressão da contagem de $CD4^+$, mais provável é a presença de uma doença GI.

A via de transmissão do HIV pode afetar a função GI; os homens que fazem sexo com homens (HSH) têm taxas mais altas de diarreia e de sarcoma de Kaposi do que aqueles que adquiriram HIV pelo uso de drogas intravenosas (UDIV). Abuso de álcool ou UDIV predispõe à doença hepática. Exposições regionais podem aumentar o risco de doença. Em ambientes onde os recursos são limitados, falta de TAR, aumento de exposição a patógenos, falta de água limpa, pobreza e fome estão associados a maior prevalência e gravidade da doença GI. Em contraste, doenças metabólicas e nutricionais, como obesidade, síndrome metabólica e fígado gorduroso são vistos em populações de portadores de HIV com alta ingestão de gordura e de calorias e falta de exercícios. Complicações GI da infecção por HIV e recomendações para o seu tratamento estão resumidas na Tabela 390-1.

Tabela 390-1

Doenças gastrointestinais de acordo com contagem de cd4$^+$ em pacientes infectados por HIV

CONTAGEM DE CD4$^+$	SISTEMA	SINTOMAS E DOENÇAS	TRATAMENTO
>200 a 500 células/μL	Gastrointestinal e pâncreas	**Náusea, vômito, dor abdominal**	Mudanças no regime antirretroviral
		Efeitos colaterais de medicamentos	Agentes hipolipemiantes, dieta com baixo teor de gordura, suspender álcool
		Pancreatite	Tratar patógenos específicos, se presentes
		Diarreia	Agentes antimotilidade e fibras
	Alterações nutricionais e metabólicas	**Acidose lática**	Suspender inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos
		Estavudina, didanosina, zidovudina	
		Alterações na estrutura do corpo	
		Obesidade	Dieta, exercício
		Síndrome metabólica	Dieta, exercício, agentes hipolipemiantes, agentes sensibilizadores de insulina
		Obesidade visceral	hHG e GHGR em testes clínicos
	Fígado	**Alterações da função hepática, cirrose**	
		Hepatite crônica pelo VHC	Combinação de agentes de ação direta contra o VHC
		Hepatite crônica pelo VHB	Nucleosídeos/nucleotídeos para infecção por VHB
		Hepatotoxicidade	Suspender antirretrovirais implicados
	Lesões orais (aproximadamente 400 a 500 células/μL)	**Placas, dor**	
		Monilíase oral	Pastilhas de cotrimazol, nistatina, azóis orais
		Leucoplasia pilosa	Aciclovir
		Herpes simples tipo 1	Aciclovir, valaciclovir, fanciclovir
		Úlceras idiopáticas	Corticosteroides, talidomida (homens)
		Gengivite	Clorexidina tópica, metronidazol oral
		Sarcoma de Kaposi	Radiação, injeção intralesional quimioterapia sistêmica
	Lesões anorretais	**Dor anorretal alta, massa, corrimento, tenesmo**	
		Fissura anal, fístula ou abscesso perirretal	Cuidados locais, cirurgia
		Corpo estranho no reto	Remoção endoscópica ou cirúrgica
		Doenças sexualmente transmissíveis	
		Gonorreia, *Chlamydia trachomatis*, sífilis	Antibioticoterapia específica
		Infecção por herpes simples	Aciclovir, fanciclovir, valaciclovir
		Condiloma	Podofilina, excisão cirúrgica ou ablação
		Câncer anal	Cirurgia, quimiorradioterapia
< 200 células/μL	Esôfago	**Disfagia, odinofagia**	
	<200 células/μL	*Candida*	Fluconazol, itraconazol (voriconazol)
	< 50 células/μL	CMV	Ganciclovir
		Úlceras idiopáticas	Corticosteroides orais, talidomida (homens)
		HSV	Aciclovir, fanciclovir, valaciclovir
< 100 células/μL	Intestino	**Diarreia**	
		Infecção bacteriana, viral ou por protozoário	Tratar os patógenos específicos
		Enteropatia por AIDS	Agentes antimotilidade, suporte nutricional, TAR
		Dor abdominal	
		CMV	Tratar os patógenos específicos
		Mycobacterium tuberculosis, MAC, *Histoplasma*	Cirurgia se houver perfuração intestinal ou necrose intestinal
		Cryptosporidium	
	Malignidade	**Sangramento GI, perda de peso ou dor abdominal**	
		Sarcoma de Kaposi	Conforme acima
		Linfoma	Quimioterapia sistêmica
< 50 células/μL	Síndrome consumptiva	**Perda de peso**	
		Demanda metabólica aumentada (infecção, HIV)	Tratamento do HIV e infecções subjacentes
		Diminuição da ingestão	Estimulantes de apetite
		Má absorção	Esteroides anabólicos, hGH
	Hepatobiliar	**Hepatomegalia, aumento dos resultados dos testes de função hepática**	
		Infecções oportunistas —MAC, fúngicas	Considerar biópsia hepática

CONTAGEM DE CD4+	SISTEMA	SINTOMAS E DOENÇAS	TRATAMENTO
		Linfoma	
		Icterícia, dor no QSD, aumento dos resultados dos testes de função hepática elevados	
		Colangiopatia da AIDS	CPRE e esfincterotomia
		Colecistite acalculosa aguda	Colecistectomia laparoscópica

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; CMV = citomegalovírus; CPRE = colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; GHRH = hormônio de liberação do hormônio do crescimento; GI = gastrointestinal; hGH = hormônio de crescimento humano; HIV = vírus da imunodeficiência humana; HSV = vírus herpes simples; MAC = complexo *Mycobacterium avium*; QSP = quadrante superior direito; TAR = terapia antirretroviral; VHB = vírus da hepatite B; VHC = vírus da hepatite C;

Doenças gastrointestinais encontradas com contagens de CD4+ superiores a 200 a 500 células/µl

As doenças GI discutidas nesta seção podem, também, ser vistas na infecção pelo HIV mais avançada.

Efeitos Colaterais de Medicamentos

Efeitos adversos de medicamentos são frequentemente vistos no curso de tratamento do HIV e podem ser devidos à TAR[A1] ou aos medicamentos necessários para o tratamento ou prevenção das infecções oportunistas. Efeitos gástricos, incluindo náusea, vômito, perda de apetite e dispepsia, podem ocorrer como um sintoma da própria infecção pelo HIV, ou em resposta aos esquemas de TAR, particularmente aqueles com zidovudina, didanosina, ritonavir, amprenavir e indinavir. Reações de hipersensibilidade à TAR, como ocorrem em pessoas com o haplótipo HLA-B5701 que tomam abacavir, também podem se manifestar como febre, dor abdominal e exantema. Didanosina, estavudina e a pentamidina podem causar pancreatite aguda.

Acidose lática é uma condição que traz risco à vida, causada pela toxicidade mitocondrial de inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), principalmente a estavudina, a zidovudina e a didanosina. Interrupção precoce de ITRN e cuidados de suporte são fundamentais para a recuperação, mas a síndrome pode ser de difícil diagnóstico devido a achados inespecíficos, tais como fadiga, náuseas, dores musculares, perda de peso ou dor abdominal. Os níveis de lactato sanguíneo são geralmente maiores que 5 mmol/mL. A nevirapina tem sido associada a toxicidade hepática quando usada em homens e mulheres com contagens de $CD4^+$ maiores que 250 e 400 células/µL, respectivamente. Um dos efeitos adversos mais comuns de atazanavir tem sido elevação assintomática de bilirrubina indireta. Alguns antirretrovirais também têm sido associados a elevações significativas de triglicerídeos, a níveis acima de 1.000 mg/dL, e ao desenvolvimento de pancreatite.

Embora todos os antirretrovirais tenham sido associados a diarreia, nelfinavir é particularmente conhecido por causar uma forma secretória de diarreia. Apesar de a terapia antirretroviral ser provavelmente hoje a causa mais comum de diarreia em pacientes infectados pelo HIV tratados, patógenos intestinais ainda devem ser investigados nos exames de fezes, independentemente de uma contagem normal de $CD4^+$ ou baixa carga viral de HIV.

Doenças Nutricionais e Metabólicas

Com o advento da TAR altamente eficaz e a conversão do HIV em uma doença tratável, crônica, supernutrição e obesidade se tornaram frequentes complicações da infecção pelo HIV. Fatores como estilo de vida e escolhas alimentares equivocadas podem ajudar a promover o desenvolvimento de sobrepeso/obesidade, mas algum ganho de peso e aumento na gordura visceral podem estar relacionados ao uso de antirretrovirais específicos. A síndrome lipodistrófica associada ao HIV, que foi reconhecida após a introdução de esquemas triplos de TAR efetivos, é um complexo de quatro componentes distintos: acúmulo de gordura visceral, atrofia da gordura subcutânea, perfil lipídico aterogênico e intolerância à glicose. A patogenia continua obscura, mas provavelmente a ingestão nutricional contribui para todos os componentes, exceto para a atrofia adiposa. A inflamação crônica causada pela infecção por HIV e algunss fármacos antirretrovirais em longo prazo também têm sido implicados, particularmente os inibidores da protease. Fatores do hospedeiro (p. ex., genéticos) provavelmente também desempenham um papel na produção dessas síndromes. A concomitância de acúmulo de gordura visceral, perfil lipídico aterogênico e intolerância à glicose define o diagnóstico de síndrome metabólica, que requer três dos seguintes fatores: altos níveis de triglicerídeos, baixos níveis de lipoproteína de alta densidade, hipertensão, elevação da circunferência da cintura e intolerância à glicose. A prevalência da síndrome metabólica tem aumentado dramaticamente em indivíduos infectados pelo HIV, e existe a preocupação de que ela possa contribuir para o elevado risco de doença cardiovascular em pessoas infectadas com HIV.[1,2]

Doença Hepática

Atualmente, a doença hepática é a segunda principal causa de morte em pacientes com infecção por HIV, em virtude da prevalência da coinfecção com hepatite viral crônica (Cap. 149). A coinfecção com VHC está presente em aproximadamente 25%, dependendo da categoria de transmissão do HIV: 50% a 90% de UDIV e hemofílicos, 10% a 20% de heterossexuais e 5% a 10% de HSH.[3] Infecção crônica por VHB, definida pela presença de antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), é encontrada em aproximadamente 10% das pessoas com HIV, e algumas têm mais do que uma coinfecção viral. A fibrose hepática evolui mais rapidamente em indivíduos infectados pelo HIV e leva à cirrose, doença hepática descompensada, ou insuficiência hepática (Cap. 154). Seu curso pode ainda ser acelerado pelo uso de álcool, esteatose ou fígado gorduroso e por hepatotoxicidade causada pela TAR. A coinfecção com VHC ou VHB eleva o risco de morte em quatro a seis vezes quando comparado ao risco dos que têm somente HIV e aumenta o risco de descompensação hepática.[4] A mortalidade por doença hepática aumenta com o declínio das células $CD4^+$, mais notadamente com contagem de $CD4^+$ inferior a 100 células/µL. O diagnóstico precoce e o tratamento de VHB e VHC podem deter ou retardar a progressão da fibrose hepática e reduzir a hepatotoxicidade associada ao tratamento antirretroviral.

Todas as pessoas com infecção por HIV devem ser rastreadas para coinfecção com VHB e VHC.[5] Um teste sorológico positivo para HBsAg indica infecção crônica por VHB e deve ser seguido por testes para DNA do VHB e antígeno e da hepatite B. Aqueles sem infecção crônica por VHB e sem anticorpos protetores para antígeno de superfície do VHB (anti-HBs negativos) devem ser vacinados contra o VHB. Se o tratamento da hepatite B for iniciado na ausência do TAR, um regime duplo com telbivudina e adefovir é apropriado, porque estes agentes não irão selecionar HIV resistentes. Um teste positivo para anticorpo do VHC deve desencadear a testagem para a detecção do RNA do VHC, que determina se a infecção crônica pelo VHC está presente. Marcadores não invasivos de fibrose hepática, biomarcadores séricos e elastografia hepática (para medir a rigidez hepática) estão sendo desenvolvidos para substituir a biópsia hepática. A prevalência de carcinoma hepatocelular (CHC) (Cap. 196) é maior naqueles pacientes com coinfecção por HIV; ele é encontrado em uma idade mais jovem e é mais agressivo em pacientes infectados pelo HIV. A triagem regular para CHC a cada 6 meses com α-fetoproteína sérica e ultrassonografia de fígado em pacientes com cirrose pode ajudar a identificar lesões precocemente.

Ensaios clínicos randomizados têm demonstrado que a terapia anti-VHC pode induzir uma resposta virológica sustentada (RVS), isto é, níveis indetectáveis de RNA do VHC medidos 6 meses após o término do tratamento. No entanto, as taxas de RVS são aproximadamente 60% a 80% daquelas obtidas em pessoas monoinfectadas por VHC. Novos regimes de medicamentos em desenvolvimento com antivirais de ação direta são uma promessa para melhores taxas de RVS sem os efeitos colaterais do interferon peguilado.[6] Para evitar interações medicamentosas, nem a didanosina (acidose lática) nem zidovudina (anemia) devem ser administradas com ribavirina.

A hepatotoxicidade da TAR ocorre em até 12% dos pacientes tratados com um novo esquema de TAR. Os fatores de risco para hepatotoxicidade incluem infecção crônica por VHC ou VHB, sexo feminino, e o uso de ritonavir ou nevirapina no regime. TAR eficaz tem sido associada à redução da inflamação hepática, menor progressão da fibrose hepática e redução da mortalidade devido a doença hepática.

Lesões Orais

Novas lesões orais devem levantar a suspeita de doença pelo HIV. As lesões podem ser desagradáveis à visão, mas assintomáticas, ou causar desconforto e dificuldade para comer. Candidíase aparece, geralmente como placas brancas na mucosa bucal. Leucoplasia pilosa oral (Fig. 425-5, Cap. 425), que é associada ao vírus Epstein-Barr, consiste em elevações fibrilares irregulares, manchas brancas irregulares nas laterais da língua, e não é pré-maligna.

Úlceras orais (Cap. 425) são causadas pela infecção por vírus herpes simples tipo 1 (HSV-1) e tendem a ser mais graves e persistentes do que as úlceras em hospedeiros imunocompetentes. Úlceras idiopáticas, similares àquelas encontradas no esôfago, são vistas em pacientes com doença avançada pelo HIV. Essas úlceras necróticas profundas são mais comumente encontradas na mucosa bucal e na mucosa faríngea. Elas respondem aos corticosteroides sistêmicos ou à talidomida.

Gengivite e doença periodontal aparecem como eritemas lineares ou difusos da gengiva. Com o declínio da contagem de $CD4^+$, pode progredir para gengivite necrosante com dor e hemorragia. Há uma preocupação crescente de que essas doenças bacterianas possam contribuir para a inflamação sistêmica e a progressão mais rápida da doença por HIV.

Sarcoma de Kaposi (Cap. 393), uma neoplasia maligna multicêntrica de células endoteliais causada por infecção pelo herpesvírus humano 8, é mais comum entre os HSH com infecção pelo HIV, nos Estados Unidos, mas também é prevalente na África. As lesões orais são encontradas em metade das pessoas com sarcoma de Kaposi em outros locais e aparecem no palato ou nas gengivas como nódulos elevados avermelhados ou azulados.

Doenças Anorretais

Doenças anorretais em indivíduos infectados pelo HIV são mais prevalentes em HSH. Fissuras anais, fístulas, abscessos e corpos estranhos podem ser encontrados no exame anal como consequência de intercurso sexual anal receptivo ou manipulação. A proctite causada por *Neisseria gonorrhoeae* (gonorreia) (Cap. 299) é caracterizada por corrimento mucopurulento anal, tenesmo e sangramento. Infecção por *Chlamydia trachomatis* (Cap. 318) também causa proctite e linfadenopatia inguinal. Culturas e esfregaços de secreção são diagnósticos.

Sífilis primária (Cap. 319) se manifesta como câncer ou úlcera anais, que podem ser dolorosos devido à sua localização. Sífilis secundária surge de 2 a 6 meses após, como condiloma lata ou massas verrucosas ao redor do ânus. Úlceras perianais superficiais e dolorosas, causadas pelo VHS (Cap. 374) surgem a partir da ruptura inicial das vesículas. O VHS pode ser cultivado a partir de material obtido dessas lesões, ou raspados mostrarão as inclusões virais. Os pacientes podem apresentar proctite por herpes concomitante.

Condiloma ou verrugas anais são causados pela infecção por papilomavírus humano (HPV) (Cap. 373) e aparecem como lesões indolores, brancas, rosa ou cinza ao redor do ânus e no canal anal. Os tipos de HPV 16 e 18 são associados ao desenvolvimento de displasia e câncer de células escamosas do ânus, que se manifesta como sangramento ou uma massa. A prevalência de displasia anal pode ser tão alta quanto 50% em HSH HIV-positivos, e a incidência de câncer anal aumentou mais de seis vezes nas últimas duas décadas. Rastreamento através de citologia anal está sendo proposto para indivíduos de alto risco.

Doenças gastrointestinais mais comumente vistas com contagens de $CD4^+$ inferiores a 200 células/μl

A prevalência e a gravidade das doenças GI aumentam com o declínio da contagem de $CD4^+$. Com imunossupressão acentuada, pode haver múltiplas infecções concomitantes. Embora o tratamento antimicrobiano específico possa controlar a infecção, HAART é o tratamento mais eficaz.

Doenças Esofágicas

Esofagite por cândida (Cap. 338) é a infecção esofágica mais comum em indivíduos infectados pelo HIV. A combinação de candidíase oral e disfagia tem um valor preditivo positivo de 90% para candidíase esofagiana. Se os sintomas não desaparecem com o tratamento em 7 dias, a endoscopia está indicada.[7] Citomegalovírus (CMV) (Cap. 376) e úlceras esofágicas idiopáticas podem aparecer quando a contagem de $CD4^+$ cai abaixo de 50 células/μL. Odinofagia, ou dor intensa à deglutição, é o sintoma inicial. A endoscopia mostra grandes ulcerações com margens elevadas, e inclusões por CMV são vistas em amostras de biópsia. As infecções por HSV são muito menos comuns e aparecem como ulcerações superficiais confluentes no esôfago. A ulceração idiopática é diagnosticada pela ausência de inclusões virais idiopáticas do esôfago em espécimes de biópsia.

Diarreia

A diarreia continua a ser uma doença comum em indivíduos infectados pelo HIV, mesmo na era da TAR altamente eficaz. Infecções do intestino delgado são acompanhadas por diarreia aquosa de grande volume. Doença colônica pode ser manifestada como diarreia inflamatória sanguinolenta ou de pequeno volume, e tenesmo. Patógenos bacterianos, incluindo *Salmonella, Campylobacter* e *Shigella,* têm sido documentados como causa de diarreia de rotina em pacientes infectados pelo HIV. *Escherichia coli* enteroagregativa tem sido identificada como causa de diarreia persistente em indivíduos infectados pelo HIV. O uso de múltiplos antibióticos em pacientes infectados pelo HIV tem levado à ocorrência frequente de colite por *Clostridium difficile* (Cap. 296). Infecções micobacterianas por *Mycobacterium tuberculosis* ou micobactérias atípicas, mais comumente o complexo *Mycobacterium avium* (MAC), podem infiltrar o intestino delgado em pacientes infectados pelo HIV. Embora a infecção por *M. tuberculosis* ocorra em indivíduos com moderada depleção de células $CD4^+$ com exposição, a doença por MAC disseminada ocorre apenas em indivíduos com contagens de $CD4^+$ menores que 50 células/μL.

Mais frequentemente, a diarreia viral se manifesta de forma semelhante à da população geral, os patógenos não são rotineiramente identificados no contexto clínico, e a doença é autolimitada. No entanto, o CMV pode causar doença em toda a extensão do trato GI em pacientes infectados pelo HIV com contagens de $CD4^+$ menores que 50 células/μL. No intestino delgado, o CMV pode causar uma diarreia aquosa e, no cólon, uma colite com sangue e sinais de inflamação, vistos na endoscopia. Biópsia, com identificação do vírus no tecido, é necessária para fazer o diagnóstico de doença entérica por CMV.

Causas parasitárias de diarreia são comuns em indivíduos infectados pelo HIV.[8] Patógenos parasitas oportunistas incluem *Cryptosporidium parvum*, os organismos microsporídios *Enterocytozoon bieneusi*, *Encephalitozoon intestinalis* e *Cyclospora cayetanensis*. Diarreia persistente causada pela criptosporidiose (Cap. 350) ocorre quando a contagem de $CD4^+$ é menor que 200 células/μL, e o controle mais eficaz desse patógeno é o tratamento do HIV.

Patógenos não são encontrados em até metade dos casos de diarreia em pacientes infectados pelo HIV, mesmo depois de uma avaliação diagnóstica completa. Essa condição tem sido chamada de enteropatia da AIDS e está associada a diarreia crônica, desnutrição e emagrecimento.[9] É possível que algumas diarreias crônicas sejam causadas por patógenos que ainda não são reconhecidos ou por causas não infecciosas, como linfoma. Também é provável que algumas dessas diarreias sem patógenos sejam causadas pelo próprio HIV, que pode infectar os enterócitos, bem como o tecido linfoide do próprio intestino.

Malignidades

Sarcoma de Kaposi (Cap. 393) pode se desenvolver em qualquer localização no trato GI. Endoscopicamente as lesões de Kaposi aparecem como nódulos avermelhados, elevados, que sangram espontaneamente. Linfomas não Hodgkin podem acometer qualquer parte do trato GI, assim como o fígado, e se manifestam por sangramento, obstrução, perda de peso ou dor abdominal.

Caquexia

A síndrome consumptiva nos indivíduos infectados pelo HIV é definida pela Organização Mundial da Saúde como um índice de massa corporal menor que 18,5 kg/m^2. Perda de peso e caquexia ainda são vistas em pacientes tratados com infecção pelo HIV, e mesmo uma modesta perda de peso de 3% ou mais aumenta a mortalidade.

Na infecção pelo HIV não controlada, múltiplos fatores contribuem para a caquexia. As necessidades calóricas são aumentadas pelas demandas metabólicas da replicação do HIV, infecções oportunistas concomitantes e febre. A ingestão oral pode ser precária devido a náusea, anorexia, disfagia, odinofagia ou diarreia crônica, ou como resultado da insegurança alimentar, depressão ou demência.[10] A perda de peso é exacerbada pela má absorção de nutrientes a partir do intestino delgado ou por doença pancreática. Indivíduos infectados pelo HIV podem não ser capazes de aumentar a ingestão calórica para compensar a perda de nutrientes nas fezes e satisfazer as demandas metabólicas de sua doença. Abordagens para o tratamento da caquexia e perda de peso incluem tratamento do HIV ou das infecções oportunistas, pequenas refeições frequentes e o uso de estimulantes de apetite (acetato de megestrol, dronabinol), testosterona, esteroides anabólicos (testosterona, oxandrolona, nandrolona[A2]) ou hormônio do crescimento humano recombinante, conforme indicado. Com o controle da replicação do HIV, o estado nutricional e o peso geralmente melhoram, embora eles possam não voltar para níveis anteriores à doença se a caquexia for grave.

Doença Hepatobiliar

A doença hepatobiliar é associada a contagens de $CD4^+$ muito baixas, geralmente menores do que 20 células/μL. Avaliação de alterações na função hepática devem inicialmente excluir infecção pelo VHB e VHC e hepatotoxicidade induzida por fármacos, particularmente antirretrovirais ou medicamentos contendo sulfa. A presença de hepatomegalia sugere um processo infiltrativo como MAC ou infecção fúngica ou linfoma. A fosfatase alcalina é desproporcionalmente elevada. Exames de imagem do fígado frequentemente não mostram uma lesão localizada, mas determinam se dilatação biliar está presente, um achado sugestivo de doença extra-hepática. A biópsia hepática com colorações especiais e as culturas podem ser definitivas.

Em contraste, a presença de dor no quadrante superior direito com ou sem icterícia indica doença do trato biliar (Cap. 155). Colangiopatia na AIDS[11] inclui um processo similar ao da colangite esclerosante com estenoses e dilatações biliares difusas e estenose papilar com estreitamento distal do ducto biliar comum na entrada do duodeno. Na estenose papilar, o ducto biliar comum está dilatado na região proximal à estenose. Colecistite acalculosa pode ser vista. Essas alterações são causadas por infecção da árvore biliar por *Cryptosporidium*, microsporídios, *Isospora belli* ou CMV em situações de imunossupressão profunda. Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica pode ser realizada para estabelecer o diagnóstico, obter escovados para exame e tratar a estenose papilar por esfincterotomia. O tratamento do microrganismo específico raramente erradica a infecção em virtude do grau de imunossupressão. No entanto, o tratamento com TAR pode resultar em acentuada melhora dos achados biliares.

Abordagem das doenças gastrointestinais

O trato GI é uma miríade de infecções e doenças infiltrativas em pessoas infectadas pelo HIV. Mesmo assim, doenças GI de rotina, como diverticulite, coledocolitíase, ou úlcera péptica, devem ser consideradas, particularmente naqueles pacientes em TAR. O médico é guiado pelo complexo de sintomas, como apresentado na Tabela 390-1, para identificar os organismos prováveis ou tumores com base nos achados clínicos. A contagem de $CD4^+$ influencia o risco de cada tipo de infecção GI. É importante lembrar que doenças múltiplas podem ocorrer simultaneamente na infecção por HIV e que o diagnóstico de uma causa de uma queixa ou sintoma pode não ser suficiente.

Na diarreia, cuidadosa avaliação das fezes deve incluir culturas *para Salmonella, Shigella* e *Campylobacter*; ensaio para a toxina de *Clostridium difficile*; e pelo menos três exames para parasitas, incluindo as colorações álcool-acidorresistentes para MAC e o *Cryptosporidium*. Caso essas medidas sejam suficientes para revelar o diagnóstico, endoscopia GI alta com biópsia do intestino delgado é indicada para diagnosticar infecções por protozoários como *Cryptosporidium, Isospora belli* ou microsporídios. Sinais de colite são mais bem avaliados pela sigmoidoscopia flexível ou colonoscopia com biópsia e cultura. O exame e a biópsia de íleo terminal com coloração álcool-acidorresistente são necessários para confirmar o diagnóstico de patógenos, tais como o *M. tuberculosis* ou MAC.

Todas as pessoas com HIV devem ser testadas para coinfecção com VHB e VHC e vacinadas contra as hepatites A e B se não forem imunes. Finalmente, uma avaliação das variações de peso, com medidas seriadas de peso e o cálculo do índice de massa corporal, é fundamental para identificar aqueles que podem ter desfechos desfavoráveis como resultado da perda ou ganho excessivo de peso.

Referência de Grau A

A1. Malan N, Su J, Mancini M, et al. Gastrointestinal tolerability and quality of life in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: data from the CASTLE study. *AIDS Care*. 2010;22:677–686.

A2. Sardar P, Jha A, Roy D, et al. Therapeutic effects of nandrolone and testosterone in adult male HIV patients with AIDS wasting syndrome (AWS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *HIV Clin Trials*. 2010;11:220–229.

Referências Gerais

1. Lake JE, Currier JS. Metabolic disease in HIV infection. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:964–975.
2. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35:1373–1381.
3. Kim AY, Onofrey S, Church DR. An epidemiologic update on hepatitis C infection in persons living with or at risk of HIV infection. *J Infect Dis*. 2013;207(suppl 1):S1–S6.
4. Re VL, Kallan MJ, Tate JP, et al. Hepatic decompensation in antiretroviaral-treated patients coinfected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients. *Ann Intern Med*. 2014;160:369–379.
5. Sulkowski MS, Cheever LW, Spach DH. A guide for evaluation and treatment of hepatitis C in adults coinfected with HIV. US Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration (HRSA) (January 14, 2011). http://hab.hrsa.gov/deliverhivaidscare/files/hepccoinfectguide2011.pdf; Accessed February 9, 2015.
6. Cooper C, Klein M. HIV/hepatitis C virus coinfection management: changing guidelines and changing paradigms. *HIV Med*. 2014;15:621–624.
7. Cassone A, Cauda R. Candida and candidiasis in HIV-infected patients: where commensalism, opportunistic behavior and frank pathogenicity lose their borders. *AIDS*. 2012;26:1457–1472.
8. Huppmann AR, Orenstein JM. Opportunistic disorders of the gastrointestinal tract in the age of highly active antiretroviral therapy. *Hum Pathol*. 2010;41:1777–1787.
9. Cello JP, Day LW. Idiopathic AIDS enteropathy and treatment of gastrointestinal opportunistic pathogens. *Gastroenterology*. 2009;136:1952–1965.
10. Raiten DJ, Mulligan K, Papathakis P, et al. Executive summary–nutritional care of HIV-infected adolescents and adults, including pregnant and lactating women: what do we know, what can we do, and where do we go from here? *Am J Clin Nutr*. 2011;94:1667S–1676S.
11. Tonolini M, Bianco R. HIV-related/AIDS cholangiopathy: pictorial review with emphasis on MRCP findings and differential diagnosis. *Clin Imaging*. 2013;37:219–226.

Manifestações pulmonares do vírus da imunodeficiência humana e da síndrome da imunodeficiência adquirida

Kristina Crothers

Alison Morris

Introdução

Doença pulmonar tem sido historicamente uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Relatos de caso da antes rara pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) foram os primeiros prenúncios da epidemia de AIDS nos anos 1980, e nas eras iniciais do HIV, infecções pulmonares como pneumonia bacteriana, PPC e tuberculose (TB) eram frequentemente encontradas. Malignidades pulmonares como sarcoma de Kaposi e linfoma também eram comuns. O prognóstico para pessoas com HIV tem mudado drasticamente com a introdução da quimioprofilaxia para infecções comuns como PPC e com a combinação da terapia antirretroviral (TAR). A variedade de doenças pulmonares encontradas no paciente infectado por HIV também mudou ao longo do curso da epidemia de HIV e agora inclui menos infecções oportunistas com aumentos potenciais em patologias como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Biopatologia do HIV e Efeitos na Imunidade Pulmonar

A infecção por HIV na ausência de TAR é caracterizada por disfunção e desregulação imunes e imunodeficiência progressiva que resulta em um risco substancialmente aumentado para infecções e outras complicações (Fig. 391-1). Logo após a infecção inicial, os linfócitos CD4 são depletados do tecido linfoide associado às mucosas. Durante a fase crônica do HIV não tratado, ocorre ativação imune generalizada e depleção sistêmica de CD4, e as células T remanescentes podem formar respostas anormais aos antígenos. A disfunção de células B concomitante resulta em ativação policlonal anormal, hipergamaglobulinemia e ausência de respostas específicas de anticorpos. Apesar de a TAR diminuir as infecções oportunistas e a mortalidade em pacientes infectados por HIV, a ativação e disfunção imunes persistentes e os baixos níveis de inflamação crônica podem perdurar e contribuir para o risco aumentado de várias doenças comórbidas crônicas entre os indivíduos infectados por HIV. A contribuição dessa ativação imune crônica para doenças pulmonares como DPOC é atualmente desconhecida.

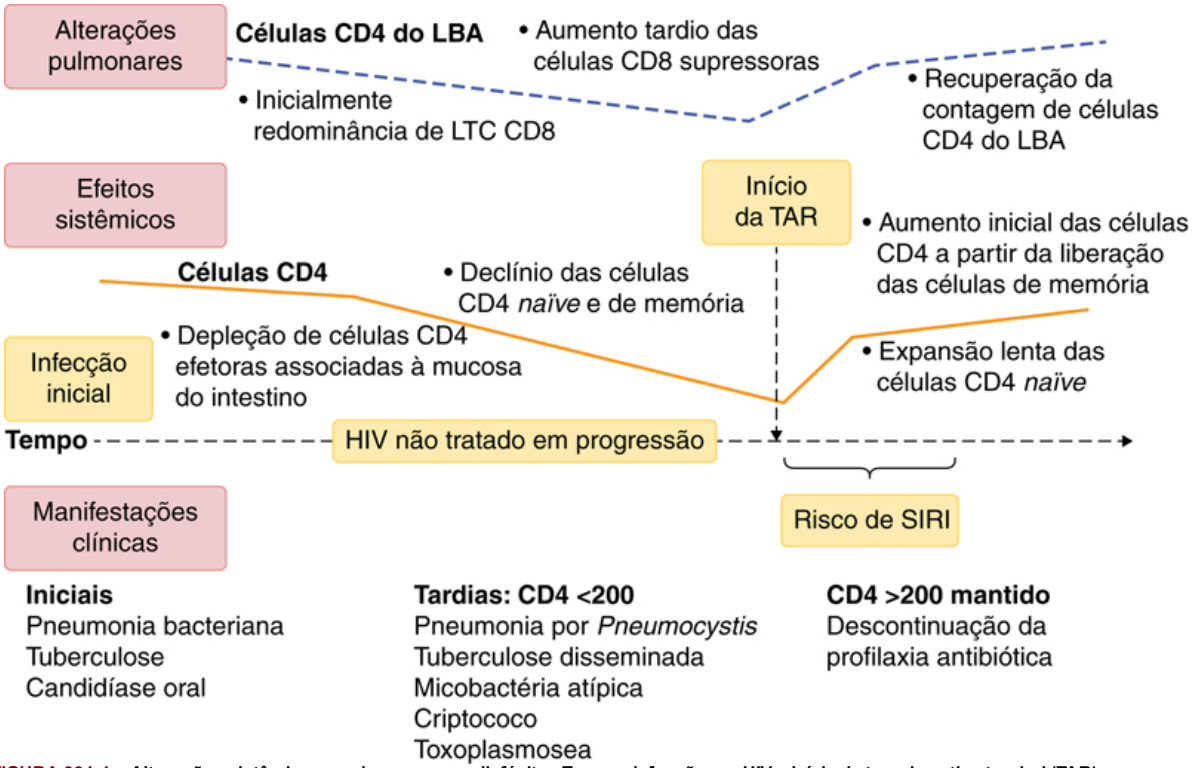

FIGURA 391-1 Alterações sistêmicas e pulmonares nos linfócitos T com a infecção por HIV e início da terapia antirretroviral (TAR). Após a infecção inicial pelo HIV, os linfócitos CD4 efetores de memória são depletados do tecido linfoide associado às mucosas; as células CD4 dentro do espaço alveolar parecem ser poupadas, mas diminuem gradualmente ao longo do tempo com HIV não tratado em progressão. Durante a fase crônica da infecção pelo HIV, há declínio progressivo na contagem sistêmica de células CD4 devido à diminuição das células T *naïve* e de memória. Dentro do espaço alveolar predominam os linfócitos CD8 citotóxicos específicos para o HIV (LTC), embora na doença em estágio final estes sejam substituídos por linfócitos CD8 supressores. Como discutido no texto, a infecção por HIV também está associada a função anormal das células T, disfunção das células B, e dentro do pulmão, anormalidades em várias outras linhas de defesa do hospedeiro. Com o início da TAR, a contagem de células CD4 aumenta sistemicamente e no pulmão. LBA = lavado broncoalveolar; SIRI = síndrome inflamatória da reconstituição imune; TAR = terapia antirretroviral.

Dentro do parênquima pulmonar, a infecção por HIV resulta no comprometimento das respostas imunes inata e adaptativa aos patógenos.[1] Macrófagos alveolares e células T CD4 pulmonares de indivíduos infectados por HIV apresentam deficiências e respostas prejudicadas no reconhecimento dos patógenos (p. ex., influenza, *Mycobacterium tuberculosis*).[2] O HIV também pode levar a outras anormalidades na defesa pulmonar do hospedeiro, incluindo função mucociliar e moléculas

de defesa solúveis dentro das secreções respiratórias. Entre os indivíduos que iniciam TAR, os níveis pulmonares de HIV e de inflamação geralmente diminuem, mimetizando as respostas na circulação sistêmica. No entanto, indivíduos infectados por HIV parecem ter um risco aumentado para doenças pulmonares crônicas, embora os mecanismos pelos quais este risco aumentado acontece ainda não sejam bem compreendidos.

Avaliação do paciente infectado por HIV com doença pulmonar

Doença respiratória é uma causa comum para visitas ambulatoriais e hospitalares em indivíduos infectados por HIV. A doença pulmonar nessa população pode resultar tanto de causas infecciosas quanto não infecciosas que estejam relacionadas à infecção por HIV ou medicamentos para HIV, ou, mesmo, não relacionadas ao HIV. Essas doenças pulmonares, em geral, têm apresentações clínicas e radiológicas características, mas também existe variabilidade e sobreposição entre elas. Além disso, os pacientes infectados por HIV geralmente têm mais de uma condição clínica. Por esses motivos, o diagnóstico definitivo das doenças pulmonares associadas ao HIV é encorajado quando possível. A avaliação diagnóstica deve ser guiada pela constelação de sinais e sintomas clínicos, testes laboratoriais e aparência radiológica, assim como pela gravidade da doença (Fig. 391-2A e B).

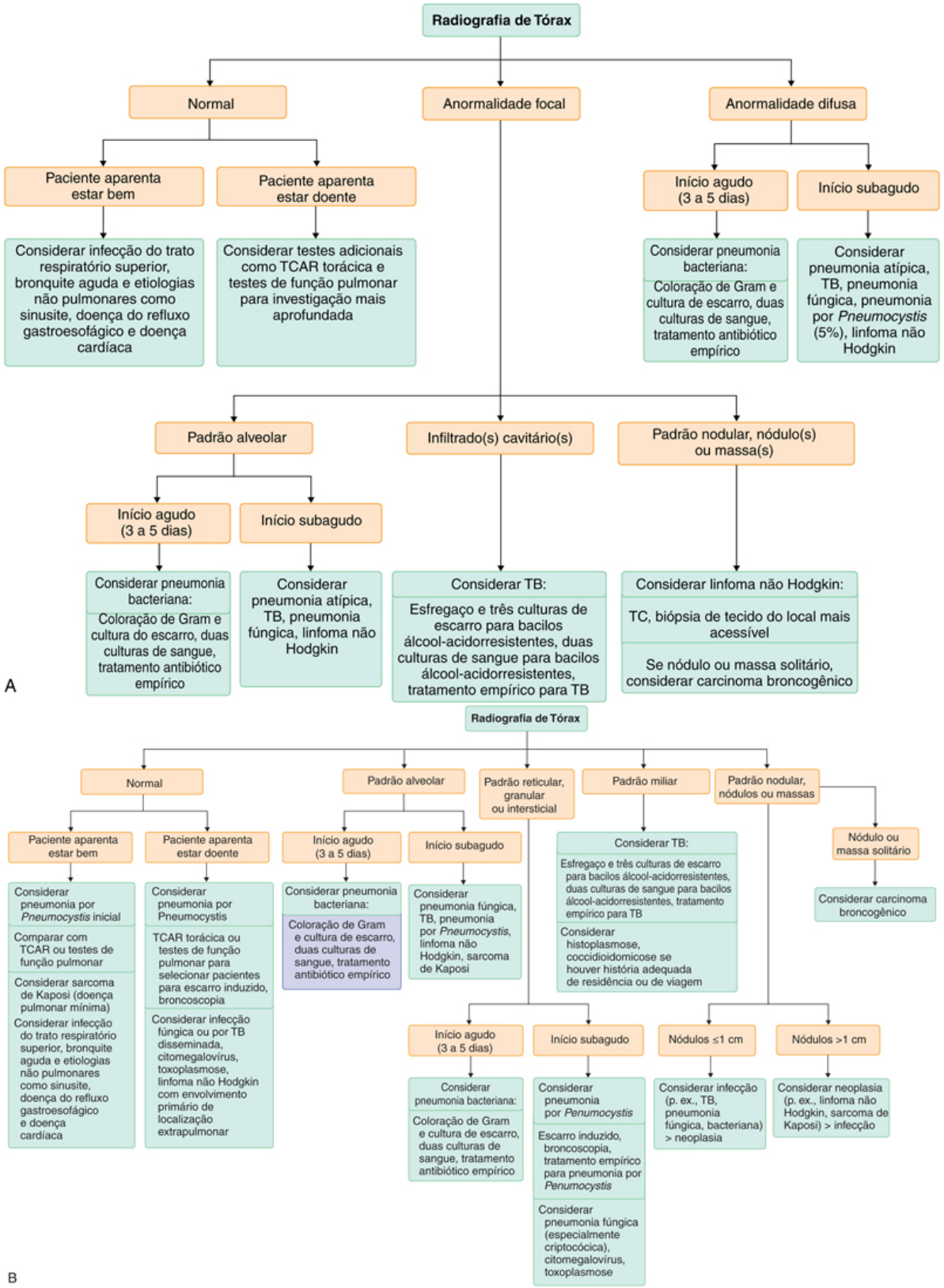

FIGURA 391-2 Abordagem diagnóstica ao paciente infectado por HIV com manifestações clínicas de possível doença pulmonar e contagem de células CD4 maior do que 200 células/μL (A) e uma contagem de células CD4 abaixo de 200 células/μL (B).
TB = tuberculose;TCAR = tomografia computadorizada de alta resolução.

Achados Clínicos

Com frequência, o história clínico, exame físico e testes laboratoriais podem fornecer indícios para um diagnóstico específico (Tabela 391-1). Por exemplo, usuários de drogas injetáveis têm maior risco de pneumonia bacteriana e TB, enquanto homens que fazem sexo com homens têm maior risco para sarcoma de Kaposi. Como na população não infectada por HIV, o tabagismo é associado à pneumonia bacteriana assim como à DPOC. Em geral, pacientes com história de infecção oportunista prévia como PPC estão sob maior risco para recorrência, embora o uso de profilaxia reduza a incidência de doença. Viagens ou local de residência também influenciam o risco para infecções fúngicas endêmicas e TB. Certos sintomas extrapulmonares também podem implicar doenças específicas. Por exemplo, queixas de cefaleia ou estado mental alterado em uma pessoa com sintomas respiratórios devem levar à investigação de pneumonia e meningite por *Cryptococcus*. Muitas doenças como TB, malignidades e infecções fúngicas podem causar sinais e sintomas extrapulmonares como linfadenopatia, disfunção hepática e infiltração de medula óssea.

Tabela 391-1

Indícios diagnósticos para a etiologia de doenças pulmonares associadas ao HIV

CONTEXTO CLÍNICO
Ambulatório: IVRS > bronquite aguda > pneumonia bacteriana > pneumonia por *Pneumocystis*
Hospital: pneumonia bacteriana > pneumonia por *Pneumocystis* > TB > SK pulmonar
Unidade de tratamento intensivo: pneumonia por *Pneumocystis* > pneumonia bacteriana; doenças não associadas à AIDS > doenças associadas à AIDS
CONTAGEM DE CÉLULAS CD4 (Tabela 391-2)
HISTÓRICO DO PACIENTE
Categoria de transmissão do HIV: HSH — incidência aumentada de SK; UDI — incidência aumentada de pneumonia bacteriana, TB
Hábitos: cigarros — incidência aumentada de bronquite bacteriana, pneumonia bacteriana, DPOC, carcinoma broncogênico
Viagem e residência: avaliar risco para doenças fúngicas endêmicas, TB, MNT
HISTÓRICO MÉDICO E USO DE PROFILAXIA
Doença prévia: incidência aumentada de pneumonia bacteriana recorrente, pneumonia por *Pneumocystis*, pneumonias fúngicas
Profilaxia/manutenção: incidência diminuída de doença — pneumonia por *Pneumocystis*, pneumonias fúngicas, TB (se PPD positivo ou ensaio de liberação de interferon-γ positivo)
SINTOMAS E SINAIS
Sintomas respiratórios: especialmente tosse (produtiva ou não produtiva) e duração de sintomas
Sintomas sugerindo doença extrapulmonar ou disseminada
Exame físico do tórax: achados focais ou não focais
Sinais sugerindo doença extrapulmonar ou disseminada
TESTES LABORATORIAIS
Contagem de leucócitos: elevada ou, se normal, elevada em relação ao basal — pneumonia bacteriana
LDH sérica: elevada não específica, mas vista classicamente na pneumonia por *Pneumocystis*
Gasometria de sangue arterial: não específica, mas útil para prognóstico, decisões de conduta (p. ex., internação e se corticosteroides estão indicados para pneumonia por *Pneumocystis*)
RADIOGRAFIA DE TÓRAX (Tabela 391-3)

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; HIV = vírus da imunodeficiência humana; HSH = homens que fazem sexo com homens; IVRS = infecção das vias respiratórias superiores; LDH = lactato desidrogenase; MNT = micobactéria não tuberculose; PPD = derivado de proteína purificada (numa pessoa infectada pelo HIV, o PPD é considerado positivo se a indução for ≥5 mm); SK = sarcoma de Kaposi; TB = tuberculose; UDI = usuários de drogas injetáveis.

A contagem de células CD4 é uma das peças mais cruciais de informação para determinar o diagnóstico diferencial de doença pulmonar associada ao HIV (Tabela 391-2).Algumas doenças como TB e pneumonia bacteriana podem ocorrer com qualquer contagem de CD4, porém são mais comuns com contagens mais baixas, com uma apresentação mais atípica da doença que é mais provável de ser disseminada. Em contraste, doenças como o sarcoma de Kaposi pulmonar, pneumonia por *Toxoplasma gondii* e complexo *Mycobacterium avium* geralmente só são vistas se a contagem de células CD4 estiver abaixo de 100 células/μL e mais frequentemente abaixo de 50 células/μL. PPC é incomum acima de uma contagem maior que 200 células/μL e menos comum se a contagem de células CD4 estiver entre 100 e 200 células/μL numa pessoa que esteja recebendo TAR. Se disponível, a contagem de células CD4 mais recente *antes* da hospitalização é muitas vezes mais útil em pacientes internados infectados por HIV para guiar as tomadas de decisão, porque a contagem de CD4 pode cair no contexto de enfermidade aguda.

Tabela 391-2

Contagem de células cd4 para doenças pulmonares associadas ao HIV

QUALQUER CONTAGEM DE CÉLULAS CD4
Pneumonia bacteriana (mais comumente *Streptococcus pneumoniae*, espécies de *Haemophilus*)
Pneumonia por *Mycobacterium tuberculosis*
Influenza
Linfoma não Hodgkin
Câncer de pulmão
Pneumonite intersticial inespecífica
Pneumonite linfocítica intersticial
Hipertensão arterial pulmonar
Doença pulmonar obstrutiva crônica
CONTAGEM DE CÉLULAS CD4 <200 CÉLULAS/μL
Pneumonia por *Pneumocystis*
Pneumonia por *Cryptococcus neoformans*
CONTAGEM DE CÉLULAS CD4 <100 CÉLULAS/μL
Pneumonia bacteriana causada por *Pseudomonas aeruginosa*
Pneumonia por *Toxoplasma gondii*
Sarcoma de Kaposi pulmonar
CONTAGEM DE CÉLULAS CD4 <50 CÉLULAS/μL
Complexo *Mycobacterium avium* — geralmente associado a doença disseminada
Histoplasma capsulatum — geralmente associado a doença disseminada
Coccidioides immitis — geralmente associado a doença disseminada
Pneumonia pela espécie *Aspergillus* (mais comumente *Aspergillus fumigatus*)
Pneumonia por citomegalovírus — geralmente associada a doença disseminada

Estudos Radiográficos

A imagem radiográfica também fornece pistas importantes para o diagnóstico de doença pulmonar associada ao HIV (Tabela 391-3). Certos achados radiológicos são "clássicos" para certas doenças como infiltrados peri-hilares difusos bilaterais na PPC (Fig. 391-3), mas apresentações atípicas de doença pulmonar não são incomuns. A apresentação radiográfica também varia com a contagem de células CD4. Por exemplo, TB se apresenta com infiltrados na parte superior do pulmão que geralmente são cavitários em pacientes com contagem de CD4 acima de 200 células/μL (Fig. 391-4), mas cavitação é incomum em pacientes com baixas contagens de CD4 e pode ser vista consolidação do lobo inferior imitando pneumonia bacteriana (Fig. 391-5).

Tabela 391-3

Características radiográficas comuns das doenças pulmonares associadas ao HIV

DOENÇA	ACHADOS RADIOGRÁFICOS COMUNS
Pneumonia por *Pneumocystis*	Infiltrados peri-hilares bilaterais Pneumatoceles, pneumotórax Opacidades em vidro fosco Normal (radiografia de tórax) Infiltrados do lobo superior ou assimétricos (menos comuns)
Pneumonia bacteriana	Infiltrados focais Derrames pleurais Lesões cavitárias
Mycobacterium tuberculosis	Infiltrados focais Normais (na doença extrapulmonar) Infiltrados difusos/padrão miliar Nódulos Lesões cavitárias Adenopatia intratorácica Derrames pleurais Envolvimento do lobo superior se a contagem de CD4 for alta
Mycobacterium kansasii	Consolidação Nódulos Infiltrados difusos Adenopatia intratorácica Lesões cavitárias Derrames pleurais
Complexo *Mycobacterium avium*	Normal Adenopatia intratorácica Pneumonia focal (rara)
Pneumonia fúngica	Infiltrados multifocais ou difusos Infiltrado focal Normais Lesões císticas Nódulos Adenopatia intratorácica Derrames pleurais (especialmente *Cryptococcus neoformans*)
Citomegalovírus	Infiltrados multifocais ou difusos Padrão reticular Opacidades em vidro fosco
Toxoplasma gondii	Infiltrados bilaterais Derrames pleurais
Linfoma não Hodgkin	Nódulos únicos ou múltiplos Infiltrados focais Infiltrados intersticiais difusos Derrames pleurais Adenopatia intratorácica
Sarcoma de Kaposi	Infiltrados multifocais ou difusos Opacidades centrais bilaterais Nódulos Espessamento peribrônquico, "trilhos de trem" Linhas B de Kerley Derrames pleurais Adenopatia intratorácica
Câncer de pulmão	Massas Nódulos Adenopatia intratorácica Derrames pleurais
DPOC	Grandes volumes pulmonares Diafragmas achatados Bolhas Enfisema (TC de tórax)
Doenças pulmonares intersticiais	Normais (radiografia de tórax) Aumento das marcas intersticiais Pequenos volumes de pulmão Fibrose Bronquiectasias de tração Nódulos peribroncovasculares (sarcoidose, PIL) Linfadenopatia intratorácica (sarcoidose, raramente PIL)
Hipertensão pulmonar	Normal Artérias pulmonares alargadas Atenuação vascular Aumento do coração direito

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; PIL = pneumonia intersticial linfocítica; TC = tomografia computadorizada.

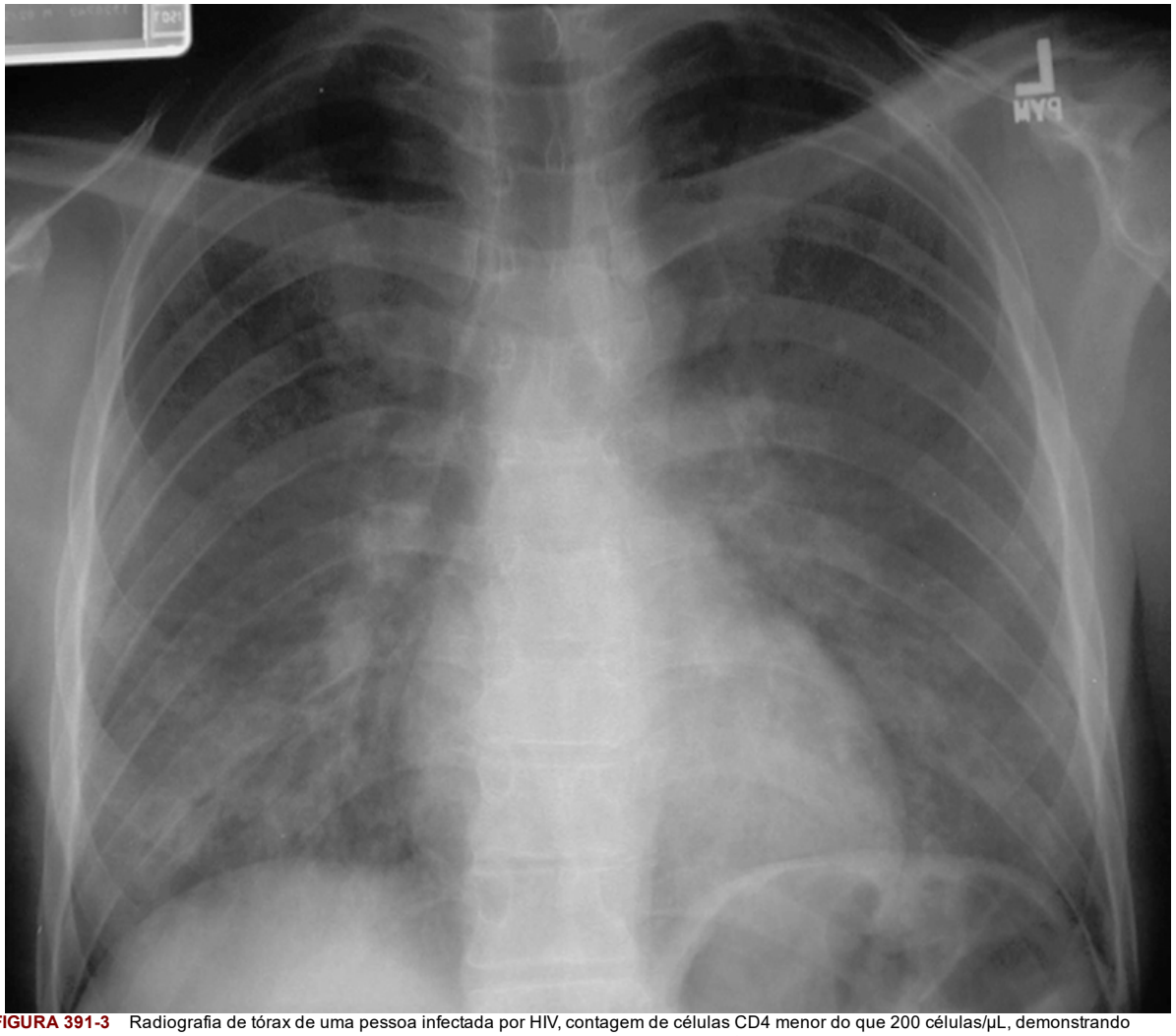

FIGURA 391-3 Radiografia de tórax de uma pessoa infectada por HIV, contagem de células CD4 menor do que 200 células/μL, demonstrando opacificações reticular-granulares bilaterais características de pneumonia por *Pneumocystis*. O lavado broncoalveolar demonstrou *Pneumocystis* com coloração de Giemsa. Cortesia de Laurence Huang, MD. Usada com permissão.

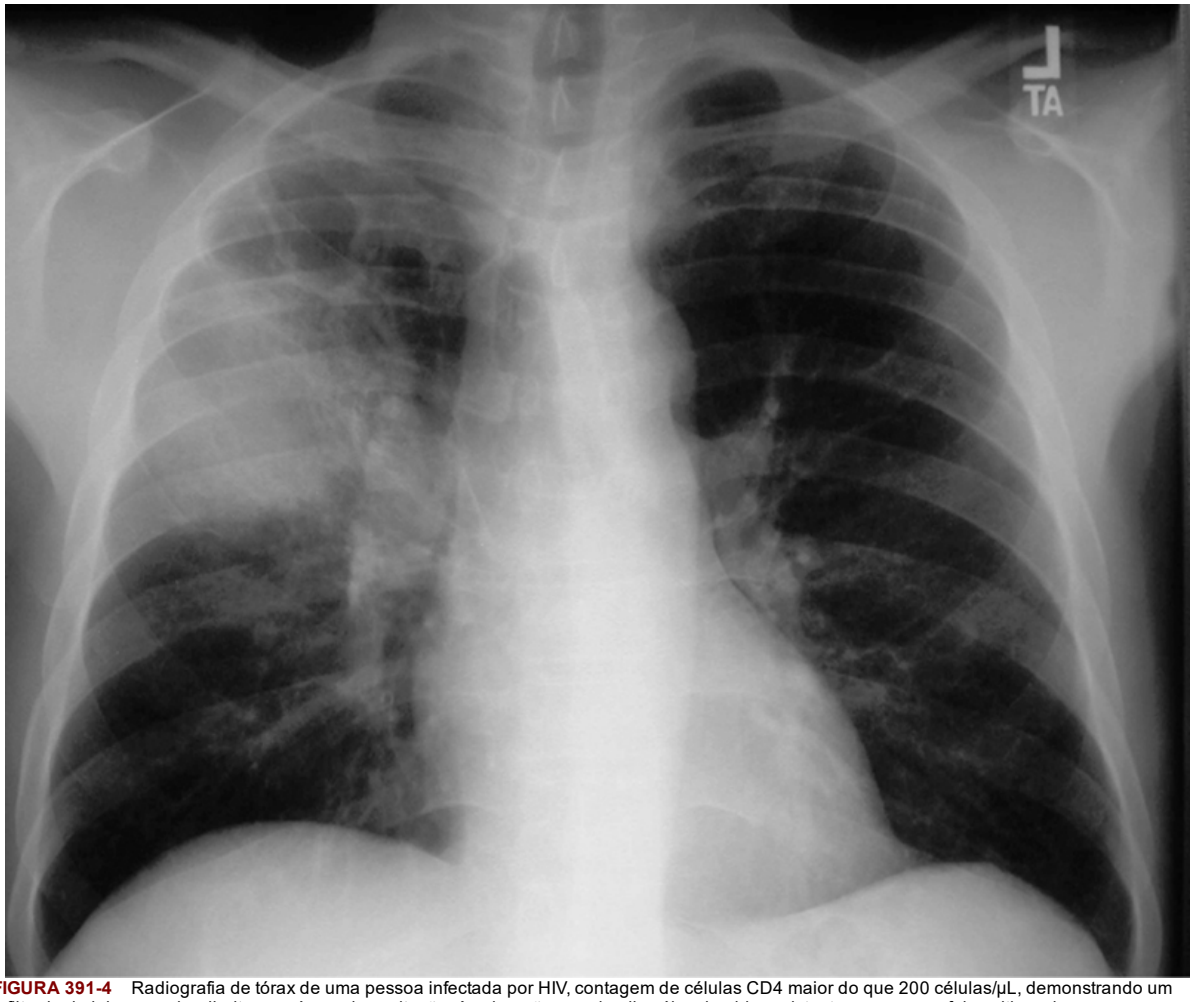

FIGURA 391-4 Radiografia de tórax de uma pessoa infectada por HIV, contagem de células CD4 maior do que 200 células/μL, demonstrando um infiltrado do lobo superior direito com áreas de cavitação. A coloração para bacilos álcool-acidorresistentes no escarro foi positiva e houve crescimento de *Mycobacterium tuberculosis* em múltiplas culturas de escarro. Cortesia de Laurence Huang, MD. Usada com permissão.

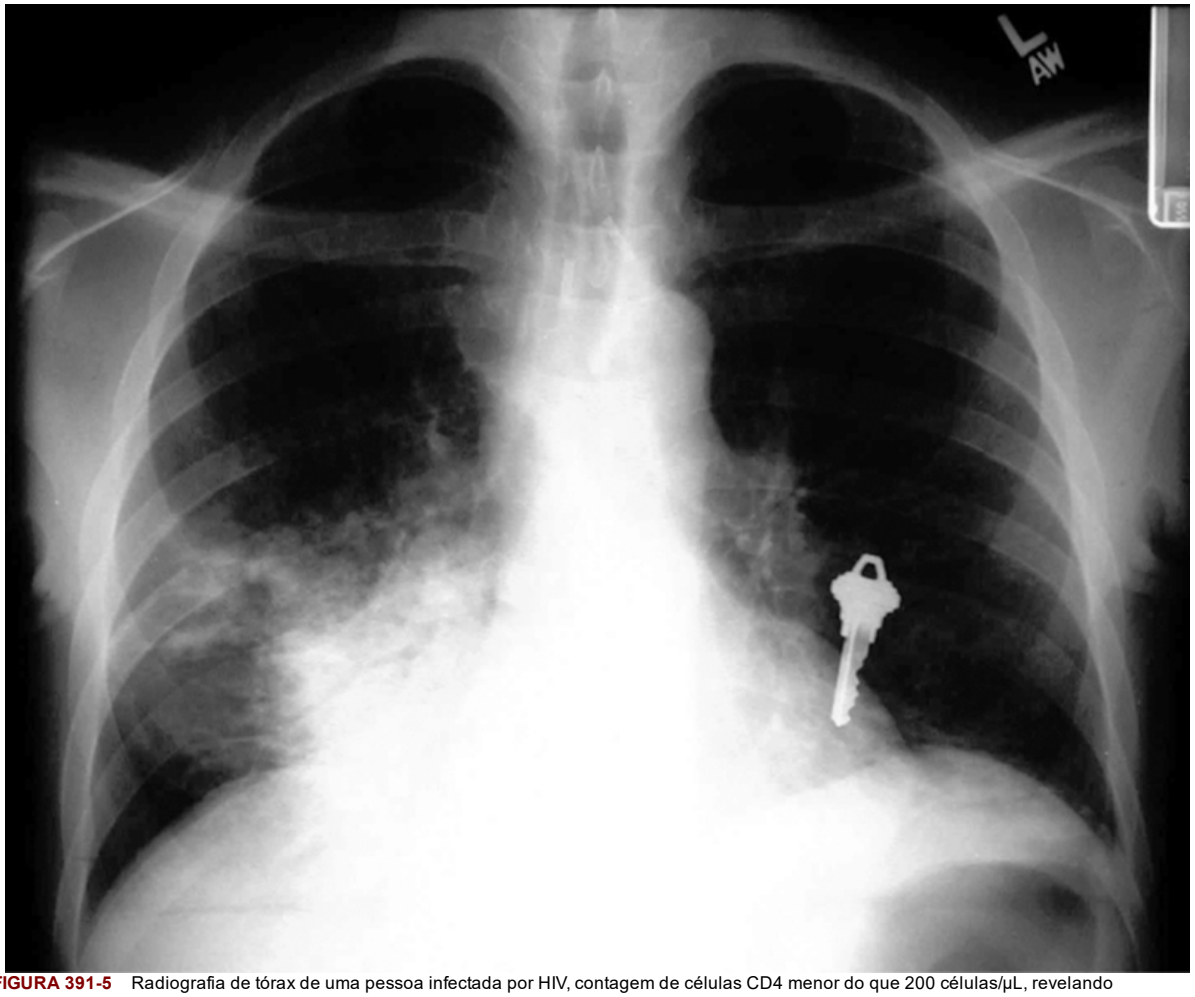

FIGURA 391-5 Radiografia de tórax de uma pessoa infectada por HIV, contagem de células CD4 menor do que 200 células/μL, revelando consolidação na zona inferior do pulmão direito com broncogramas aéreos. Houve crescimento de *Mycobacterium tuberculosis* na cultura do escarro que era resistente à rifampicina. Cortesia de Laurence Huang, MD. Usada com permissão.

Infecções pulmonares

Infecções pulmonares continuam sendo uma grande causa de morbidade e mortalidade em populações infectadas por HIV. Apesar de as infecções pulmonares serem mais comuns em indivíduos sem acesso à TAR, verificou-se, em um estudo com mais de 9.000 indivíduos infectados e não infectados por HIV, que infecções pulmonares incidentais permaneceram mais comuns na era da combinação de TAR.[3] A contagem de células CD4 tem impacto significativo na epidemiologia da pneumonia, e indivíduos infectados por HIV com imunossupressão avançada estão sob risco de um grande espectro de causas infecciosas de pneumonia (Fig. 391-6). Indivíduos com maiores contagens de células CD4 também permanecem sob risco aumentado para pneumonia bacteriana e TB quando comparados a populações não infectadas por HIV. A abordagem geral ao paciente infectado por HIV com pneumonia está descrita anteriormente e discutimos as três infecções pulmonares mais comuns associadas ao HIV em maiores detalhes adiante.

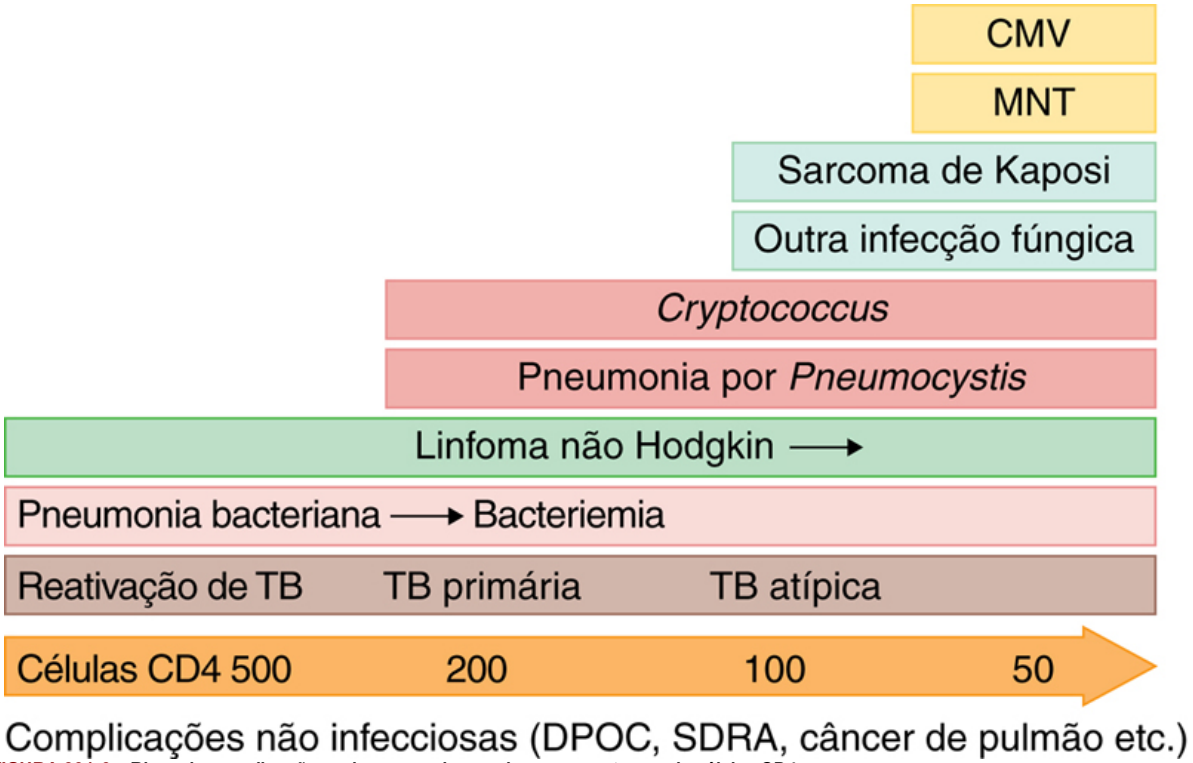

FIGURA 391-6 **Risco de complicações pulmonares de acordo com a contagem de células CD4.**
CMV = citomegalovírus; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; MNT = micobactéria não tuberculose; SDRA = síndrome do desconforto respiratório agudo; TB = tuberculose.

Pneumonia Bacteriana

Epidemiologia

Pneumonia bacteriana recorrente, definida como dois ou mais episódios em 12 meses, é uma doença definidora de AIDS. O risco para pneumonia bacteriana está substancialmente aumentado entre indivíduos infectados por HIV e, em contraste com outras infecções oportunistas, este risco elevado persiste na era da combinação de TAR. Por exemplo, em um estudo de veteranos infectados por HIV na era da TAR, a taxa de incidência de pneumonia bacteriana em indivíduos infectados por HIV era de 28,0 por 1.000 pessoas/ano comparada com 5,8 por 1.000 pessoas/ano no grupo não infectado por HIV.[4] Pneumonia bacteriana pode ocorrer ao longo de todo o curso da infecção por HIV e com qualquer contagem de linfócitos CD4, embora a incidência aumente quando a contagem de linfócitos CD4 diminui. Fatores de risco adicionais para pneumonia bacteriana incluem uso de drogas injetáveis e tabagismo.

Biopatologia e patógenos

A imunodeficiência refletida pelas contagens de células T CD4 circulantes, assim como as anormalidades locais das defesas do hospedeiro no pulmão, confere risco aumentado para pneumonia bacteriana. Diversas bactérias podem causar pneumonia em HIV. O *Streptococcus pneumoniae* é a causa mais comumente isolada de pneumonia bacteriana adquirida na comunidade em populações infectadas por HIV e é geralmente complicada por bacteriemia e doença invasiva. Outras causas frequentes de pneumonia em pessoas infectadas por HIV incluem as espécies *Haemophilus* e *Staphylococcus aureus*, sendo que o último pode causar pneumonia adquirida na comunidade em pacientes com e sem história de uso de drogas injetáveis. Organismos bacterianos menos comuns que podem causar pneumonia em pessoas infectadas por HIV incluem *Rhodococcus equi* e espécies de *Nocardia*. Causas atípicas de pneumonia bacteriana adquirida na comunidade como as espécies de *Mycoplasma* ou *Legionella* não parecem ocorrer com frequência aumentada em pacientes infectados por HIV quando comparados a pacientes não infectados.

Manifestações clínicas

Os pacientes normalmente se apresentam com surgimento agudo de sintomas ao longo de alguns dias, em geral com tosse produtiva com escarro purulento, febre, mal-estar sistêmico e leucocitose com predominância neutrofílica. Os achados radiográficos característicos consistem em consolidação segmentar, lobar ou multilobar na radiografia de tórax, apesar de padrões mais difusos reticulares ou intersticiais poderem ocorrer também. Infiltrados cavitários podem resultar de uma série de diferentes causas, incluindo bactérias como *S. aureus*, *Pseudomonas* e espécies de *Nocardia*. Numerosos infiltrados cavitários, em particular de espécies de estafilococos, devem levar prontamente à consideração de êmbolo séptico pulmonar. O risco de doença invasiva secundária ao *S. pneumoniae* vem aumentado naqueles que não estão tomando TAR e que não receberam a vacina pneumocócica. Outros fatores de risco para bacteriemia secundária ao *S. pneumoniae* incluem baixas contagens de células CD4, abuso de álcool, tabagismo atual, hospitalização recente e outras doenças comórbidas.

Diagnóstico

Devem ser obtidas culturas de sangue, particularmente em indivíduos com baixas contagens de CD4, e devem ser consideradas culturas de escarro. Toracocentese deve ser considerada em pacientes com derrame pleural, em especial se eles não estiverem respondendo de forma adequada ao tratamento antimicrobiano.

Tratamento

O tratamento de pacientes infectados por HIV com pneumonia bacteriana adquirida na comunidade deve seguir as diretrizes publicadas.[5] Tratamento empírico inicial deve incluir cobertura contra os organismos identificados com mais frequência (p. ex., *S. pneumoniae* e espécies de *Haemophilus*) e deve ter como alvo tanto causas típicas quanto atípicas de pneumonia bacteriana. Os padrões de resistência locais aos medicamentos devem ser levados em consideração e deve ser evitada monoterapia com macrolídios se os pacientes já estiverem sob profilaxia macrolídia. Os macrolídios devem também ser evitados se TB estiver entre os diferenciais, porque pode ocorrer desenvolvimento de resistência. Para pacientes com contagem de linfócitos CD4 abaixo de 100 células/μL ou com hospitalização recente, neutropenia, uso de antimicrobianos de amplo espectro ou doença estrutural pulmonar de base, deve ser considerada a inclusão de cobertura contra *Pseudomonas aeruginosa*. Para pacientes com contato recente com cuidados de saúde, deve ser considerado tratamento antimicrobiano direcionado contra microrganismos associados a pneumonia relacionada com cuidados de saúde (p. ex., organismos Gram-positivos e Gram-negativos mais resistentes). Também deve ser considerada cobertura empírica com vancomicina para *S. aureus* resistente à meticilina em usuários de drogas injetáveis e outras populações de alto risco.

Prevenção

Deve ser dada a vacina pneumocócica a pacientes infectados por HIV. As recomendações atuais são de que a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13) deve ser dada primeiramente, seguida da vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (PPV23) pelo menos 8 semanas depois ou mais (Cap. 18). Para aqueles que já tenham recebido a PPV23, a PCV13 deve ser dada pelo menos 1 ano depois. A prevenção de pneumonia bacteriana também inclui a administração anual de vacina inativada contra influenza a todos os indivíduos infectados por HIV.

Prognóstico

O tempo para a estabilização clínica e a duração da permanência no hospital para os pacientes infectados por HIV com pneumonia bacteriana adquirida na comunidade são geralmente semelhantes aos dos pacientes não infectados por HIV. Embora a mortalidade em 90 dias tenha, em geral, melhorado entre os pacientes infectados por HIV após um episódio de pneumonia quando se compara o início da era TAR à era atual, as taxas de mortalidade permanecem substancialmente mais altas nos pacientes durante 1 ano a seguir à pneumonia. Fatores de risco para mortalidade aumentada pós- -pneumonia incluem uma contagem de CD4 abaixo de 200 células/μL, a não adesão à TAR, idade mais avançada e maior peso de comorbidades.

Mycobacterium tuberculosis

Epidemiologia

A TB é a infecção oportunista mais comum vista com o HIV em todo o mundo (Cap. 324). Uma explosão global de casos de TB resultou da epidemia da AIDS, especialmente em países de baixa renda. Em contraste com muitas outras infecções associadas ao HIV, a TB pode ser transmitida de pessoa para pessoa através do ar, levando também a doença a indivíduos não infectados pelo HIV. A TB geralmente é a primeira manifestação do HIV e é a principal causa de morte. Nos Estados Unidos, apesar do declínio nos casos de TB, ela continua sendo uma complicação infecciosa comum em pacientes infectados pelo HIV, particularmente em grupos de alto risco como aqueles vivendo em ambiente comunal ou que estão encarcerados, indivíduos nascidos no estrangeiro ou aqueles com história de exposição a TB. TB multirresistente a medicamentos (definida como resistência a pelo menos isoniazida e rifampicina) e TB extensivamente resistente a medicamentos (definida como TB multirresistente mais resistência a qualquer fluoroquinolona e pelo menos a um medicamento injetável de segunda linha) estão aumentando na população com HIV, e alguns estudos observaram que o HIV é um fator de risco independente para resistência medicamentosa. A resistência medicamentosa está associada a diminuição da sobrevida, especialmente em indivíduos infectados pelo HIV com baixas contagens de células CD4 ou naqueles que não estejam recebendo TAR. O uso de TAR diminui significativamente o risco de TB.

Manifestações clínicas

Apesar de os pacientes infectados pelo HIV poderem se apresentar com sintomas característicos de TB, incluindo febre, sudorese, perda de peso e tosse, os indivíduos com imunossupressão mais avançada (contagens de células CD4 <350 células/μL) geralmente têm uma apresentação atípica com sintomas mínimos. Pacientes com HIV mais avançado têm mais chances de se apresentar com doença disseminada e risco aumentando quanto mais baixa for a contagem de células CD4. Outra história clínica que é sugestiva de TB é uma história de exposição à TB recente ou remota ou de TB latente sem tratamento adequado. No exame físico, os pacientes podem ter sinais de consolidação pulmonar, linfadenopatia ou hepatosplenomegalia. Os testes laboratoriais são, em geral, inespecíficos, mas podem refletir envolvimento de órgãos subjacentes. A apresentação radiográfica depende do grau de imunossupressão. Pacientes que estejam tomando TAR com contagens de células CD4 preservadas têm um padrão de radiografia torácica semelhante àquele da população não infectada por HIV com reativação de TB, com infiltrados na zona superior do pulmão, normalmente com cavitação (Fig. 391-4). Em pacientes com imunossupressão mais avançada, o padrão de radiografia torácica é mais consistente com TB primária (Fig. 391-5). Há infiltrados difusos, em geral nas zonas média e inferior do pulmão. A cavitação é incomum em pacientes com baixa contagem de células CD4. Uma radiografia normal, doença miliar ou linfadenopatia também são vistas em pacientes infectados por HIV com baixas contagens de células CD4. Também podem ser vistos derrames pleurais.

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo feito pela cultura do *M. tuberculosis* a partir de um local do corpo afetado ou a identificação pelo exame de amplificação de ácido nucleico (NAA, do inglês, *nucleic-acid amplification*) é considerado o "padrão-ouro". A visualização de bacilos álcool-acidorresistentes (BAAR) no esfregaço de escarro pode ser o único teste realizável em alguns locais pobres em recursos; no entanto, indivíduos infectados pelo HIV estão mais propensos a ter esfregaços negativos apesar da atividade da doença. As recomendações atuais sugerem obter três amostras de escarro para esfregaço de BAAR e cultura com teste de NAAT de pelo menos uma amostra de escarro. O uso de NAA admite a rápida identificação da espécie de micobactéria nas amostras de escarro positivas, permitindo a determinação de TB *versus* micobactéria não tuberculose. Também é capaz de identificar o *M. tuberculosis* em pacientes com esfregaço negativo mais rapidamente do que a cultura. Uma vez que o teste de NAA não fornece informação sobre a sensibilidade aos medicamentos, deve ser sempre pareado com cultura. Teste do genótipo também pode ser usado e identifica rapidamente as mutações resistentes aos medicamentos, mas não está disponível em muitos locais. Se três amostras de escarro espontâneo não puderem ser obtidas, deve ser realizado o escarro induzido ou broncoscopia. Amostras de outros locais corporais como líquido cefalorraquidiano, líquido pleural e aspirados de medula óssea podem ser examinados. Em pacientes com derrame pleural isolado em que há suspeita de TB, deve ser considerada biópsia pleural a fim de se obter amostras para cultura e sensibilidade. Culturas de sangue para micobactérias devem ser obtidas, particularmente em indivíduos com contagens de células CD4 abaixo de 200 células/μL.

Tratamento

Para prevenir a transmissão da TB, deve ser iniciado tratamento empírico em toda pessoa infectada por HIV com suspeita de TB, mesmo se os esfregaços forem negativos (Cap. 324). Pacientes com BAAR detectados em esfregaços ou cultura devem iniciar tratamento direcionado contra TB enquanto aguardam pela identificação da espécie de micobactéria. O regime recomendado para indivíduos infectados pelo HIV com suspeita de TB é isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol com piridoxina (Tabela 391-4). Consulta com um médico experiente em tratamento para TB é recomendada em casos de resistência medicamentosa. Doses supervisionadas são recomendadas para indivíduos infectados pelo HIV com TB.

Tabela 391-4

Regimes de tratamento e prevenção para tuberculose no paciente infectado por HIV

	MEDICAMENTOS	DURAÇÃO TOTAL	COMENTÁRIOS
Tuberculose (TB) pulmonar sensível aos medicamentos	*Fase inicial (2 meses):* Isoniazida + Rifampicina ou rifabutina + Pirazinamida + Etambutol *Fase de continuação (4 a 7 meses):* Isoniazida Rifampicina ou rifabutina	• 6 meses • 9 meses se a cultura for positiva após 2 meses de tratamento para TB	• Dar isoniazida com piridoxina suplementar • É preferível rifabutina se o paciente estiver tomando inibidor da protease • É recomendada dose supervisionada 5 a 7 dias/sem
TB pulmonar resistente à isoniazida	*Fase inicial (2 meses):* Rifampicina ou rifabutina + Pirazinamida + Etambutol + Moxifloxacina ou levofloxacina *Fase de continuação (7 meses):* Rifampicina ou rifabutina + Etambutol + Moxifloxacina ou levofloxacina	• 9 meses	• É preferível rifabutina se o paciente estiver tomando inibidor da protease • É recomendada dose supervisionada
TB pulmonar resistente à rifamicina ou a outro medicamento	Regime de acordo com o padrão de resistência, respostas clínicas e microbiológicas		É recomendada a consulta com especialistas
TB latente: regimes preferidos	Isoniazida 300 mg VO diária *Ou* Isoniazida 900 mg VO duas vezes por semana	• 9 meses	TB latente definida como: Teste de triagem positivo sem doença ativa e sem história prévia de tratamento para TB ativa ou latente *Ou* Contato próximo com pessoa com TB infecciosa e sem evidência de doença ativa • Dar isoniazida com piridoxina complementar • Regime de isoniazida duas vezes por semana deve ser dado como dose supervisionada
TB latente: regimes alternativos	Rifampicina 600 mg VO diária ou rifabutina (dose ajustada de acordo com os agentes da TAR)	• 4 meses	• É preferível a rifabutina se o paciente estiver tomando inibidores da protease

Para mais detalhe sobre as doses e informação adicional, ver Referência 5.

TAR = terapia antirretroviral.

A TAR é um tratamento adjuvante importante nos indivíduos infectados pelo HIV com TB. Foi demonstrado que o tratamento concomitante com TAR reduz a mortalidade, prolonga a sobrevida livre de AIDS e diminui o tempo para conversão do escarro. [A1-A3] Pacientes que estejam fazendo uso da TAR devem continuar a recebê-la durante o tratamento para TB. Estudos randomizados demonstraram que em pacientes com uma contagem de células CD4 abaixo de 50 células/μL, é benéfico o início de TAR dentro de 2 semanas do tratamento para TB. [A4] Em indivíduos com contagens de células CD4 mais altas e doença clínica grave, a TAR deve ser iniciada dentro de 2 a 4 semanas. Em todos os outros indivíduos (com exceção daqueles com meningite por TB [que devem aguardar para iniciar a TAR]), a TAR deve ser iniciada dentro de 8 a 12 semanas. O início da TAR pode ser difícil durante o tratamento da TB porque existe uma miríade de interações medicamentosas. A síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI) também pode ser vista em cerca de um terço dos indivíduos (Cap. 395). A SIRI é uma reação paradoxal que se apresenta com uma piora temporária dos sintomas clínicos ou dos achados radiográficos, resultante do aumento da imunidade contra a TB (ver adiante).

Prevenção

A prevenção da infecção primária por TB consiste em evitar a exposição. De particular importância é a prevenção da transmissão de TB resistente aos medicamentos. Para diminuir a transmissão a outros pacientes ou trabalhadores da área de saúde, os pacientes infectados pelo HIV com qualquer suspeita de TB devem ser colocados em isolamento até que três esfregaços de escarro sejam negativos para BAAR. Melhora na ventilação, início rápido do tratamento e teste de sensibilidade, uso de máscaras e mudanças para tratamento ambulatorial podem ajudar a diminuir a transmissão nosocomial.

Os indivíduos infectados por HIV expostos à TB que desenvolvem infecção latente estão sob alto risco de reativação, mas esse risco pode ser significativamente diminuído com profilaxia adequada. A prevenção da reativação da doença envolve teste para infecção latente por TB (ILTB) tanto com o teste cutâneo da tuberculina quanto através de ensaio de liberação de interferon-γ (IGRA, do inglês, *interferon-γ release assay*). As pessoas infectadas por HIV devem ser testadas assim que são diagnosticadas e dependem da situação clínica (Tabela 391-5). Indivíduos com teste positivo (≥5 mm de indução no teste cutâneo ou IGRA positivo) devem receber um curso de profilaxia assim que a infecção ativa tiver sido descartada. Deve ser dada isoniazida (300 mg por dia ou 900 mg duas vezes por semana) combinada com piridoxina por 9 a 12 meses. [A5] Um estudo randomizado recente demonstrou eficácia semelhante de um regime de 3 meses de rifapentina supervisionada e INH, com melhores taxas de conclusão. [A6] Outros regimes também podem ser usados (Tabela 391-4).

Tabela 391-5

indicações para teste de tuberculose latente na infecção por HIV

INDICAÇÃO	COMENTÁRIOS
Quando o HIV é inicialmente identificado Anualmente se o paciente continuar sob risco de exposição à tuberculose Quando indivíduos com um teste negativo tiverem um aumento na contagem de células CD4 para >200 células/μL com o tratamento antirretroviral	Pode usar tanto o teste cutâneo da tuberculina quanto o ensaio de liberação do interferon-γ para diagnosticar tuberculose latente Doença ativa deve ser excluída antes de iniciar o tratamento

Prevenção secundária de TB após o tratamento da infecção ativa em geral não é recomendada nos Estados Unidos. Alguns estudos observaram que a continuação de isoniazida após o término de 6 meses de tratamento para TB diminui o risco de recorrência em países com carga alta.

Biopatologia

Mycobacterium tuberculosis é um bacilo acidorresistente que muitas vezes apresenta uma característica aparência perolada (E-Fig. 391-1). O organismo entra no pulmão, onde é ingerido pelos macrófagos alveolares. Defeitos na função dos macrófagos alveolares no HIV podem aumentar a suscetibilidade à TB. Após a entrada, o hospedeiro pode limpar o microrganismo, tornar-se latentemente infectado ou progredir para doença ativa. Bacilos também podem se disseminar via vasos linfáticos e

corrente sanguínea, produzindo doenças em outros órgãos. A patologia pulmonar típica consiste em granulomas necróticos e caseosos constituídos por macrófagos e outras células inflamatórias. Em indivíduos com HIV, os granulomas clássicos podem não ser observados, particularmente naqueles que estão mais imunocomprometidos.

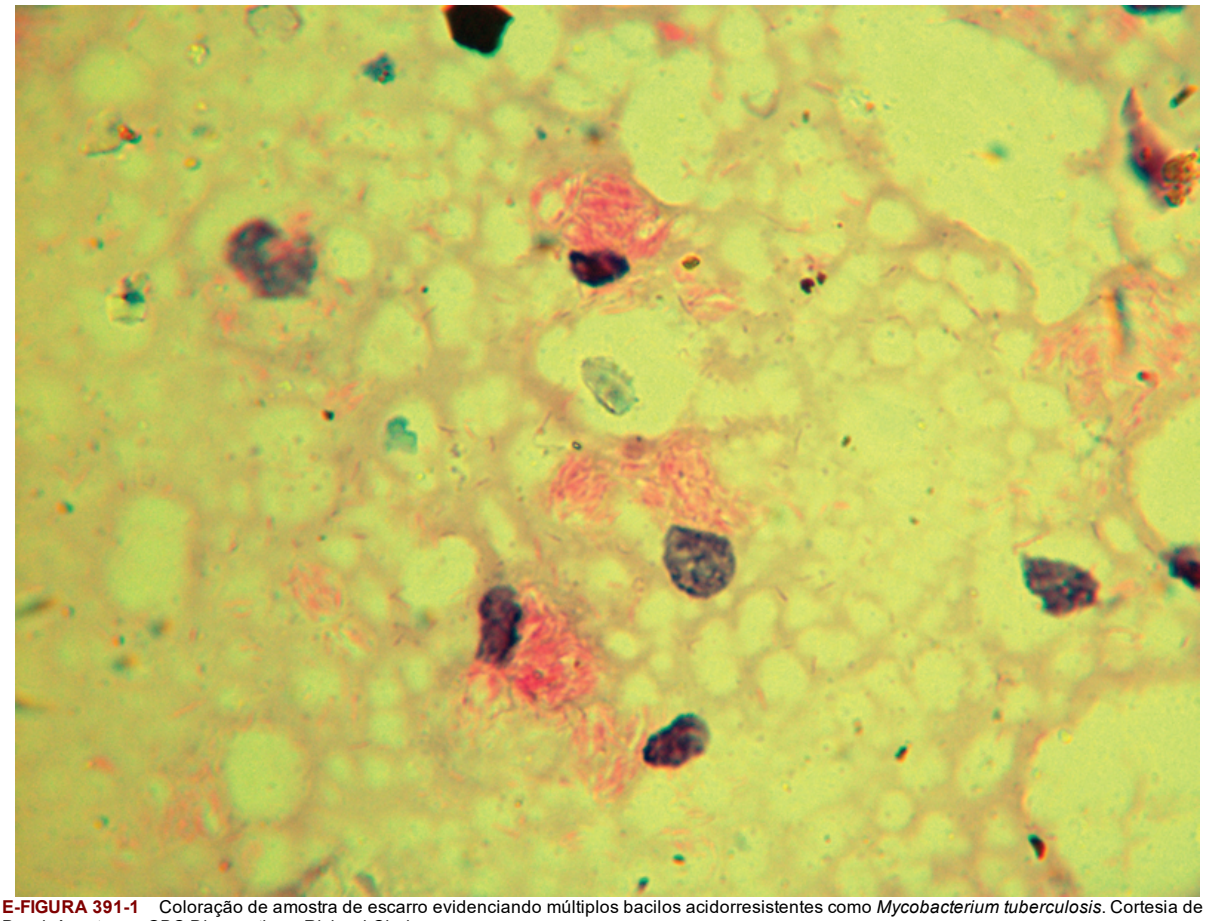

E-FIGURA 391-1 Coloração de amostra de escarro evidenciando múltiplos bacilos acidorresistentes como *Mycobacterium tuberculosis*. Cortesia de Derek Armstrong, QBC Diagnostics e Richard Chaisson.

Prognóstico

A resposta ao tratamento e o tempo para a negativação da cultura dependem do contexto e do estado imunológico do paciente. Nos Estados Unidos, a resposta ao tratamento e o tempo para a conversão das culturas de escarro são semelhantes em pacientes infectados e não infectados pelo HIV. Em contraste, o risco de morte e recorrência na África subsaariana é maior em indivíduos infectados pelo HIV do que em pessoas não infectadas pelo HIV. Pacientes infectados pelo HIV com TB resistente aos medicamentos tiveram a sobrevida diminuída, particularmente aqueles com TB extensivamente resistente aos medicamentos, nos quais a mortalidade pode ser tão alta quanto 90%.

Pneumonia por *Pneumocystis*

Epidemiologia

A PPC foi a primeira infecção oportunista descrita na epidemia de AIDS e foi responsável por quase dois terços dos diagnósticos definidores de AIDS (Cap. 341). Com o uso disseminado de profilaxia de PPC seguida da introdução da TAR, a incidência de PPC diminuiu drasticamente, apesar de continuar sendo a infecção oportunista grave mais comum nos Estados Unidos. Algumas áreas do mundo em desenvolvimento, como Ásia e América do Sul, têm uma alta incidência de PPC, mas a frequência de PPC na África pode ser menor, potencialmente devido a variações geográficas na distribuição do *Pneumocystis*, suscetibilidade diminuída à PPC, falta de recursos para detectar o *Pneumocystis* ou por risco de morte concorrente por outras infecções (p. ex., TB, pneumonia bacteriana) que ocorrem antes que os indivíduos infectados por HIV alcancem uma contagem de células CD4 em que eles sejam suscetíveis à PPC.

A maior parte dos casos de PPC ocorre em indivíduos infectados pelo HIV que não estão usando TAR, que não aderem à profilaxia de PPC ou que não estão cientes da infecção por HIV. O principal fator de risco é uma contagem de CD4 abaixo de 200 células/μL, com o risco aumentando conforme a contagem de CD4 diminui para níveis mais baixos. O risco de PPC também é maior em indivíduos com candidíase orofaríngea ou com histórico prévio de PPC. Esse risco, porém, pode ser revertido com TAR bem-sucedida. Indivíduos em uso de TAR também têm um risco diminuído de PPC primária se tiverem um nível viral de HIV suprimido com contagem de células CD4 entre 101 e 200 células/μL.[6]

Biopatologia

Pneumocystis é um organismo fúngico que existe nas formas trófica e cística. Após a inalação, o organismo se liga às células epiteliais alveolares. A progressão para a pneumonia aguda é marcada pelo desenvolvimento de um exsudato alveolar espumoso, danos à membrana alvéolo-capilar e inflamação. Os macrófagos, as células dendríticas, os neutrófilos e os linfócitos B desempenham um papel na eliminação do *Pneumocystis*, mas os linfócitos T CD4 são essenciais para isto. A colonização, na qual o organismo ou seu DNA é detectado em um indivíduo sem pneumonia clínica, pode ocorrer.

Historicamente, acreditava-se que a PCP resultava da reativação da infecção latente adquirida durante a infância, mas agora parece provável que a transmissão de pessoa a pessoa e infecção a partir de fontes ambientais também ocorram. A transmissão aérea foi demonstrada em animais de laboratório, e a infecção pode ser transmitida para hospedeiros imunossuprimidos através de um portador não imunossuprimido. O nicho ambiental do organismo é desconhecido, mas seu DNA foi detectado em amostras de ar, solo e água.

Manifestações clínicas

A apresentação clínica de PPC em um paciente infectado pelo HIV é febre, tosse não produtiva e dispneia aos esforços. O curso da PPC na infecção por HIV pode ser subagudo, com duração dos sintomas de 2 semanas ou mais, em contraste com a doença geralmente fulminante em pacientes imunocomprometidos por razões que não o HIV, ou em contraste com o curso agudo da pneumonia bacteriana. Dor torácica pleurítica e escarro purulento são muito menos comuns na PPC do que na pneumonia bacteriana. Queixas de hemoptise devem levar à pronta investigação de outros diagnósticos. O exame físico na PPC é, em geral, inespecífico e os pulmões muitas vezes estão normais à auscultação. Crepitações são as anormalidades mais comuns e sinais de consolidação focal são vistos com menos frequência. Os pacientes geralmente estão hipoxêmicos ou dessaturam aos esforços, mas este achado é inespecífico. Em geral, observa-se contagem de células CD4 abaixo de 200 células/μL. A lactato

desidrogenase (LDH) sérica geralmente está elevada em pacientes com PPC, mas uma LDH sérica elevada não é suficiente para estabelecer o diagnóstico de PPC, nem uma LDH normal é sensível o suficiente para excluí-lo. Se possível, deve ser medida a gasometria de sangue arterial em ar ambiente para determinar a gravidade da doença e é comum um aumento no gradiente de oxigênio alveolar-arterial (A-a). A apresentação radiográfica clássica é a de infiltrados reticulares bilaterais ou granulares (Fig. 391-3). Os infiltrados iniciam-se na região peri-hilar e se estendem em direção à periferia com a progressão da doença. As opacificações são normalmente simétricas, mas pode ocorrer doença unilateral ou assimétrica. Radiografias de tórax também podem ser normais e manifestações radiográficas atípicas podem ser ocasionalmente vistas, incluindo consolidação lobar focal, nódulos, lesões cavitárias ou doença miliar. Em pacientes que estejam recebendo pentamidina aerossolizada para profilaxia, infiltrados pulmonares superiores são mais comuns devido à deposição aumentada do medicamento nos lobos inferiores, e esta apresentação pode ser confundida com TB. Pneumatoceles (cistos de parede fina) e pneumotórax são comuns (Fig. 391-7). Derrames pleurais e adenopatia intratorácica são raros. A tomografia computadorizada (TC) de tórax pode ser um estudo diagnóstico útil em pacientes nos quais se suspeita de PPC, mas que se apresentam com radiografia de tórax normal. Nesses pacientes, opacidades em vidro fosco (Fig. 391-8) podem sugerir — mas não confirmam — o diagnóstico, uma vez que esse achado é inespecífico; no entanto, uma TC de tórax de alta resolução normal essencialmente descarta o diagnóstico de PCP.

FIGURA 391-7 Detalhe do pulmão esquerdo de uma radiografia de tórax de uma pessoa infectada por HIV, contagem de células CD4 menor do que 200 células/μL com pneumonia por *Pneumocystis*.
Dois cistos de parede fina (*setas*) estão presentes. Cortesia de Laurence Huang, MD. Usada com permissão.

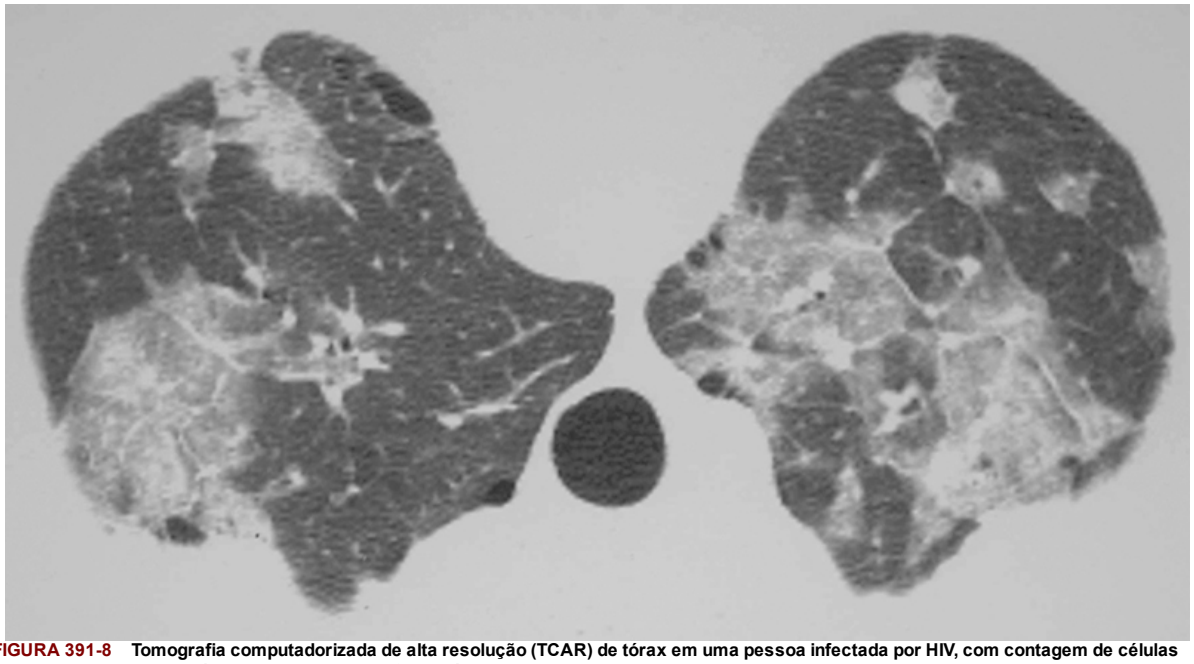

FIGURA 391-8 Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax em uma pessoa infectada por HIV, com contagem de células CD4 menor do que 200 células/μL, cuja radiografia de tórax mostrou achados normais.
Devido à suspeição clínica de pneumonia por *Pneumocystis* (PPC), o paciente foi submetido a TCAR, revelando opacidades focais em vidro fosco características, consistentes com PPC. Cortesia de Laurence Huang, MD. Usada com permissão.

Diagnóstico

O diagnóstico empírico algumas vezes é necessário em locais com recursos limitados, mas é preferível o diagnóstico definitivo com visualização microscópica do *Pneumocystis* em espécimes respiratórios. Como não é possível realizar cultura para *Pneumocystis*, é usada coloração das amostras respiratórias para visualizar os organismos. A coloração de metenamina de prata ou azul de toluidina O vai marcar a parede do cisto. As colorações de Giemsa e Diff-Quik vão demonstrar tanto as formas císticas quanto as tróficas. Colorações de imunofluorescência também são usadas e são mais sensíveis.

Escarro expectorado espontaneamente em geral não pode ser usado para o diagnóstico de PPC, mas o escarro induzido em geral é a primeira amostra obtida dos pacientes. A sensibilidade do escarro induzido varia de acordo com o contexto clínico e com a experiência da instituição. Na maioria das vezes, não são obtidas amostras repetidas de escarro como na TB. Pelo fato de um escarro induzido negativo não poder descartar PPC, deve ser realizada broncoscopia com lavado broncoalveolar (LBA) se o escarro induzido inicial for negativo (Cap. 341). O LBA possui excelente sensibilidade (>90%) na população infectada por HIV e raramente é necessária biópsia transbrônquica para diagnosticar PPC.

Novas técnicas diagnósticas estão sendo investigadas e podem se tornar mais disseminadas. A reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês, *polymerase chain reaction*) de amostras respiratórias pode ser usada para detectar o DNA do *Pneumocystis* em várias amostras respiratórias, incluindo lavados orais. É muito sensível e específica para *Pneumocystis*, mas pode ser difícil a distinção entre colonização e doença e não está amplamente disponível. Testes para detectar níveis séricos elevados de 1→3, β-D-glucano (um componente das paredes celulares fúngicas) podem ser usados para suportar um diagnóstico de PPC, mas os níveis também podem estar elevados em outras infecções fúngicas.[7]

Tratamento

Tratamentos Anti-*Pneumocystis*

O agente de primeira linha para tratamento da PPC, independentemente da gravidade, é o trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) (Tabela 391-6). É tão eficaz quanto pentamidina intravenosa (IV), mas menos tóxico. O teste de resistência clínica não é possível na PPC, mas TMP-SMX pode ser usado mesmo em pacientes que estejam tomando este agente para profilaxia. Pacientes com PPC leve (PaO_2 >70 mmHg e gradiente de oxigênio A-a <35 mmHg) que podem tolerar medicamentos orais podem receber TMP-SMX via oral. Pacientes que têm PPC moderada ou grave ou que estejam impossibilitados de tolerar tratamento oral devem receber TMP-SMX IV. O tratamento deve ser continuado por uma duração total de 21 dias e pode ser trocado para regime oral quando o paciente tiver melhora clínica. Os efeitos colaterais do TMP-SMX são comuns em indivíduos infectados pelo HIV. Os efeitos adversos frequentes incluem erupção cutânea, náusea e vômito, testes de função hepática anormais, hipercalemia, febre e mielossupressão. Algumas toxicidades da TMP-SMX podem colocar a vida em risco, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e uma síndrome de choque distributivo que se apresenta de forma semelhante à anafilaxia, mas essas toxicidades são raras. Se os efeitos colaterais forem leves, é recomendada a continuação do tratamento juntamente com tratamento sintomático para os efeitos adversos.

Tabela 391-6

Regimes de tratamento para a pneumonia por *pneumocystis* na infecção por HIV[*]

REGIME DE TRATAMENTO	DOSE(S), FREQUÊNCIA	TOXICIDADES
PPC[†] LEVE (PO_2 ARTERIAL >70 mmHG *E* DIFERENÇA DE O_2 ALVEOLAR-ARTERIAL <35 mmHG)		
Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)	15 a 20 mg/kg (componente TMP) diários (6/6 a 8/8 h ou TMP-SMX dois comprimidos de dose dupla 8/8 h)	Febre, dermatológica, GI, hematológica
TMP *mais* Dapsona	15 mg/kg diários (8/8 h) 100 mg uma vez ao dia	Dermatológica, GI, hematológica
Clindamicina *mais* Primaquina	1.800 mg diários (6/6 a 8/8 h) 30 mg (base) uma vez ao dia	Dermatológica, GI, hematológica
Atovaquona	750 mg duas vezes ao dia (às refeições)	Dermatológica, GI
PPCP[‡] MODERADA-GRAVE (PO_2 ARTERIAL <70 mmHG *OU* DIFERENÇA O_2 ALVEOLAR-ARTERIAL >35 mmHG)		
TMP-SMX	15 a 20 mg/kg (componente TMP) diários (6/6 a 8/8 h)	Febre, dermatológica, GI, hematológica
Pentamidina	3 a 4 mg/kg uma vez ao dia	Renal, pancreática
Clindamicina *mais* Primaquina	1.800 a 2.400 mg (6/6 a 8/8 h) 30 mg (base) uma vez ao dia	Dermatológica, GI, hematológica

Para mais detalhe sobre as doses e informação adicional, ver Referência 5.

[*] Duração recomendada do tratamento = 21 dias.

[†] É preferível a via oral para pacientes com PPC leve que sejam tratados ambulatorialmente.

[‡] É preferível a via IV (pelo menos até melhora clínica) para pacientes com PPC moderada a grave. Corticosteroides adjuvantes (prednisona 40 mg VO duas vezes ao dia por 5 dias, depois 40 mg VO uma vez ao dia por 5 dias, depois 20 mg VO uma vez ao dia por 11 dias ou metilprednisolona IV de potência equivalente) também devem ser administrados.

Se os pacientes não puderem tomar TMP-SMX ou se desenvolvem um efeito colateral que limite o tratamento, vários regimes alternativos estão disponíveis (Tabela 391-6). Podem ser usados pentamidina IV, clindamicina com primaquina, trimetoprim com dapsona ou atovaquona. A pentamidina IV está associada a uma gama de toxicidades, incluindo disfunção renal, alterações na glicemia, pancreatite e *torsades de pointes*. A função renal e os níveis de glicose devem ser monitorados durante o tratamento; disfunção renal e hipo e hiperglicemia são comuns. A clindamicina com primaquina tem eficácia comparável à do TMP-SMX ou TMP-dapsona na doença leve a moderada. Também pode ser mais eficaz do que pentamidina IV nos pacientes com doença grave. Como a primaquina é administrada por via oral, esse tratamento é menos desejável se houver alguma preocupação relativa à absorção gástrica eficiente. Dapsona com trimetoprim é recomendada somente na PPC leve a moderada. Atovaquona oral não deve ser dada na PPC moderada ou grave e é menos eficaz do que outros regimes para doença leve.

Corticosteroides Adjuvantes

Estudos randomizados demonstraram um aumento na sobrevida quando corticosteroides são usados como tratamento adjuvante na PPC. Pacientes com PO_2 inicial em ar ambiente abaixo de 70 mmHg ou um gradiente A-a acima de 35 mmHg devem receber corticosteroides (Tabela 391-6). Os corticosteroides devem ser iniciados no momento do tratamento para PPC, ou pelo menos dentro de 72 horas depois de iniciar o tratamento, porque o seu modo de funcionamento diminui a inflamação produzida ao matar o *Pneumocystis*, prevenindo, dessa forma, a deterioração na oxigenação. Os corticosteroides não devem ser suspensos durante o tratamento enquanto se aguarda a confirmação do diagnóstico de PPC.

Terapia Antirretroviral

Muitos pacientes com PPC não estão recebendo TAR no momento do diagnóstico. O início precoce da TAR durante o tratamento para PPC aguda é amparado por um estudo randomizado demonstrando uma diminuição no resultado final da progressão para AIDS ou mortalidade quando a TAR foi iniciada dentro de 2 semanas do diagnóstico de uma infecção oportunista. [A7] Esse estudo não incluiu pacientes com PPC com insuficiência respiratória que necessitaram de ventilação mecânica. Devido ao risco de SIRI nesses pacientes, o momento ideal para o início da TAR não está bem definido (ver "Cuidado Intensivo do Paciente Infectado pelo HIV").

Falha Terapêutica

Pacientes com PPC geralmente mostram uma piora clínica inicial durante o tratamento, com piora da oxigenação, aumento nos infiltrados radiográficos e febre enquanto o hospedeiro reage aos organismos que vão morrendo. Se o paciente não demonstra melhora após 4 a 8 dias de tratamento, deve ser considerada falha terapêutica. Devem ser investigadas outras causas de piora clínica, como sobrecarga de fluidos, desenvolvimento de pneumotórax ou presença de outra infecção antes de se decidir mudar o tratamento.

Prevenção

Evidência de transmissão pelo ar e aglomerados de surtos de PPC sugerem que o isolamento de pacientes com PPC pode prevenir a transmissão da infecção, mas as diretrizes atuais não encontram evidência suficiente para suportar a recomendação de isolamento respiratório de indivíduos infectados pelo HIV com PPC. É instituída profilaxia primária em pacientes infectados pelo HIV com uma contagem de CD4 abaixo de 200 células/μL ou naqueles com candidíase oral. TMP-SMX é o agente preferencial para profilaxia (Tabela 391-7). Também podem ser usadas dapsona, suspensão de atovaquona ou pentamidina aerossolizada. Profilaxia secundária deve ser instituída em indivíduos após terem completado o tratamento para PPC. Em geral, a profilaxia secundária da PPC é semelhante à profilaxia primária, com exceção de que a pentamidina aerossolizada tem sido associada à PPC mais avançada quando usada como profilaxia secundária em indivíduos com contagem de células CD4 abaixo de 100 células/μL. A profilaxia deve ser continuada por toda a vida, a menos que os indivíduos tenham uma reconstituição imune com a TAR. Se a contagem de células CD4 se mantiver acima de 200 células/μL por pelo menos 3 meses, as profilaxias primária e secundária podem ser descontinuadas.

Tabela 391-7

Regimes de prevenção para *pneumocystis* na infecção por HIV

REGIME DE PREVENÇÃO	DOSES ALTERNATIVAS	COMENTÁRIOS
Trimetoprim-sulfametoxazol, um comprimido de dose dupla (DD) por dia	Um comprimido de dose simples por dia Um comprimido DD três vezes por semana	Profilaxia também efetiva contra *Toxoplasma gondii* e muitos patógenos bacterianos
Dapsona 100 mg diários		Combinar com pirimetamina e leucovorin em pessoas que sejam positivas para o anticorpo imunoglobulina G contra *T. gondii*. Considerar combinar com pirimetamina e leucovorin quando usada para profilaxia secundária
Suspensão de atovaquona 1.500 mg diários		Biodisponibilidade aumentada quando comparada aos comprimidos
Pentamidina aerossolizada 300 mg por mês com nebulizador RespirGard II®		Pode estar associada a risco aumentado de doença extrapulmonar

Prognóstico

O prognóstico para pessoas com PPC melhorou drasticamente desde o início da epidemia de AIDS. As melhoras resultaram inicialmente do uso de corticosteroides na doença mais grave. Ainda está em debate se a TAR melhorou o prognóstico da PPC em curto prazo. Mudanças na unidade de tratamento intensivo (UTI) (p. ex., uso de ventilação em baixos volumes correntes) também melhoraram os resultados da PPC grave. A mortalidade geral da PPC está em torno de 10%, com a mortalidade de aproximadamente 30% em pacientes que requerem ventilação mecânica.[8] Estudos observaram que a sobrevida se correlaciona com o grau de hipoxemia, comorbidades de base, pacientes mais jovens, albumina mais elevada e primeiro episódio de PPC.

Outras Infecções

Infecções fúngicas

Apesar de o *Pneumocystis* ser a causa fúngica mais comum de pneumonia em pacientes infectados pelo HIV, outros fungos endêmicos e não endêmicos podem causar doença, em particular naqueles que estão mais gravemente imunossuprimidos (p. ex., contagens de células CD4 <200 células/μL e mais frequentemente quando <100 células/μL). Pode ser encontrada histoplasmose em pacientes que tenham ido ao Meio-oeste dos Estados Unidos e coccidioidomicose em pacientes do sudoeste. *Cryptococcus neoformans* é encontrado em todo o mundo. De modo interessante, apesar de aspergilose invasiva ser uma complicação bem documentada de várias doenças imunossupressoras, é incomum em pacientes com doença pelo HIV. Os fatores de risco para o desenvolvimento de aspergilose em indivíduos infectados pelo HIV incluem o uso de corticosteroides, neutropenia, maconha e medicamentos antimicrobianos de amplo espectro.

Em pacientes infectados pelo HIV mais gravemente imunocomprometidos, a infecção fúngica é em geral disseminada. Por exemplo, a manifestação mais comumente encontrada de doença criptocócica é a meningite. A coccidioidomicose em pessoas infectadas pelo HIV pode se apresentar com pneumonia focal ou difusa, assim como doença cutânea, meningite, envolvimento hepático ou de linfonodos ou doença disseminada. A histoplasmose disseminada se apresenta mais comumente como doença febril consumptiva em pessoas infectadas pelo HIV. Doença pulmonar isolada secundária a infecção fúngica tende a ser mais rara mas pode ocorrer, particularmente com histoplasmose e coccidioidomicose; doença pulmonar isolada ou focal é mais provável naqueles com contagens de células CD4 acima de 250 a 300 células/μL. Os achados radiográficos de tórax mais comumente encontrados das infecções criptocócicas, por coccidioidomicose e histoplasmose consistem em infiltrados intersticiais bilaterais difusos que geralmente são reticulares ou reticulonodulares. Consolidação focal, opacidades nodulares, cavitação, derrame pleural e adenopatia hilar são menos frequentes, mas também podem ser vistos (Fig. 391-9). Os achados radiográficos podem mimetizar outras doenças, particularmente PPC e infecções bacterianas atípicas.

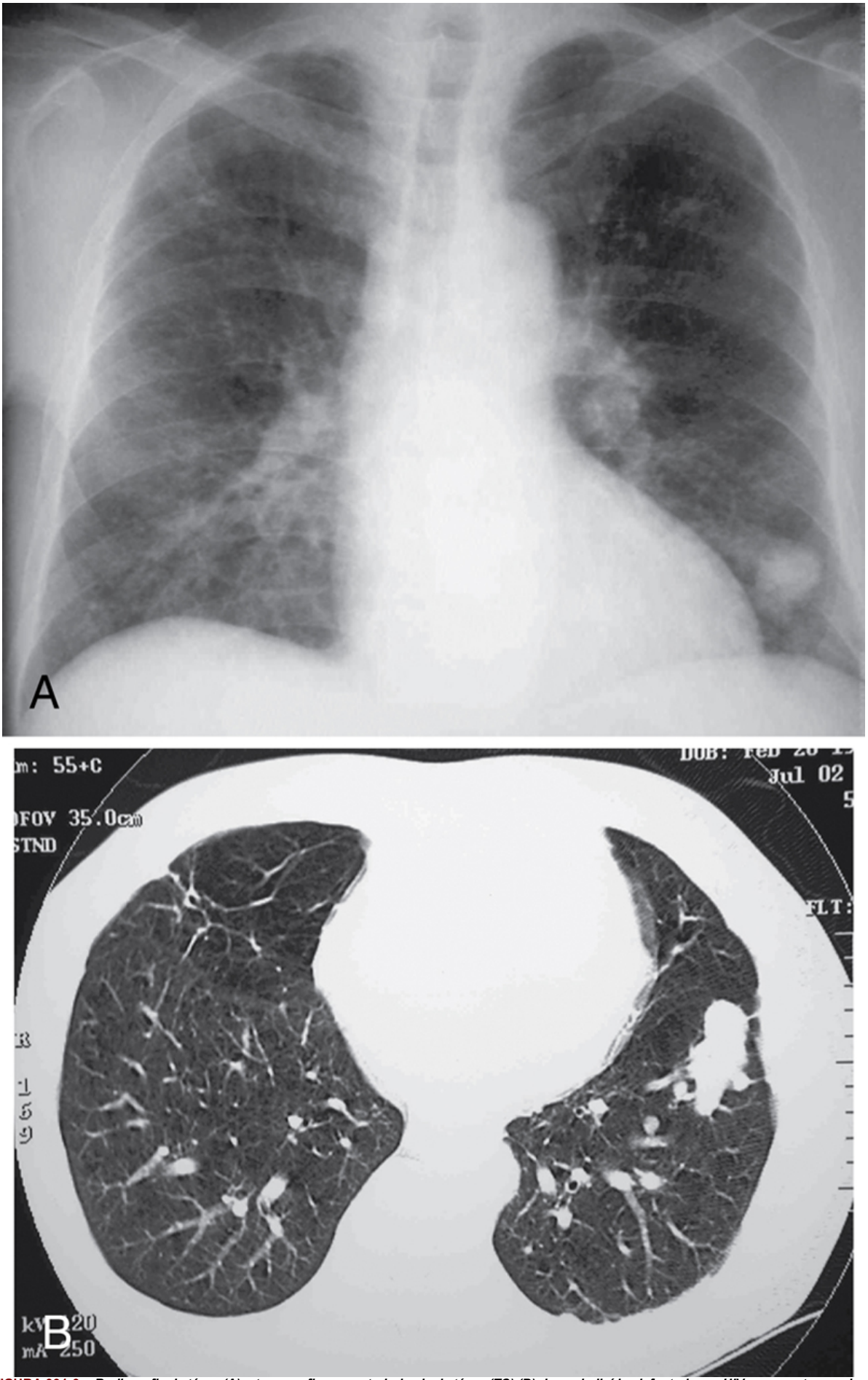

FIGURA 391-9 ***Radiografia de tórax (A) e tomografia computadorizada de tórax (TC) (B) de um indivíduo infectado por HIV, com contagem de células CD4 menor do que 200 células/μL.***
Está presente uma massa multilobulada não calcificada medindo 4,6 × 2,4 cm no lobo inferior esquerdo, com múltiplos nódulos satélites adjacentes. A cultura da aspiração por agulha fina transtorácica guiada por TC revelou *Cryptococcus neoformans*. Cortesia de Laurence Huang, MD. Usada com permissão.

O diagnóstico de infecção pulmonar fúngica é geralmente estabelecido através da cultura do escarro ou fluido de LBA e, por vezes, de líquido pleural; no entanto, teste sorológico e antigênico pode ajudar no diagnóstico de uma variedade de infecções fúngicas. O antígeno criptocócico é um teste sensível e específico realizado no

soro, líquido cefalorraquidiano, urina, líquido de LBA ou líquido pleural. O teste de antígeno de *Histoplasma* também é um método sensível para diagnóstico rápido da doença que pode ser obtido na urina, soro, líquido cefalorraquidiano ou líquido de LBA. Testes sorológicos são úteis na avaliação de suspeita de coccidioidomicose, com sensibilidade estimada em 80% a 90% para o teste de fixação de complemento e precipitina em tubo para o diagnóstico.

Infecções virais

Pneumonias virais não são encontradas com frequência em pacientes infectados pelo HIV. Apesar de ser muitas vezes isolado no LBA, o citomegalovírus (CMV) é uma causa menos comum de pneumonia (Cap. 376). A maioria dos casos de doença por CMV ocorre em pacientes com contagem de linfócitos CD4 menor do que 50 células/μL. Os sintomas de pneumonia por CMV são inespecíficos; os achados de radiografia de tórax incluem opacidades reticulares ou em vidro fosco, infiltrados alveolares e nódulos ou opacidades nodulares. O diagnóstico de doença pulmonar por CMV pode ser desafiador, uma vez que a cultura do LBA não é específica. O diagnóstico definitivo requer biópsia e demonstração de alterações citopáticas específicas disseminadas nos pulmões, mas as biópsias podem não ser factíveis. Os pacientes com suspeita de pneumonite por CMV devem ser submetidos a avaliação cuidadosa a fim de evidenciar doença disseminada, particularmente o envolvimento ocular. O tratamento da pneumonia por CMV é o mesmo que o recomendado para a doença disseminada.

Influenza geralmente se apresenta de forma semelhante e tem um curso clínico comparável em adultos infectados e não infectados pelo HIV (Cap. 364). A infecção pelo HIV não parece aumentar o risco de influenza, embora a mortalidade relacionada à influenza possa ser maior naqueles com AIDS quando comparada à população geral dos EUA. Recomenda-se o início imediato de terapia antiviral direcionada contra o vírus influenza. Todas as pessoas infectadas pelo HIV devem receber anualmente a vacina inativada contra influenza.

Micobactérias não tuberculosas

TB é a doença pulmonar micobacteriana mais comum vista no HIV, mas outras infecções pulmonares micobacterianas que não a tuberculose podem ocorrer. As duas causas mais comuns no HIV são o complexo *Mycobacterium avium* (MAC) e *Mycobacterium kansasii* (Cap. 325). Apesar de os pulmões poderem ser um portal de entrada para MAC, os pacientes em geral se apresentam com doença disseminada, e MAC pulmonar isolado no HIV é raro. Quando MAC pulmonar isolado é visto, tem sido relatado em pacientes recebendo TAR, e assim pode ser uma manifestação da síndrome inflamatória de reconstituição imune. A radiografia de tórax é mais comumente normal na infecção por MAC, mesmo quando cresce MAC nas culturas de amostras respiratórias. Infiltrados focais são raros. Lesões endobrônquicas contendo MAC podem ser vistas por vezes. O tratamento de MAC consiste em pelo menos etambutol e um macrolídio. Agentes adicionais podem ser considerados na imunossupressão avançada, alta carga de micobactérias ou impossibilidade de usar TAR. Recomenda-se a profilaxia primária para MAC com azitromicina ou claritromicina em indivíduos infectados pelo HIV com contagem de células CD4 abaixo de 50 células/μL. É recomendada a profilaxia secundária após um mínimo de 12 meses de tratamento e pode ser descontinuada quando a contagem de células CD4 estiver acima de 100 células/μL por, pelo menos, 6 meses.

M. kansasii é mais comum nas partes sul e central dos Estados Unidos, com aglomerados da doença relatados na Europa, Ásia e África. Pode ocorrer com qualquer contagem de células CD4, mas é mais comum em indivíduos com contagem de CD4 abaixo de 100 células/μL. A apresentação clínica e o aspecto radiográfico do *M. kansasii* são semelhantes aos da TB. A investigação diagnóstica também é semelhante à da TB, com exceção de que a identificação de *M. kansasii* nem sempre indica doença, porque pode ocorrer colonização. O tratamento consiste em isoniazida, rifampina e etambutol com piridoxina por, no mínimo, 12 meses após a negativação das culturas. A rifabutina ou um macrolídio podem substituir a rifampina em pacientes que estejam tomando um inibidor da protease ou um inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo.

Doenças pulmonares não infecciosas

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Epidemiologia

A infecção pelo HIV tem sido associada a várias manifestações diferentes de doença obstrutiva pulmonar, incluindo características de enfisema e bronquite crônica, que em conjunto formam a DPOC, assim como hiper-responsividade brônquica, a qual caracteriza a asma. A bronquiectasia causa um defeito ventilatório obstrutivo e tem sido descrita em pacientes com HIV. A DPOC e as bronquiectasias são sequelas conhecidas da infecção oportunista grave ou repetida; no entanto, evidência sugere que a infecção pelo HIV está associada a um aumento na DPOC independente dos efeitos das infecções oportunistas e após o controle para outros fatores de risco tradicionais para DPOC, como tabagismo e uso de drogas ilícitas (Cap. 88).[9]

Biopatologia

A patogênese da DPOC na infecção por HIV não é completamente compreendida e provavelmente envolve múltiplas vias. As infecções do trato respiratório, pneumonia bacteriana prévia ou PPC e colonização por microrganismos possivelmente possuem um papel importante. A associação de função pulmonar com marcadores específicos para HIV sugere um potencial papel patogênico do próprio vírus. Em comparação com pessoas não infectadas pelo HIV, pessoas infectadas pelo HIV com controle viral inadequado ou maior grau de imunodeficiência têm prejuízo maior na capacidade de difusão.[10] Além disso, uma alta carga viral ou baixa contagem de células T CD4 (<100 células/μL) foi associada a declínio acelerado no fluxo de ar ao longo do tempo em um grande estudo de coorte em usuários de drogas injetáveis.

Manifestações clínicas

Em geral, a apresentação clínica das doenças obstrutivas crônicas do pulmão é semelhante nas pessoas infectadas e não infectadas pelo HIV. A maioria dos pacientes com DPOC é fumante. Os indivíduos infectados pelo HIV provavelmente vão apresentar mais sintomas respiratórios como tosse crônica, produção de catarro e dispneia aos esforços, para um dado grau de comprometimento na função pulmonar, quando comparados com indivíduos não infectados pelo HIV.

Tratamento

Em geral, o tratamento de asma e DPOC em pacientes com infecção pelo HIV é semelhante ao da população não infectada pelo HIV, apesar de estudos não terem examinado especificamente esses tratamentos em pessoas com HIV. A cessação do tabagismo deve ser priorizada. Há relatos de que os inibidores de protease, particularmente o ritonavir, aumentam os níveis sistêmicos de fluticasona inalada ou intranasal. O uso de altas doses de corticoides inalados para pacientes com DPOC e HIV também requer monitoramento cuidadoso para candidíase oral e pneumonia.

Prognóstico

Nenhum estudo avaliou especificamente se o prognóstico para DPOC em pacientes infectados por HIV é semelhante àquele para os pacientes não infectados por HIV. A DPOC é provavelmente uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes infectados por HIV que estão envelhecendo.

Câncer de Pulmão

Epidemiologia

Enquanto a incidência de cânceres definidores de AIDS como o sarcoma de Kaposi e o linfoma não Hodgkin diminuiu, a de cânceres não definidores de AIDS em pacientes infectados pelo HIV aumentou, principalmente naqueles com 50 anos de idade ou mais. O câncer de pulmão é agora o câncer mais comum, não definidor de AIDS não relacionado a infecção, e é uma causa importante de mortalidade em pessoas infectadas pelo HIV. A incidência de câncer de pulmão é maior entre pessoas infectadas pelo HIV do que entre pessoas não infectadas pelo HIV.[11]

Biopatologia

Embora o câncer de pulmão possa se desenvolver com qualquer contagem de linfócitos CD4, postula-se que a deficiência imune seja um mecanismo para o risco aumentado de câncer de pulmão associado ao HIV. Doença e infecções pulmonares prévias, em particular a pneumonia bacteriana e TB, também são fatores de risco em

estudos epidemiológicos. A carga viral de HIV, a contagem de células CD4 e o uso de TAR parecem não estar associados ao risco de câncer de pulmão.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes infectados pelo HIV que desenvolvem câncer de pulmão é fumante. Apesar de serem vistos todos os tipos patológicos, o adenocarcinoma é o tipo patológico mais frequentemente relatado; o carcinoma espinocelular é o segundo tipo patológico mais frequentemente observado. A distribuição do estágio tumoral no diagnóstico e o tipo histológico parecem semelhantes em pacientes infectados e não infectados pelo HIV. A aparência radiológica também é semelhante à da população não infectada pelo HIV (E-Fig. 391-2).

Tratamento

Deve ser considerada ressecção cirúrgica para qualquer paciente que preencha os critérios com base no estágio do câncer e doença clínica de base. Também podem ser indicadas quimioterapia e radioterapia. Diminuições significativas nas contagens de células CD4 e toxicidade hematológica podem ocorrer com a quimioterapia.

Prognóstico

Estudos têm sido conflitantes sobre o impacto da infecção por HIV na sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão. Alguns estudos sugerem que a sobrevida em geral não é diferente quando estratificada por estágio da doença e ajuste da pontuação de propensão, com uma média geral de sobrevida para todos os estágios de 7 meses para controles não infectados pelo HIV *versus* 8 meses para pacientes infectados pelo HIV. Outros estudos demonstraram que quando controlada para fatores de confusão e risco competitivos, a infecção pelo HIV foi associada a maior risco de morte específica por câncer de pulmão, com uma sobrevida geral média de 6 meses entre pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células com HIV comparados a 20 meses em pacientes sem evidência de HIV. Pacientes infectados pelo HIV podem receber tratamentos para câncer de pulmão com menos frequência, o que potencialmente explica as diferenças na sobrevida. Ainda não se sabe se a triagem para câncer de pulmão com TC anual de baixa dose terá um efeito benéfico na mortalidade dos fumantes infectados pelo HIV, assim como nos fumantes pesados mais velhos não infectados pelo HIV.[12,13]

Outras Malignidades Torácicas

A malignidade mais comum associada ao HIV é o sarcoma de Kaposi (SK), embora sua incidência tenha diminuído drasticamente com a TAR combinada. O SK é um tumor angioproliferativo e se apresenta mais comumente com envolvimento mucocutâneo. Os linfonodos, trato gastrointestinal e pulmões também podem estar envolvidos. O SK associado ao HIV é substancialmente mais provável em homens que fazem sexo com homens do que em outros grupos de risco para HIV. O herpesvírus humano 8 (HHV-8) foi encontrado em todas as formas de SK e parece ter um papel central na patogênese.

O SK pulmonar se apresenta na maioria dos pacientes quando suas contagens de células CD4 estão abaixo de 200 células/μL. Os sintomas respiratórios são normalmente inespecíficos e incluem tosse não produtiva, dispneia e febre. A maioria, mas não todos os pacientes com SK pulmonar, tem doença mucocutânea concomitante. Os achados típicos da radiografia de tórax do SK pulmonar consistem em opacidades de SK peri-hilares bilaterais ou centrais, assim como densidades lineares, opacidades nodulares, derrames pleurais e linfadenopatia intratorácica (Fig. 391-10A). O diagnóstico de SK pulmonar geralmente pode ser estabelecido pela visualização de lesões características na broncoscopia. Lesões endobrônquicas de SK são achatadas ou levemente elevadas, vermelhas ou violáceas (Fig. 391-10B) e sua presença geralmente é suficiente para estabelecer um diagnóstico presuntivo sem necessitar de biópsia. O HHV-8 pode ser detectado no LBA. Os tumores podem diminuir em tamanho e número em resposta à TAR e, dessa forma, todos os pacientes com SK devem receber TAR combinada se não houver outras contraindicações. O tratamento de doença sistêmica mais avançada também inclui a quimioterapia. Dentre as malignidades, é mais provável o SK estar associado à SIRI em pacientes que iniciam TAR.

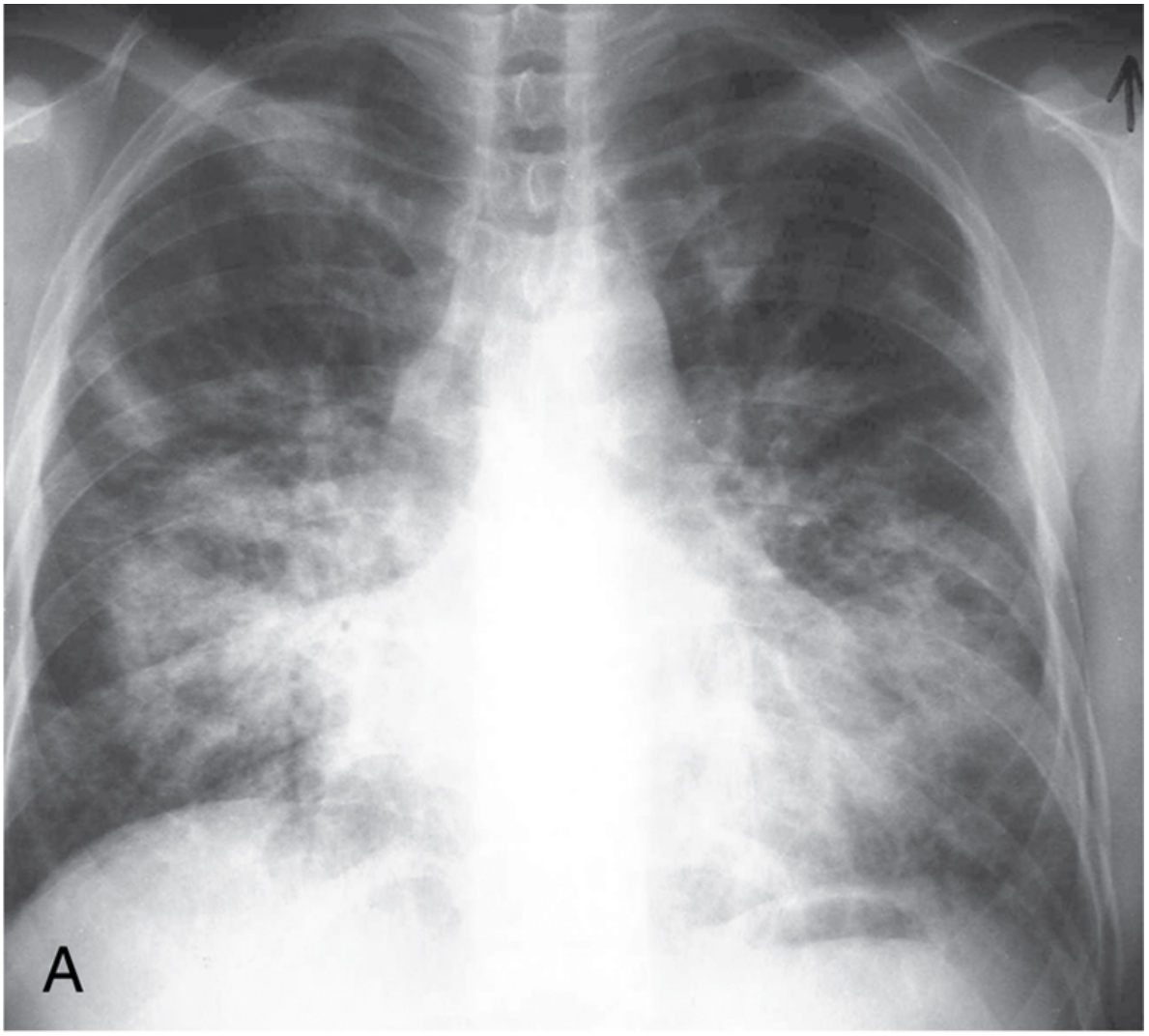
A

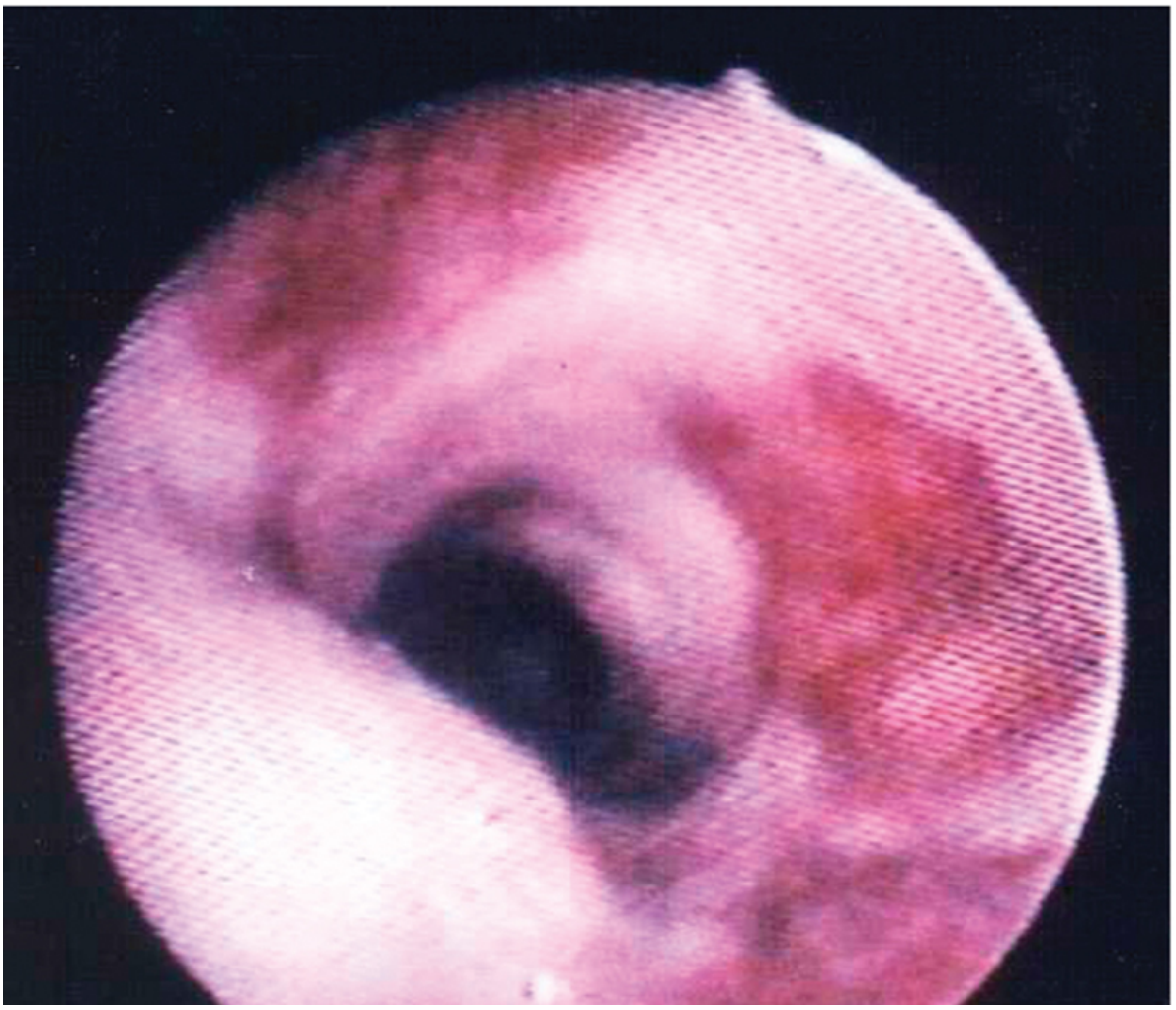

FIGURA 391-10 Radiografia de tórax (A) de um paciente infectado por HIV, com contagem de células CD4 menor do que 100 células/μL e distribuição de anormalidades bilaterais nas zonas média e inferior pulmonar características, predominantemente centrais, do sarcoma de Kaposi.
O paciente não tinha evidência de doença mucocutânea e o diagnóstico foi feito pela visualização de sarcoma de Kaposi eritematovioláceo característico ao longo das vias aéreas na broncoscopia (**B**). **B**, cortesia de Laurence Huang, MD. Usada com permissão.

Quase todos os linfomas não Hodgkin (LNH) associados ao HIV são originários de células B (Cap. 185). A maioria está associada à infecção pelo vírus Epstein-Barr (VEB). Como com o SK, a incidência de LNH tem diminuído drasticamente na era da TAR combinada. A maioria dos pacientes infectados pelo HIV com LNH apresenta doença disseminada e envolvimento extranodal no diagnóstico. Envolvimento pulmonar clinicamente aparente ocorre em até 30% dos pacientes com LNH relacionado à AIDS. Ocasionalmente, o pulmão é o único órgão afetado. Apesar de o LNH poder se apresentar com uma grande variedade de contagens de linfócitos CD4, a maioria dos pacientes tem infecção avançada pelo HIV, com contagens médias de células T CD4 em torno de 100 células/μL.

Características comuns de apresentação do envolvimento torácico com LNH são inespecíficas e incluem tosse e dispneia. Sintomas sistêmicos como febre, sudorese e perda de peso são comuns. Os achados da radiografia de tórax normalmente incluem nódulos únicos ou múltiplos, opacidades nodulares ou massas, infiltrados lobares e infiltrados intersticiais difusos; derrames pleurais e linfadenopatia intratorácica são achados usualmente concomitantes. O diagnóstico de LNH requer a demonstração de linfócitos malignos na citologia ou amostras de biópsia. Mais frequentemente, o diagnóstico é feito através de biópsia de um local extratorácico. O produto de citologia pleural é significativamente maior no linfoma pulmonar associado ao HIV em comparação com os casos não infectados pelo HIV. O envolvimento pulmonar no LNH é tratado como parte da doença sistêmica (Cap. 185).

Doença Pulmonar Intersticial

Epidemiologia

A doença pulmonar intersticial é uma causa menos comum de doença pulmonar do que infecções, malignidades ou doenças pulmonares obstrutivas. Os indivíduos infectados pelo HIV podem desenvolver uma variedade de diagnósticos vistos na população em geral, como pneumonite intersticial inespecífica (PII), sarcoidose e pneumonite de hipersensibilidade. A sarcoidose está algumas vezes associada ao início da TAR, e é debatido se é uma manifestação da SIRI. A pneumonia intersticial linfocítica (PIL) é uma doença mais comum em crianças do que em adultos infectados pelo HIV, e sua incidência tem diminuído significativamente desde a introdução da TAR.

Biopatologia

As causas das doenças pulmonares intersticiais não são bem compreendidas. A patologia é semelhante àquela vista na população não infectada pelo HIV (Cap. 92). Não está claro se a PIL representa uma doença patológica única ou se resulta de múltiplas causas que levam a patologia pulmonar semelhante. A biópsia pulmonar na PIL demonstra linfócitos intersticiais com disseminação para os septos alveolares.

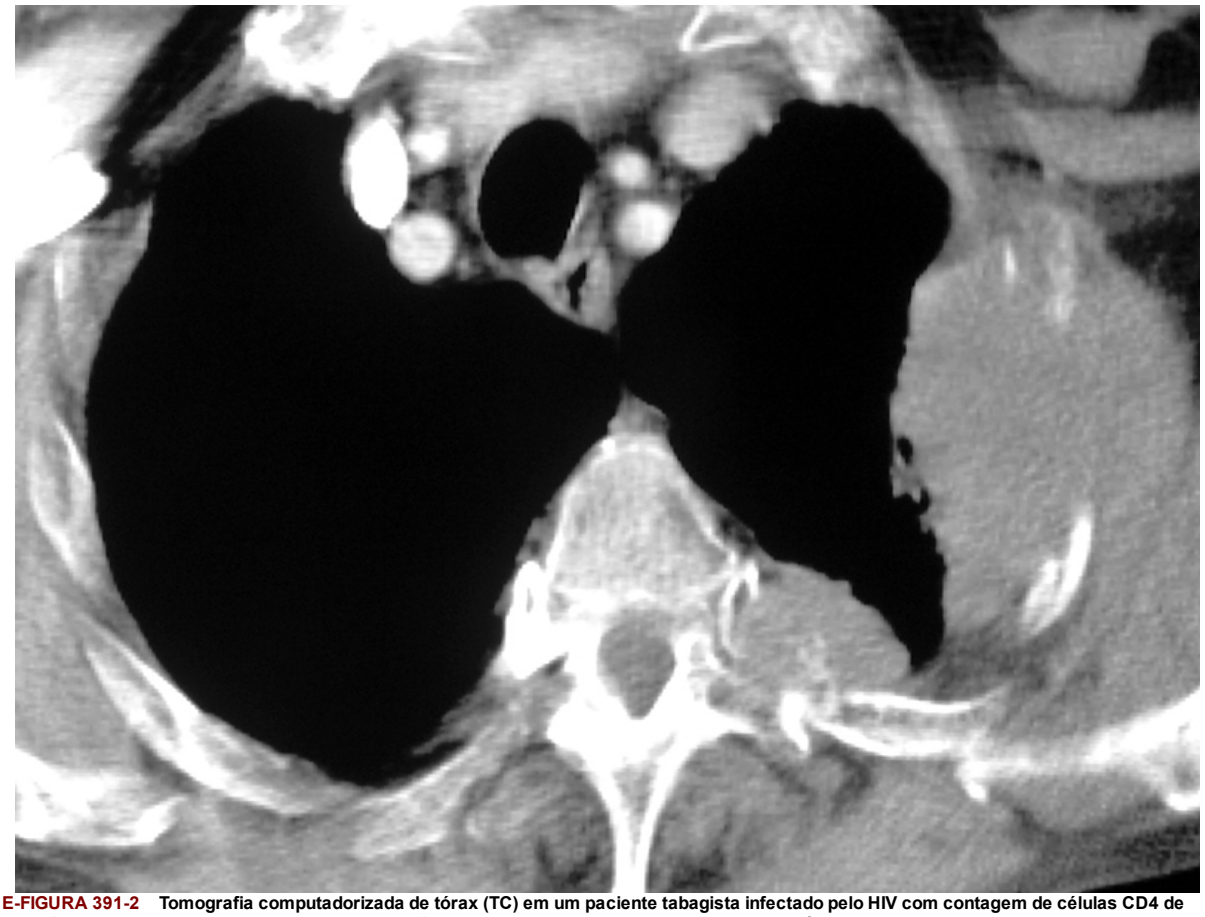

E-FIGURA 391-2 Tomografia computadorizada de tórax (TC) em um paciente tabagista infectado pelo HIV com contagem de células CD4 de 200 células/μL e carga viral do HIV abaixo de 50 cópias/mL, com doença pulmonar obstrutiva crônica.
A biópsia guiada por TC demonstrou câncer de células escamosas. Cortesia de Laurence Huang, MD. Usada com permissão.

Manifestações clínicas

As manifestações variam dependendo do diagnóstico específico, mas os sintomas em geral incluem falta de ar progressiva e tosse não produtiva. Os pacientes podem estar febris. O exame físico pode revelar crepitações à ausculta. Achados sistêmicos como linfadenopatia na sarcoidose podem fornecer indícios para etiologias

específicas. As manifestações radiológicas variam com a doença. O teste de função pulmonar muitas vezes mostra um padrão consistente com doença pulmonar restritiva, e a capacidade de difusão do monóxido de carbono está geralmente prejudicada.

Diagnóstico

O LBA é um procedimento inicial útil para excluir causas infecciosas de doença pulmonar, mas o diagnóstico definitivo da doença pulmonar intersticial, em geral, requer uma biópsia de pulmão. Na maioria dos casos, é preferível uma biópsia de pulmão por toracoscopia videoassistida a uma biópsia transbrônquica, embora, no caso da sarcoidose, as biópsias transbrônquicas sejam úteis para estabelecer o diagnóstico.

Tratamento

Não há ensaios de tratamento para doenças pulmonares intersticiais em pacientes infectados pelo HIV e os tratamentos geralmente devem seguir as diretrizes para a população não infectada pelo HIV (Cap. 92). Na PIL, recomenda-se o início da TAR, considerando corticosteroides conforme a gravidade clínica.

Prognóstico

O prognóstico usualmente é o mesmo que na população não infectada pelo HIV. Em um pequeno número de casos, a PIL pode ser precursora de linfoma, o qual possui um desfecho pior, no entanto a PIL geralmente tem um prognóstico melhor na infecção por HIV, pois pode responder à introdução da TAR.

Hipertensão Pulmonar

Epidemiologia

O HIV é reconhecido como uma causa de hipertensão arterial pulmonar (HAP) do grupo 1 da Organização Mundial da Saúde (OMS). Estima-se que a HAP ocorra numa prevalência de 0,5% na população infectada pelo HIV, quando comparada a um a dois casos por um milhão em indivíduos não infectados pelo HIV.[14] Os indivíduos infectados pelo HIV também podem ter fatores de risco adicionais para HAP, incluindo uso de drogas IV ou doença hepática.

Biopatologia

A manifestação patológica patognomônica da HAP-HIV é a lesão plexiforme. Mudanças mais súbitas como hipertrofia da média e hiperplasia da íntima das arteríolas pulmonares também podem ser vistas. As causas exatas de HAP no HIV não são bem compreendidas, mas podem envolver danos genéticos ou ambientais além do HIV.

Manifestações clínicas

A HAP no paciente infectado pelo HIV se apresenta de forma semelhante à HAP no indivíduo não infectado pelo HIV, apesar de os pacientes serem geralmente mais jovens e terem uma melhor classe funcional da New York Heart Association na apresentação. Os sintomas iniciais não são específicos, mas os pacientes podem eventualmente relatar sintomas de dispneia aos esforços, síncope ou dor torácica aos esforços. O exame físico pode ser normal ou sugestivo de insuficiência cardíaca direita.

Diagnóstico

O "padrão-ouro" para o diagnóstico de HAP é o cateterismo do coração direito. Em geral, é realizada ecocardiografia como teste de triagem, mas as pressões arteriais pulmonares na ecocardiografia podem não se correlacionar com as pressões no cateterismo. Outras causas de hipertensão pulmonar como doença pulmonar de base, insuficiência cardíaca esquerda ou cirrose também devem ser avaliadas.

Tratamento

Há poucos ensaios sobre os agentes-padrão para HAP nas populações infectadas pelo HIV, mas normalmente devem ser seguidas as diretrizes para o tratamento de HAP na população não infectada pelo HIV (Cap. 68). O epoprostenol pode estar associado a maior risco de infecções intravasculares em indivíduos infectados pelo HIV, em especial naqueles que são usuários ativos de drogas IV. Os níveis de sildenafil podem aumentar quando este é usado em combinação com os antirretrovirais, particularmente com regimes que incluem o ritonavir. O tadalafil parece ter menos interação com o ritonavir. O tratamento com varfarina também pode ser usado além dos tratamentos específicos para HAP. Apesar de os resultados dos estudos serem conflitantes, pode haver algum benefício da TAR nessa doença e os pacientes devem iniciar a TAR, se já não tiverem iniciado.

Prognóstico

A sobrevida em 1 ano dos indivíduos infectados pelo HIV com HAP é de 58% a 88% e varia de acordo com a coorte estudada. Contagens mais baixas de CD4 e níveis maiores de carga viral HIV estão associados a pior sobrevida.

Cuidado Intensivo do Paciente Infectado pelo HIV

A epidemiologia do cuidado em UTI para os pacientes infectados pelo HIV mudou diversas vezes ao longo do curso da epidemia da AIDS. Um estudo recente de veteranos infectados por HIV com a primeira admissão em UTI entre 2002 e 2010 observou que 15% dos indivíduos infectados pelo HIV tinham uma internação médica ou cardíaca em UTI, comparados a 10% dos indivíduos não infectados pelo HIV.[15] Os pacientes infectados pelo HIV também eram mais jovens, tinham permanência mais longa e eram mais propensos a necessitar de ventilação mecânica. Outro estudo com mais de 2.500 indivíduos infectados por HIV constatou que 4,2% necessitaram de internação em UTI ao longo de uma média de 2,2 anos de seguimento a partir do diagnóstico de AIDS; um diagnóstico de HIV depois de a contagem de células CD4 ter diminuído abaixo de 350 células/μL e baixa contagem de células CD4 foram associados a incidência aumentada de internação em UTI.[16] O uso de TAR foi protetor para internação em UTI.

Os pacientes infectados pelo HIV podem ser internados na UTI com doenças relacionadas ao HIV, com efeitos colaterais da TAR ou por razões não relacionadas ao HIV. Atualmente, cerca de metade dos diagnósticos de internação em UTI nessa população está diretamente relacionada ao HIV (p. ex., infecções oportunistas, malignidades). Os indivíduos infectados pelo HIV também podem ser internados com doenças comuns como infarto do miocárdio, para o qual o risco pode estar aumentado em indivíduos infectados pelo HIV com TAR. Complicações da TAR que põem a vida em risco como acidose lática ou SIRI grave também podem precipitar internação em UTI. Em estudos recentes, a insuficiência respiratória ainda é a causa mais comum de internação em UTI, com a PPC, TB e pneumonia bacteriana causando graus variados de doença, dependendo da população. O desfecho de pacientes infectados pelo HIV com síndrome do desconforto respiratório agudo (Cap. 104) é agora semelhante ao dos pacientes HIV-negativos.[17] Em cerca de 20% a 40% dos casos, a infecção pelo HIV não é conhecida no momento da internação na UTI, e os prestadores de cuidados de saúde devem considerar a infecção por HIV no seu diagnóstico diferencial mesmo que a infecção por HIV não tenha sido confirmada.

Uso da Terapia Antirretroviral

Entre os pacientes infectados pelo HIV internados na UTI, os médicos devem estar cientes das numerosas toxicidades dos medicamentos antirretrovirais, interações medicamentosas e cautelas em relação à absorção e metabolismo de medicações específicas. Os efeitos colaterais da TAR são numerosos. Várias toxicidades secundárias à TAR que podem necessitar de internação na UTI incluem insuficiência hepática aguda, acidose lática, pancreatite e reações de hipersensibilidade.

Em pacientes infectados pelo HIV na UTI, os médicos devem decidir se continuam ou iniciam a TAR. Em geral, a opinião dos especialistas é de que a TAR deve ser continuada na UTI para os pacientes infectados pelo HIV em estado crítico que já estejam usando-na, caso possa ser administrada de forma segura, com interações medicamentosas ou risco de toxicidade mínimos, enquanto estejam recebendo os medicamentos da UTI. Para os pacientes admitidos na UTI por doenças relacionadas à

AIDS, deve ser fortemente considerado o início da TAR em consulta com um especialista em doenças infecciosas. Há melhora na sobrevida quando a TAR é iniciada concomitantemente ou perto do tratamento para a infecção oportunista, mas os dados existentes não incluem os pacientes em estado crítico com insuficiência respiratória suficientemente grave para necessitar de ventilação mecânica. Ainda assim, também deve ser considerado iniciar a TAR nos pacientes infectados pelo HIV internados por doenças não relacionadas à AIDS e com hospitalizações prolongadas na UTI ou contagem de células T CD4 gravemente diminuída.

Os pacientes infectados pelo HIV que iniciam a TAR, particularmente próximo ao tratamento para a infecção oportunista, estão sob risco de desenvolver SIRI. A SIRI é uma piora paradoxal do estado clínico normalmente relacionada à recuperação do sistema imune após a imunossupressão (Cap. 395). A SIRI ocorre como resultado de respostas inflamatórias do hospedeiro a infecções previamente reconhecidas ou subclínicas, ou a câncer ou autoantígenos. As manifestações da SIRI que podem resultar em doença crítica incluem pneumonite, meningite, hepatite e pericardite. A insuficiência respiratória secundária à SIRI está mais comumente associada a TB e PPC. Outras causas de piora clínica, como uma infecção nova, falha terapêutica ou reação medicamentosa, devem ser excluídas. A SIRI geralmente é autolimitada e a TAR deve ser continuada. Anti-inflamatórios não esteroides podem dar alívio sintomático. [A8]

O prognóstico para os pacientes de UTI infectados pelo HIV melhorou drasticamente ao longo da epidemia da AIDS. Muitos estudos demonstram mortalidade comparável à da população não infectada pelo HIV, embora um estudo de veteranos infectados pelo HIV tenha relatado que a mortalidade em 30 dias era maior naqueles com infecção por HIV. Fatores que predizem aumento da mortalidade incluem um diagnóstico associado à AIDS, necessidade de ventilação mecânica, baixa albumina sérica e diagnóstico de PCP. Em pacientes com PCP, os riscos específicos de mortalidade incluem necessidade de ventilação mecânica e desenvolvimento de pneumotórax.

Referência de Grau A

A1. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*. 2011;365:1492–1501.

A2. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 2010;362:697–706.

A3. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1471–1481.

A4. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1482–1491.

A5. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384:682–690.

A6. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365:2155–2166.

A7. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS ONE*. 2009;4:e5575.

A8. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 2010;24:2381–2390.

Referências Gerais

1. Beck JM. Abnormalities in host defense associated with HIV infection. *Clin Chest Med*. 2013;34:143–153.
2. Jambo KC, Banda DH, Afran L, et al. Asymptomatic HIV-infected individuals on antiretroviral therapy exhibit impaired lung CD4(+) T-cell responses to mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:938–947.
3. Gingo MR, Balasubramani GK, Kingsley L, et al. The impact of HAART on the respiratory complications of HIV infection: longitudinal trends in the MACS and WIHS cohorts. *PLoS ONE*. 2013;8:e58812.
4. Crothers K, Huang L, Goulet JL, et al. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:388–395.
5. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf; Accessed January 28, 2015.
6. Mocroft A, Reiss P, Kirk O, et al. Is it safe to discontinue primary Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count < 200 cells/microL? *Clin Infect Dis*. 2010;51:611–619.
7. Sax PE, Komarow L, Finkelman MA, et al. Blood (1- > 3)-beta-D-glucan as a diagnostic test for HIV-related *Pneumocystis jiroveci* pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2011;53:197–202.
8. Miller RF, Huang L, Walzer PD. *Pneumocystis* pneumonia associated with human immunodeficiency virus. *Clin Chest Med*. 2013;34:229–241.
9. Drummond MB, Kirk GD. HIV-associated obstructive lung diseases: insights and implications for the clinician. *Lancet Respir Med*. 2014;2:583–592.
10. Fitzpatrick ME, Gingo MR, Kessinger C, et al. HIV infection is associated with diffusing capacity impairment in women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64:284–288.
11. Lambert AA, Merlo CA, Kirk GD. Human immunodeficiency virus-associated lung malignancies. *Clin Chest Med*. 2013;34:255–272.
12. Hulbert A, Hooker CM, Keruly JC, Prospective CT, et al. screening for lung cancer in a high-risk population: HIV-positive smokers. *J Thorac Oncol*. 2014;9:752–759.
13. Sigel K, Wisnivesky J, Shahrir S, et al. Findings in asymptomatic HIV-infected patients undergoing chest computed tomography testing: implications for lung cancer screening. *AIDS*. 2014;28:1007–1014.
14. Barnett CF, Hsue PY. Human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med*. 2013;34:283–292.
15. Akgun KM, Tate JP, Pisani M, et al. Medical ICU admission diagnoses and outcomes in human immunodeficiency virus-infected and virus-uninfected veterans in the combination antiretroviral era. *Crit Care Med*. 2013;41:1458–1467.
16. Shrosbree J, Campbell LJ, Ibrahim F, et al. Late HIV diagnosis is a major risk factor for intensive care unit admission in HIV-positive patients: a single centre observational cohort study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:23.
17. Nirappil FJ, Maheshwari A, Andrews J, et al. Characteristics and outcomes of HIV-1-infected patients with acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care*. 2015;30:60–64.

Manifestações cutâneas em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Toby Maurer

Desde o início da epidemia, a doença de pele tem geralmente sido a característica inicial da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). As manifestações cutâneas também são preditoras do estado de imunossupressão e prognóstico em longo prazo.[1] A morbidade por doenças de pele, particularmente de infecções oportunistas, diminuiu com o advento da terapia antirretroviral (TAR), apesar de ainda haver problemas dermatológicos significativos para pacientes na era pós-TAR (Tabela 392-1). As manifestações cutâneas vistas em pacientes com HIV podem ser categorizadas como infecciosas, neoplásicas, inflamatórias ou relacionadas à TAR.

Tabela 392-1

Doenças de pele comuns em pacientes com contagem de $cd4^+$ abaixo de 200 células/μl que não estejam recebendo terapia antirretroviral

Fotodermatite
Psoríase de difícil controle ou envolvendo mais de 50% do corpo
Erupção papular pruriginosa associada à infecção pelo HIV
Prurigo nodular
Leucoplasia oral pilosa
Molusco contagioso
Foliculite eosinofílica

Manifestações infecciosas

Exantema da Soroconversão do HIV

A síndrome retroviral aguda (SRA) é uma doença infecciosa semelhante à mononucleose que consiste em febre, linfadenopatia, faringite e sintomas neurológicos.[2] Pode ser o sinal de apresentação da infecção primária pelo HIV em 40% a 90% dos pacientes. A erupção cutânea normalmente se apresenta como uma erupção morbiliforme inespecífica afetando a parte superior do tronco e rosto, e com relativa preservação das periferias. É geralmente acompanhada de ulcerações aftosas e penianas. Há evidência de que pouco tempo depois da infecção, o HIV se encaminha para células dendríticas na pele e causa uma resposta inflamatória, o que pode explicar a erupção. Pacientes com infecção primária pelo HIV podem ser altamente infecciosos devido à presença de alta carga viral no sangue e secreções genitais. O teste de anticorpo contra o HIV, no entanto, é provavelmente negativo porque a SRA precede a soroconversão em 2 a 6 semanas. A confirmação de SRA pode ser feita ao se encontrar RNA do HIV plasmático positivo no contexto de anticorpo contra o HIV negativo. Os benefícios potenciais para a saúde pública e individual podem agora justificar o tratamento de pacientes com infecção aguda pelo HIV, particularmente aqueles que são sintomáticos.[3] O início da TAR nessa fase pode diminuir a gravidade da doença, alterar o *set point* viral e diminuir a replicação viral de forma a reduzir o risco da transmissão do HIV.

Vírus

Herpes-zóster

O herpes-zóster é 10 vezes mais comum em pacientes com HIV do que na população em geral.[4] Pelo fato de poder ser observada a reativação do vírus varicela-zóster (VZV) mesmo com contagens relativamente normais de $CD4^+$, o herpes-zóster pode ser a primeira característica da infecção pelo HIV. Herpes-zóster no contexto do HIV pode afetar mais de um dermátomo, envolver localizações pouco usuais ou se tornar disseminado. A disseminação cutânea em geral se apresenta com lesões de pele vesiculares múltiplas e monomórficas numa localização generalizada. Estas podem afetar vários dermátomos distintos e frequentemente cruzam a linha média. Complicações como cegueira (quando a distribuição do nervo craniano V1 é afetada), neuralgia pós-herpética, mielite, encefalite e envolvimento visceral podem causar morbidade significativa. Os pacientes portadores de HIV com doença limitada geralmente respondem bem ao tratamento antiviral oral, e o tratamento antiviral deve ser iniciado a qualquer momento durante o curso da doença (não somente dentro das primeiras 48 horas, como no herpes-zóster não associado ao HIV). Aciclovir intravenoso deve ser considerado para doença disseminada ou para lesões envolvendo o olho. Há poucos relatos de uma forma verrucosa crônica de zóster ocorrendo em pacientes gravemente imunossuprimidos; essa forma de zóster está em geral associada a resistência ao aciclovir. O zóster tem sido uma das doenças mais comumente reportadas na síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI) (Cap. 395) e aparece normalmente durante o segundo estágio (≈3 meses após o início da TAR). A vacina contra o zóster não é recomendada em pacientes com contagens de CD4 abaixo de 200 células/μL. O uso de vacina em pacientes com contagens de CD4 acima de 200 células/μL é controverso, uma vez que a segurança e eficácia da vacina contra o zóster nessa população não foram demonstradas.[5]

Vírus herpes simples

A infecção pelo vírus herpes simples (HSV) deve sempre ser considerada em pacientes com HIV com ulcerações mucocutâneas (Fig. 392-1), em particular quando localizada na área anogenital. A apresentação é geralmente típica e caracterizada por múltiplas vesículas pequenas, erosões salientes ou crostas. Também podem ocorrer lesões atípicas ou extensamente ulcerativas, vegetativas ou tumorais. Pacientes com contagens de $CD4^+$ abaixo de 200 células/μL podem necessitar de doses maiores de aciclovir para tratar a infecção. Pacientes que não respondem podem ter HSV com resistência ao aciclovir, e podem ser necessários agentes alternativos como foscarnet ou cidofovir. Naqueles que não conseguem tolerar o perfil de toxicidade desses agentes, tem-se relatado que o cidofovir tópico ou intralesional é benéfico.[6]

FIGURA 392-1 Infecção por herpes simples crônica.

Papilomavírus humano

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV, do inglês, *human papillomavirus*) (Cap. 373) é muito comum em todos os estágios da infecção pelo HIV. Verrugas comuns, planas, genitais e plantares são todas vistas com frequência aumentada. As lesões em geral são mais extensas e mais difíceis de tratar do que em pacientes imunocompetentes. As verrugas em si raramente são sintomáticas, a menos que sejam nas solas dos pés ou ao redor das unhas dos dedos das mãos, onde podem causar dor excruciante. Pacientes gravemente imunocomprometidos podem ter verrugas extensas que são recalcitrantes ao tratamento-padrão. Apesar de o advento da TAR não ter reduzido o número ou gravidade das verrugas, a maioria dos pacientes que iniciam a TAR geralmente observa melhora considerável ou resolução das lesões existentes. Alguns pacientes recebendo TAR não se livrarão das suas verrugas independentemente da melhora na contagem de $CD4^+$, supressão da carga viral e resolução de todas as outras infecções oportunistas. As razões para essa observação permanecem obscuras. As modalidades de tratamento incluem crioterapia, cirurgia, *laser*, preparações tópicas de ácido salicílico, podofilina, bleomicina intralesional e imunoterapia de sensibilização por contato. Tratamento imunomodulador sob a forma de imiquimod teve menos resultados promissores nos pacientes com HIV. Cidofovir tópico tem sido usado, mas o alto custo da formulação limita o seu uso. Devido à presença frequente de tipos de alto risco de HPV, há risco de transformação maligna nos pacientes infectados pelo HIV. Carcinoma anal e neoplasia intraepitelial anal (NIA) são frequentes (homens e mulheres) e podem se desenvolver mais rápido nesta população. Triagem regular para neoplasia cervical deve ser realizada em mulheres infectadas pelo HIV, e os esfregaços de Pap anais de triagem podem ser úteis em identificar displasia anal em homens. A vacinação contra o HPV parece ser segura e imunogênica na presença do HIV e é razoável considerá-la em pessoas entre 9 e 26 anos de idade (assim como é sugerido na população não infectada pelo HIV). Investigações estão em andamento para saber se a vacina contra HPV vai demonstrar benefício no amplo grupo de pacientes infectados pelo HIV acima dos 26 anos de idade.

Molusco contagioso

O molusco contagioso é um poxvírus que causa uma erupção papular umbilicada, autolimitada, comumente vista em crianças. É mais raro em adultos e quando é visto na face, persistente ou grave, suscita a possibilidade de coinfecção pelo HIV. Tende a ocorrer quando a contagem de $CD4^+$ cai para abaixo de 200. O tratamento de primeira linha é a TAR, já que o molusco contagioso invariavelmente desaparece com o aumento das contagens de $CD4^+$. Tratamentos ablativos como crioterapia ou curetagem vão tratar lesões individuais de forma mais rápida; no entanto, sem a TAR as lesões provavelmente irão recorrer.

Vírus Epstein-Barr (leucoplasia oral pilosa)

A leucoplasia oral pilosa (LOP) é caracterizada por placas brancas indolores com borda emplumada, particularmente na borda lateral da língua. É associada ao vírus Epstein-Barr e é muito rara em hospedeiros imunocompetentes. A LOP pode ocorrer com qualquer contagem de $CD4^+$ e pode, dessa forma, ser a apresentação inicial da infecção pelo HIV. A Tabela 392-2 lista as doenças não afetadas pela contagem de $CD4^+$. O surgimento de LOP era um indicador de mau prognóstico antes da TAR. Não há tratamento específico para a LOP, apesar de haver uma tendência para a resolução quando os pacientes estão tomando TAR. Se as lesões forem dolorosas, deve ser considerada uma superinfecção com espécies de *Candida*.

Tabela 392-2

Doenças de pele que podem ocorrer com qualquer contagem de $CD4^+$

Eczema
Xerose
Tinea/onicomicose
Sarcoma de Kaposi
Verrugas
Sífilis

Bactérias

Staphylococcus aureus

As infecções com *Staphylococcus aureus* são comumente vistas na doença pelo HIV. A foliculite estafilocócica (Fig. 392-2) tende a ser mais grave ou refratária ao tratamento do que em pacientes que sejam HIV-negativos. Outras manifestações cutâneas da infecção estafilocócica incluem celulite, impetigo bolhoso, abscessos, ectima (placas necróticas) ou, raramente, botriomicose. As pessoas infectadas pelo HIV estão sob risco aumentado de infecção com *S. aureus* resistente à meticilina (SARM) e parecem ter suscetibilidade aumentada para recorrência.[7] A escolha do tratamento é ditada pela localização e gravidade da infecção. O uso de soluções antissépticas como peróxido de benzoíla ou solução de clorexidina pode ter um papel no tratamento da foliculite por *S. aureus*, mas esses agentes podem ressecar a pele e levar a erupções eczematosas com tendência a infecção bacteriana secundária. Podem ser usados antibióticos sistêmicos, e o teste de sensibilidade (ou o conhecimento dos padrões de resistência locais) deve guiar a seleção do antibiótico. O uso de mupirocina tópica para reduzir o carreamento de SARM é controverso porque parece não reduzir as taxas de infecção. Os abscessos devem ser incisados e drenados. Pode ser usada rifampicina em combinação com outros antibióticos para reduzir as taxas de carreamento do *S. aureus*, mas deve-se ter cuidado em pacientes que estejam recebendo TAR, pois a rifampicina é um potente indutor do citocromo P-450 e, dessa forma, vai interferir nos inibidores da protease. Infecções mais graves podem necessitar de antibióticos venosos.

FIGURA 392-2 Foliculite estafilocócica.

Bartonella

A angiomatose bacilar (AB) é causada pelas espécies de *Bartonella* (mais comumente *Bartonella henselae* e *Bartonella quintana*). As lesões cutâneas se manifestam como lesões angiomatosas que podem se apresentar em forma papular, nodular ou verrucosa. Clinicamente, podem lembrar lesões de sarcoma de Kaposi (SK) e também podem ser confundidas com granuloma piogênico ou linfoma cutâneo. É comum o envolvimento sistêmico; doença visceral pode se apresentar como lesões ósseas, tumores hepáticos e esplênicos, doença linfonodal, lesões pulmonares, lesões cerebrais, infiltração de medula óssea e envolvimento sistêmico disseminado fatal. A AB

pode se apresentar com febre inexplicada, bacteriemia ou endocardite e deve ser considerada em qualquer paciente infectado pelo HIV com febre de origem desconhecida. Lesões cutâneas suspeitas devem ser sempre biopsiadas e examinadas com hematoxilina, eosina e coloração de prata Warthin-Starry. Devem ser obtidas culturas de tecido e sangue, e o teste de anticorpos indiretos por imunofluorescência é útil quando disponível. Testes baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês, *polymerase chain reaction*) têm um papel importante e podem ser realizados em biópsias e amostras de soro. Coloração imuno-histoquímica para anti-HHV-8 pode ser usada para diferenciar SK da AB. A angiomatose bacilar responde a antibióticos como eritromicina ou doxiciclina. Apesar de as lesões cutâneas se resolverem em 3 a 4 semanas, o tratamento deve ser continuado por pelo menos 3 meses. Pacientes gravemente doentes devem ser tratados com doxiciclina intravenosa combinada tanto com gentamicina como rifampicina por, pelo menos, 3 meses.

Sífilis

A sífilis (Cap. 319) é frequentemente vista em pacientes com infecção pelo HIV. Devido ao crescente número de casos reportados de sífilis, recomenda-se a triagem regular, mesmo em pacientes infectados pelo HIV assintomáticos. Suas manifestações cutâneas são múltiplas e, dessa forma, a sífilis deve ser considerada em qualquer paciente infectado pelo HIV que tenha uma nova erupção cutânea. Um exemplo de sífilis secundária é mostrado na Figura 392-3. As formas primária, secundária e terciária de sífilis podem se manifestar clinicamente como visto nos indivíduos HIV-negativos, apesar de achados atípicos não serem incomuns. Pode ocorrer envolvimento do sistema nervoso central (SNC) precoce nos pacientes com HIV, e recaídas no SNC podem ser mais comuns após o tratamento-padrão. Na maioria dos pacientes com HIV, os testes sorológicos são precisos e confiáveis para o diagnóstico da sífilis e para monitorar a resposta ao tratamento. Podem ocorrer resultados atípicos, e o uso de outros testes (biópsia e microscopia de fundo escuro) deve ser considerado quando os resultados não são compatíveis com os achados clínicos.[8] O tratamento de primeira linha é com penicilina G benzatina, 2,4 milhões de unidades em dose única. A resistência à azitromicina está se tornando cada vez mais comum. Seguimento meticuloso é essencial, e os títulos da sorologia para sífilis devem ser documentados a fim de garantir tratamento adequado e eliminação desta do SNC. Os pacientes infectados pelo HIV que têm critérios para falha do tratamento devem ser manejados da mesma forma que os pacientes não infectados pelo HIV, visto que a eliminação sorológica da sífilis parece não ser afetada pelo uso de TAR em larga escala. O exame do LCR e retratamento devem ser fortemente considerados para pacientes cujos títulos de testes não treponêmicos não diminuam de forma adequada dentro de 6 a 12 meses de tratamento.

FIGURA 392-3 Sífilis secundária.

Fungos

Candida

A candidíase oral é uma infecção comum e localizada, causada pela levedura *Candida albicans*. É comumente vista em pacientes com imunodeficiência, incluindo a infecção pelo HIV. É caracterizada por placas e pápulas esbranquiçadas, levemente aderentes à língua e orofaringe. Tratamentos tópicos incluem pastilhas de clotrimazol e suspensão oral de nistatina. Fluconazol é recomendado para doença moderada a grave, mas tem sido observada resistência no contexto de HIV avançado com o uso extensivo de triazol prévio. O tratamento de segunda linha é com itraconazol oral, apesar de não ser claro se a terapia pulsada é melhor.

Dermatófitos

Infecções cutâneas por dermatófitos são comuns nos pacientes infectados pelo HIV, mas não está claro se estas são mais frequentes do que na população não infectada pelo HIV. Infecções por *tinea* seguem um padrão normal e podem envolver mãos, pés, tronco inferior, virilha e nádegas. O dermatófito pode disseminar-se para áreas com pelos e se apresentar como placas ou foliculite, conhecido como granuloma de Majocchi. Naqueles com HIV avançado, infecções tipo *tinea* podem ser atípicas, difusas e severas. *Tinea* das palmas, solas e outras áreas pode ser tratada com imidazóis tópicos ou terbinafina. Se áreas extensas estiverem envolvidas, antifúngicos orais são geralmente uma alternativa mais eficaz e devem ser continuados por aproximadamente 1 mês nos casos de granuloma de Majocchi. O tratamento da onicomicose com antifúngicos orais é o padrão, mas deve ser usado de maneira seletiva depois de considerar os riscos e benefícios do tratamento.

Outros Fungos

Cryptococcus neoformans é uma levedura encapsulada que é uma infecção oportunista bem reconhecida no HIV avançado (contagem de $CD4^+$ <200 células/μL). As manifestações clínicas envolvem mais comumente os pulmões e o SNC, mas pode ser vista disseminação cutânea em aproximadamente 10% dos pacientes.[9] Lesões de pele podem ocorrer em qualquer parte do corpo e se apresentam como pápulas peroladas semelhantes a molusco, com 2 a 5 mm. No entanto, diferentemente do molusco, elas desenvolvem-se ao longo de um curto período de tempo. Grandes placas gelatinosas com áreas umbilicadas também podem ser vistas. O diagnóstico é estabelecido pela biópsia de pele e cultura. *Cryptococcus* na pele no HIV está sempre associado à infecção criptocócica sistêmica, e o antígeno criptocócico no soro será

positivo. *Histoplasma capsulatum* e *Penicillium marneffei* podem lembrar o molusco morfologicamente. Pacientes que tenham tido essas doenças devem ser avaliados para o uso de doses supressoras prolongadas de medicamentos antifúngicos.

Infestações

Escabiose

A escabiose é causada pela infestação com o ácaro *Sarcoptes scabiei* e é comumente vista na infecção pelo HIV. Pode-se manifestar como a erupção clássica de escabiose, com túneis afetando os dedos das mãos e espaços interdigitais dos pés e pápulas escoriadas disseminadas com predileção pelas axilas, mamilos e genitália. Com o avanço da imunossupressão, a infestação pode se tornar mais disseminada e refratária ao tratamento. Pode-se desenvolver escabiose crostosa com o HIV avançado que se apresenta como crostas espessas cheias de ácaros. A combinação de tratamento com agente tópico como permetrina ou benzoato de benzoíla e tratamento sistêmico com comprimidos de ivermectina está recomendada para a sarna crostosa. Agentes tópicos podem ser suficientes para a escabiose clássica. Loção de lindano é geralmente usada para tratar escabiose, mas houve relatos de escabiose resistente ao lindano e efeitos colaterais neurológicos atribuídos ao tratamento.

Tumores

Sarcoma de Kaposi

SK é a malignidade mais comumente associada ao HIV, mas desde a introdução da TAR, houve diminuição significativa na sua incidência. Caracteriza-se por nódulos e placas violeta-escuros, com predileção pelas extremidades e mucosa oral (Fig. 392-4). Fatores de mau prognóstico incluem linfedema e envolvimento de órgãos internos. É causado pelo HHV-8, também conhecido como vírus associado ao sarcoma de Kaposi. O vírus pode ser transmitido vertical, sexual ou casualmente e sua presença é necessária para o desenvolvimento do SK. A reconstituição imune com a TAR é o tratamento de primeira linha para a doença inicial. Pode ser adicionada quimioterapia para SK agressivo ou não responsivo.

FIGURA 392-4 Sarcoma de Kaposi.

Melanoma Maligno

O melanoma maligno ocorre com incidência aumentada entre os pacientes HIVV- -positivos. O comportamento do melanoma pode ser mais agressivo, visto os pacientes com HIV serem mais propensos a se apresentar com metástases e a ter resultados piores. Pacientes de alto risco devem ser triados anualmente e aqueles com histórico de melanoma maligno devem ser seguidos de perto para avaliar recorrências ou evidência precoce de metástase.[10]

Câncer de Pele não Melanoma

Pessoas com AIDS apresentam um risco de três a cinco vezes maior para o desenvolvimento de câncer de pele não melanoma. As manifestações clínicas do carcinoma espinocelular (CEC) e do carcinoma basocelular (CBC) são idênticas àquelas vistas na população não infectada. O CEC cutâneo pode ser perigoso no contexto da infecção pelo HIV, uma vez que as lesões podem se apresentar em idade mais jovem e estão associadas a um maior risco para recorrência local, metástase e mortalidade aumentada. O manejo do CEC é feito com excisão cirúrgica, enquanto curetagem e eletrodissecção podem ser apropriadas para as lesões de CBC nas extremidades ou tronco. A excisão cirúrgica deve ser o tratamento de escolha para o CBC na face.

Manifestações inflamatórias

Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune

A maioria dos pacientes beneficia-se substancialmente após o início da TAR, com grande redução na morbidade e mortalidade. No entanto, um subgrupo de pacientes experimenta desmascaramento de nova doença cutânea ou piora paradoxal de condições dermatológicas existentes, atribuídas à SIRI (Cap. 395). Os fatores de risco para o desenvolvimento da SIRI incluem o início da TAR com um nadir baixo de CD4 (<200 células/μL) e a presença de infecções oportunistas subclínicas ou outras infecções no momento do início da TAR. A manifestação de pele mais comum da SIRI inicial inclui a reativação do varicela-zóster e foliculite eosinofílica. O SK pode-se apresentar com envolvimento de órgãos durante a SIRI. Outras manifestações cutâneas incluem HPV (apresentam-se como verrugas genitais, planas ou comuns), reativação do HSV ou citomegalovírus, infecção micobacteriana cutânea ou molusco contagioso. Também foram relatadas hanseníase, infecções fúngicas e infecções parasitárias como leishmaniose. A SIRI é tratada de forma mais eficaz identificando-se e tratando a infecção subjacente.

Dermatite Seborreica

A dermatite seborreica é uma dermatose comum na população em geral, mas tem um aumento impressionante da prevalência nos pacientes infectados pelo HIV. Apesar de ser mais comum naqueles com HIV avançado, a doença pode ser vista em todos os estágios de imunossupressão. Apresenta-se como placas descamativas laranja-avermelhadas afetando o couro cabeludo, sobrancelhas, nariz e bochechas. A dermatite seborreica também pode afetar a porção central do peito e a genitália. A TAR parece levar a uma maior resposta da dermatite seborreica ao tratamento-padrão, que consiste na combinação de antifúngicos tópicos (econazol ou cetoconazol) e corticoides de baixa potência.

Dermatite Atópica

Dermatite atópica (DA) é comum nos pacientes infectados pelo HIV. A doença é caracterizada por placas pruriginosas escamosas que se localizam classicamente nas áreas de flexão. No entanto, a distribuição pode variar com a etnia; DA nos africanos negros geralmente envolve as superfícies extensoras. O tratamento para DA é o mesmo que na população não infectada pelo HIV. Deve ser enfatizada a aplicação frequente de emolientes. Corticosteroides tópicos e anti-histamínicos sedativos são úteis para as exacerbações. Pimecrolimo e tacrolimo tópicos estão licenciados para o tratamento da dermatite atópica, mas a sua segurança não foi demonstrada na infecção pelo HIV. Como com outras dermatoses, a DA melhora com a TAR, mas em pacientes que tenham um nadir de $CD4^+$ abaixo de 200 células/μL, ela tende a ser mais persistente mesmo com a TAR.

Psoríase

A psoríase pode aparecer precocemente na infecção pelo HIV. A gravidade varia de leve a grave, com doença mais grave correlacionando-se com a piora da imunossupressão. Essa observação é paradoxal, porque se acredita que a psoríase seja uma doença mediada por células T, mas pode ser explicada pela desregulação imune. Todos os subtipos de psoríase ocorrem no contexto de HIV, mas as formas inversa (flexural), *gutata* e eritrodérmica são vistas com mais frequência. A artrite psoriática é mais comum e mais grave do que na população não HIV. O tratamento deve ser ajustado à gravidade da doença. O tratamento de primeira linha para psoríase leve a moderada inclui corticosteroides tópicos, calcipotriol e retinoides (tazaroteno). Naqueles com doença moderada a grave, terapia com raios ultravioleta (UVB, PUVA) e TAR são os tratamentos de primeira linha. Retinoides orais são um agente de segunda linha apropriado. Agentes imunossupressores como metotrexato e ciclosporina podem ser usados para doença grave ou refratária. Pacientes em tratamento com esses agentes devem ser seguidos de perto, devendo ser considerada profilaxia concomitante para infecções oportunistas. Devido à evidência limitada e aos riscos associados com o seu uso (particularmente na população infectada pelo HIV), os inibidores do fator de necrose tumoral (TNF)-α devem ser reservados a pacientes com psoríase muito refratária e àqueles com artrite debilitante. A TAR invariavelmente reduz a gravidade da psoríase e é considerada um tratamento de primeira linha naqueles com doença moderada a grave.

Erupção Papular Pruriginosa do HIV

A erupção papular pruriginosa (EPP) é comumente vista na África e Ásia em associação ao HIV. A doença se apresenta com pápulas escoriadas que aparecem inicialmente nas extremidades extensoras, mas subsequentemente estendem-se para envolver o tronco e a face. O prurido pode ser intenso. Pelo fato de a sua apresentação não ser característica, outras doenças cutâneas pruriginosas como eczema ou foliculite eosinofílica devem ser consideradas no diagnóstico diferencial. Biópsias de pele têm sido consideradas importantes para diferenciar entre EPP e outras erupções papulares pruriginosas.[11] Quando presente, a EPP é altamente preditiva da infecção pelo HIV e é em geral o sinal de apresentação. Tem sido postulado que essa doença representa uma resposta imune hiperativa a picadas de artrópodes. O tratamento é difícil, mas corticosteroides tópicos potentes e UVB podem ter algum benefício. Como a EPP se apresenta com contagens de CD4 de 350 células/μL ou menos, pode ser uma indicação para início da TAR. Tem sido relatado que a doença melhora drasticamente com TAR eficaz.

Foliculite Eosinofílica

A foliculite eosinofílica é caracterizada por pápulas e pústulas urticariformes com base nos folículos localizados primariamente no couro cabeludo, face, pescoço e porção superior do peito (Fig. 392-5). Essas lesões são intensamente pruriginosas e a biópsia de pele é útil para descartar outras causas de foliculite. A foliculite eosinofílica é mais vista quando as contagens de $CD4^+$ estão abaixo de 200 células/μL. Também pode ser vista como parte da síndrome inflamatória da reconstituição imune dentro das primeiras 16 semanas após o início da TAR. Os tratamentos incluem corticosteroides tópicos, anti-histamínicos, itraconazol, metronidazol, retinoides orais e tratamento com luz UV. Se a reconstituição imune estiver implicada, esses agentes podem ser dados por um período de 8 a 12 semanas enquanto a restauração imune se estabiliza.

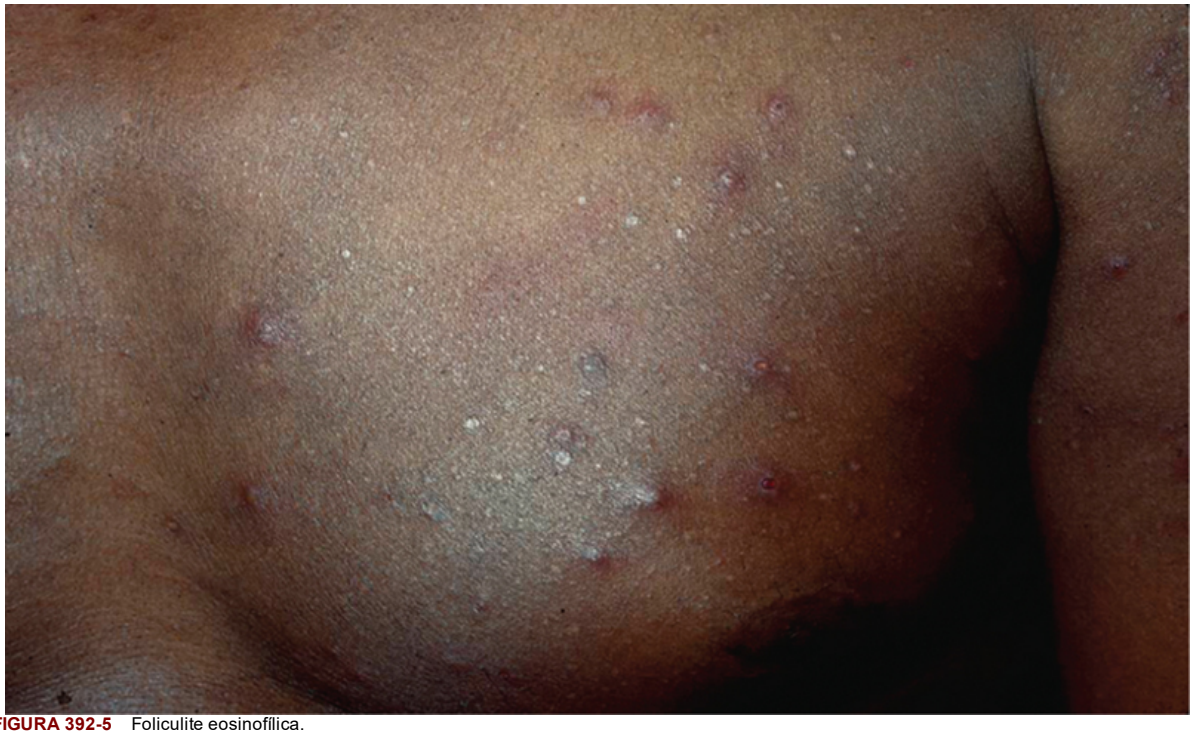

FIGURA 392-5 Foliculite eosinofílica.

Prurigo Nodular

Prurigo nodular é caracterizado por nódulos cupuliformes pruriginosos que inicialmente se desenvolvem nas áreas fotoexpostas das extremidades, mas que eventualmente se estendem para envolver o tronco. O desenvolvimento do prurigo nodular está associado com pigmento cutâneo de fundo e contagens de CD4 abaixo de 100 células/mm^3. Opções-padrão de tratamento incluem emolientes, corticosteroides tópicos potentes e anti-histamínicos sedativos como clorfeniramina ou hidroxizina. A talidomida é geralmente eficaz nos casos recalcitrantes, mas requer monitoramento cuidadoso para neuropatia periférica, e mulheres com fertilidade potencial necessitam de contracepção eficaz. A reconstituição imune e a redução da viremia com a TAR são úteis. Os esquemas que incluem raltegravir podem ser úteis nos casos refratários.[12]

Fotodermatite

Pacientes infectados pelo HIV têm uma tendência à fotossensibilidade, um fenômeno pouco compreendido. Os pacientes comumente estão em uso de medicamentos fotossensibilizantes como trimetoprim-sulfa e dapsona para profilaxia e tratamento de infecções concomitantes. Mas mesmo na ausência de medicamentos fotossensibilizantes, o próprio HIV e a pele pigmentada são fatores de risco para fotodermatite. A fotodermatite apresenta-se com placas pruriginosas ou placas enduradas nas áreas fotoexpostas da pele como bochechas, orelhas, lábio inferior, ponta do nariz e dorso das mãos. Tratamentos possíveis são o uso de protetores solares e evitar o sol.

Manifestações metabólicas

Síndrome de Lipodistrofia do HIV

A síndrome de lipodistrofia foi descrita pela primeira vez em 1998 e consiste em lipoatrofia periférica, lipo-hipertrofia central, anormalidades lipídicas e resistência insulínica. É provável que seja causada por diversos fatores, incluindo TAR, apesar de ser pouco provável que um único agente seja o responsável. A lipoatrofia facial cutânea tende a ser o aspecto dermatológico mais problemático, com morbidade psicológica significativa associada (Fig. 392-6). Atualmente, nenhum tratamento é eficaz para a síndrome de lipodistrofia, apesar de a correção cirúrgica com preenchimentos dérmicos poder melhorar o aspecto estético.

FIGURA 392-6 **Lipoatrofia facial associada ao HIV.**

Referências Gerais

1. Rane SR, Agarwal PB, Kadgi NV, et al. Histopathological study of cutaneous manifestations in HIV and AIDS patients. *Int J Dermatol*. 2014;53:746–751.
2. Wood E, Kerr T, Rowell G, et al. Does this adult patient have early HIV infection?: The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA*. 2014;312:278–285.
3. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, et al. Acute HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1943–1954.
4. Blank LJ, Polydefkis MJ, Moore RD, et al. Herpes zoster among persons living with HIV in the current antiretroviral therapy era. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61:203–207.
5. Weinberg A, Levin MJ, Macgregor RR. Safety and immunogenicity of a live attenuated varicella vaccine in VZV-seropositive HIV-infected adults. *Hum Vaccin*. 2010;6:318–321.
6. Castelo-Soccio L, Bernardin R, Stern J, et al. Successful treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus with intralesional cidofovir. *Arch Dermatol*. 2010;146:124–126.
7. Shadyab AH, Crum-Cianflone NF. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infections among HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy: a review of the literature. *HIV Med*. 2012;13:319–332.
8. Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1–110.
9. Warkentien T, Crum-Cianflone NF. An update on Cryptococcus among HIV-infected patients. *Int J STD AIDS*. 2010;21:679–684.
10. Olson CM, Knight LL, Green AC. Risk of melanoma in people with HIV/AIDS in the pre- and post-HAART eras: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS ONE*. 2014;9:e95096.
11. Chua SL, Amerson EH, Leslie KS, et al. Factors associated with pruritic papular eruption of human immunodeficiency virus infection in the antiretroviral therapy era. *Br J Dermatol*. 2014;170:832–839.
12. Unemori P, Leslie KS, Maurer T. Persistent prurigo nodularis responsive to initiation of combination therapy with raltegravir. *Arch Dermatol*. 2010;146:682–683.

Hematologia e oncologia em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Thomas S. Uldrick

Robert Yarchoan

Pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) têm um risco substancialmente aumentado para desenvolver uma série de cânceres. Três desses cânceres, sarcoma de Kaposi (SK), alguns linfomas não Hodgkin (LNH) e o câncer cervical conferem um diagnóstico de AIDS quando eles aparecem em um paciente infectado pelo HIV e são conhecidos como malignidades definidoras de AIDS (MDAs). O HIV aumenta o risco para uma série de outros tumores, incluindo o linfoma de Hodgkin clássico (LHc), câncer de pulmão, câncer anal, câncer orofaríngeo, carcinoma hepatocelular e câncer de pele não melanoma. Esses outros tumores associados ao HIV são conhecidos como malignidades não definidoras de AIDS (MNDAs) (Tabela 393-1).[1] Citopenias e alterações da coagulação também são comuns em pacientes com AIDS.

Tabela 393-1

Malignidades definidoras de AIDS e malignidades não definidoras de AIDS comuns em pessoas com HIV na era de terapia antirretroviral combinada

MALIGNIDADES	RAZÃO DO PADRÃO DE INCIDÊNCIA (HIV SOMENTE/AIDS)	% ESTIMADA DE TODOS OS CÂNCERES DE 2004 A 2007 EM HIV/AIDS NOS ESTADOS UNIDOS	ASSOCIAÇÕES VIRAIS	OUTROS FATORES DE RISCO IMPORTANTES
MALIGNIDADES DEFINIDORAS DE AIDS				
Linfoma não Hodgkin				
Sistêmico	10 a 15/30 a 60	25,9%	VEB, KSHV*	
Linfoma primário do SNC	250/1.020	3%	VEB	
Sarcoma de Kaposi	1.300/3.640	18,5%	KSHV	
Câncer cervical	2,9/5,3	2,4%	HPV	Tabagismo
MALIGNIDADES NÃO DEFINIDORAS DE AIDS				
Câncer de pulmão	2,6/2,6	10%	—	Tabagismo
Câncer anal	9,2/20	5,7%	HPV	Tabagismo
Linfoma de Hodgkin clássico	5,6/14	4,4%	VEB	
Carcinoma orofaríngeo	1,7/2,1	2,5%	HPV	Tabagismo, álcool
Carcinoma hepatocelular	2,7/3,3	2,3%	VHB, VHC	Álcool, aflatoxinas, tabaco

De HIV/AIDS Cancer Match Study: standardized incidence rates in people with HIV but not AIDS at baseline versus AIDS at baseline, each compared to the general U.S. population. HIV estimates from Engels EA, et al. *Int J Cancer.* 2008;123:187-194. AIDS estimates from Engels EA, et al. *AIDS.* 2006;20:1645-1654. Percentage of total cancers of based on 34 states included in HACM, from Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:753-762.

KSHV = herpesvírus do sarcoma Kaposi; SNC = sistema nervoso central; VEB = vírus Epstein-Barr; VHB = vírus da hepatite B; VHC = vírus da hepatite C; HPV = papilomavírus humano.

* Associações do VEB podem variar com os diferentes linfomas relacionados à AIDS; aproximadamente 30% dos linfomas de Burkitt, aproximadamente 30% a 60% dos linfomas difusos de grandes células B e 100% dos linfomas plasmablásticos. O KSHV está associado a linfoma de efusão primária (≈80% coinfectados com VEB) e linfomas de grandes células surgindo no contexto de doença de Castleman multicêntrica associada ao KSHV (VEB negativo).

A terapia antirretroviral combinada (TARc) eficaz para o HIV se tornou amplamente disponível em 1996. Seu uso difundido reduziu drasticamente as infecções oportunistas (IOs) e aumentou a longevidade dos pacientes com infecção pelo HIV. Em parte por essas razões, o número de pessoas vivendo com HIV nos Estados Unidos quase que dobrou desde 1996. O uso de TARc também diminuiu a incidência de SK e LNH na população infectada pelo HIV. Não obstante, esses tumores continuam sendo importantes causas de morbidade e mortalidade. No entanto, à medida que a população infectada pelo HIV envelhece, as MNDAs, assim como outros cânceres não associados ao HIV, estão se tornando cada vez mais comuns, e o câncer é hoje a principal causa de morte nas pessoas infectadas pelo HIV. Citopenias também são menos comuns com a TARc, e o manejo da neutropenia e anemia passou de suporte de fator de crescimento para tratamento efetivo do HIV. Ainda assim, o HIV aumenta o risco de anormalidades hematológicas, as quais continuam levando a desafios diagnósticos e terapêuticos. Com mais de um milhão de pessoas nos Estados Unidos e 30 milhões de pessoas em todo o mundo infectadas pelo HIV, o manejo dos pacientes infectados pelo HIV com cânceres e desordens do sangue é cada vez mais importante.

Cânceres em pacientes infectados pelo HIV

A assistência ao paciente infectado pelo HIV com câncer requer a integração de conhecimento oncológico e doenças infecciosas, incluindo avaliação de comorbidades, planejamento do momento e seleção da TARc, e profilaxia de IO. Apesar de pacientes com AIDS avançada tolerarem mal os regimes quimioterápicos, pacientes cujo HIV esteja sob controle com a TARc podem frequentemente receber regimes de dose completa e se dão tão bem quanto seus correspondentes HIV-negativos. Existem mais de

30 agentes antirretrovirais aprovados. É necessária a consideração de potenciais interações farmacocinéticas entre os medicamentos antirretrovirais e o tratamento do câncer.

Epidemiologia

As taxas padronizadas de incidência de SK e certos LNHs agressivos de células B são acentuadamente aumentados em pacientes com HIV, em especial naqueles com baixas contagens de CD4. SK, certos LNHs, câncer cervical e várias outras MNDAs são direta ou indiretamente causados por vírus oncogênicos, particularmente o herpesvírus do sarcoma de Kaposi (KSHV, também chamado de herpesvírus 8 [HHV-8]), vírus Epstein-Barr (VEB), papilomavírus humano (HPV), vírus da hepatite C (VHC) e vírus da hepatite B (VHB) (Tabela 393-1). Muitos desses vírus são prevalentes em várias populações infectadas pelo HIV e são mal controlados no contexto de imunossupressão. Indivíduos infectados pelo HIV, em geral, também têm exposição aumentada a outros fatores de risco de câncer, como tabagismo.

Têm sido observadas mudanças substanciais nos padrões de câncer da epidemia de AIDS nos Estados Unidos desde a introdução da TARc. A incidência de SK e LNH diminuiu em relação ao seu pico, enquanto a carga de MNDAs, a maioria das quais se desenvolve ao longo de um período de tempo mais prolongado, está aumentando. Enquanto a maior parte dos cânceres que se desenvolvem em pacientes com HIV eram MDAs no início da epidemia, esses cânceres estão agora divididos de forma aproximadamente uniforme entre MDA e outros cânceres (Fig. 393-1).[2] De forma geral, câncer é uma das principais causas de morte em pacientes infectados pelo HIV em países onde a TARc é amplamente disponível, em parte porque menos pacientes estão morrendo de outras causas, como IOs associadas a baixas contagens de CD4 ou à própria AIDS. Também os cânceres associados ao HIV, especialmente as MDAs, são uma grande preocupação em saúde pública em muitas regiões com recursos limitados, como a África subsaariana.

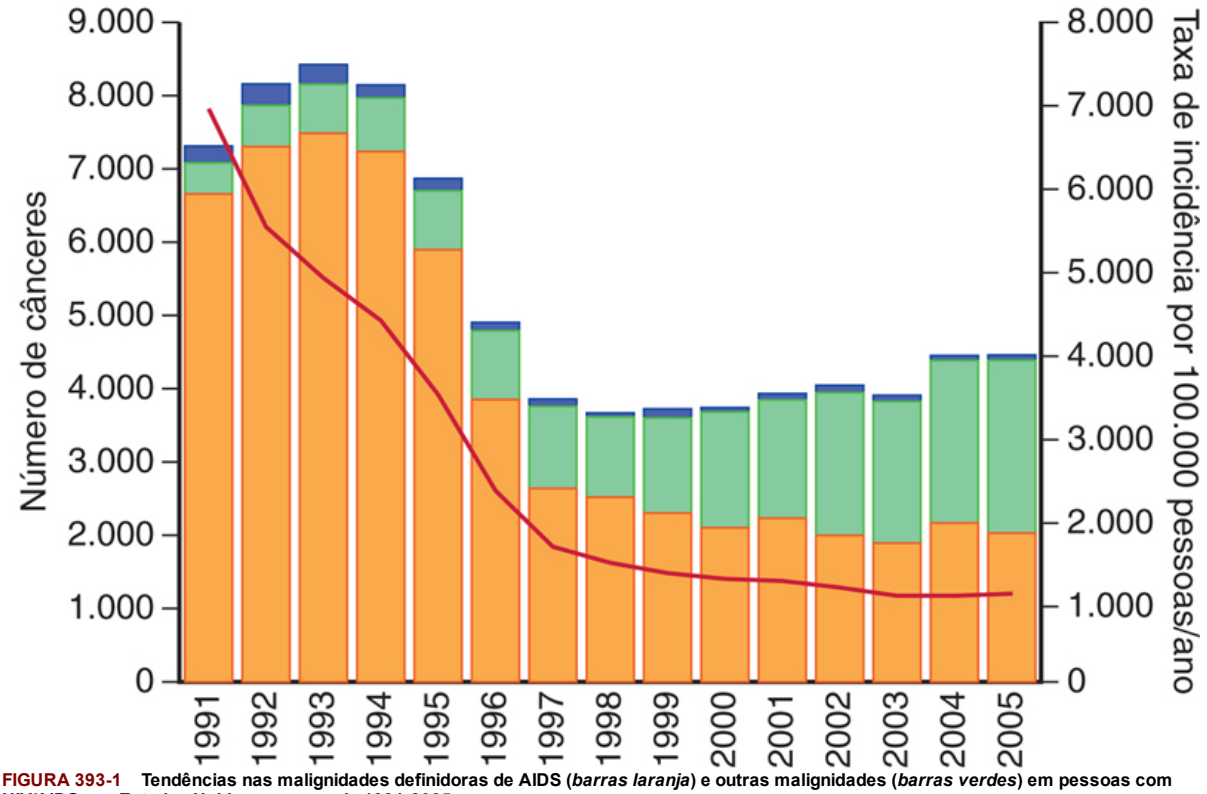

FIGURA 393-1 Tendências nas malignidades definidoras de AIDS (*barras laranja*) e outras malignidades (*barras verdes*) em pessoas com HIV/AIDS nos Estados Unidos nos anos de 1991-2005.
Azul = cânceres mal classificados; a linha representa a taxa de incidência. De Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:753-762.

Prevenção e triagem

Várias estratégias de prevenção química e intervenções comportamentais devem ser usadas para prevenir malignidades associadas ao HIV. O risco de SK e LNH em pacientes é diminuído com a TARc. [A1] Alguns estudos mostram que a melhora da imunidade com a TARc também pode reduzir a prevalência de malignidade e lesões cervicais[3] e anais intraepiteliais escamosas pré-malignas associadas ao HPV. Vacinação contra VHB e tratamento antiviral contra VHB e VHC diminuem o risco de carcinoma hepatocelular em populações não infectadas pelo HIV e é necessária. O tabagismo é prevalente em muitas populações infectadas pelo HIV e intervenções para a sua cessação são sugeridas. Há aumento de câncer de pele não melanoma com o HIV e é prudente a redução da exposição à radiação ultravioleta.

Vacinas contra o HPV podem reduzir o risco de cânceres associados ao HPV e doenças pré-malignas. Elas devem ser administradas, de modo ideal, no início da adolescência, antes do início da atividade sexual e da exposição à infecção pelo HPV. Uma preocupação nessa área é que a taxa de adesão à vacina contra o HPV é atualmente baixa nos Estados Unidos, especialmente em meninos. Estudos recentes sugerem que também pode haver valor na vacinação após o início da atividade sexual, em parte para prevenir reinfecção após a eliminação de cepas de alto risco. A vacina contra o HPV mostrou-se segura em crianças e adultos infectados pelo HIV, e aqueles com função imune relativamente preservada podem desenvolver anticorpos à vacina; no entanto, não foi demonstrado se a vacina é protetora nessa população. Mulheres com infecção pelo HIV, lesões intraepiteliais escamosas (SIL, do inglês, *squamous intraepithelial lesions*) e/ou controle inadequado dos subtipos oncogênicos de HPV necessitam de avaliação ginecológica mais frequente do que mulheres de baixo risco (seção sobre câncer cervical). Devido ao risco marcadamente aumentado de câncer anal em mulheres e homens com HIV (Tabela 393-1), têm sido desenvolvidos programas empregando o exame citológico da mucosa anal para triar e tratar lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL, do inglês, *high-grade squamous intraepithelial lesions*).[4] Um estudo prospectivo financiado pelo National Cancer Institute (NCI) planeja avaliar se essa abordagem é eficaz na prevenção de câncer anal.

Apesar de não terem sido especificamente avaliados em pacientes com HIV, deve ser oferecida triagem de rotina para câncer como pesquisa de sangue oculto nas fezes ou colonoscopia, mamografia e talvez tomografia computadorizada (TC) de baixas doses,[5] de acordo com as indicações para a população em geral. Além dessas medidas preventivas, os médicos que tratam de pacientes infectados pelo HIV devem estar cientes dos cânceres associados à infecção pelo HIV (Tabela 393-1) e alertas para o seu desenvolvimento.

Linfoma não Hodgkin e Linfoma Hodgkin Clássico no HIV

A definição de AIDS em 1993 do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) considera os linfomas de Burkitt (ou equivalente), imunoblástico (ou equivalente) ou cerebral primário como definidores de AIDS. Entretanto, essa classificação está desatualizada. Usando a classificação atual da Organização Mundial da Saúde, pacientes com HIV estão sob risco substancialmente aumentado para oito linfomas ou doenças linfoproliferativas distintos. Neste capítulo, usamos o termo linfoma relacionado à AIDS (LRA) para descrever coletivamente os LNHs com taxas de incidência-padrão substancialmente aumentadas em pacientes com HIV/AIDS.[6]

Epidemiologia

Os LRAs são linfomas maduros agressivos de células B, incluindo o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) com fenótipos centroblástico (centro germinativo) ou imunoblástico (células B ativadas), linfoma de Burkitt (LB), linfoma plasmablástico (LPB), linfoma primário difuso de grandes células B do sistema nervoso central (LPSNC), linfoma de efusão primária e linfoma de grandes células surgindo no contexto de doença de Castleman multicêntrica associada ao KSHV (KSHV-DCM). O linfoma de Hodgkin clássico (LHc) e a KSHV-DCM também ocorrem com frequência pronunciadamente aumentada nos pacientes infectados pelo HIV, apesar de estes não serem LNHs e, logo, em geral não serem caracterizados como LRA. Teste para HIV deve ser considerado no paciente com qualquer um desses tumores. O risco de LRA aumenta com a imunossupressão e com a viremia de HIV. Com a TARc, a incidência de LRA diminuiu nos Estados Unidos em 50%, principalmente por causa das diminuições dos subtipos que ocorrem com baixas contagens de $CD4^+$. Ainda assim, o risco de LRA é bastante elevado. A incidência estimada nos Estados Unidos é de 97 em 100.000 pessoas/ano. O LRA é um grande problema de saúde pública na África subsaariana.

Biopatologia

Muitos linfomas agressivos maduros de células B (LRAs) são causados pelos herpesvírus gama VEB ou KSHV, e para estes, controle imune viral inadequado relacionado a deficiências imunes globais e, em alguns casos, específicas aos vírus contribuem para a gênese do linfoma (Tabela 393-1). O VEB e o KSHV codificam uma série de genes, incluindo mimetizações de genes imunes humanos que são importantes para a sobrevivência e transmissão viral, mas que também estão implicados na gênese do linfoma. Exemplos incluem a proteína de membrana latente codificada CD40 do VEB (LMP-1) e a proteína inibitória viral FLICE-*like* (vFLIP), codificada do KSHV. Além do mais, a ativação imune crônica de células B, especialmente no contexto de HIV descontrolado, parece importante, em particular para subtipos LNH que ocorrem com contagens de $CD4^+$ relativamente preservadas. A citidina desaminase induzida por ativação (CDIA), uma enzima necessária para recombinação para mudança de classe e hipermutação somática de centro germinativo, também induz mutações e translocações patogênicas. Importantemente, as translocações *c-myc/Ig* são vistas no linfoma de Burkitt (LB), uma maioria de linfoma plasmablástico VEB-positivo (LPBs) e 24% dos LDGCBs, provavelmente sendo responsáveis pela alta taxa proliferativa e natureza agressiva desses tumores.

Manifestações clínicas

LRA e linfoma de Hodgkin clássico (LHc) geralmente se apresentam com adenopatia ou sintomas "B" (febre, sudorese noturna ou perda de peso de mais de 10% do peso corporal). O envolvimento da medula óssea, fígado, trato gastrointestinal (GI) e SNC é comum. Os pacientes com HIV com LHc geralmente têm doença associada ao VEB com celularidade mista ou subtipos com depleção de linfócitos, se apresentam com doença de alto risco e também podem se apresentar com envolvimento extranodal. O LPB classicamente se apresenta como uma massa na cavidade oral; no entanto, outras apresentações nodais ou extranodais são comuns. O linfoma de efusão primária em geral se apresenta com derrames pleurais, peritoneais ou pericárdicos, mas pode ter apresentações extracavitárias. Pacientes com linfoma de efusão primária comumente apresentam SK ou KSHV-DCM concomitantes. Edema, hipoalbuminemia e citopenias também são comuns no linfoma de efusão primária e estão amplamente relacionados à malignidade subjacente associada ao KSHV mais do que ao HIV.

Diagnóstico

Avaliação do Estadiamento do Linfoma Sistêmico e Linfoma de Hodgkin Clássico

O diagnóstico do linfoma maduro agressivo de células B (LRA) ou LHc requer biópsia de um linfonodo ou lesão extranodal envolvida. São necessários marcadores imuno-histoquímicos para a classificação e estes incluem uma combinação de marcadores de linhagem de células B e antígeno nuclear KSHV-codificado associado à latência (LANA, do inglês, *latency-associated nuclear antigen*) e hibridização *in situ* para os pequenos RNAs VEB-codificados (EBER). É necessária a avaliação das translocações *c-myc/Ig*. Marcadores virais são particularmente importantes para o linfoma plasmablástico de grandes células CD20-negativo (LPB) e linfoma de efusão primária.

O estadiamento inclui TC do pescoço, tórax, abdome e pelve; tomografia por emissão de pósitrons com (^{18}F)-fluorodesoxiglicose (^{18}FDG-PET) quando disponível; e biópsia de medula óssea. Para o LRA, são necessárias imagens de ressonância magnética (RM) com gadolínio (preferível) ou TC com contraste e punção lombar com citologia e citometria de fluxo do líquido cefalorraquidiano (LCR). Exames de imagem do SNC e avaliação do LCR não são padrão para o LHc, embora o SNC possa estar envolvido nos casos associados ao HIV.

Exames laboratoriais de base incluem carga viral de HIV, contagem de CD4, lactato desidrogenase (LDH), hemograma completo com diferencial, avaliação das funções renal e hepática, anticorpos contra antígeno de superfície e núcleo e antígeno de superfície para VHB, e sorologia para VHC ou carga viral de RNA do VHC. Pacientes com níveis detectáveis de anticorpos contra o núcleo ou antígeno de superfície do VHB necessitam de um exame de carga viral de VHB. É recomendada a avaliação da função cardíaca.

Tratamento

Abordagem Geral para Cuidados de Suporte

Cuidado de suporte e terapia antirretroviral combinada (TARc) merecem consideração especial. A sobrevida dos pacientes com LRA e LHc melhorou na era da TARc e o uso de TARc durante o tratamento para LRA pode melhorar os resultados em longo prazo. No entanto, a TARc nem sempre é essencial durante a quimioterapia; 85% a 90% das taxas de sobrevida em longo prazo foram obtidas para o fenótipo de centro germinativo de LDGCB e LB com regimes que envolviam postergar a TARc.[7,8]Interações farmacocinéticas e de toxicidade entre a TARc e os agentes quimioterápicos devem ser consideradas. Os inibidores da protease (especialmente o ritonavir) e o cobicistate, um estimulador farmacológico usado em algumas formulações de TARc, inibem o CYP3A4, diminuem o metabolismo de vários agentes quimioterápicos, potencialmente aumentam a toxicidade e devem ser evitados se possível. A zidovudina tem toxicidade hematológica sobreposta e o tenofovir necessita de monitoramento renal. Com frequência, a TARc é continuada em pacientes com regimes eficazes quando possível, de preferência com um regime poupador de inibidor da protease; não é necessária a introdução de um novo regime de TARc antes de iniciar o tratamento do linfoma. Em pacientes com toxicidades devido a interações fármaco-fármaco durante o tratamento com intenção curativa, é importante a suspensão temporária de medicamentos não essenciais, incluindo a TARc.

É importante a profilaxia de IO, especialmente em pacientes com contagens de CD4 menores do que 100 células/mm^3. Independentemente da contagem basal de CD4, os pacientes devem receber profilaxia para pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PPC), de preferência trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). Pacientes com contagens de CD4 menores que 100 células/mm^3 também requerem profilaxia contra infecções atípicas por micobactérias, com azitromicina 1.200 mg semanalmente. Deve ser fortemente considerada profilaxia contra reativação de vírus herpes simples e varicela-zóster usando valaciclovir. Pacientes com VHB ativo necessitam de tratamento anti-VHB. Antifúngicos profiláticos devem ser considerados para prevenir candidíase oral, mas devem ser evitados azóis durante a administração da quimioterapia. O controle de IOs é importante em pacientes com AIDS. Pacientes com HIV submetidos ao tratamento para linfoma continuam imunossuprimidos mesmo depois do fim do tratamento. É razoável o prolongamento dessas recomendações de profilaxia para IO por, pelo menos, 6 meses após o fim do tratamento e até que as células CD4 se recuperem adequadamente.

Linfoma periférico no HIV

Tratamento e Prognóstico

Linfoma Difuso de Grandes Células B

Na era da TARc, as características específicas dos linfomas e os fatores relacionados ao tratamento são importantes para determinar a sobrevida livre de doença. O *International Prognostic Index* ajustado para a idade (com base no estágio, condição do desempenho e LDH), níveis de corte de CD4 de 100 células/mm^3 e o estado do VHC proporcionam informações prognósticas adicionais para a sobrevida geral. A maioria dos pacientes, mesmo com baixas contagens de CD4 e más condições de desempenho, deve ser abordada com intenção de cura. Para os tumores CD20-positivos, o anticorpo monoclonal anti-CD20 rituximabe melhora substancialmente os resultados do câncer em longo prazo, mas pacientes com contagens de CD4$^+$ menores que 50 células/mm^3 permanecem sob alto rico para complicações infecciosas[9] e no geral não se saem bem. A2 Os regimes mais bem estudados para LDGCB são o DA--EPOCH-R (rituximabe; etoposídeo de infusão contínua, doxorrubicina e vincristina; prednisona oral; *bolus* de ciclofosfamida e filgrastim), curso curto de DA-EPOCH com dose densa de rituximabe (SC-EPOCH-RR) e R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona).[10] Conjuntos de dados sugerem que o EPOCH proporciona um melhor regime de suporte do que a CHOP para o LDGCB associado ao HIV desde que a contagem de CD4$^+$ esteja acima de 50 células/mm^3. A3

Linfoma de Burkitt

Para o LB, a CHOP é inadequada. Resultados preliminares advindos de um estudo modificado de CODOX-M/IVAC combinado com rituximabe no LB associado ao HIV demonstraram sobrevida geral em 1 ano de 83%, mas 9% de mortalidade relacionada ao tratamento. Um estudo recente reportou 90% de sobrevida de longo prazo para LB em um pequeno número de pacientes infectados pelo HIV tratados com SC-EPOCH-RR com metotrexato intratecal e adiamento da TARc. EPOCH tem um perfil de toxicidade melhor do que CODOX-M/IVAC. Durante o primeiro ciclo, os pacientes com LB necessitam de alopurinol e hidratação adequada para evitar a síndrome de lise.

Linfoma Plasmablástico

O LPB é um linfoma agressivo de grandes células B CD20-negativo recém-reconhecido. Dados retrospectivos sugerem que os resultados são ruins com CHOP ou doença localizada tratada com radiação, com sobrevida média de menos de 2 anos. Recentemente, translocações *c-myc/Ig* foram observadas em uma maioria dos casos. Recomendam-se os regimes eficazes no LNH com altas taxas proliferativas, como DA-EPOCH.

Linfomas Associados ao KSHV, incluindo Linfoma de Efusão Primária

Não há tratamento estabelecido para o LNH associado ao KSHV. Os regimes baseados em antraciclinas podem ser curativos em alguns casos. KSHV-DCM requer tratamento específico.

Profilaxia e Tratamento do SNC

O envolvimento do SNC no LRA é comum e confere um mau prognóstico. Profilaxia do SNC de rotina é necessária para LB e é comumente incluída para outros LRAs. O tratamento inclui metotrexato intratecal e/ou citocina arabinosídeo. Tratamento intraventricular ou intratecal intensivo é necessário para pacientes com doença leptomeníngea no momento do diagnóstico.

Locais com Recursos Limitados

Os médicos que tratam LRA em locais de recursos limitados podem enfrentar muitos desafios, geralmente incluindo deficiência de patologistas e suporte laboratorial necessários para fazer um diagnóstico apurado. Regimes de menor custo que sejam fáceis de administrar e não necessitem de cuidados de suportes extensivos são, em geral, utilizados. CHOP é um regime comumente usado para LDGCB e outros LRAs em locais com recursos limitados, mas podem ser desafiadores. Na África, o LB associado ao HIV é na maioria das vezes tratado com um regime combinado com base em ciclofosfamida.

Linfoma de Hodgkin Clássico

Apesar de algumas diferenças biológicas no LHc entre pacientes infectados e não infectados pelo HIV, os resultados finais parecem semelhantes na era da TARc. Utiliza-se normalmente o tratamento ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina) ou aquele adaptado ao risco. Em um estudo retrospectivo de ABVD, a sobrevida livre de progressão e sobrevida média foram de 59% e 81%, respectivamente. Em um estudo prospectivo de tratamento adaptado ao risco, a sobrevida livre de progressão e a sobrevida média em 2 anos foram de 91% e 92%, respectivamente. No entanto, a mortalidade relacionada ao tratamento foi de 6% com o regime BEACOPP mais intensivo (bleomicina, etoposídeo, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e prednisona).

Linfoma primário do sistema nervoso central (LPSNC)

Diagnóstico

O LPSNC relacionado à AIDS quase sempre surge em pacientes com contagens de CD4 menores do que 50 células/mm^3, muitos dos quais não estão cientes de que têm AIDS ou, por outras razões, não foram bem controlados com a TARc. Pacientes com LPSNC relacionado à AIDS em geral se apresentam com sintomas neurológicos focais, convulsões ou cefaleias relacionadas à massa no SNC. Os desfechos permanecem ruins na era da TARc, com uma média de sobrevida em 2 anos de menos de 25%. Isto se deve em parte à dificuldade diagnóstica, comorbidades neurológicas e tratamento retardado ou inadequado do linfoma.[11] Pacientes com AIDS e massas no SNC requerem avaliação urgente para minimizar o tempo de espera até o tratamento definitivo. RM encefálica com gadolínio demonstra massas únicas ou múltiplas com captação de contraste no LPSNC que não são distinguíveis de forma confiável da toxoplasmose. Antes do tratamento eficaz contra o HIV, um período de tratamento com antibióticos empíricos para toxoplasmose era às vezes o passo inicial no manejo dos pacientes com massas no SNC realçadas em anel; no entanto, tratamento empírico para toxoplasmose sem avaliação concomitante do SNC não deve ser considerado uma manobra diagnóstica inicial para pacientes na era da TARc. Imagens nucleares com ^{201}Tl-SPECT ou ^{18}FDG-PET geralmente diferenciam infecções de malignidades. Imageamento do pescoço, tórax, abdome e pelve é necessário para excluir malignidades sistêmicas. Deve ser realizada punção lombar, quando segura, a fim de avaliar a contagem celular, glicose, proteínas, citopatologia, citometria de fluxo, VEB, vírus JC, toxoplasmose e antígeno criptocócico do LCR. O diagnóstico definitivo requer biópsia. No entanto, em pacientes com contagem de CD4 menores do que 50 células/mm^3, uma combinação de massa cerebral com captação em anel na RM, ^{201}Tl-SPECT ou ^{18}FDG-PET positivos e uma carga viral de VEB no LCR alta é adequado instituir tratamento para LPSNC relacionado à AIDS presuntivo se a biópsia não for possível. O estadiamento requer avaliação oftalmológica.

Tratamento

Radiação total de cérebro tem sido geralmente usada mas pode ter graves toxicidades neurológicas. Com a disponibilidade da TARc, deve ser dada preferência ao tratamento poupador de radiação, com resultados preliminares promissores demonstrados em um ensaio clínico até o momento.

Sarcoma de Kaposi

Epidemiologia

Há quatro categorias epidemiológicas de SK: (1) clássico, comumente visto em homens idosos do Mediterrâneo, (2) endêmico, visto em homens, mulheres e crianças africanos, (3) iatrogênico, visto em pacientes transplantados ou outros pacientes em uso crônico de medicamentos imunossupressores, e (4) relacionado à epidemia da AIDS. O KSHV é o agente causador em todas as formas epidemiológicas, mas na ausência de imunossupressão, relativamente poucos pacientes desenvolvem SK. A coinfecção pelo HIV ou outra imunossupressão aumenta dramaticamente o risco de SK em pessoas infectadas pelo KSHV. A transmissão do KSHV parece se dever, em grande parte, à troca de saliva, e a transmissão pode estar aumentada no contexto de HIV descontrolado ou outras infecções como a malária. A soroprevalência de KSHV é alta em homens homossexuais nos Estados Unidos, mas baixa em usuários de drogas injetáveis e menor que 10% na população em geral. Na África subsaariana, a soroprevalência varia de 40% a 80%.

Nos Estados Unidos, a incidência de SK diminuiu inicialmente em 84% com a introdução da TARc. Declínios subsequentes foram mais modestos e a incidência estimada estabilizou recentemente em cerca de 62 casos por 100.000 pessoas/ano. O SK é hoje o segundo tumor mais comum em pessoas com HIV nos Estados Unidos.

Em partes da África subsaariana, o SK é o tumor mais comum em homens e o segundo mais comum em mulheres.

Biopatologia

O SK é um tumor angioproliferativo com vascularidade anormal e células inflamatórias infiltrativas. As células fusiformes patognomônicas do SK são, em geral, poli ou oligoclonais e são infectadas pelo KSHV. O KSHV codifica diversos micro-RNAs e homólogos virais de genes humanos que efetuam a sinalização imune e a angiogênese. A maioria das células fusiformes infectadas pelo KSHV expressa um conjunto limitado de proteínas virais latentes, como a LANA, a qual proporciona uma vantagem proliferativa e suprime a apoptose. Uma minoria (2% a 3%) das células também expressa proteínas líticas virais do KSHV, como a interleucina-6 viral codificada pelo KSHV (vIL-6) e o receptor acoplado à proteína G viral (vGPCR), o qual amplifica a produção de fatores angiogênicos e moduladores imunes que afetam o microambiente tumoral e parecem ser importantes na patogênese do SK. A vigilância imunológica deficiente das células infectadas pelo KSHV em pacientes infectados pelo HIV permite o desenvolvimento de SK. O HIV pode promover o SK por outros mecanismos também. Por exemplo, a proteína Tat do HIV pode aumentar a infecção das células-alvo pelo KSHV.

Manifestações clínicas

O SK, em geral, apresenta-se como lesões múltiplas e indolores, cutâneas, purpúricas ou amarronzadas, que inicialmente são achatadas, mas podem-se tornar nodulares e congruentes (Fig. 440-19). O SK muitas vezes se apresenta nos pés (Fig. 393-2), mas pode também envolver outras áreas da pele. O SK avançado pode ter associados edema, ulceração, dor e superinfecção, sendo que o SK, no geral, envolve o palato oral. Pode envolver, ainda, linfonodos, o sistema GI e os pulmões, e derrames pleurais podem estar associados. O SK pulmonar pode ser ameaçador à vida. A doença GI é usualmente assintomática, mas perda de sangue oculto é comum. Foi descrito o envolvimento do fígado, ossos ou tecidos moles, e doença exclusivamente visceral pode ser observada. O SK pode aparecer e desaparecer de acordo com o estado imune. Doença progressiva foi descrita após iniciar a TARc e foi proposta a síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI) (Cap. 395). O SK também pode progredir no contexto de doença de Castleman multicêntrica associada ao KSHV descontrolado (KSHV-DCM) ou a linfoma de efusão primária.

FIGURA 393-2 Sarcoma de Kaposi envolvendo os pés.

Diagnóstico e estadiamento

O SK é diagnosticado através de biópsia, sendo necessária uma estimativa da extensão da doença cutânea e avaliação para complicações de doença cutânea avançada. A avaliação de doença visceral inclui a pesquisa de sangue oculto nas fezes e imagens de tórax, e as anormalidades requerem avaliação endoscópica. O SK pulmonar é diagnosticado com base na visualização das lesões endobrônquicas típicas, em geral com a biópsia endobrônquica sendo adiada devido ao risco de sangramento. SK em uma biópsia de linfonodo geralmente requer avaliação para linfoma concomitante ou KSHV-DCM.

O SK é estadiado pelo sistema TIS do AIDS Clinical Trials Group (ACTG), o qual se baseia na carga do tumor ($T_{0\ ou\ 1}$), estado imune ($I_{0\ ou\ 1}$) e presença de qualquer doença sistêmica ($S_{0\ ou\ 1}$). Risco reservado (subscrito 1) é definido por doença oral extensa, edema ou ulceração associados ao tumor ou doença visceral não nodal (T_1); CD4 abaixo de 150 células/mm^3 (I_1); e a presença de IOs, sintomas constitucionais ou mau estado de desempenho (S_1).

Tratamento

A TARc é fundamental para o tratamento do SK associado ao HIV. Medicamentos imunossupressores como esteroides, ciclosporina e rituximabe devem ser evitados quando possível e a cirurgia tem um papel pouco importante, exceto se estiver reservada para biópsia. SK associado ao HIV limitado (T_0) é normalmente manejado com TARc isolada, que pode induzir a regressão do SK ao longo de vários meses. O tratamento específico para SK muitas vezes é reservado para os casos causando morbidade ou para outros problemas do paciente. Tratamentos locais, como gel tópico de alitretinoína, injeção intralesional de vimblastina, tratamento a *laser* ou crioterapia, podem ser eficazes mas estão associados a toxicidades locais. Eles são usados ocasionalmente para doença muito localizada. A maioria dos pacientes que requer tratamento específico para o SK atualmente recebe tratamento sistêmico e pode ser necessária quimioterapia urgente para SK pulmonar sintomático. O SK progressivo em pacientes que iniciaram TARc recentemente é, em geral, uma indicação para tratamento específico para SK, sendo que quimioterapia associada à TARc é melhor do que a TARc isolada. [A4] De forma geral, o SK é tratado até a remissão ou até que um platô de resposta tenha sido obtido. O número de ciclos necessários é variável. O objetivo principal do tratamento é a remissão em longo prazo ou o controle duradouro. Como não é possível eliminar o KSHV, o SK não é considerado curável e podem ocorrer recaídas.

Antraciclinas lipossomais (doxorrubicina e daunorrubicina) e paclitaxel foram aprovados pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) para uso no SK. Doxorrubicina lipossomal 20 mg/m^2 a cada 3 semanas é o tratamento mais comumente usado. Na era da TARc, podem ser esperadas taxas de resposta de 45% a 80%. O FDA adverte contra doses com meia-vida cumulativa acima de 550 mg/m^2, apesar de se acreditar que o risco de cardiotoxicidade seja menor com as formulações lipossomais do que com *bolus* de antraciclinas não lipossomais. Dever ser considerado paclitaxel em pacientes que apresentam regressão inadequada do SK, que não tolerem as antraciclinas lipossomais ou que tenham atingido sua dose de meia-vida cumulativa. Um ensaio randomizado comparando doxorrubicina lipossomal 20 mg/m^2 a cada 3 semanas com paclitaxel 100 mg/m^2 a cada 2 semanas em pessoas com SK avançado mostrou eficácia comparável, mas toxicidade aumentada no ramo do paclitaxel. [A5]

O interferon-α pode ser eficaz em pacientes com contagens preservadas de CD4$^+$, mas normalmente não é usado devido à baixa tolerabilidade dos efeitos colaterais. Vários tratamentos direcionados disponíveis foram recentemente avaliados no SK. No SK associado ao transplante renal, a modificação de ciclosporina para o inibidor mTOR sirolimo leva à regressão tumoral. No entanto, em um estudo do sirolimo no SK relacionado à AIDS, as respostas foram limitadas e as interações medicamentosas com ritonavir complicaram a dosagem. Bevacizumabe e imatinibe mostraram atividade, mas isolados parecem inferiores aos agentes citotóxicos. A talidomida é ativa em altas doses, que estão associadas a toxicidades. Estudos com análogos da talidomida (IMiDs), lenalidomida e pomalidomida estão em andamento.

Agentes de baixo custo e de fácil administração são necessários para o tratamento do SK na África subsaariana. Vincristina, doxorrubicina, bleomicina e etoposídeo são usados neste contexto. O etoposídeo oral foi associado a uma taxa de resposta geral de 36% em pacientes previamente tratados, a maioria dos quais não estava em tratamento com TARc. Em um estudo randomizado de ABV (doxorrubicina, bleomicina, vincristina) combinado com TARc *versus* TARc isolada em pacientes virgens de tratamento, a maioria dos quais tinha SK avançado, a adição precoce de quimioterapia foi possível e eficaz nesse contexto, com aumento na taxa de resposta geral em 1 ano de 39% para 66%.[A6] De modo a reduzir o risco de toxicidade cardíaca, alguns médicos excluem a doxorrubicina e usam BV em combinação com a TARc.

Prognóstico

O prognóstico para pacientes com SK relacionado à AIDS melhorou drasticamente com a TARc. Há dois grupos de risco principais: risco bom (T_0S_0, T_1S_0 ou T_0S_1) *versus* risco pobre (T_1S_1). O envolvimento pulmonar aumenta o risco de morte e mulheres têm um prognóstico pior independentemente de outros fatores de risco de TIS. Má reconstituição imune de CD4 geralmente está associada à necessidade de tratamento recorrente.

Doença de Castleman Multicêntrica

A DCM descreve um grupo de doenças linfoproliferativas associadas a desregulação de IL-6. A variante plasmablástica é, em geral, causada pelo KSHV, e praticamente todas as DCM em pacientes com HIV são KSHV-DCM.

Biopatologia

KSHV-DCM é uma doença linfoproliferativa policlonal das células B infectadas pelo KSHV com morfologia plasmablástica. Os sintomas estão associados à ativação lítica do KSHV e à regulação positiva da vIL-6. São observadas elevações acentuadas na IL-6 e IL-10 humanas e, juntamente com o KSHV, estas estão fortemente implicadas na patogênese da doença.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A KSHV-DCM é caracterizada por sintomas inflamatórios graves intermitentes, incluindo febres, suores noturnos, fadiga e caquexia e, ainda, edema, assim como linfadenopatia e esplenomegalia. Sintomas GI e respiratórios são comuns; manifestações reumatológicas, neurológicas e dermatológicas também podem estar presentes. Anormalidades laboratoriais incluem anemia, trombocitopenia, hipoalbuminemia e carga viral de KSHV elevada. A maioria dos pacientes que necessitam de tratamento possui uma proteína C-reativa elevada e este pode ser um teste útil para incluir na avaliação inicial dos pacientes com suspeita de KSHV-DCM. O diagnóstico requer confirmação patológica, em geral de um linfonodo. Os pacientes devem ser avaliados para SK e linfoma concomitantes. Apesar de a KSHV-DCM ter sido considerada rara, ela passa despercebida e muitas vezes não é diagnosticada, podendo ser pouco reportada. Na realidade, há evidência de que a incidência de KSHV-DCM está aumentando na era da TARc. A KSHV-DCM deve ser considerada em pacientes com HIV com febre inexplicada, anemia ou outras manifestações, especialmente se eles têm SK ou se estiverem sob risco de infecção pelo KSHV. Sintomas inflamatórios graves semelhantes aos de KSHV-DCM que também estão relacionados ao excesso de citocinas, especialmente IL-6, foram descritos em pacientes infectados pelo KSHV sem a KSHV-DCM.[12] Muitos desses pacientes também têm SK ou linfoma de efusão primário. O termo síndrome de citocina inflamatória do KSHV (KICS) foi proposto para esses pacientes.

Tratamento

O tratamento mais bem estudado para a KSHV-DCM é o rituximabe 375 mg/m^2 por semana por 4 semanas, o qual leva à resolução dos sintomas na maioria dos pacientes. No entanto, pode ser insuficiente na doença avançada e está associado a piora do SK. Aproximadamente 30% dos pacientes vão apresentar recaída dentro de 1 ano. Rituximabe combinado com doxorrubicina lipossomal parece ser promissor para pacientes com SK concomitante ou sintomas graves.[13] Corticosteroides algumas vezes são administrados de modo transitório a fim de ajudar a controlar sintomas agudos que ponham a vida em risco, mas não parecem tratar a doença subjacente e podem estar associados à piora do SK e ao aumento do risco para infecções, de modo que devem ser evitados quando possível. Altas doses de zidovudina com valganciclovir são ativas, apesar de não serem tão eficazes quanto o rituximabe para os sintomas inflamatórios graves e citopenias. Os regimes de quimioterapia usados no LNH e/ou esplenectomia têm sido utilizados mas são largamente substituídos por tratamentos direcionados. Pacientes infectados pelo HIV requerem TARc. A duração do tratamento da KSHV-DCM, o papel da terapia de manutenção, e a avaliação e manejo de malignidades concomitantes continuam sendo uma área ativa de investigação. Os pacientes são tratados até a resolução dos sintomas e melhora nas anormalidades laboratoriais.

Prognóstico

Sem tratamento, o prognóstico da KSHV-DCM é reservado, com os pacientes sucumbindo às manifestações inflamatórias, infecções ou linfoma. Com tratamento eficaz, a sobrevida em 1 ano é maior do que 85% e remissões em longo prazo são possíveis.

Câncer Cervical

As pacientes infectadas pelo HIV estão sob risco aumentado para infecção crônica com genótipos de HPV de alto risco, HSIL cervical e desenvolvimento de câncer cervical quando comparadas às mulheres HIV-negativas. Nos Estados Unidos, as diretrizes de triagem para câncer cervical para mulheres HIV-negativas estão atualmente baseadas na citologia cervical periódica ou teste de Papanicolaou (Pap), com opção de coteste para HPV de alto risco em mulheres com 30 anos de idade ou mais. Devido ao risco aumentado e persistência do HPV em mulheres infectadas pelo HIV, as diretrizes atuais do U.S. Department of Health and Human Services (DHHS) para triagem de câncer cervical incluem somente citologia e não o teste para HPV de alto risco.[14] Essas diretrizes recomendam que as mulheres infectadas pelo HIV devem ser triadas para câncer cervical com teste de Papanicolaou no momento do diagnóstico do HIV, e o teste de Papanicolaou deve ser repetido em 6 meses. Desde que ambos os exames de Papanicolaou estejam normais, a pesquisa para câncer cervical deve ser continuada com testes de Papanicolaou anuais. Em geral, um Papanicolaou com anormalidades citológicas deve levar ao encaminhamento imediato para avaliação colposcópica da cérvice assim como da vagina e vulva com biópsias direcionadas. No entanto, para um Papanicolaou evidenciando células escamosas atípicas de significado incerto (ASC-US), opções incluem tanto encaminhamento direto para colposcopia quanto a repetição da citologia em 6 a 12 meses. Se uma biópsia cervical mostrar HSIL, então a paciente deve se submeter a tratamento para prevenir transformação maligna. As opções de tratamento são semelhantes àquelas para mulheres HIV-negativas, envolvendo tanto tratamentos ablativos (com crioterapia ou *laser*) como excisionais (com conização através de procedimento excisional eletrocirúrgico (LEEP) ou lâmina fria). Devido ao fato de mulheres infectadas pelo HIV terem altas taxas de SIL persistente e recorrente após o tratamento, especialmente aquelas com baixas contagens de CD4 e aquelas que não

estejam em uso de TARc, essas mulheres devem ser seguidas de perto com citologia e colposcopia, como indicado, e tratadas para recorrências. As diretrizes de pesquisa de câncer cervical na população geral têm sido atualizadas com frequência nas duas últimas décadas e os médicos devem estar alerta para mudanças nas recomendações de triagem para mulheres infectadas pelo HIV.

Em locais de poucos recursos, o câncer cervical é uma das principais causas de mortalidade relacionadas ao câncer em mulheres. Abordagens de "Pesquisar e tratar" baseadas na inspeção cervical visual com ácido acético (VIA) ou teste rápido para HIV com tratamento imediato estão sendo avaliadas. [A7] O tratamento do câncer cervical em pacientes infectadas pelo HIV é semelhante ao tratamento na população em geral. Pacientes nas quais o HIV esteja bem controlado com a TARc em geral toleram o tratamento e têm resultados semelhantes aos das pacientes não infectadas pelo HIV.

Malignidades não Definidoras de AIDS

O termo malignidades não definidoras de AIDS (MNDAs) é usado para categorizar cânceres com taxas de incidência-padrão aumentadas nas populações infectadas pelo HIV que não sejam consideradas definidoras de AIDS pelo CDC. Da mesma forma que as malignidades definidoras de AIDS, muitas são causadas por vírus oncogênicos. As MNDAs mais comuns são o câncer de pulmão, câncer anal (Fig. 393-3A) (causado pelo HPV), linfoma de Hodgkin clássico (Fig. 393-3B) (causado pelo VEB), cânceres orofaríngeos (causados pelo HPV) e câncer hepático (geralmente causado pelo VHB ou VHC). MNDAs menos comuns incluem câncer vulvar e peniano (causados pelo HPV), carcinoma de células de Merkel (causado pelo poliomavírus de célula de Merkel) e carcinoma conjuntival, o qual é visto especialmente na África subsaariana. A prevalência aumentada do tabagismo contribui para o risco de câncer de pulmão, assim como o risco para outras MNDAs. No entanto, o HIV continua sendo um fator de risco para o câncer de pulmão independente do tabagismo, talvez como resultado da inflamação crônica ou das infecções pulmonares recorrentes. A viremia pelo HIV é um fator de risco independente para pelo menos algumas MNDAs, incluindo o câncer anal e o LHc.[15] O aumento da longevidade em pacientes com HIV e doença hepática crônica por VHB, VHC ou outras causas parece ser responsável pelo número crescente de carcinomas hepatocelulares em pacientes com HIV. Além da MNDA, cânceres incidentais cujos riscos não estejam aumentados pelo HIV, como câncer de mama ou de cólon, também estão aumentando em número com o crescimento da população de pessoas infectadas pelo HIV e com o envelhecimento dessa população.

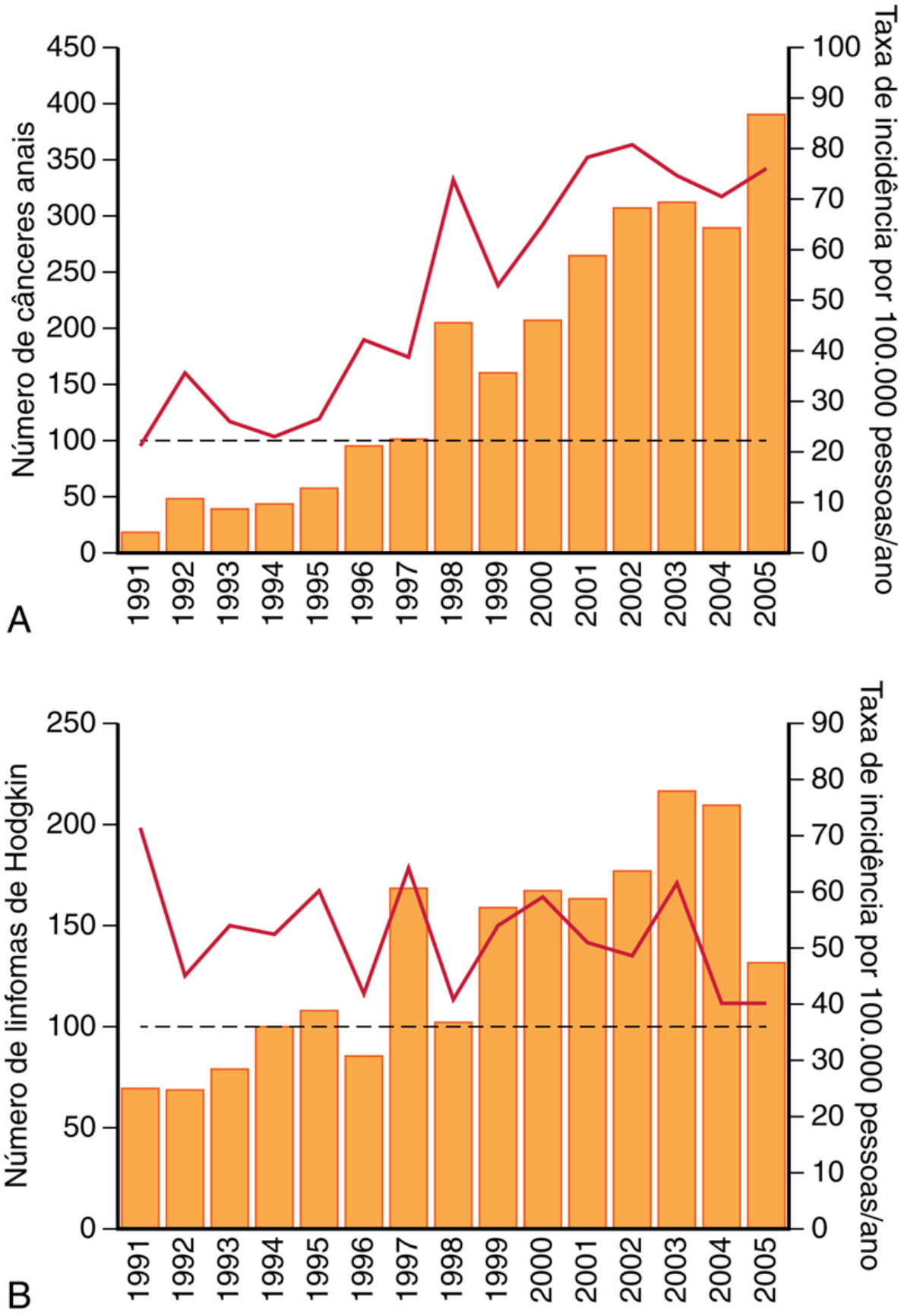

FIGURA 393-3 **Tendências no (A) câncer anal e (B) linfoma de Hodgkin clássico em pessoas com HIV/AIDS nos Estados Unidos nos anos de 1991-2005.**
As barras representam o número de casos, as linhas representam a taxa de incidência. De Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:753-762.

A abordagem para o manejo de MNDA em pacientes com HIV é geralmente comparável à dos pacientes HIV-negativos e deve ser baseada no estado de desempenho e estadiamento dos pacientes sem comorbidades importantes associadas ao HIV. Com a TARc, muitos pacientes infectados pelo HIV toleram o tratamento-padrão para câncer, incluindo quimiorradiação com radioterapia de intensidade modulada para câncer cervical ou anal localizado, transplante hepático para carcinoma hepatocelular e transplante de medula óssea alogênico para malignidades hematológicas. É necessária atenção para potenciais interações farmacocinéticas entre a TARc e a quimioterapia. As contagens de $CD4^+$ e a carga viral de HIV devem ser monitoradas, e deve ser administrada profilaxia adequada para IO.

Anormalidades hematológicas em pacientes infectados pelo HIV

Desordens das Hemácias e Anemia

Anemia é comum nos pacientes com HIV e possui um amplo diagnóstico diferencial (Tabela 393-2). Muitos pacientes têm anemia de inflamação crônica.

Tabela 393-2

Diagnóstico diferencial de anemia em pacientes infectados pelo HIV

CAUSADA PREDOMINANTEMENTE POR PRODUÇÃO DIMINUÍDA DE HEMÁCIAS
Anemia da inflamação crônica
Malignidades
Linfoma Não Hodgkin
Linfoma de Hodgkin clássico
Doença de Castleman multicêntrica associada ao herpesvírus do sarcoma de Kaposi
Infecções
Parvovírus B-19
Infecções micobacterianas
Infecções fúngicas (*Cryptococcus neoformans*, histoplasmose)
Infecções por *Bartonella*
Deficiências nutricionais
Deficiência de B_{12}
Deficiência de folato
Deficiência de ferro
Efeitos de medicamentos
Zidovudina
Trimetoprim-sulfametoxazol
Quimioterapia citotóxica
Tratamento contra hepatite C (interferon-α/ribavirina)
CAUSADA PREDOMINANTEMENTE POR AUMENTO NA DESTRUIÇÃO DE HEMÁCIAS OU PERDA DE SANGUE
Síndrome hemofagocítica, em geral associada a agentes infecciosos
Doenças associadas ao vírus Epstein-Barr (p. ex., linfoma de Hodgkin clássico)
Doenças associadas ao herpesvírus do sarcoma de Kaposi
Citomegalovírus
Mycobacterium tuberculosis
Histoplasmose
Anemia autoimune
Doença de Castleman multicêntrica associada ao herpesvírus do sarcoma de Kaposi
Linfomas
Idiopática
Hemólise
Hemoglobinopatia herdada
Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e exposição a medicamentos ofensores
Malária
Anemia hemolítica microangiopática
Púrpura trombocitopênica trombótica com baixa atividade de ADAMTS13
Idiopática
Perda sanguínea gastrointestinal

Epidemiologia

A anemia associada ao HIV se deve à contagem de $CD4^+$ diminuída, a complicações da AIDS e ao próprio HIV. Apesar de ser menos comum em pacientes tratados com TARc, ainda é vista anemia leve em mais de 25% das pessoas com HIV e em mais de 70% com AIDS avançada. Anemia mais grave (hemoglobina <10 mg/dL) é vista em 5% a 10% dos pacientes em uso de TARc e também é relacionada à baixa contagem de CD4. Anemia pode ser um sinal de comorbidades como má nutrição ou câncer não diagnosticado, assim como um marcador de controle inadequado do HIV. A anemia é um preditor independente importante de mortalidade.[16]

Biopatologia

A anemia pode estar relacionada a múltiplos fatores em pacientes com HIV (Tabela 393-2). Anemia de inflamação crônica é comum (Cap. 158). Hepcidina, um mediador de anemia da inflamação, está inversamente relacionada à contagem de $CD4^+$. O HIV também pode diminuir o número de células eritroides progenitoras e afetar a sinalização da eritropoietina através de um efeito direto das citocinas inflamatórias como IL-1 e IL-6.

Diagnóstico

Pacientes com anemia independentemente da TARc eficaz devem ser investigados para causas subjacentes; a etiologia pode ser multifatorial. As medicações devem ser revistas para agentes supressores de medula óssea, como quimioterapia ou TMP-SMX. Zidovudina causa anemia macrocítica, mas os regimes mais novos da TARc raramente causam anemia. Hemogramas completos, contagem de reticulócitos e volume corpuscular médio (VCM) irão direcionar avaliação adicional. Estudos do ferro incluindo a ferritina sérica ajudam a diferenciar a anemia da inflamação da deficiência de ferro. Deficiências de vitamina B_{12} ou ácido fólico devem ser consideradas. Pacientes com HIV geralmente têm um Coombs direto positivo, mas isto não é em geral associado a hemólise. Deve ser considerada a KSHV-DCM, especialmente em pacientes com SK ou sob risco de infecção pelo KSHV. Pacientes com hemólise necessitam de investigação para uma etiologia como medicamentos (p. ex., dapsona na deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase) ou doenças linfoproliferativas. Sangramento oculto GI (p. ex., causado por SK ou linfoma do trato GI) deve ser excluído testando-se para sangue nas fezes e endoscopia GI conforme indicado. Anemia grave de causa não esclarecida requer biópsia de medula óssea com investigação para malignidade, síndrome hemofagocítica ou infecção.

Tratamento

O tratamento de pacientes com HIV anêmicos requer a TARc, que, por si só, pode ser suficiente. O tratamento adicional é baseado no manejo de outras causas subjacentes. Eritropoietina recombinante raramente é indicada.

Doenças dos Leucócitos

Uma característica marcante da infecção pelo HIV é a diminuição na contagem de linfócitos T $CD4^+$, a qual ocorre amplamente no contexto de HIV não controlado. As células $CD8^+$ em geral são relativamente preservadas. Neutropenia é comum na AIDS. Especialmente em pacientes com contagens de CD4 menores do que 200 células/mm^3que não estejam sob TARc, contagens absolutas de neutrófilos de menos de 1.000×10^6/L aumentam o risco para infecções bacterianas. No entanto, pacientes de ascendência africana podem ter neutropenia étnica benigna associada ao polimorfismo no gene da quimiocina do antígeno/receptor Duffy (*DARC*), o que não parece aumentar o risco de infecção. Pacientes neutropênicos devem ser avaliados para viremia do HIV, deficiências nutricionais e medicamentos hematotóxicos. A neutropenia geralmente melhora com a TARc e com a reconstituição imune. A neutropenia associada ao HIV e a étnica respondem a filgrastim, caso necessário, para dar suporte à quimioterapia.

Trombocitopenia

Trombocitopenia é comum com HIV não controlado e, muitas vezes, relacionada à destruição plaquetária devido à ativação plaquetária, trombocitopenia imune ou (raramente) púrpura trombocitopênica trombótica (PTT). Pacientes com trombocitopenia imune devem ser investigados para causas subjacentes. PTT com atividade diminuída de ADAMTS13 e anticorpos anti-ADAMTS13, assim como microangiopatias trombóticas idiopáticas associadas ao HIV, foram descritos. O diagnóstico diferencial da trombocitopenia no HIV também inclui medicações, IOs, malignidades, KSHV-DCM, infecção pelo VHC, doença hepática, coagulação intravascular disseminada e trombocitopenia induzida por heparina.

A trombocitopenia associada ao HIV em geral melhora com a TARc, enquanto as outras causas podem necessitar de tratamentos específicos. Trombocitopenia imune grave responde a esteroides, rituximabe, imunoglobulina intravenosa ou globulina anti-D. Esplenectomia deve ser geralmente evitada devido ao risco de infecções em pacientes infectados pelo HIV esplenectomizados. A PTT com baixa atividade de ADAMTS13 normalmente responde à TARc e à troca de plasma.

Trombose

A incidência estimada de tromboembolismo venoso no HIV é de 2,6 a 5,7 por 1.000 pessoas/ano. A incidência é aumentada em pacientes hospitalizados. É associada a contagens mais baixas de $CD4^+$ e é comumente relacionada a cirurgia, cateteres, IOs, malignidade subjacente (incluindo SK ou LPSNC) ou medicamentos. No entanto, com a correção em relação aos fatores de risco conhecidos para tromboembolismo, o próprio HIV aumenta ainda mais o risco em cerca de 25%. O manejo da trombose em pacientes com HIV deve, em geral, seguir as diretrizes-padrão (Cap. 38). No entanto, interações entre agentes antirretrovirais específicos e varfarina foram reportadas com a TARc e podem estar relacionadas à inibição da CYP2C9. Além disso, o HIV pode aumentar especificamente o risco para trombocitopenia induzida pela varfarina.

Direções futuras

Com o aumento do uso da TARc em todo o mundo, o envelhecimento contínuo da população infectada pelo HIV e mudanças na prevalência de outros fatores de risco para câncer, a epidemiologia do câncer e de doenças hematológicas no contexto de HIV continuará evoluindo. Além de tratar o HIV, poderá ser possível reduzir o risco de alguns cânceres associados ao HIV ao prevenir ou tratar vírus oncogênicos específicos associados. As vacinas contra VHB e HPV têm o potencial de reduzir drasticamente a incidência dos cânceres hepatocelular, anogenital e orofaríngeo. Um ensaio em andamento deve clarificar o papel da pesquisa para lesões intraepiteliais escamosas de alto grau e seu tratamento na prevenção do câncer anal. Estratégias de prevenção são particularmente importantes para a África subsaariana.

Na última década, as malignidades definidoras de AIDS continuaram sendo uma causa importante de morbidade e mortalidade, enquanto as malignidades não definidoras de AIDS e tumores incidentais são cada vez mais comuns. Apesar de os resultados para pacientes com HIV e câncer serem semelhantes aos da população em geral, eles são normalmente mais complexos para tratar. Olhando mais à frente, é necessário melhor compreensão da segurança e tolerabilidade de medicamentos específicos para o câncer e imunoterapias em pacientes com HIV. Tratamentos direcionados para subtipos menos comuns de linfoma, assim como SK, podem melhorar os resultados e diminuir a toxicidade. Existe uma iniciativa do NCI para encorajar o cadastramento de pacientes infectados pelo HIV em ensaios financiados pelo NCI sempre que possível. Avanços no tratamento de malignidades definidoras de AIDS em locais com recursos limitados irão necessitar de melhoras no diagnóstico, capacidade de treinamento e infraestrutura. Necessita-se com urgência de regimes de baixo custo e preferencialmente de agentes orais para cânceres comuns. Avaliação do efeito do HIV nas células progenitoras hematopoiéticas é uma área de pesquisa ativa, especialmente em relação ao transplante de células-tronco alogênico e outras terapias celulares[17] que estão sendo avaliadas para uma potencial cura do HIV.[18]

Referência de Grau A

A1. Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS*. 2007;21:1957–1963.

A2. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase III trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: AIDS-malignancies consortium trial 010. *Blood*. 2005;106:1538–1543.

A3. Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2010;115:3008–3016.

A4. Gbabe OF, Okwundu CI, Dedicoat M, et al. Treatment of severe or progressive Kaposi's sarcoma in HIV-infected adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8: CD003256.

A5. Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus–associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer*. 2010;116:3969–3977.

A6. Mosam A, Shaik F, Uldrick TS, et al. A randomized controlled trial of highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy and chemotherapy in therapy-naive patients with HIV-associated Kaposi sarcoma in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60:150–157.

A7. Kuhn L, Wang C, Tsai WY, et al. Efficacy of human papillomavirus–based screen-and-treat for cervical cancer prevention among HIV-infected women. *AIDS*. 2010;24:2553–2561.

Referências Gerais

1. Cabone A, Vaccher E, Gloghini A, et al. Diagnosis and management of lymphomas and other cancers in HIV-infected patients. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11:223–238.
2. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:753–762.
3. Minkoff H, Zhong Y, Burk RD, et al. Influence of adherent and effective antiretroviral therapy use on human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. *J Infect Dis*. 2010;201:681–690.
4. Wells JS, Holstad MM, Thomas T, et al. An integrative review of guidelines for anal cancer screening in HIV-infected persons. *AIDS Patient Care STDS*. 2014;28:350–357.
5. Sigel K, Wisnivesky J, Shahrir S, et al. Findings in asymptomatic HIV-infected patients undergoing chest computed tomography testing: implications for lung cancer screening. *AIDS*. 2014;28:1007–1014.
6. Gobert A, Mounier N, Lavole A, et al. HIV-related malignancies: state of art. *Bull Cancer*. 2014;101:1020–1029.
7. Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S, et al. The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short course EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010;115:3017–3024.
8. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369:1915–1925.
9. Barta SK, Xue X, Wang D, et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood*. 2013;122:3251–3262.
10. Hentrich M, Hoffmann C, Mosthaf F, et al. Therapy of HIV-associated lymphoma-recommendations of the oncology working group of the German Study Group of Physicians in Private Practice Treating HIV-Infected Patients (DAGNA), in cooperation with the German AIDS Society (DAIG). *Ann*

Hematol. 2014;93:913–921.
11. Uldrick TS, Pipkin S, Scheer S, Hessol NA. Factors associated with survival among patients with AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *AIDS*. 2013;28:397–405.
12. Uldrick TS, Wang V, O'Mahony D, et al. An interleukin-6-related systemic inflammatory syndrome in patients co-infected with Kaposi sarcoma-associated herpesvirus and HIV but without Multicentric Castleman disease. *Clin Infect Dis*. 2010;51:350–358.
13. Uldrick TS, Polizzotto MN, Aleman K, et al. Rituximab plus liposomal doxorubicin in HIV-infected patients with KSHV-associated multicentric Castleman disease. *Blood*. 2014;124:3544–3552.
14. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents: Human Papillomavirus Disease. U.S. Department of Health and Human Services, 2013. at http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-oi-prevention-and-treatment-guidelines/343/hpv; Accessed January 29, 2015.
15. Kowalkowski MA, Day RS, Du XL, et al. Cumulative HIV viremia and non-AIDS-defining malignancies among a sample of HIV-infected male veterans. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;67:204–211.
16. Justice AC, Freiberg MS, Tracy R, et al. Does an index composed of clinical data reflect effects of inflammation, coagulation, and monocyte activation on mortality among those aging with HIV? *Clin Infect Dis*. 2012;54:984–994.
17. Tebas P, Stein D, Tang WW, et al. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *N Engl J Med*. 2014;370:901–910.
18. Zou S, Glynn S, Kuritzkes D, et al. Hematopoietic cell transplantation and HIV cure: where we are and what next? *Blood*. 2013;122:3111–3115.

Complicações neurológicas da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Joseph R. Berger

Avindra Nath

As complicações neurológicas da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) podem acometer qualquer parte do eixo neural. Podem ser divididas em dois grandes grupos: as que são consequentes ao próprio HIV e aquelas que são secundárias e ocorrem como resultado da imunossupressão associada (Tabela 394-1). Com relação ao primeiro grupo, algumas dessas doenças, como a meningite aguda por HIV, são relativamente raras, enquanto outras, como a disfunção neurocognitiva associada ao HIV (HAND, do inglês, *HIV-associated neurocognitive disorders*) e a neuropatia periférica causada pelo HIV, são muito comuns. A meningite causada pelo HIV geralmente ocorre no momento da soroconversão, mas outras doenças como a HAND, a mielopatia e a neuropatia periférica causada pelo HIV normalmente são observadas em estágios avançados de imunossupressão.

Tabela 394-1

Classificação das complicações neurológicas da infecção por HIV

DIRETAS (ASSOCIADAS AO HIV)	INDIRETAS
Meningite aguda	Infecções oportunísticas
Meningite crônica	Neoplasias
Encefalopatia	Tóxica/metabólica
Mielopatia	Efeitos dos medicamentos
Neuropatia periférica	Doença cerebrovascular
Miosite/miopatia	
Disfunções neurocognitivas	

As complicações neurológicas mais comuns que ocorrem secundariamente ao vírus são as infecções oportunistas. As mais frequentes são a toxoplasmose do sistema nervoso central (SNC) (Cap. 349), a criptococose (Cap. 336), a tuberculose (Cap. 324), o citomegalovírus (Cap. 376) e o vírus JC, que resulta em leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) (Cap. 370), e encefalite ou mielite por vírus varicela-zóster (Cap. 375). Porém, muitas complicações não infecciosas também ocorrem. A incidência do linfoma primário do SNC é notavelmente elevada. Ao contrário do linfoma primário do SNC não associado à AIDS, no qual se pode observar o vírus Epstein-Barr (VEB) em apenas 50% dos tumores (Cap. 185), todos os linfomas primários do SNC relacionados à AIDS têm sido associados à infecção pelo VEB (Cap. 393). Uma ampla variedade de complicações tóxicas e metabólicas tem sido observada em pacientes infectados pelo HIV, incluindo a encefalopatia de Wernicke e a deficiência de vitamina B_{12}.Fármacos, particularmente os agentes antirretrovirais, também foram associados a complicações neurológicas. Certos análogos nucleosídeos (p. ex., os fármacos "d" didanosina [ddI], didesoxicitidina [ddC], e estavudina [d4T]; Tabela 394-5) são frequentemente associados a neuropatia periférica. Por fim, uma grande variedade de doenças cerebrovasculares tem sido associada à infecção pelo HIV. O acidente vascular isquêmico trombótico nessa população tem sido atribuído a uma tendência pró-coagulante ainda indefinida. Determinadas infecções observadas com maior frequência em pacientes HIV-positivos, como a sífilis, a tuberculose e a criptococose, podem estar associadas a acidente vascular cerebral. Além disso, a vasculite do SNC foi ocasionalmente observada com infecção por HIV, ou pelo HIV ou pela infecção de varicela-zóster.

Nos últimos anos, é cada vez mais reconhecido que, em poucas semanas ou meses após o início da terapia antirretroviral (TAR) combinada, alguns pacientes irão deteriorar clinicamente mesmo quando há uma forte queda na carga viral plasmática e recuperação da contagem de células CD4. Nesses pacientes, a recuperação da função imunológica pode resultar em síndrome inflamatória denominada *síndrome inflamatória de reconstituição imune* (SIRI; Cap. 395). Esta ocorre mais frequentemente quando o paciente tem uma infecção oportunista subjacente, caso em que a inflamação é dirigida para o local da infecção. Ocasionalmente, a SIRI pode ocorrer no cérebro sem qualquer infecção oportunista identificável e é atribuível à restauração de uma resposta imune robusta ao próprio HIV.

Poucos indivíduos infectados pelo HIV sairão ilesos de apresentar uma ou mais dessas complicações durante sua vida.[1] Elas são responsáveis por morbidade e mortalidade significativas. Frequentemente, mais de uma condição neurológica coexiste no mesmo paciente, o que geralmente causa confusão, visto que uma das doenças pode ser diagnosticada e tratada adequadamente e, ainda assim, o estado do paciente continuar a se deteriorar. Além disso, também se deve considerar que quaisquer anormalidades neurológicas observadas podem ser transtornos de pedestres, mais triviais, como radiculopatia secundária à hérnia de disco, e não estarem relacionadas à infecção pelo HIV.

Disfunções neurocognitivas associadas ao HIV

Definição

A demência pelo HIV recebeu vários nomes, incluindo encefalite subaguda, encefalite de células gigantes multinucleadas, complexo de demência pela AIDS, disfunção neurocognitiva associada ao HIV (HAND).

Tem sido descrito um espectro crescente de anormalidades cognitivas associadas à infecção pelo HIV. Uma alteração adquirida na função cognitiva envolvendo dois domínios, com uma capacidade de desempenho de, pelo menos, 1 desvio-padrão (DP) abaixo da média para as normas em testes neuropsicológicos padronizados, mas sem comprometimento cognitivo em função diária, tem sido referida como comprometimento neurocognitivo menor. Pacientes com disfunção neurocognitiva leve têm uma alteração similar em testes neuropsicológicos, mas exibem problemas com as funções diárias. Aqueles com demência pelo HIV têm comprometimento acentuado (≥2 DP) em pelo menos dois domínios em testes neuropsicológicos e acentuada interferência nas atividades do dia a dia por causa de comprometimento cognitivo. Por definição, o diagnóstico de HAND exige que não haja delírio ou outra etiologia que justifique a deficiência.

Epidemiologia

Na era pré-TAR, a demência pelo HIV era observada de forma mais frequente. Estudos anteriores sugeriram que ocorria em mais de 50% dos pacientes pré-terminais. O Multicenter AIDS Cohort Study encontrou uma incidência de 4% simultaneamente ao diagnóstico de AIDS, de 7% no primeiro ano da doença e de 14% em 2 anos. Outros estudos encontraram taxas ligeiramente maiores. Após a introdução da terapia antirretroviral combinada, em 1996, a incidência de demência pelo HIV diminuiu substancialmente, mas a prevalência de disfunção aumentou; esse achado pode ser o resultado da sobrevida prolongada dos pacientes afetados.[2] Estudos sugerem que a incidência acumulada da HAND pode ser estimada em até 50% dos pacientes com infecção pelo HIV, mas a maioria dos pacientes tem formas mais brandas de

comprometimento cognitivo.[3] Fatores de risco para HAND incluem baixa contagem de células CD4, anemia, extremos de idade e histórico de abuso ou dependência de drogas. Depressão também é uma comorbidade comum. Crianças infectadas congenitamente podem apresentar retardo de desenvolvimento. Cofatores como APOE4 e polimorfismos da proteína-1 quimiotática de monócitos (CCL-2) e do receptor do fator de necrose tumoral têm sido identificados como fatores de risco para o desenvolvimento de HAND.

Biopatologia

O HIV entra no cérebro logo após a infecção inicial. Provavelmente, o vírus entra no cérebro no interior de células mononucleares infectadas, embora seja possível que essa invasão também ocorra por vírus presentes fora das células. O HIV pode ser demonstrado no cérebro em aproximadamente 2 semanas após a infecção. A infecção viral no cérebro invade predominantemente macrófagos, células microgliais e células gigantes multinucleadas, geralmente em áreas perivasculares. O HIV também pode infectar astrócitos, e estudos sugerem que em pacientes com comprometimento cognitivo, 16% a 19% dos astrócitos podem estar infectados. O HIV pode permanecer latente por períodos extensos. A infecção de outros tipos celulares é um evento raro. Assim, o cérebro pode ser um importante reservatório para o HIV e uma fonte em potencial para o surgimento de vírus resistentes aos medicamentos. Tem-se demonstrado que certas proteínas do vírus, como Tat e gp120, apresentam um efeito pernicioso significativo sobre a função e viabilidade neuronais, seja por meio de efeitos tóxicos diretos sobre os neurônicos ou pela estimulação de células gliais, as quais, por sua vez, produzem metabólitos neurotóxicos — citocinas e quimiocinas — ou induzem estresse oxidativo. De forma semelhante, as células inflamatórias perivasculares infectadas pelo HIV produzem uma ampla variedade de quimiocinas e citocinas que também têm demonstrado efeitos deletérios similares. Portanto, parece que existem vias paralelas, ou seja, neurotoxicidade viral direta e toxicidade originária de produtos inflamatórios, que levam ao desenvolvimento de HAND.[4] Abuso de drogas, tais como opiáceos, cocaína e metanfetamina, pode estimular a replicação do HIV em células gliais e age em sinergia com proteínas do HIV, causando neurotoxicidade e ativação de células gliais.

No exame macroscópico, o cérebro caracteristicamente exibe atrofia cortical, alargamento de sulcos e dilatação ventricular. O exame histopatológico demonstra células gigantes multinucleadas, nódulos microgliais, palidez da substância branca, astrogliose e inflamação perivascular (Fig. 394-1). As células gigantes multinucleadas, que são sincícios de macrófagos, têm sido consideradas como a marca da infecção, mas podem estar ausentes nos casos de HAND. As alterações patológicas são mais proeminentes nos gânglios da base, córtex pré-frontal e hipocampo. Observa-se mielopatia vacuolar concomitante em até 40% dos pacientes, embora tenha se tornado menos comum desde a introdução da TAR.

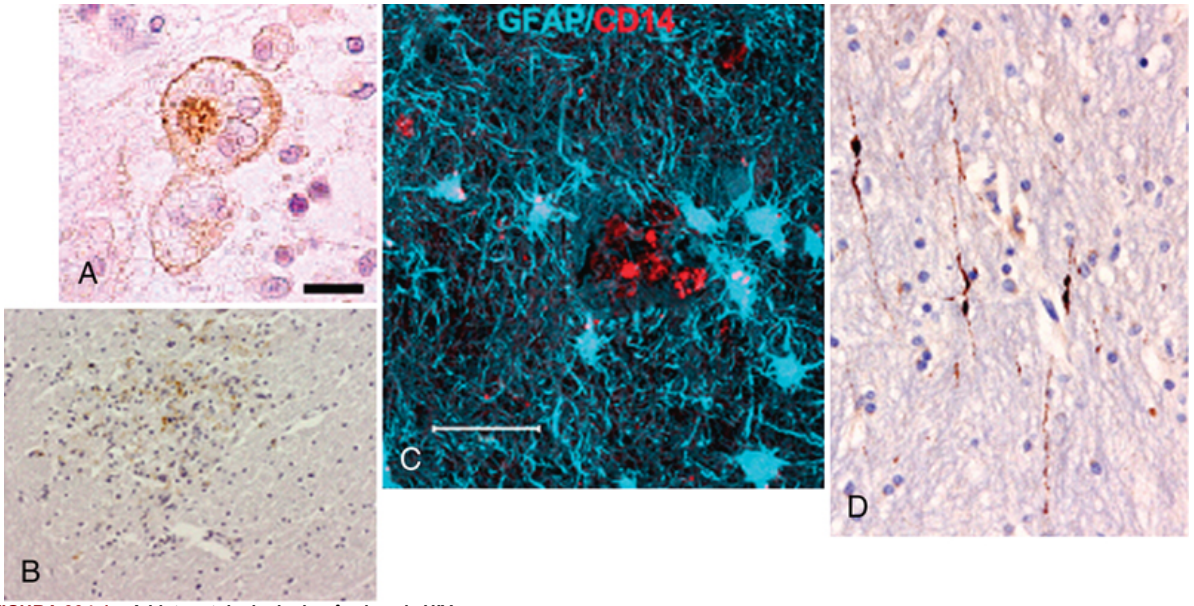

FIGURA 394-1 A histopatologia da demência pelo HIV.
A, Células gigantes multinucleadas coradas por imuno-histoquímica para o antígeno de HIV. **B,** Um nódulo de micróglia mostra um grupo de células inflamatórias. As células infectadas pelo HIV são coradas por imuno-histoquímica para antígeno HIV e são marrons. **C,** A imagem confocal mostra astrocitose. Os astrócitos são corados em azul com anticorpos para a proteína glial fibrilar acídica (PFAG). Os macrófagos são corados por imuno-histoquímica com anticorpo para CD14 (*em vermelho*). **D,** Nos neurônios corados por imuno-histoquímica com anticorpos para a proteína precursora de amiloide, o formato globuloso dos neurônios sugere a interrupção do fluxo axonal. (**C,** Cortesia de Carlos Pardo, Johns Hopkins University, Baltimore, MD. **D,** cortesia de Chris Zink, Johns Hopkins University, Baltimore, MD.)

Manifestações clínicas

Mais comumente, os pacientes relatam alterações de memória, baixa concentração e dificuldade de leitura. Muitas vezes, acham difícil relembrar um trecho lido recentemente. Outros sintomas frequentes incluem problemas de locomoção, depressão e tremores, e os pacientes podem parecer apáticos e lentos ou se tornam arredios socialmente. Cefaleia, fadiga e disfunção sexual são frequentes. Os achados físicos mais comumente observados são retardamento psicomotor com bradifrenia e alteração de movimentos alternantes e repetitivos rápidos, hiper-reflexia, tônus elevado, contração facial e sinais de liberação frontal (*snout* e *grasping*), e motilidade ocular anormal com quebra da perseguição suave. A demência tem características de demência subcortical compatíveis aos achados patológicos relativamente importantes observados em gânglios basais dopaminérgicos. Têm sido propostas ferramentas para o diagnóstico de HAND (Tabela 394-2) e tem-se utilizado uma bateria de testes neuropsicológicos específicos (Tabela 394-3). O estadiamento da doença em escala contínua tem sido amplamente adotado (Tabela 394-4).

Tabela 394-2

Teste de triagem para disfunções neurocognitivas associadas ao HIV

PONTUAÇÃO MÁXIMA		PONTUAÇÃO
		REGISTRO DE MEMÓRIA
		Dar 4 palavras para recordar (cão, chapéu, verde, pêssego), 1 segundo para dizer cada uma. Em seguida, peça ao paciente para repetir todas as 4 após você ter dito.
4	( )	ATENÇÃO
		Os movimentos oculares antissacádicos: 20 comandos _____ erros de 20 testes ≤3 erros = 4; 4 erros = 3; 5 erros = 2; 6 erros = 1; >6 erros = 0
6	( )	VELOCIDADE PSICOMOTORA
		Peça ao paciente para escrever a alfabeto em letras maiúsculas horizontalmente através da página (use a parte de trás deste formulário) e registre o tempo: _____s ≤21 s = 6; 21,1-24 s = 5; 24,1-27 s = 4; 27,1-30 s = 3; 30,1-33 s = 2; 33,1-36 s = 1; >36 s = 0
4	( )	RECUPERAÇÃO DE MEMÓRIA
		Pergunte as 4 palavras registradas anteriormente. Atribua 1 ponto a cada palavra correta. Para palavras não lembradas, dê uma pista semântica, tal como: animal (cão), pedaço de roupa (chapéu), cor (verde), frutas (pêssego). Atribua ½ ponto para cada correta.
2	( )	RECONSTRUÇÃO
		Copie um cubo; registre o tempo:_____s <25 s = 2; 25-35 s = 1; 35 s = 0
PONTUAÇÃO TOTAL: _____/16		

De Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. HIV dementia scale: a rapid screening test. *J Acquir Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995;8:273-278.

Tabela 394-3

Proposta de bateria neuropsicológica para avaliação da disfunção neurocognitiva associada ao HIV

Controle motor fino
- Teste da prancha de pinos
- Dedilhamento

Solução de problema sequencial rápido
- Teste de trilhas A e B
- Digitação de símbolo

Solução visual espacial de problema
- Desenho de cubo

Espontaneidade
- Fluência verbal

Memória visual
- Reprodução visual

Tabela 394-4

Escala memorial de sloan-kettering para disfunção neurocognitiva associada ao HIV

Estágio 0 (normal)	Funções motora e mental normais
Estágio 0,5 (equívocos ou subclínico)	Sintomas ausentes, mínimos ou ambíguos sem comprometimento da capacidade de trabalho ou para realizar as atividades da vida diária
Estágio 1 (leve)	Capaz de executar tudo, exceto as tarefas mais elaboradas do trabalho ou das atividades rotineiras.
Estágio 2 (moderado)	Capaz de executar todas as atividades básicas de cuidados pessoais, mas não de trabalhar ou de manter os aspectos mais trabalhosos da vida diária
Estágio 3 (grave)	Incapacidade intelectual importante ou a inabilidade a motora com retardamento
Estágio 4 (estágio final)	Estado quase vegetativo

De Price RW, brew BJ. The AIDS dementia complex. *J Infect Dis.* 1988;158:1079-1083.

Diagnóstico

A tomografia computadorizada de crânio tipicamente mostra atrofia cerebral, mas os achados podem ser normais. Geralmente a atrofia central é mais pronunciada do que a cortical. Em crianças, a calcificação dos gânglios basais é observada com frequência. Achados semelhantes são vistos na ressonância magnética (RM). A hiperintensidade dos gânglios basais raramente é observada nas imagens ponderadas em T2 e pode se resolver durante o curso da TAR. As hiperintensidades da substância branca também são comumente detectadas nas imagens ponderadas em T2 e sequências de recuperação de inversão de atenuação r líquida (FLAIR) (Fig. 394-2). Essas lesões podem ser discretas e focais ou grandes e confluentes. Em geral são distribuídas simetricamente e podem ser confundidas com lesões de leucoencefalopatia multifocal progressiva. Ao contrário das lesões de leucoencefalopatia multifocal progressiva, normalmente elas não são hipointensas em sequências ponderadas em T1.

FIGURA 394-2 **Ressonância magnética do cérebro em demência pelo HIV.**
A imagem FLAIR mostra áreas confluentes de hiperintensidade de sinal adjacentes aos ventrículos.

Tratamento

Permanece incerto se há necessidade de a TAR atravessar a barreira hematoencefálica para melhores resultados neurocognitivos. Maior capacidade de penetração no líquido cefalorraquidiano (LCR) é associada a baixos níveis de RNA do HIV no LCR.[5] A prudência determina que se use TAR com grande capacidade de penetração no SNC, embora outros fatores devam ser considerados (p. ex., a farmacocinética do medicamento, a ligação de proteína e IC_{95}). Foi demonstrado que os níveis de RNA de HIV no cérebro estão significativamente mais elevados em pacientes com encefalopatia pelo HIV.[6] Os novos antagonistas do CCR5, maraviroc e vicriviroc, demonstraram uma boa penetração no LCR e podem ser particularmente adequados para o tratamento de HAND. A Tabela 394-5 fornece uma lista de TAR com suas respectivas relações líquido cefalorraquidiano/plasma, que indicam a capacidade de penetração no SNC. Têm sido propostos outros tratamentos para a HAND, direcionados, principalmente, para a suposta via inflamatória da patogênese da doença. Até o momento, nenhum demonstrou, comprovadamente, ser eficaz. Na Figura 394-3 é fornecido um algoritmo para o tratamento de HAND. A atenção cuidadosa ao tratamento de comorbidades também é essencial. Deve ser tida especial consideração com relação à escolha dos anticonvulsivantes, uma vez que interações medicamentosas são comuns por causa da indução de enzimas hepáticas ou propriedades de ligação da albumina sérica que podem alterar os níveis medicamentosos da TAR.

Tabela 394-5

Relação líquido cefalorraquidiano–plasma para terapias antirretrovirais

	RELAÇÃO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO–PLASMA
INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS	
Zidovudina (AZT)	0,3-1,35
Estavudina (d4T)	0,16-0,97
Abacavir (ABC)	0,3-0,42
Didanosina (ddI)	0,16-0,19
Lamivudina [3TC)	0,11
Zalcitabina (DDC)	0,09-0,37
Entricitabina	0,04
INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS	
Tenofovir	<0,05
INIBIDORES DE FUSÃO	
Enfuvirtida	NA
INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS	
Nevirapina (NVP)	0,28-0,45
Delavirdine	0,02
Efavirenz	0,01
INIBIDORES DA PROTEASE	
Indinavir	0,02-0,76
Saquinavir	<0,05
Nelfinavir	<0,05
Ritonavir	<0,05
Amprenavir	<0,05
Lopinavir	<0,05
Atazanavir	0,0021-0,0226
Fosamprenavir	<0,05

Adaptada de McArthur JC, Haughey N, Gartner S, et al. Human immunodeficiency virus–associated dementia: an evolving disease. *J Neurovirol*. 2003;9:205-221.

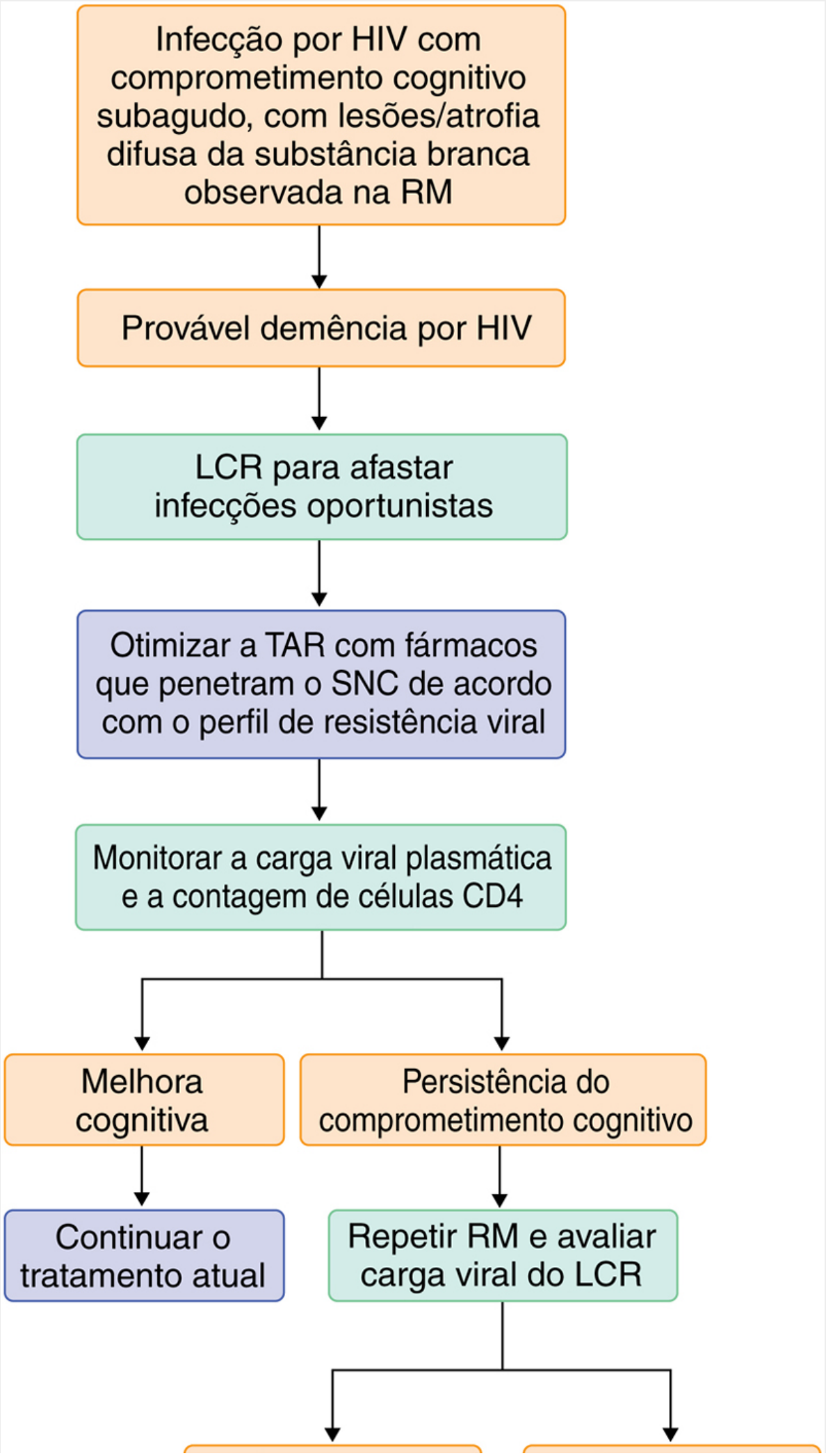
Infecção por HIV com comprometimento cognitivo subagudo, com lesões/atrofia difusa da substância branca observada na RM
Provável demência por HIV
LCR para afastar infecções oportunistas
Otimizar a TAR com fármacos que penetram o SNC de acordo com o perfil de resistência viral
Monitorar a carga viral plasmática e a contagem de células CD4
Melhora cognitiva
Persistência do comprometimento cognitivo
Continuar o tratamento atual
Repetir RM e avaliar carga viral do LCR

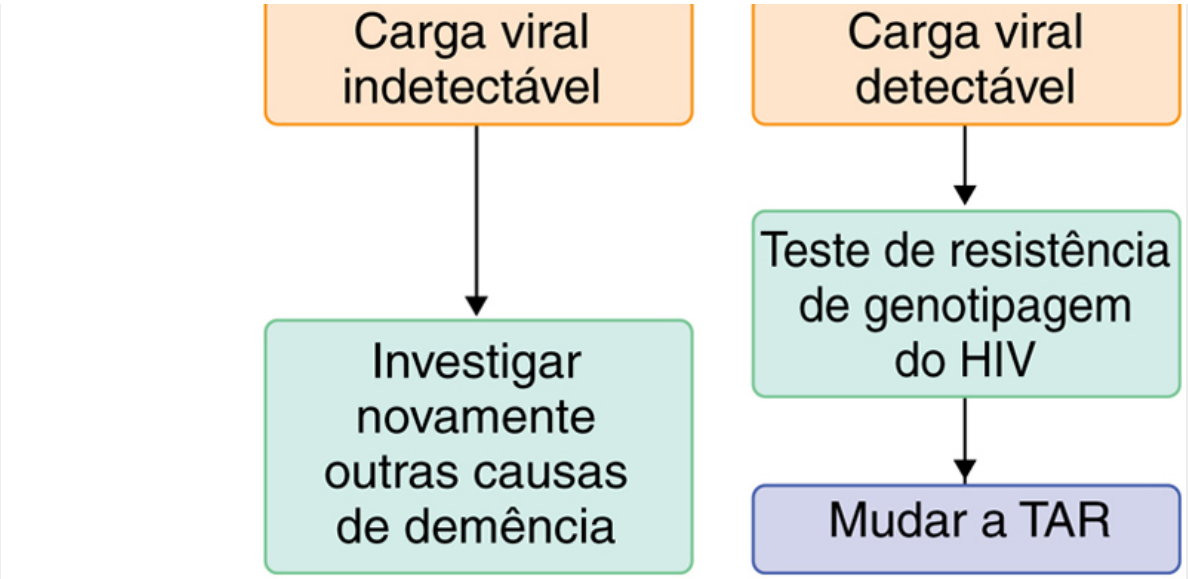

FIGURA 394-3 **Fluxograma para o tratamento da demência pelo HIV.**
HIV = vírus da imunodeficiência humana; LCR = líquido cefalorraquidiano; RM = ressonância magnética; SNC = sistema nervoso central; TAR = terapia antirretroviral.

Prognóstico

Na era pré-TAR, a expectativa de vida dos pacientes com demência pelo HIV era inferior a 6 meses. A instituição de TAR eficaz aumentou de forma considerável a expectativa de vida dos pacientes acometidos, e pode-se observar uma recuperação parcial das deficiências neurocognitivas.

Mielopatia por HIV

Um amplo espectro de mielopatias ocorre na infecção pelo HIV (Tabela 394-6). O HIV causa uma mielopatia característica denominada mielopatia vacuolar do HIV. Evidenciada em 20% a 55% das autópsias, essa mielopatia é pouco reconhecida clinicamente. É caracterizada pelo aparecimento insidioso de fraqueza das pernas e alterações de marcha, que geralmente ocorrem na fase avançada da infecção pelo HIV. Queixas sensoriais incluem um vago desconforto nas pernas e parestesia distal. Frequentemente observa-se disfunção do intestino e da bexiga. O exame físico revela paraparesia espástica com hiper-reflexia das extremidades inferiores, marcha espástico-atáxica, sensibilidade alterada, com a percepção de posição e de vibração desproporcionalmente alteradas. A perda sensorial pode ser assimétrica, mas a presença de um nível sensorial discreto sugere uma causa alternativa de mielopatia. A RM da medula espinal geralmente é normal, mas pode demonstrar atrofia da medula ou hiperintensidade de sinal nas imagens ponderadas em T2. O valor da RM da medula espinal está na exclusão de outras hipóteses diagnósticas, particularmente anormalidades estruturais da mesma. Geralmente, os potenciais somatossensoriais evocados têm condução retardada. Embora os achados do exame macroscópico da medula e da dura-máter sejam geralmente normais, o exame histopatológico geralmente revela perda de mielina com degeneração espongiforme, preservação de axônios, nódulos microgliais e células gigantes multinucleadas envolvendo as colunas lateral e posterior da medula espinal. A patogênese dessa doença permanece obscura. As características clínicas e patológicas são sugestivas de deficiência de vitamina B_{12} (Cap. 164), mas não se encontraram anormalidades consistentes nos níveis séricos de vitamina B_{12} ou de seus metabólitos, e não se provou que o tratamento de reposição com cianocobalamina ou *S*-metil-L-metionina seja benéfico. O tratamento mais eficaz parece ser a TAR combinada com fisioterapia.

Tabela 394-6

Espectro das mielopatias na infecção por HIV

ASSOCIADAS AO HIV
Mielopatia vacuolar
Mielite aguda
Encefalomielite remitente recidivante
Mioclonia espinal
VIRAIS
Citomegalovírus
HTLV-1 e HTLV-2
Vírus varicela-zóster
Vírus do sarampo
Leucoencefalopatia multifocal progressiva
BACTERIANAS
Mycobacterium tuberculosis
Treponema pallidum
Pseudomonas cepacia
FÚNGICAS
Cryptococcus immitis
Aspergillus spp.
Nocardia
PARASITÁRIAS
Toxoplasma gondii
Schistosoma
MALIGNIDADES
Linfoma primário do SNC
Tumores metastáticos do SNC
Outros tumores (p. ex., glioma)
VASCULARES
Vasculite necrosante
Coagulação intravascular disseminada
TÓXICAS/METABÓLICAS
Deficiência de vitamina B_{12}
Lipomatose epidural por inibidor de protease

HTLV = vírus linfotrópico T humano; SNC = sistema nervoso central.

Neuropatia periférica do HIV

Embora um grande número de neuropatias periféricas tenha sido descrito em associação com a infecção por HIV, a mais comumente observada é a neuropatia periférica sensório-motora simétrica distal, que acomete pelo menos um terço dos infectados pelo HIV. Essa neuropatia é mais frequente na fase avançada da doença. Normalmente, o paciente se queixa de "ardência nos pés". São relatadas parestesias distais e anestesias, e a dor pode ser debilitante. A percepção sensorial de temperatura, picadas e vibração na região distal é reduzida, e muitas vezes o teste de Romberg é anormal. Há hiporreflexia ou arreflexia do Aquileu, e frequentemente nota-se uma leve fraqueza dos dedos associada à atrofia dos músculos intrínsecos dos pés. Os estudos de condução nervosa demonstram redução dos potenciais de ação sensoriais e de velocidade de condução. As amplitudes de condução nervosa são desproporcionalmente reduzidas em relação à diminuição da velocidade de condução. A eletromiografia pode ter características consistentes com denervação aguda ou crônica. A biópsia de pele demonstra uma redução nas fibras nervosas cutâneas.

Pode-se observar uma neuropatia clinicamente indistinguível associada ao uso de alguns agentes antirretrovirais, particularmente o ddI, o ddC e o d4T. A neuropatia associada a esses agentes parece ser dependente da dose. Outros fármacos utilizados no tratamento da AIDS ou de suas complicações, como a hidroxiureia, isoniazida, vincristina e talidomida, podem levar a uma neuropatia periférica semelhante. A interrupção do uso desses medicamentos deveria resultar na melhora das características neuropáticas; porém, em um período de meses pode ocorrer um fenômeno conhecido como *coasting*, no qual se observa piora progressiva da neuropatia após a interrupção do uso do agente agressor.

Logo após a soroconversão pode-se observar uma neuropatia periférica desmielinizante idêntica à síndrome de Guillain-Barré ou polirradiculoneuropatia inflamatória crônica (Cap. 420) se a progressão for de 3 semanas ou mais. A patogênese provável do processo é autoimune, e essas neuropatias respondem à terapia rotineiramente utilizada no tratamento dessas condições. Raramente pode ser observada mononeurite múltipla (Cap. 420) em infecção por HIV.

Miopatia associada ao HIV

Ocorrem várias formas de doença muscular associadas à infecção pelo HIV que, como em outras doenças neurológicas, podem ser decorrentes do HIV ou secundárias a outros processos. Dentre as últimas estão as miopatias associadas a fármacos como a zidovudina e agentes redutores do colesterol, infecções oportunistas, infiltrados neoplásicos e vasculopatias. A miopatia associada ao HIV reflete os achados laboratoriais e clínicos da polimiosite clássica (Cap. 269). Caracteriza-se por uma fraqueza simétrica progressiva muscular das cinturas e dos flexores do pescoço. Observam-se fadiga, mialgias e caquexia em até 50% das pessoas acometidas. As enzimas musculares, a creatinofosfoquinase e a aldolase estão elevadas e a eletromiografia mostra potenciais de ação polifásicos, breves e curtos. A biópsia muscular revela necrose miofibrilar, fagocitose, variação no tamanho das fibras e regeneração e degeneração, normalmente com infiltrados inflamatórios endomisiais. Essa miopatia é rara, com incidência inferior a 1%, e tem sido observada em qualquer fase da infecção pelo HIV. Todos os pacientes com fraqueza que recebem inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) devem ter os níveis de lactato sanguíneo dosados devido à associação entre uma síndrome de fraqueza neuromuscular recentemente descrita e a acidose lática em pacientes que recebem ITRN. A contribuição da zidovudina à gênese da miopatia associada ao HIV ainda é controversa. Como na polimiosite não associada ao HIV, o tratamento com corticosteroides é benéfico e pode ser administrado, com efeitos colaterais toleráveis.

Siri do sistema nervoso central associada ao HIV

Alguns indivíduos podem desenvolver uma encefalopatia subaguda após a introdução de TAR. Os sintomas incluem alteração na função neurocognitiva, convulsões e, por fim, deterioração da consciência e coma; se não tratada, a síndrome pode resultar em morte.[7] Os fatores de risco incluem um baixo nadir de linfócitos CD4 (geralmente <50 células/mm^3) ou o rápido declínio na carga viral após o início da TAR. Apesar de o mecanismo exato não ser claro, a síndrome está associada a restauração imune (Cap. 395) e infiltração de células T CD8 citotóxicas para dentro do cérebro. A RM pode mostrar hiperintensidades multifocais difusas da substância branca nas imagens de FLAIR e ponderadas em T2 sugestivas de edema. O LCR mostra uma leve linfocitose. Em alguns desses pacientes, a carga viral de HIV no LCR é maior do que aquela do plasma. Dessa forma, parece que o alvo da restauração imune pode ser o reservatório viral no cérebro. Um segundo tipo de SIRI do SNC, com a infecção pelo HIV se manifestando como encefalite fulminante focal associada a desmielinização, também foi descrito. Esta se assemelha à variante Marburg da esclerose múltipla. Foi reportado tratamento bem-sucedido com corticosteroides para ambas as formas de SIRI (Cap. 395), apesar de não terem sido realizados ensaios clínicos.

Referências Gerais

1. Bilgrami M, O'Keefe P. Neurologic diseases in HIV-infected patients. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1321–1344.
2. Heaton RK, Franklin Jr DR, Deutsch R, et al. Neurocognitive Change in the Era of HIV Combination Antiretroviral Therapy: The Longitudinal CHARTER Study. *Clin Infect Dis*. 2015;60:473–480.
3. Spudich S. HIV and neurocognitive dysfunction. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2013;10:235–243.
4. Gannon P, Khan MZ, Kolson DL. Current understanding of HIV-associated neurocognitive disorders pathogenesis. *Curr Opin Neurol*. 2011;24:275–283.
5. Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Top Antivir Med*. 2011;19:137–142.
6. Gelman BB, Lisinicchia JG, Morgello S, et al. Neurovirological correlation with HIV-associated neurocognitive disorders and encephalitis in a HAART-era cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62:487–495.
7. Johnson T, Nath A. Immune reconstitution inflammatory syndrome and the central nervous system. *Curr Opin Neurol*. 2011;24:284–290.

Síndrome inflamatória da reconstituição imune no HIV/AIDS

Robert Colebunders

Martyn A. French

Definição

O tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) com terapia antirretroviral (TAR) combinada resulta na restauração de respostas imunes patógeno-específicas e na regressão ou na prevenção das infecções oportunistas (IOs) e cânceres (Cap. 389) na maioria dos indivíduos. Entretanto, a restauração de uma resposta imune contra o patógeno pode também resultar em imunopatologia em locais do corpo infectados pelo patógeno. Isto tem sido referido como doença da restauração imune (DRI) para diferenciar de imunodeficiência, mas agora é comumente conhecida como síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI), porque uma doença inflamatória é a sua característica clínica mais comum.[1]

Essencialmente, qualquer patógeno que causa uma infecção como resultado de imunodeficiência celular induzida pelo HIV pode ser associado à SIRI após o início da TAR. Entretanto, as características clínicas e a gravidade da SIRI relacionada com cada tipo de patógeno podem variar consideravelmente (Tabela 395-1). Por exemplo, a SIRI relacionada a *Mycobacterium tuberculosis*, criptococose ou vírus JC (JCV) se manifesta diferentemente da IO causada por esses patógenos, e a doença muitas vezes é grave e pode resultar em morte. Em contrapartida, o herpes-zóster após a TAR é usualmente indistinguível do que ocorre antes da TAR, e apenas o momento de início é que sugere ele que resulta de SIRI.

Tabela 395-1

Exemplos de síndrome inflamatória de reconstituição imune

PATÓGENO	NOMENCLATURA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA DOENÇA
Mycobacterium tuberculosis	TB-SIRI	Exacerbação paradoxal de TB
Micobactérias não tuberculosas (MNT)	Síndrome de reconstituição imune por MNT	Principalmente linfadenite e também doença pulmonar e hepatite
Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)	BCG-SIRI	Linfadenite regional necrosante
Mycobacterium leprae	SIRI relacionada à lepra	Estado reacional tipo 1 e *borderline*
Cryptococcus neoformans	SIRI relacionada ao criptococo	Principalmente meningite, também linfadenite
Pneumocystis jirovecii	SIRI relacionada ao *Pneumocystis*	Exacerbação paradoxal da pneumonite
Citomegalovírus (CMV)	Retinite por CMV após a TAR ou uveíte por recuperação imune	Retinite aguda após iniciar a TAR ou uveíte
Poliomavírus JC	LEMP inflamatória	Leucoencefalopatia multifocal com características inflamatórias
Herpesvírus humano 8	SIRI relacionada ao SK	Progressão rápida de lesões existentes do SK e/ou novas
Hepatite por vírus B ou C	Alguns casos de hepatotoxicidade associados a TAR	Exacerbação da hepatite e/ou elevação de enzimas hepáticas
Vírus herpes-zóster		Principalmente zóster em um dermátomo ou em múltiplos dermátomos, mielite ocasionalmente
Vírus do *Molluscum contagiosum*	Molusco contagioso inflamatório	Lesões de molusco inflamadas
Malassezia spp.	Dermatite seborreica inflamatória	Dermatite seborreica anormalmente inflamada

LEMP = leucoencefalopatia multifocal progressiva; SIRI = síndrome inflamatória de reconstituição imune; SK = sarcoma de Kaposi; TAR = terapia antirretroviral; TB = tuberculose.

SIRI se desenvolve principalmente durante os primeiros 3 meses de TAR, mas ocasionalmente pode ocorrer mais tarde. Dois padrões são reconhecidos. SIRI paradoxal refere-se à piora ou à manifestação atípica (ou a ambas) da IO estabelecida após o início da TAR. Na maioria dos casos, a infecção tinha sido tratada antes de a TAR ser iniciada, e a resposta imune parece ser contra antígenos residuais do patógeno. SIRI desvendada ou desmascarada refere-se à doença que ocorre pela primeira vez após a TAR ser iniciada e parece resultar de uma resposta imunológica contra uma infecção subclínica por um patógeno oportunista.[2]

Epidemiologia

A incidência relatada de SIRI varia de 8% até mais de 40% em diferentes estudos. Até certo ponto, a grande variação reflete a falta de critérios diagnósticos universalmente aceitos. Ela provavelmente também reflete as diferenças em fatores de risco nas populações de pacientes estudados. Os fatores de risco mais importantes para SIRI são uma baixa contagem de células T $CD4^+$ quando a TAR é iniciada e, em pacientes nos quais se desenvolve a SIRI paradoxal, infecção disseminada e um curto intervalo de tempo entre o tratamento da infecção e o início da TAR.

Biopatologia

Informações sobre a patogênese de SIRI têm sido obtidas principalmente por estudos em pacientes que apresentam doença relacionada com infecção por micobactéria. Estudos clinicopatológicos e imunológicos têm demonstrado uma associação a uma resposta imune celular contra antígenos micobacterianos do tipo de T_H1, que tem sido demonstrada através respostas de testes cutâneos de hipersensibilidade tardia ou da frequência de células T antígeno- específicas circulantes que produzem interferon-γ (IFN-γ). No entanto, há crescente evidência de que as respostas imunes inatas pelas células mieloides (monócitos, macrófagos e neutrófilos) e seus mediadores também contribuem para a imunopatologia, particularmente na SIRI paradoxal da tuberculose (TB). A imunopatogênese da SIRI relacionada com outros patógenos é menos bem compreendida e parece variar dependendo do patógeno causador. Por exemplo, a SIRI relacionada com a infecção por vírus JC (leucoencefalopatia multifocal progressiva [LEMP]) é caracterizada por um infiltrado de células inflamatórias dominado por células T $CD8^+$ nas áreas afetadas do cérebro.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas de SIRI são diferentes para cada patógeno associado e, portanto, estarão descritas para cada agente patogênico. Apenas doenças que representam um problema significativo para o tratamento dos pacientes serão discutidas.

Mycobacterium tuberculosis

M. tuberculosis é o patógeno mais comumente envolvido em SIRI, com estimativas da incidência variando de 7% a 43% dos pacientes com infecção pelo HIV e tratados para TB. A maior parte dos casos de SIRI relacionada à TB se desenvolve dentro de 3 primeiros meses após o início da TAR. Pacientes que desenvolvem SIRI paradoxal relacionada à TB normalmente têm um histórico de melhora com o tratamento da TB antes do início da TAR. Depois do início da TAR, manifestações recorrentes, piora das manifestações anteriores ou aparecimento de novas manifestações clínicas ou radiológicas da TB se desenvolvem. Manifestações comuns incluem febre, aumento dos linfonodos e piora radiológica dos infiltrados pulmonares. Compressão traqueal por linfonodos intratorácicos ou derrames pleurais maciços podem causar dispneia. Insuficiência respiratória, como resultado de agravamento dos infiltrados pulmonares, e síndrome do desconforto respiratório agudo têm sido relatadas ocasionalmente. Em uma grande coorte prospectiva de pacientes coinfectados por HIV-TB em Moçambique, a ocorrência de SIRI-TB dentro de 12 semanas após o início da TAR esteve independentemente associada à mortalidade dos pacientes coinfectados por HIV-TB 48 semanas após o início da TAR.[3] Em um estudo prospectivo da África do Sul, SIRI neurológica relacionada à TB foi responsável por 12% dos casos de SIRI paradoxal relacionada à TB. Meningite, tuberculoma, ou ambos foram as manifestações mais comuns. A SIRI relacionada à TB deve ser considerada como uma potencial causa da hepatite, especialmente em pacientes com TB disseminada que estão sendo tratados com uma combinação de terapia anti-TB e TAR. Perfuração intestinal e peritonite secundária à ruptura esplênica são outros achados incomuns. Embora geralmente negativas, as culturas para micobactérias podem ser positivas, particularmente se a SIRI ocorre precocemente durante a terapia antituberculosa e em pacientes com TB resistente a múltiplos fármacos. O exame histológico revela muitas vezes granulomas necrosantes.

Altas taxas de TB têm sido relatadas durante a TAR, especialmente nos meses iniciais de tratamento, em situações de escassez de recursos. Esse tipo de TB tem sido referido como TB relacionada à TAR porque os mecanismos subjacentes às manifestações da TB após o início da TAR provavelmente são heterogêneos. O diagnóstico de TB ativa antes do início da TAR pode não ser realizado devido à baixa sensibilidade inerente aos testes para diagnóstico da TB neste grupo de pacientes e, apenas posteriormente, será diagnosticada durante a TAR. Uma vez que a recuperação imune induzida pela TAR é um processo dependente do tempo e que alguns pacientes não conseguem responder imunologicamente, uma parte dos casos pode desenvolver TB como resultado da persistência da imunodeficiência. Outros pacientes podem ter doença subclínica ativa no momento em que é iniciada a TAR, e a progressão para doença sintomática pode ser acelerada pela restauração da resposta imune celular contra antígenos *M. tuberculosis* induzida pela TAR. Dos pacientes deste último grupo, alguns têm manifestações inflamatórias clínicas exuberantes características, que são consistentes com o diagnóstico de SIRI relacionada a TB.

Micobactérias não Tuberculosas

Manifestações atípicas de doença pelo complexo *Mycobacterium avium* (MAC) em pacientes que tinham iniciado monoterapia com zidovudina foram a primeira indicação de que a SIRI pode ser uma complicação da TAR. MAC e outras micobactérias não tuberculosas têm sido associados a SIRI em 3% a 4% dos pacientes que iniciam a TAR com uma contagem de células T $CD4^+$ menor que 100/μL. A doença é geralmente localizada, em oposição à doença micobacteriana não tuberculosa disseminada dos pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), e é mais comumente manifestada como febre, sudorese noturna e linfadenite. O desmascaramento da doença é o mais comum. A linfadenite periférica pode supurar, às vezes, causando fistulização crônica para a pele. A doença com frequência causa dor abdominal, que em geral é associada à linfadenite e ocasionalmente a massas no omento, hepatite e inflamação do baço (Fig. 395-1). Doenças pulmonares e torácicas geralmente provocam tosse que, algumas vezes, é associada com a dor torácica. A broncoscopia pode revelar uma lesão endobrônquica. O exame microscópico do material de biópsia ou aspirados de tecidos afetados frequentemente revelam micobactérias, mas estas não podem ser cultivadas.

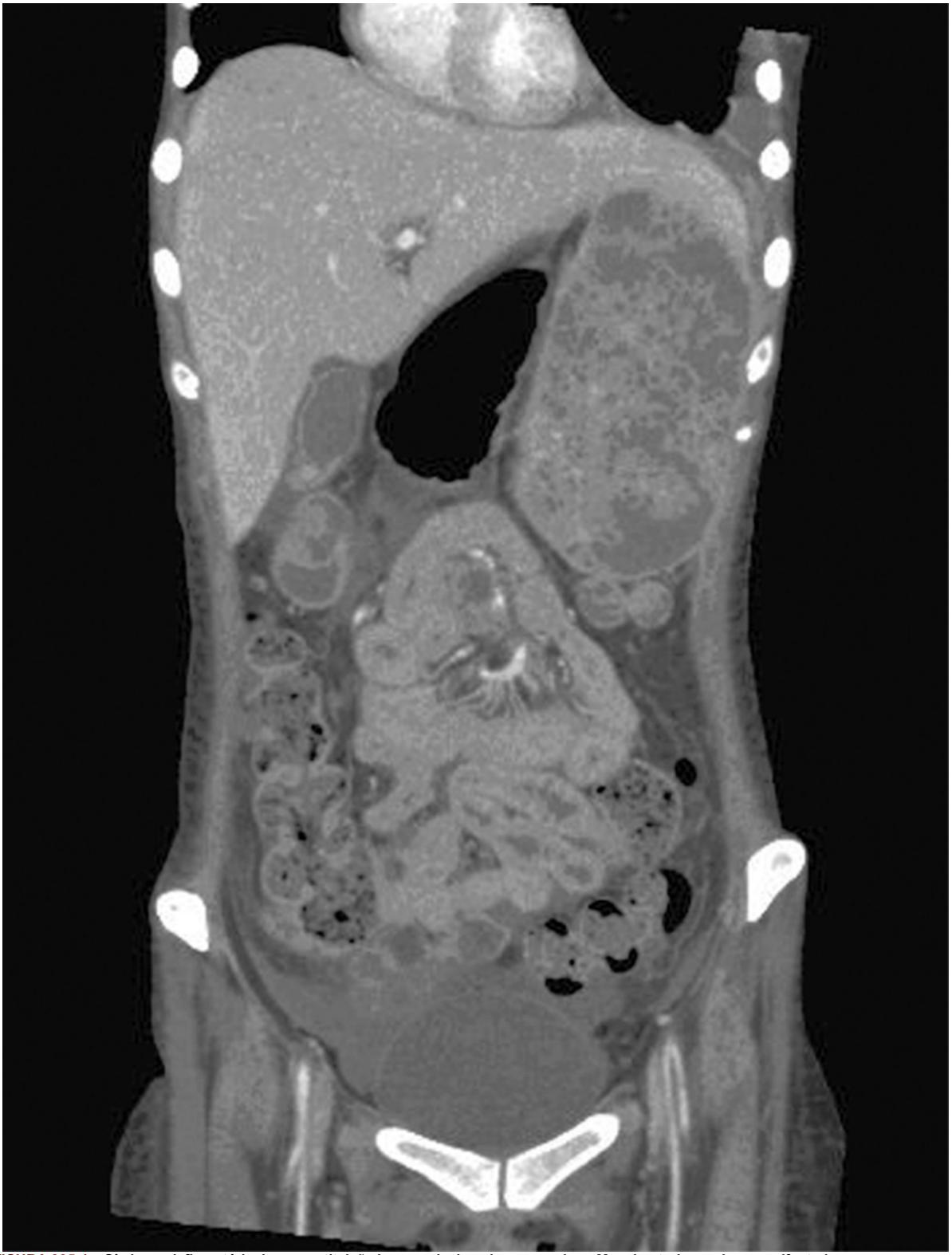

FIGURA 395-1 **Síndrome inflamatória de reconstituição imune relacionada ao complexo *Mycobacterium avium*, manifestada como uma inflamação necrosante no baço e linfonodos abdominais.**

Em crianças HIV-soropositivas vacinadas com o bacilo Calmette-Guérin (BCG), uma linfadenite e abscessos associados à BCG podem se desenvolver após o início da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART, do inglês, *highly active antiretroviral therapy*) (Fig. 395-2).

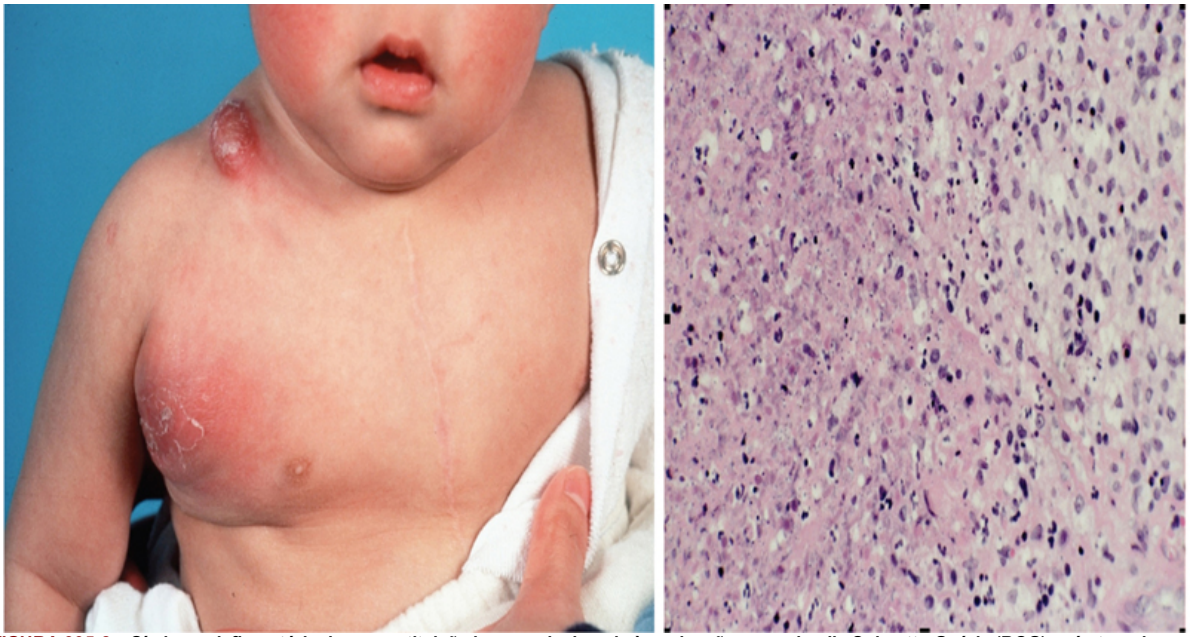

FIGURA 395-2 Síndrome inflamatória de reconstituição imune relacionada à vacinação com o bacilo Calmette-Guérin (BCG) após terapia antirretroviral para infecção por HIV em uma criança que recebeu a vacinação com BCG logo após o nascimento.
Uma biópsia da maior lesão demonstrou inflamação com necrose granulomatosa.

SIRI relacionada à lepra geralmente se manifesta como desmascaramento de uma infecção por *Mycobacterium leprae* prévia, subclínica, *borderline* e reacional tipo I.

Criptococos

A proporção de pacientes com infecção por HIV e criptococose tratada nos quais se desenvolve SIRI varia de 8% a 42%. A maioria representa uma recorrência de meningite criptocócica previamente tratada. Reações inflamatórias à infecção meníngea quiescente durante as primeiras semanas da TAR também foram relatadas. O momento do início da SIRI relacionada à criptococose varia de 4 dias até 3 anos após o início da TAR. Manifestações características do sistema nervoso central (SNC) na SIRI relacionada à criptococose incluem criptococomas ou abscessos intracranianos, abscessos de medula espinal, elevação recalcitrante da pressão intracraniana, edema do disco óptico, disartria, lesões de nervos cranianos, hemiparesia e paraparesia. As manifestações extracranianas de SIRI relacionada à criptococose incluem linfadenite, doença ocular, lesões supuradas de tecidos moles e doença pulmonar, que pode incluir cavitação ou lesões nodulares.

Ao diagnóstico de meningite criptocócica, contagens de leucócitos no líquido cefalorraquidiano (LCR) de 25 células/μL ou menos e níveis de proteínas de 50 mg/dL ou menos estão associados ao desenvolvimento de SIRI. Por outro lado, os perfis do LCR no momento da SIRI paradoxal relacionada à criptococose podem mostrar uma contagem de leucócitos aumentada e uma pressão de abertura aumentada de mais de 25 cm H_2O, mas essas características se sobrepõem significativamente àquelas observadas em pacientes com recaídas não relacionadas à SIRI da meningite criptocócica. O valor da determinação dos títulos de antígeno criptocócico no soro e no LCR para prever ou diagnosticar a SIRI relacionada à criptococose é incerto, mas cultura criptocócica positiva no LCR antes de iniciar a TAR é preditora. Culturas de LCR ou amostras de tecido obtidas no momento da SIRI paradoxal relacionada à criptococose podem ser negativas mesmo quando os criptococos são vistos à microscopia.

Pneumocystis jirovecii

Pacientes que foram tratados para pneumonia por *P. jirovecii* (PPJ) podem apresentar inflamação pulmonar após o início da TAR. Esta é geralmente caracterizada por febre, tosse, dispneia, desconforto torácico e infiltrados alveolares focais na radiografia de tórax (Fig. 395-3). Alguns pacientes desenvolvem pneumonia de organização.

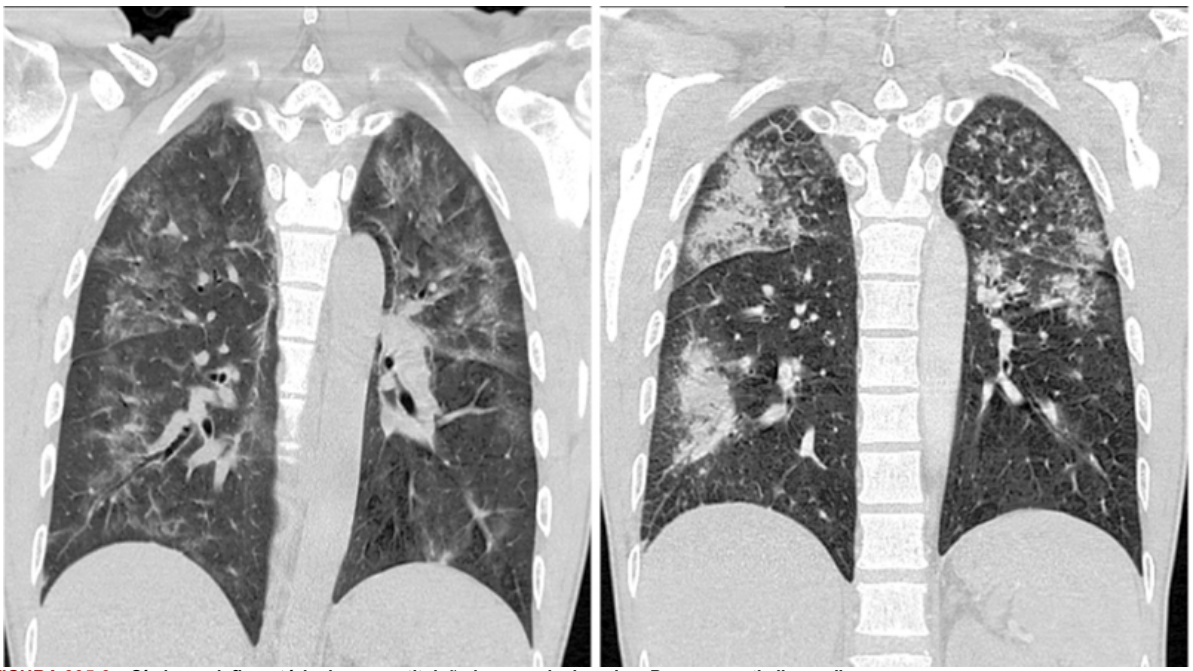

FIGURA 395-3 Síndrome inflamatória de reconstituição imune relacionada a *Pneumocystis jirovecii*.
À esquerda, antes do tratamento da infecção pelo *P. jirovecii*. *À direita*, após o tratamento da infecção por *P. jirovecii* e início da terapia antirretroviral.

Poliomavírus JC

A LEMP progressiva do cérebro ocorre quando a resposta imune celular não consegue controlar a infecção de oligodendrócitos e astrócitos por vírus JC (JCV). Ela é caracterizada por uma escassez de células inflamatórias nas lesões cerebrais. A TAR é o único tratamento eficaz, presumivelmente porque aumenta a resposta imune

celular contra os antígenos do JCV. No entanto, a TAR pode também resultar em uma piora paradoxal da LEMP ou no desmascaramento de infecção por JVC subclínica e manifestação da LEMP pela primeira vez. Essas manifestações da LEMP são frequentemente atípicas, uma vez que os estudos por imagem do cérebro demonstram alterações associadas a inflamação, e em espécimes de biópsia cerebral se demonstram infiltrados de células inflamatórias, com proeminência de células T $CD8^+$. Entre 19% e 23% dos casos de LEMP em pacientes infectados pelo HIV são devidos à SIRI paradoxal ou por desmascaramento. O tempo médio de início é de 7 semanas, e a maioria dos casos ocorre dentro dos primeiros 3 meses de TAR e, muito raramente, em até 26 meses após o começo da TAR. Preditores de SIRI relacionada a LEMP não foram identificados.

Herpesvírus Humano 8

Um estudo prospectivo de sarcoma de Kaposi (SK) em pacientes em Moçambique que iniciaram TAR identificou que 31% dos pacientes com SK pré-TAR evoluíram para SK-SIRI paradoxal e que SK-SIRI com desmascaramento após a introdução da TAR ocorreu em 7% dos pacientes sem SK pré-TAR. As manifestações clínicas incluíram aumento do número de lesões preexistentes na pele que, às vezes, exibiram nodularidade aumentada e ulceração, novas lesões da pele ou de mucosa e linfedema. Fatores de risco independentes para o desenvolvimento do SIRI relacionada ao SK foram DNA do herpesvírus humano 8 detectável no plasma antes da TAR, hematócrito menor que 30%, e um nível plasmático de RNA do HIV maior que 5 $\log_{10}$ cópias/mL.

Alguns casos de SIRI relacionada ao SK se resolverão sem tratamento, mas a quimioterapia geralmente é necessária. Doxorrubicina tem sido usada mais frequentemente.

Citomegalovírus

A doença ocular é a manifestação mais comum de SIRI relacionada com a infecção por citomegalovírus (CMV). A retinite geralmente se desenvolve durante as primeiras semanas da TAR como uma piora "paradoxal" de retinite ou como uma nova manifestação de retinite por CMV. Infecção por CMV previamente tratada é a causa mais comum de uveíte por recuperação imune (URI), que provavelmente resulta da restauração de uma resposta imune contra antígenos de CMV residuais no olho. O risco para o desenvolvimento de URI associado ao CMV é maior em pacientes que tiveram uma grande proporção de retina afetada pela infecção por CMV. Ela pode se desenvolver até 21 meses após início da TAR, e as manifestações clínicas variam em gravidade, de uma uveíte persistente a vitreíte transitória, papilite, edema macular cistoide e membranas epirretinianas.

Hepatites Virais B e C

Hepatotoxicidade que se manifesta como níveis séricos elevados de enzimas hepáticas ocorre em até 18% dos pacientes após início da TAR. Várias causas foram definidas, mas o fator de risco mais importante é a infecção concomitante com o vírus da hepatite B (VHB) ou o vírus da hepatite C (VHC). Estudos prospectivos de pacientes com infecção pelo HIV que estão coinfectados pelo VHB, VHC ou ambos, e que iniciaram TAR, demonstraram que 22% a 24% dos pacientes com coinfecção pelo VHB, 13,5% dos pacientes com coinfecção pelo VHC e 50% dos pacientes com coinfecção pelo VHB e VHC passaram por um surto agudo de hepatite. Surtos da hepatite por VHB estiveram associados a níveis plasmáticos aumentados de vários mediadores imunes, sugerindo assim que era uma manifestação de SIRI no fígado. Pacientes que passaram por agravamento da hepatite por VHB tinham níveis maiores de DNA do VHB no plasma e de alanina aminotransferase no soro antes do início da TAR. Hepatite grave após a TAR em pacientes com infecção pelo HIV e coinfecção pelo VHB ou VHC é incomum, mas pode ocasionalmente resultar em descompensação hepática e morte.

Vírus Herpes Simples

Exacerbação de doença mucocutânea por vírus herpes simples (HSV) pode ocorrer após o início da TAR. Às vezes, as lesões se tornam hemorrágicas e exibem necrose tecidual. Raramente, a infecção por HSV do cérebro pode ser desmascarada ao iniciar-se a TAR e se manifestar como encefalite.

Diagnóstico

Testes imunológicos para diagnosticar SIRI não são atualmente disponíveis para uso de rotina. Na ausência de exames diagnósticos, o diagnóstico de SIRI pode ser estabelecido com os critérios que levam em consideração o tempo, as características clínicas e a patologia da doença, bem como a resposta virológica para a TAR.

Tratamento

A abordagem geral para o tratamento de SIRI é continuar a TAR e fornecer a terapia antimicrobiana para a causa da infecção quando esta é ativa (geralmente na SIRI de desmascaramento).[4] A cessação da TAR deve ser considerada apenas em pacientes com doença potencialmente fatal quando todas as outras medidas falharem. Terapia anti-inflamatória não deve ser administrada de forma rotineira, mas deve ser reservada para pacientes com inflamação grave, particularmente quando esta traz risco de morte. A terapia com corticosteroide é usada mais frequentemente, mas sua eficácia pode variar de um tipo de SIRI para outro. Assim, um ensaio clínico aleatório e controlado na África do Sul demonstrou que os corticosteroides (prednisona 1,5 mg/kg/dia por 2 semanas, a seguir 0,75 mg/kg/dia por 2 semanas) são uma opção de tratamento segura e eficaz para a TB-SIRI paradoxal. [A1] Em contraste, em uma análise de dados de casos previamente relatados de SIRI relacionada à LEMP, foi sugerido que a terapia com corticosteroide não é eficaz, embora tenha sido indicado que provavelmente apenas o uso precoce de terapia com corticosteroide é eficaz. Há evidências, em relatos de casos, sugerindo que a terapia com corticosteroide pode ser eficaz em outros tipos de SIRI, mas existem riscos potenciais no uso de terapia com corticosteroide em pacientes com HIV com imunodeficiência profunda, e esta terapia deve ser usada apenas depois de se pesar todos os riscos e benefícios, e baseada em evidências procedentes de ensaios clínicos se disponíveis. Terapia com corticosteroide para SIRI que afeta o olho deve ser supervisionada por um oftalmologista.

Prevenção

Dado que uma baixa contagem de células T $CD4^+$ é um importante fator de risco para o desenvolvimento de SIRI, iniciar a TAR com uma contagem de células T $CD4^+$ acima de 350/μL, como recomendado por muitas das diretrizes de tratamento, irá prevenir a maioria dos casos. Entretanto, isto não é possível em pacientes que são atendidos pela primeira vez com IO ou em muitos pacientes de países com recursos limitados. Outras estratégias para prevenir SIRI paradoxal, portanto, estão sob investigação.

Várias observações indicam que uma alta carga de patógeno é um fator de risco importante para SIRI, incluindo a associação com TB disseminada e resistente aos medicamentos, uma duração mais curta do tratamento para TB ou meningite criptocócica, e culturas de LCR positivas para infecção criptocócica antes de iniciar a TAR. Desse modo, retardar o início da TAR de forma que a IO possa ser completamente tratada pode ser benéfico.[5,6] No entanto, ao se fazer isso, o risco para o desenvolvimento de outras IOs e cânceres pode aumentar. Os resultados do estudo do AIDS Clinical Trial Group A5164 proporcionou evidência favorecendo a introdução da TAR ao mesmo tempo que o tratamento antimicrobiano, particularmente em pacientes com PCP. [A2] Além disso, os resultados de três ensaios clínicos randomizados (SAPiT, [A3]CAMELIA[A4] e STRIDE[A5]) demonstraram que para pacientes coinfectados pelo HIV/TB com imunossupressão avançada, o benefício de sobrevida por iniciar a TAR dentro das 2 primeiras semanas após o início do tratamento para TB pode ser maior do que o risco para SIRI e outros eventos adversos. Porém, um ensaio clínico mais recente do efeito do tempo do início da TAR nos resultados do tratamento para TB em pacientes HIV-positivos com contagens de CD4 de 220 células/μL ou mais mostrou que a TAR pode ser adiada até se completar 6 meses de tratamento para TB nessa população. [A6] Em contraste, foi demonstrado que iniciar a TAR ao mesmo tempo que se inicia o tratamento de meningite criptocócica reduz a sobrevida, quando comparado com o adiamento da TAR até que o tratamento da meningite tenha sido concluído. [A7] É provável que a SIRI que afeta o SNC tenha maiores morbidade e mortalidade do que outros tipos de SIRI. Portanto, uma única abordagem para esse problema pode não ser possível, e a conduta para iniciar a terapia antimicrobiana e a TAR pode ter que ser determinada para cada agente patogênico ou para infecções do SNC.

Prognóstico

O prognóstico dos pacientes que desenvolvem SIRI é altamente variável, devido às diferenças na extensão da infecção pelo patógeno causador, às características imunopatológicas da resposta imune restaurada e ao local do corpo afetado. A maioria dos casos de SIRI é autolimitada e os desfechos são, usualmente, bons. No entanto, taxas de mortalidade de até 66% foram relatadas para SIRI relacionada à criptococose. A taxa de mortalidade para a SIRI relacionada à TB é muito mais baixa, mas as internações hospitalares são comuns. As taxas de hospitalização e de mortalidade são particularmente altas quando SIRI relacionada à TB ou à criptococose afeta o sistema nervoso central. De fato, o envolvimento do SNC por qualquer tipo de SIRI pode resultar em morte ou incapacidade neurológica permanente.[7-9] Por exemplo, taxas de mortalidade de 53% foram relatadas para SIRI paradoxal relacionada à LEMP e de 31% para SIRI por desmascaramento relacionada à LEMP. Além disso, os pacientes que sobrevivem à SIRI relacionada à LEMP podem ter sequelas neurológicas, tais como hemiparesia ou convulsões. Pacientes com linfadenite resultante de TB-SIRI e aqueles com meningite resultante de SIRI relacionada à criptococose ocasionalmente sofrem recidivas recorrentes e podem se tornar dependentes de esteroides.

Doença Autoimune e Sarcoidose

Os pacientes com infecção por HIV que estão recebendo TAR têm uma suscetibilidade aumentada para algumas doenças autoimunes, principalmente doença de Graves e sarcoidose. Embora algumas vezes referidas como tipos de SIRI, elas parecem ter uma imunopatogenia diferente.

Referência de Grau A

A1. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 2010;24:2381–2390.

A2. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS ONE*. 2009;4:e5575.

A3. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 2010;362:697–706.

A4. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. CAMELIA (ANRS 1295–CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1471–1481.

A5. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. AIDS Clinical Trials Group Study A5221. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1482–1491.

A6. Mfinanga SG, Kirenga BJ, Chanda DM, et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:563–571.

A7. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2014;370:2487–2498.

Referências Gerais

1. Chang CC, Sheikh V, Sereti I, et al. Immune reconstitution disorders in patients with HIV infection: from pathogenesis to prevention and treatment. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014;11:223–232.
2. French MA. Immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin Infect Dis*. 2009;48:101–107.
3. Bonnet M, Baudin E, Jani IV, et al. Incidence of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and impact on patient outcome. *PLoS ONE*. 2013;8:e84585.
4. Meintjes G, Scriven J, Marais S. Management of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012;9:238–250.
5. Müller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:251–261.
6. Sereti I, Rodger AJ, French MA. Biomarkers in immune reconstitution inflammatory syndrome: signals from pathogenesis. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5:504–510.
7. Post MJ, Thurnher MM, Clifford DB, et al. CNS-immune reconstitution inflammatory syndrome in the setting of HIV infection, part 1: overview and discussion of progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome and cryptococcal-immune reconstitution inflammatory syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34:1297–1307.
8. Post MJ, Thurnher MM, Clifford DB, et al. CNS-immune reconstitution inflammatory syndrome in the setting of HIV infection, part 2: discussion of neuroimmune reconstitution inflammatory syndrome with and without other pathogens. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34:1308–1318.
9. Bahr N, Boulware DR, Marais S, et al. Central nervous system immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15:583–593.

SEÇÃO XXV

Neurologia

Capítulo 396: Abordagem do paciente com doença neurológica
Capítulo 397: Os transtornos psiquiátricos na prática clínica
Capítulo 398: Cefaleias e outras dores de cabeça
Capítulo 399: Traumatismos cranioencefálico e raquimedular
Capítulo 400: Lesões mecânicas e outras lesões da coluna, raízes nervosas e medula espinhal
Capítulo 401: Disfunção cerebral focal: funções nervosas superiores
Capítulo 402: Doença de alzheimer e outras demências
Capítulo 403: As epilepsias
Capítulo 404: Coma, estado vegetativo e morte encefálica
Capítulo 405: Transtornos do sono
Capítulo 406: Abordagem das doenças cerebrovasculares
Capítulo 407: Doença cerebrovascular isquêmica
Capítulo 408: Doença cerebrovascular hemorrágica
Capítulo 409: Parkinsonismo
Capítulo 410: Outros distúrbios do movimento
Capítulo 411: Esclerose múltipla e doenças desmielinizantes do sistema nervoso central
Capítulo 412: Meningites: bacteriana, viral e outras
Capítulo 413: Abscesso cerebral e infecções parameníngeas
Capítulo 414: Encefalite viral aguda
Capítulo 415: Doença de príons
Capítulo 416: Transtornos neurológicos nutricionais e relacionados com o álcool
Capítulo 417: Distúrbios congênitos, do desenvolvimento e neurocutâneos
Capítulo 418: Transtornos autonômicos e seu tratamento
Capítulo 419: Esclerose lateral amiotrófica e outras doenças do neurônio motor
Capítulo 420: Neuropatias periféricas
Capítulo 421: Doenças musculares
Capítulo 422: Distúrbios da transmissão neuromuscular

Abordagem do paciente com doença neurológica

Robert C. Griggs

Ralph F. Józefowicz

Michael J. Aminoff

Mani festações clínicas

Os sintomas das doenças do sistema nervoso são parte da experiência diária da maioria das pessoas normais. Deslizes da língua, cefaleias, dores lombares e outras dores, tontura, euforia, dormência, contrações musculares, espasmos, cãibras e tremores ocorrem em pessoas normais. Mudanças do humor com sensação de excitação e depressão, paranoia e manifestações de raiva são igualmente parte do comportamento de pessoas completamente normais. O rápido aumento das informações sobre doenças neurológicas, juntamente com o interesse das sobre todos os aspectos dos assuntos médicos, chamou a atenção do público tanto para alterações neurológicas comuns quanto para raras.

A maioria das pessoas mais velhas se preocupa se elas ou seus cônjuges têm ou estão desenvolvendo doença de Alzheimer ou acidentes vasculares cerebrais. O tremor quase universal dos idosos levanta imediatamente preocupação com a doença de Parkinson. Muitos pacientes mais jovens se preocupam com a esclerose múltipla ou com tumores cerebrais, e poucas pessoas normais não têm um ou mais sintomas sugerindo o diagnóstico de uma doença neurológica grave. Para a maioria dessas doenças e para outros diagnósticos comuns, os resultados dos exames de imagem e de outros testes são usualmente normais quando os sintomas aparecem inicialmente, e tais testes não deviam ser realizados para tranquilizar o paciente ou o médico. Além do mais, a disponibilidade generalizada do neurodiagnóstico por imagem e dos testes eletrofisiológicos, bioquímicos e genéticos leva à detecção de "anormalidades" em muitas pessoas jovens e na maioria das pessoas idosas. Ao avaliar os sintomas do paciente, é imperativo que se alcance um diagnóstico clínico sem referir-se a um achado laboratorial neurodiagnóstico. Pacientes com distúrbios como cefaleias, ansiedade e depressão, não apresentam, usualmente, estudos laboratoriais anormais. As anormalidades detectadas em vários estudos neurodiagnósticos são frequentemente achados incidentais nos quais o tratamento pode ser justificado e necessário, porém eles não melhoram os sintomas do paciente. As anormalidades detectadas incidentalmente que não mostram sinais ou sintomas podem, nos distúrbios como a hipertensão, necessitar de avaliação e tratamento agressivos; porém, em geral, o adágio de que é difícil melhorar um paciente assintomático deve ser mantido em mente. Assim, nos pacientes idosos, poucos estudos com imagem ou eletrofisiológicos são interpretados como "normais", porém na ausência de queixas específicas consistentes com os achados, o tratamento e a avaliação mais aprofundada devem refletir uma estimativa da especificidade e da sensibilidade do teste, bem como a probabilidade de que o paciente vá necessitar e se beneficiar do tratamento. É uma boa regra de conduta que não se deve pedir (ou considerar o resultado de) um procedimento neurodiagnóstico sem um diagnóstico clínico específico ou pelo menos um diagnóstico diferencial em mente.

É importante permitir que o paciente descreva quaisquer sintomas com suas próprias palavras. Perguntas diretas são frequentemente necessárias para completar a caracterização do problema do paciente, porém os termos sugeridos ou as descrições dos sintomas são normalmente apreendidos pelo paciente não familiarizado com a terminologia médica e repetidos nas entrevistas subsequentes. Os termos do paciente devem sempre ser usados ao registrar os sintomas. Termos como *manco, fraqueza, dormência, pesado, cãibra* e *cansaço* podem significar dor, fraqueza ou alteração da sensibilidade para alguns pacientes.

Diagnóstico

Histórico

No diagnóstico neurológico, o histórico geralmente indica a natureza da doença ou do diagnóstico, enquanto o exame neurológico localiza e quantifica sua gravidade. Para muitas doenças, o histórico é quase o único caminho para explorar. Os exemplos desses distúrbios incluem cefaleias, convulsões, distúrbios do desenvolvimento, distúrbios da memória e as doenças comportamentais. Para se chegar ao diagnóstico, os seguintes pontos são úteis. Considere toda o histórico médico do paciente. Eventos na fase precoce da vida ou problemas crônicos como trauma craniano ou raquidiano, perda unilateral da audição ou da visão, um desempenho ruim nos esportes, mau desempenho na escola, curvaturas na coluna e anomalias ósseas passam facilmente despercebidos, porém podem apontar para o processo de doença subjacente.

Considere o tempo e a duração dos sintomas. Os sintomas foram progressivos e sem remissão, ou houve platôs e períodos de retorno à normalidade? Lesões expansivas cerebrais (tumor, hematoma subdural) tendem a um curso progressivo, porém flutuante; as convulsões e a enxaqueca, a um curso episódico; os acidentes vascularescerebrais, a um início abrupto, em íctus, com piora por 3 a 5 dias seguida de recuperação parcial ou completa.

Uma doença pode responder por todos os sinais e sintomas? O clínico deve formular um diagnóstico em termos anatômicos. O histórico é sugestivo de um único local (p. ex., acidente vascular ou tumor) ou de envolvimento de múltiplos locais do sistema nervoso (p. ex., esclerose múltipla), ou o processo é uma doença de um sistema (deficiência de vitamina B_{12}, miopatia ou polineuropatia)?

O histórico neurológico é o componente mais importante do diagnóstico neurológico. Um histórico cuidadoso muitas vezes determina a causa e permite que se comece a localizar as lesões, ajudando a determinar se a doença é difusa ou focal. Os sintomas de início agudo sugerem uma causa vascular ou uma crise epiléptica; os sintomas com início subagudo sugerem uma lesão expansiva como um tumor ou um abscesso; os sintomas que têm curso intermitente com exacerbações e remissões sugerem uma causa desmielinizante; os sintomas que são crônicos e progressivos sugerem um distúrbio degenerativo.

O histórivo é frequentemente a única forma de diagnosticar doenças neurológicas que apresentam usualmente achados normais ou não focais ao exame neurológico. Essas doenças incluem muitos distúrbios epilépticos, narcolepsia, enxaqueca e a maioria de outras síndromes com cefaleia, as várias causas de tontura e a maioria dos tipos de demência. O histórico neurológico pode frequentemente fornecer as primeiras pistas de que um sintoma tem origem psicológica. Os seguintes são pontos a considerar quando se obtém um histórico neurológico:

- *Identifique cuidadosamente a queixa ou problema principal.* A queixa principal é importante não apenas para fornecer a primeira pista para o médico a respeito do diagnóstico diferencial, ela também é a razão pela qual o paciente está buscando orientação médica e tratamento. Se a queixa principal não for identificada e abordada adequadamente, o diagnóstico correto pode ser perdido e pode-se fazer um exercício diagnóstico inadequado. Estabelecer um diagnóstico que não incorpore a queixa principal frequentemente focaliza a atenção em um processo coincidente, irrelevante para as preocupações do paciente.
- *Ouça cuidadosamente o paciente pelo período que for necessário.* A boa regra de conduta é ouvir inicialmente por pelo menos 5 minutos sem interromper o paciente. Ele com frequência oferece voluntariamente as informações mais importantes no início da história. Durante esse tempo, o examinador pode também avaliar o estado mental, incluindo a fala, a linguagem, a base de conhecimento e de afeto e observar o paciente quanto à assimetria facial, anormalidades nos movimentos oculares e o aumento ou a escassez de movimentos espontâneos, como se vê nos distúrbios do movimento.
- *Dirija o paciente para longe de uma discussão sobre os resultados dos testes diagnósticos anteriores e da opinião de especialistas anteriores.* Os resultados anormais dos estudos laboratoriais podem ser incidentais ao problema primário do paciente ou representar simplesmente uma variante normal.
- *Obtenha um cuidadoso histórico médico, histórico de medicação em uso, histórico psiquiátrico, histórico familiar e histórico social e ocupacional*. Muitas doenças neurológicas são complicações de distúrbios médicos subjacentes ou são causadas pelos efeitos colaterais de fármacos. Por exemplo, o parkinsonismo é uma complicação frequente do uso de metoclopramida e da maioria dos agentes neurolépticos. Um grande número de distúrbios neurológicos é hereditário, e um

histórico familiar positivo pode estabelecer o diagnóstico em muitos casos. A ocupação desempenha um papel importante em vários distúrbios neurológicos, como a síndrome do túnel do carpo (em operadores de máquinas e pessoas que usam teclados de computadores) e neuropatia periférica (causada por exposição ao chumbo ou outras toxinas).

- *Entreviste o acompanhante, como parte do histórico.* Os pacientes com demência ou com estado mental alterado estão usualmente incapacitados de fornecer detalhes exatos do histórico, e um membro da família pode contribuir com detalhes-chave necessários para se fazer um diagnóstico acurado. Esse problema é particularmente verdadeiro para pacientes que têm demência e certas lesões no hemisfério direito com várias agnosias (falta de percepção da doença) que podem interferir em suas habilidades em fornecer um histórico racional e convincente. O histórico coletado com outras pessoas pode também fornecer detalhes que faltam ao paciente com perda episódica da consciência, como a síncope e a epilepsia.
- *Resuma o histórico para o paciente.* Resumir o histórico é uma maneira efetiva de assegurar que todos os detalhes foram suficientemente cobertos para uma tentativa de diagnóstico. O resumo permite também que o médico preencha as falhas no histórico que podem não ter ficado aparentes quando ele foi inicialmente coletado. Além disso, o paciente ou seu acompanhante podem, nesse momento, corrigir qualquer erro de informação.
- *Termine perguntando ao paciente o que ele acha que está errado.* Essa pergunta permite ao médico avaliar as preocupações e ideias do paciente sobre sua situação. Alguns pacientes têm diagnósticos específicos em mente que os induzem a procurar atenção médica. Esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, doença de Alzheimer e tumores cerebrais são doenças que os pacientes com frequência suspeitam ser a causa de seus sintomas neurológicos. Essa discussão irá também ajudar a orientar a discussão do prognóstico, especialmente em pacientes com doença neurológica avançada.[1]

Desafios Diagnósticos

Duas situações comuns representam desafios especiais para as habilidades diagnósticas do médico.

Abuso Físico como uma Causa de Sintomas Neurológicos

As lesões traumáticas infligidas por familiares ou outros são usualmente difíceis de serem detectadas pelo histórico médico e pelo exame. Bebês agredidos fisicamente, crianças vítimas de abusos, mulheres espancadas e idosos traumatizados são frequentemente incapazes ou relutam em se queixar de que isso cause ou contribua para os sintomas. O único método para evitar a negligência dessa causa frequente de problemas comuns é a consideração sistemática da possibilidade em cada paciente e a conscientização dos sinais muitas vezes sutis que sugerem trauma físico: equimoses ou fraturas (muitas vezes atribuídas a uma causa lógica), negação dos sintomas esperados, falta em consultas agendadas, e intensificação inexplicável de sintomas neurológicos (cefaleias, tonturas, zumbido nos ouvidos, desmaios).

Alcoolismo e Uso Abusivo de Drogas

Consulte os Capítulos 33 e 34. Um grande número de distúrbios neurológicos pode ser o resultado da ingestão intencional de toxinas (Cap. 110). Os pacientes não fornecem um relato acurado de que usam esses agentes. Consequentemente, os sinais físicos e os resultados dos testes laboratoriais de triagem que evidenciam anormalidades hepáticas relacionadas com drogas e outras anormalidades metabólicas podem apontar para um grave problema subjacente.

Distúrbios neurológicos agudos que exigem diagnóstico e tratamento imediatos

Chega-se à maioria dos diagnósticos neurológicos com um histórico cuidadoso e detalhado e com um exame apropriado e completo. Entretanto, o tempo da doença e a disponibilidade de tratamento para salvar a vida, que só são efetivos se administrados em alguns minutos após a primeira avaliação do paciente, ditam uma rápida intervenção em várias circunstâncias específicas.[2] Coma (Cap. 404), convulsões repetidas (Cap. 403), acidente vascular cerebral agudo (Caps. 407 e 408), suspeita de meningite e de encefalite (Caps. 412 e 414), traumas craniano e raquidiano (Cap. 399) e compressão medular aguda são diagnosticados pelas avaliações clínica e laboratorial, e o tratamento urgente tem que ser instituído tão logo a ventilação e a situação cardíaca estejam estabilizadas.

Exame neurológico

O exame neurológico é sempre elaborado conforme a situação do paciente. A abordagem para um paciente em consulta de ambulatório é muito diferente da abordagem para um paciente gravemente doente.[3] O exame neurológico completo da criança é muito diferente daquele de um paciente idoso, e o exame de um paciente com queixas específicas se focaliza nos achados pertinentes àquele paciente. Assim, o teste mais detalhado da cognição está indicado em pacientes com distúrbios comportamentais ou da memória, e os testes mais detalhados da sensibilidade devem ser realizados nos pacientes com queixas de dor, dormência ou fraqueza.

Entretanto, muitos testes da função neurológica estão rotineiramente indicados para todos os pacientes, porque eles fornecem a linha de base para um futuro exame e são frequentemente úteis na detecção de doença neurológica não suspeitada em pessoas aparentemente normais ou em pacientes cujos sintomas inicialmente sugerem doença fora do sistema nervoso. É particularmente importante realizar todos os testes de rotina nos pacientes com anormalidades em uma esfera de disfunção neurológica; de outra maneira, é provável a localização errônea de uma lesão ou de um processo patológico. Para reconhecer e quantificar os desvios da normalidade, é essencial que o médico tenha uma experiência extensiva na avaliação rotineira de pacientes normais.

O Exame Geral

Os sinais ou sintomas neurológicos específicos devem mencionar a atenção à avaliação dos achados gerais. A circunferência craniana deve ser medida nos pacientes com doença do sistema nervoso central (SNC) ou da medula (normalmente 55 ± 5 cm nos adultos). O aumento da cabeça é ocasionalmente uma variante normal, frequentemente hereditária, porém deve sugerir uma anomalia crônica do cérebro ou da medula. A pele deve ser examinada para manchas café com leite (*cafe au lait*), adenomas sebáceos, malformações vasculares, lipomas, neurofibromas e outras lesões (Cap. 417). A amplitude do movimento do pescoço, a elevação da perna estendida e a curvatura da coluna (escoliose) devem ser avaliadas. A ausculta da carótida para sopros está indicada nos adultos mais velhos; a palpação da carótida raramente é informativa. Nos pacientes com sintomas na bexiga, no intestino ou na perna, está usualmente indicado um exame do tônus do esfíncter retal para avaliar a habilidade de sua contração voluntária. A limitação da amplitude de movimento ou o edema indolor de uma articulação são frequentes sinais de lesão neurológica não suspeitada.

Exame Neurológico

Os vários aspectos do exame neurológico detalhado serão considerados mais adiante, nas seções sobre sintomas e doenças específicos. As cinco divisões mais importantes do exame devem ser avaliadas em todos os pacientes. Durante um histórico médico cuidadoso, o estado mental é muitas vezes adequadamente avaliado: nível de consciência, orientação, memória, função da linguagem, afeto e julgamento. Se qualquer uma dessas funções estiver anormal, são necessários testes mais detalhados. A função dos nervos cranianos que deve ser testada em todos os pacientes inclui a acuidade visual (com e sem correção de refração); o fundo de olho; os campos visuais; as pupilas (tamanho e reatividade ao estímulo luminoso direto e consensual); a movimentação ocular; movimentos da mandíbula, faciais, palatais, do pescoço e da língua; e a audição.

O exame do sistema motor (Cap. 421) é essencial em todos os pacientes porque a fraqueza incipiente passa usualmente despercebida pelo paciente. O tônus muscular (flácido, espástico ou rígido), o tamanho do músculo (atrofia ou hipertrofia) e a força muscular podem ser avaliados rapidamente. Os testes da força muscular devem sempre avaliar atividades funcionais específicas, incluindo a habilidade de andar nos calcanhares e na ponta dos pés, sentar a partir da posição supina, levantar-se depois de dobrar bem os joelhos ou de sentar-se em uma cadeira funda, elevar os braços acima da cabeça e cerrar o punho firmemente. A marcha, a postura e a coordenação são avaliadas. Devem-se observar no paciente tremores e outros movimentos anormais, e os músculos devem ser inspecionados para fasciculações.

Os testes da sensibilidade (Cap. 420) não precisam ser detalhados, a menos que existam sintomas sensitivos ou quando necessários à localização de sintomas motores. Entretanto, a percepção vibratória nos dedos dos pés, bem como a normalidade da percepção da dor, térmica e toque leve nas mãos e nos pés, devem ser avaliadas.

Os reflexos musculares ao estiramento e as respostas plantares devem sempre ser avaliados, considerando-se a simetria direita-esquerda e a disparidade entre os reflexos proximais ou distais ou os reflexos dos braços e das pernas. Os reflexos bicipital, triceptal, braquiorradial, quadricipital e aquileu devem ser quantificados de 1 a 4 (4 = exaltados ou marcadamente hiperativos; 3 = aumentados; 2 = normal; 1 = presentes, mas diminuídos).

O Paciente Comatoso

O rápido exame exigido para um paciente com estado alterado da consciência é muito diferente do realizado no indivíduo alerta, perceptivo (Cap. 404). Muitos aspectos do exame neurológico não podem ser testados: função cognitiva, sutilezas da percepção sensorial; funções motoras específicas, coordenação, marcha, postura. Além do mais, é provável que os reflexos musculares flutuem de um momento para o outro e que pequenas assimetrias sejam muito menos importantes do que no paciente desperto. Em vez disso, a atenção deve estar focalizada no exame do nível de consciência, padrão respiratório, posição das pálpebras e movimentos oculares, pupilas,

reflexos corneanos, fundo de olho e respostas motoras. Determinados elementos de um exame geral também devem ser avaliados rapidamente: evidência de trauma craniano ou raquidiano, sensibilidade do crânio à percussão, rigidez de nuca (porém não em pacientes com trauma craniano ou cervical) e evidência de abuso físico.

Queixas comuns de possível origem neurológica

Fraqueza

É axiomático que os pacientes apresentem normalmente sinais motores antes dos sintomas motores e, inversamente, sintomas sensitivos antes dos sinais sensitivos. Assim, pacientes com fraqueza grave podem não relatar sintomas de fraqueza. De forma paradoxal, os pacientes que se queixam de "fraqueza" frequentemente não têm achados confirmatórios que documentem a presença da fraqueza.

A fraqueza, quando é de fato um sintoma de doença neurológica, quase sempre é causada por doenças da unidade motora (Caps. 419, 421 e 422) e é usualmente relatada pelo paciente em termos de perda de uma função específica, como dificuldades em tarefas como subir degraus, levantar de uma cadeira, sentar, levantar objetos até uma estante alta ou abrir potes. Os sintomas podem também refletir as consequências da fraqueza, tais como quedas frequentes ou tropeções. Esses sintomas podem ser marcantemente quantitativos. Um paciente com fraqueza dos músculos da perna que esteja caindo, mesmo infrequentemente como uma vez por mês, apresenta quase que invariavelmente uma fraqueza grave dos músculos extensores do joelho, e ao exame pode ser demonstrado que ele apresenta uma falha na extensão do joelho, uma incapacidade de levantar totalmente a perna contra a gravidade e de travar o joelho.

O sintoma "fraqueza" sem os achados de fraqueza ao exame não é usualmente o resultado de doença neuromuscular, porém pode ser um sinal de doença neurológica fora da unidade motora ou, mais comumente, um sinal de doença fora do sistema nervoso (Tabela 396-1).

Tabela 396-1

Distúrbios comumente acompanhados por fraqueza

Distúrbios da unidade motora
Lesões do neurônio motor superior — espasticidade
Distúrbios dos gânglios da base — rigidez
Condições médicas gerais
Insuficiência cardíaca
Insuficiência respiratória
Doenças renais, hepáticas e outras doenças metabólicas
Alcoolismo e outras doenças relacionadas com toxinas
Distúrbios psiquiátricos e comportamentais
Depressão
Simulação de doença

Fraqueza Episódica e Intermitente

A queixa de ataques de fraqueza grave ou paralisia ocorrendo em um paciente com uma força normal de linha de base é um sintoma incomum. Esse sintoma é típico das paralisias periódicas e pode também ser visto nas ataxias episódicas e nos distúrbios miotônicos (Cap. 421). Todos esses distúrbios são canalopatias de íons. Essas canalopatias (p. ex., canalopatia de cálcio na paralisia periódica hipocalêmica) são distúrbios raros, porém tratáveis (Cap. 421). A fraqueza episódica é vista também em pacientes com distúrbios da junção neuromuscular, como a miastenia grave e a síndrome miastênica (Cap. 422). De vez em quando, pacientes com narcolepsia se queixam de paralisia intermitente como um reflexo da paralisia do sono (Cap. 405).

Fadiga

As queixas de fadiga, cansaço e falta de energia refletem menor probabilidade de que o sintoma fraqueza seja uma doença neurológica definível. Com exceção dos distúrbios da junção neuromuscular como a miastenia grave, a fadiga é raramente uma queixa de doenças da unidade motora. A fadiga pode ser um sinal de doença do neurônio motor superior (vias corticoespinais) e é uma queixa comum da esclerose múltipla estabelecida e outras doenças multifocais do SNC. Da mesma forma, qualquer processo que provoque doença extrapiramidal ou corticoespinal bilateral pode causar fadiga. Os exemplos incluem doença do neurônio motor (Cap. 419), doença da medula na região cervical (Cap. 400) e doença de Parkinson (Cap. 409). Além disso, os distúrbios que prejudicam o sono (Cap. 405) podem incluir a fadiga como queixa.

A fadiga é, então, assim como a fraqueza, muito mais frequente do que nenhum sinal de doença fora dos sistemas nervosos central e periférico. A depressão e outros distúrbios psiquiátricos e comportamentais (Cap. 397), bem como as doenças médicas associadas a uma queixa de fraqueza, são também causas frequentes de fadiga.

A síndrome da fadiga crônica, como muitos casos de fibromialgia (Cap. 274), tem a fadiga como sintoma dominante e incapacitante. Esses distúrbios são definidos em parte pela ausência de achados neurológicos consistentes e pela ausência de doença demonstrável no sistema nervoso.

Movimentos Espontâneos

Tremores musculares, abalos, contrações, cãibras e espasmos (Cap. 410) são sintomas frequentes. A causa dos movimentos espontâneos pode residir em qualquer nível do sistema nervoso. Geralmente, os movimentos que ocorrem em um membro inteiro ou em mais de um grupo muscular concomitantemente são causados por doença do SNC. Os movimentos confinados a um só músculo provavelmente refletem doença da unidade motora (incluindo os neurônios motores do tronco cerebral e da medula). Quando os movimentos espontâneos de um músculo estão associados à dor intensa, os pacientes usam com frequência o termo *cãibra.* A cãibra é um distúrbio definido clinicamente que reflete a intensa contração de um grande grupo de unidades motoras. Cãibras na perna são ocasionalmente um sinal de doença subjacente do motoneurônio do corno anterior, das raízes nervosas ou do nervo periférico; entretanto, as cãibras são frequentes nas pessoas normais e particularmente comuns nos pacientes mais velhos, e são usualmente benignas. Quando graves, as cãibras podem provocar uma contração muscular tão intensa que causa lesão muscular com elevação dos níveis de enzima muscular no sangue (p. ex., creatina quinase).

As raras doenças musculares nas quais uma deficiência enzimática interfere no uso do substrato como combustível para o exercício (p. ex., doença de McArdle) estão quase sempre associadas às contraturas musculares graves provocadas pelo exercício. Essas contraturas são silenciosas eletricamente na eletromiografia, ao contrário da intensa atividade da unidade motora vista na cãibra. Tais contraturas não devem ser confundidas com a limitação da amplitude de movimento da articulação resultante de doença articular crônica ou de fraqueza crônica — também denominada contratura.

As intensas contrações musculares da tetania são dolorosas. Embora a tetania seja usualmente um reflexo da hipocalcemia (Cap. 245), ela pode ocasionalmente ser observada sem distúrbios eletrolíticos demonstráveis. A tetania resulta da hiperexcitabilidade dos nervos periféricos. De forma semelhante, na síndrome do tétano, produzida por uma toxina clostrídica (Cap. 296), contrações musculares intensamente dolorosas e potencialmente fatais originam-se de nervos periféricos hiperexcitáveis. Um número de distúrbios tóxicos, como o envenenamento por estricnina e pela toxina da aranha viúva-negra, produz espasmos neurogênicos semelhantes.

Dor Muscular

A dor muscular aguda, na ausência de contrações musculares anormais, é um sintoma extremamente comum. Quando essa dor ocorre depois de exercícios extenuantes ou no contexto de uma doença viral aguda (p. ex.,influenza), ela reflete provavelmente lesão muscular. Nesses pacientes, o nível sérico da creatina quinase está frequentemente elevado. É incomum que este sinal frequente e essencialmente normal de lesão muscular esteja associado à fraqueza ou à doença muscular concomitante demonstrável. A dor muscular crônica é um sintoma comum, porém raramente relacionado com uma doença muscular definível.

Perda do Equilíbrio

A instabilidade da marcha é um sintoma comum. Quando está associada a queixas de tontura ou vertigem (Cap. 428), a causa provável é a doença do labirinto, do nervo vestibular, do tronco cerebral ou do cerebelo. Quando a instabilidade à marcha e a perda do equilíbrio não estão associadas à tontura, particularmente quando a instabilidade parece estar fora de proporção aos outros sintomas do paciente, é provável um distúrbio difuso da sensibilidade ou da função motora.

Marcha e Postura Anormais

A habilidade para ficar de pé e andar de uma forma bem coordenada e sem esforço exige a integridade de todo o sistema nervoso.[4] *Deficits* relativamente sutis localizados em uma parte do sistema nervoso central ou periférico produzem anormalidades características (Tabela 396-2).

Tabela 396-2

Distúrbios de marcha característicos

DISTÚRBIO ESPECÍFICO	LOCALIZAÇÃO DA LESÃO	CARACTERÍSTICAS
Marcha espástica	Vias corticoespinais bilaterais dentro da medula cervical ou torácica ou no cérebro	Pernas rígidas, os pés giram para dentro, "marcha em tesoura"
Marcha hemiparética	Sistema nervoso central unilateral, medula cervical, ou cérebro	Perna afetada com circundução, pé estendido, braço fletido
Ataxia sensorial	Colunas posteriores da medula espinal ou nervos periféricos	Passos altos, de base alargada; apresentam sinal de Romberg
Ataxia cerebelar	Tronco encefálico ou no cerebelo	Passos de base alargada; sinal de Romberg ausente
Marcha parkinsoniana	Gânglios da base	Arrastar os pés, pequenos passos
Marcha distônica	Gânglios da base; também vias corticoespinais	Postura anormal dos braços, cabeça, pescoço
Distúrbio da marcha dos idosos	Multifatorial: doença bi-hemisférica, doença da medula espinal, propriocepção prejudicada, fraqueza muscular	Postura curvada, passos de base alargada; muitas vezes retropulsão
Marcha escarvante	Fraqueza muscular distal	Passos altos ("escarvar")
Marcha ondulante	Fraqueza muscular proximal	Ambas as pernas circunductas para permitir o bloqueio dos joelhos
Marcha antálgica	Não neurológica; reflete doença de articulações, ossos ou de partes moles	Minimiza a dor no quadril, coluna, perna
Marcha histérica	Distúrbio psiquiátrico ou comportamental	Cambalear de um lado para outro, movimentos bizarros de braço e tronco, associados à astasia-abasia

Sintomas Sensoriais

Os sintomas sensoriais podem ser negativos ou positivos. Os sintomas negativos representam uma perda da sensibilidade, como a sensação de dormência. Os sintomas positivos, pelo contrário, consistem em fenômenos sensoriais que ocorrem sem a estimulação normal dos receptores e incluem as parestesias e as disestesias. As parestesias podem incluir uma sensação de pontada, formigamento, prurido, compressão, aperto, frialdade ou quentura e estão às vezes associadas a uma sensação de peso. O termo *disestesias* é usado corretamente para se referir a sensibilidades anormais, geralmente em pontada, dolorosas ou desconfortáveis, que ocorrem depois de estímulos inócuos, enquanto *alodinia* se refere à percepção dolorosa de um estímulo que não é normalmente doloroso. Para alguns pacientes, pode ser difícil distinguir parestesias e disestesias de dor. *Hipoestesia* denota a perda ou comprometimento da sensibilidade tátil, enquanto *hipoalgesia* denota perda da sensibilidade dolorosa. Por comparação, *hiperestesia* e *hiperalgesia* indicam uma diminuição dos limites aos estímulos táteis e dolorosos, de maneira que há um aumento da sensibilidade a tais estímulos.[5]

Com o uso de um algodão, um alfinete de uso único e um diapasão, são examinados o tronco e as extremidades em busca de regiões com sensibilidade anormal ou ausente. Instrumentos especiais estão disponíveis para quantificar a função sensorial, tais como o exame da sensibilidade assistido pelo computador, que é fundamentado na detecção dos limiares das sensibilidades tátil, pressórica, vibratória e térmica.

As alterações nas sensibilidades dolorosa e tátil podem geralmente ser detectadas pelo exame clínico. É importante localizar a distribuição de qualquer perda sensorial a fim de se distinguir entre uma disfunção do nervo, radicular e central. Da mesma forma, anormalidades da propriocepção podem ser detectadas pelo exame clínico, quando os pacientes são incapazes de detectar para que direção uma articulação é movimentada. Com uma perda grave da propriocepção, os pacientes podem desenvolver movimentos pseudoatetoides com as mãos estendidas, ataxia sensorial, ou tremor postural ou de ação.

Os distúrbios dos nervos periféricos levam comumente a distúrbios sensitivos que dependem da população das fibras nervosas afetadas (Cap. 420). Algumas neuropatias são predominantemente neuropatias de fibras grossas. A consciência do movimento e da posição está comprometida e as parestesias são comuns. O exame revela que as sensibilidades vibratória e posicional estão comprometidas e o movimento se torna desajeitado e atáxico. As apreciações da dor e da temperatura estão relativamente preservadas. Os reflexos tendinosos são perdidos precocemente. Em outras neuropatias, as fibras finas estão comprometidas de forma seletiva. A dor espontânea é comum e pode ter qualidade em queimação, lancinante ou surda. A sensação da dor e da temperatura está desproporcionalmente comprometida nessas neuropatias, e uma disfunção autônoma pode estar presente. Os exemplos das neuropatias de fibras finas incluem o diabetes (Cap. 229) e o alcoolismo (Cap. 33). A maioria das neuropatias sensitivas é caracterizada pela distribuição distal da perda da sensibilidade, enquanto as neuronopatias sensitivas são caracterizadas pela perda sensorial que pode também envolver o tronco e a face e que tende a ser particularmente grave. As alterações sensitivas em uma radiculopatia correlacionam-se com o território radicular. Na síndrome da cauda equina, os *deficits* sensoriais envolvem múltiplas raízes e podem levar à anestesia em sela e à perda da sensibilidade normal associada a passagem da urina ou fezes.

As lesões nas colunas posterolaterais da medula, como as que ocorrem na esclerose múltipla (Cap. 411), deficiência de vitamina B_{12} (Cap. 416) e espondilose cervical (Cap. 400), levam com frequência a uma sensação de compressão na região afetada e ao sinal de Lhermitte (parestesias irradiando-se para baixo nas costas e nas pernas com a flexão do pescoço). O exame revela um comprometimento ipsolateral da sensibilidade vibratória e da noção de posição segmentar, com preservação da sensação dolorosa e térmica. Pelo contrário, as lesões da região anterolateral da medula (como na cordotomia) ou as lesões centrais que interrompem as fibras que cruzam para se juntar às vias espinotalâmicas (como na siringomielia; Cap. 417) levam a comprometimento da sensibilidade dolorosa e térmica com preservação relativa da sensibilidade vibratória, da noção de posição segmentar e do tato superficial. Os *deficits* motores podem também estar presentes e ajudam a localizar a lesão. A disfunção do neurônio motor superior (Cap. 400) por lesões cervicais leva à quadriplegia, enquanto as lesões mais caudais levam à paraplegia. As lesões abaixo do nível da primeira vértebra lombar podem simplesmente comprimir a cauda equina, levando ao *deficit* do neurônio motor inferior por uma polirradiculopatia, bem como ao comprometimento das funções esfincterianas e sexuais.

Procedimentos diagnósticos neurológicos

Punção Lombar

A coleta de líquido cefalorraquidiano (LCR) pela punção lombar é crucial para o diagnóstico acurado das infecções e carcinomatoses meníngeas (Fig. 396-1). Os exames de ultrassom podem reduzir o risco de uma punção lombar sem êxito ou traumática.[A1] A análise do LCR também é útil na avaliação de pacientes com distúrbios desmielinizantes do sistema nervoso central ou periférico e com hemorragia intracraniana, particularmente quando os estudos com imagem são inconclusivos.

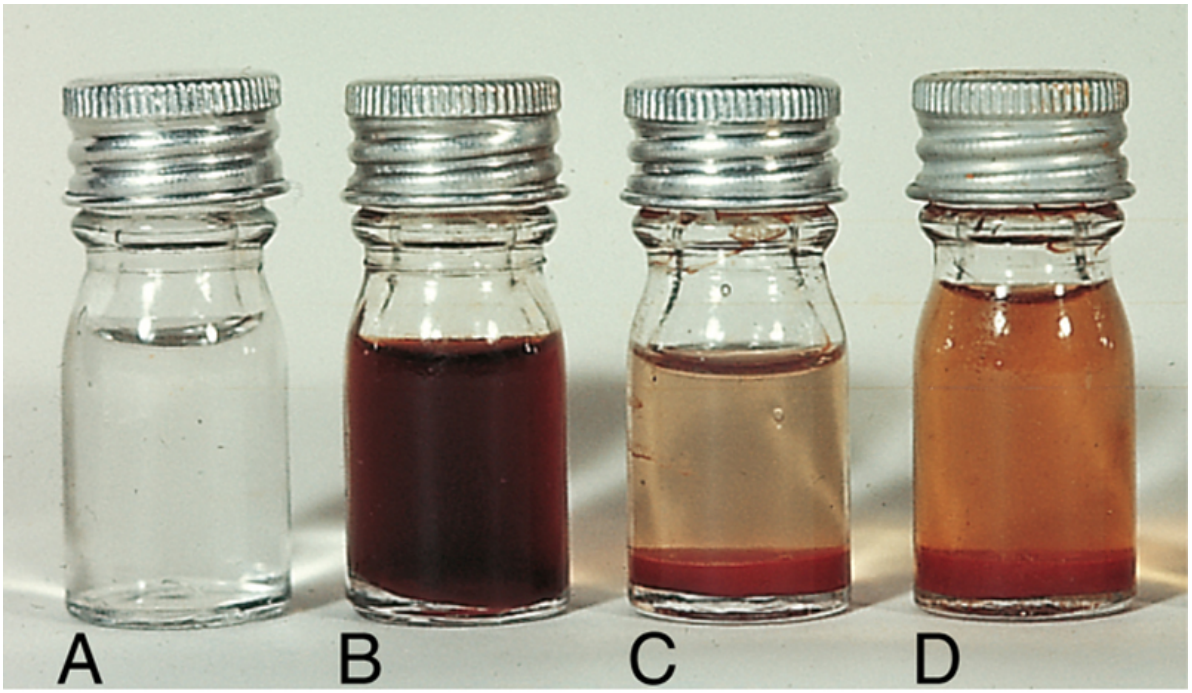

FIGURA 396-1 Exame do líquido cefalorraquidiano.
A, LCR cristalino normal. **B**, Sangue no LCR, o que pode resultar de uma punção traumática (sanguinolenta) ou de hemorragia subaracnóidea. Em um acidente de punção, tubos subsequentes de LCR são geralmente menos sanguinolentos. **C**, LCR centrifugado em uma punção traumática. O sobrenadante é próximo ao claro. **D**, LCR de um paciente com hemorragia subaracnóidea. Há sangue na parte inferior do tubo e o sobrenadante é amarelo (xantocrômico,) como resultado da quebra das células sanguíneas no LCR antes da punção lombar. (De Forbes CD, Jackson WD. ***Color Atlas and Text of Clinical Medicine***. 3rd ed. London: Mosby; 2003, com autorização.)

A análise da fórmula do LCR fornece frequentemente uma pista importante para o processo patológico envolvido (Tabela 396-3). Uma elevação no número de leucócitos é vista nas infecções e em outras doenças inflamatórias, como na carcinomatose. O diferencial no número de leucócitos pode apontar para uma classe específica de patógeno; os leucócitos polimorfonucleares sugerem um processo bacteriano, enquanto as células mononucleares sugerem uma causa viral, fúngica ou imunológica. A concentração de glicose no LCR está normalmente reduzida nas infecções bacterianas e fúngicas, como em certas infecções virais (p. ex., vírus da caxumba) e na sarcoidose. A concentração de proteína no LCR está elevada em uma variedade de distúrbios, incluindo a maioria das infecções e das neuropatias desmielinizantes.

Tabela 396-3

Fórmulas CARACTERÍSTICAS DO líquido cefalorraquidiano

	TURBIDEZ E COR	PRESSÃO DE ABERTURA	CONTAGEM DE LEUCÓCITOS	CÉLULAS DIFERENCIAIS	CONTAGEM DE ERITRÓCITOS	PROTEÍNA	GLICOSE
Normal	Límpida, incolor	70 a 180 mm H_2O	0 a 5 células/μL	Mononuclear	0	<60 mg/dL	>⅔ da glicemia
Meningite bacteriana	Turva, cor de palha	↑	↑↑	PMNs	0	↑↑	↓
Meningite viral	Clara ou turva, incolor	↑	↑	Linfócitos	0	↑	Normal
Meningite tuberculosa e fúngica	Turva, cor de palha	↑	↑	Linfócitos	0	↑↑	↓↓
Encefalite viral	Límpida ou turva, cor de palha	Normal A↑	↑	Linfócitos	0 (herpes ↑)	Normal A ↑	Normal
Hemorragia Subaracnóidea	Turva, rosa	↑	↑	PMNs e linfócitos	↑↑	↑	Normal (precoce); ↓ (tardia)
Síndrome de Guillain-Barré	Claro, amarelo	Normal até ↑	0 a 5 células/μL	Mononuclear	0	↑	Normal

PMN = leucócito polimorfonuclear.

Os testes especializados que podem ser efetuados no LCR incluem pesquisa de bandas oligoclonais, um padrão patológico de bandas na eletroforese do LCR que é visto em até 90% dos pacientes com esclerose múltipla. As bandas, que representam imunoglobulinas monoclonais que são sintetizadas localmente no SNC, não são específicas de esclerose múltipla e podem ser vistas com outras condições inflamatórias e não inflamatórias, incluindo lúpus eritematoso sistêmico, infecção pelo vírus de imunodeficiência humana e acidente vascular cerebral.

Reação em cadeia da polimerase no LCR é um teste rápido, sensível e específico para o diagnóstico de encefalite por herpes simples (Cap. 414), que substituiu a biópsia cerebral como procedimento diagnóstico de escolha. O teste do VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) no LCR é um teste específico embora insensível para neurossífilis (Cap. 319).

Uma punção lombar não deve ser realizada nos pacientes que tenham hidrocefalia obstrutiva não comunicante ou uma lesão expansiva focal no SNC causando aumento da pressão intracraniana, porque a redução aguda da pressão do LCR nessas situações por intermédio da punção lombar pode resultar em herniação cerebral ou cerebelar. A punção lombar pode ser feita com segurança em pacientes com hidrocefalia comunicante, como a hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor cerebral), e pode até mesmo ser um tratamento efetivo para pacientes selecionados com esta condição.

Eletroencefalografia

O eletroencefalograma (EEG) compreende o registro e a medida dos potenciais elétricos do couro cabeludo para avaliar a linha de base do funcionamento cerebral e a atividade elétrica cerebral paroxística sugestiva de um distúrbio epiléptico.

Um EEG é realizado fixando-se 20 eletrodos no couro cabeludo em locais predeterminados, com base em um sistema internacional que usa percentuais padronizados da circunferência craniana, o "sistema 10-20". Cada eletrodo é rotulado usando-se uma letra e um número, a letra identificando a região craniana (Fp = frontopolar; F = frontal; P = parietal; C = central; T = temporal; O = occipital) e o número identificando a localização específica, com os números ímpares representando os eletrodos do lado esquerdo e os números pares, os eletrodos do lado direito, e zero representando as colocações na linha média. Esses eletrodos são, depois, ligados em vários pares de combinações para gerar diferenças de potencial de tensão, sendo os potenciais exibidos em uma tela de computador.

Para delinear a distribuição espacial da troca dos campos elétricos em um EEG, usa--se um arranjo ordenado de pares de eletrodos, e cada arranjo específico é conhecido como uma montagem. Montagens são geralmente de dois tipos: referencial, na qual cada eletrodo está conectado a um único eletrodo de referência, como o da orelha; e bipolar, na qual os eletrodos estão conectados sequencialmente um ao outro, formando uma corrente. Um EEG padrão registra geralmente cerca de 30 minutos de atividade cerebral para cada um dos estágios: tanto no estado de vigília quanto nos primeiros dois estágios do sono. Vários procedimentos de ativação são usados durante o registro do EEG, incluindo a hiperventilação e a fotoestimulação. Esses procedimentos de ativação podem precipitar descargas epilépticas em alguns pacientes com distúrbios epilépticos, aumentando a sensibilidade do teste.

As amplitudes dos potenciais elétricos do couro cabeludo são baixas, em média de 30 a 100 μV. Elas representam a soma dos potenciais pós-sinápticos excitatórios e potenciais pós-sinápticos inibitórios, que são, na maior parte, gerados pelas células piramidais na camada 4 do córtex cerebral. Os potenciais de ação têm uma duração muito breve para terem um efeito no EEG.

O EEG é analisado em relação à simetria entre cada hemisfério, frequência e amplitude de onda, e a presença de espículas (20 a 70 ms) e ondas *sharp* (70 a 200 ms), que podem indicar um foco epiléptico. As frequências do EEG são divididas em quatro categorias, como se segue: delta: <4 Hz; teta: 4 a 7 Hz; alfa: 8 a 13 Hz; beta: >13 Hz.

O EEG normal (Fig. 396-2A) em um paciente vígil com olhos fechados contém ritmos de frequência alfa nos eletrodos occipitais e frequência beta nos eletrodos frontais. O sono normal causa uma lentificação generalizada nas frequências do EEG e um aumento na amplitude em cada estágio do sono, de tal forma que o estágio N3 do sono consiste em ritmo delta com amplitude maior que 50%. Anormalidades eletroencefalográficas são de dois tipos: anormalidades no ritmo de fundo e anormalidades de natureza paroxística (Tabela 396-4).[6]

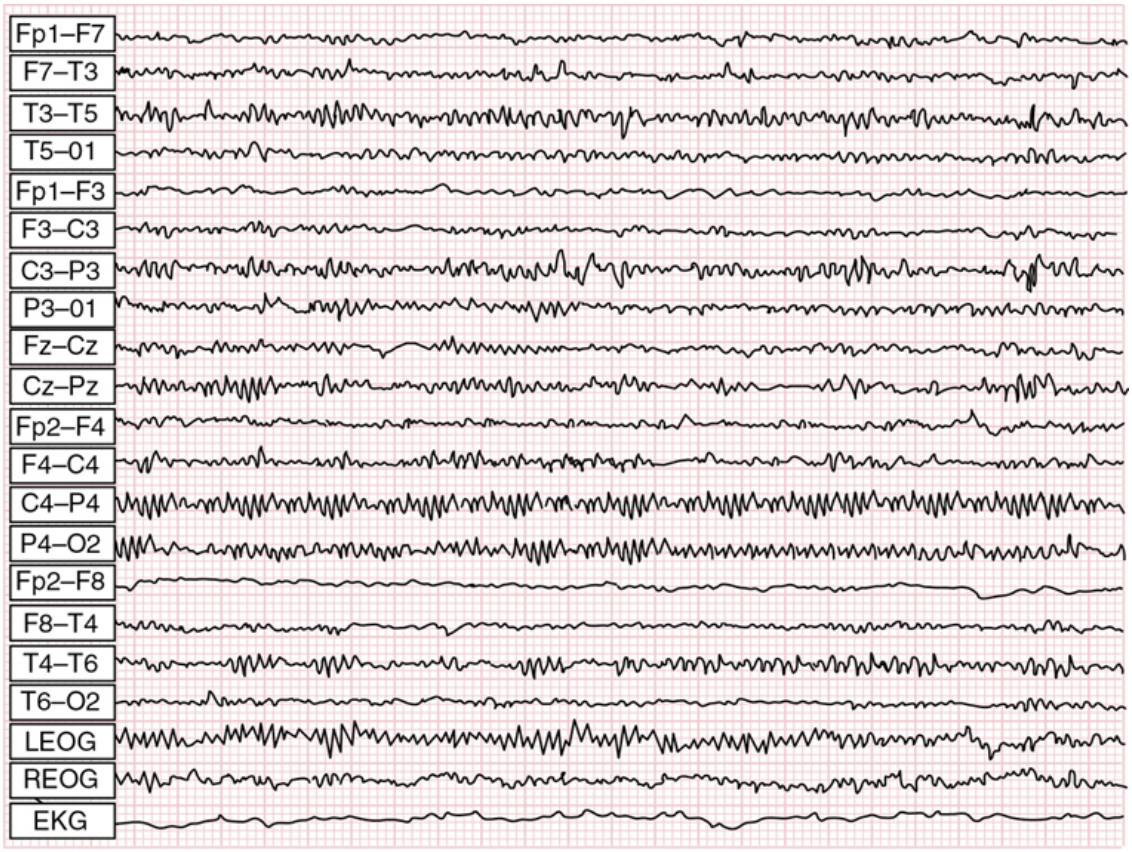
Fp1–F7
F7–T3
T3–T5
T5–01
Fp1–F3
F3–C3
C3–P3
P3–01
Fz–Cz
Cz–Pz
Fp2–F4
F4–C4
C4–P4
P4–O2
Fp2–F8
F8–T4
T4–T6
T6–O2
LEOG
REOG
EKG

A

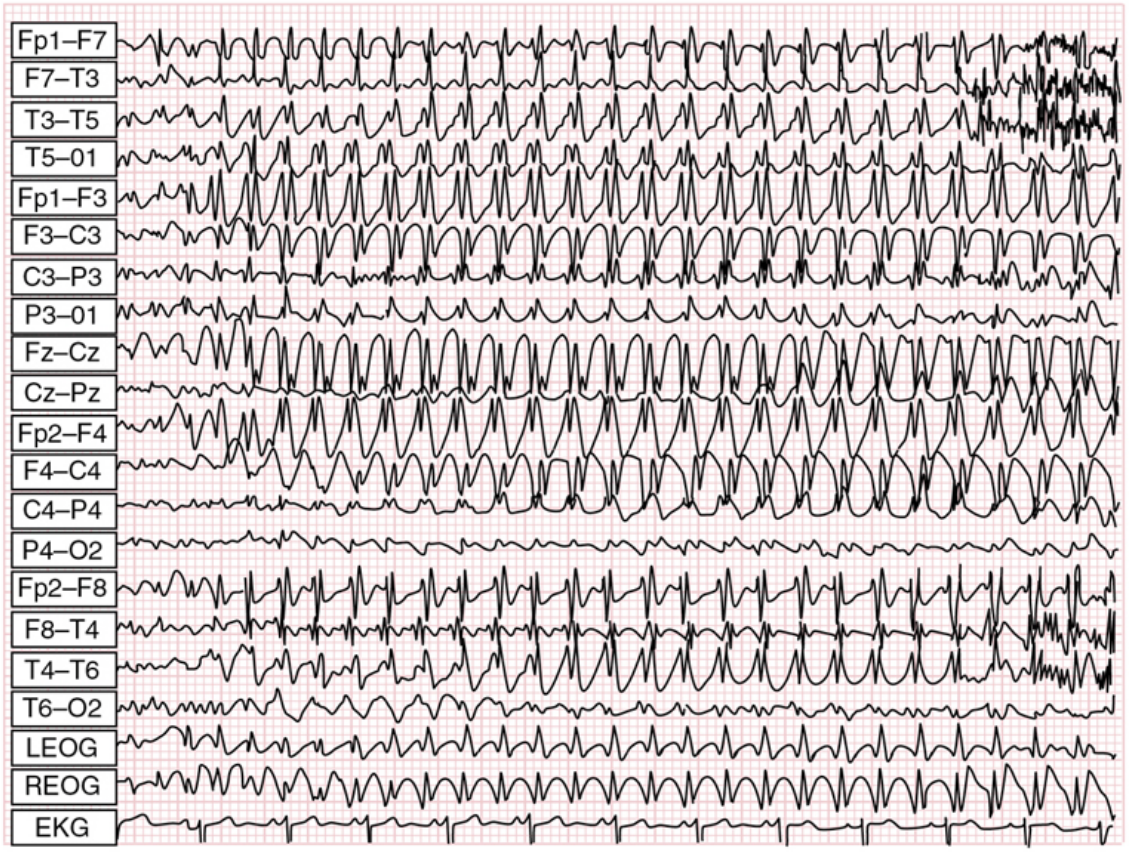
Fp1–F7
F7–T3
T3–T5
T5–01
Fp1–F3
F3–C3
C3–P3
P3–01
Fz–Cz
Cz–Pz
Fp2–F4
F4–C4
C4–P4
P4–O2
Fp2–F8
F8–T4
T4–T6
T6–O2
LEOG
REOG
EKG

B

Fp1–F7
F7–T3
T3–T5
T5–01
Fp1–F3
F3–C3
C3–P3
P3–01
Fz–Cz

FIGURA 396-2 Eletroencefalogramas normal e anormal.
A, EEG de um adulto normal desperto. **B,** A 3 Hz atividade de complexos ponta-onda, um padrão visto na ausência de epilepsia. Em cada registro, canais de 1 a 8 e 11 a 18 representam a colocação de eletrodos bipolares do lado esquerdo e do lado direito, respectivamente. Os canais 9 e 10 representam posicionamentos de eletrodos bipolares linha média, e os canais 19 e 20 representam os eletro-oculogramas da esquerda e direita (movimentos oculares). Cada divisão principal horizontal representa 1 segundo. **C,** Ondas lentas trifásicas, um padrão visto em hepáticos ou outras encefalopatias metabólicas.

Tabela 396-4

Anormalidades eletroencefalográficas

ANORMALIDADE ELETROENCEFALOGRÁFICA	CORRELATO CLÍNICO
ANORMALIDADES DE CONTEXTO RÍTMICO	
Desaceleração generalizada	A maioria das encefalopatias metabólicas
Ondas trifásicas	Doenças hepáticas, renais e outras encefalopatias metabólicas
Alentecimento focal	Grandes lesões de massa (acidente vascular cerebral grande, tumor)
Inatividade eletrocerebral com a falta de resposta para todos os estímulos	Morte neocortical, hipotermia, *overdose* de drogas
ANORMALIDADES PAROXÍSTICAS	
De complexos de ponta-onda 3 Hz, aumentada por hiperventilação	Epilepsia de ausência
Complexos de ponta-onda de 3 a 4 Hz em sono leve, ou com estimulação fótica	Epilepsia primária generalizada
Espículas centrais a médio-temporais	Epilepsia rolândica benigna, outras epilepsias parciais
Espículas temporais anteriores ou ondas agudas	Convulsões focais (parciais) simples ou complexas de origem temporal mesial
Hipsarritmia (alentecimento caótico de alta voltagem com espículas multifocais)	Espasmos infantis (síndrome de West)
Supressão de surto	Lesão cerebral anóxica grave, coma por barbitúrico

A maior utilidade do EEG é no diagnóstico e na categorização de um distúrbio epiléptico (Fig. 396-2B).[7] Os EEGs não são nem altamente sensíveis nem completamente específicos para o diagnóstico das epilepsias. Como as epilepsias são eventos paroxísticos, não é incomum que um EEG seja normal, ou apenas minimamente anormal em um paciente com epilepsia, se for registrada durante uma fase interictal (o período entre crises epilépticas). Apenas cerca de 50% dos pacientes com epilepsia mostram atividade epileptiforme no primeiro EEG. A repetição do EEG com manobras provocativas, tais como a privação do sono, a hiperventilação e a fotoestimulação, pode aumentar esta porcentagem para 90%. Pelo contrário, cerca de 1% dos adultos e 3,5% das crianças que são neurologicamente normais e que nunca apresentaram uma convulsão têm atividade epileptiforme em um EEG.

O EEG pode oferecer indícios no diagnóstico de certas condições neurológicas, incluindo a encefalite viral, os distúrbios com príons e algumas formas de coma. Em cada uma dessas situações, o EEG pode ter padrões específicos que sugerem um diagnóstico neurológico específico. Na encefalite pelo herpes simples, descargas epileptiformes lateralizadas periódicas emanando dos lobos temporais estão frequentemente presentes. Ondas lentas trifásicas são comuns na encefalopatia hepática, porém são um achado inespecífico (Fig. 396-2C). A doença de Creutzfeldt-Jakob é caracterizada pela presença de ondas agudas repetitivas sincrônicas bilaterais. O EEG também é útil na avaliação de pacientes comatosos, confirmando a morte cerebral quando um teste de apneia não puder ser realizado por causa da instabilidade cardíaca, ou para o estadiamento do sono na polissonografia.

No passado, o EEG era frequentemente usado para a localização de lesões neurológicas como acidente vascular cerebral, tumor cerebral e abscesso. Com o advento da neuroimaginologia, o EEG quase nunca é usado com estes propósitos nos países desenvolvidos.

Estudo da Condução Nervosa

Um estudo da condução nervosa (ECN) é o registro e a medida dos potenciais de ação compostos musculares e nervosos desencadeados em resposta a um estímulo elétrico.

Para realizar um ECN motor, um eletrodo de registro de superfície (ativo) é colocado no ventre de um músculo distal que é inervado pelo nervo em questão. Um eletrodo de referência é colocado distalmente sobre o tendão. O nervo é então estimulado supramaximamente em uma distância predeterminada proximal ao eletrodo ativo e o potencial de ação motor composto (PAMC) é registrado. A latência terminal, a amplitude e a duração do potencial evocado são medidas diretamente, e a velocidade de condução é calculada pelas latências dos potenciais evocados com estimulação em dois pontos diferentes; a distância entre os dois pontos (distância de condução) é dividida pela diferença entre as latências correspondentes (tempo de condução) para derivar uma velocidade calculada (velocidade de condução = distância ÷ tempo).

Para realizar um ECN sensorial, o eletrodo de registro ativo é colocado sobre a porção da pele inervada pelo nervo em questão, e um potencial de ação do nervo sensorial é registrado em seguida à estimulação elétrica do nervo, de maneira similar à utilizada para o ECN motor. As anormalidades no ECN incluem as amplitudes reduzidas, as latências terminais prolongadas, os bloqueios de condução e as velocidades de condução lentificadas (Tabela 396-5).

Tabela 396-5

Anormalidades do estudo da condução de nervos

ANORMALIDADE	CORRELATO CLÍNICO
Redução da amplitude do PAMC	Neuropatia axonal
Latência terminal prolongada	Neuropatia desmielinizante
	Neuropatia compressiva distal
Bloqueio de condução	Neuropatia compressiva focal grave
	Neuropatia desmielinizante grave
Velocidade de condução reduzida	Neuropatia desmielinizante

PAMC = potencial de açãomotor composto.

O ECN é útil na documentação da existência de uma neuropatia, quantificando sua gravidade e observando sua distribuição (i.e., se é distal, proximal ou difusa). Além disso, o ECN pode oferecer informações sobre a modalidade envolvida (i.e., motora ou sensorial) e pode sugerir se a lesão é axonal ou desmielinizante. O ECN também é útil no diagnóstico das mononeuropatias compressivas, tais como a síndrome do túnel do carpo, a paralisia ulnar, a paralisia do nervo fibular e a síndrome do túnel do tarso.

Onda F e Reflexo H

A onda F e o reflexo H são maneiras de se observar as características da condução nas porções proximais dos nervos, incluindo as raízes nervosas. A onda F é um PAMC tardio evocado intermitentemente em um músculo por um estímulo elétrico supramáximo do nervo, e é causada pela ativação antidrômica (estimulação reversa) dos motoneurônios α. As ondas F podem ser obtidas de praticamente todos os nervos motores distais. O reflexo H é um PAMC tardio que é evocado regularmente em um músculo por um estímulo submáximo de um nervo, e é provocado pela estimulação das fibras aferentes Ia (um reflexo medular). O reflexo H só pode ser obtido rotineiramente dos músculos da panturrilha com estimulação do nervo tibial na fossa poplítea.

As ondas F são úteis no diagnóstico da síndrome de Guillain-Barré, na qual a desmielinização está frequentemente confinada às porções proximais dos nervos, precocemente no curso da doença. O reflexo H está frequentemente ausente nos pacientes com radiculopatia S1 aguda.

Estudo da Estimulação Repetitiva

O estudo da estimulação repetitiva é um método de medir as propriedades da condução elétrica na junção neuromuscular. Para realizar um estudo da estimulação repetitiva, um eletrodo de registro de superfície é colocado sobre o ventre de um músculo, e o nervo que inerva aquele músculo é estimulado eletricamente com um estímulo supramáximo a uma certa frequência. Uma série de potenciais elétricos é então registrada, cuja amplitude é grosseiramente proporcional ao número de fibras musculares que estão sendo ativadas.

O estudo da estimulação repetitiva é útil no diagnóstico dos distúrbios da junção neuromuscular, como a miastenia grave e a síndrome miastênica (síndrome de Lambert-Eaton). Na miastenia grave, as amplitudes dos potenciais evocados se tornam progressivamente menores com a estimulação repetitiva dos músculos clinicamente envolvidos. Os músculos não envolvidos clinicamente com frequência não demonstram esse decréscimo. Na síndrome miastênica, vê-se um incremento nas amplitudes dos potenciais evocados com a estimulação elétrica repetitiva rápida.

Eletromiografia

A eletromiografia (EMG) é o registro e o estudo da atividade elétrica insercional, espontânea e voluntária do músculo.[8] Esse teste permite a avaliação fisiológica da unidade motora, incluindo a célula do corno anterior, o nervo periférico e o músculo.

Uma EMG é realizada pela inserção de um eletrodo-agulha no músculo em questão e pela avaliação dos potenciais de ação da unidade motora tanto visualmente (na tela do computador) quanto de forma auditiva (pelo alto-falante). Os músculos são estudados normalmente em repouso e durante a contração voluntária. Durante a EMG, a atividade elétrica do músculo é estudada em quatro configurações (Tabela 396-6): atividade insercional (ocorrendo durante o primeiro segundo da inserção da agulha), atividade espontânea (atividade elétrica em repouso), atividade voluntária (atividade elétrica com a contração muscular) e padrão de recrutamento (alteração na atividade elétrica com a contração máxima).

Tabela 396-6

Anormalidades eletromiográficas

ANORMALIDADE	CORRELATO CLÍNICO
ATIVIDADE INSERCIONAL	
Prolongada	Denervação aguda Miopatia ativa (normalmente inflamatória)
ATIVIDADE ESPONTÂNEA	
Fibrilações e ondas positivas	Denervação aguda Miopatia ativa (normalmente inflamatória)
Fasciculações	Neuropatias crônicas Doença do neurônio motor (fasciculações raras podem ser normais)
Descargas miotônicas	Distúrbios miotônicos Deficiência de maltase ácida
ATIVIDADE VOLUNTÁRIA	
Potenciais neuropáticos: potenciais polifásicos de grande amplitude, de longa duração	Neuropatias crônicas e doenças da célula do corno anterior
Potenciais miopáticos: potenciais polifásicos de curta duração, pequena amplitude	Miopatias crônicas Distúrbios da junção neuromuscular
RECRUTAMENTO	
Reduzido	Distúrbios neuropáticos crônicos
Rápido	Miopatias crônicas

A EMG é útil na avaliação de pacientes com fraqueza, uma vez que pode ajudar a determinar se a fraqueza é decorrente da doença da célula do corno anterior, da doença da raiz nervosa, neuropatia periférica ou de uma doença intrínseca do próprio músculo (miopatia). A EMG pode diferenciar a denervação aguda da denervação crônica e pode, assim, dar uma indicação sobre o tempo de evolução da lesão que causa a neuropatia. Além disso, com base em quais músculos têm um padrão de EMG anormal, é possível determinar se a neuropatia é causada por uma lesão da raiz nervosa (radiculopatia), do plexo braquial ou lombossacra (plexopatia), de um nervo periférico individual (mononeuropatia) ou de nervos periféricos múltiplos (polineuropatia).

A EMG também é útil na diferenciação das miopatias ativas (inflamatórias) e das miopatias crônicas. As miopatias ativas incluem a dermatomiosite, polimiosite, miosite por corpúsculo de inclusão e algumas formas de distrofia muscular (p. ex., distrofia de Duchenne). As miopatias crônicas incluem outras distrofias musculares, as miopatias congênitas e algumas miopatias metabólicas. A distrofia miotônica e a miotonia congênita produzem descargas miotônicas características.

Pode levar algumas semanas até que um músculo desenvolva os sinais de denervação aguda na EMG após uma transecção nervosa. Por essa razão, uma EMG realizada na situação aguda pós-lesão nervosa deve ser interpretada com cuidado e pode ser necessário repeti-la em data posterior.

Potenciais Evocados

Os potenciais evocados são formas de se medir as velocidades de condução das vias sensitivas no SNC com técnicas de determinação da média por computador. Três tipos de potenciais evocados são realizados rotineiramente: visual, auditivo do tronco cerebral e somatossensorial.

Potenciais Evocados Visuais de Padrão Reverso

O potencial evocado visual de padrão reverso (PEVPR) avalia a função das vias visuais centrais, em particular dos nervos ópticos. Para realizar esse teste, são colocados eletrodos de EEG nas regiões occipitais do couro cabeludo e pede-se ao paciente que olhe para o centro de um tabuleiro com casas pretas e brancas, com um olho vendado. A cor das casas se alterna cerca de duas vezes por segundo, um processo conhecido como padrão reverso. Os potenciais de couro cabeludo deflagrados por aproximadamente 100 desses padrões reversos são então registrados e a média dos sinais é determinada pelo computador. Essa determinação da média dos sinais cancela a atividade aleatória do EEG e amplifica diferencialmente o potencial evocado, que consiste em uma positividade importante com uma latência de cerca de 100 milissegundos (a chamada resposta P100). Essa resposta é registrada para cada olho, e sua latência, medida. A latência prolongada de P100 em um olho, na ausência de doença ocular, implica lentificação da velocidade de condução no nervo óptico e sugere desmielinização daquele nervo. O PEVPR é útil quando se suspeita clinicamente de esclerose múltipla, e é necessário documentar-se a presença de uma segunda lesão desmielinizante no SNC que pode ocorrer sem estar clinicamente evidente (Fig. 396-3).

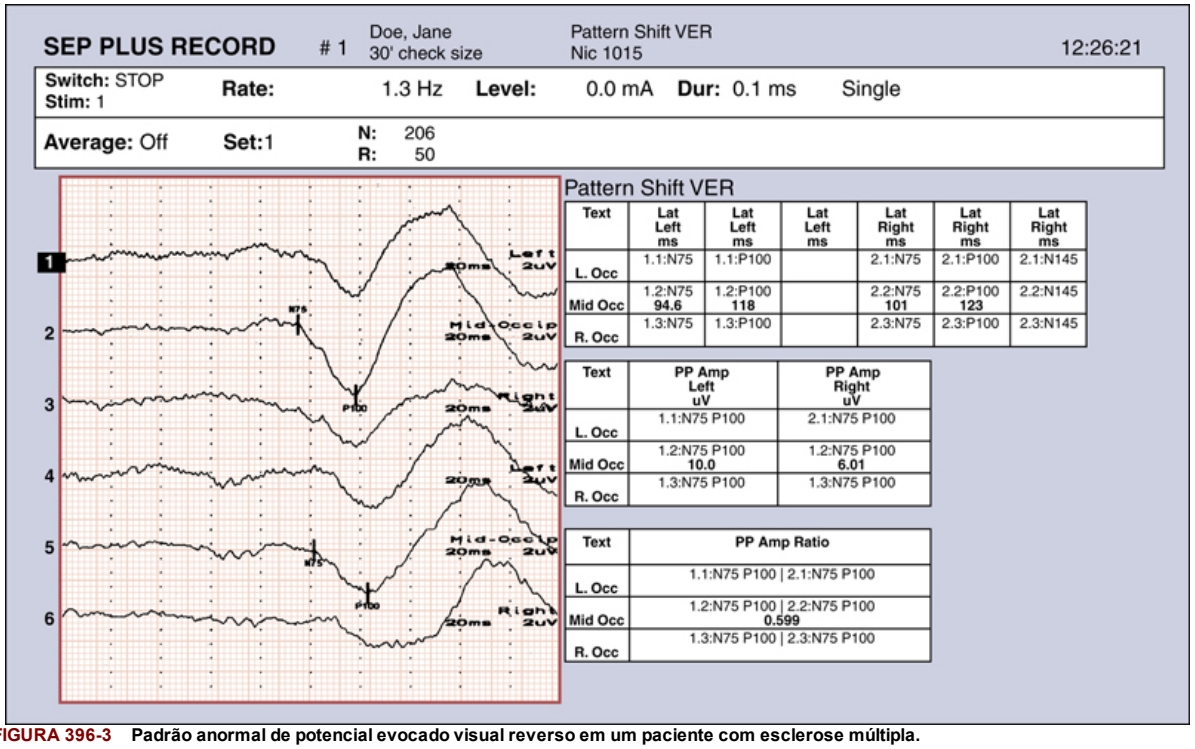

FIGURA 396-3 Padrão anormal de potencial evocado visual reverso em um paciente com esclerose múltipla.
A latência da onda prolongada P100 com estimulação do olho esquerdo sugere um defeito de condução no nervo óptico esquerdo. Os três principais canais representam estimulação olho direito, e os últimos três canais representam estimulação do olho esquerdo. Cada divisão horizontal representa 20 ms.

Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Cerebral

O potencial evocado auditivo de tronco cerebral (PEAT) avalia a função das vias auditivas centrais no tronco cerebral. Os eletrodos de EEG são colocados sobre o vértex e sobre a mastoide, e uma série de cliques com uma frequência de 5 Hz é apresentada a cada ouvido separadamente por 3 minutos. Os potenciais de couro cabeludo desencadeados pelos cliques são então registrados e a média dos sinais é calculada pelo computador. Essa determinação da média dos sinais cancela a atividade aleatória do EEG e amplifica diferencialmente o potencial evocado. Uma série de cinco ondas é registrada para cada ouvido, e cada onda corresponde a um ponto diferente na via auditiva central (Tabela 396-7). As latências de onda dos ouvidos direito e esquerdo são comparadas, e um retardo em qualquer das latências sugere uma lesão naquele ponto da via auditiva do tronco cerebral. O PEAT é útil no diagnóstico do schwannoma do acústico e em outros tumores do ângulo pontocerebelar.

Tabela 396-7

Geradores de ondas de potencial evocado auditivo do tronco encefálico

ONDA	LOCALIZAÇÃO
I	Nervo auditivo
II	Núcleo coclear
III	Núcleo olivar superior
IV	Lemnisco lateral
V	Colículo inferior

Potenciais Evocados Somatossensoriais

O potencial evocado somatossensorial (PES) avalia a condução nas vias somatossensoriais centrais da medula, tronco cerebral, tálamo e córtex sensorial primário nos lobos parietais. Para realizar o PES, os eletrodos de registro são colocados sobre o ponto de Erb e na coluna cervical (para estimulação do nervo mediano ou ulnar); sobre a fossa poplítea e a coluna lombar (para estimulação do nervo peroneiro ou tibial); e sobre o couro cabeludo. Uma série de 1.000 a 2.000 choques elétricos com uma frequência de 5 Hz é aplicada ao nervo mediano ou ulnar (para o PES da extremidade superior) ou ao nervo fibular ou tibial (para o PES da extremidade inferior). Os potenciais de couro cabeludo desencadeados pelos choques elétricos são então registrados e a média dos sinais é determinada pelo computador. Essa determinação da

média dos sinais cancela a atividade aleatória do EEG e amplifica diferencialmente o potencial evocado. Uma série de ondas é registrada para cada nervo estimulado, com cada onda correspondendo a um ponto diferente nas vias somatossensoriais na medula, no tronco cerebral e no córtex cerebral. As latências das ondas dos membros direitos e dos membros esquerdos são comparadas, e um retardo em qualquer uma dessas latências sugere uma lesão naquele ponto da via somatossensitiva.

O teste de PES, como o PEVPR, é útil quando se suspeita clinicamente de esclerose múltipla, e é necessário documentar-se a presença de uma segunda lesão desmielinizante no SNC que pode ocorrer sem estar clinicamente evidente. O PES também é útil no prognóstico nos pacientes em coma e no monitoramento da função da medula intraoperatoriamente nos pacientes que estão sendo submetidos a cirurgia raquidiana.

Eletronistagmografia

A eletronistagmografia registra acuradamente os movimentos oculares e o nistagmo após certas manobras provocativas. Para realizar esse teste, eletrodos em disco são colocados sobre a ponte do nariz e lateralmente a cada canto externo dos olhos, e as terminações elétricas desses discos são conectadas a um osciloscópio. Como a córnea é eletropositiva e a retina é eletronegativa, esses eletrodos registram acuradamente os movimentos oculares laterais. Observa-se inicialmente o paciente quanto ao nistagmo espontâneo com os olhos abertos e fechados e, em seguida, quanto ao nistagmo evocado pela mirada lateral, o nistagmo induzido pelo ar quente e frio instilado nas orelhas externas (indução calórica) e quanto ao nistagmo posicional. Este último é realizado rodando-se o paciente em uma cadeira especializada. O nistagmo espontâneo sugere uma lesão patológica vestibular, assim como o desequilíbrio no nistagmo evocado pelas manobras nas orelhas direita e esquerda.

Exames por Imagens

Com base nas vantagens e desvantagens relativas da tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e outras modalidades de avaliação por neuroimagem, diferentes entidades clínicas podem e devem ser avaliadas diferentemente (Tabela 396-8). No acidente vascular cerebral isquêmico agudo (Cap. 407) sem hemorragia, anormalidades em TC geralmente aparecem em 4 a 12 horas e são vistas ainda mais cedo com infartos maiores e infartos embólicos. A TC detecta AVC hemorrágico (Cap. 408) agudamente e pode estimar a sua idade. A TC também é a modalidade de imagem de eleição para detecção de hemorragia intraparenquimatosa e hemorragia subaracnóidea, e frequentemente sugere-se um aneurisma como causa provável. Angiografia, TC ou ângio-RM podem exibir anatomia tridimensional dos aneurismas com detalhe suficiente para planejar o tratamento, mas o tratamento cirúrgico geralmente exige uma arteriografia com cateter pré-procedimento. TC é o método de primeira linha para avaliação do trauma cerebral e diagnóstico de um hematoma subdural ou peridural (Cap. 399), geralmente sem a necessidade de material de contraste intravenoso. Entretanto, a RM é melhor que a TC para delinear a anatomia de um hematoma subdural e para estimar a idade da lesão. Muitos tumores cerebrais inicialmente são reconhecidos na tomografia computadorizada, mas a ressonância magnética é a modalidade preferida para a detecção e caracterização de todos os tumores cerebrais (Cap. 189), incluindo aqueles que podem ser a causa de convulsões com início em adultos.[9]

Tabela 396-8

Pontos fortes e fracos das modalidades de imagens selecionadas

MODALIDADE	PONTOS FORTES	PONTOS FRACOS
Tomografia computadorizada (TC)	Rápida; melhor teste para hemorragia intraparenquimatosa ou hemorragia subaracnóidea aguda e calcificação; fácil de monitorar pacientes; excelente para os ossos	Menos sensível para lesões parenquimatosas do que a RM; potencial para a reação significativa ao material de contraste; exposição à radiação
Angiografia convencional	Melhor método de imagem para malformações vasculares, aneurismas e vasculite	Invasiva e frequentemente longa; risco de AVC e outras complicações
Mielografia convencional	Boas imagens de raízes nervosas e pequenas lesões osteofíticas; precisa para estenose óssea; útil em pacientes com contraindicações para RM	Invasiva, com o risco de complicações de punção lombar e a instilação de material de contraste; não reflete bem as imagens de lesões intramedulares
Mielografia de TC	Excelente para imagens de raízes nervosas e detecção da compressão de raízes de processos degenerativos	Invasiva, com o risco de complicações de punção lombar e a instilação de material de contraste
Ressonância magnética	Não invasiva; sem radiação; multiplanar; agente de contraste seguro, extremamente sensível	Menos sensível do que a TC para a detecção de hemorragia subaracnóidea e calcificação; menos sensível para as fraturas cranianas ósseas; contraindicada em pacientes com dispositivos metálicos implantados ou corpos estranhos; o paciente deve ser capaz de cooperar e tolerar espaço confinado; demorada em relação à TC
Angiografia por ressonância magnética (ARM)	Não invasiva; boa para triagem de doença vascular intracraniana e extracraniana; pode ser realizada com ou sem agente de contraste	Necessita de paciente cooperativo; tecnicamente exigente; pode superestimar o grau de estenose vascular (ARM sem contraste); não pode refletir otimamente a imagem de vasos distais sem agente de contraste; pode deixar passar pequenas lesões (p. ex., aneurismas)
Tomografia por emissão de pósitrons (PET)	Papel limitado para ajudar a distinguir necrose de radiação de tumor; às vezes, útil no diagnóstico da doença de Alzheimer e epilepsia	Requer um ciclotron para gerar radioisótopos com uma meia-vida curta; resolução inferior e menos disponível do que a RM ou TC
Tomografia computadorizada com emissão de fóton único (SPECT)	Ocasionalmente útil na epilepsia; sensível para processos patológicos difusos; mais fáceis de usar do que a PET	A resolução é mais baixa do que a da PET, RM ou TC
Espectroscopia por ressonância magnética com prótons	Localização do foco de crise; pode ajudar a diagnosticar e classificar demências, tais como doença de Alzheimer; pode distinguir os tumores cerebrais de outras lesões de massa; pode distinguir necrose de radiação de tumor recorrente.	A especificidade ainda não foi determinada; não está rotineiramente disponível; mais baixa resolução; demorada
Ultrassonografia	Rápida; fácil de usar; pode ser realizada à beira do leito para avaliar a permeabilidade vascular	Não avalia as artérias vertebrais; menos sensível e específica do que a ARM; não é capaz de visualizar vasos na parte superior do pescoço e base cranial
Doppler transcraniano (DTC)	Rápido; fácil de usar; avalia as velocidades vasculares quantitativamente; pode avaliar o vasospasmo cerebral e vasos ocluídos	Não fornece imagem dos vasos

Reproduzida e modificada de Hackney D. Radiologic imaging procedures. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Medicine*, 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:2623-2627.

Referência de Grau A

A1. Shaikh F, Brzezinski J, Alexander S, et al. Ultrasound imaging for lumbar punctures and epidural catheterisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f1720.

Referências Gerais

1. Holloway RG, Gramling R, Kelly AG. Estimating and communicating prognosis in advanced neurologic disease. *Neurology*. 2013;80:764–772.
2. Pringsheim T, Fiest K, Jette N. The international incidence and prevalence of neurologic conditions: how common are they? *Neurology*. 2014;83:1661–1664.
3. Sharshar T, Citerio G, Andrews PJ, et al. Neurological examination of critically ill patients: a pragmatic approach. Report of an ESICM expert panel. *Intensive Care Med*. 2014;40:484–495.
4. Marshall FJ. Approach to the elderly patient with gait disturbance. *Neurol Clin Pract*. 2012;2:103–111.
5. De Luigi AJ, Fitzpatrick KF. Physical examination in radiculopathy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2011;22:7–40.
6. Maganti RK, Rutecki P. EEG and epilepsy monitoring. *Continuum (Minneap Minn)*. 2013;19:598–622.
7. Cascino GD, Palmini A, Kwan P, et al. What is the standard approach to assessment of an unprovoked seizure in an adult? *Neurol Clin Pract*. 2012;2:294–300.
8. Pitt M. Update in electromyography. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25:676–681.
9. Ho K, Lawn N, Bynevelt M, et al. Neuroimaging of first-ever seizure: contribution of MRI if CT is normal. *Neurol Clin Pract*. 2013;3:398–403.

No Brasil

Em nosso meio é importante perguntar, na fase de identificação, sobre a escolaridade do paciente tanto para interpretar o resultado de testes neuropsicológicos quanto para saber a capacidade do paciente de compreender seu diagnóstico e suas implicações, como serão realizados os exames e como o paciente deve se medicar.

Na fase de coleta de histórico é recomendável perguntar ao paciente qual sua maior preocupação, qual a doença que ele pensa ter e o que o paciente espera daconsulta. É frequente pacientes não seguirem as orientações dos médicos por não se sentirem ouvidos ou por não acreditarem que o diagnóstico que lhes foi atribuído corresponde de fato à sua doença.

Em relação à descrição dos reflexos de estiramento muscular, em nosso meio costumamos usar uma classificação mais descritiva, correspondente à quantitativa americana: não obtido, diminuído, normal, vivo e exaltado. O reflexo não obtido é aquele que mesmo com manobras facilitatórias não é eliciado. O reflexo está diminuído quando só aparece com as manobras facilitatórias, e o movimento articular é limitado e fraco. O reflexo normal varia bastante de pessoa para pessoa e vai depender da experiência prévia do examinador e, portanto, deve ser interpretado no contexto dos outros achados semiológicos. Reflexos vivos são aqueles em que o movimento articular é amplo e brusco. O reflexo exaltado, além de amplo e brusco, é obtido ao se percutir fora da área reflexógena e é policinético, isto é, com uma percussão o músculo se contrai duas ou três vezes (como no clônus).

Bibliografia

Mutarelli EG. *Propedêutica neurológica: do sintoma ao diagnóstico*. São Paulo: Sarvier; 2000.

Os transtornos psiquiátricos na prática clínica

Jeffrey M. Lyness

Visão geral

Transtornos Psiquiátricos

Transtornos psiquiátricos, também conhecidos como transtornos mentais, são extremamente comuns e têm um impacto profundo sobre o bem-estar e o estado funcional. Coletivamente, os transtornos psiquiátricos são mais responsáveis por agregar incapacidade do que os transtornos que envolvem qualquer outro sistema orgânico, com a depressão, isoladamente, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares.

Os transtornos psiquiátricos são definidos como transtornos da psiquê, ou seja, como as condições que afetam pensamentos, sentimentos ou comportamentos. Por definição, tais transtornos mentais devem ser suficientes para produzir angústia significativa no paciente ou deficiência no papel ou outras funções. Como a patogênese da maioria dos transtornos psiquiátricos não é completamente compreendida, a classificação é baseada em síndromes clínicas, que são definidas por critérios diagnósticos que têm alta confiabilidade interexaminadores porque enfatizam sintomas discretos e sinais reportáveis ou observáveis. De modo interessante, contudo, as variações genéticas e mecanismos fisiopatológicos subjacentes parecem atravessar essas categorias diagnósticas descritivas,[1] embora tais achados subjacentes ainda não ajudem a prever o curso clínico da doença ou a tomada de decisão terapêutica.

Síndromes Específicas

Devido a muitos transtornos psiquiátricos resultarem da influência direta de condições neurológicas, doenças sistêmicas ou fármacos sobre o funcionamento do cérebro, a avaliação de qualquer condição psiquiátrica nova ou agravada deve incluir avaliação das suas contribuições potenciais (Tabela 397-1). Delírio (Cap. 28) e demência (Cap. 402), os quais são transtornos neurocognitivos que são definidos por prejuízo em funções intelectuais como da atenção, da memória ou linguagem, são sempre o resultado de anormalidades neurológicas, doenças sistêmicas ou fármacos. Embora o compromisso intelectual seja a marca dos distúrbios neurocognitivos, essas condições podem também manifestar-se como alterações de outros aspectos do estado mental, incluindo o humor, conteúdo do pensamento, processo de pensamento e comportamento. Se uma síndrome psiquiátrica não cognitiva é causada por uma condição subjacente identificável, é conhecida como um distúrbio psiquiátrico secundário (p. ex., depressão secundária ao hipotireoidismo).

Tabela 397-1

Causas importantes de síndromes psiquiátricas

DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL
Trauma
Tumor
Toxinas
Convulsões
Vascular
Infecções
Malformações genéticas/congênitas
Doenças desmielinizantes
Doenças neurodegenerativas
Hidrocefalia
DOENÇAS SISTÊMICAS
Cardiovasculares
Pulmonares
Endócrinas
Metabólicas
Nutricionais
Infecções
Câncer
MEDICAMENTOS (p. ex., medicamentos recreativos, por prescrição ou de venda livre)
Intoxicação por fármacos
Retirada do medicamento

As principais síndromes psiquiátricas não secundárias e não cognitivas (Tabela 397-2)[2] podem coexistir com síndromes múltiplas; por exemplo, um paciente com depressão grave com características psicóticas pode ter síndromes depressiva, de ansiedade e psicótica simultaneamente. Transtornos de dependência são considerados nos Capítulos 33 e 34.

Tabela 397-2

Síndromes e transtornos psiquiátricos importantes

SÍNDROME	SINTOMAS E SINAIS PRINCIPAIS	PODEM OCORRER COMO PARTE DESTES DISTÚRBIOS
Neurocognitiva	*Deficits* de funções intelectuais (p. ex., nível de consciência, orientação, atenção, memória, linguagem, práxis, visuoespacial, funções executivas)	Distúrbios neurocognitivos Deficiência intelectual (se na infância)
Humor: depressivo	Humor em baixo, anedonia, pensamentos negativos, sintomas neurovegetativos	Distúrbios neurocognitivos Distúrbio do humor (bipolar ou depressivo) (primário ou secundário) Distúrbios psicóticos (distúrbio esquizoafetivo)
Humor: maníaco	Humor elevado ou irritável, grandiosidade, hiperatividade direcionada a objetivos com energia aumentada, discurso pressionado, necessidades de sono diminuídas	Distúrbios neurocognitivos Distúrbio bipolar (primário ou secundário) Distúrbios psicóticos (distúrbio esquizoafetivo)
Ansiedade	Todos incluem humor ansioso e sintomas fisiológicos associados (p. ex., palpitações, tremores, diaforese). Podem incluir vários tipos de pensamentos disfuncionais (p. ex., medos catastróficos, obsessões, *flashbacks*) e do comportamento (p. ex., compulsões, comportamento de fuga).	Distúrbios neurocognitivos Distúrbios do humor (bipolar ou depressivo) (primário ou secundário) Distúrbios psicóticos (primários ou secundários) Distúrbios da ansiedade (primários ou secundários) Distúrbios obsessivo-compulsivos e relacionados
Psicótica	Comprometimento na avaliação da realidade: delírios, alucinações, descarrilhamento de processos do pensamento	Distúrbios neurocognitivos Distúrbios do humor (bipolar ou depressivo) (primários ou secundários) Distúrbios psicóticos
Síndromes de sintomas somáticos	Sintomas somáticos com pensamentos, sentimentos ou comportamentos angustiantes associados	Distúrbios do humor (bipolar ou depressivo) (primários ou secundários) Distúrbios da ansiedade (primários ou secundários) Distúrbios obsessivo-compulsivos e distúrbios relacionados Distúrbios relacionados com trauma Distúrbios de sintomas somáticos
Patologia da personalidade	Padrões persistentes de regulação emocional, padrões de pensamento, comportamento interpessoal, regulação de impulsos disfuncionais	Distúrbios neurocognitivos (demência) Alteração da personalidade devido a outra condição médica Distúrbios da personalidade

Sumário do autor baseado em categorias e critérios da American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

Condições de Comorbidade na Psiquiatria

É comum que indivíduos que sofrem de transtornos mentais atendam a critérios diagnósticos para mais de um transtorno. Embora tal comorbidade possa refletir as limitações de abordagens atuais de diagnóstico, a comorbidade psiquiátrica influencia as escolhas ou a sequência de tratamentos indicados e pode piorar o prognóstico geral. Comorbidade com outras condições médicas, provavelmente refletindo as relações causais bidirecionais complexas entre doenças mentais e físicas, também é comum, e tal comorbidade geralmente também piora o prognóstico para ambas as condições.

Tratamentos na Psiquiatria

Tratamentos na psiquiatria são destinados a reduzir ou eliminar os sintomas, melhorando assim o desconforto e a disfunção do paciente e evitando o comportamento suicida. A farmacoterapia permanece um pilar do tratamento com base em evidências de muitas condições psiquiátricas. A evidência para várias formas de psicoterapia administrada em contextos individual, familiar ou grupal apoia o seu uso como tratamento primário ou como cotratamento de muitas condições. Outras intervenções psicossociais, variando de grupos de autoajuda ao uso de tratamento estruturado ou programas residenciais, muitas vezes são adjuntos importantes ao tratamento. As terapias somáticas não farmacológicas com base na evidência incluem a terapia eletroconvulsiva, terapia com luz, e estimulação do nervo vagal para formas particulares de depressão maior. Estão emergindo dados encorajadores de suporte à estimulação cerebral profunda para casos selecionados de distúrbios depressivos ou obsessivo-compulsivos graves.

Transtornos de Humor

Transtornos de humor são categorizados como depressivo (também chamado *unipolar*), caracterizado por episódios depressivos apenas, ou bipolar, caracterizado por episódios maníacos ou hipomaníacos, também com episódios depressivos.

Transtorno depressivo maior

Definição

O transtorno depressivo maior é caracterizado por um ou mais episódios de síndrome depressiva maior idiopática (Tabela 397-3).

Tabela 397-3

Sinais/sintomas de um episódio de síndrome depressiva maior

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO *(devem estar presentes em um mínimo de 2 semanas consecutivas)*

Humor deprimido (pode ser humor irritável nas crianças e adolescentes) na maior parte do dia, quase todos os dias, *OU*
Interesse ou prazer acentuadamente diminuídos na maior parte do dia, quase todos os dias *E*
Perda ou ganho de peso, ou alteração do apetite (diminuído ou aumentado) quase todos os dias
Alteração do sono (insônia ou hipersônia) quase todos os dias
Agitação ou retardamento psicomotor quase todos os dias
Fadiga ou perda de energia quase todos os dias
Sentimento de inutilidade ou de culpa quase todos os dias
Concentração diminuída ou indecisão quase todos os dias
Pensamentos de morte ou ideação suicida recorrentes, tentativa de suicídio ou um plano específico de suicídio

MNEMÔNICO PARA AUXILIAR A CHAMADA DE CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO *"SIG E CAPS" (i.e., prescrever cápsulas de energia)* para humor depressivo

Mudança no Sono **(S)**
Diminuição dos Interesses **(I)**
Culpa **(G,** de *Guilt*, no inglês**))**
Diminuição da Energia **(E)**
Diminuição da Concentração **(C)**
Alteração do Apetite/peso **(A)**
Alterações Pssicomotoras **(P)**
Pensamentos de Suicídio **(S)**

SINAIS/SINTOMAS DEPRESSIVOS AGRUPADOS CONCEITUALMENTE, COM FENÔMENOS ADICIONAIS COMUNS

Emocionais

Humor depressivo, tristeza, choro
Irritabilidade (vista em todas as idades, talvez mais comumente em crianças/adolescentes e idosos)
Ansiedade
Perda de interesses ou prazer (anedonia)

Ideacionais

Inutilidade/baixa autoestima
Culpa
Desesperança/niilismo
Desamparo
Pensamentos de morte, suicídio

Somáticos/Neurovegetativos

Alteração de apetite/peso
Alteração no sono
Apatia
Diminuição da libido
Prejuízo da concentração
Variação diurna dos sintomas *(manhãs – o pior padrão é mais característico)*

Outros

Pensamento ruminante *(tendência de enfatizar um tema [negativista])*
Sintomas somatoformes ou preocupação somática
Sintomas psicóticos *(delírios negativistas característicos)* – define o subtipo "Depressão Maior com Características Psicóticas"

Baseado nos critérios da American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

Epidemiologia

Nos Estados Unidos, a depressão maior tem uma prevalência em 12 meses de aproximadamente 7% e é pelo menos 1,5 vez mais comum nas mulheres do que nos homens. A prevalência ao longo da vida é de até 10% em homens e de 20% a 25% em mulheres. Novos episódios depressivos têm uma incidência anual de aproximadamente 3%. A depressão é responsável pela incapacidade na meia-idade duas vezes mais que qualquer outra condição médica, e seu ônus cumulativo total é maior que o de todos os distúrbios cardiovasculares. O impacto econômico também é enorme nos Estados Unidos, com estimativas de custo anual para depressão superior a US$ 12 bilhões para o tratamento, US$ 8 bilhões para a morbidade associada e US$ 33 bilhões para os ganhos e produtividade de trabalho perdidos.

Biopatologia

A depressão maior provavelmente não é uma entidade de doença única, mas sim um grupo heterogêneo de condições com mecanismos patogênicos múltiplos. Ela émultifatorial e poligênica: fatores genéticos são responsáveis por aproximadamente 50% do risco de depressão, mas vários *loci* de genes, a maioria dos quais é atualmente desconhecida, provavelmente estão envolvidos em uma interação complexa com influências ambientais e de desenvolvimento. Alterações nos sistemas serotoninérgicos e noradrenérgicos do cérebro estão mais provavelmente relacionadas com a eficácia dos medicamentos antidepressivos atuais. O eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal é hiperativo na depressão, como evidenciado por uma resposta não suprimida ao teste de supressão com dexametasona, embora esse teste seja muito insensível e não específico para uso clínico como uma ferramenta de diagnóstico. Os estudos de neuroimagem em indivíduos com depressão mostram uma gama de achados, incluindo menores volumes do hipocampo, que podem ser o resultado da exposição crônica aos níveis elevados de cortisol, e atividade metabólica cerebral alterada em regiões como o circuito frontoestriatal e córtex cingulado anterior. Estudos de psicologia cognitiva demonstraram os padrões disfuncionais de pensamento negativo, com distorção de pensamentos sobre si mesmo, o futuro e o ambiente. Má qualidade ou ausência de relações sociais, e eventos de vida estressantes, particularmente eventos como mortes, separações ou comprometimento funcional, estão fortemente associados à depressão.

Manifestações clínicas

Os sintomas da depressão (Tabela 397-3) podem ser conceitualmente agrupados como alterações de humor, ideação (i.e., conteúdo do pensamento) e funcionamento somático/neurovegetativo. É importante ressaltar que pacientes com doença depressiva podem ser vistos sem um humor deprimido, embora, por definição, eles devem ter perda de interesse ou prazer em suas atividades geralmente desejadas. Eles também podem exibir proeminentes irritabilidade, ansiedade ou somatização. Embora as formas brandas de depressão na comunidade frequentemente desapareçam espontaneamente dentro de alguns meses sem assistência médica, os pacientes podem ter sintomas persistentes por meses ou anos antes de procurar tratamento.

Diagnóstico

O diagnóstico é feito clinicamente por elicitação dos achados de histórico e exame do estado mental, para determinar a presença da síndrome depressiva maior. O diagnóstico diferencial inclui outros transtornos idiopáticos com episódios de depressão maior, tais como o transtorno bipolar (distinguido por um histórico de episódios maníacos) e transtorno esquizoafetivo (distinguido por um histórico de episódios psicóticos na ausência de depressão). A depressão maior pode acompanhar delírio ou demência, e depressão secundária também comumente acompanha doenças médicas graves nos idosos;[3] essas condições de comorbidade necessitam de atenção e cuidados bem coordenados. Os instrumentos de rastreamento (Tabela 27-3, Cap. 27) podem auxiliar a identificar casos de depressão. Por exemplo, usando a versão de dois itens do Questionário de Saúde do Paciente, o operador pergunta ao paciente: nas últimas 2 semanas quantas vezes (1) teve pouco interesse ou prazer em fazer coisas, ou (2) sentiu-se para baixo, deprimido ou sem esperança. As respostas para cada questão são classificadas como: 0 = de modo algum, 1 = vários dias, 2 = mais de metade dos dias, 3 = praticamente todos os dias. Uma pontuação de 3 ou superior no rastreio de dois itens está associada com 75% de probabilidade de ter um distúrbio depressivo.

Tratamento

As três fases de tratamento incluem (1) tratamento agudo, no qual o tratamento é fornecido para resolver o episódio depressivo maior; (2) a continuação, em que o tratamento agudo é mantido por pelo menos 4 a 8 meses para prevenir a recidiva; e (3) a manutenção, para aqueles com dois a três ou mais episódios de depressão recorrente, para os quais o tratamento é mantido por tempo indeterminado para reduzir a frequência e a gravidade de futuras recorrências.[4] As combinações de psicoterapia e medicamentos são utilizadas para condições clínicas mais graves ou complexas.

O tratamento agudo da depressão inclui psicoterapias focadas (Tabela 397-4), que são mais eficazes do que o tratamento habitual e equivalentes a medicações quando usadas para pacientes em ambientes de cuidados primários.[A1] Com base na preferência do paciente, a psicoterapia, em vez de medicamentos, pode ser o tratamento inicial de depressão leve a moderada com predomínio de estressores psicossociais. O envolvimento dos membros da família para a orientação, apoio e, às vezes, para terapia familiar formal pode ser um adjuvante importante ou abordagem terapêutica primária. Essas terapias podem ser administradas com menor frequência durante a fase de manutenção ou de continuação do tratamento. No entanto, as psicoterapias isoladas são insuficientes para formas mais acentuadas de depressão, incluindo a depressão maior com aspectos psicóticos. Metanálises sugerem que a combinação de medicação com psicoterapia é mais efetiva do que a medicação isolada no tratamento inicial de depressão maior leve a moderada.[A2]

Tabela 397-4

Tratamentos da depressão

NOME DA PSICOTERAPIA	ABORDAGEM
Psicoterapia cognitiva	Identifica e corrige padrões negativistas de pensamento
Psicoterapia interpessoal	Identifica e trabalha a situação interpessoal do paciente em quatro áreas-problema: transições de papéis, luto, *deficits* interpessoais e disputa de papéis
Terapia de solução de problemas	Identifica e prioriza os problemas situacionais; planeja e implementa estratégias para lidar com problemas de alta prioridade
Psicoterapia psicodinâmica	Utiliza a relação terapêutica para maximizar o uso dos mecanismos saudáveis de defesa e estratégias de enfrentamento

Medicamentos devem ser usados como tratamento inicial para a maioria dos pacientes com formas mais graves de depressão. Medicamentos antidepressivos (Tabela 397-5) também são eficazes para a terapia aguda, de continuação e de manutenção. Uma metanálise observou que sertralina e escitalopram têm o melhor perfil de eficácia e tolerabilidade, enquanto mirtazapina e venlafaxina também apresentam forte eficácia em comparações diretas com outros antidepressivos.[A3] De modo global, no entanto, os dados sugerem que nenhum agente de segunda geração é melhor do que os outros,[A4] embora os agentes direcionados para os sistemas noradrenérgicos, assim como serotoninérgicos, possam ser mais eficazes nas depressões mais graves. Como os medicamentos antidepressivos normalmente não começam a melhorar os sintomas antes de 1 a 2 semanas, com o benefício máximo acumulado em até pelo menos 6 a 8 semanas, é crucial ver os pacientes regularmente (a cada 1 a 2 semanas inicialmente) para monitorar sua condição clínica, oferecer apoio e educação, e para promover a adesão. A medicação antidepressiva parece aumentar o risco relativo para o comportamento suicida em adolescentes e adultos jovens, e assim tais pacientes requerem uma avaliação cuidadosa do risco/benefício e monitoramento criterioso. Em comparação, o risco relativo para o comportamento suicida não está aumentado pelo tratamento com fármacos em indivíduos com mais de 25 anos de idade e é substancialmente reduzido nos adultos idosos. Para os pacientes com uma depressão psicótica, a adição de medicação antipsicótica (mais adiante) a um antidepressivo pode ser mais eficaz do que qualquer deles isoladamente.[A5] Uma única dose intravenosa de quetamina pode reduzir sintomas depressivos graves em 24 horas, embora atualmente o seu uso deva ser considerado como de investigação.[A6] A terapia eletroconvulsiva é a primeira escolha para as formas mais graves de depressão maior, incluindo a depressão maior com aspectos psicóticos, sendo também usada para a depressão refratária a outras formas de tratamento. Estimulação cerebral profunda é uma terapia experimental para a depressão de outra forma refratária.

Tabela 397-5

Medicamentos antidepressivos comumente usados*

NOME DO MEDICAMENTO ESPECÍFICO/CLASSE	MECANISMO IMEDIATO DE AÇÃO	DOSE INICIAL DE ADULTOS	FAIXA DA DOSE-ALVO DE ADULTOS†	EFEITOS COLATERAIS	COMENTÁRIOS
ISRS (inibidores seletivos da recaptação de serotonina)	Inibição pré-sináptica da recaptação de serotonina			Náusea, diarreia, disfunção sexual, síndrome serotoninérgica	
Citalopram		20 mg por dia	20 a 40 mg por dia (máximo 20 mg por dia em pacientes com idade >60 anos)	Risco de prolongamento de QT/*torsades de pointes* nos pacientes em risco	Poucas interações medicamentosas
Escitalopram		10 mg por dia	10 a 20 mg por dia		Isômero do citalopram
Fluoxetina		20 mg por dia	20 a 40 mg por dia (depressão), até 80 mg por dia (TOC)		Meia-vida longa; tende a ter efeito estimulante
Paroxetina		20 mg por dia	20 a 50 mg por dia	Efeitos anticolinérgicos	Tende a ser sedativo
Sertralina		25 a 50 mg por dia	50 a 200 mg por dia		Poucas interações medicamentosas
IRSNs (inibidores de recaptação da serotonina e norepinefrina)	Inibição pré-sináptica da recaptação de serotonina e norepinefrina			Náusea, diarreia, síndrome serotoninérgica, taquicardia sinusal, discreta elevação da pressão arterial, tremores	
Duloxetina		30 a 60 mg por dia	30 a 60 mg por dia em uma frequência de duas vezes por dia, máximo de 120 mg/dia		
Venlafaxina		37,5 mg/dia divididos em duas vezes	150 a 375 mg/dia divididos em duas vezes		Forma XR permite dose única diária, até o máximo de 225 mg
Desvenlafaxina		50 mg por dia	50 mg por dia, máximo de 100 mg por dia		Metabólito da venlafaxina
ATCs (Antidepressivos tricíclicos)	Inibição de recaptação pré-sináptica de serotonina e norepinefrina (em proporções variáveis, dependendo do ATC específico)			Efeitos anticolinérgicos, sedação, hipotensão ortostática, tremores, atrasos de condução cardíaca, arritmias ventriculares	
Amitriptilina		25 a 75 mg na hora de dormir	150 a 300 mg na hora de dormir		Fortemente anticolinérgico e sedativo; realizar dosagem sérica: amitriptilina/nortriptilina de 120 a 250 ng/mL
Desipramina		25 a 75 mg por dia	150 a 300 mg por dia		Realizar dosagem sérica: 115 a 250 ng/mL
Doxepina		25 a 75 mg na hora de dormir	150 a 300 mg na hora de dormir		Fortemente sedativo

NOME DO MEDICAMENTO ESPECÍFICO/CLASSE	MECANISMO IMEDIATO DE AÇÃO	DOSE INICIAL DE ADULTOS	FAIXA DA DOSE-ALVO DE ADULTOS†	EFEITOS COLATERAIS	COMENTÁRIOS
Imipramina		25 a 75 mg por dia	150 a 300 mg por dia		Fortemente anticolinérgico; realizar dosagem sérica: combinado imipramina/desipramina de 180 a 350 ng/mL
Nortriptilina		25 a 50 mg na hora de dormir	50 a 150 mg na hora de dormir		Realizar dosagem sérica: 50 a 150 ng/mL; o menor efeito anticolinérgico entre os ATCs
IMAOs (inibidores da monoamina oxidase)	Inibição de monoamina oxidase, a enzima que catalisa o metabolismo oxidativo dos neurotransmissores de monoamina			Necessidade de dieta livre de tiramina para evitar crise hipertensiva simpatomimética; sedação, efeitos anticolinérgicos, tremor, hipotensão ortostática	
Isocarboxazida		10 mg/dia divididos em duas vezes	20 a 60 mg/dia divididos em duas a quatro vezes		
Fenelzina		15 mg/dia divididos em três vezes	45 a 90 mg/dia divididos em três a quatro vezes		
Selegilina	(Inibidor da MAO-B seletivo)	5 mg/dia divididos em duas vezes	5 mg/dia divididos em duas vezes	Dieta livre de tiramina não exigida nessa dosagem	Tomar com as refeições
Tranilcipromina		10 mg/dia divididos em três vezes	30 a 60 mg/dia divididos em três vezes		
Outros					
Bupropiona	Desconhecido, embora seja um fraco inibidor de recaptação pré-sináptica de norepinefrina e dopamina	75 a 150 mg/dia	450 mg/dia	Efeito estimulante; risco de convulsões reduzidas por doses divididas e titulação de dosagem cuidadosa	Dosagem dividida em duas vezes, a menos que se use a forma LS ou LP
Mirtazapina	Antagonista dos receptores α_2 e 5-HT_2	15 mg na hora de dormir	30 a 45 mg na hora de dormir; máximo de 45 mg na hora de dormir	Sedação, hiperfagia	A sedação tende a diminuir após a adaptação inicial à medicação
Trazodona	Inibe a recaptação pré-sináptica de serotonina; antagonista nos receptores 5-HT_2 e 5-HT_3	25 a 50 mg na hora de dormir	300 a 600 mg na hora de dormir para depressão, 25 a 100 mg na hora de dormir para insônia	Sedação, priapismo	Poucos efeitos colaterais sexuais
Vilazodona	Inibe a recaptação da serotonina pré-sináptica; agonista dos receptores 5-HT_{1A}	10 mg por dia	40 mg por dia	Náusea, diarreia, efeitos adversos sexuais	A dosagem deve ser aumentada lentamente

5-HT_2 = 5-hidroxitriptamina; LP = liberação prolongada; LS = liberação sustentada; TOC = transtorno obsessivo-compulsivo.

* Os pacientes tomando qualquer uma dessas medicações devem ser monitorados para pensamentos suicidas.

† Doses-alvo em idosos podem ser menores.

O tratamento ideal para depressão em ambientes de cuidados primários e outros centros de tratamento pode ser ampliado pelo uso de modelos de assistência crônica colaborativa. Entretanto, apesar de evidências que apoiam tais modelos,[A7] a falta de mecanismos de reembolso tem limitado seu emprego na maioria das comunidades e ambientes clínicos.

Prognóstico

O tratamento baseado em orientação ideal para depressão maior resulta em remissão completa em até 80% dos pacientes, e a expectativa é que os pacientes com depressão retornarão ao funcionamento inicial da linha de base após a resolução dos episódios depressivos. No entanto, pelo menos 50% a 70% dos pacientes sofrem episódios recorrentes, até 20% podem apresentar depressão crônica, e muitos mais estarão apenas em remissão parcial com sintomas persistentes de nível mais baixo por causa de uma variedade de fatores, incluindo o acesso limitado a cuidados, a não adesão ou tratamentos insuficientemente assertivos.

Transtorno bipolar

Definição e epidemiologia

O transtorno bipolar é caracterizado por episódios recorrentes de mania idiopática. A maioria das pessoas com transtorno bipolar também tem episódios recorrentes de depressão maior.[5]

A prevalência em 12 meses do distúrbio bipolar é de aproximadamente 0,6%. Os homens são ligeiramente mais afetados do que as mulheres. A idade média do primeiro início é o final da adolescência ou início da idade adulta. O início na infância é possível, mas o diagnóstico pode ser difícil por causa da sobreposição sintomática com outras condições da infância, incluindo transtorno de atenção/hiperatividade. O início na meia-idade ao fim da vida também é possível, embora a maioria das manias de início tardio seja secundária a outras condições médicas ou medicamentos, em vez de transtorno bipolar idiopático.

Biopatologia

Mesmo que a patogênese da doença bipolar permaneça incerta, fatores genéticos desempenham um papel maior do que em quadros depressivos unipolares. A herdabilidade foi atribuída a vários *loci* específicos de famílias raras, mas a triagem genética ainda não é clinicamente útil e as associações de genes, até esta data, não revelaram os temas fisiopatológicos unificadores. A maioria dos casos de transtorno bipolar é poligênica e multifatorial, com fatores genéticos que representam aproximadamente 50% do risco para o transtorno. A desregulação dos sistemas frontoestriatais está provavelmente envolvida nas manifestações da doença. Apesar de não serem específicos o suficiente para ser de diagnóstico, estudos de neuroimagem estrutural mostram aumento da proporção cérebro-ventricular sugestivo de atrofia do parênquima. O avanço da fase dos ritmos circadianos centrais pode precipitar episódios de mania, de modo que a diminuição da necessidade de sono de pessoas com mania incipiente pode produzir um círculo vicioso no qual ciclos circadianos de fase avançada levam a uma posterior diminuição da necessidade de sono, resultando em posterior avanço de fase. Estressores psicossociais também costumam desempenhar um papel no desencadeamento de episódios de mania e depressão.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sintomas de mania incluem um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado (eufórico) ou irritável; hiperatividade meta-dirigida, muitas vezes por atividades prazerosas com mau julgamento que leva a consequências financeiras, psicossociais ou médicas adversas de longa duração (p. ex., ondas de gastos, atividadesexual ou jogos de azar); aumento da energia; diminuição da necessidade de sono; discurso pressionado; e distração.[6]

Tal como acontece com a depressão maior, o diagnóstico se baseia em achados do histórico e exame que revelam um padrão de episódios maníacos recorrentes (Tabela 397-6), que geralmente são intercalados com episódios de depressão maior e não podem ser explicados por outras condições médicas, medicamentos ou substâncias. Embora as pessoas com transtorno bipolar possam se tornar psicóticas durante estados maníacos ou depressivos, um histórico de sintomas psicóticos na ausência de mania ou depressão indica um diagnóstico diferente de transtorno bipolar. Episódios maníacos e depressivos também podem ser vistos no decurso de delírio (Cap. 28) e demência (Cap. 402), caso em que os sintomas psiquiátricos são acompanhados pela disfunção neurocognitiva, que é a marca registrada das últimas condições.

Tabela 397-6

Sinais/sintomas de um episódio de mania

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

Um período distinto de anormalidade; humor persistentemente elevado, expansivo ou irritável; e atividade ou energia orientadas a objetivos anormais e persistentemente aumentados durando ≥1 semana e presentes na maior parte do dia, quase todos os dias, E

Três ou mais dos seguintes sinais/sintomas (quatro ou mais se a anormalidade de humor for somente irritabilidade):

- Autoestima inflada/grandiosidade
- Necessidade de sono diminuída
- Mais falante ou pressão para falar
- Experiência subjetiva de pensamentos acelerados ou fuga de ideias observadas no exame
- Prejuízo da capacidade de concentração
- Aumento da atividade dirigida a objetivos ou agitação psicomotora
- Envolvimento excessivo em atividades com alto potencial para consequências dolorosas

SINAIS/SINTOMAS MANÍACOS AGRUPADOS CONCEITUALMENTE, COM FENÔMENOS ADICIONAIS COMUNS

Emocionais

- Euforia
- Irritabilidade
- Afeto lábil

Ideacional

- Grandiosidade

Somáticos/Neurovegetativos

- Aumento de energia
- Agitação psicomotora
- Necessidade de sono diminuída
- Prejuízo da capacidade de concentração

Outros

- Hiperatividade dirigida ao objetivo
- Discurso pressionado
- Julgamento comprometido
- Fuga de ideias
- Sintomas psicóticos (pode incluir delírios, alucinações, ou alterações do pensamento como fuga de ideias) – define o subtipo "mania com características psicóticas"

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013, com permissão.

Tratamento

A base do tratamento do transtorno bipolar consiste em medicações estabilizadoras do humor para reduzir a frequência e a gravidade dos episódios maníacos e depressivos recorrentes.[7] Estabilizadores de humor tradicionais, com base em evidência substancial que apoiam o seu uso incluem lítio (dose típica de 600 a 1.500 mg/dia ou dose maior administrada em duas ou três doses divididas conforme necessário para adquirir os níveis de plasma de 0,6 a 1,2 mEq/L [até 1,4 mEq/L na mania aguda]), ácido valproico (dose típica de 500 a 1.500 mg/dia ou maior conforme tolerado para adquirir os níveis de plasma de 50 a 100 μg/mL), e carbamazepina (dose típica de 400 a 1.200 mg/dia conforme tolerado para adquirir os níveis de plasma de 4 a 12 μg/mL). A combinação de lítio mais valproato é superior ao valproato sozinho para a prevenção de recaídas.[A8] Uma série de outros anticonvulsivantes foi testada, mas em geral com menos suporte empírico para a sua utilização, apesar de a lamotrigina (a partir de 25 mg/dia, dose máxima de 200 mg/dia, titulada lentamente para minimizar o risco de síndrome de Stevens-Johnson) poder ser utilizada para a profilaxia contra episódios depressivos. Embora vários medicamentos antipsicóticos de segunda geração tenham recebido a aprovação do U.S. Food and Drug Administration (FDA) para as suas propriedades estabilizadoras de humor, seu potencial para precipitar a síndrome metabólica (e, em menor extensão, discinesia tardia) deve limitar a sua utilização como medicamento de manutenção para pacientes aos quais outros estabilizadores do humor são ineficazes ou mal tolerados. Para episódios agudos de mania, antipsicóticos de segunda ou de primeira geração são mais rapidamente eficazes do que os estabilizadores do humor, com doses semelhantes à sua utilização para a psicose aguda (Tabela 397-12). Para o tratamento agudo de episódios depressivos, os antidepressivos podem ser necessários, mas podem precipitar mania. Portanto, em primeiro lugar, os pacientes devem receber doses terapêuticas de estabilizador de humor, e a exposição à medicação antidepressiva deve ter a dose mínima e a duração necessária. A eletroconvulsoterapia é útil para mania ou depressão refratária e para pacientes com contraindicações relativas a medicamentos, tais como mulheres grávidas. Psicoterapias-padrão para a depressão unipolar também podem ser utilizadas para a depressão bipolar. A psicoterapia regular pode ser importante para encorajar a conformidade com a manutenção dos tratamentos e auxiliar os pacientes a lidar com os estressores psicossociais, desse modo minimizando o seu impacto na precipitação de mania ou depressão.

Prognóstico

Embora o curso classicamente descrito de transtorno bipolar inclua retorno ao funcionamento basal entre os episódios, alguns pacientes podem apresentar episódios debilitantes frequentes (conhecidos como "ciclo rápido", definido como quatro ou mais episódios por ano), e outros podem experimentar uma deterioração no funcionamento geral ao longo do tempo.

Outros transtornos do humor

Embora o diagnóstico de depressão maior crônica deva ser feito em pacientes com episódios depressivos maiores de longa duração, outros podem ter sintomas depressivos crônicos (≥2 anos) de nível baixo, conhecidos como distúrbio depressivo persistente (distimia), uma minoria significativa dos quais irá melhorar com uma combinação de medicação antidepressiva e psicoterapia. Outros pacientes podem ter "menos do que depressão maior" de curta duração, referida muitas vezes como depressão "subsindromal" ou "subliminar". Evidência crescente sugere que intervenções psicossociais gerais (p. ex., biblioterapia, ativação social) podem prevenir a progressão para depressão maior verdadeira em tais pacientes. Os distúrbios disfóricos pré-menstruais manifestam-se como sintomas depressivos e de ansiedade cíclicos que se resolvem nas semanas pós-menstruação e recorrem na semana anterior ao início das menstruações; este é o único distúrbio do humor que pode responder à administração breve cíclica de medicação antidepressiva.

Transtornos bipolares menos graves incluem transtorno bipolar II, que é caracterizado por episódios de hipomania (i.e., sintomas maníacos mais leves, sem prejuízo funcional significativo e sem psicose) e episódios de depressão maior. Esses pacientes normalmente procuram atendimento durante os episódios depressivos e não durante a hipomania, mas a medicação antidepressiva pode agravar os sintomas maníacos. Portanto, é indispensável perguntar sobre um histórico de sintomas maníacos ou hipomaníacos na avaliação de todos os pacientes com depressão. Transtorno ciclotímico, que inclui episódios de hipomania e episódios depressivos leves, pode ser difícil de distinguir da instabilidade de humor vista nos transtornos de personalidade do "grupo B" (ver adiante).

Transtornos de ansiedade

Definição

Os transtornos de ansiedade (Tabela 397-7) são um grupo de condições cuja marca registrada é a ansiedade idiopática, geralmente acompanhada de sintomas psicológicos (i.e., conteúdo do pensamento) e somáticos. A ansiedade é um sintoma comum de acompanhamento em muitos outros transtornos psiquiátricos, mas nos transtornos de ansiedade primários não há *deficits* neurocognitivos, sintomas depressivos ou maníacos, ou psicose vistos nestes outros transtornos. Os distúrbios relacionados com traumatismos e os obsessivo-compulsivos são agora classificados separadamente aos distúrbios de ansiedade.

Tabela 397-7

Tipos de transtornos de ansiedade

TRANSTORNO DE ANSIEDADE	PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Transtorno do pânico	Ataques de pânico recorrentes inesperados, normalmente com ansiedade antecipatória e comportamento de esquiva
Transtorno de ansiedade generalizada	Ansiedade excessiva e preocupação, que não satisfaçam os critérios para outros transtornos de ansiedade, com duração ≥6 meses
Fobias	
Agorafobia	Ansiedade sobre ou evitação de lugares ou situações das quais escapar poderia ser difícil ou embaraçoso ou em que a ajuda pode não estar disponível em caso de sintomas de pânico
Fobia social (transtorno de ansiedade social)	Ansiedade provocada pela exposição a situações sociais, normalmente com subsequente comportamento de esquiva; pode ser generalizada (i.e., em resposta a muitas situações interpessoais) ou específica em resposta a uma situação social particular (p. ex., usar um banheiro público, falar em público)
Fobia específica	Ansiedade provocada pela exposição a um objeto ou situação específica ou temida (não social), normalmente com consequente comportamento de esquiva

Sumário do autor baseado nas categorias e critérios da American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

Epidemiologia

Os distúrbios de ansiedade são um problema global.[8] O distúrbio de pânico tem uma prevalência em 12 meses de 2% a 3%. O distúrbio de ansiedade generalizada tem uma prevalência em 12 meses de aproximadamente 3%, e as fobias, coletivamente, têm uma prevalência de 10% a 15% na população adulta. Não estão disponíveis dados precisos sobre as taxas de incidência. A maioria dos distúrbios primários de ansiedade tem a idade de início na adolescência até meados dos 30 anos, com o distúrbio de ansiedade generalizada direcionada para as idades mais velhas daquela faixa. A maioria dos sintomas de ansiedade com o início na vida adulta se deve a transtornos de

humor ou neurocognitivos ou é secundária a doenças médicas ou fármacos; verdadeiros transtornos de ansiedade primários de início tardio são frequentemente desencadeados por eventos de vida traumáticos ou estressantes.

Biopatologia

A ansiedade pode ser entendida, em parte, como o acionamento inadequado do sistema de resposta ao estresse, que é comumente referido como resposta de "luta ou fuga". No entanto, é importante reconhecer que as respostas envolvem uma grande variedade de sistemas cognitivos, motores, neuroendócrinos e autonômicos e, portanto, não estão limitadas a manifestações de atividade do sistema nervoso simpático. Acredita-se que o núcleo central da tonsila desempenhe um papel crucial na coordenação da resposta da ansiedade. A tonsila recebe a entrada glutamatérgica excitatória de várias áreas corticais e do tálamo, permitindo assim que ela responda a uma grande variedade de estímulos, incluindo informações sensoriais do mundo exterior, bem como estressores que são processados e reconhecidos por áreas de associação corticais. A tonsila, por sua vez, se projeta para muitas regiões do cérebro que subservem as manifestações clínicas da resposta de ansiedade, em parte por meio de suas projeções diretas para os centros importantes dos sistemas monoaminérgicos: neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral do mesencéfalo, neurônios noradrenérgicos no *locus ceruleus*, e neurônios serotoninérgicos nos núcleos da rafe.

De uma perspectiva da psicologia cognitiva, a patogênese de muitos transtornos de ansiedade, particularmente de pânico, pode ser entendida como interpretações equivocadas catastróficas das sensações somáticas normais. Um indivíduo vulnerável pode tornar-se consciente de uma sensação do corpo normal ou minimamente anormal, que é interpretada como algo preocupante, levando assim à excitação simpática e a outra excitação autonômica, que por sua vez leva a outras sensações somáticas (p. ex., taquicardia, sudorese) em que se torna um círculo vicioso de pensamentos e sintomas somáticos.

Manifestações clínicas

A maioria dos indivíduos experimenta um ou mais sintomas somáticos (Tabela 397-8) que acompanham a ansiedade psíquica, independentemente de a ansiedade ser normal ou parte de uma condição patológica. Tais sintomas somáticos podem ser relativos a praticamente todos os órgãos do sistema do corpo.

Tabela 397-8

Manifestações somáticas comuns de ansiedade

CARDIORRESPIRATÓRIAS

- Palpitações
- Dor no peito
- Dispneia ou sensação de estar sufocado

GASTROINTESTINAIS

- Dispepsia
- Náusea
- Diarreia
- Inchaço ou dor abdominal

GENITURINÁRIA

- Frequência ou urgência urinária

NEUROLÓGICAS/AUTONÔMICAS

- Sudorese
- Ondas quentes ou frias
- Tonturas ou pré-síncope
- Parestesias
- Tremor
- Dor de cabeça

Transtornos de ansiedade incluem muitos períodos discretos de sintomas agudos, conhecidos como ataques de pânico. Em um ataque de pânico, o paciente experimenta uma abrupta elevação da ansiedade, pensamentos relacionados com medo e sintomas somáticos no espaço de alguns minutos ("início crescente"). Os sintomas agudos resolvem-se rápido, normalmente dentro de 1 hora ou menos.

Transtorno do Pânico

O transtorno de pânico consiste em ataques de pânico recorrentes. Embora alguns ataques de pânico possam ser precipitados por situações conhecidas como sendo estressantes, pelo menos alguns ataques devem ser inesperados ("imprevistos"). Os pacientes também apresentam ansiedade antecipatória, em que experimentam sofrimento psíquico contínuo por se preocupar com seu próximo ataque de pânico ou os efeitos do ataque (p. ex., a humilhação se o ataque viesse a acontecer em público). Além disso, os pacientes manifestam um comportamento de esquiva, ficando longe de conhecidos fatores desencadeantes ou de situações em que ter um ataque de pânico pode ser perigoso (p. ex., dirigir) ou particularmente preocupante (p. ex., em espaços públicos). Para muitos pacientes, o comportamento de ansiedade antecipatória e esquiva pode ser mais incapacitante do que os ataques de pânico em si. O comportamento de esquiva pode-se sobrepor com agorafobia, que é definida como um medo angustiante e incapacitante de lugares ou situações das quais escapar poderia ser difícil ou embaraçoso ou das quais a ajuda pode não estar disponível na eventualidade de sintomas semelhantes ao pânico. Focos agorafóbicos comuns incluem estar sozinho fora de casa, permanecer em pontes ou túneis, viajar de carro ou estar em multidões ou filas. Um terço ou mais dos pacientes com distúrbio de pânico têm agorafobia comórbida, enquanto outros têm agorafobia isolada ou comórbida com outras situações.

Distúrbio de Ansiedade Generalizada

Esta condição mais heterogênea é definida pela presença de ansiedade clinicamente significativa e sintomas somáticos associados a pelo menos 6 meses ou mais. O distúrbio de ansiedade generalizada é com frequência "superado" na hierarquia diagnóstica por outras condições que produzem ansiedade.

Fobias

As fobias são um grupo de condições definidas pela capacidade consistente de um estímulo ambiental específico de provocar uma resposta de ansiedade patológica. A exposição a tal estímulo quase sempre produz essa resposta, assim o paciente evita o estímulo sempre que possível ou suporta o estímulo com considerável angústia. Além da agorafobia, os outros principais tipos de fobias são fobia social (transtornos de ansiedade social) e fobias específicas (Tabela 397-7).

Diagnóstico

O diagnóstico dos transtornos de ansiedade deve assentar sobre a consideração das perspectivas tanto sindrômica como etiológica.[9] De uma perspectiva sindrômica, um histórico cuidadoso e exame do estado mental são necessários para determinar o padrão de ansiedade e sintomas associados e para determinar se a fenomenologia se encaixa no padrão para qualquer um dos transtornos de ansiedade, como descrito anteriormente. Histórico e exame do estado mental devem também avaliar a presença de qualquer outro transtorno psiquiátrico que pode verdadeiramente ser comorbidade com o transtorno de ansiedade, mas também pode substituir o transtorno de ansiedade na hierarquia de diagnóstico. Por exemplo, a ansiedade generalizada pode ser vista como parte de transtornos neurocognitivos (delírio ou demência), transtornos depressivos ou bipolares e transtornos psicóticos.

Do ponto de vista etiológico, é importante determinar se o transtorno de ansiedade é primário (idiopático) ou secundário a uma condição sistêmica ou neurológica (Tabela 397-1), intoxicação medicamentosa, ou estado de abstinência. A avaliação deverá incluir testes de laboratório, (p. ex., uma triagem de fármacos tóxicos), quando orientado pelo diagnóstico diferencial que é gerado da avaliação clínica.

Tratamento

Evidências empíricas de ensaios clínicos controlados demonstram a eficácia das psicoterapias cognitivo-comportamentais para a maioria dos transtornos de ansiedade.[A9] Tais terapias, que usam os princípios da teoria de aprendizagem, extinguem o comportamento inútil e reforçam o comportamento mais funcional, ajudam o paciente a aprender a identificar e corrigir os padrões disfuncionais do pensamento ("pensamentos automáticos"), que são subjacentes ou desencadeiam uma cascata fisiológico-cognitiva de respostas de ansiedade patológica. A terapia cognitivo-comportamental pode ser utilizada como terapia única, particularmente para fobias específicas, ou em combinação com farmacoterapia. Frequentemente, a terapia cognitivo-comportamental pode ser administrada como parte da terapia de família (p. ex., para ajudar os membros da família a evitar comportamentos que, inadvertidamente, reforçam sintomas do paciente) ou em contextos de terapia de grupo.

Embora os medicamentos ansiolíticos, como os benzodiazepínicos (Tabela 397-9), normalmente aliviarão os sintomas agudos de ansiedade, preocupações sobre a sua eficácia em longo prazo e os efeitos colaterais (p. ex., o risco para o abuso, risco de comprometimento neurocognitivo ou quedas) tornam as medicações antidepressivas os agentes farmacológicos mais atraentes para a maioria dos transtornos de ansiedade (Tabela 397-5). A maioria das classes de antidepressivos, provavelmente com exceção da bupropiona, é útil para o transtorno do pânico, transtorno de ansiedade generalizada e fobia social.

Tabela 397-9

Fármacos antiansiedade e hipnóticos selecionados*

MEDICAMENTO	DOSE INICIAL	FAIXA DA DOSE-ALVO†	EFEITOS COLATERAIS	COMENTÁRIOS
Benzodiazepinas			Sedação, ataxia, risco de quedas	Potencial para abuso/dependência
Lorazepam	0,5 mg/dia, dividido em duas a quatro vezes	2 a 6 mg/dia divididos em três a quatro vezes		Absorção IM confiável
Diazepam	2 a 5 mg/dia divididos em duas a três vezes	10 a 40 mg/dia divididos em duas a três vezes		Meia-vida longa de medicamento e metabólitos ativos
Triazolam	0,125 mg na hora de dormir	0,125 a 0,25 mg na hora de dormir	Insônia rebote	Usado como hipnótico
Clordiazepóxido	5 mg/dia divididos em duas a três vezes	10 a 40 mg/dia divididos em duas a três vezes		Meia-vida longa de medicamento e metabólitos ativos
Temazepam	7,5 mg na hora de dormir	7,5 a 30 mg na hora de dormir		Usado como hipnótico
Alprazolam	0,25 mg/dia dividido em três a quatro vezes	2 a 8 mg/dia divididos em três a quatro vezes	Potencial viciante possivelmente maior	
Clorazepato	7,5 a 15 mg/dia divididos em duas a três vezes	15 a 60 mg/dia divididos em duas a três vezes		
Flurazepam	15 a 30 mg na hora de dormir	15 a 30 mg na hora de dormir	Sonolência durante o dia	Usado como hipnótico
Oxazepam	10 a 15 mg/dia divididos em três a quatro vezes	10 a 30 mg/dia divididos em três a quatro vezes		
Clonazepam	0,5 mg/dia dividido em duas a três vezes	0,5 a 5 mg/dia divididos em de duas a três vezes		Longa duração de ação
Zaleplona	5 a 10 mg ao deitar	5 a 20 mg ao deitar		Hipnótico "não benzodiazepínico"
Zolpidem	5 a 10 mg ao deitar	5 a 10 mg ao deitar		Hipnótico "não benzodiazepínico"
Eszopiclona	1 a 2 mg ao deitar	1 a 3 mg ao deitar		Hipnótico "não benzodiazepínico"
β-Bloqueadores				
Propranolol	20 mg/dia divididos em duas vezes	Individualizar, 40 a 120 mg/dia	Hipotensão, bradicardia, potencial para a lentidão mental	Só ajuda com sintomas somáticos simpaticamente mediados da ansiedade

* Os antidepressivos (Tabela 397-5) são frequentemente os agentes de escolha de primeira linha para os distúrbios primários da ansiedade.

† Doses-alvo para idosos podem ser menores.

Prognóstico

Em geral, a maioria das pessoas com distúrbios de ansiedade contínuos tende a ter um curso clínico de aumento e diminuição dos sintomas. Devem ser frequentemente usadas terapias de manutenção para os pacientes com distúrbios de ansiedade mais crônicos, embora a evidência de suporte para as terapias em longo prazo não seja tão robusta como para os distúrbios do humor e psicóticos.

Distúrbio Obsessivo-compulsivo

A quinta edição do *Manual de Diagnóstico e Estatística das Doenças Mentais* (DSM-5) criou uma nova categoria de "Distúrbios Obsessivo-compulsivos e Distúrbios Relacionados" reconhecendo que o distúrbio obsessivo-compulsivo (DOC) tem uma patogênese distinta de outros distúrbios da ansiedade. O DOC está provavelmente relacionado com outras condições tais como o distúrbio corporal dismórfico, distúrbio de acumulação, tricotilomania (puxar cabelos) e distúrbio de escoriação (retirar pele).

Os pacientes com DOC têm obsessões ou compulsões recorrentes (Tabela 397-10), e a maioria dos pacientes tem ambas.[10] O DOC não deve ser confundido com traços ou distúrbio de personalidade obsessivo-compulsiva, descritos adiante em "Distúrbios da Personalidade". As obsessões, não confundindo com obcecar (ruminar) sobre um tópico, são pensamentos recorrentes, persistentes e normalmente perturbadores, que em algum momento durante a evolução do distúrbio são sentidos como intrusivos e indesejáveis. A última qualidade pode ser descrita em linguagem simples como "Eu não sei de onde vem esse pensamento" ou "Eu não sei por que tenho esse pensamento, nunca faria tal coisa!" As compulsões são comportamentos ou atos mentais repetitivos, os quais o indivíduo se sente compelido a executar em resposta a uma obsessão ou de acordo com regras rígidas. Por exemplo, o lavar das mãos compulsivo pode-se relacionar com pensamentos obsessivos acerca de germes ou

contaminação. Os pacientes com DOC usualmente tentam ignorar, suprimir ou neutralizar as suas obsessões, mas ao fazê-lo causam grande sofrimento psíquico. Os pacientes com DOC podem dispender muitas horas por dia relacionadas com as suas obsessões e compulsões.

Tabela 397-10

Tipos comuns de obsessões e compulsões no transtorno obsessivo-compulsivo

OBSESSÕES

Agressivo (teme prejudicar a si ou aos outros, proferir obscenidades ou outros atos agressivos indesejáveis; imagens violentas ou horríveis indesejadas)
Contaminação (preocupações com a sujeira, germes, resíduos ou secreções do corpo, contaminantes ambientais, ou animais/insetos)
Sexual (preocupações com imagens ou impulsos sexuais indesejados)
Colecionismo/poupança
Religioso (*escrupulosidade*) (preocupações excessivas com sacrilégio, blasfêmia, certo/errado, moralidade)
Necessidade de simetria/exatidão
Somático (preocupação excessiva com doença, parte do corpo ou aparência)

COMPULSÕES

Limpeza/lavagem (lavagem das mãos excessiva ou ritualizada, tomar banho, ou outra preparação)
Verificação (verificação de fechaduras, fogão, aparelhos domésticos; verificação do corpo em relação a obsessões somáticas; verificar se não machuca ou não irá machucar a si ou aos outros)
Rituais repetitivos (reler ou reescrever; atividades de rotina como passar por uma porta ou levantar de uma cadeira)
Contar
Ordenar/arrumar
Colecionismo/poupança

Adaptada de Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:1006-1011.

A prevalência do DOC em 12 meses é de aproximadamente 1%, com início normalmente na infância, adolescência ou na fase de adulto jovem. As taxas de remissão são baixas nos adultos, com a maioria das pessoas sofrendo um curso crônico de aumento e diminuição. A patogênese provavelmente envolve um funcionamento alterado de sistemas estriatofrontais, assim como um papel proeminente para os sistemas serotoninérgicos centrais. As obsessões e compulsões podem representar o acionamento inapropriado de "*scripts*" neurais envolvendo pensamentos e comportamentos que foram considerados análogos a *scripts* envolvidos no aliciamento animal e outros comportamentos complexos mas estereotipados.

Os únicos antidepressivos eficazes no DOC são aqueles com forte atividade nos sistemas serotoninérgicos, tais como os inibidores seletivos de recaptação da serotonina e o composto tricíclico clomipramina. As terapias cognitivo-comportamentais também demonstraram eficácia. A estimulação cerebral profunda (DBS, do inglês, *deep brain stimulation*),[11] direcionada para a cápsula ventral/estriado ventral, está aprovada pelo FDA (como um dispositivo de dispensa humanitária) para o tratamento de DOC refratário grave. Embora os estudos iniciais sejam relativamente encorajadores, o papel da DBS na prática clínica permanece sem definição.

Distúrbio de Estresse Agudo e Distúrbio de Estresse Pós-traumático

O distúrbio de estresse agudo e o distúrbio de estresse pós-traumático (DEPT) são manifestações específicas de sintomas imputáveis a um evento extremamente traumático. O evento, por definição, deve envolver exposição a morte ou ameaça de morte, lesão grave ou violência sexual, tal como reportada diretamente pelo paciente ou por familiares ou amigos. Os pacientes sofrem com exposições repetidas ou extremas a detalhes aversivos do evento. É importante reconhecer que o distúrbio de estresse agudo ou o DEPT não se desenvolvem em todos os indivíduos expostos a eventos traumáticos comuns (p. ex., um desastre natural ou causado pelo homem). Alguns indivíduos podem, em vez disso, desenvolver outros distúrbios de ansiedade, depressão maior, mania ou psicose e, em alguns ou muitos outros, estes podem nunca vir a se desenvolver em psicopatologia diagnosticável.

Os sintomas de DEPT, por definição, persistem mais do que 1 mês após o evento traumático e incluem os seguintes tipos de fenômenos clínicos: (1) intrusão, tal como memórias intrusivas, sonhos, retrospectivas ou respostas psicológicas ou fisiológicas intensamente angustiantes a lembranças do trauma; (2) fuga de memórias angustiantes ou de lembranças externas do trauma; (3) cognições e humor negativos, como amnésia em relação a aspectos do evento, pensamentos negativistas sobre si mesmo em geral ou culpa relacionados ao evento, emoções negativas persistentes, interesses ou atividades diminuídas, ou sentimentos de alheamento; e (4) alterações na excitação e reatividade. O distúrbio de estresse agudo, por definição, resolve-se em menos de 1 mês, com sintomas de intrusão, invalidação ou excitação, assim como humor negativo ou sintomas dissociativos (p. ex., "em estado de torpor").

A prevalência em 12 meses do DEPT nos Estados Unidos é de cerca de 3%, com risco estimado para toda a vida aproximando-se dos 9%. Cerca de metade dos adultos com DEPT tem recuperação completa em 3 meses, mas o DEPT pode persistir por muitos meses ou anos. Ambas as perspectivas, cognitivo-comportamentais e a psicologia psicodinâmica, são úteis em tratamentos psicoterapêuticos esclarecidos.[12] Os antidepressivos também demonstraram eficácia no DEPT.

Transtornos psicóticos

Sintomas psicóticos, definidos como uma perda do teste de realidade, incluem delírios (crenças falsas fixas), alucinações (falsas percepções sensoriais) e alterações na forma do pensamento (p. ex., desagregação). Os sintomas psicóticos podem ser vistos no curso de transtornos neurocognitivos, secundários e do humor. Os transtornos psicóticos são definidos pela presença de sintomas psicóticos na ausência de perturbação do humor proeminente ou *deficits* neurocognitivos no nível observado em delírio ou demência. Em geral, o diagnóstico e tratamento dos pacientes com transtornos psicóticos devem ser realizados em ambientes especializados de saúde mental, mas os ambientes de cuidados primários são pontos comuns de entrada para cuidar.

Esquizofrenia

Definição e epidemiologia

A esquizofrenia, o distúrbio psicótico protótipo, inclui necessariamente sintomas de psicose (sintomas "positivos") e, com frequência, também inclui "sintomas negativos" tais como aplanamento do humor, abulia, apatia e abandono social. O nível de funcionamento está comprometido em um ou mais domínios (p. ex., ocupacionais, interpessoais ou autocuidados). A prevalência da esquizofrenia ao longo da vida é menor do que 1% e o seu curso crônico debilitante acarreta um preço considerável aos pacientes, famílias e sociedade. O pico de início é na adolescência tardia a adulto jovem, mais jovem para os homens do que para as mulheres. A incidência anual é aproximadamente 15 por 100.000, mas com variabilidade acentuada transversalmente a amostras de estudos e populações. Quando definida estritamente como mencionado, a condição é um pouco mais comum nos homens do que nas mulheres.

Biopatologia

A patogênese da esquizofrenia ainda é desconhecida. Estudos com gêmeos mostram que a doença é multifatorial. Os fatores genéticos respondem por até 50% do risco, e vários *loci* de genes parecem estar envolvidos. Estudos de cérebros *post-mortem* indicam um processo neuropatológico não gliótico com rupturas sutis da citoarquitetura cortical. É provável que fatores psicossociais e neurodesenvolvimento interajam com uma "lesão" cerebral não localizável que está presente no nascimento ou é adquirida no início da vida. As vias mesocorticais dopaminérgicas e mesolímbicas são importantes na produção de sintomas psicóticos.

Diagnóstico

O diagnóstico da esquizofrenia baseia-se na presença de delírios, alucinações, de fala e comportamento desorganizados, muitas vezes acompanhados de apatia e retraimento social, resultando em importante prejuízo no funcionamento social durante pelo menos 6 meses (Tabela 397-11). Em pacientes com episódios psicóticos de breve duração como esquizofrenia única, com posterior retorno para o funcionamento inicial assintomático, o transtorno psicótico breve (<1 mês) ou transtorno esquizofreniforme (1 a 6 meses) pode ser diagnosticado.

Tabela 397-11

Sintomas e sinais dos principais transtornos psicóticos

ESQUIZOFRENIA

Delírios
Alucinações
Discurso desorganizado (i.e., desagregação do processo de pensamento)
Comportamento catatônico ou rudemente desorganizado
Sintomas negativos: achatamento afetivo, prejuízo da volição
Importante prejuízo no funcionamento social ou ocupacional
Duração de no mínimo seis meses

TRANSTORNO ESQUIZOAFETIVO

Durante o curso da doença, pelo menos um episódio de sintomas psicóticos como esquizofrenia, *MAIS* uma síndrome de humor (seja depressão ou mania) *E*
Durante o curso da doença, pelo menos 2 semanas de sintomas psicóticos como esquizofrenia *na ausência de* síndrome de humor

TRANSTORNO DELIRANTE

Um ou mais delírios durante pelo menos 1 mês, com maior frequência não bizarros (i.e., potencialmente plausíveis, tais como delírios de estar sendo seguido, envenenado, infectado, amado à distância, enganado por um cônjuge ou amante, ou ter uma doença)
Não atender a todos os critérios para um episódio agudo da esquizofrenia
Funcionamento *não* prejudicado acentuadamente, que não os relacionados com o impacto da ilusão e suas ramificações

Com base nos critérios da American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

Tratamento

As medicações antipsicóticas (Tabela 397-12), muitas vezes com benzodiazepínicos adjuntos, são usadas para tratar episódios psicóticos agudos, geralmente em regime de internação para que o paciente possa ser tratado de forma segura até que os sintomas agudos melhorem.[13] Embora os medicamentos antipsicóticos de manutenção ajudem a reduzir a severidade e a frequência de episódios psicóticos agudos,[A10] amplos programas de reabilitação psicossocial são necessários para ajudar pacientes a controlar estressores interpessoais e outros estressores e para melhorar os resultados clínicos gerais. Medicamentos antipsicóticos de segunda geração ("atípicos") substituíram os antipsicóticos de primeira geração na prática comum nos Estados Unidos devido às suas taxas mais baixas de efeitos colaterais extrapiramidais, incluindo discinesia tardia, embora sua eficácia seja melhor do que a de fármacos de primeira geração. Entretanto, os fármacos de segunda geração contribuem para o aumento da obesidade e síndrome metabólica em pacientes com a esquizofrenia crônica (Cap. 434). Um estudo descobriu que os ácidos graxos poli-insaturados ω-3 de cadeia longa oral reduziram a taxa de início da psicose por mais de quatro quintos durante 1 ano de acompanhamento de adolescentes e adultos jovens com perfis de risco especialmente alto para psicose incipiente. Desafortunadamente, os programas que incluem supervisão compulsória para assegurar adesão aos regimes de medicação em ambulatório não reduziram subsequentemente as taxas de readmissão dos pacientes psicóticos.[A11]

Tabela 397-12

Medicamentos antipsicóticos comumente usados

NOME DO MEDICAMENTO	DOSE INICIAL PARA PSICOSE NA ESQUIZOFRENIA*	DOSE-ALVO PARA PSICOSE NA ESQUIZOFRENIA†	EFEITOS COLATERAIS	EQUIVALÊNCIA DE DOSAGEM À CLORPROMAZINA (FÁRMACOS DE PRIMEIRA GERAÇÃO APENAS)/OUTROS COMENTÁRIOS
Fármacos de primeira geração			Medicamentos de potência baixa: efeitos anticolinérgicos, hipotensão ortostática, prolongamento do intervalo QT, icterícia colestática Fármacos de alta potência: efeitos colaterais extrapiramidais (distonia, acatisia, parkinsonismo, síndrome neuroléptica maligna), hiperprolactinemia com galactorreia	
Clorpromazina	100 mg por dia	300 a 1.000 mg/dia divididos em duas vezes		100 mg
Tioridazina	50 a 100 mg por dia	300 a 800 mg/dia divididos em duas vezes	Retinopatia pigmentar em doses mais elevadas	100 mg
Tiotixeno	2 a 5 mg por dia	5 a 60 mg/dia divididos em duas vezes		5 mg
Trifluoperazina	2 a 5 mg por dia	5 a 40 mg/dia divididos em duas vezes		5 mg
Perfenazina	4 a 8 mg por dia	8 a 64 mg/dia divididos em três vezes		8 mg
Haloperidol	0,5 a 2 mg por dia	2 a 10 mg/dia (até 40 mg/dia ou mais em casos refratários) divididos em duas vezes		2 mg; disponível em forma de depósito IM
Flufenazina	1 a 2,5 mg por dia	2,5 a 10 mg/dia (até 40 mg/dia em casos refratários) divididos em duas vezes		2 mg; disponível em forma de depósito IM
Fármacos de segunda geração			Síndrome metabólica, risco para AVC e mortalidade em pacientes idosos com demência, prolongamento do intervalo QT	
Risperidona	0,5 a 1 mg/dia, dividido em duas vezes	2 a 4 mg/dia divididos em duas vezes	Efeitos colaterais extrapiramidais com doses mais elevadas	Disponível em forma de depósito IM
Olanzapina	5 mg por dia	5 a 10 mg por dia (até 20 mg/dia em casos refratários)		
Ziprasidona	20 mg/dia divididos em duas vezes	20 a 80 mg/dia divididos em duas vezes		
Quetiapina	25 a 50 mg/dia divididos em duas a três vezes	300 a 800 mg/dia divididos em duas a três vezes		Forma de liberação prolongada para administração uma vez ao dia
Asenapina	5 mg/dia divididos em duas vezes	5 a 10 mg/dia divididos em duas vezes		Forma sublingual apenas
Paliperidona	3 a 6 mg por dia	6 a 12 mg por dia		
Iloperidona	1 mg/dia dividido em duas vezes	2 a 12 mg/dia divididos em duas vezes		
Lurasidona	40 mg por dia	40 a 160 mg por dia		
Aripiprazol	10 a 15 mg por dia	10 a 30 mg/dia divididos em duas vezes		Agonista/antagonista parcial em receptores de D_2
Clozapina	12,5 mg/dia divididos em duas vezes	300 a 900 mg/dia divididos em duas vezes (dose titulada lentamente por 25 a 50 mg/dia a cada 3 a 7 dias)	Risco de agranulocitose, requer monitoramento contínuo de hemograma completo	Eficácia superior à de outros antipsicóticos, mas os riscos hematológicos e necessidade de monitoramento limitam seu uso

* As doses para outras indicações, tais como agitação no delírio ou demência, podem ser muito menores.

† Doses-alvo em idosos podem ser menores.

Prognóstico

O prognóstico dos indivíduos com esquizofrenia é muitas vezes ruim, com episódios recorrentes de exacerbações psicóticas sobrepostas à deterioração progressiva da linha de base de funcionamento. No entanto, os fármacos antipsicóticos reduzem de modo significativo as taxas de recaídas de 64% para 27% em 1 ano.[A12] Alguns pacientes têm um curso mais favorável e um pequeno número de indivíduos pode recuperar-se completamente. Sexo masculino, sintomas negativos proeminentes, pouca idade no início e estressores psicossociais duradouros e discórdias na família predizem piores resultados. Embora muitos pacientes com esquizofrenia sobrevivam em fases posteriores da vida, em geral a expectativa de vida é encurtada por pelo menos 10 a 15 anos devido ao comportamento não saudável, às taxas mais altas de outros transtornos, incluindo síndrome metabólica, e a uma vida com risco de suicídio de aproximadamente 5% a 6%.

Transtorno Esquizoafetivo

O distúrbio esquizoafetivo é um distúrbio crônico recorrente com uma prevalência ao longo da vida de cerca de 0,3%. É caracterizado por episódios de psicose na ausência de mania ou depressão, e também por episódios de humor (maníacos ou depressivos) com aspectos psicóticos. Em resultado, o diagnóstico de distúrbio esquizoafetivo requer conhecimento da evolução do paciente ao longo do tempo e não pode ser baseado nos achados clínicos em qualquer momento no tempo. O tratamento é sintomático e envolve o uso de medicações antipsicóticas (Tabela 397-12), estabilizadores do humor (ver o quadro de Tratamento para os distúrbios bipolares) e medicações antidepressivas (Tabela 397-5) apontando para sintomas psicóticos e de humor específicos. Os desfechos do distúrbio esquizoafetivo são heterogêneos mas, em média, intermediários entre os da esquizofrenia e os dos distúrbios do humor.

Distúrbios Delirantes

Os distúrbios delirantes são caracterizados por um ou mais delírios na ausência de um distúrbio do processo de pensamento, de alucinações proeminentes ou dos sintomas negativos observados na esquizofrenia. Os tipos mais característicos de delírios são potencialmente plausíveis ("não bizarros"), tais como crenças infundadas de uma infidelidade do parceiro. O distúrbio delirante tem uma prevalência ao longo da vida de aproximadamente 0,2%. A patogênese do distúrbio delirante permanece largamente desconhecida. É muitas vezes apenas parcialmente responsiva a medicações antipsicóticas (Tabela 397-12), mas o funcionamento dos pacientes pode ser não comprometido se eles forem capazes, com ajuda de antipsicóticos e psicoterapia, de evitar agir nos seus delírios.

Sintomas somáticos e distúrbios relacionados

Anteriormente chamados de *distúrbios somatoformes*, os distúrbios de sintomas somáticos incluem tanto os sintomas somáticos quanto pensamentos, sentimentos ou comportamentos associados que são perturbadores e incapacitantes (Tabela 397-13). Embora uma doença física identificável seja insuficiente para explicar inteiramente a apresentação do paciente, em todas essas condições (diferentemente de distúrbios factícios) o sofrimento e a disfunção do paciente *não* são produzidos de modo consciente e assim são tão penosos e desconcertantes para os pacientes como seriam sintomas similares produzidos por doença física. A simulação de doença é o fingimento consciente de doença para ganho consciente e não está, portanto, nessa categoria; na verdade, a simulação de doença não é considerada de modo algum uma doença mental.

Tabela 397-13

Sintomas somáticos & distúrbios relacionados

TIPO	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS PRINCIPAIS
Distúrbio de sintomas somáticos	Um ou mais sintomas somáticos perturbadores, juntamente com pensamentos, sentimentos ou comportamentos excessivos relacionados com esses sintomas; inclui a maioria dos termos anteriores de distúrbio de somatização, distúrbio de dor, distúrbio somatoforme indiferenciado e muitos com o diagnóstico anterior de hipocondria.
Distúrbio de doença da ansiedade	Preocupação de doença e comportamentos excessivos relacionados com a saúde, na ausência de ou desproporcionais aos sintomas somáticos; inclui alguns pacientes com o diagnóstico anterior de hipocondria.
Distúrbio de conversão (distúrbio de sintomas neurológicos funcionais)	Sintomas somatoformes neurológicos (outros além da dor) com evidência clínica incompatível com condições neurológicas ou médicas gerais conhecidas (p. ex., paralisia, cegueira, descoordenação, fenômenos tipo convulsões, queixas de memória ou outras neurocognitivas)
Fatores psicológicos afetando outras condições médicas	Fatores psicológicos afetando adversamente um (distúrbio não mental) sintoma ou condição médica por agravamento do curso, interferindo em tratamentos, somando-se a riscos de saúde conhecidos ou influenciando a fisiopatologia subjacente
Distúrbio de simulação de doença (comumente chamado Münchausen)	Falsificação de sinais ou sintomas físicos ou psicológicos, com comportamentos de saúde ou de procura de ajuda, na ausência de recompensas externas claras.

Sumário do autor baseado na American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

Tratamento

O tratamento dos pacientes com transtornos com sintomas somáticos é muitas vezes difícil, porque os médicos devem manter simultaneamente um nível apropriado de vigilância para enfermidade física não diagnosticada, evitando ferramentas e terapias desnecessárias. Chaves para um tratamento continuado incluem manuter uma aliança terapêutica contínua, preparar consultas regulares, transmitir empatia para o paciente com muito sofrimento real sem conluio com a crença do paciente em um distúrbio físico identificável, e tratar assertivamente a depressão, ansiedade, ou outra psicopatologia de comorbidade. Medicamentos antidepressivos podem beneficiar determinados pacientes (p. ex., algumas síndromes de dor crônica), mesmo na ausência de transtornos psiquiátricos comórbidos.

Transtornos de personalidade

A personalidade é definida como o repertório de padrões duradouros de experiência mental interior e comportamentos, incluindo afetos e regulação de impulsos, mecanismos de defesa e de lidar com as situações, e relacionamento interpessoal.[14] Os modelos dimensionais da personalidade (i.e.., usando múltiplas medidas contínuas de construções tais como neuroticismo, extroversão e abertura a experiências) são provavelmente uma representação mais precisa do espectro da personalidade humana, mas categorias diagnósticas definidas (i.e., distúrbios da personalidade) são mais úteis para os clínicos determinarem o prognóstico e o tratamento. Personalidade e transtorno de personalidade são o resultado de interações complexas entre fatores genéticos, ambientais e de desenvolvimento. A prevalência pontual cumulativa de todos os transtornos da personalidade na população adulta geral é de aproximadamente 10% a 15%, com taxas de até 50% em pacientes que recebem tratamento em ambientes para tratamento psiquiátrico.

Manifestações clínicas e diagnóstico

O distúrbio da personalidade é diagnosticado quando traços duradouros da personalidade levam a sofrimento profundo (se variável) ou à disfunção em uma ampla gama de situações pessoais e sociais (Tabela 397-14). No diagnóstico de transtornos de personalidade, é preciso ter cuidado para distinguir *traços* de personalidade, que por definição são duradouros, de *estados* de tempo limitado. A maioria das pessoas pode regredir para estilos de personalidade mais primitivos, não característicos de seus traços de personalidade básica, sob a influência de fatores estressores psicossociais significativos.

Tabela 397-14

Transtornos de personalidade

TIPO DE TRANSTORNO DE PERSONALIDADE	PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DE IDENTIFICAÇÃO
GRUPO A: ESQUISITO/EXCÊNTRICO	
Transtorno de personalidade esquizoide	Desapego das relações sociais, expressão emocional restrita
Transtorno da personalidade esquizotípica	Desconforto com relações estreitas, distorções cognitivas ou da percepção, comportamento excêntrico
Transtorno de personalidade paranoide	Desconfiança invasiva e suspeita das razões de outros como malevolentes
GRUPO B: DRAMÁTICO/EMOCIONAL/ERRÁTICO	
Transtorno de personalidade limítrofe	Instabilidade de relacionamentos interpessoais, autoimagem e afetos, e impulsividade acentuada
Transtorno de personalidade narcisista	Grandiosidade, necessidade de admiração e ausência de empatia
Transtorno de personalidade antissocial	Desconsideração e violação onipresentes dos direitos dos outros, ausência de verdadeiros remorsos ("consciência")
Transtorno de personalidade histriônica	Teatralidade e busca de atenção
GRUPO C: ANSIOSO/TEMEROSO	
Transtorno da personalidade esquiva	Inibição social por causa de sentimentos de inadequação e sensibilidade às opiniões negativas dos outros
Transtorno da personalidade dependente	Necessidade onipresente e excessiva para que cuidem dele, resultando em comportamento submisso e agarrado e medo da separação
Transtorno da personalidade obsessivo-compulsiva	Preocupação generalizada com organização, perfeccionismo e controle mental e interpessoal

Com base nas categorias e critérios da American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

Tratamento

Na maioria das circunstâncias, o objetivo não é alterar a estrutura fundamental da personalidade, mas, em vez disso, ajudar o paciente a maximizar o uso de pontos fortes da personalidade (p. ex., defesa ideal e mecanismos de enfrentamento), minimizando os efeitos nocivos da desregulação emocional, defesas disfuncionais e comportamento destrutivo. A terapia comportamental dialética é uma psicoterapia com foco, que se baseia em evidências, fundamentada em técnicas cognitivo-comportamentais, e demonstrou reduzir o comportamento autoagressivo e indícios de suicídio em pacientes com transtorno de personalidade limítrofe.

Embora a farmacoterapia não seja a base do tratamento da maioria dos transtornos da personalidade, fármacos podem ser úteis em pacientes selecionados. Os fármacos antipsicóticos podem ser usados para atingir a paranoia crescente no transtorno da personalidade paranoide ou para a redução de curto prazo na regulação emocional e no impulso com uma ampla gama de (frequentemente grupo B; Tabela 397-14) transtornos de personalidade durante os períodos de crise. Para o tratamento de longo prazo da desregulação emocional em outros transtornos de personalidade do grupo B e limítrofes, estabilizadores de humor ou antidepressivos podem ser usados.

Suicídio e avaliação de risco de suicídio

O suicídio é a principal causa de morte no mundo. O índice de suicídio nos Estados Unidos, em média, é de cerca de 11 por 100.000 por ano, com uma variabilidade geográfica e demográfica considerável. De todos os grupos demográficos baseados na raça, idade e gênero, o índice de suicídio mais alto nos Estados Unidos ocorre em homens brancos, enquanto o suicídio é a terceira principal causa de morte em adolescentes e adultos jovens e a 10ª principal causa de morte na população em geral. Tentativas de suicídio, que superam os suicídios consumados por um fator de até 11:1, levam à morbidade considerável e à utilização de recursos de assistência médica. Pessoas que tentam o suicídio representam uma população sobreposta, mas distinta daquelas que morrem por suicídio. Não obstante, um histórico prévio de uma tentativa de suicídio é um risco poderoso para subsequente morte por suicídio. Tentativas de suicídio e ameaças verbais devem ser sempre avaliadas cuidadosamente e nunca vistas como "gestos" ou comportamento para "chamar a atenção".

O suicídio é uma causa potencialmente prevenível de morte, mas a despeito de consideráveis pesquisas sobre os riscos de comportamento suicida, as predições específicas acerca do comportamento de um indivíduo não podem ser feitas com certeza. No entanto, o pivô da avaliação clínica é uma avaliação metódica dos riscos de suicídio (Tabela 397-15), juntamente com o questionamento direto do paciente sobre pensamentos de morte, morrer e suicídio, planos específicos (na ideação ou ação) para o suicídio, e detalhes sobre as tentativas de suicídio. Os pacientes em risco significativamente aumentado para suicídio devem ser imediatamente encaminhados para uma avaliação psiquiátrica, com referência de emergência, se o risco é tido como iminente ou está aumentando.

Tabela 397-15

Alguns riscos importantes para o suicídio e tentativas de suicídio

Transtorno mental, particularmente depressão, bipolar, uso de substâncias, transtornos psicóticos, transtornos da personalidade
Outros sintomas de desconforto psíquico agudo, particularmente falta de esperança e ataques de pânico
Histórico anterior de tentativa de suicídio
Histórico familiar de suicídio e tentativa de suicídio (e, em menor grau, de qualquer transtorno mental)
Violência familiar, incluindo abuso físico ou sexual
Acesso a armas de fogo ou outros métodos letais
Encarceramento
Exposição a comportamento suicida de outros (família, colegas, figuras públicas)
Isolamento social
Discórdia interpessoal ou outros estressores psicossociais
Fatores demográficos, incluindo sexo masculino, raça de brancos não hispânicos ou índios americanos/nativos do Alasca, idade avançada

Quando encaminhar um paciente para avaliação psiquiátrica

As decisões clínicas para encaminhar o paciente para uma avaliação psiquiátrica especial devem ser feitas em uma base individual, levando em consideração tanto achados clínicos do paciente, incluindo qualquer histórico prévio e necessidades imediatas e a própria experiência e conhecimento do médico para avaliar e tratar o

transtorno (Tabela 397-16).

Tabela 397-16

Considerações gerais ao decidir encaminhar um paciente para tratamento psiquiátrico especializado

Diagnóstico ou tratamento contínuo de transtornos mentais graves/crônicos, incluindo o transtorno bipolar, transtornos psicóticos, tais como esquizofrenia, e sintomas psicóticos em outros transtornos
Manejo de formas mais graves de outros transtornos mentais, assim como aqueles refratários ao tratamento, incluindo depressão, transtorno de ansiedade e transtornos por abuso de substâncias
Necessidade de avaliação de segurança ou tratamento, incluindo indícios de suicídio, homicídio ou outras agressividades, ou incapacidade de cuidar de si mesmo
Incerteza de diagnóstico
Condições psiquiátricas de comorbidade complicando o diagnóstico ou tratamento, incluindo transtornos de personalidade e uso de fármacos com outras doenças psiquiátricas coexistentes
Condições médico-psiquiátricas de comorbidade complicando o diagnóstico ou tratamento, incluindo o tratamento de transtornos psiquiátricos durante a gravidez
Necessidade de experiência em tratamento psicofarmacológico
Necessidade de experiência em outras terapias somáticas (p. ex., terapia eletroconvulsiva, terapia com luz)
Necessidade de experiência em psicoterapia ou outras intervenções psicossociais

Referência de Grau A

A1. Bortolotti B, Menchetti M, Bellini F, et al. Psychological interventions for major depression in primary care: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008;30:293–302.

A2. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, et al. Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *World Psychiatry*. 2014;13:56–67.

A3. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*.2009;373:746–758.

A4. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011;155:772–785.

A5. Wijkstra J, Lijmer J, Burger H, et al. Pharmacological treatment for psychotic depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11: CD004044.

A6. Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*.2013;170:1134–1142.

A7. Woltmann E, Grogan-Kaylor A, Perron B, et al. Comparative effectiveness of collaborative chronic care models for mental health conditions across primary, specialty, and behavioral health care settings: systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2012;169:790–804.

A8. BALANCE investigators and collaborators Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse in bipolar I disorder (BALANCE): a randomized open-label trial. *Lancet*. 2010;375:385–395.

A9. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole S, et al. Psychological treatment of generalized anxiety disorder: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2014;34:130–140.

A10. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*.2013;382:951–962.

A11. Burns T, Rugkasa J, Molodynski A, et al. Community treatment orders for patients with psychosis (OCTET): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1627–1633.

A12. Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*.2012;379:2063–2071.

Referências Gerais

1. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet*. 2013;381:1371–1379.
2. American Psychiatric Association *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
3. Taylor WD. Clinical practice. Depression in the elderly. *N Engl J Med*. 2014;371:1228–1236.
4. Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet*. 2012;379:1045–1055.
5. Kendall T, Morriss R, Mayo-Wilson E, et al. Assessment and management of bipolar disorder: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:g5673.
6. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet*. 2013;381:1663–1671.
7. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381:1672–1682.
8. Baxter AJ, Vos T, Scott KM, et al. The global burden of anxiety disorders in 2010. *Psychol Med*. 2014;44:2363–2374.
9. Herr NR, Williams Jr JW, Benjamin S, et al. Does this patient have generalized anxiety or panic disorder?: The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA*. 2014;312:78–84.
10. Grant JE. Clinical practice: Obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med*. 2014;371:646–653.
11. Lipsman N, Giacobbe P, Lozano AM. Deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder: neurocircuitry and clinical experience. *Handb Clin Neurol*. 2013;116:245–250.
12. Tol WA, Barbui C, van Ommeren M. Management of acute stress, PTSD, and bereavement: WHO recommendations. *JAMA*. 2013;310:477–478.
13. Kuipers E, Yesufu-Udechuku A, Taylor C, et al. Management of psychosis and schizophrenia in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;348:g1173.
14. Gask L, Evans M, Kessler D. Clinical Review. Personality disorder. *BMJ*. 2013;347:f5276.

No Brasil

Os estudos epidemiológicos sobre transtornos psiquiátricos no Brasil são recentes, tendo sido realizados principalmente a partir da década de 1990. Os resultados obtidos até o momento mostram que quanto aos transtornos de humor a prevalência ao longo da vida foi de 16,8% para o transtorno depressivo, 4,3% para distimia e 1% para o transtorno afetivo bipolar (TAB) tipo I. As mulheres apresentaram duas vezes mais depressão do que os homens e, em ambos os casos, a idade de início foi de 24 anos. Por sua vez, a prevalência do TAB tipo I é a mesma para homens e mulheres, e o início tende a ser mais precoce (entre 15 e 24 anos).

O Brasil é um dos países com menor coeficiente de suicídio do mundo (4/100.000 habitantes/ano), com um risco três vezes maior para os homens. Essa proporção se inverte nas tentativas de suicídio. A prevalência de transtorno de pânico em um ano foi de 1% e ao longo da vida de 1,6% (três vezes maior nas mulheres), ao passo que para a fobia social foi de 3,5%. Um estudo realizado na cidade de São Paulo encontrou uma prevalência ao longo da vida de 1,9% de psicoses não afetivas (entre as quais se inclui a esquizofrenia).

Bibliografia

Louzã Neto MR, Elkis H. *Psiquiatria Básica*. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.

Cefaleias e outras dores de cabeça

Kathleen B. Digre

Definição

Dor de cabeça, um sintoma muito comum, pode ser causada por uma anormalidade grave subjacente, mas geralmente é devida a transtornos denominados cefaleias primárias, tais como enxaqueca, cefaleia tipo tensional, cefaleia em salvas e hemicrania paroxística.[1]

Epidemiologia

Cerca de 90% de todos os adultos sofrem de cefaleias em algum momento durante suas vidas e cerca de 75% das crianças queixam-se de cefaleias pela idade dos 15 anos. Nos Estados Unidos, os custos diretos e indiretos associados à enxaqueca ascendem a US$ 20 bilhões anualmente. Os pacientes em maior risco para perda de dias de trabalho são aqueles com a enxaqueca transformada e cefaleia diária.

Em grandes estudos de base populacional, o risco relativo de ter enxaqueca, cefaleia tipo tensional ou cefaleia em salvas aumenta até quatro vezes se um parente de primeiro grau tiver o mesmo tipo de dor de cabeça. Estudos em gêmeos, especialmente idênticos, também mostram dados semelhantes.

Biopatologia

A sensibilidade dolorosa da cabeça é veiculada pelos aferentes trigeminais primários que inervam vasos sanguíneos, mucosas, músculos e tecidos. Fibras nervosas, a partir dessas fontes, atingem o gânglio trigeminal, especialmente através da primeira divisão do nervo trigêmeo (nervo oftálmico). Os aferentes trigeminais terminam no núcleo sensitivo principal do V nervo craniano e seu núcleo da raiz espinal, que tem vários pequenos subnúcleos, dos quais o mais importante é o subnúcleo *caudalis*. Esse subnúcleo recebe aferentes de vasos meníngeos, regiões sensíveis da dura-máter e mesmo da medula cervical superior, que então projetam-se para o tálamo medial e lateral através do trato espinotalâmico e para regiões do diencéfalo e do tronco encefálico envolvidas na regulação de funções autonômicas. Informação nociceptiva talâmica ascende para o córtex sensorial, bem como para outras áreas do cérebro.

Embora dores de cabeça secundárias estimulem a via nociceptiva por meio de processos como inflamação e compressão, as cefaleias primárias ocorrem espontaneamente e mediadores químicos estão envolvidos nesse processo. A sequência de eventos começa com ativação periférica causada pelo extravasamento neurogênico do plasma ativado espontaneamente ou pela depressão alastrante cortical. O complexo trigeminocervical, especialmente o subnúcleo *caudalis*, é então ativado, e os pacientes podem experimentar alodinia, uma condição em que um estímulo não nocivo é percebido como doloroso.

Aura é definida como um distúrbio focal neurológico visual, sensorial ou motor, que pode ocorrer com ou sem dor de cabeça. A aura parece ocorrer quando a depressão alastrante cortical causa a despolarização das membranas neuronais. Tanto neurônios como células da glia podem causar constrição e dilatação dos vasos sanguíneos.

A enxaqueca claramente tem um componente genético. A enxaqueca hemiplégica familiar tipo 1 (FHM1) pode ser causada por mutações no gene *CACNA1A*, que está localizado no cromossomo 19p13.2-p13.1 e é responsável pela codificação dos canais de cálcio neuronais dependentes de voltagem. Mutações no gene *CACNA1A* também causam ataxia episódica e epilepsia. A enxaqueca hemiplégica familiar tipo 2 (FHM2) é devida a mutação no gene *ATP1A2* que está localizado no cromossomo 1q21-q23 e codifica a subunidade catalítica alfa-2 da enzima ATPase sódio-potássio. Um terceiro *locus* genético é o gene *SCN1A* no cromossomo 2q24.3, que é um canal de sódio controlado pela voltagem. Adicionalmente, muitos polimorfismos de nucleotídeos isolados têm sido associados à enxaqueca. Embora haja ligações a muitos *loci* genéticos para as formas mais comuns de enxaqueca, a enxaqueca e outras cefaleias provavelmente têm interações de múltiplos genes com fatores ambientais, e é claro que as contribuições genéticas são complexas.

Manifestações clínicas

Pacientes com dor de cabeça podem descrever a dor como latejante, como uma faixa ou contínua. A dor muitas vezes é unilateral, mas pode ser bilateral. A enxaqueca frequentemente é associada a náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia. Ela pode ser moderada a grave, interferindo nas atividades. Outras manifestações autonômicas que podem acompanhar a enxaqueca, cefaleia em salvas e outras variantes de dor de cabeça incluem semiptose, injeção conjuntival, lágrimas, rinorreia, síndrome de Horner e edema facial. As cefaleias secundárias algumas vezes podem parecer similares a cefaleias tipo tensão ou a enxaqueca, mas "bandeiras vermelhas" podem sugerir um distúrbio secundário mais do que um distúrbio de cefaleias primárias (Tabela 398-1). Deve ser dada atenção particular ao início súbito de cefaleias intensas, que frequentemente têm uma causa secundária subjacente.[2]

Tabela 398-1

Razões para avaliação adicional a fim de pesquisar cefaleias secundárias

Início de dor de cabeça em uma idade mais avançada sem um histórico prévio ou um histórico familiar positivo
Piora inexplicável e anormal de enxaquecas previamente existentes
Alteração dramática ou incomum no caráter do pródromo ou da dor de cabeça anteriormente presente
Cefaleias que acordam o paciente no meio da noite (exceto no caso de cefaleia em salvas)
Dores de cabeça muito piores quando em decúbito ou com tosse, espirros, ou manobra de Valsalva
Cefaleia intensa incomum, de início súbito ("pior dor de cabeça da minha vida"),
Deficits focais que não desaparecem após a dor de cabeça passar
Qualquer achado neurológico anormal ou nova descoberta psiquiátrica no exame
Uma cefaleia nova em um paciente com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, neoplasia maligna ou gravidez

Diagnóstico

A avaliação da dor de cabeça de um indivíduo é baseada em cinco elementos do histórico. O histórico familiar ajuda a determinar se uma pessoa tem uma predisposição genética para dor de cabeça. Histórico de vida da dor de cabeça determina se a dor de cabeça é nova ou evoluiu ao longo de toda a vida. O histórico da crise fornece as características clínicas da dor de cabeça ou dores de cabeça. O histórico médico e psiquiátrico determina se existem comorbidades que podem causar ou piorar a dor de cabeça. A medicação e o histórico do fármaco determinam se a dor de cabeça pode ser causada por ou agravada por medicamentos ou drogas que a pessoa tenha ingerido.

O diagnóstico do tipo de dor de cabeça é baseado no tipo de dor, na duração da dor de cabeça, e nas características que acompanham (Tabela 398-2). Dores de cabeça secundárias são geralmente devido a uma condição subjacente, tal como um tumor cerebral (Cap. 189), pressão intracraniana elevada ou baixa, doença sinusal (Cap. 426) ou malformação vascular (Cap. 408); ao remover a causa, a dor de cabeça geralmente melhora. Dores de cabeça que ocorrem com frequência inferior a 15 dias por mês são denominadas episódicas, ao passo que as cefaleias que ocorrem por mais de 15 dias por mês são consideradas crônicas.

Tabela 398-2

Diagnóstico diferencial das dores de cabeça primárias

TIPO DE DOR DE CABEÇA	ASPECTOS GENÉTICOS	EPIDEMIOLOGIA	ASPECTOS CARACTERÍSTICOS	DURAÇÃO	SINTOMAS ACOMPANHANTES
Enxaqueca	Genética complexa, mas geralmente um histórico familiar	Mais frequente em mulheres	Unilateral, bilateral; latejante; moderada a intensa; piora com atividade	Horas a dias	Fotofobia, fonofobia, náuseas e/ou vômitos
Cefaleia tipo tensional	Normalmente um histórico familiar	Frequência igual em homens e mulheres	Dor semelhante a uma faixa apertada; bilateral; dor pode ser leve a moderada, melhora com a atividade	Horas a dias	Sem náuseas ou vômitos; discreta sensibilidade à luz ou ao som, mas não a ambos
Cefaleia em salvas	Pode ter histórico familiar	Mais frequente em homens	Unilateral, dor intensa na face	Minutos a horas	Ptose ipsolateral, miose, rinorreia, edema palpebral, lacrimejamento
Hemicrania paroxística	Normalmente sem histórico familiar	Mais frequente em mulheres	Dor unilateral na face	Minutos	Ptose ipsolateral, miose, rinorreia, edema palpebral, lacrimejamento; responde à indometacina
Cefaleia unilateral curta com injeção conjuntival e lacrimejamento	Sem história familiar	Mais frequente nos homens	Dor no olho unilateral; dor orbitária	Segundos a 240 segundos	Injeção conjuntival; lacrimejamento
Hemicrania contínua	Sem histórico familiar	Mais frequente em mulheres	Dor de cabeça contínua, unilateral com dores em facada episódicas	Contínua	Características autonômicas ipsolaterais: ptose, miose, rinorreia, edema palpebral, lacrimejamento

A avaliação diagnóstica para dor de cabeça depende de achados clínicos. Se há um histórico típico sem qualquer razão para posterior avaliação diagnóstica e se os achados no exame neurológico são completamente normais, nenhuma avaliação adicional é necessária. As características do histórico que são mais prováveis de prever a enxaqueca sem um distúrbio secundário incluem uma qualidade pulsátil, duração de 4 a 72 horas, localização unilateral, náusea e natureza incapacitante. No entanto, se existem características atípicas no histórico ou qualquer anormalidade no exame neurológico, uma avaliação mais aprofundada é indicada. Pacientes com cefaleia em salvas e dores de cabeça de causa indeterminada necessitam de imagens para excluir as causas secundárias.[3]

Em pacientes com dor de cabeça aguda, a tomografia computadorizada (TC) é melhor para avaliar hemorragia aguda como a causa da dor de cabeça, enquanto a ressonância magnética (RM) é melhor para avaliar a maioria das dores de cabeça persistentes à procura de lesões focais, evidências de hipertensão ou hipotensão intracraniana, hemossiderina (hemorragia antiga) e anormalidades congênitas (p. ex., malformação de Chiari). Em indivíduos com mais de 60 anos de idade com uma dor de cabeça nova inexplicada ou incomum, a velocidade de hemossedimentação (VHS) e os níveis de proteína C-reativa precisam ser determinados para detecção de arterite de células gigantes (Cap. 78). Análise de líquido cefalorraquidiano (LCR), incluindo a pressão de abertura, proteína, glicose, celularidade, análise citológica e cultura, é indicada em pacientes com suspeita de hipertensão intracraniana ou meningite.

Tratamento

O tratamento de dor de cabeça aguda depende do tipo e a gravidade da dor de cabeça. Para dores de cabeça leves, analgésicos simples como acetaminofeno[A1] (500 a 1.000 mg), acetaminofeno com cafeína,[A2] ácido acetilsalicílico (250 a 1.000 mg)[A3] e medicamentos anti-inflamatórios não esteroides[A4] (AINEs) (p. ex., ibuprofeno, 400 a 800 mg; naproxeno sódico, 220 a 500 mg) serão suficientes.

Prevenção

Medicações preventivas são recomendadas quando as dores de cabeça são frequentes ou graves o suficiente para interferir na qualidade de vida. A escolha de medicamentos deve ser baseada no tipo de dor de cabeça (enxaqueca, cefaleia tipo tensional), seus perfis de efeitos colaterais e as comorbidades do paciente (Tabela 398-3).

Tabela 398-3

Medicações preventivas para a cefaleia

FÁRMACO	USO RACIONAL	DOSAGEM	EFEITOS ADVERSOS	CONTRAINDICAÇÕES/CUIDADOS
β-Bloqueadores (p. ex., propranolol, nadolol, timolol)	Enxaqueca, qualquer um com pressão arterial elevada	20 a 80 mg; pode-se aumentar a dose	Letargia, depressão	Asma, pressão arterial baixa
Antagonistas dos canais de cálcio: verapamil, anlodipina	Cefaleias em salvas, pressão arterial elevada	Verapamil, 120 a 480 mg/dia	Pressão arterial baixa	
Fármacos anti-inflamatórios não esteroides:				
Naproxeno, ibuprofeno	Enxaqueca, tipo tensão, e enxaqueca pré-menstrual	Naproxeno, 200 a 600 mg/dia; ibuprofeno, 600 a 800 mg duas a três vezes ao dia	Gastrointestinal	Úlceras, sensibilidade, alergias
Indometacina	Hemicrania paroxística; hemicrania contínua	25 mg duas vezes ao dia	Gastrointestinal	Úlceras
Antidepressivos tricíclicos: amitriptilina, nortriptilina, imipramina	Enxaqueca, cefaleia tipo tensão, qualquer um com mau sono	10 a 25 mg ao deitar; pode-se aumentar a dose	Boca seca, hipotensão ortostática, ganho de peso	Sensibilidade
Anticonvulsivantes: topiramato, valproato	Enxaqueca, cefaleia em salvas	Topiramato, 25 a 50 mg duas vezes ao dia; valproato, 250 a 500 mg duas vezes ao dia	Topiramato: perda de peso, cálculos renais, hipertensão intraocular Valproato: ganho de peso	Gravidez — ambos classificação D pelo FDA

Prognóstico

O histórico natural da dor de cabeça depende de muitos fatores, como tipo de dor de cabeça, as condições de comorbidade que acompanham a dor de cabeça e o sucesso do tratamento. Os fatores de risco para dor de cabeça crônica incluem sexo feminino, dor tipo enxaqueca, dores de cabeça frequentes, obesidade, baixo nível socioeconômico e educacional, uso excessivo de medicamentos, depressão, ansiedade, eventos estressantes da vida e apneia do sono.

Enxaqueca

Definição

Enxaqueca é uma modalidade de cefaleia primária herdada que é normalmente unilateral, mas, às vezes, bilateral, de intensidade moderada a intensa, agravada pela atividade física de rotina, associada a náuseas e vômitos, e acompanhada de fotofobia e fonofobia. A dor de cabeça ocorre a qualquer momento e persiste por 4 a 72 horas; pode ocorrer com ou sem aura (sintoma neurológico focal que pode ser visual, sensorial ou motor). As auras visuais podem ter características positivas (fotopsias) e negativas (escotomas).

Epidemiologia

A prevalência da enxaqueca é de 15% a 20% em mulheres e de 4% a 7% em homens. Em crianças a prevalência pode ser de até 17% e é igual em meninos e meninas. Na puberdade, a prevalência aumenta em meninas e continua sendo maior durante toda a sua vida. A maior prevalência ocorre entre 25 e 55 anos de idade. Enxaqueca com aura afeta 5% da população adulta, e 90% são de auras visuais. A enxaqueca é mais prevalente em brancos e naqueles com um estado socioeconômico ou renda mais baixa.

No Brasil

Estudo recente no Brasil, em base populacional, mostrou que a prevalência em 1 ano da enxaqueca foi de 15,2%. Ela foi mais frequente em mulheres (2,2 vezes mais frequente), indivíduos mais escolarizados (1,5 vez mais frequente), com menor nível socioeconômico (1,59 vez mais frequente) e sedentários (1,43 vez mais frequente), independentemente de seu índice de massa corporal.

Condições de comorbidade que podem ser associadas à enxaqueca incluem epilepsia, acidente vascular cerebral, depressão, ansiedade, infarto do miocárdio, forame oval patente, fenômeno de Raynaud, síndrome do intestino irritável e fibromialgia. A menstruação e a ovulação podem aumentar a frequência de dor de cabeça.

Biopatologia

Acredita-se que a aura de enxaqueca é devida em parte à depressão alastrante cortical, que é associada a uma breve redução no fluxo sanguíneo seguida por hiperemia. Essas alterações não parecem se correlacionar com a fase da dor de cabeça. A dor ocorre quando os aferentes trigeminais da dura são estimulados.

Manifestações clínicas

A enxaqueca geralmente começa com um pródromo, que pode persistir durante horas a dias, quando os pacientes observam dificuldade de concentração ou fadiga, sem dor de cabeça. Uma aura pode ou não ocorrer, mas é geralmente presente antes de a dor de cabeça começar. A dor de cabeça pode ser uni ou bilateral, latejante, moderada a grave, e piora com a atividade. Características clínicas que acompanham incluem náuseas, vômitos, sensibilidade à luz e ao som. Outras características clínicas incluem dor no pescoço, ocasionalmente tontura, osmofobia e dificuldade para pensar com clareza.

A enxaqueca com aura é geralmente visual, mas pode ser sensitiva ou incluir afasia ou vertigem. Aura de enxaqueca sem dor de cabeça começa com um distúrbio neurológico (p. ex., fenômeno visual), mas sem dor de cabeça subsequente. Embora se acredite que uma aura tradicionalmente precede a cefaleia, ela pode estar presente durante a fase de cefaleia.

Diagnóstico

O diagnóstico da enxaqueca é baseado no histórico. O diagnóstico diferencial inclui dor de cabeça tensional, mas a maioria das dores de cabeça de moderada a grave é enxaqueca. Em pacientes com um histórico sugestivo de uma dor de cabeça secundária, uma avaliação mais aprofundada com a RM deve ser considerada (Tabela 398-2). No entanto, se a dor de cabeça é típica da enxaqueca e os achados no exame neurológico são normais, nenhum estudo adicional é necessário.

Tratamento

O tratamento da enxaqueca é dividido em tratamento da dor de cabeça aguda e prevenção de crises de enxaqueca subsequentes.[5] O tratamento agudo é mais efetivamente realizado com cuidados específicos de enxaqueca: um agente analgésico não específico ou combinação de terapia analgésica para enxaquecas mais leves e, com mais frequência, terapia específica e agressiva para enxaqueca (Tabela 398-4). Por exemplo, ataques leves geralmente podem ser tratados com sucesso com analgésicos de venda livre como acetaminofeno (dose sugerida, 650 a 1.000 mg) ou AINEs (ácido acetilsalicílico, 900 a 1.000 mg; ibuprofeno, 1.000 a 1.200 mg; naproxeno, 500 a 825 mg; ou cetoprofeno, 75 mg). Se as cefaleias da enxaqueca forem moderadas a intensas, os pacientes beneficiam-se de tratamentos específicos da enxaqueca (Tabela 398-4) tais como triptanos (sumatriptano, zolmitriptano, rizatriptano, almotriptano, naratriptano, frovatriptano e eletriptano), ergotamina (di-hidroergotamina, tartarato de ergotamina) ou isomepteno,[A4] podendo a combinação de naproxeno mais sumatriptano ser melhor do que qualquer deles isoladamente[A5] (Tabela 398-4).

Tabela 398-4

Medicamentos de triptano específicos para o tratamento da enxaqueca aguda

	SUMATRIPTANO	ZOLMITRIPTANO	NARATRIPTANO	RIZATRIPTANO	ALMOTRIPTANO	FROVATRIPTANO	ELETRIPTANO
Nome comercial	Imitrex®	Zomig®	Amerge®	Maxalt®	Axert®	Frova®	Relpax®
Formas	SC, nasal (SN), oral	Oral: comprimido/ZMT, SN	Oral	Oral: comprimido/MLT	Oral	Oral	Oral
Dose	Oral: 50 a 100 mg (200 mg/24 h máx.)	2,5 a 5 mg (10 mg/24 h máx.)	1 a 2,5 mg (5 mg/24 h máx.	5 a 10 mg (30 mg/24 h máx.)	6,25 a 12,5 mg (25 mg/24 h máx.)	2,5 mg (7,5 mg/24 h máx.)	20 a 40 mg (80 mg/24 h máx.)
	SC: 4 a 6 mg (12 mg/24 h máx.)						
	SN: 5 a 20 mg (40 mg/24 h máx.)	5 mg (10 mg/24 h máx.)					
Meia-vida	2 a 3 h	3 a 4 h	6 a 8 h	2 a 3 h	3 a 4 h	26 h	4 a 6 h
Atravessa a barreira hematoencefálica	–	+	+	+	+	+	+
Uso com inibidor da monoamina oxidase (IMAO)	–	–	+	–	+	+	–
Bom para as recorrências	–	–	+	–	–	+	–
Resposta rápida	SC, 10 a 15 min SN, 15 a 20 min Oral, 30 min	30 min	1 a 4 h	30 min	60 min	1 a 4 h	20 a 30 min
Enxaqueca menstrual	+	+	+	+	+	+	+
Outro	Agora em combinação com naproxeno (Treximet®)			Reduzir a dose à metade com propranolol			Não usar com fármacos de CYP3A4 (cetoconazol e alguns antibióticos macrolídios)

SC = subcutâneo; SN = *spray* nasal.

Durante a gravidez, ataques leves a moderados podem ser tratados com acetaminofeno. Cefaleias moderadas podem responder à combinação de acetaminofeno, mucato de isometepteno (um vasoconstritor leve, 65 mg) e dicloralfenazona (um sedativo leve, 100 mg). Agentes antináusea incluem proclorperazina (10 a 25 mg) e metoclopramida (2,5 a 10 mg).

Tratamento estratificado, incluindo opção do tratamento de acordo com o tipo de dor de cabeça, resulta em menos dias de incapacidade e uso de medicamentos.[A6] Qual medicamento específico para enxaqueca funcionará para qualquer paciente individual depende do paciente. É importante evitar o uso excessivo de analgésicos e outros medicamentos (especialmente opiáceos), pois o uso excessivo pode causar dor de cabeça crônica diária em indivíduos suscetíveis. O tratamento rápido melhora o resultado da dor de cabeça, quando comparado ao tratamento tardio. As contraindicações ao uso dos triptanos (Tabela 398-4) incluem hipertensão descontrolada, evidência clínica de doença cardíaca isquêmica e angina de Prinzmetal.

Opioides como *N*-acetil-*p*-aminofenol (APAP) com codeína, ou butorfanol, beneficiam alguns pacientes, mas a meperidina não é eficaz. Opiáceos orais não devem ser usados para dores de cabeça primárias, recorrentes e crônicas, embora algumas vezes opiáceos (p. ex., acetaminofeno, 325 mg, com codeína, 30 mg) são, muitas vezes, a única opção durante a gravidez ou em pacientes com grave doença vascular. Quando os opiáceos são usados, cuidado é necessário, e os riscos associados de dor de cabeça de rebote e dependência devem ser reconhecidos tanto pelo paciente quanto pelo médico. Barbitúricos (com cafeína e ácido acetilsalicílico) não foram eficazes em estudos controlados, mas podem ser úteis em pacientes em que outros fármacos específicos para enxaqueca não podem ser usados.

Para ataques moderados a intensos, opções incluem di-hidroergotamina (1 a 2 mg intranasal);[A7] administração oral, intranasal, ou subcutânea de sumatriptana (25 a 100 mg oralmente, 20 mg intranasalmente, ou 4 a 6 mg subcutâneos); ou outros triptanos (p. ex., naratriptano, 2,5 mg; zolmitriptano, 5 mg; rizatriptano, 10 mg; eletriptano, 40 mg; frovatriptano, 2,5 mg; ou almotriptano, 12,5 mg).[A8] Ergotamina (2 mg via sublingual ou 1 a 2 mg oralmente), quando administrada no início da crise de enxaqueca, pode ser eficaz se náusea associada e vasoconstrição periférica são toleráveis.

Para ataques muito intensos, di-hidroergotamina (1 mg por via subcutânea ou 0,5 a 1 mg intravenoso) é eficaz, mas geralmente requer um antiemético (p. ex. prometazina, 25 mg) antes do uso intravenoso.[4,5] Cetorolaco (60 mg IM ou 30 mg IV), proclorperazina (10 a 25 mg IM ou 10 mg IV[A9] administrados em um período de 5 minutos) ou metoclopramida (10 mg IV)[A10] são úteis para os pacientes que não respondem aos agentes abortivos vasoativos ou têm contraindicações a estes.

Prevenção

O tratamento preventivo (Tabela 398-3) é frequentemente recomendado quando as dores de cabeça interferem nas atividades em 3 ou mais dias por mês, as dores de cabeça são graves ou prolongadas, ou a enxaqueca é complicada por eventos tais como infarto cerebral.[A11] Opções profiláticas incluem bloqueadores β-adrenérgicos, antagonistas dos canais de cálcio, AINEs, antidepressivos tricíclicos, valproato[A12] e topiramato.[A13] Topiramato, divalproex, timolol, propranolol, metoprolol, atenolol, nadolol, acebutolol, captopril, lisinopril e candesartan reduzem a frequência da enxaqueca em 50% ou mais quando comparados com placebo, sem diferenças estatisticamente significativas entre eles.[A14] Outras alternativas incluem os fármacos serotoninérgicos cipro-heptadina (4 a 20 mg) ou o inibidor da monoamina oxidase fenelzina (30 a 60 mg). Acupuntura e *biofeedback* têm sido utilizados com êxito. Injeção de onabotulinotoxina A também é eficaz para a profilaxia da enxaqueca crônica.[A15]

Prognóstico

O prognóstico para os pacientes com enxaqueca é variável. Em muitos pacientes, as dores de cabeça diminuem em gravidade com a idade, mas a aura de enxaqueca sem dor de cabeça se torna mais frequente com a idade mais avançada. Modificação de fatores provocadores como evitar desencadeadores alimentares (tiramina, feniletilamina, etanol), melhorar ou prevenir insônia, e evitar desencadeadores ambientais (luz, som, odor) pode melhorar o resultado. As enxaquecas podem se tornar crônicas, definidas como mais de 15 dias por mês, especialmente quando associadas a obesidade, ronco, depressão e *status* socioeconômico baixo.[6]

Cefaleia tipo tensional

Definição

A cefaleia tipo tensional é definida como uma dor de cabeça holocraniana leve ou moderada, sem náuseas ou vômitos. Os pacientes podem ter fotofobia ou fonofobia, mas não ambas, e a dor de cabeça não piora com a atividade.

Epidemiologia

A prevalência é de 14 a 93 por 100.000 indivíduos por ano para cefaleia tensional episódica e de 8,1 por 100.000 para cefaleia tensional crônica. As dores de cabeça tensionais são mais comuns em mulheres do que em homens, independentemente de idade, raça e nível educacional. As dores de cabeça tensionais são mais comuns nos países ocidentais e menos frequentes em países asiáticos, e são mais comuns em brancos do que em afro-americanos.

Biopatologia

A fisiopatologia da cefaleia tipo tensional é menos compreendida do que a de outros tipos de dor de cabeça. A sensibilidade miofascial é aumentada, especialmente na cefaleia tipo tensional crônica. Os fatores genéticos são incertos. Enxaqueca e cefaleia tipo tensional muitas vezes coexistem. Embora as dores de cabeça tensionais não sejam devidas à emoção ou à contração muscular, os desencadeamentos de uma dor de cabeça tipo tensional são semelhantes àqueles associados à enxaqueca: estresse, fadiga e falta de sono. Comorbidades em pacientes com dor de cabeça tipo tensional incluem depressão e ansiedade em mais de 50% dos indivíduos.

Manifestações clínicas

Dores de cabeça tipo tensional geralmente são de intensidade leve a moderada, e a maioria dos indivíduos não procura atendimento. Dores de cabeça tensionais podem ser episódicas (ocorrendo <15 dias por mês) ou crônicas (ocorrendo >15 dias por mês). Em muitos pacientes as dores de cabeça permanecem episódicas, mas cerca de 25% progridem para dor de cabeça crônica. Dos pacientes com dor de cabeça tipo tensional crônica, cerca de um quarto a um terço continua como crônica, a metade pode melhorar para episódica, e em cerca de um quarto o uso excessivo de medicamentos pode piorar a dor de cabeça. As dores de cabeça tensionais episódicas podem durar minutos, horas ou dias.

Diagnóstico

Dores de cabeça que podem ser equivocadamente diagnosticadas como cefaleia tipo tensional incluem enxaqueca, hemicrania contínua, cefaleia persistente e diária de início súbito e dores de cabeça causadas por tumores cerebrais, pressão intracraniana elevada ou baixa, ou arterite de células gigantes. Um histórico cuidadoso é a melhor maneira de distinguir de outros tipos de dores de cabeça.

Tratamento

Dores de cabeça tipo tensional episódicas geralmente são tratadas com sucesso[7] com acetaminofeno (650 a 1.000 mg) ou AINEs (ácido acetilsalicílico, 900 a 1.000 mg; naproxeno, 250 a 500 mg; ibuprofeno, 200 a 800 mg; ou cetoprofeno, 12,5 a 75 mg). A combinação do acetaminofeno com cafeína pode ser particularmente útil. No entanto, o uso de analgésico por mais de 3 dias por semana pode piorar as dores de cabeça e causar dor de cabeça induzida por medicamentos.

Prevenção

A cefaleia tipo tensional crônica pode se beneficiar com o tratamento profilático com amitriptilina (começando com 10 mg na hora de dormir e aumentando-se lentamente até 100 mg, até que o paciente melhore ou se desenvolvam sintomas colaterais intoleráveis), nortriptilina (25 a 100 mg à noite), doxepina (25 a 75/dia), maprotilina (10 a 25 mg/dia) ou fluoxetina (10 a 20 mg/dia). Os tricíclicos são geralmente mais eficazes do que os inibidores da recaptação da serotonina.[A16] Relaxantes musculares, fisioterapia, injeção localizada de toxina botulínica e acupuntura podem ser úteis.[A17]

Prognóstico

Cefaleias tensionais têm um prognóstico variável. Adolescentes com cefaleias tipo tensional e dois ou mais fatores psiquiátricos (p. ex., depressão e ansiedade) possuem um pior prognóstico.

Cefaleia em salvas e outras cefalalgias trigêmino-autonômicas

Definição

Cefalalgias trigêmino-autonômicas, incluindo a cefaleia em salvas, são dores de cabeça unilaterais associadas a sinais autonômicos ipsolaterais. Outras cefalalgias trigêmino-autonômicas incluem hemicrania paroxística, caracterizada por ataques de dor de cabeça que persistem durante 5 a 30 minutos, em geral unilaterais e ocorrendo mais frequentemente em mulheres; as hemicranias paroxísticas normalmente respondem à indometacina. A hemicrania contínua, outra dor de cabeça que responde à indometacina, observada em homens e mulheres, é caracterizada por dor contínua, unilateral e com características autonômicas leves associadas; coexiste muitas vezes com uma forma de cefaleia crônica diária. A cefaleia neuralgiforme unilateral curta com injeção conjuntival e lacrimejamento é uma cefalalgia trigêmino-autonômica rara que ocorre nos homens; as cefaleias individuais persistem apenas por um curto período de tempo (segundos a 2 minutos).

Epidemiologia

A cefaleia em salvas ocorre em 56 a 401 por 100.000 pessoas e é mais frequente em homens (3:1 a 7:1). Os ataques geralmente iniciam-se entre os 20 e 30 anos de idade. A hemicrania paroxística ocorre em 56 a 381 por 100.000 pessoas, afeta mais frequentemente as mulheres (2:1) e pode começar em qualquer idade, mas em geral começa dos 34 aos 41 anos. Dor de cabeça neuralgiforme, de curta duração, unilateral, com injeção conjuntival e lacrimejamento é rara, com uma ligeira preponderância do sexo masculino (2:1).

Biopatologia

A cefaleia em salvas pode ter uma predisposição genética. Estudos de imagem, como tomografia por emissão de pósitrons e ressonância magnética funcional mostram ativação do hipotálamo posteroinferior no início da cefaleia em salvas e outras cefalalgias trigêmino-autonômicas. Além disso, o complexo trigêmino-vascular e o sistema craniano autonômico são ativados. A fisiopatologia de hemicrania contínua é desconhecida, e há um debate sobre se ela está associada a envolvimento do hipotálamo ou se assemelha à enxaqueca.

Manifestações clínicas

As crises de dor na cefaleia em salvas são quase sempre unilaterais, raramente bilaterais e acompanham-se de sinais autonômicos ipsolaterais, comumente incluindo lacrimejamento e hiperemia conjuntival e, em algumas ocasiões, congestão nasal, rinorreia, semiptose, miose, rubor e edema palpebral (Tabela 398-5). A localização da dor normalmente é atrás ou acima do olho ou na têmpora, mas outras áreas podem incluir dor na testa, bochecha, dentes ou maxilar. A dor atinge o seu máximo de intensidade em cerca de 9 minutos e tende a terminar abruptamente. Os ataques ocorrem uma a oito vezes por dia e são geralmente descritos como dor excruciante ou "em punhaladas" que persiste por 15 minutos a 3 horas. Sintomas similares à enxaqueca podem coexistir, incluindo fotofobia unilateral, fonofobia e, raramente, uma aura. Diferentemente dos pacientes de enxaqueca, que em geral tentam repouso, pacientes com cefaleias em salvas andam e são incapazes de sentar-se ou deitar-se. Cefaleias em salvas, muitas vezes precipitadas por histamina, álcool ou nitroglicerina, têm uma periodicidade diária e podem também ter uma periodicidade sazonal. Por exemplo, a cefaleia em salvas episódica pode ocorrer anualmente ou a cada 2 anos, muitas vezes na mesma estação do ano a cada vez. A cefaleia em salvas crônica pode ocorrer sem remissão.

Tabela 398-5

Características distintivas das cefalalgias trigêmino-autonômicas

CARACTERÍSTICA	CEFALEIA EM SALVAS	HEMICRANIA PAROXÍSTICA	HEMICRANIA CONTÍNUA	CEFALEIA DE CURTA DURAÇÃO, NEURALGIFORME, UNILATERAL COM HIPEREMIA CONJUNTIVAL E LACRIMEJAMENTO
Sexo — F:M	1:3 a 7	2:1	2:1	1:2
Unilateral	+	+	+	+
Frequência do ataque	1 a 8/dia	1 a 40/dia		3 a 200/dia
Duração do ataque	15 a 180 min	2 a 30 min	Contínuo com exacerbação episódica	5 a 240 s
Características autonômicas	+	+	+ com exacerbações	+
Efeito da indometacina	–	+++	+++	–
Tratamento agudo no início	Oxigênio, sumatriptana SC, DHE *spray* nasal; sumatriptana ou zolmitriptana *spray* nasal (Evidência de nível A)	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Medicamentos preventivos	Verapamil, lítio, corticosteroides, anticonvulsivantes (nível A)	Indometacina (nível A)	Indometacina (nível A)	Lamotrigina, topiramato, gabapentina (nível B)

DHE = di-hidroergotamina; SC = subcutâneo.

Na hemicrania paroxística a dor é de curta duração, geralmente de 2 a 30 minutos, e ocorre unilateralmente ao redor dos olhos, têmpora ou região maxilar, algumas vezes precipitada por movimentos da cabeça. Características autonômicas semelhantes à cefaleia em salvas podem ocorrer. A taxa de ataque usual é de até 40 episódios por dia. Crises de dor podem ser episódicas, separadas por remissões, mas a maioria dos pacientes tem hemicrania paroxística crônica diária sem remissão.

Cefaleia de curta duração, neuralgiforme, unilateral, com hiperemia conjuntival e lacrimejamento é unilateral e consistentemente no mesmo lado. Embora a dor seja insuportável, o ataque é breve, durando geralmente segundos, e a maioria dos pacientes está livre de dor entre os ataques, embora uma dor surda possa estar presente. Características autonômicas associadas incluem hiperemia conjuntival ipsolateral e lacrimejamento.

Diagnóstico

Os critérios diagnósticos para cefaleia em salvas incluem dor forte unilateral orbitária, supraorbitária ou temporal, que persiste por 15 a 180 minutos com pelo menos um dos seguintes: hiperemia conjuntival ipsolateral ou lacrimejamento; congestão nasal ou rinorreia; edema palpebral; transpiração facial e na testa; miose com ou sem semiptose; inquietação ou agitação. As crises ocorrem entre uma e oito vezes por dia. Não existe outra causa do distúrbio.

A hemicrania paroxística é definida por dor unilateral persistente por 2 a 30 minutos, cerca de cinco vezes por dia, com uma ou mais características autonômicas, como hiperemia conjuntival, congestão nasal, edema palpebral, sudorese facial e na testa, e ptose ou miose (ou ambas). A prevenção completa pode ser alcançada com indometacina.

Hemicrania contínua é uma dor de cabeça unilateral que ocorre diária e continuamente, sem períodos livres de dor, com intensidade moderada e exacerbações de dor intensa. Durante as exacerbações, pelo menos uma característica autonômica ipsolateral está presente: hiperemia conjuntival, lacrimejamento, congestão nasal, semiptose ou miose. Responde à indometacina.

Cefaleia de curta duração, neuralgiforme, unilateral, com hiperemia conjuntival e lacrimejamento é diagnosticada por dor temporal unilateral "em punhaladas", orbitária, supraorbitária, persistindo por 5 a 240 segundos a uma frequência de três a 200 por dia. Está associada à congestão conjuntival e lacrimejamento.

Procedimentos de imagem como ressonância magnética são indicados para todos os pacientes no início das cefaleias em salvas ou outras cefalalgias trigêmino-autonômicas, pois essas formas de cefaleia podem ser secundárias a outras lesões, como uma infecção (Caps. 412 a 414), malformação vascular (Cap. 408) ou neoplasia, especialmente tumor hipofisário (Cap. 189). Outras possibilidades do diagnóstico diferencial incluem enxaqueca, cefaleia hípnica (dores de cabeça raras, de curta duração exclusivamente durante o sono, ocorrendo em idosos) e neuralgia trigeminal.

Tratamento

Como o curso da dor de cabeça é breve, medicamentos orais levam muito tempo para funcionar e ser eficazes.[8] O uso de inalação de oxigênio a 100%, com máscara, 7 a 10 L/min por 15 a 30 minutos, beneficia alguns pacientes.[A18] Estudos recentes mostram que fluxos maiores, em torno de 12 L/min, são bastante eficientes. Sumatriptana ou zolmitriptana nasal *spray* ou sumatriptana subcutânea (4 a 6 mg) podem ser úteis.[A19] Di-hidroergotamina pode ser útil quando administrada por via nasal, intramuscular ou mesmo intravenosa. Casos refratários podem responder à estimulação do nervo grande occipital. A hemicrania paroxística crônica e a hemicrania contínua são caracterizadas por uma resposta à indometacina, 25 a 50 mg três vezes ao dia. As crises de dor de cabeça neuralgiforme curta unilateral com hiperemia conjuntival e lacrimejamento são tão curtas que não há medicamentos para tratá-las de forma aguda.

Prevenção

Medicações preventivas devem ser iniciadas no início de uma salva. Verapamil, 240 a 480 mg, é o medicamento de escolha. Lítio (300 mg duas vezes ao dia) é uma alternativa. Corticosteroides (p. ex., prednisona, 40 mg/dia, ou dexametasona, 4 mg duas vezes ao dia por 2 semanas) agem rapidamente para evitar a cefaleia em salvas, enquanto outros medicamentos preventivos são iniciados. Ácido valproico (500 a 1.500 mg/dia em doses fracionadas), topiramato (50 a 100 mg/dia), melatonina (4 mg na hora de dormir) e gabapentina (300 mg três vezes ao dia) algumas vezes são benéficos. As abordagens cirúrgicas incluindo injeções de esteroides suboccipitais,[A20] estimuladores do nervo occipital, estimulação do gânglio esfenopalatino, estimulação hipotalâmica e procedimentos destrutivos são algumas vezes necessárias para essa cefaleia incapacitante.

Hemicrania paroxística e hemicrania contínua respondem à indometacina diária (25 a 50 mg três vezes ao dia). Se o paciente não conseguir tolerar a indometacina, os bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., verapamil, 240 a 480 mg/dia) ou a melatonina podem ser úteis. O tratamento preventivo da cefaleia neuralgiforme curta unilateral com hiperemia conjuntival e lacrimejamento inclui lamotrigina (100 a 400 mg/dia), topiramato (50 a 100 mg), gabapentina (300 a 900 mg) ou lidocaína IV (iniciando com 2 mg/min, com monitoração cardíaca).[9]

A cefaleia neuralgiforme unilateral curta com injeção conjuntival e lacrimejamento é encarada como a cefaleia mais difícil de prevenir. A lamotrigina e o topiramato podem ser úteis.

Prognóstico

Cefaleia em salvas muitas vezes é um problema ao longo da vida, mas remissões podem persistir por períodos mais longos conforme o paciente envelhece. Outras cefalalgias trigêmino-autonômicas são provavelmente persistentes por toda a vida; todavia, o tratamento sintomático combinado com medicamentos preventivos é útil.

Cefaleia crônica diária

Definição

Embora não seja um transtorno específico, a cefaleia crônica diária, definida como uma dor de cabeça que está presente em mais de 15 dias por mês, é desafiadora tanto para os pacientes como para os médicos. Essas dores de cabeça podem ser enxaqueca crônica, cefaleia tipo tensional crônica, cefaleia persistente e diária de início súbito, hemicrania contínua e cefaleia em salvas crônica, com ou sem o uso excessivo de medicamentos.

Epidemiologia

Até 4% a 5% da população sofre de cefaleia crônica diária, mais comumente do tipo tensional crônico ou enxaqueca crônica. Fatores desencadeadores, como infecção prévia, traumatismo craniano leve ou evento estressante da vida, estão presentes em 40% a 60% dos pacientes com cefaleia persistente e diária de início súbito. Fatores de risco para cefaleia crônica diária incluem uso excessivo de medicação, histórico de enxaqueca, cefaleia frequente, depressão, sexo feminino, obesidade, ronco, eventos estressantes da vida e baixo nível educacional.

Biopatologia

A cefaleia crônica diária provavelmente está relacionada à enxaqueca, com anormalidades centrais e periféricas. Uma vez que as crises de enxaqueca têm se prolongado e a cefaleia ocorre diariamente, a alodinia, uma sensação de que um estímulo não doloroso é percebido como doloroso, muitas vezes se desenvolve. A utilização de um opiáceo por mais de 8 dias por mês, especialmente nos homens, o uso de barbitúricos por mais de 5 dias por mês, especialmente em mulheres, ou a utilização de triptanos por mais de 10 a 14 dias por mês podem levar frequentemente à enxaqueca crônica, ou pelo menos ao agravamento das dores de cabeça.

Manifestações clínicas

A nova cefaleia persistente diária é caracterizada por ocorrência diária, início em um momento específico e um curso incessante. É geralmente bilateral, não pulsátil, leve a moderada e associada a aspectos de enxaqueca, fotofobia, fonofobia ou náuseas. Náuseas ou vômitos acentuados são raros. A nova cefaleia persistente diária pode ser incapacitante e difícil de tratar. A cefaleia crônica diária está com frequência associada a comorbidade psiquiátrica profunda, especialmente depressão e ansiedade; tais comorbidades psiquiátricas predizem intratabilidade.

Diagnóstico

O diagnóstico de cefaleia crônica diária é baseado no histórico. É importante identificar o tipo subjacente de cefaleia crônica diária primária: enxaqueca crônica, cefaleia tipo tensional crônica, cefaleia diária persistente ou hemicrania contínua. Cefaleias de duração inferior a 4 horas também podem ser crônicas e diárias: cefaleia em salvas crônica, hemicrania paroxística crônica, cefaleias hípnicas ocorrendo todas as noites (geralmente em idosos) e cefaleia idiopática em facada. É importante excluir cefaleias secundárias, incluindo cefaleia pós-traumática, dores de cabeça associadas a doenças vasculares (p. ex., arterite de células gigantes, malformações arteriovenosas, dissecções da artéria vertebral e carótida), e dores de cabeça associadas a distúrbios não vasculares (p. ex., hipertensão intracraniana, hipotensão intracraniana, infecções). A RM e os exames laboratoriais (p. ex., VHS em um indivíduo idoso) são comumente recomendados. Punção lombar (PL) para avaliar a pressão intracraniana também pode ser indicada em determinados pacientes.

Tratamento

A causa mais comum da cefaleia crônica diária é o uso excessivo de medicamentos, de modo que os pacientes devem ser advertidos quanto ao uso de medicações sintomáticas em demasia. O tratamento da depressão subjacente, da ansiedade e da dor também pode ser útil. Ocasionalmente, a internação hospitalar é necessária para quebrar o ciclo da cefaleia. Tratamentos específicos para enxaqueca aguda (ver anteriormente), especialmente di-hidroergotamina IV (0,5 a 2 mg), são úteis para encerrar crises de enxaqueca.

Prevenção

Os medicamentos que são úteis na prevenção da cefaleia crônica diária incluem antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina se os pacientes estiverem deprimidos, anticonvulsivantes, betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio (Tabelas 398-3 e 398-4). Para hemicrania contínua, a indometacina (25 a 50 mg três vezes por dia) é o tratamento de eleição.

Prognóstico

O prognóstico depende do diagnóstico da dor de cabeça subjacente. Se uso excessivo de medicação é a causa, mas o paciente é desintoxicado com sucesso, cerca de 75% dos pacientes melhoram quando tratados com medicamentos preventivos. O tratamento pode falhar se o diagnóstico está incorreto ou pela persistência de fatores como uso excessivo e contínuo de medicamentos, uso excessivo de cafeína, privação de sono, deflagradores alimentares, fatores hormonais ou fatores psiquiátricos. Informar o paciente sobre abuso de medicação para as cefaleias, desintoxicação em regime de internamento ou ambulatorial e cuidados de tratamento multidisciplinares tem sido considerado útil.

Causas secundárias de cefaleia

Cefaleia Relacionada aos Seios da Face

Rinossinusite (Cap. 426) é caracterizada por inflamação ou infecção da mucosa nasal e dos seios paranasais. Os próprios seios são relativamente insensíveis, mas os ductos, cornetos, vasos sanguíneos e óstios são estruturas dolorosas.[10]

Dores de cabeça atribuídas à rinossinusite são dores de cabeça frontais, dores faciais, auriculares e mesmo na região dos dentes. O início da dor é simultâneo à rinossinusite, e a dor de cabeça e dor facial desaparecem dentro de 7 dias após o tratamento bem--sucedido. O diagnóstico exige estudos de imagem e evidência clínica que sustente o diagnóstico de rinossinusite aguda. Muitas das cefaleias agudas e a maioria das crônicas inicialmente supostas como resultado da doença sinusal são consideradas enxaqueca ou cefaleia tipo tensional.

O tratamento da sinusite aguda (Cap. 426) deve solucionar a dor de cabeça. Se isso não acontecer, uma cefaleia primária subjacente é provável.

Arterite Temporal (Arterite de Células Gigantes)

A arterite temporal (Cap. 271) é um processo inflamatório visto quase exclusivamente em indivíduos idosos. Cefaleia, em especial dor na mandíbula durante a mastigação, é uma das características mais comuns. Sua incidência é de aproximadamente 12 por 100.000 e aumenta com a idade chegando a 51 por 100.000 em indivíduos com mais de 80 anos de idade. Ela afeta mulheres com mais frequência do que os homens (3:1) e é mais comum em indivíduos brancos, especialmente aqueles de ascendência escandinava e britânica. Ela está associada à polimialgia reumática.

A dor de cabeça não tem nenhum achado específico, mas a dor em geral é contínua, generalizada e ocasionalmente latejante. Têmporas são geralmente dolorosas, e os pacientes se queixam de dor ao realizar certas atividades da vida diária, como mastigar alimentos ou pentear o cabelo. Cegueira monocular transitória, cegueira permanente e diplopia podem ocorrer.

Elevação da VHS e da proteína C-reativa ocorre quase que invariavelmente. O diagnóstico é feito com a detecção de células gigantes em uma amostra de biópsia da artéria temporal. O tratamento imediato com corticosteroides, algumas vezes antes de o resultado da biópsia estar disponível, é necessário em doses entre 40 e 80 mg ao dia, com a dose, então, titulada para baixo, enquanto monitoram-se a VHS e a PCR. Os corticosteroides (Cap. 271) geralmente previnem complicações da arterite temporal, inclusive a cegueira. O transtorno pode ser de longa duração.

Hipertensão Intracraniana e Pseudotumor *Cerebri*

A hipertensão intracraniana pode ser primária e idiopática ou secundária a trombose venosa cerebral (Cap. 407), a uma massa no cérebro (Cap. 189), hidrocefalia ou a outros processos intracranianos. *Pseudotumor cerebri* é um termo abrangente que se refere a um aumento da pressão intracraniana sem lesões tipo massa óbvias.[11] Hipertensão intracraniana primária idiopática ocorre em mulheres obesas em idade fértil. O pseudotumor *cerebri* secundário causa uma síndrome similar. mas se deve a um agente agressor tal como medicações (p. ex., tetraciclina, minociclina, lítio, medicações relacionadas com vitamina A, hormônio do crescimento), distúrbios endócrinos (p. ex., disfunção da paratireoide) e apneia do sono.

O aumento idiopático da pressão intracraniana ocorre em 1 a 2 por 100.000 indivíduos, mas em 19 a 20 por 100.000 indivíduos (15 a 55 anos de idade) que são obesos. As mulheres são afetadas com mais frequência do que os homens (6 a 8:1). O início dá-se usualmente em adultos jovens.

A causa do aumento da pressão pode ser tanto má absorção do LCR, tal como se acredita que seja o problema na hipertensão intracraniana idiopática; hipertensão venosa, tal como observada na trombose venosa; quanto uma massa que causa aumento da pressão. É também provável um componente genético, uma vez que há relatos dessa condição ocorrendo em famílias.

Manifestações clínicas

A hipertensão intracraniana idiopática é caracterizada por cefaleias em mais de 90% dos indivíduos, cerca de 90% dos quais são obesos. A cefaleia pode ser pulsátil e é frequentemente sentida atrás dos olhos. Os pacientes descrevem muitas vezes dor no pescoço, dor na parte superior das costas ou mesmo dor radicular. A intensidade da cefaleia não se correlaciona com o pico da pressão intracraniana. Um zumbido síncrono com a pulsação é um acompanhante frequente, assim como o são os obscurecimentos visuais e a diplopia.

No exame, papiledema (Cap. 423, Fig. 423-27) pode ser encontrado. O restante do exame geral e neurológico é geralmente normal em pacientes com hipertensão intracraniana idiopática, mas anormalidades no exame podem apontar para uma causa secundária subjacente, como a trombose de seio venoso (Cap. 407), acidente vascular isquêmico, infecção do sistema nervoso central (Caps. 412 e 413) ou tumor cerebral (Cap. 189). Embora a hipertensão intracraniana idiopática muitas vezes persista por anos, a doença pode ser autolimitada. Em cerca de um terço dos pacientes, sequelas visuais permanentes relacionadas ao efeito do papiledema se desenvolvem.

Diagnóstico

O diagnóstico da pressão intracraniana é feito pela presença de sintomas e sinais, tais como papiledema (Cap. 423, Fig. 423-27). A RM é necessária para excluir causas secundárias de aumento da pressão intracraniana. A venografia por TC ou RM é muitas vezes necessária para excluir trombose de seio venoso (Cap. 407). A PL deve ser realizada, a menos que os pacientes tenham contraindicação, como uma lesão expansiva intracraniana, e a pressão do LCR deve ser medida. O diagnóstico pode ser feito se a pressão está elevada (LCR >250 mm H_2O) e se o próprio líquido é normal no que se refere ao nível de proteínas, de glicose e contagem de células. Campos visuais devem ser examinados formalmente porque a acuidade visual não é afetada até tardiamente na evolução do distúrbio.

Tratamento

A acetazolamida (doses variando de 500 a 4.000 mg diários) combinada com um programa de perda de peso é mais eficaz para os indivíduos com hipertensão intracraniana idiopática e perda de visão leve a moderada do que o placebo.[A21] Qualquer causa secundária subjacente deve também ser tratada (p. ex., parar uma medicação agressora, tratar a apneia do sono [Cap. 100]). A perda de peso é benéfica nos sujeitos obesos. Se a baixa de visão progride, devem ser considerados procedimentos cirúrgicos. A fenestração da bainha do nervo óptico permite ao LCR escapar através de fendas ou janelas para a órbita; algumas vezes o tratamento em um lado diminui também o edema do disco óptico no outro lado. As complicações incluem perda de visão ou diplopia, de modo que os campos visuais devem ser seguidos cuidadosamente para antecipar e prevenir a perda de visão. Os procedimentos de derivação lombar ou ventricular peritoneal também reduzem a pressão intracraniana, mas suas complicações incluem infecção e obstrução do *shunt*.

Prognóstico

O prognóstico dos pacientes com hipertensão intracraniana idiopática é bom com o tratamento, mas cerca de até um terço dos pacientes tratados de forma inadequada pode sofrer *deficits* permanentes dos campos visuais ou perda da acuidade visual. Os indivíduos são suscetíveis a recorrência se subitamente ganharem peso.

Hipotensão Intracraniana

A hipotensão intracraniana (ou hipovolemia do LCR) causa dor de cabeça que se torna caracteristicamente melhor quando o paciente está em decúbito dorsal e piora quando o paciente está em posição ereta. Ela pode ser primária (espontânea) ou secundária a outra causa subjacente, mais comumente uma PL.[12]

A hipotensão intracraniana era outrora considerada rara, mas as técnicas modernas de imagens sugerem uma incidência de cerca de 5 a cada 100.000 por ano; é um pouco mais comum nas mulheres do que nos homens. O início é usualmente por volta dos 40 anos de idade, mas pode ocorrer em crianças e idosos. As cefaleias pós-PL ocorrem de forma mais comum, mas raramente persistem.

Biopatologia

A causa mais importante da hipotensão intracraniana é a perda liquórica por laceração da dura-máter, geralmente na região lombar em torno de estruturas císticas chamadas de cistos de Tarlov. A causa de hipotensão intracraniana pode não ser a laceração em si, mas sim o volume de LCR baixo e a pressão venosa epidural baixa que são coadjuvantes do desenvolvimento de pressão mais baixa e, portanto, da fístula. As fístulas ocorrem muitas vezes na coluna torácica e junção cervicotorácica. Em apenas cerca de um terço dos casos é descrita uma história prévia de traumatismo. Distúrbios genéticos e do tecido conjuntivo (p. ex., síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan [Cap. 260]) podem predispor os indivíduos a ter essas fístulas.

Manifestações clínicas

A hipotensão intracraniana é caracterizada clinicamente por uma cefaleia posicional. A localização da dor é variável e a característica mais constante é a alteração ortostática na dor. Se a fístula não for tratada por um longo período, a cefaleia pode perder a característica ortostática. Pode também ocorrer dor no pescoço posterior. Podem-se desenvolver alterações na audição, gosto e equilíbrio, assim como visão turva e diplopia se ocorrer herniação do rombencéfalo. Se ocorrer herniação muito grave do rombencéfalo, podem ocorrer alterações da consciência, higromas subdurais, ataxia, uma pseudodemência frontotemporal.

Diagnóstico

O diagnóstico de hipotensão intracraniana é feito por RM mostrando reforço leptomeníngeo, ingurgitamento venoso, espessamento dural, aumento da fossa hipofisária e herniação do rombencéfalo (Fig. 398-1). A herniação do rombencéfalo aparece como uma deslocação inferior da fossa posterior juntamente com perda da cisterna pré-quiasmática, achatamento da protuberância contra o clivo e descida das amígdalas cerebelosas, o que é frequentemente mal interpretado como uma malformação de Chiari I. A PL mostra pressão baixa (<50 mm H_2O) do LCR, mas pode também ser normal. O diagnóstico é mais comumente feito pelas características clínicas e exames de imagem, de modo que a decisão de fazer ou não uma PL deve ser tomada com base em cada caso individualmente, uma vez que há um risco pelo menos teórico de mais herniação do rombencéfalo. O diagnóstico diferencial inclui nova cefaleia persistente diária, enxaqueca crônica ou outra cefaleia secundária. O diagnóstico é confirmado se a fístula de LCR for demonstrada por estudos de isótopos, mielografia por TC ou mielografia por RM.[13]

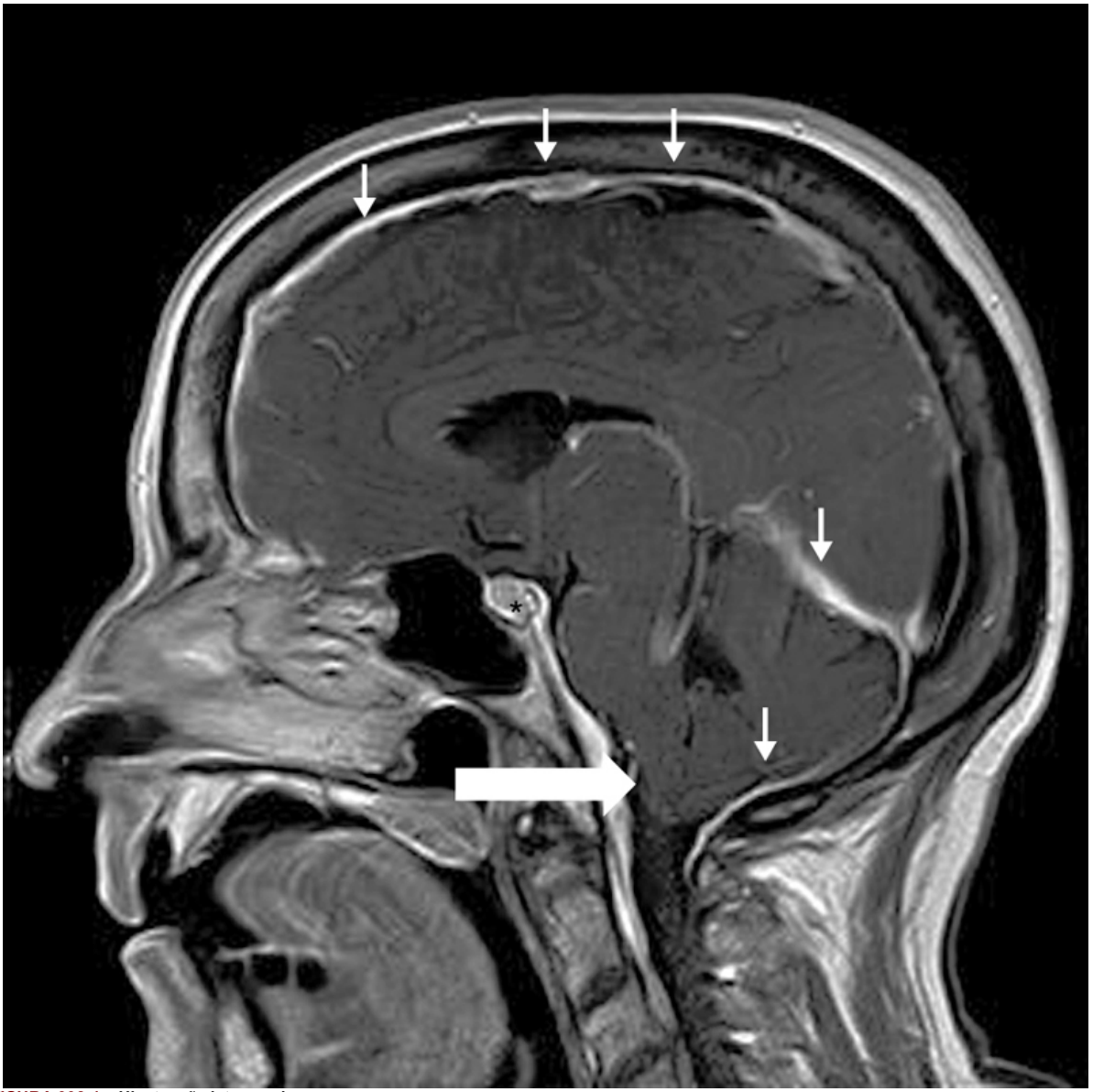

FIGURA 398-1 Hipotensão intracraniana.
Esta mulher de 56 anos de idade tinha cefaleias que inicialmente eram posicionais. A ressonância magnética com captação de gadolínio mostra os achados característicos de ingurgitamento da hipófise (*), descida da fossa posterior com herniação das amígdalas (*seta grande*) e reforço meníngeo (*setas menores*).

Tratamento e prognóstico

Para a hipotensão intracraniana espontânea, o tratamento recomendado é repouso na cama e um curativo epidural de sangue (às cegas ou direcionado). O tratamento de fístulas de LCR inclui repouso na cama, cafeína (200 a 300 mg duas a três vezes ao dia), uma cinta abdominal envolvendo o abdome para aumentar a pressão central e ingestão generosa de fluidos orais.[14] Para a cefaleia pós-punção dural e a maioria dos episódios espontâneos, um curativo epidural de sangue usualmente melhora os sintomas em dias.[A22] A reparação cirúrgica é raramente necessária. Com o tratamento, os sintomas e os achados na RM devem se resolver completamente. A recorrência é infrequente.

Neuralgia do Trigêmeo

Neuralgia do trigêmeo é uma condição distinta, terrivelmente dolorosa, provocada por estímulos sensoriais na distribuição do nervo trigêmeo.[15] Neuralgia do trigêmeo ocorre em 4 por 100.000 indivíduos, mais comumente em pessoas entre 50 e 70 anos de idade e em mulheres levemente mais do que em homens (1,5:1).

Nos indivíduos mais jovens, esclerose múltipla (Cap. 411) pode estar associada à condição. Em indivíduos mais velhos, muitas vezes uma dobra vascular no sistema vertebrobasilar pode causar a síndrome, comprimindo o nervo trigêmeo. A zona de entrada da raiz do nervo trigêmeo parece ser o local da patologia. Desmielinização ou compressão da região determina desmielinização de aferentes trigeminais. Quando uma causa específica pode ser definida, o termo *neuralgia trigeminal sintomática* é usado com frequência.

Manifestações clínicas

A dor da neuralgia do trigêmeo é caracteristicamente aguda, lancinante (penetrante) e semelhante a choque elétrico na distribuição do nervo trigêmeo: ao redor do olho e testa (V1), bochecha (V2), queixo ou dentes inferiores (V3). Quando mais de um ramo é afetado, a associação de V2 e V3 é a mais comum. Os paroxismos são curtos, normalmente com duração de segundos, mas de até 2 minutos. Alguns pacientes têm uma dor surda e interictal contínua, porém na maioria das vezes a dor é exclusivamente paroxística. A dor é geralmente desencadeada por estímulos como tocar a face, escovar os dentes, estimulação por corrente de ar sobre a face, ou mastigar alimentos. Uma vez que um evento da dor é desencadeado, há um período refratário no qual a dor não irá ocorrer.

Diagnóstico

Os critérios de diagnóstico incluem crises paroxísticas de dor persistente por 1 segundo a 2 minutos e afetam uma ou mais divisões do nervo trigêmeo. Para fazer o diagnóstico, a dor precisa ser intensamente aguda, "em punhaladas", ou precipitada por um evento desencadeador. Cada ataque é estereotipado, e geralmente não

existem outros defeitos neurológicos. A neuralgia idiopática do trigêmeo por definição não tem nenhuma lesão causadora, enquanto a neuralgia trigeminal sintomática tem uma causa, tal como compressão vascular da zona de saída da raiz do nervo trigêmeo. O diagnóstico diferencial inclui cefalalgia trigêmino-autonômica, que apresenta acompanhamentos autonômicos que não estão associados à neuralgia do trigêmeo. Dor facial atípica, cefaleia lancinante e síndrome de Tolosa-Hunt, uma síndrome inflamatória do seio cavernoso anterior, estão também incluídas no diferencial. RM está recomendada para avaliar possíveis causas secundárias de neuralgia do trigêmeo, tais como desmielinização, tumores e alças vasculares sobre a zona de saída do nervo trigêmeo.

Tratamento

A neuralgia do trigêmeo é tratada com medicamentos ou cirurgia. Carbamazepina (400 a 1.200 mg) é considerada o agente de primeira linha para a neuralgia.[A23] Fenitoína (200 a 300 mg), baclofen (40 a 80 mg), clonazepam (2 a 6 mg), ácido valproico (500 a 1.500 mg), lamotrigina (100 a 400 mg), gabapentina (900 a 1.800 mg), oxacarbamazepina (300 a 1.800 mg), levetiracetam (2 a 4 mg) e topiramato (50 a 20 mg) são também usados. A toxina botulínica pode ser um tratamento novo para esse distúrbio. Tratamentos cirúrgicos incluem descompressão microvascular, que pode aliviar os sintomas e preservar a função sensorial. Outros tratamentos incluem destruição parcial do nervo trigêmeo com o calor (lesões de radiofrequência) ou com glicerol (destruição química).[16]

Prognóstico

Pacientes com neuralgia do trigêmeo podem ter remissão espontânea ou induzida por medicação. A descompressão microvascular muitas vezes é curativa. Nos pacientes em que a dor é desencadeada pela mastigação, podem-se desenvolver perda de peso e inanição; é essencial o tratamento imediato.

Neuralgia Glossofaríngea

Menos comum do que a neuralgia trigeminal, a neuralgia glossofaríngea é uma dor unilateral na distribuição dos nervos vago e glossofaríngeo, no ouvido, mandíbula, garganta e base da língua.[17] Essa neuralgia é rara, com uma prevalência menor que 1/100.000. Acredita-se que a causa seja a compressão do nervo glossofaríngeo por vasos sanguíneos, tumores ou aneurismas, e desmielinização ou infecção.

As dores são paroxísticas e persistem por menos de segundos a 2 minutos, mas os pacientes podem apresentar 30 a 40 crises em um dia. Como a neuralgia do trigêmeo, a dor é desencadeada por mastigação, deglutição e fala.

O diagnóstico é feito clinicamente. A RM deve ser feita para avaliar o nervo glossofaríngeo a fim de excluir um tumor ou uma anormalidade vascular. O diagnóstico diferencial inclui neuralgia do trigêmeo, neuralgia geniculada e a síndrome de dor atípica.

A terapia farmacológica é similar àquela para a neuralgia do trigêmeo, sendo a carbamazepina (200 a 800 mg) usualmente o fármaco de escolha. Terapia cirúrgica e descompressão microcirúrgica ou ablação por radiofrequência devem ser consideradas em pacientes cuja perda de peso não responde prontamente à medicação.[18]

Referência de Grau A

A1. Prior MJ, Codispoti JR, Fu M. A randomized, placebo-controlled trial of acetaminophen for treatment of migraine headache. *Headache.* 2010;50:819–833.

A2. Pini LA, Guerzoni S, Cainazzo M, et al. Comparison of tolerability and efficacy of a combination of paracetamol + caffeine and sumatriptan in the treatment of migraine attack: a randomized, double-blind, double-dummy, cross-over study. *J Headache Pain.* 2012;13:669–675.

A3. Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4: CD008041.

A4. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine—revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2009;16:968–981.

A5. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10: CD008541.

A6. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, et al. Disability in Strategies of Care Study Group. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: a randomized trial. *JAMA.* 2000;284:2599–2605.

A7. Aurora SK, Silberstein SD, Kori SH, et al. MAP0004, orally inhaled DHE: a randomized, controlled study in the acute treatment of migraine. *Headache.* 2011;51:507–517.

A8. Thorlund K, Mills EJ, Wu P, et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Cephalalgia.*2014;34:258–267.

A9. Kostic MA, Gutierrez FJ, Rieg TS, et al. A prospective, randomized trial of intravenous prochlorperazine versus subcutaneous sumatriptan in acute migraine therapy in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2010;56:1–6.

A10. Friedman BW, Garber L, Yoon A, et al. Randomized trial of IV valproate vs metoclopramide vs ketorolac for acute migraine. *Neurology.* 2014;82:976–983.

A11. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology.* 2012;78:1337–1345.

A12. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, et al. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6: CD010611.

A13. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, et al. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6: CD010610.

A14. Shamliyan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, et al. Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults. *J Gen Intern Med.* 2013;28:1225–1237.

A15. Aurora SK, Dodick DW, Diener HC, et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand.* 2014;129:61–70.

A16. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c5222.

A17. Schiapparelli P, Allais G, Rolando S, et al. Acupuncture in primary headache treatment. *Neurol Sci.* 2011;32(suppl 1):S15–S18.

A18. Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *JAMA.* 2009;302:2451–2457.

A19. Law S, Derry S, Moore RA. Triptans for acute cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7: CD008042.

A20. Leroux E, Valade D, Taifas I, et al. Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2011;10:891–897.

A21. Wall M, McDermott MP, Kieburtz KD, et al. Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *JAMA.* 2014;311:1641–1651.

A22. Bradbury CL, Singh SI, Badder SR, et al. Prevention of post-dural puncture headache in parturients: a systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.*2013;57:417–430.

A23. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology.* 2008;71:1183–1190.

Referências Gerais

1. Society HCCotIH The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed (beta version). *Cephalalgia.* 2013;33:629–808.
2. Ju YE, Schwedt TJ. Abrupt-onset severe headaches. *Semin Neurol.* 2010;30:192–200.

3. Carville S, Padhi S, Reason T, et al. Diagnosis and management of headaches in young people and adults: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2012;345:e5765.
4. Silberstein SD, Kori SH. Dihydroergotamine: a review of formulation approaches for the acute treatment of migraine. *CNS Drugs*. 2013;27:385–394.
5. Sumamo Schellenberg E, Dryden DM, Pasichnyk D, et al. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Acute Migraine Treatment in Emergency Settings*. Rockville Md: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012.
6. Halker RB, Hastriter EV, Dodick DW. Chronic daily headache: an evidence-based and systematic approach to a challenging problem. *Neurology*. 2011;76:S37–S43.
7. Freitag F. Managing and treating tension-type headache. *Med Clin North Am*. 2013;97:281–292.
8. Francis GJ, Becker WJ, Pringsheim TM. Acute and preventive pharmacologic treatment of cluster headache. *Neurology*. 2010;75:463–473.
9. Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalalgias. *Continuum (Minneap Minn)*. 2012;18:883–895.
10. Kaymakci M, Cikriklar HI, Pay G. The aetiology underlying sinus headaches. *J Int Med Res*. 2013;41:218–223.
11. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology*. 2013;81:1159–1165.
12. Mokri B. Spontaneous low pressure, low CSF volume headaches: spontaneous CSF leaks. *Headache*. 2013;53:1034–1053.
13. Schievink WI, Dodick DW, Mokri B, et al. Diagnostic criteria for headache due to spontaneous intracranial hypotension: a perspective. *Headache*. 2011;51:1442–1444.
14. Amoozegar F, Guglielmin D, Hu W, et al. Spontaneous intracranial hypotension: recommendations for management. *Can J Neurol Sci*. 2013;40:144–157.
15. Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal neuralgia. *BMJ*. 2014;348:g474.
16. Cheng JS, Lim DA, Chang EF, et al. A review of percutaneous treatments for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery*. 2014;10(suppl 1):25–33.
17. Reddy GD, Viswanathan A. Trigeminal and glossopharyngeal neuralgia. *Neurol Clin*. 2014;32:539–552.
18. Singh PM, Dehran M, Mohan VK, et al. Analgesic efficacy and safety of medical therapy alone vs combined medical therapy and extraoral glossopharyngeal nerve block in glossopharyngeal neuralgia. *Pain Med*. 2013;14:93–102.

Traumatismos cranioencefálico e raquimedular

Geoffrey S.F. Ling

Epidemiologia

Lesões traumáticas cerebrais e lesões traumáticas da medula espinal são doenças comuns evitáveis. Aproximadamente 1,4 milhão de casos de lesão cerebral traumática são descritos anualmente nos Estados Unidos, mas este número é largamente reconhecido como uma subestimativa grosseira. As concussões e lesões cerebrais leves ocorrem em muitos milhões de indivíduos todos os anos. Só entre os militares dos Estados Unidos, cerca de 25.000 membros em serviço sofreram lesões cerebrais traumáticas em 2013, das quais cerca de 85% foram concussões leves. As lesões cerebrais traumáticas moderadas a graves resultam diretamente em cerca de 52.000 mortes nos Estados Unidos anualmente — quase um terço de todas as mortes relacionadas com lesões — e são a causa isolada principal de morte e incapacidade traumáticas (Cap. 111). A maioria das lesões cerebrais traumáticas deve-se a quedas (Cap. 25), acidentes com veículos motorizados e assaltos. Um adicional de aproximadamente 11.000 casos de lesão grave espinal medular ocorre anualmente nos Estados Unidos, resultante de acidentes com veículos motorizados, quedas, lesões relacionadas com esportes e acidentes relacionados com o trabalho (Cap. 111). A maioria dos pacientes com lesões cerebrais e espinais medulares traumáticas são adultos jovens do sexo masculino.

Nos últimos 20 anos, a mortalidade global associada a lesões cerebrais e medulares traumáticas diminuiu devido a prontas intervenções neurocirúrgicas, melhores unidades de tratamento intensivo (UTIs) e prevenção de complicações tais como tromboses venosas profundas e úlceras de decúbito. Os quase 5,5 milhões de sobreviventes de lesões cerebrais e medulares traumáticas nos Estados Unidos requerem frequentemente extensa reabilitação.[1] Como a maioria desses pacientes compreende jovens e, por outro lado, está em boa saúde física no momento da lesão, muitos necessitam de cuidados crônicos durante décadas. Mesmo lesões relativamente mínimas podem levar a incapacidade importante. Se não tratados, muitos pacientes com lesões cerebrais traumáticas leves a moderadas continuam tendo sintomas residuais meses depois e muitos são incapazes de regressar a um emprego proveitoso.[2]

Biopatologia

A lesão traumática do sistema nervoso central tem duas fases. A primeira, uma lesão neuronal, ocorre como resultado direto do evento traumático inicial. A segunda, ou fase tardia, que é causada por múltiplos processos neuropatológicos, pode continuar por dias a semanas depois da lesão inicial.

Fase da Lesão Primária

A fase da lesão primária é imediata, e o seu dano, que pode causar a morte quase instantaneamente, muitas vezes já está completo no momento em que o tratamento médico pode ser instituído. Na lesão de compartimento fechado da cabeça ou coluna, o impacto direto do tecido neuronal contra a abóbada óssea e o cisalhamento das estruturas neurovasculares resultam em dano cerebral. Como as estruturas neuronais cerebrais residem em um compartimento cheio de líquido, essas estruturas podem se atrasar em relação à estrutura óssea quando ela se move durante a parada súbita do corpo em movimento. Assim, as estruturas vão colidir anterior e posteriormente contra a tábua óssea interna, resultando em uma lesão de contragolpe. Se estiver presente um componente rotacional, as estruturas vão se torcer e cisalhar, causando lesão axonal difusa. Acidentes de veículo a motor são particularmente lesivos por causa da desaceleração súbita. Com lesões penetrantes, o projétil em movimento vai lacerar estruturas neurais, vasculares e de suporte ao atravessar o encéfalo ou a medula espinal. Um projétil movendo-se a alta velocidade (p. ex., bala) cria um vácuo que pode causar cavitação de tecidos no seu rescaldo. A cavidade temporária, que irá por fim colapsar, pode ser muitas vezes maior do que o próprio projétil. A expansão transitória dos tecidos circundantes pode causar lesão irreversível substancial.

Fase da Lesão Secundária

A fase secundária e tardia da lesão, que começa imediatamente depois da fase primária e pode continuar por um período prolongado, compromete os neurônios e a glia. A maior parte da lesão neurológica pode estar relacionada com essa lesão secundária, quando a apoptose é causada por processos como hipoxia, isquemia, inflamação e os efeitos de radicais livres, aminoácidos excitatórios, e certos íons (p. ex., cálcio).

O cérebro lesionado é mais suscetível a estados hipóxico-isquêmicos. As áreas mais comumente afetadas são o hipocampo e as áreas de irrigação sanguínea crítica. Foi apresentada a hipótese de que grande parte do comprometimento neurológico retardado pode ser atribuída à isquemia tardia.

Dano difuso microvascular é decorrente da perda precoce da autorregulação vascular cerebral e perda de integridade da barreira hematoencefálica, com consequentes alterações endoteliais, como a formação de microvilos intraluminares. Embora o significado clínico desa lesão esteja incerto, ela pode desempenhar um papel no desenvolvimento de edema cerebral.

A lesão axonal difusa, que consiste no cisalhamento dos axônios na substância branca cerebral, causa *deficits* neurológicos como encefalopatia não focal. As consequências desse tipo de lesão podem ser retardadas em até 12 horas após o traumatismo inicial.

Após uma concussão isolada, ocorrem provavelmente esses mesmos processos, mas não no grau em que causam lesão permanente detectável. Se ao longo da vida do paciente forem suportadas múltiplas concussões, contudo, pode-se desenvolver encefalopatia traumática crônica e resultar em demência e outros distúrbios neurodegenerativos. Um mecanismo potencial é uma acumulação de proteínas tau.

Manifestações clínicas

Traumatismo Cranioencefálico

Os sinais e sintomas do traumatismo cranioencefálico variam com a sua gravidade. Os pacientes que sofrem de lesão cerebral traumática leve, muitas vezes designada como uma *concussão leve*, têm com frequência perda transitória da consciência, cefaleias, dificuldade de concentração, ansiedade e perturbação do sono. A encefalopatia traumática crônica pode-se apresentar com alterações do humor e comportamento ou com comprometimento cognitivo.[3]

O exame clínico usualmente é normal, porém a avaliação neuropsicológica detalhada pode revelar anormalidades cognitivas brandas. No caso de traumatismo cranioencefálico moderado, os pacientes podem ter comprometimento cognitivo, comprometimentos motor e sensitivo, e fala prejudicada; os resultados do exame neurológico serão anormais. No traumatismo cranioencefálico grave, os pacientes estão em coma. Na melhor hipótese podem exibir alguma abertura dos olhos e postura de decorticação ou postura de descerebração aos estímulos. A lesão cerebral traumática pode ser acompanhada por um aumento transitório da pressão arterial sistêmica, e alguns pacientes podem tornar-se apneicos.

Lesões focais causam *deficits* neurológicos relacionados com o local do impacto. Os lobos orbitofrontais e temporais anteriores são mais comumente afetados. Extrema vigilância é necessária para reconhecer o desenvolvimento de hematomas e edema retardados, que podem se manifestar dias mais tarde.

Traumatismo Raquimedular

Síndromes da Medula Espinal

Existem três principais síndromes medulares: Brown-Séquard, medular central e síndrome da medula anterior. Na síndrome de Brown-Séquard, os *deficits* são atribuídos a uma lesão de uma metade lateral da medula. Os achados consistem em perda motora e da sensibilidade tátil, proprioceptiva e da vibração ipsolaterais, bem como sensibilidade à dor e temperatura contralaterais. A síndrome medular central é manifestada sob forma de perda da função motora bilateral comprometendo as extremidades superiores, mas poupando as extremidades inferiores e, às vezes, é denominada “síndrome do homem em um barril”. A fraqueza proximal é maior que a fraqueza distal. A sensibilidade à dor e à temperatura está reduzida, enquanto a propriocepção e vibração geralmente são poupadas. A síndrome da medula anterior se

manifesta por *deficits* atribuíveis às colunas ou funículos anteriores e laterais bilaterais da medula espinal. Há perda da sensibilidade tátil à dor e à temperatura, e da função motora abaixo do nível da lesão, mas as funções das colunas posteriores de propriocepção e sensibilidade vibratória permanecem intactas.

Choque Medular

Após lesão medular traumática aguda, os pacientes podem sofrer de choque medular ou perda temporária de reflexos medulares abaixo do nível da lesão, incluindo perda dos reflexos de estiramento do músculo, do reflexo bulbocavernoso e do reflexo anal. Nas lesões cervicais altas, os reflexos inferiores (bulbocavernoso e anal) podem estar conservados. Alguns pacientes demonstram o fenômeno de Schiff-Sherrington, em que os reflexos estão afetados acima do nível da lesão. Os pacientes com choque medular podem também perder reflexos autonômicos, desse modo levando a hipotensão neurogênica, íleo e retenção urinária.

Diagnóstico

Lesão Cerebral Traumática

Instrumentos clínicos padronizados no local da lesão, tais como a Avaliação Padronizada de Concussão (Tabela 399-1), podem ajudar o pessoal de primeira intervenção a identificar os pacientes em risco de terem sofrido uma lesão cerebral traumática leve ou concussão. O diagnóstico de lesão cerebral traumática é ainda feito clinicamente por um médico.

Tabela 399-1

Avaliação de lesões cerebrais

Exame neurológico: perda de consciência, descoordenação, perda de memória, parecer pálido, lesão facial			
Exame do pescoço: descrever amplitude do movimento, sensibilidade, sensação e força nos membros superiores e inferiores			
Exame do equilíbrio: postura em duas pernas, postura com uma perna, postura em *tandem*			
Exame da coordenação: dedo no nariz			
Orientação:			
Em que mês estamos?			
Qual é a data de hoje?			
Qual é o dia da semana?			
Em que ano estamos?			
Que horas são neste momento? (dentro de 1 hora)			
Memória imediata			
Lista de palavras:	*Listas alternativas:*		
cotovelo	vela	bebê	dedo
maçã	papel	macaco	centavo
tapete	açúcar	perfume	cobertor
sela	sanduíche	pôr do sol	limão
bolha	vagão	ferro	inseto
Concentração: dígitos para trás			
4-9-3	6-2-9	5-2-6	4-1-5
3-8-1-4	3-2-7-9	1-7-9-5	4-9-6-8
6-2-9-7-1	1-5-2-8-6	3-8-5-2-7	6-1-8-4-3
7-1-8-4-6-2	5-3-9-1-4-8	8-3-1-9-6-4	7-2-4-8-5-6
Concentração: meses do ano em ordem inversa			
Evocação tardia: memória (administrada após os exames físicos, mesma lista de palavras como antes)			

Tabela modificada de McCrea M. Standardized mental status assessment of sports concussion. Clin J Sport Med. 2001;11:176-181; and SCAT3. *Br J Sports Med*. 2013;47:259.

Em lesões mais agudas, a graduação da Escala de Coma de Glasgow (Tabela 399-2) deve ser prontamente realizada, e um exame neurológico detalhado deve ser feito para determinar a extensão da lesão e a gravidade do comprometimento. Sinais clínicos importantes de lesão oculta podem ser revelados em um exame físico geral. Por exemplo, uma laceração do couro cabeludo deve ser palpada quanto à evidência de uma fratura do crânio subjacente. Equimose periorbitária ("olhos de guaxinim") e equimose pós-auricular ("sinal de Battle") sugerem fratura da base do crânio. Um corrimento aquoso claro ou tingido de sangue do nariz ou orelha pode ser um vazamento de líquido cefalorraquidiano.

Tabela 399-2

Escore da escala de coma de glasgow

MELHOR RESPOSTA DOS OLHOS	MELHOR RESPOSTA VERBAL	MELHOR RESPOSTA MOTORA
1 = Sem abertura dos olhos	1 = Sem resposta verbal	1 = Sem resposta motora
2 = Abertura dos olhos à dor	2 = Sons incompreensíveis	2 = Extensão à dor
3 = Abertura dos olhos para comando verbal	3 = Palavras inapropriadas	3 = Flexão à dor
4 = Os olhos abrem espontaneamente	4 = Confuso 5 = Orientado	4 = Retirada da dor 5 = Localizar a dor 6 = Obedece aos comandos

Para calcular a pontuação, somar os números de cada uma das três colunas.

Sangramento intracraniano causado por traumatismo cranioencefálico inclui hematoma subdural, hematoma epidural, hemorragia intraparenquimatosa, contusão e hemorragia subaracnóidea traumática (Cap. 408). O mais comum é o hematoma subdural, que é a base de aproximadamente 50% das admissões de traumatismo craniano. O hematoma epidural é responsável por cerca de 3%. Uma fratura de crânio associada, em especial na junção temporoparietal, aumenta a incidência de hematoma epidural, usualmente por ruptura da artéria meníngea média.

Exames por Imagem

Uma tomografia computadorizada (TC) sem contraste deve ser obtida tão logo seja possível depois da avaliação clínica inicial. A necessidade do exame de imagem é determinada usando-se o escore da Escala de Coma de Glasgow e um instrumento validado de predição clínica como a Regra Canadense de TC do Crânio (Tabela 399-

3). Em qualquer paciente suspeito de ter sofrido traumatismo cranioencefálico, a gravidade da concussão deve ser avaliada (Tabela 399-4). O hematoma subdural (Fig. 399-1) é sangue que se acumula acima do cérebro mas abaixo da dura-máter; na imagem de TC ele aparece como uma opacidade côncava sobrejacente ao cérebro. O hematoma epidural (Fig. 399-2) é sangue que se acumula abaixo do crânio mas acima da dura-máter; aparece como uma opacidade biconvexa ou lenticular na imagem da TC. Fraturas de crânio são mais bem diagnosticadas com o uso de janelas ósseas de TC.

Tabela 399-3

Regras de decisão para determinar as indicações para tc em pacientes com traumatismo craniano menor

ESTUDO	POPULAÇÃO DE PACIENTES	INDICAÇÕES PARA TC	*PRECISÃO REPORTADA (%)*[*]	
			SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE
Regra Canadense para TC de Cabeça[†]	Pontuação de ECG de 13 a 15, perda de consciência, sem *deficit* neurológico, idade ≥16 anos	Pacientes de alto risco: Pontuação de ECG <15 em 2 horas após a lesão, suspeita de fratura craniana, qualquer sinal de fratura craniana basal, vômitos (≥2 horas), idade ≥65 anos[‡]	100	69
		Pacientes de risco médio: amnésia retrógrada >30 min, mecanismo perigoso (pedestre *versus* veículo motor, ejeção do veículo motor, queda de altura >1 m ou 5 degraus de escada)[§]	98	50
Critérios de New Orleans[¶]	Pontuação de ECG de 15, perda de consciência, sem *deficit* neurológico, sem convulsão, sem anticoagulação, idade >3 anos	Dor de cabeça, vômitos, convulsões, intoxicação, *deficit* de memória de curto prazo, idade ≥60 anos, ou lesão acima das clavículas	100	25

GCS = Escala de Coma de Glasgow; TC = tomografia computadorizada.

[*] Validade para a identificação de pacientes com resultados traumáticos na TC.

[†] Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet*. 2001;357:1391-1396.

[‡] Pacientes de alto risco nos quais a tomografia computadorizada é obrigatória.

[§] Pacientes de risco médio nos quais a tomografia computadorizada é recomendada, mas a observação clínica é uma alternativa.

[¶] Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, et al. Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med*. 2000;343:100-105.

Tabela 399-4

American academy of neurology: diagnóstico e manejo da concussão

PASSOS CRÍTICOS	INFORMAÇÃO DE SUPORTE
Remoção imediata do local de trabalho	Adesão às leis do estado sobre concussão
Os primeiros socorristas devem usar um instrumento clínico validado para determinar o risco da concussão	(Tabela 399-1)
O diagnóstico e cuidados clínicos são feitos por PCSL	Diretrizes de prática clínica para o tratamento dos sintomas
Retorno ao esporte ou ao trabalho apenas após avaliação detalhada e autorização escrita pelo PCSL	Atividade física gradual que não exacerbe os sintomas Reestruturação cognitiva através de educação, tranquilização, reatribuição de sintomas
Aconselhamento de aposentadoria da atividade pelo PCSL	O aconselhamento de aposentadoria para os pacientes com história de concussões múltiplas com sintomas neurocomportamentais subjetivos deveria iniciar uma discussão com o paciente sobre aposentadoria

Adaptada de Giza CC, Kutcher JS, Ashwal S, et al. Summary of evidence-based guideline update: evaluation and management of concussion in sports: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013;80:2250-2257.

PCSL = Prestadores de cuidados de saúde licenciados, um indivíduo que adquiriu conhecimento e perícia para avaliar e manejar concussões esportivas e exerce na prática de acordo com seu treino e experiência.

FIGURA 399-1 Hematoma subdural.

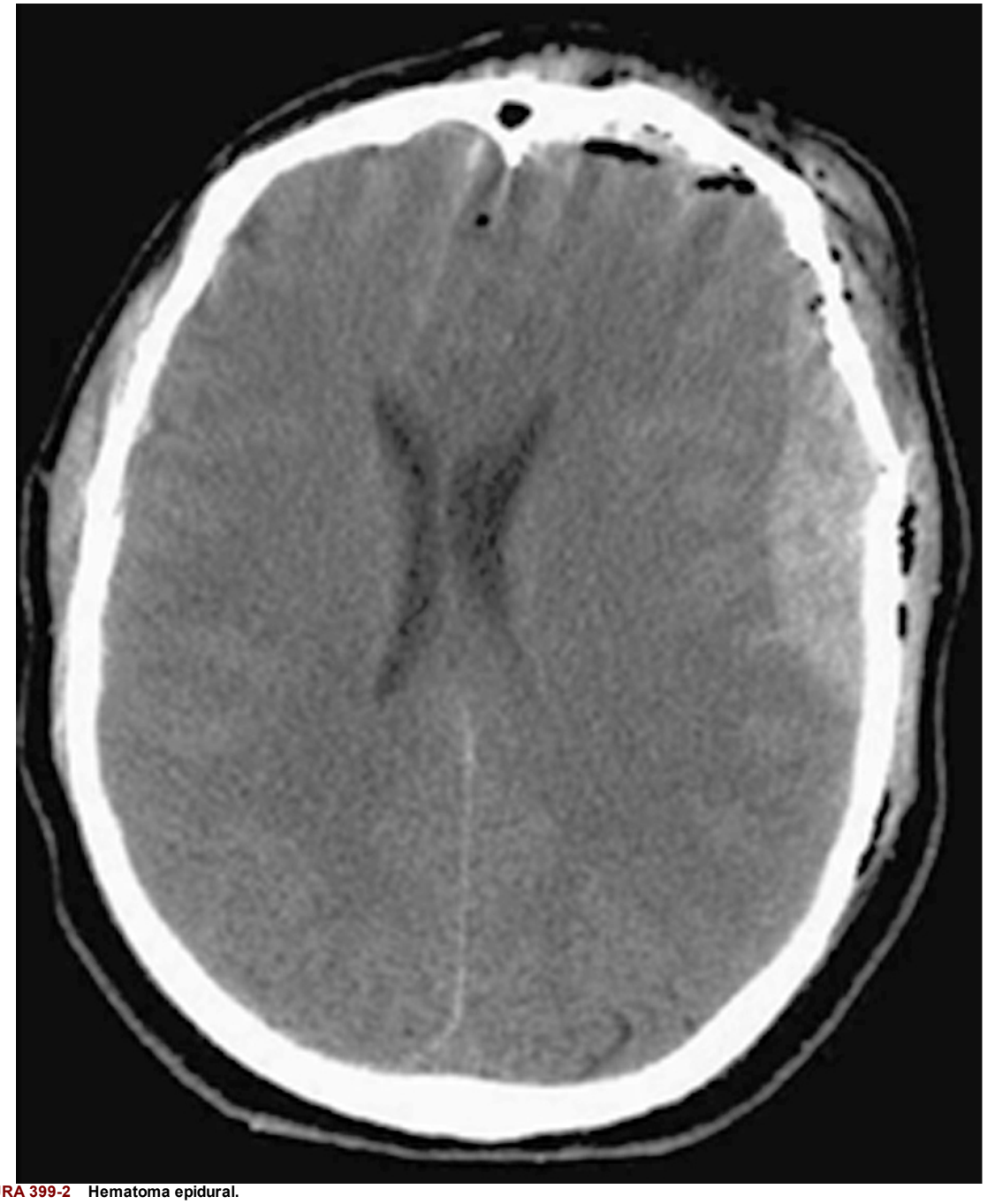

FIGURA 399-2 **Hematoma epidural.**

Traumatismo Raquimedular

Um exame neurológico detalhado é necessário para identificar o nível da lesão, constatar alterações sensitiva e motora, bem como para documentar o grau de disfunção neurológica no momento mais precoce possível. O nível da lesão é o segmento mais baixo da medula espinal com funções motora e sensitiva intactas. Achados neurológicos normais em pacientes com condições de informar corretamente evitam a necessidade de estudos por imagem. Entretanto, quaisquer queixas de dor na coluna, formigamento ou fraqueza dos membros devem provocar suspeita de lesão da medula espinal. Em particular, uma queixa de "mãos ardentes", sugere lesão medular traumática.

O momento da lesão deve ser registrado tão precisamente quanto possível. O prognóstico de melhora neurológica é melhor se a lesão for incompleta, em oposição à completa. Durante o período agudo, exames neurológicos seriados devem ser realizados com frequência.

Quando há suspeita de lesão da medula espinal, o paciente deve ser apropriadamente imobilizado, com um colar rígido e prancha dorsal. Em pacientes que são capazes de cooperar com o exame neurológico, que não estão intoxicados e não têm lesões dolorosas causando distração (p. ex., fratura femoral, que interferiria com os exames motor e sensitivo dos membros inferiores), o exame neurológico normal exclui efetivamente doença da coluna cervical.

Exames por Imagem

Nos pacientes que estão alerta e estáveis, pode ser usada a Regra Canadense da Coluna Vertebral (Fig. 399-3) para reduzir os exames de imagem desnecessários sem qualquer efeito adverso nos resultados dos pacientes.[A1] Em outros pacientes, a avaliação radiológica deve começar com radiografias simples da coluna vertebral, e exames de neuroimagem posteriores se for encontrada alguma anormalidade. As vértebras ósseas devem ser examinadas com TC, enquanto a medula e o tecido mole intervertebral e paravertebral são mais bem estudados com RM. Uma radiografia de tórax usualmente está indicada nas lesões das vértebras cervicais inferiores e torácicas; a presença de derrame pleural no cenário de uma possível lesão na coluna torácica sugere um hemotórax.

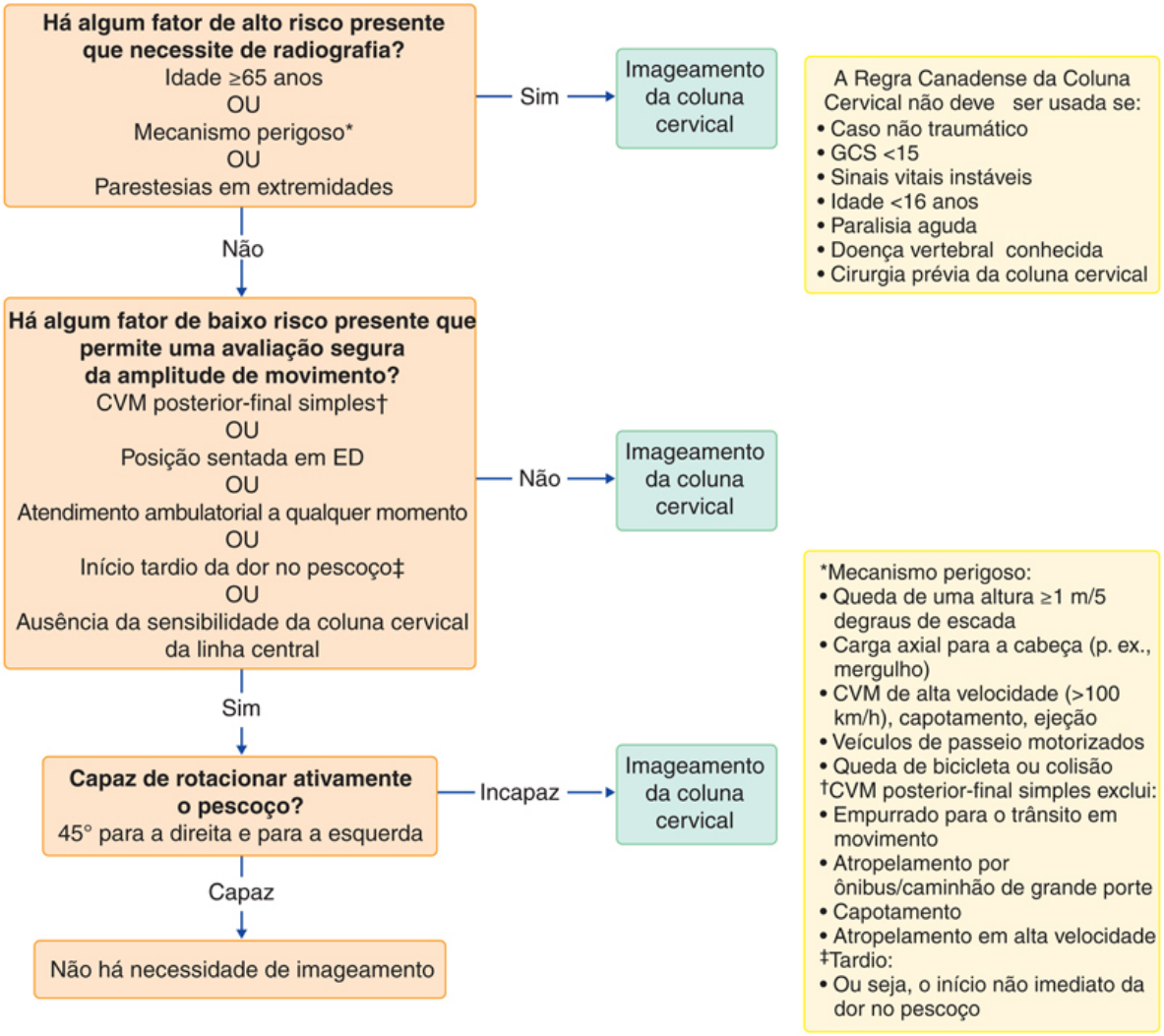

FIGURA 399-3 Regra Canadense da Coluna Vertebral.
Para alerta (Escala de Coma de Glasgow ≥15) e pacientes com trauma estável nos quais a lesão na coluna cervical é uma preocupação. CVM = colisão de veículo motor; DE = Departamento de emergência; ECG = Escala de Coma de Glasgow (Tabela 399-2); (Modificada de Stiell IG, Clement CM, McKnight RD, et al. Comparative validation of the Canadian C-Spine Rule and the NEXUS low-risk criteria in alert and stable patients. *N Engl J Med*. 2003;349:2510-2518; and Stiell IG, Wells GA, Vandemheen KL, et al. The Canadian C-Spine Rule for radiography in alert and stable trauma patients. *JAMA*. 2001;286:1841-1848).

Lesão Ligamentar *Versus* Lesão da Medula Espinal

Se radiografias simples da coluna cervical forem normais mas o paciente ainda se queixar de dor cervical, uma lesão ligamentar deve ser considerada. Lesão ligamentar pode ser avaliada por radiografias em flexão-extensão da coluna cervical. Se a dor impedir um estudo adequado, os pacientes devem ser mantidos em um colar cervical rígido durante 3 a 5 dias até que a dor e o espasmo muscular se resolvam. Se os estudos nesse momento forem normais, o paciente não necessitará mais do colar. Em contraposição, resultados anormais justificam avaliação cirúrgica para determinar se é necessária imobilização adicional ou correção cirúrgica.

Tratamento

Os objetivos imediatos da terapia são deter uma lesão em andamento, preservar e, se possível, restaurar a função neurológica, e evitar complicações médicas secundárias. Para alcançar esse objetivo, é essencial uma conduta organizada da equipe. Apesar de importantes esforços de pesquisa, o tratamento clínico atual é restrito a medidas de suporte: manter a pressão de perfusão, minimizar hipertensão intracompartimental [p. ex., pressão intracraniana (PIC) aumentada] e, indiretamente, tratar edema.

Traumatismo Cranioencefálico

Tratamento Inicial

É crucial que os prestadores pré-hospitalares otimizem a perfusão e oxigenação, porque a duração e a gravidade da hipoxia e hipotensão nesse início crítico têm consequências dramáticas sobre o resultado clínico. O tratamento começa com atenção imediata às vias respiratórias e função cardiopulmonar, identificação precoce do potencial de lesão cerebral traumática e minimização de insultos secundários, como hipoxia e isquemia.[4]

Os indivíduos com uma suspeita de concussão devem imediatamente ser removidos do local de trabalho[5] e, de acordo com a lei, não devem regressar até que uma avaliação detalhada com autorização escrita possa ser feita por um perito médico apropriado e experiente.[6] Os pacientes com lesão cerebral traumática leve a moderada com frequência regressaram ao normal ou estão se recuperando rapidamente no momento em que chegam aos cuidados médicos avançados. O elemento crítico é a duração da alteração do estado mental, amnésia ou perda de consciência (Tabela 399-4). Períodos mais longos de comprometimento do nível de consciência estão associados a graus mais altos de concussão, exigindo períodos mais longos de observação.

Traumatismo Cranioencefálico Grave

Pacientes com escores na Escala de Coma de Glasgow de 8 ou mais baixos são considerados como tendo traumatismo cranioencefálico grave. Com esse nível de comprometimento da consciência, mesmo com um reflexo faríngeo intacto, os pacientes são incapazes de proteger adequadamente a via respiratória. A entubação deve ser realizada com um tubo endo ou nasotraqueal, dependendo das circunstâncias clínicas. O paciente deve usar um colar cervical rígido com a cabeça elevada a 30°. O colar cervical é usado não apenas para proteger a coluna cervical até que os exames de imagem apropriados sejam efetuados, mas também para manter a cabeça na linha mediana evitando comprometimento da drenagem venosa.

Certas lesões exigem intervenção cirúrgica rápida, enquanto outras, não. Feridas penetrantes, hemorragia intracerebral com um efeito de massa (p. ex., sangue subdural e epidural) e lesão óssea (como uma fratura com desvio e subluxação vertebral) necessitam de intervenção cirúrgica de emergência. Entretanto, lesões focais, hipóxico-anóxicas, axonais difusas e microvasculares difusas não justificam uma intervenção cirúrgica; o tratamento permanece principalmente com o clínico intensivista. Fraturas de crânio e hemorragias intracranianas exigem avaliação neurocirúrgica. Em geral, se uma fratura tiver afundamento maior que a espessura do crânio, necessita ser corrigida cirurgicamente.

Se não for identificada uma lesão cirúrgica, o paciente deve ser admitido em uma UTI. Quando se suspeita de hipertensão intracraniana, uma dose intravenosa (IV) de 30 mL de solução salina hipertônica a 23% através de um cateter venoso central[A2] pode ser melhor do que o manitol (numa dose de 0,5 a 1 g/kg IV) para reduzi-la. Os esteroides IV não são benéficos agudamente e aumentam a mortalidade em 2 semanas após a lesão.[A3] A infusão contínua de solução salina hipertônica a 3% através de cateter venoso central pode ser iniciada a uma taxa de 75 a 100 mL/h, com o objetivo de um nível de sódio sérico de 150 a 155 mM/L para manter a PIC abaixo de 20 mmHg. A hiperventilação pode também ser tentada, mas tem um potencial de exacerbar a isquemia; se usada, o objetivo deve ser hiperventilação para uma PCO_2 de 34 a 36 mmHg. A hipotermia induzida para as lesões cerebrais traumáticas permanece controversa, mas ensaios randomizados de qualidade elevada não demonstraram benefício, talvez mostrando mesmo efeitos prejudiciais.[A4] Para as lesões fechadas da cabeça, um limiar de transfusão de 7 g/dL é preferível a um limiar de 10 g/dL.[A5]

Adicionalmente ao controle da PIC, a perfusão cerebral deve ser mantida. O objetivo é manter a pressão de perfusão cerebral, que é a diferença entre a pressão arterial média e a PIC, superior a 60 mmHg. A ressuscitação do volume é a primeira intervenção terapêutica, com a intenção de alcançar euvolemia ou apenas leve hipervolemia para uma pressão venosa central (PVC) objetivada de 4 a 6 mmHg. Para a ressuscitação de fluidos, a solução salina é preferível à albumina.[A6] Caso não se consegua atingir uma pressão de perfusão cerebral superior a 60 mmHg apenas com os fluidos intravenosos, podem ser necessários agentes farmacológicos vasoativos tais como a norepinefrina (começando com 2 μg/min por infusão IV contínua) e fenilefrina (100 μg/min). Pode ser necessário monitoramento hemodinâmico invasivo com uma linha de pressão arterial e um cateter de PVC.

Exames neurológicos regulares e exames de imagem ao cérebro apropriados são úteis para orientar a terapia em curso. Em um ensaio clínico randomizado, o controle da PIC para manter uma pressão de 20 mmHg ou menos não foi melhor do que os cuidados baseados nos exames de imagem e exame clínico.[A7] No entanto, se o paciente estiver ainda numa pontuação da Escala de Coma de Glasgow de 8 ou menos, as diretrizes dos Estados Unidos recomendam que deve ser usado um dispositivo de monitoramento da PIC. Um cateter intraventricular proporciona os dados mais precisos. É também uma opção de tratamento porque permite a drenagem de líquido cefalorraquidiano. No entanto, um parafuso subdural e cateter de fibra óptica são alternativas menos invasivas.

Coma Farmacológico e Descompressão Cirúrgica

Se a PIC permanecer mal controlada depois dos esforços citados, considera-se induzir o coma farmacológico ou realizar a descompressão cirúrgica. O efeito postulado do coma farmacológico sobre a PIC se dá por meio da redução do metabolismo cerebral. Se for tomada decisão de usar o coma farmacológico, pentobarbital pode ser administrado a uma dose de carga de 5 mg/kg intravenosamente, seguida por uma infusão de 1 a 3 mg/kg/h. Outra opção é o propofol (dose de carga de 2 mg/kg intravenosos, seguidos por uma infusão de até 5 μg/kg/h). O monitoramento eletroencefalográfico contínuo é útil porque a resposta-alvo é a supressão de atividade elétrica cerebral. Barbitúricos e propofol são depressores miocárdicos, de modo que muitas vezes é necessário um tratamento cardiovascular agressivo para obter a pressão de perfusão cerebral desejada.

PIC elevada recalcitrante apesar dessas intervenções constitui um sinal nefasto. Em tais casos, a craniectomia bifrontotempoparietal pode reduzir a PIC e a duração da permanência na UTI, mas não demonstrou melhorar os resultados.[A8,A9]

Complicações

Se o paciente estiver agitado, deve ser feita uma avaliação para determinar se ele está com dor ou tolerando mal a ventilação mecânica. Se a dor for uma preocupação, um analgésico narcótico como fentanil (50 a 100 μg intravenosamente) ou morfina (1 a 2 mg intravenosamente) deve ser administrado. Como esses agentes são facilmente revertidos pela naloxona, deve-se realizar uma reavaliação periódica do estado neurológico. Se a agitação não for causada por dor ou desconforto respiratório, pode ser utilizado haloperidol (0,5 a 2 mg intravenosamente), que é um agente não sedativo que ainda permite efetuar um exame neurológico, se necessário.

O nível da PO_2 deve ser mantido em aproximadamente 100 mmHg. Fenitoína (dose de carga de 1.000 mg intravenosamente seguida por uma dose de manutenção de 300 mg/dia intravenosamente) reduz as convulsões durante a primeira semana após traumatismo cranioencefálico, mas sua utilidade por um período mais prolongado não está clara. A febre aumenta bastante o metabolismo cerebral; intervenções antipiréticas como acetaminofeno e cobertores de resfriamento devem ser usadas conforme necessário. Úlceras de estresse gástricas podem ser prevenidas com antagonistas H_2, como ranitidina (50 mg intravenosamente três vezes ao dia) ou inibidores da bomba de prótons, como omeprazol (20 mg/dia oralmente). Heparina em baixa dose (5.000 unidades subcutaneamente duas vezes ao dia) ou uma heparina de baixo peso molecular, como a enoxaparina (40 mg/dia subcutaneamente), e meias pneumáticas devem ser instituídas para evitar trombose venosa profunda. Um tubo nasogástrico ou orogástrico deve ser colocado para nutrição. A alimentação deve ser iniciada logo que possível, usualmente no segundo dia depois da lesão. Uma vez que o edema cerebral é uma preocupação, deve ser instituída alimentação hiperosmótica. Se o íleo estiver presente, deve ser dada nutrição parenteral total (NPT; Cap. 217).

Depois das primeiras 6 a 12 horas, deve-se fazer esforço para reduzir a hiperventilação. Caso contrário, a compensação metabólica da hiperventilação crônica anula os efeitos benéficos da alcalose respiratória.

Exames neurológicos regulares e monitoramento da PIC e da pressão de perfusão cerebral são úteis para guiar a terapia continuada. Em geral, o período máximo de edema cerebral é de 48 a 96 horas após traumatismo cranioencefálico. Daí em diante, o edema cerebral se resolve espontaneamente, muitas vezes em associação com melhora clínica.

Recuperação

Pacientes em recuperação podem sofrer "síndrome pós-concussiva", que é manifestada principalmente como cefaleia. Outros sintomas podem incluir dificuldade de concentração, alterações no apetite, anormalidades do sono e irritabilidade. Geralmente, a síndrome pós-concussiva dura algumas semanas depois da lesão, mas pode persistir por 1 ano ou mais. A amantadina (100 mg duas vezes ao dia e aumentando até 200 mg duas vezes ao dia) pode acelerar a recuperação inicial após lesão cerebral traumática grave, mas não melhora o resultado final.[A10]

As terapias são baseadas nos sintomas do paciente.[7] Para cefaleia, agentes anti-inflamatórios não esteroides (p. ex., ibuprofeno oral, 400 a 600 mg), fármacos para enxaqueca (p. ex., sumatriptano oral, 25 a 50 mg) e *biofeedback* podem ser considerados. Para disfunção cognitiva, testes neuropsicológicos podem ser úteis para determinar a intervenção apropriada. A amantadina (100 mg duas vezes ao dia) é efetiva para reduzir a irritabilidade e agressividade em pacientes após traumatismo na cabeça com função renal normal.[A11]

Traumatismo Raquimedular

Tratamento Inicial

O tratamento de emergência da lesão traumática da medula espinal começa com o básico da via respiratória, respiração e circulação.[8] Uma via respiratória garantida é essencial. Nos pacientes que sofrem lesões cervicais altas, a ventilação espontânea pode estar comprometida. Lesões cervicais abaixo de C5 também podem estar associadas à capacidade ventilatória prejudicada. Se houver alguma suspeita de que a via respiratória ou a capacidade ventilatória estão comprometidas, é necessária entubação de emergência. Em um paciente no qual a coluna cervical não foi avaliada por exames de imagem, o método preferido é a entubação nasotraqueal com auxílio de fibroscópio. Outras condutas são entubação nasotraqueal (cega) ou orotraqueal, desde que seja aplicada tração em linha.

Outras preocupações imediatas são hemorragia. Hipotensão pode ser devido a qualquer choque neurogênico ou hipovolemia. Para choque neurogênico, agentes farmacológicos vasopressores como fenilefrina (começando como uma infusão intravenosa contínua a 100 μg/min com titulação até o efeito clínico) podem ser necessários. Se estiver presente taquicardia, hipovolemia é mais provável, de modo que a reidratação seria mais apropriada.

Tratamento Direcionado

A metilprednisolona não é mais aconselhada para o tratamento de lesão medular aguda. A decisão quanto à intervenção cirúrgica deve ser baseada na estabilidade das colunas vertebrais anterior, média e posterior. A coluna anterior consiste na metade anterior do corpo vertebral e no disco vertebral. A coluna central é a metade posterior do corpo e do disco. A coluna posterior é composta do arco, facetas e ligamentos. Em geral, se duas das três colunas estiverem danificadas, é necessária estabilização cirúrgica. Se uma cirurgia imediata não for indicada, o paciente deve ser admitido na UTI para tratamento adicional.

Tratamento Agudo e Subagudo

Os pacientes com lesões graves da medula espinal necessitam de tratamento cardiovascular e ventilatório, tratamento de suporte das funções vesical e intestinal, condutas para evitar úlceras de pressão (Cap. 25) e medidas gerais semelhantes às usadas para pacientes com traumatismo cranioencefálico.

Choque Neurogênico e Disautonomia

Após traumatismo raquimedular, os pacientes estão em risco de choque neurogênico e disautonomia. As lesões das colunas cervical e torácica lesam as vias simpáticas descendentes para o trato intermediolateral da medula espinal toracolombar, levando, desse modo, à vasodilatação periférica e à hipotensão. Se a lesão for em T3 ou acima, o tônus simpático para o coração é comprometido. Nesse contexto, hipotensão é acompanhada por bradicardia, produzindo a tríade do choque neurogênico de bradicardia, hipotensão e vasodilatação periférica.

A terapia inicial para disautonomia deve ser hidratação para restaurar um volume circulante adequado com uma PVC-alvo de 4 a 6 mmHg. Um hematócrito de 30 é ótimo para perfusão do sistema nervoso central, de modo que sangue pode ser usado se o paciente estiver anêmico. Se sangue não for necessário, pode ser usado coloide (p. ex., soluções de albumina) ou cristaloide (p. ex., soro fisiológico). Se houver suspeita de doença cardíaca ou pulmonar, um cateter de artéria pulmonar pode ser necessário durante breve tempo para avaliar o estado de hidratação e a relação entre pressão pulmonar e PVC.

Caso tenha sido obtido o volume circulante adequado, a hipotensão deve ser tratada com agentes vasopressores como fenilefrina (anteriormente), norepinefrina (ver anteriormente) ou dopamina (começando em 1 μg/kg/min por infusão intravenosa contínua) (Cap. 106), objetivando uma pressão arterial média de 85 mmHg ou mais. Bradicardia sintomática pode ser tratada com atropina (1 mg intravenosamente).

Comprometimento Ventilatório

Uma lesão em C5 ou acima resulta em denervação diafragmática e exige assistência ventilatória completa.[9] O tratamento adequado requer entubação endotraqueal ou nasotraqueal e ventilação mecânica, com um volume corrente apropriado (6 a 10 mL/kg), uma FIO_2 para obter uma PO_2 entre 80 e 100 mmHg, e uma frequência para resultar em uma PCO_2 de 40 mmHg. Deve ser aplicada pressão positiva expiratória final para minimizar a atelectasia (Cap. 90). Se o paciente não apresentar sinais de recuperação ventilatória em 2 semanas de entubação, deve ser considerada uma traqueostomia.

Lesões abaixo de C5 também podem ser associadas a ventilação espontânea inadequada. Lesões cervicais médias podem ser associadas a função intacta, porém comprometida, do diafragma. Se houver suspeita, pode ser realizado estudo com fluoroscopia do diafragma (*sniff test*) para determinar se ambos os hemidiafragmas estão funcionando adequadamente. Caso contrário, entubação/traqueostomia com ventilação controlada por volume podem ser necessárias. Se intactos, ventilação com suporte de pressão pode ser suficiente (Cap. 105) para obter um volume corrente apropriado.

Lesões cervicais em C6 e abaixo poupam os nervos frênicos, mas podem comprometer a inervação dos músculos intercostais. O achado principal é tosse diminuída e uma incapacidade de aumentar a ventilação quando necessário, levando, desse modo, a atelectasia e pneumonia; eliminação assistida das secreções traqueais é essencial.

Doença Tromboembólica

Doença tromboembólica (Caps. 81 e 98) é causa frequente de morbidade e mortalidade após traumatismo raquimedular. A imobilidade prolongada das extremidades inferiores conduz à trombose venosa profunda em até 70% dos pacientes com lesão da medula espinal. Os pacientes devem receber profilaxia com heparina de baixo peso molecular (p. ex., enoxaparina 30 mg duas vezes ao dia SC) 72 horas depois da lesão. A anticoagulação pode ser suspensa no dia da cirurgia, mas deve ser retomada 24 horas após a cirurgia. Uma alternativa menos efetiva é a de dispositivos de compressão intermitentes (p. ex., meias pneumáticas) com baixa dose de heparina não fracionada. Pode ser colocado um filtro na veia cava inferior se a anticoagulação estiver contraindicada.

Função Visceral

A musculatura da parede abdominal é inervada por T7 a T12. O estômago, intestino delgado, fígado, pâncreas e dois terços proximais do cólon recebem inervação de T5 a L2. Lesão da medula espinal nesses níveis ou acima pode prejudicar a função visceral. Para íleo paralítico, um tubo nasogástrico deve ser colocado para descomprimir o estômago. Nutrição parenteral deve ser iniciada tão logo seja possível. Alimentação enteral deve ser retardada até que a motilidade gastrointestinal retorne, usualmente em 2 a 3 semanas. Em comparação com o manejo conservador do intestino, a irrigação transanal melhora a constipação, incontinência fecal e a qualidade de vida relacionada com os sintomas em pacientes com lesão medular.[A12]

Doença ulcerosa péptica induzida por estresse ocorre em aproximadamente um terço dos pacientes sem profilaxia. Antagonistas dos receptores H_2, como ranitidina (50 mg intravenosamente três vezes ao dia), ou um inibidor da bomba de prótons, como omeprazol (20 mg/dia oralmente), reduzem a incidência de úlceras.

O tônus da bexiga urinária pode ser perdido por causa do choque espinal. Um cateter de Foley deve ser colocado no mínimo de 5 a 7 dias para drenar a bexiga e avaliar o volume e o estado renal. Depois que o choque espinal se resolver, pode ocorrer disreflexia autônoma como resultado de distensão vesical. Sinais clínicos como sudorese, rubor da pele e hipertensão podem estar presentes. Exame clínico com palpação e percussão revelará uma bexiga distendida, a qual pode ser tratada por treinamento vesical ou cateterismo intermitente.

Nutrição

Até ser iniciada a alimentação enteral, deve ser usada nutrição parenteral. Idealmente, deve ser iniciada NPT. Entretanto, se NPT não for possível, deve ser usada nutrição parenteral periférica até que a NPT (Cap. 217) possa começar. Foram descritos gastos de energia de 19 kcal/kg/dia com lesões cervicais altas a 35,8 kcal/kg/dia com lesões em T10 e abaixo. Um nível calórico de 80% da predição de Harris-Benedict deve ser usado para os pacientes tetraplégicos. A quantidade total predita por Harris-Benedict deve ser usada em pacientes com lesões da medula torácica e abaixo. Deve ser utilizada calorimetria indireta para determinar as necessidades calóricas de cada paciente e, assim, otimizar o suporte nutricional.

Outro Tratamento

Em um estudo randomizado, a pregabalina, 150 a 600 mg/dia, foi efetiva em reduzir a dor neuropática central após lesão da medula espinal.[A13] Pacientes com traumatismo raquimedular têm propensão a desenvolver úlceras de decúbito e feridas de pressão (Cap. 25). Leitos cinéticos mecânicos, rolar como um tronco regularmente (a cada 2 horas) e órteses acolchoadas são úteis para minimizar essa complicação. Órteses, fisioterapia e terapia ocupacional (para lesão da medula cervical) também são importantes para minimizar contraturas e começar o processo de reabilitação.

Prognóstico

Traumatismo Cranioencefálico

O mais útil indicador prognóstico após traumatismo cranioencefálico é o exame neurológico na avaliação inicial. Nos pacientes com traumatismo cranioencefálico grave, o escore inicial na Escala de Coma de Glasgow é o indicador prognóstico mais confiável. Quanto mais baixo o escore inicial na Escala de Coma de Glasgow, menos provável é que um paciente venha a ter recuperação neurológica ou funcional significativa. Após lesão cerebral traumática, 40% dos pacientes com um escore de 8 têm uma boa recuperação, *versus* apenas 7% quando o escore é de 3. Além disso, somente 27% dos pacientes com um escore de 3 sobrevivem, *versus* 88% dos pacientes com um escore de 8. Os pacientes nos quais o escore na Escala de Coma de Glasgow permanece o mesmo ou piora durante um período de 6 horas evoluem clinicamente pior do que aqueles cujo escore melhora. Estratificação prognóstica adicional após 24 horas pode ser baseada nas respostas pupilares, respostas motoras e idade (Cap. 404). Aumentos substanciais da α-sinucleína podem indicar neurodegeneração difusa e refletir eventos neuropatológicos secundários após lesão cerebral traumática grave.[10]

Uma lesão subsequente na cabeça antes da recuperação completa de um traumatismo cranioencefálico ainda que brando pode resultar na "síndrome de segundo impacto", que pode piorar o desfecho clínico. Quando observado (principalmente em crianças e adolescentes), o coma se desenvolve rapidamente depois da segunda lesão, muitas vezes em minutos. Há autorregulação diminuída, edema cerebral difuso e hipertensão intracraniana. A síndrome de segundo impacto é associada a alta mortalidade.

Traumatismo Raquimedular

No traumatismo raquimedular, o fato de a lesão ser completa ou incompleta é o preditor mais útil (Tabela 399-5). Um grau "A" ou *deficit* motor e sensitivo completo abaixo da lesão tem mau prognóstico. Se essa lesão persistir por 24 horas, há pouca probabilidade de recuperação significativa. Por outro lado, lesões parciais mesmo graves têm probabilidade mais alta de recuperação.

Tabela 399-5

Escala de deficiência da american spinal injury association

GRAU	TIPO DE LESÃO	DEFINIÇÃO	PROBABILIDADE DE RECUPERAÇÃO*
A	Completo	Sem função sensorial ou motora abaixo da lesão	15,5% (cervical) e 7% (torácica)
B	Incompleto	Sensorial, mas sem função motora	47%
C	Incompleto	Alguma força motora (<3)	84%
D	Incompleto	Força motora >3	84%
E	Nenhum	Funções sensorial e motora normais	100%

* Dados de Coleman WP, Geisler FH. Injury severity as primary predictor of outcome in acute spinal cord injury: retrospective results from a large multicenter clinical trial. *Spine J.* 2004;4:373-378.

Referência de Grau A

A1. Stiell IG, Clement CM, Grimshaw J, et al. Implementation of the Canadian C-Spine Rule: prospective 12 centre cluster randomised trial. *BMJ*. 2009;339:b4146.

A2. Wakai A, McCabe A, Roberts I, et al. Mannitol for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8: CD001049.

A3. Edwards P, Arango M, Balica L, et al. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury–outcomes at 6 months. *Lancet.* 2005;365:1957–1959.

A4. Georgiou AP, Manara AR. Role of therapeutic hypothermia in improving outcome after traumatic brain injury: a systematic review. *Br J Anaesth.* 2013;110:357–367.

A5. Robertson CS, Hannay HJ, Yamal JM, et al. Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:36–47.

A6. Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2007;357:874–884.

A7. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2012;367:2471–2481.

A8. Timmons SD, Ullman JS, Eisenberg HM. Craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2011;365:373.

A9. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, et al. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2011;364:1493–1502.

A10. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2012;366:819–826.

A11. Hammond FM, Bickett AK, Norton JH, et al. Effectiveness of amantadine hydrochloride in the reduction of chronic traumatic brain injury irritability and aggression. *J Head Trauma Rehabil.* 2014;29:391–399.

A12. Christensen P, Bazzocchi G, Coggrave M, et al. A randomized, controlled trial of transanal irrigation versus conservative bowel management in spinal cord-injured patients. *Gastroenterology.* 2006;131:738–747.

A13. Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, et al. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology.* 2013;80:533–539.

Referências Gerais

1. Selvarajah S, Hammond ER, Haider AH, et al. The burden of acute traumatic spinal cord injury among adults in the United States: an update. *J Neurotrauma*. 2014;31:228–238.
2. Scholten AC, Haagsma JA, Panneman MJ, et al. Traumatic brain injury in the Netherlands: incidence, costs and disability-adjusted life years. *PLoS ONE*. 2014;9:e110905.
3. Stern RA, Daneshvar DH, Baugh CM, et al. Clinical presentation of chronic traumatic encephalopathy. *Neurology*. 2013;81:1122–1129.
4. Hodgkinson S, Pollit V, Sharpin C, et al. Early management of head injury: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;348:g104.
5. Putukian M, Raftery M, Guskiewicz K, et al. Onfield assessment of concussion in the adult athlete. *Br J Sports Med*. 2013;47:285–288.
6. Giza CC, Kutcher JS, Ashwal S, et al. Summary of evidence-based guideline update: evaluation and management of concussion in sports: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013;80:2250–2257.
7. Marshall S, Bayley M, McCullagh S, et al. Clinical practice guidelines for mild traumatic brain injury and persistent symptoms. *Can Fam Physician*. 2012;58:257–267.
8. Joint Committee of the AANS and CNS Guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injuries. *Neurosurgery*. 2013;72(suppl 2):1–259.
9. Tester NJ, Fuller DD, Fromm JS, et al. Long-term facilitation of ventilation in humans with chronic spinal cord injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:57–65.
10. Mondello S, Buki A, Italiano D, et al. alpha-Synuclein in CSF of patients with severe traumatic brain injury. *Neurology*. 2013;80:1662–1668.

Lesões mecânicas e outras lesões da coluna, raízes nervosas e medula espinhal

Richard L. Barbano

Definição

Distúrbios da coluna vertebral, raízes nervosas e medula espinal são motivos frequentes para o paciente visitar o médico. Muitos desses distúrbios inicialmente ou eventualmente envolvem mais de um elemento da coluna vertebral, raízes nervosas e medula espinal, podendo existir sobreposição nas manifestações fisiopatológicas e clínicas dessas doenças.

A coluna é constituída por 30 vértebras: sete cervicais (C), 12 torácicas (T), cinco lombares (L), cinco sacrais (S) e o cóccix (Fig. 400-1). A forma de cilindro ósseo das vértebras forma um círculo de proteção em torno da medula espinal, deixando espaço suficiente para permitir que a medula se mova dentro deste canal durante a flexão e extensão da coluna. Corpos vertebrais ajudam a sustentar o peso do corpo e a fornecer a área de superfície para apoiar os discos intervertebrais, que amortecem a força axial ao longo da coluna. As articulações que se sobrepõem e vários conjuntos de ligamentos longitudinais dão a estabilidade da coluna vertebral nos seus vários graus de movimento. O forame posteriormente colocado permite a saída dos nervos espinais.

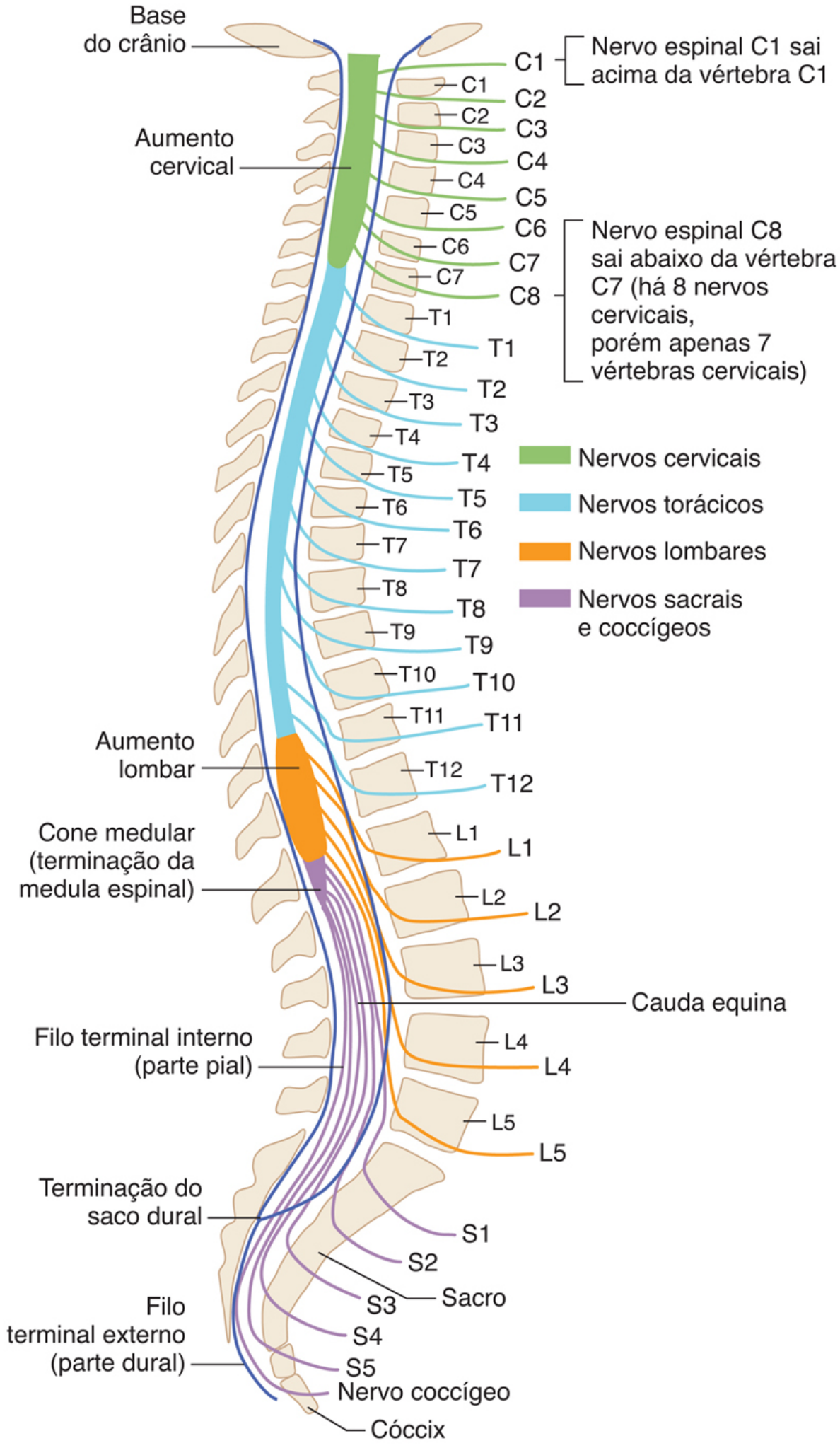

FIGURA 400-1 Anatomia da medula espinal.

A medula espinal consiste em 31 segmentos da coluna vertebral, com mais um segmento de medula cervical (8) do que as vértebras, e cada um dá origem a um par bilateral de nervos espinais. Nervos espinais C1 a C7 saem do canal acima de seu correspondente corpo vertebral, o nervo C8 sai abaixo da vértebra C7, e subsequentes nervos inferiores também saem abaixo das vértebras numeradas. Os segmentos da própria coluna, no entanto, encontram-se progressivamente superiores às vértebras, de modo que a extremidade da medula espinal, o cone medular, em adultos é aproximadamente adjacente à vértebra L1. Os nervos espinais mais caudais formam a cauda equina no espaço subaracnoide dentro do canal espinal antes de saírem dos seus respectivos forames. A medula espinal não tem um diâmetro uniforme; os segmentos cervical e lombar são mais largos em comparação com as áreas torácica e sacral inferior porque há aumento no número dos neurônios motores e sensoriais correspondentes aos membros superiores e inferiores ampliando o diâmetro da medula espinal nesses segmentos.

Os nervos espinais são formados pela união das raízes anteriores e posteriores da coluna vertebral, que saem diretamente e entram na medula espinal. A raiz anterior origina-se das células do corno anterior da medula espinal suprindo as vias eferentes autonômicas e motoras. A raiz posterior deriva principalmente do gânglio da raiz dorsal e transmite sinais sensoriais aferentes (Fig. 400-2). A raiz sensorial é duas vezes a espessura da raiz motora e encontra-se em uma posição mais anterior e inferior ao passar pelo forame.

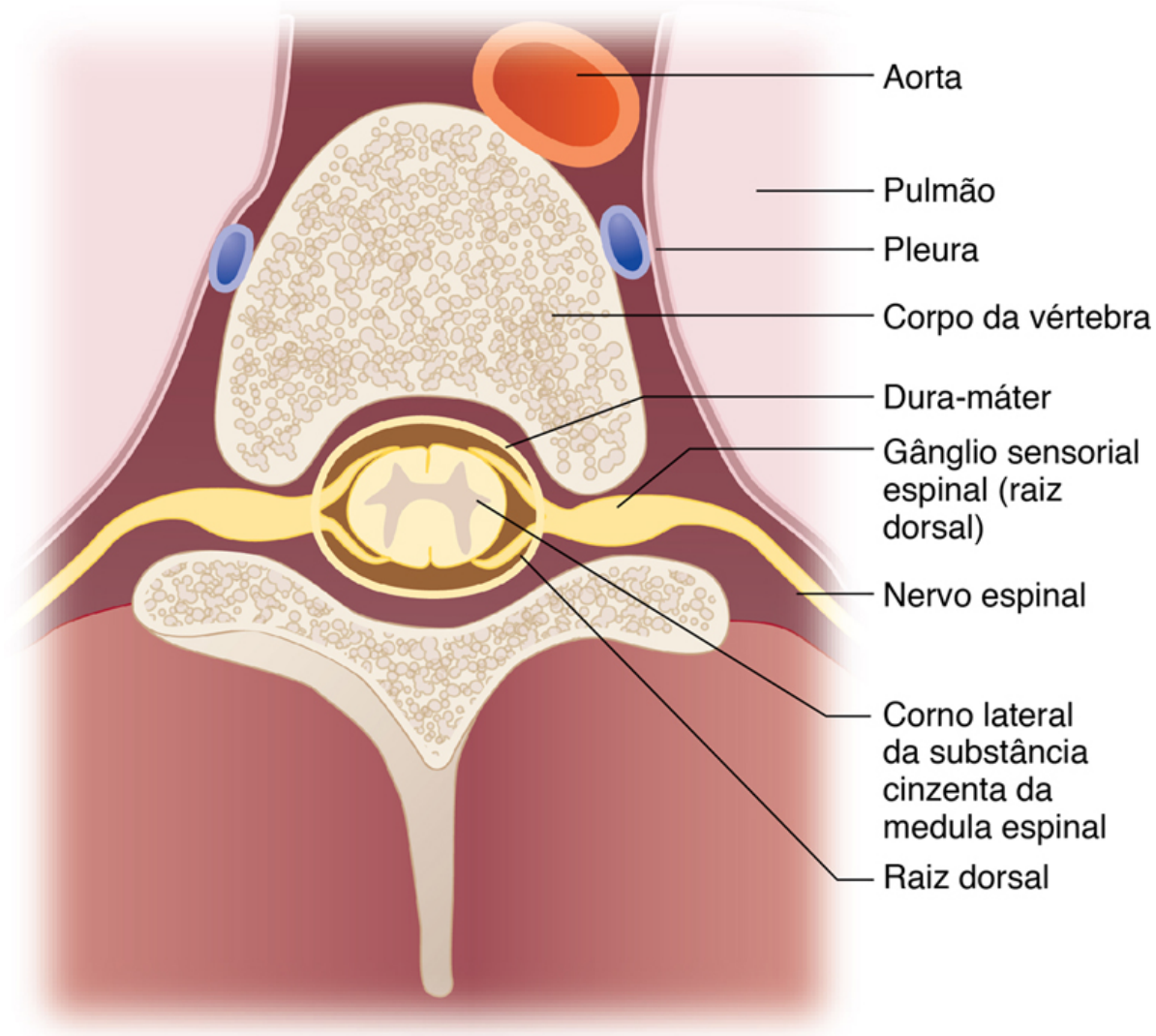

FIGURA 400-2 **Anatomia da medula espinal: secção através de uma vértebra torácica.**

Manifestações clínicas

Distúrbios da raiz nervosa espinal produzem sinais e sintomas do dermátomo correspondente ou miótomo. De longe, a queixa mais frequente é dor localizada no pescoço ou nas costas, mas o comprometimento das raízes nervosas ou da medula espinal pode causar sintomas, tais como sensações anormais ou de dor (parestesias ou disestesias), perda da sensibilidade, fraqueza e disfunção autonômica (mais comumente incontinência fecal ou urinária).

Quando isso afeta um miótomo (o grupo dos músculos servidos por neurônios motores de um segmento da medula espinal; Fig. 400-3), o *deficit* motor associado a um distúrbio da raiz espinal é do tipo de neurônio motor inferior. Os achados típicos são fraqueza, hipotonia, reflexos diminuídos ou ausência de reflexos e, se a síndrome tem se mostrado persistente por pelo menos algumas semanas, atrofia com ou sem fasciculações. A sensação no nível da raiz é diminuída ou ausente em todas as modalidades, mas a sensação abaixo do nível da raiz afetada é intacta.

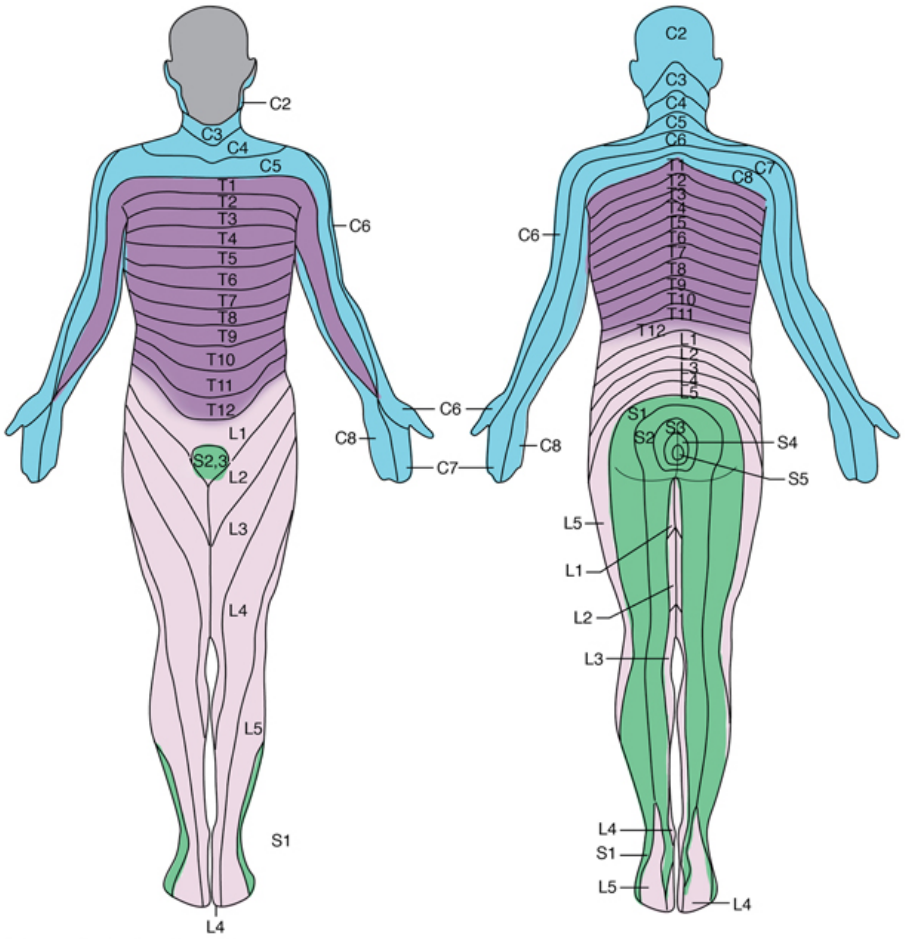

Níveis dos principais dermátomos

C5	Clavículas
C5,6,7	Parte laterais dos membros superiores
C8, T1	Lados mediais dos membros superiores
C6	Polegar
C6,7,8	Mão
C8	Anelar e dedos mínimos
T4	Nível dos mamilos
T10	Nível do umbigo
T12	Região inguinal ou da virilha
L1,2,3,4	Superfícies anterior e interna dos membros inferiores
L4,5 S1	Pé
L4	Lado medial do dedão do pé
S1,2, L5	Superfícies posterior e externa dos membros inferiores
S1	Margem lateral do pé e dedo mínimo
S2,3,4	Períneo

FIGURA 400-3 **Demarcação esquemática de níveis de dermátomos principais mostrados como segmentos distintos. Há realmente uma considerável sobreposição entre quaisquer dois dermátomos adjacentes.**

Por outro lado, distúrbios da medula espinal produzem um "nível" de alteração da sensibilidade abaixo do qual a sensibilidade é anormal e os *deficits* motores são do tipo do neurônio motor superior, com fraqueza sem atrofia (a não ser complicada por desuso), hipertonia e hiper-reflexia. No nível de uma lesão da medula espinal, os *deficits* motores podem ser do tipo neurônio motor inferior, conforme os corpos de células do corno anterior ou as fibras que saem são afetadas; abaixo desse nível, uma síndrome do neurônio motor superior irá predominar. Como no acidente vascular cerebral (Cap. 406) e outras doenças do sistema nervoso central (SNC), a síndrome do neurônio motor superior pode não estar presente na fase aguda da lesão espinal e pode levar tempo para aparecer.

Diagnóstico

O histórico clínico pode ajudar a localizar os sintomas do paciente, especialmente queixas de dor e alterações sensoriais que podem existir na ausência de perda sensorial objetiva no exame da sensibilidade com leve toque, picada de agulha e estímulos de vibração. O exame neurológico deve incluir avaliação das funções sensoriais, motoras (Tabela 400-1) e dos reflexos (Tabela 400-2). As comparações cuidadosas de cada lado podem ajudar a avaliar *deficits* sutis. Por exemplo, pacientes idosos frequentemente têm diminuição ou ausência de reflexos aquileus, de modo que a comparação contralateral é necessária. No entanto, todos os músculos recebem inervação de mais de uma raiz/nível da medula espinal, e todas as raízes enviam fibras para múltiplos músculos. O significado clínico desse padrão anatômico é que raramente os músculos individuais são profundamente fracos, e os pacientes raramente relatam fraqueza muscular isolada em síndromes de envolvimento de uma única raiz. Da mesma forma, a sobreposição de dermátomos sensoriais (Fig. 400-3) explica por que demarcações agudas no exame sensorial raramente ocorrem.

Tabela 400-1

Teste do músculo essencial

RAIZ	MÚSCULOS	AÇÃO/TESTE
BRAÇO		
C5	Deltoide Infrasespinal	Abduz o braço Externamente gira o braço com o cotovelo flexionado
C6	Braquiorradial	Flexiona o cotovelo [juntamente com bíceps (C5-6)]
C7	Tríceps Extensor dos dedos	Estende o cotovelo Estende os dedos
C8	Flexor dos dedos Flexor longo do polegar	Flexiona os dedos (superficiais e profundos) Flexiona a falange distal do polegar
T1	Interósseos	Dedos abertos
PERNA		
L1-2	Ilíaco	Flexiona o quadril
L2-3	Adutor magno	Adutores de coxa (como parte do grupo adutor)
L3-4	Quadríceps	Estende o joelho
L4	Tibial anterior	Dorsiflexão do pé
L5	Extensor longo do hálux Extensor longo dos dedos	Extensão do dedão Extensão dos dedos
S1	Isquiotibiais Flexor longo do hálux	Flexiona o joelho Flexiona o dedão do pé (juntamente com a S2)

Tabela 400-2

Exame de reflexo essencial

REFLEXO	EFEITO	RAIZ/IMPLICAÇÃO
Reflexo mandibular	A mandíbula se fecha com toque na mandíbula levemente aberta	Nervo cranial V; implica lesão acima da coluna cervical
Bíceps	Toque do tendão: flexão do cotovelo	C5-6; nervo musculocutâneo
Braquiorradial	Toque do tendão sobre rádio distal com o cotovelo flexionado e pronação média: flexão de cotovelo	C5-6; nervo radial
Tríceps	Toque do tendão: extensão do cotovelo	C6 < C7
Flexão do dedo	Toque em dedos parcialmente flexionados: flexão dos dedos	C6-T1; quando hiperativo, pode implicar lesão acima da medula espinal cervical média
Patela	Toque da patela: contração do quadríceps (extensão do joelho)	L2-4
Aquiles	Toque no tendão de Aquiles: flexão plantar do pé	S1-2
Babinski	Arranhar a sola: flexão do dedão do pé	Extensão do dedão implica lesão da medula (ou cérebro) acima da L4
Reflexo anal	Arranhar o períneo: contração do esfíncter anal externo	Ausência de contração implica lesão da S2-4

Distúrbios da coluna

Dor no Pescoço e nas Costas

Definição

A maioria das dores de pescoço e nas costas é mecânica, isto é, teoricamente tem origem em elementos estruturais da coluna, que são as vértebras, discos, ligamentos, tendões e músculos. A localização da dor é axial, o que significa que está localizada ao longo da coluna, ou referida. O termo *dor relatada pelo paciente* é por vezes utilizado quando a dor de uma lesão espinal é sentida pelo paciente em outro lugar, enquanto *dor referida* é muitas vezes usada para descrever a dor experimentada pelo paciente na área espinal mas provocada por estruturas não espinais. Se a dor segue uma distribuição dermatomal (raiz nervosa), ela é denominada *dor radicular*, que provavelmente envolve a raiz nervosa.

Epidemiologia

Dor no pescoço e nas costas é uma causa frequente de visitas ao médico de cuidados primários. Dor lombar é mais comum do que a dor no pescoço, mas ambas são comuns. A coluna torácica, possivelmente devido à presença das costelas que limitam o movimento dessa região, é um local incomum de dor. Uma exceção a essa regra geral é a condição de hiperostose esquelética difusa idiopática (HEDI; Cap. 273), que é uma condição não inflamatória relacionada com a idade, de etiologia desconhecida, caracterizada por ossificação de ligamentos paravertebrais e ênteses periféricas. É mais comum nos homens, com uma prevalência de 30% nos homens pelos 65 anos de idade. Ocorre dor na região da coluna torácica em até 80% dos pacientes, e esta é acompanhada por uma diminuição notável da amplitude de movimento.

Na população geral, a incidência de dor no pescoço autorreferida é de 213 a cada 1.000. A prevalência de aproximadamente 12 meses de qualquer dor é tipicamente entre 30% e 50%, e a dor grave o suficiente para limitar a atividade se encontra entre 1,7% e 11,5%. A prevalência é maior entre as mulheres. Os fatores de risco para dor no pescoço incluem fatores herdados, má saúde psicológica e o uso de tabaco; a presença de degeneração do disco não é um fator significativo.

Mais de 70% das pessoas sentem dor lombar significativa o suficiente para inibir sua participação em atividades diárias em algum momento de sua vida. A mais alta prevalência está no grupo etário de 45 a 64 anos. Há menos relação com o sexo do que com o tabagismo com a dor no pescoço, mostrando que o tabagismo é um fator de risco associado. Fatores relacionados com o trabalho físico (p. ex., levantamento de peso, ficar por muito tempo sentado, torção repetitiva) aumentam o risco; estudos prospectivos mostram que as questões psicossociais, tais como a monotonia do trabalho e insatisfação no emprego, também são os principais fatores predisponentes.

Biopatologia

Embora a impressão popular seja a de que o disco é a fonte da maioria das dores na coluna, estima-se que a doença de disco, como a protrusão, seja responsável por apenas 5% de todos os problemas lombares. Alterações degenerativas são uma causa muito mais comum de dor aguda e crônica na coluna. Há uma predisposição genética para a degeneração do disco intervertebral, com estimativas de hereditariedade na faixa de 34% a 61%.

As alterações degenerativas podem resultar em espondilose, uma condição que inclui doença degenerativa do disco com abaulamento e ocasionalmente herniação. A condição é muitas vezes acompanhada pela formação de osteófitos, hipertrofia ligamentar e, às vezes, fratura de faceta e subluxação vertebral. Espondilose, uma consequência de doença do disco relacionada com a idade, é exemplificada pelo fato de que quase todos têm pelo menos osteófitos anteriores por volta dos 40 anos de idade, que não são necessariamente dolorosos. A espondilose provavelmente começa com a desidratação do disco relacionada com a idade e perda de elasticidade do anel fibroso. A tensão dos ligamentos longitudinais resulta na formação de osteófitos hipertróficos. O compromisso de fornecimento microvascular pode também contribuir. Eventualmente, as articulações podem montar uma sobre a outra, levando assim à instabilidade, à formação de mais osteófitos e à inflamação das articulações sinoviais. Se houver fratura dos pares interarticulares, o termo *espondilólise* é usado. A instabilidade adicional entre os segmentos intervertebrais leva à *espondilolistese*, em que um corpo vertebral se desloca sagitalmente em relação à sua vértebra adjacente. A espondilolistese é classificada pela quantidade de deslocamento, medida com filmes da coluna vertebral lateral de flexão e extensão.

A HEDI é caracterizada por calcificação e ossificação do ligamento espinal longitudinal anterior e, com menos frequência, do ligamento longitudinal posterior. O último pode comprometer raízes medulares assim como a própria medula, em especial na região cervical.[1]

A lesão em chicote, uma lesão de flexo-extensão aguda da coluna cervical, é comum após acidentes com veículos motorizados e outras situações de rápida desaceleração. Embora as manifestações específicas agudas e crônicas sejam controversas, a síndrome aguda é geralmente aceita como o resultado de uma irritação mecânica das estruturas sensíveis à dor na coluna cervical com ou sem lesão da raiz nervosa. Trauma mais grave pode causar fratura e instabilidade vertebral, que exigem uma avaliação cirúrgica rápida.

Manifestações clínicas

Dor aguda no pescoço e dor lombar são comumente limitadas à região axial, embora os sinais e sintomas radiculares possam ocorrer na presença de irritação da raiz. A dor radicular mais comum ocorre na distribuição de um dermátomo. Outros sinais radiculares e sintomas podem incluir disestesias ou perda sensorial do dermátomo afetado, diminuição da força nos músculos do miótomo afetado e diminuição dos reflexos. Achados de nervos cranianos, fraqueza difusa ao longo de um membro ou em mais de um membro, sintomas hemissensoriais, sintomas autonômicos e reflexos aumentados não são manifestações da doença de coluna e devem desencadear uma avaliação mais extensa para outras condições que afetam o cérebro ou tronco cerebral. Sintomas intestinais e da bexiga devem desencadear uma avaliação urgente de uma síndrome da cauda equina ou mielopatia (ver adiante).

Problemas de coluna agudos também podem causar dor reflexa ou relatada pelo paciente em outros locais de sua origem anatômica. Por exemplo, lombalgia mecânica pode incluir dor nas nádegas ou coxas, na maioria das vezes posteriormente e, às vezes, na região do quadril, mas raramente abaixo do joelho. Mais comumente, entretanto, o termo *dor referida* denota a situação em que as outras estruturas, normalmente órgãos internos, enviam a dor para a coluna ou lombar. Áreas de dor referida normalmente compartilham a mesma origem embriológica e, durante o desenvolvimento, as mesmas vias sensoriais. A diferenciação entre dor referida e dor localizada nas costas depende do histórico e do exame. Dor mecânica é muitas vezes agravada pelo movimento, tal como torção, inclinação da cabeça, extensão ou flexão, enquanto a dor referida tende a ser independente de tais atividades.

Distúrbios crônicos da coluna podem provocar dor crônica nas costas como complicação secundária. Por exemplo, a artropatia degenerativa crônica pode levar à escoliose lombar degenerativa com envolvimento secundário de estruturas neurais. Dor nas costas e radiculopatia são os sintomas mais evidentes, presentes em mais de 80% dos pacientes, mas os sintomas de claudicação neurogênica também se desenvolvem em cerca de 50% dos pacientes.

Diagnóstico

Histórico e Exame Clínico

O histórico e o exame são essenciais para a avaliação inicial e a triagem dos pacientes com dor no pescoço e nas costas. Os pacientes com as chamadas "bandeiras vermelhas" (Tabela 400-3) merecem atenção especial, assim como qualquer paciente que desperta do sono por causa de dor ou apresenta dor constante ou sem relação com a posição, é progressiva e não remitente, ou é acompanhada por sinais ou sintomas de lesão sistêmica.

Tabela 400-3

"Bandeiras vermelhas" na avaliação da dor da coluna

Trauma significativo recente ou trauma menor na idade de >50 anos
Perda de peso inexplicada
Febre inexplicada
Imunossupressão
Histórico de câncer
Histórico de cirurgia local anterior
Distúrbio sistêmico, distúrbio artrítico ou ósseo
Uso de fármacos intravenosos
Uso prolongado de corticosteroides ou osteoporose
Idade >70 anos
Deficit focal neurológico com sintomas progressivos
Duração >6 semanas
Dor na espinha torácica

Modificada de Davis PC, Wippold FJ, Brunberg JA, et al. ACR Appropriateness Criteria on low back pain. *J Am Coll Radiol*. 2009;6:401-407.

Como parte do histórico de trauma do pescoço agudo, os protocolos de rastreamento bem estabelecidos, como a Regra Canadense da Coluna Vertebral e os Critérios NEXUS de baixo risco (Fig. 400-4) são formas validadas para detectar fratura da coluna cervical e para orientar a avaliação radiológica apropriada. Em tais casos, uma tomografia computadorizada (TC) da coluna cervical deve ser o teste de imagem de escolha.

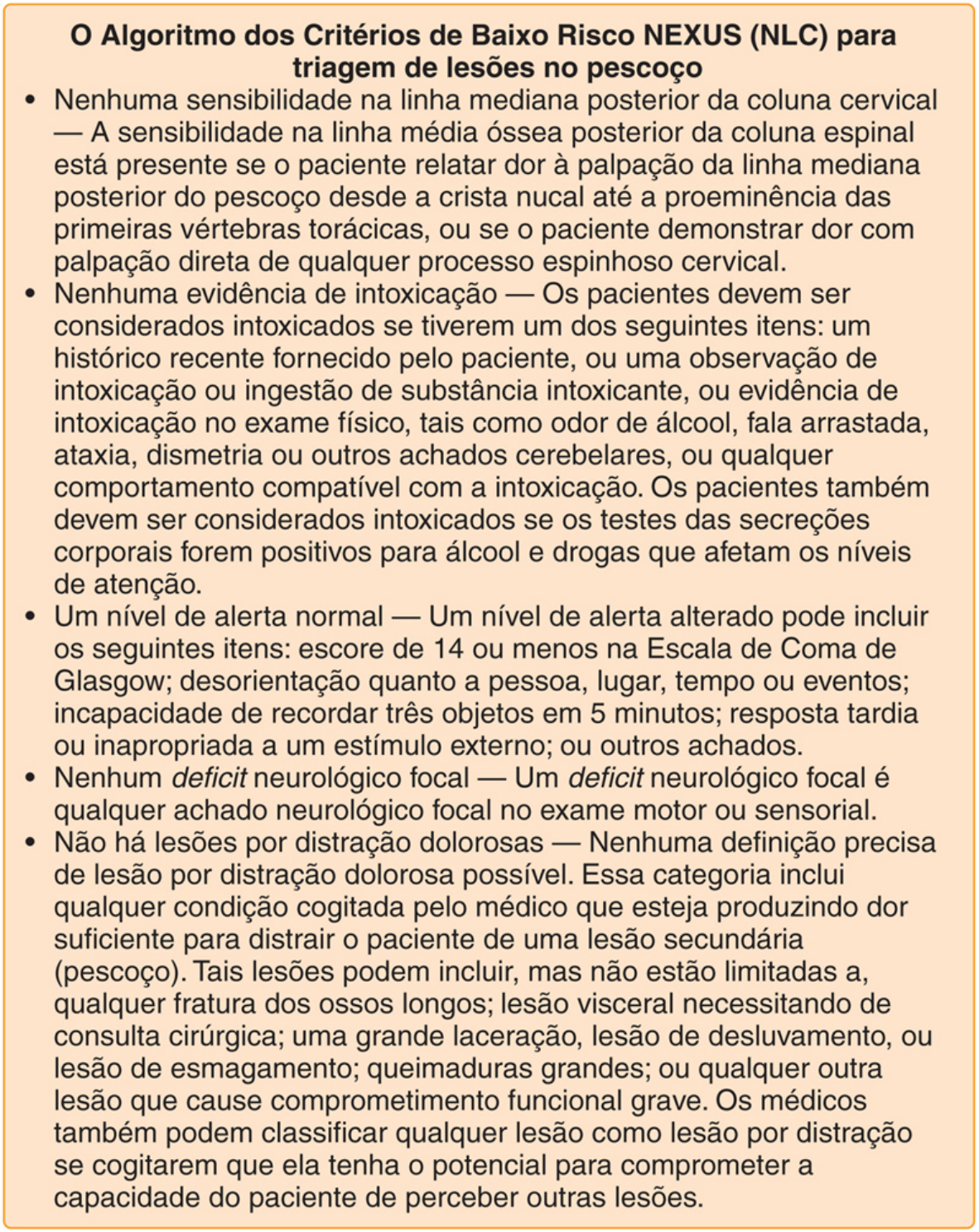

FIGURA 400-4 O algoritmo dos Critérios de Baixo Risco NEXUS (NLC) para o rastreamento de lesões no pescoço. (Reproduzida de Hoffman JR, Mower WR, Wolfson AB, et al. Validity of a set of clinical criteria to rule out injury to the cervical spine in patients with blunt trauma. National Emergency X-Radiography Utilization Study Group. **N Engl J Med.** 2000;343:94-99.)

No exame clínico, a inspeção deve avaliar a evidência de trauma, perda muscular, fasciculações, eritema, erupções cutâneas e cicatrizes. Palpação é direcionada para áreas de um ponto de sensibilidade para regiões mais difusamente sensíveis, com espasmo muscular e massas. Se a percussão leve do processo espinhoso provoca dor significativa, um processo focal, como fratura, neoplasia maligna (Cap. 189), ou infecção (Cap. 413), deve ser considerado, pois esse achado é incomum na dor de coluna típica mecânica. Finalmente, a amplitude de movimentos ativa e passiva para flexão, extensão, rotação e inclinação deve ser observada. Muitos testes provocativos foram descritos para a avaliação de dor no pescoço e nas costas, mas poucos passaram por avaliação formal de sua precisão diagnóstica. Para dor no pescoço, a rotação contralateral do pescoço, com a extensão do braço e dedos (Vídeo 400-1) sugere envolvimento da raiz cervical, particularmente em combinação com outros testes provocativos, tais como a manobra de Spurling, na qual a cabeça do paciente é rotacionada em 45 graus para o lado contralateral, com o pescoço em ligeira extensão para minimizar a abertura foraminal. Pressão descendente sobre a parte superior da cabeça pelo examinador irá reproduzir disestesias do braço (Vídeo 400-2). Testes provocativos também podem diminuir os sintomas. Por exemplo, no teste de distração cervical, as mãos do examinador são colocadas sob a mandíbula e o occipital; puxar a cabeça suavemente para cima vai reduzir temporariamente ou aliviar os sintomas (Vídeo 400-3).

Para dor lombar, a elevação da perna estendida (Vídeo 400-4) tem sensibilidade de 0,85 a 0,91, mas uma especificidade de apenas 0,26 a 0,52 para o diagnóstico de ciática em função da hérnia de disco. O teste de levantamento reto da perna contralateral ao membro com sintoma (Vídeo 400-5) tem uma sensibilidade mais baixa, de 0,23 a 0,34, mas uma especificidade muito mais alta, de 0,86 a 0,90. A elevação da perna estendida sentada (Vídeo 400-6) pode ser usada para confirmação de irritação da raiz quando o ângulo perna-coluna vertebral é aumentado em 90 graus. Um resultado negativo da elevação da perna estendida na avaliação positiva da elevação da perna estendida sugere a possibilidade de um componente não orgânico, embora uma alteração mecânica da zona de saída da raiz nessa posição deva também ser considerada.

Testes Auxiliares

Para dor no pescoço (Fig. 400-5), a radiografia simples e a TC, que são as bases de imagem da coluna cervical, permitem uma visão adequada das estruturas ósseas. A ressonância magnética (RM) substituiu em grande parte a mielografia, que ainda é usada ocasionalmente para fornecer informações sobre a medula espinal e raízes

nervosas. No entanto, a RM com anormalidades é comum e pode ter uma alta taxa de falso-positivos; por exemplo, de 12% a 17% dos pacientes com menos de 30 anos e de 86% a 89% dos pacientes de 60 anos de idade têm degeneração de disco, evidenciado pela perda de intensidade de sinal, protrusão de disco, estreitamento do espaço do disco, ou estenose foraminal. A discografia cervical também tem uma alta taxa de falso-positivos e não pode ser recomendada como exame diagnóstico na avaliação de dor no pescoço.

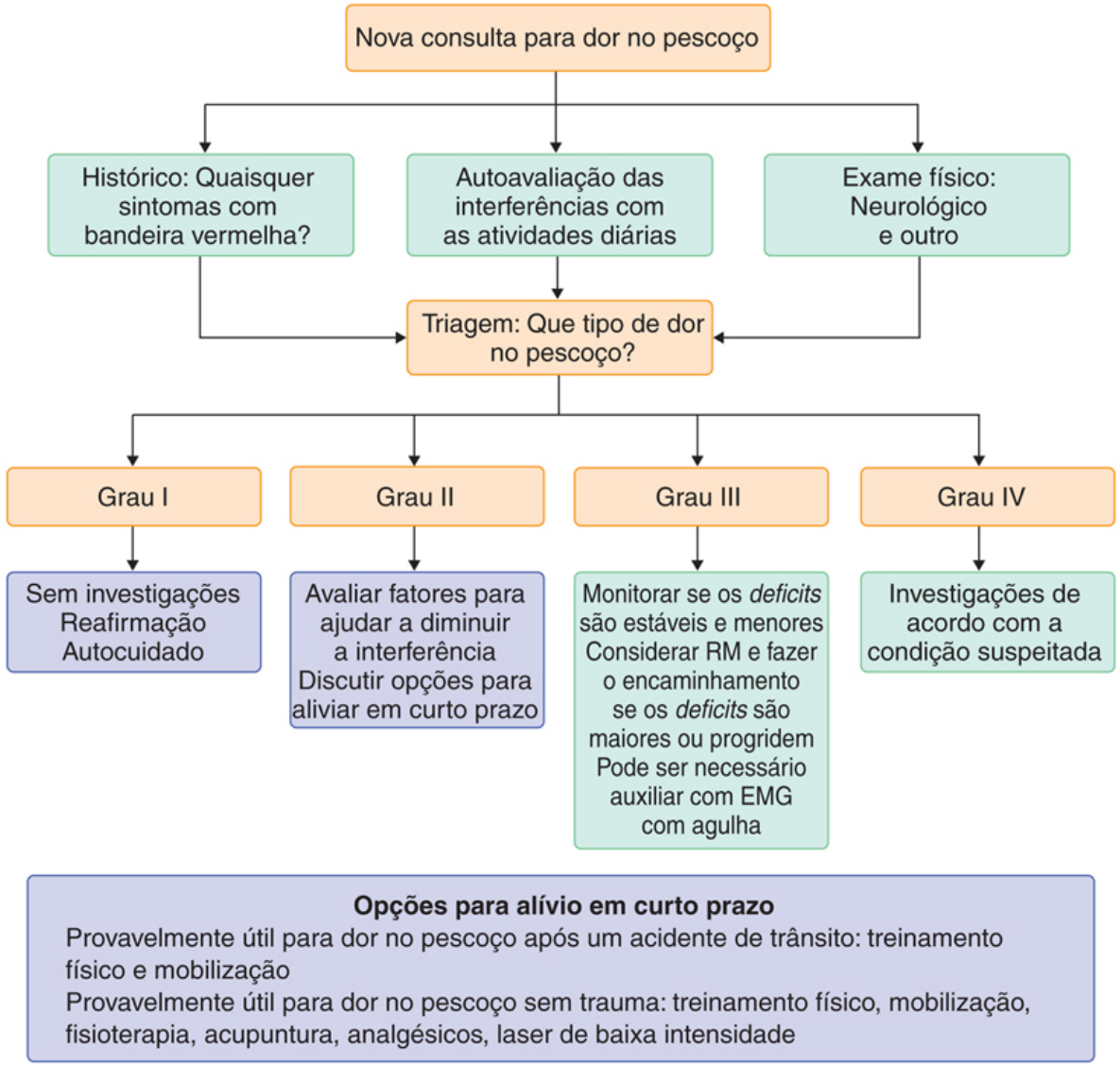

FIGURA 400-5 **Abordagem do surgimento de dores no pescoço.**
EMG = eletromiografia; RM = ressonância magnética. (Modificada de Guzman J, Haldeman S, Carroll LJ, et al. Clinical practice implications of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. Dos conceitos e achados a recomendações. Spine. 2008;33:S199-S213.)

Vídeo 400-1

Rotação cervical como manobra provocativa para suscitar sintomas radiculopáticos.

Vídeo 400-2

Manobra de Spurling para provocar sintomas radiculopáticos.

Vídeo 400-3

Manobra de distração cervical: alívio dos sintomas radiculopáticos.

Vídeo 400-4

Elevação das Pernas Retas: manobra provocativa para radiculopatia lombar.

Vídeo 400-5

Elevação das Pernas Retas Cruzadas: manobra provocativa para radiculopatia lombar.

Vídeo 400-6

Levantamento de Pernas Retas Sentadas: Manobra provocativa para radiculopatia lombar.

Dor lombar aguda não complicada, com ou sem radiculopatia, geralmente é autolimitada, e estudos de imagem são desnecessários, a menos que qualquer uma das bandeiras vermelhas (Tabela 400-3) esteja presente.[A1] O American College of Physicians recomenda a RM apenas em pacientes que têm *deficits* neurológicos importantes ou progressivos, em que se suspeita de uma condição subjacente séria, ou em que se considera cirurgia ou esteroides epidurais.[2] Para trauma, osteoporose, ou em pacientes com mais de 70 anos de idade, a radiografia simples pode ser suficiente se os resultados forem normais e nenhuma outra anormalidade estiver presente. Caso contrário, com poucas exceções, a RM é o teste de escolha, dada a sua superioridade na avaliação de estruturas de tecido mole e sua ausência de exposição à radiação. Cuidados devem ser tomados, no entanto, para assegurar a correlação com a síndrome clínica, porque 28% dos voluntários assintomáticos com uma média de idade de 42 anos têm discos herniados, 52% têm discos abaulados e 14% têm lesões anulares. A porcentagem de anormalidades de imagem aumenta ainda mais em voluntários assintomáticos com mais de 60 anos de idade; 57% apresentam *scans* significativamente anormais, com 36% mostrando discos herniados, e cerca de 98% apresentam degeneração do disco. Anormalidades da placa terminal Modic, anterolistese e extrusão do disco são mais fortemente associadas à dor lombar do que a degeneração de disco sem alterações na placa terminal. Situações em que o uso de imagem alternativa deve ser considerada incluem espondilose e fratura de estresse, para as quais a cintilografia óssea com TC com emissão de fóton único (SPECT, do inglês, *scintigraphy with single-photon emission CT*) é mais sensível do que a RM. A TC também pode ser útil quando a RM é contraindicada ou para avaliar a escoliose, integridade do enxerto ósseo, fusão cirúrgica e implante. Para dor nas costas e pescoço que persiste por 6 semanas, os testes eletrodiagnósticos podem demonstrar comprometimento da função da raiz espinal, mas geralmente não são úteis na dor da coluna axial sem sintomas neurológicos.

Diagnóstico Diferencial

A dor mecânica ou idiopática explica até 97% dos casos de dor no pescoço (Tabela 400-4) e dor lombar (Tabela 400-5); o restante, 3%, é de origem não mecânica e inclui dor referida e outras condições. Dor no pescoço mecânica aguda é mais frequentemente causada por uma tensão do pescoço, um núcleo pulposo herniado, ou lesão em chicote; dor de início insidioso, osteoartrite e mielopatia são as principais causas. Para dor nas costas, distensão muscular e um núcleo pulposo herniado são causas agudas; causas insidiosas incluem osteoartrite, estenose espinal, espondilolistese e escoliose. Questões sobre as bandeiras vermelhas irão identificar causas graves e não mecânicas de dor cervical e dorsalgia (Fig. 400-6).

Tabela 400-4

Dor mecânica do pescoço

	TENSÃO NO PESCOÇO	NÚCLEO PULPOSO HERNIADO	OSTEOARTRITE	MIELOPATIA	EM CHICOTE
Idade (anos)	20-40	30-50	>50	>60	30-40
Local da dor	Pescoço	Braço	Pescoço	Braço/perna	Pescoço
Início	Aguda	Aguda	Insidiosa	Insidiosa	Aguda
Flexão	+	+	–	–	+
Extensão	–	+/–	+	+	+
Radiografia simples	–	–	+	+	–

De Borenstein DG, Wiesel SW, Boden SD. *Neck Pain: Medical Diagnosis and Comprehensive Management.* Philadelphia: WB Saunders; 1996

+ = presente; – = ausente.

Tabela 400-5

Dor lombar mecânica

	TENSÃO MUSCULAR	NÚCLEO PULPOSO HERNIADO	OSTEOARTRITE	ESTENOSE ESPINAL	ESPONDILOLISTESE	ESCOLIOSE
Idade (anos)	20-40	30-50	>50	>60	20	30
Local-padrão da dor	Costas (unilateral)	Costas (unilateral)	Costas (unilateral)	Perna (bilateral)	Dorso	Dorso
Início	Aguda	Aguda (episódios anteriores)	Insidiosa	Insidiosa	Insidiosa	Insidiosa
Em pé	↑	↓	↑	↑	↑	↑
Sentado	↓	↑	↓	↓	↓	↓
Curvado	↑	↑	↓	↓	↑	↑
Perna reta	–	+	–	+ (estresse)	–	–
Radiografia simples	–	–	+	+	+	+

De Borenstein DG, Wiesel SW, Boden SD. *Low Back Pain: Medical Diagnosis and Comprehensive Management.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995.

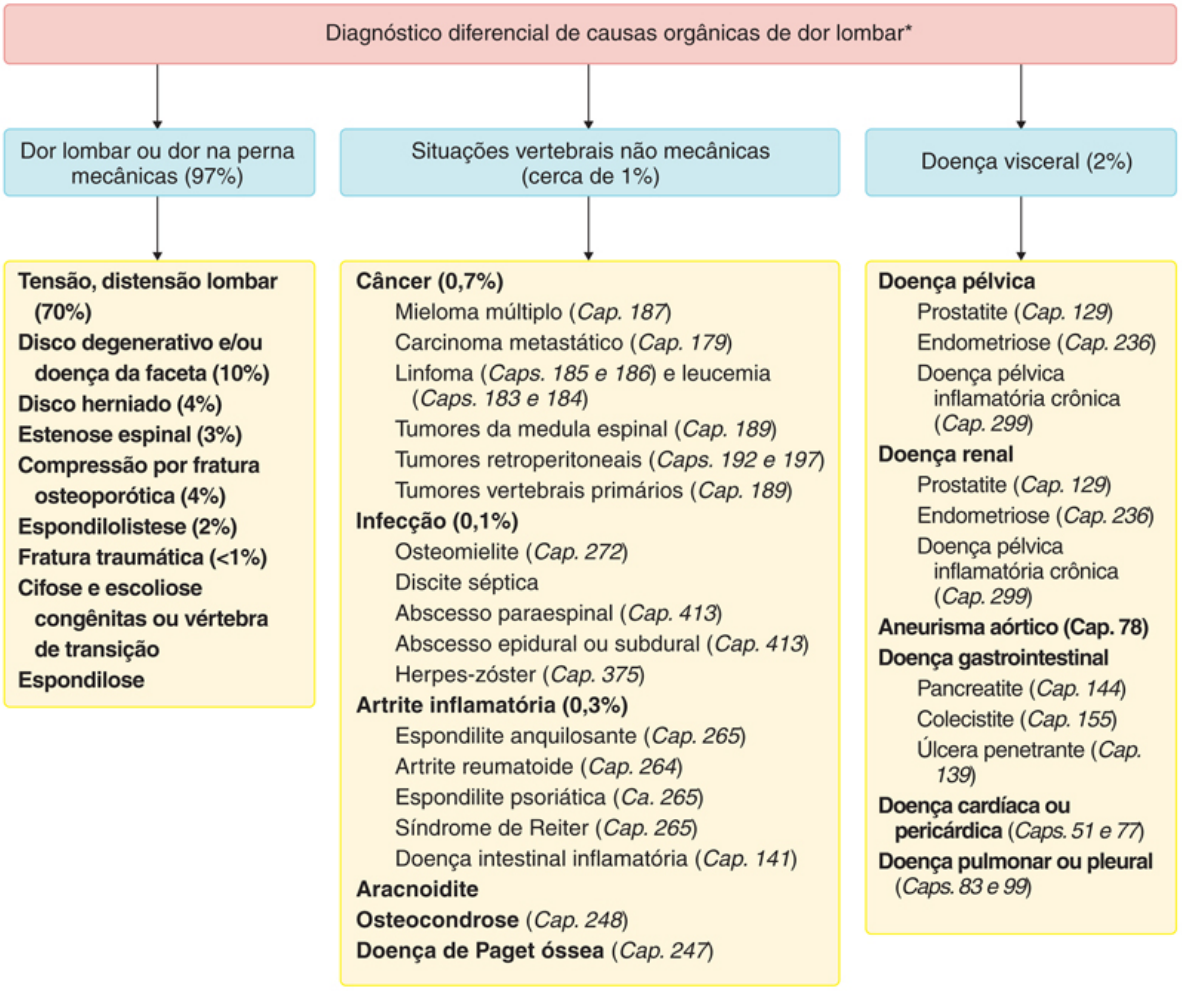

FIGURA 400-6 **Diagnóstico diferencial de causas orgânicas de dor lombar.**
*Porcentagens são aproximações e podem mudar substancialmente em diferentes práticas. (Dados de Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med*. 2001;344:363-370.)

Estruturas abdominais e pélvicas podem provocar dor na parte baixa das costas (dor referida). Os aneurismas da aorta abdominal (Cap. 78) podem se apresentar com uma dor lombar do meio para baixo que pode se irradiar para os quadris e face anterior das coxas. Colecistite (Cap. 155) pode causar dor na região torácica média; doença pancreática (Cap. 144) pode causar dor na região L1; e diverticulites (Cap. 142) no quadrante inferior esquerdo podem causar dor lombar difusa. Distúrbios geniturinários (Cap. 123) podem causar dor referida em cólica para flancos e ângulo costovertebral. Distúrbios da bexiga (Cap. 123) podem ocasionalmente enviar dor para a área sacral, assim como problemas de próstata (Cap. 129). Doenças pélvicas em mulheres que podem causar dor lombar referida incluem endometriose (Cap. 236), gravidez ectópica e doença inflamatória pélvica (Caps. 299 e 318). A maioria desses distúrbios tem sinais e sintomas adicionais para auxiliar no diagnóstico.

Isquemia miocárdica (Caps. 71 a 73) pode estar associada a dor no pescoço anterior, embora menos comumente do que com braço esquerdo ou dor no maxilar. Dissecções arteriais (Cap. 78) são mais comumente associadas a dor no pescoço; por exemplo, até 20% dos pacientes com dissecções da carótida se queixam de dor anterolateral, e cerca de 80% dos pacientes com dissecções vertebrais apresentam dor posterior ou occipital. Pacientes com dissecções arteriais com frequência, mas não necessariamente, apresentam sinais e sintomas de acidente vascular cerebral (Cap. 407). Doenças do esôfago (Cap. 138) e lesões de massa na garganta (Caps. 190 e 429) também podem apresentar-se como dor no pescoço.

A dor aguda da coluna pode preceder o exantema em herpes-zóster (Cap. 375) ou pode ser vista nas crises vaso-oclusivas da anemia falciforme (Cap. 163). As infecções de disco (Cap. 413) causam dor lombar aguda que piora com o movimento. Aracnoidite (Cap. 412), um processo inflamatório do espaço aracnoide, pode causar dor lombar crônica, difusa, frequentemente após a introdução de substâncias estranhas ou manipulação do espaço intratecal. Finalmente, 20% a 50% dos pacientes com depressão (Cap. 397) irão se queixar de dor lombar que geralmente é difusa e descrita em termos emocionalmente carregados. Queixas de dor lombar também são comuns em pacientes que simulam doença.

Tratamento

As opções de tratamento variam de acordo com a gravidade da dor, presença de sinais ou sintomas radiculares e qualquer doença subjacente. A dor cervical aguda não traumática é comum e normalmente benigna. Os tratamentos incluem anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, por exemplo, ibuprofeno 600 a 800 mg três vezes ao dia durante 2 semanas), atividade física e fisioterapia.[A2] O baixo risco de infarto do miocárdio ou sangramento gastrointestinal superior provenientes dos AINEs deve ser pesado contra o alívio da dor e a relativa benignidade da condição. Quiropraxia é benéfica, mas tem a complicação rara de acidente vascular cerebral de circulação posterior de dissecção arterial, especialmente em pacientes com menos de 45 anos de idade. Terapia com *laser* de baixo nível[A3] e acupuntura[A4] também são benéficas em curto prazo. Colares cervicais e tração não têm benefício estabelecido. Mesmo na ausência de dor radicular, a intervenção cirúrgica para dor no pescoço é indicada em casos de instabilidade vertebral, como a causada pela fratura ou luxação. A cirurgia, incluindo a fusão, pode ser necessária para a estabilização após a cirurgia para lesões, tais como tumores, infecções ou hemorragias. Para dor no pescoço que é acompanhada por sinais ou sintomas de radiculopatia, a cirurgia deve ser considerada, mas geralmente não é a terapia inicial (mais adiante). Se uma lesão da coluna cervical está causando compressão da medula espinal, a avaliação para uma possível cirurgia de emergência é indicada (mais adiante). Para a dor de pescoço crônica, o *yoga* produz alívio significativo da dor com o possível benefício adicional de melhorar a qualidade de vida e o bem-estar psicológico.[A5]

Como a dor lombar aguda é geralmente benigna, a terapia invasiva deve ser evitada nos primeiros 3 meses. O tratamento conservador inclui AINEs (p. ex., ibuprofeno 600 a 800 mg três vezes ao dia, se necessário) e atividade física controlada; o repouso restrito ao leito por mais de 2 dias não é melhor do que a restrição da atividade física.[A6] O acetaminofeno não é melhor que o placebo.[A7] Outras opções incluem calor local e massagens. A manipulação da coluna, terapia de exercício, massagens e terapia cognitivo-comportamental são moderadamente efetivas.[A8-A10] A acupuntura verdadeira não parece ser melhor do que a acupuntura fictícia.[A11]

Para dor lombar crônica não radicular, exercícios e a terapia cognitivo-comportamental são recomendados, podendo também ser considerado o *yoga*.[A12] Proloterapia, em que um irritante leve é injetado em um tendão ou ligamento para aumentar o fluxo sanguíneo e promover a cicatrização, e injeções na articulação facetária podem ser úteis, mas injeções intradiscais de esteroides e termocoagulação por radiofrequência intradiscal percutânea não são eficazes.[A13] A neuroestimulação elétrica transcutânea (TENS, do inglês, *transcutaneous electrical neurostimulation*) não parece proporcionar nenhuma melhora funcional nos pacientes com dor lombar crônica.[A14] As medicações analgésicas orais são frequentemente oferecidas e incluem AINEs; duloxetina (30 a 60 mg diários) pode ser uma alternativa razoável. Em um ensaio clínico randomizado, o tanezumabe (10 a 20 mg intravenosamente, repetidos 8 semanas depois), um anticorpo monoclonal humanizado que inibe especificamente o fator de crescimento do nervo, reduziu a dor com mais eficácia do que o naproxeno ou placebo.[A15]

Quando a dor lombar não radicular persistente é acompanhada por alterações degenerativas associadas da coluna, fusão cirúrgica é benéfica, mas não superior à reabilitação interdisciplinar.[A16] No entanto, se alterações degenerativas levam à escoliose lombar com ou sem sinais neurológicos, cirurgia descompressiva, com ou sem fusão, parece eficaz por pelo menos 5 anos para a maioria dos pacientes. Os resultados após fusão instrumental da coluna lombar são melhorados se a reabilitação for retardada por 12 semanas após a operação. Na maioria dos distúrbios focais, a cirurgia para remover a pressão do material do disco de estruturas sensíveis à dor pode ser considerada; técnicas incluem cirurgia aberta, a *laser*, e abordagens de microdiscectomia, com poucas evidências que favoreçam uma opção ou outra.

Prognóstico

Entre 50% e 85% dos pacientes que apresentam dor no pescoço que persiste por mais de 1 dia relatam a recorrência dos sintomas no acompanhamento de 1 a 5 anos. Pouco mais de 50% dos pacientes recuperam-se em 3 meses, e aqueles que permanecem sintomáticos em geral têm relativamente pouca dor e dor incapacidade.[3] Os pacientes com menos de 45 anos têm menos recorrências e os pacientes de 45 a 59 anos de idade têm o risco mais alto. Lesão prévia do pescoço ou dor, dor lombar baixa coexistente e autopercepção baixa do seu estado de saúde geral são fatores de risco para sintomas que persistem passados 3 meses ou recorrentes.

Dor mecânica na coluna, mesmo com sintomas radiculares, resolve-se sem intervenção específica no prazo de 30 dias em muitos pacientes e em 3 meses em 90% dos pacientes. A recorrência é frequente, no entanto, especialmente em pacientes com espondilose, porque o processo subjacente persiste e a degeneração futura dos elementos espinais pode ser esperada.

A incapacidade em longo prazo é mais comum com a obesidade, baixa escolaridade, tabagismo, altos níveis de dor no início, tendência à somatização, insatisfação no trabalho, falta de disponibilidade de emprego de função leve, e a necessidade de realizar esforço físico significativo no trabalho. Os fatores mais fortes que afetam o resultado são psicológicos, especialmente preocupação, esquiva por medo, raiva e frustração.[4] A variabilidade genética, tal como nos polimorfismos da catecol *O*-metiltransferase, pode também gozar de um papel no desenvolvimento de dor crônica.

Estenose do Canal Vertebral

Definição

Estenose do canal vertebral, que é o estreitamento do canal vertebral, resulta na compressão das estruturas neurais nas regiões cervical, onde o diâmetro da medula espinal é maior, e lombar. Os sinais e sintomas de estenose espinal são relacionados com esses níveis. Na região lombar, L4-5 é o nível mais comum de estenose, seguido por L3-4 e L5-S1.

Epidemiologia

A incidência anual de estenose do canal vertebral nos Estados Unidos é de cerca de 1 a 2 por 100.000 para a região cervical e de 5 por 100.000 para a região lombar.[5] Estenose do canal vertebral costuma coexistir nas regiões cervical e lombar, e a incidência é mais alta em pacientes que apresentam maior alteração degenerativa da anatomia.

Biopatologia

Estenose primária do canal vertebral é decorrente de um estreitamento congênito do mesmo. As causas de estenose secundária incluem condições crônicas degenerativas, como espondilose e espessamento do ligamento amarelo e neoplasia longitudinal posterior, osteomielite e artrite reumatoide. Em pacientes que recebem corticosteroides por longo prazo, a lipomatose epidural é uma causa predominantemente no nível torácico. A causa subjacente dos sintomas pode ser multifatorial, com a pressão direta de nervos, duração da pressão, restrição capilar, congestão venosa e confiabilidade na anastomose de líquido cefalorraquidiano para a homeostase metabólica, todos desempenhando potencialmente um papel.

Na estenose do canal vertebral cervical, pode ocorrer mielopatia como consequência da compressão das veias que drenam o canal, levando à estase capilar e ao edema, que resultam em comprometimento adicional da medula espinal. Se a artéria espinal também é ocluída intermitente ou cronicamente, desenvolve-se gliose isquêmica. A própria coluna pode ser compressiva e uma lesão dinâmica pode ocorrer durante a flexão e extensão, especialmente em doenças degenerativas crônicas associadas com espessamento e desvio do ligamento amarelo. Trauma sobreposto, como em flexão-extensão grave proveniente de lesão em chicote ou quedas, pode causar a síndrome da medula central (seção Distúrbios da Medula Espinal, mais adiantel).

Manifestações clínicas

Estenose cervical, que geralmente resulta de espondilose (mielopatia cervical espondilótica) e alterações degenerativas da coluna vertebral sobrepostas a estenose congênita, pode se manifestar em uma série de maneiras. No nível C5-8, tanto a medula quanto as raízes estão envolvidas, e os pacientes desenvolvem achados do neurônio motor inferior nos membros superiores e sinais do neurônio motor superior nas pernas; o resultado é o início lento da atrofia indolor dos músculos das mãos enfraquecidos, acompanhado por anormalidades da marcha. Acima do nível de C5, os braços podem se tornar insensíveis e desordenados, mas há pouca atrofia. Problemas de marcha são frequentemente descritos como rigidez da perna, peso, ou falta de coordenação, e os pacientes podem se queixar de quedas e medo de queda, dificuldade de deambulação em superfícies irregulares, e a necessidade de cuidar por onde estão andando. Em geral, a dor no pescoço não é uma queixa tão proeminente como uma dor lombar na estenose do canal lombar, mas a dor radicular ocorre em cerca de um terço dos pacientes. No exame, um sinal de Lhermitte, que é um formigamento semelhante a um choque que viaja pela coluna com a flexão do pescoço ou menos comumente com a extensão, pode ser obtido. A sensibilidade ao exame neurológico, muitas vezes, é diminuída nas mãos, mas esse achado pode ser desigual e não bem demarcado. O aumento do tônus muscular vai predominar nas pernas, e os reflexos provavelmente serão aumentados; o sinal de Babinski frequentemente está presente. A postura e a marcha podem ser de base ampla, com passos lentos, curtos. O sinal de Romberg pode estar presente.

A estenose do canal lombar pode se apresentar com sinais intermitentes ou persistentes e sintomas referentes a medula e raízes; dor axial no pescoço ou nas costas está quase sempre presente. No entanto, a correlação entre os sintomas e o diâmetro do canal é pobre. A dor pode se irradiar em um padrão pseudorradicular da região lombar para a região glútea, virilha, na porção proximal de um ou ambos os membros inferiores, mas raramente se irradia distal ao joelho, a menos que ocorra o envolvimento da raiz espinal. A claudicação neurogênica lombar é talvez a mais específica; os sintomas são precipitados por efeitos compressivos na cauda equina e raízes na saída da coluna vertebral, sendo caracterizados por aumento da parestesia da perna e fraqueza quando o paciente permanece de pé e a gravidade aumenta a compressão no segmento do canal vertebral estreitado. Em oposição à claudicação vascular (Cap. 79), os sintomas ocorrem mesmo em repouso e podem ser aliviados apenas flexionando-se anteriormente o tronco ou sentando-se; o paciente caracteristicamente irá relatar uma melhor capacidade de andar se ficar com o tronco fletido. Outras características que sugerem a claudicação neurogênica, em vez de claudicação vascular, incluem dor nas costas, parestesias, torpor, fraqueza, e maior presença de sintomas após a mudança de posição (de segundos a 1 a 2 minutos em claudicação vascular mas de 2 a 20 minutos em claudicação neurogênica).

Diagnóstico

Embora a RM possa localizar e quantificar a gravidade da estenose, o grau de estenose não se correlaciona bem com o grau dos sintomas. O diâmetro normal do canal lombar é de aproximadamente 22 a 25 mm, a estenose lombar relativa é de 10 a 12 mm de diâmetro, e um diâmetro de menos de 10 mm é considerado estenose absoluta. A RM também pode identificar qualquer comorbidade da doença da coluna vertebral, como alterações degenerativas e espondilolistese. No entanto, a mielotomografia, que fornece os detalhes necessários para o tratamento cirúrgico, é outra alternativa. A eletromiografia (EMG) geralmente não é útil no diagnóstico de estenose espinal, exceto na avaliação de comorbidades (p. ex., radiculopatia localizada), que pode ser importante para o planejamento cirúrgico, bem como para a detecção de outros distúrbios potencialmente significativos, tais como polineuropatia.

O diagnóstico diferencial de estenose espinal lombar inclui claudicação vascular de doença vascular periférica (Cap. 79) e aneurisma da aorta abdominal (Cap. 78).[6] Os sintomas de claudicação vascular são dependentes de atividade, diferentemente da dependência de posicionamento da estenose canal vertebral. Outras condições que podem imitar a estenose lombar incluem disfunção da articulação sacroilíaca, radiculopatia ou prolapso discal, polineuropatia, medula ancorada e espinha bífida. Patologia do quadril, incluindo necrose avascular, deve também ser considerada. Pelo fato de que a estenose cervical pode causar sintomas tanto nos braços quanto nas pernas, o diagnóstico diferencial também inclui esclerose múltipla (Cap. 411), siringomielia (Cap. 417), malformação de Arnold-Chiari (Cap. 417), doença cerebrovascular (Caps. 407 e 408), hidrocefalia de pressão normal (Cap. 189) e distúrbios neuromotores (Cap. 419).

Tratamento

Estenose da coluna não é necessariamente uma indicação para cirurgia. A terapia conservadora com AINEs (p. ex., ibuprofeno 400 a 800 mg quatro vezes ao dia, máximo 3,2 gm/dia) ou acetaminofeno 650 mg a cada 4 a 6 horas (máximo 3,25 gm/dia), relaxantes musculares, fisioterapia e um colar cervical duro podem ajudar muitos pacientes. A injeção epidural de lidocaína é tão efetiva quanto a injeção de lidocaína mais esteroides em pacientes cuja dor é incapacitante.[A17] Para a estenose da coluna, a injeção epidural com etanercept, um inibidor do fator de necrose tumoral (TNF)-α, tem um efeito analgésico que pode ser superior ao dos esteroides.[A18] No entanto, a cirurgia deve ser considerada em pacientes com sintomas graves e sinais de mielopatia progressiva. Laminectomia descompressiva, com ou sem fusão, é superior à terapia não cirúrgica para a melhora da dor e função, por no mínimo 1 ano, em pacientes com estenose do canal lombar.[A19]

Prognóstico

Como a estenose da coluna é usualmente degenerativa, ela é muitas vezes uma condição lentamente progressiva sem deterioração rápida. Apesar disso, até 50% dos pacientes estão estáveis no longo prazo. Após os sintomas se desenvolverem e a condição afetar a qualidade de vida, a cirurgia descompressiva deve ser considerada. Por ser uma doença progressiva, a cirurgia não promove a cura permanente, e os sintomas costumam recidivar.

Distúrbios das raízes nervosas

Definição

Distúrbios da raiz nervosa, denominados *radiculopatia*, levam a sintomas atribuíveis a um dermátomo ou miótomo. Tanto a raiz ventral (anterior, motor) quanto a raiz posterior (dorsal, sensorial) podem estar envolvidas de forma independente ou após elas se unirem para formar o nervo espinal. Os sintomas seguirão a localização anatômica. Devido a raiz ter que atravessar o forame vertebral, ela é propensa a distúrbios da coluna nesses locais. *A ciática,* que é um termo comumente usado e mal definido, frequentemente tem conotação de dor lombar com radiação para dentro do membro ipsolateral, o que significa dor que se irradia ao longo do nervo ciático, que anatomicamente contém fibras que se originam nas raízes L4-S2. A síndrome da cauda equina resulta de doença que envolve as raízes dos níveis das colunas vertebrais lombar e sacral, enquanto atravessam no interior do canal vertebral em seu caminho para sair abaixo de seus respectivos corpos vertebrais.

Biopatologia

Irritação da raiz nervosa sensorial espinal ou gânglio da raiz dorsal causa sintomas referentes a esse dermátomo. Há hipóteses de que disestesias espontâneas resultem de tecido ectópico do nervo lesionado; a sensibilização do nervo lesionado leva a disestesias evocadas táteis na mesma distribuição. A compressão mecânica do nervo contribui para a síndrome. Além disso, citocinas inflamatórias vazam do núcleo pulposo para o espaço epidural, onde resultam em edema endoneural e dor. A citocina pró-inflamatória TNF-α é um provável contribuinte principal. A ruptura do núcleo pulposo libera fosfolipase A_2, que desempenha também um papel importante no processo inflamatório. O processo inflamatório pode causar dor, mesmo na ausência de compressão da raiz franca.

Raiz nervosa sai através do forame intervertebral, onde está sujeita à compressão e lesão. A porção proximal da raiz nervosa tem uma pequena região de suprimento vascular diminuído, onde é especialmente propensa a edema, o qual pode exacerbar o efeito da lesão original O tratamento desse edema é um dos potenciais efeitos terapêuticos de infiltrações com corticoides. A raiz S1 é a mais suscetível à lesão no forame porque ela é o nervo espinal de maior diâmetro e sai através do forame lombar mais estreito. Além disso, por se deslocar inferiormente a partir do nível da medula espinal S1 para passar para fora do forame sob o corpo vertebral S1, ela passa através da parte superior mais estreita do forame. A localização superior da raiz sensorial sobre esses nervos pode ser responsável pela predominância inicial de sintomas sensoriais *versus* os sintomas motores.

Manifestações clínicas

Os sintomas de radiculopatia dependem da raiz afetada. O envolvimento da raiz é provável se a dor se irradia além do ombro ou joelho Na região torácica, o envolvimento da raiz geralmente produz sintomas que "envolvem" o tronco. Dor radicular é muitas vezes agravada por atividades que aumentam a pressão na coluna, tais como tosse, espirros, esforço e outras manobras de Valsalva. As características da dor variam, mas, quando elas são exacerbadas por tais provocações, são frequentemente descritas como agudas, penetrantes, elétricas e com formigamento. Quando relatam os sintomas, os pacientes podem apontar ou massagear o dermátomo distal, onde eles estão enfrentando o desconforto (dor relatada pelo paciente). Os pacientes também podem relatar posições específicas que aumentam ou diminuem a dor; por exemplo, sentar muitas vezes piora a dor lombar aguda da herniação de disco, e a extensão do pescoço pode produzir dor que se irradia na herniação de disco cervical ou outros processos que estreitam o forame.

É raro que os pacientes, de forma espontânea, observem anestesia, mas muitas vezes notam disestesia na radiculopatia, mesmo na ausência de dor na coluna. A localização dessas disestesias frequentemente segue o dermátomo, mas também pode ser descrita difusamente pelo paciente. Da mesma forma, as queixas de fraqueza podem ser difíceis de isolar um músculo em particular; no entanto, existem exceções, como quando o paciente se queixa de fraqueza ao pegar objetos ou queda do pé.

No exame, o teste comparando a força de cada lado dos músculos específicos (Cap. 421, Tabela 421-3) pode ajudar a identificar uma leve fraqueza. Fraqueza leve também pode ser identificada através da avaliação da variação para o pronador nos braços ou pedindo-se aos pacientes para caminhar sobre os dedos dos pés, caminhar sobre os calcanhares e fazer curvas rasas dos joelhos em cada perna de forma independente. Exame da sensibilidade deve testar todas as distribuições das raízes potencialmente comprometidas; o estímulo doloroso é muitas vezes suficiente, e é útil pedir ao paciente para comunicar anormalidades, não apenas hipoestesia franca. Hiper-reflexia nos braços não é esperada em um distúrbio do nervo espinal e, se sem explicação, deve ser investigada mais atentamente para uma lesão da medula espinal ou cérebro (Cap. 399). Os pacientes que têm mais de 65 anos de idade ou que têm uma neuropatia periférica (Cap. 420) podem ter reduzidos ou mesmo ausentes os reflexos aquileus.

A síndrome da cauda equina se manifesta como fraqueza nas pernas uni ou bilateral, anestesia em sela, disfunção urinária com hesitação ou retenção, e, menos comumente, disfunção intestinal. Dependendo da causa, frequentemente é acompanhada por dor lombar. A síndrome pode ser acompanhada por intensa dor ciática, que pode ser uni ou bilateral, mas também envolve dor perineal. A fraqueza dos membros inferiores, que pode ser assimétrica, é do tipo de neurônio motor inferior. As principais causas da síndrome da cauda equina incluem hérnia de disco lombar, neoplasia e estenose do canal lombar.

Diagnóstico

O histórico e o exame físico são semelhantes para a avaliação de dor cervical e dorsalgia (ver anteriormente), com especial ênfase na procura de evidências de envolvimento da raiz nervosa.

O paciente deve ser questionado sobre disfunção do intestino e da bexiga. Incontinência franca precisa ser investigada para a síndrome da cauda equina ou mielopatia. Se o paciente tem qualquer perda de sensação perineal, como pode ser observado durante ou após a micção ou movimento do intestino, o exame deve testar a sensação perianal, o tônus do esfíncter anal e o reflexo anal. Uma vez que a síndrome da cauda equina envolve as raízes nervosas, os reflexos devem ser normais ou diminuídos; reflexos hiperativos ou um sinal de Babinski indicariam mielopatia (ver adiante).

Testes Auxiliares

Os exames de imagem para avaliar uma potencial radiculopatia são semelhantes à avaliação de dor cervical e dorsalgia (ver anteriormente), mas a RM deve ser interpretada de modo judicioso. Por exemplo, a RM efetuada 1 ano após herniação do disco com ciática não pode determinar que pacientes continuam sendo

sintomáticos e quais estão livres de sintomas.[7] Em alternativa, a EMG pode localizar anormalidades radiculares e sua gravidade, bem como avaliar possíveis doenças neurológicas por outras comorbidades, como neuropatias periféricas difusas ou de compressão. A localização eletrodiagnóstica da EMG pode ser extremamente útil para determinar se um achado na RM está associado a comprometimento neurológico, e tem altas sensibilidade e especificidade para a identificação de denervação aguda e crônica quando o aspecto motor (anterior) da raiz está envolvido. No entanto, a EMG é menos sensível (cerca de 30% a 70%) se apenas o ramo sensorial (posterior) da raiz for envolvido pela lesão. A RM com sua alta sensibilidade e a EMG com sua alta especificidade devem ser consideradas testes complementares.

Diagnóstico Diferencial

Muitos processos mecânicos podem lesionar a raiz de um nervo espinal (seção Dor no Pescoço e nas Costaa, anteriormente), e a maioria das causas de dor na coluna pode causar distúrbios da raiz. A compressão da medula espinal pode acompanhar radiculopatia.

Além das condições que podem afetar a raiz nervosa quando ela deixa a coluna vertebral, anormalidades intrarraquianas abaixo do nível do cone medular podem afetar as raízes lombar e sacral antes de saírem, resultando, assim, na síndrome da cauda equina. Mais comumente, a síndrome da cauda equina é causada pela compressão extrínseca do saco dural por uma massa, tal como uma grande hérnia de disco lombar, tumor metastático, abscesso ou hematoma epidural, mas aracnoidite ou meningite crônica devem ser consideradas.

Distúrbios dos plexos braquiais ou lombossacrais podem causar dor que se irradia para o membro em um padrão radicular ou polirradicular. Neuropatias periféricas dolorosas (Cap. 420) também podem se assemelhar a uma radiculopatia. Distúrbios não neurológicos, como a fibromialgia (Cap. 274) e a polimialgia reumática (Cap. 271), podem causar dor axial que imita uma radiculopatia. Radiculopatia cervical também pode ser imitada pela artropatia de articulação acromioclavicular, bursite de ombro e síndrome de impacto no ombro; radiculopatia lombar pode ser imitada por artrite do quadril, bursite trocantérica, síndrome da banda iliotibial, e tendinite posterior da coxa (Cap. 263).

Tratamento

Dor aguda no pescoço e nas costas, mesmo com sintomas radiculares, é geralmente autolimitada e se resolve.[8] Se a radiculopatia estiver associada a uma lesão não estrutural subjacente, como infecção ou tumor, o tratamento deve ser direcionado para a lesão subjacente (Compressão da Medula Espinal Metastática, mais adiante). Se os sintomas ou a disfunção neurológica progridem ou persistem por mais de 6 semanas, as opções de intervenção devem ser consideradas. A cirurgia é indicada para a instabilidade da coluna, *deficits* neurológicos progressivos ou dor radicular pronunciada que persiste por mais de 3 meses apesar de terapia conservadora, especialmente em pacientes com estenose da coluna e discos herniados.

Na radiculopatia cervical, a injeção de corticoides epidural ou foraminal pode ser benéfica. Uma série de injeções, geralmente entre uma e três, fornece alívio em curto prazo dos sintomas radiculares, com um perfil de eventos adversos aceitável. Embora complicações menores, tais como aumento de dor no pescoço, dor de cabeça e reações vasovagais, sejam relativamente frequentes (5% a 20%), complicações graves, tais como hematoma epidural ou abscesso, são incomuns (<1%). Na espondilopatia cervical com radiculopatia, a cirurgia fornece alívio da dor mais rápido do que a fisioterapia, mas com pouco benefício adicional em longo prazo.[A20] Discectomia cervical anterior, com ou sem fusão, é benéfica. Discectomia cervical anterior e artroplastia resultam em um risco mais baixo de disfagia pós-operatória comparadas com discectomia e fusão, mas cirurgias mais complexas não têm benefício estabelecido.

Na dor lombar radiculopática, as injeções epidurais de esteroides podem proporcionar alívio relativamente pequeno dos sintomas em curto prazo por 2 a 6 semanas, mas não melhoram a função nem aliviam a dor além de 3 meses. Usualmente não retardam nem evitam a cirurgia e, portanto, não são recomendadas por rotina.[A21]Quimionucleólise de um disco lombar é moderadamente superior ao placebo, mas inferior à cirurgia.

Para radiculopatia sintomática associada a uma hérnia de disco, a discectomia cirúrgica aberta ou a microdiscectomia é superior ao tratamento não cirúrgico durante pelo menos 3 meses.[9] Se a condição for isolada para um único disco e nenhuma alteração significativa degenerativa estiver presente, períodos mais longos de benefício são mais prováveis. Os pacientes que obtêm maior benefício da cirurgia incluem aqueles com radiculopatia em que a RM mostra um disco herniado com uma resultante compressão do saco tecal de um terço ou mais, ou aqueles com compressão de raízes nervosas.[10] Revisões sistemáticas sugerem que a discectomia conservadora permite um rápido retorno ao trabalho e produz menos dor lombar em longo prazo do que a cirurgia mais agressiva,[11,12] mas com a desvantagem de um aumento do risco de recorrência da hérnia de disco. O Vídeo 400-7 demonstra uma hemilaminectomia direita L4-5 com remoção de um fragmento de disco herniado. As imagens pré-cirúrgicas de RM mostram a posição e a extensão da hérnia de disco.

A HEDI pode causar radiculopatia sintomática.[13] Quando progressiva ou associada a mielopatia, deve ser considerada a descompressão cirúrgica do ligamento longitudinal posterior ossificado. Nenhuma abordagem cirúrgica em particular demonstrou ser superior, e cada caso deve ser abordado com base em fatores individuais.[14]

Doenças da medula espinal

Definição e visão geral

Um distúrbio da medula espinal em si é chamado de *mielopatia.* Mielopatia pode ser intramedular, como o resultado de uma doença intrínseca à medula, ou extramedular, como o resultado de uma anormalidade que é extrínseca à medula mas a comprime.

Epidemiologia e biopatologia

Distúrbios da medula espinal podem ser causados por uma ampla variedade de condições (Tabela 400-6).

Tabela 400-6

Causas de mielopatia

Trauma/compressão	Neoplásicas
Direta ± doença da coluna vertebral	Compressão da medula metastática
Mielopatia/estenose espondilótica	Tumores espinais
Siringe pós-traumática	Paraneoplásica
Cisto aracnoide	Infecciosas
Vascular	Abscesso epidural
Infarto da medula	Sífilis
Malformação arteriovenosa dural	Doença de Lyme
Inflamatórias/autoimunes	Tuberculose
Esclerose múltipla	Infecção por HIV
Doença de Devic	Paraparesia tropical espástica
Encefalomielite aguda disseminante	Herpes-zóster
Adrenomieloneuropatia	Tóxicas/metabólicas
Lúpus eritematoso sistêmico	Mielopatia pós-radiação
Síndrome de Sjögren	Deficiência de vitamina B_{12}
Doença do tecido conjuntivo mista	Deficiência de vitamina E
Pós-infecciosa/pós-vacinação	Heroína
Aracnoidite	Lipomatose epidural
	Congênitas/hereditárias
	Malformação de Chiari
	Siringomielia

Os elementos funcionais da medula espinal (Fig. 400-7) incluem os tratos descendentes em grande parte para os neurônios autonômicos e motores, neurônios motores, neurônios autonômicos e tratos ascendentes sensoriais. O neurônio motor das células do corno anterior é o corpo celular para o axônio que se tornará a raiz nervosa anterior e continua diretamente a inervar o músculo. Os corpos celulares dos neurônios sensoriais primários residem nos gânglios da raiz dorsal fora da própria medula espinal.

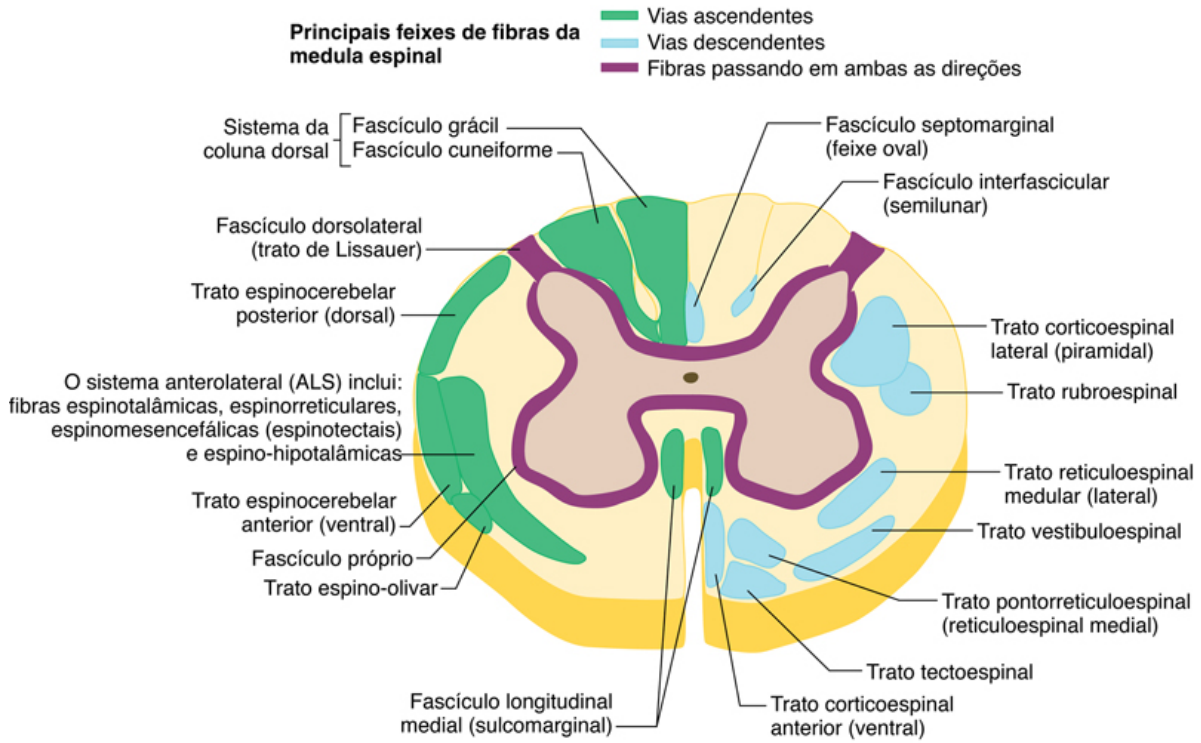

FIGURA 400-7 **Principais feixes de fibras da medula espinal.**

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas de mielopatia resultam do nível da lesão espinal. A maioria dos sinais pode ser bilateral, mas a assimetria, ou mesmo unilateralidade, não exclui uma lesão da medula espinal.

Em geral, as três principais funções afetadas são a motora, sensorial, autonômica e, especialmente, da bexiga e do intestino e a função erétil. Se as células do corno anterior estão envolvidas no nível da lesão, o miótomo correspondente exibirá função do neurônio motor inferior (fraqueza hipotônica), e os reflexos podem ser diminuídos naquele nível. Abaixo da lesão, no entanto, os pacientes apresentam fraqueza hipertônica que pode progredir para paralisia espástica, hiper-reflexão e sinal de Babinski. A sensibilidade estará diminuída distalmente e ao nível da lesão. Como aumento do tônus e da espasticidade frequentemente se desenvolve ao longo do tempo, eles podem não ser evidentes na apresentação clínica inicial. Se colunas posteriores forem comprometidas, os pacientes podem perder a sensibilidade da posição da articulação e desenvolver ataxia, especialmente de marcha. Se colunas posteriores da medula cervical são danificadas, os pacientes podem ter pseudoatetose dos dedos das mãos, manifestada como movimentos atetóticos inconscientes dos dedos à manobra dos braços estendidos com os olhos fechados.

A síndrome da medula anterior se manifesta como fraqueza do neurônio motor inferior no nível da lesão (corno anterior); fraqueza do neurônio motor superior e espasticidade abaixo da lesão (tratos corticoespinais); disfunção autônoma abaixo do nível da lesão (corno lateral), mais frequentemente disfunção do intestino e da bexiga e perda da sensibilidade térmica e dolorosa abaixo do nível da lesão (trato espinotalâmico). Vibração e sensibilidade proprioceptiva permanecem intactas (colunas posteriores). As principais causas dessa síndrome são vasculares, tais como uma artéria espinal anterior, ou uma lesão compressiva que incide anteriormente, tal como disco ou processo expansivo do corpo vertebral.

A síndrome da medula central é manifestada como sinais do neurônio motor inferior e sintomas no nível da lesão (células do corno anterior) e sinais do neurônio motor superior e sintomas abaixo da lesão (tratos corticoespinais), retenção urinária, e uma faixa de perda da sensibilidade dolorosa e térmica no nível da lesão (decussação dessas fibras na comissura branca anterior). No nível cervical, essa síndrome é típica de siringomielia (Cap. 417). Outras causas principais incluem tumores intramedulares (Cap. 189) e lesão cervical pós-traumática (Cap. 399) em pacientes com herniação de disco ou espondilose cervical preexistente.

A síndrome da medula posterior se manifesta com queixas de desequilíbrio, especialmente no escuro ou com os olhos fechados, e por ataxia constatada ao exame neurológico, presença de sinal de Romberg e perda da sensibilidade vibratória, propriocepção abaixo do nível da lesão (colunas posteriores), com preservação da sensibilidade térmica e dolorosa. Os pacientes raramente têm *deficit* motor. Compressão posterior pode ser causada por doença espondilótica, mas outras principais causas incluem deficiência de vitamina B_{12} ou vitamina E (Caps. 218 e 416), sífilis (Cap. 319), mielopatia vacuolar associada a AIDS (Cap. 394), e inalação de óxido nitroso (Cap. 432).

A síndrome de Brown-Séquard (hemissecção medular) combina sinais e sintomas clínicos característicos. No nível da lesão, os pacientes apresentam fraqueza motora inferior ipsolateral (corno anterior) e perda de todas as sensações (zona de entrada da raiz posterior). Abaixo do nível da lesão, os pacientes apresentam fraqueza motora superior ipsolateral e espasticidade (trato corticoespinal) e perda ipsolateral da sensação de vibração, propriocepção (colunas posteriores), com perda contralateral da dor e temperatura (trato espinotalâmico, as fibras do qual atravessaram do lado oposto através da comissura branca anterior). A síndrome de Brown-Séquard frequentemente é causada por trauma (Cap. 399) ou compressão excêntrica.

A síndrome do cone medular se refere à disfunção da porção reduzida mais distante da medula espinal, que em termos anatômicos fica aproximadamente na coluna vertebral T12-L1. Os braços são normais, fraqueza nos membros inferiores é variável, mas frequentemente simétrica quando presente. Os principais sinais e sintomas são disfunção sexual, perda de controle da bexiga e do intestino e anestesia perianal com perda do reflexo anal. As principais causas são herniação de disco, estenose canal lombar e neoplasia.

Diagnóstico

Sintomas de envolvimento bilateral dos braços e pernas sugerem mielopatia, embora o envolvimento bilateral da perna possa ser visto na estenose do canal lombar e na síndrome da cauda equina. Queixas de rigidez da perna ou falta de coordenação sugerem espasticidade de mielopatia. Outros sintomas incluem uma mudança recente da função intestinal ou da bexiga, disfunção erétil, desequilíbrio (especialmente no escuro ou com os olhos fechados), e dificuldade da movimentação dos pés ao caminhar. Esses sintomas centrais também podem refletir os relacionados ao tronco encefálico e cortical (p. ex., função cognitiva, visão, força facial, sensibilidade na face e deglutição). Dor localizada nas costas sustenta mielopatia.

Um exame para potencial mielopatia deve incluir uma avaliação da sensação do tônus anal e do perineal. O paciente deve ser examinado com um avental para permitir a inspeção da coluna, assim como a pele sobrejacente. O nível sensitivo, que representa um ponto onde a sensibilidade (inferior) distal está alterada, também deve ser procurado, mas uma lesão da medula espinal raramente causa uma nítida linha de demarcação sensitiva. O sentido de posição da articulação pode ser diminuído se as colunas posteriores estiverem envolvidas. Uma marcha espástica avalia possível ataxia de marcha. Finalmente, o paciente deve ser examinado para avaliar hipertonicidade distal, mesmo que não apresente espasticidade franca, pesquisando-se hiper-reflexia e sinais de Babinski. Nas lesões espinais agudas, entretanto, um estado de "choque medular" pode causar hiporreflexia ou até mesmo uma paralisia flácida.

Testes Auxiliares

A RM é o teste de escolha, pois fornece detalhes anatômicos da coluna vertebral e do espaço subaracnoide, assim como da medula espinal. A RM pode também demonstrar evidência de doença metastática ou desmielinizante. Radiografias simples não são adequadas para avaliar a medula espinal. Se a RM for normal, a punção lombar é, algumas vezes, útil para a avaliação de situações que se assemelham à mielopatia: síndrome de Guillain-Barré (Cap. 420), meningite infecciosa ou carcinomatose (Cap. 412), aracnoidite e mielite transversa.

Diagnóstico Diferencial

As muitas causas de mielopatia (Tabela 400-6) geralmente podem ocorrer em qualquer nível vertebral, mas certas condições são predominantes em níveis espinais específicos.

Qualquer lesão que tem uma localização cervical superior deve ser avaliada para distúrbios da junção craniocervical, especialmente os distúrbios que podem produzir instabilidade atlantoaxial, tais como a artrite reumatoide (Cap. 264); fratura cervical ou de odontoide após traumatismo deve ser excluída. Distúrbios na base do crânio, tais como a malformação de Chiari I e outras malformações congênitas (Cap. 417), podem, algumas vezes, afetar a medula cervical superior. Siringomielia (Cap. 417), que pode não estar associada à malformação de Chiari, também tem uma predileção para a medula cervical.

A medula torácica é relativamente protegida de tudo, exceto de trauma direto, mas é o local mais comum de compressão medular metastática. A mielite transversa é mais comumente torácica e a medula torácica também é particularmente vulnerável à mielopatia isquêmica em zona de fronteira devido à hipotensão arterial grave. Lipomatose epidural geralmente é mais sintomática em nível torácico. A HEDI tem também uma predileção pela coluna torácica e pode produzir compressão medular por ossificação do ligamento longitudinal posterior.

A região lombar-cone medular é o local mais comum para a herniação de disco. Além disso, os ependimomas são relativamente mais comuns nessa região, assim como a metástase de localização mais caudal e a compressão por aracnoidite.

A rapidez do início do quadro ajuda no diagnóstico. A mielopatia aguda ou relativamente aguda sugere causa vascular, trauma, lesões desmielinizantes oudescompensação súbita de uma lesão preexistente, tal como uma fratura patológica. Em uma pessoa jovem, sem outras comorbidades, uma doença desmielinizante, como a esclerose múltipla (Cap. 411) ou a encefalomielite aguda disseminada (Cap. 414), é sugerida; outras lesões do SNC, separadas no espaço com anomalias de sinal na substância branca à RM, devem aumentar a probabilidade desse diagnóstico. Em pessoas mais velhas ou pacientes com fatores de risco vascular, hipotensão, ou com início no período pós-operatório imediato, um infarto da medula espinal é possível. Dor lombar aguda e súbita, sugere distúrbios mecânicos (p. ex., fratura patológica, piora súbita de espondilolistese) ou infarto da medula espinal, enquanto as lesões desmielinizantes são frequentemente indolores.

Mielopatia que se desenvolve de forma subaguda, especialmente acompanhada por dor lombar, pode ser causada por doença metastática (Cap. 189) e abscessos (Cap. 413). Essas duas condições devem ser avaliadas e tratadas como emergência para prevenir paralisia permanente. Mielopatias subagudas ou crônicas incluem deficiência de vitamina B_{12} (Cap. 416), embora a inalação de óxido nitroso possa causar uma evolução aguda da doença; siringomielia (Cap. 417); e tumores, tais como os meningiomas (Cap. 189), lipomas e neurofibromas (Cap. 417) têm evolução mais lenta.

No contexto de doença maligna conhecida ou perda de peso inexplicada, compressão medular metastática (Cap. 189) deve ser considerada. Perda de peso, dor lombar e febre podem ser vistas em infecção (Caps. 412 e 413) e, ocasionalmente, na espondiloartropatia (Cap. 265). Causas infecciosas também incluem paraparesia espástica tropical (vírus linfotrópico T humano tipo 1 [HTLV-1, Cap. 378]). Sífilis (Cap. 319) é a causa de *tabes dorsalis*. Os pacientes podem ter outros sinais e sintomas, como dores lancinantes, ataxia, reflexos dos membros inferiores diminuídos e alterações pupilares de Argyll Robertson. As mielopatias consequentes da doença infecciosa incluem encefalomielite aguda disseminada e mielopatia necrosante progressiva. Mielite transversa pode ser consequente a infecções virais, como herpes-zóster (Cap. 375). Mielopatia acompanhada por evidência de disfunção cortical multifocal provavelmente deve ser esclerose múltipla ou encefalomielite aguda disseminada (Cap. 414). Uma neuropatia periférica pode acompanhar a mielopatia de deficiência de vitamina B_{12} (Cap. 416), que tende a causar ataxia de marcha. Artrite reumatoide (Cap. 264) causa perda progressiva de cartilagem e destruição óssea, levando potencialmente à instabilidade atlantoaxial e à subluxação cervical. Outras doenças sistêmicas, tais como lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266), síndrome de Behçet (Cap. 270) e sarcoidose (Cap. 95), também podem causar mielopatias. Em pacientes com hipercortisolemia exógena ou endógena (Cap. 227), a deposição epidural de gordura não encapsulada pode causar a lipomatose epidural que comprime a coluna vertebral. Os pacientes com uma história distante de trauma podem ser avaliados para siringomielia pós-traumática. Os pacientes com um histórico de punção lombar, cirurgia, ou injeções intratecais podem desenvolver aracnoidite.

Os pacientes mais jovens têm mais probabilidade de ser sintomáticos de distúrbios congênitos, espondilite anquilosante ou esclerose múltipla. Em pacientes com mais de 55 anos de idade, a mielopatia espondilótica cervical é a causa mais comum de sintomas mielopáticos.

Tratamento e prognóstico

Altas doses de esteroides devem ser usadas na compressão medular decorrente de tumores metastáticos (Cap. 189). Os esteroides também são usados em mielite transversa, apesar de estudos controlados ainda não terem sido realizados. Os esteroides não são mais recomendados para os traumatismos medulares agudos (Cap. 399).

Os pacientes com lesões da medula espinal devem ser avaliados em caráter de emergência devido às complicações em potencial. Com lesões da coluna cervical alta, paresia ou paralisia do diafragma e depressão respiratória podem ocorrer. Embora não emergencial, a extensão das mielopatias inflamatórias de medula ou da cervical maior pode causar soluços angustiantes e náuseas. Em lesões no nível torácico ou acima, a interrupção das vias autônomas da coluna lateral pode levar à

instabilidade autonômica, incluindo a alteração de respostas da pressão arterial. Em quase qualquer nível, mas principalmente no cone medular e na cauda equina, a retenção urinária aguda pode necessitar de cateterização. Complicações em longo prazo da lesão da medula espinal incluem osteoporose (Cap. 243), hipotensão ortostática (Caps. 51 e 62), e dor neuropática crônica (Cap. 420), todas as quais podem necessitar de terapia específica. Outros aspectos do tratamento e prognóstico dependem da causa específica.

Causas Específicas de Mielopatia

Mielopatias vasculares

O tecido do SNC da medula espinal é tão intolerante à isquemia quanto o do encéfalo. Mielopatia vascular ocorre quando há perda do fluxo sanguíneo para a medula espinal, se é aguda ou crônica e caso seja de etiologia é isquêmica ou hemorrágica.

O fornecimento de sangue para a medula espinal vem das artérias anterior e posterior da coluna vertebral que correm longitudinalmente ao longo do comprimento da medula espinal (Fig. 400-8). Os pares de artérias espinais posteriores são derivados de sua origem mais rostral como ramos das artérias vertebrais, no nível da medula e, em seguida, passam inferiormente ao longo da superfície posterolateral da medula espinal. Ao longo do seu trajeto, eles são alimentados por uma série de pequenas artérias que penetram o canal espinal através dos orifícios intervertebrais. Dentro do canal, eles se anastomosam extensivamente para fornecer redundância. A artéria espinhal anterior é formada superiormente quando os ramos da artéria vertebral se unem para formar uma única artéria espinal anterior, que, então, corre ao longo da linha média da superfície anterior da medula espinal. Ela também recebe ramos arteriais ao longo de sua extensão, mas não na mesma quantidade, como os ramos segmentares posteriores. Uma grande artéria radicular anterior a C5-6 supre a dilatação cervical. O principal suprimento sanguíneo anterior caudal, no entanto, vem da grande artéria de Adamkiewicz que entra no canal vertebral entre os níveis medulares de T9 e L2 e serve como o suprimento sanguíneo para a principal artéria espinal anterior, que supre o aumento lombar, a medula torácica inferior e o cone medular.

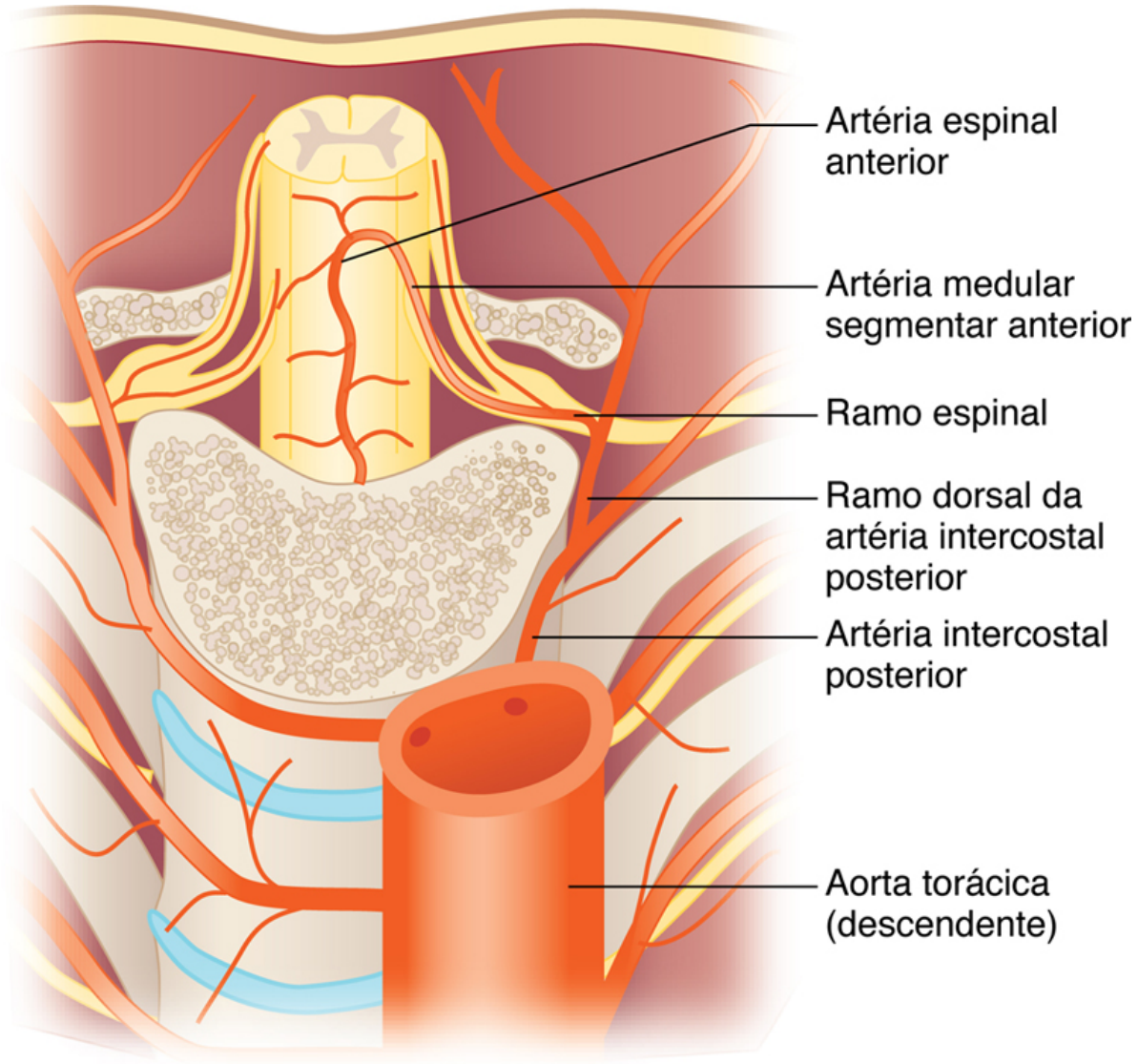

FIGURA 400-8 **Suprimento de sangue da medula espinal: corte através de nível torácico, vista anterossuperior.**

O comprometimento do suprimento microvascular para a medula é subjacente às alterações glióticas em muitas mielopatias lentamente progressivas, tais como a mielopatia isquêmica espondilótica. Causas isquêmicas incluem hipotensão geral, doença aterosclerótica, eventos embólicos, vasculite e roubo vascular; eventos hemorrágicos geralmente resultam da ruptura de malformações vasculares anormais.

Hipotensão global grave ou dissecção ou cirurgia aórtica podem causar mielopatia isquêmica, especialmente em áreas de fluxo arterial crítico da medula espinal, notadamente a região torácica. Aterosclerose, especialmente da artéria de Adamkiewicz, pode levar a infarto isquêmico da medula por diminuição da perfusão ou eventos tromboembólicos. A isquemia também tem sido relatada como resultado da compressão da artéria espinal anterior por um disco T12-L1 herniado centralmente.

Eventos embólicos e trombose local podem ocorrer em gestantes e na doença falciforme (Cap. 163). Durante a doença de descompressão brusca (Cap. 94), as bolhas de nitrogênio causam êmbolos microvasculares e isquemia. Vasculite que afeta a medula espinal é rara, mas a angite granulomatosa do SNC e poliarterite nodosa (Cap. 270) podem levar ao infarto.

As fístulas arteriovenosas durais espinais são o tipo mais comum de malformações vasculares da medula espinal. Malformações arteriovenosas são mais comuns na medula torácica, especialmente em pacientes com mais de 30 anos de idade. Malformações vasculares podem causar mielopatia por efeito de massa comprimindo estruturas locais e interferindo na drenagem venosa normal ou por meio de desvio do sangue como parte de um roubo vascular, ou por hemorragia.

Hemorragia da medula espinal, que é rara, pode ocorrer na própria medula espinal intramedular ou em locais subaracnoides, subdurais ou epidurais. A hemorragia intramedular é mais frequentemente causada por trauma, embora o sangramento possa também ocorrer em um tumor ou de uma malformação vascular intramedular.

O sangramento de uma malformação que entra no espaço subaracnóideo pode causar dor nas costas e dor de cabeça. Os hematomas epidurais, que causam compressão de medula, podem ocorrer como complicação pós-cirúrgica, após mielografia ou após punção lombar, particularmente em pacientes com distúrbios hemorrágicos.

Manifestações clínicas

Oclusão da artéria de Adamkiewicz geralmente se apresenta com sinais de isquemia da região torácica — com paraplegia e preservação relativa das raízes sacrais. O infarto na distribuição da artéria espinal anterior resulta em disfunção dos dois terços anteriores da medula, incluindo cornos anteriores, tratos espinotalâmicos e tratos corticoespinais; os pacientes geralmente apresentam paraparesia aguda e comprometimento da função intestinal e da bexiga. Dor aguda e às vezes circunferencial no nível do infarto é frequentemente descrita. Abaixo do nível da lesão, sensação de temperatura e de dor são perdidas, mas sensibilidade vibratória e propriocepção (colunas posteriores) são preservadas.

O infarto devido às artérias posteriores é menos comum, por sua maior circulação colateral. As manifestações clínicas, que são menos intensas, incluem perda da propriocepção, da sensibilidade vibratória, e ataxia, promovendo problemas de coordenação na marcha e sinal de Romberg; os reflexos podem ser hipoativos no nível do infarto.

A síndrome da vasculatura da medula central é clinicamente semelhante à síndrome da medula central traumática (Cap. 399). Ela pode ocorrer como uma lesão em zona de fronteira entre territórios da circulação espinal anterior e posterior e é mais comum na medula cervical em pacientes mais velhos com doença espondilótica cervical.

Malformações vasculares mais frequentemente apresentam um curso clínico progressivo crônico. A dor é comum. As fístulas arteriovenosas, comumente na medula torácica, apresentam-se como paraplegia progressiva. Os pacientes podem ter exacerbações de sintomas com exercícios e certas posturas, e piora súbita geralmente indica hemorragia.

Diagnóstico

As malformações vasculares são inicialmente avaliadas por RM, a qual também pode avaliar a saúde do tecido circundante. Quando a malformação vascular é conectada à dura-máter (fístula arteriovenosa), a mielografia ocasionalmente pode detectar lesões que não são observadas ou são mal definidas pela RM. Se a embolização ou cirurgia estiver sendo considerada, angiografia espinal é necessária para identificar vasos de alimentação e de drenagem, embora o teste apresente um pequeno risco de infarto. As malformações arteriovenosas intramedulares são mais comumente encontradas nos níveis cervical e torácico e podem exigir angiografia para serem visualizadas. Quando os exames de imagem geram equívocos, pode ser considerada a punção lombar; uma contagem de leucócitos elevada (>10 células/μL) sugere mielopatia inflamatória mais do que lesão vascular.

Tratamento e prognóstico

As opções de tratamento são limitadas e incluem a reversão da causa da isquemia, como a correção de hipotensão arterial (Cap. 106) ou o tratamento da crise falciforme de emergência (Cap. 163). O prognóstico para a maioria dos infartos medulares é pobre, a menos que o fluxo sanguíneo seja restaurado rapidamente. Em um estudo, por exemplo, a mortalidade em 3 anos foi de 23%, 42% dos sobreviventes necessitaram de cadeira de rodas, mas 40% destes em cadeira de rodas no momento da alta hospitalar foram capazes de andar em 3 anos de seguimento.[15]

As fístulas arteriovenosas são tratadas por oclusão do desvio com embolização ou cirurgia. O sucesso do tratamento pode interromper e ocasionalmente melhorar os sintomas. Os pacientes com suspeita de hematomas epidurais (Cap. 399) necessitam de tratamento cirúrgico de emergência se houver disfunção neurológica progressiva.

Mielopatias inflamatórias e metabólicas

Mielite transversa, esclerose múltipla e outras doenças desmielinizantes são consideradas no Capítulo 411. As mielopatias metabólicas podem ser causadas pela deficiência de vitamina B_{12}, vitamina E e cobre (Cap. 218).

Encefalomielite aguda disseminada é principalmente um distúrbio monofásico de desmielinização da medula espinal e do cérebro. Se ela é isolada à medula espinal, pode ser mais bem denominada de mielite transversa. Causas parainfecciosas ou pós-vacinação são responsáveis por pelo menos 75% dos casos. Encefalomielite aguda disseminada pós-vacinação é associada à vacina de sarampo-rubéola-caxumba e vacinações de difteria-tétano-pólio, bem como com vacinação contra influenza, hepatite B, coqueluche e encefalite japonesa B.

Doenças do tecido conjuntivo podem raramente ser uma causa de mielopatia. O lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266), com ou sem anticorpos antifosfolipídios, pode incluir mielite em 1% a 3% dos pacientes. Síndrome de Sjögren (Cap. 268), síndrome de Behçet (Cap. 270), sarcoidose (Cap. 95), espondilite anquilosante (Cap. 265), doença do tecido conjuntivo misto (Cap. 270) e esclerose sistêmica (Cap. 26) podem ser associadas a mielite inflamatória.

A mielopatia/paraparesia tropical espástica associada ao vírus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-1) (Cap. 378) é uma mielopatia progressiva crônica que causa fraqueza nas pernas, espasticidade, perda da sensibilidade vibratória e disfunção da bexiga. Mais de 90% dos indivíduos infectados permanecem assintomáticos, com possível transformação sintomática que parece estar relacionada com a resposta inflamatória do hospedeiro. Outras disfunções neurológicas associadas à infecção por HTLV-1 incluem comprometimento cognitivo leve, neuropatia sensorial e disfunção erétil. Não há terapia efetiva.

Diagnóstico

Em geral, o diagnóstico de mielopatias inflamatórias é baseado no exame clínico. A RM costuma mostrar um alto aumento do sinal focal de T2 da medula espinal.

Tratamento e prevenção secundária

Infusões de corticosteroides intravenosos (p. ex., metilprednisolona, 1 g por via intravenosa diariamente durante 5 dias) são usualmente a base para o tratamento de crises agudas de mielopatias inflamatórias.

Em pacientes que não respondem aos corticosteroides, a plasmaférese é eficaz para o tratamento agudo de distúrbios desmielinizantes do SNC; cerca de 60% dos pacientes mostram melhora aos 6 meses. Fatores que predizem a melhora são o tratamento precoce em 15 dias do início dos sintomas e evidência de melhora inicial.

Compressão da medula espinal metastática

Quando câncer metastático invade o espaço da coluna vertebral ou epidural, a destruição e crescimento resultantes comprimem a medula espinal e levam à mielopatia. A prevalência de compressão medular metastática pode ser de até 5% em pacientes com câncer, dependendo do tipo de neoplasia maligna e de sua tendência a se metastatizar para os ossos. Cânceres de próstata (Cap. 201), mama (Cap. 198) e de pulmão (Cap. 191) são responsáveis por aproximadamente 15% a 20% dos casos, e linfoma não Hodgkin (Cap. 185), carcinoma de células renais (Cap. 197) e mieloma múltiplo (Cap. 187) são responsáveis por cerca de 5% a 10% cada.

A maioria das doenças metastáticas causa compressão como resultado de uma lesão extradural, embora um número menor de lesões metastáticas possa ter localização intradural-extramedular. As metástases intramedulares são raras. Os sintomas podem ser causados por compressão direta da medula e raízes no espaço epidural, como resultado da extensão direta da metástase ou disseminação hematogênica para o corpo vertebral. No entanto, alguns tumores (p. ex., linfomas) podem crescer através do forame intervertebral sem causar destruição óssea significativa; o edema que acompanha pode comprometer a irrigação vascular local e causar lesões isquêmicas em adição à compressão direta. Destruição vertebral pode tornar a coluna instável e causar fraturas patológicas, que podem levar dano à medula espinal e raiz.

Manifestações clínicas

Cerca de 90% dos pacientes se apresentam com dor que classicamente piora em posição supina e aumenta com a manobra de Valsalva. Se a raiz nervosa está envolvida, a dor terá um componente radicular; se houver colapso ósseo, a dor poderá ter componente mecânico que piora com o movimento. A fraqueza muscular está presente

em 35% a 75% dos pacientes no momento do diagnóstico; *deficits* sensitivos estão presentes em 50% a 70% dos pacientes, e disfunção autonômica, em 50% a 60% dos pacientes. A variação de sinais vai depender do nível de compressão.

Diagnóstico

Compressão da medula espinal, que deve ser suspeitada em qualquer paciente com câncer que reclama de dor na coluna, mesmo na ausência de sinais ou sintomas neurológicos, é uma emergência neurológica. A RM é o exame de escolha porque radiografias simples, que podem reconhecer metástases ósseas e colapso vertebral, irão desconsiderar tumores de tecido mole que estão no espaço epidural e não darão nenhuma informação sobre a medula espinal em si. Mielografia convencional deve ser usada se a RM não pode ser realizada por causa da disponibilidade ou da presença de implantes metálicos no paciente. Como até 35% dos pacientes têm mais de um local de metástase, os cuidados devem ser tomados para se obter imagem de toda a coluna por RM, mielografia, ou cintilografia óssea de isótopo.

Diagnóstico Diferencial

Para lesões extradurais, o diagnóstico diferencial inclui lipomas, fibromas, meningiomas e cordomas, bem como as malformações vasculares e abscessos. As lesões intradurais-extramedulares incluem neurofibromas (Cap. 417), neurinomas, meningiomas, malformações vasculares, e (menos frequentemente) metástases. Cistos aracnoides, embora benignos, podem causar compressão através de efeito de pressão. Finalmente, as lesões intramedulares que podem se apresentar como mielopatia e devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de compressão medular metastática incluem malformações vasculares intramedulares, astrocitomas, ependimomas e siringomielia.

Tratamento

O início imediato de corticosteroides (p. ex., dexametasona, dose de ataque de 10 a 16 mg seguida de redução gradual ao longo de 10 a 14 dias) e a radioterapia são os fundamentos da terapia inicial. A cirurgia descompressiva mais radioterapia é mais eficiente que a radioterapia isolada para manter a deambulação[A22] em pacientes que têm um tumor radioinsensível, que provocam desvio da medula espinal visto na RM, que têm um único local da compressão da medula espinal, e que não ficaram totalmente paraplégicos por mais de 48 horas.

Prognóstico

Compressão medular metastática geralmente ocorre no contexto de metástases para múltiplos locais, e o prognóstico estimado de sobrevida é geralmente de menos de 6 meses. O prognóstico é melhor em pacientes com neoplasias malignas que são sensíveis à corticoterapia (especialmente linfoma e leucemia) ou são radiossensíveis (p. ex., mieloma múltiplo, câncer de pulmão de pequenas células). Pacientes que são ambulatoriais no momento do diagnóstico, que apresentam um único local da compressão, e que têm progressão lenta dos sintomas geralmente também apresentam um prognóstico melhor.

Referência de Grau A

A1. Chou R, Fu R, Carrino JA, et al. Imaging strategies for low-back pain: systemic review and meta-analysis. *Lancet.* 2009;373:463–472.

A2. Gross A, Miller J, D'Sylva J, et al. Manipulation or mobilization for neck pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;5:CD004249.

A3. Chow RT, Johnson MI, Lopes-Martins RA, et al. Efficacy of low-level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo or active-treatment controlled trials. *Lancet.* 2009;374:1897–1908.

A4. Fu LM, Li JT, Wu WS. Randomized controlled trials of acupuncture for neck pain: systematic review and meta-analysis. *J Altern Complement Med.* 2009;15:133–145.

A5. Michalsen A, Traitteur H, Ludtke R, et al. Yoga for chronic neck pain: a pilot randomized controlled clinical trial. *J Pain.* 2012;13:1122–1130.

A6. Dahm KT, Brurberg KG, Jamtvedt G, et al. Advice to rest in bed versus advice to stay active for acute low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;6:CD007612.

A7. Williams CM, Maher CG, Latimer J, et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;384:1586–1596.

A8. Chou R, Huffman LH. American Pain Society, American College of Physicians. Nonpharmacologic therapies for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2007;147:492–504.

A9. Cherkin DC, Sherman KJ, Kahn J, et al. A comparison of the effects of 2 types of massage and usual care on chronic low back pain: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.*2011;155:1–9.

A10. Bronfort G, Evans R, Anderson AV, et al. Spinal manipulation, medication, or home exercise with advice for acute and subacute neck pain: a randomized trial. *Ann Intern Med.*2012;156:1–10.

A11. Vas J, Aranda JM, Modesto M, et al. Acupuncture in patients with acute low back pain: a multicentre randomised controlled clinical trial. *Pain.* 2012;153:1883–1889.

A12. Tilbrook HE, Cox H, Hewitt CE, et al. Yoga for chronic low back pain: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011;155:569–578.

A13. Chou R, Atlas SJ, Stanos SP, et al. Nonsurgical interventional therapies for low back pain. A review of the evidence for an American Pain Society Clinical Practice Guideline. *Spine.*2009;34:1078–1093.

A14. Buchmuller A, Navez M, Milletre-Bernardin M, et al. Value of TENS for relief of chronic low back pain with or without radicular pain. *Eur J Pain.* 2012;16:656–665.

A15. Kivitz AJ, Gimbel JS, Bramson C, et al. Efficacy and safety of tanezumab versus naproxen in the treatment of chronic low back pain. *Pain.* 2013;154:1009–1021.

A16. Wang X, Wanyan P, Tian JH, et al. Meta-analysis of randomized trials comparing fusion surgery to non-surgical treatment for discogenic chronic low back pain. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2014: [Epub ahead of print].

A17. Friedly JL, Comstock BA, Turner JA, et al. A randomized trial of epidural glucocorticoid injections for spinal stenosis. *N Engl J Med.* 2014;371:11–21.

A18. Ohtori S, Miyagi M, Eguchi Y, et al. Epidural administration of spinal nerves with the tumor necrosis factor-alpha inhibitor, etanercept, compared with dexamethasone for treatment of sciatica in patients with lumbar spinal stenosis: a prospective randomized study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012;37:439–444.

A19. Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, et al. Surgical versus nonsurgical therapy for lumbar spinal stenosis. *N Engl J Med.* 2008;358:794–810.

A20. Nikolaidis I, Fouyas IP, Sandercock PA, et al. Surgery for cervical radiculopathy or myelopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;1: CD001466.

A21. Bicket MC, Horowitz JM, Benzon HT, et al. Epidural injections in prevention of surgery for spinal pain: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Spine J.* 2015;15:348–362.

A22. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomized trial. *Lancet.* 2005;366:643–648.

Referências Gerais

1. Mader R, Verlaan JJ, Buskila D. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: clinical features and pathogenic mechanisms. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:741–750.
2. Chou R, Qaseem A, Owens DK, for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians, et al. Diagnostic imaging for low back pain: advice for high-value health care from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2011;154:181-189.
3. Leaver AM, Maher CG, McAuley JH, et al. People seeking treatment for a new episode of neck pain typically have rapid improvement in symptoms: an observational study. *J Physiother.* 2013;59:31–37.

4. Campbell P, Foster NE, Thomas E, et al. Prognostic indicators of low back pain in primary care: five-year prospective study. *J Pain*. 2013;14:873–883.
5. Deyo RA, Mirza SK, Martin BI, et al. Trends, major medical complications, and charges associated with surgery for lumbar spinal stenosis in older adults. *JAMA*. 2010;303:1259–1265.
6. Suri P, Rainville J, Kalichman L, et al. Does this older adult with lower extremity pain have the clinical syndrome of lumbar spinal stenosis? *JAMA*. 2010;304:2628–2636.
7. el Barzouhi A, Vleggeert-Lankamp CL, Lycklama a Nijeholt GJ, et al. Magnetic resonance imaging in follow-up assessment of sciatica. *N Engl J Med*. 2013;368:999–1007.
8. Wong JJ, Cote P, Quesnele JJ, et al. The course and prognostic factors of symptomatic cervical disc herniation with radiculopathy: a systematic review of the literature. *Spine J*. 2014;14:1781–1789.
9. Kreiner DS, Hwang SW, Easa JE, et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of lumbar disc herniation with radiculopathy. *Spine J*. 2014;14:180–191.
10. Lurie JD, Moses RA, Tosteson AN, et al. Magnetic resonance imaging predictors of surgical outcome in patients with lumbar intervertebral disc herniation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38:1216–1225.
11. Johans SJ, Amin BY, Mummaneni PV. Minimally invasive lumbar decompression for lumbar stenosis: review of clinical outcomes and cost effectiveness. *J Neurosurg Sci*. 2015;59:37–45.
12. Wang JC, Dailey AT, Mummaneni PV, et al. Guideline update for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine. Part 8: lumbar fusion for disc herniation and radiculopathy. *J Neurosurg Spine*. 2014;21:48–53.
13. Nascimento FA, Gatto LA, Lages RO, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: A review. *Surg Neurol Int*. 2014;5:S122–S125.
14. McClendon J, Sugrue PA, Ganju A, et al. Management of ossification of the posterior longitudinal ligament of the thoracic spine. *Neurosurg Focus*. 2011;30:E16.
15. Robertson CE, Brown Jr RD, Wijdicks EF, et al. Recovery after spinal cord infarcts: Long-term outcome in 115 patients. *Neurology*. 2012;78:114–121.

Disfunção cerebral focal: funções nervosas superiores

David S. Knopman

Definição

A atividade nervosa (ou mental) superior é determinante em conferir ao indivíduo a condição de ser humano competente e independente. O comprometimento da função mental superior pode ser classificado, de modo geral, em quatro categorias. Transtorno do desenvolvimento intelectual é um distúrbio cognitivo presente desde a tenra infância. As formas adquiridas de alteração cognitiva são o delírio, a demência e os *deficits* cognitivos focais. Delírio (Cap. 28) é definido por seu início agudo ou subagudo e redução da atenção como principal manifestação cognitiva. Demência (Cap. 402) é conceituada como um comprometimento cognitivo adquirido, de início usualmente gradual, e não associado a alterações do nível de consciência. Os *deficits* cognitivos focais envolvem apenas um aspecto particular da cognição: memória, linguagem, habilidade visuoespacial, ou função executiva, cada um deles relacionado com diferentes regiões cerebrais.

Para a maioria dos pacientes, na prática não neurológica, o uso de termos genéricos, como "função mental normal" ou "cognitivamente prejudicado", é suficiente. Distúrbio cognitivo é um diagnóstico abrangente para todas as formas de alteração da função mental superior, independentemente de que domínios estejam afetados, ou de quão gravemente estejam comprometidos.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A conversa informal com o paciente não possui sensibilidade suficiente para detectar comprometimento cognitivo. Se houver suspeita de alteração cognitiva, a partir do histórico do paciente, testes específicos devem ser realizados. O exame à beira do leito da orientação, memória, linguagem, raciocínio e função visuoespacial fornece uma visão global da função cognitiva, mas não se traduz automaticamente no diagnóstico de disfunção cognitiva, porque o estado de alerta, grau de cooperação, escolaridade, língua nativa, função sensório-motora e humor devem ser levados em conta. Embora os escores em exames de estado mental à beira do leito se correlacionem fortemente com a gravidade da afecção e o prognóstico, eles são apenas sinalizadores grosseiros da capacidade cognitiva; esse tipo de avaliação não é suficiente para localizar anatomicamente a lesão no cérebro. O Teste Mini-Cog (Cap. 27, Tabela 27-5) está entre os exames mais breves disponíveis à beira do leito. Se disfunção cognitiva for encontrada durante o exame cognitivo preliminar do paciente, investigação adicional dos domínios cognitivos deve ser realizada.

Memória e transtornos amnésicos

Definição

A memória humana opera em uma larga faixa de tempo, de segundos a décadas, e com quantidades de informação que variam de uma única palavra à experiência de toda uma vida. Essa monumental dinâmica está subordinada a sistemas neurais e possui sua própria localização cerebral[1,2] (Tabela 401-1).

Tabela 401-1

Descrição de sistemas de memória

TIPO DE MEMÓRIA	LOCALIZAÇÃO	EFICIÊNCIA DE APRENDIZAGEM	ABRANGÊNCIA DE TEMPO PARA RECUPERAÇÃO EFETIVA	CAPACIDADE	TESTES DE AVALIAÇÃO CLÍNICA	EXEMPLOS NO COTIDIANO
Memória declarativa episódica	Hipocampo, tálamo mesial	Exposição única	Décadas	Muito grande, com evocações e elaboração	Lembrança de três a quatro palavras após 5 minutos	Lembrança de eventos e conversas recentes
Memória declarativa semântica	Córtices de associação temporoparietal	Possível exposição única; melhora com repetição	Décadas	Muito grande, talvez ilimitada	Nomeação por confrontação, conhecimentos gerais	Vocabulário, conhecimento de fatos passados
Atenção, "memória imediata"	Córtex primário auditivo ou visual	Somente exposição única	Segundos	Muito pequena: 7 ± 2 dígitos (auditiva)	Sequência de números na ordem direta	Ligar para um número de telefone após ouvi-lo ou lê-lo
Memória de trabalho	Córtex frontal lateral	Somente exposição única	Segundos	Pequena	Sequência de números na ordem inversa	Necessária para várias atividades mentais, como cálculo mental e raciocínio abstrato
Memória procedural	Gânglios da base, provavelmente neocórtices de associação	Requer treinamento	Décadas	Moderada	Somente métodos laboratoriais experimentais	Habilidades motoras, por exemplo, andar de bicicleta ou digitar

A memória declarativa se relaciona com o aprendizado e evocação conscientes de fatos e informações; exemplos incluem lembrar-se de conversas, eventos e intenções. A memória declarativa se classifica em semântica e episódica. A memória semântica se refere ao "conhecimento do mundo", ao estoque cerebral dos conhecimentos adquiridos, de fatos e do significado das palavras. A memória episódica refere-se ao registro e lembrança de eventos específicos. A retenção da informação durante mais que alguns segundos, no decurso da exposição a novos fatos, detalhes ou eventos, requer a memória declarativa para armazenar e organizar a informação de maneira adequada, visando à evocação posterior. A memória episódica é o sistema de memória declarativa particularmente referido como "memória" no contexto clínico. Amnésia anterógrada refere-se à falha em reter informações novas, com prejuízo da evocação; é a manifestação clínica dos distúrbios da memória declarativa. Muitos transtornos da memória também apresentam amnésia retrógrada, ou seja, dificuldade em recuperar informações do passado.

A lembrança imediata de uma informação é função da memória de curto prazo. A memória imediata é capaz de armazenar uma mensagem auditiva na sua forma exata, mas apenas se for curta e durante um pequeno período de tempo. A fidelidade da lembrança da memória imediata cai dramaticamente em segundos, particularmente se houver a interferência de estímulos sensoriais que atraiam a atenção. Um sistema comparável existe na modalidade visual, em que a memória atua como uma fotografia que se apaga rapidamente. Do ponto de vista clínico, a memória imediata é distinta da memória declarativa. A memória imediata é geralmente utilizada como um marcador da atenção e alerta, e não da memória.

Biopatologia

As formações hipocampais são as estruturas anatômicas importantes para o sistema da memória declarativa. As formações hipocampais são visualizadas pelo exame de ressonância magnética (RM) (Fig. 401-1). A principal aferência para o hipocampo provém de áreas de associação multimodal dos neocórtices frontal, parietal e temporal,

via córtex entorrinal. A segunda aferência importante é a via colinérgica que se origina na área septal da região frontal orbitária mesial. Existem dois principais circuitos de saída das formações hipocampais: um se faz pelo subículo, de volta para áreas de associação multimodal; o outro eferente hipocampal se projeta, via fórnix, nos corpos mamilares. A projeção a partir dos corpos mamilares passa pelo tálamo mesial e se dirige aos núcleos ventrais anteriores do tálamo, de onde parte para a região posterior do giro do cíngulo, e a seguir retorna ao córtex entorrinal. Acredita-se que o circuito hipocampal promova a construção da memória nos neocórtices de associação. O hipocampo não armazena um fato particular aprendido, mas possibilita que a região apropriada do córtex de associação multimodal o faça.

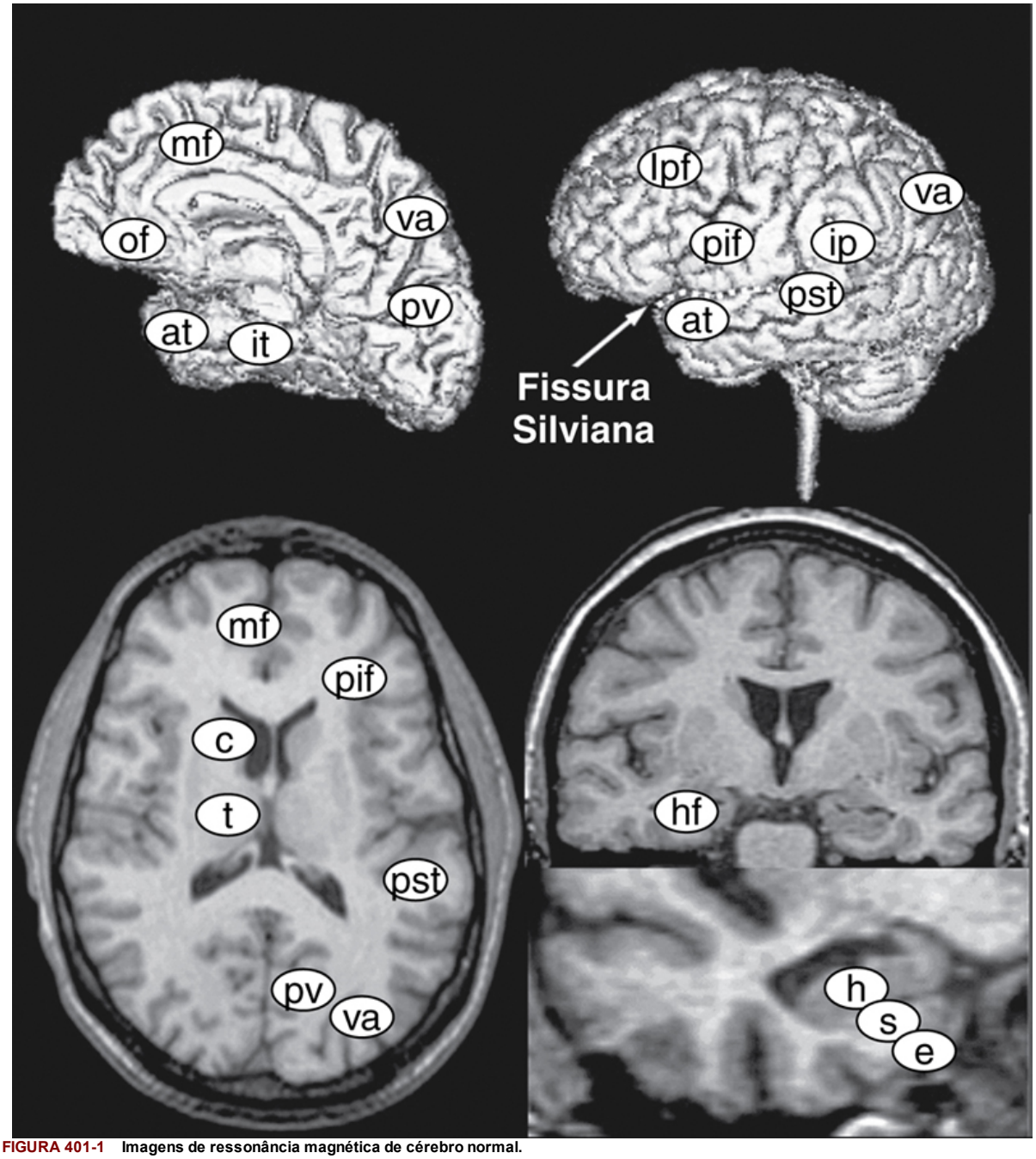

FIGURA 401-1 Imagens de ressonância magnética de cérebro normal.
Em cima à esquerda à, vista sagital mediana; *em cima à direita*, vista lateral esquerda; *embaixo à esquerda*, corte axial através da cabeça do núcleo caudado e do corpo do tálamo; embaixo à direita, corte coronal através dos corpos mamilares, com uma ampliação da região temporal mesial. at = temporal anterior; c = núcleo caudado; e = córtex entorrinal; h = hipocampo; hf = formação hipocampal; ip = córtex parietal inferior; it = temporal inferior; lpf = córtex pré-frontal lateral; mf = córtex frontal mesial; of = córtex frontal orbitário; pif = córtex frontal posteroinferior (área de Broca); pst = temporal posterossuperior; pv = córtex visual primário (área 17); s = subículo; t = temporal; va = córtex de associação visual (áreas 18 e 19). (Cortesia de Maria Shiung e Clifford Jack, MD.)

Lesões unilaterais da formação hipocampal geralmente não acarretam um impacto tão devastador sobre a memória declarativa quanto o produzido pelas lesões bilaterais. Entretanto, em idosos que podem ter patologia hipocampal bilateral subclínica, uma lesão unilateral, particularmente no hemisfério dominante, pode ocasionar grave amnésia anterógrada. Lesões nas colunas do fórnix, em corpos mamilares e tálamo mesial também têm sido relacionadas com amnésia anterógrada.

Manifestações clínicas

Os pacientes com amnésia anterógrada têm pouca ou nenhuma lembrança de eventos, conversas ou observações. Os familiares relatam que os pacientes são repetitivos durante a conversação ou fazem as mesmas perguntas no decurso de poucos minutos ou horas. Os pacientes geralmente esquecem eventos e conversas importantes, mesmo quando participam deles ativamente. Perdem a noção da data e da hora do dia. Esquecem compromissos, mesmo com lembretes. Geralmente os pacientes com amnésia anterógrada falham em reter na memória a maioria dos eventos e acontecimentos que ocorrem em torno deles. Esse *deficit* de memória é geralmente mais evidente para a família e conhecidos dos pacientes do que para os próprios pacientes. Anosognosia (falta de percepção) para a amnésia anterógrada é muito comum, embora não universal. Os pacientes que mais veementemente se queixam de perda de memória com frequência sofrem de depressão, e não de verdadeira disfunção cognitiva focal.

Uma vez que algum grau de esquecimento é inerente à experiência humana, é um desafio distinguir entre o esquecimento "cotidiano" e o esquecimento patológico. Todos os adultos ocasionalmente não lembram onde guardaram itens importantes, faltam a algum compromisso ou esquecem parte de uma conversa. Em indivíduos cognitivamente normais, distração, preocupação, cansaço, privação de sono ou outros fatores de estresse indubitavelmente produzem exemplos de esquecimento excessivo. O esquecimento patológico resultante de lesão cerebral acarreta um grau muito maior de esquecimento do que o observado na vida diária normal, mas são imprecisos os limites em que termina o esquecimento normal e começa o esquecimento patológico.

Diagnóstico

O diagnóstico de amnésia anterógrada começa com uma queixa de prejuízo da memória pelo paciente ou por alguém próximo a ele. A avaliação da memória pode ser realizada "à beira do leito" em pacientes alertas. O paciente é solicitado a aprender três ou quatro palavras e lembrá-las depois de 1 ou 2 minutos. Um paciente com amnésia anterógrada grave lembrará de nenhuma ou no máximo de uma das palavras, enquanto os indivíduos com memória normal são capazes de lembrar de todas as palavras ou todas menos uma.

Em pacientes com dificuldades questionáveis da memória, a avaliação por neuropsicólogo experiente é frequentemente necessária. Testes padronizados de memória têm maior precisão e confiabilidade e envolvem a utilização de material mais longo para ser lembrado e um intervalo maior entre o aprendizado e a evocação.

Etiologia

A doença de Alzheimer é a causa mais comum de amnésia anterógrada (Cap. 402). Na doença de Alzheimer, amnésia anterógrada é usualmente o sintoma cognitivo predominante, particularmente no início da doença. Atrofia hipocampal é comum (Cap. 402, Fig. 402-3). Amnésia anterógrada também ocorre em outras doenças que cursam com demência, como a demência vascular e a demência com corpos de Lewy.

Acidentes vasculares cerebrais podem lesionar regiões relacionadas com a memória. Oclusão do ramo temporal mesial da artéria cerebral posterior causa infarto do hipocampo. Isquemia no território dos ramos penetrantes do topo da artéria basilar causa infartos talâmicos mesiais bilaterais.

Amnésia anterógrada pode ser a principal sequela da encefalite por herpes simples (Cap. 374). Na encefalite herpética são preferencialmente acometidas as estruturas situadas na base dos hemisférios cerebrais; frequentemente os lobos temporais são gravemente afetados. A síndrome de Korsakoff resultante da encefalopatia por deficiência de tiamina (Cap. 416) se caracteriza por profunda amnésia anterógrada. Necrose hemorrágica dos corpos mamilares ocorre na síndrome de Korsakoff. Sobreviventes de traumatismo cranioencefálico fechado (Cap. 399) podem ter amnésia anterógrada porque a porção mesial dos lobos temporais é vulnerável ao trauma por sua estreita proximidade com o osso temporal. Pessoas que sofreram encefalopatia anóxico-isquêmica também podem ter amnésia anterógrada grave. Os neurônios piramidais da região CA1 do hipocampo são particularmente vulneráveis ao dano hipóxico.

A síndrome da amnésia global transitória acarreta amnésia anterógrada, cuja duração envolve um intervalo de 6 a 12 horas, ou pouco mais, em vez do período de semanas ou meses observado na amnésia pós-traumática ou dos *deficits* permanentes que ocorrem na doença de Alzheimer ou na síndrome de Korsakoff. Os pacientes com amnésia global transitória permanecem alerta embora desatentos; o elemento-chave da síndrome é que eles não armazenam novas memórias durante o evento. Como consequência, eles estão amnésicos em relação às várias horas do episódio. A amnésia global transitória geralmente afeta indivíduos de meia-idade ou idosos. Sua causa não é conhecida, embora não seja usualmente decorrente de doença cerebrovascular clássica ou da epilepsia. A eletrencefalografia normalmente não apresenta grafoelementos anormais específicos, mas a RM com técnica de difusão frequentemente mostra anormalidades em hipocampo 1 dia ou mais depois do início da amnésia.

As afasias

Definição

Afasia é um transtorno da linguagem. Os afásicos podem ter dificuldade na formulação da linguagem, na compreensão da linguagem ou em ambas.

Biopatologia

Em mais de 99% dos indivíduos destros, a função da linguagem se relaciona com o hemisfério cerebral esquerdo. Nos indivíduos canhotos, a linguagem também está predominantemente localizada no hemisfério esquerdo, embora graus variados de dominância bilateral ou raramente dominância hemisférica direita possam ser vistos. O hemisfério envolvido na linguagem é chamado de hemisfério dominante. Diferenças anatômicas nos lobos temporal e parietal do hemisfério dominante em comparação com o outro hemisfério refletem sua especialização para a linguagem.

Diferentes aspectos do processamento da linguagem podem ser localizados em regiões específicas no hemisfério dominante. Estudos experimentais com tomografia de pósitrons e imagem de ressonância magnética funcional podem proporcionar uma perspectiva bastante detalhada da localização das várias subfunções da linguagem,[3] mas a neuroanatomia clínica da linguagem é menos precisa. Concebendo as funções da linguagem como receptivas ou expressivas, há algumas relações importantes clinicoanatômicas. Lesões nas áreas de associação auditiva do hemisfério dominante causam distúrbios na compreensão da linguagem. As regiões críticas se localizam no lobo temporal superior adjacente ao córtex auditivo primário e nos giros supramarginal e angular do lobo parietal inferior, e constituem a área de Wernicke. Lesões da porção posteroinferor lateral do lobo frontal do hemisfério dominante, a área de Broca, resultam em dificuldades na expressão da linguagem. *Deficits* na compreensão e expressão da linguagem oral resultam de lesões perissilvianas do hemisfério dominante, incluindo as regiões frontal posteroinferior lateral, parietal inferior, e os giros temporais superior e médio. A RM em cortes coronais e axiais fornece uma visão detalhada das áreas críticas para a linguagem (Fig. 401-1).

Na prática clínica, a afasia pode ser causada por doenças cerebrovasculares ou neurodegenerativas, especialmente degeneração frontotemporal lobar e a doença de Alzheimer[4,5] (Cap. 402). Menos comumente, lesões ocupando espaço tais como os tumores cerebrais (Cap. 189) ou abscessos cerebrais (Cap. 413) podem causar síndromes afásicas.

Manifestações clínicas

Os distúrbios de compreensão da linguagem em pessoas com afasia devem ser diferenciados de transtornos da audição (Cap. 428), e as alterações da fala na afasia devem ser distinguidas de disartria. Os erros na expressão verbal em pessoas afásicas refletem a seleção alterada da palavra quanto ao seu significado e/ou dos fonemas que constituem a palavra a ser dita. Na afasia, a pronúncia errada de um fonema dentro de uma palavra pode ser seguida pela pronúncia perfeita do mesmo fonema em uma palavra diferente. Na disartria, os erros de articulação ou fonação são consistentes.

Os três principais elementos que caracterizam a afasia são a compreensão verbal prejudicada, o distúrbio da expressão verbal e a dificuldade da nomeação. Transtornos da leitura, escrita e da repetição de palavras e sentenças são elementos adicionais da síndrome afásica. A dificuldade da compreensão verbal pode variar de profunda a leve. Quando intensa, os pacientes são incapazes de apreender o significado de palavras isoladas. Nas formas mais leves, os pacientes podem ser capazes de obedecer a comandos simples, mas não a comandos mais extensos. Usualmente, a dificuldade de compreensão envolve tanto a linguagem oral quanto a escrita, mas cada uma pode ser afetada separadamente. Anomia, que é a incapacidade de dizer os nomes de pessoas ou objetos, é comum em quase todas as síndromes afásicas.

Nas síndromes afásicas expressivas, a escrita e a fala são frequentemente afetadas de modo similar. Nas afasias de expressão, a fala é laboriosa e não possui a melodia normal e a variação de entonação que caracterizam a fala normal. A melodia e a entonação são denominadas prosódia da fala. A fala com frequência é gramaticalmente empobrecida. O número de palavras por emissão é grandemente reduzido, conferindo à fala um caráter interrompido. Pode haver associação com apraxia da fala, um distúrbio na programação dos movimentos relacionados com a fala, o que piora a fluência. Afasia *não fluente* é o termo que traduz o número reduzido de palavras e a concisão da emissão verbal. Em algumas síndromes afásicas, a fala está frequentemente degradada por anomia e erros parafásicos (substituições de palavras ou sílabas), mesmo quando a fluência, melodia e entonação estão preservadas.

Síndromes Afásicas Específicas

Síndromes afásicas específicas exibem várias combinações de dificuldades receptiva e expressiva (Tabela 401-2).

Tabela 401-2

Principais síndromes afásicas

SÍNDROME AFÁSICA	LOCALIZAÇÃO DA LESÃO	FALA ESPONTÂNEA	COMPREENSÃO AUDITIVA	NOMEAÇÃO POR CONFRONTAÇÃO	REPETIÇÃO DE SENTENÇAS
Afasia de Broca	Lobo frontal inferior lateral	Não fluente, laboriosa, agramática	Preservada	Pobre	Pobre
Afasia de Wernicke	Giro temporal superoposterior-supramarginal parietal	Fluente, muitos erros parafásicos, muito pouco conteúdo de informação	Muito alterada	Pobre	Pobre
Afasia global	Áreas extensas do opérculo frontoparietal e superotemporal	Não fluente ou virtualmente ausente	Muito alterada	Pobre	Pobre
Afasia anômica	Pequena lesão na região perissilviana	Fluente, pode haver algumas parafasias	Normal ou levemente alterada	Pobre a moderadamente alterada	Preservada ou alterada

Afasia de Wernicke

Na afasia de Wernicke, a compreensão da linguagem escrita e oral está sensivelmente prejudicada. Os pacientes com afasia de Wernicke têm dificuldade para compreender o significado de palavras isoladas e podem não ser capazes de obedecer a ordens mais extensas. Sua fala é fluente, mas prejudicada por parafasias e anomia. Os afásicos de Wernicke tendem a não ter percepção do grau das suas dificuldades de comunicação e frequentemente não notam que as palavras que estão emitindo são incompreensíveis. Os acidentes vasculares cerebrais embólicos são a causa mais comum de afasia de Wernicke. A lesão que normalmente causa afasia de Wernicke se localiza no lobo temporal posterossuperior com extensão para o giro supramarginal inferior, do hemisfério dominante (Fig. 401-1).

Variante semântica da afasia primária progressiva

O distúrbio afásico da variante semântica da afasia primária progressiva é caracterizado por uma perda de acesso ao significado das palavras. A melodia, a entonação e aintegridade gramatical do discurso espontâneo estão preservadas, mas os pacientes têm dificuldades acentuadas com a produção de nomes e verbos. Essa condição é usualmente causada por degeneração do lobo temporal anterior esquerdo devido a uma das degenerações frontotemporais lobares (Cap. 402).

Afasia de Broca

A afasia de Broca é uma síndrome na qual a linguagem expressiva está proeminentemente afetada. Os pacientes com afasia de Broca têm fala não fluente e hesitante. A localização da lesão que normalmente causa afasia de Broca é o lobo frontal posteroinferior dominante (Fig. 401-1). A síndrome típica deve-se usualmente a acidentes vasculares cerebrais embólicos. Os pacientes com afasia de Broca têm compreensão fundamentalmente preservada, percepção das suas dificuldades e ficam frustrados com elas. Depressão é comum nos afásicos de Broca.

Variante não fluente/agramatical da afasia primária progressiva

A variante não fluente/agramatical da afasia primária progressiva é caracterizada por início gradual de fala trabalhada, hesitante, escassa, que é com frequência gramaticalmente pobre. A compreensão do discurso falado está normalmente preservada. Essa síndrome é usualmente causada por uma das degenerações frontotemporais lobares (Cap. 402).

Afasia global

Na afasia global, *deficits* na compreensão e na produção da linguagem estão presentes. Afasia global ocorre muitas vezes agudamente após infarto extenso, hemorragia ou lesão cerebral traumática envolvendo o hemisfério dominante. A afasia global pode também estar presente no contexto de demência acentuada.

Anomia

A afasia anômica situa-se no extremo mais brando do espectro de transtornos da linguagem. A afasia de condução se caracteriza por fala relativamente fluente com presença de parafasias, compreensão bastante preservada e desproporcional dificuldade na repetição de palavras e sentenças. Existe controvérsia se a afasia de condução é secundária a uma desconexão entre os centros perissilvianos de compreensão e expressão verbais, ou se representa uma lesão em áreas corticais envolvidas com a memória auditiva imediata.

Apraxia ideomotora

Apraxia ideomotora é a dificuldade na execução de movimentos orofaciais ou em membros decorrente da disfunção na programação motora dos mesmos. Os pacientes com apraxia ideomotora não apresentam *deficits* motores, como paresia, pois o transtorno se situa na elaboração do programa do movimento. São capazes de executar tarefas simples, mas há dificuldade em tarefas ou comandos mais complexos. Por exemplo, em uma mulher que é capaz de nomear um pente e usar sua mão direita para apontar partes do seu corpo, a apraxia ideomotora pode ser demonstrada se ela for incapaz de indicar, por meio de suas ações, como usar o pente.

Gaguejar

A *pars opercularis* esquerda é um local onde a arquitetura funcional intrínseca dos processos fala-linguagem está alterada em pacientes com gaguez de desenvolvimento persistente.[6]

Diagnóstico

O diagnóstico de afasia é realizado pela análise da fala espontânea do paciente e da compreensão, nomeação, repetição, leitura e escrita, por meio de testes padronizados. Muitas vezes, o diagnóstico de afasia é feito durante a obtenção do histórico do paciente. É útil solicitar aos pacientes que falem sobre um tópico neutro, tal como o que comeram na última refeição ou o que fizeram no dia anterior. A fala espontânea permite ao examinador caracterizar sua fluência, o uso de formas gramaticais, articulação, melodia e entonação, bem como dificuldade no encontro de palavras, a presença de parafasias e o conteúdo global da informação.

A compreensão deve ser avaliada solicitando-se ao paciente para executar tarefas; o enunciado da tarefa deve conter de um até pelo menos três comandos ditos em sequência. A nomeação pode ser testada pedindo-se ao paciente para dizer os nomes de objetos comuns, como caneta e relógio, ou de partes do corpo (p. ex., polegar, punho, cotovelo). Em geral, é mais fácil a nomeação de palavras de uso mais frequente, sendo as palavras infrequentes mais difíceis para o afásico. A leitura e escrita também devem ser testadas.

O córtex cerebral perissilviano dominante pode ser lesionado por infarto (Caps. 407 e 408), hemorragia, ou lesões expansivas, como tumores (Cap. 189) e abscessos (Cap. 413). Afasia secundária a acidente vascular cerebral (AVC) tem início abrupto, com diferentes graus de melhora posterior. Recuperação da afasia após um AVC pode ocorrer à medida que zonas isquemiadas em torno do infarto eventualmente retomam sua função. Na fase aguda do AVC, regiões distantes da área do infarto também podem ser sinapticamente deprimidas (diasquise) e recuperarem posteriormente a função. Finalmente, regiões no hemisfério não dominante podem tornar-se mais ativas ao longo da recuperação. Afasia de início gradual e lentamente progressiva ocorre nas síndromes de demência degenerativa da afasia progressiva primária não fluente e da demência semântica (Cap. 402).

Tratamento

Fonaudiologia pode ser útil aos pacientes nos primeiros meses depois de uma lesão cerebral que causa afasia.

Distúrbios corticais da função visual e negligência hemiespacial

Definições

Distúrbios corticais visuoespaciais são causados por lesões nas regiões occipitotemporais inferiores ou occipitoparietais posteriores. As principais alterações da função visual cortical são alexia (dificuldade de leitura), agnosia de objetos (reconhecimento prejudicado de formas visuais) e prosopagnosia (dificuldade no reconhecimento de faces). Os principais transtornos espaciais são simultagnosia (integração prejudicada de cenas visuais complexas), apraxia do vestir-se e negligência hemiespacial (perda da percepção do hemiespaço pessoal ou extrapessoal). O diagnóstico de distúrbio visual cortical exige a integridade das vias ópticas desde a córnea até os corpos geniculados laterais.

Biopatologia

As habilidades visuoespaciais dependem de uma rede neuronal centrada no lobo occipital e incluem as regiões temporal inferior e parietal posterior[7] (Fig. 401-1). A partir da área visual primária (área 17), a informação visual é processada nas áreas de associação visual 18 e 19, de onde prossegue por duas vias, a via ventral e a via dorsal. A via ventral se dirige à região temporal mesial e liga a informação visual ao significado ("O que é o objeto?"). A via dorsal de processamento visual tem várias regiões-alvo. Uma delas liga os centros visuais aos lobos parietais e está envolvida na localização de objetos no espaço e na determinação de relações espaciais entre objetos, tendo em vista compreender um cenário visual completo ("Onde está o objeto?"). Outra parte integrante do fluxo dorsal de processamento visual é o controle cortical dos músculos extraoculares nas regiões parietais e pré-frontais, por meio do qual os olhos são direcionados para os vários elementos de uma cena visual para que os elementos individuais sejam sintetizados num conjunto coerente. Ainda uma terceira parte da via visual dorsal liga-se a áreas pré-motoras que, em conjunção com o controle do movimento dos olhos, facilitam as ações motoras dos membros orientadas visualmente.

Ocorre alexia em resultado de lesões na via ventral do hemisfério dominante. Pode também ocorrer agnosia de objetos com lesões na via ventral, usualmente bilaterais. A alexia e agnosia de objetos ocorrem em doenças neurodegenerativas que afetam o córtex parieto-occipital (Fig. 401-2). Simultanagnosia, apraxia do vestir e negligência hemiespacial são síndromes causadas por lesões na via dorsal. A apraxia dos membros e o comprometimento de atividades visuomotoras podem resultar de interrupção das vias pré-motoras que interagem com o sistema visual dorsal. Simultanagnosia geralmente exige a presença de lesões parietais posteriores bilaterais. Apraxia do vestir-se e negligência hemiespacial são consequentes a lesões unilaterais, mais frequentemente no hemisfério não dominante. Cegueira cortical decorre de dano occipitoparietal bilateral.

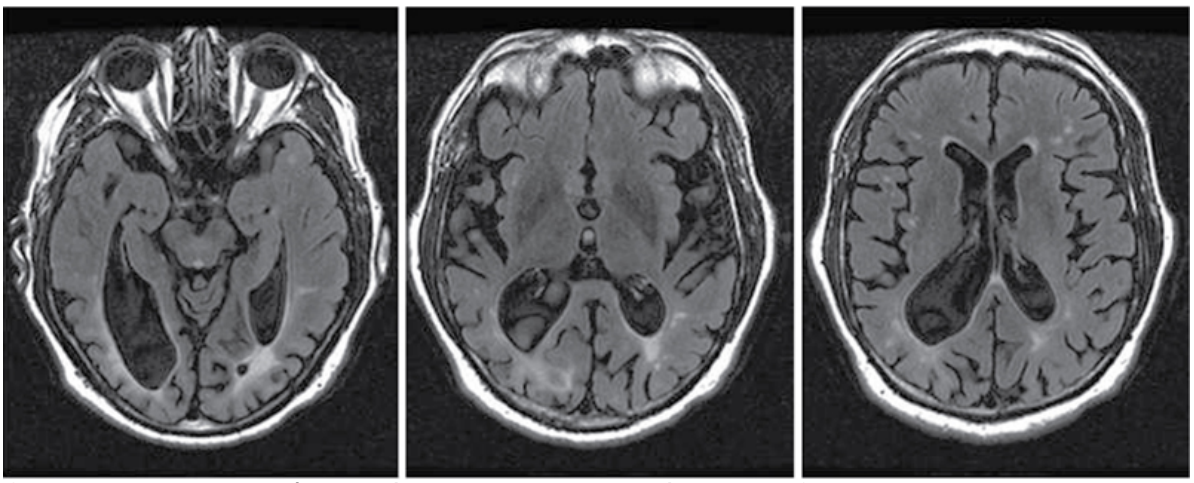

FIGURA 401-2 Imagens de ressonância magnética (RM) de um paciente com síndrome de atrofia cortical posterior causada por doença de Alzheimer.
A RM mostra atrofia acentuada das áreas visuais primárias e áreas de associação parieto-occipitais. O hemisfério direito está mais afetado do que o esquerdo.

Manifestações clínicas

Alexia pode ocorrer como um *deficit* isolado, ou no contexto de outras evidências de afasia. Os pacientes podem ser capazes de reconhecer letras individuais, mas não a sequência de letras de uma palavra. Na alexia pura, a compreensão auditiva de palavras e sentenças está preservada. Os pacientes com agnosia visual de objetos podem não identificar objetos visualmente, mas podem reconhecê-los pelo tato ou pelo som que eles produzem. Na simultanagnosia, os pacientes podem ser capazes de identificar um pequeno detalhe, se ele se situar dentro da estreita área de visão no centro do seu campo visual, mas não conseguem apreender a cena visual completa. Eles podem parecer funcionalmente cegos. Esse quadro clínico é denominado síndrome de Balint.

Pacientes com distúrbios corticais geralmente apresentam dificuldades com tarefas visuoconstrutivas tais como a cópia de figuras ou desenho de objetos simples, como uma flor, uma casa ou um relógio. Apraxia do vestir-se representa uma dificuldade de importância prática, em que os pacientes são incapazes de perceber as características espaciais de peças do vestuário, como uma camisa ou uma blusa, e daí manuseá-las adequadamente.

A forma mais grave de transtorno cortical do processamento visuoespacial é a cegueira cortical. Nessa condição, as vias visuais anteriores podem ser consideradas intactas, mas os pacientes são funcionalmente cegos. Ocasionalmente, eles também exibem anosognosia para a cegueira e afirmam que podem ver. Esta última condição é denominada síndrome de Anton.

Negligência hemiespacial ocorre no contexto de AVCs agudos que acometem a região parietal posterior não dominante. Mesmo quando não há hemianopia conforme avaliado pelo exame com estímulos visuais isolados, a apresentação de estímulos duplos e simultâneos revela ausência de percepção no hemiespaço contralateral. A negligência hemiespacial pode ser demonstrada à beira do leito por um desenho, como um relógio. O paciente com negligência hemiespacial deixa de colocar os números do lado esquerdo do relógio. Os pacientes com negligência hemiespacial podem por vezes negar que o seu membro parético lhes pertença.

Diagnóstico

Informação sobre a função visuoespacial pode ser obtida no histórico. O paciente ou o familiar pode referir que o paciente não consegue ler, ver as horas ou encontrar objetos quando solicitado a pegar alguma coisa de uma mesa ou de um guarda-louça. Muitas vezes há o relato de um acidente de carro, no qual o paciente não se localizou adequadamente em relação a outro veículo, o meio-fio ou o lado da garagem. Os pacientes podem relatar dificuldade para reconhecer faces de pessoas, ainda que sejam capazes de identificá-las pelas suas vozes ou por outras indicações.

Testes informais para rastrear *deficits* visuoespaciais incluem copiar um desenho geométrico simples ou desenhar um objeto. Clinicamente se utiliza um pentágono entrelaçado com um cubo. O desenho do relógio é um teste simples, mas informativo. A leitura de palavras ou de comandos e a nomeação de objetos também podem ser realizadas. O reconhecimento de faces é mais difícil de avaliar, mas pode ser utilizada uma revista com fotos de personalidades conhecidas. O exame formal da função visuoespacial é feita por neuropsicólogo, através de baterias e instrumentos específicos de avaliação.

A etiologia das lesões que causam distúrbios visuoespaciais inclui doença cerebrovascular focal, tumores, processos infecciosos, traumatismo cranioencefálico e doenças neurodegenerativas. Quando um AVC é a causa do *deficit* visuoespacial, o início dos sintomas é geralmente abrupto. No caso de lesões cerebrais expansivas, como tumores ou abscessos cerebrais, os distúrbios visuoespaciais se apresentam de forma subaguda. Curso insidioso das manifestações visuoespaciais é observado nas doenças degenerativas corticais posteriores. Os pacientes com atrofia cortical posterior, que se deve usualmente a doença de Alzheimer, mostram atrofia pronunciada do lobo occipital (Fig. 401-2).

Disfunção executiva e controle do comportamento

Definições

O conjunto de habilidades denominadas função executiva inclui a agilidade mental, o raciocínio abstrato e a resolução de problemas. A função executiva encontra-se na base dos processos que conferem a flexibilidade cognitiva, a adaptabilidade, a seleção do foco de interesse ou de atuação, e a manutenção do objetivo ou conduta escolhidos. O controle das ações pessoais e a regulação das relações interpessoais são partes integrantes da função executiva. O termo *comportamento* denota como a pessoa se comporta, particularmente em relação às outras pessoas.

Biopatologia

As bases anatômicas da função executiva e comportamento compreendem circuitos cerebrais ancorados nos neocórtices pré-frontal e temporal anterior[8,9] (Fig. 401-1). Essas regiões recebem aferências de múltiplas regiões corticais e subcorticais. O núcleo caudado é o principal destino das vias eferentes que deixam o lobo frontal. O tálamo mesial é a principal origem das aferências que chegam aos lobos frontais. As regiões temporais anteriores se integram a essa circuitaria. Os lobos frontal e temporal anterior são importantes na modulação do comportamento pessoal e interpessoal. Lesões nas regiões pré-frontais laterais se acompanham de lentificação do processamento cognitivo, perseveração (dificuldade em mudar de uma ideia ou tarefa para outra), *deficits* de iniciativa e perda da flexibilidade cognitiva. Os pacientes com lesões pré-frontais mesiais são frequentemente apáticos e desprovidos de iniciativa. Os pacientes com lesões nas porções orbitárias do lobo frontal ou no temporal anterior podem apresentar desinibição, impulsividade e uma notável perda de capacidade para interpretar ou presumir os sentimentos de outrem.

Traumatismo cranioencefálico (Cap. 399) é causa comum de dano em lobo frontal e temporal anterior. As regiões frontal orbitária, frontal polar e temporal anterior são particularmente vulneráveis a contusões em virtude de sua proximidade com os ossos do crânio (Fig. 401-3). Lesões cerebrais traumáticas também podem acarretar dano difuso da substância branca por mecanismo de cisalhamento. A desconexão dos lobos frontais e temporais anteriores de outras partes do cérebro pode produzir disfunção executiva e alteração do controle do comportamento pessoal.

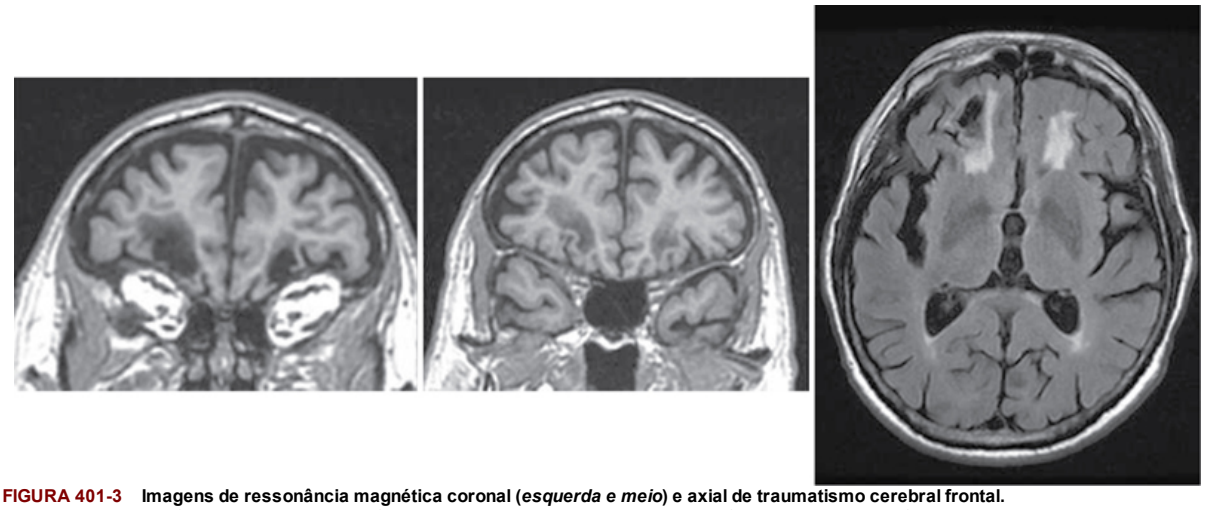

FIGURA 401-3 Imagens de ressonância magnética coronal (*esquerda e meio*) e axial de traumatismo cerebral frontal.
Esse paciente que sofreu uma lesão craniana fechada, vários anos antes, tem agora encefalomalacia no córtex frontal orbitário bilateralmente.

Manifestações clínicas

As funções executivas e o controle e regulação do comportamento são usualmente afetados concomitantemente. Os pacientes com disfunção executiva apresentam dificuldade em direcionar seu comportamento para um objetivo e perdem a capacidade de prever as consequências de seus atos ou palavras. Exibem pobre agilidade mental e rigidez de pensamento e atitudes. Ocorrem *deficit* de atenção e distratibilidade. Há tendência a perseveração motora e verbal, pela qual, por exemplo, a resposta a uma pergunta é repetida em resposta a perguntas subsequentes. Os pacientes com disfunção executiva podem se mostrar desinibidos ou apáticos. Quando solicitados a lembrarem de um evento específico, podem enxertar dados coerentes, porém irreais, fenômeno denominado confabulação.

Os pacientes com lesão pré-frontal lateral apresentam mau desempenho em testes de raciocínio abstrato e agilidade mental. Em testes do tipo de semelhanças, em que, por exemplo, o paciente deve indicar qual a similaridade entre cão e gato, suas respostas tendem a ser concretas, não conseguindo estabelecer conceitos. Distraem-se facilmente e têm dificuldade para executar tarefas que exigem atenção sustentada. Devido à falta de flexibilidade cognitiva, saem-se mal em testes que requerem a capacidade de variar as estratégias para a resposta, como os testes de fluência verbal.

Os pacientes com lesões frontais mesiais são muitas vezes profundamente apáticos e desprovidos de iniciativa e motivação. Sua fala espontânea é reduzida, dependente da estimulação externa e limitada a respostas curtas e monossilábicas. A expressão emocional, seja ela de ira, tristeza ou alegria, é inexistente. Os pacientes tendem a ser indiferentes ao meio, condição conhecida como abulia. A maioria dos pacientes com dano extenso pré-frontal ou no lobo temporal anterior é desprovida de percepção do seu comportamento inapropriado.

Em contraste, outros pacientes exibem alterações diferentes das atitudes pessoais e do comportamento interpessoal. Essas manifestações podem incluir dificuldade no controle da impulsividade, inadequação social (caracterizada por comportamento rude ou por comentários jocosos ou cáusticos), menosprezo pelos sentimentos dos outros (perda da empatia), e um comprometimento geral do que se considera um comportamento aceitável em um contexto social particular. Se a doença subjacente for progressiva, são afetadas as boas maneiras à mesa e a manutenção da higiene pessoal. Hipersexualidade e comportamento sexual inapropriado podem ocorrer. Os pacientes com lesão frontal também podem exibir hiperoralidade, que é a compulsão em levar objetos à boca. Hiperoralidade pode pôr a vida em risco, dependendo da substância ingerida.

Diagnóstico

O histórico clínico é essencial para documentar as características alterações na personalidade, comportamento e relações interpessoais. O histórico deve sempre ser obtido de um informante que conheça bem o paciente, pois este pode afirmar não haver nenhum problema com ele.

O exame do estado mental é parte integrante do diagnóstico de disfunção executiva. A simples interação com o paciente pode ser bastante reveladora. O paciente pode exibir abulia, desinibição, comportamento socialmente inadequado ou distratibilidade. Podem ser utilizados testes da função executiva como o teste verbal de semelhanças e diferenças, a repetição de uma série de números ou dos meses do ano na ordem inversa, ou a soletração de uma palavra de trás para diante. O teste de fluência verbal, útil em avaliar a flexibilidade mental e as estratégias de busca de dados, consiste em solicitar ao paciente que fale o maior número possível de palavras que se iniciem por uma determinada letra, durante 60 segundos. Frequentemente, o paciente com lesão frontal diz rapidamente duas ou três palavras e persevera nas mesmas, não ampliando o repertório.

Esses testes da função executiva fornecem uma informação preliminar desse domínio cognitivo. A avaliação neuropsicológica refina o exame e quantifica o grau de disfunção executiva.

Lesões expansivas nos lobos frontais (p. ex., tumores ou abscessos) podem produzir as síndromes cognitiva e comportamental da disfunção do lobo frontal. Nesses casos, a disfunção executiva e alteração do comportamento pessoal se desenvolvem em um período de semanas.

Nos pacientes com traumatismo cerebral agudo (Cap. 399), as imagens do cérebro no momento da avaliação inicial médica e cirúrgica irão revelar se o cérebro sofreu lesões traumáticas agudas. De modo crônico, lesões cerebrais traumáticas podem posteriormente levar a encefalomalacia dos lobos frontais (Fig. 401-3).

Doenças neurodegenerativas, como a degeneração lobar frontotemporal (Cap. 402), estão associadas a alterações neuropatológicas nas regiões pré-frontais (Cap. 402, Fig. 402-7) e temporais anteriores (Cap. 402, Fig. 402-8). Essas afecções podem produzir o espectro inteiro da disfunção executiva e das alterações do

comportamento, ao longo de um período de 1 ano ou mais.

Algumas doenças não causam dano diretamente no neocórtex frontal ou temporal anterior, mas podem ocasionar disfunção executiva e alteração do comportamento por afetarem as interconexões entre os lobos frontais e temporais anteriores e outras regiões corticais e subcorticais. A esclerose múltipla (Cap. 411), doença que compromete as vias da substância branca, pode causar uma síndrome cognitiva e comportamental tipo frontal. Similarmente, a doença de Huntington (Cap. 410) e a paralisia supranuclear progressiva, que afetam os núcleos caudados, podem produzir quadro clínico semelhante.

Tratamento

As terapias cognitivo-comportamentais oferecem benefício limitado, embora definido, aos pacientes com afasia e àqueles com *deficits* menos intensos de atenção e de memória, secundários a lesão cerebral.

Direções futuras

A avaliação da cognição está sendo complementada por novas técnicas de imagem. Os exames de ressonância magnética funcional podem proporcionar uma visão sem precedentes de padrões de conectividade cortical, que são influenciados por envelhecimento e doenças.[10]

Referências Gerais

1. Eichenbaum H. Time cells in the hippocampus: a new dimension for mapping memories. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:732–744.
2. Henke K. A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11:523–532.
3. Price CJ. A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. *Neuroimage*. 2012;62:816–847.
4. Tippett DC, Niparko JK, Hillis AE. Aphasia: Current concepts in theory and practice. *J Neurol Transl Neurosci*. 2014;2:1042.
5. Mesulam MM. Primary progressive aphasia and the language network: the 2013 H. Houston Merritt Lecture. *Neurology*. 2013;81:456–462.
6. Lu C, Chen C, Peng D, et al. Neural anomaly and reorganization in speakers who stutter: a shortterm intervention study. *Neurology*. 2012;79:625–632.
7. Kravitz DJ, Saleem KS, Baker CI, et al. A new neural framework for visuospatial processing. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:217–230.
8. Robinson H, Calamia M, Glascher J, et al. Neuroanatomical correlates of executive functions: a neuropsychological approach using the EXAMINER battery. *J Int Neuropsychol Soc*. 2014;20:52–63.
9. Possin KL, LaMarre AK, Wood KA, et al. Ecological validity and neuroanatomical correlates of the NIH EXAMINER executive composite score. *J Int Neuropsychol Soc*. 2014;20:20–28.
10. Barkhof F, Haller S, Rombouts SA. Resting-state functional MR imaging: a new window to the brain. *Radiology*. 2014;272:29–49.

No Brasil

A avaliação das funções cognitivas vem apresentando enorme refinamento, decorrente do crescente conhecimento na área. Surgiram instrumentos de avaliação para doenças específicas como demência, epilepsia, traumatismo cranioencefálico, entre outras. Em paralelo, observou-se a necessidade de testes que visam detectar alterações sutis ou específicas, como *deficits* de atenção, demência incipiente e impulsividade. A linguagem é estudada além de seus aspectos linguísticos e verbais, mas no contexto da comunicação humana, o que envolve a participação de várias funções e de ambos os hemisférios cerebrais. A qualidade de vida do paciente é uma prioridade, o que demanda a existência de medidas padronizadas de funcionalidade.

Variáveis culturais, o nível de escolaridade, o sexo e outros fatores inerentes a cada população influenciam o desempenho nos testes neuropsicológicos. Este aspecto é particularmente relevante quando se considera a diversidade do povo brasileiro. Muitos profissionais brasileiros têm se dedicado à importante tarefa de normatizar os diversos e recentes instrumentos de avaliação para as características da população brasileira.

Bibliografia

Coutinho G, et al. Standartization of the normative group for the third version of the test of visual attention – TAVIS. *Dementia & Neuropsychologia*. 2008;2:20–25.

Fonseca RP, et al. *Instrumento de Avaliação Neuropsicológica Breve Neupsilin*. São Paulo: Vetor; 2009.

Malloy-Diniz LF, et al. Brazilian Portuguese version of the Iowa Gambling Task: Transcultural adaptation and discriminant validity. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2008;30:144–148.

Parente MAMP, et al. *Bateria MTL-Brasil*. São Paulo: Vetor; 2012.

Porto CS, et al. Brazilian version of the Mattis Dementia Rating Scale. Diagnosis of mild dementia in Alzheimer's disease. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2003;61:339–345.

Doença de alzheimer e outras demências

David S. Knopman

Demência

Definição

Demência é um transtorno da cognição que interfere no funcionamento diário e resulta na perda da independência (Tabela 402-1). A maioria das demências é de início gradual, de natureza progressiva, e ocorre em pessoas com cognição normal prévia. Entretanto, nenhuma dessas características necessariamente é definida como demência. Algumas demências, como as causadas por uma doença neurológica aguda secundária a um acidente vascular cerebral (AVC), encefalite ou traumatismo cranioencefálico, podem começar abruptamente e permanecer estáveis durante longos períodos. Em contraposição, um pequeno subconjunto de demências, como a doença de Creutzfeldt-Jakob (Cap. 415), tem início rápido e uma evolução que pode durar menos de 1 ano. Demência também pode ocorrer em pessoas com transtornos do desenvolvimento e *deficits* cognitivos de longa duração.

Tabela 402-1

Definição de demência

Demência é o comprometimento cognitivo que interfere na capacidade de funcionar no trabalho ou em atividades usuais; e
Representa um declínio de níveis prévios de funcionamento e realização; e
O comprometimento cognitivo e o comprometimento do funcionamento não são explicados por delírio ou distúrbios psiquiátricos importantes.

O comprometimento cognitivo da demência é detectado e diagnosticado através de uma combinação de:
(a) Colheita do histórico do paciente e de um informador com conhecimento; e
(b) Avaliação cognitiva objetiva, seja um exame do estado mental à beira do leito, seja avaliação neuropsicológica.

O comprometimento cognitivo ou comportamental de demência envolve **pelo menos dois** dos seguintes domínios:
Comprometimento da capacidade de adquirir e recordar nova informação
Comprometimento do raciocínio e de manejar tarefas complexas; fraco julgamento
Comprometimento de capacidades visuoespaciais
Comprometimento de funções da linguagem (falar, ler, escrever)
Alterações da personalidade, postura ou comportamento

Adaptada de McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:263-269.

Epidemiologia

A prevalência e a incidência de demência aumentam com o avançar da idade. Demência é muito incomum antes dos 50 anos de idade.[1] Em indivíduos com mais de 65 anos, a prevalência de demência de todos os tipos é de cerca de 7%. Na faixa etária de 65 a 69 anos, a prevalência de demência é de apenas 1% a 2%, mas aumenta para 20% a 25% na faixa etária de 85 a 89 anos e continua a se elevar constantemente daí em diante. A incidência de novos casos de demência é de 1 a cada 100 por ano aos 70 anos e se eleva para cerca de 2 a 3 novos casos a cada 100 por ano aos 80 anos. As taxas de incidência continuam subindo na nona e 10ª décadas de vida. Com o aumento drástico na longevidade na América do Norte, o ônus da demência para a sociedade tem se elevado substancialmente.

Em números absolutos, muito mais mulheres do que homens têm demência, porque as mulheres vivem mais tempo. Entretanto, homens e mulheres têm um risco igual, ajustado por idade, de desenvolvimento de demência. Não há diferenças raciais ou étnicas no risco de demência.

Biopatologia

A demência é o ápice da disfunção nos hemisférios cerebrais, especialmente nos córtices de associação, formações hipocampais, suas estruturas nucleares subcorticais de suporte (p. ex., núcleos caudados e tálamos) e suas interconexões da substância branca (Fig. 401-1). Doenças específicas que causam demência são aquelas que afetam partes do córtex cerebral, núcleos subcorticais ou vias da substância branca subjacente que ligam diferentes regiões corticais.

Manifestações clínicas

Qualquer um dos principais domínios da cognição — memória episódica declarativa, funcionamento cognitivo executivo, função visuoespacial ou linguagem — pode ser afetado na demência (Cap. 401). Uma vez que a doença de Alzheimer é a demência mais comum, a amnésia anterógrada está normalmente presente no início e é mais intensamente afetada na maioria dos pacientes com demência. Em outras enfermidades demenciantes, *deficits* em outros domínios cognitivos podem ser dominantes. O aspecto quase invariavelmente presente em todas as formas de demência é a perda da percepção (anosognosia) quanto à extensão das suas próprias perdas cognitivas e funcionais.

Sintomas neuropsiquiátricos são também comuns na demência. Apatia e perda de iniciativa estão quase sempre presentes. Depressão e ansiedade são frequentes, bem como irritabilidade, paranoia, pensamento delirante e alucinações. A funcionalidade no dia a dia dos pacientes com demência está comprometida. No início da doença, a dificuldade em lidar com finanças, medicações, viagem independente, preparação de refeições e cumprimento de compromissos tende a estar presente. Na doença mais avançada, torna-se evidente a dificuldade para atividades básicas da vida diária como tomar banho, vestir-se, fazer higiene e alimentar-se. Demências secundárias à doença cerebrovascular ou com corpos de Lewy são frequentemente associadas a anormalidades específicas na força muscular, coordenação, marcha ou equilíbrio. A doença de Alzheimer, a demência mais comum, não tem anormalidades motoras associadas.

Diagnóstico

Exame Clínico

Demência é estritamente um diagnóstico clínico baseado em evidência de disfunção cognitiva tanto no histórico quanto no exame do estado mental.[2] Os elementos principais do histórico procedem da definição de demência: Qual é a evidência para a disfunção em um ou mais domínios da cognição? Qual é a evidência de que o funcionamento diário está afetado? O exame do estado mental é necessário para estabelecer que o alerta está preservado (p. ex., o paciente não tem delírio; Cap. 28) e para determinar quais áreas específicas da cognição exibem comprometimento diretamente observável. Para diagnosticar a síndrome de demência, nenhum teste de laboratório supera o histórico clínico e o exame do estado mental. Entretanto, o teste laboratorial é crítico para determinar a causa da demência.

A testagem do estado mental à beira do leito é baseada nos princípios da neurologia cognitiva (Cap. 401). Para distinguir demência moderada ou grave de estados cognitivos normais, um exame do estado mental à beira do leito como o teste Mini-Cog (Cap. 27, Tabela 27-5) é acurado. Entretanto, para demência leve, falta sensibilidade aos exames de rastreio do estado mental (i.e., deixam de diagnosticar alguns casos de demência leve). Em pacientes com suspeita de demência leve,[3] o

teste neuropsicológico é um complemento útil ao exame à beira do leito. O exame neurológico também é importante na avaliação de sinais de causas específicas de demência, incluindo doença cerebrovascular (p. ex., hemiparesia; Cap. 406) e doença extrapiramidal (p. ex., rigidez, bradicinesia, tremor de repouso; Cap. 409).

Diagnóstico Diferencial

Demência deve ser distinguida de outros transtornos da cognição (Fig. 402-1). Delírio ou estado confusional agudo (Cap. 28) também afeta a cognição diretamente; as características-chave que o distinguem da demência incluem vigília e atenção prejudicadas. Delírio é quase sempre de início abrupto, enquanto a maioria dos casos de demência é de início gradual.

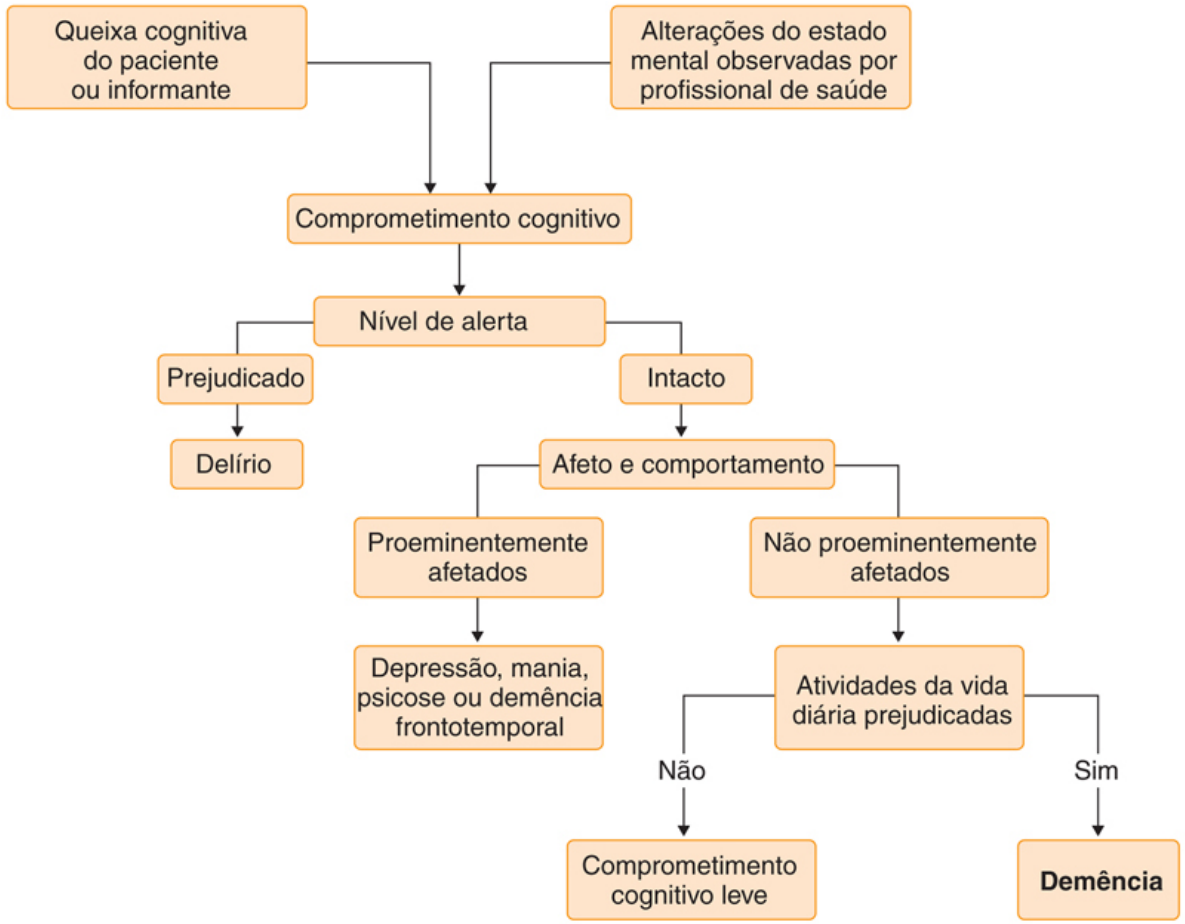

FIGURA 402-1 **Fluxograma para estabelecer o diagnóstico de demência.**

Doenças psiquiátricas primárias (Cap. 397) como depressão maior, transtorno bipolar e esquizofrenia também podem prejudicar a cognição. Na demência, no entanto, o comprometimento na cognição é normalmente equivalente ou mais grave que as alterações no humor e comportamento.

São três as principais doenças que causam demência neurodegenerativa — doença de Alzheimer, demência com corpúsculos de Lewy e degeneração lobar frontotemporal — e a doença cerebrovascular (Fig. 402-2). As doenças neurodegenerativas que causam demência são normalmente lentas e insidiosas no início e inexoravelmente progressivas. Demência secundária à doença vascular cerebral pode ser de início súbito ou gradual.

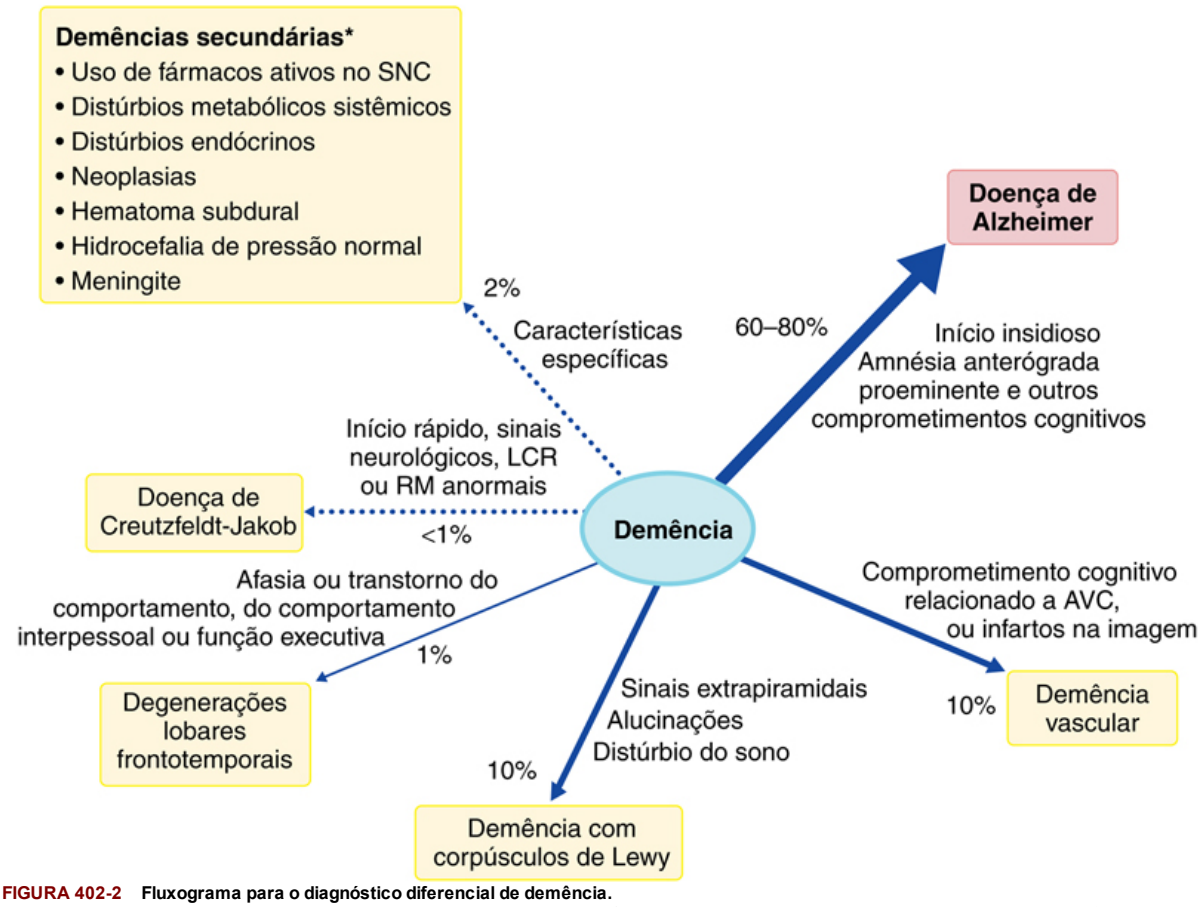

FIGURA 402-2 Fluxograma para o diagnóstico diferencial de demência.
As porcentagens de contribuições de vários diagnósticos são aproximadas. *A lista de causas secundárias de demência não é longa. LCR = líquido cefalorraquidiano; RM = ressonância magnética; SNC = sistema nervoso central.

Causas secundárias são muito menos comuns e são responsáveis por menos de 2% de todas as demências. Intoxicação por fármaco (Caps. 34 e 416), distúrbios metabólicos (Cap. 205), infecções do sistema nervoso central (Caps. 412 a 414), e lesões estruturais cerebrais (Cap. 401) são usualmente de início subagudo; se diagnosticados e tratados precocemente, os *deficits* cognitivos melhoram ou se resolvem completamente. Várias medicações como sedativos, medicações para dor, corticosteroides, digoxina e outras causam confusão mental, particularmente, mas nem sempre, em níveis tóxicos (Cap. 110). Transtornos metabólicos que também podem causar confusão subaguda e produzir um transtorno cognitivo incluem hipotireoidismo ou hipertireoidismo (Cap. 226), deficiência de vitamina B_{12} (Cap. 416), hepatopatia crônica (Cap. 153), insuficiência renal crônica (Cap. 130) e hipocalcemia ou hipercalcemia (Cap. 245). Infecções virais crônicas do cérebro, especialmente infecção por vírus de imunodeficiência humana, frequentemente causam demência (Cap. 394). As meningites crônicas no diagnóstico diferencial de demência incluem meningite criptocócica (Cap. 336), meningite tuberculosa (Cap. 324) e sífilis terciária (Cap. 319). Finalmente, lesões estruturais do cérebro, incluindo tumores primários e metastáticos (Cap. 189), hematomas subdurais crônicos (Cap. 399) e hidrocefalia de pressão normal (Cap. 189), podem causar uma síndrome que se assemelha à demência e consiste em um declínio subagudo ou lentamente progressivo na cognição com pouco ou nenhum sintoma ou sinal neurológico.

Prognóstico

Exceto pelas causas secundárias de demência e a demência raramente causada por um único episódio de lesão cerebral (p. ex., trauma cranioencefálico grave, encefalopatia anóxica), a demência é uma condição que invariavelmente leva à piora da cognição e funcionalidade. Quase todos os pacientes com demência progridem a partir de estágios leves para demência grave durante o curso de vários anos, se não morrerem prematuramente. A velocidade de declínio cognitivo é variável entre os indivíduos e, evidentemente, também varia com a doença específica. Em geral, pode-se dizer que a demência diminui a expectativa de vida pela metade quando comparada com indivíduos não demenciados.

Cuidado no Fim da Vida

A fase terminal e questões de cuidado no fim da vida (Cap. 3) associadas às demências comuns são usualmente bastante semelhantes. A própria demência não causa diretamente a morte, mas é fortemente ligada à sobrevida reduzida. Os pacientes com demência morrem normalmente das mesmas doenças que afetam os indivíduos debilitados, como sepse, pneumonia, embolia pulmonar ou doença cardíaca.

A maioria dos pacientes com demência sofre sua doença terminal em hospitais ou instituições especializadas. Dada a natureza inexoravelmente progressiva da maioria das doenças demenciantes e sua probabilidade de produzir comprometimento cognitivo e funcional grave e completamente incapacitante, é amplamente aceito que os pacientes com demência em estágio terminal devem receber cuidado conservador. Sondas para alimentação e suporte ventilatório não devem geralmente ser considerados.

Comprometimento cognitivo leve

Definição

Comprometimento cognitivo leve representa a transição entre o estado de cognição normal e demência.[4] Os pacientes com comprometimento cognitivo leve têm anormalidades em um aspecto específico da cognição em extensão tal que ela é claramente diferente de desempenho normal, mas não interfere no funcionamento diário em um grau apreciável. Mais de um domínio da cognição pode ser afetado. A forma amnésica do comprometimento cognitivo leve, na qual a memória episódica declarativa estáprejudicada, é a mais comum. Alterações na atenção, concentração e agilidade mental também podem ser vistas (Tabela 402-2). A expressão *cognitivamente prejudicado, não demenciado* inclui pacientes cujo comprometimento cognitivo leve pode progredir para demência mas também abrange qualquer um que não é nem cognitivamente normal nem demenciado, como os indivíduos com comprometimento cognitivo estável durante toda a vida.

Tabela 402-2

Critérios de diagnóstico para o comprometimento cognitivo leve amnésico

A presença de uma nova reclamação de memória, preferivelmente corroborada por um informante
Evidências objetivas de um comprometimento na memória declarativa episódica (para a idade)
Funções cognitivas gerais normais
Nenhuma interferência substancial no trabalho, atividades sociais comuns ou outras atividades da vida diária
Sem demência

Adaptada de Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:270-279.

Epidemiologia

A prevalência e incidência de comprometimento cognitivo leve são aproximadamente as mesmas daquelas de demência. Ambas aumentam com o avançar da idade.

Biopatologia

Comprometimento cognitivo leve é um estado de risco para o desenvolvimento subsequente de demência. A doença de Alzheimer, seguida por doença cerebrovascular e demência com corpúsculos de Lewy, constitui a causa subjacente mais comum.

Manifestações clínicas

Os pacientes com comprometimento cognitivo leve podem ter mais percepção das suas dificuldades cognitivas que estão emergindo do que os pacientes com demência. Por isso, alguns pacientes com comprometimento cognitivo leve podem procurar consulta médica em virtude da preocupação com a sua memória ou com o seu pensamento. Eles ou seus familiares podem relatar uma extensão mais leve de muitos dos sintomas de demência. Pacientes com comprometimento cognitivo leve esquecem eventos e conversas recentes ou têm dificuldade de flexibilidade mental, multitarefas, resolução de problemas, ou para completar atividades mentalmente desafiadoras com a velocidade com que o faziam antes. A avaliação do estado mental algumas vezes corroborará as queixas, mas pode ser necessária testagem neuropsicométrica para documentar o comprometimento. Outros pacientes com comprometimento cognitivo leve podem não ter virtualmente nenhuma percepção da sua perda de memória, mas o comprometimento é diagnosticado depois que membros da família sugerem que ele se submeta a uma avaliação.

Diagnóstico

Quando há suspeita de comprometimento cognitivo leve, o principal diagnóstico alternativo é de que a pessoa é intacta cognitivamente ou que a pessoa tem demência. O diagnóstico de função normal deve ser simples quando o paciente e a família não têm queixas de comprometimento cognitivo e o paciente obtém escore normal no teste cognitivo breve. Entretanto, diversas circunstâncias podem turvar a questão, incluindo níveis de escolaridade ou de atividade profissional muito baixos ou muito altos, casos nos quais o inglês (ou qualquer que seja a linguagem dominante) for uma segunda língua, perda auditiva grave ou cegueira, ou alteração importante no humor e incapacidades motoras significativas que interfiram no funcionamento diário. Nessas circunstâncias, a história da dificuldade cognitiva e o exame do estado cognitivo podem ser tão confundidos por esses outros fenômenos, que é um desafio distinguir entre função cognitiva normal e comprometimento cognitivo leve. Em contraposição, distinguir entre comprometimento cognitivo leve e demência pode ser simples quando o funcionamento cotidiano está obviamente prejudicado. Em outras circunstâncias, pode ser difícil averiguar se uma pessoa está funcionando de modo completamente independente ou não. Por exemplo, muitas pessoas idosas residem em instituições como casas de repouso que proporcionam serviços como cozinha e tarefas domésticas. Nesses indivíduos com poucas responsabilidades diárias, é difícil determinar se eles estão funcionalmente comprometidos.

Tratamento

Desde 2014, nenhum tratamento foi aprovado para o comprometimento cognitivo leve, embora um ensaio clínico tenha demonstrado que o tratamento com donepezila, 10 mg/dia, reduziu significativamente a taxa de desenvolvimento de demência secundária à doença de Alzheimer no primeiro ano, mas não em 3 anos.[A1] A atividade física parece fornecer um modesto alentecimento do declínio cognitivo.[A2]

Prognóstico

Comprometimento cognitivo leve deve ser visto como um estado de risco para o desenvolvimento subsequente de demência. Usando a definição de comprometimento cognitivo leve amnésico da Tabela 402-2, a taxa de evolução de comprometimento cognitivo leve para demência é de 15% por ano. O comprometimento cognitivo leve (risco relativo, 1,2) e o moderado (risco relativo, 1,4) estão também associados a aumento da mortalidade por todas as causas.

Doença de alzheimer

Definição

A doença de Alzheimer, que é um processo fisiopatológico envolvendo β-amiloidose e neurodegeneração límbica e isocortical, produz uma doença demencial em que a amnésia anterógrada é um sintoma dominante (Tabela 402-3). O diagnóstico clínico implica que o processo patológico causador é do tipo Alzheimer, enquanto o diagnóstico patológico repousa sobre os achados histopatológicos característicos.

Tabela 402-3

Critérios de diagnóstico para demência de doença de alzheimer provável

O diagnóstico clínico de demência de doença de Alzheimer provável é feito quando:

Encontram-se critérios de demência (Tabela 402-1), e a doença tem as seguintes características:
Início insidioso: os sintomas têm um início gradual ao longo de meses ou anos; *e*
História clara de agravamento da cognição por relato ou observação; *e*
Os *deficits* cognitivos iniciais e mais proeminentes são evidentes no histórico e observação, consistentes com um distúrbio amnésico (mais comum) ou um distúrbio cognitivo não amnésico (menos comum) (afasia, distúrbio visuoespacial ou distúrbio comportamental/executivo).

O diagnóstico de demência de doença de Alzheimer provável **não deve** ser aplicado quando há evidência substancial para outra doença neurodegenerativa, doença cerebrovascular extensa ou uma comorbidade médica não neurológica ou uso de medicação que possa ter um impacto substancial na cognição.

Critérios de investigação da demência de doença de Alzheimer com certeza mais alta quando exames de imagem ou biomarcadores no líquido cefalorraquidiano estão disponíveis:

Provável demência de doença de Alzheimer está presente com base nos critérios clínicos anteriores e estão presentes os seguintes perfis de neuroimagem e de biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR):
Perfil de biomarcadores de probabilidade mais elevada: marcador β-amiloide (LCR ou exame de imagem) "positivo" *e* marcador de lesão neuronal (tau no LCR, FDG-PET ou RM estrutural) "positivo"
Perfil de biomarcadores de probabilidade intermediária: marcador β-amiloide "positivo" *e* marcador de lesão neuronal "negativo" ou indeterminado
Probabilidade mais elevada: está presente demência de doença de Alzheimer provável com base nos critérios clínicos anteriores, e está presente uma mutação patogênica conhecida no *APP*, *PSEN1* ou *PSEN2*

Adaptada de McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:263-269.

FDG-PET = tomografia de emissão de pósitrons com ^{18}fluorodesoxiglicose; RM = ressonância magnética.

Epidemiologia

Entre 60% e 80% das demências são decorrentes da doença de Alzheimer. Entre todos os indivíduos com mais de 65 anos, a prevalência de doença de Alzheimer é estimada em cerca de 5%. Como na demência em geral, a prevalência duplica a cada intervalo de 5 anos após os 65 anos de idade, e a incidência continua a se elevar na 10ª e 11ª décadas de vida. Homens e mulheres podem ser igualmente afetados, embora em termos absolutos, mais mulheres tenham doença de Alzheimer prevalente, por viverem mais tempo que os homens. Não há diferenças étnicas ou raciais na predileção da doença de Alzheimer.

Fatores de Risco

Os fatores de risco estabelecidos para doença de Alzheimer incluem idade avançada e histórico familiar. Fatores de risco putativos incluem diabetes melito, hipertensão, doença cardiovascular e traumatismo craniano. Evidência a favor e contra cada uma dessas quatro condições é inconclusiva, mas o consenso é que pelo menos diabetes e hipertensão podem desempenhar um papel na patogênese da doença de Alzheimer. A baixa escolaridade é também um fator de risco consistente, mas a maioria dos especialistas acredita que o nível educacional é um representante de algum outro fator, como condição socioeconômica ou o ambiente médico e psicossocial na infância precoce. Fatores protetores foram também propostos, mas sua situação ainda é muito debatida.

Biopatologia

O diagnóstico histopatológico de doença de Alzheimer é baseado na presença conjunta de uma quantidade substancial de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares.[5] Placas neuríticas consistem em um núcleo de peptídeo β-amiloide agregado, circundado por neuritos em degeneração, os quais são fragmentos de axônios e dendritos. O β-amiloide contém 39 a 42 aminoácidos e é proteoliticamente derivado de uma grande proteína, a proteína precursora de amiloide. Os emaranhados neurofibrilares são agregados intracelulares de uma forma excessivamente fosforilada da proteína tau associada aos microtúbulos. A proteína tau alterada se autoagrega e forma emaranhados neurofibrilares. Em um corte microscópico com pequeno aumento de córtex frontal, temporal ou parietal, pelo menos seis placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares devem ser visíveis para que o diagnóstico de doença de Alzheimer seja feito.

Fisiopatologia

A progressão das alterações da β-amiloidose obedece a um padrão aproximadamente previsível na doença de Alzheimer. A imagem tomográfica por emissão de pósitrons (PET, do inglês, *positron emission tomographic*) com ligantes que se ligam ao β-amiloide mostram que β-amiloide começa a se acumular no neocórtex em até 20 anos antes de a demência ocorrer. Os agregados solúveis de β-amiloide em formas oligoméricas (consistindo em um pequeno número de monômeros) podem ser as principais moléculas patogênicas que eventualmente induzem ou aceleram a lesão neuronal. Quando a demência clínica devido à doença de Alzheimer está presente, grandes números de depósitos contendo peptídeos β-amiloide são invariavelmente encontrados nas placas neuríticas no neocórtex. As placas neuríticas representam o estágio final no processo de Alzheimer. Como a β-amiloidose se inicia muito antes de os sintomas clínicos aparecerem e provavelmente atinge um platô em termos de abundância, a quantidade de β-amiloidose não reflete muito a gravidade da demência na doença de Alzheimer.

A extensão regional de emaranhados neurofibrilares na doença de Alzheimer cresce à medida que a doença progride. Os emaranhados neurofibrilares aparecem no lobo temporal medial e tronco cerebral em pessoas cognitivamente normais por volta da quarta década de vida. Nas pessoas destinadas a desenvolver doença de Alzheimer, uma parte crítica da fisiopatologia envolve a disseminação transináptica de emaranhados neurofibrilares para áreas corticais de associação. No momento em que os sintomas clínicos se desenvolvem, os emaranhados neurofibrilares são encontrados no neocórtex de associação dos lobos frontal, parietal e temporal. É somente nos estágios finais e mais graves que os emaranhados neurofibrilares são encontrados nos lobos occipitais e córtices motor e sensitivo primários. A localização dos emaranhados neurofibrilares corresponde fielmente à evolução clínica de sintomas específicos e gravidade da doença de Alzheimer. No comprometimento cognitivo leve, a manifestação clínica mais precoce da doença de Alzheimer, a carga mais intensa de emaranhados neurofibrilares é no córtex entorrinal e nos hipocampos, precisamente as regiões que estão envolvidas com a memória episódica declarativa. A atrofia hipocampal é característica, e reduções nos volumes hipocampais podem ser observadas na ressonância magnética (RM; Fig. 402-3). O envolvimento dos neocórtices associativos com emaranhados neurofibrilares representa o correlato histopatológico da progressão para demência. A RM quantitativa em pacientes com comprometimento cognitivo leve que posteriormente progride para demência mostra aumento da atrofia de áreas de associação corticais-chave, tais como os lobos temporais laterais, lobos parietais inferiores, córtex cingulado posterior e lobos frontais laterais. Refletindo a disseminação ao neocórtex de associação, as funções da linguagem, funções visuoespaciais e funções cognitivas executivas normalmente se tornam comprometidas algum tempo depois que ocorre a disfunção da memória declarativa episódica.

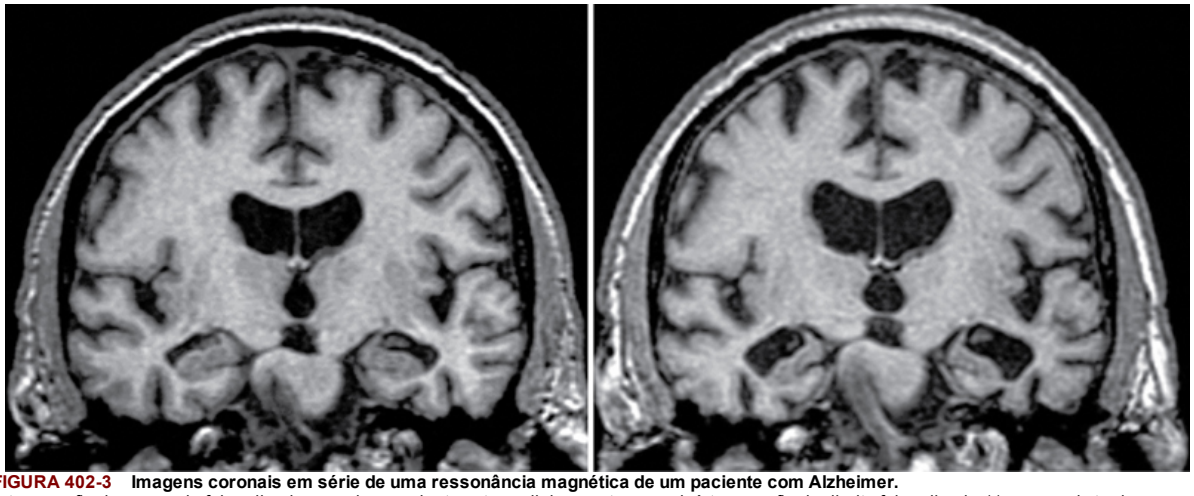

FIGURA 402-3 Imagens coronais em série de uma ressonância magnética de um paciente com Alzheimer.
A tomografia da esquerda foi realizada quando o paciente estava clinicamente normal. A tomografia da direita foi realizada 11 anos mais tarde, quando o paciente estava com demência. A atrofia hipocampal aumentou drasticamente da primeira para a tomografia subsequente. (Cortesia de Maria Shiung e Clifford Jack.)

O mais consistente *deficit* de neurotransmissor na doença de Alzheimer é na neurotransmissão colinérgica. As células de origem das projeções colinérgicas hipocampais e neocorticais estão localizadas no septo, banda diagonal e *nucleus basalis*. Emaranhados neurofibrilares acumulam-se nos neurônios nessas regiões à medida que a doença de Alzheimer se desenvolve, mas há também evidência neuroquímica de que esses neurônios são estressados muito mais precocemente na doença.

Fatores Genéticos

A maioria dos casos de doença de Alzheimer é decorrente da doença esporádica (não genética). Entretanto, em um número muito pequeno de casos, a doença de Alzheimer ocorre como doença autossômica dominante. Os três genes conhecidos envolvidos na doença de Alzheimer autossômica dominante estão todos diretamente envolvidos na produção de peptídeo β-amiloide. O primeiro é o gene da proteína precursora de amiloide (*APP*), localizado no cromossomo 21q21.3. Dezoito mutações conhecidas nesse gene levam à produção excessiva de β-amiloide e são confiavelmente associadas a um início muito precoce (20 a 50 anos de idade) de doença de Alzheimer. Outra linha de evidência que implica o gene da *APP* na doença de Alzheimer é o aparecimento invariável do processo patológico da doença de Alzheimer nos indivíduos com síndrome de Down (trissomia 21; Cap. 41), que possuem uma cópia extra do gene *APP* como resultado da trissomia.

Os outros dois genes associados a doença de Alzheimer autossômica dominante são os genes da pré-senilina 1 e 2, localizados nos cromossomos 14q24.3 e 1q31.42. Umgrande número de mutações da pré-senilina 1 é responsável pela maioria da doença de Alzheimer autossômica dominante. Ambos os genes codificam uma proteína semelhante conhecida como pré-senilina. A pré-senilina está envolvida na degradação da molécula da APP no local de clivagem gama. Admite-se que as mutações na pré--senilina 1 e 2 causadoras de doença de Alzheimer levam a um "ganho de função tóxica" que produz excesso de peptídeo β-amiloide. As mutações na pré-senilina também são associadas a doença de Alzheimer de início precoce (40 a 60 anos de idade).

Estudos da agregação familiar da doença de Alzheimer mostraram que a doença de início mais tardio também exibe riscos genéticos, mas apenas alguns genes foram definitivamente ligados à doença de Alzheimer de início tardio. O gene mais proeminente relacionado com a doença de Alzheimer de início tardio, localizado no cromossomo 19q13.2, codifica a apolipoproteína E (apo E), uma proteína envolvida no transporte lipídico. Nos humanos, três variantes alélicas do gene da apolipoproteína (*APOE*) são determinadas por diferenças nos aminoácidos cisteína e arginina nas posições 112 e 158 da proteína de 299 aminoácidos. Uma das variedades alélicas, com arginina em ambas as posições, designada variante ε4, é fortemente associada a um risco aumentado em 14 vezes de doença de Alzheimer em homozigotos e um aumento de três vezes nos heterozigotos. Em muitas séries, quase 50% dos pacientes com Alzheimer, mas somente 25% dos controles sem demência, têm no mínimo uma cópia do alelo *APOE* ε4. A presença de um alelo *APOE* ε4 nem sempre causa a doença de Alzheimer, na medida em que a doença nunca se desenvolve em alguns carreadores do genótipo. O mecanismo pelo qual o alelo *APOE* ε4 predispõe à doença de Alzheimer não está estabelecido, mas a estrutura terciária da proteína APOE com arginina nas posições 112 e 158 pode levar à ligação prejudicada ao β-amiloide, o que por sua vez reduz a remoção de β-amiloide das células.

Uma mutação *missense* rara no gene *TREM2* também aumenta o risco de doença de Alzheimer.[6] A fisiopatologia parece ser o comprometimento da contenção de processos inflamatórios em vez de um efeito direto na função neurológica.

Manifestações clínicas

A evolução inicial da doença de Alzheimer é dominada pela presença de amnésia anterógrada. Algumas queixas usuais incluem esquecimento de eventos e conversas recentes, colocação errada de objetos, problemas com o acompanhamento da data, perder-se em vizinhanças familiares, e problemas para se lembrar de completar tarefas. A frequência e gravidade dos lapsos de memória progridem de dificuldade ocasional para falhas mais pervasivas e consistentes.

Na doença de Alzheimer leve, a função da memória episódica declarativa pode ser perdida. A familiaridade e acesso ao conhecimento anterior podem permitir aos pacientes funcionar nas suas rotinas diárias usuais, contanto que, nada além do ordinário seja deles exigido. Eles podem ainda reter a capacidade de preparar refeições simples e fazer caminhadas na vizinhança sem se perderem. Entretanto, mesmo na doença de Alzheimer leve, erros de tomada de medicação e dificuldade para lidar com dinheiro ou contabilizar um talão de cheques tendem a ocorrer. Viajar para lugares não familiares acentua frequentemente a confusão. Mudanças na personalidade comumente acompanham as perdas cognitivas. Apatia, perda de iniciativa, e perda de interesse por *hobbies* e passatempos são onipresentes na doença de Alzheimer inicial.

À medida que a doença progride, a capacidade de efetuar tarefas diárias necessárias se torna cada vez mais difícil, a ponto de o paciente necessitar de auxílio para preparar refeições, pagar contas, viajar e cuidar da casa. Quando a doença entra nas fases mais graves, tornam-se necessários auxílio e supervisão em atividades básicas como tomar banho, vestir-se, fazer a higiene e comer.

Nos estágios terminais da doença, todas as capacidades de comunicação podem ser perdidas. A mobilidade pode ainda estar preservada até tardiamente na doença. Os pacientes com doença de Alzheimer comumente morrem de doenças que atingem outros indivíduos idosos debilitados, como sepse, pneumonia e insuficiência cardíaca congestiva.

A duração da evolução da doença de Alzheimer clínica é longa, mas variável. O tempo desde a demência leve até a morte pode ser tão curto quanto 2 a 3 anos ou pode ir além de uma década. Nos pacientes em quem é diagnosticada demência leve, cerca de 10% por ano atingem o estágio de demência grave.

Raramente, a doença de Alzheimer é associada a sintomas proeminentes em outros domínios cognitivos que não a memória. A mais comum das síndromes atípicas é uma na qual ocorrem *deficits* visuoespaciais profundos sem a típica amnésia anterógrada grave. Essa síndrome é denominada atrofia cortical posterior.

Diagnóstico

O diagnóstico de doença de Alzheimer, como o da própria demência, é, em grande parte, clínico, baseado no histórico e exame. Os elementos-chave no histórico são um início gradual e progressão insidiosa de comprometimento cognitivo, especialmente amnésia anterógrada. O exame do estado mental deve demonstrar comprometimento na memória de curto prazo e outros *deficits* cognitivos. A doença de Alzheimer deve ser considerada como um diagnóstico de inclusão: se o histórico e o exame forem compatíveis com doença de Alzheimer e se certas exclusões puderem ser verificadas, o diagnóstico será feito com confiança.

A fisiopatologia da doença de Alzheimer em pacientes com *deficit* cognitivo leve ou demência pode ser avaliada pelo líquido cefalorraquidiano (LCR), marcadores de proteínas (β-amiloide e tau) (Tabela 402-3)[7] e por exames de imagem cerebrais (RM estrutural, PET com ^{18}fluorodesoxiglicose[8] e tomografia de emissões de pósitrons de amiloide[9]) (Figs. 402-4 e 402-5). As imagens de PET de deposição anormal de proteína tau, atualmente disponível para propósitos de investigação, podem melhorar a acurácia diagnóstica da doença de Alzheimer.[10] Estão em curso esforços para diagnosticar a doença de Alzheimer enquanto os indivíduos ainda estão assintomáticos.

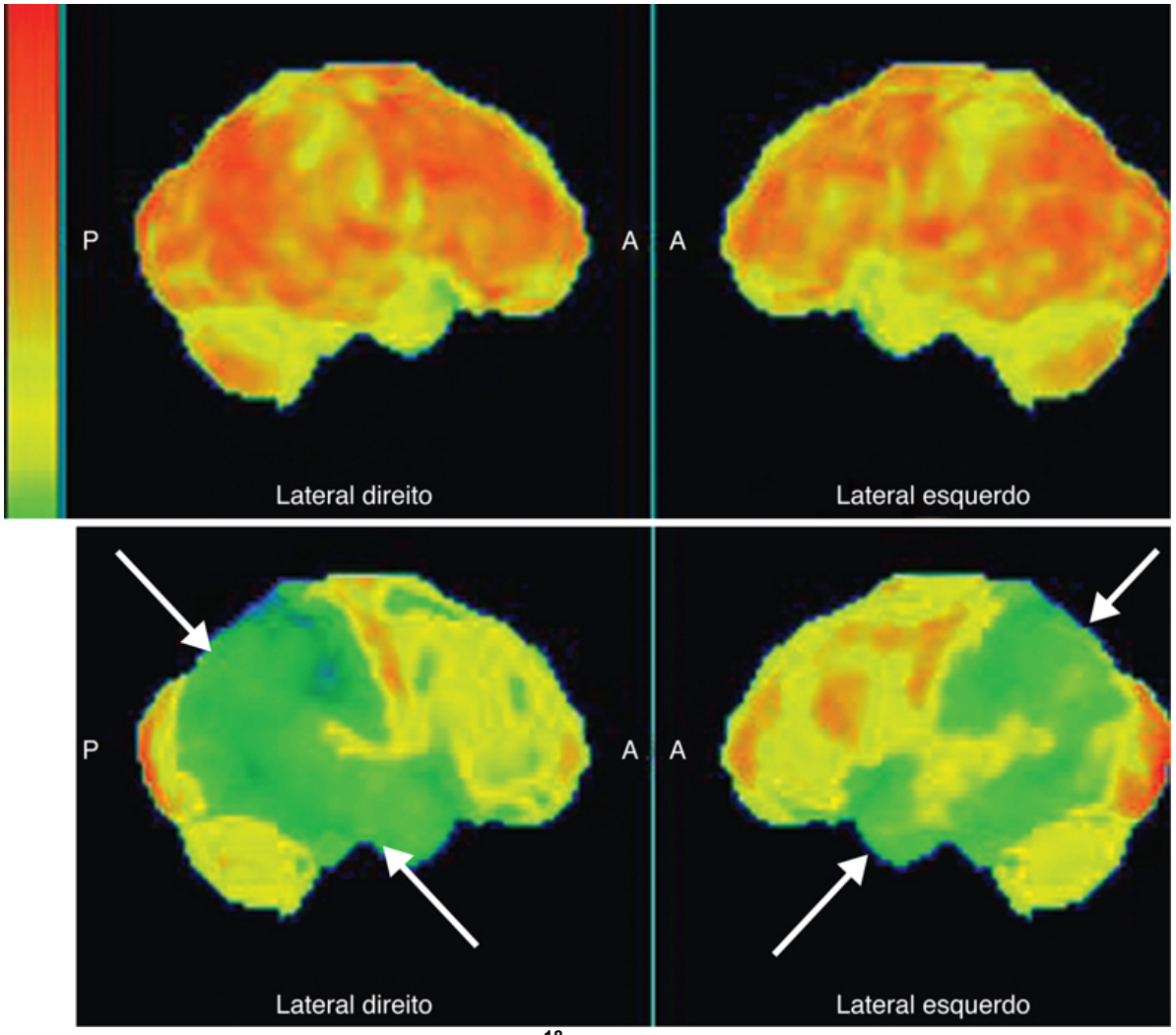

FIGURA 402-4 ***Scan*** **de tomografia de emissão de pósitrons com ^{18}fluorodesoxiglicose de um paciente com demência de doença de Alzheimer.**
As reconstruções computadorizadas da relação de captação de glicose regional (usando a protuberância como referência) da superfície cortical mostram cores mais quentes (*amarela e laranja*) nas áreas de captação normal de glicose, enquanto as cores mais frias (*verde e azul*) indicam hipometabolismo. O *scan* de cima é de um indivíduo normal da mesma idade. O scan de baixo é de um paciente com demência da doença de Alzheimer típica, e mostra hipometabolismo nas regiões corticais temporal e parietal (*setas*).

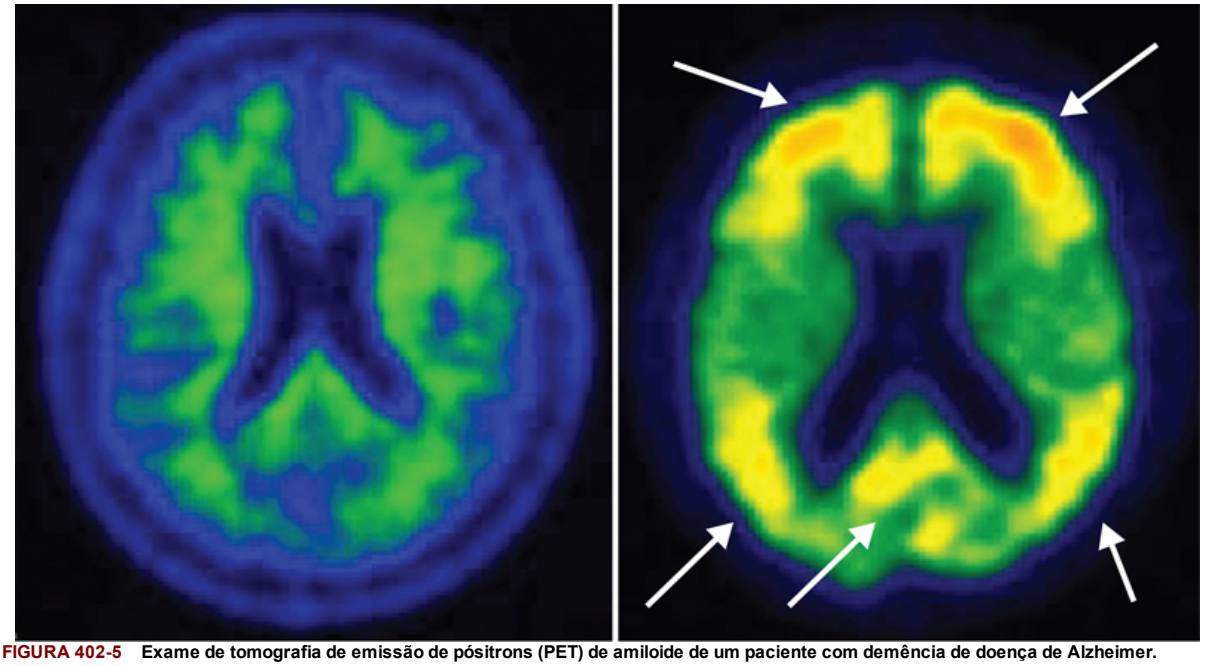

FIGURA 402-5 **Exame de tomografia de emissão de pósitrons (PET) de amiloide de um paciente com demência de doença de Alzheimer.**
Nesta imagem axial de um PET *scan* de composto B de Pittsburg ^{11}C, o exame da esquerda é de um indivíduo sem retenção de amiloide cortical. O sinal verde representa baixos níveis de ligação inespecífica da substância branca. À direita, o exame de um paciente com demência de doença de Alzheimer mostra a retenção proeminente do agente da imagem amiloide nos córtices frontal, parietal e cingulado posterior (*setas*).

Várias outras condições que apresentam similaridade à doença de Alzheimer devem ser excluídas em bases clínicas ou laboratoriais (Fig. 402-2). Uma é a demência com corpúsculos de Lewy, que é sugerida pela presença de parkinsonismo, alucinações visuais proeminentes e um distúrbio específico do sono. Na autópsia, frequentemente coexistem os processos patológicos da doença de corpúsculos de Lewy e a doença de Alzheimer, assim sugerindo que os diagnósticos se sobrepõem. Degeneração lobar frontotemporal é sugerida por alterações proeminentes do comportamento e personalidade ou por dificuldades proeminentes da linguagem, precocemente na evolução. A esclerose hipocampal tem achados neuropatológicos únicos, mas é virtualmente impossível distinguir de doença de Alzheimer por características clínicas. Outras condições neurodegenerativas no diagnóstico diferencial de doença de Alzheimer incluem: doença de Huntington (Cap. 410), paralisia supranuclear progressiva (Cap. 410), degeneração corticobasal (Cap. 410), esclerose lateral amiotrófica (Cap. 419) e doença de Wilson (Cap. 211). Entretanto, essas doenças invariavelmente têm manifestações motoras proeminentes precoces na sua evolução. A hidrocefalia de pressão normal (Cap. 189; mais adiante) é uma causa rara de demência associada a um distúrbio da marcha.

É particularmente desafiador distinguir a demência causada por doença vascular cerebral da doença de Alzheimer (mais adiante). O fato de a doença de Alzheimer e a doença vascular cerebral frequentemente coexistirem, exige que os clínicos considerem ambas simultaneamente.

Prevenção e tratamento

Não há tratamentos preventivos estabelecidos. Embora uma dieta saudável, exercícios físicos e atividades de lazer cognitivamente estimulantes sejam sensatos, não foi demonstrado que protejam contra a doença de Alzheimer. Exceto em pacientes que apresentam deficiência de folato ou vitamina B_{12}, a suplementação de vitamina B não é eficiente em alentecer o declínio cognitivo.[A3] O tratamento do diabetes (Cap. 229) e da hipertensão (Cap. 67) é benéfico por outras razões, mas não é claro que tais tratamentos alteram o curso da doença de Alzheimer. Os antidepressivos não são, em geral, efetivos e aumentam os eventos adversos quando usados para tratar pacientes com a doença de Alzheimer.[A4]

Uma vez que a doença de Alzheimer se torne sintomática, suporte para os cuidadores da família é uma intervenção crítica que nunca será exagerada. Grupos de apoio através da Alzheimer's Association (disponível em *www.alz.org*) podem ajudar as famílias que lidam com a doença.

Questões importantes de segurança incluem supervisão de medicações, supervisão de finanças e escrutínio estreito na direção de veículo a motor. O uso de outras ferramentas, armas de fogo, aparelhos e equipamentos potencialmente perigosos deve ser cuidadosamente monitorado ou evitado. Os pacientes com doença de Alzheimer muitas vezes vagueiam e podem se perder e distanciar-se muito de sua casa. A identificação de pacientes pode prevenir ocorrências trágicas.

Tratamentos Baseados na Evidência

Duas categorias de medicamentos são aprovadas para o tratamento da doença de Alzheimer: inibidores das colinesterases e memantina, um antagonista do receptor de glutamato.[11] O fundamento para o uso de fármacos colinomiméticos (donepezila, 5 ou 10 mg/dia; galantamina, 16 ou 24 mg/dia; ou rivastigmina, 6 a 12 mg/dia por via oral ou 4,5 a 9 mg/dia por adesivo cutâneo) são os níveis reduzidos de marcadores colinérgicos no neocórtex de pacientes que morrem de doença de Alzheimer. Todos os três agentes retardam a progressão dos sintomas a um nível estatisticamente significativo mas clinicamente marginal aos 6 a 12 meses em pacientes com doença de Alzheimer leve a moderada, mas não aos 3 anos.[A5-A8] Em pacientes residentes na comunidade que tenham sido tratados com donepezila durante pelo menos 3 meses e que tinham doença de Alzheimer moderada a grave, aqueles que continuaram a donepezila 10 mg diários tiveram benefícios funcionais clinicamente importantes durante os 12 meses seguintes em comparação com aqueles que o descontinuaram. Não existe evidência convincente de que esses agentes alterem a sua progressão biológica. Os pacientes individuais com frequência não mostram nenhum benefício claro com o tratamento. A memantina, que é um antagonista não competitivo do receptor *N*-metil-D-aspartato de afinidade baixa a moderada que atua na neurotransmissão do glutamato, parece retardar a progressão do declínio funcional nos pacientes com doença de Alzheimer moderada a grave, em uma dose de 10 mg duas vezes ao dia.[A9]

Um estudo de pacientes com doença de Alzheimer moderadamente grave mostrou que a vitamina E era efetiva em retardar a progressão, e estudos recentes em pacientes com doença de Alzheimer leve a moderada também sugeriram um benefício.[A10] As multivitaminas não são eficazes[A11] nem o são os anticorpos monoclonais humanizados que ligam formas solúveis de amiloide[A12 A13] ou inibem a formação de placas de amiloide.[A14]

Prognóstico

A doença de Alzheimer é inevitavelmente progressiva, e comprometimento cognitivo grave e dependência completa de outros se desenvolvem em virtualmente todos os pacientes, a não ser que morram prematuramente. A doença de Alzheimer também contribui para a morte prematura; a taxa de mortalidade nos pacientes é de cerca de 10% por ano. Em pacientes com demência avançada, a mortalidade em 6 meses é de cerca de 55%; pneumonia, febre e problemas alimentares são associados a prognóstico ruim.

Demência vascular

Definição

A demência vascular é uma doença demenciante na qual a causa subjacente é o infarto cerebral. Para que um transtorno cognitivo seja atribuído à doença cerebrovascular a partir de uma perspectiva neuropatológica, deve haver infarto cerebral suficiente em localizações sabidamente responsáveis pelos *deficits* cognitivos, na ausência de outras alterações neuropatológicas neurodegenerativas (Tabela 402-4). Quando a doença vascular cerebral produz comprometimento cognitivo que não é suficientemente grave para satisfazer os critérios de demência, ele é denominado comprometimento cognitivo vascular.

Tabela 402-4

Critérios de diagnóstico para a síndrome de demência causada por doença cerebrovascular (demência vascular)

Demência como definida na Tabela 402-1
Doença cerebrovascular clinicamente importante é demonstrável por <u>*qualquer*</u> dos seguintes:
Início do transtorno cognitivo ou piora drástica de um transtorno existente que ocorreu em até 3 meses de um AVC, em que o AVC é definido como um *deficit* neurológico focal de início agudo no qual os sinais e sintomas persistem por mais de 24 horas
Evidências de neuroimagens de infartos cerebrais bilaterais rostrais incluindo o tálamo

Epidemiologia

Em estudos clínicos, até 20% dos pacientes de demência têm doença vascular cerebral. Tal como a doença de Alzheimer, ela é menos comum em pacientes com menos de 65 anos de idade e aumenta firmemente daí em diante. Em estudos neuropatológicos, cerca de 25% de todos os casos de demência têm algum componente vascular. Aproximadamente metade desse número é demência vascular relativamente pura; o restante consiste em doença vascular misturada com a doença de Alzheimer. Homens e mulheres são igualmente afetados.

Fatores de Risco

Os fatores de risco de demência vascular incluem doença cardiovascular, fibrilação atrial,[12] níveis elevados de glicose,[13] diabetes e hipertensão. Não há fatores protetores conhecidos que não o tratamento desses fatores de risco. As populações com altas taxas de doença vascular generalizada devem ter taxas mais altas de demência vascular, mas a mortalidade competidora pela doença cardiovascular pode ocultar parte da relação. Os microinfartos contribuem para a atrofia cerebral e o comprometimento cognitivo, em particular antes de a demência ser clinicamente evidente. No primeiro ano depois de um AVC, o risco de desenvolvimento de demência é cerca de nove vezes mais alto que a taxa em pessoas sem um derrame cerebral, e permanece cerca de duas vezes maior nos anos subsequentes.

Biopatologia

A maioria dos casos de doença vascular que causa comprometimento cognitivo é decorrente da aterosclerose. Um mecanismo decorre de grandes infartos, como aqueles secundários à doença oclusiva em grandes vasos cerebrais, incluindo as artérias carótidas e as artérias cerebrais anteriores, médias e posteriores (Cap. 407). Um segundo mecanismo de infarto ocorre no nível arteriolar, com infartos lacunares no tálamo, gânglios da base e substância branca subcortical. Ambos os processos podem ser detectados por RM cerebral. Infartos nas formações hipocampais, tálamo medial, núcleos caudados e áreas parietais de associação possuem alta probabilidade de produzir comprometimento cognitivo, mas não necessariamente demência. Microinfartos, que são pequenas zonas de infarto que não são visíveis a olho nu, mas podem ser observados por microscopia óptica, também podem contribuir para a demência. A presença simultânea de doença de Alzheimer é comum na demência vascular.

Há outras causas incomuns de demência vascular. A arteriopatia dominante autossômica cerebral com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL, do inglês, *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) é uma doença hereditária muito rara que, usualmente, se torna clinicamente evidente entre as idades de 30 e 50 anos e causa doença grave da substância branca, cefaleias e demência. A causa da CADASIL são mutações no gene *notch3* no cromossomo 19q12. A angiopatia amiloide cerebral, uma β-amiloidose na qual o peptídeo β-amiloide se acumula na média de artérias de pequeno a médio calibres nas leptomeninges e córtex superficial, causa hemorragias cerebrais que, se ocorrerem em número suficiente e em localizações críticas, podem levar à demência. Angiopatia amiloide cerebral também é vista na doença de Alzheimer, mas suas manifestações hemorrágicas podem ocorrer em indivíduos com pouca evidência clínica de doença de Alzheimer e modesta evidência patológica. Vasculite cerebral (Cap. 270) é uma causa muito rara de demência.

Manifestações clínicas

O espectro das alterações cognitivas nos pacientes com doença vascular cerebral é amplo. As síndromes cognitivas mais comuns em doença cerebrovascular incluem comprometimento cognitivo leve, uma demência com amnésia anterógrada proeminente e uma demência com alterações proeminentes na personalidade e função executiva. Alguns pacientes com comprometimento cognitivo vascular sem demência podem ter *deficits* em apenas um domínio (Cap. 401). Várias síndromes de afasia são um resultado de infarto ou hemorragia cerebral nas regiões perisilvianas do hemisfério dominante. Infarto ou hemorragia nas regiões occipitotemporal ou occipitoparietal pode produzir um dos transtornos da cognição visual, como alexia ou agnosia visual. Infartos nos núcleos caudados, particularmente se forem bilaterais, podem produzir uma síndrome cognitiva que inclui amnésia e função executiva alterada, assim mimetizando demência. Grandes infartos no lobo parietal direito também podem produzir demência. Infartos nos tálamos mediais ou nas formações hipocampais podem produzir amnésia isolada.

A evolução dos sintomas na demência vascular não obedece a um padrão estereotipado. Em alguns, a síndrome demencial pode permanecer estacionária. Em outros,novos AVCs podem conduzir a declínios substanciais na cognição e funcionalidade. Alguns pacientes com demência vascular podem experimentar uma enfermidade de declínio gradual. Pacientes com comprometimento cognitivo vascular sem demência, ou demência vascular, podem também ter outros sinais neurológicos típicos de pacientes com doença vascular cerebral, como hemiparesia, hemianopsia, alterações hemissenssitivas ou anormalidades de nervos cranianos.

Diagnóstico

O diagnóstico de demência vascular é baseado no histórico e exame neurológico. Imageamento cerebral, preferivelmente com RM, é essencial para estabelecer a presença de infartos. As características diagnósticas cardeais da demência vascular são que (1) o transtorno cognitivo deve ter início em 3 meses de um evento clínico de AVC e (2) deve haver múltiplos infartos bilaterais nos hemisférios cerebrais visíveis em estudos de imageamento cerebral (Fig. 402-6). Uma ligação temporal entre o início ou piora do comprometimento cognitivo e um AVC é importante para demonstrar que a doença cerebrovascular é etiologicamente relevante para o comprometimento cognitivo. O imageamento cerebral de infartos no córtex cerebral, gânglios da base, tálamo e substância branca cerebral tem valor óbvio para estabelecer a doença vascular cerebral. Em contraste com infartos reais no imageamento, a presença de hiperintensidades na substância branca sem infartos na RM cerebral é muito menos específica.

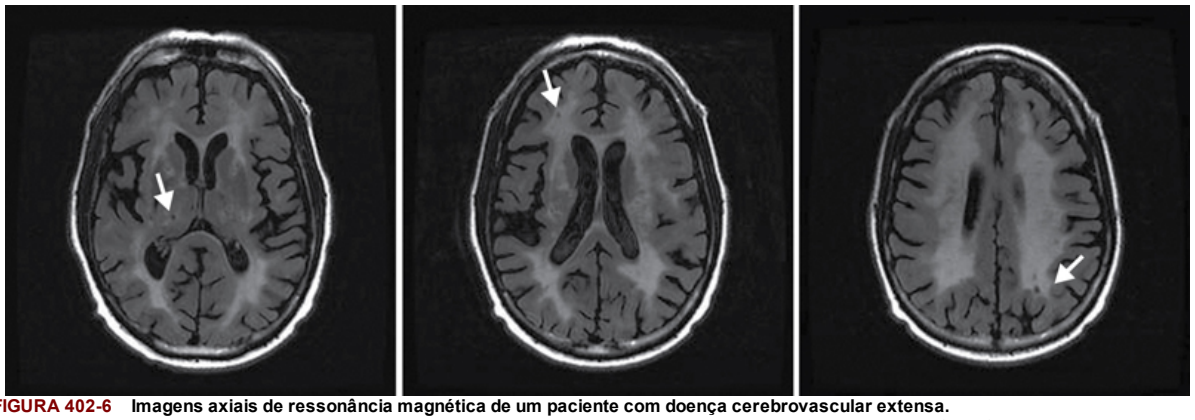

FIGURA 402-6 Imagens axiais de ressonância magnética de um paciente com doença cerebrovascular extensa.
As imagens mostram extensas hiperintensidades da substância branca bilateralmente. Há também infartos lacunares (setas).

A precisão do diagnóstico clínico de demência vascular é geralmente mais baixa que a de doença de Alzheimer. A combinação de (1) relação temporal entre demência e um AVC e (2) evidência no imageamento de infartos bilaterais é específica para o diagnóstico de demência vascular, mas é insensível. Critérios diagnósticos mais amplos (Tabela 402-4) são mais sensíveis, porém menos específicos. O diagnóstico alternativo usual é doença de Alzheimer, e normalmente não há maneira de ter certeza de se e quanto da doença de Alzheimer está presente simultaneamente.

Prevenção e tratamento

Alguns casos de demência vascular devem ser evitáveis. Com tratamento agressivo precoce e durante toda a vida do diabetes (Cap. 229), hipertensão (Cap. 67) e hiperlipidemia (Cap. 206), o número de infartos cerebrais deve ser reduzido, com uma redução correspondente no número de casos de demência vascular. Evidência dessa ligação vem de estudos em grande escala nos quais o tratamento da hipertensão reduziu a frequência de AVCs e incidência de demência. Uma vez desenvolvida a demência vascular, inibidores da colinesterase mostraram algum benefício em pacientes,[A15] mas o principal objetivo é prevenir AVCs futuros.

Prognóstico

Pode-se esperar muitas vezes que os pacientes com demência vascular tenham doença cardiovascular grave e uma maior probabilidade de futuros AVCs e eventos isquêmicos cardíacos. A sobrevida dos pacientes com demência vascular é pior que a dos pacientes com a doença de Alzheimer.

Demência com corpúsculos de Lewy

Definição

A demência com corpúsculos de Lewy é uma doença demenciante multifacetada na qual o processo patológico subjacente inclui a presença de corpúsculos de Lewy nas estruturas límbicas e corticais (Tabela 402-5). Alguns clínicos fazem distinção entre pacientes nos quais o parkinsonismo precedeu o transtorno cognitivo e aqueles nos quais o transtorno cognitivo ocorreu simultaneamente, ou antes, do transtorno do movimento. Essa distinção pode ser útil na prática clínica, mas há poucas diferenças clínicas ou neuropatológicas baseadas em sequências diferentes de sinais e sintomas. O diagnóstico de demência com corpúsculos de Lewy é semelhante, em princípio, a

diagnosticar ao mesmo tempo demência e doença de Parkinson (Cap. 409) no mesmo indivíduo, mas *demência com corpúsculos de Lewy* é um termo com conotações mais amplas, por causa de outras características (alucinações, flutuações e transtorno do sono) que podem ser mais evidentes do que o transtorno do movimento.

Tabela 402-5

Critérios de diagnóstico para a síndrome de demência associada à patologia de corpúsculos de lewy

Demência como definida na Tabela 402-1
O distúrbio cognitivo é de início insidioso e progressivo, com base em evidências do histórico ou exames cognitivos seriados
A presença de **no mínimo dois** dos seguintes:
Parkinsonismo (rigidez, tremor em descanso, bradicinesia, instabilidade postural, distúrbio da marcha parkinsoniano)
Alucinações visuais proeminentes totalmente formadas
Flutuações substanciais em vigília ou cognição
Transtorno de comportamento de sono de movimento ocular rápido (Cap. 412)
Grave piora do parkinsonismo por medicamentos antipsicóticos
O distúrbio não é mais bem explicado por uma doença sistêmica ou outra doença encefálica

Adaptada de McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65:1863-1872.

Epidemiologia

A demência com corpúsculos de Lewy tem cerca de um quarto da frequência da doença de Alzheimer.[14] A doença de corpúsculos de Lewy se torna mais comum com o avanço da idade, e a prevalência de demência com corpúsculos de Lewy também aumenta com o avanço da idade. Tal como em outras demências, não há diferenças étnicas ou raciais conhecidas, mas demência com corpúsculos de Lewy pode ser mais comum em homens. Não há fatores de risco conhecidos para demência com corpúsculos de Lewy. Demência se desenvolve em até 30% dos pacientes com doença de Parkinson, e o avanço da idade constitui o principal fator de risco.

Biopatologia

A patologia da demência com corpúsculos de Lewy é uma mistura da doença de corpúsculos de Lewy e doença de Alzheimer. De maneira geral, quanto mais intensa a doença de corpúsculos de Lewy, menos abundante é a doença de Alzheimer. Os corpúsculos de Lewy, que são inclusões intraneuronais que contêm α-sinucleína, são encontrados no *nucleus basalis*, *pars compacta* da substância negra, *locus caeruleus*, outras estruturas do tronco cerebral, amígdala, giro cingulado e neocórtex. As localizações mais iniciais de corpúsculos de Lewy são no tronco cerebral, onde afetam núcleos envolvidos no sono e no despertar, e a substância negra, o *locus caeruleus* e os núcleos dos nervos cranianos IX e X. Normalmente, o *nucleus basalis*, córtex transentorrinal, giro cingulado e neocórtex são comprometidos mais tardiamente.

Na doença de corpúsculos de Lewy, a proteína α-sinucleína se torna erradamente dobrada e se agrega intraneuronalmente. Mutações no gene da α-sinucleína foram vistas em algumas poucas famílias com doença de Parkinson dominante autossômica, mas a maioria dos casos de demência com corpúsculos de Lewy é esporádica.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas de demência com corpúsculos de Lewy incluem quatro anormalidades principais: o distúrbio cognitivo, o distúrbio neuropsiquiátrico, o distúrbio motor e o distúrbio de sono-vigília. O transtorno cognitivo pode diferir da doença de Alzheimer, embora haja considerável sobreposição.[15] Em um paciente típico com demência com corpúsculos de Lewy, *deficits* visuoespaciais e comprometimento da concentração e da atenção dominam o quadro. Em alguns pacientes, os *deficits* nas funções executivas podem ser semelhantes aos que são vistos na degeneração lobar frontotemporal. Amnésia anterógrada está usualmente presente, porém, mais leve que na doença de Alzheimer. *Deficits* de linguagem não são proeminentes. As manifestações neuropsiquiátricas da demência com corpúsculos de Lewy, incluindo proeminente apatia, perda de iniciativa e depressão podem ser mais incapacitantes que os sintomas cognitivos. As manifestações motoras incluem bradicinesia, perturbações da marcha, perturbações posturais e rigidez. Tremor em repouso é menos comum na demência com corpúsculos de Lewy em pacientes nos quais o transtorno cognitivo aparece antes do parkinsonismo. Alucinações visuais, flutuações do estado de alerta e transtornos do sono de movimentos oculares rápidos (REM, do inglês, *rapid eye movement*) fazem parte de um transtorno mais amplo da regulação do sono e vigília. Alucinações visuais são frequentemente muito gráficas, detalhadas e bizarras, talvez porque o fenômeno do sonho se intrometa na vigília. Os pacientes com demência com corpúsculos de Lewy têm grandes flutuações no seu estado de alerta de dia para dia.

Transtorno de comportamento do sono REM (Cap. 405) é uma parassonia na qual os pacientes exibem comportamento de encenação no sonho, muitas vezes com insinuações violentas, ameaçadoras. Os pacientes usualmente relatam que se sentem como se estivessem sendo caçados por alguma coisa ou alguém. Seu comportamento, enquanto adormecidos, consiste em falar, chamar ou gritar excessivamente, e debater-se, muitas vezes a ponto de lançar fora um parceiro da cama ou cair da cama. O transtorno de comportamento do sono REM pode preceder o desenvolvimento da doença de Parkinson e a demência com corpúsculos de Lewy por anos.

Diagnóstico

O diagnóstico da demência com corpúsculos de Lewy é baseado em informação clínica que corrobora a presença de anormalidades na cognição, função motora, comportamento neuropsiquiátrico e regulação do sono e vigília. A testagem neuropsicológica formal é muitas vezes útil para avaliação da memória, função executiva e função visuoespacial de uma maneira detalhada. A neuroimagem tem apenas um papel limitado no diagnóstico da doença com corpúsculos de Lewy.

Diagnóstico Diferencial

Outros transtornos que devem ser considerados nos pacientes com demência e transtorno do movimento incluem paralisia supranuclear progressiva (Cap. 410), que pode assemelhar-se à demência com corpúsculos de Lewy, em termos da demência e do distúrbio motor. Na paralisia supranuclear progressiva, os pacientes tendem a ter muito menos transtornos do acordar, e normalmente têm outros sinais e sintomas distintivos, incluindo a característica paralisia supranuclear do olhar e outros achados do tronco cerebral. As degenerações corticobasais, que são membros da família das demências lobares frontotemporais (ver adiante), também podem produzir um distúrbio do movimento e demência. A doença de Huntington (Cap. 410) é associada a demência e transtorno do movimento, mas o distúrbio do movimento na doença de Huntington inclui coreia e atetose proeminentes, nenhuma das quais está presente na demência com corpúsculos de Lewy.

Hidrocefalia de pressão normal (Cap. 189) é uma doença rara caracterizada usualmente pela tríade de um distúrbio da marcha, demência e incontinência urinária. Dinâmicas alteradas do fluxo de LCR no sistema ventricular parecem reduzir o metabolismo periventricular e também induzir lesões nos axônios periventriculares.[16]Hidrocefalia de pressão normal pode ser suspeitada quando a tomografia computadorizada ou a RM mostra aumento ventricular que é fora de proporção à quantidade de alargamento dos sulcos. É difícil prever uma resposta favorável à derivação ventriculoperitoneal na suspeita de hidrocefalia de pressão normal. Estudos de imagem que medem o fluxo de LCR através do aqueduto de Sylvius ou que medem o fluxo de LCR marcado com radioisótopos por meio da cisternocintilografia não foram úteis. A resposta clínica à remoção de um grande volume (p. ex., 30 mL) de LCR através de punção lombar é às vezes usada para selecionar pacientes para cirurgia, embora seu valor preditivo positivo e negativo não esteja claro. Hidrocefalia de pressão normal é muito rara em relação à demência com corpúsculos de Lewy e à doença de Alzheimer.

Tratamento

O manejo dos pacientes com demência com corpúsculos de Lewy é um desafio por causa do aparecimento simultâneo de um transtorno cognitivo, um transtorno neuropsiquiátrico, um transtorno motor e um transtorno do sono-vigília. O tratamento do distúrbio motor é realizado com fármacos antiparkinsonianos como levodopa ou agonistas dopaminérgicos (Cap. 409). O tratamento com esses agentes deve ser instituído para demência com corpúsculos de Lewy se houver

problemas proeminentes da marcha ou do equilíbrio que ameacem a segurança e interfiram na independência. Essas medicações podem piorar as alucinações e exacerbar estados confusionais, mas essa preocupação não deve impedir uma experiência de tratamento, se os sintomas motores impuserem riscos à segurança ou interferirem com a independência.

Os inibidores da colinesterase, que não exacerbam sintomas parkinsonianos, têm um efeito benéfico nos sintomas neuropsiquiátricos e talvez no distúrbio cognitivo.[A16] Os distúrbios autonômicos tais como incontinência urinária podem ser difíceis de tratar nas pessoas com demência de corpos de Lewy, porque as medicações usualmente prescritas têm perfis farmacológicos anticolinérgicos. Os fármacos anticolinérgicos têm um risco definido de aumentar a confusão.

Alucinações e agitação prejudicam a qualidade de vida do paciente e de sua família e muitas vezes necessitam de tratamento. Alguns agentes antipsicóticos que de outro modo poderiam controlar esses sintomas exacerbam intensamente o parkinsonismo na demência com corpúsculos de Lewy. Antipsicóticos atípicos são recomendados usualmente, mas há insuficiente experiência a partir de ensaios clínicos controlados. Muitos especialistas em transtornos do movimento preferem usar quetiapina em doses de 25 a 200 mg/dia ou clozapina 6,25 a 50 mg/dia, porque esses agentes parecem ter o mais baixo índice de efeitos colaterais extrapiramidais. Entretanto, não é possível fazer qualquer declaração forte sobre a eficácia relativa dos antipsicóticos atípicos no tratamento das alucinações na demência com corpúsculos de Lewy, especialmente com possibilidade de que os agentes antipsicóticos atípicos possam estar associados a mortalidade mais alta que o esperado.

O transtorno de comportamento do sono REM (Cap. 405) pode ser incapacitante, mas não há experiências clínicas controladas para informar o tratamento. Alguns especialistas em doenças do sono normalmente usam melatonina, 3 a 12 mg, ou clonazepam, 0,5 a 2 mg, ao deitar-se.

O tratamento dos sintomas depressivos pode melhorar substancialmente o funcionamento do paciente. O uso de um dos antidepressivos da mais recente geração, como sertralina (25 a 100 mg/dia) ou citalopram (10 a 20 mg/dia), pode ser benéfico e não interfere necessariamente no tratamento dos outros sintomas (Cap. 397).

Prognóstico

Em oposição aos pacientes com doença de Alzheimer, alguns estudos mostraram que os pacientes com demência com corpúsculos de Lewy têm uma evolução mais rapidamente progressiva e pior sobrevida. Como resultado da combinação de manifestações, os pacientes com demência com corpúsculos de Lewy podem ficar incapacitados mais cedo na sua evolução.

Degeneração lobar frontotemporal

Definição

As degenerações lobares frontotemporais são um grupo de transtornos neurodegenerativos com manifestações clínicas características e predileção pelos neocórtices pré-frontais e temporais anteriores. A síndrome clínica mais comum é um distúrbio do comportamento e das relações interpessoais com uma perda de funções executivas (Tabela 402-6). Essa síndrome é chamada de variante comportamental da demência frontotemporal. Outras síndromes no espectro clínico da degeneração lobar frontotemporal envolvem diferentes aspectos da linguagem ou disfunção motora dos membros.

Tabela 402-6

Critérios de diagnóstico para a variante comportamental de demência frontotemporal

Os sintomas seguintes devem estar presentes para ter critérios para a variante comportamental da demência frontotemporal:
- Mostrar deterioração progressiva do comportamento e/ou cognição por observação ou pelo histórico (fornecido por um informador com conhecimento)

Três dos seguintes sintomas comportamentais/cognitivos que são persistentes ou recorrentes devem estar presentes **durante os 3 anos desde o início** para ter critérios de variante comportamental de demência frontotemporal **possível**:
- Desinibição comportamental precoce tal como comportamento socialmente inapropriado, perda de maneiras ou decoro, ou ações impulsivas, impetuosas ou descuidadas.
- Apatia ou inércia precoces
- Perda precoce de simpatia ou empatia
- Comportamento perseverante, estereotipado ou compulsivo/ritualista precoce
- Hiperoralidade e alterações dietéticas tais como alteração de preferências de alimentos, alimentação excessiva, aumento do consumo de álcool ou cigarros, ou exploração oral ou consumo de objetos não comestíveis
- O perfil neuropsicológico exibe *deficits* executivos/produtivos poupando relativamente a memória e funções visouespaciais.

A variante comportamental de demência frontotemporal provável é diagnosticada quando **todos os seguintes** estão presentes:
- Ter os critérios para a variante comportamental de demência frontotemporal possível
- Declínio funcional significativo descrito pelo cuidador
- Resultados de imagem que demonstram atrofia frontal e/ou temporal anterior na RM ou TC, ou hipoperfusão ou hipometabolismo frontal na PET ou SPECT

O diagnóstico de variante comportamental de demência frontotemporal **não deve** ser aplicado quando o padrão dos *deficits* é mais bem explicado por um diagnóstico psiquiátrico, outros distúrbios não degenerativos do sistema nervoso ou condições médicas.

Adaptada de Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134:2456-2477.

PET = tomografia de emissão de pósitrons; RM = ressonância magnética; SPECT = tomografia computadorizada por emissão de fóton único; TC = tomografia computadorizada.

Epidemiologia

Diferentemente da doença de Alzheimer, as degenerações lobares frontotemporais têm um pico de idade de início na faixa de 50 a 70 anos, e a incidência declina depois dos 70 anos. Nos pacientes com demência que têm menos de 70 anos de idade, degeneração lobar frontotemporal constitui 10% a 20% dos casos.[17] Entretanto, através de todo o espectro de idade, as degenerações lobares frontotemporais são muito menos comuns que a doença de Alzheimer, demência com corpúsculos de Lewy ou demência vascular. Homens e mulheres são igualmente afetados. Não há fatores de risco conhecidos de degeneração lobar frontotemporal, exceto história familiar.

Biopatologia

A síndrome clínica na degeneração lobar frontotemporal é determinada pela localização lobar do processo patológico. A doença pré-frontal ou temporal anterior direita e a atrofia cerebral produzem síndromes comportamentais semelhantes à demência frontotemporal. Comprometimento frontal esquerdo tende a produzir afasia progressiva não fluente. Comprometimento temporal anterior esquerdo predominante pode dar origem à demência semântica.

Em bases histopatológicas, pacientes com degenerações lobares frontotemporais podem ser divididos em três grupos: aqueles que têm inclusões contendo a proteína tau associada aos microtúbulos; aqueles cujas inclusões contêm a proteína 43 ligando o DNA TAR (TDP-43); e aqueles cujas inclusões contém a proteína fundida em sarcoma (FUS), outra proteína de ligação de ácido ribonucleico. O último é muito menos comum que os dois primeiros. Cada tipo inclui tanto as formas geneticamente determinadas quanto as esporádicas.

Entre as variedades tau-positivas estão a doença de Pick, na qual são vistas inclusões intracelulares tau-positivas conhecidas como corpos de Pick. Diversos outros subtipos tau-positivos ocorrem, incluindo a paralisia supranuclear progressiva, a degeneração corticobasal e o distúrbio associado a mutações no gene da tau. Quase 50 mutações no gene da *MAPT* no cromossomo 17q21 são associadas a síndromes de degeneração lobar frontotemporal autossômica dominante, e cada uma com um fenótipo neuropatológico e clínico levemente diferente.[18] A mais comum é a mutação de prolina para leucina no códon 301, localizado no éxon 10. O gene da tau sofre encaixe alternativo que resulta em seis isoformas da proteína tau. Mutações patológicas parecem romper o encaixe de isoformas alternativas da proteína tau, o que por sua vez afeta adversamente a ligação de tau aos microtúbulos nos neurônios. A ligação reduzida de tau aos microtúbulos é deletéria para a função dos microtúbulos e a integridade neuronal.

As degenerações lobares frontotemporais positivas para TDP-43 são quase igualmente comuns. A imunocoloração mostra que há distintas inclusões contendo TDP-43. Mutações no gene da granulina (*GRN*), também localizado no cromossomo 17q21, causam formas autossômicas dominantes familiais de degeneração lobar frontotemporal com inclusões positivas de TDP-43. Quase 70 mutações diferentes no gene da granulina são ligadas às degenerações lobares frontotemporais. Todas as

mutações levam à degradação prematura do RNA mensageiro, um processo chamado de *haploinsuficiência*. Os carreadores de mutação da granulina têm uma quantidade anormalmente baixa da proteína progranulina. A função normal da granulina no cérebro é desconhecida, e a base fisiopatológica para a demência em pessoas com mutações no gene da granulina é desconhecida. A ligação entre as alterações nas mutações TDP-43 e *GRN* também é desconhecida no momento.

Uma terceira mutação de gene importante envolvida nas degenerações frontotemporais lobares com inclusões de TDP-43 é a expansão de hexanucleotídeos repetidos no gene *C9ORF7* localizado no cromossomo 9p21. Essa última mutação é a mais comum das mutações que causam degeneração frontotemporal lobar.[19]

Degenerações lobares frontotemporais que são positivas para FUS são muito menos comuns. Neste momento, todos os casos positivos de FUS têm apresentado a variante comportamental da demência frontotemporal.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da síndrome de demência frontotemporal começam insidiosamente. Apatia, perda de iniciativa e embotamento do afeto são sintomas iniciais comuns. À medida que a doença progride, aparece o espectro inteiro das alterações comportamentais associadas à disfunção dos lobos frontal e temporal anteriores.[20] Em avaliações cognitivas, os pacientes podem ter funções de memória preservadas, mas usualmente têm dificuldade com testes de função cognitiva executiva. Quando a demência frontotemporal progride para estágios moderados ou graves, as alterações comportamentais permanecem proeminentes, mas a doença se torna mais difícil de distinguir de outras demências como a doença de Alzheimer. A neuropatologia da demência frontotemporal de variante comportamental pode ser decorrente da tau--positiva ou da TDP-43-positiva.

Em alguns pacientes com degeneração lobar frontotemporal, desenvolvem-se sinais de doença de neurônio motor inferior (Cap. 419), como fraqueza, atrofia e fasciculação nos membros ou na musculatura bulbar. Em outros pacientes com degeneração lobar frontotemporal, desenvolve-se apraxia assimétrica dos membros que faz parte da síndrome corticobasal. Características da paralisia supranuclear também podem aparecer em pacientes que demonstram ter síndrome de demência frontotemporal variante comportamental.

Os distúrbios afásicos são com frequência a manifestação de apresentação de pacientes com degeneração frontotemporal lobar. As duas síndromes mais características são a variante não fluente/agramatical de afasia primária progressiva ou a variante semântica de afasia primária progressiva. A variante não fluente/agramatical de afasia primária progressiva é observada em pacientes que exibem hesitação na seleção de palavras na sua fala, um problema que pode ser difícil de reconhecer pelos outros no início. A anomia é um sinal precoce. Gradualmente, o discurso do paciente torna-se lacônico e elaborado. Eventualmente, desenvolve-se um discurso não fluente, apráxico e agramatical. Em outros domínios cognitivos, os pacientes muitas vezes não têm *deficits*. É possível que outros pacientes com afasia primária progressiva não fluente/agramatical possam ficar virtualmente mudos apesar de parecerem ter preservadas a memória e funções visuoespaciais. Os pacientes com afasia primária progressiva não fluente/agramatical têm frequentemente achados neuropatológicos positivos para tau.

A variante semântica da afasia primária progressiva, previamente conhecida como demência semântica, é um distúrbio que envolve dissolução do significado de palavras ou objetos. Um paciente com a variante semântica da afasia primária progressiva pode também ficar incapaz de acessar o conhecimento acerca de objetos (agnosia de objetos) e das faces das pessoas (prosopagnosia). A demonstração mais notável do *deficit* na variante semântica da afasia primária progressiva é quando um paciente pode produzir o nome de um objeto — por exemplo, um relógio — mas não consegue dizer para que serve o relógio quando lhe é perguntado. Com frequência, os pacientes com a variante semântica de afasia primária progressiva têm preservação da capacidade de aprender uma lista de palavras, mesmo que o seu conhecimento do significado dessas palavras esteja diminuído. Os pacientes com a variedade semântica de afasia primária progressiva apresentam usualmente achados neuropatológicos positivos para TDT-43.

Nem todos os pacientes com afasia primária progressiva se inserem claramente numa síndrome bem delineada. Embora as variantes semântica e não fluente/agramatical da afasia primária progressiva se devam quase sempre a degenerações frontotemporais lobares, outras variantes, especialmente uma em que predominam os problemas em encontrar as palavras (a variante logopênica de afasia primária progressiva), podem resultar de doença de Alzheimer.

Diagnóstico

Degeneração lobar frontotemporal deve primeiramente ser suspeitada em bases clínicas, com base no aparecimento de uma das síndromes clínicas típicas como demência frontotemporal (Tabela 402-6) ou um dos subtipos afásicos.[21,22] Testagem neuropsicológica também pode ajudar no diagnóstico detectando anormalidades na função executiva e verificando que a função da memória está preservada, como frequentemente está. Para todas as síndromes de degeneração lobar frontotemporal, RM mostrando atrofia focal dos lobos frontais (Fig. 402-7) ou temporais (Fig. 402-8) é altamente provável de ser diagnóstica. Imageamento com PET com fluorodesoxiglicose também pode ser útil quando o diagnóstico clínico é incerto e a RM não é diagnóstica.

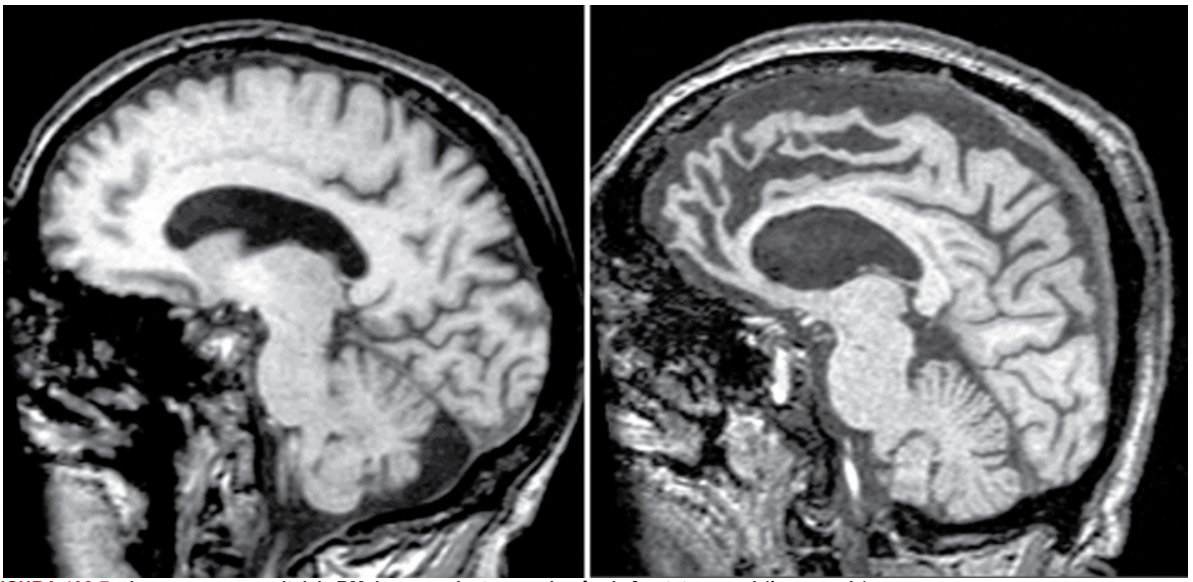

FIGURA 402-7 Imagem parassagital de RM de um paciente com demência frontotemporal *(à esquerda)*.
Atrofia dos lobos frontais é drástica quando comparada com o cérebro de um indivíduo normal *(à direita)*. (Cortesia de Maria Shiung e Clifford Jack.)

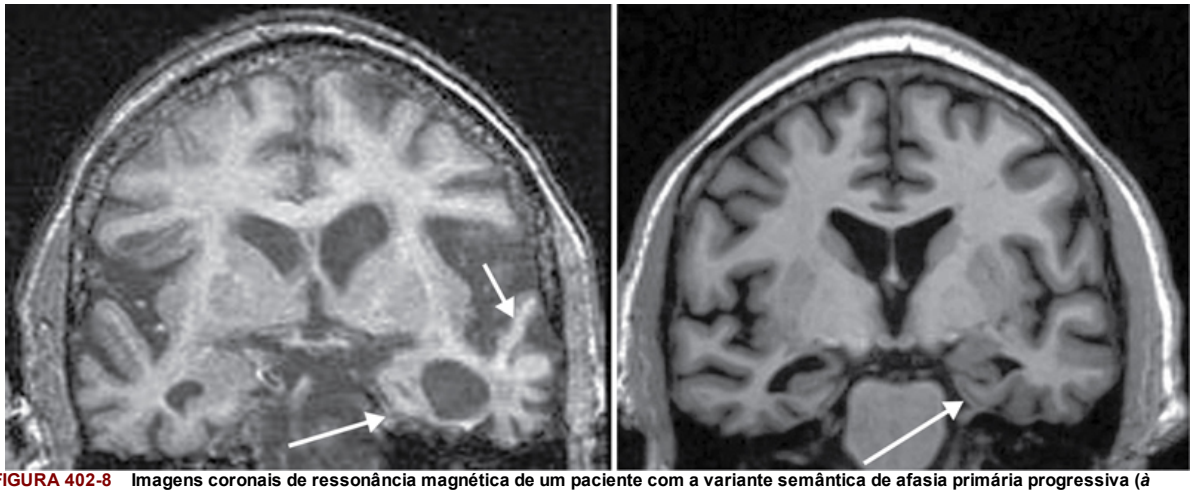

FIGURA 402-8 **Imagens coronais de ressonância magnética de um paciente com a variante semântica de afasia primária progressiva (*à esquerda*).**
Existe atrofia proeminente assimétrica no lobo temporal anterior esquerdo envolvendo a amígdala, a cabeça do hipocampo e o neocórtex do lobo temporal lateral. Em comparação, no exame de um paciente com demência de doença de Alzheimer (*à direita*), o neocórtex está preservado apesar de haver atrofia envolvendo a amígdala e a cabeça do hipocampo (*setas*).

Tratamento

Não há tratamento sintomático especificamente para degeneração lobar frontotemporal. Nos pacientes com agitação, paranoia, delírios, ou comportamento obsessivo, antipsicóticos típicos (p. ex., quetiapina, 25 a 200 mg/dia) são usados, mas não são disponíveis ensaios clínicos controlados. Não há tratamentos preventivos ou modificadores da doença para degeneração lobar frontotemporal.

Prognóstico

As síndromes específicas de degeneração lobar frontotemporal têm diferenças drásticas na sua evolução clínica e desfecho. Em pacientes com sinais e sintomas de neurônio motor, o prognóstico usualmente é ruim, com sobrevida de apenas cerca de 2 anos desde o momento do diagnóstico. Os pacientes com a variante semântica e a variante não fluente de afasia primária progressiva têm trajetórias muito mais prolongadas e graduais; não é incomum sobrevida por mais de 10 anos. A própria variante comportamental da demência frontotemporal pode também exibir um curso mais prolongado.

Referência de Grau A

A1. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2005;352:2379–2388.

A2. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA.*2008;300:1027–1037.

A3. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;300:1774–1783.

A4. Banerjee S, Hellier J, Dewey M, et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.*2011;378:408–411.

A5. Courtney C, Farrell D, Gray R, et al. AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet.* 2004;363:2105–2115.

A6. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2008;148:379–397.

A7. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012;366:893–903.

A8. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet.* 2006;367:1057–1065.

A9. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003;348:1333–1341.

A10. Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA.*2014;311:33–44.

A11. Grodstein F, O'Brien J, Kang JH, et al. Long-term multivitamin supplementation and cognitive function in men: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159:806–814.

A12. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2014;370:311–321.

A13. Salloway S, Sperling R, Fox NC, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2014;370:322–333.

A14. Doody RS, Raman R, Farlow M, et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2013;369:341–350.

A15. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359:1283–1290.

A16. Rolinski M, Fox C, Maidment I, et al. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3: CD006504.

Referências Gerais

1. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, et al. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology.* 2013;80:1778–1783.
2. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:263–269.
3. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:270–279.

4. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA*. 2014;312:2551–2561.
5. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2012;8:1–13.
6. Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S, et al. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2013;368:107–116.
7. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012;367:795–804.
8. Marcus C, Mena E, Subramaniam RM. Brain PET in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Clin Nucl Med*. 2014;39:e413–e422.
9. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *J Nucl Med*. 2013;54:476–490.
10. Okamura N, Furumoto S, Fodero-Tavoletti MT, et al. Non-invasive assessment of Alzheimer's disease neurofibrillary pathology using 18F-THK5105 PET. *Brain*. 2014;137:1762–1771.
11. Ihl R, Bunevicius R, Frolich L, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry guidelines for the pharmacological treatment of dementias in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2014:1–6.
12. Thacker EL, McKnight B, Psaty BM, et al. Atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study. *Neurology*. 2013;81:119–125.
13. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, et al. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med*. 2013;369:540–548.
14. Vann Jones SA, O'Brien JT. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychol Med*. 2014;44:673–683.
15. Goldman JG, Williams-Gray C, Barker RA, et al. The spectrum of cognitive impairment in Lewy body diseases. *Mov Disord*. 2014;29:608–621.
16. Jeppsson A, Zetterberg H, Blennow K, et al. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: pathophysiology and diagnosis by CSF biomarkers. *Neurology*. 2013;80:1385–1392.
17. Knopman DS, Roberts RO. Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population. *J Mol Neurosci*. 2011;45:330–335.
18. Sieben A, Van Langenhove T, Engelborghs S, et al. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol*. 2012;124:353–372.
19. Boeve BF, Boylan KB, Graff-Radford NR, et al. Characterization of frontotemporal dementia and/ or amyotrophic lateral sclerosis associated with the GGGGCC repeat expansion in C9ORF72. *Brain*. 2012;135:765–783.
20. Karageorgiou E, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: a clinical approach. *Semin Neurol*. 2014;34:189–201.
21. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134:2456–2477.
22. Harris JM, Gall C, Thompson JC, et al. Sensitivity and specificity of FTDC criteria for behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*. 2013;80:1881–1887.

No Brasil

A população idosa está aumentando, como em outros países em desenvolvimento. A expectativa de vida aumentou na última metade do século de 40 anos para 75,2 anos, em média. A prevalência de demência no Brasil varia de 5,1 a 19% entre os estudos. Avaliando-se um conjunto de estudos epidemiológicos realizados na América Latina temos prevalência de 7,1% de demência entre indivíduos com idade superior a 65 anos. Em um estudo realizado na cidade de São Paulo a taxa de demência foi maior entre analfabetos, indivíduos com ocupações manuais e ganhos financeiros baixos.

A principal causa de demência no Brasil é a doença de Alzheimer, sendo responsável por aproximadamente 55% dos casos. Critérios diagnósticos recentes observaram que o comprometimento da memória não é mais exigência absoluta para o diagnóstico, o início não amnéstico pode ser considerado. A avaliação cognitiva deve ser realizada por testes padronizados e com escores de corte para o nosso meio. Deve ser realizada uma ampla avaliação de possíveis causas de comprometimento cognitivo, potencialmente tratáveis. São preconizados pelo Departamento de Neurologia Cognitiva e do Comportamento os seguintes exames: hemograma completo, avaliação de funções hepática e renal, dosagens séricas de cálcio, fósforo, hormônios tireoidianos, TSH, vitamina B12 e sorologia para sífilis. Para pacientes com idade inferior a 60 anos pode-se incorporar sorologia para o vírus da imunodeficiência adquirida e exame de líquido cefalorraquidiano. Exames de neuroimagem devem ser realizados objetivando afastar causas vasculares, processos expansivos e infecciosos, entre outros. Preferencialmente, se possível, a ressonância magnética deve ser realizada. Outros exames, como a dosagem de proteína tau, fosfo-tau e beta-amiloide no LCR, o SPECT ou PET, podem auxiliar no diagnóstico diferencial das demências em casos que geram dúvidas.

Bibliografia

Nitrini R, et al. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: avaliação cognitiva e funcional. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2005;63:720–727.

Frota NAF. Recomendações para o diagnóstico da Doença de Alzheimer. *Dementia & Neuropsychologia*. 2011;5(supl1):5–10.

As epilepsias

Samuel Wiebe

Definição

Uma crise epiléptica é definida por sinais ou sintomas transitórios, generalizados ou focais devido à atividade neuronal anormal, síncrona ou excessiva. Crises focais, que se originam nas redes neuronais limitadas a um hemisfério cerebral, produzem sinais e sintomas correspondentes à região específica do cérebro que é afetada pela crise. Crises generalizadas rapidamente afetam extensas redes neuronais em ambos os hemisférios cerebrais, e seus sinais e sintomas são consistentes com envolvimento substancial de ambos os lados do cérebro.

Crises epilépticas não são sinônimo de epilepsia. As epilepsias devem ser distinguidas de situações nas quais ataques cerebrais agudos (p. ex. infecções, trauma, intoxicação, distúrbios metabólicos) causam uma ou mais crises sem resultar em uma tendência crônica a ocorrência de crises. Crises sintomáticas agudas, ou crises provocadas, constituem cerca de 40% de todos os casos incidentes de crises não febris, normalmente respondendo a tratamento do fator desencadeante, e não requerem tratamento em longo prazo com fármacos antiepilépticos.

As epilepsias são um grupo de condições nas quais um distúrbio neurológico subjacente resulta em uma tendência crônica a ocorrência de crises recorrentes não provocadas. Nessas circunstâncias, o diagnóstico de epilepsia é estabelecido se (1) ocorrem duas ou mais crises não provocadas, ou (2) ocorre uma crise em uma pessoa cujo risco de recorrência é de pelo menos 60% ou (3) ocorrem uma ou mais crises no contexto de uma síndrome epiléptica conhecida.[1] As causas, tipos e expressão clínica das epilepsias são inúmeros e variados. No entanto, algumas epilepsias podem constituir síndromes epilépticas identificáveis, que estabelecem grupos com características clínicas e eletroencefalográficas (EEG) com etiologias específicas, que respondem a determinados tratamentos e podem ter implicações prognósticas bem definidas.

Epidemiologia

Incidência e Prevalência

Crises epilépticas são comuns na população em geral, e cerca de 1 a cada 10 pessoas irá experimentar uma crise durante sua vida. A maioria dessas crises é provocada por eventos agudos e não é relacionada com epilepsia. A incidência anual geral de crises sintomáticas agudas, excluindo crises febris, em países desenvolvidos, é de cerca de 39 a cada 100.000 pessoas. A incidência é maior em homens e segue uma distribuição etária bimodal. A incidência tem seu maior pico no primeiro ano de vida (até 300 a cada 100.000), atinge um nadir de 15 a cada 100.000 na terceira ou quarta década de vida, e aumenta novamente para 123 em cada 100.000 após os 75 anos de idade. Essas diferenças são atribuídas à alta incidência de crises sintomáticas agudas associadas a causas metabólicas, infecciosas e encefalopáticas durante o período neonatal e a doenças degenerativas e cerebrovasculares em idosos.

As epilepsias são comuns e afetam indivíduos de qualquer idade. Depois das cefaleias, as epilepsias são a condição neurológica crônica mais frequentemente vista em consultórios clínicos, em todo o mundo. Em países desenvolvidos, a prevalência de epilepsia ativa varia de 5 a 7 em cada 1.000 pessoas e a incidência anual média é de 45 em cada 100.000 (intervalo, 30 a 67), variando conforme a idade e o estado socioeconômico.[2] Uma em 26 pessoas irá desenvolver epilepsia ao longo do seu tempo de vida (1 em 21 homens e 1 em 28 mulheres).[3] A incidência de epilepsia em crianças menores de 5 anos atinge seu pico de 60 a 70 em cada 100.000, diminui durante a adolescência até o início da fase adulta para 30 por 100.000, e aumenta novamente após a sexta década, atingindo um pico de 150 a 200 por 100.000 pessoas acima de 75 anos de idade. Em geral, a incidência e prevalência de epilepsias são maiores em países em desenvolvimento, principalmente devido a maior frequência de ataques perinatais, trauma e doenças infecciosas cerebrais, e ainda tratamento não ideal. Nesses países, a prevalência média de epilepsia ativa é de 12,5 a cada 1.000 (varia entre 5 e 57 por 1.000) e a incidência anual varia de 78 a 190 a cada 100.000. Além disso, os padrões de incidência específicos de idade são muito diferentes em países em desenvolvimento, onde a incidência tem o pico em adultos jovens, e não em idosos.

Fatores de Risco

Entre todos os grupos etários, os cinco principais fatores de risco para ocorrência de crises sintomáticas agudas são traumatismo craniano (16%), acidente vascular cerebral (AVC) (16%), doenças infecciosas (15%), distúrbios toxicometabólicos (15%) e abstinência de drogas e álcool (14%) (Tabela 403-1).

Tabela 403-1

Causas comuns de crises sintomáticas (provocadas) agudas

METABÓLICAS
Hipernatremia, hiponatremia, hipocalcemia, hipoxia, hipoglicemia, hiperglicemia hiperosmolar não cetótica, insuficiência renal
INDUZIDAS POR MEDICAMENTOS
Teofilina, meperidina, antidepressivos tricíclicos, éfedra, *gingko*, fenotiazinas, quinolonas, β-lactâmicos, isoniazida, anti-histamínicos, ciclosporina, tacrolimo, interferons, lítio, cocaína, anfetaminas
ABSTINÊNCIA
Álcool, benzodiazepínicos, barbitúricos
ENDÓCRINAS
Hipertireoidismo, hipotireoidismo, periparto
OUTRAS CONDIÇÕES SISTÊMICAS
Crise de células falciformes, encefalopatia hipertensiva, lúpus eritematoso sistêmico, poliarterite, eclâmpsia, febre alta
DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL
Trauma, acidente vascular cerebral, hemorragia intracerebral, encefalite, abscesso, meningite bacteriana

Os fatores de risco para desenvolver epilepsia diferem em adultos e crianças. Na infância, com exceção das epilepsias hereditárias, os fatores de risco são crises febris, traumatismo craniano, infecções cerebrais, retardo mental, paralisia cerebral e transtorno de hiperatividade e *deficit* de atenção. Ataques perinatais não aumentam o risco para epilepsia a menos que sejam acompanhados por retardo mental ou paralisia cerebral.

Em adultos, os fatores de risco para o desenvolvimento de epilepsia podem ser identificados somente em um terço dos pacientes, sendo traumatismo craniano, infecções cerebrais, AVC e doença de Alzheimer os mais comuns. O risco de desenvolver epilepsia é aumentado em mais de 500 vezes por história de lesão craniana militar, 30 vezes por lesão craniana civil grave (Cap. 399), em 20 vezes por AVC (Cap. 407) e por infecções cerebrais (Caps. 412 e 414),[4] e em 10 vezes por doença de Alzheimer (Cap. 402), por enxaquecas (Cap. 398) e por hipertensão. Na América Latina, o fator de risco mais frequentemente identificado é a infecção cerebral. Em áreas endêmicas, a neurocisticercose (Cap. 354) é responsável por cerca de 10% de todos os casos novos de epilepsia.

Biopatologia

Patogênese

Os substratos patológicos e mecanismos subjacentes de início e propagação diferem entre crises focais e generalizadas. Em crises focais, um agregado de neurônios corticais ou subcorticais desenvolve surtos de potenciais de ação de alta frequência sódio-dependentes causados por mudança na condutância de cálcio, que resulta na descarga típica de espícula no EEG (Fig. 403-1). A propagação do surto de despolarização a outros neurônios é normalmente prevenida pelos mecanismos inibitórios circundantes, tais como hiperpolarização e interneurônios inibitórios. Quando um número suficiente de neurônios está comprometido com a sustentação da despolarização, mais fenômenos excitatórios ocorrem, incluindo o aumento da liberação de neurotransmissores excitatórios devido ao acúmulo pré-sináptico de Ca^{2+}, despolarização de neurônios circundantes devido ao aumento extracelular de K^+ e maior ativação neuronal causada pela despolarização induzindo a ativação dos receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Conforme a excitação aumenta e a inibição diminui, neurônios adicionais são recrutados regional e distantemente, resultando na propagação da crise. Os mecanismos pelos quais os neurônios desenvolvem tendência a despolarização anômala incluem alterações nos neurotransmissores, receptores de membrana, canais iônicos, sistemas de segundos mensageiros e expressão gênica de várias proteínas.

FIGURA 403-1 **Canais de eletroencefalograma selecionados mostrando uma típica espícula temporal anterior direita, a impressão interictal arquetípica de epilepsia do lobo temporal. O paciente tinha esclerose hipocampal direita.**

Sabe-se bem menos sobre os mecanismos básicos subjacentes de crises generalizadas, que dependem proeminentemente de circuitos talamocorticais. Em crises de ausência, as descargas generalizadas clássicas de complexos de espícula-onda registradas no EEG (Vídeo 403-1) estão relacionadas com alterações nos ritmos oscilatórios gerados por circuitos que conectam o tálamo e o córtex e que envolvem canais Ca^{2+} tipo T, que estão localizados no núcleo reticular do tálamo. Em crises generalizadas, os neurônios corticais exibem despolarização prolongada durante a fase tônica, seguida de despolarização e repolarização rítmicas durante a fase clônica. A ativação dos receptores de NMDA aumenta a entrada de cálcio Ca^{2+}, levando assim a uma maior excitação neuronal. A iniciação e modulação de crises convulsivas generalizadas envolvem aferentes colinérgicos, noradrenérgicos, serotoninérgicos e histaminérgicos do tronco cerebral e de estruturas do prosencéfalo basal, que modulam a excitabilidade dos mecanismos motores hemisféricos.

Fatores Genéticos

Somente 15% dos pacientes têm um ou mais familiares de primeiro grau que também sofrem de epilepsia, e destes, cerca de 75% têm somente um parente afetado. Entretanto, o risco ainda é maior em parentes de primeiro grau de pacientes com epilepsia do que na população em geral. Em um grande estudo de base populacional, a incidência cumulativa de epilepsia aos 20 anos foi de 2,5 vezes maior em irmãos e 3,4 vezes maior nos filhos de pacientes com epilepsia.

A genética da epilepsia está se desenvolvendo rapidamente e pode ser categorizada em três grandes grupos:[5]

1. Condições nas quais a epilepsia faz parte de um transtorno mendeliano incluem cerca de 200 condições raras, que englobam doenças neurocutâneas (Cap. 417), distúrbios neurodegenerativos, malformações hereditárias de desenvolvimento cortical (Cap. 417) e erros inatos de metabolismo hereditários. Por exemplo, genes têm sido identificados em epilepsias mioclônicas progressivas (p. ex., doença de Unverricht-Lundborg, doença de Lafora e a lipofuscinose ceroide neuronal), epilepsia mioclônica ligada ao X com retardo mental e síndromes de malformação cortical (p. ex., polimicrogiria e heterotopia nodular periventricular).
2. As epilepsias que podem ser explicadas diretamente por mutações únicas de genes são raras e contribuem apenas para cerca de 1% de todos os casos de epilepsia. Foram identificados mais de 30 genes envolvendo as seguintes 15 síndromes epilépticas: epilepsia genética com convulsões febris mais epilepsia mioclônica da infância grave e síndromes relacionadas, convulsões neonatais familiares benignas, convulsões neonatais-infantis familiares benignas, convulsões infantis familiares benignas, epilepsia mioclônica juvenil, epilepsia com ausência infantil, síndrome de West, encefalopatia epiléptica infantil precoce com surto-supressão, convulsões parciais migratórias malignas da infância, epilepsia noturna do lobo frontal autossômica dominante, epilepsia mioclônica infantil familiar, epilepsia + discinesia paroxística induzida pelo exercício, epilepsia familiar do lobo temporal lateral e epilepsia focal familiar com focos variáveis. As mutações genéticas podem afetar a excitabilidade neuronal, o metabolismo neuronal, a função sináptica ou o desenvolvimento de redes. Embora a maioria dessas mutações genéticas afete os canais de íons (*SVN1A, SCN1B, SCN2A, KCNQ2, KCNQ 3, KCNT1, KCTD7*), outras funções celulares afetadas incluem a liberação de neurotransmissores (*STXBP1*), receptores de neurotransmissores (*CHRNA, CHRNB, GABRD, GABRG2, GRIN2A, GRIN2B*), função sináptica (*SYN1*), transporte de glicose (*SLC2A1*), transporte de glutamato (*SLC25A22*), regulação e transcrição de genes (*ARX*), adesão celular (*PCDH19*), função da membrana celular (*PRRT2, TBC1D24, DEPDC5*), quinase proteica e função de energia celular (*CDKL5, BCKDK, ATP1A2*), e sinalização neuronal (*EFHC1, LGI1, PLCB1*). Uma predisposição genética aumentada para a epilepsia está associada a genótipos específicos (*MTHFR C677T*) em pacientes

que desenvolvem epilepsia pós-traumática. A estimulação magnética transcraniana mostra excitabilidade cortical aumentada em gêmeos de pacientes com epilepsia, mesmo quando essas epilepsias são adquiridas.

3. Em alguns pacientes, a epilepsia está associada a doenças genéticas "complexas". Nesse grande grupo, que constitui cerca de 50% de todos os pacientes com epilepsia, genes múltiplos cada um com, individualmente, efeitos pequenos, mas aditivos, agem em conjunto com fatores ambientais produzindo aumento de risco para epilepsia.

Manifestações clínicas

A expressão clínica das crises varia amplamente dependendo do tipo de crise e das áreas cerebrais envolvidas pela atividade epiléptica. A identificação precisa dos tipos específicos de crises determina a síndrome e o tipo de medicamento que o paciente deve receber.

Crises Focais

Crises focais originam-se nas redes neuronais limitadas a uma área de um hemisfério cerebral e produzem sinais e sintomas equivalentes à função correspondente da área do córtex cerebral envolvida pela crise (Tabela 403-2). Crises focais são agora subclassificadas de acordo com sua expressão clínica; se a consciência ou estado de alerta for predominantemente comprometido, são chamadas de crises discognitivas. Por exemplo, pacientes que anteriormente eram classificados como tendo crises parciais simples agora são classificados como tendo crises focais com consciência preservada.

Tabela 403-2

Manifestações clínicas dos diferentes tipos de crises focais e áreas cerebrais envolvidas

TIPO DE CRISE	ÁREAS CEREBRAIS ENVOLVIDAS	EXPRESSÃO CLÍNICA
Somatossensorial	Rolândica pós-central; parietal	Formigamento prolongado ou intermitente contralateral, dormência, sensação de movimento, desejo de mover, calor, frio, choque elétrico. Sensação pode se espalhar para outros segmentos do corpo
	Parietal	Agnosia contralateral do membro, membro fantasma, distorção de tamanho ou posição de parte do corpo
	Área sensitiva secundária; área sensório-motora suplementar	Formigamento de membro ou tronco, ipsolateral ou facial bilateral, dormência, ou dor. Muitas vezes envolve membros, língua, ponta dos dedos, pés
Motora	Rolândica pré-central	Contrações clônicas regionais contralaterais, geralmente rítmicas, podem se disseminar a outros segmentos do corpo na marcha motora jacksoniana. Muitas vezes acompanhadas por sintomas sensoriais na mesma área
	Área sensório-motora suplementar	Contração tônica bilateral de membros, causando mudanças posturais, podem exibir postura de esgrima clássica, pode ter vocalização ou interrupção da fala
	Frontal	Versão contralateral da cabeça e olhos, salivação, vocalização ou interrupção da fala; podem ser combinadas com outros sinais motores (ver anteriormente), dependendo da disseminação da crise
Auditória	Giro de Heschl —córtex auditivo no lobo temporal superior	Zumbido bilateral ou contralateral, tamborilamento, tons únicos, sons abafados
Olfatória	Órbito-frontal; córtex temporal mesial	Muitas vezes descrita como odor desagradável
Gustatório	Parietal; opérculo rolândico; insula; lobo temporal	Muitas vezes gosto desagradável, acídico, metálico, salgado, doce ou defumado
Vertiginosa	Junção occipitotemporal-parietal; lobo frontal	Sensação de deslocação do corpo em várias direções
Visual	Occipital Temporal; junção occipitotemporal-parietal	Luzes, formas ou pontos coloridos ou sem cores piscantes, em movimento ou estáticas contralaterais. Perda da visão completa ou parcial, contralateral ou bilateral Formação de cenas visuais, rostos, pessoas, objetos, animais
Límbico	Estruturas límbicas: amígdala, hipocampo, cíngulo, córtex olfatório, hipotálamo	Autonômicas: sensação abdominal ascendente, náuseas, borborigmo, ruborização, palidez, ereção de pelos, transpiração, mudanças no batimento cardíaco, dor peitoral, falta de ar, sensação cefálica, sensação genital, orgasmo Psíquicas: *déjà vu*, *jamais vu*, despersonalização, desrealização, estado de sonho, memória forçada ou pensamento forçado, medo, alegria, tristeza, prazer sexual, alucinações ou ilusões de natureza visual, auditória ou olfatória
Discognitiva	Geralmente envolvimento bilateral de estruturas límbicas (ver anteriormente)	Anteriormente conhecida como "crises parciais complexas", caracterizada por uma alteração predominante de consciência ou vigília. A definição atual requer o envolvimento de no mínimo dois de cinco componentes de cognição: percepção, atenção, emoção, memória e função executiva

NOTA: Crises focais podem evoluir para crises convulsivas bilaterais.

Uma aura consiste em sintomas sensoriais, autonômicos ou psíquicos que são experimentados no início de uma crise clínica. Aura já é uma crise focal, e, muitas vezes, é despercebida, pois os pacientes e médicos focam as crises convulsivas e discognitivas que se seguem e são mais evidentes e intensas. Interrogação cuidadosa sobre a ocorrência de aura é de crucial importância por três razões. Primeiramente, a aura aponta para o início focal da crise e não generalizado, o que implica alteração cerebral funcional ou anormalidade estrutural focal subjacente (p. ex., um tumor), o que requer maior investigação. Em segundo lugar, crises focais têm implicações importantes para o tratamento e prognóstico (ver adiante). Em terceiro, a natureza dos sintomas aponta para a área do cérebro que origina a crise e que pode ser a área específica para um tratamento cirúrgico.

A descarga neuronal que origina a crise focal pode permanecer limitada à região onde ela começou (como uma "aura" ou evento focal mais objetivo), ou pode propagar-se envolvendo áreas cerebrais adicionais. Assim, uma crise focal originária na área cortical que representa a sensação da mão (área rolândica) pode começar com um formigamento contralateral da mão e então progredir para envolver regiões corticais adicionais ipsolateralmente, produzindo sintomas sensoriais mais extensos, bem como sinais motores clônicos. Crises de origem na região rolândica em particular exibem um tipo peculiar de propagação, na qual a atividade da crise "marcha" da mão para o braço e para a perna ipsolateralmente, um processo chamado de marcha jacksoniana. Depois que a atividade motora clônica termina, os pacientes frequentemente apresentam *deficit* motor denominado paralisia pós-ictal ou paralisia de Todd, que pode durar horas ou mesmo 1 ou 2 dias, com resolução gradual (Vídeo 403-2). A crise também pode se propagar para regiões ipsolaterais ou contralaterais distantes ao longo de vias anatômicas conhecidas.

Em crises discognitivas, a propagação da crise envolve as estruturas límbicas bilateralmente, o suficiente para causar alteração da consciência (Vídeos 403-3 e 403-4). As crises focais originárias de qualquer região podem se tornar crises discognitivas, e crises focais unilaterais podem propagar-se e envolver áreas cerebrais bilaterais, causando uma crise convulsiva (Vídeo 403-5). Essas crises, entre os diversos tipos de crises generalizadas, frequentemente, são do tipo tônico-clônicas generalizadas (Tabela 403-3).

Tabela 403-3

Crises generalizadas: classificação e expressão clínica

TIPO DE CRISE	SUBTIPO	EXPRESSÃO CLÍNICA
Ausência	Típica	Cessação abrupta de atividades, com olhar vago e imóvel e perda de consciência durando cerca de 10 segundos. O ataque termina subitamente, e o paciente retorna às suas atividades normais imediatamente
	Atípica	Duração maior do que a ausência típica, muitas vezes acompanhada de características autonômicas, atônicas, tônicas e mioclônicas além de automatismos
	Com mioclonias	Ausência com componentes mioclônicos de intensidade variável
Mioclônico	Mioclônico	Contrações repentinas, breves (<100 m/s), semelhantes a choques, involuntárias, únicas ou de múltiplos grupos musculares em várias localizações
	Mioclônico atônico	Uma sequência consistindo em uma fase mioclônica seguida de uma atônica
	Mioclônico tônico	Uma sequência consistindo em uma fase mioclônica seguida de uma tônica
Tônica		Aumento sustentado da concentração muscular durando alguns segundos a minutos
Clônica		Contrações prolongadas repetidas regularmente envolvendo os mesmos grupos musculares na razão de 2-3 ciclos por segundo
Atônica		Perda repentina ou diminuição do tônus muscular durando entre 1 e 2 segundos, envolvendo cabeça, tronco, mandíbula ou musculatura dos membros
Tônico-clônica		Uma sequência consistindo em uma fase tônica seguida de uma clônica

A evolução da crise clínica focal reflete a evolução das mudanças no EEG, que por sua vez refletem a fisiopatologia do processo. Uma descarga rítmica, localizada e simultânea (comumente na faixa de 4 a 7 Hz) evolui com aumento de amplitude e diminuição de frequência conforme a crise persiste (Vídeo 403-5). Algumas crises que iniciam no córtex de associação (p. ex., lobo frontal ou parietal) têm manifestações clínicas bizarras ou extremamente breves, sem *deficit* pós-ictal, sendo desafios de diagnóstico (Vídeos 403-6, 403-7 e 403-8). A natureza estereotipada dos eventos clínicos, com a identificação de alterações no EEG, se presentes, pode ser a única forma de fazer um diagnóstico apropriado. O diagnóstico pode ser ainda mais desafiador se a crise se propagar para diferentes regiões corticais em diferentes crises, produzindo, desse modo, variáveis constelações de achados clínicos em momentos diferentes.

Crises focais com ou sem características discognitivas também podem ocorrer em uma sequência de eventos isolados sem a presença de comportamento normal, entre os eventos, e assim resultar no estado de mal epiléptico focal. O estado epiléptico focal com crises discognitivas é caracterizado por confusão mental de duração prolongada. Achados de EEG podem ser normais em uma crise focal sem alteração da consciência, mesmo em pacientes em estado de mal epiléptico, mas o diagnóstico é geralmente evidente com base nas características clínicas. No estado de mal epiléptico com crises discognitivas focais, os registros do EEG mostram anormalidades contínuas que não são da mesma natureza que aquelas presentes nas crises isoladas do mesmo indivíduo. As alterações mais comuns são atividade de base lentificada sobreposta a ondas agudas de alta amplitude, rítmicas, ou descargas epileptiformes rítmicas e repetitivas (Fig. 403-2). Esse tipo de estado de mal epiléptico é mais frequente nas crises do lobo frontal, mas pode ocorrer também nas crises do lobo temporal. Os fatores que precipitam o estado epiléptico não estão bem definidos, assim como as implicações quanto ao tratamento ou prognóstico.

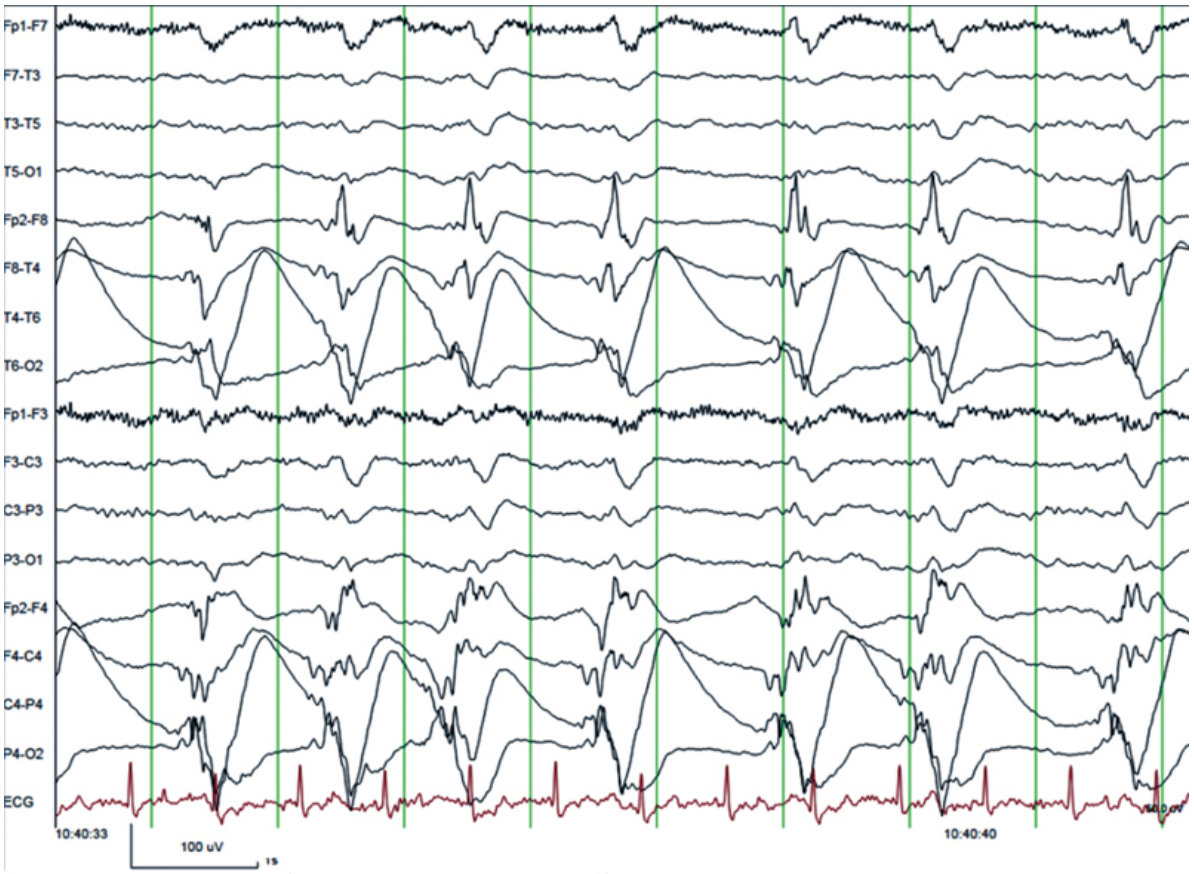

FIGURA 403-2 **Estado de mal epiléptico não convulsivo focal do hemisfério direito, em um paciente comatoso com um grande infarto do hemisfério direito.**

O estado de mal epiléptico não convulsivo consiste em um estado de confusão ou estado mental comprometido em pacientes com diagnósticos neurológicos que podem ser variados (p. ex., trauma, AVC) em unidade de terapia intensiva (Vídeo 403-9). Também denota uma condição que pode ocorrer pela primeira vez em idosos,

sem uma causa precipitante, sendo caracterizado por episódios de estados confusionais prolongados, que são causados por descargas epileptiformes generalizadas e contínuas de onda aguda-onda lenta. Havendo suspeita clínica deve-se obter um registro de EEG, o qual é essencial para o diagnóstico.

Crises Generalizadas

Crises generalizadas rapidamente afetam ambos os hemisférios cerebrais, e sua expressão clínica é consistente com envolvimento substancial de ambos os lados do cérebro (Tabela 403-3). Crises convulsivas, que também são referidas como crises de grande mal, consistem em contrações musculares anormais excessivas que podem ser sustentadas ou interrompidas, sendo geralmente uma combinação das fases tônica e clônica (crises tônico-clônicas generalizadas). Esse tipo de crise pode envolver os dois hemisférios desde o início ou pode resultar da propagação de uma crise focal. Essas crises intensas muitas vezes assustam as testemunhas e causam disrupções graves na interação e desenvolvimento social. Elas podem começar com um "grito" como resultado do movimento abrupto de ar através da glote por causa da contração muscular tônica súbita. O paciente se torna rígido, usualmente com extensão de membros e corpo (Vídeo 403-10). Pode haver pausa respiratória, cianose, sendo comum a incontinência urinária. Depois de 15 a 45 segundos, a contração tônica é substituída por contrações clônicas rítmicas, algumas vezes assimétricas, dos quatro membros (Vídeo 403-11). As contrações rítmicas gradualmente se tornam mais lentas em frequência até que o evento para; o paciente está apneico, comatoso e diaforético, mas respirando com estridor e arquejos começando em 60 segundos. Os pacientes que têm crises tônico-clônicas generalizadas em público muitas vezes suscitam esforços de ressuscitação dos circunstantes, embora esses pacientes comecem a respiração espontânea mais ou menos em 1 minuto. O estupor pós-ictal persiste por uma extensão variável de tempo. O paciente geralmente dorme por 2 a 8 horas e a seguir se queixa de cefaleia intensa, dor muscular, língua mordida e incapacidade de se concentrar que pode durar 1 dia ou mais. Depois de crises tônico-clônicas generalizadas, alguns indivíduos têm alteração acentuada de memória que melhora gradualmente, às vezes ao longo de semanas. Crises tônico-clônicas generalizadas são uma expressão comum de muitos ataques metabólicos, tóxicos, traumáticos ou isquêmicos (Tabela 403-1), mas o diagnóstico de epilepsia não é feito com crises provocadas.

Crises de ausência, ou crises de pequeno mal, são o segundo tipo mais comum de crise generalizada. Pacientes experimentam um lapso momentâneo de consciência, de início e término abruptos. Eles não têm nenhuma percepção de qualquer aspecto do evento e podem ou não perceber que certo tempo decorreu, embora os indivíduos muitas vezes percam sua sequência de pensamento. Como a consciência é perdida abruptamente e é logo recuperada, não há sintomas de aura ou sintomas pós-ictais residuais. Essas crises se iniciam na infância e os professores, muitas vezes, são os primeiros a observá-las. Nas crises de ausência, os pacientes param abruptamente, com o olhar vago fixo, podem ter um breve piscar de olhos ou movimentos mioclônicos (Tabela 403-3), particularmente se o evento se prolonga para além de 10 segundos (tal como considerado por EEG), e retomam o funcionamento instantaneamente (Vídeo 403-1). Essas crises podem ocorrer muitas vezes por dia, mas não são associadas a doença neurológica progressiva. Elas também podem ocorrer de forma mais contínua, com resultante confusão mental, sendo outra causa de estado de mal epiléptico não convulsivo.

Alguns pacientes com doença cerebral bilateral extensa têm uma variação dessas crises de ausência denominada ausência atípica. O evento é semelhante em termos de perda de contato, mas há mais atividade motora, autonômica ou automática, e o EEG demonstra descargas que são mais lentas do que os complexos de espícula-onda a 3 Hz, típicos das crises de ausência.

Crises mioclônicas consistem em episódios breves de contração motora súbita (Tabela 403-3) que pode ser focal (Vídeo 403-12), envolvendo apenas um braço, ou bilateral e maciça, com envolvimento da face, do tronco e dos membros superiores bilateralmente. A consciência é preservada mas pode ser difícil de avaliar devido à brevidade dessas crises. As crises mioclônicas fazem parte de três principais constelações clínicas: epilepsia mioclônica juvenil, que se inicia na infância ou adolescência e geralmente persiste até a idade adulta; epilepsia com combinações variadas de crise de ausência e crises mioclônicas; e epilepsia no cenário de síndromes degenerativas ou hereditárias com envolvimento cerebral bilateral e função cerebral anormal. Crises mioclônicas ocorrem mais comumente pela manhã, imediatamente após o despertar, e aumentam em frequência culminando em uma crise tônico-clônica generalizada.

Crises tônicas e atônicas são eventos motores breves mas extremamente desabilitantes, caracterizados por aumento ou diminuição súbita do tônus muscular. O resultado são quedas e lesões com comprometimento variável da consciência. Tais crises frequentemente se iniciam em crianças com doenças difusas do sistema nervoso central (SNC) e tipos múltiplos de crises, mas persistem até a idade adulta (Vídeos 403-13 e 403-14).

Diagnóstico

O diagnóstico básico de crises é estabelecido pelo histórico clínico. Embora o EEG, imagens e estudos laboratoriais sejam comumente necessários para determinar o tipo de epilepsia, síndrome epiléptica, local de origem das crises focais, e a ocorrência de crises não epilépticas, a resposta para a questão básica sobre se episódios dos pacientes são ou não crises se encontra quase que inteiramente em um histórico clínico cuidadoso. O diagnóstico de epilepsia pode também ser estabelecido pelo histórico, uma vez que a epilepsia é definida como a ocorrência de duas crises não provocadas ou uma crise não provocada no contexto de um risco subjacente elevado de recorrência ou de uma síndrome epiléptica.

Diagnóstico Diferencial

A primeira questão dos médicos é se os episódios descritos são realmente crises. A variada expressão clínica de crises implica um grande número de diagnósticos diferenciais entre as condições que produzem disfunção neurológica episódica (Tabela 403-4). Condições comuns lembrando crises incluem síncope (Caps. 51 e 62), ataques isquêmicos transitórios (Cap. 407), enxaqueca (Cap. 398), transtornos de movimento (Cap. 410) e crises não epilépticas psicogênicas (Tabela 403-4).

Tabela 403-4

Transtornos parecidos com crise

TRANSTORNOS VASCULARES E DE PERFUSÃO
Enxaqueca, síncope, ataque isquêmico transitório, amnésia global transitória, arritmia/hipoperfusão
TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS
Crises não epilépticas psicogênicas, transtorno de dor, distúrbio dissociativo
DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO
Tiques, distonia paroxística, coreoatetose paroxística, ataxia paroxística
TRANSTORNOS DO SONO
Terrores noturnos, sonambulismo, mioclonia do sono, narcolepsia/cataplexia, interrupções do sono de movimento ocular rápido
TRANSTORNOS METABÓLICOS
Desmaios alcoólicos, *delirium tremens*, hipoglicemia, drogas alucinógenas
OUTROS
Crises de perda de fôlego, vertigem paroxística, enxaqueca com dor abdominal recorrente e vômitos cíclicos

Vários elementos fornecidos pelo histórico clínico podem mudar drasticamente a probabilidade do diagnóstico de crises epilépticas. Três elementos essenciais ajudam a determinar se um episódio é uma crise (Tabela 403-5) e distinguir crises de outras causas de perda temporária de consciência, especialmente síncope (Caps. 51 e 62):

1. O contexto clínico, incluindo históricos médico e familiar, e circunstâncias sob as quais o episódio ocorreu.
2. Fatores provocadores ou desencadeadores específicos.
3. Descrição clínica detalhada do episódio que compreende quatro questões-chave:
    - Qual é o primeiro sinal ou sintoma (presença e tipo de aura, evidência de crise focal no início)?
    - Como evolui após o início (o que acontece durante a própria crise, quais são os sinais ou sintomas, quanto tempo dura)?
    - Como termina (gradual ou abruptamente)?

- Há algum *deficit* neurológico após o término da crise?

Tabela 403-5

Características clínicas que ajudam a distinguir uma crise tônico-clônica generalizada de uma síncope

	CRISE	SÍNCOPE
Contexto clínico e circunstâncias	Condições neurológicas ou sistêmicas que predispõem a crises, histórico familiar de crises. Fadiga mental, privação de sono, uso de álcool ou abstinência, doença sistêmica	Distúrbios cardiovasculares, desidratação, anemia. Histórico familiar de síncope
Desencadeadores	Geralmente nenhum (a menos que para a epilepsia reflexa)	Hipotensão ortostática, punção venosa, estímulos dolorosos e nocivos, estresse emocional, micção, manobra de Valsalva
Características clínicas		
Início	Sem aviso prévio, a menos que haja aura. Perda abrupta de consciência, enrijecimento generalizada e queda. Ocorre em qualquer posição	Cansaço, náuseas, diaforese, tunelização da visão. Perda de consciência por poucos segundos e queda. Geralmente ocorre quando em pé
Curso	Fase tônica proeminente, movimentos clônicos que duram cerca de 1 minuto, cianose, dispneia, pode morder língua ou bochechas, às vezes incontinência urinária	Geralmente perda de tônus, palidez, abalos mioclônicos multifocais que dura menos de 15 segundos, às vezes incontinência urinária, geralmente sem mordedura da língua ou bochecha
Compensação	Sonolência pós-ictal e confusão durando horas, dor de cabeça, mialgia	Recuperação rápida em segundos a menos de alguns minutos, sem confusão, dor de cabeça ou mialgia. Pode haver fadiga

Como os pacientes têm limitada ou nenhuma lembrança dos eventos, o histórico clínico relatado a partir dos acompanhantes é crucial. Observadores podem contribuir com informações importantes sobre a atividade do paciente, respostas e sua aparência, inclusive mudanças de cor, diaforese, respiração, vocalização e tônus muscular. Essas informações são geralmente essenciais para caracterizar o tipo de crise e diferenciar as crises de condições semelhantes a crises.

Enxaquecas (Cap. 398) e crises focais não somente se parecem, mas também coexistem como condições comórbidas e partilham *loci* de suscetibilidade genética. Características que favorecem o diagnóstico de crises sobre enxaquecas clássicas incluem ocorrência inconsistente de dor de cabeça durante o evento, duração breve, e a ocorrência de crises mais graves. Mioclono (Cap. 410) ocorre em uma variedade de patologias (p. ex., encefalopatias metabólicas) sem qualquer associação com epilepsia ou mudanças no EEG vistas em epilepsia mioclônica.

Crises do lobo frontal ocorrem predominantemente durante o sono e podem ter expressão motora acentuada. Podem ser confundidas com crises psicogênicas não epilépticas, distúrbios de sono (Cap. 405) ou transtornos de movimento (Caps. 409 e 410). Monitoramento com vídeo-EEG pode ser necessário para o diagnóstico (Vídeos 403-7 e 403-8).

Pacientes com ataques de pânico (Cap. 397) podem experimentar eventos que imitam crises focais com características autonômicas e psíquicas. No entanto, ataques de pânico geralmente têm uma duração maior, não progridem para crises mais graves e podem estar ligados a circunstâncias específicas. Por isso, crises focais com sintomas límbicos são muitas vezes diagnosticadas erroneamente como ataques de pânico.

Crises não epilépticas psicogênicas são comportamentos que lembram crises e são frequentemente parte de uma reação de conversão (Cap. 397) precipitada por desconforto psicológico subjacente. Crises psicogênicas podem ser difíceis de diagnosticar, pois podem simular quase qualquer tipo de crise, e muitas vezes, coexistem com epilepsia no mesmo paciente. Um diagnóstico errôneo de crises não epilépticas impõe um risco de descontinuação inapropriada de medicação, e como consequência, pode ocorrer estado de mal epiléptico. Inversamente, um diagnóstico errôneo de crises pode resultar em doença iatrogênica devido a uma terapia desnecessária, sedação excessiva e depressão cardiorrespiratória. Manifestações sugerindo crises não epilépticas incluem manifestações clínicas variáveis dos episódios, episódios frequentes e prolongados, falta de resposta a medicação antiepiléptica, movimentos dos membros superiores e inferiores fora de fase, movimento pélvico proeminente e falta de rigidez. Ganho secundário é geralmente evidente, e há frequentemente história de abuso sexual. No entanto, as peculiaridades desses ataques podem requerer monitoramento com vídeo-EEG contínuo para o diagnóstico.

Investigações Diagnósticas

Um histórico detalhado, registros de EEG e ressonância magnética (RM) podem levar a um diagnóstico definitivo de epilepsia e sua causa em até 50% dos pacientes. Em outros pacientes, a informação é insuficiente ou inconsistente, mas as anormalidades fisiológicas e do SNC ao lado do evento real permitem que ele seja posto provisoriamente em uma categoria diagnóstica específica em aproximadamente cerca de 30% dos pacientes. O monitoramento contínuo por vídeo-EEG em uma unidade de internação de epilepsia pode aumentar a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico.

Crises Únicas

Crises sintomáticas agudas (Tabela 403-1) são causadas por uma condição aguda conhecida, e investigações devem ser direcionadas para a possível causa dessas crises. Quando nenhuma causa conhecida é prontamente determinada, as crises são consideradas como não provocadas. A avaliação de pacientes que se apresentam com uma primeira crise não provocada inclui tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) do crânio, as quais podem demonstrar a possível causa em cerca de 10% dos pacientes. Um EEG obtido após a crise irá demonstrar anormalidades com significado prognóstico em 20% a 25% dos pacientes. Testes sanguíneos (incluindo níveis de eletrólitos séricos, glicose, cálcio e magnésio; testes de funções renal e hepática; hemograma completo; e triagem para intoxicações suspeitas) irão revelar anormalidades em até 15% dos pacientes, mas muitas vezes não são específicos. A punção lombar é indicada se infecções do SNC são suspeitadas e em todos os pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), mesmo na ausência de achados clínicos sugestivos de infecção.

Epilepsia

Eletroencefalograma

O EEG é a investigação principal em todos os pacientes com crises e epilepsia. Entre as crises, o EEG pode avaliar a função cerebral geral e o tipo, localização e quantidade de descargas epileptiformes (espículas). O EEG é crucial para determinar a síndrome epiléptica e a escolha dos medicamentos antiepilépticos adequados. Nas epilepsias focais, o EEG muitas vezes demonstra a alentencimento focal e descargas de espículas na área de anormalidades.

O EEG pode estabelecer o diagnóstico definitivo de epilepsia se as descargas elétricas consistentes com a crise forem registradas durante uma crise clínica. No entanto, o EEG pode falhar em demonstrar mudanças elétricas durante uma crise clínica típica se o foco da crise é pequeno demais (no mínimo 6 cm^2 de envolvimento cortical são necessários para criar uma mudança epileptiforme no EEG), o foco da crise é profundo ou nas superfícies mesial ou inferior do cérebro, ou o evento em questão pode não ser uma crise epiléptica. O EEG é sempre anormal durante crises de ausência e crises convulsivas generalizadas.

O EEG inicial é normal em até 60% das pessoas com epilepsia diagnosticada. No entanto, as anormalidades epileptiformes ocorrem em mais de 80% dos indivíduos com epilepsia focal se três ou mais estudos de EEG interictais forem realizados. Em epilepsias generalizadas, as descargas epileptiformes interictais são mais comuns e mais fáceis de se registrar no EEG (Vídeo 403-1).

O tipo de anormalidade sugere a síndrome epiléptica. Por exemplo, o EEG pode mostrar hipsarritmia na síndrome de West (ver adiante) ou a clássica espícula-onda generalizada a 3 Hz nas epilepsias generalizadas com crises de ausência (Tabela 403-3 e Vídeo 403-1).

Em algumas circunstâncias, é essencial registrar as crises, tais como na avaliação de pacientes para cirurgia de epilepsia e quando se suspeita do diagnóstico de crise (Vídeo 403-15; Vídeo 403-7). O monitoramento com vídeo-EEG contínuo durante períodos prolongados tornou possível registrar esses eventos. O EEG contínuo é também usado em pacientes comatosos nas unidades de cuidados intensivos quando houver suspeita de crises não convulsivas ou estado de mal epiléptico.

Magnetoencefalografia

A magnetoencefalografia mede os pequenos campos magnéticos gerados pela atividade elétrica do cérebro e aproxima sua localização usando modelos matemáticos. Seu uso é restrito para a avaliação de pacientes candidatos à cirurgia de epilepsia, nos quais é usada para mapear as descargas interictais e a localização da função cerebral, sendo as imagens sobrepostas na RM de crânio.

Estudo por Imagens

RM de crânio, que pode demonstrar lesões na maioria dos pacientes cuja epilepsia está associada a uma causa estrutural, deve ser realizada essencialmente em todos os pacientes com crises de início recente. As lesões mais comuns em adultos com crises focais de início recente são pós-acidente vascular cerebral ou gliose pós-traumática ou encefalomalacia (50%), tumores (15%), anormalidades vasculares (15%), anomalias de desenvolvimento (15%) e esclerose temporal mesial (9%).[6] O uso de sequências fluido-atenuadas de recuperação inversa (FLAIR do inglês, *fluid-attenuated inversion recovery*) (Fig. 403-3A) aumenta a sensibilidade para detectar anormalidades do desenvolvimento cortical assim como esclerose hipocampal, que apontam para a necessidade de terapia anticonvulsivante crônica ou possível tratamento cirúrgico. Procedimentos de imagens funcionais, tais como tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês, *positron emission tomography*) para análise de metabolismo e tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT, do inglês, *single-photon emission computed tomography*) (Fig. 403-3B) para determinar o fluxo sanguíneo são também usados para ajudar a localizar áreas do cérebro a serem focadas na cirurgia de epilepsia.

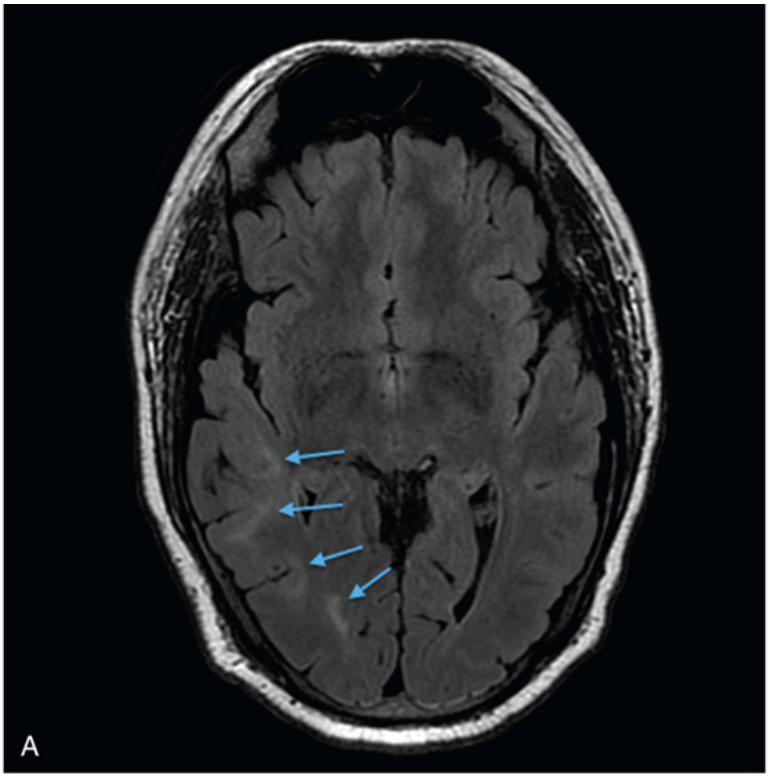

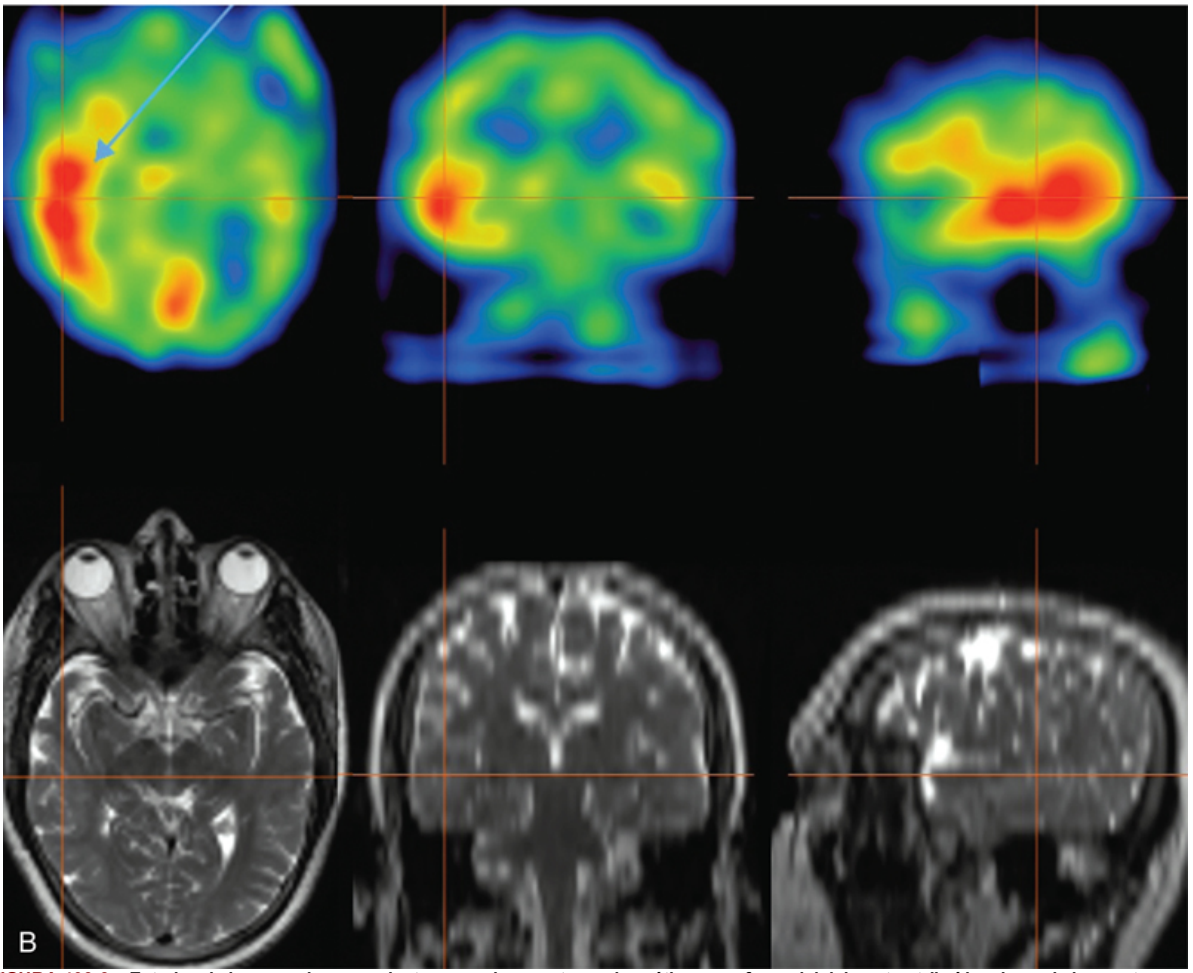

FIGURA 403-3 Estudos de imagem de um paciente com crises motoras dramáticas que foram inicialmente atribuídas de modo incorreto a eventos patogênicos não epilépticos (Vídeo 403-7).
A, Imagens de ressonância magnética axial com recuperação inversa da atenuação de fluido (FLAIR) demonstrando uma grande anomalia de desenvolvimento cortical envolvendo o lobo temporal medioposterior direito. **B,** SPECT ictal demonstrando uma área de hiperperfusão durante uma crise que corresponde à anomalia observada na RM e confirma a área de origem da crise.

Exames Genéticos

Com base na acurácia dos testes genéticos, implicações para o diagnóstico e manejo, e capacidade de oferecer aconselhamento genético, um painel internacional de consenso identificou oito síndromes epilépticas de origem genética para as quais o teste genético dos pacientes é mais útil: síndrome de Ohtahara, espasmos infantis de início precoce, espasmos infantis ligados ao X, síndrome de Dravet, epilepsia e retardo mental limitados a mulheres, epilepsia de ausência de início precoce, epilepsia noturna do lobo frontal autossômica dominante e epilepsia com discinesia paroxística induzida por exercício. Tais como com outras condições, os aspectos éticos e potenciais prejuízos e benefícios do teste genético devem ser cuidadosamente considerados.

Síndromes Epilépticas e Constelações

Síndromes epilépticas incluem 27 síndromes relacionadas com a idade, das quais todas, exceto seis, se iniciam ou ocorrem durante a infância (Tabela 403-6). Além disso, constelações clínicas específicas representam formas de epilepsia, em que o diagnóstico apresenta implicações específicas para tratamento, especialmente cirurgia, além de determinar epilepsias de causas estrutural-metabólicas, epilepsias de causa desconhecida e condições caracterizadas por crises que não são consideradas epilepsias (p. ex., crises febris). O diagnóstico da síndrome epiléptica e constelações está baseado nos tipos de crises, no contexto em que as crises ocorrem, no estado neurológico e cognitivo do paciente, na idade de início, no histórico familiar e nos resultados dos estudos diagnósticos, incluindo EEG e RM. A seleção do tratamento medicamentoso e do cirúrgico específico depende dos tipos de crises presentes (Tabela 403-7). A necessidade de tratamento durante toda a vida, o risco de transmissão genética, a probabilidade de doenças neurológicas concomitantes, o risco de condições comórbidas e o prognóstico em longo prazo são fatores críticos que só podem ser manejados com conhecimento da síndrome epiléptica específica ou constelação.

Tabela 403-6

Síndromes epilépticas e constelações de acordo com a nova classificação internacional

POR IDADE NO INÍCIO

Período Neonatal

- Epilepsia neonatal familiar benigna
- Encefalopatia mioclônica precoce
- Síndrome de Ohtahara

Primeira Infância

- Epilepsia na infância com crises migratórias parciais
- Síndrome de West
- Epilepsia mioclônica no lactente
- Epilepsia infantil benigna
- Epilepsia infantil familiar benigna
- Síndrome de Dravet
- Encefalopatias mioclônicas em distúrbios não progressivos

Infância

- Crises febris *plus* (podem começar na infância)
- Síndrome de Panayiotopoulos
- Epilepsia com crises mioclônicas atônicas (previamente astáticas)
- Epilepsia benigna com pontas centro-temporais
- Epilepsia noturna do lobo frontal autossômica dominante
- Epilepsia occipital infantil de início tardio
- Epilepsia com ausências mioclônicas
- Síndrome de Lennox-Gastaut
- Encefalopatia epiléptica com ponta-onda contínua durante o sono
- Síndrome de Landau-Kleffner
- Epilepsia de ausência na infância

Adolescência-Adulto

- Epilepsia de ausência juvenil
- Epilepsia mioclônica juvenil
- Epilepsia com somente crises generalizadas tônico-clônicas
- Epilepsias mioclônicas progressivas
- Epilepsia parcial dominante autossômica com características auditivas
- Outras epilepsias familiares do lobo temporal

MENOR RELAÇÃO IDADE-ESPECÍFICA

- Epilepsia focal familiar com focos variáveis (infância até a fase adulta)
- Epilepsias reflexas

CONSTELAÇÕES DISTINTAS

- Epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose hipocampal
- Síndrome de Rasmussen
- Crises gelásticas com hamartoma hipotalâmico
- Epilepsia com hemiplegia-hemiconvulsão

Tabela 403-7

Seleção de fármaco antiepiléptico por tipo de crises

TIPO DE CRISES	COMUMENTE USADOS (ORDEM ALFABÉTICA)	MENOS COMUMENTE USADOS (ORDEM ALFABÉTICA)	*EFETIVIDADE (RECOMENDAÇÃO DE GRAU A)*	
			CRISES INICIAIS	CRISES REFRATÁRIAS
Crises focais com ou sem aspectos discognitivos ou evolução para convulsões	Carbamazepina (CBZ)	Acetazolamida (ACZ)	CBZ*§	CBZ†
	Fenitoína (PHT)	Clonazepam (CLN)	GBP*§	GBP*
	Gabapentina (GBP)	Clorazepato (CLZ)	LEV§	LAM*
	Lacosamida (LAC)	Felbamato (FBM)	LTG*§	LEV*
	Lamotrigina (LTG)	Fenobarbital (PB)	OXC*§	OXC*
	Levetiracetam (LEV)	Primidona (PRM)	PB*	PB†
	Oxcarbazepina (OXC)		PHT*§	PHT†
	Tiagabina (TIAG)		TPM*	TIAG*
	Topiramato (TPM)		VPA*	TPM*
	Valproato (VPA)		ZNS§	VPA†
	Zonisamida (ZNS)			ZNS*
Crises convulsivas generalizadas (crises clônicas, tônicas ou tônico-clônicas)	Carbamazepina	Acetazolamida	CBZ†	CBZ†
	Fenitoína	Clonazepam	LEV*	LAM*
	Lamotrigina	Clorazepato	LTG*	LEV*
	Levetiracetam	Felbamato	PHT†	PHT†
	Oxacarbazepina	Fenobarbital	VPA*	TPM*
	Topiramato	Primidona		VPA*
	Valproato			
	Zonisamida			
Crises de ausência	Etossuximida (ESM)	Acetazolamida	ESM*§	
	Lamotrigina	Clonazepam	LTG*	
	Topiramato	Fenobarbital	VPA*§	
	Valproato	Primidona		
Crises mioclônicas	Clonazepam	Fenobarbital	VPA†	
	Levetiracetam			
	Valproato			
	Zonisamida			

* Suportado por evidência de classe I, American Academy of Neurology.

§ Suportado por evidência classe I para monoterapia inicial, International League Against Epilepsy.

† Frequentemente o padrão de comparação, sem evidência de efetividade por estudos randomizados controlados.

Algumas Síndromes Epilépticas Específicas e Constelações

Síndromes Epilépticas da Infância e do Período Neonatal

Crises neonatais benignas ocorrem em recém-nascidos previamente sadios por volta do quinto dia de vida, sendo crises tipo tônicas generalizadas ou focais. Mutações em dois genes de canais de potássio (*KCNQ2, KCNQ3)* foram associadas a essa síndrome. A regulação dos canais de potássio pode ser dependente da idade e, desse modo, é importante para a ocorrência das crises idade-relacionadas. O registro de EEG mostra atividade rítmica de ondas lentas ou espículas concomitantes às crises. As crises são refratárias ao tratamento, são recorrentes a breves intervalos e desaparecem em 1 mês. Cerca de 90% desses lactentes, subsequentemente, têm desenvolvimento normal, enquanto 10% a 20% têm crises subsequentes.[7]

A epilepsia genética com crises febris *plus* (GEFS +) é uma síndrome que consiste em convulsões febris em combinação com outros tipos não febris de convulsões, incluindo crises mioclônicas, ausência, atônicas, tônico-clônicas e focais. Foram identificadas mutações em pelo menos três genes de íons de canais de sódio dependentes de voltagem (*SCN1A, SCN1B, SCN2A*), dois para os receptores GABA (*GABRD, GABRG2*) e um para a função de adesão celular (*PCDH19*).

A síndrome de Dravet (epilepsia mioclônica grave da infância) se inicia no primeiro ano de vida com crises mioclônicas e outros tipos de crises, incluindo crises de ausência, atônica e focal. Nessa síndrome devastadora, as crises são resistentes ao tratamento e acompanhadas por declínio cognitivo. Mutações no canal de sódio *SCN1A* foram identificadas.

A síndrome de West compreende uma tríade composta de espasmos epilépticos, interrupção do desenvolvimento normal e um padrão no EEG chamado de hipsarritmia (um padrão de EEG acentuadamente anormal com ondas lentas de elevada amplitude sobrepostas a espículas, poliespículas e complexos de espícula-onda lenta multifocais). Aparece antes de 12 meses de idade e cessa aos 5 anos, muitas vezes para ser substituída por outras síndromes de epilepsia, tais como síndrome de Lennox-Gastaut. Esclerose tuberosa (Cap. 417) e hipoxia estão entre as causas comuns, mas a causa pode não ser encontrada. Anormalidades associadas incluem frequentemente retardo do desenvolvimento, porencefalia, lesões atróficas, calcificações e agenesia do corpo caloso. A síndrome de West e a encefalopatia epiléptica infantil precoce foram associadas a mutações em genes envolvidos numa série de neurotransmissores e funções celulares (*ARX, CDKL5, STXBP1*).

Síndromes Epilépticas da Infância

Epilepsia de ausência na infância começa antes dos 12 anos de idade, e seu pico de idade de início é entre 5 e 7 anos, com uma forte tendência genética. Ela é mais comum em meninas do que em meninos e é caracterizada por crises muito frequentes de ausência, diárias (até centenas por dia), raramente com outros tipos de crises generalizadas. Ocorre no contexto de estrutura e função cerebrais normais sob os demais aspectos e é autolimitada em cerca de 40% dos casos. As crises são

acompanhadas por uma descarga no EEG que é característica, e do complexo de espícula-onda a 3 Hz, que aparece em curtos surtos entre as crises e em sequências contínuas durante as crises. A remissão geralmente ocorre antes da idade de 12 anos, mas crises tônico-clônicas generalizadas, ocasionalmente, podem se desenvolver na adolescência. Na epilepsia de ausência de início precoce foram encontradas mutações em genes relacionados com receptores GABA (*GABRA1, GABRA2*) e de transporte da glicose (*SLC2A1*).

A síndrome de Lennox-Gastaut é uma das epilepsias mais graves. Ela começa antes dos 8 anos de idade (pico entre 3 e 5 anos de idade) e é caracterizada por uma tríade de retardo mental, múltiplos tipos de crises generalizadas (ausência atípica, crise tônico-clônica, tônica e atônica), crises focais que são de difícil controle com o tratamento clínico, e um padrão típico de EEG de complexos de ponta-onda lenta (complexos mais lentos do que os típicos de 3Hz associados a crises de ausência) e trechos de ritmo rápido, de 10 a 12Hz durante o sono. Essa síndrome geralmente é uma evolução da síndrome de West.

Epilepsia benigna com paroxismos centro-temporais (epilepsia rolândica benigna) começa entre 3 e 13 anos de idade e é caracterizada por crises quase exclusivamente noturnas ou crises motoras focais sensoriais que têm um início oral ou facial e frequentemente evolui para crises convulsivas. Quase 50% dos casos têm um histórico familiar de epilepsia, mas a maioria dos pacientes não tem anormalidade cerebral. O EEG mostra ondas agudas na região centro-temporal. Em alguns casos, não é necessário tratamento porque geralmente regride espontaneamente.

Síndromes Epilépticas da Adolescência e da Fase Adulta e Constelações

Epilepsia mioclônica juvenil geralmente começa na segunda década com crises mioclônicas e crises tônico-clônicas generalizadas. Podem ser encontradas mutações em receptores (*GABRG1*) do ácido γ-aminobutírico (GABA) e em genes relacionados com sinalização neuronal (*EFHC1*). As crises ocorrem normalmente pela manhã, imediatamente após o despertar. As crises são especialmente relacionadas com a privação de sono e tendem a aparecer em estudantes universitários. Uma proporção desses pacientes tem também crises de ausência. O EEG geralmente mostra paroxismos generalizados de complexos de espícula-onda (4 a 6Hz). Geralmente é necessário tratamento durante toda a vida.

Epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose hipocampal é a epilepsia mais comum em adultos causando crises focais discognitivas. É caracterizada por crises focais límbicas recorrentes (Tabela 403-2), com e sem comprometimento da consciência, que se originam em estruturas temporal mesial e límbica. Até 70% dos pacientes têm um fator de risco, como crises prolongadas e complicadas antes dos 4 anos de idade, frequentemente associadas a febre ou encefalite, meningite ou trauma. Entretanto, as crises características geralmente começam alguns anos mais tarde. Embora a maioria dos casos seja esporádica, formas familiares de epilepsia do lobo temporal mesial foram associadas a um novo local de suscetibilidade no cromossomo 18 (P11.31).

Vários componentes da rede temporal mesial límbica (incluindo hipocampo, córtex entorrinal, amígdala, áreas neocorticais dos lobos frontal e temporal e tálamo medial dorsal) estão provavelmente envolvidos na patogênese dessas crises. A esclerose temporal mesial, também chamada esclerose hipocampal, é caracterizada por perda neuronal e gliose, predominantemente nas regiões CA1 e CA3 do hipocampo, com reorganização de fibras musgosas que são vistas como brotamento de interneurônios-neuropeptídeo Y e interneurônio-dinorfina localizados dentro do terço interno da camada molecular do giro denteado. Não se sabe se a esclerose hipocampal é a causa ou o resultado de crises (ou ambos). No entanto, até cerca de 12% de crianças com estado epiléptico febril têm evidência na RM de lesão hipocâmpica, sugerindo assim uma associação causal.[8] As crises epilépticas do lobo temporal mesial muitas vezes iniciam-se entre 5 e 15 anos de idade. As crises são geralmente discognitivas com sintomas límbicos; iniciam-se com uma aura do tipo sensação epigástrica ascendente, ou uma sensação de *déjà vu*, seguida por automatismos orais e alimentares e na sequência por distonia do membro superior contralateral e automatismos do membro superior ipsolateral. As crises são longas (duração de vários minutos), raramente se generalizam, e normalmente ocorrem três a cinco vezes por mês. Auras sem crises subsequentes são comuns. Atrofia hipocampal e aumento de sinal no hipocampo são mais bem evidenciados em sequências FLAIR de RM em cortes coronais e sequências pesadas em T2, e na PET há hipometabolismo interictal difuso no lobo temporal. Comprometimento da memória material-específico (verbal ou visual) corresponde ao comprometimento principal do hipocampo dominante (verbal) ou não dominante (visual). Registros do EEG interictal mostram espículas, bem como descargas rítmicas de 4 a 7 Hz sobre a região temporal acometida durante as crises.

Crises com Menos Relação às Faixas Etárias Específicas

Crises reflexas são desencadeadas por um estímulo específico, simples (p. ex., luzes piscantes, sons) (Vídeo 403-15) ou elaborado (p. ex., leitura). Os mecanismos são diversos e podem envolver vias corticais do tronco cerebral, alteração cortical de concentrações de cálcio extracelular e um desequilíbrio entre os neurotransmissores inibitórios e excitatórios. Crises visuais (desencadeadas pela luz ou padrões visuais) são o tipo mais comum de crises reflexas. Ocorrem mais comumente em mulheres, e têm seu pico de incidência na puberdade, quando representam até 10% de todos os novos casos de epilepsia. Outros fatores desencadeantes de crises reflexas incluem pensamentos específicos, ações, leitura, estímulos táteis, certas posições corporais, alimentação, música, estímulos sonoros e o contato com água quente. As crises desencadeadas podem ser mioclônicas, convulsivas, atônicas ou focais, dependendo do estímulo desencadeante. Evitar o estímulo é crucial para impedir as crises, enfatizando a importância de um questionamento cuidadoso sobre a presença de fatores desencadeantes das crises em pacientes com epilepsia.

Tratamento

O tratamento de crises e epilepsia é guiado pelo conhecimento preciso do tipo de crise e síndrome epiléptica, a probabilidade de crises recorrentes, a incidência e a gravidade de consequências físicas ou psicossociais com a ocorrência de crises adicionais, e se o benefício do tratamento substancialmente supera o risco de efeitos colaterais. É importante identificar e corrigir quaisquer fatores ambientais, fisiológicos ou de estilo de vida, como a privação de sono e hábitos irregulares de sono e o abuso de álcool, que podem diminuir o limiar de ataques e desencadear crises em pacientes com epilepsia.

Crises Únicas não Provocadas

A decisão de tratar crises únicas não provocadas depende da probabilidade de recorrência de acordo com as variáveis que afetam o prognóstico (seção Prognóstico) e o perfil e preferência do paciente. Um estudo de metanálise demonstrou que o tratamento com fármacos antiepilépticos depois de uma primeira crise reduz o risco em 33% de ter uma segunda crise em curto prazo, correspondendo ao número necessário para tratar (NNT) de 3. No entanto, pelo menos dois ensaios clínicos randomizados demonstraram que o tratamento da primeira crise com fármacos antiepilépticos não impede o desenvolvimento de epilepsia em longo prazo.[A1] Portanto, a decisão de tratar a primeira crise deve ser individualizada de acordo com a preferência do paciente, o risco e o impacto de crises recorrentes (p. ex., dirigir e trabalhar) e o risco de efeitos colaterais da medicação.

Crises Sintomáticas Agudas (Provocadas)

Crises provocadas por fatores específicos são em geral autolimitadas e não se associam a tendência de crise recorrente, de modo que a consideração terapêutica primária deve compreender a identificação e o tratamento do distúrbio subjacente (Tabela 403-1). No entanto, o risco de desenvolver epilepsia após convulsões febris é cerca de 10 vezes o da população em geral. Se medicamentos antiepilépticos são necessários para tratar crises agudamente, eles em geral podem ser descontinuados após o paciente se recuperar da doença primária. Algumas condições agudas, como acidente vascular cerebral (Cap. 407), infecções cerebrais (Caps. 412 e 414) e trauma (Cap. 399) podem produzir crises sintomáticas agudas e tendência de ocorrência de crises recorrentes, de modo que parece lógico o uso de tratamento em longo prazo com fármacos antiepilépticos. Até agora, no entanto, estudos clínicos randomizados não foram capazes de demonstrar que medicamentos antiepilépticos previnem o desenvolvimento de epilepsia nessas condições, de modo que a terapia em longo prazo não é recomendada, a menos que a epilepsia se desenvolva.

Síndromes Epilépticas com Curso Favorável

Em síndromes como a epilepsia benigna da infância com paroxismos centro-temporais e em alguns tipos de epilepsia occipital da infância, as crises são leves, infrequentes ou exclusivamente noturnas, e desaparecem espontaneamente, tornando o tratamento desnecessário. Em alguns casos, o tratamento pode ser desejável para evitar recorrências e ajudar a aliviar preocupações dos pais. Em tais casos, o tratamento medicamentoso é geralmente limitado em 1 a 2 anos, independentemente de anomalias no EEG interictal, que podem persistir por muito tempo após as crises terem se estabilizado. Os medicamentos antiepilépticos são aqueles usados na epilepsia focal em crianças, incluindo oxcarbazepina, carbamazepina, valproato, gabapentina, lamotrigina e topiramato (Tabela 403-8). Alguns pacientes com crises reflexas podem precisar de medicamentos anticonvulsivantes, que devem ser escolhidos de acordo com o tipo de crise (Tabela 403-7).

Tabela 403-8

Características dos principais medicamentos antiepilépticos

NOME	MILIGRAMAS TOTAIS POR DIA (DOSAGEM RECOMENDADA)	FAIXA TERAPÊUTICA (μg/mL)	EFEITOS COLATERAIS PROEMINENTES	OUTROS EFEITOS	OUTRAS QUESTÕES
Carbamazepina	400 a 1.600 (2 vezes ao dia)	4 a 12	Diplopia, fadiga, hiponatremia	Estabilizante de humor	Indutor enzimático
Etossuximida Fenitoína Fenobarbital	750 a 1.250 (diariamente, duas vezes ao dia) 200 a 600 (duas vezes ao dia) 60 a 240 (ao deitar)	40 a 100 10 a 20 15 a 40	Ataxia, letargia Fadiga, hirsutismo, hipertrofia gengival Fadiga, depressão, sedação	Irritação, supressão da medula óssea Tratamento de certas dores Dor nas articulações	Indutor enzimático Indutor enzimático
Gabapentina	600 a 6.000 (três a quatro vezes ao dia)	2 a 12	Fadiga	Tratamento da dor	Nenhuma interação medicamentosa
Lamotrigina	100 a 600 (duas vezes ao dia)	4 a 18	Insônia, dor de cabeça, tremor, ansiedade	Estabilizante de humor	Risco de síndrome de Stevens-Johnson; início lento
Lacosamida	200 a 400 mg (duas vezes ao dia)	Não está bem estabelecida	Tonturas, diplopia, tremor	Prolongamento mínimo do intervalo PR	Baixo risco de interação medicamentosa
Levetiracetam	500 a 3.000 (duas vezes ao dia)	3 a 63	Mudança de humor, irritabilidade, letargia		Nenhuma interação medicamentosa
Oxcarbazepina	300 a 2.400 (três vezes ao dia)	6 a 40	Diplopia, hiponatremia, sedação	Estabilizante de humor	
Topiramato	50 a 600 (duas vezes ao dia)	2 a 12	Anorexia, perda de peso, cálculos renais, distúrbios de fala, parestesia distal	Profilaxia de dor de cabeça, estabilizante de humor	Indutor enzimático
Valproato	4.000 (duas ou três vezes ao dia)	50 a 100	Ganho de peso, perda de cabelo, tremor	Profilaxia de dor de cabeça, estabilizante de humor	Inibidor enzimático, efeitos parkinsonianos em pacientes mais velhos
Zonisamida	100 a 600 (ao deitar)	10 a 40	Anorexia, cálculos renais, tontura, parestesia distal	Estabilizante de humor	

Escolha de Fármacos Antiepilépticos

O objetivo final do tratamento é obter controle completo das crises sem efeitos colaterais. Alguns dos novos medicamentos antiepilépticos (Tabela 403-8) são mais bem tolerados e têm melhor farmacocinética do que os fármacos mais antigos, mas não há forte evidência para apoiar que a eficácia seja superior em relação aos fármacos convencionais. A escolha dos medicamentos depende do tipo de crise e da síndrome epiléptica (sendo crucial o diagnóstico correto), e do conhecimento dos efeitos colaterais da medicação, do custo e da facilidade do uso. Fármacos específicos são eficazes para tipos específicos de crises, e alguns fármacos podem piorar outros tipos de crise. Conhecimento dos fármacos individuais e de suas relações com idade, sexo, comorbidades presentes, interações com outros fármacos, sedação, tolerância, humor e abstinência é crítico no processo de seleção do fármaco para o tratamento (Tabela 403-7). Por exemplo, a etossuximida e o ácido valproico são mais eficazes do que a lamotrigina para o tratamento da epilepsia de ausência na infância.

Fármacos que causam indução (p. ex., carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, oxcarbazepina, topiramato) ou inibição enzimática (p. ex., ácido valproico) podem ser difíceis de manejar quando medicações adicionais são usadas para condições independentes, como anticoncepcionais orais. Para essas condições clínicas e em pacientes idosos, gabapentina e levetiracetam são particularmente úteis porque não têm interações significativas com outros fármacos.

Em pacientes com diagnóstico recente de epilepsia focal, a causa subjacente pode influenciar a resposta aos medicamentos antiepilépticos. A probabilidade de controle satisfatório das crises é maior em pacientes com AVC, malformações vasculares e tumores (63% a 78%) e menor para pacientes com esclerose hipocampal e malformações do desenvolvimento cortical (40% a 50%). Entre os pacientes que se apresentam com um novo diagnóstico de epilepsia, cerca de 65% atingem remissão das crises no tratamento com fármacos antiepilépticos. Desses pacientes, cerca de 45% a 50% chegam à remissão das crises com o primeiro fármaco antiepiléptico, 10% a 15% com o segundo, 1% com o terceiro e 3% com uma combinação de dois ou mais fármacos antiepilépticos. Como a probabilidade de obter remissão das crises é pequena quando dois tratamentos clínicos com medicamentos falham, os cerca de 35% dos pacientes que não responderam adequadamente ao uso de dois fármacos antiepilépticos em monoterapia são considerados resistentes ao tratamento clínico. Nesses pacientes, outras formas de tratamento, incluindo cirurgia, devem ser consideradas. A primeira possibilidade em pacientes aparentemente resistentes a fármacos é assegurar que o diagnóstico esteja correto e que o fármaco antiepiléptico seja apropriado. Outrascausas comuns de uma fraca resposta aos fármacos incluem baixa adesão aos medicamentos antiepilépticos, privação de sono, uso de álcool, fadiga, estresse emocional, doenças sistêmicas, uso de medicamentos concomitantes e crises não epilépticas. Após abordar esses fatores, os pacientes que continuam resistentes aos fármacos devem ser considerados como potenciais candidatos a tratamento cirúrgico.[9]

Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico envolve a ressecção ou desconexão da região cerebral que contém o foco da crise. A remoção de uma região epileptogênica exige identificação precisa dessa região, bem como documentação da ausência de *deficits* funcionais depois da sua remoção. Monitoramento com vídeo-EEG com registro de crise com eletrodos de couro cabeludo, protocolos de RM com atenção especial a áreas comumente associadas a crises refratárias (p. ex., os lobos temporal e frontal mesiais), e neuroimagem funcional, incluindo PET (metabolismo) e SPECT (perfusão), são usados para a avaliação. Na epilepsia do lobo temporal, a avaliação neuropsicológica é essencial para localizar a disfunção e estabelecer o nível de função na região considerada para a ressecção. A localização por EEG da região do início da crise e o mapeamento da função cerebral podem necessitar de implante cirúrgico de eletrodos intracranianos para registrar e estimular o tecido cortical. Esses procedimentos são realizados por equipes multidisciplinares nos centros especializados em epilepsia.

As intervenções cirúrgicas para epilepsia que foram submetidas a ensaios randomizados rigorosos incluem ressecção do lobo temporal comparada com o tratamento clínico para epilepsia do lobo temporal mesial, comparação de diferentes porções de ressecção do lobo temporal, intensidades diferentes de estimulação do nervo vago e estimulação talâmica e terapia medicamentosa. O efeito cirúrgico mais drástico é encontrado na ressecção do lobo temporal comparado com a

terapia medicamentosa. Em um estudo randomizado, 58% dos pacientes cirúrgicos e apenas 8% dos pacientes médicos ficaram livres de crises em 1 ano. Entre esses pacientes, foi alcançada melhora clínica significativa na qualidade de vida em 56% dos pacientes tratados cirurgicamente em comparação com apenas 11% dos pacientes tratados clinicamente.[A2]Em outro pequeno estudo randomizado de pacientes com epilepsia do lobo temporal resistente aos fármacos, cirurgia mais medicações antiepilépticas continuadas teve sucesso em eliminar crises em 11 de 15 pacientes em 2 anos, enquanto todos os pacientes tratados clinicamente continuaram tendo crises em 2 anos.[A3] Como resultado, os pacientes com epilepsia do lobo temporal resistente aos fármacos devem ser avaliados para cirurgia de epilepsia. Estudos não randomizados demonstram prolongada ausência de crises por 10 anos ou mais após a desconexão hemisférica (61%), ressecção do lobo temporal (64%), ressecção occipitoparietal (46%) e ressecção do lobo frontal (27%). Procedimentos cirúrgicos paliativos, tais como calosotomia e transecção subpial múltipla, têm porcentagens de sucesso menores e são usados quando a ressecção cirúrgica do foco da crise não é possível. No longo prazo, cerca de 65% dos pacientes submetidos a cirurgia atingiram estado mantido sem crises (40% a 50% imediatamente após a cirurgia e 15% após um período inicial com crises), 16% tiveram um curso flutuante de recidiva-remissão de crises e 18% nunca ficaram livres de crises.[10,11] Promissoras terapias cirúrgicas incluem radiocirurgia para epilepsia e vários tipos de estimulação elétrica do cérebro.[12]

Estado de Mal Epiléptico

Estado de mal epiléptico é uma emergência médica na qual crises ocorrem de forma contínua ou repetidamente sem recuperação da consciência por 30 minutos. No entanto, mesmo 5 minutos de crises tônico-clônicas generalizadas causam hipoxia, acidose lática, lesão muscular e dano neuronal. A maioria dos episódios de estado de mal epiléptico é causada por um ataque cerebral agudo em pessoas sem epilepsia subjacente, de modo que uma causa deve ser imediatamente procurada. Após assegurar a respiração e estabilizar a função cardiovascular, uma intervenção imediata com fármacos parenterais é necessária para interromper as crises. Em um estudo randomizado de adultos em estado epiléptico tratados antes de chegarem ao hospital, 10 mg de midazolam intramuscular (IM) foram mais efetivos e pelo menos tão seguros quanto 4 mg de lorazepam intravenoso (IV) para parar as crises.[A4] No serviço de emergência, as opções incluem lorazepam IV (0,1 mg/kg dado a 2 mg/min),[A5]midazolam IV contínuo (0,1 a 2 mg/kg/h) seguido de fenitoína IV (15 mg/kg numa taxa de 50 mg/min) ou fosfenitoína (15 a 20 mg/kg numa taxa de 150 mg/min) para proporcionar um efeito mais duradouro. Se as convulsões continuarem por mais 10 a 15 minutos, as opções incluem fenobarbital (20 mg/kg IV) ou midazolam IV contínuo (0,1 a 2 mg/kg/h), pentobarbital (0,5 a 3 mg/kg/h) ou propofol (2 a 4 mg/kg/h), mais apropriadamente no contexto de tratamento intensivo. Nos casos refratários, é usada anestesia geral durante 24 horas. Nas crianças, o estado epiléptico convulsivo pode ser controlado em 10 minutos em 70% a 75% dos pacientes tratados com diazepam IV (0,2 mg/kg) ou lorazepam IV (0,1 mg/kg).[A6]

Considerações em Mulheres

Alterações nos níveis hormonais durante o ciclo menstrual podem agravar as crises perimenstruais em algumas mulheres (p. ex., epilepsias catameniais). A administração de contraceptivos orais (Cap. 238), Depo-Provera®, acetazolamida (250 a 500 mg/dia) ou clobazam (10 a 20 mg/dia) pode reduzir as crises do período perimenstrual. Fármacos antiepilépticos que são indutores enzimáticos (Tabela 403-8) reduzem os níveis de estrogênio aumentando seu metabolismo e exigem que as pacientes sejam tratadas com doses maiores de estrogênio ou métodos alternativos de contracepção.

A gestação traz desafios com relação ao controle das crises, teratogênese e resultados da gravidez. No entanto, a própria gravidez não tem nenhum efeito sobre a frequência de crises, e mais de 90% das gestações em mulheres com epilepsia são seguras e bem-sucedidas. A ausência de crises por pelo menos 9 meses anteriores à gestação está associada a uma alta probabilidade de permanecer livre de crises durante a gravidez. Os níveis séricos de fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, levetiracetam e oxcarbazepina podem mudar durante a gestação e devem ser monitorados. O valproato acarreta maior risco para malformações congênitas importantes e uma redução permanente de capacidades cognitivas em crianças expostas a esta medicação *in utero*; portanto, seu uso deve ser evitado durante a gravidez se o controle das crises o permitir. Da mesma forma, a politerapia e altas doses de medicamentos antiepilépticos devem ser evitadas, se possível, mas medicamentos antiepilépticos não devem ser descontinuados. Não há maior risco de parto cesáreo ou trabalho de parto prematuro, e a epilepsia em si não aumenta o risco de comprometimento cognitivo na criança. A suplementação com pelo menos 0,4 mg de ácido fólico por dia deve ser administrada antes da concepção e durante a gravidez para reduzir o risco de defeitos do tubo neural.[13]

Descontinuidade de Medicamentos Antiepilépticos

Cerca de 60% dos pacientes têm crises que são fáceis de controlar com fármacos antiepilépticos. Medicações podem ser reduzidas lentamente ao longo de 4 a 6 meses em pacientes que ficaram livres de crises por 2 anos ou mais, que tiveram apenas algumas crises antes de iniciar o tratamento e com exame neurológico e EEG normais. No entanto, o maior risco absoluto de crises recorrentes após a suspensão da medicação é de cerca de 20% (número necessário de dano de 5). As consequências de uma crise recorrente, o custo e os efeitos colaterais de medicamentos, e os aspectos como preferências pessoais influenciam a decisão de retirar medicamentos antiepilépticos em pacientes que estão livres de crises.

Prognóstico

O prognóstico é favorável na maioria dos pacientes que apresentam crises não provocadas ou uma das epilepsias.

Prognóstico após Crises Febris

Crises febris são comuns e geralmente consistem em crises tônico-clônicas generalizadas. São provocadas por febre e, portanto, não são consideradas epilepsia. As crises começam após 6 meses de idade e param antes dos 6 anos de idade. Geralmente, crises febris não são tratadas porque o prognóstico é benigno.[14] Quando crises febris ocorrem no contexto de uma anormalidade neurológica ou se são prolongadas ou complicadas, o risco de epilepsia posterior é maior.

Prognóstico após Crise Única não Provocada

O risco de ter crises recorrentes após uma primeira crise não provocada varia de 21% a 69% aos 2 anos de idade e de 34% a 70% aos 5 anos. O risco é menor na população em geral do que em estudos de base hospitalar (36% em 1 ano e 45% aos 2 anos de idade). A probabilidade de recorrência diminui com o tempo; cerca de 50% das recidivas ocorrem em 6 meses da crise inicial, e 76% a 96% ocorrem em 2 anos. Os dois preditores mais consistentes de recorrência são a presença de uma causa neurológica para a crise, que geralmente é descoberta na RM cerebral ou pelo exame neurológico e histórico clínico, e um EEG anormal, com lentificação ou alterações epileptiformes. O risco de recorrência em 2 anos é menor para os pacientes sem uma causa neurológica identificada e um EEG normal (aproximadamente 25%), intermediária para pacientes com uma causa neurológica ou sem uma causa identificada, mas com um EEG anormal (48%), e mais alta para aqueles com uma causa neurológica e um EEG anormal (cerca de 65%). O risco aumenta drasticamente se mais de uma crise ocorreu; após uma segunda crise não provocada, o risco de uma terceira crise é de 73%, e após uma terceira crise, o risco de uma quarta crise é de 76%.

Prognóstico da Epilepsia

A história natural da epilepsia não tratada, principalmente em países em desenvolvimento, mostra que 30% a 40% dos pacientes obtêm remissões de 5 a 10 anos sem tratamento. Em países desenvolvidos, onde o tratamento geralmente é iniciado após duas crises não provocadas ocorrerem, a probabilidade de remissão em 5 anos é de cerca de 60% quando os pacientes são acompanhados por 10 anos, e de cerca de 70% quando os pacientes são acompanhados por 20 anos. A taxa de remissão de 5 anos em crianças é de cerca de 75%. Em longo prazo, a ausência mantida de crises é alcançada em cerca de 60% dos pacientes (remissão precoce em cerca de 35% a 40% e remissão tardia em cerca de 20% a 25%), cerca de 16% dos pacientes flutuam entre recidivas e remissões e cerca de 25% nunca atingem remissão das crises.[15] Considera-se que a epilepsia está resolvida em pacientes que tinham uma síndrome de epilepsia dependente da idade e que tenham ultrapassado a idade aplicável, ou em pacientes que têm estado livres de crises por pelo menos 10 anos, sem medicação para as crises nos últimos 5 anos.

Por outro lado, a duração da epilepsia ativa antes de alcançar esse controle é um dos mais poderosos preditores de remissão. Se as crises permanecerem não controladas durante o primeiro ano após o diagnóstico, a chance de alcançar esse controle definitivo é de apenas 60%. Se o período de crises não controladas se estender por 4 anos, a chance de alcançar esse controle definitivo é de apenas 10%. A presença de múltiplos tipos de crises e frequentes crises tônico-clônicas generalizadas está associada a uma menor probabilidade de remissão. Menos de 40% dos pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial recém-diagnosticada serão controlados com medicações, embora casos familiares sejam mais facilmente tratados de modo clínico.

As crianças cujas crises permanecem incontroláveis estão em risco de desenvolver comprometimento cognitivo, especialmente em uma idade mais jovem, enfatizando, desse modo, a importância do rápido controle das crises. Nas crianças com epilepsia de ausência, a probabilidade do controle das crises, em 12 meses, permanecendo

com a medicação, é de cerca de 35% a 40% globalmente, mas é maior para a etossuximida (45%) e o ácido valproico (44%) do que para a lamotrigina (21%).[A6] Em estudos longitudinais da população de crianças com epilepsia recém-diagnosticada, a qualidade de vida melhora ao longo do tempo em cerca de 50%, permanece estável em 30% e deteriora em 20%.

Os pacientes com epilepsia têm risco de evoluir de forma não satisfatória nos aspectos psicossociais, depressão e maior mortalidade.[16] O risco de morte é de duas a três vezes maior em epilepsia do que na população em geral, e pode ser até cinco vezes maior em pacientes com frequentes crises generalizadas e epilepsia resistente aos medicamentos.[17] As principais causas de morte são condições subjacentes, tais como acidente vascular cerebral e pneumonia. A morte súbita inesperada na epilepsia ocorre em 1 em cada 1.000 pacientes/ano e é particularmente devastadora, pois afeta indivíduos jovens com crises frequentes sem controle.

Referência de Grau A

A1. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Updated ILAE, et al. evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54:551–563.

A2. Fiest KM, Sajobi TT, Wiebe S. Epilepsy surgery and meaningful improvements in quality of life: Results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2014;55:886–892.

A3. Engel Jr J, McDermott MP, Wiebe S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:922–930.

A4. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2012;366:591–600.

A5. Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, et al. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9: CD003723.

A6. Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, et al. Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1652–1660.

A7. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia*. 2013;54:141–155.

Referências Gerais

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475–482.
2. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, et al. Incidence of epilepsy: a systematic review and metaanalysis. *Neurology*. 2011;77:1005–1012.
3. Hesdorffer DC, Logroscino G, Benn EKT, et al. Estimating risk for developing epilepsy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Neurology*. 2011;76:23–27.
4. Singh TD, Fugate JE, Hocker SE, et al. Postencephalitic epilepsy: Clinical characteristics and predictors. *Epilepsia*. 2015;56:133–138.
5. Pandolfo M. Pediatric epilepsy genetics. *Curr Opin Neurol*. 2013;26:137–145.
6. Hakami T, McIntosh A, Todaro M, et al. MRI-identified pathology in adults with new-onset seizures. *Neurology*. 2013;81:920–927.
7. Pisani F, Facini C, Pavlidis E, et al. Epilepsy after neonatal seizures: literature review. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19:6–14.
8. Shinnar S, Bello JA, Chan S, et al. MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children: the FEBSTAT study. *Neurology*. 2012;79:871–877.
9. Jette N, Reid AY, Wiebe S. Surgical management of epilepsy. *CMAJ*. 2014;186:997–1004.
10. Englot DJ, Chang EF. Rates and predictors of seizure freedom in resective epilepsy surgery: an update. *Neurosurg Rev*. 2014;37:389–404.
11. Edelvik A, Rydenhag B, Olsson I, et al. Long-term outcomes of epilepsy surgery in Sweden: a national prospective and longitudinal study. *Neurology*. 2013;81:1244–1251.
12. Chambers A, Bowen JM. Electrical stimulation for drug-resistant epilepsy: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2013;13:1–37.
13. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;12:244–252.
14. Neligan A, Bell GS, Giavasi C, et al. Long-term risk of developing epilepsy after febrile seizures: a prospective cohort study. *Neurology*. 2012;78:1166–1170.
15. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012;78:1548–1554.
16. Fazel S, Wolf A, Langstrom N, et al. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet*. 2013;382:1646–1654.
17. Nevalainen O, Ansakorpi H, Simola M, et al. Epilepsy-related clinical characteristics and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2014;83:1968–1977.

No Brasil

No Brasil, pesquisa realizada no Rio de Janeiro através de questionário com 982 indivíduos da população urbana demonstrou que a prevalência acumulada de epilepsia é de 16,3/1.000 e de 5,1/1.000 para epilepsia ativa. Na região urbana de São José do Rio Preto, interior de São Paulo, com população de 336.000 habitantes, em amostra aleatória de 172.293 indivíduos a prevalência foi de 18,6/1.000, sendo 8,2 para a forma ativa (no mínimo uma crise nos últimos dois anos). A estratificação por faixas etárias demonstrou que de 0 a 4 anos a prevalência é de 4,9, de 5 a 14 anos é de 11,7, de 15 a 64 anos é de 20,3 e acima dos 65 anos é de 32,8/1.000.

No Brasil, analisando todos os grupos etários a neurocisticercose é a segunda causa mais comum de epilepsia (8,8%), após o acidente vascular encefálico isquêmico (17,3%). Na faixa etária abaixo de 15 anos a neurocisticercose é a causa mais frequente de epilepsia (10,3%), seguida por malformação vascular (5,1%) e acidente vascular encefálico isquêmico (5,1%). Entre os adultos jovens a causa mais comum é a neurocisticercose (11,6%), seguida por traumatismo cranioencefálico (10,7%), acidente vascular encefálico isquêmico (4,5%) e tumores (3,6%). Em pacientes com mais de 45 anos a causa vascular é a mais frequente.

Bibliografia

Borges MA, et al. Urban prevalence of epilepsy. Populational study in São José do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2004;62:199–205.

Engel Jr J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsy*. 2001;42:796–803.

Gomes MM, et al. A house-to-house survey of epileptic seizures in an urban community of Rio de Janeiro, Brazil. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2002;60:708–711.

Valença MM, Valença LPAA. Etiologia das crises epilépticas na cidade de Recife, Brasil. Estudo de 249 pacientes. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2000;58:1064–1072.

Coma, estado vegetativo e morte encefálica

James L. Bernat

Eelco F.M. Wijdicks

A avaliação e tratamento de um paciente comatoso estão entre as atividades mais desafiadoras na medicina clínica. Os médicos devem sistemática e rapidamente identificar a causa de coma enquanto, em simultâneo, suportam os sistemas vitais e tomam medidas para reverter o processo patológico. Se o coma for causado por uma doença médica importante, a lesão no cérebro pode ser irreversível. Por exemplo, a reanimação da parada cardíaca (Cap. 63) é bem-sucedida apenas se o cérebro não estiver irreversivelmente lesado pelo dano hipóxico-isquêmico. Muitos pacientes em coma agudo têm uma lesão hemisférica que causa um efeito de massa. Em tais situações, o efeito de massa pode necessitar ser reduzido medicamente, ou a massa pode precisar ser removida para evitar lesão secundária permanente do tronco cerebral.

A consciência é geralmente considerada uma função cerebral global. Lesões hemisféricas cerebrais focais (Caps. 396 e 406) que alteram fragmentos de consciência podem produzir afasia, apraxia ou agnosia, entre outros distúrbios cognitivos (Cap. 401). Embora linguagem, praxia e gnosia sejam elementos da consciência normal, sua perda seletiva geralmente não resulta na diminuição do nível de consciência, de modo que essas síndromes focais não são classificadas como transtornos de consciência.

Os distúrbios da consciência (Tabela 404-1) devem ser distinguidos da morte cerebral e da síndrome do cativeiro (*locked-in*) ou outras causas de ausência de resposta, tais como catatonia ou estupor psicogênico (Cap. 397). A consciência humana tem duas dimensões clínicas mensuráveis que correspondem a dois sistemas neuronais cerebrais distintos: (1) vigília, que é a excitação e prontidão do organismo para responder a estímulos internos ou externos e que é proporcionada pelo sistema reticular do tronco cerebral rostral e suas projeções ascendentes talâmicas e prosencéfalo; e (2) consciência de si mesmo (*self*) e do ambiente, que é proporcionada pela rede paralela difusa de circuitos talamocorticais e corticocorticais. A vigília é um requisito para a consciência, mas, como exemplificado pelos pacientes em estado vegetativo, a consciência pode ser perdida apesar de vigília mantida.

Tabela 404-1

Comparação dos distúrbios de consciência*

	CONSCIÊNCIA	ALERTA	TRONCO ENCEFÁLICO/RESPIRATÓRIO	PADRÃO MOTOR	EEG	POTENCIAIS EVOCADOS	PET/RMf	PROGNÓSTICO
Morte encefálica	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	SEC	Ausente	Metabolismo cortical ausente	A pessoa morreu
Coma	Ausente	Ausente	Depressão da atividade, variável	Reflexo ou de postura	Delta polimórfico, padrão surto-supressão	BAER variável; PREs corticais muitas vezes ausentes	Padrão basal <50%	Variável
Estado vegetativo	Ausente	Presente, ciclos de sono-vigília intactos	Intacto	Reflexo, não intencional	Delta, teta ou SEC	BAER preservado; PREs corticais variáveis	Padrão basal <50%; áreas primárias estimuláveis	Mau, quando crônico
Estado minimamente consciente	Intacto, mas com pouca resposta	Intacto	Intacto	Variável com movimentos intencionais	Lentificação não específica	BAER preservado; PREs corticais muitas vezes preservados	Reduzido; áreas secundárias também estimuláveis	Variável
Síndrome do cativeiro	Intacto, mas com dificuldade de comunicação	Intacto	Respiração intacta; frequentes sinais de tronco encefálico	Quadriplegia, paralisia pseudobulbar	Geralmente normal	BAER variável; PREs corticais normais	Normal ou quase normal	Mau

De Bernat JL. *Ethical Issues in Neurology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:292.

BAER = potencial evocado auditivo de tronco encefálico; EEG = eletroencefalografia; PET = tomografia por emissão de pósitrons; PRE = potencial relacionado ao evento; RMf = ressonância magnética funcional; SEC = silêncio elétrico cerebral;

* A tabela lista os achados típicos, que não estão necessariamente presentes em todos os pacientes. A síndrome do cativeiro (*locked-in*) pode ser confundida com um distúrbio da consciência.

Coma

Coma é um estado patológico de não resposta, no qual o paciente não tem alerta comportamental nem reconhecimento, mantendo-se com olhos fechados, e do qual o paciente não pode ser acordado para a vigília ou consciência por estímulos vigorosos. O estupor é um transtorno semelhante no qual os estímulos podem temporariamente despertar o paciente com respostas limitadas, mas, na ausência de estímulo, o paciente retorna a um estado de não resposta. O sono, por outro lado, é um estado normal de inconsciência cíclica ativa da qual os indivíduos podem ser total e persistentemente despertos para consciência normal total.

Coma não é um estado unívoco; tem níveis de profundidade dependendo do grau de resposta reflexa a estímulos. Transtornos de consciência compreendem um contínuo do estado mais leve de letargia ao mais profundo estado de coma.

Epidemiologia

As frequências das várias causas de coma variam muito, dependendo do contexto. Em sua maioria, no entanto, causas pós-traumáticas, metabólicas, anóxicas e tóxicas são as mais comuns (Tabela 404-2).

Tabela 404-2

Causas de estupor e coma

Lesão cerebral traumática*
Contusão
Hemorragia intracerebral, epidural, subdural ou subaracnóidea
Hipertensão intracraniana
Neoplasmas e outras lesões expansivas
Infecções
Meningite
Encefalite
Abscessos cerebrais ou empiema
Sepse ou outra infecção, especialmente em pacientes idosos ou dementes*
Doença cerebrovascular
Hemorragia subaracnóidea
Infarto no tronco encefálico ou cerebelo ou infarto hemisférico extenso
Hemorragia no tronco encefálico ou cerebelo ou hemorragia hemisférica extensa
Vasculite, coagulação intravascular disseminada, púrpura trombocitopênica trombótica
Crises convulsivas
Estado de mal epiléptico
Torpor ponta-onda
Estado pós-ictal
Encefalopatias metabólicas*
Hipoglicemia, hiperglicemia
Hipercalcemia
Hiponatremia, hipernatremia
Hipoxemia, incluindo anoxia após ataque cardíaco
Acidose
Insuficência de sistemas de órgãos: hepático, renal, pulmonar, cardíaco
Endocrinopatia (p. ex., coma mixedematoso)
Encefalopatias tóxicas
Intoxicações por fármacos e drogas*: álcool, barbitúricos, benzodiazepínicos, opioides, estimulantes, salicilatos, anticonvulsivantes, anticolinérgicos, medicamentos psicotrópicos ou outros
Envenenamento: monóxido de carbono, toxinas industriais
Outras encefalopatias
Encefalopatia hipertensiva
Hidrocefalia aguda
Apoplexia hipofisária
Outras
Transtornos conversivos, simulação, catatonia

* Causas mais comuns.

Biopatologia

A vigília é fornecida por uma rede de neurônios e suas conexões no tegmento central da ponte e mesencéfalo (sistema reticular) que recebe aferências em cada nível conforme ascende para o prosencéfalo basal central, tálamo e córtex cerebral. O dano a essa rede neuronal por trauma, isquemia, hipoxia, edema ou ataques metabólicos ou tóxicos leva ao coma quando o sistema ativador ascendente é perturbado.

O reconhecimento de si mesmo e do ambiente requer não somente a vigília, mas também o funcionamento normal de maciços circuitos neuronais reverberantes paralelos entre o tálamo e múltiplas regiões corticais para fornecer uma experiência integral e unificada. Essas estruturas e suas conexões podem ser danificadas pelas mesmas condições patológicas que afetam o sistema de alerta, mas os neurônios corticais e talâmicos são mais suscetíveis a danos devido à sua maior demanda metabólica. Um certo ataque encefálico global, tal como hipoxia e isquemia sistêmica sofrida durante uma parada cardíaca, pode seletivamente danificar os neurônios corticais e talâmicos necessários para a vigília enquanto poupa os neurônios filogeneticamente mais velhos e menos exigentes metabolicamente do sistema ativador ascendente reticular. Esse dano seletivo pode resultar em um estado vegetativo, caracterizado pela vigília sem conteúdo da consciência.

O coma pode ser causado por (1) dano estrutural como resultado de trauma cerebral, edema, inflamação, isquemia ou lesões expansivas ou (2) efeitos tóxicos e metabólicos difusos em neurônios cerebrais. Lesões estruturais podem afetar a rede neuronal de vigília do tronco cerebral e prosencéfalo basal diretamente através de dano neuronal local ou indiretamente por herniação lateral ou central, que causa isquemia local. Encefalopatias metabólicas e tóxicas difusamente afetam os neurônios cerebrais, em particular os neurônios talâmicos e corticais metabolicamente sensíveis. No entanto, os desarranjos metabólicos agudos ou toxicidades podem também causar lesão cerebral estrutural por alteração da pressão arterial ou da oxigenação (p. ex., toxicidade de opioides [Cap. 34]), edema cerebral (p. ex., insuficiência hepática aguda [Cap. 154]) ou desmielinização aguda (p. ex., pela correção muito rápida de hiponatremia crônica [Cap. 116]).

Lesões estruturais que causam coma normalmente produzem síndromes clinicamente reconhecíveis de "herniação" cerebral, nas quais mudanças na pressão intracraniana produzem deslocamentos caudais e isquemia do mesencéfalo e lobo temporal medial através da incisura tentorial e induzem a disfunção dos nervos craniais, respiração e sistemas motores. A herniação transtentorial central de lesões axiais expandindo-se lentamente é incomum; a herniação lateral é mais comum a partir de lesões localizadas lateralmente e de rápida expansão que aprisionam o nervo oculomotor ipsolateral contra o úncus do lobo temporal. O deslocamento lateral de estruturas cerebrais pode suplementar ou exceder o deslocamento para baixo. O sistema reticular ativador ascendente pode também ser diretamente danificado por lesões primárias no tronco encefálico, tais como hemorragia e infarto pontomesencefálico, ou indiretamente pelas ondas de pressão descendentes ocasionadas por lesões expansivas hemisféricas, tais como trauma encefálico (Cap. 399) ou neoplasmas supratentoriais (Cap. 189), abscessos (Cap. 413), hemorragias (Cap. 408) ou grandes infartos (Cap. 407).

As encefalopatias metabólicas perturbam o microambiente neural ao alterar as condições metabólicas precisas necessárias para a excitabilidade neuronal normal. Distúrbios no ambiente neuronal podem ser causados pela alteração no fluxo sanguíneo, oferta de oxigênio, concentração de glicose, temperatura, concentrações de eletrólitos e pressão intracraniana, além de meningite, convulsões e falência de órgãos. A intensidade da alteração resultante da consciência depende da gravidade do distúrbio metabólico: encefalopatias metabólicas leves podem causar lentidão ou letargia, enquanto encefalopatias metabólicas graves podem produzir coma profundo. A rapidez do início é muito importante. Uma queda repentina na concentração de sódio sérico (Cap. 116) pode resultar em coma e convulsões, enquanto um declínio lento para um nível equivalente pode não resultar nessas consequências. Encefalopatias tóxicas podem ser causadas por envenenamento com agentes exógenos, tais como medicamentos depressores do sistema nervoso central ou por toxinas endógenas resultantes, por exemplo, de falência renal ou hepática, produzindo o mesmo contínuo de gravidade. Inflamação meníngea aguda, causada mais comumente por meningite bacteriana, induz ao coma por uma combinação de alterações vasculares e inflamatórias.

Manifestações clínicas

Um paciente comatoso não responde e não pode ser despertado para a consciência ou vigília. O nível de consciência pode ser avaliado chamando pelo nome do paciente em voz alta diretamente em seu ouvido. Deve-se pedir que os pacientes olhem para cima e para baixo para testar a síndrome de enclausuramento, na qual movimentos oculares verticais podem ser o único movimento voluntário remanescente. Os estímulos nocivos podem ser usados para obter respostas motoras. A estimulação dos pelos nasais e septo nasal com um cotonete com algodão na ponta pode obter reflexos protetores da via aérea. Exemplos aceitáveis de estímulos nocivos não traumáticos que podem evidenciar uma resposta rápida, se presentes, incluem a compressão do nervo supraorbitário, articulações temporomandibulares, ou leitos ungueais, ou esfregar o esterno com os dedos ou articulações. As respostas motoras a esses estímulos podem usualmente ser classificadas como localização, fuga, postura extensora reflexa e nenhuma.

Diagnóstico

O diagnóstico do coma requer histórico, exames físico e neurológico detalhados (Tabela 404-3), testes laboratoriais e estudos de neuroimagem.[1] A atenção imediata deve ser focada em verificar se o paciente apresenta sinais de meningite (p. ex., febre, rigidez da nuca) ou traumatismo craniano (Cap. 399) ou achados focais sugestivos de massas expansivas, lesão, sangramento ou lesão isquêmica.

Tabela 404-3

Alguns sinais clínicos iniciais para o diagnóstico de estupor e coma

CAUSAS ESTRUTURAIS

- Histórico
  - Início abrupto da inconsciência
  - Cefaleia súbita
  - Vômitos
- Exame neurológico
  - Sinais neurológicos focais (hemiparesia, posturas, reflexos assimétricos)
  - Reflexos de luz pupilar anormais

CAUSAS METABÓLICAS OU TÓXICAS

- Histórico
  - Início gradual da inconsciência
  - Estado de confusão precedente
  - Crises epilépticas
  - Distúrbio cognitivo conhecido
  - Uso de insulina ou drogas ilícitas
- Exame neurológico
  - Ausência de sinais neurológicos focais
  - Presença de sinais de liberação frontal
  - Reflexos pupilares intactos
  - Tremor, asterixe ou mioclonia multifocal
  - Evidências de infecção sistêmica
  - Marcas de agulha

MENINGITE

- Histórico
  - Cefaleia progressiva
  - Rigidez de nuca e dor
  - Febre, calafrios
  - Estupor progressivo e coma
- Exames clínico e neurológico
  - Febre, calafrios
  - Rigidez da nuca e sinais de inflamação meníngea

As escalas de avaliação do coma são úteis para descrever a profundidade do coma, avaliar alterações serialmente e estimar o prognóstico. A amplamente utilizada Escala de Coma de Glasgow (Cap. 399, Tabela 399-1) foi concebida para avaliar os pacientes com lesão cerebral traumática e é uma combinação de três respostas. A pontuação FOUR (Tabela 404-4) é mais útil para todas as causas de coma, uma vez que avalia mais corretamente o funcionamento do tronco cerebral e quantifica a vigília.

Tabela 404-4

Escala de avaliação de coma escore quatro (*four score*)*

RESPOSTA OCULAR

E4 = Pálpebras abertas espontaneamente ou pelo examinador, procurando ou piscando ao comando
E3 = Pálpebras abertas, mas não procurando
E2 = Pálpebras fechadas, mas abertas aos estímulos sonoros fortes
E1 = Pálpebras fechadas, mas abertas aos estímulos dolorosos
E0 = Pálpebras permanecem fechadas com estímulos dolorosos

RESPOSTA MOTORA

M4 = Polegar elevado, punhos fechados ou sinal de paz
M3 = Localiza estímulos deflagrados pela dor
M2 = Resposta flexora à dor
M1 = Resposta extensora à dor
M0 = Nenhuma resposta à dor ou estado mioclônico epiléptico generalizado

REFLEXOS DO TRONCO ENCEFÁLICO

B4 = Reflexos pupilares e corneanos presentes
B3 = Uma pupila dilatada e não reativa à luz
B2 = Reflexos pupilares ou corneanos ausentes
B1 = Reflexos pupilares e corneanos ausentes
B0 = Reflexos pupilares, corneanos e de tosse ausentes

RESPIRAÇÃO

R4 = Não entubado, padrão respiratório regular
R3 = Não entubado, padrão respiratório de Cheyne-Stokes
R2 = Não entubado, padrão respiratório irregular
R1 = Frequência respiratória acima da taxa do ventilador
R0 = Frequência na taxa do ventilador ou apneia

De Wijdicks EFM. *The Comatose Patient*. 2ed. New York: Oxford University Press; 2014.

* Para coma não traumático e outros distúrbios de consciência.

O histórico relevante inclui relatos de testemunhas de qualquer antecedente de dor de cabeça, vômitos, estado confusional, uso de drogas ilícitas ou prescritas, consumo de álcool, diabetes, febre, traumatismo craniano, atividade epiléptica, doenças médicas, especialmente fibrilação atrial. A velocidade na qual a função neurológica diminui pode ser especialmente útil.

Depois de determinar o nível de consciência, o exame neurológico concentra-se em quatro sistemas cuja avaliação cuidadosa pode distinguir entre causas de coma estruturais e metabólicas e delinear o nível funcional do cérebro causado pelo processo patológico: (1) frequência e padrão respiratório; (2) tamanho, forma e reatividade das pupilas; (3) movimentos oculares espontâneos e evocados por reflexos oculovestibulares; e (4) respostas motoras a estímulos (Tabela 404-5).

Tabela 404-5

Níveis de função encefálica determinados por achados nos sistemas clínicos

NÍVEL FUNCIONAL	CONSCIÊNCIA	RESPIRAÇÃO	PUPILAS	REFLEXOS VESTÍBULO-OCULARES	RESPOSTA MOTORA
HERNIAÇÃO TRANSTENTORIAL CENTRAL					
Diencefálico alto	Estupor leve	Eupneia, bocejos, apneia pós-hiperventilatória	Mióticas, fotorreagentes	Perda da fase rápida do nistagmo	Paratonia, reflexo de preensão (*grasp reflex*)
Diencefálico baixo	Estupor profundo	Cheyne-Stokes	Mióticas, fotorreagentes	Perda da fase rápida do nistagmo	Postura em decorticação
Mesencéfalo	Coma	Hiperventilação neurogênica central	Médias e fixas	Perda da função do reto medial	Postura em descerebração
Ponte superior	Coma	Hiperventilação neurogênica central	Médias e fixas	Perda da função do reto medial	Postura em descerebração
Ponte inferior	Coma	Atáxica	Médias e fixas	Ausente	Flácida
Medula	Coma	Apneia	Médias e fixas	Ausente	Flácida
HERNIAÇÃO TRANSTENTORIAL LATERAL					
Terceiro nervo precoce	Não confiável	Normal	Ipsolateral dilatada, fixa	Normal	Hemiparesia contralateral
Terceiro nervo tardio	Coma	Cheyne-Stokes ou hiperventilação neurogênica central	Ipsolateral dilatada, fixa; contralateral dilatada, fixa	Perda de função do reto medial	Hemiparesia ipsolateral e postura descerebrada contralateral
Fase mesencefálico-pontina	Coma	Hiperventilação neurogênica central ou atáxica	Médias e fixas	Ausente	Postura descerebrada bilateral

A frequência e o padrão respiratórios devem ser observados. A respiração de Cheyne -Stokes (Cap. 86) é uma forma periódica de respiração cuja amplitude forma uma onda senoidal, com períodos de 5 a 45 segundos de apneia alternando com períodos de hiperpneia; é vista em encefalopatias metabólicas, especialmente aquelas causadas por insuficiência cardíaca, e durante o sono. A hiperventilação neurogênica central, que compreende a hiperpneia e a taquipneia contínua que produz uma alcalose respiratória pura, ocorre com lesões do tegmento da parte rostral do tronco cerebral em nível mesencefálico; respiração rápida e profunda (Kussmaul) que é compensatória para uma acidose metabólica grave (Cap. 118) assemelha-se a ela. Os padrões irregulares de respiração com períodos de apneia podem indicar envolvimento grave do tronco cerebral e podem ser agônicos.

O tamanho e reatividade pupilar a um estímulo de luz clara pode ser avaliado para a verificação da integridade dos nervos ópticos e oculomotores, o mesencéfalo e nervos simpáticos. A reatividade das pupilas à luz é um sinal importante que discrimina o coma estrutural do coma tóxico-metabólico. Normalmente, as pupilas

permanecem reativas através de profundidades variáveis dos comas tóxico-metabólicos, muitas vezes até o aparecimento da apneia, enquanto os reflexos pupilares são perdidos mais precocemente no coma estrutural causado por herniação transtentorial. As pupilas são mióticas, isocóricas e reativas em pacientes com encefalopatias metabólicas. Quando o nervo oculomotor ou o mesencéfalo está envolvido, a pupila ipsolateral não reage à luz devido aos danos aos pupiloconstritores parassimpáticos e dilata devido aos pupilodilatadores simpáticos não opostos. Quando a herniação se aprofunda, os tratos simpáticos do tronco encefálico também estão danificados, então a pupila afetada retorna ao tamanho médio, e se torna não reativa à luz ou à escuridão. Lesões que afetam somente a ponte e não o mesencéfalo (p. ex., hemorragia pontina ou infarto) podem causar pupilas mióticas cuja reação intacta à luz pode ser vista com uma lupa. Doenças preexistentes (p. ex., diabetes) ou medicamentos oculares aplicados localmente também podem prejudicar os reflexos pupilares.

Movimentos oculares espontâneos podem ter valor de localização. O desvio ocular conjugado horizontal aponta para lesões cerebrais rostrais ao tronco encefálico (geralmente no hemisfério cerebral) mas para lado oposto nas lesões do tronco encefálico. O desvio ocular tônico para baixo sugere lesões agudas do tálamo ou mesencéfalo dorsal. Desvio ocular tônico para cima é incomum, mas é visto em pacientes com lesões hipóxico-isquêmicas. O assim chamado *bobbing* ocular com movimento rápido para baixo seguido de um retorno lento para cima sugere uma lesão pontina. O *bobbing* ocular reverso com um movimento lento para baixo e um rápido movimento para cima (*dipping ocular*) tem pobre valor de localização, mas pode ser visto após insultos hipóxico-isquêmicos e transtornos metabólicos. O olhar de "pingue-pongue" com movimentos oculares horizontais conjugados alternantes é inespecífico, mas um transtorno mais lento e semelhante, chamado de movimento ocular alternante periódico, é visto em pacientes com encefalopatia portossistêmica (Cap. 153). O desvio ocular *skew* (desvio ocular oblíquo), onde um olho está em posição mais elevada que o outro no olhar primário, sugere lesão no tronco encefálico.

O reflexo vestíbulo-ocular avalia o tronco encefálico e a função hemisférica cerebral ao induzir movimentos oculares reflexos. Primeiramente, o conduto auditivo externo deve ser inspecionado para excluir a perfuração da membrana timpânica e obstrução por cerume. Água gelada é então injetada no canal (10 mL para avaliação geral, mas 50 mL para avaliação de morte encefálica), e os movimentos oculares reflexos induzidos são observados (Tabela 404-5). Em pacientes com consciência normal, tais como em coma psicogênico, marcado nistagmo horizontal é produzido. Naqueles com estupor com disfunção no nível diencefálico, como em encefalopatias metabólicas, o componente rápido do nistagmo é suprimido, de modo que o paciente responde com movimentos oculares conjugados tônicos completos em direção ao ouvido irrigado. Com lesões do nervo oculomotor ou abducente ou lesões do mesencéfalo ou ponte, a oftalmoplegia de valor de localização é observada. Na morte encefálica ou falência total do tronco encefálico, nenhuma resposta é observada. Os reflexos vestíbulo-oculares podem ser abolidos após o tratamento com antibióticos ototóxicos.

As respostas motoras são observadas após estímulos nociceptivos. Em níveis funcionais inferiores de comas estruturais, a postura dos membros é observada. Posturas dos membros são movimentos reflexos tônicos do tronco encefálico, estereotipados, uni ou bilaterais, induzidos por estímulos, especialmente estímulos nociceptivos. A postura decorticada, na qual o braço é flexionado e a perna ipsolateral é estendida, sugere um nível funcional mesencefálico. A postura descerebrada, na qual tanto o braço quanto a perna ipsolateral estão estendidos, sugere um nível funcional pontino. Quando todo o tronco cerebral é destruído, como na morte encefálica, todos os membros permanecem flácidos durante o estímulo. Encefalopatias tóxico-metabólicas geralmente produzem sinais motores simétricos, enquanto causas estruturais de coma frequentemente produzem sinais motores assimétricos. A hipoglicemia e a hiponatremia aguda são exceções nas quais a afasia, paresia do olhar e hemiparesia podem ser vistas. Crises mioclônicas com movimentos clônicos rítmicos intermitentes ou contínuos frequentemente se desenvolvem em pacientes que sofreram danos neurais hipóxicos-isquêmicos durante uma parada cardiopulmonar. O estado epiléptico mioclônico é um sinal de mau prognóstico.

No exame físico geral, a avaliação dos sinais vitais, otoscopia, fundoscopia óptica e inspeção de traumatismo craniano, rigidez da nuca e trilhos de agulhas podem fornecer achados-chave. Os testes laboratoriais de emergência geralmente devem incluir hemograma completo, eletrólitos do soro, um nível de glicose sanguínea, testes da função renal e hepática, testes de coagulação, testes da função tireoidiana, análise de gases de sangue arterial, concentração de álcool no sangue, pesquisa de fármacos na urina e um eletrocardiograma. Se intoxicação for provável, particularmente na ausência de cetonas, uremia ou um nível anormal de lactato, o hiato aniônico (Cap. 118) e o hiato osmolar devem ser medidos. Os exames toxicológicos de rotina raramente mudam o manejo grave e usualmente acrescentam pouco à avaliação diagnóstica, exceto nos pacientes com TC *scan* normal e sem sinais de lateralização no exame físico.

Se estiverem presentes sinais de meningite, devem ser realizadas culturas de sangue e uma punção lombar sem esperar pela obtenção de exames de imagem cerebral, caso não estejam presentes sinais focais pronunciados (p. ex., hemiparesia). A tomografia computadorizada (TC) cerebral deve ser realizada em praticamente todos os pacientes em coma. Quando a TC *scan* é normal em um paciente comatoso sem claros sinais neurológicos de lateralização, o coma é usualmente resultado de intoxicação. Pesticidas (Cap. 110), etanol, álcoois atípicos, opioides (incluindo a heroína [Cap. 34]) e intoxicação por benzodiazepinas (Cap. 397) devem ser considerados.

Após o exame neurológico, testes de triagem laboratoriais, TC do crânio e punção lombar, um diagnóstico presuntivo pode ser feito na maioria dos pacientes. Se sinais focais estiverem presentes apesar de achados normais na TC, deve-se considerar um acidente vascular cerebral (AVC) agudo envolvendo a circulação posterior (Caps. 407 e 408). Uma angiografia por TC ou ressonância magnética (RM) do cérebro pode esclarecer o diagnóstico. Se sinais lateralizados estiverem ausentes, causas metabólicas e tóxicas são mais prováveis. Um eletroencefalograma (EEG) é útil em pacientes cuja atividade de crise epiléptica não convulsiva pode estar causando estupor ou coma.

Tratamento

O manejo do coma requer medidas simultâneas de diagnóstico, suporte e terapêuticas (Tabela 404-6). Tratamentos específicos, que dependem do diagnóstico de causa, incluem atenção urgente a qualquer traumatismo craniano (Cap. 399). Estabilização emergencial da respiração e circulação, além do controle das crises convulsivas, é crítica para todos os pacientes. Em pacientes sem achados focais ou meningite óbvia, glicose a 50% (25 g intravenosos), tiamina (50 mg intravenosos), naloxona (0,4 a 2,0 mg intravenosos) e flumazenil (0,2 mg intravenoso) podem ser administrados durante a avaliação diagnóstica. Se febre, rigidez da nuca ou leucocitose estiverem presentes, o paciente deve ser tratado como para meningite bacteriana (Cap. 412) com antibióticos intravenosos antes de neuroimagens e punção lombar.

Tabela 404-6

Manejo de emergência de pacientes comatosos

1. Garantir a oxigenação
2. Manter a circulação
3. Administrar dextrose a 50%, 25 g IV, e controlar a glicemia
4. Diminuir a pressão intracraniana elevada
5. Parar as convulsões com lorazepam, 1,0 a 2,0 mg IV
6. Procurar e tratar infecções
7. Restaurar o equilíbrio acidobásico e eletrolítico
8. Normalizar a temperatura corporal
9. Administrar tiamina, 50 mg IV, e multivitamínicos
10. Considerar a administração de antagonistas opioides (naloxona, 0,4 a 2 mg IV)
11. Considerar a administração de antagonistas benzodiazepínicos (flumazenil, 0,2 mg IV)
12. Controlar a agitação
13. Proteger os olhos
14. Considerar a indução de hipotermia terapêutica para causas hipóxico-isquêmicas

Modificada de Posner JB, Saper CB, Schiff ND, et al. *Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2007:311.

Hipertensão intracraniana elevada deve ser reduzida com urgência. Os tratamentos incluem hiperventilação por ambu ou ventilador, agentes hiperosmolares IV tais como manitol, e medicamentos glicocorticoides IV para pacientes com edema vasogênico de tumores cerebrais (Cap. 189), abscessos (Cap. 413) ou meningite bacteriana (Cap. 412). Leve hipotermia induzida terapeuticamente durante vários dias melhora os resultados em pacientes que estão em coma após lesão neuronal

hipóxico-isquêmica difusa causada por parada cardíaca,[A1] sendo uma temperatura-alvo de 36 °C tão boa quanto 33 °C.[A2] A remoção neurocirúrgica de lesões de massa expansivas e remoção de crânio (hemicraniectomia) podem salvar a vida em pacientes selecionados.[A3]

Prognóstico

O prognóstico do coma é altamente variável[2] e depende da causa, estágio, grau de dano cerebral estrutural e reversibilidade potencial. A maioria dos pacientes sobreviventes submetidos a terapia de hipotermia após parada cardíaca tem a função cognitiva preservada e é capaz de voltar a trabalhar.[3] As regras de previsibilidade para recuperação somente se aplicam a uma causa específica. O prognóstico após lesão traumática cerebral pode ser feito pela Escala de Coma de Glasgow (Cap. 399; Tabela 399-1). Em pacientes que sobreviveram a uma parada cardiorrespiratória e ressuscitação e em quem fatores tóxicos e metabólicos (p. ex., sedação, bloqueio neuromuscular, hipotermia, falência dos órgãos e choque) não são problema, a probabilidade de recuperação da consciência é de menos de 1% se os seguintes sinais estiverem presentes:

Dia 1: presença de estado mioclônico epiléptico.
Dias 1 a 3: ausência bilateral de resposta N20 do potencial evocado somatossensitivo.
Dias 1 a 3: concentração de enolase específica neuronal sérica maior que 33 μg/L.
Dia 3: ausência de reflexos pupilares ou corneanos; resposta motora extensora ou ausente.

Se o paciente permanece comatoso no dia 3 sem esses achados e sem a contribuição de uma encefalopatia tóxica ou metabólica potencialmente reversível, a probabilidade de recuperação de consciência é menor que 10% se não houver resposta de retirada a estímulos dolorosos e abaixo de 40% se o paciente reagir a estímulos dolorosos sem abrir os olhos espontaneamente.

Alguns pacientes podem parecer recuperar-se completamente em dias após um episódio de comprometimento da oxigenação cerebral, mas depois regressam dias ou semanas mais tarde com a síndrome tardia de leucoencefalopatia pós-hipóxica, que é causada por desmielinização. Os exames de imagem mostram normalmente desmielinização hemisférica difusa que poupa o cerebelo e o tronco cerebral. O líquido cefalorraquidiano pode mostrar um nível elevado de proteína básica de mielina, e a biópsia pode confirmar a leucoencefalopatia. Alguns pacientes recuperam-se lentamente no período de 3 a 12 meses, mas em geral com sequelas neurológicas substanciais.[4]Outros podem subsistir em estado vegetativo ou com consciência mínima (ver adiante).

Estado vegetativo

O estado vegetativo é um distúrbio de consciência no qual a vigília é mantida, mas a consciência de si mesmo e do ambiente está totalmente ausente, o que pode ser clinicamente testado.[5] O estado vegetativo pode ser um estado transitório durante a recuperação espontânea do coma para a consciência, ou pode ser um estado crônico e imutável. Adjetivos como "persistente" ou "permanente" devem ser evitados, pois geram confusão ao confundir o diagnóstico e o prognóstico.

Epidemiologia e biopatologia

O estado vegetativo é causado por lesões cerebrais difusas ou multifocais que desconectam os córtices cerebrais polimodais do tálamo, mas poupam o tronco encefálico e hipotálamo. A prevalência de um estado vegetativo transitório após lesão cerebral é desconhecida. A prevalência do estado vegetativo estável crônico é de 19:1.000.000.

Lesões causativas podem ser localizadas bilateralmente no tálamo, difusamente no córtex cerebral, ou difusamente na matéria branca que conecta o tálamo ao córtex. Dois distúrbios clínicos são geralmente responsáveis: dano neuronal hipóxico-isquêmico difuso no tálamo e córtex sofrido durante parada cardíaca e lesão axonal difusa oriunda de uma lesão traumática causada por uma força de torção. Esses dois distúrbios possuem patologias diferentes: a lesão hipóxico-isquêmica afeta os neurônios corticais, talâmicos e cerebelares, enquanto a lesão axonal difusa corta e desconecta axônios na junção da substância cinzenta-substância branca, difusa ou multifocalmente no córtex.

Manifestações clínicas e diagnóstico

As características clínicas do estado vegetativo (Tabela 404-7) são dominadas pelo que os pacientes fazem. Um exame neurológico cuidadoso deve ser realizado para buscar qualquer evidência de consciência, pois cerca de 40% dos pacientes cujo estado vegetativo é inicialmente diagnosticado estão na verdade em um estado minimamente consciente (ver adiante).

Tabela 404-7

Diagnóstico do estado vegetativo

I. Ausência de:
- Consciência de si mesmo ou do ambiente
- Resposta intencional ou comportamento voluntário a todos os estímulos
- Compreensão ou expressão de linguagem

II. Presença de:
- Vigília intermitente manifestada pela presença de ciclos de sono-vigília
- Funções autonômicas
- Reflexos dos nervos cranianos e espinais

III. Repertório comportamental potencial:
- Respira espontaneamente
- Movimentos oculares errantes espontâneos
- Emite sons, mas não palavras
- Mímica facial de dor, faz expressões faciais
- Boceja, faz movimentos de mastigação com a mandíbula, engole saliva
- Move os membros sem intenção, arqueia as costas, postura decorticada de membros
- Retirada em flexão aos estímulos nocivos
- Move a cabeça ou olhos brevemente em direção ao som ou movimento
- Sobressalto aos estímulos auditivos

O estado vegetativo é uma síndrome clínica com um espectro de gravidade. O paciente típico tem atividade de ondas lentas difusas no EEG, mas os pacientes afetados mais gravemente apresentam EEGs isoelétricos. No entanto, alguns pacientes que estão inteiramente não responsivos geram respostas de EEG apropriadas a comandos distintos, desse modo sugerindo que eles têm uma função cognitiva residual e percepção consciente. Tal como determinado por estudos funcionais de neuroimagem, um subconjunto de pacientes com um estado vegetativo diagnosticado clinicamente possui consciência tal como evidenciado pela sua capacidade de efetuar tarefas ideacionais sob comando.[6] Tais testes de neuroimagem funcionais ainda não são parte da prática clínica rotineira, mas podem se tornar ferramentas de avaliação clínica-padrão para pacientes com suspeita de estar em um estado vegetativo.

Nenhum tratamento reverte ou melhora o estado vegetativo estável de longa duração. A agressividade do tratamento médico de pacientes em estado vegetativo deve idealmente ser guiada pelos desejos anteriormente declarados dos mesmos. Pacientes requerem os mesmos cuidados médicos e de enfermagem, fisioterapia e necessidades nutricionais que um paciente em coma. Os pacientes devem ser encaminhados a unidades de neurorreabilitação especializadas sempre que possível.

As pessoas que se recuperam após um estado anóxico vegetativo prolongado têm usualmente preservados, de início, um reflexo pupilar à luz e resposta nociceptiva, hiperatividade simpática paroxística e potenciais evocados somatossensoriais do nervo mediano.[7] Os pacientes que estão em um estado vegetativo por causas não traumáticas e que não retomam a consciência em 3 meses após o dano, têm menos de 1% de probabilidade de obterem recuperação neurológica significativa e suscitam, com frequência, sérios dilemas éticos e morais para os seus familiares e cuidadores.[8] Após uma lesão cerebral traumática, o prognóstico não pode ser estimado com um grau semelhante de certeza até após 1 ano, embora a neuroimagem funcional seja uma abordagem promissora para identificar pacientes que estão destinados a recuperar a consciência.

O estado minimamente consciente

O estado minimamente consciente (Tabela 404-8) é um distúrbio de consciência caracterizado por uma profunda falta de resposta, mas evidência parcial ou intermitente de consciência de si e do ambiente. Os pacientes podem normalmente ter sofrido lesões menos graves que pacientes em estado vegetativo. O estado minimamente consciente é muito mais comum que o estado vegetativo, do qual deve ser distinguido. Quando comparados com pacientes em estado vegetativo, os pacientes no estado minimamente consciente são muito mais propensos a responder a estímulos ambientais e sensoriais, medicamentos estimulantes como levodopa ou agonistas de dopamina (que estimulam os neurônios dopaminérgicos talâmicos e são prescritos nas mesmas faixas de dose do tratamento de doença de Parkinson [Cap. 409]). Nos pacientes que estão minimamente conscientes ou em um estado vegetativo de 4 a 16 semanas após a lesão cerebral traumática, a amantadina (iniciando com 100 mg duas vezes ao dia e aumentando até 200 mg duas vezes ao dia) pode acelerar o ritmo inicial da recuperação de reabilitação, mas poderá não melhorar a recuperação final.[A4] Pacientes no estado minimamente consciente requerem os mesmos serviços de neurorreabilitação especializados que aqueles no estado vegetativo. Não existem dados prognósticos adequados para o estado minimamente consciente, além dos relacionados com a recuperação do subgrupo de pacientes após lesão cerebral traumática (Cap. 399).

Tabela 404-8

Diagnóstico do estado minimamente consciente

Responsividade globalmente prejudicada
Evidências limitadas mas discerníveis de consciência de si e do ambiente como demonstrado pela presença de um ou mais dos comportamentos a seguir que ocorrem em um relacionamento contingente a estímulos ambientais relevantes e não são simplesmente movimentos reflexos:
Segue comandos simples
Gesticula respostas sim/não
Faz vocalizações inteligíveis ou gestos em resposta direta a um conteúdo linguístico de uma pergunta
Alcança objetos demonstrando um relacionamento claro entre a localização do objeto e a direção da procura
Toca e segura objetos de maneira a acomodar o tamanho e forma do objeto
Mantém busca visual a um estímulo móvel
Sorri ou chora adequadamente a conteúdo visual ou linguístico de tópicos e estímulos emocionais, mas não a outros afetivamente neutros

Síndrome do cativeiro (*locked-in*)

A síndrome do cativeiro, um estado de paralisia profunda, não é um distúrbio de consciência mas pode ser confundido com o mesmo. Em sua forma clássica, é produzida quando um grande infarto ou hemorragia na base e tegmento pontinho produzem quadriplegia, paralisia pseudobulbar e paralisia dos movimentos oculares horizontais. Uma vez que a encefalopatia aguda se resolve, os pacientes em cativeiro geralmente permanecem acordados e alertas, respiram espontaneamente e têm consciência e cognição normais, o que pode ser testado com precisão. Examinadores inexperientes podem erroneamente diagnosticar pacientes em cativeiro como estando em coma devido à sua paralisia profunda, pupilas mióticas e aparente falta de resposta. Um estado semelhante de paralisia profunda e global, com cognição intacta, pode ser produzido através de esclerose lateral amiotrófica avançada (Cap. 419), síndrome de Guillain-Barré (Cap. 420) ou polineuropatia do doente crítico (Cap. 420).

Os pacientes podem ser ensinados a se comunicarem com movimentos oculares verticais e movimentos de pálpebra voluntários, que são normalmente seus únicos movimentos retidos, pois são controlados rostralmente à ponte. A maioria dos pacientes afetados, espacialmente idosos com doenças comórbidas, morre em alguns meses, mas alguns pacientes jovens e saudáveis que sofrem de cativeiro como resultado de oclusão arterial basilar sobreviveram por muitos anos. Ocasionalmente, os pacientes podem recuperar as funções e se tornarem independentes. Os sistemas computadorizados direcionados para os movimentos voluntários dos olhos restantes poderão ajudar os pacientes a comunicar.

Morte encefálica

Morte encefálica é o termo popularmente aplicado para a determinação da morte humana com base em testes que mostram a cessação irreversível de todas as funções encefálicas clínicas. Uma vez que a doença ou lesão tenha destruído o cérebro ou feito com que suas funções clínicas tenham sido irreversivelmente perdidas, o ser humano está morto.[9] A morte encefálica é uma determinação médica e legalmente aceita da morte humana em toda a América do Norte, Europa, Austrália, na maioria do mundo desenvolvido e em muitas partes do mundo em desenvolvimento.[10] Pacientes com morte encefálica servem de doadores ideais de múltiplos órgãos.

Epidemiologia e biopatologia

A maioria dos casos de morte encefálica resulta de grandes lesões cerebrais traumáticas (Cap. 399), hemorragia intracraniana (Cap. 408), meningite (Cap. 412) ou dano neuronal hipóxico-isquêmico difuso após parada cardíaca (Cap. 63) ou asfixia. Edema cerebral acentuado de lesão primária ou doença produz hipertensão intracraniana grave. Quando a pressão intracraniana excede a pressão arterial média (ou pressão sistólica, em alguns casos), o fluxo sanguíneo intracraniano cessa e ocorre a morte isquêmica generalizada de neurônios encefálicos.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Pacientes com morte encefálica não apresentam funções encefálicas mensuráveis no leito. O diagnóstico deve ser suspeitado em qualquer paciente que estiver profundamente comatoso, não responder a estímulos, apresentar ausência de reflexos pupilares à luz e estiver apneico e completamente dependente de ventilação. O diagnóstico requer uma avaliação abrangente (Tabela 404-9). Nos Estados Unidos, normalmente um exame é suficiente, mas os critérios de diagnóstico em vários estados e em muitos países requerem dois exames, e alguns exigem dois médicos para certificar os achados.

Tabela 404-9

Testes para morte encefálica em adultos

I. Precondições mostrando irreversibilidade: todas necessárias
- Presença de uma lesão encefálica estrutural suficiente para produzir todos os sinais clínicos
- Ausência de encefalopatia tóxica ou metabólica significativamente reversível:
  Nenhuma intoxicação por fármaco depressivo
  Nenhum bloqueio neuromuscular (usar eletroneurografia, se incerto)
  Nenhuma hipotermia grave
  Nenhuma hipotensão grave
- Testes sequenciais repetidos ou um teste seguido de um teste de fluxo sanguíneo confirmatório

II. Sinais mostrando a completa cessação de todas as funções encefálicas clínicas: todos necessários
- Coma: nenhum movimento espontâneo, nenhuma resposta a qualquer estímulo, e nenhum movimento reflexo integrado pelo cérebro
- Apneia: sem respiração ou esforço respiratório quando $PACO_2$ ≥60 mmHg enquanto protege a PaO_2
- Arreflexia do tronco cerebral: todos necessários
  Ausência de reflexos pupilares à luz ou escuridão
  Ausência de reflexos corneanos
  Ausência de movimento facial quando estimulado nocivamente
  Ausência de reflexos vestíbulo-oculares testados por irrigação calórica do conduto auditivo externo com 50 mL de água gelada
  Ausência de reflexos faríngeos e de traqueia à sucção do tubo endotraqueal

III. Testes confirmatórios: opcionais mas desejáveis; preferência por neuroimagens
- Neuroimagens que mostram a completa ausência de fluxo sanguíneo intracraniano: um teste
  Angiografia por radioisótopos intravenosos
  Exame de Doppler transcraniano
  Angiografia tomográfica computadorizada
  Angiografia por ressonância magnética ou difusão
  Tomografia computadorizada por emissão de fóton único
- Teste eletrofisiológico (usar somente se a pressão intracraniana não estiver elevada)
  Eletroencefalografia + potenciais evocados do tronco encefálico + respostas somatossensoriais evocadas: todos os isoelétricos

Tratamento

Uma vez que o diagnóstico foi feito, o paciente é declarado morto. Se a família concordar em permitir que o paciente sirva como doador de órgãos, o ventilador é reconectado após o teste de apneia e o paciente é transferido para o centro cirúrgico. Se o paciente não é um doador de órgãos, o ventilador não é reconectado, e todos os cabos e monitores são desligados. Os médicos devem ter conhecimento sobre a legislação local que pode restringir que o diagnóstico seja feito em pacientes de certos grupos religiosos que não aceitam a morte encefálica como a morte humana.

Referência de Grau A

A1. Arrich J, Holzer M, Havel C, et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9: CD004128.

A2. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2013;369:2197–2206.

A3. Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med.* 2014;370:1091–1100.

A4. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2012;366:819–826.

Referências Gerais

1. Edlow JA, Rabinstein A, Traub SJ, et al. Diagnosis of reversible causes of coma. *Lancet*. 2014;384:2064–2076.
2. Luce JM. Chronic disorders of consciousness following coma: Part one: medical issues. *Chest*. 2013;144:1381–1387.
3. Fugate JE, Moore SA, Knopman DS, et al. Cognitive outcomes of patients undergoing therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Neurology*. 2013;81:40–45.
4. Shprecher D, Mehta L. The syndrome of delayed post-hypoxic leukoencephalopathy. *Neurorehabilitation*. 2010;26:65–72.
5. Giacino JT, Fins JJ, Laureys S, et al. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:99–114.
6. Stender J, Gosseries O, Bruno MA, et al. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study. *Lancet*. 2014;384:514–522.
7. Estraneo A, Moretta P, Loreto V, et al. Predictors of recovery of responsiveness in prolonged anoxic vegetative state. *Neurology*. 2013;80:464–470.
8. Luce JM. Chronic disorders of consciousness following coma: Part two: ethical, legal, and social issues. *Chest*. 2013;144:1388–1393.
9. Bernat JL. Controversies in defining and determining death in critical care. *Nat Rev Neurol*. 2013;9:164–173.
10. Wijdicks EFM, Varelas PN, Gronset GS, et al. Practice parameter update: determining brain death in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010;74:1911–1918.

No Brasil

O protocolo brasileiro de determinação de morte encefálica é regido pela Resolução n° 1.480, de 1997, do Conselho Federal de Medicina.
www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/1997/1480_1997.htm

Transtornos do sono

Bradley V. Vaughn

Definição

O sono é essencial para uma boa saúde e sensação de bem-estar. Esse estado normal de diminuição da capacidade de resposta promove o bom funcionamento dos processos corporais, restaura as propriedades de vigilância e promove o armazenamento da memória e aprendizagem.[1] Inversamente, a perturbação do sono está associada a uma variedade de queixas e consequências fisiológicas. Em segundo lugar na frequência a seguir apenas à dor, as queixas de sono-vigília levam um em três indivíduos a procurar ajuda médica. Os transtornos do sono manifestam-se frequentemente com intrusões de componentes do estado de sono em períodos de vigília. Os transtornos do sono não tratados causam vários problemas de saúde, comprometem o desempenho no trabalho e afetam as interações psicossociais. A perturbação do sono pode, também, exacerbar sintomas de outras doenças pelo agravamento de uma desordem preexistente ou pelo comprometimento da capacidade de lidar com os sintomas da doença original. É muitas vezes difícil reconhecer que tais sinais estejam relacionados a sono disfuncional.

Biopatologia

Complexas redes humorais, neuroquímicas e neuronais afetam o estado sono-vigília. De organização dinâmica, o sono é composto por sono de movimentos oculares não rápidos (NREM, do inglês, *non–rapid eye movement*) e sono de movimentos oculares rápidos (REM, do inglês, *rapid eye movement*). O NREM é dividido em três fases (N1, N2 e N3) e o REM é denotado como fase R. Cada fase tem uma regulação fisiológica distinta. Cada uma dessas fases do sono pode ter contribuições específicas para a saúde e as fases também podem interagir entre si.

A vigília envolve a ativação de grupos neuronais monoaminérgicos, neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal e o sistema ativador da substância reticular do tronco cerebral (E-Fig. 405-1). Essas áreas trabalham em conjunto para promover a capacidade do cérebro de responder a estímulos. O sistema ativador da substância reticular promove a retransmissão da informação sensorial aos hemisférios cerebrais, enquanto o prosencéfalo colinérgico e os neurônios monoaminérgicos promovem a atenção das redes hemisféricas para a informação sensorial.

Com o início do sono, a informação de dois processos principais (homeostático e circadiano) influencia a área pré-óptica ventrolateral para suprimir as redes de vigília e permitir a iniciação do sono NREM (E-Fig. 405-2). O sono NREM começa normalmente na fase N1, com uma leve lentificação no eletroencefalograma (EEG) e movimentos oculares lentos (Tabela 405-1). A fase N1 está associada com a sensação de sonolência. Embora possa ocorrer processamento sensorial mínimo, a memória não é armazenada. A pressão arterial pode diminuir ligeiramente e a respiração pode-se tornar mais periódica. A fase N1 representa cerca de 5% da noite.

Tabela 405-1

Parâmetros das fases do sono*

FASE	ACHADOS NO EEG	MOVIMENTOS OCULARES (EOG)	EMG SUBMENTONIANA	FISIOLOGIA ASSOCIADA
Vigília (V)	**Mais de 50% de um período tem ritmo alfa na região occipital (ritmo posterior dominante).**	**Movimentos oculares rápidos** a movimentos lentos. **Piscar** pode estar presente	**Tônus muscular normal a elevado**	Registro na memória, controle voluntário da respiração
Fase N1	**Atenuação do ritmo posterior dominante para 50% do período, substituída por atividade de baixa amplitude de frequências teta mistas.** *Ondas do vértex pontiagudas.* N1 continua até o início de N2 ou despertar.	*Movimentos oculares de rotação lentos*	*Variável mas menos do que acordado*	Pode ocorrer comportamento automático, processamento cognitivo leve, respiração periódica
Fase N2	**Complexos K e/ou fusos do sono.** *EEG de baixa amplitude de frequência mista.* N2 persiste até transição para N3, R ou um despertar.	*Sem movimentos oculares, mas podem persistir movimentos lentos dos olhos*	*Amplitude variável, normalmente mais baixa do que V e maior do que R*	Sem memória, despertar diminuído a estímulos, menor resposta ao CO_2 elevado e oxigênio baixo
Fase N3	**Atividade de ondas lentas (0,5 a 2 Hz, >75 μV) por >20% de um período.** Os fusos do sono podem persistir. N3 persiste até transição para N2, R ou um despertar.	*Sem movimentos oculares observáveis*	*Amplitude variável, normalmente menor do que N2 e pode ser tão baixa quanto R*	Sem memória, menos responsivo a estímulos de despertar, menor resposta a CO_2elevado e oxigênio baixo, mas padrão respiratório monótono
Fase R (Sono REM)	**EEG de frequência mista de baixa amplitude.** *Ondas serrilhadas.* R persiste até transição para N1, transição para N2, entre complexos K sem movimentos oculares ou um despertar.	**Movimentos oculares rápidos**	**Tônus muscular reduzido**	Resposta similar aos estímulos como sono leve, padrão respiratório irregular, menor resposta ao CO_2 elevado e oxigênio baixo

Adaptada de American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events.* 2nd ed. version 2.1. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.

EEG = eletroencefalograma; EMG = eletromiografia; EOG = eletro-oculograma.

* Requisitos de faseamento do sono. Os elementos **salientados em negrito** são requisitos para o faseamento. Os elementos *em itálico* são achados associados não requeridos que podem estar presentes nessa fase.

A marca principal da fase N2 do sono é a presença dos fusos do sono e complexos K característicos no EEG. Embora a fase N2 seja considerada sono leve, esta fase está associada a menor capacidade de resposta a CO_2 elevado e oxigênio baixo. A fase N2 representa usualmente cerca de 50% de uma noite de sono.

A fase N3 é caracterizada por ondas lentas (0,5 a 2,0 Hz, >75 μv) no EEG. Essas ondas lentas são mais proeminentes nas áreas cerebrais que são usadas mais intensamente durante o período de vigília precedente e podem estar relacionadas com a reorganização de sinapses neuronais. Na fase N3, que constitui cerca de 20% da noite, o indivíduo apresenta dificuldade de acordar e tem respiração rítmica que é um pouco menos responsiva à elevação do CO_2 e ao baixo oxigênio do que na fase N2.

O sono REM (fase R) é gerado primariamente pelos neurônios colinérgicos no núcleo subcerúleo no tronco cerebral, que ativa então grupos neuronais para produzir os movimentos oculares rápidos, presença de ondas teta e frequência alfa no EEG, perda do tônus muscular, perda do processamento sensorial e redução da regulação da temperatura associadas à fase R. A maioria dos sonhos vividos ocorre na fase R, mas os sonhos podem ocorrer nas outras fases. Apesar dos sonhos vividos durante a fase R, a maioria dos músculos está paralisada. A ventilação está apenas dependente do diafragma, porém esta fase está associada a menor capacidade de resposta à baixa de oxigênio e ao CO_2 elevado. A fase R abrange normalmente cerca de 20% da noite e é terminada pela ativação de neurônios de norepinefrina e serotoninérgicos

(E-Fig. 405-3). A idade influencia o sono. O sono REM ocupa 50% do sono no nascimento e depois diminui gradualmente para 20% a 25% pelos 3 anos de idade. O sono de ondas lentas é proeminente nas crianças e diminui nos homens perto dos 30 anos e nas mulheres pelos 40 a 50 anos de idade.

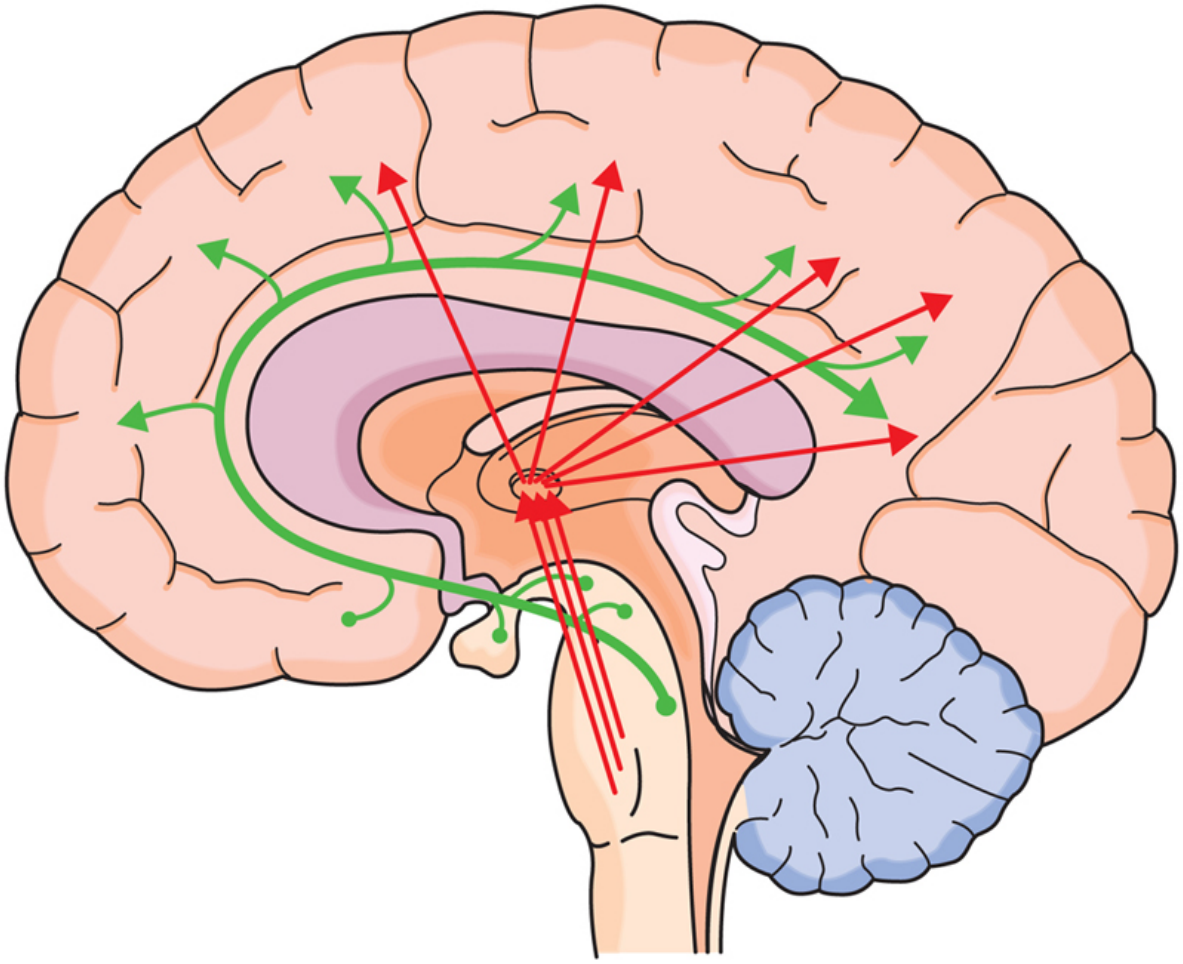

E-FIGURA 405-1 Os dois componentes que produzem a vigília são o sistema de ativação reticular (*em vermelho*), que permite que a entrada sensorial seja retransmitida pelo tálamo, e os núcleos monoaminérgicos e o sistema colinérgico do prosencéfalo basal, que promovem a resposta dos hemisférios cerebrais. (Adaptada de Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature. 2005;437: 1257-1263.)

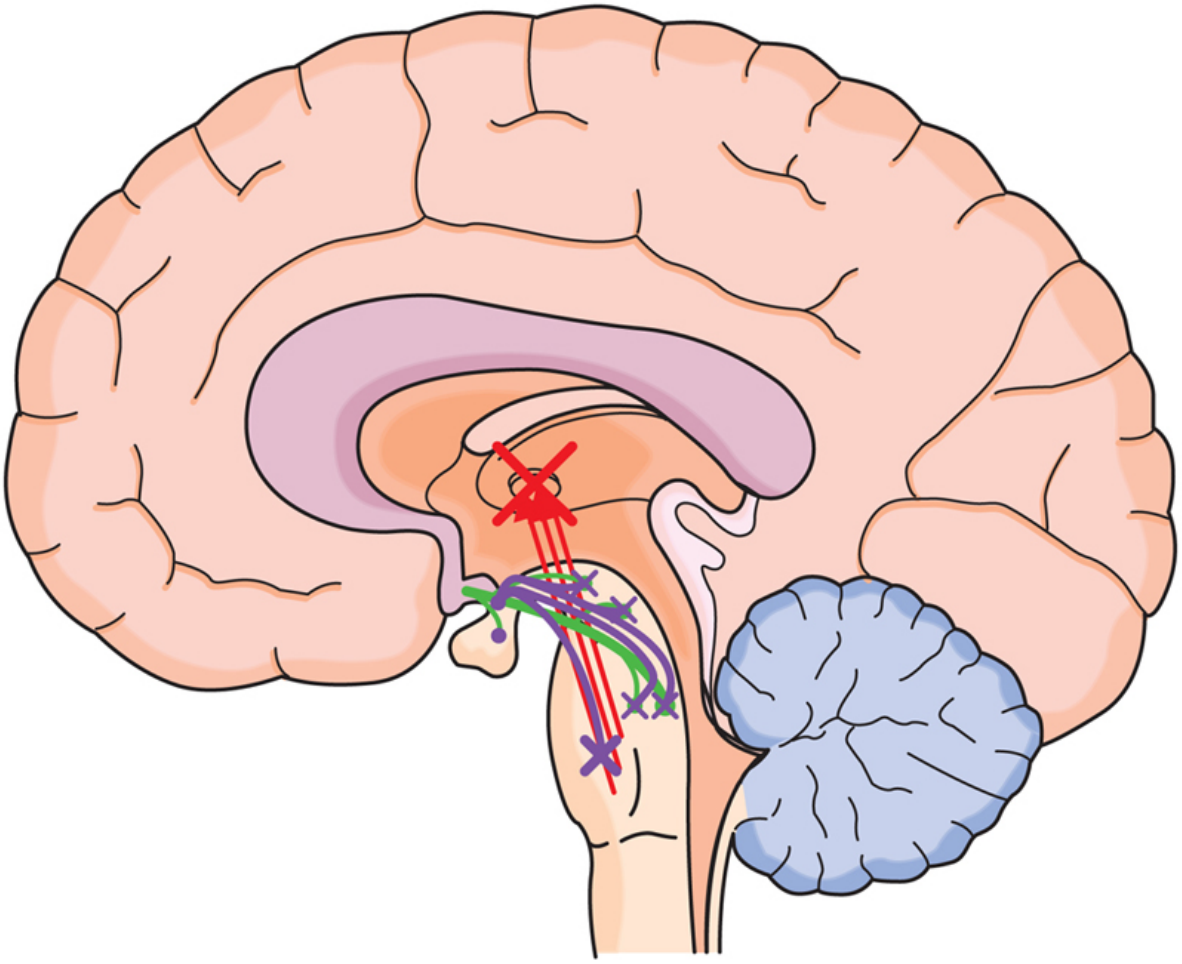

E-FIGURA 405-2 **A ativação do núcleo pré-óptico lateral ventral subsequentemente inibe (*setas roxas*) o sistema ativador reticular (*em vermelho*) e os núcleos monoaminérgicos (*em verde*), produzindo assim o sono de movimento não rápido dos olhos e bloqueando a entrada sensorial nos hemisférios.** (Adaptada de Saper CB, Scammell TE, L u J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature. 2005;437:1257-1263.)

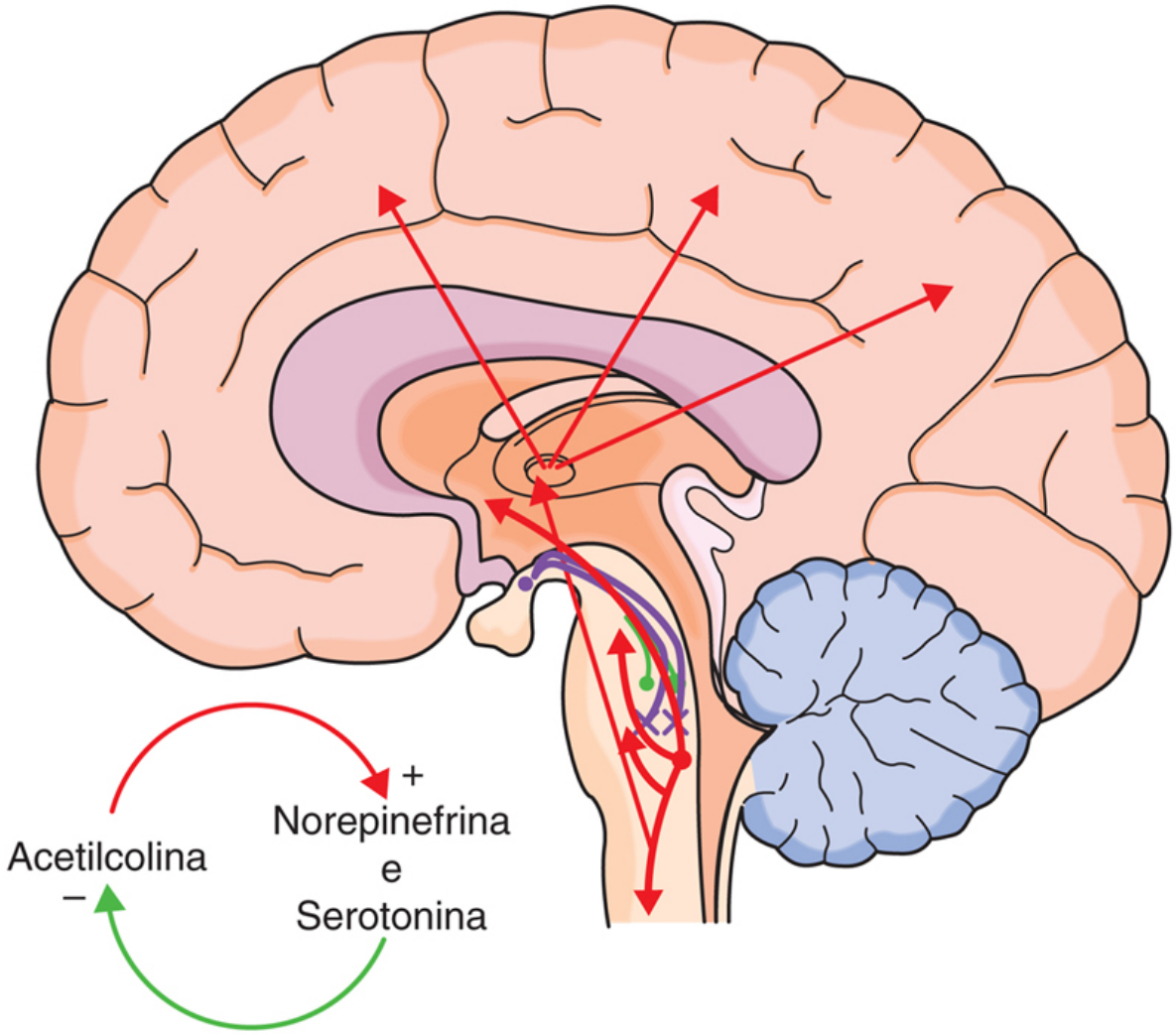

E-FIGURA 405-3 **O sono REM (movimento rápido dos olhos) é ativado pela ativação do núcleo subcerúleo, que usa acetilcolina (*setas vermelhas*), e ainda desativação adicional (*setas roxas*) de neurônios que produzem norepinefrina e serotonina (*em verde*).** A relação recíproca de REM-*on* (neurônios colinérgicos) e REM-*off* (norepinefrina e neurônios serotoninérgicos) está representada no canto inferior. (Adaptada de Saper CB, Scammell TE, L u J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature. 2005;437:1257-1263.)

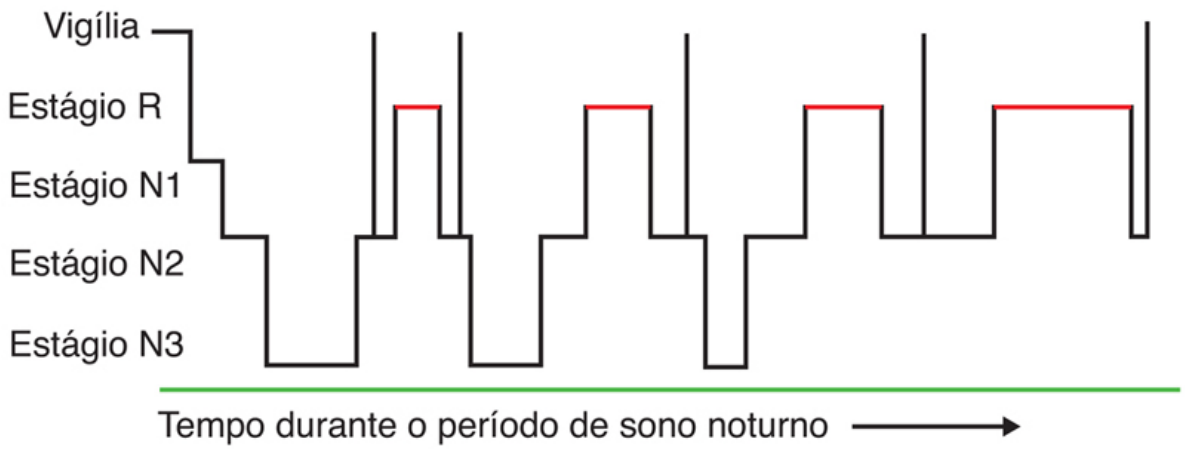

E-FIGURA 405-4 Hipnograma que mostra estágios do sono através de um período do sono.

Os gráficos das fases do sono ao longo da noite demonstram a interação dinâmica das várias fases. Tal como observado em um hipnograma (E-Fig. 405-4), o sono temciclos repetidos de aproximadamente 90 minutos. Esses ciclos mostram um predomínio da fase N3 nos dois primeiros ciclos, e um aumento gradual dos períodos de fase de sono REM na última metade do período de sono. A razão para essa progressão é desconhecida, mas esses aspectos sugerem outros fatores complexos no processo.

Muitos modelos que consideram a variedade de vias neuroquímicas que influenciam o sono podem explicar teoricamente sua regulação fisiológica. O modelo mais bem aceito de dois processos usa os processos homeostático e circadiano para explicar o estado de sono-vigília.[2] Outras questões, tais como o estado psicológico, gozam também de um papel. No modelo dos dois processos, o processo homeostático é a acumulação de substâncias que promovem a sonolência enquanto a pessoa está acordada. Essas substâncias são metabolizadas durante o sono. As atividades mental e física aumentam esse processo produzindo bioprodutos neuronais (p. ex., adenosina), enquanto a cafeína freia este processo bloqueando a adenosina. Em contraste, o processo do ritmo circadiano promove a vigília e, através do seu ciclo previsível, prepara o corpo para atividades antecipadas. O ritmo circadiano é um ritmo que ocorre naturalmente, sendo um pouco mais longo do que 24 horas, mas é reajustado diariamente para manter o alinhamento com o ciclo natural dia-noite. O ritmo circadiano é ajustado primariamente por luz brilhante e, em menor extensão, por outros fatores tais como exercício, alimentação e interações sociais. O hormônio melatonina, que é liberado em resposta à escuridão, pode também influenciar a fase do ritmo circadiano. Ao longo do período de 24 horas, os processos homeostático e circadiano mantêm o equilíbrio entre os estados de sono e vigília. Quando o ritmo circadiano é mais forte do que o processo homeostático, a pessoa está acordada, e quando o processo homeostático é mais forte do que o ritmo circadiano, a pessoa está

sonolenta (Fig. 405-1). Esse modelo teórico ajuda a explicar aspectos da regulação de sono-vigília, tais como os períodos de sonolência após o almoço ou a vigília do fim de tarde.

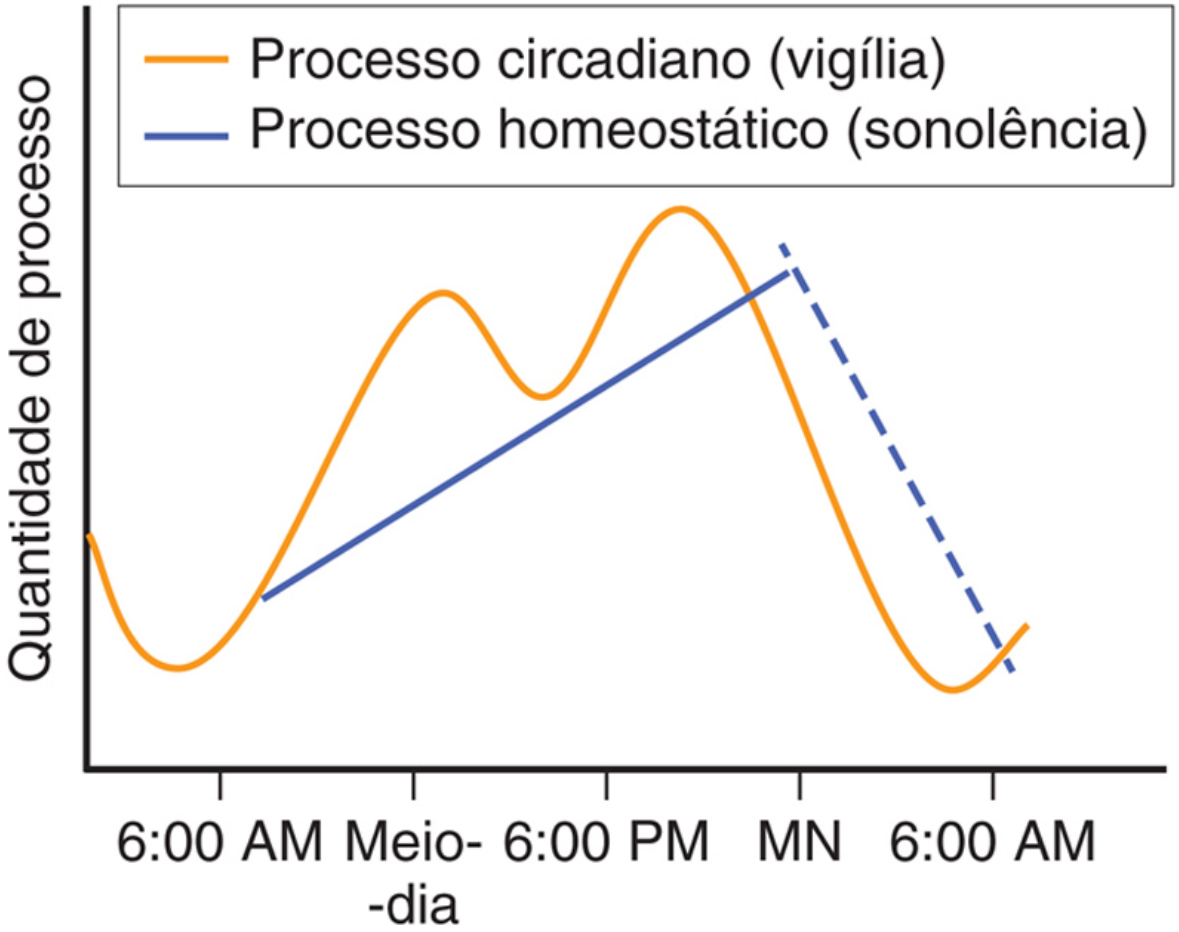

FIGURA 405-1 Gráfico idealizado representando o modelo de dois processos.
O processo circadiano promove a vigília (*em laranja*) e o processo homeostático promove o sono *(em azul*). É mostrada a interação dinâmica dos dois processos.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes que procura ajuda médica por questões de sono apresenta uma de três queixas: (1) sonolência excessiva, (2) dificuldade em atingir ou manter o sono, (3) eventos incomuns associados ao sono. Sonolência excessiva pode ser confundida com fadiga ou falta de energia. Sintomas comuns incluem cefaleias matinais, falhas de atenção ou dores musculares difusas. As dificuldades do sono à noite podem ser um indício para questões diurnas, e os eventos noturnos podem ser um indício para questões cerebrais.

Diagnóstico

Tanto a informação subjetiva quanto testes objetivos são usados para investigar as queixas de sono. Os questionários tais como o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (Fig. 405-2) podem proporcionar uma perspectiva global dos sintomas do sono, incluindo hora de deitar e acordar, atividades, medicações e outras substâncias que podem influenciar o sono.

REGISTRO DE SONO DE DUAS SEMANAS

INSTRUÇÕES:
1. Escrever a data, dia da semana e tipo de dia: Trabalho, Escola, Folga ou Férias.
2. Colocar a letra “C” na caixa quando toma um café, coca-cola ou chá. Pôr “M” quando tomar qualquer medicamento. Pôr “A” quando beber uma bebida alcoólica. Pôr “E” quando fizer exercício.
3. Pôr uma linha (I) para mostrar quando vai para a cama. Sombrear a caixa quando pensa que adormeceu.
4. Sombrear todas as caixas que mostram quando esteve dormindo à noite ou deu um cochilo durante o dia.
5. Deixar as caixas não sombreadas para mostrar quando acordou durante a noite e quando esteve acordado durante o dia.

AMOSTRA DE ENTRADA ABAIXO: Numa segunda-feira quando trabalhava, fiz corrida no meu intervalo de almoço a 1:00 da tarde, tomei um copo de vinho com o jantar às 6:00 da tarde, adormeci vendo TV das 7 às 8:00 da noite, fui para a cama às 10:30, adormeci cerca da meia-noite, acordei e não consegui voltar a adormecer cerca das 4:00 da madrugada, voltei a adormecer das 5:00 às 7:00 da manhã e tomei café e medicamentos às 7:00 da manhã.

Data de hoje	Dia da semana	Tipo de Dia Trabalho, Escola, Folga, Férias	Meio-dia	1PM	2	3	4	5	6PM	7	8	9	10	11PM	Meia-noite	1AM	2	3	4	5	6AM	7	8	9	10	11AM
amostra	Segunda Feira	Trabalho		E					A				I									C M				

Semana 1

Semana 2

Usado com permissão de American Academy of Sleep Medicine, Darien, Illinois.

FIGURA 405-2 **Exemplo de um registro de sono.**
Os pacientes registram o seu horário diário, trabalho e medicações.

E-FIGURA 405-5 **Relatório de actigrafia.** As áreas sombreadas são pontuadas de acordo com o tempo de repouso. Por exemplo, a hora de dormir é das 11:00 PM à meia-noite, e o despertar, cerca de 6:00 AM. Uma soneca é observada no dia 3 no meio da tarde.

Os exames objetivos do sono incluem a actigrafia, a polissonografia, o teste de latência múltipla do sono e o exame de manutenção da vigília. A actigrafia monitora os movimentos, usualmente de uma extremidade não dominante, por 7 a 28 dias (E-Fig. 405-5). Quando combinada com um diário do sono, a actigrafia estima o tempo total de sono e avalia o calendário sono-vigília. A polissonografia (Cap. 100, Fig. 100-1) avalia as fases de sono e a fisiologia associada. A fase de sono é determinada por EEG, eletro-oculograma e atividade no eletromiograma submentoniano. As medições para avaliar a fisiologia incluem a função respiratória (fluxo, esforço e trocas gasosas), atividade dos músculos das extremidades, eletrocardiograma e, algumas vezes, o pH esofágico ou a temperatura corporal interior. A polissonografia é mais útil para distúrbios do sono tais como a apneia do sono (Cap. 100), movimentos excessivos, parassonias ou para a sonolência excessiva não explicável[3] (Tabela 405-2). Registros mais limitados durante a noite podem-se concentrar estritamente em medições respiratórias. Dois testes quantificam a capacidade de adormecer e de ficar acordado: o teste de latência múltipla do sono e o teste de manutenção da vigília. O teste de latência múltipla do sono quantifica a sonolência objetiva com base no tempo para iniciar o sono através de cinco cochilos diurnos. O teste de latência múltipla do sono é útil para a narcolepsia, mas existe uma sobreposição entre indivíduos normais e pacientes com distúrbios do sono. O teste de manutenção da vigília quantifica a propensão para ficar acordado por períodos de 40 minutos e pode fornecer evidência objetiva da eficácia diurna de terapia estimulante.

Tabela 405-2

Indicações para polissonografia

A POLISSONOGRAFIA ESTÁ ROTINEIRAMENTE INDICADA PARA:

- Desordens respiratórias relacionadas com o sono (DRRS), incluindo suspeita de apneia obstrutiva do sono (AOS) em pacientes com doença cardíaca coronariana, história de acidente vascular cerebral ou de acidentes isquêmicos transitórios, ou taquiarritmias ou bradiarritmias significativas
- Titulação da pressão positiva de ar (PAP) em pacientes com desordens respiratórias relacionadas com o sono
- Uma avaliação clínica pré-operatória para avaliar a presença de AOS antes de cirurgia às vias respiratórias superiores por ressonar ou AOS
- Pacientes com insuficiência cardíaca se tiverem sintomas noturnos sugestivos de desordens respiratórias relacionadas com o sono (distúrbio do sono, dispneia noturna, ressonar) ou se permanecem sintomáticos apesar de manejo médico ideal
- Pacientes com desordens neuromusculares e sintomas relacionados com o sono
- Pacientes com suspeita de transtorno de movimentos periódicos dos membros
- Polissonografia e teste de latência múltipla do sono no dia seguinte para os pacientes com suspeita de ter narcolepsia
- Polissonografia de seguimento:
- Após titulação de tratamento com dispositivo oral em pacientes com AOS moderada a grave
- A seguir a tratamento cirúrgico de pacientes com AOS moderada a grave
- Depois de tratamento cirúrgico ou dentário de pacientes com DRRS cujos sintomas regressam
- Substancial ganho ou perda de peso em pacientes com PAP para DRRS
- Resposta clínica insuficiente à terapia com PAP
- Avaliação de dispositivo oral após o ajustamento final (diretriz)
- Avaliação de pacientes com comportamentos de sono sugestivos de parassonias incomuns ou em que padrões motores específicos estão em causa

A POLISSONOGRAFIA É OPCIONAL PARA:

- Avaliação de comportamentos de sono sugestivos de parassonias potencialmente lesivas

A POLISSONOGRAFIA NÃO ESTÁ ROTINEIRAMENTE INDICADA PARA:

- Pacientes cujos sintomas resolvem com tratamento com pressão positiva contínua nas vias respiratóris (CPAP)
- Diagnóstico de doença pulmonar crônica
- Diagnóstico de parassonias típicas, não complicadas, não lesivas, quando o diagnóstico está claramente definido
- Pacientes com uma desordem convulsiva que não têm queixas específicas consistentes com uma desordem do sono
- Diagnóstico ou tratamento da síndrome de pernas inquietas, exceto quando existe incerteza no diagnóstico
- Diagnóstico de depressão estabelecido
- Diagnóstico de desordens do ritmo circadiano do sono

Hipersonia

A sonolência é normal imediatamente antes de um período típico de sono ou após vigília prolongada. Em 5% a 20% dos adultos, o sono é excessivo porque ocorre em situações inapropriadas. Quando leve, a sonolência pode ter um efeito mínimo na qualidade de vida. Quando acentuada, contudo, a sonolência interfere em atividades tais como conduzir, conversar ou alimentar-se, e pode causar lapsos de atenção ou capacidades cognitivas diminuídas, tais como falhar em uma saída na estrada. A percepção de sonolência está reduzida com a privação prolongada do sono, de modo que os indivíduos cronicamente privados de sono podem ficar acostumados à sua deficiência e ser incapazes de reconhecer o seu grau de sonolência.

Diagnóstico

Os clínicos devem questionar os pacientes com hipersonia em busca de indícios acerca do débito do sono, desordens do sono ou causas médicas ou psiquiátricas (Fig. 405-3).Os pacientes devem ser interrogados acerca de seu horário durante a semana e fins de semana. A informação relativa aos hábitos de sono e ambiente podem revelar fatores importantes que contribuem para a sonolência. Os pacientes com apneia do sono (Cap. 100), narcolepsia, movimentos periódicos excessivos dos membros, desordens do ritmo circadiano e parassonias podem ter sonolência diurna excessiva como queixa principal. Uma história de ressonar, apneia observada, cefaleias matinais, cataplexia, paralisia do sono, alucinações hipnagógicas ou horário alterado do sono sugere contribuições para uma desordem do sono específica. Sonolência excessiva pode resultartambém de muitas desordens médicas e medicações. Os pacientes com insuficiências cardíaca (Cap. 58), renal (Cap. 131) ou hepática (Cap. 153), doença reumatológica ou desordens endócrinas como o hipotireoidismo (Cap. 226) e diabetes (Cap. 229) podem notar sonolência e fadiga. Desordens neurológicas como acidente vascular cerebral (Caps. 407 e 408), tumor (Cap. 189), doença desmielinizante (Cap. 411) e traumatismo craniano (Cap. 399) podem causar sonolência excessiva.

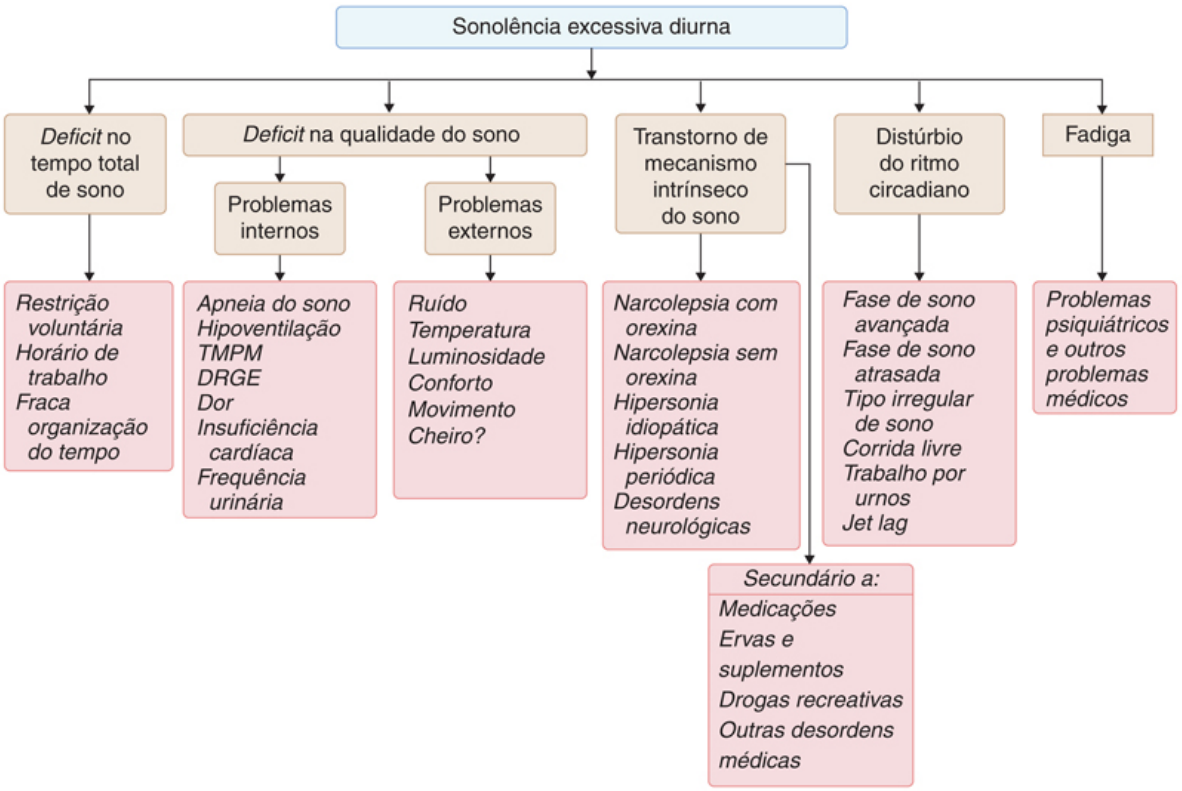

FIGURA 405-3 **Diagnóstico diferencial de sonolência excessiva diurna.**
DRGE = doença de refluxo gastroesofágico; TMPM = transtorno de movimentos periódicos dos membros.

A sonolência pode ser quantificada subjetivamente por questionários ou por medições fisiológicas tais como um teste de latência múltipla do sono. A Escala de Sonolência de Epworth quantifica a sonolência pedindo ao paciente para classificar, em uma escala de 0 a 3 (0, sem alterações; 3 altamente provável), a possibilidade de cochilar em oito situações (Tabela 405-3). Uma pontuação de 7 é considerada média, enquanto uma pontuação de 10 ou mais é consistente com sonolência subjetiva. Essa pontuação tem correlação modesta com medições fisiológicas do sono, mas uma correlação melhor com o índice de distúrbio respiratório em pacientes com apneia obstrutiva do sono (Cap. 100). Os estudos diurnos, o teste de latência múltipla do sono e o teste de manutenção da vigília podem ser usados para avaliar a sonolência ou a vigília através de uma série de estudos de "cochilos". O teste de latência múltipla do sono está validado como um teste para a narcolepsia, enquanto o teste de manutenção de vigília fornece um "retrato instantâneo" da capacidade do paciente em permanecer acordado.

Tabela 405-3

Escala de sonolência de epworth

Que probabilidade você tem de cochilar ou adormecer nas situações seguintes, em contraste com sentir-se apenas cansado? Isto se refere ao seu estilo de vida usual no período recente. Mesmo que não tenha feito alguma dessas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Use a escala seguinte para escolher o número mais apropriado para cada situação.	
0 = nunca iria cochilar 1 = possibilidade remota de cochilar 2 = possibilidade moderada de cochilar 3 = possibilidade elevada de cochilar	
SITUAÇÃO	**POSSIBILIDADE DE COCHILAR**
Sentar e ler	_____
Ver TV	_____
Sentar e estar inativo em um lugar público (teatro ou reunião)	_____
Como passageiro em um carro por 1 hora sem intervalo	_____
Deitar para descansar à tarde quando as circunstâncias o permitem	_____
Sentar e conversar com alguém	_____
Sentar calmamente após o almoço (sem álcool)	_____
Em um carro, enquanto parado por alguns minutos no trânsito	_____
Total	_____

Adaptada de Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14:540-545.

Outras Hipersonias

A hipersonia idiopática é uma desordem em que a hipersonia não pode ser explicada por outra desordem, é caracterizada por uma hipersonia incessante e que melhora apenas minimamente com a terapia. Os pacientes consideram que seus sintomas persistem apesar de dormirem longos períodos. Esses pacientes têm uma latência de sono média menor do que 8 minutos, normalmente não apresentam sono REM, mas podem ter a fase N3 nos seus estudos do teste de latência múltipla do sono. Podem também ocorrer sintomas flutuantes de hipersonia em outras desordens tais como na síndrome de Kleine-Levin (uma síndrome singular de hipersonia, hiperfagia e hipersexualidade periódicas) e na hipersonia perimenstrual.

Tratamento

O tratamento da sonolência deve se concentrar na correção da causa subjacente.[4] Estimulantes tais como o modafinil (200 a 400 mg)[A1] devem ser usados apenas em indivíduos cujas capacidades estão diminuídas pelos sintomas e em que outras terapias falharam em corrigir a hipersonia. Alguns pacientes com a síndrome de Kleine-Levin respondem ao lítio (Cap. 397).

Narcolepsia

Definição

A narcolepsia inclui uma tétrade de sonolência excessiva, cataplexia, paralisia do sono e alucinações hipnagógicas. No passado, a narcolepsia era dividida em pacientes com cataplexia (tipo 1) e pacientes sem cataplexia (tipo 2), mas os subtipos de narcolepsia são definidos com base na presença ou ausência do neurotransmissor hipocretina-1.

Epidemiologia

A narcolepsia com cataplexia (tipo 1) afeta 1 em 2.000 a 6.000 indivíduos; 40% a 80% têm a tétrade completa e aproximadamente 50% queixam-se de distúrbio do sono. Acima de 90% dos indivíduos nos Estados Unidos com cataplexia têm o gene HLA-DQB1*0602,[5] e uma porcentagem similar tem níveis baixos de hipocretina-1 no LCR. A narcolepsia sem cataplexia (tipo 2) ocorre em cerca de 2 por 1.000 indivíduos; aproximadamente 40% têm o gene HLA-DQB1*0602 e menos exibem os níveis baixos de hipocretina-1. Apesar da ligação a um gene, o risco para os familiares de primeiro grau é apenas de 1% a 2%, ou um aumento de cerca de 10 a 50 vezes em comparação com a população em geral.

Biopatologia

A narcolepsia com cataplexia (narcolepsia tipo 1) reflete a perda de neurônios que produzem hipocretina no hipotálamo lateral. Esse neurotransmissor é importante para estabilizar o estado sono-vigília e o controle motor. Assim, as manifestações da doença estão relacionadas com desvios frequentes de fase e intrusão da atonia do sono REM na vigília. A razão pela qual se perdem esses neurônios não é conhecida, mas são postulados mecanismos imunes.[6]

Manifestações clínicas

A tétrade de sonolência excessiva, cataplexia, alucinações hipnagógicas e paralisia do sono compreende as manifestações clínicas principais. A cataplexia é a perda abrupta do tônus muscular desencadeada por estímulos emocionais fortes tais como gargalhada, surpresa ou ira. Os pacientes estão conscientes do que os rodeia mas perdem o controle muscular, primeiramente da face e pescoço, seguido dos braços e depois tronco e pernas. As alucinações hipnagógicas (no início do sono) e hipnopômpicas (no final do sono) são vívidas e com frequência denotam eventos assustadores visuais ou auditivos. A paralisia do sono é uma incapacidade de se mexer ou falar, normalmente durante a transição da saída do sono quando os indivíduos têm consciência completa ou parcial do que os rodeia. Os pacientes podem descrever uma forte sensação de desgraça iminente, de estar sendo perseguidos ou ter de escapar de um perigo iminente. Os pacientes com narcolepsia são frequentemente considerados perpetuamente sonolentos, mas muitos têm duração normal do sono num período de 24 horas. No entanto, seu sono é fragmentado, com intrusões do sono nas atividades diárias e interrompido durante a noite com vigília. A paralisia do sono e as alucinações hipnagógicas podem ocorrer em indivíduos normais, especialmente após privação do sono, mas a cataplexia é virtualmente patognomônica de narcolepsia.

Diagnóstico

O diagnóstico da narcolepsia tipo 1 e tipo 2 baseia-se em uma média de latência de sono menor do que 8 minutos e na presença de sono REM em pelo menos dois a cinco cochilos num teste de latência múltipla do sono. O teste de latência múltipla do sono é baseado na documentação de pelo menos 6 horas de sono previamente ao estudo. A polissonografia noturna prévia deve também não mostrar outras patologias do sono. Um nível baixo de hipocretina no líquido cefalorraquidiano no contexto de sonolência excessiva pode também confirmar o diagnóstico de narcolepsia tipo 1, mas este achado não é encontrado no tipo 2.

Tratamento

O tratamento da narcolepsia concentra-se na melhora dos sintomas de sonolência excessiva, cataplexia e intrusões do sono REM na vigília (Tabela 405-4). A sonolência requer uma abordagem tripla de melhora da qualidade e quantidade do sono durante a noite, calendarização de cochilos e prescrição de estimulantes. O sono noturno pode ser melhorado com oxibato de sódio (20 a 40 mg/kg em doses noturnas divididas), o qual melhora o estado de alerta diurno e reduz a cataplexia.[A2] Os estimulantes tais como o modafinil (100 a 600 mg/dia), armofadinil (50 a 250 mg/dia), metilfenidato (5 a 60 mg/dia) e dextroanfetamina (5 a 60 mg/dia) melhoram o funcionamento durante o dia, mas não devolvem o paciente a um nível normal.[7] Os pacientes não devem usar estimulantes em horas ao fim da tarde e noturnas. Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRI, do inglês, *selective serotonin reuptake inhibitors*) (Cap. 397, Tabela 397-5) também reduzem a cataplexia, assim como a paralisia do sono e as alucinações.

Tabela 405-4

Terapias para a narcolepsia

MODALIDADE	DOSE INICIAL	DOSE MAIS ALTA	DOSE EM
Cochilos programados	10 a 15 minutos	15 minutos	Imediatamente antes da hora, necessitando ser acordado
ESTIMULANTES VENDIDOS SEM RECEITA			
Cafeína	25 mg	300 mg	Parte da manhã
ESTIMULANTES			
Modafinil	100 a 200 mg	600 mg	Parte da manhã e meio-dia
Armodafinil	50 a 150 mg	250 mg	Parte da manhã
Metilfenidato	5 a 10 mg	120 mg	Parte da manhã e meio-dia
Metilfenidato ER	10 a 20 mg	120 mg	Parte da manhã
Dextroanfetamina	5 a 10 mg	60 mg	Parte da manhã e meio-dia
Combinação de dextroanfetamina/anfetamina	5 a 10 mg	60 mg	Parte da manhã e meio-dia
MELHORAR O SONO DURANTE A NOITE, A VIGÍLIA DIURNA E A CATAPLEXIA			
Oxibato de sódio	225 mg	900 mg	Ao deitar e 4 horas da hora em que adormeceu
TRATAMENTOS PARA A CATAPLEXIA (NÃO APROVADOS PELO FDA)			
Fluoxetina	10 a 20 mg	40 mg	Parte da manhã
Venlafaxina	75 mg	225 mg	Parte da manhã, em uma dose inferior ou dividida
Protriptilina	5 mg	40 mg	Parte da manhã, em uma dose inferior ou dividida

Prognóstico

A narcolepsia é uma doença para toda a vida. Os pacientes que se apresentam na adolescência ou idade adulta jovem podem progredir para sintomas mais intensos, mas a desordem não afeta a longevidade.

Transtornos do sono relacionados com a respiração

Apneia do Sono

A apneia do sono (Cap. 100) é definida por pausas respiratórias repetitivas que podem interromper o sono centenas de vezes por noite. O parceiro de cama do paciente pode notar que a respiração do paciente para ou que o indivíduo "sustém a sua respiração". A maioria dos pacientes não é consciente dos eventos. No laboratório de sono, as apneias são definidas pela cessação da respiração por mais de 10 segundos e estão usualmente associadas com dessaturação de oxigênio e ocorrência de acordar com frequência superior a cinco vezes por noite. A apneia do sono é classificada em duas formas principais: obstrutiva e central. A apneia obstrutiva é definida como a perda de fluxo devido a obstrução, usualmente na via aérea superior, enquanto a apneia central é a ausência de fluxo de ar devido a ausência de esforço.

A apneia obstrutiva é a forma mais comum de apneia do sono. Aproximadamente 50% dos pacientes com apneia do sono têm sonolência diurna, mas outros sintomas como eventos de insônia e parassonia podem ser indícios para uma apneia do sono obstrutiva subjacente. Questionários padronizados (Tabela 405-5) podem ajudar a selecionar pacientes para polissonografia conclusiva (Cap. 100, Fig. 100-1). O tratamento envolve normalmente o uso de pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP, do inglês, *continuous positive airway pressure*), um dispositivo oral ou cirurgia. Nem oxigênio suplementar[A3] nem medicação[A4] proporcionam benefício substancial.

Tabela 405-5

Questionário *stop-bang* para a apneia obstrutiva do sono

Ressonar		
Ressona ruidosamente? (mais alto do que falar suficientemente alto para ser ouvido através de portas fechadas)	Sim	Não
Cansado		
Sente-se frequentemente cansado, fatigado ou sonolento durante o dia?	Sim	Não
Observado		
Alguém reparou se para de respirar durante o sono?	Sim	Não
Pressão arterial		
Tem tensão arterial elevada ou está sendo tratado para esta?	Sim	Não
Índice de Massa Corporal (IMC)		
IMC superior a 35 kg/m^2?	Sim	Não
Idade		
Idade superior a 50 anos?	Sim	Não
Circunferência do pescoço		
Circunferência do pescoço maior do que 40 cm?	Sim	Não
Gênero		
Gênero masculino?	Sim	Não
Risco elevado de AOS: resposta sim a três ou mais itens		
Risco baixo de AOS: resposta sim a menos de três itens		

Adaptada de Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* 2008;108:812-821.

A apneia central é a ausência de ventilação sem um esforço para respirar (E-Fig. 405-6) (Cap. 86). Esses pacientes têm pausas respiratórias que estão associadas a dessaturação de oxigênio e despertares. As apneias centrais podem ser causadas por doença cardíaca, narcóticos ou anormalidades neurológicas que resultem em desregulação da respiração. A respiração de Cheyne-Stokes, que pode apresentar aspectos de ambas, a apneia central e a obstrutiva, ocorre muitas vezes durante o sono. O padrão clássico de Cheyne-Stokes de respiração em crescendo-decrescendo com apneia central pode ser observado em indivíduos com insuficiência cardíaca, lesões neurológicas e encefalopatias metabólicas ou tóxicas. As apneias centrais podem ser diagnosticadas por polissonografia ao longo da noite. A adição de um monitor de CO_2pode ajudar a distinguir entre apneia relacionada com nível de CO_2 normal ou baixo *versus* CO_2 elevado e, de forma mais direta, direcionar o tratamento. Níveis baixos de CO_2 na presença de apneia podem sugerir apneia de limiar elevado de CO_2 que pode responder a um aumento dos níveis de CO_2, enquanto apneia em contexto de nível elevado de CO_2 iria sugerir falência dos mecanismos de controle respiratório, tais como a observada em pacientes que estão tomando narcóticos. A terapia depende da etiologia, mas pode incluir redução ou eliminação de supressores respiratórios (narcóticos), CPAP, PAP de dois níveis, ventilação noturna e estimulantes respiratórios.

Hipoventilação

A hipoventilação, definida como níveis elevados de CO_2 (Cap. 86), pode ocorrer isoladamente durante o sono. Os pacientes podem notar sonolência durante o dia, fadiga, cefaleias matinais ou sono pouco reparador. Embora a prevalência seja desconhecida, a hipoventilação é comum em indivíduos com obesidade central, doença neuromuscular, doença pulmonar e uso de narcóticos. Embora normalmente piorem no sono REM, a elevação de CO_2 e a queda de saturação do O_2 comumente coexistentes são mais prolongadas do que no padrão observado com a apneia do sono. A síndrome de hipoventilação é tratada com pressão positiva de via respiratória ou ventilação não invasiva.

Insônia

Definição

Insônia é a queixa de dificuldade em iniciar ou manter o sono, ou de sono não reparador que resulta em sintomas diurnos de fadiga excessiva ou comprometimento do desempenho.[8] As sequelas durante o dia diferenciam os indivíduos com uma necessidade limitada de dormir dos indivíduos com insônia. A insônia crônica é definida por sintomas que persistem por mais de 1 mês.

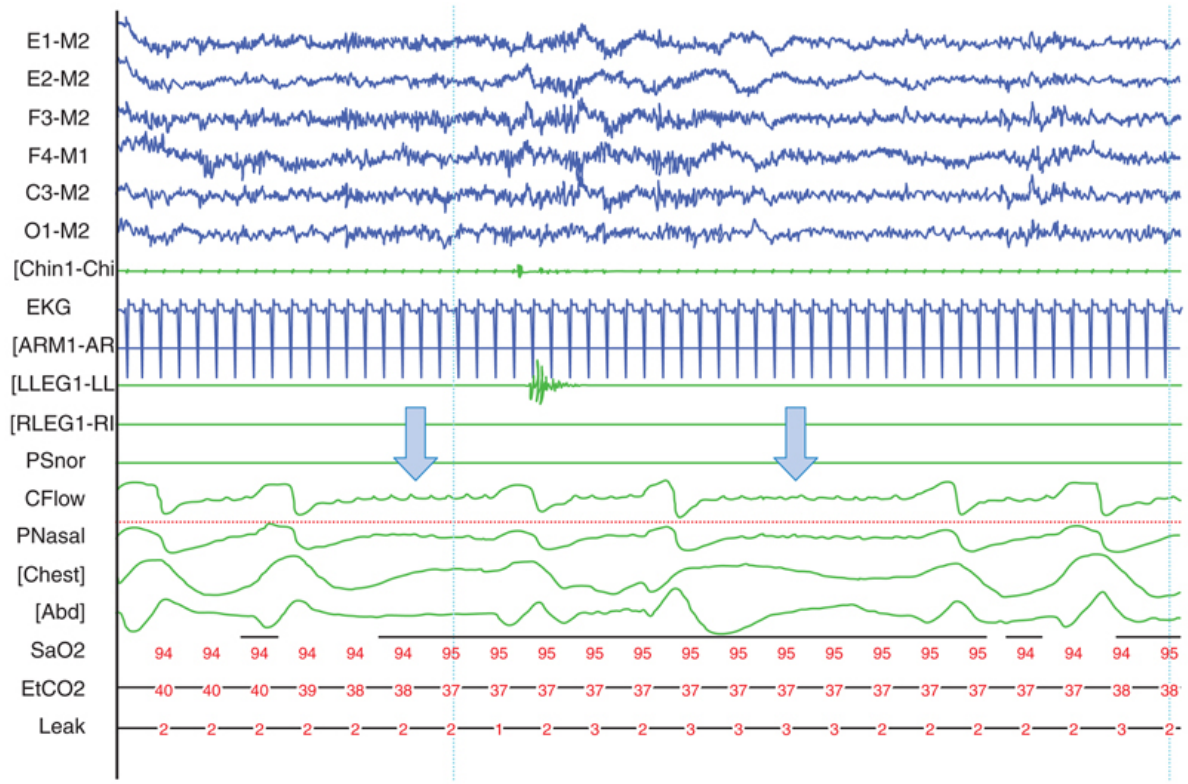

E-FIGURA 405-6 Este período de uma gravação polissonográfica mostra episódios repetidos de apneia central do sono (*setas azuis*). O paciente não tem movimento torácico, indicando que esse evento é de natureza central.

Epidemiologia

A maioria dos indivíduos tem noites ocasionais com dificuldade em adormecer ou manter o sono, provocadas frequentemente por desafios psicológicos ou mudanças súbitas do seu ambiente. Aproximadamente 35% dos indivíduos queixam-se de dificuldades intermitentes com o sono e cerca de 10% têm insônia crônica. Mulheres, indivíduos idosos e pacientes com doença psiquiátrica ou médica crônica têm predisposição para desenvolver insônia. A insônia é também mais comum em indivíduos com estado socioeconômico mais baixo e pior educação. Pacientes com traços comportamentais tais como tendência obsessivo-compulsiva, ruminação frequente ou estratégias de sobrevivência fracas têm também um maior risco de insônias. A ausência de sono de "boa qualidade" perturba a vida e pode levar a outros sintomas.

Biopatologia

Os pacientes com insônia dão, com frequência, indícios históricos direcionados para os mecanismos por trás da sua insônia. Estudos em pacientes com insônia mostraram que esses indivíduos estão em um estado de superexcitação. As taxas metabólicas cerebrais aumentadas durante o sono NREM podem proporcionar uma base neurofisiológica para a insônia crônica. A maioria dos pacientes tem múltiplos fatores que contribuem para a insônia, incluindo aspectos que os predispõem para a insônia, eventos que precipitam a insônia e comportamentos que perpetuam a insônia. O tratamento efetivo requer a identificação desses fatores contributivos. Muitos pacientes têm uma doença psiquiátrica coincidente (Cap. 397) ou psicológica, ou problemas médicos. Os pacientes com depressão ou ansiedade podem ter insônia durante anos previamente à apresentação da desordem afetiva. Os pacientes com insuficiência cardíaca (Cap. 58), hepática (Cap. 153) ou renal (Cap. 131), ou distúrbios dos sistemas gastrointestinal ou respiratório, queixam-se comumente de insônia. Os pacientes com insuficiência cardíaca podem notar dificuldade em permanecer na cama devido a problemas respiratórios. A síndrome de pernas inquietas apresenta-se muitas vezes como insônia. Dor de qualquer origem pode interromper o sono, e os pacientes com mobilidade limitada, tais como os com distrofia muscular (Cap. 421) ou doença de Parkinson (Cap. 409), podem ter pontos de pressão que os acordam. Os horários do sono podem ser influenciados por doenças (p. ex., pacientes com demência [Cap. 402] em que anormalidades do ritmo circadiano promovem despertares noturnos).

Manifestações clínicas

O complexo dos sintomas do paciente pode fornecer indícios de um fraco ambiente de sono, comportamentos mal adaptados, estresse psicológico, doença psiquiátrica ou neurológica, desordem primária do sono ou outros problemas médicos. A insônia pode ser iniciada por eventos que mudam horários ou por alterações em medicações. Os eventos iniciadores podem desempenhar um papel pequeno na insônia em longo prazo, mas dão indícios importantes para a prevenção de recorrências adicionais de insônia. Se a insônia persiste, muitos pacientes acabam por adotar comportamentos que as perpetuam. Os hábitos de má adaptação que podem ocorrer durante o dia ou à noite incluem uso acentuado de cafeína ou álcool, ver televisão ou jogar *videogame* enquanto se está na cama, ou comer ou fazer exercício durante o período usual de sono. Um subgrupo de pacientes pode desenvolver fobias ao sono ou ter ansiedade acerca do próximo período de sono. Essa expectativa de sono pobre promove apreensão acerca do sono e pode perpetuar rituais de sono contraprodutivos. Esses comportamentos de má adaptação tornam-se o aspecto predominante do subtipo de insônia psicofisiológica (Tabela 405-6). Alguns pacientes exageram os seus sintomas, enquanto outros pacientes não se apercebem de que estão adormecidos. Os indivíduos com insônia paradoxal têm um sono fisiológico normal, mas não reconhecem que estiveram dormindo. Outros pacientes podem ter expectativas irrealistas de que o sono não deve ser interrompido por nenhum despertar ou que tenham de dormir um número definido de horas. Raramente, a insônia idiopática começa na infância e continua com uma dificuldade em dormir ao longo da vida. Esses pacientes podem ter mecanismos de sono defeituosos. Anotar o tempo de insônia durante o período de dormir pode também ser útil. A dificuldade em iniciar o sono sugere uma fase de sono retardada subjacente, e a insônia com um despertar matinal precoce sugere uma depressão subjacente ou avanço da fase do sono. A documentação de mudanças de horários (p. ex., por *jet lag* ou trabalho por turnos) pode ser útil para determinar ligações a problemas do ritmo circadiano.

Tabela 405-6

Classificação da insônia do adulto

INSÔNIA

Subtipos:

Insônia psicofisiológica — comportamentos de má adaptação condicionados em resposta à associação do ambiente da cama ou pensamentos na hora de dormir com aumento de despertares; os pacientes normalmente dormem melhor em um ambiente diferente, tal como quando estão fora, em férias.

Insônia idiopática — insônia começando na infância ou meninice, com uma evolução persistente contínua e sem melhora com alteração do ambiente

Insônia paradoxal (estado de falsa percepção de sono) — insônia caracterizada por acentuada disparidade entre a descrição do paciente da duração do sono e os achados polissonográficos objetivos

INSÔNIA ASSOCIADA A

Insônia de ajustamento — associada a um agente de estresse psicossocial agudo ou ativo

Insônia comórbida com uma desordem psiquiátrica — associada a uma desordem psiquiátrica ativa tal como ansiedade ou depressão

Insônia comórbida com uma condição médica — associada a uma condição tal como insuficiência renal, insuficiência hepática, dor crônica, tosse ou dispneia noturna ou afrontamentos

Insônia causada por um fármaco ou substância — secundária ao consumo ou descontinuação de medicações, abuso de fármacos, álcool ou cafeína

Diagnóstico

O diagnóstico de insônia baseia-se no histórico do paciente de que a dificuldade com o sono resulta em sequelas durante o dia (Fig. 405-4). Frequentemente, ocorre mais do que um subtipo no mesmo paciente e há pouca evidência de que os subtipos orientem a terapia.

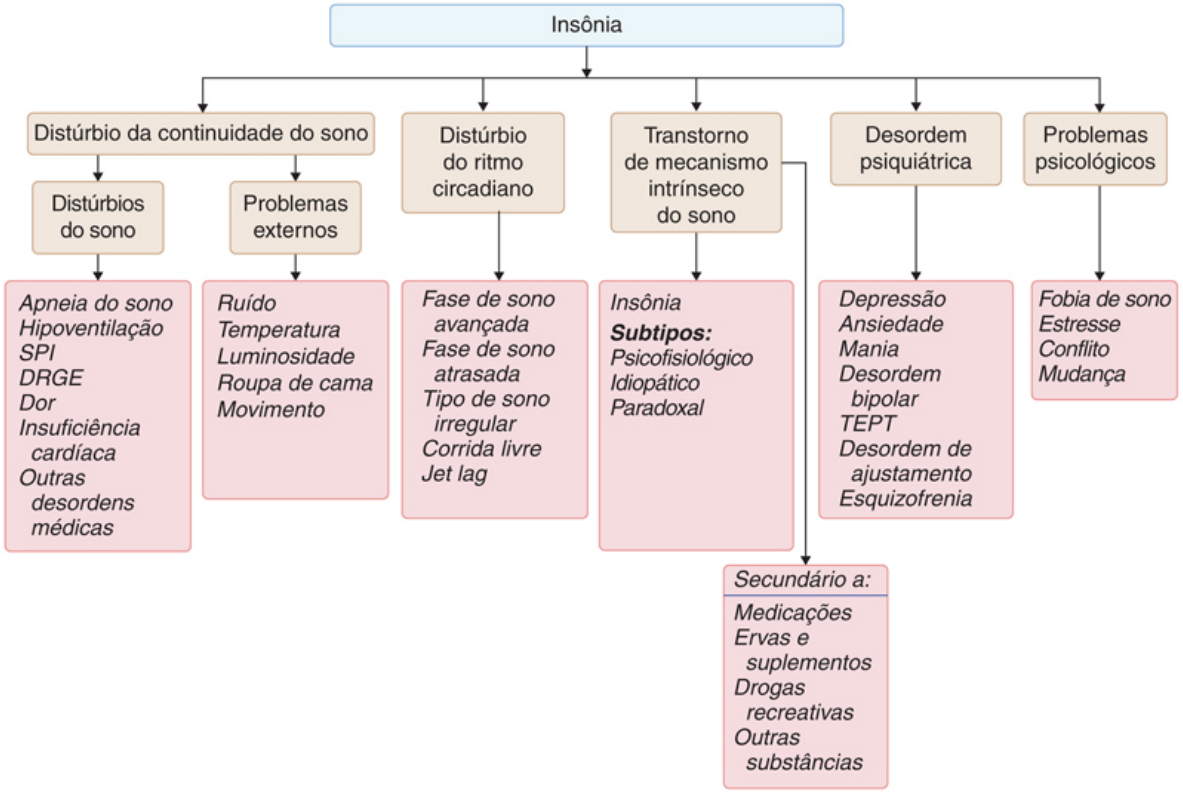

FIGURA 405-4 **Diagnóstico diferencial da insônia.**
DRGE = doença do refluxo gastroesofágico; SPI = síndrome das pernas inquietas; TEPT = transtorno de estresse pós-traumático.

O histórico deve incluir uma revisão da agenda do paciente nas 24 horas, consumo de refeições, cafeína, tabaco e remédios, ambiente de dormir, atitudes acerca do sono e a experiência de sono. Adicionalmente, um histórico minucioso do parceiro de cama pode fornecer aspectos que o paciente desconhece, tais como ressonar, movimentos dos membros e hábitos de dormir. Deve-se pedir aos pacientes para manter um registro dos seus eventos diários durante as últimas 3 semanas. Esse registro irá muitas vezes mostrar padrões específicos ou indícios de que o paciente não está consciente. A actigrafia pode também ajudar a determinar o horário sono-vigília do paciente. A polissonografia deve ser considerada apenas se o paciente tiver sintomas de apneia do sono ou tenha falhado múltiplas tentativas terapêuticas.

Tratamento

A insônia é geralmente tratada como uma desordem singular apesar de ter sido dividida em subtipos (Tabela 405-6), mas o tratamento efetivo requer a identificação dos fatores que contribuem para a insônia. O tratamento é multifacetado e inclui melhorar comportamentos que promovam o sono, abordar fatores que a perpetuem e decidir se a medicação hipnótica é apropriada. Cada paciente com insônia necessita desenvolver bons hábitos de higiene para dormir que devem ser revistos com o paciente e o parceiro de cama. A terapia cognitivo-comportamental proporciona sucesso em longo prazo para as insônias (Tabela 405-7), mas uma combinação de terapia cognitivo-comportamental e hipnóticos supera qualquer delas isoladamente. A parte cognitiva concentra-se em reestruturar crenças acerca do sono, enquanto as terapias comportamentais focalizam ações que possam mitigar comportamentos mal adaptados e promover melhores comportamentos para dormir: técnicas de relaxamento progressivas, controle de estímulos, restrição do sono ou de tempo na cama e fatores que acentuam os processos homeostático e circadiano.

Tabela 405-7

Terapias não farmacológicas da insônia

TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTAL com ou sem terapia de relaxamento (Padrão)
A combinação de múltiplas modalidades apontadas a seguir
TERAPIA DE CONTROLE DE ESTÍMULOS (Padrão)
Ir para a cama apenas quando sonolento.
Usar o quarto apenas para dormir e sexo.
Ir para outro quarto quando incapaz de dormir em 15 a 20 minutos, ler ou dedicar-se a outra atividade calma e voltar para a cama apenas quando sonolento; repetir se necessário.
Ter uma hora de despertar regular, independentemente da duração do sono.
Evitar cochilos durante o dia.
TERAPIA DE RESTRIÇÃO DE SONO (Diretriz)
Reduzir o tempo na cama ao tempo total estimado de sono (mínimo de 5 horas).
Aumentar o tempo na cama em 15 minutos a cada semana quando o paciente estimar que a eficiência do sono é de, pelo menos, 85% (relação tempo dormindo/tempo na cama).
TERAPIA DE RELAXAMENTO (Padrão)
Componente físico: relaxamento muscular progressivo, treino autogênico
Componente mental: reduzir pensamentos intrusivos através de treino de imaginário, meditação ou hipnose
INTENÇÃO PARADOXAL (Diretriz para dificuldades em iniciar o sono)
Instruir o paciente a permanecer acordado passivamente na cama e evitar qualquer esforço para adormecer.
TERAPIA COGNITIVA (Evidência insuficiente como terapia isolada)
Educação para alterar crenças de má adaptação ou irrealistas e atitudes acerca do sono, tais como ser necessário para a saúde um mínimo de 8 horas de sono por noite.
EDUCAÇÃO DE HIGIENE DO SONO (Evidência insuficiente como terapia isolada)
Correção de fatores e comportamentos extrínsecos que afetam o sono, tais como perturbações ambientais (animais domésticos, música ou televisão); temperatura do quarto; fixação no relógio do quarto; uso de álcool, nicotina ou cafeína; ausência de exercício ou exercício muito próximo da hora de deitar.

Os hipnóticos são mais bem utilizados para o tratamento em curto prazo ao iniciar a terapia cognitivo-comportamental (Tabela 405-8). Os agonistas de receptores de benzodiazepinas zolpidem (5 a 10 mg [forma CR, 6,25 a 12,5 mg]), zaleplon (5 a 10 mg) eszopiclona de ação longa (1 a 3 mg) são os tratamentos iniciais usuais. Os agentes com início rápido e meia-vida curta são usados para as dificuldades em iniciar o sono. Os agentes com uma meia-vida mais longa ou de liberação prolongada são usados para a manutenção do sono. A melatonina[A5] ou um agonista do receptor da melatonina (ramelteon 8 mg) melhoram a iniciação e manutenção do sono. As medicações antidepressivas (Cap. 397, Tabela 397-5) também são usadas para a insônia. Uma dose baixa de doxepina (3 a 6 mg) promove o sono por bloquear os efeitos da histamina do sistema nervoso central. Em pacientes com insônia e uma desordem afetiva subjacente, a combinação de um hipnótico em curto prazo, tal como um agonista do receptor das benzodiazepinas, com um antidepressivo em longo prazo ou ansiolítico é melhor para ambas, a insônia e a desordem efetiva, do que qualquer um deles isoladamente.

Tabela 405-8

Medicações para a insônia

NOME	DOSE	HORA DA DOSE	INDICAÇÃO DO FDA	EFEITOS ADVERSOS COMUNS	MEIA-VIDA	MECANISMO
Melatonina	0,25 a 6 mg	Noite, 1 a 3 horas antes de deitar	Não	Abatimento, cefaleias	30 a 50 minutos	Agonista dos receptores da melatonina (escuro)
Triptofano	1 a 15 g	Noite	Não	Sonolência, cefaleias, tonturas	1 a 3 horas	Modula serotonina
Zolpidem SL	1,75 a 10 mg	Noite	Sim	Sonolência, amnésia, quedas, parassonias	1 a 2 horas	Agonista dos receptores de benzodiazepinas (BZRA)
Zolpidem reg	5 a 10 mg	Noite	Sim	Sonolência, amnésia, quedas, parassonias	1 a 2 horas	BZRA
Zolpidem CR	6,25 a 12,5 mg	Noite	Sim	Sonolência, amnésia, quedas	1 a 2 horas mas liberação prolongada	BZRA
Zaleplon	5 a 20 mg	Noite	Sim	Sonolência, tonturas, parassonias	1 hora	BZRA
Eszopiclona	1 a 3 mg	Noite	Sim	Sonolência, tonturas	4 a 8 horas	BZRA
Doxepina	3 a 6 mg	Noite	Sim	Sonolência, tonturas, náuseas	17 horas	Antagonista dos receptores de histamina
Mirtazapina	7,5 a 15 mg	Noite	Sim	Sonolência, tonturas, ganho de peso	20 horas	Antagonista dos receptores de histamina
Ramelteon	4 a 8 mg	Noite	Sim	Sonolência, cefaleias	1 a 2 horas	Antagonista dos receptores de melatonina

FDA = U.S. Food and Drug Administration.

Prognóstico

A maioria dos pacientes irá melhorar, embora alguns irão recair. A insônia intratável anuncia, com frequência, uma desordem afetiva (Cap. 397). Com exceção dos pacientes muito raros com insônia fatal familiar induzida por príon (Cap. 415), os pacientes com insônia têm apenas uma expectativa de vida um pouco menor, primariamente por doença cardiovascular.[9]

Transtornos do Ritmo Circadiano

Definição

Os transtornos do ritmo circadiano causam desajustamento do ciclo sono-vigília da pessoa e do ciclo dia-noite que ocorre naturalmente. Os sintomas patológicos devem ser persistentes ou recorrentes e o paciente pode incorrer em alguma deterioração social, ocupacional ou adicional. Os indivíduos podem observar insônia, sonolência excessiva durante o dia, ou ambas. A desordem do ritmo circadiano sono-vigília é normalmente classificada comparando-se o ritmo do paciente ao do dia ocorrendo naturalmente. Os transtornos são subclassificados em tipo de fase avançada (deitar cedo e levantar cedo), tipo fase retardada (deitar tarde e levantar tarde), tipo irregular (sem padrão claro) e tipo sem restrições (não incorporado no ambiente, diferente de 24 horas). Em adição a isso, a situação instigadora é incluída (p. ex., tipo *jet lag* ou tipo trabalho por turnos). Outro transtorno relacionado com o ritmo circadiano envolve o ciclo gastrointestinal: síndrome de comer à noite, em que os indivíduos consomem mais de metade do seu aporte calórico depois das 9 horas da noite.

Epidemiologia

A prevalência dos transtornos do ritmo circadiano não é conhecida. Alguns padrões de sono são inerentes em grupos etários específicos. Os problemas de fase avançada do sono são mais comuns no idoso e os problemas de fase de sono retardada são mais comuns nos adolescentes, mas esses estereótipos podem não indicar a verdadeiraprevalência da desordem. A mudança propositada do ritmo circadiano, tal como com o trabalho por turnos ou o *jet lag*, é comum, mas embora 28% da força de trabalho nos Estados Unidos trabalhe à noite ou em turnos rotativos, apenas um terço desses indivíduos tem essa desordem. Um ritmo circadiano sem restrições é mais comum entre as pessoas cegas, das quais cerca de 25% têm a desordem.

Biopatologia

Os transtornos do ritmo circadiano sono-vigília podem ser mais prevalentes na atual "sociedade das 24 horas", que oferece estímulos constantes para se permanecer acordado. Os adolescentes são mais vulneráveis à fase de efeitos retardados da luz ao anoitecer. O "relógio principal" humano reside no núcleo supraquiasmático do hipotálamo, mas os tecidos periféricos também geram um ritmo circadiano automantido com base na expressão do relógio de genes. Cerca de 2% a 10% de genes são expressos com ritmicidade circadiana. Anormalidades do relógio genético de genes podem contribuir para desordens do ritmo circadiano.[10] As variações nos genes *Clock*, *Per2* e *Per3* parecem influenciar a preferência manhã/noite. O tipo de fase avançada do sono tem sido associado a mutação *Per2* S662G e mutação *Ck1d* T44A, enquanto o tipo de fase retardada do sono está associado às mutações *Per3* V647G e *Ckle* S408N. A última mutação está também associada ao tipo sem restrições. O tipo sem restrições em indivíduos que sejam cegos parece estar relacionado com a perda do *input* das células do gânglio fotorreceptor para o hipotálamo e não para a retina em si.

Manifestações clínicas

Os transtornos do ritmo circadiano causam insônia e/ou sonolência excessiva. Os pacientes podem contrair privação do sono ao tentarem manter horários que não são consistentes com os seus relógios inerentes. Alguns indivíduos "recuperam-se" nos fins de semana dormindo nas suas partes do dia preferidas. Uma vez adormecidos, têm um sono adequado. Os transtornos do ritmo circadiano sono-vigília estão associados a um risco aumentado de acidentes e de comprometer a qualidade de vida.

Os pacientes de tipo de fase retardada têm normalmente problemas em adormecer e podem não adormecer durante mais de 2 horas além da hora de deitar convencional (E-Fig. 405-7A). Eles têm, depois, dificuldade em acordar de manhã, preferindo horas de levantar tardias. Os pacientes de tipo de fase avançada adormecem cedo à noite e acordam várias horas mais cedo do que a hora convencional de acordar (E-Fig. 405-7B). Os pacientes queixam-se de acordar cedo de manhã e da incapacidade em se manter acordados durante atividades à noite. Os indivíduos do tipo sem restrições têm um ritmo circadiano que continua correndo no ciclo de 24,3 a 25 horas. Nesse transtorno, também conhecido como transtorno do ritmo sono-vigília de não 24 horas, os pacientes têm episódios alternados de insônia e sonolência excessiva, dependendo da fase do ciclo sono-vigília endógeno. Esse transtorno pode ser facilmente confundido com uma hipersonia periódica. Os pacientes do tipo irregular têm sonolência excessiva e insônia, com diminuição do funcionamento durante o período de vigília.

Os pacientes do tipo *jet lag* são afetados por alterações temporárias no ambiente pelo fato de viajarem através de fusos horários. A maioria acha mais fácil viajar para oeste do que para este devido à natureza inerente do relógio ser mais longa do que as 24 horas.

Os pacientes com trabalho por turnos sofrem de desajustamento circadiano porque a maioria dos trabalhadores por turnos tenta retomar um padrão diurno típico nos seus dias de folga apesar da vigília noturna nos seus dias de trabalho. Esse horário predispõe o trabalhador à má adaptação.

Diagnóstico

O diagnóstico de um transtorno do ritmo circadiano é feito pelo histórico e por um diário do sono de 14 dias ou registro actigráfico.[11] Os indivíduos normais têm uma tendência para "levantar cedo" ou "deitar tarde", de modo que o diagnóstico requer a documentação de um impacto negativo do ritmo circadiano na qualidade de vida.

Tratamento

A maioria das terapias é dirigida para alinhar o ritmo circadiano com o horário sono-vigília desejado, em geral mudando gradualmente o horário sono-vigília e depois mantendo o horário na fase correta. A mudança de horário, conhecida como cronoterapia, pode ser alcançada permitindo-se um atraso gradual ou deixando-se correr o horário inerente (promovido por indícios cronológicos) para mover a fase do ritmo circadiano para o tempo desejado.

Os indícios cronológicos podem também ser usados para fixar um ritmo circadiano em uma fase específica, mas o ritmo circadiano é suscetível a tais indícios apenas se eles forem dados num momento apropriado do ritmo circadiano endógeno. Por exemplo, a luz viva dada a um indivíduo normal à noite atrasa o ciclo, enquanto a luz viva de manhã pode avançar o ciclo. Um ponto credível de referência é o nadir do ciclo da temperatura, que ocorre usualmente 2 horas antes da hora natural de acordar. Normalmente, a luz viva, o exercício, alimentos e interações sociais administrados antes do nadir da temperatura irão atrasar o ciclo, enquanto estes estímulos administrados depois do nadir da temperatura irão avançar o ciclo. A melatonina tem um efeito oposto e habitualmente avança o ciclo se dada 2 a 4 horas antes do início do sono e pode atrasar o ciclo se usada depois do nadir da temperatura.

Depois de a cronoterapia realinhar o ritmo circadiano, os pacientes com tipo de fase retardada podem-se beneficiar com luz viva de manhã ou com melatonina à noite. Esses indivíduos estão sujeitos a recaídas, e o horário deve ser estritamente mantido. Os pacientes com tipo de fase avançada podem ser mal diagnosticados com depressão,[12] mas eles podem se beneficiar de luz viva à noite para atrasar o início do sono. O *jet lag* pode ser melhorado pelo uso apropriado de indícios cronológicos de referência ao ciclo endógeno. Embora os hipnóticos em curto prazo e os estimulantes sejam comumente usados para ajudar o ajustamento, eles não realinham o ritmo circadiano mais depressa do que o usual de um fuso horário por dia.

Para as alterações do sono do trabalho por turnos, o modafinil 100 a 200 mg no início da mudança pode ajudar a manter a vigília.[A6] Os pacientes podem usar óculos de sol para minimizar os efeitos da mudança de fase da luz pela manhã. A melatonina, uma vez que tenham regressado à casa, e o uso de um hipnótico de curto prazo podem aumentar a duração do sono. Alternativamente, alguns trabalhadores por turnos podem achar mais interessante uma mudança modificada dos seus horários de sono — dormir das 8 horas da manhã às 4 horas da tarde nos seus dias de trabalho e das 4 horas da manhã ao meio-dia nos seus dias de folga. Com esse horário, o ritmo circadiano muda em apenas 4 horas e, assim, os pacientes sofrem menor desvio de horas total em qualquer período.

Parassonia

Definição

As parassonias são eventos comportamentais indesejáveis ou fenômenos experienciais que ocorrem durante a entrada, dentro ou como parte do acordar do sono. Esses eventos incluem movimentos anormais, comportamentos, emoções, percepções, sonhos e atividades do sistema nervoso simpático. As parassonias são normalmente divididas em transtornos do despertar do sono NREM, parassonias relacionadas com o sono REM e outras parassonias. Os transtornos do despertar incluem sonambulismo, terrores noturnos e despertar confusional. As parassonias relacionadas com o REM incluem o transtorno do pesadelo, transtorno do comportamento do sono REM e paralisia recorrente do sono. Outras parassonias incluem catatrenia (gemidos noturnos repetitivos) ou síndrome da cabeça explosiva.

Epidemiologia

Aproximadamente 3% de adultos e 15% de crianças têm um comportamento relacionado com o sono. Embora algumas parassonias tais como os transtornos do despertar do sono NREM (sonambulismo, terrores noturnos e despertares confusionais) sejam mais comuns nas crianças, outras não têm predileção pela idade nem são mais comuns nos indivíduos mais velhos. As parassonias relacionadas com o REM, como o transtorno de pesadelos, são comuns em todas as idades e especialmente em indivíduos com o transtorno de estresse pós-traumático (Cap. 397). O transtorno do comportamento do sono REM, que é outra parassonia relacionada com o sono REM, é mais comum no idoso, mas a prevalência exata é desconhecida.

Manifestações clínicas

Os indivíduos e parceiros de cama podem-se queixar de movimentos frequentes durante o sono. Essa queixa pode ser mais preocupante para o parceiro de cama do que para o paciente. Alguns indivíduos irão se queixar de serem dorminhocos ativos.

Diagnóstico

O histórico é o esteio principal do diagnóstico da maioria das parassonias. Os aspectos-chave incluem a idade de início, momento da noite em que acontecem os eventos, memória dos eventos e a histórico familiar (Tabela 405-9). Comportamento estereotipado, o mesmo comportamento em cada evento, pode também auxiliar a categorizar os eventos. Eventos tais como movimentos periódicos dos membros, desordem de movimentos rítmicos ou convulsões epilépticas são estereotipados, enquanto sonambulismo, terrores do sono ou noturnos e encenação de sonhos têm comportamento diferente em cada evento. Embora os aspectos do histórico possam ajudar a diferenciar esses transtornos, muitos pacientes podem necessitar de polissonografia para delinear a causa (Tabela 405-9).

Tabela 405-9

Aspectos-chave dos eventos noturnos

DESORDEM	SINTOMAS	HORA DA NOITE	DURAÇÃO	FREQUÊNCIA	ESTEREOTIPADO	MEMÓRIA	ACHADOS POLISSONOGRÁFICOS
Sonambulismo	Lento, deliberado, comportamentos complexos	Primeira metade do período de sono	Segundos a minutos	Menos de um por noite para menos	Não	Sem memória ou memória vaga parcial	Despertar do sono de ondas lentas
Terrores noturnos	Grito estridente seguido de resposta de luta ou fuga	Primeira metade	Segundos a minutos	Menos de um por noite para menos	Não	Sem memória ou memória vaga parcial	Despertar do sono de ondas lentas
Despertares confusionais	Variedade de comportamentos incomuns em um acordar súbito	Qualquer hora	Segundos a minutos	Menos de um por noite para menos	Não	Sem memória ou memória vaga parcial	Despertar do sono de ondas lentas
Ingestão relacionada com o sono	Ingestão de alimentos altamente calóricos ou estranhos de forma confusa	Primeira metade	Minutos	Pode ocorrer todas as noites	Não	Sem memória ou memória vaga parcial	Despertar normalmente do sono NREM
Pesadelos	Sonhos assustadores associados a ansiedade	Metade terminal	Segundos a minutos	Variável	Não, mas podem ter um tema comum	Sim	Os eventos ocorrem no sono REM
Desordem de comportamento do sono REM	Representação do sonho pode ser violenta	Metade final	Segundos	Múltiplas vezes por noite	Não	Sim	Atividade excessiva de EMG no sono REM
Desordem do movimento rítmica	Balanceio, bater com a cabeça	Perto do início do sono, mas pode ser ao longo da noite	Minutos a horas	Múltiplas vezes por noite	Sim	Sim	Movimentos rítmicos na transição da vigília para o sono
Catatrenia	Lamúrias noturnas prolongadas	Intermitente ao longo da noite	Minutos a horas	Múltiplo	Sim	Não	Lamúrias e gemidos expiratórios prolongados com frequência respiratória lentificada
Síndrome da cabeça explosiva	Som intenso indolor de explosão dentro da cabeça	Perto do início do sono	Segundos	Raro, normalmente não frequente	Sim	Sim	Eventos normalmente próximo do início do sono

EMG = eletromiografia; NREM = movimentos oculares não rápidos; REM = movimentos oculares rápidos.

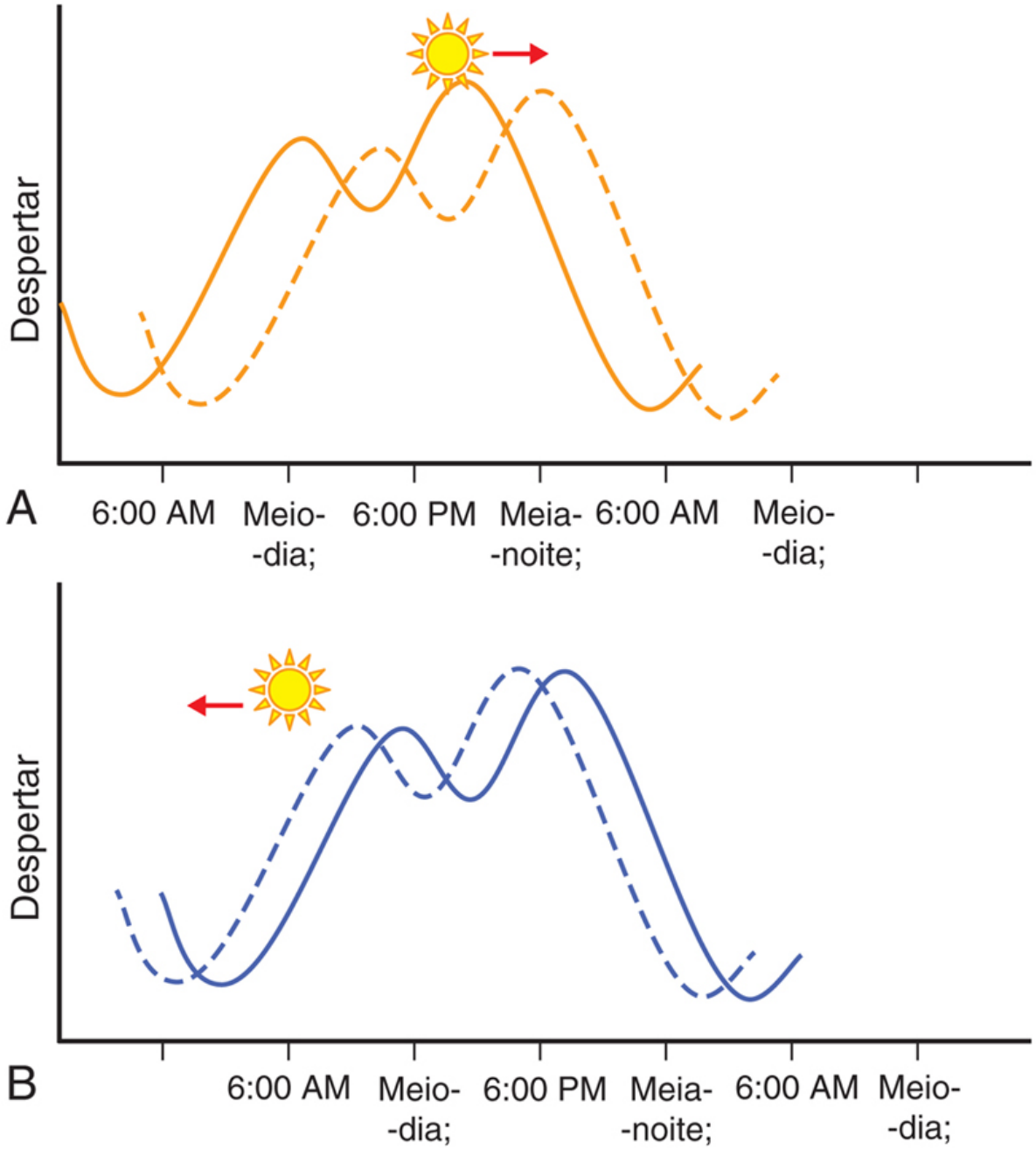

E-FIGURA 405-7 **A,** Um gráfico idealizado do ritmo circadiano (*curva laranja sólida*), mostra o atraso do deslocamento de fase (*curva tracejada*) causado pela luz brilhante fornecida antes da temperatura mais baixa. **B,** Este gráfico idealizado do ritmo circadiano (*curva azul sólida*), mostra o avanço da mudança de fase (*curva tracejada*) causado pela luz brilhante fornecida após a temperatura mais baixa.

Transtornos do despertar do sono nrem

Estes incluem um espectro de comportamentos que ocorrem como um despertar parcial do sono NREM profundo: caminhar como sonâmbulo, terrores noturnos e despertares confusionais. Embora provavelmente um *continuum*, os sintomas individuais distinguem os transtornos. Os indivíduos com sonambulismo têm ambulação comoparte dos seus episódios, enquanto os terrores noturnos são acompanhados por um grito penetrante ou choro e expressão de medo intenso. Os despertares confusionais são caracterizados por desorientação, discurso e mente lentos ou comportamentos inapropriados como comer, lutar ou intimidade sexual. Fisiopatologicamente, esses indivíduos têm sono NREM em simultâneo com o estado de acordado. Esses eventos são mais comuns no primeiro terço da noite, estão associados a pouca ou nenhuma memória dos eventos e não são estereotipados. Os eventos têm mais probabilidade de ocorrer após privação de sono, ingestão de álcool, dormir em ambientes estranhos ou condições coincidentes, tais como a apneia de sono, que evocam os despertares. Os pacientes são neurológica e psiquiatricamente normais durante a vigília. A polissonografia mostra que os episódios ocorrem durante as ondas lentas do sono, com alguns aspectos de vigília. A terapia inclui garantir a segurança daqueles que podem se ferir a si próprios ou outros (p. ex., colocando a cama no chão, bloqueando janelas ou mudando o quarto do paciente para o andar térreo), diminuindo os fatores que possam causar despertar e evitando fatores provocadores como privação de sono ou álcool. Não há medicações estabelecidas, mas o tratamento da apneia do sono (Cap. 100) parece reduzir os eventos. Outros tratamentos, tais como clonazepam 0,5 a 2 mg e antidepressivos tricíclicos (Cap. 397, Tabela 397-5), têm sido tentados com vários graus de sucesso.

Transtorno de comportamento do sono rem

No transtorno de comportamento do sono REM, os pacientes perdem o sono característico e a atonia do sono REM e atuam durante os seus sonhos.[13] O transtorno de comportamento do sono REM pode ser violento, com os pacientes ferindo-se a si próprios ou os companheiros de cama. Essa atividade motora está frequentemente associada à recordação vívida de um sonho que se correlaciona com o comportamento testemunhado. Os pacientes podem ter um único ou múltiplos eventos, comumente na última metade da noite. O transtorno de comportamento do sono REM usualmente começa na infância tardia, mas pode ocorrer em crianças pequenas. Essa desordem do comportamento pode ser induzida por medicações como antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoamino oxidase e inibidores da recaptação da serotonina. O transtorno de comportamento do sono REM crônico tem sido ligado à alfa-sinucleinopatias e ao desenvolvimento subsequente de desordens tais como a doença de Parkinson (Cap. 409), atrofia de múltiplos sistemas (Cap. 409) e a demência de Corpos de Lewy (Cap. 402); mais de dois terços dos pacientes adultos com o transtorno de comportamento do sono REM desenvolvem eventualmente uma doença neurodegenerativa. O diagnóstico é baseado na presença de atividade eletromiográfica excessiva durante o sono REM e na história de encenação de sonhos. Os pacientes devem ser avaliados em busca de sinais de desordens degenerativas

(Caps. 402 e 409), acidentes vasculares cerebrais (Caps. 407 e 408), tumores da fossa posterior (Cap. 189) ou doença desmielinizante (Cap. 411). A maioria dos pacientes responde bem ao clonazepam (0,25 a 3 mg) ou à melatonina (1 a 9 mg).

Pesadelos

Os pesadelos ou sonhos perturbadores recorrentes podem ser um sintoma de apresentação de um distúrbio do sono. Os pesadelos são sonhos emocionalmente intensos associados a medo, ansiedade, raiva, tristeza ou outras emoções negativas. Os indivíduos acordam da fase R ou sono NREM leve para alerta completo e usualmente recordam imediatamente o evento. Os pesadelos estão mais comumente associados a um evento psicologicamente perturbador, mas também podem ocorrer em resultado de medicações anti-hipertensivas, antidepressivas ou agonistas dopaminérgicos. Se relacionados com medicação, o tratamento é iniciado com a remoção da substância provocadora. A prazosina (5 a 20 mg) e e o ensaio imaginário podem ser efetivos.

Outras parassonias

Os indivíduos com desordem alimentar relacionada com o sono consomem alimentos altamente calóricos, algumas vezes bizarros, durante o sono e têm nenhuma ou pouca memória do consumo. Têm anorexia de manhã e ganho de peso inexplicável. A catatrenia é uma desordem rara caracterizada por gemidos noturnos repetitivos. Os parceiros de cama expressam usualmente preocupação porque o paciente tem longos gemidos expiratórios que parecem lúgubres. Esses pacientes respondem à CPAP. A desordem de movimentos rítmicos inclui uma variedade de movimentos estereotipados, usualmente envolvendo grandes músculos, que são mantidos no sono leve. Os movimentos podem incluir bater com a cabeça, balançar o corpo, balançar as pernas, cantarolar e cantar. Os pacientes não estão conscientes dos movimentos ou descrevem o movimento como uma compulsão anterior ao sono. Esse comportamento é difícil de tratar, mas diminui com a idade. A síndrome de cabeça explosiva é uma sensação abrupta ou percepção de um som intenso de uma explosão perto do início do sono. É indolor e os eventos não são um presságio de outra patologia subjacente.

Síndrome das pernas inquietas

A síndrome das pernas inquietas (Cap. 440) é caracterizada por quatro aspectos essenciais: desconforto ou necessidade de mexer, piora com o repouso, melhora com o movimento e piora à noite.[14] Os pacientes podem-se queixar de um batimento desagradável das pernas ou uma sensação profunda incomum nas pernas ou braços, com melhora após mobilização das extremidades. Os pacientes com síndrome das pernas inquietas podem retransmitir que o desconforto pode ser debilitante e levar a que caminhem e ou movam continuamente suas pernas até de madrugada. Alguns pacientes notam que suas pernas vão mexer ou dançar por conta própria, desse modo indicando movimentos periódicos dos membros ao acordar. Cerca de 85% a 90% dos pacientes com a síndrome das pernas inquietas irão ter movimentos periódicos dos membros no sono, mas apenas uma minoria dos pacientes com movimentos periódicos dos membros no sono irá ter os critérios clínicos de síndrome das pernas inquietas.

Os tratamentos aprovados pelo FDA para a síndrome das pernas inquietas são os agonistas dopaminérgicos (pramipexol 0,125 a 1,5 mg ou ropinirol 0,25 a 3 mg), rotigotina transdérmica (1 a 3 curativos/24 horas) e medicações gabapentinoides (p. ex., gabapentina-encarbil 600 a 1.800 mg).[15] O aumento, em que os agonistas dopaminérgicos aumentam a intensidade dos sintomas, é tratado pela substituição cuidadosa do agonista dopaminérgico por outro agente tal como a pregabalina (300 mg diários).[A7] Em alguns pacientes, a síndrome das pernas inquietas foi ligada à diminuição de ferro no sistema nervoso central. Alguns pacientes melhoram com terapia oral de ferro (p. ex., 325 mg de sulfato ferroso duas a três vezes por dia durante 3 a 4 meses até que os níveis de ferritina excedam 50 mg/L e a saturação de ferro exceda 20%) e alguns requerem terapia mais agressiva de ferro intravenoso. Os pacientes mais intratáveis podem requerer narcóticos crônicos (Cap. 340, Tabela 30-4).[A8]

Referência de Grau A

A1. Philip P, Chaufton C, Taillard J, et al. Modafinil improves real driving performance in patients with hypersomnia: a randomized double-blind placebo-controlled crossover clinical trial. *Sleep*. 2014;37:483–487.

A2. Alshaikh MK, Tricco AC, Tashkandi M, et al. Sodium oxybate for narcolepsy with cataplexy: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2012;8:451–458.

A3. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Mehra R, et al. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014;370:2276–2285.

A4. Mason M, Welsh EJ, Smith I. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5: CD003002.

A5. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH, Meta-analysis:. melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS ONE*. 2013;8:e63773.

A6. Liira J, Verbeek JH, Costa G, et al. Pharmacological interventions for sleepiness and sleep disturbances caused by shift work. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD009776.

A7. Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med*. 2014;370:621–631.

A8. Trenkwalder C, Benes H, Grote L, et al. Prolonged release oxycodone-naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*. 2013;12:1141–1150.

Referências Gerais

1. Yang G, Lai CS, Cichon J, et al. Sleep promotes branch-specific formation of dendritic spines after learning. *Science*. 2014;344:1173–1178.
2. Striz M, O'Hara BF. Clock genes and sleep homeostasis: a fundamental link within the two-process model? *Sleep*. 2013;36:301–302.
3. Qaseem A, Dallas P, Owens DK, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2014;161:210–220.
4. Mignot EJ. A practical guide to the therapy of narcolepsy and hypersomnia syndromes. *Neurother*. 2012;9:739–752.
5. Tafti M, Hor H, Dauvilliers Y, et al. DQB1 locus alone explains most of the risk and protection in narcolepsy with cataplexy in Europe. *Sleep*. 2014;37:19–25.
6. De la Herran-Arita AK, Garcia-Garcia F. Narcolepsy as an immune-mediated disease. *Sleep Disord*. 2014;2014:792687.
7. Thorpy MJ, Dauvilliers Y. Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy. *Sleep Med*. 2015;16:9–18.
8. Buysse DJ. Insomnia. *JAMA*. 2013;309:706–716.
9. Li Y, Zhang X, Winkelman JW, et al. Association between insomnia symptoms and mortality: a prospective study of U.S. men. *Circulation*. 2014;129:737–746.
10. Ebisawa T. Analysis of the molecular pathophysiology of sleep disorders relevant to a disturbed biological clock. *Mol Genet Genomics*. 2013;288:185–193.
11. Nesbitt AD, Dijk DJ. Out of synch with society: an update on delayed sleep phase disorder. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20:581–587.
12. Campos Costa I, Nogueira Carvalho H, Fernandes L. Aging, circadian rhythms and depressive disorders: a review. *Am J Neurodegener Dis*. 2013;2:228–246.
13. St Louis EK. Key sleep neurologic disorders: narcolepsy, restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, and REM sleep behavior disorder. *Neurol Clin Pract*. 2014;4:16–25.
14. Leschziner G, Gringras P. Restless legs syndrome. *BMJ*. 2012;344:e3056.
15. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH, et al. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med*. 2013;14:675–684.

No Brasil

Em 2007 foi realizado um estudo epidemiológico na cidade de São Paulo com avaliação polissonográfica em mais de 1.000 voluntários. Neste estudo os autores compararam a prevalência das queixas de sono atuais aos dados obtidos com pesquisas de 1987 e 1995, também conduzidas em São Paulo, e constataram que as queixas de insônia vêm aumentando significativamente na população adulta, principalmente nas mulheres. Além disso, a avaliação polissonográfica dos voluntários demonstrou uma alta prevalência da síndrome da apneia do sono, acometendo 32,8% dos participantes, sendo mais comum em homens (4:1).

Esses achados demonstram como são comuns as queixas de sono na população geral. Os transtornos de sono frequentemente são mal diagnosticados ou tratados como um problema menor, embora tenham um impacto relevante na saúde e na qualidade de vida. Portanto, é necessária uma conscientização por parte dos profissionais de saúde para uma abordagem correta desse problema tão comum em nossa população.

Bibliografia

Santos-Silva R, et al. Increasing trends of sleep complaints in the city of Sao Paulo. *Brazil. Sleep Medicine*. 2010;11:520–524.

Tufik S, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Medicine*. 2010;11:441–446.

Abordagem das doenças cerebrovasculares

Larry B. Goldstein

Definição

O termo *doença cerebrovascular* refere-se a um grupo de condições em que ocorre lesão do cérebro ou medula espinal por uma causa vascular. O início é geralmente abrupto, mas também pode ser insidioso. As manifestações clínicas dependem da localização e extensão do dano de estruturas neurais. Embora os fatores de risco e tratamentos possam se sobrepor, as doenças cerebrovasculares são divididas fisiopatologicamente naquelas em que uma insuficiência do fornecimento de sangue causa lesão isquêmica e naquelas em que hemorragia no parênquima (hemorragia intracerebral ou muito mais raramente intraespinal) ou no espaço entre as coberturas pial e aracnóidea do cérebro ou da medula espinal (hemorragia subaracnóidea) causa lesão neural direta, conduz a lesão isquêmica secundária ou atua como uma lesão ocupando espaço. A doença cerebrovascular é frequentemente evitável e tratável.

Epidemiologia

Cerca de 800.000 americanos têm um acidente vascular cerebral todos os anos e cerca de 75% têm o primeiro acidente vascular cerebral. Quando medida no que se refere à perda de anos de saúde atribuídos à doença, a doença cerebrovascular está classificada em segundo lugar nos Estados Unidos e em terceiro em todo o mundo.[1] O acidente vascular cerebral, que é um termo genérico para a doença cerebrovascular, caiu do terceiro para o quarto lugar das causas de morte nos Estados Unidos (atrás da doença cardíaca, do câncer e de doenças pulmonares e respiratórias), primariamente devido a uma drástica redução da mortalidade relacionada com o acidente vascular cerebral. De 2000 a 2010, a taxa anual de morte por acidente vascular cerebral nos Estados Unidos caiu cerca de 36%, com o número atual de mortes relacionadas com acidente vascular cerebral caindo para cerca de 23%.[2] O acidente vascular cerebral é a causa subjacente de morte em aproximadamente 130.000 americanos anualmente, correspondendo a perto de 1 em 19 mortes no país. Cerca de 60% das mortes por acidente vascular cerebral ocorrem em mulheres, mas as taxas são na verdade mais altas nos homens afro-americanos. Estima-se que alguém nos Estados Unidos tenha um acidente vascular cerebral a cada 40 segundos.

A prevalência global do acidente vascular cerebral está estimada em 2,8%, com 6,8 milhões de americanos tendo tido um acidente vascular cerebral.[2] Embora a incidência do acidente vascular cerebral tenha vindo a diminuir substancialmente, muito em razão de uma melhor prevenção, a taxa de casos fatais em declínio manteve a prevalência da população razoavelmente estável.

O risco de acidente vascular cerebral geralmente aumenta com a idade, duplicando em cada década depois dos 55 anos de idade. Em adição a isso, os indivíduos de raça negra, as pessoas com baixo nível de educação, os indivíduos que residem na parte sudeste do país (o"Cinturão do acidente vascular cerebral") e aqueles com um familiar de primeiro grau que tenha tido um acidente vascular cerebral antes dos 65 anos de idade têm um risco mais elevado de acidente vascular cerebral e de mortalidade relacionada com este. Dieta pobre, ausência de exercício (Cap. 16), tabagismo (Cap. 32), exposição ambiental a tabaco, obesidade (Cap. 220) e excesso de consumo de álcool (Cap. 33) são fatores de estilo de vida que aumentam bastante o risco de acidente vascular cerebral. Das condições médicas que aumentam o risco de acidente vascular cerebral, a hipertensão (Cap. 67) tem o risco mais alto atribuível à população. Outros fatores de risco de acidente vascular cerebral incluem fibrilação atrial (Cap. 64), diabetes (Cap. 229), dislipidemia (Cap. 206), estados inflamatórios, níveis elevados de homocisteína, lipoproteína (a) elevada, estenose da artéria carótida, forame oval patente (Cap. 69), outros defeitos congênitos do coração e apneia do sono (Cap. 100).[3] As desordens da coagulação (Cap. 176), agentes contraceptivos orais (Cap. 238) e a cefaleia de enxaqueca com aura (Cap. 398) também podem contribuir para o risco. Doenças mendelianas associadas ao acidente vascular cerebral incluem a doença de células falciformes (Cap. 163); encefalopatia mitocondrial, acidose lática e acidente vascular cerebral (MELAS); arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL; Cap. 402); doença de Fabry (Caps. 208 e 275); e síndrome de Marfan (Cap. 260). Adicionalmente, a doença renal policística autossômica dominante (Cap. 127) está associada a aneurismas intracranianos e displasia fibromuscular. A síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV (Cap. 260) está também associada a aneurismas intracranianos, assim como com dissecção arterial cervical. Vários polimorfismos genéticos têm também sido associados

com acidente vascular cerebral (p. ex., variantes nos cromossomos 9p21 e 4q25), embora estes marcadores genéticos não sejam clinicamente relevantes.

Biopatologia

Anatomia

Uma compreensão da anatomia vascular e de suas variantes normais, assim como das suas relações com a neuroanatomia funcional, pode proporcionar indícios importantes para identificar a causa dos sintomas e sinais cerebrovasculares em pacientes individuais e pode também orientar o tratamento.

Arco Aórtico

As artérias carótidas e vertebrais emparelhadas abastecem o cérebro (Fig. 406-1). A artéria carótida comum direita nasce do tronco braquiocefálico (artéria inominada), que depois dá lugar à artéria subclávia direita. A artéria vertebral direita geralmente nasce da porção proximal da artéria subclávia direita. A artéria carótida comum esquerda nasce diretamente do arco aórtico; mas, em alguns indivíduos, pode nascer da porção proximal do tronco braquiocefálico (anatomia "bovina"). A artéria subclávia esquerda origina-se do arco aórtico distal à artéria carótida comum esquerda e também abastece a artéria vertebral esquerda.

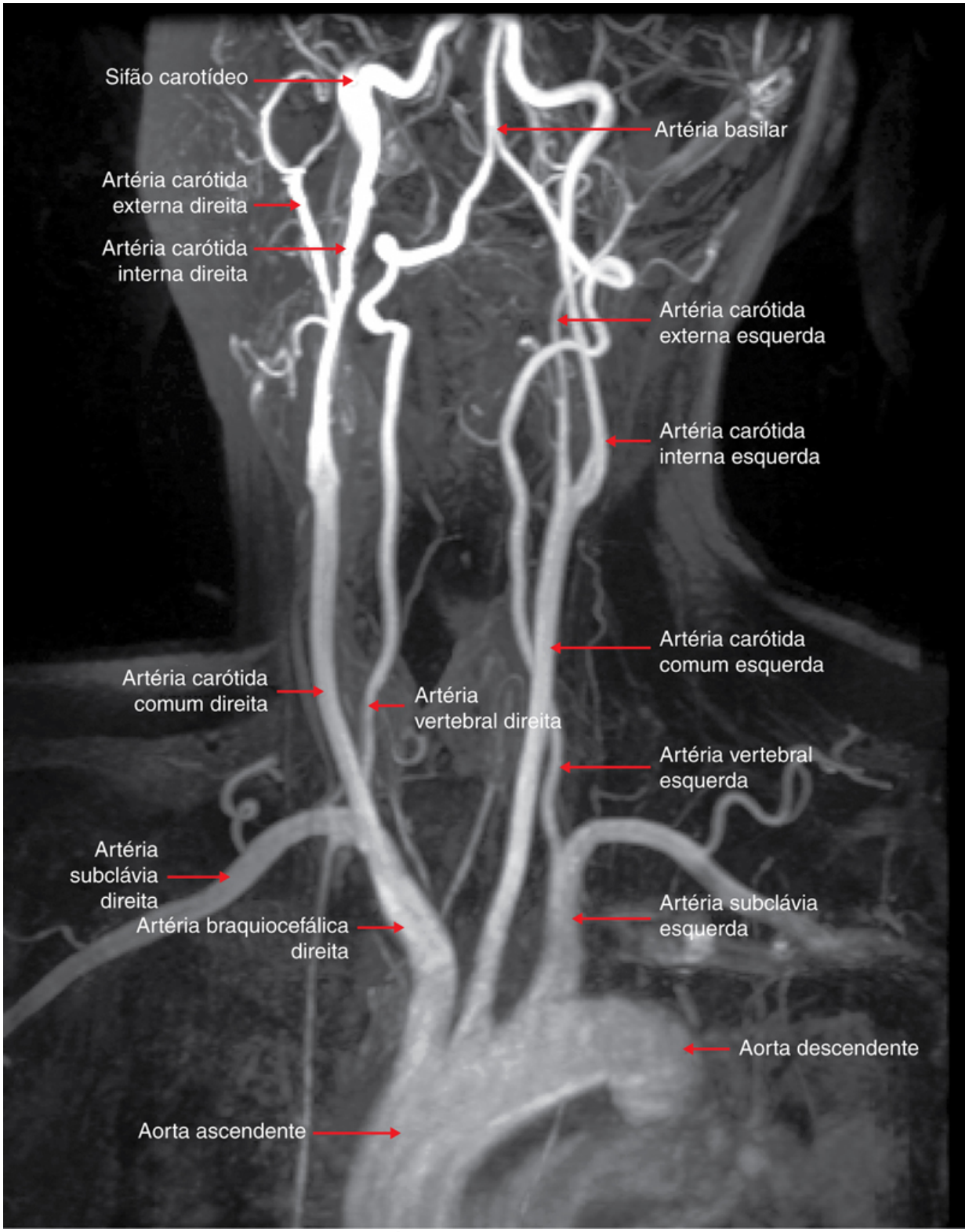

FIGURA 406-1 **Angiograma de ressonância magnética de arco aórtico configurado normalmente.**

Artérias Carótidas Internas

As artérias carótidas comuns bifurcam-se no pescoço em artéria carótida interna e artéria carótida externa, geralmente ao nível da cartilagem da tireoide. A bifurcação pode ocorrer menos comumente acima do nível inferior da mandíbula ou mais abaixo no pescoço. A artéria carótida interna entra no crânio através do forame lacerado e caminha através do osso petroso adjacente ao ouvido interno. Entra depois no seio cavernoso, ascende na forma de um S (sifão carotídeo), penetra a dura e, finalmente, divide-se em artéria cerebral anterior e artéria cerebral média (Fig. 406-2). A artéria oftálmica pode-se originar na artéria carótida interna no sifão carotídeo, porém mais comumente nasce da artéria carótida interna supraclinoide, seguida pelas artérias comunicante posterior e coróidea anterior.

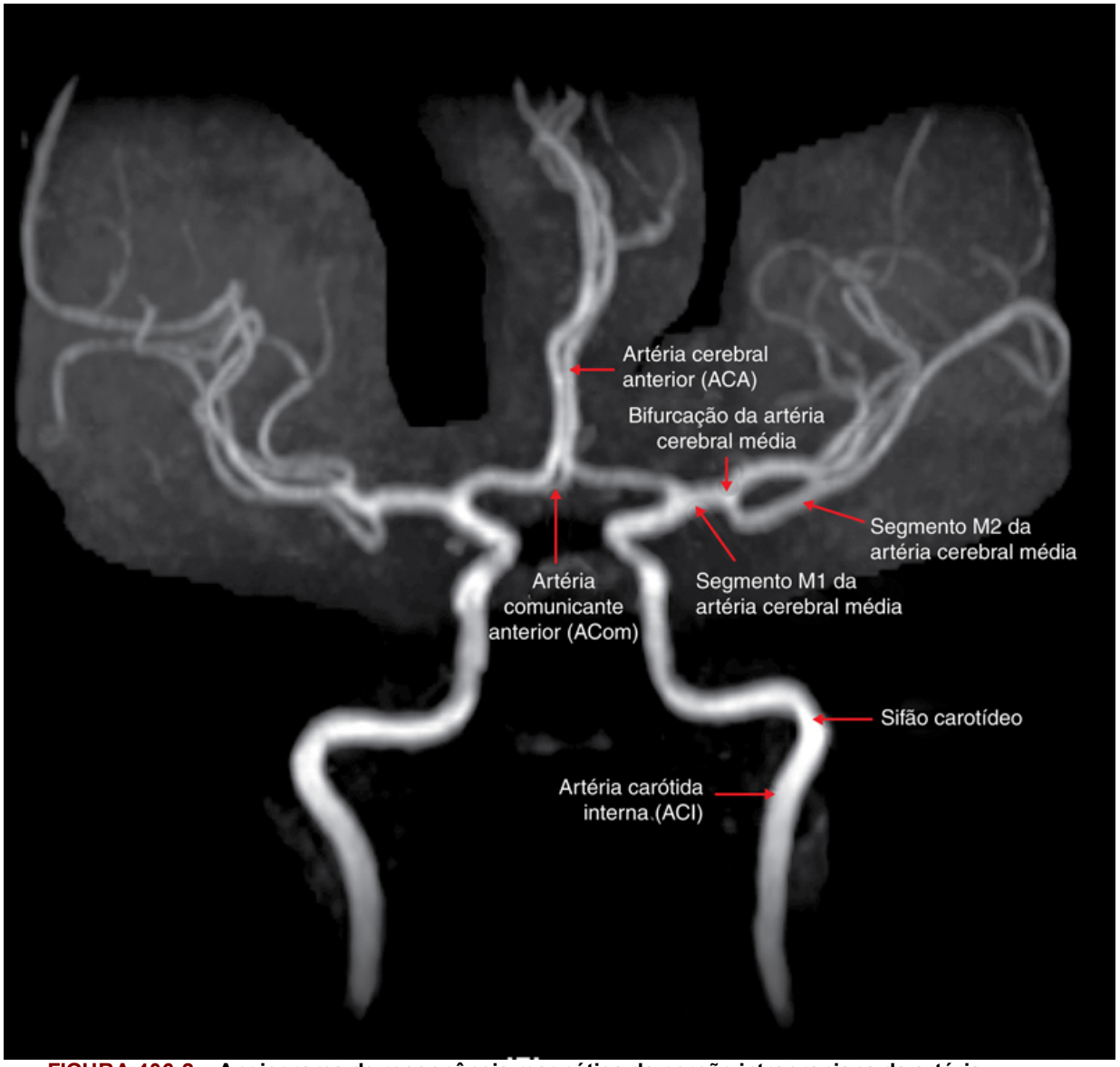

FIGURA 406-2 **Angiograma de ressonância magnética da porção intracraniana da artéria carótida interna e seus ramos principais.**

Artérias Carótidas Externas

Em contraste com as artérias carótidas internas, as artérias carótidas externas têm ramos extracranianos. As artérias temporais superficiais (palpáveis anteriormente às orelhas) e as artérias faciais podem anastomosar com a circulação intracraniana através de ramos da artéria oftálmica e ser clinicamente importantes no contexto de uma oclusão proximal da artéria carótida interna.

Artérias Vertebrais

Embora as artérias vertebrais nasçam em geral das artérias subclávias, podem também originar-se do arco aórtico ou tronco tireocervical. Elas mais comumente entram nas apófises transversas de C6, mas podem também entrar nos níveis de C4, C5 ou C7. Saem das apófises transversas em C1, viram posteriormente atrás da articulação atlantoaxial e depois passam através da dura no forame magno. Dentro do crânio, elas normalmente juntam-se na junção pontomedular para formar a artéria basilar única, embora a artéria vertebral possa terminar na artéria cerebelar posteroinferior em alguns indivíduos (Fig. 406-3). A porção da artéria vertebral entre a sua origem e a sua entrada na apófise transversa é referida como segmento V1. O segmento V2 refere-se à porção da artéria passando através dos forames transversos; o segmento V3, a porção por onde a artéria sai dos forames transversos e penetra a dura; e o segmento V4, a porção intracraniana da artéria. Uma artéria vertebral pode ser hipoplásica (E-Fig. 406-1). Os forames transversos ipsolaterais são geralmente menores no lado da artéria hipoplásica e a porção proximal da artéria basilar pode estar deslocada ipsolateralmente à artéria hipoplásica. O segmento V3 é particularmente vulnerável a lesão mecânica que pode levar a dissecção. As artérias vertebrais têm ramos médios que se unem para formar a artéria espinal anterior e ramos laterais que abastecem o bulbo dorsolateral e a porção inferior do cerebelo, que também abastecem o núcleo vestibular (Fig. 406-4).Outros ramos médios da artéria vertebral abastecem a pirâmide bulbar, núcleo olivar inferior, lemnisco medial e fibras do nervo hipoglosso. Ramos circunferenciais longos das artérias vertebrais e cerebrais posteriores irrigam os tratos espinotalâmicos e fibras simpáticas quando atravessam o bulbo,

os núcleos sensitivos e os tratos descendentes do quinto nervo craniano, assim como fibras emergentes dos nervos vago e glossofaríngeo.

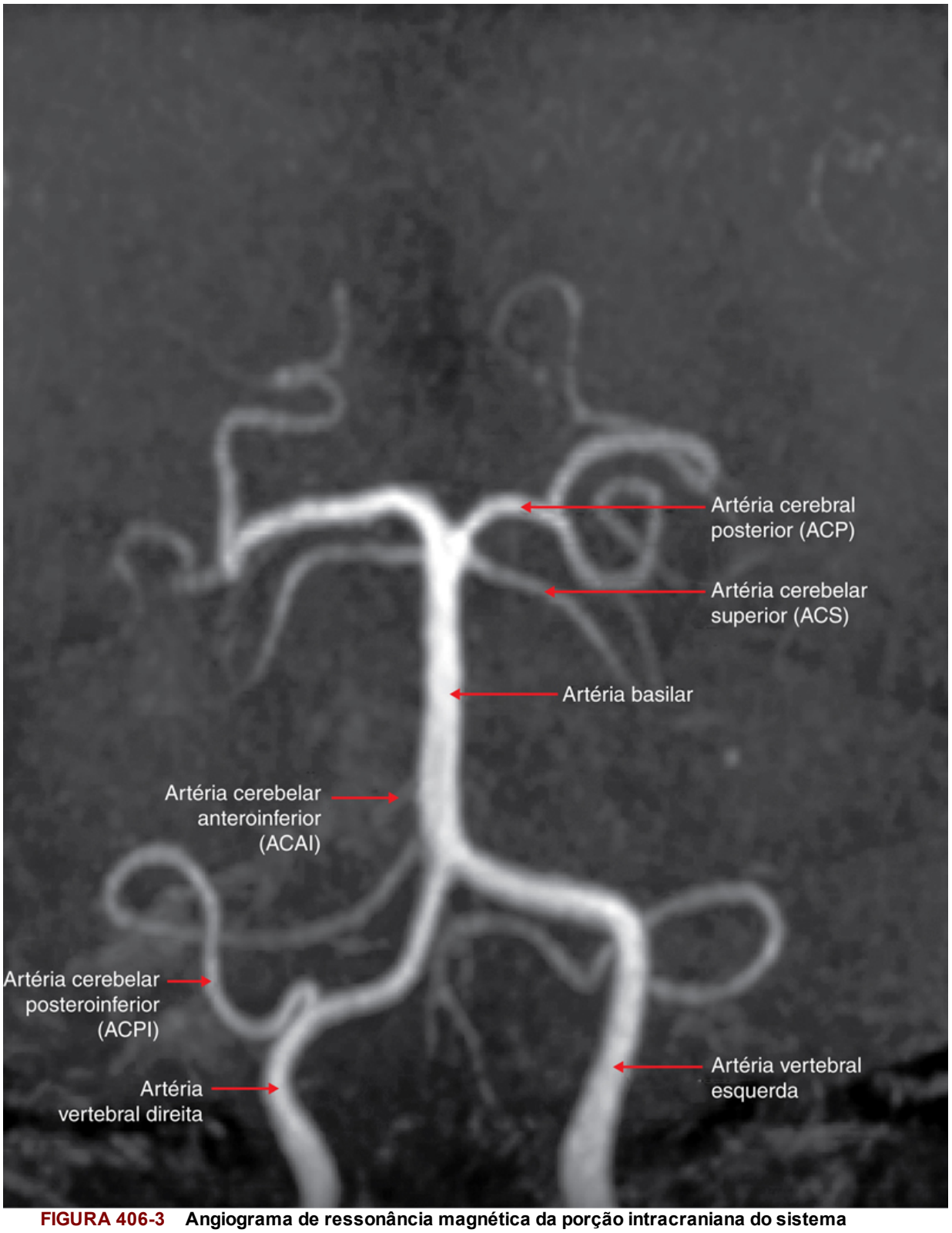

FIGURA 406-3 Angiograma de ressonância magnética da porção intracraniana do sistema vertebrobasilar.

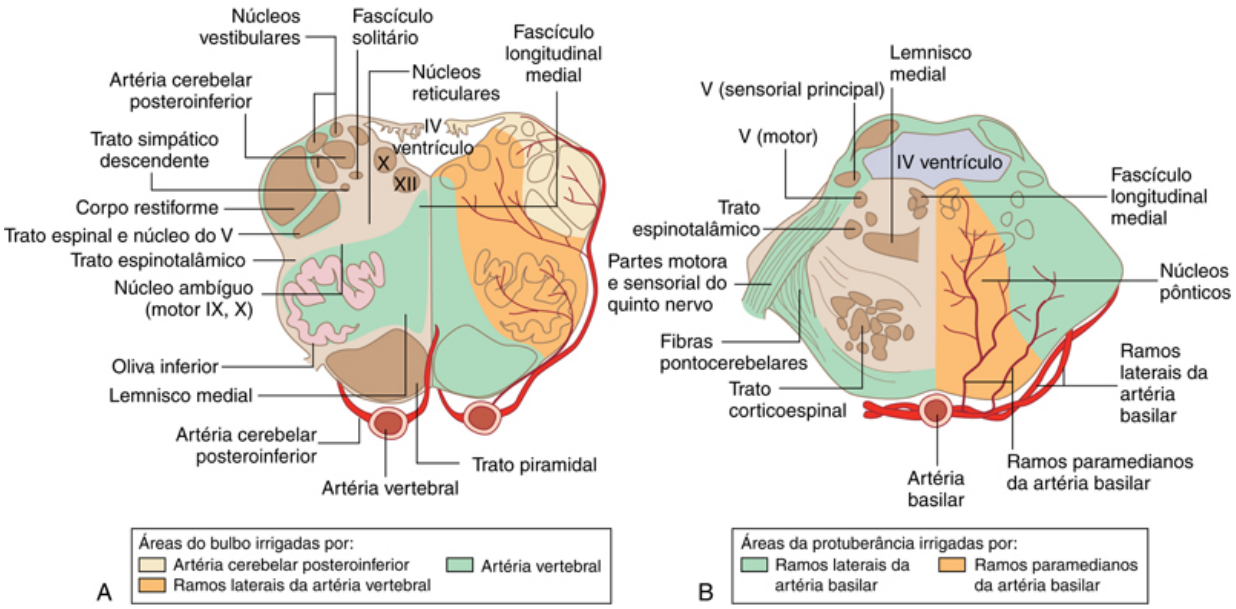

FIGURA 406-4 Fornecimento de sangue do tronco cerebral.
A, Secção transversal do bulbo ao nível dos núcleos do hipoglosso (XII nervo craniano). Ramos curtos das artérias vertebral e espinal anterior irrigam o bulbo. Ramos circunferenciais longos, incluindo a artéria cerebelar posteroinferior, irrigam as porções laterais do bulbo. **B**, Secção transversal da região média da protuberância. A porção medial recebe fornecimento de sangue dos ramos curtos perfurantes da artéria basilar. Mais lateralmente, o fornecimento de sangue vem dos ramos laterais da artéria basilar. (De Zivin JA. Approach to cerebrovascular diseases. In: Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.)

Artéria Basilar

A artéria basilar tem pequenos ramos penetrantes irrigando as porções dorsais da protuberância e cérebro médio (Figs. 406-3 e 406-4). As artérias cerebelares anteroinferiores originam-se no meio da artéria basilar. Irrigam porções dos hemisférios cerebelares em adição à protuberância lateral; os nervos cranianos V, VII e VIII; e porções protuberanciais dos tratos espinotalâmicos e fibras simpáticas. As duas artérias cerebelares superiores nascem da artéria basilar distal ao nível do cérebro médio, proximal à origem comum das duas artérias cerebrais posteriores. O nervo oculomotor sai do cérebro médio entre a artéria cerebelar superior e a artéria cerebral posterior. As artérias cerebelares superiores dão ramos que irrigam o cérebro médio dorsal, incluindo os colículos e as porções superiores dos hemisférios cerebelar e vérmis. Os vasos circunferenciais longos também irrigam o tronco cerebral dorsolateral.

Em adição à artéria cerebelar anteroinferior e artéria cerebelar superior, a artéria basilar tem vasos paramedianos irrigando a porção média da parte basilar da protuberância e estruturas pônticas da linha média, incluindo os tratos corticoespinais, feixe longitudinal medial e núcleos reticulares pônticos. Ao nível do cérebro médio, os ramos paramedianos da artéria basilar irrigam os pedúnculos cerebrais, núcleos e fibras do terceiro nervo craniano e porções mediais do núcleo rubro e lemnisco medial. Ramos circunferenciais curtos irrigam a protuberância ventrolateral e o cérebro médio.

Círculo de Willis

A anastomose na base do cérebro é designada círculo de Willis (E-Fig. 406-1). As duas artérias cerebrais anteriores estão conectadas pela artéria comunicante anterior. As artérias comunicantes posteriores conectam as artérias carótidas internas supraclinóideas com as artérias cerebrais posteriores. Em pessoas com um círculo de Willis intacto, a totalidade da circulação intracraniana pode ser fornecida por uma única artéria carótida interna ou vertebral patente. A maioria dos indivíduos, contudo, tem um círculo de Willis incompleto (Fig. 406-2). Uma variante comum é a porção da artéria cerebral anterior entre a artéria carótida interna e a artéria comunicante anterior (segmento A1) estar hipoplásica ou ausente. Nesse caso, ambas as artérias cerebrais anteriores podem ser supridas por uma artéria carótida interna. Outra variante comum é a porção da artéria cerebral posterior entre a sua origem normal da artéria basilar e a artéria comunicante posterior (P1) estar ausente ou hipoplásica (designada artéria cerebral posterior "fetal"). Nesses indivíduos, o território distal da artéria cerebral posterior é irrigado pela carótida em vez das artérias vertebrais.

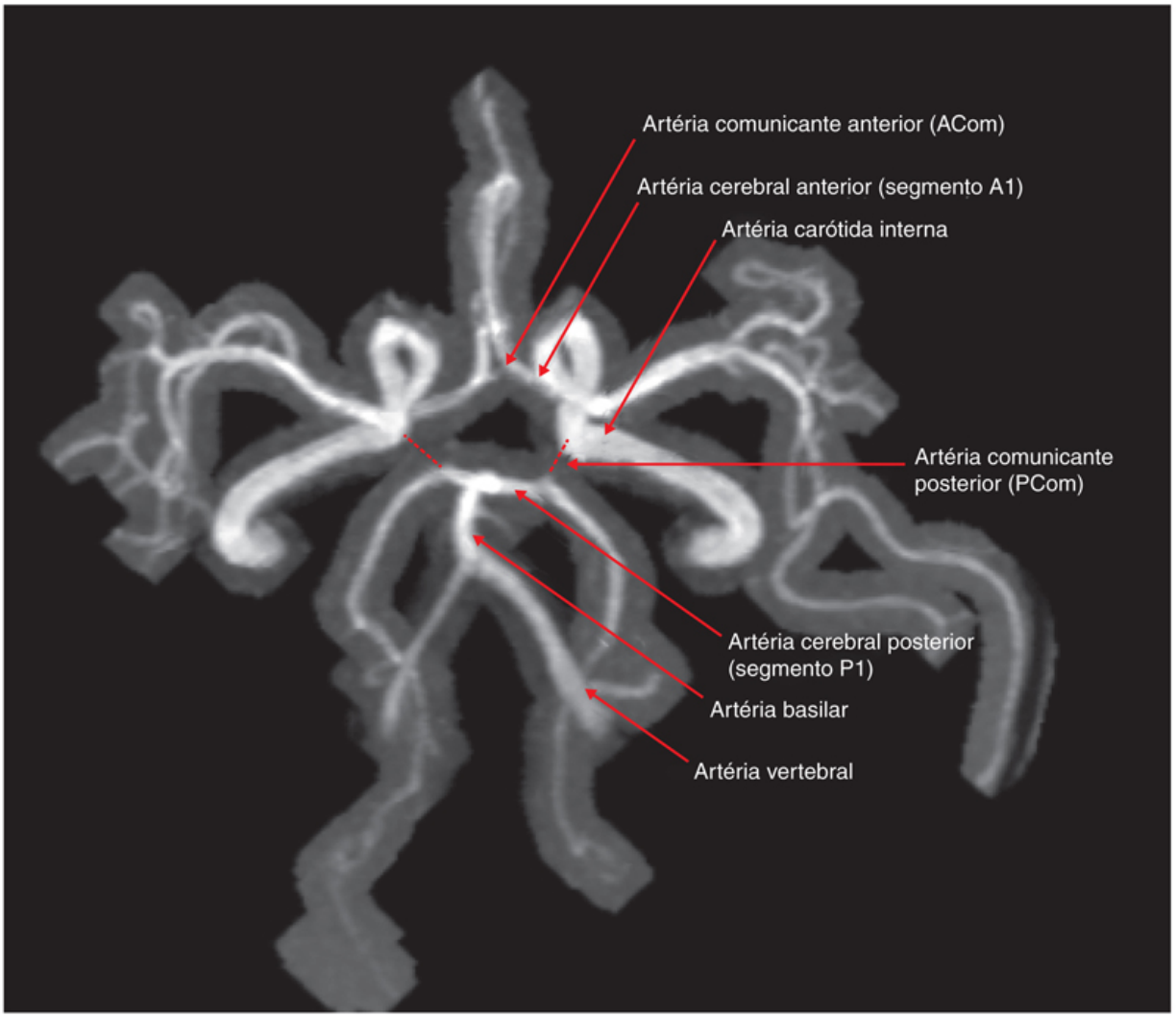

E-FIGURA 406-1 **Angiorressonância do polígono de Willis.** As posições aproximadas das artérias comunicantes posteriores são mostradas com linhas tracejadas.

Artérias Cerebrais Anteriores

As artérias cerebrais anteriores atravessam anteriormente e depois viram posteriormente com ramos leptomeníngeos irrigando as porções mediais dos lobos frontal e parietal (Figs. 406-5 a 406-7; ver também Fig. 406-2). Em cerca de metade das pessoas, a artéria cerebral anterior divide-se nos ramos pericaloso e caloso marginal. As porções terminais da última artéria irrigam o córtex medial entre os lobos parietal e occipital. Uma lesão nessa área pode ser confundida com lesão de hipoperfusão "marginal". Uma série de pequenas artérias lenticuloestriadas nasce dos segmentos A1 e A2 da artéria cerebral anterior (entre a artéria comunicante anterior e o corpo caloso). A artéria recorrente de Heubner é uma importante artéria estriada medial, grande, que fornece irrigação sanguínea às porções anterior e inferior do braço anterior da cápsula interna, porções anterior e inferior do núcleo caudado, globo pálido anterior, putâmen, hipotálamo, bulbos e tratos olfativos e fascículo uncinado. Pode ser inadvertidamente lesada durante a colocação de um clipe em um aneurisma da artéria comunicante anterior.

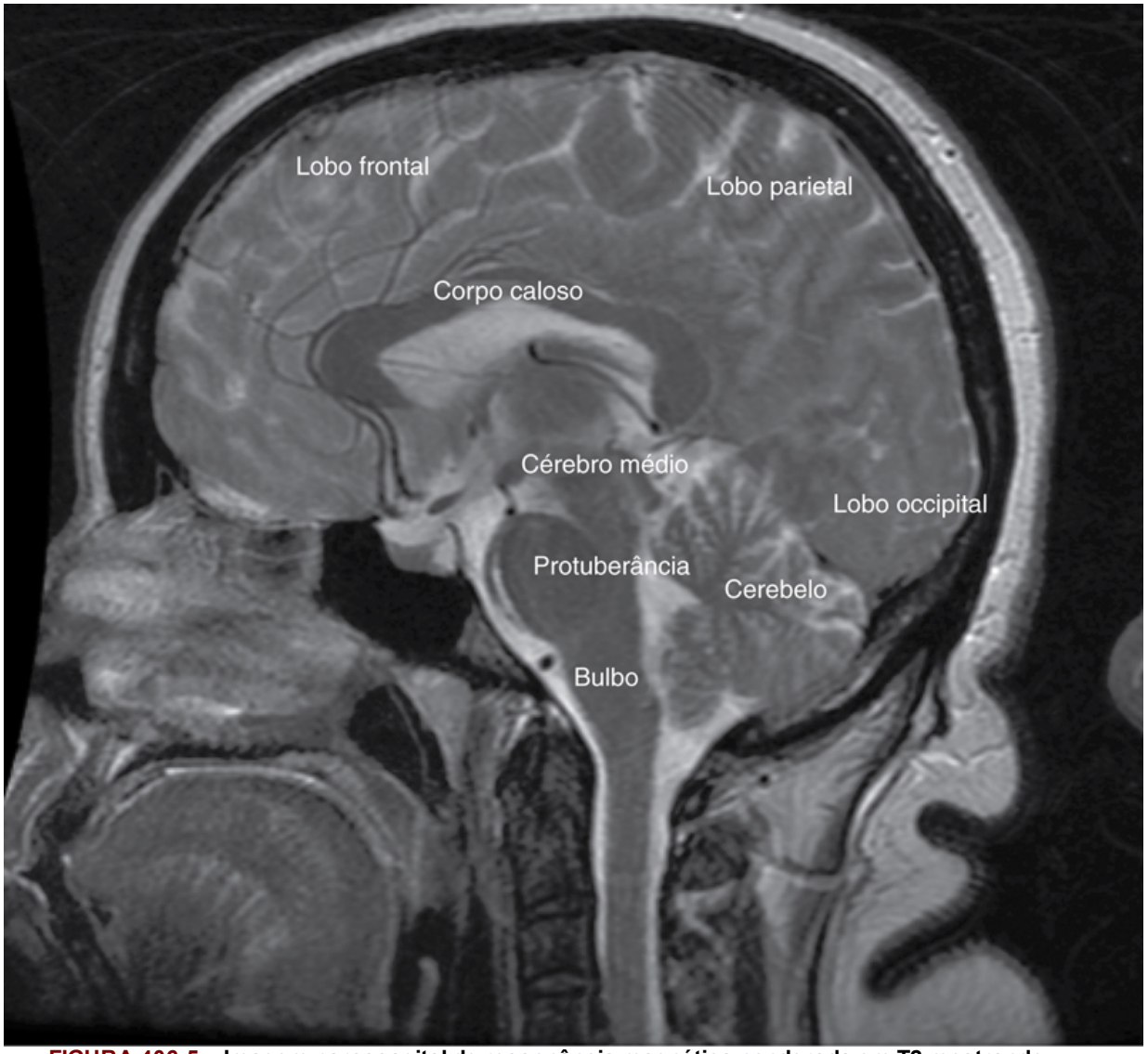

FIGURA 406-5 **Imagem parassagital de ressonância magnética ponderada em T2 mostrando estruturas da linha média.**

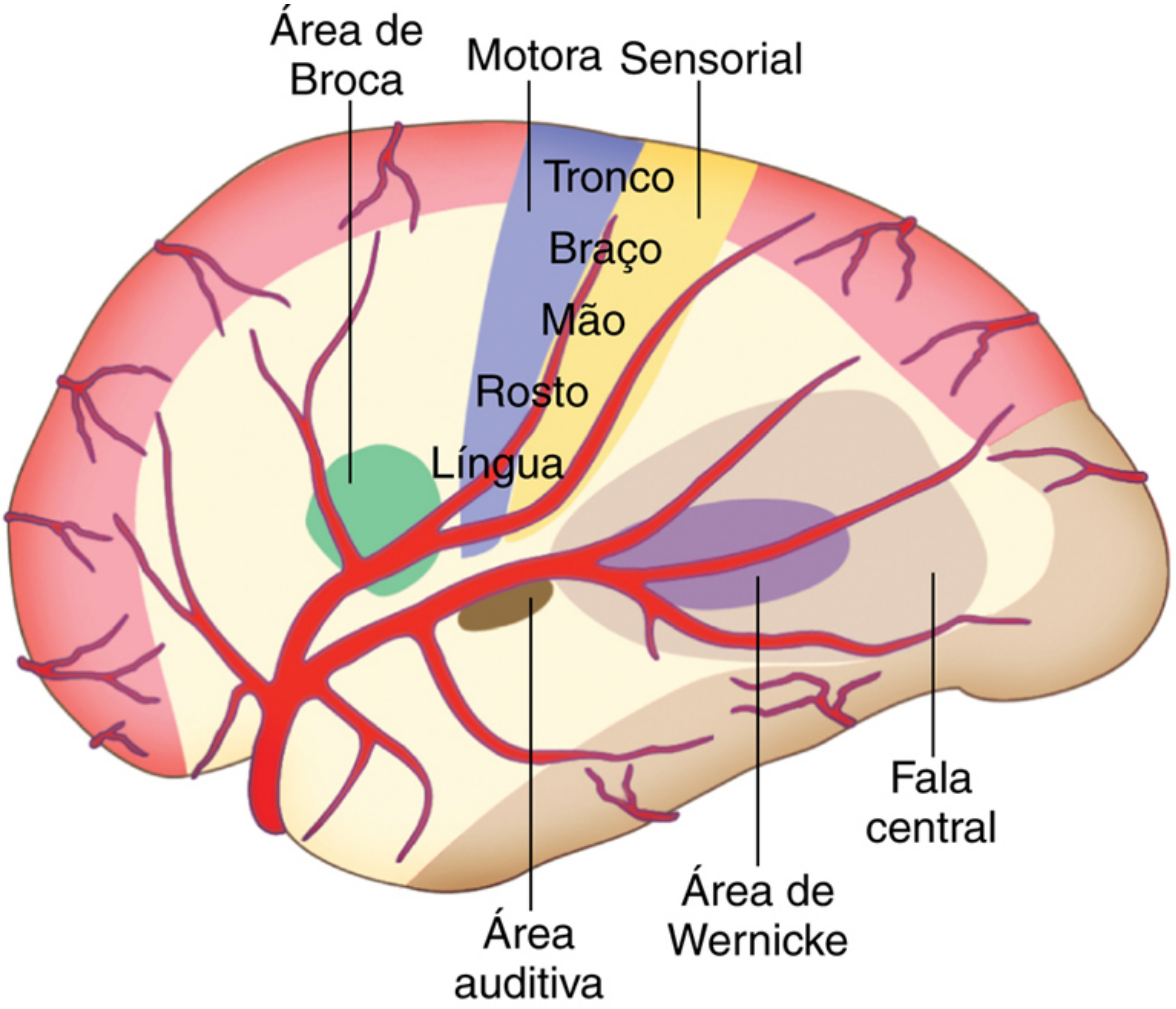
Área de Broca
Motora
Sensorial
Tronco
Braço
Mão
Rosto
Língua
Fala central
Área de Wernicke
Área auditiva

A

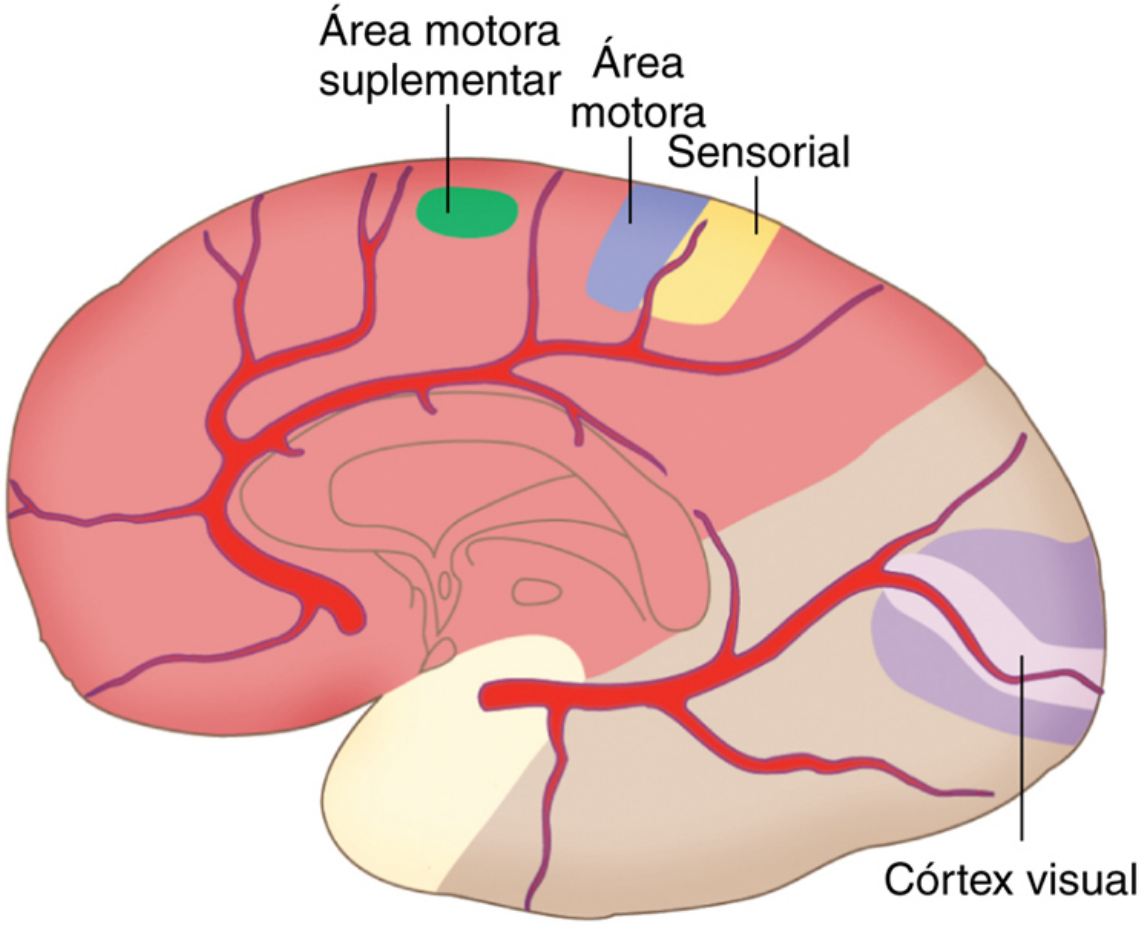
Área motora suplementar
Área motora
Sensorial
Córtex visual

B

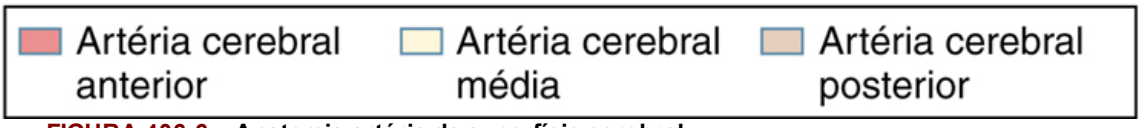

FIGURA 406-6 Anatomia artéria da superfície cerebral.
Visualização lateral (**A**) e medial (**B**) do hemisfério cerebral mostra a distribuição na superfície das artérias cerebrais anterior, média e posterior. (De Zivin JA. Approach to cerebrovascular diseases. In: Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.)

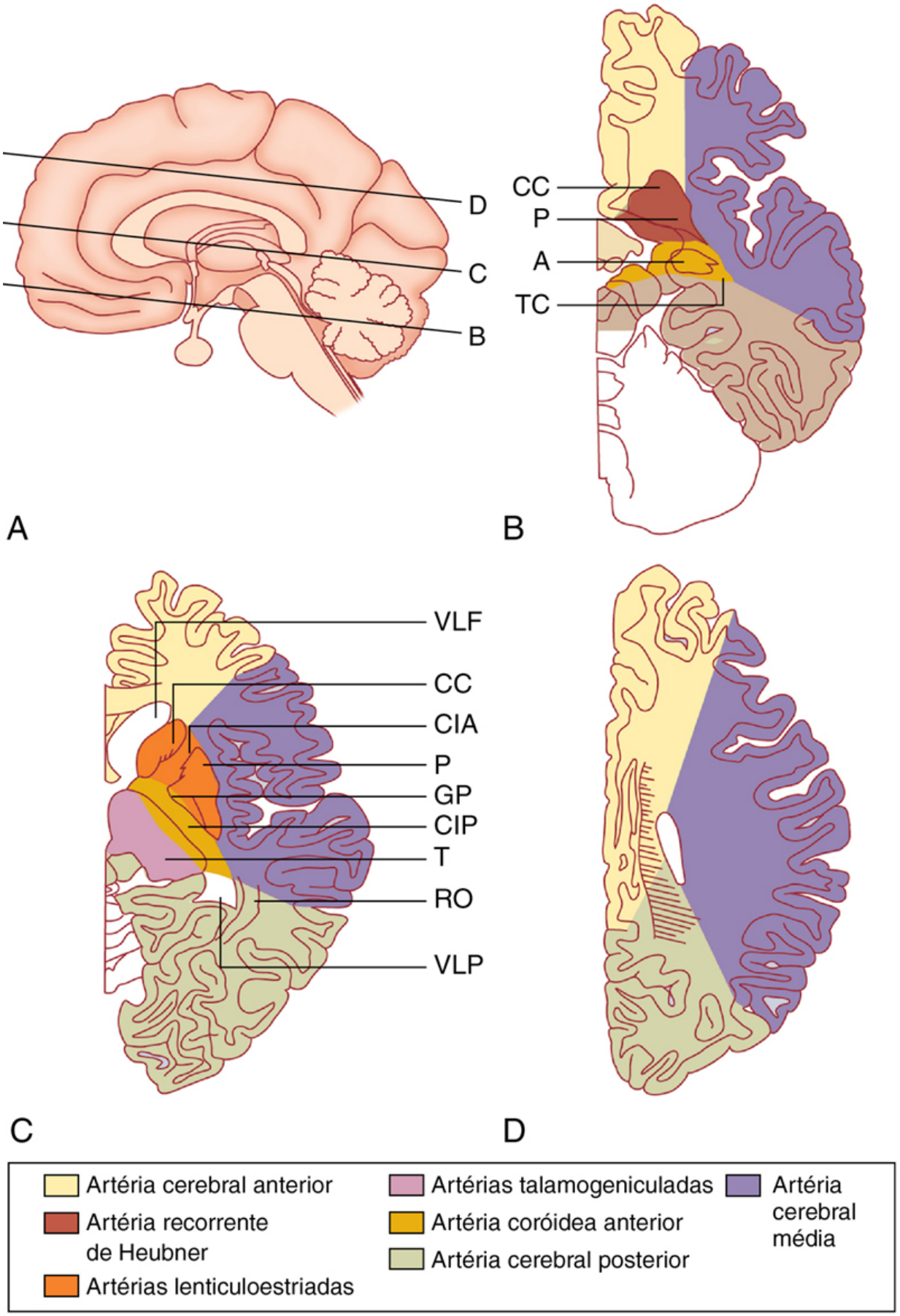

FIGURA 406-7 Fornecimento arterial das estruturas cerebrais profundas.
A, Visualização sagital do cérebro mostrando os planos da tomografia computadorizada de que foram feitas as visualizações B, C e D. **B**, Plano de TC pela cabeça do núcleo caudado (CC), putâmen (P), amígdala (A), cauda do núcleo caudado (TC), hipotálamo, lobo temporal, cérebro médio e cerebelo. **C**, Plano de TC pelo corno frontal do ventrículo lateral (VLF), cabeça do núcleo caudado (CC), braços anterior e posterior da cápsula interna (CIA, CIP), putâmen (P), globo pálido (GP), tálamo (T), radiações ópticas (RO) e corno posterior do ventrículo lateral (VLP). **D**, Plano de TC pelo centro semioval. (Modificada com permissão de De Armond S, Fusco MM, Dewey MM. *Structure of the Human Brain, a Photographic Atlas.* 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1989, com permissão.)

Artéria Coróidea Anterior

A artéria coróidea anterior (artéria estriada medial) nasce comumente da artéria carótida interna supraclinóidea distal à artéria comunicante posterior. Atravessa posteriormente sobre o trato óptico medial e entra no cérebro pela fissura coróidea. Fornece ramos para o trato óptico, hipocampo anterior, amígdala, cauda do núcleo caudado, corpo geniculado e porção inferior do braço posterior da cápsula interna (Fig. 406-7). As lesões isquêmicas nessa área podem ser confundidas com lesões provenientes da artéria cerebral média.

Artéria Cerebral Média

A artéria cerebral média irriga a maior parte dos lobos frontal, parietal e porções laterais do temporal (Figs. 406-8 e 406-9; ver também Figs. 406-6 e 406-7). O segmento M1 refere-se à porção da artéria cerebral média entre a sua origem na artéria carótida interna supraclinóidea e seus ramos distais (Fig. 406-2). A artéria cerebral média bifurca-se na fissura silviana em 20% a 30% dos indivíduos e trifurca-se em cerca de 70% dos indivíduos. A divisão superior irriga os lobos frontal e parietal e a divisão inferior irriga a porção lateral do lobo temporal. O segmento M1 dá origem a algumas artérias lenticuloestriadas mediais e a todas as laterais. Essas artérias irrigam a cabeça e o corpo do núcleo caudado, o putâmen e o globo pálido, assim como o braço anterior, joelho e porções superiores do braço posterior da cápsula interna (Fig. 406-7).

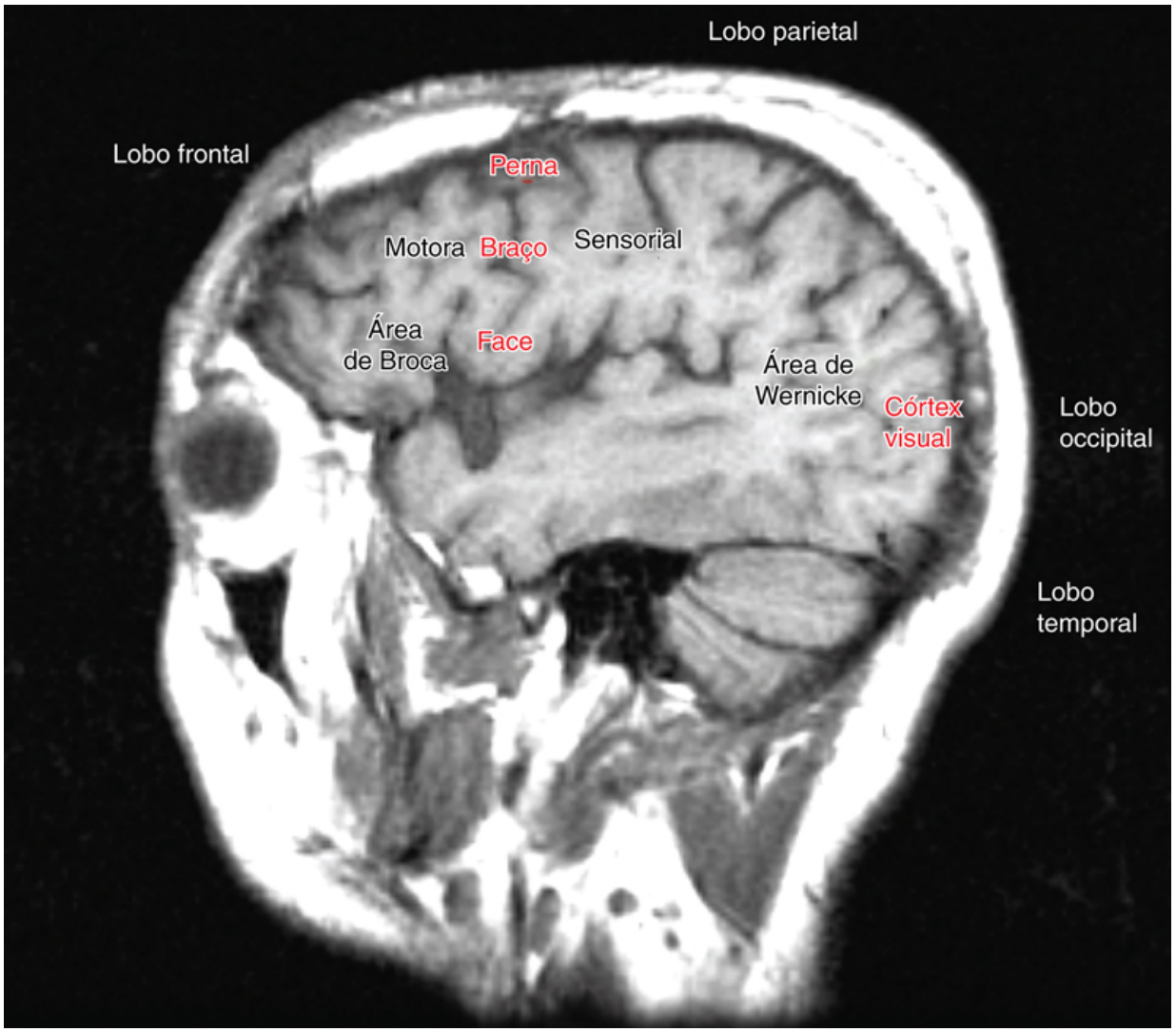

FIGURA 406-8 **Imagem de ressonância magnética sagital lateral, ponderada em T1, mostrando as áreas motora, sensorial, visual e da linguagem.**

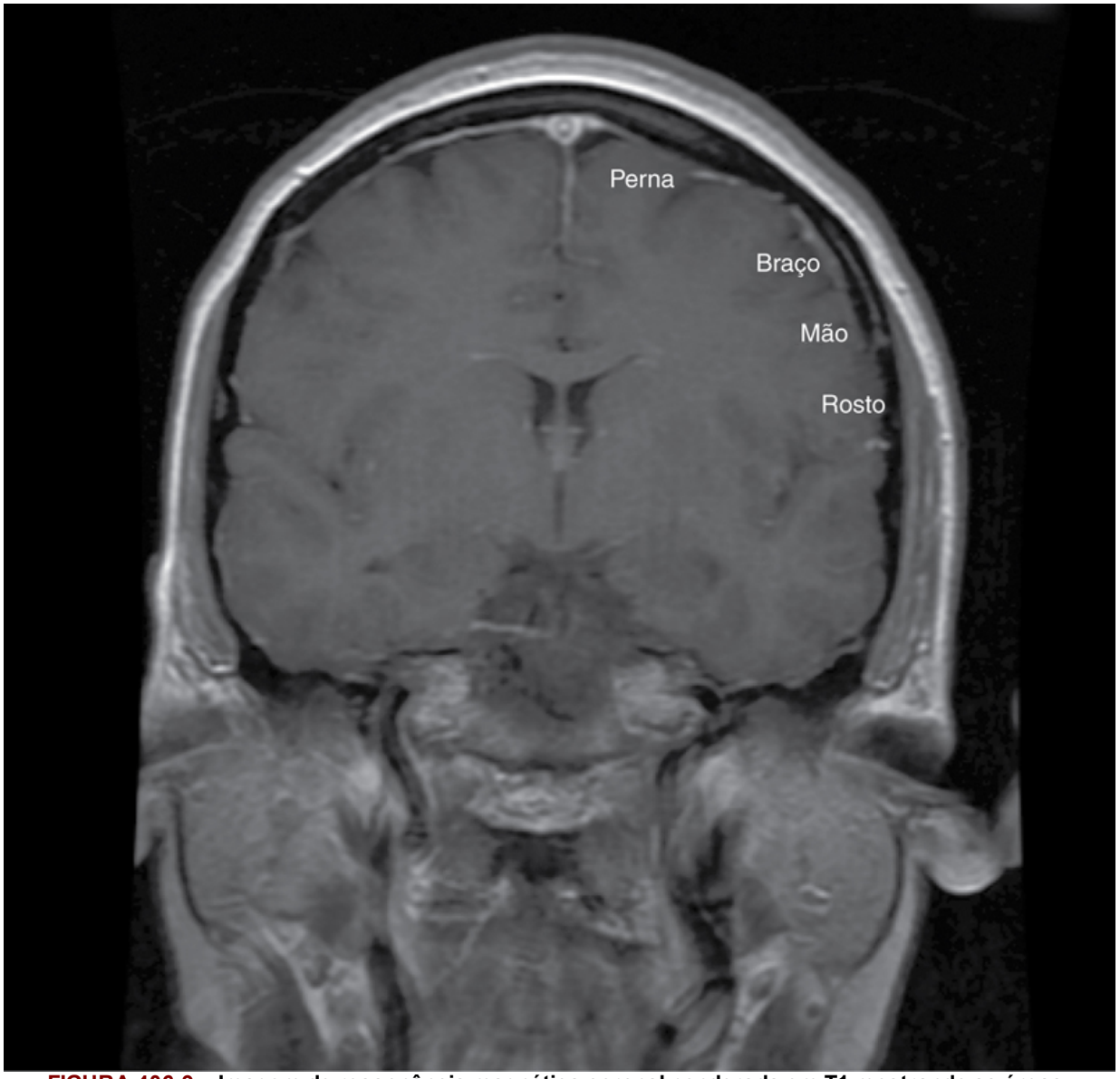

FIGURA 406-9 **Imagem de ressonância magnética coronal ponderada em T1 mostrando as áreas corticais da perna, braço, mão e rosto.**

Artéria Cerebral Posterior

A porção distal da artéria cerebral posterior divide-se em uma divisão anterior e uma posterior (Fig. 406-3). A divisão anterior irriga as porções inferior e medial do lobo temporal na fossa craniana média com os ramos distais anastomosando-se com os da artéria cerebral média (E-Fig. 406-1). A divisão posterior irriga o lobo occipital, incluindo o córtex calcarino, com os ramos terminais anastomosando-se com os da artéria cerebral média e da artéria cerebral anterior. As porções proximais de ambas, as artérias cerebrais posteriores e comunicantes posteriores, dão origem a pequenas artérias penetrantes para o tálamo (artérias tálamo-perfurantes). Em alguns indivíduos, uma artéria comum única nascendo do segmento P1 (artéria de Percheron) pode irrigar ambos os tálamos. A menos que a artéria cerebral posterior tenha uma origem do tipo fetal a partir da artéria carótida interna, os acidentes vasculares cerebrais talâmicos estão geralmente relacionados com a circulação vertebrobasilar. As duas artérias coróideas posteriores nascem separadamente da artéria cerebral posterior e irrigam o plexo coroide, tálamo posterior, fórnix e teto do cérebro médio. As artérias cerebrais posteriores perfurantes irrigam também as porções mediais dos pedúnculos cerebrais, substância negra, núcleo rubro, hipocampo e hipotálamo posterior.

Sistema Venoso

A drenagem venosa do cérebro está dividida em sistemas superficial e profundo (Figs. 406-10 e 406-11). As estruturas profundas drenam no seio sagital inferior e veia de Galeno, que se juntam para formar o seio reto, que corre ao longo do tentório para se juntar ao seio longitudinal superior na tórcula. As veias cerebrais drenam no seio sagital. Os dois seios transversos estendem-se lateralmente da tórcula para o seio sigmoide, que depois forma a veia jugular. Com frequência, um seio transverso hipoplásico pode causar confusão quando se suspeita de uma trombose venosa. Nesses casos, a goteira jugular no osso occipital e o forame jugular podem ser menores no lado do seio transverso hipoplásico. Cada seio cavernoso circunda a artéria carótida interna ipsolateral. As fibras do VI nervo craniano correm dentro do seio cavernoso inferior à

carótida interna, com fibras dosIII e IV nervos vranianos, V1 e V2 correndo na sua parede lateral. Os dois seios cavernosos conectam-se entre si e drenam no seio petroso e depois no seio sagital.

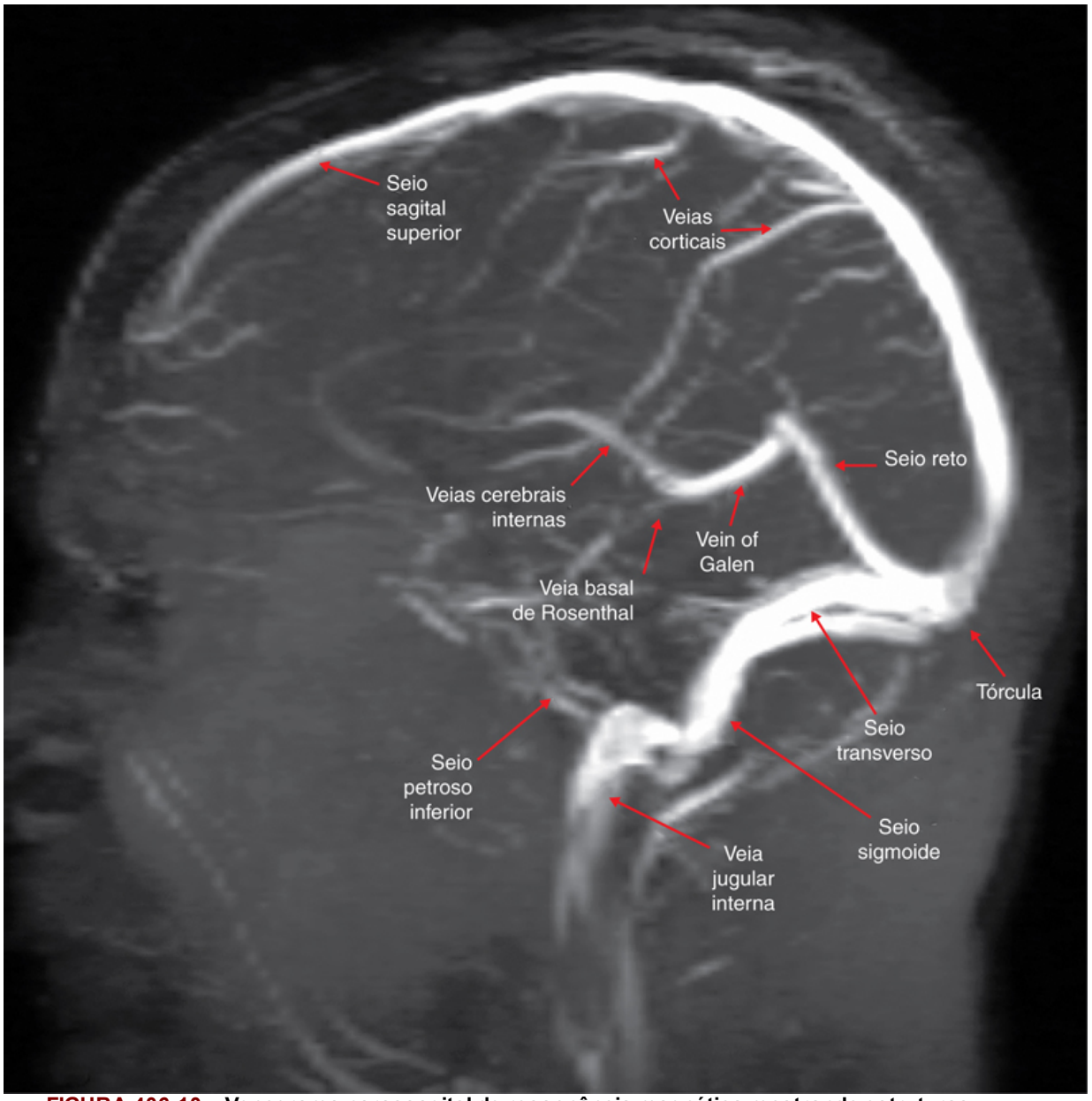

FIGURA 406-10 **Venograma parassagital de ressonância magnética mostrando estruturas venosas.**

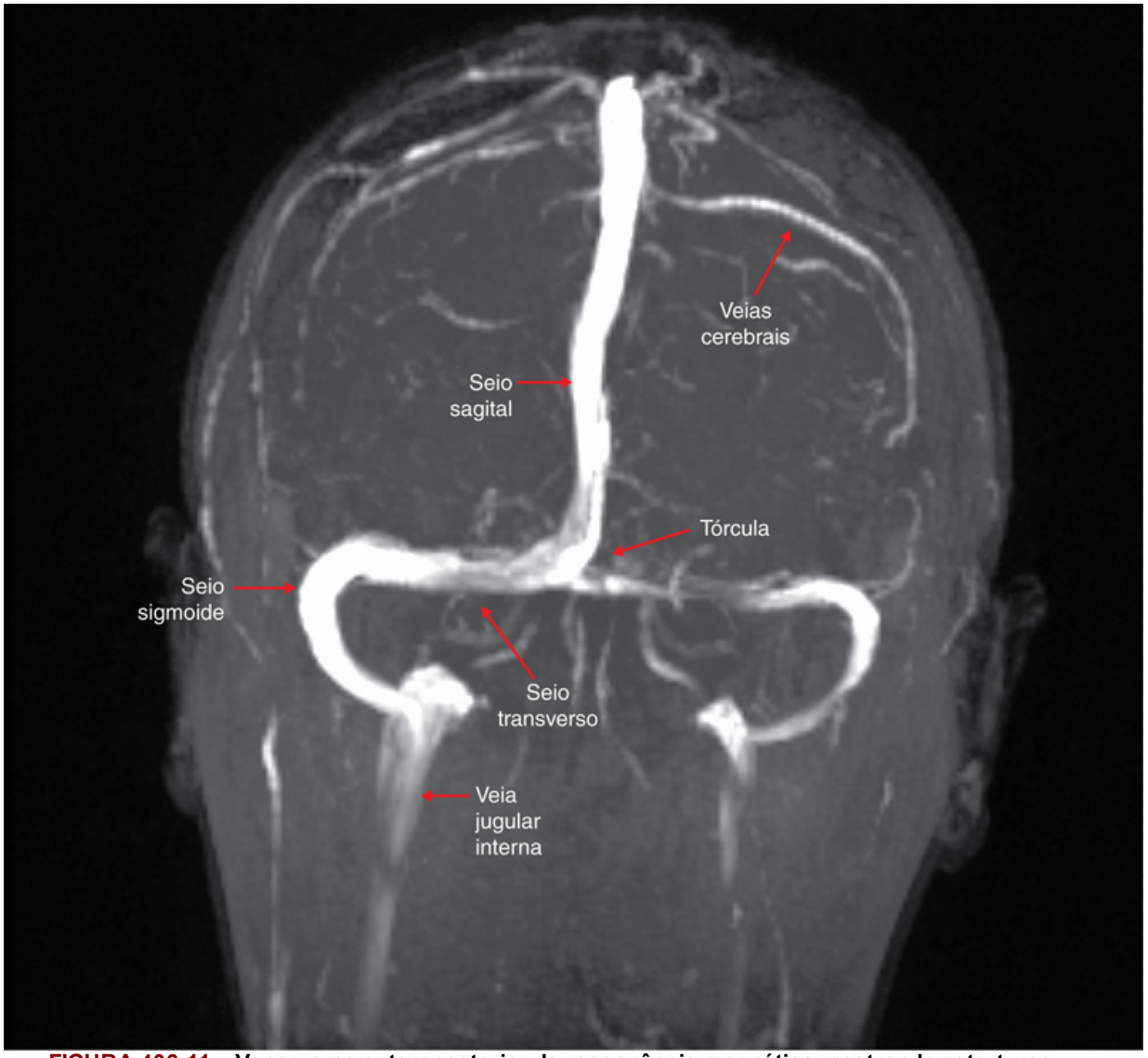

FIGURA 406-11 **Venograma anteroposterior de ressonância magnética mostrando estruturas venosas.**

Fisiologia

Fluxo Sanguíneo Cerebral

O cérebro, que está entre os tecidos metabolicamente mais ativos, recebe cerca de 14% do débito cardíaco em repouso. O metabolismo normal de repouso do tecido cerebral requer 140 μmol de oxigênio e 24 μmol de glicose por 100 g de tecido por minuto. Embora o fluxo sanguíneo total para o cérebro permaneça constante em circunstâncias normais, o fluxo regional muda com a atividade mental, o que é manifestado frequentemente por alterações na atividade sináptica, e fornece as bases para as imagens de ressonância magnética funcional ou dos estudos de tomografia de emissão de pósitrons. Aproximadamente 80% da glicose é usada para gerar energia, com a restante sendo metabolizada em lactato ou usada para atividades sintéticas. Pouca glicose é armazenada no cérebro, e as necessidades metabólicas elevadas do cérebro tornam-no particularmente vulnerável a reduções do fornecimento de oxigênio e de sangue. O fluxo sanguíneo cerebral em repouso é, em média, de 50 a 100 mL por 100 g de tecido cerebral por minuto. Se o fluxo sanguíneo cai abaixo desse nível, o funcionamento normal do cérebro é suprimido (i.e., os neurônios tornam-se eletricamente quiescentes). Se o *deficit* persiste, pode resultar em lesão neuronal irreversível.

O fluxo sanguíneo cerebral é regulado através de uma variedade de mecanismos em adição à atividade mental. Constante, o fluxo sanguíneo cerebral é mantido por autorregulação. Essa relação de autorregulação é refletida na equação do fluxo sanguíneo cerebral = resistência cerebrovascular/pressão arterial média. Se a pressão arterial média está diminuída, há uma diminuição compensatória da resistência cerebrovascular (através da dilatação de arteríolas cerebrais). Há, contudo, limites para essa autorregulação. Com pressões arteriais médias maiores do que 150 mmHg, as arteríolas cerebrais estão contraídas ao máximo e o fluxo sanguíneo cerebral aumenta. Com pressões arteriais médias abaixo de 50 mmHg, as arteríolas cerebrais estão maximamente dilatadas e o fluxo sanguíneo cerebral cai. Na situação de hipertensão crônica, a relação de autorregulação entre a resistência cerebrovascular e a pressão arterial média está desviada para pressões arteriais médias críticas mais elevadas (i.e., o fluxo sanguíneo cerebral cai com uma pressão arterial média mais alta).

Os fatores metabólicos também podem afetar o fluxo sanguíneo cerebral. A hipercapnia causa vasodilatação cerebral e a hipocapnia causa vasoconstrição cerebral que é mediada por alterações no pH do fluido extracelular cerebral. O fluxo

sanguíneo cerebral diminui aproximadamente 2% por cada diminuição de 1 mmHg na PCO_2. Em pacientes que têm pressão intracraniana aumentada e ameaça de herniação, pode ser usado um curto período de hiperventilação (PCO_2 arterial-alvo de 30 a 35 mmHg) como medida temporária até que possa ser instituído tratamento mais efetivo. A resposta é apenas transitória devido à compensação pelo plexo coroide, e um aumento-rebote da PCO_2 pode levar a um aumento da pressão intracraniana quando a hiperventilação for descontinuada.

Barreira Hematoencefálica

O acionamento de um potencial de ação neuronal depende das concentrações relativas de Na^+, K^+ e Ca^{2+} e pode também ser modulado por Mg^{2+} e uma variedade de neurotransmissores. A barreira hematoencefálica (barreira sangue-cérebro) é essencial para manter o ambiente necessário para o funcionamento neuronal normal.[4] A barreira hematoencefálica consiste anatomicamente em células endoteliais capilares, uma membrana de embasamento com pericitos e pedículos astrocíticos perivasculares. As células endoteliais vasculares do cérebro, que são o principal componente da barreira hematoencefálica, estão unidas por junções de oclusão (*tight junctions*) e geralmente não têm os canais de transporte que se encontram em outros lugares do corpo. Em resultado, a barreira hematoencefálica impede que moléculas hidrofílicas polares e grandes moléculas entrem no cérebro. Em comparação, o oxigênio e o dióxido de carbono atravessam rapidamente a barreira hematoencefálica. Nutrientes, toxinas e fármacos podem atravessar a barreira hematoencefálica por simples difusão, por transporte através de moléculas carreadoras baseadas em gradientes de concentração (transporte facilitado) ou por mecanismos dependentes de energia (transporte ativo). A glicose é a única fonte de energia do cérebro. O transporte de glicose para o cérebro é feito através de transporte facilitado não dependente de energia (transportador de glicose isótipo 1, Glut 1). Na situação de isquemia, o funcionamento das células endoteliais pode estar comprometido e a barreira hematoencefálica pode falhar.

A Unidade Neurovascular

O conceito de unidade neurovascular tornou-se importante para a compreensão das relações complexas entre as estruturas anatômicas e a integridade do funcionamento cerebral. O termo reflete a inter-relação fisiológica dos vários componentes do cérebro, incluindo as células endoteliais, musculatura lisa vascular, células adventícias, glia e neurônios. O conceito reflete a observação de que o pH local, assim como a atividade neuronal, pode afetar o fluxo sanguíneo cerebral. Adicionalmente à ligação da atividade neuronal com o fluxo cerebral e manutenção da barreira hematoencefálica, a unidade neurovascular pode secretar uma variedade de fatores imunológicos e neurotróficos que afetam adicionalmente tanto o funcionamento normal quanto a resposta do cérebro à lesão.

Isquemia cerebral

Por causa das suas necessidades metabólicas, o funcionamento cerebral está completamente dependente do seu abastecimento de sangue e oxigênio. Os sintomas clínicos surgem quando o fornecimento sanguíneo global ou regional cai abaixo dos críticos 50 mL por 100 g por minuto. Não ocorre lesão neural permanente se o fornecimento de sangue e oxigênio for rapidamente restaurado, tal como em um desmaio (Cap. 62) na situação de redução global de sangue ou oxigênio ou no ataque isquêmico transitório (Cap. 407) com reduções breves, locais, do fluxo sanguíneo cerebral. Certos grupos de neurônios podem ser particularmente vulneráveis à lesão hipóxico-isquêmica (i.e., regiões do hipocampo, células de Purkinje do cerebelo e camadas neocorticais III, V e, possivelmente, VI). A lesão hipóxico-isquêmica pode ser global, difusa ou focal.

Lesão Isquêmica Global

A lesão isquêmica global ocorre na situação de colapso cardiovascular completo, tal como na fibrilação ventricular, dissociação eletromecânica e assistolia (Cap. 63). Alguns neurônios são particularmente vulneráveis à lesão isquêmica e serão lesionados seletivamente, enquanto neurônios distanciados apenas alguns milímetros podem ser poupados.[5] Na situação de hipotensão, as áreas do cérebro entre os territórios das artérias principais (i.e., entre a artéria cerebral anterior e a artéria cerebral média no córtex frontal e substância branca subcortical adjacente), entre a artéria cerebral média e a artéria cerebral posterior (no córtex parieto-occipital e substância branca subcortical adjacente) e entre as artérias penetrantes de ramos distais da artéria cerebral média e artérias lenticuloestriadas (substância branca hemisférica profunda, centro semioval) são especialmente vulneráveis e são designadas áreas de fronteira.

A duração da anoxia, a duração da reanimação cardiopulmonar (RCP) e a causa da parada cardíaca estão relacionadas com o resultado pobre após a RCP (Caps. 63 e 404), mas nenhum desses fatores discrimina adequadamente entre resultados pobres e favoráveis. O prognóstico não pode também ser baseado isoladamente nas circunstâncias da RCP nem na temperatura corporal elevada. Mioclonias ou estado epiléptico durante o primeiro dia após a parada cardíaca implicam um mau prognóstico, tal como sucede com a ausência de reflexos pupilares ou corneanos ou respostas motoras extensoras 3 dias após parada cardíaca em pacientes que permanecem comatosos. A ausência bilateral de respostas evocadas somatossensoriais no período durante 1 a 3 dias também anuncia um mau prognóstico.

Parada cardíaca fora do hospital acarreta mau prognóstico se não for rapidamente instituída RCP efetiva. Um período de hipotermia terapêutica pode melhorar o resultado neurológico após parada cardíaca reanimada, se puder ser instituído

rapidamente (Cap. 63).[A1] Se o córtex cerebral estiver lesionado irreversivelmente mas o controle da respiração e da regulação cardiovascular do tronco cerebral estiver preservado, o paciente pode entrar em um estado vegetativo persistente (Cap. 404).

Lesão Hipóxica Difusa

A hipoxia difusa pode alterar a cognição, causar confusão, comprometer a consciência e levar ao coma, que pode ser irreversível. As causas incluem viajar para altitudes elevadas, anemia grave e doença pulmonar. Os sintomas estão geralmente presentes quando a PaO_2 cai abruptamente para menos de 40 mmHg. Aumentos do fluxo sanguíneo cerebral podem compensar parcialmente declínios lentos da Pao_2, que podem ainda causar sintomas com reduções adicionais ou rápidas.

Lesão Isquêmica Focal

A lesão isquêmica focal é causada pela oclusão de uma artéria cervical ou intracraniana que irriga o cérebro. Embora essa lesão possa ocorrer por muitas causas (incluindo infecção, inflamação, desordens metabólicas, traumatismo e desordens hematológicas), a maioria dos acidentes vasculares cerebrais está relacionada a oclusões trombóticas ou embólicas (Fig. 406-12). Se o fluxo não for restaurado em minutos, é comumente produzida uma área crítica de lesão cerebral irreversível. Uma área circundante de tamanho variável, dependendo da artéria envolvida e da integridade de colaterais, em que o fluxo sanguíneo é reduzido, irá sofrer lesão que não é irreversível. O cérebro nessa área, chamada penumbra, é eletricamente quiescente e contribui para o *deficit* neurológico resultante. Como o pH do fluido extracelular na zona de penumbra é baixo, os vasos estão dilatados ao máximo e a resposta autorreguladora cerebral é inoperante. Como a resistência cerebrovascular na zona de penumbra está fixa, qualquer diminuição da pressão arterial média pode reduzir ainda mais o fluxo sanguíneo cerebral, aumentando desse modo o volume de tecido cerebral infartado. Uma série de técnicas de neuroimagem pode ajudar a distinguir tecido de penumbra de tecido cerebral infartado (i.e., disparidade difusão-perfusão na ressonância magnética, imagens de tomografia computadorizada de perfusão), mas estas não foram padronizadas e não provaram ainda utilidade para decisões clínicas relativas ao uso de terapias de reperfusão. Muitas estratégias neuroprotetoras putativas visando preservar tecido cerebral isquêmico até que pudesse ser reperfundido falharam nos estudos clínicos.

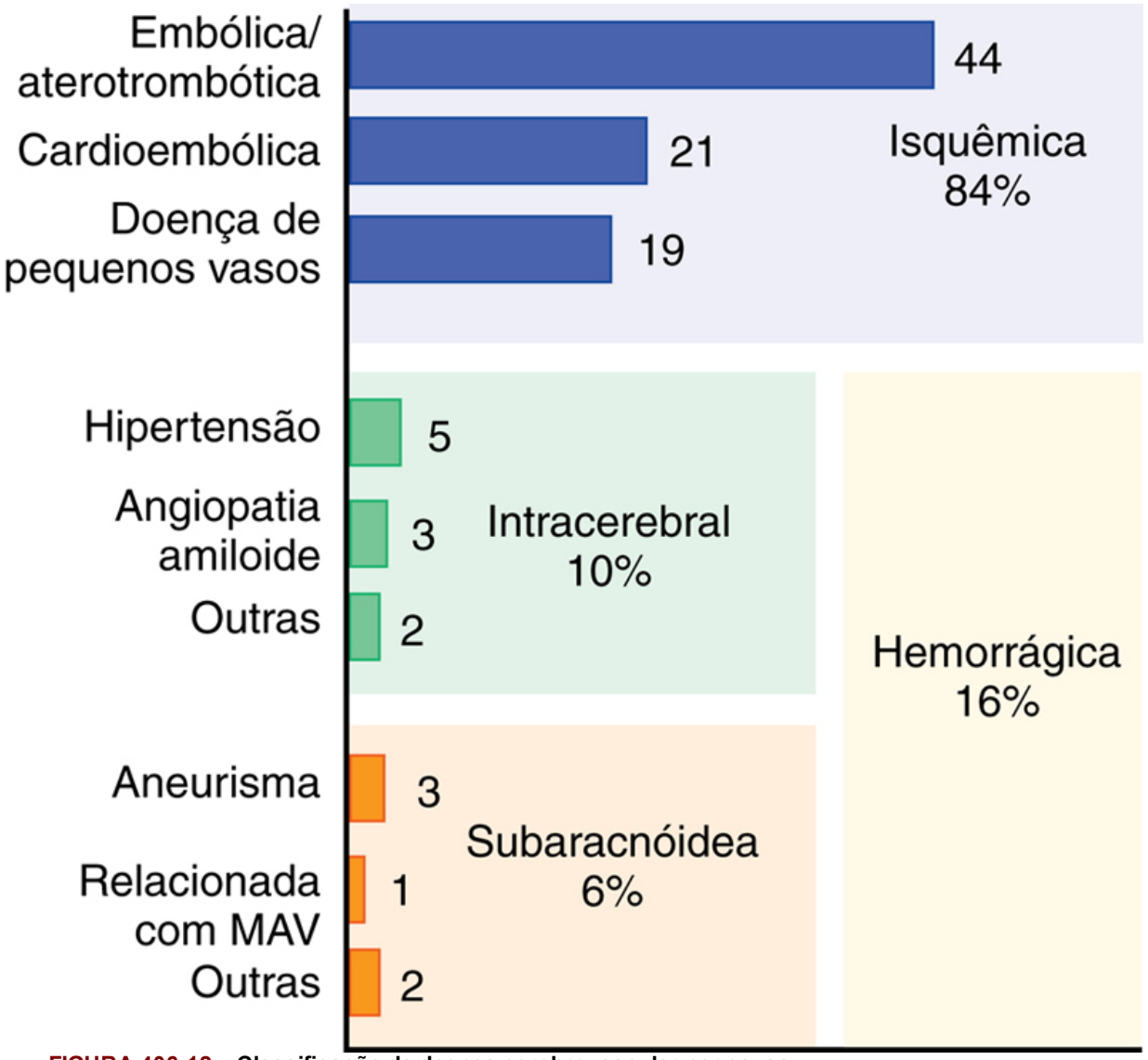

FIGURA 406-12 **Classificação da doença cerebrovascular por causa.**
MAV = malformação arteriovenosa. (De Zivin JA. Approach to cerebrovascular diseases. In: Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.)

Patologia

A oclusão permanente de uma artéria cerebral resulta em necrose dos neurônios, glia e células endoteliais por ela irrigados (pan-necrose). Na aparência macroscópica, a área de cérebro infartado pode ser pálida ou hemorrágica se ocorreu hemorragia secundária. Ao longo do tempo, a lesão torna-se cavitária (encefalomalacia). No exame microscópico, os neurônios isquêmicos inicialmente aparecem pequenos e angulares. O citoplasma torna-se homogeneamente eosinofílico e o núcleo torna-se escuro e picnótico. À medida que as células endoteliais morrem, podem aparecer áreas associadas de hemorragia petequial. Uma reação inflamatória inicial pode levar a oclusões microvasculares, de tal modo que o fluxo para o tecido isquêmico não pode ser restaurado mesmo que um trombo proximal seja removido (fenômeno de não reperfusão). Os leucócitos que infiltram o tecido isquêmico podem também liberar interleucinas e citocinas, que podem contribuir para a lesão citotóxica. Os macrófagos sanguíneos começam a alcançar o tecido infartado e a neovascularização atinge o pico após cerca de 2 semanas. A remoção mediada por macrófagos de restos celulares atinge o pico em cerca de 3 a 4 semanas depois do infarto. Os astrócitos formam, então, uma cicatriz glial em torno da área de infarto.

Fisiopatologia

Como o cérebro não tem reserva de fornecimento de energia, os processos neuronais e gliais dependentes de energia param pouco depois da privação aguda de sangue e oxigênio. Os íons cálcio entram nos neurônios despolarizados e glia, onde ativam mensageiros secundários, incluindo lipases e proteases, desse modo liberando ácidos graxos livres e gerando radicais livres que degradam as organelas e membranas celulares. Os neurônios despolarizados liberam também níveis elevados de neurotransmissores excitatórios para as sinapses, tais como o glutamato, que levam a despolarização neuronal adicional e entrada de cálcio. Uma vez iniciada essa cascata, os neurônios podem ainda degenerar-se ao longo do tempo por apoptose (morte celular programada) mesmo que o fluxo sanguíneo seja restaurado. Embora promissoras no laboratório, todas as tentativas para bloquear farmacologicamente a cascata isquêmica falharam nos ensaios clínicos até esta data.

Hemorragia cerebral

A hemorragia subaracnóidea, que é a hemorragia entre as coberturas pial e aracnoide do cérebro, está mais comumente relacionada com uma ruptura de aneurisma (Cap. 408).[6] Os aneurismas cerebrais podem ocorrer espontaneamente ou ser adquiridos como resultado de uma infecção ou traumatismo. São mais comuns nos familiares de primeiro grau de pacientes que tiveram um aneurisma cerebral e com certas condições, como a doença policística renal autossômica dominante (Cap. 127) e a síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV (Cap. 260). Os aneurismas não infecciosos estão normalmente situados em pontos de ramificação de artérias cerebrais principais: artéria cerebral anterior — artéria comunicante anterior, artéria carótida interna — artéria comunicante posterior, bifurcação da artéria cerebral média, topo da artéria basilar. A lesão cerebral inicial pode ser causada por um aumento agudo da pressão intracraniana, com a lesão isquêmica retardada relacionada com o desenvolvimento de vasospasmo após 7 a 10 dias. A interferência na absorção do fluido cefalorraquidiano através das granulações aracnoides pode levar a uma hidrocefalia comunicante. Um coágulo dentro do terceiro ou quarto ventrículo ou de aquedutos cerebrais pode causar hidrocefalia obstrutiva.

As causas mais comuns de hemorragias intracerebrais parenquimatosas são a hipertensão (Cap. 67) e a angiopatia amiloide cerebral. Uma miríade de outras causas potenciais vasculares e não vasculares, incluindo malformações vasculares, vasculite (Cap. 270), trombose de seios venosos e coagulopatias (Caps. 172, 173 e 174), é menos comum. Alguns tumores (p. ex., melanoma [Cap. 203] e carcinoma de células renais [Cap. 197]) podem-se manifestar através de uma hemorragia intracerebral. A hemorragia intracerebral relacionada com a hipertensão ocorre em áreas típicas do cérebro (i.e., núcleos da base, tálamo, protuberância e cerebelo). Em contraste, a hemorragia intracerebral relacionada com a angiopatia amiloide é usualmente lobar e localizada perto da superfície cortical. Sem estudos de neuroimagem mostrando uma área inicial de lesão isquêmica, as hemorragias lobares podem ser difíceis de distinguir de um infarto hemorrágico. Sequências de ressonância magnética com imagens ponderadas em suscetibilidade podem revelar micro-hemorragias prévias na junção substância cinzenta-branca em pacientes com angiopatia amiloide cerebral.

Edema cerebral

Quando os neurônios e a glia são lesados por isquemia, o metabolismo de energia cai e as células não podem manter mais gradientes normais de íons entre os compartimentos intracelular e extracelular. O resultado é edema citotóxico, em que as células incham imediatamente após a lesão. Os neurônios, glia e células endoteliais podem ser afetados. O edema vasogênico, que pode ocorrer como resultado de um distúrbio da barreira hematoencefálica devido a lesão do endotélio, permite que grandes moléculas passem através da barreira hematoencefálica e ganhem acesso ao cérebro. O pico do edema é geralmente entre 48 e 72 horas após o início da lesão isquêmica. Em pacientes com acidentes vasculares cerebrais isquêmicos, o desenvolvimento do edema citotóxico pode levar a um aumento da pressão intracraniana e, quando acentuado, à herniação. Em pacientes selecionados, pode ser considerada craniectomia para aliviar a pressão até que o edema se resolva.

Os neurônios, glia e células endoteliais podem também ser lesados na situação de hemorragia intracerebral. A hemorragia em si é uma lesão que ocupa espaço, a qual pode também estar associada tanto ao edema citotóxico quanto ao vasogênico. O efeito de massa pelas hemorragias cerebelares pode comprimir o quarto ventrículo (levando assim a hidrocefalia obstrutiva), comprimir o tronco cerebral (desse modo comprometendo o sistema ativador reticular e afetando a consciência) ou causar herniação. O valor da evacuação cirúrgica da hemorragia intracerebral não está demonstrado (Cap. 408), mas a evacuação de emergência de hemorragias cerebelares pode salvar a vida e proporcionar pouca ou nenhuma deficiência funcional em longo prazo nos pacientes que sobrevivem.

Referência de Grau A

A1. Arrich J, Holzer M, Havel C, et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9: CD004128.

Referências Gerais

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383:245–254.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:e28–e292.
3. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:517–584.

4. Engelhardt B, Liebner S. Novel insights into the development and maintenance of the blood-brain barrier. *Cell Tissue Res*. 2014;355:687–699.
5. Baron JC, Yamauchi H, Fujioka M, et al. Selective neuronal loss in ischemic stroke and cerebrovascular disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34:2–18.
6. Chalouhi N, Hoh BL, Hasan D. Review of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture. *Stroke*. 2013;44:3613–3622.

No Brasil

A doença cardiovascular é responsável por 40% dos óbitos no Brasil. Ela se manifesta na forma da doença isquêmica coronariana e da doença cerebrovascular ou acidente vascular encefálico. Nas regiões mais ricas do país predomina a mortalidade por doença isquêmica coronariana, e nas regiões mais pobres predomina o acidente vascular encefálico. Embora sejam muitos os fatores de risco para a doença cardiovascular, em relação ao acidente vascular encefálico o peso da hipertensão é muito maior do que o dos outros fatores de risco. No Brasil a alimentação com uma quantidade elevada de sal faz com que a hipertensão arterial seja um fator de risco, com um peso diferenciado na gênese do acidente vascular encefálico em nossa população.

O Brasil é um dos países do mundo com maior taxa de mortalidade por acidente vascular encefálico (AVE). Na década de 1980 um estudo que avaliou a mortalidade por doença cardiovascular nas grandes capitais do país, comparando com as taxas de mortalidade em outros países, colocou a cidade do Rio de Janeiro com a maior taxa de mortalidade por AVE, de 252,3 por 100.000 homens na faixa dos 45 a 64 anos, seguida por países como Hungria (151,5/100.000), as cidades de Recife 208,6/100.000), Porto Alegre (191,9/100.000), São Paulo (191,8/100.000), Finlândia (83,2/100.000), países como Inglaterra (60,7/100.000) e EUA (41,1/100.000). Entre as mulheres na mesma faixa etária a cidade do Rio de Janeiro apareceu novamente em primeiro lugar com uma taxa de mortalidade por 100.000 mulheres dos 45 a 64 anos de 157,6/100.000, seguida por Recife (142,8/100.000), Hungria (112,1/100.000), São Paulo (109,3/100.000), Porto Alegre (109,6/100.000), Finlândia (46,0/100.000), Inglaterra (45,6/100000) e Estados Unidos (32,5/100.000). Ou seja, nossos índices superavam o de países do leste Europeu que apresentavam as piores estatísticas em relação ao acidente vascular encefálico.

O acidente vascular encefálico é uma doença da pobreza associada ao não controle da hipertensão arterial. Dados da cidade de São Paulo mostram que, dividindo-se a população em 4 faixas de acordo com o grau de exclusão social, o acidente vascular encefálico predomina nas regiões com maior grau de exclusão social.

Estudo realizado na região oeste da cidade de São Paulo mostrou que, além de ser responsável por elevado número de óbitos, o acidente vascular encefálico se associa a um elevado grau de sequelas. O EMMA (Estudo de Morbimortalidade em Acidente Vascular Encefálico), projeto que em um de seus braços avaliou todos os atendimentos por acidente vascular encefálico em hospital comunitário, mostrou que após um episódio de AVE 29,6% dos sobreviventes apresentam queixas sintomáticas mesmo que não apresentem nenhum grau de incapacidade, 18,4% apresentam algum grau de incapacidade leve, 7,2% apresentam incapacidade moderada, embora ainda consigam andar, 4,6% apresentam incapacidade moderada e também não conseguem andar sozinhos, e 5,3% apresentam incapacidade grave, estando acamados, incontinentes e necessitando cuidados de enfermagem diários.

Em relação à raça, estudo de 2007 mostrou para todos os tipos de AVE combinados um coeficiente de mortalidade ajustado por idade de 150,2 por 100.000 para indivíduos da raça negra, de 124,2/100.000 em mulatos e de 104,5/100.000 em indivíduos de raça branca para homens e mulheres.

Uma outra questão importante é que no Brasil o AVE acontece em uma faixa etária muito mais precoce que nos EUA e Europa, ou seja, parte dessa mortalidade acontece em pessoas jovens abaixo dos 65 anos, fase em que a pessoa é economicamente ativa. A morte ou incapacidade nessa faixa etária tem um custo social extremamente elevado. Além disso, a relação homem/mulher, que em outros países do mundo está na faixa de 6/1, no Brasil é de 2/1, mostrando uma proporção maior de mulheres com AVE em relação aos homens.

Bibliografia

Lotufo PA, Benseñor IM. Stroke mortality in São Paulo (1997-2003) – A description using the Tenth Revision of the International Classification of Diseases. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2004;62:1008–1011.

Aikawa VN, Bambirra AP, Seoane LA, Benseñor IM, Lotufo PA. Higher burden of hemorrhagic stroke among women. An autopsy-based study in São Paulo, Brazil. *Neuroepidemiology*. 2005;24:209–213.

Lotufo PA, Benseñor IM. Improving WHO STEPS Stroke in Brazil. *Neurology*. 2007;6:387–388.

Lotufo PA, et al. Race, gender and stroke subtypes mortality in São Paulo. *Brazil. Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2007;65:752–757.

Doença cerebrovascular isquêmica

Larry B. Goldstein

Definição

A doença cerebrovascular é causada por um dano no fornecimento de sangue ao cérebro. A lesão pode ser focal (relacionada com a oclusão de uma única artéria), multifocal (relacionada com a oclusão de várias artérias) ou difusa. Embora certos aspectos clínicos (p. ex., hipertensão grave, cefaleias, comprometimento da consciência) possam sugerir hemorragia cerebral (Cap. 408) mais do que isquemia, não é possível diferenciar os dois conjuntos de situações sem um exame de imagem cerebral. Na ausência de uma doença inflamatória tal como a vasculite ou outra situação rara, o envolvimento simultâneo de mais do que uma distribuição vascular sugere uma origem proximal de embolia (i.e., cardiogênica ou uma origem arterial proximal). O envolvimento de um único território vascular pode se dever tanto a doença esteno-oclusiva local (p. ex., aterosclerose) quanto a uma fonte proximal de embolia. O envolvimento na distribuição de uma única artéria penetrante sugere doença intracraniana tipo de pequenos vasos, mas os acidentes vasculares cerebrais isquêmicos nessa distribuição podem também ser causados por doença arterial esteno-oclusiva proximal ou embolia.

A definição de acidente vascular cerebral isquêmico é a morte de células do cérebro, medula espinal ou da retina atribuível a isquemia com evidência neuropatológica, neuroimaginológica ou clínica de lesão permanente.[1] No seu todo, aproximadamente 85% dos acidentes vasculares cerebrais estão relacionados com doença isquêmica, com 44% atribuíveis a aterosclerose (Cap. 70), 21%, a embolia cardiogênica e 20%, a doença dos pequenos vasos.

O acidente isquêmico transitório (AIT) é definido como um episódio breve de disfunção neurológica resultante de isquemia cerebral focal sem evidência de lesão tecidual correspondente. Os sintomas são similares aos do acidente vascular cerebral isquêmico. Caracterizado previamente como um *deficit* transitório com sintomas persistindo menos do que 24 horas, a evidência de lesão tecidual correspondente pode ser observada nos exames de ressonância magnética (RM) cerebral em 30% a 40% dos pacientes que, de outro modo, preencheriam os critérios da definição de AIT.

Epidemiologia

O acidente vascular cerebral (isquêmico e hemorrágico) é a segunda principal causa de morte em todo o mundo e a quarta nos Estados Unidos.[2] É também uma das principais causas de incapacidade do adulto. Adicionalmente a idade, raça ou etnia e histórico familiar, uma variedade de fatores de estilo de vida e condições médicas aumenta o risco de acidente vascular cerebral (Cap. 406; Tabela 407-1). Destas, a hipertensão é a causa singular mais importante (Cap. 67; Tabela 407-1), e o risco de acidente vascular cerebral aumenta com a elevação da pressão arterial sem efeito de limiar. O diabetes (Cap. 229) está associado aproximadamente ao dobro de risco de acidente vascular cerebral (Tabela 407-1). A fibrilação atrial (Cap. 64; Tabela 407-1) está associada a até 25% dos acidentes vasculares cerebrais isquêmicos, com o risco absoluto variando de acordo com os fatores de risco concomitantes.

Tabela 407-1

Fatores de risco de acidente vascular cerebral comuns

FATOR	RISCO ATRIBUÍVEL À POPULAÇÃO	REDUÇÃO DE RISCO COM TRATAMENTO
ESTILO DE VIDA		
Tabagismo	12% a 14%	50% dentro de 1 ano após interrupção
Inatividade física	30%	?
Consumo excessivo de álcool	7%	?
MÉDICO		
Hipertensão	>90%	32%
Diabetes	5% a 27%	—
Fibrilação atrial	2% a 24%	64%
Estenose carotídea	2% a 7%	50%
Doença falciforme	—	91% com terapia de transfusões em crianças

Dados de Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:517-584.

A estenose extracraniana da artéria carótida é encontrada em cerca de 5% a 10% dos indivíduos com mais de 65 anos e é associada a cerca de 10% de todos os acidentes vasculares cerebrais isquêmicos. A estenose da carótida, assintomática, comporta apenas cerca de 1% a 2% de risco anual de acidente vascular cerebral e o risco atualmente pode ser muito inferior, talvez tão baixo quanto 0,5% anualmente, com a terapia médica-padrão. O acidente vascular cerebral é também uma complicação da anemia de células falciformes (Cap. 163), com o risco drasticamente reduzido com terapia de transfusão em crianças de alto risco. Com a doença cardíaca coronária, pelo contrário, a associação global entre concentrações elevadas de colesterol e o risco de acidente vascular cerebral não é tão segura. O acidente vascular cerebral isquêmico está associado a níveis elevados de colesterol total, enquanto o risco de acidente vascular cerebral hemorrágico está associado com níveis baixos de colesterol.

Outros fatores associados ao risco de acidente vascular cerebral incluem as cefaleias de enxaqueca com aura (Cap. 398), particularmente em mulheres que fumam ou que estejam tomando contraceptivos orais; nível elevado de homocisteína; nível elevado de lipoproteína (a); terapia de reposição hormonal pós-menopausa (Cap. 240); desordens da coagulação (Cap. 176); infecção sistêmica (Cap. 76); insuficiência renal (Cap. 130); níveis baixos de vitamina D (Caps. 218 e 244); e uma série de fatores ambientais, incluindo níveis elevados de poluição atmosférica.

Biopatologia

Para os pacientes que têm um AIT e que estão, por definição, sob risco aumentado de acidente vascular cerebral isquêmico durante os dias ou semanas seguintes ou para aqueles que têm um acidente vascular cerebral isquêmico, é essencial realizar a distinção entre as principais causas fisiopatológicas (i.e., aterotrombótico, cardioembólico, pequenos vasos) de forma a orientar a prevenção secundária. A aterotrombose devido a aterosclerose (Cap. 70) é a causa mais comum de AIT ou de acidente vascular cerebral isquêmico que esteja relacionado com doença esteno-oclusiva de uma única artéria.[3] A isquemia pode ser causada quando a estenose progressiva no local de uma placa aterosclerótica leva a comprometimento hemodinâmico, afetando o tecido cerebral distal. Algumas vezes, hemorragia em uma placa pode levar a oclusão arterial aguda, e, algumas vezes, um trombo que tenha se formado em uma placa ulcerada pode embolizar e ocluir uma artéria distal. A oclusão de uma artéria cerebral, contudo, não leva necessariamente a lesão isquêmica cerebral. O sangue pode ainda alcançar o território irrigado através de colaterais, seja através do círculo de Willis, seja pelas anastomoses extracranianas-intracranianas (E-Fig. 406-1).

A dissecção arterial, que se pensava antes ocorrer apenas raramente e em geral resultando em acidente vascular cerebral maior, é atualmente reconhecida com mais frequência através de exames de imagem vasculares não invasivos, como a angiografia por RM ou a angiografia por tomografia computadorizada (TC). Outras arteriopatias, tais como a displasia fibromuscular (Caps. 67, 80 e 125), também podem levar a acidente vascular cerebral isquêmico de distribuição de um único grande vaso. A aterosclerose da aorta ascendente ou arco aórtico pode levar à formação de trombos, que podem depois embolizar para uma artéria cerebral.

A fibrilação atrial é a causa singular mais comum de acidente vascular cerebral cardioembólico, com riscos anuais de 3% a 5% se não for tratada com anticoagulação, mas diminui para cerca de um quarto desse risco com a anticoagulação (Cap. 64). O uso de monitoramento extenso do ritmo cardíaco (i.e., monitoramento de 30 dias acionado por eventos; Cap. 62) revela fibrilação atrial oculta em cerca de 25% de pacientes que, de outro modo, teriam um acidente vascular cerebral criptogênico. Outras causas cardíacas de embolia cerebral incluem coágulos ou vegetações em pacientes com doença cardíaca valvar (Cap. 75), tais como válvulas cardíacas protéticas mecânicas (Cap. 75), endocardite infecciosa (Cap. 76) e endocardite não bacteriana (Cap. 76); e trombos murais em pacientes com uma cardiomiopatia (Cap. 60) ou infarto do miocárdio (IM), particularmente IM anterosseptal (Cap. 73). A embolia paradoxal de um coágulo venoso através de um defeito congênito do coração, como um forame oval patente ou um defeito septal atrial (Cap. 69), é outra causa potencial de acidente vascular cerebral embólico.[4]

A doença intracraniana de pequenos vasos pode resultar em acidente vascular cerebral isquêmico na distribuição de um vaso penetrante singular. Esses acidentes vasculares cerebrais afetam comumente estruturas profundas (p. ex., centro semioval, núcleos da base, tálamo, cápsula interna e protuberância) e ocorrem com mais frequência em pacientes com hipertensão e diabetes. Classicamente, os acidentes vasculares cerebrais de pequenos vasos são causados por lipo-hialinose, que é um espessamento da parede do vaso resultando na diminuição da área do lúmen, mas podem também ser causados por embolia aterotrombótica.

Os sintomas de acidente vascular cerebral isquêmico podem piorar durante as primeiras horas ou dias através de vários mecanismos. Por exemplo, a descida da pressão arterial sistêmica pode diminuir o fluxo sanguíneo cerebral para o cérebro isquêmico, perfundido marginalmente. Na situação de doença aterotrombótica, uma artéria parcialmente ocluída pode progredir para oclusão completa. Pode ocorrer embolia recorrente a partir de uma fonte arterial proximal ou cardíaca. Pode-se desenvolver edema cerebral durante os primeiros dias após um acidente vascular cerebral isquêmico e o efeito de massa resultante pode levar a deterioração clínica (Cap. 406). Pode ocorrer hemorragia secundária em uma área primariamente local de lesão isquêmica quando uma reperfusão, quer através de vasos colaterais, quer como resultado de uma intervenção terapêutica, restaura o fluxo sanguíneo em vasos em que o endotélio estava lesado pelo insulto isquêmico original.

Manifestações clínicas

Os *deficits* neurológicos que ocorrem no contexto de acidente vascular cerebral isquêmico dependem do território vascular envolvido (Tabela 407-2) e da causa subjacente. O acidente vascular cerebral embólico é, em geral, caracterizado pela presença de um *deficit* máximo no início, enquanto o começo pode ser mais gradual ou titubeante no contexto de um acidente vascular cerebral aterotrombótico. A distinção, contudo, não é de grande uso para o diagnóstico do paciente individual. Sintomas transitórios na mesma distribuição podem ser causados por AIT se não houver lesão tecidual permanente.

Tabela 407-2

Manifestações clínicas de doença cerebrovascular isquêmica

ARTÉRIA OCLUÍDA	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS TÍPICAS IMPORTANTES*
Artéria carótida interna	Perda visual ipsolateral Síndrome da artéria cerebral média ipsolateral
Artéria coróidea anterior	Hemiparesia contralateral Comprometimento sensorial contralateral Defeitos do campo visual contralateral
Artéria cerebral anterior	Paresia da perna contralateral > braço *Deficit* sensorial da perna contralateral > braço
Artéria cerebral média	Hemiparesia contralateral afetando rosto e braço > perna *Deficit* sensorial contralateral afetando rosto e braço > perna Defeito de campo visual contralateral Afasia (hemisfério dominante) Negligência hemiespacial contralateral (hemisfério não dominante ou dominante)
Artéria cerebral posterior	Hemianopsia homônima contralateral (ou quadrantanopsia homônima superior ou inferior) *Deficits* sensoriais contralaterais (envolvimento talâmico)
Topo da artéria basilar	Perda da visão central bilateral Confusão
Artéria basilar	*Deficit* de nervo craniano ipsolateral Hemiparesia contralateral Comprometimento sensorial contralateral afetando o braço e/ou a perna *Deficit* de coordenação
Artéria vertebral, artéria cerebelar posterior inferior	Comprometimento sensorial ipsolateral sobre o rosto Disfagia Síndrome de Horner ipsolateral Ataxia
Artéria cerebelar superior	Ataxia da marcha Ataxia dos membros ipsolaterais Fraqueza contralateral variável dos membros

* Nota: nem todos podem estar presentes.

Artéria Carótida Interna

A bifurcação no pescoço da artéria carótida comum em artérias carótidas interna e externa é um local corrente de doença aterosclerótica (Fig. 406-1). Com a oclusão da artéria carótida interna, os pacientes que têm um ciclo de Willis incompleto podem sofrer uma perda profunda das funções motora e sensorial contralaterais afetando a face, braço e perna. Em pacientes com uma artéria comunicante anterior intacta que pode abastecer a artéria cerebral anterior ipsolateral (E-Fig. 406-1), a perna pode ser relativamente poupada e uma oclusão da artéria carótida interna pode ser clinicamente indistinguível de uma oclusão de uma artéria cerebral média. Se a artéria comunicante anterior estiver ausente no lado oposto à oclusão da artéria carótida interna, a perna ipsolateral pode também estar afetada e a apresentação pode ser confundida com uma causa cardioembólica devido aos dois hemisférios estarem envolvidos. A oclusão da artéria oftálmica ipsolateral pode levar a cegueira nesse olho. Sintomas transitórios de isquemia retiniana, classicamente descritos pelos pacientes como uma "sombra que desce sobre a minha visão", indicam amaurose fugaz. Outros sintomas comuns incluem um escurecimento ou turvação da visão no olho afetado. A hipoperfusão transitória ipsolateral a uma estenose da artéria carótida interna de grau elevado pode causar AITs com sacudidelas do membro que podem ser confundidas com convulsões. A hipotensão sistêmica no contexto de uma estenose carotídea de grau elevado pode levar a lesão isquêmica a zonas de fronteira entre artérias cranianas principais e na zona de fronteira entre os territórios distais de vasos corticais e lenticuloestriados penetrantes.

Artéria Coróidea Anterior

A artéria coróidea anterior nasce geralmente da porção supraclinoide da artéria carótida interna (Fig. 406-7). As causas de oclusão da artéria coróidea anterior são similares às da oclusão das pequenas artérias intracranianas. Os sintomas podem incluir *deficits* motores e sensoriais contralaterais e *deficits* contralaterais dos campos

visuais, podendo estes últimos ocorrer isoladamente.

Artérias Cerebrais

Cerca de 2% dos acidentes vasculares cerebrais estão relacionados com a oclusão isolada da artéria cerebral anterior (Figs. 406-6 e 406-7). A oclusão do segmento A1 em pacientes em que o segmento A1 contralateral é hipoplásico ou ausente pode levar ao envolvimento bilateral das pernas, abulia e incontinência urinária devido a infarto de ambos os lobos frontais.

A artéria cerebral média é a mais comumente envolvida em oclusões relacionadas com embolia cardiogênica. Irriga as porções laterais dos lobos frontal, parietal e temporal, assim como os núcleos da base e o braço anterior e joelho da cápsula interna. As oclusões da artéria cerebral média são caracterizadas pelo envolvimento da face e braço contralaterais numa maior extensão do que a perna (Figs. 406-6, 406-8 e 406-9), frequentemente acompanhado por uma negligência hemiespacial contralateral. Quando o hemisfério dominante está envolvido, o paciente pode ter uma afasia. Com o envolvimento do lobo frontal os pacientes têm frequentemente um desvio conjugado dos olhos, ipsolateral, que pode ser forçado a passar a linha média com encorajamento vigoroso, manobra oculocefálica ou estimulação calórica.

As oclusões de ramos da artéria cerebral média podem resultar em síndromes parciais. Por exemplo, a oclusão de um ramo da artéria cerebral média com colaterais intactas pode causar afasia global sem um *deficit* motor acompanhante. As oclusões do ramo anterior da artéria cerebral média do hemisfério dominante podem causar uma afasia expressiva, tipo motora cortical (Broca), poupando a compreensão. A oclusão do ramo angular da artéria cerebral média pode causar uma afasia receptiva tipo cortical (Wernicke). Infartos em zonas de fronteira podem resultar em afasias transcorticais, caracterizadas por repetições relativamente poupadas.

Ambas as artérias cerebrais posteriores nascem da artéria basilar em cerca de 75% das pessoas (E-Fig. 406-1). Nos outros 25%, um ou ambos os segmentos P1 estão hipoplásicos ou ausentes, com as artérias cerebrais posteriores nascendo da artéria carótida interna ipsolateral (a chamada circulação fetal). Sem exames de imagem vasculares, não é possível determinar se um infarto na distribuição da artéria cerebral posterior (Figs. 406-6 a 406-8) está relacionado com doença da circulação carotídea ou vertebrobasilar. A artéria cerebral posterior e as artérias comunicantes posteriores irrigam o tálamo. Os infartos talâmicos podem resultar em hemianestesia e ataxia contralaterais. Pode resultar hemibalismo contralateral se o núcleo subtalâmico for lesado. Infarto do lobo occipital ipsolateral causa hemianopsia homônima contralateral que pode ser parcial, dependendo da extensão da lesão. O *deficit* do campo visual tende a se tornar mais congruente nos dois olhos à medida que a área de lesão se torna mais posterior (i.e., mais perto do polo occipital).

Artérias Vertebral e Basilar

A oclusão da artéria basilar (Figs. 406-3 e 406-4B) pode levar à "síndrome do cativeiro (*locked-in*)" (Cap. 404), em que o paciente está acordado e alerta, porque a substância cinzenta periaquedutal pode receber um fornecimento sanguíneo separado, mas incapaz de se mexer ou comunicar-se, exceto por movimentos oculares verticais, porque os núcleos coliculares do cérebro médio estão poupados. O topo da artéria basilar é uma localização comum para oclusão embólica. Os sintomas podem incluir defeitos dos campos visuais devido a lesão occipital uni ou bilateral e estados confusionais devido ao envolvimento talâmico.

As oclusões de ramos penetrantes e circunferenciais da artéria basilar e da artéria vertebral podem produzir uma série de sintomas (Tabela 407-2), dependendo da porção da artéria envolvida, vários dos quais constituem síndromes eponímicas do cérebro médio (E-Fig. 407-1), protuberância (E-Fig. 407-2) ou bulbar (E-Fig. 407-3). A oclusão da artéria cerebelar superior pode causar ataxia truncal devido a infarto do vérmis cerebelar, com ou sem ataxia dos membros ipsolaterais, que pode ser causada por infarto do hemisfério cerebelar ipsolateral.

Pequenos Vasos

A oclusão de um pequeno vaso penetrante intracraniano pode resultar em uma das clássicas síndromes lacunares (Tabela 407-3). Essas síndromes não são, de outra forma, localizadoras e podem ocorrer com oclusões de pequenos vasos penetrantes tanto na circulação anterior como na vertebrobasilar. As síndromes lacunares não são patognomônicas de doença intracraniana de pequenos vasos, podendo ser causadas por uma variedade de outras condições, incluindo êmbolos de uma fonte arterial mais proximal ou cardioembólica ou hemorragia cerebral (Cap. 408).

Tabela 407-3

Síndromes lacunares

Acidente vascular cerebral motor puro
Acidente vascular cerebral sensorial puro
Hemiparesia atáxica
Disartria–mão desajeitada

Diagnóstico

O diagnóstico de acidente vascular cerebral isquêmico depende da aquisição de um histórico preciso, da captura de achados-chave nos exames geral e neurológico, e da obtenção de dados de suporte de exames laboratoriais selecionados (Fig. 407-1). O diagnóstico diferencial anatômico e fisiopatológico é usualmente estabelecido com base no histórico do paciente. Os achados nos exames físico e neurológico podem suportar ou refutar as conclusões iniciais baseadas no histórico e podem refinar ainda mais o diagnóstico diferencial.

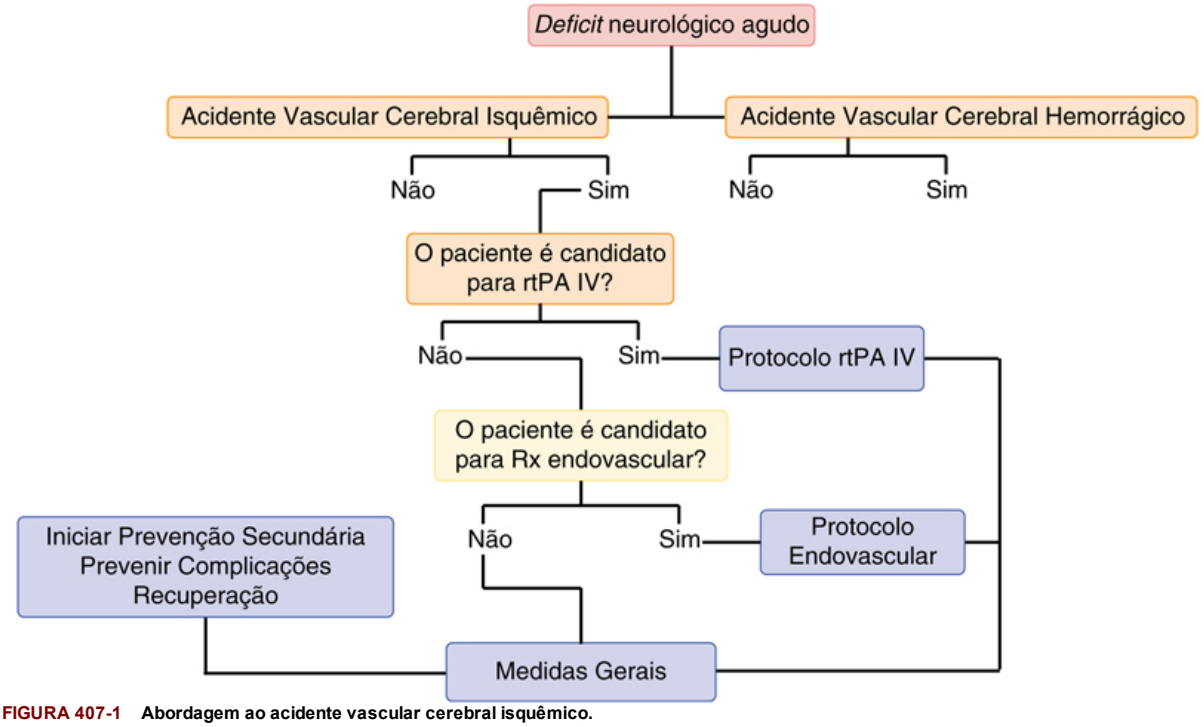

FIGURA 407-1 Abordagem ao acidente vascular cerebral isquêmico.
rtPA IV = ativador do plasminogênio tecidual intravenoso; Rx = terapia. (De Goldstein LB. Modern medical management of acute ischemic stroke. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2014;10:99-104.)

Histórico

O início abrupto de um *deficit* neurológico focal na distribuição de um território vascular específico é o que distingue o acidente vascular cerebral isquêmico. O diagnóstico diferencial e o diagnóstico mais provável podem frequentemente ser determinados apenas com base no histórico. Por exemplo, um paciente com histórico de fibrilação atrial que desenvolve abruptamente dificuldade em encontrar as palavras associada a hemiparesia e comprometimento sensorial direitos muito provavelmente tinha um êmbolo cardiogênico na artéria cerebral média esquerda. Um paciente com início agudo de diplopia, vertigem e hemiparesia mais provavelmente tem uma lesão no tronco cerebral.

Os objetivos do histórico imediato incluem determinar o momento exato em que começaram os sintomas ou a última vez em que o paciente foi reconhecido como estando bem, as doenças médicas concomitantes, fatores de risco, medicações, alergias e outras causas potenciais de sintomas que possam imitar um acidente vascular cerebral isquêmico. Como o acidente vascular cerebral pode afetar a capacidade do paciente em comunicar, o histórico poderá necessitar de dados a partir de uma testemunha. Em situação da emergência, pode ser necessário adiar o apuramento de detalhes adicionais sobre o histórico médico prévio do paciente e históricos familiar e social, mas essas questões devem ser exploradas se a informação for importante para as decisões do tratamento agudo.

Síndrome de Claude

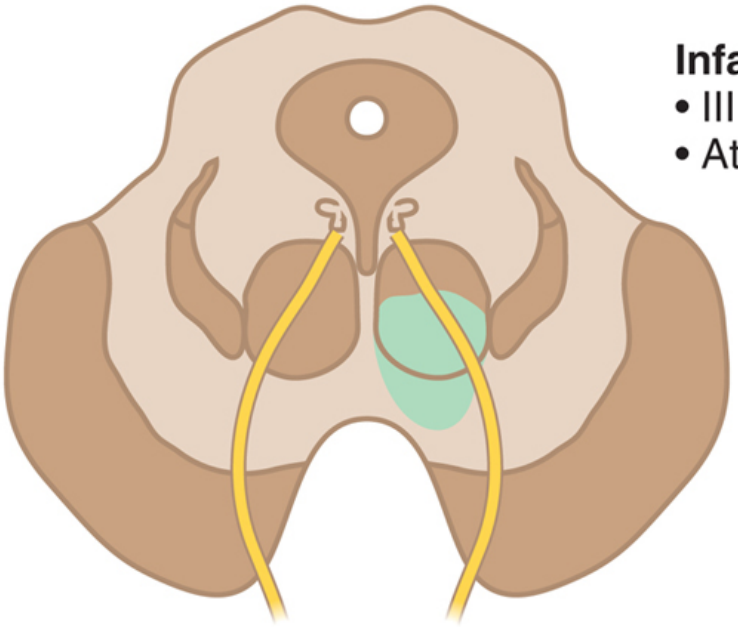

Infarto paramediano
- III nervo ipsolateral
- Ataxia contralateral

Síndrome de Benedikt

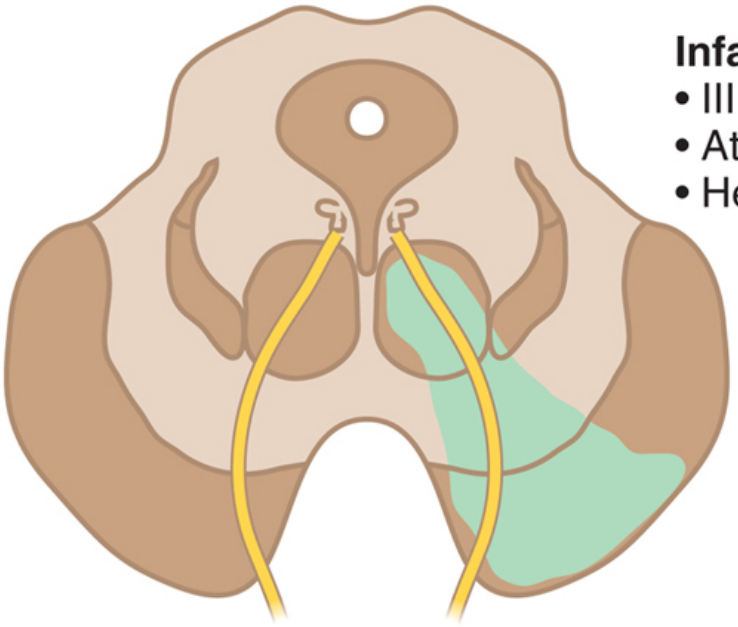

Infarto medial
- III nervo ipsilateral
- Ataxia contralateral
- Hemiparesia contralateral

Síndrome de Weber

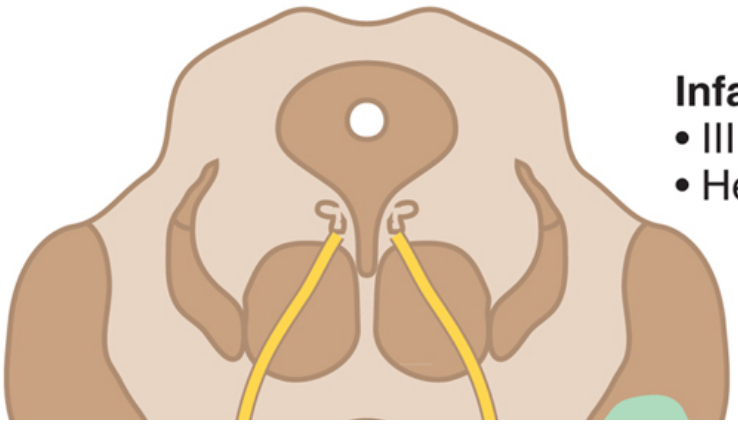

Infarto basal
- III nervo ipsilateral
- Hemiparesia contralateral

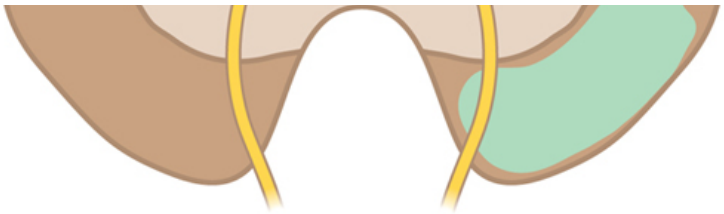

E-FIGURA 407-1 Síndromes de acidente vascular cerebral do mesencéfalo.

Síndrome de Raymond

Infarto mediolateral
- Oftalmoplegia internuclear ipsolateral
- Hemiparesia contralateral
- NMS do VII nervo contralateral
- Toque leve contralateral, propriocepção
- +/– dor/temperatura contralateral (com Horner ipsilateral)

Síndrome de Foville

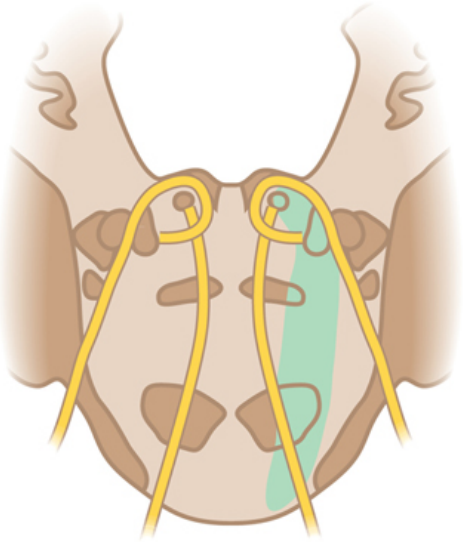

Infarto mediolateral
- NMI do VII nervo ipsolateral
- Paralisia do olhar conjugada ipsolateral
- Hemiparesia contralateral

Síndrome de Millard-Gubler

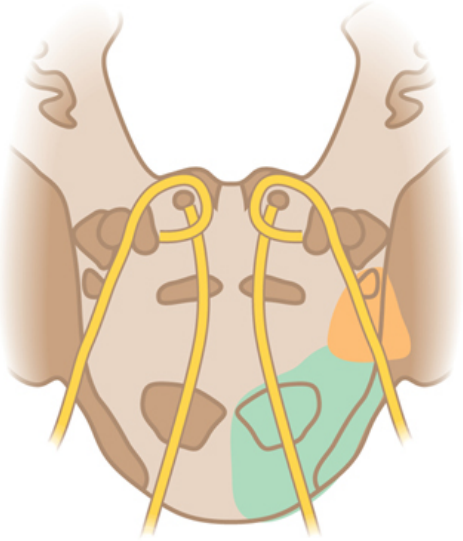

Infarto basal
- NMI do VII nervo ipsolateral
- VI nervo ipsilateral
- Hemiparesia contralateral
- +/– Hemiparesia contralateral

Síndrome do Encarceramento (*locked-in*)

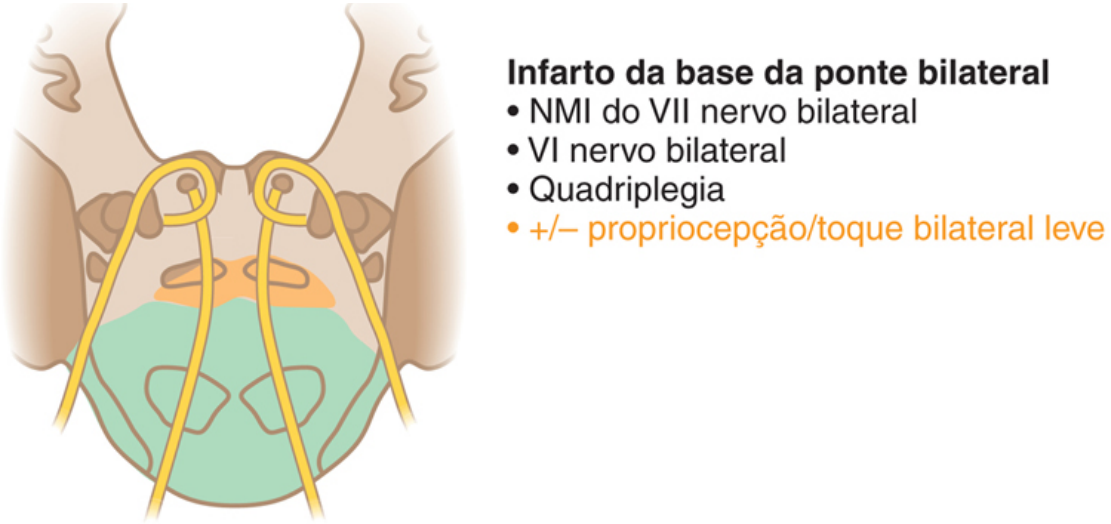

E-FIGURA 407-2 Síndromes de acidente vascular cerebral pontomedular e pontino. NMI= neurônio motor inferior; NMS= neurônio motor superior.

Síndrome de Dejerine

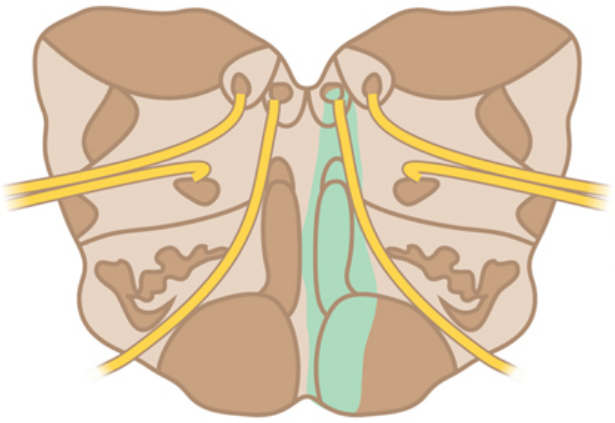

Infarto medial
- XII nervo ipsolateral
- Hemiparesia contralateral
- Toque leve contralateral, propriocepção

Síndrome de Jackson

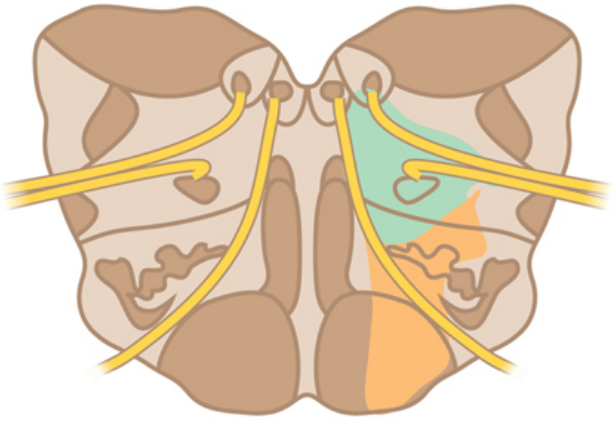

Infarto mediano lateral
- IX, X nervo ipsolateral
- XII nervo ipsolateral
- Hemiparesia contralateral variável

Síndrome de Avellis

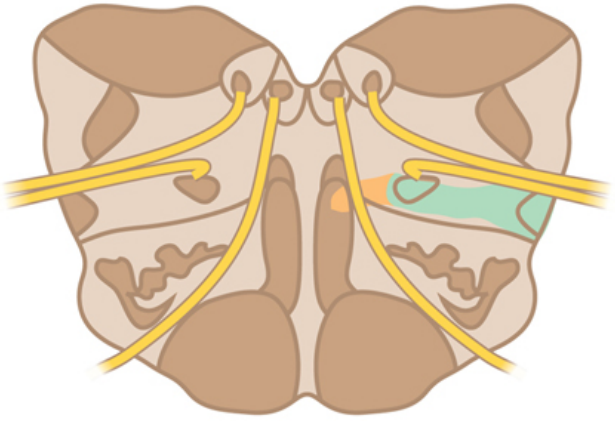

Infarto lateral
- IX, X nervo ipsolateral
- Dor contralateral, temperatura (Horner ipsolateral)
- +/– hemiparesia contralateral

Síndrome de Wallenberg

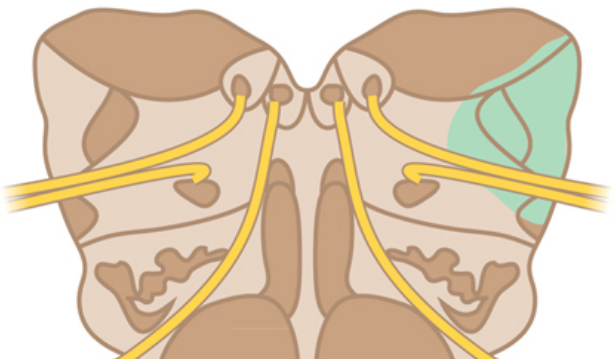

Infarto dorsolateral
- Anestesia facial ipsolateral
- Dor e temperatura contralateral
- Horner ipsolateral
- Nervos IX, X ipsolaterais
- Ataxia ipsolateral (trato olivocerebelar)

E-FIGURA 407-3 Síndromes de acidente vascular cerebral medular.

Exame Físico

Pressões arteriais acentuadamente elevadas na situação de *deficits* neurológicos referidos nos núcleos da base, tálamo, protuberância ou cerebelo aumentam a probabilidade de uma hemorragia cerebral (Cap. 408). Em um paciente com vertigem transitória associada ao movimento do braço esquerdo, uma pressão arterial reduzida nesse braço sugere a síndrome de roubo da subclávia. Ritmo cardíaco irregular, com ou sem sopro cardíaco, pode indicar fibrilação atrial e uma etiologia cardioembólica. O achado de um êmbolo de colesterol no exame fundoscópico pode ser consistente com uma fonte proximal de ateroembolismo. A fundoscopia pode também mostrar evidência de doença de pequenos vasos relacionada com diabetes ou hipertensão (Figs. 423-24 e 423-26).

Exame neurológico geral (Cap. 396), incluindo avaliações da cognição, linguagem, negligências espaciais, nervos cranianos, função motora, sensibilidades, coordenação, marcha e reflexos, é importante para documentar os *deficits* relacionados com o acidente vascular cerebral e para proporcionar informação essencial a fim de determinar a área do cérebro afetada pelo acidente vascular cerebral e a gravidade da lesão. O uso de uma escala padronizada de avaliação do comprometimento neurológico proporciona um instrumento para medir a gravidade do acidente vascular cerebral, determinar os riscos e benefícios das intervenções terapêuticas, avaliar o prognóstico e observar os pacientes objetivamente ao longo do tempo. A escala do National Institutes of Health Stroke (Tabela 407-4), que é a abordagem mais comumente usada, é credível e está bem validada. Os itens individuais são somados para fornecer uma pontuação total.

Tabela 407-4

Escala de acidente vascular cerebral dos national institutes of health

Administrar os itens da escala de acidente vascular cerebral na ordem listada. Registrar o desempenho em cada categoria após cada exame da subescala. Não voltar atrás e modificar pontuações. Seguir as direções fornecidas para cada técnica de exame. As pontuações devem refletir o que o paciente faz, não aquilo que o clínico pensa que o paciente faz. O clínico deve registrar as respostas enquanto administra o exame e trabalhar rapidamente. Exceto quando indicado, o paciente não deve ser treinado (i.e., pedidos repetidos ao paciente para fazer um esforço especial).

INSTRUÇÕES	DEFINIÇÃO DA ESCALA	PONTOS
1a. **Nível de Consciência:** O investigador deve escolher uma resposta se uma avaliação completa é impedida por tais obstáculos como um tubo endotraqueal, barreira de linguagem, traumatismo/ligaduras orotraqueais. Só é pontuado um 3 se o paciente não faz movimentos (outros além de reflexos posturais) em resposta à estimulação nociva.	0 = **Alerta**; vivamente responsivo. 1 = **Não alerta**; mas despertável por estimulação mínima para obedecer, responder ou reagir. 2 = **Não alerta**; requer estimulação repetida para participar ou está obnubilado e requer estimulação forte ou dolorosa para fazer movimentos (não estereotipados). 3 = Responde apenas com reflexos motores ou efeitos autonômicos ou totalmente não responsivo, flácido e arrefléxico.	_____
1b. **Questões LOC**: Pergunta-se ao paciente o mês e a sua idade. A resposta deve ser correta — não há crédito parcial por resposta aproximada. Os pacientes afásicos e estuporosos que não compreendem as questões recebem pontuação de 2. Os pacientes incapazes de falar devido a entubação endotraqueal, traumatismo orotraqueal, disartria acentuada de qualquer causa, barreira de linguagem ou qualquer outro problema não secundário a afasia recebem pontuação de 1. É importante que apenas a resposta inicial seja classificada e que o examinador não "ajude" o paciente com pistas verbais ou não verbais.	0 = **Responde** corretamente a ambas as questões. 1 = **Responde** corretamente a uma questão. 2 = **Não responde** corretamente a nenhuma questão.	_____
1c. **Ordens LOC:** Pede-se ao paciente para abrir e fechar os olhos e depois para fechar e abrir a mão não parética. Substituir por outra ordem se as mãos não puderem ser usadas. São dados créditos se é feita uma tentativa inequívoca mas não completada devido a fraqueza. Se o paciente não responde às ordens, a tarefa deve ser-lhe demonstrada (pantomina) e o resultado pontuado (i.e., segue nenhuma, uma ou as duas ordens). Os pacientes com traumatismo, amputação ou outros impedimentos físicos devem receber ordens apropriadas de uma só vez. Apenas a primeira tentativa é pontuada.	0 = **Efetua** corretamente ambas as tarefas. 1 = **Efetua** uma tarefa corretamente. 2 = **Não efetua nenhuma tarefa corretamente**.	_____
2. **Melhor Olhar:** Apenas são testados os movimentos oculares horizontais. Os movimentos oculares voluntários ou reflexos (oculocefálicos) são pontuados. Se o paciente tem um desvio conjugado dos olhos que pode ser ultrapassado por atividade voluntária ou reflexa, a pontuação será de 1. Se um paciente tem uma paresia isolada de nervo periférico (NC III, IV ou VI) a pontuação será de 1. O olhar é passível de teste em todos os pacientes afásicos. Os pacientes com traumatismo ocular, ligaduras, cegueira preexistente ou outras desordens da acuidade ou dos campos visuais devem ser examinados por movimentos reflexos, sendo a escolha feita pelo examinador. Estabelecer contato visual e depois mover-se à volta do paciente de um lado para o outro irá ocasionalmente clarificar a presença de uma paralisia parcial do olhar.	0 = **Normal**. 1 = **Paralisia parcial do olhar**; o olhar é anormal em um ou ambos os olhos, mas não está presente desvio forçado ou paralisia total do olhar. 2 = **Desvio forçado** ou paralisia total do olhar não ultrapassável pela manobra oculocefálica.	_____
3. **Visual:** Os campos visuais (quadrantes superior e inferior) são testados por confrontação, usando contagem de dedos ou ameaça visual, conforme apropriado. Os pacientes podem ser encorajados, mas se eles olharem apropriadamente para o lado dos dedos que estão mexendo, isso pode ser pontuado como normal. Se há cegueira unilateral ou enucleação, são pontuados os campos visuais no olho restante. Pontuar 1 apenas se encontrar uma assimetria nítida, incluindo quadrantanopsia. Se o paciente é cego por qualquer causa, pontuar 3. A estimulação simultânea dupla é feita nessa fase. Se há extinção, o paciente recebe 1 e os resultados são usados para responder ao item 11.	0 = **Sem perda visual**. 1 = **Hemianopsia parcial**. 2 = **Hemianopsia completa**. 3 = **Hemianopsia bilateral** (cego, incluindo cegueira cortical).	_____
4. **Paralisia Facial:** Falar — ou usar pantomina para encorajar — para o paciente mostrar os dentes ou erguer as sobrancelhas e fechar os olhos. Pontuar a simetria de esgares em resposta a estímulos nocivos no paciente pouco responsivo ou que não compreende. Se traumatismo facial, ligaduras, tubo orotraqueal, adesivo ou outras barreiras físicas obscurecendo o rosto, estes devem ser removidos na extensão do possível.	0 = **Normal** — movimentos simétricos. 1 = **Paralisia mínima** (apagamento do sulco nasolabial, assimetria ao sorrir). 2 = **Paralisia parcial** (paralisia total ou quase total da face inferior). 3 = **Paralisia completa** de um ou de ambos os lados (ausência de movimentos faciais na face superior e inferior).	_____
5. **Braço Motor**: O membro é colocado na posição apropriada: estender os braços (palmas para baixo) a 90 graus (se sentado) ou 45 graus (se supino). É pontuado desvio se o braço cair antes dos 10 segundos. O paciente afásico é encorajado usando-se insistência na voz e pantomina, mas não estimulação nociva. Cada membro é testado por sua vez, começando com o braço não parético. Apenas no caso de amputação ou fusão articular no ombro, o examinador deve registrar a pontuação como não passível de teste (NT) e escrever claramente a razão para essa escolha.	0 = **Sem desvio**; o membro mantém-se nos 90 (ou 45) graus durante 10 segundos. 1 = **Desvio**; o membro aguenta 90 (ou 45) graus, mas baixa antes da totalidade dos 10 segundos; não bate na cama ou em outro suporte. 2 = **Algum esforço contra a gravidade**; o membro não consegue ir aos 90 graus ou manter-se (se deixado) nos 90 (ou 45) graus, com queda para a cama, mas tem algum esforço contra a gravidade. 3 = **Sem esforço contra a gravidade**; o membro cai. 4 = **Sem movimento**. NT = **Amputação** ou fusão articular, explicar: _____ 5a. **Braço Esquerdo** 5b. **Braço Direito**	_____
6. **Perna Motora:** O membro é colocado na posição apropriada: aguentar a perna a 30 graus (testado sempre em supino). O desvio é pontuado se a perna cair antes de 5 segundos. O paciente afásico é encorajado usando insistência na voz e pantomina, mas não estimulação nociva. Os membros são testados um de cada vez, começando com a perna não parética. Apenas no caso de amputação ou fusão articular do quadril, o examinador deve registrar a pontuação como não passível de teste (NT) e escrever claramente a razão para essa escolha.	0 = **Sem desvio**; a perna aguenta a posição de 30 graus durante os 5 segundos completos. 1 = **Desvio**; a perna cai ao fim do período de 5 segundos, mas não atinge a cama. 2 = **Algum esforço contra a gravidade**; a perna cai na cama no período de 5 segundos, mas faz algum esforço contra a gravidade.	_____

	3 = **Sem esforço contra a gravidade**; a perna cai imediatamente na cama. 4 = **Sem movimento**. NT = **Amputação** ou fusão articular, explicar: _____ 6a. **Perna Esquerda** 6b. **Perna Direita**	
7. **Ataxia de Membros**: Este item visa encontrar evidência de uma lesão cerebelar unilateral. Testar com os olhos abertos. Em caso de defeito de campo visual, assegurar que o exame seja feito no campo visual intacto. Os testes dedo-nariz-dedo e calcanhar-joelho são efetuados em ambos os lados e a ataxia é pontuada apenas se presente desproporcionalmente à fraqueza. A ataxia é ausente no paciente que não compreende ou está paralisado. Apenas no caso de amputação ou fusão articular, o examinador deve registrar a pontuação como não passível de teste (NT) e escrever claramente a razão para essa escolha. No caso de cegueira, testar fazendo o paciente tocar o nariz a partir da posição de braço estendido.	0 = **Ausente**. 1 = **Presente em um membro**. 2 = **Presente em dois membros**. NT = **Amputação** ou fusão articular, explicar: _____	_____
8. **Sensorial**: Sensibilidade ou esgar quando testado com picada, ou fuga de estímulo nocivo no paciente obnubilado ou afásico. Apenas a perda de sensibilidade atribuível ao acidente vascular cerebral é pontuada como anormal, e o examinador deve testar tantas áreas corporais (braços [não mãos], pernas, tronco, rosto) quanto necessário, para pesquisar com precisão *hemideficit* sensorial. Uma pontuação de 2, "perda sensorial acentuada ou total", deve ser dada apenas quando pode ser claramente demonstrada uma perda acentuada ou total da sensibilidade. Como tal, os pacientes em estupor ou afásicos irão provavelmente ser pontuados com 1 ou 0. O paciente com acidente vascular cerebral do tronco que tem perda bilateral da sensibilidade é pontuado com 2. Se o paciente não responde e está quadriplégico, pontuar com 2. Os pacientes em coma (item 1a = 3) recebem automaticamente a pontuação 2 nesse item.	0 = **Normal**; sem perda sensorial. 1 = **Perda sensorial leve a moderada**; o paciente sente a picada menos aguda ou é frouxa no lado afetado; ou há uma perda da dor superficial com a picada, mas o paciente está ciente de ser tocado. 2 = **Perda da sensibilidade acentuada ou total**; o paciente não está ciente de ser tocado no rosto, braço e perna.	_____
9. **Melhor Linguagem**: Uma grande parte da informação acerca da compreensão será obtida durante as seções precedentes do exame. Para esse item da escala, o paciente é solicitado a descrever o que está acontecendo na figura anexa, nomear os itens na folha de nomeação anexa e ler da lista de frases anexa. A compreensão é julgada pelas respostas aqui, assim como de todas as ordens no exame neurológico geral precedente. Se a perda visual interfere nos testes, pedir ao paciente para identificar objetos colocados na mão, repetir e produzir discurso. Ao paciente entubado, deve-se solicitar que escreva. O paciente em coma (item 1a = 3) recebe automaticamente pontuação de 3 nesse item. O examinador deve escolher uma pontuação para o paciente em estupor ou com cooperação limitada, mas a pontuação de 3 deve ser usada apenas se o paciente está mudo e não obedece a nenhum comando.	0 = **Sem afasia**; normal. 1 = **Afasia leve a moderada**; alguma perda óbvia da fluência ou facilidade de compreensão, sem limitação significativa nas ideias expressas ou forma de expressão. A redução do discurso e/ou da compreensão torna, contudo, a conversa acerca dos materiais fornecidos difícil ou impossível. Por exemplo, em conversa acerca dos materiais fornecidos, o examinador pode identificar o conteúdo de figuras ou cartas nomeadas a partir da resposta do paciente. 2 = **Afasia acentuada**; toda a comunicação é feita através de expressões fragmentadas; grande necessidade de inferência, interrogação e adivinhação pelo interlocutor. A faixa de informação que pode ser trocada é limitada; o interlocutor suporta o fardo da comunicação. O examinador não pode identificar os materiais fornecidos pela resposta do paciente. 3 = **Mudo, afasia global**; sem discurso utilizável ou sem compreensão auditiva.	_____
10. **Disartria**: Caso se acredite que o paciente está normal, deve ser obtida uma amostra adequada de discurso pedindo-se ao paciente para ler ou repetir palavras de uma lista anexa. Se o paciente tem afasia acentuada, pode ser pontuada a clareza da articulação do discurso espontâneo. Apenas se o paciente estiver entubado ou tiver outras barreiras físicas para produzir discurso, o examinador deve registrar a pontuação como não passível de teste (NT) e escrever claramente uma explicação para essa escolha. Não dizer ao paciente a razão de este estar sendo testado.	0 = **Normal**. 1 = **Disartria leve a moderada**; o paciente arrasta pelo menos algumas palavras e, quando pior, pode ser compreendido com alguma dificuldade. 2 = **Disartria acentuada**; o discurso do paciente é tão arrastado que pode ser ininteligível na ausência de qualquer afasia ou desproporcionadamente a esta, ou está mudo/anártrico. NT = **Entubado** ou outra barreira física:_____	_____
11. **Extinção e Inatenção (anteriormente Negligência):** Pode ser obtida informação suficiente para identificar negligência durante os testes prévios. Se o paciente tiver uma perda visual acentuada impedindo a estimulação simultânea visual dupla e os estímulos cutâneos forem normais, a pontuação é normal. Se o paciente tiver afasia mas parece responder para ambos os lados, a pontuação é normal. A presença de negligência visual especial ou anosognosia pode ser tomada como evidência de anormalidade. Como a anormalidade só é pontuada quando presente, o item nunca é não passível de teste.	0 = **Sem anormalidade**. 1 = **Inatenção ou extinção visual, tátil, auditiva, especial ou pessoal** à estimulação bilateral simultânea numa das modalidades sensoriais. 2 = **Hemi-inatenção ou extinção profunda para mais do que uma modalidade**; não reconhece a sua própria mão ou orientado apenas para um lado do espaço.	_____

De http://www.ninds.nih.gov/doctors/nih_stroke_scale.pdf. Acedido 26 de fevereiro de, 2015.

Exames Laboratoriais Iniciais

Os exames laboratoriais podem ajudar a excluir condições que imitem, compliquem ou levem a acidente vascular cerebral isquêmico (Tabela 407-5).[5] Os exames que devem ser obtidos em todos os pacientes com suspeita de acidente vascular cerebral isquêmico incluem um hemograma completo e contagem de plaquetas, tempo de protrombina/relação normalizada internacional (INR), tempo de tromboplastina parcial ativada, nível de glicose no sangue, eletrólitos séricos, testes da função renal, nível de troponina e saturação de oxigênio. Deve ser obtido com urgência um eletrocardiograma, e o paciente deve ser enviado para TC ou RM cerebral assim que estiver suficientemente estável. Estão indicados exames adicionais em pacientes selecionados. Por exemplo, as mulheres em idade fértil devem fazer um teste de gravidez. Devem ser obtidos um rastreio toxicológico e níveis de álcool no sangue na suspeita de abuso de drogas ou álcool. Em pacientes que possam estar tomando um inibidor direto da trombina ou inibidor do fator Xa, medição do tempo de trombina ou tempo de coagulação de ecarina pode ajudar a determinar se o paciente está anticoagulado. Velocidade de hemossedimentação elevada pode apontar para uma causa inflamatória ou infecção sistêmica.

Tabela 407-5

Estudos diagnósticos imediatos: avaliação de um paciente com suspeita de acidente vascular cerebral isquêmico agudo

TODOS OS PACIENTES

TC cerebral sem contraste ou RM cerebral
Glicose no sangue
Saturação de oxigênio
Eletrólitos séricos/testes de função renal*
Hemograma completo, incluindo contagem de plaquetas*
Marcadores de isquemia cardíaca*
Tempo de protrombina/INR*
Tempo de tromboplastina parcial*
ECG*

PACIENTES SELECIONADOS

Tempo de trombina ou tempo de coagulação de ecarina se houver suspeita de que o paciente esteja tomando inibidores diretos da trombina ou inibidores diretos do fator Xa
Testes da função hepática
Rastreamento toxicológico
Nível de álcool no sangue
Teste de gravidez
Testes aos gases do sangue arterial (se suspeita de hipoxia)
Radiografia de tórax (se suspeita de doença pulmonar)
Punção lombar (se suspeita de meningite ou suspeita de hemorragia subaracnóidea, mas a TC cerebral é negativa para sangue)
Eletroencefalograma (se suspeita de convulsões)

De Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44:870-947.

ECG = eletrocardiograma; INR = relação normalizada internacional; RM = ressonância magnética; TC = tomografia computadorizada.

* Embora seja desejável conhecer os resultados desses testes antes de administrar o ativador do plasminogênio tecidual recombinante intravenoso, a terapia fibrinolítica não deve ser protelada enquanto se esperam os resultados dos testes, a menos que (1) haja suspeita clínica de uma anormalidade hemorrágica ou de trombocitopenia, (2) o paciente tenha tomado heparina ou varfarina ou (3) o paciente tenha recebido outros anticoagulantes (inibidores diretos da trombina ou inibidores diretos do fator Xa).

O hemograma completo pode fornecer informação acerca da causa potencial do acidente vascular cerebral e de intervenções terapêuticas possíveis. Uma contagem elevada de leucócitos pode indicar uma causa infecciosa do acidente vascular cerebral, tal como endocardite infecciosa (Cap. 76). Infecção sistêmica pode também causar recrudescência de sintomas de um acidente vascular cerebral prévio em um paciente previamente recuperado ou em que não tivesse sido anteriormente reconhecido um acidente vascular cerebral. A policitemia (Cap. 166) pode causar hiperviscosidade que conduz a oclusão de pequenos vasos intracranianos. A trombocitopenia, seja primária ou secundária, pode levar a trombos plaquetários. O tempo de protrombina/INR e o tempo de tromboplastina ativado fornecem índices que podem revelar uma desordem da coagulação subjacente, e a trombocitopenia e as desordens da coagulação podem excluir o tratamento intravenoso por ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rtPA).

Tanto a hipoglicemia (Cap. 230) quanto a hiperglicemia (Cap. 229) podem causar sintomas do tipo acidente vascular cerebral. O comprometimento da função renal (Cap. 130) é um fator de risco para acidente vascular cerebral isquêmico e pode aumentar os riscos em usar medicações trombolíticas e anticoagulantes. Anormalidades de outros eletrólitos séricos (p. ex., hiponatremia; Cap. 116) podem também causar sintomas neurológicos.

O eletrocardiograma pode revelar alterações sugestivas de isquemia aguda do miocárdio assim como fibrilação atrial, a causa mais comum de acidente vascular cerebral embólico. O acidente vascular cerebral também pode causar uma série de arritmias cardíacas. O IM agudo, especialmente o IM anterosseptal, está associado a risco mais elevado de embolia cardiogênica, e o acidente vascular cerebral agudo também pode precipitar um IM. Um nível de troponina é usualmente adequado para este propósito, em especial porque ele permanece elevado vários dias após o IM, quando há mais probabilidade de ocorrer embolia a partir de um trombo mural. Os pacientes com acidente vascular cerebral agudo devem ser colocados em monitoramento telemétrico. Ecocardiografia de urgência é usada de forma seletiva.

Exames de Imagem Cerebral

Os exames de TC e RM do cérebro são uma parte essencial da avaliação de todos os pacientes com suspeita de acidente vascular cerebral isquêmico. As imagens podem localizar a área de lesão, distinguir uma hemorragia cerebral de um acidente vascular cerebral isquêmico e identificar lesões tipo massa, tais como tumor (Cap. 189), abscesso (Cap. 413) ou hematoma subdural, que podem se apresentar agudamente e imitar um acidente vascular cerebral. A TC cerebral está ampla e rapidamente disponível e fornece a informação necessária para o tratamento da maioria dos pacientes com acidente vascular cerebral agudo. A RM cerebral pode detectar áreas de lesão isquêmica aguda não aparentes nas imagens da TC cerebral (Fig. 407-2), mas não pode ser efetuada em pacientes com implantes metálicos e dispositivos como marca-passos cardíacos, sendo um desafio em pacientes instáveis.

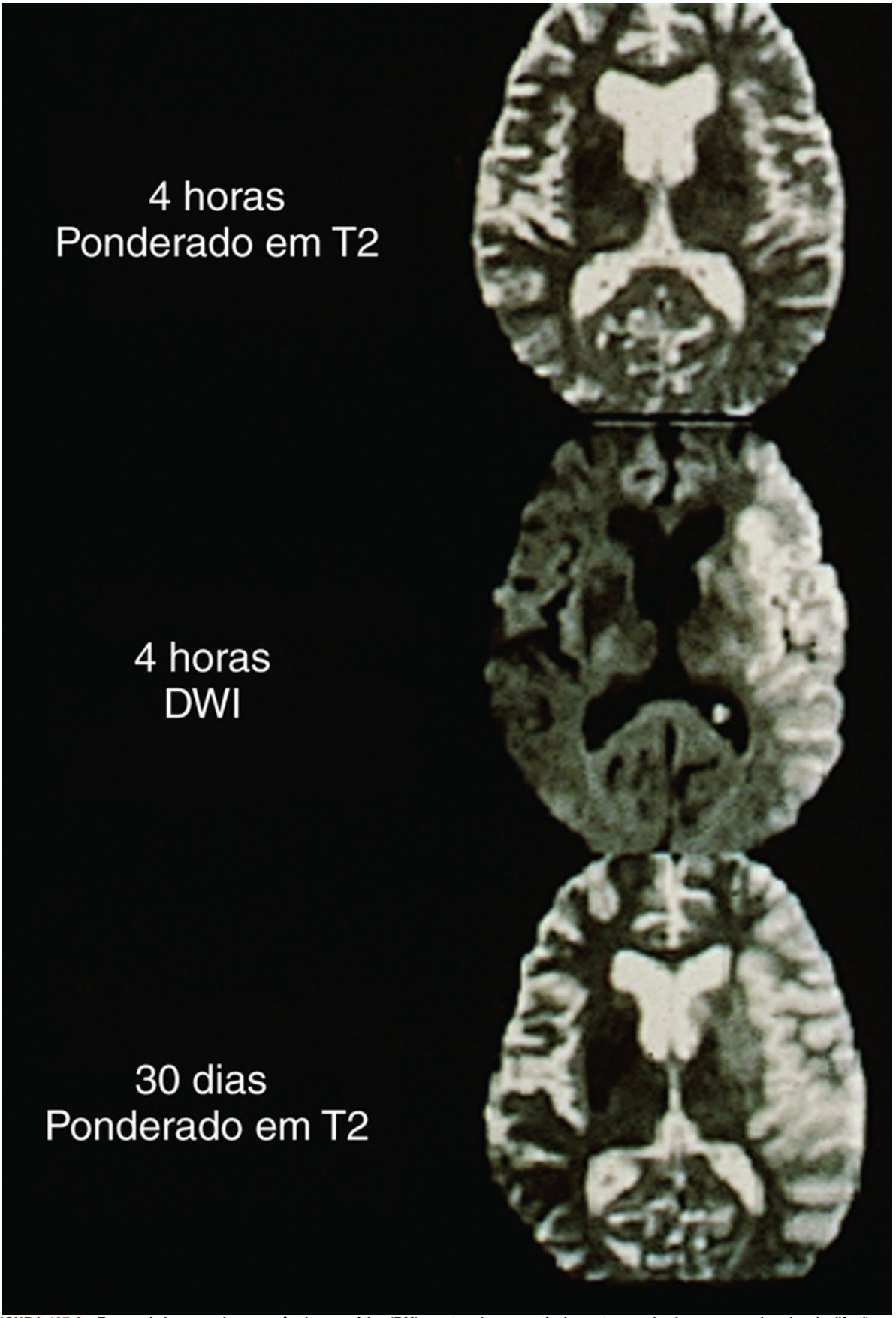

FIGURA 407-2 Exame de imagem de ressonância magnética (RM) mostrando as possíveis vantagens das imagens ponderadas de difusão (DWI) em relação à RM convencional nas fases precoces após oclusão vascular.
Em cima, RM convencional ponderada em T2 4 horas após o início dos sintomas, parecendo normal.*Centro*, Na mesma hora, uma imagem DWI mostra anormalidades no hemisfério esquerdo. *Embaixo*, Repetição de RM ponderada em T2 1 mês depois mostrou um infarto na mesma localização que o *scan* DWI inicial. (Cortesia de Gregory W. Albers, Stanford University, Stanford, Calif.)

As alterações na TC cerebral podem ser sutis, tais como a perda da distinção entre substância branca e cinzenta, perda da fita insular e ofuscamento das bordas dos núcleos da base. A área de lesão isquêmica na TC cerebral aparece como uma hipodensidade relativa (Fig. 407-3), em contraste com a hemorragia cerebral, que aparece hiperdensa em comparação com o parênquima cerebral circundante (Fig. 408-2). O sinal da artéria cerebral média densa ou o sinal do ponto, em que uma artéria na fissura silviana pode aparecer densa, pode indicar trombo nesses vasos.

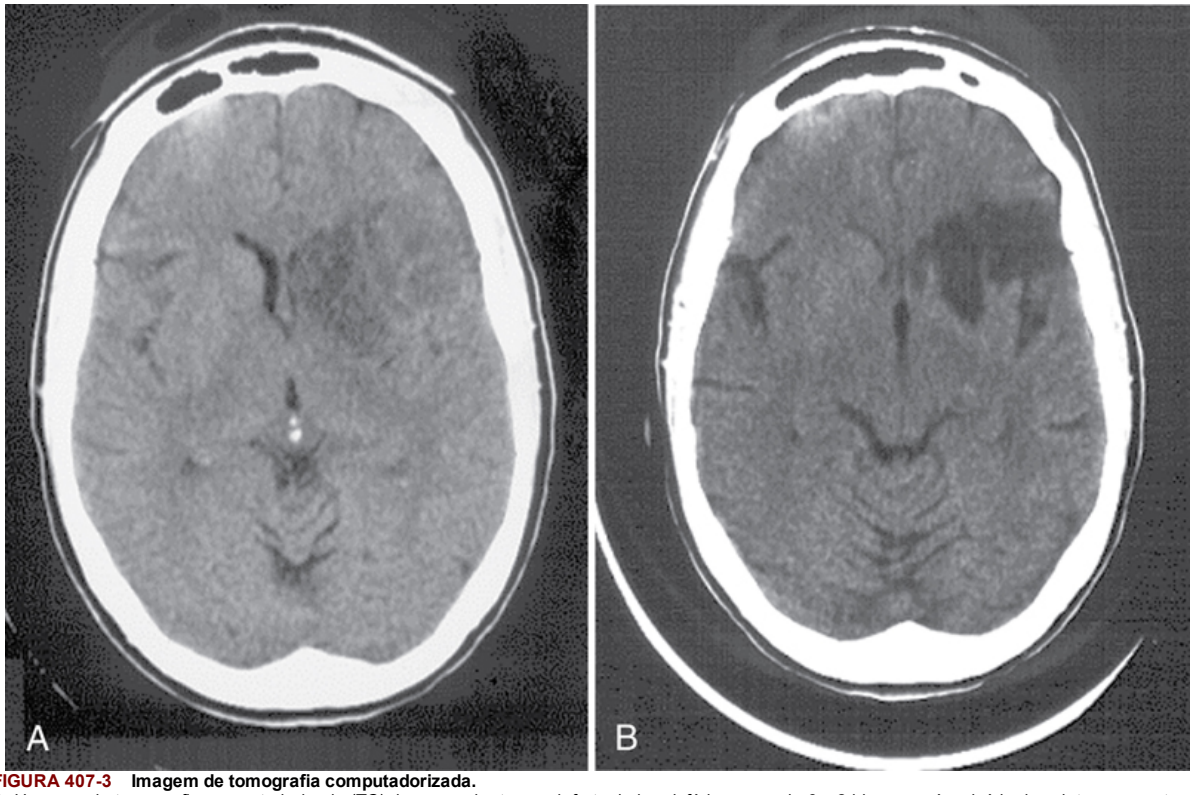

FIGURA 407-3 **Imagem de tomografia computadorizada.**
A, Um *scan* de tomografia computadorizada (TC) de um paciente com infarto do hemisfério esquerdo 6 a 24 horas após o início dos sintomas mostra uma área hipodensa na região dos núcleos da base e compressão do corno frontal do ventrículo lateral. **B,** Uma TC *scan* mostra o infarto crônico 1 ano depois; a atrofia e perda de volume tecidual são visíveis. (Cortesia de Gregory W. Albers, Stanford University, Stanford, Calif.)

Os achados na TC são com frequência normais na fase aguda de acidente vascular cerebral isquêmico, sendo a RM mais sensível para detectar lesão isquêmica aguda (Fig. 407-4). Como as imagens da TC cerebral de estruturas da fossa posterior são muitas vezes obscurecidas por artefatos de feixes endurecidos dos ossos petrosos, a RM é também mais sensível para visualizar o tronco cerebral e o cerebelo. Os padrões de sinal da RM podem também distinguir lesões agudas das subagudas e antigas, distinguir entre hemorragia cerebral aguda e anterior, e identificar outras condições não vasculares. No entanto, a RM não é necessária antes do tratamento com rtPA intravenoso, uma vez que a TC pode excluir de modo fidedigno hemorragia cerebral e detectar outras condições comuns que podem imitar o acidente vascular cerebral, como uma lesão tipo massa.

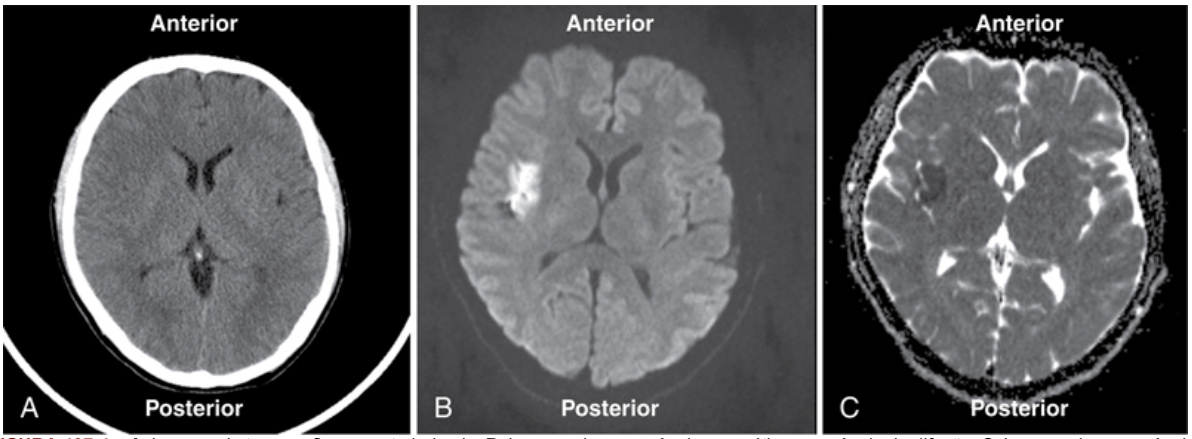

FIGURA 407-4 **A,** Imagem de tomografia computadorizada. **B,** Imagem de ressonância magnética, sequência de difusão. **C,** Imagem de ressonância magnética, mapa de coeficiente aparente de difusão (ADC, do inglês, apparent diffusion coefficient). A tomografia computadorizada não mostra evidência de lesão isquêmica. Há uma área óbvia de restrição à difusão no córtex frontotemporal direito que é escura no mapa ADC, consistente com uma área de lesão isquêmica aguda.

Punção Lombar

A punção lombar é raramente necessária na avaliação de pacientes com acidente vascular cerebral agudo. Em pacientes ocasionais, a meningite, especialmente meningite séptica por embolia cardiogênica em um paciente com endocardite infecciosa, pode causar acidente vascular cerebral ou sintomas do tipo e ser um indicador para punção lombar urgente. A TC cerebral usualmente demonstra sangue no espaço subaracnóideo em pacientes que se apresentam com sintomas e sinais de hemorragia subaracnóidea (Cap. 408), tais como cefaleias e meningismo. Se, no entanto, a TC cerebral não visualizar uma hemorragia subaracnóidea em um paciente em que a suspeita clínica é elevada, deve ser efetuada uma punção lombar.

Outros Exames de Imagem

A ultrassonografia dúplex das carótidas, que combina imagens vasculares em modo B com medições da velocidade do fluxo sanguíneo, é usada comumente para rastrear estenoses extracranianas da artéria carótida, mas está raramente indicada na situação aguda. Tanto a angiografia por TC quanto a angiografia por RM fornecem imagens vasculares não invasivas da circulação extracraniana e cerebral intracraniana e qualquer dos exames pode ser obtido em conjunto com imagens do parênquima na situação aguda. A angiografia por TC ou RM pode ajudar a identificar dissecções arteriais cervicais em um paciente com cefaleias, dor no pescoço e sintomas e sinais consistentes com lesão isquêmica ipsolateral. Devem ser obtidas imagens dos seios venosos se uma trombose do seio for considerada. Em pacientes que não são candidatos a rtPA intravenoso mas que possam ser considerados para terapia endovascular aguda, esses estudos podem ser usados para identificar uma oclusão arterial proximal. A ultrassonografia Doppler transcraniana é uma alternativa para avaliar os vasos cerebrais proximais, mas não pode ser obtida em alguns pacientes devido a janelas sonográficas inadequadas.

A angiografia diagnóstica por cateterismo acarreta cerca de 0,5% a 1,5% de risco de causar um acidente vascular cerebral e tem sido amplamente suplantada na situação aguda pelas imagens vasculares não invasivas. A angiografia por cateterismo é, no entanto, superior à angiografia por TC ou RM para visualizar pequenos

vasos intracranianos e detectar vasculopatias intracranianas tais como a vasculite (Cap. 270).

Diagnóstico Diferencial

O sinal distintivo do acidente vascular cerebral isquêmico agudo é o início abrupto de um *deficit* neurológico focal, frequentemente atribuível a uma área do cérebro irrigada por uma artéria ou artérias específicas. Em alguns pacientes, contudo, o início do acidente vascular cerebral isquêmico pode ser titubiante e os sintomas de acidente vascular cerebral podem ter sido anunciados por um AIT anterior. A detecção de um sopro em uma artéria cervical ipsolateral pode também suportar o diagnóstico. O acidente vascular cerebral embólico tem normalmente a sua intensidade máxima no início, mas pode envolver múltiplos territórios vasculares. O diagnóstico de um acidente vascular cerebral embólico pode ser, ainda, sugerido por um sopro cardíaco, um ritmo cardíaco irregularmente irregular ou sinais de êmbolos em outros territórios vasculares.

Uma variedade de outras condições neurológicas pode também manifestar-se agudamente. A enxaqueca com aura (Cap. 398) pode estar associada a *deficits* neurológicos focais, incluindo comprometimento da fala, alterações visuais, vertigem, fraqueza, dormência e desequilíbrio. As convulsões parciais (Cap. 403) podem ter sintomas negativos, incluindo afasia e paresias, e um paciente com uma paralisia de Todd pós-ictal pode parecer ter tido um acidente vascular cerebral. Como desafio adicional no diagnóstico, as convulsões podem ocorrer em pacientes que estão tendo um acidente vascular cerebral agudo. Em um paciente sem diagnóstico prévio, o primeiro episódio de esclerose múltipla (Cap. 411) pode imitar um acidente vascular cerebral. As lesões de massas tais como neoplasias (Cap. 189) e abscessos (Cap. 413) estão geralmente associadas ao agravamento lentamente progressivo dos sintomas neurológicos mas podem, por vezes, manifestar-se de forma aguda. Desordens metabólicas como hipoglicemia (Cap. 230) ou hiperglicemia (Cap. 229), exposição a toxinas (Caps. 22 e 110) e intoxicações por fármacos (Cap. 34) podem causar sintomas focais similares aos do acidente vascular cerebral. Sintomas tipo acidente vascular cerebral podem também ser uma manifestação de simulação, de uma desordem de conversão ou de outra doença psiquiátrica.

Tratamento

rtPA Intravenoso

Após a estabilização respiratória e hemodinâmica inicial, o manejo dos pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo é dirigido para determinar de modo diligente (Tabela 407-6) se o tratamento com rtPA intravenoso é apropriado (Tabela 407-7; Fig. 407-1). O rtPA administrado nas primeiras 4,5 horas do início dos sintomas[A1] não reduz a mortalidade mas resulta em chances mais elevadas de um resultado neurológico melhor em 3 meses em comparação com o placebo. O benefício do rtPA diminui ao longo do tempo nessa janela terapêutica de 4,5 horas (E-Fig. 407-4), com a *odds ratio* para um resultado favorável em 3 meses diminuir de 2,55 com o tratamento nos primeiros 0 a 90 minutos, para 1,64 com os 91 a 180 minutos, para 1,26 dos 181 aos 270 minutos e sem benefício estatístico para o tratamento depois de 4,5 horas. Estudos de registros suportam um benefício na prática clínica de rotina similar ao dos estudos randomizados.[6] Em resultado, as diretrizes atuais recomendam que o tratamento com rtPA intravenoso (aprovado pelo U.S. Food and Drug Administration [FDA] para até 3 horas após o início dos sintomas) não deve ser dado se tiverem passado mais do que 4,5 horas desde o início dos sintomas. O tratamento com rtPA é eficaz e seguro entre os pacientes que sejam cronicamente tratados com varfarina, desde que o sua INR seja 1,7 ou inferior e está contraindicado com uma INR superior a 1,7.[A2] O tratamento aumenta o risco de hemorragia intracraniana, mas o benefício global inclui esses eventos adversos, que não aumentam significativamente em frequência durante a janela terapêutica de 4,5 horas. Alguns pacientes têm critérios absolutos de exclusão contra o tratamento com rtPA intravenoso (Tabela 407-8), com contraindicações relativas adicionais para o tratamento entre 3 e 4,5 horas (Tabela 407-9). Em pacientes sem contraindicações, o tratamento deve começar o mais cedo possível em qualquer janela terapêutica.

Tabela 407-6

Objetivos temporais para a avaliação e tratamento de pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo

TEMPO APÓS CHEGADA AO SERVIÇO DE EMERGÊNCIA	OBJETIVOS
10 minutos	Avaliar ARCs, sinais vitais Proporcionar oxigênio se hipoxêmico Obter acesso intravenoso Obter estudos laboratoriais HC, coagulação, eletrólitos Pesquisar nível de glicose, tratar se indicado Efetuar avaliação de triagem neurológica Ativar a equipe de acidente vascular cerebral Requisitar TC ou RM cerebral "código de acidente vascular cerebral" Obter ECG de 12 derivações
25 minutos	Rever histórico Estabelecer momento do início ou último momento normal conhecido Efetuar exame neurológico Escala NIH de acidente vascular cerebral
45 minutos	Rever os exames laboratoriais Rever os resultados da TC ou RM cerebral Avaliar critérios de inclusão e exclusão (Tabelas 407-8 e 407-9)
60 minutos	Rever riscos e benefícios Obter consentimento Iniciar infusão

ABCs = vias respiratórias, respiração, circulação; HC = hemograma completo; ECG = eletrocardiograma; NIH = National Institutes of Health; RM = ressonância magnética; TC = tomografia computadorizada.

Tabela 407-7

Administração de rtPA no acidente vascular cerebral isquêmico agudo

Infundir 0,9 mg/kg (dose máxima de 90 mg) durante 60 minutos, com 10% da dose dada como *bolus* no minuto 1.
Admitir o paciente em uma unidade de tratamento intensivo ou unidade de acidentes vasculares cerebrais para monitoramento.
Se o paciente desenvolver cefaleias acentuadas, hipertensão aguda, náuseas ou vômitos ou apresentar agravamento do exame neurológico, descontinuar a infusão (se o rtPA IV estiver sendo administrado) e obter uma TC cerebral de emergência.
Medir a pressão arterial e realizar o exame neurológico de 15 em 15 minutos durante e após a infusão de rtPA por 2 horas, depois de 30 em 30 minutos durante 6 horas, e depois de hora a hora até 24 horas após o tratamento intravenoso com rtPA.
Aumentar a frequência das medições da pressão arterial se a pressão arterial sistólica for >180 mmHg ou a diastólica >105 mmHg; administrar medicações anti-hipertensivas para manter a pressão arterial nestes níveis ou abaixo destes (Tabela 407-10).
Adiar a colocação de tubos nasogástricos, cateteres vesicais permanentes ou cateteres de pressão intra-arterial se o paciente puder ser manejado com segurança sem eles.
Obter um exame de TC ou RM 24 horas após o rtPA intravenoso, antes de iniciar anticoagulantes ou agentes antiplaquetários.

De Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947.

IV = intravenoso; RM = ressonância magnética; rtPA = ativador do plasminogênio tecidual recombinante; TC = tomografia computadorizada.

Tabela 407-8

Características de inclusão e exclusão de pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico que podem ser tratados com rtPA intravenoso no período de 3 horas após o início dos sintomas

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Diagnóstico de acidente vascular cerebral isquêmico causando *deficits* neurológicos mensuráveis
Início dos sintomas <3 horas antes de iniciar o tratamento
Idade ≥18 anos

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Traumatismo craniano significativo ou acidente vascular cerebral prévio nos 3 meses anteriores
Sintomas sugestivos de hemorragia subaracnóidea
Punção arterial em local não compressível nos 7 dias anteriores
Histórico de hemorragia intracraniana prévia
Neoplasia intracraniana, malformação arteriovenosa ou aneurisma
Cirurgia recente intracraniana ou intraespinal
Pressão arterial elevada (sistólica >185 mmHg ou diastólica >110 mmHg)
Hemorragia interna ativa
Diátese hemorrágica aguda, incluindo, mas não limitadando-se a
- Contagem de plaquetas <100.000/mm^3
- Heparina recebida no período de 48 horas, resultando em um TTPaP superior ao limite superior do normal
- Uso corrente de anticoagulantes com INR >1,7 ou TTP >15 segundos
- Uso corrente de inibidores diretos da trombina ou inibidores diretos do fator Xa com testes laboratoriais de sensibilidade elevada (tais como TTPa, INR, contagem de plaquetas e TCE; TT; ou análises apropriadas da atividade do fator Xa)

Concentração de glicose no sangue <50 mg/dL (2,7 mmol/L)
TC demonstra infarto multilobar (hipodensidade > $1/3$ hemisfério cerebral)

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO RELATIVOS

A experiência recente sugere que sob algumas circunstâncias — com consideração cuidadosa e pesando os riscos contra benefícios — os pacientes podem receber terapia fibrinolítica apesar de uma ou mais contraindicações relativas. Considerar cuidadosamente o risco/benefício da administração de rtPA intravenoso se alguma dessas contraindicações relativas estiver presente:
- Sintomas de acidente vascular cerebral apenas mínimos ou melhorando rapidamente (desaparecendo espontaneamente)
- Gravidez
- Convulsão no início com comprometimento neurológico residual pós-ictal
- Cirurgia importante ou traumatismo grave nos 14 dias anteriores
- Hemorragia gastrointestinal ou do trato urinário recente (nos 21 dias anteriores)
- Infarto agudo do miocárdio recente (nos 3 meses anteriores)

OBSERVAÇÕES:

- A lista de controle inclui algumas indicações e contraindicações aprovadas pelo FDA para a administração de rtPA intravenoso no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. As revisões recentes das diretrizes modificaram as indicações originais aprovadas pelo FDA. Um médico com experiência na assistência a acidentes vasculares cerebrais agudos pode modificar essa lista.
- O momento de início é definido tanto pelo início testemunhado de sintomas quanto pelo último momento reconhecido como normal se o início dos sintomas não for testemunhado.
- Em pacientes sem uso recente de anticoagulantes orais ou heparina, o tratamento com rtPA intravenoso pode ser iniciado antes da disponibilidade dos resultados dos testes de coagulação, mas deve ser descontinuado se aINR >1,7 ou o TTP for anormalmente elevado pelos padrões do laboratório local
- Em pacientes sem histórico de trombocitopenia, o tratamento com rtPA intravenoso pode ser iniciado antes da disponibilidade da contagem de plaquetas, mas deve ser descontinuado se a contagem de plaquetas for <100.000/mm^3.

De Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947.

FDA = U.S. Food and Drug Administration; INR = relação normalizada internacional; IV = intravenoso; rtPA = ativador do plasminogênio tecidual recombinante; TC = tomografia computadorizada; TCE = tempo de coagulação de ecarina; TTP = tempo de tromboplastina parcial; TT = tempo de trombina; TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativada;

Tabela 407-9

Contraindicações relativas para rtPA intravenoso no período entre 3 e 4,5 horas após início dos sintomas de acidente vascular cerebral isquêmico agudo

Escala de AVC do National Institutes of Health >25 (Tabela 407-4)
Idade >80 anos de idade
Tomar um anticoagulante oral independentemente da INR
Histórico de diabetes *e* de acidente vascular cerebral isquêmico anterior

Adaptada de Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947.

INR = relação normalizada internacional; IV = intravenoso; e rtPA = ativador do plasminogênio tecidual recombinante.

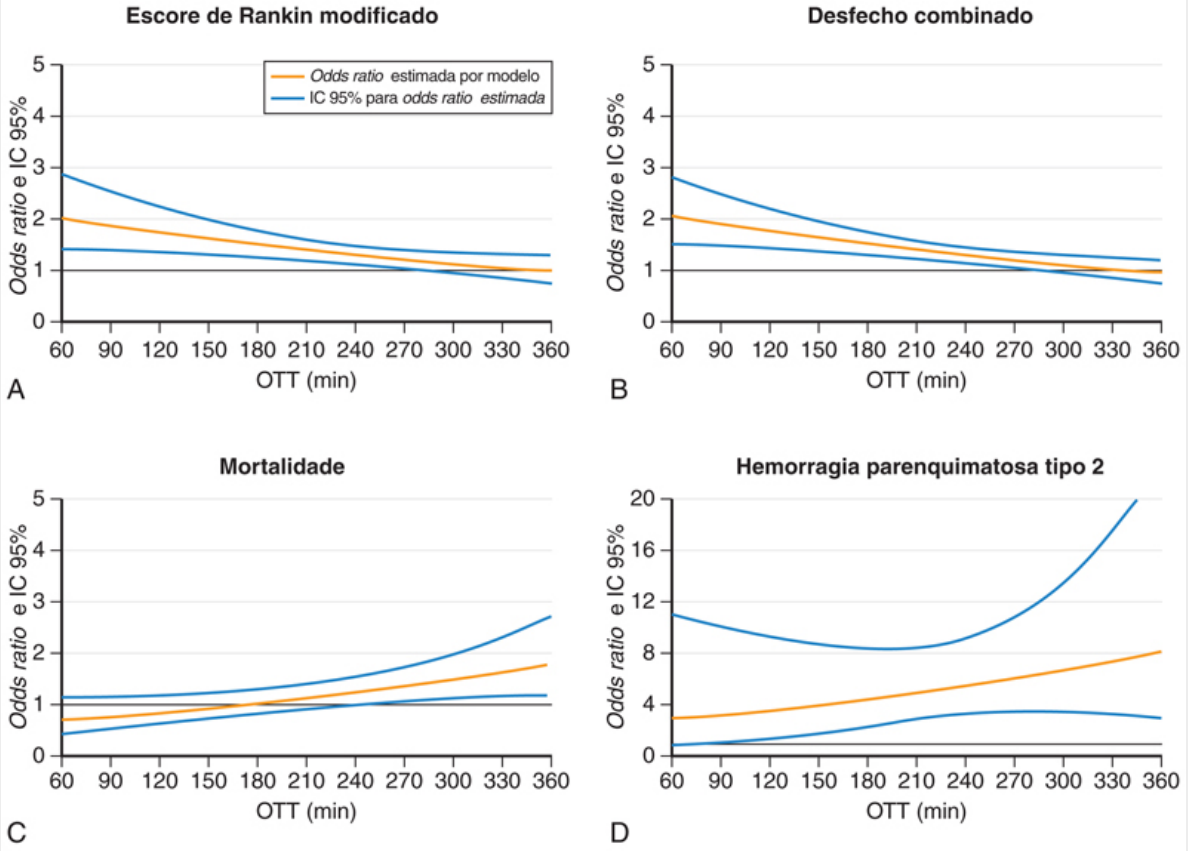

E-FIGURA 407-4 **Relação de início do tratamento tardio com efeito do tratamento com rtPA intravenosa.** Relação do início do acidente vascular cerebral até o início do tratamento (IT) com efeito do tratamento após o ajuste para as variáveis prognósticas avaliadas de acordo com **(A)** escore modificado de Rankin 0-1 *versus* 2-6 no dia 90 (*P* da interação = 0,269, n = 3.530 [excluindo dados EPITHET7: *P* = 0,116, n = 3.431]); **(B)** teste global que incorpora escore de Rankin modificado 0-1 *versus* 2-6, Índice de Barthel 95-100 *versus* 90 ou inferior, e escore NIHSS 0-1 *versus* 2 ou mais (*P da* interação = 0,111, n = 3535 [excluindo dados EPITHET7: P = 0,049, n = 3436]); **(C)** mortalidade (*P* da interação = 0,444, n = 3.530 [excluindo os dados de EPITHET7: P = 0,582, n = 3.431]); e **(D)** hemorragia parenquimatosa tipo 2 (*P* da interação = 0,4140, n = 3.531 [excluindo dados de EPITHET7: *P* = 0,4578, n = 3.431]). Assim, para a hemorragia parenquimatosa tipo 2, a linha ajustada não é estatisticamente distinguível de uma linha horizontal. Para cada gráfico, *odds ratio* ajustada é mostrada com o intervalo de confiança (IC) de 95%. ICs dos modelos serão diferentes dos mostrados nas tabelas porque o modelo utiliza dados de todos os pacientes tratados dentro de 0 a 360 minutos, enquanto as análises categorizadas nas tabelas são baseadas em subconjuntos de pacientes; os ICs modelados são considerados mais confiáveis. (De Lees KR, B luhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, A TLA NTIS, NINDS, and E PITHET trials. *Lancet*. 2010;375:1695-1703.)

Terapia Endovascular

Embora os acidentes vasculares cerebrais causados por grandes oclusões proximais tendam a se beneficiar menos com o tratamento com rtPA intravenoso em comparação com as obstruções mais distais ou de vasos menores, nenhum estudo randomizado mostrou benefício adicional da infusão de rtPA diretamente no trombo ou de outros tratamentos endovasculares comparados com rtPA intravenoso isolado, mesmo apesar de vários dispositivos estarem aprovados pelo FDA para remover coágulos de vasos sanguíneos cerebrais. Em resultado, as diretrizes atuais recomendam o tratamento com rtPA intravenoso mesmo que estejam disponíveis tratamentos intra-arteriais. A terapia endovascular pode ser considerada em pacientes selecionados que não podem ser tratados com rtPA intravenoso, tais como os pacientes que tenham tido um procedimento cirúrgico recente e que se apresentem até 6 horas após oclusão de uma artéria cerebral média e talvez ainda mais tarde após oclusão da artéria basilar.

Outros Tratamentos

Independentemente de se o paciente recebe rtPA intravenoso ou terapia endovascular, os cuidados em uma unidade abrangente especializada em acidentes vasculares cerebrais, que incorpore reabilitação, estão associados a melhores resultados dos pacientes. A anticoagulação urgente para prevenir acidente vascular cerebral recorrente, para impedir agravamento ou melhorar o resultado funcional dos pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico não é recomendada. O ácido acetilsalicílico não deve ser iniciado no período de 24 horas de tratamento com rtPA, mas deve ser começado com 325 mg diários no período de 24 a 48 horas após o início do acidente vascular cerebral.[A3] A hemicraniectomia pode aumentar a sobrevida em pacientes com acidentes vasculares cerebrais extensos da artéria cerebral média, mas a maioria dos sobreviventes irá precisar de assistência para as suas necessidades corporais.[A4]

As medicações anti-hipertensivas para reduzir a pressão arterial agudamente em 10% a 25% nas primeiras 24 horas com um objetivo de pressão arterial abaixo de 140/90 mmHg em 1 semana não melhora os resultados em comparação com a descontinuação de todas as medicações anti-hipertensivas.[A5] As diretrizes atuais recomendam que as medicações anti-hipertensivas não devem ser dadas a menos que a pressão arterial suba para 220/120 mmHg ou mais na ausência de outras indicações. Uma exceção é que a pressão arterial pode ser reduzida em pacientes que são, de outro modo, candidatos a rtPA intravenoso com o objetivo de manter as pressões arteriais abaixo de 180/105 mmHg após o tratamento (Fig. 407-5).

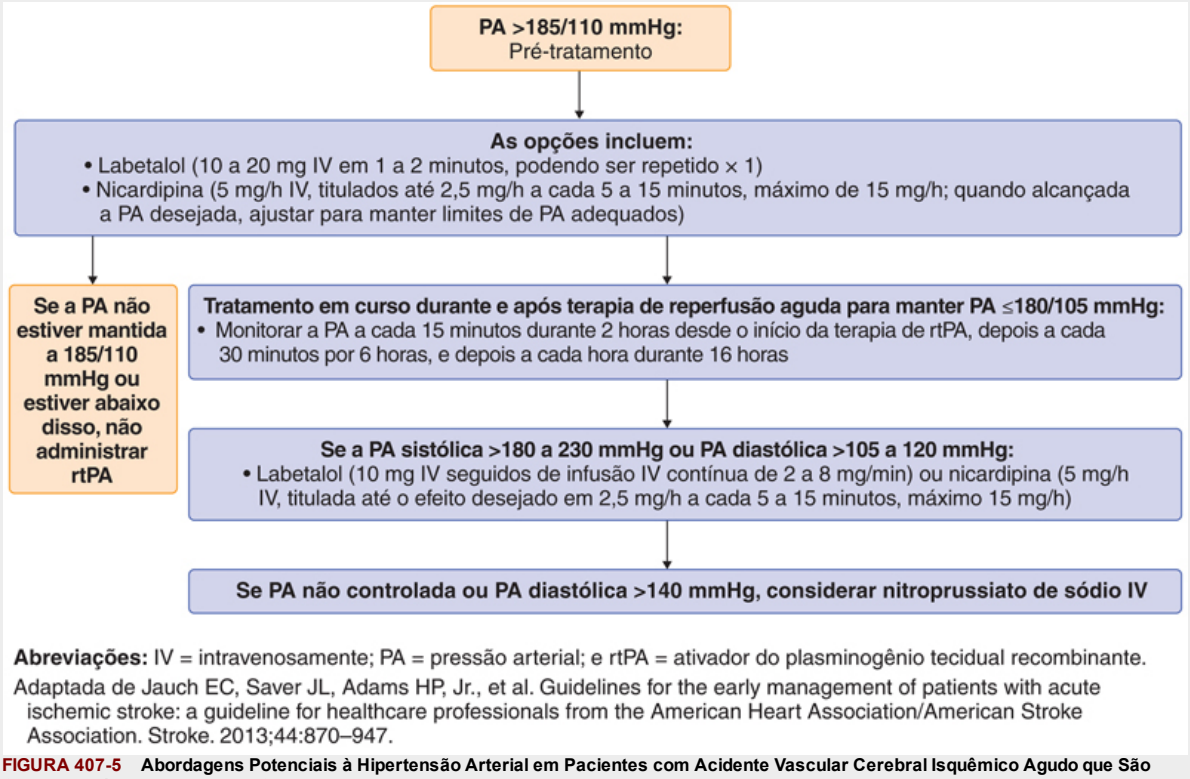

FIGURA 407-5 **Abordagens Potenciais à Hipertensão Arterial em Pacientes com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo que São Candidatos à Terapia de Reperfusão Aguda.**

Várias complicações potenciais do acidente vascular cerebral agudo podem ser evitadas. Os pacientes com acidente vascular cerebral em qualquer distribuição vascular estão em risco de pneumonia de aspiração (Cap. 97). Os pacientes com acidente vascular cerebral não devem receber medicações ou alimentos orais até que sua capacidade de engolir com segurança tenha sido avaliada. As infecções do trato urinário (Cap. 284) são uma complicação potencial; a colocação rotineira de cateteres vesicais permanentes deve ser evitada, e nos pacientes que necessitem de um cateter vesical permanente, este deve ser removido o mais cedo possível. Qualquer complicação infecciosa deve ser tratada agressivamente e devem ser usados antipiréticos para manter eutermia, uma vez que a febre está associada a mais lesão isquêmica e a piores resultados. Os pacientes imobilizados devem fazer profilaxia de trombose venosa profunda com heparina subcutânea não fracionada ou heparina de baixo peso molecular (Tabela 38-2) se não estiver contraindicada, com compressão mecânica pneumática intermitente se a anticoagulação estiver contraindicada,[A6] ou com ambas.

Causas incomuns de acidente vascular cerebral

Os acidentes vasculares cerebrais isquêmicos podem ser causados por uma série de condições mais raras. Tratamentos específicos, muitos dos quais não são suportados por dados extensos de ensaios clínicos, variam em conformidade (Tabela 407-10).

Tabela 407-10

Causas incomuns de acidente vascular cerebral isquêmico

CAUSA	CONTEXTO	OBSERVAÇÕES	TRATAMENTO POSSÍVEL
Vasculite (Cap. 270)	Os pacientes têm comumente, mas nem sempre, uma condição vasculítica prévia conhecida	A vasculite pode-se manifestar por cefaleias, comprometimento cognitivo, múltiplas áreas de infarto ou hemorragia. A vasculite que afeta a vasculatura cerebral pode ocorrer no contexto de vasculite sistêmica ou estar confinada ao sistema nervoso central (vasculite primária do sistema nervoso central). O diagnóstico é suportado pela evidência de uma resposta inflamatória no líquido cefalorraquidiano, reforço meníngeo na RM e um padrão típico de estenoses focais na angiografia cerebral. É frequentemente necessária biópsia do cérebro/meninges para excluir outras causas.	Esteroides, imunossupressão
Doença falciforme (Cap. 163)	Pacientes com doença falciforme conhecida; pessoas da África, Índia e com ascendentes mediterrâneos	A doença falciforme pode causar acidente vascular cerebral por oclusão de pequenos vasos cerebrais ou por fibrose da íntima, levando a oclusão de grandes vasos. Os pacientes com doença falciforme podem ser monitorados por utrassom Doppler transcraniano.	Transfusões para reduzir a hemoglobina S a <30% a 50% da hemoglobina total, hidroxiureia
Mixoma atrial (Cap. 60)	É comum não ser diagnosticado previamente; pode ser suspeitado no exame físico, mas é, usualmente, de outro modo, assintomático e descoberto na ecocardiografia	O mixoma atrial é o tumor primário cardíaco mais comum e pode levar a êmbolos.	Remoção cirúrgica do tumor
Distúrbios da coagulação (Cap. 176)	Pessoas jovens com acidente vascular cerebral de causa desconhecida ou histórico sugerindo coagulopatia, tal como prévia trombose venosa, embolia pulmonar, múltiplos abortos (particularmente tardios)	As coagulopatias protrombóticas podem ser herdadas ou adquiridas. Estas estão mais comumente associadas a trombose venosa e podem levar a acidente vascular cerebral em pacientes com um *shunt* da direita para a esquerda como êmbolos paradoxais. Os abortos tardios em mulheres ou trombose venosa profunda não provocada podem ser indícios para uma coagulopatia subjacente. Adicionalmente às anormalidades do fibrinogênio que ocorrem em pacientes com câncer, anticorpos anticardiolipina/antifosfolipídios e anticoagulante lúpico estão mais comumente associados a acidente vascular cerebral isquêmico. As coagulopatias necessitam ser consideradas em todos os pacientes com uma trombose de seio venoso cerebral.	Antiagregantes plaquetários ou anticoagulação
Hiperviscosidade	Causada usualmente por policitemia vera, macroglobulinemia ou mieloma múltiplo	A hiperviscosidade pode causar acidente vascular cerebral isquêmico através da oclusão de pequenos vasos intracranianos.	Tratamento do distúrbio hematológico subjacente
Dissecção de artéria cervical	Frequentemente em indivíduos saudáveis sob os demais aspectos	As dissecções podem ser causadas por traumatismo ou ocorrer espontaneamente. Causas subjacentes incluem displasia fibromuscular (que pode também afetar as artérias renais), síndrome de Marfan, Ehlers-Danlos tipo IV e esclerose tuberosa.	As dissecções frequentemente ficam curadas de forma espontânea sem evidência de lesão vascular residual. É comumente usado um período de anticoagulação em pacientes com acidente vascular cerebral relacionado com dissecção; no entanto, estão ausentes dados que mostrem o benefício dessa abordagem
Dissecção aórtica (Cap. 78)	Síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos	As dissecções aórticas podem-se manifestar com dor torácica irradiando-se para as costas.	Reparação cirúrgica de emergência
Moyamoya	Usualmente descoberta por imagens vasculares intracranianas, tais como angiografia por TC, angiografia por RM ou angiografia por cateter	Moyamoya refere-se a neovascularização em pacientes com oclusão distal de artérias carótidas internas intracranianas ou artérias cerebrais médias proximais. Moyamoya pode ser o resultado de outras condições (síndrome de moyamoya) ou ocorrer sem causa identificável (doença de moyamoya). Moyamoya pode estar associada tanto a acidentes vasculares cerebrais isquêmicos quanto a hemorragia cerebral.	*Bypass* extra-intracraniano
Doença de Fabry (Cap. 208)	Acidente vascular cerebral no contexto de aspectos típicos do histórico e achados no exame físico; pode ser considerado em pessoas jovens com acidente vascular cerebral de causa desconhecida	A doença de Fabry é uma desordem ligada ao X que causa redução da α-galactosidase. Adicionalmente a acidente vascular cerebral, a doença de Fabry pode causar angioceratomas, acroparestesias, hipo-hidrose, opacidades corneanas e doença renal e cardíaca.	Está disponível terapia de substituição enzimática, mas não foi demonstrada a redução do risco de acidente vascular cerebral.

RM = ressonância magnética; TC = tomografia computadorizada.

Trombose Venosa Cerebral

A trombose de um seio venoso cerebral pode causar cefaleias, manifestações focais tipo acidente vascular cerebral, convulsões, alteração do estado mental e edema da papila.[7] Com a obstrução do seio sagital superior (Fig. 406-10), os pacientes podem desenvolver fraqueza e alterações sensoriais bilaterais das pernas. A obstrução de um seio transverso ou de uma das veias principais sobre a convexidade cerebral (Fig. 406-11) pode também produzir sintomas, dependendo da área do cérebro que está lesada. A trombose de seios venosos cerebrais é uma condição rara usualmente observada em pacientes com coagulopatias, câncer disseminado ou uma infecção anterior do ouvido interno. Podem também ocorrer no período periparto. A obstrução venosa pode imitar um acidente vascular cerebral arterial isquêmico, mas os sintomas e sinais são, com frequência, mais difusos e assemelham-se a encefalite (Cap. 414) ou meningite (Cap. 412). O diagnóstico pode ser suspeitado em uma TC ou RM de rotina e confirmado por venografia por TC ou RM (Fig. 407-6). As opções iniciais de tratamento agudo incluem heparina de baixo peso molecular subcutânea ajustada ao peso corporal (Tabela 38-2) ou heparina intravenosa com dose ajustada (Tabela 81-4), mesmo se o paciente tiver algum grau de hemorragia. Um pequeno estudo randomizado determinou que o tratamento com heparina de baixo peso molecular estava associado a menor mortalidade.[A7] A anticoagulação com varfarina oral deve ser iniciada e continuada por pelo menos 3 meses, com uma INR-alvo de 2,0 a 3,0. Podem ser considerados períodos mais longos de anticoagulação, dependendo da causa da trombose do seio.

FIGURA 407-6 **Venograma de ressonância magnética mostrando ausência de fluxo no seio transverso (*ponta de seta*) e seio sigmoide direitos e fluxo intacto no seio transverso e seio sigmoide (*setas*) esquerdos.**

Dissecção Arterial Cervical

A dissecção de uma artéria cervical ou dissecção de uma artéria cerebral, cada uma das quais sendo caracterizada pela formação e subsequente extensão longitudinal de um hematoma intramural, pode estreitar ou obstruir o lúmen arterial. Essas dissecções podem ser espontâneas ou estar associadas a lesões importantes do pescoço, traumatismos relativamente pequenos (como uma manipulação quiroprática do pescoço ou hiperextensão do pescoço) ou com atividades de outro modo inócuas, tais como tossir, espirrar ou elevar-se. Os pacientes podem ter displasia fibromuscular subjacente (Caps. 67 e 80); condições hereditárias tais como síndrome de Marfan (Cap. 260), síndrome de Ehlos-Danlos ou esclerose tuberosa (Cap. 417); um nível elevado de homocisteína no sangue; ou nenhuma causa subjacente identificada. O diagnóstico pode ser um desafio, mas deve ser considerado especialmente em um paciente jovem, saudável sob os demais aspectos, que tenha dor no pescoço ou facial em conjunto com acidente vascular cerebral. A angiografia por RM mostra uma massa hiperintensa adjacente a um vazio de fluxo e a angiografia por RM ou a angiografia por cateterismo podem mostrar um lúmen afunilado levando a obstrução ou mesmo a um lúmen duplo. O tratamento pode incluir trombólise, anticoagulação ou reparação endovascular ou cirúrgica, dependendo das circunstâncias individuais, mas não estão disponíveis estudos randomizados para orientar tais decisões.

A vasculite (Caps. 266, 270 e 271) pode causar isquemia cerebral focal ou multifocal devido a inflamação local, estenose e até necrose de vasos sanguíneos extra ou intracranianos.[9] Os pacientes podem ter cefaleias preexistentes ou concorrentes, alterações cognitivas e convulsões. Como a vasculite envolve frequentemente múltiplas artérias, os múltiplos focos de lesão isquêmica nos estudos de neuroimagem podem mimetizar êmbolos múltiplos. A angiografia cerebral mostra classicamente múltiplas áreas de estreitamento segmentar tipo rosário, mas os achados podem ser normais. Achados similares podem ser encontrados com outras causas de vasculopatia intracraniana, não sendo específica a aparência angiográfica. O diagnóstico pode requerer biópsia leptomeníngea/cortical, que pode ser negativa, dado o processo inflamatório poder ser multifocal mais do que difuso. Exemplos de vasculites que podem causar sintomas tipo acidente vascular cerebral incluem as vasculites primárias do sistema nervoso central, lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266), vasculite reumatoide (Cap. 264), doença de Behçet (Cap. 270), arterite de Takayasu (Caps. 78 e 270), arterite temporal (Cap. 271), displasia fibromuscular (Caps. 67 e 80), granulomatoses com angeíte (Cap. 270), sarcoidose (Cap. 95), sífilis meningovascular (Cap. 319) e angioendoteliomatose linfomatoide.

Os acidentes vasculares cerebrais ocorrem em cerca de 8% a 17% dos pacientes com a doença de células falciformes e em cerca de 2% dos indivíduos com o trato de células falciformes (Cap. 163). Os acidentes vasculares cerebrais isquêmicos são mais comuns nas crianças, enquanto os acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos são mais comuns nos adultos. A terapia de transfusões pode reduzir acentuadamente o risco de um primeiro acidente vascular cerebral ou recorrência.[A8]

Causas de Acidentes Vasculares Cerebrais Relacionadas com Fármacos

Uma variedade de fármacos legais e drogas ilícitas (Cap. 34) pode precipitar um acidente vascular cerebral isquêmico. Os utilizadores de fármacos intravenosos têm mais probabilidade em desenvolver endocardite bacteriana (Cap. 76), que pode causar acidente vascular cerebral embólico. Os adulterantes sólidos no material injetável podem alcançar o cérebro através de um *shunt* existente, tal como um forame oval patente, ou podem causar arteriolite pulmonar local que lesa o endotélio e resulta em *shunts* arteriovenosos através dos quais os microêmbolos podem atingir o cérebro. Fármacos vasoconstritores potentes (p. ex., cocaína, efedrina, fenilpropanolamina e fenoxazolina) e suplementos dietéticos (p. ex., efedra) podem precipitar vasospasmo cerebral e acidente vascular cerebral isquêmico, embora os acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos sejam mais comuns (Cap. 408). Esses fármacos têm sido usados em doses elevadas como supressores do apetite e os casos reportados sugerem que pode ocorrer acidente vascular cerebral mesmo após a sua primeira utilização.

Causas Genéticas Raras

Uma série de doenças raras genéticas pode causar acidente vascular cerebral isquêmico. A *arteriopatia cerebral autossômica dominante com pequenos infartos subcorticais e leucoencefalopatia* (CADASIL, do inglês, *cerebral autosomal dominant arteriopathy with small subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) pode causar múltiplos infartos profundos e demência em pacientes sem outros fatores de risco para acidente vascular cerebral. Uma mutação no gene receptor Notch3 no braço curto do cromossomo 19 leva a acumulação da proteína Notch3 nas células musculares lisas vasculares. A média de idade de início é cerca dos 40 anos, embora a enxaqueca com aura muitas vezes anteceda em vários anos os acidentes vasculares cerebrais. A demência desenvolve-se usualmente em 10 a 15 anos. É recomendado o diagnóstico antenatal nas famílias afetadas. O tratamento é sintomático, com as cefaleias associadas ao CADASIL respondendo potencialmente à acetazolamida (125 a 500 mg diários).

A *doença de Fabry* ligada ao X (angioceratoma *corporis diffusum*) (Cap. 208) inclui com frequência oclusão cerebrovascular devido a acumulação de glicolipídios nas artérias de tamanho médio e pequeno. Está recomendada terapia de substituição enzimática, embora não esteja comprovado que esta reduza o risco de acidente vascular cerebral. A *neurofibromatose* (Cap. 417) pode ocluir artérias carótidas internas ou a parte proximal da circulação cerebral anterior. A síndrome de Marfan (Cap. 260) pode causar acidente vascular cerebral isquêmico devido a dissecção das artérias carótidas ou doença cardíaca valvar relacionada.

Embolia Gordurosa

A embolia gordurosa (Cap. 98) após traumatismo de ossos longos (Cap. 111), procedimentos ortopédicos e mesmo traumatismo intenso a grandes depósitos de gordura pode causar um acidente vascular cerebral, usualmente vários dias depois. A embolização difusa pode produzir encefalopatia ou convulsões, mas os êmbolos mais focais podem-se manifestar com um acidente vascular cerebral isquêmico.

Acidente Vascular Cerebral Criptogênico

O ecocardiograma pode revelar um forame oval patente não diagnosticado (Ca. 68) como potencial causa de um acidente vascular cerebral criptogênico. No entanto, apesar de avaliação abrangente, não se encontra uma causa definida para o acidente vascular cerebral em 15% a 40% dos pacientes com acidentes vasculares cerebrais. Os estudos randomizados confirmam que o monitoramento prolongado de ECG com um registro acionado por eventos ou um monitor inserível aumenta a detecção de fibrilação atrial em 9% a 16% em comparação com 1% a 3% com monitoramento de apenas 24 horas.[A9] [A10] Outros acidentes vasculares cerebrais inicialmente criptogênicos podem resultar de embolia de uma fonte cardíaca ou arterial proximal.[10] São necessários estudos clínicos para determinar o manejo antitrombótico mais apropriado desses pacientes.

Recuperação/reabilitação

O processo de recuperação começa mesmo antes de as sequelas da lesão cerebral aguda terem se resolvido. A fisioterapia multidisciplinar deveria incluir avaliações por patologistas da fala, fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais. A reabilitação multidisciplinar organizada na internação está associada a 34% de chances mais baixas de morte, 30% de chances mais baixas de morte ou institucionalização, e 35% de chances mais baixas de morte ou dependência para os pacientes com *deficits* justificando esses serviços. Todos os pacientes com *deficits* relacionados ao acidente vascular cerebral devem ser avaliados para intervenções de reabilitação. Como a depressão pode complicar o acidente vascular cerebral e afetar a recuperação, todos os pacientes devem ser pesquisados para a depressão.

Prevenção

Prevenção Primária

Como mais de 75% dos acidentes vasculares cerebrais são primeiros eventos, a prevenção primária do acidente vascular cerebral é de importância capital.[11,12] Seguir um estilo de vida saudável (não fumar, seguir uma dieta com pouco sódio e rica em frutas e vegetais, fazer pelo menos 30 minutos diários de atividade física moderada ou vigorosa, ter um índice de massa corporal abaixo de 25 kg/m^2 e não consumir mais do que uma bebida alcoólica por dia para as mulheres e uma ou duas para os homens) está associado a um risco 80% mais baixo para um primeiro acidente vascular cerebral em comparação com as pessoas que não seguem esse estilo de vida. O efeito é graduado, com benefícios crescentes dependendo do quanto o indivíduo segue um estilo de vida saudável. Não há evidência de que o tratamento profilático com ácido acetilsalicílico ou outros fármacos antiplaquetários reduza o risco de acidente vascular cerebral em indivíduos de baixo risco.

Os fatores de risco que são suscetíveis de tratamento (Tabela 407-1) incluem hipertensão, diabetes, fibrilação atrial e estenose carotídea. O tratamento da hipertensão reduz drasticamente o risco de acidente vascular cerebral.[13] Estão recomendados o rastreamento regular da pressão arterial e o tratamento da hipertensão (Tabelas 67-7 e 67-9) com um objetivo abaixo de 140/90 mmHg. O tratamento da pressão arterial e o uso de uma estatina em pacientes com diabetes (Cap. 229) estão recomendados para baixar o risco de um primeiro acidente vascular cerebral. As estatinas (Cap. 206) estão também recomendadas para prevenir um primeiro acidente vascular cerebral isquêmico em pacientes com doença cardíaca coronariana. Embora as complicações microvasculares do diabetes sejam reduzidas com controle adequado da glicemia (nível-alvo da hemoglobina glicosilada <7%), não há evidência de que o controle rigoroso reduza o risco de acidente vascular cerebral ou de eventos cardíacos coronários. Os pacientes que têm fibrilação atrial apresentam um risco aumentado de embolia e beneficiam-se de tratamento com varfarina ou um anticoagulante oral recente (Cap. 64).[14] A anticoagulação com varfarina está indicada para a prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com uma válvula cardíaca protética mecânica (Cap. 75). A U.S. Preventive Services Task Force não recomenda o rastreio de estenose assintomática da artéria carótida.[15]

Prevenção de Acidente Vascular Cerebral no Paciente com Estenose Carotídea Assintomática

O benefício da endarterectomia carotídea para os pacientes com estenose carotídea assintomática é atualmente incerto devido aos avanços na terapia médica.[16] O risco de acidente vascular cerebral ipsolateral associado a uma estenose carotídea assintomática pode ser considerado menor do que 1% por ano com base em

estudos observacionais e ensaios clínicos mais antigos,[17] e o benefício reportado da endarterectomia depende do sucesso cirúrgico e das taxas de complicações que podem não ser amplamente atingíveis fora dos ensaios clínicos. Estão em progresso ensaios clínicos comparando a revascularização carotídea em pacientes assintomáticos com a melhor terapia médica corrente. Não é recomendado o rastreio da população para estenose carotídea assintomática.

Prevenção Secundária após um Ataque Isquêmico Transitório ou Acidente Vscular Cerebral

Embora geralmente faltem ensaios clínicos demonstrando a eficácia das intervenções do estilo de vida para a prevenção secundária do acidente vascular cerebral, os mesmos comportamentos de estilo de vida associados a uma redução de risco para um primeiro acidente vascular cerebral são uma parte essencial da prevenção secundária de acidente vascular cerebral.[18] Os pacientes devem rotineiramente ser medicados com um antiagregante plaquetário, a menos que existam contraindicações. O tratamento antiplaquetário duplo em curto prazo com ácido acetilsalicílico e clopidogrel é mais eficaz do que um agente terapêutico isolado,[A12] mas não o tratamento em longo prazo, podendo causar hemorragia mais grave.[A11] A escolha do agente precisa ser individualizada, mas o ácido acetilsalicílico (50 a 325 mg diários), clopidogrel (75 mg diários) ou ácido acetilsalicílico mais dipiridamol de liberação sustentada (25/200 mg duas vezes ao dia) são opções comprovadas.[19] A exceção é o paciente que tem uma indicação específica para tratamento com um anticoagulante, tal como fibrilação atrial ou válvula cardíaca protética, ou em quem a terapia antitrombótica está contraindicada.

A redução da pressão arterial está recomendada para baixar o risco de acidente vascular cerebral recorrente e outros eventos vasculares.[20] O momento preciso de iniciação de terapia anti-hipertensiva após acidente vascular cerebral isquêmico não está estabelecido, mas esta pode ser iniciada uma vez que o paciente esteja estabilizado após o período agudo, geralmente após pelo menos 24 horas. Uma redução média de 10/5 mmHg está associada a cerca de 25% de redução no risco para acidente vascular cerebral recorrente. Em um estudo randomizado de pacientes com infartos lacunares sintomáticos definidos por RM, reduzir a pressão arterial sistêmica para um alvo de menos de 130 mmHg começando 2 semanas mais tarde diminuiu significativamente a taxa de hemorragia intracerebral e, de modo pouco significativo, todos os acidentes vasculares cerebrais subsequentes em comparação com um alvo de 130 a 149 mmHg.[A13] A escolha de um regime anti-hipertensivo específico para a prevenção secundária deve ser individualizada (Tabelas 67-7 e 67-8); alguns dados sugerem que a variabilidade do aumento da pressão arterial, que é mais comum com β-bloqueadores, amortece o benefício da redução da pressão arterial para prevenir o acidente vascular cerebral recorrente.

Os pacientes com um histórico anterior de acidente vascular cerebral ou AIT e doença aterosclerótica conhecida, diabetes ou hiperlipidemia com critérios para terapia com estatinas devem ser tratados com uma estatina de alta potência (p. ex., 40 a 80 mg de atorvastatina ou 20 a 40 mg de rosuvastatina diariamente; Tabela 206-5), a menos que contraindicado, para reduzir o risco de acidente vascular cerebral recorrente e de outros eventos cardiovasculares.[21] Parar uma estatina em contexto de acidente vascular cerebral isquêmico agudo está associado a morbidade e mortalidade aumentadas.

Em adição a essas medidas gerais, os tratamentos específicos adicionais para a prevenção secundária de acidente vascular cerebral dependem da causa do acidente vascular cerebral. O acidente vascular cerebral relacionado com a fibrilação atrial está associado a um risco elevado de recorrência (p. ex., 6% a 10% anualmente). Os pacientes com acidente vascular cerebral relacionado com fibrilação atrial devem ser tratados com varfarina ou um novo anticoagulante oral (p. ex., inibidor direto da trombina, inibidor do fator Xa). A anticoagulação com varfarina está indicada em pacientes com acidente vascular cerebral relacionado comIM agudo.

Procedimentos e Dispositivos

A taxa de acidentes vasculares cerebrais recorrentes após acidente vascular cerebral ou AIT relacionado com uma estenose extracraniana da artéria carótida de grau elevado (70% a 99%) pode ser tão elevada quanto 25% durante os 2 anos seguintes, com o risco mais elevado nas primeiras semanas após o evento indicador. Como esse risco de recorrência é diminuído em 50% com revascularização carotídea bem-sucedida, os pacientes selecionados com acidente vascular cerebral associado a estenose de 70% a 99% da artéria carótida extracraniana nos 6 meses anteriores beneficiam-se de revascularização carotídea, desde que o procedimento possa ser realizado com morbidade menor do que 6%. Dependendo de características tais como a idade, gênero, condições comórbidas e aumento do tempo desde o evento indicador, os pacientes com uma estenose carotídea extracraniana de 50% a 69% podem também beneficiar-se de revascularização. Os pacientes com uma estenose carotídea menor que 50% não se beneficiam de revascularização carotídea. O *bypass* extracraniano-intracraniano não reduz o risco de acidentes vasculares cerebrais recorrentes em pacientes com oclusão completa de uma artéria carótida extracraniana.[A14]

O acidente vascular cerebral relacionado com uma estenose intracraniana de grau elevado (p. ex., 50% a 99%) está associado a um risco elevado de recorrência. O ácido acetilsalicílico é preferível à varfarina nesses pacientes porque é tão eficaz e está associado a menos complicações. A angioplastia/*stenting* intracraniano não é melhor do que o tratamento médico (p. ex., modificação agressiva do estilo de vida, terapia antiagregante plaquetária e uma estatina de potência elevada) para a prevenção de um acidente vascular cerebral nesse contexto.[A15]

O *stenting* não é geralmente tão eficaz como a endarterectomia para a prevenção secundária de acidente vascular cerebral em pacientes com estenose carotídea,[A16]embora os pacientes mais jovens possam ter um risco combinado mais baixo de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e morte com o *stenting* e os pacientes mais velhos se deem melhor com a endarterectomia.[22]

A análise de intenção de tratar dos dados de três estudos randomizados prospetivos de fechamento transcateter de um forame oval patente em pacientes com acidente vascular cerebral criptogênico determinou uma redução não significativa no risco combinado de acidente vascular cerebral e AIT e no risco de acidente vascular cerebral com fechamento em comparação com terapia médica isolada.[A17] Continua a não haver dispositivos aprovados para este propósito pelo FDA, estando em curso estudos clínicos adicionais.

Prognóstico

O AIT é um fator de risco importante para acidente vascular cerebral e requer avaliação urgente para detectar causas específicas que possam requerer tratamento imediato. Globalmente, cerca de 10% dos pacientes que têm um AIT irão ter um acidente vascular cerebral no período de 90 dias, com quase metade ocorrendo no período de 2 dias. Os acidentes vasculares cerebrais que ocorrem são muitas vezes incapacitantes ou fatais. Os fatores associados com risco mais elevado incluem idade superior a 60 anos, diabetes, comprometimento da fala ou fraqueza, sintomas durando mais do que 10 minutos e evidência de lesão isquêmica na RM cerebral. Após o período agudo, cerca de 20% dos pacientes que tiveram um AIT irão ter um acidente vascular cerebral nos próximos 10 anos.

A mortalidade relacionada com o acidente vascular cerebral varia com a idade. A taxa de mortalidade em 30 dias por acidente vascular cerebral está estimada em 9% para os pacientes dos 65 a 74 anos de idade, em 13% para os pacientes de 74 a 84 anos e em 23% para os pacientes com mais de 85 anos. Cerca de 30% dos pacientes que tenham tido um acidente vascular cerebral irão ter um acidente vascular cerebral recorrente no período de 5 anos. O acidente vascular cerebral é também uma causa importante de incapacidade. Entre os sobreviventes de acidentes vasculares cerebrais, aproximadamente 45% têm *deficits* cognitivos, 30% são incapazes de andar sem ajuda, 25% estão institucionalizados e 25% são dependentes em atividades da vida diária após 6 meses.

Referência de Grau A

A1. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2014;384:1929–1935.

A2. Xian Y, Liang L, Smith EE, et al. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA.* 2012;307:2600–2608.

A3. Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC, et al. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3: CD000029.

A4. Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med.* 2014;370:1091–1100.

A5. He J, Zhang Y, Xu T, et al. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:479–489.

A6. Dennis M, Sandercock P, Reid J, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;382:516–524.

A7. Misra UK, Kalita J, Chandra S, et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in cerebral venous sinus thrombosis: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol.*2012;19:1030–1036.

A8. Wang WC, Dwan K. Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11: CD003146.

A9. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2014;370:2467–2477.

A10. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2014;370:2478–2486.

A11. Lee M, Saver JL, Hong KS, et al. Risk-benefit profile of long-term dual- versus single-antiplatelet therapy among patients with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159:463–470.

A12. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2013;369:11–19.

A13. Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet.* 2013;382:507–515.

A14. Powers WJ, Clarke WR, Grubb Jr RL, et al. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. *JAMA.* 2011;306:1983–1992.

A15. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet.* 2014;383:333–341.

A16. Liu ZJ, Fu WG, Guo ZY, et al. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing carotid artery stenting and carotid endarterectomy in the treatment of carotid stenosis. *Ann Vasc Surg.* 2012;26:576–590.

A17. Pineda AM, Nascimento FO, Yang SC, et al. A meta-analysis of transcatheter closure of patent foramen ovale versus medical therapy for prevention of recurrent thromboembolic events in patients with cryptogenic cerebrovascular events. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;82:968–975.

Referências Gerais

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:2064–2089.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:e6–e245.
3. Qureshi AI, Caplan LR. Intracranial atherosclerosis. *Lancet*. 2014;383:984–998.
4. Windecker S, Stortecky S, Meier B. Paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:403–415.
5. Jauch EC, Saver JL, Adams Jr HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870–947.
6. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *JAMA*. 2013;309:2480–2488.
7. Weimar C. Diagnosis and treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14:417.
8. Einhaupl K, Stam J, Bousser MG, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol*. 2010;17:1229–1235.
9. Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Diagnosis and classification of central nervous system vasculitis. *J Autoimmun*. 2014;48-49:149–152.
10. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13:429–438.
11. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:517–584.
12. Bushnell C, McCullough L. Stroke prevention in women: synopsis of the 2014 American Heart Association/American Stroke Association guideline. *Ann Intern Med*. 2014;160:853–857.
13. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507–520.
14. Culebras A, Messe SR, Chaturvedi S, et al. Summary of evidence-based guideline update: prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82:716–724.
15. LeFevre ML. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;161:356–362.
16. Jonas DE, Feltner C, Amick HR, et al. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2014;161:336–346.
17. Grotta JC. Clinical practice. Carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2013;369:1143–1150.
18. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S76–S99.
19. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:227–276.
20. Go AS, Bauman MA, Coleman King SM, et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *Hypertension*. 2014;63:878–885.
21. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(suppl 2):S1–S45.
22. Voeks JH, Howard G, Roubin GS, et al. Age and outcomes after carotid stenting and endarterectomy: the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial. *Stroke*. 2011;42:3484–3490.

No Brasil

Estudo realizado em 2004 avaliou a mortalidade por acidente vascular encefálico na cidade de São Paulo por faixa etária e sexo. Em relação à mortalidade proporcional, a proporção de óbitos em mulheres foi superior à dos homens, mostrando a importância da mortalidade por doença cerebrovascular em mulheres, entre as mais elevadas do mundo. O coeficiente de mortalidade por 100.000, ajustado por idade, foi de 18,5/100.000 homens e de 11,5/100.000 mulheres para o acidente vascular encefálico isquêmico (AVEI).

O Estudo de Morbimortalidade do Acidente Vascular Cerebral avaliou em hospital comunitário na cidade de São Paulo 672 casos confirmados de AVE. Desses, 71,6% foram casos de acidente vascular encefálico isquêmico e 47,3% do total eram casos incidentes de AVEI. A média de idade nos casos incidentes de AVEI foi de 67,1 anos, semelhante à dos casos de acidente vascular encefálico hemorrágico. Entretanto, somente 51,6% dos casos ocorreram em homens, comparados a 69,1% dos acidentes vasculares hemorrágicos, diferença estatisticamente significativa.

Segundo esse estudo, a média de internação dos AVEI foi menor do que nos hemorrágicos (4,6 dias *vs*. 9,6 dias, P < 0,0001). Houve uma dificuldade dos pacientes em referir quando começaram os sintomas, o que dificulta, por exemplo, o uso da trombólise na emergência. A maior parte dos casos foi trazida ao hospital por parentes no final de semana. Isso sugere que o familiar que cuida do idoso só percebe ou só tem tempo para transportar o paciente para o hospital nos finais de semana, o que dificultaria a implantação de Unidades de Tratamento Intensivo para o Acidente Vascular Encefálico - *Stroke Units* - nos mesmos moldes das Unidades Coronarianas. Entre todos esses casos o fator de risco mais importante foi a hipertensão arterial presente em 80,3% dos pacientes com AVEI e 92,2% dos pacientes com AVEH, diferença essa que foi estatisticamente significativa (P = 0,04). Em relação à mortalidade aos 10, 28 e 180 dias, os pacientes com AVEI apresentavam uma sobrevida de 95,3%, comparados à de 86,3% dos pacientes com AVEH. A sobrevida em 28 dias continuava favorável aos pacientes com AVEI (92,1% comparados aos 83,3%, P = 0,005). Entretanto, ao se comparar a mortalidade em 180 dias, embora a sobrevida fosse de 80,5% nos AVEI e de 70,3% nos AVEH ela não era estatisticamente significativa (P = 0,16).

De fato, o reconhecimento dos sintomas do AVE e qual a atitude a ser tomada diante dessa suspeita são aspectos ainda pouco conhecidos pela população geral de nosso país. Um estudo recente, realizado simultaneamente em quatro cidades, revelou que uma parcela significativa dos entrevistados não sabia reconhecer sequer um sintoma de AVE ou qual o número de telefone nacional e gratuito a ser chamado em uma suspeita de AVE.

Esforços conjuntos de organizações governamentais, não governamentais e sociedades médicas têm contribuído para a mudança do cenário nacional com respeito ao diagnóstico do AVE e seu tratamento. Diretrizes nacionais e normais operacionais oficiais têm, recentemente, promovido a padronização da conduta médica no atendimento do AVE no âmbito nacional

Bibliografia

Aikawa VN, et al. Higher burden of hemorrhagic stroke among women. An autopsy-based study in São Paulo, Brazil. *Neuroepidemiology*. 2005;24:209–213.

Lotufo PA, Benseñor IM. Lancet. Improving WHO STEPS Stroke in Brazil. *Neurology*. 2007;6:387–388.

Lotufo PA, Benseñor IM. Stroke mortality in São Paulo (1997-2003) – A description using the Tenth Revision of the International Classification of Diseases. *Arquivos de Neuropsiquiatria.* 2004;62:1008–1011.

Lotufo PA, et al. Race, gender and stroke subtypes mortality in São Paulo, Brazil. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2007;65:752–757.

Pontes-Neto OM, et al. Stroke awareness in Brazil: Alarming results in a community-based study. *Stroke*. 2008;39:292–296.

Martins SCO and Executive Committee from the Brazilian Stroke Society and the scientific department in cerebrovascular diseases of the Brazilian Academy of Neurology Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part II: stroke treatment. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2012;70:885–893.

Doença cerebrovascular hemorrágica

Stephan A. Mayer

Aproximadamente 20% de todos os acidentes vasculares cerebrais se devem a hemorragia intracraniana espontânea, dos quais cerca de três quartos são causados por hemorragia intracerebral e um quarto por hemorragia subaracnóidea. A hemorragia intracerebral, que é mais frequentemente causada por ruptura de pequenas artérias penetrantes, resulta numa coleção focal de coágulo dentro do parênquima cerebral. Em comparação, a hemorragia subaracnóidea é causada por ruptura de vasos na superfície do cérebro, mais frequentemente devido a um aneurisma congênito, e resulta em difusão do sangue ao longo de espaços de líquido cefalorraquidiano (LCR). Em cerca de 40% de qualquer forma de acidente vascular cerebral, o sangue estende-se para os ventrículos cerebrais, uma complicação devastadora conhecida como hemorragia intraventricular. Ambos os tipos de acidente vascular cerebral hemorrágico podem ter taxas de mortalidade elevadas, mas a recuperação e a sobrevida melhoraram nas décadas recentes graças aos avanços nos cuidados neurointensivos.

Hemorragia subaracnóidea

Epidemiologia e biopatologia

Cerca de 30.000 novos casos de hemorragia subaracnóidea ocorrem anualmente nos Estados Unidos, envolvendo de modo predominante adultos jovens. A hemorragia subaracnóidea contribui para 5% de todos os acidentes vasculares cerebrais, com uma incidência de aproximadamente 1 em 10.000 indivíduos por ano. As mulheres são mais afetadas do que os homens e a taxa é duas vezes mais alta em afro-americanos do que em brancos. Cerca de 10% dos pacientes com hemorragia subaracnóidea têm um familiar de primeiro grau que também teve hemorragia subaracnóidea, mesmo na ausência de predisposição genética identificável, tal como doença renal policística (Cap. 127), síndrome de Marfan (Cap. 260) ou síndrome de Ehlers-Danlos (Cap. 260). Fatores de risco modificáveis para a hemorragia subaracnóidea incluem tabagismo, uso pesado de álcool, hipertensão crônica e mal controlada e o uso de agentes simpaticomiméticos tais como cocaína e fenilpropanolamina. O uso de varfarina, especialmente se a relação normalizada internacional (INR) for maior do que 3, mas não o ácido acetilsalicílico, está associado a um risco aumentado de hemorragia intracerebral em comparação com ausência da terapia.[1]

Em 80% dos casos, a hemorragia subaracnóidea é causada pela ruptura de um aneurisma intracraniano sacular ou aneurisma em baga. Em cerca de metade das hemorragias subaracnóideas em que não é identificado um aneurisma, o sangue tem uma distribuição focal perimesencefálica ao redor do cérebro médio ou anterior à protuberância. Nesses casos, a origem da hemorragia é provavelmente venosa. Nos casos restantes de hemorragia subaracnóidea não aneurismática, a origem da hemorragia é usualmente uma "bolha" na parede arterial fina. Outras causas incluem malformações arteriovenosas; aneurismas micóticos (Cap. 76); vasculite (Cap. 270); tumores (Cap. 189); e distúrbios graves da coagulação, tais como hemofilia (Cap. 174), trombocitopenia acentuada (Cap. 172) e coagulação intravascular disseminada (Cap. 175) (Tabela 408-1).

Tabela 408-1

Causas não aneurismáticas de hemorragia subaracnóidea (em ordem de frequência aproximada)

Traumatismo
Hemorragia subaracnóidea perimesencefálica idiopática
Malformação arteriovenosa
Dissecção arterial intracraniana (Cap. 407)
Uso de cocaína e anfetamina (Cap. 34)
Aneurisma micótico (Cap. 76)
Apoplexia hipofisária (Cap. 224)
Doença de moyamoya (Cap. 407)
Vasculite do sistema nervoso central (Cap. 270)
Doença de células falciformes (Cap. 163)
Distúrbios da coagulação (Caps. 172, 174 e 175)
Neoplasia primária ou metastática (Cap. 189)

Manifestações clínicas

O sintoma clássico da hemorragia subaracnóidea é uma cefaleia "explosiva" intensa, que se desenvolve rapidamente e que o paciente em geral refere como "a pior dor de cabeça da minha vida". A cefaleia é usualmente generalizada, mas pode referir dor focal no local da ruptura do aneurisma (p. ex., dor periorbitária relacionada com um aneurisma da artéria oftálmica). Os sintomas comumente associados incluem rigidez da nuca, perda de consciência, náuseas, vômitos, dor nas costas ou na perna e fotofobia. Nos pacientes que perdem a consciência, pode ocorrer postura tônica, que é difícil de diferenciar de uma convulsão. Embora a ruptura aneurismática ocorra com frequência durante períodos de exercício ou de estresse físico, a hemorragia subaracnóidea pode ocorrer em qualquer momento, incluindo durante o sono. Mais de um terço dos pacientes descrevem uma história de "cefaleia sentinela" premonitória nos dias ou semanas antes de se apresentarem com a hemorragia subaracnóidea. Esses sintomas prodrômicos são usualmente causados por vazamentos mínimos de sangue a partir do aneurisma, mas podem também ser causados por trombose ou expansão aguda de um aneurisma.

Cerca de 5% dos pacientes com hemorragia subaracnóidea apresentam-se com sinais relacionados com compressão local de nervos cranianos ou do tronco cerebral por um aneurisma grande e têm sinais neurológicos focais que podem apontar para o local da hemorragia e formação do coágulo. A síndrome mais comum é uma paralisia do terceiro nervo craniano, que se manifesta com ptose, desvio externo do olho e anisocoria devido a compressão por um grande aneurisma da artéria comunicante posterior. Grandes aneurismas fusiformes dolicoectásicos ocorrem mais frequentemente na artéria basilar e podem-se manifestar com sinais e sintomas relacionados com compressão do tronco cerebral ou de nervos cranianos. Hemiparesia ou afasia sugerem um aneurisma da artéria cerebral média e paraparesia ou abulia sugerem um aneurisma da artéria cerebral anterior proximal.

Diagnóstico

Em cerca de 15% dos pacientes, a hemorragia subaracnóidea é inicialmente mal diagnosticada como uma enxaqueca ou síndrome viral, em especial nos pacientes com sintomas leves. Rigidez da nuca, convulsões, pressão arterial diastólica acima de 110 mmHg, vômitos e cefaleias aumentam a probabilidade de um acidente vascular cerebral hemorrágico mais do que um acidente vascular cerebral isquêmico, mas é necessária a neuroimagem para um diagnóstico fidedigno.[2] Aproximadamente 40% dos pacientes mal diagnosticados sofrem deterioração neurológica subsequente devido a nova hemorragia, hidrocefalia ou vasospasmo antes de voltarem aos cuidados médicos. É necessário um grau elevado de vigilância para estabelecer o diagnóstico de hemorragia subaracnóidea, seja por tomografia computadorizada (TC) ou punção lombar, se o exame com TC inicial for normal.

Tomografia Computadorizada

Qualquer paciente com suspeita de hemorragia subaracnóidea deve ser imediatamente enviado para um exame TC de emergência, o qual irá quase sempre revelar sangue nas cisternas basais se for efetuado no período de 24 horas desde o início dos sintomas (Fig. 408-1). Hemorragia mais intensa pode estender-se para as fissuras inter-hemisférica e silviana bilaterais (Fig. 408-2). A sensibilidade da TC diminui, contudo, à medida que o tempo passa desde o início clínico da hemorragia, e a sensibilidade da TC é de apenas cerca de 75% 48 horas após o início dos sintomas. Em resultado, é imperativa a punção lombar se a TC for normal, mas o índice de suspeita clínica permanecer elevado.

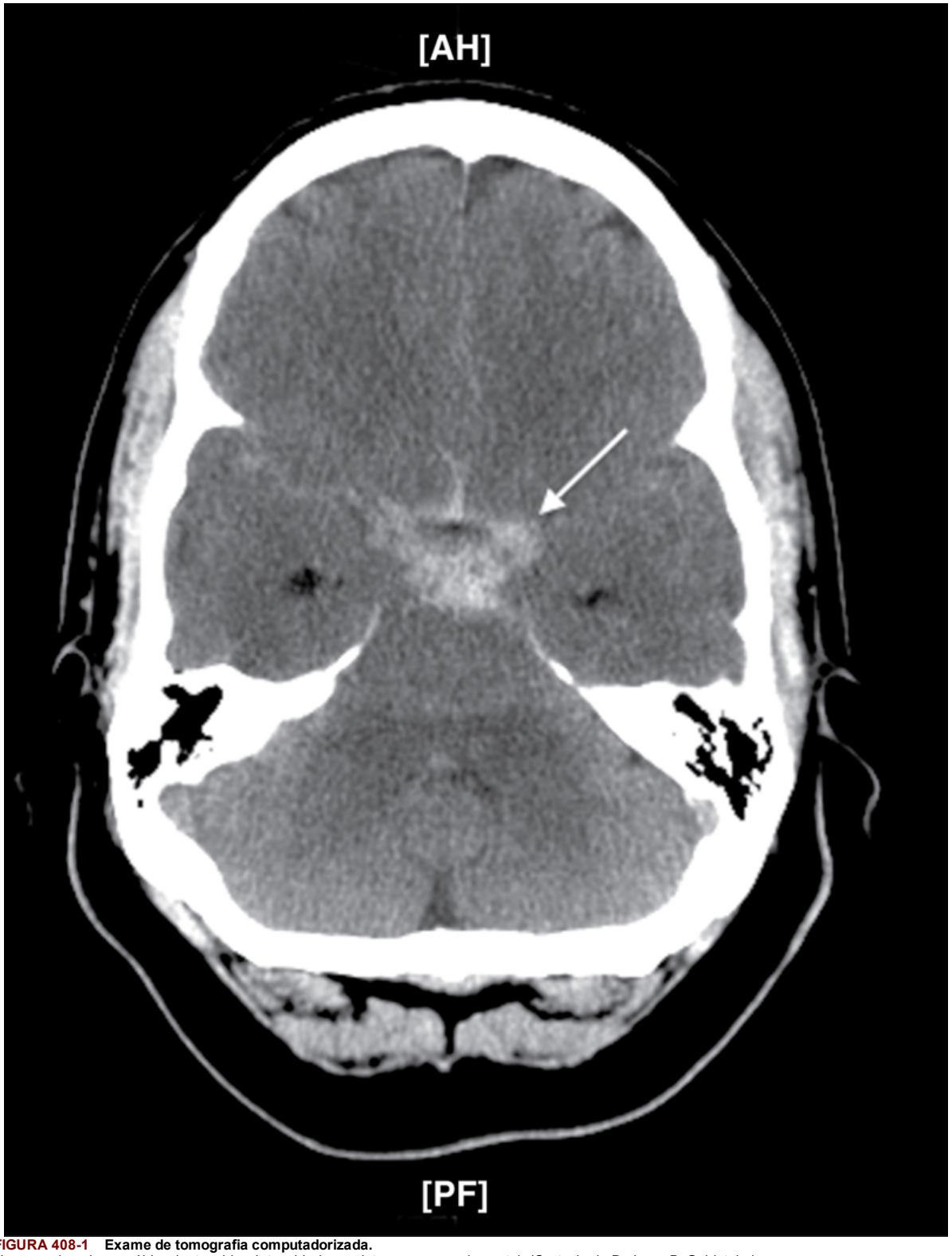

FIGURA 408-1 Exame de tomografia computadorizada.
Hemorragia subaracnóidea (note a hiperintensidade na cisterna suprasselar, seta). (Cortesia do Dr. Larry B. Goldstein.)

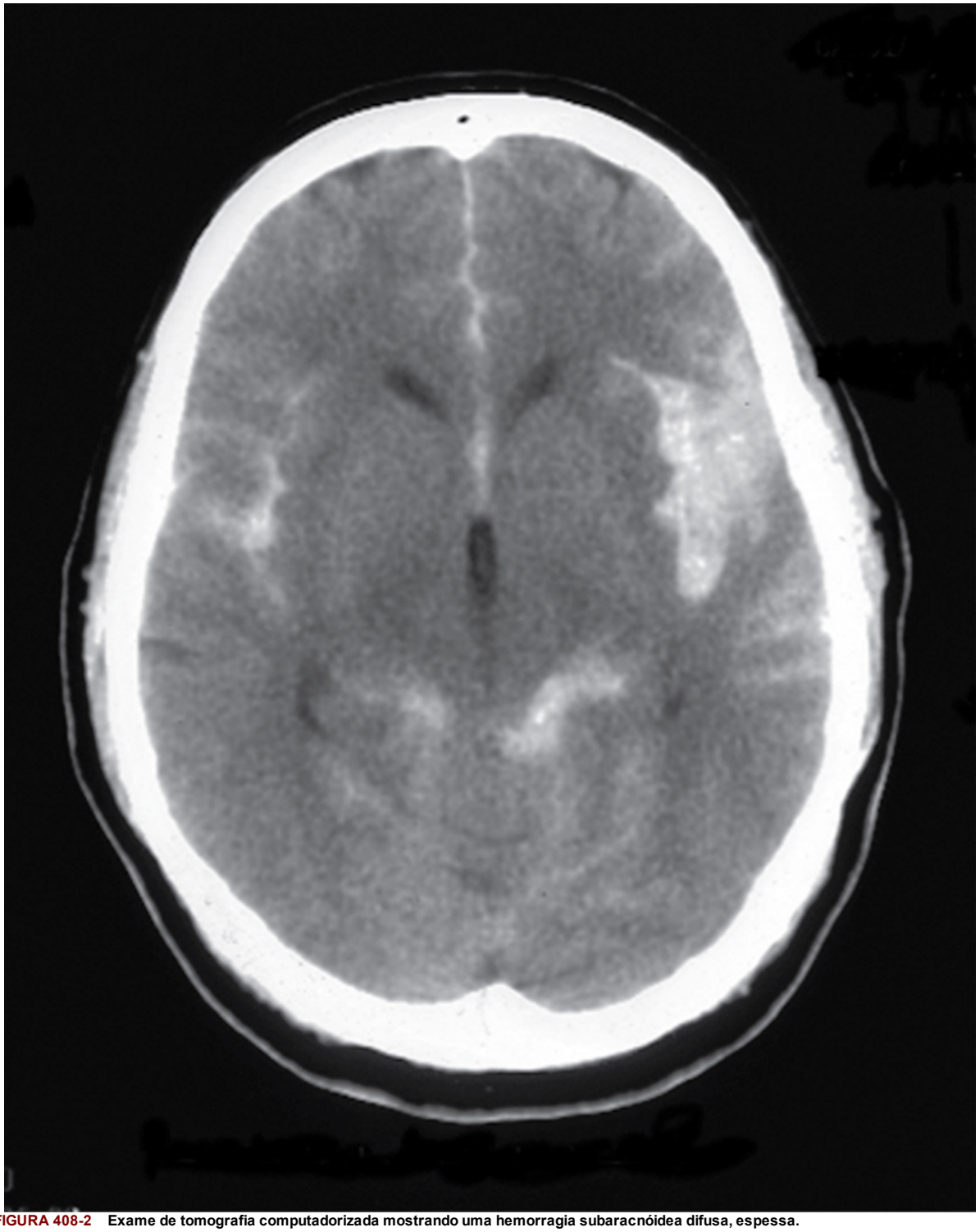

FIGURA 408-2 **Exame de tomografia computadorizada mostrando uma hemorragia subaracnóidea difusa, espessa.**

Punção Lombar

É comum o LCR ser grosseiramente sanguinolento. A hemorragia subaracnóidea pode ser diferenciada de uma punção traumática pela aparência xantocrômica (coloração amarelada) do sobrenadante do líquido após centrifugação. No entanto, a xantocromia pode não estar presente até cerca de 12 horas depois da hemorragia subaracnóidea. A pressão do LCR está quase sempre alta e o nível de proteínas está elevado. Inicialmente, a proporção de leucócitos relativamente aos eritrócitos no LCR é a do sangue periférico, com uma relação usual de 1:700; no entanto, após vários dias, uma meningite estéril causada pelo sangue no LCR pode induzir leucocitose reativa com um nível baixo de glicose. As hemácias e a xantocromia desaparecem em cerca de 2 semanas, a menos que a hemorragia recorra.

Angiografia

A angiografia cerebral é o procedimento de diagnóstico definitivo para detectar aneurismas intracranianos e para definir a sua anatomia (Fig. 408-3). Embora a disponibilidade e qualidade de imagem crescentes da angiografia por TC e ressonância magnética tenham permitido a alguns centros usar estes exames para fazer o diagnóstico inicial, a angiografia de quatro vasos (injeções nas carótidas internas e artérias vertebrais bilateralmente) é imperativa quando os resultados daqueles exames forem negativos. Em aproximadamente 20% dos casos de hemorragia subaracnóidea, o angiograma inicial é normal. Vasospasmo, trombose local ou técnica fraca podem levar a um angiograma falso-negativo. Por essa razão, os pacientes com um angiograma inicialmente normal devem ter um estudo de seguimento 1 a 2 semanas mais tarde; irá ser demonstrado um aneurisma em cerca de 5% desses casos. A exceção a essa regra é encontrada em pacientes com hemorragia subaracnóidea perimesencefálica, que não necessitam de angiografia de seguimento.

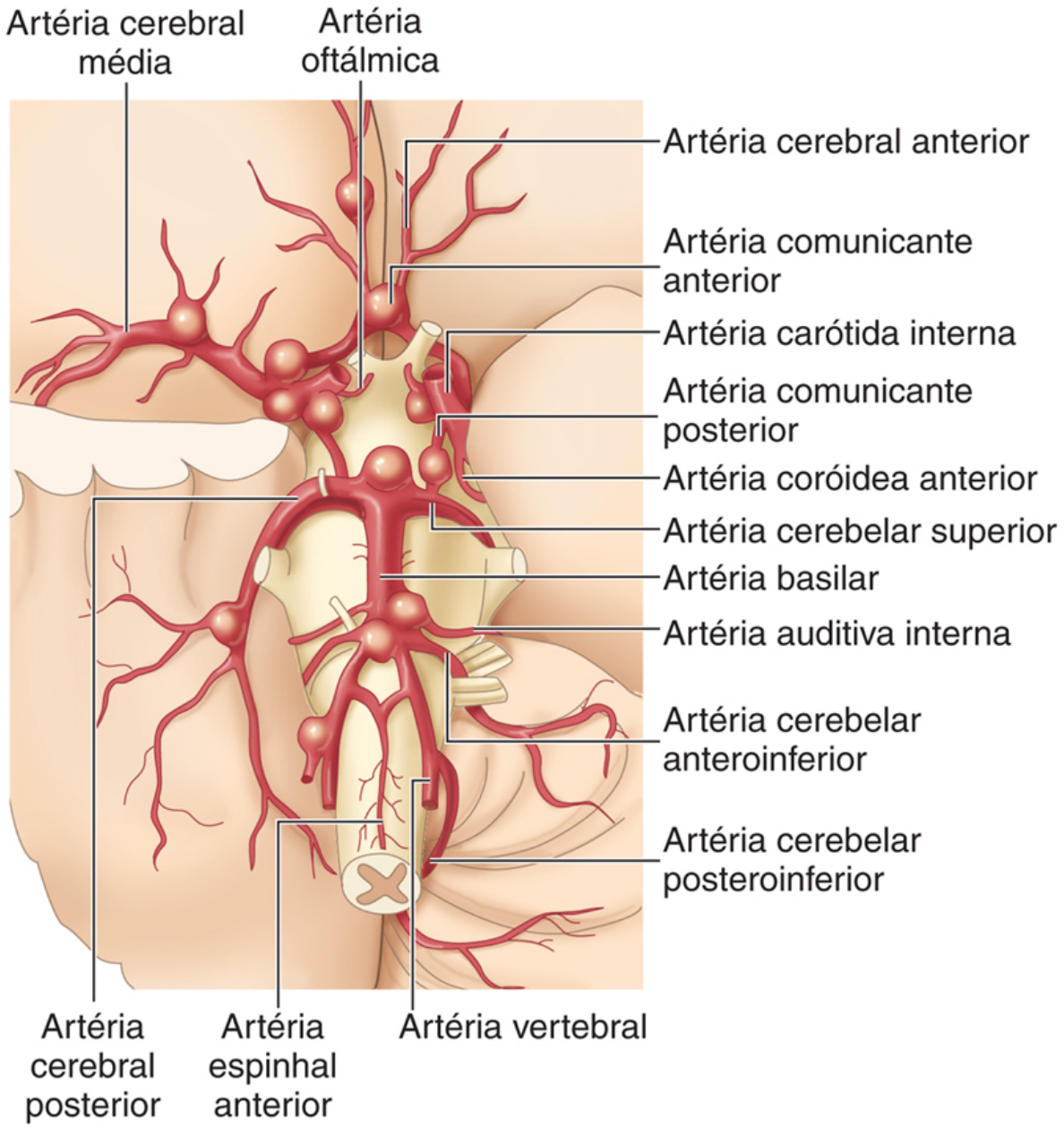

FIGURA 408-3 **Aneurismas saculares.**
Aneurismas saculares ou em baga desenvolvem-se normalmente na bifurcação de artérias na superfície inferior do cérebro. (Cortesia do Dr. Justin Zivin.)

Ressonância Magnética

As sequências convencionais (*scans* ponderados em T1 ou T2) de ressonância magnética (RM) são geralmente menos sensíveis para detectar sangue do que os exames de TC. As imagens de suscetibilidade ponderada podem ser úteis para documentar um aneurisma completamente trombosado em pacientes selecionados que têm hemorragia subaracnóidea, mas um angiograma normal.

Exames Laboratoriais

Em adição aos exames laboratoriais de rotina à admissão, deve ser dada atenção à pesquisa da INR, tempo de tromboplastina parcial e contagem de plaquetas para diagnosticar uma coagulopatia; eletrocardiograma e nível sérico de troponina para diagnosticar lesão cardíaca mediada simpaticamente; e uma radiografia de tórax para procurar edema pulmonar neurogênico ou pneumonia de aspiração.

Tratamento

Os objetivos iniciais do tratamento são minimizar a lesão cerebral primária aguda nos pacientes com grau pobre com um nível de consciência deprimido (graus III a V de Hunt-Hess; Tabela 408-2), manejar as complicações secundárias e prevenir nova hemorragia.[3] A mortalidade após hemorragia subaracnóidea é substancialmente mais baixa quando os pacientes são tratados em centros regionais de grande volume com acesso a intervencionistas qualificados e especializados em tratamento neurointensivo.

Tabela 408-2

Mortalidade de acordo com o grau de classificação da escala de hunt-hess de hemorragias subaracnóideas

GRAU	ACHADOS CLÍNICOS	MORTALIDADE HOSPITALAR (%)
I	Assintomático ou cefaleia leve	5
II	Cefaleia moderada ou intensa, ou paralisia oculomotora	5
III	Confuso, sonolento ou sinais focais leves	10
IV	Estupor (localiza a dor)	34
V	Coma (com posturas ou sem resposta motora à dor	52
Total		20

Os dados são de pacientes tratados no Columbia University Medical Center.

A causa principal de morte e incapacidade após hemorragia subaracnóidea é a lesão cerebral primária grave relacionada com os efeitos agudos da hemorragia, e o manejo abrangente pode reduzir a morbidade e a mortalidade (Tabela 408-3). Em pacientes com grau pobre, a preocupação imediata no serviço de emergência é reduzir a pressão intracraniana (PIC) e prevenir lesão cerebral secundária hipóxico-isquêmica. Os pacientes com uma capacidade comprometida de proteger a via respiratória devem ser entubados, fornecendo-se oxigênio suplementar conforme necessário. A hipotensão deve ser tratada de modo agressivo com fluidos e vasopressores para manter uma pressão arterial média de 90 mmHg (Cap. 106). Os pacientes em estupor ou comatosos com sangue subaracnóideo extenso, hemorragia intraventricular, hidrocefalia obstrutiva aguda ou edema cerebral global devem ser tratados empiricamente para a hipertensão intracraniana com 1,0 g/kg de manitol a 20% antes da colocação de emergência de uma drenagem ventricular externa. Doses repetidas de manitol ou 0,5 a 2,0 mL de solução salina hipertônica a 23,4% podem ser repetidas hora a hora conforme necessário para reduzir a PIC para menos de 20 mmHg ou para reverter sinais de herniação transtentorial, com monitoramento cuidadoso do sódio sérico, osmolalidade e estado do volume.

Tabela 408-3

Protocolo para o manejo de hemorragia subaracnóidea aguda

Pressão arterial	• Controle da pressão arterial elevada durante a fase pré-operatória (pressão arterial sistólica <160 mmHg) com labetalol IV ou nicardipina (Tabela 67-14) para prevenir nova hemorragia
Profilaxia de nova hemorragia	• Ácido ε-aminocaproico 4 g IV no diagnóstico seguido de 1 g/h até a reparação do aneurisma, por um máximo de 72 horas após o *ictus*
Hidratação intravenosa	• Normal (0,9%) salina a 1,0 a 1,5 mL/kg/h
Exames laboratoriais	• Verificar periodicamente contagem sanguínea completa e eletrólitos • Obter ECGs seriados e verificar nível de troponina cardíaca na admissão para avaliar lesão cardíaca; efetuar ecocardiografia em pacientes com achados anormais no ECG ou níveis elevados de troponina
Profilaxia de convulsões	• Carga de fosfenitoína ou fenitoína IV (15 a 20 mg/kg); descontinuar no dia 1 pós-operatório a menos que o paciente tenha apresentado convulsões, tenha um grau pobre ou tenha doença cortical focal, ou esteja de outro modo instável. A dose de início é 300 mg/dia IV ajustados para manter níveis terapêuticos de 10 a 20 mg/dL
Profilaxia de vasospasmo	• Nimodipina 60 g oralmente a cada horas até o dia 21 de HSA ou alta
Homeostasia fisiológica	• Cobertores de resfriamento para manter a temperatura ≤37,5 °C • Gota a gota de insulina para manter glicose a 100 a 120 mg/dL • Transfusão para manter hemoglobina >7,0 g/dL (na ausência de isquemia ativa cerebral ou cardíaca)
Edema cerebral	• Manitol 1,0 g/kg IV ou 30 mL de solução salina hipertônica a 23,4% conforme necessário para manter PIC <20 mm Hg
Hidrocefalia	• Colocação de dreno ventricular externo de emergência em todos os pacientes em estupor/comatosos (Hunt-Hess IV/V) assim como pacientes letárgicos com hidrocefalia
Diagnóstico de vasospasmo	• Sonografia Doppler transcraniana a cada 1 a 2 dias até o 10° dia após HSA • Angiografia e perfusão por tomografia computadorizada nos dias 4 a 8 após HSA ou por agravamento neurológico
Terapia de vasospasmo sintomático	• Colocar na posição de Trendelenburg (cabeça baixa) • Infusão de 1 litro de solução salina normal durante 30 minutos • Se o *deficit* persistir, aumentar a pressão arterial sistólica com fenilefrina ou norepinefrina até que ele se resolva (alvo 180 a 220 mmHg) • Se refratário, monitorar o débito cardíaco e adicionar dobutamina ou milrinona para manter índice cardíaco ≥4,0 L/min/m^2 • Transfusão para manter hemoglobina >10,0 g/dL • Angiografia de emergência para verapamil intra-arterial ou angioplastia cerebral a menos que o paciente responda bem às medidas anteriores

ECG = eletrocardiograma; HSA = hemorragia subaracnóidea; PIC = pressão intracraniana.

Aneurismas Cerebrais

A hemorragia recorrente é uma complicação devastadora da hemorragia subaracnóidea. As estratégias preventivas dependem da causa, que é usualmente um aneurisma cerebral, e do local da hemorragia inicial.

Os aneurismas saculares ou em baga ocorrem com mais frequência no círculo de Willis ou em seus ramos principais, especialmente nas bifurcações. Eles nascem onde a lâmina elástica arterial e a túnica média são defeituosas, tendem a aumentar com a idade e podem-se tornar ultrafinos. Como os aneurismas saculares são raramente detectados nas crianças e a incidência da hemorragia subaracnóidea aumenta com a idade, parece claro que os defeitos congênitos da parede evoluem para aneurismas apenas ao longo do tempo. O local de ruptura é usualmente através da cúpula do aneurisma. Cerca de 15% dos pacientes que se apresentam com hemorragia subaracnóidea por um aneurisma identificável albergam também outro aneurisma intracraniano não rompido.

Os aneurismas intracranianos são observados em cerca de 2% dos adultos, desse modo sugerindo que aproximadamente dois a três milhões de americanos têm um aneurisma. No entanto, mais de 90% desses aneurismas são pequenos (<10 mm) e permanecem assintomáticos ao longo da vida. O risco anual de ruptura de um aneurisma intracraniano assintomático é próximo de 0,7%. Fatores de risco importantes para a ruptura inicial de um aneurisma intracraniano incluem aumento do tamanho, hemorragia subaracnóidea anterior por ruptura de outro aneurisma, fumo ativo de cigarros e localização no ápice basilar e artéria comunicante posterior.

A angiografia por TC é um exame sensível (97%) e específico (98%) para o diagnóstico de aneurismas cerebrais.[4]

Se um aneurisma torna a sangrar, aproximadamente 50% dos pacientes morrem de imediato e outros 30% sofrem lesão cerebral incremental. O risco de repetição de hemorragia é mais elevado nas primeiras 24 horas após a ruptura inicial do aneurisma (4%) e permanece elevado (aproximadamente 1% a 2% por dia) nas 4 semanas seguintes (Fig. 408-4). O risco acumulado de repetição de hemorragia em pacientes não tratados é de 20% em 2 semanas e de 30% em 1 mês. Um grau clínico pobre e os aneurismas maiores são os fatores de risco mais fortes para a repetição de hemorragia no hospital.

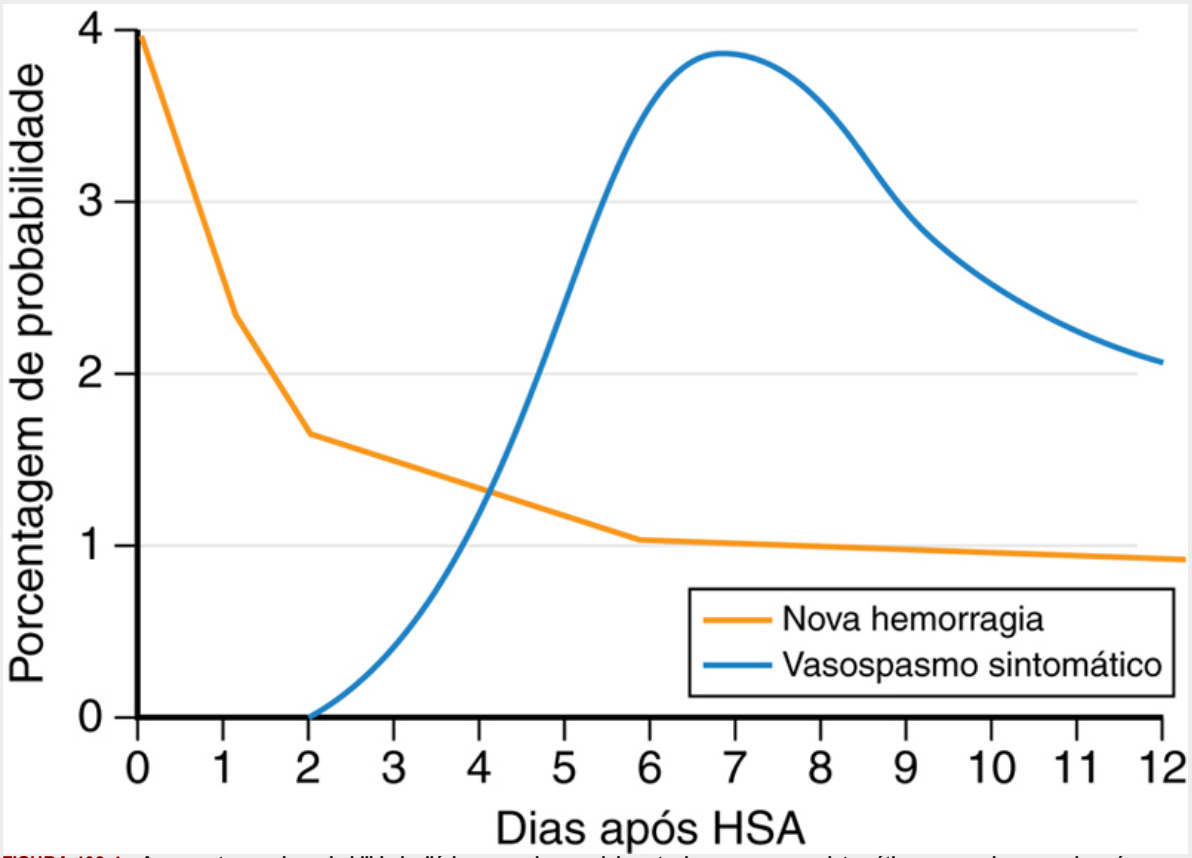

FIGURA 408-4 A porcentagem de probabilidade diária para o desenvolvimento de vasospasmo sintomático ou nova hemorragia após hemorragia subaracnóidea (HSA).
Dia 0 denota o início da hemorragia subaracnóidea.

A infusão prolongada (i.e., 2 semanas) de agentes antifibrinolíticos tais como o ácido ε-aminocaproico ou ácido tranexâmico reduz o risco de repetição de hemorragia mas não melhora os resultados devido a um aumento do risco de isquemia cerebral.[A1] No entanto, a terapia em muito curto prazo (p. ex., 4 g de ácido ε-aminocaproico seguidos de 1 g/h até 4 horas antes da angiografia por um máximo de 72 horas após o início da hemorragia) parece ser benéfica.[A2] O controle da hipertensão arterial (manter a pressão sistólica <160 mmHg) e a administração de um anticonvulsivante para minimizar o risco de atividade epiléptica aguda (fenitoína 20 mg/kg intravenosamente é usada mais comumente) podem também reduzir a recorrência de hemorragia aguda, embora faltem estudos que suportem essa prática.

A obliteração completa de um aneurisma sacular rompido, seja pela colocação de *coil* (espiral) endovascular, seja por grampeamento (“clipagem”) cirúrgico, é o tratamento definitivo para a prevenção de nova hemorragia e deve ser efetuado como procedimento de emergência. Para os aneurismas da circulação anterior de tamanho pequeno a médio em pacientes com grau bom, a embolização endovascular com *coil* resulta em melhores resultados em 6 meses do que o grampeamento cirúrgico,[A3] com 23% menos probabilidade de morte ou incapacidade em 1 ano. A única exceção a essa regra são os pacientes com grau V de Hunt-Hess, que têm um prognóstico neurológico muito ruim. Em adição à prevenção de nova hemorragia, a reparação precoce do aneurisma permite o tratamento do vasospasmo sintomático com terapia hipervolêmica hipertensiva, que não é viável com um aneurisma não protegido.

A embolização endovascular com *coil* envolve encher o aneurisma intacto com *coils* de platina destacáveis, delicados, trombogênicos. Esse procedimento leva a obliteração completa de aneurisma de tamanho pequeno a médio (<10 mm de diâmetro) em 80% a 90% dos casos, com uma taxa de complicações aceitável de aproximadamente 10%. Cerca de 5% dos pacientes em que se colocaram *coils* desenvolvem dilatação recorrente do pescoço do aneurisma original e requerem repetição da embolização com *coils* ou grampeamento cirúrgico tardio.

O grampeamento cirúrgico requer uma craniotomia para expor o aneurisma, após o qual o pescoço do aneurisma é grampeado sob microscópio operatório para excluí-lo totalmente da artéria progenitora. A reparação cirúrgica acarreta um risco de 5% a 15% de morbidade importante ou mortalidade, especialmente acidente vascular cerebral por oclusão inadvertida de um vaso adjacente ou nova hemorragia intraoperatória. O risco da cirurgia aumenta com aneurismas grandes e é menor nas mãos de operadores mais experientes. O grampeamento é preferível e, algumas vezes, a única opção para o tratamento de aneurismas de pescoço largo que são incapazes de conter com segurança uma massa de *coils* sem migrar para a artéria progenitora.

Aneurismas Fusiformes

Os aneurismas fusiformes são ectasias ateroscleróticas alongadas de grandes artérias. Surgem usualmente na artéria basilar, mas podem ser observados nas artérias cerebrais interna, média e anterior. Os aneurismas fusiformes dilatam-se de forma progressiva, comprimem as estruturas circundantes e causam disfunção neurológica focal, tal como dor facial (V nervo craniano), hemiespasmo facial (VII nervo craniano) e perda de audição com vertigem (VIII nervo craniano). Os aneurismas fusiformes podem mesmo imitar lesões tipo massa hipofisária (Cap. 224) e suprasselar ou tumores do ângulo pontocerebelar (Cap. 189). Afortunadamente, os aneurismas fusiformes raramente se rompem; mas se o fazem, é usualmente requerida oclusão total porque as suas paredes rígidas e a sua forma tornam o grampeamento cirúrgico difícil.

Aneurismas Micóticos

Um embolismo infectado, usualmente por endocardite infecciosa (Cap. 76), pode fixar-se em um ramo distal de uma artéria cerebral, onde causa microinfarto ou microabscessos. A artéria pode romper-se agudamente, ou podem-se desenvolver arterite focal e aneurismas micóticos. Até 10% desses aneurismas, que são frequentemente múltiplos e em artérias cerebrais distais, podem eventualmente romper-se, mas outro tratamento além daquele da própria endocardite é incerto. Em resultado, só são efetuadas imagens diagnósticas depois de os sintomas aparecerem, sendo controverso o valor potencial de imagens seriadas. A anticoagulação está contraindicada na situação de êmbolos sépticos agudos para o cérebro devido ao risco elevado de complicações hemorrágicas.

Outras Causas de Hemorragia Subaracnóidea

Nos pacientes que sofrem hemorragia subaracnóidea por outras causas, o tratamento visa a condição subjacente. Nos pacientes com hemorragia subaracnóidea idiopática perimesencefálica venosa, uma nova hemorragia é rara, não ocorre vasospasmo sintomático e não está indicado nenhum tratamento específico. Os distúrbios da coagulação e das plaquetas requerem tratamento imediato (Caps. 173 e 174) para prevenir hemorragia adicional. As malformações arteriovenosas, que causam mais comumente hemorragia intracerebral do que subaracnóidea, são discutidas adiante.

Prevenção, Diagnóstico e Tratamento do Vasospasmo

A isquemia cerebral tardia por vasospasmo contribui para uma grande proporção de morbidade e mortalidade após a hemorragia subaracnóidea.[5] O estreitamento arterial progressivo desenvolve-se em aproximadamente 70% dos pacientes, mas os *deficits* isquêmicos tardios desenvolvem-se em apenas 20% a 30%. O processo começa 3 a 5 dias após a hemorragia, tem o seu pico em 5 a 14 dias e se resolve gradualmente durante 2 a 4 semanas (Fig. 408-4). O fator de risco mais importante para o vasospasmo sintomático é um coágulo espesso cisternal ou intraventricular, que pode ser graduado pela escala modificada de Fisher (Tabela 408-4).

Tabela 408-4

Escala de classificação de tomografia computadorizada de fisher modificada para previsão de vasospasmo sintomático

GRAU	CRITÉRIOS	PORCENTAGEM DE PACIENTES AFETADOS	FREQUÊNCIA DE	
			ISQUEMIA CEREBRAL TARDIA[*]	*INFARTO*
0	Sem HSA ou HIV	5%	0%	0%
1	HSA mínima/fina, sem HIV biventricular	30%	12%	6%
2	HSA mínima/fina, *com* HIV biventricular	5%	21%	14%
3	HSA espessa,[†] sem HIV biventricular	43%	19%	12%
4	HSA espessa, *com* HIV biventricular	17%	40%	28%
	Todos os pacientes	100%	20%	12%

De Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke*. 2001;32:2012-2020, com permissão.

HIV = hemorragia intraventricular; HSA = hemorragia subaracnóidea.

[*] Isquemia cerebral tardia é definida como deterioração sintomática, infarto cerebral ou ambos, resultante de vasospasmo.

[†] HSA espessa é definida como o preenchimento completo de, pelo menos, uma cisterna ou fissura.

O controle da pressão arterial pode ser liberalizado uma vez que o aneurisma tenha sido reparado, tornando-se a perfusão cerebral a consideração dominante. O bloqueador dos canais de cálcio nimodipina (60 mg via oral a cada 4 horas) reduz a frequência da deterioração isquêmica e infarto tardios em cerca de 30%.[A4] Os pacientes devem receber ressuscitação com fluidos isotônicos (i.e., 1 mL/kg/h de solução salina a 0,9%) para manter um estado euvolêmico orientado pelo equilíbrio de fluidos total, uma pressão venosa central acima de 5 mmHg e outras medidas do estado do volume, tais como séries de ultrassom da veia cava inferior e monitoramento do débito cardíaco.

O vasospasmo sintomático envolve usualmente uma diminuição do nível de consciência, hemiparesia ou ambas. A ultrassonografia Doppler transcraniana é amplamente usada para diagnosticar vasospasmo de grandes artérias cerebrais após hemorragia subaracnóidea, mas tem limitações importantes. A angiografia e perfusão por TC estão ganhando rapidamente aceitação como exames mais úteis para diagnosticar espasmo de grandes vasos e reduções do fluxo sanguíneo tecidual.

O tratamento do vasospasmo agudo sintomático baseia-se em medicação antiespasmódica e no aumento do volume de sangue, da pressão arterial e do débito cardíaco na tentativa de melhorar o fluxo sanguíneo cerebral através de artérias que perderam sua capacidade de autorregulação. Os pressores, tais como a norepinefrina (iniciando com 2,5 μg/kg/min) e fenilefrina (iniciando com 10 μg/min) devem ser titulados conforme necessário para elevar a pressão arterial sistólica a níveis tão elevados quanto 180 a 220 mmHg. Ocorre melhora clínica em curto prazo em cerca de 70% dos pacientes. A angioplastia cerebral pode levar a uma melhora drástica em pacientes que têm *deficits* acentuados que são refratários ao reforço hemodinâmico.

Edema Cerebral

O edema cerebral após hemorragia subaracnóidea pode ser focal e relacionado com um hematoma ocupando espaço, ou pode ser global, que é um padrão assustador implicando lesão cerebral primária grave e prognóstico ruim. O tratamento, que deve ser orientado por monitoramento contínuo da PIC com um objetivo de menos de 20 mm Hg, incorpora a drenagem de LCR, sedação, otimização da pressão de perfusão cerebral (alvo de 60 a 90 mmHg), *bolus* de osmoterapia com manitol ou solução salina hipertônica, hiperventilação e, nos casos mais graves, hipotermia induzida (Tabela 408-3). Não há evidência de suporte para o uso de dexametasona ou outros corticosteroides para o tratamento de edema cerebral após hemorragia subaracnóidea.

Hidrocefalia

Os pacientes com hemorragia subaracnóidea podem apresentar hidrocefalia obstrutiva agudamente, que pode levar a elevações perigosas da PIC e precipitar herniação transtentorial. Tardiamente no curso da doença, a maioria dos pacientes com hidrocefalia aguda transita para uma forma tratável de hidrocefalia de pressão normal. Esses pacientes têm lentificação psicomotora persistente, confusão e instabilidade da marcha, as quais respondem a um *shunt* ventriculoperitoneal permanente.

Convulsões

Ocorrem convulsões tônico-clônicas generalizadas em cerca de 10% dos pacientes após hemorragia subaracnóidea: cerca de 5% no início e cerca de 5% durante a hospitalização. As convulsões pré-hospital e as alterações patológicas focais na TC (i. e., hematoma subdural ou infarto cerebral) são fatores de risco para convulsões no hospital. A terapia antiepiléptica (Tabela 408-3) é normalmente iniciada no momento do diagnóstico para minimizar o risco de nova hemorragia causada por surtos da pressão arterial e do fluxo sanguíneo cerebral, mas pode ser descontinuada com segurança nos pacientes com grau bom no dia 1 do pós-operatório. A terapia antiepiléptica profilática até a alta da unidade de tratamento intensivo é uma opção terapêutica para os pacientes comatosos que permanecem em risco de crises não convulsivas, que ocorrem em 15% dos pacientes comatosos monitorados com eletroencefalografia contínua.

Complicações Médicas

A hemorragia subaracnóidea põe os pacientes em risco para uma variedade de complicações médicas comuns que ocorrem como uma consequência de desarranjos homeostáticos. Os mais comuns são febre, anemia, hiperglicemia e hiponatremia. A extensão e intensidade desses desarranjos estão correlacionadas independentemente com prognóstico pobre e devem ser manejadas ativamente de acordo com um protocolo estabelecido (Tabela 408-3). Muitos pacientes de grau pobre desenvolvem disfunção cardiopulmonar aguda devido a débito simpático maciço no momento da hemorragia. O prolongamento do segmento QT eletrocardiográfico com inversão da onda T e elevações mínimas dos níveis de troponina assinalam a possibilidade de lesão cardíaca. As manifestações clínicas importantes mais comuns são o edema pulmonar (Cap. 59) e o atordoamento neurogênico ventricular esquerdo (Caps. 59 e 107), que se resolvem durante a primeira semana. O tratamento é de suporte.

Prevenção

Aproximadamente 15% dos pacientes que sofrem uma hemorragia subaracnóidea têm dois ou mais aneurismas. A prevenção secundária de hemorragia subaracnóidea requer reparação cirúrgica ou endovascular de qualquer aneurisma não rompido pelo fato de este ter um risco elevado de sangrar no futuro. Outras medidas importantes para reduzir o risco da formação de aneurismas ou de hemorragia a partir de um aneurisma não rompido incluem o controle da pressão arterial (Cap. 67), cessação do tabagismo e abstenção de álcool.

Os pacientes irão algumas vezes apresentar-se pela neuroimagem com um aneurisma intracraniano não rompido, incidental e assintomático. O equilíbrio risco-benefício do tratamento *versus* vigilância nesses casos é complexo e justifica encaminhamento para um neurologista ou neurocirurgião experiente. O tamanho grande é o fator de risco mais importante para subsequente ruptura do aneurisma, seguido de sintomas relacionados com expansão ou compressão, tabagismo, localização na linha média, histórico familiar de hemorragia subaracnóidea e estado pós-menopausa.[6] Em contraste, os pequenos aneurismas não rompidos da artéria carótida interna têm um risco de hemorragia extremamente baixo e devem ser manejados de modo conservador.

Prognóstico

Aproximadamente 20% dos pacientes com hemorragia subaracnóidea tratados em centros de grande volume não sobrevivem para alta. O determinante mais importante do resultado após hemorragia subaracnóidea é a condição neurológica do paciente à chegada ao hospital. Na classificação da escala modificada de Hunt-Hess (Tabela 408-2), os pacientes que são classificados com grau I ou II têm um prognóstico relativamente bom; o grau III acarreta um prognóstico intermediário e os graus IV e V têm um prognóstico ruim. A gravidade do grau clínico na admissão geralmente correlaciona-se com a extensão global da hemorragia e hidrocefalia obstrutiva. Outros fatores de risco para a mortalidade incluem idade avançada, aneurisma de tamanho grande, nova hemorragia de aneurisma, infarto cerebral por vasospasmo e edema cerebral global.[7]

Cerca de 50% dos sobreviventes permanecem incapacitados por uma síndrome neurocognitiva que inclui perda de memória proeminente, fadiga, incapacidade de concentração, depressão e ansiedade. A reabilitação cognitiva e física é essencial para maximizar a recuperação em pacientes gravemente afetados.

A taxa de ruptura entre aneurismas cerebrais previamente não rompidos é de cerca de 1% ao ano globalmente, mas varia de 0,34% ao ano para os aneurismas inferiores a 5 mm a cerca de 3% ao ano para os aneurismas de 10 a 24 mm, e cerca de 20% ao ano para os aneurismas de 25 mm ou maiores.[8] Em comparação, os pacientes que têm uma hemorragia subaracnóidea perimesencefálica idiopática na maioria das vezes recuperam-se completamente. Para outras causas menos comuns, o prognóstico depende da condição subjacente. Os sobreviventes de hemorragia subaracnóidea em 1 ano têm uma taxa duas vezes superior de morte quando comparados com a população em geral da mesma idade.[9]

Hemorragia intracerebral

A hemorragia intracerebral é definida como uma hemorragia espontânea aguda no parênquima cerebral. A hemorragia intracerebral primária resulta de degeneração microscópica de pequenas artérias no cérebro, causada tanto por hipertensão crônica mal controlada (80% dos casos) quanto angiopatia amiloide (20% dos casos). Hemorragia intracerebral secundária refere-se a hemorragia intraparenquimatosa por uma lesão vascular anatômica ou coagulopatia diagnosticável (Tabela 408-5).

Tabela 408-5

Causas de hemorragia intracerebral secundária

Traumatismo
Malformação arteriovenosa
Aneurisma intracraniano
Coagulopatia
Conversão hemorrágica de infarto cerebral
Trombose de seio dural
Neoplasia intracraniana
Angioma cavernoso
Fístula arteriovenosa dural
Angioma venoso
Exposição a cocaína ou fármacos simpaticomiméticos
Vasculite do sistema nervoso central

Epidemiologia

A hemorragia intracerebral é responsável por 10% a 15% de todos os acidentes vasculares cerebrais nos países ocidentais, mas por até 20% a 30% dos acidentes vasculares cerebrais entre populações asiáticas. A incidência da hemorragia intracerebral nos Estados Unidos é de aproximadamente 60.000 por ano. De longe, fator de risco mais importante para a hemorragia intracerebral é a hipertensão, particularmente quando está mal controlada. O risco para hemorragia intracerebral é cerca de 40% superior nos indivíduos de raça negra do que nos brancos. De modo global, a incidência de hemorragia intracerebral varia de 10 a 40 por 1 milhão de pessoas, com a taxa no Japão estando no topo dessa amplitude. As taxas ajustadas à idade para os homens são cerca de 50% superiores às das mulheres. Outros fatores de risco para hemorragia intracerebral incluem o uso pesado de álcool, coagulopatia e níveis baixos de colesterol sérico.

Biopatologia

A hemorragia intracerebral primária consiste normalmente em uma área grande confluente de sangue ocupando espaço que coagulou dentro do parênquima cerebral (Fig. 408-5). A ruptura arterial abrupta leva ao acúmulo rápido de sangue dentro do parênquima cerebral, desse modo causando aumento local da pressão nos tecidos, distorção física e deslocamento do cérebro. Depois de a hemorragia parar, o sangue coagula. O plasma que é rico em trombina e outros fatores de coagulação infiltra-se no tecido cerebral circundante, onde desencadeia uma cascata de lesão cerebral secundária que evolui durante dias a semanas. Esta forma única de *neuro-hemoinflamação* causa edema cerebral, morte celular neuronal programada e glial apoptótica e desagregação da barreira hematoencefálica.

FIGURA 408-5 **Espécime de patologia mostrando uma grande hemorragia parenquimatosa nos núcleos da base no hemisfério esquerdo.** (Cortesia de Gregory W. Albers, Stanford University, Stanford, Calif.)

A doença arterial que resulta em hemorragia intracerebral primária é microscópica. A hipertensão crônica mal controlada (Cap. 67) causa uma vasculopatia de pequenos vasos caracterizada por fragmentação, degeneração e eventual ruptura de artérias penetrantes dentro do cérebro. As estruturas mais comumente afetadas são os núcleos da base e o tálamo (50%), seguidos pelas regiões lobares (33%) e o tronco cerebral e cerebelo (17%) (Fig. 408-6). Em 40% dos casos, o sangue também rompe para o sistema ventricular, desse modo causando hemorragia intraventricular.

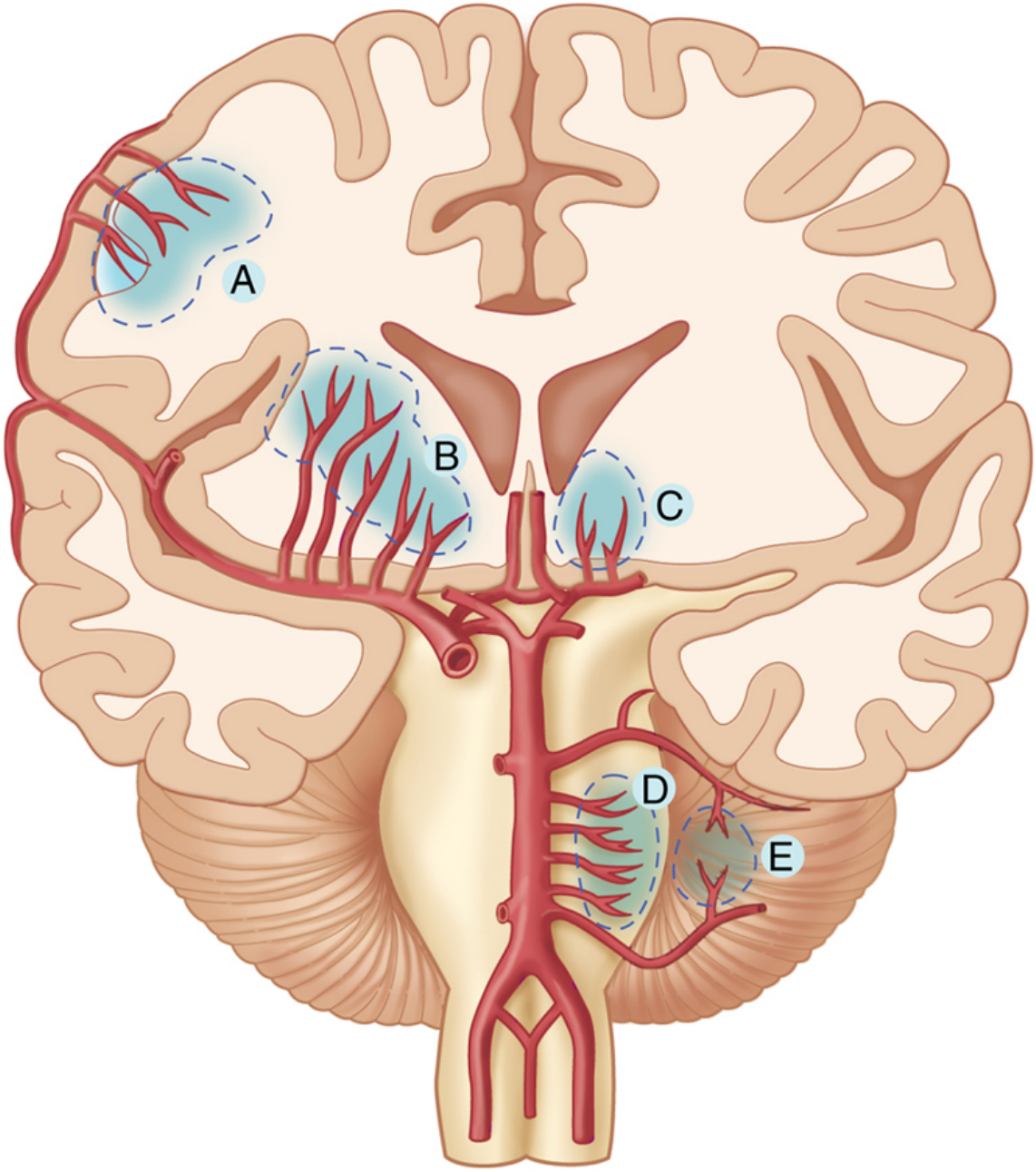

FIGURA 408-6 Locais típicos e origens de hemorragia intracerebral.
As hemorragias intracerebrais envolvem mais comumente os lobos cerebrais e originam-se de ramos corticais penetrantes das artérias cerebrais anterior, média ou posterior *(A);* os núcleos da base e origem dos ramos lenticuloestriados ascendentes da artéria cerebral média *(B);* o tálamo e origem dos ramos talamogeniculados da artéria cerebral posterior *(C);* a protuberância e origem dos ramos paramedianos da artéria basilar *(D);* e o cerebelo e origem dos ramos penetrantes das artérias cerebelares posteroinferior, anteroinferior e superior *(E)*. (De Qureshi AI, Tuhrim S, Broderick JP, et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage. ***N Engl J Med***. 2001;344:1450-1460.)

A *angiopatia amiloide* cerebral, que é uma causa distinta de hemorragia intracerebral lobar não hipertensiva no idoso, é caracterizada pela deposição de proteína β-amiloide nos vasos sanguíneos de tamanho pequeno e médio do cérebro e leptomeninges. O amiloide pode ser demonstrado quando o exame microscópico do tecido cerebral demonstra birrefringência após a aplicação da coloração vermelho Congo. A angiopatia amiloide ocorre usualmente como uma desordem esporádica e não está relacionada com a amiloidose sistêmica (Cap. 188). Em adição à hemorragia intracerebral lobar, os pacientes podem-se apresentar com demência, distúrbios da marcha, convulsões parciais complexas devido a múltiplas micro-hemorragias ou pequenas lesões desmielinizantes multifocais na substância branca que se acredita representarem uma resposta autoimune ao β-amiloide e que podem gerar uma resposta inflamatória.

Manifestações clínicas

A hemorragia intracerebral primária usualmente manifesta-se como um *deficit* neurológico focal agudo. É clinicamente indistinguível do acidente vascular cerebral isquêmico (Cap. 407), exceto que o início e evolução do *deficit* tendem a ser mais violentos. Ao contrário da hemorragia subaracnóidea aneurismática, que causa com frequência um surto dramático da PIC com perda súbita de consciência no seu início, a hemorragia intracerebral tende a produzir cefaleia progressiva, vômitos e uma depressão do nível de consciência durante várias horas. Nos casos fulminantes, contudo, a hemorragia catastrófica pode levar a um hematoma maciço e morte cerebral no período de 6 horas após o início.

O *putâmen* é o local mais frequentemente afetado. Quando o hematoma em expansão envolve a cápsula interna adjacente, os pacientes desenvolvem hemiparesia contralateral intensa, usualmente com hemianestesia e hemianopsia. Hemorragias maiores afetam progressivamente o córtex suprajacente, desse modo resultando em afasia, negligência hemiespacial e paresia do olhar contralateral. Quando a hemorragia surge no *tálamo*, a hemianestesia pode inicialmente preceder a hemiparesia. A síndrome completa é usualmente caracterizada por um *deficit* sensório-motor contralateral intenso que pode ser acompanhado por um defeito do campo visual contralateral, comprometimento do olhar para cima, ou ambos.

As hemorragias *lobares*, que se originam normalmente nas junções entre a substância cinzenta e branca nos hemisférios cerebrais, podem resultar de hipertensão ou de angiopatia amiloide. A manifestação clínica depende da localização da hemorragia.

Em 40% dos casos, a hemorragia cerebral parenquimatosa profunda rompe para o sistema ventricular, desse modo causando hemorragia intraventricular. O sangue no terceiro ou quarto ventrículos bloqueia o fluxo normal anterógrado do LCR através do sistema ventricular, de onde resulta hidrocefalia aguda e hipertensão intracraniana. Sem tratar, a hemorragia intraventricular maciça resulta em declínio rápido até o coma, com posturas motoras e perda rostrocaudal dos reflexos do tronco cerebral.

A hemorragia *pôntica* causa normalmente coma com quadriplegia, desordens grosseiras desconjugadas da motilidade ocular e pupilas mióticas, embora as hemorragias pequenas possam imitar síndromes de infarto. A *hemorragia cerebelar* começa usualmente de forma abrupta, com vômitos e ataxia, a qual na maior parte das vezes é suficientemente intensa para impedir a posição de pé e a marcha. É ocasionalmente acompanhada de disartria, disfunção de nervos cranianos adjacentes (sobretudo o sexto e sétimo) e paralisia do olhar conjugado ipsolateral.

As convulsões podem complicar o curso da hemorragia intracerebral em cerca de 12% dos pacientes. Embora o risco seja maior quando o córtex é o local primário da hemorragia, as convulsões também podem complicar as hemorragias intracerebrais profundas.

A expansão do hematoma devido a hemorragia em curso ativa é uma causa importante de deterioração neurológica precoce após uma hemorragia intracerebral (Fig. 408-7). Quando o exame de TC inicial é obtido no período de 3 horas após o início dos sintomas, as imagens de seguimento revelam um aumento óbvio do hematoma em cerca de 40% dos pacientes, mesmo na ausência de coagulopatia. A probabilidade de progressão é ainda maior se o primeiro exame de TC for obtido mais cedo, mas mínima quando o exame de TC inicial é obtido mais do que 6 horas depois do início da hemorragia. O aumento da massa usualmente não muda o quadro clínico até que haja compressão suficiente do tronco cerebral para precipitar o coma, o que pode acontecer abruptamente.

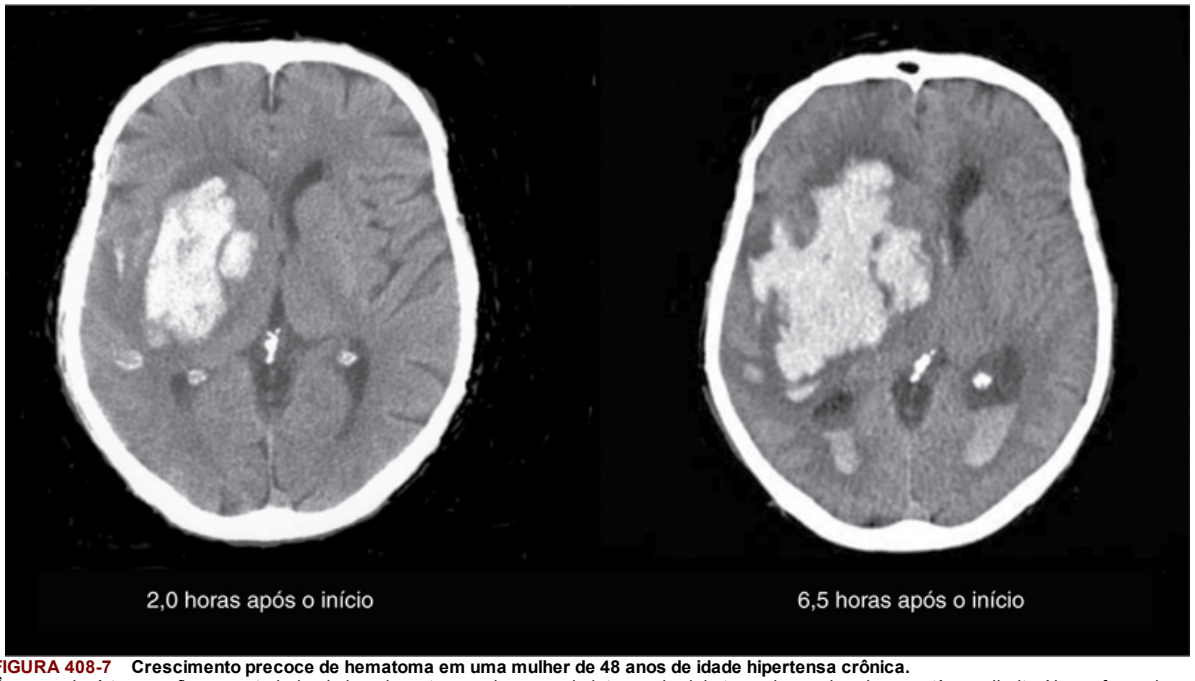

FIGURA 408-7 Crescimento precoce de hematoma em uma mulher de 48 anos de idade hipertensa crônica.
À esquerda, A tomografia computadorizada basal mostra uma hemorragia intracerebral de tamanho moderado no putâmen direito. Nessa fase, ela estava em estupor com uma hemiparesia esquerda. *À direita*, Um *scan* de tomografia computadorizada de seguimento efetuado depois de ela ter deteriorado para coma com postura descerebrada bilateral mostra expansão maciça do hematoma, assim como uma nova hemorragia intraventricular e hidrocefalia obstrutiva. Em 24 horas, foi declarada morte cerebral. (De Mayer SA, Rincon F. Treatment of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2005;4:662-672).

Diagnóstico

A hemorragia intracerebral não pode ser distinguida do acidente vascular cerebral isquêmico (Cap. 407) apenas com base nos achados clínicos. O exame de TC sem contraste do cérebro é o método de escolha para fazer o diagnóstico de emergência de hemorragia intracerebral (Fig. 408-7). A TC demonstra facilmente o tamanho e a localização do hematoma, qualquer extensão para o sistema ventricular, o grau de edema circundante e de desvio de tecidos, tal como um desvio da linha média devido a efeito de massa. A angiografia por TC pode revelar hemorragia intracerebral secundária resultante de um aneurisma ou malformação arteriovenosa ou extravasão ativa do material de contraste para o coágulo ("sinal do ponto"), que implica risco aumentado de crescimento precoce do hematoma quando é identificado imediatamente após o início dos sintomas.

Técnicas de RM tais como o gradiente-eco são também altamente sensíveis para o diagnóstico de hemorragia intracerebral. O diagnóstico de angiopatia amiloide provável é feito clinicamente em pacientes com o quadro clínico apropriado de hemorragia lobar quando a RM de gradiente revela múltiplas micro-hemorragias corticais. A angiografia cerebral diagnóstica convencional deve ser reservada para os pacientes em que se suspeita de causas secundárias de hemorragia intracerebral, tais como aneurismas, malformações arteriovenosas, tromboses de veias corticais ou de seios durais, ou vasculite.

Tratamento

Está fortemente recomendado o tratamento em uma UTI ou unidade de acidentes vasculares cerebrais durante, pelo menos, as primeiras 24 horas após o início de uma hemorragia intracerebral pelo fato de o risco de deterioração neurológica ser mais elevado nesse período. A consideração terapêutica mais importante é se se deve avançar com urgência com a evacuação cirúrgica ou a colocação de um dreno ventricular.

Manejo Cirúrgico

Embora a hemorragia intracerebral tenha sido tradicionalmente considerada um problema não cirúrgico, os ensaios controlados randomizados mostraram que a craniotomia e a evacuação cirúrgica do hematoma no período de 24 horas não melhoraram o resultado em comparação com o manejo médico inicial,[A5] mesmo com hemorragias maiores, a 1 cm da superfície cortical.[A6] No entanto, esses ensaios não incluíram pacientes cujos médicos acreditaram que a cirurgia de emergência seria uma intervenção salva-vidas, e muitos peritos ainda acreditam que a craniotomia urgente pode melhorar o resultado em pacientes mais jovens com hemorragias lobares grandes e um curso deteriorante devido ao efeito de massa.

Em contraste com a hemorragia intracerebral supratentorial, é amplamente aceito que os pacientes com hemorragias cerebelares excedendo 3 cm de diâmetro beneficiam-se de evacuação cirúrgica de emergência. Como a deterioração abrupta e dramática para coma pode ocorrer nas primeiras 24 horas do início dos sintomas nesses pacientes, a cirurgia deve ser efetuada prontamente antes que ocorra deterioração clínica adicional.

Drenagem Ventricular

A *drenagem ventricular externa* está indicada em todos os pacientes em estupor ou comatosos, com hemorragia intraventricular e aumento ventricular em que o suporte agressivo esteja indicado. Esse procedimento salva-vidas, que pode ser efetuado à beira do leito, descomprime a abóbada intracraniana e suspende o processo de herniação inferior do tronco cerebral ao permitir a drenagem de LCR sanguinolento para um recipiente externo. Conectar o sistema de drenagem a um transdutor de pressão permite também medições da PIC.

Reversão da Anticoagulação

Quinze por cento das hemorragias cerebrais estão associadas ao uso de anticoagulantes orais, e esses pacientes enfrentam um risco elevado de hemorragia progressiva durante uma janela temporal prolongada. Para a hemorragia intracerebral associada à varfarina, a incapacidade de corrigir a INR prontamente para abaixo de 1,4 aumenta mais o risco de hemorragia progressiva com aumento da mortalidade. Os pacientes que estão tomando varfarina e que se apresentam com uma hemorragia intracerebral devem ser tratados imediatamente com um concentrado complexo de protrombina de quatro fatores e vitamina K intravenosa (Tabela 408-6), um regime que resulta em correção substancialmente mais rápida da INR numa maior proporção de pacientes.[A7] Uma dose única de fator VIIa ativado recombinante (3 a 6 mg por pulso intravenoso) normaliza a INR em minutos, promove a hemostasia e é uma opção atrativa para uma intervenção neurocirúrgica expedita salva-vidas quando os minutos contam, mas com o custo de um risco de 5% de complicação trombólica tal como infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Os pacientes com hemorragia intracerebral anticoagulados com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular podem ter seu quadro revertido com sulfato de protamina (Caps. 38 e 174). Os pacientes com trombocitopenia ou disfunção plaquetária podem ser tratados com uma dose única de desmopressina, transfusão de plaquetas, ou ambas, mas falta evidência para a sua eficácia. As opções de tratamento da hemorragia intracerebral associada com os anticoagulantes orais recentes (p. ex., ricaroxabana, dabigatrana, apixabana e edoxabana) são extremamente limitadas (Cap. 38). Se a anticoagulação tiver de ser recomeçada após a recuperação, o risco de hemorragia intracraniana recorrente é de cerca de 2,5 por 100 paciente/ano.[10]

Tabela 408-6

Protocolo de manejo médico para a hemorragia intracerebral aguda

Pressão arterial	• Manter a pressão arterial média <140 mmHg com infusão contínua de labetalol (2 a 10 mg/min) ou nicardipina (5 a 15 mg/h) • Se em estupor ou comatoso, manter a PIC >70 mmHg
Reversão da anticoagulação	• Para INR elevada: vitamina K 10 mg PIV *e* 4F-PCC INR 2 a <4: 25 unidades/kg; não exceder 2.500 unidades INR 4 a 6: 35 unidades/kg; não exceder 3.500 unidades INR >6: 50 unidades/kg; não exceder 5.000 unidades • Para a heparina: sulfato de protamina 10 a 50 mg pulso IV lento (1 mg reverte aproximadamente 100 unidades de heparina) • Para trombocitopenia ou disfunção plaquetária: desmopressina 0,3 μg/kg PIV e/ou transfusão de seis unidades de plaquetas • Reversão expedita de INR para intervenção neurocirúrgica salva-vida: fator ativado recombinante VIIa 40 a 80 μg/kg (aproximadamente 3,0 a 6,0 mg) PIV
Hipertensão intracraniana	• Elevar cabeceira da cama a 30 graus • Manitol 1,0 a 1,5 g IV • Hiperventilar para PCO_2 de 30 mmHg
Fluidos e nutrição	• Solução salina normal (0,9%) a 1,0 mL/kg/h • Iniciar alimentação enteral através de tubo nasoduodenal no período de 24 horas
Profilaxia de convulsões	• Para coma com hipertensão intracraniana ou convulsões: carga IV de fosfenitoína ou fenitoína (15 a 20 mg/kg); 300 mg IV diários por 7 dias
Homeostasia fisiológica	• Cobertores de resfriamento para manter temperatura ≤37,5 °C • Gota a gota de insulina para manter glicose 120 a 180 mg/dL

4F-PCC =concentrado complexo de quarto fatores de protrombina contendo os fatores II, VII, IX e X; INR =relação normalizada internacional; PIC =pressão intracraniana; PIV = pulso intravenoso; PPC =pressão de perfusão cerebral.

Controle da Pressão Arterial

A hemorragia intracerebral aguda leva muitas vezes a hipertensão arterial extrema. As reduções agressivas da pressão arterial na situação de autorregulação comprometida podem resultar em exacerbação de lesão isquêmica, enquanto a ausência de controle da pressão arterial pode teoricamente exacerbar o crescimento precoce do hematoma e o risco de edema vasogênico. Embora as diretrizes correntes[11] recomendem um alvo para a pressão arterial sistólica menor do que 180 mmHg e um alvo da pressão arterial média menor do que 160 mmHg,[A8] reduzir a pressão arterial sistólica para menos de 140 mmHg nas 6 horas após o início dos sintomas não reduz a mortalidade e proporciona apenas melhora marginal na extensão da incapacidade entre os sobreviventes em comparação com um objetivo de menos de 180 mmHg.[A9] Dada a necessidade de controlar meticulosamente os níveis de pressão arterial na situação de comprometimento da autorregulação, é recomendado o uso de agentes de ação rápida em infusão contínua com monitoramento intra-arterial. Os agentes de escolha são o labetalol, α- e β-bloqueadores combinados e a nicardipina, que é um bloqueador dos canais de cálcio (Tabela 67-14). O nitroprussiato de sódio deve ser evitado devido à sua falta de um efeito dose-resposta confiável e a sua tendência para aumentar diretamente a PIC.

Edema Cerebral

O edema cerebral pode progredir por muitos dias após o início da hemorragia intracerebral, porém mais frequentemente causa deterioração neurológica nas primeiras 72 horas em pacientes com hemorragias excedendo 30 mL de volume. O manejo do edema cerebral deve ser orientado pelas medições da PIC com um dreno ventricular externo ou monitor parenquimatoso, com os esforços dirigidos para manter a PIC abaixo dos 20 mmHg e a pressão de perfusão cerebral acima de 70 mmHg. Tal como no caso da hemorragia subaracnóidea, a terapia deve ser dirigida por uma abordagem que inclua sedação, otimização da pressão arterial, *bolus* de osmoterapia, hiperventilação controlada, hipotermia leve e, como último recurso, hemicraniectomia de salvamento em pacientes jovens selecionados (Cap. 399). A dexametasona e outros corticosteroides não tratam efetivamente o edema cerebral relacionado com a hemorragia intracerebral, estando contraindicados. Os fluidos intravenosos hipotônicos (i.e., solução salina a 0,45% ou dextrose a 5% em água) devem ser estritamente evitados, uma vez que a água livre nessas soluções pode agravar o edema cerebral.

Complicações Médicas e Neurológicas

Para combater a desnutrição e a atrofia muscular, deve ser iniciada alimentação enteral (Cap. 216) precoce através de um tubo de alimentação nasoduodenal em pacientes que não tenham a capacidade de deglutir. A temperatura corporal e o nível de glicose no sangue devem ser mantidos na faixa normal a levemente elevada com resfriamento da superfície e infusão contínua de insulina. Cerca de 12% dos pacientes com hemorragia intracerebral têm crises convulsivas durante a sua hospitalização, estando o risco aumentado com a localização lobar. A terapia anticonvulsivante profilática com fenitoína (20 mg/kg intravenosamente) ou um agente similar é razoável para os pacientes em estupor ou comatosos de risco elevado. Se não ocorrerem convulsões, os anticonvulsivantes devem ser descontinuados na alta porque eles podem dificultar a recuperação neurológica durante a reabilitação. Mesmo com a terapia anticonvulsivante, o monitoramento eletroencefalográfico contínuo revela atividade convulsiva eletrográfica em 20% dos pacientes comatosos. Não é claro se a infusão de midazolam ou outras medidas agressivas para eliminar essas convulsões (Cap. 403) podem melhorar o resultado.

Prevenção

A redução da pressão arterial (Cap. 67), que diminui significativamente o risco de hemorragia intracerebral e de outras formas de acidente vascular cerebral, é de longe o método mais efetivo para prevenir a recorrência de hemorragia intracerebral. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina são particularmente efetivos (Tabela 67-7). Os agentes antiplaquetários e anticoagulantes de todos os tipos devem ser meticulosamente evitados em pacientes com múltiplas micro-hemorragias lobares causadas por angiopatia amiloide.

Prognóstico

Os fatores que consistentemente predizem morte ou incapacidade funcional em 30 dias incluem um volume grande da hemorragia intracerebral, depressão do nível de consciência, hemorragia intraventricular, localização infratentorial e idade avançada. O volume do hematoma pode ser facilmente calculado pelas imagens da TC

usando o "método ABC ÷ 2", que envolve multiplicar o diâmetro do hematoma nas três dimensões e dividir por dois. Uma escala de classificação clínica simples (E-Tabela 408-1) incorpora essas variáveis e pode dar uma previsão confiável do risco de mortalidade em 30 dias.

Contudo, exceto nos casos mais graves, é necessário cuidado na comunicação de um prognóstico sem esperança antes de terem sido feitos esforços agressivos para ressuscitar vítimas de hemorragia intracerebral. Os médicos tendem a subestimar as probabilidades de um bom resultado e muitos resultados maus resultam de profecias autocumpridas de desgraça. A mortalidade após hemorragia intracerebral é mais baixa entre os pacientes em unidades de tratamento intensivo neurológico especializado, presumivelmente devido à adesão a melhores práticas médicas, transição precoce para a reabilitação e otimismo cauteloso quando ocorrem reveses.

Malformações vasculares cerebrais

As malformações vasculares cerebrais são anomalias congênitas que ocupam espaço, muitas vezes subsistindo toda a vida sem sintomas. A complicação mais temida e perigosa é a ruptura, que pode se manifestar como hemorragia intracerebral, hemorragia intraventricular ou, menos frequentemente, como hemorragia subaracnóidea.

Epidemiologia

Cerca de 10% das hemorragias intracerebrais, mas apenas cerca de 1% dos acidentes vasculares cerebrais, são causadas por malformações vasculares. A prevalência de uma malformação arteriovenosa é de cerca de 0,5% e a incidência anual de hemorragia é entre 1 e 3 casos por 100.000 pessoas. A hemorragia que deriva de uma malformação arteriovenosa é mais comum durante a segunda até a quarta décadas de vida. O risco de nova hemorragia é de cerca de 7% agudamente. Nos 5 anos seguintes, o risco de hemorragia é de cerca de 2% ao ano e então cai para cerca de 1% a 2% anualmente depois disso. Ao longo de uma vida, uma pessoa jovem tem, como tal, uma probabilidade de 50% a 60% de outra hemorragia, cada uma acarretando um risco de 10% a 15% de morte aguda. Ao contrário de outras causas de hemorragia cerebral, hipertensão preexistente não parece ser um fator de risco.

Biopatologia

As malformações cerebrovasculares são caracterizadas com base na sua aparência histológica e no parênquima neural interveniente. O tipo mais frequente de malformação vascular é uma malformação arteriovenosa, em que um núcleo ou *nidus* de vasos displásicos é alimentado por artérias e drenado por veias sem capilares intervenientes. O resultado é um *shunt* de baixa resistência e alto fluxo que leva a uma dilatação arterial progressiva e espessamento da parede venosa. O *nidus* usualmente não contém nenhum tecido neural interveniente. A hemorragia a partir de um aneurisma de uma artéria de alimentação resulta normalmente em hemorragia subaracnóidea, a hemorragia do *nidus* em si resulta em hemorragia intracerebral, e a hemorragia a partir de uma veia de drenagem manifesta-se usualmente como hemorragia intraventricular.

As malformações vasculares a seguir mais comuns são os angiomas cavernosos ou hemangiomas. Essas malformações, que também não contêm tecido neural, são compostas de canais vasculares sinusoidais de pequeno calibre que estão comumente trombosados.

As fístulas arteriovenosas durais são normalmente lesões adquiridas que resultam da formação de pequenos *shunts* arteriovenosos na parede de um seio cavernoso em consequência de trombose de seio dural. Ao longo do tempo, o fluxo através da fístula aumenta, levando a expansão pulsátil de veias regionais e subsequente ruptura. Foram descritos casos familiares raros.

Manifestações clínicas

Cerca de 50% das malformações arteriovenosas manifestam-se com hemorragia intracerebral, cerca de 30% manifestam-se inicialmente com convulsões e cerca de 20% podem-se manifestar com uma incapacidade neurológica progressiva. No entanto, uma proporção crescente é agora detectada por imagens cerebrais como parte da avaliação de cefaleias (Cap. 398), com as quais as malformações arteriovenosas podem ou não estar causalmente relacionadas.

Como uma malformação arteriovenosa pode sangrar no espaço subaracnóideo, parênquima cerebral ou sistema ventricular, os sintomas e sinais dependem da localização e gravidade da hemorragia. O vasospasmo cerebral pós-hemorragia, que é menos comum do que na hemorragia aneurismática, ocorre em menos de 5% dos casos e está normalmente relacionado com coágulo cisternal espesso ou hemorragia intraventricular extensa.

Os pacientes que desenvolvem convulsões em resultado dessas malformações arteriovenosas têm frequentemente convulsões focais (Cap. 403). Mesmo sem convulsões, os pacientes podem desenvolver *deficits* neurológicos focais devido a trombose vascular ou a derivação do sangue através da malformação, em vez de permitir que ele perfunda o tecido cerebral normal.

Diagnóstico

Um exame de TC sem contraste pode mostrar a hemorragia, algumas vezes em uma localização que é incomum para uma hemorragia intracerebral primária ou para um aneurisma rompido. A TC com contraste pode mostrar reforço acentuado das artérias de alimentação e veias de drenagem. Outra opção é a RM com sinal *void* (vazio) nas imagens ponderadas em T1 ou T2.[12] No entanto, a angiografia é o exame definitivo para identificar uma malformação arteriovenosa e delinear o seu tamanho, morfologia grosseira, artérias de alimentação e veias de drenagem. Mesmo que uma malformação arteriovenosa seja encontrada por injeção carotídea unilateral, está indicada angiografia dos quatro vasos, uma vez que as malformações podem ser múltiplas e estar associadas a aneurismas saculares.

Quando angiomas cavernosos ou hemangiomas sangram, tendem a produzir síndromes focais mínimas que aparecem na RM como uma lesão clássica em alvo que resulta de múltiplos eventos hemorrágicos mínimos anteriores. A taxa baixa de fluxo nessas lesões torna difícil sua detecção por angiografia.

Tratamento

Em um paciente que sobrevive à hemorragia inicial, os dois objetivos terapêuticos são evitar deterioração neurológica e remover completamente a malformação arteriovenosa. As medidas gerais de tratamento médico para a hemorragia intracraniana relacionada com malformação arteriovenosa são as mesmas que para as hemorragias intracranianas (Tabela 408-6). A remoção da malformação arteriovenosa pode ser curativa, mas a cirurgia das malformações é problemática em áreas neurológicas críticas. As opções incluem embolização seletiva das artérias de alimentação, ressecção cirúrgica e trombose induzida por radiação, isoladas ou, algumas vezes, em combinação. A embolização seletiva pode reduzir o tamanho da malformação e o fluxo sanguíneo através dela, mas raramente pode obliterá-la de modo completo. A radiocirurgia estereotáxica é usada apenas para lesões pequenas, e seus efeitos terapêuticos dependem da retração gradual dos vasos anormais após o procedimento.

A remoção microcirúrgica de uma malformação arteriovenosa é com frequência realizada em fases, até que um angiograma pós-operatório não mostre malformação residual. No entanto, podem ocorrer recanalização e hemorragia recorrente e são desconhecidas as taxas de sucesso em longo prazo.

Prevenção e prognóstico

O prognóstico de uma malformação arteriovenosa não rompida varia de acordo com a sua localização, tamanho e morfologia. Em um estudo randomizado, o manejo médico enfatizando o controle da hipertensão, prevenção de anticoagulantes e o uso de anticonvulsivantes para controlar convulsões foi superior à intervenção multimodal com cirurgia, embolização ou radioterapia, com 10% de taxa de morte ou acidente vascular cerebral em 33 meses comparada com um risco de 30% no grupo da intervenção.[A10]Até que dados adicionais estejam disponíveis, o tratamento intervencionista de rotina de malformações arteriovenosas não rompidas não está justificado.[13]

E-Tabela 408-1

Escore de hic

COMPONENTE	PONTUAÇÃO
Escore GCS	
3-4	2
5-12	1
13-15	0
Volumede HIC, cm^3	
≥30	1
<30	0
IVH	
Sim	1
Não	0
HIC infratentorial	
Sim	1
Não	0
Idade, anos	
≥80	1
<80	0
Mortalidade Estimada em 30 dias:	
ESCORE TOTAL DE MORTALIDADE	
0	0%
1	13%
2	26%
3	72%
4	97%
5+	100%

De: Hemphill JC, 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001;32:891-897

GCS = Escala de coma de Glasgow; HIC = Hemorragia intracerebral

Referência de Grau A

A1. Baharoglu MI, Germans MR, Rinkel GJ, et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8: CD001245.

A2. Gaberel T, Magheru C, Emery E, et al. Antifibrinolytic therapy in the management of aneurismal subarachnoid hemorrhage revisited. A meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien).*2012;154:1–9.

A3. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet.* 2005;366:809–817.

A4. Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A, et al. Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurology.* 1998;50:876–883.

A5. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet.* 2005;365:387–397.

A6. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet.* 2013;382:397–408.

A7. Sarode R, Milling Jr TJ, Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation.* 2013;128:1234–1243.

A8. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Butcher KS, et al. Intensive blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology.* 2014;83:1523–1529.

A9. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2013;368:2355–2365.

A10. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet.* 2014;383:614–621.

Referências Gerais

1. Garcia-Rodriguez LA, Gaist D, Morton J, et al. Antithrombotic drugs and risk of hemorrhagic stroke in the general population. *Neurology*. 2013;81:566–574.
2. Runchey S, McGee S. Does this patient have a hemorrhagic stroke? Clinical findings distinguishing hemorrhagic stroke from ischemic stroke. *JAMA*. 2010;303:2280–2286.
3. Connolly Jr ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43:1711–1737.
4. Menke J, Larsen J, Kallenberg K. Diagnosing cerebral aneurysms by computed tomographic angiography: meta-analysis. *Ann Neurol*. 2011;69:646–654.
5. Dusick JR, Gonzalez NR. Management of arterial vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Semin Neurol*. 2013;33:488–497.
6. Backes D, Vergouwen MD, Velthuis BK, et al. Difference in aneurysm characteristics between ruptured and unruptured aneurysms in patients with multiple intracranial aneurysms. *Stroke*. 2014;45:1299–1303.
7. Chen G, Arima H, Wu G, et al. Subarachnoid extension of intracerebral hemorrhage and 90-day outcomes in INTERACT2. *Stroke*. 2014;45:258–260.
8. Morita A, Kirino T, Hashi K, et al. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med*. 2012;366:2474–2482.
9. Korja M, Silventoinen K, Laatikainen T, et al. Cause-specific mortality of 1-year survivors of subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2013;80:481–486.

10. Poli D, Antonucci E, Dentali F, et al. Recurrence of ICH after resumption of anticoagulation with VK antagonists: CHIRONE study. *Neurology*. 2014;82:1020–1026.
11. Morgenstern LB, Hemphill 3rd JC, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010;41:2108–2129.
12. Asif K, Leschke J, Lazzaro MA. Cerebral arteriovenous malformation diagnosis and management. *Semin Neurol*. 2013;33:468–475.
13. Al-Shahi Salman R, White PM, Counsell CE, et al. Outcome after conservative management or intervention for unruptured brain arteriovenous malformations. *JAMA*. 2014;311:1661–1669.

No Brasil

Estudo de autópsias na cidade de São Paulo, publicado em 2005, avaliou as mortes por doença cerebrovascular em 970 autópsias realizadas em casos de morte não violenta, sendo identificados 448 casos de morte súbita, 296 casos indeterminados e 226 casos não classificados como morte súbita em indivíduos de 30 a 69 anos. O total de mortes por doença cardiovascular foi responsável por 69% das mortes súbitas, e todos os tipos de acidente vascular encefálico foram responsáveis por 14% das mortes súbitas. Não houve uma diferença por sexo em relação aos casos de acidente vascular encefálico isquêmico. Entretanto, em relação à morte súbita para o acidente vascular encefálico hemorrágico houve uma diferenciação importante por sexo, sendo de 15,6% nas mulheres e de 7,9% nos homens, e a causa mais frequente foi hemorragia subaracnóidea, identificada em 5,6% das mulheres e 1,0% dos homens (P = 0,011). Esses dados mostram que as mortes por acidente vascular hemorrágico nas mulheres se apresentam clinicamente como morte súbita.

Outro estudo que avaliou a mortalidade por AVE na cidade de São Paulo de 1996 a 2003 mostrou uma taxa de mortalidade ajustada por idade de acidente vascular encefálico hemorrágico de 31,6/100.000 para os homens e de 20,7/100.000 para as mulheres.

Outro estudo de 2004, também realizado na cidade de São Paulo, mostrou que a relação entre acidente vascular isquêmico e hemorrágico foi de 0,59 para os homens e de 0,56 para as mulheres, evidenciando a alta incidência de acidente vascular encefálico hemorrágico em homens e mulheres no Brasil.

Estudo populacional realizado em área de uma unidade básica de saúde da cidade de São Paulo, batendo de casa em casa e aplicando questionário para triagem de AVE e, nos casos positivos, aplicando um segundo questionário mais específico mostrou prevalência de AVE confirmado por médico de 1,1% na faixa etária de 35 a 44 anos, chegando a 11,2% na faixa etária acima de 75 anos. Essas porcentagens caíam respectivamente para 0,6% a 7,1% nos casos de acidente vascular encefálico confirmados por médico e por exame tomográfico. Esse estudo deu uma dimensão, em termos de São Paulo, do número de casos não fatais existentes na população, mas que demandam serviços de acompanhamento e reabilitação. Baseado nesses dados é possível calcular o número de profissionais médicos, de enfermagem e reabilitação necessários para a recuperação e o tratamento desses pacientes.

Bibliografia

Lotufo PA, Benseñor IM. Stroke mortality in São Paulo (1997-2003) – A description using the Tenth Revision of the International Classification of Diseases. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2004;62:1008–1011.

Aikawa VN, et al. Higher burden of hemorrhagic stroke among women. An autopsy-based study in São Paulo, Brazil. *Neuroepidemiology*. 2005;24:209–213.

Lotufo PA, Benseñor IM. Lancet. Improving WHO STEPS Stroke in Brazil. *Neurology*. 2007;6:387–388.

Lotufo PA, et al. Race, gender and stroke subtypes mortality in São Paulo, Brazil. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2007;65:752–757.

Parkinsonismo

Anthony E. Lang

Parkinsonismo é uma síndrome clínica que consiste em quatro sinais cardinais: tremor, rigidez, acinesia e distúrbios posturais (*postural disturbances*, em inglês) (TRAP). A doença de Parkinson é uma causa comum da síndrome TRAP, mas há numerosas outras causas (Tabela 409-1).

Tabela 409-1

Diagnóstico diferencial do parkinsonismo

DOENÇA DE PARKINSON
Esporádica
Genética
Autossômica dominante (p. ex., mutações genéticas, duplicações, triplicações da α-sinucleína; mutações da *LRRK2*)
Autossômica recessiva (p. ex., *parkin, DJ-1, PINK-1*)
PARKINSONISMO SECUNDÁRIO
Doenças neurodegenerativas (esporádica ou genética)
Paralisia supranuclear progressiva* (Vídeos 409-3 a 409-6)
Atrofia de múltiplos sistemas* (Vídeos 409-7 a 409-9)
Degeneração corticobasal* (Vídeos 409-10 e 409-11)
Demência com corpos de Lewy*
Doença de Alzheimer*
Complexo de AELA-parkinsonismo-demência de Guam
Doença de Huntington
Parkinsonismo de distonia de início rápido
Degeneração pálido-piramidal (incluindo PARK9 e PARK15)
Neuroacantocitose
Ataxias espinocerebelares (p. ex., SCA-3, SCA-2)
Doença de Wilson
Neurodegeneração associada a pantotenato quinase (síndrome de Hallervorden-Spatz)
Neuroferritinopatia
Calcificação dos gânglios basais (doença de Fahr)
Distonia dopa-responsiva (não um distúrbio degenerativo)
Medicamentos*
Neurolépticos, metoclopramida, proclorperazina, tetrabenazina, reserpina, cinarizina, flunarizina, α-metildopa, lítio
Tóxicos
MPTP, manganês (incluindo uso ilícito de efedrona), monóxido de carbono, mercúrio
Infecciosos
Encefalite letárgica
Outras encefalites, incluindo associadas a HIV
Pan-encefalite esclerosante subaguda
Doença de Creutzfeldt-Jakob
Vasculares*
Aterosclerose
Angiopatia amiloide
Neoplásicos
Tumor cerebral
Outras lesões de massa
Hidrocefalia de pressão normal*
Traumatismo craniano
Esclerose múltipla

Modificada de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

ELA = esclerose lateral amiotrófica; HIV = vírus da imunodeficiência humana; MPTP = 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina.

* Consulte a Tabela 409-4 para detalhes adicionais.

Doença de parkinson

Epidemiologia

A doença de Parkinson, que representa o segundo distúrbio (a segunda doença) neurodegenerativo(a) mais comum após a doença de Alzheimer, ocorre em aproximadamente 1 em 1.000 na população geral e em 1% de pessoas maiores do que 65 anos. Os homens são afetados ligeiramente com mais frequência do que as mulheres (3:2).

Biopatologia

Acredita-se que a causa da doença de Parkinson seja uma combinação de fatores genéticos[1] e ambientais pouco compreendidos.[2] Tanto genes autossômicos dominantes como recessivos podem causar a clássica doença de Parkinson. A proteína α-sinucleína, que é o principal componente da inclusão citoplasmática específica, o corpo de Lewy (Cap. 402), é crucial na patogênese da doença de Parkinson. A agregação anormal da proteína, que ocorre em virtude de mutações no gene da α-sinucleína ou como resultado de produção excessiva da proteína normal por causa de duplicações ou triplicações gênicas, está associada a fenótipos mutantes da doença. Outras anormalidades genéticas definidas podem estar associadas à doença clássica de Parkinson de início tardio, incluindo o gene *LRRK2*, que é atualmente a causa mais comum da doença de Parkinson de herança autossômica dominante, ou ao parkinsonismo de início precoce, geralmente encontrado nas formas recessivas autossômicas associadas aos genes *parkin (parkina)*, *DJ1* e *PINK1*. Há outros genes nos quais as mutações podem aumentar o risco de desenvolvimento da doença de Parkinson. Um exemplo é o gene glicocerebrosidase (*GBA*).

O forte suporte para a "hipótese ambiental" da doença de Parkinson esporádica relaciona-se com a observação de que a neurotoxina seletiva 1-metil-4-fenil-1,2,3,6--tetra-hidropiridina (MPTP) causa parkinsonismo agudo devido a perda de neurônios de dopamina na *pars compacta* (SNc) da substância negra. MPTP é oxidado na toxina ativa MPP^+, que é um inibidor seletivo do complexo I da cadeia mitocondrial de transporte de elétrons. Esse conhecimento combinado com o reconhecimento da importância da dopamina (mais adiante), tem implicado o estresse oxidativo na patogênese da doença de Parkinson. Outros fatores patogênicos propostos incluem disfunção mitocondrial, deficiente configuração ou agregação de proteínas, excitotoxicidade, inflamação, morte celular apoptótica e perda de suporte trófico.

Patologia

Muitas das características da doença de Parkinson ocorrem por causa da perda de dopamina no neoestriado (especialmente o putâmen) secundária à perda dos neurônios pigmentados dopaminérgicos da SNc do mesencéfalo. Aproximadamente 60% desses neurônios dopaminérgicos estarão degenerados antes de as características clínicas da doença se desenvolverem.[3]

Além das alterações degenerativas proeminentes na SNc (perda celular, gliose, depósito anormal de α-sinucleína agregada como os corpos e os neuritos de Lewy), as mudanças patológicas são também evidentes em outros núcleos do tronco encefálico, nas regiões corticais e nos neurônios autônomos periféricos. Na verdade, foi sugerido que a doença de Parkinson pode começar na parte inferior do tronco encefálico e no sistema olfatório, onde ela causa perda precoce da olfação e apenas tardiamente envolve a substância negra. Independentemente da ordem do envolvimento, é provável que as frequentes alterações neurodegenerativas extranigrais sejam responsáveis por muitos sintomas que não respondem à reposição de dopamina e que se tornam cada vez mais problemáticos com a progressão da doença. É desconhecida a forma como progride a doença e se dissemina no sistema nervoso. Os estudos sugerem a possibilidade de transmissão célula a célula de uma forma de α-sinucleína que pode, depois, induzir anormal configuração e agregação de proteína normal numa forma de "modelação permissiva" similar às doenças de príons (Cap. 415).[4]

Manifestações clínicas

Geralmente, os sintomas começam em um membro. Essa assimetria com frequência persiste até os últimos estágios da doença.

Sintomas Motores

Tremor

O clássico "tremor de repouso" da doença de Parkinson tem características clínicas típicas.[5] O tremor manifesta-se com uma frequência de quatro a seis ciclos por segundo, normalmente com uma aparência de "rolar pílulas" quando ele envolve a mão. Ele em geral está presente quando o membro está em repouso completo e frequentemente reduz-se quando o membro se move e ocupa uma nova posição, embora possa surgir de novo ("tremor reemergente") em um tempo curto após a manutenção da nova posição (Vídeo 409-1). Uma vez que o tremor de repouso diminui ou se abranda com a ação, ele pode não ser incapacitante, mas pode ser constrangedor e estar associado à sensação de dor ou fadiga do membro afetado. O tremor de repouso é habitualmente acentuado pelo estresse (p. ex., pedir ao paciente para realizar cálculos mentais). Ele está também presente, de forma característica, nos membros superiores durante a marcha. Um tremor postural e cinético de alta frequência (p. ex., 7 a 10 Hz) também é comum em pacientes que têm diversas causas de parkinsonismo.

Rigidez

A rigidez é uma forma de aumento no tônus muscular, mais bem observada nos movimentos passivos lentos. Ela pode ser caracterizada como rigidez em "roda denteada", quando um tremor está sobreposto, ou como rigidez de "cano de chumbo", quando da ausência do tremor. A rigidez é "ativada" ou acentuada na avaliação clínica quando se pede ao paciente para mover o membro oposto àquele que está sendo examinado. Os pacientes podem queixar-se de dureza, entretanto a rigidez geralmente não é incapacitante.

Acinesia

A acinesia ou bradicinesia constitui uma variedade de distúrbios no movimento, incluindo lentidão, amplitude reduzida, cansaço e interrupções no movimento em curso. Esse aspecto incapacitante do parkinsonismo interfere em todas as atividades voluntárias e explica muitas das características bem conhecidas do parkinsonismo: falta de expressão facial com o ato de piscar reduzido (hipomimia ou fácies em máscara — o "olhar reptiliano"), fala baixa e monótona (hipofonia), deglutição alterada resultando em baba (sialorreia), caligrafia apresentando letra pequena (micrografia), redução da movimentação do braço durante a marcha, passos curtos e o andar com arrastar dos pés, dificuldade de se levantar de uma cadeira baixa e dificuldades de rolar na cama. A interrupção no movimento em curso ("bloqueio motor") pode interferir em diversas atividades, mas é mais comum sob a forma de *freezing* da marcha (Vídeo 409-2). A bradicinesia é evidente no exame clínico e é obtida testando-se os movimentos repetitivos rápidos e alternados: movimentos repetidos e rápidos dos dedos da mão, abertura e fechamento do punho, pronação e supinação do punho, movimentos repetidos e rápidos dos dedos do pé e do calcanhar.

Distúrbios Posturais

Os distúrbios posturais incluem postura flexionada nos membros e no tronco (postura símia, abaixada), bem como instabilidade postural resultando em desequilíbrio e quedas. Os pacientes podem queixar-se da incapacidade de parar por si próprios, de ir para frente (propulsão) ou para trás (retropulsão). A avaliação clínica da instabilidade postural inclui o "teste do puxão", em que o examinador abruptamente puxa o paciente por trás enquanto está pronto para segurá-lo em caso de uma queda.

Outros Sintomas

Além das características motoras do parkinsonismo, uma variedade de características relacionadas não motoras é extremamente comum e inclui dor e outros distúrbios (sensitivos); problemas disautonômicos, tais como urgência e frequência urinárias; tonteira ortostática; obstipação intestinal; disfunção erétil; anormalidades do sono, incluindo distúrbio comportamental do sono REM (Cap. 405); ansiedade; cansaço; depressão e transtornos cognitivos, incluindo demência.[6] À medida que a doença progride, mais características se desenvolvem, incluindo transtornos motores "axiais" (anormalidades da fala e da deglutição, *freezing* [bloqueio motor] e instabilidade postural), bem como disfunções neurocomportamentais e cognitivas.

Complicações

Além das manifestações da própria doença, as complicações da terapêutica farmacológica incluem flutuações relacionadas com as características motoras e não motoras, e transtornos psiquiátricos e comportamentais.[7] Assim, nos estágios tardios da doença, o estado clínico frequentemente flutua de hora em hora e até mesmo de minuto em minuto. Por conseguinte, os pacientes exibem uma mistura das características clássicas do parkinsonismo, as quais podem melhorar bastante em resposta à medicação, sintomas que persistem a despeito do grande benefício da medicação e sintomas que ocorrem como complicação da medicação dopaminérgica (Tabela 409-2).

Tabela 409-2

Problemas na doença de parkinson em estágio avançado

PROBLEMA	SINTOMAS
SINTOMAS TARDIOS RESISTENTES AO TRATAMENTO	
Motores	Disartria Disfagia Bloqueio motor (congelamento do período de ativação) Instabilidade postural com quedas
Não motores	Disautonomia, perda de peso Sintomas sensitivos, incluindo dor (alguns podem ser responsivos à levodopa) Alterações no humor ou comportamento (depressão, ansiedade), distúrbios do sono (sonolência diurna excessiva frequentemente causada por ou agravada pelas fármacos dopaminérgicos) Distúrbio comportamental do sono REM (com movimento rápido dos olhos) (pode se desenvolver antes do parkinsonismo) Fadiga Disfunção cognitiva e demência
RELACIONADOS AO TRATAMENTO DOPAMINÉRGICO E À DOENÇA	
Flutuações motoras	Desgaste de efeito do fármaco (deterioração previsível do final da dose, acinesia matutina), aumento da latência ao benefício ("retardo de ativação"), falhas de dose ("sem ativação") Fenômeno de "liga-desliga", flutuações mais rápidas e imprevisíveis Flutuações concomitantes de sintomas não motores relacionados ("flutuações não motoras") que podem ser tão incapacitantes quanto sintomas motores (ou mais)
Discinesias (movimentos involuntários anormais)	Discinesias de dose máxima: coreia, atetose e, menos frequentemente, distonia mais prolongada, geralmente pior no lado inicialmente afetado (Vídeo 409-12) Discinesia bifásica (discinesias de "início da dose" e "final da dose"): misturas de coreoatetose, balismo, distonia, movimentos alternados (especialmente nas pernas) Distonia em período de desativação: na maioria das vezes envolvendo as pernas e pés (incluindo distonia matutina nos pés)
Distúrbios psiquiátricos	Sonhos vívidos e pesadelos Alucinações visuais com um sensório claro Alucinações com confusão Mania, distúrbios de controle de impulsos (p. ex., hipersexualidade, vício em jogos de azar), vício em utilizar compulsivamente os medicamentos dopaminérgicos Psicose paranoica

Modificada de Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease—second of two parts. *N Engl J Med*. 1998;339:1130-1143.

Diagnóstico

O exame das formas monogenéticas da doença de Parkinson (p. ex., o gene *parkin*) está se tornando disponível, mas as diretrizes para o seu uso ainda não foram desenvolvidas. Dadas as manifestações clínicas clássicas, a avaliação diagnóstica baseia-se em grande parte em excluir outras causas de parkinsonismo (Tabela 409-3).[8] Os pacientes com doença de Parkinson de início na juventude devem ter a doença de Wilson excluída por determinação da ceruloplasmina sérica e do cobre na urina de 24 horas e pelo exame com lâmpada de fenda (Cap. 211). Os achados na imagem de ressonância magnética estão em geral normais na doença de Parkinson, mas esse exame é indicado para excluir outros diagnósticos (Tabela 409-4).[9] A tomografia por emissão de pósitron, que pode avaliar as porções pré e pós-sinápticas do sistema dopaminérgico nigroestriatal, é útil para a pesquisa, mas o ligante mais comumente usado, a fluorodopa [^{18}F], não diferencia, de forma fidedigna, a doença de Parkinson de muitas outras doenças neurodegenerativas que a imitam. As mesmas limitações se aplicam à avaliação do transportador de dopamina na tomografia computadorizada por emissão de fóton único, que está disponível para uso clínico. O achado de ecogenicidade aumentada na SNc do mesencéfalo ao ultrassom transcraniano pode ser mais específico no diagnóstico da doença de Parkinson, porém os dados não são conclusivos.

Tabela 409-3

Indícios clínicos para uma causa alternativa (parkinsonismo atípico) dos sinais e sintomas parkinsonianos

Movimentos extraoculares — p. ex., nistagmo, limitação do olhar vertical, especialmente com a diminuição dos movimentos oculares sacádicos para baixo (Vídeo 409-4)
Disartria ou disfagia precoce e proeminente
Posturas anormais do pescoço proeminentes ou precoces: flexão ou extensão (Vídeo 409-8)
Ataxia — membro, marcha (marcha prejudicada em *tandem*)
Distribuição da parte inferior do corpo com preservação relativa da função do membro superior
Instabilidade postural precoce/quedas ou bloqueio motor (Vídeo 409-3)
Disautonomia (precoce e proeminente), resposta hipotensiva proeminente aos agentes dopaminérgicos
Sinais piramidais, reflexos muito ativos, clônus, resposta plantar extensora
Disfunção do nervo periférico — perda de reflexos, perda sensitiva distal, fraqueza muscular
Apraxia e alterações corticais sensitivas
Demência precoce grave
Resposta insuficiente à levodopa

Tabela 409-4

Doenças que devem ser distinguidas da doença de parkinson

DIAGNÓSTICO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS IMPORTANTES DE DISTINÇÃO	RESPOSTA À LEVODOPA/OBSERVAÇÕES (INCLUINDO IMAGEM)
Atrofia de múltiplos sistemas (AMS) (inclui termos antigos: degeneração estriatonigral, atrofia olivopontocerebelar esporádica e síndrome de Shy-Drager) (uma "sinucleinopatia")	Disautonomia precoce (incluindo hipotensão ortostática e impotência sexual) e disfunção da bexiga (com componentes autonômicos e não autonômicos) Disfunção cerebelar	Boa resposta inicialmente evidente em 20% e resposta parcial sustentada em ≈15% Discinesias ou flutuações motoras possíveis; distonia cranial pode ser proeminente (Vídeo 409-7) O paciente está em cadeira de rodas, apesar da resposta à levodopa (perda precoce de reflexos posturais, com ou sem ataxia)
MSA-P = uma manifestação parkinsoniana predominante	Sinais piramidais do trato Mioclonias sensíveis ao estímulo das mãos e rosto	RM (incluindo imagem ponderada por difusão e sequências de gradiente-eco) muitas vezes mostra alterações diagnósticas no estriado em MSA-P e sinal de "*hot cross bun*" na ponte e hiperintensidade em pedúnculos cerebelares médios em MSA-C
MSA-C = uma manifestação cerebelar predominante (características mistas são comuns)	Flexão extrema para frente do pescoço (anterocolo) Mãos frias e cianóticas Estridor inspiratório (Vídeo 409-9) Disartria proeminente	
Paralisia supranuclear progressiva (uma "tauopatia")	Oftalmoplegia supranuclear vertical (Vídeo 409-4) Outros distúrbios oculomotores e palpebrais (Vídeo 409-6) Rigidez axial maior do que a rigidez do membro Quedas precoces, distúrbios da fala e deglutição Extensão da nuca Alterações cognitivas ou comportamentais Afasia progressiva não fluente Possivelmente uma maior incidência de hipertensão do que na doença de Parkinson e outras causas neurodegenerativas de parkinsonismo	Boa resposta raramente evidente; benefício apenas para as características parkinsonianas clássicas, como rigidez dos membros, bradicinesia clássica com fadiga na amplitude de movimentos repetitivos e raros exemplos de tremor em repouso A RM muitas vezes demonstra atrofia do mesencéfalo profundo ("sinal de beija-flor" em uma visão sagital mediana, sinal da ipomeia ["*morning glory sign*"] no corte axial)
Degeneração corticobasal (ganglionar corticobasal) (uma "tauopatia")	Apraxia, perda sensorial cortical, fenômeno do membro alienígena (Vídeo 409-10) Rigidez assimétrica pronunciada Distonia no membro Mioclonia sensível ao estímulo (Vídeo 409-11) Afasia (afasia progressiva não fluente) Disfunção cognitiva (demência frontotemporal)	Normalmente insignificante RM pode mostrar atrofia cortical assimétrica pronunciada
Parkinsonismo vascular	Parkinsonismo da "metade inferior" com distúrbios da marcha predominantes, muitas vezes com envolvimento da parte superior do corpo mínimo ou mais leve *Deficits* neurológicos adicionais (p. ex., sinais piramidais do trato, paralisia pseudobulbar)	Geralmente insuficiente, porém alguns respondem bem A imagem mostra múltiplos infartos envolvendo os gânglios basais e substância branca subcortical
Demência com corpos de Lewy (uma "sinucleinopatia")	Demência precoce (perfil cognitivo um pouco diferente da doença de Alzheimer) Alucinações espontâneas, disfunção cognitiva flutuante, quedas, hipotensão ortostática, distúrbio comportamental do sono REM Sensibilidade pronunciada para os efeitos colaterais extrapiramidais dos neurolépticos O parkinsonismo pode ser semelhante à doença de Parkinson típica, embora a rigidez possa ser mais importante do que bradicinesia ou tremor	As características motoras podem responder bem; os efeitos colaterais psiquiátricos dos dopaminérgicos são geralmente limitantes de dose
Doença de Alzheimer	Demência precoce (perda de memória, apraxia, afasia) Tremor incomum Alucinações espontâneas menos comuns do que na demência com corpos de Lewy	Ruim
Hidrocefalia de pressão normal	Parkinsonismo da "metade inferior" ("apraxia de marcha") Queixas urinárias (frequência, urgência, incontinência) Distúrbios cognitivos	Geralmente insuficiente Imagem mostra ventriculomegalia fora de proporção com atrofia cortical

DIAGNÓSTICO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS IMPORTANTES DE DISTINÇÃO	RESPOSTA À LEVODOPA/OBSERVAÇÕES (INCLUINDO IMAGEM)
Parkinsonismo induzido por fármacos	Todas as características clássicas do parkinsonismo (tremor pode ser menos comum do que na doença de Parkinson) Sinais e sintomas geralmente simétricos Outros distúrbios do movimento induzidos por fármacos (p. ex., discinesia tardia com neurolépticos)	Geralmente insuficiente devido ao bloqueio contínuo do receptor de dopamina; pode agravar os movimentos de discinesia tardia

RBD = distúrbio comportamental do sono REM;

RM = ressonância magnética.

Tratamento

O tratamento da doença de Parkinson é direcionado para retardar a progressão (tratamentos "neuroprotetores" ou "modificadores da doença"); melhorar os sintomas, normalmente pela restauração farmacológica do tônus dopaminérgico ou pela correção cirúrgica da neurofisiologia dos núcleos da base ("sintomático"); ou tentar restabelecer ou regenerar os neurônios danificados (terapia "neurorrestauradora" ou "neurorregenerativa").

Os exercícios podem proporcionar benefício. Em um estudo randomizado, por exemplo, o *tai chi* reduziu o comprometimento do equilíbrio e reduziu a incidência de quedas em pacientes com doença de Parkinson leve a moderada mais do que treinos de alongamento.[A1] Outro estudo de três formas diferentes de exercício mostrou benefício variável em todos os grupos, possivelmente maior com a esteira e exercícios de resistência.[A2]

Tratamento Clínico

Até hoje, nenhum tratamento clínico (Tabela 409-5) revelou-se útil na modificação do curso progressivo da doença de Parkinson. Os inibidores seletivos da monoamina oxidase B selegilina e rasagilina[A3] podem exercer efeitos modificadores da doença, e os efeitos potenciais de agentes, tais como o bloqueador do canal de cálcio isradipina, o agente pró-urato inosina, o agonista do γ-receptor ativado pelo proliferador do peroxissomo pioglitazona, e o *patch* de nicotina (encorajado pela baixa incidência de doença de Parkinson em fumantes), estão atualmente em estudo.

Tabela 409-5

Medicamentos para a doença de parkinson

CLASSE	MEDICAMENTO	DOSE INICIAL HABITUAL	DOSE FINAL HABITUAL	EFEITOS ADVERSOS IMPORTANTES	COMENTÁRIOS	INDICAÇÕES
Anticolinérgicos	Muitos (p. ex., benztropina, triexifenidila)	Benztropina, triexifenidila, 1 a 2 mg duas a três vezes ao dia	Variada	Efeitos periféricos, p. ex., boca seca, visão turva, constipação, dificuldade em urinar Efeitos centrais, p. ex., confusão, problemas de memória, alucinações	Relativamente contraindicados em pessoas idosas e contraindicados em pacientes com distúrbios cognitivos	Tratamento precoce do tremor
Diversos	Amantadina	100 mg uma vez ao dia	100 mg duas ou três vezes ao dia	Confusão, alucinações visuais, livedo reticular, inchaço dos tornozelos; a redução da dose ou retirada do medicamento é necessária em pacientes com insuficiência renal	Anteriormente considerado um dopaminérgico, agora pensa-se agir principalmente através de efeitos antagonistas de receptores do glutamato (NMDA)	Tratamento precoce; tardio para discinesias
	Memantina	5 mg uma vez ao dia	10 mg duas vezes ao dia	Confusão, fadiga, tontura, cefaleia	Antagonista de NMDA	Possivelmente eficaz para disfunção cognitiva em PDD

CLASSE	MEDICAMENTO	DOSE INICIAL HABITUAL	DOSE FINAL HABITUAL	EFEITOS ADVERSOS IMPORTANTES	COMENTÁRIOS	INDICAÇÕES
Precursor da dopamina	Levodopa administrada com inibidor da dopa descarboxilase periférica (DDCI) (carbidopa [em razões de 4:1 e 10:1] ou benserazida [4:1]*)	50 (levodopa)/12,5 (DDCI) mg (preparação de 4:1) três vezes ao dia (com refeições para reduzir náusea e vômito)	Variada; começar com o programa de três vezes ao dia (levodopa-carbidopa de liberação controlada pode ser administrada duas vezes ao dia em primeiro lugar); posteriormente, os pacientes com a doença podem necessitar de doses múltiplas por dia (às vezes >2 g/dia). Inicialmente, administrar com refeições para reduzir o desconforto GI; posteriormente, evitar refeições para melhorar a absorção e confiabilidade da resposta	Efeitos colaterais periféricos e centrais de dopaminérgicos Periféricos: náusea, vômito e hipotensão ortostática Centrais: flutuações motoras, discinesias, distúrbios psiquiátricos	Efeitos colaterais periféricos, muitas vezes, por carbidopa adicional ou bloqueador do receptor da dopamina periférica domperidona* Formulações de liberação controlada, muitas vezes, menos biodisponíveis com a absorção menos confiável (mais "falhas de dose", posteriormente)	Formulações: liberação imediata para tratamento precoce e tardio Liberação controlada (com carbidopa [4:1] ou benserazida [4:1]*) — para flutuações motoras previsíveis (desgaste) e acinesia noturna Stalevo (com carbidopa e entacapona) — para desgaste Parcopa (comprimidos com desintegração oral para absorção mais rápida) — para pacientes com longa latência problemática para se beneficiar com doses individuais Melevodopa (éster metílico de levodopa; pró-fármaco efervescente com muito maior solubilidade na água do que os comprimidos de levodopa; disponível na Itália) Duodopa* (usado com uma bomba para infusões duodenais) — para flutuações motoras problemáticas

CLASSE	MEDICAMENTO	DOSE INICIAL HABITUAL	DOSE FINAL HABITUAL	EFEITOS ADVERSOS IMPORTANTES	COMENTÁRIOS	INDICAÇÕES
Agonistas do pamin érgicos						
Derivados do ergot	Bromocriptina	1,25 mg três vezes ao dia com refeições	30 a 40 mg/dia	Efeitos colaterais periféricos e centrais de dopaminérgicos, edema pedal, sonolência diurna excessiva Reação pleuropulmonar, fibrose retroperitoneal, eritromelalgia Distúrbios de controle do impulso provável e igualmente comuns com todos os agonistas dopaminérgicos	Efeitos colaterais periféricos, muitas vezes bem controlados com domperidona* Efeitos pulmonares, retroperitoneais (fibrose) e cutâneos raros, possivelmente causados por derivação de ergot (retirada do medicamento geralmente obrigatória)	Terapia precoce e adjuvante
	Pergolida	0,05 mg uma vez ao dia × 2 dias, aumentando lentamente por conseguinte	3 a 5 mg/dia	Como para bromocriptina; valvulopatia cardíaca	Como para bromocriptina	Não é o primeiro agonista, pois causa a valvulopatia cardíaca restritiva
	Cabergolina*	0,5 a 1 mg uma vez ao dia	2 a 6 mg/dia	Como para pergolida	Como para pergolida	Como para pergolida, embora a vantagem de uma meia-vida longa possa compensar esta preocupação
					Meia-vida longa permite uma dose vez ao dia	
	Lisurida*	0,1 a 0,2 mg uma a três vezes ao dia	2 a 5 mg/dia	Como para bromocriptina	Como para bromocriptina	Incerto se ocorrerem anormalidades da valva cardíaca
						Formulações parenterais permitem terapia crônica de infusão (bomba)

CLASSE	MEDICAMENTO	DOSE INICIAL HABITUAL	DOSE FINAL HABITUAL	EFEITOS ADVERSOS IMPORTANTES	COMENTÁRIOS	INDICAÇÕES
Não derivados do ergot	Ropinirol	0,25 mg três vezes ao dia	Até 24 mg/dia em três doses divididas Formulação de liberação estendida/prolongada uma vez ao dia disponível	Efeitos colaterais periféricos e centrais de dopaminérgicos semelhantes aos dos agonistas dopaminérgicos derivados do ergot, com as exceções prováveis de reação pleuropulmonar, fibrose retroperitoneal, eritromelalgia e valvulopatia cardíaca	Eficaz como terapia de primeira linha e adjuvante; efeitos dos agonistas dopaminérgicos D_3podem contribuir para a eficácia Alguns pacientes que abandonam o fármaco (especialmente aqueles com distúrbios de controle de impulsos) sofrem sintomas similares aos de uma privação de um fármaco aditivo (“síndrome de privação de agonistas dopaminérgicos”)	Terapia da fase precoce se mostra associada a menores complicações motoras do que com levodopa Implicações da menor perda da função terminal de dopamina na imagem são incertas
	Pramipexol	0,125 mg três vezes ao dia	Até 4,5 mg/dia em três doses divididas Formulação de liberação estendida/prolongada uma vez ao dia disponível	Como para ropinirol	Como para ropinirol, efeitos “preferentes de D3” possivelmente maiores — pode ser responsável pelo efeito antidepressivo	Como para ropinirol
	Rotigotina	Dose nominal: 2,0 mg/dia (10 cm^2contendo 4,5 mg)	Dose nominal de curativo transdérmico 4,0 a 16 mg/dia (conteúdo do curativo 9 a 36 mg; 20 a 80 cm^2)	Como para ropinirol Efeitos adversos adicionais relacionados com a aplicação do curativo na pele (dermatite)	Pode ser efetivo para terapia de primeira linha e terapia adjuvante	
	Piribedil*	50 mg uma vez ao dia	150 a 250 mg/dia (em três a cinco doses por dia)	Como para ropinirol	Como para ropinirol	
	Apomorfina	3 a 5 mg por injeção SC	Agente parenteral administrado conforme necessário ou como infusão contínua	Efeitos colaterais periféricos e centrais de dopaminérgicos	Antieméticos concomitantes (p. ex., domperidona,* trimetobenzamida) necessários	Flutuações motoras problemáticas de estágio terminal
				Reações cutâneas no local, incluindo formação de nódulos		Uso a longo prazo de infusões pode reduzir discinesias, bem como flutuações motoras
Inibidores da monoamina oxidase B	Selegilina	5 mg uma vez ao dia	5 mg duas vezes ao dia	Efeitos dopaminérgicos de outros fármacos, possivelmente acentuados, insônia, confusão	Última dose administrada ao meio-dia para evitar a insônia	Doença leve precoce Algumas evidências controversas sugerindo efeitos modificadores da doença
						Flutuações motoras previsíveis (desgaste)
	Selegilina Zydis	1,25 mg uma vez ao dia	1,25 ou 2,5 mg/dia (formulação de wafer)	Como para selegilina	Como para selegilina	Como para selegilina
					Absorvida pela mucosa bucal, evitando assim metabolismo de primeira passagem hepática e metabólito de metanfetamina da selegilina	

CLASSE	MEDICAMENTO	DOSE INICIAL HABITUAL	DOSE FINAL HABITUAL	EFEITOS ADVERSOS IMPORTANTES	COMENTÁRIOS	INDICAÇÕES
	Rasagilina	1 mg uma vez ao dia	1 a 2 mg uma vez ao dia	Como para selegilina		Possíveis efeitos modificadores da doença
						Quanto a selegilina
Inibidores de catecol *O*-metiltransferase (COMT)	Tolcapona	100 mg três vezes ao dia	100 ou 200 mg três vezes ao dia (em intervalos de 6 horas)	Efeitos da levodopa intensificados Diarreia em aproximadamente 5% dos pacientes Hepatotoxicidade Descoloração da urina	Dose de levodopa pode ter que ser reduzida em 25%; diarreia (às vezes explosiva) geralmente obriga a descontinuação	Flutuações motoras, especialmente o "encurtamento de efeito" (provavelmente mais eficaz do que a entacapona)
					Monitoramento contínuo de testes de função hepática necessários (inibidor da COMT de segunda linha)	
	Entacapona	200 mg com cada dose de levodopa	200 mg quatro a 10 vezes ao dia (administrados com dose de levodopa)	Efeitos da levodopa são intensificados	Efeitos semelhantes aos da tolcapona; diarreia, possivelmente, menos frequente Monitoração da função hepática desnecessária	Como para tolcapona Disponível em comprimido de combinação com levodopa/carbidopa (Stalevo®)
Antagonista A2A	Istradefilina* (apenas no Japão)	20 mg uma vez ao dia	20 mg uma vez ao dia	Aumento de discinesias		
Neurolépticos atípicos	Clozapina	12,5 mg h	Vasta gama (6,25 a 150 mg/dia), geralmente <75 mg/dia	Agranulocitose, sedação, hipotensão, sialorreia	Risco muito baixo da piora do parkinsonismo; agranulocitose rara (<1%) e reversível se descoberta precocemente (requer uma monitoração regular de hemograma completo)	Psicose induzida por fármacos Outras indicações "não aprovadas" incluem tremor resistente ao fármaco e, possivelmente, discinesias induzidas pela levodopa Psicose induzida por fármacos
	Quetiapina	12,5 a 25 mg h	25 a 150 mg/dia	Sedação	Provavelmente menos eficaz do que a clozapina	
				Pode piorar o parkinsonismo		
Inibidores da acetilcolin	Donepezil	5 mg uma vez ao dia	5 a 10 mg/dia	Efeitos colaterais periféricos de colinérgicos: náusea, vômito, diarreia, síncope, bradicardia Aumento do tremor, piora de outras características de Parkinson		Demência Possivelmente eficaz para os sintomas psicóticos, especialmente alucinações

CLASSE	MEDICAMENTO	DOSE INICIAL HABITUAL	DOSE FINAL HABITUAL	EFEITOS ADVERSOS IMPORTANTES	COMENTÁRIOS	INDICAÇÕES
se	Rivastigmina	1,5 mg duas vezes ao dia	3 a 12 mg/dia	Semelhante ao donepezil	A formulação do adesivo disponível para a administração transdérmica — tolerabilidade pode ser melhorada — ao longo formulação oral	Semelhante ao donepezil

GI = gastrointestinal; NMDA = *N*-metil-D-aspartato; PDD = demência da doença de Parkinson.

Para recomendações de tratamento baseado em evidências, ver Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, et al. Practice parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66:976-982; Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, et al. Practice parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66:983-995; and Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, et al. Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66:996-1002.

* Não disponível nos Estados Unidos.

O tratamento precoce em um paciente com pequena ou nenhuma incapacidade pode envolver apenas educação, apoio psicológico, encorajamento a permanecer ativo, envolvimento com um programa de exercício e acompanhamento contínuo. Há algumas evidências de que o tratamento precoce, mesmo quando os pacientes são apenas levemente sintomáticos, pode preservar a qualidade de vida. Uma filosofia de tratamento que ainda requer suporte baseado em evidências envolve o início precoce da terapia sintomática para apoiar os mecanismos compensatórios do cérebro que têm começado a falhar, conforme os sintomas físicos do parkinsonismo se manifestam.

Quando os sintomas começam a interferir na função, os fármacos levemente efetivos, tais como um inibidor da monoamina oxidase B, amantadina e anticolinérgicos (estes últimos são indicados predominantemente para o tremor em pacientes jovens), podem ser adequados (Tabela 409-5).[10] Quando os sintomas estão mais pronunciados ou inadequadamente controlados com essas abordagens, a terapia dopaminérgica deve ser introduzida. Em pacientes com menos de 65 anos, os quais estão cognitivamente intactos e desprovidos de outros problemas médicos significativos, a terapia inicial com um agonista dopaminérgico pode retardar o desenvolvimento de complicações motoras. No entanto, esses fármacos, mais do que a levodopa, podem produzir sonolência excessiva, edema nas pernas, "distúrbios do controle de impulsos" (tais como jogo patológico, hipersexualidade, alimentação excessiva e compras compulsivas) e alucinações. Se uma dose máxima de um agonista dopaminérgico não proporcionar benefício clínico adequado ou apresentar efeitos colaterais intoleráveis, a levodopa deverá ser iniciada. Em pacientes mais idosos, naqueles com disfunção cognitiva (com propensão a alucinações com agonistas dopaminérgicos), e em circunstâncias que requerem uma melhora mais rápida de incapacidade pronunciada, a levodopa deve ser o fármaco inicial a ser usado.

Alívio dos Sintomas

A levodopa é o tratamento mais efetivo da doença de Parkinson, mas ela está associada a uma variedade de efeitos colaterais (Tabela 409-2). No primeiro ano ou depois, o benefício da levodopa prolonga-se durante todo o dia com pequena flutuação sintomática. No entanto, com o tempo, a duração do benefício reduz-se, com piora dos sintomas logo cedo de manhã (acinesia matinal) ou por um tempo variável antes da próxima dose diurna prescrita (acinesia do término/fim da dose). No intervalo de 2 a 5 anos após o início do tratamento, até 50% dos pacientes podem também experimentar movimentos involuntários (coreia, atetose, distonia), mais frequentemente durante o efeito máximo da medicação. Essas complicações, geralmente mais proeminentes e mais precoces em pacientes com início da doença em uma idade mais jovem, refletem a meia-vida curta da levodopa combinada com a perda progressiva subjacente dos neurônios dopaminérgicos pré-sinápticos. Isso resulta na estimulação "pulsátil" não fisiológica dos receptores dopaminérgicos estriatais, que induzem alterações "neuroplásticas" nos neurônios estriatais pós- -sinápticos. Inicialmente, essas complicações raramente causam incapacidade importante.

Apesar de a terapia inicial com um agonista dopaminérgico em vez da levodopa poder estar associada a retardo no início desses problemas motores, o benefício clínico é geralmente menor do que com a levodopa[A4] no que diz respeito ao controle dos sintomas, e todos os pacientes finalmente vão requerer a adição de levodopa para controle dos sintomas motores. Não há dados que apoiem a utilização de levodopa no tratamento mais tardiamente, e alguns estudos sugerem que a levodopa deve ter um efeito neuroprotetor. Assim, com a progressão da doença de Parkinson, a maioria dos sinais clínicos motores clássicos continuam a responder depois de 20 anos ou mais de tratamento. Não está claro se adiar complicações motoras nos primeiros 5 anos de tratamento com o uso inicial de um agonista da dopamina melhora o resultado em longo prazo ou a qualidade de vida; de fato, o estado clínico, incluindo a incidência de complicações motoras, não deve ser diferente depois de 10 anos de tratamento naqueles que iniciam o tratamento com um agonista da dopamina e naqueles que começam com levodopa.

Não há uma vantagem clara em começar o tratamento inicial com uma preparação de levodopa de liberação controlada em vez de uma liberação imediata ou combinar a levodopa com um inibidor de catecol *O*-metiltransferase. No entanto, quando se desenvolvem flutuações motoras durante o tratamento com levodopa, elas podem ser manejadas por uma série de abordagens (Tabela 409-5), incluindo aumentar a frequência da dose, usar uma preparação de liberação controlada, prolongar a ação por bloqueio de metabolismo (inibição da monoamino oxidase B ou da catecol *O*-metiltransferase) ou adicionar um agonista dopaminérgico. Por exemplo, adicionar rasagilina ou entacapona à levodopa proporciona benefícios incrementais significativos.

Estão em desenvolvimento ativo formulações da levodopa mais recentes que proporcionam níveis plasmáticos sustentados mais confiáveis.[A5] Uma formulação que proporcione infusão contínua no duodeno (Duodopa®) pode melhorar significativamente os sintomas durante o período "*off*" sem aumentar as discinesias em comparação com a levodopa de liberação imediata;[A6] essa formulação está disponível na maioria dos países europeus e foi recentemente aprovada no Canadá e nos Estados Unidos para pacientes com flutuações motoras problemáticas. As discinesias melhoram quando as doses de medicações dopaminérgicas são diminuídas, mas com frequência o parkinsonismo aumenta para um nível intolerável. A amantadina pode melhorar as discinesias sem piorar o parkinsonismo. Novos agentes em estudo incluem o antagonista do receptor α_2-adrenérgico fipamezol[A7] e antagonistas do receptor mGluR5 metabotrópico de glutamato, tais como AFQ056,[A8] mas essas medicações não estão ainda aprovadas para uso. Os antagonistas do receptor de adenosina A_{2A} estão sendo ativamente estudados, mas com resultados variáveis. Um destes, a istradefilina, é comercializada no Japão para o tratamento do fenômeno de *wearing-off* (deterioração de final de dose).

O tratamento clínico da doença de Parkinson geralmente inclui uma variedade de outros agentes, incluindo fármacos direcionados ao tratamento da hipotensão ortostática (Cap. 62), à depressão (Cap. 397), à ansiedade (Cap. 397), à frequência e à urgência urinária (Caps. 26 e 129) e à disfunção erétil masculina (Cap. 234).[11] O manejo da doença de Parkinson no estágio final requer habilidade na polifarmácia e uma compreensão das relações risco-benefício complicadas de muitos fármacos.

Tratamento Cirúrgico

A estimulação cerebral profunda bilateral do núcleo subtalâmico ou do globo pálido melhora os sintomas da doença de Parkinson, permite frequentemente o uso de doses mais baixas de medicações antiparkinsonianas, melhora a qualidade de vida autorreportada e é cerca de duas vezes mais efetiva do que a terapia médica, apesar dos efeitos adversos associados ao procedimento.[A9] [A11] O uso precoce de estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico, assim que os pacientes começam a desenvolver complicações motoras (duração média da doença de 7,5 anos), proporciona benefício significativamente maior do que a melhor terapia médica. A estimulação cerebral profunda talâmica é de utilidade limitada porque é efetiva apenas para o tremor. O melhor prognosticador de uma boa resposta à estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico é a resposta clínica do paciente à levodopa.[12] À parte o tremor, que pode ser resistente às doses mais elevadas de levodopa toleradas mas que geralmente responde bem à cirurgia, os sintomas que são resistentes ao pico de efeito da levodopa (p. ex., disartria, instabilidade postural com quedas) também não respondem à estimulação cerebral profunda. O típico bom candidato para a estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico é um paciente saudável sob os demais aspectos, relativamente jovem, cognitivamente intacto e psiquiatricamente estável, que ainda responde bem à levodopa (à parte o tremor), mas que sofre de flutuações motoras e discinesias incapacitantes.

Os ensaios randomizados duplo-cegos de transplante de substância negra fetal para o estriado falharam em demonstrar eficácia significativa e foram também associados ao efeito adverso de discinesias sem medicação induzidas pelo transplante. As avaliações *post mortem* em um pequeno número de pacientes sobrevivendo

mais do que 10 anos após o transplante fetal mostraram corpos de Lewy nos neurônios dopaminérgicos transplantados, sugerindo assim que o processo patológico possa ser "transmitido" a neurônios colocados no hospedeiro doente.[13] Apesar disso, alguns pacientes tratados com transplantes fetais responderam bem durante muitos anos, continuando em curso a investigação nesse campo.

Um estudo controlado de simulacro demonstrou benefício significativo com a transferência do gene da descarboxilase do ácido glutâmico (AAV-GAD) para o núcleo subtalâmico em pacientes com doença de Parkinson avançada.[A12] Em comparação, os ensaios randomizados duplos-cegos de infusão bilateral no putâmen de fator neurotrófico derivado da glia e terapia genética com AAV-neurturin (administrados no putâmen e substância negra) falharam em confirmar os benefícios que tinham sido sugeridos pelos estudos abertos.[14]

Prognóstico

A doença de Parkinson progride inexoravelmente através de um período de muitos anos; a rapidez e o curso da progressão variam consideravelmente de um paciente para outro. Até o momento, a informação genotípica não ajudou a prever os resultados.[15] Alguns pacientes mantêm uma resposta excelente ao tratamento e parecem mudar muito pouco durante o acompanhamento prolongado, mas na maioria dos pacientes observa-se aumento da incapacidade, com o desenvolvimento de muitos sintomas que são pouco responsivos às medicações. Os fatores tais como má estabilidade postural, quedas, disartria, disfagia, disautonomia, sonolência diurna excessiva e demência contribuem para a incapacidade e aumento da mortalidade.

Direções futuras

As terapias gênicas dirigidas para modificar a função neurotransmissora ou induzir a neurorregeneração e outras terapias baseadas em células estão sendo desenvolvidas. Os tratamentos futuros devem também tratar a ampla natureza multissistêmica da doença, especialmente os sintomas que não estão relacionados com a deficiência de dopamina nigroestriatal e que não respondem às terapias atuais.

Outras causas de parkinsonismo

O grande número de causas do parkinsonismo (Tabela 409-1) é, às vezes, denominado síndrome rígido-acinética, síndrome de Parkinson, parkinsonismo atípico ou até mesmo síndrome Parkinson-*plus*, para enfatizar que esses pacientes demonstram comumente características clínicas adicionais indicativas do mais amplo e, particularmente, do mais intenso envolvimento patológico das áreas além da SNc dopaminérgica. Essas outras condições de parkinsonismo estão geralmente associadas a alterações pós-sinápticas que resultam em uma resposta ruim ou não sustentada pela levodopa, e essa não responsividade serve como um dos mais importantes dos vários indícios de que as características do parkinsonismo são causadas por condições outras que a doença de Parkinson (Tabela 409-4) (i.e., "parkinsonismo minus" em resposta à levodopa; Tabela 409-3).

Referência de Grau A

A1. Li F, Harmer P, Fitzgerald K, et al. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2012;366:511–519.

A2. Shulman LM, Katzel LI, Ivey FM, et al. Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2013;7:183–190.

A3. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009;361:1268–1278.

A4. Gray R, Ives N, Rick C, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet*. 2014;384:1196–1205.

A5. Hauser RA, Hsu A, Kell S, et al. Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial. *Lancet Neurol*. 2013;12:346–356.

A6. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol*. 2014;13:141–149.

A7. Lewitt PA, Hauser RA, Lu M, et al. Randomized clinical trial of fipamezole for dyskinesia in Parkinson disease (FJORD study). *Neurology*. 2012;79:163–169.

A8. Stocchi F, Rascol O, Destee A, et al. AFQ056 in Parkinson patients with levodopa-induced dyskinesia: 13-week, randomized, dose-finding study. *Mov Disord*. 2013;28:1838–1846.

A9. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2006;355:896–908.

A10. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013;368:610–622.

A11. Weaver FM, Follett KA, Stern M, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology*. 2012;79:55–65.

A12. LeWitt PA, Rezai AR, Leehey MA, et al. AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. *Lancet Neurol*.2011;10:309–319.

Referências Gerais

1. Trinh J, Farrer M. Advances in the genetics of Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2013;9:445–454.
2. Kieburtz K, Wunderle KB. Parkinson's disease: evidence for environmental risk factors. *Mov Disord*. 2013;28:8–13.
3. Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Mov Disord*. 2012;27:8–30.
4. Visanji NP, Brooks PL, Hazrati LN, et al. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future. *Acta Neuropathol Commun*. 2013;1:2.
5. Elias WJ, Shah BB. Tremor. *JAMA*. 2014;311:948–954.
6. Emre M, Ford PJ, Bilgic B, et al. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: practical issues and management. *Mov Disord*. 2014;29:663–672.
7. Aarsland D, Taylor JP, Weintraub D. Psychiatric issues in cognitive impairment. *Mov Disord*. 2014;29:651–662.
8. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES/ENS recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013;20:16–34.
9. Seibyl J, Russell D, Jennings D, et al. Neuroimaging over the course of Parkinson's disease: from early detection of the at-risk patient to improving pharmacotherapy of later-stage disease. *Semin Nucl Med*. 2012;42:406–414.
10. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*. 2014;311:1670–1683.
11. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(suppl 3):S42–S80.
12. Okun MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2012;367:1529–1538.
13. Barker RA, Barrett J, Mason SL, et al. Fetal dopaminergic transplantation trials and the future of neural grafting in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2013;12:84–91.
14. Kordower JH, Bjorklund A. Trophic factor gene therapy for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28:96–109.
15. Chung SJ, Biernacka JM, Armasu SM, et al. Alpha-synuclein repeat variants and survival in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;29:1053–1057.

No Brasil

Barbosa e colaboradores realizaram estudo na cidade de Bambuí, com a finalidade de estabelecer a prevalência de parkinsonismo e suas causas em pessoas com mais de 63 anos. Foi observada a presença de parkinsonismo em 7,2% das pessoas examinadas. As causas mais frequentes foram doença de Parkinson idiopática (3,3% das pessoas) e parkinsonismo induzido por medicamentos (2,7% das pessoas). A prevalência de parkinsonismo vascular foi de 1,1%. Os autores observaram uma

prevalência de parkinsonismo mais elevada em pessoas idosas do que o observado em estudos realizados em outros países, e atribuíram essa diferença ao elevado número de idosos com parkinsonismo induzido por drogas ou vascular. Por outro lado, a prevalência da doença de Parkinson foi similar à observada em estudos realizados em outros países da América e Europa.

Já Munhoz e colaboradores, em estudo realizado em 2008, avaliaram 1.528 pacientes com parkinsonismo e encontraram em 74,74% o diagnóstico de doença de Parkinson, sendo que o parkinsonismo por medicamentos foi detectado em 7,86 %, seguido por parkinsonismo vascular em 3,92%. No grupo de pacientes com parkinsonismo induzido por drogas foi encontrado como causa mais comum o uso de flunarizina e cinarizina e os neurolépticos (haloperidol, entre outros). O parkinsonismo induzido por flunarizina/cinarizina, conhecido no Brasil como síndrome de Melo-Souza, é caracterizado pela presença de parkinsonismo simétrico associado à presença de depressão, acatisia, por vezes discinesias de face, acometendo particularmente mulheres idosas e com melhora após a retirada da droga. Outras formas de parkinsonismos (raros) representaram 3,47% da casuística, enquanto todas as formas de parkinsonismo atípico ocorreram em 10,01% dos casos.

Bibliografia

Barbosa MT. Prevalência da doença de Parkinson e outros tipos de parkinsonismo em idosos: estudo de Bambuí. Tese de Doutoramento, 2005. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Munhoz RP, et al. The differential diagnoses of parkinsonism: Findings from a cohort of 1528 patients and a 10 years comparison in tertiary movement disorders clinics. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2010;112:431–435.

Outros distúrbios do movimento

Anthony E. Lang

Definição

Os distúrbios do movimento são primeiramente divididos em categorias hipocinética e hipercinética. Os *distúrbios hipocinéticos*, que são caracterizados por acinesia, bradicinesia e rigidez, são síndromes parkinsonianas e são discutidas em outra parte (Cap. 409). Os distúrbios do *movimento hipercinéticos* comuns (Tabela 410-1) são definidos por seus fenômenos clínicos específicos.

Tabela 410-1

Distúrbios hipercinéticos do movimento

Tremor
Coreia
Balismo
Distonia
Atetose
Tiques
Mioclonia
Sobressalto
Estereotipias
Outros

Manifestações clínicas e abordagem diagnóstica

A abordagem tradicional de um sintoma neurológico trata primeiramente da localização no sistema nervoso (i.e. "Onde está a lesão?"), seguida por uma avaliação da origem etiológica ("Qual é a lesão?").[1] O exame neurológico é crítico para determinar a localização da lesão, e geralmente o histórico, incluindo a natureza do início e a progressão dos sintomas, determina o diagnóstico mais provável. Entretanto, quando um distúrbio do movimento é o problema predominante, a abordagem é um pouco diferente. A fisiopatologia da maioria dos distúrbios de movimento é complexa e frequentemente pouco compreendida. Muitos desses distúrbios representam o resultado da disfunção de diferentes circuitos no encéfalo e, com frequência, é impossível determinar uma localização anatômica específica. Assim, uma apreciação apurada dos fenômenos clínicos é o primeiro passo importante na avaliação desses pacientes. O médico deve observar e examinar o paciente para definir o tipo de distúrbio do movimento que melhor descreve o quadro clínico. Essa caracterização precisa permite a geração de um diagnóstico diferencial para o distúrbio do movimento específico. A idade e a natureza do início, a distribuição, a progressão dos sintomas, o histórico familiar de sintomas semelhantes ou relacionados e a presença de outros sinais neurológicos e sistêmicos ajudam a determinar a explicação mais provável para esse distúrbio do movimento.

Tremor

O tremor, que é um movimento rítmico, sinusoidal, de uma parte do corpo, é causado por contrações regulares, síncronas ou alternantes, de músculos reciprocamente inervados.[2] Os tremores são classificados de acordo com sua ocorrência em repouso (peso totalmente sustentado contra a gravidade) ou na ação. Tremores de repouso são normalmente vistos na doença de Parkinson e em outras síndromes parkinsonianas (Tabela 409-1). Tremores de ação são ainda divididos em posturais, cinéticos ou tremores de intenção. Um tremor postural é visto com a manutenção de uma postura contra a gravidade (p. ex., quando os braços estão estendidos diante do corpo). Um *tremor cinético* é visto com um movimento voluntário do membro (p. ex., um tremor em um membro superior durante a realização do teste índex-nariz). Um tremor de intenção aumenta em amplitude na aproximação de um alvo.

Manifestações clínicas

A maioria dos tremores de ação (Tabela 410-2) combina os componentes postural e cinético. Todos os tremores pioram com estresse, incluindo o desempenho de uma atividade em público. Inicialmente, um tremor pode ser evidente apenas quando alguém tenta realizar tarefas delicadas e que exigem habilidade, como enfiar uma linha em uma agulha, soldar ou usar uma chave de fenda. Tremores mais graves interferem em atividades como caligrafia, fechar botões, fazer a própria barba, tomar sopa com uma colher ou beber de uma taça. Os pacientes com frequência se adaptam ou usam medidas compensatórias, como transferir a atividade para a mão menos afetada (p. ex., barbear-se com a mão não dominante), usar duas mãos para beber, beber somente de um copo meio cheio, ou evitar completamente as atividades alimentares mais desafiantes em público. Os tremores graves de ação e intenção podem fazer com que a caligrafia se torne totalmente ilegível e podem resultar na dependência de terceiros para atividades da vida diária.

Tabela 410-2

Diagnóstico diferencial de tremor e distúrbios rítmicos do movimento

TREMOR FISIOLÓGICO EXACERBADO

- Distúrbios metabólicos
  - Hipertireoidismo
  - Hiperparatireoidismo
  - Hipoglicemia
  - Feocromocitoma
- Medicamentos
  - Cafeína
  - Teofilina
  - Anfetaminas
  - Lítio
  - Ácido valproico
  - Antidepressivos
  - Amiodarona
  - β-agonistas
  - Outros
- Abstinência de medicamentos
  - Benzodiazepínicos
  - Álcool
  - Outros
- Febre, sepse
- Ansiedade, estresse, fadiga

TREMOR PRIMÁRIO OU IDIOPÁTICO

- Tremor essencial
- Tremor tarefa-específico
- Tremor ortostático
- Tremor palatal idiopático

TREMOR ASSOCIADO A DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

- Tremor nas síndromes parkinsonianas
  - Doença de Parkinson idiopática
  - Atrofia de múltiplos sistemas
  - Paralisia supranuclear progressiva
  - Degeneração corticobasal
  - Parkinsonismo induzido por neurolépticos
- Doença de Wilson
- Esclerose múltipla
- Síndrome de tremor/ataxia ligada à pré-mutação associada ao X Frágil
- Acidente vascular cerebral
- Malformação arteriovenosa
- Tumor
- Traumatismo craniano
- Tremor mesencefálico (tremor de Holmes)

TREMOR ASSOCIADO A NEUROPATIAS PERIFÉRICAS

TREMOR PSICOGÊNICO

OUTROS DISTÚRBIOS RÍTMICOS DO MOVIMENTO

- Movimento rítmico na distonia (“tremor distônico”)
- Mioclonias rítmicas (incluindo “tremor mioclônico”)
- Asterixe
- Clônus
- Epilepsia parcial contínua
- Queixo trêmulo hereditário
- *Spasmus nutans*
- *Bobbing* da cabeça associado à hidrocefalia
- Nistagmo

Modificada de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

Os tremores da cabeça, que podem ser de um lado para o outro, de cima e para baixo, ou variados, raramente são incapacitantes, mas representam frequentemente uma fonte de constrangimento. O tremor da laringe, que provoca uma voz entrecortada, é mais bem apreciado solicitando-se ao paciente que sustente uma letra. O tremor de ação dos membros inferiores é avaliado pedindo-se ao paciente que levante o pé até um alvo (p. ex., a mão do examinador) e então realize um teste de calcanhar-joelho.

A maioria dos tremores de ação dos membros superiores afeta muitas atividades em igual proporção. Menos comumente, os tremores podem afetar uma única tarefa isoladamente (tremores tarefa-específicos), sendo o mais comum um tremor primário da escrita. O tremor ortostático é aparente nas pernas e nos músculos antigravitáriosquando o paciente está em pé e parado e desaparece durante a marcha ou apoiando-se contra uma parede; esses pacientes comumente se queixam de uma enorme sensação de insegurança quando estão em pé e de medo de cair. A avaliação eletrofisiológica demonstra um tremor muito característico de alta frequência (14 a 16 Hz).

Tremor Fisiológico Exacerbado

Um tremor de 7 a 12 Hz é detectado em todas as pessoas nos registros eletrofisiológicos. Esse tremor fisiológico é intensificado e pode tornar-se sintomático em uma variedade de circunstâncias, incluindo fadiga, ansiedade e emoção. Esse mesmo tremor pode ser acentuado por fármacos e processos sistêmicos.

Tremor Essencial

O tremor essencial afeta mais de 5% da população geral após os 60 anos de idade. O tremor essencial é frequentemente herdado de forma autossômica dominante, com o fenótipo mostrando heterogeneidade genética de pelo menos três diferentes genes, mais recentemente *LINGO1*,[3] bem como influências ambientais. Recentes estudos de patologia demonstraram, de forma variável, anormalidades microscópicas das células de Purkinje no cerebelo. A idade do início pode ser tão precoce quanto a primeira ou segunda década de vida, mas o tremor senil pode ser retardado até cerca dos 60 anos de idade. Os pacientes percebem primeiramente um leve tremor postural e de ação nas mãos, que é indistinguível de um tremor fisiológico exacerbado e pode resultar em dano funcional muito pequeno durante muitos anos até que gradativamente interfira nas atividades. Os pacientes mais idosos, com tremores de maior amplitude e menor frequência, podem ter um componente de repouso que é frequentemente diagnosticado de maneira equivocada como doença de Parkinson (Tabela 409-1) (Vídeo 410-1, Tremor Essencial).

Tratamento

O tratamento do tremor essencial não influencia o curso da doença e, portanto, é justificado apenas quando o tremor acarreta dano funcional. Pelo menos 50% dos pacientes observam melhora ou desaparecimento completo do tremor após a ingestão de uma pequena quantidade de etanol.

O tratamento de primeira linha inclui ensaios de um bloqueador β-adrenérgico não cardiosseletivo (p. ex., propranolol, ≤320 mg/dia), primidona (a partir de uma dose baixa de 25 a 62,5 mg à noite e aumentando-se para 500 a 750 mg/dia) ou topiramato (≤400 mg/dia).[A1] Outros medicamentos que provavelmente se mostraram eficazes em estudos duplos-cegos incluem gabapentina (1.200 a 1.800 mg/dia), atenolol (50 a 150 mg/dia), alprazolam (0,125 a 3 mg/dia) e sotalol (75 a 200 mg/dia). No entanto, o sotalol está associado a arritmias ventriculares e ao prolongamento do intervalo QT relacionado com a dose, de modo que não é considerado rotineiramente como um tratamento do tremor essencial. As medicações que mostraram ter um possível benefício incluem nadolol (120 a 240 mg/dia), nimodipina (120 mg/dia) e clonazepam (0,5 a 6 mg/dia), mas muitos pacientes permanecem resistentes a todos os fármacos. A toxina botulínica pode ser efetiva, mas pode também resultar em fraqueza dependente da dose e dor no local de injeção. Se a incapacidade for substancial, a estimulação cerebral profunda ou a talamotomia podem ter um benefício importante, com reduções de 60% a 90% após tratamento bilateral.[4] No entanto, alguns pacientes sofrem sequelas neurológicas permanentes, tais como problemas da fala, devido a hemorragia intracraniana ou outras complicações pós-operatórias, mesmo com procedimentos unilaterais, sofrendo ainda mais de tais problemas depois de procedimentos bilaterais. Abordagens mais recentes à talamotomia incluem a faca gama e ultrassom centrado.[5]

Coreia

A coreia (Tabela 410-3) consiste em movimentos involuntários, irregulares, aleatórios, rápidos e migratórios, que muitas vezes passam rapidamente de uma parte do corpo para outra em uma sequência imprevisível e sem propósito. Os pacientes podem incorporar movimentos coreiformes em um movimento voluntário para mascará-los. A gravidade varia de um estado levemente irrequieto ou agitado até movimentos bizarros e contínuos envolvendo o corpo todo. Muitos pacientes com coreia parecem não ter ciência de seus movimentos, enquanto outros podem estar muito perturbados e incapacitados.

Tabela 410-3

Diagnóstico diferencial de coreia

DISTÚRBIOS GENÉTICOS

Coreia hereditária benigna
Doença de Huntington
Síndromes Huntington-*like*
Neuroferritinopatia
Neuroacantocitose, incluindo síndrome de McLeod
Atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana
Doença de Wilson
Neurodegeneração com acúmulo cerebral de ferro 1 (NBIA 1, na sigla em inglês) (anteriormente doença de Hallervorden-Spatz)
Ataxias espinocerebelares
Ataxia-telangiectasia
Ataxia-apraxia oculomotora tipo 1
Esclerose tuberosa

INFECÇÕES/CAUSAS PARAINFECCIOSAS

Coreia de Sydenham
Síndrome da imunodeficiência adquirida (incluindo complicações)
Encefalite e distúrbios pós-encefalíticos
Doença de Creutzfeldt-Jakob

FÁRMACOS

Levodopa
Agonistas dopaminérgicos usados para a doença de Parkinson
Anfetaminas
Anticolinérgicos
Anticonvulsivantes (especialmente fenitoína)
Neurolépticos
Antidepressivos tricíclicos
Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ocasionalmente)
Contraceptivos orais (geralmente em pacientes com história prévia de coreia de Sydenham)
Anti-histamínicos

CONDIÇÕES ENDOCRINOLÓGICAS/METABÓLICAS

Hipertireoidismo
Hipoparatireoidismo
Coreia gravídica
Degeneração hepatolenticular adquirida

DISTÚRBIOS IMUNOLÓGICOS

Lúpus eritematoso sistêmico
Síndrome antifosfolipídio
Púrpura de Henoch-Schönlein

DISTÚRBIOS VASCULARES

Acidente vascular cerebral
Hemorragia
Malformação arteriovenosa
Policitemia rubra vera

OUTRAS CONDIÇÕES

Paralisia cerebral
Kernicterus
Traumatismo craniano
Bypass cardiopulmonar com hipotermia
Síndromes neoplásicas e paraneoplásicas
Discinesias paroxísticas

Modificada de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

Doença de Huntington

Definição e epidemiologia

A doença de Huntington é uma desordem neurodegenerativa autossômica dominante com penetrância completa causada por uma expansão da repetição de trinucleotídeos (CAG) no gene da proteína huntingtina. A prevalência global de 2,71 por 100.000 varia de 5,7 por 100.000 indivíduos de descendência europeia a 0,4 por 100.000 para os asiáticos.[6] A idade do diagnóstico é orientada pelo alelo de expansão mais longa e por fatores genéticos ou ambientais ainda não identificados.

Biopatologia

A doença de Huntington é caracterizada neuropatologicamente por perda neuronal acompanhada de inclusões intraneuronais e gliose, especialmente no núcleo caudado e putâmen (o corpo estriado) e córtex cerebral. Compreender como essas mudanças originam-se do trato expandido de poliglutamina da proteína huntingtina mutante representa o objetivo da pesquisa atual.

Manifestações clínicas

Os sintomas normalmente começam entre 30 e 55 anos de idade, mas em 5% a 10% dos pacientes têm início antes dos 20 anos de idade (doença de Huntington juvenil), e alguns pacientes começam a apresentar os sintomas bastante tardiamente na vida. Os sintomas incluem uma combinação de distúrbios do movimento, transtornos psiquiátricos e disfunção cognitiva. Precocemente, o distúrbio do movimento é predominantemente a coreia, mas parkinsonismo e distonia se desenvolvem mais tarde (Vídeo 410-2, Doença de Huntington). Alguns pacientes, especialmente aqueles com início juvenil, têm uma forma rígido-acinética e distônica, mais

rapidamente progressiva (variante de Wesphal). As manifestações psiquiátricas, que são universais, mas amplamente variáveis, incluem mudanças de personalidade, impulsividade, comportamento agressivo, depressão e psicose paranoide. Esses sintomas psiquiátricos podem preceder as manifestações motoras, e a terapia psicotrópica pode ser incorretamente culpada pelo desenvolvimento subsequente do distúrbio do movimento. As alterações cognitivas resultam em demência subcortical progressiva com atenção, concentração, julgamento e a resolução de problemas prejudicados, o que difere da "demência cortical" típica da doença de Alzheimer. A disfunção oculomotora, mais frequentemente manifestada por dificuldade de fixar novamente o olhar e uma resultante tendência em piscar e mover a cabeça, é outra característica comum.

Diagnóstico

O diagnóstico é confirmado pelo exame genético. Os alelos normais do gene *IT15* têm menos de 30 repetições CAG, enquanto 40 ou mais repetições invariavelmente resultam em doença clínica. Uma idade de início mais precoce correlaciona-se com maior número de repetições CAG. Os pacientes com alelos intermediários (27 a 35) têm mais anormalidades do comportamento, tais como apatia e ideação suicida do que indivíduos não afetados.

Tratamento e prognóstico

Os cuidados atuais dos pacientes com doença de Huntington envolvem uma equipe multidisciplinar de geneticistas clínicos, neurologistas, psiquiatras, psicólogos, assistentes sociais, terapeutas ocupacionais, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, nutricionistas e enfermeiros. O aconselhamento genético para os pacientes e os membros da família é crítico. Coreia pode ser extremamente responsiva aos fármacos que reduzem a atividade central da dopamina, especialmente tetrabenazina, começando-se em 12,5 mg duas ou três vezes ao dia e aumentando-se gradualmente até 100 a 200 mg ao dia. A amantadina (300 a 400 mg/dia) e possivelmente o riluzol (200 mg/dia) podem reduzir a coreia.[A2] Outros agentes potenciais que funcionam através do bloqueio de receptores de dopamina incluem haloperidol (3 a 30 mg/dia), pimozida (0,5 a 10 mg/dia), flufenazina (0,5 a 20 mg/dia) e reserpina (0,75 a 5 mg/dia). Esses agentes devem ser reservados para pacientes com coreia incapacitante porque podem associar-se a agravamento do parkinsonismo, instabilidade postural, depressão, sedação e outros efeitos colaterais. Infelizmente, a função física pode não melhorar de maneira significativa mesmo quando a coreia está controlada. Os sintomas psiquiátricos (p. ex., ansiedade, psicose, depressão) podem ser manejados eficazmente com as mesmas estratégias usadas em outras doenças psiquiátricas (Cap. 397). Estão sob desenvolvimento ativo estratégias modificadoras de doença.[7]

A progressão pode ser monitorada seguindo-se as mudanças nos volumes da matéria cinzenta tanto na doença pré-manifestada quanto em pacientes em estágio inicial.[8] Os pacientes declinam inexoravelmente a uma taxa relativamente constante,[9] e a doença progride para a institucionalização e morte no decorrer de aproximadamente 15 anos.

Outras Coreias

A maioria das causas não neurodegenerativas da coreia (Tabela 410-3) pode ser excluída a partir de um histórico cuidadoso (incluindo um histórico medicamentoso detalhado) e um conjunto focalizado de investigações, incluindo, em circunstâncias apropriadas, preparação fresca de sangue periférico para pesquisa de acantócitos (que estão associados à neurodegeneração), estudos imunológicos (incluindo anticorpos anticardiolipina), avaliação endócrina (hipertireodismo, gravidez) e neuroimagem. Entre os 36 casos de adultos com coreia autoimune observados em uma instituição em 5 anos, 50% tinham um distúrbio autoimune coexistente, especialmente lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266), e a maioria dos restantes tinha uma causa paraneoplásica, especialmente carcinoma de pequenas células do pulmão e adenocarcinoma.[10]

A coreia de Sydenham, que é um componente tardio da febre reumática (Cap. 290) é, presumivelmente, o resultado da reatividade imunológica cruzada entre os estreptococos β-hemolíticos do grupo A e os gânglios da base. Essa desordem raramente é vista na América do Norte, mas é mais comum nos países em desenvolvimento. A coreia de Sydenham habitualmente acomete crianças e adultos jovens e é mais comum em meninas antes da puberdade. As mulheres adultas com história pregressa de coreia de Sydenham na infância podem desenvolver a coreia durante a gestação ou em resposta à ingestão oral dos agentes anticoncepcionais ou preparações de estrogênio. Podem também ter uma taxa mais elevada de distúrbios psiquiátricos subsequentes e comprometimento da função neurológica executiva, mesmo quando em remissão.[11] Os medicamentos que podem causar coreia devem ser retirados, se possível.

Balismo

O balismo, que é considerado uma forma extrema de coreia, envolve movimentos de grande amplitude, aleatórios, das porções proximais dos membros, frequentemente em chute ou arremesso violento (Tabela 410-4). Ele é mais frequentemente consequência de um ataque cerebral agudo, como um acidente vascular cerebral (AVC) e envolve geralmente um lado do corpo, particularmente o braço, daí o termo *hemibalismo* (Vídeo 410-3, Hemibalismo). Quando uma lesão causadora pode ser demonstrada, ela envolve normalmente a região do núcleo subtalâmico ou o corpo estriado. Quando a condição é causada por um AVC, os movimentos abrandam-se espontaneamente em dias ou semanas, embora possam persistir indefinidamente em alguns pacientes. O tratamento frequentemente exige o uso de medicação que antagoniza os efeitos da dopamina no cérebro, incluindo os bloqueadores dos receptores dopaminérgicos (neurolépticos como haloperidol, 3 a 30 mg/dia) ou depletores de dopamina (p. ex., tetrabenazina, 50 a 200 mg/dia). A neurocirurgia funcional (p. ex., palidotomia, estimulação cerebral profunda) pode ser considerada em pacientes com sintomas refratários e persistentes.

Tabela 410-4

Diagnóstico diferencial de balismo

Lesões focais dos gânglios basais
Vasculares: acidente vascular cerebral (incluindo infarto e hemorragia), angioma cavernoso, complicações pós-operatórias
Neoplásicas: metástases; tumores primários do sistema nervoso central
Infecções: criptococose; toxoplasmose; tuberculoma
Inflamatórias: esclerose múltipla
Iatrogênicas: subtalamotomia; talamotomia
Imunológicas: lúpus eritematoso sistêmico; esclerodermia; doença de Behçet
Hiperglicemia não cetótica (lesões hiperintensas em estriado em T1 na RM)
Hipoglicemia
Coreia de Sydenham
Trauma cranioencefálico
Medicamentos
Anticonvulsivantes
Contraceptivos orais
Levodopa

Modificada de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

RM = ressonância magnética.

Distonia

Definição e biopatologia

Na distonia, contrações musculares sustentadas, frequentemente iniciadas ou pioradas pela ação voluntária, resultam em torção repetitiva e algumas vezes em movimentos trêmulos e posturas anormais. A distonia pode ser classificada como distonia primária, distonia-*plus*, distonia secundária e distonias heredodegenerativas (Tabela 410-5).Recentemente, uma nova classificação utiliza cinco descritores para especificar as características clínicas: idade de início, distribuição corporal, padrão temporal, se a distonia ocorre isoladamente (ou apenas acompanhada por tremor; "distonia pura") ou coexiste com outros distúrbios do movimento (normalmente parkinsonismo e mioclonias).[12]A *etiologia* é definida como a presença ou ausência de processo patológico degenerativo ou estrutural do sistema nervoso e se o modo de herança é autossômico dominante, autossômico recessivo, recessivo ligado ao X, mitocondrial ou adquirido. Um esquema de classificação usado comumente para as distonias genéticas envolve aplicar o prefixo "DYT" seguido por um número (p. ex., 1 a 25); no entanto, várias deficiências encorajaram uma reavaliação ativa dessa abordagem. As causas adquiridas incluem fármacos, toxinas, infecções, doença vascular, neoplasia, trauma e psicogênicas.

Tabela 410-5

Classificação e causas de distonia

DISTONIAS PRIMÁRIAS (DISTONIA PRIMÁRIA DE TORÇÃO)

- Familiar (várias causas genéticas e tipos)
- Início esporádico, geralmente no adulto, focal ou segmentar

DISTONIA-*PLUS*

- Distonia com parkinsonismo
  - Distonia dopa-responsiva
  - Distonia responsiva aos agonistas dopaminérgicos (p. ex., deficiência de descarboxilase dos ácidos aromáticos)
- Distonia mioclônica

DISTONIAS SECUNDÁRIAS

- Lesão cerebral perinatal
  - Paralisia cerebral atetoide
  - Distonia de início retardado
  - Paquigiria
  - *Kernicterus*
- Encefalite
  - Síndrome de Reye
  - Leucoencefalopatia esclerosante subaguda
  - Picada de vespa
  - Doença de Creutzfeldt-Jakob
  - Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana
- Traumatismo craniano
- Talamotomia
- Lesão no tronco encefálico
- Síndrome antifosfolipídio primária
- Acidente vascular cerebral
- Malformação arteriovenosa
- Hipoxia
- Tumor cerebral
- Esclerose múltipla
- Mielinólise pontina central
- Lesão da medula cervical
- Lesão periférica
- Medicamentos
- Toxinas
- Hipoparatireoidismo
- Condições psicogênicas

DISTONIAS HEREDODEGENERATIVAS

- Ligadas ao X
  - Doença de Lubag
  - Síndrome de surdez-distonia-atrofia óptica (Mohr-Tranebjaerg)
  - Doença de Pelizaeus-Merzbacher
  - Síndrome de Lesch-Nyhan
- Autossômicas dominantes
  - Distonia-parkinsonismo de início rápido
  - Parkinsonismo juvenil (p. ex., mutações no gene *parkin*)
  - Doença de Huntington
  - Doença de Machado-Joseph (SCA3) e outras SCAs
  - Atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana
- Autossômicas recessivas
  - Doença de Wilson
  - Doença de Niemann-Pick tipo C
  - Gangliosidose GM1
  - Gangliosidose GM2
  - Leucodistrofia metacromática
  - Homocistinúria
  - Acidemia glutárica
  - Deficiência de triose-fosfato isomerase
  - Doença de Hartnup
  - Ataxia-telangiectasia
  - Neurodegeneração com acúmulo cerebral de ferro (NBIA 1) (anteriormente doença de Hallervorden-Spatz)
  - Lipofuscinose ceroide neuronal juvenil
  - Neuroacantocitose
  - Doença de inclusão hialina intranuclear
  - Paraplegia espástica hereditária com distonia
- Provavelmente autossômicas recessivas
  - Calcificações familiares dos gânglios da base (também de herança dominante)
  - Degeneração palidal progressiva
  - Síndrome de Rett
- Mitocôndriais
  - Doença de Leigh
  - Doença de Leber
  - Outras citopatias mitocondriais
- Esporádicas, com parkinsonismo
  - Doença de Parkinson

Paralisia supranuclear progressiva
Atrofia de múltiplos sistemas
Degeneração corticobasal

Modificada de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

Manifestações clínicas

Formas comuns de distonia incluem fechamento da pálpebra (blefarospasmo), abertura ou fechamento da mandíbula (distonia oromandibular), distensão ou torção do pescoço em qualquer direção ou combinação de direções (distonia cervical: torcicolo rotatório, laterocolo, retrocolo, anterocolo), hiperadução e, menos frequentemente, abdução excessiva das cordas vocais (distonia laríngea ou disfonia espasmódica), postura anormal e tensão na mão enquanto se escreve ou se usa a mão para outras tarefas (cãibra do escrivão, distonia manual), postura anormal do tronco ou pélvis (distonia axial), ou postura anormal do membro inferior, incluindo flexão plantar e inversão do pé (Vídeos 410-4, Blefarospamo; 410-5, Distonia Oromandibular; 410-6, Distonia Cervical; 410-7, Cãibra do Escrivão). Os movimentos são muitas vezes lentos e sustentados, embora eles possam ser também rápidos (espasmos distônicos). Movimentos distônicos de contorção lentos e sinuosos, particularmente presentes nas porções distais dos membros, são referidos como *atetose*. A distonia frequentemente piora pela atividade (distonia de ação), e um aspecto singular de algumas formas de distonia é que apenas atos selecionados podem ser afetados, com preservação completa de todas as outras atividades no mesmo membro (distonia tarefa-específica, incluindo cãibra do escrivão e cãibra do músico) (Vídeo 410-8, Distonia de Embocadura). Em alguns pacientes, a distonia permanece isolada e de ação específica durante muitos anos, enquanto em outros ela progride até envolver músculos adjacentes (distonia crescente ou transbordante) e pode acabar apresentando-se em repouso, podendo resultar em contraturas articulares. Outra característica comum da distonia é sua melhora transitória com o uso de um truque sensorial (*geste antagoniste*), como tocar levemente o queixo para aliviar a distonia cervical grave ou a pálpebra para aliviar o blefarospasmo incapacitante (Vídeo 410-9, Truque Sensorial na Distonia Cervical). Os pacientes com distonia, independentemente da causa, com frequência têm tremores postural e de ação adicionais, parecidos fenotipicamente com tremor essencial. Alguns pacientes também demonstram movimentos mais irregulares, grosseiros, rítmicos, de baixa frequência, chamados *tremor distônico*.

A distonia com frequência é classificada de acordo com o local de envolvimento: focal, somente uma parte do corpo (p. ex., blefarospasmo, distonia cervical, cãibra do escrivão); segmentar, duas ou mais partes do corpo contíguas; multifocal, duas ou mais partes do corpo não contíguas; generalizada, tronco e pelo menos dois outros locais (com ou sem envolvimento das pernas); e hemidistonia, unilateral (geralmente uma lesão encefálica focal causativa é encontrada mais frequentemente envolvendo o putâmen).

Diagnóstico e prognóstico

Para propósitos diagnósticos e prognósticos, a distonia também pode ser distinguida pela idade de início, como distonia de início na infância, início na adolescência ou início na idade adulta. Quanto mais jovem a idade de início, mais provável que uma causa possa ser definida. Por outro lado, o início de distonia isolada na vida adulta é mais frequentemente uma desordem idiopática; investigações adicionais não são normalmente gratificantes e em geral não são indicadas. Da mesma forma, independentemente da causa, a distonia iniciada na infância comumente progride para envolvimento segmentar ou generalizado, enquanto a distonia de início no adulto geralmente permanece focal ou segmentar.

Distonias Específicas

Distonias primárias (idiopáticas)

A distonia primária representa acima de 90% dos pacientes com uma síndrome distônica pura, em que a distonia é o único aspecto motor ou é acompanhada apenas por tremor. Até hoje, nenhuma alteração neuropatológica consistente foi encontrada nos pequenos números de encéfalos afetados pela distonia primária que foram estudados.

Quando os sintomas começam na infância, uma causa genética definível é frequentemente identificada, sendo a mais comum a DYT1, normalmente resultante da herança autossômica dominante de uma deleção GAG no gene da *torsina A* (distonia de Oppenheim). Essa desordem é mais comum em pessoas descendentes de judeus Ashkenazi. A distonia frequentemente começa na primeira década de vida e pode progredir para incapacidade grave, embora o espectro da doença, mesmo dentro da mesma família, possa ser bastante variado e a penetrância seja relativamente baixa (~40%) (Vídeo 410-10, Distonia Generalizada). Outras formas genéticas de distonia incluem mutações *THAP1* para a DYT6 e *TUBB4A* para a DYT4 ou a "distonia de sussurro". O teste genético está disponível, mas no caso da DYT1 está apenas recomendado quando a idade de início no paciente ou outro membro da família afetado é menor que 26 anos.

Distonia idiopática de início na vida adulta

A distonia idiopática de início na vida adulta é o tipo mais comum de distonia vista na prática neurológica geral. A distonia normalmente começa na face, pescoço ou braço e pode permanecer focal e não progressiva ou se espalhar apenas aos músculos contíguos após muitos anos.[13] A causa dessa desordem não é conhecida, embora um histórico familiar positivo possa ser observado se vários membros da família puderem ser examinados. As formas genéticas de distonia focal ou segmentar de início no adulto incluem as mutações *ANO3* e *GNAL* para a distonia craniocervical e possivelmente as mutações *CIZ1* para a distonia cervical.

Distonia-*plus*

O termo *distonia-plus* refere-se a um pequeno número de distúrbios caracterizados por distonia com outros sinais neurológicos que resultam de um defeito genético conhecido ou presumido sem um processo neurodegenerativo progressivo subjacente. Na classificação mais recente, essas condições são incluídas no grupo de distúrbios com distonia combinada com outros aspectos neurológicos.

A distonia dopa-responsiva, que geralmente resulta em distonia começando na primeira década de vida, mais frequentemente nos membros inferiores, às vezes pode ser confundida com paraplegia espástica hereditária ou paralisia cerebral. A maioria dos pacientes com distonia dopa-responsiva possui uma mutação no gene *GCH1*, o que resulta na produção reduzida de dopamina. Aproximadamente 75% dos pacientes têm piora notável de distonia conforme o dia passa (flutuação diurna). O exercício muitas vezes agrava a distonia. Os pacientes comumente demonstram algum grau de bradicinesia (especialmente nas pernas) e instabilidade postural. A doença de início na vida adulta é rara e pode resultar em um fenótipo parkinsoniano puro. A distonia dopa-responsiva deve ser considerada em todas as crianças com distonia. Os sintomas são extremamente sensíveis a doses baixas de levodopa (geralmente tão pequenas quanto 50 mg/dia de levodopa), e esse tratamento permite aos pacientes viver uma vida normal sem as complicações comuns observadas na doença de Parkinson (Cap. 409).

A distonia mioclônica, que habitualmente começa na primeira década de vida, combina distonia com abalos mioclônicos multifocais distintos. A distonia mioclônica é geneticamente heterogênea; a causa definível mais comum é uma mutação no gene *e--sarcoglicana*. A distonia nesses pacientes envolve mais frequentemente o pescoço ou os membros superiores, é leve, e é muitas vezes negligenciada. A desordem pode também incluir psicopatologia, como comportamento obsessivo-compulsivo. Uma característica típica desse distúrbio é o efeito de melhora acentuada que o etanol tem sobre a distonia e a mioclonia, uma característica que às vezes resulta em abuso do álcool.

Outras distonias

A distonia pode ser um sintoma de muitas doenças. A natureza e a extensão das investigações dependem de fatores como idade de início, indícios fornecidos no histórico e características neurológicas ou sistêmicas adicionais no exame médico. A doença de Wilson (Cap. 211) é uma importante consideração no diagnóstico de distonia começando em crianças e adultos jovens. Outra forma de distonia potencialmente tratável é causada por uma mutação no gene *SLC3OA10*, que codifica para um transportador de manganês.[14] O fenótipo é similar ao da doença de Wilson, com distonia generalizada, cirrose e hiperintensidades nos gânglios basais nos cortes T1 da RM.

Alguns pacientes com distonia, coreia ou uma mistura dos dois (coreoatetose) têm sintomas intermitentes (discinesias paroxísticas) e podem ser normais entre os episódios. A duração dos sintomas pode ser tão breve quanto alguns segundos a alguns minutos ou persistir por várias horas. Os sintomas desencadeados por movimentos repentinos, os quais são denominados *cinesiogênicos*, são geralmente breves; os episódios prolongados são geralmente desencadeados por exercício, estresse, fadiga, cafeína ou álcool. Essas discinesias paroxísticas podem ser geneticamente determinadas, idiopáticas, manifestação de outro transtorno (p. ex., traumatismo craniano, tumor cerebral ou acidente vascular cerebral) ou até mesmo de origem psicogênica. Foi descrita uma mutação do gene *PRRT2* em uma larga proporção de distonia paroxística cinesiogênica geneticamente determinada.

Tratamento

Idealmente, o tratamento é dirigido à causa subjacente, tal como distonia dopa-responsiva, que é tratada com levodopa (geralmente até 300 mg/dia) ou doença de Wilson (Cap. 211). Os pacientes com mutações no gene transportador de manganês podem se beneficiar de quelação com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) (Tabela 22-1). Infelizmente, o tratamento causa-específico geralmente não é possível, de modo que uma variedade de tratamentos sintomáticos pode ser tentada, muitas vezes sem sucesso, visando reduzir a incapacidade.

As injeções focais de toxina botulínica representam agora geralmente a primeira escolha para o tratamento das distonias focal e segmentar.[A3] Essa abordagem pode melhorar os sintomas dos pacientes com distonias craniana (blefarospasmo, distonia oromandibular) e cervical. Os pacientes com distonia tarefa-específica dos membros (p. ex., cãibra do escrivão) muitas vezes se beneficiam pouco, porque a fraqueza dos músculos tratados, que é o efeito colateral mais comum dessa terapia, pode alterar outras funções importantes dos membros superiores.

Os pacientes jovens em particular podem tolerar e beneficiar-se de altas doses de anticolinérgicos como triexifenidil (6 a 40 mg/dia, mas às vezes mais que 100 mg/dia). Relaxantes musculares, incluindo benzodiazepínicos (diazepam, de 5 mg a tanto quanto 100 mg/dia) e baclofen (40 a 120 mg/dia), podem fornecer algum benefício. Agentes depletores de dopamina (p. ex., tetrabenazina, 50 a 200 mg/dia) e bloqueadores de dopamina (p. ex., haloperidol, 3 a 30 mg/dia) são ocasionalmente úteis (mais frequentemente eficazes na distonia tardia do que em outros tipos). A discinesia paroxística cinesiogênica usualmente responde bem aos fármacos anticonvulsivantes. As discinesias paroxísticas induzidas por exercício estão associadas a mutações no gene *SLC2A1*, que codifica o transportador de glicose GLUT1, e podem responder a uma dieta cetogênica. Tratamentos neurocirúrgicos, particularmente a estimulação cerebral profunda do segmento interno do globo pálido,[A4] podem ser considerados na distonia incapacitante refratária à medicação, especialmente em pacientes com distonia idiopática (p. ex., DYT1, distonia cervical de início na vida adulta).[15]

Tiques

Epidemiologia e biopatologia

Os tiques são movimentos repetitivos, estereotipados (tiques motores) ou vocalizações (tiques vocais ou fônicos). Tiques transitórios são extremamente comuns na infância e tiques simples podem começar na infância e persistir por toda a vida adulta.[16] A maioria dos tiques (Tabela 410-6) é primária ou idiopática e não tem causa identificável. Os tiques secundários são causados por uma doença cerebral subjacente definida ou fator ambiental.

Tabela 410-6

Classificação etiológica de tiques

TIQUES PRIMÁRIOS OU IDIOPÁTICOS

- Tiques motores ou fônicos transitórios
- Tiques motores ou fônicos crônicos
- Tiques de início na idade adulta
- Síndrome de Tourette

TIQUES SECUNDÁRIOS

- Doenças genéticas
  - Neuroacantocitose
  - Doença de Huntington
  - Neurodegeneração com acúmulo cerebral de ferro 1 (NBIA 1) (anteriormente doença de Hallervorden-Spatz)
  - Distonia idiopática*
  - Esclerose tuberosa*
- Distúrbios cromossômicos
- Infecções
  - Coreia de Sydenham
  - PANDAS†
  - Encefalite e distúrbios pós-encefalíticos
  - Doença de Creutzfeldt-Jakob
  - Neurossífilis
- Medicamentos
  - Metilfenidato
  - Anfetaminas
  - Cocaína
  - Levodopa
  - Carbamazepina
  - Fenitoína
  - Fenobarbital
  - Lamotrigina
  - Neurolépticos
- Distúrbios do desenvolvimento
  - Retardo mental
  - Transtornos pervasivos do desenvolvimento/autismo
- Outras causas
  - Traumatismo craniano
  - Acidente vascular cerebral
  - Envenenamento por monóxido de carbono
  - *Bypass* cardiopulmonar com hipotermia

DISTÚRBIOS RELACIONADOS

- Maneirismos, estereotipias
- Compulsões
- Comportamento automutilatório

Modificada de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

* Tiques têm sido descritos com essas condições, mas pode ser simplesmente uma coincidência.

† Distúrbios neuropsiquiátricos pediátricos autoimunes associados a infecções estreptocócicas. A existência desse distúrbio permanece controversa.

Manifestações clínicas

Os tiques variam em termos de complexidade, desde movimentos abruptos, rápidos, sem sentido ou sons (tiques motores simples como piscar o olho, franzir o nariz ou sacudir a cabeça; tiques vocais-fônicos simples como cheirar, pigarrear ou grunhir) até gestos ou expressões quase significativos, mais sustentados, mais intencionais, [tiques motores complexos como tocar, apertar a mão e pular; tiques vocais complexos como ecolalia (repetindo os outros), palilalia (repetindo a si próprio) e coprolalia (pronunciando obscenidades)]. A frequência dos tiques em um paciente individual varia acentuadamente ao longo de minutos, horas, dias, semanas e anos.

Diagnóstico

Várias características ajudam a diferenciar os tiques de outros movimentos anormais. Os tiques são frequentemente descritos pelos pacientes como sendo "semi-involuntários" em resposta a um impulso interno e irresistível. Sintomas sensoriais premonitórios ocasionalmente precedem o tique, quase sempre na mesma área anatômica geral que o próprio tique. O alívio é com frequência associado à produção do tique. Os tiques podem ser parcial ou completamente suprimidos voluntariamente por vários períodos, mas frequentemente à custa da tensão interna intensificada e desconforto psicológico. A realização do tique ou às vezes sua substituição por outro comportamento mais aceitável que o tique socialmente inapropriado em geral alivia a tensão. Muitos pacientes relatam que certos tiques ocorrem em resposta a um impulso típico, enquanto os mesmos ou diferentes tiques podem ser inesperados e totalmente involuntários.

Síndrome de Tourette

Epidemiologia e biopatologia

A relação exata entre os tiques da infância e a síndrome de Gilles de la Tourette permanece incerta. A síndrome de Tourette é um distúrbio comum, com uma estimativa de prevalência global de 7,7 por 1.000. Há uma preponderância masculina de 3:1 para a síndrome clássica, mas as mulheres manifestam características obsessivo-compulsivas mais frequentemente que tiques. Uma mutação funcional no gene *HDC* que codifica l-histidina descarboxilase pode ser uma causa rara da síndrome de Tourette, sugerindo assim um papel para a neurotransmissão histamínica na sua patogênese (Vídeo 410-11, Tiques).

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os critérios para esse distúrbio incluem a presença de múltiplos tiques motores e pelo menos um tique vocal, começando antes da idade dos 21 anos (normalmente entre as idades de 2 e 10 anos) e durando mais de 1 ano, e em geral flutuando no tempo, desaparecendo ou recrudescendo os sintomas ao longo dos anos (novos tiques substituindo os antigos; tiques anteriores às vezes são recorrentes anos após sua resolução), e a ausência de outras condições clínicas explicativas. Os insultos involuntários (coprolalia), uma característica altamente divulgada da síndrome, estão presentes em menos que 10% dos pacientes e são geralmente manifestados por

formas abreviadas como “vai” e “filho”. Os pacientes comumente exibem uma variedade de comorbidades, incluindo distúrbio obsessivo-compulsivo, transtorno de *deficit* de atenção (com ou sem hiperatividade), problemas de controle de impulso e outros distúrbios comportamentais.

Tratamento

A maioria dos pacientes que preenchem os critérios diagnósticos para a síndrome de Tourette apresenta sintomas leves que não exigem tratamento medicamentoso; educação, reafirmação, terapia comportamental[A5] e acompanhamento[17] são frequentemente suficientes. Quando os tiques (isolados ou como parte da síndrome de Tourette) interferem na função social e física, o clonazepam em baixa dose (0,5 a 4 mg/dia) pode ser eficaz. A clonidina (0,05 a 0,5 mg/dia) é variavelmente efetiva em controlar os tiques e pode ser útil para o controle do impulso e sintomas do transtorno de *deficit* de atenção/hiperatividade (TDAH); alternativamente, a guanfacina (0,5 a 4 mg/dia) pode ser usada (não disponível no Brasil). Os tratamentos mais eficazes para os tiques incapacitantes são os bloqueadores dos receptores dopaminérgicos como risperidona (0,5 a 16 mg/dia), haloperidol (0,5 a 20 mg/dia), pimozida (0,5 a 10 mg/dia), flufenazina (0,5 a 20 mg/dia) e aripiprazol (5 a 15 mg/dia), mas é necessário advertir sobre a importância dos efeitos colaterais potenciais, incluindo discinesia tardia, com uso em longo prazo. Uma alternativa sem essa complicação é o depletor de dopamina tetrabenazina (50 a 200 mg/dia). Injeções de toxina botulínica podem ser eficazes para os tiques motores simples da face e do pescoço e podem também reduzir o impulso que desencadeia o tique. O uso mais agressivo de toxina botulínica nos músculos do pescoço deve ser considerado nos pacientes com fortes tiques do pescoço, que foram associados raramente com complicações tais como mielopatia não compressiva e dissecção da artéria vertebral. TDAH comórbido pode ser tratado com segurança com a terapia estimulante (p. ex., metilfenidato, 2,5 a 60 mg/dia) sem aumento da gravidade dos tiques. Sintomas obsessivo-compulsivos podem responder bem aos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (p. ex., clomipramina, 25 a 250 mg/dia; paroxetina, 10 a 60 mg/dia; ou citalopram, 10 a 40 mg/dia). Os distúrbios comportamentais, que ainda são um desafio terapêutico importante, podem exigir uma variedade de abordagens psicoterapêuticas ou de modificação comportamental. Mesmo na ausência de distúrbios do comportamento, a intervenção comportamental abrangente que incorpora treino de reversão de hábitos pode ser muito efetiva como terapia de primeira linha para os distúrbios de tiques. No entanto, para essa abordagem ser generalizada, são necessários mais prestadores treinados. Os relatos preliminares promissores da estimulação cerebral profunda necessitam ser confirmados em ensaios clínicos controlados.

Prognóstico

A história natural da síndrome de Tourette é a estabilização e frequentemente a melhora na adolescência. Aproximadamente 50% dos pacientes apresentam uma remissão completa ou parcial nessa época.

Mioclonia

Definição

A mioclonia (ou abalos mioclônicos) consiste em movimentos involuntários súbitos, curtos, parecidos com choques, que provêm tanto da contração muscular ativa (abalos mioclônicos positivos) quanto da inibição breve da atividade muscular em curso (abalos mioclônicos negativos). A forma mais comum do abalo mioclônico negativo é o *asterixe*.

Biopatologia

A mioclonia geralmente se origina no sistema nervoso central, embora causas periféricas raras sejam descritas, e se distingue da atividade muscular anormal associada às doenças do sistema nervoso periférico, como as fasciculações ou miocimias. A mioclonia pode ser classificada de acordo com sua origem (Tabela 410-7), incluindo formas fisiológicas, essenciais, epilépticas e sintomáticas. A mioclonia fisiológica, como abalos hipnogênicos do sono e soluços, ocorre nos indivíduos sadios normais. Os pacientes com mioclonia essencial, que pode ser esporádica ou herdada, frequentemente possuem tremor postural adicional ou distonia, e esse distúrbio é provavelmente o mesmo que a referida agora como distonia mioclônica (ver Distonias, anteriormente). A mioclonia epilética se origina no contexto das convulsões (Cap. 403), incluindo muitas síndromes epilépticas generalizadas herdadas e as epilepsias mioclônicas progressivas. A mioclonia sintomática ocorre em associação a um grande número de estados encefalopáticos.

Tabela 410-7

Classificação e causas de mioclonia

MIOCLONIA FISIOLÓGICA

- Mioclonia do sono
- Mioclonia induzida por ansiedade
- Mioclonia induzida pelo exercício
- Soluços
- Mioclonia infantil benigna durante a alimentação

MIOCLONIA ESSENCIAL

- Mioclonia essencial*
  - Hereditária
  - Esporádica
- Distonia-mioclônica*

MIOCLONIA EPILÉPTICA

- Fragmentos de epilepsia
  - Abalos mioclônicos epilépticos isolados
  - Mioclonia fotossensível
  - Ausências mioclônicas
  - Epilepsia parcial contínua
  - Mioclonia idiopática sensível ao estímulo
- Epilepsias mioclônicas da infância
  - Espasmos infantis
  - Síndrome de Lennox-Gastaut
  - Epilepsia mioclônica criptogênica
  - Epilepsia mioclônica juvenil de Janz
- Epilepsia mioclônica benigna familiar
- Mioclonia báltica (Unverricht-Lundborg)

MIOCLONIA SINTOMÁTICA

- Doenças de depósito
  - Doença de Lafora
  - Lipidoses
  - Ceroidelipofuscinose neuronal
  - Sialidose
- Degeneração espinocerebelar
  - Ataxia de Friedreich
  - Ataxia-telangiectasia
  - Outras degenerações espinocerebelares
- Degenerações dos gânglios da base
  - Doença de Wilson
  - Distonia idiopática de torção
  - Neurodegeneração com acúmulo cerebral de ferro 1 (NBIA 1) (doença de Hallervorden-Spatz)
  - Paralisia supranuclear progressiva
  - Degeneração corticobasal
  - Doença de Parkinson
  - Atrofia de múltiplos sistemas
  - Doença de Huntington
  - Atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana
- Citopatias mitocondriais
- Demências
  - Doença de Alzheimer
  - Doença de Creutzfeldt-Jakob
  - Demência com corpos de Lewy
  - Degeneração frontotemporal lobar com inclusões positivas de TDP-43
- Encefalopatias virais
  - Pan-encefalite esclerosante subaguda
  - Encefalite letárgica
  - Encefalite por herpes simples
  - Encefalite por arbovírus
  - Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana
  - Encefalite pós-infecciosa
- Distúrbios metabólicos
  - Insuficiência hepática
  - Insuficiência renal
  - Síndrome do desequilíbrio dialítico
  - Hiponatremia
  - Hipoglicemia
  - Hiperglicemia não cetótica
  - Encefalopatia mioclônica infantil
  - Deficiência múltipla de carboxilase
  - Deficiência de biotina
- Toxinas
  - Bismuto
  - Envenenamento por metais pesados
  - Brometo de metila, diclorodifeniltricloroetano (DDT)
  - Medicamentos (diversas)

Encefalopatias físicas
Mioclonia pós-hipóxica (Lance-Adams)
Condição pós-traumática
Insolação
Choque elétrico
Lesão por descompressão
Dano focal ao sistema nervoso central
Acidente vascular cerebral
Condição pós-talamotomia
Tumor
Trauma
Lesões da medula espinal
Mioclonias periféricas (lesões do nervo periférico, plexos ou raízes nervosas)
Doença de Whipple
Síndromes paraneoplásicas
Mioclonia psicogênica

Modificada de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

* Provavelmente representam a mesma entidade.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os abalos mioclônicos são muito curtos, normalmente durando menos de 150 ms. As mioclonias podem ser espontâneas, induzidas por ação ou reflexas (induzidas por vários estímulos sensoriais) ou uma combinação. Mioclonias espontâneas ocorrem em repouso, sem nenhuma provocação. Mioclonias de ação ocorrem durante o movimento intencional e são, com frequência, muito incapacitantes devido a sua interferência na atividade voluntária. As mioclonias reflexas podem ser desencadeadas por estímulos visuais, auditivos ou somestésicos. A distribuição da mioclonia pode ser focal, segmentar, multifocal ou generalizada. Quando a mioclonia envolve mais de uma área do corpo, os movimentos podem ser síncronos ou assíncronos. As mioclonias podem ser intermitentes ou repetitivas e às vezes rítmicas (p. ex., naquelas habitualmente originando-se do tronco encefálico ou medula espinal). A mioclonia palatal, na atualidade designada como tremor palatal, é um distúrbio rítmico do movimento originando-se no tronco encefálico e envolvendo o palato mole bem como os olhos, os músculos faciais, pescoço e membros; é comumente o resultado de uma lesão focal (p. ex., AVC, desmielinização) nas conexões entre o núcleo denteado do cerebelo e as olivas inferiores do bulbo (tremor palatal sintomático).

Diagnóstico

A mioclonia pode ser classificada de acordo com o seu local anatômico de origem, geralmente com auxílio de avaliações eletrofisiológicas detalhadas.[18] Esses locais podem ser corticais, subcorticais [p. ex., tálamo, tronco encefálico inferior (mioclonia reticular)], ou espinal (dois tipos: espinal segmentar e proprioespinal).

Tratamento

O manejo da mioclonia, quando possível, deve ser direcionado especificamente à causa subjacente. O tratamento farmacológico inclui uma variedade de medicações anticonvulsivantes, mais notavelmente o clonazepam (1,5 a 15 mg/dia), ácido valproico (10 a 15 mg/kg/dia), carbamazepina (600 a 1.200 mg/dia) e levotiracetam (1.000 a 4.000 mg/dia). A lacosamida (200 a 400 mg/dia) também é efetiva em pacientes selecionados. A mioclonia de ação pós-anóxica (síndrome de Lance-Adams) em alguns pacientes que sobrevivem à anoxia cerebral grave, pode também responder a 5-hidroxitriptofano (400 a 2.800 mg/dia) administrado com carbidopa (75 a 300 mg/dia). Acetazolamida (250 a 1.000 mg/dia) pode ser útil para pacientes com mioclonia de ação.

Hiperexplexia

A hiperexplexia, que é um distúrbio relacionado com as mioclonias, manifesta-se como uma reação de sobressalto excessiva a estimulações táteis, visuais e/ou auditivas. As causas genéticas são principalmente anormalidades na transmissão sináptica do neurotransmissor de glicina, incluindo o gene do α_1-receptor da glicina (*GLRA1*), o gene (*GLRB*) da subunidade do receptor da glicina e o gene (*SLC6A5*) do transportador 2 da glicina pré-sináptico. Alguns pacientes demonstram apenas sacolejos generalizados do corpo ou uma reação de sobressalto exagerada, com fraca habituação após estímulos repetidos. Em comparação, outros pacientes sofrem rigidez incapacitante em resposta a estímulos súbitos inesperados, tais como um som barulhento. O distúrbio responde bem à terapia com clonazepam (1,5 a 15 mg/dia). Medicações adicionais que foram tentadas com resultados mistos incluem clobazam, levetiracetam, ácido valproico e fenobarbital.

Outros distúrbios do movimento

Distúrbios do Movimento Induzidos por Fármacos

Todos os movimentos relacionados na Tabela 410-1 podem ser induzidos por medicações. Os neurolépticos, que bloqueiam os receptores dopaminérgicos pós-sinápticos, particularmente o subtipo D2, podem resultar em uma variedade de síndromes de distúrbios do movimento, incluindo reações distônicas agudas, acatisia, parkinsonismo induzido por fármacos (incluindo a "síndrome de coelho" com tremor de repouso perinasal e perioral), a síndrome neuroléptica maligna e uma variedade de movimentos involuntários de início tardio, muitas vezes persistentes, referidos como discinesias tardias.

Reações distônicas agudas

Reações distônicas agudas (Cap. 434) são mais frequentemente vistas em pacientes jovens que estão recebendo potentes agentes antipsicóticos (p. ex., homens jovens recebendo altas doses de haloperidol para psicose aguda), mas elas também ocorrem em pacientes que estão usando bloqueadores dos receptores de dopamina, incluindo metoclopramida como terapia antiemética. Os sintomas variam de posturas distônicas localizadas na face e pescoço, desvio prolongado involuntário dos olhos (crises oculógiras), até simples gaguejamento ao falar e dificuldade para coordenar a língua. Os sintomas frequentemente variam de hora em hora e podem aumentar com a ansiedade, e melhorar com relaxamento ou reforço positivo. As reações distônicas agudas são autolimitadas e respondem rapidamente a uma injeção parenteral de um fármaco anticolinérgico como benzotropina ou biperideno (2 mg por via intravenosa [IV] seguidos de 2 mg três vezes ao dia por via oral [VO] por um período variável, dependendo do uso do neuroléptico) ou um agente anti-histamínico como difenidramina (50 mg IV seguidos por benzotropina ou biperideno via oral).

Acatisia

Acatisia se refere a uma sensação de inquietude e a uma necessidade de mover-se. Normalmente, o paciente realiza uma variedade de movimentos intencionais ou semi-intencionais, muitas vezes complexos, em resposta a uma inquietude subjetiva desconfortável, incluindo medir o passo quando em pé, andar no mesmo lugar, balançar-se, deslocar o peso das pernas, mover as pernas quando sentado, pegar nas roupas ou no cabelo, esfregar partes do corpo com as mãos e outros movimentos semelhantes. A acatisia é mais frequentemente um efeito colateral de medicações, especialmente os neurolépticos e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (Cap. 397). Os sintomas ocorrem de forma dose-relacionada e geralmente se curam com a retirada do fármaco. A acatisia é uma razão comum para os pacientes psiquiátricos não aderirem ao tratamento; o manejo inclui ajustamento da dose ou tipo de agente antipsicótico e tentativas de uso β-bloqueadores (p. ex., propranolol, 80 mg/dia) ou agentes antiparkinsonianos, como os anticolinérgicos (p. ex., benzotropina, 6 mg/dia) ou amantadina (200 a 300 mg/dia). Raros pacientes experimentam uma forma muito incapacitante e persistente referida como acatisia tardia. A acatisia às vezes também é vista em pacientes com doença de Parkinson.

Síndrome neuroléptica maligna

A síndrome neuroléptica maligna (Caps. 432 e 434) é uma complicação incomum da terapia neuroléptica, mas grave e às vezes fatal. Os pacientes geralmente manifestam uma combinação de características, incluindo febre, rigidez acentuada, alterações no nível de consciência e instabilidade autonômica. As anormalidades laboratoriais incluem um aumento acentuado no nível sérico da creatina quinase (CPK) e leucocitose. O manejo envolve reconhecimento precoce, retirada do agente causal, terapia sistêmica de suporte, um agonista dopaminérgico (a maioria das experiências foi feita com bromocriptina ≤60 mg/dia), e, quando necessário, dantrolene sódico (50 a 600 mg/dia VO ou ≤10 mg/kg/dia IV) para reduzir a contração muscular.

Discinesia tardia

Epidemiologia e Biopatologia

O termo *discinesia tardia* engloba uma ampla variedade de movimentos anormais causados pelo uso crônico de neurolépticos (Cap. 434). A taxa de incidência cumulativa em 5 anos nos pacientes em uso de neurolépticos clássicos é de aproximadamente 25%, e a incidência pode continuar aumentando de forma quase linear além desse ponto. Estima-se um risco anual de 5% em pacientes tratados com haloperidol em comparação com 2% nos pacientes tratados com neurolépticos atípicos (Vídeo 410-12, Discinesia Tardia). A fisiopatologia tem sido comumente atribuída a hipersensibilidade ou suprarregulação dos receptores D2 de dopamina induzida por bloqueio crônico. No entanto, essa explicação é geralmente sentida como sendo inadequada, especialmente para sintomas mais persistentes, e outros mecanismos propostos incluem estresse oxidativo por rotatividade aumentada de dopamina e uma plasticidade sináptica mal adaptada.

Manifestações clínicas

Discinesia tardia geralmente começa após um mínimo de 6 semanas de tratamento. Uma das formas mais comuns envolve os músculos faciais inferiores e é conhecida por uma variedade de nomes, incluindo discinesia orobucolinguomastigatória. Os movimentos geralmente incluem atos repetitivos de mascar e de dar estalos com a língua, ou de protraí-la entre os lábios (movimentos de "pegar moscas") ou empurrar a bochecha com a língua (sinal do bombom). Embora os movimentos sejam um tanto coreiformes, eles não são tão aleatórios como uma verdadeira coreia. A natureza dos movimentos mais estereotipada, envolvendo não somente a face, mas também os membros (p. ex., movimentos dos dedos como se estivesse tocando piano, balanço da pelve ou báscula do quadril), encorajou o termo mais recente, estereotipias tardias. No entanto, esse termo não preenche a definição de estereotipia devido à ausência de distraimento e à imprevisibilidade da sequência dos movimentos. Muitos pacientes com discinesia tardia orofacial clássica parecem não ter noção da presença dos movimentos e não são incapacitados por eles, mas outros são constrangidos e prejudicados por eles.

Acatisia e distonia tardias são menos comuns, mas representam particularmente subtipos incapacitantes de discinesia tardia. Formas mais raras incluem tiques tardios (tourettismo), tremor tardio, mioclonia tardia e até dor oral ou genital tardia.

Tratamento e prognóstico

O tratamento é muitas vezes insatisfatório, porém o depletor de dopamina tetrabenazina (50 a 200 mg/dia) é frequentemente muito eficaz. Outros fármacos que possivelmente proporcionam benefício incluem amatadina, propranolol, zolpidem, *ginkgo biloba* e clonazepam.[19] Deve-se ter em consideração a descontinuação de medicações anticolinérgicas concorrentes. Prevenção é a consideração mais importante. O médico deve regularmente reavaliar a necessidade da terapia neuroléptica em curso, considerar a troca de um agente quando possível (particularmente para quetiapina e clozapina; Cap. 397) e avaliar rotineiramente o paciente com relação à presença de características clínicas precoces sutis, como franzimento leve dos lábios ou movimentos de rolamento da língua na boca. Infelizmente, a discinesia tardia pode persistir por muitos anos, a despeito da retirada do tratamento neuroléptico, em até 50% dos pacientes. Vários neurolépticos atípicos, tais como a risperidona e olanzapina, no entanto, também bloqueiam os receptores de dopamina D2 suficientemente para causar parkinsonismo induzido por fármacos e discinesias tardias.

Síndrome das Pernas Inquietas

Epidemiologia

A síndrome das pernas inquietas (Cap. 405) é atualmente reconhecida como uma desordem extremamente comum, acometendo entre 3% e 29% da população em geral. Mulheres são acometidas mais frequentemente que homens. Embora a incidência aumente com a idade, ela também pode acometer crianças, nas quais pode ser confundida com "dores do crescimento" ou THDA.

Biopatologia

A síndrome das pernas inquietas é mais frequentemente primária ou idiopática, muitas vezes herdada de forma autossômica dominante. As oito localizações genéticas associadas à síndrome das pernas inquietas incluem variantes em *MEIS1*, *BTBD9*, *MAP2K5/LBXCOR1*, *PTPRD* e *PCDHA3*, assim como as localizações em 2p14 e 16q12.1. A síndrome das pernas inquietas também pode ser secundária a outras causas, incluindo neuropatia periférica, uremia, gravidez e deficiência de ferro, e pode ocorrer mais frequentemente em alguns distúrbios neurodegenerativos, como a doença de Parkinson. A fisiopatologia da síndrome das pernas inquietas é incerta, mas a desregulação central de ferro pode alterar de alguma forma as vias dopaminérgicas no sistema nervoso central. Os níveis séricos de ferritina estão frequentemente baixos, mesmo na presença de valores normais de hemoglobina, hematócrito, ferro e capacidade da ligação de ferro.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Na síndrome das pernas inquietas, assim como na acatisia, os movimentos ocorrem por causa da necessidade subjetiva de se mover. No entanto, ao contrário da acatisia, o paciente normalmente se queixa de uma variedade de transtornos sensoriais nas pernas, incluindo formigamento, sensações de algo rastejando ou andando nas pernas, dor, coceira, pontadas, sensação de peso, tensão, queimação ou sensação de frio. Ocasionalmente, sintomas semelhantes são vistos nos membros superiores ou em outras áreas do corpo. Esses sintomas são geralmente experimentados durante períodos de inatividade prolongada, em especial ao deitar à noite, e são frequentemente associados à insônia (Cap. 405). O desconforto aparece particularmente durante a transição da vigília ao sono, à noite, e em geral acompanha um padrão circadiano, atingindo seu ponto máximo entre meia-noite e 4 horas da manhã. Os sintomas são usualmente aliviados apenas pelo movimento ou estimulação das pernas; embora essas manobras sejam efetivas enquanto realizadas, o desconforto habitualmente volta assim que o indivíduo se torne inativo ou volte à cama para tentar dormir. Os pacientes frequentemente têm problemas significativos com imobilidade durante longas viagens de automóvel ou de avião.

Em aproximadamente 80% dos pacientes, essa condição está associada a outro distúrbio do movimento, os movimentos periódicos das pernas durante o sono, às vezes inapropriadamente chamados de mioclonia noturna. Esses movimentos periódicos, lentos, sustentados (1 a 2 segundos) variam de dorsiflexão sincrônica ou assincrônica dos artelhos e dos pés até tríplice flexão de uma ou ambas as pernas. Em 15% dos pacientes, movimentos mioclônicos mais rápidos ou movimentos prolongados mais lentos parecidos com a distonia dos pés e pernas estão presentes enquanto os pacientes estão acordados. Na ausência de evidência de uma causa secundária de síndrome das pernas inquietas, o único teste rotineiro útil é um nível sérico de ferritina.

Tratamento

Os agonistas dopaminérgicos (p. ex., pramipexol, 0,125 a 1,5 mg na hora de dormir), ropinirol (0,25 a 3 mg na hora de dormir) e rotigotina transdérmica (1 a 3 mg/24 horas), são os tratamentos de escolha na síndrome das pernas inquietas moderada a grave e podem ser muito eficazes.[A6] As preparações de levodopa (100 a 300 mg de levodopa na hora de dormir; considerar preparação de liberação controlada) também são eficazes, porém são muitas vezes associadas a sintomas incapacitantes de rebote no início da manhã ou durante o dia (aumentação). A gabapentina enacarbil (um pró-fármaco de gabapentina em 600 a 1.200 mg/dia) também é efetiva e está aprovada nos Estados Unidos na dose de 600 mg.[A7] Os pacientes com sintomas mais leves podem responder à gabapentina (300 a 2.400 mg/dia). Os agonistas opiáceos (p. ex., oxicodona, 5 mg na hora de dormir; codeína, 30 mg na hora de dormir; propoxifeno, 65 mg na hora de dormir) e, menos frequentemente, os

benzodiazepínicos (p. ex., clonazepam, 0,5 a 2 mg na hora de dormir) podem também ser eficazes. A tolerância ou perda do benefício original pode ocorrer com todos esses tratamentos. A reposição de ferro é indicada em pacientes com níveis séricos de ferritina diminuídos (325 mg de sulfato ferroso duas ou três vezes ao dia durante 3 a 4 meses até que os níveis de ferritina excedam 50 mg/L e as saturações de ferro superem 20%).

Pernas Doloridas e Artelhos Moventes

Outro distúrbio do movimento incomum, mas bem definido dos membros inferiores, foi denominado *pernas doloridas e artelhos moventes*. Os pacientes normalmente se queixam de uma dor profunda de distensão ou queimação nos membros inferiores, associada à agitação ou contorção dos artelhos de maneira involuntária contínua. Ocasionalmente o tornozelo e menos comumente os músculos mais proximais das pernas estão envolvidos. Embora um desencadeante do nervo periférico, tal como uma radiculopatia, possa ser evidente, a dor e os movimentos são provavelmente gerados centralmente na medula espinal ou no tronco cerebral. Vários tratamentos foram tentados sem muito benefício para a dor, que é geralmente a principal queixa do paciente.

Outros Movimentos Anormais

Inúmeros movimentos anormais são causados pela disfunção dos nervos periféricos (p. ex., fasciculações, miocimias); esses movimentos são geralmente distinguidos com facilidade dos distúrbios de movimento descritos anteriormente. *Espasmo hemifacial* é um distúrbio comum em que movimentos clônicos e tônicos irregulares envolvem os músculos inervados pelo nervo facial, geralmente devido à compressão do sétimo nervo quando ele sai do tronco encefálico, mais frequentemente por uma pequena artéria ou veia normais e menos frequentemente por uma lesão com efeito de massa ou processo inflamatório. O espasmo da pálpebra é geralmente o primeiro sintoma, seguido em intervalos variáveis pelo envolvimento da musculatura facial inferior. Uma imagem de ressonância magnética (RM) com avaliação cuidadosa da fossa posterior é necessária para excluir causas secundárias. O tratamento geralmente envolve injeções de toxina botulínica nos músculos faciais selecionados, embora a descompressão cirúrgica possa ser curativa (Vídeo 410-13, Espasmo Hemifacial).

Ataxias Cerebelares e Paraplegias Espásticas

Há um número extremamente grande de causas de ataxia cerebelar (Tabela 410-8). Muitas são hereditárias, com o espectro completo de padrões possíveis de hereditariedade. As ataxias esporádicas ou não hereditárias são comuns; em muitos casos, pode ser definida uma causa e o tratamento pode ser efetivo em parar ou mesmo reverter o processo. No entanto, uma grande proporção de ataxias nos adultos é progressiva, presumivelmente devido a uma causa degenerativa, muitas das quais permanecem sem ser determinadas.

Tabela 410-8

Diagnóstico diferencial de ataxias de início no adulto

Hereditárias
Autossômica dominante, incluindo as ataxias espinocerebelares (SCAs)
Autossômica recessiva, incluindo a ataxia de Friedreich
Ligada ao X, incluindo a síndrome de tremor/ataxia associada ao X frágil (FXTAS)
Mitocondrial
Ataxias episódicas
Autoimune (p. ex., paraneoplásica, anticorpos anti-GAD, pós-infecciosa)
Degenerativa (p. ex., atrofia multissistema [MSA-C])
Desmielinizante (p. ex., esclerose múltipla)
Infecciosa
Metabólica (p. ex., hipotireoidismo, deficiência de vitamina E)
Acidente vascular cerebral
Trauma (p. ex., lesão do crânio fechada)
Tóxica (p. ex., degeneração cerebelar alcoólica, lítio)
Tumor: tumores cerebrais primários e secundários

GAD = descarboxilase do glutamato.

Ataxias cerebelares hereditárias

As ataxias cerebelares hereditárias, que podem se iniciar na infância ou na idade adulta, progridem em taxas amplamente variáveis. Essas ataxias são divididas em ataxias de início precoce, que geralmente são herdadas como distúrbios autossômicos recessivos,[20] e ataxias de início na idade adulta, que geralmente são autossômicas dominantes. Um pequeno número está ligado ao X. Como a maioria dessas ataxias é impossível de tratar, é importante reconhecer as causas raras de ataxias progressivas tratáveis ou evitáveis.

Ataxia de Friedreich

Epidemiologia e biopatologia

A ataxia progressiva hereditária mais comum em crianças é a ataxia de Friedreich. A ataxia de Friedreich é um distúrbio de repetição de trinucleotídeos, que afeta os sistemas nervosos central e periférico, o coração, e muitos outros órgãos. A ataxia de Friedreich é uma doença autossômica recessiva sem antecipação. Tem uma estimativa de frequência de portador na população de cerca de 1 em 100 e uma prevalência de doença resultante de cerca de 1 por 50.000.

O comprimento normal da repetição GAA no braço longo do cromossomo 9 (9q13-q21) é de 10 a 21 cópias, porém a expansão em indivíduos com a ataxia de Friedreich resulta em 200 a 900 cópias e prejudica a expressão da proteína frataxina. A expansão instável de GAA, que ocorre em um íntron, leva ao silenciamento gênico em vez da produção de uma proteína anormal. Quanto maior número de cópias, mais graves os *deficits* neurológicos. A frataxina parece ser fundamental para a exportação de ferro e função mitocondrial. Visto que o acúmulo de ferro mitocondrial afeta a produção de radicais de oxigênio, a perda de frataxina pode levar à lesão mitocondrial oxidativa. A patologia da ataxia de Friedreich inclui a atrofia da medula espinal, que muitas vezes é evidente na RM, com perda de neurônios nas colunas de Clarke e gânglios da raiz dorsal. A degeneração ocorre nos tratos espinocerebelares, tratos piramidais, tratos da coluna dorsal e nervos periféricos, com perda de células menores importantes no tronco encefálico e cerebelo. Cardiomiopatia é associada a hipertrofia ventricular e fibrose miocárdica intersticial crônica.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A ataxia de Friedreich típica apresenta-se clinicamente pela primeira vez durante a puberdade com ataxia progressiva, perda de reflexos tendinosos profundos da extremidade inferior e resposta em extensão dos reflexos cutâneo-plantares (i.e., sinal de Babinski). Outras características clínicas comuns incluem nistagmo, disartria, perda sensorial em bota e luva e fraqueza das extremidades inferiores. Os pacientes frequentemente têm cifose, escoliose e pés cavos. Doença intersticial do miocárdio pode causar uma cardiomiopatia hipertrófica típica (Cap. 60). Um pequeno número de pacientes tem um início mais tardio e evolução menos gravemente progressiva, algumas vezes com reflexos mantidos ou mesmo vivos.

O diagnóstico é feito através de testes genéticos para a expansão da repetição de trinucleotídeos, a qual geralmente está presente em, pelo menos, um alelo. As mutações pontuais estão, às vezes, presentes no outro alelo e são mais difíceis de detectar. As condições potencialmente tratáveis com manifestações clínicas semelhantes incluem deficiência de vitamina B_{12} (Cap. 218), abetalipoproteinemia (Cap. 140) e um defeito seletivo da absorção da vitamina E (Cap. 218).

Tratamento e prognóstico

Não estão disponíveis tratamentos modificadores de doença efetivos, de modo que o tratamento consiste em medidas de suporte. A reabilitação intensiva do paciente pode melhorar a função global. A nicotinamida pode aumentar as concentrações de frataxina,[21] mas não está comprovado se isso altera o curso clínico da doença. Os tratamentos futuros podem incluir inibidores da histona desacetilase que podem aumentar a expressão do gene da frataxina. O distúrbio é progressivo e os pacientes normalmente estão confinados à cadeira de rodas por volta dos 20 anos. A média de idade na morte é de 37 anos e a principal causa de morte é a cardiomiopatia hipertrófica (Cap. 60).

Outras Ataxias Espinocerebelares

As ataxias espinocerebelares hereditárias são rotineiramente classificadas por seu diagnóstico molecular específico. Foram identificadas, pelo menos, 20 ataxias cerebelaresautossômicas recessivas e mais de 35 autossômicas dominantes. As características clínicas, origem étnica e histórico familiar podem sugerir um distúrbio autossômico recessivo, autossômico dominante ou herança ligada ao X e muitas vezes reduzir a pesquisa da mutação genética. Já que a patogênese molecular de muitas das ataxias hereditárias não é revelada, é provável que a classificação numérica atual, que reflete, em grande parte, a cronologia da identificação de mutações causadoras, seja substituída por uma abordagem de gene específico ou fisiopatológica. As ataxias espinocerebelares 1, 2, 3, 6, 7 e 17 são causadas por expansões do trinucleotídeo dentro ou adjacentes a uma região codificadora da proteína de um gene. Essas expansões resultam em expansões de poliglutamina na produção de proteína, que provavelmente resulta em um aumento tóxico de função de uma maneira análoga à patogênese de doença de Huntington.

Manifestações clínicas e diagnóstico

As características clínicas predominantes das ataxias espinocerebelares são ataxia e disartria. Outros sinais cerebelares incluem disdiadococinesia e dismetria. Com o aumento da ataxia, os pacientes podem ficar em cadeira de rodas. Os sinais clínicos adicionais incluem oftalmoplegia, demência, atrofia óptica, degeneração pigmentar da retina, surdez, disfagia e neuropatia periférica. As características extrapiramidais incluem rostos hipomímicos, rigidez com roda dentada, distonia, atetose e coreia. O parkinsonismo responsivo à levodopa (Cap. 409) pode ser observado em alguns pacientes, particularmente na ataxia espinocerebelar tipo 2 e ataxia espinocerebelar tipo 3. A disfunção piramidal inclui membros espásticos, especialmente pernas; hiper-reflexia; e sinal de Babinski. O diagnóstico é baseado em testes genéticos.

Tratamento e prognóstico

Em um pequeno estudo randomizado, a vareniclina (um agonista parcial de receptores neuronais nicotínicos de acetilcolina 24β2, a 1 mg/dia durante 2 semanas e depois 2 mg/dia) melhou a marcha, postura e o tempo para a marcha de 25 passos, mas não melhorou a função apendicular, exceto dos movimentos rápidos alternados, em adultos com SCA3 geneticamente confirmada.[A8] No entanto, esses resultados não foram reproduzidos e o fármaco é frequentemente mal tolerado. Nenhum tratamento está correntemente disponível para as outras ataxias espinocerebelares, embora dados preliminares indiquem que a fisioterapia possa melhorar a marcha e o equilíbrio. As ataxias espinocerebelares são progressivas, com agravamento da marcha, coordenação das mãos, fala e movimentos oculares, mas com a função mental preservada na maioria das formas. A pneumonia é uma causa comum de morte.

Paraplegias espásticas hereditárias

As paraplegias espásticas hereditárias, também conhecidas como doença de Strümpell, são um grupo de distúrbios neurodegenerativos monogênicos geneticamente heterogêneos.[22] A prevalência é de aproximadamente 1 por 10.000 pessoas da população em geral. Mais de 70 localizações genéticas diferentes foram identificadas; aproximadamente 20 autossômicas dominantes, mais de 45 autossômicas recessivas e cinco ligadas ao X, e um traço materno de herança. As formas mais comuns de paraplegia espástica hereditária são mutações autossômicas dominantes numa de quatro proteínas: espastina (SPG4), atlastina-1 (SPG3A), *REEP1* (SPG31) e reticulon-2 (SPG12). Essas proteínas estão envolvidas na rede de retículo endoplasmático, cuja morfologia e distribuição nos neurônios têm uma importância especial para o seu funcionamento normal. Em algumas formas estão presentes defeitos na biossíntese de gangliosídeos e defeitos nas funções da glicocerebrosidase. Na necropsia, os pacientes com paraplegia espástica hereditária têm degeneração axonal dos tratos piramidais e tratos da coluna dorsal com menor envolvimento dos tratos espinocerebelares na medula. Os neurônios de origem estão intactos. O sistema nervoso periférico não é afetado.

Manifestações clínicas

Os pacientes com paraplegia espástica hereditária progressiva têm um distúrbio da marcha progressivo com espasticidade das extremidades inferiores, hiper-reflexia e clônus e respostas plantares em extensão. Nervos cranianos, fala, deglutição e extremidades superiores permanecem normais. Embora os pacientes possam apresentar fraqueza de suas extremidades inferiores, a espasticidade geralmente é o componente incapacitante. A espasticidade da perna aumenta progressivamente e resulta em incapacidade de correr. A dor é infrequente e a sensibilidade é normal. Outros aspectos clínicos incluem pés cavos (30% a 50%), sensibilidade vibratória diminuída, e frequência, urgência e hesitação urinárias. A paraplegia espástica hereditária pura está limitada a sintomas e sinais de espasticidade, enquanto a paraplegia espástica hereditária complexa ou complicada pode incluir comprometimento cognitivo, demência, epilepsia, distúrbios extrapiramidais, envolvimento cerebelar, retinopatia, atrofia óptica, surdez, polineuropatia ou lesões cutâneas.

Diagnóstico

A paraplegia espástica hereditária é diagnosticada quando os pacientes possuem critérios clínicos e quando são excluídas outras causas de espasticidade. A imagem por RM pode mostrar atrofia da medula espinal, porém a análise do líquido cefalorraquidiano e os estudos de condução nervosa são normais. O diagnóstico diferencial da paraplegia espástica inclui outras condições genéticas, doença da medula espinal por lesões estruturais, esclerose múltipla e deficiências de vitaminas ou infecções retrovirais (Tabela 410-9). Mesmo um histórico familiar positivo não evita a necessidade de excluir diagnósticos alternativos potencialmente tratáveis.

Tabela 410-9

Diagnóstico diferencial das paraplegias espásticas hereditárias

- Hereditárias
  - Distonia dopa-responsiva
  - Ataxias espinocerebelares
  - Adrenoleucodistrofia de início na idade adulta (Caps. 227 e 411)
- Lesões estruturais da medula espinal (Cap. 400)
- Espondilose cervical (Cap. 400)
- Tumor (Cap. 179)
- Malformação arteriovenosa (Cap. 408)
- Siringomielia (Cap. 417)
- Esclerose múltipla (Cap. 41)
- Esclerose lateral primária (Cap. 419)
- Deficiência de vitamina B_{12} (Cap. 416)
- Deficiência de cobre (Cap. 416)
- Infecções
  - Vírus da imunodeficiência humana (Cap. 394)
  - Vírus T-linfotrópico humano tipo 1 (Cap. 378)
  - Sífilis terciária (Cap. 319)

Tratamento e prognóstico

Nenhum tratamento específico está disponível. A terapia sintomática é direcionada para a diminuição da incapacidade e prevenção das complicações, como as contraturas. Os agentes antiespásticos, tais como o baclofen por via oral (geralmente de 10 a 20 mg três vezes ao dia), melhoram a espasticidade, mas devem ser usados com cautela, pois podem piorar a fraqueza. Alguns relatos sugeriram melhor resposta terapêutica para o baclofen intratecal, porém nenhum estudo clínico controlado avaliou essa questão. Os dados preliminares também aumentam a possível utilidade de injeções de toxina botulínica tipo A para melhorar a espasticidade. A maioria dos pacientes se torna incapaz de caminhar entre 60 e 70 anos de idade. Os pacientes com paraplegia espástica hereditária complicada, frequentemente, apresentam outras características incapacitantes. Alguns pacientes com parkinsonismo podem-se beneficiar de terapias dopaminérgicas tais como a levodopa.

Referência de Grau A

A1. Zappia M, Albanese A, Bruno E, et al. Treatment of essential tremor: a systematic review of evidence and recommendations from the Italian Movement Disorders Association. *J Neurol*. 2013;260:714–740.

A2. Armstrong MJ, Miyasaki JM. Evidence-based guideline: pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012;79:597–603.

A3. Hallett M, Albanese A, Dressler D, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders. *Toxicon*. 2013;67:94–114.

A4. Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2012;11:1029–1038.

A5. Piacentini J, Woods DW, Scahill L, et al. Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:1929–1937.

A6. Wilt TJ, MacDonald R, Ouellette J, et al. Pharmacologic therapy for primary restless legs syndrome: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2013;173:496–505.

A7. Kume A. Gabapentin enacarbil for the treatment of moderate to severe primary restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease): 600 or 1,200 mg dose? *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:249–262.

A8. Zesiewicz TA, Greenstein PE, Sullivan KL, et al. A randomized trial of varenicline (Chantix) for the treatment of spinocerebellar ataxia type 3. *Neurology*. 2012;78:545–550.

Referências Gerais

1. Abdo WF, van de Warrenburg BP, Burn DJ, et al. The clinical approach to movement disorders. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:29–37.
2. Elias WJ, Shah BB. Tremor. *JAMA*. 2014;311:948–954.
3. Kuhlenbaumer G, Hopfner F, Deuschl G. Genetics of essential tremor: meta-analysis and review. *Neurology*. 2014;82:1000–1007.
4. Zesiewicz TA, Shaw JD, Allison KG, et al. Update on treatment of essential tremor. *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15:410–423.
5. Elias WJ, Huss D, Voss T, et al. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med*. 2013;369:640–648.
6. Lee JM, Ramos EM, Lee JH, et al. CAG repeat expansion in Huntington disease determines age at onset in a fully dominant fashion. *Neurology*. 2012;78:690–695.
7. Schapira AHV, Olanow CW, Greenamyre JT, et al. Slowing of neurodegeneration in Parkinson's disease and Huntington's disease: future therapeutic perspectives. *Lancet*. 2014;384:545–555.
8. Tabrizi SJ, Scahill RI, Owen G, et al. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol*. 2013;12:637–649.
9. Dorsey ER, Beck CA, Darwin K, et al. Natural history of Huntington disease. *JAMA Neurol*. 2013;70:1520–1530.
10. O'Toole O, Lennon VA, Ahlskog JE, et al. Autoimmune chorea in adults. *Neurology*. 2013;80:1133–1144.
11. Beato R, Maia DP, Teixeira Jr AL, et al. Executive functioning in adult patients with Sydenham's chorea. *Mov Disord*. 2010;25:853–857.
12. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord*. 2013;28:863–873.
13. Jinnah HA, Berardelli A, Comella C, et al. The focal dystonias: current views and challenges for future research. *Mov Disord*. 2013;28:926–943.
14. Tuschl K, Clayton PT, Gospe Jr SM, et al. Syndrome of hepatic cirrhosis, dystonia, polycythemia, and hypermanganesemia caused by mutations in SLC30A10, a manganese transporter in man. *Am J Hum Genet*. 2012;90:457–466.
15. Vidailhet M, Jutras MF, Grabli D, et al. Deep brain stimulation for dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:1029–1042.
16. Knight T, Steeves T, Day L, et al. Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Neurol*. 2012;47:77–90.
17. Scahill L, Woods DW, Himle MB, et al. Current controversies on the role of behavior therapy in Tourette syndrome. *Mov Disord*. 2013;28:1179–1183.
18. Popa T, Milani P, Richard A, et al. The neurophysiological features of myoclonus-dystonia and differentiation from other dystonias. *JAMA Neurol*. 2014;71:612–619.
19. Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, et al. Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013;81:463–469.
20. Anheim M, Tranchant C, Koenig M. The autosomal recessive cerebellar ataxias. *N Engl J Med*. 2012;366:636–646.
21. Libri V, Yandim C, Athanasopoulos S, et al. Epigenetic and neurological effects and safety of highdose nicotinamide in patients with Friedreich's ataxia: an exploratory, open-label, dose-escalation study. *Lancet*. 2014;384:504–513.
22. Fink JK. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2013;126:307–328.

Esclerose múltipla e doenças desmielinizantes do sistema nervoso central

Peter A. Calabresi

As afecções da mielina abrangem uma ampla variedade de doenças, nas quais a mielina não é formada de maneira normal (doenças dismielinizantes) ou a mielina normal é destruída ou manutida de modo inapropriado (doenças desmielinizantes) (Tabela 411-1). As doenças *dismielinizantes* são incomuns e incluem uma variedade de leucodistrofias que possuem uma base genética. As doenças *desmielinizantes* são muito mais comuns e incluem a esclerose múltipla (EM), que representa mais de 95% de todos os tipos de afecções da mielina do sistema nervoso central (SNC).

Tabela 411-1

Doenças de mielina

IDIOPÁTICAS

- Desmielinização progressiva recorrente ou crônica (esclerose múltipla e suas variantes)
- Desmielinização monofásica (pode ser o primeiro episódio clínico de esclerose múltipla)
- Neurite óptica
- Mielite transversa aguda
- Encefalomielite disseminada aguda; leucoencefalopatia hemorrágica aguda

INFECÇÕES VIRAIS

- Leucoencefalopatia multifocal progressiva
- Pan-encefalite esclerosante subaguda (Cap. 370)

DISTÚRBIOS NUTRICIONAIS E METABÓLICOS (CAP. 416)

- Doença de sistemas combinados (deficiência de vitamina B_{12})
- Deficiência de cobre (coluna dorsal e neuropatia óptica subaguda)
- Desmielinização do corpo caloso (doença de Marchiafava-Bignami)
- Mielinólise pontina central

SEQUELAS DE ANOXIA-ISQUEMIA (CAP. 404)

- Retardo da desmielinização cerebral pós-anoxia
- Encefalopatia subcortical isquêmica progressiva

LEUCODISTROFIAS QUE AFETAM PRINCIPALMENTE A MIELINA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

- Adrenoleucodistrofia (doença de Schilder)
- Doença de Pelizaeus-Merzbacher (leucodistrofias sudanofílicas)
- Degeneração esponjosa
- Doença da substância branca evanescente
- Outras (doença de Alexander, doença de Canavan)
- Leucodistrofias do sistema nervoso central e periférico
- Leucodistrofia metacromática
- Leucodistrofia de células globoides (doença de Krabbe)

Algumas doenças da mielina têm na realidade uma patogênese distinta, na qual a destruição da mielina é secundária. Além disso, em muitas das doenças da mielina, o axônio degenera como resultado da diminuição de suporte trófico, por causa da perda da mielina, pela saúde comprometida dos oligodendrócitos ou suscetibilidade aumentada à lesão na ausência de mielina. Essa observação conduziu à recente hipótese de que a perda axonal constitui o substrato subjacente à incapacidade permanente na EM, adrenoleucodistrofia e talvez outras doenças da mielina.[1]

Esclerose múltipla

Definição

A EM é uma doença caracterizada por áreas multifocais de desmielinização no encéfalo e na medula espinal, com infiltrados de células inflamatórias, gliose reativa e degeneração axonal. Apresenta-se geralmente em adultos jovens com disfunção neurológica episódica. Embora a etiologia da EM permaneça incerta, as evidências sugerem que ela é uma agressão imunomediada contra a mielina, com destruição secundária dos axônios acarretando a incapacidade progressiva na maioria dos pacientes afetados.

Epidemiologia

A incidência anual da EM varia conforme a localização geográfica e ocorre entre 1,5 e 11 por 100.000 habitantes. A EM situa-se em segundo lugar como causa mais comum de incapacidade neurológica em adultos jovens, após as causas traumáticas cranioencefálicas. Estudos recentes sugerem que a taxa de incidência aumentou, em parte por causa do reconhecimento de mais casos em um estágio mais inicial, mas provavelmente também por causa de uma incidência que vem aumentando verdadeiramente, em especial nas mulheres. A prevalência é estimada entre 350.000 e 400.000 nos Estados Unidos, e mundialmente em mais de 1.000.000, mas esses números podem estar subestimados, por causa do reconhecimento incompleto da doença mesmo nos países desenvolvidos e pelo aumento da incidência desde que essas estimativas foram feitas.

A EM ocorre 2 a 2,5 vezes com mais frequência em mulheres do que em homens, uma predileção que é comum para as doenças autoimunes. A doença se apresenta mais frequentemente na terceira e quarta décadas de vida, mas com uma faixa etária de incidência desde adolescentes pós-púberes até pessoas ao redor de 50 anos de idade. Raros casos ocorrem em lactentes ou em pacientes ao redor de 60 anos de idade, mas deve-se ter extrema cautela nessas situações, a fim de excluir outras doenças alternativas. Em muitos casos de EM de início tardio, os sintomas estavam presentes desde a juventude e foram atribuídos a outras causas.

A EM é mais comum em pessoas de descendência do norte da Europa. Em muitas áreas do mundo, a EM é mais prevalente em latitudes temperadas (aproximadamente 1 em 500 habitantes em algumas regiões geográficas) e se torna menos comum em direção ao equador (1 em 20.000 habitantes ou raros relatos de casos em algumas regiões), fato talvez explicado, em parte, pela migração de pessoas com os mesmos padrões genéticos. Entretanto, a ausência de penetrância genética completa em estudos de gêmeos monozigóticos e os aumentos recentes na incidência de populações geneticamente estáveis sugerem fortemente fatores ambientais para a doença. De fato, o aparecimento de novos casos de EM foi documentado nas ilhas Faroé após a Segunda Guerra Mundial, e outros relatos semelhantes foram descritos, embora um único gatilho ambiental não tenha sido definido.[2]

Vários estudos associaram o tabagismo ao risco de EM. Os altos níveis de vitamina D e a exposição precoce excessiva à luz solar (queimaduras solares) associaram-se ao menor risco de EM, possivelmente relacionada com os efeitos benéficos de colecalciferol na regulação das respostas das células imunes.

Biopatologia e genética

Os gêmeos monozigóticos com EM mostram uma taxa de concordância entre 15% a 50%, em comparação com 3% a 5% de concordância em gêmeos dizigóticos, o que é compatível com um papel forte, mas incompleto, dos genes na determinação da EM. O risco de desenvolver EM ao longo da vida aumenta para 2% a 4% nos indivíduos com um parente de primeiro grau com EM, em comparação com o risco na população geral, que é de 0,1%. Além disso, 10% a 20% dos pacientes com EM possuem um parente de primeiro grau com outra doença autoimune, tais como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e doença tireóidea autoimune. Psoríase (Cap. 438) e doença inflamatória intestinal (Cap. 141) também podem ser mais comuns em pacientes com EM. O modelo genético da doença aponta fortemente contra um gene único determinante da EM e sugere que muitos genes diferentes predispõem à EM e definem diferentes fenótipos e sua sobreposição com outras doenças autoimunes.[3] Estudos de *linkage* e associação identificaram a região do antígeno leucocitário humano (HLA, do inglês, *human leukocyte antigen*) ou complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês, *major histocompatibility complex*) no cromossomo 6p21 como um dos determinantes genéticos da EM. A região do MHC classe II, envolvida na apresentação de antígeno às células $CD4^+$, é o *locus* mais fortemente associado. O alelo HLA-DR2 e, mais especificamente, o alelo do haplótipo molecular HLA-DRB*1501 foram repetidamente implicados. Vários polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs, do inglês, *single-nucleotide polymorphisms*) no gene do α-receptor de interleucina-2 (IL-2) parecem também estar associados a um risco aumentado para esclerose múltipla. Mais de 100 outros SNPs de genes parecem também estar associados, a maioria dos quais está relacionada com a função imune. Embora estejam emergindo padrões que sugerem desregulação de diferentes subconjuntos de células imunes, até o presente as associações não são suficientemente fortes para terem um valor clínico preditivo.

Patologia

A maioria dos casos está caracterizada patologicamente por áreas multifocais de desmielinização e cicatriz gliótica macroscópica no cérebro e na medula espinal. As lesões clássicas, chamadas de *placas desmielinizantes*, estão localizadas nos nervos ópticos, substância branca periventricular, substância branca profunda, substância branca justacortical, corpo caloso, pedúnculos cerebelares e medula espinal dorsolateral. Entretanto, existe um viés de reconhecimento das lesões na substância branca por causa da maior sensibilidade de detecção da desmielinização e inflamação na substância branca, em comparação com a cinzenta. De fato, estudos de patologia mais recentes confirmaram desmielinização, dano neurítico e atrofia do córtex cerebral (superfície pial e intracortical) e de estruturas profundas da substância cinzenta. Em nível microscópico, geralmente são vistas múltiplas áreas de infiltrados de células inflamatórias perivenulares com extravasamento para o parênquima circundante. Na placa aguda em atividade, as células T CD4 auxiliadoras (T_H) são proeminentes nas áreas perivenulares. Acredita-se que as citocinas pró-inflamatórias liberadas das células T_H1 [interferon-γ (IFN-γ)] e T_H17 (IL-17, TNF e fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos [GM-CSF]) medeiem a lesão. Cada vez mais têm sido demonstrados no tecido cerebral grandes números de células T citotóxicas CD8, especialmente no parênquima, e essas células podem mediar a lesão direta nos axônios e oligodendrócitos através da liberação de proteases tais como a granzima B. A maioria das células parenquimatosas inflamatórias, especialmente nas placas crônicas, compreende macrófagos $CD68^+$ e micróglia. Adicionalmente ao influxo de células imunes circulantes, ocorre ativação astroglial proeminente e, em alguns casos, diferenciação de células precursoras de oligodendrócitos em resposta à lesão. Com o passar do tempo, a inflamação se torna menos proeminente no centro da placa, mas um anel de inflamação crônica ativa com células microgliais ativadas subsiste em uma fronteira bem demarcada entre a mielina normal e a anormal. Essa característica da EM raramente é vista em outras doenças da mielina. Embora os oligodendrócitos possam sobreviver, proliferar-se e resultar em remielinização parcial ("placas de sombra") em casos precoces, esse processo é completado com dificuldade na EM. Com o passar do tempo, a remielinização é menos bem-sucedida, e as células precursoras de oligodendrócitos parecem incapazes de se diferenciar em oligodendrócitos maduros.[4]

O número de axônios lesionados se correlaciona com a intensidade da inflamação. Além disso, dano axonal e mesmo apoptose e perda neuronal são observados no córtex e na retina. A atrofia encefálica e da medula espinal ocorre mais rapidamente na EM que no envelhecimento normal, refletindo a perda de mielina e axônios.

Em exames microbiológicos cuidadosos de tecidos de pacientes com EM não foram identificados patógenos infecciosos conhecidos. O herpesvírus humano tipo 6, que é adquirido pela maioria das pessoas na infância, foi observado nos oligodendrócitos de pacientes com EM, mas permanece incerto se este vírus é um cofator na desmielinização ou apenas um acaso. A evidência sugere a possibilidade de que o evento inicial na EM possa ser uma agressão aos oligodendrócitos, com subsequente ativação de células imunes residentes e recrutamento secundário de outras células imunes em estágios tardios.

Alguns patologistas acreditam que existem quatro subtipos histopatológicos distintos de lesões de EM, nos quais as características são mantidas em cada lesão, permitindo a classificação delas em diferentes categorias patológicas, em vez de apenas descrever a evolução das lesões com o passar do tempo. As lesões tipo I são caracterizadas por infiltrados inflamatórios perivenulares típicos consistindo principalmente em células T, com preservação inicial dos oligodendrócitos. As lesões tipo II são similares às tipo I, mas têm um componente humoral adicional com deposição de imunoglobulina G (IgG) e ativação de complemento. As lesões tipo III são distintas por não se localizarem ao redor de vênulas e apresentarem perda proeminente da glicoproteína associada à mielina e evidência de apoptose dos oligodendrócitos. As lesões tipo IV possuem infiltrados inflamatórios mais semelhantes aos tipos I e II, mas também apresentam perda de oligodendrócitos como no tipo III. Esses aspectos patológicos variados podem explicar os diferentes subtipos clínicos da doença.

Patogênese

É possível que a hipótese autoimune esteja errada e que a inflamação observada na EM seja secundária a um processo degenerativo primário ainda não caracterizado. Os proponentes dessa teoria citam evidência das características patológicas dos casos hiperagudos, nos quais os oligodendrócitos parecem morrer antes de ocorrer qualquer resposta imunológica, bem como dados recentes revelando morte neuronal e axonal ou desmielinização na ausência de inflamação.

Os macrófagos e a micróglia, que compõem a maioria das células ativadas dentro do infiltrado parenquimatoso na placa crônica de EM, são potentes células apresentadoras de antígeno e expressam HLA e moléculas coestimuladoras. Os macrófagos e micróglia ativados também possuem funções efetoras que incluem liberação de citocinas que são distintas parcial (IL-6, fator de necrose tumoral-α) ou completamente das células T (IL-1β, IL-12 e IL-23). Em altas concentrações, essas citocinas podem danificar os oligodendrócitos e neurônios, e ativar as células T.

Manifestações clínicas

Sintomas de Apresentação

A EM pode apresentar-se por muitas formas clínicas em uma ampla faixa de idade e pode inicialmente simular uma grande variedade de doenças (Tabela 411-2; Tabela 411-1). Na apresentação clássica, identifica-se uma mulher jovem, branca, com sintomas de início agudo ou subagudo com alteração da visão ou sensibilidade. Fadiga, depressão, urgência miccional, fraqueza, equilíbrio e coordenação prejudicados são também sintomas comuns. A intensidade muitas vezes branda dos primeiros sintomas frequentemente não incentiva o paciente a procurar atenção médica ou é insuficientemente valorizada pelo médico para solicitar exames diagnósticos. Além disso, os pacientes podem inicialmente ter poucos sinais neurológicos objetivos, especialmente entre as recidivas.

Tabela 411-2

Condições que podem ser confundidas com esclerose múltipla e outras doenças de mielina

DOENÇA VASCULAR
Doença cerebrovascular de pequenos vasos
Vasculites
Malformação arteriovenosa
CADASIL
Síndrome do anticorpo antifosfolipídio
LESÕES ESTRUTURAIS
Junção craniocervical, fossa posterior ou tumores medulares
Espondilose cervical ou hérnia de disco
Malformação de Chiari ou siringomielia
DOENÇAS DEGENERATIVAS
Mielopatia hereditária
Degeneração espinocerebelar
INFECÇÕES
Infecção por HTLV-1
Mielopatia por HIV ou cerebrite relacionada com o HIV
Neuroborreliose (p. ex., doença de Lyme)
Vírus JC/leucoencefalopatia multifocal progressiva
Neurossífilis
OUTRAS CONDIÇÕES INFLAMATÓRIAS
Lúpus eritematoso sistêmico
Síndrome de Sjögren
Sarcoidose
SÍNDROMES DESMIELINIZANTES MONOFOCAIS E MONOFÁSICAS
Mielite transversa
Neurite óptica
Neuromielite óptica/doença de Devic
Encefalomielite disseminada aguda
OUTRAS CONDIÇÕES
Tireoidite de Hashimoto com ou sem encefalopatia
Anormalidades não específicas por RM relacionadas com enxaqueca, envelhecimento ou trauma

CADASIL = arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia; HIV = vírus da imunodeficiência humana; HTLV = vírus linfotrópico de células T humanas; RM = ressonância magnética.

Parestesias completas de um segmento circunferencial apendicular que não seguem um dermátomo sugerem uma lesão na medula espinal; esses sintomas muitas vezes se manifestam distalmente e em seguida ascendem para comprometer partes proximais do membro e podem se estender para o membro contralateral, ou progredir de uma perna para um braço. Similarmente, sensações em forma de faixa em torno de um membro ou do tronco também sugerem um processo localizado na medula.

Mielite transversa incompleta é uma síndrome focal (parcial) da medula espinal que geralmente é inflamatória e não obedece a territórios vasculares. Ela é uma apresentação comum de EM.

O sinal de Lhermitte, uma sensação de choque movendo-se distalmente pela coluna para os membros com a flexão do pescoço, é característico de mielopatia cervical de qualquer causa, inclusive EM. A perda franca da sensibilidade é menos comum como sintoma ou sinal inicial, mas é vista em casos mais avançados. Formigamento, sensação de choque ou dor também são comuns na EM.

Alterações Sensitivas

No exame, os achados sensitivos mais comuns são a perda da percepção de vibração, mais proeminente nos pés, e níveis incompletos na medula espinal à estimulação com alfinete ou vibratória, os quais são frequentemente mais observados como algo mal definido do que em um nível nítido. Esses níveis sensitivos podem ser assimétricos e diferir por modalidade sensitiva em virtude da desmielinização isolada nas colunas dorsais em comparação com os tratos espinotalâmicos. Áreas focais irregulares ou aparentemente não anatômicas de sensibilidade prejudicada podem ocorrer, e alguns pacientes descrevem sensações bizarras como água pingando ou insetos andando sobre uma área do corpo.

Efeitos Visuais

A neurite óptica (Cap. 424) é uma síndrome de apresentação clássica, tipicamente com diminuição da acuidade visual em um olho. Na neurite óptica, os pacientes muitas vezes se queixam de dor ocular que piora com o movimento de lateralização do olho. O comprometimento visual pode ser descrito como olhar através de vidro fosco ou uma cortina. O escotoma ou área de maior perda visual está frequentemente mapeado com uma distribuição centrocecal (ponto focal central da visão lateralmente ao ponto cego), o que em casos brandos pode ser evidenciado apenas sob a forma de redução da percepção à luz vermelha. Os casos mais graves resultam em perda total da percepção luminosa (SPL – sem percepção luminosa). Na maioria dos casos agudos de neurite óptica, a inflamação é retrobulbar (atrás do disco óptico), de modo que nenhuma alteração imediata é visível no disco óptico, levando, assim, ao aforismo "o paciente não vê nada e o médico nada vê". Entretanto, deve haver um defeito aferente pupilar relativo (pupila de Marcus-Gunn; Cap. 424) com dilatação paradoxal do olho afetado à luz direta balançando-se uma lanterna a partir do olho não afetado no qual a constrição consensual foi induzida. Nos casos de neurite óptica bilateral (aguda ou crônica), essa anormalidade pode não ser observada. A maioria dos pacientes recupera espontaneamente a visão de forma substancial após semanas ou meses. Tardiamente, o disco óptico pode se tornar pálido, especialmente na região temporal, um achado que reflete o dano axonal subsequente à inflamação e desmielinização, mesmo com recuperação da acuidade visual. Os pacientes muitas vezes têm comprometimento visual crônico mais sutil para cores com diminuição da sensibilidade visual ao contraste. O teste de acuidade visual, utilizando gráficos de letras de baixo contraste, frequentemente revela perda visual substancial após a neurite óptica clínica.

O comprometimento visual decorrente das alterações do seguimento ocular por causa de lesão no tronco cerebral ou no cerebelo ocorre mais comumente no contexto de uma lesão aguda comprometendo o fascículo longitudinal medial, que é a via neurológica que mantém o movimento conjugado dos olhos em movimentos de seguimento laterais. Os pacientes apresentam diplopia franca ou apenas visão turva, especialmente quando olham para um lado rapidamente, como ao olhar por cima do ombro ao dirigir um veículo. O sinal neurológico é chamado *oftalmoplegia internuclear* (Cap. 424) e se manifesta como adução retardada ou ausente de um olho, com nistagmo de abdução do olho contralateral. Pode ocorrer bilateralmente ou existir em formas mais leves, em que o retardo da adução é pouco perceptível ao exame, mas observa-se nistagmo no olho abduzido. Visão turva por dano cerebelar com nistagmo é muito comum na EM e frequentemente é pior ao olhar extremo lateral ou vertical. *Oscilopsia*, a sensação de que o ambiente está se movendo quando na realidade não está, é outro sintoma de coordenação cerebelar prejudicada nos olhos. Na

EM, também é comum observar o movimento sacádico dos olhos ou a perda do seguimento lento, mas estes podem ser observados em inúmeras condições neurológicas ou com envelhecimento.

Sintomas Motores

Os sintomas motores mais comuns na EM são fraqueza e coordenação prejudicada em um membro, com comprometimento ascendente de distal a proximal e comumente se alastrando ao membro contralateral ou ipsolateral. A lesão que causa esses sintomas é mais comumente sediada na medula espinal cervical que na medula espinal torácica, mesmo quando o primeiro sinal é a queda parcial do pé. É provável que os axônios que têm que conduzir impulsos por uma distância maior (o comprimento inteiro da medula espinal) desde um local de desmielinização inflamatória se tornem sintomáticos antes dos axônios que distribuem sinais a sinapses mais próximas (células do corno anterior adjacentes na medula cervical). Clinicamente, a fraqueza pode ser grave e resultar em uma paralisia óbvia ou ser tão sutil a ponto de ser indetectável. Fadiga e fraqueza induzidas pelo calor, como manifestado por sintomas focais (batida de um pé ou arrastar de uma perna) ocorrendo depois de 15 a 20 minutos de exercício e se resolvendo com repouso, são características de doença desmielinizante inicial. A ausência inicial de hiper-reflexia e resposta extensora plantar (sinal de Babinski) associadas pode tornar difícil documentar comprometimento de trato corticoespinal. Na EM instalada há vários anos, os sinais clássicos de tratos corticoespinais são muitas vezes evidentes e se manifestam clinicamente com marcha espástica (hemiparética ou paraparética), espasmos musculares, e clônus, às vezes ocorrendo com alterações de posição e considerados erroneamente como tremor cerebelar.

Ataxia pode ocorrer como resultado da transmissão prejudicada de informação sensitiva pela medula espinal para vias ascendentes ou por desmielinização de vias cerebelares no tronco cerebral ou cerebelo. Frequentemente, as duas estão associadas e podem ser confundidas pela perda visual e pela capacidade prejudicada de compensar por fixação no ambiente; essa combinação comumente causa tontura no meio de uma multidão, na qual a fixação pode ser ainda mais prejudicada. Dismetria apendicular resultando em tremor para alcançar um objeto é uma causa comum de incoordenação e destreza prejudicadas. A ataxia dos membros inferiores e tronco pode resultar em uma marcha de base larga (marcha ebriosa). Outros distúrbios do movimento, tais como o tremor postural e titubeação (tremor da cabeça), são muito menos frequentes na EM. *Mioquimia* (movimentos musculares vermiformes) sob a pele, especialmente em torno da face, no entanto, é bastante comum. Pseudoatetose e parkinsonismo podem ser vistos em casos graves.

Sintomas Cognitivos e Comportamentais

Mais de 50% dos pacientes com EM sofrem períodos de depressão moderada a grave (Cap. 397). Há também um aumento da incidência de doença bipolar, que pode se manifestar após tratamento da depressão ou tratamento com corticosteroides. Em pacientes com doença mais avançada, observa-se afeto pseudobulbar, seja riso ou choro patológico. Numerosos sintomas cognitivos, incluindo perda de memória em curto prazo, dificuldade em encontrar palavras, problemas com tarefas múltiplas e fadiga cognitiva, podem ser confundidos com depressão, mas são sintomas primários bem conhecidos de patologia da EM. A maioria dos pacientes não progride para demência (Cap. 402), mas os comprometimentos cognitivos e comportamentais são causa importante de perda de emprego e de discórdia matrimonial.

Disfunção Autonômica

Os sintomas vesicais são extremamente comuns, mas frequentemente não são relatados espontaneamente, de modo que é preciso fazer perguntas específicas a respeito de disfunção urinária, urgência, incontinência ou retenção. A exploração cuidadosa de uma bexiga neurogênica (com disfunção do músculo detrusor), que pode provocar incontinência decorrente de uma bexiga atônica ou espasmo do esfíncter externo (os dois últimos são causas de retenção), acarretando a incontinência por transbordamento, pode ser importante para esquematizar o tratamento (Cap. 26). As infecções do trato urinário (Cap. 284), secundárias a disfunção vesical, podem agravar os sintomas da EM.

A disfunção intestinal comumente se manifesta sob forma de obstipação (Cap. 136), que pode ser primária (relacionada com o comprometimento da medula espinal) ou secundária (relacionada com a desidratação autoinduzida para reduzir o número de micções ou efeitos colaterais dos fármacos anticolinérgicos). Incontinência intestinal secundária a um esfíncter anal incompetente é incomum e ocorre mais frequentemente como um episódio isolado de urgência fecal, às vezes relacionado com mudança na dieta ou diarreia aguda.

Disfunção sexual é comum e pouco discutida na EM. Em homens, a disfunção erétil é frequente. Em mulheres e homens, a perda de libido e a incapacidade de obter orgasmo podem ocorrer como resultado de medicação, perda de sensibilidade, piora dos sintomas induzida pelo calor, barreiras físicas ao intercurso (lubrificação vaginal reduzida, espasticidade e dor), depressão e distúrbios de autoestima.

Sintomas Sistêmicos

A fadiga, comum na EM, pode estar ligada à depressão, mas com frequêntcia ocorre independentemente dela e pode ser o sintoma mais incapacitante da doença. A identificação de distúrbios de sono é importante para excluir fadiga diurna resultante de sono interrompido secundário a dor, espasmos, frequência miccional, apneia de sono, movimentos periódicos dos membros, depressão ou ciclo sono-vigília desorganizado. A fadiga diurna mesmo depois de uma boa noite de sono pode ocorrer no meio da tarde e pode ser descrita pelo paciente como estando "aéreo" ou completamente esgotado. Muitos pacientes obtêm benefício com um cochilo diurno curto.

A sensibilidade ao calor, que é um sintoma clássico da EM, ocorre só em alguns pacientes. A elevação ainda que mínima da temperatura corporal pode piorar drasticamente os sintomas (fenômeno de Uhthoff). Alguns pacientes queixam-se de agravamento dos sintomas no tempo frio, provavelmente relacionado com aumento de disfunção de músculos já rígidos ou sinal de bloqueio consistente com a fisiologia conhecida da condução nervosa, que tem uma curva de temperatura em forma de U invertido *versus* a curva da condução.

Gravidez

As mulheres com EM podem ter filhos, e a atividade da EM diminui durante o curso da gravidez, especialmente no terceiro trimestre, quando a frequência de exacerbações é reduzida em aproximadamente dois terços.[5] As recidivas são mais frequentes nos primeiros 6 meses do puerpério, mas não há evidência que indique que a gravidez modifique a história natural da doença. Não éestá claro se a amamentação altera ou não a evolução da EM, mas esta é contraindicada em pacientes que retomam medicamentos modificadores da doença após o parto.

Tipos de Esclerose Múltipla

Os três principais tipos clínicos de EM são recorrentes-remitentes, progressiva secundária e progressiva primária. Aproximadamente 85% a 90% dos pacientes se apresentam com EM recorrente-remitente, caracterizada por episódios agudos ou subagudos de sintomas neurológicos novos ou antigos que pioram, os quais aumentam em gravidade, permanecem estáveis e podem regredir parcial ou completamente. Os pacientes podem evoluir com *deficit* indetectável ou acumular, por causa de uma recaída, incapacidade permanente. A maioria dos pacientes com EM recorrente-remitente evolui para EM progressiva secundária em média após 20 anos de doença. Esse estágio da doença, que é caracterizada por, no mínimo, 6 meses de piora progressiva sem evidência de recidiva, pode ser diagnosticado com confiança apenas de forma retrospectiva. Alguns pacientes com EM progressiva secundária também podem evoluir com recaídas durante o período de piora progressiva, embora esses episódios se tornem muito menos frequentes com o tempo. A EM progressiva primária caracteriza-se por uma evolução progressiva desde o início pelo menos durante 1 ano sem um histórico de recidivas bem definidas e ocorre em torno de 10% a 15% dos pacientes. Ela é mais comum em homens de meia-idade e há comprometimento da medula espinal e um número menor de lesões inflamatórias cerebrais.

Outros tipos incomuns de EM também são descritos. A EM recorrente progressiva designa uma variedade pouco comum de EM (6%), na qual uma recaída se segue depois de uma evolução inicial progressiva primária. A EM progressiva aguda (doença de Marburg) causa piora neurológica aguda ou subaguda de forma progressiva levando à incapacidade grave em dias a meses em um paciente sem histórico prévio de EM. Essa forma rara da doença pode progredir para um estado de coma com tetraplegia e morte como resultado de infecção, broncoaspiração ou insuficiência respiratória por lesão do tronco cerebral.

Diagnóstico

O diagnóstico de EM repousa sobre a demonstração de evidência de pelo menos duas lesões desmielinizantes inflamatórias em diferentes localizações no SNC, ocorrendo em momentos diferentes (obrigatoriamente ≥1 mês de intervalo), e para as quais não existe outra etiologia.[6] Os critérios diagnósticos permitem que o diagnóstico seja feito em bases clínicas, unicamente, desde que seja realizado um teste de exclusão apropriado (Tabela 411-3). A evidência clínica de uma lesão exige a presença de sinais neurológicos objetivos ao exame, não apenas o relato de um sintoma. Além disso, episódios repetidos de disfunção neurológica que poderiam ser explicados com base em uma lesão (p. ex., uma lesão na junção cervicobulbar causando disfunção do tronco cerebral, cerebelar e de tratos corticoespinais) não constituem evidência suficiente para diagnosticar EM.

Tabela 411-3

Revisão de 2010 dos critérios de mcdonald para o diagnóstico de esclerose múltipla

APRESENTAÇÃO CLÍNICA	DADOS ADICIONAIS NECESSÁRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA
Dois ou mais ataques; evidência clínica objetiva de duas ou mais lesões; ou uma lesão com um ataque prévio	Nenhum*
Dois ou mais ataques; evidência clínica objetiva de uma lesão	Disseminação no espaço, demonstrada por: 1. RM (Tabela 411-4), ou 2. Duas ou mais lesões detectadas por RM compatíveis com EM e LCR positivo, ou 3. Aguardar mais ataque clínico que implique um local diferente
Um ataque; evidência clínica objetiva de duas ou mais lesões	Disseminação no tempo, demonstrada por: 1. RM (Tabela 411-4), ou 2. Segundo ataque clínico
Um ataque; evidência clínica objetiva de uma lesão (apresentação monossintomática; síndrome clinicamente isolada)	1. Disseminação no espaço, demonstrada por: a. RM (Tabela 411-4), ou b. Duas ou mais lesões detectadas por RM compatíveis com EM e LCR positivo, e 2. Disseminação no tempo, demonstrada por: a. RM (Tabela 411-4), ou b. Segundo ataque clínico

Modificada de Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69:292-302.

EM = esclerose múltipla; LCR = líquido cefalorraquidiano; RM = ressonância magnética.

* Outras causas deverão ser descartadas (p. ex., Tabela 411-2).

Ressonância Magnética

Não existe nenhum teste laboratorial que confirme o diagnóstico definitivo de EM, mas a imagem por ressonância magnética (RM) do cérebro é extremamente útil e deve ser realizada em todos os pacientes nos quais a EM for uma consideração diagnóstica.[7] Mais de 95% dos pacientes com EM clinicamente definida têm RM cerebral anormal e, portanto, a ausência de lesões hiperintensas (brilhantes) em T2 ou FLAIR, que são características da EM, sugere outro diagnóstico. Anormalidades na RM cerebral no momento de uma síndrome desmielinizante clinicamente isolada indicam um maior risco de conversão para EM. Os achados específicos de RM permitem a confirmação de doença disseminada no tempo e no espaço (diferentes partes do cérebro ou medula espinal), bem como satisfazer evidências para a disseminação no tempo (Tabela 411-4).As placas de EM aparecem como áreas hiperintensas (brilhantes) em imagens ponderadas em T2 ou em recuperação de inversão de atenuação líquida (FLAIR), as quais permitem a melhor discriminação das lesões supratentoriais ao suprimirem sinal alto do líquido cefalorraquidiano (LCR) nos ventrículos (Fig. 411-1). As lesões variam de 2 mm a 2 cm em tamanho; eventualmente, placas maiores podem se assemelhar a um tumor. As lesões sugestivas de EM na RM apresentam-se na forma ovalada, com limites nítidos, ausência de efeito de massa, e podem contrastar com gadolínio (Gd +) na aquisição T1. As localizações típicas distribuem-se na região periventricular (perpendicular às paredes dos ventrículos) (Fig. 411-2), no corpo caloso, nos pedúnculos cerebelares, no tronco cerebral, na área justacortical e na medula espinal dorsolateral (Fig. 411-3). As lesões na substância cinzenta cortical também podem ocorrer, mas são menos observadas na RM convencional. As lesões que captam contraste (Gd +) sugerem aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, e estão correlacionadas com uma inflamação recente e ativa (Fig. 411-4). As lesões que são Gd+ em uma sequência ponderada em T1 usualmente têm uma lesão concomitante na mesma localização em uma imagem ponderada em T2. Entretanto, as lesões novas em T2 podem se formar sem a correlação com uma imagem Gd +. As lesões Gd+ podem persistir durante 2 a 8 semanas e podem desaparecer em RMs realizadas em intervalos maiores. As áreas de hipossinal ponderadas em T1 sem contraste (“*black holes*”) se correlacionam com evidência histopatológica de perda axonal (Fig. 411-5).

Tabela 411-4

Critérios de ressonância magnética na esclerose múltipla (recomendações do painel internacional: 2010)

DISSEMINAÇÃO NO TEMPO

Detecção de uma nova lesão em T2 ou contrastada com gadolínio se aparecer em qualquer momento, em comparação com um exame de referência*
Presença simultânea de lesões assintomáticas contrastadas com gadolínio e não contrastadas, em qualquer momento

DISSEMINAÇÃO NO ESPAÇO

Pelo menos uma lesão contrastada com gadolínio em pelo menos duas de quatro áreas:
Periventricular
Justacortical
Infratentorial
Medula espinal

DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA PROGRESSIVA PRIMÁRIA

Um ano de progressão da doença (retrospectivamente ou prospectivamente determinada) e dois dos seguintes:
a. Ressonância magnética cerebral positiva (≥1 lesão em T2 em pelo uma área característica: periventricular, justacortical ou infratentorial)
b. Ressonância magnética da medula espinal positiva (duas lesões focais em T2)
c. Líquido cefalorraquidiano positivo (evidência de bandas oligoclonais IgG por isofocalização elétrica ou aumento dos índices de imunoglobulina G ou ambos)

De Polman Ch, Reingold SC, Banwell G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;49:292-302.

* *ATENÇÃO*: Determinação de que uma lesão em T2 é, de fato, nova pode ser um desafio. Uma nova lesão em T2 deve ser de tamanho e local suficientes para refletir que não poderia ter sido vista anteriormente por motivos técnicos de orientação de corte, espessura ou espaçamento, contração tecidual, movimento do paciente ou outros artefatos. Esse julgamento requer procedimentos padronizados de análise, com ênfase no reposicionamento cuidadoso, bem como a entrada de avaliadores qualificados com experiência em imagem de esclerose múltipla.

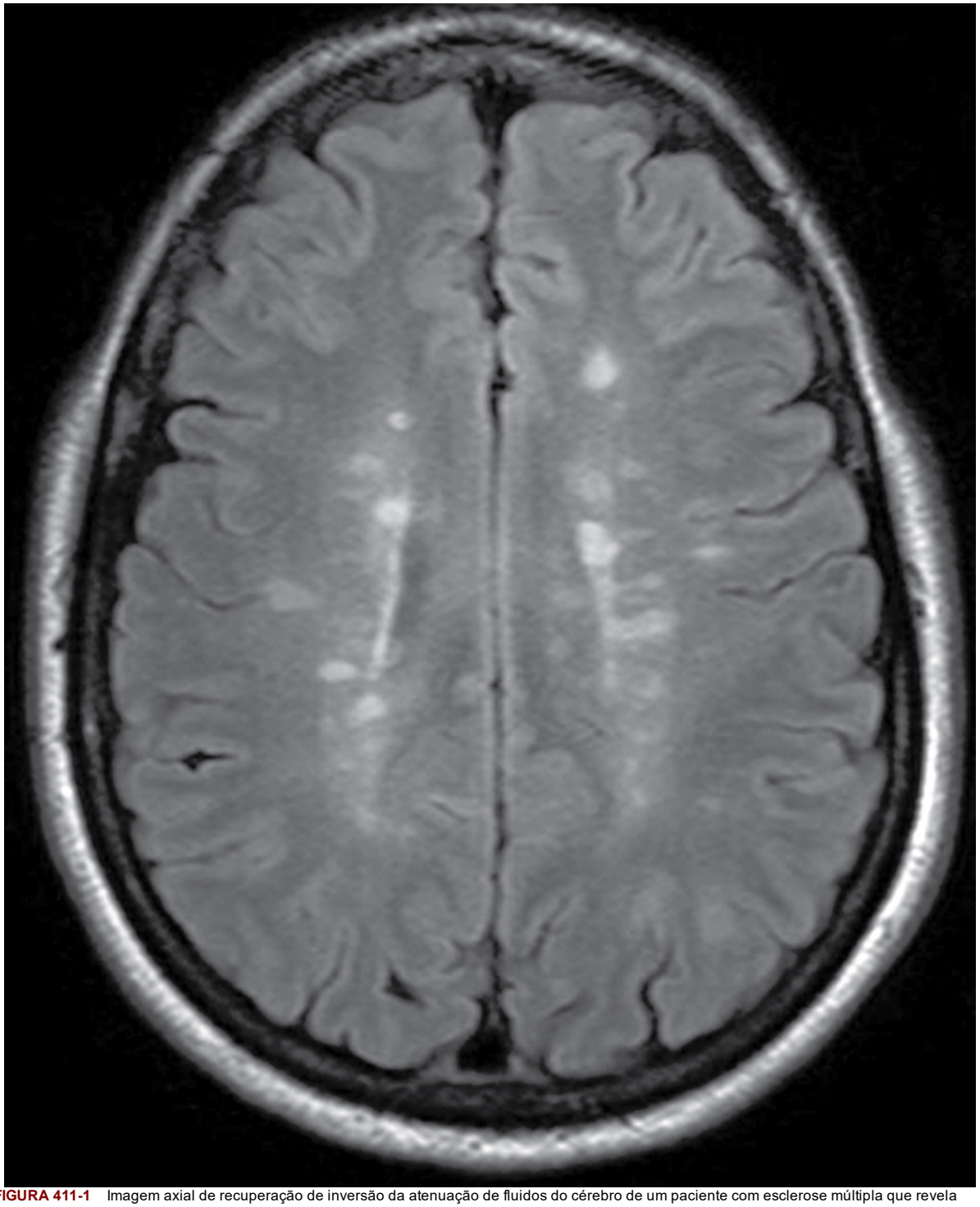

FIGURA 411-1 Imagem axial de recuperação de inversão da atenuação de fluidos do cérebro de um paciente com esclerose múltipla que revela clássicas múltiplas lesões periventriculares e na substância branca profunda de alto sinal.

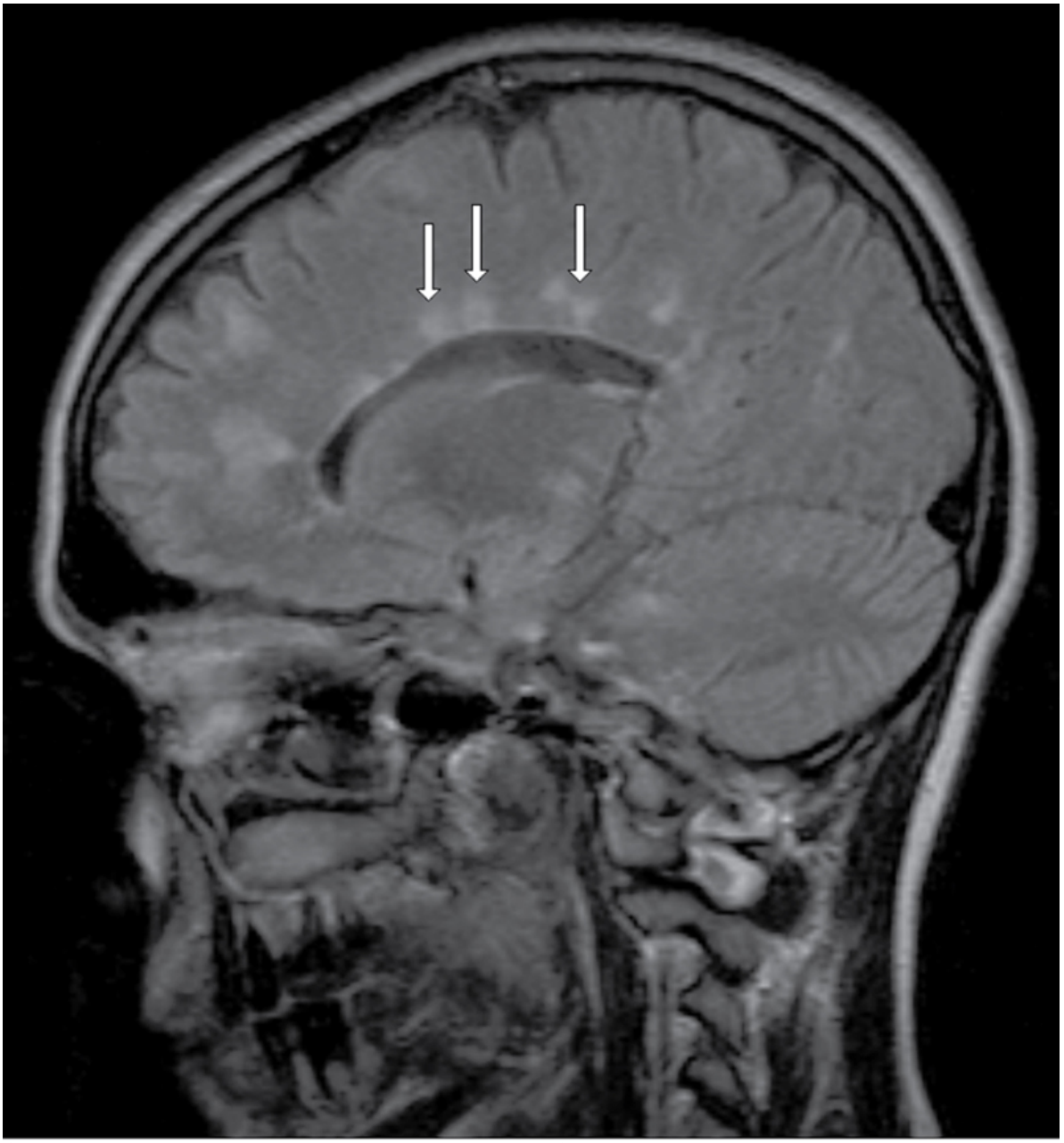

FIGURA 411-2 Imagem sagital de recuperação de inversão da atenuação de fluidos do cérebro de um paciente com esclerose múltipla que revela múltiplas lesões periventriculares clássicas irradiando-se para fora dos ventrículos *(setas)*.

FIGURA 411-3 Imagem sagital ponderada em T2 do cérebro e coluna cervical de um paciente com esclerose múltipla. A imagem mostra uma placa de alto sinal de C3-C5 na medula espinal.

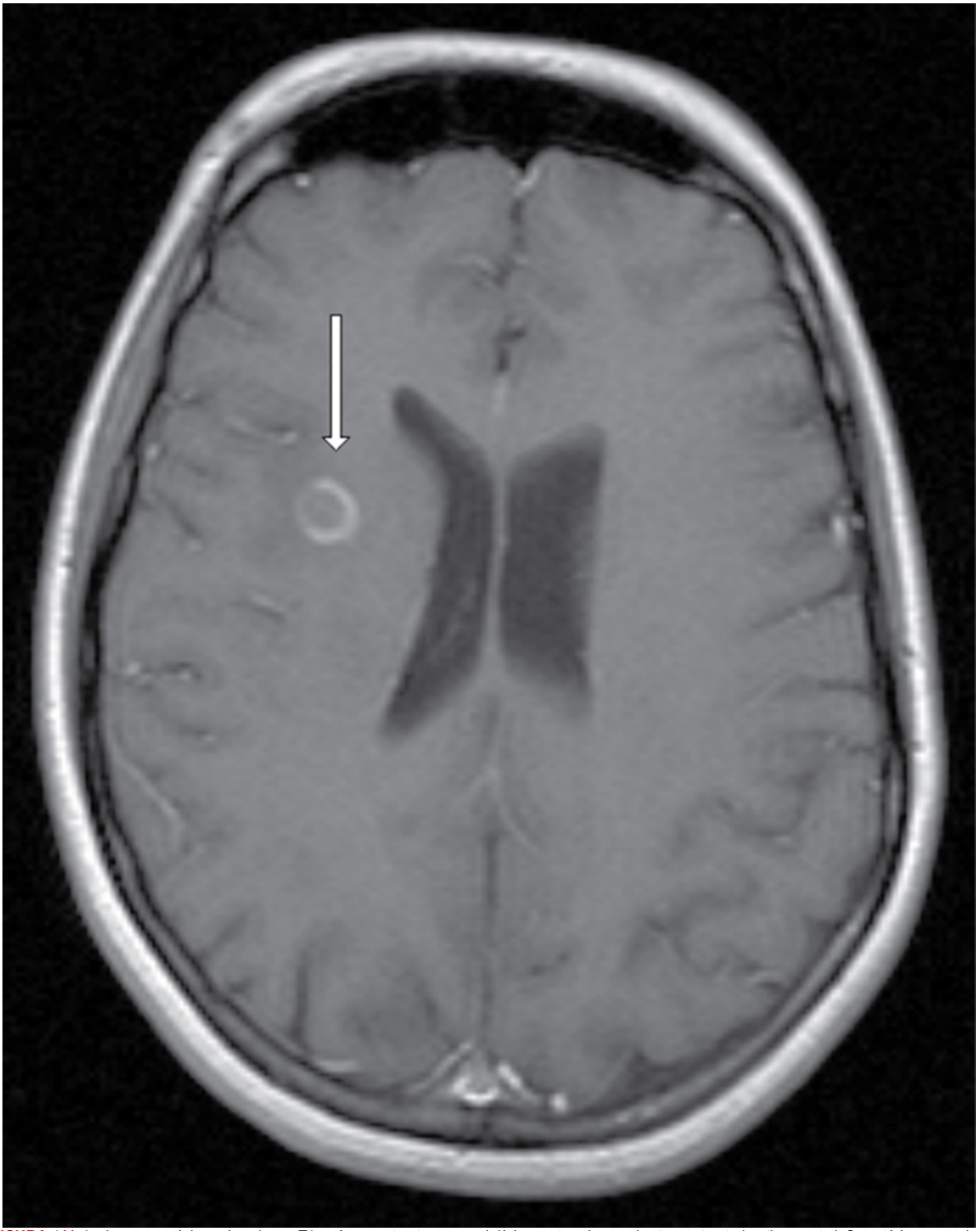

FIGURA 411-4 Imagem axial ponderada em T1 após o contraste com gadolínio mostrando uma lesão contrastada ativamente inflamatória em anel (***seta***) em um paciente com esclerose múltipla.

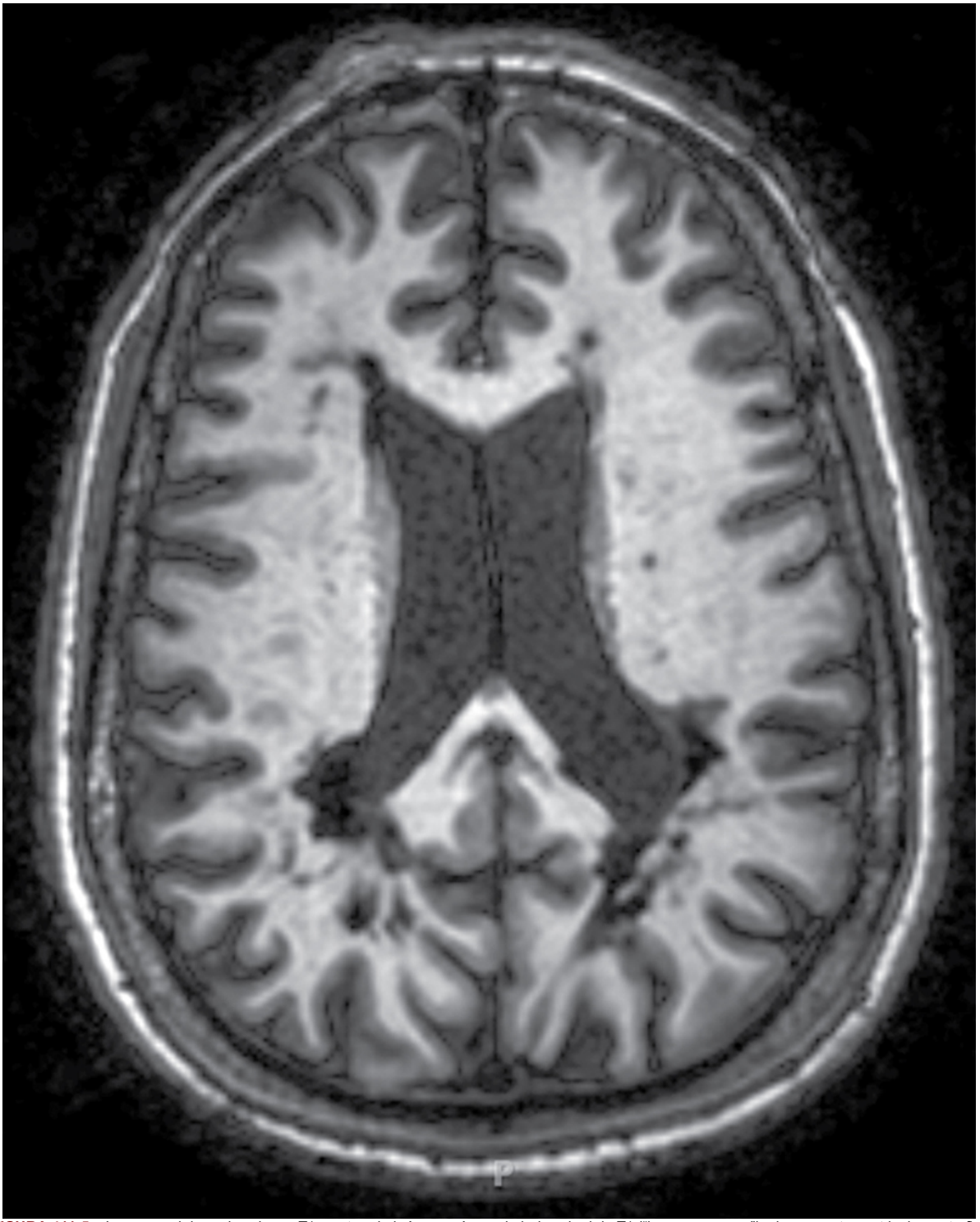

FIGURA 411-5 Imagem axial ponderada em T1 mostrando inúmeras áreas de baixo sinal de T1 (“buracos negros”), alargamento ventricular e atrofia difusa.

Líquido Cefalorraquidiano

O exame do LCR é útil em muitos casos, mas não é obrigatório em pacientes com uma apresentação clínica típica e evidência de doença disseminada na RM. A avaliação do LCR inclui contagem de células com diferencial, dosagem de proteína total, glicose, pesquisa de bandas oligoclonais pareada com uma amostra de soro do mesmo paciente, e a determinação do índice de IgG. A presença de proteína básica de mielina não é específica de EM porque ela pode estar elevada secundariamente a qualquer lesão do SNC. As bandas de IgG oligoclonais no LCR ou um índice elevado de IgG fornecem evidência de produção intratecal de imunoglobulinas. No entanto, embora as bandas oligoclonais sejam comuns na EM, também podem ocorrer em infecções ou outros processos imunomediados. Por isso, o teste não tem especificidade para EM e tem uma sensibilidade em torno de 85% a 90% dos pacientes com EM clinicamente definida. Em síndromes desmielinizantes clinicamente isoladas (ver adiante), a sensibilidade é mais baixa (~50%). Além disso, a sensibilidade depende das técnicas do laboratório local.

A realização do LCR é geralmente recomendada se for considerado um diagnóstico alternativo, especialmente se houver suspeita de um processo infeccioso ou neoplásico (p. ex., febre, sudorese, histórico de viagens, contato com carrapato, ou erupção cutânea). Análise do LCR também pode ser útil se os critérios clínicos ou de RM forem incompletos para fornecer um diagnóstico preciso.

Potenciais Evocados

Os potenciais evocados (Cap. 396) podem ser úteis em algumas situações para documentar uma evidência objetiva de condução nervosa alentecida por causa da desmielinização em localizações diferentes daquelas observadas clinicamente. Entretanto, os potenciais evocados visuais (PEVs), os potenciais evocados auditivos do tronco cerebral e os potenciais evocados somatossensitivos são menos específicos para EM do que a RM de alta resolução. Os PEVs multifocais podem ser mais sensíveis do que os PEVs globais na revelação das áreas focais de condução anormal ao longo do nervo óptico.

Tomografia de Coerência Óptica

A tomografia de coerência óptica é um dispositivo de consultório que usa o reflexo da luz infravermelha (a partir de fontes exógenas direcionadas através da pupila) ao longo da parte posterior do olho para quantificar a espessura de tecidos retinianos, incluindo as camadas de fibras nervosas da retina peripapilares e maculares. Esse

teste, que tem sido amplamente utilizado no glaucoma, pode monitorar a lesão axonal e das células ganglionares da retina, ambas no contexto de neurite óptica aguda e na detecção de lesão neuroaxonal subclínica (Fig. 411-6). O estreitamento da camada de fibras nervosas da retina se correlaciona com a atrofia cerebral, podendo ser útil como um marcador substituto da neurodegeneração mais global na EM.

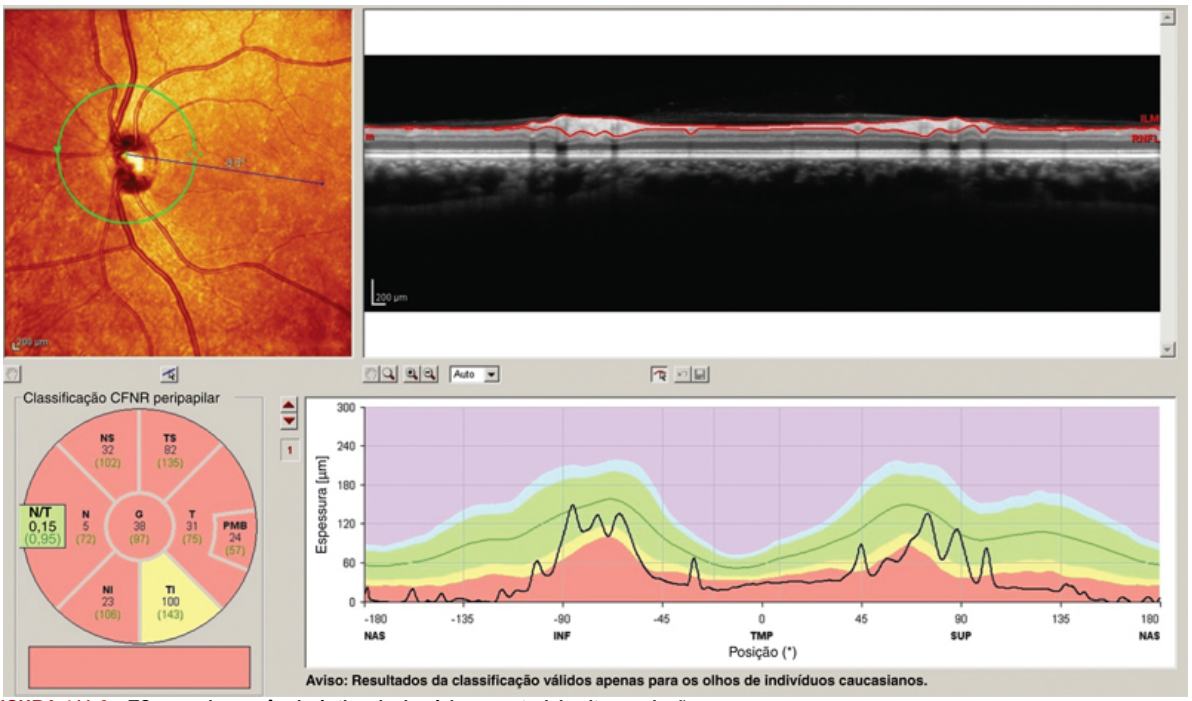

FIGURA 411-6 TC *scan* de coerência óptica de domínio espectral de alta resolução.
A imagem é da retina de um paciente com esclerose múltipla e história de neurite óptica no olho digitalizado. A parte *superior esquerda* é uma foto do fundo de olho; no canto *superior direito* está o mapa de tomograma da camada de fibras nervosas da retina peripapilares. Os *painéis inferiores* mostram os dados quantitativos regionais e os mapas de cores com base no percentil em comparação com controles saudáveis pareados por idade e sexo (*verde* refere-se ao pencentil 5.° ao 95.°, *amarelo* é percentil 5 e *vermelho* é percentil 1).

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico da EM pode ser tão claro que é reconhecido pelo paciente e é facilmente confirmado pelo médico clínico geral, ou tão obscuro que mesmo especialistas experientes discordam sobre o diagnóstico.[8] Muitas doenças (Tabela 411-2) podem simular os achados clínicos, radiológicos e do LCR associados à EM, e não existe um teste diagnóstico para a doença que seja 100% sensível e específico.

As doenças que imitam a EM incluem lesões estruturais, especialmente na fossa posterior e na medula espinal, em que uma lesão pode causar sintomas atribuíveis a muitos tratos diferentes e em diferentes localizações percebidas no corpo. Malformações de Chiari com ou sem siringomielia (Cap. 417), hérnia de disco (Cap. 400), espondilose cervical e tumores de baixo grau (Cap. 189) podem produzir sintomas de EM em pacientes recém-diagnosticados e em pacientes que já possuem o diagnóstico de EM mas que também têm uma doença associada.

Várias doenças infecciosas podem imitar a EM. Exemplos incluem vírus linfotrópico para células T humanas tipos I e II (mielopatia associada a vírus ou paraparesia espástica tropical; Cap. 378), vírus de imunodeficiência humana (neuropatia, mielopatia, comprometimento cognitivo, alterações na substância branca do SNC; Cap. 394), neuroborreliose (doença de Lyme; Cap. 321), neurossífilis (Cap. 319), vírus Epstein-Barr (Cap. 377), citomegalovírus (Cap. 376), vírus herpes simples (Cap. 374), mielite por varicela-zóster (Cap. 375), e vírus JC (leucoencefalopatia multifocal progressiva; Cap. 370).

As doenças inflamatórias que em geral comprometem outras partes do corpo podem afetar concomitantemente o SNC ou raramente se apresentar no SNC. Exemplos incluem a sarcoidose (Cap. 95), lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266), síndrome de Sjögren (Cap. 268) e vasculites (Cap. 270). As doenças vasculares isquêmicas secundárias a qualquer causa também podem se assemelhar à EM. Os transtornos metabólicos e nutricionais que podem simular EM incluem deficiência de vitamina B_{12} e acidemia metilmalônica (em alguns casos distintos da deficiência de cianocobalamina). É pouco frequente que a mielinólise pontina central (Caps. 116 e 416) seja confundida com EM. A doença da tireoide (Cap. 233) pode imitar a fadiga da EM e causar disestesias e distúrbios do nervo óptico e de músculos. A deficiência nutricional (Cap. 215) e a má absorção têm sido associadas à desmielinização, podendo imitar a EM. A deficiência de cobre pode causar doença da coluna dorsal, neuropatia, anemia e neuropatia óptica. A deficiência de vitamina D (Cap. 44), que está se tornando cada vez mais comum, pode causar fraqueza proximal, fadiga, astenia, perda óssea e comprometimento da função imune. A deficiência de vitamina A, embora não seja comum nos países industrializados, pode causar cegueira noturna e disfunção imune.

As síndromes desmielinizantes monofásicas com múltiplos sistemas acometidos com ou sem múltiplas lesões podem (ou não) progredir para EM (ver adiante). Atrofia espinocerebelar e mielopatia hereditária causam doença lentamente progressiva, mas não provocam anormalidades sensitivas e visuais.

As doenças hereditárias são crescentemente reconhecidas como imitadoras da EM. A atrofia espinocerebelar pode-se manifestar como mielopatia progressiva e ataxia. Uma variedade de neuropatias genéticas (mitofusinopatias CMT tipo 2, distúrbio do corpo de poliglucosan de início no adulto; Cap. 420), ataxias (Friedreich, ataxia telangiectasia; Cap. 410), doenças mitocondriais (atrofia óptica progressiva, Leber, MELAS, MERRF; Cap. 421) e doenças metabólicas (distúrbios do ciclo da ureia; Cap. 205) podem ter manifestações do SNC que levar a diagnóstico errado.

Tratamento

O tratamento da EM pode ser dividido em fármacos destinados a reduzir o impacto das recidivas, fármacos destinados a modificar o curso da doença e medidas de reabilitação.[9] Inúmeros fármacos sintomáticos visam aspectos específicos da EM: depressão, fadiga, espasticidade muscular, dor, insônia, e disfunção da bexiga, intestino e sexual. Antes de considerar uma terapia sintomática, o paciente deve ser educado a respeito da finalidade do fármaco e do seu perfil de efeitos colaterais. Ao aprenderem que esses fármacos não têm impacto em longo prazo sobre a atividade da doença, os pacientes podem preferir não usá-los só para aliviar sintomas. As terapias sintomáticas devem ser iniciadas com baixas doses e necessitam ser tituladas para obter o equilíbrio ótimo em entre a eficácia e os efeitos colaterais.

Tratamento de Sintomas Específicos

A depressão e a labilidade emocional são sintomas comuns na EM. Além de tratamento de apoio apropriado e aconselhamento, as terapias antidepressivas com um dos fármacos serotonérgicos ou noradrenérgicos "ativadores" (fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, venlafaxina ou bupropiona) podem ser úteis (Tabela 397-5). Se ansiedade e sintomas de pânico predominarem, pode ser preferível um fármaco menos ativador como a paroxetina. Pacientes com dor ou insônia podem

se beneficiar mais com um antidepressivo sedativo (amitriptilina, nortriptilina ou trazodona) dado ao deitar, podendo ser adicionados benefícios anticolinérgicos na urgência urinária vesical.

A espasticidade pode ser tratada com fisioterapia, alongamento e instituição de baclofen (5 a 160 mg em doses fracionadas) ou tizanidina (2 a 32 mg em doses fracionadas). Qualquer dos fármacos pode ser iniciado como agente isolado numa dose baixa ao deitar, aumentando-se gradualmente para três a quatro vezes por dia, com uma dose maior ao deitar direcionada aos sintomas noturnos. As medicações podem provocar diminuição do tônus muscular, resultando em fraqueza. O baclofen nunca deve ser suspenso abruptamente, por causa do potencial de desencadear uma síndrome de abstinência.

A urgência vesical resultante do espasmo do músculo detrusor pode ser tratada eficazmente com anticolinérgicos como a oxibutinina (5 a 20 mg em doses fracionadas) ou a tolterodina (1 a 4 mg), ou ainda com injeções focais de toxina botulínica, mas esses agentes podem causar hesitação ou retenção urinária temporária. A ultrassonografia da bexiga permite avaliação do volume residual pós-miccional para determinar se um paciente está com retenção urinária. A retenção urinária pode ser melhorada removendo-se os fármacos que podem induzi-la (p. ex., anticolinérgicos e opioides). A retenção urinária primária, isto é, provocada pela doença, é de difícil manejo medicamentoso, mas o espasmo do esfíncter externo pode responder com bloqueadores dos receptores α_{1a}-adrenérgicos como tansulosina (0,4 a 0,8 mg) e doxasozina (1 a 8 mg). Betanecol (10 a 150 mg em doses fracionadas) pode ser utilizado para uma bexiga atônica, mas o cateterismo intermitente é por vezes necessário. As causas alternativas de sintomas vesicais como infecções do trato urinário, hipertrofia da próstata ou alterações anatômicas subsequentes à gravidez devem ser consideradas e tratadas separadamente. A retenção urinária prolongada predispõe a infecções, lesão estrutural da bexiga e rins, e a malignidade. Volumes residuais pós-esvaziamento persistentes maiores do que 300 cc devem ser tratados medicamente, com cateterização direta intermitente recomendada para os pacientes com retenção de grande volume refratária à terapia médica.

As disestesias dolorosas e os espasmos tônicos paroxísticos podem ser controlados eficazmente com fármacos antiepilépticos (gabapentina, 300 a 5.400 mg/dia em doses fracionadas; pregabalina, 75 a 600 mg/dia em doses fracionadas; ou carbamazepina, 100 a 2.400 mg/dia em doses fracionadas) ou antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, 10 a 150 mg; ou nortriptilina, 10 a 50 mg). Pacientes com neuralgia do trigêmeo (Cap. 398) podem responder a esses fármacos ou a baclofen, misoprostol, toxina botulínica ou cirurgia descompressiva.

A disfunção sexual na EM é muitas vezes multifatorial. Os pacientes com disfunção erétil usualmente respondem bem aos inibidores de fosfodiesterase, os quais aumentam a vasodilatação peniana (Cap. 234). A educação a respeito do uso de lubrificação, estimulação sensitiva alternativa e uma temperatura adequada pode melhorar a função sexual.

Os sintomas relacionados com a sensibilidade ao calor podem melhorar com resfriamento. Os dispositivos de resfriamento podem prevenir esse fenômeno, mas não há um benefício persistente pela indução de hipotermia.

Tratamentos Sistêmicos

Os corticosteroides (p. ex., metilprednisolona intravenosa, 1 g/dia por 3 a 5 dias) encurtam a duração e a gravidade dos sintomas de uma recaída, mas não têm nenhum efeito comprovado sobre a incapacidade em longo prazo. Os corticosteroides orais usados em posologia equivalente podem ser igualmente eficazes e seguros. Em algumas ocasiões, imunoglobulina intravenosa e plasmaférese podem ser eficientes para pacientes refratários a esteroides, mas grandes estudos randomizados controlados por placebo na EM remitente não mostraram benefícios constantes, talvez porque apenas pacientes com doença tipo II (componente humoral) tendam a responder.

Tratamentos Modificadores de Doença Aprovados

Doze agentes modificadores de doença foram aprovados pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA): IFN-β1b (Betaferon® e Extavia®), IFN-β1a (Avonex®), IFN-β1a (Rebif®), interferon peguilado (Plegridy®), acetato de glatirâmer (Copaxone®), natalizumabe (Tysabri®), alentuzumabe (Lemtrada®), mitoxantrona (Novantrona®), fingolimod (Gilenya®), teriflunomida (Aubagio®) e fumarato de dimetila (Tecfidera®). Todos esses agentes foram aprovados para a EM recorrente-remitente, e a mitoxantrona está indicada para as formas agravadas de EM e para a EM progressiva secundária.

Os quatro fármacos de INF-β reduzem a taxa de recidivas em aproximadamente um terço.[A1] O IFN-β1b (8 milhões de unidades internacionais [UI] subcutâneas [SC] em dias alternados [Betaseron® e Extavia®]) e o interferon IFN-β1a (30 μg intramuscularmente [IM] por semana [Avonex®] ou 22 a 44 μg SC três vezes por semana [Rebif®]) parecem ter um início de ação mais rápido, talvez com base no seu regime de dosagem, em comparação com o IFN-β1a semanal (30 μg IM por semana). No entanto, o IFN-β1a Avonex® semanal é menos imunogênico e resulta numa incidência de apenas 3% de anticorpos neutralizantes, o que reduz a eficácia se comparado com os 20% a 30% das outras preparações de IFN-β. Os efeitos adversos principais do IFN-β são uma reação do tipo síndrome gripal (febre de grau baixo, calafrios e mialgias por 6 a 24 horas após a injeção), reações locais no local da injeção (dor, eritema e, raramente, necrose) e níveis de aminotransferase elevados (raramente hepatite grave). Esses efeitos adversos podem ser manejados iniciando-se o fármaco lentamente e por profilaxia com acetaminofeno e agentes anti-inflamatórios não esteroides, com melhora da maioria dos pacientes após 3 a 6 meses. Uma versão peguilada de longa ação de IFN-β1a doseado a 125 μg SC a cada 2 semanas reduziu a taxa anual de recidivas em 38% e as lesões intensificadas por gadolínio na RM em 82% *versus* placebo em um estudo de fase 3.[A2] Os efeitos adversos foram os típicos dos fármacos interferon-β e não foram prolongados.

O acetato de glatirâmer é um copolímero de quatro aminoácidos destinado a simular a proteína básica de mielina; administrado na dose de 20 mg/dia por via SC ou 40 mg SC três vezes por semana, ele também reduz as recidivas em cerca de um terço e é bem tolerado pela maioria dos pacientes.[A3] Os principais efeitos colaterais são reações no local de injeção (edema, urticária e lipodistrofia tardia) e uma rara reação sistêmica autolimitada (15 a 20 minutos) que consiste em dor torácica, palpitações e ansiedade. Nenhum monitoramento de testes sanguíneos é necessário para essa medicação. O efeito do acetato de glatirâmer sobre lesões que aparecem na RM ponderada em T2 e são Gd+ é menos intenso que o dos interferons (30% de redução), talvez porque o seu efeito principal não seja na barreira hematoencefálica.

Natalizumabe é um anticorpo monoclonal direcionado contra a cadeia de α_4-integrina da molécula de adesão leucocitária VLA-4. Em um estudo de fase 3, esse medicamento na dose de 300 mg por via intravenosa a cada 4 semanas reduziu as recidivas em 68%, em comparação com o placebo, e reduziu as lesões contrastadas com gadolínio em 92%.[A4] No entanto, cerca de 1 em 500 pacientes desenvolve infecção cerebral por vírus JC (Cap. 370) após 24 meses de exposição, que causa a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP). O risco para a LEMP parece ser mais elevado nos pacientes com títulos séricos de anticorpos do vírus JC superiores a 0,9 em comparação com os pacientes com títulos baixos ou soronegativos, embora os resultados possam modificar-se ao longo do tempo, e como tal os pacientes necessitam de testes repetidos.

O alentuzumabe, um anticorpo monoclonal dirigido contra CD52 nos linfócitos e monócitos, reduz a taxa anual de recidivas em aproximadamente 50% e pode também reduzir a progressão de incapacidade em comparação com IFN-β1a.[A5,A6] O fármaco é dado como ciclos anuais de 12 ou 24 mg diários em 5 dias consecutivos no ano 1 e por 3 dias nos anos 2 e 3. Os efeitos adversos graves associados com o alentuzumabe incluem um risco de 20% a 25% de desenvolver doença autoimune da tireoide e casos raros de púrpura trombocitopênica imune (Cap. 172), anemia hemolítica autoimune (Cap. 160), neutropenia autoimune (Cap. 167) e síndrome de Goodpasture (Cap. 121).

A mitoxantrona, que é um agente antineoplásico antracenediona com atividade imunossupressiva potente, está aprovada para retardar a progressão da incapacidade neurológica e reduzir a taxa de recidivas em pacientes com EM recorrente-remitente e EM progressiva secundária.[A7] A dose recomendada é uma infusão intravenosa de 5 a 10 mg/m^2 a cada 3 meses. O uso desse fármaco ao longo da vida está limitado a 2 a 3 anos (ou a uma dose cumulativa de 120 a 140 mg/m^2) devido à sua cardiotoxicidade.

O fingolimode é um modulador do receptor de esfingosina-1-fosfato que é dado oralmente na dose diária de 0,5 mg/dia. O fingolimode reduz as taxas de recidiva e a progressão da doença em comparação com o placebo[A8] e com a terapia com interferon.[A9] No entanto, não é geralmente considerado como terapia de primeira linha porque os seus riscos, incluindo o bloqueio cardíaco tipo 2 e encefalite herpética, são preocupantes, especialmente em pessoas jovens com EM de outro modo saudáveis. Os efeitos adversos do fingolimode incluem bradicardia de primeiro grau, edema macular e infecções respiratórias.

A teriflunomida está aprovada como agente oral para a EM com base em dois estudos de fase 3 em que a taxa anual de recidivas foi reduzida em 31% comparada com o placebo, e a incapacidade foi também reduzida.[A10] Está doseada a 7 ou 14 mg/dia VO e requer monitoramento de exames sanguíneos por toxicidades hepática e renal raras.

O fumarato de dimetila oral (240 mg duas vezes ao dia) reduz a taxa anual de recidivas (49% a 55%) e a progressão da doença em adição à supressão de lesões ativas na RM.[A11,A12] Um fármaco formulado de modo diferente, que é uma combinação de fumarato de monometila e fumarato de dimetila, foi comercializado na Alemanha para a psoríase desde 1994. Foram descritos quatro casos de LEMP em pacientes que receberam a formulação alemã e foram expostos a outros fármacos

associados com LEMP, ou tinham fatores de risco alternativos tais como leucopenia preexistente ou induzida por fármacos. O fumarato de dimetila resulta em leucopenia grave em 3% dos pacientes.

Nenhum algoritmo específico de tratamento pode ser recomendado, uma vez que a doença é heterogênea, há poucos estudos face a face entre medicações e os efeitos adversos descritos dos fármacos aprovados *versus* placebo dependem das variadas características dos pacientes nos diferentes estudos. Consequentemente, a melhor decisão terapêutica é tomada em conjunto com o paciente com base na sua doença, nos perfis de efeitos adversos e de segurança dos vários fármacos e na avaliação do médico sobre a gravidade e o prognóstico.[10] Os fármacos antigos tais como IFN-β ou acetato de glatirâmer proporcionaram respostas variáveis, com alguns pacientes indo bem durante muitos anos. Para o paciente típico recém-diagnosticado com EM recidivante mas sem sinais de prognóstico ruim (p. ex., taxa de recidiva elevada com acréscimo precoce de incapacidade, ascendência afro-americana, alta carga lesional, buracos negros em T1 na RM, múltiplas lesões na medula espinal), uma estratégia razoável é começar com um dos fármacos antigos, relativamente seguros, tais como o IFN-β1b ou o acetato de glatirâmer, e depois mudar para outro se o paciente sofrer uma recaída grave, múltiplas pequenas recidivas ou novas lesões na RM, antes de avançar para um dos novos fármacos mais potentes associados a mais risco potencial.

Outros Tratamentos

O rituximabe (1.000 mg IV com 2 semanas de intervalo, repetidos a cada 6 meses) é um anticorpo monoclonal que depaupera linfócitos de células B e pode reduzir significativamente lesões cerebrais inflamatórias e recaídas em aproximadamente 50% acima das 48 semanas em pacientes com EM recorrente-remitente.[A13] No entanto, não foi efetivo na EM progressiva primária. Anticorpos monoclonais humanizados anti-CD20 mais recentes (ocrelizumabe e ofatumumabe) mostraram eficácia igual ou melhor em estudos de fase 2 de EM recidivante.

O daclizumabe (um anticorpo monoclonal anti-CD52 [IL-2 α-receptor] doseado em 150 a 300 mg SC a cada 4 semanas) reduziu a taxa anual de recidiva em 50% a 60% e a atividade de RM em dois estudos de fase 2A.[A14] A cladribina (2-clorodesoxiadenosina, 3,5 ou 5,25 mg/kg/dia) como um curto curso uma vez por ano reduziu a taxa anual de recaída em 55% e a progressão da doença em um terço se comparada com o placebo em um estudo de fase 3.[A15] Ambos os fármacos podem ter um papel no tratamento da EM, mas também têm efeitos imunossupressivos globais que aumentam o risco para infecções graves e possivelmente outras complicações sistêmicas.

Em um estudo de fase 2, o tratamento com 0,6 mg/kg/dia de laquinimode, um novo agente oral imunomodulador, resultou no decréscimo de 40% nas lesões na RM em EM recidivante-remitente em 36 semanas. [A16] Em um grande estudo subsequente randomizado de pacientes com esclerose múltipla recidivante-remitente, o laquinimode (0,6 mg/kg/dia VO) reduziu a taxa de recidivas, a progressão de incapacidade e as lesões na RM.[A17] No entanto, este fármaco não foi aprovado nos Estados Unidos devido às preocupações acerca dos seus efeitos adversos no longo prazo.

Em um estudo randomizado, a dalfampridina de liberação prolongada, um bloqueador dos canais de potássio a 10 mg duas vezes ao dia, melhorou a marcha em 35% dos pacientes em comparação com apenas 8% dos pacientes que receberam placebo, levando à sua aprovação pelo FDA como terapia sintomática para EM.[A18] Embora apenas um subconjunto de pacientes pareça ter benefício, o efeito é bastante rápido e provavelmente estende-se para além da deambulação naqueles que são respondedores. A dalfampridina está contraindicada em pacientes com uma história de convulsões e pode causar tonturas, insônia e um aumento das parestesias.

Outras formas de imunossupressão, incluindo metotrexato, azatioprina, micofenolato mofetil e ciclofosfamida, podem ter alguma eficácia na EM, embora não tenha sido feito nenhum estudo definitivo com estes agentes ou os perfis de segurança tenham tido riscos superiores, não tendo nenhum sido ainda aprovado para a EM pelo FDA.

Outras Abordagens para o Bem-estar

Os pacientes com EM estão em risco elevado de desenvolver osteopenia ou osteoporose (Cap. 243), de modo que se deve considerar a profilaxia com vitamina D e cálcio e o tratamento com bifosfonatos ou outras abordagens de comprovada eficácia. Os pacientes com níveis insuficientes de vitamina D 25-OH (<30 ng/mL) em tratamento-padrão de reposição com 1.000 UI/dia de colecalciferol devem aumentar para 4.000 a 5.000 UI/dia ou 50.000 UI a cada 2 semanas ou, em alguns casos, por semana, com uma monitoração adequada dos níveis de vitamina D e cálcio séricos e na urina. Se a osteoporose já foi diagnosticada é indicada a terapia com bifosfonatos, como alendronato (10 mg/dia ou 70 mg/sem) ou com outro medicamento semelhante.

O tratamento não medicamentoso da EM é uma parte crítica do manejo da doença. Os pacientes obtêm benefício com uma abordagem conduzida por uma equipe de saúde constituída por um médico experiente em EM, enfermeira, assistente social, terapeuta e conselheiro, com encaminhamento apropriado a outras subespecialidades conforme necessário. Terapias alternativas e complementares (Cap. 39) são comumente usadas pelos pacientes com EM, e os riscos e benefícios dessas condutas devem ser discutidos com o paciente.

Prognóstico

A longevidade dos pacientes com EM é cerca de 8 anos menor que a de uma pessoa sadia, um achado que reflete uma distribuição bimodal, na qual muitos pacientes apresentam uma longevidade normal e alguns morrem antes em função da agressividade da doença, incapacidade grave, infecção ou suicídio.[11] A maioria dos pacientes que apresentam EM recorrente-remitente evolui para a forma progressiva secundária em torno de 20 anos. Só um terço dos pacientes necessitará usar cadeira de rodas, mas 50% podem necessitar de órteses para deambulação, e aproximadamente dois terços terão incapacidade que os impedirá de trabalhar. Os afro-americanos e homens de todas as raças tendem a ter uma evolução mais agressiva e a desenvolver incapacidades mais precocemente. A terapia imunomoduladora precoce parece retardar a progressão da incapacidade, mas os dados de seguimento em longo prazo são de estudos abertos e não controlados, de modo que é difícil quantificar a extensão desse benefício.

Outras doenças da mielina

Processos Desmielinizantes Monofocais e Monofásicos

Neurite óptica e mielite transversa

A neurite óptica (Cap. 424) e a mielite transversa são processos inflamatórios que podem ocorrer como entidades distintas da EM ou como parte da EM (descrição anterior).[12] Além disso, a neurite óptica e a mielite transversa podem ocorrer juntas na síndrome chamada *neuromielite óptica* (doença de Devic).

Neurite Óptica

A neurite óptica (Cap. 424) é uma doença inflamatória que usualmente compromete a porção retrobulbar do nervo óptico e, às vezes, partes do quiasma óptico. Embora a neurite óptica seja mais frequentemente associada à EM (50% a 75%), ela também pode ser vista como uma doença idiopática isolada (25% a 50%), como parte da neuromielite óptica, ou associada a outras doenças inflamatórias e infecciosas como neuropatia óptica inflamatória crônica remitente, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, sarcoidose, doença de Lyme, sífilis e infecção pelo vírus de imunodeficiência humana. As características biopatológicas são consideradas semelhantes às da EM e são caracterizadas por desmielinização inflamatória idiopática seguida por lesão axonal secundária. As neuropatias ópticas hereditárias podem ser desmascaradas durante períodos de estresse e manifestarem-se como perda de visão monocular aguda.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A apresentação clínica, que é tipicamente caracterizada por perda visual monocular com dor frontal periorbitária que piora com o movimento ocular lateral, é semelhante e independente de se apresentar ou não como parte da EM (ver o texto anterior sobre as alterações visuais na EM). Quando compromete a disco do nervo óptico, é chamada *papilite* e, nos casos bilaterais, pode ser impossível diferenciá-la do papiledema. A neurite óptica pode mimetizar doenças do segmento anterior do globo ocular, coroidais ou retinianas. A neurite óptica é distinta da neuropatia óptica, que é uma condição crônica, geralmente não inflamatória, do nervo óptico causada por tabaco ou ambliopia nutricional, isquemia, doença de Leber, Charcot Marie Tooth tipo 2a (mitofusinopatia; Cap. 420) ou uma série de outras doenças hereditárias raras (Cap. 424). A neuropatia óptica subclínica na ausência de perda de visão monocular dolorosa pode resultar em estreitamento da camada de fibras nervosas da retina ao longo do tempo.

Tratamento

Entre os pacientes com neurite óptica, o risco de 15 anos para o desenvolvimento da EM é de 25% em pacientes sem lesões em sua RM cerebral basal, porém de 72% em pacientes com uma ou mais lesões por RM basal. O tratamento com metilprednisolona intravenosa pode encurtar a duração e gravidade do quadro, mas nenhuma evidência definitiva indica que ela altere o desfecho em longo prazo. O uso da prednisona oral isolada, sem tratamento prévio com metilprednisolona intravenosa, pode aumentar o risco de neurite óptica recorrente e deve ser evitado. Os dados sustentam o uso de fármacos IFN-β e acetato de glatirâmer nos pacientes cuja neurite óptica está em alto risco de conversão para EM (uma ou mais lesões típicas na RM cerebral).

Mielite Transversa

A mielite transversa é uma rara (~1 em 100.000 habitantes) afecção inflamatória monofásica da medula espinal que geralmente é diferenciada da EM porque compromete toda a secção transversal medular ou se estende ao longo de três segmentos de corpos vertebrais rostrocaudalmente.[13] A mielite transversa ou mielopatia pode ser idiopática ou associada a doenças inflamatórias (lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, vasculite ou EM), doenças infecciosas ou doenças vasculares (síndrome de anticorpo antifosfolipídio ou fístula venosa dural).

Manifestações clínicas e diagnóstico

Na sua forma fulminante, a mielite transversa causa perda completa da função motora e sensitiva abaixo do nível afetado da medula espinal e provoca disfunção intestinal, vesical e sexual. O comprometimento autonômico pode ser visto nos casos de lesão na coluna cervical e torácica alta. A mielite transversa também pode manifestar-se em uma forma incompleta ou parcial, que é mais comumente observada na EM. Em pacientes mais velhos, nos pacientes com fatores de risco vascular ou naqueles com padrão de edema central da medula na RM, deve ser considerada a angiografia espinal para excluir isquemia ou infarto central da medula (Cap. 400).

Tratamento e prognóstico

No tratamento do processo inflamatório, usualmente, utiliza-se metilprednisolona (1 g por via intravenosa durante 3 a 5 dias), seguida por tratamento específico de qualquer doença subjacente identificável. O prognóstico é grave e tende a ser pior do que na EM, porque a recuperação acentuada é vista em menos de 50% dos pacientes e muitos pacientes permanecem completamente paralisados depois da recaída inicial. A plasmaférese ou a ciclofosfamida podem ser consideradas nos casos refratários aos esteroides.

Neuromielite óptica

A neuromielite óptica (NMO) é agora reconhecida como uma entidade distinta da EM, sendo caracterizada por uma neurite óptica, geralmente bilateral e temporalmente associada a uma mielite transversa multinível fulminante. Uma IgG sérica específica (NMO-IgG) direcionada contra a aquaporina 4 aumenta o valor preditor para a ocorrência desse processo. As lesões cerebrais podem ser observadas na RM e apresentam uma predileção pelo tronco encefálico. A neuromielite óptica pode ser similar ao que é chamado de *EM opticoespinal* no Japão, embora a última coincida com EM. Não há nenhum tratamento comprovadamente efetivo, mas muitas vezes dão-se aos pacientes medicações anti-inflamatórias e imunossupressivas (p. ex., azatioprina 2 a 3 mg/kg ou prednisona 1 mg/kg). As terapias dirigidas contra células B (anticorpos monoclonais anti-CD20 ou anti-CD19), fatores humorais (complemento) ou anticorpos não patogênicos bloqueadores da ligação aquaporina 4-IgG também demonstraram eficácia, mas nenhum estudo controlado por placebo foi ainda completado. O prognóstico é geralmente ruim; se não tratada, a maioria dos pacientes desenvolve perda visual incapacitante e fraqueza mantidas.

Encefalomielite disseminada aguda

A encefalomielite disseminada aguda e sua forma hiperaguda, a encefalopatia hemorrágica necrosante aguda, são consideradas formas de desmielinização inflamatória imunomediada monofásica. Elas diferem da EM pelo fato de serem tipicamente monofásicas, enquanto a EM é por definição multifásica ou crônica. Entretanto, não há critérios clínicos ou histopatológicos confiáveis para diferenciar os dois processos, os quais podem representar um *continuum*. Os pacientes podem apresentar-se com febre, cefaleia, sinais meníngeos e alteração de consciência, os quais são extremamente raros na EM. Não há tratamento eficaz conhecido. Um grande número de pacientes, especialmente crianças, apresenta recuperações notáveis, mas a forma necrosante pode ser gravemente incapacitante ou fatal. As formas recorrentes da doença em crianças provavelmente vão-se tornar EM.

Leucodistrofias

As leucodistrofias representam uma variedade de doenças previamente caracterizadas pelo quadro clínico e lesões da substância branca presumivelmente na bainha de mielina. Atualmente, muitas dessas doenças possuem uma base bioquímica e genética definida, e algumas (p. ex., a doença de Alexander) não são mais consideradas doenças dismielinizantes.[14]

Adrenoleucodistrofia e adrenomieloneuropatia

A adrenoleucodistrofia e a adrenomieloneuropatia, causadas pela capacidade prejudicada dos peroxissomos de metabolizar ácidos graxos de cadeia muito longa, representam fenótipos diferentes que resultam do mesmo defeito genético ligado ao X, incompletamente recessivo. A oxidação prejudicada dos ácidos graxos de cadeia muito longa é resultado da disfunção da enzima lignocerol-coenzima A ligase. O gene defeituoso é mapeado no Xq28 e codifica uma proteína da membrana peroxissômica (ALDP), a qual é membro de uma grande família de proteínas chamadas transportadoras da ligação do trifosfato de adenosina (ABC), especificamente *ABCD1*.

A adrenoleucodistrofia cerebral infantil, que é a forma mais comum do distúrbio, representa 45% de todos os casos; ela é vista só em pacientes do sexo masculino, com início nas idades de 4 a 11 anos. As formas cerebrais adolescente (5%) e adulta (3%) progridem a uma velocidade semelhante ou mais lenta em comparação com a forma infantil.

Manifestações clínicas

A adrenomieloneuropatia começa em homens jovens sob forma de paraparesia lentamente progressiva, hipogonadismo, impotência, perturbações esfinctéricas, insuficiência suprarrenal variável e neuropatia axonal afetando principalmente os membros inferiores. Existem raras descrições da doença na forma inflamatória aguda com progressão rápida e demência. Distúrbios semelhantes, mas usualmente mais brandos, podem ser vistos em até 20% das mulheres que são heterozigotas para a doença.

Diagnóstico

O diagnóstico é estabelecido nos pacientes do sexo masculino pela constatação de níveis elevados de ácidos graxos de cadeia muito longa no plasma. O diagnóstico baseado no DNA em portadores é confiável e é recomendado em mulheres em virtude de resultados falso-negativos usando o teste do plasma.

Tratamento

O tratamento é insatisfatório. Mistura na proporção 4:1 de trioleato de glicerol e trierucato de glicerol (i.e., o "óleo de Lorenzo") normaliza os ácidos graxos de cadeia muito longa plasmáticos em 4 semanas e tem poucos efeitos colaterais. Embora experiências clínicas tenham sugerido que o tratamento em pacientes pré-sintomáticos retardava ou evitava o início da doença, esse tratamento é ineficaz depois que os sintomas surgem e a doença progride inexoravelmente.

Doença de Pelizaeus-Merzbacher

A doença de Pelizaeus-Merzbacher é uma leucodistrofia familiar rara, crônica, usualmente causada por um defeito genético no gene ligado ao X da proteína proteolipídica da mielina (PLP). Na doença de Pelizaeus-Merzbacher clássica, a idade de início varia entre 3 meses e 9 anos, e a idade de morte varia entre 6 e 25 anos. No entanto, formas mais leves de paraplegia espástica 2 são agora bem reconhecidas em adultos. A doença manifesta-se como uma mielopatia lentamente progressiva, muitas vezes com envolvimento cerebelar e cognitivo, e o diagnóstico é estabelecido por teste genético para mutações no gene *PLP*. Uma variedade de diferentes tipos de mutações PLP contribui para a variabilidade dos fenótipos clínicos. Uma doença autossômica recessiva chamada doença tipo Pelizaeus-Merzbacher 1 e a paraplegia espástica 44 menos grave, causadas por mutações do gene da proteína gama-2 da junção comunicante (*GJC2*), são reconhecidas variantes. Não existe tratamento específico além de terapia de suporte.

Leucodistrofia Metacromática

A leucodistrofia metacromática usualmente resulta de um defeito herdado recessivamente na enzima arilsulfatase A lisossômica. A ausência de arilsulfatase A resulta no acúmulo de sulfatídeo na mielina do SNC e periférica e nas células formadoras de mielina; a instabilidade das membranas de mielina resulta na decomposição precoce da mielina. A leucodistrofia metacromática é geralmente dividida em quatro subtipos: congênita, infantil tardia (mais comum), juvenil e adulta. Ela aparece em todos os grupos étnicos e tem uma frequência global de 1 em 40.000 habitantes.

As manifestações clínicas são variáveis e podem incluir paraparesia espástica progressiva, sinais extrapiramidais, convulsões e neuropatia periférica. A RM cerebral usualmente mostra grandes áreas simétricas confluentes de hipersinal na substância branca cerebral, tronco cerebral e cerebelo, mas uma aparência mais em focos assemelhando-se à EM é vista ocasionalmente nos casos adultos. Atualmente, não existe tratamento satisfatório eficaz. O transplante de medula óssea pode retardar o início da doença em pacientes pré-sintomáticos e a progressão da doença.

Leucodistrofia de Células Globoides

A leucodistrofia de células globoides (doença de Krabbe; Cap. 208) é caracterizada bioquimicamente pelo acúmulo de galactocerebrosídeo na substância branca cerebral como resultado de deficiência de atividade de galactocerebrosídeo β-galactosidase. A doença é transmitida como caráter autossômico recessivo e afeta lactentes nos primeiros 2 a 3 meses de vida, inicialmente se manifestando com alterações de comportamento e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Raros casos de início tardio apresentam comprometimento motor progressivo e, menos frequentemente, insuficiência visual. O exame neuropatológico revela acentuada perda de mielina em todo o cérebro, com a presença de macrófagos redondos ou ovais e grandes células multinucleadas irregulares chamadas *células globoides*, as quais estão cheias de galactocerebrosídeo. Admite-se que o acúmulo de galactosilesfingosina (psicosina) causa a destruição dos oligodendróticos e uma redução acentuada da formação de mielina.

Doença de Canavan

A doença de Canavan é uma leucodistrofia progressiva fatal de herança autossômica recessiva causada por mutações no gene da aspartoacilase, uma enzima que hidrolisa *N*-acetilaspartato para L-aspartato e acetato. A deficiência de aspartoacilase resulta em concentrações elevadas da molécula que é o seu substrato, o *N*-acetilaspartato, provocando edema cerebral e dismielinização. Clinicamente, a doença se manifesta por retardo mental, convulsões e degeneração difusa simétrica da substância branca nas áreas subcorticais, com comprometimento dos globos pálidos vistos na RM. Não existe tratamento disponível.

Doença da Substância Branca Evanescente

A doença da substância branca evanescente é um distúrbio autossômico recessivo cada vez mais reconhecido com uma ampla série de manifestações clínicas de apresentações rapidamente progressivas em crianças a doença lentamente progressiva em adultos. A doença é causada por mutações nos genes 1 a 5 do fator 2B (*eIF2B*) de iniciação de tradução eucariótica, que codificam as proteínas envolvidas na resposta integrada das células ao estresse. As características patológicas incluem mielina vacuolizada com aparência cística na RM. Não se conhece terapia específica além de se evitar o estresse.

Referência de Grau A

A1. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD008933.

A2. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2014;13:657–665.

A3. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. *Neurology.* 1995;45:1268–1276.

A4. Polman C, O'Connor PW, Havrdovra E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354:899–910.

A5. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;380:1819–1828.

A6. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.*2012;380:1829–1839.

A7. Hartung H-P, Gonsette R, Konig N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicentre trial. *Lancet.*2002;360:2018–2025.

A8. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:387–401.

A9. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13:545–556.

A10. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365:1293–1303.

A11. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367:1087–1097.

A12. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367:1098–1107.

A13. Castillo-Trivino T, Braithwaite D, Bacchetti P, et al. Rituximab in relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: a systematic review. *PLoS ONE.* 2013;8:e66308.

A14. Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;381:2167–2175.

A15. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:416–426.

A16. Comi G, Jeffery D, Kappos L, et al. Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;366:1000–1009.

A17. Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol.* 2014;261:773–783.

A18. Goodman AD, Brown TR, Krupp LG, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2009;373:732–738.

Referências Gerais

1. Saab AS, Tzvetanova ID, Nave KA. The role of myelin and oligodendrocytes in axonal energy metabolism. *Curr Opin Neurobiol*. 2013;23:1065–1072.
2. Kurtzke JF. Epidemiology in multiple sclerosis: a pilgrim's progress. *Brain*. 2013;136:2904–2917.
3. Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2013;45:1353–1360.
4. Lassmann H. Multiple sclerosis: Lessons from molecular neuropathology. *Exp Neurol*. 2014;262:2–7.
5. Houtchens M. Multiple sclerosis and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2013;56:342–349.
6. Deangelis TM, Miller A. Diagnosis of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:317–342.
7. Tillema JM, Pirko I. Neuroradiological evaluation of demyelinating disease. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013;6:249–268.
8. Gelfand JM. Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:269–290.
9. Perry M, Swain S, Kemmis-Betty S, et al. Multiple sclerosis: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:g5701.
10. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:225–240.
11. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83:278–286.
12. Petzold A, Plant GT. Diagnosis and classification of autoimmune optic neuropathy. *Autoimmun Rev*. 2014;13:539–545.
13. Cree BA. Acute inflammatory myelopathies. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:613–667.
14. Perlman SJ, Mar S. Leukodystrophies. *Adv Exp Med Biol*. 2012;724:154–171.

No Brasil

Síndrome Pós-Poliomielite (SPP)

A poliomielite é uma doença infectocontagiosa viral aguda descrita desde a antiguidade, porém reconhecida como problema de saúde pública somente no final do século XIX, quando epidemias começaram a ser registradas em vários países do mundo. Sua etiologia infecciosa foi descoberta em 1908.

De 1 a 2% das pessoas infectadas pelo vírus selvagem com invasão do sistema nervoso central terão comprometimento neurológico e funcional, principalmente nas células do corno anterior da medula e, assim, as fibras musculares inervadas por estas ficarão desnervadas. A recuperação neurológica se inicia em semanas até alcançar um platô em seis a oito meses. A extensão da recuperação neurológica e funcional é determinada por três fatores: 1) número de motoneurônios que recuperaram e retornaram com suas funções normais; 2) número de motoneurônios que desenvolveram brotamentos de axônios terminais para a reinervação das fibras musculares órfãs pela morte do seu motoneurônio; e 3) hipertrofia muscular.

Após anos de estabilidade da sequela motora uma parcela considerável de indivíduos desenvolve outras manifestações clínicas, caracterizando-se uma nova situação clínica denominada Síndrome Pós-Poliomielite (SPP). O principal aspecto clínico é a nova fraqueza muscular, que pode afetar músculos que foram previamente afetados ou até mesmo músculos que, anteriormente, não foram afetados.

A SPP foi considerada pela Organização Mundial de Saúde, em 2009, como uma entidade clínica decorrente de um efeito tardio da poliomielite, sendo classificada como neuronopatia motora em virtude dos quadros clínicos e histológicos estarem intimamente relacionados com a disfunção dos neurônios motores inferiores, recebendo um código próprio na Classificação Internacional de Doença (CID): G 14.

As causas desses novos sintomas permanecem desconhecidas, entretanto parecem estar relacionadas com uma disfunção da unidade motora pela deterioração axonal periférica e da junção neuromuscular, tendo o overuso muscular como o principal fator implicado.

Os fatores de risco potenciais para a SPP incluem idade mais avançada da poliomielite aguda, maior gravidade da poliomielite aguda inicial, recuperação maior da força muscular, sequelas permanentes após recuperação, sexo feminino, maior período de tempo desde o quadro agudo da poliomielite e um possível aumento recente da atividade física.

Dentre outros sintomas mais descritos destacam-se: fadiga; dor muscular e articular; transtorno de sono (apneia e movimentos periódicos dos membros); intolerância ao frio; diminuição no tom de voz; disfagia; diminuição da capacidade ventilatória.

Quanto ao tratamento, recomenda-se: conservação de energia; atividade física moderada; terapia ocupacional; terapia fonoaudiológica; mudança no estilo de vida. Para alívio da dor preconiza-se o uso de analgésicos e anti-inflamatórios (aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno). Amitriptilina e outros antidepressivos podem ser bons coadjuvantes. A apneia do sono é tratada com uso de ventilador mecânico não invasivo, dando-se preferência ao Bi-level (Bi-PAP). Os movimentos periódicos dos membros são tratados com pramipexol (0,125 a 0,25 mg/dia).

Bibliografia

CVE - Centro de Vigilância Epidemiológica. Síndrome pós-poliomielite. [Orientações para profissionais de saúde]. São Paulo: SES/SP; 2008.
ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/hidrica/doc/SPP08_manual.pdf.

Meningites: bacteriana, viral e outras

Avindra Nath

Meningite bacteriana

Definição

Meningite é uma inflamação da membrana aracnoide, da pia-máter e do líquido cefalorraquidiano (LCR). O processo inflamatório se estende por todo o espaço subaracnóideo em torno do cérebro e da medula espinal e compromete os ventrículos. A meningite piogênica é usualmente uma infecção bacteriana aguda, que provoca uma resposta polimorfonuclear no LCR. Em comparação, a meningite tuberculosa (Cap. 324) é frequentemente subaguda e caracterizada inicialmente por uma discreta pleocitose polimorfonuclear que rapidamente evolui para predominância linfocítica.

Epidemiologia

A incidência de meningite bacteriana caiu drasticamente nos países desenvolvidos desde a introdução de vacinas contra os patógenos bacterianos como o *Haemopilus influenzae* tipo b (Cap. 300), *Streptococcus pneumoniae* (Cap. 289) e *Neisseria meningitidis* (Cap. 298).[1] Desde o advento da vacina da *Haemophilus*, a incidência de meningite bacteriana nos Estados Unidos diminuiu aproximadamente 30%, o *S. pneumoniae* tornou-se o patógeno mais comum, e a doença é agora mais comum em idosos do que em crianças; as taxas de mortalidade (~15%) não mudaram.[2] Em todo o mundo, no entanto, a meningite bacteriana é uma das principais causas de mortalidade e morbidade. Embora todos os microrganismos tenham o potencial de causar meningite, apenas alguns agentes são responsáveis pela maioria dos casos de meningite bacteriana.

O contexto clínico no qual a meningite se desenvolve pode fornecer um indício da causa bacteriana específica. *H. influenzae* (Cap. 300) afeta principalmente crianças, ao passo que *S. pneumoniae* (Cap. 289) causa meningite em adultos, especialmente naqueles com mais de 50 anos de idade em condições de comorbidade. A meningite meningocócica (Cap. 298) ocorre mais frequentemente em surtos. Em países desenvolvidos, a *Listeria monocytogenes* (Cap. 293) está emergindo como a causa mais frequente de meningite bacteriana, com pico no período neonatal e em pessoas com 60 anos de idade ou mais. A meningite bacteriana mista simultânea é rara, e pode ocorrer em procedimentos neurocirúrgicos, traumatismo craniano penetrante, traumatismo craniano com fratura da lâmina crivosa, erosão do crânio ou de vértebras por neoplasia adjacente, extensão da osteomielite ou ruptura intraventricular de um abscesso cerebral; o isolamento de germes anaeróbios deve sugerir fortemente as duas últimas dessas situações. Meningites que envolvem anaeróbios podem também ocorrer, muito raramente, como resultado de uma fístula enteromeníngea, após cirurgia e radioterapia para câncer colorretal. Em aproximadamente 10% dos pacientes com meningite piogênica, a causa bacteriana não chega a ser definida.

Durante as últimas décadas, a meningite causada por bacilos Gram-negativos duplicou em frequência nos adultos, uma alteração que reflete procedimentos neurocirúrgicos mais frequentes e extensos, bem como outros fatores hospitalares. *L. monocytogenes* aumentou de oito a 10 vezes como causa de meningite bacteriana em grandes hospitais gerais urbanos. As infecções por *Listeria* são na maioria das vezes de origem alimentar por produtos lácteos, carnes processadas, vegetais crus e saladas pré-cortadas. Embora a meningite por *Listeria* possa ocorrer em indivíduos imunocompetentes, ela ocorre principalmente nos seguintes grupos de pacientes: receptores de transplantes de órgãos; pacientes submetidos à hemodiálise; que recebem corticosteroides ou fármacos citotóxicos no tratamento do câncer ou doenças autoimunes; com doença hepática; alcoólatras; mulheres grávidas; recém-nascidos. A meningite causada por estafilococos coagulase-negativos, que representa aproximadamente 3% dos casos em grandes hospitais urbanos, ocorre como uma complicação de procedimentos neurocirúrgicos e é muitas vezes causada por cepas resistentes à meticilina. Estreptococos *viridans*, *Pseudomonas* e outras bactérias Gram-negativas são os agentes mais frequentemente associados à meningite que complica a mielografia de diagnóstico e rizotomia trigêmea percutânea.

Nos grandes hospitais de tratamento terciário, aproximadamente 40% dos casos de meningite bacteriana em adultos são de origem hospitalar.[3] As principais causas são bacilos Gram-negativos (principalmente *Escherichia coli* e *Klebsiella*), os quais são responsáveis por aproximadamente 40% dos episódios em ambiente hospitalar; fato semelhante ocorre com vários estreptococos, *Staphylococcus aureus* e estafilococos coagulase- negativos, sendo cada um deles responsável por aproximadamente 10% desses casos hospitalares.[4]

A doença meningocócica, incluindo meningite, pode ocorrer esporadicamente ou em surtos cíclicos. Os grupos de alto risco incluem indivíduos que vivem em ambientes fechados, como em salas de aula, alojamentos universitários, barracas militares ou prisões. Em crianças, o maior risco é no primeiro ano de vida. Nos países industrializados, os sorogrupos B e C são responsáveis pela maioria das infecções. Nos países em desenvolvimento, os sorogrupos A e, em menor extensão, os sorogrupos C são os dominantes. Na África subsaariana, o chamado cinturão da meningite, podem ocorrer surtos recorrentes anualmente de infecções meningocócicas pelo sorogrupo A. É provável que a incidência de meningite meningocócica tenha sido historicamente subestimada quando o diagnóstico era baseado no isolamento do organismo. O teste da reação em cadeia da polimerase (PCR) sugere duas vezes o número de casos.

Os fatores predisponentes para o desenvolvimento de meningite pneumocócica incluem otite média aguda (Caps. 289 e 426), com ou sem mastoidite, que está presente em aproximadamente 20% dos pacientes adultos. A pneumonia ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes com meningite pneumocócica, uma frequência muito mais alta do que aquela observada na meningite causada por *H. influenzae* ou *N. meningitidis*. Sinusite pneumocócica aguda (Cap. 426) é ocasionalmente o foco inicial a partir do qual a infecção se dissemina para as meninges. Um traumatismo cranioencefálico importante recente ou remoto (Cap. 399) precede aproximadamente 10% dos episódios de meningite pneumocócica, e a rinorreia do LCR (normalmente causada por um defeito ou fratura na lâmina cribriforme) está presente em aproximadamente 5% dos pacientes. Implantes cocleares, particularmente aqueles que incluem um posicionador, foram implicados em casos de meningite bacteriana da infância, especialmente os episódios resultantes de *S. pneumoniae*. Ocasionalmente, a meningite causada por *S. pneumoniae* se desenvolve em pacientes com derivações do fluxo de LCR no sistema nervoso central (SNC). A esplenectomia ou a disfunção esplênica, como se verifica na anemia falciforme (Ca. 163) ou na cirrose (Cap. 153) com hipertensão portal ou defeitos na imunidade humoral, também predispõem os pacientes para a meningite pneumocócica. Alcoolismo (Cap. 33) é um fator de risco encontrado em 10% a 25% dos adultos com meningite pneumocócica em hospitais urbanos. A incidência anual estimada de meningite bacteriana (predominantemente pneumocócica) em pacientes infectados com vírus da imunodeficiência humana (HIV) é 150 vezes mais alta que na população geral.

A meningite por *S. aureus* é vista mais frequentemente como uma complicação de procedimento neurocirúrgico, após traumatismo penetrante do crânio ou ocasionalmente secundária a bacteriemia e endocardite estafilocócicas. A meningite atribuível a bacilos Gram-negativos assume uma dessas três formas: meningite neonatal, meningite após traumatismo ou neurocirurgia ou meningite espontânea em adultos (p. ex., meningite bacterêmica por *Klebsiella* em paciente com diabetes melito). As causas mais frequentes de meningite bacilar Gram-negativa em adultos são *E. coli* (aproximadamente 30%) e *Klebsiella-Enterobacter* (aproximadamente 40%). A meningite causada por estreptococos do grupo A é incomum, mas ocorre em geral após otite média aguda, mais frequentemente em crianças do que em adultos. A meningite por *H. influenzae* tipo b no adulto sugere um defeito imunológico ou anatômico subjacente.

Os pacientes com defeitos na imunidade mediada por células são suscetíveis ao desenvolvimento de infecções do SNC com organismos intracelulares como *L. monocytogenes*. Pacientes com defeitos da imunidade humoral e resposta inadequada a anticorpos são particularmente vulneráveis à meningite por *S. pneumoniae* e *H. influenzae*. Os pacientes com neutropenia apresentam maior risco de meningite por *Pseudomonas aeruginosa* e por membros da família Enterobacteriaceae.

Biopatologia

Patologia

No exame macroscópico, o exsudato purulento no espaço subaracnóideo é mais abundante nas cisternas na base do encéfalo e ao longo das convexidades do sulco de Sylvius e rolândicas, que são expansões do espaço subaracnóideo. Embora nem o organismo infectante nem o exsudato inflamatório invadam diretamente o tecido cerebral, o cérebro subjacente se torna congestionado e edematoso. A eficácia da barreira pial geralmente impede a meningite bacteriana de causar abscesso cerebral;

quando esses dois processos coexistem, a sequência geralmente é que um abscesso inicial vaze seu conteúdo para o sistema ventricular e produza ventriculite e meningite secundária.

O exsudato inflamatório pode se estender para estruturas adjacentes em torno de espaços perivasculares, especialmente das artérias e veias que carregam uma camada de pia-máter e membrana aracnoide à medida que entram no cérebro a partir da superfície cortical. A *tromboflebite cortical* resulta da estase venosa e da inflamação meníngea adjacente. Pode se seguir infarto do tecido cerebral. *Comprometimento das artérias corticais e piais* com formação de aneurismas periféricos e oclusão ou estreitamento vascular (relacionado a espasmo e/ou arterite) da porção supraclinóidea da artéria carótida interna na base do cérebro ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes com meningite. As artérias cerebrais anterior e média podem ter velocidades de fluxo sanguíneo intracerebral acentuadamente aumentadas (um índice de estenose ou espasmo arterial) em ultrassonografia Doppler, um achado que corresponde a sinais cerebrais focais. Em casos fulminantes, particularmente meningite meningocócica, o *edema cerebral* pode ser acentuado mesmo que a pleocitose seja apenas moderada. Raramente, pode ocorrer herniação do lobo temporal através do tentório, comprimindo o mesencéfalo e levando à paralisia do terceiro nervo ipsolateral e à hemiparesia contralateral. Fato semelhante pode ocorrer em relação à herniação cerebelar através do forame magno com compressão da medula, que resulta em apneia, instabilidade hemodinâmica e coma. A *lesão de nervos cranianos* ocorre em áreas onde se acumula exsudato denso; o terceiro e sexto nervos cranianos são também vulneráveis à lesão pela pressão intracraniana aumentada. A *ventriculite* ocorre na maioria dos casos de meningite bacteriana e raramente pode progredir para *empiema ventricular*. À medida que os exsudatos continuam se acumulando, a obstrução do fluxo de LCR pode resultar em *hidrocefalia*. A obstrução dos forames de Luschka e Magendie, na base do quarto ventrículo, resulta em hidrocefalia obstrutiva ou não comunicante, ao passo que a obstrução das granulações aracnoides nos seios venosos resulta em hidrocefalia comunicante. *Coleções subdurais* são exsudatos estéreis que se desenvolvem no córtex cerebral e podem ser demonstradas facilmente por tomografia computadorizada (TC) como áreas de baixa densidade em torno do cérebro; raramente, essas coleções se tornam infectadas e produzem empiema subdural.

Patogênese

As bactérias podem ter acesso às meninges por diversas vias: (1) disseminação hematogênica a partir de um local distante; (2) ingresso direto a partir do trato respiratório superior ou da pele através de um defeito anatômico (p. ex., fratura de crânio, meningocele); (3) passagem para o interior do crânio através de vênulas na nasofaringe; (4) disseminação a partir de um foco contíguo de infecção (infecção dos seios paranasais, vazamento de um abscesso cerebral). Disseminação bacteriêmica por *H. influenzae*, *N. meningitidis* e *S. pneumoniae* é provavelmente a via mais frequente de infecção. Bacteriemia é usualmente iniciada por adesão de germes de uma cepa infectante à faringe e sua colonização no local. A adesão dessas cepas, incluindo o *S. pneumoniae*, às superfícies mucosas é ampliada pela sua capacidade de produzir proteases que clivam a imunoglobulina A, inativando assim essa defesa de anticorpos locais. A adesão de *N. meningitidis* às células nasofaríngeas é efetuada por fímbrias ou *pili* e promovida por danos precedentes às células ciliadas, tais como aqueles causados por tabagismo ou infecções virais. Meningococos invadem as células da mucosa nasofaríngea por meio de endocitose e são transportados para o lado abluminal em vacúolos ligados à membrana. O *H. influenzae*, por outro lado, utiliza os espaços intercelulares ao causar separação das junções de oclusão apicais entre as células epiteliais colunares. Quando esses patógenos meníngeos ganham acesso à corrente sanguínea, sua sobrevida intravascular é favorecida pela presença de cápsulas polissacarídicas que inibem a fagocitose e conferem resistência à atividade bactericida mediada por complemento.

As bactérias também podem seguir ao longo de tratos nervosos para invadir o cérebro. Por exemplo, a *L. monocytogenes* invade o intestino, e os modelos animais sugerem que essa bactéria pode-se propagar ao longo do nervo vago para o tronco cerebral, a partir do qual ela pode também invadir as meninges na fossa posterior.

O mecanismo pelo qual as bactérias conseguem acesso aos espaços subaracnóideos do sangue parece estar relacionado a determinadas moléculas de adesão nas células endoteliais cerebrais. Uma vez estabelecida em qualquer parte das meninges, a infecção rapidamente se estende por todo o espaço subaracnóideo. A replicação bacteriana prossegue relativamente sem obstáculos porque os baixos níveis de imunoglobulinas e de complemento no LCR no início da inflamação meníngea resultam em pouca ou nenhuma atividade opsônica ou bactericida. De fato, a fagocitose de superfície dos microrganismos não opsonizados é escassa nesse ambiente líquido. Durante a meningite, as concentrações de imunoglobulinas no LCR aumentam, mas ainda permanecem relativamente baixas. Bacteriemia secundária pode se seguir à infecção meníngea e pode, por si própria, contribuir ainda mais para a inoculação contínua desses agentes no LCR.

A meningite bacteriana que acompanha o traumatismo craniano ocorre por causa de uma fístula dural da cavidade nasal, dos seios paranasais ou do ouvido médio para o espaço subaracnóideo. O local mais frequente é a placa cribriforme, onde o osso é fino e a dura-máter está firmemente aderida ao osso. O vazamento de LCR resulta em rinorreia do LCR e perda do olfato.

Componentes bacterianos (p. ex., paredes celulares ou ácido lipoteicoico pneumocócicos, lipo-oligossacarídeo de *H. influenzae*) são agentes importantes de inflamação meníngea, causando liberação para dentro do espaço subaracnóideo de várias citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 e o fator de necrose tumoral (TNF) a partir das células endoteliais e meníngeas, macrófagos e micróglia. As citocinas parecem aumentar a passagem de leucócitos ao ativarem várias famílias de moléculas de adesão que interagem com os receptores correspondentes nos leucócitos. As citocinas também podem aumentar a afinidade de ligação de uma selectina leucocitária, molécula de adesão do leucócito, para o seu receptor na célula endotelial, e podem, desse modo, contribuir ainda mais para o trânsito de neutrófilos para dentro do espaço subaracnóideo.

Na meningite bacteriana, os neutrófilos se movem para dentro do espaço subaracnóideo, mas não são capazes de controlar a infecção bacteriana porque suas propriedades fagocíticas são ineficazes como resultado de uma falta de atividade opsônica e bactericida. Dentro do espaço subaracnóideo, os neutrófilos liberam prostaglandinas, metaloproteinases da matriz e radicais livres que rompem as junções de oclusão intercelulares endoteliais e a lâmina basal subendotelial. O aumento da permeabilidade vascular local da barreira hematoencefálica pode causar edema cerebral, que pode ser produzido também pelo aumento da pressão do LCR como resultado da obstrução do fluxo de líquido cefalorraquidiano por causa da inflamação intersticial nas vilosidades aracnoides.

O fluxo sanguíneo cerebral, que depende da pressão arterial média, parece estar aumentado nas fases iniciais da meningite, mas subsequentemente pode diminuir de modo substancial em alguns pacientes, e essa mesma descida do fluxo sanguíneo pode causar lesão neurológica isquêmica. Podem ocorrer regiões de pronunciada hipoperfusão localizada, atribuível à inflamação ou à trombose vascular focal, em pacientes com fluxo sanguíneo normal. O comprometimento da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral, conforme avaliado por ultrassonografia com Doppler transcraniano da artéria cerebral média, ocorre no início da meningite bacteriana aguda, fazendo o fluxo sanguíneo cerebral corresponder diretamente à pressão arterial média, ocasionando hiperperfusão ou hipoperfusão do tecido cerebral. Com a recuperação da autorregulação, é restaurada a capacidade da vasculatura cerebral de manter um nível constante de perfusão apesar de variações na pressão arterial média.

Manifestações clínicas

Histórico

Febre de início agudo, cefaleia generalizada, vômitos e rigidez da nuca são comuns a muitos tipos de meningite (Tabela 412-1). A maioria dos pacientes com meningite piogênica adquirida na comunidade teve infecção do trato respiratório superior ou doença febril inespecífica, otite média aguda (ou mastoidite) ou pneumonia. Mialgia, particularmente em pacientes com doença meningocócica, dor nas costas e fraqueza generalizada são sintomas frequentes. A doença costuma progredir rapidamente para confusão, obnubilação e perda de consciência. Ocasionalmente, o início pode ser menos agudo, com sinais meníngeos presentes desde alguns dias até 1 semana.

Tabela 412-1

Sintomas e sinais da meningite bacteriana*

CARACTERÍSTICA	EPISÓDIOS DE MENINGITE
Duração dos sintomas <24 horas	48%
Condições predisponentes	
Otite ou sinusite	25%
Pneumonia	12%
Comprometimento imunológico†	16%
Sintomas na avaliação inicial	
Dor de cabeça	87%
Náusea	74%
Rigidez da nuca	83%
Tríade de febre, rigidez de nuca e alteração do estado mental	44%
Deficits neurológicos focais	33%
Afasia	23%
Hemiparesia	7%
Índices de inflamação do LCR	
Pressão de abertura (mm H_2O)‡	370 ± 130
Contagem de leucócitos§	
Média (células/μL)	7.753 ± 14.736
<100/μL	7%
100 a 999/μL	14%
>999/μL	78%
Proteína (g/L)	4,9 ± 4,5
Proporção glicose no sangue/LCR	0,2 ± 0,2
Cultura sanguínea positiva‖	66%
Exames de sangue	
VHS (mm/h)¶	46 ± 37
Proteína C-reativa (g/L)**	225 ± 132
Contagem de plaquetas (plaquetas/μL)††	198.000 ± 100.000

LCR = líquido cefalorraquidiano; VHS = velocidade de hemossedimentação.

* Dados de 696 casos relatados em van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004;351:1849-1859. O estudo incluía 671 pacientes que tiveram um total de 696 episódios de meningite adquirida na comunidade. Os valores mais-menos significam ± desvio-padrão.

† O comprometimento imunológico foi definido pelo uso de fármacos imunossupressores, por um histórico de esplenectomia ou pela presença de diabetes melito ou alcoolismo, como também pelos pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana

‡ A pressão do LCR foi medida em 216 pacientes.

§ A contagem de leucócitos no LCR foi determinada em 659 pacientes; espécimes de LCR de 14 pacientes tiveram leucócitos em demasia para uma contagem exata para ser realizada.

‖ Foi realizada coleta de sangue em 611 pacientes.

¶ A VHS foi determinada em 549 pacientes.

** Os níveis de proteína C-reativa foram determinados em 394 pacientes.

†† A contagem de tromboplastídeos foi determinada em 653 pacientes.

Achados Físicos Gerais

Está usualmente presente evidência de irritação meníngea, tal como evidenciado por uma rigidez da nuca, sinal de Kernig (incapacidade de estender a perna quando a coxa está fletida a 90 graus) e sinal de Brudzinski (flexão involuntária da coxa e joelho quando o pescoço é fletido passivamente). A rigidez da nuca, o sinal de Kerning e o sinal de Brudzinski cada qual tem sensibilidade de aproximadamente 30% ou menos para diagnosticar meningite bacteriana aguda nos adultos.[5] Embora a tríade clássica — febre, rigidez da nuca e alteração de consciência — esteja presente inicialmente em apenas 44% dos episódios, uma combinação de dois entre quatro sintomas (cefaleia e a tríade clássica) pode ser encontrada em 95% dos pacientes. Os achados de meningite podem passar facilmente despercebidos em lactentes, pacientes obnubilados ou idosos com insuficiência cardíaca ou pneumonia, e indivíduos imunossuprimidos. Esses pacientes podem ter meningite sem sinais meníngeos proeminentes. Em pessoas com essas características, a letargia deve ser investigada cuidadosamente, devem ser procurados sinais meníngeos e é recomendável realizar o exame do LCR, se houver alguma dúvida. Em pacientes idosos, a rigidez da nuca pode ser difícil de avaliar por causa da osteoartrite no pescoço ou da rigidez dos músculos do pescoço relacionada a distúrbios extrapiramidais. Quando a rigidez do pescoço é causada por meningite, o pescoço resiste à flexão mas pode ser rodado passivamente de um lado ao outro; com doença da coluna cervical, no entanto, a resistência é observada em todas as direções do movimento do pescoço. A rigidez da nuca desaparece durante o coma.

A presença de erupção cutânea de tipo petequial ou equimótica (Fig. 298-3) em um paciente com sinais meníngeos indica quase sempre infecção meningocócica e requer pronto tratamento em virtude da rapidez com que essa infecção pode evoluir (Cap. 298). Raramente ocorrem lesões petequiais ou equimóticas extensas na meningite causada por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ou ecovírus tipo 9. Muito raramente, lesões cutâneas quase sempre indistinguíveis daquelas da bacteriemia meningogócica podem ocorrer em pacientes com endocardite aguda por *S. aureus* (Fig. 76-1). Esses pacientes podem apresentar também sinais meníngeos e pleocitose no LCR, secundários a meningite estafilocócica ou a infarto cerebral embólico. Habitualmente, ao menos uma ou duas das lesões desses pacientes apresentam características de púrpura purulenta, sendo possível reconhecer estafilococos à coloração pelo Gram. No verão, a meningite asséptica viral pode produzir sinais meníngeos, lesões maculosas e petequiais e pleocitose de várias centenas de células no LCR, às vezes com neutrófilos predominando na fase inicial.

Septicemia meningocócica fulminante pode causar hemorragia nas glândulas suprarrenais ocasionando a síndrome de Waterhouse-Friderichsen (Cap. 227), condição caracterizada por início súbito de uma doença febril, grandes hemorragias petequiais nas mucosas e na pele, colapso cardiovascular e coagulação intravascular disseminada. Por outro lado, hiponatremia e síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético podem se desenvolver em pacientes com meningite pelo *H. influenzae*. Infecção concomitante do trato respiratório ou otite média aguda podem estar presentes em etiologias por *H. influenzae* ou *S. pneumoniae*.

Em pacientes com fraturas da base do crânio, presença de rinorreia do LCR, equimoses periorbitais, hematomas atrás da orelha (sinal de Battle), hemotímpano, ou sangue no canal auditivo externo são fatores de risco para o desenvolvimento de uma fístula dural e meningite bacteriana. A meningite complicando procedimentos neurocirúrgicos pode ter início insidioso e ser difícil de distinguir das alterações de consciência e dos sinais de irritação meníngea esperados no período pós-operatório. Entretanto, febre ou obnubilação prolongadas são critérios de indicação de exame de LCR.

Achados e Complicações Neurológicos

As complicações neurológicas em pacientes com meningite bacteriana tratada de forma inadequada podem ser graves e incapacitantes. Alterações dos nervos cranianos, que afetam principalmente o terceiro, quarto, sexto ou sétimo nervos ocorrem em 5% a 10% dos adultos com meningite adquirida na comunidade e costumam desaparecer rapidamente depois da recuperação. Perda auditiva neurossensorial persistente ocorre em 10% das crianças com meningite bacteriana; outros 16% têm perda auditiva condutiva transitória. Os locais mais prováveis de comprometimento em pacientes com surdez neurossensorial persistente parecem ser o ouvido interno (infecção ou produtos tóxicos com possível disseminação pelo espaço subaracnóideo ao longo do aqueduto coclear) e o nervo acústico. Em crianças, o comprometimento auditivo permanente é mais frequente após meningite causada por *S. pneumoniae* do que por *H. influenzae* ou *N. meningitidis*.

Convulsões (focais ou generalizadas; Cap. 403) ocorrem em 20% a 30% dos pacientes e podem resultar de causas reversíveis (febre alta ou hipoglicemia em lactentes; neurotoxicidade da penicilina quando em grandes doses administradas por via intravenosa [IV] em pacientes com insuficiência renal) ou, mais frequentemente, de lesão cerebral focal relacionada a infarto e hipoperfusão arterial, trombose venosa cortical ou edema e cerebrite focais. Podem ocorrer convulsões durante os primeiros dias ou, alguns dias depois do início da meningite, *deficits* neurológicos focais causados por inflamação vascular. Em adultos, o *S. pneumoniae* é a causa mais frequente de convulsões que acompanham a meningite. Entretanto, a abstinência de álcool pode ser um fator de confusão diagnóstica.

O aumento da pressão do LCR, que pode ser causado por edema cerebral ou hidrocefalia, está associado a convulsões, vômitos, disfunção do sexto e terceiro nervos, reflexos alterados, rebaixamento do nível de consciência ou coma, pupilas dilatadas e pouco reativas, resposta de Cushing de postura descerebrada, hipertensão, bradicardia e respiração irregular. Em aproximadamente um quarto dos casos fatais de meningite adquirida na comunidade em adultos, é observado, à autópsia, edema cerebral acompanhado de herniação do lobo temporal.

Ocorre papiledema (Fig. 423-27) em menos de 1% dos pacientes com meningite bacteriana, mesmo com pressão elevada do LCR, provavelmente porque o diagnóstico é feito precocemente, antes que ocorram alterações na papila do nervo óptico. A presença desse sinal deve indicar a possibilidade de outro processo intracraniano supurativo associado ou independente, como empiema subdural ou abscesso cerebral. Pode ocorrer hiperpneia central acentuada em pacientes com meningite bacteriana grave. A acidose do LCR, causada principalmente por um aumento dos níveis de ácido lático, é responsável por grande parte do estímulo respiratório anormal nesses pacientes.

Sinais cerebrais focais (principalmente hemiparesia, disfasia, deficiência no campo visual e desvio do olhar conjugado) ocorrem em aproximadamente um terço dos adultos com meningite bacteriana adquirida na comunidade. Esses sinais podem se desenvolver por oclusão arterial ou venosa. Além disso, a velocidade do fluxo sanguíneo no cérebro pode estar diminuída em pacientes com aumento de pressão intracraniana, o que pode acarretar disfunção neurológica temporária ou duradoura. É importante distinguir esses efeitos vasculares das alterações pós-ictais (paralisia de Todd) em pacientes com convulsões. Habitualmente, a paralisia de Todd dura menos de 1 dia. A meningite pode causar a síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético.

Diagnóstico

A meningite bacteriana é uma emergência médica que exige diagnóstico imediato e instituição rápida de terapia antimicrobiana. Atraso no tratamento é o fator mais importante na determinação da morbidade e da mortalidade de pacientes com meningite bacteriana. O diagnóstico de meningite bacteriana não é difícil em um paciente febril com sintomas e sinais meníngeos desenvolvendo-se no contexto de uma doença predisponente. O diagnóstico pode ser menos evidente num paciente idoso, obnubilado, com pneumonia ou então num paciente confuso, com alcoolismo, em iminência de *delirium tremens*.

Quando se suspeita do diagnóstico de meningite bacteriana, devem ser realizadas hemoculturas em paralelo ao exame e cultura do LCR, devendo ser prontamente instituída terapia antimicrobiana. Se houver suspeita de lesão com efeito de massa (abscesso cerebral, empiema subdural) a partir de informações do histórico, dos dados clínicos ou dos achados do exame físico (papiledema, sinais cerebrais focais), devem ser realizados primeiramente exames de imagem, antes do LCR, incluindo TC com ou sem realce por contraste, ou ressonância magnética (RM), por causa do risco de herniação cerebral ao se fazer a punção lombar. Os antibióticos podem e devem ser iniciados imediatamente, mesmo antes de realizar a punção lombar, pois são necessárias aproximadamente 2 horas para que os antibióticos afetem as culturas de LCR. Punção lombar diagnóstica não deve ser adiada para realizar a TC ou a RM, exceto em pacientes com alterações neurológicas focais sugestivas de coleções ou outras lesões intracranianas com efeito de massa. Nesses pacientes, é fundamental iniciar a terapia antimicrobiana para meningite de origem desconhecida ou abscesso cerebral antes de realizar TC ou RM. Pacientes com meningite adquirida na comunidade raramente apresentam anormalidades significativas detectadas na TC, na ausência de alterações neurológicas focais.

Testes Laboratoriais

Exame do Líquido Cefalorraquidiano

A pressão inicial do LCR em geral está moderadamente elevada (de 200 a 300 mm H_2O em adultos). Elevações importantes (≥450 mm H_2O) ocorrem em pacientes com edema cerebral agudo complicando a meningite, mesmo na ausência de lesão com efeito de massa. As variáveis analisadas pelo exame de LCR costumam estar francamente alteradas em pacientes com meningite, e tais achados podem ajudar a sugerir a causa, mesmo antes que os resultados da cultura estejam disponíveis (Tabela 412-2). Em pacientes com fraturas do crânio, LCR escoado por rinorreia pode se distinguir de secreções nasais pela presença de glicose no LCR, e não na secreção nasal.

Tabela 412-2

Achados comuns no líquido cefalorraquidiano em pacientes com meningite

MICRORGANISMO	PRESSÃO DE ABERTURA DO LCR (CM H_2O)	CONTAGEM CELULAR (CÉLULAS/μL)	PROTEÍNA (mg/dL)	GLICOSE (mg/dL)
Bactérias*	>20	>1.000	>100	<10
Mycobacterium tuberculosis	>20	100-500	>100	10-45
Borrelia burgdorferi	<20	100-500	50-150	10-45
Treponema pallidum	<20	5-500	50-150	10-45
Fungos	<20	5-500	>100	10-45
Vírus	<20	5-500	50-150	Normal

Modificada de Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:32-42.

LCR = líquido cefalorraquidiano.

* Estreptococos do grupo B, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* tipo b.

Bacterioscopia com Gram

No momento da hospitalização, a maioria dos pacientes com meningite piogênica apresenta grande quantidade (≥10^5/mL) de bactérias no LCR. Exame cuidadoso do esfregaço do centrifugado do LCR corado pelo Gram pode revelar o agente etiológico em 60% a 80% dos casos. Na maioria das vezes, quando são observados diplococos Gram-positivos (ou cocos de cadeias curtas) em um esfregaço corado do LCR, trata-se de pneumococos. *Enterococcus*, uma causa eventual de meningite hospitalar, é detectado pelo teste de aglutinação de látex. Raramente, três espécies podem simular morfologicamente *Neisseria* no LCR ou podem sugerir uma infecção mista com

bacilos Gram-negativos curtos e meningococos: *Acinetobacter baumannii*, *Moraxella* spp., e *Pasteurella multocida*. A cultura do LCR revela o agente etiológico em 80% a 90% dos pacientes com meningite bacteriana, se a amostra do LCR for obtida antes ou dentro de 1 a 2 horas a partir do início da antibioticoterapia.

Procedimentos Especiais de Tipagem

A PCR de largo alcance, que pode ser realizada no LCR em 1,5 hora, pode diagnosticar a meningite bacteriana em pacientes nos quais a terapia antimicrobiana tenha começado antes de punção lombar ou quando as culturas forem negativas ou ainda quando houver suspeita de infecção de origem bacteriana. No entanto, a sensibilidade da PCR para as infecções bacterianas varia de 80% a 95%, e, assim, um resultado negativo não exclui o diagnóstico. Em países de fracos recursos, uma tira de reagente que detecta células, proteínas e glicose tem sensibilidade e especificidade acima dos 96% para diagnosticar meningite bacteriana.[6] Em muitas partes do mundo, pode ser especialmente útil para distinguir meningite bacteriana de malária do SNC (Cap. 345).

Contagem de Células

A contagem de células deve ser feita imediatamente porque essas células começam a degenerar-se em 90 minutos. A contagem normal de leucócitos no LCR é menos de 5/μL (todos mononucleares). A contagem celular na meningite não tratada normalmente varia entre 100 e 10.000/μL, predominando, no início, leucócitos polimorfonucleares (>80%), e aparecendo subsequentemente o perfil linfomononuclear.

A contagem celular na meningite por *L. monocytogenes* tende a ser mais baixa (média de 585/μL) do que em outros tipos de meningite piogênica adquirida na comunidade. Contagens celulares extremamente altas (>50.000/μL) devem levantar a possibilidade de ruptura intraventricular de abscesso cerebral. Contagens celulares tão baixas quanto 10 a 20/μL podem ser observadas inicialmente na meningite bacteriana, particularmente naquela causada por *N. meningitidis* e *H. influenzae*. Ocasionalmente, em pacientes granulocitopênicos ou em pessoas idosas com meningite pneumocócica devastadora, o LCR pode conter poucos leucócitos e ainda assim parecer macroscopicamente turvo em virtude da presença de uma miríade de microrganismos e de um nível de proteína elevado. A meningite causada por diversas espécies de bactérias (*Mycobacterium tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, *Leptospira* spp., *Francisella tularensis*, *Brucella* spp.) está caracteristicamente associada à pleocitose linfomononuclear. Na meningite por *L. monocytogenes* no adulto, existe geralmente uma resposta polimorfonuclear, mas podem predominar linfócitos em casos raros.

Glicose

A glicose no LCR está reduzida a valores de 40 mg/dL ou menos (ou <50% do nível de glicemia simultânea) em 50% dos pacientes com meningite bacteriana; esse achado é valioso para distinguir a meningite bacteriana da maioria das meningites virais ou infecções parameníngeas. Entretanto, um valor normal da glicose no LCR não exclui o diagnóstico de meningite bacteriana. O nível de glicose no sangue deve ser determinado simultaneamente porque os pacientes com diabetes melito (ou os que estão recebendo infusões intravenosas de glicose) têm uma concentração elevada de glicose no LCR que só pode ser apreciada em comparação com a concentração sanguínea simultânea; entretanto, pode levar de 90 a 120 minutos para ocorrer o equilíbrio depois de grandes mudanças no nível de glicose na circulação. A hipoglicorraquia característica da meningite piogênica parece resultar da interferência na difusão normal da glicose (facilitada por transportador) e da utilização aumentada de glicose pelas células polimorfonucleares do hospedeiro durante a fagocitose.

Proteínas

O nível de proteínas no LCR lombar é geralmente elevado (mais de 100 mg/dL), mas valores mais altos são mais frequentemente observados na meningite pneumocócica. Elevações extremas, de 1.000 mg/dL ou mais, podem indicar bloqueio subaracnóideo com obstrução do fluxo de LCR. Valores acima de 15 mg/dL no LCR ventricular são considerados anormais. Se a punção lombar for traumática, o nível de proteína no LCR pode ser corrigido subtraindo-se 1 mg/dL para cada 1.000 hemácias.

Outras Anormalidades

Concentrações elevadas de ácido lático ocorrem na meningite piogênica. A acurácia diagnóstica do nível de lactato no LCR é, pelo menos, tão boa quanto a contagem celular para diferenciar meningite bacteriana de meningite asséptica;[7] um valor acima de 3,0 mmol/L tem sensibilidade e especificidade de 94% a 95% para meningite bacteriana.[8]No entanto, o nível de lactato no LCR é menos útil em pacientes que tenham recebido antibióticos e pode estar aumentado em outras condições tais como isquemia cerebral, acidente vascular cerebral e traumatismo craniano. Embora os níveis de lactato desidrogenase sejam mais altos em pacientes com meningite bacteriana do que em pacientes com infecções virais do SNC, essas alterações não são úteis para determinar o agente etiológico específico.

Hemoculturas e Culturas do Trato Respiratório

A bacteriemia é demonstrável em aproximadamente 80% dos pacientes com meningite por *H. influenzae*, em 50% dos pacientes com meningite pneumocócica e em 30% a 40% dos pacientes com meningite meningocócica. Portanto, as hemoculturas devem ser realizadas rotineiramente em pacientes com suspeita de meningite bacteriana. Culturas do trato respiratório superior não são úteis para estabelecer um diagnóstico etiológico.

A determinação dos níveis de creatinina e eletrólitos no soro é importante em virtude da gravidade da doença, da ocorrência de anormalidades específicas secundárias à meningite (síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético) e de problemas com o tratamento em pacientes com disfunção renal (convulsões e hipercalemia com terapia com penicilino em altas doses). Em pacientes com lesões petequiais e purpúricas extensas da pele, é indicada a avaliação de coagulopatia. Concentrações séricas elevadas de procalcitonina foram usadas para distinguir meningite bacteriana daquela de origem viral, mas o exame do LCR geralmente fornece informação mais direta e específica.

Exames Radiológicos

Devem ser feitas radiografias do tórax, dos seios paranasais ou das mastoides no momento apropriado, quando clinicamente indicado, depois de iniciada a terapia antimicrobiana, uma vez que a meningite piogênica é associada com frequência a focos primários de infecção desses locais. TC ou RM inicial do crânio não são indicadas na maioria dos pacientes com meningite bacteriana. Por exemplo, apenas aproximadamente 5% dos pacientes que se submetem a uma TC ou RM do crânio antes da punção lombar por suspeita de meningite têm um efeito de massa identificado por esse exame. As características clínicas de referência associadas a achados anormais na TC incluem idade acima de 60 anos, histórico de doença do SNC, convulsão na semana precedente, nível anormal de consciência, campos visuais anormais, deficiência motora nos membros e afasia. Na ausência de qualquer um desses achados clínicos, apenas em aproximadamente 1% pode ser identificado efeito de massa na TC ou na RM que pudesse suscitar alguma preocupação em relação à punção lombar.

Alterações específicas que podem ser observadas na TC ou na RM durante a meningite incluem edema cerebral e aumento do espaço subaracnóideo, intensificação de contraste das leptomeninges e epêndima ou áreas focais de densidade diminuída por causa de cerebrite e necrose associadas. Em pacientes com meningite, cujo quadro clínico se deteriora ou não apresenta melhora, tanto a TC quanto a RM podem ajudar a demonstrar suspeita de complicações: empiema ou coleções subdurais estéreis; aumento ventricular posterior à hidrocefalia comunicante ou obstrutiva; meningite proeminente da base do crânio; áreas extensas de infarto cerebral resultantes da oclusão de importantes artérias, veias ou seios venosos cerebrais; contraste acentuado da parede ventricular, sugerindo ventriculite ou empiema ventricular. A RM é superior à TC para visualização dessas anormalidades. Raramente, uma hemorragia cerebral identificável à TC pode complicar a meningite bacteriana aguda em adultos. Em aproximadamente 10% dos adultos com meningite bacteriana, achados na TC de crânio (alterações na mastoide ou na parede dos seios da face, massa retrobulbar erosiva, pneumocefalia) são indicadores de ruptura da barreira da dura-máter.

Raramente, paraparesia ou tetraparesia resultante de mielite podem complicar as meningites bacterianas. Nessa situação, sequências ponderadas em T2 ou recuperação curta da inversão de tau (STIR, do inglês, *short tau inversion recovery*) em RM podem ser úteis para excluir compressão da medula espinal por massa extramedular.

Diagnóstico Diferencial

Cefaleia, febre, rigidez da nuca, confusão mental, vômito e pleocitose são características de inflamação meníngea e são comuns a muitos tipos de meningite (p. ex., bacteriana, fúngica, viral, química) e também a alguns processos parameníngeos. Os sinais no LCR são mais úteis para distinguir entre esses processos (Caps. 413 e 414).[9]Embora a pleocitose com predominância de linfócitos sem hipoglicorraquia seja característica de meningite viral (geralmente enteroviral ou por vírus do herpes simples tipo 2 [HSV-2]) ou meningoencefalite viral (HSV-1), o resultado inicial do LCR pode exibir uma resposta polimorfonuclear (de ≤60%) que rapidamente se torna mononuclear. Encefalite por HSV-1 é sugerida por alterações ao exame neurológico (disfasia, hemiparesia, alucinações olfatórias, outros sinais de acometimento do lobo temporal, convulsões), anormalidades na RM dos lobos orbitofrontal e temporal medial, e alterações eletroencefalográficas sugestivas no lobo ou lobos temporais. Erupção cutânea, febre e cefaleia da febre maculosa das Montanhas Rochosas (Cap. 327) podem sugerir infecção meningocócica, mas as preferências

geográficas e sazonais da primeira podem fornecer indícios importantes. Aproximadamente 10% dos pacientes hospitalizados com febre maculosa das Montanhas Rochosas têm contagens celulares no LCR mais altas que 100/μL (>70% polimorfonucleares), e, por isso, essa condição pode inicialmente ser confundida com meningite bacteriana. A erupção cutânea associada a infecções por enterovírus geralmente consiste em máculas e pápulas eritematosas na face, no pescoço e no tronco. Hemorragia subaracnóidea aguda (Cap. 408) pode ser confundida com meningite bacteriana em virtude de cefaleia, rigidez de nuca e vômito. Entretanto, a hemorragia subaracnóidea normalmente tem um início mais abrupto, não tem febre prodrômica e evidencia sangue no espaço subaracnóideo aos exames de TC ou do LCR. Em pacientes com a síndrome neuroléptica maligna (Caps. 410 e 418), podem se desenvolver febre, rigidez generalizada e um nível de consciência flutuante com instabilidade autonômica e leucocitose. A maioria das anormalidades laboratoriais específicas nesses pacientes é um nível acentuadamente elevado de creatina quinase.

Num paciente com meningite, mas cujo LCR não revela o agente etiológico em esfregaço corado pelo Gram, particularmente quando o nível de glicose no LCR é normal e a pleocitose polimorfonuclear é atípica, devem ser considerados, no diagnóstico diferencial, certos processos tratáveis que podem simular meningite bacteriana:

1. *Infecções parameníngeas.* A presença de infecções nas proximidades das meninges (infecções crônicas de ouvido ou dos seios paranasais, abscesso pulmonar) pode predispor à ocorrência de abscesso cerebral, abscesso epidural (cerebral ou espinal), empiema subdural ou flebite piogênica de seio venoso (Cap. 413). Podem surgir sintomas neurológicos associados a esses tipos de lesão no curso da meningite bacteriana primária. A possibilidade de sua presença deve manter o médico alerta para a necessidade de pesquisar cuidadosamente a presença de um processo infeccioso ocupando espaço no SNC. O isolamento de um organismo anaeróbico deve sugerir a possibilidade de ruptura intraventricular de um abscesso cerebral.
2. *Endocardite bacteriana.* Meningite bacteriana pode ocorrer durante endocardite bacteriana (Cap. 76) causada por organismos piogênicos como o *S. aureus* e enterococos. Na endocardite bacteriana subaguda, infartos embólicos estéreis do cérebro podem produzir sinais meníngeos e uma pleocitose com até várias centenas de células, incluindo leucócitos polimorfonucleares. Nesse caso, deve ser procurado histórico de manipulação dentária, febre e anorexia precedendo a meningite. Está indicada a pesquisa cuidadosa de sopros cardíacos e sinais periféricos de endocardite.
3. *Meningite "química".* Os achados clínicos e do LCR (pleocitose polimorfonuclear e mesmo nível reduzido de glicose) da meningite bacteriana podem ser produzidos por inflamação induzida quimicamente. Meningite aguda após punção lombar diagnóstica ou anestesia espinal pode resultar da contaminação bacteriana ou química do equipamento ou agente anestésico. Meningite química, caracterizada por pleocitose polimorfonuclear, hipoglicorraquia e um período latente de 3 a 24 horas, ocorre após 1% dos mielogramas com metrizamida. Meningite química endógena resultando de material de um tumor epidermoide ou um craniofaringioma que libera material para o interior do espaço subaracnóideo, um glioblastoma invadindo os ventrículos (Cap. 189) ou meningite carcinomatosa (ver adiante) pode produzir pleocitose polimorfonuclear e hipoglicorraquia.

Complicações

Complicações não Neurológicas

Choque

Quando ocorre em pacientes com meningite piogênica, o choque é geralmente uma manifestação da bacteriemia intensa, como na meningococcemia fulminante, e não uma manifestação da própria meningite. O tratamento deve ser norteado pelos princípios da terapia do choque séptico (Cap. 108), com as modificações relacionadas à insuficiência cardíaca (Cap. 59).

Distúrbios de Coagulação

Coagulopatias (Cap. 174) são muitas vezes associadas à bacteriemia intensa (habitualmente meningocócica, eventualmente pneumocócica) e à hipotensão que pode acompanhar a meningite. As alterações podem ser leves, como trombocitopenia (com ou sem aumento dos tempos de protrombina e tromboplastina parcial), ou mais pronunciadas, com evidência clínica de coagulação intravascular disseminada (Cap. 175).

Complicações Sépticas

Endocardite

Pacientes com meningite pneumocócica, particularmente aqueles com bacteriemia e pneumonia concomitantes, podem desenvolver endocardite aguda (Cap. 76), mais frequentemente na valva aórtica. Nesses pacientes, podem aparecer recaída febril e um novo sopro cardíaco logo depois do término da terapia antimicrobiana para meningite.

Artrite Piogênica

Artrite séptica pode resultar da bacteriemia associada à meningite causada por *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ou *H. influenzae*.

Febre Prolongada

Com um tratamento antimicrobiano apropriado da meningite bacteriana adquirida na comunidade, os pacientes costumam ficar afebris em 2 a 5 dias. Às vezes, porém, há recorrência ou persistência de febre após um período afebril. Em um paciente com cefaleia persistente, obnubilação e alterações ao exame neurológico, é necessário considerar a possibilidade de terapia medicamentosa inadequada ou sequelas neurológicas (tromboflebite cortical, ventriculite, coleções subdurais). É essencial nessas circunstâncias a reavaliação do LCR, particularmente do esfregaço corado por Gram e das culturas. Deve haver suspeita de febre medicamentosa (Caps. 254 e 280) em pacientes que continuam a apresentar melhora clínica em todos os outros aspectos. Infecção metastática (artrite séptica, pericardite purulenta, empiema torácico, endocardite) pode ser a causa da febre continuada ou recorrente. Ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes uma síndrome, provavelmente imunológica, que consiste em febre, artrite e pericardite, 3 a 6 dias após a iniciação da terapia antimicrobiana eficaz de meningite meningocócica (Cap. 298).

Meningite Recorrente

Episódios repetidos de meningite bacteriana geralmente indicam um defeito estrutural do hospedeiro, seja na anatomia local, seja nas defesas antibacterianas e imunológicas (p. ex., infecções por *N. meningitidis* recorrente em pacientes com deficiências congênitas ou adquiridas do complemento, particularmente os componentes de atuação tardia). Aproximadamente 10% dos episódios de meningite pneumocócica em adultos são de natureza recorrente, mas só 0,5% dos pacientes com meningite adquirida na comunidade, causada por outros microrganismos, tem ataques recorrentes. *S. pneumoniae* é a causa de um terço dos episódios de meningite recorrente adquirida na comunidade; vários estreptococos, *H. influenzae* e *N. meningitidis* são as causas de outro terço dos episódios. Em contrapartida, na meningite recorrente hospitalar, bacilos Gram-negativos e *S. aureus* são a causa de aproximadamente 60% dos episódios. Um histórico de traumatismo craniano é frequente em pacientes com meningite recorrente. Microrganismos podem entrar no espaço subaracnóideo diretamente, através de defeito na lâmina cribriforme (o local mais comum), associação com a síndrome da sela vazia, fratura da base do crânio, sequestro erosivo da mastoide, defeitos dérmicos congênitos ao longo do eixo cranioespinal (usualmente evidentes antes da vida adulta), traumatismo penetrante do crânio ou procedimentos neurocirúrgicos. Defeito anatômico pode produzir um vazamento franco de LCR (rinorreia ou, menos frequentemente, otorreia) ou pode aprisionar um manguito vascular de meninges que pode subsequentemente servir como via direta para os microrganismos alcançarem as meninges. A rinorreia de LCR pode ser intermitente, e a meningite pode ocorrer meses ou anos após traumatismo craniano.

Qualquer paciente com meningite bacteriana, particularmente se a meningite for recorrente, deve ser avaliado cuidadosamente quanto a defeitos congênitos ou pós-traumáticos. A presença de rinorreia de LCR deve ser procurada à admissão e também posteriormente (a rinorreia pode desaparecer durante a meningite ativa apenas para recidivar quando a inflamação tiver regredido). Indícios clínicos que sugerem a presença de uma fístula de LCR através da lâmina cribriforme, seios aéreos pericranianos ou osso temporal incluem (1) gosto de sal na garganta, (2) rinorreia dependente de posição (rinorreia apenas na posição deitada lateral ou pronada sugere origem ótica ou esfenoidal), (3) anosmia (vazamento na lâmina cribriforme) e (4) perda auditiva ou sensação de repleção no ouvido, muitas vezes com a percepção de presença de líquidos ou bolhas atrás da membrana timpânica (vazamento para o ouvido médio). A determinação quantitativa do conteúdo de glicose e cloreto nas secreções nasais e a detecção por eletroforese de proteínas de uma banda de transferrina exclusiva do LCR podem estabelecer definitivamente a presença de rinorreia de LCR.

Meningite pneumocócica recorrente pode se desenvolver sem circunstâncias predisponentes aparentes. Vazamentos ocultos de LCR devem ser procurados ativamente nesses pacientes por TC das regiões frontal e mastóidea e por técnicas de radioisótopos. Albumina marcada com radioisótopos é introduzida por via intratecal, e tampões de algodão previamente colocados nas narinas são subsequentemente examinados quanto à presença do radioisótopo. De modo semelhante, introdução intratecal de fluoresceína como marcador visual (sob luz ultravioleta) pode ser usada para detectar vazamentos ativos. Deve ser efetuado o fechamento cirúrgico das

fístulas de LCR a fim de prevenir episódios adicionais de meningite. Vias de acesso extracranianas através dos seios etmoidais podem ser usadas para reparar defeitos durais na lâmina cribriforme ou seio esfenoidal e podem evitar a morbidade mais alta associada à craniotomia.

Na maioria dos pacientes com otorreia e rinorreia de LCR após um traumatismo agudo do crânio, a drenagem cessa em 1 ou 2 semanas. *Rinorreia persistente durante mais de 4 a 6 semanas constitui uma indicação para reparação cirúrgica.* Administração prolongada de penicilina não previne meningite pneumocócica e pode facilitar a infecção por espécies mais resistentes a drogas.

Tratamento

Agentes Antimicrobianos

A terapia antimicrobiana deve ser iniciada imediatamente, uma vez que, nas meningites bacterianas, existe ameaça à vida. O tratamento subsequente deve ser empreendido com monitoramento rigoroso, muitas vezes em unidade de terapia intensiva. O tratamento deve atacar as causas mais prováveis baseando-se em indícios clínicos, como a idade do paciente, a presença de erupção petequial ou purpúrica, procedimento neurocirúrgico recente e rinorreia de LCR. No entanto, é difícil distinguir entre as várias causas de meningite bacteriana apenas em bases clínicas. Os pacientes com meningite pneumocócica têm frequentemente alteração do estado mental e evoluem rapidamente para coma, muitas vezes com convulsões recorrentes e desenvolvimento rápido de *deficits* neurológicos focais. Se o microrganismo infectante for observado no exame do esfregaço com coloração de Gram do sedimento do LCR, é iniciada terapia específica. Se o agente etiológico não for visto no esfregaço de um paciente com suspeita de meningite bacteriana ou se a punção lombar for retardada porque é necessária uma TC, deve ser iniciada terapia antibiótica empírica (Tabela 412-3).

Tabela 412-3

Tratamento empírico inicial para meningite purulenta hospitalar e adquirida pela comunidade com base na idade e no quadro clínico

PREDISPOSIÇÕES	PATÓGENOS PROVÁVEIS	ANTIMICROBIANOS PREFERIDOS	ANTIMICROBIANOS ALTERNATIVOS
Idade			
<1 mês	Estreptococos do grupo B, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*	Amoxicilina/ampicilina mais cefotaxima	Amoxicilina/ampicilina mais aminoglicosídeo
1 a 23 meses	*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, estreptococos do grupo B, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*	Vancomicina* mais ceftriaxona ou cefotaxima	Meropenem (? mais vancomicina*)
2 a 50 anos	*N. meningitidis*, *S. pneumoniae*	Vancomicina* mais ceftriaxona ou cefotaxima	Meropenem (? mais vancomicina*)
>50 anos	*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *L. monocytogenes*	Vancomicina* mais ceftriaxona ou cefotaxima mais ampicilina	Vancomicina* mais ceftriaxona ou cefotaxima mais trimetoprim-sulfametoxazol
Imunidade comprometida	*L. monocytogenes*, *bacilos* Gram-negativos, *S. pneumoniae*	Ampicilina mais ceftazidima ou meropenem mais vancomicina*	Trimetoprim-sulfametoxazol mais meropenem
Vazamento do líquido cefalorraquidiano ou fratura basilar de crânio	*S. pneumoniae*, estreptococos variados, *H.influenzae*	Vancomicina* mais ceftriaxona ou cefotaxima	Vancomicina* mais meropenem
Após neurocirurgia ou trauma penetrante	*S. aureus*, estafilococos negativos para a coagulase, bacilos aeróbicos Gram-negativos (incluindo *P. aeruginosa*)	Vancomicina* mais cefepima	Vancomicina* mais ceftazidima ou vancomicina* mais meropenem
Desvios (internos ou externos) do líquido cefalorraquidiano	Estafilococos coagulase-negativos, *S. aureus*, bacilos aeróbicos Gram-negativos (incluindo *P. aeruginosa*), *Propionibacterium acnes*	Vancomicina* mais cefepima	Vancomicina* mais ceftazidima ou vancomicina* mais meropenem

Modificada de Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1267-1284.

* Se a dexametasona também for administrada, deve-se considerar a adição de rifampicina.

Uma atividade bactericida adequada do LCR, que é crítica para curar a meningite, depende da capacidade do antibiótico de penetrar o LCR e de manter sua atividade no exsudato purulento, como também sobre seu metabolismo e a taxa de *clearance* do LCR. A capacidade que o antibiótico tem de penetrar o LCR depende da sua solubilidade lipídica, da ligação de proteínas no soro, do tamanho molecular e do estado da barreira hematoencefálica. Por exemplo, o cloranfenicol tem solubilidade muito elevada, ao passo que os antibióticos β-lactâmicos têm pouca solubilidade. Com exceção da rifampicina e do cloranfenicol, os agentes antimicrobianos habitualmente usados não penetram facilmente a barreira hematoencefálica normal, mas a passagem da penicilina e de outros agentes antimicrobianos é aumentada na presença de inflamação meníngea (Tabela 412-4). Fármacos antimicrobianos devem ser administrados IV durante todo o período de tratamento; a dose não deve ser reduzida à medida que o paciente melhorar, porque a normalização da barreira hematoencefálica durante a recuperação reduz as concentrações de medicamento detectável no LCR. Fármacos bactericidas (penicilina, ampicilina, cefalosporinas de terceira geração) são preferidos sempre que possível, e concentrações de antibióticos no LCR de pelo menos 10 a 20 vezes a concentração bactericida mínima são necessárias para terapia ótima. Alguns antibióticos são removidos do LCR por transporte ativo no sangue através do epitélio do plexo coroide; por outro lado, cefalosporinas de terceira geração persistem no LCR por períodos maiores. Cefalosporinas de primeira ou segunda geração e clindamicina não atingem níveis eficazes no LCR e não devem ser usadas.

Tabela 412-4

Permeabilidade de antibióticos no líquido cefalorraquidiano

BOAS CONCENTRAÇÕES NO LCR COM OU SEM MENINGITE	CONCENTRAÇÕES ADEQUADAS NO LCR QUANDO HOUVER MENINGITE	CONCENTRAÇÕES DE REGULARES A PEQUENAS NO LCR QUANDO HOUVER MENINGITE
Cloranfenicol	Penicilina	Cefalosporinas precoces
Sulfonamidas	Ampicilina	Cefalotina
Cefalosporinas	Meticilina	Cefoxitina
Cefotaxima	Oxacilina	Aminoglicosídeos
Ceftriaxona	Nafcilina	Gentamicina
Ceftazidima	Carbenicilina	Tobramicina
Moxalactam	Ticarcilina	Amicacina
Cefepima	Tetraciclina	Clindamicina
Metronidazol	Eritromicina	Penicilina benzatina
Trimetoprim-sulfametoxazol	Etambutol	
Isoniazida	Rifampina	
	Vancomicina	
	Meropenem	

Cortesia de Allen Aksamit, Mayo Clinic, Rochester, Minn.

LCR = líquido cefalorraquidiano.

Tratamento Empírico

O tratamento inicial de uma meningite presumidamente bacteriana, quando o agente etiológico não pode ser identificado em esfregaço corado pelo Gram no LCR, baseia-se nos indícios clínicos disponíveis.[10] Em crianças maiores e em adultos, é indicada terapia com vancomicina e uma cefalosporina de terceira geração, como a cefotaxima ou a ceftriaxona (Tabela 412-3). Em adultos com mais de 50 anos de idade e em grupos de alto risco, ampicilina é acrescentada por causa da possível ocorrência de *L. monocytogenes*, que é suscetível à ampicilina ou amoxicilina, mas não a cefalosporinas de terceira geração. Num indivíduo alérgico à penicilina, trimetoprim-sulfametoxazol pode ser uma alternativa adequada na meningite por *Listeria*. Em contextos especiais, como na meningite hospitalar associada a procedimentos neurocirúrgicos ou traumatismo craniano penetrante, espécies mais resistentes, como o *S. aureus* resistente à meticilina (SARM), estafilococos coagulase-negativos e *P. aeruginosa* podem ser os responsáveis pela infecção. Nessas situações, é indicado o uso de vancomicina em adição à cefepima como terapia inicial.

Meningite de Causa Bacteriana Específica

Meningite Pneumocócica

O tratamento de escolha para meningite pneumocócica em adultos tem sido historicamente a penicilina, sendo a vancomicina (ou o cloranfenicol) uma alternativa razoável em pacientes alérgicos à penicilina (ver adiante). Entretanto, cepas pneumocócicas resistentes à penicilina são encontradas mundialmente, constituindo cerca de 25% dos pneumococos isolados nos Estados Unidos. Assim, as suscetibilidades antimicrobianas devem ser determinadas para todos os isolados pneumocócicos de LCR, sangue ou líquidos corporais estéreis (Tabela 412-4). Aproximadamente 9% dos isolados pneumocócicos de pacientes com meningite nos Estados Unidos são resistentes a cefalosporinas de terceira geração, com uma concentração inibitória mínima de 2 μg/mL ou maior. Se a concentração inibitória mínima para cefotaxima ou ceftriaxona (≤1,0 μg/mL) indicar um isolado suscetível, cefotaxima ou ceftriaxona deverá ser o fármaco de escolha. Se o isolado for altamente resistente à penicilina ou resistente a 1 μg/mL de ceftriaxona ou cefotaxima, é indicada terapia alternativa (vancomicina com ou sem rifampicina IV). Em virtude da distribuição cada vez mais frequente de cepas altamente resistentes, é recomendada terapia inicial IV (após teste de sensibilidade) com cefotaxima (ou ceftriaxona) em adição à vancomicina. Quando for usada terapia adjuvante inicial com dexametasona (ver adiante) juntamente com a vancomicina, deve-se ter em mente que os níveis de vancomicina no LCR podem ser reduzidos pelo uso concomitante de corticosteroide.

Embora a resistência ao cloranfenicol seja rara em isolados pneumocócicos nos Estados Unidos, o cloranfenicol tem pouca atividade bactericida contra isolados resistentes à penicilina de crianças com meningite na África do Sul. A relativa resistência dessas cepas ao cloranfenicol pode não ser percebida nos testes laboratoriais usuais, mas é revelada quando se determina a concentração bactericida mínima. Por essa razão, a vancomicina é preferível ao cloranfenicol para o tratamento inicial de meningite pneumocócica em pacientes altamente alérgicos à penicilina.

O antibiótico β-lactâmico meropenem é tão eficaz quanto à cefotaxima para meningite causada por *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* e *H. influenzae* em adultos e em crianças. A cefepima também é semelhante à ceftriaxona e à cefotaxima para infecção por *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* e *H. influenzae* e tem maior atividade que esses antibióticos contra as *Enterobacter* spp. e *P. aeruginosa* (Tabela 412-5).

Tabela 412-5

Tratamento antimicrobiano contra meningite bacteriana adquirida na comunidade, de causa conhecida, em adultos e crianças (consulte a Tabela 412-7 para Esquemas de Dosagens)

ORGANISMO	TRATAMENTO COM ANTIMICROBIANOS PREFERIDOS	TRATAMENTO COM ANTIMICROBIANOS ALTERNATIVOS
Streptococcus pneumoniae		
Penicilina CIM <0,1 μg/mL	Penicilina G ou ampicilina	Cefotaxima, ou ceftriaxona, ou vancomicina, ou cloranfenicol
Penicilina CIM 0,1-1 μg/mL	Ceftriaxona ou cefotaxima	Vancomicina,* ou meropenem, ou cefepima
Penicilina CIM ≥2,0 μg/mL	Vancomicina* (mais cefotaxima ou ceftriaxona)	Moxifloxacino ou gatifloxacino
Cefotaxima ou ceftriaxona CIM ≥1,0 μg/mL	Vancomicina* (mais cefotaxima ou ceftriaxona)	Moxifloxacino ou gatifloxacino
Neisseria meningitidis		
Penicilina CIM <0,1 μg/mL	Penicilina G ou ampicilina	Ceftriaxona, ou cefotaxima ou cloranfenicol
Penicilina CIM 0,1-1,0 μg/mL	Ceftriaxona ou cefotaxima	Cloranfenicol, ou meropenem, ou gatifloxacino, ou moxifloxacino
Haemophilus influenzae		
Negativo para a β-lactamase	Ampicilina	Ceftriaxona, ou cefotaxima, ou cefepima, ou cloranfenicol
Positivo para a β-lactamase	Ceftriaxona ou cefotaxima	Cefepima, ou cloranfenicol, ou gatifloxacino, ou moxifloxacino
Listeria monocytogenes	Ampicilina† ou penicilina G†	Trimetoprim-sulfametoxazol ou meropenem
Streptococcus agalactiae (estreptococos do grupo B)	Ampicilina† ou penicilina G†	Cefotaxima ou ceftriaxona

CIM = concentração inibitória mínima.

* Deve-se considerar a adição de rifampina. Considerar intratecal (ou vancomicina intraventricular, de 5 a 20 mg/dia), se não houver resposta à terapia intravenosa.

† Deve-se considerar a adição de gentamicina por via intravenosa.

Meningite Meningocócica

A administração intravenosa de penicilina G e ampicilina, em doses usadas para tratar meningite causada por pneumococos suscetíveis à penicilina, trata também com êxito a meningite por *N. meningitidis* resultante de cepas suscetíveis. Meningococos resistentes à penicilina foram ocasionalmente isolados na Espanha (≤50% das cepas), África do Sul e Canadá, mas raramente nos Estados Unidos. A maioria desses isolados tem sido apenas intermediariamente resistente à penicilina (concentração inibitória mínima de 0,1 a 1,0 μg/mL), embora raras cepas tenham tido resistência de alto nível relacionada à produção de β-lactamase e exijam cefalosporinas de terceira geração como ceftriaxona, que é tão eficaz quanto o cloranfenicol, potencialmente mais tóxico. No entanto, "doses de meningite", de penicilina ou ampicilina podem fornecer níveis de LCR que são suficientes para infecções com algumas cepas de *N. meningitidis* intermediariamente resistentes à penicilina. Normalmente, um curso de 7 dias de antibióticos é suficiente.

Meningite por *Haemophilus influenzae*

Atualmente, de 25% a 35% dos isolados de *H. influenzae* tipo b nos Estados Unidos são produtores de β-lactamase e são resistentes à ampicilina; tanto a cefotaxima quanto a ceftriaxona são a terapia inicial de escolha (Tabela 412-5). As alternativas incluem cefepima ou a combinação de cloranfenicol e ampicilina; se o isolado se revelar suscetível à ampicilina, o cloranfenicol pode ser descontinuado. Embora mais de 50% dos isolados sejam resistentes ao cloranfenicol em algumas áreas da Espanha, considera-se que menos de 1% desses isolados seja resistente nos Estados Unidos. Normalmente, um curso de 10 dias de antibióticos é suficiente.

Meningite Estafilocócica

Para o tratamento de meningite adulta causada por *S. aureus* suscetível à meticilina ou nos pacientes alérgicos à penicilina, a alternativa de escolha é a vancomicina (Tabelas 412-6 e 412-7). Uma vez que a penetração da vancomicina no LCR é limitada, terapia adjunta intratecal (ou intraventricular) com vancomicina (sem conservante) pode ser usada ocasionalmente quando as culturas do LCR permanecerem positivas após 48 horas de terapia intravenosa isolada e os níveis no LCR puderem ser monitorados. Para meningite em adultos causada por SARM, o tratamento de escolha é a vancomicina intravenosa (com vancomicina intratecal adjuvante, se necessário). Em casos graves ou refratários, está justificada a adição de rifampicina.

Tabela 412-6

Tratamento para meningite hospitalar de causa bacteriana em adultos

ORGANISMO	TRATAMENTO DE ESCOLHA	TRATAMENTO ALTERNATIVO
Staphylococcus aureus		
Suscetibilidade à meticilina	Nafcilina ou oxacilina; em casos difíceis pode ser adicionada rifampina	Vancomicina ou meropenem
Resistente à meticilina	Vancomicina; em casos difíceis pode ser adicionada rifampina	Daptomicina, ceftarolina ou trimetoprim-sulfametoxazol
Coagulase-negativo	Vancomicina; pode ser considerada a adição de rifampina	Daptomicina
Enterococcus spp.		
Suscetibilidade à meticilina	Ampicilina mais gentamicina	Vancomicina mais gentamicina
Resistente à ampicilina	Vancomicina mais gentamicina	Daptomicina
Resistente à ampicilina e à vancomicina	Daptomicina	
Escherichia coli e outros	Cefotaxima, ceftriaxona ou cefepima	Meropenem, ou aztreonam, ou ampicilina, ou trimetoprim-sulfametoxazol
Enterobacteriaceae*		
*Pseudomonas aeruginosa**	Cefepima ou ceftazidima	Meropenem, ou aztreonam, ou ciprofloxacina

Modificada de van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2010;362:146-154.

* A seleção de fármacos antimicrobianos específicos deve ser feita com base nos resultados de suscetibilidade *in vitro*, sendo considerada a adição de um aminoglicosídeo (p. ex., tobramicina, gentamicina ou amicacina).

Tabela 412-7

Doses de medicamentos antimicrobianos para tratamento de meningite bacteriana*

ANTIMICROBIANOS	ADULTOS (DOSE 24 HORAS)	LACTENTES E CRIANÇAS (DOSE 24 HORAS)
β-LACTÂMICOS		
Penicilina G	24 milhões de U, em intervalos divididos a cada 4 h	300.000 U/kg, em intervalos divididos a cada 4 h
Ampicilina	12 g, em intervalos divididos a cada 4 h	300 mg/kg, em intervalos divididos a cada 4 h
Nafcilina	10 a 12 g, em intervalos divididos a cada 4 h	200 mg/kg, em intervalos divididos a cada 4 h
Oxacilina	10 a 12 g, em intervalos divididos a cada 4 h	200 mg/kg, em intervalos divididos a cada 4 h
Aztreonam (um monobactâmico)	6 a 8 g, em intervalos divididos a cada 6 a 8 h	
Meropenem (um carbapenem†)	6 g, em intervalos divididos a cada 8 h	120 mg/kg, em intervalos divididos a cada 8 h
CEFALOSPORINAS		
Cefotaxima	12 g, em intervalos divididos a cada 4 h	200 a 300 mg/kg, em intervalos divididos a cada 6 h
Ceftriaxona‡	4 g, em intervalos divididos a cada 12 h	80 a 100 mg/kg, em intervalos divididos a cada 12 h
Ceftazidima	6 g, em intervalos divididos a cada 8 h	150 mg/kg, em intervalos divididos a cada 8 h
Cefepima	6 g, em intervalos divididos a cada 6 a 8 h	150 mg/kg, em intervalos divididos a cada 8 h
Ceftarolina	600 mg, em intervalos divididos a cada 12 h	Segurança não estabelecida nas crianças
AMINOGLICOSÍDEOS		
Gentamicina§	5 mg/kg, em intervalos divididos a cada 8 h	7,5 mg/kg, em intervalos divididos a cada 8 h
Tobramicina§	5 mg/kg, em intervalos divididos a cada 8 h	7,5 mg/kg, em intervalos divididos a cada 8 h
Amicacina§	15 mg/kg, em intervalos divididos a cada 8 h	20 a 25 mg/kg, em intervalos divididos a cada 8 h
FLUOROQUINOLONAS		
Ciprofloxacino	800 a 1.200 mg, em intervalos divididos a cada 8 a 12 h	—
Gatifloxacino‖	400 mg, em doses divididas a cada 24 h	—
Moxifloxacino‖	400 mg, em doses divididas a cada 24 h	—
OUTROS		
Cloranfenicol	4 a 6 g, em intervalos divididos a cada 6 h	75 a 100 mg/kg, em intervalos divididos a cada 6 h
Vancomicina¶	2 a 3 g, em intervalos divididos a cada 6 a 8 h	50 a 60 mg/kg, em intervalos divididos a cada 6 h
Rifampina	600 mg, em doses divididas a cada 24 h	10 a 20 mg/kg, em intervalos divididos a cada 12 a 24 h
Trimetoprim-Sulfametoxazol**	20 mg/kg, em intervalos divididos a cada 6 h	20 mg/kg, em intervalos divididos a cada 6 h
Daptomicina	6 mg/kg, em intervalos divididos a cada 24 h	6 mg/kg, em intervalos divididos a cada 24 h

* As dosagens são por via intravenosa e administradas em pacientes com função renal normal e hepática.

† O uso pode estar relacionado às convulsões, mas muito menos que o imipenem.

‡ Dose máxima diária de 4 gramas.

§ Os níveis séricos máximos (de pico) e mínimos (residuais) devem ser monitorados.

‖ Não existem dados disponíveis sobre a dosagem ideal necessária para meningite bacteriana.

¶ É aconselhável o monitoramento dos níveis séricos mínimos; eles devem ser mantidos em concentrações de 15 a 20 μg/mL. Se o paciente não responder bem, pode ser necessário monitorar os níveis de líquido cefalorraquidiano e, se baixos, aumentar temporariamente a dose diária ou adicionar vancomicina intratecal adjuvante (5 a 20 mg), tal como no tratamento de meningite por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.

** Dosagem baseada no componente de trimetoprim da combinação.

Meningite por *Listeria*

A ampicilina é o fármaco de escolha para meningite por *Listeria*. Quando combinada com gentamicina, ela pode ter um efeito bactericida sinérgico. Cefalosporinas de terceira geração e vancomicina não são eficazes. Em pacientes alérgicos à ampicilina, pode ser utilizado o trimetoprim-sulfametoxazol intravenoso, seguido de trimetoprim oral isoladamente.

Meningite por Bacilos Gram-negativos

A cefotaxima ou ceftriaxona (Tabelas 412-6 e 412-7) são usadas para tratar meningite sabidamente causada por bacilos Gram-negativos suscetíveis (p. ex., *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*), mas nenhuma delas deve ser usada para tratar meningite causada por espécies menos suscetíveis, tais como *P. aeruginosa* e *Acinetobacter*. Depois de identificar o patógeno específico e de determinar sua suscetibilidade medicamentosa, podem ser indicadas alterações na terapia antimicrobiana. Embora a experiência seja limitada, também podem ser usadas fluoroquinolonas. Se o organismo for *P. aeruginosa*, são recomendadas a ceftazidima ou a cefepima, podendo ser combinadas com vancomicina (Tabelas 426-6 e 412-7).

Meningite Zoonótica

Meningite por *Brucella* (Cap. 310) é um processo subagudo ou crônico que, muitas vezes, é acompanhado por outras manifestações de neurobrucelose (encefalite, polirradiculite, mielite). A infecção é transmitida para os seres humanos em áreas endêmicas (Américas Central e do Sul, litoral mediterrâneo, península arábica) pela ingestão de leite e queijo não pasteurizados ou pelo contato direto com animais domésticos. Neurobrucelose ocorre em 2% a 5% dos pacientes com brucelose. Os achados no LCR consistem em pleocitose linfocítica (<500 células/μL), hipoglicorraquia e nível elevado de proteínas, dados que poderiam sugerir erroneamente meningite tuberculosa. O diagnóstico baseia-se na demonstração de anticorpos no soro e no LCR ou pelo isolamento de *Brucella* a partir do sangue; o microrganismo é isolado do LCR apenas na minoria dos casos. O tratamento em adultos envolve a combinação de três fármacos: doxiciclina (200 mg/dia), rifampina ou rifampicina (600 mg/dia) e trimetoprim-sulfametoxazol (20 mg/kg/dia IV do componente trimetoprim a cada 6 horas) durante vários meses, dependendo das respostas clínicas e do LCR.

O *Streptococcus suis* é causa incomum de meningite observada em criadores de porcos, açougueiros e funcionários de abatedouros, na Europa, no Canadá e na China. A meningite por *S. suis*, que é enfermidade aguda com uma pleocitose neutrofílica intensa, é muitas vezes confundida inicialmente com a meningite

pneumocócica com base na coloração de Gram do LCR. O tratamento em adultos consiste em penicilina (12 a 24 milhões UI/dia, a cada 4 horas) ou ampicilina (12 g/dia, a cada 4 horas) IV durante 10 a 14 dias.

O *Bacillus anthracis* (Cap. 294) é uma causa rara de meningite, que se desenvolve mais frequentemente como uma complicação pela inalação de antraz, após exposição a aerossóis de esporos desse agente, quando do processamento em larga escala de lãs e couros, ou relacionada a um ataque de bioterrorismo (Cap. 21). A meningite por antraz é um processo agudo que se caracteriza por LCR hemorrágico ou soro-hemorrágico com predominância neutrofílica (vários milhares de células por milímetro cúbico), hipoglicorraquia, nível elevado de proteínas e grandes e proeminentes bacilos Gram-positivos no esfregaço corado. O tratamento em adultos inclui, inicialmente, ciprofloxacina (400 mg em intervalos de 12 horas) em adição à penicilina (24 milhões UI/dia, a cada 4 horas) e cloranfenicol IV (4 g/dia, a cada 6 horas). Alternativamente, o tratamento pode substituir a levo ou a moxifloxacina por ciprofloxacina, meropenem por penicilina e linezolida ou cloranfenicol (Cap. 278). A manutenção de todos os fármacos (ou a restrição do tratamento a um ou dois agentes antimicrobianos) e a duração do tratamento irão depender da origem do processo infeccioso: se há suspeita de uma origem bioterrorista da meningite (Cap. 21) ou se ela é causada por antraz cutâneo resultante da exposição a animal (ou produto animal) (Cap. 294). Deve ser procurada assessoria de autoridades em doenças infecciosas e de saúde pública.

Duração do Tratamento

A frequência de exame do LCR depende da evolução clínica, mas sua repetição deve ser feita em 24 a 48 horas se não tiver havido melhora satisfatória ou se o microrganismo causador for um bacilo Gram-negativo mais resistente ou uma cepa de *S. pneumoniae* altamente resistente à penicilina (ou resistente à cefalosporina), especialmente em pacientes que recebem terapia concomitante com dexametasona. Exame do LCR de "fim de tratamento" é desnecessário na maioria dos pacientes com os tipos comuns de meningite bacteriana adquirida na comunidade. Embora 5 dias de tratamento de ceftriaxona seja tão bom quanto 10 dias em crianças que estejam estáveis aos 5 dias,[A1] regimes mais prolongados são ainda recomendados para os adultos. Os meningococos são rapidamente eliminados da circulação e do LCR com terapia antimicrobiana apropriada, a qual deve ser estendida por 4 a 7 dias depois que o paciente se tornar afebril. Se o paciente tiver respondido bem, não é necessária punção lombar de acompanhamento. A meningite por *H. influenzae* deve ser tratada por 7 a 10 dias. Exame do LCR de acompanhamento pode ser omitido nos pacientes que responderam com resolução clínica rápida da meningite. Na meningite pneumocócica, o tratamento antimicrobiano deve ser mantido por 10 a 14 dias e o exame de acompanhamento do LCR deve ser efetuado, particularmente, quando o paciente tiver mastoidite. Terapia mais prolongada está indicada no caso de infecção parameníngea concomitante. A meningite causada por *L. monocytogenes* deve ser tratada por 21 dias. O tratamento da meningite por bacilos Gram-negativos com antimicrobianos parenterais é prolongado, geralmente por um mínimo de 3 semanas (particularmente em pacientes com procedimento neurocirúrgico recente), para evitar recidiva. Exames repetidos do LCR são necessários durante o tratamento e ao término dele, para determinar se foi obtida cura bacteriológica.

Outros Aspectos do Tratamento

Tratamento Adjuvante com Corticosteroides

Em crianças, o uso rotineiro de dexametasona administrada IV (0,15 mg/kg a cada 6 horas durante 4 dias ou 0,4 mg/kg a cada 12 horas durante 2 dias), simultaneamente ou de 10 a 20 minutos antes de iniciar a terapia antimicrobiana (cefalosporina de terceira geração), não tem efeito sobre a mortalidade, mas reduz a incidência de sequelas neurológicas (principalmente perda auditiva neurossensorial bilateral). Em adultos com meningite bacteriana adquirida na comunidade, a terapia adjuvante com dexametasona (10 mg a cada 6 horas IV por 4 dias) reduziu significativamente a proporção de pacientes com desfecho neurológico desfavorável de 25% para 15%, ou com resultado fatal de 15% para 7%.[A2] Não houve aumento de eventos adversos naqueles que receberam dexametasona. Contrariamente ao que se poderia esperar, o risco de sangramento gastrointestinal não aumentou no grupo tratado com dexametasona. O efeito benéfico da dexametasona foi mais evidente no subgrupo de pacientes com meningite pneumocócica, nos quais a taxa de resultados desfavoráveis foi reduzida de 52% para 26% e as mortes, de 34% para 14%. Em estudo com adolescentes e adultos com meningite bacteriana, no Vietnã, a dexametasona reduziu significativamente, em 6 meses, a morte e a incapacidade em aproximadamente 54% dos pacientes comprovadamente doentes, mas não em pacientes apenas com suspeita de doença.[A3] Entretanto, a terapia adjuvante com corticosteroides não foi efetiva no tratamento de meningite bacteriana num amplo estudo clínico de pacientes predominantemente HIV positivos na África subsaariana.[A4] Com base nesses dados, a dexametasona como tratamento adjuvante (0,15 mg/kg a cada 6 horas por 2 a 4 dias, sendo a dose inicial administrada de 10 a 20 minutos antes do início da antibioticoterapia, ou simultaneamente a ela) é recomendada em adultos com suspeita de meningite pneumocócica (ou comprovadamente doentes) e talvez, rotineiramente, em todos os casos de meningite bacteriana, ao menos para os pacientes não infectados com HIV em países desenvolvidos,[A5] e seus benefícios estendem-se pelo menos por 13 anos após o evento.[A6] Quando é usada vancomicina no tratamento da meningite por *S. pneumoniae* altamente resistente a cefalosporinas, como é recomendado nos Estados Unidos, deve ser considerada a adição de rifampicina, porque a dexametasona pode reduzir a concentração de vancomicina no LCR (Tabela 412-4).

Pressão Elevada do Líquido Cefalorraquidiano (Edema Cerebral)

Ocasionalmente, pacientes com meningite bacteriana aguda experimentam acentuado edema cerebral (pressão do LCR >450 mm H_2O), o que pode levar à herniação do lobo temporal ou da tonsila cerebelar após punção lombar. Para diminuir a possibilidade dessa complicação nesses casos, deve ser retirado para análise apenas um pequeno volume de LCR (a quantidade contida no sistema que acopla o manômetro à agulha), e deve ser injetada uma solução de manitol a 20% (de 0,25 a 0,5 g/kg IV) por um período de 20 a 30 minutos enquanto se monitora (se possível) o declínio da pressão do LCR para um nível inferior, antes de ser removida a agulha espinal. O controle contínuo do aumento da pressão intracraniana, se necessário posteriormente, pode ser efetuado com manitol adicional; dexametasona (10 mg IV, seguidos por 0,15 mg/kg a cada 6 horas) deve ser usada nos pacientes com edema cerebral, independentemente do possível agente etiológico envolvido.

Em pacientes torporosos ou naqueles com insuficiência respiratória e pressão intracraniana acentuadamente aumentada, é razoável o uso de um respirador para reduzir a pressão de dióxido de carbono arterial para níveis entre 25 e 32 mmHg, permanecendo a cabeça do paciente elevada de 30° a 45°. Entubação deve ser realizada com mínima estimulação, a fim de se evitar elevação adicional considerável na pressão; para isso, é recomendado o uso de medicamentos, como succinilcolina e opioides, com ou sem lidocaína intravenosa associada. Subsequentemente, aumentos transitórios na pressão intracraniana associados a reflexos hiperativos das vias aéreas podem ser mitigados pela instilação intratraqueal de lidocaína antes de aspiração vigorosa. Sendo mantidas elevações acentuadas e flutuantes da pressão intracraniana, pode ser necessário o uso de um aparelho de monitoramento intracraniano contínuo. A hipotermia induzida não é benéfica e pode ser mesmo prejudicial.[A7]

Hipotensão

Hipovolemia ou hipotensão arterial inicial, se presente, deve ser tratada com líquidos para evitar diminuição significativa do fluxo sanguíneo cerebral. Ao longo das 24 a 48 horas seguintes, a secreção inapropriada de hormônio antidiurético pode contribuir para aumentar ainda mais o edema cerebral; nesses casos, a quantidade de líquido deve ser restringida, se possível, a quantidades entre 1.200 e 1.500 mL por dia em adultos, embora um estudo em crianças sugira que a restrição hídrica de rotina não traga melhora e que a diminuição na água do compartimento extracelular possa aumentar a probabilidade de hipovolemia, com resultado final adverso.

Tratamento de Suporte

Os pacientes com meningite bacteriana aguda devem receber atenção constante de enfermagem em unidade de terapia intensiva a fim de assegurar pronto reconhecimento de convulsões e evitar aspiração. Se ocorrerem convulsões em adultos, elas devem ser tratadas rapidamente com diazepam (administrado lentamente IV em dose de 5 a 10 mg) ou lorazepam (de 4 a 8 mg). Terapia anticonvulsiva de manutenção pode ser mantida daí em diante com fenitoína intravenosa (Cap. 403) até que a medicação possa ser administrada por via oral (VO). Sedação deve ser evitada por causa do perigo de depressão respiratória e aspiração.

Cirurgia

O tratamento cirúrgico de um foco piogênico concomitante tal como mastoidite deve ser feito quando a recuperação da meningite estiver tão avançada quanto possível, mas sob administração continuada de antibiótico. Raramente, a infecção da mastoide (p. ex., abscesso de Bezold) pode ser tão grave que seja necessária drenagem precoce logo após o início da antibioticoterapia (cerca de 48 horas).

Prognóstico

O pronto tratamento da meningite bacteriana geralmente resulta em recuperação rápida da função neurológica. Obnubilação persistente ou de início tardio e coma sem achados focais sugerem edema cerebral, coleção subdural, hidrocefalia, ventriculite loculada, tromboflebite cortical ou trombose do seio sagital. As últimas três condições são frequentemente associadas à febre e à pleocitose persistente.

A taxa de mortalidade da meningite bacteriana adquirida na comunidade em adultos varia com o agente etiológico e com as circunstâncias clínicas. Com a terapia antimicrobiana atual, a taxa de mortalidade da meningite por *H. influenzae* é menor que 5% e a da meningite meningocócica é aproximadamente de 10%. A mortalidade

mais alta é observada na meningite pneumocócica (20%) e naquela por *L. monocytogenes* (20% a 30%).

A taxa de mortalidade da meningite por bacilos Gram-negativos, frequentemente de origem hospitalar, já foi de 20% a 30% em adultos, mas pode estar decaindo. A taxa de mortalidade da meningite recorrente adquirida na comunidade, em adultos (aproximadamente 5%), é mais baixa que a taxa de 20% dos episódios não recorrentes. Os fatores prognósticos incluem idade avançada, presença de outros focos de infecção, doenças subjacentes (leucemia, alcoolismo), obnubilação, convulsões nas primeiras 24 horas e demora para instituir terapia apropriada.

Dano neurológico residual é observado em 10% a 20% dos pacientes que se recuperam de meningite bacteriana. Aproximadamente 25% dos adultos considerados clinicamente bem recuperados (com capacidade de viver de modo independente e de reassumir as atividades da vida diária, inclusive o trabalho) de meningite pneumocócica apresentam anormalidades neuropsicológicas, principalmente perda de rapidez de raciocínio, quando são examinados de 6 a 24 meses depois da alta hospitalar. Retardo do desenvolvimento e defeitos da fala são cada qual observados em aproximadamente 5% das crianças, e a meningite bacteriana está associada com a menos sucesso escolar e autossuficiência econômica na idade adulta.[11]

Prevenção

Vacinação

A vacina meningocócica é aproximadamente 85% protetora contra apenas quatro das cepas que causam doença: A, C, Y e W-135 (Caps. 18 e 298). Desenvolver uma vacina universal contra as cepas B tem sido um desafio, uma vez que há muitos tipos que causam doença em diferentes partes do mundo. Todas as crianças dos 11 aos 12 anos de idade devem ser vacinadas com a vacina meningocócica conjugada, e uma dose de reforço deve ser dada aos 16 anos de idade (Cap. 18). Para os adolescentes que recebem a primeira dose dos 13 aos 15 anos de idade, deve ser administrada uma dose de reforço de uma vez, preferivelmente dos 16 aos 18 anos de idade, antes do pico de risco aumentado. Os adolescentes que receberam sua primeira dose da vacina meningocócica conjugada quadrivalente com 16 anos ou depois não necessitam de uma dose de reforço. Estão agora disponíveis vacinas efetivas para muitos subtipos de *H. Influenzae* tipo b (Cap. 300). A adesão à vacinação recomendada (Cap. 18) reduz substancialmente a meningite por cada um desses organismos.

Quimioprofilaxia

A pronta profilaxia dos contatos próximos (indivíduos que frequentemente dormiram e comeram na mesma casa com o paciente, namorada ou namorado) é justificadaporque até um terço dos casos secundários de doença meningocócica se desenvolve de 2 a 5 dias após o contato com o caso inicial. Somente o pessoal hospitalar que esteve em contato estreito com um paciente (ressuscitação boca a boca, exame inicial antes da instituição de precauções respiratórias) está em risco especial. Frequentemente, é usada rifampicina por via oral para profilaxia em adultos (a não ser em mulheres grávidas), na dose de 600 mg, duas vezes ao dia durante 2 dias; para crianças, 10 mg/kg, duas vezes ao dia durante 2 dias. Como alternativa, para adultos, pode ser usada ciprofloxacina (500 mg), ofloxacina (400 mg) ou azitromicina (500 mg), cada qual administrada VO, em dose única. Outra opção é ceftriaxona por via intramuscular em dose única em adultos (250 mg) ou crianças (125 mg).

O uso generalizado de vacina conjugada com proteína de polissacarídeo de *H. influenzae* tipo b nos países desenvolvidos eliminou em grande parte a necessidade de quimioprofilaxia dos contatos próximos em crianças nos casos de meningite ou infecção invasiva por *H. influenzae*. Entretanto, a profilaxia estaria indicada para contatos domiciliares não imunizados, próximos de um caso índice (p. ex., imigrantes recentes) com menos de 6 anos. Se dois ou mais casos de doença invasiva por *H. influenzae* tipo b ocorrerem em crianças numa creche, é justificada a profilaxia nas outras crianças não imunizadas com rifampicina (20 mg/kg/dia VO) durante 4 dias.

Meningite viral

Definição

O termo inespecífico *meningite asséptica* descreve um processo inflamatório que compromete as meninges, em geral acompanhado de pleocitose mononuclear, sem evidência de infecção bacteriana piogênica na cultura ou coloração pelo Gram. A definição abrange vários processos que produzem quadros clínicos semelhantes e respostas inflamatórias: meningite viral, meningite bacteriana e fúngica atípica e não piogênica, meningite quimicamente induzida, meningite induzida por fármacos, meningite neoplásica, inflamação meníngea causada por infecções piogênicas adjacentes e meningite associada a doenças de hipersensibilidade autoimune. A meningite asséptica, que é geralmente um processo agudo ou subagudo, pode ser ainda dividida em subtipos conforme a duração da doença (crônica *versus* crônico-intermitente) e conforme as respostas celulares características no LCR (p. ex., meningite eosinofílica).

Muitos dos vírus que causam meningite também podem causar infecção do parênquima cerebral (encefalite; Cap. 414) ou da medula espinal. Às vezes, comprometimento parenquimatoso e comprometimento meníngeo ocorrem simultaneamente no mesmo paciente e são chamados meningoencefalite e meningomielite.

Epidemiologia

A maioria dos casos de meningite asséptica adquirida na comunidade é causada por vírus, principalmente enterovírus, os quais são responsáveis por mais de 60% das meningites virais e por 90% daquelas em que é identificado um agente etiológico (Tabela 412-8). Os enterovírus são membros da família dos Picornaviridae (RNA), que consiste em mais de 60 sorótipos: 28 ecovírus, 23 coxsackievírus A e seis coxsackievírus B, quatro enterovírus numerados (de 68 a 71) e três poliovírus. Os sorótipos mais frequentes implicados em meningite viral, a cada ano, têm sido os ecovírus 4, 6, 9, 11, 16 e 30 (mais recentemente 13 e 33) e os sorótipos coxsackie B de 2 a 5. Atualmente, as infecções por poliovírus (Cap. 379) estão limitadas a regiões da Ásia e da África, embora ocorram casos raros de forma secundária a vacinas com cepas de vírus atenuados.

Tabela 412-8

Agentes da meningite viral

COMUNS

Vírus não Artrópodes

- Picornavírus (RNA)
  - Enterovírus
    - Ecovírus
    - Coxsackie A
    - Coxsackie B
    - Enterovírus 70, 71
    - Poliovírus
- Vírus do herpes simples tipo 2 (HSV-2) (DNA)

Vírus Transmitidos por Artrópodes (Arbovírus)

- Togavírus (alfavírus, RNA)
  - Encefalite equina oriental (EEE)
  - Encefalite equina ocidental (WEE)
  - Encefalite equina venezuelana (VEE)
- Flavivírus (RNA)
  - Encefalite de St. Louis (SLE)
  - Vírus do Nilo Ocidental (WNV)
- Buniavírus (RNA)
  - Encefalite da Califórnia

INCOMUNS

- Arenavírus (RNA)
  - Coriomeningite linfocítica (LCM)
- Paramixovírus (RNA)
  - Caxumba
- Retrovírus (RNA)
  - Vírus da imunodeficiência humana (HIV-1)

RAROS

- Herpesvírus (DNA)
  - Vírus do herpes simples tipo 1 (HSV-1)
  - Vírus Epstein-Barr (VEB)
  - Citomegalovírus (CMV)
  - Vírus varicela-zóster (VZV)
  - Herpesvírus humano tipo 6 (HHV-6)
- Adenovírus (DNA)
- Coltivírus (RNA)
  - Febre do carrapato do Colorado
- Buniavírus (RNA)
  - Vírus Toscana (do gênero Phlebovirus)

Muitos vírus responsáveis pelo quadro clínico de meningite asséptica, como vírus transmitidos por artrópodes, HSV-1, enterovírus 71, coriomeningite linfocitária, caxumba, HIV-1, citomegalovírus e vírus Epstein-Barr, também podem causar meningoencefalite ou encefalite (Cap. 414). Além disso, alguns vírus também comprometem a medula espinal, incluindo células do corno anterior (poliovírus, vírus do Nilo Ocidental) ou os gânglios da raiz dorsal (HSV-2).

Enterovírus

Estima-se que de 10 a 15 milhões de infecções clínicas por enterovírus (Cap. 379) ocorram anualmente nos Estados Unidos, incluindo estimados 50.000 a 75.000 casos de meningite viral. Nos climas temperados, a meningite por enterovírus tem seu pico máximo de frequência durante o verão e o outono, especialmente em crianças. Os sorótipos tendem a se comportar de modo cíclico com periodicidade variável e os surtos estão relacionados à falta de exposição prévia a um sorótipo em particular. Anticorpos protetores sorótipo-específicos se desenvolvem em seguida à infecção, de modo que episódios subsequentes de meningite enteroviral são infrequentes e são causados por vírus de um sorótipo diferente.

Os seres humanos são o único reservatório conhecido de enterovírus. A infecção enteroviral é disseminada predominantemente pela via fecal-oral e ocasionalmente pela via respiratória.

Vírus do Herpes Simples

O HSV (Cap. 374) é responsável por 1% a 3% de todos os episódios de meningite asséptica e ocorre mais frequentemente em adultos ou adolescentes sexualmente ativos. Em indivíduos com infecção por herpes genital primário (HSV-2), até 36% das mulheres e 13% dos homens têm sintomas de meningite asséptica. Recorrências de herpes genital são comuns e podem ser acompanhadas por meningite asséptica. Mais de 80% dos casos de meningite asséptica recorrente benigna são causados por HSV-2. Em contrapartida, infecção do SNC por HSV-1 quase sempre se apresenta como encefalite em vez de meningite asséptica. Os herpesvírus também podem ser reativados em pacientes que fazem uso de fármacos imunomoduladores, que são frequentemente utilizados para tratar doenças autoimunes.

Arbovírus

Embora a forma mais frequente de infecção do SNC causada por arbovírus (Caps. 383 e 414) seja a encefalite, também pode ocorrer meningite asséptica. Esses vírus, transmitidos por vetor, são introduzidos subcutaneamente por um mosquito (p. ex., vírus do Nilo Ocidental, encefalite japonesa B), carrapato (p. ex., febre do carrapato do Colorado) ou mosquito-pólvora (p. ex., vírus Toscana). As aves, que são vetores de arbovírus transmitidos por mosquitos, podem não ser manifestamente doentes, embora o vírus do Nilo Ocidental possa causar mortandade proeminente de espécies de corvídeos, especialmente corvos e gaios azuis, que podem fornecer indícios de um surto que possa afetar seres humanos.

A disseminação geográfica das infecções por alfavírus (encefalite equina oriental, encefalite equina ocidental, encefalite equina venezuelana) nos Estados Unidos é determinada pelo alcance dos seus vetores (mosquitos) individuais. A encefalite equina oriental ocorre esporadicamente ou em surtos focais no verão nas costas oriental e do Golfo, mais frequentemente em crianças e pessoas idosas. A encefalite equina ocidental ocorre predominantemente nos estados ocidentais, e a encefalite equina venezuelana é encontrada na Flórida. As infecções da encefalite de St. Louis foram originalmente reconhecidas no meio-oeste americano, mas surtos e casos esporádicos ocorreram mais recentemente na maioria das regiões dos Estados Unidos; ele é o arbovírus que causa meningite asséptica mais frequente nos Estados Unidos. Infecções pelo vírus do Nilo Ocidental apareceram pela primeira vez nos Estados Unidos em 1999 e agora são responsáveis por aproximadamente 3.000 casos de meningite e outros 3.000 casos de encefalite anualmente.

Caxumba

O vírus da caxumba (Cap. 369) foi a principal causa identificável de meningite viral antes da imunização generalizada nos anos 1960. Episódios ocorriam mais frequentemente no inverno e na primavera. Ela é atualmente uma forma infrequente de meningite viral nos Estados Unidos.

Coriomeningite Linfocítica

O vírus da coriomeningite linfocitária é transmitido aos seres humanos por roedores através de contato direto, através da ingestão de alimento contaminado por aerossol ou por mordida de animal. Os casos tendem a ocorrer no começo do inverno, quando os camundongos buscam abrigo nas casas. Surtos ocorreram após exposição a *hamsters* de estimação ou em laboratório. Atualmente, a coriomeningite linfocitária é causa cada vez menos frequente de meningite asséptica.

Biopatologia

As duas vias básicas para vírus ganharem acesso ao SNC são hematogênica (infecção enteroviral) ou neuronal (infecção por HSV). Os enterovírus passam através do estômago, onde resistem ao pH ácido, e prosseguem para o trato gastrointestinal inferior. Alguns vírus também têm replicação na nasofaringe e se disseminam nos gânglios linfáticos regionais. Depois de presumivelmente se ligar a receptores específicos nos enterócitos, o vírus rompe o revestimento epitelial e tem replicação primária em uma célula suscetível. Daí, o vírus progride para as placas de Peyer, onde ocorre mais replicação. Uma pequena viremia de enterovírus então atinge o SNC, coração, fígado e sistema reticuloendotelial. Após extensa replicação nesses últimos locais, segue-se uma grande viremia, muitas vezes acompanhando a instalação da doença clínica. Presume-se que o mecanismo pelo qual o enterovírus entra no SNC envolva atravessar as junções de oclusão endoteliais da barreira hematoencefálica e em seguida entrar no LCR, provavelmente através do plexo coroide.

Por outro lado, as infecções por HSV podem atingir o SNC por via neuronal: na encefalite por HSV-1, a partir de locais orais via nervo trigêmeo e olfatório; na meningite asséptica por HSV-2 (e rara no caso de HSV-1), por disseminação a partir de uma lesão genital primária e ascensão ao longo das raízes nervosas sacras para as meninges. Depois da regressão da infecção primária, o HSV-1 pode permanecer em forma latente nos gânglios das raízes do trigêmeo ou do olfatório apenas para se reativar posteriormente, entrar no lobo temporal e produzir encefalite. De modo semelhante, o HSV-2 pode permanecer latente nos gânglios das raízes sacras até que a reativação subsequente provoque episódios mais tardios de meningite asséptica.

Manifestações clínicas

Meningite Enteroviral

As características clínicas da meningite por enterovírus (Cap. 379) em crianças maiores e em adultos começam muitas vezes abruptamente com cefaleia (de 85% a 100%), febre (de 80% a 100%) e rigidez de nuca (de 50% a 80%). Em alguns pacientes, a evolução é bifásica, com a fase prodrômica inicial caracterizando-se por febre de baixo grau e sintomas inespecíficos (mal-estar, dor de garganta, diarreia), seguida de uma segunda fase em que as meninges são acometidas, com desenvolvimento de febre mais alta, náuseas, vômitos, mialgia, fotofobia e rigidez da nuca. Podem coexistir outras síndromes enterovirais, particularmente pleurodinia ou pericardite resultante de coxsackievírus. Erupção cutânea pode ser uma manifestação de infecções causadas por ecovírus, particularmente ecovírus tipo 9, coxsackievírus A9 e A16, e enterovírus 71; os três últimos causam a doença de mão-pé-boca, que pode ocorrer isoladamente ou acompanhar meningite asséptica. Epidemias de ecovírus 9 frequentemente produzem síndromes de exantema, enantema (pequenas lesões branco-acinzentadas semelhantes a manchas de Koplik na mucosa bucal) e meningite asséptica, isoladamente ou em combinação; erupção macular e petequial na presença de síndrome meningítica não deve ser confundida com a meningite meningocócica.

Anormalidades neurológicas que afetam o cérebro são observadas raramente, porque esses casos seriam definidos como encefalite ou meningoencefalite, em vez de meningite enteroviral. Em indivíduos agamaglobulinêmicos nos quais se desenvolve infecção enteroviral do SNC, a meningite pode evoluir para meningoencefalite crônica com múltiplas características neurológicas, incluindo cefaleia, convulsões, ataxia, fraqueza, perda auditiva, obnubilação e coma.

A evolução clínica da meningite enteroviral é benigna, mesmo na minoria dos pacientes nos quais o início é agudo ou mesmo fulminante. Os sintomas costumam regredir em 1 semana em crianças, mas podem continuar durante várias semanas nos adultos.

Meningite por Vírus do Herpes Simples Tipo 2

A meningite asséptica é uma complicação frequente da infecção genital primária por HSV-2 (Cap. 374); até 36% das mulheres e 13% dos homens têm cefaleia (desenvolvendo-se ao longo de 2 a 3 dias), rigidez da nuca e fotofobia. Características clínicas de meningite ocorrem de 3 a 12 dias após o aparecimento das lesões genitais e normalmente duram de 4 a 7 dias. Complicações neurológicas ocorrem em até 37% dos pacientes, e incluem disestesia ou parestesia no períneo ou região sacra, retenção urinária e constipação; eventualmente, ocorre evidência de mielite transversa com fraqueza motora nos membros inferiores, hiporreflexia e paraparesia. Episódios recorrentes de meningite por HSV-2 podem ocorrer a intervalos de meses ou anos em 20% dos pacientes. Na meningite recorrente por HSV-2, pode ocorrer febre, mas não é tão proeminente quanto na meningite bacteriana ou enteroviral aguda. Lesões vesiculares recorrentes, parestesias ou disestesias em áreas de herpes genital prévio podem ou não preceder recorrências individuais de meningite. Nos casos em que há recorrência, os achados no LCR e as manifestações clínicas retornam ao normal. Em pacientes que tiveram complicações neurológicas com um primeiro episódio de meningite HSV-2, os achados costumam regredir em até 6 meses.

Meningite por Caxumba

Doença sintomática do SNC, principalmente meningite ou meningoencefalite, ocorre em 1% a 10% dos pacientes com parotidite por caxumba (Cap. 369), mas ocorre pleocitose em mais de 50% dos pacientes com caxumba, a maioria dos quais não apresenta sintomas do SNC. Quando ocorre meningite em pacientes com caxumba, ela normalmente aparece em 4 a 10 dias após a parotidite, mas pode precedê-la em até 1 semana. As características típicas da meningite viral (cefaleia, febre, vômitos) estão, cada uma delas, presentes em 50% a 100% dos pacientes. É frequente rigidez da nuca (de 40% a 90%) e pode haver dor abdominal (talvez como complicação de pancreatite ou ooforite) ou orquite (em ≤20% dos homens com caxumba). Outras complicações da caxumba podem afetar o sistema nervoso (lesão do oitavo nervo, paralisia transitória do nervo facial e, raramente, paralisia do quinto nervo); porém, geralmente independem da meningite ou da meningoencefalite da caxumba. O período de incubação da caxumba é de 18 a 21 dias. Quando ocorre meningite por caxumba na ausência de parotidite clínica, é difícil distingui-la de outras formas de meningite viral.

Quando a meningite complica a caxumba, a febre, que tinha sido de baixo grau, eleva-se a 39,5 °C ou mais e persiste nesse nível por 3 ou 4 dias. A maioria dos casos não é complicada, sendo a duração da doença de aproximadamente 10 dias, com recuperação completa. Entretanto, meningite sintomática por caxumba pode persistir durante mais de 14 dias em alguns pacientes.

Meningite Causada pelo Vírus da Coriomeningite Linfocitária

Infecções pelo vírus da coriomeningite linfocítica são infrequentes, com a enfermidade clínica ocorrendo após um período de incubação de 1 a 3 semanas. A doença começa com uma síndrome semelhante à gripe, com febre, calafrios, mal-estar, mialgia, anorexia e fotofobia. Dor de garganta e artralgia ou artrite dos dedos são observadas por alguns pacientes. Orquite ou parotidite ocorrem raramente. Essa doença semelhante à gripe dura de 1 a 3 semanas em seres humanos; porém, 15% dos pacientes têm uma enfermidade bifásica que consiste em melhora transitória e depois recrudescência, de 1 a 2 dias mais tarde, com febre, fotofobia e cefaleia mais proeminente. Sinais meníngeos são observados durante a segunda fase. A duração da meningite causada pelo vírus da coriomeningite linfocítica, como a da meningite da caxumba, tende a ser mais longa que os 7 a 10 dias de meningite enteroviral.

Meningite Causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

A infecção inicial por HIV-1 (Cap. 384) é sintomática em 40% a 90% dos pacientes, mas frequentemente é desconsiderada. O intervalo entre a exposição e o início dos sintomas é de 2 a 4 semanas. Essa enfermidade aguda assemelha-se à mononucleose, com febre, mal-estar, linfadenopatia, artralgia, mialgia, anorexia, náusea, cefaleia e erupção morbiliforme. Alguns pacientes com essa síndrome inicial têm manifestações de meningite asséptica (cefaleia, fotofobia, náusea, vômitos e rigidez de nuca). Ocasionalmente, desenvolvem-se encefalopatia ou paralisias de nervos cranianos (sétimo, oitavo equinto). Os sintomas da síndrome meningítica asséptica por HIV-1 inicial duram várias semanas e então regridem. Ocasionalmente, manifestações semelhantes àquelas da infecção inicial podem aparecer mais tarde na evolução da infecção não tratada.

Diagnóstico

Exame do Líquido Cefalorraquidiano

Os resultados do LCR em todos os tipos de meningite viral são semelhantes e consistem em pleocitose predominantemente linfocítica, normalmente de 50 a 1.000/μL, mas, ocasionalmente, até vários milhares por milímetro cúbico, concentração normal de glicose, e nível de proteínas ligeiramente elevado, em geral, menos de 150 mg/dL. Durante as primeiras 24 a 48 horas de meningite enteroviral, é observada predominância de neutrófilos (de 55% a ≤90%) em cerca de 50% dos pacientes; subsequentemente, as principais células no LCR passam a ser os linfócitos. Ocasionalmente, não ocorre pleocitose em pacientes com diagnóstico de meningite

enteroviral inicial feito por cultura ou PCR. Raramente, ocorre hipoglicorraquia em pacientes com meningite resultante de caxumba ou coriomeningite linfocítica ou em lactentes com enterovírus.

Reação em Cadeia da Polimerase *versus* Detecção por Cultura ou Pesquisa de Anticorpo

O desenvolvimento recente da PCR de transcrição reversa para enterovírus pode reduzir o tempo de detecção a tão pouco quanto 5 horas, encurtando, desse modo, o tempo das hospitalizações e minimizando o uso desnecessário de agentes antimicrobianos. Sua sensibilidade no LCR é de 85% a 100%, com especificidade de 90% a 100%, dependendo do laboratório.[12] Em comparação, a cultura de enterovírus a partir do LCR tem sensibilidade de apenas 65% a 75% e leva de 4 a 8 dias.

HSV-2 pode ser cultivado a partir do LCR em aproximadamente 75% dos pacientes com meningite asséptica durante episódio inicial de infecção por HSV-2 genital, mas raramente é isolado do LCR durante meningite associada a herpes genital recorrente. A PCR para DNA de HSV-2 normalmente é positiva no LCR de pacientes com episódios iniciais de meningite e é positiva em aproximadamente 80% dos pacientes com meningite linfocitária recorrente benigna causada pelo vírus da coriomeningite linfocítica.

O diagnóstico pode ser feito retrospectivamente pela demonstração de soroconversão em anticorpo para antígeno gG-2 na meningite por HSV-2. Um aumento de quatro vezes no título de caxumba ou vírus da coriomeningite linfocítica entre soros agudos e convalescentes tem também valor diagnóstico. Sorodiagnóstico não é exequível para meningite enteroviral esporádica em virtude da falta de especificidade dos anticorpos aos sorótipos individuais.

Diagnóstico Diferencial

O processo mais importante para distinguir de meningite viral é a meningite bacteriana. Uma predominância de neutrófilos no LCR, hipoglicorraquia e bactérias no esfregaço corado pelo Gram ou cultura indicam meningite bacteriana. Uma predominância neutrofílica inicial no LCR combinada com uma erupção macular e petequial na meningite enteroviral pode simular meningococcemia com meningite. Bactérias e fungos ocasionais causam meningite com uma pleocitose predominantemente linfocítica semelhante à da maioria das meningites virais (Tabela 412-9). Considerações epidemiológicas e resultados clínicos ajudam a distinguir a meningite por leptospirose, a *Borrelia* (ou borreliose ou doença) de Lyme e a meningite sifilítica, ao passo que a hipoglicorraquia sugere meningite tuberculosa ou criptocócica.

Tabela 412-9

Causas infecciosas não virais da meningite asséptica

INCOMUNS	RARAS
BACTERIANAS	
Leptospira interrogans sorovariantes	*Mycoplasma pneumoniae*
Borrelia burgdorferi	*Ehrlichia chaffeensis*
Treponema pallidum	*Listeria monocytogenes*
Mycobacterium tuberculosis	*Borrelia recurrentis* e *Borrelia hermsii*
Brucella spp.	*Chlamydia psittaci*
Infecções parameníngeas	Enterotoxina estafilocócica ou TSST-1
Endocardite bacteriana subaguda	*Rickettsia rickettsii* e *Rickettsia prowazekii*
Meningite bacteriana (piogênica) parcialmente tratada	
FÚNGICAS	
Cryptococcus neoformans	*Blastomyces dermatitidis*
Coccidioides immitis	*Sporothrix schenckii*
Histoplasma capsulatum	*Candida* spp.
POR PROTOZOÁRIOS	
	Trypanosoma brucei spp.
	Toxoplasma gondii
	Acanthamoeba spp.

TSST-1 = toxina 1 da síndrome do choque tóxico.

Prevenção e tratamento

A introdução da vacina de caxumba viva atenuada nos Estados Unidos reduziu a caxumba como causa principal de meningite e meningoencefalite assépticas para a situação atual, em que ocorre raramente. Meningite e meningoencefalite enterovirais crônicas em pacientes agamaglobulinêmicos podem ser controladas pela administração de imunoglobulina.

Não há disponível nenhuma quimioterapia antiviral aprovada para tratamento de meningite enteroviral. Pleconaril, um fármaco que evita fixação viral às células hospedeiras, pode produzir melhora clínica em pacientes agamaglobulinêmicos com meningoencefalite enteroviral crônica.

Aciclovir intravenoso (5 a 10 mg/kg três vezes ao dia) é usado para tratar pacientes sintomáticos, hospitalizados, com meningite por HSV-2, particularmente quando a doença está associada a herpes genital primário, embora essa conduta não tenha demonstrado, em estudos clínicos, alterar o curso da doença. Em pacientes com recorrências frequentes de meningite por HSV, convém tentar profilaxias com antivirais orais: valaciclovir (500 mg/dia),[A8] fanciclovir (250 mg duas vezes ao dia) ou aciclovir (400 mg duas vezes ao dia).

Prognóstico

A evolução e o prognóstico em pacientes com meningite enteroviral são quase sempre benignos, embora aproximadamente 1% dos pacientes tenha anormalidades subsequentes, que provavelmente refletem a ocorrência de processo meningoencefalítico. A maioria das meningites virais é autolimitada, mas algumas causam enfermidade crônica ou recorrente. Meningite ou meningoencefalite persistente, às vezes fatal, pode ocorrer em indivíduos com deficiências hereditárias na função das células B (usualmente agamaglobulinemia ligada ao X ou imunodeficiência variável comum). O HIV-1 pode produzir uma inflamação meníngea prolongada. Infecção por HSV-2 é a causa mais frequente de episódios recorrentes de meningite asséptica viral.

Outras meningites

Causas Infecciosas não Virais de Meningite Asséptica

Outras categorias de meningite asséptica que não as meningites virais incluem processos infecciosos não virais (Tabela 412-9), processos não infecciosos (Tabela 412-10),meningites crônicas (Tabela 412-11), meningite recorrente (Tabela 412-12) e meningite eosinofílica (Tabela 412-13). As causas infecciosas não virais são infrequentes ou raras, em comparação com meningite viral ou supurativa aguda. Algumas das causas bacterianas (p. ex., *Leptospira sorovares*, *B. burgdorferi*, *Brucella* spp., *T. pallidum*) causam pleocitose linfocítica; outras (meningite bacteriana parcialmente tratada, endocardite bacteriana subaguda com infartos cerebrais embólicos), apresentam-se com pleocitose mista neutrofílica-mononuclear. *M. tuberculosis*, embora cause uma resposta linfocítica com desenvolvimento de hipoglicorraquia, pode mostrar uma resposta predominantemente neutrofílica numa minoria de pacientes na fase inicial da doença. Embora os pacientes com infecção por *L. monocytogenes* geralmente tenham

pleocitose neutrofílica, essa infecção pode sugerir meningite asséptica, em virtude do seu início às vezes indolente e, ocasionalmente, uma resposta inicial predominantemente linfocítica em crianças pequenas. As meningites fúngicas (p. ex., por *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*) são associadas a uma resposta predominantemente mononuclear, às vezes com uma pequena porcentagem de eosinófilos, particularmente na meningite fúngica por coccidioides (Cap. 333). Os pacientes com febre maculosa das Montanhas Rochosas (Cap. 327), uma doença aguda com uma erupção macular e petequial, podem exibir quadro confusional. O LCR mostra, em aproximadamente 20% desses pacientes, pleocitose de 10 a 100 ou mais células/μL, com uma predominância neutrofílica ou linfocítica. O quadro clínico pode sugerir doença enteroviral ou meningocócica.

Tabela 412-10

Causas não infecciosas da meningite asséptica

- Hipersensibilidade a medicamentos
- Doença sistêmica
  - Lúpus eritematoso sistêmico
  - Febre familiar do Mediterrâneo
  - Síndrome de Behçet
  - Granulomatose com poliangeíte (anteriormente granulomatose de Wegener)
  - Síndrome de Cogan
  - Sarcoidose
  - Doença de Still
  - Doença de Kawasaki
  - Envenenamento por chumbo
- Doença neoplásica
  - Meningite carcinomatosa metastática
  - Tumores do sistema nervoso central (gliomatose meníngea, disgerminomas, ependimomas)
  - Tumores que vazam material inflamatório para o líquido cefalorraquidiano (células escamosas em tumores epidermoides da fossa posterior, colesteatomas)
- Processos inflamatórios envolvendo principalmente estruturas do sistema nervoso central
  - Meningite química posterior à mielografia (material de contraste não iônico solúvel em água)
  - Anestesia raquidiana (ou espinal) e epidural contínua, inflamação após neurocirurgia
  - Vasculite cerebral granulomatosa
  - Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

Tabela 412-11

Causas infecciosas de meningite linfocítica crônica (persistente)

CONDIÇÕES CAUSADORAS	OUTROS RESULTADOS DO LCR
BACTERIANAS	
Mycobacterium tuberculosis	Em geral <500 leucócitos/μL, baixo nível de glicose, nível elevado de proteína
Borrelia burgdorferi (doença de Lyme)	Concentração normal de glicose, níveis elevados de proteína
Treponema pallidum (meningite sifilítica secundária, sífilis meningovascular terciária)	Proteína elevada; teste do *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) positivo no LCR e no soro
Brucella spp. (incomuns)	Frequentemente, baixa concentração de glicose; níveis elevados de proteína
Tropheryma whippelii (raro)	Células positivas para o ácido periódico de Schiff na biópsia meníngea
Meningite bacteriana parcialmente tratada	Mistura de PMNs e linfócitos, bactéria na cultura e coloração de Gram
Infecções parameníngeas	Linfócitos ou resposta linfocitária-PMN mista, glicose normal
FÚNGICAS	
Cryptococcus neoformans	Baixa concentração de glicose, proteína elevada, levedura em brotamento com tinta nanquim ou montagem úmida fúngica, antígeno detectável
Coccidioides immitis	Frequentemente, baixa concentração de glicose, pode apresentar de 10% a 20% de eosinófilos, nível elevado de proteína, presença de anticorpo fixador de complemento
Histoplasma capsulatum	Baixa concentração de glicose; anticorpos fixadores de complemento no LCR; antígeno detectável no LCR, na urina e no soro
Blastomyces dermatitidis	Baixo nível de glicose
Candida spp.	Baixa concentração de glicose, podem ter predominância de PMN ou linfocitária, a coloração dos fungos pode ser positiva
Aspergillus spp.	Os linfócitos ou PMN predominam.
Sporothrix schenckii (esporotricose)	Baixa concentração de glicose; proteína, 200 a 800 mg/dL
POR PROTOZOÁRIOS	
Toxoplasma gondii	Normalmente, o quadro é o de uma encefalite; frequentemente, em pacientes com AIDS; a pleocitose é leve (<60 células/μL) e o nível de proteína é ligeiramente elevado
Trypanosoma gambiense ou *Trypanosoma rhodesiense*	A meningoencefalite é o estágio II da doença, proteína e imunoglobulina M elevadas, tripanossomas no esfregaço corado pelo Giemsa
VIRAIS	
Caxumba	Raramente, baixo nível de glicose
Coriomeningite linfocítica	Raramente, baixo nível de glicose
Ecovírus (em pacientes com agamaglobulinemia congênita)	Ocasionalmente, baixa concentração de glicose
HIV-1	Contagem de células menor (de 10 a 20/μL) que na meningite aguda autolimitada na manifestação clínica da infecção por HIV ou pode se desenvolver durante o curso da AIDS

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; HIV = vírus da imunodeficiência humana; LCR = líquido cefalorraquidiano; PMN = leucócitos polimorfonucleares.

Tabela 412-12

Causas de meningite crônica (recorrente)

Infecções pelo
- Vírus do herpes simples tipo 2

Vazamento de conteúdo de tumores do sistema nervoso central (meningite química)
- Tumores epidermoides
- Craniofaringiomas
- Colesteatomas

Hipersensibilidade medicamentosa com o uso repetido do agente

Processos inflamatórios
- Síndrome de Behçet
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Meningite de Mollaret
- Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

Tabela 412-13

Causas de meningite eosinofílica*

CONDIÇÕES CAUSADORAS	FONTES
DOENÇAS PARASITÁRIAS	
Angiostrongylus cantonensis	Ingestão de frutos do mar crus; Pacífico
Taenia solium (cisticercose)	Transmissão fecal-oral de ovos de *T. solium*
Gnathostoma spinigerum	Ingestão de peixe cru; Japão, Sudeste Asiático
Baylisascaris procyonis	Ingestão acidental de ovos de *B. procyonis* proveniente das fezes de guaxinim
Trichinella spiralis (triquinose)	Ingestão de carne de porco malcozida
Schistosoma spp.	Exposição da pele à água fresca; África, Oriente Médio
Echinococcus granulosus	Contato com cães infectados que transmitem os ovos nas fezes
Toxoplasma gondii	A ingestão de carne contendo cistos ou alimentos contaminados com oocistos de fezes de gato
Toxocara canis (larva visceral migratória)	Ingestão de ovos infectados provenientes das fezes de cães
INFECÇÕES FÚNGICAS	
Coccidioides immitis	Sudoeste dos Estados Unidos
DOENÇA NEOPLÁSICA	
Linfoma, leucemia, carcinoma metastático Síndrome hipereosinofílica (distúrbio mieloproliferativo)	
PROCESSOS INFLAMATÓRIOS	
Sarcoidose Hipersensibilidade a medicamentos Presença de corpo estranho no sistema nervoso central	

* A porcentagem de eosinófilos varia de apenas 6% para a maioria das células.

Fatores epidemiológicos são importantes para levantar suspeita de meningite asséptica não viral. Leptospirose (Cap. 323) pode ser sugerida por um histórico de exposição recente direta ou indireta a animais (p. ex., cães, roedores, gado de leite) e sua urina. Neurobrucelose (Cap. 310) é sugerida pela ingestão recente de queijo não pasteurizado do litoral mediterrâneo, Oriente Médio ou México ou pelo trabalho como veterinário ou em abatedouros. Micoses endêmicas específicas podem ser uma hipótese diagnóstica plausível no sudoeste dos Estados Unidos (coccidioidomicose; Cap. 333) e no vale do rio Mississippi (histoplasmose; Cap. 332). O contexto de imunossupressão por fármacos ou doença, tal como a síndrome de imunodeficiência adquirida, levanta a possibilidade de *C. neoformans* (Cap. 336) ou *L. monocytogenes* (Cap. 293). Promiscuidade sexual e erupção maculosa da sífilis secundária poderiam sugerir *T. pallidum* (Cap. 319) como agente etiológico num paciente com meningite linfocítica.

Causas não Infecciosas de Meningite Asséptica

As causas não infecciosas são classificadas em quatro categorias principais (Tabela 412-10): hipersensibilidade a fármacos; processos sistêmicos como lúpus eritematoso sistêmico e outras doenças colágeno-vasculares; doença neoplásica, primária ou metastática que infiltra as leptomeninges; e processos inflamatórios que comprometem principalmente o SNC. Embora uma predominância de células mononucleares seja encontrada no LCR na maioria das meningites assépticas não infecciosas, há várias exceções importantes. Meningite por hipersensibilidade a fármaco usualmente causa uma resposta neutrofílica, embora ocasionalmente predominem células mononucleares ou eosinófilos. No lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266), a pleocitose pode ser predominantemente linfocítica ou neutrofílica (às vezes, vários milhares por milímetro cúbico) com um nível normal de glicose no LCR. Hipoglicorraquia é uma característica de poucas meningites assépticas não infecciosas e sugere doença maligna ou sarcoidose. Vários fármacos, mais frequentemente os anti-inflamatórios não esteroides, também podem estar implicados em meningite asséptica.

Meningite Crônica (Persistente)

A meningite crônica é definida pela síndrome clínica de cefaleia, rigidez da nuca, estado mental alterado, náuseas e vômitos, com ou sem paralisias de nervos cranianos (p. ex., III, IV, VI, VII, VIII) e evidência de mielopatia ou radiculopatia, além de resposta inflamatória no LCR durante pelo menos 4 semanas. Obstrução do fluxo de LCR pode resultar em hidrocefalia e papiledema.

Causas Infecciosas

Entre as causas bacterianas mais frequentes da meningite crônica, aquela causada por *M. tuberculosis* (Cap. 324) é a mais importante a ser identificada porque, se não tratada, é quase sempre fatal em 4 a 8 semanas (Tabela 412-11).[13] De modo semelhante, as infecções parameníngeas (Cap. 413) precisam ser reconhecidas e tratadas prontamente porque, muitas vezes, é necessária cirurgia dos focos infecciosos para fornecer um diagnóstico bacteriológico específico e prevenir sequelas neurológicas. Deve-se suspeitar de tuberculose em pacientes com histórico pregresso de doença tuberculosa, histórico de exposição recente, infecção por HIV ou outro estado de imunossupressão, particularmente o uso de fármacos e produtos biológicos que bloqueiam TNF-α e que são usados frequentemente para tratar doenças autoimunes. As manifestações clínicas incluem febre e suores noturnos, paralisias do sexto nervo craniano, acidente vascular cerebral relacionado com arterite, ou lesões vistas na radiografia de tórax. O teste cutâneo derivado da proteína purificada pode ser negativo em pacientes que estão gravemente imunossuprimidos ou que tenham doença recém-adquirida ou devastadora. O esfregaço álcool-acidorresistente e a cultura de concentrado de LCR podem proporcionar o diagnóstico. A PCR pode ser muito útil apesar da sua baixa sensibilidade de apenas 70%.[14] Em resultado, pode ser difícil estabelecer um diagnóstico precoce. Quando os achados clínicos e do LCR sugerem o diagnóstico, o tratamento (Cap. 324) deve ser iniciado enquanto se aguarda o resultado das culturas. A resistência aos fármacos e a coinfecção com infecção por HIV podem ser impedimentos importantes para o tratamento adequado. A resistência à rifampicina pode ser facilmente detectada por PCR, visto quase todas as mutações que conferem resistência à rifampicina estarem contidas dentro de um segmento bem definido do gene *rpoB*. A resistência a outros fármacos é menos facilmente detectada por esses métodos.

Deve-se suspeitar de infecções parameníngeas (Cap. 413) quando se desenvolver meningite crônica com sinais neurológicos focais na vigência de otite média crônica ou sinusite, infecção pleuropulmonar ou *shunt* cardiopulmonar da direita para a esquerda. Imagens de TC ou RM do crânio com contraste são importantes para diagnosticar abscesso cerebral, infecção sinusal e infecções epidurais ou subdurais.

A meningite pode acompanhar sinais de sífilis secundária na pele, membranas mucosas e linfonodos (Cap. 319) ou pode ocorrer isoladamente. Nervos cranianos individuais (II ao VII) podem ser comprometidos; anormalidades visuais, perda auditiva e paralisia facial são as alterações mais frequentes. O teste de absorção do anticorpo treponêmico fluorescente ou os estudos sorológicos de micro-hemaglutinação do *T. pallidum* são úteis para distinguir o processo de resultados falso-positivos biológicos do VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) ou RPR (reagina plasmática rápida) no soro.

Deve-se suspeitar de meningite por doença de Lyme (Cap. 321) pelos dados epidemiológicos (localização geográfica, estação, exposição a carrapato) e pelos aspectos clínicos associados (eritema migratório, paralisia de Bell, radiculopatia). O diagnóstico é feito por ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) com confirmação por *Western blot*.

Uma série de infecções fúngicas pode causar meningite crônica. A meningite criptocócica (Cap. 336) é comum em indivíduos imunossuprimidos e pode ser diagnosticada por detecção do antígeno criptocócico no LCR. A histoplasmose (Cap. 332) deve ser suspeitada em regiões endêmicas. A aspergilose (Cap. 339) é angiocêntrica e pode causar infartos cerebrais associados. A mucormicose (Cap. 340) é comum em pacientes com diabetes melito mal controlado. A flucitosina é superior ao fluconazol quando usada em conjunto com a anfotericina B para o tratamento da meningite criptocócica (Cap. 336).[A9]

Causas não Infecciosas

As causas não infecciosas de meningite incluem doença maligna, meningite química e condições inflamatórias primárias (Tabela 412-14). Doença maligna pode ser diagnosticada por exame citológico do LCR, de preferência utilizando grandes volumes na amostra analisada. RM com contraste pode revelar espessamento das meninges e raízes nervosas, mas pode ser necessária biópsia meníngea para diagnóstico. Meningite química por injeção subaracnóidea prévia pode persistir, com xantocromia observada no LCR; inflamação meníngea pode ser identificada em imagens de TC ou RM com realce de contraste.

Tabela 412-14

Causas não infecciosas de meningite linfocítica crônica (persistente)

CONDIÇÕES CAUSADORAS	OUTROS ACHADOS NO LCR
NEOPLASIAS	
Metastáticas: pulmão, mamas, estômago, pâncreas, linfoma, melanoma, leucemia Sistema nervoso central: gliomatose meníngea, sarcoma meníngeo, disgerminoma cerebral; tumores/cistos epidermoides	Baixo nível de glicose; proteína elevada, exame citológico; microscopia polarizante; marcadores de linfócitos monoclonais
INFLAMAÇÃO QUÍMICA	
Endógena: tumor epidermoide, craniofaringioma	Baixa concentração de glicose, proteína elevada
Exógena: injeção recente dentro do espaço subaracnóideo	Baixa concentração de glicose, proteína elevada
PROCESSOS INFLAMATÓRIOS PRIMÁRIOS	
Sarcoide do sistema nervoso central	Frequentemente, baixa concentração de glicose, níveis elevados de proteína, níveis elevados de enzima conversora de angiotensina no LCR (e no soro)
Granulomatose com poliangeíte (anteriormente granulomatose de Wegener)	Níveis elevados de proteína
Síndrome de Behçet	Níveis elevados de proteína
Angite granulomatosa isolada do sistema nervoso central	Níveis elevados de proteína
Lúpus eritematoso sistêmico	Níveis elevados de proteína
Meningite benigna crônica idiopática	Níveis elevados de proteína

LCR = líquido cefalorraquiano.

Sarcoidose meníngea ou do SNC (Cap. 95) pode ocorrer isoladamente ou com comprometimento de outro órgão, como granulomas pulmonares, linfadenopatia ou miopatia. Os achados neurológicos podem incluir diabetes insípido e paralisia de nervos cranianos. Granulomatose com poliangeíte (Cap. 270) pode causar inflamação meníngea e paralisia de nervos cranianos, muitas vezes em associação à doença dos seios paranasais. O diagnóstico é sugerido por lesões na radiografia de tórax, hematúria microscópica, lesões na pele, neuropatia periférica e autoanticorpos séricos anticitoplasma dos neutrófilos. A meningite asséptica do lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266) pode ser acompanhada por outras manifestações neurológicas (convulsões, encefalopatia, AVC e mielopatia transversa), manifestações sistêmicas (erupção, artrite) e anticorpos anti-DNA.

Meningite Crônica (Intermitente)

Na meningite intermitente crônica, todas as anormalidades clínicas e do LCR se resolvem completamente entre os episódios, sem terapia antimicrobiana (Tabela 412-11). De modo pouco frequente, um paciente pode ter vários episódios resultantes de diferentes agentes virais. As principais causas de meningite asséptica recorrente são infecções (quase sempre virais e causadas pelo HSV-2), meningite química endógena, hipersensibilidade a fármaco (incluindo o uso de imunoglobulinas intravenosas), com o quadro de meningite seguindo-se a cada uso, e doenças inflamatórias e autoimunes.

Na meningite recorrente por HSV-2, predominam linfócitos, com o número de células aproximadamente 40% mais alto no episódio inicial que nas recorrências. Extravasamento de material de cisto epidermoide intracraniano pode produzir reação inflamatória com até 1.000 a 5.000 células/μL (aproximadamente 80% de leucócitos polimorfonucleares) inicialmente, com subsequente predominância de células mononucleares. Ocasionalmente, microscopia polarizada pode demonstrar cristais de ceratina e colesterol no LCR de pacientes com meningite química endógena. Na síndrome de Behçet (Cap. 270), o LCR pode ter, predominantemente, células mononucleares ou leucócitos polimorfonucleares. A meningite de Mollaret, uma síndrome de meningite recorrente benigna causada por HSV-2, inicialmente é associada a neutrófilos e monócitos no LCR sem hipoglicorraquia, mas depois passa para uma pleocitose predominantemente linfocítica. No entanto, o tratamento prolongado com valciclovir 1 g/dia não previne recorrências de meningite associada ao HSV-2. A síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, uma rara uveomeningoencefalite, consiste em meningite/meningoencefalite e uveíte anterior ou posterior recorrentes, seguidas por vitiligo, poliose, alopecia e disacusia; a resposta celular do LCR é mononuclear. Foi sugerida uma origem autoimune dirigida contra um antígeno dos melanócitos.

Meningite Crônica com Pleocitose Predominantemente Neutrofílica

Meningite neutrofílica persistente crônica (Tabela 412-15) é definida pela seguinte combinação: (1) características clínicas compatíveis com meningite; (2) exame inicial do LCR mostrando neutrófilos em percentuais superiores a 50%, hipoglicorraquia e concentração elevada de proteínas; (3) terapia antimicrobiana que seria apropriada para as causas usuais de meningite bacteriana; (4) esfregaços e culturas negativos para bactérias na amostra inicial do LCR; (5) repetição de exame do LCR 7 dias ou mais após análise inicial mostrando 50% ou mais de neutrófilos, hipoglicorraquia e concentração elevada de proteínas.

Tabela 412-15

Causas de meningite crônica (persistente) com predominância de neutrófilos

RARAS	OUTROS ACHADOS NO LCR
BACTERIANAS	
Nocardia asteroides	Baixo nível de glicose, proteínas acentuadamente elevadas, com cultura positiva
Actinomyces israelii	Baixa concentração de glicose, níveis elevados de proteína, cultura positiva anaeróbica
Arachnia propionica	Baixa concentração de glicose, níveis elevados de proteína, cultura positiva anaeróbica
FÚNGICAS	
Candida spp.	Baixa concentração de glicose, níveis elevados de proteína, cultura positiva
Aspergillus spp.	Baixo nível de glicose, proteína elevada, imunoensaio enzimático ou ensaio imunoabsorvente ligado à enzima para *Aspergillus* galactomanano
Zigomicetos	Baixa concentração de glicose, proteína elevada
Fungos dematiáceos	Baixa concentração de glicose, proteína pode ser nitidamente elevada
NÃO INFECCIOSAS	
Lúpus eritematoso sistêmico	Baixa concentração de glicose, proteína elevada
Meningite química	Baixa concentração de glicose, proteína pode ser nitidamente elevada
MUITO RARAS	
Bacterianas	
Brucella spp.	Baixa concentração de glicose, proteína elevada
Mycobacterium tuberculosis	Baixo nível de glicose, proteína elevada, reação em cadeia da polimerase positiva para o DNA de *M. tuberculosis*
Fúngicas	
Pseudoallescheria boydii	Baixa concentração de glicose, a proteína pode ser nitidamente elevada
Coccidioides immitis	Baixa concentração de glicose, nível elevado de proteína, presença de anticorpo fixador de complemento
Blastomyces dermatitidis	Baixa concentração de glicose, nível de proteína elevado, possível detecção de antígeno no LCR e na urina
Histoplasma capsulatum	Baixa concentração de glicose, proteína ligeiramente elevada; anticorpos fixadores de complemento no LCR; antígeno detectável no LCR, na urina e no soro

LCR = líquido cefalorraquidiano.

Entre as causas bacterianas (Tabela 412-15) estão organismos (*Actinomyces israelii* e *Arachnia propionica* [Cap. 329]) que podem ser isolados por cultura somente sob condições anaeróbicas. Lesões pulmonares concomitantes podem sugerir *Nocardia* (Cap. 330) ou *M. tuberculosis* (Cap. 324) como a causa, embora a pleocitosepolimorfonuclear inicial presente em alguns casos persista muito além de 1 semana antes de mudar para uma predominância linfocítica. *Brucella* (Cap. 310) e infecções micóticas invasivas endêmicas seriam sugeridas por considerações epidemiológicas. Outras infecções fúngicas podem ser diagnosticadas, particularmente em pacientes imunocomprometidos, testando-se antígeno com o ELISA, ensaio imunoenzimático, (incluindo o teste de galactomanano de *Aspergillus* spp.; Cap. 339) ou pode ser necessária biópsia meníngea.

Ocasionalmente, meningite química exógena secundária a injeção intratecal de antimicrobianos, agentes quimioterápicos ou meios de contraste pode produzir pleocitose persistente e hipoglicorraquia resultantes de aracnoidite esclerosante bem depois que a medicação que desencadeou o processo já foi retirada. Lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266) pode produzir uma variedade de meningites, incluindo a meningite asséptica linfocítica ou a neutrofílica aguda, bem como respostas linfocíticas ou neutrofílicas persistentes crônicas do LCR.

Meningite Eosinofílica

A presença de 5% ou mais eosinófilos no LCR é incomum e sugere doença parasitária, certas infecções fúngicas, como a meningite da coccidioidomicose ou da candidíase, doenças neoplásicas ou alguns processos inflamatórios (Tabela 412-13).[15] Na maioria dos casos, os eosinófilos estão associados a linfócitos, que predominam; a porcentagem mais alta de eosinófilos é observada com a meningite causada pela larva migratória do ascarídeo do guaxinim *Baylisascaris procyonis* (Cap. 357) e do verme do pulmão do rato *Angiostrongylus cantonensis* (Cap. 357). Nas meningites fúngicas, particularmente as resultantes de *C. immitis* (Cap. 333), a resposta do LCR é principalmente mononuclear com 6% a 20% de eosinófilos; a hipoglicorraquia pode ser uma característica da meningite por *C. immitis* e *Candida* (Cap. 338) e de processos neoplásicos e de sarcoidose.

A maioria dos pacientes com meningite eosinofílica, exceto aqueles casos que resultam de triquinose (Cap. 357) ou hipersensibilidade a fármaco, apresenta sintomas prolongados que sugerem meningite crônica. A maioria dos pacientes com meningite de origem parasitária ou neoplásica tem evidência também de comprometimento cerebral.

Referência de Grau A

A1. Molyneux E, Nizami SQ, Saha S, et al. 5 versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomised equivalence study. *Lancet*.2011;377:1837–1845.

A2. van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol.* 2010;9:254–263.

A3. Nguyen TH, Tran TH, Thwaites G, et al. Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2007;357:2431–2440.

A4. Scarborough M, Gordon SB, Whitty CJ, et al. Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med.* 2007;357:2441–2450.

A5. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6: CD004405.

A6. Fritz D, Brouwer MC, van de Beek D. Dexamethasone and long-term survival in bacterial meningitis. *Neurology*. 2012;79:2177–2179.

A7. Mourvillier B, Tubach F, van de Beek D, et al. Induced hypothermia in severe bacterial meningitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2174–2183.

A8. Aurelius E, Franzen-Rohl E, Glimaker M, et al. Long-term valacyclovir suppressive treatment after herpes simplex virus type 2 meningitis: a double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1304–1313.

A9. Day JN, Chau TT, Wolbers M, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2013;368:1291–1302.

Referências Gerais

1. Martin NG, Sadarangani M, Pollard AJ, et al. Hospital admission rates for meningitis and septicaemia caused by Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, and Streptococcus pneumoniae in children in England over five decades: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:397–405.
2. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med*. 2011;364:2016–2025.
3. Bardak-Ozcem S, Sipahi OR. An updated approach to healthcare-associated meningitis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12:333–342.
4. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2010;362:146–154.
5. Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, et al. Dilemmas in the diagnosis of acute communityacquired bacterial meningitis. *Lancet*. 2012;380:1684–1692.
6. Kumar A, Debata PK, Ranjan A, et al. The role and reliability of rapid bedside diagnostic test in early diagnosis and treatment of bacterial meningitis. *Indian J Pediatr*. 2015;82:311–314.
7. Sakushima K, Hayashino Y, Kawaguchi T, et al. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: a meta-analysis. *J Infect*. 2011;62:255–262.
8. Mekitarian Filho E, Horita SM, Gilio AE, et al. Cerebrospinal fluid lactate level as a diagnostic biomarker for bacterial meningitis in children. *Int J Emerg Med*. 2014;7:14.
9. Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, et al. Dilemmas in the diagnosis of acute communityacquired bacterial meningitis. *Lancet*. 2012;380:1684–1692.
10. van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, et al. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet*. 2012;380:1693–1702.
11. Roed C, Omland LH, Skinhoj P, et al. Educational achievement and economic self-sufficiency in adults after childhood bacterial meningitis. *JAMA*. 2013;309:1714–1721.
12. Steiner I, Schmutzhard E, Sellner J, et al. EFNS-ENS guidelines for the use of PCR technology for the diagnosis of infections of the nervous system. *Eur J Neurol*. 2012;19:1278–1291.
13. Thwaites GE, van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *Lancet Neurol*. 2013;12:999–1010.
14. Solomons RS, van Elsland SL, Visser DH, et al. Commercial nucleic acid amplification tests in tuberculous meningitis-a meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;78:398–403.
15. Sawanyawisuth K, Chotmongkol V. Eosinophilic meningitis. *Handb Clin Neurol*. 2013;114:207–215.

No Brasil

Em nosso meio doença meningocócica e meningites fazem parte da lista nacional de doenças e agravos de notificação compulsória. A incidência da meningite por *Haemophilus influenzae* b, que era a segunda mais frequente entre as meningites bacterianas, atingindo crianças menores de um ano até cinco anos de idade, apresentou acentuado declínio após a introdução da vacina conjugada contra esse agente no programa de imunização da infância, no Brasil, a partir de 1999.

A vacinação apresentou impacto positivo mais acentuado na queda da morbimortalidade do que na letalidade da doença. Atualmente a meningite pneumocócica é a segunda causa mais frequente de meningite bacteriana. O Sistema de Vigilância de Meningites (SVE/ Meningites), implantado desde 1975, que era destinado inicialmente à meningite meningocócica, foi posteriormente ampliado, incorporando a vigilância de outras meningites de interesse de saúde pública. De 2001 a 2006 foram confirmados 167.832 casos de meningites no Brasil. As etiologias bacterianas mais importantes foram *N. meningitidis,* responsável por 21.409 (13%) casos, *S. pneumoniae,* com 8.009 (5%) casos e *M. tuberculosis,* com 2.546 (2%) casos. Outras bactérias respondem por 24% do total de casos. As etiologias virais foram responsáveis por 71.794 casos (43%). Os agentes etiológicos das meningites virais têm sido identificados esporadicamente, em geral quando da ocorrência de surtos da doença.

No Brasil a presença de eosinófilos no LCR sugere particularmente o diagnóstico de neurocisticercose ou neuroesquistossomose mansônica. Nestes pacientes são encontrados percentuais variáveis de eosinófilos, juntamente com neutrófilos e células mononucleadas. O diagnóstico é facilitado pela presença de anticorpos específicos dessas doenças no LCR.

Percentuais elevados de eosinófilos, especialmente na vigência de quadros de meningoencefalite grave, tornam necessária a pesquisa de amebas de vida livre, detectáveis apenas na câmara de contagem global do LCR, uma vez que o processo de centrifugação destrói esses micro-organismos.

Bibliografia

Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória, do Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac", Coordenadoria de Controle de Doenças, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, e Instituto Adolfo Lutz (Laboratório de Vírus Entéricos). Meningites virais. Revista de Saúde Pública 2006;40:748-750.

Meningites. Guia de Vigilância Epidemiológica. 6ª Edição. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Ministério da Saúde 2005. Disponível em www.saude.gov.br/bvs.

Miranzi SSC, et al. Impacto do programa de vacinação contra meningites causadas por Haemophilus influenzae tipo b no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública.* 2007;23:1689–1695.

Abscesso cerebral e infecções parameníngeas

Avindra Nath

Joseph Berger

O abscesso cerebral afeta o parênquima cerebral diretamente, enquanto as infecções parameníngeas produzem supuração em espaços virtuais do cérebro e da medula espinal (abscesso epidural e empiema subdural) ou produzem oclusão dos seios venosos e veias cerebrais contíguos (trombose de seios venosos cerebrais).

Abscesso cerebral

Epidemiologia

A frequência de várias causas de abscesso cerebral (Tabela 413-1) na população tem sido difícil de averiguar em virtude das amplas variações entre as séries de casos, em parte como resultado dos padrões de referência. Além disso, as crianças com abscesso cerebral, muitas vezes, têm cardiopatia congênita cianótica ou infecção otogênica. Abscessos criptogênicos são responsáveis por maior porcentagem de casos nas séries mais recentes, talvez relacionados à presença de forame oval patente. Em média, 90% dos abscessos cerebrais ocorrem como consequência de um foco de supuração em outras partes do corpo, com os 10% restantes sendo devidos à inoculação da infecção a partir de feridas na cabeça ou de procedimentos neurocirúrgicos. Os homens predominam em praticamente todas as séries de abscesso cerebral. Pacientes terminais, nos quais o tratamento médico é suspenso, podem demonstrar abscessos na autópsia, mas esses abscessos normalmente têm pouca importância clínica.

Tabela 413-1

Condições que predispõem ao desenvolvimento do abscesso cerebral

Otogênicas
Otite média
Mastoidite
Dentária
Cardíacas
Cardiopatia cianótica
Tetralogia de Fallot
Forame oval patente
Endocardite infecciosa
Pulmonares
Fístula arteriovenosa pulmonar
Infecção pulmonar
Abscesso pulmonar
Bronquiectasia
Estenose esofágica
Tumores e infartos cerebrais
Traumatismos cranianos penetrantes e não penetrantes
Procedimento neurocirúrgico pós-operatório (trauma e não trauma relacionados)
Tratos sinusais dérmicos
Sepse
Imunossupressão
Mecanismo desconhecido

Biopatologia

Os abscessos cerebrais são coleções de material purulento (neutrófilos e tecido necrótico) causadas pela infecção por uma variedade de organismos bacterianos, fúngicos e parasitários. A infecção decorrente de outros locais geralmente prolifera no cérebro por via hematogênica. Quando contígua ao cérebro, a infecção entra nele por extensão direta ou caminhando ao longo de vasos com tromboflebite, sobretudo de veias piais e seios intracranianos. Dentro do cérebro, a infecção começa como uma cerebrite com infiltrados perivasculares e infiltração de neutrófilos para dentro do parênquima cerebral. Com o tempo, o abscesso em desenvolvimento é caracterizado por um exsudato purulento que inclui tecido cerebral necrótico, bem como neutrófilos viáveis e necróticos. Tecido de granulação se desenvolve na interface entre o tecido necrótico e o viável; eventualmente, o abscesso é emparedado e bloqueado por uma cápsula fibrosa. A formação da cápsula depende da virulência do organismo e do estado de imunidade do indivíduo. Os organismos mais virulentos são associados a lesões maiores, mais necrose, ependimite mais precoce e a um grau maior de inflamação fora da cápsula de colágeno.

Manifestações clínicas

O quadro clínico reflete uma tríade caracterizada pela natureza infecciosa da lesão, comprometimento cerebral focal e efeito de massa intracraniana progressivo (Tabela 413-2).[1] Um ou dois elementos podem estar ausentes em um determinado caso, particularmente na fase precoce da evolução. Entre os sintomas infecciosos, a febre está presente no início ou precocemente em apenas cerca de 60% dos casos. Rigidez de nuca é uma queixa infrequente, e sinais meníngeos são constatados em cerca de 30% dos casos. A ausência de sinais clássicos pode atrasar o diagnóstico.[2]

Tabela 413-2

Abscesso cerebral: características iniciais em 123 casos

Dor de cabeça	55%
Alterações da consciência	48%
Febre	58%
Rigidez da nuca	29%
Náusea, vômitos	32%
Crises convulsivas	19%
Distúrbios visuais	15%
Disartria	20%
Hemiparesia	48%
Sepse	17%

Os *deficits* neurológicos focais dependem do local e do tamanho da lesão, que por sua vez serão determinados pela condição causal ou pela predisposição do paciente. Em alguns pacientes, convulsões precedem o diagnóstico. Os *deficits* iniciais em pacientes com lesões do lobo temporal, que são normalmente causadas pela disseminação de um abscesso otogênico, são defeitos de campos visuais nos quadrantes superiores homônimos contralaterais e, no hemisfério dominante, afasia. *Deficits* motores ocorrem eventualmente em 40% a 50% dos abscessos supratentoriais. Abscessos cerebelares, que são muitas vezes causados por infecções otomastóideas, são caracterizados por ataxia ipsolateral dos membros; pode haver também posicionamento anormal da cabeça (para a frente e para longe do lado da lesão) e nistagmo com componente lento e grosseiro ao olhar para o lado do abscesso e rápido ao olhar para o outro lado. Pacientes com abscessos cerebrais múltiplos podem apresentar sinais multifocais ou encefalopatia. Pacientes com abscessos cerebrais por *Toxoplasma* (Cap. 349) muitas vezes têm transtornos de movimento porque esses abscessos frequentemente se localizam nos núcleos da base. De fato, quase todos os pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) que apresentam hemibalismo ou hemicoreia têm abscessos cerebrais por alguma das espécies de *Toxoplasma*.

A cefaleia é um sintoma inicial importante em 80% a 90% dos pacientes com abscesso bacteriano, mas é menos frequente (≈20%) em pacientes com abscessos fúngicos. Sintomas de pressão intracraniana aumentada, como náuseas, diminuição do nível de consciência e papiledema ocorrem menos frequentemente. O desenvolvimento de cefaleia em um paciente com infecção anaeróbica crônica, tal como supuração otomastóidea, do seio paranasal ou pulmonar sugere a possibilidade de abscesso cerebral. De modo semelhante, o desenvolvimento de cefaleia em uma criança com cardiopatia congênita cianótica muitas vezes é relacionado a um abscesso cerebral. A tetralogia de Fallot (Cap. 69) é a anomalia cardíaca congênita mais frequente associada ao abscesso cerebral.

Diagnóstico

O exame do crânio, ouvidos, seios paranasais, cavidade oral, coração e pulmões pode fornecer indícios importantes quanto à etiologia, do mesmo modo que sinais claros de infecção em outros locais. Culturas de sangue e escarro podem identificar o organismo e sua sensibilidade aos antibióticos. Em pacientes com sinais de hipertensão intracraniana, está contraindicada a punção lombar devido ao risco de herniação.

A ressonância magnética (RM) pode detectar alterações iniciais, como edema cerebral, sendo preferível à tomografia computadorizada (TC).[3] Na fase inicial de cerebrite, a RM ponderada em T2 pode mostrar intensidade de sinal anormalmente elevada correspondendo à baixa intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T1. A sequência de restrição de difusão líquida (FLAIR) permite melhor visualização do edema cerebral. Em imagens ponderadas em T1, a área de cerebrite que é vista inicialmente como uma área pouco definida de baixa intensidade de sinal evolui mais tarde para uma cavidade central com intensidade de sinal ligeiramente mais alta que o líquido cefalorraquidiano (LCR), circundada por edema que é ligeiramente hipointenso em comparação ao parênquima cerebral. Fases mais tardias da infecção mostram necrose central e formação de uma orla de intensidade de sinal levemente aumentada em imagens ponderadas em T1 (Fig. 413-1). Administração de gadolínio mostra uma lesão com contraste em forma de anel. Imagens ponderadas em difusão ajudam a diferenciar abscessos de tumores cerebrais; a cavidade de um abscesso mostra intensidade de sinal elevado, com valores do coeficiente de difusão aparente diminuídos, enquanto as cavidades de um tumor necrótico demonstram o contrário.

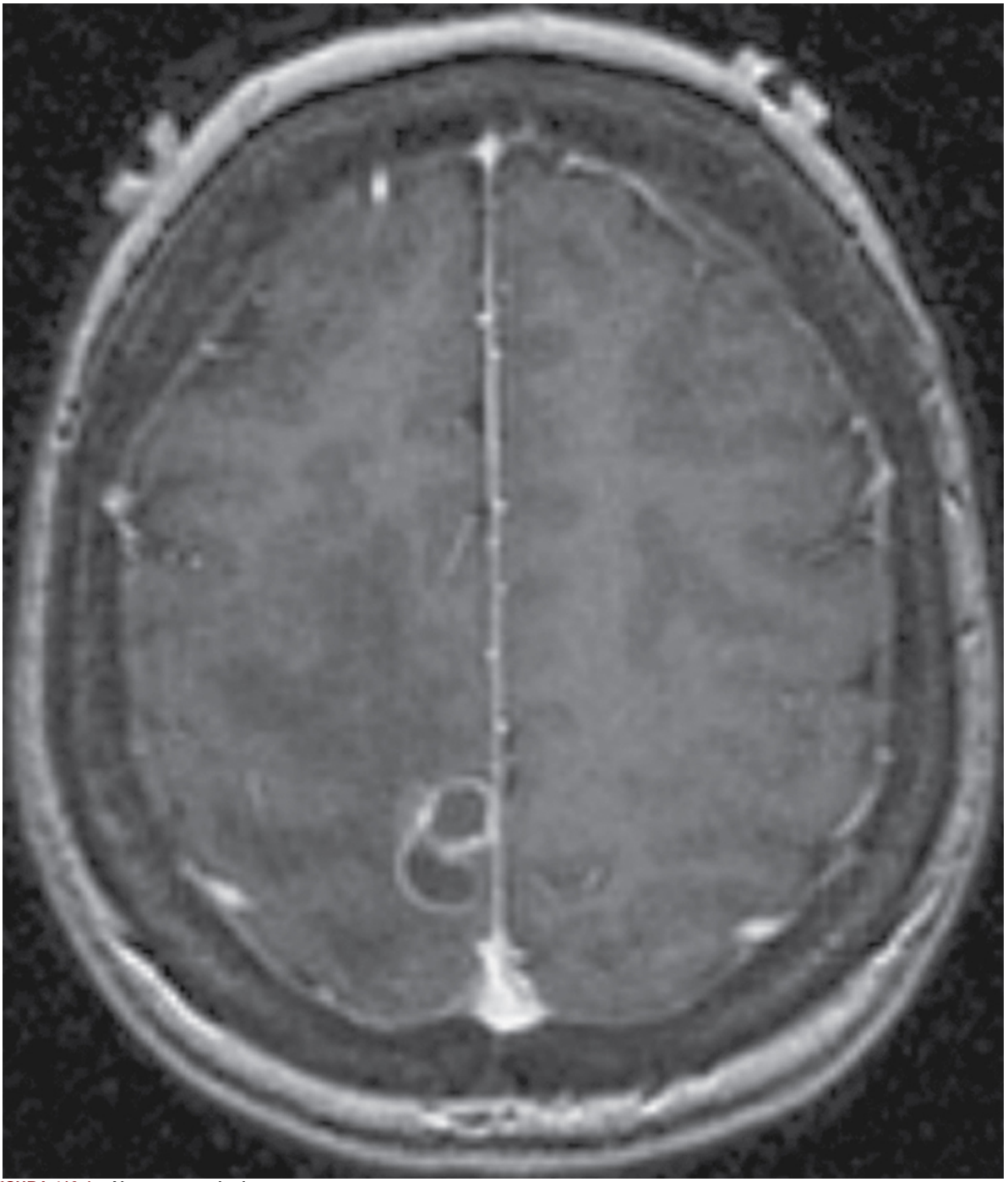

FIGURA 413-1 Abscesso cerebral.
A ressonância magnética com gadolínio mostra uma lesão do anel de reforço multiloculado devido à infecção causada por espécies de *Nocardia*.

Aspiração cirúrgica ou exérese da lesão pode ser necessária para estabelecer um diagnóstico microbiológico. Coloração pelo Gram e cultura do líquido do abscesso, com manipulação adequada, podem apresentar bons resultados, com ou sem tratamento antibiótico prévio. Se for planejada cirurgia imediata, o uso de antibióticos pode ser adiado até que tenha sido obtido material para cultura. Testes múltiplos através de reação em cadeia da polimerase (PCR) estão sendo desenvolvidos para identificação rápida de organismos bacterianos e detecção de genes de resistência antibiótica.

Tratamento

O abscesso cerebral exige intervenção urgente.[4] Em virtude do risco de herniação cerebral com grandes lesões, pode ser necessário o tratamento do edema cerebral (dexametasona intravenosa [IV], 16 a 24 mg/dia divididos em quatro doses) mesmo enquanto se inicia a intervenção cirúrgica. Corticosteroides frequentemente diminuem o edema em 8 horas, mas podem retardar a formação de uma cápsula em torno do abscesso cerebral, suprimir a resposta imune à infecção e diminuir a penetração dos antibióticos; portanto, devem ser usados por períodos curtos, usualmente apenas até que seja possível a descompressão por drenagem com agulha ou remoção cirúrgica. Está recomendada terapia antibiótica empírica (Tabela 413-3) previamente à cirurgia com base na fonte provável de infecção.

Tabela 413-3

Patógenos comuns e tratamento empírico para abscessos cerebrais*

CONDIÇÕES PREDISPONENTES	PATÓGENOS COMUNS	ANTIMICROBIANOS
Abscessos dentários	Estreptococos, *Bacteroides fragilis*	Penicilina + metronidazol
Otite crônica	*Bacteroides fragilis; Pseudomonas, Proteus, Klebsiella* spp.	Cefotaxima ou ceftriaxona + metronidazol; ceftazidima ou cefepima para *Pseudomonas* spp.
Sinusite	Estreptococos; *Haemophilus, Staphylococcus* spp.	Cefotaxima, ceftriaxona ou nafcilina + metronidazol
Trauma penetrante ou pós-cirúrgico	*Staphylococcus, Pseudomonas, Enterobacter* spp.; estreptococos	Nafcilina ou vancomicina + ceftriaxona ou cefotaxima + metronidazol
Endocardite bacteriana ou uso de fármacos	Flora mista, estreptococos, *Staphylococcus* spp.	Nafcilina ou vancomicina + ceftriaxona ou cefotaxima + metronidazol
Doença cardíaca congênita	Estreptococos	Cefotaxima ou ceftriaxona
Infecção pulmonar	*Nocardia* spp., *Bacteroides fragilis*, estreptococos, flora mista	Penicilina + metronidazol + trimetoprim-sulfametoxazol
Infecção por HIV	*Toxoplasma gondii*	Pirimetamina + sulfadiazina + ácido folínico

* Consulte a Tabela 287-4 no Capítulo 287 para regimes de dosagem.

O manejo antibiótico bem-sucedido do abscesso cerebral baseia-se no conhecimento de patógenos prováveis ou suspeitados, bem como na familiaridade com o espectro de atividade e penetração de um fármaco para dentro do sistema nervoso central. Quando não puder ser realizada cirurgia, deve ser iniciada antibioticoterapia empírica. Pode ser considerado um ensaio de tratamento não cirúrgico em pacientes com (1) lesões de pequeno tamanho, (2) um patógeno já identificado, (3) sem sintomas ou sinais de aumento da pressão intracraniana requerendo intervenção neurocirúrgica, (4) uma lesão profunda ou inacessível, (5) abscessos múltiplos, (6) alguma contraindicação para a cirurgia (p. ex., uma diátese hemorrágica), (7) curta duração dos sintomas, que sugere que a lesão está em estado de cerebrite e (8) disponibilidade de monitoramento com RM.[5]

Nos pacientes com suspeita de terem um abscesso do tronco cerebral, deve ser considerada a possibilidade de infecção por *Listeria* (Cap. 293) (Fig. 413-2), mesmo na ausência de uma imunodeficiência clara. Devem ser iniciados antibióticos parenterais de modo empírico para cobrir espécies de *Listeria* (Cap. 293).

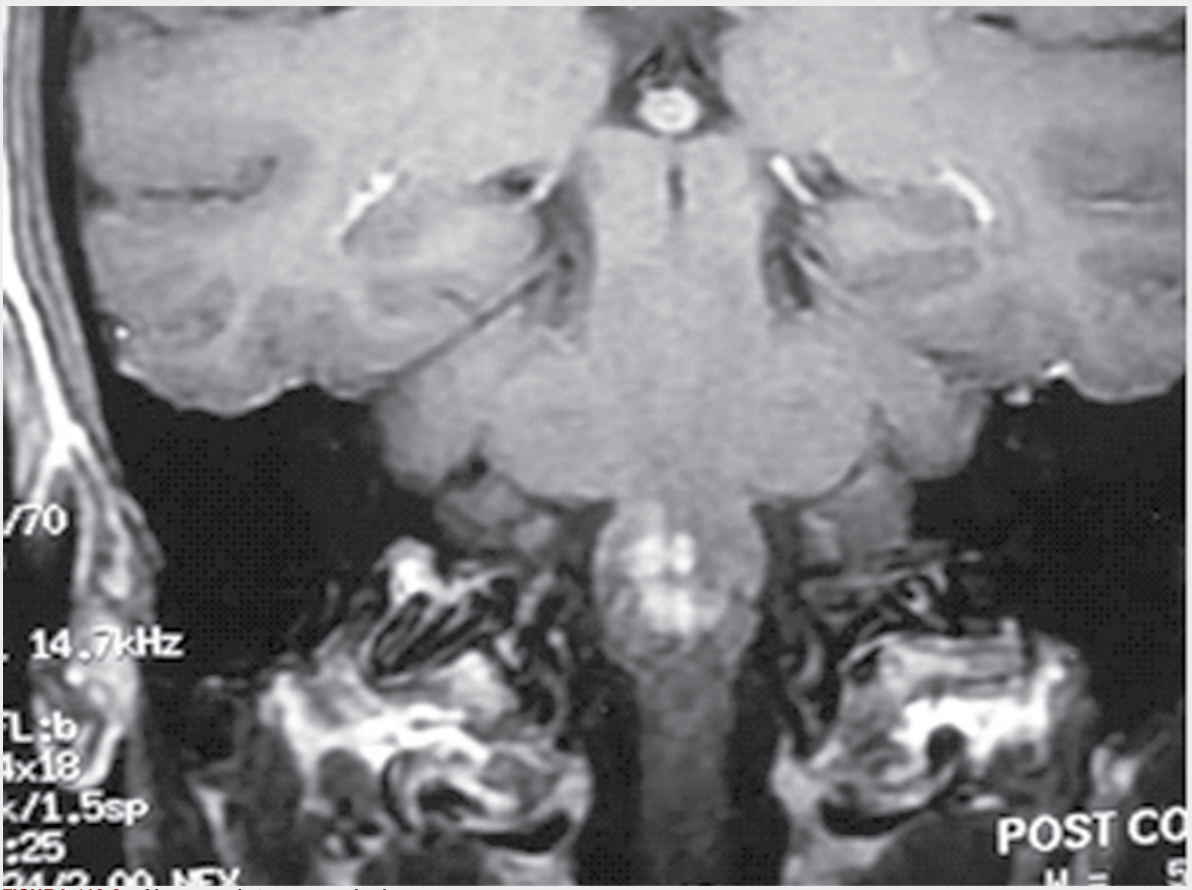

FIGURA 413-2 Abscesso do tronco cerebral.
A ressonância magnética com gadolínio mostra uma lesão do anel de reforço multiloculado devido à infecção causada por espécies de *Listeria*.

Os abscessos cerebrais causados por espécies de *Toxoplasma* (Cap. 349) ocorrem usualmente em pacientes imunocomprometidos (p. ex., pacientes com infecção por HIV) e não são acompanhados por formação de cápsula, de modo que respondem bem ao tratamento antibiótico isolado. Como resultado, os pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida e suspeita de toxoplasmose cerebral (Cap. 349) devem receber terapia antimicrobiana logo de início.

Prognóstico

Antes da era da TC, a mortalidade por abscessos cerebrais variava de 40% a 60%, e mesmo com a redução drástica da mortalidade na era da neuroimagem moderna, a taxa de mortalidade permanece em cerca de 10%.[6] Cerca de 70% dos pacientes recuperam-se completamente. Em pacientes pós-transplante e naqueles com abscessos hemisféricos profundos ou no tronco cerebral, as taxas de mortalidade podem passar de 80%. Outros fatores associados ao mau prognóstico incluem extremos de idade, abscessos múltiplos e retardo diagnóstico na ausência de sinais sistêmicos de infecção. Nível de consciência prejudicado é um sinal de mau prognóstico mesmo com hospitalização precoce e diagnóstico rápido. Organismos anaeróbicos e Gram-negativos e casos com culturas negativas também têm mau prognóstico. Crises convulsivas (Cap. 403) desenvolvem-se em até 50% dos pacientes, por vezes depois de períodos de latência de até 5 anos.

Abscesso epidural espinal

Definição

Infecção dentro do espaço epidural em torno da medula espinal, embora muitas vezes facilmente tratável, é uma causa potencial infrequente de paralisia e morte. O espaço epidural rodeia o saco dural e é limitado anteriormente pelo ligamento longitudinal posterior, posteriormente pelos ligamentos amarelos e pelo periósteo das lâminas vertebrais, e lateralmente pelos pedículos da coluna vertebral e pelos forames intervertebrais contendo os seus elementos neurais. O espaço se comunica com o espaço paravertebral através dos forames intervertebrais. Superiormente, o espaço é fechado no forame magno. Caudalmente, o espaço é fechado pelo ligamento sacrococcígeo. O espaço epidural contém tecido conjuntivo areolar frouxo, gordura semilíquida, linfáticos, artérias, um extenso plexo de veias e as raízes dos nervos espinais.

Epidemiologia

Os abscessos epidurais espinais podem resultar da disseminação hematogênica de infecção; os fatores de risco incluem uso de fármacos IV, transplantes de órgãos, uso crônico de esteroides, lesões malignas e diabetes. Infecção local após acupuntura para lombalgia ou analgesia epidural também podem causar abscessos epidurais. Locais cutâneos de infecção são as causas distantes mais comuns, especialmente em usuários de fármacos IV. Fontes abdominais, do trato respiratório e urinário também são frequentes. Osteomielite pode ser uma causa de extensão direta ou disseminação hematogênica, particularmente quando associada à sepse. Disseminação contígua pode ocorrer a partir de cateter epidural, abscesso do psoas, úlcera de decúbito, abscesso perinéfrico e retrofaríngeo ou locais cirúrgicos. Pequenos traumatismos nas costas podem ser implicados como causa de hematoma paraespinal, que pode subsequentemente sofrer disseminação hematogênica. *Staphylococcus aureus* é o organismo mais habitualmente isolado de abscessos epidurais espinais. Em 2012, um surto de infecções fúngicas paraespinais foi atribuído a injeções epidurais de metilprednisolona contaminada.[7]

Biopatologia

Uma vez que a dura-máter em torno da medula adere à coluna vertebral anteriormente, abscessos epidurais ocorrem mais posteriormente e, como nenhuma barreira anatômica separa os segmentos espinais no espaço epidural posterior, esses abscessos normalmente se estendem por vários segmentos vertebrais. A disfunção da medula espinal provavelmente reflete processos tóxicos secundários à inflamação, bem como trombose venosa, tromboflebite, isquemia secundária à compressão das artérias espinais e edema.

Manifestações clínicas

A presença de um fator de risco (>80% dos pacientes) no contexto de *deficits* neurológicos ou dor nas costas ou radicular deve sugerir um abscesso epidural espinal. As manifestações clínicas podem ser divididas em quatro estágios (Tabela 413-4). Dor nas costas (71%), febre (66%), dor à palpação da coluna com percussão focal (17%), irritação meníngea (20%) e cefaleia (3%) são frequentes.[8] Dor radicular pode ser erroneamente tomada por ciática, processo abdominal visceral, dor da parede torácica ou doença discal cervical. Os sinais clínicos são muitas vezes mais intensos do que se esperaria da extensão anatômica da coleção purulenta ou do tecido de granulação.

Tabela 413-4

Características iniciais de 915 pacientes com abscessos epidurais espinais

ESTÁGIO 1	
Dor na coluna	71%
Febre	66%
ESTÁGIO 2	
Dor radicular	20%
ESTÁGIO 3	
Fraqueza muscular	26%
Incontinência esfincteriana	24%
Deficits sensoriais	13%
ESTÁGIO 4	
Paralisia	31%
Quadriplegia	3%

De Reihsaus E, Waldbaur H, Seeling W. Spinal epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients. *Neurosurg Rev.* 2000;23:175-204.

Infelizmente, o diagnóstico muitas vezes não é feito logo de início. Se a condição continuar não reconhecida em um estágio precoce, os sintomas podem evoluir, ao longo de um período de horas ou dias, para paralisia abaixo do nível de infecção espinal.

Diagnóstico

O diagnóstico diferencial inclui processos de compressão e inflamatórios que envolvem a medula espinal: mielite transversa (Cap. 411), hérnia de disco intervertebral (Cap. 400), hemorragia epidural (Cap. 400) ou tumor metastático (Cap. 189), não sendo nenhum deles associado à evidência de infecção sistêmica. Pode não haver leucocitose sanguínea, mas a velocidade de hemossedimentação muitas vezes está elevada. Outros processos infecciosos que podem produzir dolorimento ou dor nas costas, ou no pescoço, devem ser excluídos: meningite bacteriana (Cap. 412), abscesso perinéfrico, discite e endocardite bacteriana (Cap. 76).

Punção lombar deve ser evitada em pacientes com suspeita de abscesso epidural espinal, pelo risco de disseminar a infecção para o espaço subaracnóideo, causando meningite. O método de escolha para diagnóstico é a RM contrastada com gadolínio[9] (Fig. 413-3), mas os achados de RM em pacientes submetidos à analgesia epidural podem se assemelhar àqueles de abscesso epidural espinal, mesmo quando não há nenhuma infecção.

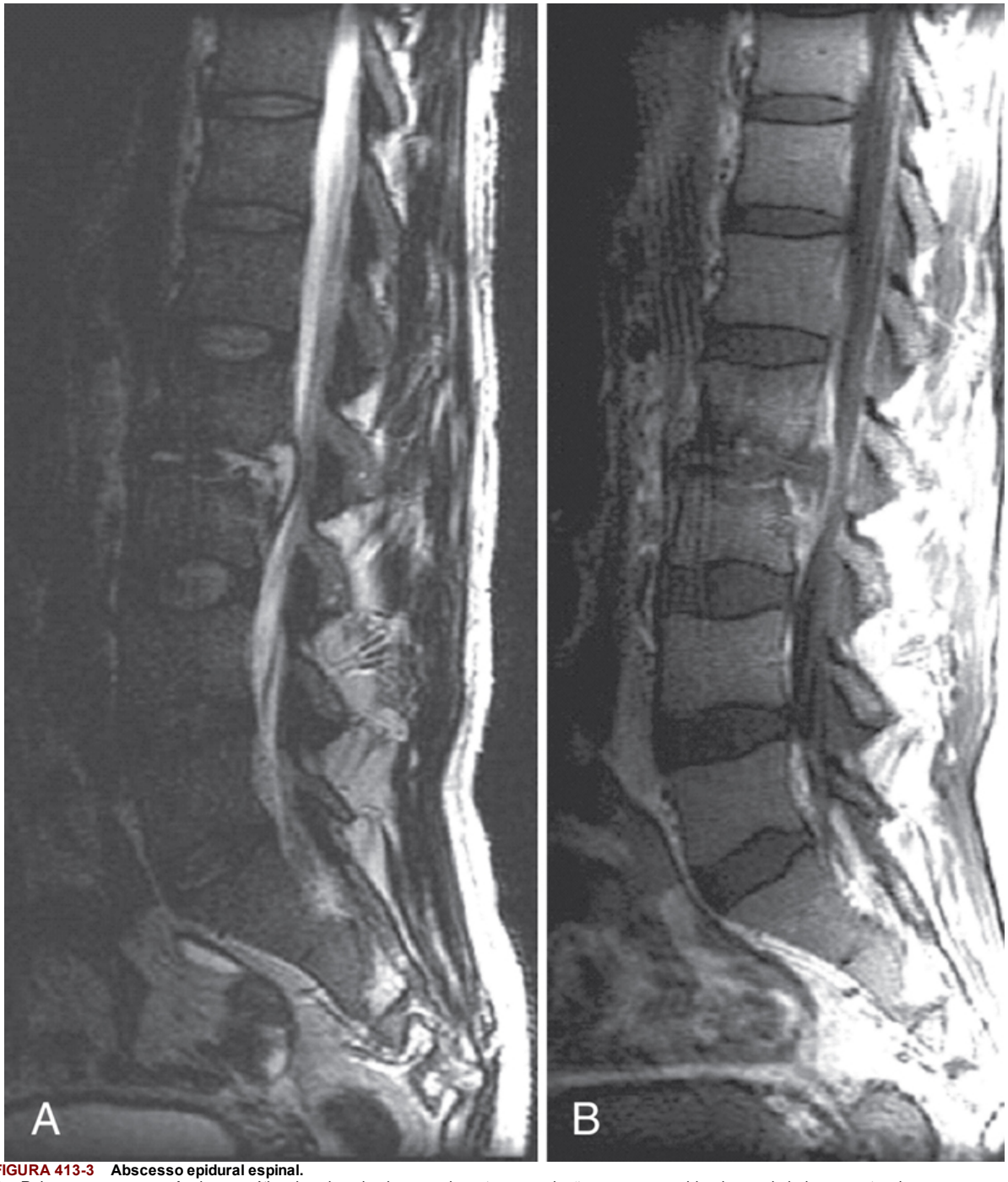

FIGURA 413-3 Abscesso epidural espinal.
A e **B**, Imagens por ressonância magnética da coluna lombossacral mostram uma lesão no espaço epidural comprimindo o saco tecal.

Tratamento

Os pacientes com *deficit* neurológico progressivo devem ser submetidos à drenagem cirúrgica urgente. Aspiração guiada por TC pode ser útil, e antibióticos mais aspiração por agulha guiada percutaneamente podem ser terapeuticamente tão eficazes quanto antibióticos mais cirurgia. A não ser que os resultados de cultura e a sensibilidade microbiana sejam diferentes, a terapia empírica deve abranger *S. aureus* (nafcilina, 2 g a cada 6 horas; vancomicina, 1 g a cada 12 horas para cepas resistentes à meticilina). Cobertura Gram-negativa adicional com uma cefalosporina de terceira geração (p. ex., cefotaxima, 2 g a cada 6 horas; ou ceftriaxona, 2 g a cada 12 horas) ou uma quinolona (p. ex., ciprofloxacina, 400 mg a cada 12 horas) devem ser consideradas para casos de doença grave. Rifampina (300 mg a cada 12 horas) pode ser adicionada em virtude da sua capacidade de penetrar na cavidade do abscesso. A terapia IV deve ser mantida durante 3 a 4 semanas, exceto na presença de osteomielite (6 a 8 semanas).

Prognóstico

A taxa de mortalidade associada a abscesso epidural espinal é de cerca de 15%. Aproximadamente 50% dos sobreviventes têm *deficits* neurológicos residuais. *Deficits* neurológicos pré-operatórios mais graves e *deficits* de duração mais longa estão associados a prognóstico pior. Em geral, os pacientes que desenvolvem paralisia que persiste por mais de 36 horas não recuperam a função.

Empiema subdural

O empiema subdural é uma infecção no espaço entre a dura-máter e a aracnoide. Resulta usualmente de infecção de seios paranasais e raramente de seios mastóideos infectados, por extensão de tromboflebite dos seios para o espaço subdural. A infecção é mais frequentemente unilateral porque a disseminação bilateral é impedida pela foice. O empiema pode evoluir para trombose venosa cortical, abscessos cerebrais ou meningite purulenta.

Características clínicas e diagnóstico

Os sintomas mais frequentes são cefaleia, febre, *deficit* neurológico e rigidez de nuca. Entretanto, o empiema subdural pode progredir e causar sinais de hipertensão intracraniana, como vômitos, alterações do nível de consciência, convulsões e papiledema. O diagnóstico precoce depende de um alto grau de suspeição da doença. Em pacientes com sinusite complicada (Cap. 426), os sintomas do empiema subdural podem ser incorretamente atribuídos à sinusite.

A RM com imagens ponderadas para difusão e contraste de gadolínio é particularmente útil para visualizar a infecção subdural sob a forma de uma massa em crescente com margem contrastada sobre as convexidades cerebrais e embaixo da tábua interna do crânio (Fig. 413-4). Avaliação do LCR é útil apenas se houver meningite concomitante. Em pacientes com sinais de hipertensão intracraniana, deve ser evitada a punção lombar por causa do risco de herniação.

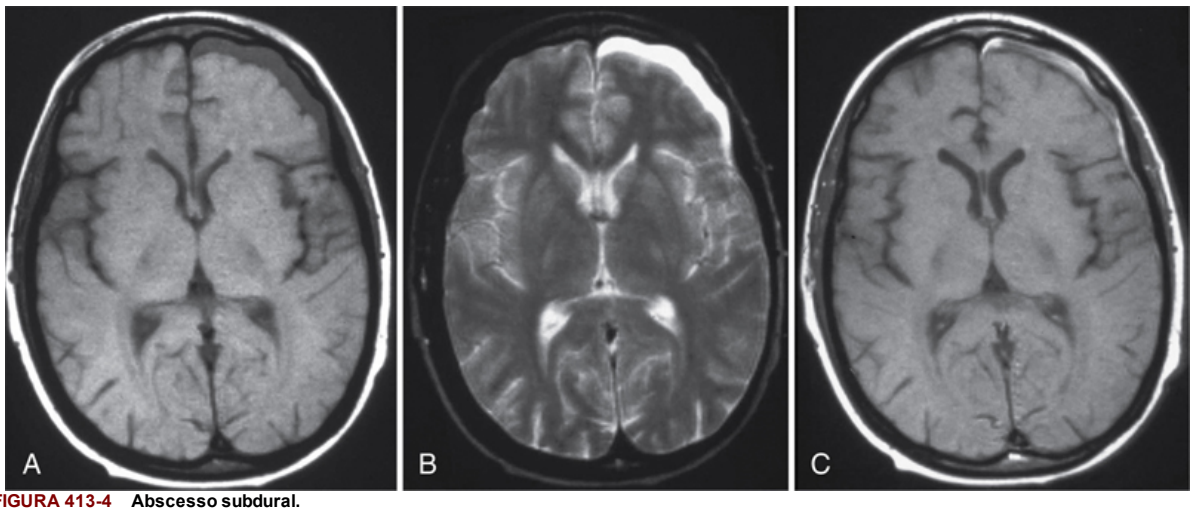

FIGURA 413-4 Abscesso subdural.
A, RM ponderada em T1 mostra uma área hipodensa na região frontal esquerda. **B**, Imagem ponderada em T2 mostra sinal de intensidade aumentada na mesma região. **C**, Um exame com contraste mostra intensificação na mesma região.

Tratamento

Drenagem cirúrgica do empiema é obrigatória. Antibioticoterapia IV também é necessária e é baseada nos organismos isolados no momento da cirurgia.

Prognóstico

As taxas de mortalidade na maioria das séries são de aproximadamente 25%, ocorrendo sequelas neurológicas graves em 20% dos sobreviventes. Trombose de seio venoso ou abscesso cerebral concomitante implica mau prognóstico.

Trombose de seio venoso secundária à infecção

O sistema dos seios venosos (Fig. 413-5) não possui válvulas, permitindo, desse modo, a propagação retrógrada de coágulos ou infecções que emanam de estruturas localizadas na porção central da face ou no ouvido médio.[10]

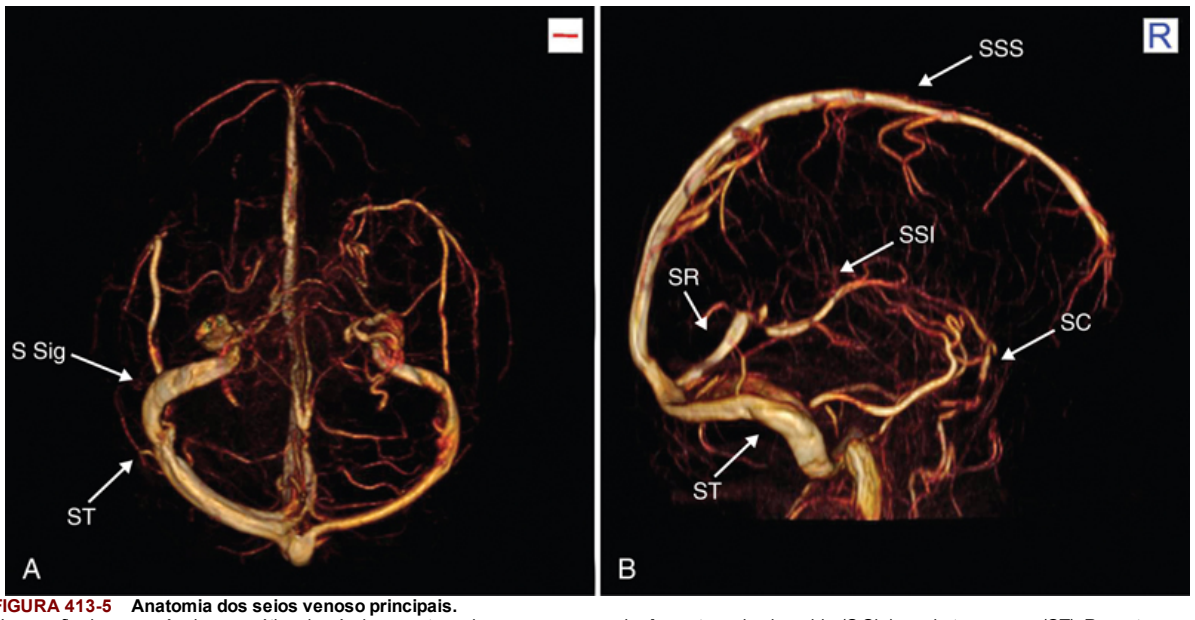

FIGURA 413-5 Anatomia dos seios venoso principais.
Venografia de ressonância magnética do cérebro mostra seios venosos normais. **A** mostra seio sigmoide (S Sig) e seio transverso (ST). **B** mostra o seio sagital superior (SSS), seio sagital inferior (SSI), seio reto (SR), seio transverso (ST) e seio cavernoso (SC).

Trombose Séptica do Seio Cavernoso

Definição

Os seios cavernosos são as câmaras venosas durais mais caudais na base do crânio. Essas estruturas paralelas residem em cada lado da fossa hipofisária, imediatamente acima do seio esfenoidal mediano. O seio cavernoso encerra a "porção cavernosa" da artéria carótida interna, bem como o terceiro, quarto e sexto nervos cranianos em direção ao ápice da órbita.

Epidemiologia e biopatologia

A infecção usualmente se alastra a partir dos seios paranasais, abscessos dentários ou outras infecções que afetam a órbita ou o terço médio da face. *S. aureus* é o organismo mais frequente. Estreptococos, pneumococos e bacilos Gram-negativos são menos comuns; infecção anaeróbica também foi descrita. Muitos casos de hipertensão intracraniana idiopática (Caps. 189 e 398) ocorrem em função de trombose nos seios laterais.

Manifestações clínicas

A trombose de seio cavernoso pode manifestar-se como doença aguda, fulminante, ou ter uma manifestação subaguda, indolente. Pode haver febre e outros sintomas sistêmicos de sepse. Sintomas e sinais clínicos estão relacionados a estruturas anatômicas dentro dos seios cavernosos ou drenados por eles: edema periorbitário unilateral, cefaleia, fotofobia, proptose, oftalmoplegia, dilatação pupilar, reflexo corneano diminuído e perda sensitiva periorbitária. A obstrução da drenagem venosa da retina pode resultar em papiledema, hemorragias retinianas e perda visual. A infecção pode se alastrar rapidamente (de 24 a 48 horas) através dos seios intercavernosos para o seio cavernoso contralateral. O trombo pode se estender a outros seios venosos durais, a estruturas vasculares adjacentes ou ao parênquima cerebral.

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico e confirmado por estudos radiográficos. A avaliação radiológica inclui exames de imagem sinusais, particularmente dos seios esfenoidais e etmoidais. A RM, usando parâmetros de fluxo e um venograma por RM, é muito sensível e pode revelar deformidade da porção cavernosa da artéria carótida interna, um sinal heterogêneo do seio cavernoso anormal e um sinal hiperintenso óbvio dos seios vasculares trombosados. RM com gadolínio IV pode demonstrar trombose venosa ao evidenciar uma falha no "vazio de fluxo" normal dentro das estruturas vasculares. Imagens de TC do crânio são menos úteis, mas podem mostrar um aumento sutil no tamanho e contraste do seio trombosado. Angiorressonância pode demonstrar estreitamento extrínseco da porção intracavernosa da artéria carótida interna.

Tratamento e prognóstico

Hemoculturas são muitas vezes negativas, de modo que são frequentes os retardos no diagnóstico. Mesmo quando o diagnóstico está estabelecido, o tratamento antimicrobiano empírico pode não prover cobertura completa.

O tratamento consiste na pronta drenagem dos seios paranasais infectados ou outra fonte identificável de infecção, bem como agentes antiestafilocócicos específicos (Cap. 288). A anticoagulação com heparina sem dose de carga é algumas vezes iniciada para reduzir a morbidade por isquemia cerebral associada, mas há escassa experiência em trombose venosa séptica, em comparação ao uso mais frequente de anticoagulação em tromboses venosas não sépticas. Hemorragia causada por anticoagulação é rara nesse contexto. Apesar da terapia moderna, a taxa de mortalidade permanece alta, chegando a 44%.

Trombose do Seio Lateral

Trombose séptica do seio lateral resulta de infecções agudas ou crônicas do ouvido médio.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sintomas consistem em dor auricular e febre seguidas por cefaleia, náuseas, vômitos, perda de audição e vertigem, usualmente evoluindo ao longo de um período de várias semanas. Podem ser observados sintomas ou sinais sugestivos de otite média (Cap. 426), incluindo edema mastóideo. Podem ocorrer paralisias de sexto nervo craniano, mas sinais neurológicos focais são raros. Em alguns pacientes com trombose não séptica de seio lateral, a cefaleia pode ser o único sintoma. Papiledema ocorre em 50% dos casos e hipertensão do LCR está presente na maioria, especialmente com oclusão do seio lateral direito, que é o principal conduto venoso do seio sagital superior (Fig. 413-6).

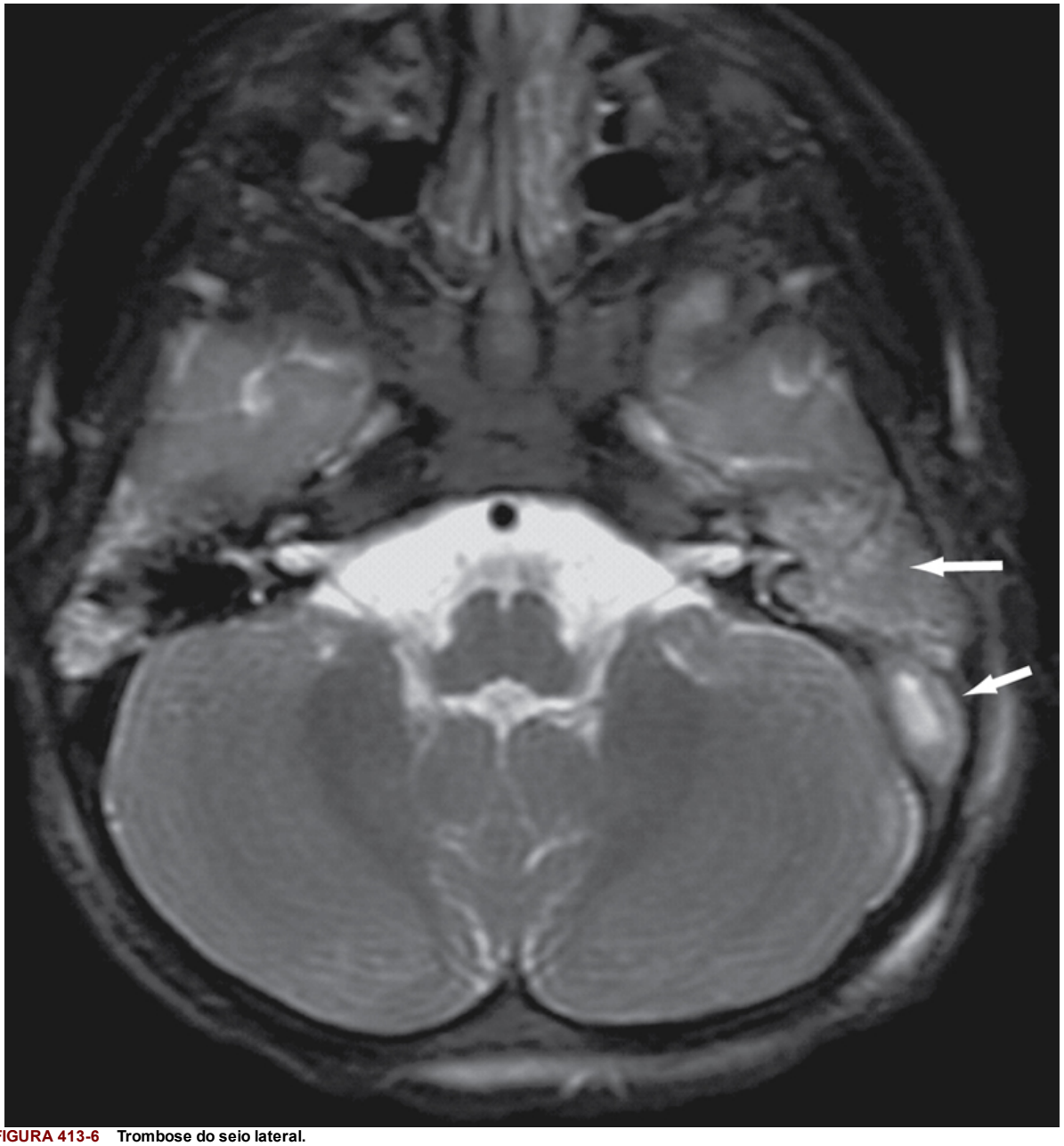

FIGURA 413-6 Trombose do seio lateral.
A ressonância magnética mostra um trombo no seio lateral ***(seta curta)*** com mastoidite concomitante ***(seta longa)***.

O LCR usualmente está normal, embora possa ser encontrado um perfil inflamatório parameníngeo (pleocitose branda, leve elevação no nível de proteína e um nível normal de glicose). O diagnóstico é confirmado pela venografia por RM.

Tratamento

O tratamento inclui antibióticos IV para cobrir estafilococos, anaeróbicos e bacilos Gram-negativos, como *Proteus* spp. e *Escherichia coli* (nafcilina, 2 g a cada 6 horas, ou vancomicina, 1 g a cada 12 horas; mais cefotaxima, 2 g a cada 6 horas, ou ceftriaxona, 2 g a cada 12 horas; mais metronidazol, 7,5 mg/kg a cada 6 horas, ou clindamicina, 300 mg a cada 6 horas; mais ciprofloxacina, 400 mg a cada 12 horas). Drenagem cirúrgica (mastoidectomia ou timpanoplastia) pode ser necessária para erradicar o ninho de infecção e determinar a sensibilidade antibiótica do organismo. Se o seio contiver pus, deve ser aberto para que possa ser removido o trombo séptico. A não ser que a visão esteja comprometida, raramente a hipertensão intracraniana necessita de tratamento específico, como drenagem ou colocação de um *shunt*.

Prognóstico

Cobertura antibiótica IV ampla e erradicação da infecção perissinusal, que pode exigir drenagem cirúrgica, logo no início da doença, são acompanhadas de bom prognóstico. Sequelas neurológicas podem incluir paralisia do sexto nervo, ataxia e perda auditiva.

Trombose Séptica do Seio Sagital

Embora a trombose do seio sagital superior seja a forma mais frequente de trombose do seio venoso e seja muitas vezes associada a uso de contraceptivos orais, a trombose séptica do seio sagital é uma condição infrequente que ocorre como consequência de meningite purulenta, infecções dos seios etmoidais ou maxilares alastrando-se através de canais venosos, fraturas abertas infectadas do crânio ou, raramente, infecções de feridas neurocirúrgicas.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sintomas estão principalmente relacionados à hipertensão intracraniana e podem evoluir rapidamente para estupor e coma. Convulsões e hemiparesia podem resultar de infarto cortical. São necessários reconhecimento e tratamento precoces porque a trombose séptica do seio sagital acarreta alta taxa de mortalidade. A velocidade de progressão, a gravidade dos sintomas e o prognóstico estão todos relacionados à localização da trombose. Obstrução do terço anterior do seio produz sintomas menos intensos e progride mais lentamente.

Anormalidades do LCR são frequentes, incluindo a presença de hemácias a ponto de o LCR poder, às vezes, ser erroneamente tomado por uma hemorragia subaracnóidea; a pressão de abertura é aumentada proporcionalmente à extensão do comprometimento do seio sagital. Um seio sagital séptico é mais bem visualizado durante a fase venosa de uma angiografia cerebral ou ângio-RM. O diagnóstico também pode ser feito por RM, a qual demonstra um aumento anormal na intensidade do sinal (ausência de vazio de fluxo) dentro do seio venoso afetado. TC com contraste pode revelar um vazio de contraste localizado na confluência dos seios transversos e o sagital (a região da tórcula de Herófilo); este assim chamado sinal do delta é um coágulo intraluminal circundado por material de contraste.

Tratamento

Antibióticos IV devem ser dirigidos para organismos recuperados a partir do processo meníngeo ou do local meníngeo. *S. aureus* (Cap. 288), estreptococos β-hemolíticos (Cap. 290), pneumococos (Cap. 289) e aeróbios Gram-negativos, tais como espécies de *Klebsiella* (Cap. 306) são os organismos mais frequentes. Sinusite paranasal associada deve ser drenada cirurgicamente.

Prognóstico

Se a trombose progredir para comprometer os terços médio e anterior do seio, a deterioração evolui rapidamente. O prognóstico é ruim, com uma taxa de mortalidade perto de 30%.

Complicações neurológicas da endocardite infecciosa

Complicações neurológicas se desenvolvem em aproximadamente um terço dos pacientes com endocardite infecciosa (Cap. 76); as manifestações neurológicas constituem o sintoma inicial em 20% dos pacientes com endocardite infecciosa. Em aproximadamente 30% dos pacientes, as complicações neurológicas ocorrem em 2 semanas depois do início do tratamento. O acidente vascular cerebral (AVC) é a manifestação mais comum; a maioria dos AVCs se deve a êmbolos cerebrais e outros decorrem de hemorragia intracerebral. A endocardite infecciosa deve sempre ser considerada em pacientes com febre e AVC.

Biopatologia

A embolização cerebral ocorre como resultado de deslocamento ou ruptura das vegetações cardíacas e frequentemente causam oclusão de vasos sanguíneos cerebrais. Êmbolos que ocorrem antes do início ou do fim do tratamento com antibióticos podem conter microrganismos capazes de causar infecções metastáticas tais como abscessos, arterite, meningite ou aneurismas micóticos. A maioria dos êmbolos cerebrais compromete vasos de tamanho pequeno ou médio, e são comuns múltiplos êmbolos cerebrais. A hemorragia intracraniana decorre geralmente da ruptura de um aneurisma micótico (Cap. 408), erosão séptica da parede arterial sem formação de aneurisma ou transformação hemorrágica de um grande infarto cerebral. Observam-se aneurismas micóticos em aproximadamente 2% a 3% dos pacientes com endocardite infecciosa. Cerca de 20% dos pacientes com aneurismas micóticos têm múltiplos aneurismas; o comprometimento da artéria cerebral média e seus ramos ocorre em mais de 75% dos pacientes, diversamente dos aneurismas congênitos, os quais ocorrem predominantemente no círculo de Willis. Os aneurismas micóticos se desenvolvem como resultado da embolização séptica para dentro dos *vasa vasorum* ou da penetração direta do microrganismo na parede arterial. Estreptococos e estafilococos são responsáveis por aproximadamente 90% de todos os aneurismas micóticos.

Manifestações clínicas

A natureza das manifestações clínicas depende da fisiopatologia subjacente.[11] O derrame embólico geralmente causa o início agudo de um *deficit* neurológico focal. Também podem ocorrer convulsões. Pacientes com microêmbolos resultam em um nível de consciência alterado ou flutuante não adequadamente explicado por outras anormalidades.

A maioria dos pacientes com aneurismas micóticos tem uma hemorragia subaracnóidea ou intracerebral súbita, muitas vezes fatal, sem sinais de aviso. Sinais de aviso, se presentes, incluem cefaleia localizada grave, eventos isquêmicos, convulsões e anormalidades de nervos cranianos. Em alguns pacientes, aneurismas micóticos podem ser assintomáticos e tratados com antibioticoterapia. Alguns pacientes desenvolvem micro ou macroabscessos, meningite séptica ou asséptica (Cap. 412), ou uma encefalopatia metabólica tóxica generalizada.

Diagnóstico

A RM é a modalidade de escolha para o diagnóstico de infartos cerebrais e abscessos cerebrais relacionados com endocardite. As sequências de gradiente-eco na RM podem ser mais sensíveis do que um exame de TC para detectar hemorragia intracraniana e podem também detectar micro-hemorragias. A RM deve, ainda, incluir sequências ponderadas de difusão para a detecção de infartos. É preferível um angiograma de RM para o diagnóstico de um aneurisma. A avaliação do LCR é útil se houver suspeita de meningite concomitante ou um extravasamento lento de um aneurisma suspeitado, mas não visualizado com esses testes de imagem.

Tratamento

O tratamento de pacientes com endocardite infecciosa e êmbolos cerebrais exige prevenção da embolização com antibioticoterapia apropriada e, às vezes, cirurgia cardíaca (Cap. 76). A anticoagulação é contraindicada em pacientes com infartos cerebrais e êmbolos sépticos por causa do alto risco de complicações por sangramento intracerebral.

Os pacientes com aneurismas não rompidos com menos de 7 mm de diâmetro, aneurismas proximais, aneurismas múltiplos, aneurismas rompidos sem hematoma intracerebral e aneurismas cuja excisão tenderá a causar *deficit*, podem ser monitorados conservadoramente com RM e angiorressonância seriadas. Todos os outros aneurismas exigem exérese cirúrgica do aneurisma e da parede vascular séptica adjacente. Pacientes que não possam se submeter à cirurgia podem ser candidatos à embolização endovascular do vaso aneurismático.

Prognóstico

A taxa de mortalidade em pacientes com endocardite infecciosa e êmbolos cerebrais varia de 30% a 80%.[12] A mortalidade é mais alta se houver transformação hemorrágica do infarto. A mortalidade em pacientes com aneurismas micóticos rompidos é de 80%, e mesmo os pacientes com aneurismas não rompidos têm uma taxa de mortalidade de 30%.

Referências Gerais

1. Helweg-Larsen J, Astradsson A, Richhall H, et al. Pyogenic brain abscess, a 15 year survey. *BMC Infect Dis*. 2012;12:332.
2. Brouwer MC, Tunkel AR, McKhann 2nd GM, et al. Brain abscess. *N Engl J Med*. 2014;371:447–456.
3. Rath TJ, Hughes M, Arabi M, et al. Imaging of cerebritis, encephalitis, and brain abscess. *Neuroimaging Clin N Am*. 2012;22:585–607.
4. Ratnaike TE, Das S, Gregson BA, et al. A review of brain abscess surgical treatment–78 years: aspiration versus excision. *World Neurosurg*. 2011;76:431–436.
5. Arlotti M, Grossi P, Pea F, et al. Consensus document on controversial issues for the treatment of infections of the central nervous system: bacterial brain abscesses. *Int J Infect Dis*. 2010;14:S79–S92.
6. Brouwer MC, Coutinho JM, van de Beek D. Clinical characteristics and outcome of brain abscess: systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2014;82:806–813.
7. Smith RM, Schaefer MK, Kainer MA, et al. Fungal infections associated with contaminated methylprednisolone injections. *N Engl J Med*. 2013;369:1598–1609.

8. Patel AR, Alton TB, Bransford RJ, et al. Spinal epidural abscesses: risk factors, medical versus surgical management, a retrospective review of 128 cases. *Spine J*. 2014;14:326–330.
9. Malani AN, Vandenberg DM, Singal B, et al. Magnetic resonance imaging screening to identify spinal and paraspinal infections associated with injections of contaminated methylprednisolone acetate. *JAMA*. 2013;309:2465–2472.
10. Weimar C. Diagnosis and treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14:417.
11. Pruitt AA. Neurologic complications of infective endocarditis. *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15:465–476.
12. Garcia-Cabrera E, Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*. 2013;127:2272–2284.

Encefalite viral aguda

Allen J. Aksamit, Jr.

Definição

A encefalite é uma inflamação difusa ou focal do parênquima do cérebro. O termo *encefalite* indica que a síndrome clínica predominante surge da infecção e inflamação no parênquima cerebral, e não nas leptomeninges. Quando tanto as leptomeninges quanto o parênquima cerebral estão envolvidos, o termo usado é *meningoencefalite*.

Epidemiologia

A encefalite viral tem uma incidência estimada de 7 em 100.000 por ano. Em geral, uma causa específica é identificada em menos de 50% dos pacientes nos Estados Unidos. Muitos vírus (Tabela 414-1) podem estar implicados e o teste imunológico ou a identificação de sequências de ácido nucleico (pela reação em cadeia da polimerase [PCR]) são necessários para identificar o vírus específico.[1] A epidemiologia de cada vírus responsável pela infecção do sistema nervoso central (Tabela 414-1) é única no que diz respeito aos pacientes que estão em maior risco, à distribuição geográfica e à ocorrência sazonal, especialmente os arbovírus e os enterovírus, que são discutidos em capítulos separados (respectivamente, Cap. 383 e Cap. 379).

Tabela 414-1

Causas comuns de encefalite nos estados unidos

I. Causas de encefalite viral
- A. Não sazonais
  - Vírus do herpes simples tipo 1 (encefalite por herpes simples)
  - Vírus do herpes simples tipo 2 (encefalite neonatal ou meningoencefalite do adulto)
- B. Sazonais (verão e outono): arbovírus (transmitidos por artrópodes)
  - Vírus do Nilo Ocidental
  - Vírus da encefalite de St. Louis
  - Vírus da encefalite equina oriental
  - Vírus da encefalite equina ocidental
  - Vírus da encefalite de La Crosse/da Califórnia
- C. Sazonal — transmitidos por não artrópodes
  - Verão e outono: enterovírus (incluindo coxsackievírus, ecovírus, poliovírus e enterovírus 71)
  - Inverno: vírus influenza
- D. Pacientes imunossuprimidos
  - Vírus da imunodeficiência humana (encefalite crônica por HIV)
  - Vírus varicela-zóster (encefalite subaguda)
  - Vírus JC (leucoencefalopatia multifocal progressiva)
  - Citomegalovírus (ventriculite e encefalite)
  - Herpesvírus humano 6 (possível encefalite subaguda)
  - Vírus Epstein-Barr

II. Causas incomuns nos Estados Unidos
- Vírus da encefalite da febre de Powassan
- Vírus linfotrópico da coriomeningite
- Raiva
- Sarampo (pan-encefalite esclerosante subaguda)
- Caxumba
- Adenovírus
- Vírus do herpes B (de macacos)
- Rubéola (panencefalite progressiva por rubéola)

III. Causas fora dos Estados Unidos
- Vírus da encefalite transmitida por carrapato (Rússia, Ásia)
- Vírus da encefalite japonesa (Japão, Sudeste Asiático, Malásia)
- Vírus da encefalite equina venezuelana (América Central e América do Sul)
- Vírus da dengue (Sudeste Asiático, África, América do Sul)
- Vírus da febre do vale do Rift (África Central Oriental)
- Vírus da encefalite do Vale Murray (Austrália)
- Vírus da encefalite de Powassan (Canadá)
- Vírus Nipah (Malásia, Bangladesh)

Nos Estados Unidos, a causa mais frequente de encefalite não epidêmica é a encefalite por herpes simples, que é causada pelo vírus do herpes simples tipo 1 (Cap. 374). O vírus epidêmico mais comum nos Estados Unidos é atualmente o vírus do Oeste do Nilo — ou vírus do Nilo Ocidental — (Cap. 383), que é um flavivírus transmitido por mosquitos relacionado ao vírus da encefalite de St. Louis e à sua contraparte asiática, o vírus da encefalite japonesa. Pode haver reação cruzada entre a encefalite de St. Louis, a encefalite japonesa e o vírus do Oeste do Nilo.

Biopatologia

Em geral, a avaliação patológica macroscópica de um cérebro com encefalite não revela aspecto purulento visível a olho nu. Se houver pus, o termo mais correto é *cerebrite*. Se houver necrose franca e pus, o termo patológico correto é *abscesso cerebral* (Cap. 413). A encefalite, no entanto, pode estar associada a necrose importante. Pacientes com encefalite viral aguda grave muitas vezes apresentam evidência microscópica de necrose. Algumas encefalites virais, tais como a encefalite por herpes simples, podem ser focais e hemorrágicas. Os vírus que causam encefalite aguda podem, muitas vezes, causar meningite (Cap. 412). De fato, os pacientes com encefalite quase sempre têm algumas alterações inflamatórias microscópicas nas leptomeninges. Por outro lado, os pacientes com meningite viral irão, inevitavelmente, ter algum componente de encefalite microscópica. O grau de alteração inflamatória presente no cérebro é determinado pelo patógeno viral individual e por fatores imunes do hospedeiro, que são responsáveis pela reação aos vírus invasores.[2]

Manifestações clínicas

Os achados clínicos em pacientes com encefalite viral aguda começam com um pródromo de febre, cefaleia, mal-estar, mialgia e sintomas inespecíficos.[3] Náuseas, vômitos, diarreia, tosse, dor de garganta e *rash* cutâneo podem preceder os sintomas neurológicos como parte das manifestações sistêmicas iniciais da infecção. A invasão do sistema nervoso é geralmente acompanhada de cefaleia, fotofobia e alterações de consciência, com sintomas evoluindo por um período de vários dias. Convulsões também são um sintoma precursor comum. Sinais de irritação meníngea podem estar presentes e constituem um achado não confiável em encefalite.

Disfunção cerebral focal é observada na encefalite por alguns vírus. Por exemplo, o vírus do Nilo Ocidental (Cap. 383) pode causar encefalite do tronco cerebral e evolução precoce para o coma. O vírus do herpes simples (Cap. 374) tende a causar *deficits* neurológicos focais corticais, incluindo hemiparesia, afasia e convulsões. As partes límbicas do cérebro, envolvidas comumente pela encefalite por herpes simples ou pela raiva, podem levar a alterações comportamentais proeminentes no início da doença, antes que o nível de consciência do paciente esteja deprimido. Convulsões focais ou generalizadas são particularmente frequentes quando a encefalite afeta o hipocampo e o sistema límbico. A raiva é normalmente associada a laringospasmo, hidrofobia e depressão da consciência mediados pelo tronco cerebral. Graças ao envolvimento das células do corno anterior da medula espinal, as infecções por vírus do Nilo Ocidental, vírus da encefalite de St. Louis, poliovírus e vírus da raiva podem causar fraqueza focal ou assimétrica com arreflexia.

Diagnóstico

Em pacientes com *deficits* focais ou em coma, a tomografia computadorizada (TC) do crânio geralmente deve ser realizada antes da análise do líquido cefalorraquidiano, para evitar a ocorrência de efeito de massa e o risco de herniação durante a punção lombar.[4] Em pacientes sem achados focais, no entanto, a punção lombar deve ser realizada imediatamente para estabelecer o diagnóstico e permitir o tratamento empírico precoce. As pressões de abertura devem ser medidas porque o aumento da pressão intracraniana pode ocorrer em todas as formas de encefalite viral e pode ser necessário tratamento adicional.[5]

A análise do líquido cefalorraquidiano em geral revela um nível elevado de proteínas, que normalmente é menor do que 120 mg/dL. O nível de glicose no líquido cefalorraquidiano (LCR) é normal e maior do que 40% do valor sérico simultâneo, mas poucos pacientes podem apresentar um baixo nível de glicose no LCR sugestivo de infecção bacteriana (Cap. 412). A contagem de leucócitos do LCR é em geral elevada, normalmente na faixa de 10 a 500 células/μL. O tipo celular tem, geralmente, predominância linfocítica. No entanto, predominância polimorfonuclear é observada em alguns casos de encefalite do Nilo Ocidental e de ventriculite por citomegalovírus.

Os testes imunológico e de PCR no líquido cefalorraquidiano são úteis (Tabela 414-2). O teste de PCR tem a vantagem adicional de demonstrar a infecção viral direta dentro do sistema nervoso central, mas o teste imonológico é mais apropriado para algumas infecções como a encefalite por vírus do Nilo Ocidental, que é mais bem confirmada por uma resposta de anticorpos IgM no líquido cefalorraquidiano.

Tabela 414-2

Testes selecionados para encefalite viral

ORGANISMO/SÍNDROME	TESTE	COMENTÁRIO
VÍRUS DO NILO OCIDENTAL		
Encefalite do Nilo Ocidental	IgM no LCR	Diagnóstico de doença invasiva do SNC incluindo encefalite ou paralisia flácida aguda
VÍRUS DO HERPES SIMPLES TIPO 1		
Encefalite por herpes simples	PCR no LCR	Sensível e específico na fase aguda
VÍRUS DO HERPES SIMPLES TIPO 2		
Encefalite neonatal	PCR no LCR	Confirmatório, alta sensibilidade
Meningite recorrente	PCR no LCR	Sensível e específico nos três primeiros dias da doença
HERPESVÍRUS 6 HUMANO		
Encefalite límbica	PCR no LCR	Confirmatório, sensibilidade desconhecida
VÍRUS VARICELA-ZÓSTER		
Meningoencefalite	PCR no LCR	Confirmatório quando usado com resultados clínicos e do líquido cefalorraquidiano; sensibilidade incerta
VÍRUS EPSTEIN-BARR		
Encefalite por vírus Epstein-Barr	PCR no LCR	Sugere a invasão do SNC por vírus
VÍRUS JC		
Leucoencefalopatia multifocal progressiva	PCR no LCR	Diagnóstico, mas não totalmente (70%) sensível
CITOMEGALOVÍRUS		
Ventriculite por CMV	PCR no LCR	Sensível e específico

IgM = imunoglobulina M; LCR = líquido cefalorraquidiano; PCR = reação em cadeia da polimerase; SNC = sistema nervoso central;

A ressonância magnética (RM) do cérebro é a técnica mais sensível para evidenciar anormalidades em pacientes com encefalite viral.[6] No entanto, encefalites virais francas podem ocorrer com RM normal. Achados na RM também podem sugerir o vírus responsável. Por exemplo, a encefalite por herpes simples tem um padrão característico envolvendo o córtex temporal médio, o frontal inferior ou o insular, geralmente unil ou bilaterais assimetricamente.

Diagnóstico Diferencial

Diversos patógenos não virais podem causar encefalites clínica e patologicamente indistinguíveis da encefalite viral.[7] Exemplos: *Rickettsia* (Cap. 327), *Borrelia* (Cap. 322), doença de Whipple (Caps. 140 e 275), *Toxoplasma* (Cap. 349), *Mycoplasma* (Cap. 317) e *Acanthamoeba* (Cap. 352). Outras formas de causas de infecções não virais imitando a encefalite viral incluem cerebrite bacteriana, sífilis meningovascular e cisticercose cerebral.

Além disso, encefalites autoimunes, que podem simular a encefalite viral, incluem a encefalite paraneoplásica límbica, especialmente associada a anticorpos contra o complexo de canais de potássio dependentes de voltagem, a encefalopatia de Hashimoto associada à tireoidite autoimune (Cap. 226) e a encefalite relacionada a anticorpos receptores de anti–*N*-metil-D-aspartato (NMDA).[8] Na encefalite parainfecciosa, uma infecção viral sistêmica está associada a uma encefalopatia febril, algumas vezes com líquido cefalorraquidiano inflamatório, mas sem evidência direta de invasão cerebral pelo organismo. Os exemplos de encefalite parainfecciosa incluem infecção e encefalopatia associada ao vírus da influenza (Cap. 364), ao vírus da varicela (Cap. 375) e ao vírus Epstein-Barr (Cap. 377). Além disso, a doença desmielinizante primária (Cap. 411), particularmente na forma de encefalomielite aguda disseminada, sobrepõe-se clinicamente à encefalite viral.

Vírus específicos selecionados

Encefalite por Herpes Simples

Epidemiologia

A encefalite por herpes simples (Cap. 374), que é superada apenas pela encefalite do Nilo Ocidental (Cap. 383) como a forma mais comum de encefalite nos Estados Unidos, tem uma incidência anual de dois a quatro casos em cada um milhão de pessoas. Não há predisposição sazonal ou de gênero. A encefalite pode atacar crianças mais velhas, embora seja mais frequentemente uma doença de adultos.

Biopatologia

A encefalite por herpes simples ocorre usualmente em pacientes imunocompetentes, mas os pacientes imunossuprimidos também podem ser afetados. Pacientes deficientes em receptor *toll-like* 3 do sistema imune podem ser seletivamente vulneráveis à encefalite por herpes simples.

O vírus do herpes simples tipo 1 infecta e estabelece latência na maioria da população. Ainda há alguma incerteza quanto à encefalite por herpes simples surgir apenas da reativação de uma infecção viral latente no gânglio trigeminal ou ser uma infecção nasofaríngea primária que ascende para o sistema nervoso olfatório.

A patologia da encefalite por herpes simples é uma encefalite inflamatória hemorrágica necrosante em um padrão característico que afeta os córtices temporal médio, frontal inferior e insular, com predomínio da substância cinzenta. Mesmo se o cérebro é afetado bilateralmente, as características patológicas geralmente são assimétricas, um padrão que ajuda a distinguir o herpes simples de outras formas de encefalite límbica.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da encefalite por herpes simples geralmente começam com um pródromo febril não específico, que é acompanhado, em horas a dias, por sintomas de dor de cabeça, mal-estar, náuseas e vômitos. Nível reduzido de consciência pode ocorrer precocemente. As convulsões podem ser a primeira manifestação dessa encefalite. Os *deficits* neurológicos focais, tais como hemiparesia ou afasia, aparecem precocemente e podem ser confundidos com acidente vascular cerebral. Manifestações mais específicas de encefalite por herpes simples são os sintomas de alterações comportamentais associadas ao sistema límbico, tais como labilidade e inadequação comportamentais ou emocionais. A memória é afetada precocemente, se estiver preservada a consciência. À medida que a encefalite evolui, são frequentes sintomas de hipertensão intracraniana, letargia e coma. Alterações focais isoladas no contexto de encefalite clínica não são suficientes para confirmar o diagnóstico de encefalite por herpes simples.

Diagnóstico

A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) é necessária para o diagnóstico de encefalite por herpes simples. Em um paciente com encefalite focal ou em coma, no entanto, a TC do cérebro deve ser realizada antes da análise do líquido cefalorraquidiano para evitar o risco de herniação. A elevação do nível de proteína e da contagem de leucócitos no LCR, com predominância de linfócitos, é o padrão mais frequente; hemácias também podem ser encontradas devido ao caráter necro-hemorrágico da lesão. O nível de glicose no LCR é geralmente normal, mas está abaixo de 50% do nível de glicose no sangue em cerca de 5% dos pacientes.

O melhor e mais preciso exame para a comprovação de encefalite por herpes simples é a presença do DNA do vírus do herpes simples tipo 1, amplificado por PCR no líquido cefalorraquidiano. O vírus do herpes simples tipo 1 pode ser distinguido do vírus do herpes simples tipo 2 pela amplificação de *primer* específico, aplicado como parte da análise de PCR. Como o herpes simples tipo 2 pode causar encefalite em neonatais e meningoencefalite nos adultos, esta distinção pode orientar a terapia.

A RM geralmente mostra envolvimento focal característico, com aumento de sinal em recuperação de inversão de atenuação líquida (FLAIR, do inglês, *fluid-attenuated inversion recovery*) em T2, nos lobos temporais mesiais (incluindo hipocampo, amígdala e úncus), nos lobos frontais inferiores (giro cingulado e córtex frontal orbital) e no córtex insular (Fig. 414-1). As anormalidades observadas à RM são muitas vezes unilaterais, mas podem ser bilaterais e simétricas. As anormalidades focais devem ser distinguidas de abscesso cerebral (Cap. 413), infarto cerebral (Cap. 407), hemorragia cerebral (Cap. 408), tumores cerebrais (Cap. 189) e encefalite límbica paraneoplásica. A detecção por imagem do envolvimento da área temporal média, e não da área temporal lateral, bem como o envolvimento da massa cinzenta, e não da substância branca, sugere o diagnóstico de encefalite por herpes simples. No início, pode ocorrer realce com gadolínio, mas nem sempre.

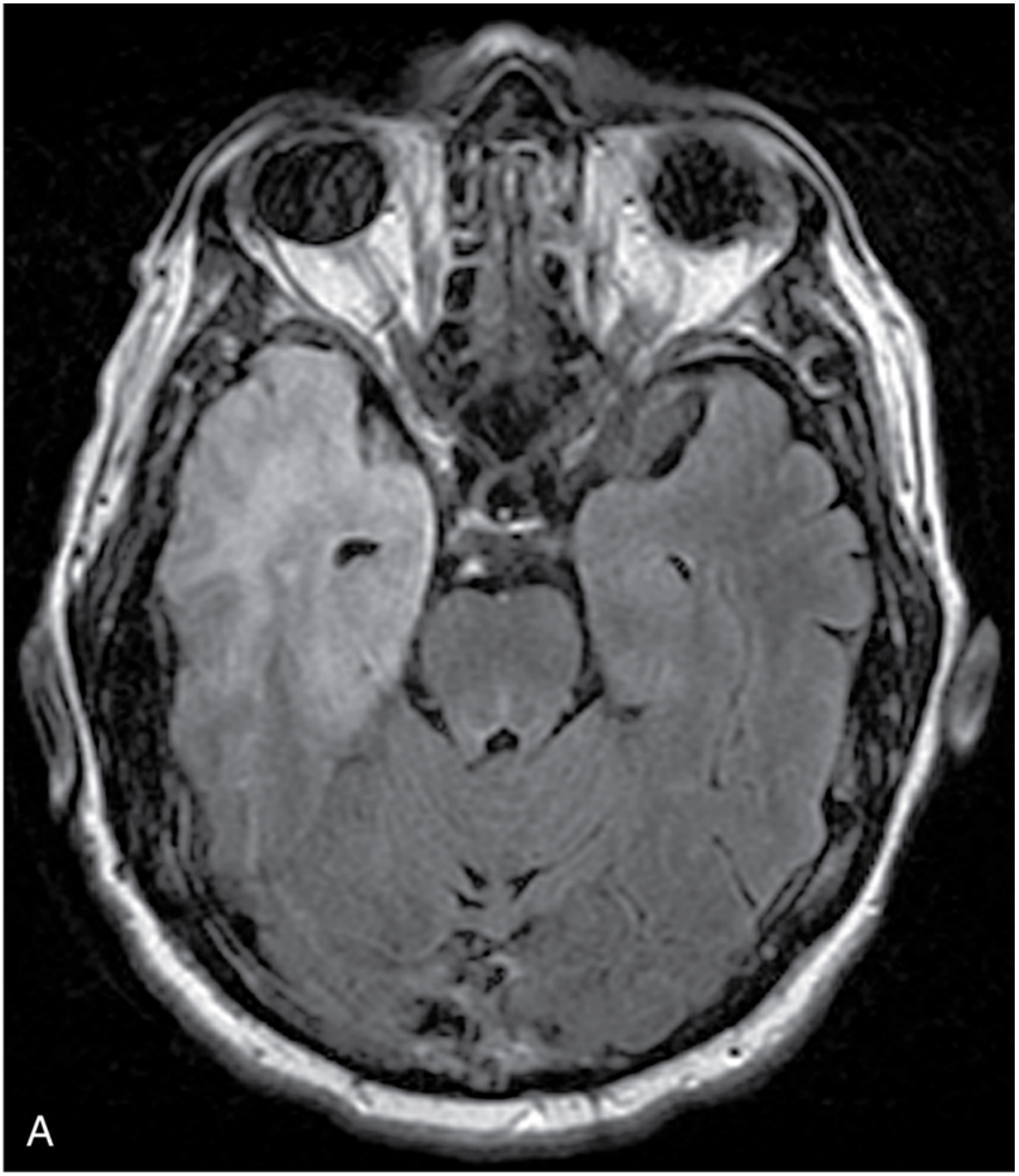
A

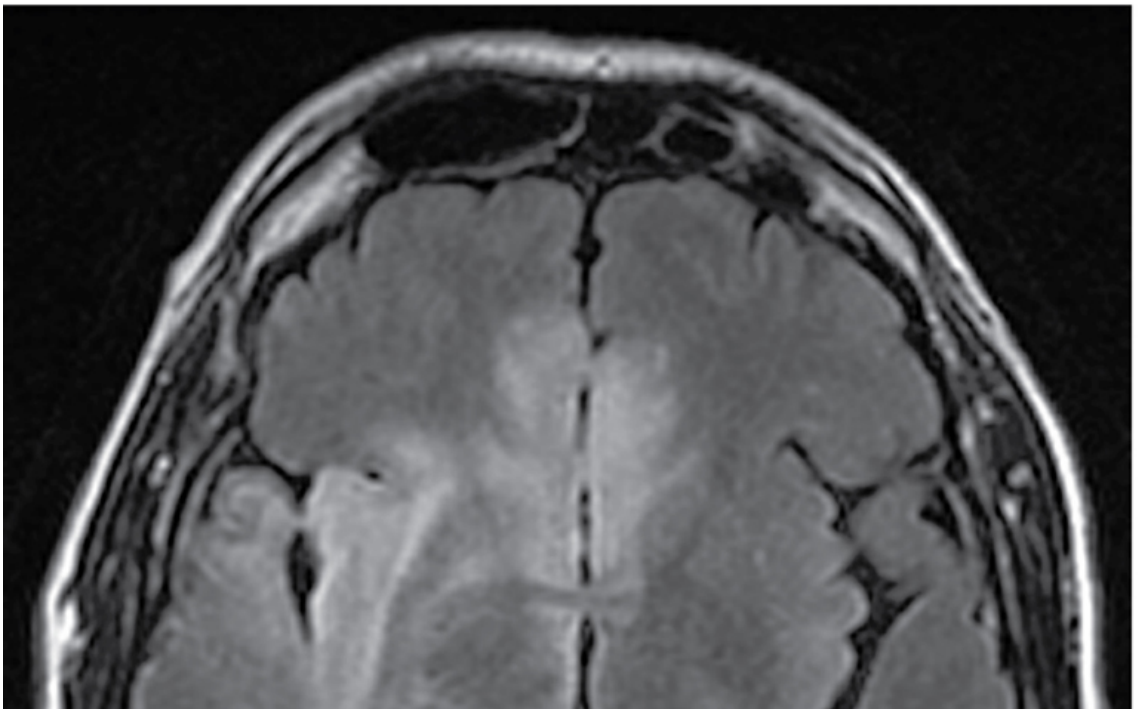

FIGURA 414-1 Imagens de ressonância magnética (RM) na encefalite por herpes simples.
Exame de RM de recuperação de inversão com atenuação do fluido (FLAIR) do cérebro mostrando aumento do sinal (**A**) no lobo temporal médio direito (incluindo a amígdala, hipocampo e úncus), e (**B**) nos lobos inferofrontais bilaterais (circunvolução cingulada e córtex frontal orbitário) e córtex insular direito.

A TC da cabeça é menos sensível do que a RM para detecção de casos leves de encefalite por herpes. Entretanto, como a encefalite por herpes simples pode ser hemorrágica, a TC, algumas vezes, pode identificar a hemorragia com mais precisão do que a RM.

O eletroencefalograma é um exame adjunto que pode mostrar descargas epileptiformes lateralizadas periódicas ipsolaterais ao lobo temporal envolvido. No entanto, os resultados não são específicos para a encefalite por herpes simples, muitas vezes ocorrendo em pacientes com infarto cerebral (Cap. 407) e, ocasionalmente, outras formas de encefalite.

Tratamento

Ensaios prospectivos multicêntricos enfatizam que o tratamento precoce afeta o resultado. Quando houver suspeita de encefalite por herpes simples em um quadro agudo, devido à presença de sinais ou sintomas focais, é recomendável tratamento empírico precoce, mesmo quando a avaliação diagnóstica ainda estiver em andamento.

Aciclovir intravenoso (10 mg/kg a cada 8 horas por 14 a 21 dias) é o tratamento de escolha. Nenhum dado prospectivo mostra que a terapia de maior duração ou com doses mais elevadas do medicamento melhora os resultados neurológicos.

Raiva

A raiva humana, que é uma doença encefalítica causada pelo vírus da raiva, é geralmente transmitida por mordida animal. Ela produz uma encefalite fatal, embora o período de latência entre a exposição à mordida animal e a ocorrência de sintomas neurológicos às vezes possa encobrir o diagnóstico.

Epidemiologia e biopatologia

A raiva é uma doença rara nos Estados Unidos e no mundo desenvolvido.[9] Contudo, casos inicialmente não suspeitos têm ocorrido através de mordidas triviais de morcegos infectados, que são amplamente distribuídos em cada estado dos Estados Unidos, exceto Havaí. Variantes do vírus da raiva em morcegos são atualmente responsáveis pela maioria dos casos humanos recentes nos Estados Unidos e no Canadá. A raiva em guaxinins tem se estendido da Flórida para a Geórgia, o Alabama e a Carolina do Sul.

A raiva canina ainda é endêmica em muitas partes do mundo em desenvolvimento, incluindo África, América Latina, Leste Europeu e Ásia. A maioria dos casos de raiva humana ocorre como resultado de mordidas não tratadas de cães provenientes de áreas endêmicas. A raiva canina esteve sob controle nos Estados Unidos na década de 1950 e se associou a uma redução acentuada do número de casos humanos transmitidos por cães. Grande parte da raiva clínica relacionada a cães observada nos Estados Unidos é resultado de mordidas de cachorros que ocorreram em países em desenvolvimento, antes de o paciente ir para os Estados Unidos. Casos raros de transmissão de raiva em receptores de órgãos transplantados ocorreram nos Estados Unidos.

A presença de corpos de Negri (inclusões virais intracitoplasmáticas) em neurônios do tronco encefálico, cerebelo (especialmente as células de Purkinje) ou hipocampo define patologicamente a raiva. Essas inclusões estão muitas vezes ausentes, mas a detecção de antígeno por meio de imuno-histoquímica pode auxiliar no diagnóstico patológico. Uma vez que a doença tende a ser uma encefalite do tronco cerebral, os centros cardiovasculares e respiratórios bulbares podem ser afetados.

Manifestações clínicas

A raiva humana se desenvolve geralmente de 20 a 90 dias após uma mordida, embora raramente a doença ocorra após apenas alguns dias ou 1 ano ou mais depois da exposição à mordida. Várias mordidas, inclusive no rosto, estão associadas a períodos de incubação mais curtos.

Sintomas prodômicos não específicos incluem febre, calafrios, mal-estar, fadiga, insônia, anorexia, cefaleia e irritabilidade. Na maioria dos pacientes, ocorrem dor ou parestesias no membro afetado pela mordida. Após a doença prodrômica, desenvolve-se uma forma encefalítica em cerca de 80% dos pacientes, com evolução que varia desde episódios de excitação agitado à letargia silenciosa. A febre é frequente, mas não universal nessa fase. A liberação de reflexos do tronco cerebral leva à hidrofobia com laringospasmo e à incapacidade de lidar com salivação, ingestão de água ou outra ingestão oral. Quando a encefalite do tronco cerebral afeta os centros bulbares, cardiovasculares e respiratórios, podem ocorrer disfunção autonômica, complicações cardiopulmonares e insuficiência respiratória.

Outra forma de raiva, que afeta até um terço dos pacientes, é conhecida como raiva paralítica. Essa forma de raiva é manifestada como paralisia flácida aguda, que pode ser multifocal e afetar os membros, bem como a musculatura bulbar, podendo assim mimetizar poliomielite (Cap. 379) por ser multifocal, e ser confundida com a síndrome de Guillain-Barré (Cap. 420). Raiva paralítica ocorre normalmente em associação com encefalite febril.

Diagnóstico

O resultado da análise do líquido cefalorraquidiano pode ser anormal na raiva humana. Uma pleocitose linfocítica, geralmente menor do que 100 leucócitos/μL, é encontrada em mais de 50% dos pacientes na primeira semana da doença. A concentração de proteínas no LCR pode estar levemente elevada e o nível de glicose é geralmente normal.

Os exames de imagem dos pacientes com raiva podem ser úteis. A RM pode mostrar envolvimento da substância cinzenta, e do tronco cerebral em particular, com aumento do sinal em T2, frequentemente sem realce. A RM da medula espinal em pacientes com raiva paralítica pode mostrar aumento do sinal em T2 multifocal que mimetiza encefalomielite aguda disseminada. O envolvimento da massa cinzenta do cérebro, incluindo o hipocampo e estruturas dos gânglios da base, indica a predileção pela substância cinzenta e muitas vezes o envolvimento bilateral de estruturas supratentoriais. No entanto, a RM não pode ser confiável para excluir a raiva.

Os anticorpos séricos contra o vírus da raiva não estão normalmente presentes em pacientes não imunizados até à segunda semana da doença. Além disso, os pacientes podem morrer antes de ter um nível detectável de anticorpos no soro. Os anticorpos séricos podem também estar presentes no líquido cefalorraquidiano, mas sua ausência não é confiável para excluir o diagnóstico. Classicamente, a coloração de uma amostra de biópsia de pele retirada de uma área perto da nuca para o antígeno rábico nos nervos sensoriais pode confirmar o diagnóstico de raiva. Alternativamente, pequenas quantidades de RNA da raiva podem ser detectadas por exame de PCR. As amostras para detectar o vírus incluem saliva, tecido cerebral ou líquido cefalorraquidiano. Um resultado positivo confirma o diagnóstico, mas o valor excludente de resultados negativos é desconhecido.

Tratamento

Depois de uma mordedura de animal, são geralmente oferecidos tratamento local com imunoglobulina antirrábica e tratamento sistêmico com vacinação. A profilaxia pós-exposição à raiva inclui limpeza do local da ferida, imunização passiva com imunoglobulina e imunização ativa com vacina antirrábica.[10] As vacinas antirrábicas para cultura celular inativada são usadas para imunização ativa, e o risco de encefalomielite disseminada aguda induzida por vacinação diminuiu acentuadamente com o uso dessas vacinas. No entanto, uma vez que já haja manifestações clínicas, não está claro se a vacinação, embora regularmente utilizada, tem qualquer papel na melhora do resultado. A terapia antiviral e uma variedade de imunoterapias como a ribavirina e o interferon-alfa têm sido tentadas no tratamento da raiva, geralmente sem sucesso. Embora um paciente tenha sobrevivido com o uso de coma terapêutico sem vacinação, relatos subsequentes de pacientes tratados de forma similar têm sido associados a resultado fatal. O tratamento é, de outro modo, de suporte e o desfecho é essencialmente sempre fatal.[11]

Causas Raras de Encefalite

O vírus da coriomeningite linfocítica (Cap. 412) é uma infecção humana adquirida de camundongos. Em geral, os seres humanos adquirem a infecção pelo contato com poeira ou alimento contaminado pelos excrementos do camundongo doméstico. Mais frequentemente, a doença humana ocorre no inverno, quando os hospedeiros naturais tendem a se deslocar para dentro de casa. Ela também pode ser adquirida como consequência de exposição laboratorial humana por cuidadores.

O vírus da caxumba (Cap. 369) é geralmente adquirido por via respiratória. A infecção pode ocorrer durante todo o ano, mas a incidência é maior durante a primavera. Embora o vírus da caxumba infecte ambos os gêneros igualmente, a meningoencefalite se desenvolve em homens três vezes mais frequentemente que em mulheres. Os programas de vacinação nos Estados Unidos tornaram rara a encefalite por caxumba.

Tratamento

Não existe terapia antiviral efetiva para a maioria das formas de encefalite viral, exceto para a encefalite por herpes simples.[12] Entretanto, devido ao atraso habitual para estabelecer ou excluir o diagnóstico de encefalite por herpes simples, os pacientes com suspeita de encefalite devem iniciar a terapia com aciclovir (10 mg/kg por via intravenosa a cada 8 horas por 2 semanas), enquanto as análises imunológica e do líquido cefalorraquidiano são realizadas para fazer um diagnóstico específico.

Medidas de suporte para os pacientes com encefalite geralmente incluem monitoramento e tratamento em unidade de terapia intensiva nas fases iniciais da doença. As convulsões são frequentes e muitas vezes refratárias aos medicamentos antiepilépticos. No entanto, as crises em si podem aumentar a morbidade e a mortalidade, de modo que são necessárias vigorosas tentativas de tratamento (Cap. 403).

Nos pacientes imunossuprimidos (Tabela 414-1), o espectro de possíveis infecções é mais amplo e potencialmente mais tratável. Como exemplos, podem ser citados o vírus varicela-zóster (Cap. 375), com aciclovir administrado em doses semelhantes às usadas para o vírus do herpes simples e o citomegalovírus (Caps. 370 e 376), com ganciclovir administrado em doses de 5 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas por 2 semanas ou o cidofovir administrado em doses de 5 mg/kg por via intravenosa semanalmente por 2 semanas, embora alguns pacientes necessitem de valganciclovir oral no longo prazo (900 mg a cada 24 horas) ou de cidofovir intravenoso (5 mg/kg a cada 2 semanas). A encefalite por HIV (Cap. 394) responde em um grau variável à terapia antirretroviral tripla. Em comparação, nenhum tratamento específico é atualmente efetivo para o vírus Epstein-Barr (Caps. 370 e 377) e vírus JC (leucoencefalopatia multifocal progressiva [Cap. 370]). Foi descrito sucesso variável no tratamento da encefalite por HHV-6 em receptores de transplantes de células-tronco hematopoiéticas usando ganciclovir, foscarnet ou valganciclovir isolados ou em combinação (Cap. 360, Tabela 360-4).[13]

Prognóstico

O prognóstico da encefalite depende da causa, com uma taxa de mortalidade global nos Estados Unidos de cerca de 6%.[14] A encefalite por herpes simples, mesmo com tratamento adequado, tem uma taxa de mortalidade de 20%, e a probabilidade de maior morbidade persistente com convulsões ou defeitos de memória e comportamento é de 35% a 40%. Cada um dos arbovírus tem uma taxa de mortalidade diferente, com o vírus da encefalite equina oriental estando associado à maior mortalidade. O vírus da encefalite de La Crosse tem a menor mortalidade e é a mais benigna. Algumas formas de encefalite apresentam sequelas específicas, tais como surdez neurossensorial ou hidrocefalia associada à encefalite por caxumba.

Referências Gerais

1. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:835–844.
2. Greenlee JE. Encephalitis and postinfectious encephalitis. *Continuum (Minneap Minn)*. 2012;18:1271–1289.
3. Roos KL. Encephalitis. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1377–1381.
4. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol*. 2010;17:999–1009.
5. Gibani MM, Brown RL, Davies NW. Demystifying encephalitis: guidelines for an emergency not to miss. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2014;75:12–15.
6. Moritani T, Capizzano A, Kirby P, et al. Viral infections and white matter lesions. *Radiol Clin North Am*. 2014;52:355–382.
7. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1114–1128.
8. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, et al. The frequency of autoimmune N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis*. 2012;54:899–904.
9. Fooks AR, Banyard AC, Horton DL, et al. Current status of rabies and prospects for elimination. *Lancet*. 2014;384:1389–1399.
10. Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, et al. Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1–9.
11. de Souza A, Madhusudana SN. Survival from rabies encephalitis. *J Neurol Sci*. 2014;339:8–14.
12. Solomon T, Michael BD, Smith PE, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults– Association of British Neurologists and British Infection Association national guidelines. *J Infect*. 2012;64:347–373.

13. Bhanushali MJ, Kranick SM, Freeman AF, et al. Human herpes 6 virus encephalitis complicating allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Neurology*. 2013;80:1494–1500.
14. Vora NM, Holman RC, Mehal JM, et al. Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States, 1998-2010. *Neurology*. 2014;82:443–451.

No Brasil

No Brasil várias doenças cuja principal manifestação é a encefalite, ou nas quais esta pode ocorrer durante a evolução, são de notificação compulsória. São elas raiva, AIDS, dengue, poliomielite e febre do Nilo Ocidental, além de surtos ou agregação de casos ou óbitos.

A raiva é endêmica no país, atinge as regiões brasileiras de forma variável e há ocorrência de formas epizoóticas. De 1980 a 2003 a região Nordeste respondeu por mais de 50% dos casos notificados, seguida pelas regiões Norte (17,5%), Sudeste (10,8%), Centro- Oeste (10,4%) e Sul (0,4%). Desde 1987 não há registro de casos nos estados do Sul. De 1991 a 2003 cães e gatos foram responsáveis por 80% dos casos humanos de raiva e morcegos por 10,6%. No Brasil o morcego é o principal responsável pela manutenção do ciclo silvestre da raiva, mas outros animais, como macacos, raposas, coiotes, chacais e gatos-do-mato também têm papel na transmissão. Os casos de raiva humana confirmados no Brasil foram, em 2012, em número de cinco; em 2013 também cinco casos, nenhum caso em 2014 e dois casos em 2015, sendo que na maioria dos casos a transmissão foi por cães ou gatos. A sorovacinação pós-exposição é de acesso universal no Brasil, e a vacinação pré-exposição está disponível para grupos com risco previsível de exposição ao vírus.

Em 1989 ocorreu o último caso de poliomielite no país. Em 1994 o poliovíirus selvagem foi considerado erradicado do Brasil e das Américas. Como ainda há circulação de vírus em países da África e da Ásia, as medidas de vigilância se mantêm em nosso meio.

Em 2006 foram diagnosticados seis casos de encefalite Saint Louis em São José do Rio Preto, SP, confirmados por meio de biologia molecular. Não havia, até aquele momento, histórico conhecido de infecção por esse vírus na região.

Bibliografia

Investigação de surto de doença febril aguda, envolvendo casos de encefalite, de provável etiologia viral (Saint Louis), São José do Rio Preto – SP, setembro de 2006, disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_tecnico_stlouis_03_101.pdf.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.

http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/raiva.

Doença de príons

Patrick J. Bosque

Definição

As doenças de príons são um grupo de condições neurodegenerativas estreitamente relacionadas dos humanos e de outros mamíferos. São causadas pelo acúmulo de formas anormalmente agregadas da proteína príon (PrP), uma proteína que é usualmente produzida no sistema nervoso central (SNC). Essa forma anormal da proteína pode atuar como um agente infeccioso chamado príon e transmitir a doença para outro hospedeiro. O príon é, assim, uma conformação de proteína infecciosa que não contém ácido nucleico específico. O nome de *doença de Creutzfeldt-Jakob* (DCJ) é aplicado à maioria das formas humanas de doença de príons, embora outros nomes sejam usados para algumas formas.

Epidemiologia

As doenças de príons ocorrem em todo o mundo, com uma incidência de cerca de um caso por milhão anualmente. Essas condições podem ser adquiridas de forma esporádica, genética ou infecciosa, mas a doença esporádica contribui para cerca de 90% dos casos e as formas genéticas contribuem para a maioria dos restantes. Tanto a exposição dietética quanto a iatrogênica transmitiram a doença de príons a humanos, mas essas formas adquiridas infecciosamente representam menos de 1% dos casos na maioria das populações humanas.

Dois surtos humanos de doença de príons, *kuru* e a variante de DCJ, foram causados por exposição dietética.[1] O *kuru* foi epidêmico em tribos do grupo de língua Fore nas terras altas da Nova Guiné. Provavelmente surgiu como um caso de doença de príons esporádica, tendo sido depois disseminada pela prática de rituais de canibalismo. Acredita-se que as últimas exposições tenham ocorrido nos finais da década de 1950, mas ocorreram novos casos clínicos tão recentemente quanto 2009, indicando, desse modo, um período de incubação de mais de 50 anos.

A variante de DCJ é causada pela ingestão de carne de gado infectado com a doença de príons, conhecida como encefalopatia espongiforme bovina (EEB). A variante de DCJ surgiu primeiro na Grã-Bretanha em 1994, cerca de 10 anos depois de um surto epidêmico maciço de EEB. Apesar da exposição de milhões de pessoas à carne contaminada com príons de EEB, menos de 200 pessoas em todo o mundo contraíram a variante de DCJ. A incidência da variante de DCJ decresceu em anos recentes à medida que o surto de EEB no gado tem sido contido e a entrada de carne contaminada no fornecimento alimentar, restringida.[2]

Os aloenxertos de dura-máter de cadáveres contaminados e as injeções de hormônio do crescimento de derivados hipofisários causaram mais de 200 casos iatrogênicos de DCJ.[3] A maioria dos casos associados à dura-máter foi de um único produto, Lyodura, fabricado antes de maio de 1987. Todos os casos de hormônio do crescimento envolvem produtos derivados de hipófises de cadáveres antes de o hormônio do crescimento recombinante ficar disponível na década de 1980. O sangue e produtos sanguíneos derivados de doadores com a variante de DCJ transmitiram a doença, mas, talvez surpreendentemente, a DCJ esporádica parece não ter sido transmitida através de produtos sanguíneos. Outros modos de transmissão iatrogênica são bastante raros. Instrumentos cirúrgicos contaminados estão persuasivamente documentados com tendo transmitido DCJ em seis ocasiões, e foi documentado que os transplantes da córnea transmitiram DCJ apenas duas vezes.

Biopatologia

A PrP é uma glicoproteína da superfície celular produzida normalmente no cérebro e em vários outros tecidos. Sua função é desconhecida, mas pode gozar de um papel no metabolismo do cobre. Uma forma agregada anormalmente de PrP, designada PrP^{Sc}, acumula-se no cérebro na doença de príons. De modo notável, a PrP^{Sc} é capaz de recrutar a forma normal de PrP para o seu agregado patológico. A estrutura exata dos agregados de PrP^{Sc} e o mecanismo de propagação do príon estão incompletamente compreendidos, mas um modelo conceitual básico propõe que as regiões α-helicoidais normais do PrP interagem diretamente com as folhas-β do PrP^{Sc}, perdem sua estrutura α-helicoidal normal, juntando-se depois ao agregado. Em algum momento, o agregado em crescimento fratura, criando assim partículas de agregados adicionais. Desse modo, um agregado de PrP^{Sc} pode-se propagar como agente infeccioso. Um aspecto curioso da doença de príons é que mais do que uma estrutura de agregados de PrP^{Sc} pode ser firmemente propagada, e essas várias "cepas" de príons podem originar manifestações clínicas distintas.

Os agregados de folhas-β de outras proteínas estão predominantemente implicados como causas de doenças degenerativas mais comuns (p. ex., proteína β-amiloide na doença de Alzheimer [Cap. 402] e a sinucleína na doença de Parkinson [Cap. 409]).[4] Embora essas outras doenças não sejam transmitidas infecciosamente, estudos recentes sugerem que um mecanismo de propagação própria, tal como o descrito anteriormente para as doenças de príons, pode desempenhar um papel na sua patogênese.

Não se sabe o que inicia precisamente as doenças de príons esporádica ou genética. Nas formas infecciosas de doença de príons que são transmitidas por via alimentar, os príons primeiramente replicam-se no sistema linfático entérico, incluindo as placas de Peyer. A partir do sistema linfático, os príons disseminam-se para o SNC via nervos simpáticos no tecido linfático. Uma vez no SNC, os príons parecem disseminar-se transinapticamente. Tal como com outras doenças neurodegenerativas associadas a acúmulos de agregados de proteínas, o mecanismo pelo qual os agregados de PrP causam disfunção e morte neuronal é desconhecido.

Patologia

Tradicionalmente, as doenças de príons são reconhecidas por uma combinação de vacuolização (estado esponjoso) da substância cinzenta, gliose astrocitária e perda deneurônios. Na prática moderna, elas são diagnosticadas pela demonstração da presença de PrP^{Sc}, usando técnicas que exploram a resistência aumentada à degeneração exibida por esses agregados de PrP. No método bioquímico, o tecido cerebral homogeneizado é tratado com uma protease que dissolve a forma normal de PrP mas deixa intacto um centro resistente da PrP^{Sc}. Esse centro resistente à protease pode, então, ser identificado por *Western blotting*. A técnica histológica envolve proteínas hidrolisantes em secções de tecido. A PrP normal é dissolvida, mas a PrP^{Sc} pode ainda ser identificada imuno-histoquimicamente. Certas formas da doença de príons têm uma aparência histoquímica distinta e característica. Por exemplo, a variante de DCJ produz um tipo peculiar de placa amiloide rodeada por vacúolos, a chamada placa florida.

Genética

Todas as formas hereditárias de doença de príons são causadas por mutações na sequência codificadora de PrP do gene *PRNP*.[5] As mutações associadas às formas familiares de doença de príons incluem mais de 20 mutações de sentido trocado (*missense*), duas mutações de parada prematura e uma série de inserções numa região de uma sequência repetida de oito aminoácidos. As formas genéticas da doença de príons são transmitidas em um padrão autossômico dominante, usualmente com uma penetrância elevada mas incompleta. Três formas distintas de doença de príons estão associadas a certas mutações de *PRNP*. Primeira, a síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker é causada por uma de várias mutações no *PRNP*, a mais comum das quais codifica uma substituição da leucina por prolina no códon 102 (P102L). Patologicamente, há acúmulos de placas de PrP amiloide no cérebro, em especial no cerebelo. Segunda, a insônia fatal familiar é causada pela mutação D178N no mesmo alelo como uma metionina no códon polimórfico 129 do *PRNP*. Em termos patológicos, há perda neuronal e acúmulo de PrP^{Sc} no tálamo. Em contraste, a mutação D178N em um alelo com valina no códon 129 causa uma doença que é indistinguível da DCJ esporádica. Terceira, algumas mutações de *PRNP* causam demência lentamente progressiva. A mais comum dessas mutações são grandes expansões da região de octapeptídeos repetidos.

Certos genótipos comuns afetam a suscetibilidade para a doença de príons. O códon 129 do *PRNP* é polimórfico, com alelos codificando valina ou metionina. As pessoas que são homozigóticas (129VV ou 129MM) nesse alelo estão sobrerrepresentadas entre as vítimas de DCJ esporádica, e todas as vítimas da variante de DCJ transportam 129M em ambos os alelos de *PRNP*.

Manifestações clínicas

A DCJ esporádica é a forma mais comum de doença de príons humana. Normalmente começa na metade tardia da vida com uma média de cerca dos 60 anos de idade, embora o início tenha sido descrito tão cedo quanto aos 17 anos e tão tarde quanto aos 80 anos de idade. Em cerca de 25% dos casos, os pacientes ou suas famílias descrevem um pródromo de um distúrbio psiquiátrico tal como ansiedade, depressão ou alteração do sono.[6] A disfunção cognitiva é usualmente o sinal neurológico mais proeminente. No entanto, ao contrário da doença de Alzheimer, a doença de príons usualmente causa sinais motores (p. ex., ataxia, bradicinesia, espasticidade), distúrbios sensoriais somáticos vagos ou alterações na percepção visual. As mioclonias são um sinal característico, mas não patognomônico. Talvez o aspecto mais distintivo da doença de príons seja o ritmo da sua evolução. Normalmente, podem ser observadas reduções claras das funções neurológicas no período de semanas.

Podem ocorrer variações dessa apresentação típica nos casos esporádicos, sendo mais comuns na doença transmitida genética e infecciosamente. Pelo menos algumas dessas variações são causadas provavelmente pela propagação de cepas de príons diferentes daquelas usualmente associadas a DCJ esporádica. Recentemente, foi caracterizada uma forma esporádica de doença de príons, designada *encefalopatia de protease variável*; são comuns desordens do comportamento relacionadas com disfunção do lobo frontal, e a PrP^{Sc} encontrada no cérebro das vítimas é em geral mais sensível à digestão da protease que a típica PrP^{Sc6}.[7] A DCJ lentamente progressiva pode ter manifestações clínicas similares às da doença de Alzheimer familiar (Cap. 402) ou assemelhar-se à doença de Huntington (Cap. 410).

Na síndrome de Gertsmann-Straüssler-Scheinker, os sinais clínicos são ataxia proeminente, uma taxa de progressão mais lenta do que aquela que ocorre com a DCJ esporádica (normalmente 5 a 6 anos desde o início da doença até a morte) e demência tardia. A insônia fatal familiar começa com ansiedade, depressão e distúrbio do sono. Podem também se desenvolver ataxia ou outros sinais motores cedo no curso da doença. A demência ocorre relativamente tarde nessa condição. Muito raramente, uma forma esporádica de DCJ irá se manifestar por uma síndrome clínica de insônia fatal. Uma família com uma truncação de *PRNP* Y163X foi descrita como tendo uma proteína príon amiloide ao longo dos seus órgãos periféricos, incluindo intestino e nervos periféricos. Os pacientes desenvolveram diarreia, uma neuropatia autoimune acentuada, placas amiloides corticais e angiopatia amiloide cerebral.[8]

A variante de DCJ adquirida por exposição a príons de EEB é distinguida clinicamente da DCJ esporádica por uma média de idade de início muito mais jovem (média, 26 anos; dos 12 aos 74 anos), pela proeminência de sinais psiquiátricos e sensitivos cedo na doença e pela emergência tardia de demência e sinais motores, normalmente mais do que 6 meses depois dos primeiros sintomas. A DCJ iatrogênica usualmente assemelha-se à DCJ esporádica, mas um subconjunto de pacientes pode ter uma forma atáxica que, clínica e patologicamente, partilha alguns aspectos com a síndrome de Gertsmann-Straüssler-Scheinker. O *kuru* começa com dor nos membros seguida de ataxia cerebelar e tremor ("*kuru*" significa "arrepio" na língua Fore). Demência franca ocorre tardiamente no curso da doença.

Diagnóstico

O diagnóstico da doença de príons deve ser considerado em pacientes com demência rapidamente progressiva, mas certas causas tratáveis estruturais, inflamatórias, metabólicas, endócrinas e nutritivas de entidades com demência rapidamente progressiva podem imitar a doença de príons (Tabela 415-1).[9] Em particular, quaisquer sinais de inflamação no líquido cefalorraquidiano (LCR) devem prontamente levar a considerar um outro diagnóstico que não a doença de príons. O clínico pode também precisar considerar exames especiais para despistar algumas condições raras mas tratáveis (Tabela 415-2).

Tabela 415-1

Diagnóstico diferencial de demência rapidamente progressiva

Doenças neurodegenerativas que podem imitar a DCJ	Doença de Alzheimer (Cap. 402), doença difusa de corpos de Lewy (Cap. 402), demência frontotemporal (Cap. 402), degenerescência ganglionar corticobasal (Cap. 402), paralisia supranuclear progressiva (Cap. 409)
Algumas doenças tratáveis menos comuns que imitam a DCJ	**Autoimunes:** Vasculite do SNC (Cap. 270), encefalite límbica (Ca. 414), encefalopatia de Hashimoto (Cap. 414), encefalopatia anticanais de potássio dependentes de voltagem, sarcoidose (Cap. 95), encefalopatia autoimune responsiva aos esteroides (Cap. 414) **Infecções:** encefalite viral (Cap. 414), meningite crônica (Cap. 412), doença de Whipple (Cap. 275) **Neoplasias:** Linfoma primário do SNC (Cap. 185), linfoma intravascular (Cap. 185) **Nutritivas:** encefalopatia de Wernicke (Cap. 416) **Toxicidades:** lítio, bismuto, metotrexato **Estrutural:** Hidrocefalia de pressão normal (Cap. 189)

DCJ = doença de Creutzfeldt-Jakob; SNC = sistema nervoso central.

Tabela 415-2

Avaliação de demência rapidamente progressiva

Avaliação inicial	**Exames séricos:** glicose, sódio, cálcio, ureia sanguínea, creatinina, aminotransferases hepáticas, albumina, tempo de protrombina, TSH, antígeno antinuclear, vitamina B_{12}, HIV e sorologia da sífilis
	Imagem: RM cerebral
	LCR: glicose, proteínas, contagem de células, VDRL
Exames adicionais a considerar	**Soro:** anticorpos contra a tiroglobulina, peroxidase da tireoide, canais de potássio dependentes de voltagem, Hu (ANNA-1)
	LCR: citologia, citometria de fluxo
	Biópsia cerebral
Achados de exames que suportam o diagnóstico de doença de príons	**RM:** Hiperintensidade em T2 dos núcleos da base, algumas vezes do córtex
	Proteína 14-3-3 no LCR: níveis elevados bastante específicos para aDCJ
	EEG: complexos periódicos de ondas pontiagudas

DCJ = doença de Creutzfeldt-Jakob; EEG = eletroencefalografia; HIV = vírus da imunodeficiência humana; LCR = líquido cefalorraquidiano; RM = ressonância magnética; TSH = hormônio estimulante da tireoide; VDRL = *Venereal Disease Research Laboratory test*.

Se a avaliação inicial falhar em revelar um diagnóstico alternativo, uma série de exames adicionais suporta o diagnóstico de doença de príons. No entanto, as doenças de príons são raras e os exames auxiliares têm especificidade e sensibilidade subótimas; se aplicados indiscriminadamente, esses exames irão muitas vezes revelar resultados falso-positivos. A presença de níveis elevados no LCR de proteína 14-3-3[10] ou de níveis elevados de tau no LCR[11] ou sangue[12] é relativamente específica de DCJ se forem excluídas causas inflamatórias e isquêmicas de demência. Em cerca de dois terços dos casos de DCJ ocorre uma hiperintensidade anormal da substância cinzenta profunda (núcleos da base e tálamo) e algumas vezes da substância cinzenta cortical em certas sequências de imagem da ressonância magnética (ponderadas em T2, recuperação de inversão de fluido atenuado e quantificação ponderada por difusão). O eletroencefalograma dos pacientes com DCJ pode mostrar um padrão de complexos trifásicos periódicos de grande amplitude. Os novos métodos para amplificar os príons *in vitro* podem permitir aos clínicos diagnosticar a doença de príons a partir da urina,[13]escovagem nasal[14] e outros tecidos.

O diagnóstico definitivo de doença de príons pode ser feito por biópsia cerebral. Centros nacionais ou regionais especializados em doenças de príons, tais como o National Prion Disorders Pathology Center (disponível em http://www.cjdsurveillance.com) nos Estados Unidos, podem ajudar os patologistas na análise dos tecidos. Em pacientes com um histórico familiar de doença neurodegenerativa consistente com doença de príons, determinar a sequência da região de codificação da proteína do gene da proteína do príon pode ser diagnóstica se a mutação for encontrada.

Tratamento e prognóstico

As doenças de príons são incuráveis e nenhum tratamento melhora de forma significativa o curso da doença. A maioria dos pacientes com DCJ esporádica morre no período de 1 ano após o início dos sintomas. Os pacientes com a síndrome de Gertsmann-Straüssler-Scheinker e certas outras formas genéticas ou variantes da doença de príons podem viver mais tempo. Existem excelentes modelos animais da doença de príons, estando sob investigação ativa uma série de abordagens terapêuticas inovadoras. Vale a pena considerar a inscrição em ensaios clínicos experimentais, se estes estiverem disponíveis (http://clinicaltrials.gov).

Prevenção

A maioria dos casos de doenças de príons ocorre de modo esporádico e não pode ser prevenida. Os casos genéticos podem potencialmente ser prevenidos através de aconselhamento genético e exame pré-natal, embora saber se tais medidas são justificadas para prevenir uma doença que pode não se manifestar até a meia-idade ou mais tarde seja uma questão eticamente complexa. Os casos transmitidos infecciosamente são passíveis de medidas preventivas, incluindo evitar transmissão cirúrgica em resultado de instrumentos contaminados ou enxertos de tecidos e proteger o fornecimento de alimentos humanos para produtos de carne contaminados com EEB ou outros príons de ruminantes. A doença debilitante crônica é epidêmica entre os veados e alces em certas regiões dos Estados Unidos, e o *scrapie* (tremor epizoótico dos ovinos) que afeta ovelhas e cabras é endêmico em níveis baixos nos Estados Unidos e muitos outros países. Nenhuma dessas doenças de príons foi associada de forma convincente a doença humana, mas a prudência dita que os humanos devem evitar comer qualquer animal infectado por príons.

Referências Gerais

1. Liberski PP, Sikorska B, Lindenbaum S, et al. Kuru: genes, cannibals and neuropathology. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012;71:92–103.
2. Latest NCJDRSU CJD Monthly Statistics. Natl CJD Res Surveill Unit Data Reports. Available at: http://www.cjd.ed.ac.uk/data.html. Accessed March 14, 2015.
3. Brown P, Brandel JP, Sato T, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:901–907.
4. Prusiner SB. Cell biology. A unifying role for prions in neurodegenerative diseases. *Science*. 2012;336:1511–1513.
5. Mastrianni JA. The genetics of prion diseases. *Genet Med*. 2010;12:187–195.
6. Thompson A, MacKay A, Rudge P, et al. Behavioral and psychiatric symptoms in prion disease. *Am J Psychiatry*. 2014;171:265–274.
7. Zou WQ, Puoti G, Xiao X, et al. Variably protease-sensitive prionopathy: a new sporadic disease of the prion protein. *Ann Neurol*. 2010;68:162–172.
8. Mead S, Gandhi S, Beck J, et al. A novel prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy. *N Engl J Med*. 2013;369:1904–1914.
9. Paterson RW, Torres-Chae CC, Kuo AL, et al. Differential diagnosis of Jakob-Creutzfeldt disease. *Arch Neurol*. 2012;69:1578–1582.
10. Muayqil T, Gronseth G, Camicioli R. Evidence-based guideline: diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012;79:1499–1506.
11. Skillback T, Rosen C, Asztely F, et al. Diagnostic performance of cerebrospinal fluid total tau and phosphorylated tau in Creutzfeldt-Jakob disease: results from the Swedish mortality registry. *JAMA Neurol*. 2014;71:476–483.
12. Jackson GS, Burk-Rafel J, Edgeworth JA, et al. Population screening for variant Creutzfeldt-Jakob disease using a novel blood test: diagnostic accuracy and feasibility study. *JAMA Neurol*. 2014;71:421–428.
13. Moda F, Gambetti P, Notari S, et al. Prions in the urine of patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med*. 2014;371:530–539.
14. Orrú CD, Bongianni M, Tonoli G, et al. A test for Creutzfeldt-Jakob disease using nasal brushings. *N Engl J Med*. 2014;371:519–529.

Transtornos neurológicos nutricionais e relacionados com o álcool

Barbara S. Koppel

O fornecimento adequado de vitaminas e minerais é necessário para o desenvolvimento embrionário e precoce, assim como para a subsequente manutenção do funcionamento metabólico do sistema nervoso central e periférico. As deficiências de vitaminas e minerais podem causar uma variedade de síndromes metabólicas (Tabela 416-1), cada qual com uma constelação de sintomas bem descritos que são dependentes da localização das alterações patológicas resultantes dentro do sistema nervoso.[1]

Tabela 416-1

Sumário das deficiências de vitaminas e minerais

DEFICIÊNCIAS DE VITAMINAS E MINERAIS	SÍNDROME(S) NEUROLÓGICA(S)	EXAMES DE SUPORTE	TRATAMENTO	CAUSAS (OUTRAS QUE NÃO DESNUTRIÇÃO)
A (Retinol)	Cegueira por lesão retiniana ou corneana	Campos visuais, acuidade visual Nível sérico <30 a 65 μg/dL	30.000 UI vitamina A dia × 1 semana	Hipotireoidismo, diabetes, insuficiência renal ou hepática
B_1 (tiamina)	Encefalopatia de Wernicke: ataxia, nistagmo, oftalmoparesia, confusão, delírio Síndrome de Korsakoff: amnésia, confabulação Beribéri: neuropatia axonal	RM: lesões simétricas do cérebro médio (área periaquedutal), protuberância, hipotálamo, tálamo, cerebelo RM: necrose dos corpos mamilares, tálamo dorsomédio e anterior Exames da condução nervosa: amplitude diminuída Nível de tiamina sérico <20 ng/dL Trancetolase do eritrócito diminuída	Prevenir com 100 mg VO por dia antes e 1 ano após cirurgia bariátrica, 100 mg IV antes da administração de glicose ou de realimentação após inanição Tratar a encefalopatia de Wernicke com 5 dias de tiamina, 100 a 500 mg IV ou IM diários, até que a melhora estabilize, depois VO 100 mg diários Antioxidantes (*N*-acetilcisteína)	Alcoolismo, cirurgia bariátrica ou outra cirurgia gastrointestinal importante, vômitos prolongados, tratamento diurético ou insuficiência cardíaca, caquexia, 5-fluorouracil, outros bloqueadores da produção de fosfato de tiamina
B_3 (niacina)	Pelagra: confusão, demência, fraqueza, ataxia, espasticidade, mioclonias, glossite, fotossensibilidade	NAD do eritrócito, niacina plasmática, N1-metilnicotinamida urinária	Ácido nicotínico, 50 mg VO três vezes ao dia ou 25 mg IV três vezes ao dia; nicotinamida, 50 a 100 mg IM ou VO três vezes ao dia	Alcoolismo, dieta baseada em milho ou cereais, síndrome de Hartnup, síndrome carcinoide
B_5 (ácido pantotênico)	Disestesias, parestesias nos pés	Deficiência de coenzima A	5 mg VO diários	Desnutrição acentuada
B_6 (piridoxina)	Neuropatia, ataxia sensorial, depressão Epilepsia infantil por deficiência de piridoxina	PLP plasmático <27 nmol/L; ácido urinário 4-piridóxico, <3 nmol ↑ Homocisteína após desafio de carga de metionina ↑ α-AASA na urina, plasma e LCR	50 a 100 mg VO diários para aneuropatia (uso preventivo se tomando antagonista de B_6) 100 a 200 mg diários para epilepsia do adulto	Diverticulose, isoniazida, cicloserina, outros antagonistas Defeitos genéticos na antiquitina (desidrogenase de aldeído), síntese de piridoxal
B_{12}(cobalamina)	Mielopatia com paraparesia espástica e ataxia sensorial, neuropatia periférica, neuropatia óptica, perda de memória, demência; contribuidor indireto para acidente vascular cerebral	Nível sanguíneo <200 pg/mL ↑ Ácido metilmalônico >145 nmol/L Anticorpos fator intrínsecos Teste de Schilling, anemia megaloblástica Potenciais evocados somatossensoriais retardados ↑ Homocisteína total >12,5 μmol/L	B_{12} IM, 1.000 μg diários por 1 semana, depois semanalmente por 1 mês, depois mensalmente; ou B_{12} oral, 1.000 μg diários; ou B_{12} nasal, 500 μg semanalmente por toda a vida se absorção anormal, 50 a 100 μg diários se absorção normal	Acloridria, ressecção gástrica ou ileal, síndrome da alça cega, espru, infecção por HIV, anestesia por óxido nitroso (especialmente abuso), tênia do peixe, dieta vegana
D (calciferol)	Miopatia proximal, frequentemente dolorosa; comprometimento cognitivo Compressão secundária da medula espinal, plexos ou nervos periféricos por raquitismo ou osteomalacia	Nível de 25-(OH) vitamina D_3 <10 ng/mL na urina Cálcio sérico ↑ PTH >54 pg/mL Osteopenia/porose na densitometria óssea	Suplementação diária com 400 UI, >50.000 UI três vezes por semana se má absorção; usar o nível sanguíneo ou a excreção de cálcio urinário para orientar (deve ser >100 mg/dia)	Ausência de exposição à luz solar, incluindo proteção com protetores solares; uso crônico de fármacos antiepilépticos

DEFICIÊNCIAS DE VITAMINAS E MINERAIS	SÍNDROME(S) NEUROLÓGICA(S)	EXAMES DE SUPORTE	TRATAMENTO	CAUSAS (OUTRAS QUE NÃO DESNUTRIÇÃO)
E (tocoferol)	Ataxia espinal e cerebelar, sinal de Babinski, oftalmoparesia, neuropatia periférica; retinite pigmentar	Nível de vitamina E <2,5 mg/L (normal, 6 a 15 com nível de lipídios normais) ↑ níveis de A-β-lipoproteína, anticorpos antigliadina Análise genética para excluir outras ataxias espinocerebelares tais como a ataxia de Friedreich	Suplementar com 6 a 800 UI, 5 a 10 mg/kg duas vezes ao dia, para ataxia de causas genéticas, 200 mg/kg/dia hidrossolúvel ou α-tocoferol IM para má absorção	Atresia biliar, espru celíaco, Genética: ↓ da proteína de transporte de α-tocoferol (8q13), proteína de transferência do triglicerídeo microssômico
Folato	Demência, deficiência de B_{12}, acidente vascular cerebral	↑ Homocisteína, nível plasmático <2,5 µg/L	1 mg três vezes ao dia até nível normal, depois manutenção de 1 mg/dia Gravidez: adicional de 0,4 mg/dia se tomar um antagonista do folato	Má absorção ou uso de antagonista (metotrexato) ou medicação antiepiléptica
K (fitonadiona)	Hemorragia intracraniana	Elevação de INR ou TP	Fitonadiona IM no nascimento, vitamina K materna para o último mês de gravidez	Uso de medicação que aumente o metabolismo (p. ex., fenitoína)
Cobre	Mielopatia, neuropatia	Cu sérico <75 µg/dL, ↓ Cu urinário, ceruloplasmina <23 mg/dL RM: ↑ sinal T2 na medula espinal, coluna dorsal Mutação no gene *ATP7A* (doença de Menkes)	Cu elementar, 8 mg/dia VO semana 1, 6 mg/dia semana 2, 4 mg/dia semana 3, 2 mg/dia má absorção persistente Doença de Menkes: 250 mg SC duas vezes ao dia	Doença de Wilson, doença de Menkes, alcoolismo, má absorção, *bypass* gástrico, toxicidade de zinco
Magnésio	Convulsões, encefalopatia	Magnésio sérico <1,5 mg/dL, corrigir para baixa de albumina	Sulfato de magnésio IV ou VO Evitar fármacos que desgastam magnésio	Alcoolismo, especialmente cerveja
Potássio	Fraqueza muscular, crônica, aguda	Potássio sérico <3,5 mEq/L, ECG	KCl IV ou VO até normalizado	Uso de diuréticos, bulimia

AASA = semialdeído aminoadípico; ECG, eletrocardiograma; GI = gastrointestinal; INR = relação normalizada internacional; LCR = líquido cefalorraquidiano; NAD = dinucleotídeo de nicotinamida e adenina; PLP = piridoxal-5-fosfato (coenzima ativa da piridoxina); PTH = hormônio da paratireoide; RM = ressonância magnética; TP = tempo de protrombina.

A deficiência de vitaminas (Cap. 218) pode ser causada por desnutrição (Cap. 215) ou má absorção (Cap. 140). Em adição à ingestão insuficiente dos elementos necessários, a deficiência funcional pode também resultar de uma demanda aumentada devido a sepse, condições inflamatórias crônicas, diálise e problemas na incorporação ou entrega dos elementos aos seus locais de ação. A exposição ao álcool ou outras toxinas no contexto de certas deficiências de vitaminas (usualmente vitamina B_1) contribui sinergicamente para a neuropatologia. Em pacientes desnutridos, a deficiência simultânea de múltiplas vitaminas pode resultar em sintomas complexos devido a áreas de sobreposição de envolvimento do sistema nervoso. A desnutrição é a causa mais comum de deficiência de vitaminas em países economicamente em desvantagem. A sobredependência de fontes de alimentos únicas que podem ser neurotóxicas (p. ex., mandioca, ervilhas de erva, cereais estragados) podem complicar a apresentação. Outro exemplo desse fenômeno é o dependente alcoólico (Cap. 33), que obtém calorias do álcool, que é neurotóxico, e falha em tomar micronutrientes e vitaminas. Mesmo quando estão facilmente disponíveis abastecimentos alimentares adequados, a desnutrição pode ser causada por consumo inadequado devido a obstrução mecânica por câncer da boca ou do trato gastrointestinal, dietas desequilibradas (“modas”), jejum, anorexia, náuseas crônicas ou vômitos recorrentes ou persistentes. Raramente, as deficiências surgem em pacientes com doenças genéticas que bloqueiam a absorção intestinal, transporte através da barreira hematoencefálica ou captação pelas mitocôndrias, neurônios e glia.

As causas iatrogênicas incluem insuficiência em alimentar pacientes que estão comatosos, não são autossuficientes (por demência, lesão cerebral, doença psiquiátrica) ou são disfágicos, como pode ocorrer após um acidente vascular cerebral ou lesão da medula espinal. A deficiência de vitaminas pode também resultar da insuficiência em incluir quantidades adequadas de suplementos de vitaminas e minerais em dietas parenterais ou enterais líquidas.

À medida que a cirurgia bariátrica se tornou mais comum no tratamento da obesidade mórbida (Cap. 220), esta também se tornou uma causa comum de desordens neurológicas associadas a muitas deficiências de vitaminas. Os pacientes submetidos a procedimentos restritivos (“banda em volta”, grampeamento gástrico) ou especialmente a *bypass* necessitam de suplementação e monitoramento dos níveis de vitaminas ao longo da vida, e não apenas perioperatoriamente.

Deficiência de vitaminas hidrossolúveis

Deficiência de Tiamina (Vitamina B_1)

A tiamina é convertida em pirofosfato de tiamina, que serve como uma coenzima no metabolismo da glicose e lipídios e na síntese de neurotransmissores a partir de aminoácidos de cadeia ramificada (Cap. 218). Para evitar a deficiência, a tiamina deve ser consumida regularmente em quantidades adequadas, pelo menos 0,33 mg por 1.000 calorias, ou cerca de 1 mg/dia (mais durante a gravidez ou lactação). As fontes alimentares incluem grãos, legumes, carne e pão ou cereais fortificados.

Beribéri

Em países em desenvolvimento, a manifestação mais comum de deficiência de vitamina é o beribéri, que é caracterizado por uma neuropatia periférica axonal sensório-motora com dormência, parestesias ou dor em queimadura, acompanhada ocasionalmente por insuficiência cardíaca (“beribéri molhado”). Outras causas de deficiência de tiamina incluem dependência de alimentos em que a vitamina foi inativada pelo processamento (p. ex., arroz polido), excesso de cozimento ou comer alimentos que contêm bactérias produtoras de tiaminase (p. ex., peixe cru).

Encefalopatia de wernicke

A deficiência de vitamina mesmo em curto prazo (<3 semanas) pode resultar em encefalopatia de Wernicke, uma síndrome caracterizada pelo desenvolvimento e progressão insidiosos (de dias a semanas) de confusão ou delírio, movimentos oculares anormais e ataxia.[2] Menos de um terço dos pacientes desenvolve todos os três elementos dessa tríade. A encefalopatia de Wernicke ocorre com mais frequência na situação de má nutrição e vômitos prolongados em pacientes com abuso de álcool crônico. Com base nas alterações patológicas descobertas em autópsias, cerca de 12% dos pacientes com abuso acentuado de álcool e 60% dos pacientes que morrem por causas relacionadas com o álcool têm encefalopatia de Wernicke. Os sintomas e sinais da encefalopatia de Wernicke refletem a disfunção preferencial de regiões do

cérebro que têm uma demanda elevada por tiamina, um cofator nos ciclos de produção de energia. Essas áreas incluem a barreira hematoencefálica, o tálamo anterior e centromediano, os corpos mamilares, substância cinzenta periaquedutal, colículos superiores e inferiores e o assoalho do quarto ventrículo. As alterações patológicas mais comuns nessas regiões incluem inchaço neuronal e hemorragias microscópicas, seguidos de gliose. Raramente, o córtex cerebral e o hipotálamo podem também estar envolvidos. A deficiência de atividade da desidrogenase de α-cetoglutamato nos astrócitos leva a ativação microglial de toxicidade glutamatérgica.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A tríade completa de alteração do estado mental, movimentos oculares anormais e ataxia ocorre em apenas cerca de um terço dos pacientes. Os sintomas agudos podem ser provocados se for dada glicose intravenosa (IV) ou comida antes de a tiamina ter sido substituída. Como é possível não se conseguir obter um histórico médico até que o estado confusional do paciente se clarifique, devem ser procurados sinais físicos de alcoolismo crônico (p. ex., ginecomastia, angiomata cutâneo, eritema pulmonar, ascite, icterícia) (Caps. 146 e 152).

Vídeo 416-1

Movimentos oculares da encefalopatia de Wernicke. Um etilista pesado de 49 anos admitido em estado confusional com nistagmo e reto lateral (Vídeo 1A), que se resolveu 5 dias após receber 100 mg de tiamina intravenosa diariamente (Vídeo 1B).

A gama de alterações do estado mental varia de leve comprometimento da memória ou desatenção a delírio, frequentemente com apatia ou abulia. As anormalidades dos movimentos oculares incluem nistagmo, olhar desconjugado e paralisias do olhar[3] (Vídeo 416-1). A ataxia pode afetar os membros (pernas mais do que braços), tronco e marcha. Os pacientes com encefalopatia de Wernicke podem ter também disfunção autonômica e hipotalâmica, com bradicardia com hipotermia, assim como edema papilar, neuropatia óptica, convulsões e mioclonias.

Em pacientes sintomáticos, as imagens de ressonância magnética (RM) ponderadas em T2 podem ser normais, mas muitas vezes demonstram aumento do sinal simétrico devido a edema ou hemorragia nas áreas afetadas, mais frequentemente tálamo periventricular, regiões periaquedutais no assoalho do quarto ventrículo ou cerebelo e nos corpos mamilares. São comuns níveis baixos de tiamina (<50 mg/mL), embora os níveis possam ser normais em cerca de 10% dos casos. Como a deficiência de tiamina perturba o metabolismo dos carboidratos, os níveis séricos de lactato e piruvato podem estar elevados.

Síndrome de korsakoff

A síndrome de Korsakoff torna-se aparente em cerca de 80% dos pacientes que sobrevivem à encefalopatia de Wernicke. É mais provável seguir a encefalopatia de Wernicke no contexto de alcoolismo do que na deficiência nutritiva isolada, desse modo implicando um mecanismo sinérgico que pode ser devido a episódios repetidos de abstinência alcoólica com neurotoxicidade do glutamato associada, agravada pela falta de tiamina. Os achados patológicos primários ocorrem no sistema límbico, especialmente corpos mamilares, amígdala e tálamo dorsomédio e anterior. O envolvimento cortical pode estar relacionado à neurotoxicidade do álcool mais do que à deficiência de tiamina.

À medida que a confusão e delírio da síndrome de Wernicke melhoram, torna-se aparente um estado amnésico em que os pacientes frequentemente não estão conscientes do seu comprometimento da memória. A síndrome de Korsakoff pode ser identificada fidedignamente apenas após a resolução do delírio agudo e dos estados confusionais globais. É caracterizada por amnésia retrógrada e anterógrada episódica desproporcional, confabulação transitória e alucinações. Por vezes, a psicose de Korsakoff está presente clínica ou patologicamente sem episódios documentados de encefalopatia de Wernicke, talvez porque a encefalopatia de Wernicke fosse subclínica ou não tenha sido perfeitamente reconhecida.

O *deficit* de memória, que exclui a aprendizagem de nova informação ou aquisição de novas memórias, é desproporcionalmente grave em relação a outros aspectos da função cognitiva. Por exemplo, a vigilância, atenção, interações sociais e aprendizagem motora (memória procedimental) estão geralmente bem preservadas. Poderá haver leve desorientação em relação ao tempo e espaço e, algumas vezes, estão presentes apatia e outras alterações emocionais. A confabulação, em que a intrusão de erros em resposta a questões leva a fabricação de respostas sem intenção de enganar, está algumas vezes presente de forma espontânea nas primeiras semanas após a encefalopatia de Wernicke. A confabulação pode ser um mecanismo compensatório e usualmente diminui ao longo do tempo. O exame neuropsicológico demonstra com frequência alterações emocionais e pequenos problemas nas funções executivas, que são indicativos de envolvimento do lobo frontal.

Tratamento e prognóstico

Quando não tratada, a encefalopatia de Wernicke é fatal em 90% dos casos. No entanto, o tratamento de substituição de tiamina (Tabela 416-1) pode prevenir ou tratar a encefalopatia de Wernicke, assim como o beribéri. Na situação aguda, doses elevadas IV ou IM de tiamina, que são recomendadas a fim de contornar qualquer problema com a deglutição ou absorção, levarão pouco tempo — frequentemente horas — para completar a resolução do nistagmo e paresias oculomotoras, seguida pela resolução da ataxia e eventualmente das alterações do estado mental atribuíveis à deficiência de tiamina. No entanto, muitos pacientes alcoólicos podem ter ataxia e comprometimento cognitivo residuais, incluindo disfunção da memória, devido aos efeitos tóxicos do próprio álcool (mais adiante).[4] Como a síndrome de Korsakoff não responde à substituição de tiamina, a prevenção pelo reconhecimento e tratamento em tempo útil da encefalopatia de Wernicke é essencial. O magnésio (Cap. 119) deve também ser reposto se estiver deficiente.

Deficiência de Cobalamina (Vitamina B_{12})

A cobalamina está envolvida nas vias da metionina, que regulam a mielinização durante o desenvolvimento e mantêm a mielina ao longo da vida (Cap. 218). Sua deficiência resulta em uma doença combinada de sistemas (neuropatia periférica e degenerescência da medula espinal) ou degenerescência combinada subaguda dos tratos dorsal (sensitivo) e lateral (motor) (p. ex., mielopatia).[5] Os tratos da medula espinal que estão disfuncionais resultam em comprometimento da sensibilidade postural e vibratória e paraparesia espástica.

A deficiência de cobalamina (Caps. 164 e 218) é mais comum em indivíduos com mais de 60 anos de idade, uma vez que a incidência de gastrite atrófica (Cap. 139) e acloridria aumenta nos indivíduos mais velhos e o ácido é necessário para o processamento da B_{12}. O uso em longo prazo de inibidores da bomba de prótons pode gozar de um papel no desenvolvimento de deficiência de vitamina B_{12}, tal como sucede com a ausência de fator intrínseco gástrico necessário para a absorção de vitamina B_{12}. A deficiência de cobalamina raramente resulta de ingestão dietética inadequada (p. ex., uma dieta vegana durante vários anos), porque ela é armazenada na gordura. Uma causa mais comum nos últimos anos é a cirurgia de *bypass* para a perda de peso. A toxicidade de óxido nítrico ("gás hilariante"), usualmente mais sob a forma de uso ilícito do que administrado como anestésico, pode causar deficiência de cianocobalamina pela inativação da enzima sintetase da metionina dependente da cobalamina. O tratamento em longo prazo do diabetes com metformina pode também reduzir os níveis de B_{12}. Níveis baixos de B_{12} têm sido associados a níveis aumentados de homocisteína, mas não foi estabelecida uma relação com doença vascular ou demência vascular.

Manifestações clínicas

A desmielinização das colunas dorsais causa perda proprioceptiva que pode resultar em ataxia sensorial, levando a perda da sensação postural nos pés.[6] O sinal de Romberg (incapacidade de manter o equilíbrio com os olhos fechados) distingue a ataxia sensorial da cerebelar. Está quase sempre presente uma neuropatia periférica axonal com dormência e formigamentos nas mãos e nos pés. A função motora fica eventualmente também comprometida. O nervo óptico pode estar envolvido e foi descrita neuropatia vagal. Os sinais de envolvimento cerebral incluem perda da memória, alterações da personalidade e, ocasionalmente, alucinações e psicose. Podem estar presentes encefalopatia e demência, mas a deficiência de vitamina B_{12} pode ser um fenômeno secundário em um paciente com outra causa de comprometimento da memória, ou ambas as situações podem coexistir sem uma relação causal. As anormalidades neurológicas podem estar presentes sem anemia, em especial porque a anemia pode ser corrigida pela substituição com doses elevadas de folatos. Os sintomas em geral progridem lentamente, mas podem aparecer rapidamente após exposição a anestesia com óxido nítrico em indivíduos com deficiência subclínica preexistente de cobalamina.

Diagnóstico

Os níveis séricos de vitamina B_{12} são usualmente baixos (<300 pg/mL), mas podem raramente ser normais em pacientes sintomáticos. Em tais casos, os níveis séricos de ácido metilmalônico e homocisteína são exames auxiliares úteis, pois estes níveis estão aumentados como resultado do comprometimento de reações dependentes da cobalamina. A anemia perniciosa (Cap. 164) é acentuada em cerca de 20% dos pacientes. No entanto, o hematócrito e o volume corpuscular médio estão algumas vezes normais porque os efeitos hematológicos da deficiência de cobalamina podem ser superficialmente mascarados por suplementos de folato.

Estão algumas vezes presentes níveis baixos de cobalamina em pessoas normais, especialmente no idoso, em que a demência, neuropatia periférica e mielopatia podem se dever a uma miríade de causas. Portanto, um nível baixo de cobalamina pode refletir má nutrição ou má absorção mais do que ser a causa dessas condições. A causalidade é confirmada em definitivo pela melhora clínica após substituição com cobalamina, que usualmente começa após várias semanas e pode continuar durante até 1 ano.

Tratamento

O tratamento começa usualmente com uma injeção subcutânea ou intramuscular (IM) de 500 a 1.000 μg de cobalamina diária durante 1 semana e depois semanalmente durante 1 mês. Depois desse tempo, a suplementação oral com 50 a 100 μg de cianocobalamina é suficiente em pacientes com acloridria ou outras causas de má absorção; devem ser usados 1.000 μg diários em pacientes com anticorpos para o fator intrínseco.[A1] As formas sublingual, de *patch* transdérmico e gel nasal (500 μg semanalmente) podem também ser efetivas.

Prognóstico

Os sintomas neurológicos, em particular as parestesias, normalmente melhoram em alguma extensão em 3 meses após se alcançarem níveis séricos adequados de B_{12}. A dormência e a arreflexia com frequência persistem, especialmente se o tratamento for protelado. Se não houver qualquer melhora, é improvável que a deficiência de vitamina B_{12} seja a causa da condição. Por exemplo, a mielopatia associada ao vírus de imunodeficiência humana, que pode ter uma manifestação clínica similar, não reverte com a suplementação de vitamina B_{12}, porque é causada por distúrbio das vias de transmetilação, não por níveis baixos de cobalamina (Tabela 416-1).

Deficiência de Folato

O folato é uma enzima importante no metabolismo dos ácidos nucleicos e aminoácidos (Cap. 218). A deficiência de folato é um fator de risco importante para defeitos do tubo neural no útero. Em adultos cubanos, especialmente homens alcoólicos, uma falha na safra levou a inanição e a uma epidemia de cegueira que se resolveu com suplementação de folato e vitamina B. A insuficiência de folato pode resultar em níveis elevados de homocisteína, que está associada a aumento do risco de doença cardíaca isquêmica e acidente vascular cerebral. A suplementação de folato e vitamina B em pacientes com níveis elevados de homocisteína mas sem homocisteinemia clássica não reduziu os eventos vasculares adversos em ensaios clínicos. Os pacientes com deficiência genética de folato devido a uma ausência de metilenotetra-hidrofolato redutase, que converte o folato ingerido no cofator metabólico ativo, têm um risco aumentado para hemorragia intracerebral.

A suplementação da farinha com folato reduziu em grande parte o risco de insuficiência de folato, e atualmente prescreve-se folato suplementar a todas as mulheres grávidas. As mulheres em idade fértil devem ser tratadas mesmo antes da gravidez se tiverem quaisquer condições que predisponham a insuficiência de folato.

A deficiência de folato pode também levar a anemia megaloblástica (Cap. 164). Antes da correção da anemia megaloblástica com o folato isolado, devem ser avaliados os níveis de vitamina B_{12} para evitar persistência de lesão neurológica resultante de insuficiência de cobalamina não reconhecida. A insuficiência de folato é tratada com 1 mg três vezes ao dia durante 1 mês, seguido por 1 mg diário.

Deficiência de Piridoxina (Vitamina B_6)

A piridoxina é uma coenzima em múltiplas reações que envolvem neoglicogênese, biossíntese de neurotransmissores e o metabolismo de aminoácidos, ácidos nucleicos e lipídios. A deficiência de piridoxina pode ser causada por defeitos genéticos, tais como antiquitina defeituosa, que levam a um aumento da utilização de piridoxina. Nos adultos, os níveis baixos de piridoxina são bem tolerados, de modo que a deficiência sintomática é rara. No entanto, pode ocorrer deficiência sintomática no contexto de insuficiência renal (Cap. 130), diálise (Cap. 131) ou cirrose (Cap. 153), ou com medicações tais como isoniazida para a terapia antituberculosa (Cap. 324) ou hidralazina para a insuficiência cardíaca (Cap. 59) se os pacientes não receberem suplementação concomitante. A deficiência é também observada com desnutrição extrema, especialmente em dietas consistindo predominantemente em arroz branco.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A deficiência de piridoxina prolongada causa uma neuropatia periférica axonal que leva a fraqueza e ataxia sensorial. Alguns pacientes têm a pele espessa, dermatite seborreica ou glossite, que podem sugerir pelagra. Os níveis séricos da forma ativa de piridoxina, 5′-fosfato de piridoxal, e os níveis na urina do metabólito ácido 4-piridóxico são baixos. Os exames complementares incluem estudos da condução nervosa, que mostram amplitudes significativamente reduzidas dos potenciais de ação sensoriais e motores com tempos de velocidade de condução normais, típicos de uma neuropatia axonal.

Na epilepsia causada por deficiência de piridoxina, as convulsões começam no período neonatal e podem persistir juntamente com deficiência intelectual. A eletroencefalografia mostra um padrão altamente desorganizado com atividade de frequência lenta excessiva e pontas multifocais e generalizadas abundantes assemelhando-se a hipsarritmia. A deficiência de piridoxina na gravidez pode ser causada por hiperêmese gravídica e pode raramente produzir doença neurológica nos filhos, mas a suplementação de rotina não está recomendada para todas as gravidezes.

A toxicidade devido a excesso de ingestão de piridoxina (>100 mg/dia) leva a uma ganglioneuropatia manifestada por sintomas sensoriais puros, incluindo perda de sensibilidade, ataxia, arreflexia e a presença de sinal de Romberg. No entanto, essa síndrome, que pode resultar de excesso de suplementos vitamínicos, é menos comum que a doença neurológica relacionada com a deficiência.

Tratamento

Os pacientes em que se desenvolvem sintomas de deficiência de piridoxina ou que tomam antagonistas da piridoxina devem receber suplemento de piridoxina (50 a 100 mg diários). As crianças com epilepsia dependente da piridoxina requerem suplementação imediata e por toda a vida com 100 mg de piridoxina diários.

Para a toxicidade por piridoxina, simplesmente parar o excesso de ingestão oral de vitamina acabará por reverter completamente o dano. A única exceção é se uma dose muito grande IV foi administrada, caso em que a neuropatia não é reversível.

Deficiência de vitaminas lipossolúveis

Deficiência de Vitamina E (Tocoferol)

Embora a vitamina E seja composta por vários tocoferóis, é a sua forma α que é biologicamente ativa nos humanos e está contida na maioria dos alimentos. Como ela é tão amplamente disponível, a deficiência quase nunca se deve a consumo dietético inadequado. Em vez disso, a deficiência de vitamina E é quase sempre o resultado de má absorção devido a condições tais como doença biliar e pancreática (Caps. 155 e 144), fibrose cística (Cap. 89), doença celíaca (Capítulo 140), doença de Crohn (Cap. 141), ressecção extensa de intestino delgado e síndrome da alça cega (Cap. 140). Adicionalmente, a deficiência de vitamina E está associada a defeitos genéticos na proteína de transferência de α-tocoferol, hipolipoproteinemia e abetalipoproteinemia, doença de retenção de quilomícron e ataxia com deficiência de vitamina E.

Manifestações clínicas e diagnóstico

As manifestações neurológicas da deficiência de vitamina E incluem uma síndrome espinocerebelar com ataxia, perda da sensibilidade vibratória e postural, hiporreflexia, respostas plantares extensoras e, raramente, miopatia. Outros achados podem incluir ptose, paresia do abducente, nistagmo e retinopatia.

Os níveis séricos de vitamina E podem variar com os níveis de lipídios séricos. Na hiperlipidemia extrema, tal como na colestase, a relação da vitamina E para o colesterol será mais confiável do que o nível de vitamina E absoluto, que pode ser normal apesar de uma relação baixa da vitamina E para o colesterol.

Embora geralmente não tóxica, a ingestão excessiva de vitamina E causa hemorragias, incluindo infartos hemorrágicos em adultos, provavelmente devido aos seus efeitos na função plaquetária. Durante a gravidez, doses elevadas de vitamina E podem interferir na oxidação no feto e causar atraso de crescimento.

Tratamento

A quantidade de reposição de vitamina E necessária depende da causa da deficiência. As síndromes de má absorção requerem 1.000 a 2.000 mg diários para as crianças e 10 a 20 g diários para os adultos. As causas genéticas podem ser tratadas com 5 a 10 g/dia. Após cirurgia bariátrica, está recomendada suplementação com 300 mg diários. Para a vitamina E, 1 mg é equivalente a 1,49 UI. Embora o mecanismo seja desconhecido, 2.000 UI/dia de α-tocoferol podem diminuir o declínio funcional nos pacientes com doença de Alzheimer moderada a grave.

Deficiência de Vitamina D (Calciferol)

A deficiência de vitamina D (Cap. 218) resulta de exposição inadequada à luz solar, insuficiência dietética ou má absorção causada por doença celíaca, doença intestinal inflamatória ou ressecção extensa do intestino delgado. O multivitamínico médio contém 400 UI de D_2 (ergocalciferol) e D_3 (colecalciferol), enquanto 20 minutos de exposição ao sol de todo o corpo no verão proporcionam 10.000 UI de D_3, a forma usada no corpo. A deficiência de vitamina D causa raquitismo nas crianças e osteomalacia (Cap. 244) nos adultos. A remodelação óssea pode levar a compressão da medula ou raízes espinais (Cap. 400) devido a alterações nos corpos e forames vertebrais. A ausência abrupta de vitamina D causa hipocalcemia com hiperparatireoidismo secundário (Cap. 245). A hipocalcemia, por sua vez, pode causar tétano, encefalopatia e convulsões generalizadas.[7] A deficiência causa também miopatia proximal, pior nas pernas do que nos braços, que pode levar a padrões peculiares da marcha em resultado da fraqueza e medo de cair. Está associada a alterações do sono e fibromialgia. A vitamina D desempenha um papel importante na modulação imune das células T reguladoras, o que pode explicar a relação da deficiência de vitamina D com um risco de desenvolver mais tarde esclerose múltipla[8] (Cap. 411) e narcolepsia. A deficiência de vitamina D está também associada a um aumento da incidência da doença de Alzheimer e de todas as causas de demência.[9]

Os indivíduos cuja absorção dietética é normal requerem 400 a 600 UI (10 a 15 μg) de vitamina D diariamente, mas as pessoas com má absorção podem necessitar de mais do dobro dessa quantidade. Não é aconselhável confiar na luz solar devido aos riscos de câncer da pele (Cap. 203), assim como pela variabilidade na exposição pessoal ambiental. A eventual dose de suplementação, seja semanalmente com 50.000 UI (1,25 mg) de ergocalciferol (D_2) ou diariamente com 400 a 800 UI de colecalciferol (D_3), deve ser titulada para produzir um nível sérico de 25-hidroxivitamina D de pelo menos 20 ng/mL.

A toxicidade por absorção excessiva de vitamina D, tal como observada na sarcoidose (Cap. 95) ou condições granulomatosas ou ingestão excessiva, é rara. Tal como com os estados de deficiência, a toxicidade por vitamina D causa dores musculares e ósseas (Cap. 245).

Deficiência de Vitamina A

A deficiência de vitamina A, que está mais frequentemente associada a disfunção retiniana ("cegueira noturna" [Cap. 423]), pode também comprometer a capacidade de saborear e tem sido raramente associada a pressão intracraniana elevada em crianças. Má absorção raramente leva a deficiência de vitamina A, uma vez que ela é armazenada no corpo por longos períodos. A toxicidade da vitamina A, que é ocasionalmente uma complicação do uso de isotretinoína para a acne ou consumo dietético excessivo de fígado (especialmente de mamíferos que comem peixe, tais como o urso polar, focas e morsas), pode causar hipertensão intracraniana idiopática (Caps. 189 e 398) com cefaleias e edema da papila, que leva a diminuição da visão ou mesmo cegueira nos casos graves.

Deficiência de Vitamina K

A deficiência de vitamina K, uma consequência rara de má absorção, é observada com mais frequência em pacientes que têm comprometimento da síntese hepática ou que estão tomando o antagonista varfarina (Cap. 218). A deficiência de vitamina K causa sangramento excessivo e aumenta o risco de hemorragia intracerebral (Cap. 408), especialmente em recém-nascidos cujas mães estejam tomando antagonistas tais como a fenitoína. Agora que os recém-nascidos recebem por rotina injeções de vitamina K, a suplementação materna usando 5 mg diários no último mês da gravidez é reservada a mulheres que estão tomando antagonistas da vitamina K.

Deficiência de elementos e nutrientes variados

Deficiência de Cobre

A deficiência adquirida de cobre (Cap. 218) é rara e pode ser difícil de reconhecer. Ocorre mais frequentemente em prematuros ou lactentes desnutridos e em pacientes com má absorção devido a doença celíaca, fibrose cística (Cap. 89), doença de Crohn (Cap. 141) ou alças cegas intestinais após cirurgia (p. ex., um procedimento de Whipple para o câncer pancreático ou outra malignidade, ou cirurgia de *bypass* para perda de peso). Pode também ocorrer em pacientes com síndrome nefrótica (Cap. 121) e crescimento bacteriano intestinal excessivo (Cap. 140). A deficiência de cobre é também uma consequência bem reconhecida de ingestão excessiva de zinco, que regula superiormente a quelação do cobre. A exposição excessiva ao zinco resulta usualmente da sobreutilização de produtos contendo zinco, tais como cremes dentários ou preparações de lojas de produtos naturais para tratar rinites e sinusites, ou como consequência de uma sobrecarga parenteral durante a hemodiálise (Cap. 131).

A complicação neurológica mais comum da deficiência de cobre é a mielopatia que é clinicamente muito similar à observada com a deficiência de cobalamina.[10] Os aspectos mais proeminentes são paraparesia espástica com ataxia sensorial. Está usualmente também presente uma polineuropatia periférica do tipo axonal. Foram também descritas neuropatia óptica e queda do pulso e do pé. Devem ser medidos os níveis de cobre, incluindo do cobre urinário excretado, nos pacientes com suspeita de terem deficiência de vitamina B_{12} mas que não respondem à substituição com cianocobalamina. O tratamento consiste na suplementação de cobre oral, 8 mg/dia, com redução progressiva em 3 semanas, seguidos de manutenção com 2 mg/dia por toda a vida.

A doença de Wilson (Cap. 211) é uma desordem autossômica recessiva causada por mutação no gene *ATP7B* que codifica a ceruloplasmina, uma proteína transportadora do cobre. Os sintomas derivam de acúmulo excessivo de cobre, primariamente no fígado e cérebro, em resultado de uma insuficiência de transporte e comprometimento da excreção de cobre. Os aspectos psiquiátricos tais como alteração da personalidade, desinibição, depressão e psicose, algumas vezes ofuscam as manifestações neurológicas como demência, disartria, coreia, tremor e distonia. A deposição de cobre na membrana de Descemet causa o anel de Kayser-Fleischer característico, que é observado na íris em mais de 95% dos pacientes (Cap. 211, Fig. 211-2). Os níveis de ceruloplasmina sérica estão baixos. O acúmulo de cobre no fígado leva a insuficiência hepática crônica. A doença de Wilson é tratada com quelação do cobre (Cap. 211) e pela minimização da ingestão diária.

A doença de Menkes, uma deficiência de cobre recessiva ligada ao X causada no gene *ATP7A* necessário para a absorção, é caracterizada por incapacidade intelectual acentuada e cabelo crespo. O diagnóstico é feito pelo achado de níveis baixos de cobre sérico ou alterações na relação da dopamina para a norepinefrina. Devem ser administradas subcutaneamente grandes doses de histidinato de cobre (250 mg duas vezes ao dia até a idade de 1 ano, depois diariamente até os 3 anos de idade), mas a melhoria é variável. Os pacientes sobrevivem até a idade adulta se as injeções de cobre começarem no período neonatal.

Outras Desordens Nutricionais

A deficiência de biotina é causada pela ausência de proteína na dieta, por nutrição parenteral total não suplementada e por uma desordem autossômica recessiva afetando a biotinidase, que impede a biotina de estar acessível para uso. As causas genéticas resultam em atraso de desenvolvimento, convulsões, ataxia e surdez se a suplementação não for iniciada no período neonatal. As deficiências dietéticas levam a letargia, mialgias e parestesias, juntamente com eritema.

Algumas epidemias de neuropatia periférica ou neuropatia óptica, tais como a neuropatia de Strachan jamaicana e a ambliopia tabaco-álcool cubana, que ocorreram no contexto de desnutrição ou dependência excessiva de uma fonte alimentar, responderam à substituição com vitaminas B ou folatos e, portanto, presume-se serem o

resultado de deficiências destes nutrientes. O envenenamento por cianeto (Cap. 110) a partir do ato de fumar ou consumir cana de açúcar pode contribuir para a toxicidade. A deficiência de iodo leva a hipotireoidismo (Cap. 226), que causa graus variados de cretinismo.

A dependência excessiva de uma fonte alimentar resistente (ervilhas, grão de bico) pode levar a paraparesia espástica por latirismo devido ao ácido oxalildiaminopropriônico, que é um agonista do glutamato neurotóxico. Em homens nigerianos mais velhos, a mandioca (*konzo*), que pode potenciar a neurotoxicidade por cianeto e glicosídeo (Cap. 110), causa neuropatia sensorial, ataxia, atrofia óptica e surdez neurossensorial. Em contraste, as mulheres e crianças desenvolvem espasticidade, presumivelmente pela mesma toxina. A esclerose lateral amiotrófica e o complexo Parkinson-demência na ilha de Guam são provavelmente causados por toxinas de cicadácea na farinha.

Transtornos relacionados com o álcool

O álcool (Cap. 33) é responsável por um amplo espectro de transtornos neurológicos. Num extremo, pode causar demência irreversível, degeneração cerebelar, atrofia óptica e neuropatia periférica. Após abuso crônico, a abstinência do álcool causa síndromes de superexcitação neurológica transitória, tais como convulsões, tremores, alucinose e *delirium tremens*. A intoxicação aguda pode variar desde leve euforia, passando por disfunção vestibular e cerebelar a coma e morte. Pode também contribuir para quedas, acidentes, descontrole de comportamento e violência e subsequentes traumatismos. Quando o álcool é a principal fonte de calorias, ele contribui para síndromes de deficiência nutricional como a síndrome de Wernicke-Korsakoff, beribéri e pelagra. A toxicidade hepática induzida pelo álcool resulta em uma encefalopatia hepática e degeneração hepatolenticular não wilsoniana. A coagulopatia causada por doença hepática ou a supressão de produção de plaquetas aumentam o risco para hematoma subdural ou intracraniano (Fig. 416-1). A síndrome alcoólica fetal reflete a vulnerabilidade do sistema nervoso em desenvolvimento aos efeitos tóxicos do álcool.

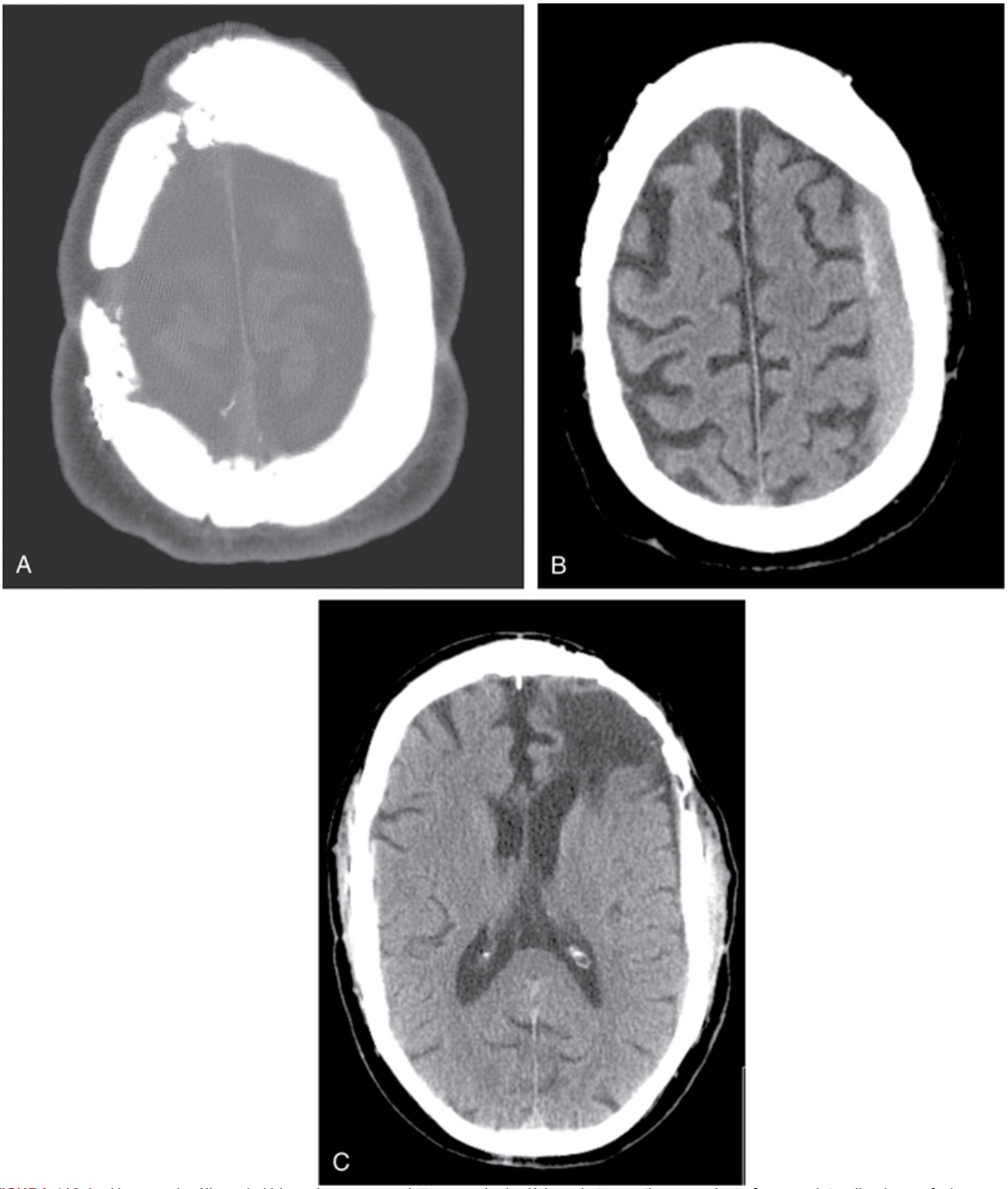

FIGURA 416-1 Homem alcoólico admitido após uma convulsão, sem sinais clínicos de traumatismo craniano, fraqueza lateralizada ou afasia, mas sonolento várias horas após receber 2 mg de lorazepam IV. A tomografia axial computadorizada mostra **(A)** defeito de craniotomia à direita, **(B)** hematoma subdural misto crônico e agudo à esquerda, e **(C)** encefalomalacia frontal esquerda por traumatismo anterior.

Os sinais de intoxicação correlacionam-se com os níveis de álcool no sangue: 50 mg/dL para alterações da personalidade; 150 mg/dL para ataxia, disfunção vestibular e nistagmo; 300 mg/dL para estupor; 400 mg/dL para coma; e até 500 mg/dL para depressão respiratória ou apneia. No entanto, os efeitos variam muito, dependendo da cronicidade da ingestão e da taxa em que se desenvolvem os níveis elevados. A intoxicação isolada nunca deve ser assumida como sendo a única causa de um estado mental deprimido, porque os alcoólicos têm risco aumentado para outras causas de coma (Cap. 404).

Síndromes Clínicas Específicas

As convulsões e o estado epiléptico (Cap. 403) podem ser uma consequência direta de intoxicação, abstinência, hiponatremia (Cap. 116) e hipomagnesemia (Cap. 119) ou podem resultar de um foco epileptogênico devido a traumatismo craniano ou acidente vascular cerebral prévios. Mesmo em pacientes com *delirium tremens*, outras causas de convulsões devem ser investigadas e tratadas apropriadamente.

A encefalopatia hepática é mais frequentemente observada em pacientes com cirrose alcoólica (Cap. 153), em especial em pacientes que tenham varizes esofágicas hemorrágicas. É caracterizada por irritabilidade alternando com depressão do estado mental, convulsões, tremores e asterixe. Embora a reversão temporária da encefalopatia com flumazenil (2 mg IV) possa confirmar o diagnóstico, o tratamento concentra-se em tentar reduzir o nível de amônia sérica, usualmente com lactulose (15 a 30 mL VO duas vezes ao dia) e antibióticos não absorvíveis tais como rifaximina (550 mg duas vezes ao dia), neomicina (500 mg a 1 g três vezes ao dia) ou metronidazol (250 mg duas a quatro vezes ao dia).[11] O encerramento por embolização de *shunts* portossistêmicos pode ser efetivo para reduzir encefalopatia intratável em alguns pacientes.[12]

Devido aos efeitos neurotóxicos diretos do álcool, a demência desenvolve-se mesmo quando a nutrição está bem mantida, embora as quantidades absolutas de álcool necessárias para produzir demência não sejam claras.[13] Em pacientes mais jovens com demência, 10% a 25% dos casos são atribuíveis ao álcool. No idoso, o consumo excessivo de álcool está associado a um declínio cognitivo mais rápido se comparado ao consumo de álcool leve a moderado.[14] A disfunção do lobo frontal resulta em uma disfunção executiva (planejamento, raciocínio abstrato) mais do que em amnésia, que é proeminente na síndrome de Wernicke-Korsakoff. Os fatores contribuintes incluem lesão da cabeça, estado epiléptico e doença vascular cerebral. O aparecimento de atrofia cerebral é evidência adicional de efeito deletério do álcool envolvendo tanto a substância cinzenta quanto a substância branca. A demência é provavelmente não reversível, embora casos descritos atribuam ao antagonista do receptor NMDA memantina (28 mg de liberação prolongada diários) melhora na pontuação do miniexame do estado mental e pequenos estudos tenham descrito melhora da cognição em pacientes que estavam tomando rivastigmina (306 mg duas vezes ao dia), um inibidor da acetilcolinesterase.

A encefalopatia de Wernicke e a síndrome de Korsakoff são descritas na seção da tiamina.

A síndrome de Marchiafava-Bignami foi primeiramente descrita em estudos *post mortem* de consumidores italianos de Chianti, mas pode ocorrer em pessoas que consumam qualquer tipo de álcool. Os sinais agudos incluem coma, convulsões, hemiparesia, rigidez e, algumas vezes, morte. A patologia mais acentuada envolve desmielinização e necrose do corpo caloso. Os achados na RM incluem aumento do sinal ponderado em T2 e difusão no corpo caloso, especialmente no esplênio.

Degeneração cerebelar e ataxia resultam em perda de células de Purkinje induzida pelo álcool, principalmente na parte superior anterior do vérmis cerebelar; os hemisférios cerebelares estão menos afetados. Em resultado, o quadro clínico é o de ataxia principalmente truncal e da marcha, com marcha instável de base alargada e incapacidade de andar pé ante pé. Os braços estão muito menos envolvidos, ou talvez mesmo nada envolvidos. São raros tremor de intenção, nistagmo e disartria. Os achados são exacerbados por deficiência de tiamina concorrente, levando a encefalopatia de Wernicke. O álcool pode ativar anticorpos contra as células de Purkinje em indivíduos com intolerância ao glúten.

A neuropatia óptica, que ocorre com o uso crônico acentuado de álcool, manifesta-se como uma perda de visão progressiva indolor em resultado de lesão das fibras nervosas ópticas. A região macular é mais afetada. Achados similares, primeiramente descritos em homens cubanos fumantes pesados de charutos, têm também sido atribuídos ao tabaco. No entanto, aparentemente, nem o álcool nem o tabaco são diretamente responsáveis pela lesão do nervo óptico, de modo que é mais provável a síndrome resultar de desnutrição e deficiências de múltiplas vitaminas, incluindo as vitaminas A e B.

A neuropatia periférica (Cap. 420) ("neuropatia alcoólica") é a complicação neurológica mais comum do alcoolismo crônico. É uma neuropatia axonal sensório-motora que causa disfunção de fibras nervosas pequenas, levando, desse modo, a sintomas sensitivos distais dolorosos tais como disestesias em queimadura e parestesias nas solas dos pés. A dormência típica desenvolve-se numa distribuição de meia e luva, com perda dos reflexos aquilianos. Ocorre eventualmente leve fraqueza distal em alguns pacientes. O envolvimento do sistema nervoso autonômico causa, com frequência, impotência, assim como queixas urinárias ou intestinais. Embora os suplementos vitamínicos, especialmente de tiamina e piridoxina, possam levar a alguma melhora, em particular das parestesias dolorosas, a resolução completa é rara. Se não for alcançada abstinência alcoólica, os sintomas persistem, implicando que seja provável um efeito tóxico direto do álcool.

Neuropatias compressivas, especialmente do nervo radial ("paralisia do sábado à noite") e do nervo peroneal, podem decorrer após pressão prolongada de um nervo enquanto o paciente está obnubilado por consumo de álcool acentuado. A recuperação demora muitas semanas, mas é geralmente completa.

A miopatia ocorre no consumo excessivo de álcool, em que se pode desenvolver lesão muscular acentuada com rabdomiólise (Cap. 113), em particular no contexto de jejum e ausência prolongada de movimentos. A mioglobinúria pode resultar em lesão do rim. O consumo pronunciado de álcool está também associado a cardiomiopatia (Cap. 60), que pode levar a arritmias mesmo na ausência de hipocalemia. O abuso crônico de álcool causa uma fraqueza proximal simétrica (Cap. 421), que não é usualmente suficientemente grave para impedir de andar ou ficar de pé. Pode ser detectada em até 50% dos consumidores pesados, mas apenas através de um exame cuidadoso.

A síndrome alcoólica fetal é reconhecida ao nascimento em crianças cujas mães consumiram quantidades significativas de álcool em fases precoces da gravidez, mas a quantidade necessária para que um feto esteja em risco não foi definitivamente determinada. Os achados característicos são atraso de crescimento, microcefalia, hipotonia, anomalias esqueléticas e cardíacas, e aspectos faciais característicos (micrognatismo, fendas palpebrais pequenas). Recentemente, foram demonstrados defeitos de migração por RM ponderada por difusão e tratografia. A exposição do cérebro em desenvolvimento ao álcool pode também levar a defeitos neurocognitivos sutis ou pronunciados e ao transtorno do *deficit* de atenção, que pode não ser detectado até posteriormente na infância. Embora a desnutrição e o excesso de álcool tenham efeitos deletérios sinérgicos, os efeitos teratogênicos do álcool não são prevenidos por quantidades adequadas de tiamina, folato e outras vitaminas.

Referência de Grau A

A1. Andres E, Fothergill H, Mecili M. Efficacy of oral cobalamin (vitamin B_{12}) therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11:249–256.

Referências Gerais

1. Kumar N. Acute and subacute encephalopathies: deficiency states (nutritional). *Semin Neurol*. 2011;31:169–183.
2. Osiezagha K, Ali S, Freeman C, et al. Thiamine deficiency and delirium. *Innov Clin Neurosci*. 2013;10:26–32.
3. Cerejo R, Newey C, Stillman M. Teaching NeuroImages: Wernicke encephalopathy: diagnostically deceptive but treatable. *Neurology*. 2013;80:e92.
4. Kuhn AL, Hertel F, Boulanger T, et al. Vitamin B_1 in the treatment of Wernicke's encephalopathy due to hyperemesis after gastroplasty. *J Clin Neurosci*. 2012;19:1303–1305.
5. Schwendimann RN. Metabolic, nutritional, and toxic myelopathies. *Neurol Clin*. 2013;31:207–218.
6. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B_{12} deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368:149–160.
7. Al Shahrani F, Al Johani N. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients*. 2013;5:3605–3613.
8. Ascherio A, Munger KL, White R, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*. 2014;71:306–314.
9. Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology*. 2014;83:920–928.
10. Verma R, Praharaj HN, Khanna VK, et al. Study of micronutrients (copper, zinc and vitamin B_{12}) in posterolateral myelopathies. *J Neurol Sci*. 2013;329:11–16.
11. Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, et al. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:241–253.
12. Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, et al. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multicenter survey on safety and efficacy. *Hepatology*. 2013;57:2448–2457.
13. Ridley NJ, Draper B, Withall A. Alcohol-related dementia: an update of the evidence. *Alzheimers Res Ther*. 2013;5:3.
14. Sabia S, Elbaz A, Britton A, et al. Alcohol consumption and cognitive decline in early old age. *Neurology*. 2014;82:332–339.

No Brasil

No Brasil houve o relato de casos de polineuropatia sensitivo-motora (axonal e desmielinizante) entre índios Xavantes que tinham por base o consumo quase exclusivo de arroz. As alterações neurológicas foram causadas pela deficiência de tiamina (beribéri seco).

Bibliografia

Vieira Filho JPB, et al. Polineuropatia nutricional entre índios Xavantes. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 1997;43:82–88.

Distúrbios congênitos, do desenvolvimento e neurocutâneos

Jonathan W. Mink

Distúrbios congênitos

Malformações do Córtex Cerebral

As malformações do desenvolvimento do córtex cerebral se originam de uma ampla variedade de etiologias, incluindo mutações genéticas, infecções intrauterinas, isquemia intrauterina e exposições tóxicas.[1] Essas malformações são heterogêneas e podem resultar de distúrbios da proliferação neuronal, migração ou organização cortical. Em geral, os distúrbios que surgem precocemente no desenvolvimento são mais graves do que aqueles que surgem depois que a arquitetura básica do cérebro se desenvolveu. Quando áreas pequenas do cérebro estão acometidas, o paciente pode ter mínimo comprometimento da função neurológica. Quando áreas maiores do cérebro estão acometidas, os pacientes frequentemente têm deficiências cognitivas e disfunção neurológica mais grave. Epilepsia (Cap. 403), que é a manifestação mais comum de desenvolvimento cortical anormal, pode ocorrer com ou sem outros sinais e sintomas neurológicos.

Distúrbios de Proliferação Neuronal

A proliferação neuronal pode aumentar ou diminuir de forma anormal, devido a uma variedade de mecanismos. Esses distúrbios podem se manifestar com megalencefalia, microcefalia, ou sem alterar o tamanho da cabeça. Proliferação anormal pode envolver tipos celulares específicos, resultando, dessa forma, em áreas focais ou multifocais de displasia ou na formação de hamartomas (ver Esclerose Tuberosa, adiante).

Displasia cortical focal com células "Em balão"

A displasia cortical focal é causada pela proliferação anormal tanto dos neurônios quanto da glia. Neuropatologicamente, é caracterizada pela presença de neurônios dismórficos gigantes e "células em balão" associadas à laminação cortical alterada, mas algumas lesões apresentam formação anormal das camadas corticais com neurônios ectópicos na substância branca. Os pacientes afetados geralmente apresentam crises epilépticas parciais que são frequentemente intratáveis pela terapia clínica. Essas crises epilépticas podem começar em qualquer idade, porém em geral estão presentes durante a infância ou adolescência. O tipo de crise epiléptica depende da localização anatômica da displasia. Outras manifestações neurológicas, tais como comprometimentos sensoriais, motores ou cognitivos, dependem da extensão da displasia e de estarem ou não afetadas múltiplas regiões cerebrais. O diagnóstico de displasia cortical focal é geralmente feito com o exame de ressonância magnética (RM) do cérebro, que demonstra espessamento focal de um giro ou alteração da junção substância cinzenta-branca. O controle da doença inclui o tratamento clínico das crises epilépticas, mas a ressecção cirúrgica do foco epiléptico pode ser necessária para obter remissão completa (Cap. 403).

Distúrbios de Migração Neuronal

Os distúrbios de migração neuronal geralmente resultam em ruptura da organização laminar normal do córtex cerebral. Os defeitos incluem comprometimento do início, do término, bem como da forma ordenada do processo de migração neuronal. Todos resultam em anormalidade da função e organização cortical.

Lisencefalia e heterotopia em banda

As lisencefalias (cérebro liso) são um grupo de distúrbios cuja causa é a interrupção da migração dos neurônios para o córtex cerebral. A lisencefalia, que é normalmente diagnosticada na infância ou primeira infância, e geral é acompanhada por microcefalia, atraso global do desenvolvimento acentuado, paralisia cerebral[2] e epilepsia intratável. Os genes da lisencefalia incluem *PAFAH1B1* (também conhecido como *LIS1* no cromossomo 17p13.3), *DCX* (no cromossomo Xq22) e *TUBA1A* (no cromossomo 12), todos os quais estão envolvidos na regulação da organização e função de microtúbulos. Indivíduos com mutações de *LIS1* geralmente apresentam malformações graves, que são mais proeminentes na parte posterior do cérebro. Mutações mais extensas na região do gene *LIS1* resultam na síndrome de Miller-Dieker, uma condição caracterizada por lisencefalia e características faciais distintas, que incluem fronte proeminente, hipoplasia de face média, implantação baixa e formato anormal das orelhas e mandíbula pequena. Meninos com mutações no gene *DCX* geralmente apresentam lisencefalia grave que é mais proeminente no cérebro anterior. Os indivíduos com mutações *TUBA1A* podem ter lisencefalia isolada ou lisencefalia com hipoplasia cerebelar. O diagnóstico de lisencefalia é feito por RM cerebral, que mostra um córtex liso, com sulcação mínima. O teste genético para *LIS1*, *DCX* e *TUBA1A* encontra-se disponível. O tratamento consiste no controle das crises epilépticas, no aconselhamento genético e nos cuidados de suporte.

A heterotopia em banda (córtex duplo) é uma forma de lisencefalia menos grave, normalmente observada em mulheres com mutações no gene *DCX*. As manifestações clínicas da heterotopia em banda variam de leves a graves e incluem crises epilépticas, deficiência mental e retardo do desenvolvimento. Mulheres com mutação em *DCX* estão em risco de ter crianças do sexo masculino com lisencefalia. A RM do cérebro demonstra uma banda de substância cinzenta subjacente a um córtex cerebral com aparência quase normal. O tratamento consiste no controle das crises epilépticas e no aconselhamento genético.

Heterotopia nodular

As heterotopias nodulares são caracterizadas por coleções ectópicas nodulares dos neurônios e células gliais na região subependimária ou na substância branca subcortical. A forma mais importante de heterotopia nodular subependimária caracteriza-se pela presença de múltiplos nódulos de substância cinzenta bilateralmente nas paredes dos ventrículos laterais. Essa condição ligada ao X se deve a uma mutação no gene *FLNA* (cromossomo Xq28) que codifica a filamina A, uma fosfoproteína de ligação da actina, que é essencial para iniciar a migração. Como resultado dessa mutação, muitos neurônios não migram para fora da zona subventricular. A maioria dos indivíduos afetados compreende mulheres heterozigotas. Os meninos são gravemente comprometidos e com frequência morrem na infância. A maioria das mulheres afetadas apresenta crises epilépticas durante a infância ou adolescência e pode ser intelectualmente normal ou ter deficiência mental leve. Parece existir um risco maior de dissecção aórtica ou da carótida e de anormalidades valvares cardíacas nos indivíduos com heterotopia nodular subependimária.

O diagnóstico é baseado na RM cerebral que mostra nódulos de substância cinzenta ao longo das paredes dos ventrículos laterais. O teste genético para *FLNA* está disponível. O tratamento consiste no controle das crises epilépticas e no aconselhamento genético.

Distúrbios da Organização Cortical

Os distúrbios da organização cortical incluem condições como polimicrogíria e esquizencefalia. Esses distúrbios não se devem ao número anormal de neurônios ou ao comprometimento da migração, e sim a anormalidades dos giros e sulcos cerebrais, da conectividade ou da sinaptogênese. Desses distúrbios, polimicrogíria e esquizencefalia são os mais bem compreendidos.

Polimicrogíria

A polimicrogíria é caracterizada por regiões de convoluções corticais complexas com giros em miniatura que se fundem e se sobrepõem. A polimicrogíria é causada por falha na organização cortical como resultado de lesão fetal intraútero ou mutação genética: foi associada a infecções pré-natais (p. ex., citomegalovírus) e a possíveis anormalidades vasculares, mas frequentemente é idiopática. Um único gene, *GPR56* (cromossomo 16q13), tem sido associado à polimicrogíria frontoparietal bilateral. *GPR56* codifica um receptor acoplado à proteína G que parece ser importante para o desenvolvimento do córtex cerebral. As manifestações clínicas incluem

epilepsia, atraso no desenvolvimento, paralisia cerebral e deficiência mental, dependendo da localização e extensão da anormalidade. O diagnóstico de polimicrogíria é feito pela RM cerebral. O tratamento clínico consiste em controle das crises epilépticas e terapias de suporte.

Esquizencefalia

A esquizencefalia caracteriza-se por uma fenda hemisférica, em um ou ambos os hemisférios cerebrais, perto das fissuras cerebrais primárias, na profundidade na qual persiste substância cinzenta cortical anormal. Acredita-se que represente uma lesão mais extensa do que a que leva à polimicrogíria. Na maioria dos casos a causa não pode ser determinada, mas tem sido associada a lesões intraútero. Foi descrita uma rara forma familiar, mas nenhum gene foi identificado. As características clínicas incluem retardo do desenvolvimento, paralisia cerebral, disartria e epilepsia. As anormalidades clínicas são mais graves nos casos de grande esquizencefalia de lábio aberto e lesões bilaterais do que nos casos de esquizencefalia pequena, unilateral, de lábios fechados. O diagnóstico é feito por RM cerebral. A abordagem terapêutica consiste no controle das crises epilépticas e terapias de suporte, quando indicadas.

Malformações do Cerebelo e do Tronco Cerebral

As anormalidades do desenvolvimento do rombencéfalo não são tão bem compreendidas quanto são as anormalidades do desenvolvimento cortical cerebral.[3] Duas das mais conhecidas e importantes são a síndrome de Joubert e a malformação de Dandy-Walker.

Síndrome de Joubert

A síndrome de Joubert caracteriza-se por um padrão distintivo de malformações do desenvolvimento do tronco cerebral e cerebelar. Quatro genes causadores (*NPHP1*, *CEP290*, *AHI1* e *TMEM67* [*MKS3*]) são responsáveis por aproximadamente 30% dos casos. As características clínicas incluem hipotonia, ataxia do tronco, atraso no desenvolvimento, movimentos oculares anormais e distúrbios respiratórios. A combinação de sinais e gravidade pode ser variável. Alguns indivíduos com a síndrome de Joubert também desenvolvem distrofia da retina, doença renal, colobomas oculares, encefalocele occipital ou fibrose hepática. Não existem critérios de diagnóstico formal. O diagnóstico geralmente se baseia em uma combinação de hipotonia no período de lactância com desenvolvimento posterior de ataxia, *deficit* intelectual e padrão de respiração anormal, ou movimentos oculares anormais em combinação com um achado característico na RM, conhecido como sinal do dente molar. O sinal do dente molar resulta da hipoplasia do vérmis cerebelar e das anormalidades associadas do tronco encefálico, sendo visível na imagem axial através da junção entre o mesencéfalo e a ponte. Testes genéticos estão disponíveis para os quatro genes identificados. O tratamento é de suporte. A cafeína pode ser útil para a hipoventilação periódica, mas alguns pacientes requerem traqueostomia.

Malformação de Dandy-Walker

A malformação de Dandy-Walker é caracterizada por hipoplasia do vérmis cerebelar e dilatação cística do quarto ventrículo. Raros casos familiares foram relatados, mas uma base genética não foi identificada. Esse distúrbio heterogêneo geralmente é acompanhado de hipotonia, atraso no desenvolvimento motor e ataxia. Deficiência mental está presente em cerca de 50% dos indivíduos afetados. Em alguns casos, a hidrocefalia exige *shunts*. O diagnóstico é baseado nos achados característicos na RM do cérebro. O tratamento é de suporte, com derivações do líquido cefalorraquidiano (LCR) quando indicado.

Malformações de Chiari

Quatro tipos de malformação de Chiari foram descritos. Os mais comuns são Chiari tipos I e II. As malformações de Chiari I são mais frequentemente diagnosticadas na idade adulta, ao passo que as malformações de Chiari II estão associadas à espinha bífida e são geralmente diagnosticadas na infância.

As malformações de Chiari I caracterizam-se pelo deslocamento para baixo das amígdalas (ou tonsilas) cerebelares através do forame magno, com frequência ocorrendo inicialmente a compressão das tonsilas. Chiari I é uma anormalidade do desenvolvimento que se acredita ser congênita na maior parte dos casos, embora os sintomas possam não se apresentar até a vida adulta, geralmente na terceira ou quarta década de vida. A anormalidade é geralmente assintomática, sendo descoberta apenas como achado incidental. Entretanto, manifestações clínicas podem resultar da compressão de estruturas neurais na junção craniocervical ou da obstrução do fluxo de LCR. Os sinais e sintomas incluem cefaleia que piora com esforço ou tosse, comprometimento dos nervos cranianos bulbares, nistagmo batendo para baixo, ataxia ou sinais de tratos longos. As malformações de Chiari I são acompanhadas de siringomielia (mais adiante) em até 80% dos casos. O diagnóstico é feito com a RM cerebral, que mostra as tonsilas cerebelares que se estendem através do forame magno por 5 mm ou mais (Fig. 417-1). O tratamento cirúrgico com descompressão é indicado para pacientes sintomáticos, mas geralmente não para indivíduos assintomáticos ou pacientes cujo único sintoma é cefaleia.[4]

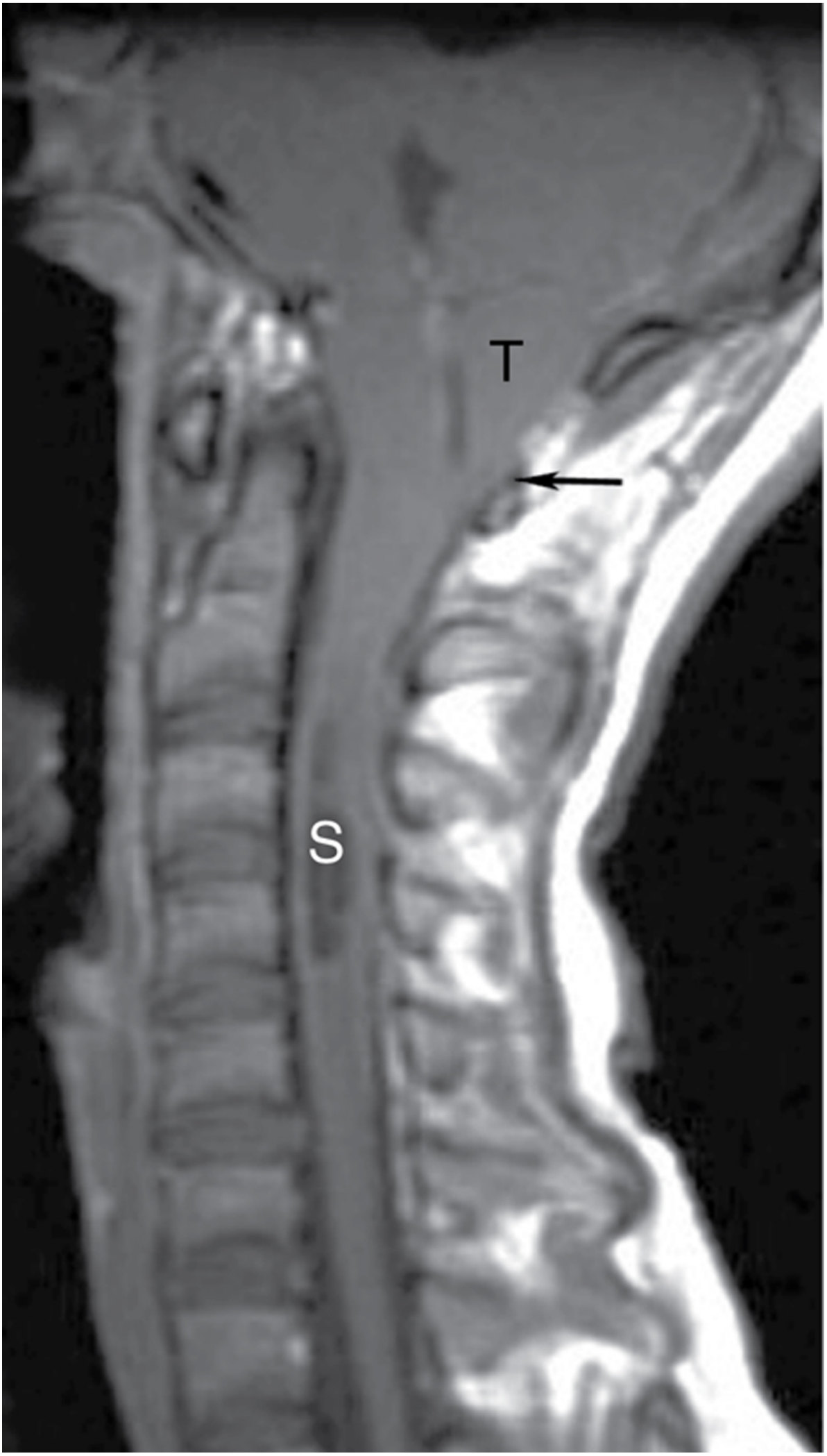
T
S

FIGURA 417-1 Malformação de Chiari I.
Exame de ressonância magnética sagital mostra tonsilas (amígdalas) cerebelares baixas, pontiagudas (i.e., malformação de Chiari I, T) que se estendem para o nível de C1 (***seta***) e dilatação do canal central da medula espinal (i.e., siringomielia, S). (De Barkovich AJ, Kuzniecky RI. Congenital, developmental, and neurocutaneous disorders. In Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:2790.)

As malformações de Chiari II, comumente chamadas de malformações de Arnold-Chiari, caracterizam-se pela descida das amígdalas (tonsilas) cerebelares, do vérmis inferior e de porções dos hemisférios cerebelares para o canal espinal, juntamente com alongamento e deslocamento do tronco cerebral e do quarto ventrículo. As malformações de Chiari II são quase sempre associadas à meningomielocele e à espinha bífida. Na maioria dos casos ocorre hidrocefalia que requer *shunt*. A disfunção do tronco cerebral pode resultar de malformação intrínseca ou da compressão das estruturas neurais na junção craniocervical. O tratamento é o reparo cirúrgico da mielomeningocele, alívio da hidrocefalia e, ocasionalmente, descompressão cervical óssea. O prognóstico depende do nível e da extensão da mielomeningocele, além da gravidade das anomalias cerebrais associadas.

Malformações da Medula Espinal

Medula presa

A síndrome da medula espinal presa é um distúrbio causado pela existência de um filamento terminal anômalo que restringe a ascensão normal do cone medular e limita o movimento da medula dentro da coluna vertebral. O resultado é um alongamento anormal da medula espinal com sintomas neurológicos relacionados à porção inferior da medula espinal. A restrição também pode se desenvolver após lesão da medula espinal. As anomalias espinais associadas são comuns e incluem diastematomielia, lipomas espinais, seios dermais e fibrolipomas do *filum terminale*. Os sintomas podem ocorrer em qualquer idade, mas geralmente se desenvolvem na infância ou durante os períodos de crescimento rápido na adolescência. No entanto, a síndrome da medula presa pode não ser diagnosticada até a idade adulta, quando problemas sensoriais e motores, bem como perda do controle esfincteriano anal e vesical, têm início. Nos homens pode ocorrer disfunção erétil. Os sintomas são geralmente progressivos. O diagnóstico é feito através da RM, que mostra um cone medular baixo (i.e., abaixo da margem inferior do corpo vertebral de L2) e/ou um *filum terminale* espesso ou que contém gordura. Pulsações diminuídas da medula espinal também podem ser observadas. O tratamento consiste na liberação cirúrgica da medula presa. Com a cirurgia bem-sucedida, os sintomas em geral não progridem e podem melhorar.

Siringo-hidromielia

A siringo-hidromielia é uma condição na qual o canal central da medula espinal (hidromielia) ou o parênquima medular (siringomielia) se encontram expandidos pelo acúmulo de LCR. Em muitos casos, ambas, hidro e siringomielia, estão presentes (siringo-hidromielia). A causa suposta para as siringes é, provavelmente, alteração do fluxo de líquido cefalorraquidiano com variações de pressão em diferentes porções do espaço subaracnóideo. As variações de pressão criam forças que direcionam o LCR para dentro da medula. As causas possíveis incluem estreitamento do forame magno, malformações de Chiari I e II, tumores da medula espinal, tumores da medula espinal intramedulares e extramedulares, e cicatrizes (aderências) subaracnóideas. A subsequente extensão do cisto pode ser o resultado de mudanças rápidas na pressão intraespinal, devido a eventos como tosse ou espirro. Os sintomas da siringo-hidromielia em geral se iniciam tardiamente na adolescência ou precocemente na idade adulta eprogridem de modo irregular, com longos períodos de estabilidade. A apresentação clássica é fraqueza assimétrica, atrofia e perda de reflexos tendinosos profundos nos membros superiores, além de perda da sensibilidade à dor e à temperatura (com preservação da sensibilidade vibratória e propriocepção), no pescoço, nos braços e na parte superior do tronco. Com a evolução, desenvolvem-se espasticidade e hiper-reflexia nas extremidades inferiores. Níveis progressivos ascendentes e descendentes de fraqueza e comprometimento sensorial geralmente ocorrem ao longo do tempo. O diagnóstico é feito por RM da coluna vertebral. (Fig. 417-1). Se for identificada siringomielia, é importante realizar uma RM do cérebro para procurar por anormalidades associadas da junção craniocervical. Ocasionalmente, uma leve dilatação do canal central é descoberta incidentalmente em pacientes sem sintomas ou sinais de comprometimento da medula espinal. Se nenhuma causa associada for encontrada, o prognóstico de tais anomalias incidentalmente descobertas é geralmente bom. Se for possível identificar uma causa, o tratamento é direcionado àquela causa. Às vezes, é realizado *shunt* siringopleural ou siringoperitoneal, com benefício variável.

Distúrbios de desenvolvimento

Os distúrbios que resultam do comprometimento pós-natal do neurodesenvolvimento variam entre distúrbios específicos, tais como a síndrome do X frágil e a síndrome de Rett, e síndromes complexas, como autismo, retardos de desenvolvimento não específicos e distúrbios do aprendizado.

Síndrome do X Frágil

A síndrome do X frágil é um distúrbio ligado ao X causado pela repetição de trinucleotídeos, que se caracteriza por deficiência intelectual não sindrômica na maioria dos homens afetados. É a causa genética mais comum de *deficit* intelectual, afetando 1 em 4.000 homens e 1 em 8.000 mulheres. A patogênese da síndrome do X frágil não é bem compreendida. O distúrbio clássico é observado em homens com mutações completas (>200 repetições) no gene *FMR1*.[5] A síndrome do X frágil pode se apresentar apenas como deficiência intelectual de moderada a grave, mas está muitas vezes associada a alterações somatoscópicas como fronte e mandíbulas proeminentes, orelhas grandes, além de macro-orquidismo. Meninos pós-púberes têm muitas vezes baixo controle da impulsividade, perseveração e pouco contato visual. Até 25% dos homens afetados têm autismo. As mulheres heterozigotas podem ser assintomáticas ou apresentar uma síndrome semelhante à que é observada no sexo masculino, dependendo do tamanho da repetição de trinucleotídeos e da inativação aleatória do X.

Outros distúrbios associados às mutações do gene *FMR1* incluem a síndrome de ataxia associada ao X frágil que se caracteriza por início tardio, geralmente após os 50 anos de idade, de ataxia cerebelar progressiva e tremor intencional em indivíduos com uma pré-mutação de *FMR1* (de 60 a 200 repetições). A síndrome ocorre igualmente em homens e mulheres. O diagnóstico de distúrbios do *FMRI* se dá por teste genético molecular. A análise citogenética de sítios frágeis não é mais recomendada, porque é menos sensível e mais dispendiosa do que o teste molecular. O tratamento é sintomático e de suporte. É recomendável aconselhamento genético para os indivíduos afetados e suas famílias.

Síndrome de Rett

A síndrome de Rett é um distúrbio do desenvolvimento neurológico que ocorre normalmente em mulheres com mutações no gene *MECP2*. As mutações do *MECP2* são geralmente letais em embriões do sexo masculino, mas a síndrome de Rett tem sido relatada em homens com cariótipo XXY ou com mosaicismo somático. Acredita-se que o *MECP2* seja um mediador do silenciamento transcricional do DNA metilado. A maioria das mutações é provavelmente *de novo* ou pode refletir mosaicismo de linhagem germinativa; 99% dos casos representam uma ocorrência única dentro de uma família. Meninas afetadas são geralmente normais no nascimento e aparentemente têm desenvolvimento normal durante os primeiros 6 a 18 meses de vida. Após esse período variável, o crescimento cerebral sofre desaceleração e ocorre parada do desenvolvimento, seguida de rápida regressão da linguagem e das habilidades motoras. Um fator clássico da síndrome de Rett é a perda do uso intencional das mãos e o desenvolvimento de movimentos manuais estereotipados repetitivos que geralmente têm o aspecto de torcer as mãos ou de bater palmas. Outras características presentes em grau variável são bruxismo, apneia episódica e hiperpneia, crises epilépticas, distúrbios da marcha e tremores.[6] Características não neurológicas incluem *deficit* do crescimento pondoestatural, dismotilidade intestinal, escoliose, osteopenia e alterações vasomotoras nos membros. O diagnóstico é por critérios clínicos seguidos de exame genético molecular. O tratamento é sintomático.

Autismo

O autismo ou distúrbio do espectro autista é caracterizado por comprometimento da comunicação e interações sociais, assim como comportamentos restritos e repetitivos. O autismo está associado a muitas causas diferentes e é frequentemente idiopático.[7] A síndrome do X frágil e a esclerose tuberosa são duas importantes entidades nas quais o fenótipo autista pode ocorrer e até pode ser a característica mais proeminente.

Os sintomas geralmente estão presentes antes dos 3 anos de idade e persistem até a idade adulta. O autismo é um espectro que varia de grave, com prejuízo em todos os âmbitos, a leve, com cognição e linguagem normais, mas com prejuízo das interações sociais e comportamentos repetitivos ou interesses restritos. O autismo tem

muitas causas, mas na maioria dos casos é idiopática. A epilepsia é comum no autismo. O diagnóstico baseia-se no histórico e no exame cuidadoso (Tabela 417-1). Quando houver epilepsia, é indicado tratamento com medicamentos antiepilépticos. A terapia comportamental pode ajudar os indivíduos a aprender normas de interação social e a melhorar a comunicação, bem como o comportamento. É importante o suporte educacional. Medicamentos, tais como antipsicóticos atípicos, inibidores seletivos de recaptação da serotonina e ansiolíticos (Cap. 397), podem ajudar a melhorar a agressividade, os comportamentos repetitivos e a ansiedade.

Tabela 417-1

Critérios de diagnóstico para o distúrbio do espectro autista

1. *Deficits* na Comunicação/Interação Social (devem ter todos os três critérios):
   a. Problemas em retribuir interação social ou emocional, incluindo dificuldade em estabelecer ou manter conversações e interações para a frente e para trás, incapacidade de iniciar uma interação, e problemas com partilha da atenção ou partilha de emoções e interesses com os outros
   b. Problemas acentuados em manter relações — varia da falta de interesse nas outras pessoas a dificuldades em brincar e empenhar-se em atividades sociais apropriadas para a idade, e problemas em ajustar-se a diferentes expectativas sociais
   c. Problemas de comunicação não verbal tais como contato ocular, postura, expressões faciais, tonalidade da voz e gestos anormais, assim como uma incapacidade de os compreender
2. Comportamento Restrito e Repetitivo (deve ter pelo menos dois critérios):
   a. Discurso, movimentos motores ou uso de objetos estereotipado ou repetitivo
   b. Excessiva adesão a rotinas, padrões ritualizados de comportamento verbal ou não verbal, ou excessiva resistência à mudança
   c. Interesses altamente restritos que são anormais em intensidade ou foco
   d. Hiper ou hiporreatividade a *inputs* sensoriais ou interesse incomum em aspectos sensoriais do ambiente

Os sintomas devem estar presentes na infância precoce, mas podem não se manifestar inteiramente até que as exigências sociais excedam as capacidades. Os sintomas necessitam ser *funcionalmente prejudiciais* e não ser mais bem descritos por outros diagnósticos do DSM-5.

De American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.

Distúrbios neurocutâneos

As síndromes neurocutâneas são distúrbios congênitos caracterizados por lesões displásicas e neoplásicas que envolvem, principalmente, o sistema nervoso e a pele. Há mais de 40 síndromes descritas, incluindo a neurofibromatose, a esclerose tuberosa, a síndrome de Sturge-Weber e a doença de von Hippel-Lindau.

Neurofibromatose

A neurofibromatose engloba um espectro de síndromes com aspectos neurológicos e cutâneos distintos. As duas formas principais de neurofibromatose, tipos 1 e 2, são genética e clinicamente distintas.

Neurofibromatose tipo 1

A neurofibromatose tipo 1, que é o distúrbio clássico descrito por von Recklinghausen, é uma condição de herança autossômica dominante com uma incidência de 1 em cada 2.500 a 3.000 nascimentos.[8] A maioria das mutações no gene *NF1* ocorre na linhagem germinativa de um dos pais. O gene *NF1*, que está localizado no cromossomo 17q11.2, codifica uma proteína chamada neurofibromina, que se supõe funcionar como supressor de tumor, agindo como regulador negativo da via de sinalização Ras. A neurofibromatose tipo 1 é caracterizada por múltiplas manchas café com leite, sardas axilares e inguinais, múltiplos e discretos neurofibromas cutâneos (Fig. 417-2) e nódulos de Lisch (Tabela 417-2). Os neurofibromas subcutâneos podem ser dolorosos ou desfigurantes. Distúrbios de aprendizagem estão presentes em pelo menos 50% dos indivíduos. Outras manifestações incluem neurofibromas plexiformes, glioma do nervo óptico e outros gliomas do sistema nervoso central (SNC), tumores malignos da bainha do nervo periférico, displasia tibial e vasculopatia.

FIGURA 417-2 **Neurofibromas múltiplos cobrindo a região dorsal de um paciente com neurofibromatose tipo 1.**

Tabela 417-2

Critérios de diagnóstico para neurofibromatose tipo 1

Duas ou mais das seguintes características clínicas significam a presença de neurofibromatose tipo 1:
Seis ou mais manchas café com leite (>0,5 cm no maior diâmetro em indivíduos pré-púberes ou >1,5 cm em indivíduos após a puberdade)
Efélides axilares ou sardas em regiões inguinais
Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou ≥1 neurofibroma plexiforme
Dois ou mais nódulos de Lisch (hamartomas na íris)
Uma lesão óssea distintiva
Um parente de primeiro grau com neurofibromatose tipo 1 diagnosticada pelos critérios anteriormente relacionados

O manejo dos pacientes depende das manifestações específicas de cada um e muitas vezes requer colaboração multidisciplinar. A maioria dos pacientes com neurofibromatose tipo 1 não precisa de tratamento, mas todos necessitam de acompanhamento (Tabela 417-3). Tumores subcutâneos, intraespinais e intracranianos podemser tratados cirurgicamente. Os gliomas do nervo óptico podem ser tratados com quimioterapia; e tanto a cisplatina quanto a temozolomida mostram algum benefício. Radioterapia não é recomendada. O aconselhamento genético deve ser oferecido a todos os pacientes e suas famílias.

Tabela 417-3

Acompanhamento recomendado em pacientes com neurofibromatose tipo 1

Exame físico anual efetuado por médico familiarizado com o paciente e a doença
Exame oftalmológico anual no início da infância, menos frequente em crianças maiores e adultos
Avaliação regular do desenvolvimento através de questionários de triagem (na infância)
Monitoramento regular da pressão arterial
Outras investigações apenas com base em sinais ou sintomas clinicamente aparentes
Monitoramento de pacientes com anormalidades do sistema nervoso central, sistema esquelético ou sistema cardiovascular por especialista pertinente

Neurofibromatose tipo 2

A neurofibromatose tipo 2, que é frequentemente referida como neurofibromatose central, é uma condição de herança autossômica dominante com uma incidência de cerca de 1 em 25.000 pessoas.[9] O gene *NF2* está localizado no cromossomo 22q12.2. O seu produto genético, merlina, é uma proteína do citoesqueleto, que se supõe atuar como estabilizadora de membranas. A função específica da merlina é desconhecida. A neurofibromatose tipo 2 é caracterizada por schwannomas acusticovestibulares bilaterais, que normalmente se apresentam com sintomas de zumbido, perda auditiva e desequilíbrio. Normalmente, a idade de início é em adultos jovens, mas alguns indivíduos podem desenvolver opacidades subcapsulares posteriores do cristalino ou mononeuropatias já na infância. Quase todos os indivíduos afetados desenvolvem schwannomas vestibulares bilaterais por volta dos 30 anos de idade (Tabela 417-4) e também podem desenvolver schwannomas de outros nervos cranianos e periféricos, meningiomas e (raramente) ependimomas e astrocitomas. As opacidades subcapsulares posteriores do cristalino são a anormalidade ocular mais comum.

Tabela 417-4

Critérios de diagnóstico para a neurofibromatose tipo 2

A presença de um ou mais dos critérios a seguir fecha o diagnóstico de neurofibromatose tipo 2:
• Schwannomas vestibulares bilaterais
• Um parente em primeiro grau com neurofibromatose tipo 2 *e*
Schwannoma vestibular unilateral *ou*
Quaisquer dois entre meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma e opacidades lenticulares subcapsulares posteriores*
• Schwannoma vestibular unilateral *e*
Quaisquer dois entre meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma e opacidades lenticulares subcapsulares posteriores*
• Múltiplos meningiomas *e*
Schwannoma vestibular unilateral *ou*
Quaisquer dois entre schwannoma, glioma, neurofibroma e catarata*

* "Quaisquer dois entre " refere-se a dois tumores ou cataratas individuais.

O manejo da doença depende das manifestações e complicações específicas. Em indivíduos que foram testados com resultado positivo para mutações conhecidas de *NF2* ou que têm histórico familiar de neurofibromatose tipo 2 e cujo estado genético não pode ser determinado com o teste molecular, é recomendável que entre os 10 e os 12 anos de idade se inicie um controle anual com RM cerebral, que continue até pelo menos os 40 anos de idade. Avaliações auditivas podem ser úteis para detectar alterações na função do nervo auditivo antes que alterações possam ser visualizadas por RM. Exames oftalmológicos completos de rotina devem ser incluídos no acompanhamento clínico de todos os indivíduos.

Bevacizumabe, um inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (5 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas), pode melhorar a audição em alguns pacientes com neurofibromatose tipo 2 e schwannomas vestibulares.[A1] O tratamento cirúrgico de schwannomas e meningiomas pode ser indicado para preservar a função ou aliviar a compressão de estruturas adjacentes, especialmente nos pacientes com tumores espinais intramedulares. O aconselhamento genético deve ser oferecido aos indivíduos afetados e às respectivas famílias.

Esclerose Tuberosa

O complexo da esclerose tuberosa caracteriza-se por anormalidades do cérebro, rins e coração.[10] A esclerose tuberosa pode ocorrer como uma síndrome de herança autossômica dominante ou resulta de mutações espontâneas. Dois genes foram identificados. O *TSC1* (cromossomo 9q34) codifica uma proteína chamada hamartina que interage com o produto do gene *TSC2* para inibir o alvo da rapamicina de mamíferos (mTOR). O *TSC2* (cromossomo 16p13) codifica a tuberina que interage com a hamartina. As mutações de *TSC2* são responsáveis por cerca de 60% dos indivíduos com esclerose tuberosa manifestada clinicamente.[11]

Os achados específicos variam entre os indivíduos e a gravidade varia de mínima à intensa. As lesões cutâneas são observadas em quase 100% dos indivíduos afetados, mas as lesões no SNC são a principal causa de morbidade e mortalidade. Epilepsia é encontrada em até 80% dos pacientes com lesões do SNC. Deficiência mental e retardo de desenvolvimento são comuns e até 40% dos pacientes têm um distúrbio do espectro do autismo. O astrocitoma gigantocelular é a principal causa de morte. Por volta dos 10,5 anos de idade, até 80% das crianças com esclerose tuberosa têm lesão renal identificável (Cap. 197), que é a segunda principal causa de morte precoce em indivíduos com esclerose tuberosa. Rabdomiomas cardíacos, que podem ocorrer em até 50% dos pacientes, normalmente estão presentes ao nascimento e em geral regridem ao longo do tempo. Habitualmente, o diagnóstico de esclerose tuberosa (Tabela 417-5) é clínico, sendo confirmado por meio da identificação de hamartomas calcificados ou não calcificados em exames de imagem (Fig. 417-3).

Tabela 417-5

Critérios de diagnóstico para o complexo de esclerose tuberosa

Definitivo — Duas características principais ou uma característica principal mais duas características secundárias
Provável — Uma característica principal mais uma secundária
Possível — Uma característica principal ou duas ou mais características secundárias

CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS

Angiofibromas faciais ou placa frontal
Fibromas periungueais ou ungueais não traumáticos
Mais de três máculas hipomelanóticas (manchas em formato de folhas ou *ash leaf*)
Placa de Shagreen (nevo do tecido conjuntivo)
Múltiplos hamartomas nodulares da retina
Túber cortical
Nódulo subependimário
Astrocitoma subependimário de células gigantes
Rabdomioma cardíaco, isolado ou múltiplo
Linfangiomiomatose
Angiomiolipoma renal

CARACTERÍSTICAS SECUNDÁRIAS

Múltiplas depressões no esmalte dentário
Pólipos retais hamartomatosos
Cistos ósseos
Linhas de migração radial na substância branca cerebral
Fibromas gengivais
Hamartoma não renal
Descolamento da placa acrômica
Lesões cutâneas em "confete"
Múltiplos cistos renais

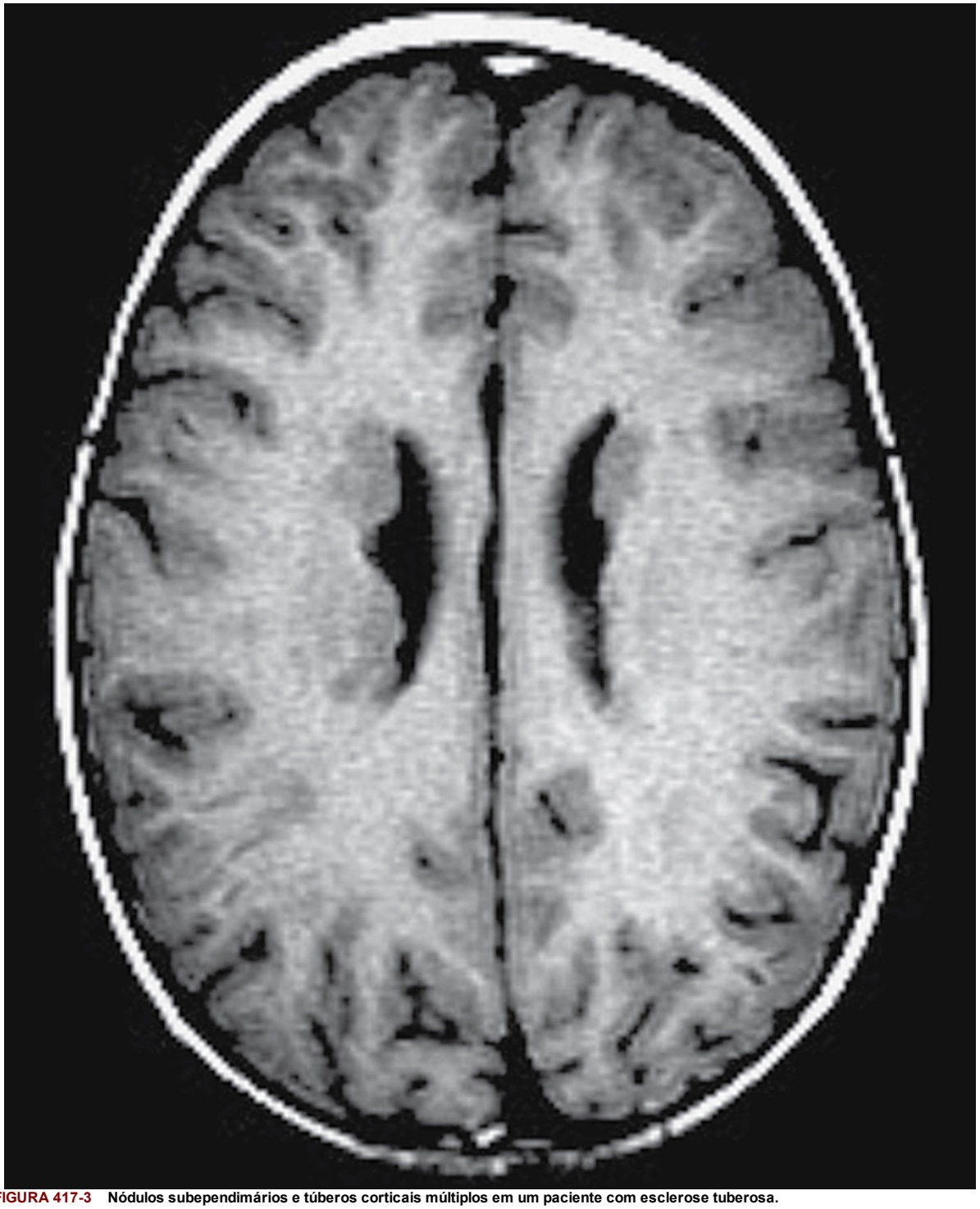

FIGURA 417-3 **Nódulos subependimários e túberos corticais múltiplos em um paciente com esclerose tuberosa.**

O tratamento é direcionado para as complicações da doença, particularmente a epilepsia (Cap. 403). Algumas vezes pode ser indicada intervenção neurocirúrgica para a epilepsia e para o tratamento sintomático de complicações, tais como a hidrocefalia que resulta de astrocitomas de células gigantes da linha média. Em um estudo randomizado controlado, o tratamento com everolimo (10 mg/dia) reduziu o tamanho dos angiolipomas em 42% dos participantes que estavam recebendo o fármaco ativo em comparação com 0% dos participantes recebendo placebo.[A2] Em outro estudo controlado duplo-cego, o everolimo titulado numa concentração de 5 a 15 ng/mL foi efetivo em reduzir o tamanho de astrocitomas subependimários de células gigantes em pelo menos 50% em 35% dos pacientes que tomaram o fármaco ativo em comparação com 0% dos participantes recebendo placebo.[A3] Em doses similares, o everolimo pode também modificar a anisotropia fracionada e a difusividade radial, sugerindo que o defeito genético do complexo da esclerose tuberosa no cérebro pode ser modificado farmacologicamente. Para alguns pacientes podem ser indicadas RM do cérebro e ultrassonografias renais seriadas porque tumores benignos desses órgãos podem aumentar rapidamente. O aconselhamento genético é uma parte importante do tratamento.

Síndrome de Sturge-Weber

A síndrome de Sturge-Weber é uma doença esporádica, caracterizada por nevos vasculares faciais, epilepsia, comprometimento cognitivo e, às vezes, hemiparesia, hemianopsia ou glaucoma. Deve-se mais comumente a mutações somáticas de *GNAQ* (cromossomo 9q21).[12] A característica típica desse distúrbio no SNC é a angiomatose capilar da pia-máter. Geralmente, são observadas calcificações progressivas no córtex cerebral com distribuição pericapilar. A maioria dos pacientes com a síndrome de Sturge-Weber tem epilepsia. Normalmente, o diagnóstico é baseado na presença de um nevo facial (Fig. 417-4), que se manifesta como uma típica mancha em vinho do Porto, e confirmado com RM cerebral com administração de contraste, que mostra realce leptomeníngeo.

FIGURA 417-4 Síndrome de Sturge-Weber.
Paciente com o clássico hemangioma capilar difuso na distribuição dos ramos oftálmico, nasociliar e maxilar do nervo trigêmeo. A lesão se estende posteriormente ao longo dos dois terços anteriores da coroa da cabeça. (De Forbes CD, Jackson WD. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 2nd ed. London: Mosby; 1996.)

O exame oftalmológico regular é recomendado devido ao risco de glaucoma. Em geral, o tratamento é direcionado para a epilepsia, que pode ser clinicamente intratável. Em pacientes com epilepsia intratável e hemiplegia com início na infância, a hemisferectomia pode melhorar as crises epilépticas e os resultados do desenvolvimento neurológico.

Doença de von Hippel-Lindau

A doença de von Hippel-Lindau (ou angiomatose do SNC) é um distúrbio de herança autossômica dominante causado por um gene supressor tumoral (*VHL*) defeituoso no cromossomo 3p25-p26. É caracterizada por angiomas retinianos, hemangioblastomas cerebrais (normalmente cerebelares) e da medula espinal, carcinomas de células renais, tumores do saco endolinfático, feocromocitomas, cistadenomas papilares do epidídimo, angiomas do fígado e rim e cistos do pâncreas, rim, fígado e epidídimo. Ambos os sexos são afetados igualmente.

Os sintomas normalmente se iniciam durante a terceira ou quarta décadas de vida. A inflamação da retina com exsudação, hemorragia e descolamento devido aos angiomas retinianos geralmente precede as queixas cerebelares, mas a ordem não é constante. Os achados oculares não são específicos e o descolamento da retina pode mascarar a lesão subjacente. Cefaleia, vertigem e vômitos resultam dos tumores cerebelares. Sinais cerebelares, como ataxia, disdiadococinesia e dismetria, são comuns. Raros pacientes se apresentam com sintomas de lesões viscerais ou da medula espinal, ou podem apresentar perda auditiva devido a tumores do saco endolinfático.

Para estabelecer o diagnóstico clínico, o paciente deve apresentar mais de um hemangioblastoma do SNC, um hemangioblastoma com uma manifestação visceral da doença, ou uma manifestação da doença associada a um histórico familiar conhecido. Os testes genéticos moleculares detectam mutações no gene *VHL* em quase 100% dos indivíduos afetados.

Para pacientes com doença de von Hippel-Lindau e para os indivíduos com uma mutação causadora da doença no gene VHL, é recomendado o acompanhamento clínico anual com exame oftalmológico, monitoramento da pressão sanguínea, dosagem de metabólitos de catecolaminas urinárias (começando aos 5 anos de idade em crianças de famílias com feocromocitoma), e ultrassonografia abdominal com início aos 16 anos de idade e subsequente avaliação de lesões suspeitas por tomografia

computadorizada ou RM. O tratamento é sintomático. Os descolamentos e tumores retinianos são tratados por terapia a *laser*. Tumores cerebrais extensos (Cap. 189), carcinomas de células renais (Cap. 197), feocromocitomas (Cap. 228), tumores do epidídimo (Cap. 200) e tumores do saco endolinfático são tratados cirurgicamente; tumores menores do SNC podem ser tratados por radiocirurgia com *gamma knife*.

Referência de Grau A

A1. Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barker 2nd FG, et al. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *N Engl J Med.* 2009;361:358–367.

A2. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;381:817–824.

A3. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381:125–132.

Referências Gerais

1. Jamuar SS, Lam AN, Kircher M, et al. Somatic mutations in cerebral cortical malformations. *N Engl J Med*. 2014;371:733–743.
2. Colver A, Fairhurst C, Pharoah PO. Cerebral palsy. *Lancet*. 2014;383:1240–1249.
3. Doherty D, Millen KJ, Barkovich AJ. Midbrain and hindbrain malformations: advances in clinical diagnosis, imaging, and genetics. *Lancet Neurol*. 2013;12:381–393.
4. Klekamp J. Surgical treatment of Chiari I malformation—analysis of intraoperative findings, complications, and outcome for 371 foramen magnum decompressions. *Neurosurgery*. 2012;71:365–380.
5. Visootsak J, Hipp H, Clark H, et al. Climbing the branches of a family tree: diagnosis of fragile X syndrome. *J Pediatr*. 2014;164:1292–1295.
6. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol*. 2010;68:944–950.
7. Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet*. 2014;383:896–910.
8. Gutmann DH, Parada LF, Silva AJ, et al. Neurofibromatosis type 1: modeling CNS dysfunction. *J Neurosci*. 2012;32:14087–14093.
9. Ferner RE. The neurofibromatoses. *Pract Neurol*. 2010;10:82–93.
10. Kothare SV, Singh K, Hochman T, et al. Genotype/phenotype in tuberous sclerosis complex: associations with clinical and radiologic manifestations. *Epilepsia*. 2014;55:1025–1029.
11. Kwiatkowski DJ, Manning BD. Molecular basis of giant cells in tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med*. 2014;371:778–780.
12. Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med*. 2013;368:1971–1979.
13. Richard S, Gardie B, Couve S, et al. Von Hippel-Lindau: how a rare disease illuminates cancer biology. *Semin Cancer Biol*. 2013;23:26–37.

Transtornos autonômicos e seu tratamento

William P. Cheshire, Jr.

O sistema nervoso autonômico periférico e a integração central de reflexos autonômicos mantêm a homeostasia e modulam o complexo de respostas fisiológicas na interface entre o ambiente interno e o externo. A atividade autonômica que geralmente ocorre abaixo do nível de controle consciente regula as funções térmica, cardiovascular, metabólica, gastrointestinal (GI), urinária e reprodutiva e coordena a resposta adaptativa ao estresse.

Muitas doenças podem envolver o sistema nervoso autonômico que, por sua vez, pode afetar todos os sistemas orgânicos. Exemplos incluem lesões cerebrais que afetam qualquer parte da rede autonômica central, distúrbios que danificam a função do nervo periférico e doenças sistêmicas que prejudicam as respostas autonômicas.

Epidemiologia

A mais frequentemente debilitante manifestação de insuficiência autonômica é a hipotensão ortostática, cuja prevalência aumenta com o envelhecimento e está associada a um risco duas vezes maior de quedas, fraturas, síncope, ataque isquêmico transitório e diminuição da capacidade funcional em indivíduos idosos. A prevalência de hipotensão ortostática é de 5% a 20% entre todas as pessoas idosas, mas sobe a 30% em pessoas com mais de 75 anos de idade e acima de 50% em indivíduos fragilizados que vivem em casas de repouso. As síncopes neuralmente mediadas (vasodepressora, vasovagal), assim como várias síncopes situacionais que ocorrem em resposta a estresse emocional, micção, defecação, tosse, estimulação do seio carotídeo e outros fatores, são responsáveis por 1% a 3% de todas as consultas a salas de emergência. A prevalência desse tipo de síncope ao longo da vida é de cerca de 20%. Outra síndrome autonômica comum é a hipotensão pós-prandial, que ocorre em 20% a 60% de indivíduos idosos e é associada ao aumento do risco de mortalidade.

Diabetes melito (Cap. 229) é a causa mais comum de neuropatia autonômica no mundo desenvolvido. Dentro de 10 a 15 anos após o início do diabetes, evidências laboratoriais de neuropatia autonômica podem ser detectadas em cerca de 30% dos pacientes e insuficiência autonômica sintomática com hipotensão ortostática pode ser detectada em cerca de 5% dos pacientes.[1] Outros sintomas autônomos em diabéticos incluem constipação em 40% a 60% dos pacientes, gastroparesia em 20% a 40%, disfunção vesical em 30% a 80%, disfunção erétil em mais de 30% dos homens e, ocasionalmente, diarreia intermitente.

A forma mais comum de hiperidrose essencial é a que envolve as palmas das mãos e as plantas dos pés e afeta cerca de 1% da população. Embora a sudorese excessiva geralmente seja sintomática, a anidrose pode passar despercebida, a menos que interfira na resposta termorreguladora ao estresse por calor. A termorregulação deficiente pode causar o aumento das taxas de mortalidade durante ondas de calor ou em momentos de estresse por calor (Cap. 109).

Biopatologia

O sistema nervoso autonômico periférico compreende três divisões principais: (1) ejeção simpática do segmento toracolombar da medula espinal; (2) eferência parassimpática a partir dos nervos cranianos III, VII, IX e X e dos segmentos espinais sacrais; e (3) plexo ganglionado entérico intrínseco à parede do intestino. Distúrbios do sistema nervoso autonômico podem ocorrer subitamente ou evoluir gradualmente. Eles podem afetar vias autonômicas específicas ou múltiplas dependendo da sua patogênese e localização. A hipotensão ortostática, característica de distúrbios autonômicos, resulta da denervação vasomotora simpática, que torna um paciente incapaz de contrair o leito vascular esplâncnico e periférico em resposta ao acúmulo do volume de sangue no compartimento inferior do organismo (300 a 800 mL) secundário à gravidade.

Os efeitos fisiológicos da ativação simpática incluem dilatação pupilar, aumento da frequência cardíaca e contratilidade miocárdica, aumento da resistência vascular periférica, broncodilatação, aumento de secreções glandulares, diminuição da motilidade GI, aumento da sudorese, diminuição da função dos órgãos reprodutivos e mobilização de substratos de energia. Os efeitos de ativação parassimpática incluem constrição pupilar, secreção lacrimal e salivar, redução da frequência cardíaca e contratilidade miocárdica, broncoconstrição, aumento da motilidade GI e contração do músculo detrusor da bexiga. As respostas simpáticas e parassimpáticas, embora geralmente antagonistas, nem sempre estão igualmente balanceadas entre os sistemas orgânicos.

Neurônios pré-ganglionares simpáticos, que utilizam acetilcolina como principal neurotransmissor, originam-se na coluna intermediolateral da medula espinal e saem pelas raízes ventrais para passar através dos ramos comunicantes brancos e alcançar o gânglio paravertebral da cadeia simpática, que inerva todos os órgãos e tecidos, exceto os do abdome e da pelve. O gânglio cervical superior, por exemplo, inerva estruturas craniais, e o gânglio estrelado inerva o membro superior. Axônios pré-ganglionares simpáticos também formam os nervos esplâncnicos, que inervam o gânglio celíaco, o mesentérico superior e os gânglios hipogástricos, assim como a medula da suprarrenal. Com exceção dos neurônios que inervam as glândulas sudoríparas, que são colinérgicos, todos os outros são neurônios pós-ganglionares simpáticos adrenérgicos e usam a norepinefrina como seu principal transmissor.

A inervação pré-ganglionar de neurônios parassimpáticos também é colinérgica; no entanto, em contraste com seus correspondentes simpáticos, o principal neurotransmissor parassimpático pós-ganglionar é a acetilcolina. As fibras pré-ganglionares parassimpáticas se originam no núcleo de Edinger-Westphal e núcleo motor vagal dorsal do tronco encefálico. Os gânglios ciliar, esfenopalatino, ótico, submandibular, sublingual e pélvicos projetam fibras parassimpáticas pós-ganglionares para seus órgãos-alvo. Os nervos cranianos IX e X, que constituem os ramos aferentes do reflexo do barorreceptor, restabelecem informações sobre pressão arterial sistêmica batimento a batimento para o núcleo do trato solitário.

O trato gastrointestinal contém plexos neurais, dentre os quais os mais proeminentes são os encontrados entre as duas camadas do plexo mioentérico (Auerbach) muscular externo e o plexo submucoso (Meissner). Distúrbios do sistema nervoso entérico afetam principalmente a motilidade GI ou o controle esfincteriano, em vez das funções secretórias ou absortivas.

Distúrbios cerebrais

Doenças importantes envolvendo alvos na regulação autônoma central incluem distúrbios de grupos celulares neuronais inter-relacionados do hipotálamo, assim como da medula ventromedial, núcleo do trato solitário e núcleo parabraquial, substância cinzenta periaquedutal, tonsilas, ínsula e córtex pré-frontal. Juntos, esses sistemas de retransmissão e centros integrativos compõem a rede autonômica central, que quando prejudicada, falha para ativar ou modular os tônus simpático e parassimpático e as respostas neuro-humorais.

Uma série de distúrbios neurodegenerativos interrompe as vias centrais da regulação autônoma. A forma mais grave é a atrofia de múltiplos sistemas, uma doença esporádica, de início na idade adulta, na qual a insuficiência autônoma grave acompanha e pode preceder parkinsonismo (síndrome de Shy-Drager; Cap. 409) ou ataxia cerebelar (Cap. 410). Na atrofia de múltiplos sistemas, a degeneração do corpo estriado (*striatum*), núcleos pigmentados, núcleos pontinos, olivas inferiores, células de Purkinje cerebelares e núcleos dorsal do vago e vestibular está associada a inclusões citoplasmáticas oligodendrogliais compostas de agregados de filamentos de α-sinucleína. Disfunção autonômica também ocorre na demência de corpos de Lewy (Cap. 402) e, em menor grau, na doença de Parkinson,[2] e ambas envolvem o acúmulo neuronal anormal de α-sinucleína.

Essencial para a integração comportamental, autonômica e das respostas neuroendócrinas é o firmemente compactado e entrelaçado grupo de células que constitui o hipotálamo. Lesões do hipotálamo anterior podem alterar a percepção de sede e regulação de sódio. A disfunção dos neurônios magnocelulares arginina-vasopressina dos núcleos supraópticos e supraventriculares manifesta-se com diminuição da secreção de hormônio antidiurético, resultando, assim, no diabetes insípido (Cap. 225) com hipovolemia, ou como inapropriado aumento da secreção de hormônio antidiurético, resultando em hiponatremia. A disfunção medial pré-óptica do hipotálamo anterior, associada à disgenesia do corpo caloso (síndrome de Shapiro), é caracterizada por hiperidrose episódica e hipotermia. As lesões do hipotálamo posterior podem resultar de hipotermia, da síndrome de Wernicke-Korsakoff (Cap. 416), de lesão cerebral traumática aguda (Cap. 399), de esclerose múltipla (Cap. 411), de hematoma mesodiencefálico, e da toxicidade do tolueno.

Condições neurológicas catastróficas, como hemorragia subaracnóidea (Cap. 408), traumatismo craniano (Cap. 399), estado de mal epiléptico (Cap. 403) e hidrocefalia aguda com aumento da pressão intracraniana, podem estimular profundamente as respostas simpáticas com consequências cardiovasculares. A liberação do hipotálamo como resultado de inibição cortical é o mecanismo presumido. Essas tempestades paroxísticas simpáticas (síndrome diencefálica) são caracterizadas pela presença de hiperatividade simpática episódica com hipertensão, taquicardia, hiperventilação, dilatação pupilar, rubor e sudorese. A hidrocefalia comunicante, lesões estruturais que afetam o córtex frontal medial, e as condições degenerativas que afetam os gânglios frontobasal podem causar incontinência urinária devido à não inibição das contrações vesicais.

Respostas autonômicas são intimamente associadas a estados emocionais. Porções do córtex cingulado medeiam as respostas autonômicas e insulares anteriores ao estresse emocional. Como a função cardiorregulatória é representada no córtex insular, acidentes vasculares cerebrais (AVCs) insulares foram associados à desestabilização do equilíbrio simpatorregulatório e a ocasionais eventos cardíacos adversos. Correlações de eletroencefalografia e eletrocardiografia têm mostrado que as crises originadas no lobo temporal mesial podem induzir a taquicardia ictal ou, mais raramente, bradicardia ou assistolia.

Lesões do tronco cerebral também podem se manifestar como disfunção autonômica. A lesão da medula oblonga pode dar origem à hipertensão, hipotensão ortostática ou síncope. Isquemia ou compressão medular podem causar hipertensão neurogênica aguda (resposta de Cushing). Infarto medular lateral (síndrome de Wallenberg) em geral produz síndrome de Horner ipsolateral e, ocasionalmente, disautonomia mais extensa, incluindo bradicardia, hipertensão aguda, hipotensão supina ou hipoventilação central.

Distúrbios da medula espinal

As lesões da medula espinal (Cap. 400), sejam compressivas, desmielinizantes, vasculares ou neoplásicas, comumente resultam em uma bexiga hiperativa (Cap. 26) com sintomas de urgência, aumento da frequência e às vezes incontinência urinária. Lesões que envolvem os segmentos da medula sacral ou cauda equina resultam em uma bexiga hipoativa com esvaziamento incompleto, incontinência por excesso de fluxo, atonia do esfíncter e disfunção sexual.

Após lesões da medula espinal acima do nível de saída do simpático esplâncnico em T5, o surgimento de fibras aferentes nos cornos toracolombares dorsais e a necrose de conexões descendentes de substância branca para os neurônios simpáticos pré--ganglionares resultam em disreflexia autonômica. Nesses pacientes, fortes estímulos sensoriais periféricos, tais como distensão da bexiga ou do intestino, podem induzir um estado reversível de hiper-responsividade simpática que pode se apresentar com hipertensão, diaforese, rubor ou cefaleias.

Ganglionopatias e neuropatias periféricas

A disfunção autonômica pode surgir ao nível dos gânglios autonômicos ou nervos periféricos (Tabela 418-1). Os nervos autonômicos periféricos são em geral de pequeno calibre e não mielinizados ou finamente mielinizados. As neuropatias periféricas envolvem seletivamente pequenas fibras nervosas simpáticas ou parassimpáticas e podem causar várias combinações de sinais e sintomas sensoriais.

Tabela 418-1

Algumas causas de neuropatia autonômica periférica

Metabólicas	Diabetes melito Álcool Porfiria intermitente aguda Uremia
Autoimunes	Gangliopatia autonômica autoimune Síndrome de Guillain-Barré Síndrome de Morvan Síndrome de miastenia de Lambert-Eaton Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica Síndrome de Sjögren Lúpus eritematoso sistêmico Doenças mistas do tecido conjuntivo
Paraproteinêmica	Amiloidose
Nutricionais	Deficiência de cianocobalamina Deficiência de tiamina Neuropatia sensível ao glúten
Tóxicas	Metais pesados Solventes orgânicos Organofosforados Vacor Acrilamida
Induzidas por medicamento	Cisplatina Vincristina Amiodarona Metronidazol Perexilina Paclitaxel
Infecciosas	Vírus da imunodeficiência humana Hanseníase Doença de Chagas Botulismo Difteria Doença de Lyme
Genéticas	Neuropatias hereditárias sensoriais e autonômicas Tipos I e II Tipo III (disautonomia familiar) Tipo IV (insensibilidade congênita à dor) Tipo V Doença de Fabry
Idiopáticas	Síndrome de Adie Síndrome de Ross Neuropatia colinérgica aguda Anidrose idiopática crônica Esclerose lateral amiotrófica

Entre as disautonomias periféricas a mais grave é a síndrome da insuficiência autonômica pura, caracterizada por início insidioso e que tem como única característica clínica a insuficiência autonômica generalizada, na ausência de quaisquer sinais extrapiramidais, cerebelares, ou mesmo disfunção sensorial ou motora de nervos periféricos. Estudos anatomopatológicos encontraram acúmulo de corpos de Lewy em gânglios autonômicos, nervos autonômicos periféricos, substância negra e no *locus ceruleus*.

A neuropatia diabética envolve os nervos autonômicos precocemente na sua evolução, e cerca de 20% dos pacientes avançam para uma consequente neuropatia autonômica clinicamente cardiovascular, que é um marcador para um aumento do risco da mortalidade e morbidade cardiovasculares.[3] A incidência aumenta com a duração do diabetes e o avanço da idade. Nos pacientes diabéticos, a isquemia microvascular causa lesão progressiva do nervo periférico, embora um mecanismo autoimune possa também desempenhar um papel em um subconjunto de pacientes. O fardo glicêmico parece representar um *continuum* para o risco de neuropatia autonômica, porque alguns pacientes com comprometimento da regulação da glicose ou diabetes diagnosticado recentemente já têm evidência de neuropatia de fibras pequenas.

Outras síndromes neurológicas autoimunes (Tabela 418-2) incluem a síndrome de Guillain-Barré, em que os anticorpos antigangliosídeos medeiam a polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda, que pode ser associada a taquicardia, labilidade da pressão arterial, alteração da atividade pupilomotora, do reflexo sudomotor e distúrbios vasomotores (Cap. 420). A síndrome de pandisautonomia aguda geralmente se desenvolve de maneira drástica ao longo de um período de dias a semanas como uma insuficiência simpática e parassimpática combinada com dismotilidade gastrointestinal e, em contraste com a síndrome de Guillain-Barré, poupa os nervos somáticos. Um antecedente de infecção (presumivelmente viral) é relatado em cerca de 50% dos casos. O achado de anticorpos contra os receptores nicotínicos de acetilcolina nos gânglios autonômicos em muitos desses pacientes estabeleceu a ganglionopatia autonômica autoimune como uma entidade de doença definida.[4] Anticorpos contra receptores de acetilcolina ganglionares podem aparecer em alguns pacientes com câncer de pulmão ou timoma. Baixos níveis desses anticorpos também foram encontrados em um subgrupo de pacientes com dismotilidade GI isolada.

Tabela 418-2

Neuropatias autonômicas autoimunes

SÍNDROME CLÍNICA	ANTICORPO ASSOCIADO
Ganglionopatia autonômica autoimune	Anti-GAChR
Síndrome de Guillain-Barré	Anti-GM_1, anti-GM_3
Neuropatia autonômica paraneoplásica	ANNA-1 (anti-Hu), PCA-2, CRMP-5
Síndrome miastênica de Lambert-Eaton	Anti-VGCC
Síndrome de Morvan	Anti-VGKC
Síndrome de Sjögren	SSA (anti-Ro), SSB (anti-La)
Síndrome de dismotilidade intestinal	Anti-GnRH

ANNA-1 = anticorpo nuclear antineuronal; anti-GAChR = anticorpo contra o receptor de acetilcolina nicotínico; anti-GM_1, anti-GM_3 = anticorpo antigangliosídeo; anti-GnRH = anticorpo do hormônio liberador da gonadotropina; anti-VGCC = P/Q-tipo anticorpo bloqueador dos canais de cálcio voltagem-dependente; anti-VGKC =anticorpo dependente de canal potássio; CRMP-5 = proteína 5 mediadora da resposta à colapsina; PCA-2 = anticorpo citoplasmático da célula de Purkinje tipo 2.

Neuromiotonia autoimune é caracterizada por hiperexcitabilidade dos nervos periféricos, insônia, delírio flutuante, disautonomia proeminente com hiperidrose e intolerância ortostática. A maioria dos pacientes tem anticorpos anticanais de potássio (Cap. 422).

Neuropatias autônomas paraneoplásicas, que podem anteceder o diagnóstico de doenças malignas, são um raro epifenômeno de malignidade, mais frequentemente ocorrem no carcinoma de pulmão de pequenas células (Cap. 191) e também podem ocorrer em associação com carcinoma de ovário (Cap. 199), carcinoma de mama (Cap. 198), timoma, linfoma (Cap. 185) e outros tipos de câncer. O anticorpo paraneoplásico mais comumente encontrado é o anticorpo nuclear antineuronal tipo1 (ANNA-1 ou anti-Hu), que se liga a uma família de 35 a 40 kD de proteínas de ligação RNA, incluindo aquelas de gânglios autônomos e entéricos. Anticorpos contra as proteínas mediadoras finais (CRMP-5 ou anti-CV2) também têm sido associados à neuropatia autonômica paraneoplásica. Disautonomia ocorre em aproximadamente 10% a 30% dos pacientes com ANNA-1 e em 30% dos pacientes com CRMP-5 soropositivos. O câncer de pulmão de pequenas células (Cap. 191) tem sido encontrado em mais de 80% dos pacientes soropositivos para ANNA-1 ou CRMP-5.

Neuropatia sensorial e autonômica hereditária (HSAN) tipo I, que é causada por uma mutação do gene da serina palmitoiltransferase, é herdada em um padrão autossômico dominante e é caracterizada por anidrose distal com perda da percepção térmica e nociceptiva. Mutações em *HSN2* foram ligadas à HSAN tipo II, uma neuropatia autossômica recessiva que causa anidrose distal e perda sensorial. Espécimes de biópsia do nervo sural revelam virtual ausência de fibras mielinizadas e diminuição do número de fibras não mielinizadas. O envolvimento autonômico é mais proeminente em HSAN tipo III, comumente conhecida como disautonomia familiar, ou síndrome de Riley-Day. Essa doença autossômica recessiva, que afeta 1 em 3.600 nascidos vivos nos países de descendência judia Asquenazi, tem sido associada a mutações no gene da proteína associada a quinase I-κB (*IKBKAP*). Estudos patológicos revelam grave redução de população neuronal simpática pré- e pós-ganglionar com preservação de neurônios parassimpáticos. As crianças afetadas choram sem lágrimas, alimentam-se mal, carecem de papilas fungiformes linguais, têm reflexos rotulianos diminuídos e estão sujeitas a hipotensão ortostática e tempestades autonômicas devido ao comprometimento dos neurônios aferentes barorreceptores.

HSAN tipo IV, ou insensibilidade congênita à dor com anidrose, é um distúrbio autossômico recessivo associado ao retardo mental e a repetidos episódios de febre. HSAN tipo IV resulta de mutações no gene para o receptor neurotrófico de tirosina quinase tipo 1 (*NTRK1*), que é importante para a indução do desenvolvimento embrionário dos neurônios simpáticos e sensoriais. A biópsia do nervo periférico revela ausência de fibras não mielinizadas.

A HSAN tipo V é um distúrbio autossômico recessivo caracterizado por perda da sensibilidade dolorosa e térmica. É causado por mutações na subunidade beta do gene do fator de crescimento do nervo (*NGFB*).

O declínio na sensibilidade do barorreflexo relacionado à idade, nas respostas adrenérgicas à ativação simpática, no controle parassimpático de frequência cardíaca, na motilidade esofágica e GI e na termorregulação eficaz predispõe os idosos à hipotensão ortostática e pós-prandial induzida por fármacos. Os feocromocitomas (Cap. 228) causam sintomas autonômicos paroxísticos, incluindo labilidade da pressão arterial, e a síndrome carcinoide (Cap. 232) causa rubor.

Manifestações clínicas

Vários padrões distintos de disfunção autonômica ajudam a identificar as causas subjacentes.

Insuficiência Autonômica Generalizada

Os sintomas iniciais de insuficiência adrenérgica geralmente incluem tonturas ao despertar ou após um banho morno, exercício físico ou uma grande refeição. Outros sintomas comuns incluem disfunção erétil masculina, diminuição da sudorese, boca seca, constipação e disfunção da bexiga. Hipotensão ortostática grave sem aceleração do pulso (Cap. 62), que é a característica da insuficiência autonômica generalizada grave, ocorre em pelo menos 50% dos pacientes e pode ser acompanhada por hipertensão noturna em decúbito dorsal, nos quais o padrão de diminuição da pressão arterial normal é invertido durante o sono.

Síndromes Autonômicas Agudas

Manifestações de disfunção autonômica aguda ou subaguda podem resultar de doença de desenvolvimento rápido ou de uma descompensação da doença autonômica crônica. Um início abrupto de novos sinais autonômicos focais, especialmente quando acompanhados por cefaleia ou *deficits* motores ou sensoriais, deve incentivar uma avaliação neurológica detalhada para síndrome cerebral aguda ou espinal, que pode ter causa vascular, traumática, inflamatória, neoplásica ou por doenças infecciosas.

Síndromes Autonômicas Crônicas

O espectro clínico das neuropatias autonômicas crônicas inclui as neuropatias de pequenas fibras, com uma distribuição tipo "meia e luva" da anidrose, geralmente combinada com perda de sensibilidade para dor e temperatura. Outros sintomas incluem hipotensão ortostática e prejuízo na tolerância ao exercício, com aumento da frequência cardíaca em repouso por causa de uma neuropatia cardiovagal parassimpática ou uma frequência cardíaca fixa, que não aumenta adequadamente em

resposta a demandas fisiológicas, como resultado do comprometimento das fibras simpáticas. Alguns pacientes com neuropatia sudomotora distal ou proximal se queixarão de hiperidrose episódica espontânea envolvendo face, cabeça e a parte superior do tronco.

A gastroparesia, que é uma característica comum de neuropatias autonômicas, é caracterizada pelo retardo no esvaziamento gástrico, o que pode ser manifestado como saciedade precoce, náuseas, anorexia, inchaço, e às vezes dor e perda de peso. A dismotilidade intestinal pode causar constipação grave (Cap. 136). Em neuropatias periféricas avançadas (Cap. 420), em ganglionopatias e em doenças degenerativas centrais, a perda de sudorese pode ocorrer na região proximal do corpo ou se estender de forma global. Anidrose generalizada pode resultar no comprometimento do suor termorregulador e no potencial para a hipertermia em condições de estresse gerado por calor (Cap. 109).

Disautonomias Paroxísticas

Sintomas autonômicos paroxísticos e episódicos incluem hipotensão pós-prandial, que é uma redução da pressão arterial sistólica de pelo menos 20 mmHg dentro de 2 horas após o início da refeição, geralmente rica em de carboidrato. Hipotensão pós-prandial pode ocorrer em indivíduos idosos com ou sem hipotensão ortostática.

Disfunção do ramo aferente do sistema barorreflexo leva à instabilidade da pressão arterial em pacientes com polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda e síndromes de insuficiência do barorreflexo arterial. Causas adicionais de ativação aberrante de reflexos autonômicos incluem epilepsia, síndrome diencefálica, hemorragia subaracnóidea, traumatismo craniano agudo, feocromocitoma, intoxicação, abstinência de drogas, síncope neuralmente mediada e síndrome do pânico.

Síndromes Autonômicas Seletivas

Distúrbios autonômicos regionais são caracterizados por disfunção autonômica focal ou seletiva. Um exemplo é a síndrome de arlequim, na qual o estresse por calor, exercício ou emoção súbita em um paciente com denervação hemifacial cutânea simpática provoca uma rápida divisão facial em que a metade denervada permanece pálida e seca e a metade intacta, com rubor vermelho. A paresia oculossimpática (síndrome de Horner) também pode estar presente. A síndrome de arlequim pode ocorrer em pacientes com síndrome de Holmes-Adie, que consiste em pupilas tônicas assimétricas ou com reflexos tendíneos ausentes e tem sido descrita em pacientes com síndrome de Ross, uma disautonomia parcial, que consiste na tríade clínica de pupilas tônicas uni ou bilaterais, hiporreflexia de tendão e anidrose corporal segmentar.

Outras Síndromes Específicas

Insuficiência do barorreflexo é comumente o resultado de dano aos barorreceptores no seio carotídeo ou os nervos glossofaríngeos. Da mesma forma, a interrupção da atividade vagal dos barorreceptores do arco aórtico para o núcleo do trato solitário pode prejudicar a resposta do barorreflexo. Insuficiência do barorreflexo também ocorre em pacientes submetidos a uma cirurgia ou irradiação do pescoço. Esses pacientes exibirão hipertensão grave e lábil com taquicardia, palpitações, dor de cabeça, diaforese e labilidade emocional.[5] A cardiomiopatia de Takotsubo (Cap. 60) é uma síndrome induzida por estresse de disfunção miocárdica do ventrículo esquerdo, normalmente reversível, causada por um pico de catecolaminas.

A síndrome da serotonina se desenvolve dentro de horas ou dias após a adição de um novo agente serotoninérgico a um regime de medicamentos que já aumenta a neurotransmissão serotoninérgica, por *overdose* de inibidor seletivo da recaptação de serotonina, ou de abuso de psicoestimulantes como anfetamina, metanfetamina e 3,4-metilenodioximetanftamina (MDMA ou *ecstasy*). Manifestações incluem agitação, hipervigilância, confusão, hipertermia, sudorese aumentada, flutuação da pressão arterial, hiper-reflexia e mioclonia.

A síndrome neuroléptica maligna (Cap. 432) é uma condição hipermetabólica potencialmente fatal que se desenvolve dentro de dias ou semanas em 0,2% dos pacientes que recebem fármacos que bloqueiam os receptores de dopamina 2. Os achados clínicos consistem em hipertermia, sudorese abundante, rigidez muscular, bradicinesia e delírio. Se a medicação causadora não é suspensa, a síndrome pode progredir para taquicardia, taquipneia, instabilidade de pressão arterial, mioclonia, obnubilação e catatonia.

Entre as neuropatias infecciosas, a infecção por tétano (Cap. 296) causa hiperatividade simpática em um terço dos pacientes devido à exotoxina tetanoespasmina, que é captada pelos terminais nervosos periféricos e transportada pelas junções sinápticas até alcançar o sistema nervoso central. Lá ela se liga aos gangliosídeos nas junções pré-sinápticas para desinibir neurônios pré-ganglionares e danifica os núcleos do tronco encefálico autonômico. Hiperatividade simpática resulta em hipertensão instável ou persistente ou hipotensão, taquiarritmias, vasoconstrição periférica, febre e sudorese abundante. Neuropatia diftérica (Cap. 292) causa fraqueza bulbar e pode ser associada a comprometimento cardiovagal, mas geralmente não com hipotensão ortostática.

A neuropatia colinérgica aguda de botulismo (Cap. 296) ocorre juntamente com paralisia bulbar e neuromuscular generalizada de 12 a 36 horas após a ingestão de alimentos contaminados com a bactéria *Clostridium botulinum*-Gram-positivos anaeróbios. A toxina botulínica tem alta afinidade com receptores pré-sinápticos dos nervos terminais colinérgicos e inibe a liberação de acetilcolina, bloqueando assim a transmissão neuromuscular e a transmissão colinérgica autonômica. As manifestações autonômicas incluem anidrose, olhos secos, boca seca, íleo paralítico, dilatação gástrica, retenção urinária e, às vezes, hipotensão ortostática com flutuação da pressão arterial e do tônus vasomotor.

Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana provoca alterações autonômicas, particularmente em seus estágios avançados. As manifestações podem incluir hipotensão ortostática, taquicardia, disfunção urinária, impotência, diarreia e defeitos do sistema de condução cardíaco. Infiltração inflamatória mononuclear perivascular e degeneração neuronal nas amostras de biópsia do gânglio simpático sugerem uma patogênese autoimune.

A doença de Chagas (Cap. 347) causa uma neuropatia parassimpática predominantemente caracterizada por megaesôfago, megaduodeno e megacólon, bem como insuficiência cardiovascular simpática com cardiomegalia e defeitos do sistema de condução. A neuropatia autonômica tem uma base autoimune e se desenvolve anos ou décadas após a infecção primária por *Trypanosoma cruzi*.

A hanseníase (Cap. 326), uma das causas mais comuns de neuropatia periférica em todo o mundo, frequentemente causa neuropatia autonômica como resultado de uma reação imunológica contra *Mycobacterium leprae*. Anidrose focal ocorre em áreas de pele hipopigmentadas e hipestésicas. Denervação cardíaca e hipotensão ortostática têm sido descritas.

Toxinas conhecidas por causar neuropatia autonômica incluem o rodenticida Vacor, bem como tálio, arsênico, mercúrio, acrilamida e solventes orgânicos como dissulfeto de carbono e hexacarbono. Intoxicação por organofosforados (Cap. 110) induz a miose e secreções copiosas. O envenenamento por ergot de centeio contaminado com o fungo *Claviceps purpurea* resulta em intensa vasoconstrição, parestesia, convulsões e diarreia. Intoxicação por muscarina, presente em certos cogumelos venenosos (Cap. 110), resulta em aumento de salivação, sudorese e lacrimejamento seguido de náusea, dor abdominal e diarreia.

Os fármacos que podem induzir uma neuropatia periférica autonômica incluem cisplatina, vincristina, amiodarona, metronidazol, maleato de perexilina e paclitaxel. Muitos medicamentos são capazes de aumentar ou diminuir a sudorese (Tabela 418-3).

Tabela 418-3

Alguns medicamentos comumente prescritos que afetam a sudorese

Medicamentos que aumentam a sudorese
Opioides
Inibidores da recaptação de serotonina
Anticolinesterases
Agonistas colinérgicos
Medicamentos que diminuem a sudorese
Anticolinérgicos M_3
Inibidores da anidrase carbônica
Antidepressivos tricíclicos
Neurolépticos
Anti-histamínicos
Agonistas α-adrenérgicos centrais
Toxina botulínica

Deficiências nutricionais que levam à disfunção autonômica incluem neuropatia alcoólica, uma neuropatia idêntica à do beribéri que é causada por deficiência de tiamina (Cap. 416). Partes distais do nervo vago são afetadas no início e pode ocorrer hipotensão ortostática em estágios mais avançados. Degeneração subaguda

combinada da deficiência de vitamina B_{12} (Cap. 218) resulta em degeneração axonal e ocasionalmente é manifestada como hipotensão ortostática. Neuropatia autonômica tem sido descrita em alguns casos de doença celíaca (Cap. 140).

A amiloidose (Cap. 188) resulta da deposição focal de proteínas fibrilares β-pregueadas insolúveis, dispostas em configurações de lâminas dentro do espaço extracelular de vários tecidos, que podem incluir a vasculatura periférica, os nervos autonômicos e os gânglios simpáticos. Neuropatia amiloide de pequenas fibras é normalmente manifestada como uma dor distal sensorial e neuropatia autonômica grave. Ocorre muitas vezes disfunção autonômica na AL primária (amiloide de cadeias leves), doença associada a cadeias leves de imunoglobulina e amiloidose hereditária, mas apenas raramente na amiloidose reativa ou AA (amiloide A).

Disautonomias Funcionais

Um distúrbio autonômico funcional é uma condição médica que compromete a função autonômica normal, de algum modo, mas na ausência de *deficit* neurológico estrutural conhecido. Exemplos incluem a síncope mediada neuralmente (Cap. 62), síndrome do intestino irritável (Cap. 137) e algumas formas de intolerância ortostática e dor, para as quais a base molecular continua por ser descoberta. Os aspectos sindrômicos podem auxiliar a remover a ambiguidade de disautonomias funcionais de distúrbios psicossomáticos (Cap. 397), os quais podem também manifestar sintomas autonômicos, como manifestam sintomas sensitivos ou motores.

Diagnóstico

Avaliação clínica de disfunção autonômica começa com um histórico cuidadoso. É importante distinguir condições crônicas e estáveis de progressivas e fenômenos episódicos e reconhecer as circunstâncias que provocam ou modificam os sintomas. Hipotensão ortostática, por exemplo, é pior durante a manhã e pode ser agravada por desidratação, descondicionamento, permanência em pé, esforço físico, calor, ingestão de carboidratos ou pela menstruação (Tabela 418-4).[6]

Tabela 418-4

Classificação de intolerância orostática

	FREQUÊNCIA DOS SINTOMAS	ATIVIDADES DA VIDA DIÁRIA NA POSTURA ERETA	TEMPO DE PERMANÊNCIA (NA MAIORIA DAS VEZES)	PRESSÃO ARTERIAL ORTOSTÁTICA
Grau I	Sintomas ortostáticos infrequentes desenvolvidos somente sob condições de estresse aumentado*	Sem restrições	>15 min	Pode ou não ser anormal
Grau II	Sintomas ortostáticos intermitentes que ocorrem ao menos semanalmente	Alguma limitação	>5 minutos	Algumas alterações nos índices cardiovasculares, p. ex., oscilações ou diminuição na pressão de pulso por >50%
Grau III	Sintomas ortostáticos frequentes que ocorrem na maioria das vezes	Limitação acentuada	>1 minuto	Hipotensão ortostática está presente >50% do tempo, registrada em dias diferentes
Grau IV	Sintomas ortostáticos consistentemente presentes	Incapacitado e incapaz de ficar em pé sem pré-síncope ou desenvolvimento de síncope	<1 minuto	Hipotensão ortostática é grave e constantemente presente

Adaptada de Low PA, Singer W. Update on management of neurogenic orthostatic hypotension. *Lancet Neurol*. 2008;7:451-458.

* Condições que aumentam o estresse ortostático incluem desidratação, descondicionamento por repouso prolongado, esforço físico, calor, estresse e medicamentos que baixam a pressão arterial ou comprometem a função adrenérgica.

Avaliação Clínica

No exame da pele devem-se avaliar o turgor, a palidez, o rubor e a cianose acral, bem como qualquer assimetria de sudorese, que pode ser mais palpável que visível. Devem ser observados sinais de assimetria pupilar, ptose, secura da mucosa, alterações distais ou sensoriais reflexas, bradicinesia ou rigidez.

A pressão arterial e a frequência cardíaca devem ser medidas com o paciente em posição supina e novamente após postura ortostática por 1 a 3 minutos e deve ser correlacionada com sintomas. Hipotensão ortostática é definida como uma redução na pressão arterial sistólica de, pelo menos, 20 mmHg, ou uma redução na pressão arterial diastólica de pelo menos 10 mmHg, com ou sem sintomas, dentro de 1 a 3 minutos após se assumir uma postura ereta.[7] Hipotensão ortostática neurogênica é geralmente mantida cotinuamente enquanto o indivíduo estiver em pé. Medidas tomadas imediatamente em pé podem ser enganosas porque algumas pessoas jovens saudáveis sem hipotensão ortostática exibirão hipotensão transitória em 30 segundos em pé, mas depois se recuperam. Exceto em pacientes tratados com β-bloqueadores, a hipotensão ortostática sem taquicardia reflexa é evidência de insuficiência adrenérgica generalizada. Se ocorrer taquicardia reflexa, devem ser considerados a desidratação ou o excesso de represamento venoso.

Alguns pacientes com intolerância ortostática experimentam um aumento anormal da frequência cardíaca em vez de uma queda na pressão arterial em pé. Síndrome da taquicardia postural[8] é definida como um aumento na frequência cardíaca por mais de 30 batimentos por minuto em adultos (40 batimentos por minuto em adolescentes) ou consistentemente superior a 120 batimentos por minuto quando de pé.

Avaliação Laboratorial

A realização de teste laboratorial apropriado depende do tipo e da distribuição da disfunção autonômica. Pode incluir hemograma completo, glicemia de jejum, eletrólitos, cortisol pela manhã, teste de função da tireoide, nível de vitamina B_{12} e, quando indicados, marcadores autoimunes. A creatina quinase deve ser verificada em pacientes com hipertermia.

Em um paciente com uma neuropatia autonômica, a soropositividade para qualquer um dos autoanticorpos paraneoplásicos caracterizados deve levar a uma busca cuidadosa por uma malignidade subjacente, mesmo se os resultados de estudos de imagem de rotina forem normais. A tomografia por emissão de pósitron é mais sensível do que a tomografia computadorizada para detectar pequenos focos tumorais. Em pacientes com suspeita de feocromocitoma, o teste de triagem mais sensível é o nível de metanefrina livre (Cap. 228).

Respostas pupilares à instilação de pilocarpina diluída, epinefrina e cocaína podem auxiliar na localização dos *deficits* oculossimpático e oculoparassimpático. A secreção lacrimal pode ser quantificada pelos testes de Schirmer e rosa de Bengala (Cap. 268). Sialografia pode ser útil para quantificar o fluxo salivar. A biópsia da glândula salivar pode ser necessária para o diagnóstico de síndrome de Sjögren, particularmente a forma soronegativa.

Manometria e estudos cintilográficos são úteis no diagnóstico de distúrbios de motilidade GI. Os volumes residuais pós-miccionais ou os estudos urodinâmicos podem elaborar padrões de disfunção vesical urinária (Cap. 26). A suspeita de amiloide pode exigir uma biópsia (Cap. 188).

Monitoração ambulatorial de pressão arterial (Cap. 67), geralmente durante um período de 24 horas, é útil para detectar padrões de hipertensão noturna, hipotensão pós-prandial e a hipertensão lábil da insuficiência do barorreflexo. A função adrenérgica pode ser avaliada de forma não invasiva utilizando-se o teste da inclinação ortostática (Cap. 62). Insuficiência adrenérgica também pode ser definida pela deficiência da recuperação da pressão arterial após 15 segundos de expiração forçada (40 mmHg). O índice de Valsalva, definido como a frequência cardíaca máxima gerada pela manobra de Valsalva dividida pela menor frequência cardíaca dentro de 30 segundos do pico, é uma medida da função cardiovagal parassimpática. Um índice sensível da função cardiovagal é a resposta da frequência cardíaca com respiração profunda sinusoidal, que quantifica a arritmia sinusal respiratória.

Os testes não invasivos da função sudomotora, tais como o teste quantitativo sudomotor axonal reflexo, teste da marca de suor de Silastic ou o teste termorregulatório do suor, podem avaliar a função sudomotora. Esses testes, assim como as biópsias da pele para examinar a densidade de fibras nervosas intradérmicas, podem ser úteis para detectar o envolvimento autonômico nas neuropatias de fibras pequenas.[9,10]

Tratamento

O tratamento começa com a educação dos pacientes sobre a fisiologia subjacente, ajudando-os a evitar exacerbações e gerenciar seus sintomas. Em casos de disautonomia leve, podem não ser necessárias medicações. Os pacientes idosos podem ser capazes de compensar o declínio na função autonômica associado à idade através de exercícios regulares.

Devem ser realizados esforços no tratamento da causa subjacente de uma neuropatia autonômica. O bom controle da glicose nos pacientes com diabetes melito (Cap. 229) reduz a taxa de complicações, incluindo neuropatia. Cuidados criteriosos com os pés podem prevenir trauma cutâneo e articular, ulceração e infecção da pele dessensibilizada.

Intolerância Ortostática

Os objetivos do tratamento são aumentar o tempo que o paciente é capaz de ficar em pé sem sintomas ortostáticos e, ao mesmo tempo, evitar o desenvolvimento de hipertensão excessiva em decúbito dorsal. Hipotensão ortostática leve e síncope podem responder a medidas conservadoras como aumentar a hidratação oral (de 2 a 2,5 L/dia), ingerir bebidas isotônicas e a adicionar sal ou comprimidos de sódio na dieta para aumentar a ingestão diária de sal de 10 a 20 g. Repouso prolongado e medicamentos que podem exacerbar a hipotensão ortostática devem ser evitados, se possível. Elevar a cabeceira da cama em 10 a 15 cm com blocos sob os pés da cama pode melhorar a tolerância ortostática em alguns pacientes, reduzindo a natriurese noturna e estimulando a liberação de renina.

Tratamento em *bolus* de água (beber 16 oz [473 mL] de água) pode aumentar a pressão arterial sistólica em 20 mmHg por cerca de 2 horas por um reflexo simpático.[A1-A2] A adição tanto de glicose como de sal é contraproducente, uma vez que que ambos atenuam a vasoconstrição sistêmica produzida pela água pura. Treinamento de força de baixa resistência nas extremidades combinado com a educação sobre manobras de contrapressão musculares (cruzamento das pernas, agachamento, inclinação da cabeça para frente ou colocando-se um pé sobre uma cadeira) pode ajudar os pacientes a aumentarem o retorno venoso para o coração e melhorar a tolerância ortostática pela ativação dos músculos dos membros inferiores.[A3] As meias compressivas são eficazes se forem bem justas, especialmente se fornecerem compressão abdominal além da compressão da perna.[A4] No entanto, elas podem ser mal toleradas em climas quentes, sendo difíceis de usar.

As medidas farmacológicas têm um benefício variável e os pacientes comumente param de as tomar rapidamente depois de terem sido prescritas.[11] Exemplos incluem a midodrina (5 a 10 mg três vezes ao dia) para constringir a capacitância dos vasos,[A5] fludrocortisona (0,1 a 0,4 mg/dia) para expandir o volume do plasma e sensibilizar os receptores α-adrenérgicos vasculares periféricos[A6] e a piridostigmina (30 a 60 mg duas a três vezes ao dia) para aumentar a transmissão ganglionar durante o estresse ortostático.[A7] A ioimbina (5,4 mg três vezes por dia) melhora a hipotensão ortostática engajando o tônus simpático residual.[A8] A piridostigmina tem um efeito pressor mais modesto, mas tem a vantagem de induzir menos hipertensão supina. A droxidopa (100 a 600 mg três vezes ao dia), um precursor sintético ativo oral da norepinefrina, foi recentemente aprovada nos Estados Unidos para o tratamento de sintomas de hipotensão ortostática neurogênica.[A9] Os inibidores da redutase de aldose (p. ex., epalrestat [50 mg três vezes ao dia]) podem proporcionar algum benefício para os pacientes com neuropatia diabética autonômica cardiovascular,[12] mas nenhum de tais fármacos está correntemente aprovado pelo U.S. Food and Drug Administration.

Hipotensão pós-prandial pode ser tratada por refeições fracionadas a cada 3 horas para evitar grandes cargas de carboidratos. Cafeína ou midodrina com o café da manhã podem ser úteis.

Distúrbios de Sudorese

A terapia inicial para hiperidrose palmar começa com iontoforese com água da torneira, na qual uma corrente elétrica de baixa intensidade aplicada à superfície da pele bloqueia os ductos sudoríparos no nível do estrato córneo; para casos graves, simpatectomia por toracoscopia é eficaz. Hiperidroses focais, como a sudorese gustativa causada pela inervação anormal das glândulas sudoríparas faciais por fibras parassimpáticas pela regeneração do nervo facial, respondem bem a injeções de toxina botulínica. A hiperidrose generalizada pode ser suprimida por fármacos anticolinérgicos orais (p. ex., glicopirrolato, 1 a 2 mg uma a três vezes ao dia), que tendem a ser mais bem tolerados do que outros anticolinérgicos porque atravessam muito pouco a barreira hematoencefálica; boca seca é um invariável efeito colateral. Cloreto de alumínio hexaidrato (20% em álcool etílico anidro aplicado topicamente na pele seca na hora de dormir), beladona oral (0,2 mg uma a duas vezes ao dia), propantelina (15 mg três vezes ao dia), topiramato (a partir de 25 mg duas vezes ao dia) e clonidina (0,1 mg três vezes ao dia por via oral ou por adesivo transdérmico) também podem ser úteis para hiperidrose. A toxina botulínica tipos A e B, injetada por via intradérmica, é eficaz para hiperidrose axilar.

Em um paciente incapaz de suar, a hipertermia não pode ser prevenida com a ingestão de mais água. Buscar a sombra, evitar esforço em clima quente, umedecer a pele com uma toalha molhada e usar ventiladores portáteis pode ser eficaz. Os inibidores da anidrase carbônica, tais como o topiramato e a zonisamida, e as medicações anticolinérgicas podem inibir a termorregulação da sudação e devem ser evitados se os pacientes experimentarem intolerância ao calor.

Distúrbios Hiperadrenérgicos

A hipertensão noturna pode ser minimizada evitando-se os agentes pressores no período de várias horas antes de ir para a cama, elevando-se a cabeceira da cama ou fazendo-se uma pequena refeição na hora de deitar. Em casos graves, pode ser necessário, na hora de dormir, a hidralazina (25 mg), nifedipina (10 mg), amlodipina (2,5 a 5 mg) ou um *patch* de nitroglicerina (0,1 mg/hora). A hipertensão paroxística e lábil em pacientes com denervação de barorreceptor arterial pode responder à clonidina (0,1 mg três vezes ao dia oralmente ou por *patch* transdérmico).

Prognóstico

O prognóstico depende da natureza do distúrbio autonômico. Em geral, o desenvolvimento de hipotensão ortostática agrava o prognóstico.

Um diagnóstico de atrofia de múltiplos sistemas leva a uma estimativa de expectativa de vida de 7 a 9 anos.[13] Um paciente com insuficiência autonômica pura pode ter um curso clínico prolongado e estável, mas essa síndrome pode progredir anos mais tarde para um fenótipo de atrofia de múltiplos sistemas ou demência com corpos de Lewy. Neuropatia amiloide prenuncia uma sobrevida média de menos de 1 ano, se a hipotensão ortostática estiver presente. Neuropatia autonômica diabética está associada a um risco aproximado duas vezes maior de isquemia miocárdica silenciosa e mortalidade em geral.

Disfunção Simpática Regional

Disfunção simpática regional pode acompanhar dor que, às vezes, segue lesões do nervo periférico. Por exemplo, a ativação simpática pode ocorrer como uma resposta fisiológica normal para qualquer reação dolorosa.

Síndrome da dor regional complexa é caracterizada por severa dor neuropática, desproporcional em intensidade, duração e distribuição à sequela esperada devida a um trauma do membro.[14] Nessa síndrome, alodinia (dor em resposta a estímulos normalmente não dolorosos, como toque leve ou frio) ou hiperalgesia (aumento da sensibilidade aos estímulos dolorosos) acompanham anormalidades vasomotoras cutâneas ou sudomotoras. As alterações vasomotoras se manifestam como vasodilatação com um membro quente, vermelho ou inchado, ou alternativamente como vasoconstrição com membro frio, pálido. Os achados clínicos variam de hiperidrose regional sudomotora a anidrose. Podem se desenvolver alterações distróficas regionais, como pele atrófica seca, cabelos ralos ou grossos, unhas quebradiças e osteopenia. Embora a disfunção simpática possa ser pronunciada, não parece causar a dor. Os mecanismos da dor e disfunção simpática nessa condição não são completamente compreendidos e podem resultar de comunicação entre fibras nervosas periféricas aberrantemente regeneradas, da expressão de novos receptores α-adrenérgicos em fibras nervosas sensoriais e glândulas sudoríparas, liberação de substância P e peptídeos pró-inflamatórios no local da lesão, e da sensibilização de estruturas mediadoras de dor em múltiplos níveis dentro do sistema nervoso central.

A mobilização do membro afetado é de importância fundamental para o tratamento precoce da síndrome de dor regional complexa.[15] Um objetivo primário da medicação analgésica ou anestesia regional em tratamento precoce é facilitar a participação na fisioterapia. Nenhum tratamento é suportado por dados consistentes de estudos randomizados de dimensão apropriada e conduzidos aleatoriamente.[A10] Ensaios pequenos relatam melhora com o uso de bifosfonatos (p. ex., alendronato, 40 mg por via oral ou 7,5 mg por via intravenosa diariamente), esteroides (p. ex., prednisona, 40 mg ao dia, ou metilprednisolona, 8 mg quatro vezes ao dia, inicialmente, e então reduzidos), dimetilsulfóxido (creme a 50% de uma a quatro vezes ao dia), clonidina epidural (300 a 700 μg/dia), baclofen intratecal (25 a 75 μg/dia) e estimulação epidural da medula espinal. Imunoglobulina intravenosa (0,5 g/kg) tem sido também usada com resultados variáveis.

Referência de Grau A

A1. Shannon JR, Diedrich A, Biaggioni I, et al. Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *Am J Med.* 2002;112:355–360.

A2. Young TM, Mathias CJ. The effects of water ingestion on orthostatic hypotension in two groups of chronic autonomic failure: multiple system atrophy and pure autonomic failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:1737–1741.

A3. Winker R, Barth A, Bidmon D, et al. Endurance exercise training in orthostatic intolerance: a randomized, controlled trial. *Hypertension.* 2005;45:291–298.

A4. Podoleanu C, Maggi R, Brignole M, et al. Lower limb and abdominal compression bandages prevent progressive orthostatic hypotension in elderly persons: a randomized single-blind controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;58:1425–1432.

A5. Izcovich A, González Malla C, Manzotti M, et al. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: a systematic review. *Neurology.* 2014;83:1170–1177.

A6. Ong AC, Myint PK, Shepstone L, et al. A systematic review of the pharmacological management of orthostatic hypotension. *Int J Clin Pract.* 2013;67:633–646.

A7. Logan IC, Witham MD. Efficacy of treatments for orthostatic hypotension: a systematic review. *Age Ageing.* 2012;41:587–594.

A8. Shibao C, Okamoto LE, Gamboa A, et al. Comparative efficacy of yohimbine against pyridostigmine for the treatment of orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension.*2010;56:847–851.

A9. Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, et al. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurology.* 2014;83:328–335.

A10. O'Connell NE, Wand BM, McAuley J, et al. Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD009416.

Referências Gerais

1. Tarvainen MP, Laitinen TP, Lipponen JA, et al. Cardiac autonomic dysfunction in type 2 diabetes—effect of hyperglycemia and disease duration. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:130.
2. Kim JB, Kim BJ, Koh SB, et al. Autonomic dysfunction according to disease progression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:303–307.
3. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014;5:17–39.
4. Koike H, Watanabe H, Sobue G. The spectrum of immune-mediated autonomic neuropathies: insights from the clinicopathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:98–106.
5. Briasoulis A, Silver A, Yano Y, et al. Orthostatic hypotension associated with baroreceptor dysfunction: treatment approaches. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2014;16:141–148.
6. Feldstein C, Weder AB. Orthostatic hypotension: a common, serious and underrecognized problem in hospitalized patients. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6:27–39.
7. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci*. 2011;161:46–48.
8. Benarroch EE. Postural tachycardia syndrome: a heterogeneous and multifactorial disorder. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:1214–1225.
9. Myers MI, Peltier AC. Uses of skin biopsy for sensory and autonomic nerve assessment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13:323.
10. Haensch CA, Tosch M, Katona I, et al. Small-fiber neuropathy with cardiac denervation in postural tachycardia syndrome. *Muscle Nerve*. 2014;50:956–961.
11. Shibao C, Grijalva CG, Lipsitz LA, et al. Early discontinuation of treatment in patients with orthostatic hypotension. *Auton Neurosci*. 2013;177:291–296.
12. Hu X, Li S, Yang G, et al. Efficacy and safety of aldose reductase inhibitor for the treatment of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: systematic review and meta-analysis. *PLoS OnE*. 2014;9:e87096.
13. Wenning GK, Geser F, Krismer F, et al. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12:264–274.
14. Littlejohn G. Complex regional pain syndrome. *Rheumatology (Oxf).* 2014;53:1157–1158.
15. Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, et al. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. *Pain Med*. 2013;14:180–229.

Esclerose lateral amiotrófica e outras doenças do neurônio motor

Pamela J. Shaw

Definição

As doenças do neurônio motor (Tabela 419-1) são um grupo heterogêneo de desordens em que a perda seletiva de função dos neurônios motores superiores, neurônios motores inferiores, ou ambos, resulta em comprometimento do controle do movimento voluntário pelo sistema nervoso. A doença do neurônio motor adquirida mais comum, a esclerose lateral amiotrófica (ELA), é uma desordem dos neurônios motor e inferior combinados. Os aspectos do envolvimento do neurônio motor inferior são atrofia muscular, fasciculações e fraqueza flácida, com reflexos tendinosos normais ou diminuídos. A disfunção do neurônio motor superior pode causar aumento do tônus muscular, clônus, fraqueza numa distribuição piramidal e respostas plantares extensoras. Os avanços recentes na genética molecular das doenças do neurônio motor hereditárias melhoraram sua classificação e aperfeiçoaram o diagnóstico apurado que é essencial para o aconselhamento genético, orientação, tratamento e assessoramento dos pacientes acerca do prognóstico.

Tabela 419-1

Classificação das desordens do neurônio motor

DESORDENS DO NEURÔNIO MOTOR SUPERIOR E INFERIOR COMBINADAS

- Esclerose lateral amiotrófica
  - Familiar de início adulto
  - Familiar de início juvenil
  - Esporádica
  - Síndromes de ELA *plus*
    - ELA com demência frontotemporal
    - Complexo ELA-parkinsonismo-demência do Pacífico Ocidental

DESORDENS DO NEURÔNIO MOTOR

- Esclerose lateral primária
- Paraplegias espásticas hereditárias
- Neurolatirismo
- Konzo

DESORDENS DO NEURÔNIO MOTOR INFERIOR

- Hereditárias
  - Atrofias musculares espinais (AMEs)
    - AME proximal autossômica recessiva (associada a mutações de *SMN*) tipos I a IV
    - Outras formas de AME não associadas a mutações de *SMN*
    - Atrofias musculares espinais distais/neuronopatias motoras hereditárias
      - Doença de Kennedy (neuronopatia espinobulbar ligada ao X)
      - Deficiência de hexosaminidase (gangliosidose GM2)
- Adquiridas
  - Atrofias musculares espinais monomélicas focais e segmentares
  - Neuropatias multifocais motoras
  - Neuropatia axonal motora aguda (AMAN)
  - Síndrome pós-pólio
  - Síndrome pós-irradiação
- Doenças infecciosas
  - Poliomielite aguda
  - Febre do Nilo Ocidental
  - Outras infecções virais (p. ex., enterovírus 71 e vírus da raiva)
  - Vírus da imunodeficiência humana associado a doença do neurônio motor
  - Doença de Lyme
  - Doença de Creutzfeldt-Jakob (formas amiotróficas)

DESORDENS DO SISTEMA MOTOR BULBAR

- Doença de Kennedy (neuronopatia espinobulbar ligada ao X)
- Síndrome de Brown-Vialetto-Van Laere
- Doença de Fazio-Londe

DESORDENS DO NEURÔNIO MOTOR TÓXICAS

- Neurolatirismo
- Konzo
- Toxicidade por metais pesados (chumbo, mercúrio)
- Complexo ELA-parkinsonismo-demência do Pacífico Ocidental
- Lesão do neurônio motor pós-irradiação

DESORDENS DO NEURÔNIO MOTOR DE SOBREATIVIDADE

- Neuromiotonia
- Síndrome da pessoa rígida

OUTRAS DESORDENS DO NEURÔNIO MOTOR

- Endocrinopatias (p. ex., hipertireoidismo, hiperparatireoidismo, hipoglicemia)
- Síndrome de deficiência de cobre
- Síndrome de cãibras-fasciculações benignas

Esclerose lateral amiotrófica

Epidemiologia

ELA é uma desordem neurodegenerativa que causa lesão progressiva e morte celular de neurônios motores inferiores no tronco cerebral e medula espinal, assim como de neurônios motores superiores no córtex motor. A ELA tem uma incidência de cerca de 2 por 100.000 e uma prevalência de 6 a 8 por 100.000. A incidência global é bastante uniforme, com exceção de alguns focos de incidência elevada tais como na ilha de Guam, no Pacífico Ocidental. A doença afeta predominantemente indivíduos de meia-idade e idosos, com uma média de idade de início dos 55 aos 60 anos, embora indivíduos mais jovens também possam ser afetados. Idade mais avançada, sexo masculino (relação homem/mulher ≈1,6:1) e suscetibilidade genética são os únicos fatores de risco comprovados, embora investigação em curso esteja avaliando os efeitos do atletismo/exercício físico e de outros potenciais fatores de risco ambientais. Aproximadamente 90% dos casos de ELA ocorrem de forma esporádica, mas 5% a 10% são familiares, usualmente com um modo de transmissão autossômico dominante.

Biopatologia

O processo de degeneração axonal na ELA é complexo. O subtipo da doença causada pelas mutações *SOD1* contribui para 20% dos casos familiares de ELA e 2% da ELA em geral. A *SOD1* mutante parece desencadear uma interação complexa de múltiplos processos patogênicos, incluindo estresse oxidativo, agregação de proteínas, disfunção mitocondrial, excitotoxicidade e comprometimento do transporte axonal.[1] As células não neuronais na vizinhança dos neurônios motores podem contribuir de forma importante para a lesão neuronal. Os modelos de rato modificados geneticamente de ELA relacionada com a *SOD1* mostraram que os astrócitos normais podem proteger os neurônios motores de exprimirem a *SOD1* mutante e que a remoção da expressão de *SOD1* mutante da micróglia ou astrócitos diminui a progressão

da doença nesses modelos murinos. Os astrócitos que exprimem *SOD1* mutante exercem efeitos tóxicos nos neurônios motores vizinhos através de mecanismos ainda indefenidos.[2]

A doença do neurônio motor familiar tem sido ligada a mutações em múltiplos genes, incluindo *SOD1*, alsina, senataxina, angiotensina, *VAPB*, dinactina, *TARDBP* e *FUS/TLS*. Evidência acumulada sugere que o processamento de RNA defeituoso também desempenha um papel-chave na patogênese da ELA. Uma descoberta recente muito importante é o achado de expansões intrônicas de hexanucleotídeo GGGGCC no gene *C9ORF72* no cromossomo 9. Tais alterações contribuem para até cerca de 40% dos casos familiares e para até cerca de 7% da ELA esporádica.[3] As duplicações do gene *SMN1* estão associadas a um risco aumentado de duas vezes de ELA esporádica. Na doença esporádica, foram descritas associações com alterações em pelo menos oito outros genes.

Patologia

Na autópsia, os aspectos patológicos macroscópicos da ELA consistem em atrofia da circunvolução cerebral pré-central, assim como esclerose e palidez dos tratos corticoespinais da medula espinal. Pode-se observar estreitamento dos nervos hipoglossos e raízes espinais ventrais, sendo óbvia a atrofia muscular. Microscopicamente, os pacientes com ELA normalmente irão ter perda de pelo menos 50% dos seus neurônios motores espinais e gliose astrocitária difusa na substância cinzenta espinal. Em comparação, os neurônios motores no núcleo de Onuf na medula espinal sacral (que inerva os músculos do assoalho pélvico) e dos núcleos motores dos nervos cranianos III, IV e VI (que controlam os movimentos oculares) estão relativamente preservados. Um aspecto cardinal nos neurônios motores residuais é a presença de inclusões proteicas ubiquitinadas, que podem ser compactas ou semelhantes a novelos. A TDP-43 foi reconhecida como sendo um constituinte proteico importante desses agregados. No córtex motor, há uma perda variável de neurônios motores superiores e gliose astrocitária. Nos tratos corticoespinais descendentes observam-se perda axonal, palidez da mielina e gliose. O músculo esquelético atrofiado mostra agregados de fibras atróficas angulares e agrupamentos tipo fibras que resultam de denervação e reinervação seriadas. A seletividade do processo de doença para o sistema motor é atualmente reconhecida como sendo relativa, podendo ser encontrado envolvimento extramotor de outras partes do sistema nervoso central, especialmente nas vias sensitivas e espinocerebelares, neurônios da substância negra e células granulares dentadas no hipocampo. Na variante de ELA descrita recentemente, causada por expansões C9ORF72, a patologia característica do sistema extramotor demonstra inclusões cerebelares e no hipocampo que são P62+ e TDP-43-negativas por imunocoloração. Algumas dessas inclusões compreendem proteínas dipeptídeas geradas por translação aberrante das repetições de G4C2.[4]

Manifestações clínicas

A ELA é caracterizada por uma combinação de degeneração de neurônios motores superiores e inferiores. A degeneração de neurônios motores inferiores causa fraqueza, atrofia e fasciculações de musculatura dos membros e bulbar. Os aspectos da disfunção de neurônios motores superiores incluem a presença incongruente de reflexos tendinosos ativos ou bruscos em um membro atrofiado, aumento do tônus muscular e, algumas vezes, sinal de Babinski. A doença do neurônio motor bulbar causa paralisia pseudobulbar, com labilidade emocional, um reflexo masseterino vivo, lentificação de movimentos repetitivos da língua e discurso tenso e muito difícil. Fadiga e perda de peso são também sintomas comuns. Em fase terminal da doença, a maioria dos pacientes terá aspectos de disfunção do neurônio superior e inferior afetando todos os quatro membros e a musculatura bulbar.

Em aproximadamente 75% dos pacientes, a doença começa distal, focal e assimetricamente em um membro superior ou inferior (Vídeo 419-1), seguida de disseminação difusa da lesão numa progressão anatomicamente lógica a grupos de neurônios motores contíguos. Os indivíduos afetados podem notar fraqueza, atrofia ou imperícia de uma mão, ou queda do pé unilateral. As cãibras musculares podem preceder os outros aspectos clínicos e as fasciculações são mais perceptíveis em grandes músculos proximais. Nos membros superiores, os músculos tênar e intrínsecos da mão tendem a ser afetados de forma acentuada, enquanto o tríceps e os flexores dos dedos são relativamente poupados até tarde na doença. Nos membros inferiores, o padrão de fraqueza é com frequência em distribuição piramidal (flexores mais fracos do que extensores), com fraqueza precoce da flexão da coxa e dorsiflexão do pé e envolvimento pronunciado dos músculos distais.

Os sintomas bulbares, que são o aspecto inicial em cerca de 25% dos pacientes, são especialmente comuns em mulheres idosas com ELA (Vídeo 419-2). O primeiro problema é em geral fala arrastada, inicialmente apenas aparente quando o indivíduo está cansado. Os pacientes têm, muitas vezes, um misto de disartria espástica/flácida em que a fala desenvolve uma qualidade sufocada restritiva devido ao componente do neurônio motor superior, com uma qualidade nasal sobreposta em resultado da fraqueza flácida do neurônio motor inferior do palato e nasofaringe. Nos pacientes com doença bulbar, o exame revela frequentemente fraqueza dos músculos faciais; língua espástica, fraca, atrofiada e fasciculante; e reflexo masseterino vivo. A disfagia, usualmente mais pronunciada para líquido do que para sólidos, usualmente segue-se à disartria em algumas semanas ou meses (Vídeo 419-3). As complicações incluem perda de peso e refeições prolongadas e difíceis com episódios frequentes de tosse, babar saliva e pneumonia de aspiração.

A fraqueza dos músculos respiratórios é raramente o aspecto inicial da ELA. Mais comumente, a fraqueza dos músculos respiratórios desenvolve-se de modo insidioso e causa dispneia e ortopneia. A fraqueza diafragmática pode ser aparente pelo movimento paradoxal da parede abdominal durante a inspiração e uma diminuição acentuada da capacidade vital forçada na posição supina. Podem-se desenvolver sintomas de retenção noturna de dióxido de carbono, incluindo sono interrompido, cefaleias matinais, anorexia e sonolência durante o dia.

A fraqueza dos músculos do pescoço, que é comum tardiamente no curso da doença, causa dificuldade em segurar a cabeça ereta (síndrome de queda da cabeça). Os movimentos oculares tendem a ser poupados mesmo na doença avançada, permitindo desse modo comunicação limitada através de movimentos dos olhos. De modo similar, a força dos músculos do assoalho pélvico está relativamente preservada, de modo que os pacientes com ELA usualmente permanecem continentes ao longo do curso da doença.

Desenvolvem-se aspectos francos de demência frontotemporal (Cap. 402), com deterioração progressiva da personalidade e comportamento em aproximadamente 5% dos pacientes com ELA. A disfunção cognitiva pode preceder, seguir ou coincidir com os aspectos da disfunção motora. Até 50% dos pacientes com ELA sem demência franca podem mostrar alguns aspectos mais sutis de disfunção do lobo frontal.[5] A variante C9ORF72-ELA causa ELA e/ou demência frontotemporal (Cap. 402) e os pacientes com este subtipo de ELA têm maior probabilidade de ter distúrbios cognitivos, assim como uma história familiar de demência ou psicose.[6]

Cerca de 5% a 10% dos pacientes com ELA têm a variante de atrofia muscular progressiva com aspectos clínicos refletindo apenas degenerescência de grupos de neurônios motores inferiores na medula espinal. Embora finalmente se desenvolva paresia espástica espinobulbar acentuada nesses pacientes, a duração da sobrevida é comumente de 10 a 15 anos após o início dos sintomas. A variante de paralisia bulbar progressiva usualmente progride para envolver os membros, embora inicialmente possam não estar presentes sinais nos membros.

Diversas variantes de ELA seguem um padrão mais segmentar do que é típico na ELA. Até 10% dos pacientes com ELA têm a síndrome de braço mangual (“*flail*”), que é mais comum nos homens e está associado a uma mediana de sobrevida mais longa do que a observada naqueles com ELA típica. Uma manifestação focal similar nos membros inferiores, síndrome da perna mangual, é outra variante segmentar reconhecida.

Vídeo 419-1

Sinais e sintomas em membros.

Vídeo 419-2

Sinais e sintomas bulbares.

Vídeo 419-3

Deglutição normal.

Diagnóstico

O diagnóstico da ELA é essencialmente clínico, não havendo um exame específico. O diagnóstico requer a evidência de degeneração do neurônio motor inferior por exame clínico, eletrofisiológico (Cap. 396) ou neuropatológico; degeneração do neurônio motor superior por exame clínico; e disseminação progressiva dos sintomas ou sinais em uma região ou para outras regiões, conforme determinado pelo histórico ou exame. O diagnóstico requer também a ausência de outros processos de doença conforme determinado por exame eletrofisiológico, neuroimaginologia e biópsia (se efetuada). Os critérios geralmente aceitos (Tabela 419-2) classificam os pacientes como tendo ELA definitiva, provável ou possível. No entanto, várias outras condições podem imitar ELA (Tabela 419-3), e cerca de 8% dos pacientes em que a ELA foi inicialmente diagnosticada têm outras síndromes do neurônio motor, tais como neuropatia multifocal motora com bloqueios de condução, doença de Kennedy ou um misto de compressão da medula e raízes espinais (Cap. 400).[7] Inversamente, 10% a 15% dos pacientes em que ELA foi finalmente diagnosticada foram primeiramente submetidos a cirurgia inapropriada por anormalidades presumíveis de compressão da medula ou raízes espinais.

Tabela 419-2

Critérios do consenso de awaji-shima para o diagnóstico de esclerose lateral amiotrófica

O diagnóstico de ELA requer:

1. Evidência de perda de NMI (padrão interferencial reduzido na contração plena e frequência aumentada)
2. Evidência de reinervação (unidades motoras de grande amplitude e maior duração)
3. Fibrilação e ondas agudas ou potenciais de fasciculação (a fibrilação e as ondas agudas são requeridas em músculos dos membros fracos)

Número de músculos afetados por região:

Região cervical e lombossacral: um mínimo de dois músculos inervados por raízes e nervos diferentes

Região bulbar e torácica: um mínimo de um músculo

Classificação diagnóstica: Recomendações de consenso de Awaji-Shima e Critérios de El Escorial Revistos

ELA clinicamente definida:

evidência clínica ou eletrofisiológica de sinais de NMI assim como de NMS na região bulbar e pelo menos duas regiões espinais ou a presença de sinais de NMI e NMS em três regiões espinais.

ELA clinicamente provável:

evidência clínica ou eletrofisiológica de sinais de NMI e NMS em pelo menos duas regiões, com alguns sinais de NMS necessariamente rostrais (acima) aos sinais de NMI.

ELA clinicamente possível:

são encontrados sinais clínicos ou eletrofisiológicos de disfunção do NMI e NMS em apenas uma região, ou sinais de NMS são encontrados em ≥2 regiões, ou sinais de NMI são encontrados rostrais aos sinais de NMS.

Adaptada de Costa J, Swash M, de Carvalho M. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol.* 2012;69:1410-1416.

ELA = esclerose lateral amiotrófica; NMI = neurônio motor inferior; NMS = neurônio motor superior.

Sinais do NMS: clônus, sinal de Babinski, reflexos abdominais ausentes, hipertonia, perda de destreza.

Sinais de NMI: atrofia, fraqueza. Se apenas fasciculações, procurar denervação ativa com a EMG.

As regiões refletem agrupamentos de neurônios motores: bulbar, cervical, torácico e lombossacral.

Tabela 419-3

Desordens que podem imitar a esclerose lateral amiotrófica/doença do neurônio motor

FORMA DE DOENÇA DO NEURÔNIO MOTOR	SÍNDROMES IMITADORAS	INDÍCIOS CLÍNICOS
Atrofia muscular progressiva (AMP)/fenótipo predominante NMI	Neuropatia multifocal motora	Fraqueza desproporcional à atrofia. A neurofisiologia identifica bloqueios de condução. Os anticorpos anti-GM1 podem estar elevados.
	Doença de Kennedy	Ginecomastia, achados sensitivos distais, fasciculação perioral, progressão indolente
	Atrofia muscular espinal	A AME pode ter início no adulto. Síndrome de NMI pura. Progressão mais lenta do que a AMP. Provavelmente sem história familiar.
	Polineuropatia desmielinizante crônica idiopática	Eletrofisiologia identifica desmielinização do nervo periférico.
	Síndrome de cãibras-fasciculações benignas	Predominantemente em homens de meia-idade. Gêmeos amplamente envolvidos. Falha no desenvolvimento. Sem denervação ativa na EMG.
	Síndrome pós-polio	Síndrome de NMI pura. História prévia de uma doença compatível com poliomielite. Progressão indolente.
	Envenenamento por chumbo	Aspectos clínicos extramotores, p. ex., obstipação, sinais nas unhas e boca.
	Neuropatia axonal motora aguda (AMAN — uma variante da síndrome de Guillain-Barré)	Início agudo, com a progressão cessando após algumas semanas. Os estudos de condução nervosa mostram aspectos de axonopatia motora.
	Neuropatias motoras hereditárias	Síndrome de NMI pura. História familiar, sinais clínicos indicando cronicidade, taxa de progressão mais lenta.
	Porfiria	Aspectos clínicos extramotores, história familiar, exacerbações episódicas
	Neuropatias focais motoras compressivas	Podem resultar desordens motoras puras da compressão do ramo palmar profundo do nervo cubital e ramo interósseo posterior do nervo radial. Não se estende para além do território de um nervo. Eletrofisiologia com ou sem imagem pode ser útil.
Esclerose lateral amiotrófica	Compressão a vários níveis da medula espinal e raízes por discos, osteófitos ou tumores	São comuns sintomas sensoriais e dor. Sinais de NMS frequentemente caudais aos sinais do NMI
	Tireotoxicose	Sintomas e sinais sistêmicos
	Neuropatia periférica e mielopatia combinadas	RM da medula e eletrofisiologia irão diferenciar
	Miosite de corpos de inclusão	Mais rara do que a ELA. Padrão característico de fraqueza com envolvimento precoce dos flexores longos dos dedos e quadríceps
	Síndromes paraneoplásicas, especialmente linfoma	História de malignidade ou achados sistêmicos
	Síndrome de Sjögren	Sintomas não motores relacionados
	Mielopatia de radioterapia	História de radioterapia
	Lesões estruturais da região bulbar (p. ex., tumor da base da língua)	Dor, ausência de achados estendendo-se para fora do território bulbar
Esclerose lateral primária	Paraplegia espástica hereditária	História familiar. Os sintomas raramente se estendem para além do território dos membros inferiores. Disfunção vesical proeminente
	Esclerose múltipla	Sintomas não motores relacionados (p. ex., olho, bexiga, cerebelo e envolvimento sensorial)
	Compressão da medula espinal por disco ou tumor	Dor e envolvimento sensorial usualmente presentes

AME = atrofia muscular espinal; ELA = esclerose lateral amiotrófica; EMG = eletromiografia; NMI = neurônio motor inferior; NMS = neurônio motor superior; RM = ressonância magnética.

Os exames sanguíneos que podem auxiliar a distinguir ELA de síndromes imitadoras (Tabela 419-3) incluem uma contagem sanguínea completa e nível de cálcio sérico, testes da função tireoidiana, eletroforese das proteínas séricas, teste de VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), nível de creatina quinase, marcadores inflamatórios (velocidade de hemossedimentação e proteína C-reativa) e níveis de anticorpos antigangliosídeo GM1 e antiglicoproteína associada à mielina (MAG). Exames adicionais, orientados pelos achados clínicos do paciente, podem incluir anticorpos antirreceptor da acetilcolina; pesquisa de mutações em pacientes com doença familiar, suspeita de doença de Kennedy ou atrofia muscular espinal (AME); pesquisa de metais pesados; porfirinas urinárias; níveis séricos de hexosaminidase A e B; títulos de *Borrelia*; e testes para o vírus da imunodeficiência humana.

Os aspectos típicos de ELA na eletromiografia (EMG) incluem evidência de denervação ativa (i.e., ondas abruptas positivas, fibrilação e potenciais de fasciculação) e denervação crônica, conforme evidenciada por potenciais de unidade motora grandes que não podem ser explicados por uma lesão de um único nervo, raiz ou plexo. A neuroimaginologia do cérebro e da medula espinal é usualmente necessária para excluir patologia estrutural.

Devem ser realizados testes de função respiratória de base em todos os pacientes. A biópsia muscular está indicada apenas nos casos atípicos, quando persiste incerteza diagnóstica.

Tratamento

ELA é mais bem tratada em centros especializados que ofereçam cuidados multidisciplinares. As equipes normalmente incluem neurologista, enfermeira especialista, terapeuta ocupacional, fisioterapeuta, terapeuta da fala e linguagem e dietista. Durante o curso da doença, os pacientes com frequência requerem encaminhamento para colocação de um tubo de gastrostomia e para proporcionar suporte respiratório.

De modo corrente, nenhum tratamento tem um efeito drástico na redução da progressão da ELA. O riluzol, um bloqueador dos canais de sódio cujo mecanismo primário de ação é reduzir a excitotoxicidade através da inibição da liberação pré-sináptica de glutamato, prolonga a sobrevida em aproximadamente 3 meses quando dados 50 mg duas vezes ao dia.[A1] Pode causar fadiga, náuseas e tonturas, mas esses efeitos são muitas vezes transitórios. Devem ser realizados testes da função hepática no início e mensalmente, nos primeiros 3 meses de terapia. Outros estudos de terapias potencialmente neuroprotetoras foram negativos até o momento. Novas abordagens experimentais incluem o uso de terapia genética e tecnologia de oligonucleotídeos antissenso para reduzir a expressão de genes que causam a doença,[8] e terapia baseada em células visando primariamente um ambiente de suporte para prolongar a sobrevida de neurônios motores endógenos.[9]

Os bons cuidados clínicos devem se concentrar nos sintomas e preservação da independência e da qualidade de vida. Em pacientes com problemas bulbares progressivos, são úteis um posicionamento ideal, atenção à consistência dos alimentos e fluidos e técnicas protetoras da deglutição. Se a perda de peso continua, são adicionados suplementos nutricionais de calorias elevadas entre as refeições. Nos pacientes com ELA com disfagia devido a comprometimento do neurônio motor superior do esfíncter esofágico superior, injeção local de toxina botulínica tipo A pode melhorar significativamente a disfagia e pode representar uma alternativa à gastrostomia percutânea endoscópica.[A2] Está recomendada a colocação de um tubo de gastrostomia via endoscópica ou sob orientação radiológica nos pacientes em que se desenvolve desidratação, perda de peso de 10% a 15%, episódios frequentes de engasgamento angustiante, refeições prolongadas e cansativas ou pneumonia de aspiração. A colocação do tubo tem risco mais elevado em pacientes com insuficiência respiratória. Os tubos devem ser idealmente colocados antes de a capacidade vital forçada do paciente cair abaixo de 50% do esperado. Alguma evidência sugere que a inserção de gastrostomia orientada radiologicamente pode ser mais segura nos pacientes debilitados em fases tardias da ELA.[10]

A fraqueza dos músculos respiratórios, que pode se desenvolver insidiosamente durante o curso da ELA, causa falta de ar, ortopneia, sonolência diurna, cefaleias matinais e sono interrompido. O manejo deve salientar a detecção e prevenção de pneumonia de aspiração, assistência na limpeza das secreções por agentes que reduzem a produção de saliva (p. ex., fármacos anticolinérgicos tais como glicopirrolato, 1 a 2 mg três a quatro vezes ao dia, ou injeções de toxina botulínica intrassalivares), uma máquina de sucção, uso de um agente mucolítico tal como a carbocisteína (numa dose de até 750 mg três vezes ao dia), adoção de uma posição semivertical para dormir e tratamento antibiótico agressivo para infecções torácicas (Caps. 96 e 97). Pode ser útil uma pequena dose de lorazepam sublingual (0,5 a 1 mg) se a dispneia for acompanhada por extrema ansiedade; tratamento com opiáceos pode ser dado oralmente, transdermicamente ou por infusão subcutânea (p. ex., morfina, diamorfina, fentanil [Cap. 30, Tabela 30-4]) para aliviar o sofrimento respiratório durante as fases tardias da doença.

À medida que a função respiratória piora, a ventilação não invasiva pode aliviar os sintomas de hipoventilação crônica, melhorar de modo significativo a qualidade de vida e prolongar a sobrevida,[A3] especialmente em pacientes com ortopneia, hipercapnia diurna e dessaturação de oxigênio noturna. Ventilação plena durante 24 horas através de uma traqueostomia é uma opção raramente escolhida pelos pacientes bem informados. Está em curso investigação clínica para avaliar o valor de dispositivos de ajuda à tosse e *pacing* diafragmático, assim como o modo ideal para manejar os sintomas respiratórios no final da vida. As equipes de cuidados paliativos e os lares de idosos podem contribuir substancialmente para a assistência de pacientes com ELA nas fases tardias da doença. Na ausência de suporte ventilatório, os pacientes com ELA morrem quase sempre durante o sono por coma hipercápnico. Nas fases terminais (Cap. 3), o objetivo do tratamento é assegurar conforto através da prescrição de medicações opiáceas e ansiolíticas conforme necessário para aliviar o desconforto ou sofrimento.

Prognóstico

Os aspectos clínicos associados a um prognóstico pior incluem idade mais avançada no início dos sintomas, comprometimento precoce da função respiratória, sintomas bulbares e apresentação mais rápida aos cuidados médicos. A duração média desde o início dos sintomas até a morte em pacientes com ELA esporádica varia de 27 a 43 meses. A taxa de sobrevida média em 5 anos é de 25%, e aproximadamente 5% dos pacientes irão sobreviver por mais de 10 anos. A causa usual de morte é insuficiência respiratória, que pode ser acompanhada por broncopneumonia.

Atrofias musculares espinais

Definição

O termo *atrofia muscular espinal* abrange um grupo de desordens puras do neurônio motor inferior que causa fraqueza e atrofia muscular progressiva simétrica. Como a musculatura bulbar pode ser afetada, foi proposto um termo alternativo, *neuronopatia motora hereditária*. O momento de início é variável e varia desde *in utero* até a vida adulta.

Epidemiologia e biopatologia

O tipo mais comum de AME é causado por mutações no gene da sobrevida do neurônio motor (*SMN*) e é herdado como uma desordem autossômica recessiva. A frequência estimada de portadores de uma mutação *SMN* é de 1 em 50. A AME tipo I (doença de Werdnig-Hoffmann) tem uma incidência de 1 para 8.000 nascimentos. A AME é subdividida nos subtipos I a IV de acordo com a idade de início e gravidade do fenótipo.

O gene *SMN* humano no cromossomo 5q13 existe em duas formas, com diferenças de cinco pares de bases entre *SMN1* e seu homólogo centromérico *SMN2*. Uma alteração no éxon 7 de *SMN2* leva a saltar o éxon 7 e, em resultado, 80% da proteína codificada por *SMN2* está truncada e não funcional em vez de ter comprimento pleno. A maioria dos pacientes com AME tem ausência homozigótica do éxon 7 de *SMN1*, mas *SMN1* pode ser substituído por uma cópia de *SMN2* durante a replicação de DNA por um processo conhecido como conversão do gene. Um indivíduo pode ter uma a quatro cópias de *SMN2*, com um aumento proporcional da quantidade de proteína SMN de comprimento pleno. Uma base molecular para a ampla variação da gravidade fenotípica da AME, que pode variar desde um início *in utero* (AME tipo I) a um início no adulto (AME tipo IV), são o número de cópias de *SMN2* e os níveis de proteína SMN, embora outros fatores modificadores de doença tenham também sido implicados.

A proteína SMN oligomeriza com outras proteínas e associa-se a estas para formar o complexo SMN que, por sua vez, tem um papel importante na montagem de pequenas ribonucleoproteínas nucleares spliceossomais que têm uma função no *splicing* de pré-RNAm no núcleo. Esses processos celulares são ubíquos, de modo que ou os aspectos clínicos da AME podem ser causados por uma suscetibilidade particular dos neurônios motores inferiores a defeitos no processamento do RNA ou a SMN pode ter funções que são específicas do neurônio motor, incluindo o transporte axonal de moléculas de RNAm essenciais para a saúde do axônio distal. Um trabalho recente salientou o papel da desregulação da hemostasia de ubiquitina e sinalização de β-catenina, assim como de genes envolvidos na sinaptogênese do neurônio motor na fisiopatologia da AME.[11]

Na autópsia, os pacientes com AME têm medulas espinais atróficas com perda de neurônios motores α e evidência de degeneração de neurônios motores e gliose. As raízes ventrais estão atróficas e é aparente atrofia muscular com evidência microscópica de denervação e reinervação.

Manifestações clínicas

A AME tipo I (doença de Werdnig-Hoffmann) é caracterizada por acentuada fraqueza muscular generalizada e hipotonia à nascença ou pelos 6 meses de idade; as crianças afetadas nunca se sentam ou andam. O tipo II é uma forma intermediária com início da fraqueza muscular antes dos 18 meses de idade; os pacientes podem vir a sentar, mas nunca serão capazes de andar sem ajuda. A AME tipo III (doença de Wohlfart-Kugelberg-Welander) aparece depois dos 18 meses de idade; os pacientes adquirem a capacidade de ficar de pé e de andar, mas com frequência ficam dependentes de cadeira de rodas na adolescência ou vida adulta, embora a expectativa de vida seja normal. Os pacientes com AME tipo IV têm início da fraqueza muscular na idade adulta.

Diagnóstico

O diagnóstico de AME causada por alterações na *SMN* pode ser feito por exame genético em um paciente com sinais clínicos e sintomas apropriados; 95% dos indivíduos afetados têm deleções de *SMN*. O diagnóstico pré-natal está disponível. A eletrofisiologia e a biópsia muscular revelam evidência de denervação.

Outras desordens podem-se apresentar na infância como hipotonia, e um padrão de fraqueza similar ao da AME relacionada com a *SMN* pode ser distinguido pelosaspectos clínicos associados tais como dificuldades respiratórias ou paralisia das cordas vocais precoces, ou uma distribuição atípica dos aspectos motores, como membros superiores — ou membros inferiores — predominantes ou envolvimento escapuloperoneal. A relação etiológica dessas desordens com a AME clássica pode ser clarificada através do exame das mutações de *SMN*.

É importante distinguir a AME tipo I do botulismo infantil, que pode ter um quadro clínico inicial similar. A EMG com estimulação nervosa repetitiva de alta frequência mostra um decremento no botulismo, e os testes para a presença de toxina botulínica podem confirmar o diagnóstico (Cap. 296). A AME II e AME III podem ser distinguidas da polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (Cap. 420) pela presença de proteínas normais no líquido cefalorraquidiano e estudos de condução nervosa motora normais na AME. Os pacientes com AME tipo III podem ter aspectos clínicos que são similares aos das neuropatias hereditárias motora e sensitiva, mas podem ser distinguidos pela avaliação neurofisiológica e exame genético.

Tratamento e prognóstico

Nenhum tratamento modificador de doença para a AME está atualmente disponível,[A4 A5] embora estejam sendo ativamente exploradas abordagens experimentais para uma regulação crescente da expressão da proteína SMN, intensificação da inclusão do éxon 7 de SMN2 ou substituição da proteína SMN deficiente usando terapia genética.[12] Em um estudo randomizado de crianças com AME II e AME III, os resultados iniciais indicaram que a olesoxima (10 mg/kg/dia), que preserva a função mitocondrial em células estressadas, retarda a perda progressiva da função motora. Outra abordagem experimental é alterar o *splicing* do pré-RNAm de *SMN2* para produzir uma proteína SMN funcional.[13] Tais crianças podem se beneficiar de fisioterapia passiva e ativa, órteses leves, correção cirúrgica de escoliose e medidas de suporte respiratório.

Os pacientes com AME tipo I usualmente morrem pelos 18 meses de idade, os pacientes com o tipo II normalmente sobrevivem até a adolescência e os pacientes com os tipos III e IV podem ter uma expectativa de vida normal.

Atrofia muscular espinobulbar/doença de kennedy

Epidemiologia

A doença de Kennedy, ou atrofia muscular espinobulbar (SBMA, do inglês, *spinobulbar muscular atrophy*), é uma desordem degenerativa ligada ao X dos neurônios motores inferiores. Embora rara, é importante não errar o diagnóstico devido às implicações genéticas para a família e ao curso mais benigno do que o que ocorre com a ELA. O diagnóstico deve ser considerado em qualquer paciente do sexo masculino com uma desordem do neurônio motor inferior pura, particularmente quando o curso da doença é relativamente indolente, está presente ginecomastia ou há evidência de uma neuropatia sensitiva leve associada.

Biopatologia

A SBMA é uma desordem de repetição de trinucleotídeos em que uma expansão CAG codifica um trato de poliglutamina no primeiro éxon do gene do receptor androgênio no cromossomo Xq11-12. O receptor androgênio, que contém três domínios funcionais, é transportado para o núcleo, onde se liga ao DNA e atua como um fator de transcrição. A expansão do trato de poliglutamina resulta em redução da transativação do gene-alvo, e ocorre neurodegeneração quando o trato de poliglutamina atinge um comprimento crítico de 40 repetições. Considera-se a neurodegeneração em pacientes com SBMA o resultado de um ganho tóxico dependente do ligante da função da proteína mutante do receptor androgênio. A perda completa dessa função, tal como observada na síndrome de feminização testicular (Cap. 233), não conduz a degeneração do neurônio motor. A toxicidade não foi inteiramente caracterizada, mas agregação proteica, comprometimento das vias de degradação de proteínas, perturbação da transcrição de genes, comprometimento do transporte axonal e sinalização do fator neurotrófico podem contribuir.

O exame patológico revela leve atrofia da medula espinal, com gliose do corno ventral e perda de neurônios motores α. A configuração anormal da proteína expandida por poliglutamina (Q) leva à formação de inclusões nucleares que contêm os epítopos aminoterminais do receptor androgênio mutante dentro de neurônios motores e certos tecidos não neuronais.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A média de idade de início da SBMA é de 30 anos, com uma variação dos 15 aos 60 anos, e a gravidade da doença e sua idade de início correlacionam-se com o tamanho da expansão repetida. Os sintomas iniciais consistem em tremor das mãos, fasciculações e cãibras musculares, seguidos de fraqueza e atrofia progressivas dos músculos dos membros e bulbares. A fraqueza muscular dos membros tende a ser proximal e envolve predominantemente os membros inferiores. Não há sinais clínicos de disfunção do neurônio motor superior. A fraqueza dos músculos da face inferior e língua causam disartria, e a fraqueza mandibular pode levar a boca pendendo aberta. A presença de fasciculações periorais com estremecimento do queixo é um aspecto característico. O envolvimento faríngeo pode causar disfagia, e a fraqueza dos músculos respiratórios causa falta de ar. Está frequentemente presente nos membros inferiores leve perda da sensibilidade distal. São frequentes os aspectos de sutil insensibilidade andrógena: ginecomastia, atrofia testicular e disfunção erétil. As portadoras heterozigóticas de SBMA do sexo feminino podem mostrar manifestações clínicas discretas da doença.

A EMG e a biópsia muscular, que são frequentemente efetuadas pelo fato de os níveis da creatina quinase tenderem a estar elevados, revelam denervação crônica. A pesquisa genética para a expansão repetida de CAG no éxon 1 do gene receptor andrógeno é diagnóstica.

Tratamento e prognóstico

Como não há tratamento modificador de doença para a SBMA estabelecido, o tratamento atual consiste em cuidados de suporte para prevenir complicações.[14] Ensaios recentes em humanos do análogo de liberação do hormônio leuteinizante leuprorelina e clembuterol não produziram evidência conclusiva de melhora. O curso da doença é lentamente progressivo em comparação com a ELA e é compatível com expectativa de vida normal, embora uma proporção de pacientes possa morrer de insuficiência respiratória. Os pacientes podem ficar dependentes de cadeira de rodas no período de duas a três décadas, mas alguns permanecem deambulantes até tarde na vida.

Referência de Grau A

A1. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3: CD001447.

A2. Restivo DA, Casabona A, Nicotra A, et al. ALS dysphagia pathophysiology: differential botulinum toxin response. *Neurology.* 2013;80:616–620.

A3. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, et al. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol.* 2006;5:140–147.

A4. Wadman RI, Bosboom WM, van der Pol WL, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD006281.

A5. Wadman RI, Bosboom WM, van der Pol WL, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4: CD006282.

Referências Gerais

1. Ferraiuolo L, Kirby J, Grierson AJ, et al. Molecular pathways of motor neuron injury in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2011;7:616–630.
2. Haidet-Phillips AM, Hester ME, Miranda CJ, et al. Astrocytes from familial and sporadic ALS patients are toxic to motor neurons. *Nat Biotechnol.* 2011;29:824–828.
3. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron.* 2011;72:245–256.
4. Mori K, Weng SM, Arzberger T, et al. The C9orf72 GGGGCC repeat is translated into aggregating dipeptide-repeat proteins in FTLD/ALS. *Science.* 2013;339:1335–1338.

5. Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007;6:994–1003.
6. Devenney E, Hornberger M, Irish M, et al. Frontotemporal dementia associated with the C9ORF72 mutation: a unique clinical profile. *JAMA Neurol*. 2014;71:331–339.
7. Hardiman O, van den Berg LH, Kiernan MC. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2011;7:639–649.
8. Miller TM, Pestronk A, David W, et al. An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis: a phase 1, randomised, first-in-man study. *Lancet Neurol*. 2013;12:435–442.
9. Feldman EL, Boulis NM, Hur J, et al. Intraspinal neural stem cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: phase 1 trial outcomes. *Ann Neurol*. 2014;75:363–373.
10. Stavroulakis T, Walsh T, Shaw PJ, et al. Gastrostomy use in motor neurone disease (MND): a review, meta-analysis and survey of current practice. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2013;14:96–104.
11. Wishart TM, Mutsaers CA, Riessland M, et al. Dysregulation of ubiquitin homeostasis and beta-catenin signaling promote spinal muscular atrophy. *J Clin Invest*. 2014;124:1821–1834.
12. Zanetta C, Nizzardo M, Simone C, et al. Molecular therapeutic strategies for spinal muscular atrophies: current and future clinical trials. *Clin Ther*. 2014;36:128–140.
13. Naryshkin NA, Weetall M, Dakka A, et al. Motor neuron disease. SMN2 splicing modifiers improve motor function and longevity in mice with spinal muscular atrophy. *Science*. 2014;345:688–693.
14. Grunseich C, Rinaldi C, Fischbeck KH. Spinal and bulbar muscular atrophy: pathogenesis and clinical management. *Oral Dis*. 2014;20:6–9.

Neuropatias periféricas

Michael E. Shy

Abordagem às neuropatias periféricas

Definição e biopatologia

Neuropatia periférica é um termo geral para transtornos que afetam os nervos periféricos. O sistema nervoso periférico consiste em neurônios motores, sensitivos e autonômicos que se estendem para fora do sistema nervoso central (SNC) e são revestidos por bainha de células de Schwann ou células satélites ganglionares. O sistema nervoso periférico inclui as raízes espinais dorsais e ventrais, nervos espinais e cranianos, terminações sensitivas e motoras, e parte do sistema nervoso autônomo. Os neurônios motores se estendem desde o seu corpo celular no corno ventral da medula espinal até as junções neuromusculares no músculo que eles inervam. Os corpos celulares dos neurônios sensitivos primários estão situados fora da medula espinal, nos gânglios das raízes dorsais, de onde eles se estendem perifericamente aos órgãos terminais sensitivos especializados, incluindo nociceptores, termorreceptores e mecanorreceptores. Projeções centrais dos gânglios das raízes dorsais entram na medula espinal pelas raízes dorsais. Em cada segmento espinal medular, as raízes ventrais, que levam axônios motores, e as raízes dorsais, que levam axônios sensitivos, juntam-se para formar nervos mistos sensório-motores. Nas regiões cervical, braquial e lombossacra, os nervos espinais mistos formam plexos dos quais se originam os principais nervos dos membros anatomicamente definidos. Cada nervo misto é composto de grande número de fibras nervosas mielinizadas e não mielinizadas de variados diâmetros. Os axônios mielinizados incluem nervos sensitivos de fibras grossas que carreiam as sensibilidades de posição segmentar e vibratória. Os axônios mielinizados de menor diâmetro (fibras finas) e não mielinizados (fibras amielínicas) proveem principalmente a nocicepção e as funções autonômicas. As fibras autonômicas simpáticas pré-ganglionares começam na coluna intermediolateral da medula espinal e fazem sinapse nos gânglios da cadeia simpática. As fibras parassimpáticas pré-ganglionares viajam longas distâncias desde os seus corpos celulares, no tronco cerebral ou na medula espinal, para atingir gânglios terminais próximos dos órgãos que inervam.

Manifestações clínicas

Os sintomas de neuropatia periférica incluem alterações sensitivas, motoras e disfunção autonômica. A fraqueza é muitas vezes distal e mais intensa nas pernas do que nos braços. Músculos extensores profundos e superficiais, como os músculos tibial anterior e fibulares curto e longo, inervados pelo nervo fibular, com frequência causam mais sintomas do que os músculos da flexão plantar inervados pelo nervo tibial, como o gastrocnêmio. Como resultado, tropeçar em um tapete ou meio-fio e entorses de tornozelo são sintomas frequentes. Nas mãos, os sintomas normalmente envolvem movimentos delicados, como usar botões ou zíperes e inserir e rodar chaves em fechaduras. Cãibra, a contração sustentada e dolorosa de um músculo, ocorre frequentemente em neuropatias motoras ou sensório-motoras.

Os sintomas sensitivos de neuropatia refletem o comprometimento de fibras mielinizadas finas, ou não mielinizadas, que envolvem a dor e a temperatura, bem como fibras mielinizadas grossas, que se relacionam com a sensibilidade de posição segmentar. Sintomas comuns de neuropatia sensitiva de fibras finas incluem a sensação de estar "andando sobre pedrinhas" ou de pés "frios como gelo", além da dificuldade para determinar se a água do banho está quente ou fria. Disestesias dolorosas, como a sensação de que os pés estão "sobre fogo", "sobre brasas", ou "espetados com alfinetes" são frequentemente associadas ao comprometimento de fibras finas. Portanto, pés queimantes são frequentemente referidos por pacientes com o comprometimento dessas fibras. Esses sintomas ocorrem com menor frequência nas mãos porque a maioria das neuropatias é dependente do comprimento dos nervos; como regra geral, os sintomas sensitivos aparecem nas mãos após os sintomas sensitivos nas pernas já terem progredido até o joelho. Uma exceção é quando o paciente tem também a síndrome do túnel do carpo, que provoca dor e formigamento nas mãos e pode despertar os pacientes do sono. Perda sensitiva de fibras mielinizadas grossas usualmente prejudica o equilíbrio, manifestando-se mais à noite, quando a visão não consegue compensar a perda de propriocepção (noção de posição segmentar). A perda de propriocepção também é com frequência dependente do comprimento, de modo que um paciente pode melhorar o equilíbrio tocando levemente uma parede com a mão, para melhorar a informação proprioceptiva que será integrada no córtex cerebral.

Sintomas autonômicos são frequentes em neuropatias associadas ao diabetes, ou à amiloidose, e incluem retenção ou incontinência urinária, anormalidades da sudorese, constipação alternando-se com diarreia, e tonteira quando de pé. Impotência é frequente.

Diagnóstico

Abordagem Sistemática aos Pacientes com Neuropatia Periférica

A avaliação começa com o histórico e o exame físico, que poderão indicar doença do nervo periférico, seguindo-se o exame neurofisiológico, a fim de caracterizar se o processo é desmielinizante ou axonal. Outros testes específicos são relacionados a seguir (Fig. 420-1).

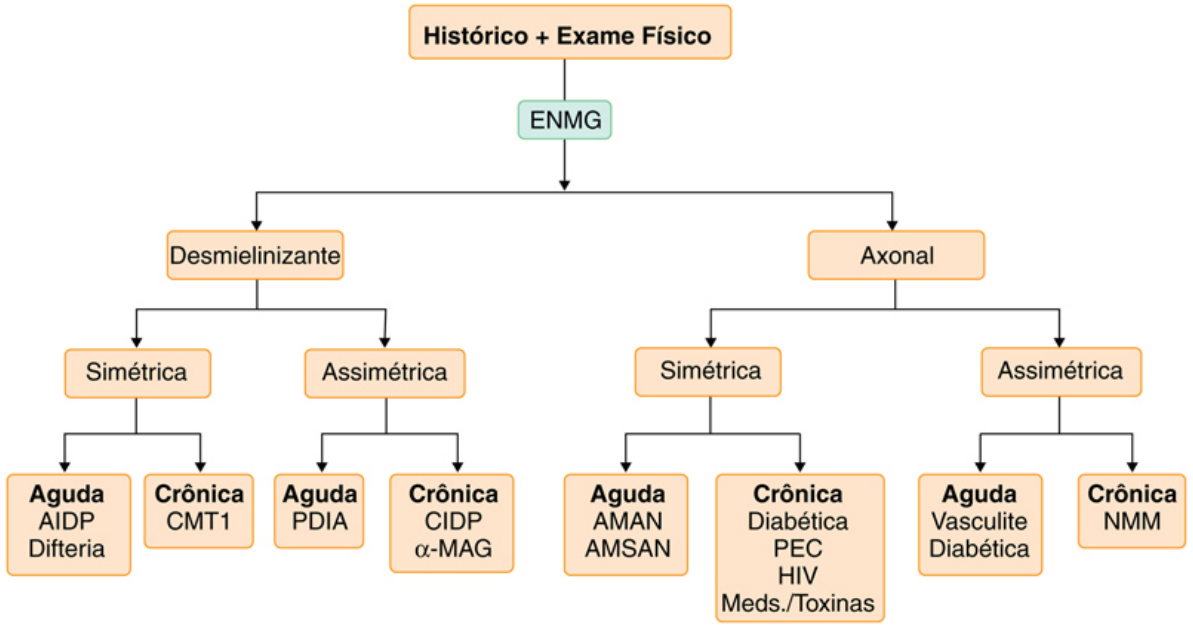

FIGURA 420-1 Abordagem sistemática para avaliar neuropatia.
As doenças listadas são exemplos de neuropatia associada a achados específicos clínicos e neurofisiológicos. Neuropatias diabéticas sensitivas predominantemente distais são manifestadas como neuropatias axonais crônicas; as neuropatias assimétricas agudas também podem ocorrer com diabetes. A maioria das neuropatias causadas por toxinas ou por efeitos colaterais dos medicamentos compreende neuropatias crônicas, simétricas axonais. AIDP, AMAN e AMSAN são subtipos de síndrome de Guillain-Barré. Esses e outros exemplos são discutidos em mais detalhes no texto. AIDP = polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda; AMAN = neuropatia axonal motora aguda; AMSAN = neuropatia axonal motora e sensitiva aguda; CIDP = polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica; CIP = doença inflamatória crônica; CMT1 = Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1, um distúrbio genético; ENMG = eletroneuromiografia; HIV = vírus da imunodeficiência humana; NMM = neuropatia motora multifocal; α-MAG = neuropatia relacionada a glicoproteína associada à mielina.

As neuropatias periféricas em geral afetam tanto nervos motores quanto sensitivos, desse modo causam tanto fraqueza quanto alterações sensitivas. Entretanto, certas neuropatias são predominantemente sensitivas, como a diabética, ou motoras, como a neuropatia motora multifocal (Tabelas 420-1 e 420-2). A maioria das neuropatias é simétrica e dependente do comprimento. Assimetrias pronunciadas nos sintomas sugerem transtornos específicos, como mononeuropatias ou mononeuropatias múltiplas, como acontece, por exemplo, na neuropatia hereditária por suscetibilidade à pressão. Também é útil saber se os sintomas são agudos (<1 mês), subagudos (<6 meses) ou crônicos (>6 meses). Por exemplo, a síndrome de Guillain-Barré desenvolve-se ao longo de um período de dias a semanas, enquanto a polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC) evolui ao longo de meses (mais de 2 meses), e neuropatias hereditárias podem se desenvolver ao longo de anos.

Tabela 420-1

Neuropatias predominantemente sensitivas

CLASSIFICAÇÃO	SUBGRUPO	TIPO	FIBRAS
Genética		HSAN	Grande, pequena
Imune, inflamatória	Gamopatia monoclonal	Anti-MAG (no início)	Principalmente grande
	Vasculite	Síndrome de Sjögren	Grande, pequena
	Paraneoplasia	Anti-Hu	Grande
Metabólica	Diabético	Polineuropatia simétrica distal	Grande, pequena
Infecciosa	HIV	Neuropatia associada ao HIV	Pequena
	Herpes-zóster	Radiculoneuropatia focal	Pequena
	Lepra	Tuberculoide	Pequena
Tóxica, deficiência	Medicamentos	Vincristina	Pequena
		Paclitaxel	Grande
		Cisplatina	Grande
		Talidomida	Grande
		INTRs	Pequena
	Toxinas	Tálio	Pequena
		Acrilamida	Grande
		Piridoxina (B_6)	Grande, pequena
	Estados de deficiência	Vitamina B_1	Grande, pequena
		Vitamina B_{12}	Grande
		Vitamina E	Grande
Idiopática	Frequente		Grande, pequena

HIV = vírus da imunodeficiência humana; HSAN = neuropatia sensitiva autônoma hereditária; INTRs = inibidores nucleosídeos da transcriptase revers; MAG = glicoproteína associada à mielina.

Tabela 420-2

Neuropatia predominantemente motora

CLASSIFICAÇÃO	SUBGRUPO	TIPO
Genética		HSMN
Imune, inflamatória	Guillain-Barré	AMAN
	Neuropatia motora multifocal	NMM
	Miopatia do doente crítico	CIM
Tóxica, deficiência	Medicamentos	Dapsona
	Toxinas	Chumbo (adultos)

AMAN = neuropatia axonal motora aguda; HMSN = neuropatia sensório-motora hereditária.

Exame Neurológico

Atrofia de músculo é uma importante característica em muitas neuropatias sensório-motoras ou motoras. Pode estar relacionada a transtornos axonais ou desmielinizantes primários. Lembramos que neuropatias primariamente desmielinizantes podem estar associadas a degeneração axonal secundária. Atrofia frequentemente ocorre nos músculos da dorsiflexão, como o tibial anterior, e nos músculos intrínsecos da mão, como o primeiro interósseo dorsal. Fasciculações, que aparecem como pequenas contrações do músculo, são raramente vistas.

Por vezes a fraqueza é mais pronunciada na dorsiflexão e eversão do pé e nos músculos intrínsecos da mão. Nas extremidades inferiores, a fraqueza em geral progride para os músculos da flexão plantar antes que músculos mais proximais sejam comprometidos.

A perda sensitiva tem, usualmente, distribuição em "meias e luvas" nas neuropatias de fibras finas e grossas. Pés frios, eritematosos ou de coloração azulada sugerem perda de função de fibras finas. Perda sensitiva de fibras grossas, ou "ataxia sensitiva" nas extremidades, pode muitas vezes ser detectada por uma incapacidade do paciente em localizar o posicionamento do hálux ou do polegar enquanto está com os olhos fechados ou pela presença de tremor irregular característico (pseudoatetose) dos dedos estendidos.

O exame da sensibilidade deve incluir vibração, posição segmentar, pressão e toque leve, bem como a percepção de dor e temperatura. É importante determinar o grau e a extensão da perda sensitiva, além do padrão de comprometimentos (simétricos ou assimétricos; distais ou generalizados; focais, multifocais ou difusos).

A ausência completa de reflexos no início do curso de uma neuropatia sugere neuropatia desmielinizante (Cap. 411); por exemplo, a ausência de reflexos na infância constitui geralmente a primeira anormalidade detectável em crianças com neuropatias desmielinizantes hereditárias. Por outro lado, a ausência de reflexos aquileus, associada a presença de reflexos patelares ou das extremidades superiores normais, é comum nas neuropatias axonais (dependentes de comprimento), tanto adquiridas quanto hereditárias. Reflexos geralmente estão presentes em neuropatias de fibras finas.

Na avaliação da marcha, fraqueza sutil nos pés pode ser detectada por uma incapacidade do paciente de andar sobre os calcanhares. Ataxia sensitiva pode ser apreciada por uma marcha de base alargada.

Testes Laboratoriais

Neurofisiologia

Eletromiografia (EMG) e estudos de condução nervosa podem determinar se uma neuropatia é primariamente desmielinizante ou axonal e pode confirmar se o processo é simétrico ou assimétrico (Cap. 396).

As velocidades de condução nervosa motora medem a condução nos segmentos principais dos nervos, mas não nas suas extremidades proximal ou distal. As latências motoras distais e latências de onda F medem velocidades sobre as porções, respectivamente, distal e proximal dos nervos. Quando a lentificação acomete as porções proximal e distal e ao longo do nervo, diz-se que é uniforme. Quando a lentificação é multifocal ou assimétrica, ou seja, ao longo do mesmo nervo, ou em nervos diferentes, diz-se que a lentificação é não uniforme. Velocidades de condução lentas (a menos de 70% do normal) sugerem que a neuropatia é primariamente desmielinizante.

O potencial de ação do nervo sensitivo é a soma de potenciais de ação de axônios sensitivos de grande diâmetro. Nas neuropatias axonais, as amplitudes do potencial de ação muscular composto ou do potencial de ação do nervo sensitivo estão reduzidas. Quando há perda individual de axônios sensitivos, as amplitudes do potencial de ação do nervo sensitivo sensorial tornam-se reduzidas.

A presença de atividade espontânea em EMGs, tais como fibrilações ou ondas agudas positivas, sugere que um processo ativo está danificando os axônios e denervando o músculo. A presença de grandes unidades motoras polifásicas sugere reinervação parcial do músculo, por axônios em regeneração (i.e., um processo mais crônico). O recrutamento de unidades motoras também está reduzido em pacientes com neuropatias desmielinizantes e axonais.

Teste Sensitivo Quantitativo

O teste sensitivo quantitativo (QST, do inglês, *quantitative sensory testing*) avalia e quantifica a função sensitiva vibratória, térmica ou dolorosa em pacientes com neuropatias periféricas com transtornos sensitivos. Embora o estímulo seja um evento físico objetivo, a resposta representa um relato subjetivo e exige cooperação do paciente; como resultado, esse teste por si mesmo não é capaz de diagnosticar neuropatias ou perda sensitiva.

Biópsia de Nervo e Pele

Biópsia de nervo sensitivo superficial é ocasionalmente indicada em casos pontuais quando se questiona a presença de vasculite, amiloidose, tumor ou doença inflamatória específica, ou inespecífica. Biópsia de nervo sural é efetuada imediatamente acima do tornozelo, na porção retromaleolar. Depois da biópsia, os pacientes podem perder a sensibilidade na região da face lateral do pé, que é inervada pelo nervo sural, e disestesias dolorosas transitórias podem se desenvolver em torno do local da biópsia. Análise de microdissecção de fibras (*teasing*) do nervo sural pode demonstrar desmielinização ou remielinização segmentar, além de degeneração ou regeneração axonal. A microscopia eletrônica pode identificar processos patológicos específicos, tais como desmielinização ativa por macrófagos, presença de inclusões ou depósitos.

Biópsias de pele com quantificação da perda de pequenas fibras nervosas epidérmicas podem ajudar no diagnóstico de neuropatias sensitivas, particularmente em neuropatias como as do diabetes melito, da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou de fármacos quimioterápicos. Podem ser usadas biópsias da pele para avaliar nervos sensitivos mielinizados, embora essas técnicas sejam, na sua maior parte, para propósitos de investigação mais do que para manejo clínico.

Testes Laboratoriais

A avaliação de todos os pacientes com suspeita de neuropatia deve incluir dosagens de glicemia e creatinina, e hemograma completo (incluindo volume globular médio [VGM] para detectar possível macrocitose). Se o histórico for compatível com exposição a uma toxina ou um estado de deficiência vitamínica, é indicada análise específica. A maioria dos pacientes deve fazer também dosagem de vitamina B_{12} (Cap. 164), teste para sífilis (Cap. 319) e eletroforese por imunofixação do soro para possível gamopatia monoclonal (Cap. 187). Em neuropatias sensitivas inexplicadas, os testes para HIV devem ser considerados (Cap. 394). Em pacientes selecionados, estudos eletrodiagnósticos sugerirão a necessidade de investigar anticorpos específicos, como anticorpos reagentes a gangliosídeo GM_1 ou a glicoproteína associada à mielina (MAG, do inglês, *myelin-associated glycoprotein*). Testagem genética é mais custo-efetiva quando a seleção dos genes candidatos é baseada nos estudos de condução nervosa, achados clínicos e padrão de herança do paciente.

Neuropatias hereditárias

Definição

As neuropatias hereditárias são geralmente chamadas doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) com base nos três médicos que inicialmente caracterizaram a neuropatia em fins do século XIX. Elas também são denominadas neuropatias motora e sensitiva hereditárias, neuropatias motoras hereditárias ou neuropatias sensitivas e

autonômicas hereditárias, dependendo de suas manifestações clínicas. As formas autossômicas dominantes são subdivididas em formas desmielinizantes (CMT1) e axonais (CMT2) com base em critérios eletrofisiológicos e neuropatológicos. Também são vistas formas ligadas ao cromossomo X (CMTX) e autossômica recessiva (CMT4).[1] Cada tipo de doença CMT é subdividido de acordo com a causa genética específica da neuropatia. Por exemplo, a forma mais comum de CMT1, chamada CMT1A, é causada pela duplicação de um fragmento do cromossomo 17 contendo o gene da proteína da mielina periférica de 22 kD (*PMP22*) (mais adiante). Mutações em mais de 70 genes foram identificadas como causas de neuropatias hereditárias (E-Tabela 420-1).

Epidemiologia

A prevalência da CMT é cerca de 1 em 2.500, sem predisposição étnica. A duplicação de 17p11.2 que causa CMT1A se responsabiliza por 60% a 70% dos pacientes com CMT1, CMTX1, por cerca de 10% a 20% dos casos, CMT1B, por menos de 5% dos pacientes, e CMT2, por cerca de 20% dos casos. A prevalência da neuropatia hereditária com suscetibilidade à pressão não é conhecida, mas cerca de 85% dos pacientes com evidência clínica dessa síndrome têm uma deleção do cromossomo 17p11.2.

Biopatologia

Dismielinização, desmielinização, remielinização e perda axonal são aspectos característicos das formas desmielinizantes de CMT1. Na neuropatia de Dejerine-Sottas, a mielina pode nunca ter se formado normalmente. Na CMT1, lamelas concêntricas de células de Schwann com aspecto de bulbos de cebola estão usualmente presentes em biópsias de nervo, com perda de fibras mielinizadas de pequeno e grande calibres e, às vezes, axônios. Espessamentos focais da bainha de mielina, semelhantes a salsicha (*tomacula*), são característicos da neuropatia hereditária com suscetibilidade à pressão (HNPP, do inglês, *neuropathy with liability to pressure palsies*), mas também podem ser encontrados em outras formas de CMT1, particularmente CMT1B. Na CMT1, a incapacidade funcional normalmente se correlaciona melhor com a degeneração axonal secundária do que com a própria desmielinização, desse modo demonstrando a importância das interações célula de Schwann-axônio nas doenças desmielinizantes (E-Fig. 420-1).

Manifestações clínicas

Apesar da variabilidade fenotípica, a evolução clínica típica dos pacientes de CMT1 e CMT2 inclui desenvolvimento normal antes da fraqueza, e perda sensitiva surgindo gradualmente dentro das primeiras duas décadas de vida. As crianças afetadas são frequentemente corredores lentos e têm dificuldade com atividades que exigem equilíbrio (p. ex., *skate*, andar em cima de um tronco). Órteses de tornozelo-pé são frequentemente necessárias por volta da terceira década. Movimentos finos das mãos para atividades como virar uma chave ou usar botões e zíperes podem ser prejudicados, mas as mãos raramente são tão afetadas quanto os pés. A maioria dos pacientes permanece deambulando durante toda a vida e tem duração normal de vida.

Uma minoria dos pacientes com CMT tem um fenótipo mais grave com marcados atrasos motores de início ainda como lactente, chamada *neuropatia de Dejerine-Sottas*. Casos especialmente graves são classificados como hipomielinização congênita, se a mielinização parecer ser interrompida durante o desenvolvimento embrionário. Muitos pacientes têm transtornos autossômicos dominantes tidos como *de novo*. O termo neuropatia de Dejerine-Sottas é atualmente usado sobretudo para denotar fenótipos clínicos graves de início precoce, independentemente dos padrões de herança. Pacientes com neuropatias motoras hereditárias às vezes têm anormalidades sensitivas leves, e pacientes com neuropatias sensitivas e autonômicas hereditárias em geral têm alguma fraqueza. As mesmas mutações no mesmo gene (*GARS*) causam ambas, CMT2D e neuropatia motora hereditária tipo V (Vídeo 420-1).

Diagnóstico

Testagem molecular, efetuada após o histórico familiar, o exame neurológico e a avaliação neurofisiológica, sugerindo os prováveis genes candidatos (GeneClinics — disponível em www.geneclinics.org), é o padrão-ouro para o diagnóstico das neuropatias hereditárias.[2] Exames de velocidade de condução nervosa podem distinguir entre neuropatias desmielinizantes e axonais. A maioria dos pacientes com CMT1, particularmente aqueles com CMT1A, tem uma velocidade de condução nervosa lenta uniforme de cerca de 20 m/segundo. Lentificação assimétrica, que é característica de neuropatia hereditária com suscetibilidade à pressão, pode ser encontrada em pacientes com mutações *missense PMP22*, *MPZ*, *EGR2* e *GJB1*. Embora CMT2 seja caracterizada por perda axonal e potencial de ação muscular composto ou amplitudes de potencial de ação de nervo sensitivo reduzidos, praticamente todas as formas de CMT1 têm perda axonal, bem como desmielinização. O teste genético deve se concentrar em possibilidades específicas.

Diagnóstico Diferencial

Neuropatias hereditárias devem ser distinguidas de neuropatias adquiridas (ver adiante). Outros transtornos genéticos do SNC como paraplegia espástica (Cap. 410) ou leucodistrofias (Cap. 411) podem simular neuropatias hereditárias ao causarem fraqueza dependente do comprimento, perda sensitiva e deformidades do pé, como pé cavo; esses pacientes, muitas vezes, têm sinais de envolvimento do neurônio motor superior, como reflexos exaltados ou sinal de Babinski, e não têm evidência neurofisiológica de neuropatia.

Tratamento

Não há tratamento específico para as neuropatias hereditárias, mas aconselhamento clínico e genético e tratamento sintomático e reabilitação são importantes. Um histórico familiar detalhado e exame de membros da família são necessários para o prognóstico e aconselhamento genético.

Órteses de tornozelo-pé para corrigir queda do pé podem devolver a marcha e o equilíbrio ao paciente durante anos. Cirurgia dos pés é, às vezes, indicada para corrigir inversão dos pés, pés cavos e dedos em martelo. A cirurgia pode melhorar a marcha, aliviar a dor sobre pontos de pressão e evitar úlceras plantares. A cirurgia do pé, no entanto, é geralmente desnecessária e não melhora a fraqueza e a perda de sensibilidade. O ácido ascórbico, antagonistas da progesterona e injeções subcutâneas de neurotrofina 3 melhoraram modelos animais de CMT1A, mas não melhoraram pacientes com CMT1A ou outras formas de CMT.

Neuropatias inflamatórias e imunológicas

Síndrome de Guillain-Barré

Definição

Síndrome de Guillain-Barré corresponde a neuropatias periféricas inflamatórias adquiridas com (1) um início agudo, (2) níveis elevados de proteína no líquido cefalorraquiano (LCR) com baixas contagens de células (dissociação albumino-citológica), e (3) uma doença monofásica com recuperação pelo menos parcial.[3] A síndrome de Guillain-Barré é subdividida em polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda, neuropatia axonal motora e sensitiva aguda, neuropatia axonal motora aguda e a síndrome de Miller-Fisher (Tabela 420-3).

Tabela 420-3

Neuropatias inflamatórias e imunológicas relacionadas

DOENÇA	TIPO	TRAÇOS CLÍNICOS	BIOPATOLOGIA	TRATAMENTO*
Síndrome de Guillain-Barré	AIDP	Fraqueza flácida aguda, perda sensitiva	Desmielinização, infiltração de linfócitos	Troca de plasma, IgIV
	AMAN/AMSAN	Fraqueza flácida aguda, sem perda sensitiva sensorial em AMAN	Mimetismo molecular, associação com *Campylobacter jejuni*	? Troca de plasma, IgIV
	Síndrome de Fisher	Ataxia, arreflexia e oftalmoparesia agudas	Anticorpos Anti-GQ1b	? Troca de plasma, IgIV
CIDP		Início mais lento da fraqueza, perda sensitiva	Inflamatória/desmielinização imunomediada	Corticosteroides, troca de plasma, IgIV
Gamopatia monoclonal	IgM	Sensório-motora	Particularmente anti-MAG	Imunossupressão (Ca. 187)
	IgG	Sensório-motora	Provavelmente muitas chances de associações, mieloma osteosclerótico, plasmacitoma solitário; pode ser imunomediada; POEMS	Tratamento de mieloma múltiplo
Neuropatia motora multifocal		Motora pura	Desmielinização focal, anticorpos contra GM_1 frequentes	IgIV

AIDP = polineuropatia desmielinizante idiopática aguda; AMAN = neuropatia axonal motora aguda; AMSAN = neuropatia axonal sensitiva e motora aguda; CIDP = polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatórias crônicas; Ig = imunoglobulina; IgIV = imunoglobulina intravenosa; MAG = glicoproteína associada à mielina; POEMS = polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M, sinais cutâneos.

* Regimes típicos: IgIV de 0,4 g/kg/dia × 5 dias ou 2 g/kg; pode ser repetido uma vez por mês, conforme necessário. Corticosteroides: prednisona, 60 a 80 mg/dia por até 3 meses, seguida de descontinuação gradual, dependendo da resposta clínica, com o objetivo de cerca de 20 mg em um regime em dias alternados.

Epidemiologia

A polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda se responsabiliza por até 97% dos casos de síndrome de Guillain-Barré na América do Norte e Europa. É um transtorno esporádico com uma incidência de 0,6 a 1,9 caso por 100.000 pessoas na América do Norte e Europa. Homens tendem a ser mais afetados do que mulheres (1,4:1). Em 60% dos casos, a polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda é precedida por uma infecção do trato respiratório (p. ex., citomegalovírus [Cap. 376], vírus Epstein-Barr [Cap. 377] ou gastroenterite [*Campylobacter jejuni*; Cap. 303]). Na Holanda, 5% dos casos foram atribuídos a uma infecção precedente de hepatite E.[4] Neuropatia axonal motora aguda e neuropatia axonal motora e sensitiva aguda são raras na América do Norte e Europa, porém mais frequentes na China, no Japão, no México, na Coreia e Índia.[5]

Biopatologia

Todas as formas de síndrome de Guillain-Barré provavelmente resultam de imitação molecular pós-infecciosa, na qual antígenos dos nervos são atacados pelo sistema imune, porque eles se assemelham a antígenos apresentados por micróbios, em particular *C. jejuni*. Por exemplo, o sorótipo HS/0:19 de *C. jejuni* é comum em pacientes do norte da China com síndrome de Guillain-Barré e em outros países. Ensaios com anticorpos antigangliosídeos, toxinas bacterianas e lectinas caracterizaram regiões imunogênicas potenciais de diarreia associada a cepas de *C. jejuni*. No entanto, não é claro que mimetismo molecular seja a causa da polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda.

Manifestações clínicas

A fraqueza, o sintoma inicial mais comum na polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda e na neuropatia axonal motora e sensitiva aguda, pode ser branda, tal como dificuldade de marcha, ou grave, como tetraplegia e insuficiência respiratória. Fraqueza bilateral de músculos faciais (diplegia facial) ocorre em cerca de 50% dos casos. A manifestação mais comum é fraqueza nas pernas, que subsequentemente progride para os braços. Embora a síndrome de Guillain-Barré tenha sido descrita como uma "paralisia ascendente", fraqueza proximal é comum, e 5% dos casos têm comprometimento isolado de nervos cranianos com subsequente envolvimento dos membros. Perda sensitiva leve ocorre na maioria dos pacientes. O sistema nervoso autônomo é comprometido em cerca de 65% dos casos.

E-Tabela 420-1

Classificação da doença de charcot-marie-tooth

TIPO	GENE/*LOCUS*	FENÓTIPO ESPECÍFICO
AUTOSSÔMICO DOMINANTE (AD) CMT1		
CMT1A	Dup 17p (*PMP22*)	CMT1 clássica
	PMP22 (mutação pontual)	CMT1/DSS/CHN/HNPPs clássicas
CMT1B	*MPZ*	CMT1/DSS/CHN/intermediária/CMT2
CMT1C	*LITAF*	CMT1 clássica
CMT1D	*EGR2*	CMT1/DSS/CHN clássica
CMT1E	*NEFL*	CMT2 mas pode ter MNCVs lentas na variação CMT1 ± doença grave de início precoce
HNPP		
HNPP	Del 17p *(PMP22)*	HNPP típica
	PMP22 (mutação pontual)	HNPP típica
CMT1 ligada ao X (CMT1X)		
CMT1X	*GJB1*	Intermediária ± MNCVs desiguais/MNCVs masculinas < MNCVs femininas
CMT DESMIELINIZANTE (CMT4) AUTOSSÔMICA RECESSIVA (AR)		
CMT4A	*GDAP1* D	Desmielinizantes ou axonais, geralmente com início precoce e paralisia do diafragma e cordas vocais graves descritas/raras famílias AD CMT2.
CMT4B1	*MTMR2*	CMT1 grave/facial/bulbar/mielina dobrada focalmente
CMT4B2	*SBF2*	CMT1 grave/glaucoma/mielina dobrada focalmente
CMT4C	*SH3TC2*	CMT1 grave/escoliose/expansão citoplasmática
CMT4D (HMSNL)	*NDRG1*	CMT1 grave/ciganos/surdez/atrofia da língua
CMT4E	*EGR2*	CMT1/DSS/CHN clássica
CMT4F	*PRX*	CMT1/mais sensorial/mielina dobrada focalmente
CMT4H	*FGD4*	CMT1
CMT4J	*FIG4*	CMT1
CCFDN	*CTDP1*	CMT1/ ciganos/cataratas/características dismórficas
HMSN-Russe	10q22-q23	CMT1
CMT1	*PMP22* (ponto de mutação)	CMT1 clássica /DSS/CHN/HNPPs
CMT1	*MPZ*	CMT1/DSS/CHN/intermediária/CMT2
AUTOSSÔMICA DOMINANTE (AD) CMT 2		
CMT2A	*MFN2*	CMT2/geralmente grave/atrofia óptica
CMT2B	*RAB7A*	CMT2 com envolvimento sensorial predominante e complicações sensoriais
CMT2C	12q23-q24	CMT2 com envolvimento das cordas vocais e respiratório
CMT2D	*GARS*	CMT2 com predominante atrofia das mãos /fraqueza ou dHMN V
CMT2E	*NEFL*	CMT2 mas pode ter MNCVs tardias na variação CMT1 ± doença grave de início precoce
CMT2F	*HSPB1 (HSP27)*	CMT2 clássica ou dHMN II
CMT2G	12q12-q13.3	CMT2 clássica
CMT2L	*HSPB8 (HSP22)*	CMT2 clássica ou dHMN II
CMT2	*MPZ*	CMT1/DSS/CHN/intermediária/CMT2
CMT2 (HMSNP)	3q13.1	CMT2 com envolvimento proximal
CMT2 (TAMBÉM CHAMADA DE CMT4) AUTOSSÔMICA RECESSIVA (AR)		
AR CMT2A	*LMNA*	CMT2 envolvimento proximal e progressão rápida descrita/também causa distrofia muscular/ cardiomiopatia/ lipodistrofia
AR CMT2B	19q13.1-13.3	CMT2 típica
AR CMT2	*GDAP1*	CMT1 ou CMT2 geralmente de início precoce e grave/paralisia das cordas vocais e diafragma descrita/rara AD CMT2 familiar descrita
CMT DOMINANTE INTERMEDIÁRIA (DI-CMT)		
DI-CMTA	10 q24.1-25.1	CMT típica
DI-CMTB	*DNM2*	CMT típica
DI-CMTC	*YARS*	CMT típica, com predominância motora
DI-CMTE	*IFN2*	CMT sindrômica
DI-CMTF	*GNB4*	CMT típica

TIPO	GENE/*LOCUS*	FENÓTIPO ESPECÍFICO
AMIOTROFIA NEURÁLGICA HEREDITÁRIA (HNA)		
HNA	*SEPT9*	Amiotrofia neurálgica recorrente

Reimpressa e atualizada a partir de Reilly MM, Shy ME. Diagnosis and new treatments in genetic neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:1304-1314.

AD, autossômico dominante; AR, autossômico recessivo; CHN, neuropatia hipomielinizante congênita; CMT, Charcot-Marie-Tooth; CTDP1, CTD, subunidade 1 de fosfatase; Del, deleção; DMN2, dinamina 2; DSN, neuropatia de Dejerine-Sottas; Dup, duplicação; EGR2, resposta de crescimento precoce 2; FGD4, FYVE, RhoGEF e domínio PH contendo 4; FIG 4, homólogo da FIG 4. GARS, glicil RNAt sintetase; GDAP1, proteína associada à diferenciação induzida por gangliosídeo 1; GJB1, proteína de junção 1; HNPP, neuropatia hereditária com tendência a paralisia por pressão; HSP22, proteína 8 de 22 kD de choque térmico; HSP27, proteína 1 de 27-kD de choque térmico; KIF1Bb, membro da família de cinesina 1B-b; LITAF, fator de necrose tumoral induzido por lipopolissacarídeo; LMNA, lamina A/C; MCV, velocidade de condução motora; MFN2, mitofusina 2; MPZ, zero proteína de mielina; MTMR2, proteína 2 relacionada a miotubularina; MTMR13, proteína 13 relacionada à miotubularina; NDRG1, gene 1 *N-myc* regulado para baixo; NEFL, neurofilamento, polipeptídeo leve de 68 kD; PMP22, proteína de mielina periférica 22; PRX, periaxina; RAB7, RAB7, membro da família de oncogenes *RAS*; SEPT9, septina 9; SH3TC2, domínio SH3 e repetições de tetratricopeptídeo 2; YARS, tirosil RNAt sintetase.

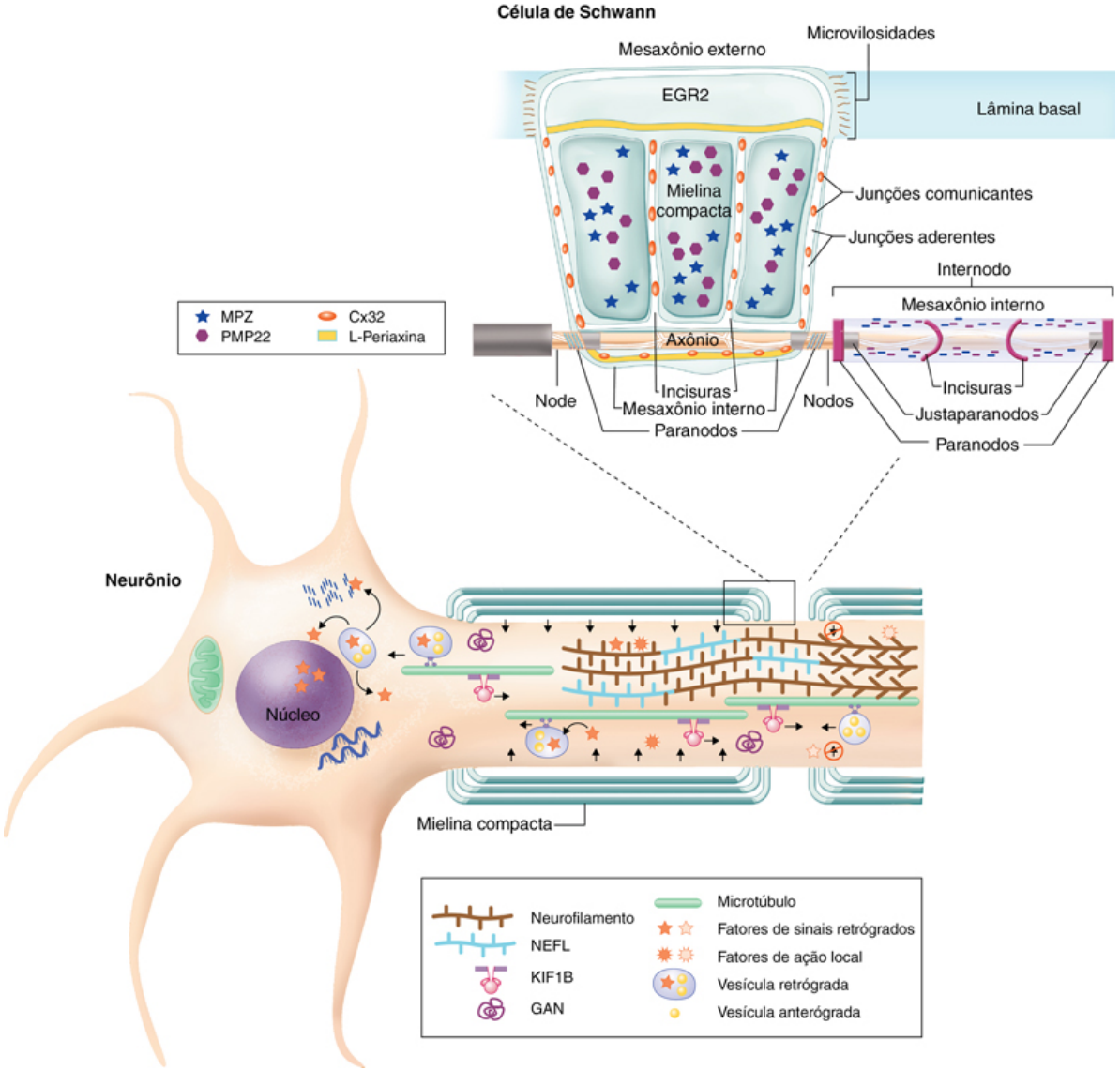

E-FIGURA 420-1 Vista esquemática de um axônio e suas células de Schwann mielinizadas.
As proteínas mutadas nas neuropatias periféricas hereditárias são exibidas em cores na sua localização celular. Na parte superior da figura, a célula de Schwann mielinizada foi desnudada para mostrar o núcleo e as regiões de mielina compacta e mielina não compacta. Elementos do citoesqueleto dentro do axônio também são ilustrados. (De Shy ME, Garbern JY, Kamholz J. Hereditary motor and sensory neuropathies: A biological perspective. *Lancet Neurol.* 2002;1:110-118.)

Vídeo 420-1

Exame e marcha na Doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT).

Fraqueza dependente do comprimento sem perda sensitiva desenvolve-se em pacientes com neuropatia axonal motora aguda, incluindo comprometimento de nervos cranianos em cerca de 25%. A síndrome de Miller-Fisher consiste na tríade de oftalmoplegia, ataxia e arreflexia. Fraqueza facial, ptose e anormalidades pupilares podem estar presentes. As velocidades de condução nervosa na síndrome de Miller-Fisher estão em geral normais, diferentemente do que acontece na polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda.

Diagnóstico

O diagnóstico da polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda e neuropatia axonal motora e sensitiva aguda têm base no histórico, no exame físico e na avaliação do LCR. Os reflexos tendinosos profundos estão diminuídos ou ausentes, sendo o LCR anormal com um nível de proteínas elevado, mas uma escassez de leucócitos. A fraqueza é simétrica. A presença de anormalidades do SNC deve lançar dúvida sobre o diagnóstico. Polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda é distinguida de neuropatia axonal motora e sensitiva aguda por estudos de condução nervosa. Tanto na polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda quanto na neuropatia axonal motora e sensitiva aguda o LCR deve ter menos de cinco leucócitos por mililitro. Se a contagem celular no LCR for maior que 50 leucócitos/mL, outro diagnóstico, como

infecção pelo vírus HIV (Cap. 394) ou doença de Lyme (Cap. 421), deve ser considerado. Proteína elevada no LCR pode não estar presente nos primeiros 7 a 10 dias da doença; em até 10% dos casos, os níveis de proteína do LCR permanecem normais. Aproximadamente 5% dos pacientes com síndrome de Guillain-Barré têm síndrome de Miller-Fisher, e mais de 85% desses pacientes têm anticorpos policlonais que reagem com o gangliosídeo GQ_{1b}.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial varia em diferentes partes do mundo. Historicamente, a poliomielite (Cap. 379) foi a principal causa de tetraparesia flácida aguda. Na América do Norte, a pólio foi erradicada, mas outras doenças virais podem induzir a síndrome tipo pólio: ECHO 70 (Cap. 379), coxsackievírus (Cap. 379), o vírus do Oeste do Nilo (Cap. 383), e raramente, raiva (Cap. 414). Uma vez que essas doenças não são afecções desmielinizantes, elas podem ser distinguidas de polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda pela sua velocidade de condução nervosa normal. Entretanto, os resultados dos estudos eletrodiagnósticos são semelhantes na neuropatia axonal motora aguda e nas síndromes semelhantes à pólio, tornando, assim, difícil a distinção entre neuropatia axonal motora aguda e essas síndromes virais.

A paralisia da picada de carrapato (Cap. 359), causada por uma toxina dentro do carrapato, pode simular a síndrome de Guillain-Barré, particularmente em crianças. Geralmente, a remoção do carrapato é associada à melhora em algumas horas, embora progressão possa ocorrer. Progressão é particularmente verificada na Austrália, onde a toxina difere daquela encontrada na América do Norte.

O botulismo (Caps. 296 e 422) produz paralisia flácida rapidamente progressiva. Os pacientes manifestam oftalmoplegia, fraqueza bulbar, boca seca, constipação e hipotensão ortostática, mas sintomas sensitivos não se desenvolvem. Outras condições que podem simular a síndrome de Guillain-Barré são compressão aguda da medula espinal (Cap. 400), mielite transversa aguda (Cap. 411) e mielopatias vasculares, todas caracterizadas por reflexos diminuídos antes do desenvolvimento de sinais de neurônio motor superior, tais como reflexos exaltados. Meningite carcinomatosa ou linfomatosa também podem causar tetraplegia que se desenvolve rapidamente, mas ambas são associadas a contagens elevadas de leucócitos no LCR.

Tratamento

Os pacientes com síndrome de Guillain-Barré necessitam de hospitalização por causa do potencial de comprometimento respiratório. Testes de função pulmonar devem ser realizados frequentemente; a capacidade vital menor que 1 L ou força inspiratória negativa menor que −70 sugere que pode ser necessário suporte ventilatório em um contexto de unidade de terapia intensiva. Instabilidade autonômica e dificuldade de deglutição também devem ser monitoradas. Terapias dirigidas à modulação do sistema imune são eficazes na síndrome de Guillain-Barré. Embora as imunoglobulina intravenosa (IgIV; 2 g/kg divididos por 2 a 5 dias nas primeiras 2 semanas)[A1] e a troca de plasma (plasmaférese)[A2] sejam igualmente efetivas,[A3] pelo menos nas 2 primeiras semanas, a IgIV é preferível devido à sua conveniência, a menos que existam contraindicações, tais como níveis séricos baixos de imunoglobulina A (IgA), insuficiência renal ou hipertensão grave. Troca de plasma, geralmente quatro trocas de 1,5 L ao longo de um período de 10 dias, é também eficaz. Duas trocas de plasma podem ser suficientes em casos leves, e seis trocas não são superiores a quatro em pacientes gravemente afetados. Essa terapia deve ser administrada dentro das primeiras 2 semanas, e não mais tarde do que 4 semanas depois do início da doença clínica. Os corticosteroides intravenosos isoladamente não são benéficos.[A4] A metilprednisolona (500 mg/dia durante 5 dias) em associação com a IgIV tem uma pequena vantagem inicial sobre a IgIV isolada, mas sem benefícios no que se refere à incapacidade em longo prazo.[A5]

Dez por cento dos pacientes com síndrome de Guillain-Barré recidivam após responderem inicialmente à plasmaférese ou IgIV. Esses pacientes usualmente respondem a um segundo ciclo do tratamento previamente efetivo. O uso combinado de plasmaférese seguido de IgIV não melhora o prognóstico.

Prognóstico

Cinquenta por cento dos pacientes progridem para o seu nadir, ou máxima incapacidade, em 2 semanas, 75%, em 3 semanas, e mais de 90%, em 4 semanas após o início dos sintomas. Com cuidados de suporte, a mortalidade na síndrome de Guillain-Barré é de 3% em 6 meses, primariamente no idoso e pacientes gravemente afetados, em especial durante a fase de recuperação.[6] Após um breve período de estabilização, lenta recuperação espontânea ocorre ao longo de semanas ou meses. A maioria dos pacientes experimenta recuperação completa ou permanece com pequenas sequelas; cerca de 20% têm alguma instabilidade persistente. O prognóstico em longo prazo depende, pelo menos em parte, da extensão da perda axonal.[7] Pacientes com baixas amplitudes de potencial de ação muscular composto nas extremidades superiores são mais propensos a ter um mau prognóstico.

Os pacientes com neuropatia axonal motora aguda recuperam-se após aproximadamente 2 meses, porém a extensão da recuperação pode ser menor que na síndrome de Guillain-Barré. Em geral, o prognóstico da síndrome de Miller-Fisher é excelente.

Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (CIDP)

Definição

CIDP é uma neuropatia sensório-motora desmielinizante adquirida crônica que pode ser monofásica, recidivante ou progressiva. Por definição, a CIDP desenvolve-se durante um período de pelo menos 2 meses, que é mais lento do que para a polineuropatia inflamatória aguda desmielinizante, com que de resto se assemelha.

Epidemiologia

CIDP ocorre em todos os grupos etários, com uma faixa etária média de 30 a 50 anos. Mulheres são mais propensas a serem afetadas do que homens. Eventos antecedentes são menos comuns do que na síndrome de Guillain-Barré; eles ocorrem em cerca de 30% dos pacientes e incluem infecções respiratórias superiores, infecções gastrointestinais, vacinações, cirurgia e trauma.

Biopatologia

CIDP é considerada um transtorno autoimune, com base em achados histopatológicos em biópsia de nervo de pacientes e em modelos animais, tais como a neurite alérgica experimental, na qual o dano neural semelhante se segue à imunização com componentes da mielina do sistema nervoso periférico e adjuvante de Freund. Biópsia de nervo mostra desmielinização segmentar mediada por macrófagos, ocasionais infiltrados linfocíticos endoneurais de células T e edema endoneural. Os antígenos do complexo principal de histocompatibilidade classe I e classe II estão elevados, e há frequentemente depósitos de imunoglobulinas e produtos de decomposição do complemento sobre as membranas externas das células de Schwann, ou bainhas de mielina. CIDP pode ser transferida passivamente para animais pelos soros dos pacientes, mas nenhum autoantígeno foi identificado.

Manifestações clínicas

Fraqueza e perda sensitiva começam insidiosamente e progridem ao longo de um período de meses a anos.[8] A fraqueza é comumente proximal, tanto quanto distal. Os pacientes podem ficar restritos ao leito. Perda de propriocepção por dano a fibras sensitivas grossas pode afetar o equilíbrio e resultar em tremor de ação. Os reflexos tendinosos profundos estão ausentes ou acentuadamente diminuídos. Paresia facial (15%), ptose ou oftalmoparesia (5%) e papiledema podem ocasionalmente ocorrer. Variantes clínicas incluem doença motora pura, sensitiva pura e multifocal.

Diagnóstico

O diagnóstico é baseado nos sintomas e sinais clínicos, em estudos eletrodiagnósticos e no exame do LCR. Lentificação não uniforme, assimétrica, nos estudos de condução nervosa, é característica. Um segmento de determinado nervo pode ter condução diferente de outro. Por exemplo, se o dano for principalmente nas raízes nervosas espinais, velocidades de condução proximais e latências da onda F podem ser mais afetadas. Os potenciais de ação muscular compostos estão geralmente reduzidos, em virtude da degeneração axonal concomitante, que ocorre com neuropatias desmielinizantes. Entretanto, dispersão temporal e bloqueio da condução nervosa também podem reduzir a amplitude do potencial de ação muscular em qualquer neuropatia desmielinizante. A condução nervosa sensitiva também se torna lenta na CIDP, mas como os potenciais de ação dos nervos sensitivos frequentemente não são detectáveis, a velocidade de condução sensitiva pode não ser mensurável.

Resultados do LCR são semelhantes àqueles da polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda: contagens de leucócitos são em geral menores do que 10 células/μL e os níveis de proteína são mais elevados do que 60 mg/dL. Número de células no LCR superior a 50/μL sugere outro diagnóstico, como infecção pelo HIV ou

malignidade hematológica. Os níveis de proteína no LCR podem ser inicialmente normais no curso da CIDP.

Diagnóstico Diferencial

A CIDP deve ser distinguida da polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda pela sua evolução cronológica. CIDP também pode ocorrer no diabetes, linfoma, em gamopatias monoclonais (ver adiante) e neuropatias hereditárias assimétricas (anteriormente).

Tratamento

Os corticosteroides, IgIV (tal como usada para a síndrome de Guillain-Barré, exceto que frequentemente necessita ser repetida numa base aproximadamente mensal durante 6 meses e algumas vezes excedendo este tempo) e plasmaférese parecem ser tratamentos igualmente efetivos[A6] para a CIDP, com cerca de dois terços dos pacientes respondendo ao tratamento. Para os esteroides, uma abordagem-padrão é a prednisona oral (1 mg/kg/dia) durante 6 a 8 semanas, seguida de uma redução lentamente progressiva pelo período de 3 a 12 meses para um nível de manutenção de cerca de 0,1 mg/kg/dia. A resposta à prednisona pode demorar vários meses para ocorrer e, ocasionalmente, os pacientes podem piorar antes de responderem. Alternativas igualmente efetivas para a CIDP são pulsos de dexametasona (seis ciclos de 40 mg/dia oralmente durante 4 dias) ou prednisolona em curto prazo (60 mg/dia durante 5 semanas, depois com redução progressiva até zero).[A7] A plasmaférese também é efetiva. Devido aos efeitos adversos ou à resposta inadequada ao tratamento em longo prazo de corticosteroides, a azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato mofetil, rituximabe e interferon-α e β têm sido usados com sucesso variável em estudos não controlados.[9]

Neuropatia Associada a Gamopatia Monoclonal

Definição

Gamopatia monoclonal indica a presença, na região β-γ da eletroforese das proteínas séricas, de uma curva anormal (chamada de paraproteína, proteína monoclonal, ou proteína M) que consiste em imunoglobulinas do mesmo isótipo, todas produzidas por um único clone de linfócitos/células plasmáticas proliferando anormalmente. Em alguns casos, a proteína M faz parte de doença linfoproliferativa maligna, tal como mieloma múltiplo, plasmocitoma solitário (IgG e IgA), macroglobulinemia de Waldenström IgM (Cap. 187), linfoma (Cap. 185), leucemia linfocítica crônica (Cap. 184), amiloidose primária (Cap. 188) ou crioglobulinemia (Cap. 187). Na maioria dos casos, no entanto, gamopatia monoclonal não está inicialmente associada a qualquer dessas doenças e é classificada como gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), embora em pacientes com GMSI a gamopatia possa evoluir para uma forma maligna (Cap. 187).

Epidemiologia

Gamopatia monoclonal ocorre em até 8% dos pacientes com neuropatia periférica de etiologia desconhecida. Entretanto, GMSI é frequente, sendo encontrada em 1% da população com mais de 50 anos e em 3% com mais de 70 anos, e a maioria dos indivíduos com GMSI não tem neuropatia. Em alguns casos, a concomitância de neuropatia e proteína M pode ser mera coincidência, mas em outros, a proteína M é claramente relacionada com a neuropatia.

A prevalência de neuropatia é mais alta em pacientes com proteínas M IgM *versus* IgG ou IgA. A prevalência de neuropatia sintomática associada à gamopatia monoclonal IgM, em pacientes acima dos 50 anos, é de aproximadamente 20 por 100.000. Em metade desses pacientes, a proteína M reage com o componente carboidrato HNK1 da MAG ou com outras glicoproteínas (MPZ, PMP22) e glicolipídios (sulfoglicuronilparaglobosídeo [SGPG] e lactosaminilparaglobosídeo [SGLPG]). Proteínas M IgM associadas à neuropatia também podem se ligar a outros antígenos neurais.

Em pacientes com gamopatia e neuropatia monoclonais IgG, a relação é menos clara que com IgM. Embora cerca de 10% dos pacientes com mieloma múltiplo tenham neuropatia, na maioria dos casos a proteína M não reage com um antígeno neural, e os pacientes não melhoram com imunoterapia (ver adiante). Em contraposição, aproximadamente 50% dos pacientes com a forma osteosclerótica de mieloma têm neuropatia, frequentemente associada a manifestações não neurológicas, como organomegalia, anormalidades endócrinas e coloração castanha bronzeada da pele. Coletivamente, a presença de *p*olineuropatia, *o*rganomegalia, *e*ndocrinopatia, proteína *M* e alterações cutâneas (do inglês, *s*kin) são referidas pelo acrônimo POEMS (Cap. 187).[10] Similarmente, cerca de 50% dos pacientes com amiloidose de cadeia leve têm neuropatia.

Biopatologia

Em pacientes com proteínas M IgM que reagem com MAG, biópsias de nervos demonstram desmielinização segmentar com depósitos de proteína M e complemento. A bainha de mielina torna-se frequentemente alargada nas biópsias do nervo sural; no entanto, esse procedimento não é necessário para o diagnóstico. Altos títulos (>1:10.000) de anticorpos IgM anti-MAG são associados à neuropatia, e injeção intraneural ou sistêmica de proteínas M IgM anti-MAG causa desmielinização de nervos, mediada por complemento, em animais.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes com neuropatia anti-MAG é vista, inicialmente, na sexta ou sétima década de vida. Apresentam disestesias e parestesias nas pernas e falta de firmeza na marcha, por causa de perda de propriocepção. O exame físico mostra neuropatia sensitiva de fibras grossas, dependente do comprimento. Paresia pode ocorrer mais tardiamente.

Diagnóstico

As velocidades de condução nervosa são lentas (em torno de 25 m/s) com pronunciados retardos nas latências motoras distais, assim levando à designação *neuropatia desmielinizante adquirida distal simétrica* (DADS) para distingui-la da CIDP.

Tratamento

O tratamento das neuropatias associadas à gamopatia monoclonal é semelhante àquele para CIDP (ver anteriormente). Entretanto, pacientes com neuropatias relacionadas com anti-MAG não respondem tão bem ao tratamento quanto os pacientes com CIDP. Dados de casos isolados suportam o benefício do rituximabe (375 mg/m^2 semanalmente por 4 semanas) em alguns pacientes.

Prognóstico

A progressão da neuropatia da gamopatia monoclonal incapacita cerca de 25% dos pacientes após 10 anos e 50% após 15 anos. A evolução dos pacientes com mieloma osteosclerótico e neuropatia depende da resposta ao tratamento do mieloma. Em pacientes cujo mieloma responde ao tratamento, mais de 50% têm melhora da neuropatia. Em outros pacientes com neuropatias sensório-motoras associadas a discrasias de células plasmáticas, o curso é variável e a proteína M pode não ser relacionada com neuropatia.

Neuropatia Motora Multifocal e Síndrome de Lewis-Sumner

Definição

Neuropatia motora multifocal é caracterizada por fraqueza assimétrica dos membros, progressiva, mais distal do que proximal, afetando predominantemente os membros superiores, com mínimo ou nenhum comprometimento sensitivo.

Epidemiologia

A prevalência da neuropatia motora multifocal (NMM) é estimada em 2 por 100.000. Homens são mais frequentemente afetados do que mulheres (2,6:1). Os sintomas iniciais se desenvolvem em 80% dos casos entre as idades de 20 e 50 anos, com uma média de idade no início de 40 anos. A síndrome de Lewis-Sumner ocorre menos frequentemente do que a neuropatia motora multifocal.

Biopatologia

A NMM é considerada uma neuropatia autoimune, tomando-se como base sua melhora clínica com tratamentos imunomoduladores e frequente associação a anticorpos antiglicolipídicos. Os pacientes com NMM habitualmente têm anticorpos séricos que reagem com gangliosídeo GM_1, cujos títulos diminuem durante tratamento eficaz. GM_1é altamente representado nas membranas axonais nos nós de Ranvier, na mielina compacta, e na placa motora na junção neuromuscular. Um efeito bloqueador sobre a condução nervosa motora distal de nervos de camundongo foi induzido *in vitro* por soros de pacientes com NMM com altos títulos de anticorpo anti-GM_1. Esses dados suportam a presença de fatores séricos responsáveis por bloqueio da condução nervosa nos soros de pacientes com NMM, embora esses fatores não sejam invariavelmente relacionados com anticorpos anti-GM_1. A síndrome de Lewis-Sumner, contudo, não está associada a anticorpos antigangliosídeos.

Manifestações clínicas

O padrão é de fraqueza progressiva, distal e assimétrica dos braços, muitas vezes na distribuição de um único nervo. Em uma minoria de pacientes, a fraqueza pode começar nos segmentos proximais dos braços ou nas pernas. A doença com frequência afetará outros nervos, ocasionalmente com uma distribuição cruzada (i.e., um braço e a perna contralateral). Assimetria e predominância da fraqueza no braço podem se tornar menos evidentes à medida que a doença progride. Atrofia muscular localizada pode ser leve ou ausente na fase inicial da doença, mas pode se tornar evidente mais tardiamente, como resultado de degeneração axonal.

Fasciculações, cãibras e mioquimias ocorrem nos pacientes com NMM e naqueles com esclerose lateral amiotrófica (Cap. 419), tornando, desse modo, difícil a distinção entre as duas doenças. Assimetria acentuada no grau de acometimento clínico e anormalidades eletrofisiológicas entre nervos contíguos são mais sugestivas de NMM do que de ELA. Comprometimento de nervos cranianos ou insuficiência respiratória, como resultado de paralisia de nervo frênico uni ou bilateral, ocorre raramente na NMM. A presença de alteração sensitiva sugere síndrome de Lewis-Sumner.

Diagnóstico

O diagnóstico é estabelecido pela presença de bloqueios da condução nervosa, parciais, multifocais e persistentes, em estudos de condução nervosa motora, mas não da sensitiva. A síndrome de Lewis-Sumner possui perda sensitiva, bem como fraqueza, com bloqueio da condução tanto em nervos sensitivos quanto motores.

Tratamento

IgIV (2 g/kg) é o tratamento inicial da neuropatia multifocal motora, e quase 80% dos pacientes respondem dentro de 1 semana. Entretanto, a melhora é normalmente breve (3 a 6 semanas), de modo que tratamentos repetidos são necessários, indefinidamente.[11] A melhora clínica é com frequência acompanhada por redução ou resolução do bloqueio da condução motora em alguns, mas não em todos os nervos, porém não se correlaciona constantemente com redução nos títulos de anticorpos antigangliosídeos. Os pacientes podem finalmente se tornar refratários à IgIV, e outro agente pode ser necessário, como rituximabe (p. ex., 375 mg/m^2 por semana, durante 4 semanas) ou azatioprina (2 a 3 mg/kg/dia). Plasmaférese e corticosteroides são geralmente ineficazes e foram associados à piora da neuropatia em alguns pacientes. A síndrome Lewis-Sumner, uma variante multifocal de CIDP, responde aos mesmos tratamentos dessa modalidade de polirradiculoneuropatia.

Neuropatias paraneoplásicas

Definição

As neuropatias paraneoplásicas (Cap. 179) são resultantes de um "efeito a distância" do câncer, não causado por invasão metastática do tecido neural; radioterapia ou quimioterapia; perturbações metabólicas, vasculares ou hormonais; ou infecções oportunistas. Admite-se a hipótese de que elas sejam o resultado de respostas imunes do hospedeiro a um antígeno ou antígenos tumorais, que também estão presentes nos tecidos neurais.

Epidemiologia

Síndromes paraneoplásicas ocorrem em menos de 1% dos pacientes com câncer, e neuropatia periférica é somente uma das síndromes paraneoplásicas. Embora mais de 25% dos pacientes com câncer tenham neuropatia evidente ao exame neurológico, a relação com malignidade não está esclarecida. Neuropatia paraneoplásica pode se desenvolver antes, durante ou depois que o tumor é diagnosticado. Em certos tumores, as neuropatias são características e requerem investigação completa de câncer. Por exemplo, o carcinoma de pequenas células do pulmão (Cap. 191) é de longe a neoplasia subjacente mais comum, seguida por carcinoma do estômago, mama, cólon, reto, ovário e próstata.

Biopatologia

Neuropatia sensitiva subaguda resulta de uma ganglionite imune que destrói os neurônios sensitivos nos gânglios da raiz dorsal. Infiltração de células inflamatórias composta de células T $CD4^+$ e $CD8^+$, além de plasmócitos, é vista no estroma que circunda os neurônios dos gânglios da raiz dorsal. Outras manifestações incluem a atrofia das raízes dorsais; perda de neurônios sensitivos que parecem ser substituídos por uma proliferação de células satélite (nódulo de Nageotte); degeneração axonal e degeneração secundária da coluna dorsal da medula. Infiltrados inflamatórios também podem ser encontrados nos nervos periféricos ou músculos. Biópsias do nervo sural revelam apenas a perda de fibras nervosas mielinizadas.

Manifestações clínicas

A neuropatia sensitiva subaguda é caracterizada por comprometimento agudo e progressivo de todas as modalidades sensitivas, incluindo ataxia sensitiva grave e arreflexia.[12] Neuropatia sensitiva subaguda pode preceder o diagnóstico de tumor por meses, ou mesmo anos.

No início, os pacientes podem ter dor intensa, queimação e sensações de ardência. Outros sintomas incluem dormências, formigamento e progressiva perda sensitiva, que pode ser assimétrica. Os sintomas progridem rapidamente, vindo a comprometer todos os quatro membros, o tronco e a face. O quadro clínico pode, então, estabilizar-se, embora nessa fase o paciente muitas vezes esteja totalmente incapacitado. Alguns pacientes podem ter evolução indolente.

O exame neurológico revela perda de reflexos profundos e comprometimento de todas as modalidades de sensibilidade; modalidades relacionadas com fibras grossas, como sentido de vibração e de posição segmentar, são as mais intensamente afetadas. A perda de noção segmentar pode resultar em ataxia sensitiva grave, com movimentos pseudoatetóticos das mãos, com incapacidade de andar, apesar de a força estar normal. Comprometimento de nervos cranianos inclui surdez neurossensorial, perda de paladar e dormência na face. O padrão simétrico dos sintomas às vezes sugere radiculopatia ou plexopatia.

Encefalomielite paraneoplásica caracterizada por perda neuronal em diversas áreas, multifocal, em regiões dos hemisférios cerebrais, sistema límbico, cerebelo, tronco cerebral, medula espinal e gânglios autonômicos, desenvolve-se muitas vezes nos pacientes com neuropatia sensitiva subaguda. Os sintomas autonômicos incluem impotência, boca seca e constipação.

Diagnóstico

O diagnóstico é baseado no reconhecimento da neuropatia no contexto de malignidade.[13] Os resultados dos estudos laboratoriais de rotina geralmente são normais. O diagnóstico é suportado pelo achado de anticorpos policlonais séricos IgG anti-Hu, também chamados anticorpos antineuronais tipo 1, ou por imunofluorescência indireta ou imuno-histoquímica, e confirmados por análise *Western blot*.

Neuropatia ou polineuropatia subaguda dolorosa assimétrica em paciente idoso deve sugerir a investigação de carcinoma do pulmão, isto porque o câncer de pulmão de pequenas células (Cap. 191) é responsável por mais de 80% dos tumores associados. Neuropatia sensitiva subaguda também foi descrita em pacientes com adenocarcinoma do pulmão, mama, ovário, estômago, cólon, reto e próstata, bem como no linfoma de Hodgkin e não Hodgkin. Em pacientes sem nenhuma evidência

de câncer, a detecção de anticorpos anti-Hu deve recomendar o estudo de tomografia computadorizada do tórax, com especial atenção aos linfonodos mediastinais. O uso da tomografia de emissão de pósitron corporal total com fluorodesoxiglicose é preconizado no diagnóstico precoce em pacientes com anticorpos anti-Hu, ou suspeita de neuropatia sensitiva subaguda. Esse método de imagem pode revelar adenopatia neoplásica meses antes de a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética poderem detectá-la.

Tratamento

A neuropatia sensitiva subaguda responde pouco a plasmaférese, IgIV e medicações imunossupressoras, mesmo quando esse tratamento é iniciado de forma precoce no curso da doença. O tratamento bem-sucedido do tumor raramente induz à remissão da neuropatia sensitiva subaguda, porém pode estabilizar os sintomas.

Outras Neuropatias Possivelmente Associadas a Câncer

Neuropatia sensório-motora

Neuropatia sensório-motora ocorre em aproximadamente 25% dos pacientes com todo tipo de tumores. A neuropatia pode ter um início agudo ou subagudo, com uma evolução progressiva ou recorrente-remitente. Uma vez que nenhum anticorpo antineuronal foi especificamente associado a essas neuropatias, a sua natureza paraneoplásica não está estabelecida. Neuropatias graves ou recorrentes com frequência precedem o diagnóstico de câncer, mas a procura de malignidade em geral é limitada a uma radiografia de tórax, amostras de fezes para sangue, e exames de sangue de rotina. Não há tratamento específico para essas neuropatias, e a sua progressão não se correlaciona necessariamente com a da malignidade.

Neuropatia associada à vasculite paraneoplásica

Neuropatia por vasculite não sistêmica, que também pode comprometer o músculo, ocorre em associação a vários tipos de tumores, incluindo carcinoma pulmonar de pequenas células, linfoma, e carcinoma do rim, estômago e próstata. Sintomas neurológicos podem se desenvolver antes ou depois de o tumor ser diagnosticado. A neuropatia é subaguda e progressiva e usualmente afeta homens mais velhos. Assim como muitos distúrbios paraneoplásicos, essas neuropatias com frequência respondem fracamente ao tratamento.

Neuropatias por vasculite

Definição

As neuropatias por vasculite (Tabela 420-4) geralmente se apresentam como mononeurite múltipla axonal aguda ou subaguda, dolorosa. Há comprometimento motor e sensitivo agudo em múltiplos nervos. O número de nervos afetados pode ser suficientemente extenso para tornar difícil a distinção entre neuropatia multifocal e polineuropatia. Ocasionalmente, a neuropatia por vasculite se apresenta como neuropatia sensitiva, neuropatia trigeminal, neuropatia compressiva ou neuropatia autonômica. A neuropatia pode ocorrer em associação à vasculite sistêmica, portanto, envolvendo outros órgãos e sistemas, bem como isoladamente, afetando apenas nervo e músculo.

Tabela 420-4

Vasculite sistêmica e neuropatia

TIPO	CARACTERÍSTICAS SOROLÓGICAS	CARACTERÍSTICAS ASSOCIADAS	TIPO DE NEUROPATIA USUAL	PREVALÊNCIA DE NEUROPATIA
Artrite reumatoide	FR 80% a 90%	Artralgias, artrite frequentes; múltiplos órgãos	Mononeurite múltipla e neuropatia sensorimotora	50% dos pacientes com vasculite
Churg-Strauss	c-ANCA <30%	Eosinofilia	Mononeurite múltipla	20% dos pacientes
	p-ANCA <50%	Asma		
Granulomatose com poliangeíte	c-ANCA 75% a 90% p-ANCA <20%	Pulmonar e renal	Mononeurite múltipla	15% dos pacientes
Poliarterite nodosa	c e p-ANCA rara	Múltiplos órgãos, 30% da hepatite B	Mononeurite múltipla	60% dos pacientes
Crioglobulinemia mista	Não	Hepatite C, púrpura frequente	Mononeurite múltipla	20% a 90% dos pacientes
Síndrome de Sjögren	α-Ro/SS-A 60%, α-La/SS-B 50%	Olhos secos, boca seca, mulheres 90%	Sensitiva	25% dos pacientes
Lúpus eritematoso sistêmico	triagem de ANA >90%	Múltiplos órgãos	Neuropatia sensório-motora	5% a 20% dos pacientes

ANA = anticorpos antinucleares; FR = fator reumatoide; p e c-ANCA = anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos, citoplasmáticos e perinucleares; α-Ro/SS-A e α-La/SS-B = anticorpos para Ro/SS-A e La/SS-B antígenos.

Epidemiologia

A neuropatia por vasculite sistêmica é mais comum do que a neuropatia por vasculite não sistêmica. É predominante entre a quinta e a oitava década de vida, podendo ocorrer em qualquer idade. Particularmente a mononeurite múltipla é comum em várias formas de vasculite sistêmica. A artrite reumatoide (Cap. 264) evolui para vasculite reumatoide sistêmica em 5% a 15% dos pacientes, e neuropatia por vasculite se desenvolverá em cerca de 50% desses pacientes. Mais de 50% dos pacientes com síndrome de Churg-Strauss (Cap. 270), 40% a 50% com granulomatose com poliangeíte (Cap. 270), 35% a 75% com poliarterite nodosa (Cap. 270) e a maioria dos pacientes com crioglobulinemia mista (Cap. 187) manifestam neuropatia. Pacientes com síndrome de Sjögren (Cap. 268) muitas vezes apresentam neuropatias sensitivas como primeira manifestação clínica. Neuropatias periféricas são incomuns no lúpus eritematoso sistêmico.

Biopatologia

Nos pacientes com mononeurite múltipla, desenvolve-se degeneração axonal como resultado de isquemia causada pela vasculite. Inflamação e necrose imunomediadas das paredes dos vasos sanguíneos ocluem a luz do vaso, resultando em dano isquêmico. Pequenas artérias ou arteríolas (50 a 300 μm) são mais comumente afetadas, em especial aquelas responsáveis pela distribuição de nutrientes para segmentos proximais de nervos. Infartos nervosos verdadeiros são raros.

A inflamação imunomediada é associada a complexos antígeno-anticorpo, que são depositados na parede do vaso sanguíneo. Anticorpos também se ligam diretamente aantígenos das células endoteliais. Em ambas as circunstâncias, o sistema complemento é ativado, conforme evidenciado pela deposição de complexo de ataque à membrana. Fatores quimiotáticos então recrutam neutrófilos, os quais liberam enzimas proteolíticas e radicais livres.

A neuropatia sensitiva da síndrome de Sjögren provavelmente resulta da infiltração dos gânglios das raízes dorsais por células T citotóxicas. Alguns pacientes com vasculite sistêmica têm neuropatias simétricas em vez de mononeuropatias múltiplas. A patogênese desses casos não está definida.

Manifestações clínicas

Os pacientes em geral têm um início relativamente súbito de fraqueza ou perda sensitiva dolorosa, focal ou multifocal. Esses sintomas refletem isquemia em algum lugar ao longo do comprimento do nervo ou dos nervos, geralmente nas extremidades inferiores.

Diagnóstico

Biópsia de nervos sensitivos clinicamente afetados (sural, fibular superficial ou radial superficial) é muitas vezes necessária porque o tratamento pode ser agressivo e em longo prazo. A biópsia de nervo fibular superficial pode ser combinada com biópsia de músculo na mesma incisão. Achados histopatológicos diagnósticos de vasculite ocorrem em 60% dos pacientes, e aspectos menos específicos como perda multifocal de fibras, em outros. Esses achados de vasculite incluem destruição do vaso e inflamação dentro da parede vascular. Necrose fibrinoide, cicatrização na parede vascular, recanalização, neovascularização e presença de hemossiderina são aspectos histológicos comuns de vasculite, mas não essenciais.

Embora a biópsia de nervo seja o "padrão-ouro" para o diagnóstico, achados clínicos, sorológicos e eletrofisiológicos podem sugerir o diagnóstico. Por exemplo, EMG e estudos de velocidade de condução nervosa podem distinguir entre mononeurite múltipla e uma neuropatia simétrica. É essencial confirmar anormalidades da velocidade de condução nervosa em um nervo antes da biópsia. Um início agudo ou subagudo de fraqueza ou perda sensitiva assimétrica na distribuição de nervos individuais sugere mononeurite múltipla, particularmente no contexto de um transtorno conhecido do tecido conjuntivo. Sintomas sistêmicos, como perda de peso e púrpura inexplicada, ou sintomas constitucionais, como febre, mialgias, artralgias, doença pulmonar, queixas abdominais, erupções, ou suores noturnos, sugerem vasculite sistêmica em um paciente com mononeurite múltipla.

A velocidade de hemossedimentação está usualmente elevada nas vasculites sistêmicas, mas é normal nos casos não sistêmicos. Anticorpo citoplasmático antineutrofílico perinuclear e citoplasmático (p-ANCA e c-ANCA) sugere granulomatose com poliangeíte (Cap. 270) ou síndrome de Churg-Strauss (Cap. 270). A hepatite C (Cap. 149) é em geral associada à presença de crioglobulinas. Concentrações séricas de complemento, antígeno nuclear, níveis de enzima conversora de angiotensina, eletroforese das proteínas séricas e sorologia para HIV, geralmente são indicadas. A análise do LCR em geral não é útil em casos de neuropatia por vasculite, mas pode ser necessária para excluir infecções (p. ex., doença de Lyme [Cap. 321]) ou outras causas inflamatórias.

Diagnóstico Diferencial

Mononeurite múltipla aguda ou subaguda pode também resultar de diabetes, sarcoidose, doença de Lyme e infiltração neoplásica dos nervos. Neuropatia motora multifocal com bloqueio da condução e síndrome de Lewis-Sumner podem se assemelhar à mononeurite múltipla por vasculite. Neuropatias sensitivas semelhantes àquelas da síndrome de Sjögren podem ocorrer em pacientes com diabetes, síndromes paraneoplásicas associadas aos anticorpos anti-Hu, e deficiência de piridoxina.

Tratamento

Vasculite Sistêmica

Na maioria das neuropatias por vasculite (Cap. 270), é indicada a prednisona oral (1 mg/kg) para casos relativamente brandos, mas metilprednisolona intravenosa (1.000 mg/dia por 3 a 5 dias) pode ser indicada como tratamento inicial em casos graves. Aplicação diária é comumente usada durante os primeiros 2 meses, ou mais, se a doença permanecer ativa. Subsequentemente, a dose é diminuída com transição para aplicação em dias alternados e descontinuação, dependendo do quadro clínico e das características sistêmicas associadas.

Tratamento com corticosteroide pode ser adequado para a síndrome de Churg-Strauss, porém medicação adicional é geralmente necessária em outras formas de neuropatia por vasculite sistêmica. Na maioria dos casos de granulomatose com poliangeíte, é indicada a terapia combinada com glicocorticoides e ciclofosfamida oral (2 mg/kg/dia) ou metotrexato oral (7,5 mg/sem). Azatioprina (2 a 3 mg/kg/dia) é uma alternativa.

Diante do fato de que os pacientes com neuropatia por vasculite não sistêmica podem se recuperar de forma espontânea, ou ter uma evolução relativamente benigna, prednisona oral, em baixa dose, ou em dias alternados (60 a 80 mg/dia) com frequência constitui o tratamento adequado. Azatioprina ou metotrexato pode ser usado semanalmente como agente alternativo ao glicocorticoide. Doses como 60 mg de prednisona em dias alternados, 2 a 3 mg/kg/dia de azatioprina ou 7,5 a 15 mg/sem de metotrexato, são doses iniciais razoáveis que podem por fim ser diminuídas gradativamente caso esteja comprovada a eficácia dos tratamentos.

Prognóstico

A maioria dos casos de vasculite sistêmica e não sistêmica responde, pelo menos parcialmente, ao tratamento. O prognóstico dos pacientes com vasculite não sistêmica é melhor do que o dos pacientes com vasculite sistêmica, com menor número de episódios de dano nervoso; a doença pode ser monofásica ou recorrente-remitente ao longo de um período de anos. A maioria dos pacientes recupera a capacidade de andar.

Neuropatia do doente crítico

Definição

Polineuropatia do doente crítico é uma neuropatia axonal, aguda ou subaguda, dependente do comprimento, que ocorre em pacientes criticamente enfermos, não como uma consequência direta da sua doença subjacente. A neuropatia é monofásica e se recupera, pelo menos em parte, se o paciente sobreviver à doença subjacente.[14]

Epidemiologia

A incidência de polineuropatia do doente crítico é incerta por causa de critérios diagnósticos variáveis. Além disso, ela frequentemente é acompanhada de miopatia (Cap. 421), que costuma ser indistinguível da polineuropatia. A polineuropatia do doente crítico ocorre frequentemente em pacientes com síndrome de resposta inflamatória sistêmica (Caps. 106 e 108), uma resposta inflamatória generalizada do hospedeiro à doença crítica; até 70% dos pacientes com sepse têm uma neuropatia axonal dependente do comprimento.

Biopatologia

Biópsias de nervo identificaram infiltração linfocítica perivascular, macrófagos e citocinas como interleucina-1β, interferon-γ e interleucina-12. Isquemia causada por uma distribuição anormal, induzida pela sepse, do fluxo sanguíneo capilar, privação nutricional e hipoglicemia também foi responsabilizada pela polineuropatia do doente crítico.

Manifestações clínicas

O achado típico é o desenvolvimento rápido de intensa fraqueza de membros, dias a semanas depois de adquirir uma doença grave que exigiu admissão em unidade de terapia intensiva e suporte ventilatório. Músculos respiratórios são em geral comprometidos, resultando assim na incapacidade de desmame do respirador. Reflexos tendinosos profundos presentes distinguem a polineuropatia do doente crítico da polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda. O exame da sensibilidade é difícil de realizar em pessoas gravemente doentes, mas é usualmente normal.

Diagnóstico

Estudos laboratoriais raramente são úteis. A proteína no LCR é normal, diferentemente do que acontece com a polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda. Normalidade da contagem de células exclui transtornos infecciosos ou inflamatórios. Níveis de creatina quinase são normais, diferindo da miopatia da doença clínica, na qual esses níveis podem estar elevados.

As velocidades de condução nervosa motoras estão normais, com amplitudes reduzidas ou ausentes do potencial de ação muscular composto. A polineuropatia do doente crítico é uma doença predominantemente motora, de modo que as velocidades de condução sensitivas são normais. Atividade espontânea anormal por lesão axonal pode ocorrer dentro de 1 a 3 semanas do início. A presença de anormalidades neuropáticas e miopáticas sugere que a polineuropatia do doente crítico e a miopatia do doente crítico coexistem.

Diagnóstico Diferencial

Distinguir entre miopatia do doente crítico e polineuropatia do doente crítico pode ser difícil. Glicocorticoides e agentes bloqueadores neuromusculares predispõem à miopatia (Cap. 421), que ocorre em até 5% dos pacientes criticamente enfermos e também é manifestada como fraqueza rapidamente progressiva dos membros e diafragma. A biópsia muscular e técnicas elétricas especiais auxiliam no diagnóstico da miopatia da doença crítica. A polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda

é semelhante à polineuropatia do doente crítico, podendo ser distinguida pela velocidade de condução nervosa lenta e LCR anormal. Neuropatia axonal motora aguda ou neuropatia axonal motora e sensitiva aguda podem ser mais difíceis de distinguir, particularmente se sepse ou outro transtorno subjacente resultar em um LCR anormal; não obstante, a presença de anticorpos antigangliosídeos pode ajudar a distinguir essas doenças da polineuropatia do doente crítico. Miastenia grave (Cap. 422), intoxicação pela toxina botulínica (Cap. 296) e outras toxinas podem causar quadro clínico semelhante.

Tratamento

O tratamento é dirigido para a doença ou doenças subjacentes, como a sepse (Cap. 108). Glicocorticoides e agentes bloqueadores neuromusculares devem ser evitados, se possível, porque ambos foram associados à miopatia do doente crítico.

Prognóstico

Foi relatada mortalidade intra-hospitalar tão alta quanto 84% nos pacientes com polineuropatia do doente crítico, em comparação com 50% em pacientes similarmente doentes, porém sem essa neuropatia. Embora a maioria dos pacientes melhore se sobreviver à sua doença subjacente, até 10% têm intensa e persistente fraqueza dos membros e são dependentes do respirador. A maioria dos pacientes tem alguma evidência de fraqueza 2 anos depois da alta.

Neuropatia diabética e outras neuropatias metabólicas

Definição

As neuropatias periféricas diabéticas podem ser separadas em dois grandes grupos: (1) neuropatias simétricas, predominantemente sensitivas ou autonômicas (ou ambas) e (2) mononeuropatias ou plexopatias assimétricas.

Epidemiologia

Diabetes (Cap. 229) é a causa mais frequente de neuropatia no mundo ocidental. Neuropatia diabética ocorre em 8% a 70% dos pacientes com diabetes, dependendo dos critérios usados para diagnosticar neuropatia, e os pacientes com retinopatia ou albuminúria franca têm probabilidade duas vezes maior de ter neuropatia. Polineuropatias simétricas distais são a modalidade de neuropatia diabética mais encontrada, porém neuropatia autonômica distal também é comum.[15] Por exemplo, impotência se desenvolve em 20% a 60% dos homens diabéticos, mas disfunção autonômica disseminada se desenvolve em menos de 5%.

Biopatologia

Polineuropatia Simétrica Distal e Neuropatia Autonômica

A patogênese da polineuropatia simétrica distal e da neuropatia autonômica envolve anormalidades microvasculares e metabólicas, com uma ligação causal entre níveis aumentados de glicemia e o desenvolvimento e a progressão da neuropatia diabética. Os mecanismos pelos quais a hiperglicemia causa disfunção nervosa podem incluir ativação da via dos polióis, glicosilação extensa, atividade alterada de diacilglicerol/proteína quinase, e estresse oxidativo. Evidência de modelos animais sugere um papel de fatores neurotróficos, em particular, o fator de crescimento do nervo, o qual suporta seletivamente os axônios de fibras finas sensitivos e simpáticos.

Neuropatias Assimétricas Agudas

Admite-se que a natureza focal dessas neuropatias diabéticas decorra da oclusão das arteríolas endoneurais, com resultante dano isquêmico ao nervo. Alterações sugestivas de vasculite são observadas nos vasos sanguíneos epineurais e perineurais em cerca de 50% dos casos, e infiltrados linfocíticos perivasculares são comuns.

Manifestações clínicas

Polineuropatia Sensitiva Distal e Neuropatia Autonômica

Polineuropatia simétrica distal normalmente se manifesta com perda sensitiva simétrica, insidiosa, de modalidades de fibras finas (dor e temperatura) e grossas (propriocepção). Parestesias ou disestesias dolorosas (p. ex., pés ardendo, queimando ou formigando) são comuns, embora não invariáveis. Marcha instável pode ser o sintoma inicial. Fraqueza é habitualmente mínima, mesmo nos músculos distais dos pés. Os reflexos aquileus estão geralmente abolidos, embora os reflexos patelares possam estar presentes. Pés e panturrilhas muitas vezes se tornam frios e eritematosos. Progressão lenta dos sintomas e sinais sensitivos das porções distais para as proximais é a regra. Quando os sintomas alcançam os joelhos, muitas vezes anormalidades sensitivas se manifestam nas mãos.

Quando as alterações sensitivas atingem os joelhos, os sintomas da neuropatia autonômica geralmente começam: gastroparesia, constipação que pode se alternar com diarreia, hipotensão ortostática, anidrose, arritmias cardíacas e impotência. Anormalidades autonômicas podem ser o componente mais incapacitante da neuropatia diabética.

Neuropatias Assimétricas Agudas

Neuropatias assimétricas agudas causam sintomas focais ou multifocais, dependendo do nervo ou nervos periféricos afetados. Elas são geralmente acompanhadas por dor aguda e intensa na região afetada. A dor pode ser profunda e surda ou latejante e lancinante. A maioria dos casos de neuropatia diabética aguda focal ou multifocal eventualmente se resolve, pelo menos em parte. A dor pode se resolver dentro de alguns meses, enquanto a fraqueza pode levar 1 ano ou mais para se recuperar ou pode persistir. As manifestações focais ou multifocais incluem:

Radiculoplexoneuropatia lombossacra diabética. Os pacientes são frequentemente idosos com diabetes tipo 2 (Cap. 229). Dor assimétrica na parte superior da coxa é seguida por fraqueza e atrofia progressivas dos músculos proximais da perna. Progressão para a outra perna ocorre frequentemente. Em cerca de 50% dos afetados, também se desenvolvem sintomas autonômicos (Cap. 418), incluindo disfunção ortostática, hipotensão, disfunção gastrointestinal e sexual. A fraqueza pode progredir, e cerca de 50% dos pacientes necessitam de cadeira de rodas para deambulação. Muitos precisam de opiáceos para controle da dor. Depois do nadir, o paciente usualmente se estabilizará durante vários meses, seguindo-se de melhora progressiva. Até 50% dos pacientes não recuperam completamente a deambulação.

Radiculopatia truncal. Tem início agudo, focal, com dor e perda sensitiva e se manifesta em determinada região do tronco. Em casos extremos, os músculos da parede abdominal se tornam fracos, assemelhando-se a uma hérnia. Como no caso da radiculoplexoneuropatia lombossacra diabética, pelo menos melhora parcial ocorrerá depois de um período de meses, mas a dor é difícil de controlar.

Neuropatias cranianas. A manifestação clássica é a paralisia aguda do nervo oculomotor, na qual dor retro-orbitária é seguida por diplopia e ptose palpebral. As fibras pupilares muitas vezes são poupadas, distinguindo-se desse modo do transtorno resultante de lesões que comprimem o nervo oculomotor e causam pupila dilatada. Achados semelhantes podem ocorrer com os nervos troclear e abducente. Paralisia de Bell é mais frequente em pacientes diabéticos e tende a comprometer menos o paladar do que nos pacientes sem diabetes.

Mononeuropatias compressivas. Neuropatias compressivas, como síndrome do túnel do carpo, ocorrem mais frequentemente em pacientes diabéticos, por razões que não estão bem esclarecidas. Não se sabe se a resposta ao tratamento da síndrome do túnel do carpo é mais eficaz quando essas mononeuropatias ocorrem independentemente de diabetes.

Diagnóstico

Polineuropatia Sensitiva Distal

O diagnóstico da polineuropatia sensitiva distal é baseado na identificação de uma neuropatia predominantemente sensitiva dependente do comprimento, na presença de diabetes tipo 1 ou tipo 2. A neuropatia pode se desenvolver independentemente de bom controle da glicemia. Neuropatias clinicamente semelhantes ocorrem em pacientes com anormalidades da glicose que são detectáveis apenas pelo teste oral de tolerância à glicose. Estudos da condução nervosa em geral mostram amplitudes baixas ou indetectáveis do potencial de ação do nervo sensitivo; quando detectáveis, a condução sensitiva pode estar ligeiramente lenta. As amplitudes do potencial de

ação muscular composto são frequentemente reduzidas. Exames da velocidade de condução nervosa motora estão levemente lentificados, mesmo se houver, clinicamente, apenas mínimo comprometimento motor. EMG de agulha nos músculos distais normalmente demonstra alterações características de denervação crônica. Ocasionais fibrilações e ondas agudas positivas também podem estar presentes.

Neuropatia Assimétrica Aguda

As neuropatias focais tendem a ocorrer em pacientes mais idosos com diabetes tipo 2. As síndromes características são diagnosticadas com base nas suas manifestações clínicas e associação ao diabetes. EMG pode demonstrar denervação pronunciada nos músculos afetados. Evidência de polineuropatia simétrica distal concomitante está com frequência presente clinicamente e por estudos eletrofisiológicos.

Tratamento

Polineuropatia Simétrica Distal

Um objetivo importante no tratamento da polineuropatia simétrica distal é a prevenção da osteomielite (Cap. 272) e da resultante amputação de dedos e pés. Uma vez que os pacientes muitas vezes não sentem traumatismos nos seus pés, atenção no cuidado dos pés é importante. Tratamentos específicos para reverter ou sustar a progressão da polineuropatia simétrica distal em pacientes diabéticos ainda não são disponíveis. A terapia atual é baseada no controle da hiperglicemia, tratamento dos sintomas e nos cuidados dos pés. Controle da glicemia (Cap. 229) permanece o único tratamento comprovado para retardar o início e a progressão lenta da polineuropatia simétrica distal.[A8] Entretanto, não se tem pleno conhecimento quanto ao limiar de hemoglobina A_{1c} abaixo do qual os pacientes evitem risco para a neuropatia. Para o tratamento da dor (Cap. 30), a terapia de combinação de gabapentina (começando com 300 mg três vezes ao dia aumentando até mais de 600 mg três vezes ao dia) e doses baixas de morfina de liberação prolongada (p. ex., 15 mg duas vezes ao dia) é efetiva quando os tratamentos menos agressivos falham.[A9] A pregabalina é efetiva em doses de 300 a 600 mg diários.[A10] A duloxetina (60 a 120 mg diários)[A11] e medicações antidepressivas tricíclicas (p. ex., amitriptilina 10 a 100 mg ou nortriptilina 10 a 100 mg) podem também ser úteis.[A12] Devido aos potenciais efeitos adversos sedativos, essas medicações são usualmente iniciadas com uma dose baixa dada ao deitar e depois aumentada gradualmente com base nos benefícios e toxicidade.

Neuropatia Assimétrica Aguda

Embora a neuropatia assimétrica aguda em geral se resolva espontaneamente, a melhora pode levar meses e permanecer incompleta. Corticosteroides intravenosos, IgIV ou plasmaférese podem melhorar a velocidade e extensão da recuperação, porém esses tratamentos não têm seus benefícios estabelecidos. O manejo da dor é similar ao da polineuropatia simétrica distal. Dado que a dor nos pacientes com radiculoplexoneuropatia lombossacra e radiculopatia truncal diabéticas é focal, terapia tópica com capsaicina pode ser eficaz.

Neuropatias infecciosas

Neuropatias Associadas à Infecção pelo HIV

O sistema nervoso periférico pode ser comprometido em todas as fases da infecção pelo HIV (Cap. 394). A neuropatia periférica mais comum é a polineuropatia axonal sensitiva distal, dolorosa, que é semelhante à neuropatia tóxica causada pelos inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTRs), incluindo a zidovudina, zalcitabina, didanosina, estavudina e lamivudina. Quando é suspeitada uma neuropatia iatrogênica, a descontinuação dos INTRs pode resultar em melhora dos sintomas. Em contraposição, uma neuropatia causada pelo HIV tende a se estabilizar ou melhorar com tratamento antirretroviral.

Neuropatias inflamatórias como a polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda também podem ocorrer nas fases iniciais da infecção pelo HIV; a dissociação albumino-citológica no LCR usualmente vista nessas condições pode não ser evidente nos pacientes HIV-positivos, em razão de uma leve pleocitose mononuclear no LCR. A resposta dessas neuropatias à plasmaférese ou à IgIV é geralmente boa. Em fases mais tardias da infecção pelo vírus HIV, o citomegalovírus (Cap. 376) pode causar polirradiculopatia lombossacra aguda como resultado da invasão direta das raízes nervosas, ou uma mononeurite múltipla, através de mecanismo "vasculítico".

Neuropatias Associadas ao Herpes-Zóster

O vírus varicela-zóster (Cap. 375) em geral permanece latente nos gânglios cranianos ou espinais após a resolução de uma infecção sistêmica. A reativação, que é mais frequente em pessoas idosas e pacientes imunocomprometidos, causa uma erupção cutânea vesicular, acompanhada por prurido e disestesias. O herpes-zóster se resolve espontaneamente, mas é muitas vezes seguido de neuralgia pós-herpética, que é caracterizada por dor intensa persistindo durante mais de 6 semanas após o aparecimento do exantema. O tratamento precoce com aciclovir oral (800 mg cinco vezes ao dia durante 7 dias) pode reduzir a duração da fase aguda e o risco de neuralgia pós--herpética. O uso concomitante de corticosteroides em adição ao aciclovir melhora a dor aguda sem exacerbar a disseminação viral, mas não reduz a incidência ou gravidade da neuralgia pós-herpética.

Neuropatia Associada à Doença de Lyme

Borrelia burgdorferi causa uma doença com três fases (Cap. 321). Na primeira fase, logo depois e na mesma área de uma picada de carrapato, aparece uma erupção pruriginosa (eritema migratório) que desaparece de forma espontânea após alguns dias. A segunda fase é frequentemente associada a complicações neurológicas, como meningite linfocítica e neuropatias periféricas e cranianas focais e multifocais; manifestações características são paralisia facial uniou bilateral e radiculite. A terceira fase é associada a complicações neurológicas graves, incluindo encefalopatia, encefalomielite e uma polineurite axonal predominantemente sensitiva. A pleocitose linfocítica no LCR e demonstração de infecção pela *B. burgdorferi* no soro ou no LCR são os principais achados laboratoriais. O tratamento é discutido no Capítulo 321.

Neuropatia Associada à Hanseníase

Hanseníase (Cap. 326) não é frequente nos Estados Unidos, mas é a causa mais comum de neuropatia periférica em alguns países em desenvolvimento. A lepra se manifesta de diferentes formas, dependendo do sistema imune do hospedeiro. Pacientes com imunidade normal, mediada por células, tendem mais a ter uma forma tuberculoide, caracterizada por lesões cutâneas hipopigmentadas associadas à sensibilidade diminuída. Em pacientes com imunidade anormal mediada por células, desenvolve-se a forma lepromatosa, mais grave, com lesões mutiladoras. Um padrão de mononeurite múltipla com importante perda da sensibilidade superficial é a manifestação clínica mais encontrada na hanseníase.

Se tratadas precocemente, as neuropatias da hanseníase melhoram. As recomendações da Organização Mundial da Saúde indicam terapia de combinação, que inclui dapsona (50 a 100 mg, ou 200 a 250 mg/sem), rifampicina (600 mg, mensalmente) e clofazimina (100 mg/dia) (Cap. 326).

Neuropatia Associada à Difteria

A vacinação tem tornado a difteria (Cap. 292) rara nos países desenvolvidos, mas é uma causa importante de neuropatia subaguda nos países em desenvolvimento. Algumas cepas de *Corynebacterium diphtheriae* produzem uma neurotoxina potente que causa fraqueza do palato, defeitos de acomodação do cristalino e paralisias extraoculares. Essas manifestações agudas são seguidas por paralisia dos membros que se assemelha à polineuropatia inflamatória aguda desmielinizante (anteriormente). A neuropatia causada pela neurotoxina em geral se resolve com a resolução da infecção. O organismo da difteria pode ser erradicado por terapia com antibióticos como a eritromicina (2 g/dia por via intravenosa, divididos duas vezes ao dia, para adultos) ou penicilina (penicilina G procaína, 1,2 milhão U/dia por via intramuscular, dividido duas vezes ao dia, por 14 dias). Entretanto, a neuropatia, como outras manifestações da doença, geralmente exige tratamento com antitoxina diftérica, um antissoro hiperimune produzido em cavalos. Dependendo da gravidade da doença, a antitoxina é administrada por via intramuscular ou intravenosa (80.000 a 120.000 unidades com uma duração de 3 dias ou mais) (Cap. 292).

Síndromes tóxicas e de deficiência

Nos países ocidentais, neuropatias tóxicas constituem frequentemente os efeitos colaterais de medicações,[16] em vez de um resultado de exposição ambiental. Na maioria dos casos, a neuropatia iatrogênica é manifestada sob a forma de uma neuropatia axonal dependente do comprimento ou por *dying-back*. O tratamento exige um diagnóstico correto (Tabela 420-5) e a descontinuação do fármaco. A melhora frequentemente demora muitos meses. Em um estudo randomizado de pacientes com neuropatia periférica dolorosa induzida por quimioterapia, a duloxetina (30 mg oralmente uma vez por dia durante 1 semana, e depois 60 mg diariamente durante 4 semanas) resultou em redução da dor maior em comparação com o placebo.[A13]

Tabela 420-5

Neuropatias tóxicas e de deficiência

Associada a agentes antineoplásicos: vincristina, paclitaxel® (Taxol), cisplatina, suramina, talidomida
Associada a antimicrobianos: cloroquina, dapsona, isoniazida, metronidazol, nitrofurantoína
Associada a medicamentos para doenças cardíacas: amiodarona, perexilina, hidralazina
Associada a outros medicamentos: colchicina, tacrolimo, sais de ouro, fenitoína, dissulfiram (Antabuse®), piridoxina (vitamina B_6)
Associada a metais pesados: chumbo, arsênico, mercúrio, tálio
Associada a compostos químicos: acrilamida, dissulfeto de carbono, etilenoglicol, hexacarbonos, ésteres organofosforados, vacor
Neuropatias por deficiência: vitamina B_1, vitamina B_{12}, vitamina E

Neuropatias Compressivas

Os nervos periféricos são vulneráveis à compressão crônica em diversos locais: compressão do nervo mediano no punho, no túnel do carpo (*síndrome do túnel do carpo*), compressão do nervo mediano na parte superior do antebraço, compressão do nervo ulnar no cotovelo (*síndrome do túnel cubital*), compressão do nervo tibial atrás do maléolo medial (*síndrome do túnel do tarso*) e compressão do nervo fibular sobre a cabeça fibular lateral.

Síndrome do túnel do carpo

A compressão do nervo mediano no punho reflete o limitado espaço disponível para o nervo mediano com relação ao osso, à articulação, aos ligamentos, tendões e sinóvia circundantes. Movimento repetitivo do punho é um elemento exacerbador. Outros fatores precipitadores incluem trauma, osteoartrite, cistos sinoviais, mixedema e deposição de amiloide. Sintomas incluem normalmente parestesias dos primeiros três dedos, muitas vezes ocorrendo durante a noite, que são aliviadas sacudindo-se ou elevando-se as mãos. Na apresentação grave, perda sensitiva objetiva na distribuição do nervo mediano, fraqueza dos músculos inervados por esse nervo como o abdutor curto do polegar, e lentificação da condução nervosa através do túnel do carpo (latência distal prolongada) são características. O diagnóstico é sustentado pela identificação do *sinal de Tinel*, no qual a percussão do túnel do carpo provoca dor em choque na distribuição do nervo mediano, e por parestesias e dor produzidas pela flexão sustentada do punho (*sinal de Phalen*). O tratamento começa com imobilização do punho em leve dorsiflexão durante o sono. Injeção de corticosteroides no túnel do carpo provê benefício temporário. A síndrome do túnel do carpo grave é tratada cirurgicamente pela liberação do ligamento anterior do carpo.[A14]

Paralisia de Bell

Paralisia facial unilateral, de início agudo, ocorre com frequência de modo idiopático (paralisia de Bell). O diagnóstico é de exclusão. Paralisia de nervo facial também ocorre no contexto do *herpes-zóster* e é associada a otalgia e lesões variceliformes que afetam a orelha externa, o canal auditivo ou a membrana timpânica. Paralisia facial do tipo de neurônio motor inferior pode ser causada por meningite carcinomatosa (Caps. 195 e 412), sarcoidose (Cap. 95), doença de Lyme (Cap. 321) e infecção pelo HIV (Cap. 394).

Os *tumores primários do nervo facial* podem causar paralisia facial que se desenvolve rapidamente. Paralisia facial também pode ocorrer em *doença do SNC* primária afetando a região bulbopontina, como acidente vascular cerebral (AVC) ou esclerose múltipla (Cap. 411).

Manifestações clínicas e diagnóstico

A maioria dos casos de paralisia facial é idiopática. Os pacientes usualmente notam a paralisia facial à inspeção no espelho pela manhã. Paralisia facial pode ser precedida ou acompanhada por dor atrás da orelha. A gravidade da paralisia varia amplamente.

Tratamento

Em um estudo randomizado, 10 dias de corticosteroides (prednisolona, 25 mg duas vezes ao dia, por 10 dias) administrados precocemente resultou no retorno da função facial, de 63% a 83% em 3 meses, em pacientes com paralisia de Bell idiopática, mas o aciclovir não teve benefício.[A15] Em casos graves, é essencial a proteção da córnea contra lesão por ressecamento.

Prognóstico

A maioria dos pacientes melhora, mas cerca de 10% dos pacientes obtêm pouca recuperação. Regeneração aberrante do nervo facial pode causar sincinesias, espasmos faciais ou lacrimejamento acompanhado de salivação ("síndrome das lágrimas de crocodilo").

Neuralgia do Trigêmeo (*Tic Douloureux*)

Neuralgia do trigêmeo e outras neuralgias cranianas intensamente dolorosas encontram-se discutidas no Capítulo 398.

Referência de Grau A

A1. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9: CD002063.

A2. Raphael JC, Chevret S, Hughes RA, et al. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7: CD001798.

A3. El-Bayoumi MA, El-Refaey AM, Abdelkader AM, et al. Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain Barré syndrome: a randomized study. *Crit Care.* 2011;15:R164.

A4. Hughes RA, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8: CD001446.

A5. van Koningsveld R, Schmitz PI, Meche FG, et al. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. *Lancet.* 2004;363:192–196.

A6. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12:CD001797.

A7. Eftimov F, Vermeulen M, van Doorn PA, et al. Long-term remission of CIDP after pulsed dexamethasone or short-term prednisolone treatment. *Neurology*. 2012;78:1079–1084.

A8. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6: CD007543.

A9. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med.* 2005;352:1324–1334.

A10. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3: CD007076.

A11. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1: CD007115.

A12. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: an umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161:639–649.

A13. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309:1359–1367.

A14. Jarvik JG, Comstock BA, Kliot M, et al. Surgery versus non-surgical therapy for carpal tunnel syndrome: a randomised parallel-group trial. *Lancet.* 2009;374:1074–1081.

A15. Gronseth GS, Paduga R. Evidence-based guideline update: steroids and antivirals for Bell palsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012;79:2209–2213.

Referências Gerais

1. Tazir M, Hamadouche T, Nouioua S, et al. Hereditary motor and sensory neuropathies or Charcot-Marie-Tooth diseases: an update. *J Neurol Sci*. 2014;347:14–22.
2. Rossor AM, Polke JM, Houlden H, et al. Clinical implications of genetic advances in Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Rev Neurol*. 2013;9:562–571.
3. Winer JB. An update in Guillain-Barré syndrome. *Autoimmune Dis*. 2014;2014:793024.
4. van den Berg B, van der Eijk AA, Pas SD, et al. Guillain-Barré syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. *Neurology*. 2014;82:491–497.
5. Kuwabara S, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. *Lancet Neurol*. 2013;12:1180–1188.
6. van den Berg B, Bunschoten C, van Doorn PA, et al. Mortality in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2013;80:1650–1654.
7. Drenthen J, Jacobs BC, Maathuis EM, et al. Residual fatigue in Guillain-Barré syndrome is related to axonal loss. *Neurology*. 2013;81:1827–1831.
8. Eftimov F, van Schaik I. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: update on clinical features, phenotypes and treatment options. *Curr Opin Neurol*. 2013;26:496–502.
9. Bright RJ, Wilkinson J, Coventry BJ. Therapeutic options for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review. *BMC Neurol*. 2014;14:26.
10. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2014;89:214–223.
11. Bayas A, Gold R, Naumann M. Long-term treatment of Lewis-Sumner syndrome with subcutaneous immunoglobulin infusions. *J Neurol Sci*. 2013;324:53–56.
12. Muppidi S, Vernino S. Paraneoplastic neuropathies. *Continuum (Minneap Minn)*. 2014;20:1359–1372.
13. Koike H, Sobue G. Paraneoplastic neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:713–726.
14. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol*. 2011;10:931–941.
15. Dixit S, Maiya A. Diabetic peripheral neuropathy and its evaluation in a clinical scenario: a review. *J Postgrad Med*. 2014;60:33–40.
16. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin*. 2013;63:419–437.

No Brasil

Estudo recente realizado na Universidade Federal Fluminense (UFF), no Rio de Janeiro (n = 1.034), sobre a prevalência de neuropatias periféricas, comparou os resultados obtidos em nosso meio com os de dois centros universitários norte-americanos, o Kansas Medical Center e o Texas Southwestern Medical Center (n = 1.090), fazendo parte do North America and South America (NA-SA) neuropathy project. Os centros da América Latina (SA) são propensos a ver pacientes com neuropatias infecciosas, diabetes e hereditárias como a neuropatia amiloidótica familiar. Os centros terciários norte-americanos (NA) são mais propensos a ver pacientes com CMT. Neuropatias imunomediadas e criptogênicas (idiopáticas) são igualmente vistas em NA e SA.

A hanseníase continua sendo um problema importante no grupo das doenças negligenciadas no Brasil. Trabalhos atuais, realizados em nosso país, têm trazido melhoria da qualidade de vida para esses pacientes. A detecção de contactantes tem norteado pesquisas de campo, no sentido de se identificar a neuropatia e logo convenientemente tratá-la. Estudo com 320 donas de casa contactantes de pacientes com lepra foram testadas com anticorpo antiglicolipídio fenólico (anti-PGL-1) sérico. O número de contatos soropositivos baseados na forma clínica dos casos índex foi 17 (29,3%) para LL, 15 (25,9%) para BL, 14 (24,1%) para BT, e os demais distribuídos para as outras formas da lepra em menores percentuais. Após um ano de seguimento, dois (3,4%) dos contatos soropositivos desenvolveram lepra BT. Esses resultados indicam que o teste com anti-PGL-1 pode ser útil na avaliação da exposição ao antígeno e um instrumento para o diagnóstico da lepra. Na avaliação clínica de pacientes com neuropatia da lepra, particularmente naquelas com espessamento de nervos, estudos por ultrassonografia têm-se revelado úteis, particularmente auxiliando no conhecimento da extensão das lesões como também no diagnóstico diferencial com outras condições, como compressões de diferentes causas e neuropatias inflamatórias (forma hipertrófica da neuropatia desmielinizante inflamatória crônica). A identificação de novas modalidades de apresentação clínica também permite a indicação de condutas mais adequadas, resultando em boa resposta terapêutica. Recentemente relatamos a ocorrência de pacientes que desenvolvem neuropatia multifocal vários anos, ou décadas, após o tratamento de lepra "cutânea". Esses pacientes manifestam dor neuropática, principalmente nas extremidades dos segmentos envolvidos, somando-se alterações motoras e tróficas. A biópsia de nervo superficial é reveladora de achados inflamatórios, incluindo microvasculite. Essa forma de apresentação da hanseníase é denominada LLON (*leprosy late-onset neuropathy*). O tratamento com corticosteroides ou imunoglobulina permite boa recuperação clínica.

Bibliografia

Pasnoor M, et al. North America and South America (NA-SA) neuropathy project. *International Journal of Neuroscience*. 2013;123:563–567.

Bazan-Furini, et al. Early detection of leprosy by examination of household contacts, determination of serum anti-PGL-1 antibodies and consanguinity. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2011;106:536–540.

Elias Jr J, et al. Role of ulnar nerve sonography in leprosy neuropathy with electrophysiologic correlation. *Journal of Ultrasound Medicine*. 2009;28:1201–1209.

Nascimento OJ, et al. Leprosy late-onset neuropathy: an uncommon presentation of leprosy. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2012;70:404–406.

Doenças musculares

Duygu Selcen

Definição

As doenças musculares, também chamadas miopatias, são distúrbios da estrutura ou função do músculo esquelético. As miopatias podem ser primárias e ocorrer isoladamente, ou podem ser parte de um distúrbio multissistêmico.

Epidemiologia

Muitas doenças musculares (Tabela 421-1) são herdadas como autossômicas dominantes, autossômicas recessivas, ligadas ao X ou condições maternas (mitocondriais). Os fatores ambientais que podem precipitar miopatias incluem infecção recente, viagem ao estrangeiro, exposição a medicações tais como as estatinas e abuso de álcool (Cap. 33). O exercício comumente precipita sintomas em pacientes com miopatias metabólicas, em que a exposição ao frio e alimentos ricos em carboidratos ou em potássio podem precipitar fraqueza nas canalopatias do músculo.

Tabela 421-1

Classificação das miopatias

HEREDITÁRIAS

- Distrofias musculares
- Miopatias congênitas
- Miotonia e canalopatias
- Miopatias metabólicas
- Miopatias mitocondriais

ADQUIRIDAS

- Miopatias inflamatórias
- Miopatias endócrinas
- Miopatias associadas a doença sistêmica
- Miopatias induzidas por fármacos/tóxicas

Adaptada de Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

A prevalência da doença muscular está estimada em cerca de 1 por 1.000 pessoas, incluindo distúrbios agudos e transitórios (p. ex., miosite devido a infecções ou causas tóxicas) e distúrbios crônicos inflamatórios ou genéticos que causam morbidade substancial durante décadas ou por toda a vida. As miopatias podem causar morte prematura devido a fraqueza muscular e infecções respiratórias secundárias ou por envolvimento de outros órgãos em doenças multissisêmicas. O envolvimento mitocondrial, que é particularmente comum em algumas doenças musculares, pode causar insuficiência cardíaca ou arritmias fatais.

Biopatologia

A doença muscular pode resultar de uma perturbação da anatomia ou de qualquer processo fisiológico necessário para a contração muscular ou de genes que os controlam. O músculo esquelético é parte de uma unidade motora, que é definida pelo corpo celular do corno anterior, o seu axônio, a junção neuromuscular e as fibras do músculo esquelético inervadas por esse axônio. A unidade motora é coordenada numa forma que permite contração e função do músculo eficiente. O número de fibras do músculo inervadas por cada unidade motora varia desde umas poucas (p. ex., nos músculos que controlam movimentos muito precisos, tais como os músculos extraoculares) a mais de 1.000 (p. ex., músculos grandes e poderosos, mas menos precisos, tais como o quadríceps).

O músculo esquelético é composto por uma miríade de fibras musculares. As fibras musculares, que são células multinucleadas formadas por fusão de mioblastos durante o desenvolvimento, são rodeadas por uma membrana de plasma, o sarcolema, que é envolvido por uma lâmina basal e tecido conjuntivo endomisial. Grupos de fibras musculares compõem os fascículos, que estão rodeados pelo perimísio, e os grupos de fascículos, por sua vez, estão rodeados pelo epimísio. Os ramos nervosos, vasos sanguíneos, fusos musculares e células de gordura encontram-se no tecido conjuntivo do músculo.

Cada fibra muscular é composta de miofibrilas, as quais são compostas por unidades repetidas de alguns mícrons de comprimento chamadas sarcômeros. O sarcômero consiste em uma rede de proteínas altamente organizada que dá à fibra muscular sua aparência estriada característica. Cada sarcômero está franqueado por dois discos Z. Os discos Z são compostos por múltiplas proteínas, incluindo a α-actinina. Os discos Z emanam filamentos finos, compostos de actina, troponina e tropomiosina. Os filamentos espessos consistem em miosina. Outras estruturas compreendem organelas subcelulares, incluindo a mitocôndria, que são as principais fontes de energia, o retículo endoplasmático e os túbulos transversos que se comunicam com o espaço extracelular.

A função do músculo (Fig. 421-1) é dependente da energia química do trifosfato de adenosina (ATP). Nos primeiros 30 minutos de atividade mantida, o ATP é produzido por degradação do glicogênio (glicólise) e, após 30 minutos, o ATP é produzido por β-oxidação de ácidos graxos e fosforilação oxidativa dentro da mitocôndria. O processo que leva à contração do músculo começa com a produção do potencial de ação da fibra muscular (Cap. 53), que inicia a contração do músculo após ser propagado para o interior da fibra muscular através do sistema tubular transverso. A liberação de cálcio a partir do retículo endoplasmático desencadeia uma série coordenada de eventos que levam ao acoplamento de excitação para a contração. O cálcio liga-se à troponina, que interatua com a tropomiosina e resulta numa ligação actina-miosina. A formação e clivagem repetidas de pontes actina-tropomiosina, num processo dependente de ATP, resulta em deslizamento dos filamentos finos e espessos e encurtamento do sarcômero.

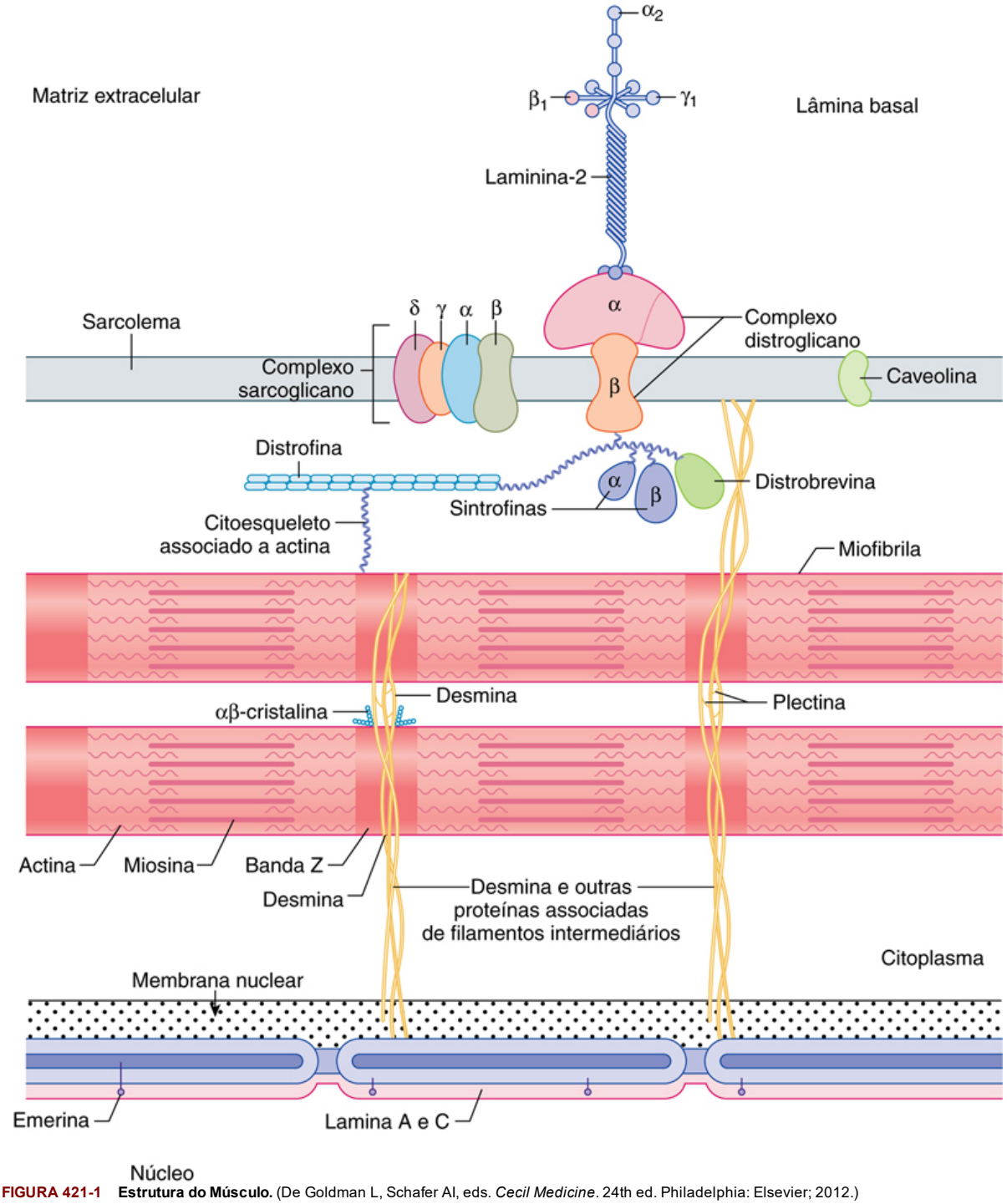

FIGURA 421-1 **Estrutura do Músculo.** (De Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.)

A integridade estrutural da membrana da superfície da fibra muscular é mantida por uma rede de proteínas dentro do músculo. A distrofina é uma componente-chave do citoesqueleto subsarcolêmico. Em combinação com várias glicoproteínas chamadas sarcoglicanos (α, β, δ, γ) distroglicanos (α, β) e sintrofinas (α, β1, β2), que formam o complexo distrofina-sarcoglicano, ele ancora os elementos contráteis da fibra muscular ao sarcolema e à lâmina basal extracelular. A lâmina basal contém várias proteínas importantes tais como colágeno, fibronectina e laminina, que incluem merosina e proteínas relacionadas. As proteínas intermédias, incluindo a desmina, conectam o disco Z e outras organelas ao citoesqueleto subsarcolêmico.

Manifestações clínicas

As doenças musculares apresentam-se frequentemente com fraqueza muscular localizada ou difusa, reduzida tolerância ao exercício, dor muscular em repouso ou induzida por exercício, alargamento do músculo ou atrofia, cãibras, atraso no relaxamento ou, raramente, mioglobinúria. Esses sintomas e sinais podem ser mascarados por outros aspectos neurológicos ou sistêmicos em pacientes com doenças multissistêmicas.

Histórico

A avaliação de pacientes com doenças neuromusculares começa com um histórico cuidadoso, exame físico geral e exame neurológico detalhado. A idade de início, a taxa de progressão e se o processo é episódico, estático ou progressivo podem fornecer indícios importantes. As miopatias congênitas e de início infantil podem estar associadas com movimentos fetais reduzidos, parto pélvico, choro ou sucção fracos e atraso na aquisição de etapas motoras. A fraqueza é o sintoma de apresentação mais comum, mas outros sintomas de doença muscular incluem dor muscular, reduzida tolerância ao exercício, alteração do volume muscular (hipertrofia ou atrofia), atividade muscular espontânea anormal, atraso no relaxamento, fadiga ou mioglobinúria. A fraqueza pode ser relativamente estática tal como em algumas miopatias congênitas, progressiva como nas distrofias musculares, intermitente como na paralisia periódica, flutuante como nas desordens da junção neuromuscular (Cap. 422) ou relacionada com o exercício como nas miopatias metabólicas. A distribuição de fraqueza mais comum é proximal ou fraqueza da cintura, que resulta em dificuldade em sair de cadeiras baixas, de uma banheira ou assento de automóvel; subir e descer escadas; levantar de um agachamento; ou levantar do chão. A fraqueza proximal dos braços manifesta-se como dificuldade em alcançar prateleiras, lavar ou escovar o cabelo, ou levantar os braços para colocar uma blusa. A fraqueza distal das pernas pode levar a dificuldade na marcha em superfícies irregulares, tropeçar em meios-fios, dificuldade em ficar na ponta dos pés ou dar pancadas nos pés devido a queda dos pés. A fraqueza distal dos membros superiores resulta em dificuldade em abrir potes, escrever em um teclado, escrever ou apertar botões. A fraqueza facial bilateral pode resultar em dificuldade em assobiar, soprar balões ou beber através de um canudo. O envolvimento predominante dos músculos oculares pode produzir ptose e diplopia. A fraqueza dos músculos bulbares manifesta-se por dificuldade em falar e engolir, fraqueza do pescoço, que pode levar a cabeça caída, e fraqueza dos

músculos respiratórios, que pode levar a sintomas sugestivos de hipoventilação noturna ou insuficiência respiratória. O reconhecimento precoce de insuficiência respiratória progressiva é essencial porque ela é tratável com ventilação de pressão positiva não invasiva.

A fadiga e a intolerância ao exercício podem ser os sintomas de apresentação de doenças musculares, mas podem também ser multifatoriais e não específicas. Isoladamente, esses sintomas não indicam usualmente uma doença muscular primária.

A dor muscular é outro sintoma inespecífico que pode provir de muitas condições sistêmicas e psiquiátricas. Algumas vezes os pacientes descrevem sensação de dolorimento, rigidez, dormência ou ardor como dor. As doenças musculares raramente causam dor muscular difusa, generalizada ou persistente. A dor muscular sem fraqueza muscular é com frequência um aspecto de fibromialgia (Cap. 274) ou síndrome de fadiga crônica. A mialgia difusa pode ocorrer em doenças musculares inflamatórias tais como polimiosite ou dermatomiosite, vasculite, ou miosite viral ou parasitária. A dor muscular precipitada por exercício usualmente sugere uma miopatia metabólica.

As cãibras musculares são contrações dolorosas involuntárias que podem ocorrer em indivíduos saudáveis. Desidratação, insuficiência renal (Cap. 130) e desequilíbrios eletrolíticos (Caps. 116, 117, 119 e 245) podem também produzir cãibras musculares. A rigidez muscular pode ocorrer em doenças inflamatórias, metabólicas e dos canais iônicos, assim como em condições tais como a esclerose múltipla (Cap. 411), polimialgia reumática (Cap. 271) e doenças do tecido conjuntivo (Cap. 256).

As fasciculações são causadas por descargas espontâneas de fibras musculares que podem ser inervadas por uma única unidade motora. As fasciculações podem ocorrer em pessoas normais, em quem elas são usualmente exacerbadas por estresse e ingestão aumentada de cafeína. As fasciculações em associação com fraqueza muscular sugerem doenças das células do corno anterior. A miotonia, frequentemente descrita como rigidez muscular, é caracterizada por contração prolongada e relaxamento retardado do músculo.

A miotonia pode afetar músculos dos membros, faciais ou bulbares e pode levar a contração muscular persistente do membro, fechamento da pálpebra ou disfagia. A distrofia miotônica é a doença muscular mais comum associada a miotonia, mas os pacientes usualmente queixam-se mais da fraqueza do que da miotonia. Inversamente, a miotonia associada às canalopatias de sódio e cloro pode ser incapacitante. Os pacientes que descrevem bloqueio das suas mãos, mas não têm miotonia objetiva, raramente apresentam uma explicação física para os seus sintomas.

A tetania é a forma mais acentuada de contração muscular sustida. A tetania ocorre em pacientes com hipocalcemia e hipomagnesemia (Cap. 119) e é agravada por alcalose metabólica ou respiratória (Cap. 118).

Lesão muscular aguda pronunciada, designada *rabdomiólise* (Cap. 113), resulta em mioglobinúria que se apresenta como urina de cor marrom-escura ou vermelha. Tal descoloração deve ser distinguida de outras causas de pigmentúria (Cap. 114) tais como hemólise ou porfiria.

O histórico familiar detalhado deve incluir questões sobre doenças musculares, abrangendo questões específicas acerca do uso de muletas, dispositivos (*braces*) ou cadeiras de rodas. Deve também avaliar se membros da família tiveram cardiomiopatia, morte súbita inesperada, diabetes ou catarata.

Exame Físico

Um exame físico completo deve procurar sinais que possam sugerir alguma das doenças sistêmicas que estão associadas a miopatias. O exame da pele pode dar pistas para doenças sistêmicas, tais como o edema heliotrópico da dermatomiosite (Cap. 269).

Deve ser realizado um exame neurológico abrangente em cada paciente para excluir possíveis distúrbios do sistema nervoso central ou periférico (Tabela 421-2). O exame começa assim que o paciente entra na sala de observações. A fraqueza dos músculos proximais das pernas pode ser evidente se os pacientes se impulsionam nas suas coxas ou têm uma marcha bamboleante. Os pacientes devem ser examinados para possível fraqueza ou atrofia dos músculos faciais, ptose ou aspectos dismórficos característicos, como com a distrofia miotônica (Fig. 421-2), que podem levar a um diagnóstico clínico imediato.

Tabela 421-2

Achados clínicos diferenciando entre doenças musculares e nervosas

ACHADO	MIOPATIA	DOENÇA DA CÉLULA DO CORNO ANTERIOR	NEUROPATIA PERIFÉRICA	DOENÇA DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR
Distribuição	Usualmente proximal e simétrica, mas pode ser distal ou assimétrica no início	Distal, assimétrica e bulbar	Distal, simétrica	Extraocular, membro proximal, mas algumas vezes distal
Atrofia	Leve inicialmente, acentuada tardiamente	Acentuada precocemente	Moderada	Ausente
Fasciculações	Ausentes	Frequentes	Algumas vezes presentes	Ausentes
Reflexos	Perdidos tardiamente	Variáveis, pode haver hiper-reflexia	Perdidos tardiamente	Normais ou hiporreflexia
Dor	Variável	Ausente	Variável, distal quando presente	Ausente
Cãibras	Raras	Frequentes	Ocasionais	Ausentes
Perda de sensibilidade	Ausente	Ausente	Usualmente presente	Ausente
Creatina quinase sérica	Usualmente elevada	Por vezes, levemente elevada	Normal	Normal

Adaptada com revisão de Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

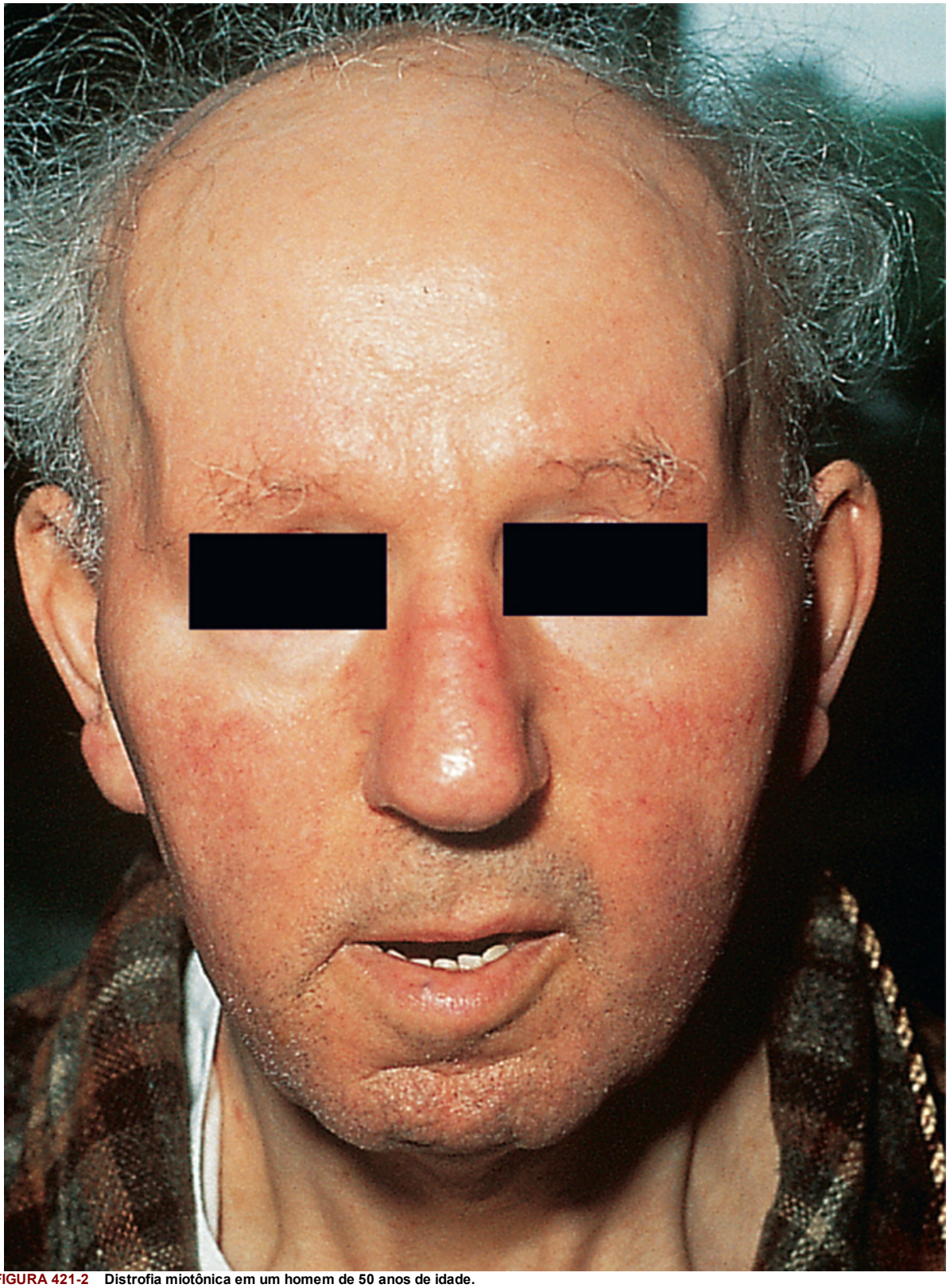

FIGURA 421-2 Distrofia miotônica em um homem de 50 anos de idade.
Sua aparência é típica com fraqueza facial, atrofia dos músculos temporais e esternocleidomastóideo e calvície frontal, que dá uma aparência tipo monge. (De Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.)

Deve-se pedir aos pacientes para se levantarem de uma posição agachada e para caminharem na ponta dos pés, para avaliar possível fraqueza da panturrilha, e sobre os seus calcanhares, para pesquisar fraqueza de dorsiflexão do tornozelo. Deve-se pedir aos pacientes para ficarem de pé a fim de avaliar a postura e qualquer evidência de rigidez ou escoliose. As articulações devem ser mobilizadas passivamente para pesquisar contraturas.

Todos os grupos musculares devem ser inspecionados para evidência de movimentos involuntários, atrofia ou hipertrofia. Os músculos devem ser palpados para sensibilidade ou textura incomuns. A miotonia pode ser avaliada pela incapacidade de relaxar o músculo após percussão com um martelo de reflexos ou a incapacidade de relaxar os dedos após um aperto de mão firme.

A força deve ser graduada (Tabela 421-3) em cada grupo muscular. A observação de crianças e lactentes enquanto manuseiam brinquedos e em como se levantam e andam revela usualmente mais do que um exame manual formal da força muscular. O padrão de envolvimento muscular pode fornecer indícios para o diagnóstico de uma miopatia específica.

Tabela 421-3

Escala do conselho de investigação médica da força muscular

GRAU	NÍVEL DE FORÇA
5	Potência normal
4	Movimentos ativos contra a gravidade e resistência (frequentemente divididos em 4 −, 4 e 4 +)
3	Movimentos ativos contra a gravidade, mas não contra resistência
2	Movimentos ativos, eliminados contra a gravidade
1	Contração muscular observável, mas incapaz de iniciar movimento
0	Sem contração

Adaptada de Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

Diagnóstico

Exame neurofisiológico, medição da creatina quinase sérica (CK), biópsia muscular e teste genético ajudam a orientar o diagnóstico de doenças musculares (Tabela 421-4).

Tabela 421-4

Princípios orientadores para avaliar doenças musculares

1. **Histórico**
Idade de início (a maioria dos distúrbios herdados e adquiridos tem uma idade de início característica)
Taxa de progressão (aguda sugere uma causa adquirida, frequentemente inflamatória)
Fraqueza flutuante (pode indicar um distúrbio da junção neuromuscular, miopatia metabólica ou canalopatia)
Relação com o exercício (pode indicar miopatia metabólica ou canalopatia)
Dor muscular (pode indicar miopatia inflamatória ou metabólica)
Envolvimento multissistêmico relevante (pode indicar citopatia mitocondrial ou distrofia miotônica)
Histórico familiar (pode indicar doença do músculo geneticamente determinada)

2. **Padrão de fraqueza**
Fraqueza das cinturas é relativamente inespecífica.
Os distúrbios hereditários têm muitas vezes padrões específicos de envolvimento dos músculos.
Fraqueza flutuante pode indicar distúrbio da junção neuromuscular, miopatia metabólica ou canalopatia.

3. **Testes**
A creatina quinase sérica pode ser normal.
A eletromiografia é frequentemente normal nas miopatias metabólicas.
Todos os pacientes com distrofia muscular devem ter um eletrocardiograma e ecocardiograma para pesquisa de miocardiopatia e/ou defeitos da condução.
A ressonância magnética de músculos vem sendo crescentemente usada para orientar a biópsia do músculo e pode algumas vezes revelar padrões diagnósticos de envolvimento dos músculos.
Algumas doenças musculares hereditárias podem ser diagnosticadas clinicamente e confirmadas por exame genético sem requerer outras investigações (p. ex., distrofia miotônica; distrofia de Duchenne, de Becker e facioescapuloumeral).
A biópsia muscular irá revelar a causa na maioria dos casos; identifica miopatias inflamatórias específicas e distrofias musculares e com frequência proporciona indícios diagnósticos para outros distúrbios do músculo e neurogenéticos.

Adaptada com revisão de Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

Um hemograma completo e níveis séricos de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e creatinina podem avaliar um possível envolvimento sistêmico. Velocidade de hemossedimentação ou nível de proteína C-reativa elevados são encontrados em algumas miopatias inflamatórias e são típicos de distúrbios do tecido conjuntivo (Caps. 256 e 257). Os exames adicionais para avaliar pacientes com suspeita de terem miopatia inflamatória ou doença do tecido conjuntivo incluem anticorpos antinucleares, antígenos nucleares extraíveis, fator reumatoide, anticorpos antineutrofílicos citoplasmáticos, anti-Jo-1, anti-Mi2, anti-MDA5, anti-3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase, ou anticorpos antipartícula de reconhecimento do sinal (Cap. 257).

A isoforma muscular de CK está muitas vezes elevada em pacientes com doença muscular, embora seja observado um nível normal em miopatias metabólicas e algumas miopatias crônicas. O aumento leve a moderado do nível de CK sérico pode ocorrer em pacientes com neuropatia periférica, radiculopatia e doenças das células do corno anterior. O nível sérico de CK está elevado acentuadamente nas distrofinopatias, desferlinopatias, algumas das sarcoglicanopatias α-distroglicanopatias e durante rabdomiólise (Cap. 113). No entanto, pode diminuir posteriormente nas distrofias musculares à medida que a doença progride. Quando o nível de CK sérico excede o limite superior do normal em cerca de 10 vezes, os níveis de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e lactato desidrogenase podem também estar elevados, podendo levar a que alguns pacientes sejam inicialmente diagnosticados de forma errônea como tendo hepatite (Caps. 147 e 148) antes de a CK sérica ser medida. O nível de lactato sanguíneo pode estar aumentado em pacientes com uma miopatia mitocondrial, mas um valor normal não exclui esse diagnóstico. Em pacientes com dor muscular e/ou fraqueza aguda, devem ser pesquisados eletrólitos e testes da função tireoidiana.

Em pacientes que são diagnosticados com dermatomiosite (Cap. 269), a avaliação deve incluir uma pesquisa de malignidade subjacente. Em pacientes com suspeita de citopatia mitocondrial, deve ser obtido o nível de lactato sérico e/ou espinal. Em pacientes com suspeita de defeitos da β-oxidação de ácidos graxos, o perfil da acilcarnitina pode ser útil para o diagnóstico.

Eletromiografia

A eletromiografia (EMG) consiste em estudos da condução nervosa, estimulação repetitiva do nervo e exame de agulha de músculos (Cap. 396). Os estudos de condução nervosa (Cap. 420) são normais em pacientes com miopatias. Nas miopatias, o exame de agulha mostra usualmente potenciais de unidade motora complexos, polifásicos e de baixa amplitude. A miotonia é causada por despolarização recorrente da membrana de superfície da fibra muscular e tem descargas rítmicas características em crescendo e decrescendo ou potenciais de fibrilação durante o exame de agulha na EMG. As contraturas são eletricamente silenciosas nas EMGs, mas as cãibras musculares estão associadas a descargas de grande amplitude e alta frequência de atividade de unidades motoras. A EMG pode ser normal em algumas miopatias focais, tais como a miosite inflamatória, em miopatias metabólicas e em algumas miopatias congênitas.

Exame Genético

A disponibilidade disseminada do exame genético molecular revolucionou a abordagem de pacientes com suspeita de terem doença muscular hereditária. O teste genético de distrofina pode identificar os defeitos na distrofina em 90% a 95% dos pacientes com distrofia muscular de Duchenne e de Becker. Estão disponíveis painéis comerciais de testes para as doenças musculares tais como distrofias musculares das cinturas, distrofias musculares congênitas, miopatias miofibrilares e miopatias congênitas; no entanto, os painéis de testes têm apenas cerca de 85% de sensibilidade, uma vez que não cobrem a totalidade da região codificante (ao contrário do sequenciamento total do exoma) ou do genoma (ao contrário do sequenciamento total do genoma). A sensibilidade é maior se múltiplos membros da família afetados e alguns não afetados forem analisados ao mesmo tempo. Novos genes que causam distrofias musculares estão ainda sendo descobertos através do uso do sequenciamento total do exoma.

Biópsia Muscular

Apesar dos avanços da genética e biologia molecular, a biópsia muscular continua sendo um componente-chave no diagnóstico da maioria das doenças musculares. O local de biópsia dever ser escolhido de modo criterioso em um músculo clinicamente afetado, mas não acentuadamente envolvido. Devem ser usados cortes frescos congelados dos espécimes para os estudos histoquímicos, visto alterações morfológicas acentuadas poderem não ser detectadas em tecido embebido de parafina. A localização imunocitoquímica de proteínas específicas é útil e diagnóstica em algumas formas de distrofias musculares. Podem ser usadas histoquímica e bioquímica de enzimas específicas para miopatias metabólicas. A análise genética do espécime muscular pode ser mais informativa do que os espécimes sanguíneos para as miopatias mitocondriais.

Exames por Imagem

A tomografia computadorizada (TC) do músculo e a ressonância magnética (RM) têm utilidade limitada na avaliação de doenças musculares, mas podem ser muito úteis para a exclusão de anormalidades da medula espinal que podem causar fraqueza. Algumas miopatias hereditárias estão associadas a padrões de atrofia e substituição do músculo por gordura. Na miopatia inflamatória fragmentada ou focal, a RM pode orientar a biópsia muscular. A RM funcional é algumas vezes útil em pacientes com suspeita de distúrbios mitocondriais.

Doenças musculares específicas

Doenças Musculares Hereditárias

As quatro categorias principais de doenças do músculo hereditárias incluem distrofias musculares (Tabela 421-5), miopatias congênitas (Tabela 421-6), desordens dos canais de íons do músculo (Tabela 421-7) e miopatias metabólicas (Tabela 421-8). Alguns defeitos de genes causam fenótipos específicos que são reconhecidos instantaneamente à beira do leito por um clínico experiente, mas fenótipos menos específicos podem ser causados por defeitos em mais do que um gene. Uma abordagem sistematizada é essencial para uma investigação bem-sucedida dessas desordens.

Tabela 421-5

Distrofias musculares

LIGADAS AO X

Distrofinopatias (distrofia muscular de Duchenne/Becker)
Emery-Dreifuss (Emerina)
Relacionadas com FHL1 (FHL1)

AUTOSSÔMICAS DOMINANTES

Distrofia facioescapuloumeral (deleções repetidas de D4Z4 na região subtelomérica de 4q35 em 95%; ganho tóxico da função em *DUX4* em 5%)
Distrofia miotônica tipo 1 (repetições de ctg em *DMPK)*
Distrofia miotônica tipo 2 (repetições de cctg em *ZNF9*)
Distrofia muscular oculofaríngea (*PABPN1*)
Miotilinopatia* (*MYOT*)
Laminopatia (*LMNA*)
Caveolinopatia (*CAV3*)
DNAJB6opatia* (*DNAJB6*)
Desminopatia* (*DES*)
Zaspopatia* (*ZASP*)
Bag3opatia* (*BAG3*)
Filominopatia* (*FLNC*)
α-B-cristalinopatia* (*CRYAB*)
Titinopatia* (*TTN*)
VCPopatia† [proteína contendo valosina] (*VCP*)
MYH7-miopatia†,‡ [miopatia de Laing] (*MYH7*)
MYH2-miopatia† (*MYH2*)
Nesprinopatia (*SYNE1*, *SYNE2*)
TIA1opatia [miopatia distal de Welander] (*TIA1*)
KLHL9opatia [homólogo-9 tipo kelch] (*KLHL9*)

AUTOSSÔMICA RECESSIVA

Calpainopatia (*CAPN3*)
Disferlinopatia (*DYSF*)
Anoctaminopatia (*ANO5*)
α-sarcoglicanopatia (*SGCA*)
β-sarcoglicanopatia (*SGCB*)
δ-sarcoglicanopatia (*SGCD*)
γ-sarcoglicanopatia (*SGCG*)
Teletoninopatia (*TCAP*)
TRIM32opatia (*TRIM32*)
α-Distroglicanopatias§ (*FKRP*, *POMT1*, *POMT2*, *FKTN*, *POMGNT1*, *LARGE*, *DAG1*, *DPM2*, *DPM3*)
Titinopatia (*TTN*)
Laminopatia (*LMNA*)
Plectinopatia (*PLEC*)
Deficiência de merosina§ (LAMA2)
Selenoproteinopatia‡,§ (*SEPN1*)
ColagenoVIopatia§ (*COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*)
Com lipodistrofia generalizada (*PTRF*)
Integrinaα7opatia§ (*ITGA7*)
Integrinaα9opatia§ (*ITGA9*)
Com anormalidades estruturais mitocondriais§ (*CHKB*)
GNE-opatia† [glicosamina (UDP-*N*-acetil)-2-epimerase/*N*-acetilmanosamina cinase] (*GNE*)
Matrin3opatia(*MATR3*)

* Associada a aspectos patológicos de miopatia miofibrilar.

† Associada a aspectos patológicos de miosite de corpos de inclusão.

‡ Pode também causar miopatia congênita.

§ Pode também causar distrofia muscular congênita.

Tabela 421-6

Miopatias congênitas

Doença "*central core*", "*multiminicore*" (*RYR1*, *SEPN1*, *MYH7*, *ACTA1*, *LMNA*)

Miopatia centronuclear (*MTM1*, *DNM2*, *RYR1*, *BIN1*)

Miopatia nemalínica de bastonetes (*NEB*, *ACTA1*, *TPM3*, *TPM2*, *TNNT1*, *CFL2*, *KLHL40*, *KBTBD13*)

Desproporção congênita do tipo de fibras (*ACTA1*, *SEPN1*, *RYR1*, *MYH7*)

Miopatia de armazenamento de miosina (*MYH7*)

Outras miopatias estruturais: Miopatia de Cap, miopatia de corpos em padrão de zebra, miopatia sarcotubular, miopatia de corpos esferoides, miopatia com corpos em forma de impressão digital, miopatia trilaminar, miopatia de espirais cilíndricas, miopatia com excesso de fusos musculares, miopatia com agregados tubulares.

Tabela 421-7

Canalopatias e distúrbios relacionados

DISTÚRBIO	PADRÃO DE ASPECTOS CLÍNICOS
Doença de Thomsen	Miotonia
Doença de Becker*	Miotonia e fraqueza
Paramiotonia congênita	Paramiotonia
Paralisia periódica hipercalêmica	Paralisia periódica, algumas vezes com miotonia e paramiotonia
Paralisia periódica hipocalêmica	Paralisia periódica
Síndrome de Andersen-Tawil	Paralisia periódica, arritmias cardíacas, anormalidades esqueléticas
Miotonia flutuante	Miotonia
Miotonia permanente	Miotonia
Miotonia responsiva à acetazolamida	Miotonia
Síndrome de Schwartz-Jampel* (Miotonia condrodistrófica)	Pseudomiotonia, dismorfismo, blefarospasmo
Doença de músculo ondulante	Ondulações musculares/rigidez
Doença de Brody*	Relaxamento retardado, sem miotonia no eletromiograma
Hipertermia maligna	Liberação excessiva de cálcio induzida por anestésico pelo retículo sarcoplasmático

Adaptada com revisão de Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

* Autossômica recessiva; todas as outras doenças listadas são autossômicas dominantes.

Tabela 421-8

Miopatias metabólicas e mitocondriais

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DO GLICOGÊNIO

Tipo II: α-1,4-Glicosidase (maltase ácida) (*GAA*)

Tipo III: Desramificadora (*AGL*)

Tipo IV: Ramificadora (*GBE1*)

Tipo V: Miofosforilase (*PYGM*)

Tipo VII: Fosfofrutoquinase (*PFKM*)

Tipo VIII: Fosforilase b quinase (*PHBK*)

Tipo IX: Fosfoglicerato quinase (*PGK*)

Tipo X: Fosfoglicerato mutase (*PGAM-M*)

Tipo XI: Desidrogenase lática (*LDHA*)

Tipo XII: Aldolase A, (*ALDOA*)

Tipo XIII: β-Enolase (*ENO3*)

Tipo XIV: Fosfoglicomutase 1 (*PGM1*)

DISTÚRBIO DO METABOLISMO DOS LIPÍDIOS

Carnitina palmitoiltransferase II (*CPT2*)

Deficiência primária de carnitina sistêmica (*SCL22A5*)

Deficiência secundária de carnitina

Deficiência de desidrogenase de acil coenzima A de cadeia muito longa (*ACADVL*)

Deficiência de desidrogenase de acil coenzima A de cadeia longa (*ACADL*)

Deficiência de desidrogenase de acil coenzima A de cadeia média (*ACADM*)

Deficiência de desidrogenase de acil coenzima A de cadeia curta (*ACAD5*)

Deficiência de desidrogenase de hidroxil/acil coenzima A de cadeia longa (*LCHAD*)

Deficiência de desidrogenase de acil coenzima A múltiplas (*ETFA*)

Medicações (ácido valproico)

MIOPATIAS MITOCONDRIAIS

Oftalmoplegia externa crônica progressiva

Síndrome de Kearns-Sayre

Encefalopatia mitocondrial, acidose lática e episódios tipo acidente vascular cerebral (MELAS)

Encefalomiopatia miotocondrial neurogastrointestinal (MNGIE)

Epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rompidas (MERRF)

Miopatia infantil e acidose láctica

Deficiência de citocromo c oxidase

Adaptada com revisão de Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

Distrofias Musculares

O termo *distrofia muscular* refere-se à degeneração primária da fibra muscular, usualmente associada a um aumento de gordura e de tecido conjuntivo fibroso. A apresentação clínica comum é fraqueza muscular progressiva.[1]

Distrofinopatias

As distrofias musculares de Duchenne e de Becker são causadas por mutações no gene distrofina, que está localizado no cromossomo X. Os portadores do sexo feminino podem desenvolver vários fenótipos, incluindo uma apresentação grave tipo Duchenne, fraqueza branda das cinturas de início no adulto, elevação assintomática de CK e cardiomiopatia.

Distrofia Muscular de Duchenne

A distrofia muscular de Duchenne é a doença muscular hereditária mais comum, com uma incidência de cerca de 1 em 5.000 nascimentos do sexo masculino. Cerca de um terço dos pacientes transporta uma mutação *de novo* sem um histórico familiar. Na maioria dos pacientes, uma mutação por deslocamento do quadro de leitura (*frameshift*) no gene da distrofina resulta em uma ausência completa da proteína distrofina. Essa ausência de distrofina perturba a ligação mecânica entre o sarcômero e o sarcolema, desse modo causando uma fuga de cálcio que leva a necrose das fibras musculares.

Manifestações clínicas

A distrofia de Duchenne apresenta-se normalmente em meninos novos que estão entre os 2 e 5 anos de idade com atraso nas etapas motoras, dificuldade em correr, quedas crescentes e panturrilhas aumentadas. A desordem é lentamente progressiva e pode causar uma cardiomiopatia (Cap. 60) que leva a insuficiência cardíaca e arritmias fatais. Deficiência intelectual, distúrbios da aprendizagem, autismo e transtorno do *deficit* da atenção e hiperatividade podem ser achados associados. Pelos 12 anos de idade, a maioria dos indivíduos afetados já não consegue deambular. Pelos 20 anos de idade, a maioria dos pacientes desenvolve contraturas articulares e cifoescoliose que levam a um comprometimento respiratório adicional.

Diagnóstico

Os indivíduos afetados têm uma elevação do nível da sua CK sérica de 20 a 100 vezes. A confirmação do diagnóstico requer análise do DNA do gene da distrofina. Se o teste genético for negativo, está então indicada biópsia muscular. Os aspectos patológicos são típicos de uma miopatia crônica. A imunocoloração mostra ausência de distrofina, exceto em fibras com mutação reversa que expressam a distrofina (Fig. 421-3).

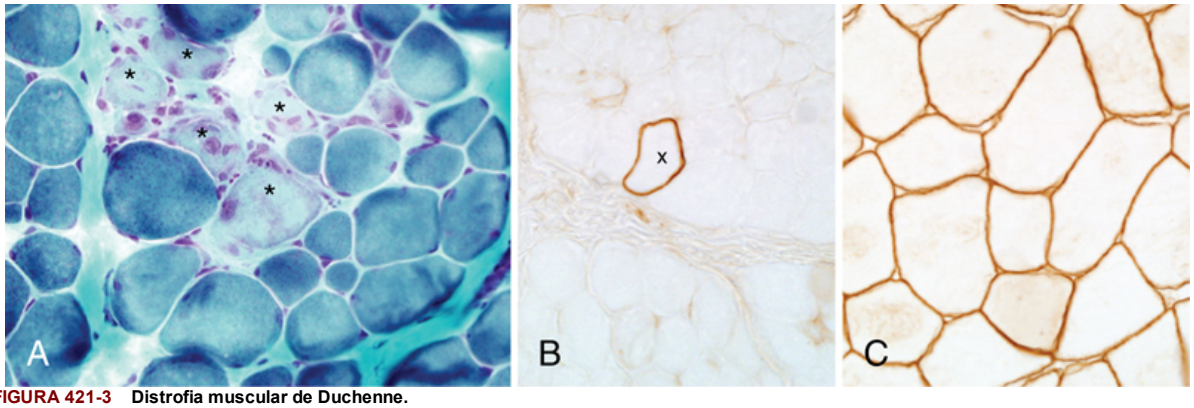

FIGURA 421-3 Distrofia muscular de Duchenne.
A, Secção corada tricromaticamente de um espécime de um paciente com distrofia de Duchenne evidenciando fibras necróticas (*) e aumento do tecido conjuntivo endomisial e perimisial. **B**, A imunocoloração de distrofina mostra reatividade de distrofina ausente em todas as fibras, exceto numa fibra reversa (x). **C**, Reatividade normal de distrofina sarcolêmica em uma secção-controle.

Tratamento

O manejo requer uma abordagem por equipe multidisciplinar,[2] incluindo fisioterapia para prevenir contraturas e o fornecimento oportuno de dispositivos apropriados e cadeiras de rodas. A cardiomiopatia é normalmente manejada utilizando-se β-bloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina (Cap. 59). Um cirurgião ortopédico deverá ajudar com monitoramento da escoliose e fusão espinal, se indicado. Um pneumologista deve avaliar e seguir a função respiratória, incluindo a iniciação e o monitoramento de ventilação não invasiva. Um endocrinologista pode ser útil para o manejo da osteoporose e da supressão suprarrenal durante o uso crônico de esteroides. É necessária avaliação oftalmológica para abordar a formação de catarata. A prednisona (0,75 mg/kg/dia ou 10 mg/kg/dia ao fim de semana) prolonga a capacidade de andar,[A1] apesar dos seus efeitos adversos significativos (Cap. 35). A prednisona pode também auxiliar na função respiratória e retardar a progressão da escoliose. Estão sendo testados em ensaios clínicos agentes usados no *skipping* de éxons e para leitura de códons de parada prematura.[3]

Prognóstico

Com suporte ventilatório, os pacientes muitas vezes vivem bem até a terceira ou quarta décadas. A insuficiência respiratória crônica é a causa primária de morte tardiamente ao final dos 20 anos ou início dos 30 anos, com a maioria dos pacientes sucumbindo por pneumonia, insuficiência cardíaca ou arritmias.

Distrofia Muscular de Becker

A distrofia de Becker é uma forma mais branda de distrofia de Duchenne causada por uma mutação no quadro de leitura no gene da distrofina.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A distrofia de Becker pode-se apresentar em meninos com mais de 5 anos de idade, adolescentes ou até em adultos. Os achados típicos são fraqueza proximal simétrica e hipertrofia da panturrilha proeminente. É comum insuficiência cardíaca, e esta pode ser a manifestação inicial em alguns pacientes. A CK está elevada, embora não com o mesmo grau observado na distrofia de Duchenne. O exame genético para o gene da distrofina é positivo em cerca de 90% a 95% dos pacientes. Se o teste genético for negativo em um paciente com suspeita de ter distrofia de Becker, está indicada a biópsia muscular. Os achados na biópsia muscular são similares aos da distrofia de Duchenne mas menos pronunciados: a imuno-histoquímica mostra diminuição da expressão de distrofina e a imunotransferência revela expressão diminuída e/ou uma proteína de distrofina de peso molecular mais baixo.

Tratamento e prognóstico

O manejo é amplamente de suporte. Os corticosteroides são raramente usados. Assim como para a distrofia de Duchenne, estão indicados avaliação da função respiratória e monitoramento cardíaco. Foi efetuado transplante cardíaco (Cap. 82) em pacientes com cardiomiopatia restritiva acentuada (Cap. 60).

Muitos pacientes têm longevidade normal, embora alguns desenvolvam insuficiência respiratória e tenham um tempo de vida encurtado devido a complicações respiratórias. Podem ocorrer insuficiência cardíaca e arritmias tardiamente no curso da doença.

Mulheres Portadoras de Distrofia de Duchenne ou de Becker

As mulheres portadoras de uma mutação do gene da distrofina são em geral totalmente assintomáticas. No entanto, cerca de 2,5% a 10% das portadoras podem desenvolver sintomas, incluindo mialgias, fraqueza muscular proximal e cardiomiopatia. Raramente, apresentam-se com um fenótipo de Duchenne devido a um cariótipo XO (síndrome de Turner) ou desvio de inativação do cromossomo X. Se é identificada uma mutação específica na família, a análise de DNA dirigida pode confirmar o diagnóstico. A imunocoloração de espécimes musculares mostra um padrão de mosaico, em que algumas fibras expressam distrofina normalmente e outras mostram expressão diminuída ou mesmo ausente. O manejo dos portadores sintomáticos é similar ao manejo dos pacientes com distrofia de Duchenne e de Becker, com gravidades da doença similares.

Distrofia Muscular Facioescapuloumeral

A distrofia facioescapuloumeral é uma desordem autossômica dominante com penetração variável. É a terceira distrofia mais comum após as distrofinopatias e a distrofia muscular miotônica, com uma prevalência de cerca de 1 em 15.000. Cerca de 95% dos pacientes têm uma região D4Z4 truncada repetida em *tandem* no cromossomo 4q35.[4] Os outros 5% têm hipometilação da região D4Z4 juntamente com uma mutação no gene *SMCHD1*, que é essencial para a manutenção estrutural do domínio de dobradiça flexível contendo proteína 1 do cromossomo.[5]

Manifestações clínicas

A distrofia muscular facioescapuloumeral tem uma penetração altamente variável dentro da mesma família. Pode-se apresentar na infância com fraqueza proximal acentuada e facial, ou na idade adulta tardia com fraqueza distal leve e quase assintomática. Alguns portadores do gene nunca apresentam sintomas ou sinais clínicos. A fraqueza muscular afeta inicialmente a face, causando dificuldade em sorrir ou assobiar. Os pacientes podem desenvolver fraqueza escapular, umeral, truncal e dos membros inferiores, levando a pés caídos. A escápula alada é um aspecto típico. O envolvimento muscular é com frequência assimétrico.

Os sintomas associados podem incluir perda de audição para altas frequências e telangiectasias retinianas. Raros pacientes com anormalidades vasculares retinianas podem desenvolver exsudação da retina que leva a descolamento da retina (Cap. 423). As crianças com diplegia facial profunda podem ter também deficiência intelectual e epilepsia intratável.

Diagnóstico

O nível de CK varia de normal a levemente elevado. A EMG mostra características típicas de miopatias. A biópsia muscular mostra alterações miopáticas crônicas, por vezes com um exsudato inflamatório. O diagnóstico definitivo é baseado em testes genéticos.

Tratamento e prognóstico

O manejo é de suporte e os corticosteroides não têm benefício. Os pacientes beneficiam-se, contudo, de fisioterapia para exercícios de movimento para a cintura escapular, ortoses modeladas tornozelo-pé, auxiliares de audição para os pacientes com perda da audição, e cirurgia de fixação escapular para melhorar a amplitude de movimentos do ombro. Os aspectos cardíacos não são proeminentes e a fraqueza dos músculos respiratórios é um achado tardio. O prognóstico é altamente variável, dependendo da gravidade e idade de início. Muitos pacientes têm longevidade normal.

Distrofias Miotônicas

As distrofias miotônicas, que são a segunda doença muscular hereditária mais comum, afetam cerca de 1 em 8.000 da população. Os dois tipos, DM1 e DM2, são herdados na forma autossômica dominante. Ambas causam doença multissistêmica, podendo ser difícil distinguir uma da outra. A DM1 é causada pela expansão anormal da repetição de nucleotídeos CTG numa região não traduzida do gene da proteína quinase da distrofia miotônica (*DMPK*) no cromossomo 19q. A DM2 é causada pela expansão anormal de repetições de nucleotídeos CCTG no íntron 1 do gene *ZNF9* (*zinc finger protein 9*) no cromossomo 3q.

Manifestações clínicas

Normalmente os pacientes têm calvície frontal, ptose e atrofia dos músculos temporais e masseteres. A fala tem qualidade anasalada e os pacientes apresentam uma marcha equina (*steppage*) elevada devido à sua miopatia distal. No exame neurológico, a miotonia é observada com a percussão (incapacidade de relaxar o músculo após percussão com um martelo de reflexos), após um aperto de mão (incapacidade de relaxar os dedos após um aperto de mão firme) e nas pálpebras (incapaz de abrir as pálpebras fortemente fechadas). A fraqueza na DM1 afeta predominantemente os músculos faciais, orofaríngeos, flexores do antebraço e dorsiflexores do pé. Na DM2, a fraqueza é predominantemente proximal, embora os flexores profundos dos dedos sejam afetados com frequência. São comuns dor e rigidez muscular na DM2, mas estas podem também ser observadas na DM1. Os aspectos sistêmicos incluem catarata prematura subcapsular do cristalino, atrofia testicular, deficiência intelectual, impotência e hipersonolência mediada por mecanismos centrais e neuromusculares. É comum disfunção endócrina, incluindo diabetes melito e anormalidades tireoidianas. Disfagia e obstipação são comuns. Os defeitos progressivos da condução cardíaca podem levar a morte súbita. Os pacientes podem requerer suporte ventilatório após anestesia geral. As mulheres que transmitem DM1 apresentam um risco elevado de terem uma criança com uma forma congênita grave, incluindo hipotonia à nascença, insuficiência respiratória, má evolução ponderal e, de modo global, atraso nas etapas do desenvolvimento com deficiência intelectual branda a acentuada.

Diagnóstico

Em geral, a distrofia miotônica clássica pode ser diagnosticada clinicamente por características faciais essencialmente patognomônicas do paciente (Fig. 421-2). A CK pode estar normal ou um pouco elevada. A EMG, que é útil quando o diagnóstico é insuspeito ou pouco claro, revela aspectos miopáticos e descargas miotônicas. A análise genética molecular das repetições de nucleotídeos confirma o diagnóstico.[6]

Tratamento

Todos os pacientes devem ter um eletrocardiograma e uma monitoração Holter anual para detectar anormalidades do sistema de condução (Cap. 62). Deve ser realizado eletrocardiograma no momento do diagnóstico, o qual deverá ser repetido a cada 2 a 4 anos. É também usualmente recomendado o exame da função respiratória aproximadamente a cada 2 a 4 anos, e um estudo do sono é útil para detectar hipoventilação noturna para pacientes sintomáticos.

O mexiliteno (150 a 200 mL três vezes ao dia) é bem tolerado e pode melhorar o relaxamento muscular.[A2] A hipersonolência pode ser tratada (Cap. 405) com ventilação de pressão positiva durante a noite. O metilfenidato (200 mg diários)[A3] pode ser preferível ao modafinil (300 mg diários) para a sonolência excessiva diurna, mas ambos nunca proporcionam resultados drásticos.[7] O *pacing* cardíaco, que é frequentemente requerido, pode reduzir a incidência de fibrilação atrial paroxística.[A4] A fisioterapia pode ajudar a prevenir contraturas.

Outras distrofias musculares

As distrofias musculares das cinturas são um grupo diverso de miopatias causadas por defeitos de genes ou deficiências de proteínas do músculo que são essenciais para o funcionamento da membrana celular do músculo e especialmente do complexo distrofina-sarcoglicano.[8] A hereditariedade pode ser autossômica dominante ou

recessiva. Embora a maioria dos pacientes tenha no início a clássica fraqueza muscular das cinturas, alguns podem-se apresentar com envolvimento distal dos músculos da perna, que pode ser inicialmente mal diagnosticado como neuropatia sensório-motora. Algumas causas podem ser identificadas clinicamente por um clínico experiente. No entanto, a EMG pode auxiliar a diferenciar essas condições de neuropatias, e a biópsia muscular, os estudos imuno-histoquímicos e a análise genética são frequentemente necessários para fazer um diagnóstico preciso.[9]

As *miopatias miofibrilares* apresentam-se com fraqueza muscular progressiva proximal ou distal e aspectos morfológicos característicos na biópsia muscular (Fig. 421-4). A cardiomiopatia e a neuropatia podem ser aspectos associados.[10]

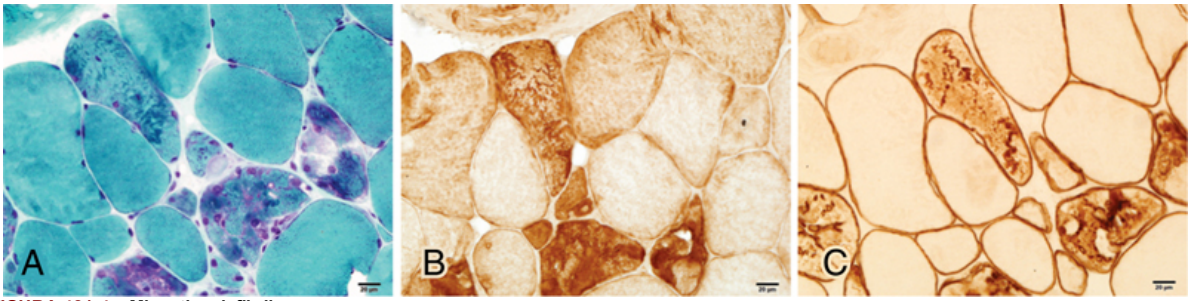

FIGURA 421-4 Miopatia miofibrilar.
A, Secção corada tricromaticamente de um espécime de um paciente com miopatia fibrilar evidenciando fibras anormais com depósitos de hialina ou material amorfo e vacúolos. As fibras anormais mostram expressão anormal e ectópica de desmina (**B**) e distrofina (**C**).

A *distrofia muscular de Emery-Dreifuss*[11] era originalmente ligada ao X e foi inicialmente considerada como sendo causada por mutações no gene emerina, uma proteína da membrana nuclear. No entanto, mutações em cinco outros genes podem causar um fenótipo similar. Os pacientes têm um fenótipo distintivo, incluindo contraturas articulares progressivas, fraqueza de distribuição escapuloperoneal e cardiomiopatia com uma desordem progressiva da condução cardíaca. A CK está frequentemente elevada, mas pode ser normal. A função cardíaca tem que ser monitorada periodicamente. Tal como com as distrofinopatias, as mulheres portadoras de formas ligadas ao X podem desenvolver fraqueza e doença cardíaca.

A *distrofia muscular oculofaríngea* é uma miopatia autossômica dominante causada pela expansão repetida de trinuclotídeo da proteína de ligação poly(A), gene nuclear 1 (*PABPN1*). O início ocorre normalmente na quinta ou sexta décadas de vida com disfagia e ptose pronunciada. Posteriormente no curso da doença ocorre fraqueza distal e proximal acentuada. A correção cirúrgica da ptose produz muitas vezes resultados excelentes, mas a disfagia pode ser mais difícil de manejar. Os pacientes têm com frequência longevidade normal.

Doenças musculares congênitas

As distrofias musculares congênitas (Tabela 421-5) são um grupo raro de doenças musculares autossômicas recessivas que se apresentam na infância com hipotonia e fraqueza muscular.[12,13] O principal diagnóstico diferencial é a atrofia muscular espinal (Cap. 419) e a miastenia congênita (Cap. 422). As crianças afetadas podem ter contraturas articulares, as quais podem ser acentuadas ao nascimento. Algumas têm um fenótipo muscular puro e sobrevivem até a idade adulta. Outras apresentam envolvimento pronunciado do sistema nervoso central e do olho, que estão associados a hipoglicosilação de α-distroglicano, que pode ser fatal na infância precoce.

Miopatias Congênitas

As miopatias congênitas são doenças musculares hereditárias raras que são geralmente menos graves do que as distrofias musculares congênitas. Os pacientes apresentam-se à nascença com hipotonia, fácies miopática e atraso nas etapas motoras. A fraqueza é, em geral, lentamente progressiva.[14] Pode ocorrer fraqueza dos músculos respiratórios e os pacientes podem apresentar insuficiência ventilatória ao nascimento ou insidiosamente na idade adulta. Os pacientes afetados mais gravemente apresentam *in utero* movimentos fetais reduzidos e polidrâmnios. A biópsia muscular é diagnóstica.

A *miopatia central core* (E-Fig. 421-1) deve-se, na maior parte das vezes, a mutações no gene receptor da rianodina (*RYR1*) e está fortemente associada a hipertermia maligna (Cap. 432). As *miopatias de nemalina* são causadas por diferentes defeitos de genes, incluindo nebulina (*NEB*), α-actina (*ACTA1*), tropomiosina$_{lenta}$ (*TPM3*), β-tropomiosina (*TPM2*), troponina T$_{lenta}$ (*TNNT1*), cofilina (*CLF2*), membro 40 da família tipo kelch (*KLHL40*) e domínio BTB/POZ-repetições de Kelch contendo 13 (*KBTBD13*). Na biópsia muscular são observados os bastonetes nemalínicos característicos (E-Fig. 421-2). A *miopatia centronuclear* pode ser ligada ao X devido a mutações na miotubularina (*MTM1*), dominante devido a mutações na dinamina 2 (*DNM2*), ou recessiva devido a mutações no RYR1 ou anfifisina (*BIN1*). A biópsia muscular é diagnóstica (E-Fig. 421-3).

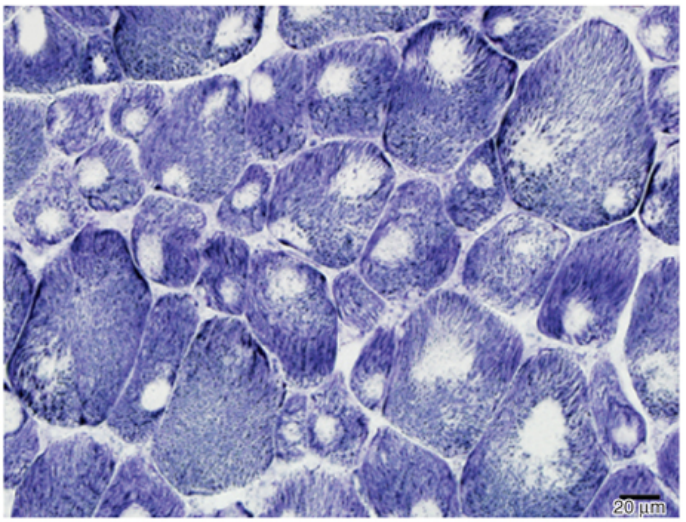

E-FIGURA 421-1 Miopatia central.
Corte exibindo reação central da NADH desidrogenase em quase todas as fibras em um paciente com doença de *core* central.

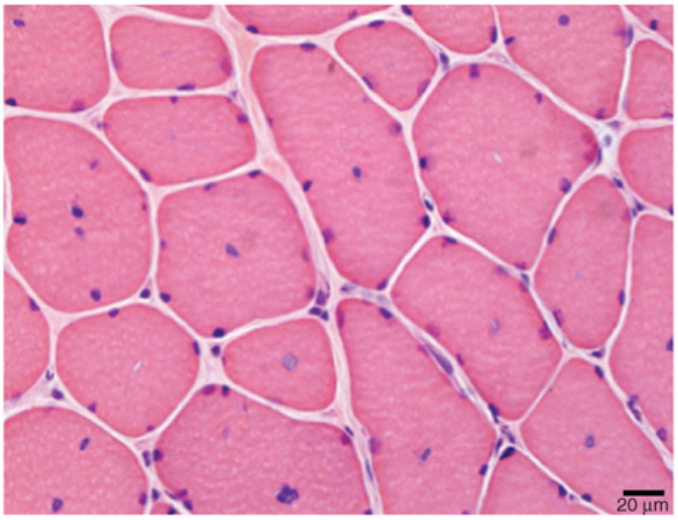

E-FIGURA 421-2 Miopatia centronuclear.
Corte corado com hematoxilina e eosina exibindo os núcleos centrais em quase todas as fibras em um paciente com miopatia centronuclear.

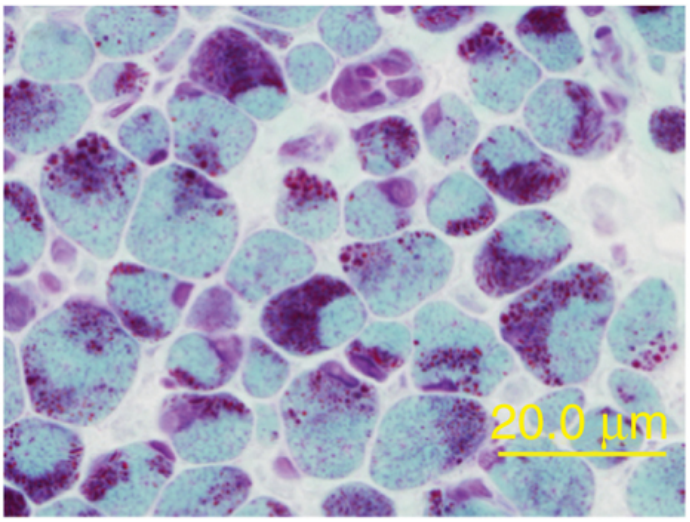

E-FIGURA 421-3 Miopatia de nemalina.
Corte corado por tricrômio exibindo a miríade de pequenos bastões de nemalina em um paciente com miopatia da nemalina.

Não há tratamentos específicos disponíveis. O manejo requer uma abordagem através de equipe multidisciplinar similar àquela para as distrofias musculares.[15]

Canalopatias de Íons

As canalopatias de íons (Tabela 421-7) são distúrbios geneticamente determinados em que a membrana do músculo funciona de forma anormal. A prevalência combinada das várias canalopatias do músculo esquelético é de cerca de 1,1 por 100.000.[16] Cada uma delas tem uma causa molecular específica, mas os fenótipos sobrepõem-se.

Canalopatias de cloro

As mutações no gene do canal de cloro muscular *CLCN1* causam miotonia congênita autossômica dominante (Thomsen) e autossômica recessiva (Becker). Os pacientes apresentam-se com miotonia indolor, rigidez muscular que pode ser levemente pior no frio e melhor com o exercício (fenômeno de aquecimento), hipertrofia muscular e miotonia de preensão e percussão. A EMG mostra descargas miotônicas. A miotonia responde à mexiletina (150 a 200 mg até três vezes ao dia).[A5] Os pacientes têm longevidade normal.

Canalopatias de sódio

As mutações no *SCN4A*, que é um gene do canal de sódio dependente da voltagem, causam uma variedade de fenótipos autossômicos dominantes, incluindo paralisia periódica hipercalêmica, paramiotonia congênita e miotonia agravada por potássio. A paralisia periódica é normalmente precipitada por exercício mantido que leva a fraqueza durante o período de repouso, por alimentos ricos em potássio ou, algumas vezes, por estresse emocional ou frio. Os ataques podem persistir por horas, durante as quais o paciente pode estar quadriplégico com reflexos osteotendinosos diminuídos, mas sensibilidade, movimentos oculares e respiração normais. O nível de potássio sérico pode estar elevado ou normal durante o ataque. O exame físico é usualmente normal entre ataques, mas alguns pacientes desenvolvem fraqueza proximal permanente posteriormente na doença. Nos pacientes com paramiotonia, a rigidez muscular aumenta de modo paradoxal com o exercício e é com frequência dolorosa. A sensibilidade ao frio é usualmente mais extrema do que a observada na miotonia congênita, e o frio pode precipitar fraqueza muscular. O diagnóstico é feito clinicamente, embora alguns pacientes com fraqueza muscular proximal permanente, que pode ser confundida com outras miopatias, tenham alterações vacuolares e, algumas vezes, agregados tubulares na biópsia muscular. Para ambos os fenótipos, o manejo envolve a prevenção de fatores precipitantes tais como o frio ou o esforço extenuante. Se a miotonia for incapacitante, podem ser consideradas as medicações que atuam nos canais de sódio tais como diclorofenamida (50 a 450 mg diários),[A6] acetazolamida (250 mg duas vezes ao dia), mexiletina (150 mg três vezes ao dia), fenitoína (300 a 600 mg diários) e carbamazepina (400 a 800 mg diários). A expectativa de vida é normal.

Canalopatias de cálcio

A paralisia periódica hipocalêmica é usualmente causada por mutações autossômicas dominantes no gene do canal de cálcio dependente de voltagem *CACNA1S*, mas em cerca de 10% dos casos, é causada por mutações dominantes no *SCN4A*. Os ataques de fraqueza, que são usualmente mais graves e prolongados do que na paralisia periódica hipercalêmica, persistem em geral durante horas a dias antes de se resolverem por completo. Os ataques ocorrem de forma espontânea ou durante o repouso prolongado após exercício vigoroso e podem também ser precipitados por uma refeição rica em carboidratos. O nível de potássio sérico durante o ataque está diminuído

ou. A prevenção de altas cargas de carboidratos e o tratamento com acetazolamida (125 a 1.000 mg/dia)[A7] ou diclorofenamida (50 a 400 mg/dia) são efetivos. Os pacientes podem desenvolver fraqueza muscular permanente se tiverem ataques frequentes.

Outras formas de paralisia periódica e rigidez muscular

A paralisia periódica pode ocorrer em uma ampla variedade de distúrbios metabólicos e eletrolíticos (Tabela 421-9). As mutações no gene *KCNJ2*, que codifica o canal de potássio Kir2.1 retificador interno, causa a *síndrome de Andersen-Tawil*, uma paralisia periódica autossômica dominante, usualmente hipocalêmica, que está associada a aspectos faciais distintivos, incluindo hipertelorismo e orelhas de implantação baixa, assim como propensão para arritmias cardíacas. O tratamento inclui acetazolamida (250 mg duas vezes ao dia) e diclorofenamida. Para os pacientes com alergia a sulfa, podem ser usados diuréticos poupadores de potássio tais como a espironolactona (25 a 100 mg/dia) ou triantereno (25 a 100 mg/dia). Os pacientes devem ser tratados tal como indicado para as arritmias cardíacas e intervalo QT prolongado (Cap. 65). A *doença de Brody*, um distúrbio autossômico recessivo causado por mutações no gene de ATPase de cálcio de SR (*ATP2A1*), é caracterizada por rigidez muscular induzida pelo exercício que é eletricamente silenciosa na EMG. Há casos descritos de tratamento com dantroleno, verapamil ou nifedipina com sucesso variável.

Tabela 421-9

Causas secundárias de paralisia periódica

HIPOCALEMIA
Tireotoxicose
Hiperaldosteronismo primário (síndrome de Conn)
Acidose tubular renal (p. ex., síndrome de Fanconi)
Hiperplasia do aparelho justaglomerular (síndrome de Bartter)
Perda de potássio gastrointestinal
Adenoma viloso
Tumores pancreáticos não secretores de insulina com diarreia
Espru não tropical
Intoxicação por bário
Diuréticos com depleção de potássio
Anfotericina B
Licorice
Corticosteroides
Toxicidade de tolueno
Ácido *p*-aminossalicílico
Carbenoxolona
HIPERCALEMIA
Doença de Addison
Hipoaldosteronismo
Suplementação excessiva de potássio
Diuréticos poupadores de potássio
Insuficiência renal crônica

De Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

A *neuromiotonia* (síndrome de Isaac) é uma desordem autoimune associada a hiperexcitabilidade do nervo periférico. É causada por anticorpos de canais de potássio dependentes de voltagem e é parte de um espectro de distúrbios, incluindo a encefalite límbica. Têm sido usadas, com respostas variadas, terapia imunomoduladora oral, imunoglobulinas intravenosas, plasmaférese e terapia sintomática com carbamazepina ou fenitoína. A *síndrome de músculos ondulantes*, que pode ser causada por mutações no gene *CAV3*, é caracterizada por músculos ondulantes desencadeados por exercício ou percussão. A síndrome de músculos ondulantes e a neuromiotonia podem ser um fenômeno paraneoplásico, devendo ser considerada pesquisa de malignidade nesses pacientes.

Miopatias Metabólicas

As miopatias metabólicas (Tabela 421-8) são causadas por defeitos enzimáticos que afetam as três fases principais do metabolismo muscular: (1) desordens dos carboidratos devido a um defeito do metabolismo da glicose-glicogênio; (2) desordens da oxidação de ácidos graxos; e (3) desordens da fosforilação oxidativa mitocondrial. A disfunção muscular pode ser aguda, recorrente e reversível, mas a intolerância ao exercício pode causar fraqueza progressiva ou mesmo rabdomiólise (Cap. 113).

Desordens do metabolismo dos carboidratos

Como a glicose e o glicogênio são as principais fontes de energia para a contração muscular, qualquer defeito no metabolismo da glicose-glicogênio pode causar dor muscular, cãibras, contratura e fraqueza nos primeiros 30 minutos de exercício. A forma mais comum é a deficiência de miofosforilase (Cap. 207), sendo outras formas extremamente raras. A maioria dessas desordens é herdada de forma autossômica recessiva, embora a deficiência de fosfoglicerato quinase seja ligada ao X. Os pacientes também notam intolerância ao exercício e ficam descondicionados. Os episódios graves estão associados a níveis muito altos de CK, rabdomiólise e mioglobinúria.

Deficiência de Fosforilase

A deficiência de fosforilase (doença de McArdle, glicogenose tipo IV) apresenta-se normalmente com dor muscular ou cãibras após pequenos surtos de exercício. Alguns pacientes apresentam-se com rabdomiólise recorrente. O exercício persistente além dos 30 minutos leva ao fenômeno do "segundo fôlego", quando os ácidos graxos se tornam a fonte primária de energia do músculo. O exame clínico e a CK podem ser normais entre os ataques, embora alguns pacientes desenvolvam fraqueza muscular proximal permanente com aspectos miopáticos na EMG. A análise histoquímica e enzimática do músculo confirma o diagnóstico. Uma dieta rica em proteínas e 37 g de sucrose oral pouco antes do exercício[A8] e exercício gradual podem melhorar os sintomas, mas os pacientes estão em risco de desenvolver contraturas. A expectativa de vida é normal.

Deficiência de Maltase Ácida

A deficiência de maltase ácida (glicogenose tipo II, α-1,4-glicosidase), também chamada doença de Pompe, pode-se apresentar na infância como uma doença muscular generalizada muito grave que é fatal antes dos 2 anos de idade, como uma variante juvenil que causa fraqueza muscular e morte pela segunda ou terceira décadas devido a insuficiência respiratória, ou como uma forma de início no adulto que se apresenta com fraqueza muscular das cinturas ou, algumas vezes, com insuficiência respiratória (Cap. 208). Em qualquer dos tipos, a EMG revela descargas miotônicas. Na biópsia muscular são observados armazenamento de glicogênio anormal e vacúolos fosfatase-positivos. A desordem pode ser diagnosticada pela medição da atividade enzimática nos leucócitos ou no músculo, mas o uso de amostras de sangue

desidratado para medir a atividade enzimática vem sendo cada vez mais a prática padronizada. Está também clinicamente disponível a análise de mutações. A terapia com substituição da enzima parece promissora em crianças e nas formas de início tardio.[A9]

Desordens do metabolismo de ácidos graxos

Após cerca de 30 minutos de exercício, quando as reservas de glicogênio do músculo ficam exauridas, os ácidos graxos tornam-se a principal fonte de energia do músculo. O metabolismo dos ácidos graxos envolve o transporte dos ácidos graxos do soro para o músculo e mitocôndria, onde ambas, a carnitina e a carnitina palmitoiltransferase, são os componentes-chave da via de β-oxidação.

Os distúrbios da oxidação dos ácidos graxos podem se apresentar com uma miopatia proximal, intolerância ao exercício, dor muscular, rabdomiólise e cardiomiopatia. Outros aspectos podem incluir neuropatia, retinopatia pigmentar, hipoglicemia hipocetótica recorrente, convulsões e deficiência intelectual. Pode haver histórico familiar de síndrome de morte súbita. O defeito de oxidação de ácidos graxos mais frequente é a *deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCAD)*. A *deficiência de carnitina palmitoiltransferase I* apresenta-se na infância com uma encefalopatia e insuficiência hepática associada a hipoglicemia e amônia sanguínea elevada durante as crises metabólicas. A *deficiência de carnitina palmitoiltransferase II* pode-se apresentar como uma forma fatal de início na infância ou, mais comumente, entre a quinta e sexta décadas de vida, com dor muscular, intolerância ao exercício e mioglobinúria, normalmente após um longo período de jejum ou exercício mantido.

A deficiência de carnitina pode ser primária ou secundária. A *deficiência primária de carnitina* causa miopatia, cardiomiopatia e encefalopatia em associação com hipoglicemia hipocetótica, embora tenham sido descritas apresentações musculares puras. O diagnóstico pode ser feito pelo achado de nível sérico baixo, embora a deposição proeminente de gordura no músculo seja outro indício. Outras miopatias metabólicas que podem causar deficiência secundária de carnitina incluem desordens da β-oxidação e da fosforilação oxidativa mitocondrial e podem causar sintomas similares aos da deficiência primária de carnitina. A análise de acilcarnitinas séricas, ácidos orgânicos urinários e acilglicinas na urina e análises enzimáticas específicas nos fibroblastos podem ajudar a identificar o defeito enzimático.

Tratamento

A abordagem geral de tratamento é prevenir os fatores precipitantes, tais como jejum prolongado ou exercício prolongado. É aconselhável a ingestão de carboidratos antes do exercício, e deve ser prescrita aos pacientes uma dieta rica em carboidratos e pobre em gorduras, com ingestões frequentes. Ambas as deficiências, primária e secundária, de carnitina respondem bem à reposição de carnitina oral (200 a 400 mg/kg/dia em doses divididas). Alguns pacientes têm uma deficiência múltipla de acil-CoA desidrogenase (também chamada deficiência enzimática trifuncional, ou acidúria glutárica tipo II), que responde bem à riboflavina (100 mg diários).

Desordens da fosforilação oxidativa mitocondrial

As desordens da fosforilação oxidativa mitocondrial (Tabela 421-8), que estão entre as causas mais comuns de doenças metabólicas hereditárias, podem se apresentar com uma miopatia isolada, mas frequentemente são multissistêmicas com envolvimento cardíaco, diabetes melito e achados neurológicos centrais e periféricos.[17] A fatigabilidade anormal ou a intolerância ao exercício são queixas frequentes. As manifestações comuns do SNC incluem epilepsia, enxaqueca, episódios tipo acidente vascular cerebral, mioclonias, ataxia, neuropatia, retinopatia pigmentar, demência e regressão psicomotora.

A fosforilação oxidativa mitocondrial requer cinco complexos da cadeia respiratória que estão localizados na membrana mitocondrial interna.[18] A disfunção mitocondrial resulta de *deficits* de energia, que podem levar à falência de órgãos. As proteínas mitocondriais podem ser codificadas pelo DNA mitocondrial (DNAmt), que é herdado maternamente, e DNA nuclear, que pode ser herdado na forma autossômica dominante, recessiva ou ligada ao X. A apresentação fenotípica de defeitos de DNAmt depende de heteroplasmia, que é a quantidade e distribuição de tecido de DNAmt mutante. Se a quantidade de heteroplasmia exceder um certo limiar, os sintomas tornam-se aparentes. As desordens do DNA mitocondrial afetam a estrutura ou a quantidade de proteínas da cadeia respiratória, enquanto as desordens do DNS nuclear podem afetar as proteínas, a montagem da cadeia respiratória ou a manutenção de DNAmt.

Manifestações clínicas

As doenças mitocondriais devem ser consideradas em todos os pacientes que tenham uma miopatia multissistêmica complexa, especialmente em pacientes com envolvimento neuromuscular, ocular e endócrino.

A *encefalomiopatia mitocondrial com acidose lática e episódios tipo acidente vascular cerebral (MELAS)* é causada com mais frequência por uma mutação do DNAmt (m.3243A > G). Os pacientes podem ter miopatia, cardiomiopatia, ataques de acidente vascular cerebral e encefalopatia. Alguns pacientes têm uma ou apenas algumas desas características, alguns apresentando apenas diabetes e surdez, e outros, apenas cardiomiopatia.

A *epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rompidas (MERRF)* é usualmente causada por uma mutação pontual de DNAmt (m.8344A > G). Apresenta-se com uma miopatia proximal associada a ataxia lentamente progressiva, epilepsia, neuropatia periférica e mioclonias.

A *neuropatia óptica hereditária de Leber* (Cap. 424) afeta predominantemente homens adultos jovens, mais de 95% dos quais têm mutações pontuais no DNAmt em m.3460G > A, m.11778G > A e m.14484T > C. Os pacientes desenvolvem insuficiência visual bilateral em 2 a 3 meses.

A *oftalmoplegia externa crônica progressiva* com ptose e limitação gradual dos movimentos oculares é observada em até 20% dos distúrbios mitocondriais. Cerca de 95% dos pacientes têm mutações ou deleções pontuais esporádicas do DNAmt, mas a doença pode ser herdada seja com trato autossômico dominante ou recessivo. As mutações no gene *POLG*, que codifica a polimerase γ mitocondrial, são as causas mais comuns de oftalmoplegia externa progressiva autossômica dominante ou recessiva. A *síndrome de Kearns-Sayre* é caracterizada pela tríade de oftalmoplegia externa, retinite pigmentosa e início antes dos 20 anos de idade de pelo menos um dos seguintes: bloqueio cardíaco, ataxia cerebelar ou proteínas no líquido cefalorraquidiano superiores a 100 mg/dL. A síndrome de Kearns-Saye é usualmente esporádica e causada por uma única deleção de DNAmt.

As *síndromes mitocondriais de depleção de DNA* podem-se apresentar no período neonatal ou infância com encefalopatia necrosante subaguda (*síndrome de Leigh*), insuficiência hepatorrenal, cardiomiopatia e acidose lática grave. As crianças com a *síndrome de Pearson*, que é causada pelo acúmulo de deleções de DNAmt, apresentam-se normalmente com pancitopenia, anemia sideroblástica e insuficiência pancreática exócrina. A *deficiência primária de coenzima Q10 (ubiquinona)* é uma desordem autossômica recessiva rara que pode se apresentar com encefalopatia, miopatia de armazenamento de lipídios, mioglobinúria, convulsões e ataxia cerebelar ou como uma síndrome nefrótica isolada ou miopatia isolada.

Diagnóstico, tratamento e prognóstico

A investigação de suspeitas de desordens mitocondriais envolve pesquisa sistemática de complicações multissistêmicas, especialmente diabetes e cardiomiopatia; biópsia muscular para encontrar fibras vermelhas rompidas, deficiência de citocromo c oxidase ou evidência bioquímica de disfunção da cadeia respiratória; pesquisa de deleção mitocondrial ou depleção no músculo; e testes genéticos moleculares. Alguns defeitos primários de DNAmt não são detectáveis no sangue, de modo que o músculo esquelético é frequentemente requerido para exames bioquímicos e genéticos. Por exemplo, o diagnóstico da deficiência primária da coenzima Q10 (CoQ10) é feito pela medição de CoQ10 no músculo, mas não no sangue.

Os pacientes com deficiência primária de CoQ10 podem responder drasticamente à suplementação com CoQ10 (30 mg/kg/dia e até 2.400 mg/dia em adultos em três doses divididas). As vitaminas e cofatores, incluindo tiamina, riboflavina e CoQ10, têm mostrado graus variados de benefício em diferentes doenças mitocondriais. O manejo é amplamente de suporte, com controle e tratamento das complicações. O prognóstico varia dependendo do fenótipo, indo desde uma expectativa de vida relativamente normal com a oftalmoplegia externa crônica a morte relativamente rápida com a síndrome de Leigh.

Outras miopatias metabólicas e tóxicas

A miopatia pode complicar muitas doenças metabólicas, incluindo hipotireoidismo (Cap. 226), doença de Addison (Cap. 227), hiperaldosteronismo (Cap. 227), hiperparatireoidismo (Cap. 245), deficiência de vitamina D (Cap. 244) e insuficiências hepática e renal (Caps. 130 e 153). A miopatia é muitas vezes sutil, o nível de CK e a EMG são frequentemente normais, e a biópsia muscular pode ser não especificamente anormal.

Muitos fármacos causam miopatia (Tabela 421-10) com fraqueza muscular proximal, dor muscular e intolerância ao exercício. A CK e a EMG podem ser normais e os achados na biópsia muscular podem ser inespecíficos. O diagnóstico pode depender da resolução dos sintomas após o agente tóxico ter sido removido. As medicações talvez mais comumente incriminadas são as estatinas, que causam dor muscular, um aumento do nível de CK e, raramente, mioglobinúria.

Tabela 421-10

Miopatias tóxicas

INFLAMATÓRIAS

Cimetidina

D-Penicilamina

Procainamida

L-Triptofano

L-Dopa

NECROSANTES NÃO INFLAMATÓRIAS OU VACUOLARES

Estatinas

Cloroquina

Colchicina

Emetina

Ácido ε-aminocaproico

Labetalol

Ciclosporina

Tacrolimo

Ácido isorretinoico (análogo da vitamina A)

Vincristina

Álcool

RABDOMIÓLISE E MIOGLOBINÚRIA

Estatinas

Álcool

Heroína

Anfetamina

Tolueno

Cocaína

Ácido ε-aminocaproico

Pentazocina

Fenciclidina

HIPERTERMIA MALIGNA

Halotano

Etileno

Éter dietílico

Metoxiflurano

Etil cloreto

Tricloroetileno

Galamina

Succinilcolina

MITOCONDRIAL

Zidovudina

MIOTONIA

Ácido 2,4-D-clorofenoxiacético

Ácido antraceno-9-carboxílico

Agentes redutores do colesterol

Cloroquina

Ciclosporina

PERDA DE MIOSINA

Agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes*

Glicocorticoides por via intravenosa*

Adaptada com revisões de Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

* Na situação de doença crítica.

Doenças inflamatórias do músculo

As miopatias inflamatórias são um grupo heterogêneo de doenças musculares (Tabela 421-11) que se apresentam usualmente com fraqueza muscular e intolerância ao exercício, com ou sem dor. Muitos pacientes têm um nível de CK elevado e uma EMG anormal. A biópsia muscular mostra um infiltrado inflamatório. No entanto, o processo inflamatório pode ser disperso e falhado na EMG ou biópsia muscular, especialmente se o espécime for pequeno ou se for biopsiado um músculo cinicamente

não afetado. De modo similar, um curto período de terapia com corticoides pode mascarar os resultados. A orientação por RM pode auxiliar na identificação de localizações mais rentáveis para a biópsia muscular.

Tabela 421-11

Classificação das miopatias inflamatórias

IDIOPÁTICAS

- Polimiosite
- Dermatomiosite
- Miosite de corpos de inclusão
- Síndromes de sobreposição com outras doenças do tecido conjuntivo (esclerodermia, lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo, síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, poliarterite nodosa)
- Sarcoidose e outras miosites granulomatosas
- Doença de Behçet
- Miopatias inflamatórias e eosinofilia
  - Polimiosite eosinofílica
  - Fascite difusa com eosinofília
- Miosite focal
- Miosite ossificante

INFECCIOSAS

- Bacterianas: *Staphylococcus aureus*, estreptococos, *Escherichia coli, Yersinia* sp., *Legionella* spp., gangrena gasosa *(Clostridium welchii)*, miosite lepromatosa, doença de Lyme *(Borrelia burgdorferi)*
- Virais: miosite aguda após influenza ou outras infecções virais (adenovírus, coxsackievírus, ecovírus, vírus parainfluenza, vírus Epstein-Barr, arbovírus, citomegalovírus), miopatias relacionadas com retrovírus (HIV, HTLV-1), hepatites B e C
- Parasitárias: triquinose *(Trichinella spiralis)*, toxoplasmose *(Toxoplasma gondii)*, cisticercose, sarcosporidiose, tripanossomíase *(Taenia solium)*
- Fúngicas: *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., esporotricose, actinomicose, histoplasmose

De Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

HIV = vírus da imunodeficiência humana; HTLV-1 = vírus linfotrópico T humano Tipo 1.

As doenças sistêmicas associadas a uma miopatia inflamatória incluem polimiosite, dermatomiosite, miosite de corpos de inclusão (Cap. 269), lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266), doença mista do tecido conjuntivo (Cap. 77), síndrome de Sjögren (Cap. 268), artrite reumatoide (Cap. 264) e sarcoidose (Ca. 95). As doenças virais sistêmicas e outros microrganismos infecciosos (Tabela 421-11) causam muitas vezes dor muscular e CK elevada, as quais raramente são problemas clínicos importantes.

Sarcopenia e Atrofia Muscular

A atrofia muscular é um problema comum nas pessoas idosas (Cap. 25), parcialmente relacionada com alterações hormonais e amplamente relacionada com desuso. As pessoas criticamente doentes perdem, de modo rápido, músculo devido a inatividade e síntese proteica reduzida,[19,20] com algum potencial de retardar este processo com nutrição proteica calórica (Cap. 111). A sarcopenia é também um aspecto proeminente de muitos cânceres, insuficiência cardíaca terminal (Cap. 58) e insuficiência real (Cap. 131) e desordens alimentares (Cap. 219).

Referência de Grau A

A1. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, et al. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;1: CD003725.

A2. Logigian EL, Martens WB, Moxley IV RT, et al. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology.* 2010;74:1441–1448.

A3. Puymirat J, Bouchard JP, Mathieu J. Efficacy and tolerability of a 20-mg dose of methylphenidate for the treatment of daytime sleepiness in adult patients with myotonic dystrophy type 1: a 2-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-week crossover trial. *Clin Ther.* 2012;34:1103–1111.

A4. Russo V, Rago A, Politano L, et al. The effect of atrial preference pacing on paroxysmal atrial fibrillation incidence in myotonic dystrophy type 1 patients: a prospective, randomized, single-bind cross-over study. *Europace.* 2012;14:486–489.

A5. Statland JM, Bundy BN, Wang Y, et al. Mexiletine for symptoms and signs of myotonia in nondystrophic myotonia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;308:1357–1365.

A6. Sansone V, Meola G, Links TP, et al. Treatment for periodic paralysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;1: CD005045.

A7. Matthews E, Portaro S, Ke Q, et al. Acetazolamide efficacy in hypokalemic periodic paralysis and the predictive role of genotype. *Neurology.* 2011;77:1960–1964.

A8. Andersen ST, Haller RG, Vissing J. Effect of oral sucrose shortly before exercise on work capacity in McArdle disease. *Arch Neurol.* 2008;65:786–789.

A9. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:1396–1406.

Referências Gerais

1. Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet*. 2013;381:845–860.
2. Goemans N, Buyse G. Current treatment and management of dystrophinopathies. *Curr Treat Options Neurol*. 2014;16:287.
3. Jarmin S, Kymalainen H, Popplewell L, et al. New developments in the use of gene therapy to treat Duchenne muscular dystrophy. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14:209–230.
4. Statland JM, Tawil R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: molecular pathological advances and future directions. *Curr Opin Neurol*. 2011;24:423–428.
5. Lemmers RJ, Tawil R, Petek LM, et al. Digenic inheritance of an SMCHD1 mutation and an FSHD-permissive D4Z4 allele causes facioscapulohumeral muscular dystrophy type 2. *Nat Genet*. 2012;44:1370–1374.
6. Hilbert JE, Ashizawa T, Day JW, et al. Diagnostic odyssey of patients with myotonic dystrophy. *J Neurol*. 2013;260:2497–2504.
7. Laberge L, Gagnon C, Dauvilliers Y. Daytime sleepiness and myotonic dystrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13:340.
8. Wicklund MP. The muscular dystrophies. *Continuum (Minneap Minn)*. 2013;19:1535–1570.
9. Narayanaswami P, Weiss M, Selcen D, et al. Evidence-based guideline summary: diagnosis and treatment of limb-girdle and distal dystrophies: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology and the practice issues review panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Neurology*. 2014;83:1453–1463.
10. Selcen D. Myofibrillar myopathies. *Neuromuscul Disord*. 2011;21:161–171.
11. Puckelwartz M, McNally EM. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Handb Clin Neurol*. 2011;101:155–166.
12. Mercuri E, Muntoni F. The ever-expanding spectrum of congenital muscular dystrophies. *Ann Neurol*. 2012;72:9–17.
13. Bönnemann CG, Wang CH, Quijano-Roy S, et al. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord*. 2014;24:289–311.
14. Colombo I, Scoto M, Manzur AY, et al. Congenital myopathies: natural history of a large pediatric cohort. *Neurology*. 2015;84:28–35.
15. Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*. 2012;27:363–382.

16. Horga A, Raja Rayan DL, Matthews E, et al. Prevalence study of genetically defined skeletal muscle channelopathies in England. *Neurology*. 2013;80:1472–1475.
17. Schapira AH. Mitochondrial diseases. *Lancet*. 2012;379:1825–1834.
18. Archer SL. Mitochondrial dynamics: mitochondrial fission and fusion in human diseases. *N Engl J Med*. 2013;369:2236–2251.
19. Puthucheary ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013;310:1591–1600.
20. Fan E, Cheek F, Chlan L, et al. An official American Thoracic Society Clinical Practice guideline: the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:1437–1446.

Distúrbios da transmissão neuromuscular

Amelia Evoli

Angela Vincent

Definição

A transmissão neuromuscular depende da liberação de acetilcolina das vesículas sinápticas presentes nos botões terminais do axônio do nervo motor (Fig. 422-1). A invasão da terminação nervosa motora pelo potencial de ação abre os canais de cálcio dependentes de voltagem, resultando na liberação do conteúdo vesicular dependente de Ca^{2+} para dentro da fenda sináptica. A acetilcolina se liga e abre os canais iônicos [receptores de acetilcolina (AChRs)] presentes na membrana pós-sináptica, levando à despolarização local, o potencial de placa terminal. Se o potencial de placa motora excede o limiar crítico de disparo, os canais de sódio dependentes de voltagem (situados no fundo das fendas sinápticas) se abrem, gerando o potencial de ação que se propaga ao longo da fibra muscular e ativa a contração. A ação da acetilcolina termina com a sua dissociação dos AChRs, os quais se fecham espontaneamente depois de 1 a 4 milissegundos; com a hidrólise pela acetilcolinesterase; e pela difusão na fenda sináptica. Enquanto isso, no nervo motor terminal os canais de cálcio ativados por voltagem se fecham espontaneamente e o potencial de repouso da membrana é restabelecido pela abertura transitória de canais de potássio ativados por voltagem.

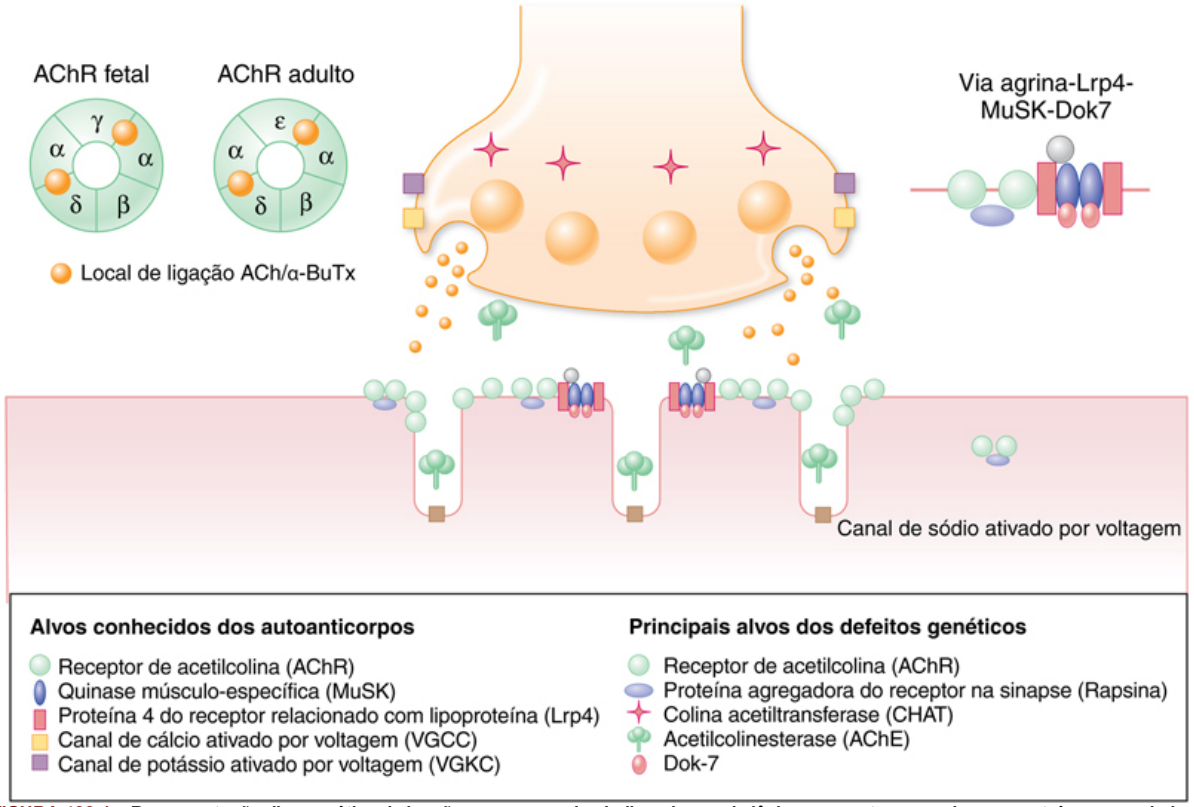

FIGURA 422-1 Representação diagramática da junção neuromuscular, indicando canais iônicos, receptores, enzimas e proteínas associadas que são os mais frequentes alvos para doenças autoimunes *(à esquerda)* ou mutações em doenças genéticas *(à direita).*
O receptor de acetilcolina existe em fetos e isoformas adultas, como ilustrado no *alto à esquerda*. A substituição da forma fetal por as formas adultas ocorre no final da gestação em seres humanos. A via agrina-Lrp4-MuSK-DOK7 associada a AChRs na membrana pós-sináptica é ilustrada no *alto à direita*. α-BuTx, α-bungarotoxina, a toxina de cobra que se liga com alta especificidade aos dois locais de ligação de Ach nos AChRs.

O quanto a amplitude do potencial de placa terminal excede o limiar para ativação dos canais de sódio ativados por voltagem é chamado fator de segurança. Em indivíduos sadios, a amplitude diminui durante atividade repetitiva, mas não cai abaixo do limiar para ativação do potencial de ação; assim, a transmissão neuromuscular não é comprometida. No entanto, se houver na placa terminal uma amplitude anormalmente baixa, podem ocorrer falhas da transmissão do potencial de ação. As causas incluem defeitos na liberação da acetilcolina, na resposta pós-sináptica à acetilcolina, ou no número ou na sensibilidade dos canais de sódio ativados por voltagem. As alterações morfológicas dos componentes pré ou pós-sinápticos ou da lâmina basal também podem influenciar na eficácia da transmissão. Embora a miastenia grave e alguns envenenamentos por neurotoxinas (Cap. 112) sejam os distúrbios mais comuns da transmissão neuromuscular, várias condições diferentes são implicadas (Tabela 422-1).

Tabela 422-1

Distúrbios da transmissão neuromuscular

DOENÇA	ALVO	BIOPATOLOGIA
AUTOIMUNE		
Miastenia grave	AChRs	Anticorpos anti-AChR em 85% reduz o número de AChR e amplitude EPP
	MuSK	Anticorpos para MuSK em 5% a 10%; mecanismos não esclarecidos
	Lrp4	Anticorpos para Lrp4 numa proporção de pacientes; o mecanismo não é claro
Miastenia neonatal transitória	AChRs, MuSK	Anticorpos maternos causam doença transitória no recém-nascido; não é vista comumente se as mães recebem tratamento
Artrogripose	AChR fetal	Anticorpos maternos que inibem a função de AChR fetal resultando em paralisia no feto no útero, levando a contraturas articulares e raramente a artrogripose
Síndrome miastênica de Lambert-Eaton	VGCCs	Os anticorpos anti-VGCC em 90% reduzem o número de VGCC, liberação de ACh e amplitude de EPP
Neuromiotonia adquirida	VGKCs	Anticorpos para complexos VGKCs em 40% levam a aumento da liberação de ACh espontânea
GENÉTICA		
Deficiência de receptores de acetilcolina	AChR	Mutações recessivas em genes das subunidades do AChR causam baixa expressão de AChR
Deficiência de receptores de acetilcolina		Mutações recessivas em *RAPSINA* causam ancoragem reduzida de AChR na membrana pós-sináptica, ou em *DOK-7* causam uma sinaptopatia
Anormalidades cinéticas AChR	AChR	Mutações dominantes ou recessivas nas subunidades do AChR causam defeitos cinéticos — síndromes dos canais "lentos" e "rápidos"
Deficiência de colina acetiltransferase	Colina acetiltransferase	Mutações recessivas no gene para a colina acetiltransferase (*CHAT*) causam liberação de ACh reduzida
Deficiência de acetilcolina transferase	AChE	Mutações recessivas em cauda de colágeno (*COLQ*) que fixa o AChR na junção neuromuscular causa ausência de AChR
Artrogripose, pterígio múltiplo, síndrome de Escobar	Pode ocorrer com a rapsina, mutações de subunidade δ- ou γ do AChR	Acinesia fetal
NEUROTÓXICA		
Botulismo	Liberação de ACh pré-sináptico	A toxina botulínica consegue acesso de entrada nos nervos motores pré-sinápticos e cliva proteínas envolvidas no mecanismo de liberação de ACh
Envenenamento após picadas de cobras, aranhas, escorpiões etc.	Diversos locais de ação	Neurotoxinas específicas para VGCCs, VGKCs, AChE, AChRs, canais de sódio dependentes de voltagem e outros alvos são frequentes em muitos venenos de animais e geralmente inibem a função
Fármacos e inseticidas	Diversos locais de ação	Relaxantes musculares e outros fármacos Diversos antibióticos e fármacos quinina-relacionados em altas doses podem alterar a transmissão neuromuscular Organofosforados bloqueiam AChR e levam a complicações aguda e crônica

AChE = acetilcolinesterase; AChR = receptor de acetilcolina; EPP = potencial de placa terminal;Lrp4 = proteína 4 relacionada com o receptor de lipoproteína de baixa densidade; MuSK = quinase músculo-específica; VGCC = canal de cálcio controlado por voltagem; Complexo VGKC = canal de potássio dependente de voltagem e proteínas associadas.

Doenças autoimunes

Miastenia Grave

Epidemiologia

A miastenia é o distúrbio mais comum da transmissão neuromuscular, com uma prevalência de cerca de 15 por 100.000 habitantes nos países ocidentais.[1] Todas as raças podem ser afetadas e pode ocorrer em qualquer faixa etária a partir de 1 ano de idade. Há um pequeno pico na taxa de incidência em mulheres na terceira década de vida e um pico maior, a maioria do sexo masculino, em idades mais tardias. A incidência anual aumenta para cerca de 5 por 100.000 depois dos 70 anos de idade. É especialmente importante diferenciar a miastenia grave de outras formas de fraqueza muscular dos membros ou bulbar nas pessoas idosas.

A miastenia grave é heterogênea e pode ser dividida em diferentes subtipos; a frequência relativa dessas diferentes formas não é conhecida, mas formas infantis relativamente brandas são mais comuns do que nos mais idosos em países asiáticos. Miastenia grave neonatal, causada pela transferência placentária de anticorpos maternos anti-AChR ou antiquinase músculo-específica (MuSK), afeta até um em oito bebês nascidos de mães com miastenia grave. A miastenia grave autoimune deve ser distinguida das síndromes miastênicas congênitas, que são causadas por mutações gênicas.

Biopatologia

Fisiopatologia

A miastenia grave é resultado de um defeito na transmissão neuromuscular. A resposta pós-sináptica à acetilcolina (potencial de placa terminal) é reduzida de tal modo que o limiar para ativação do potencial de ação muscular não é obtido. Em uma placa motora gravemente afetada, esta deficiência pode ocorrer no início da contração, mas é mais comum durante atividade repetitiva, quando o potencial de placa motora já decai naturalmente, apesar de um aumento compensatório na liberação de acetilcolina. Esse fenômeno, ocorrendo em muitas placas terminais, é responsável pelo decremento na amplitude do potencial de ação composto, que ocorre pela estimulação nervosa repetitiva e que é importante para o diagnóstico de um transtorno da transmissão neuromuscular.

Na miastenia grave, os potenciais de placa motora reduzidos resultam da perda de receptores de acetilcolina funcionais e danos morfológicos na membrana pós-sináptica e também da simplificação das dobras pós-sinápticas, onde estão presentes canais de sódio ativados por voltagem. Na maioria dos pacientes, essas alterações são causadas por anticorpos contra os AChRs. A fisiopatologia em pacientes com anticorpos para outras proteínas pós-sinápticas, tais com a MuSK e a proteína 4 (Lrp4) relacionada com o receptor de lipoproteína de baixa densidade, envolve diferentes mecanismos que não são inteiramente compreendidos. Como na maioria das sinapses, a junção neuromuscular é altamente regulada. Se o nervo for seccionado, levando à perda de transmissão neuromuscular, o músculo responde com aumento da expressão de AChR que reverte para um fenótipo fetal (Fig. 422-1). Alternativamente, se a atividade do músculo pós-sináptico diminuir, o nervo motor é levado a compensá-la.Consequentemente, a síntese de AChRs na fibra muscular e a liberação de acetilcolina do nervo motor estão aumentadas na miastenia grave.

Patogênese

A miastenia grave uma doença mediada por anticorpos que está associada a outros distúrbios autoimunes, especialmente doença tireoidiana (Cap. 226). Os pacientes mais novos positivos para anticorpo AChR têm aumento da prevalência dos haplótipos do antígeno leucocitário humano (HLA)-B8 e DR3, que estão também com frequência associados à autoimunidade. Os anticorpos AChR são imunoglobulinas G (IgG), têm afinidade elevada, são altamente específicos para o AChR nativo humano e atuam por três mecanismos principais (Fig. 422-2). Primeiramente, alguns anticorpos inibem diretamente a ligação da acetilcolina a AChR, causando, desse modo, um bloqueio da função do tipo farmacológico.[2] Em segundo lugar, devido à sua divalência, os anticorpos podem-se ligar simultaneamente a dois AChR adjacentes, através das subunidades α que estão presentes em duplicado em cada receptor, para formar complexos AChR-anticorpo que são assimilados e degradados pela fibra muscular, levando, desse modo, a perda de AChRs. Em terceiro lugar, a maioria dos anticorpos é da subclasse IgG1, que se liga ao complemento e o ativa. O resultado é uma ativação do ataque complexo à membrana com destruição da membrana pós-sináptica e lesão morfológica. Todos esses aspectos estão estritamente limitados à junção neuromuscular; a fibra muscular restante é essencialmente normal.

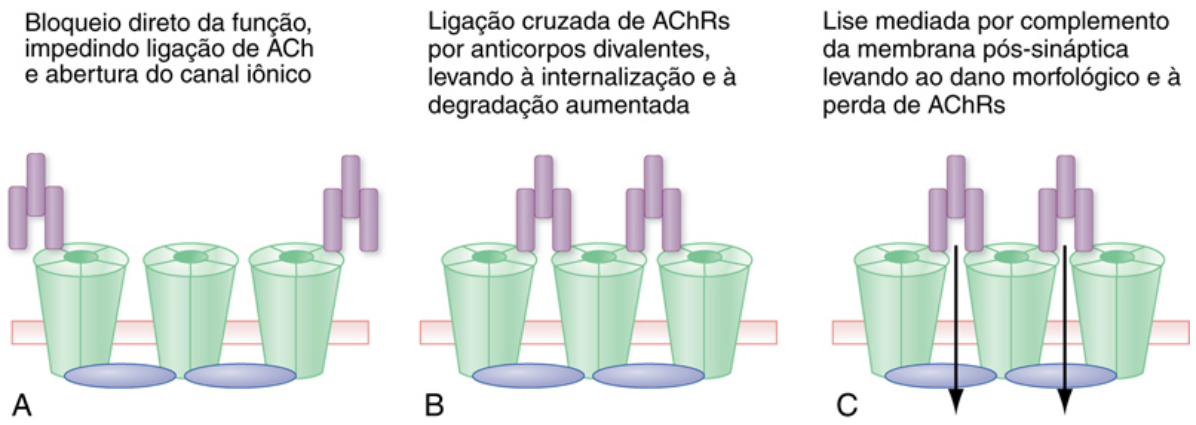

FIGURA 422-2 Mecanismos de perda do receptor de acetilcolina (AChR) na junção neuromuscular.
Anticorpos podem atuar (**A**) pelo bloqueio direto da ligação de ACh ou da função do canal iônico; (**B**) pela ligação cruzada a AChRs na membrana, levando ao aumento da internalização e degradação; ou por lise (**C**) dependente do complemento da membrana pós-sináptica contendo AChR. Na miastenia grave, a lise dependente de complemento é provavelmente o mecanismo mais importante de maneira geral. Curiosamente, não há evidências de mecanismos dependentes na síndrome de miastenia de Lambert-Eaton ou na neuromiotonia adquirida, em que a ligação cruzada dos respectivos canais iônicos com aumento da internalização parece ser o principal mecanismo.

A produção de anticorpos específicos requer células T auxiliares que possam reconhecer epítopos de AChR. Pensa-se que a glândula timo, que é frequentemente anormal na miastenia, desempenhe um papel na resposta imune contra o AChR.[3] Nos pacientes com a doença de início precoce, o timo é muitas vezes local de hiperplasia folicular, com infiltrados de células linfocíticas T e B numa medula expandida. Esses infiltrados, que são muito similares aos centros germinais encontrados nos nódulos linfáticos, contêm células B que expressam imunoglobulina de superfície específica para AChRs e células plasmáticas que sintetizam anticorpos de AChR. Na medula tímica, células "mioides" tipo músculo têm AChRs na sua superfície em ambos os indivíduos, normais e miastênicos; essas células podem ser um alvo precoce do complemento e anticorpos, desse modo proporcionando o estímulo antigênico responsável pela formação crônica de centros germinais e produção de anticorpos de AChR.

Na miastenia grave de início tardio e em pacientes com anticorpos MuSK, o timo é maioritariamente normal para a idade. No entanto, alguns pacientes sem anticorpos AChR e MuSK convencionais têm hiperplasia tímica típica e anticorpos que se ligam a AChR estreitamente agregado em células transfectadas.

Os timomas, que são tumores de células epiteliais, ocorrem em 10% a 15% dos pacientes miastênicos e estão quase sempre associados a anticorpos AChR. Os timomas associados à miastenia grave correspondem principalmente aos tipos B1 e B2 da Organização Mundial da Saúde e são caracterizados por timopoiese ativa (i.e., a capacidade de promover a maturação e exportação de células T). As células epiteliais do timoma expressam antígenos musculares e subunidade de AChR, e acredita-se que sejam responsáveis pela seleção negativa defeituosa, com a exportação para a periferia de linfócitos T autorreativos. Raramente, a miastenia grave surge após a remoção de um timoma.

Cerca de 40% dos pacientes negativos para anticorpo AChR têm anticorpos para MuSK, uma tirosina quinase do músculo que é especificamente expressa na junção neuromuscular e goza de um papel crucial na formação e manutenção da membrana pós-sináptica.[4] O MuSK é ativado por agrin secretado pelo nervo, através do seu correceptor Lrp4; a fosforilação e dimerização do MuSK induzem uma cascata de sinalização intracelular que leva à agregação de AChR. Em modelos animais, os anticorpos MuSK podem causar perda de AChR e redução de pregas pós-sinápticas, assim como uma ausência do aumento compensatório normal pré-sináptico de liberação de acetilcolina. No entanto, os anticorpos MuSK são predominantemente IgG4 e não ativam o complemento, de modo que não é claro de que forma esses anticorpos causam a fisiopatologia neuromuscular.

Um pequeno número de pacientes negativos para anticorpos AChR e MuSK tem anticorpos séricos para Lrp4.[5] Os anticorpos Lrp4 interferem na ligação Lrp4- -agrin e reduzem a expressão de AChR *in vitro*, e sua patogenicidade foi recentemente demonstrada em um modelo animal.

Manifestações clínicas

Miastenia grave apresenta-se clinicamente com fraqueza muscular indolor, que aumenta com a atividade muscular e melhora após repouso. Em muitos pacientes, a fraqueza começa nos músculos oculares, resultando em visão dupla ou ptose (pálpebras caídas). Em outros, pode comprometer de início a musculatura bulbar ou apendicular (Fig. 422-3). Virtualmente, qualquer músculo esquelético pode ser comprometido à medida que a doença progride. De forma típica, a fraqueza varia em distribuição e gravidade de dia para dia e de semana para semana, e muitas vezes é pior à noite. Ela pode aparecer pela primeira vez após uma infecção. A fraqueza estabelecida pode aumentar com ansiedade, infecção ou com a menstruação.

FIGURA 422-3 **Acentuadas paresia ocular e fraqueza do músculo facial em uma jovem mulher com miastenia grave.**

Ptose, que muitas vezes é assimétrica, e a diplopia de início podem ser transitórias e notadas pela primeira vez ao se dirigir um automóvel, por exemplo. A gravidade pode variar de ptose unilateral branda ou diplopia mínima até ptose bilateral pronunciada, combinada com oftalmoplegia quase completa. Os sintomas bulbares incluem fraqueza dos músculos faciais com dificuldades em fechar os olhos e um sorriso "mostrando os dentes", fala anasalada ou empastada, que pode se deteriorar de forma evidente à medida que a fala continua, disfagia às vezes associada a regurgitação nasal de líquidos, movimentos reduzidos da língua e queda da cabeça relacionada com fraqueza do pescoço.

O comprometimento dos músculos apendiculares é comum, e os músculos proximais são em geral mais comprometidos que os distais. Fraqueza das pernas pode levar a quedas, quando a pessoa anda, e pode ser erroneamente interpretada como um distúrbio funcional (psicogênico). Fraqueza na extensão do cotovelo e na

abdução dos dedos pode ser proeminente. Em contraste, a dorsiflexão do tornozelo raramente é afetada, exceto em doença grave.

Disfunção respiratória é menos comum, mas pode ameaçar a vida, sobretudo se associada à disfagia. Comprometimento seletivo do diafragma pode causar falta de ar grave na postura supina. Atrofia é incomum, mas pode afetar os músculos faciais e a língua, por exemplo, na doença de longa duração. Os reflexos tendinosos típicos estão ativos. Perturbações vesicais, como incontinência urinária, são raras. Não ocorrem sintomas sensitivos.

Subtipos de Miastenia Grave

Diversos subgrupos podem ser distinguidos com base em critérios clínicos e patológicos e podem orientar o tratamento.

Miastenia Grave Ocular

A miastenia grave ocular é restrita aos músculos extraoculares; se ela permanece localizada por pelo menos 2 anos, é improvável uma generalização posterior. Os níveis de anticorpos anti-AChR estão geralmente baixos e são indetectáveis em cerca de 50%. Este subgrupo raramente é associado a um timoma. A junção neuromuscular da musculatura ocular extrínseca mostra diferenças estruturais, fisiológicas e antigênicas em relação aos músculos dos membros. Fraqueza ocular é com frequência o sintoma de apresentação, não apenas na miastenia grave, mas também no envenenamento por neurotoxina, como, por exemplo, no botulismo (Cap. 296). Assim, fatores fisiológicos ou a acessibilidade das junções neuromusculares dos músculos oculares a fatores circulantes podem torná-los particularmente vulneráveis aos anticorpos na miastenia grave.

Miastenia Grave Generalizada com Anticorpos contra Receptores de Acetilcolina

Nos pacientes com doença generalizada e anticorpos anti-AChR, há três subgrupos clínicos. A miastenia de início precoce é mais comum em mulheres e se associa fortemente a HLA-A1, -B8 e -DR3. O timo geralmente está hiperplásico. Os títulos de anticorpo anti-AChR são usualmente altos e declinam em graus variáveis após tratamentos bem-sucedidos, incluindo timectomia.

Miastenia grave de início tardio está se tornando cada vez mais comum com o envelhecimento da população e, quando aasociada a fraqueza bulbar, pode ser erroneamente diagnosticada como esclerose lateral amiotrófica (Cap. 419) ou doença cerebrovascular do tronco cerebral. Em pacientes mais idosos, os homens são afetados com mais frequência.

Miastenia grave associada a timoma constitui uma distinção importante porque é necessária timectomia ou outra terapia específica para o tumor. A maioria dos pacientes com timoma e miastenia grave se encontra entre 30 a 60 anos.

Miastenia Grave com Anticorpos contra Quinase Músculo-específica

Cerca de 15% dos pacientes miastênicos com sintomas generalizados não têm anticorpos AChR detectáveis. Quase 40% desses pacientes têm anticorpos para MuSK.[6] Os anticorpos MuSK estão ausentes ou são muito infrequentes nos pacientes com anticorpos AChR, pacientes com sintomas oculares persistentes e pacientes com timoma. Comparada com a miastenia grave típica, a doença com anticorpos MuSK positivos é caracterizada por prevalência elevada em mulheres jovens; fraqueza predominante dos músculos bulbares, do pescoço e respiratórios; e um aumento da taxa de atrofia dos músculos faciais e da língua.

Miastenia Grave sem Anticorpos do Receptor de Acetilcolina nem da Quinase Músculo-Específicos

Alguns pacientes com hiperplasia do timo e boa resposta ao tratamento, incluindo timectomia, podem ter anticorpos que se ligam a AChRs agregados em células que expressam AChR. Uma proporção variável de pacientes com anticorpos AChR e MuSK negativos tem anticorpos Lrp4. Esses anticorpos não foram encontrados associados ao timoma.

Diagnóstico

O diagnóstico é baseado nos dados clínicos, testes sorológicos para anticorpos específicos, eletromiografia (EMG) e, se ainda permanecer a dúvida ou não estiverem disponíveis recursos especializados, a resposta clínica à medicação anticolinesterase (Tabela 422-2).[7] O exame do mediastino é necessário para excluir timoma, especialmente nos pacientes com anticorpos AChR.

Tabela 422-2

Avaliação diagnóstica (exclui neuromiotonia)

	ACHR MG	MUSK MG	LRP4-MG SN-MG	MG NEONATAL	SMLE	SMC	BOTX	MM
Início do nascimento, recuperação da força muscular em 2 meses	–	–	–	+	–	Mutações na subunidade γ de AChR, gravidade variável	–	–
Início do nascimento e artrogripose	–	–	–	+	–	Mutações na subunidade δ de rapsina ou AChR	–	–
Início em <1 ano e persistente	–	–	–	–	–	Qualquer CMS Dok-7, deficiência de rapsina e SCS podem manifestar-se mais tarde	+	+/–
Apneia infantil	–	–	–	+/–	–	Síndrome do canal rápido, rapsina, ou mutação de ChaT		
AChR Ab- positivo	+	–	–	+/–	–	–	–	–
MuSK Ab- positivo	–	+	–	+/–	–	–	–	–
VGCC Ab- positivo	–	–	–	–	+	–	–	–
Diminuição da EMG >10%	+	+/–	+/–	+	+	+	+/–	–
Jitter EMG aumentado	+	+ em especial os músculos da face	+	+	+	+	+	+/–
Potencialização pós-tetânica	–	–	–	–	+	–	+	–
Resposta do Inibidorde AChE	+	Fraca ou deterioração	+	+	Frequentemente fraco	Exceto mutações *em SCS, COLQ* ou *DOK7*	+/–	–
Timoma	+/–	–	–	–	–	–	–	–

AChE = acetilcolinesterase; AChR = receptor de acetilcolina; BoTx = botulismo; ChAT = colina acetiltransferase; Dok-7 = posterior à quinase 7; Lrp4 = proteína 4 relacionada com o receptor de lipoproteína de baixa densidade; MG = miastenia grave; MM = miopatia mitocondrial; MuSK = quinase músculo-específica; SCS = síndrome do canal lento; SMC = síndromes miastênicas congênitas; SMLE = síndrome de miastenia de Lambert-Eaton; SN = soronegativos para os anticorpos AChR e MuSK.

Se os anticorpos AChR estiverem ausentes, em particular nos pacientes com sintomas generalizados, está recomendado o teste para anticorpos MuSK. Ambos os anticorpos, AChR e MuSK, são muito específicos, e sua detecção em pacientes sintomáticos confirma o diagnóstico. Não é ainda claro se testar os anticorpos Lrp4 ou AChR agregados, mais raros, cujo teste está disponível em centros especializados, é proveitoso em pacientes com achados clínicos e de EMG inconclusivos.

A anormalidade eletrofisiológica é um decremento anormalmente grande (>10%) na amplitude do potencial de ação muscular composto sobre a estimulação repetitivabaixa do nervo (3 Hz) ou *jitter* aumentado na EMG de fibra única. Em pacientes com anticorpos MuSK, as anormalidades da EMG podem ser detectáveis apenas nos músculos faciais. Essas alterações EMG não são específicas de miastenia grave, podendo ocorrer em qualquer distúrbio que interfira na transmissão neuromuscular.

A administração de edrofônio (Tensilon) intravenoso, um inibidor de ação rápida da acetilcolinesterase, melhora transitoriamente a fraqueza miastênica, mas exige um contexto médico apropriado, incluindo facilidades de ressuscitação e a disponibilidade de atropina, em razão do risco de eventos adversos e reações colinérgicas graves, inclusive síncope. Uma dose-teste de 2 mg é administrada por via intravenosa, seguida 30 segundos mais tarde por 6 a 8 mg se nenhum evento adverso tiver ocorrido. As doses equivalentes em crianças são 20 μg/kg de dose- teste seguida por 60 a 80 μg/kg. Alguns pacientes melhoram suficientemente com a dose-teste a ponto de não ser necessário dar a dose inteira. Um teste farmacológico alternativo em adultos é uma dose única de neostigmina subcutânea ou intramuscular (1 a 2,5 mg) ou de piridostigmina oral (60 mg).

Diagnóstico Diferencial

As síndromes miastênicas congênitas (ver adiante) devem ser consideradas nos pacientes que têm evidência clínica e de EMG de miastenia, mas que são soronegativos nas análises dos anticorpos. A síndrome miastênica de Lambert-Eaton quase sempre surge com dificuldade de marcha; sintomas oculares são raros, e existem testes laboratoriais específicos (ver adiante). O comprometimento ocular inicial, que caracteriza a síndrome de Miller-Fisher, ocorre mais rápido do que na miastenia grave, e é associado aos anticorpos anti-GQ1b (Cap. 420). Miopatia mitocondrial pode mostrar sinais semelhantes aos da miastenia grave (p. ex., ptose assimétrica e limitação dos movimentos oculares), e pode haver *jitter* aumentado na EMG de fibra única, mas essa condição e a distrofia oculofaríngea podem ser distinguidas da miastenia grave pela fraqueza não flutuante e por biópsia muscular (Cap. 421). Na síndrome de neurastenia e fadiga crônica (Cap. 274), os testes laboratoriais para miastenia grave são negativos.

Tratamento

Muitos pacientes com anticorpos anti-AChR respondem à piridostigmina oral, 30 a 60 mg, quatro ou cinco vezes ao dia; em pacientes com doença branda, esta dose pode controlar adequadamente os sintomas.[8] Doses acima de 90 mg tendem a causar efeitos colaterais gastrointestinais, cólicas abdominais e diarreia, os quais podem ser controlados com brometo de propantelina oral 15 mg ou loperamida 2 mg. Pacientes com anticorpos MuSK geralmente têm uma resposta insatisfatória.[9] Em alguns desses pacientes, a piridostigmina, mesmo em baixas doses, pode aumentar a fraqueza e causar efeitos colaterais nicotínicos (cãibras e espasmos musculares difusos).

Miastenia Neonatal Grave

Piridostigmina, 3 a 5 mg, pode ser administrada a cada 4 horas, cerca de 1 hora antes da refeição. Monitoramento estreito e suporte respiratório em uma unidade especial podem ser necessários.

Miastenia Ocular

Diplopia pode às vezes ser ajudada pelo uso de prismas. Sintomas oculares que respondem de forma incompleta à piridostigmina normalmente melhoram com terapia com prednisona em baixa dose (p. ex., 5 mg em dias alternados), aumentando para 5 mg em intervalos semanais até que os sintomas sejam totalmente controlados ou até que uma dose-teto (p. ex., 1 mg/kg) seja atingida.[10] Quando a remissão estiver estabelecida, a dose pode ser lentamente reduzida (p. ex., a 5 mg em intervalos de 2 semanas) até que os sintomas recidivem, e então ajustada para cima até definir a dose mínima eficaz. Retirada completa da prednisona em geral é seguida por uma recaída sintomática. A timectomia não é considerada benéfica para a miastenia ocular sem timoma. Em pacientes que não respondem adequadamente à prednisona ou que são intolerantes à medicação, a adição de azatioprina (2 a 2,5 mg/kg de peso corporal) ou a cirurgia muscular ocular são opções. Entretanto, o diagnóstico deve ser revisto nos pacientes que não demonstrarem melhora com tratamento com prednisona em alta dose.

Timoma

O timoma é usualmente uma condição para cirurgia, mas a remoção do tumor raramente melhora a fraqueza muscular. Se o tumor for invasivo localmente, está indicada radioterapia pós-operatória. Se a disseminação do tumor é mais extensa, podem ser considerados regimes de quimioterapia contendo cisplatina. A miastenia grave associada ao timoma é geralmente acentuada, e a maioria dos pacientes necessita de tratamento em longo prazo com esteroides e imunossupressores (ver adiante).[11]

Miastenia Grave Generalizada Sem Timoma

Quando os sintomas generalizados são controlados de forma inadequada pela piridostigmina, a timectomia é com frequência recomendada mesmo para os pacientes sem um timoma, especialmente pacientes com menos de 50 anos de idade. Com base em estudos não controlados, a timectomia em pacientes com início precoce com anticorpos AChR parece estar associada a um aumento da taxa de remissões, estando em curso um estudo randomizado para avaliar a eficácia da timectomia para a miastenia grave sem timoma. Em comparação, a timectomia não é benéfica em pacientes que têm anticorpos MuSK e em que o timo é geralmente desprovido de alterações hiperplásicas. Como regra geral, a timectomia, mesmo na presença de um timoma, nunca deve ser um tratamento de emergência, mas deve ser adiada até que se obtenha um controle estável dos sintomas miastênicos.

Terapia imunossupressora com prednisona é usualmente administrada nas fases iniciais do tratamento devido à curta latência do seu efeito.[A1] A maioria dos pacientes responde à prednisona em dias alternados, iniciada numa dose baixa (p. ex., 10 mg em dias alternados) e aumentando de 5 a 10 mg por dose até 1,0 a 1,5 mg/kg. Como a dose inicial de prednisona pode exacerbar temporariamente a doença, os pacientes são mais bem manejados no hospital, especialmente se tiverem envolvimento dos músculos bulbares ou respiratórios. Quando a remissão estiver estabelecida, a dose pode ser reduzida para 5 a 10 mg de a cada 2 semanas (ou mais lentamente) até a dose mínima efetiva. É mandatório para todos os pacientes tratamento profilático para a osteoporose (Cap. 243) e o seguimento cuidadoso de outros efeitos adversos.

Para o tratamento de longo prazo, é necessária outra medicação imunossupressora nos pacientes que não respondem satisfatoriamente à prednisona ou que necessitam de doses de manutenção elevadas. Como esses agentes têm um efeito de longa latência, são geralmente combinados com a prednisona (anteriormente) durante o tratamento inicial e depois usados como monoterapia se os esteroides puderem ser retirados ou forem contraindicados. A azatioprina (2,5 mg/kg/dia) é o tratamento preferido; em comparação com a prednisona isolada, o tratamento em combinação é mais bem tolerado e associado a menos recaídas.[A2] A ciclosporina (3 a 5 mg/kg/dia) é efetiva como monoterapia ou em combinação com esteroides[A3] e é usada frequentemente como imunossupressor de segunda escolha. Embora a eficácia do micofenolato mofetil em associação com a prednisona seja questionada, esse agente na dose-padrão de 2.000 mg/dia é usado em pacientes que não respondem à azatioprina ou não a toleram. O tacrolimo é considerado um imunossupressor de terceira linha.[A4] O metotrexato (5 a 15 mg semanalmente) tem eficácia e segurança similares às da azatioprina como um agente poupador de esteroides.[A5] Quando remissão for alcançada, as doses desses agentes podem ser reduzidas lenta e cautelosamente; é provável que a retirada completa seja seguida por uma recaída.

A infusão de imunoglobulina e a plasmaférese são igualmente eficazes[A6] em proporcionar melhora em curto prazo, persistindo normalmente de 4 a 6 semanas, e podem ser usadas na preparação para timectomia, a fim de cobrir o início da terapia com prednisona ou para controlar exacerbações da doença. Uma infusão de imunoglobulina de 1 g/kg dada apenas no dia 1 é tão efetiva quanto 1 g/kg dado no dia 1 e novamente no dia 2. Devido ao curto benefício dessas terapias, elas devem ser acompanhadas por terapia imunossupressora adicional (anteriormente).

A inibição da produção de acetilcolinesterase usando um oligonucleotídeo *antisense* curto foi efetiva e segura em um estudo de fase 1b em pacientes com anticorpos AChR-positivos (está em curso um estudo de fase II). Altas doses de ciclofosfamida[A7] e dois anticorpos monoclonais, rituximabe (que reduz acentuadamente as células B circulantes) e eculizumabe (que se liga a C5 para prevenir a ativação do complemento),[A8] têm sido usados com sucesso em pacientes com doença refratária.

Prognóstico

O uso crescente de terapias imunossupressoras, juntamente com os avanços nos cuidados críticos, melhorou em grande escala o prognóstico da miastenia grave. Os pacientes com crises miastênicas têm um risco elevado de recorrências,[12] mas muitos pacientes atingem o controle ótimo dos sintomas com uma expectativa de vida normal. No entanto, o prognóstico não é tão bom nos pacientes com timoma invasivo que têm uma taxa de sobrevida em 5 anos de cerca de 80%, ou com carcinomas tímicos invasivos, que têm uma taxa de sobrevida em 5 anos de apenas cerca de 40%.

Síndrome Miastênica de Lambert-Eaton

Definição e epidemiologia

A síndrome miastênica de Lambert-Eaton, que é um distúrbio raro que afeta todas as raças, pode ocorrer em formas paraneoplásicas e não paraneoplásicas. A incidência da forma paraneoplásica é mais alta, mas a sua menor taxa de sobrevida resulta em uma prevalência similar dos dois tipos. O tumor associado é usualmente um câncer de pequenas células do pulmão (cerca de 2% dos pacientes com câncer de pequenas células do pulmão desenvolvem a síndrome miastênica de Lambert-Eaton) e, mais raramente, um linfoma. A forma não paraneoplásica associa-se com HLA-A1, -B8 e -DR3, como uma miastenia grave de início precoce.

Biopatologia

A síndrome de Lambert-Eaton é um transtorno pré-sináptico mediado por anticorpo, caracterizado por um número reduzido de quanta (vesículas) de acetilcolina liberadas por cada impulso nervoso. Os potenciais de placa motora registrados a partir de biópsia de músculo intercostal são de amplitude muito reduzida. Durante a estimulação nervosa repetitiva de alta frequência, a amplitude do potencial de placa motora aumenta, provavelmente por causa do acúmulo de cálcio na terminação nervosa motora, levando à liberação aumentada de acetilcolina. Estudos de microscopia eletrônica de congelação-fratura dos terminais nervosos motores mostram que as partículas de "zona ativa", que representam canais de cálcio mediados por voltagem, estão reduzidas em número e desorganizadas. Os anticorpos na síndrome miastênica de Lambert-Eaton ligam-se a terminais pré-sinápticos do nervo nos locais de liberação da acetilcolina e parecem atuar principalmente por cruzamento com os canais de cálcio dependentes da voltagem, levando, desse modo, às suas agregação e assimilação. Os anticorpos também interferem na liberação de transmissor dos neurônios parassimpáticos e simpáticos pós-ganglionares em camundongos injetados, fornecendo uma explicação para a disfunção autonômica observada em muitos pacientes.

Manifestações clínicas

Quase todos os pacientes apresentam dificuldade de marcha, a qual exibe uma oscilação característica.[13] Fraqueza nos músculos oculares, bulbares e respiratórios é menos comum do que na miastenia grave. A fraqueza afeta predominantemente os músculos proximais, os quais podem mostrar aumento da força durante os primeiros segundos de uma contração máxima. Reflexos estão ausentes ou diminuídos, mas podem aumentar em seguida a 10 segundos de contração máxima do músculo (potencialização pós-tetânica). Sintomas autonômicos, como boca seca, constipação e disfunção erétil, estão presentes na maioria dos pacientes. Pode estar presente ataxia cerebelar em associação com o câncer de pequenas células do pulmão. Pacientes com síndrome miastênica de Lambert-Eaton não paraneoplásica podem ter outras doenças autoimunes, notadamente vitiligo.

Diagnóstico

O diagnóstico é baseado nas características clínicas, em testes positivos para anticorpos séricos anticanais de cálcio mediados por voltagem e nos achados característicos da EMG (Tabela 422-2). Anticorpos específicos para o subtipo α1A (P/Q) de canais de cálcio ativados por voltagem são encontrados em 90% dos pacientes, com e sem câncer pulmonar de pequenas células. Os pacientes podem não responder convincentemente ao edrofônio intravenoso. Na EMG, a amplitude do potencial de ação muscular composto de repouso está reduzida. Ela diminui ainda mais durante a estimulação nervosa repetitiva de baixa frequência mas aumenta em mais de 100% imediatamente após 10 segundos de contração voluntária do músculo ou durante a estimulação nervosa de alta frequência (40 Hz). A EMG de fibra única é menos específica porque um *jitter* aumentado não distingue entre a miastenia grave e a síndrome miastênica de Lambert-Eaton.

No diagnóstico, é necessária pesquisa exaustiva por malignidade. Todos os pacientes devem ser submetidos a tomografia computadorizada torácica e a tomografia de emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose (FDG-PET). Se a pesquisa de tumor for negativa, deve ser repetida periodicamente a cada 3 a 6 meses durante pelo menos dois anos após o início dos sintomas neurológicos.

Diagnóstico Diferencial

Envenenamento botulínico (Cap. 296) causa bloqueio da liberação de transmissor pré-sináptico na junção neuromuscular e em alterações na EMG semelhantes àquelas da síndrome miastênica de Lambert-Eaton. Botulismo é detectado pelo achado da toxina no soro ou da bactéria *Clostridium botulinum* na ferida ou nas fezes. Miopatias (Caps. 269 e 421) podem simular clinicamente a síndrome miastênica de Lambert-Eaton, mas não ocorrem alterações autonômicas, os achados da EMG são diferentes e a biópsia de músculo é anormal.

Tratamento

A plasmaférese leva a melhora clínica em poucos dias nos pacientes com doença aguda, e a maioria dos pacientes responde a fármacos imunossupressores ou a terapia com imunoglobulina intravenosa. A terapia com imunoglobulina intravenosa (1 g/kg em 2 dias) melhora a força, com um declínio associado dos anticorpos específicos.[14]O tratamento específico do tumor, com frequência, leva a melhora do distúrbio neurológico. A maioria dos pacientes responde ao tratamento sintomático com 3,4-diaminopiridina (10 a 20 mg quatro vezes ao dia).[A9] No entanto, a 3,4-diaminopiridina não foi ainda aprovada pelo U.S. Food and Drug Administration, mas uma versão fosfato do fármaco foi licenciada na Europa. O tratamento imunossupressor com prednisona, azatioprina ou ciclosporina pode ser requerido em pacientes com fraqueza acentuada, usando doses similares àquelas prescritas para a miastenia grave. O rituximabe foi usado em alguns pacientes com fraqueza acentuada.

Prognóstico

O prognóstico depende principalmente da malignidade associada. Os pacientes com síndrome miastênica de Lambert-Eaton paraneoplásica tendem a ter uma doença progressiva e uma resposta menos satisfatória ao tratamento.

Neuromiotonia adquirida

Definição e epidemiologia

A neuromiotonia, ou síndrome de Isaac, é um distúrbio raro caracterizado principalmente por mioquimia (contrações musculares onduladas espontâneas) que podem ser intermitentes ou contínuas e estar presentes durante o sono ou a anestesia geral. Ela resulta da hiperexcitabilidade dos nervos motores. Uma variante mais branda, síndrome de cãibra-fasciculação, é mais comum.

Biopatologia

A neuromiotonia pode ser associada a outras doenças autoimunes ou a outros autoanticorpos, e a análise do líquido cefalorraquidiano pode mostrar bandas oligoclonais. Em cerca de 15% dos pacientes ela é paraneoplásica, em geral associada a timoma e, com menor frequência, a câncer pulmonar. Ocasionalmente, a neuromiotonia ocorre após uma infecção ou reações alérgicas, e pode melhorar de forma espontânea em semanas a meses, nesses casos.

Na neuromiotonia, a hiperexcitabilidade do nervo periférico é causada por disfunção dos canais de potássio dependentes da voltagem (Kv1), cuja ativação em milissegundos da despolarização do nervo limita o potencial tardio despolarizante e previne a geração de descargas repetitivas. Na neuromiotonia autoimune, os anticorpos patogênicos podem induzir perda de canais de potássio dependentes da voltagem e são frequentemente dirigidos contra a proteína-2 associada a contactina, que é necessária para a agregação de canais Kv1 nas regiões justaparanodais.

Manifestações clínicas

A apresentação clínica é variável mas pode incluir rigidez muscular, cãibras, mioquimia, fasciculações, pseudomiotonia (p. ex., incapacidade de relaxar após cerrar o punho) e fraqueza. É comum sudorese excessiva. Na síndrome de cãibras-fasciculações, os sintomas são mais brandos e induzidos principalmente pelo esforço. Alguns pacientes têm sintomas sensoriais, incluindo dor do tipo neuropático ou parestesias menos graves, disestesias e dormência, e alguns têm aspectos do sistema nervoso autonômico e central de uma encefalopatia, com insônia, alucinações, delírios e alterações do humor (síndrome de Morvan).

Diagnóstico

A EMG mostra descargas espontâneas de unidades motoras: descargas duplas, triplas ou múltiplas com alta frequência dentro das descargas (40 a 300 por segundo), descargas contínuas mais longas e contração pós-ativação. A atividade anormal do músculo pode ser gerada em locais diferentes ao longo da extensão do nervo, mas é usualmente distal. Muitos pacientes têm anticorpos séricos para o complexo de canais de potássio dependentes da voltagem (canais Kv1 e proteínas associadas), predominantemente a proteína-2 associada à contactina.[15] O diagnóstico diferencial inclui neuromiotonia — usualmente associada com ataxia episódica — causada por mutações do gene de canais de potássio dependentes de voltagem (Kv1.1).

Tratamento e prognóstico

Neuromiotonia pode ser melhorada com fármacos anticonvulsivos, como carbamazepina (até 800 a 1.000 mg/dia), fenitoína (até 300 mg/dia) ou lamotrigina (até 100 mg/dia), que regulam para baixo a função do canal de sódio e reduzem a hiperexcitabilidade dos nervos. Plasmaférese e imunoglobulinas intravenosas, com o mesmo esquema usado na miastenia grave, podem ser seguidas por melhora em curto prazo. Medicações imunossupressoras (como para miastenia grave) são eficazes em alguns pacientes. Neuromiotonia é frequentemente uma doença monofásica que pode ser manejada com sucesso usando tratamento sintomático e imunomodulador. Quando é associada à miastenia grave, a administração de piridostigmina pode aumentar os sintomas de hiperexcitabilidade do nervo motor. O prognóstico é menos favorável em casos com envolvimento do sistema nervoso central, que pode estar associado a timomas invasivos.

Síndromes miastênicas genéticas

Síndromes miastênicas congênitas (Tabela 422-1) são doenças hereditárias que resultam de mutações em genes que codificam proteínas-chave na junção neuromuscular. No Reino Unido, sua prevalência é de pelo menos seis por um milhão de habitantes.

Biopatologia

As síndromes miastênicas congênitas são classificadas pelo local da proteína alterada: pré-sináptica, sináptica ou pós-sináptica. Os distúrbios pós-sinápticos são mais frequentes e envolvem mais comumente a subunidade-ε do gene AChR, em que mutações de sentido trocado (*missense*) de nucleotídeo único ou mutações do quadro de leitura (*frameshift*) resultam em perda completa de função da subunidade-ε de AChR. Como esta subunidade substitui a subunidade-γ por volta da hora do nascimento, as crianças são normais em desenvolvimento, mas mostram fraqueza tardiamente durante a gravidez e no período neonatal. A sobrevivência depende da expressão continuada da subunidade-γ. Em contraste, mutações nulas nas subunidades não épsilon são provavelmente letais. A deficiência de AChR pode também resultar de defeitos no gene para a rapsina, uma proteína citoplasmática necessária para a agregação de AChR na junção neuromuscular. Alterações de nucleotídeos singulares em genes para quaisquer das subunidades de AChR podem afetar a afinidade pela acetilcolina e a eficiência de acoplamento, levando, desse modo, a defeitos cinéticos. Na síndrome de canal rápido (recessiva), as aberturas de AChR são anormalmente breves, enquanto o oposto ocorre na síndrome de canal lento (dominante), em que o canal abre durante períodos prolongados, resultando no acúmulo sináptico de cátions e alterações degenerativas com perda de AChR.

As mutações no gene *COLQ*, que dão expansão à cauda de colágeno que fixa a acetilcolinesterase na fenda sináptica, são menos comuns. A ausência de acetilcolinesterase é responsável por liberação quântica reduzida e por exposição contínua da membrana pós-sináptica à acetilcolina, levando assim à sobrecarga de cátions e à degeneração da prega juncional. As mutações na colina acetiltransferase, a enzima responsável pela síntese de acetilcolina, não levam sempre a disfunção em repouso; no entanto, durante atividade repetitiva, a quantidade de acetilcolina em cada pacote diminui, com a consequente deficiência de transmissão neuromuscular. As mutações de *DOK7* causam uma "sinaptopatia" com junções neuromusculares simplificadas, pequenas. O Dok-7 liga-se a MuSK e acredita-se que as mutações comprometam a sinalização que mantém a estrutura sináptica. Outras mutações de genes são menos comuns (Tabela 422-1).

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas podem variar de morte intraútero em casos graves, a sintomas leves apresentados na idade adulta.[16] Embora a maioria dos casos se apresente na infância com ptose, hipotonia e dificuldades com a alimentação e respiração, padrões ligeiramente diferentes de fraqueza muscular fornecem indícios de que gene é envolvido. Artrogripose múltipla congênita, indicativa de acinesia fetal, ocorre com mutações da rapsina. Apneias episódicas com risco de morte podem ocorrer com mutações na colina acetiltransferase ou na rapsina, ou em síndromes de canal rápido. Oftalmoplegia grave ocorre na deficiência de placa motora de acetilcolinesterase, na deficiência de AChR devido a mutações nas subunidades do receptor, e nas síndromes de canal rápido, mas raramente é vista em outras síndromes genéticas. Os sintomas motores em mutações *DOK7* geralmente aparecem por volta dos 2 anos de idade, após a criança aprender a andar, e são caracterizados por uma fraqueza das cintura-membros associada a ptose e envolvimento dos músculos faciais e bulbares.

Diagnóstico

Uma síndrome miastênica congênita deve ser sempre considerada quando os sintomas são evidentes ao nascimento ou durante a infância precoce e outros familiares estão afetados. No entanto, um histórico familiar negativo não exclui o diagnóstico, e o início pode ser mais tarde na síndrome de canal lento, rapsina e mutações *DOK7*.

O comprometimento da transmissão neuromuscular pode ser detectado por uma resposta decremental na estimulação repetitiva do nervo e por aumento do *jitter* na EMG de fibra única. Nas síndromes de canal lento e deficiência de acetilcolinesterase, o potencial prolongado da placa terminal dura mais do que o período refratário da fibra muscular, podendo um único estímulo nervoso ser seguido por um potencial de ação muscular composto repetitivo (resposta dupla) (Tabela 422-2). A análise genética é essencial para confirmar o diagnóstico e ajudar no tratamento, prognóstico e aconselhamento, embora o gene em falta não tenha sido identificado em muitas famílias.

Os diagnósticos diferenciais principais são a atrofia muscular espinal, botulismo infantil, neuropatias hereditárias e miopatias congênitas ou distrofias musculares. O início na infância precoce, adolescência ou idade adulta pode levar ao diagnóstico incorreto de miastenia grave soronegativa.

Tratamento e prognóstico

Muitas das síndromes miastênicas congênitas respondem a inibidores da acetilcolinesterase, tais como os utilizados para a miastenia grave, e à 3,4-diaminopiridina (1 mg/kg/dia dividido em quatro doses). Os pacientes com a síndrome de canal lento respondem à quinidina (em doses correspondentes a níveis séricos de 1 a 2,5 mg/L) ou à fluoxetina (60 a 100 mg/dia nos adultos, embora alguns pacientes possam responder a doses tão baixas quanto 20 mg), mas o uso de fluoxetina em crianças ou adolescentes exige supervisão psiquiátrica. Para síndromes em que a junção neuromuscular é desestabilizada ou existem alterações degenerativas, tais como por Dok-7 ou deficiência de acetilcolinesterase na placa terminal, o tratamento com efedrina (45 a 100 mg/dia em adultos, 3 mg/kg/dia em crianças) ou salbutamol (0,5 a 2 mg três vezes ao dia) pode ser bastante eficaz. Os efeitos benéficos desse tratamento não são vistos imediatamente, mas construídos durante um período de 6 meses ou mais.

Embora os distúrbios congênitos possam ser fatais durante a infância, usualmente por causa de episódios apneicos durante infecções, na sua maioria eles tendem a ser não progressivos ou podem, mesmo, melhorar durante a adolescência ou a vida adulta. As exceções são a síndrome do canal lento e deficiência de

acetilcolinesterase, que, devido às ativações em excesso do AchR, podem ser associadas a alterações degenerativas progressivas da placa terminal, embora este risco seja amplamente atenuado com o tratamento.

Referência de Grau A

A1. Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, et al. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2: CD002828.

A2. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. *Neurology*. 1998;50:1778–1783.

A3. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4: CD005224.

A4. Nagane Y, Utsugisawa K, Obara D, et al. Efficacy of low-dose FK506 in the treatment of myasthenia gravis: a randomized pilot study. *Eur Neurol*. 2005;53:146–150.

A5. Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, et al. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurol.*2011;11:97.

A6. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12: CD002277.

A7. De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, et al. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2002;26:31–36.

A8. Howard Jr JF, Barohn RJ, Cutter GR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2013;48:76–84.

A9. Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2: CD003279.

Referências Gerais

1. Andersen JB, Heldal AT, Engeland A, et al. Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2014:26–31.
2. Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *J Autoimmun*. 2014;52:90–100.
3. Marx A, Pfister F, Schalke B, et al. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev*. 2013;12:875–884.
4. Koneczny I, Cossins J, Vincent A. The role of muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) and mystery of MuSK myasthenia gravis. *J Anat*. 2014;224:29–35.
5. Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun*. 2014;52:139–145.
6. El-Salem K, Yassin A, Al-Hayk K, et al. Treatment of MuSK-associated myasthenia gravis. *Curr Treat Options Neurol*. 2014;16:283.
7. Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun*. 2014;48-49:143–148.
8. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*. 2010;17:893–902.
9. Reddel SW, Morsch M, Phillips WD. Clinical and scientific aspects of muscle-specific tyrosine kinase-related myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol*. 2014;27:558–565.
10. Kerty E, Elsais A, Argov Z, et al. EFNS/ENS guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol*. 2014;21:687–693.
11. Ettinger DS, Riely GJ, Akerley W, et al. Thymomas and thymic carcinomas: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11:562–576.
12. Kalita J, Kohat AK, Misra UK. Predictors of outcome of myasthenic crisis. *Neurol Sci*. 2014;35:1109–1114.
13. Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2011;10:1098–1107.
14. Evoli A, Liguori R, Romani A, et al. Italian recommendations for Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) management. *Neurol Sci*. 2014;35:515–520.
15. Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis. Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*. 2010;133:2734–2748.
16. Rodríguez Cruz PM, Palace J, Beeson D. Inherited disorders of the neuromuscular junction: an update. *J Neurol*. 2014;261:2234–2243.

SEÇÃO XXVI

Doenças dos olhos, ouvidos, nariz e garganta

Capítulo 423: Doenças do sistema visual

Capítulo 424: Neuro-oftalmologia

Capítulo 425: Doenças da boca e das glândulas salivares

Capítulo 426: Abordagem ao paciente com distúrbios do nariz, dos seios paranasais e da orelha

Capítulo 427: Olfato e paladar

Capítulo 428: Audição e equilíbrio

Capítulo 429: Distúrbios da garganta

Doenças do sistema visual

Myron Yanoff

J. Douglas Cameron

O olho é uma estrutura compacta e complicada (Fig. 423-1), que é notavelmente estável ao longo da vida. Uma vez completo o crescimento do olho, por volta dos três anos de idade, a estrutura do olho muda pouco durante os 60 a 80 anos seguintes.

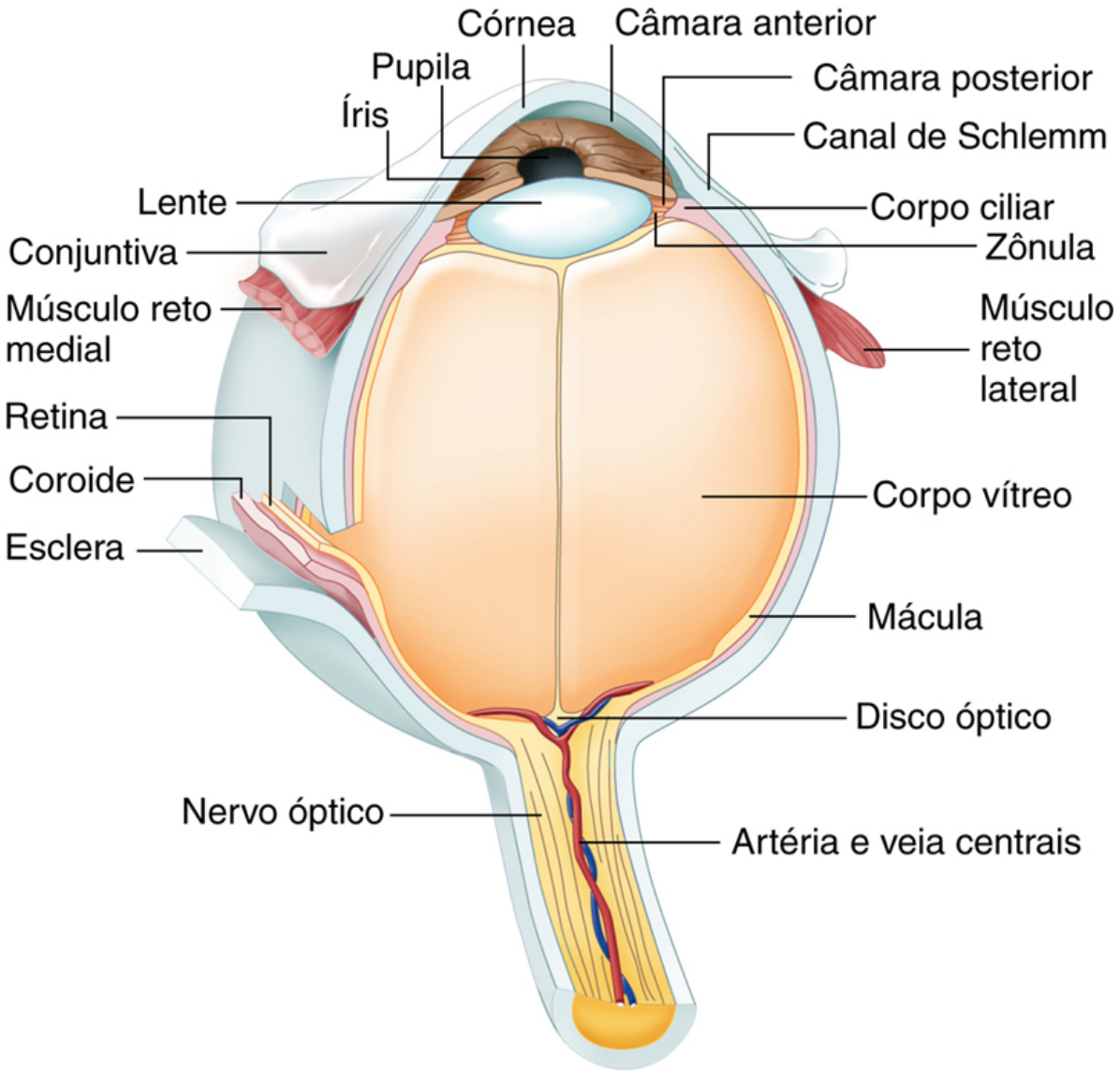

FIGURA 423-1 **Anatomia do olho.**

As pálpebras protegem fisicamente o olho. O trajeto da luz através do olho, denominado *eixo visual*, é transparente e não contém estruturas opacas como os vasos sanguíneos. A luz passa através do filme lacrimal, córnea, humor aquoso, lente, vítreo e retina, todos os quais, à exceção da lente, permanecem praticamente transparentes ao longo da vida. As estruturas intraoculares delicadas são protegidas pela forte "parede ocular" colagenosa formada pela córnea e pela esclera. O nervo óptico, que é constituído pelos axônios das células ganglionares da retina, é sustentado pela dura-máter, aracnoide e pia-máter, que são contíguas em relação ao cérebro. O nervo óptico é suficientemente longo para permitir excursões livres do olho num arco de 100 graus sob a influência de seis músculos extrínsecos. Todos esses componentes funcionais se alojam numa cavidade óssea, a órbita, que protege o olho de lesões externas.

A pele das pálpebras, extremamente móvel, é uma das mais finas do corpo. As pálpebras contêm a maior densidade de glândulas sebáceas do corpo. As glândulas meibomianas, uma das várias glândulas sebáceas, secretam o que constitui a camada lipídica do filme lacrimal, que retarda a evaporação da lágrima. Má orientação da margem da pálpebra (entrópio) ou má orientação dos cílios (triquíase) pode gerar opacidades corneanas que diminuem a visão e podem levar até a cegueira. A pálpebra superior (a mais importante entre as duas) é aberta pela contração do músculo elevador. O tendão do músculo elevador pode desinserir, afinar e degenerar (com várias causas, entre as quais o processo de envelhecimento), produzindo ptose involucional. As partes moles palpebrais são separadas do conteúdo da órbita pelo septo orbital, que é um tecido conectivo que constitui obstáculo para a extensão orbitária de infecção palpebral pré-septal. Extensão da inflamação da celulite pré-septal em direção posterior e as etmoidites infecciosas podem causar neuropatia óptica séptica ou trombose do seio cavernoso. As fibras de colágeno e elastina palpebrais ao longo do tempo diminuem a tonicidade cutânea causando dermatocalase. O tecido pode ser redundante em quantidade suficiente para restringir o campo visual, principalmente o superior.

A conjuntiva é uma membrana mucosa coberta por um epitélio estratificado, não queratinizado e escamoso, contendo células caliciformes. O epitélio é sustentado por um tecido fibrovascular delicado que contém canais linfáticos. O carcinoma espinocelular ou melanoma maligno originário da conjuntiva pode se estender por esses canais para os linfonodos regionais ou além. O epitélio conjuntival contém melanócitos. Células imunes estão presentes no epitélio (células de Langerhans) e no estroma nas formas de linfócitos B e T não nodais. Os linfomas primários não nodais, que tendem a ter um curso indolente nesse local, podem surgir a partir deste tecido. A porção aquosa das lágrimas é produzida constantemente pelas glândulas lacrimais acessórias da conjuntiva e palpebrais e por produção reflexa da glândula lacrimal. Sensação de prurido e queimação, bem como alteração periódica da visão, podem resultar de alterações da camada do filme lacrimal.

As lágrimas drenam através de pontos na margem nasal da pálpebra pelo canal lacrimal que termina na cavidade nasal inferior no nível do corneto inferior. O epitélio do canal nasolacrimal também contém melanócitos e uma população de linfócitos em repouso. Neoplasias incluindo linfoma, concreções (dacriólitos) e lesão tecidual secundária a trauma podem ocluir as vias lacrimais em adultos.

A córnea é avascular e alinhada tanto anteriormente como posteriormente por células achatadas (epitélio e endotélio). A falta de um filme lacrimal adequado (síndrome do olho seco) pode alterar seriamente a capacidade da córnea de transmitir a luz, afetando assim a acuidade visual. O revestimento posterior celular da córnea é uma camada única com células endoteliais corneanas altamente modificadas que mantêm a desidratação do tecido. A falta de eficácia do mecanismo de bomba de sódio e potássio das células endoteliais irá causar hidratação excessiva do estroma da córnea, isto é, edema corneano. O estroma da córnea é particularmente sensível à proteólise por colagenases encontradas em certas doenças inflamatórias, como na queratite herpética. O efeito cumulativo de múltiplos episódios pode ser o afinamento e possível perfuração da córnea.

A pressão intraocular é medida por tonometria de aplanação. A quantidade de pressão necessária para achatar a córnea central é proporcional à pressão intraocular.

A câmara anterior é delimitada pela superfície posterior da córnea, a superfície anterior da íris e a superfície anterior da lente dentro do espaço pupilar. O humor aquoso normalmente flui da câmara posterior para a câmara anterior através da pupila e sai para a circulação geral através da malha trabecular. A maioria das causas de aumento patológico de pressão intraocular e lesão do nervo óptico, isto é, glaucoma, decorre de alterações de filtração através da malha trabecular. A câmara posterior é delimitada pela superfície posterior da íris, o corpo ciliar circunferencialmente e a superfície anterior do vítreo. A lente é inteiramente localizada na câmara posterior.

O segmento anterior é composto de córnea e as câmaras anterior e posterior. A maior parte do segmento anterior é derivada da pele e do tecido da crista neural. O segmento posterior é a parte restante do olho. A maioria das estruturas do segmento posterior deriva do sistema nervoso central e do tecido da crista neural.

No início, a lente é uma estrutura totalmente celular delimitada por uma membrana basal verdadeira. Ao longo da vida, novas células são continuamente adicionadas a partir das células da camada epitelial externa, comprimindo as células centrais, resultando assim na degeneração das células no núcleo central (núcleo). A lente dobra de volume, do nascimento até a idade de 70 anos, perdendo a maleabilidade (presbiopia) e a transparência (catarata). A lente é suspensa na câmara posterior por fibras (zônulas) ligadas ao corpo ciliar.

O corpo ciliar é a extensão posterior da íris. Suas células superficiais produzem o humor aquoso.

O vítreo é composto principalmente de água e colágeno tipo II. O vítreo compõe a maioria do volume e do peso do olho. Ele funciona como um dissipador bioquímico, bem como mantém a fixação da retina neural. Com o tempo, o vítreo encolhe e separa-se da retina (descolamento do vítreo posterior). O vítreo condensado e deslocado lança uma "sombra" sobre a retina, que é percebida pelo paciente como "moscas volantes".

A retina é o local de conversão fotoquímica de luz em energia elétrica. Células ganglionares e seus axônios na retina interna se agregam no disco óptico para formar o nervo óptico. Apenas a metade interna da retina é irrigada pelos vasos intrarretinianos que são visíveis através do oftalmoscópio. A metade exterior da retina recebe suprimento de vasos capilares de grande calibre na coroide (a coriocapilar). Apenas uma área de 500 µm da retina posterior, a mácula central (cerca de 3% a 5% da retina total), tem a capacidade de determinar as imagens a 6/6. O restante da retina tem uma resolução de imagem muito menos sensível. Funções de suporte bioquímico extenso e de controle da luz difusa são realizadas pelo epitélio pigmentado da retina (localizada entre a camada coriocapilar e os segmentos fotorreceptores exteriores). A barreira hematorretiniana, que protege a integridade bioquímica da retina, é composta por anexos anatômicos entre células vizinhas do epitélio pigmentar da retina, bem como anexos entre células endoteliais da circulação da retina. A retina é mantida no lugar por forças fisiológicas que podem ser comprometidas por cortes e orifícios na retina (descolamento da retina regmatogênico) ou por um fluido acumulado no espaço sub-retiniano (descolamento seroso da retina).

O nervo óptico é composto de aproximadamente um milhão de axônios de células ganglionares da retina. Axônios são separados em feixes por septos piais, que são, por sua vez, recobertos por uma camada de aracnoide. A dura-máter é contígua com a esclera posterior e o periósteo do canal óptico. O nervo óptico é suprido por vasos delicados que se estendem a partir da dura-máter do outro lado da aracnoide para os septos piais. A artéria central da retina está presente na porção do nervo óptico próximo do olho, mas não fornece sangue para o nervo óptico em si. Os axônios do nervo óptico trafegam através de uma peneira de tecido conectivo no plano da esclera posterior. A coroide é a porção do trato uveal externa encostada na retina. Esta camada é composta por vasos sanguíneos de vários calibres que fornecem sangue, em última análise, para a camada coriocapilar. Não existem canais linfáticos na coroide.

A esclera é composta por colágeno denso e relativamente desorganizado. É opaca por causa da estrutura não homogênea do colágeno e do grau de hidratação em relação à córnea. Há óstios esclerais múltiplos para as artérias, veias e nervos, tanto posterior quanto anterior.

A órbita é composta de ossos do esqueleto facial. Suturas entre os ossos grandes existem nos quadrantes nasal superior e temporais superiores. Múltiplos vasos e nervos estendem-se através do osso do etmoide e para o seio nasal medialmente. O assoalho orbital, fino em algumas regiões, apoiado sobre o seio maxilar, pode se romper com pressão intraorbitária elevada (trauma). O canal nasolacrimal situa-se numa porção do osso lacrimal. O nervo óptico é protegido por porções do osso esfenoide. Os principais nervos cranianos viajam através da fissura orbital superior adjacente, que é também uma parte do osso esfenoide. Não há tecido normal linfoide na órbita fora da glândula lacrimal. O músculo retos podem aumentar em processos inflamatórios como na orbitopatia distireoidiana, poupando a inserção tendinosa na esclera.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os pacientes podem apresentar queixas de visão diminuída, dor ocular, olhos vermelhos ou dor ao redor dos olhos. As causas podem ser primariamente oftálmicas (p. ex., catarata) ou sistêmicas (p. ex., retinopatia diabética). Um exame oftalmológico abrangente também deve avaliar os possíveis locais que podem cursar de modo assintomático no início (melanoma, p. ex., examinar coroide na fundoscopia), procurar sinais de doenças sistêmicas (p. ex., retinopatia em hipertensos) e também as alterações em pacientes com acuidade visual normal e sem queixas subjetivas.

Avaliação Funcional

A medida mais objetiva e comum da função ocular é a acuidade visual para longe, sendo a visão normal (Tabela 423-1) definida como a capacidade de ver a 6 metros o que uma pessoa normal vê a 6 metros (Fig. 423-2). Menos de 6/6 de visão pode ser causado por uma anomalia em qualquer lugar desde o filme lacrimal até o córtex visual do lóbulo occipital (Fig. 423-1). No entanto, a visão normal também inclui outras funções, como a percepção de cor, contraste de movimento, o brilho, a profundidade de campo, para o qual existe uma maior variação entre indivíduos, além de existirem escalas padronizadas não universalmente adotadas. Acuidade visual normal é potencialmente viável em praticamente todos os indivíduos, seja naturalmente, seja com correção visual.

Tabela 423-1

Acuidades visuais necessárias para tarefas diárias comuns

6/6	Visão fisiológica
6/9-6/30	Carteira de motorista, varia por estado
6/15	Jornal impresso
6/21	Impressão grande de *Seleções*
6/30	Preencher um cheque
6/60	Legalmente cego
6/120	Papel-moeda

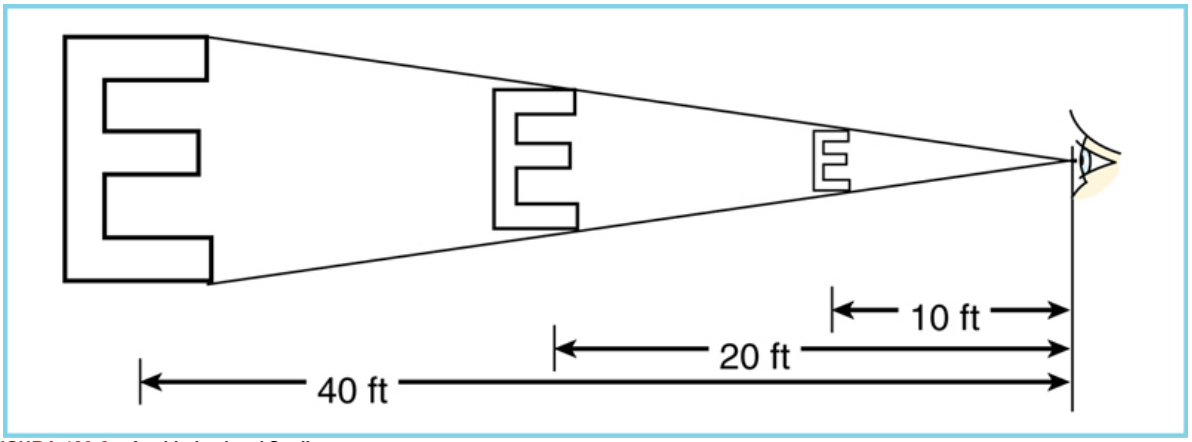

FIGURA 423-2 Acuidade visual Snellen.
O teste mais comum para medir a acuidade visual descreve a habilidade do olho para resolver imagens lineares a uma distância de teste de 6 metros, aproximando infinito (raios paralelos de luz). A a E 6/6 subtende cinco minutos de arco, uma distância de 6 metros, com cada segmento de E subtendendo um minuto de arco. As letras maiores (p. ex., 6/9, 6/12) são determinadas pela distância em que se subtende um ângulo de cinco minutos. Assim, um E que subtende cinco minutos a 6 metros, se vistos claramente a 6 metros, indica acuidade visual de 6/12.

A correção da visão baseia-se na refração da luz (Fig. 423-3). A dioptria (D) é a unidade de medida da capacidade de um sistema óptico de refração (curva) da luz. O olho humano normal tem a capacidade refrativa de aproximadamente 60 D. Se o olho for curto, a luz será focada atrás do olho (hipermetropia). Se o olho foré muito longo, a luz será focalizada no vítreo à frente da retina (miopia). Normalmente, a curvatura da lente pode mudar, permitindo portanto focar longe e perto. Ao redor dos 45 anos de idade, a lente vai se tornando mais rígida, perdendo a capacidade refracional, e o olho começa a não enxergar objetos próximos (presbiopia). Refração é o método de determinação da quantidade de correção óptica (força de óculos) necessário para estabelecer 6/6 de visão.

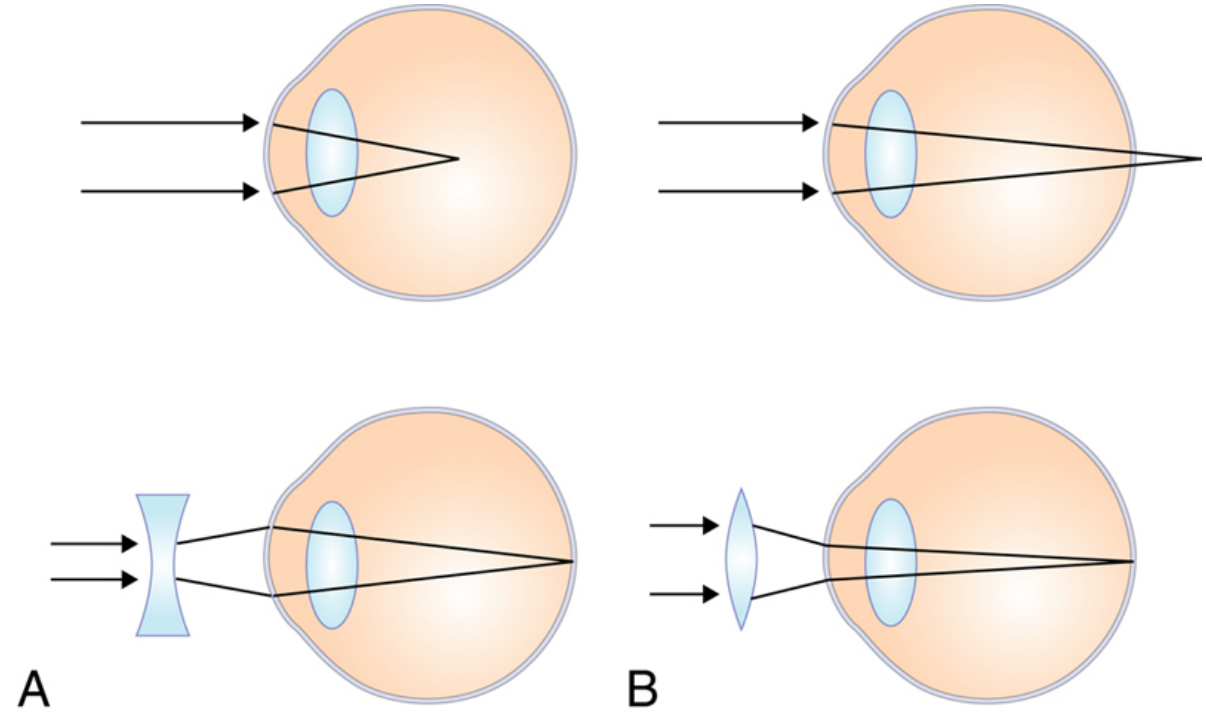

FIGURA 423-3 Miopia/hipermetropia.
A, No olho míope, os raios de luz paralelos são focados antes da retina. Uma lente divergente pode ser usada para compensar a defasagem entre o poder de refração e comprimento axial. **B,** O olho hipermetrópico requer a potência adicional de uma lente convergente para trazer as imagens em foco sobre a retina.

Exame de resposta pupilar avalia se a função neural está intacta (Figs. 424-2 e 424-4). Testes de campo visual de confrontação (Fig. 424-1 no Cap. 424) devem ser realizados em cada olho para detectar defeitos quadrânticos mais graves. A motilidade ocular deve ser avaliada para excluir anormalidades do nervo ou músculo (Tabela 424-4). Placas coloridas no teste de visão são um indicador sensível da função do nervo óptico.

O exame oftalmológico de rotina também inclui o exame externo das pálpebras e anexos, tonometria de aplanação para determinar a pressão intraocular, biomicroscopia (exame na lâmpada de fenda) do segmento anterior e oftalmoscopia do fundo de olho. Outros testes indicados incluem exoftalmometria (medição de proptose), campo visual e testes eletrofisiológicos e de imagem vascular (angiografia fluoresceínica, principalmente em pacientes diabéticos; tomografia computadorizada ocular [OCT] para investigar doença macular da retina), além do exame de topografia da córnea.

A conjuntiva, a córnea, a lente e a câmara anterior são avaliadas utilizando-se uma lâmpada de fenda. A lâmpada de fenda é composta por um microscópio binocular com ampliação variável (40× e 80 ×) em conjunto com fontes de luz ajustáveis. Um aumento da concentração de proteína pode ser detectado na câmara anterior, devido ao efeito de Tyndall (*flare*), indicando incompetência vascular associada a qualquer inflamação ou isquemia. Mesmo células inflamatórias individuais podem ser vistas com a lâmpada de fenda. Um filtro azul de cobalto pode ser usado para detectar o corante fluoresceína que se acumula nas regiões de epitélio anormal (dendritos de queratite por herpes simples ou uma abrasão da córnea). O feixe de fenda é usado para examinar a lente e determinar a profundidade da câmara anterior e o grau de opacificação de uma catarata. Ao utilizar um filtro verde com a lente D 90, os vasos da retina e anormalidades vasculares, como microaneurisma, podem ser vistos com uma ampliação relativamente elevada.

Condições clínicas comuns

Visão Anormal Crônica

Miopia

A "vista curta" (miopia, Fig. 423-3) geralmente é descoberta durante a infância quando as crianças não conseguem executar tarefas distantes (ler o quadro-negro) na escola ou durante a triagem escolar. A miopia geralmente progride até que o olho esteja completamente desenvolvido, normalmente pela idade de 20 a 25 anos. A miopia que progride rapidamente durante a infância ou a qualquer momento após a idade de 25 anos requer avaliação para glaucoma juvenil, diabetes melito (alterações metabólicas reversíveis na lente), trauma (desenvolvimento de catarata) ou uso de corticosteroides (desenvolvimento de catarata). A miopia em geral é completamente corrigível com óculos. *Laser in situ keratomileusis* (LASIK) é um dos procedimentos cirúrgicos refrativos que pode ser utilizado em adultos para corrigir a miopia e outros erros de refração, sendo que 95% dos pacientes atingem a acuidade visual de 6/12 ou mais.[A1] Complicações do LASIK incluem sintomas de ofuscamento, olho seco, hipocorreção ou hipercorreção. Complicações raras, porém graves, incluem crescimento epitelial, queratite difusa ou deslocamento do *flap*. Em pacientes submetidos posteriormente a cirurgia da catarata, é necessária uma atenção especial para o cálculo dos parâmetros da lente intraocular.

A miopia patológica é uma condição hereditária que causa enfraquecimento progressivo da esclera posterior e resulta em aumento do comprimento axial do olho. O raio de curvatura posterior do olho aumenta (estafiloma posterior). O erro de refração é geralmente acima de −8 D e pode ser tão elevado como −20 D em casos graves. Na miopia patológica, as alterações físicas do próprio olho podem levar à formação de buraco na retina, descolamento de retina ou hemorragia intraocular. A principal alteração que origina a perda da visão é a neovascularização da coroide. Condições sistêmicas associadas incluem trissomia 21, síndrome de Cornelia de Lange, síndrome de Stickler e síndrome de Marfan. Vigilância clínica deve ser mantida para intervir em complicações tratáveis, como descolamento de retina. A miopia patológica é geralmente tratada com óculos ou lentes de contato. Procedimentos de refração não são tão bem-sucedidos na miopia patológica devido à gravidade dos erros de refração e na presença de alterações do segmento posterior. Os procedimentos cirúrgicos e a *laser* podem ser necessários para tratar lesões da retina e da coroide (p. ex., neovascularização sub-retiniana).

Hipermetropia

Na hipermetropia (Fig. 423-3), ao contrário da miopia, o olho tende a ser mais curto do que o comprimento axial médio. Mecanismos compensatórios da lente podem corrigir funcionalmente pequenos graus de hipermetropia até a idade de 40 anos, quando a lente perde a sua flexibilidade. A hipermetropia aos 40 anos muda de hipermetropia latente para se manifestar simultaneamente. O par inicial de óculos pode corrigir tanto a distância quanto visão das tarefas próximas (bifocais). Os procedimentos cirúrgicos refrativos podem corrigir até 5 D de hipermetropia.

Astigmatismo

O astigmatismo geralmente é o resultado de irregularidades no raio de curvatura da córnea. O astigmatismo não é um estado patológico, mas sim uma variação na anatomia; a maioria das pessoas têm algum grau de astigmatismo. Trauma na córnea pode causar alteração da estrutura, levando ao astigmatismo irregular. Os sintomas são predominantemente visão embaçada e dificuldade de enxergar detalhes finos. O astigmatismo regular pode ser corrigido com óculos ou com lentes de contato rígidas, enquanto o astigmatismo irregular requer lentes de contato rígidas. Algumas formas de astigmatismo podem também ser corrigidas com ablação da córnea com *laser*.[1]

Queratocone

Queratocone é uma irregularidade adquirida de curvatura da córnea; sua causa é controversa, mas, provavelmente, é pelo menos parcialmente genética. O início geralmente se dá na adolescência, e muitas vezes o processo se desenvolve ao longo de cinco anos ou mais. A prevalência nos Estados Unidos é de cerca de 55 casos por 100.000 pessoas, mas é provavelmente maior quando são considerados os casos subclínicos diagnosticados somente por videoqueratografia computadorizada.

Os pacientes com queratocone normalmente têm astigmatismo, que pode ser grave. A condição é geralmente bilateral, mas não simétrica. Graus leves de queratocone podem ser corrigidos com óculos ou lentes de contato. O *cross-linking* do colágeno corneano pode levar a uma melhora sustentada da visão.[A2] Para os casos graves, o transplante de córnea é muito bem-sucedido.[2]

Estrabismo

Para assegurar que os eixos visuais de ambos os olhos estejam alinhados, há controle da orientação simultânea ocular. Isso pode demorar alguns anos após o nascimento para que se complete. Desalinhamento dos dois olhos (estrabismo) pode resultado de anormalidades nos núcleos centrais do cérebro, mau funcionamento de um ou vários nervos periféricos ou anormalidades intrínsecas dos músculos retos ou dos músculos oblíquos (Fig. 424-6). Se os olhos não são simultaneamente estimulados com as imagens no mesmo grau de nitidez ou detalhamento, apenas um olho se desenvolverá normalmente. A capacidade de processamento de imagem nesse olho não se desenvolve (ambliopia). Na maioria dos casos, apenas a visão central é afetada. A visão periférica em ambos os olhos pode ser igual e normal.

A ambliopia também pode ser causada por uma diferença acentuada no erro refrativo entre os dois olhos (ambliopia anisometrópica) ou ptose da pálpebra (ambliopia deprivacional). A ptose pode ser neurogênica ou mecânica (p. ex., hemangioma palpebral congênito). Para evitar a ambliopia, logo que o estrabismo é notado, a criança deve ser encaminhada ao oftalmologista.

As opções de tratamento incluem oclusão ocular com adesivos ou com gotas oculares de atropina, que são igualmente eficazes na promoção de bons resultados visuais se os pacientes forem tratados antes dos sete anos de idade.[3] O resultado do tratamento é mais favorável se a ambliopia for detectada antes dos 2-3 anos de idade, mas o tratamento pode ser bem-sucedido até a adolescência.

Esotropia é o desvio de um ou ambos os olhos para dentro. A esotropia pode não ser clinicamente evidente até que a criança atinja 3-4 meses de idade. Atraso na maturação facial (subdesenvolvimento da ponte nasal) pode dar a impressão de esotropia, mas os eixos visuais estão corretamente alinhados. No estrabismo verdadeiro, o reflexo luminoso será no centro de uma córnea e descentrado na outra.

Exotropia é o desvio de um ou ambos os olhos para fora. A exotropia tende a ser intermitente e menos propensa a resultar em ambliopia.

Tanto a esotropia como a exotropia podem ser tratadas com correções apropriadas dos erros de refração e ocasionalmente com óculos bifocais. A cirurgia do músculo extraocular pode ser necessária para corrigir o alinhamento. Para permitir que o segundo olho desenvolva todo o seu potencial, a ambliopia é corrigida pela oclusão do olho melhor com um tampão ou oclusão farmacológica (*defocus*) do melhor olho com a atropina. O sucesso é diretamente relacionado com o cumprimento da medida.

Diplopia (visão dupla)

Início agudo de diplopia é um mau sinal, sugestivo de paralisia do terceiro nervo (Cap. 424). Diplopia de qualquer tipo é um sintoma intolerável, mas a diplopia vertical é menos tolerada que a diplopia horizontal.

Alteração na cor da visão

A maioria dos casos de daltonismo congênito passa despercebida por muitos anos. Deficiência de cor adquirida em qualquer idade pode ser causada por uma doença do nervo óptico ou por catarata.

Alterações na visão

Se apenas um olho tem uma alteração na visão, o problema, como catarata ou descolamento de retina, relaciona-se provavelmente com o próprio olho. Se ambos os olhos têm uma alteração na visão, o problema geralmente está fora do olho, como no caso de hemianopsia homônima (Cap. 424). A melhora da visão de perto na meia-idade pode ser um sinal de catarata ("segunda visão") ou hiperglicemia. Perda completa da visão (transitória, unilateral ou bilateral) pode ser causada por alterações vasculares, dentro ou fora do olho (Tabela 423-2).

Tabela 423-2

Diagnóstico diferencial de perda visual repentina

UNILATERAL	BILATERAL
Amaurose fugaz (estenose da artéria carótida)	Eclampsia
Oclusão da artéria central da retina	Infarto vertebrobasilar
Infarto do lobo occipital	Trauma
Arterite temporal	
Neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica	
Hemorragia	
Pré-retiniana (altitude elevada, Valsalva)	
Vítreo	
Aquoso (hifema)	
Trauma	

Alterações Oculares Agudas

Dor

A dor ocular mais grave (Tabela 423-3), normalmente associada a olho vermelho, é causada por glaucoma agudo de ângulo fechado. Dor aguda intermitente geralmente é causada por alterações da superfície ocular (p. ex., corpo estranho na córnea). Dor em ardência, que melhora ao piscar, geralmente relaciona-se com anormalidades no filme lacrimal (olhos secos). Dor incômoda de baixa intensidade e profunda (referida como dor no globo ocular) mais frequentemente está associada a uma anormalidade ocular como uveíte.

Tabela 423-3

Causas de dor no olho

Blefarite	Glaucoma
Ducto lacrimal bloqueado	Hordeóleo (terçol)
Calázio	Irite
Conjuntivite	Queratocone
Abrasão corneana	Neurite óptica
Olhos secos	Esclerite
Ectrópio	Trauma
Entrópio	Uveíte
Corpo estranho	

Olhos vermelhos

A causa de olhos vermelhos ou inflamados pode ser conjuntivite, irite (uveíte anterior), glaucoma agudo, trauma da córnea ou infecção (Tabela 423-4). Destas causas, todas são normalmente dolorosas, com exceção ocasional da conjuntivite.

Tabela 423-4

Diagnóstico diferencial de causas comuns do olho inflamado*

CARACTERÍSTICA	CONJUNTIVITE AGUDA	IRITE AGUDA†	GLAUCOMA AGUDO‡	TRAUMA CORNEANO OU INFECÇÃO
Incidência	Extremamente comum	Comum	Incomum	Comum
Secreção	Moderada a abundante	Nenhuma	Nenhuma	Aquosa ou purulenta
Visão	Sem efeito sobre a visão	Ligeiramente desfocada	Marcadamente turva	Normalmente turva
Dor	Nenhuma	Moderada	Grave	Moderada a grave
Hiperemia conjuntival	Difusoa: mais para perto de fórnices	Principalmente circuncorneal	Principalmente circuncorneal	Principalmente circuncorneal
Córnea	Limpa	Normalmente clara	Vaporosa	Variação de clareza relacionada com a causa
Tamanho da pupila	Normal	Pequeno	Moderadamente dilatada e fixa	Normal ou pequena
Resposta pupilar à luz	Normal	Ruim	Nenhuma	Normal
Pressão intraocular	Normal	Normal	Elevada	Normal
Esfregaço	Organismos causadores	Nenhum organismo	Nenhum organismo	Organismos encontrados apenas em úlceras da córnea relacionadas com infecção

* Outras causas menos comuns de olhos vermelhos incluem corpo estranho, endoftalmite, episclerite e esclerite.

† Uveíte anterior aguda.

‡ Glaucoma de ângulo fechado.

Visão distorcida

Visão distorcida (metamorfopsia) é a percepção de que as linhas retas estão distorcidas ou inclinadas; resulta de disfunção macular. As causas incluem fluido sob a retina, degeneração macular exsudativa, que tende a elevar a retina, e membrana epirretiniana (que tende a contrair a retina).

Cegueira noturna

Retinite pigmentosa, deficiência de vitamina A e medicações sistêmicas (p. ex., fenotiazina) podem causar cegueira noturna, em que os pacientes têm dificuldade de ver as estrelas no céu em uma noite clara e são incapazes de andar sem assistência em um ambiente escuro. Pacientes com catarata podem ter dificuldade para dirigir à noite

por causa do brilho excessivo e da distorção visual.

Sensação de luzes piscando

O aparecimento súbito de *flashes* no campo visual periférico sugere um descolamento posterior do vítreo com tração resultante do vítreo sobre a retina periférica, às vezes devido a uma rasgadura da retina. Visão de ondulações, que podem ser mais pronunciadas com movimentos rápidos do olho e de coloração escura, pode estar associada ao aparecimento súbito de opacidades, o que pode indicar detritos (moscas volantes) ou sangue na cavidade vítrea. Como um rasgo na retina pode levar a um descolamento da retina, é necessária a consulta urgente com um oftalmologista.

Na enxaqueca pode haver queixa de luzes intermitentes (Cap. 398), descritas como cintilações ou luzes em zigue-zague que ocupam o campo visual por alguns minutos ou até 30 minutos, por vezes associadas a perda transitória do campo visual. A dor de cabeça pode não ocorrer em todos os casos.

Floaters ou moscas volantes

As moscas volantes, que são causadas por pequenos agregados na cavidade vítrea, resultam do envelhecimento normal do vítreo. O início agudo de flocos vítreos pode estar associado a uveíte ou a sangramento súbito na cavidade vítrea devido ao diabetes ou anemia falciforme. Se ocorrem agudamente, no entanto, especialmente se associados a luzes piscando, podem indicar um descolamento do vítreo posterior ou um descolamento da retina iminente. É essencial uma consulta oftalmológica urgente.

Fotofobia

Fotofobia, especialmente se associada a dor ocular, vermelhidão e diminuição da visão, é um sintoma de uveíte ou irite traumática. A fotofobia também é típica de enxaqueca aguda e irritação meníngea. É prudente procurar uma avaliação oftalmológica.

Halos ao redor das luzes

Pacientes com catarata comumente veem halos ao redor das luzes, principalmente ao dirigir à noite. Diminuição episódica da visão, vermelhidão e halos ao redor das luzes podem ser sintomas de glaucoma de ângulo fechado iminente. Halos também podem ocorrer como complicação da cirurgia ocular refrativa.

Sensação de corpo estranho

A sensação de corpo estranho é comumente causada por olhos secos. Um entrópio (Fig. 423-4), ou cílios posicionados para dentro (triquíase), também pode causar uma sensação de corpo estranho. Grandes abrasões corneanas causam dor severa, mas as menores podem estar associadas a uma sensação de corpo estranho. Queimadura feita por um arco de solda causa uma queratite ponteada da córnea, com sensação de corpo estranho e dor. Corpo conjuntival ou na córnea também podem estar presentes e devem ser investigados.

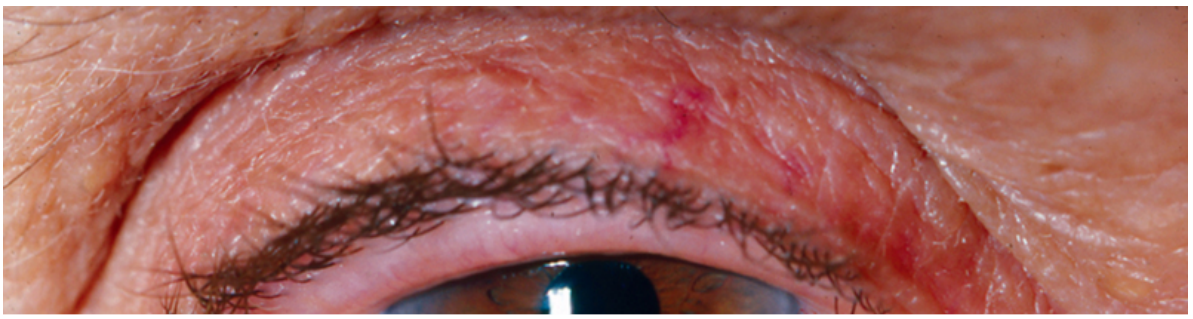

FIGURA 423-4 Entrópio involucional. (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

Lacrimejamento excessivo

Dificuldade na drenagem lacrimal pode ocorrer com um ectrópio ou quaisquer obstruções do sistema de drenagem nasolacrimal. O entrópio ou cílios anormais friccionando a córnea (triquíase) estimulam a produção de lágrima.

Espasmo palpebral

Qualquer irritação da conjuntiva ou da córnea pode causar espasmo das pálpebras. Ocasionais espasmos geralmente estão associados ao estresse ou à estimulação adrenérgica. Blefaroespasmo essencial é uma condição clínica caracterizado por espasmos constantes das pálpebras que leva à incapacidade funcional. A esclerose múltipla (Cap. 411) também pode causar espasmo palpebral.

Conjuntivite

Qualquer inflamação ocular, incluindo úlceras da córnea, glaucoma de ângulo fechado, endofalmite e uveíte, pode ser associada a uma conjuntivite secundária. A conjuntivite primária geralmente envolve a conjuntiva inteira, está associada a secreção e geralmente não está associada a dor (Tabela 423-4).

Blefaroptose

Ptose (Fig. 423-5) pode ser causada por uma paralisia do terceiro nervo e ter como outros sinais diplopia e restrição no olhar para dentro, para baixo e na elevação, além de midríase pupilar. A síndrome de Horner (ver Fig. 424-5) está associada a pupila pequena (miose). Na miastenia grave (Cap. 422), outras características típicas de fraqueza muscular estão geralmente presentes ou podem ser provocadas. Alguns pacientes têm ptose mecânica leve, especialmente após cirurgia dos olhos.

FIGURA 423-5 Ptose da pálpebra superior direita. (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology*, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

Proptose (exoftalmia)

Proptose, ou bulbo protruso, pode ser uma manifestação de alterações da tireoide, especialmente da doença de Graves (Cap. 226), em que a proptose é subaguda e bilateral, mas às vezes assimétrica (Fig. 423-6). O pseudotumor de órbita pode causar proptose aguda, geralmente unilateral, com dor severa, particularmente com o movimento ocular, e muitas vezes com diminuição da visão. Tumores de nervo óptico provocam proptose crônica unilateral associada à perda lenta de campo visual. Celulite aguda pode estar associada a proptose unilateral, olho vermelho, dor moderada a grave, associação com sinusite e contagem elevada de leucócitos no sangue.

FIGURA 423-6 **Oftalmopatia de Graves com exoftalmia característica e retração palpebral.**

Miose (pupila pequena)

A miose é mais facilmente detectada em ambientes escuros. As causas incluem síndrome de Horner (associada a ptose do mesmo lado, enoftalmo e anidrose) ou miose bilateral (como no caso da pupilas pouco reagentes à luz da sífilis terciária [pupila de Argyll Robertson]), mas que reagem à acomodação (olhar objetos próximos); uso de colírios mióticos (p. ex., pilocarpina); irite traumática; uveíte e cirurgia ocular recente.

Midríase (pupila grande)

Qualquer agente de α-adrenérgico ou anticolinérgico instilado no olho pode causar midríase. Com o trauma do olho, o músculo do esfíncter da íris pode ser danificado e pode resultar em uma pupila anormalmente grande. Lacerações no esfíncter da íris às vezes podem ser observadas no exame na lâmpada de fenda. Paralisia do terceiro nervo pode causar uma pupila dilatada associada à ptose e paralisia do olhar para cima, para dentro e para baixo. A pupila de Adie (Fig. 424-3) caracteriza-se por midríase idiopática e unilateral que é hipersensível a estímulo colinérgico fraco. Cirurgia ocular recente, uveíte, glaucoma de ângulo fechado e irite traumática também podem causar midríase.

Leucocoria

Leucocoria (pupila branca) em uma criança é frequentemente sinal de retinoblastoma. No entanto, qualquer condição que altere a reflexão da luz no olho pode causar esse sinal. Outras condições mais comuns para o retinoblastoma se apresentam com leucocoria (Tabela 423-5): catarata, descolamento de retina, vítreo primário hiperplásico persistente (uma anomalia de desenvolvimento do vítreo que resulta em fibrose intraocular e descolamento de retina), doença de Coats (malformação do desenvolvimento vascular da retina levando a descolamento da retina) e toxocaríase ocular (uma infecção parasitária por um nematoide intraocular, que leva à formação de cicatrizes e descolamento da retina).

Tabela 423-5

Diagnóstico diferencial de leucocoria

Retinoblastoma
Catarata
Vítreo primário hiperplásico persistente
Retinopatia da prematuridade (fibroplasia retrolental)
Doença de Coats (telangiectasia da retina)
Descolamento de retina
Toxocaríase
Vitreorretinopatia exsudativa familiar (FEVR)

Anormalidades Palpebrais

Ectrópio e entrópio

O ectrópio é uma situação em que ocorre eversão da margem palpebral, geralmente inferior, e a conjuntiva palpebral se torna visível (Fig. 423-7). As causas incluem o envelhecimento, cicatrizes, massa na pálpebra inferior e paralisia do sétimo par (nervo facial). Os sintomas mais comuns incluem ardor, coceira, lacrimejamento e sensação de corpo estranho. O tratamento é sintomático, a menos que a causa subjacente possa ser corrigida cirurgicamente.

FIGURA 423-7 **Entrópio involucional.** (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005.)

O entrópio é a inversão da margem palpebral (Fig. 423-4) e é geralmente relacionado com a idade e associado a irritação, ardor e sensação de corpo estranho. Pode causar lesão corneana, e o tratamento é cirúrgico.

Calázio

O calázio (Fig. 423-8) é uma inflamação localizada lipogranulomatosa que ocorre como reação ao conteúdo da secreção das glândulas de Meibomius. O material sebáceo rico em lipídios retido atua como um material estranho que estimula a reação inflamatória. Indolor ou ligeiramente doloroso, forma nódulos imóveis, mal delimitados sob a pele palpebral. A maioria das lesões resolve ao longo de dias ou semanas com compressas quentes ou sem tratamento específico. Ocasionalmente, o oftalmologista pode injetar esteroides localmente para reduzir a inflamação ou pode ainda curetar o material através de incisão e drenagem através da conjuntiva tarsal. Alguns indivíduos podem ter calázio recorrente.

FIGURA 423-8 **Calázio bilateral nas pálpebras superiores.**

Hordéolo (terçol)

O hordéolo (terçol) (Fig. 423-9) é um abscesso doloroso em folículo piloso dos cílios ou em uma glândula sebácea. São geralmente infecções autolimitadas que respondem a compressas quentes e antibióticos tópicos (p. ex., pomada de bacitracina ou eritromicina ou colírio de moxifloxacino ou gatifloxacino). Incisão e drenagem podem ser realizadas por um oftalmologista se os sintomas não melhorarem dentro de 48 horas.

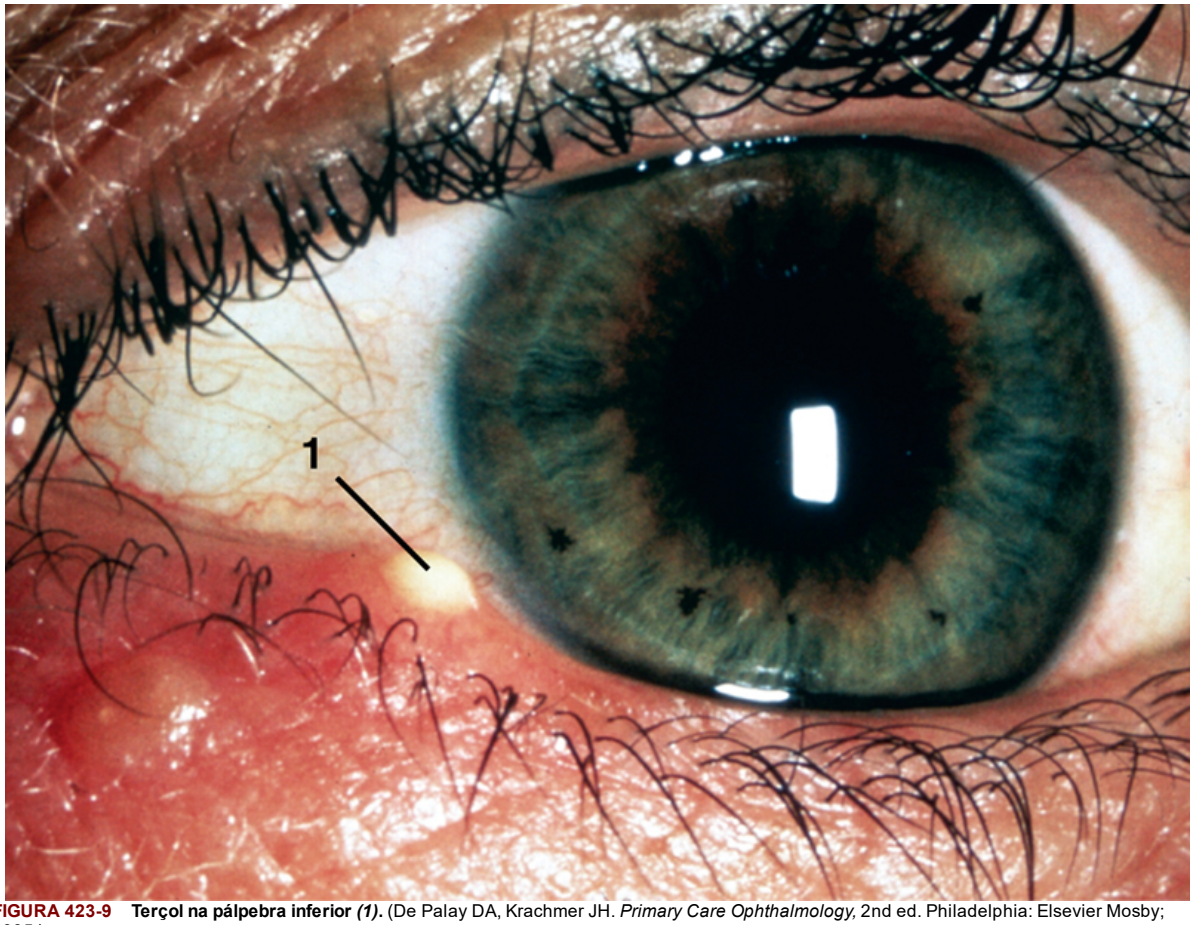

FIGURA 423-9 **Terçol na pálpebra inferior *(1)*.** (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology*, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

Blefarite

Blefarite (Fig. 423-10), que é uma inflamação não específica da pele da pálpebra, é comum particularmente nos homens. A condição é geralmente bilateral e simétrica. A rosácea (Cap. 439) é a condição cutânea mais comum associada, e *Staphylococcus aureus* é o agente infeccioso mais comum. Se não tratada, a blefarite torna-se crônica e pode levar à inflamação corneana e conjuntival (blefaroconjuntivite). Pomada oftálmica antibiótica (p. ex., bacitracina ou eritromicina) é mais eficaz que colírio, mas os antibióticos sistêmicos (p. ex., minociclina, 50 a 100 mg, ou doxiciclina, 100 mg, uma vez por dia; tetraciclina, 250 mg duas vezes por dia; ou eritromicina, 250 mg três vezes ao dia) são recomendadas se existir qualquer evidência de inflamação da córnea ou conjuntiva.

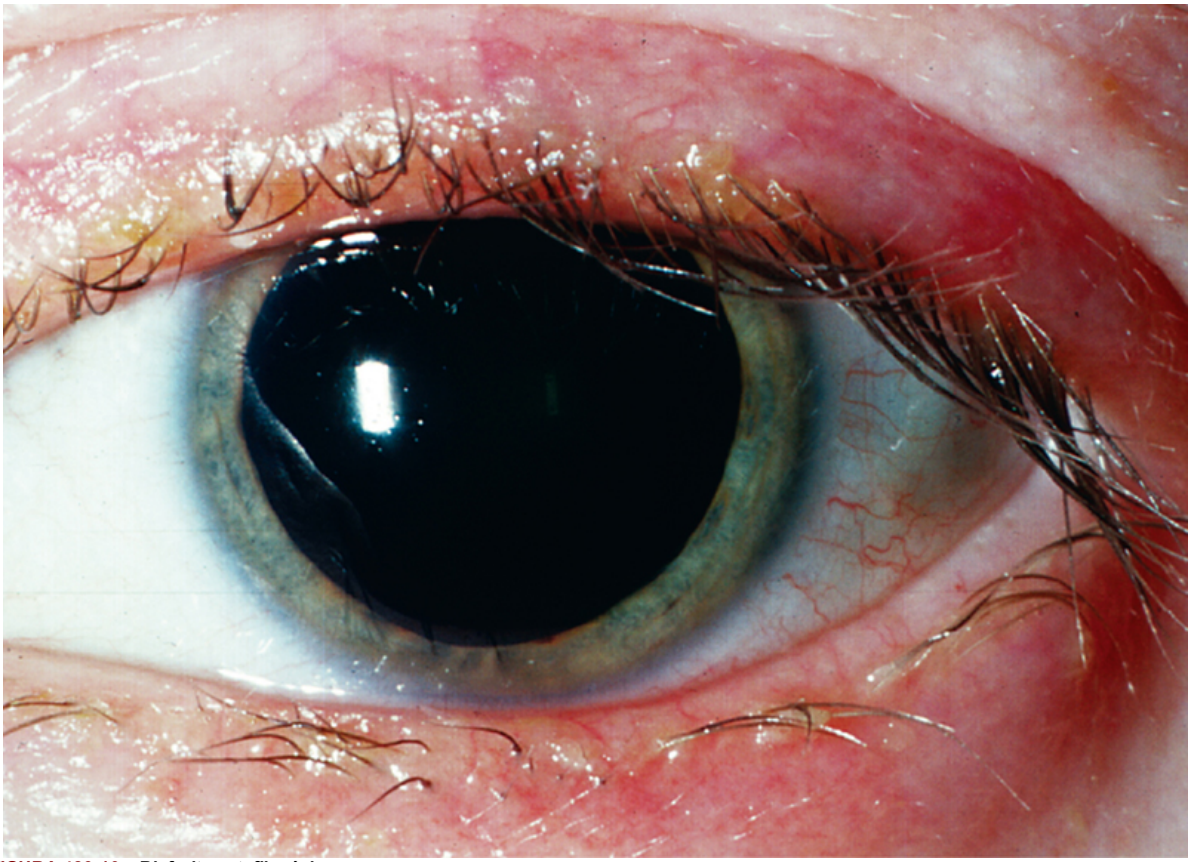

FIGURA 423-10 Blefarite estafilocócica.
As margens palpebrais são muito vermelhas e sob alta ampliação demonstram ulcerações pequenas. (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,*2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

Na blefarite seborreica, crostas de queratina acumulam-se ao longo da margem palpebral, principalmente nos folículos dos cílios, causando irritação conjuntival. O tratamento desta doença crônica é dirigido à remoção mecânica das crostas esfregando a pálpebra e cílios diariamente com detergente neutro (“xampu de bebê”) em água morna aplicada com um pano macio.

Neoplasias benignas da pálpebra

Papilomas são as lesões benignas mais comuns da pele. Outras lesões de pele incluem queratose seborreica, queratose actínica, queratose folicular invertida e as lesões benignas dos sistema écrino e apócrino. A maioria dessas lesões benignas é tratada por excisão simples.

Carcinoma sebáceo

O carcinoma sebáceo origina-se em glândulas sebáceas, quer na placa do tarso (glândula meibomiana), quer associado a cílios (glândulas de Zeis) e é capaz de produzir metástase generalizada resultando em óbito.[4] Na síndrome de Muir-Torre, os tumores sebáceos estão associados à malignidade visceral. No início da doença ocorrem poucos sintomas, exceto pela blefarite crônica e unilateral, devido à forma peculiar de propagação do tumor no plano do epitélio da pele (propagação pagetoide), sem causar a formação de nódulos. O tumor pode progredir envolvendo a conjuntiva tarsal, a conjuntiva bulbar e o epitélio da córnea. Um sinal característico é a perda regional de cílios. Quando a massa é espessa, pode ter a aparência de um calázio, e histórico de calázios múltiplos na mesma região da pálpebra é sugestiva de carcinoma sebáceo.

O tratamento é a remoção cirúrgica. As margens cirúrgicas são difíceis de estimar por causa da extensão intraepitelial do tumor. A mitomicina C tópica tem sido sugerida como tratamento para a invasão pagetoide da conjuntiva. Em casos avançados, a remoção das pálpebras, do olho e do conteúdo orbital (exenteração) pode ser necessária.

Carcinoma basocelular

O carcinoma basocelular (Fig. 423-11), que se origina na camada de células basais do epitélio, é um tumor cutâneo maligno comum (Cap. 203). A lesão, que geralmente é assintomática, é muitas vezes bem demarcada como nódulo elevado, que pode ter uma região central de ulceração e vasos finos (telangiectasias). A queratose seborreica (Cap. 440) é lesão cutânea benigna comum, muitas vezes confundida clinicamente com carcinoma basocelular: é uma lesão que pode ser hiperpigmentada e aparece principalmente no quadrante nasal da pálpebra inferior. O carcinoma basocelular, especialmente perto do canto medial, pode estender-se posteriormente para os tecidos moles da órbita. Pode ser necessário obter imagem antes da excisão cirúrgica das lesões mediais de canto para determinar a real extensão do tumor. O carcinoma basocelular é tratado por excisão cirúrgica, utilizando a técnica de Mohs, se possível, para determinar as margens da excisão.[5]

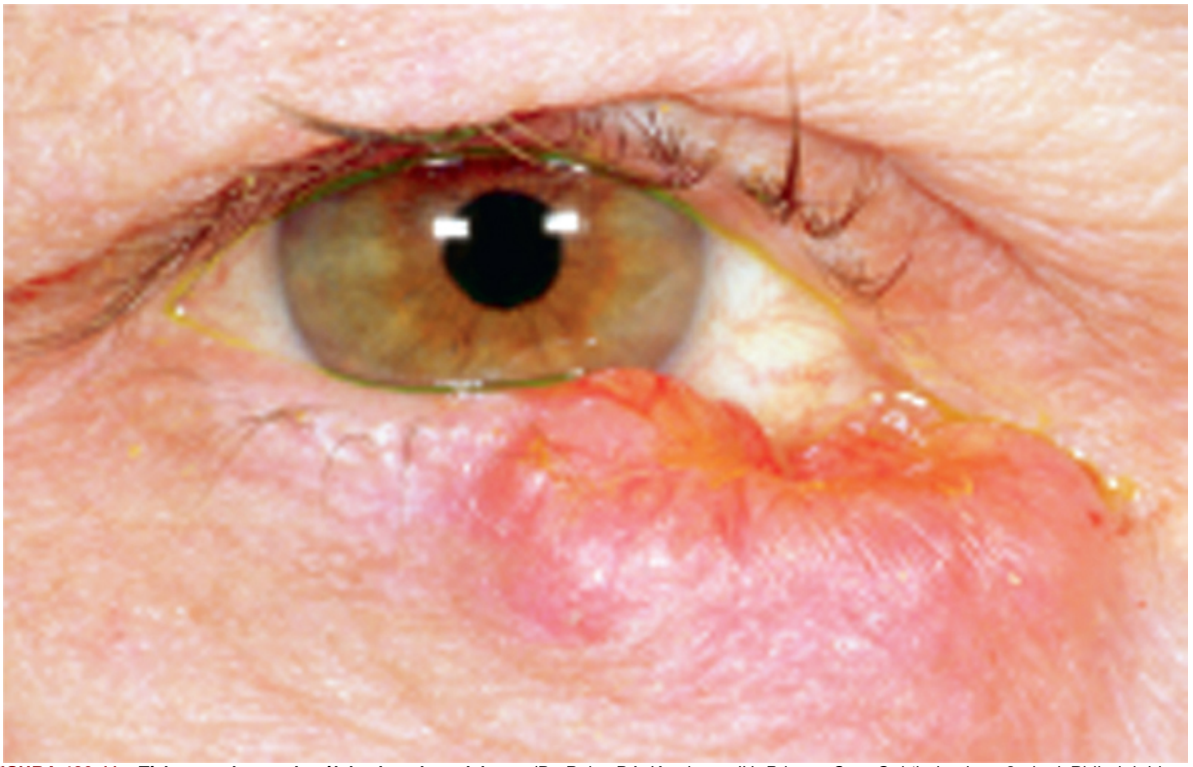

FIGURA 423-11 Típico carcinoma de células basais nodulares. (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology*, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

Metástase é extremamente rara. Geralmente o prognóstico é excelente com a detecção precoce e excisão adequada da lesão.

Carcinoma de células escamosas ou espinocelular

O carcinoma de células escamosas, que é muito menos comum que o carcinoma basocelular, surge a partir do epitélio escamoso da superfície. Exposição à luz ultravioleta é o principal fator de risco. Ao contrário do carcinoma basocelular, o carcinoma espinocelular pode produzir metástases, na maioria das vezes para os linfonodos regionais. O tratamento é a excisão cirúrgica. Exceto em raras circunstâncias, como em pacientes imunodeprimidos ou portadores de xeroderma pigmentosa, o prognóstico é excelente.

Anormalidades da Superfície Ocular

Olhos secos

Mesmo distúrbios leves do filme lacrimal podem causar coceira, ardor e alterações transitórias da visão. Alguns pacientes são particularmente afetados com os olhos secos que causam hiperemia conjuntival sem secreção purulenta. Paradoxalmente, a diminuição da secreção lacrimal pode resultar em irritação e aumento secundário do lacrimejamento (refluxo).

A maior parte da produção lacrimal diária não se dá pela glândula lacrimal, mas por pequenos grupos de glândulas lacrimais acessórias, glândulas mucinosas da conjuntiva e pelas glândulas sebáceas das pálpebras. Ao longo do tempo, particularmente em mulheres, a produção de filme lacrimal diminui. Como a produção do filme lacrimal é menor durante o sono, os pacientes muitas vezes despertam e melhoram lentamente ao longo de minutos ou horas. Ambientes com baixa umidade, como em aviões comerciais, podem agravar os sintomas. A redução no componente aquoso de lágrimas é frequentemente associada a aumento compensatório na produção de muco, o que tende a obscurecer a visão até o paciente piscar ou usar colírios lubrificantes. Estes sintomas são particularmente evidentes em pessoas que têm artrite reumatoide (Cap. 264), síndrome de Sjögren (Cap. 268), síndrome de Stevens-Johnson (Cap. 440) e penfigoide ocular cicatricial (Fig. 423-12).

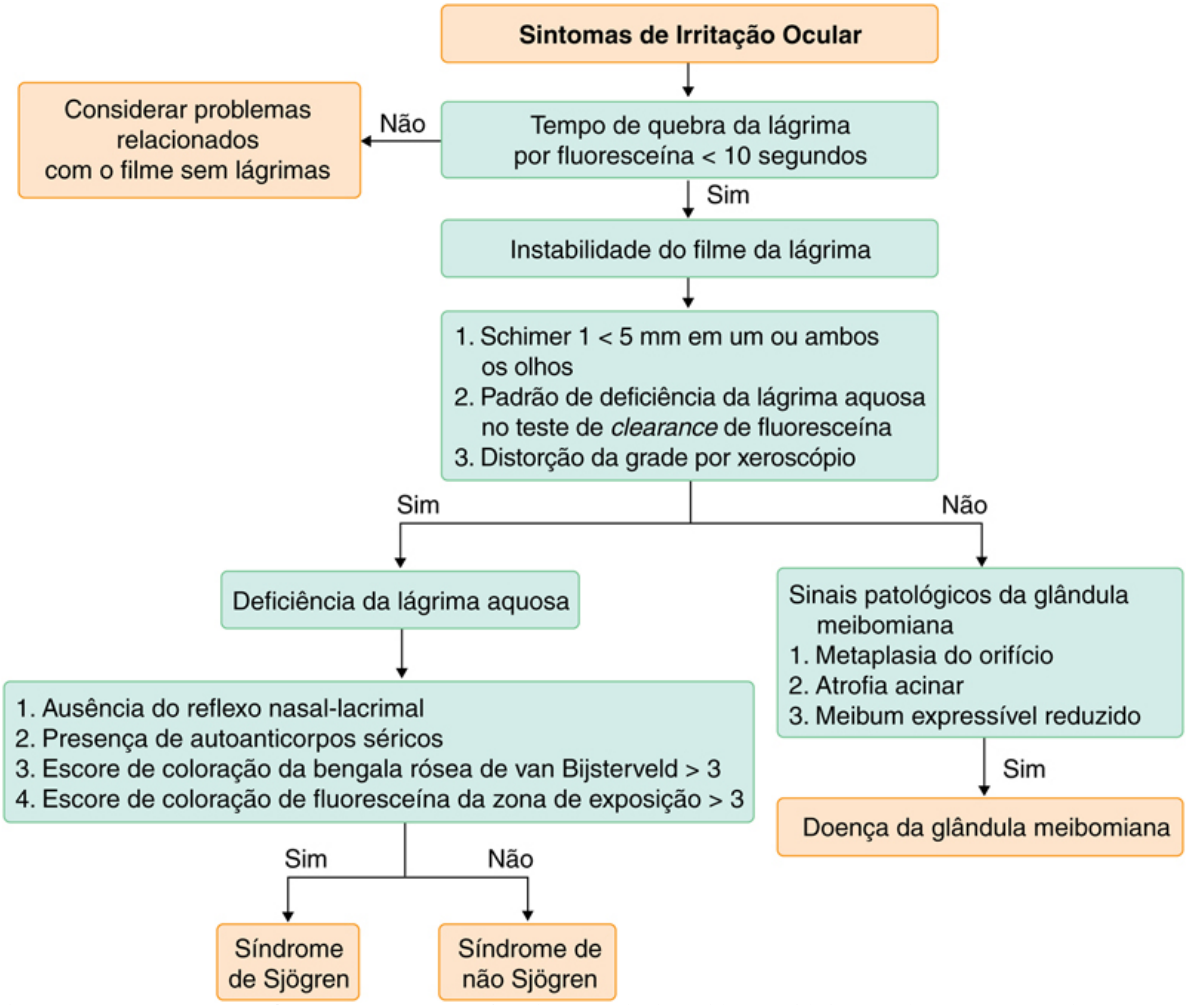

FIGURA 423-12 **Algoritmo diagnóstico de irritação ocular.** (Modificado de Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea*. 1998;17:38-56.)

O tratamento não é definitivo e é raramente satisfatório. Nenhum medicamento aumenta a produção de lágrimas. Lágrimas artificiais de baixa viscosidade (p. ex., polietileno glicol 400 0,4%) não tendem a borrar a visão, mas tem uma curta duração de ação e são mais utilizadas durante as tarefas visualmente importantes. Colírios de alta viscosidade (p. ex., carboximetilcelulose de sódio) têm uma maior duração de ação, mas tendem a borrar a visão; eles são mais úteis ao deitar para manter a lubrificação da superfície ocular durante o sono. Quando as lágrimas artificiais não controlam os sintomas, a oclusão do pontos lacrimais com *plugs* ou oclusão cirúrgica permanente tende a reter as lágrimas que são produzidas. Anti-inflamatórios (p. ex., colírios de ciclosporina 0,05%, a cada 12 horas por tempo indeterminado) podem preservar o tecido glandular que pode ser afetado por inflamação local. Para os pacientes com doença sistêmica associada a olhos secos, o tratamento eficaz da doença sistêmica, por vezes, melhora as anormalidades nos olhos.

Pinguécula e pterígio

A pinguécula (Fig. 423-13) é constituída por um processo degenerativo conjuntival limbal (na junção da córnea e da esclera) e bulbar causado por lesão da luz ultravioleta no tecido subepitelial. É muito comum e raramente causa sintomas. Se a degeneração do tecido se estender para a córnea, torna-se um pterígio (Fig. 423-14), que pode causar alterações visuais e requer excisão cirúrgica. Cerca de 2% a 10% dos que apresentam pterígio têm um carcinoma espinocelular coexistente, que é muitas vezes clinicamente insuspeito e diagnosticado apenas por meio do exame histopatológico.[6]

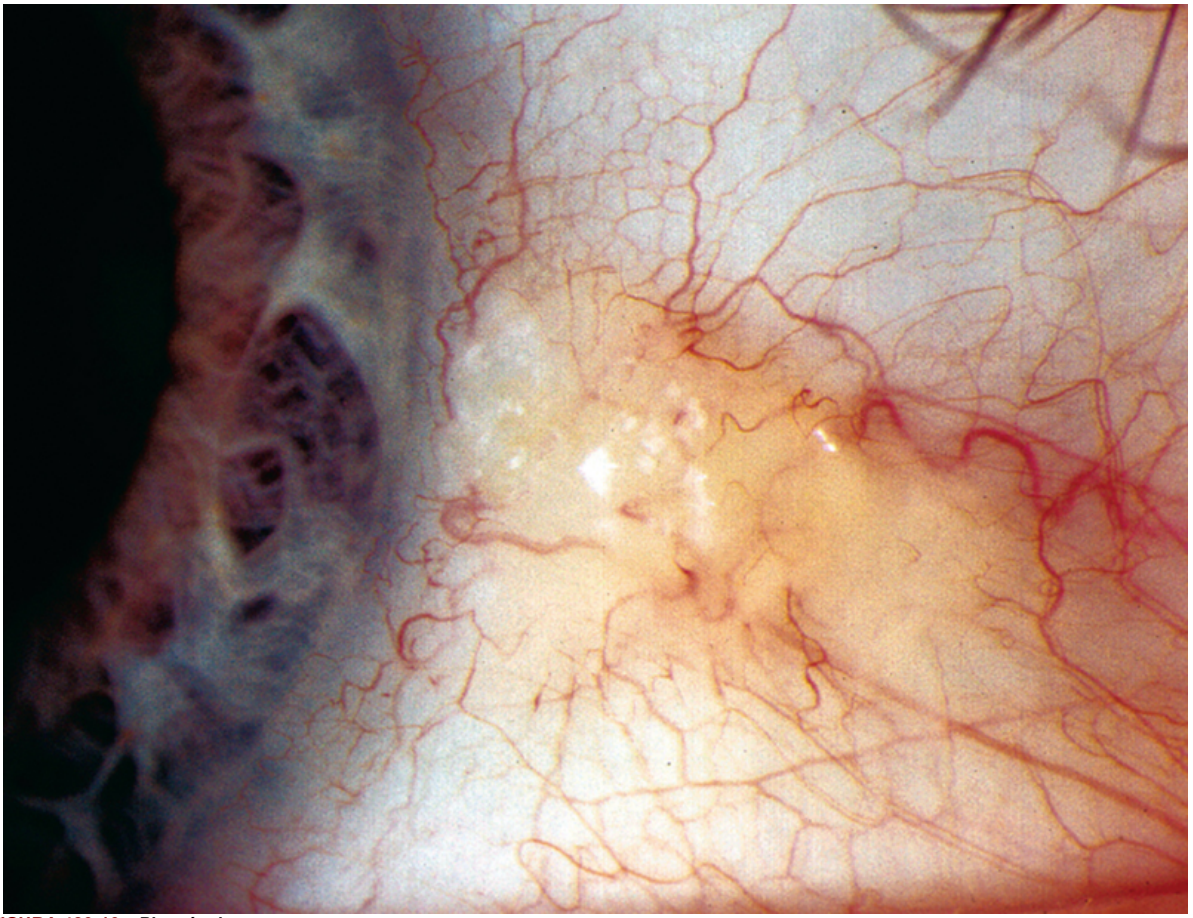

FIGURA 423-13 **Pinguécula.**
Essas lesões são encontradas nas posições 3 horas e 9 horas e são extremamente comuns, especialmente em pacientes mais velhos. (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

FIGURA 423-14 **Pterígio.**
Estas lesões são encontradas no meridiano horizontal, mais comumente por via nasal. (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

Erosão recorrente

Erosão recorrente da córnea geralmente é uma reação tardia a pequena abrasão traumática da córnea. A cicatrização ocorre de modo anormal, resultando em uma falha na adesão do epitélio à membrana basal. Semanas a meses ou anos mais tarde, o paciente é acordado no meio da noite por episódios de dor ocular extrema. Quando o

paciente tenta abrir os olhos pela manhã, a pálpebra arranca o epitélio solto. A condição é tratada com colírios hiperosmóticos e pomadas. Há uma tendência para a recorrência.

Trauma acidental

Muitos tecidos do olho podem ser facilmente rompidos com trauma ocular. Os efeitos do trauma podem não se manifestar por meses ou mesmo anos após o episódio de trauma. Se o episódio traumático rompe a parede do olho (córnea e esclera), a correção cirúrgica é necessária, geralmente com urgência. Se a parede do olho está intacta, o tratamento cirúrgico muitas vezes não é necessário no início.

Desepitelização corneana

A desepitelização corneana é uma das formas mais comuns de lesão ocular. Pode ser causada por trauma de cisalhamento ou hipóxia associada a uso em excesso de lentes de contato. Os sintomas são muitas vezes intensos e intoleráveis. Cura (isto é, reepitelização) da córnea ocorre dentro de 24-48 horas. Ferrugem a partir de fragmentos metálicos é tóxica para o epitélio e deve ser removida. Queratite fúngica pode complicar as lesões por unhas ou matérias vegetais, como galhos de árvores. O tratamento geralmente consiste em antibiótico tópico (p. ex., pomada de eritromicina, quatro vezes por dia durante 10 dias) para evitar queratite bacteriana. Se estruturas mais profundas, como membrana de Bowman, não forem afetadas, geralmente não há formação de cicatriz. Anestésicos tópicos não devem ser prescritos para controlar a dor, porque eles aumentam o risco de queratite microbiana e cicatrizes, além de retardar a reepitelização.

Trauma ocular maior

Hifema (Fig. 423-15) é hemorragia dentro da câmara anterior causada por trauma fechado. Se o paciente está na unidade de tratamento intensivo e em decúbito dorsal, o sangue vai ser distribuído uniformemente sobre a íris para causar o aparecimento de hiperpigmentação da íris (heterocromia da íris). Se o paciente estiver sentado, o sangue pode, pela força da gravidade, formar uma interface aquosa de sangue com o sangue na porção inferior da câmara anterior, visível como um nível. Hifema, que é um sinal de dano ocular grave, pode conduzir a glaucoma secundário e coloração hemática da córnea. Essa situação requer uma avaliação rápida pelo oftalmologista.

FIGURA 423-15 Hifema após cirurgia de catarata. (Cortesia do Dr. Myron Yanoff.)

O local mais comum de ruptura do bulbo é o limbo (junção da córnea e da esclera), onde pode ser notada uma massa pigmentada. A massa pode ser tanto um coágulo de sangue quanto a úvea deslocada anteriormente (geralmente a íris). Qualquer manipulação do bulbo pode forçar o tecido intraocular restante através da ferida e pode acarretar danos irreparáveis. Geralmente a correção cirúrgica é indicada.

Descolamento da retina e catarata não são comuns, exceto em trauma acidental grave. Glaucoma unilateral ou catarata unilateral podem ocorrer décadas após a lesão, mesmo que a lesão seja muito pequena para ser lembrada. Os tratamentos da catarata traumática e do glaucoma traumático são iguais aos tratamentos habituais.

Afecções inflamatórias do olho

Uveíte

Inflamação de qualquer parte ou partes do trato uveal (íris, corpo ciliar e coroide) pode ser chamada de uveíte (anterior ou posterior), irite, iridociclite ou coroidite. Os sintomas incluem olho vermelho (Tabela 423-4), diminuição da visão e fotofobia. A inflamação é crônica e raramente é encontrada uma causa. No entanto, a uveíte acompanha muitas doenças autoimunes, muitas vezes sem correlação com a atividade da inflamação sistêmica. Uveíte anterior ou conjuntivite é quase universal em pacientes com artrite reativa (Cap. 265). Cerca de 25% dos pacientes com espondilite ancilosante (Cap. 265) desenvolvem uveíte recorrente anterior aguda. De 2% a 12% dos pacientes com doença inflamatória do intestino (Cap. 141) desenvolvem uveíte anterior, que é também comum com artrite psoriática, mas não com a psoríase isoladamente (Caps. 265 e 438). O tratamento com corticosteroides tópicos (p. ex., acetato de prednisolona 1%, uma gota em cada olho acometido a cada 1-6 horas enquanto estiver acordado) geralmente é suficiente para controlar a doença ocular.

Endoftalmite

Endoftalmite é uma inflamação extensa dentro do olho de qualquer natureza. A maioria dos casos de endoftalmite envolve uma solução de continuidade na parede do olho (córnea e esclera), associada a qualquer traumatismo acidental (incidência de aproximadamente 5%) ou procedimentos cirúrgicos (incidência de cerca de < 0,03%).[7] O sintoma inicial geralmente é a diminuição da visão, seguida por dor ocular incômoda. O sinal inicial é frequentemente evidência de células inflamatórias seja no interior do humor aquoso (uveíte anterior), seja dentro do vítreo (vitreíte). As células podem ser vistas apenas na lâmpada de fenda. Microrganismos mais comuns incluem bactérias Gram-positivas e espécies Gram-negativas produtoras de toxina que são frequentemente associadas a curso rápido e destrutivo. Outros organismos de virulência relativamente baixa, *Propionibaterium acnes* e *Staphylococcus epidermidis*, seguem um curso mais indolente com menos potencial de destruição. Infecção causadora de endoftalmite metastática de uma fonte primária fora do olho é uma causa incomum.

O diagnóstico é estabelecido por amostragem de fluido da câmara anterior ou líquido, de preferência do vítreo, e avaliação do fluido por coloração de Gram e cultura. A profilaxia contra a endoftalmite inclui a instalação tópica pré-operatória de iodopovidona e a injeção de antibióticos na câmara no fim da cirurgia de catarata.

Antibióticos sistêmicos não são eficazes, e os pacientes beneficiam-se de vitrectomia apenas se a visão inicial do olho afetado for percepção de luz ou pior. Em casos graves, a vitrectomia através da incisão da *pars plana* reduz a carga microbiana e de detritos inflamatórios. O tratamento inicial consiste em antibióticos tópicos (p. ex., comumente usados, mas não apenas, vancomicina 1 mg/0,1 mL e ceftazidima 2,25 mg/0,1 mL) e corticosteroides. Sob certas circunstâncias, antibióticos intraoculares simultâneos (vancomicina 1 mg e ceftazidima 2,25 mg/0,1 mL) minimizam os efeitos destrutivos da inflamação retiniana.

Conjuntivite Alérgica

A conjuntivite alérgica (Tabela 423-6) é comumente associada a atopia, febre do feno e rinite alérgica (Cap. 251). Prurido, sensação de corpo estranho e secreção aquosa são comuns. O tratamento inclui compressas frias e vasoconstritores tópicos ou anti-histamínicos (p. ex., colírio de nafazolina quatro vezes ao dia durante a estação alérgica ou levocabastina em gotas, quatro vezes ao dia). Tratamento de longo prazo com estabilizadores de mastócitos (p. ex., cromoglicato dissódico a 2% a 4%, quatro vezes por dia durante a estação alérgica) ou a combinação de um anti-histamínico e adicionalmente um estabilizador de mastócitos (p. ex., olopatadina gotas, duas vezes por dia durante a estação alérgica) podem ser extremamente eficazes no tratamento de sintomas crônicos.

Tabela 423-6

Distúrbios oftalmológicos associados a conjuntivite

DISTÚRBIO	AGUDO OU CRÔNICO	UNILATERAL OU BILATERAL	PRINCIPAIS SINTOMAS	GRAU DE INJEÇÃO	TIPO SECREÇÃO	OUTRAS CARACTERÍSTICAS
Conjuntivite viral	Aguda	Bilateral, possivelmente assimétrica	Coceira, queimação, dolorimento	4+	Aguada	Linfadenopatia pré-auricular
Conjuntivite bacteriana	Aguda	Unilateral ou bilateral	Queimação	3+	Pesada, mucopurulenta	Pálpebras possivelmente aderentes
Conjuntivite por clamídia	Subaguda, crônica	Geralmente unilateral	Irritação, queimação	2+	Escassa, mucopurulenta	Ocorrência comum em jovens, adultos sexualmente ativos
Conjuntivite por herpes simples	Aguda	Unilateral	Fotofobia, irritação	1-2+	Nenhuma	Úlcera dendrítica na córnea ou vesículas na pálpebra possível
Conjuntivite alérgica	Crônica	Bilateral	Prurido	2+	Mucoide, viscosa	Ocorrência comum em pessoas atópicas, possíveis sintomas sazonais
Blefarite	Crônica	Bilateral	Coceira, queimação, sensação de corpo estranho	1-2+	Normalmente nenhuma	Inflamação e descamação das margens palpebrais
Olho seco	Crônica	Bilateral	Sensação de corpo estranho	1+	Mucoide em casos graves	Coloração de fluoresceína ponteada da córnea

Adaptado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology*, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.

Afecções oculares infecciosas

Celulite

Celulite pré-septal (Fig. 423-16) é uma inflamação dos tecidos moles da pálpebra anterior ao septo orbital. O septo orbital divide os tecidos moles da pálpebra dos tecidos moles da órbita. Tecido orbital é mais suscetível a danos pela inflamação do que o pré-septal.

FIGURA 423-16 Abscesso das pálpebras.
Celulite pré-septal, normalmente resultante de trauma penetrante menor, pode evoluir para um abscesso. O tratamento requer incisão e drenagem, seguido de antibióticos sistêmicos.

Os sinais clínicos de celulite pré-septal incluem inchaço dos tecidos moles, hiperemia conjuntival e quemose (edema de conjuntiva). Não há restrição do movimento dos olhos. Extensão da inflamação posterior ao septo orbital é indicada pela proptose do bulbo e oftalmoplegia (restrição da motilidade). O tratamento de celulite pré-septal inclui antibióticos orais (p. ex., comumente usados, mas não apenas, amoxicilina-clavulanato, 500 mg oralmente a cada oito horas durante 10 dias, ou Bactrim® 500 mg/VO a cada 12 horas para casos de suspeita de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina [MRSA]). Celulite orbitária, que pode levar a neurite óptica, pode apresentar disseminação intracraniana e trombose do seio cavernoso, além de sepse. Pode exigir antibióticos intravenosos, além de drenagem cirúrgica do abscesso paraorbital.

Conjuntivite Adenoviral

Conjuntivite viral (Fig. 423-17) é comum (Tabela 423-6) e conjuntivite adenoviral (especialmente os subtipos 7, 11 e 18) é o tipo mais comum.[8] A condição é altamente contagiosa por contato direto ou inalação de partículas respiratórias. Após um período de incubação de 5-15 dias, o paciente apresenta olhos muito vermelhos (Tabela 423-4), coceira, queimação, sensação de corpo estranho e, muitas vezes, desconforto e secreção ocular (Tabela 423-3), que persistem durante 5-15 dias. Linfadenopatia pré-auricular pode estar presente, e história de infecção das vias respiratórias altas é comum. A doença é autolimitada e o tratamento visa ao conforto do paciente. Compressas frias podem ser usadas. Os pacientes são aconselhados a lavar frequentemente as mãos. Os antibióticos tópicos não são necessários, e os corticosteroides tópicos são contraindicados.

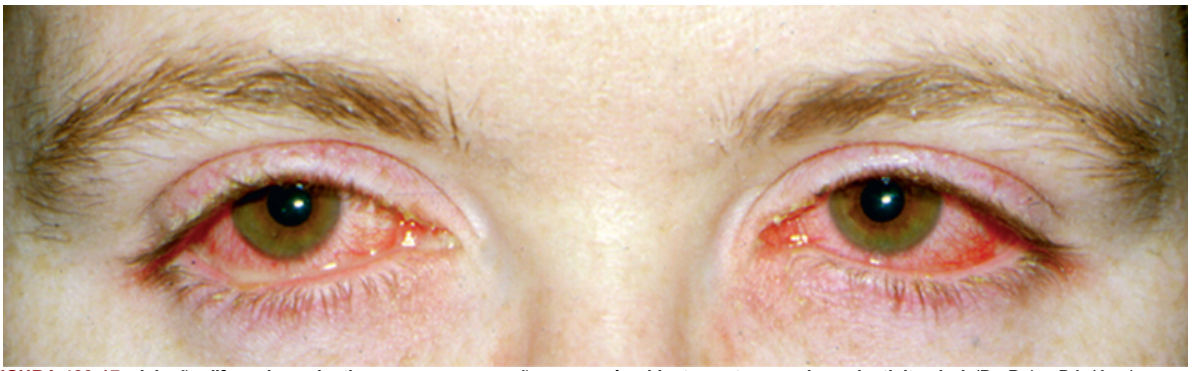

FIGURA 423-17 Injeção difusa da conjuntiva com uma secreção aquosa é evidente neste caso de conjuntivite viral. (De Palay DA, Krachmer JH.*Primary Care Ophthalmology*, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

Conjuntivite Bacteriana

Menos de 5% dos casos das conjuntivites são causados por bactérias, na maior parte por *Staphylococcus*, *Haemophilus* ou espécies de *Streptococcus*. Os pacientes têm secreção mucoide ou purulenta (Fig. 423-18), muitas vezes com formação de crostas e edema da conjuntiva (quemose) e pálpebras. Conjuntivite bacteriana responde a soluções antibióticas ou pomadas de largo espectro (p. ex., a pomada de eritromicina tópica três vezes ao dia durante duas semanas) (Tabela 423-7).

FIGURA 423-18 **Conjuntivite bacteriana.**
Secreção purulenta e hiperemia conjuntival sugerem conjuntivite bacteriana. A conjuntivite viral produz secreção aquosa, sensação de corpo estranho, linfadenopatia pré-auricular e folículos conjuntivais vistos na biomicroscopia. (Reproduzido com permissão da American Academy of Ophthalmology.)

Tabela 423-7

Antibióticos tópicos para infecções nos olhos

MEDICAMENTO	TIPO	CONCENTRAÇÃO	DOSE
Moxifloxacina	Gotas	0,5%	1 gota duas vezes ao dia por 7 dias
Gatifloxacin	Gotas	0,5%	1 gota a cada 2 horas por 24 horas; depois quatro vezes ao dia por 6 dias
Ciprofloxacina	Gotas	0,3%	1 gota a cada 2 horas por 48 horas; depois a a cada 4 horas por 5 dias
Gentamicina	Gotas	0,3%	1 gota 4 vezes por dia
Ofloxacina	Gotas	0,3%	1 gota a cada 2 horas por 48 horas; depois a a cada 2 horas por 5 dias
Bacitracina	Pomada	500 U/g	Aplicar ao olho, durante vários dias
Tobramicina	Pomada	0,3%	Aplicar ao olho, durante vários dias
Eritromicina	Pomada	0,5%	Aplicar ao olho, durante vários dias

Conjuntivite por Clamídia

A conjuntivite de inclusão do adulto é uma conjuntivite crônica causada por transmissão sexual de *Chlamydia trachomatis* (Cap. 318). Os pacientes muitas vezes têm linfadenopatia pré-auricular. É necessário eritromicina oral (500 mg por via oral, quatro vezes por dia durante sete dias) ou azitromicina (1 g por via oral duas vezes por dia durante sete dias). Tracoma, que é uma conjuntivite crônica cicatricial após repetidas infecções por clamídia (Cap. 318), é a principal causa mundial de cegueira por comprometimento da córnea. Ela provoca uma inversão dos cílios (triquíase), vascularização da córnea e opacificação. Eritromicina tópica ou tetraciclina, duas vezes por dia durante 3-4 semanas, pode ser eficaz, mas a epilação dos cílios e cirurgia da pálpebra podem ser necessárias.

Queratite por Herpes Simples

Queratite por herpes simples é a causa mais comum de úlcera corneana central (Fig. 423-19).[9] O vírus do herpes simples também pode causar dermatite vesicular da pálpebra. Inicialmente, os principais sinais de queratite primária por herpes simples são olho vermelho e úlcera de córnea epitelial dendrítica. Com o tratamento antiviral apropriado (p. ex., gel oftálmico de ganciclovir a 0,15% cinco vezes por dia durante pelo menos uma semana ou até curar),[A3] a queratite cura sem deixar cicatriz. Queratite por herpes simples recorrente pode ser precipitada por febre, menstruação, luz solar, radiação ou estresse. A doença pode se estender para o estroma corneano e causar olho vermelho, desconforto ocular, visão baixa e cicatriz da córnea com as recorrências frequentes. O tratamento de envolvimento estromal é multifatorial e pode não ser bem-sucedido. Pode ser necessário transplante de córnea.

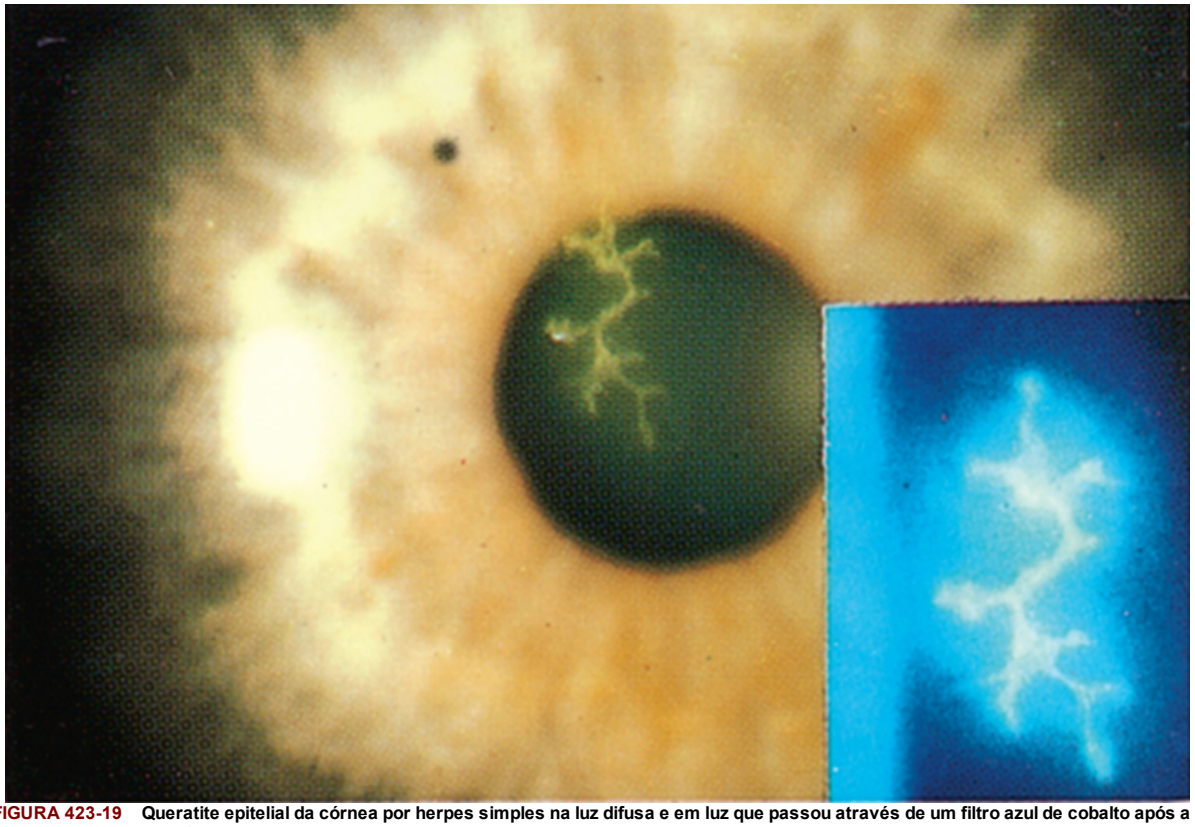

FIGURA 423-19 **Queratite epitelial da córnea por herpes simples na luz difusa e em luz que passou através de um filtro azul de cobalto após a coloração de fluoresceína *(inserto)*.**
Observe-se a coloração característica-padrão dendrítica de herpes simples.

Herpes-zóster Oftálmico

Herpes-zóster oftálmico (Cap. 375) tem uma propensão a envolver um ou mais ramos do nervo trigêmeo. O vírus também pode afetar o trato uveal e, em pacientes imunossuprimidos, a retina (necrose aguda de retina). Quando o nervo trigêmeo é envolvido, pode ocorrer uveíte, principalmente quando vesículas estão presentes no canto interno da pálpebra ou no nariz. Se a úvea não está envolvida, as lesões cutâneas se curam com algumas cicatrizes, mas sem efeitos de longo prazo. Em pacientes com comprometimento da pele de moderado a grave, o tratamento pode ser iniciado com aciclovir oral (800 mg por via oral, cinco vezes por dia durante 7-10 dias). Se a uveíte se desenvolve, o tratamento (p. ex., acetato de prednisolona em gotas a 1% quatro vezes por dia e atropina a 1,0% uma a duas vezes ao dia) pode ser prolongado e difícil.

Queratite por Pseudomonas e Gonococos

Queratite — inflamação do estroma da córnea — pode ser causada por disseminação de patógenos a partir de uma úlcera corneana. *Pseudomonas aeruginosa* (Cap. 306), que causa uma queratite particularmente virulenta, é o patógeno mais comum entre os Gram-negativos e é especialmente comum em portadores de lentes de contato. Para evitar qualquer propagação interna, tratamento urgente é necessário (p. ex., tobramicina fortificada [9 mg/mL] ou gentamicina [1,5 mg/mL] a cada hora, alternando com cefazolina fortificada, 50 mg/mL a cada hora). A dosagem e a duração do tratamento dependem da resposta.

Outro Gram-negativo que provoca queratite virulenta é *Neisseria gonorrhoeae* (Cap. 298). Infecção da córnea é acompanhada por lacrimejamento copioso e uma secreção característica hiperpurulenta. O tratamento imediato é essencial para a prevenção de perfuração da córnea.

Retinite por Citomegalovírus

Retinite por citomegalovírus (Cap. 376) é incomum, exceto em pacientes imunodeprimidos, especialmente os pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Clinicamente, observa-se uma retinocoroidite central. O diagnóstico presuntivo é feito por lesão característica visível ao exame fundoscópico como área com exsudatos e hemorragias, que reproduz os termos "retinite em pizza" e "retinite hemorrágica em queijo *cottage*" para a entidade. O tratamento consiste em medicamentos antivirais: ganciclovir (5 mg/kg duas vezes por dia por via intravenosa, duas a três vezes por semana), foscarnet (90 mg/kg duas vezes por dia por via intravenosa, duas vezes por semana) ou cidofovir (5 mg/kg por via intravenosa, semanalmente durante três semanas) com manutenção durante o seguimento. Injeções intravítreas, usando uma dose reduzida apropriada, são também usadas em casos selecionados.

Queratite por *Acanthamoeba*

Acanthamoeba spp. (Cap. 352) pode causar queratite grave e cegueira. Uso prolongado de lentes de contato é importante fator de risco. Anel característico do estroma corneano associado a uveíte pode ocorrer. O parasita pode ser observado clinicamente usando um microscópio confocal, como um cisto em forma de pera (11 a 15 μm).

Existem inúmeros protocolos de tratamento (p. ex., colírio de poli-hexametil biguanida 0,02% a cada hora).[10] A duração e a dose dependerão da reação, mas o tratamento ideal ainda não está estabelecido. O transplante de córnea pode ser necessário em casos de cicatrização corneana intensa.

Retinite por Toxoplasma

Toxoplasma gondii (Cap. 349) provoca retinocoroidite na forma congênita, além de malformações; a forma adquirida é mais comum em pacientes imunodeprimidos. As lesões começam como retinite aguda que atrofia na região central e se pigmenta na periferia à medida que cicatriza. Os protozoários são encontrados tanto em formas livres como enquistadas dentro da retina. A condição pode ser autolimitada e diagnosticada como achado incidental curado que não precisa de tratamento. O tratamento-padrão da toxoplasmose que ameaça a visão permanece controverso.[11] Quando as lesões ativas são na mácula ou com vitreíte grave (diminuição de duas linhas de visão), propõe-se tratamento quádruplo de 4-6 semanas de duração (pirimetamina, 200 mg de ataque oral, e, em seguida, 25 mg diariamente; ácido folínico, 10 mg por via oral a cada dois dias; sulfadiazina, 2 g como dose de ataque oral, e, em seguida, 1 g quatro vezes por dia, e corticosteroides orais, por exemplo, prednisona, 20 a 60 mg por via oral, 24 horas após o início do tratamento antibiótico, com doses decrescentes e com interrupção 10 dias antes de parar os antibióticos). Geralmente os resultados são bons. Esquemas alternativos podem incluir clindamicina (150 a 450 mg por via oral, três a quatro vezes por dia) ou atovaquona (1 g no início, e, em seguida, 500 mg por dia).

Endoftalmite Fúngica

A endoftalmite fúngica é rara (7% das endoftalmites microbianas),[12] mas é uma infecção potencialmente desastrosa do interior do olho, levando frequentemente à cegueira. Os principais organismos envolvidos são *Candida*, *Coccidioides* e *Aspergillus* spp., que podem obter acesso ao interior do olho quer pela introdução traumática quer por disseminação hematogênica. O paciente apresenta-se com olho vermelho, dor ocular e diminuição da acuidade visual. Os abscessos vítreos múltiplos tendem a

ser causados por fungos, enquanto os abscessos solitários são mais frequentemente causados por bactérias. Em geral, é efetuada uma punção do humor vítreo (biópsia) para cultura e orientação terapêutica. A vitrectomia e antifúngicos intraoculares estão indicados nos casos avançados.

Tuberculose

Cerca de 1% dos pacientes com tuberculose pulmonar (Cap. 324) têm envolvimento uveal, geralmente como iridociclite ou coroidite difusa. Perda progressiva indolor da visão é o sintoma mais comum. Pequenas lesões coroidais amareladas podem ser vistas. Periflebite retiniana pode ocorrer secundariamente. O tratamento é o mesmo usado para doença primária.

Sífilis

Cerca de 5% dos pacientes com sífilis secundária (Cap. 319) desenvolvem uveíte anterior ou neurorretinite. Na sífilis terciária, há miose, pupila de Argyll Robertson que reage mal à luz, mas normal à acomodação para perto. O tratamento é o mesmo usado para a doença sistêmica.

Alterações estruturais e relacionadas ao envelhecimento

Catarata

A catarata é a opacificação da lente. A lente dobra de volume entre o nascimento e a idade de 70 anos, com formação de novas fibras de colágeno na porção externa do córtex e abaixo da cápsula da lente. As fibras mais velhas no centro são comprimidas. No nascimento, a lente é flexível e totalmente transparente. Com a idade de 45 anos, a lente perde elasticidade, o que compromete a visão de perto. Conforme o processo progride, vai perdendo a transparência, começando no centro (esclerose nuclear). A mudança simultânea na densidade do núcleo da lente pode alterar as características ópticas do olho causando miopia adquirida ("segunda visão"). Em última análise, a catarata pode se tornar tão densa que a cirurgia pode ser necessária para restaurar a visão.

Os sintomas são geralmente perda da visão, especialmente à noite, e ofuscamento. A cirurgia de catarata, realizada em ambulatório, é eletiva e depende de como a diminuição da visão interfere na vida normal do paciente. Um implante de lente intraocular sintética é inserido no olho durante a cirurgia. O prognóstico para a restauração de visão é excelente, dependendo da função da retina. Em geral, a catarata desenvolve-se de modo assimétrico. O pior olho (visão inteligente) deve ter a primeira cirurgia. Quando se agravam a catarata e visão do segundo olho se indica a cirurgia de catarata no segundo olho.

Glaucoma

O glaucoma resulta de um desequilíbrio entre a produção e a drenagem de humor aquoso. A fase aquosa é produzida pelo epitélio ciliar não pigmentada da *pars plicata* do corpo ciliar. O aquoso sai do olho através da malha trabecular para a circulação venosa. Se a drenagem não dá conta da produção, ocorre aumento da pressão intraocular. Se a pressão intraocular for suficientemente elevada ou assim se mantiver por muito tempo, as células ganglionares da retina são danificadas, causando a perda dos seus axônios. A perda de axônios pode ser mais bem-avaliada clinicamente no disco óptico. Perda de massa dos axônios leva ao alargamento da escavação, que é registrado como aumento da relação escavação-disco.

No glaucoma de ângulo aberto, o acesso anatômico é livre para a malha trabecular. No glaucoma de ângulo fechado, existe uma barreira anatômica relativa ou absoluta para o fluxo de humor aquoso.

Glaucoma crônico de ângulo aberto

O tipo mais comum de glaucoma em idosos é o glaucoma crônico de ângulo aberto. O primeiro sintoma é a perda de campo visual periférico permanecendo uma ilhota de visão central. O campo visual pode ser reduzido consideravelmente antes de ser percebido pelo paciente. A maioria dos casos de glaucoma de ângulo aberto crônico é identificada durante exames oculares de rotina, quer por descoberta de pressão intraocular anormalmente elevada[13], quer pela presença de uma proporção de escavação/disco alta (Fig. 423-20). A pressão intraocular média é geralmente igual ou inferior a 21 mm Hg, mas existem exceções dependendo da espessura da córnea (causando artefatos de medição em pacientes com córneas excessivamente finas ou espessas) e predisposição genética. O diagnóstico de glaucoma é confirmado por perda de campo visual característico, como determinado pela perimetria.

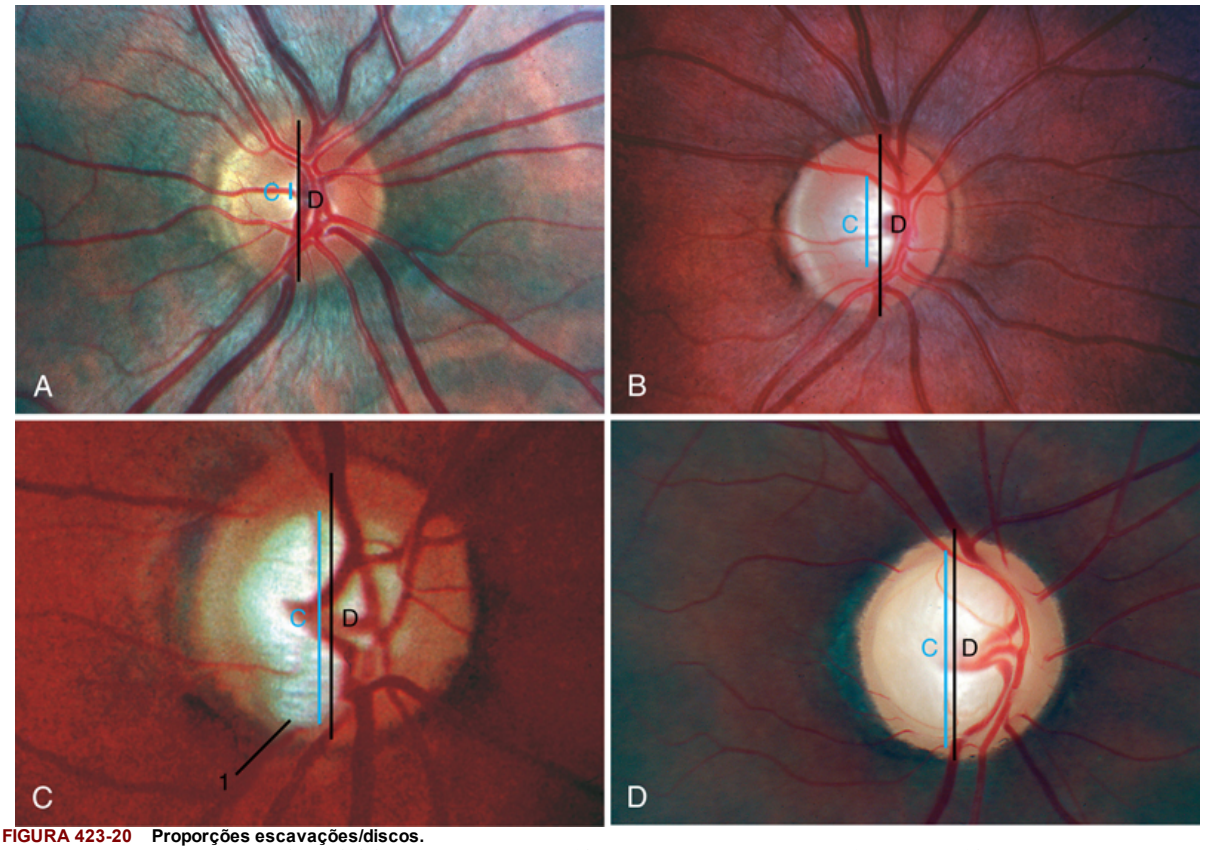

FIGURA 423-20 Proporções escavações/discos.
A, Proporção normal de escavação/disco (C/D) é de 0,1. **B,** Proporção C/D provavelmente normal de 0,5. **C,** Proporção C/D de 0,8 verticalmente com entalhe inferior (1) do nervo (mudança glaucomatosa). **D,** Proporção C/D de 0,90 verticalmente (mudança glaucomatosa). C = escavação; D = disco. (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

O objetivo do tratamento é reduzir a pressão intraocular, inicialmente com agentes farmacológicos: β-bloqueadores (p. ex., colírio de betaxolol 0,5% duas vezes por dia), inibidores de anidrase carbônica (p. ex., dorzolamida em gotas duas vezes ao dia), α-agonistas (p. ex., apraclonidina duas vezes ao dia) e antiprostaglandinas (p.

ex., latanoprosta duas vezes ao dia).[14] Em geral, os colírios são prescritos de forma ininterrupta. Aplicação de energia nas estruturas da malha trabecular com *laser* (trabeculoplastia a *laser*) muitas vezes resulta em anos de controle da pressão intraocular. Em casos resistentes, a filtração mecânica é conseguida cirurgicamente, quer mediante a criação de uma fístula (trabeculectomia) entre a câmara anterior e os tecidos episclerais, quer por meio da implantação de um dispositivo de filtração sintético (válvulas) que drena o aquoso da câmara anterior para a esclera e apresenta um reservatório de coleta localizado no equador do olho.

Glaucoma pseudoesfoliativo

A síndrome do glaucoma pseudoesfoliativo é uma anomalia determinada geneticamente por alteração bioquímica da proteína da membrana basal, a fibrilina. A síndrome ocorre entre pessoas em todo o mundo, mas é especialmente proeminente em escandinavos e sauditas. Os indivíduos afetados são identificados por acúmulo anormal de fibrilina (material esfoliativo) sobre a superfície da lente, mais facilmente visto no espaço pupilar. O glaucoma pseudoesfoliativo aumenta o risco de desenvolver glaucoma de ângulo aberto em cinco vezes. O tratamento é o mesmo do glaucoma de ângulo aberto.

Glaucoma de ângulo fechado

Glaucoma de ângulo fechado (Fig. 423-21) pode ocorrer ao longo de um curto período de tempo e causar sintomas debilitantes.[15] Alternativamente, os sintomas podem se desenvolver durante um longo período de tempo, com poucos sintomas específicos.

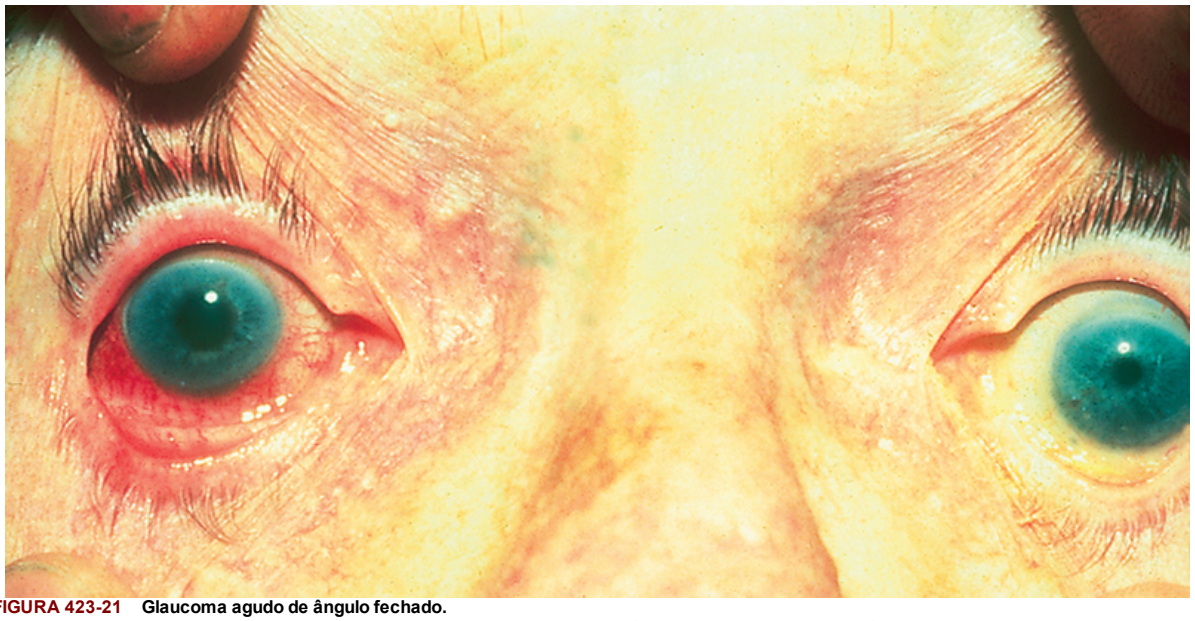

FIGURA 423-21 Glaucoma agudo de ângulo fechado.
O olho esquerdo é normal. O olho vermelho direito tem uma pupila não reativa. (Cortesia do Dr. Myron Yanoff.)

Os fatores de risco para o glaucoma de ângulo fechado baseiam-se na configuração anatômica dos componentes da câmara anterior. Pessoas hipermetropes têm um eixo anteroposterior do olho reduzido e câmara anterior rasa. À medida que a lente aumenta de volume com o tempo, a íris é deslocada anteriormente. Em algum ponto, a superfície posterior da íris pode entrar em contato relativamente apertado com a superfície anterior da lente. O fluxo do aquoso se torna restrito, e o fluido acumula-se na câmara posterior, deslocando a periferia da íris anteriormente. Quando a íris periférica entra em contato com a córnea posterior, o ângulo da câmara anterior é subitamente ocluído. O fechamento do ângulo pode ser precipitado farmacologicamente por dilatação da pupila. Nos pacientes que são hipermetropes e apresentam catarata, a dilatação deve ser realizada com cautela. A pressão intraocular pode aumentar de 21 mm Hg para 50 a 70 mm Hg. Os sintomas de fechamento angular podem incluir dor extrema, que pode ser mal localizada para o olho, náuseas e vômitos. Vômitos persistentes podem causar dor abdominal, simulando um abdome agudo.

O tratamento inicial é tópico (p. ex., colírio de timolol 0,5%) e sistêmico com agentes de redução de pressão (p. ex., acetazolamida, 250 a 500 mg por via intravenosa ou dois comprimidos de 250 mg por via oral), seguido pela criação de uma fístula na íris periférica com *laser* (iridectomia com YAG *laser*) entre a câmara posterior e a câmara anterior para vencer a obstrução. A maioria dos pacientes requer iridectomia a *laser* profilática no segundo olho para prevenir glaucoma de ângulo fechado.

O glaucoma secundário pode ocorrer também após hemorragia, trauma e inflamação intraoculares. Alguns glaucomas secundários relacionados com o desenvolvimento, como a síndrome iridocorneal endotelial, podem tornar-se evidentes somente na idade adulta.

Descolamento de Retina

O descolamento de retina é a separação da retina sensorial do epitélio pigmentar da retina. Os dois tipos principais são regmatogênico, causado por um buraco da retina, que pode ocorrer com um descolamento vítreo posterior, e o não regmatogênico, causado por tração, como na retinopatia diabética proliferativa ou por acumulação de fluido sob a retina neural em condições como hipertensão maligna ou eclampsia da gravidez.

Os sintomas clássicos são sensação de *flashes* de luz, moscas volantes na área do olho acometido, devido ao descolamento do vítreo, sombras. Geralmente é necessário tratamento urgente. A fotocoagulação a *laser* é usada para tratar pequenos descolamentos posteriores, enquanto a crioterapia é usada para as rupturas mais periféricas. A injeção intravítrea de 125 μg de ocriplasmina (uma protease recombinante com atividade contra a fibronectina e a laminina, que são componentes da interface vitreorretiniana) pode melhorar significativamente os resultados de pacientes com tração vitreomacular e buracos maculares.[A4] Descolamentos mais extensos podem ser tratados com injeção de ar. A bolha de ar aloja-se na porção superior do globo e provoca um tamponamento do orifício enquanto este cicatriza; a cabeça do paciente deve permanecer na posição correta durante a duração do tratamento. Os grandes descolamentos de retina regmatogênicos ou de tração são tratados por meio de procedimentos cirúrgicos mais complexos (retinopexia ou cirurgia do vítreo), que na maioria dos casos necessitam de anestesia geral e estão associados a uma evolução pós-operatória mais prolongada. O descolamento seroso da retina em geral resolve sem intervenção direta quando a causa subjacente é eficazmente tratada.

Degeneração Macular Relacionada à Idade

Relacionada à idade, degeneração macular é uma doença neurodegenerativa que afeta a junção entre a retina neural e a do epitélio pigmentado da retina, principalmente entrea sexta e a nona décadas de vida. Cerca de 8,5% da cegueira do mundo é causada pela degeneração macular relacionada à idade, principalmente nos países industrializados. Nos Estados Unidos, a degeneração macular relacionada à idade afeta mais de 1,75 milhão de pessoas, e sua prevalência aumenta a cada década após os 55 anos. A influência genética da degeneração macular relacionada à idade ainda não foi determinada, mas anormalidades do fator H do complemento podem desempenhar um papel. Fatores ambientais, como o tabagismo, são conhecidos por acelerar o processo degenerativo.

Há dois tipos predominantes: o "seco", ou tipo geográfico, e o "úmido", ou tipo neovascular. O tipo úmido provoca a perda de visão mais profunda, mas é menos comum que o tipo seco.

O primeiro sinal de degeneração macular relacionada à idade é a variação do caráter e densidade do pigmento retinal do epitélio ("abandono do pigmento") na região posterior da retina, a mácula. O processo patológico faz a proteína anormal (lipofuscina) acumular-se entre as células epiteliais de pigmento da retina e dos seus complexos da membrana basal (membrana de Bruch), designadas como *drusas*. As drusas de degeneração macular (drusas moles) são áreas pequenas (30 μm) hipopigmentadas e maldefinidas na retina profunda. Esta fase, chamada degeneração macular relacionada com a idade seca, pode antecipar a alteração na visão subjetiva por várias décadas. A taxa prevista de progressão é difícil de determinar em casos individuais.

O primeiro sintoma da degeneração macular relacionada à idade é perda da visão. A perda de visão corresponde à perda de segmentos fotorreceptores exteriores. O efeito é no centro exato da porção mais sensível da retina, a fóvea. A retina periférica não está envolvida. No decorrer do processo, os indivíduos com doença avançada serão capazes de andar em uma rua sem dificuldade aparente (uma função periférica da retina), mas não serão capazes de reconhecer as características faciais de pessoas que encontram (uma função macular da retina). Recursos visuais e outros dispositivos, como óculos especiais e auxiliares de televisão, podem permitir que os pacientes continuem com as funções diárias e continuem a viver de forma independente. Esta fase do processo, a "fase seca", avança em um ritmo lento (meses a décadas), durante o qual os pacientes desenvolvem características retinianas de perda de pigmentos bem definida (atrofia da retina geográfica; Fig. 423-22). Não existe tratamento atual para a fase seca da doença, exceto para uma possível influência positiva de suplementos dietéticos (antioxidantes). A suplementação com as vitaminas C e E, β-caroteno, zinco e cobre pode retardar a progressão da degeneração macular relacionada à idade moderada a grave.[A5] β-caroteno (um precursor da vitamina A) nesta quantidade não é recomendado para fumantes devido ao alto risco de câncer de pulmão. Cessação do tabagismo, controle do açúcar no sangue, controle dos níveis de lipídios no sangue e controle da pressão arterial sistêmica são particularmente importantes modificações comportamentais.

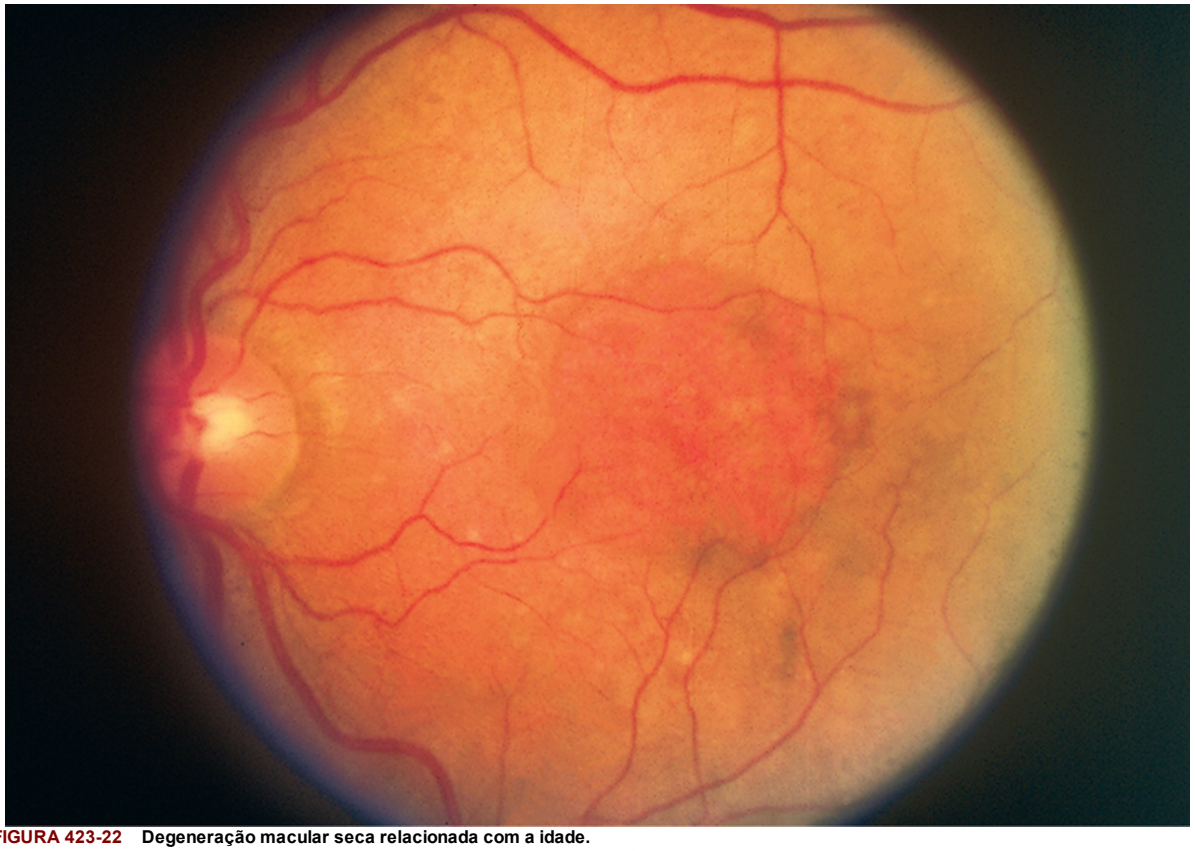

FIGURA 423-22 Degeneração macular seca relacionada com a idade.
Drusas estão presentes no polo posterior em torno de uma grande área geográfica de atrofia do epitélio pigmentado da retina.

Na "fase úmida" da degeneração macular relacionada à idade (Fig. 423-23), frágeis canais neovasculares originários do sistema vascular estabelecido da coroide podem se estender por uma brecha na membrana de Bruch para o espaço sub-retiniano (neovascularização sub-retiniana). Hemorragia espontânea dos vasos aumenta a perda de fotorreceptores. Hemorragia é acompanhada por aguda, e normalmente permanente, perda de acuidade visual central (isto é, a fase úmida da degeneração macular relacionada à idade). Ambos os olhos são normalmente afetados em grau semelhante. Neovascularização pode ser identificada por angiografia fluorescente e OCT. Injeções intraoculares de fatores de crescimento endotelial antivascular (p. ex., ranibizumabe ou bevacizumabe) reduzem o risco de perda visual em pacientes com degeneração macular relacionada à idade neovascular e podem resultar em ganhos de visão.[16] Outros tratamentos incluem fotocoagulação por *laser* argon ou, nos casos avançados, vitrectomia para remover as membranas neovasculares.

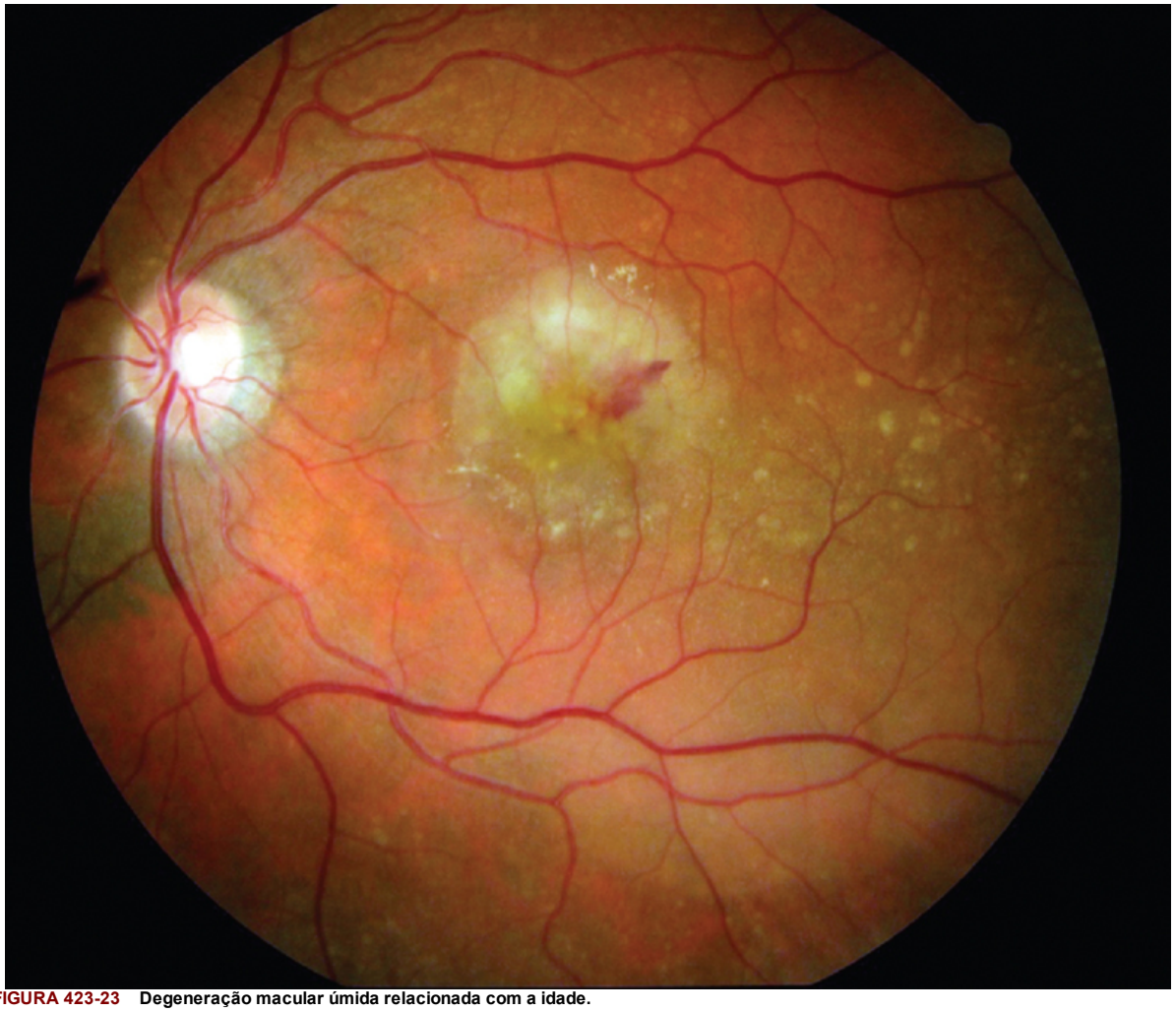

FIGURA 423-23 **Degeneração macular úmida relacionada com a idade.**
A membrana neovascular "cinza-suja" está presente sob a área macular central.

Doenças sistêmicas com sintomas oculares durante a vida adulta

Diabetes Melito

A retinopatia diabética é uma das principais causas de cegueira nos Estados Unidos. Mais de 75% dos cegos são mulheres. Histórico da retinopatia diabética, com microaneurismas, hemorragias, exsudatos (Fig. 423-24) e edema macular, é responsável pela maioria dos casos de diminuição da visão, mas raramente causa perda de visão profunda. A maioria dos pacientes diabéticos nunca desenvolve a retinopatia diabética proliferativa mais grave (Fig. 423-25), o que geralmente ocorre apenas depois de 15 anos ou mais de diabetes e provoca uma profunda perda de visão.

FIGURA 423-24 Retinopatia diabética de fundo.
Exsudatos, microaneurismas e pequenas hemorragias são vistas no polo posterior (olho direito).

FIGURA 423-25 Retinopatia diabética proliferativa grave com manchas algodonosas, alterações microvasculares intrarretinianas e hemorragia venosa. (De Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009.)

A retinopatia diabética está intimamente relacionada com a duração do diabetes melito (Cap. 229). A prevalência da retinopatia diabética é de cerca de 27% entre os pacientes que tiveram o diabetes tipo 1 por 5-10 anos, 70% a 90% entre os pacientes que tiveram diabetes durante mais de 10 anos, e 95% entre os pacientes que tiveram diabetes por 20-30 anos. Em pacientes com diabetes tipo 2 (Cap. 229), a prevalência da retinopatia diabética é cerca de 23% após 12 anos e 60% após 16 anos. Um controle severo da glicose no sangue reduziu muito o risco para o desenvolvimento de retinopatia diabética.[17]

O tratamento da retinopatia diabética inclui controle do diabetes e da hiperlipidemia,[A7] tratamento a *laser* para histórico de retinopatia diabética e *laser* ou tratamento cirúrgico para tratar a retinopatia diabética proliferativa.[A8] O tratamento antiangiogênico (p. ex., ranibizumabe) pode ser superior ao tratamento com *laser* para o edema macular diabético;[A9] a injeção intravítrea de esteroides é também benéfica.[A10] Com hiperglicemia aguda, o acúmulo de sorbitol pode levar ao inchaço lenticular; erros refratários secundários podem persistir por 6-8 semanas.

Hipertensão

Na hipertensão crônica (Cap. 67), os achados característicos da retina vascular podem ajudar a avaliar a gravidade da hipertensão. Com o aumento da gravidade, os pacientes desenvolvem estreitamento arterial, *nicking* arteriovenoso (Fig. 423-26), infartos da camada de fibras nervosas e hemorragias intrarretinais. Arteríolas moderadamente esclerosadas têm uma aparência de "fiação de cobre", enquanto vasos gravemente esclerosados demonstram "fiação de prata". Hipertensão aguda pode causar edema do nervo óptico ("papiledema"; Fig. 423-27) e descolamento seroso de retina, que geralmente desaparecem sem sequelas significativas se a pressão arterial for controlada.

FIGURA 423-26 Retinopatia hipertensiva com arteríolas estreitas, cujas paredes esclerosadas criam a aparência de "entalhe" quando as arteríolas cruzam vênulas transversais. (De Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009.)

FIGURA 423-27 **Papiledema.** (Cortesia de Dr. Kathleen Digre.)

Outras Doenças Sistêmicas

Na endocardite bacteriana (Cap. 76), êmbolos podem causar hemorragias conjuntivais ou as características manchas de Roth (Fig. 423-28). A acumulação de cobre na córnea posterior pode auxiliar o diagnóstico da doença de Wilson (Cap. 211), embora o seu diagnóstico clínico geralmente preceda o anel de Kayser-Fleischer característico (Fig. 211-2), que se desvanece após o tratamento. As doenças de Tay-Sachs e de Niemann-Pick (Cap. 208) estão associadas a um ponto foveolar vermelho-cereja para a acumulação de gangliosídeos dentro das células ganglionares perifoveais. O pseudoxantoma elástico (Cap. 260) frequentemente está associado a características de estrias angioides da retina.

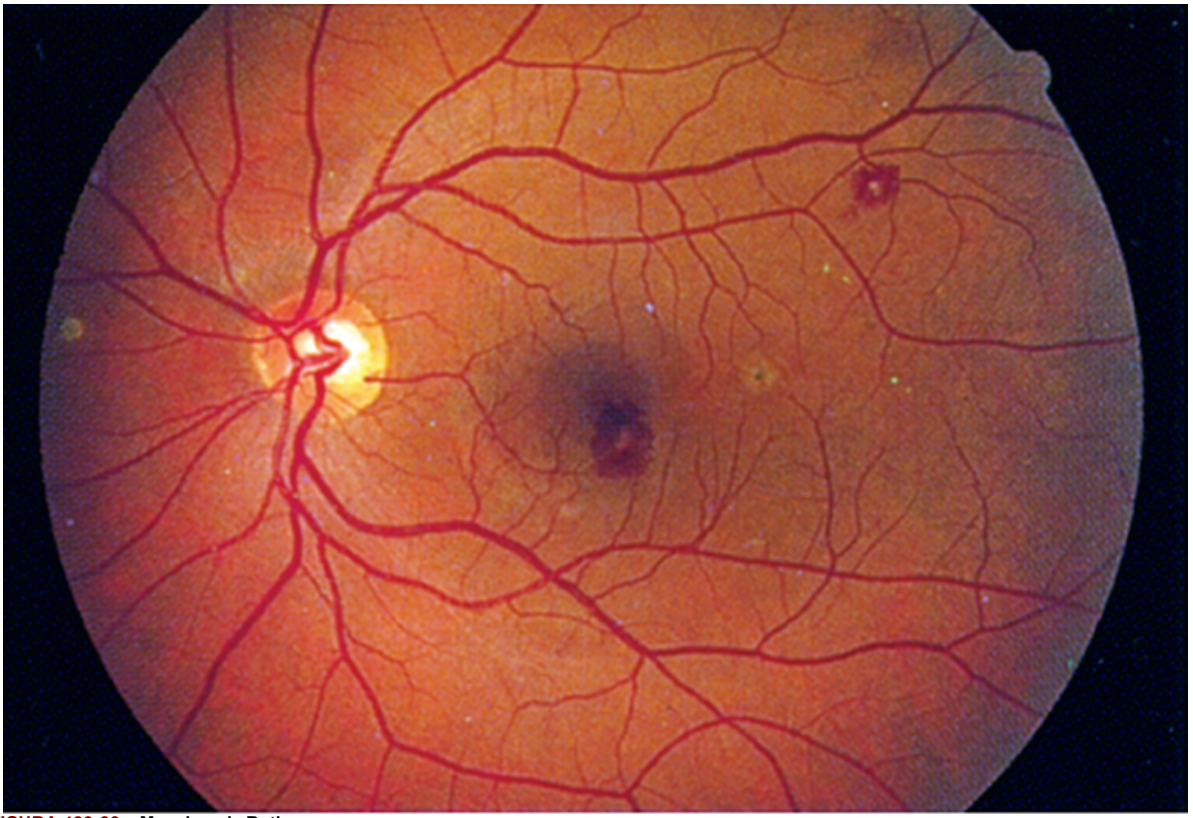

FIGURA 423-28 **Manchas de Roth.**
Várias hemorragias centradas brancas em um homem com endocardite bacteriana subaguda recorrente. Hemorragias centradas brancas também são vistas com leucemia e diabetes. As pequenas cicatrizes brancas são provavelmente resíduos de episódios anteriores.

Anormalidades vasculares do olho

Os vasos principais da retina do olho entram em um ponto de constrição relativa nos tecidos da lâmina cribrosa do disco óptico. Em pessoas que têm doença vascular generalizada, particularmente hipertensão sistêmica, a oclusão da artéria ou da veia pode levar a uma súbita perda de visão. Oclusão parcial de qualquer artéria ou veia está associada a menos perda de visual, mas ainda aumenta o risco de desenvolver glaucoma neovascular.

Oclusão da artéria central da retina (Fig. 423-29) se apresenta como perda de visão indolor e aguda. A retina isquêmica posterior geralmente tem uma aparência cinza-pálida, exceto na fóvea, onde a cor normal é preservada (mancha vermelho-cereja). A aparência clínica de edema resolve com o tempo, mas a visão geral não é recuperada.

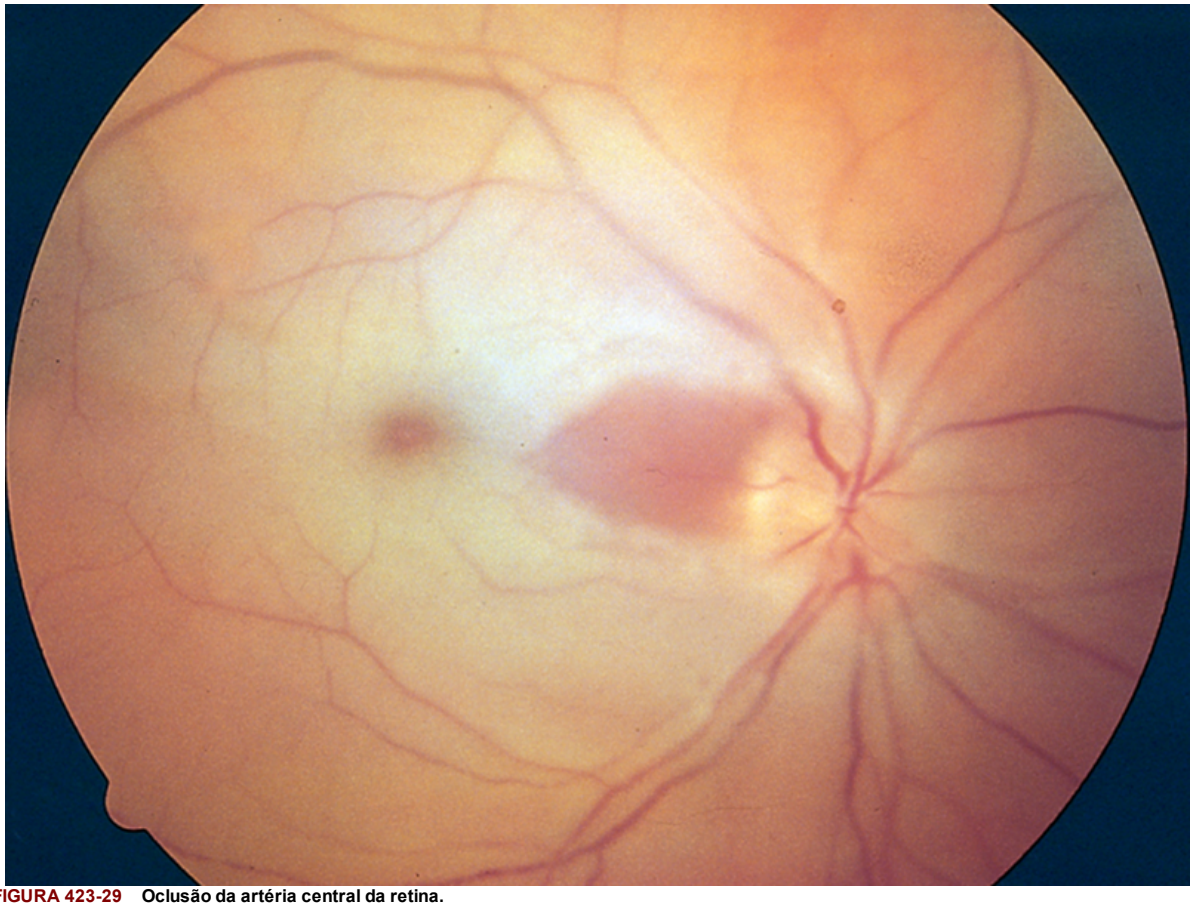

FIGURA 423-29 Oclusão da artéria central da retina.
Fotografia de fundo de olho mostra edema retinal difuso. A fóvea fortemente pigmentada com sua retina excepcionalmente fina interior produz uma mancha vermelho-cereja escura contra a mácula. Neste caso, uma pequena área da retina adjacente ao disco óptico é poupada devido à presença de uma artéria ciliorretinal.

Oclusão venosa da veia central da retina (Fig. 423-30) apresenta-se como perda de visão indolor. A retina, no entanto, é caracterizada por extremas hemorragiasgeneralizadas, que resolvem muito lentamente e são frequentemente associadas a áreas opacas de isquemia focal da retina (manchas algodonosas). Este processo destrói a espessura total da retina. Em geral, a visão não é recuperada sem tratamento, mas o ranibizumabe intravítreo pode proporcionar uma melhora visual significativa e sustentada.[A11] Oclusão da veia central está associada a um risco importante de desenvolver glaucoma neovascular secundário.

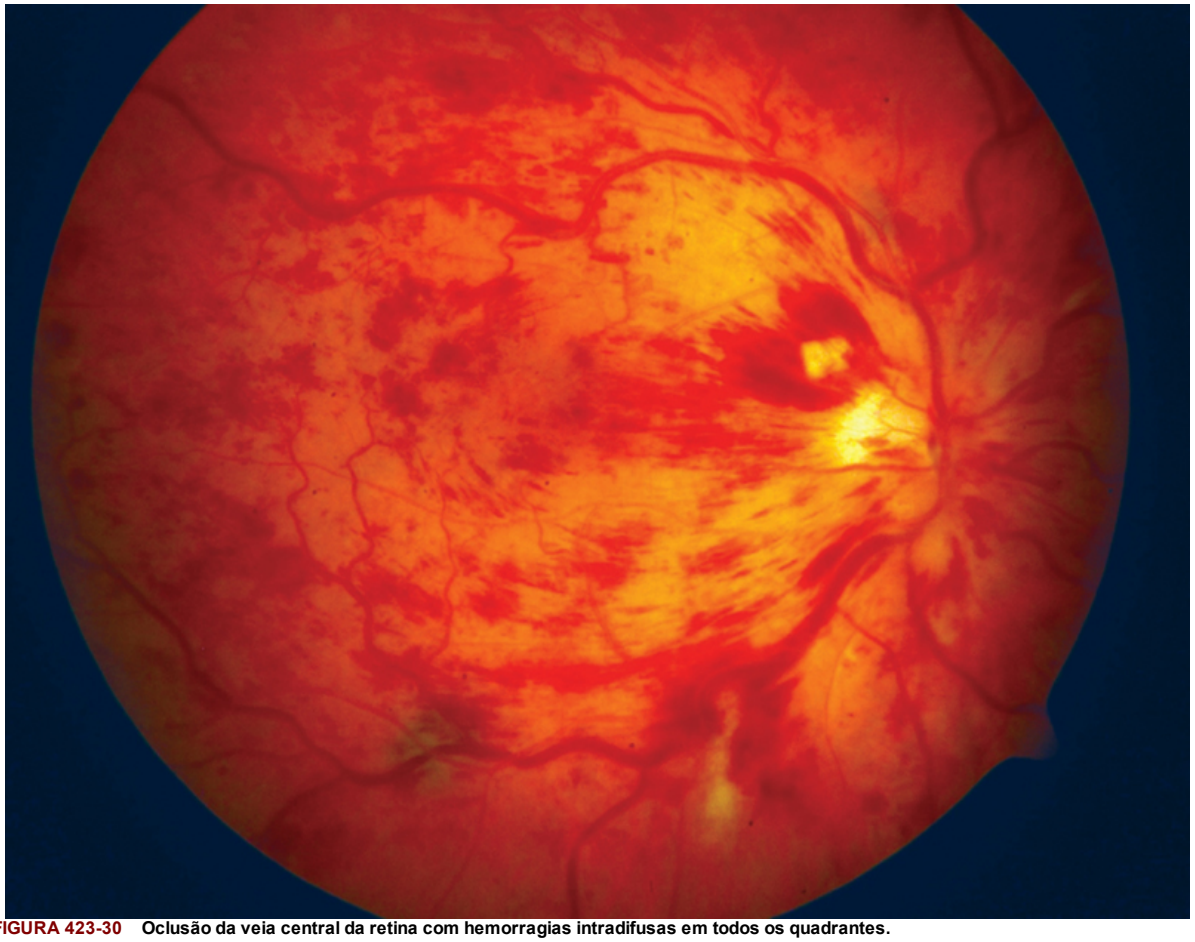

FIGURA 423-30 **Oclusão da veia central da retina com hemorragias intradifusas em todos os quadrantes.**

Arterite de células gigantes (arterite temporal [Cap. 271]) é a oclusão do suprimento de sangue do disco óptico por inflamação das artérias ciliares posteriores curtas. Oclusão causa a perda aguda de visão indolor. Os sintomas apresentados antes de perda visual muitas vezes incluem uma vaga sensação de fadiga, sensibilidade no couro cabeludo ou claudicação da mandíbula. O diagnóstico é suspeitado por características clássicas e por uma elevada taxa de sedimentação de eritrócitos ou elevado nível de proteína C- -reativa. Confirmação histológica é fornecida por uma biópsia mostrando inflamação granulomatosa na região da lâmina elástica interna da artéria temporal. Tratamento emergente, muitas vezes demorado, com esteroides sistêmicos (Cap. 271), pode impedir oclusão vascular e perda visual, mas a visão perdida geralmente não é restaurada pelo tratamento. Existe um risco significativo de o processo desenvolver-se no segundo olho.

Neuropatia óptica não arterítica é causada pela oclusão das artérias ciliares posteriores e infarto do disco óptico, resultando em aguda, geralmente unilateral, perda de visão indolor. Há muitas vezes sintomas antecedentes, com exceção dos sinais e sintomas sistêmicos associados à doença não artrítica vascular sistêmica, como hipertensão arterial sistêmica. Pensa-se que a oclusão possa ser devida à aterosclerose ou a algum outro mecanismo que compromete o lúmen. Nenhum tratamento restaura a visão. Existe o risco de o mesmo processo afetar o segundo olho.

Distúrbios idiopáticos inflamatórios e autoimunes

Os tecidos oculares ou perioculares podem ser o foco primário de inflamação idiopática ou autoimune. A dor é comum, e podem ocorrer alterações na visão.

Queratoconjuntivite Seca

A queratoconjuntivite seca, comumente denominada síndrome do olho seco, resulta da deficiência de qualquer camada de filme lacrimal. Os sintomas incluem sensação de areia e corpo estranho, queimação, fotofobia e diminuição da acuidade visual. Inflamação idiopática na queratoconjuntivite seca e xerostomia representam síndrome de Sjögren (Cap. 268). Pode ocorrer erosão corneana recorrente, queratite e opacificação da córnea. Muitos medicamentos podem também causar secura nos olhos (Tabela 423-8).

Tabela 423-8

Lista parcial de medicamentos sistêmicos que causam ressecamento dos olhos

MEDICAÇÃO	CLASSE
Ibuprofeno	Anti-inflamatório não esteroide
Difenidramina	Anti-histamínico
Triprolidina	Anti-histamínico
Clorfeniramina	Anti-histamínico
Atenolol	β-Bloqueador
Metoprolol	β-Bloqueador
Propranolol	β-Bloqueador
Clonidina	α-Agonista
Escopolamina	Anticolinérgico
Amiodarona	Antiarrítmico
Tiabendazol	Antinematódeo
Isotretinoína*	Retinoide

De Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:2852.

* Olho seco grave a longo prazo com início em até vários anos após o tratamento. Todos os outros tendem a diminuir com a cessação.

Lágrimas artificiais, até quatro vezes ao dia, e pomadas lubrificantes são úteis. Corticosteroides (p. ex., colírios de loteprednol 0,5% quatro vezes por dia) são também eficazes como tratamento inicial. Colírio de ciclosporina (0,05%, uma gota em cada olho a cada 12 horas) é útil quando outras medidas falham.

Esclerite

Episclerite, que é uma inflamação da conjuntiva, imediatamente subjacente, distingue-se da conjuntivite porque os seus vasos radialmente orientados não se movem com a conjuntiva. Dor leve pode estar presente. A episclerite é autolimitada. Instilação de fenilefrina 2,5% é útil no diagnóstico porque provoca branqueamento em episclerite, mas não em esclerite. Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides orais ou tópicos, como flurbiprofeno ou diclofenaco, podem acelerar a resolução.

Esclerite, que se apresenta como dor severa e vermelhidão, está associada à doença do tecido conjuntivo infecciosa ou autoimune em cerca de 50% dos casos. A visão pode ser reduzida se a esclera posterior estiver envolvida. Hiperemia difusa ou setorial é não móvel e não branqueia com a instilação de fenilefrina. Uveíte secundária e queratite podem ocorrer. A avaliação diagnóstica inclui ressonância magnética e ultrassonografia ou testes laboratoriais para identificar potenciais condições subjacentes. O tratamento pode requerer medicamentos anti-inflamatórios não esteroides ou corticosteroides tópicos ou orais.

Úlcera de Mooren

A úlcera de Mooren é idiopática, progressiva, causa afinamento da córnea periférica e é provavelmente autoimune. Pode ser unilateral ou bilateral, e a dor é comum. Corticosteroides tópicos, mucolíticos e agentes citotóxicos são usados. Lentes de contato curativas e retrocesso ou avanço conjuntival também podem ser usados com sucesso variado.

Pseudotumor Orbital

Inflamação orbitária idiopática inespecífica envolvendo a glândula lacrimal (dacrioadenite), músculos extraoculares (miosite), gordura orbital, esclera ou bainha do nervo óptico (perineurite óptica) pode ser causada por pseudotumor orbital. Alguns casos de inflamação orbitária idiopática foram recentemente associados à doença autoimune por imunoglobulina G4. A dor é frequente. Os pacientes podem apresentar proptose, movimentos oculares limitados ou diminuição da acuidade. OCT ou ressonância magnética excluem uma lesão de massa. Pacientes respondem de forma dramática a corticosteroides sistêmicos no prazo de 24 horas, mas os esteroides devem ser reduzidos lentamente, durante meses, para evitar a recorrência.

Irite

Irite se apresenta com dor, fotofobia e visão borrada, com cerca de 50% dos casos relacionados a doença sistêmica. Exame de lâmpada de fenda mostra células inflamatórias no exsudado da proteína na câmara anterior. O tratamento sintomático é com suspensão de acetato de prednisolona 1% quatro vezes por dia, e drogas cicloplégicas (ciclopentolato a 1% ou 2% duas vezes ao dia) geralmente são eficazes, mas episódios repetidos exigem avaliação de causas autoimunes e infecciosas.

Artrite Reumatoide

Artrite reumatoide juvenil (Cap. 264) é a entidade mais comum na uveíte específica associada à infância. Em adultos, as manifestações oculares da artrite reumatoide afetam principalmente a parte anterior do olho, a córnea e a esclera. Quase 50% dos pacientes que têm queratite ulcerativa periférica da córnea têm uma doença sistêmica associada, principalmente a doença vascular do colágeno, e especialmente artrite reumatoide. Da mesma forma, quase metade dos pacientes que têm esclerite têm uma doença sistêmica associada, e cerca de 15% destas são doenças do tecido conjuntivo. Escleromalacia perfurante, que é necrose asséptica da esclera, está associada à artrite reumatoide em cerca de 46% das vezes.

Lúpus Eritematoso Sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266) provoca manifestações oculares por causa da doença primária, assim como pelo tratamento com derivados de cloroquina. A retina pode mostrar uma vasculite, assim como o nervo óptico, uma neurite óptica isquêmica ou não isquêmica. Tratamento com cloroquina pode causar degeneração tóxica da retina, mas esta complicação é rara se a dose diária de cloroquina não exceder 250 mg (e 6,5 mg/kg de peso corporal para hidroxicloroquina).

Sarcoidose

Cerca de 25% dos pacientes com sarcoidose (Cap. 95) desenvolvem uveíte crônica. Sarcoidose também pode envolver pálpebras, conjuntiva, nervo óptico, nervos cranianos e glândulas lacrimais. A uveíte anterior é tratada topicamente com acetato de prednisolona em doses decrescentes, dependendo do grau da inflamação, e com cicloplégicos diariamente (ciclopentolato a 2%, atropina a 1%). A uveíte posterior, a dacriadenite e as manifestações neurológicas exigem corticosteroides sistêmicos, mas as doses ainda não foram padronizadas.

Oftalmia Simpática

Oftalmia simpática é uma doença autoimune caracterizada por trauma bilateral que se segue de uveíte granulomatosa para um olho. A condição é muito rara, ocorrendo em menos de 1 por 10.000 casos de procedimentos cirúrgicos oculares e 1 por 1.000 casos de trauma acidental.[18]

Pensa-se que o antígeno identificado no interior do olho localiza-se na retina externa. A doença é reconhecida clinicamente por sinais de inflamação no olho não lesionado, normalmente duas semanas ou mais após a lesão. Em geral, a remoção do olho ferido dentro destas duas semanas irá proteger contra o desenvolvimento de oftalmia simpática o olho não lesionado, mas uma vez que envolvido o olho não lesionado, é provável que a remoção do olho originalmente lesionado não influencie o processo. Se não for tratada, a inflamação pode destruir a função de ambos os olhos. Quando se estabelece a oftalmia simpática, o paciente requer tratamento anti-inflamatório (p. ex., prednisolona, 1,0 a 1,5 mg/kg oralmente por dia), mais provável para um período prolongado. A maioria dos pacientes preserva uma visão útil se for tratada em um estágio precoce.

Doenças geneticamente determinadas que podem se tornar sintomáticas durante a vida adulta

Distrofia Estromal da Córnea

A maioria das distrofias corneanas são autossômicas dominantes e bilaterais progridem lentamente e afetam principalmente a camada de uma córnea de outra maneira normal. Os tipos comuns de distrofias são da membrana basal anterior, macular, granular, estrutura e Fuchs endotelial. Algumas resultam de mutações dentro do mesmo gene. Por exemplo, a *BIGH3* em 5q31 está associada a distrofia granular e reticulada e distrofia da córnea de Bowman. O sintoma principal, causado por depósitos de córnea opaca, é a visão turva. Se a visão diminuída interfere nas atividades da vida normal, um transplante de córnea pode ser executado.

Distrofia da Coroide

Distrofias da coroide são doenças hereditárias progressivas caracterizadas por atrofia do epitélio pigmentar da retina e da coroide. As entidades principais são a esclerose areolar central de coroide (autossômica dominante ou recessiva), atrofia giratória (deficiência da enzima matriz mitocondrial ornitina-ð-aminotransferase) e coroideremia (deficiência do componente A de geranilgeranilo Rab transferase). Não existe tratamento para a esclerose areolar central de coroide ou coroideremia. Uma dieta com restrição de arginina pode ser útil no tratamento da atrofia giratória.

Retinite Pigmentosa

A retinite pigmentosa (Fig. 423-31) é bilateral e simétrica, começa no início da vida adulta e é progressiva. A retinite pigmentosa pode ser uma doença autossômicadominante ou recessiva, ligada ao cromossomo X, digênica, mitocondrial ou esporádica. O defeito primário, apoptótico na natureza, parece ser nos receptores neuronais da retina. Os principais achados consistem na tétrade de osso-corpuscular da pigmentação da retina, um pálido nervo óptico ceroso; atenuação das arteríolas da retina e catarata subcapsular posterior. A cegueira noturna é o principal sintoma. O eletrorretinograma geralmente não apresenta nenhum sinal elétrico da função retiniana. A suplementação de vitamina A palmitato (15.000 UI por dia) pode diminuir a taxa de progressão. O tratamento gênico está sob investigação.

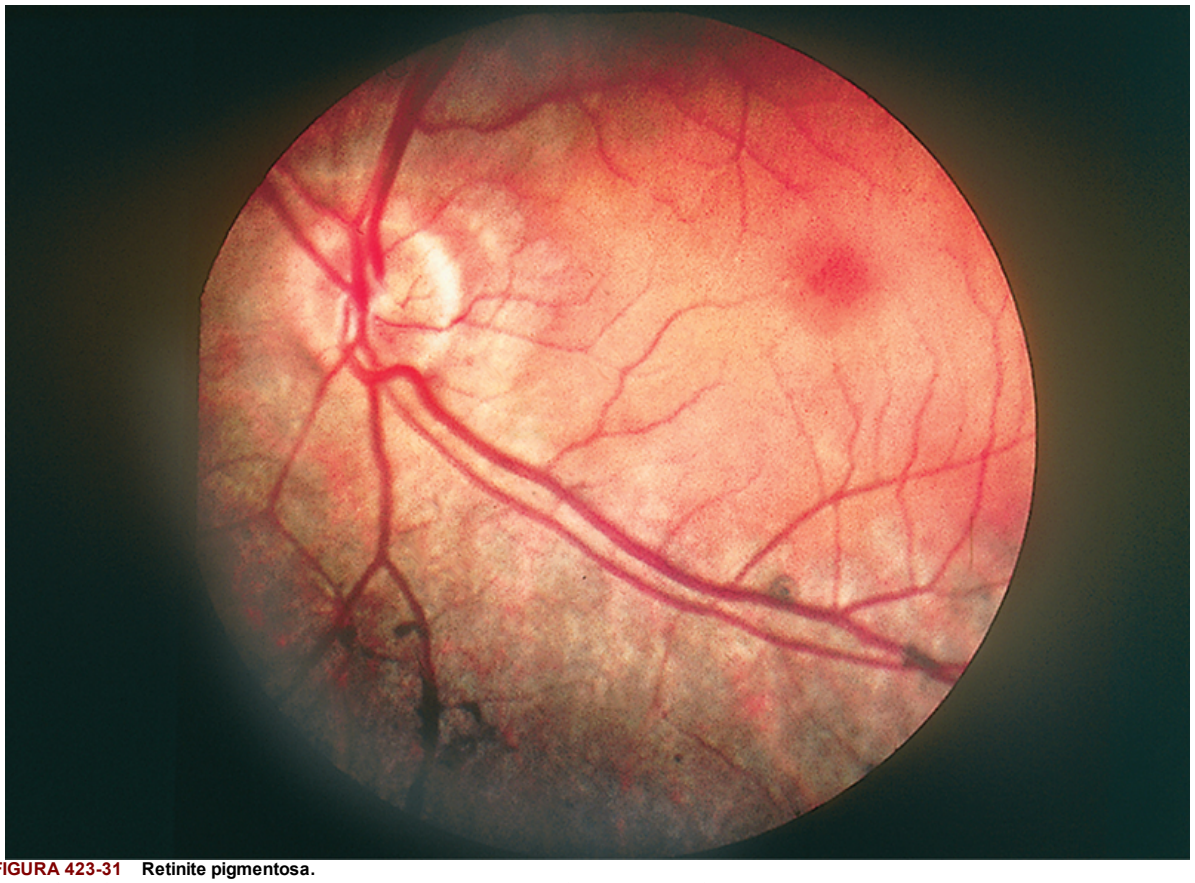

FIGURA 423-31 Retinite pigmentosa.
Fotografia de fundo de olho mostra pigmentação "espícula de osso" do fundo médio periférico, palidez cerosa do disco óptico e atenuados vasos da retina, o mais consistente achado na retinite pigmentosa. (Cortesia do Dr. John I. Loewenstein.)

Doenças pediátricas ou adolescentes que podem persistir na idade adulta

Retinopatia da Prematuridade

A retina periférica, particularmente a retina temporal, não é vascularizada em prematuros (de 36 semanas ou mais jovens). No prematuro, os vasos da retina imatura podem deixar o plano da retina e crescer para dentro do corpo vítreo adjacente, onde as forças tracionais podem causar descolamento da retina total e irreversível. O descolamento da retina forma uma massa de tecido fibrovascular posterior à lente, o que explica o nome original desta condição, *fibroplasia retrolental*. O principal fator de risco para a retinopatia da prematuridade é o grau de prematuridade do bebê e do uso de oxigênio suplementar. O reconhecimento precoce e o tratamento da neovascularização da retina são essenciais para o restabelecimento do desenvolvimento normal da retina vascular.

Hemangioma da Pálpebra

Hemangioma da pálpebra é um tecido normalmente encontrado na área de malformação hamartomatosa dos vasos nos tecidos moles da pálpebra. O canal vascular anormal, que pode não ser clinicamente evidente até várias semanas após o nascimento, pode expandir-se para ampliar a pálpebra e causar ptose mecânica. Hemangioma da pálpebra pode involuir ao longo do tempo, geralmente em 4-7 anos, mas no intervalo há risco de desenvolvimento de ambliopia. O tratamento tradicional inclui injeção de corticoide intralesional, fotocoagulação a *laser* e, raramente, *debulking* cirúrgico. Propranolol oral pode provocar regressão completa de um hemangioma capilar da pálpebra em quatro meses[19] em pacientes com menos de um ano de idade, fase em que o risco de desenvolver ambliopia é mais alto.

Catarata Congênita

Opacificação da lente ocorre em muitas anomalias do desenvolvimento e bioquímicas. Na rubéola congênita (Cap. 368), a opacidade é relativamente limitada para o núcleo fetal e tem uma densidade parecida com pérola. A extração da catarata é essencial para catarata densa de qualquer tipo, se for para evitar ambliopia, mas a liberação do vírus da rubéola vivo para dentro do olho durante a cirurgia da catarata pode levar a endoftalmite necrosante e perda do olho.

A catarata por galactosemia (Cap. 205) é potencialmente reversível com a restrição dietética de galactose. A maioria das outras cataratas congênitas não progride. O grau de visão, que pode ser surpreendentemente adequado, não pode ser previsto com precisão pelo aparecimento clínico de uma opacidade da córnea.

Tumores do olho

Retinoblastoma

Retinoblastoma, o tumor maligno intraocular mais comum da infância, é resultado de proliferação descontrolada de retinoblastos, que são células pluripotenciais neuroectodérmicas que irão diferenciar os vários componentes de retina madura. Uma deleção genética do gene *Rb* (retinoblastoma) ocorre nas regiões cromossômicas 13q14. O tumor inicialmente prolifera no plano da retina, mas é capaz de envolver todas as estruturas no interior do olho. Retinoblastomas podem espalhar-se para o sistema nervoso central através do nervo óptico e dos vasos sanguíneos para os tecidos em locais distantes.

Aproximadamente 40% dos casos de retinoblastoma são hereditários e geralmente diagnosticados antes dos 12 meses de idade, muito mais cedo do que a forma não hereditária. Em 80% dos retinoblastomas hereditários, tumores da retina são múltiplos em cada olho e são bilaterais. Esses pacientes têm um risco significativo de desenvolver um tumor maligno primário, secundário (p. ex., sarcoma osteogênico).

A forma esporádica não hereditária surge espontaneamente e representa cerca de 60% dos casos. A idade média de apresentação é de 24 meses. Geralmente apenas um tumor ocorre em um olho, ao contrário da forma hereditária, em que múltiplos tumores em um olho e tumores bilaterais são comuns. Nenhuma anormalidade cromossômica detectável está presente, então o risco de retinoblastoma nas gerações seguintes é baixo. Estas crianças têm o mesmo risco para tumores primários que a população em geral.

O retinoblastoma é muitas vezes descoberto por pais ou parentes que percebem um reflexo de luz em um olho em relação ao outro (branco ou reflexo "olho de gato"; leucocoria). As crianças com retinoblastoma também podem apresentar estrabismo, neovascularização da íris, pupila dilatada fixa, glaucoma secundário ou acúmulo de tumor na câmara anterior (hipópio neoplásico). Casos mais avançados podem apresentar sinais de inflamação intraocular ou globo rompido com a extensão orbital. Em alguns dos casos de retinoblastoma que regrediram, o único sinal clínico pode ser um pequeno tumor calcificado no plano da retina circundante com cicatrização retiniana do epitélio pigmentado. A ressonância magnética é o exame diagnóstico de eleição.[20]

A maioria das crianças é tratada com quimioterapia, por vezes também com tratamento de *laser* intraocular ou radiação, ou ambos. Enucleação é utilizada para casos avançados sem potencial visual.

Melanoma Maligno

O melanoma maligno (Cap. 203) da conjuntiva é raro. Os indivíduos em situação de risco são de meia-idade e têm leves pigmentados. Melanoma da conjuntiva pode surgir a partir de um nevo preexistente ou *de novo*, mas a maioria surge como unilaterais, adquiridos, lesões regionais variavelmente pigmentadas, planas ou ligeiramente elevadas, nas quais o grau e a distribuição de pigmentação tendem a variar ao longo do tempo. As regiões de maior risco são a conjuntiva no limbo (junção da córnea e esclera), no fundo de saco conjuntival (recessos periféricos da conjuntiva) e na carúncula (nódulo elevado entre as margens da pálpebra nasal). Extensões sobre a superfície da córnea ou formação de um nódulo ou perda de pigmentação são indicações para biópsia. Proliferação e hiperpigmentação de melanócitos sem atipia celular nuclear não estão associadas à progressão para o melanoma, ao passo que atipia nuclear associada ou celular, particularmente acoplada com a atividade mitótica, é altamente relacionada à progressão para o melanoma. Melanoma de Frank com uma espessura de mais de 0,8 mm é um fator de risco para o melanoma metastático. O tratamento é a excisão cirúrgica, muitas vezes complementada com a crioablação. O resultado em longo prazo é menos favorável do que para melanoma cutâneo, porque o tumor pode metastatizar no início quando o tumor primário é muito pequeno (p. ex., 2 mm).

O melanoma maligno do trato uveal é o tumor maligno intraocular primário mais comum dos adultos, mas sua incidência é de apenas 2 a 6 por 1 milhão por ano em populações de alto risco (pessoas brancas de olhos azuis). O tumor, que surge a partir de nevos melanócitos dendríticos preexistentes ou em qualquer parte do trato uveal, é quase sempre unilateral, unicêntrico e nodular e geralmente é diagnosticado em uma fase assintomática durante exame de triagem de rotina do fundo dilatado. Tumores sintomáticos podem surgir perto de porções sensíveis da retina (p. ex., a mácula) ou causar descolamento da retina ou edema macular cistoide. Tumores na íris (Fig. 423-32)são geralmente pigmentados e elevados acima do contorno envolvente, no qual são reconhecidos no início do curso. Tumores posteriores podem ser completamente amelanóticos e, ocasionalmente, podem ter uma aparência bilobada. Precisão no diagnóstico de melanoma do trato uveal por meios clínicos por si só é maior do que 98%. O tratamento é controverso; opções incluem a enucleação do olho, por feixe externo e placa (iodo-125), radiação e ressecção em bloco. A taxa de sobrevida global é de aproximadamente 50% em 15 anos. Os fatores de risco para metástases, mais comumente para o fígado, incluem tamanho do tumor, tipo de célula, mimetismo angiogênico, presença de monossomia 3 e outros marcadores genéticos.

FIGURA 423-32 Melanoma da íris que tem vasos sanguíneos intrínsecos proeminentes.
Nota-se a pupila embicando em direção ao tumor. (De Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009.)

Tumores Orbitais

Os tumores primários da órbita dos adultos incluem hemangioma cavernoso, schwannomas e proliferações diferentes de tecido fibroso (tumor fibroso solitário). Rabdomiossarcomas podem surgir a partir de restos ectópicos de mesênquima em vez do músculo reto maduro. Tumores orbitais geralmente são diagnosticados por técnicas de imagem. O tratamento é a exploração orbital e remoção cirúrgica.

Linfoma

Linfomas orbitais e conjuntivais são geralmente células B pequenas associadas à mucosa de tumores de tecidos linfoides (Cap. 185). Aproximadamente 50% dos casos, em última análise, incluem doença sistêmica que pode, no entanto, ser retardada por décadas. A irradiação com feixe externo é usada para tratar doença periocular isolada, enquanto a quimioterapia sistêmica é necessária para o envolvimento sistêmico.

O linfoma de células B grandes (Cap. 185) pode se apresentar no olho como uma forma de vitreíte (células suspensas no vítreo) ou um infiltrado sub-retiniano ou intrarretiniano antes de ser descoberto no sistema nervoso central. O diagnóstico pode ser verificado por meio do exame citológico de espécimes de vitrectomia. O tratamento é geralmente sistêmico, mas o resultado é geralmente insatisfatório.

O olho pode ser envolvido com pouca frequência no mieloma múltiplo (Cap. 187). Hemorragias retinianas e opacificação vítrea podem ocorrer. Lesões osteolíticas periorbitárias de ossos podem estar presentes.

Tumores das Glândulas Lacrimais

A glândula lacrimal contém uma população de repouso de linfócitos não nodais e é um segundo local comum para os linfomas. As neoplasias epiteliais podem surgir de componentes dos ácinos e ductos das glândulas lacrimais. Tumores epiteliais malignos (carcinoma cístico adenoide) podem metastatizar em um estágio inicial através de espaços perineurais de grandes nervos periféricos no osso adjacente. A maioria dos tumores epiteliais é tratada com remoção cirúrgica total da glândula lacrimal, devido ao risco de recorrência e transformação maligna de tumor residual. O prognóstico dos tumores malignos das glândulas lacrimais é geralmente ruim.

Metástase Ocular

Metástase para a órbita em adultos é muito rara por causa de seu volume vascular relativamente pequeno. Metástases para os músculos retos mostra início maduro de estrabismo. Metástase para a órbita é mais comum na leucemia infantil do que na leucemia adulta.

Metástase para o trato uveal é comum, especialmente a partir de tumores de mama primários e de pulmão. Lesões metastáticas muitas vezes crescem rapidamente e perturbam a função visual; descolamento seroso da retina é comum.

Efeitos oculares de medicamentos sistêmicos

Inúmeros medicamentos podem causar efeitos colaterais oculares (Tabela 423-9). Por conseguinte, os pacientes que fazem uso de medicamentos sistêmicos frequentemente demandam uma vigilância periódica para identificar a toxicidade ocular.

Tabela 423-9

Medicações sistêmicas com efeitos oculares

AGENTE	EFEITO
Cloroquina	Discromatopsia, defeitos no campo visual
Hidroxicloroquina	Discromatopsia, defeitos no campo visual
Tioridazina	Visão turva
Clorpromazina	Visão turva
Digoxina	Visão amarela
Etambutol	Neurite óptica
Amiodarona	Verticilos da córnea, retinopatia pigmentar
Corticosteroides	Glaucoma, catarata
Plaquenil	Maculopatia pigmentar
Tamoxifeno	Retinopatia
Neurolépticos	Nistagmo
Compazine	Crise oculogírica
Vitamina A	Pseudotumor cerebral
5-fluorouracil	Estenose canalicular (lacrimejamento)
Isotretinoína	Olho seco grave (efeito a longo prazo)

De Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:2852.

A causa mais comum de glaucoma induzido por fármacos é o tratamento com corticosteroides tópicos durante mais de 4-6 semanas nos 5% a 6% da população geneticamente predisposta. Os fármacos não esteroides causam geralmente glaucoma de ângulo fechado. Os fármacos que contêm o grupo sulfa podem induzir glaucoma como uma reação idiossincrática em indivíduos com configuração aberta ou fechada da câmara anterior. O tratamento é o mesmo do glaucoma não induzido por fármacos.[21]

A *cloroquina* e a *hidroxicloroquina* podem causar diminuição da visão de cores e defeitos do campo visual em altas doses. A toxicidade da cloroquina parece ocorrer após uma dose cumulativa de 300 g enquanto a hidroxicloroquina pode causar sintomas após a manutenção por longo prazo de 750 mg/dia. A porção macular do fundo desenvolve um distúrbio pigmentar com um padrão típico em olho de boi. Podem ser observadas espirais corneanas de pigmento epitelial intracelular. A perda visual resultante da toxicidade retiniana não é reversível e tende a progredir mesmo após a suspensão do tratamento com hidroxicloroquina. Pode ser indicado o exame anual do fundo de olho com teste de cores, testes de função macular e campos visuais automatizados.

O etambutol é frequentemente usado na infecção pulmonar crônica. A dose do fármaco depende do peso corporal. Uma complicação ocular, a neuropatia óptica tóxica, é rara mas imprevisível no que diz respeito à sua incidência e desfecho. É necessário um acompanhamento cuidadoso com vigilância clínica oftalmológica rigorosa.

Quaisquer dos medicamentos contra tuberculose comumente usados podem causar neuropatia óptica, embora o *etambutol* comporte um risco maior. A resposta pupilar, a visão para cores, a acuidade e os campos visuais são os parâmetros clínicos usados para avaliar a função do nervo óptico.

A córnea verticilada pode ser encontrada em pacientes que fazem uso de *amiodarona* devido a acúmulos lisossomais na membrana basal epitelial. A *doença de Fabry* produz alterações similares, assim como outros medicamentos. As lesões corneanas geralmente são reversíveis quando causadas por intoxicação medicamentosa e raramente interferem na visão.

Referência de Grau A

A1. Shortt AJ, Allan BD, Evans JR. Laser-assisted in-situ keratomileusis (LASIK) versus photorefractive keratectomy (PRK) for myopia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1: CD005135.

A2. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, et al. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology.*2014;121:812–821.

A3. Kaufman HE, Haw WH. Ganciclovir ophthalmic gel 0.15%: safety and efficacy of a new treatment for herpes simplex keratitis. *Curr Eye Res.* 2012;37:654–660.

A4. Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, et al. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med.* 2012;367:606–615.

A5. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD000254.

A6. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;382:1258–1267.

A7. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. for the ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med.*2010;363:233–244.

A8. Hoerle S, Kroll P. Evidence-based therapy of diabetic retinopathy. *Ophthalmologica.* 2007;221:132–141.

A9. Régnier S, Malcolm W, Allen F, et al. Efficacy of anti-VEGF and laser photocoagulation in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS OnE.* 2014;9:e102309.

A10. Zhang Y, Ma J, Meng N, et al. Comparison of intravitreal triamcinolone acetonide with intravitreal bevacizumab for treatment of diabetic macular edema: a meta-analysis. *Curr Eye Res.* 2013;38:578–587.

A11. Tan MH, McAllister IL, Gillies ME, et al. Randomized controlled trial of intravitreal ranibizumab versus standard grid laser for macular edema following branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2014;157:237–247.

Referências Gerais

1. Pasquali T, Krueger R. Topography-guided laser refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23:264–268.
2. Jhanji V, Sharma N, Vajpayee RB. Management of keratoconus: current scenario. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:1044–1050.
3. Repka MX, Kraker RT, Holmes JM, et al. Atropine vs patching for treatment of moderate amblyopia: follow-up at 15 years of age of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:799–805.
4. Esmaeli B, Nasser QJ, Cruz H, et al. American Joint Committee on Cancer T category for eyelid sebaceous carcinoma correlates with nodal metastasis and survival. *Ophthalmology*. 2012;119:1078–1082.

5. Ho SF, Brown L, Bamford M, et al. 5 years review of periocular basal cell carcinoma and proposed follow-up protocol. *Eye (Lond)*. 2013;27:78–83.
6. Oellers P, Karp CL, Sheth A, et al. Prevalence, treatment, and outcomes of coexistent ocular surface squamous neoplasia and pterygium. *Ophthalmology*. 2013;120:445–450.
7. Friling E, Lundstrom M, Stenevi U, et al. Six-year incidence of endophthalmitis after cataract surgery: Swedish national study. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39:15–21.
8. Azari AA, Barney NP. Conjunctivitis: a systematic review of diagnosis and treatment. *JAMA*. 2013;310:1721–1729.
9. Hill GM, Ku ES, Dwarakanathan S. Herpes simplex keratitis. *Dis Mon*. 2014;60:239–246.
10. Baig AM, Zuberi H, Khan NA. Recommendations for the management of Acanthamoeba keratitis. *J Med Microbiol*. 2014;63:770–771.
11. Maenz M, Schluter D, Liesenfeld O, et al. Ocular toxoplasmosis past, present and new aspects of an old disease. *Prog Retin Eye Res*. 2014;39:77–106.
12. Bhoomibunchoo C, Ratanapakorn T, Sinawat S, et al. Infectious endophthalmitis: review of 420 cases. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:247–252.
13. Moyer VA. Screening for glaucoma: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2013;159:484–489.
14. King A, Azuara-Blanco A, Tuulonen A. Glaucoma. *BMJ*. 2013;346:f3518.
15. Patel K, Patel S. Angle-closure glaucoma. *Dis Mon*. 2014;60:254–262.
16. Finger RP, Wickremasinghe SS, Baird PN, et al. Predictors of anti-VEGF treatment response in neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2014;59:1–18.
17. Arevalo JF. Diabetic macular edema: changing treatment paradigms. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014;25:502–507.
18. Chang GC, Young LH. Sympathetic ophthalmia. *Semin Ophthalmol*. 2011;26:316–320.
19. Vassallo P, Forte R, Di Mezza A, et al. Treatment of infantile capillary hemangioma of the eyelid with systemic propranolol. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:165–170.
20. de Jong MC, de Graaf P, Noij DP, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging and computed tomography for advanced retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121:1109–1118.
21. Razeghinejad MR, Myers JS, Katz LJ. Iatrogenic glaucoma secondary to medications. *Am J Med*. 2011;124:20–25.

Neuro-oftalmologia

Robert W. Baloh

Joanna C. Jen

A compreensão do mecanismo do comprometimento da visão associada à compreensão dos distúrbios do controle pupilar e oculomotor está relacionada com o diagnóstico dos transtornos neurológicos.

Visão

Um dos problemas diagnósticos mais difíceis é a perda da visão que não pode ser explicada pelas anormalidades óbvias do olho. Para avaliar, apropriadamente, um paciente que apresenta um problema desse tipo, o médico examinador deve estar familiarizado com a anatomia e a fisiologia do sistema visual aferente. As vias visuais aferentes cruzam os sistemas sensoriais ascendentes e motor descendente, os principais dos hemisférios cerebrais e, em sua porção anterior, estão intimamente relacionadas com as estruturas vasculares e os ossos na base do crânio. Não é de surpreender que o local das lesões dentro das vias visuais aferentes tenha grande valor no diagnóstico neurológico.

Anatomia das Vias Visuais

A luz que penetra no olho é dirigida para os bastonetes e cones da retina, que traduzem o estímulo em impulsos nervosos a serem transmitidos ao cérebro. A distribuição da função visual através da retina toma um padrão de zonas concêntricas com sensibilidade crescente na direção do centro, a fóvea. A fóvea consiste em um grupamento central "sem bastonetes" de aproximadamente 100.000 cones delgados. As células ganglionares que servem esses cones enviam seus axônios diretamente à face temporal do disco óptico, formando o feixe papilomacular. Os axônios que se originam das células ganglionares na retina temporal devem fazer uma curva por cima e por baixo do feixe papilomacular, formando faixas arqueadas densas.

As artérias que suprem o nervo óptico e a retina derivam dos ramos da artéria oftálmica. A artéria central da retina chega ao olho ao longo de cada nervo óptico e atravessa a face inferior da bainha dural, cerca de 1 cm atrás do bulbo do olho, para perpassar o centro do nervo. A artéria surge no fundo do olho, no centro da cabeça do nervo, de onde ela nutre os dois terços internos da retina pelos ramos superior e inferior. Ramos anastomóticos derivados das artérias coroidal e ciliar posterior, o sistema ciliar, suprem a coroide, a cabeça do nervo óptico e as camadas externas da retina, inclusive os fotorreceptores. Em cerca de 10% da população, a mácula é suprida por uma artéria retinociliar, um ramo do sistema ciliar. A drenagem venosa da retina e da cabeça do nervo flui principalmente por meio da veia central da retina, cuja trajetória de saída do olho é paralela à da entrada da artéria.

O que cada olho "vê" é denominado *campo visual* (Fig. 424-1). O lado nasal da retina esquerda e o lado temporal da direita veem o lado esquerdo do mundo, e a metade superior de cada retina vê a metade inferior do mundo. Por trás dos olhos, os nervos ópticos passam através do canal óptico para formar o quiasma óptico. No quiasma, os nervos da metade nasal de cada retina decussam-se e se juntam às fibras da metade temporal da retina contralateral. Do quiasma, as vias ópticas passam ao redor dos pedúnculos cerebrais para alcançar os gânglios geniculados laterais. A orientação do campo visual é rodada a 90° no geniculado lateral, de tal modo que as imagens do campo visual inferior se projetam na metade medial, enquanto as imagens do campo visual superior se projetam na metade lateral. A radiação geniculocalcarina inicialmente se espraia nas projeções superolateral e inferolateral, sendo que esta última passa ao redor do ventrículo lateral e, por uma curta distância, dentro do lobo temporal (alça de Meyer), antes de girar posteriormente para atingir o córtex estriado do lobo occipital. No lobo occipital, o córtex estriado (área 17) situa-se ao longo das faixas superior e inferior da fissura calcarina, com as fibras maculares projetando-se mais posteriormente para o polo occipital, e as projeções retinianas mais periféricas situando-se mais anteriormente.

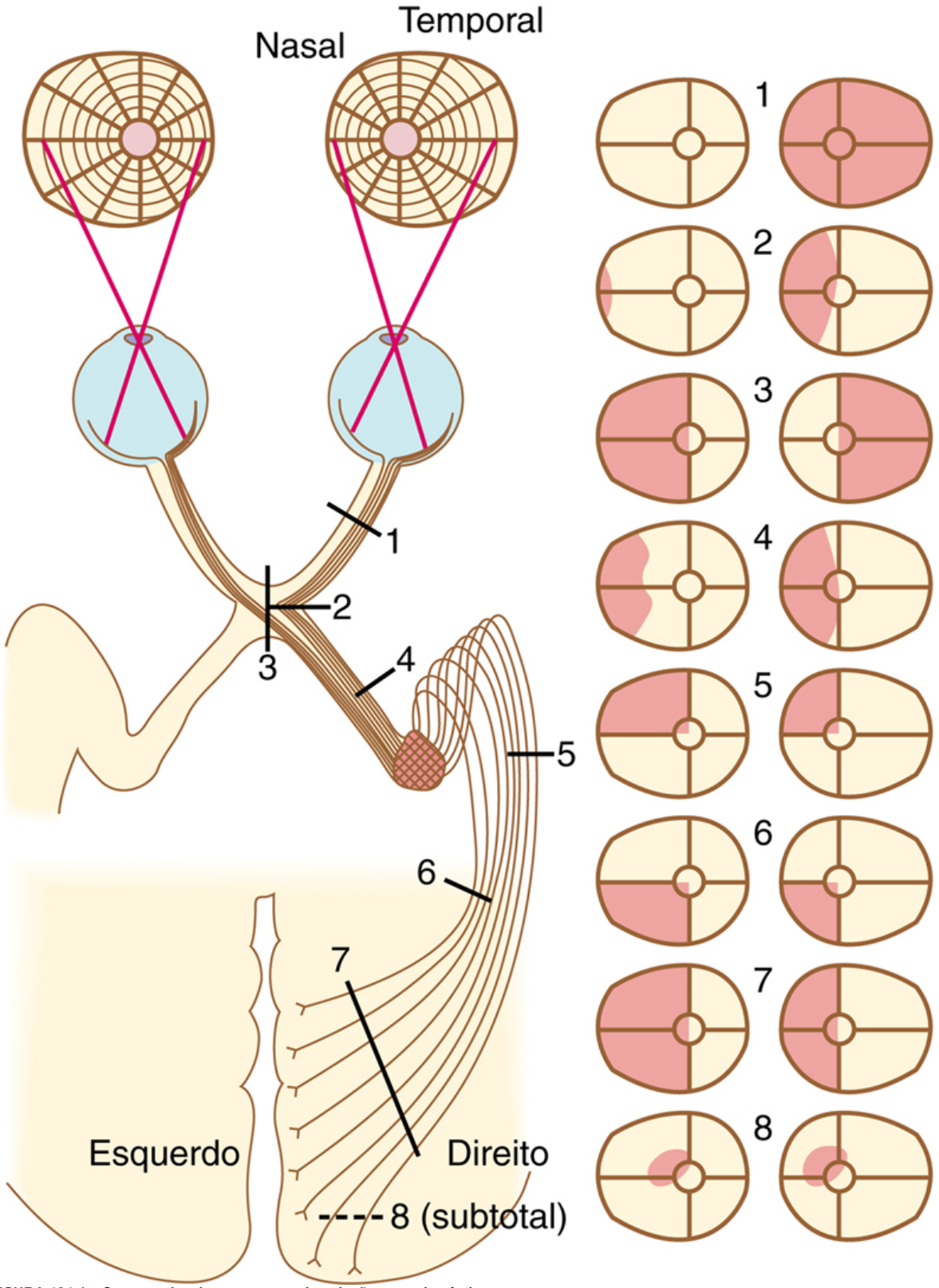

FIGURA 424-1 Campos visuais que acompanham lesões nas vias ópticas.
1, Nervo óptico: amaurose unilateral. *2*, Quiasma óptico lateral: grosseiramente incongruente, hemianopsia homônima incompleta (contralateral). *3*, Quiasma óptico central: hemianopsia bitemporal. *4*, Trato óptico: hemianopsia homônima incompleta incongruente. *5*, Alça temporal da radiação óptica (alça de Meyer): quadrantanopia superior homônima incongruente parcial ou completa (contralateral). *6*, Projeção parietal (superior) da radiação óptica: quadrantopsia homônima inferior congruente parcial ou completa. *7*, Interrupção parieto-occipital completa da radiação óptica: hemianopsia homônima congruente completa com transferência psicofísica do ponto foveal, muitas vezes poupando a visão central e resultando na preservação macular. *8*, Dano incompleto no córtex visual: escotoma homônimo congruente, geralmente acometendo de forma aguda a visão central.

Localização das Lesões nas Vias Visuais

A perda de visão monocular resulta da uma lesão de um olho ou de um nervo óptico. A perda de visão binocular, por outro lado, pode resultar de doença localizada em qualquer ponto das vias visuais, desde as córneas até os polos occipitais. As lesões envolvendo o quiasma óptico produzem anormalidades visuais não homônimas (p. ex., hemianopsia bitemporal ilustrada na lesão 3 da Fig. 424-1). As anormalidades do trato óptico são comparativamente raras, mas produzem alterações visuais características. As fibras que servem pontos idênticos nas metades homônimas dos campos não se juntam completamente no trato óptico, de modo que as lesões que causam dano a esta estrutura produzem hemianopsia homônima incongruente. Lesões dos núcleos geniculados, radiações ópticas ou córtex visual produzem defeitos de campo hemianópsicos congruentes que podem passar despercebidos, a menos que a hemianopsia atinja a visão macular. A perda visual pós-geniculada pode ser diferenciada da perda visual pré-geniculada por (1) uma aparência normal na fundoscopia, (2) reações pupilares à luz intactas e (3) lesões condizentes com as alterações no diagnóstico de imagem.

Exame do Sistema Visual Aferente

A função visual é mais comumente avaliada pela "melhor acuidade visual corrigida" (Cap. 423). Se a acuidade visual não é normal, deve ser determinado se a acuidade pode ser melhorada com lentes ou pelo buraco estenopeico. A referência normal é o reconhecimento de letras em 6 metros idealizados, e a acuidade é projetada com letras ainda maiores, que normalmente são reconhecidas em distâncias proporcionalmente maiores. Assim, quando se leem letras a 6 metros não melhor do que normalmente percebida a 12 metros, a visão é registrada como 6/12. Pequenos gráficos visuais são facilmente transportados em caso de o médico realizar avaliação da acuidade rápida e precisa à beira do leito.

Os campos visuais podem ser testados à beira do leito por confrontação, e estimativas aproximadas de sua integridade podem ser feitas até mesmo em pacientes com um nível reduzido do estado de alerta. Os campos devem ser testados individualmente para cada olho, pois defeitos do padrão do campo visual podem fornecer informações importantes sobre a localização da lesão. Uma rápida pesquisa dos campos visuais pode ser feita com o paciente fixando o olhar no nariz do examinador e identificando o número de dedos mostrados em cada um dos quatro quadrantes do campo visual. Com prática e um paciente cooperativo, podem ser obtidos campos de confrontação acurados que delineiam até mesmo escotomas. A oftalmoscopia permite a visão direta da retina e do disco óptico. As opacidades da córnea, da lente ou do vítreo suficientemente grandes para produzir sintomas visuais quase sempre podem ser detectadas com o oftalmoscópio.

Causas Comuns de Perda Visual

Olho

A causa da perda de visão monocular devido a lesões oculares e retinianas frequentemente pode ser detectada pelo exame oftalmoscópico ou com a medida da pressão intraocular (Cap. 423). O *glaucoma* causado por comprometimento da drenagem de humor aquoso resulta em alta pressão intraocular que, em geral, produz perda gradual da visão periférica, "halos" vistos em torno de luzes e, ocasionalmente, dor e vermelhidão no olho afetado. O diagnóstico é feito pela pressão intraocular alta e pode ser suspeito pela palpação de olho anormalmente duro e pela observação de uma escavação óptica pálida e vasos sanguíneos atenuados. *As lacerações* e os *descolamentos de retina* levam a distorções unilaterais da imagem visual, encontradas como angulações súbitas ou curvas súbitas de objetos contendo linhas retas (metamorfopsia). *Hemorragias* no humor vítreo ou *infecções* ou *lesões inflamatórias* da retina podem produzir escotomas que lembram os decorrentes de doença primária da via visual central.

A perda da visão binocular devido a doença retiniana em indivíduos mais jovens frequentemente *é secundária a condições heredodegenerativas.* Doenças vasculares, diabetes (Cap. 229) e degeneração macular relacionada com a idade são causas em pacientes idosos. Na maioria das *degenerações retinianas pigmentadas*, a perda visual começa perifericamente e lentamente evolui para o centro. Em contraste, *a degeneração macular* (Figs. 423-22 e 423-23) prejudica a visão central no início de seu curso. Uma variante comum do gene do fator do complemento H (*CFH*) está associada a um risco aumentado do desenvolvimento de degeneração macular relacionada com a idade. O ranibizumabe e o bevacizumabe são igualmente eficazes no tratamento da degeneração macular relacionada à idade, da forma neovascular.[A1]

Nervo Óptico

A perda de visão (Tabela 424-1) monocular aguda ou subaguda por doença do nervo óptico é mais comumente produzida por transtornos desmielinizantes, obstrução vascular, neoplasia ou neuropatia óptica hereditária. A doença desmielinizante da cabeça do nervo (*neurite óptica* ou *papilite*) produz edema do disco juntamente com perda da visão central apenas no olho afetado; subjetivamente, algumas vezes, escotomas não reconhecidos podem ser encontrados no outro olho. A desmielinização no nervo óptico, atrás de onde surge a veia retiniana (*neurite retrobulbar*), inicialmente deixa o disco óptico com aparência normal, mas com um escotoma central ou paracentral. Com os transtornos desmielinizantes crônicos, o disco óptico empalidece e atrofia. O curso clínico e a resposta terapêutica da neurite óptica dependem do mecanismo inflamatório. Mais de 50% dos pacientes que inicialmente têm neurite óptica desenvolvem sintomas e sinais típicos de esclerose múltipla (Cap. 411). A neurite óptica causada pela esclerose múltipla não responde aos esteroides, mas a neurite óptica relacionada com o lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266), vasculite (Cap. 270) ou sarcoidose (Cap. 95) pode responder.[1]

Tabela 424-1

Causas comuns de perda da visão monocular transitória

CATEGORIA (DURAÇÃO TÍPICA)	CAUSA	CARACTERÍSTICAS DIFERENCIAIS
Tromboembolismo (1-5 min)	Aterosclerose	Outra doença aterosclerótica vascular, associada a hemiparesia cruzada, angiografia (ateroma de carótida)
	Cardíaca	Doença valvar, trombos murais, fibrilação atrial, infarto do miocárdio recente
	Discrasia sanguínea	Exames de sangue positivos para anemia falciforme, macroglobulinemia, mieloma múltiplo, policitemia, outros
Vasoespasmo (5-30 min)	Enxaqueca	Cefaleia ipsilateral, outra aura clássica, histórico familiar
Compressão vascular (alguns segundos)	Aumento da pressão intracraniana	Precipitada pela mudança de posição, manobra de Valsalva ou alteração de pressão arterial
	Tumor	Associado a perda monocular visual progressiva lenta
Vasculite (1-5 min)	Arterite temporal	Dor de cabeça associada, polimialgia reumática, artéria temporal palpável, elevada taxa de sedimentação

Neurite óptica com mielite associada transversal é a marca clínica de neuromielite óptica, que é uma doença grave desmielinizante confundida frequentemente com a esclerose múltipla, mas agora reconhecida por ser causada por quatro autoanticorpos antiaquaporina. As opções de tratamento recomendadas incluem o rituximabe (infusão de 1 g em intervalos de duas semanas) ou azatioprina (3 mg/kg/dia oralmente).[2] As doses devem ser ajustadas com base na resposta e na imunossupressão.

A oclusão arterial intraocular pode produzir a perda da visão central ou um defeito de campo altitudinal (*neuropatia óptica isquêmica*). Tumores (Cap. 189) que invadem o nervo óptico ou lesões que ocupam espaço comprimindo-o em qualquer lugar entre a órbita e o quiasma causam diminuição gradual da visão central ou um defeito no setor do campo visual periférico. Com essas lesões crônicas, o nervo óptico afetado torna-se visivelmente atrófico.

A perda aguda da visão binocular causada por doença do nervo óptico é mais frequentemente causada por uma doença desmielinizante ou por tóxicos (metanol, tabaco, isoniazida) ou por fatores nutricionais (deficiência de vitamina B, particularmente tiamina) (Cap. 416). Em pessoas mais jovens e naquelas que não apresentam história clara de exposições tóxicas, lesões desmielinizantes predominam maciçamente. Os sintomas são de início abrupto ou subagudo, com turvação da visão, e podem progredir rapidamente para cegueira em horas ou dias. Pode haver dor nos olhos, particularmente com o movimento. A *neuropatia óptica de Leber*, causada por uma mutação no DNA mitocondrial, inicia-se de forma geral sem dor e centralmente em um olho, sendo o segundo olho afetado semanas a meses mais tarde.

Papiledema é o edema do disco secundário ao aumento da pressão intracraniana (Tabela 424-2).[3] A visão é normal a não ser sob duas circunstâncias: (1) episódios transitórios agudos de amaurose que perduram por alguns segundos, atribuídos a aumentos agudos na pressão intracraniana (ondas de platô) e (2) perda progressiva da visão periférica com papiledema grave de longa duração devido à compressão da cabeça do nervo óptico. Hipertensão intracraniana idiopática (Cap. 189) é muitas vezes observada em mulheres com excesso de peso em idade fértil. A perda da visão binocular subaguda ou crônica devido a doença do nervo óptico pode resultar de causas *tóxicas* e *nutricionais* ou *atrofias ópticas hereditárias.* Estas últimas, algumas vezes, acompanham a degeneração espinocerebelar, mas podem afetar seletivamente o nervo óptico. Em quaisquer das causas, a perda visual é indolor e afeta principalmente a visão central; a oftalmoscopia mostra atrofia óptica.

Tabela 424-2

Diferenciação entre neurite óptica e papiledema

	NEURITE ÓPTICA	PAPILEDEMA
Perda de visão central-cecocentral	Presente	Ausente
Distribuição	Geralmente unilateral	Geralmente bilateral
Dor ocular ao movimento	Presente	Ausente
Reflexo direto à luz	±Reduzido	Intacto
TC e RM do crânio	Placas na substância branca	Tumor, oclusão venosa etc.
Resposta visual evocada	Anormal	Normal
Pressão da punção lombar	Normal	Elevada

TC = tomografia computadorizada; RM = ressonância magnética.

Quiasma e Trato Óptico

Pacientes com lesões do quiasma óptico ou do trato óptico frequentemente não percebem o comprometimento visual até que o déficit atinja a visão central ou ambos os olhos. Neoplasias intrínsecas ou extrínsecas e aneurismas arteriais paraquiasmáticos são as lesões mais comuns nessa localização. Os gliomas que surgem no quiasma ou no trato óptico são raros na vida adulta. Lesões extrínsecas que comprimem o quiasma ou o trato óptico incluem *adenomas hipofisários* (Cap. 224), *disgerminomas, craniofaringiomas, meningiomas* (Cap. 189) e *grandes aneurismas* da artéria carótida ou basilar (Cap. 408). O diagnóstico baseia-se no achado de anormalidades características do campo visual (hemianopsia bitemporal para quiasma e hemianopsia homônima incongruente para lesões do trato óptico) e na identificação da lesão por imagens adquiridas por tomografia computadorizada ou ressonância magnética. A apoplexia hipofisária devido à hemorragia aguda na glândula (Cap. 224) pode resultar em perda de visão súbita; intervenção neurocirúrgica imediata com cobertura com esteroides é necessária para a maioria dos pacientes.

Radiações Visuais e Córtex Occipital

As lesões que envolvem as vias visuais pós-geniculadas mais frequentemente resultam de *dano vascular*, *traumas*, *neoplasias* ou, raramente, *transtornos inflamatórios* ou *degenerativos* envolvendo a substância branca cerebral. A localização dessas lesões pode ser deduzida pelos defeitos resultantes no campo visual. A doença vascular dos lobos occipitais é a causa mais comum de defeitos do campo visual homônimo na população de meia-idade e nos idosos. A *síndrome de Anton* refere-se à perda visual cerebral com negação do defeito visual. Os pacientes acometidos não só negam o fato de que estejam cegos, como também confabulam detalhes de seu ambiente visual a partir da memória. A síndrome de Anton resulta de lesões bilaterais envolvendo os lobos parieto-occipitais ou de encefalopatia metabólica. *A síndrome de leucoencefalopatia posterior* reversível, que é caracterizada por dor de cabeça, convulsões, confusão, perda visual e cortical, está associada a um aumento abrupto na pressão sanguínea, como pode ser visto com eclampsia e terapia imunossupressora após transplante.

Controle pupilar

Os neuromecanismos que controlam o tamanho e a reatividade da pupila são complexos, embora possam ser avaliados por procedimentos clínicos simples. O diâmetro da pupila é determinado por ações antagonistas do esfíncter e do músculo dilatador da íris, com este último desempenhando um papel de menor importância. Se o músculo do esfíncter for lesado ou sofrer uma ruptura, ele não se retrai na direção de qualquer quadrante, mas, em vez disso, continua a funcionar, exceto no segmento alterado. Por conseguinte, a resposta pupilar pode ser avaliada mesmo na presença de dano significativo à íris.

Anatomia e Localização das Lesões nas Vias Pupilares

O tamanho da pupila é controlado por um equilíbrio tônico entre as inervações simpática e parassimpática dos músculos da íris.[4] A estimulação simpática dilata a pupila e a estimulação parassimpática promove sua constrição. Em estado de repouso normal, a luz que entra no olho fornece o principal estímulo que governa o tamanho da pupila (Fig. 424-2). A luz ativa os bastonetes e cones retinianos, com sensibilidade máxima na área macular. As fibras do nervo óptico seguem as vias visuais cruzadas e não cruzadas até a porção pré-geniculada dos tratos ópticos, onde as fibras receptoras de luz divergem até o núcleo pré-tectal localizado na junção diencefálica no mesencéfalo. Os interneurônios projetam-se de seu núcleo para os núcleos de Edinger-Westphal no topo do complexo nuclear do terceiro nervo no mesencéfalo, de cada um dos lados. A partir desse ponto, eferentes parassimpáticos pareados deixam o mesencéfalo seguindo o terceiro par de nervos cranianos, em um trajeto no espaço interpeduncular através do ligamento petroclinoide e da margem do tentório, atravessam o seio cavernoso e, então, entram na órbita pela fissura orbital superior. Na órbita, os eferentes parassimpáticos fazem sinapse no gânglio ciliar, do qual o nervo ciliar entra no olho para chegar aos músculos pupilares.

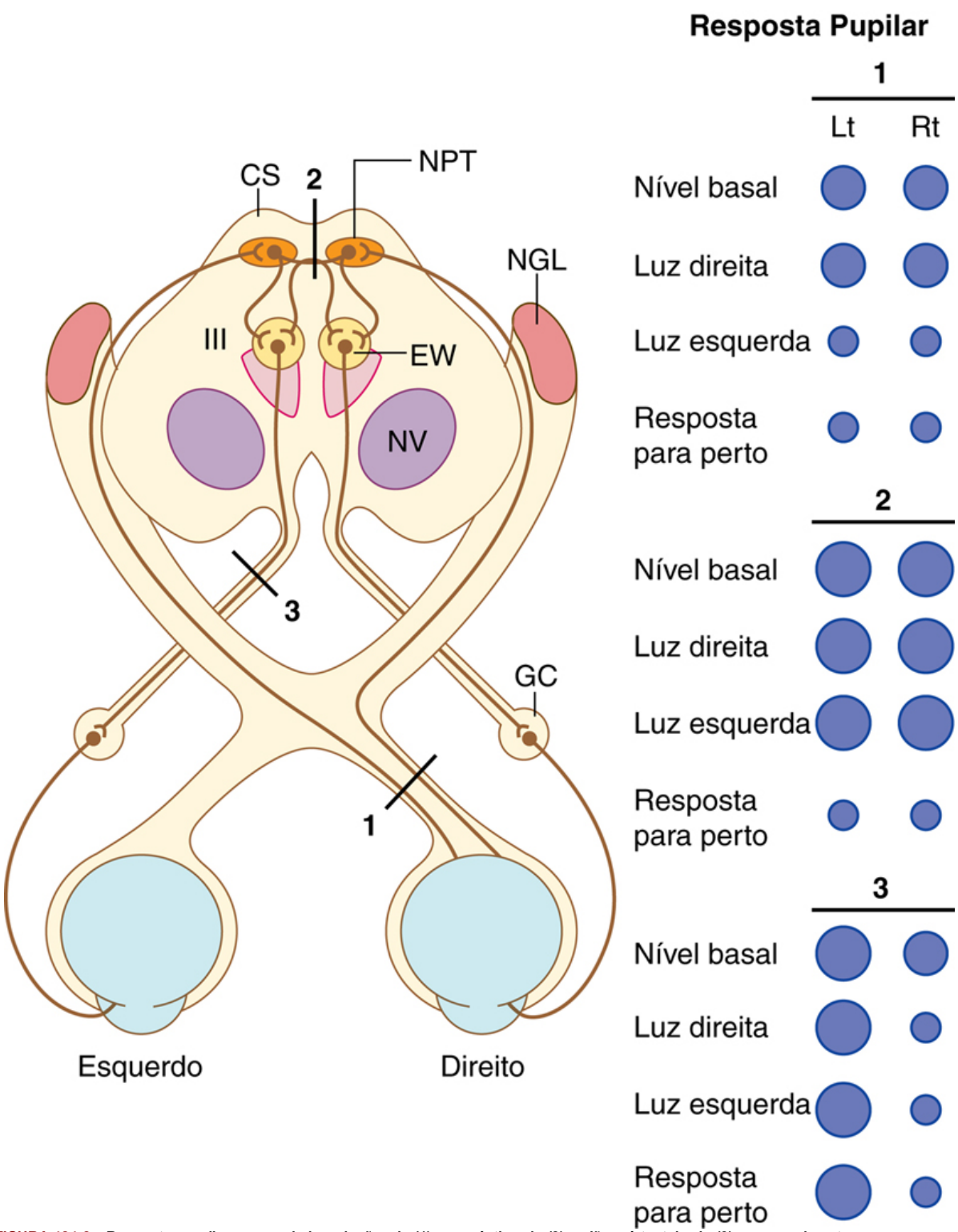

FIGURA 424-2 **Respostas pupilares associadas a lesões do *(1)* nervo óptico, da *(2)* região pré-tectal e do *(3)* nervo oculomotor.** O nível basal é obtido com a fixação em alvo distante e a resposta mais próxima com alvo na frente do nariz. GC = gânglio ciliar; EW = núcleo Edinger-Westphal; NGL = núcleo geniculado lateral; NPT = núcleo pré-tectal; NV = núcleo vermelho; CS = colículo superior.

O principal controle simpático da pupila origina-se no hipotálamo lateral ventral (neurônio de primeira ordem), do qual descem fibras ipsolateralmente através dotegumento do tronco cerebral e daí para a medula cervical, na qual fazem sinapse com os neurônios pré-ganglionares na coluna lateral intermedial dos três segmentos torácicos superiores. As fibras pré-ganglionares (neurônios de segunda ordem) emergem com as raízes ventrais de C8, T1 e T2 e ascendem no pescoço para fazer sinapse no gânglio cervical superior adjacente à base do crânio. As fibras pupilares pós- -ganglionares (neurônios de terceira ordem) acompanham a artéria carótida interna através do crânio, deixando-o para acompanhar o ramo oftálmico do nervo trigêmeo para alcançar o músculo dilatador da pupila.

Exame da Pupila

A resposta pupilar à luz (ou reflexo luminoso pupilar) deve ser examinada em uma sala a meia-luz, onde as pupilas estejam naturalmente dilatadas. Primeiro, o tamanho e a simetria das pupilas são avaliados afastando-se a luz da face, para baixo, de modo que as pupilas sejam vistas simultaneamente na iluminação indireta. Para testar a reatividade à luz, o olhar é direcionado para um objeto distante (de modo que a constrição devido à convergência seja mínima), iluminando-se primeiro uma e depois a outra pupila com uma fonte de luz brilhante. Se a pupila reagir mal à luz direta, ela deve ser observada enquanto o olho oposto é iluminado (resposta consensual). As pupilas que reagem mal à luz devem ser testadas para a reatividade ao reflexo de perto, primeiro pedindo-se ao paciente que mantenha o olhar em um objeto distante e, em seguida, que rapidamente o fixe em um objeto bem em frente ao seu nariz. A *dissociação luz-perto* refere-se a uma pupila que não *reage à luz*, mas se acomoda por constrição a um alvo próximo.

Causas Comuns de Anormalidades Pupilares

Com a assim chamada dilatação pupilar benigna ou *anisocoria fisiológica*, existe uma diferença de longa duração no tamanho das duas pupilas com reações reflexas normais; a disparidade permanece constante durante a constrição e a dilatação. Lesões compressivas ou dano à região pré-tectal interrompem o reflexo luminoso aferente bilateralmente para produzir pupilas dilatadas e fixas à exposição da luz (p. ex., lesão 2; Fig. 424-2).[5] A constrição pupilar ao estímulo para perto é preservada

até os estágios tardios. Tumores da glândula pineal (p. ex., disgerminomas) e *infartos localizados* são as lesões mais comuns nesse sítio. A *pupila tônica de Adie* (Fig. 424-3) é uma pupila de média a grande (3 a 6 mm) que se constringe pouco ou não apresenta constrição à luz e reage muito lentamente à acomodação, mas apresenta constrição com a instilação de pilocarpina diluída (0,125%) (Fig. 424-4). A condição, em geral, afeta um olho (ocasionalmente ambos), é mais comum em mulheres entre 25 e 45 anos de idade e não apresenta implicações graves. Resulta mais provavelmente de desnervação pós-viral dos músculos pupilares. A pupila dilatada, unilateral ou bilateral, inexplicada como um achado isolado, pode resultar de instilação *acidental ou intencional de medicamentos midriáticos*. Escopolamina transdérmica é uma causa comum. A falha da pupila em se contrair prontamente com pilocarpina a 1% confere o diagnóstico se a história não for clara. A lesão do terceiro nervo (na parte média ventral do cérebro ou ao longo da parte proximal de seu curso) produz uma pupila dilatada com 6 a 7 mm de diâmetro. Causas importantes de compressão do terceiro nervo nessa região são *aneurismas* (Cap. 408), *neoplasias* (Cap. 189) e *herniação cerebral* (Cap. 189) decorrente de hipertensão intracraniana. Em quase todos os casos, o envolvimento pupilar está associado a sinais de envolvimento do terceiro par craniano (ver adiante).

FIGURA 424-3 Pupila tônica de Adie no olho direito de uma mulher jovem.
A pupila afetada é "tônica", isto é, responde lentamente à luz e à acomodação, mas em um teste rápido aparenta ser irresponsiva. O sítio da lesão geralmente é obscuro, mas a condição é benigna. Pode haver arreflexia associada. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

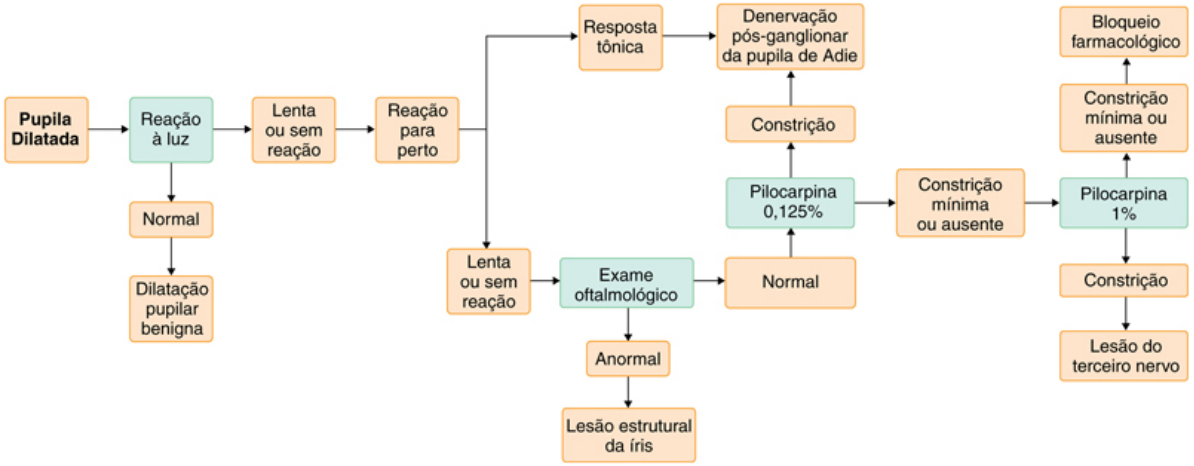

FIGURA 424-4 O uso de pilocarpina para ajudar a diferenciar as causas de pupila dilatada.

A paralisia simpática do olho com ptose, anidrose e miose (síndrome de Horner; Fig. 424-5) pode ser decorrente de lesões em qualquer ponto ao longo da via de inervação simpática do olho (Tabela 424-3). O diagnóstico algumas vezes pode ser feito pela identificação de sinais associados no tronco cerebral ou no pescoço ou ao longo da artéria carótida. As *pupilas de Argyll-Robertson* são pequenas (1 a 2 mm), assimétricas, irregulares e fixas quando expostas à luz, mas apresentam uma constrição mínima à acomodação. Sua principal causa é a sífilis terciária (Cap. 319).

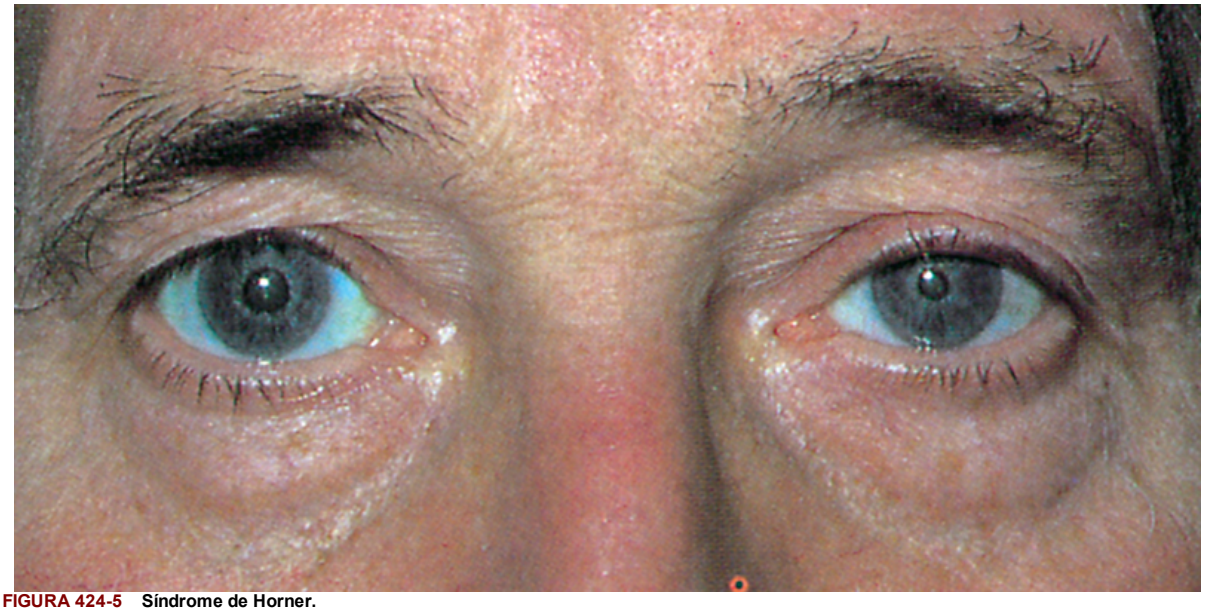

FIGURA 424-5 Síndrome de Horner.
Observe-se que a ptose característica do olho esquerdo está associada à constrição da pupila (miose). Este paciente teve siringomielia, embora a síndrome de Horner tenha muitas causas possíveis. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Tabela 424-3

Localização das lesões que causam a síndrome de horner

LOCALIZAÇÃO DA LESÃO	NEURÔNIO ENVOLVIDO	TIPO DE LESÃO	SINTOMAS E SINAIS ASSOCIADOS SINAIS
Tronco cerebral lateral	1.ª ordem	Infarto, glioma	Vertigem, nistagmo, desequilíbrio, fraqueza, dormência
Ápice do pulmão	2.ª ordem	Câncer de pulmão, trauma	Muitas vezes nenhum
Pescoço	3.ª ordem	Dissecção da carótida ou inflamação	Dor, perda visual monocular, hemiparesia

Controle oculomotor

Movimentos anormais do olho podem resultar de distúrbios em vários níveis. Os movimentos não conjugados do olho resultam de lesões em cada músculo ocular, nas junções mioneurais, nos nervos oculomotores e em seus três núcleos pareados no tronco cerebral, e no fascículo longitudinal medial (FLM) internuclear, que faz que os olhos exibam os movimentos horizontais. Lesões supranucleares normalmente produzem transtornos do olhar conjugado (paralisias do olhar).

Anatomia e Localização das Lesões nas Vias Oculomotoras

Vias Nucleares e Internucleares

O nervo abducente (sexto) supre o músculo reto lateral. O envolvimento seletivo do nervo abducente em qualquer ponto ao longo de sua via leva à fraqueza isolada da abdução do olho afetado. A destruição do núcleo abducente no tronco cerebral leva a uma paralisia de olhar conjugado (ipsilateral) porque, além dos neurônios oculomotores, o núcleo contém interneurônios destinados ao núcleo reto medial contralateral. O nervo troclear (quarto) supre o músculo oblíquo superior contralateral, que gira e deprime o olho. Pacientes com paresia do oblíquo superior notam um aumento da diplopia com a cabeça inclinada para o lado parético e frequentemente inclinam a cabeça na direção oposta. Em repouso, ocorre um discreto desvio do olho envolvido para cima; o movimento para baixo está prejudicado quando o olho afetado é desviado para dentro. Os pacientes usualmente se queixam de diplopia quando leem ou quando descem escadas. O terceiro nervo craniano (oculomotor) supre o restante dos músculos oculares. O envolvimento do núcleo do terceiro nervo no mesencéfalo sempre produz, pelo menos, alguma paresia oculomotora bilateral; a divisão do reto superior do núcleo supre o músculo reto superior contralateral (todas as outras divisões suprem os músculos ipsilaterais). A paralisia do terceiro nervo periférico pode resultar de lesões que danificam a estrutura em qualquer ponto de seu curso na parte média ventral do cérebro, até onde ele entra na órbita através da fissura orbital superior. Quando completa, a paralisia do terceiro nervo produz uma pupila bem dilatada, ptose grave e desvio externo do olho mantido na posição pela contração sem oposição do músculo reto lateral. Nessas condições, a ação troclear continuada revela-se por torção do olho quando o indivíduo tenta olhar para baixo.

O FLM interconecta o núcleo abducente na ponte com o complexo nuclear oculomotor contralateral no mesencéfalo. Ele termina cefalicamente no núcleo intersticial na parte média rostral do cérebro e pode ser identificado caudalmente até a região toracocervical da medula espinhal (coordenação do controle nucal-ocular). As lesões envolvendo o FLM caracteristicamente produzem uma oftalmoplegia internuclear, na qual os olhos são conjugados na posição primária, mas não conjugados no olhar lateral. Com uma oftalmoplegia internuclear desenvolvida completamente no olhar lateral para fora do lado da lesão, o olho contralateral abduz e mostra nistagmo, enquanto o olho adutor ipsilateral não se move para o lado nasal devido à falha dos impulsos ascendentes em atingir a divisão do reto medial do núcleo do terceiro nervo. A adução para convergência, em geral, está relativamente mantida.

Vias Supranucleares

As vias descendentes dos campos oculares frontais no lobo frontal através dos colículos superiores até o tronco cerebral contralateral regulam os movimentos oculares voluntários rápidos (*sacádicos*) (Tabela 424-4).[6] As vias descendentes das regiões frontais e parietoccipital ao tronco cerebral ipsilateral respondem pelo rastreio lento da visão (movimento persecutório suave — sinais da fóvea; optocinético — sinais de toda a retina). Para o reflexo vestíbulo-ocular, neurônios primários aferentes da orelha interna realizam sinapse com neurônios do núcleo vestibular, que, por sua vez, mantêm sinapse com os neurônios oculomotores responsáveis pelos movimentos oculares compensatórios. O centro de *convergência* está localizado na porção média rostral-dorsal do cérebro, próximo ao centro do olhar vertical.

Tabela 424-4

Sistemas de controle oculomotor supranuclear

SISTEMA	DESCRIÇÃO	FUNÇÃO	PRINCIPAIS ESTRUTURAS ANATÔMICAS
Sacádico	Conjugar rapidamente os movimentos voluntários	Move a fóvea a um novo alvo de interesse	Campo ocular frontal, colículo superior, região pré-tectal-vertical, núcleo pontinocerebelar denteado-horizontal
Movimento persecutório leve/optocinético	Monitoramento conjugado lento	Adapta a velocidade do olho à velocidade do alvo	Parietal, occipital, ponte, flóculo cerebelar
Vestíbulo-ocular	Movimentos oculares compensatórios lentos	Mantém os olhos estáveis quando a cabeça se move	Região pontomedular
Vergência	Rastreamento visual lento não conjugado	Foco em alvo próximo e distante	Regiões pré-tectal e tectal

Exame dos Movimentos Oculares

A fixação e a manutenção do olhar são testadas pedindo-se ao paciente que olhe para o centro, para a direita, para a esquerda, para cima e para baixo. Cada posição deve ser mantida fixa e sem vacilos, e o observador deve documentar cuidadosamente movimentos anormais ou desconjugações oculares. Cada sistema de controle supranuclear oculomotor é analisado separadamente. *Os movimentos sacádicos* são testados por fixação alternada em dois alvos, como o dedo e o nariz do examinador; a velocidade e a precisão são anotadas. O *movimento persecutório* leve é testado pelo movimento lento de um alvo para a frente e para trás e para cima e para baixo, e observando a capacidade do paciente de produzir movimentos leves de acompanhamento. Se a velocidade do alvo for baixa, indivíduos normais devem ser capazes de rastrear sem necessitar de movimentos sacádicos (saltos rápidos). O reflexo *vestíbulo-ocular* é avaliado com o teste de cabeça de boneca (Cap. 428). A *convergência* é testada pedindo-se ao paciente que acompanhe um alvo que se move de longe para perto. O grau de convergência depende de alguma extensão da cooperação do paciente. Um sinal claro de que o paciente está tentando convergir é a constrição pupilar simultânea.

Causas Comuns de Controle Oculomotor Anormal

Estrabismo (Desalinhamento Ocular)

Um estrabismo concomitante (o mesmo em todas as direções do olhar) presente desde a infância é, em geral, um *distúrbio congênito* benigno. O estrabismo congênito latente pode se manifestar na vida adulta em associação com enfermidade sistêmica. Um desvio oblíquo adquirido (deslocamento vertical dos eixos oculares) indica uma lesão nas vias otolítico-oculares (geralmente tronco cerebral). O estrabismo não concomitante pode resultar de doença restritiva da órbita ou de uma anormalidade na função muscular ou do nervo oculomotor. A presença de restrição mecânica é confirmada mediante testes de ducção forçada (Fig. 424-6). (Depois de um anestésico tópico ser aplicado ao olho, o oftalmologista segura a inserção do músculo com grandes pinças com dentes. A falha do olho em desviar completamente na direção puxada sugere a restrição.) As causas comuns da *doença restritiva da órbita* incluem oftalmopatia distireóidea (Cap. 226), pseudotumor orbitário, traumatismo e massa orbitária (Cap. 423). O estrabismo variável que aumenta com a fadiga sugere *miastenia gravis* (Cap. 422). O teste com Tensilon® pode gerar ou confirmar o diagnóstico (Fig. 424-6). Se tanto a doença restritiva quanto a miastenia grave (Cap. 422) forem excluídas, a maioria dos pacientes com estrabismo não concomitante tem processos que afetam os núcleos oculomotores, seus fascículos ou os próprios nervos cranianos. Causas comuns de uma *paralisia isolada do terceiro nervo* em um adulto incluem aneurisma (Cap. 408), doença oclusiva de pequenos vasos (incluindo diabetes melito) (Cap. 229), traumatismo (Cap. 399) e neoplasia. Tipicamente, lesões do terceiro nervo devido a doença vascular preservam a pupila. A doença vascular e o traumatismo são, de longe, as causas mais comuns de paralisias *isoladas do nervo troclear.* O nervo abducente é particularmente vulnerável ao envolvimento traumático isolado, devido à sua longa via fora do tronco cerebral. As lesões que produzem hipertensão intracraniana (Cap. 189) podem levar à disfunção do nervo abducente, independentemente da localização, e produzem um "falso sinal de localização". Outras causas comuns de *paralisia isolada do sexto nervo* são doenças vasculares (Cap. 407), traumatismo (Cap. 399) e neoplasia. Cerca de um quarto dos casos com paralisias dos nervos cranianos (terceiro, quarto e sexto nervos) permanece não diagnosticado.

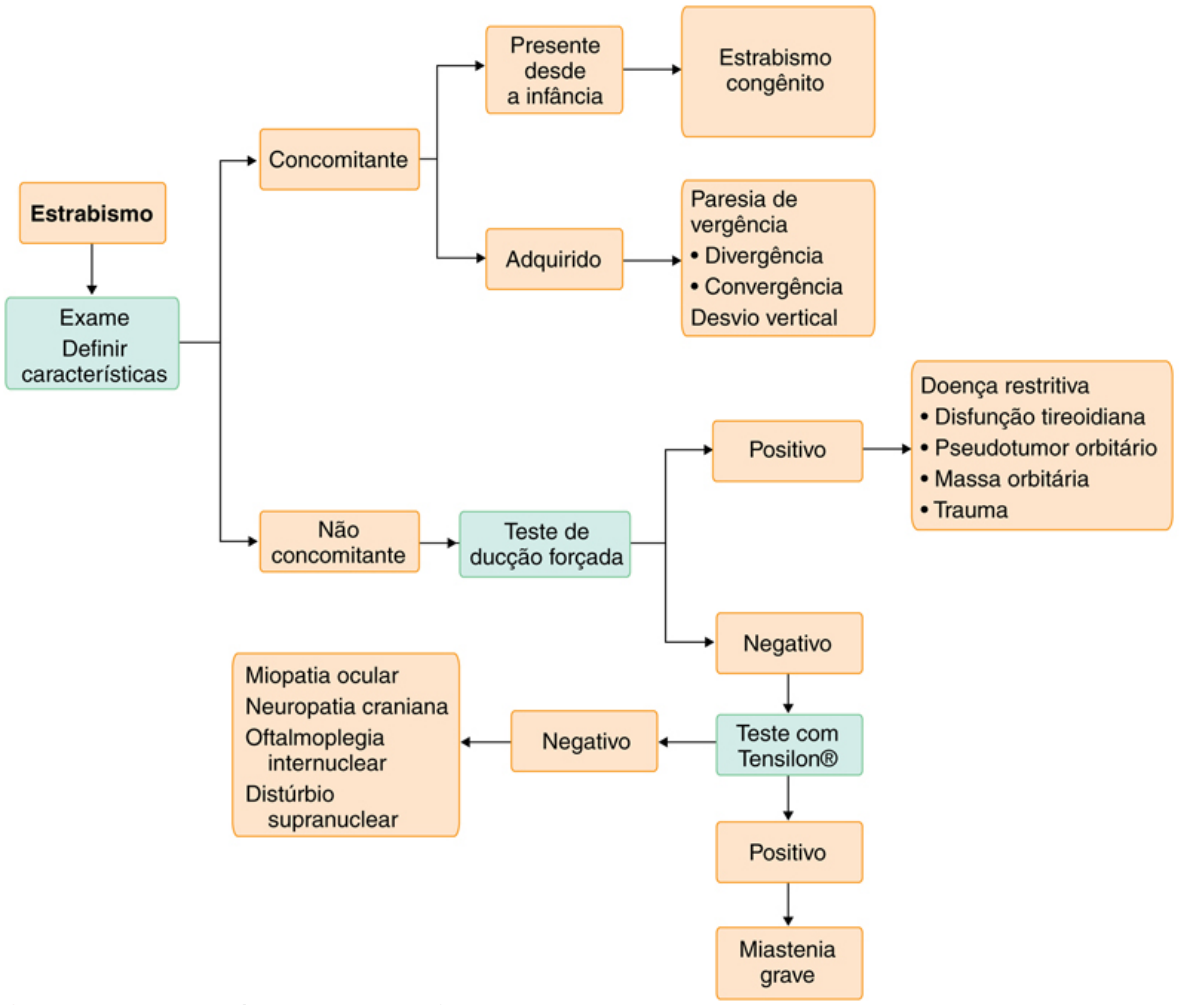

FIGURA 424-6 **Testes diagnósticos que ajudam a diferenciar as causas mais comuns de estrabismo.**

Oftalmoplegia Internuclear

A oftalmoplegia internuclear (Fig. 424-7) pode ser unilateral ou bilateral, parcial ou completa, dependendo da localização da lesão e do grau de dano do FLM. As *lesões desmielinizantes* e as pequenas *lesões vasculares* são a causa mais comum de oftalmoplegia internuclear unilateral não acompanhada de outras paralisias oculares ou sinais do tronco cerebral. Lesões maiores do tronco cerebral que causam dano a um ou mais núcleos oculomotores mais dano ao FLM frequentemente produzem combinações de movimentos oculares não conjugados acoplados com paralisias oculomotoras nucleares. A miastenia grave (Cap. 422) pode produzir oftalmoparesia, lembrando a oftalmoplegia internuclear, devido a um maior envolvimento do reto medial, em comparação com o reto lateral. As doenças desmielinizantes (Cap. 411) são de longe as causas mais comuns de oftalmoplegia internuclear bilateral.

FIGURA 424-7 **Oftalmoplegia internuclear pode ser uma característica inicial do envolvimento do tronco cerebral na esclerose múltipla.** No olhar lateral para a direita, a adução do olho esquerdo está incompleta. Em convergência, movimentos oculares eram normais. A lesão é no feixe medial esquerdo longitudinal, entre o núcleo na ponte e o núcleo do terceiro nervo no lado oposto. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*,3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Transtornos do Olhar Conjugado

Lesões agudas envolvendo o campo ocular frontal (p. ex., hemorragia ou infarto [Caps. 407 e 408]) resultam em uma incapacidade transitória de direcionar os olhos contralateralmente. Os movimentos oculares verticais não são afetados pelas lesões unilaterais. Um dano bilateral no campo ocular frontal ou em sua via descendente pode levar a incapacidade de realizar movimentos oculares voluntários (horizontais ou verticais), a despeito da manutenção dos reflexos oculares, condição denominada *apraxia oculomotora.* As lesões envolvendo o centro do olhar conjugado horizontal na ponte levam a paralisia ocular ipsilateral e desvio dos olhos para o lado contralateral (Cap. 423). As lesões da região pré-tectal prejudicam o olhar vertical. O centro do olhar para cima é levemente rostral e dorsal em relação ao centro do olhar para baixo. Na síndrome da *porção dorsal do mesencéfalo* (síndrome de Parinaud), os pacientes apresentam uma perda do olhar conjugado para cima. Quando tentam fazer movimentos sacádicos para cima, desenvolvem um nistagmo de retração-convergência. Como já notado, o comprometimento da convergência e a dissociação luz-perto dos reflexos pupilares também são parte da síndrome. As causas mais comuns da síndrome de Parinaud incluem tumores da glândula pineal (Cap. 223) (disgerminomas), hidrocefalia (Cap. 189) e infarto localizado. A chamada síndrome do encarceramento (*locked-in*) (secundária à trombose da artéria basilar [Cap. 404]) se caracteriza por ausência de movimentos oculares horizontais voluntários; as únicas funções motoras remanescentes do paciente são os movimentos oculares verticais e palpebrais.

Nistagmo

O *nistagmo espontâneo* pode ser congênito ou adquirido. Normalmente, o *nistagmo congênito* tem uma alta frequência e uma forma de onda variável (geralmente pendular) e altamente dependente de fixação. Usualmente, ele permanece horizontal em todas as posições do olhar. O histórico de manifestação dessa condição por toda a vida e a ausência de sintomas confirmam o diagnóstico. O nistagmo espontâneo devido a *lesão vestibular periférica* (isto é, no labirinto ou nervo vestibular) geralmente tem componentes horizontais e torcional combinados (Tabela 424-5). O nistagmo desaparece em alguns dias da lesão aguda. O nistagmo espontâneo persistente adquirido indica lesão no tronco cerebral e/ou cerebelo. Esta última com frequência é puramente vertical, horizontal ou torcional. O *nistagmo vertical para baixo* (ou *downbeat*) espontâneo é comumente encontrado com lesões do cerebelo ou da junção cervicomedular (p. ex., malformação de Arnold-Chiari [Cap. 417]).

Tabela 424-5

Principais características distintivas de nistagmo espontâneo e posicional (periférico e central)

TIPO DE NISTAGMO	PERIFÉRICO (ÓRGÃOS E NERVOS)	CENTRAL (TRONCO ENCEFÁLICO E CEREBELO)
Espontâneo	Unidirecional, fase rápida no sentido contrário à lesão. Horizontal e torcional, inibido com a fixação	Bidirecional ou unidirecional, muitas vezes só horizontal, vertical ou torcional, *não* inibido com a fixação
Posicional estático	Direção fixa ou alternante, inibido com a fixação	Direção fixa ou alternante, *não* inibida com fixação
Posicional paroxístico	Vertical-torcional, ocasionalmente torção horizontal, vertigem proeminente, fatigabilidade e latência	Muitas vezes, puramente vertical, vertigem menos proeminente, sem latência e sem fadiga

O *nistagmo provocado pelo olhar* é sempre na direção do olhar e geralmente está presente com e sem fixação. É mais comumente produzido pela ingestão de *substâncias*, como fenobarbital, fenitoína, álcool e diazepam (Cap. 110). Também pode ocorrer em pacientes com condições variadas como miastenia grave (Cap. 422), esclerose múltipla (Cap. 411) e atrofia cerebelar. O nistagmo horizontal assimétrico evocado pelo olhar indica uma lesão estrutural cerebelar ou no tronco cerebral (particularmente no ângulo cerebelopontino), com a lesão geralmente sendo do lado do nistagmo de maior amplitude (nistagmo de Brun). O *nistagmo de rebote* é um tipo de nistagmo provocado pelo olhar que desaparece ou reverte de direção quando a posição do olhar excêntrico é mantida. Quando os olhos retornam à posição primária, o nistagmo ocorre na direção do movimento sacádico de retorno. O nistagmo de rebote ocorre em pacientes com atrofia cerebelar e lesões estruturais focais do cerebelo; esta é a única variedade de nistagmo que parece específica do envolvimento cerebelar. O *nistagmo* provocado pelo olhar desconjugado mais comumente resulta de lesões do FLM (ver discussão anterior), mas também pode ocorrer com outras lesões do tronco cerebral, envolvendo os núcleos oculomotores. O nistagmo posicional é discutido no Cap. 428.

Outras Oscilações Oculares

As *oscilações oculares* consistem em movimentos oculares para baixo, conjugados rápidos, seguidos por um lento retorno à posição primária. O fenômeno acompanha deslocamento grave ou destruição da ponte ou, menos frequentemente, depressão metabólica do sistema nervoso central. A *mioclonia ocular* consiste em oscilações pendulares rítmicas contínuas, mais frequentemente verticais, com uma taxa de um a três batimentos por segundo; frequentemente ela acompanha mioclonia palatal e tem uma patogênese similar. As *contrações de onda quadrada* e *vibração ocular* consistem em oscilações horizontais e intermitentes breves (movimentos sacádicos *back to back*) que surgem do olhar primário. Esses tipos de oscilações oculares são mais comumente encontrados com doença cerebelar, mas também podem acompanhar transtornos mais difusos do sistema nervoso central. A *opsoclonia* consiste em movimentos oculares sacádicos repetitivos, conjugados, caóticos, rápidos (olhos dançantes). A opsoclonia acompanha disfunção cerebelar, sendo as variedades mais caóticas associadas à encefalite do tronco cerebral ou a efeitos a distância de neoplasia sistêmica, especialmente neuroblastoma em crianças. A *dismetria ocular* refere-se ao fato de os movimentos oculares sacádicos passarem por cima e por baixo do alvo, frequentemente acompanhados de múltiplas tentativas de refixação. Ela reflete disfunção cerebelar.

Referência de Grau A

A1. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology.* 2012;119:1399–1411.

Referências Gerais

1. Bennett JL, Nickerson M, Costello F, et al. Re-evaluating the treatment of acute optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014: [Epub ahead of print].
2. Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*. 2014;261:1–16.
3. Lee AG, Wall M. Papilledema: are we any nearer to a consensus on pathogenesis and treatment? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;12:334–339.
4. Weber KP, Straumann D. Neuro-ophthalmology update. *J Neurol*. 2014;261:1251–1256.
5. Caglayan HZ, Colpak IA, Kansu T. A diagnostic challenge: dilated pupil. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24:550–557.
6. Shaikh AG, Ghasia FF. Physiology and pathology of saccades and gaze holding. *Neurorehabilitation*. 2013;32:493–505.

Doenças da boca e das glândulas salivares

Troy E. Daniels

Richard C. Jordan

Mais de 200 lesões ou doenças primárias ocorrem na mucosa oral, na gengiva, nos dentes, na mandíbula e nas grandes e pequenas glândulas salivares.[1] Além disso, anormalidades secundárias da mucosa oral ou das glândulas salivares podem ser causadas por doença sistêmica ou medicamentos. As mais importantes dessas doenças podem ser observadas durante o exame físico e frequentemente podem formar parte de um processo sistêmico.

Doenças da mucosa oral

Ulcerações Agudas

As ulcerações dolorosas de curta duração podem ser causadas por traumatismo mecânico, mecanismos imunológicos ou infecções bacterianas ou virais (Tabela 425-1). Logo após a sua formação, as úlceras da mucosa oral são cobertas por uma pseudomembrana branca ou cinzenta, análoga a crostas sobre a epiderme seca. As úlceras cobertas por pseudomembranas são distinguidas das lesões hiperqueratóticas brancas por suas características clínicas de dor, sua superfície plana e uma periferia eritematosa. As úlceras traumáticas caracteristicamente estão localizadas na língua ou na parte interna das bochechas ou dos lábios, próximo às superfícies mastigatórias dos dentes, e têm bordas irregulares.

Tabela 425-1

Úlceras da mucosa oral

TIPO/DOENÇA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
INÍCIO INSIDIOSO, CRÔNICO	
Múltiplas ou Bilaterais	Úlceras superficiais na mucosa, pele ou ambas
Pênfigo vulgar	Começam como vesículas de curta duração
Penfigoide das membranas mucosas	Começam como vesículas de curta duração
Líquen plano	Lesões bilateralmente simétricas (associadas a hiperqueratose e/ou eritema)
Lúpus eritematoso	Lesões assimétricas, com ou sem lúpus sistêmico (associadas a hiperqueratoses e/ou eritema)
Reação a medicamento	Lesões variáveis; histórico apropriado de uso de medicamentos (p. ex., penicilamina, ouro)
Epidermólise bolhosa	Começam como vesículas; longo histórico
Solitária	Úlceras de cratera e enduradas
Carcinoma de células escamosas	Mais comum na língua, na orofaringe, nos lábios, no assoalho da boca
Adenocarcinomas, vários	Mais comumente no palato, nas bochechas, no assoalho da boca
Tuberculose	Usualmente dolorosa
Actinomicose	Muitas vezes associada a drenagem do seio
Micoses profundas (particularmente histoplasmose, coccidioidomicose)	Associadas a infecções sistêmicas
Granuloma da linha média	Associado a necrose, pode perfurar o palato
Osteonecrose subjacente	Associada a radioterapia prévia para câncer ou uso de bisfosfonato
INÍCIO AGUDO, GERALMENTE AUTOLIMITANTE	
Aglomerados	Normalmente pequenos e úlceras superficiais; histórico de bolhas
Herpes simples primário	Qualquer local da mucosa oral, associado a febre, mal-estar
Herpes simples recorrente	Apenas na gengiva, palato duro ou lábio (mucosa queratinizada)
Varicela-zóster	Lesões unilaterais ao longo de distribuição neural
Herpangina	Geralmente na orofaringe
Sarampo (rubéola)	Precedem erupção cutânea; associada a febre, mal-estar
Solitários ou Múltiplos (sem Agrupamento)	Variável, geralmente sem histórico de bolhas
Úlceras traumáticas	Geralmente solitárias; histórico de trauma
Estomatite aftosa (úlceras gangrenosas)	Circular, frequentemente múltiplas, apenas na mucosa não queratinizada
Síndrome de Behçet	Lesões semelhantes às aftas orais recorrentes
Eritema multiforme	Lesões múltiplas, frequentemente envolvem a mucosa labial inferior; pode ser recorrente ou crônica
Reação a medicamento	Histórico apropriado do uso de medicamentos
Sialometaplasia necrosante	Úlceras profundas, geralmente no palato
Sífilis primária	Indolor, endurada, solitária, qualquer local
Gonorreia	Dolorosas, circundadas por eritema, qualquer local

Estomatite aftosa (úlceras gangrenosas)

Estas úlceras recorrentes idiopáticas que afligem acima de 20% da população são encontradas em todas as áreas não queratinizadas da mucosa oral, exceto no palato duro, na gengiva e no vermelhão labial, que são áreas queratinizadas (Fig. 425-1).[2] Elas formam lesões circulares bem definidas que podem ser únicas ou múltiplas. Existem três formas clínicas: (1) as menores, que são planas e com menos de 1 cm de diâmetro e perduram por 5-10 dias; (2) as maiores, que têm as bordas elevadas, são maiores que 1 cm e frequentemente perduram por semanas ou meses; (3) as herpetiformes, que geralmente são grupamentos de úlceras muito pequenas e lembram as lesões herpéticas recorrentes, mas não são precedidas por vesículas e não ocorrem na mucosa queratinizada. Não foi estabelecida nenhuma patogênese viral ou bacteriana para qualquer dessas formas. As lesões clinicamente idênticas às úlceras aftosas menores ocorrem na doença de Behçet (Cap. 270). As aftas estão ocasionalmente associadas a anemia ou enteropatia sensível ao glúten e podem se tornar mais frequentes e graves em associação à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Tabela 425-2).

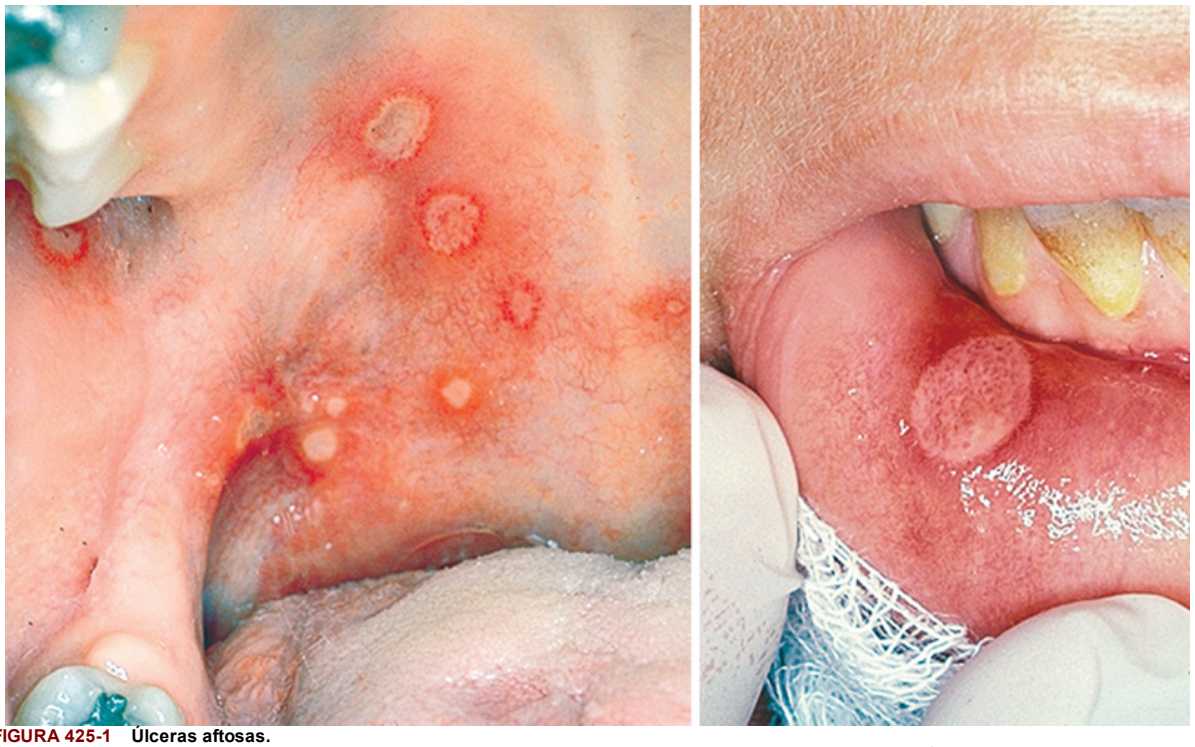

FIGURA 425-1 Úlceras aftosas.
À esquerda, Aglomerado de aftas menores no palato mole e na mucosa bucal, presentes há cerca de uma semana. *À direita*, A principal úlcera aftosa na mucosa labial, presente há cerca de três semanas.

Tabela 425-2

Lesões orais associadas à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Sarcoma de Kaposi (herpes-vírus humano tipo 8)
Candidíase (lesões pseudomembranosas, hiperplásicas e/ou eritematosas)
Outras infecções fúngicas oportunistas (p. ex., histoplasmose ou coccidioidomicose)
Úlceras aftosas (aumento de frequência, duração ou tamanho)
Hiperplasias epiteliais associadas a vírus
Leucoplasia pilosa (Epstein-Barr)
Verruga oral (papilomavírus humano tipo 11 e outros tipos)
Hiperplasia epitelial focal (doença de Heck) (papilomavírus humano tipos 13 e 32)
Condiloma acuminado (papilomavírus humano tipos 6 e 11)
Herpes-zóster (vírus varicela-zóster)
Formas excessivas de gengivite e doença periodontal inflamatória
Função da glândula salivar diminuída
Aumento da glândula parótida (lesão linfoepitelial)
Linfoma não Hodgkin (p. ex., linfoma plasmablástico)

As úlceras aftosas menores ou herpetiformes podem não demandar tratamento, a menos que ocorram com frequência.[A1] Esteroides tópicos, como fluocinonida gel ou pomada podem reduzir a gravidade e a duração das lesões, apenas se usados com sintomas prodrômicos ou nos sinais iniciais. Uma suspensão de tetraciclina ou doxiciclina em água usada como colutório no início dos sintomas também reduz a gravidade e a duração da doença. Nenhum destes tratamentos previne lesões futuras. As aftas maiores em geral demandam tratamento com prednisona (p. ex., 40 mg ao dia por três dias); a falha em responder significativamente deve merecer uma biópsia incisional para excluir neoplasias. Infelizmente, nenhum tratamento cura os pacientes com estomatite aftosa recorrente.[A2]

Úlceras virais

Vários tipos de vírus (mais comumente o herpes simples do tipo 1; Cap. 374) causam vesículas múltiplas da mucosa oral que perduram apenas algumas horas ou dias e, em seguida, tornam-se úlceras superficiais, irregulares. Na infecção inicial pelo vírus do herpes simples, geralmente em crianças, numerosas vesículas podem aparecer em um sítio da mucosa oral (gengivoestomatite herpética primária), acompanhadas de mal-estar, cefaleia, febre e linfadenopatia cervical. Os pacientes previamente expostos a esse vírus podem desenvolver lesões recorrentes (secundárias), mais comumente como grupamentos de pequenas vesículas nos lábios (herpes labial) e menos comumente na mucosa queratinizada da gengiva ou do palato duro (Fig. 425-2). Essas lesões tendem a recidivar no mesmo local, porém são menos frequentes com a idade.

FIGURA 425-2 Aglomerados de vesículas de herpes simples recorrente.
À esquerda, sobre o lábio; *à direita*, no palato duro, ambos presentes há dois ou três dias, em diferentes pacientes.

Embora a vacinação generalizada tenha reduzido a incidência, vesículas mucosas similares também podem acompanhar a infecção inicial pelo vírus varicela-zóster em crianças com varicela (Cap. 375), e podem ocorrer lesões unilaterais se o herpes-zóster (Cap. 375) afetar ramos do nervo trigêmeo. De forma incomum, as úlceras da mucosa oral podem ser causadas por tipos diferentes de coxsackievírus (Cap. 379), aparecendo em um local oral na doença de mão-pé-boca, ou no palato mole, ou na faringe, naherpangina. Após a infecção pelo vírus do sarampo (rubéola), podem se formar pequenas úlceras (manchas de Koplik; Fig. 367-1) na parte interna das bochechas, 1-2 dias antes do desenvolvimento da erupção cutânea (Cap. 367).

Eritema multiforme

Nesta doença potencialmente recorrente, ulcerações dolorosas da mucosa oral desenvolvem-se rapidamente, com ou sem lesões cutâneas semelhantes a alvos. Ela pode estar associada a uma infecção viral prévia ou hipersensibilidade a um alimento ou medicamento. Os pacientes afetados, geralmente adultos jovens com sintomas sistêmicos mínimos ou sem sintomas sistêmicos, têm úlceras de forma irregular que podem ser pequenas e poucas ou envolver grandes áreas da mucosa; o local mais comum é a mucosa labial inferior e o vermelhão. No nível do vermelhão, a formação de uma crosta hemorrágica é um achado característico. Essas lesões podem ser distinguidas das do herpes primário pela ausência de vesículas orais e sintomas sistêmicos ou pela presença de lesões cutâneas características (Cap. 439). Uma variante importante dessa doença é a síndrome de Stevens-Johnson, na qual lesões oculares, genitais e outras lesões podem acompanhar as lesões orais.

Infecções venéreas

A sífilis primária pode se apresentar como uma úlcera indolor endurada solitária na mucosa oral, que regride espontaneamente em 4-6 semanas (Cap. 319). De modo incomum, *Neisseria gonorrhoeae* (Cap. 299) pode causar úlceras bucais, geralmente na faringe, podendo ser confundidas com úlceras bucais por outras causas.

Carcinoma de Células Escamosas da Cavidade Oral

Cerca de 4% de todos os cânceres ocorrem na boca, comumente como carcinomas de células escamosas do epitélio da mucosa (Cap. 190). O carcinoma oral ocorre geralmente na quinta década ou depois, duas vezes mais frequentemente em homens do que em mulheres, e está associado ao uso de tabaco por longo prazo em mais de 80% dos casos.

O carcinoma oral geralmente surge como uma úlcera crônica em forma de crateras, endurecida, mas lesões maculares brancas (leucoplasia) e especialmente vermelhas (eritroplasia) (Tabela 425-3; Fig. 425-3) frequentemente exibem displasia pré-maligna ou carcinoma precoce. Carcinomas orais se disseminam para os linfonodos cervicais. A sobrevida global em cinco anos é de aproximadamente 40%, mas o tratamento precoce de pequenas lesões localizadas pode levar a taxas de sobrevida de até 90%. No entanto, as diretrizes atuais não apresentam evidência suficiente para recomendar nem desaconselhar o rastreamento de adultos assintomáticos.[3]

Tabela 425-3

Lesões da mucosa oral brancas e vermelhas/azuis

LESÕES BRANCAS (PLACAS)
Carcinoma de células escamosas (precoce)
Queratose friccional (mucosa bucal na linha de oclusão dentária)
Leucoplasia (com ou sem displasia)
Lesões não associadas à fumaça de tabaco
Estomatite por nicotina (palato)
Líquen plano (tipos reticular e em placa)
Candidíase pseudomembranosa (sapinho)
Candidíase hiperplásica (leucoplasia por *Candida*)
Leucoplasia pilosa (associada ao HIV; geralmente na lateral da língua)
Língua geográfica
Placa mucosa ou condiloma plano de sífilis secundária
Úlceras cobertas por pseudomembranas (Tabela 425-1)
LESÕES VERMELHAS OU AZUIS (MACULARES, MACULOPAPULARES)
Carcinoma de células escamosas (precoce)
Eritroplasia (displasia epitelial)
Candidíase eritematosa (atrófica)
Glossite romboide mediana
Doenças mucocutâneas (Tabela 425-1)
Queilite angular
Telangiectasias e púrpuras (de vermelhas a azuis)
Sarcoma de Kaposi (de azuis a violáceas)

HIV = vírus da imunodeficiência humana.

FIGURA 425-3 Carcinoma de células escamosas.
A biópsia desta área de eritroplasia com infiltração discreta no assoalho da boca anterior apresentou carcinoma de células escamosas.

Ao longo da última década, houve um rápido aumento de um tipo de câncer de cabeça e pescoço associado ao papilomavírus humano (HPV) do tipo 16 (Cap. 373).[4] Ocorrendo principalmente na base da língua e na região tonsilar da orofaringe, esta forma de carcinoma de células escamosas não queratinizante é observada em pacientes mais jovens sem antecedentes de tabagismo ou de alcoolismo, sendo que estes estão com mais frequência associados às formas tradicionais de câncer oral. Outras características da doença incluem a apresentação em um estágio avançado e sua boa resposta à radioterapia e à quimioterapia (Cap. 190). Na ausência de tabagismo associado, a taxa de sobrevida em cinco anos é de 70% a 80%.

Outras Ulcerações Crônicas

Os medicamentos prescritos que podem ser responsáveis por ulcerações da mucosa oral crônica incluem barbitúricos, β-bloqueadores, anti-inflamatórios não esteroides e muitos outros.[5] Várias doenças mucocutâneas podem causar lesões multifocais crônicas da mucosa oral, compostas por áreas mal definidas de eritema e ulceração. Elas estão entre as lesões orais mais difíceis de diagnosticar e são discutidas mais tarde com as lesões vermelhas (Tabela 425-3). Várias infecções microbianas ou osteonecrose subjacente (p. ex., associada ao uso de bisfosfonatos ou outras medicações) podem originar ulcerações crônicas da mucosa oral com enduração que condicionam sintomas moderados (Tabela 425-1).

Lesões Brancas

As placas brancas são comumente encontradas na boca, mas, da mesma forma que as ulcerações, têm uma ampla variedade de causas e evoluções (Tabela 425-3). O termo descritor clínico *leucoplasia* aplica-se a uma placa branca que não pode ser removida e cuja aparência não indica outra doença. A leucoplasia pode ocorrer em qualquer área da boca e, em geral, exibe uma hiperqueratose benigna na biópsia (Fig. 190-1). No acompanhamento de longo prazo, 2% a 6% dessas lesões sofrem

transformação maligna para carcinoma de células escamosas. Áreas de leucoplasia com uma superfície corrugada ou mista, com áreas de eritema, frequentemente são encontradas nos vestíbulos labial ou bucal inferior de pacientes que mascam fumo.

As queratoses friccionais com frequência são encontradas posteriormente aos dentes molares inferiores como placas brancas irregulares, e na mucosa bucal como linhas brancas adjacentes à oclusão dental. Ao contrário da leucoplasia, essas lesões raramente se tornam malignas.

Líquen plano

Lesões orais do líquen plano (Cap. 438) ocorrem em cerca de 1% da população, geralmente como placas brancas reticulares múltiplas bilaterais, simétricas, com ou sem áreas adjacentes de eritema (atrofia ou erosão) ou úlceras irregulares[6] (Fig. 425-4). A presença de atrofia, erosão ou ulceração da mucosa geralmente causa dor e sensibilidade a certos alimentos. A maioria das lesões pode ser adequadamente controlada por aplicação tópica de fluocinonida ou clobetasol gel ou pomada por períodos de várias semanas,[A3] embora a recorrência seja comum.

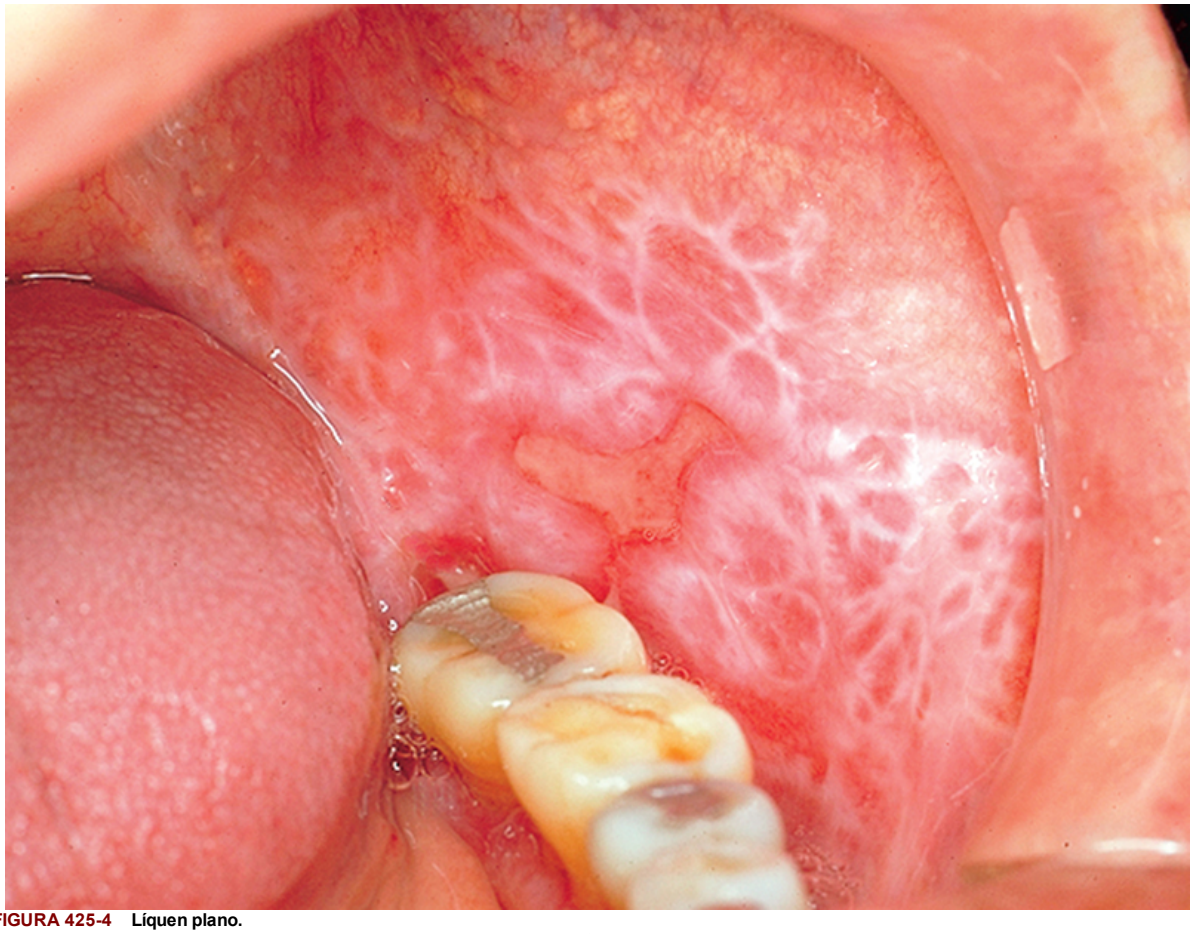

FIGURA 425-4 Líquen plano.
Uma lesão de aparência similar também está presente na mucosa bucal. Observe-se a ulceração central coberta por pseudomembranas.

Candidíase oral

Esta doença fúngica comum (Cap. 338) tem três formas clínicas: pseudomembranosa ("sapinho"), eritematosa (atrófica) e hiperplásica (leucoplasia por *Candida*). A candidíase pseudomembranosa, geralmente de duração relativamente curta, ocorre em qualquer sítio e consiste em placas fúngicas brancas que podem ser removidas deixando uma base vermelha ou hemorrágica. Lesões da candidíase hiperplásica são brancas, têm hifas fúngicas dentro das camadas da superfície do epitélio hiperqueratótico, não podem ser removidas e, mais frequentemente, são encontradas na mucosa bucal anterior ou na língua. A candidíase eritematosa é discutida na seção Lesões Vermelhas. Todas as formas de candidíase oral representam hiperproliferação ou infecção superficial por espécies de *Candida* da flora oral, induzida por várias causas, inclusive supressão da flora bacteriana por antibióticos sistêmicos, disfunção salivar crônica, diabetes melito não controlado ou anemia não controlada e imunossupressão (especialmente em pacientes infectados pelo HIV). Esta condição pode ser tratada com antifúngicos tópicos ou sistêmicos, embora possa ocorrer resistência adquirida ao fluconazol (200 mg no primeiro dia, seguidos de 100 mg por dia durante 2-4 semanas).

Leucoplasia pilosa

A lesão da leucoplasia pilosa, que é causada pelo vírus Epstein-Barr, é uma placa branca que ocorre mais frequentemente nas superfícies laterais da língua, bilateralmente, em pessoas imunossuprimidas, geralmente infectadas pelo HIV (Fig. 425-5). *Candida* pode estar presente nas camadas da superfície, mas a lesão não é eliminada por terapia antifúngica efetiva. O diagnóstico de leucoplasia pilosa por biópsia deve levantar a suspeita de infecção por HIV ou outras formas de imunossupressão sistêmica ou local.

FIGURA 425-5 Leucoplasia pilosa.
Essas placas brancas foram o primeiro sinal visível da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.

Língua geográfica

Também chamada *glossite migratória benigna*, esta condição idiopática benigna afeta a parte dorsal da língua em cerca de 2% da população. É caracterizada por áreas bem definidas de papilas filiformes atrofiadas, margeadas por arcos de papilas filiformes normais ou hiperplásicas e por alterações na localização dessas lesões com o passar do tempo (Fig. 425-6). Em geral, não é necessário tratamento.

FIGURA 425-6 Língua geográfica.
A distribuição dessas alterações na parte dorsal da língua pode mudar com o passar do tempo, mas elas são assintomáticas e diagnosticadas pela aparência característica.

Sífilis secundária

A sífilis secundária pode-se manifestar como uma placa branca bem definida na mucosa labial ou palatal, denominada *condiloma latum* (ou *split papule*, devido à sua periferia lobulada) ou como uma placa mucosa.

Lesões Vermelhas

As máculas ou placas vermelhas solitárias (*eritroplasia*) são menos comuns na boca do que as lesões brancas, mas devem ser vistas com preocupação porque podem exibir displasia pré-maligna, carcinoma *in situ* ou carcinoma (Tabela 425-3 e Fig. 425-3). Exceção é uma mácula vermelha que ocorre na linha média da parte dorsal posterior da língua, classificada como *glossite romboide mediana*, uma condição idiopática, mas uniformemente benigna, que com frequência está associada ao supercrescimento localizado de espécies de *Candida*.

Candidíase oral eritematosa (atrófica)

A candidíase oral eritematosa (atrófica) é uma condição crônica caracterizada por eritema e atrofia das papilas filiformes na parte dorsal da língua ou por eritemas em placas ou mal definidos no palato, na língua ou na mucosa bucal (Fig. 425-7). Geralmente é acompanhada por sintomas de queimação da mucosa oral e sensibilidade a alimentos picantes. Ocorre com maior frequência em pacientes com hipofunção salivar crônica (p. ex., síndrome de Sjögren ou efeito de drogas anticolinérgicas), mas também ocorre em pacientes que usam próteses dentárias removíveis infectadas com *Candida*, nos quais o eritema de mucosa se restringe à área de suporte da prótese.

FIGURA 425-7 Candidíase oral eritematosa.
À esquerda, Candidíase eritematosa em uma mulher de 26 anos de idade com síndrome de Sjögren primária, exibindo queilite angular sintomática, mucosite atrófica e atrofia papilar lingual. *À direita*, Portador de mucosa de aparência normal após o tratamento com medicamentos antifúngicos tópicos apropriados (veja o texto).

Para as infecções orais agudas ou crônicas por *Candida*, os antifúngicos sistêmicos ou tópicos são necessários para resolver as lesões associadas. Em pacientes que apresentam produção salivar clinicamente aparente, fluconazol (200 mg no primeiro dia, posteriormente 100 mg ao dia, por 2-4 semanas) é a droga de escolha. No entanto, drogas antifúngicas sistêmicas podem não ser efetivas em pacientes que têm hipofunção salivar grave, por não possuírem saliva suficiente para carrear o medicamento da corrente sanguínea à mucosa oral. Todavia, se esses pacientes apresentarem dentes naturais remanescentes, preparações antifúngicas *orais* (comprimidos ou pastilhas) que contenham quantidades cariogênicas de sacarose ou glicose *devem ser evitadas* para prevenir cáries dentárias. Nestes casos, a dissolução oral lenta (15 a 20 minutos por duas semanas a dois meses) de comprimidos vaginais de nistatina (duas vezes ao dia), ou comprimidos de miconazol (50 mg por dia), que contêm menor quantidade de carboidratos cariogênicos, é segura e efetiva quando associada a pequenos goles de água para auxiliar o processo de dissolução da droga. O tratamento tópico ou sistêmico efetivo melhora de forma significativa os sintomas orais, independentemente da causa da candidíase. O tratamento da candidíase associada a prótese exige o tratamento concomitante da prótese.

O ponto terminal do tratamento é atingido quando os sintomas de queimação da mucosa cessam, o paciente pode novamente tolerar alimentos ácidos ou condimentados e as papilas da porção dorsal da língua retornam ao normal; essa recuperação leva de 2-12 semanas, dependendo da produção salivar do paciente e da adesão ao tratamento. A recorrência é comum em pacientes com hipofunção salivar crônica ou imunossupressão, que necessitam de tratamento recorrente ou de longo prazo com um medicamento antifúngico tópico não cariogênico que forneça uma duração suficiente de contato com a mucosa (p. ex., comprimidos de nistatina ou miconazol).

Queilite angular

Eritema ou descamação dos ângulos labiais geralmente é causado por espécies de *Candida* (Fig. 425-7) e normalmente se associam a candidíase intraoral. Nesses casos, o tratamento tópico de queilite angular com clotrimazol (creme 1%) deve ser acompanhado por tratamento antifúngico intraoral ou sistêmico, como descrito.

Doenças mucocutâneas

As doenças mucocutâneas do pênfigo vulgar, do penfigoide da membrana mucosa, do líquen plano atrófico ou erosivo e do lúpus eritematoso podem causar lesões orais de aparência similar. Seu diagnóstico exige o exame de um espécime de biópsia por histopatologia de rotina e por imunofluorescência direta para identificar os depósitos característicos de diferentes proteínas inflamatórias.

As primeiras lesões do pênfigo vulgar em geral são vesículas da mucosa oral que se rompem rapidamente, deixando erosões ou ulcerações dolorosas. Estas são seguidas pelo desenvolvimento de lesões cutâneas. Raras vezes as lesões permanecem confinadas à boca (Cap. 439).

As lesões do penfigoide da membrana mucosa (cicatricial) geralmente são confinadas à mucosa oral ou conjuntiva e ocorrem em pacientes com mais de 50 anos de idade. Elas começam como vesículas, que se rompem com rapidez, deixando úlceras crônicas, mas apenas moderadamente sintomáticas. O uso de fluocinonida ou clobetasol tópicos (gel ou pomada a 0,05%, três vezes ao dia por 4-12 semanas) por vários meses, como descrito para o líquen plano, algumas vezes é suficiente para tratar as lesões orais, mas alguns pacientes precisam de tratamento sistêmico (Cap. 439).

As lesões lúpicas da mucosa oral podem ocorrer em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), em pacientes que não têm LES, mas que desenvolvem posteriormente essa doença, ou em pacientes que não desenvolvem LES (Cap. 266). Neste último grupo, as lesões do lúpus mucoso podem ser análogas às lesões cutâneas do lúpus discoide crônico. Elas tomam a forma de figuras hiperqueratóticas reticulares associadas a eritema, com frequência lembrando o líquen plano, mas, ao contrário do líquen plano, são normalmente solitárias ou bilaterais assimétricas. Elas podem ser controladas com fluocinonida tópica (0,05%, três vezes ao dia, por 2-4 semanas) ou suspensão de triancinolona intralesional (5 mg/mL) ou responder a tratamento sistêmico do LES.

Pigmentações

Máculas de cor marrom ou cinza-escura na mucosa oral são relativamente comuns e variam de benignas a altamente malignas. Elas podem ser causadas por aumento localizado da produção de melanina, proliferação de células produtoras de melanina ou depósito de substâncias pigmentadas distribuídas local ou sistemicamente (Tabela 425-4). A pigmentação da mucosa pode ocorrer após a administração por longo prazo de hidrocloroquina, minociclina, cetoconazol, metildopa ou ciclofosfamida. Os melanomas malignos podem ocorrer em qualquer local da mucosa oral, mas cerca de 85% desenvolvem-se na mucosa do palato duro ou na gengiva ou em ambas. O diagnóstico de quaisquer dessas condições, em geral, é estabelecido pela biópsia e pelo conhecimento de condições subjacentes relevantes.

Tabela 425-4

Pigmentações da mucosa oral (marrons ou cinza-escuras)

AUMENTO DA PRODUÇÃO DE MELANINA (LESÕES PLANAS)
Mácula melanótica oral
Efélide (lábio avermelhado)
Doenças sistêmicas: doença de Addison, doença de von Recklinghausen da pele, síndrome de Albright, síndrome de Peutz-Jeghers
PROLIFERAÇÃO DE CÉLULAS PRODUTORAS DE MELANINA (LESÕES PLANAS OU ELEVADAS)
Nevos celulares pigmentados (tipos benigno e pré-maligno)
Hiperplasia melanocítica atípica, melanoma *in situ*, melanoma em fase de crescimento radial
Melanoma maligno
PIGMENTAÇÃO NÃO MELANINA
Amálgamas de tatuagem
Deposição focal de metal de distribuição sistêmica (chumbo, bismuto, mercúrio e outros), geralmente em locais de inflamação crônica
Medicamentos administrados sistemicamente (cloroquina, minociclina, cetoconazol, ciclofosfamida)

As lesões do sarcoma de Kaposi associadas à infecção pelo HIV com frequência aparecem primeiramente na mucosa oral, sobretudo no palato. Elas começam com máculas de cor azul ou lilás, em cuja ocasião devem ser distinguidas de púrpura. Em seguida, elas se disseminam de forma radial e se expandem verticalmente (Cap. 393).

Tumores dos tecidos moles orais

Vários tumores de tecidos moles orais devem ser tratados com biópsia excisional.

Hiperplasia do Tecido Conjuntivo

Os tumores dos tecidos moles orais mais comuns são pequenas massas pedunculadas de tecido conjuntivo fibroso hiperplásico coberto por mucosa de aparência normal (Tabela 425-5). As lesões solitárias em geral são encontradas na parte interna das bochechas ou dos lábios. Lesões similares podem estar presentes na borda de uma prótese mal ajustada ou podem ocorrer em grupamentos no palato duro sob uma prótese mal adaptada (papilomatose palatal).

Tabela 425-5

Tumores dos tecidos moles orais

HIPERPLASIA DO TECIDO CONJUNTIVO (MUCOSA SUPRAJACENTE DE APARÊNCIA NORMAL)
Fibroma por irritação
Hiperplasia associada prótese dentária
Papilomatose palatal
Hiperplasia gengival generalizada
Tumores induzidos por medicamentos (fenitoína, nifedipina, ciclosporina)
Hereditária
HIPERPLASIA REATIVA (MUCOSA SUPRAJACENTE ERITEMATOSA)
Granuloma piogênico/ tumor da gravidez
Granuloma das células gigantes periféricas
Hiperplasia gengival inflamatória
Tonsila lingual hiperplásica
MASSAS EPITELIAIS (SUPERFÍCIE BRANCA GERALMENTE IRREGULAR)
Papiloma/verruga oral
Carcinoma de células escamosas
Carcinoma verrucoso
Hiperplasia epitelial focal (doença de Heck's)
Condiloma acuminado (verrugas venéreas)
Queratoacantomas (nos lábios)
OBSTRUÇÃO DO DUCTO SALIVAR (PEQUENAS GLÂNDULAS SALIVARES)
Mucocele/rânula (geralmente flutuantes)
Cálculos salivares (sialolite)
NEOPLASMAS SUBEPITELIAIS
Tumores das glândulas salivares ou do tecido conjuntivo primário
Lesões metastáticas (especialmente na mandíbula)
Linfoma (especialmente no palato posterior ou na mandíbula)
Gengivas com infiltrações leucêmicas focais ou generalizadas (especialmente com leucemia monocítica aguda)

O aumento generalizado da gengiva (hiperplasia gengival) pode ser causado pela administração crônica de fenitoína, ciclosporina e muitos agentes bloqueadores do canal de cálcio (p. ex., diltiazem, verapamil ou nifedipina; Fig. 425-8). Pode também estar associado a um defeito hereditário ou ser causado por uma infiltração de leucócitos atípicos em alguns tipos de leucemia, particularmente na leucemia monocítica aguda (Cap. 183) ou por diabetes melito descontrolado (Cap. 229).

FIGURA 425-8 Hiperplasia gengival induzida por medicamentos.
As lesões clínicas semelhantes podem ocorrer com o uso prolongado de diversos medicamentos ou como uma condição hereditária (veja o texto).

Hiperplasias Reativas

Pequenas massas com superfícies ulceradas ou apenas parcialmente cobertas por mucosa de aparência normal geralmente representam lesões reativas na forma de granulomas piogênicos (cuja frequência aumenta durante a gestação), granulomas de células gigantes periféricas ou hiperplasia linfoide do tecido lingual ou de outro tecido tonsilar. Os granulomas, com mais frequência, são localizados na gengiva. Raramente essas lesões podem representar neoplasia metastática.

Proliferações Epiteliais

Pequenas massas epiteliais brancas papilomatosas são comuns e podem ocorrer em qualquer área da mucosa oral (Fig. 425-9). São ocasionalmente classificadas como neoplasias epiteliais, mas a maioria não continua a crescer. Os papilomavírus humanos tipos 2, 6, 11, 13, 32 e 57 foram identificados nessas lesões papilomatosas que, em geral, são classificadas genericamente como papilomas escamosos. Uma grande lesão papilomatosa na mucosa oral deve levantar a suspeita de carcinoma verrucoso.

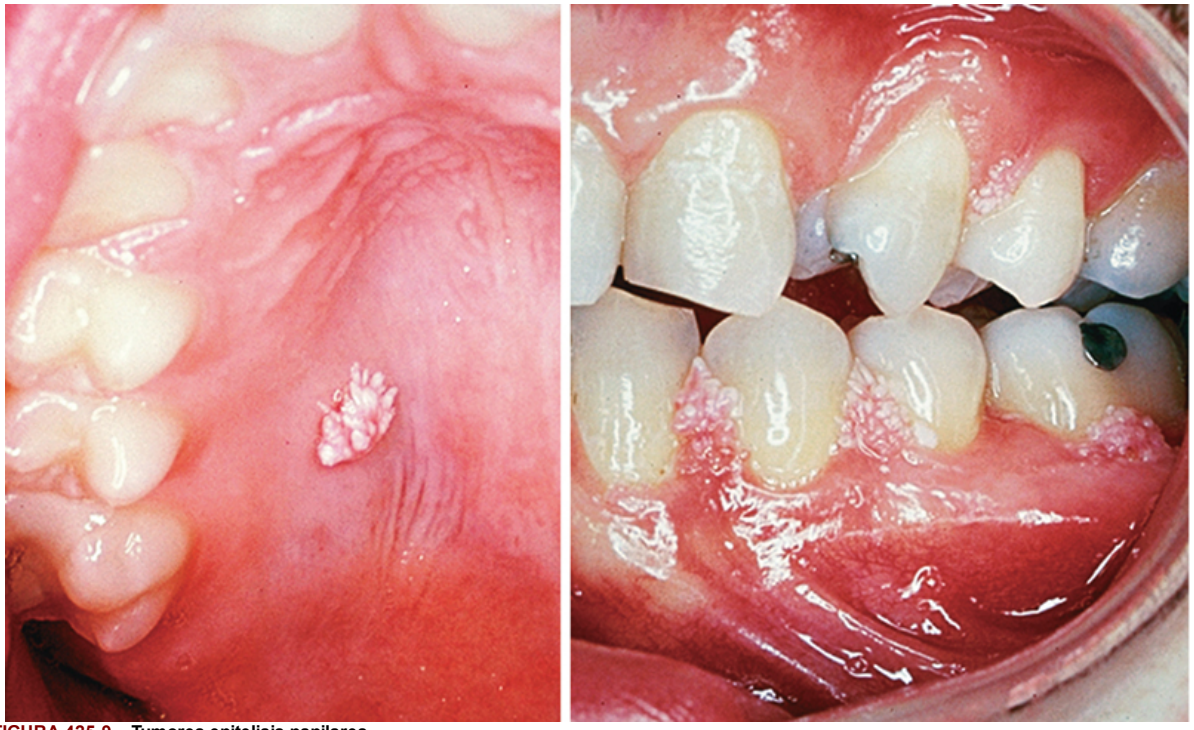

FIGURA 425-9 Tumores epiteliais papilares.
À esquerda, Papiloma escamoso solitário. *À direita*, Múltiplos papilomas gengivais ocorrendo em todos os quadrantes, de condiloma acuminado, associado ao papilomavírus subtipo 6 ou 11.

Lesões de Retenção do Muco (Mucoceles)

As mucoceles são pequenas vesículas ou bolhas crônicas ou recorrentes que ocorrem comumente na parte interna das bochechas e dos lábios, no palato posterior e no soalho da boca. Elas são causadas por lesão a uma das muitas glândulas salivares menores da submucosa, resultando em extravasamento de muco, que causa inflamação granulomatosa ou bloqueio do ducto excretor, que leva à formação de cistos. Ambos os tipos de lesão demandam excisão cirúrgica conservadora porque a incisão simples ou drenagem geralmente é seguida por recorrência.

Doenças das glândulas salivares

Doenças Primárias das Glândulas Salivares

O aumento unilateral de glândulas salivares maiores, que é acentuadamente doloroso ou com hipersensibilidade dolorosa à palpação e tem um exsudado purulento, ou nenhum exsudado expressivo do ducto, sugere sialadenite bacteriana. Qualquer exsudado deve ser submetido a cultura, e o tratamento inicial deve ser feito com antibiótico oral resistente à penicilinase como a cloxacilina ou dicloxacilina, 500 mg a cada seis horas.

Mais de 20 tipos de neoplasias benignas ou malignas podem aparecer como um aumento unilateral ou bilateral de uma glândula maior, que é firme e não dolorosa à palpação, ou como um nódulo submucoso firme no palato ou na mucosa labial ou bucal (Tabela 425-6). Suas causas são desconhecidas, exceto para tumor de Warthin (adenolinfoma), que tem uma forte associação com tabagismo. De forma incomum, o aumento de glândula maior unilateral pode ser reativo — por exemplo, sialadenite crônica de obstrução do canal ou sialadenite bacteriana tratada de modo inadequado.

Tabela 425-6

Causas do aumento da glândula salivar

GERALMENTE UNILATERAL
Neoplasias benignas ou malignas das glândulas salivares (mais de 20 diferentes tipos histopatológicos)
Infecção bacteriana
Sialadenite crônica (uma única glândula)
GERALMENTE BILATERAL E ASSOCIADO A HIPOFUNÇÃO SALIVAR
Infecção viral (caxumba, citomegalovírus, influenza, Coxsackie A)
Síndrome de Sjögren (lesão linfoepitelial benigna)
Doenças granulomatosas crônicas (sarcoidose, tuberculose, hanseníase)
Parotidite recorrente da infância
Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida
BILATERALMENTE SIMÉTRICA, MOLE, INDOLOR, APENAS PARÓTIDA
Sialadenose (aumento da parótida assintomático), idiopática ou associada a:
Diabetes melito
Hiperlipoproteinemia
Cirrose hepática
Anorexia/bulimia
Pancreatite crônica
Acromegalia
Hipofunção gonadal
Uso de fenilbutazona

Os tumores das glândulas salivares são relativamente incomuns e em geral se manifestam como uma tumefação de um dos pares de glândulas salivares maiores ou de uma das glândulas menores da boca. A maioria ocorre nas glândulas salivares maiores, e aproximadamente 90% se desenvolvem na parótida. O tumor benigno mais comum das glândulas salivares é o adenoma pleomórfico. Na maioria das vezes, os tumores das glândulas salivares nas parótidas são benignos, em contraste com a glândula sublingual, em que mais de 90% são malignos. Cerca de metade dos tumores nas glândulas submandibulares e glândulas menores são malignos. Os tumores

benignos são geralmente de crescimento lento, não fixados à pele e não evidenciam ulceração. As malignidades normalmente crescem mais rápido, são muitas vezes fixadas à pele e às estruturas normais adjacentes e tendem a evidenciar ulceração. O carcinoma adenoide cístico apresenta uma infiltração local característica através de disseminação perineural. A detecção de qualquer massa nas glândulas salivares deve ser seguida de adequada avaliação por imagem, citológica e por biópsia.[7] Tanto os tumores benignos quanto os malignos são geralmente tratados com cirurgia.[8]

Doenças Secundárias das Glândulas Salivares

Aumento bilateral das glândulas salivares e secreção salivar diminuída associados a doenças sistêmicas

A causa mais conhecida de aumento bilateral das glândulas salivares é a infecção pelo vírus da caxumba (Cap. 369) em crianças. No entanto, a prevalência da caxumba diminuiu nos Estados Unidos em mais de 98% após a introdução de uma vacina efetiva em 1967, e agora existem apenas centenas a poucos milhares de casos por ano. De forma incomum, uma enfermidade similar à caxumba, menos aguda, pode ocorrer em adultos em associação à infecção por citomegalovírus (Cap. 376), vírus da influenza (Cap. 364) ou Coxsackie A (Cap. 379).

Cerca de 15% dos pacientes que cumprem os critérios de classificação de síndrome de Sjögren[9] (Cap. 268) do American College of Rheumatology podem desenvolver gradualmente um aumento crônico bilateral das glândulas salivares maiores, que se apresentam firmes e indolores ou apenas ligeiramente dolorosas à palpação. Histologicamente, os tumores começam como uma lesão linfoepitelial benigna (sialadenite mioepitelial), mas, após anos de cronicidade, alguns se transformam em linfoma da zona marginal extranodal (Cap. 185).

Na maioria dos pacientes com síndrome de Sjögren, a hipofunção salivar que evolui gradualmente pode prejudicar a fala e a deglutição e causa um padrão característico de cáries dentárias progressivas que leva à perda excessiva de dentes se não ativamente prevenida. Em casos graves, a mucosa oral torna-se seca e pegajosa, não se observa saída de saliva pelos ductos maiores ao se espremer a glândula, e cerca de um terço dos pacientes mostra sinais e sintomas de candidíase eritematosa (discussão anterior e Fig. 425-7).

O componente salivar da síndrome de Sjögren é diagnosticado a partir de um espécime de biópsia de glândula salivar labial que contém de três a cinco glândulas menores e apresenta sialadenite linfocítica focal, na ausência de sialadenite crônica inespecífica ou outra doença, como o granuloma não caseante.[10] Os sintomas de um paciente com secura oral (xerostomia) podem ser causados por uma ampla variedade de condições (Tabela 425-7).

Tabela 425-7

Causas da redução da secreção salivar

TEMPORÁRIAS
Efeitos de curto prazo de uso de medicamentos (p. ex., anti-histamínicos)
Infecções por vírus (p. ex., caxumba)
Desidratação
Condições psicogênicas (p. ex., ansiedade)
CRÔNICAS
Efeitos de medicamentos administrados cronicamente (particularmente antidepressivos, inibidores da monoamina oxidase, neurolépticos, parassimpatolíticos, algumas combinações de drogas para tratar a hipertensão)
Doenças crônicas
Síndrome de Sjögren
Sarcoidose
Vírus da imunodeficiência humana ou infecção por hepatite C
Depressão
Diabetes melito (não controlado)
Amiloidose (primária ou secundária)
Doenças do sistema nervoso central
Outros efeitos do tratamento
Radiação terapêutica para cabeça e pescoço
Doença do enxerto *versus* hospedeiro
Glândulas ausentes ou malformadas (rara)

Várias doenças granulomatosas crônicas, como a sarcoidose (Cap. 95), a tuberculose (Cap. 324) e a hanseníase (Cap. 326), podem causar aumento bilateral e função diminuída das glândulas salivares. As características clínicas e sorológicas da sarcoidose podem ocasionalmente mimetizar intimamente a síndrome de Sjögren, e a distinção deve ser feita por biópsia das glândulas salivares menores.

Alguns pacientes adultos com infecção pelo HIV e a maioria das crianças infectadas intraútero desenvolvem aumento das glândulas salivares maiores e secreção salivar reduzida, que são causados por infiltração linfocítica. O aumento da glândula parótida geralmente representa uma lesão linfoepitelial sólida ou cística (Tabela 425-2).

A *parotidite recorrente da infância* inclui episódios de aumento unilateral ou bilateral da parótida. Durante as crises desta enfermidade, a secreção salivar pode ficar reduzida, mas, em geral, sem sintomas ou sinais secundários proeminentes. Esta condição, de causa desconhecida, em geral regride após a puberdade.

Aumento assintomático da parótida (sialadenose, sialose)

As glândulas parótidas podem desenvolver um aumento simétrico bilateral mole e não doloroso à palpação associado a função salivar normal (Tabela 425-6). O diagnóstico é estabelecido por esta apresentação clínica e sabe-se que a presença de uma das doenças sistêmicas está associada a diabetes melito (Cap. 229), hiperlipoproteinemia (Cap. 206), cirrose hepática (Cap. 153), anorexia ou bulimia (Cap. 219), pancreatite crônica (Cap. 144), acromegalia (Cap. 224) e hipofunção gonadal. Também pode ser resultante do uso de fenilbutazona ou de uma reação a contrastes que contêm iodo. A biópsia das glândulas afetadas não está indicada para o diagnóstico.

Comprometimento da Secreção Salivar sem Aumento das Glândulas

O sintoma muito comum de boca seca (xerostomia) é com mais frequência um efeito colateral de medicamentos administrados cronicamente. Muitas classes de medicamentos reduzem a secreção salivar não estimulada por mecanismos anticolinérgicos ou outros mecanismos (Tabela 425-7). Os pacientes apresentam esses sintomas logo após o início do uso do medicamento, mas produzem saliva suficiente durante uma refeição para a mastigação e a deglutição normais. Todavia, os sintomas e as cáries dentárias associadas são dependentes da dose e aumentam gradualmente com o uso prolongado do medicamento. As classes de medicamentos que produzem os efeitos mais profundos são os antidepressivos tricíclicos, a maioria dos neurolépticos, inibidores da monoamina oxidase e todos os anticolinérgicos. Uma combinação de medicamentos para o tratamento da hipertensão pode causar sintomas de boca seca.

Várias doenças sistêmicas afetam a secreção salivar. Como já observado, a maioria dos pacientes com síndrome de Sjögren, alguns com sarcoidose e alguns com infecção pelo HIV apresentam sintomas de boca seca em vários graus, com ou sem aumento da glândula salivar. Além disso, pacientes portadores de *amiloidose* primária ou secundária, com depósito nas glândulas salivares, podem desenvolver um comprometimento da secreção. O sintoma de xerostomia é mais prevalente em indivíduos que exibem sintomas de depressão, até mesmo naqueles que não estejam tomando nenhum medicamento para este tratamento. Estudos realizados antes da disponibilidade de medicamentos antidepressivos mostraram que os sintomas da depressão estavam associados à secreção salivar diminuída.

A irradiação da região da cabeça e do pescoço para tratar tumores malignos geralmente produz uma sensação intensa de boca seca antes de se completar a terapia. A capacidade secretora se recupera apenas discretamente nos meses seguintes ao tratamento de pacientes com tumores sólidos, mas tem recuperação significativa naqueles com tumores multifocais (p. ex., doença de Hodgkin).

Tratamento

A hipofunção salivar crônica significativa por qualquer causa produz risco de cáries dentárias (e queda dos dentes) em uma proporção aproximada ao comprometimento secretor, mas as cáries podem, em grande parte, ser prevenidas se medidas apropriadas forem tomadas tão logo a hipofunção se inicie. Os dentes remanescentes devem ser protegidos por um programa de prevenção global de cáries dentárias, monitorado por um dentista, que inclui aplicação diária de flúor tópico apropriado e remoção de placa dentária, orientação sobre o controle dos carboidratos cariogênicos da dieta e a colocação de restaurações dentárias apropriadas, se necessário.

O tratamento sintomático da hipofunção salivar leve a moderadamente grave pode incluir sialagogos, como confeitos duros sem açúcar ou goma de mascar sem açúcar, beber goles frequentes de água e o uso de substitutos da saliva à noite, mas nenhum tratamento tópico é útil de modo efetivo.[A4] Os sintomas de hipofunção grave podem ser melhorados com a prescrição de pilocarpina (5 mg quatro vezes ao dia), se não for contraindicada, mas esse tratamento isolado não previne a formação de cáries dentárias.

A candidíase oral eritematosa crônica é uma sequela frequente na xerostomia crônica, e seu tratamento e retratamento, como já observado, melhoram substancialmente os sintomas orais do paciente.

Doença periodontal

As doenças periodontais são um grupo de infecções orais que afetam o periodonto, que corresponde aos tecidos que apoiam e mantêm os dentes nos maxilares. Trata-se de um problema mundial, sendo a causa mais comum de perda dentária. A doença periodontal, na sua forma mais prevalente, está associada ao crescimento excessivo de placa no nível dos dentes e raízes. A maioria dos casos de doença periodontal começa com a inflamação da gengiva — denominada *gengivite* — que pode evoluir para perda de osso que sustenta as raízes dos dentes. Outros subtipos de doença periodontal são reconhecidos com diferentes fatores de risco e histórias naturais. A base do tratamento é a remoção do cálculo subgengival e dos depósitos de biofilme usando métodos mecânicos (escovação dos dentes, uso de fio dental, raspagem, alisamento radicular). Está indicado o encaminhamento para tratamento dentário adequado. Apesar das preocupações crescentes, não existe evidência atual de que a doença periodontal seja um fator de risco independente para doença arterial coronariana.[11]

Referência de Grau A

A1. Femiano F, Buonaiuto C, Gombos F, et al. Pilot study on recurrent aphthous stomatitis (RAS): a randomized placebo-controlled trial for the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic montelukast in subjects unresponsive to topical therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;109:402–407.

A2. Brocklehurst P, Tickle M, Glenny AM, et al. Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9: CD005411.

A3. Davari P, Hsiao HH, Fazel N. Mucosal lichen planus: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15:181–195.

A4. Furness S, Worthington HV, Bryan G, et al. Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;12: CD008934.

Referências Gerais

1. Carlson ER, Ghali GE, Herb-Brower KE. Diagnosis and management of pathological conditions. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70:e232–e271.
2. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am*. 2014;58:281–297.
3. Moyer VA. Screening for oral cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;160:55–60.
4. Chung CH, Zhang Q, Kong CS, et al. p16 protein expression and human papillomavirus status as prognostic biomarkers of nonoropharyngeal head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32:3930–3938.
5. Kalmar J. Oral manifestations of drug reactions. http://emedicine.medscape.com/article/1080772-overview; Accessed March 14, 2015.
6. Le Cleach L, Chosidow O. Clinical practice. Lichen planus. *N Engl J Med*. 2012;366:723–732.
7. Colella G, Cannavale R, Flamminio F, et al. Fine-needle aspiration cytology of salivary gland lesions: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68:2146–2153.
8. Feinstein TM, Lai SY, Lenzner D, et al. Prognostic factors in patients with high-risk locally advanced salivary gland cancers treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Head Neck*. 2011;33:318–323.
9. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:475–487.
10. Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, et al. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2021–2030.
11. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:2520–2544.

Abordagem ao paciente com distúrbios do nariz, dos seios paranasais e da orelha

Andrew H. Murr

Pacientes com distúrbios do nariz, dos seios paranasais e da orelha têm uma grande variedade de queixas principais. Os sintomas nasais mais comuns estão relacionados com rinorreia ou congestão, e ambas podem ser decorrentes de causas alérgicas, infecciosas, inflamatórias, neoplásicas ou estruturais. Distúrbios dos seios paranasais, que normalmente surgem como uma sensação de pressão ou congestão mas por vezes também se manifestam como dor na face ou mesmo dor de cabeça (Cap. 398), apresentam um conjunto de causas semelhantes. Queixas comuns da orelha incluem dor, zumbidos, perda de audição (Cap. 428) e sintomas vestibulares (Cap. 428), comumente descritos pelo paciente como tonturas, mas reconhecidos pelo médico como vertigem, que é diferente da sensação de desmaio que caracteriza a pré-síncope e a síncope (Caps. 51 e 62). A epistaxe, que é a hemorragia do nariz, em geral, é facilmente distinta da hemoptise da árvore brônquica (Cap. 83) ou hematêmese proveniente do trato gastrointestinal (Cap. 135).

A perda de audição (Cap. 428) e os sintomas vestibulares (Cap. 428) são discutidos em outra parte, assim como o olfato, a sensação relacionada com o paladar (Cap. 427) e os detalhes dos tumores da cabeça e do pescoço (Cap. 190). Este capítulo enfoca a abordagem de pacientes com outras queixas comuns de nariz, seios paranasais e orelha.

Queixas nasais e sinusais

Rinite e Sinusite

Definição

A rinite é geralmente definida como qualquer processo inflamatório no nariz, sendo o resultado comum uma sensação de excesso de muco ou congestão nasal. O paciente pode ter uma sensação de gotejamento anterior ou posterior de secreção pelo nariz. A descarga nasal anterior pode ser percebida pelo paciente como sendo acompanhada por uma atividade como comer (rinite gustativa) e pode ser visível a um observador. A descarga nasal posterior é mais nebulosa e subjetiva, mas é muito comum e é referida como gotejamento nasal posterior.

Em geral, a rinite e a sinusite agudas descrevem condições inflamatórias do nariz e dos seios nasais que duram menos de quatro semanas. A rinite e a sinusite crônicas persistem por mais de três meses, apesar do tratamento. A rinite e a sinusite agudas recorrentes são definidas por exacerbações que ocorrem quatro ou mais vezes por ano e duram de sete a 10 dias por episódio. A rinite e a sinusite subagudas definem sintomas que persistem entre 4 e 12 semanas e resolvem completamente com o tratamento.

Epidemiologia

A razão mais comum para que o paciente procure o aconselhamento médico nos Estados Unidos diz respeito aos problemas relacionados com a rinite e a sinusite. Mais de 20 milhões de consultas de pacientes por ano são dedicadas a esta queixa, e são gastos bilhões de dólares em medicamentos visando à melhora da condição física.

Fisiopatologia

Os humanos normalmente produzem cerca de dois litros de muco por dia a partir do revestimento nasal. O nariz funciona primariamente como um sistema de umidificação e filtragem, uma vez que é recoberto por um muco nasal limpo e renovado, com a função de aprisionar partículas de materiais e organismos. O revestimento nasal e dos seios consiste em um epitélio respiratório pseudoestratificado ciliado; os cílios (em circunstâncias normais) funcionam de forma altamente organizada e ordenada para transportar partículas de material aprisionadas no muco nasal de modo que o muco possa ser engolido, evitando assim a deposição nos brônquios. O nariz também serve como órgão de olfato (Cap. 427) para permitir aos pacientes discernir gostos e evitar alimentos estragados que poderiam causar doenças.

O sistema nervoso parassimpático controla tanto o tônus vascular quanto a produção de muco pelo nariz. Condições inflamatórias, como o resfriado comum, podem causar edema na mucosa nasal e nos seios paranasais, destacando o ciclo nasal regido pelo controle parassimpático neural. Em estado normal, um lado do nariz é relativamente descongestionado e o outro lado é relativamente congestionado devido ao ingurgitamento vascular. Essa dilatação vascular permite a umidificação e o aquecimento do ar inspirado e poderá também afetar a capacidade de discernir odores no processo do olfato. Durante a rinite, a inflamação piora a diferença normal relativa entre o lado descongestionado e o congestionado do nariz, e pode ser entendida como um entupimento nasal desconfortável que muda de um lado para o outro ao longo de um período de várias horas.

A sinusite difere da rinite porque o termo implica uma causa infecciosa, em vez de disfunção fisiológica. No entanto, vários mecanismos de inflamação, além de infecção, podem dar início ao que atualmente é denominado sinusite.

Manifestações clínicas

Quando a função normal da mucosa é perdida, os pacientes frequentemente se queixam de crostas ou obstrução nasal, hipersecreção ou gotejamento posterior nasal, tosse, pressão facial e fadiga. A obstrução nasal, que muda de lado a lado durante o dia, é comum em muitos tipos de rinite e pode ser considerada uma exacerbação da fisiologia normal.

Os principais sintomas da sinusite (Tabela 426-1) incluem pressão facial, congestão ou pressão na face, obstrução nasal, rinorreia e anosmia. Os sintomas menores incluem dor de cabeça, halitose, fadiga, dor de dente, tosse e pressão na orelha. Os sinais principais incluem rinorreia purulenta observada em exame endoscópico e, com casos agudos, febre. Dor é uma queixa frequente na sinusite aguda, mas pouco comum com sinusite crônica. Pacientes com sinusite crônica frequentemente relatam uma vaga pressão facial que parece por vezes piorar. Os pacientes com simusite aguda podem manifestar dor facial discreta, mas também têm secreção purulenta nasal evidente, muitas vezes com febre franca. É importante notar que a dor facial não é um sintoma de sinusite crônica na ausência de outros sinais e sintomas nasais. Geralmente, imagina-se que haja sinusite na presença de, pelo menos, dois dos fatores principais, um dos fatores principais e dois dos fatores menores, ou purulência no exame nasal.

Tabela 426-1

Fatores principais e secundários da sinusite

FATORES PRINCIPAIS	FATORES SECUNDÁRIOS
Dor ou pressão na face (em conjunto com outros sintomas nasais)	Dor de cabeça
Plenitude facial	Halitose
Obstrução nasal	Fadiga
Secreção nasal ou purulência	Dor de dente
Febre (na rinossinusite aguda)	Febre (na rinossinusite não aguda)
	Tosse
	Pressão ou plenitude no ouvido

Diagnóstico

Histórico

Um histórico completo deve sondar se os pacientes têm utilizado, por conta própria ou por prescrição, medicamentos como anti-histamínicos, descongestionantes, mucolíticos, analgésicos, estabilizadores de mastócitos e mesmo corticosteroides tópicos ou sistêmicos, e se eles têm ajudado a melhorar a condição física. Além disso, outras prescrições medicamentosas têm efeitos secundários que afetam a fisiologia nasal, incluindo anticoncepcionais, medicamentos anti-hipertensivos que causam vasodilatação sistêmica, ácido acetilsalicílico, corticoides e antibióticos. Questões específicas sobre as alergias são importantes, incluindo sazonalidade ou fatores ambientais, presença ou ausência de animais, sensibilidade a alimentos, mudanças recentes no ambiente e nas condições de vida, com especial ênfase para tapetes antigos ou novos, colchões, filtros de ar condicionado ou paredes interiores recém-pintadas. O paciente deve ser questionado sobre testes cutâneos alérgicos anteriores ou outros testes.

O histórico recente de outros membros da família ou colegas doentes sugere um processo infeccioso. Um médico astuto frequentemente suspeita de um processo infeccioso por notar a semelhança e a duração dos sintomas de outros pacientes; esta informação pode ser relatada aos pacientes para que eles saibam o que esperar em termos de tempo e recuperação. Um cuidadoso histórico médico pregresso deve permitir determinar se as condições como cirurgia nasal anterior ou traumatismo, doenças granulomatosas, fibrose cística (Cap. 89), condições reumatológicas, deficiências imunológicas (Cap. 250) ou outros problemas podem ser fatores associados. A congestão nasal unilateral suscita uma preocupação tanto para uma anormalidade anatômica, como um desvio de septo, talvez relacionado com trauma anterior, um pólipo ou outras massas neoplásicas, ou até mesmo um corpo estranho.

Exame Físico

O nariz deve ser inspecionado com um espéculo nasal para avaliar a anatomia do septo nasal (Fig. 426-1), o aspecto mais anterior da concha nasal inferior (Fig. 426-2), bem como a possibilidade de grandes pólipos nasais (Fig. 426-3) ou de outras massas. Em pacientes com rinite alérgica, o exame físico pode revelar uma concha nasal inferior pálida e edemaciada, enquanto as secreções nasais copiosas são mais aparentes nas infecções virais. Com a pulverização do nariz com um descongestionante tópico como a fenilefrina (Neo-Sinefrina®) ou oximetazolina, o meato médio, que é o espaço aéreo entre a concha nasal média e a parede nasal lateral, muitas vezes pode ser examinado para visualização de pólipos nasais ou secreção purulenta. O exame da boca e da orofaringe incluindo a parede posterior da faringe, com um abaixador de língua, se necessário, pode por vezes identificar um fluxo de secreção purulenta nasal posterior. A palpação do seio nasal e a transiluminação, embora parte da arte da medicina, não são suficientemente confiáveis para o diagnóstico. A capacidade do doente para abrir a boca sem limitação ajuda a excluir o trismo, o que às vezes pode ser causado por infecção profunda no pescoço.

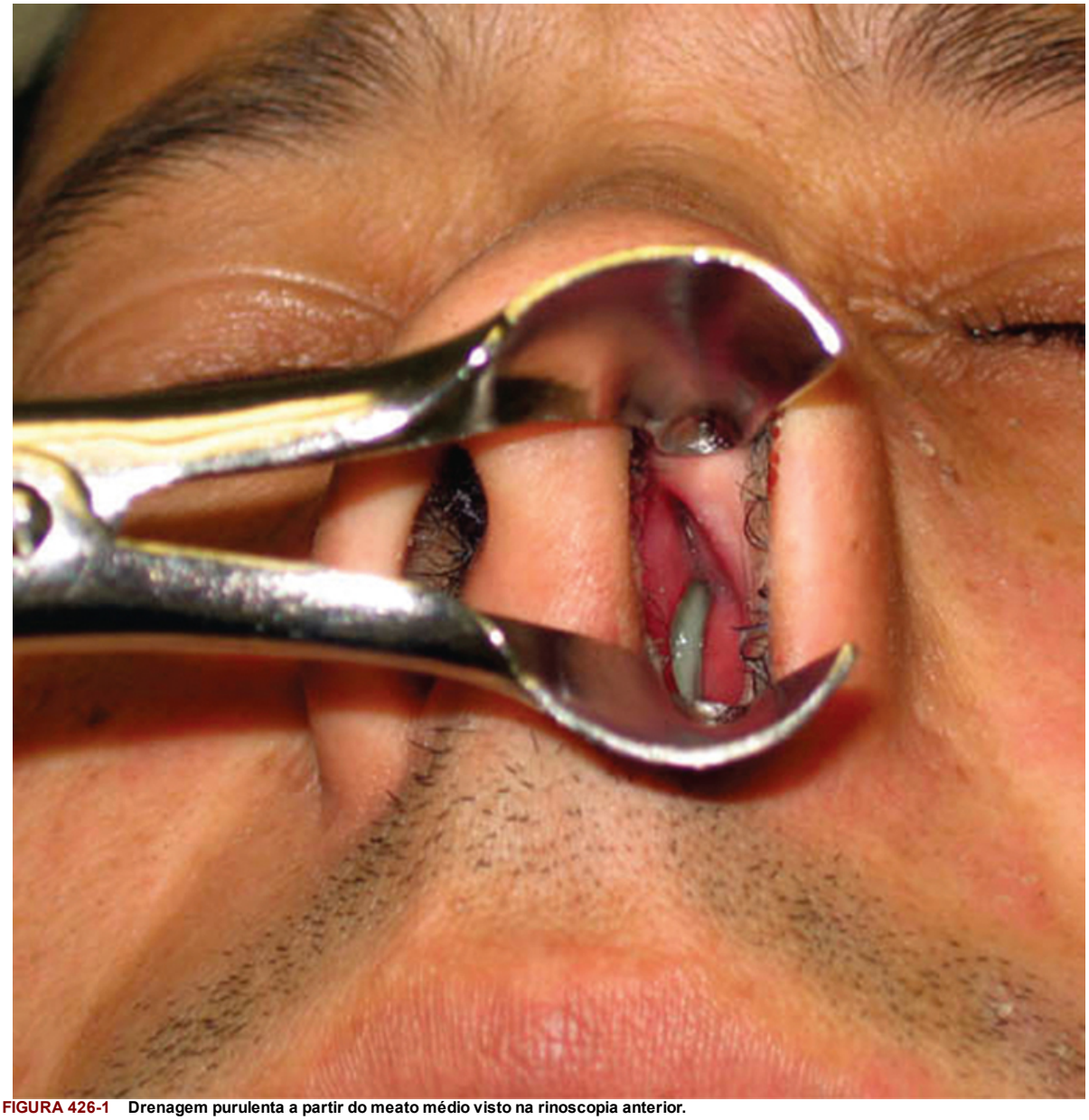

FIGURA 426-1 **Drenagem purulenta a partir do meato médio visto na rinoscopia anterior.**

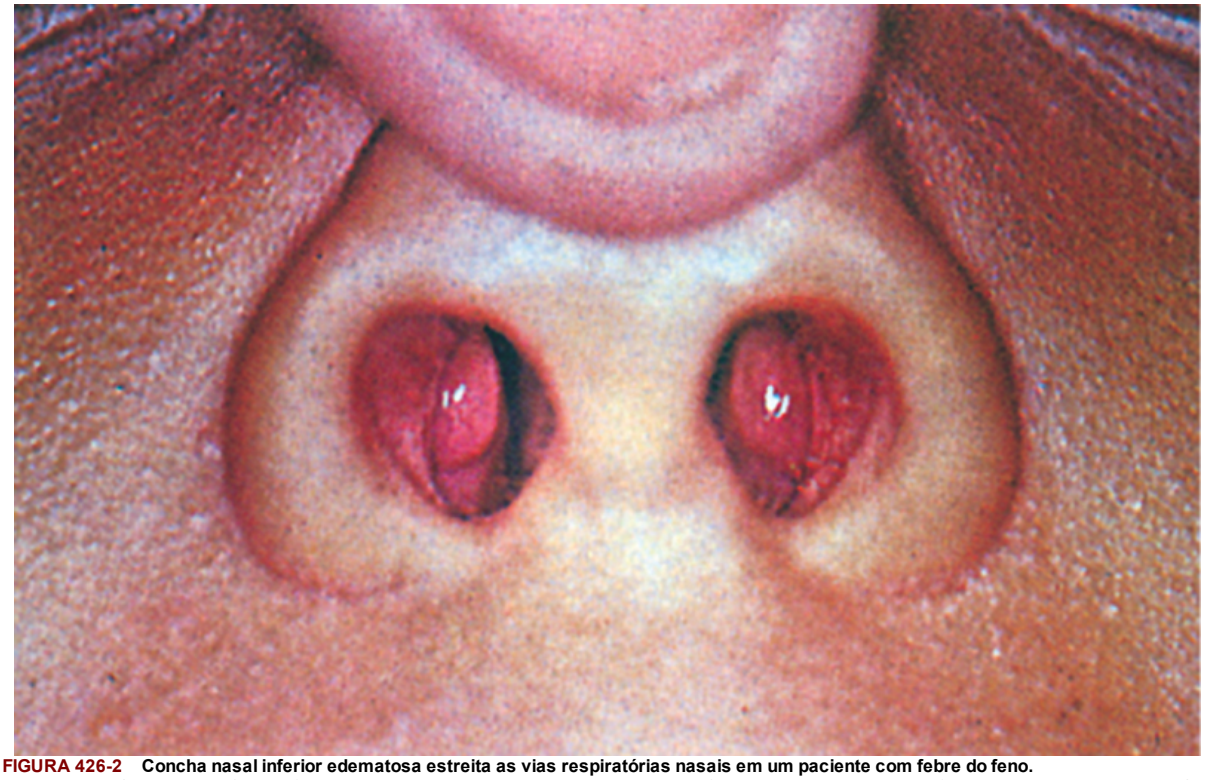

FIGURA 426-2 Concha nasal inferior edematosa estreita as vias respiratórias nasais em um paciente com febre do feno.
Exame Físico. (De Dhillon RS, East CA, eds. *Ear, Nose and Throat and Head and Neck Surgery*, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:34.)

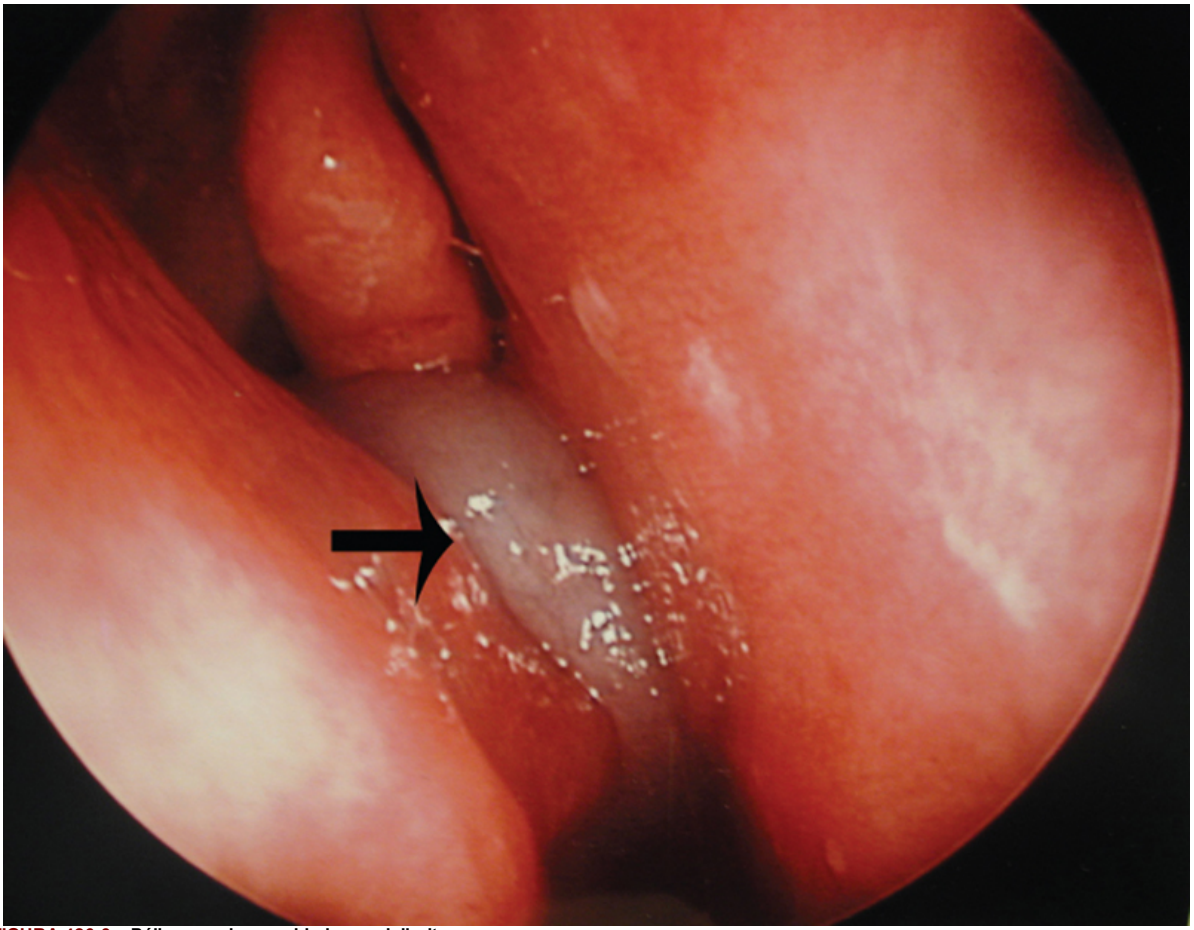

FIGURA 426-3 Pólipo nasal na cavidade nasal direita.
Observa-se um pólipo no lado direito imediatamente abaixo do corneto médio, junto ao septo nasal. É mais pálido do que o tecido circundante.

Deve ser realizado um exame completo da cabeça e do pescoço para buscar por sinais de traumas recentes ou antigos, como equimoses sob as pálpebras, inchaço dos tecidos moles da face ou um desvio do dorso nasal. O pescoço deve ser palpado para adenopatia (Cap. 168) ou outras massas.

Um exame oftalmológico básico deverá ser realizado para avaliar a função pupilar, os movimentos extraoculares e um possível nistagmo (Cap. 424). Um exame da orelha, ou otoscopia, deverá ser conduzido para avaliar a membrana timpânica bilateralmente. Em pacientes com anormalidade da membrana do tímpano ou queixa concomitante de perda auditiva ou desequilíbrio (Cap. 428), pode ser utilizada a pneumatoscopia usando um bulbo de ar anexado ao otoscópio para insuflar o canal da orelha e avaliar a mobilidade da membrana timpânica; mobilidade diminuída sugere efusão da orelha média. O teste de Weber e Rinne usando um diapasão de 512 Hz avalia a perda auditiva condutiva, principalmente perda unilateral.

O exame endoscópico do nariz, quase sempre realizado por um especialista, é o "padrão-ouro" para avaliação da rinite e da sinusite. O alcance de uma fibra óptica flexível ou rígida pode permitir uma excelente inspeção do septo, das conchas nasais, do meato médio e do recesso esfenoetmoidal, bem como a inspeção direta da nasofaringe, do orifício da tuba auditiva e da fossa de Rosenmuller, que é exatamente anterior à tuba auditiva na nasofaringe e é muitas vezes o local de origem do carcinoma nasofaríngeo (Cap. 190). Uma endoscopia mais flexível pode ser usada para inspecionar a orofaringe, a laringe e a maior parte da hipofaringe (Cap. 429).

Achados Laboratoriais

Culturas

Culturas da narina ou da cavidade nasal inferior geralmente não têm utilidade e não são recomendadas. Uma cultura endoscopicamente guiada do meato médio por um especialista pode ajudar a orientar o tratamento de pacientes imunocomprometidos com doença aguda, pacientes com suspeita de rinossinusite bacteriana aguda, casos refratários de rinossinusite crônica ou aqueles cuja sinusite é suspeita de causar meningite secundária, epidural ou abscesso subdural, abscesso cerebral, envolvimento orbital ou trombose de seio cavernoso.

Outros Testes

Um esfregaço nasal pode revelar eosinófilos consistentes com rinite alérgica (Cap. 251). Do mesmo modo, o teste da pele ou RAST (*radioallergosorbent test*) podem ajudar a identificar o que desencadeia a alergia (Cap. 249). Em pacientes com sinusite aguda, um leucograma com diferencial pode ser útil. Em pacientes com sinusite crônica, os níveis séricos de imunoglobulinas podem ser úteis: níveis altamente elevados de imunoglobulina E (IgE) podem levantar suspeitas de sinusite fúngica alérgica, enquanto níveis baixos de IgG e outras subclasses sugerem imunodeficiência (Cap. 250). Se o paciente tem crostas nasais crônicas como principal queixa, podem ser considerados os testes sorológicos para sarcoidose (Cap. 95), granulomatose com poliangiite (anteriormente denominada granulomatose de Wegener) (Cap. 270), linfoma de células T (Cap. 185), sífilis (Cap. 319), tuberculose (Cap. 324), síndrome de Sjögren (Cap. 268) e outras doenças inflamatórias crônicas. Infecções relativamente raras como rinoscleroma também podem estar presentes, de modo que a biópsia e as culturas podem ser indicadas para ajudar a revelar o diagnóstico. O uso de substâncias ilícitas, como a cocaína, deve ser considerado, porque pode causar descamação nasal crônica. Em um paciente com longo histórico de sinusite desde a infância, também se deve considerar fibrose cística (Cap. 89).

Exames por Imagem

O exame de tomografia computadorizada (TC) sem contraste é indicado para pacientes com rinite e sinusite conhecidas ou suspeitas. A TC geralmente é realizada para documentar a presença da doença ou os efeitos do tratamento na melhora da doença. A TC com contraste é usada para avaliar as complicações da sinusite. Finalmente, a TC é essencial antes de qualquer tratamento cirúrgico dos seios paranasais por causa das informações anatômicas que fornece ao cirurgião. Opacificação ou outros achados em uma TC (Fig. 426-4) podem às vezes distinguir entre as diversas causas da sinusite. Filmes radiográficos têm pouca utilidade e geralmente não são recomendados. A ressonância magnética (RM) é ocasionalmente útil, especialmente quando se avaliam os tumores ou processos que erodem o tecido ósseo e estão próximo ao cérebro ou ao olho.

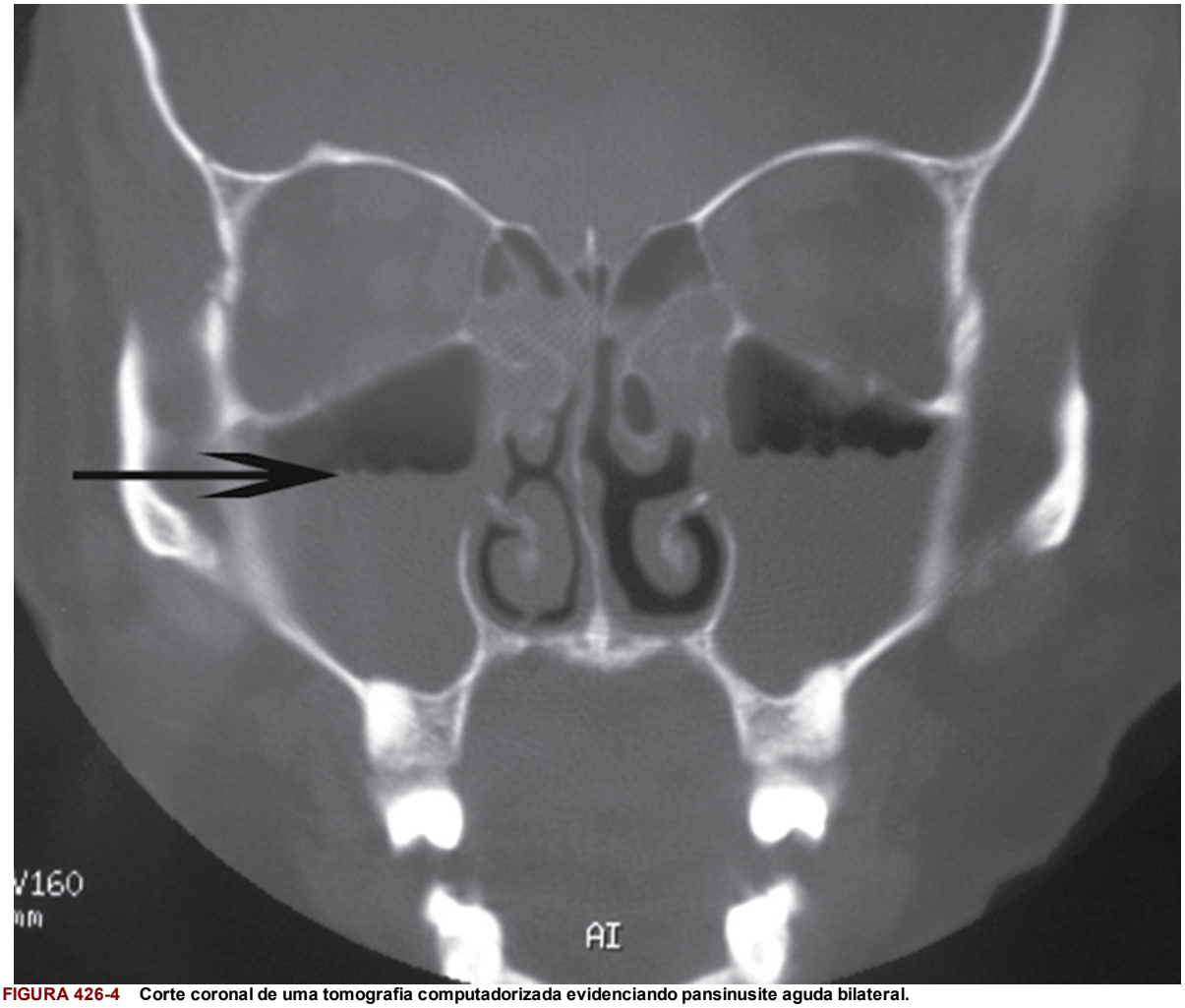

FIGURA 426-4 **Corte coronal de uma tomografia computadorizada evidenciando pansinusite aguda bilateral.**
Existem níveis hidroaéreos nos seios maxilares que, se aspirados, podem ser enviados para microbiologia.

Diagnóstico Diferencial

O desenvolvimento rápido de sintomas relacionados com os seios paranasais sugere infecção do trato respiratório superior, especialmente se o paciente tem também típicossintomas sistêmicos, como artralgia, mialgia, febre, calafrios, sintomas gastrointestinais, além de tosse e congestão nasal, gotejamento nasal posterior e dor de cabeça. Em comparação, a rinossinusite bacteriana aguda causa pressão facial e descarga purulenta nasal posterior. A doença viral pode progredir para uma infecção bacteriana secundária, que pode se tornar crônica. Um início agudo da alergia inalatória é frequentemente sazonal ou pode ser traçado por um determinado desencadeante (Cap. 251). A rinite alérgica normalmente responde a uma tentativa empírica de anti-histamínicos, enquanto as rinites virais ou bacterianas não respondem.

A sinusite crônica deve ser diferenciada da rinite, que não é acompanhada pelo mesmo grau de inflamação incessante. Os tipos de rinite incluem a rinite gustativa associada à alimentação, rinite da gravidez, rinite relacionada com o abuso de vasoconstritores tópicos (rinite medicamentosa), rinite associada ao uso de drogas ilícitas (p. ex., cocaína ou metanfetamina), rinite senil, rinite vasomotora presumivelmente relacionada com um estado hipersecretório mediado pelo sistema nervoso parassimpático e rinite alérgica perene, cuja marca é a falta da sazonalidade.

A sinusite crônica pode ser causada por infecção viral crônica, infecção bacteriana crônica, infecção fúngica crônica e alergias crônicas. Muitas vezes, é difícil identificar uma determinada causa, mas o fator comum subjacente é muitas vezes de natureza inflamatória. Embora a punção na parede anterior dos seios maxilares fosse utilizada para o diagnóstico e tratamento antes da era da TC, técnicas de cultura endoscopicamente guiadas combinadas com imagens de TC atualmente são o padrão de tratamento, com exceção para a sinusite bacteriana aguda dos maxilares, para a qual é desejável a descompressão cirúrgica, ou para alguns casos de sinusite refratária em pacientes imunocomprometidos ou pacientes em unidade de cuidados intensivos, para os quais a cultura direta pode orientar a tratamento antibiótico.

As imagens de TC podem revelar mucoceles, que são seios individualmente bloqueados que continuam a secretar muco e podem lentamente corroer o osso, expandir para envolver os olhos e o cérebro, ou tornar-se agudamente infectados. Um micetoma, que é uma "bola de fungo" isolada em um seio, na TC tem uma hiperdensidade característica dentro de uma opacificação de seio. Micetomas (Cap. 342) não são invasivos, mas podem corroer o osso por necrose de pressão sobre um longo período.

Cistos de retenção de muco, frequentemente presentes no seio maxilar, são manifestados como uma opacificação esférica; estima-se que 10% da população tenha cisto de retenção de muco, que em geral é assintomático.

Tratamento

Tratamento Medicamentoso

Rinite Infecciosa

A rinite viral é tratada com cuidados de suporte, incluindo a substituição de fluido e o tratamento dos componentes da síndrome febril com acetaminofeno ou medicação anti-inflamatória não esteroide. O vapor tem um ligeiro efeito descongestionante, e a vitamina C e uma boa nutrição podem ajudar a acelerar a resolução dos sintomas. Descongestionantes orais (p. ex., pseudoefedrina 120 mg a cada 12 horas durante vários dias), mucolíticos (p. ex., guaifenesin 200 a 400 mg a cada 4-6 horas por vários dias) e brometo de ipratrópio (0,03% ou 0,06%, dois *sprays* de cada lado do nariz a cada 12 horas durante vários dias) são potencialmente benéficos.

Na rinite purulenta aguda ou na rinossinusite aguda diagnosticadas clinicamente, com menos de 10 dias de duração, os antibióticos não apresentam benefício, uma vez que o diagnóstico de rinossinusite bacteriana com base na história clínica e no exame físico é muito impreciso.[A1] [A2] Por exemplo, nos pacientes com rinossinusite aguda, um curso de 10 dias de amoxicilina não reduz os sintomas avaliados no dia 3 e 10 comparativamente com o placebo, e produz melhora apenas ligeira no dia 7.[A3]

Dado que os potenciais efeitos colaterais dos antibióticos não são triviais, estes devem ser reservados para o paciente com alta probabilidade de infecção bacteriana. Os melhores preditores clínicos para a presença de rinossinusite bacteriana *aguda* em vez de rinossinusite viral incluem a persistência dos sintomas durante 10 dias ou mais sem evidência de melhora clínica; febre elevada (> 39° C ou 102° F) com exsudato nasal purulento ou dor facial durante pelo menos 3-4 dias consecutivos; ou o agravamento dos sintomas mais de cinco dias após o surgimento de uma aparente infecção viral do trato respiratório superior. Aos pacientes que cumpram um ou mais destes três critérios, a Infectious Diseases Society of America[1] recomenda antibioticoterapia empírica, de preferência com amoxicilina-clavulanato (875 mg/125 mg oralmente duas vezes por dia, aumentando para 2.000 mg/125 mg oralmente duas vezes por dia em pacientes com febre superior a 39° C ou 102° F, imunocomprometidos ou com uso recente de antibióticos). Em pacientes que são alérgicos à penicilina, as melhores alternativas são a doxiciclina (100 mg oralmente duas vezes por dia) ou uma fluoroquinolona (p. ex., levofloxacina 500 mg oralmente uma vez por dia ou moxifloxacina 400 mg oralmente uma vez por dia); em termos comparativos, os macrolídeos como trimetoprima-sulfametoxazol e cefalosporinas de segunda e terceira gerações por via oral não são recomendados devido ao elevado nível de resistência. A duração habitual do tratamento é de 5-7 dias, independentemente do fármaco escolhido. As lavagens nasais com soro fisiológico ou soro hipertônico podem ser adjuvantes úteis nos pacientes com rinossinusite bacteriana aguda,[A4] mas os descongestionantes e os anti-histamínicos tópicos não são úteis. Se o paciente piora apesar de 72 horas de tratamento ou se não melhora após 5-7 dias, a avaliação subsequente deve incluir uma TC para localizar a infecção e culturas — quer colhidas por aspiração direta do seio quer por colheitas endoscópicas através do meato médio; outras culturas não são apropriadas.

Sinusite crônica é um termo que inclui múltiplos mecanismos fisiopatológicos e implica uma duração prolongada de sintomas relativos aos seios paranasais que são refratários ao tratamento sintomático por um período superior a pelo menos três meses. A sinusite crônica apresenta-se com congestão nasal, drenagem nasal, pressão facial e por vezes anosmia. Ao contrário da sinusite aguda, pacientes com sinusite crônica não apresentam normalmente febre ou cefaleia intensa. Os corticosteroides, quer sob a forma de *spray* tópico (p. ex., acetonido de triamcinolona, dois *sprays* de 55 µg em cada narina uma vez por dia; furoato de mometasona, dois *sprays* de 50 µg em cada narina uma vez por dia; propionato de fluticasona, dois *sprays* de 50 µg em cada narina uma vez por dia; ou budesonida, dois *sprays* de 32 µg em cada narina uma vez por dia) durante seis semanas, quer administrados sob a forma oral com regime de desmame (40 mg de prednisona durante cinco dias, seguidos de 30 mg por dia durante cinco dias, seguidos de 20 mg por dia durante cinco dias, seguidos de 10 mg por dia durante cinco dias; ou comprimidos de 4 mg de metilprednisolona começando com 24 mg no primeiro dia e desmamando 4 mg em dias alternados ao longo de seis dias) são a base do tratamento dos sintomas da rinossinusite crônica. As culturas obtidas por via endoscópica através do meato médio podem ajudar a definir os pacientes que podem melhorar com o tratamento antibiótico orientado pelas culturas. Os antifúngicos, incluindo o itraconazol sob a forma oral ou de aerossol e a anfotericina B na forma de aerossol, não parecem apresentar benefício no tratamento da sinusite crônica típica.[A5]

Rinite Alérgica

A rinite alérgica (Cap. 251) responde a vários anti-histamínicos, como cloridrato de difenidramina (25 a 50 mg a cada quatro a seis horas), loratadina (5 mg duas vezes por dia ou 10 mg por dia), cloridrato de cetirizina (10 mg por dia) e cloridrato de fexofenadina (60 mg, duas vezes por dia ou 120 mg/dia) e esteroides nasais tópicos, incluindo triancinolona acetonida (dois *sprays* [55 µg] para cada narina todos os dias), furoato de mometasona (dois *sprays* [50 µg] para cada narina todos os dias), propionato de fluticasona (dois *sprays* [50 µg] para cada narina todos os dias) e budesonida (dois *sprays* [32 µg] para cada narina todos os dias). Esteroides orais, como predinisona e metilpredinisolona em várias doses também são, por vezes, úteis. Às vezes é recomendada a dessensibilização alérgica, quando um alérgeno distinto inicia uma forte reação em um paciente. A dessensibilização alérgica, mediante injeções ou por via sublingual, pode ser especificamente benéfica em algumas doenças inflamatórias, como a rinite alérgica.

Os esteroides nasais tópicos podem ser benéficos quando a rinossinusite aguda é confirmada por radiografia ou por endoscopia nasal.[A6] Contudo, os esteroides intranasais tópicos não apresentam benefício comprovado no tratamento da sinusite diagnosticada por médicos dos cuidados de saúde primários com base apenas em elementos de ordem clínica[A7] ou no tratamento do resfriado comum.[A8] Os esteroides nasais tópicos são comumente usados com bons efeitos clínicos em pacientes com rinossinusite crônica.

Tratamento Cirúrgico

Pacientes com sintomas importantes, que não respondem ao tratamento ou que apresentem infecções incomuns, ou recorrentes, ou resistentes, devem ser encaminhados a um especialista para avaliação subsequente e tratamento (Tabela 426-2). A cirurgia está recomendada em pacientes com neoplasias benignas, mucoceles, angiofibromas nasofaríngeos juvenis e alguns tipos de neoplasias. A cirurgia pode corrigir os desvios do septo nasal e a obstrução nasal anatomicamente relacionada. A cirurgia dos cornetos inferiores pode ser benéfica na rinite refratária. A cirurgia endoscópica funcional, que foi concebida para preservar a função mucociliar e é efetuada com endoscópios através da narina sem incisões cutâneas, pode ser útil na sinusite aguda recorrente e na rinossinusite crônica.[A9]

Tabela 426-2

Quando encaminhar um paciente com uma presumível rinossinusite bacteriana ao otorrinolaringologista

- Temperatura > 39° C (> 102° F); edema orbitário; cefaleia intensa, alterações visuais, alteração do estado de consciência, sinais meníngeos
- Falha de mais de dois ciclos de antibioticoterapia
- Infecções nosocomiais, anormalidades anatômicas
- Paciente imunocomprometido ou com múltiplas comorbidades
- Agentes patogênicos incomuns ou resistentes
- Sinusite fúngica ou doença granulomatosa
- Episódios recorrentes sugestivos de sinusite crônica

Adaptado de Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54:e72-e112.

Pólipos Nasais

Durante a avaliação dos sintomas de rinite ou sinusite, o exame físico pode revelar pólipos nasais. Os pólipos nasais muitas vezes se apresentam com sintomas de obstrução nasal e anosmia associados a sintomas típicos de rinite. Quando os pólipos estão presentes, a congestão nasal é frequentemente acentuada. Por vezes, os pacientes com sintomas prolongados apresentam uma massa visível na narina. Raramente a assimetria facial ou o envolvimento orbitário são sinais de apresentação de pólipos nasais que permanecem incógnitos durante muito tempo. O paciente com pólipos nasais pode referir mais frequentemente dor facial ou da orelha do que os pacientes com rinite sem pólipos.[2]

Os pólipos nasais originam-se normalmente próximo dos seios etmoidais no meato médio e estendem-se em direção ao nariz, onde bloqueiam a via aérea nasal e/ou os seios. Os pólipos nasais podem ser causados por inflamação crônica e também ocorrem com frequência como parte de um distúrbio metabólico raro do metabolismo do ácido araquidônico desencadeado pela ingestão de ácido acetilsalicílico — conhecido por doença respiratória exacerbada pelo ácido acetilsalicílico. Também conhecida como tríade de Samter, os pacientes com esta síndrome apresentam asma que é exacerbada pela ingestão de ácido acetilsalicílico, um exantema precipitado pelo ácido acetilsalicílico e frequentemente apresentam polipose nasal crônica de difícil controle. Acredita-se que esta constelação de sintomas seja causada pela inflamação desencadeada pelos leucotrienos, cuja produção está aumentada pelo bloqueio de prostaglandinas causado pelo ácido acetilsalicílico e, algumas vezes, por outros fármacos anti-inflamatórios não esteroides. O papilomavírus humano (Cap. 373) pode causar um papiloma invertido, que se apresenta como um pólipo causando obstrução nasal unilateral. Esta neoplasia inicialmente benigna responde à excisão cirúrgica, mas pode malignizar. Pólipos são também observados em pacientes com fibrose cística, especialmente em pacientes com a mutação delta F508 (Cap. 89), e em indivíduos com sinusite fúngica alérgica, que se manifesta por níveis elevados de IgE, culturas positivas para fungos (geralmente para aspergilose), cristais de Charcot-Leyden no exame histopatológico, densidades características na TC e polipose nasal, que é frequentemente, mas nem sempre, unilateral. Pólipos antrais no nível das coanas podem-se estender para a cavidade nasal ou para a nasofaringe e causar obstrução.

Os pólipos nasais podem ser visíveis num exame criterioso (Fig. 426-3) e sua extensão pode ser objetivada por meio de TC (Fig. 426-5). A polipose nasal unilateral é sugestiva de pólipos antrais nas coanas, neoplasias, papilomas invertidos ou sinusite fúngica alérgica; recomenda-se biópsia precoce nesses casos.

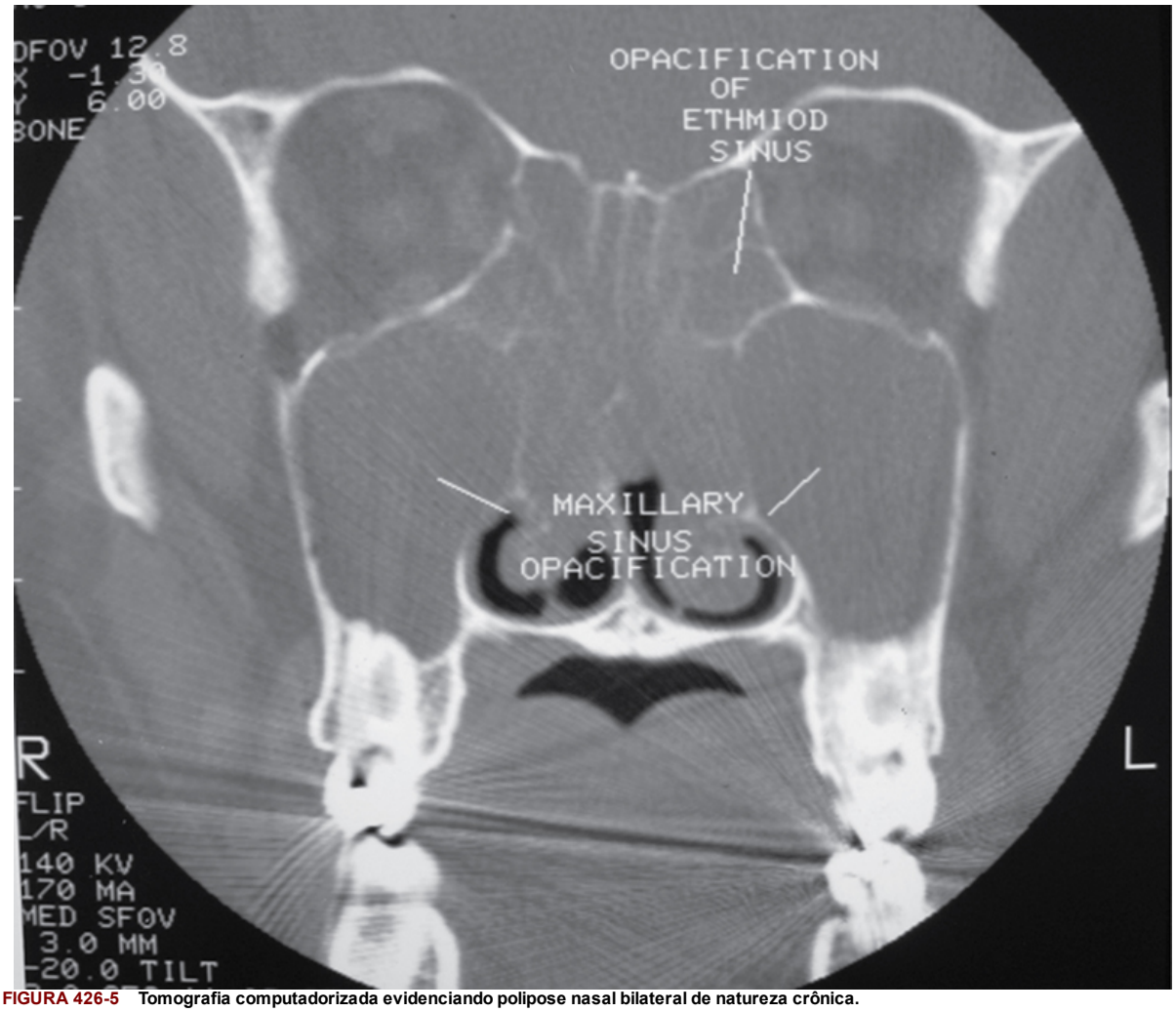

FIGURA 426-5 **Tomografia computadorizada evidenciando polipose nasal bilateral de natureza crônica.**

Os pólipos nasais inflamatórios benignos respondem aos esteroides orais, tanto na dose de ataque seguida de desmame quanto, em casos raros, em pequenas doses de esteroides orais titulados diariamente, como a prednisona (40 mg por dia durante cinco dias, seguidos de 30 mg por dia durante cinco dias, seguidos de 20 mg por dia

durante cinco dias, seguidos de 10 mg por dia durante cinco dias) ou metilprednisolona (começando com 24 mg no primeiro dia e desmamando 4 mg em dias alternados ao longo de seis dias).[A10] Esteroides tópicos também são eficazes no tratamento dos pólipos nasais.[A11]

A cirurgia para a polipose nasal benigna pode melhorar o controle sintomático e reduzir a necessidade de esteroides orais. A cirurgia está sempre recomendada nos papilomas invertidos, nos pólipos antrais das coanas e nas mucoceles, e a cirurgia é provavelmente útil se a sinusite aguda causar complicações do sistema nervoso central como abscesso cerebral (Cap. 413), meningite (Cap. 412), abscesso epidural, abscesso subdural ou abscesso orbitário. Ocasionalmente, a cirurgia pode ser necessária quando um pólipo com crescimento agressivo causa erosão da órbita ou da base do crânio. A sinusite fúngica alérgica é frequentemente tratada com uma combinação de cirurgia, corticosteroides e, por vezes, imunoterapia.

Epistaxe

Para um paciente com epistaxe, é inicialmente crítico determinar a gravidade da perda de sangue. Hemorragia persistente pode resultar de varfarina, agentes antiplaquetários ou qualquer outra deficiência de plaquetas (Caps. 172 e 173) ou deficiência na coagulação (Cap. 174). O exame físico deve centrar-se na inspeção do septo anterior, que é o ponto de origem mais frequente para epistaxe. Frequentemente os vasos sanguíneos dilatados no septo anterior podem ser vistos com rinoscopia anterior (Fig. 426-6). A combinação de otite média unilateral, epistaxe, congestão nasal e massa cervical poderia ser relacionada com carcinoma nasofaríngeo. Entre os tumores raros que podem surgir com sangramento nasal, inclui-se o angiofibroma nasofaríngeo juvenil em pacientes do sexo masculino.

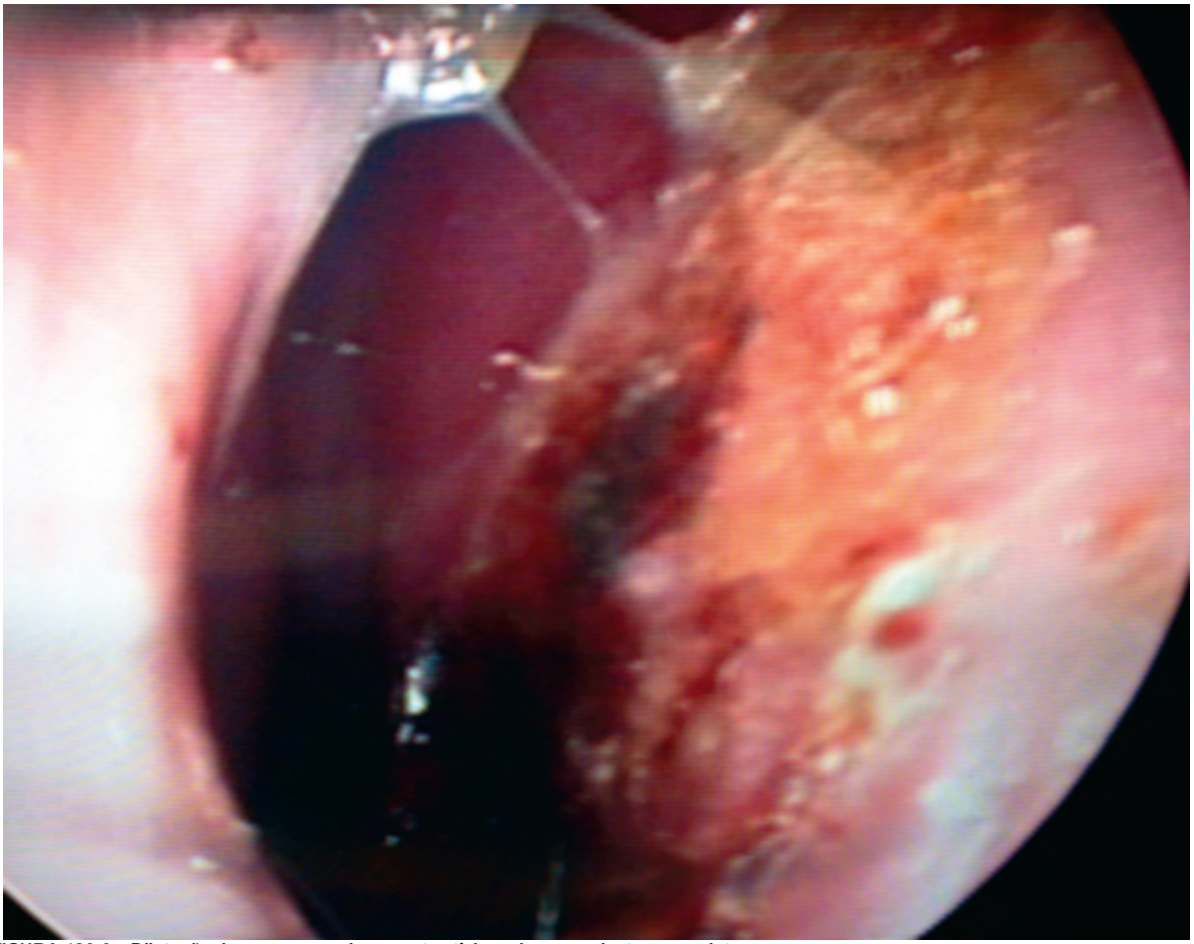

FIGURA 426-6 **Dilatação dos vasos nasais e crostas típicas de um paciente com epistaxe.**

A epistaxe pode ser tratada por pressão local, tampões (usando esponjas nasais, balões ou gaze de 1/2 polegada por 72 polegadas impregnada com geleia de petróleo [vaselina líquida]), umidificação e hidratação. A hospitalização e a transfusão raramente são necessárias. A dosagem dos medicamentos causadores de epistaxe deve ser reduzida ou interrompida temporariamente, se possível. Medicação vasoconstritora tópica, como oximetazolina *spray*, dois *sprays* em cada narina a cada 12 horas por três dias, pode ajudar a prevenir a epistaxe persistente. Ocasionalmente, são usados *lasers* ou outros tipos de cautério para melhorar o problema. Às vezes, a oclusão cirúrgica arterial ou oclusão arterial neurorradiológica intervencionista pode identificar uma área de hemorragia específica.

Dor na orelha

Definição

A dor na orelha, ou otalgia (Tabela 426-3), é um desconforto percebido pelo paciente na área do osso temporal. Embora o desconforto com frequência possa ser localizado pelo paciente, por vezes, sua causa pode de fato estar afastada do local em que a dor é sentida. Esta dor referida pode ser devida a problemas na cavidade oral, orofaringe, hipofaringe ou laringe.

Tabela 426-3

Causas de otalgia

CAUSAS DE OTALGIA	ORELHA EXTERNA	ORELHA MÉDIA	TRATO AERODIGESTIVO SUPERIOR
Provável	Otite externa	Otite média aguda	Tonsilite
	Herpes-zóster ótico	Perfuração do tímpano aguda	Abscesso da tonsila Abscesso profundo do pescoço Tumor (especialmente na base da língua, tonsila, hipofaringe, laringe, nasofaringe)
	Condrite	Barotrauma	
	Corpo estranho	Otite média crônica com complicação iminente	
Improvável	Otite externa maligna	Tumor	
	Tumor		

Patobiologia

A orelha é bem suprida de nervos sensoriais e está posicionada no lado do crânio. A orelha é dividida em orelha externa, constituída por pavilhão auricular e conduto auditivo externo; orelha média, que engloba a membrana timpânica e os ossículos (Fig. 426-7); e orelha interna, que consiste na cóclea e nos canais vestibulares, incluindo o utrículo e o sáculo. Em geral, a otalgia é devida a problemas na orelha externa ou na orelha média. O nervo trigêmeo inerva o quadrante anterossuperior pavilhão auricular, enquanto os nervos cutâneos cervicais C2 e C3 inervam a maioria restante da orelha externa. No entanto, existem contribuições do nono e 10° nervos no canal auditivo e ainda uma pequena amostra de inervação sensorial pelo sétimo nervo no canal posterior superior da orelha. A sobreposição na distribuição do nono e 10° nervos cranianos estabelece a base anatômica para a otalgia referida nas doenças da cavidade oral, orofaringe e laringe. Portanto, uma dor na orelha pode ser devida a condições inflamatórias da pele da orelha externa, do canal auditivo ou da orelha média, ou pode ser devida a processos de doenças que não têm relação com a própria orelha.

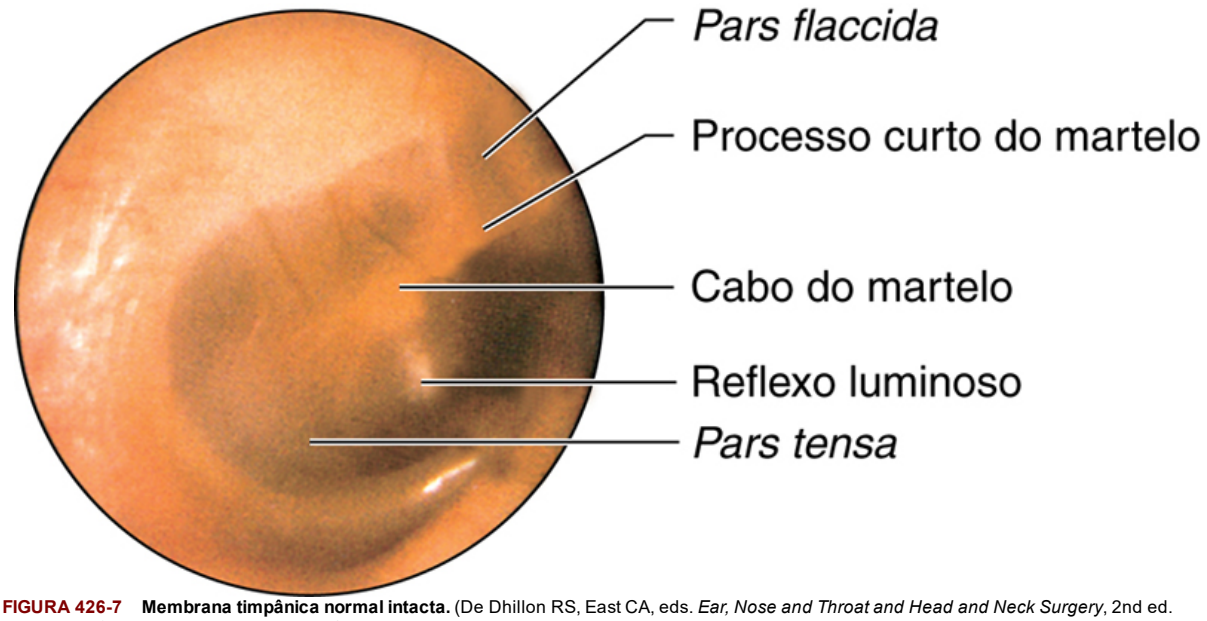

FIGURA 426-7 Membrana timpânica normal intacta. (De Dhillon RS, East CA, eds. *Ear, Nose and Throat and Head and Neck Surgery*, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:2.)

Manifestações clínicas

Pacientes com dor na orelha muitas vezes têm queixas diretamente referidas à própria orelha. Em casos de otite externa, podem estar presentes um eritema claramente óbvio e um inchaço na pele do canal auditivo. Mesmo alguns minutos de manipulação da orelha podem ser excruciantes. Na condrite do pavilhão auricular, que pode estar relacionada com distúrbios reumatológicos, infecção ou trauma, todo o pavilhão auricular pode estar inchado e dolorido. A perda auditiva que acompanha a otalgia pode indicar doença orelha média, especialmente otite média. Os pacientes algumas vezes se queixam de dor na orelha depois de uma viagem aérea ou passeio em uma região montanhosa. Mudanças rápidas na pressão, como as encontradas no mergulho, podem indicar barotrauma (Cap. 94), no qual a tuba auditiva é incapaz de compensar rápido o suficiente as mudanças na pressão que são encontradas. A dor também pode ser um sintoma pós-traumático por percussão relativamente pequena, traumas cranianos mais graves ou lesão por percussão relacionada com uma grande explosão. A dor relacionada com a exposição ao ruído também pode indicar danos à orelha média ou mesmo à orelha interna. A dor enfadonha, firmemente arraigada ao longo da área temporal, acompanhada de dor retro-orbital, pode ser devida à doença do ápice petroso, incluindo apicite petrosa.

Diagnóstico

Histórico

Um paciente com dor na orelha deve ser solicitado a revelar a localização do desconforto, a duração dos sintomas e todas as atividades relacionadas com o aparecimento da condição. Como um exemplo, natação recente poderia tornar a otite externa ("ouvido de nadador") mais provável, ao passo que uma recente infecção respiratória superior com perda auditiva poderia sugerir otite média. As perguntas devem abordar possível perda auditiva, vertigem, otorreia, rouquidão, alterações de voz, disfagia, odinofagia, dispneia, hemoptise, hematêmese e perda de peso. Um histórico a respeito do uso de tabaco e álcool deve ser obtido. Deve-se procurar um possível histórico familiar de carcinoma do trato aerodigestivo alto e nasofaríngeo. Um histórico cirúrgico passado pode revelar cirurgias distantes na orelha ou na garganta.

Exame Físico

É necessário um exame completo da cabeça e do pescoço, incluindo uma avaliação geral para traumas e um exame ocular básico. A orelha externa e o pavilhão auricular devem ser examinados em primeiro lugar. O canal auditivo deve ser primeiramente palpado e então inspecionado. Um otoscópio com bulbo pneumático é crucial para determinar a presença ou ausência de uma efusão da orelha média. A inspeção da membrana timpânica deve ser realizada com notações feitas sobre patência e

perfuração, translucidez do tímpano, posição e definição do martelo e mobilidade do tímpano com o canal auditivo lacrado e um sopro de ar fornecido pelo bulbo pneumático. Anormalidades podem ser causadas por infecção (Fig. 426-8) ou barotraumas (Fig. 426-9). Um exame com um diapasão de 512 Hz deve ser realizado para determinar a lateralização do som (exame de Weber), e se a condução aérea é superior à condução óssea (exame de Rinne). A função do nervo facial deve ser avaliada (Cap. 396) determinando se o paciente consegue elevar as sobrancelhas, fechar os olhos, enrugar o nariz e contrair os lábios. A presença ou ausência de nistagmo deve ser registrada. A inspeção do nariz, da cavidade oral, da orofaringe e do pescoço deve ser acompanhada por um exame dos nervos cranianos (Cap. 396). A palpação da língua e das tonsilas é especialmente importante se a dor de ouvido é intensa e persistente. Um exame cuidadoso do pescoço deve ser realizado para procurar por massas. As infecções da cavidade oral (Cap. 425), como abscesso peritonsilar ou tonsilite grave, podem parecer com dor na orelha, e o exame físico deve revelar trismo, eritema, efeito de massa e outros sinais comuns de faringite.

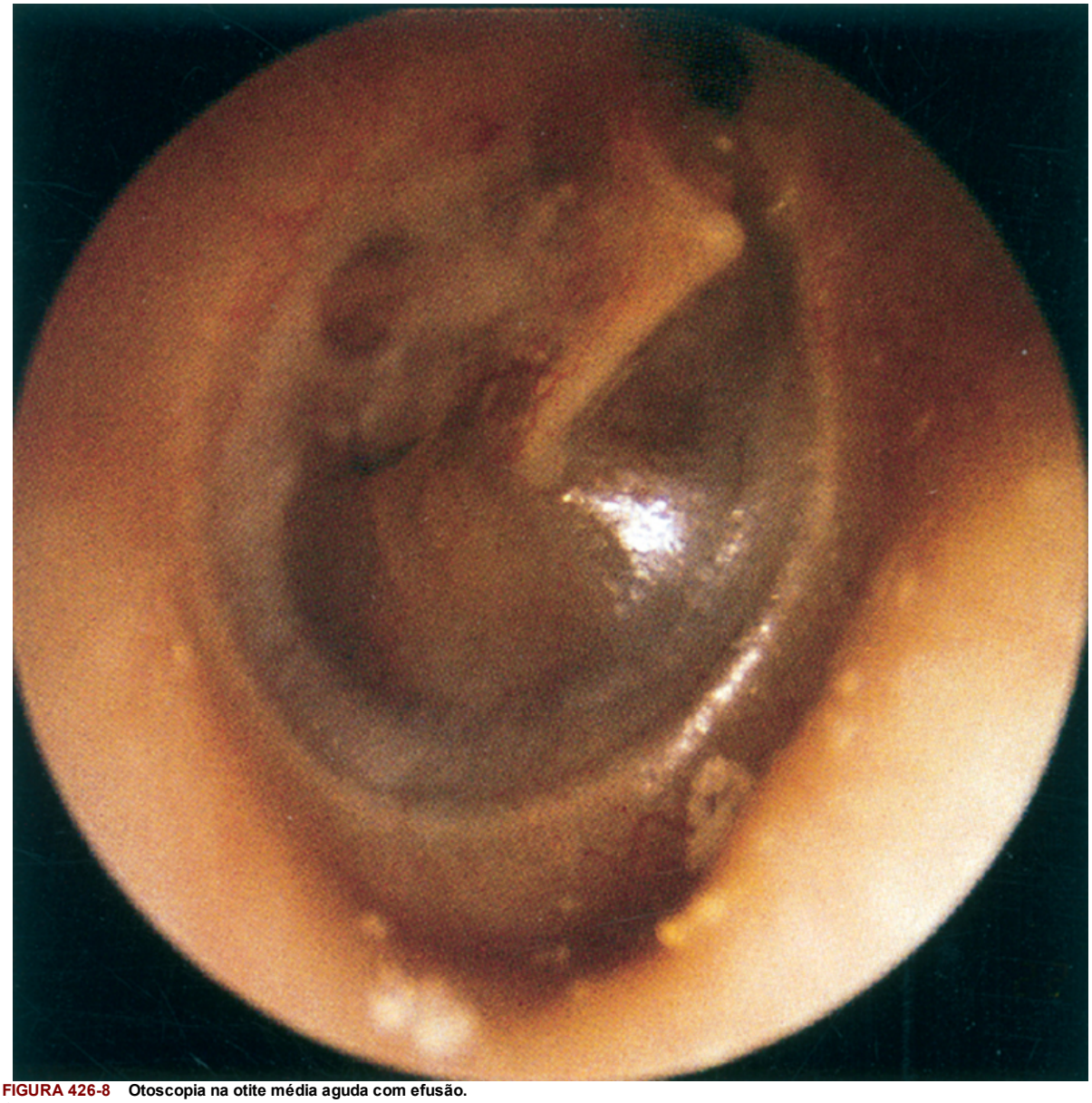

FIGURA 426-8 Otoscopia na otite média aguda com efusão.
O cabo do martelo e o processo curto do martelo são trazidos para alívio pela retração do tímpano. Há uma aparência ligeiramente amarela do tímpano relacionada com a efusão do ouvido médio. (De Dhillon RS, East CA, eds. *Ear, Nose and Throat and Head and Neck Surgery*, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:7.)

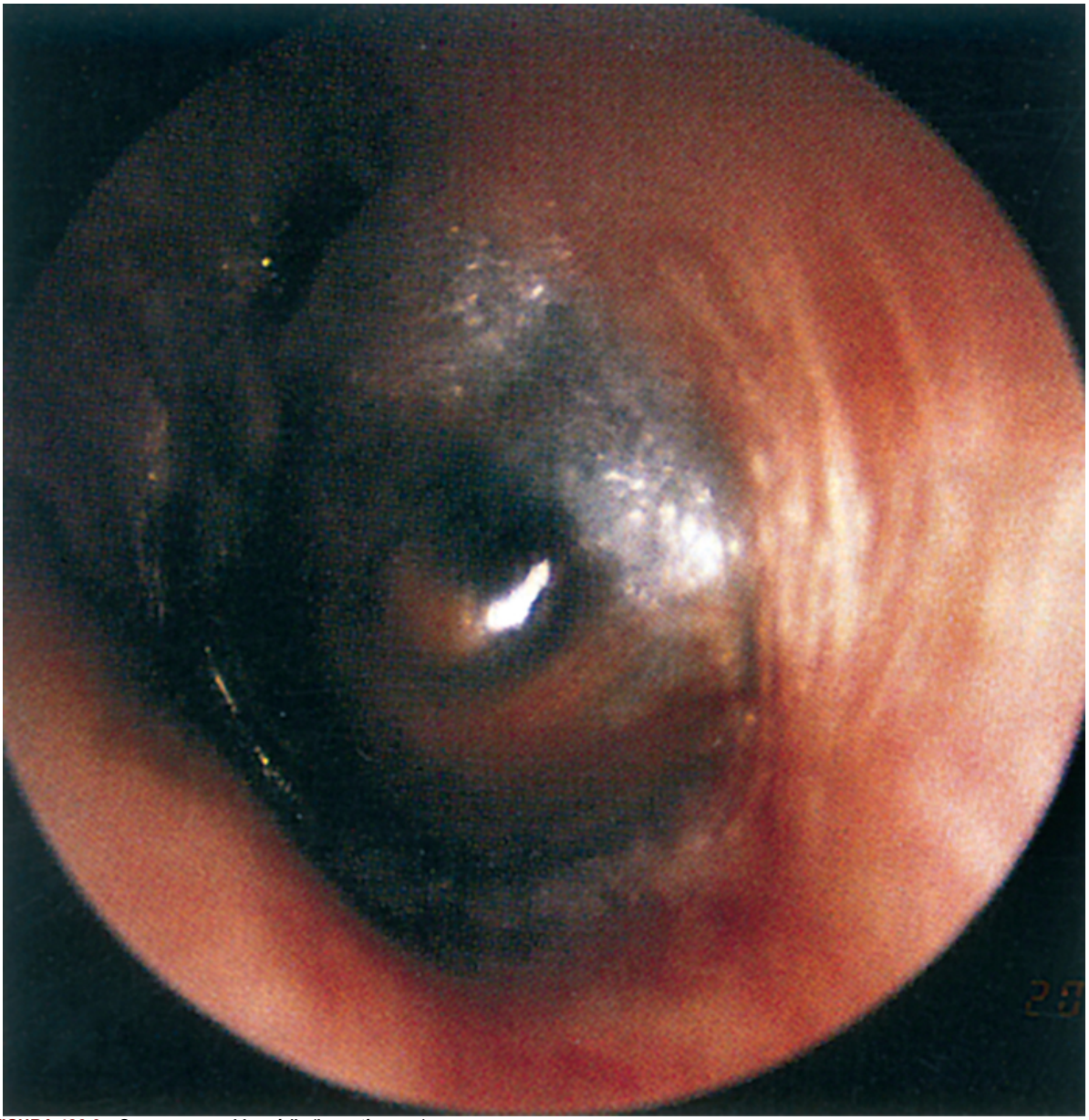

FIGURA 426-9 Sangue no ouvido médio (hemotímpano).
As causas incluem barotrauma otítico, otite média secretora e um bulbo jugular alto. (De Dhillon RS, East CA, eds. *Ear, Nose and Throat and Head and Neck Surgery,* 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:26.)

Laboratório

Um audiograma pode avaliar a perda auditiva (Cap. 428). Uma timpanometria mede a complacência do sistema da orelha média e é um método acurado para diagnóstico de otite média. Culturas raramente são realizadas porque necessitam de timpanocentese, e culturas da orelha externa podem revelar uma grande variedade de organismos que são em geral tratados empiricamente com antibióticos. Se febre e efusão da orelha média estão presentes e a rigidez do pescoço é encontrada no exame físico, raramente pode ser recomendada uma punção lombar.

Exames por Imagem

Em geral, exames de imagem são indicados se houver suspeita de complicações de otite média aguda ou crônica para procurar por causas ocultas de otalgia do trato aerodigestivo superior. Se um paciente é suspeito de ter meningite, abscesso epidural ou subdural, abscesso cerebral ou trombose do seio sagital, o estudo de imagem é obrigatório. O estudo de imagem também é útil para o planejamento operatório em casos de otite média crônica ou (raramente) para avaliar tumores da orelha média ou externa.

Diagnóstico Diferencial

A otite externa, que é uma infecção da pele do canal auditivo, é muitas vezes devida à manipulação do ouvido após a prática de natação ou a tentativa de coçar o canal auditivo por causa de uma irritação na pele. Os pacientes apresentam eritema na pele do canal e dor forte na manipulação do canal auditivo. Na presença de neuropatias cranianas concomitantes, especialmente em diabéticos ou em pacientes imunocomprometidos, deve-se suspeitar de otite externa maligna com osteomielite. A inspeção da membrana timpânica pode revelar fluido consistente com otite média; o exame de diapasão deve apoiar a presença de uma perda auditiva condutiva. Vesículas na porção da concha da orelha, sobretudo quando acompanhada por uma paralisia do nervo facial, sugerem fortemente herpes-zóster ótica com síndrome de Ramsay Hunt (Cap. 375). A perfuração do tímpano sugere otite média aguda ou crônica, perfuração traumática ou, possivelmente, colesteatoma (Cap. 428), se a perfuração estiver no quadrante superoposterior. Otorreia de longa data com dor profunda enfadonha e uma perfuração da membrana timpânica sugerem uma complicação da otite média.

Se os achados no ouvido e nos nervos cranianos é negativo, mas as queixas de dor de ouvido do paciente são persistentes, esforço especial deve ser feito para visualizar a parte superior do trato aerodigestivo incluindo nasofaringe, cavidade oral, orofaringe, laringe e hipofaringe, para ter a certeza de que infecção ou tumor não estão presentes nestas áreas difíceis de examinar. A RM pode ser muito útil nestes casos.

Tratamento

Otite externa muitas vezes é tratada em consultório com aspiração de *debris* inflamatórios sob um microscópio e com aplicação de gotas de antibióticos (ciprofloxacina, tobramicina, neomicina, polimixina B), com ou sem hidrocortisona em várias combinações.[3] Frequentemente, uma pequena mecha de algodão ou esponja é colocada no canal auditivo para ajudar a manter a patência do canal e permitir a fácil aplicação da medicação (Fig. 426-10). Para otite média, o tratamento antibiótico oral é direcionado para erradicar *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* com amoxicilina ou eritromicina como para a sinusite. O benefício é notável em crianças de dois anos de idade ou menos com otite média bilateral e para crianças mais velhas com otite acompanhada de otorreia, enquanto outros pacientes podem ser observados sem antibióticos. Em geral, os antibióticos proporcionam resultados um pouco melhores em curto prazo, mas à custa de significativamente mais diarreia e erupção cutânea.[A12] [A13] Curiosamente, o histórico natural da otite média aguda é a perfuração aguda do tímpano, o que resulta frequentemente em otorreia e alívio da dor. A maior parte das efusões da orelha média é resolvida espontaneamente dentro de três meses, independentemente de ser tratada ou não. A maioria das perfurações do tímpano causadas por trauma cura sem intervenção cirúrgica, mas se uma perfuração do tímpano persiste por mais de cerca de três meses, pode-se considerar o fechamento cirúrgico e o uso da timpanoplastia, com ou sem mastoidectomia. As miringotomias de drenagem crônicas, especialmente se localizadas no quadrante posterossuperior da membrana timpânica, podem potenciar a presença de colesteatomas e podem requerer cirurgia timpanomastoídea.

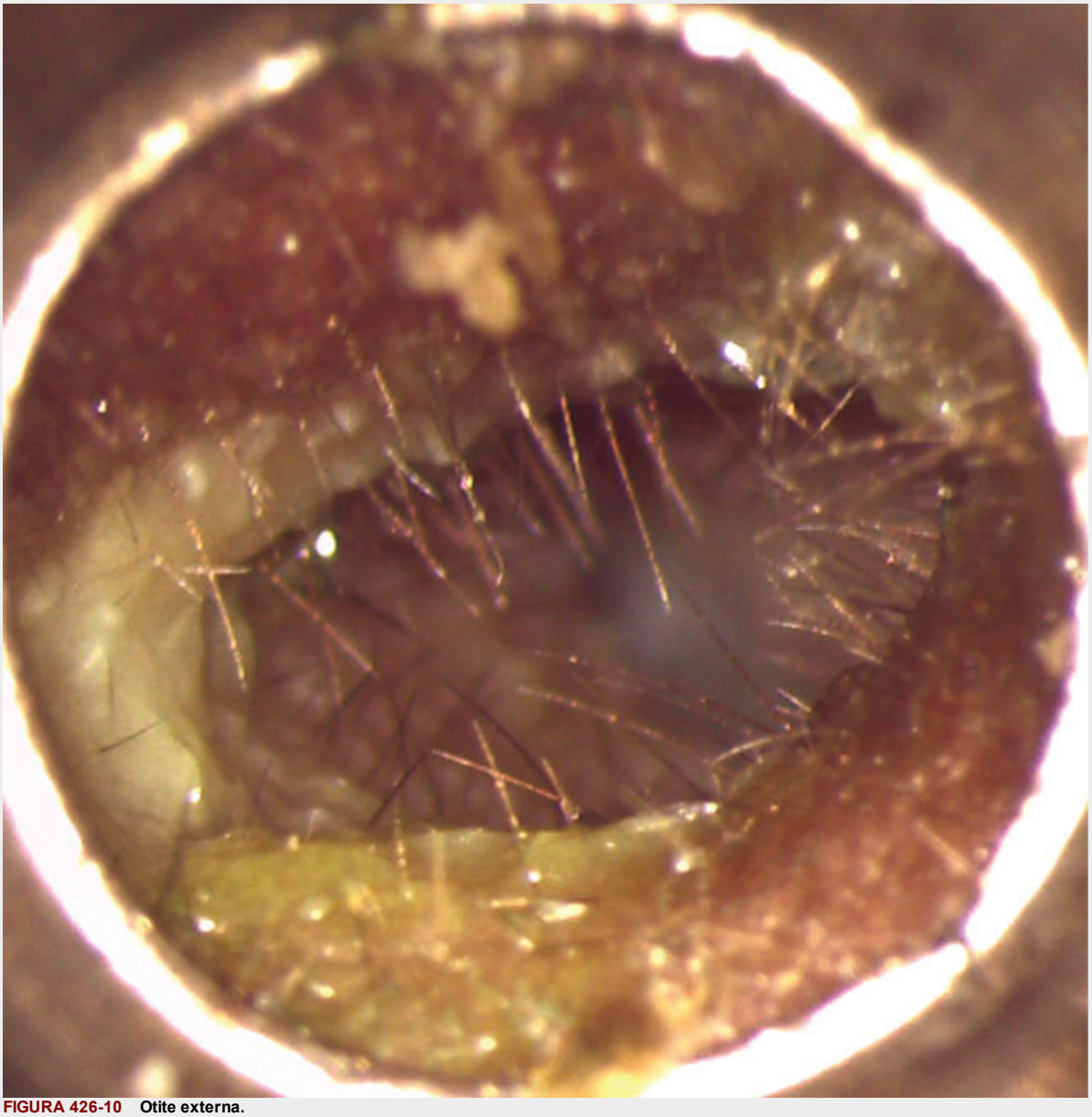

FIGURA 426-10 **Otite externa.**
Otite externa no ouvido esquerdo de um paciente com a membrana timpânica observada ao fundo. Observa-se exsudado e eritema. O canal auditivo é muito doloroso, e pode ser necessário um pavio para manter a patência do canal auditivo externo.

Em pacientes nos quais se suspeita herpes-zóster, aciclovir pode ser iniciado na dose de 800 mg por via oral, cinco vezes por dia, por sete dias, com ou sem prednisona (Cap. 375). Complicações intracranianas de otite média têm muitas vezes de ser tratadas cirurgicamente.

Referência de Grau A

A1. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6: CD000247.

A2. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, et al. Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10: CD006089.

A3. Garbutt JM, Banister C, Spitznagel E, et al. Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307:685–692.

A4. Wei CC, Adappa ND, Cohen NA. Use of topical nasal therapies in the management of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2013;123:2347–2359.

A5. Orlandi RR, Smith TL, Marple BF, et al. Update on evidence-based reviews with recommendations in adult chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(suppl 1):S1–S15.

A6. Zalmanovici TA, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;4: CD005149.

A7. Williamson IG, Rumsby K, Benge S, et al. Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298:2487–2496.

A8. Hayward G, Thompson MJ, Perera R, et al. Corticosteroids for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8: CD008116.

A9. Smith TL, Kern R, Palmer JN, et al. Medical therapy vs surgery for chronic rhinosinusitis: a prospective, multi-institutional study with 1-year follow-up. *Int Forum Allergy Rhinol.*2013;3:4–9.

A10. Poetker DM, Jakubowski LA, Lal D, et al. Oral corticosteroids in the management of adult chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3:104–120.

A11. Rudmik L, Schlosser RJ, Smith TL, et al. Impact of topical nasal steroid therapy on symptoms of nasal polyposis: a meta-analysis. *Laryngoscope.* 2012;122:1431–1437.

A12. Tähtinen PA, Laine MK, Huovinen P, et al. A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media. *N Engl J Med.* 2011;364:116–126.

A13. Venekamp RP, Sanders S, Glasziou PP, et al. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1: CD000219.

Referências Gerais

1. Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1041–1045.
2. Dietz de Loos DA, Hopkins C, Fokkens WJ. Symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Laryngoscope*. 2013;123:57–63.
3. Rosenfeld RM, Schwartz SR, Cannon CR, et al. Clinical practice guideline: acute otitis externa. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150(1 suppl):S1–S24.

Olfato e paladar

Robert W. Baloh

Joanna C. Jen

Milhões de pessoas sofrem de transtornos do paladar e do olfato, mas esses transtornos são muitas vezes negligenciados porque não são fatais e, ao contrário das anormalidades da visão e da audição, não são considerados incapacidades graves. Todavia, os transtornos quimiossensoriais em geral reduzem o prazer e a qualidade de vida e são importantes para os pacientes que os têm.

Definição

O receptor sensorial para o paladar, o botão gustativo, é composto de 50 a 150 células arranjadas para constituir um órgão em forma de pera. O ciclo de vida dessas células é de 10 a 14 dias, e elas são constantemente renovadas pelas células epiteliais em divisão em torno desse botão. Os botões gustativos estão localizados na língua, no palato mole, na faringe, na laringe, na epiglote, na úvula e no terço superior do esôfago. Os botões gustativos localizados nos dois terços anteriores da língua e no palato são inervados pelo ramo corda do tímpano do sétimo nervo craniano. O nono nervo craniano inerva o terço posterior da língua. O nono e o décimo nervo inervam os botões gustativos na faringe e na laringe. Os sinais aferentes dos botões gustativos projetam-se para o núcleo do trato solitário na medula e, em seguida, através de uma série de retransmissões para o tálamo e o córtex cerebral somatossensorial pós-central (principalmente ipsilateral). As terminações nervosas livres do quinto nervo craniano são encontradas na língua e na cavidade oral, e as lesões que envolvem essas vias também podem alterar a percepção do paladar.

Os receptores olfatórios situam-se em uma área do tamanho de uma moeda, de epitélio especializado, que forma um arco ao longo da face superior de cada lado da mucosa nasal. Células sensoriais bipolares especializadas nesta região emitem cílios receptores curtos inclinados na mucosa sobrejacente, para detectar moléculas aromáticas quando elas se dissolvem. Assim como ocorre com os botões gustativos, a porção de receptores especializados do neurônio bipolar sofre uma contínua renovação, sendo substituída aproximadamente a cada 30 dias. Axônios finos dos neurônios bipolares cursam por pequenos orifícios da placa cribriforme no osso etmoide para formar conexões com o bulbo olfatório suprajacente na superfície ventral do lobo frontal. Daí, neurônios de segunda e terceira ordens projetam-se direta e indiretamente para o córtex pré-piriforme e para partes do complexo tonsiloide de ambos os lados do cérebro, representando o córtex olfatório primário.

Patobiologia

Patologia

Os transtornos do paladar interferem na digestão porque os estimulantes do paladar alteram os fluxos salivar e pancreático, as contrações gástricas e a motilidade intestinal. O olfato também contribui para a antecipação e a ingestão da comida, porque muito do que é saboreado deriva do estímulo olfatório durante a ingestão e a mastigação. A incapacidade de detectar gostos e odores nocivos pode resultar em envenenamento alimentar ou por gás, particularmente em indivíduos idosos. No extremo, os transtornos quimiossensoriais podem levar a estresse avassalador, anorexia e depressão. Os genes que codificam proteínas quimiorreceptoras pertencem à superfamília dos receptores acoplados à proteína G, que é responsável por até 1% dos genomas dos mamíferos.[1] A diversidade da sequência nesses genes codifica motivos estruturais únicos que se unem a diferentes ligantes, sinalizando vários odores e paladares. Células gustativas receptoras distintas e dedicadas expressam receptores exclusivos para detectar cada um dos cinco sabores básicos: doce (detectado pelos heterodímeros T1R1 e T1R3), umami (detectado pelos heterodímeros T1R2 e T1R3), amargo (detectado por um número estimado de 30 T2Rs), azedo (detectado por PKD2L1, com a anidrase carbônica tipo IV de carbonatação, uma enzima que fica presa à membrana) e salgado (canal de sódio epitelial). A identidade dos receptores de sal permanece desconhecida. Células receptoras gustativas transformam e transmitem informações aferentes primárias pelos múltiplos nervos cranianos (VII, IX e X) que se projetam no núcleo do trato solitário no nível do tronco cerebral, com restabelecimento no tálamo, e, em seguida, para a frente para o córtex primário (Fig. 427-1).

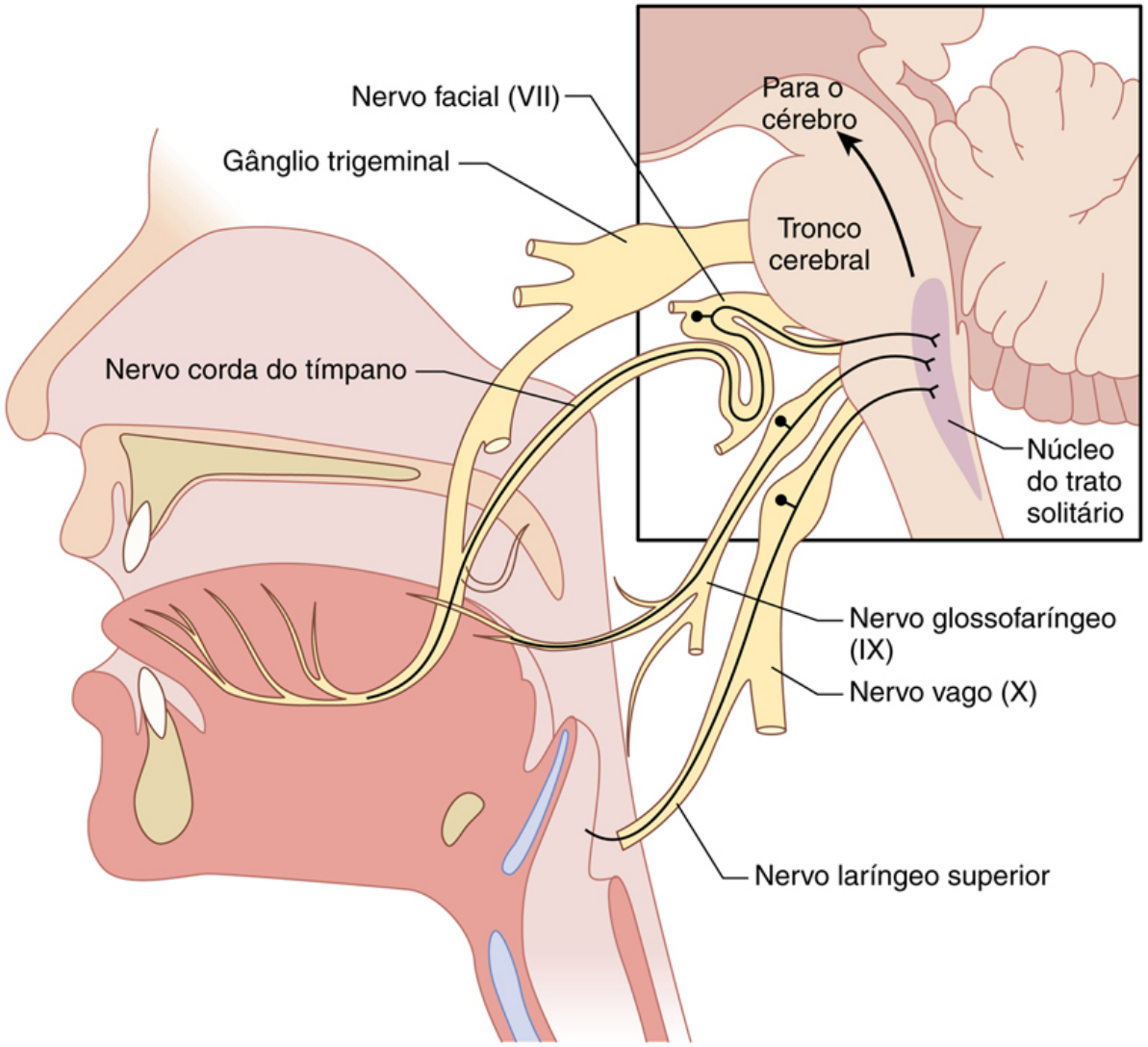

FIGURA 427-1 Anatomia das vias gustativas periféricas.
A informação do paladar é transmitida a partir da boca e da faringe através de múltiplos nervos cranianos que se projetam para o núcleo do trato solitário no tronco cerebral, com restabelecimento no tálamo antes de alcançar o córtex. (Copyright 1999-2000 David Klemm. Reproduzido de Bromley SM. Smell and taste disorders: a primary care approach. *Am Fam Physician*. 2000;61:427-436, 438.)

Fisiopatologia

Os transtornos do paladar e do olfato podem ser divididos em categorias locais, sistêmicas e neurológicas (Tabela 427-1). Os botões gustativos e a porção receptora especializada das células olfatórias bipolares são constantemente renovados, e o processo de renovação pode ser afetado por estados nutricionais, metabólicos e hormonais, assim como por radiação terapêutica, medicamentos e pela idade. Por exemplo, com a interrupção da mitose por agentes antiproliferativos, um retorno à função normal do paladar leva no mínimo dez dias, enquanto um retorno à função normal olfatória leva mais de 30 dias. Os diuréticos podem bloquear os canais iônicos das papilas gustativas e as drogas antifúngicas inibem as enzimas dependentes do citocromo P-450 no nível dos receptores. Inúmeras condições locais, como resfriados e alergias, sinusite crônica e polipose nasal, podem influenciar a sensação olfatória, por restringir a patência das vias respiratórias. Contusões acidentais do crânio podem lacerar os finos axônios dos neurônios olfatórios bipolares, resultando em perda do olfato. As lesões do quinto, do sétimo *(corda do tímpano)* e do nono par craniano podem levar à sensação desordenada do paladar. Os distúrbios olfatórios e gustativos podem servir como sinais diagnósticos importantes de lesões neurológicas focais (p. ex., tumores do lobo frontal). Alucinações olfatórias e do paladar ocorrem em pessoas com lesões epileptogênicas, afetando o lobo temporal medial e a região insular, respectivamente. Por fim, distúrbios e alucinações olfatórias ocorrem com várias enfermidades psiquiátricas (particularmente doença depressiva e esquizofrenia).

Tabela 427-1

Causas comuns de perda do olfato e do paladar

	SABOR	CHEIRO
Local	Radioterapia, infecções orais, próteses dentárias, procedimentos dentários	Polipose nasal, rinite alérgica, sinusite, infecção respiratória superior
Sistêmica	Câncer, insuficiência renal, insuficiência hepática, deficiência nutricional (vitamina B_{13}, zinco), síndrome de Cushing, hipotireoidismo, diabetes melito, infecção (viral), medicamentos (antirreumáticos e antiproliferativos, p. ex., corticosteroides, cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida, doxorrubicina e metotrexato)	Insuficiência renal, insuficiência hepática, deficiência nutricional (vitamina B_{12}), síndrome de Cushing, hipotireoidismo, diabetes melito, infecção (hepatite viral, gripe), medicamentos (*sprays* nasais, anti-histamínicos, descongestionantes, antibióticos e antirreumáticos e drogas antiproliferativas que afetam o paladar)
Neurológica	Paralisia de Bell, disautonomia familiar, esclerose múltipla	Traumatismo craniano, esclerose múltipla, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, tumor frontal

Manifestações clínicas

As causas mais frequentemente encontradas de perda do olfato são doença obstrutiva local, infecções virais, lesão craniana (Cap. 399) e envelhecimento normal (Cap. 25).[2,3] Os pacientes podem perder a sensação olfatória não apenas por alergias crônicas e sinusite (Cap. 426), mas também por *sprays* e gotas nasais que usam para tratar essas condições. As causas mais comuns de perda da sensação do paladar são infecções virais e ingestão de medicamentos, em especial agentes antirreumáticos e antiproliferativos (Tabela 427-1). Muitos dos transtornos sistêmicos relacionados na Tabela 427-1 provavelmente têm seus efeitos pela diminuição da taxa de reposição dos receptores sensoriais na língua e no epitélio olfatório. Os distúrbios do olfato e do paladar em pacientes desnutridos podem ser devidos a deficiências específicas de

vitaminas e sais minerais como o zinco. As enfermidades virais, como a gripe (Cap. 364), hepatite viral (Cap. 148) e rinite alérgica (Cap. 251), são as causas mais comuns de perda de gosto e olfato.[4] Doenças neurológicas multifocais como esclerose múltipla (Cap. 411) e lesões cranianas traumáticas (Cap. 399) podem afetar as vias olfativas e gustativas centrais em múltiplos níveis; como resultado, as alterações do gosto e do olfato são comuns nestes pacientes. A perda do olfato é cada vez mais reconhecida nos estágios precoces de muitas doenças neurodegenerativas, incluindo doença de Parkinson, demência de Alzheimer, doença do neurônio motor e doença de Huntington.[5]Uma lesão irritativa secundária a um processo neoplásico, inflamatório ou desmielinizante pode originar um distúrbio persistente em vez de perda do gosto.

Diagnóstico

O olfato pode ser testado, *grosso modo*, à beira do leito com alguns odores facilmente reconhecidos, como café, chocolate e o aroma, similar à rosa, do álcool feniletílico composto. Irritantes nasais devem ser evitados. Cada narina é testada separadamente para determinar se o problema é unilateral ou bilateral. A sensação gustativa é normalmente testada com soluções fracas de açúcar, sal e ácido acético ou vinagre. O paciente deve manter a língua para fora e responder às perguntas balançando a cabeça ou apontando para os nomes dos paladares escritos em cartões. Os dois terços anteriores e o terço posterior da língua devem ser testados de forma separada.

Tratamento

O tratamento da disfunção olfatória em virtude de doença nasal objetiva a abertura das passagens aéreas enquanto preserva o epitélio olfatório (Cap. 426). Esteroides intranasais para a rinossinusite (Cap. 426), antibióticos conforme necessário para sinusite e os tratamentos para alergias sazonais (Cap. 251) são úteis em casos selecionados. Medicamentos que sabidamente afetam o paladar ou o olfato (Tabela 427-1) podem ser descontinuados para estudo clínico. Os tratamentos com vitaminas e sais minerais não têm benefícios comprovados.

Referências Gerais

1. Bachmanov AA, Bosak NP, Lin C, et al. Genetics of taste receptors. *Curr Pharm Des*. 2014;20:2669–2683.
2. Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, et al. Olfactory impairment in older adults: five-year incidence and risk factors. *Laryngoscope*. 2011;121:873–878.
3. Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction. *Front Psychol*. 2014;5:20.
4. Henkin RI, Levy LM, Fordyce A. Taste and smell function in chronic disease: a review of clinical and biochemical evaluations of taste and smell dysfunction in over 5000 patients at The Taste and Smell Clinic in Washington, DC. *Am J Otolaryngol*. 2013;34:477–489.
5. Doty RL. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis*. 2012;46:527–552.

Audição e equilíbrio

Robert W. Baloh

Joanna C. Jen

Definição

As vias neurológicas que servem à audição e as mais importantes para o equilíbrio e a orientação espacial estão anatomicamente próximas, na maior parte de seu curso, desde os órgãos finais na orelha interna até a sua terminação na porção superior do lobo temporal. Em decorrência de uma íntima ligação anatômica, os transtornos que afetam a audição frequentemente afetam o equilíbrio, e vice-versa. Por esta razão, são considerados em conjunto neste capítulo.

Patobiologia

Apesar de sua proximidade anatômica, existem diferenças fisiopatológicas substanciais que tornam diferentes os exames clínicos dos dois sistemas. O sistema auditivo, em termos fisiológicos, está relativamente isolado, de modo que sua função e disfunção podem ser testadas independentemente de outros sistemas neurológicos. O sistema vestibular, ao contrário, tem muitas ligações fisiológicas estreitas com outros sistemas neurológicos (particularmente visual-oculomotor, somatossensorial e sistemas autonômicos) e pode ser difícil de testar isoladamente desses outros sistemas.

Diagnóstico

As anormalidades do sistema auditivo levam apenas a alguns sintomas isolados e bem definidos (isto é, perda de audição ou zumbidos). As anormalidades do sistema vestibular podem causar sintomas que mimetizam transtornos de outras estruturas nervosas. Esses sintomas incluem tonturas, distorção visual, desequilíbrio, náuseas, vômitos e até mesmo síncope.

Distúrbios do sistema auditivo

Definição

Anatomia e Fisiologia da Audição

Na audição normal, as ondas sonoras são transmitidas da membrana timpânica através de três ossículos da orelha média repleta de ar (condução aérea) até a janela oval e a membrana basilar da cóclea selada com líquido. Os ossículos aumentam o ganho do tímpano até a janela oval em cerca de 18 vezes, compensando a perda que as ondas sonoras sofrem quando se movem do ar para o líquido. Na ausência desse sistema, o som pode atingir a cóclea por vibração do osso temporal (condução óssea), mas com muito menos eficiência (uma perda de aproximadamente 60 dB). As células ciliadas, tonotopicamente organizadas ao longo da membrana basilar da cóclea, detectam o movimento vibratório da membrana e transduzem a vibração em impulsos nervosos. Os impulsos nervosos são liberados por meio das células nervosas que fazem sinapse na base das células ciliadas e têm seus corpos no gânglio espiral ao núcleo coclear do tegmento pontino ipsolateral. A cóclea analisa mecanicamente o conteúdo da frequência do som. Para tons de alta frequência, apenas as células sensoriais na região basilar são ativadas, enquanto para tons de baixa frequência todas ou quase todas as células sensoriais são ativadas. Por conseguinte, nas lesões da cóclea e seu nervo aferente, os níveis de audição para diferentes frequências em geral são desiguais, normalmente resultando em uma melhor sensibilidade auditiva para os tons de baixa frequência do que para os de alta frequência. No tronco cerebral, os sinais auditivos ascendem dos núcleos cocleares ventral e dorsal para atingir os núcleos olivares superiores de ambos os lados. Portanto, lesões no sistema nervoso, centrais ao núcleo da cóclea, não causam perda auditiva monoaural e, pelo mesmo motivo, lesões centrais unilaterais não causam surdez. Dessas estruturas, a via se projeta por meio dos lemniscos laterais até os colículos inferiores. Cada colículo inferior transmite ao outro e ao seu corpo geniculado medial ipsolateral, que, por sua vez, envia a projeção final até o giro auditivo transverso que se localiza na porção superior do lobo temporal ipsolateral.

A orelha normal pode detectar frequências sonoras que variam entre 20 e 20.000 Hz; o limite máximo cai muito rapidamente com o avançar da idade. A orelha é mais sensível entre 500 e 4.000 Hz, que praticamente corresponde à variação de frequências mais importantes para a compreensão da fala. O nível de audição nesses limites tem várias implicações práticas em relação ao grau de incapacidade e ao potencial para correção útil com amplificação. Um nível auditivo entre 30 dB e 40 dB nos limites da fala comprometeria a conversação normal, ao passo que um nível auditivo de 80 dB tornaria a comunicação auditiva cotidiana quase impossível (definição social de surdez).

Epidemiologia

Cerca de 5% da população mundial sofre de hipoacusia incapacitante (definida pela Organização Mundial da Saúde como uma perda de audição superior a 40 dB no melhor ouvido, em adultos, e superior a 30 dB no melhor ouvido nas crianças). A prevalência da hipoacusia incapacitante é duas vezes superior nos países pobres em comparação com a dos países ricos. A prevalência aumenta a cada década de vida,[1] e é maior nos homens do que nas mulheres em todas as idades. A perda auditiva está independentemente associada ao declínio cognitivo acelerado e à incidência de deterioração cognitiva em adultos idosos vivendo na comunidade.

Patobiologia

Localização de Lesões nas Vias Auditivas

A *perda auditiva de condução* resulta de lesões que envolvem a orelha externa ou média. Normalmente, é caracterizada por uma perda auditiva quase igual em todas as frequências e por uma discriminação da fala bem preservada quando o limiar para a audição é excedido. Pacientes com perda auditiva de condução podem ouvir a fala em um ambiente ruidoso melhor do que em um ambiente silencioso porque eles podem entender o falar alto tão bem quanto qualquer outra pessoa.

A *perda auditiva neurossensorial* resulta de lesões da cóclea e/ou da divisão auditiva do oitavo nervo craniano. Com a perda auditiva neurossensorial, os níveis de audição para diferentes frequências em geral não são iguais, usualmente resultando na melhor audição para tons de baixa frequência do que para os de alta frequência. Pacientes com perda auditiva neurossensorial normalmente têm dificuldades de escutar a fala misturada com o ruído do ambiente e podem ser incomodados pelo falar alto. Três manifestações importantes de lesões neurossensoriais são a diplacusia, o recrutamento e o *tone decay* (fadiga do reflexo acústico). A diplacusia e o recrutamento são comuns com lesões cocleares; o *tone decay* em geral acompanha o envolvimento do oitavo nervo.

Os *transtornos auditivos centrais* resultam de lesões das vias auditivas centrais. Como regra, os pacientes com lesões centrais não têm comprometimento auditivo para tons puros e podem compreender a fala proferida de forma clara em um ambiente silencioso. Se a tarefa do ouvinte for tornada mais difícil, com introdução de ruído do ambiente ou mensagens competitivas, o desempenho deteriora-se de modo mais acentuado em pacientes com lesões centrais do que em indivíduos normais.

Diagnóstico

Avaliação

Teste à Beira do Leito

Um teste rápido para perda auditiva no limite da fala é observar a resposta aos comandos falados em diferentes intensidades (sussurro, conversação, gritos). Os testes com diapasão permitem uma avaliação aproximada do nível auditivo para tons puros de frequência conhecida. O médico pode usar o seu próprio nível auditivo como um padrão de referência. No teste de Rinne, a condução aérea é comparada com a condução óssea quando se pressiona um diapasão (preferivelmente 512 Hz) contra a porção mastóidea do osso temporal até que o som não possa mais ser ouvido. Em seguida, ele é colocado a uma distância de 2,5 cm da orelha e, em indivíduos normais, pode ser ouvido cerca de duas vezes mais tempo pelo ar do que pelo osso. Se a condução óssea for melhor do que a condução aérea, a perda auditiva é de condução, mas deve-se assegurar que a condução óssea não está sendo ouvida na orelha normal. No teste de Weber, o diapasão é colocado na fronte ou nos dentes superiores do paciente. Normalmente, este som é referido ao centro da cabeça. Se ele for referido para o lado da perda auditiva unilateral, a perda auditiva é de condução; ele for referido para o outro lado, diferente da perda auditiva unilateral, a perda é neurossensorial.

Audiometria

O *teste de tons puros* é a pedra fundamental da maioria dos exames auditivos. Os tons puros são frequências selecionadas apresentadas por fones de ouvido (condução aérea) ou por um vibrador pressionado contra a porção mastóidea do osso temporal (condução óssea), e o nível mínimo que o indivíduo pode ouvir (limiar) é determinado pela frequência. Dois testes da fala são comumente usados. O *limiar de recepção da fala* é a intensidade na qual o paciente pode repetir corretamente 50% das palavras apresentadas. O limiar de recepção da fala é um teste da sensibilidade auditiva para fala e deve refletir o nível de audição para tons puros do limite da fala. O *teste de discriminação da fala* é uma medida da capacidade do paciente em compreender a fala quando ela é apresentada em um nível facilmente ouvido. Em pacientes com lesões do oitavo nervo, os escores da discriminação da fala podem estar gravemente reduzidos, mesmo quando os limiares de tons puros são normais ou quase normais; por comparação, em pacientes com lesões cocleares, a discriminação tende a ser proporcional à magnitude da perda auditiva.

Respostas evocadas auditivas do tronco cerebral (BERA) podem ser registradas em eletrodos colocados no couro cabeludo em 0 a 10 ms (latência curta), 10 a 50 ms (latência média) e 50 a 500 ms (latência tardia) após um clique (estímulo de alta frequência). Os potenciais de latência curta refletem a atividade elétrica na cóclea, no oitavo nervo craniano e no tronco cerebral; os potenciais mais tardios refletem a atividade cortical. A computação da média das respostas a 1.000 a 2.000 cliques separa o potencial evocado do ruído do ambiente. As respostas evocadas de latência curta podem ser usadas para estimar a magnitude da perda auditiva e diferenciar entre lesões na cóclea, no oitavo nervo e no tronco cerebral.

Diagnóstico Diferencial

Perda Auditiva de Condução

O histórico, o exame físico e a audiometria geralmente fornecem as características diferenciais essenciais para a identificação de causas comuns de perda auditiva (Fig. 428-1).A causa mais comum de perda auditiva de condução é a *impactação de cerume* no meato externo. Esta condição benigna geralmente é notada pela primeira vez após o banho ou natação, quando uma gotícula de água fecha a minúscula passagem remanescente. A causa grave mais comum de perda auditiva de condução é a inflamação do ouvido médio, a *otite média*, seja infecciosa (supurativa; ver Fig. 426-8), seja não infecciosa (serosa). O líquido se acumula na orelha média, comprometendo a condução do som transmitido por via aérea para a cóclea. Como a cavidade aérea da orelha média está em conexão direta com as células aéreas mastoides, a infecção pode disseminar-se pelo osso mastóideo e ocasionalmente pela cavidade intracraniana. A otite média crônica com perfuração da membrana timpânica pode resultar em uma invasão do ouvido médio e em outras áreas pneumatizadas do osso temporal por epitélio escamoso queratinizado (*colesteatoma*). Os colesteatomas podem produzir erosão dos ossículos e do labirinto ósseo, resultando em uma perda auditiva mista — neurossensorial e de condução. O barotrauma do ouvido médio se apresenta com otalgia e perda auditiva, associando-se também à efusão serosa e ao hemotímpano (Fig. 426-9). *Otosclerose* comumente provoca perda condutiva por fixação do estribo com crescimento de osso novo anteroinferiormente à janela oval. A perda auditiva é normalmente de condução, embora, em algumas pessoas, a cóclea possa ser invadida por focos de osso otosclerótico, produzindo uma perda auditiva neurossensorial adicional. Em geral, a otosclerose se estabiliza quando a perda auditiva atinge 50 a 60 dB e raramente progride para surdez. Outras causas comuns de perda auditiva de condução incluem traumatismo, malformações congênitas das orelhas externa e média e tumores glômicos.

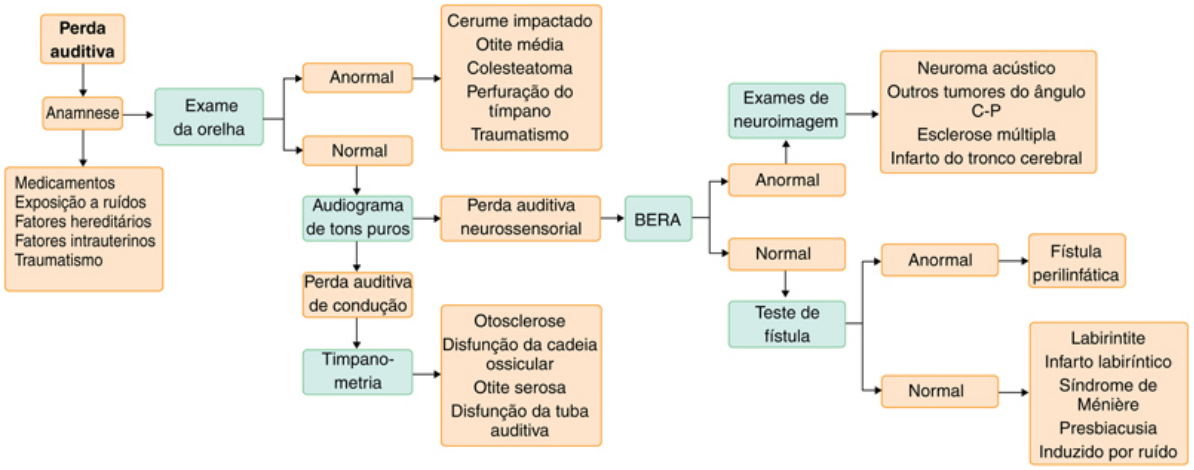

FIGURA 428-1 **Avaliação da perda auditiva.**
BERA = resposta evocada auditiva de tronco cerebral; C-P = pontocerebelar.

Perda Auditiva Neurossensorial

Surdez Hereditária

A surdez geneticamente determinada, em geral, pela aplasia ou deterioração das células ciliadas, pode estar presente no nascimento ou pode se desenvolver na vida adulta. O diagnóstico de *surdez hereditária* reside no achado de um histórico familiar positivo. As mutações na conexina 26, um componente-chave das junções comunicantes na orelha interna, são responsáveis pela maioria dos casos de surdez hereditária. *Fatores intrauterinos* que resultam em perda auditiva congênita incluem infecção (especialmente rubéola); transtornos metabólicos, tóxicos e endócrinos; e anóxia associada à incompatibilidade Rh e a partos difíceis.

Dano Coclear

A origem da surdez unilateral aguda é geralmente coclear. *Infecções virais ou bacterianas* do labirinto, *traumatismo cefálico* com fratura ou hemorragia coclear, ou a *oclusão vascular* de um ramo terminal da artéria cerebelosa anteroinferior podem danificar extensamente a cóclea e o labirinto vestibular. Uma perda auditiva neurossensorial unilateral súbita traduz uma presumível infecção viral da cóclea e dos nervos auditivos terminais.[2] Esteroides em altas doses seguidos de desmame rápido são o tratamento recomendado (ver Tratamento).

A perda auditiva unilateral súbita, muitas vezes associada à vertigem e ao zumbido, pode resultar de uma *fístula perilinfática.* Essas fístulas podem ser congênitas ou podem ocorrer após cirurgia do estribo ou traumatismo craniano.

Medicamentos

Os *medicamentos* causam comprometimento auditivo bilateral agudo e subagudo. Os salicilatos, a furosemida e o ácido etacrínico têm o potencial de produzir surdez transitória quando usados em altas doses. Os agentes que comportam maior toxicidade sobre a cóclea são os antibióticos aminoglicosídeos (gentamicina, tobramicina, amicacina, canamicina, estreptomicina e neomicina). Esses agentes podem destruir as células ciliadas da cóclea em uma relação direta com suas concentrações séricas. Alguns agentes quimioterápicos antineoplásicos, particularmente a cisplatina, causam ototoxicidade grave.

Doença de Ménière

A surdez coclear recorrente subaguda ocorre com a *doença de Ménière*, uma condição associada a perda auditiva flutuante e zumbido, a episódios recorrentes de vertigem súbita e frequentemente grave, e a uma sensação de plenitude ou pressão na orelha. A hipertensão endolinfática recorrente (hidropisia) parece causar os episódios. No exame patológico, o saco endolinfático encontra-se dilatado, e suas células ciliadas, atrofiadas. A surdez resultante é sutil e reversível nos estágios iniciais, mas, em seguida, torna-se permanente e é caracterizada por diplacusia e recrutamento. Esse transtorno geralmente é unilateral, mas em cerca de 20% a 40% dos pacientes ocorre envolvimento bilateral.

Presbiacusia

A perda auditiva bilateral, progressiva, gradual, comumente associada ao avançar da idade, é denominada *presbiacusia*.[3] A presbiacusia não é uma entidade patológica distinta, mas representa vários efeitos do envelhecimento sobre o sistema auditivo. Ela pode incluir disfunção de condução e central, embora o efeito mais consistente do envelhecimento seja sobre as células sensitivas e os neurônios da cóclea. O audiograma típico da presbiacusia é uma perda auditiva simétrica de alta frequência, cuja curva gradualmente forma um traçado descendente com o aumento da frequência. A patologia mais consistentemente associada à presbiacusia é a degeneração das células sensitivas e das fibras nervosas na base da cóclea.

Ruído

O trauma recorrente da *perda auditiva induzida por ruídos* afeta aproximadamente a mesma região na base da cóclea e é também muito comum, sobretudo entre aqueles que se expõem a ruídos explosivos ou industriais altos. A música moderna estridente e alta tornou-se um ofensor recente. A perda quase sempre começa em 4.000 Hz e não afeta a discriminação da fala até uma fase tardia no processo da doença. Com uma exposição breve apenas a um ruído elevado (horas a dias) pode ocorrer apenas um desvio temporário do limiar, mas a exposição continuada dá início à injúria permanente. A duração e a intensidade da exposição determinam o grau da lesão permanente.

Neuroma Acústico

Perda progressiva da audição unilateral, que surge de forma insidiosa, inicialmente nas frequências altas, e piora a graus quase imperceptíveis, é característica de neoplasia benigna do ângulo pontocerebelar, mais comumente *neuromas acústicos*. Em cerca de 10% dos casos, a perda auditiva pode ser aguda, aparentemente devida à hemorragia no tumor ou à compressão da vascularização do labirinto. A ressonância magnética contrastada identifica com segurança pequenos neuromas do acústico.

Perda Auditiva Central

A perda auditiva central é unilateral apenas se resultar de dano aos núcleos cocleares pontinos de um lado do tronco cerebral por condições como *infarto isquêmico* do tronco cerebral lateral (p. ex., oclusão da artéria cerebelar inferior anterior [Cap. 407]), uma placa de *esclerose múltipla* (Cap. 411) ou, raramente, invasão ou compressão da ponte lateral por *neoplasia* ou *hematoma* (Caps. 189 e 399). A *degeneração* bilateral dos núcleos cocleares acompanha alguns raros transtornos hereditários recessivos da infância. Como já citado, a perda auditiva unilateral clinicamente importante nunca resulta de doença neurológica, surgindo rostralmente ao núcleo coclear. Embora a perda auditiva bilateral possa, em teoria, resultar da destruição bilateral de vias auditivas centrais, na prática isso raramente ocorre, porque o envolvimento de estruturas vizinhas no tronco cerebral ou no hemisfério cerebral em geral produz incapacidade neurológica maciça.

Tratamento

Se o transtorno subjacente ainda não tiver destruído o sistema auditivo e puder ser melhorado clínica ou cirurgicamente, a audição pode ser melhorada ou preservada. A maioria dos pacientes com otosclerose responde à estapedectomia. O fechamento de uma fístula perilinfática pode melhorar a audição. O tratamento com antibióticos e descongestionantes para otite média (Cap. 426) deve prevenir a perda auditiva permanente.

Um breve curso de esteroides em altas doses é comumente utilizado para pacientes com surdez neurossensorial unilateral súbita idiopática, mas evidências para embasar essa abordagem são limitadas.[A1] O tratamento com corticosteroides intratimpânicos (quatro doses de 40 mg/mL de metilprednisolona durante duas semanas) não é inferior ao tratamento oral (60 mg/dia de prednisona oral com um desmame ao longo de cinco dias) para o tratamento de uma perda auditiva neurossensorial súbita idiopática,[A2] e a combinação do tratamento oral com o intratimpânico pode ser melhor do que qualquer um dos tratamentos isolados.[A3] Dieta hipossódica e diuréticos são eficazes em alguns casos de doença de Ménière. A suplementação de ácido fólico em idosos pode reduzir a taxa de perda de audição.[A4] Próteses auditivas amplificam o som, na maioria das vezes com o objetivo de tornar a fala inteligível. Os pacientes com perda auditiva de condução demandam amplificação simples, porém aqueles com perda auditiva neurossensorial normalmente precisam de amplificação seletiva de frequência para que as próteses auditivas sejam úteis. Os implantes cocleares podem ajudar os pacientes com perda auditiva profunda se estes apresentarem algumas fibras nervosas auditivas intactas.[4] É necessária uma terapia da fala pós-operatória intensiva.

Zumbido

Diagnóstico

A avaliação das causas comuns de zumbido, ou tinido (Fig. 428-2), começa com um histórico cuidadoso para identificar medicamentos ofensores comuns.[5]

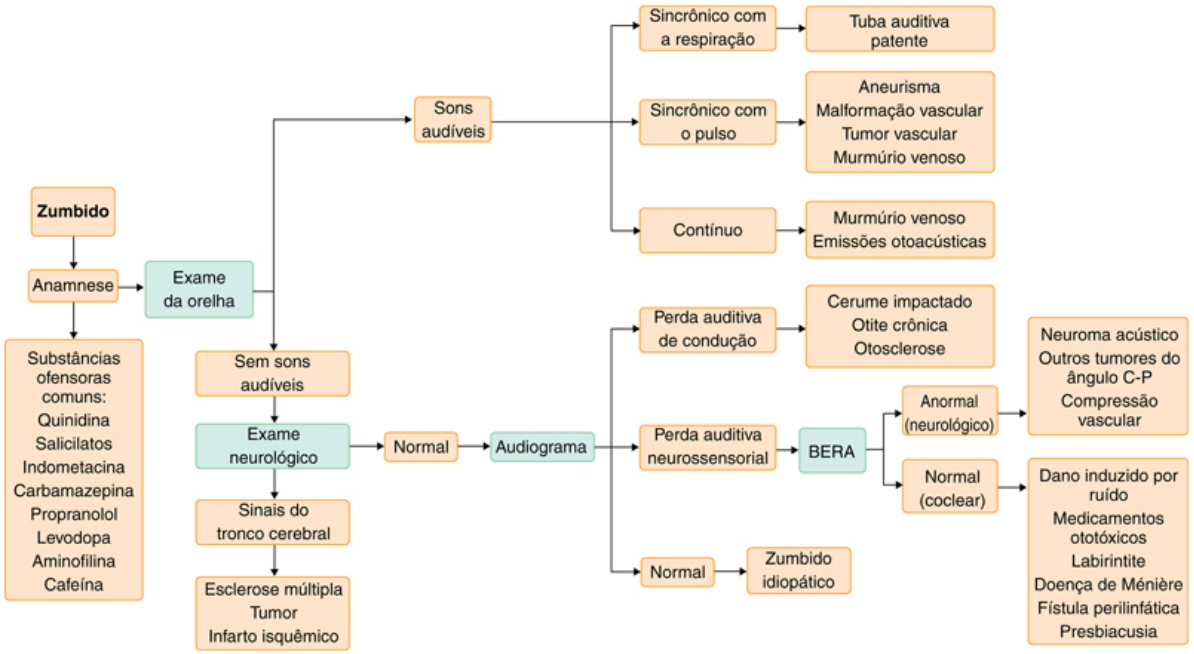

FIGURA 428-2 Avaliação de zumbido.
BERA = resposta evocada auditiva de tronco cerebral; C-P = pontocerebelar.

Zumbido Objetivo

No zumbido objetivo, o paciente ouve um som que surge externamente ao sistema auditivo, um som que pode em geral ser ouvido pelo examinador com um estetoscópio. O zumbido objetivo normalmente tem causas benignas como ruído de articulações temporomandibulares, abertura das tubas auditivas ou contrações musculares repetitivas. Algumas vezes, em um ambiente silencioso, o paciente pode ouvir um fluxo pulsátil na artéria carótida ou um murmúrio contínuo do fluxo venoso normal através da veia jugular. Este último pode ser obliterado por compressão da veia jugular ou rotação lateral extrema do pescoço. O zumbido objetivo patológico ocorre quando os pacientes ouvem o fluxo turbulento em anomalias ou tumores vasculares (p. ex., tumor do glomo jugular). O zumbido objetivo também pode ser um sinal precoce de hipertensão intracraniana. Esse zumbido, que provavelmente surge por fluxo turbulento através de estruturas venosas comprimidas na base do cérebro, em geral é encoberto por outras anormalidades neurológicas.

Zumbido Subjetivo

O zumbido subjetivo pode surgir de locais em qualquer ponto do sistema auditivo. Os sons mais frequentemente relatados são campainhas metálicas, buzina, apitos, sopros, estrondos ou, menos frequentemente, batimentos estranhos, "pipocantes" ou não rítmicos. O zumbido ouvido como uma campainha de volume moderadamente alto pode ser observado por qualquer pessoa que concentra a atenção nos eventos auditivos em um ambiente silencioso. O zumbido mais alto sustentado, acompanhado de evidências audiométricas de surdez, ocorre em associação a perdas auditivas tanto de condução quanto neurossensoriais. O zumbido observado com otosclerose tende a apresentar uma qualidade tipo estrondo ou silvo, enquanto o zumbido associado à doença de Ménière em geral produz sons que variam amplamente de intensidade quanto a tempo e qualidade, algumas vezes incluindo estrondo ou sinos. O zumbido associado a lesões do nervo auditivo tende a ser ouvido como uma campainha e tem volume mais alto. O BERA pode ajudar a distinguir entre as lesões que envolvem o aparelho condutor, a cóclea e o nervo auditivo. O zumbido sem surdez observada aparece de forma esporádica e por períodos variáveis de tempo em muitas pessoas sem outras evidências de processo patológico em curso.

Tratamento

A maioria dos pacientes com zumbido pode ser ajudada por uma avaliação cuidadosa para excluir condições subjacentes graves e por uma subsequente tranquilização do paciente quando apropriada. Com frequência, fatores exacerbantes como ansiedade e depressão crônicas devem ser tratados. Em pacientes com perda auditiva e zumbido, uma prótese auditiva pode melhorar o zumbido porque a amplificação do som ambiente efetivamente pode mascará-lo. Este mecanismo provavelmente explica a frequente observação de que a remoção de cerume do meato auditivo externo para melhorar a audição ambiente também melhora o zumbido. Além disso, quando o cerume está aderido à membrana timpânica, o zumbido pode resultar de efeitos mecânicos locais sobre o sistema de condução. Para os pacientes que apresentam zumbidos mais incomodativos na hora de dormir, a utilização de sons mascaradores gravados pode ser útil (p. ex., ruído branco, queda de chuva, rio de montanha). Deve ser efetuada uma história farmacológica cuidadosa (Fig. 428-2), e deve ser tentado um período de teste sem o fármaco sempre que possível.

Não existem medicações aprovadas para o tratamento dos zumbidos nos Estados Unidos nem na Europa. As benzodiazepinas (p. ex., diazepam, 2 a 5 mg a cada oito horas) ou aminas tricíclicas (p. ex., amitriptilina, 25 a 75 mg ao deitar) podem fornecer um alívio sintomático temporário, mas a terapia cognitivo-comportamental é uma abordagem a longo prazo mais eficaz que pode diminuir de modo significativo os zumbidos e melhorar a qualidade de vida relacionada com a saúde.[A5] Em pacientes com perda auditiva neurossensorial bilateral profunda concomitante, os implantes cocleares podem melhorar a audição e, com frequência, diminuir os zumbidos.

Equilíbrio-Sistema Vestibular

Patobiologia

Anatomia e Fisiologia do Sistema Vestibular

Os órgãos vestibulares periféricos pareados situam-se nos ossos temporais, próximo à cóclea. Cada órgão consiste em três canais semicirculares, que detectam a aceleração angular, e duas estruturas de otólitos, o utrículo e o sáculo, que detectam a aceleração linear (inclusive gravitacional). Assim como a cóclea, esses órgãos possuem células ciliadas que agem como transdutores de força, convertendo as forças associadas à aceleração da cabeça em impulsos nervosos aferentes. As células ciliadas dos três canais semicirculares, cada um dos quais orientado em ângulos retos entre si, estão localizadas na crista, onde seus cílios estão incrustados em uma massa gelatinosa denominada *cúpula*. O movimento da cabeça faz que a endolinfa flua no sentido da cúpula ou contrária a ela, curvando os cílios e, dependendo da direção dos movimentos endolinfáticos, excitando ou inibindo os nervos aferentes na base das células ciliadas. Como os nervos aferentes são tonicamente ativos, a atividade basal pode ser aumentada ou diminuída, dependendo do sentido em que as células ciliadas se curvam. Além disso, os dois conjuntos de canais semicirculares são aproximadamente imagens em espelho um do outro, de modo que o movimento rotacional da cabeça que excita um canal inibe o canal análogo no lado oposto. As células ciliadas do utrículo e do sáculo estão localizadas em uma área denominada *mácula*. A mácula do utrículo situa-se aproximadamente no plano do canal

horizontal, e a mácula do sáculo está aproximadamente no plano do canal anterior. Os cílios das células ciliadas estão incrustados em uma membrana que contém cristais de carbonato de cálcio ou otólitos; a densidade dos otólitos é consideravelmente maior que a da endolinfa. As acelerações lineares da cabeça combinam-se com a aceleração linear da gravidade para distorcer a membrana dos otólitos, com isso curvando os cílios das células ciliadas e modulando a atividade das terminações nervosas aferentes na base das células ciliadas.

Os nervos vestibulares aferentes têm seus corpos celulares no gânglio de Scarpa. As fibras nervosas seguem um trajeto na porção vestibular do oitavo nervo craniano contíguo à porção acústica. As fibras de diferentes órgãos receptores terminam em diferentes núcleos vestibulares na junção pontomedular. Também existem conexões diretas com muitas porções do cerebelo, tendo a maior representação no lobo floculonodular, assim chamado cerebelo vestibular. As fibras eferentes do tronco cerebral seguem um trajeto através do nervo vestibular para atingir as células ciliadas dos canais semicirculares e das máculas, onde modulam as atividades aferentes. Dos núcleos vestibulares, neurônios de segunda ordem fazem conexões importantes com os núcleos vestibulares de outro lado, com o cerebelo, com os neurônios motores da medula espinhal, com os núcleos autônomos no tronco cerebral e, mais importante para o exame clínico, com os núcleos do sistema oculomotor. As fibras dos núcleos vestibulares também ascendem através do tronco cerebral e do tálamo para alcançar bilateralmente o córtex cerebral.

Diagnóstico

Avaliação

Anamnese

A maioria dos problemas vestibulares com os quais o médico se depara é episódica e frequentemente não tem sintomas nem sinais quando o médico examina o paciente. Por conseguinte, a anamnese pode ser fundamental para identificar a disfunção vestibular. A anamnese pode distinguir a vertigem (ilusão do movimento no espaço) da sensação de escurecimento da vista (pré-síncope), da ataxia (desequilíbrio do corpo sem movimento verdadeiro no espaço) e dos sintomas psicogênicos (sensação de dissociação ou, algumas vezes, desequilíbrio).

Cerca de 12% dos pacientes com vertigem apresentam uma causa central e cerca de 88% apresentam um problema no aparelho vestibular periférico.[6] Em geral, a vertigem periférica é mais intensa e, mais provavelmente, está associada à perda auditiva e ao zumbido, e muitas vezes leva a náuseas e vômitos. O nistagmo associado à vertigem periférica usualmente é inibido pela fixação ocular. A vertigem central, em geral, é menos intensa que a vertigem periférica e com frequência está associada a outros sinais de doença do sistema nervoso central. O nistagmo da vertigem central não é inibido pela fixação ocular e na maior parte das vezes é proeminente quando a vertigem é leve ou ausente.

Causas Comuns de Vertigem

Vertigem Fisiológica

A vertigem fisiológica inclui transtornos comuns que ocorrem em pessoas normais, como a *cinetose*, *o enjoo espacial* e a *vertigem de altura* (Fig. 428-3). Nessas condições, a vertigem (definida como ilusão do movimento) é mínima enquanto os sinais autônomos predominam. Na vertigem de alturas, os pacientes podem apresentar ansiedade aguda e reação de pânico. Indivíduos com cinetose e "enjoo espacial" em geral desenvolvem transpiração, náusea, vômitos, aumento da salivação, bocejos e, em geral, mal-estar. A motilidade gástrica é reduzida e a digestão, comprometida. Até mesmo a visão e o odor do alimento são perturbadores. A hiperventilação é um sinal comum e a hipocapnia resultante leva a alterações do volume sanguíneo, com acúmulo nas partes inferiores do corpo, predispondo à hipotensão postural e à síncope. Uma variante não usual da cinetose continua quando os indivíduos retornam às condições estacionárias após exposição prolongada a um movimento (*síndrome de mal de débarquement*). De forma típica, os pacientes afetados relatam uma sensação de oscilação persistente de um barco, muito tempo depois de estarem em terra firme. Raramente, a síndrome pode perdurar por meses a anos após a exposição ao movimento e pode até mesmo ser incapacitante. A causa é desconhecida.

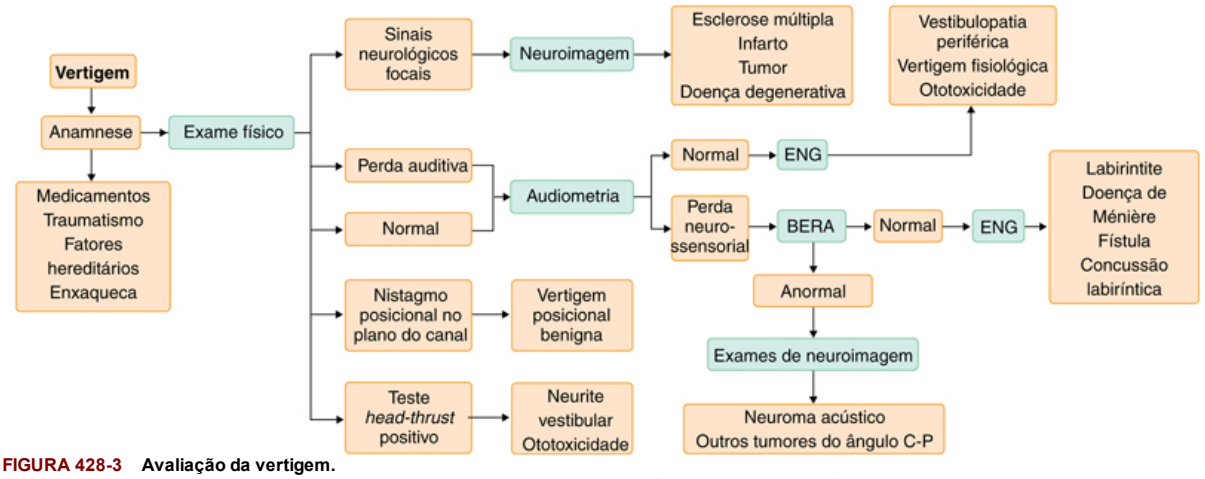

FIGURA 428-3 Avaliação da vertigem.
BERA = resposta evocada auditiva de tronco cerebral; C-P = pontocerebelar; ENG = eletronistagmografia.

A vertigem fisiológica com frequência pode ser suprimida por indícios sensoriais que ajudam a combinar os sinais originários de diferentes sistemas sensoriais. Portanto, a cinetose, que é causada por um desequilíbrio entre os sinais visuais e vestibulares, é exacerbada quando o paciente é colocado em uma posição sentada em um espaço fechado ou lendo (dando ao sistema visual uma má indicação de que o ambiente está estacionário). Ela pode melhorar quando o paciente mira o horizonte. A vertigem de altura, causada por um desequilíbrio entre a sensação do balanço normal do corpo e a falta de sua detecção visual, pode, em geral, ser aliviada quando o paciente se senta ou quando fixa visualmente um objeto estacionário próximo.

Vertigem Posicional Paroxística Benigna (Canalolitíase)

A vertigem posicional paroxística benigna é, de longe, a causa mais comum de vertigem.[7] Pacientes com esta condição desenvolvem episódios breves de vertigem (menos de um minuto) com a mudança de posição, geralmente quando se vira na cama, deita ou levanta da cama, curva-se e depois assume a posição ortostática ou estende o pescoço para olhar mais alto (chamada vertigem da prateleira alta). A vertigem posicional paroxística benigna ocorre quando detritos otólitos entram em um dos canais semicirculares. Ela pode ocorrer após trauma craniano ou infecção do ouvido interno, mas mais comumente ocorre de forma espontânea em pessoas idosas. O diagnóstico se baseia no achado característico de nistagmo postural no plano do canal afetado (ver mais adiante). É importante reconhecer esta síndrome porque, na maioria dos pacientes, ela pode ser curada por uma simples manobra à beira do leito (Fig. 428-4). Se a anamnese e os achados físicos forem atípicos, a condição deve ser distinguida de outras causas de vertigem posicional, que pode ocorrer com tumores ou infarto da fossa posterior.

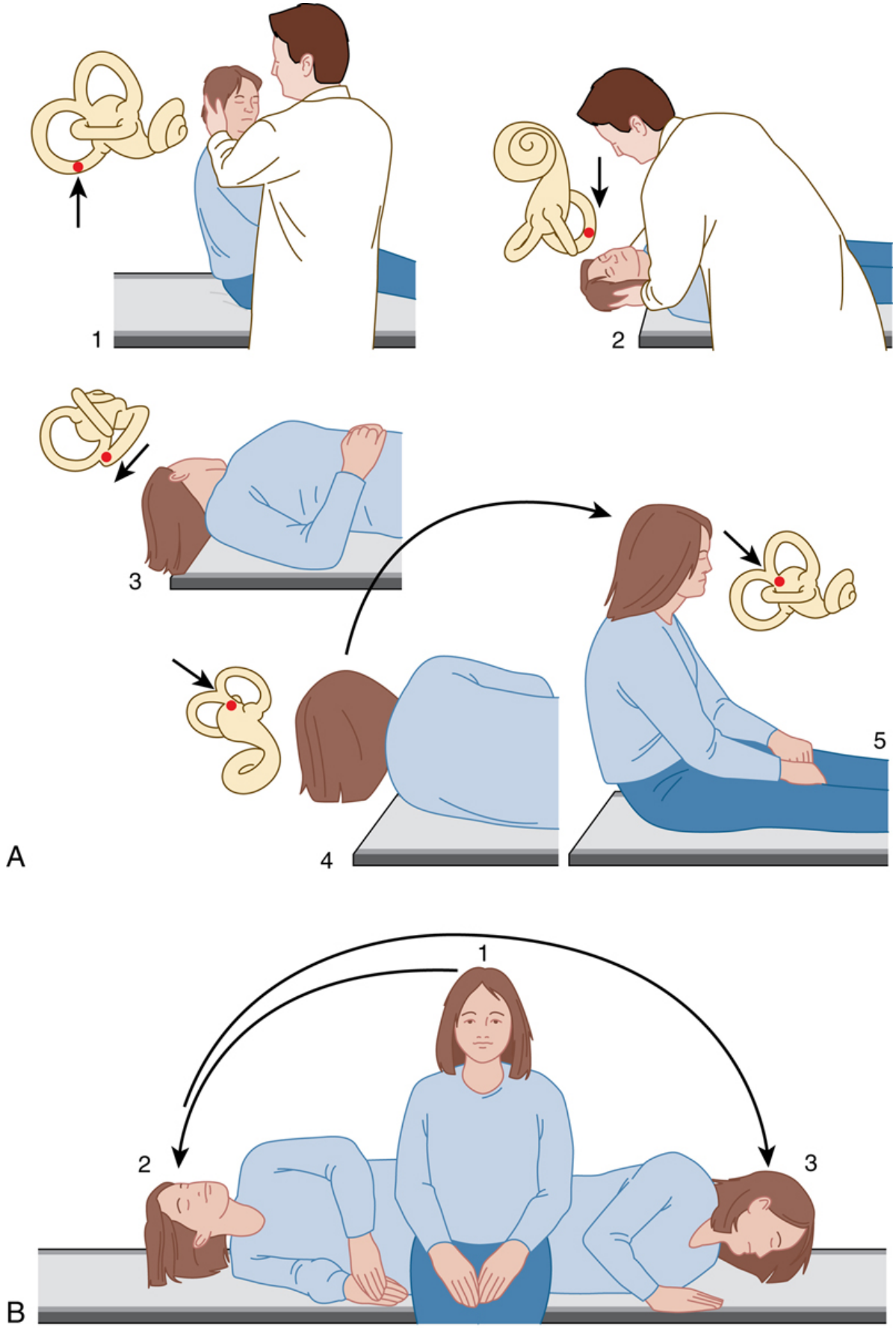

FIGURA 428-4 **Modificado de manobras de Epley (A) e de Semont (B) para a vertigem posicional benigna que afeta o canal semicircular posterior direito.**
O procedimento é revertido para tratar o canal semicircular posterior esquerdo. Toda a sequência deve ser repetida até que nenhum nistagmo seja desencadeado.(De Fife TD, Iverson DJ, Lempert T, et al. Practice parameter: therapies for benign paroxysmal positional vertigo [an evidence-based review]: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008;70:2067-2074.)

Vestibulopatia Periférica Aguda (Neurite Vestibular)

Uma das síndromes neurológicas clínicas mais comuns em qualquer idade é o início agudo de vertigem, náuseas e vômitos que perduram por vários dias e não estão associados a sintomas auditivos ou neurológicos.[8] A origem viral é suspeita, porém tentativas de isolar um agente não alcançaram êxito, exceto por achados ocasionais de uma infecção por herpes-zóster. Estudos patológicos que mostram atrofia de um ou mais troncos nervosos vestibulares, com ou sem atrofia dos seus órgãos associados, são evidências de uma sensação local do nervo vestibular e, provavelmente, causa viral para muitos pacientes com esta síndrome. Muitos pacientes relatam

uma enfermidade das vias respiratórias altas, uma a duas semanas antes do início da vertigem. Ocasionalmente, essa síndrome ocorre em epidemias (vertigem epidêmica), pode afetar vários membros da mesma família e com mais frequência surge na primavera e no início do verão. A maioria dos pacientes afetados melhora gradualmente em uma a duas semanas, porém a tontura e o desequilíbrio residuais podem persistir por meses.

Doença de Ménière

A doença de Ménière é responsável por cerca de 10% de todos os pacientes com vertigem.[9] O diagnóstico é baseado na documentação de crises graves episódicas acompanhadas de níveis auditivos flutuantes no teste audiométrico, começando nas baixas frequências.

Enxaqueca

A vertigem é um sintoma comum na enxaqueca (Cap. 398). Ela pode ocorrer com cefaleias ou de forma isolada e pode anteceder o início da cefaleia. A assim chamada vertigem paroxística benigna da infância muitas vezes é o primeiro sintoma de enxaqueca. O mecanismo de vertigem com enxaqueca não é claro, mas nistagmo periférico e central pode ocorrer com as crises. Alguns desenvolvem características típicas da doença de Ménière.

Vertigem Pós-traumática

Vertigem, perda auditiva e zumbido frequentemente sucedem a um traumatismo craniano (Cap. 399) que não resulta em fratura do osso temporal, chamada de *concussão labiríntica.* Embora sejam protegidas por uma cápsula óssea, as delicadas membranas do labirinto são suscetíveis ao traumatismo fechado. Contusões nas regiões occipital ou mastoide, em especial, têm probabilidade de produzir dano labiríntico. As *fraturas transversas* do osso temporal geralmente passam através do vestíbulo da orelha interna, lacerando o labirinto membranoso e os nervos vestibulares e cocleares. A perda completa das funções vestibular e coclear é sequela habitual, e o nervo facial é rompido em cerca de 50% dos casos. O exame do ouvido com frequência revela hemotímpano (Fig. 426-9), porém raramente ocorre sangramento, uma vez que a membrana timpânica, em geral, permanecer intacta. Como já comentado, a *vertigem posicional paroxística benigna* também é uma sequela comum do traumatismo craniano. As *fístulas* das janelas oval e redonda podem resultar de ruído de impacto, mergulho em águas profundas, esforço físico intenso ou traumatismo craniano fechado sem fratura de crânio. O mecanismo da ruptura é uma súbita alteração de pressão negativa ou positiva na orelha média ou um súbito aumento do líquido cefalorraquidiano transmitido para a orelha interna através do aqueduto coclear e do meato auditivo interno. Clinicamente, a ruptura leva ao início súbito de vertigem ou perda auditiva, ou a ambos. A exploração cirúrgica da orelha média é necessária quando houver nítida relação do início da vertigem ou da perda auditiva, ou de ambas, e o início de um esforço intenso, alteração barométrica, traumatismo craniano ou ruído de impacto.

Síndrome Pós-concussão

A assim chamada síndrome pós-concussão refere-se a tonturas vagas (raramente vertigem) associadas a ansiedade, dificuldade de concentração, cefaleia e fotofobia induzidas por um traumatismo craniano resultando em concussão (Cap. 399). Ocasionalmente, sintomas similares, porém menos pronunciados, estão associados a traumatismo craniano leve, julgado como trivial na ocasião. A causa é desconhecida, porém estudos animais indicam que lesões cerebrais multifocais pequenas (petéquias) comumente ocorrem após a concussão cerebral.

Outras Causas Periféricas de Vertigem

A vertigem pode estar associada à *otomastoidite bacteriana crônica*, quer por invasão direta do ouvido interno por bactérias, quer por erosão do labirinto decorrente de um colesteatoma. Exames radiográficos do osso temporal identificam rapidamente esses transtornos. A *doença autoimune do ouvido interno* geralmente se apresenta com vertigem episódica e níveis de audição flutuantes, de forma análoga à doença de Ménière, mas tem quadro fulminante com acometimento precoce bilateral. Ela pode ocorrer isoladamente ou associada a outras manifestações de doença autoimune. Cerca de dois terços dos pacientes têm anticorpos contra a proteína de choque térmico 70. Os aminoglicosídeos, a estreptomicina e a gentamicina são notadamente seletivos para ototoxicidade vestibular. O paciente pode sofrer vertigem aguda se o efeito tóxico for assimétrico. Com mais frequência, há perda simétrica progressiva da função vestibular levando ao desequilíbrio, mas não à vertigem. Infelizmente, muitos dos pacientes que são tratados com medicamentos ototóxicos inicialmente estão restritos ao leito, e não são capazes de exibir comprometimento vestibular até que se recuperem da enfermidade aguda e tentem deambular. Eles então descobrem que não se sentem estáveis ao assumirem a posição ortostática e que o ambiente tende a "dançar" em frente a seus olhos (*osciloscopia*). O diagnóstico pode ser feito à beira do leito com um teste de *head-thrust* (movimento sacádico corretivo bilateral; mais adiante). O teste calórico e rotacional pode documentar o grau de perda vestibular. O melhor tratamento é a prevenção. Se o agente farmacológico for descontinuado em uma fase inicial no curso dos sintomas, o transtorno pode se estabilizar ou melhorar.

Insuficiência Vascular

A insuficiência vertebrobasilar é uma causa comum de vertigem no idoso. Nem sempre fica claro se a vertigem se origina da isquemia do labirinto, do tronco cerebral ou de ambas as estruturas, porque o suprimento sanguíneo para o labirinto, o oitavo nervo craniano e os núcleos vestibulares originam-se da mesma fonte, a circulação vertebral basilar (Cap. 406). A vertigem com *insuficiência vertebrobasilar* é de início abrupto, geralmente perdurando vários minutos, e com frequência está associada a náuseas e vômitos. Os sintomas associados, resultando da isquemia no território remanescente suprido pela circulação posterior, incluem ilusões e alucinações visuais, crises de queda e fraqueza, sensações viscerais, defeitos no campo visual, diplopia e cefaleia. Esses sintomas ocorrem em episódios combinados com vertigem e isoladamente. A vertigem pode ser um sintoma inicial isolado da isquemia vertebrobasilar, porém episódios repetidos de vertigem sem outros sintomas devem sugerir outro diagnóstico. A insuficiência vertebrobasilar em geral é causada por aterosclerose das artérias subclávia, vertebrais e basilares. Ocasionalmente, episódios de insuficiência vertebrobasilar são precipitados por hipotensão postural, crises de Stokes-Adams ou compressão mecânica por espondilose cervical. A RM cerebral geralmente é normal, em razão de a insuficiência vascular ser transitória e a função permanecer normal entre os episódios. A angiografia por RM pode identificar a doença vascular oclusiva mais comumente envolvendo a junção vertebrobasilar.

A vertigem é um sintoma comum associado ao *infarto do tronco cerebral lateral* ou *de cerebelo* (Cap. 407), ou ambos. Em geral o diagnóstico é claro, baseado no histórico agudo de um padrão característico de sintomas associados e achados neurológicos. Ocasionalmente, o infarto cerebelar ou a hemorragia cerebelar apresentam-se com vertigem grave, vômitos, ataxia, sem outros sinais e sintomas associados no tronco cerebral, que poderiam sugerir um diagnóstico errôneo de um transtorno vestibular periférico agudo. O ponto diferencial-chave é o achado de sinais cerebelares claros (ataxia da marcha e de membros) e nistagmo evocado pelo olhar. Esses pacientes devem ser observados cuidadosamente por vários dias, por poderem desenvolver disfunção progressiva do tronco cerebral devida à compressão por um cerebelo edemaciado.

Tumores do Ângulo Pontocerebelar

A maioria dos tumores que crescem no ângulo pontocerebelar (p. ex., *neuroma acústico, meningioma, cisto epidermal*) o faz de forma lenta, permitindo ao sistema vestibular acomodar-se de modo que produzem uma vaga sensação de desequilíbrio e não uma vertigem aguda (Cap. 189). Entretanto, ocasionalmente, a vertigem episódica ou a vertigem posicional anunciam a presença de tumor no ângulo pontocerebelar. Em praticamente todos os pacientes, a perda auditiva retrococlear está presente, melhor identificada por exames audiométricos. A RM contrastada é o método diagnóstico mais sensível para identificar um tumor no ângulo pontocerebelar.

Outras Causas Centrais de Vertigem

A vertigem aguda pode ser o primeiro sintoma da *esclerose múltipla* (Cap. 411), embora apenas uma pequena porcentagem de pacientes jovens com vertigem aguda acabe desenvolvendo esclerose múltipla. A vertigem na esclerose múltipla em geral é transitória e com frequência associada a outros sinais neurológicos de doença do tronco cerebral, em particular, oftalmoplegia internuclear ou disfunção cerebelar. A vertigem também pode ser um sintoma de *encefalomielite parainfecciosa* ou, em raras ocasiões, *polineurite craniana parainfecciosa.* Nessa circunstância, os sinais neurológicos que a acompanham estabelecem o diagnóstico. A *síndrome de Ramsay-Hunt* (herpes do gânglio geniculado) é caracterizada por vertigem e perda auditiva associada a paralisia facial e, algumas vezes, dor de ouvido. As lesões típicas do herpes-zóster (Cap. 375), que podem suceder ao aparecimento de sinais neurológicos, são encontradas no meato auditivo externo e sobre o palato em alguns pacientes. Raramente, o herpes-zóster é responsável pela vertigem na ausência da síndrome exuberante. A *meningite granulomatosa* (Cap. 412) ou *metástase leptomeníngea* e *vasculite* cerebral ou sistêmica (Cap. 270) podem envolver o oitavo nervo, produzindo vertigem como sintoma inicial. Nesses transtornos, a análise do líquido cefalorraquidiano em geral indica o diagnóstico (Cap. 396). Pacientes que sofrem de *epilepsia do lobo temporal* (Cap. 403) ocasionalmente apresentam vertigem como aura. A vertigem na ausência de outros sinais e sintomas neurológicos nunca é causada por epilepsia ou outras doenças dos hemisférios cerebrais.

Testes à Beira do Leito

Hiperventilação

Se a anamnese não for clara, testes provocativos à beira do leito, para mimetizar os sintomas, podem ajudar a fazer um diagnóstico fisiopatológico.[10] A hiperventilação, que reduz a pressão arterial parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) e diminui o fluxo sanguíneo cerebral, causa uma sensação de desorientação associada à síncope. Pacientes com lesões compressivas do nervo vestibular, como o neuroma acústico ou o colesteatoma, ou com desmielinização da zona de entrada da raiz do nervo vestibular, podem desenvolver vertigem e nistagmo após hiperventilação. Presumivelmente, alterações metabólicas associadas à hiperventilação desencadeiam um disparo inapropriado do nervo parcialmente danificado.

Função Vestibuloespinhal

Testes de função vestibuloespinhal à beira do leito com frequência são insensíveis, porque a maioria dos pacientes pode usar a visão e sinais proprioceptivos para compensar alguma perda vestibular. Pacientes com lesões periféricas unilaterais agudas podem afastar-se ou cair para o lado da lesão, mas dentro de poucos dias o equilíbrio retorna ao normal. Os pacientes com perda vestibular periférica bilateral podem ter mais dificuldade de compensar e geralmente mostram algum desequilíbrio nos testes de Romberg e discreta ataxia de marcha (Cap. 396), sobretudo com os olhos fechados.

Testes de Olhos de Boneca e de *Head-Thrust*

O reflexo vestíbulo-ocular pode ser testado à beira do leito usando os testes de olhos de boneca e de *head-thrust* (jogada da cabeça). Em humanos em estado de alerta, a rotação da cabeça para trás e para a frente, no plano horizontal, induz movimentos oculares horizontais compensatórios que são dependentes tanto do sistema visual quanto do sistema vestibular. O teste de olhos de boneca é um teste da função vestibular em paciente comatoso (Cap. 404), porque esses pacientes não podem produzir componentes rápidos ou de rastreio corretivos. Nessa circunstância, os movimentos oculares compensatórios indicam vias vestíbulo-oculares que funcionam normalmente. Como o reflexo vestíbulo-ocular tem uma variação de frequência muito maior do que o sistema de rastreio suave, um teste qualitativo à beira do leito para avaliar a função vestibular pode ser realizado com o *teste de jogada da cabeça* (*head thrust test*). Ele é realizado com o médico segurando a cabeça do paciente e aplicando um movimento da cabeça de alta aceleração, pequena amplitude e breve, primeiramente para um lado e em seguida para o outro. O paciente fixa o nariz do examinador, e o examinador observa movimentos sacádicos corretivos, que são um sinal de base lenta compensatória inapropriada.

Teste Calórico

O teste calórico usa um estímulo não fisiológico para induzir o fluxo endolinfático no canal semicircular horizontal e o nistagmo horizontal pela criação de um gradiente de temperatura de um lado do canal em relação ao outro. Com um estímulo calórico frio, a coluna de endolinfa mais próxima da orelha média cai, por causa de sua maior densidade. Isso faz a cúpula se desviar para fora do utrículo (corrente ampulífuga) e produza um nistagmo horizontal com o componente rápido direcionado para a orelha não estimulada. Um estímulo morno produz um efeito oposto, causando uma corrente ampulípeta endolinfática e um nistagmo direcionado para o lado do ouvido estimulado (recurso mnemônico: FOMI, significando frio oposto, morno ipsolateral). Por sua pronta disponibilidade, a água gelada (aproximadamente 0° C) pode ser usada para teste calórico à beira do leito. Para trazer o canal horizontal para o plano vertical, o paciente é colocado na posição de decúbito dorsal com a cabeça inclinada 30° para a frente. A infusão de 1 mL a 3 mL de água gelada induz um desencadeamento de nistagmo que perdura geralmente por cerca de um minuto. Uma assimetria superior a 20% na duração do nistagmo sugere lesão no lado da resposta diminuída. O teste calórico com água gelada é uma maneira útil de testar a integridade das vias oculomotoras em um paciente comatoso. Nesse caso, a água gelada induz apenas um desvio tônico lento na direção do lado da estimulação.

Testes Posicionais

O exame por nistagmo vestibular patológico deve incluir uma pesquisa por nistagmo espontâneo e posicional (Tabela 424-5). Como o nistagmo vestibular secundário a lesões vestibulares periféricas é inibido com a fixação, o produto é aumentado pelo comprometimento da fixação (como lentes de Frenzel +30) ou gravadores de vídeo infravermelhos. Geralmente são executados dois tipos de teste posicional: mover o paciente da posição sentada para as posições de suspensão direita e esquerda da cabeça (teste Dix-Hallpike), virando a cabeça para a direita e para a esquerda, enquanto o paciente está deitado. O nistagmo posicional induzido pode ser paroxístico ou persistente, podendo se manifestar na mesma direção em todas as posições ou alternar a direção em diferentes posições. A causa mais comum do nistagmo posicional é a presença de *debris* de otólitos nos canais semicirculares, que podem estar flutuantes (paroxísticos) ou aderidos à cúpula (persistentes). Este tipo de nistagmo sempre ocorre no plano do canal afetado — vertical torsional para os canais verticais, e horizontal torsional para os horizontais. O nistagmo posicional central, por sua vez, é puramente vertical ou horizontal e não pode ser explicado pelo estímulo de apenas um canal semicircular.

Eletronistagmografia

A eletronistagmografia (ENG) testa o controle oculomotor por induzir e gravar os movimentos oculares. Uma bateria de teste ENG padronizada inclui (1) teste do controle ocular visual (sacádicos, rastreio e nistagmo optocinético); (2) uma pesquisa cuidadosa para nistagmo patológico com fixação e com os olhos abertos na escuridão; e (3) medida do nistagmo fisiológico induzido (calórico e rotacional). A eletronistagmografia pode ser útil para identificar lesão vestibular e localizá-la dentro das vias periféricas e centrais.

Avaliação do Paciente "Tonto"

A anamnese é a chave porque determina o tipo de tontura (vertigem, desmaio, desequilíbrio psicofisiológico), sintomas associados (neurológicos, audiológicos, cardíacos, psiquiátricos), fatores precipitantes (mudança de posição, traumatismo, estresse, ingestão de medicamentos) e enfermidades predisponentes (infecção viral sistêmica, cardiopatia, doença vascular cerebral). A anamnese oferece orientação para o exame e a avaliação diagnóstica (Tabela 428-1). Quando sinais neurológicos focais forem encontrados, exames diagnósticos de neuroimagens geralmente levam a um diagnóstico específico. Quando a vertigem está presente sem sinais ou sintomas neurológicos focais, os testes posicionais e *head-thrust* ajudam a localizar a lesão no labirinto ou no oitavo nervo. A audiometria e a eletronistagmografia são úteis se a causa de vertigem não estiver esclarecida após a anamnese e o exame. Os pacientes com tontura psicofisiológica devem ser identificados quanto antes, de modo que se evitem testes desnecessários. Uma avaliação cardiológica detalhada (incluindo monitoração de eletrocardiograma) frequentemente identifica a causa dos episódios de quase desmaio (Caps. 51 e 62).

Tabela 428-1

Descrição, mecanismo e foco da avaliação diagnóstica para tipos comuns de tontura

TIPO DE TONTURA	DESCRIÇÃO	MECANISMO	FOCO DA AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA
Vertigem	Sensação de giro (ambiente se move), inclinação, embriaguez	Desequilíbrio na atividade vestibular tônica	Sistemas vestibular e auditivo
Quase desmaio	Sensação de desorientação, natação	Diminuição do fluxo sanguíneo para o cérebro inteiro	Sistema cardiovascular
Psicofisiológica	Dissociado do corpo, sensação de giro interno (ambiente ainda)	Comprometimento da integração central de sinais sensoriais	Avaliação psiquiátrica
Desequilíbrio	Fora de equilíbrio, instável nos pés	Perda da função motora, cerebelar, proprioceptiva ou vestibuloespinhal	Avaliação neurológica

Tratamento

O tratamento da vertigem pode ser dividido em três categorias gerais: específico, sintomático e de reabilitação. Quando possível, o tratamento deve ser direcionado para o transtorno básico (Tabela 428-2). Os tratamentos específicos incluem manobras de reposicionamento da partícula (manobra de Epley Semont; veja a Fig. 428-4) para a vertigem posicional paroxística benigna.[A6–A8] Para neurite vestibular, esteroides (p. ex., metilprednisolona, 1 mg/kg/dia por cinco dias, reduzida ao longo

dos 15 dias seguintes) são eficazes, pelo menos em curto prazo,[A9] mas não os agentes antivirais. Para a doença de Ménière, uma dieta hipossódica e diuréticos (p. ex., 25 mg de hidroclorotiazida e 50 mg de triantereno ao dia) são eficazes. A gentamicina intratimpânica pode reduzir significativamente a vertigem em pacientes com doença de Ménière unilateral que não respondem ao tratamento clínico.[A10] O bloqueio do ducto endolinfático é uma opção potencial para a doença de Ménière refratária ao tratamento clínico.[A11]

Tabela 428-2

Tratamento de síndromes comuns de vertigem

SÍNDROME	TRATAMENTO
Vertigem posicional benigna	
Canal posterior variante	Manobra de Epley (Fig. 428-4)
Canal horizontal variante	*Barbecue roll* (movimento semelhante ao de um espeto de churrasco) em direção ao lado normal (lado com menos nistagmo), dormir com orelha normal para baixo
Neurite vestibular	Metilprednisolona, 100 mg × 3 dias, redução gradual ao longo de 22 dias (deve começar dentro de três dias do início)
Doença de Ménière	
Médico	Pouco sal (1-2 g de sal/dia) *e* hidroclorotiazida 25-50 mg/dia *ou* hidroclorotiazida, 25 mg/dia mais triantereno 50 mg/dia
Cirúrgico	Gentamicina intratimpânica, secção do nervo vestibular

Na maioria dos casos, entretanto, o tratamento sintomático é combinado com a terapia específica ou é o único tratamento disponível. Diversas classes diferentes de medicamentos mostraram propriedades antivertiginosas, e na maior parte das circunstâncias não foi determinado o mecanismo de ação exato. Todos esses agentes produzem efeitos colaterais potencialmente indesejáveis, e a decisão em relação a qual medicamento, ou combinação de medicamentos, deve ser usado, é baseada nas complicações conhecidas e na gravidade e duração da vertigem. Um episódio de vertigem grave e prolongado é um dos sintomas mais perturbadores que podem acontecer. Os pacientes afetados preferem deitar, quietos, com os olhos fechados, em um ambiente escuro e silencioso. Os medicamentos antivertiginosos com sedação, como prometazina HCl (25 mg) ou diazepam (5 mg), podem ser úteis. O supositório de proclorperazina (25 mg) pode interromper o vômito.

Nos transtornos vertiginosos mais crônicos, quando os pacientes estão tentando desempenhar suas atividades normais, antivertiginosos menos sedativos como a meclizina (25 mg) ou a escopolamina transdérmica (0,5 mg a cada três dias) podem oferecer alívio. O uso crônico desses medicamentos deveria ser evitado.

Exercícios de reabilitação vestibular estão indicados para ajudar o paciente a compensar a perda permanente da função vestibular.[A12] À medida que o estágio agudo de náuseas e vômitos regride, o paciente deve tentar mover os olhos e focá-los na direção que lhe causa mais tontura. Um exercício útil consiste em fixar a vista em um alvo enquanto a cabeça é movida lateralmente ou para cima e para baixo, no início, devagar; depois, mais rapidamente. O paciente deve tentar levantar e caminhar, inicialmente apoiando-se em uma parede ou uma pessoa, e virar-se lentamente. À medida que apresente melhora, deve começar também a realizar movimentos com a cabeça enquanto estiver em pé e caminhando.

Referência de Grau A

A1. Wei BP, Stathopoulos D, O'Leary S. Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7: CD003998.

A2. Rauch SD, Halpin CF, Antonelli PJ, et al. Oral vs intratympanic corticosteroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a randomized trial. *JAMA*.2011;305:2071–2079.

A3. Gundogan O, Pinar E, Imre A, et al. Therapeutic efficacy of the combination of intratympanic methylprednisolone and oral steroid for idiopathic sudden deafness. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;149:753–758.

A4. Durga J, Verhoef P, Anteunis LJ, et al. Effects of folic acid supplementation on hearing in older adults: a randomized, controlled trial. *Lancet*. 2007;369:208–216.

A5. Cima RF, Maes IH, Joore MA, et al. Specialised treatment based on cognitive behaviour therapy versus usual care for tinnitus: a randomised controlled trial. *Lancet*.2012;379:1951–1959.

A6. Hunt WT, Zimmermann EF, Hilton MP. Modifications of the Epley (canalith repositioning) manoeuvre for posterior canal benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4: CD008675.

A7. Kim JS, Oh SY, Lee SH, et al. Randomized clinical trial for apogeotropic horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology*. 2012;78:159–166.

A8. Kim JS, Oh SY, Lee SH, et al. Randomized clinical trial for geotropic horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology*. 2012;79:700–707.

A9. Fishman JM, Burgess C, Waddell A. Corticosteroids for the treatment of idiopathic acute vestibular dysfunction (vestibular neuritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;5: CD008607.

A10. Pullens B, van Benthem PP. Intratympanic gentamicin for Meniere's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;3: CD008234.

A11. Saliba I, Gabra N, Alzahrani M, et al. Endolymphatic Duct Blockage: A Randomized Controlled Trial of a Novel Surgical Technique for Ménière's Disease Treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152:122–129.

A12. Hillier SL, McDonnell M. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2: CD005397.

Referências Gerais

1. Nash SD, Cruickshanks KJ, Klein R, et al. The prevalence of hearing impairment and associated risk factors: the Beaver Dam Offspring Study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137:432–439.
2. Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, et al. Sudden sensorineural hearing loss. *Lancet*. 2010;375:1203–1211.
3. Pacala JT, Yueh B. Hearing deficits in the older patient: "I didn't notice anything". *JAMA*. 2012;307:1185–1194.
4. Gaylor JM, Raman G, Chung M, et al. Cochlear implantation in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139:265–272.
5. Baguley D, McFerran D, Hall D. Tinnitus. *Lancet*. 2013;382:1600–1607.
6. Ozono Y, Kitahara T, Fukushima M, et al. Differential diagnosis of vertigo and dizziness in the emergency department. *Acta Otolaryngol*. 2014;134:140–145.
7. Kim JS, Zee DS. Clinical practice. Benign paroxysmal positional vertigo. *N Engl J Med*. 2014;370:1138–1147.
8. Jeong SH, Kim HJ, Kim JS. Vestibular neuritis. *Semin Neurol*. 2013;33:185–194.
9. Harcourt J, Barraclough K, Bronstein AM. Meniere's disease. *BMJ*. 2014;349:g6544.
10. Huh YE, Kim JS. Bedside evaluation of dizzy patients. *J Clin Neurol*. 2013;9:203–213.

Distúrbios da garganta

Paul W. Flint

Quase todas as doenças sistêmicas e infecciosas originam manifestações na cabeça e no pescoço, a maioria das quais afeta o trato aerodigestivo superior. As doenças do sistema aerodigestivo superior incluem a infecção (aguda e crônica; viral, bacteriana e fúngica), a doença sistêmica e a neoplasia (Cap. 190), algumas das quais necessitam de encaminhamento e de cuidados urgentes por otorrinolaringologista.

As alterações da deglutição, da função respiratória, da voz e da fala são influenciadas pelo local anatômico envolvido, estado imunológico do hospedeiro e resposta inflamatória, gravidade do processo de doença e presença ou ausência de acometimento neurológico.

Em um paciente com rouquidão, as diretrizes para a prática clínica recomendam a visualização da laringe quando os sintomas persistem por três meses ou mais; contudo, os sinais de alarme de um distúrbio da garganta potencialmente sério ou emergente exigem encaminhamento independentemente da duração dos sintomas. Estes sinais incluem a dor de garganta persistente com ou sem trismo, dificuldade na deglutição, dificuldade na respiração, hemoptise e otalgia com exame otológico normal. Os testes diagnósticos incluem observação por fibroscopia óptica, exames de imagem, estudos da função pulmonar e testes laboratoriais orientados pela anamnese, sintomas e achados do exame físico.

Anatomia do trato aerodigestivo superior

A faringe está dividida em três regiões anatômicas (Fig. 429-1). A *nasofaringe* é a região acima do palato mole e da úvula. Seus componentes anatômicos incluem as adenoides, os orifícios das tubas auditivas, a fossa de Rosenmüller na junção das paredes posterior e lateral e a face posterior dos cornetos inferiores da cavidade nasal. As doenças da nasofaringe produzem normalmente poucos sintomas até que o processo esteja muito avançado e cause obstrução nasal (Cap. 426), epistaxes (Cap. 426), otalgia (Cap. 426), cefaleia (Cap. 398) ou alterações dos nervos cranianos devidas à extensão para a base do crânio. A *orofaringe* começa no nível do palato mole e estende-se inferiormente até a ponta da epiglote. Esta região inclui as tonsilas da fauces, a base da língua, as tonsilas linguais, o palato mole, a úvula e parte da parede faríngea posterior. A *hipofaringe*, que se estende da ponta da epiglote até o esôfago superior (músculo cricofaríngeo), inclui a laringe (epiglote, aritenoides, glote ou cordas vocais verdadeiras), os seios piriformes (pregas faríngeas lateralmente à laringe) e a parede posterior da faringe. A ponta da epiglote pode ser visualizada por um examinador experiente com o uso de um espelho laríngeo ou, por vezes, mesmo durante o exame oral de rotina com uma lanterna e uma espátula. A nasofaringe e a hipofaringe podem ser mais bem visualizadas com nasofaringoscopia de fibra óptica flexível.

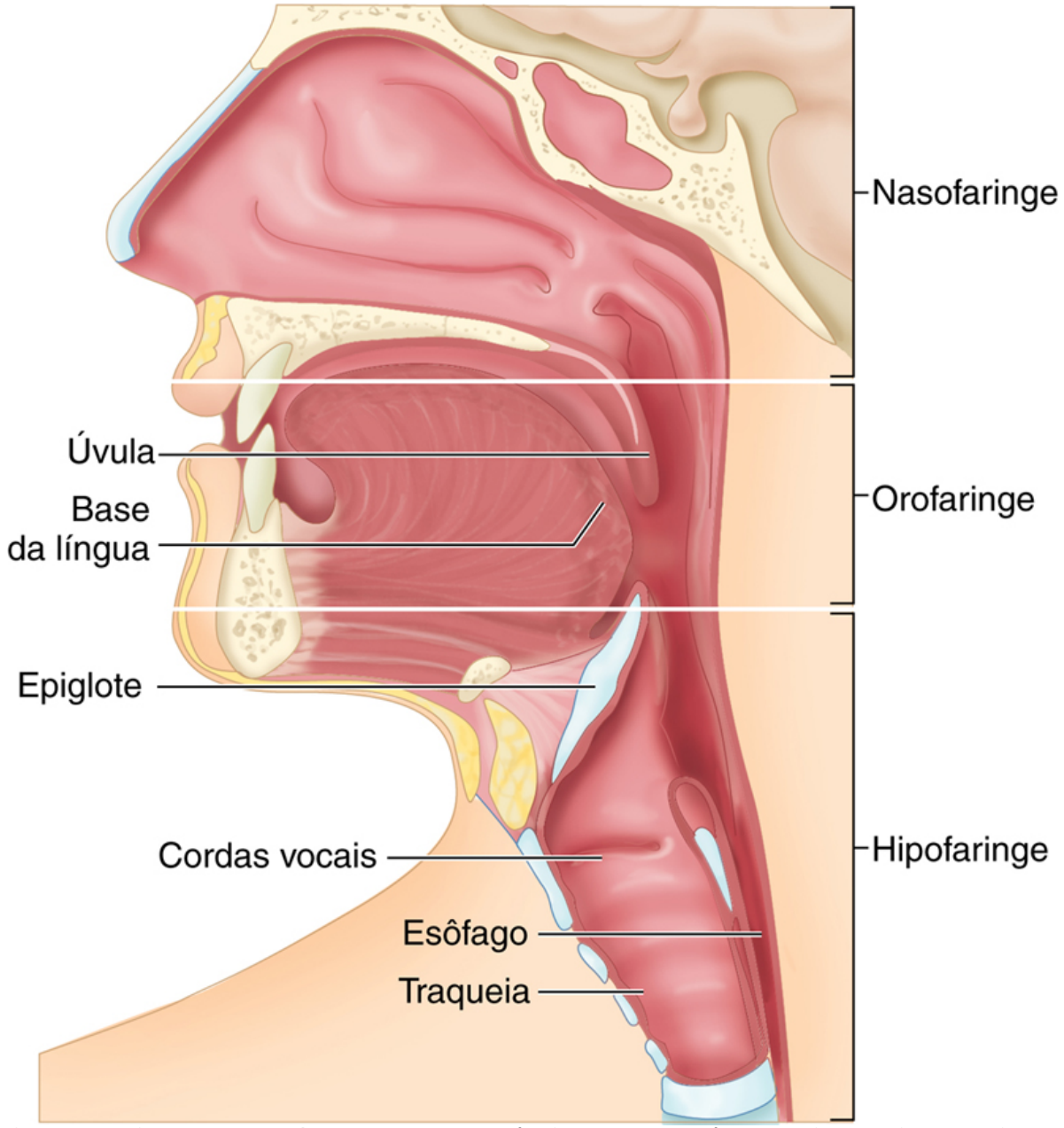

FIGURA 429-1 **A faringe (garganta) está normalmente dividida em três diferentes regiões anatômicas (nasofaringe, orofaringe e hipofaringe).** (Cortesia de Thomas A. Tami, MD.)

Doenças infecciosas do sistema aerodigestivo superior

As doenças infecciosas do trato aerodigestivo superior manifestam-se normalmente por dor de garganta (faringite), alterações da voz (laringite) ou ambas. A avaliação clínica deve procurar diferenciar entre infecções bacterianas (geralmente estreptococos [Cap. 290]), virais e outras de causas sistêmicas (Tabela 429-1). A distinção clínica dos casos de dor de garganta é crítica para os cuidados de saúde primários e na abordagem de emergências das vias respiratórias.

Tabela 429-1

Diferenciação clínica das doenças comuns que se manifestam com dor de garganta

CARACTERÍSTICA	FARINGITE VIRAL	TONSILITE BACTERIANA	ABSCESSO PERITONSILAR	EPIGLOTITE
Aumento tonsilar	Comum	Rara	Ausente	Ausente
Exsudatos tonsilares	Ocasionalmente (mononucleose infecciosa)	Comum	Frequente	Ausente
Assimetria tonsilar	Ausente	Ausente	Comum	Ausente
Trismo (incapacidade de abrir os maxilares)	Ausente	Ausente	Comum	Ausente
Adenopatia cervical	Ocasional	Comum (dolorosa)	Comum (dolorosa)	Ausente
Laringe dolorosa	Rara	Ausente	Ausente	Comum

De Tami TA. Throat disorders. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.

Faringite

As infecções bacterianas respondem por cerca de 5% a 10% dos casos de faringite nos adultos enquanto nas crianças respondem por 30% a 40% dos casos. Infelizmente, cerca de dois terços dos adultos com dor de garganta são medicados com antibióticos.

Infecções estreptocócicas

Streptococcus pyogenes beta-hemolítico do grupo A (Cap. 290) é a causa mais comum de faringite bacteriana nos adultos, embora responda por apenas 10% de todas asfaringites nos adultos. A infecção manifesta-se com instalação súbita de dor de garganta, frequentemente acompanhada de dor ao deglutir, febre, arrepios, mal-estar,

cefaleias, ligeira rigidez do pescoço e anorexia. Tonsilas hipertrofiadas com exsudatos, mau hálito e adenopatias cervicais dolorosas são achados típicos.[1] Alguns pacientes apresentam petéquias no palato ou um exantema escarlatiniforme. Rinorreia, rouquidão, tosse, conjuntivite, diarreia e lesões ulceradas na boca são menos comuns.

As faringites por *S. pyogenes* beta-hemolítico do grupo A não tratadas em geral resolvem em 3-7 dias. A administração de antibióticos dentro de 24-48 horas reduz a dor em cerca de um dia,[A1] ao passo que quer a antibioticoterapia precoce quer a tardia reduzem o risco de complicações supurativas.[2] Os antibióticos também reduzem o período de contágio de duas semanas para 24 horas após a administração. Para a prevenção da febre reumática (Cap. 290), a antibioticoterapia deve ser começada dentro de 10 dias após o início dos sintomas. O risco de glomerulonefrite pós-estreptocócica (Cap. 121), contudo, não é afetado pelos antibióticos.

Para minimizar os potenciais efeitos colaterais e os custos da antibioticoterapia desnecessária, a terapia antibiótica deve ter em consideração a presença de febre, adenopatias cervicais anteriores dolorosas, edema ou exsudados tonsilares, a idade e a ausência de tosse (Tabela 429-2). Se três ou quatro destes critérios estiverem presentes, a probabilidade de uma infecção por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A é de 40% a 60%, ao passo que menos critérios estão associados a probabilidades progressivamente menores. O teste rápido com pesquisa de antígenos pode ser obtido com um risco residual de diagnósticos falsos positivos ou falsos negativos, embora seu valor diagnóstico adicional seja baixo, exceto em casos-limite.[3] Se o teste rápido for negativo mas a suspeita clínica permanecer elevada, deve-se obter amostra de cultura da garganta para confirmação.

Tabela 429-2

Diretrizes para o manejo da faringite*

ESCORE DE CENTOR†	PORCENTAGEM DE POSITIVIDADE PARA INFECÇÃO POR *STREPTOCOCCUS*	DIRETRIZES ACP/CDC
0	7%	Não testar, não tratar
1	12%	Não testar, não tratar
2	21%	Tratar se teste rápido for positivo
3	38%	Opção 1: tratar se o teste rápido for positivo Opção 2: tratar empiricamente
4	57%	Tratar empiricamente

* Como recomendado pelo American College of Physicians (ACP) e pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC). See *Arch Intern Med*. 2012;172:847-852.

† Calculado do seguinte modo: 1 ponto por cada um: temperatura > 38°C, ausência de tosse, presença de gânglios cervicais aumentados e dolorosos, aumento tonsilar ou exsudatos, ou idade entre 3-14 anos; e −1 ponto se idade ≥ 45 anos.

As opções de antibioticoterapia (Cap. 290) incluem a penicilina (penicilina VK, 250 mg três vezes por dia ou 500 mg duas vezes por dia durante 5-10 dias), que é geralmente escolhida para tratar faringites bacterianas agudas,[A2] embora a cefuroxima acetil (250 mg duas vezes por dia durante 5-10 dias) seja ainda mais eficaz no tratamento primário e possa ser eficaz para a infecção persistente. Em pacientes com infecções recorrentes comprovadas, recomenda-se clindamicina (300 mg VO três vezes por dia durante 10 dias) ou amoxicilina/ácido clavulânico (875 mg VO duas vezes por dia, ou 500 mg três vezes por dia durante 10 dias). Em pacientes que são alérgicos à penicilina, a azitromicina (500 mg/dia durante três dias ou uma dose única de 2 g)[A3] é uma alternativa. A evidência também sugere que uma dose única de corticosteroide oral ou intramuscular no início do tratamento reduz a dor na faringite grave, especialmente em crianças.[A4] Em pacientes com episódios sintomáticos recorrentes apesar de antibioticoterapia apropriada, a tonsilectomia pode diminuir as infecções de garganta futuras comparativamente à vigilância clínica.[A5]

As infecções por estreptococos beta-hemolíticos não pertencentes ao grupo A (Cap. 290), incluindo os grupos B, C e G, podem causar faringite aguda com um quadro clínico que se assemelha àquele da faringite por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A. A glomerulonefrite é uma sequela conhecida enquanto a febre reumática não. A penicilina ou a clindamicina, tal como para o estreptococo beta-hemolítico do grupo A, fornecem uma cobertura adequada.

Faringite bacteriana não estreptocócica

Uma variedade de outras bactérias, além dos estreptococos, pode infectar a garganta. As infecções por *Staphylococcus aureus* (Cap. 288), tanto causadas por cepas resistentes à meticilina (MRSA) quanto sensíveis à meticilina (MSSA), manifestam-se geralmente por rouquidão crônica. A laringoscopia revela normalmente pregas vocais eritematosas e espessadas com edema, detritos brancos e crostas, que podem assemelhar-se a leucoplasia (Fig. 429-2). A trimetoprima-sulfametoxazol (160 mg/800 mg duas vezes por dia durante 2-4 semanas) provou ser eficaz,[4] embora o tratamento deva ser orientado pelas sensibilidades antibióticas.

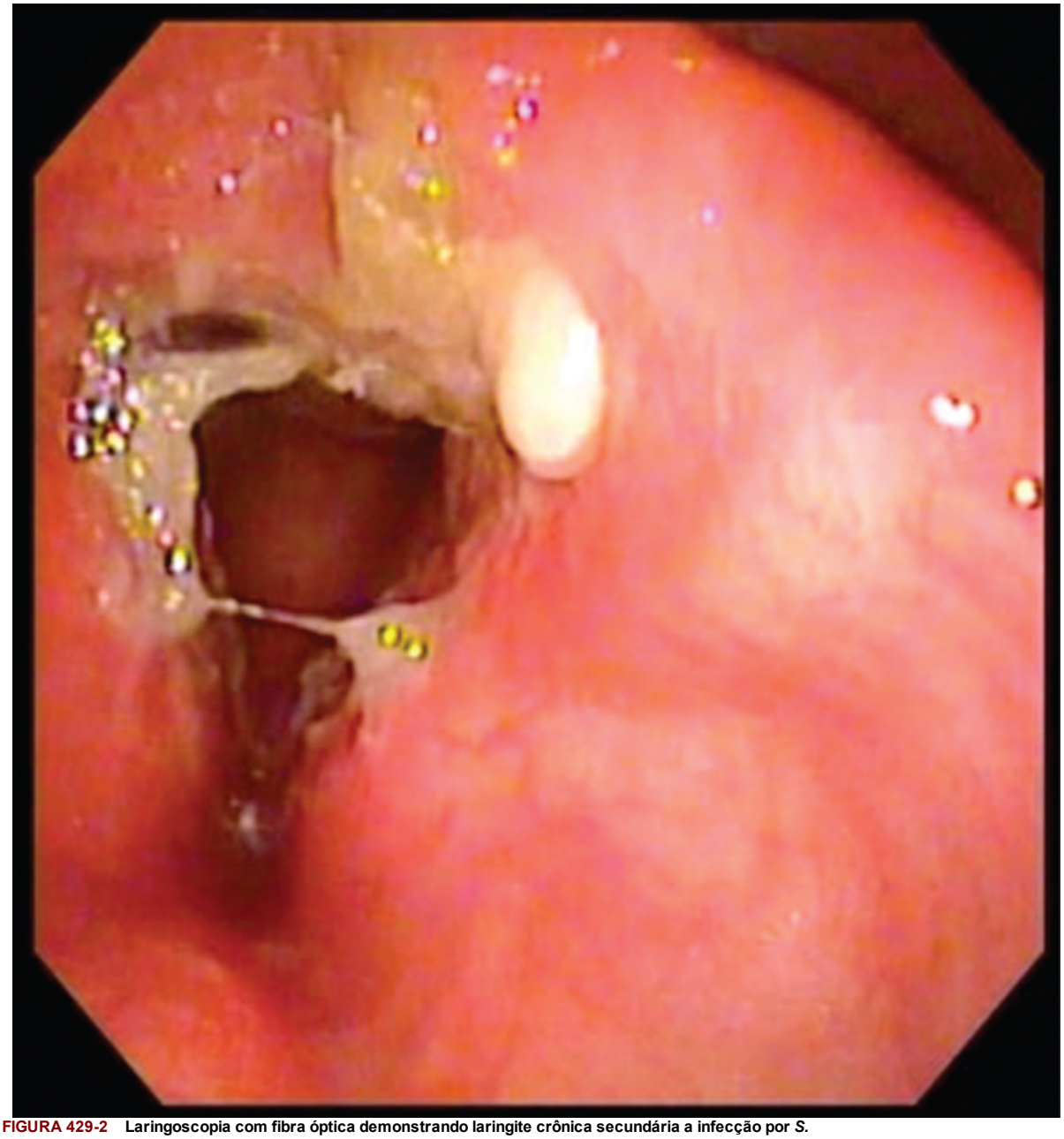

FIGURA 429-2 **Laringoscopia com fibra óptica demonstrando laringite crônica secundária a infecção por *S. aureus*** meticilino-sensível. O diagnóstico baseia-se na cultura e na biópsia.

As infecções por *Bordetella pertussis* (Cap. 313) tornaram-se mais comuns em adultos devido à perda progressiva de imunidade que ocorre após a vacinação. Os adultos normalmente apresentam-se com tosse, muitas vezes mas nem sempre acompanhada de sintomas respiratórios não específicos, febre e leucocitose. Um título de imunoglobulina G contra *B. pertussis* superior a 27 UI/mL é altamente preditor de infecção recente.[5] A eritromicina (500 mg quatro vezes por dia durante 14 dias) ou a azitromicina (500 mg em dose única oral no dia 1, depois 250 mg diariamente nos dias 2 a 5) são tratamentos eficazes.

Neisseria gonorrhoeae (Cap. 299) pode causar gengivite, estomatite, glossite e faringite sexualmente transmitidas, particularmente em homens que praticam sexo com homens. O tratamento é o mesmo de uma doença urogenital e deve incluir o tratamento para clamídia. As opções incluem ceftriaxona 250 mg em dose única intramuscular; azitromicina 1 g em dose única oral e doxiciclina, 100 mg por via oral duas vezes por dia durante sete dias. *Treponema pallidum* (Cap. 319) pode causar úlceras orais e da orofaringe que envolvem os lábios, a língua e as tonsilas. O tratamento é o mesmo recomendado para a doença sistêmica. *Chlamydia* (Cap. 318), que está comumente associada a pneumonia e bronquite, também pode causar faringite e rouquidão, por vezes como sintoma inicial. *Mycoplasma pneumoniae* (Cap. 317), que muitas vezes responde por 15% a 20% dos casos de pneumonias adquiridas na comunidade, também pode causar dor de garganta, congestão nasal e coriza. O tratamento das infecções por clamídia e micoplasma com tetraciclinas, macrolídeos e quinolonas é o mesmo usado para as pneumonias causadas por estes agentes (Caps. 318 e 317).

Francisella tularensis (Cap. 311) é um bacilo Gram-negativo que causa tularemia. O envolvimento orofaríngeo está associado a febre, eritema faríngeo, tonsilite exsudativa e linfadenopatia dolorosa. Um teste único falso positivo e a linfocitose atípica podem mimetizar mononucleose infecciosa. O organismo é sensível aos macrolídeos, fluoroquinolonas e tetraciclinas.

A infecção por *Corynebacterium diphtheriae* (Cap. 292) atinge as superfícies mucosas do trato respiratório superior, onde causa pseudomembranas dispersas preto-acinzentadas na nasofaringe, orofaringe, laringe e traqueia. Cerca de 75% dos pacientes queixam-se de dor de garganta. A obstrução da via aérea e a disfagia grave são sequelas que acarretam risco de vida. A antitoxina é dada em combinação com penicilina, eritromicina, tetraciclina, clindamicina ou rifampina.

Arcanobacterium haemolyticum (Cap. 292) é um bacilo Gram-positivo que pode causar pneumonia, meningite, osteomielite, abscesso cerebral, abscesso peritonsilar em indivíduos normais e imunocomprometidos. A faringite não complicada pode ser tratada com eritromicina (500 mg quatro vezes por dia durante 10 dias). As infecções complicadas necessitam de doses intravenosas de vancomicina, clindamicina ou cefalexina, com ou sem gentamicina (Tabela 287-4).

Abscessos peritonsilares e infecções dos espaços profundos

Apenas cerca de 1% dos pacientes com faringite bacteriana aguda desenvolvem complicações supurativas graves.[6] Os melhores preditores são inflamação tonsilar e otalgia graves, embora a maioria das complicações ocorra em pacientes que não apresentam nenhum destes achados. Os abscessos peritonsilares podem ser, em geral, diagnosticados no exame físico (Fig. 429-3) e tratados por um otorrinolaringologista em ambulatório por meio de drenagem cirúrgica ou aspirativa por agulha. Estão recomendados antibióticos orais, como a amoxicilina (500 mg oralmente duas vezes por dia durante dez dias) associada ao metronidazol (500 mg oralmente três vezes por dia durante 10 dias), clindamicina (300 a 600 mg três vezes por dia durante 14 dias), ou amoxicilina-clavulanato (875 mg oralmente duas vezes por dia durante 10 dias).

FIGURA 429-3 **Abscesso peritonsilar esquerdo identificado pelo abaulamento do pilar anterior e pelo desvio da linha média do palato mole.** (Cortesia de Thomas A. Tami, MD.)

Em termos comparativos, os pacientes com abscessos profundos do pescoço apresentam com frequência edema do pescoço externo, trismo, torcicolo e mesmo comprometimento da via aérea devido à infecção que se disseminou para os planos fasciais do pescoço e do tórax. Estas infecções necessitam de avaliação urgente, em geral com uma tomografia computadorizada com injeção de contraste. O manejo agressivo inclui incisão e drenagem bem como a utilização de antibióticos intravenosos de largo espectro que cubram bactérias aeróbicas e anaeróbicas (p. ex., clindamicina, 600 mg intravenosos a cada oito horas; ampicilina-sulbactam, 3 g a cada seis horas; ou penicilina G, 2 milhões de unidades a cada quatro horas mais metronidazol, 500 mg a cada seis horas).[7]

As infecções graves da faringe podem causar tromboflebite séptica da veia jugular interna (síndrome de Lemierre), uma complicação incomum mas grave. Os pacientes usualmente apresentam febre persistente, dificuldade de engolir, dor no pescoço e massa no pescoço devida a um abscesso peritonsilar, retrofaríngeo ou parafaríngeo subjacente.[8] O diagnóstico é mais bem estabelecido por meio de tomografia computadorizada com injeção de contraste do pescoço. Esta condição que potencialmente põe a vida em risco está sempre associada a uma infecção por anaeróbios, especialmente *Fusobacterium necrophorum* ou *A. haemolyticum* (Cap. 297). A infecção pode-se estender à vasculatura intratorácica, e os pacientes podem desenvolver bacteriemia e êmbolos pulmonares sépticos. O tratamento deve prover a cobertura de anaeróbios (p. ex., clindamicina, 600 mg a cada oito horas, ou metronidazol, 500 mg a cada seis horas). A anticoagulação com heparina é controversa e geralmente reservada para os casos de embolização séptica persistente. A intervenção cirúrgica inclui a drenagem do abscesso. Laqueação ou excisão da veia jugular pode estar indicada para os êmbolos sépticos persistentes que não responderam ao tratamento médico. As taxas de mortalidade podem atingir 5%.

Infecções virais

Em adultos, o resfriado comum (Cap. 361) causa de 30% a 60% dos casos de faringite, sendo que os rinovírus (Cap. 361) respondem pela maioria dos casos, seguidos dos coronavírus (Cap. 366) e do vírus parainfluenza (Cap. 363) (Tabela 429-2). Os adultos nos Estados Unidos sofrem em média 2,5 episódios por ano de infecções respiratórias superiores não gripais, cada um com uma duração média de sintomas de 7,4 dias. Para a população inteira dos EUA, estes 500 milhões de episódios custam aproximadamente 40 bilhões de dólares, por um lado devido aos sintomas sistêmicos associados, como febre, tosse e sinusite, e por outro devido às exacerbações associadas de alergias, asma e doença pulmonar obstrutiva crônica.

A infecção viral mais facilmente confundida com infecção bacteriana é a mononucleose. A mononucleose é causada pelo vírus Epstein-Barr (Cap. 377), que apresenta uma soroprevalência de 67% nas crianças e adolescentes dos EUA com idades entre os seis e os 19 anos.[9] Após um período de incubação de 3-7 semanas, os pacientes apresentam mal-estar inicial, febre e arrepios, seguidos de dor de garganta, febre e anorexia. Alguns pacientes apresentam desconforto abdominal associado devido a esplenomegalia e hepatomegalia, cefaleia, rigidez do pescoço e exantema. No exame físico, os pacientes apresentam uma faringite edematosa com hipertrofia tonsilar exsudativa (Fig. 429-4),tonsilas linguais proeminentes e hipertrofia de adenoides (anel de Waldeyer). Podem ser observadas úlceras semelhantes a aftas e petéquias, especialmente na união do palato duro com o palato mole. Adenopatia cervical volumosa é típica, e 50% dos pacientes apresentam esplenomegalia. A hiperplasia linfoide pode causar algum grau de obstrução da via aérea superior em cerca de 5% dos pacientes.

FIGURA 429-4 **Mononucleose com tonsilite exsudativa simétrica.** (Cortesia de Thomas A. Tami, MD.)

O hemograma evidencia linfocitose, frequentemente com mais de 10% de linfócitos atípicos. O resultado do teste com anticorpos heterófilos é muitas vezes positivo e os testes com anticorpos específicos para o vírus Epstein-Barr são diagnósticos. Os antibióticos β-lactâmicos, que podem ser erroneamente prescritos, causam um exantema maculopapular em 95% dos pacientes. A obstrução laríngea pode requerer hospitalização e corticosteroides endovenosos (p. ex., dexametasona, 8 a 10 mg por via intravenosa três vezes por dia).

A infecção pelo vírus influenza pode cursar com faringite não exsudativa, mas os sintomas predominantes são traqueobrônquicos, geralmente acompanhados de febre, cefaleia, rinorreia, tosse e mialgias, sem linfadenopatias.[10] O adenovírus (Cap. 365) pode causar faringite associada a febre, tosse não produtiva, congestão nasal, mialgia, cefaleia, náuseas, vômitos e diarreia, especialmente em surtos, como os que ocorrem entre os recrutas militares ou em pacientes imunocomprometidos.

Infecção primária pelo vírus do herpes simples (Cap. 374) caracteriza-se por faringite com ou sem estomatite gengival. Os sintomas incluem dor de garganta, febre e mal-estar; os achados físicos incluem eritema e hipertrofia das tonsilas com exsudatos, frequentemente com gânglios cervicais aumentados e dolorosos. Pode ser difícil de distinguir clinicamente da faringite causada por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A, a não ser que os pacientes apresentem lesões semelhantes a herpes na cavidade oral ou na orofaringe.

Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (Cap. 384) pode-se manifestar por uma síndrome retroviral aguda que mimetiza a mononucleose infecciosa e resolve em uma a duas semanas. O diagnóstico deve ser considerado em pacientes febris com fatores de risco. Uma vez estabelecida a infecção, as úlceras orofaríngeas infecciosas podem resultar do vírus do herpes simples, do citomegalovírus, da sífilis, de criptococos, de histoplasmose ou de micobactérias. As úlceras aftosas não infecciosas de grandes dimensões e dolorosas podem também atingir a fossa tonsilar, o assoalho da boca, a hipofaringe e a epiglote (Cap. 425).

Infecções fúngicas

De longe, a infecção fúngica mais comum da orofaringe e da laringe é a candidíase. *Candida* (Cap. 338) é um microrganismo comensal normal da cavidade oral e da orofaringe, mas pode se tornar um agente infeccioso oportunista em pacientes imunocomprometidos, em pacientes que tenham recebido irradiação prévia da cabeça e do pescoço, em pacientes com xerostomia ou diabetes e em pacientes imunocompetentes que tenham sido tratados com antibióticos ou com corticoides sistêmicos ou inalados. A infecção por *Candida* manifesta-se com dor de garganta, ardor da boca e da língua, disgeusia, disfagia e rouquidão. As pseudomembranas brancas características da candidíase (Fig. 429-5) podem envolver a cavidade oral, a orofaringe, a hipofaringe, a laringe e o esôfago. O tratamento inclui higiene oral, probióticos e antifúngicos tópicos (Cap. 338). O fluconazol (200 mg oralmente uma vez por dia durante 14-21 dias) está indicado no envolvimento laríngeo ou esofágico e na doença recorrente. O itraconazol (200 mg oralmente uma vez por dia durante 14-21 dias) deve ser considerado em pacientes que não respondam.

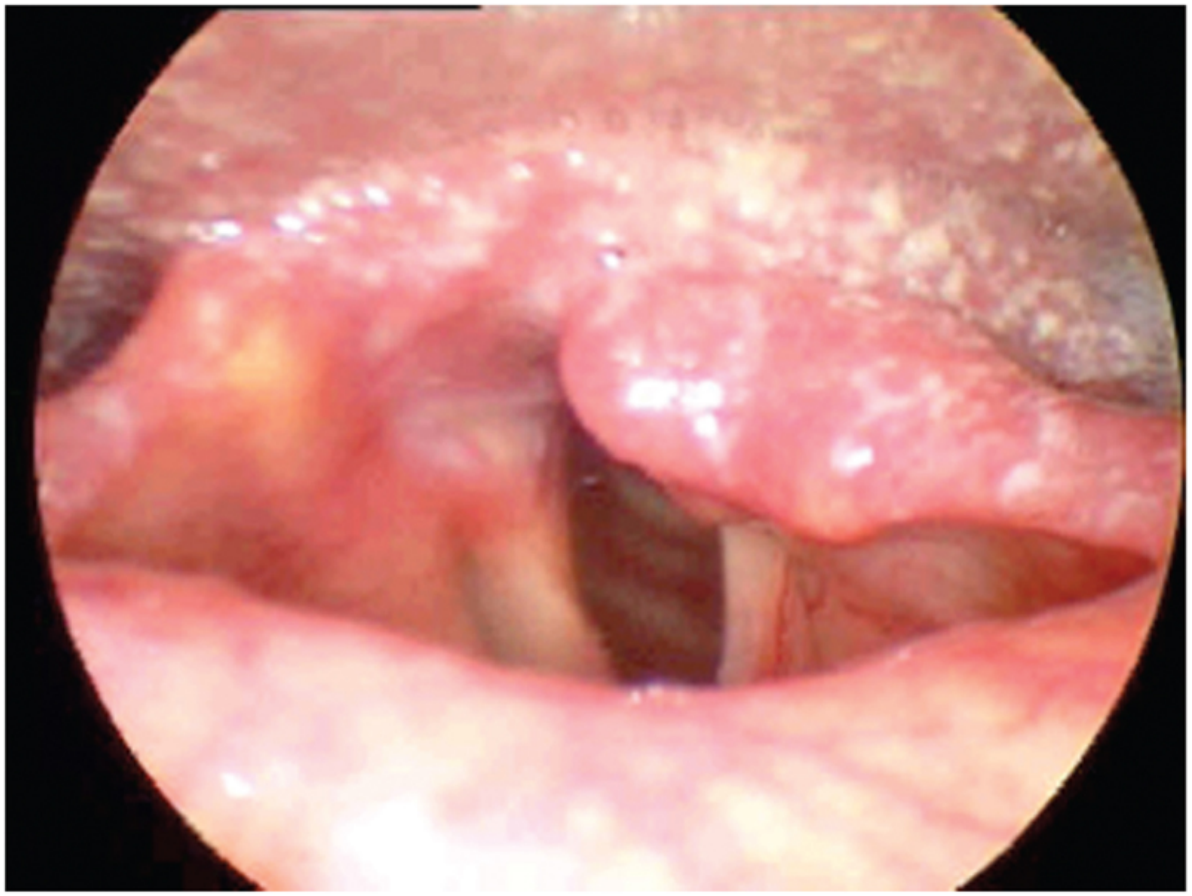

FIGURA 429-5 **Laringoscopia por fibra óptica demonstrando eritema característico e pseudomembranas brancas secundárias a infecção por *Candida*.**

Outras infecções fúngicas podem afetar a orofaringe e a laringe de forma isolada ou no âmbito de uma infecção sistêmica. A *blastomicose* (Cap. 334) atinge a laringe em menos de 5% dos casos, nos quais produz uma hiperplasia pseudoepiteliomatosa que clinicamente se assemelha ao carcinoma de células escamosas. A *histoplasmose* (Cap. 332), que é endêmica no Ohio e nos vales do rio Mississipi, pode atingir a cavidade oral, a orofaringe e a laringe em pacientes imunocomprometidos. A *criptococose* (Cap. 336) pode atingir a laringe e ocorre mais frequentemente em hospedeiros imunocomprometidos, nos quais pode se manifestar com hiperplasia pseudoepiteliomatosa.

Paracoccidioidomicose (Cap. 335) é a principal causa de laringite fúngica na América do Sul, especialmente entre fazendeiros. Causa uma hiperplasia pseudoepiteliomatosa que pode ser inicialmente confundida com o carcinoma de células escamosas. A *coccidioidomicose* (Cap. 333), que é endêmica no sudoeste dos Estados Unidos, pode atingir a laringe, na qual provoca rouquidão e dor de garganta e pode progredir para obstrução da via aérea. Para cada uma destas infecções fúngicas, o tratamento é semelhante ao recomendado para a doença disseminada (Cap. 331) que geralmente acompanha a doença faríngea e laríngea.

Infecções por micobactérias

O risco de a tuberculose (Cap. 324) atingir a orofaringe e a laringe é baixo, e apenas cerca de 1% a 1,5% dos pacientes infectados com tuberculose apresentam envolvimento das tonsilas ou da laringe. O comprometimento tonsilar, que ocorre com mais frequência na presença de doença sistêmica, manifesta-se por dor de garganta com tonsilite exsudativa e adenopatias cervicais. Outras doenças com apresentação clínica semelhante incluem o linfoma (Cap. 185), o carcinoma de células escamosas (Cap. 190) e a sarcoidose (Cap. 95). A tuberculose na laringe tende a atingir mais frequentemente as cordas vocais e a supraglote (falsas cordas vocais). Esta manifesta-se com rouquidão e odinofagia e suas lesões mimetizam as do carcinoma de células escamosas. Aproximadamente 50% dos casos ocorrem na presença de doença disseminada ativa, cerca de um terço ocorre na doença inativa e os outros 15% ocorrem na doença laríngea primária.[11]

Contrariamente, a infecção por *Mycobacterium leprae* (Cap. 326) manifesta-se com doença laríngea em um terço dos pacientes com doença sistêmica. O quadro clínico é indistinguível do da tuberculose laríngea. As micobactérias atípicas raramente atingem a laringe, e a infecção manifesta-se mais frequentemente como uma adenopatia cervical.

Tonsilite crônica

Os pacientes podem desenvolver criptas tonsilares profundas onde se acumulam detritos, como alimentos ou mucosa descamada, criando assim um ambiente propício ao crescimento bacteriano, em especial aos anaeróbios. Estes pacientes referem muitas vezes a presença de fragmentos de detritos semissólidos esbranquiçados ou amarelados na superfície das tonsilas ou provenientes destas. Estes tonsilitos com frequência apresentam um mau sabor e odor e podem causar halitose. Alguns pacientes apresentam dores de garganta crônicas devido à persistência da infecção. O tratamento inclui gargarejos frequentes com um elixir à base de peróxido de hidrogênio e, por vezes, espremer manualmente os detritos das tonsilas. A amoxicilina em longo prazo (500 mg três vezes por dia durante 21 dias) ou a clindamicina (300 mg oralmente três vezes por dia durante 21 dias) podem ser eficazes; contudo, a presença de *Actinomyces*, um organismo comensal da cavidade oral e da orofaringe, é indicador de infecção crônica que exige tonsilectomia, dado que mesmo a antibioticoterapia de longo prazo será pouco provavelmente eficaz.[12]

Epiglotite

A epiglotite (supraglotite) é um problema pouco comum em adultos e tornou-se ainda menos comum em crianças devido à vacinação de rotina contra *Haemophilus influenzae* (Caps. 18 e 300). Em adultos, *Streptococcus pneumoniae* (Cap. 289) é agora o organismo mais comum,[13] e os adultos apresentam-se com dor de garganta intensa, odinofagia, febre e voz de "batata quente". A obstrução da via aérea ocorre menos vezes do que nas crianças, embora essa possibilidade deva ser considerada. Palpação ou movimento da laringe causa dor significativa. Na laringoscopia transnasal por fibra óptica, a laringe revela normalmente edema, eritema e algumas vezes exsudatos na epiglote e nas outras estruturas supraglóticas. Os pacientes com o diagnóstico confirmado de epiglotite necessitam de terapia antibiótica intravenosa (p. ex., cefotaxima, 2 g a cada seis horas, ou ceftriaxona, 1 a 2 g/dia, por via intravenosa), e devem ser observados e monitorados em uma unidade de tratamento intensivo até que os sintomas mostrem melhora, devido ao risco de obstrução rapidamente progressiva da via aérea.

Faringite não infecciosa

Refluxo Laringofaríngeo

Os pacientes com doença do refluxo gastroesofágico (Cap. 138) podem desenvolver refluxo laringofaríngeo com rouquidão intermitente, tosse noturna ou crônica, escorrência nasal posterior e sensação de "globo", doença reativa das vias respiratórias, halitose e um gosto desagradável ou ácido na parte posterior da boca e na garganta. Os achados na laringoscopia, embora não específicos, podem incluir laringite posterior, com edema e eritema das cartilagens aritenoides, espessamento das cordas vocais, edema interaritenóideo e espessamento da mucosa. Em casos graves, o espasmo ou o espessamento do músculo cricofaríngeo, também conhecido por esfíncter esofágico superior (Cap. 138), pode causar disfagia graças a um esvaziamento faríngeo incompleto ou mesmo extravasamento de secreções para a laringe com aspiração.[14]

O tratamento deve incluir alterações alimentares, modificações de comportamento, elevação da cabeceira da cama durante a noite e uma prova terapêutica com um inibidor da bomba de prótons durante três meses (Cap. 138). O tratamento empírico sem laringoscopia é aceitável em pacientes com sintomas clássicos, mas os pacientes que não respondem dentro de três meses ou os pacientes com sinais de alarme (p. ex., otalgia, trismo ou odinofagia) necessitam de laringoscopia para excluir causas mais graves de rouquidão. Em pacientes com sintomas persistentes e com uma pHmetria positiva ou com evidência de esofagite de Barrett, deve ser fortemente ponderada a realização de um procedimento antirrefluxo (Cap. 138).[15]

Doenças sistêmicas da garganta e laringite

Cerca de 80% dos pacientes com *pênfigo* (Cap. 439) apresentam sintomas referentes à cavidade nasal, cavidade oral e orofaringe e metade destes pacientes apresentará envolvimento laríngeo.[16] As úlceras superficiais com material fibrinoso e eritema circundante são características. As lesões bolhosas são observadas com menos frequência porque as camadas epiteliais descamam durante a deglutição. O acometimento laríngeo pode originar estenose com obstrução da via aérea devido à cicatrização. O acometimento do trato aerodigestivo superior ocorre em 35% dos pacientes com *penfigoide* (Cap. 439), e 50% destes com alteração laríngea. O tratamento das duas doenças consiste em esteroides em alta dose (prednisona, 75 a 100 mg oralmente por dia até a remissão) durante a fase de indução e depois com desmame até a dose de manutenção (25 a 50 mg oralmente em dias alternados). Outras medicações imunossupressoras, como a azatioprina, a ciclofosfamida ou a ciclosporina (Cap. 35), podem ser necessárias na fase de manutenção. As injeções perilesionais ou intralesionais de acetonido de triancinolona são recomendadas durante a fase de manutenção para as novas lesões.[17]

A granulomatose com poliangiite (Cap. 270) apresenta acometimento laríngeo em 20% dos pacientes, com predileção pela subglote (E-Fig. 429-1). Os sintomas de apresentação podem incluir rouquidão, tosse, dispneia, pieira e estridor. As curvas débito-volume são úteis e demonstram um aplanamento das curvas inspiratórias e expiratórias característico de uma obstrução extratorácica fixa. Os pacientes que apresentam obstrução da via aérea necessitam de intervenção cirúrgica. A doença ativa com tecido de granulação que exige manipulação da via aérea é tratada com dilatação endoscópica e injeção de esteroides. A imunossupressão sistêmica não é eficaz para o tratamento do envolvimento laríngeo, pelo que ressecção aberta pode ser necessária à medida que a doença se torna crônica com a deposição de tecido fibroso.[18]

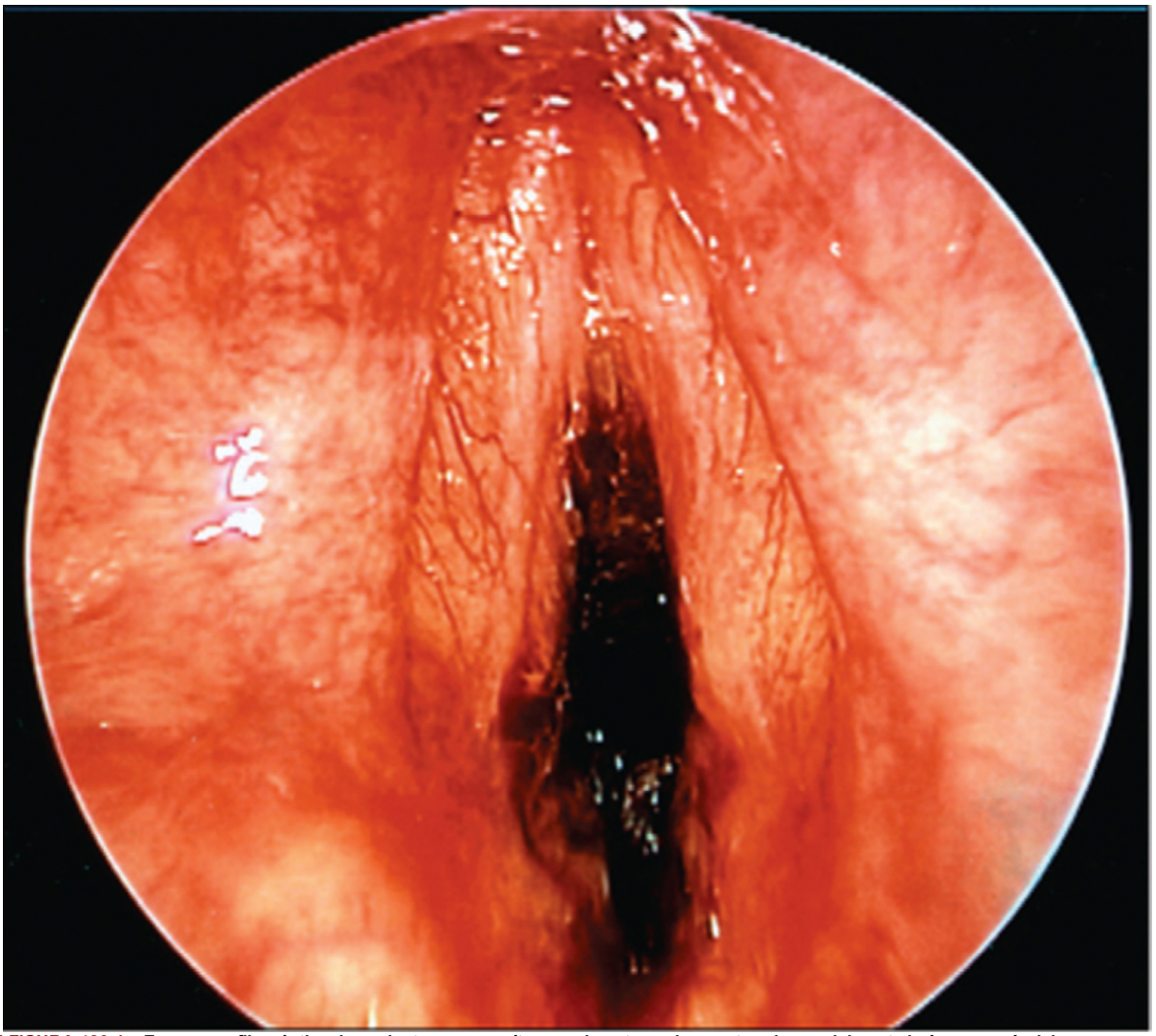

E-FIGURA 429-1 **Exame por fibra óptica de paciente com angeíte granulomatosa, demonstrando envolvimento laríngeo no nível das pregas vocais e subglote.**

A *policondrite recidivante* atinge a cartilagem do ouvido, do nariz e da via aérea superior e inferior, bem como as articulações e a cartilagem costal. Cerca de 50% dos pacientes desenvolvem dispneia, tosse, rouquidão, estridor e pieira devido à destruição da cartilagem e à perda resultante do suporte estrutural da via aérea (E-Fig. 429-2).[19] A obstrução da via aérea pode necessitar de colocação de uma prótese ou de traqueostomia.

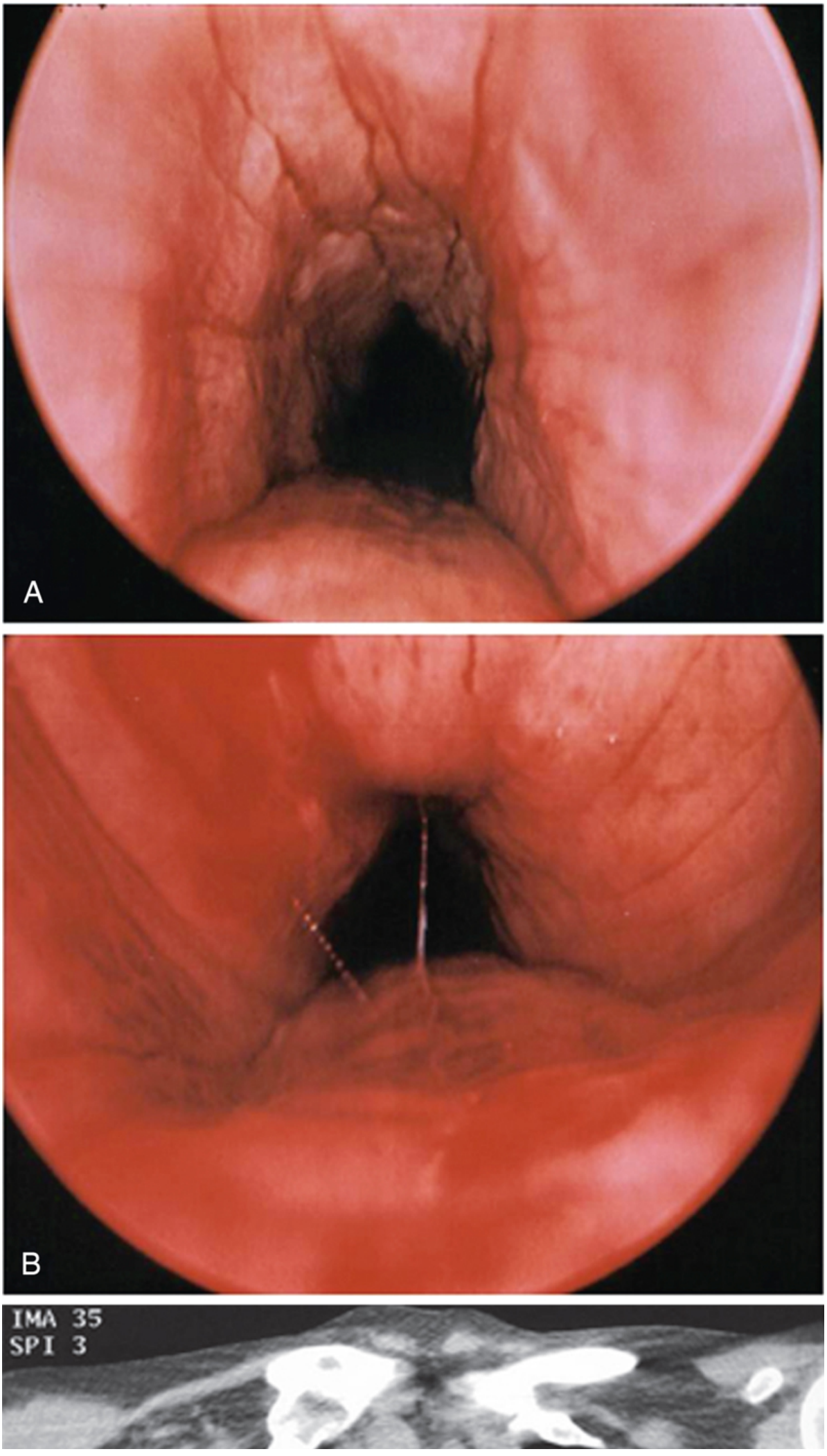
A
B
IMA 35
SPI 3

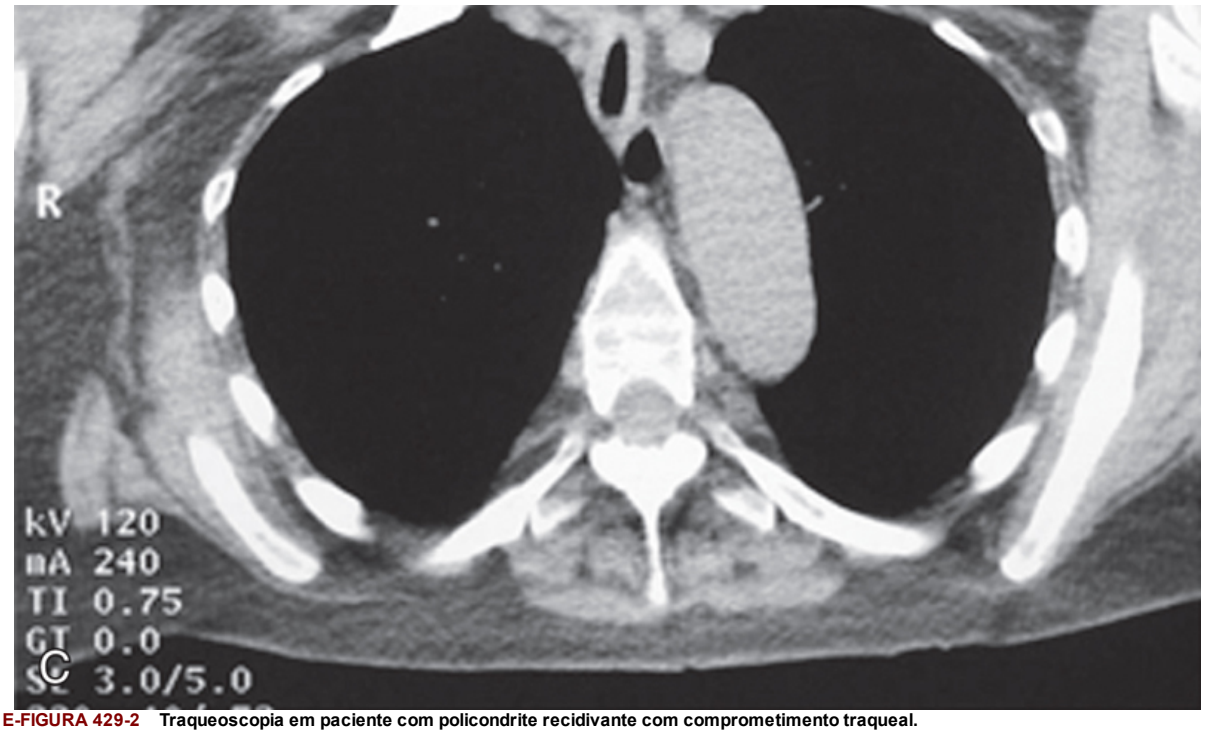

E-FIGURA 429-2 **Traqueoscopia em paciente com policondrite recidivante com comprometimento traqueal.**
A, Em inspiração, a pressão negativa intratorácica mantém uma via aérea patente. **B,** Durante a expiração, a pressão intratorácica positiva colapsa a via aérea devido à perda do suporte do anel traqueal. **C,** Tomografia computadorizada demonstrando espessamento da parede traqueal.

Cerca de 25% a 30% dos pacientes com artrite reumatoide (Cap. 264) desenvolvem rouquidão, sensação de globo e dificuldade em deglutir. A rouquidão pode resultar da inflamação aguda ou da formação nodular crônica. O envolvimento bilateral da articulação aritenoideia pode impedir o movimento da corda vocal e causar obstrução da via aérea com estridor. Intervenção cirúrgica pode ser necessária para desobstruir a via aérea. O papel dos esteroides (sistêmicos ou injetáveis) para a estenose da via aérea na artrite reumatoide não se encontra estabelecido.

Cerca de 1% a 5% de todos os pacientes com *sarcoidose* (Cap. 95) desenvolvem acometimento laríngeo, que se manifesta geralmente por rouquidão. À medida que a doença evolui, contudo, pode causar uma estenose cônica devido ao espessamento do tecido mole (E-Fig. 429-3). A paralisia laríngea pode ser causada por um efeito de massa ou por adenopatia com compressão de nervos periféricos ao longo do trajeto do vago e do nervo laríngeo recorrente. O envolvimento das cordas focais responde à injeção intralesional de esteroides, mas excisão endoscópica com *laser* está recomendada em pacientes com sintomas da via aérea.

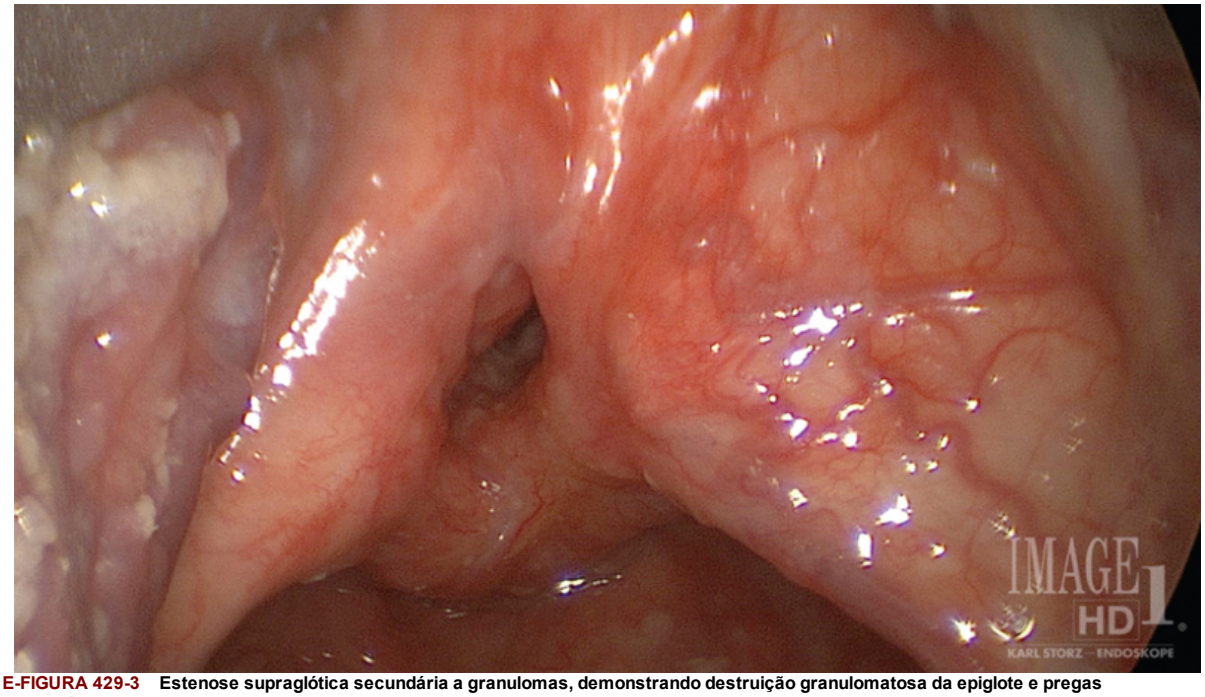

E-FIGURA 429-3 **Estenose supraglótica secundária a granulomas, demonstrando destruição granulomatosa da epiglote e pregas ariepiglóticas.**

A *amiloidose* (Cap. 188) pode ocorrer em qualquer parte do trato aerodigestivo superior. Rouquidão e tosse são os sintomas mais comuns em pacientes com acometimento laríngeo (E-Fig. 429-4), mas este pode estar associado a dor. Obstrução da via aérea é rara. O *debulking* cirúrgico com ou sem uso de radioterapia externa pode aliviar os sintomas e mesmo resolver as lesões.

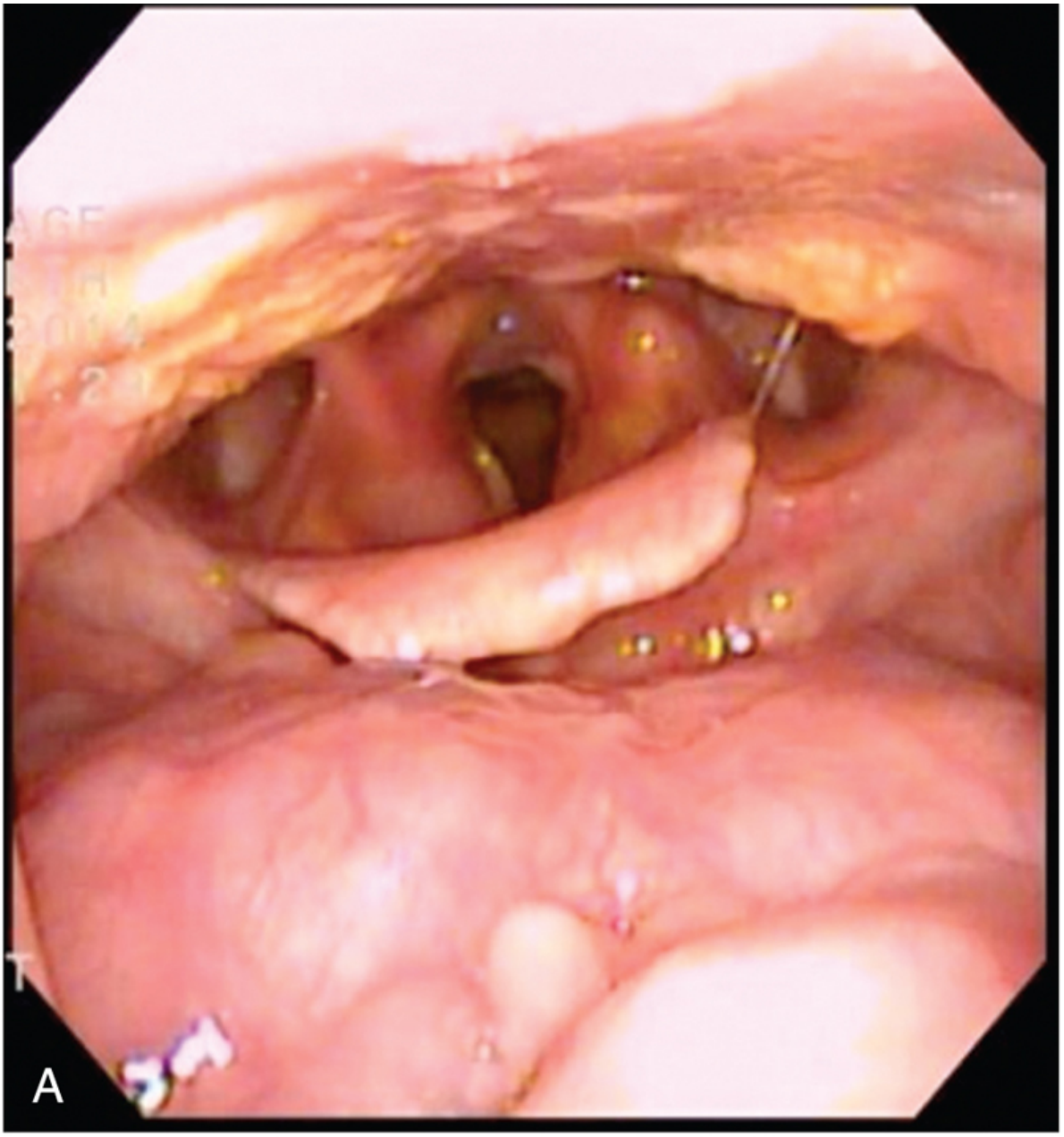
A

2014
1:44

E-FIGURA 429-4 **Depósito amiloide na hipofaringe (A), e supraglote e glote (B).**

Distúrbios neurológicos que afetam a garganta

Os distúrbios neurológicos da orofaringe, hipofaringe e laringe podem ser decorrentes de doenças focais ou podem ser uma manifestação local de uma doença neurológica generalizada. As manifestações da cabeça e do pescoço de doenças neurológicas e neuromusculares são classificadas como distúrbios hiperfuncionais e hipofuncionais. Os distúrbios hiperfuncionais incluem a disfonia de tensão muscular, distonia (Cap. 410), tremor essencial (Cap. 410), mioclonia e gaguez. Os distúrbios neurológicos hipofuncionais incluem doença de Parkinson (Cap. 409), esclerose múltipla (Cap. 411), doenças neuromusculares (Caps. 419 e 422), síndrome pós-pólio (Cap. 379), miopatias (Cap. 421), doenças medulares e paralisia laríngea. Tendo em conta a variedade de doenças com manifestações da cabeça e do pescoço, é fundamental identificar e classificar os achados no exame físico e os sintomas associados. Por exemplo, um paciente que refira alterações do som da voz pode na realidade apresentar uma voz normal, mas ter uma disartria grave e hipernasalidade secundária a esclerose lateral amiotrófica. O local da lesão associada à doença neurológica provoca achados no exame físico característicos e facilita o estabelecimento de um diagnóstico correto (Tabela 429-3).

Tabela 429-3

Correlação entre o local da lesão com os achados do exame físico nas doenças neurológicas que afetam a garganta

LOCAL DA LESÃO	SINAIS
Córtex	Afasia Afonia Disartria Disfonia Estridor
Sistema extrapiramidal	Esforço vocal e sons interrompidos Tremor Hipofonia/taquifemia Movimentos espasmódicos Distonia focal, regional ou generalizada
Cerebelo	Ataxia Dismetria Tremor Descoordenação
Tronco cerebral	Paralisia flácida Déficit sensitivo denso associado
Periférico	Paresia ou paralisia focal Outros nervos cranianos ± Envolvimento do palato define a localização

Modificado de Blitzer A, Alexander RE, Grant NN. Neurologic disorders of the larynx. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, et al, eds. *Cummings: Otolaryngology–Head and Neck Surgery.* 6th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2015.

Distúrbios Neurológicos Hiperfuncionais

Na *distonia* (Cap. 410), a rouquidão espasmódica flutua de momento para momento e de dia para dia. Os espasmos do adutor das cordas vocais produzem uma voz forçada e sufocada com momentos de som interrompido. Os espasmos do abdutor produzem pausas de palavras hipofonéticas sussurradas. Os sons de não discurso (gargalhada) e a voz cantada podem ser normais. Este problema responde bem às injeções de toxina botulínica.[20]

A *disfonia de tensão muscular*, que pode ser difícil de distinguir da distonia, pode ocorrer secundariamente a fraqueza subjacente (paresia, envelhecimento) com hiperfunção compensatória. O discurso é forçado e rouco, por vezes com momentos de som interrompido, e não flutua de momento para momento. Em geral, responde à terapia da fala.

O tremor vocal é observado em 30% dos pacientes com *tremor essencial* (Cap. 410) e pode estar associado a distonia espástica. Os pacientes apresentam uma voz trêmula, titubeante, com ou sem tremor cefálico ou manual. Devido ao envolvimento dos músculos faríngeos e laríngeos, a toxina botulínica pode não ser eficaz.

A *mioclonia* (Cap. 410) causa a contração rítmica do palato, da faringe ou da laringe com uma frequência de uma ou duas por segundo. Os pacientes podem apresentar um clique audível com origem na tuba auditiva ou na laringe. A voz pode ou não ser afetada. O palato e as cordas vocais podem ser tratados com toxina botulínica.

A *paralisia pseudobulbar* (Caps. 404 e 419) causa espasticidade e hiper-reflexia dos músculos bulbares (faringe, palato, lábios, língua e laringe). Os pacientes desenvolvem disartria, hipernasalidade e uma voz áspera, forçada e estridente, que é mais espástica do que espasmódica.

Distúrbios Neurológicos Hipofuncionais

A doença de Parkinson afeta o discurso e a deglutição em mais de 80% dos pacientes. Os pacientes apresentam disartria, prosódia da fala, hipofonia, taquifemia, discurso monocórdico e ausência de tremor vocal.

O exame laríngeo evidencia abaulamento das cordas vocais bilateralmente com encerramento incompleto da glote. Em casos de doença avançada, o movimento das cordas vocais torna-se hipocinético. O acúmulo de secreções ocorre à medida que a disfunção da deglutição progride. Os pacientes beneficiam-se de uma intervenção precoce por terapeutas da fala para a abordagem dos sintomas da voz e da deglutição. Na *paralisia supranuclear progressiva*, os sintomas bulbares progridem mais rapidamente, com dificuldade pronunciada do discurso e da deglutição (Cap. 409). Na *atrofia de sistemas múltiplos* (Cap. 409), a obstrução progressiva da via aérea secundária à alteração bilateral do movimento das cordas vocais pode necessitar de traqueostomia. Na *miastenia grave* (Cap. 422), o discurso hipernasalado, a fraqueza do palato e a hipofonia podem ser acompanhados de dificuldade na deglutição e na respiração. Alguns pacientes com *esclerose lateral amiotrófica* (Cap. 419) apresentam

sintomas bulbares que resultam da fraqueza bucolabiolingual, que produz disfunção do discurso e da deglutição, antes de o diagnóstico definitivo ser feito. Na *esclerose múltipla* (Cap. 411), disfonia e disartria são comuns.

Caroço na garganta

A sensação de um caroço na garganta,[21] denominada *globo faríngeo*, deve exigir anamnese e exame físico criteriosos realizados por otorrinolaringologista para excluir um diagnóstico grave. Quando não se objetiva nenhuma doença anatômica subjacente, as causas possíveis incluem doença do refluxo gastroesofágico e espasmos do cricofaríngeo. A terapia cognitivo-comportamental pode ser útil.

Rouquidão

Rouquidão, também denominada disfonia, caracteriza-se por uma voz alterada na sua qualidade, timbre, intensidade ou esforço vocal. Os dados relevantes da anamnese incluem a presença de tabagismo, a ocupação, os procedimentos recentes que envolveram o pescoço ou que afetaram o nervo laríngeo recorrente. O tratamento sintomático deve ser ponderado em pacientes que apresentam evidências que sugerem um processo infeccioso bacteriano recente ou refluxo gastroesofágico sem nenhuma característica pregressa, como otalgia, disfagia ou odinofagia, ou achados no exame físico, como adenopatias ou lesões orais sugestivas de tumor. Além disso, não existe evidência para apoiar o uso de corticosteroides orais em pacientes com rouquidão. A rouquidão que não resolve em três meses ou anamnese ou exame físico sugerindo uma causa grave são indicações para a realização imediata de laringoscopia por um especialista.[22]

O sintoma rouquidão aponta invariavelmente para a laringe como o local da doença. As lesões benignas são mais comuns, incluindo os nódulos vocais (nódulos de gritador), cistos das cordas vocais, granulomas das cordas vocais (geralmente resultantes de um trauma de entubação ou de hiperfunção laríngea) e papilomas das cordas vocais. As neoplasias malignas devem ser suspeitadas (Cap. 190), especialmente nos pacientes com antecedentes de tabagismo pesado.

Dos tumores malignos que podem ocorrer na hipofaringe e na laringe, o carcinoma de células escamosas é o mais comum e está geralmente associado ao tabagismo e ao consumo de álcool. Contudo, a incidência de carcinoma de células escamosas orofaríngeo relacionado com o papilomavírus humano vem aumentando, e este deve ser considerado na população não fumante. O carcinoma de células escamosas (Cap. 190) pode ocorrer essencialmente em qualquer superfície mucosa da cabeça ou do pescoço. Os sintomas podem variar desde dor de garganta leve até rouquidão, disfagia grave e odinofagia. A dor é frequentemente referida na mandíbula ou no ouvido. O aumento do gânglio linfático cervical associado é também comum na doença avançada. O tratamento bem-sucedido depende da detecção precoce por meio de exame cuidadoso de todo o trato aerodigestivo superior, da biópsia com exame histopatológico e do tratamento agressivo com base no estágio clínico e no local da lesão.

Paralisia laríngea

A paralisia laríngea manifesta-se mais frequentemente pela paralisia unilateral resultante de um tumor mediastínico; de trauma cirúrgico durante as cirurgias da tireoide, da carótida ou da coluna cervical anterior; de trauma contuso ou penetrante; de um aneurisma da aorta; de doença neurológica progressiva; ou de causas virais ou idiopáticas. A gravidade do envolvimento pode ser determinada a partir de critérios subjetivos, como dispneia, aspiração e intolerância ao esforço.

Paralisia unilateral das cordas vocais com prognóstico favorável ocorre após trauma contuso, entubação endotraqueal, paralisia idiopática das cordas vocais e paralisia associada a vírus (síndrome de Ramsay-Hunt). Neste contexto, a gravidade da aspiração, a rouquidão e os achados eletromiográficos podem ser usados para determinar a escolha do procedimento e o momento da intervenção. A medialização temporária com injeção de colágeno está preconizada em pacientes com paralisia unilateral e com bom prognóstico. Os pacientes com pior prognóstico de recuperação incluem aqueles com lesões após secção completa de um nervo durante a ressecção cirúrgica de um tumor, invasão de nervos cranianos por um tumor, paralisia associada a aneurisma torácico ou paralisia devida a doenças neurológicas progressivas. Em pacientes com baixa probabilidade de recuperação, recomenda-se a medialização permanente da corda vocal paralisada.

A alteração bilateral do movimento das cordas vocais, que é menos comum, apresenta as mesmas causas. Seu tratamento é mais frequentemente dirigido à melhora das vias respiratórias porque o sintoma predominante é a obstrução da via aérea.

Referência de Grau A

A1. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11: CD000023.

A2. van Driel ML, De Sutter AI, Keber N, et al. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4: CD004406.

A3. Jorgensen DM. Single-dose extended-release oral azithromycin vs. 3-day azithromycin for the treatment of group A beta-haemolytic streptococcal pharyngitis/tonsillitis in adults and adolescents: a double-blind, double-dummy study. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:1103–1110.

A4. Hayward G, Thompson MJ, Perera R, et al. Corticosteroids as stand alone or add-on treatment for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10: CD008268.

A5. Alho OP, Koivunen P, Penna T, et al. Tonsillectomy versus watchful waiting in recurrent streptococcal pharyngitis in adults: randomised controlled trial. *BMJ.* 2007;334:939.

Referências Gerais

1. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55:e86–e102.
2. Little P, Stuart B, Hobbs FD, et al. Antibiotic prescription strategies for acute sore throat: a prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:213–219.
3. Little P, Hobbs FD, Moore M, et al. Clinical score and rapid antigen detection test to guide antibiotic use for sore throats: randomised controlled trial of PRISM (primary care streptococcal management). *BMJ*. 2013;347:f5806.
4. Shah MD, Klein AM. Methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* laryngitis. *Laryngoscope*. 2012;122:2497–2502.
5. Bock JM, Burtis CC, Poetker DM, et al. Serum immunoglobulin G analysis to establish a delayed diagnosis of chronic cough due to *Bordetella pertussis*. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146:63–67.
6. Little P, Stuart B, Hobbs FD, et al. Predictors of suppurative complications for acute sore throat in primary care: prospective clinical cohort study. *BMJ*. 2013;347:f6867.
7. Saluja S, Brietzke SE, Egan KK, et al. A prospective study of 113 deep neck infections managed using a clinical practice guideline. *Laryngoscope*. 2013;123:3211–3218.
8. Gupta N, Kralovic SM, McGraw D. Lemierre syndrome: not so forgotten! *Am J Crit Care*. 2014;23:176–179.
9. Dowd JB, Palermo T, Brite J, et al. Seroprevalence of Epstein-Barr virus infection in U.S. children ages 6-19, 2003-2010. *PLoS OnE*. 2013;8:e64921.
10. Yun HC, Fugate WH, Murray CK, et al. Pandemic influenza virus 2009 H1N1 and adenovirus in a high risk population of young adults: epidemiology, comparison of clinical presentations, and coinfection. *PLoS OnE*. 2014;9:e85094.
11. Benwill JL, Sarria JC. Laryngeal tuberculosis in the United States of America: a forgotten disease. *Scand J Infect Dis*. 2014;46:241–249.
12. Kutluhan A, Salviz M, Yalciner G, et al. The role of the actinomyces in obstructive tonsillar hypertrophy and recurrent tonsillitis in pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75:391–394.
13. Isakson M, Hugosson S. Acute epiglottitis: epidemiology and *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution in adults. *J Laryngol Otol*. 2011;125:390–393.
14. Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. Gastroesophageal reflux symptoms in typical and atypical GERD: roles of gastroesophageal acid refluxes and esophageal motility. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:284–290.
15. Hoppo T, Komatsu Y, Jobe BA. Antireflux surgery in patients with chronic cough and abnormal proximal exposure as measured by hypopharyngeal multichannel intraluminal impedance. *JAMA Surg*. 2013;148:608–615.
16. Robati RM, Rahmati-Roodsari M, Dabir-Moghaddam P, et al. Mucosal manifestations of pemphigus vulgaris in ear, nose, and throat; before and after treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:e249–e252.

17. Fortuna G, Mignogna MD. Clinical guidelines for the use of adjuvant triamcinolone acetonide injections in oro-pharyngeal pemphigus vulgaris: the oral medicine point of view. *J Oral Pathol Med*. 2011;40:359–360.
18. Taylor SC, Clayburgh DR, Rosenbaum JT, et al. Progression and management of Wegener's granulomatosis in the head and neck. *Laryngoscope*. 2012;122:1695–1700.
19. Hong G, Kim H. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with relapsing polychondritis with airway involvement. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1329–1335.
20. Sinclair CF, Gurey LE, Blitzer A. Palatal myoclonus: algorithm for management with botulinum toxin based on clinical disease characteristics. *Laryngoscope*. 2014;124:1164–1169.
21. Foden N, Ellis M, Shepherd K, et al. A feeling of a lump in the throat. *BMJ*. 2014;348:f7195.
22. Schwartz SR, Cohen SM, Dailey SH, et al. Clinical practice guideline: hoarseness (dysphonia). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;141:S1–S31.

SEÇÃO XXVII

Interconsulta

Capítulo 430: Princípios da interconsulta
Capítulo 431: Avaliação pré-operatória
Capítulo 432: Considerações gerais sobre anestesia
Capítulo 433: Cuidados e complicações pós-operatórias
Capítulo 434: A interconsulta em psiquiatria

Princípios da interconsulta

Gerald W. Smetana

Introdução à interconsulta

Diversos motivos levam à solicitação de um clínico geral, ou um subespecialista, para realizar uma interconsulta. Em algumas situações, um único encontro será solicitado, ou o consultor determinará que se necessita apenas de uma visita, tanto para o paciente internado quanto para o ambulatorial. Mais comumente, a abordagem contemplará uma ou mais visitas de acompanhamento, a fim de alcançar os objetivos da interconsulta ante as perspectivas do médico solicitante, do paciente e do consultor. Geralmente, o consultor desempenha um de quatro papéis: consultor cognitivo, consultor de procedimentos, cogerenciador de cuidado compartilhado ou cogerenciador de cuidado principal. O consultor que atua como cogerenciador continua a cuidar das necessidades do paciente, não deixando de lado sua função de médico solicitante. Por fim, em algumas situações pode ser melhor para o médico que inicialmente solicitou a interconsulta não assistir ativamente o paciente, mas, em vez disso, transferir o cuidado contínuo apenas para o consultor.

De uma perspectiva prática, os médicos consultores, sejam eles generalistas ou subespecialistas, participam de um número relativamente limitado de modalidades. Cirurgiões podem solicitar uma interconsulta pré-operatória para avaliar o risco cirúrgico e obter recomendações sobre assistência perioperatória (Cap. 431) ou, no pós-operatório, para obter auxílio no gerenciamento do paciente em complicações pós-operatórias específicas ou de longo prazo. Tanto os clínicos gerais quanto os subespecialistas solicitam a ajuda de um subespecialista que tenha conhecimento específico sobre problemas fora de sua própria área de conhecimento para sanar dúvidas. Às vezes, esses pedidos são para procedimentos médicos específicos, mas eles com frequência buscam orientação cognitiva. Finalmente, não internistas podem solicitar uma interconsulta por outras razões além do cuidado perioperatório. Por exemplo, um psiquiatra pode solicitar uma interconsulta para ajudar a determinar se os sintomas somáticos de um paciente em particular representam problemas clínicos relevantes (Cap. 434). No quadro periparto, complicações específicas da gestação talvez requeiram interconsultas sofisticadas (Cap. 239).

Cada um desses quadros traz diferentes desafios para o consultor médico. Todavia, a todos se aplicam vários princípios gerais que podem melhorar a efetividade das interconsultas. A comunicação entre os médicos e os outros membros da equipe é critica para o processo da consulta em todos os contextos. O crescente movimento em relação à segurança do paciente desenvolveu melhores práticas para a troca de informações entre pacientes e profissionais (*hand-offs*, em inglês), que podem ser aplicadas às consultas.

Tópicos específicos de interconsultas em diversos contextos

Um consultor eficaz deve reconhecer o contexto no qual a interconsulta é solicitada e ter conhecimento suficiente para tal. Vários estudos têm demonstrado que o médico solicitante e o consultor frequentemente têm diferentes pontos de vista sobre as razões pelas quais a interconsulta foi requisitada. Assim, se houver essa desconexão inicial, ela condenará qualquer interconsulta.

Interconsulta Cirúrgica Pré-operatória

No contexto pré-operatório, o consultor médico não deve "liberar" um paciente para a cirurgia. Desse modo, convém evitar isso, mesmo que lhe seja solicitado. A liberação pode incorretamente sugerir que o procedimento não tem nenhum risco ou que o consultor médico assumirá a responsabilidade por ter "iludido" o paciente e o cirurgião. Em vez disso, o consultor médico deve auxiliar a determinar o risco inerente associado ao procedimento proposto para tal paciente, se este estiver em boas condições para a cirurgia e se quaisquer intervenções genéricas ou específicas para o paciente reduzirem os riscos (Cap. 431). Uma interconsulta efetiva também requer uma base de conhecimento especializado, seja focando um órgão, seja um sistema em particular ou o risco perioperatório total (Cap. 431). Uma fraca interação consultor-paciente pode ter um efeito negativo substancial sobre a confiança do paciente na terapia planejada.[1]

Interconsulta Cirúrgica Pós-operatória

Os cirurgiões costumam solicitar uma interconsulta pós-operatória quando surge alguma complicação que esteja além de sua área de conhecimento (Cap. 433). Normalmente, tais problemas são urgentes e, portanto, o objetivo é promover uma interconsulta rápida e uma intervenção imediata. A gestão desses problemas costuma não diferir da utilizada em cenários não cirúrgicos. Outra razão para uma consulta pós-operatória é obter assistência em cuidados pós-hospitalização ou para facilitar o planejamento de alta. Os consultores devem auxiliar a transição para a assistência ambulatorial ou para a assistência em longo prazo, adotando, conforme necessário, as funções principais ou de interconsultor.

Interconsultas Clínicas

Consultas cruzadas entre médicos subespecialistas ou entre um subespecialista e um generalista, em qualquer direção, são exemplos fundamentais de colaboração. Para interconsultas de subespecialidades, a chave é fornecer o conhecimento solicitado sem invadir o domínio de conhecimento do médico solicitante. Um exemplo crescente de interconsulta clínica é a situação em que um hospitalista assume a responsabilidade principal pela internação de um paciente e então reencaminha-o para o médico de cuidados primários após a alta. Nesta interação consultiva, uma boa comunicação é fundamental, pois a responsabilidade principal pelo atendimento do paciente se deslocou do médico ambulatorial para o médico internante. Essa transferência de responsabilidade não é diferente daquela que ocorre quando um paciente é submetido aos cuidados de um subespecialista para procedimentos como cateterismo cardíaco ou endoscopia gastrointestinal. Questões similares também surgem quando um paciente criticamente doente com uma condição como infarto miocárdico complicado (Cap. 73) ou choque (Caps. 106, 107 e 108) é cuidado principalmente por um especialista médico em tratamento intensivo, esperando-se que, após a liberação do hospital, retorne ao cuidado do médico primário. Todavia, uma diferença importante é que um hospitalista (de pacientes internados), diferentemente dos subespecialistas consultores, não costuma ter nenhum papel de cogerenciamento contínuo. Devido ao risco mais elevado de descontinuidade, uma comunicação efetiva na admissão hospitalar, assim como sempre que surgirem questões-chave durante a internação e também no momento da alta, é ainda mais importante no modelo hospitalista que nos outros quadros em que os subespecialistas podem assumir um maior cogerenciamento. Resumos de alta efetivos e de fácil compreensão no momento da alta hospitalar melhoram a continuidade e reduzem o potencial de erros e de responsabilidade médico-legal.

Equipes de Resposta Rápida

Uma iniciativa recente de melhora da qualidade tem sido o desenvolvimento de equipes de resposta rápida. Estas equipes têm como objetivo reduzir o "insucesso no salvamento", que muitas vezes precede uma transferência não planejada para uma unidade de tratamento intensivo (UTI) ou uma parada cardíaca fora da UTI. Neste modelo, uma equipe de consulta pré-especificada atende pacientes hospitalizados com urgência quando uma anormalidade detectada indica complicações sérias potencialmente iminentes. Os "disparos" de alerta de equipes de resposta rápida variam um pouco entre as instituições, mas há substancial concordância sobre o que constitui um "disparo" adequado (Tabela 430-1). As equipes de resposta rápida diferem das "equipes de código azul", tradicionais em vários aspectos importantes, o mais importante dos quais sendo o objetivo de resgatar os pacientes antes da ocorrência de uma situação de crise (Tabela 430-2).

Tabela 430-1

Disparos: critérios para mobilizar um serviço de resposta rápida intra-hospitalar

SINAIS VITAIS	
	Frequência cardíaca
	• Frequência cardíaca < 40 batimentos/min, especialmente com sintomas • Frequência cardíaca > 140 batimentos/min
	Pressão arterial
	• Pressão arterial sistólica < 90 mm Hg ou > 30-40 mm Hg abaixo da pressão arterial estável do paciente • Pressão arterial sistólica > 200 mm Hg por > 30 min • Pressão arterial diastólica >110 mm Hg com sintomas
	Frequência respiratória
	• Frequência respiratória < 8 respirações/min ou > 35 respirações/min • Aparecimento de dispneia acentuada, vias respiratórias comprometidas, cianose
	Oxigenação
	• Saturação de O_2 < 85% por > 5 min (exceto em pacientes com hipoxemia crônica grave) • Necessidade de O_2 suplementar a 100% ou uma máscara de não reinalação de O_2
	Temperatura
	• Febre > 39°C ou associada a descompensação aguda
ESTADO NEUROLÓGICO	
	• Alteração aguda no estado mental • Novos achados focais • Convulsões prolongadas ou repetidas • Declínio ≥ 2 pontos na escala de coma de Glasgow
ESTADO GERAL	
	• Hemorragia incontrolável • Diminuição da diurese em < 50 mL por quatro horas

Com base nos critérios da Joint Commission e em outras fontes.

Tabela 430-2

Características das equipes de resposta rápida e das equipes de código tradicionais

CARACTERÍSTICA	EQUIPE DE CÓDIGO TRADICIONAL	EQUIPE DE RESPOSTA RÁPIDA
Critérios para a ativação da equipe	Sem pulso, pressão arterial ou esforço respiratório; paciente não reativo	Pressão arterial baixa, taquicardia, angústia respiratória, alterações no estado mental
Condições típicas	Parada cardíaca, parada respiratória, obstrução das vias respiratórias	Sepse, edema pulmonar, arritmias, insuficiência respiratória
Composição típica da equipe	Especialistas em anestesiologia, intensivistas, pessoal do serviço de medicina interna, enfermeiros da UTI	Médico intensivista, enfermeiros da UTI, terapeuta respiratório, pessoal do serviço de medicina interna
Frequência típica de chamadas (número por 1.000 admissões)	0,5-5	20-40
Mortalidade intra-hospitalar	70% a 90%	0% a 20%

Adaptado de Jones DA, DeVita MA, Bellomo R. Rapid-response teams. *N Engl J Med*. 2011;365:139-146.

UTI = unidade de tratamento intensivo.

Embora a implementação dessas equipes não tenha sistematicamente reduzido a mortalidade hospitalar, a maioria dos estudos tem mostrado uma redução nas transferências não planejadas para UTI e no tempo de internação hospitalar. Por exemplo, em um estudo clínico de 5.391 pacientes em um centro médico acadêmico, pacientes aleatoriamente designados para uma equipe de resposta rápida tiveram menor tempo de internação, menor número de transferências não programadas para UTI e menor mortalidade em pacientes com transferências não programadas para UTI.[A1] Outros estudos mostraram um maior impacto sobre as transferências não programadas para UTI e uma redução das taxas de parada cardíaca em hospitais.[2] Em uma revisão sistemática, as equipes de resposta rápida reduziram significativamente as paradas cardíacas fora das UTIs e a mortalidade intra-hospitalar total dos indivíduos adultos.[3]

Essa estratégia consultiva vai além das especialidades e contempla clínicos gerais internistas, hospitalistas e médicos intensivistas, bem como fisioterapeutas respiratórios e enfermeiros de UTI. Quando há uma consulta de emergência por um evento de disparo, o relacionamento do consultor é, principalmente, com o paciente em vez de com o médico.

Interconsultas para Populações Especiais

Ao solicitar consultas psiquiátricas ou relativas ao período periparto, o consultor necessita de um conhecimento especializado para compreender as diversas expressões dos sinais e sintomas em populações específicas e igualmente de como e quando adaptar recomendações médicas típicas, devido a circunstâncias especiais (Caps. 239 e 434). Apesar de essas interconsultas ocasionalmente resultarem em cogerenciamento em longo prazo, elas referem-se mais à resolução de um problema isolado. Além disso, o consultor médico não deve fazer suposições sobre a base de conhecimento do médico solicitante a respeito das questões médicas específicas que levaram à consulta. O relatório escrito e a comunicação verbal devem ser abrangentes e envolver mais conteúdo médico básico e recomendações específicas do que numa típica consulta de um subespecialista médico.

As consultas de subespecialidades solicitadas pelos médicos de cuidados primários podem ser para um conselho, um procedimento técnico ou para cogerenciamento (Tabela 430-3). Geralmente, as interconsultas a médicos generalistas ou a médicos de família seguem as mesmas diretrizes daquelas para internistas. Todavia, já que tanto o treinamento quanto a prática contínua de tais médicos podem ou não envolver o mesmo espectro e complexidade das doenças encontradas por internistas típicos, o subespecialista consultor deve usar o bom senso com relação à interconsulta inicial e à conveniência de cogerenciamento contínuo.

Tabela 430-3

Razões para considerar uma consulta de subespecialidade

Para oferecer cogerenciamento contínuo: tornar-se um parceiro no tratamento hospitalar do paciente

- Para um problema agudo, instável
- Para uma condição crônica

Para executar um procedimento (ou aconselhar sobre a possibilidade de realizá-lo)

- Diagnóstico
- Terapêutico

Prestar assessoria pontual ou periódica

- Orientação diagnóstica
- Orientação terapêutica
- Reafirmação
- Questões médico-legais

Estratégias para uma interconsulta efetiva

É essencial que os médicos solicitantes e consultores concordem sobre a razão de solicitar a interconsulta. Por exemplo, a natureza de uma avaliação pré-operatória diferirá substancialmente se a solicitação for (1) de rotina, (2) para um parecer sobre o manejo perioperatório de insulina em um paciente com diabetes tipo 1, ou (3) para determinar os riscos e benefícios em uma cirurgia vascular em paciente de alto risco com doença arterial coronariana e derrame prévio. A comunicação efetiva no momento da solicitação refinará o valor da interconsulta e esclarecerá a questão. Se houver dúvida com relação à razão para a interconsulta, o consultor deve conversar diretamente com o médico solicitante antes de concluir a avaliação do paciente.

Os motivos habituais para interconsultas são avaliação do risco perioperatório, interpretação de uma anormalidade laboratorial, auxílio na realização de um procedimento, parecer ou na escolha de um tratamento e auxílio no fornecimento de assistência de longo prazo. Estratégias profiláticas (tromboembolismo venoso, endocardite e infecção do sítio cirúrgico) raramente levam a solicitações de interconsulta, pois elas costumam ser padronizadas para se adequar às diretrizes de instituições específicas.

A determinação da questão também ajudará a estreitar o escopo do parecer do consultor e a minimizar a quantidade de recomendações. A adesão do médico solicitante a qualquer das recomendações feitas pelo consultor é maior em consultas com menos recomendações. Outra estratégia para minimizar o número de recomendações é restringir o parecer a questões pertinentes no momento, preferencialmente em ordem de importância. Por exemplo, um consultor solicitado para ajudar no atendimento de uma paciente gestante gravemente acometida com a síndrome HELLP (hemólise, enzimas do fígado elevadas e contagem baixa de plaquetas) (Caps. 160 e 239) não deve fazer também recomendações quanto à importância de parar de fumar (Cap. 32), mesmo sendo esta questão pertinente após a mãe e a criança terem sobrevivido ao evento agudo.

Médicos solicitantes também são mais propensos a aderir às recomendações quando o paciente está mais doente, quando a consulta é realizada de imediato, quando o conselho é dado para instituir uma terapia específica em vez de executar mais testes de diagnóstico, quando o consultor escreve notas de acompanhamento frequentes e quando equipamentos computadorizados são utilizados para transmitir as recomendações. Ao dar um parecer sobre medicações, os consultores devem indicar doses específicas e duração do tratamento. Se uma recomendação parecer controversa (p. ex., adiar a cirurgia), é sempre preferível conversar diretamente com o médico solicitante antes de escrever um boletim, na esperança de que a conversa direta propicie chegar a um consenso que se reflita na nota formal de consulta. Em um estudo envolvendo 323 médicos, os três elementos percebidos como de maior importância para um pedido de consulta de alta qualidade foram enquadrar a questão, indicar claramente a quem ligar para dar a resposta e estabelecer urgência.[4]

Os consultores devem ter o cuidado de restringir seu parecer à área particular de conhecimento. Por exemplo, a menos que um procedimento antipsicótico específico seja contraindicado por uma questão médica (Cap. 434), é mais prudente deixar a tomada de decisão quanto ao gerenciamento para o psiquiatra. Uma nota de consulta expressa de modo firme, que aja contra uma estratégia particular, porá o outro médico em uma difícil posição médico-legal, se ela diferir da prática usual ou da prática recomendada pelo médico. Os atributos mais importantes de um papel consultivo são o fornecimento de recomendações concisas e simples e de uma lógica claramente exposta para as tomadas de decisão. O diagnóstico diferencial detalhado é menos importante, e o suporte baseado na literatura médica, em geral, é desnecessário.

Os relatórios da ocorrência de consultas em tempo hábil melhoram a satisfação do médico e a assistência ao paciente. Por exemplo, os médicos de cuidados primários referem que a falha em receber os relatórios em tempo oportuno, provenientes dos médicos consultores, limita sua capacidade na prestação de cuidados médicos de alta qualidade.[5]

Salerno *et al.* propuseram modificações nos "Dez Mandamentos" originais de Goldman para consultas eficazes (Tabela 430-4). Essas recomendações servem de guia útil para consultores melhorarem a adesão aos seus conselhos e, consequentemente, melhorar os resultados dos pacientes. O treino interativo específico nos fundamentos da consulta médica pode aumentar a eficácia da comunicação consultiva.[A2]

Tabela 430-4

Diretrizes para ajudar a fazer consultas eficazes

Determinar se o objetivo é obter conselhos (e, nesse caso, especificamente para quê) ou para ajudar o cogerenciamento (Tabela 430-2).
Entender a urgência da consulta de modo que ela seja realizada em tempo suficiente para atender às necessidades do médico solicitante e do paciente.
Fazer um histórico e um exame físico focados, porém cuidadosos. Não confiar em informações obtidas por outros.
Não rever informações em anotações excessivamente detalhadas — enfatizar a questão-chave que sua avaliação reforçou ou descobriu.
Certificar-se de que suas recomendações estão claramente indicadas e adequadamente detalhadas. Por exemplo, indicar medicamentos, doses e durações específicos.
Limitar o número total de recomendações, a fim de melhorar a adesão.
Indicar como monitorar a eficácia de suas recomendações e a maneira de achá-las em situações urgentes, se surgirem problemas.
Ajustar sua participação (conselho *versus* cogerenciamento), conforme apropriado, em conjunto com o médico solicitante.
Atuar como um companheiro e ensinar conforme o caso, mas também procurar aprender.
Lembrar-se de que o contato pessoal com o médico solicitante, mesmo muito breve, pode ser muito mais útil do que as melhores observações escritas.
Não desaparecer. Acompanhar o paciente quantas vezes forem necessárias, em conjunto com o médico solicitante.

Para uma discussão mais completa deste tópico, ver Goldman L, Lee T, Rudd P. Ten commandments for effective consultations. *Arch Intern Med*. 1983;143:1753-1755 e Salerno SM, Hurst FP, Halvorson S, et al. Principles of effective consultation: an update for the 21st-century consultant. *Arch Intern Med*. 2007;167:271-275.

Situações consultivas especiais

Interconsulta de Corredor

As interconsultas informais costumam ser denominadas interconsultas "de corredor". Hoje em dia, o acesso imediato a informações médicas *online* pode reduzir essas solicitações de corredor. Os consultores das especialidades "cognitivas", como infectologia, reumatologia e endocrinologia, dão uma quantidade desproporcional de consultas informais (se comparadas com as formais). As interconsultas informais podem ocorrer por telefone, *e-mail* ou pessoalmente. A interconsulta de corredor está arraigada na estrutura da assistência médica.

Tanto os generalistas quanto os especialistas participam, em média, de três a quatro interconsultas de corredor por semana. Normalmente, essas interconsultas são sobre testes diagnósticos, planos de tratamento e valor potencial de uma futura interconsulta formal (que se segue em aproximadamente um terço das interconsultas de corredor). Para serem eficientes, as interconsultas de corredor devem ser breves, envolver uma única questão e não exigir um exame direto do paciente ou de registros médicos.

Uma importante restrição das interconsultas de corredor é que o consultor recebe informações limitadas do médico solicitante, em vez de dados primários a partir de uma avaliação direta do paciente. Os consultores relatam que tal informação indireta é imprecisa em até metade das consultas médicas realizadas no corredor.[6] Além disso, a falta de compensação financeira leva a um maior descontentamento com o processo de corredor por parte dos consultores que dos médicos solicitantes. Consultores assalariados podem reagir mais favoravelmente a uma interconsulta de corredor do que aqueles cujo sustento dependa de um modelo de assistência remunerado por atendimento.

Apesar de alguns médicos solicitantes acharem que o risco médico-legal é pequeno em uma interconsulta de corredor, os consultores podem temer o risco de processos por um tratamento inadequado quando oferecem tal parecer. Todavia, os tribunais têm constantemente decidido que os consultores de corredor não podem ser responsabilizados, pois não existe nenhuma relação médico-paciente direta. Ou seja, a relação é apenas entre o médico solicitante e o consultor.

Consultas Eletrônicas

Cada vez mais os médicos vêm utilizando comunicações eletrônicas, quer como parte de um registro médico eletrônico compartilhado quer por correio eletrônico, para complementar as solicitações da consulta formal.[7] Uma vantagem óbvia desta abordagem é que o médico que solicita a consulta e o médico que realiza a consultoria podem entrar em contato um com o outro em seus próprios horários. Os potenciais benefícios incluem a economia de tempo, a redução de custos e a melhoria da continuidade e do acesso aos cuidados de saúde das várias especialidades. No entanto, a falta de reembolso de tais atividades pode ser uma barreira para a realização de consultas eletrônicas.

Interconsultas Compulsórias

Em algumas situações, as interconsultas compulsórias podem ajudar a impor um padrão de assistência. Por exemplo, consultas obrigatórias intra-hospitalares de doenças infecciosas, como parte de um programa de gestão antimicrobiana, podem melhorar o uso racional de agentes antimicrobianos no hospital e após a alta. Da mesma maneira, a instituição de uma interconsulta de rotina para pacientes com certas condições-sentinela, como o diabetes, pode melhorar os resultados hospitalares.

Cogerenciamento

Uma interconsulta que comece com um encontro inicial ou número limitado de visitas de acompanhamento pode evoluir para um cogerenciamento contínuo. Em tal situação, o médico que inicialmente desempenhava um papel consultivo torna-se parceiro, pelo menos, do médico solicitante na provisão de assistência contínua. Em algumas situações, o consultor pode até se tornar o médico principal. Este ajuste é evidente em situações nas quais a interconsulta foi solicitada especificamente para a provisão de assistência contínua. Outros exemplos são situações em que um oncologista assume a assistência principal de um paciente com uma neoplasia ou um nefrologista assume a assistência principal de um paciente com doença renal terminal mantido em diálise. Nessas situações, o internista que inicialmente solicitou a interconsulta pode, então, se tornar o consultor e dar conselhos na assistência preventiva e auxílio ocasional em problemas médicos intercorrentes.

O cogerenciamento é também cada vez mais comum no ambiente hospitalar. Os consultores clínicos podem se tornar cogerentes de pacientes cirúrgicos em pós- -operatório, com potencial de melhora dos resultados. Em um estudo randomizado de pacientes perioperatórios, a coadministração formal, em que um clínico tomou a responsabilidade de gerenciar problemas clínicos, em vez de agir em um papel consultivo, reduziu as complicações pós-operatórias. Além disso, tanto os enfermeiros quanto os cirurgiões preferiram este modelo. No entanto, nem todos os estudos têm mostrado que o cogerenciamento melhora os resultados dos pacientes. Em um estudo de cogerenciamento em um serviço de neurocirurgia, por exemplo, o pessoal de enfermagem notou uma melhora substancial na qualidade do atendimento ao paciente e os custos foram reduzidos, mas não houve diferenças na mortalidade, taxas de readmissão ou duração de internação.[8] Em algumas instituições, o cogerenciamento dos pacientes ortopédicos ou outros pacientes cirúrgicos tornou-se rotina e não requer um pedido específico de consulta. Os internistas atualmente efetuam o cogerenciamento de mais de um terço dos pacientes cirúrgicos em alguns hospitais.

Em alguns cenários, o médico de atenção primária ambulatorial pode manter um papel de cogerenciamento, como quando um cardiologista trata de um paciente com infarto do miocárdio, um pneumologista trata de um paciente na UTI, um hospitalista trata de um paciente na enfermaria de clínica geral, ou um não internista preocupa-se com um problema específico.

Responsabilidades do consultor

O consultor pode ser responsabilizado por duas partes: o paciente e o médico solicitante. Uma abordagem paternalista não é desejável. O consultor não deve limitar a comunicação apenas ao médico solicitante nem negar discussão e recomendações ao paciente. Todavia, não convém ao consultor usurpar o papel do médico solicitante, que permanece responsável por reunir informações e conselhos de várias fontes, bem como por desenvolver um plano integrado com o paciente. Por exemplo, no quadro pré-operatório, o consultor não deve expressar uma opinião final com relação à conveniência de se proceder a uma cirurgia sem antes discutir todas as considerações relevantes com o cirurgião solicitante. No modelo deliberativo trilateral, o paciente, o médico solicitante e o consultor têm cada um responsabilidades e restrições inerentes às suas relações (Fig. 430-1). Acima de tudo, o papel do consultor é melhorar a assistência ao paciente e os resultados.

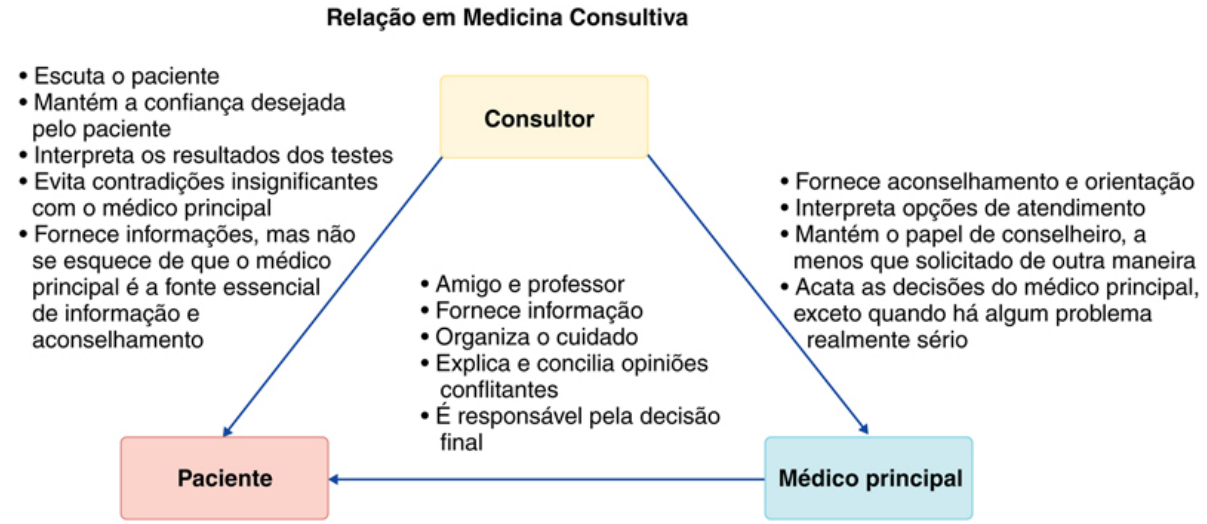

FIGURA 430-1 Relações consultivas.
O consultor deve executar o seu dever para com o paciente, reconhecendo e se adequando ao modelo profissional colegial de aconselhar o médico principal. Se, no entanto, a segurança do paciente ou seu bem-estar está em jogo, o dever do consultor é ter certeza de que as necessidades do paciente sempre terão prioridade.(Com base em Emanuel LL, Richter J. The consultant and the patient-physician relationship: a trilateral deliberative model. *Arch Intern Med*. 1994;154:1785-1790, e outras fontes.)

Impacto das interconsultas no resultado do paciente

Poucos ensaios clínicos controlados têm investigado o impacto das consultas médicas nos resultados. Em um pequeno estudo realizado na década de 1990, a realização de uma consulta médica pré-operatória, em contexto de ambulatório, reduziu as internações desnecessárias (aquelas que não necessitaram de intervenção cirúrgica) em comparação com os cuidados de saúde habituais (consulta durante a internação, a critério do cirurgião). Outros relatos indicam que de 5% a 50% das consultas médicas no pré-operatório resultam em mudanças no manejo do paciente. No entanto, não existem ainda provas de nenhum benefício potencial proveniente da consulta médica pré-operatória na melhora dos resultados importantes.[9]

Referência de Grau A

A1. Rothschild JM, Woolf W, Finn KM, et al. A controlled trial of a rapid response system in an academic medical center. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2008;34:417–425.

A2. Kessler CS, Afshar Y, Sardar G, et al. A prospective, randomized, controlled study demonstrating a novel, effective model of transfer of care between physicians: the 5 Cs of consultation. *Acad Emerg Med*. 2012;19:968–974.

Referências Gerais

1. Greville-Harris M, Dieppe P. Bad is more powerful than good: the nocebo response in medical consultations. *Am J Med*. 2015;128:126–129.
2. Salvatierra G, Bindler RC, Corbett C, et al. Rapid response team implementation and in-hospital mortality*. *Crit Care Med*. 2014;42:2001–2006.
3. Winters BD, Weaver SJ, Pfoh ER, et al. Rapid-response systems as a patient safety strategy: a systemic review. *Ann Intern Med*. 2013;158:417–425.
4. Boulware DR, Dekarske AS, Filice GA. Physician preferences for elements of effective consultations. *J Gen Intern Med*. 2010;25:25–30.
5. O'Malley AS, Reschovsky JD. Referral and consultation communication between primary care and specialist physicians: finding common ground. *Arch Intern Med*. 2011;171:56–65.
6. Burden M, Sarcone E, Keniston A, et al. Prospective comparison of curbside versus formal consultations. *J Hosp Med*. 2013;8:31–35.
7. Horner K, Wagner E, Tufano J. Electronic consultations between primary and specialty care clinicians: early insights. *Issue Brief (Commonw Fund)*. 2011;23:1–14.
8. Auerbach AD, Wachter RM, Cheng HQ, et al. Comanagement of surgical patients between neurosurgeons and hospitalists. *Arch Intern Med*. 2010;170:2004–2010.
9. Wijeysundera DN, Austin PC, Beattie WS, et al. Outcomes and processes of care related to preoperative medical consultation. *Arch Intern Med*. 2010;170:1365–1374.

Avaliação pré-operatória

Steven L. Cohn

A cada ano, nos Estados Unidos, são realizados mais de 25 milhões de procedimentos cirúrgicos em regime de internação e um adicional de 25 milhões de procedimentos realizados em regime de ambulatório. Apesar de mais de um terço destes pacientes cirúrgicos ter mais de 65 anos, a morbidade e a mortalidade em geral são relativamente baixas, em parte por causa das técnicas anestésicas e cirúrgicas modernas. Um aspecto crucial da segurança é a avaliação pré-operatória cuidadosa do paciente, realizada não só pelo cirurgião e anestesista, mas também, em muitos casos, por um médico consultor generalista ou com uma subespecialidade médica.

Avaliação de risco operatório

Os componentes do risco perioperatório incluem aqueles relacionados com o paciente, com o procedimento cirúrgico, com os prestadores dos cuidados de saúde e com a anestesia. O risco anestésico é baixo, com uma mortalidade inferior a 0,03% em um paciente saudável — classe 1 da American Society of Anesthesiology (ASA) —, mas aumentando para 0,2% na classe 2 da ASA (doença sistêmica leve), para 1,2% na classe 3 (doença sistêmica grave), para 8% na classe 4 (doença sistêmica grave que é uma ameaça constante à vida) e para 34% na classe 5 (paciente moribundo que não se espera que possa sobreviver durante 24 horas sem o procedimento cirúrgico). Uma metanálise sugere que, quando viável, a anestesia do neuroeixo (espinhal ou epidural) pode reduzir as complicações pós-operatórias em comparação com a anestesia geral (Cap. 432), mas as decisões relativas à técnica anestésica devem ser da responsabilidade do anestesiologista e não fazem parte da consulta médica pré-operatória. No que diz respeito aos prestadores de cuidados, os dados apoiam uma "curva de aprendizagem", com melhores resultados quando os procedimentos são realizados por cirurgiões mais experientes, com um maior volume de intervenções cirúrgicas realizadas.

Avaliação geral do risco

História e Exame Físico

A história clínica e o exame físico são os componentes mais importantes na avaliação do risco do paciente para a cirurgia. A consulta deve concentrar-se nos problemas médicos pertinentes, em particular nos sintomas cardiopulmonares e nas doenças que estão associadas ao risco e que são suscetíveis de influenciar o manejo perioperatório (Cap. 430). A importância dos antecedentes cirúrgicos baseia-se na possibilidade de determinar se o paciente foi capaz de se submeter a uma grande intervenção cirúrgica no passado recente ou se teve alguma complicação no perioperatório de foro médico ou anestésico que possa ocorrer novamente. A história social deverá avaliar e quantificar a quantidade, duração e o último consumo de tabaco, álcool ou substâncias ilícitas. É importante proceder à documentação de alergias a medicamentos, alimentos e látex, bem como obter a lista exata atual de fármacos do paciente e dos medicamentos de venda livre utilizados (em inglês, *over-the-counter*), incluindo as respectivas doses e a adesão aos regimes prescritos. A história familiar é relevante, sobretudo no que diz respeito a quaisquer complicações geneticamente associadas, como hipertermia maligna ou um distúrbio de sangramento. A revisão dos sistemas deve incluir a presença ou ausência de dor torácica e dispneia e a capacidade de exercício do paciente. O exame físico deve incluir os sinais vitais, a avaliação das condições de vias respiratórias e do sistema respiratório, o exame cardiovascular e documentação de qualquer déficit neurológico.

Testes Pré-operatórios

Os resultados dos testes pré-operatórios de rastreamento em indivíduos saudáveis em geral são normais e, mesmo quando anormais, raramente afetam o manejo (geralmente < 1%) (Tabela 431-1).[1] As anormalidades mais significativas podem ser previstas a partir da informação clínica obtida, que, em seguida, levará à realização de testes seletivos com base na história clínica, nos achados físicos e no tipo previsto de cirurgia e anestesia. A maioria dos pacientes submetidos a uma intervenção cirúrgica de baixo risco, com anestesia local, não necessita de exames pré-operatórios. A repetição dos testes deve ser evitada se os resultados recentes (no espaço de três meses) tiverem sido normais, a menos que a condição do paciente ou os medicamentos tenham sofrido alguma alteração.

Tabela 431-1

Recomendações para a realização de testes laboratoriais no pré-operatório

TESTE	% RESULTADOS ANORMAIS	% RESULTADOS QUE INFLUENCIAM O MANEJO	INDICAÇÕES
Hemoglobina	1,8	0,1	Estimativa de perda de sangue de grande volume, sintomas de anemia, doença renal crônica
Contagem de leucócitos	0,7	0,0	Suspeita de infecção, patologias mieloproliferativas, fármacos mielotóxicos
Contagem de plaquetas	0,9	0,02	Diátese hemorrágica, patologias mieloproliferativas, fármacos mielotóxicos
Tempo de protrombina/INR	0,3	0,0	Diátese hemorrágica, doença hepática, má nutrição, uso de antibióticos, uso de anticoagulantes
Tempo de tromboplastina parcial	6,5	0,1	Diátese hemorrágica, uso de anticoagulantes
Eletrólitos	12,7	1,8	Doença renal, fármacos que afetam os eletrólitos (p. ex., diuréticos, digoxina, inibidores da ECA, BRAs)
Glicose	9,3	0,5	DM conhecido, consumo de esteroides, obesidade mórbida
Função renal	8,2	2,6	Doença renal, DM, HTN, cirurgia importante, idade avançada, fármacos que afetam a função renal
Testes de função hepática	0,4	0,1	Doença hepática conhecida, determinar o nível de albumina se existir risco de recorrer à nutrição parenteral no pós-operatório
Exame de urina	19,1	1,4	Sem indicação exceto na presença de sintomas GU ou se estiver planejada a instrumentação (apesar deste teste ser solicitado com frequência antes da troca de uma articulação ou de uma cirurgia de coluna)
Eletrocardiograma (< 50 anos de idade)	29,6 (19,7)	2,6	Cirurgia vascular; cirurgia de risco intermediário com, pelo menos, um fator de risco do IRCR; não se encontra indicado em pacientes assintomáticos que vão ser submetidos a intervenções cirúrgicas de risco baixo ou com base apenas na idade do paciente
Radiografia torácica (< 50 anos de idade)	21,2 (4,9)	3,0	Suspeita de doença cardiopulmonar aguda com base no histórico e no exame físico; história de doença cardiopulmonar crônica estável em paciente com mais de 70 anos sem uma radiografia de tórax nos últimos seis meses

Modificado de Smetana GW, Macpherson DS. The case against routine preoperative laboratory testing. *Med Clin North Am*. 2003;87:7-40.

ECA = enzima conversora da angiotensina; BRAs = bloqueadores de receptores da angiotensina; DM = diabetes melito; GU = geniturinários; HTN = hipertensão; INR = razão normalizada internacional; IRCR = índice de risco cardíaco revisto (um ponto por cada um dos seguintes: doença arterial coronariana; insuficiência cardíaca; acidente vascular cerebral prévio ou ataque isquêmico transitório; diabetes melito insulinotratado; valor de creatinina > 2,0; e cirurgia abdominal, torácica ou vascular suprainguinal) (Tabela 431-3).

Medicação Perioperatória

As decisões com relação à continuação do uso de uma medicação no período perioperatório devem considerar a farmacocinética de cada fármaco (Cap. 29), bem como seus efeitos sobre a doença primária e o risco perioperatório, incluindo potenciais interações com os agentes anestésicos. O uso contínuo de alguns medicamentos é essencial (p. ex., fármacos para patologia cardíaca e corticosteroides), enquanto outros devem ser interrompidos (p. ex., hipoglicemiantes orais) ou sofrer um ajuste na sua dose (p. ex., insulina e anticoagulantes). Outros medicamentos, ainda, deverão ser iniciados profilaticamente para minimizar o risco perioperatório (p. ex., os anticoagulantes relacionados com a profilaxia para o tromboembolismo venoso [Cap. 81] e a profilaxia com antibióticos para evitar infecção do bloco cirúrgico ou endocardite [Cap. 76]). Muitas vezes, os dados não estão documentados ou apresentam conflitos. A Tabela 431-2 resume brevemente os "consensos" sobre as recomendações no perioperatório para as principais classes de fármacos.

Tabela 431-2

Manejo perioperatório das medicações

CLASSE DE MEDICAÇÕES	RECOMENDAÇÕES
Anticoagulantes (heparinas, varfarina, NOACs [novos anticoagulantes orais])*	Continuar na intervenção cirúrgica menor
	Descontinuar, tendo em conta o intervalo apropriado, antes de intervenção cirúrgica importante
	Considerar instituição de ponte terapêutica na anticoagulação para os pacientes com elevado risco de trombose temporária (Cap. 38)
Drogas antiplaquetárias	Continuar na intervenção cirúrgica menor
	Descontinuar o clopidogrel e o ticagrelor pelo menos cinco dias antes da cirurgia e o prasugrel pelo menos sete dias antes, exceto em pacientes que tenham sido submetidos a colocação de *stent* coronário recente
	Se se decidir suspender o ácido acetilsalicílico, dever-se-á fazê-lo 3-7 dias antes da cirurgia
Medicações cardiovasculares	Continuar a maioria dos agentes
	Considerar o início de β-bloqueadores em pacientes com risco elevado para morbidade cardíaca perioperatória (cirurgia vascular ou de alto risco)
	Suspender os diuréticos na manhã da cirurgia, sobretudo se estiverem presentes sinais de depleção de volume
	Considerar a suspensão dos inibidores da ECA ou BRAs pelo menos 12 horas antes da cirurgia, a não ser que o paciente tenha insuficiência cardíaca ou hipertensão não controlada
	Suspender a tansulosina antes da cirurgia de catarata (síndrome da íris flácida intraoperatória)
Agentes redutores de lipídios	Continuar as "estatinas"
	Descontinuar os outros agentes
Agentes pulmonares	Continuar
Agentes gastrointestinais	Continuar
Agentes diabéticos (ver texto)	Suspender os agentes hipoglicemiantes orais na manhã da cirurgia; reiniciar quando o paciente retomar a alimentação oral
	Quanto ao diabetes tipo 1, continuar a terapia sob a forma de insulina (de longa ação ou endovenosa) em todos os casos
	Quanto ao diabetes tipo 2, diminuir a dose de insulina intermediária da manhã; continuar a insulina basal
Agentes tireóideos (hipotireoidismo e hipertireoidismo) (ver texto)	Continuar a substituição com agentes tireóideos
	Continuar a medicação antitireóidea e adiar a intervenção cirúrgica até o hipertireoidismo estar controlado
Contraceptivos orais, terapia de substituição hormonal e SERMs	Podem ser suspensos três semanas antes da cirurgia apenas em pacientes com risco elevado para tromboembolismo venoso perioperatório; caso contrário, deve-se continuar sua administração
Corticosteroides (ver texto)	Continuar os corticosteroides crônicos; incrementar a dose para compensar o estresse cirúrgico
Agentes psicotrópicos	Continuar ISRS mas considerar a sua suspensão algumas semanas antes de uma cirurgia no SNC
	Continuar os antidepressivos tricíclicos, as benzodiazepinas, o lítio e os antipsicóticos
	Em geral, suspender os IMAOs 10-14 dias antes da cirurgia
Opioides crônicos	Continuar; substituir em doses equianalgésicas ou superiores para tratar a dor cirúrgica
Agentes reumatológicos	Continuar o metotrexato
	Suspender outros DMARDs e anticitocinas cerca de duas semanas antes da cirurgia
	Continuar os agentes hipouricêmicos
Agentes neurológicos	Continuar a medicação anticonvulsivante
	Considerar a suspensão temporária dos agentes antiparkinsonianos
	Continuar os agentes para a miastenia grave
Agentes herbáceos	Suspender todos os agentes

Adaptado de Cohn SL, Macpherson DS. Perioperative medication management. In: Cohn SL, Smetana GW, Weed HG, eds. *Perioperative Medicine: Just the Facts*. New York: McGraw-Hill; 2006.

BRA = bloqueador dos receptores da angiotensina; ECA = enzima conversora da angiotensina; SNC = sistema nervoso central; DMARD = fármaco antirreumático modificador da doença; IMAO = inibidores da monoamina oxidase; SERM = modulador seletivo dos receptores de estrogênio; ISRS = inibidores seletivos da recaptação da serotonina.

* Veja também as Tabelas 431-6 e 431-7 para acessar mais detalhes.

Avaliação do risco cardíaco

Uma proporção significativa de pacientes que se submetem a uma intervenção cirúrgica possui doença arterial coronariana conhecida ou fatores de risco para esta doença, e as complicações cardíacas pós-operatórias constituem a segunda causa mais frequente depois das complicações cirúrgicas diretas como causa de mortalidade perioperatória. O objetivo é efetuar a estratificação do risco clínico dos pacientes e determinar a existência ou não de benefícios provenientes de testes adicionais, de novos fármacos ou de intervenções cardíacas.

História e Exame Físico

A informação importante inclui qualquer história de doença cardíaca prévia (infarto do miocárdio [IM], angina, insuficiência cardíaca, arritmias, doença valvar), intervenções cardíacas (p. ex., cirurgia de revascularização miocárdica; intervenção coronária percutânea, incluindo a data e o tipo de *stent* colocado), avaliação cardíaca prévia (teste não invasivo, angiografia), fatores de risco (hipertensão, diabetes melito, dislipidemia, tabagismo) e doenças associadas (doença arterial periférica, acidente vascular cerebral, doença renal crônica e doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC]). O estado atual do paciente em relação à dor torácica ou dispneia, a capacidade funcional e os fármacos habituais devem ser documentados. O exame físico serve para confirmar os resultados do histórico, bem como para avaliar a gravidade e o controle da doença (p. ex., insuficiência cardíaca, hipertensão, doença valvar). O eletrocardiograma pré-operatório raramente muda o manejo da situação, a menos que demonstre evidências de um IM recente ou silencioso, mas pode ser útil como linha de base para comparar traçados eletrocardiográficos realizados no pós-operatório.

Índices de Risco Cardíaco

Ao longo dos anos, foi proposto um conjunto de índices de risco para assistir a avaliação cardíaca pré-operatória. O mais amplamente utilizado, o índice de risco cardíaco revisto (IRCR; Tabela 431-3), foi obtido durante a avaliação de vários milhares de pacientes, validado em milhares de pacientes mais, sendo por fim incorporado nas diretrizes de consenso desenvolvidas pelo American College of Cardiology e pela American Heart Association. Estas diretrizes, que são atualizadas periodicamente,

usam uma estratégia graduada com base em fatores de risco clínicos, no risco específico da cirurgia e capacidade de exercício, combinados com uma abordagem sistemática para os testes perioperatórios e no tratamento de pacientes com doença cardíaca conhecida ou suspeitada (Fig. 431-1). Já que o IRCR pode subestimar o risco relativo para cirurgia vascular importante e não inclui muitos tipos de cirurgias de risco inferior (Tabela 431-4), têm sido desenvolvidos índices de risco mais recentes. Embora estas alternativas não tenham sido amplamente validadas, as diretrizes americanas[2] e europeias[3] atuais recomendam quer o uso do IRCR quer o calculador de risco de infarto do miocárdio/parada cardíaca do National Surgical Quality Improvement (NSQIP)[4] (E-Tabela 431-1). Os níveis pré-operatórios de troponina[5] e de peptídeo natriurético cerebral (BNP)[6] são preditores independentes de complicações cardíacas pós-operatórias, embora não seja claro como se devem usar esses biomarcadores e se qualquer intervenção com base nestes números irá melhorar o desfecho.

Tabela 431-3

Fatores clínicos importantes na avaliação do risco cardíaco perioperatório

CRITÉRIOS DE ÍNDICE DE RISCO CARDÍACO REVISTOS*

Doença cardíaca isquêmica definida como histórico de infarto do miocárdio, teste de exercício positivo, queixas atuais de dor torácica considerada como secundária a isquemia do miocárdio, uso de terapia com nitratos ou ondas Q patológicas no eletrocardiograma

Ou pelo menos dois dos seguintes:

Insuficiência cardíaca definida como S_3 ou crepitações bilaterais no exame físico ou edema pulmonar na radiografia torácica

Doença cerebrovascular definida como histórico de ataque isquêmico transitório ou histórico de acidente vascular cerebral

Diabetes melito insulinodependente

Insuficiência renal crônica definida como valor basal de creatinina superior ou igual a 2,0 mg/dL

Cirurgia de alto risco definida como intratorácica, intra-abdominal ou cirurgia vascular suprainguinal

* Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999;100:1043-1049.

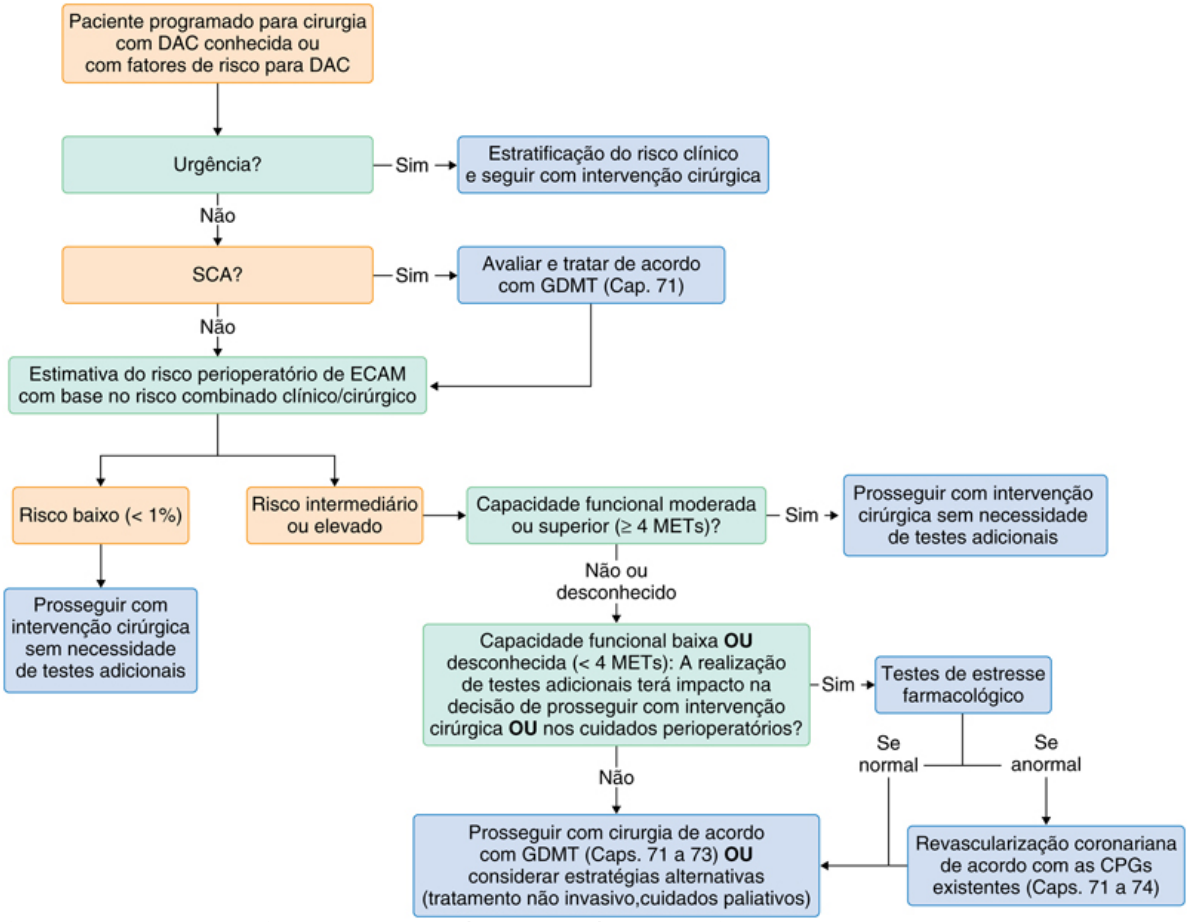

FIGURA 431-1 Abordagem por fases da avaliação cardíaca perioperatória para a DAC.
SCA = síndrome coronariana aguda (Cap. 72); DAC = doença arterial coronariana; CPGs = linhas orientadoras da prática clínica; GDMT = tratamento médico orientado por diretrizes; ECAM = eventos cardíacos adversos maiores; METs = equivalentes metabólicos. (Adaptado de Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2373-2405.)

Tabela 431-4

Riscos de vários procedimentos cirúrgicos

RISCO ELEVADO (E MUITO ELEVADO) (RISCO CARDÍACO > 5%)
Cirurgia vascular importante
Grandes operações de urgência
Procedimentos prolongados com grandes translocações de fluidos ou perdas significativas de sangue
RISCO INTERMEDIÁRIO (MAS ELEVADO) (RISCO CARDÍACO 1% A 5%)
Procedimentos intraperitoneais ou intratorácicos
Endarterectomia carotídea
Reparação endovascular de aneurisma aórtico
Cirurgia de cabeça e pescoço
Procedimentos ortopédicos
Cirurgia prostática
RISCO BAIXO (RISCO CARDÍACO < 1%)
Intervenções cirúrgicas superficiais
Cirurgia de catarata
Cirurgia mamária
Cirurgia ambulatorial

E-Tabela 431-1

Calculadora de risco de infarto do miocárdio/parada cardíaca da national surgical quality improvement (NSQIP)

Idade
Tipo de cirurgia
Status funcional
Creatinina sérica > 1,5 mg/dL
Classificação da American Society of Anesthesiologists (ASA)
Classe I = completamente saudável
Classe II = doença sistêmica leve
Classe III = doença sistêmica grave que não é incapacitante
Classe IV = doença incapacitante que é uma ameaça consistente à vida
Classe V = paciente moribundo que não se espera que sobreviva por 24 horas com ou sem a cirurgia

Adaptada de Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, et al. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons. *J Am Coll Surg*. 2013;217:833-842. Calculadora disponível em http://www.riskcalculator.facs.org/ (Acessado em 3 de fevereiro de 2015).

Testes Não invasivos

Um dos objetivos das atuais diretrizes é minimizar a realização de testes cardíacos, a menos que os resultados sejam prováveis de alterar o manejo. O ecocardiograma de repouso (Cap. 55) está indicado para avaliar a doença cardíaca valvar em pacientes com sopros clinicamente suspeitos e para avaliar a função ventricular esquerda em pacientes com insuficiência cardíaca. Além da avaliação da estenose aórtica (ver mais adiante), a ecocardiografia de repouso não é um indicador confiável de eventos cardíacos perioperatórios.

A prova de esforço (com ou sem imagem) é preferida em relação aos testes de estresse farmacológico, uma vez que avalia a capacidade funcional (Tabela 51-3), mas a sua utilização é frequentemente limitada pela incapacidade do paciente em atingir a frequência cardíaca-alvo. Além disso, os pacientes com uma capacidade de exercício adequada na história clínica raramente requerem testes de estresse pré-operatório.

Testes de Estresse Farmacológico

Os testes de estresse farmacológico (tanto com imaginologia nuclear com dipiridamol ou adenosina [Caps. 56 e 71] quanto com ecocardiografia sob estresse com dobutamina [Caps. 55 e 71]) estão indicados quando um paciente que precisa de um teste de estresse não pode executar um exercício adequado (Tabela 71-6 e Fig. 71-3 no Cap. 71). Ambos os testes têm sensibilidade semelhante para prever complicações isquêmicas perioperatórias, enquanto a ecocardiografia sob estresse tem menos resultados falsos positivos. No entanto, a experiência local têm comumente influência na escolha do teste. O dipiridamol e a adenosina podem causar broncoespasmo e devem ser evitados em pacientes com asma sintomática ou grave ou doença pulmonar obstrutiva, mas são a primeira escolha em pacientes com bloqueio do ramo esquerdo, nos quais é mais provável haver resultados falsos positivos advindos do ecocardiograma de esforço ou sob estresse. Em termos quantitativos, o número e a extensão dos defeitos de reperfusão ou anormalidades no movimento da parede correlacionam-se com a gravidade da doença, a probabilidade de complicações e a necessidade de uma avaliação mais aprofundada com angiografia.

Os pacientes cuja condição clínica exige testes de estresse, independentemente do planejamento da cirurgia, deverão realizar os referidos testes antes de cirurgias eletivas. Caso contrário, o teste de estresse só é recomendado em pacientes com risco elevado para cirurgia não cardíaca e com baixa capacidade funcional (definida como a incapacidade de andar dois a quatro quarteirões, a 5-6 km/h em terreno plano, ou incapacidade de subir um lance de escadas [Tabela 51-5]), se os resultados mudarem a conduta médica.

Estratégias de Redução do Risco para Doença Cardíaca Isquêmica

Tratamento Médico

No maior ensaio clínico jamais realizado envolvendo β-bloqueadores profiláticos no perioperatório, uma dose elevada de metoprolol de liberação prolongada, iniciada horas antes da intervenção cirúrgica, reduziu o IM perioperatório, mas à custa do aumento de acidentes vasculares cerebrais e da mortalidade global, em parte devido a uma maior hipotensão e bradicardia.[A1] As metanálises que excluem os ensaios cuja veracidade foi posta em dúvida pelas investigações institucionais em curso do autor primário reforçaram que os β-bloqueadores podem reduzir o IM perioperatório, mas tendo como efeito colateral um aumento de acidente vascular cerebral. O resultado final é a não evidência de redução na mortalidade global e, provavelmente, de um maior risco em pacientes que não têm risco muito elevado de IM no perioperatório.[A2,A3] Pode ser razoável iniciar β-bloqueadores antes da cirurgia em pacientes com risco de isquemia intermediário-alto no teste de estresse ou com três ou mais fatores de risco de IRCR, mas os dados validados que apoiam essa opção são insuficientes para fazer recomendações definitivas.[7] Bisoprolol (5 mg por dia) ou atenolol (25 mg por dia) podem ser preferíveis ao metoprolol, e a possibilidade de obter quaisquer benefícios aumenta quando os β-bloqueadores são iniciados pelo menos uma semana antes da cirurgia, em baixa dose e titulados para um ritmo cardíaco de 55 a 70 batimentos por minuto.[8] Até haver mais evidência disponível, parece prudente evitar a introdução de β-bloqueadores imediatamente antes da cirurgia e evitar o seu uso em contexto de cirurgia de emergência, doença cerebrovascular prévia ou sepse.

Nem a clonidina[A4] nem o ácido acetilsalicílico[A5] são benéficos para a redução de eventos cardíacos perioperatórios. Os dados limitados sobre a profilaxia com antagonistas do cálcio ou nitratos não têm mostrado grandes benefícios na prevenção de complicações após cirurgia não cardíaca. As estatinas (Cap. 206) reduzem a inflamação endovascular e estabilizam a placa endotelial. Os dados atuais sugerem que elas devem ser continuadas no período perioperatório e também iniciadas no

pré-operatório em pacientes que preenchem os critérios para o seu uso crônico (Cap. 206).[A6] A fluidoterapia agressiva para otimizar o débito cardíaco é controversa, e estudos recentes não mostram nenhuma vantagem clara quando adicionada à terapia médica padronizada.[A7,A8]

Terapias Invasivas

A revascularização coronariana profilática em pacientes que têm sintomas cardíacos estáveis, sem estenose aórtica e que não satisfazem os critérios-padrão para o procedimento (Cap. 71), não reduz o infarto do miocárdio perioperatório, a mortalidade nos 30 dias seguintes ou a mortalidade em longo prazo em uma média de 2,7 anos em pacientes que recebem tratamento médico adequado.[A9] A revascularização coronariana pré-operatória está indicada apenas se o paciente cumpre os critérios para efetuar angiografia coronariana ou revascularização, independentemente da necessidade de cirurgia.

No que diz respeito aos *stents* metálicos simples, os dados sugerem que a cirurgia eletiva deve ser adiada para 4-6 semanas após a colocação do *stent* por causa do risco de trombose no *stent* quando a terapia antiplaquetária dupla com ácido acetilsalicílico e clopidogrel é interrompida cedo ou devido ao risco alternativo para hemorragia se a cirurgia for realizada em pacientes que receberam terapia antiplaquetária (Cap. 74). Em relação a *stents* farmacológicos, a cirurgia eletiva deve ser adiada por pelo menos seis meses e, preferencialmente, por 12 meses se possível[9], de modo que os pacientes possam completar um curso ininterrupto de terapia antiplaquetária dupla. Para aangioplastia com balão sem uso de *stent*, um adiamento de duas semanas é geralmente recomendado. Se a terapia antiplaquetária tiver de ser interrompida, o clopidogrel é geralmente descontinuado 5-7 dias antes do procedimento não cardíaco, o prasugrel, sete dias antes, e o ticagrelor, cinco dias antes, enquanto o ácido acetilsalicílico é mantido, se possível.[10] Se o ácido acetilsalicílico também tiver de ser interrompido, geralmente é suspenso cerca de 5-7 dias antes da cirurgia, mas durações mais curtas estão sendo avaliadas.

Outras Doenças Cardiovasculares

Insuficiência Cardíaca

A *insuficiência cardíaca*, que é um importante fator de risco para cirurgia, requer tratamento e otimização antes da cirurgia (Cap. 59). O uso rotineiro do *cateter da artéria pulmonar* não reduz a morbidade ou mortalidade em pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca eletiva.[A10] Embora um nível elevado de BNP constitua um fator de risco, não há nenhuma evidência de que o tratamento para diminuir o nível de BNP ou a utilização de β-bloqueadores irão reduzir as complicações pós-operatórias em pacientes com insuficiência cardíaca.

Doença Cardíaca Valvar

Os pacientes com *estenose aórtica sintomática* que cumprem os critérios para a substituição valvar (Cap. 75), independentemente da necessidade para a cirurgia, devem ser submetidos à substituição da válvula antes da cirurgia não cardíaca. No entanto, os pacientes geralmente sobrevivem à cirurgia não cardíaca com cuidados intensificados, se eles recusarem a substituição valvar ou o tempo não permitir substituição. Uma área valvar aórtica assintomática de 1,0 a 1,5 cm^2 acarreta um risco aumentado para complicações perioperatórias,[11] mas é uma indicação para o controle mais criterioso ao invés de cirurgia valvar. Os pacientes com insuficiência mitral grave também têm riscos mais elevados para complicações cardiovasculares no pós-operatório.[12] A profilaxia da endocardite bacteriana (Cap. 76) é apropriada para os pacientes com válvulas cardíacas mecânicas, endocardite prévia, doença cardíaca congênita complexa ou doença valvar em um receptor de transplante cardíaco submetido a um procedimento dental invasivo ou a procedimentos das vias respiratórias superiores (Cap. 76).

Hipertensão

A hipertensão com pressão arterial diastólica inferior a 110 mm Hg ou sistólica inferior a 180 mm Hg, sem lesões significativas nos órgãos-alvo, não aumenta o risco de grandes complicações cardíacas no perioperatório. Mesmo quando a pressão arterial diastólica no pré-operatório é superior àquele valor, os dados limitados sugerem que a intervenção cirúrgica é segura após o início de terapia anti-hipertensiva adicional.

Arritmias

Embora os pacientes com arritmias tenham um risco perioperatório aumentado, o risco encontra-se aumentado porque as arritmias são, em geral, marcadores de doença cardíaca mais grave ou porque causam problemas hemodinâmicos. Os pacientes com taquiarritmias e bradiarritmias hemodinamicamente significativas deverão ser tratados como se estivessem num contexto não cirúrgico (Caps. 64 e 65), exceto na circunstância especial de anticoagulação no período perioperatório (Cap. 38).

Avaliação do risco pulmonar

As complicações pulmonares pós-operatórias são tão comuns como as complicações cardíacas e estão associadas a morbidade e mortalidade significativas. As principais complicações incluem insuficiência respiratória (p. ex., reentubação, ventilação mecânica prolongada), pneumonia, atelectasias exigindo a realização de broncoscopia e, em menor grau, broncoespasmo ou uma exacerbação de DPOC requerendo tratamento e uma duração prolongada do internamento. Muitas complicações pulmonares pós- -operatórias resultam de um excesso de mudanças habituais da função pulmonar no pós-operatório: diminuição dos volumes pulmonares, disfunção diafragmática, desequilíbrios da ventilação-perfusão e *shunt* pulmonar, hipoventilação, hipoxemia e diminuição dos mecanismos de defesa do paciente. Os fatores de risco pulmonares podem ser divididos em fatores relacionados com o paciente e relacionados com o procedimento, o último dos quais inclui o tipo de cirurgia, anestesia e fatores relacionados.[13]

Fatores Relacionados com o Paciente

A *DPOC* (Cap. 88) aumenta o risco de complicações pulmonares pós-operatórias em aproximadamente duas vezes, dependendo da sua gravidade, enquanto a *asma* bem controlada (Cap. 87) não aumenta o risco. Os fumantes ativos estão em maior risco, principalmente em relação ao número de maços/ano; a cessação do tabaco, pelo menos, 4-8 semanas antes da cirurgia pode reduzir o risco. A *apneia obstrutiva do sono* (Cap. 100), normalmente associada com a obesidade, confere um risco aumentado de hipercapnia e hipoxemia, e os pacientes obesos têm um risco acrescido para atelectasias.[14] Idade avançada, baixo estado funcional, hipertensão pulmonar, alteração do estado mental e um estado imunológico suprimido pelo uso crônico de esteroides ou álcool ou pelo diabetes também podem aumentar o risco de complicações pulmonares pós-operatórias. A hipertensão pulmonar também tem sido associada a um risco aumentado deste tipo de complicações.

Fatores Relacionados com os Procedimentos

Os mais importantes preditores de complicações pulmonares no pós-operatório são o tipo de cirurgia e a proximidade da incisão cirúrgica ao diafragma. A função pulmonar diminui em cerca de 50% após cirurgia intratorácica, procedimentos abdominais superiores e cirurgia de reparação de aneurisma da aorta abdominal e não regressa totalmente aos valores normais durante várias semanas. A cirurgia abdominal inferior está associada a uma diminuição de 25% da função pulmonar. Os procedimentos laparoscópicos estão geralmente associados a menores taxas de complicações pulmonares no pós-operatório e a internamentos hospitalares mais curtos do que os procedimentos abertos. A anestesia do neuroeixo (peridural ou raquidiana) pode estar associada a um risco inferior quando comparada com a anestesia geral, mas a decisão sobre o tipo de anestesia a utilizar é da competência do anestesista. A cirurgia de emergência, a duração prolongada do procedimento cirúrgico ou anestésico (> 2-6 horas) e o uso de sonda nasogástrica no pós-operatório aumentam o risco de complicações pulmonares no pós-operatório.

Teste de Função Pulmonar

Genericamente, os testes de função pulmonar (Cap. 85) não constituem melhores preditores de complicações pulmonares do que a avaliação do risco clínico por si só. Esse tipo de teste pode ser mais útil na avaliação do risco para cirurgia de ressecção pulmonar quando consegue predizer a função do restante parênquima pulmonar. No entanto, no pós-operatório, mesmo o volume expiratório máximo no primeiro segundo (FEV_1) previsto inferior a 800 mL para uma ressecção pulmonar, o qual se considera que acarrete risco muito elevado de morte ou de necessidade de ventilação mecânica prolongada, não constitui uma contraindicação absoluta para cirurgia. A avaliação da gasometria arterial pré-operatória também apresenta um benefício pequeno na predição de complicações pulmonares no pós-operatório. Os testes de exercício cardiopulmonar para o consumo máximo de oxigênio são úteis para a avaliação dos pacientes de alto risco antes de uma cirurgia de ressecção pulmonar.

Estratégias de Redução do Risco

Infelizmente, muitos dos fatores de risco para complicações pulmonares no pós- -operatório não podem ser modificados. Os broncodilatadores inalados (β-agonistas e anticolinérgicos) e esteroides podem otimizar o estado respiratório do paciente com DPOC e asma. Antibióticos de largo espectro devem ser usados para o tratamento das exacerbações causadas por infecção bacteriana. A fisioterapia torácica pode ser útil, particularmente na cirurgia torácica. O tabagismo deverá ser suspenso pelo menos oito semanas antes da cirurgia, se possível.

As manobras de expansão pulmonar (quer espirometria de incentivo quer exercícios de inspiração profunda) podem melhorar de modo significativo a função pulmonar, minimizando as atelectasias e reduzindo o risco, especialmente para a cirurgia torácica e abdominal superior. O controle da dor (Cap. 30) melhora a função pulmonar ao permitir uma respiração mais profunda. A analgesia epidural e a analgesia endovenosa controlada pelo paciente reduzem complicações pulmonares pós-operatórias e, quando possíveis, são preferíveis ao uso de narcóticos parenterais. Os relaxantes musculares de longa ação devem ser evitados, e o uso seletivo de sonda nasogástrica, em vez de seu uso rotineiro, também pode diminuir o risco.

Condições endócrinas

Diabetes Melito

Os principais riscos associados a cirurgia em pacientes diabéticos são as complicações cardíacas e as infecções de feridas. As complicações provavelmente estão mais relacionadas com as doenças associadas e o envolvimento de órgãos-alvo (doença arterial coronariana, doença renal crônica e neuropatia autonômica) do que com o próprio nível de glicemia. Os níveis elevados de glicose podem prejudicar de forma significativa a cicatrização de feridas e interferir nos mecanismos de defesa dos leucócitos. No entanto, as recomendações atuais sugerem um nível alvo de glicemia de 140 a 180 mg/dL em vez do controle perioperatório rigoroso.[15]

Os pacientes cujo diabetes é controlado por dieta exigem unicamente monitoramento da glicemia no perioperatório (pesquisa de glicemia com picada no dedo), com a administração de insulina de curta ação quando necessário. Os pacientes que tomam hipoglicemiantes orais (Cap. 229) não os devem tomar na manhã da cirurgia (a clorpropamida deve ser suspensa 2-3 dias antes, e a metformina, de preferência, 12-24 horas antes de cirurgias importantes) e devem ser monitorados e medicados segundo uma escala gradual de insulina, conforme necessário. Os pacientes que tomam insulina são mais frequentemente tratados com metade a dois terços da sua dose de insulina de ação intermediária habitual na manhã da cirurgia, e posteriormente são tratados com insulina de curta duração de acordo com uma escala gradual de insulina e com base no monitoramento no sangue do dedo (Cap. 229). A insulina endovenosa contínua, que proporciona um controle mais rígido da glicose mas está associada a mais episódios de hipoglicemia e necessita de monitoramento, é normalmente usada em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca e em indivíduos criticamente doentes. Não há diretrizes validadas no que diz respeito à abordagem dos pacientes medicados com insulina de ação prolongada basal (insulina glargina). Em geral, deve esta ser continuada, mas a sua dose pode ser reduzida mediante cirurgia ambulatorial ou em pacientes com controle rígido ou com doença renal crônica. Independentemente do modo de tratamento, é fundamental proceder ao controle frequente do nível de glicose.

Corticosteroides Exógenos e Insuficiência Adrenal

O estresse cirúrgico ativa o eixo hipotalâmico-pituitária-adrenal (HPA), que por sua vez estimula a liberação do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) e a subsequente secreção de cortisol (Cap. 227), mas um paciente que está medicado com corticosteroides exógenos pode ter supressão do eixo HPA e não ser capaz de responder a esse estresse de forma adequada. Como resultado, podem ocorrer hipotensão e choque.

Em geral, uma dose diária equivalente a 5 mg ou menos de prednisona (Cap. 227), em dias alternados, de curta ação terapêutica, ou a administração de corticosteroides por menos de três semanas não causam uma supressão clinicamente significativa do eixo HPA, de modo que nenhuma terapia suplementar está indicada. Por outro lado, doses superiores a 20 mg/dia de prednisona durante mais de três semanas normalmente suprimem o eixo HPA e exigem suplementação com corticosteroides no perioperatório. Nos pacientes que estão sob regimes com dose intermediária ou que tomaram doses elevadas no ano anterior, mas não estão tomando corticosteroides ou estão tomando doses mais baixas agora, as opções englobam a realização de um teste de estimulação com ACTH (cosintropina), se o tempo permitir, e proceder à suplementação apenas nos pacientes com uma resposta inadequada (Cap. 227), ou a prescrição de corticosteroides suplementares empiricamente.

Apesar da falta de provas definitivas de que os esteroides suplementares são necessários,[A11] quando a suplementação com corticosteroides é considerada adequada, a terapia de curto prazo adequada ao nível esperado de estresse cirúrgico pode fornecer proteção sem efeitos adversos sobre a cicatrização de feridas e tendo apenas como problemas de curto prazo a intolerância à glicose e a retenção de líquidos. Para os procedimentos menores ou sob anestesia local, a abordagem recomendada é o paciente tomar sua dose habitual antes da cirurgia, sem suplementação adicional. Para o estresse cirúrgico moderado (p. ex., colecistectomia aberta, cirurgia vascular dos membros inferiores), uma abordagem razoável é a administração de 50 mg de hidrocortisona por via endovenosa antes da cirurgia, seguida de 25 mg a cada oito horas durante um a dois dias e, em seguida, retomar a dose habitual do paciente. Para um estresse cirúrgico elevado, devem-se administrar 75 a 100 mg de hidrocortisona, por via endovenosa, antes da indução anestésica, seguidos de 50 mg a cada oito horas durante 1-3 dias, até que haja a resolução do período de estresse, e, em seguida, retomar a sua dose habitual.

Doença Tireóidea

Um paciente com hipertireoidismo inadequadamente tratado ou diagnosticado tem um risco potencial de sofrer uma tempestade tireóidea no pós-operatório. A cirurgia eletiva deve ser adiada nos pacientes sintomáticos ou que têm taquicardia em repouso, até atingirem uma situação de eutireoidismo. O tratamento de um paciente tireotóxico submetido a cirurgia de urgência ou de emergência inclui uma combinação de β-bloqueadores, agentes antitireóideos e iodo para controlar a frequência cardíaca em repouso para valores inferiores a 90 batimentos por minuto, bem como a suplementação de corticosteroide profilático, como utilizado para a tempestade tireóidea (Cap. 226).

Por outro lado, os pacientes com hipotireoidismo leve a moderado toleram a cirurgia razoavelmente bem. Os pacientes com hipotireoidismo marcadamente sintomático devem ser tratados com levotiroxina oral (T_4) durante várias semanas antes da cirurgia eletiva. Para a cirurgia de emergência, está indicada a administração de liotironina intravenosa (T_3) ou T_4 (200 a 300 μg por via endovenosa; em seguida, de 50 a 100 μg/dia) e a suplementação com corticosteroides (hidrocortisona, 100 mg por via endovenosa; depois, de 25 a 50 mg a cada seis horas). O coma mixedematoso é uma complicação rara da cirurgia.

Doença hepática

Os exames de rotina da função hepática no pré-operatório não estão recomendados, mas a cirurgia eletiva deve ser evitada em pacientes com hepatite aguda viral, alcoólica ou induzida por drogas. Os pacientes com hepatite crônica leve estável toleram bem a cirurgia.

Os pacientes com doença hepática alcoólica ou cirrose estão em risco de sofrer complicações pós-operatórias, incluindo hemorragia, infecção, má cicatrização de feridas e *delirium*.[16] A gravidade da doença, avaliada por critérios de Child-Turcotte-Pugh e pelo escore MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) (Cap. 154), pode ser usada para estimar o risco; julga-se que o escore MELD tem um valor preditivo superior. Uma classe Child C e escore MELD superior a 15 sugerem risco muito elevado, e a cirurgia eletiva está geralmente contraindicada. O tratamento agressivo da coagulopatia, da ascite e da encefalopatia está indicado antes de prosseguir para a intervenção cirúrgica.

Problemas hematológicos

A anemia pré-operatória, mesmo em grau leve, está independentemente associada a um risco aumentado de morbidade e mortalidade aos 30 dias, em pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas importantes,[17] mas os pacientes que são submetidos a cirurgia geralmente toleram níveis de hemoglobina tão baixos quanto 7 g/dL. A transfusão pré-operatória não deve ser desencadeada exclusivamente pelo nível de hemoglobina, mas também se deve considerar a perda de sangue esperada para o procedimento cirúrgico e as comorbidades do paciente. Para os indivíduos com doença cardiopulmonar, no entanto, tem sido recomendado normalmente para cirurgias maiores um valor-alvo de 10 g/dL, embora um valor de 8 a 9 g/dL possa ser apropriado.[18]

Os pacientes sem antecedentes pessoais ou familiares de hemorragia anormal não necessitam de exames pré-operatórios da função de coagulação, mas aqueles com esse histórico deverão ser avaliados. De modo ideal, o tempo de protrombina deve distar no máximo até três segundos do controle (razão normalizada internacional [INR] < 1,5), o tempo de tromboplastina parcial deve distar no máximo até 10 segundos do controle e a contagem de plaquetas deverá estar acima de um mínimo de 50.000, dependendo do tipo de cirurgia.

A abordagem da anticoagulação no perioperatório, tanto em relação à prevenção de tromboembolismo venoso quanto no manejo do paciente que está tomando varfarina, ácido acetilsalicílico ou outros medicamentos antitrombóticos, é descrita em outra parte (Cap. 38). Para os pacientes já em tratamento com anticoagulantes, as

recomendações perioperatórias dependem dos riscos de curto prazo para tromboembolismo e hemorragia (Tabela 431-5)[19] e fornecem orientações adicionais quanto ao uso de ácido acetilsalicílico no perioperatório para cirurgia cardíaca e não cardíaca. No entanto, a necessidade de terapia de ponte tem sido questionada, uma vez que o risco de hemorragia com a anticoagulação no pós-operatório imediato pode superar qualquer benefício potencial.[20] O uso dos novos anticoagulantes orais (dabigatrana, rivaroxabana e apixabana) elimina a necessidade de terapia de substituição por causa de sua meia-vida inferior e do início de ação mais rápido em comparação com a varfarina (Tabela 431-6). Eles podem ser interrompidos mais próximo do momento da cirurgia, mas deverão ser iniciados após a cirurgia apenas depois de se ter assegurado uma hemóstase adequada, normalmente 48-72 horas após uma cirurgia importante.

Tabela 431-5

Sugestão de abordagem da anticoagulação do paciente no perioperatório

Risco tromboembólico baixo/risco hemorrágico baixo
- Manter terapia anticoagulante com INR em níveis terapêuticos.

Risco tromboembólico baixo/risco hemorrágico elevado
- Suspender terapia anticoagulante cinco dias antes do procedimento.
- Iniciar HBPM em dose profilática uma vez por dia, ou HNF EV um dia após suspensão de acenocumarol e dois dias após suspensão de varfarina. Administrar a última dose de HBPM pelo menos 24 horas antes do procedimento ou administrar HNF EV até 4-6s horas antes da cirurgia.
- Reiniciar HBPM ou HNF com a dose prévia ao procedimento 1-2 dias (pelo menos 12 horas) após o procedimento de acordo com o estado hemostático. Reiniciar terapia anticoagulante 1-2 dias após a cirurgia na dose prévia ao procedimento + 50% aumento de dose em dois dias consecutivos de acordo com o estado hemostático.
- Manter HBPM ou HNF até o valor de INR regressar a níveis terapêuticos.

Risco tromboembólico elevado
- Suspender terapia anticoagulante cinco dias antes do procedimento.
- Iniciar HBPM terapêutica duas vezes por dia ou HNF EV um dia após suspensão de acenocumarol e dois dias após suspensão de varfarina. Administrar a última dose de HBPM pelo menos 24 horas antes do procedimento ou optar por administrar HNF EV até 4-6 horas antes da cirurgia.
- Reiniciar HBPM ou HNF na dose prévia ao procedimento 24-72 horas após o procedimento de acordo com o risco de hemorragia. Reiniciar terapia anticoagulante 12-24 horas após a cirurgia de acordo com o estado hemostático.
- Manter HBPM ou HNF até o valor de INR regressar a níveis terapêuticos.

Adaptado de Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J.* 2009;30:2769-2812 e Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e326S-350S.

HBPM = heparina de baixo peso molecular; INR = razão normalizada internacional; EV = endovenoso; HNF = heparina não fracionada.

Tabela 431-6

Abordagem pré-operatória dos novos agentes anticoagulantes orais

FÁRMACO	*CLEARANCE* DE CREATININA (ML/MIN)	MEIA- VIDA (H)	*INTERVALO DESDE A ÚLTIMA DOSE ATÉ A CIRURGIA*	
			CIRURGIA COM RISCO DE SANGRAMENTO-PADRÃO	*CIRURGIA COM RISCO DE SANGRAMENTO ELEVADO*[*]
Dabigatrana	> 50	13 a 15	1 dia	2 dias
	31 a 50	18	2 dias	3 a 4 dias
	≤ 30	27	3-4 dias	4-5 dias
Rivaroxabana	> 30	7 a 11	1 dia	2 dias
	≤ 30	?	2 dias	3-4 dias
Apixabano	> 30	8-14	1 dia	2 dias
	≤ 30	?	2 dias	3-4 dias

[*] Alguns exemplos incluem a neurocirurgia, cirurgia espinhal, cirurgia cardíaca, cirurgia abdominal importante e cirurgia vascular.

Distúrbios renais

A doença renal crônica é um fator de risco independente para eventos cardiovasculares e morte no pós-operatório.[21] Os pacientes com doença renal crônica normalmente têm outras comorbidades e também podem ter alterações de fluidos e eletrólitos, anemia e diátese hemorrágica, que devem ser tratadas e otimizadas antes da cirurgia. Os pacientes que fazem diálise devem, idealmente, efetuar uma sessão de diálise na véspera da cirurgia para otimizar o seu estado de volume, evitar hipercalemia e minimizar mudanças agudas no equilíbrio ácido-básico.

Problemas neurológicos e geriátricos

O risco de um acidente vascular cerebral no pós-operatório em pacientes não selecionados após uma intervenção de cirurgia geral é inferior a 0,5%, mas os pacientes com história de acidente vascular cerebral, os pacientes mais idosos e aqueles submetidos a cirurgia vascular, em especial cirurgias carotídea e cardíaca, têm maior risco. Os pacientes com sopros carotídeos sintomáticos requerem mais investigação e possível intervenção antes de cirurgia eletiva (Cap. 407). No perioperatório, os pacientes que tomam β-bloqueadores há pouco tempo, particularmente altas doses de metoprolol, parecem estar em maior risco de sofrer um acidente vascular cerebral, e o risco deve ser balanceado com o efeito protetor dos β-bloqueadores para o IM no perioperatório. No entanto, não existe nenhuma evidência de que a manutenção de β-bloqueio crônico aumente o risco de acidente vascular cerebral no pós-operatório. Nenhuma evidência apoia a intervenção pré-operatória em pacientes com sopros assintomáticos antes de cirurgia não cardíaca. A recomendação geral é atrasar a cirurgia eletiva em, pelo menos, quatro semanas depois de um acidente vascular cerebral, embora alguns dados sugiram esperar até nove meses.[22]

Os indivíduos idosos apresentam maior risco para uma variedade de resultados pós-operatórios desfavoráveis. O comprometimento cognitivo (Caps. 27 e 28), a debilidade (Cap. 24), a desnutrição e a institucionalização prévia estão todos associados a um prognóstico pior.[23]

Referência de Grau A

A1. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1839–1847.

A2. Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, et al. Perioperative beta blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;372:1962–1976.

A3. Nowbar AN, Cole GD, Shun-Shin MJ, et al. International RCT-based guidelines for use of preoperative stress testing and perioperative beta-blockers and statins in non-cardiac surgery. *Int J Cardiol*. 2014;172:138–143.

A4. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K, et al. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014;370:1504–1513.

A5. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014;370:1494–1503.

A6. Sanders RD, Nicholson A, Lewis SR, et al. Perioperative statin therapy for improving outcomes during and after noncardiac vascular surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD009971.

A7. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1683–1693.

A8. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA*. 2014;311:2181–2190.

A9. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med*. 2004;351:2795–2804.

A10. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, et al. Canadian Critical Care Clinical Trials Group. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med*. 2003;348:5–14.

A11. Yong SL, Coulthard P, Wrzosek A. Supplemental perioperative steroids for surgical patients with adrenal insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD005367.

Referências Gerais

1. Apfelbaum JL, Connis RT, Nickinovich DG, et al. Practice advisory for preanesthesia evaluation: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. *Anesthesiology*. 2012;116:522–538.
2. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA Guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130:2215–2245.
3. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35:2383–2431.
4. Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, et al. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons. *J Am Coll Surg*. 2013;217:833–842.
5. Weber M, Luchner A, Seeberger M, et al. Incremental value of high-sensitive troponin T in addition to the revised cardiac index for peri-operative risk stratification in non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2013;34:853–862.
6. Rodseth RN, Biccard BM, Chu R, et al. Postoperative B-type natriuretic peptide for prediction of major cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: systematic review and individual patient meta-analysis. *Anesthesiology*. 2013;119:270–283.
7. Wijeysundera DN, Duncan D, Nkonde-Price C, et al. Perioperative beta blockade in noncardiac surgery: a systematic review for the 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2406–2425.
8. Dai N, Xu D, Zhang J, et al. Different beta-blockers and initiation time in patients undergoing noncardiac surgery: a meta-analysis. *Am J Med Sci*. 2014;347:235–244.
9. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, et al. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA*. 2013;310:1462–1472.
10. Darvish-Kazem S, Gandhi M, Marcucci M, et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with a coronary stent who need noncardiac surgery: a systematic review of clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;144:1848–1856.
11. Agarwal S, Rajamanickam A, Bajaj NS, et al. Impact of aortic stenosis on postoperative outcomes after noncardiac surgeries. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. *2013*;6:193–200.
12. Bajaj NS, Agarwal S, Rajamanickam A, et al. Impact of severe mitral regurgitation on postoperative outcomes after noncardiac surgery. *Am J Med*. 2013;126:529–535.
13. Sabaté S, Mazo V, Canet J. Predicting postoperative pulmonary complications: implications for outcomes and costs. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014;27:201–209.
14. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2014;120:268-286.
15. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:16–38.
16. Bhangui P, Laurent A, Amathieu R, et al. Assessment of risk for non-hepatic surgery in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2012;57:874–884.
17. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2011;378:1396–1407.
18. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Ann Intern Med*. 2012;157:49–58.
19. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e326S–350S.
20. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, et al. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation*. 2012;126:1630–1639.
21. Mooney JF, Chow CK, Hillis GS. Perioperative renal function and surgical outcome. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014;27:195–200.
22. Jørgensen ME, Torp-Pedersen C, Gislason GH, et al. Time elapsed after ischemic stroke and risk of adverse cardiovascular events and mortality following elective noncardiac surgery. *JAMA*. 2014;312:269–277.
23. Oresanya LB, Lyons WL, Finlayson E. Preoperative assessment of the older patient: a narrative review. *JAMA*. 2014;311:2110–2120.

Considerações gerais sobre anestesia

Jeanine P. Wiener-Kronish

Lee A. Fleisher

Nos Estados Unidos, mais de 40 milhões de procedimentos que requerem anestesia, incluindo os ambulatoriais, são feitos todos os anos. Além disso, muitos procedimentos invasivos fora da sala de cirurgia, como nos serviços de endoscopia gastrointestinal e de eletrofisiologia, são realizados usando sedação profunda ou anestesia geral. Com as técnicas modernas, a anestesia causa ou contribui para a mortalidade em cerca de 1 por 20.000 pacientes saudáveis. Embora a mortalidade mundial perioperatória atribuível à anestesia tenha diminuído em mais de 90% nas últimas décadas,[1] a taxa de mortalidade global pós-operatória no paciente internado permanece em cerca de 4%, com grandes variações mesmo entre países desenvolvidos.[2]

Avaliação pré-operatória

Aspectos importantes da avaliação do risco pré-operatório incluem o tipo de cirurgia que será realizado, as condições clínicas concomitantes do paciente e as demandas específicas da anestesia (Cap. 431). Além disso, algumas outras questões são relevantes para a conduta e a avaliação da anestesia.

Avaliação das Vias Respiratórias

A avaliação das vias respiratórias é sempre necessária, mesmo que esteja prevista uma anestesia regional ou cuidados monitorados de anestesia (anestesia local com sedação), porque complicações inesperadas ou comprometimento de reflexos das vias respiratórias podem levar à necessidade de suporte ventilatório de emergência. A máscara laríngea permite que muitos pacientes sejam ventilados facilmente, mas é importante avaliar a capacidade de entubação do paciente, bem como a capacidade para ventilar. A prevalência das entubações difíceis é de cerca de 6% em pacientes não obesos, e as razões para essa dificuldade incluem patologias das vias respiratórias (p. ex., tumores, cirurgias prévias), mobilidade reduzida da coluna cervical, apneia obstrutiva do sono ou a relação anatômica entre a laringe e a traqueia.[3] Em muitos destes pacientes, a entubação endotraqueal pode ser conseguida utilizando um broncoscópio de fibra óptica para a introdução do tubo endotraqueal, quer através do nariz quer através da boca. Se esta abordagem não for bem-sucedida, é necessário recorrer a uma via respiratória cirúrgica.

Os critérios para a extubação dos pacientes no pós-operatório são semelhantes aos dos outros pacientes que são submetidos a ventilação mecânica (Cap. 105). Os pacientes mais idosos com doenças mais graves, com mais comorbidades, especialmente patologia subjacente cardíaca ou pulmonar, têm uma maior probabilidade de necessitar de reentubação pós-operatória, a qual está associada a um aumento de nove vezes na mortalidade.[4]

Reações farmacológicas

Hipertermia Maligna

Hipertermia maligna (Cap. 434) caracteriza-se pelo desenvolvimento agudo de hiperpirexia durante ou imediatamente após anestesia geral.[5] Os canais que regulam a duração e a amplitude do efluxo de cálcio do retículo sarcoplasmático são os receptores de rianodina, que existem em três isoformas. Mutações com ganho de função que afetam o RyR1, o receptor expresso primariamente no músculo esquelético, estão presentes em 1 por 15.000 a 50.000 pessoas e estão associadas a uma sensibilidade maior a halotano, cafeína, hipertermia maligna e doença do núcleo central. Mais de 80 mutações distintas já foram identificadas, e a mutação do canal de sódio do músculo esquelético adulto, SCN4A, também pode causar essa síndrome. Pacientes com mutações que predispõem a hipertermia maligna funcionam normalmente em condições de repouso, mas a exposição a anestésicos voláteis, incluindo halotano, isoflurano, enflurano, desflurano e sevoflurano, ou a um relaxante muscular despolarizante, como a succinilcolina, pode precipitar contraturas musculares potencialmente fatais, aumentos na frequência cardíaca e na temperatura corporal, rabdomiólise, mioglobinúria e acidose metabólica. A taxa de mortalidade é de 80% em pacientes não tratados, mas é de cerca de 5% com o tratamento atual. Observe-se que a succinilcolina causa uma liberação de mioglobina do músculo em pequenas quantidades até em pacientes normais. Os pacientes com hipertermia maligna não respondem previsivelmente a agentes desencadeantes, e alguns com hipertermia maligna tiveram sintomas mais leves após a administração de agentes não desencadeantes. Atualmente, a hipertermia maligna ocorre muitas vezes de forma limitada, talvez por causa da diminuição do uso de succinilcolina pelos anestesiologistas, da consciência do diagnóstico da hipertermia maligna pelos anestesiologistas, do uso rotineiro de monitoramento do dióxido de carbono, o que implica a rápida detecção de aumentos do dióxido de carbono no ar expirado, e da disponibilidade de dantroleno. Se houver suspeita de hipertermia maligna pela obtenção de uma história familiar de eventos adversos após a administração de anestesia ou quando um paciente tem uma reação suspeita de hipertermia maligna, em geral se procede à obtenção de biópsia muscular por testes de contratura *in vitro*, que avaliam as respostas de contratura muscular à cafeína ou ao halotano. Investigações genéticas também são recomendadas, mas não se pode excluir a hipertermia maligna com base somente em exames genéticos por causa da diversidade de mutações e genes que podem estar envolvidos nessa síndrome. A Malignant Hyperthermia Association of the United States (www.mhaus.org) está disponível para informações ao público e a todos os profissionais de saúde, que podem obter informações 24 horas por dia no atendimento de hipertermia maligna em 1-800-MHHYPER ou 1-800-644-9737.

O dantrolene é a droga de escolha para prevenir e reverter os sintomas de hipertermia maligna. Ele diminui a sensibilidade muscular à cafeína, reduz a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático e produz certa fraqueza muscular. O dantroleno é comercializado em frascos de 20 mg e deve ser dissolvido em água estéril; a dose recomendada é de 2,5 mg/kg, administrada rapidamente até 10 mg/kg. Este fármaco deve ser administrado a cada 5-10 minutos, até que os sintomas diminuam. Outros tratamentos para a hipertermia maligna incluem interrupção do uso de quaisquer agentes anestésicos voláteis; hiperventilação do paciente e administração de oxigênio a 100%; administração de bicarbonato em caso de acidose grave; controle da febre; e manutenção de uma temperatura inferior a 39° C, sem causar hipotermia, pelo uso de fluidos gelados, do resfriamento das superfícies e do resfriamento de cavidades corporais, se necessário. Recomenda-se monitoramento da temperatura e dos sinais vitais, do débito urinário, das enzimas musculares, da glicose, exames da coagulação, do estado ácido-básico e da troca gasosa.

Duas outras miopatias congênitas raras associadas a mutações do RyR1 incluem a doença do núcleo central e a doença multimininuclear. Os pacientes com doença do núcleo central apresentam-se com hipotonia infantil, cujo diagnóstico definitivo requer uma biópsia de músculo. A doença multimininuclear é uma miopatia congênita não progressiva na qual as crianças apresentam hipotonia, oftalmoplegia e artrogripose. Estas crianças desenvolvem escoliose e, eventualmente, podem necessitar de ventilação crônica. Recomenda-se evitar agentes desencadeadores nessas síndromes e para pacientes com outras miopatias. Tanto a hipertermia maligna quanto a miopatia do núcleo central são consideradas doenças hereditárias com padrão autossômico dominante, mas uma análise genética aprofundada revelou fenótipos sobrepostos.

Inibidores da Monoamina Oxidase e Toxicidade da Serotonina

Os anestesiologistas perguntam aos pacientes, de forma rotineira, se estão tomando um inibidor da monoamina oxidase (MAO) por causa das suas muitas interações medicamentosas com analgésicos no paciente no perioperatório. Além disso, a toxicidade da serotonina tem características semelhantes à hipertermia maligna e deve ser distinguida desta última entidade. A toxicidade da serotonina, caracterizada como uma tríade de hiperatividade neuromuscular (tremor, clono, mioclonia, hiper-reflexia e rigidez piramidal), hiperatividade autonômica (sudorese, febre, taquicardia e taquipneia) e estado mental alterado (agitação, excitação e confusão), pode ser precipitada pela coadministração de inibidores da MAO e inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs). Os pacientes que tomam ISRS têm uma maior

mortalidade perioperatória, uma taxa de readmissão hospitalar superior aos 30 dias e maior risco de sangramento.[6] Rigidez, aumento dos níveis de dióxido de carbono arterial e febre acima de 38,5° C estão associados com toxicidade que envolve risco de vida. O *ecstasy*, ou 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), combinado com inibidores de MAO, incluindo a moclobemida, pode conduzir à morte, porque atua como um liberador de serotonina. O tramadol, utilizado no alívio da dor, e a venlafaxina, um antidepressivo, atuam como liberadores de serotonina e estão associados a toxicidade quando utilizados em pacientes que estejam tomando inibidores da MAO.

Anafilaxia no período perioperatório

A incidência de reações de hipersensibilidade potencialmente fatais durante a anestesia varia de 1:4.000 a 1:25.000. A anafilaxia é causada por reações mediadas pela imunoglobulina E (IgE) (Cap. 253), enquanto reações anafilactoides produzem o mesmo quadro clínico mas não são mediadas por IgE. A anafilaxia durante a anestesia pode se manifestar por colapso cardiovascular, obstrução das vias respiratórias, rubor ou edema da pele, isoladamente ou em combinação; por isso uma história cuidadosa sobre quaisquer reações alérgicas prévias a fármacos e a natureza dessa reação deve ser obtida pelo anestesiologista e pelos outros membros da equipe perioperatória. Agentes bloqueadores neuromusculares, como a succinilcolina, e analgésicos opioides podem causar a liberação não imunológica de histamina a partir de mastócitos e produzir um quadro clínico semelhante. Antibióticos, protamina e transfusões de sangue (Cap. 177), todos administrados rotineiramente durante as operações, podem também provocar uma variedade de reações sistêmicas. Cerca de 75% das reações de hipersensibilidade perioperatória surgem devido a relaxantes musculares, especialmente rocurônio e vecurônio, com uma mortalidade de 3% a 6%. Em pacientes com reações alérgicas aparentes, em geral realiza-se o teste cutâneo e obtêm-se os níveis de IgE para determinar se o paciente teve uma reação alérgica a algum fármaco no perioperatório.

Alergias a Látex

Para pacientes sensibilizados (Cap. 253), a exposição a quantidades pequenas de partículas que contenham látex é suficiente para induzir reações anafiláticas graves. Um ambiente operatório livre de látex, no qual não se usem luvas de látex ou acessórios de látex, é importantíssimo para pacientes com alergia conhecida. Devem-se considerar testes cutâneos por puntura (*prick test*) com extratos de látex em pacientes com alto risco de alergia. Um tratamento agressivo precoce com adrenalina é crítico se anafilaxia grave ocorrer.

Manejo intraoperatório

Existem três classes gerais de anestesia: geral, local e cuidados monitorados de anestesia. Os mesmos medicamentos são frequentemente utilizados para anestesia geral e cuidados monitorados de anestesia; o alcance das duas diferentes condições requer o conhecimento da farmacocinética dos medicamentos (Tabela 432-1).

Tabela 432-1

Abordagens anestésicas comuns para vários tipos de cirurgia

CIRURGIA EM ÓRGÃOS INTRA-ABDOMINAIS OU INTRATORÁCICOS
Exemplos: cirurgia cardíaca, ressecções pulmonares, cirurgias bariátricas
Anestesia geral geralmente administrada porque ventilação mecânica é muitas vezes necessária
Drogas incluem pré-medicação para a ansiedade com midazolam, anestesia geral com anestésicos voláteis (desflurano, sevoflurano, óxido nitroso), bloqueio neuromuscular e analgésicos opioides*
Anestesia peridural e analgesia também usada. Exemplos incluem ropivacaína, lidocaína com fentanil
CIRURGIA DE MEMBROS
Exemplos: substituição de quadril, substituição de joelho, cirurgia de braço ou pé
Pode ser realizada com anestesia epidural ou raquidiana, dependendo do membro. Exemplos de medicamentos incluem tetracaína, lidocaína, ropivacaína e fentanil ou morfina.
Pode realizar bloqueio axilar ou escaleno; exemplos incluem lidocaína e ropivacaína
Para o controle da dor pós-operatória: pode realizar bloqueios regionais que deixam o cateter posicionado, incluído bloqueio de nervo femoral ou axilar
CIRURGIA DE CATARATA — ANESTESIA LOCAL NO OLHO COM OU SEM SEDAÇÃO
Exemplos de fármacos utilizados para sedação incluem midazolam e fentanil

* Inclui o uso de opioides dados no intraoperatório e cujos efeitos se estendem até a unidade de cuidados pós-anestésica (UCPA) ou no período pós-operatório, os opioides dados na UCPA, ou opioides dados ou com intenção de ser dados após a alta da UCPA.

Anestesia Geral

A anestesia geral pode ser feita com um esquema balanceado de agentes que induzem a perda de consciência, o que pode variar desde a sedação profunda, que requer apenas o suporte das vias respiratórias, até estados que demandam um suporte ventilatório completo por causa da fraqueza e da perda do impulso respiratório. Tanto as drogas intravenosas quanto as inaladas podem ser usadas para induzir e manter a anestesia geral. Em contraste, os cuidados monitorados de anestesia denotam um estado no qual os pacientes podem ainda controlar suas vias respiratórias, que não necessitam de suporte ventilatório, mas estão sonolentas, sentem menos dor e podem ficar amnésicas.

Propofol

O propofol, um alquilfenol, é talvez o anestésico mais utilizado por via intravenosa para indução da anestesia e é frequentemente usado para a manutenção da anestesia durante procedimentos de curta duração ou para conseguir sedação profunda durante cuidados monitorados de anestesia. É lipossolúvel e rapidamente eliminado do compartimento central, de maneira que é logo depurado mesmo após longos períodos de infusão contínua. No entanto, a depuração do propofol é alterada pelo sexo (homens têm menores taxas de depuração do que as mulheres), tamanho (as crianças necessitam de doses mais elevadas), idade (idosos têm taxas de depuração diminuídas e sentem mais os efeitos dos medicamentos) e narcóticos, que diminuem sua depuração. Por causa de sua predileção por provocar apneia, propofol deve ser administrado somente por alguém com experiência em gerenciamento de vias respiratórias. O profolol também reduz a pressão arterial; sua injeção é dolorosa e pode precipitar mioclonia. Grandes quantidades de profolol podem causar a síndrome de infusão de profolol, que está associada a cardiomiopatia, acidose metabólica, miopatia esquelética, hipercalemia, hepatomegalia e lipemia. A despeito dessas questões, o propofol vem sendo usado com frequência porque a recuperação do profolol se dá em questão de minutos, mesmo depois de ter sido administrado como infusão contínua prolongada, em contraste com a duração maior dos efeitos medicamentosos após a administração de outros sedativos intravenosos.

O propofol é o agente preferido para pacientes ambulatoriais normais submetidos a colonoscopia, pois leva à liberação precoce e maior satisfação do paciente do que os outros agentes.[A1] Quando combinado com midazolam, a sedação é mais profunda, a satisfação do paciente é maior e o tempo que decorre até a alta médica não é superior,[A2] mesmo quando administrado por não anestesiologistas.[A3]

Midazolam

Midazolam, um benzodiazepínico que produz relaxamento muscular por meio de um mecanismo central, é um agente hipnótico, sedativo, ansiolítico, amnésico e anticonvulsivante. Seus efeitos amnésicos e anticonvulsivantes são mediados pelos receptores de ácido γ-aminobutírico A ($GABA_A$) contendo a subunidade α_1, e a ansiólise e o relaxamento muscular são mediados pelos receptores $GABA_A$ contendo a subunidade α_2. É necessário apenas 20% de ocupação do receptor para produzir ansiólise, enquanto a inconsciência requer 60%. A administração por longo prazo de benzodiazepínicos produz tolerância, que parece diminuir a ligação ao receptor e sua função. Os benzodiazepínicos causam depressão do sistema respiratório relacionada à dose, com pico do efeito alcançado em três minutos e depressão significativa persistindo por 60 a 120 minutos. A velocidade de administração do medicamento afeta o início da depressão: quanto mais depressa o medicamento é dado, mais rápido

ocorre a depressão respiratória. Benzodiazepínicos e opioides parecem produzir depressão respiratória cumulativa, incluindo apneia. Diferente do profolol, os benzodiazepínicos usados isoladamente causam uma queda modesta na pressão arterial. Outras drogas, particularmente aquelas que afetam a enzima do citocromo P-450 3A4 (incluindo antifúngicos azólicos, inibidores da protease do vírus da imunodeficiência humana [HIV] e bloqueadores de canais de cálcio), afetam a depuração do midazolam e prolongam sua meia-vida significativamente. Há vários relatos de amnésia prolongada em pacientes infectados pelo HIV que receberam midazolam para sedação consciente. O midazolam também tem um metabólito ativo e com frequência está associado a delírio em idosos (Cap. 28), talvez por comprometer tanto a memória implícita quanto a relacional.

Opioides

Os opioides são classificados como naturais (morfina, codeína), semissintéticos (heroína) e sintéticos (metadona, fentanil, remifentanil). Eles podem ser administrados tanto por via intravenosa quanto no espaço de neuroeixo (epidural ou espinhal). Existem quatro receptores de opiáceos (μ, κ, δ, e os receptores da nociceptina), que são receptores acoplados à proteína-G. A exposição crônica aos agonistas leva a mecanismos de adaptação celular que estão provavelmente envolvidos na tolerância, na dependência e na síndrome de abstinência. Clinicamente, μ-agonistas são usados quase exclusivamente e incluem morfina, fentanil e meperidina. Os analgésicos opioides são administrados porque aliviam a dor, mas têm outros efeitos importantes, incluindo depressão respiratória, diminuição do esvaziamento gástrico, náuseas e vômitos, sedação, constipação, prurido, dependência e tolerância, quando administrados repetidamente. Quando opioides são administrados em associação ao propofol ou a benzodiazepínicos há um efeito depressivo sinérgico na respiração, o que justifica a monitoração de pacientes que recebem medicação para sedação consciente.

Quetamina

A quetamina é um agente singular entre os agentes endovenosos por ter propriedades analgésicas e diminuir a tolerância aos opioides. A quetamina produz analgesia relacionada à dose, que pode ser profunda até quando os pacientes conseguem manter os olhos abertos, respirar espontaneamente e proteger suas próprias vias respiratórias com preservação da deglutição e do reflexo da tosse. Os efeitos colaterais incluem aumento do lacrimejamento, da salivação e do tônus muscular. A quetamina aumenta o fluxo sanguíneo cerebral, pode intensificar a atividade convulsiva e produzir reações psicológicas indesejáveis. Esses efeitos colaterais estão relacionados à dose e podem ser minimizados pelo uso concomitante de benzodiazepínicos. A quetamina também é um relaxante do músculo liso brônquico e pode prevenir broncoespasmo induzido experimentalmente. A quetamina está normalmente associada a um aumento na pressão arterial, na frequência cardíaca e no débito cardíaco. Essas características tornam a quetamina uma droga útil para sedar pacientes com instabilidade hemodinâmica.

Dexmedetomidina

A dexmedetomidina é um α_2-agonista altamente seletivo que está associado a menos depressão respiratória e mais comportamento cooperativo do que o propofol. A dexmedetomidina também causa hipnose, analgesia, simpatólise e inibição da secreção de insulina. Induz sedação que tem um padrão respiratório e alterações eletroencefalográficas semelhantes aos do sono natural. Até mesmo concentrações elevadas de dexmedetomidina estão associadas à preservação da respiração espontânea. No entanto, quando a dexmedetomidina é administrada em combinação com agentes simpatolíticos ou colinérgicos, há um alto risco de bradicardia extrema e parada sinusal. A dexmedetomidina é associada a menos amnésia do que os benzodiazepínicos. Embora propofol e benzodiazepínicos tenham sido utilizados em pacientes gravemente doentes para atingir sedação para procedimentos ou manutenção de ventilação mecânica, a dexmedetomidina parece ter vantagens significativas sobre os benzodiazepínicos, porque causa menos *delirium* e diminui o tempo que os pacientes de cuidados críticos ficam em ventilação mecânica.[A4]

Anestésicos Voláteis

Anestésicos voláteis (inalatórios) incluem desflurano, sevoflurano, isoflurano e óxido nitroso, bem como halotano, que hoje em dia é raramente usado nos Estados Unidos. Esses anestésicos inalatórios são absorvidos pelo epitélio respiratório e pelas membranas mucosas do trato respiratório e são excretados principalmente pela expiração. O acesso à circulação é quase instantâneo, devido à grande área de superfície pulmonar. Os efeitos farmacológicos dos anestésicos inalatórios dependem primariamente da ventilação alveolar, da taxa de ventilação/perfusão, dos gases coadministrados, do fluxo de gases e das propriedades físico-químicas do gás anestésico, em vez da quantidade de agente administrada, da extensão e taxa de absorção, da ligação proteica, da excreção, da secreção ou do metabolismo. Com base nas evidências disponíveis, nenhum agente inalatório parece superior a outro.

Todos os agentes inalatórios, com exceção do óxido nitroso, causam depressão cardiovascular dependente da dose. A hepatotoxicidade grave, que levou à interrupção da utilização do clorofórmio, do tetracloreto de carbono e dos anestésicos com tricloroetileno, é descrita como uma necrose hepática fatal em cerca de 1 em 10.000 anestésicos com halotano. Esse problema parece ocorrer com muito menor frequência com isoflurano e desflurano. A hepatotoxicidade leve do halotano é autolimitada e pode ocorrer com uma única exposição, enquanto a hepatite fulminante por halotano ocorre apenas depois de múltiplas exposições ao agente, tem uma taxa de mortalidade alta (50%) e está associada a anticorpos para antígenos alterados pelo halotano.

O óxido nitroso, o único agente não halogenado ainda em uso, não é metabolizado nos tecidos humanos. Ele oxida irreversivelmente o átomo de cobalto da vitamina B_{12}, inibindo assim a atividade da enzima metionina sintase dependente de cobalamina. Indivíduos com deficiência de vitamina B_{12} ou com mutações na metionina sintase podem estar em risco de desenvolver lesão neurológica por óxido nitroso, que deve ser evitado nos pacientes em risco. A exposição a concentrações elevadas, superiores a 10^3 ppm, pode ser associada a um aumento da incidência de abortos e diminuição da fertilidade, de modo que a exposição deve ser evitada em pacientes e em funcionários em risco. O óxido nítrico é seguro em cirurgias não cardíacas importantes.[A5] A anestesia geral pode ser obtida somente com a associação de agentes ao óxido nitroso para conseguir os efeitos desejados. Com base nas evidências disponíveis, um anestésico geral não parece ser superior a outro.

Bloqueadores Neuromusculares

Os bloqueadores neuromusculares são usados para paralisar os músculos a fim de facilitar a entubação endotraqueal e a ventilação mecânica, para diminuir os calafrios durante a hipotermia induzida ou para melhorar as condições para uma cirurgia ótima. A succinilcolina causa despolarização prolongada da junção neuromuscular, que resulta na incapacidade de gerar um potencial de ação. Dentro de 9---13 minutos após a administração de 1 mg/kg de succinilcolina, 90% da força muscular é restaurada. O rápido início e retorno das funções musculares faz da succinilcolina um agente útil para entubações difíceis. Efeitos colaterais da succinilcolina incluem hipercalemia, mialgia, espasmo do masseter, bradicardia sinusal e ritmo nodal, e aumento da pressão intraocular.

A maioria dos outros agentes neuromusculares utilizados pelos anestesiologistas são não despolarizantes na medida em que competem com a acetilcolina pela junção neuromuscular, podendo ser revertidos aumentando-se a quantidade de acetilcolina. Estes fármacos são classificados pela sua composição química: compostos esteroides, compostos benzilisoquinolinas e outros compostos químicos. Clinicamente, um fármaco é, muitas vezes, escolhido pela sua duração de ação. Os agentes intermediários, que funcionam de 20 a 50 minutos e são utilizados com mais frequência incluem o vecurônio, o rocurônio, o atracúrio e o cisatracúrio. Estes fármacos têm diferentes vias de metabolismo, portanto a escolha do agente depende, em parte, da presença da doença subjacente. O sugammadex, um antagonista direto dos agentes bloqueadores neuromusculares, recentemente desenvolvido, não se encontra aprovado para uso nos Estados Unidos no momento da redação deste texto.

A administração crônica de agentes bloqueadores neuromusculares está associada a uma paralisia prolongada, especialmente em pacientes que receberam esteroides de modo concomitante. Outras interações notáveis com agentes não despolarizantes incluem os antibióticos que aumentam o bloqueio neuromuscular; o sulfato de magnésio, que potencia o bloqueio neuromuscular; o lítio, que pode potenciar o bloqueio neuromuscular com succinilcolina e pancurônio; e os fármacos antiepilépticos, que causam resistência ao bloqueio muscular não despolarizante, pelo que é necessária uma administração de doses maiores para alcançar a paralisia; e os pacientes que tomam anticonvulsivantes têm uma recuperação do bloqueio neuromuscular mais rápida.

Anestesia Regional

A anestesia regional envolve a deposição de anestésicos locais perto de nervos, incluindo a deposição no espaço epidural e no líquido cefalorraquidiano (LCR). Os anestésicos locais, que são aminoésteres ou aminoamidas, afetam a função cardíaca e a função do sistema nervoso central, quando administrados sistemicamente.

A ligação do anestésico local a canais de sódio no axoplasma impede a abertura dos canais e a condução de impulsos nervosos. As velocidades de início e de recuperação do bloqueio nervoso são controladas pela difusão do anestésico local para dentro e para fora do nervo.

Exemplos de anestesia regional incluem técnicas neuroaxiais, deposição de anestésicos locais perto do plexo braquial para anestesiar os braços (bloqueios axilares ou intraescalênicos), deposição perto dos nervos femoral ou ciático para anestesiar as pernas, deposição perto dos nervos ulnar ou radial para bloqueio dos antebraços, deposição perto dos nervos pudendos para procedimentos na virilha e deposição de anestésicos locais no espaço caudal para cirurgias na virilha. Os dentistas usam essa técnica frequentemente quando injetam anestésico local próximo a diversos nervos na cavidade oral. Muitas cirurgias, inclusive de carótida e realização de fístulas para diálise, podem ser realizadas com anestesia regional. Anestésicos regionais também podem exigir suplementação com sedação ou anestesia geral.

Os perigos associados à anestesia regional incluem injeção de anestésico local na circulação sistêmica. Toxicidade sistêmica manifesta-se como convulsões e depressão respiratória, que pode necessitar de ventilação assistida. Zumbido, distúrbios visuais e auditivos e tontura são sinais de toxicidade leve do sistema nervoso central. A

toxicidade cardíaca pode manifestar-se por queda na frequência cardíaca, tempos de condução prolongados e efeitos inotrópicos negativos. A toxicidade da bupivacaína está associada a fibrilação ventricular. Intralipídio a 20% em várias doses (1,5 mL/kg em bolo rápido [~100 mL em um adulto médio] seguido de uma infusão de 0,25 mL/kg/min durante dez minutos) tem sido descrito em relatos clínicos e estudos em animais para reverter esses efeitos tóxicos, embora a dosagem ótima ainda tenha de ser determinada. Além disso, a duração prolongada de muitos dos anestésicos locais pode exigir a instituição da circulação extracorpórea até que as drogas sejam metabolizadas.

Anestesia e Analgesia Neuroaxial (Raquidiana e Epidural)

A anestesia espinhal é a instilação de anestésicos locais no LCR. A anestesia epidural é a instilação de volumes maiores de anestésicos locais no espaço epidural, que é o espaço potencial que existe imediatamente antes do LCR. A anestesia espinhal está associada a um aumento da incidência de dor de cabeça em pacientes mais jovens, pelo que a anestesia epidural é utilizada frequentemente em pacientes mais jovens. As complicações da anestesia e analgesia epidural e espinhal incluem bloqueios falhados, dores de cabeça pós-punção da dura e toxicidade dos anestésicos locais. Outra grande preocupação da anestesia do neuroeixo é que os pacientes medicados com agentes antiplaquetários podem desenvolver hematomas epidurais, embora o hematoma epidural continue sendo um evento raro, ocorrendo em menos de 1 em 150.000 operações, mesmo na presença de agentes antiplaquetários potentes. Outras complicações mais raras dos anestésicos epidurais e espinhais, além dos efeitos da anestesia local descritos anteriormente, incluem o hematoma subdural intracraniano, a mielite transversa, a hipotensão e a parada cardíaca.

Analgesia peridural pós-operatória, em que tanto anestésicos locais ou anestésicos locais e narcóticos são instilados no espaço epidural para controle da dor pós-operatória, está associada a maior controle da dor, a doses menores de opioides, a mobilidade intestinal melhor, a discreta diminuição no tempo de permanência em unidades de terapia intensiva, assim como uma ligeira diminuição na necessidade de ventilação mecânica.[A6]

Anestesia geral *versus* regional

A decisão sobre o tipo de anestesia a ser escolhida depende muitas vezes dos requisitos da cirurgia. Por exemplo, a cirurgia laparoscópica requer anestesia geral porque a insuflação de gases prejudica a capacidade de uma respiração adequada. A anestesia geral é também necessária para cirurgias localizadas na via respiratória ou no tórax, pois a ventilação mecânica é normalmente necessária para sustentar uma respiração adequada. Prefere-se baixo volume corrente e baixa pressão positiva expiratória final.[A7]Os procedimentos que não permitem nenhum movimento (p. ex., procedimentos precisos no cérebro), muitas vezes requerem anestesia geral e paralisia. Para os pacientes nos quais a técnica intraoperatória pode incluir anestesia geral, anestesia regional ou uma combinação das duas, a anestesia regional pode minimizar as complicações pulmonares, mas os dados são contraditórios.

Os efeitos colaterais da anestesia geral dependem dos agentes utilizados para alcançar a anestesia: se um bloqueio neuromuscular é administrado e se a ventilação mecânica é usada. Complicações da entubação traqueal incluem dor local, trauma das vias respiratórias, edema, paralisia das cordas vocais, maior broncoespasmo e morte decorrente de posicionamento inadequado. Anestésicos voláteis estão associados a atelectasia pós-operatória (Cap. 90), enquanto a anestesia regional ajuda a preservar a dinâmica respiratória. A disfunção cognitiva pós-operatória (Cap. 28) parece não depender do tipo de anestesia administrada.

Náuseas e vômitos

Náuseas e vômitos no pós-operatório são mais prováveis com anestésicos voláteis, mas também são comuns quando se administram opioides perioperatórios. Ondansetrona, dexametasona e droperidol profiláticos reduzem náuseas e vômitos pós-operatórios de forma independente em cerca de 26%, com o principal preditor de eficácia sendo o risco do paciente para náuseas e vômitos.[A8] Note-se que o droperidol recebeu um aviso "tarja preta" da U. S. Food and Drug Administration, portanto não é usado com muita frequência nos Estados Unidos. A anestesia total endovenosa com propofol reduz náuseas e vômitos pós-operatórios em cerca de um quinto, geralmente porque narcóticos também são administrados. O uso de anestesia raquidiana ou epidural pode diminuir a incidência de náusea e vômitos. Além de anestesia geral, fatores de risco para náuseas e vômitos pós-operatórios incluem o sexo feminino, histórico prévio de náuseas e vômitos, histórico de cinetose, não fumantes e administração pretendida de opioides para analgesia pós-operatória. Se três ou mais fatores de risco estão presentes, geralmente é recomendado que os pacientes recebam pelo menos dois agentes antieméticos profiláticos de classes farmacológicas diferentes (p. ex., escolha entre ondansetrona ou outro 5-HT_3 antagonista, droperidol, dexametasona, escopolamina ou fenotiazidas) no pré-operatório para a prevenção de náuseas e vômitos.

Referência de Grau A

A1. Wang D, Chen C, Chen J, et al. The use of propofol as a sedative agent in gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8:e53311.

A2. Wang D, Wang S, Chen J, et al. Propofol combined with traditional sedative agents versus propofol-alone sedation for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48:101–110.

A3. Molina-Infante J, Dueñas-Sadornil C, Mateos-Rodríguez JM, et al. Nonanesthesiologist-administered propofol versus midazolam and propofol, titrated to moderate sedation, for colonoscopy: a randomized controlled trial. *Dig Dis Sci*. 2012;57:2385–2393.

A4. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients. *JAMA*. 2009;301:489–499.

A5. Myles PS, Leslie K, Chan MT, et al. The safety of addition of nitrous oxide to general anaesthesia in at-risk patients having major non-cardiac surgery (ENIGMA-II): a randomised, single-blind trial. *Lancet*. 2014;384:1446–1454.

A6. Popping DM, Elia N, Van Aken HK, et al. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg*. 2013;259:1056–1067.

A7. Hemmes SN, Gama de Abreu M, Pelosi P, et al. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;384:495–503.

A8. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2004;350:2441–2451.

Referências Gerais

1. Bainbridge D, Martin J, Arango M, et al. Perioperative and anaesthetic-related mortality in developed and developing countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;380:1075–1081.
2. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet*. 2012;380:1059–1065.
3. De Jong A, Molinari N, Terzi N, et al. Early identification of patients at risk for difficult intubation in the intensive care unit: development and validation of the MACOCHA score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:832–839.
4. Ramachandran SK, Nafiu OO, Ghaferi A, et al. Independent predictors and outcomes of unanticipated early postoperative tracheal intubation after nonemergent, noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2011;115:44–53.
5. Riazi S, Larach MG, Hu C, et al. Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. *Anesth Analg*. 2014;118:381–387.
6. Auerbach AD, Vittinghoff E, Maselli J, et al. Perioperative use of selective serotonin reuptake inhibitors and risks for adverse outcomes of surgery. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1075–1081.

Cuidados e complicações pós-operatórias

Donald A. Redelmeier

Cuidados pós-operatórios

Considerações Gerais

As complicações médicas pós-operatórias são comuns, potencialmente fatais e variáveis em diferentes contextos. Grandes estudos nacionais norte-americanos, por exemplo, mostram uma diferença de quase duas vezes no risco de mortalidade entre os hospitais bem ranqueados e os que ocupam posições mais baixas. No entanto, as análises divergem sobre quanto essas diferenças refletem maior incidência de cada complicação (falta de prevenção no período da cirurgia), letalidade elevada de cada complicação (falta de socorro no período pós-operatório) ou diferenças na gravidade da doença ou na competência cirúrgica. Independentemente da explicação, a finalidade da interconsulta médica é aliviar o sofrimento humano por meio da prevenção, da detecção e da correção de complicações pós-operatórias. A principal restrição é que o consultor, muitas vezes, tem contato direto limitado com o paciente antes ou depois do período perioperatório.

Trabalho de Equipe Eficaz

O médico consultor (Cap. 430) no contexto pós-operatório deve ter tanto conhecimento de medicina quanto de psicologia de trabalho em equipe para melhorar os desfechos dos pacientes.[1] Ao contrário de outros contextos, o internista não é o líder da equipe, geralmente não mantém uma relação contínua com o paciente e não tem a autoridade de médico responsável pela equipe. Além disso, os pacientes podem estar dispersos nos mais variados serviços cirúrgicos, cada qual com sua própria orientação e cultura. Os desafios de coordenação e comunicação são enormes, particularmente pela presença de múltiplos profissionais de saúde envolvidos em casos cirúrgicos complexos. Muitas vezes, é preciso uma boa dose de tato para evitar antagonismos com o cirurgião, quebra da dinâmica da equipe ou a indução de uma série de exames inoportunos e incômodos. O desenvolvimento e o uso de listas de verificação de segurança pode ser uma forma eficaz de potenciar a melhora dos resultados em equipe.[2]

Ênfase na Recuperação

Facilitar a recuperação do paciente de uma cirurgia difere conceitualmente de controlá-lo com descompensações agudas de doenças crônicas. No período pós-operatório, muitos tratamentos precisam ser suspensos em algum momento porque o paciente recuperou-se, como retirar a sonda vesical porque o paciente já consegue urinar espontaneamente, ou suspender um tranquilizante porque já está lúcido e orientado. A suspensão de muitas outras intervenções requer discernimento, como a decisão de suspender um acesso endovenoso, oxigenoterapia suplementar e laxantes intermitentes. Muito depende da experiência e da reconsideração da situação individual de cada paciente de forma regular.

Leitura dos Relatórios da Anestesia

Uma análise cuidadosa do registro de anestesia é essencial, pois o interconsultor raramente está presente durante a operação. Talvez a informação mais básica a ser identificada seja a data da cirurgia, uma vez que o tempo decorrido ajuda na interpretação do estado atual da recuperação do paciente. Algumas vezes, a data não é imediatamente evidente se mais de uma operação for realizada, se uma operação planejada for cancelada ou se surgirem citações errôneas no prontuário. Os dados a respeito da duração da cirurgia, do tipo de anestesia (p. ex., regional, neuraxial ou geral [Cap. 432]) e dos principais eventos intraoperatórios ajudam a estabelecer expectativas razoáveis acerca da evolução futura, bem como da possibilidade de complicações específicas (p. ex., hematoma peridural depois de anestesia neuraxial). Muitas vezes é útil compartilhar alguns dados básicos com o paciente, pois muitos se beneficiam com a repetição da informação ou tomam conhecimento dela pela primeira vez.

Padrões de Erros

Erros médicos (Cap. 12) que surgem no período pós-operatório muitas vezes parecem sem importância em análises retrospectivas, embora possam ser letais se não detectados. Alguns padrões de erros têm a característica de "problema duplo", como quando um paciente tem o nível de potássio de 2,0 mEq/L e uma relação normatizada internacional de 2,0, mas o cuidado se concentra em apenas uma dessas anormalidades. Outros erros ocorrem porque um problema único surge em um momento inoportuno, como quando um paciente desenvolve dispneia aguda enquanto outro apresenta uma convulsão. Outros erros estão relacionados à falibilidade da memória e da atenção humana, como quando um valor normal de glicemia matutino leva os médicos a assumir que tal nível ainda estará normal à noite. Esses erros podem resultar em prejuízos consideráveis, incapacidade dos médicos de aprender com erros do passado e reações não profissionais relacionadas mal-entendidos e embaraços. Nenhum desses padrões é singular ao grupo de cuidados pós-operatórios, embora a natureza rápida e desconhecida dos contextos cirúrgicos possa fazer com que até erros simples sejam difíceis de evitar.

Checar a Prescrição

O primeiro método para reduzir os erros após uma operação é checar as prescrições pós-operatórias já feitas para o paciente. Essa checagem dupla é uma tarefa entediante, e os médicos muitas vezes não lhe dão a atenção devida, na crença equivocada de que a maior parte do trabalho já foi feito. Ironicamente, checar ordens escritas por outro médico requer mais que a atenção costumeira, por causa das dificuldades em seguir a legibilidade, a sequência e as preferências de outra pessoa. O conjunto de prescrições pode precisar ser lido duas vezes: uma para erros de ação (p. ex., um bloqueador do canal de cálcio prescrito na dose errada) e outra para erros de omissão (p. ex., um β-bloqueador inadvertidamente não prescrito novamente depois da cirurgia). Um engano clássico nas prescrições pós-operatórias é a falha em continuar intervenções iniciadas imediatamente antes da cirurgia (p. ex., profilaxia para *delirium tremens*). Uma questão particularmente enfadonha é a necessidade de rechecagem repetida nos dias subsequentes (p. ex., novas prescrições de agentes sedativos).

Profilaxia Recomendada

Algumas complicações são suficientemente frequentes e graves para merecer profilaxia de rotina no período pós-operatório. Por exemplo, a anticoagulação sistêmica está indicada na maioria dos pacientes de risco para trombose venosa profunda no pós-operatório (Caps. 38 e 81). As diretrizes de prática clínica do American College of Chest Physicians de 2012, com base na evidência, fornecem recomendações específicas quer para os pacientes submetidos a cirurgia não ortopédica[A1], quer submetidos a cirurgia ortopédica.[A2] A supressão de ácido gástrico (Cap. 139) justifica-se em pacientes com alto risco de hemorragia gástrica no pós-operatório. A administração de antibióticos por via parenteral está indicada nos pacientes submetidos a substituição de uma articulação com prótese. Em contraste, profilaxia antibiótica está indicada apenas nos pacientes selecionados que apresentam alto risco para endocardite bacteriana (Cap. 76). O melhor método para estimar se um paciente está sob alto risco de sofrer determinada complicação é controverso e, portanto, apresenta variações nos padrões de prática em diferentes cenários.

Prevenção Futura

O médico consultor que mantém a comunicação, facilita a recuperação do paciente e evita erros pós-operatórios tem também a oportunidade de iniciar intervenções clínicas de cuidados gerais. Essas oportunidades de prevenção poderiam incluir vacinação contra gripe, triagem de câncer de cólon e medidas para redução do colesterol. A principal vantagem de um cuidado abrangente desse tipo é que se conforma ao ideal de propiciar o melhor cuidado possível para o indivíduo. A principal desvantagem é o potencial de gerar caos, confusão e dificuldade de entendimento não intencionais (Cap. 430). Essas consequências não intencionais distraem a equipe cirúrgica do objetivo primário e também levam a certo risco de efeitos adversos no momento em que o paciente tenta se recuperar de uma cirurgia. Muitos

interconsultores eficientes no pós-operatório delegarão essas oportunidades de prevenção aos médicos que assumirem a responsabilidade em longo prazo pelos cuidados do paciente.

Complicações

Sintomas

Dor no Peito

Dor torácica é um problema comum depois de uma cirurgia e tem diagnóstico diferencial muito amplo (Cap. 51). No contexto pós-operatório, a consideração imediata é descartar um evento miocárdico isquêmico agudo. O diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM) perioperatório difere de certa forma do IAM desenvolvido fora do contexto cirúrgico (Tabela 433-1). A interpretação dos sintomas, dos achados do exame físico e do eletrocardiograma de um paciente muitas vezes é problemática por causa das mudanças relacionadas à cirurgia e à anestesia. Em vez disso, o diagnóstico é fortemente dependente de biomarcadores, como um nível de troponina elevado,especialmente porque muitos infartos pós-operatório são indolores. Entre os pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca, o nível de pico de troponina no pós-operatório durante os primeiros três dias após a cirurgia encontra-se associado à mortalidade aos 30 dias de forma significativa, ainda que os pacientes não tenham nenhuma outra evidência de um IM agudo.[3] As prioridades do manejo incluem oxigênio suplementar, controle da frequência cardíaca e correção da anemia grave. A terapia trombolítica é frequentemente contraindicada, mas a intervenção coronariana percutânea pode ser considerada. Na ausência de dados de ensaios clínicos randomizados, outras terapias, como o ácido acetilsalicílico, o clopidrogel, os nitratos, as estatinas, inibidores da enzima conversora de angiotensina devem ser utilizados com base na análise caso a caso (Cap. 73).

Tabela 433-1

Critérios para diagnóstico de infarto agudo do miocárdio pós-operatório

O diagnóstico de IAM perioperatório requer qualquer um dos seguintes critérios:

Critério 1: Um aumento típico no nível de troponina ou uma queda típica de um nível elevado de troponina detectada no seu pico após a cirurgia, em um paciente sem uma explicação alternativa documentada, para um nível elevado de troponina (p. ex., embolia pulmonar), ou um rápido aumento e queda de CK-MB, apenas se a medição de troponina não estiver disponível*

Este critério exige que um dos seguintes critérios seja cumprido:

- Sinais ou sintomas isquêmicos (p. ex., desconforto no peito, no braço ou no queixo, falta de ar, edema pulmonar)
- Desenvolvimento de ondas Q patológicas no ECG
- Alterações no ECG indicativas de isquemia
- Intervenção coronariana
- Alteração da motilidade da parede cardíaca nova ou presumidamente nova ao ecocardiograma, ou defeito fixo na cintilografia novo ou presumidamente novo

Critério 2: Achados patológicos do IAM ou em cicatrização

Critério 3: Desenvolvimento de ondas Q patológicas novas no ECG se os níveis de troponina não foram obtidos ou foram obtidos em momentos que poderiam ter perdido o evento clínico

Reproduzido com permissão de Devereaux PJ, Goldman L, Yusuf S, et al. Surveillance and prevention of major perioperative ischemic cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review. *CMAJ*. 2005;173:779-788.

CK-MB = isoenzima MB da creatina quinase; ECG = eletrocardiograma. IAM = infarto agudo do miocárdio.

* Como CK-MB é menos sensível e menos específico do que os níveis de troponina no contexto perioperatório do que em outros ambientes, deve ser usado para fins de diagnóstico apenas quando os níveis de troponina não puderem ser obtidos.

Dispneia

A falta de ar (Cap. 83) após uma cirurgia tem diagnóstico diferencial bem amplo (Tabela 433-2). As três principais considerações são sobrecarga de volume/insuficiência cardíaca (Cap. 58), embolia pulmonar (Cap. 98) e doença do espaço aéreo (um espectro que inclui atelectasia pulmonar [Cap. 90], bronquite [Cap. 96], aspiração [Cap. 94], rolha mucosa e pneumonia). Para distinguir entre essas possibilidades, deve-se concentrar na velocidade do surgimento, no tempo de aparecimento em relação à cirurgia, sinais vitais, oximetria e nos achados do exame físico (Cap. 83). A sobrecarga de volume é mais comumente vista logo após a interrupção da ventilação de pressão positiva ou da anestesia neuraxial vasodilatadora. É também comum ocorrer após 3-5 dias de pós-operatório, quando o fluido retido no "terceiro espaço" é mobilizado para o compartimento intravascular. A oxigenioterapia e a suspensão da sedação são intervenções seguras na maioria das situações. O uso de pressão positiva contínua nas vias respiratórias pode reduzir a taxa de reentubação em pacientes com hipoxemia no pós-operatório.[A3] Outras intervenções que poderão ser úteis ou prejudiciais, dependendo de cada situação específica, incluem diuréticos, opioides, exames de imagem e fisioterapia vigorosa.

Tabela 433-2

Distinção entre causas comuns de dispneia pós-operatória aguda

	ESPAÇO AÉREO PULMONAR	SOBRECARGA DE VOLUME/INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	TROMBOEMBOLISMO PULMONAR
CARACTERÍSTICAS DO TEMPO DE AÇÃO OPORTUNO			
Dias desde a cirurgia	1-7 dias	0-5 dias	5-28 dias
Velocidade de início	1-3 dias	1-24 horas	1-5 minutos
HISTÓRICO ANTERIOR			
Doença pulmonar prévia	++		
Insuficiência cardíaca prévia		++	
Trombose venosa prévia			++
SINAIS VITAIS ANORMAIS			
Temperatura			
Frequência cardíaca	+	+	+
Pressão arterial	+	+	++
Frequência respiratória	+	++	+
Oximetria	++	+	+
EXAME FÍSICO			
Estase jugular		+	+
Estertores pulmonares	+	++	
Galope de B3		++	
RESPOSTA AO TRATAMENTO			
Oxigênio	+	+	+
Broncodilatadores anticolinérgicos	+	+	+
Retirada de sedativos	+	+	+
Fisioterapia agressiva	++		
Diuréticos/redução de pós-carga		++	

Anorexia

A perda de apetite (Cap. 132) após uma operação tem diagnóstico diferencial amplo que pode ser diminuída significativamente se o paciente se alimentar de forma adequada antes da cirurgia. A prioridade imediata é pesquisar e corrigir os fatores contribuintes subjacentes. O suporte oral, enteral ou parenteral não é prioridade inicial, embora tal suporte possa se tornar necessário. A toxicidade medicamentosa é um fator contribuinte comumente associado à anorexia pós-operatória, sendo de fácil detecção quando considerado, e rapidamente reversível. Anormalidades anatômicas normalmente ficam evidentes nos estudos de imagem. Outros fatores metabólicos comuns associados à anorexia incluem alterações em eletrólitos, cálcio, fósforo e magnésio. Colecistite alitiásica (Cap. 155) é uma complicação pós-operatória importante a ser considerada em pacientes com sensibilidade no quadrante superior direito.

Vômitos

O vômito é uma forma extrema de náusea no contexto pós-operatório, e ambos os sintomas compartilham os mesmos diagnósticos diferenciais. Na maioria dos pacientes, os vômitos são episódios inesperados que merecem atenção imediata. O manejo inicial é garantir a proteção das vias respiratórias do paciente, descontinuar medicações orais (e encontrar substitutos parenterais, se necessário) e considerar a colocação de uma sonda nasogástrica. Em pacientes submetidos a cirurgia gastrointestinal, as prioridades são considerar a possibilidade de um vazamento de anastomose, abscesso peritoneal e outra anormalidade anatômica. Em pacientes operados em outras regiões do corpo, as prioridades são medicações emetogênicas (como quimioterapia pós-operatória), gastroparesia associada a uma neuropatia autonômica e fecaloma. Várias medicações antináusea estão disponíveis para o alívio sintomático (p. ex., proclorperazina, ondansetrona, dexametasona, droperidol) e atuam de modo aditivo, quando usados em combinação (p. ex., proclorperazina 5 mg, por via intramuscular, juntamente com ondansetrona 4 mg, por via intramuscular).[A4] Se nenhuma causa reversível for identificada, o diagnóstico por definição é o íleo paralítico prolongado e poder-se-á considerar uma tentativa terapêutica com neostigmina intravenosa (p. ex., neostigmina 2,5 mg por via intravenosa durante cinco minutos).

Diarreia

A diarreia (Cap. 140) é relativamente rara no pós-cirúrgico e envolve número limitado de possibilidades se o peristaltismo intestinal do paciente for normal antes da cirurgia. Nesses casos, a situação representa um aparecimento agudo de diarreia, geralmente de natureza secretora. A prioridade imediata é excluir megacólon tóxico, causado por supercrescimento de *Clostridium difficile* toxigênico, uma emergência em potencial. A avaliação clínica de megacólon tóxico requer avaliação para taquicardia, hipotensão, *delirium* e outros sinais de sepse, em vez de estudos iniciais de fezes para a confirmação da infecção com *C. difficile*. Fatores de risco para diarreia associada a antibióticos incluem idade avançada, uso de antibióticos de largo espectro (p. ex., cefalosporinas de terceira geração) e fatores desconhecidos de suscetibilidade do hospedeiro (p. ex., episódios passados de colite pseudomembranosa). Frequentemente não se consegue estabelecer um diagnóstico definitivo, e o tratamento enfatiza a alimentação do paciente com uma dieta livre de lactose, evitando-se ao mesmo tempo o íleo paralítico. A resolução completa é a norma, desde que se mantenham níveis adequados de hidratação e eletrólitos.

Fraqueza

A fraqueza generalizada no pós-operatório é um evento quase inevitável, mas a fraqueza focal pode refletir lesão neural causada pelo posicionamento intraoperatório (p. ex., lesão do nervo facial depois de uma endarterectomia da carótida), e raramente indica um evento intracraniano agudo (p. ex., hemorragia intracerebral [Cap. 408] secundária a anticoagulação). Déficits neurológicos muitas vezes não são percebidos no pós-operatório precoce e podem se tornar aparentes somente após o paciente recuperar a força nas outras partes do corpo. Por outro lado, déficits recentes que são evidentes logo após a operação e revertem rapidamente podem refletir um acidente cerebrovascular antigo totalmente compensado ante circunstâncias menos estressantes. Exames de imagem cerebral são úteis se não houver uma explicação aparente na avaliação inicial. A fraqueza não focal responde comumente à fisioterapia motora.

Delirium

Alterações do estado mental depois de uma operação são comuns, especialmente em pacientes idosos (Cap. 28), e podem ser de correção bastante difícil. A prioridade imediata é determinar se o comprometimento é agudo ou crônico e detectar causas facilmente reversíveis (como infecção, hipoglicemia e alcalose). Uma avaliação completa geralmente é desnecessária se o paciente apresentar estado mental normal antes da operação, pois muitas síndromes demenciais são excluídas (como deficiência de vitamina B_{12}, sífilis terciária, doença de Alzheimer). O tratamento imediato geralmente enfoca a interrupção de medicações, sobretudo anticolinérgicos,

narcóticos e tranquilizantes. O paciente pode também se beneficiar da presença contínua de amigos e familiares. É necessário paciência, pois o *delirium* raramente tem resolução instantânea. O benefício de doses baixas de neurolépticos (p. ex., risperidona, 0,5 mg por via oral, duas vezes por dia) permanece incerto. O *delirium* após a cirurgia está associado a um declínio significativo nas capacidades cognitivas durante o ano seguinte, com uma trajetória caracterizada por um declínio inicial e incapacidade prolongada.[4]

Convulsões

O aparecimento de convulsões incontroláveis (Cap. 403) depois de uma operação é raro. A prioridade imediata é excluir estado epilético, descobrir qualquer histórico de distúrbio epilético e identificar os fatores desencadeantes. Pacientes neurocirúrgicos recebem rotineiramente um protocolo de tratamento padrão, incluindo esteroides e exames de imagem. Devem ser excluídas outras condições que podem causar movimentos anormais, como tremores na sepse, *delirium tremens*, doença de Parkinson, psicopatologia importante, calafrios por hipotermia e asterixe hipercápnica. Outras considerações incluem detectar e corrigir quaisquer anormalidades metabólicas subjacentes, como hipocalcemia, hipoxemia, hiponatremia, hipofosfatemia e toxicidade medicamentosa. O tratamento visa primariamente reverter a causa desencadeante subjacente e prescrever terapia não específica com benzodiazepínicos, fenitoína e monitoração contínua.

Sinais

Hipertensão

A hipertensão pode refletir uma variedade de alterações e deve ser tratada de forma que não superestime nem subestime a situação. A hipertensão é particularmente comum depois de operações neurológicas ou endarterectomia da carótida. A avaliação inicial visa determinar se o paciente tem hipertensão crônica baseada no histórico, eletrocardiograma recente ou achados na fundoscopia. Outras causas potenciais são dor subtratada, *delirium* com agitação, sobrecarga de volume, abstinência alcoólica e suspensão inadvertida de medicações anti-hipertensivas crônicas. Em casos duvidosos, frequentemente a analgesia sistêmica associada a nitratos (p. ex., nitroglicerina, 0,4 mg/h via transdérmica) e β-bloqueadores (p. ex., metoprolol, 5 mg intravenoso) é útil. A principal complicação do tratamento é a supercorreção e a hipotensão inadvertida — esses erros são particularmente comuns em pacientes sem evidências de hipertensão anterior.

Hipotensão

A hipotensão (Cap. 8) depois de uma cirurgia geralmente constitui uma emergência, e a preocupação imediata é hemorragia interna, especialmente após cirurgias intra-abdominais ou quando o paciente está em vigência de anticoagulação para prevenir trombose venosa. Os estágios iniciais da hipotensão são frequentemente subdiagnosticados por causa das respostas biológicas de compensação ao estresse dos pacientes, da negação psicológica dos médicos e da atribuição equivocada ao uso de analgesia concomitante. É fácil deixar de diagnosticar os sinais iniciais de hipotensão se o paciente tiver hipertensão crônica e a pressão arterial "normal" for interpretada como não patológica. O tratamento em geral requer suplementação de volume,[5] vasopressores conforme necessário (Caps. 107 e 108), avaliação seriada, além da pesquisa de causas subjacentes. Por vezes é necessário considerar um diagnóstico diferencial abrangente se não houver causa anatômica evidente relacionada à cirurgia (Cap. 106). O uso rotineiro de cateteres de artéria pulmonar para orientar a terapia não é útil,[A5] enquanto uma ecocardiografia oportuna quase sempre detecta a causa de instabilidade hemodinâmica grave.

Taquicardia

A taquicardia no pós-operatório pode ser causada por uma série de arritmias diferentes (Caps. 64 e 65) e pode contribuir para o desenvolvimento de isquemia cardíaca pós- -operatória. A distinção entre taquicardia recém-identificada e taquicardia recém-instalada às vezes pode ser alcançada ao notar se o paciente apresenta ou não palpitações. A avaliação inicial também requer a revisão do eletrocardiograma para distinguir fibrilação atrial de outras alterações. O objetivo do tratamento é identificar e corrigir os fatores precipitantes, como dor, sangramento, hipóxia, distúrbios eletrolíticos, sobrecarga de volume, depleção de volume, hipotensão, embolia pulmonar e suspensão de medicação. A maioria das arritmias responde à correção da anormalidade subjacente. O tratamento antiarrítmico específico, quando necessário, é geralmente semelhante àquele usado no contexto não cirúrgico (Caps. 64 e 65). Para fibrilação atrial, a anticoagulação algumas vezes é contraindicada. Nessas situações, deve-se considerar a cardioversão dentro de 48 horas. A fibrilação atrial pós-operatória acarreta um risco duas vezes superior de acidente vascular isquêmico em longo prazo.[6]

Febre

É comum haver febre (Cap. 280) após uma operação, o que é frequentemente preocupante e muitas vezes multifatorial. Hipóteses mais preocupantes incluem reações transfusionais (Cap. 177), pneumonia hospitalar (Cap. 97), infecção do trato urinário (Cap. 284), sepse associada a cateter endovenoso (Cap. 282) e infecção da ferida cirúrgica. Em muitos casos nenhuma causa definitiva é identificada, o paciente recupera-se espontaneamente e o diagnóstico padrão é atelectasia. Uma avaliação detalhada, quando necessária, requer cultura do sangue, da urina e do bloco cirúrgico, a fim de identificar microrganismos específicos. A escolha empírica de antibióticos geralmente se baseia em padrões de prática local e na ecologia do hospital, com a desvantagem da geração de organismos resistentes. Hidratação, nutrição e cuidados gerais de suporte são medidas importantes, embora frequentemente negligenciadas em pacientes com febre prolongada. A descontaminação seletiva do trato digestivo e da orofaringe parece ser benéfica, mas a clorexidina não o parece ser.[A6]

Edema

O edema periférico (Cap. 51), que no período pós-operatório é com frequência observado primeiramente pela equipe de enfermagem, raramente é uma condição alarmante, a menos que seja tratada com diuréticos em excesso. A causa geralmente é multifatorial e inclui aumento da pressão hidrostática (incluindo insuficiência cardíaca e ação da gravidade por posicionamento intraoperatório), pressão oncótica reduzida (relacionada à hipoalbuminemia pela produção hepática diminuída ou por aumento das perdas) e aumento da permeabilidade capilar (potencialmente causado por medicações ou reações teciduais). O tratamento visa à correção da anomalia subjacente, manutenção da nutrição, uso criterioso de diuréticos, monitorização da função renal, provisão de anticoagulação sistêmica contra a trombose venosa profunda e esforços para a mobilização do paciente. Uma dieta com baixo teor de sal, a redução da pós-carga e o uso de antagonistas da aldosterona (p. ex., espironolactona por via oral, 25 mg, uma vez ao dia) podem ser úteis em pacientes nos quais a insuficiência cardíaca (Cap. 59) é o mecanismo dominante.

Laboratório

Leucocitose

A contagem elevada de leucócitos (Cap. 161) pode ter muitas causas, mas a prioridade imediata é excluir um processo séptico potencialmente fatal (Caps. 106 e 108). O exame microscópico direto de esfregaço do sangue periférico (Cap. 157) pode ser útil para verificar granulações tóxicas (Fig. 157-18), corpos de Döhle (Fig. 157-19) e desvio para a esquerda. Muitos casos têm causas não infecciosas, incluindo infarto tecidual (de pele, coração, trato intestinal), condições inflamatórias (insuficiência renal, cetoacidose diabética, lúpus eritematoso) e marginalização celular consequente ao estresse (desidratação, corticosteroides sistêmicos, medicamentos ionotrópicos). Na ausência de causas diretas, alguns médicos podem iniciar antibióticos empiricamente, enquanto outros podem optar por esperar. Ainda existe controvérsia substancial a respeito da duração apropriada dos cursos empíricos de antibióticos quando não se descobre uma causa e o paciente está se recuperando bem.

Anemia

A anemia (Cap. 158) é um evento comum e às vezes subestimado, pois a hipovolemia coexistente faz com que a concentração de hemoglobina no sangue leve a subestimar-se o grau de perda sanguínea. Sangramento importante no perioperatório está associado a episódios de acidente vascular cerebral e IM posteriores em pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca e não neurológica.[7] A prioridade inicial é diferenciar sangramento no local da cirurgia devido a outras causas. Em muitos casos, a causa exata não é clara e podem surgir incertezas substanciais perante a necessidade de se iniciar terapia de supressão de ácido gástrico ou interromper a anticoagulação sistêmica contra a trombose venosa. Em um grande estudo randomizado, a transfusão de sangue a partir de um limite mínimo de hemoglobina de 10 g/dL não se mostrou superior à transfusão perante sintomas de anemia ou de acordo com o critério do médico a partir de um nível de hemoglobina inferior a 8 g/dL.[A7] As diretrizes para terapia de transfusão dependem da reserva cardíaca do paciente, assim como do suprimento do banco de sangue em cada centro médico. Um objetivo sensato é manter um nível de hemoglobina de 7 mg/dL ou mais, exceto em pacientes com doença cardiovascular, nos quais a meta razoável para hemoglobina é de 10 mg/dL. O período pós-operatório imediato geralmente não é o momento apropriado para iniciar eritropoetina, reposição oral de ferro ou avaliações detalhadas de outras anormalidades hematológicas.

Anormalidades na Contagem de Plaquetas

Frequentemente os pacientes apresentam uma contagem de plaquetas anormal depois de uma operação, embora raramente o evento demande avaliações aprofundadas ou tratamento. Na maioria dos casos a trombocitopenia é leve, não requer transfusão, resolve em poucas semanas e não representa um sinal de doenças graves (p. ex., sepse ou trombocitopenia induzida por heparina). A transfusão de plaquetas está indicada se a queda na contagem for extrema, acompanhada por evidências de sangramento de grande porte ou relacionada a cirurgia no sistema nervoso central (incluindo o olho). A trombocitose é comum cerca de um mês após a operação e às vezes é extrema. Entretanto, mesmo uma trombocitose pós-operatória acima de 1.000.000/mL raramente requer tratamento, não predispõe os pacientes a distúrbios de coagulação indesejáveis e em geral resolve espontaneamente depois de algumas semanas.

Concentração Anômala de Sódio

Tanto a hiponatremia quanto a hipernatremia (Cap. 116) são complicações frequentes no período pós-operatório. A prioridade imediata é avaliar a volemia do paciente e corrigir uma possível depleção de volume. As causas de hiponatremia são multifatoriais, incluindo o uso excessivo de diuréticos, níveis altos de hormônio antidiurético intrínseco (como consequência de fatores como drogas, dor ou ventilação mecânica) e osmoles não medidos (p. ex., agentes endovenosos de contraste). O risco de hiponatremia pós-operatória pode ser reduzido pela administração de solução salina isotônica, no lugar de restrição hídrica.[A8] Quando se desenvolve hiponatremia, os antagonistas da vasopressina (Cap. 116) são eficazes para a hiponatremia tanto hipervolêmica quanto euvolêmica.[A9] A hipernatremia ocorre sempre devido à deficiência de água livre, o que pode indicar diminuição cognitiva grave ou outros fatores que interferem na capacidade de expressar a sede ou ingerir água. A correção é semelhante à do contexto não operatório. Anormalidades na concentração de sódio demandam um acompanhamento criterioso e podem recidivar em qualquer momento após uma operação, embora raramente sejam a causa principal da dificuldade de um paciente se recuperar de uma operação.

Concentração Anômala de Potássio Sérico

Hipercalemia e hipocalemia (Cap. 117) são também complicações pós-operatórias frequentes. A prioridade imediata é avaliar e estabilizar os achados eletrocardiográficos do paciente. A hipercalemia geralmente se deve a trocas celulares, insuficiência renal e destruição tecidual (incluindo hemólise). A hipercalemia quase sempre será corrigida com tratamentos que transfiram o potássio para dentro das células (p. ex., glicose endovenosa com ou sem insulina) e aumentem sua excreção (p. ex., resinas de troca iônica que aumentam a excreção gastrointestinal). A hipocalemia geralmente se deve a ingestão inadequada, perda excessiva ou trocas celulares. A hipocalemia geralmente será corrigida com terapia de reposição e raramente requer antagonistas de aldosterona. Ambas as anormalidades podem habitualmente ser tratadas como no contexto não operatório (Cap. 117). O prognóstico é favorável se o eletrocardiograma do paciente não mostrar arritmias importantes e se a função renal estiver preservada.

Alcalose

A alcalose sistêmica (Cap. 118) normalmente requer suplementação de volume, porque a causa em geral é depleção de volume intravascular. A determinação dos gases sanguíneos pode ser necessária em alguns casos para excluir a possibilidade de retenção concomitante de dióxido de carbono com alcalose metabólica compensatória. Se não tratada, a alcalose pode resultar em alterações do estado mental, arritmias cardíacas e atraso da mobilização. Muitos pacientes com alcalose pós-operatória não requerem inibidores da anidrase carbônica ou ácido por via endovenosa. O prognóstico geralmente é favorável, com a correção gradual em questão de dias. A correção rápida da alcalose, diferente da correção rápida da hiponatremia, até onde se sabe não causa lesão neurológica.

Azotemia

A avaliação inicial da concentração sérica elevada de creatinina (Cap. 114) centra-se na revisão dos valores prévios (para distinguir a insuficiência renal aguda da crônica) e na identificação de fatores contribuintes (como depleção de volume pré-renal, nefrotoxinas intrarrenais ou obstrução uretral pós-renal). A prescrição de fluidos endovenosos pode ser útil tanto com finalidades diagnósticas quanto terapêuticas. O tratamento é o mesmo do contexto não operatório. A monitoração subsequente é sempre necessária, obtendo-se níveis séricos de creatinina diariamente. Medidas seriadas do volume urinário e do peso corporal e culturas de urina são ocasionalmente úteis em casos selecionados. O prognóstico depende dos fatores subjacentes e é menos favorável após cirurgias cardíacas.

Hiperbilirrubinemia

Elevações na bilirrubina sérica (Cap. 147) são raras após cirurgias, embora alterações nas enzimas hepáticas ocorram com frequência após anestesia geral. A explicação mais benigna é a síndrome de Gilbert, mas a prioridade imediata é avaliar a possibilidade de insuficiência hepática (especialmente em pacientes que receberam halotano). Assim como no contexto não operatório, o tratamento envolve a suspensão de substâncias potencialmente hepatotóxicas, suporte ao paciente e tempo para a função hepática se recuperar (Cap. 153). O tratamento da encefalopatia hepática é particularmente importante devido à constipação e ao estado catabólico generalizado que se sucedem a operações de grande porte. A monitoração deve incluir medidas seriadas diárias da função hepática, visto que cada componente (p. ex., bilirrubina, albumina, tempo de protrombina) pode estar alterado por fatores não relacionados ao fígado. O prognóstico é desfavorável se a função hepática do paciente não se recuperar rapidamente.

Hipoalbuminemia

Reduções na albumina sérica são comuns após cirurgias e são um achado de mau prognóstico. A causa é raramente a diminuição da produção, se a redução dos níveis de albumina ocorrer rapidamente. Possíveis explicações incluem síndrome nefrótica, extravasamento capilar nos espaços extravasculares e catabolismo ocultos em locais desconhecidos. O tratamento com infusões de albumina costuma não normalizar a anormalidade bioquímica e parece não melhorar significativamente as taxas de mortalidade de pacientes. As principais prioridades são continuar suporte nutricional, preservar a integridade da pele, minimizar o uso de diuréticos sistêmicos, corrigir eventuais fatores contribuintes e considerar deficiências de proteínas séricas correlacionadas (como redução dos níveis de imunoglobulinas ou antitrombina III). Hipoalbuminemia também pode causar dano indireto pela perda de proteínas transportadoras, que predispõe o paciente a potencial toxicidade medicamentosa. O prognóstico em longo prazo é favorável para os sobreviventes, pois o nível sérico de albumina voltará totalmente ao normal.

Anormalidades na Concentração de Glicose Sanguínea

Em pacientes com diabetes melito (Cap. 229), as concentrações séricas de glicose tornam-se muitas vezes instáveis após cirurgias devido a alterações na ingestão oral, diminuição da atividade física e liberação de hormônios contrarreguladores. As prioridades são evitar hipoglicemia, hiperglicemia grave, cetoacidose diabética, dano cerebral e eventos repetidos. O controle intensivo do nível sérico de glicose aumenta o risco de hipoglicemia grave e morte; portanto, um nível de glicose de cerca de 140 a 200 mg/dL é recomendado.[A10] A reversão rápida de sepse ou infecção focal pode levar a uma diminuição abrupta da necessidade de insulina. Em tais casos, a vigilância é necessária porque a hipoglicemia não suspeitada pode causar danos permanentes ou ser fatal em um paciente que pode parecer estar dormindo. Os pacientes devem ser avisados antecipadamente de que doses temporárias de insulina subcutânea podem ser necessárias, mas que isso não significa que ele precisará de insulina cronicamente. A monitoração envolve a medida seriada da glicemia até que o paciente esteja se alimentando de maneira confiável.

Situações Especiais

Multiplicidade

Algumas complicações pós-operatórias são difíceis de classificar porque não há um única alteração dominante manifestada por sintomas, sinais ou exames laboratoriais. Em vez disso, os pacientes podem ter vários problemas que precisam ser analisados simultaneamente. O objetivo imediato é estabelecer prioridades e evitar a tentação de eliminar todas as possibilidades no primeiro dia. O corolário é continuar a verificar o progresso durante os dias subsequentes necessários para um diagnóstico completo e uma terapia bem-sucedida. Na medida em que muitas questões merecem atenção no período pós-operatório, existe o risco de que os médicos percam o rumo de um problema secundário e cometam um erro que parece óbvio em análise retrospectiva.

Redundância

As complicações pós-operatórias às vezes geram múltiplas consultas com médicos com habilidades sobrepostas. Um exemplo disso seria um paciente com um quadro de febre no período pós-operatório que gera solicitação de interconsultas de especialistas em pneumologia, nefrologia, dermatologia, clínica geral e especialistas em moléstias infecciosas. Teoricamente, reunir um grande contingente de especialistas médicos deveria aumentar a probabilidade de um diagnóstico preciso e correto, tratamento imediato e acompanhamento perfeitamente seguro. Entretanto, na realidade a coordenação e a comunicação nunca são perfeitas. Rivalidades pessoais, diluição de responsabilidade e muitos outros fatores psicológicos podem impedir a interação entre profissionais. As chances de problemas de comunicação podem ser ainda mais acentuadas se o paciente tiver um diagnóstico raro que chama a atenção do especialista (p. ex., feocromocitoma). Discussões na frente do paciente, diante de

outros profissionais ou no prontuário médico podem ser desmoralizantes. A prioridade é comunicar-se efetivamente com a equipe cirúrgica responsável pelo paciente e estimulá-la a tomar a decisão final.

Ambiguidade

Outra situação desagradável ocorre quando um pedido urgente não está conectado a uma justificativa clara (Cap. 430). É preciso usar diplomacia para estabelecer se a solicitação reflete questões médico-legais em vez de alterações biológicas no paciente. Às vezes, o motivo da solicitação da interconsulta pode ser mais bem atendido ao dar segurança ou confirmação. Às vezes, o motivo é uma doença obscura preexistente (p. ex., doença moiamoia), e a equipe cirúrgica não tem experiência nem tempo para investigar como tal condição clínica não relacionada pode influenciar a recuperação após a cirurgia. Às vezes, o motivo é um desejo político não verbalizado de transferir os cuidados de um paciente complicado de um médico para outro. O consultor deve desenvolver uma compreensão de como interagir com outros médicos sob tais circunstâncias ambíguas.

Estabelecimento de Prioridades

Pedidos de consulta muitas vezes chegam fora do horário convencional de trabalho, geralmente são tingidos com um senso de urgência e às vezes se aglomeram para abranger mais de um paciente. Desenvolver um método eficaz para priorizar pacientes é uma habilidade clínica crucial. Uma estratégia de comunicação é proporcionar um tempo estimado de chegada para o pedido inicial da equipe cirúrgica. Uma estratégia de tratamento muitas vezes útil é fazer algumas sugestões seguras no momento do pedido inicial, para que recomendações objetivas possam ser instituídas no intervalo antes que o paciente seja visto e usadas mais tarde para ajudar a avaliar o estado do paciente e do processo.

Resultado Final

Em muitos casos pós-operatórios, a razão original que motivou a solicitação da interconsulta pode ser resolvida sem que questões importantes permaneçam. A situação agora proporciona uma oportunidade para rever o paciente, particularmente quanto ao uso apropriado de medicações não relacionadas. O consultor pode muitas vezes detectar medicações excessivas que foram apropriadas no início da internação e que deixaram de ser necessárias, justificando sua suspensão (p. ex., diuréticos, antibióticos, broncodilatadores). Suspender medicações que se tornaram supérfluas requer iniciativa e sabedoria, e um erro comum é prolongar medicações desnecessárias em pacientes estáveis com a justificativa de "não mexer em time que está ganhando". Observar o paciente por algumas horas ou por um dia ou dois muitas vezes representa uma oportunidade ideal para a suspensão segura das medicações. Ironicamente, descontinuar um tratamento às vezes requer mais habilidade, tempo e iniciativa do que prescrevê-lo.

Referência de Grau A

A1. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e227S–e277S.

A2. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e278S–325S.

A3. Squadrone V, Coha M, Cerutti E, et al. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:589–595.

A4. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2004;350:2441–2451.

A5. Sandham JD, Jull RD, Brant RF, et al. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med*. 2003;348:5–14.

A6. Price R, MacLennan G, Glen J. SuDDICU Collaboration Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g2197.

A7. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med*. 2011;365:2453–2462.

A8. Neville KA, Sandeman DJ, Rubinstein A, et al. Prevention of hyponatremia during maintenance intravenous fluid administration: a prospective randomized study of fluid type versus fluid rate. *J Pediatr*. 2010;156:313–319.

A9. Rozen-Svi B, Yahav D, Gheorghiade M, et al. Vasopressin receptor antagonists for the treatment of hyponatremia: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:325–337.

A10. Kansagara D, Fu R, Freeman M, et al. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2011;154:268–282.

Referências Gerais

1. de Vries EN, Prins HA, Crolla RM, et al. Effect of a comprehensive surgical safety system on patient outcomes. *N Engl J Med*. 2010;363:1928–1937.
2. Urbach DR, Govindarajan A, Saskin R, et al. Introduction of surgical safety checklists in Ontario, Canada. *N Engl J Med*. 2014;370:1029–1038.
3. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology*. 2014;120:564–578.
4. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med*. 2012;367:30–39.
5. Pearse RM, Ackland GL. Perioperative fluid therapy. *BMJ*. 2012;344:e2865.
6. Gialdini G, Nearing K, Bhave PD, et al. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA*. 2014;312:616–622.
7. Kamel H, Johnston SC, Kirkham JC, et al. Association between major perioperative hemorrhage and stroke or Q-wave myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126:207–212.

A interconsulta em psiquiatria

Peter Manu

O estado de saúde do paciente psiquiátrico

A saúde física do paciente psiquiátrico geralmente está prejudicada, resultando em maior risco de morte em idades mais novas que naqueles mentalmente sãos. Pobreza, negligência social, assistência médica precária, hábitos de vida pouco saudáveis e complicações de tratamentos psiquiátricos são os principais contribuintes para o aumento da morbidade e da mortalidade de pacientes com transtornos psiquiátricos crônicos, que têm uma queda média de 20 anos na expectativa de vida. Os modelos de cuidados integrados que coordenam os cuidados médicos gerais com os cuidados psiquiátricos podem ajudar a satisfazer as necessidades dos pacientes com problemas psiquiátricos crônicos.[1]

Avaliação médica em contexto psiquiátrico

O atendimento psiquiátrico em regime de internamento é prestado nos Estados Unidos em 444 hospitais psiquiátricos autônomos, não federais, com um total de 101.500 leitos e 1.373 hospitais gerais com unidades de internamento psiquiátrico. Os requisitos para a formação médica em psiquiatria variam. Nos Estados Unidos, os internos da especialidade de psiquiatria são submetidos a até quatro meses de treino médico com pacientes internados. Com essa formação médica tão limitada, os psiquiatras não poderão ser especialistas eximios na avaliação de problemas não psiquiátricos. As instituições psiquiátricas autônomas empregam consultores para avaliar questões médicas e manejar condições de nível ambulatorial, mas eles não estão equipados para prestar serviços médicos ou cirúrgicos em nível hospitalar. Os pacientes que necessitam de um maior nível de cuidados são transferidos para uma unidade médica, cirúrgica ou médica/psiquiátrica de um hospital geral.

Até cerca de 15% dos pacientes que estão internados para tratamento psiquiátrico podem ser transferidos para um hospital geral por condições médicas que possam surgir ou piorar durante o internamento por cuidados psiquiátricos.[2] Doenças febris, alterações neurológicas agudas e quedas representam quase metade das transferências (Tabela 434-1). Cerca de metade dos pacientes admitidos por demência com distúrbios de comportamento irão desenvolver uma complicação médica durante o internamento hospitalar psiquiátrico, uma taxa de duas a três vezes superior à de outros pacientes psiquiátricos. Insuficiência renal, anemia, estado nutricional pobre e idade avançada também são preditores independentes de deterioração clínica.

Tabela 434-1

Motivos comuns para a transferência de pacientes psiquiátricos internados, com deterioração médica aguda, para um hospital geral

Febre	17%
Déficits neurológicos, convulsões, alteração da consciência	14%
Quedas, traumatismo craniano	13%
Dor abdominal, sangramento gastrointestinal	10%
Dispneia, hipóxia	10%
Dor no peito	8%
Retenção urinária, azotemia, desequilíbrios eletrolíticos	7%
Arritmia, hipotensão, síncope	6%
Edema, celulite	5%
Todas as outras causas	10%

De Manu P, Asif M, Khan S, et al. Risk factors for medical deterioration of psychiatric inpatients: opportunities for early recognition and prevention. *Compr Psychiatry*. 2012;53:968-974.

A deterioração clínica pode ter grandes consequências adversas para os pacientes psiquiátricos. Em primeiro lugar, pode levar a complicações com risco de vida se a condição não for rapidamente diagnosticada e tratada. Em segundo lugar, ela interrompe as intervenções comportamentais e pode exigir a interrupção do tratamento com fármacos psicotrópicos ou da eletroconvulsoterapia (ECT). Em terceiro lugar, prolonga a duração do internamento e pode adicionar uma despesa considerável ao episódio da doença psiquiátrica, especialmente quando os pacientes são transferidos de unidades psiquiátricas fechadas para um hospital geral, onde exigem observação constante por pessoal qualificado.

Avaliação da queixa principal

A avaliação clínica do paciente psiquiátrico cria desafios peculiares na avaliação da queixa principal. Muitos pacientes com distúrbios psiquiátricos tratados em ambulatório têm sintomas somáticos como fadiga, fraqueza, tontura, cefaleia, insônia, dor generalizada e obstipação intestinal. Na maioria dos casos, a doença de base é um distúrbio do humor (depressão unipolar e distimia), de ansiedade (transtorno do pânico e transtorno de ansiedade generalizada), transtorno somatoforme, abuso de substâncias (principalmente álcool, opioides, cocaína e benzodiazepínicos) ou transtorno de personalidade do tipo *borderline*. Como um grupo, esses pacientes apresentam muitas queixas físicas, mas resistem à explicação de que seus sintomas tenham origem psicológica mesmo quando a avaliação clínica não demonstra anormalidades objetivas. As abordagens padronizadas de rastreamento podem ajudar tanto médicos quanto pacientes.[3]

Por outro lado, muitos dos pacientes internados para tratamento psiquiátrico apresentam distúrbios psicóticos, anormalidades do desenvolvimento ou demência associada a distúrbios de comportamento. Com frequência são vagos ou omitem o sofrimento físico, e raramente exprimem ilusões somáticas. Tais pacientes podem negar dor mesmo após uma perfuração intestinal ou infarto do miocárdio.

A consulta médica em psiquiatria não é mais difícil do que em outros contextos clínicos, mas deve se basear no conhecimento sobre as complicações graves dos tratamentos psiquiátricos (Tabela 434-2). A avaliação diagnóstica deve ser rigorosa para evitar que uma correlação frágil entre as queixas e a patologia resulte em equívocos ou omissão. Essa avaliação deve incluir a análise de distúrbios físicos, efeitos de medicamentos (reações adversas, toxicidade ou abstinência), déficit cognitivo (*delirium*), déficit sensorial (perda de visão, audição, fala ou equilíbrio) e desajuste situacional (isolamento, sobrecarga ou perda de privacidade). A atribuição de sintomas à condição psiquiátrica do paciente deve permanecer como diagnóstico de exclusão.

Tabela 434-2

Principais complicações médicas de drogas psicotrópicas

CARDIOVASCULARES	
Cardiomiopatia	Clozapina
Hipertensão	Inibidores da MAO, venlafaxina
Miocardite	Clozapina
Hipotensão ortostática	Tricíclicos, trazodona, antipsicóticos
Prolongamento do intervalo QTc	Antipsicóticos, tricíclicos
Tromboembolia venosa	Clozapina, risperidona, fenotiazinas
RESPIRATÓRIAS	
Engasgos	Antipsicóticos, tricíclicos
Laringoespasmo	Antipsicóticos
Depressão respiratória	Benzodiazepínicos, barbitúricos, metadona, antidepressivos, antipsicóticos atípicos
GASTROINTESTINAIS	
Obstrução intestinal	Tricíclicos, antipsicóticos
Disfagia	Tricíclicos, antipsicóticos
Disfunção hepática	Carbamazepina, ácido valproico, fenotiazinas, mirtazapina, nefazodona, quetiapina, olanzapina, clozapina, inibidores da MAO, naltrexona
Pancreatite	Carbamazepina, ácido valproico, clozapina, olanzapina
RINS E TRATO URINÁRIO	
Insuficiência renal	Lítio, clozapina
Retenção urinária	Antipsicóticos, tricíclicos
ENDÓCRINAS	
Hiperprolactinemia	Antipsicóticos de primeira geração, risperidona
Hipotireoidismo	Lítio, quetiapina
Secreção inapropriada de ADH	Inibidores de recaptação de serotonina, metadona, tricíclicos
Síndrome metabólica	Clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina
HEMATOLÓGICAS	
Leucocitose	Lítio
Neutropenia	Clozapina, olanzapina, risperidona, carbamazepina, valproato, mirtazapina
Trombocitopenia	Carbamazepina, valproato
MUSCULOESQUELÉTICAS	
Rabdomiólise*	Antipsicóticos, inibidores da recaptação de serotonina, inibidores da MAO
PELE	
Síndrome de Stevens-Johnson	Lamotrigina, carbamazepina, barbitúricos
OUTROS	
Febre*	Antipsicóticos, inibidores da recaptação de serotonina, inibidores da MAO
Convulsão	Bupropiona, inibidores da MAO, tricíclicos, fenotiazinas

ADH = hormônio antidiurético; MAO = monoaminoxidase.

* Inclui síndrome neuroléptica maligna e síndrome serotoninérgica.

Complicações clínicas dos tratamentos psiquiátricos

Síndrome Metabólica Induzida por Antipsicóticos

A síndrome metabólica é mais prevalente (o intervalo varia de 29% a 63%) em pacientes esquizofrênicos e outros pacientes psiquiátricos tratados com antipsicóticos de segunda geração, especialmente clozapina, mas também olanzapina, risperidona e quetiapina, porque eles induzem um aumento de peso substancial. O mecanismo de aumento de peso centra-se em torno da afinidade do fármaco pelo receptor da histamina$_1$ (H_1) e dos mecanismos neurobiológicos que regulam o apetite e o metabolismo por meio da produção e atividade da serotonina, leptina e fator de necrose tumoral-α. Como resultado, até 40% dos pacientes recebendo tratamento de longo prazo com antipsicóticos têm pré-diabetes e cerca de 10% apresentam diabetes instalado.[4]

Como a intolerância à glicose frequentemente observada em pacientes tratados com agentes antipsicóticos se dá devido à resistência à insulina (Cap. 229), ela é mais bem tratada por redução agressiva de peso, (Cap. 213), aumento da atividade física (Cap. 16) e metformina (Cap. 229), ou uma combinação deles. Por exemplo, em ensaios clínicos randomizados, a metformina, 850 mg duas vezes por dia, reduziu de forma significativa o ganho de peso e reverteu as anormalidades metabólicas associadas ao início das drogas antipsicóticas de segunda geração,[A1] e uma dose única diária de 750 mg pode prevenir o ganho de peso se começada no início do tratamento com olanzapina.[A2] Outra opção é a mudança da olanzapina, quetiapina ou risperidona para o aripiprazol.[A3] No tratamento da hipertensão, bloqueadores β-adrenérgicos devem ser usados com cautela em pacientes recebendo neurolépticos, porque eles aumentam o potencial para hipotensão ortostática, síncope e quedas. Programas para abandono do tabagismo envolvendo substitutos de nicotina transdérmicos ou transmucosos, bupropiona e terapia cognitivo-comportamental devem ser estimulados, a despeito dos altos índices de falha dessas medidas entre pacientes com esquizofrenia crônica (Cap. 32).

Miocardite e Cardiomiopatia Induzidas por Antipsicóticos

Miocardite e cardiomiopatia (Cap. 60) induzidas por antipsicóticos são mais comuns em pacientes tratados com clozapina (0,9%) e flufenazina (0,4%). Por outro lado, o risco dessas complicações é de apenas 0,1% em pacientes fazendo uso de haloperidol, tioridazina e risperidona.

A explicação fisiopatológica aceita para o desenvolvimento da miocardite é uma reação de hipersensibilidade aguda mediada por imunoglobulina, semelhante à miocardite alérgica induzida por penicilinas, sulfonamidas e metildopa. Em um pequeno número de casos, uma hipótese alternativa propõe que a clozapina induz miocardite, colite, hepatite, pancreatite, alveolite e nefrite intersticial hipereosinofílicas. Tampouco pode ser excluído um efeito cardiotóxico direto dos metabólitos das drogas.

Nos pacientes em que a miocardite se desenvolve, a taxa de mortalidade chega a 50%, com quase metade dos óbitos ocorrendo súbita e inesperadamente. O tempo médio de exposição à clozapina antecedendo o diagnóstico ou óbito é de 21 dias, e a dose varia de 50 a 725 mg/dia. Entre os sintomas comuns, estão febre (48%), dispneia (35%), "sintomas gripais" (30%), dor torácica (22%) e fadiga (17%). Os achados laboratoriais incluem hipocinesia ventricular esquerda ou fração de ejeção reduzida (48%), ou, ainda, derrame pericárdico (17%) à ecocardiografia, alterações inespecíficas de repolarização à eletrocardiografia (35%), eosinofilia periférica (35%), níveis elevados de creatina quinase e troponina (22%), além de evidência radiológica de insuficiência cardíaca (13%). O diagnóstico pode ser confirmado por biópsia endomiocárdica evidenciando degeneração de miócitos, além de infiltrados perivasculares com eosinófilos degranulados. Entre os sobreviventes, os sintomas desaparecem ou melhoram substancialmente ao se interromper o uso da clozapina e iniciar tratamento com altas doses de corticosteroides (p. ex., prednisona, 1 mg/kg/dia por quatro dias, reduzindo para 0,33 mg/kg/dia nos quatro dias seguintes).

A cardiomiopatia dilatada induzida por clozapina pode ser causada por uma miocardite em evolução ou por lesão crônica mediada por radicais livres, semelhante à miocardite induzida pela doxorrubicina (Cap. 60). As características demográficas são semelhantes às da miocardite, mas a duração média do tratamento antecedendo o diagnóstico é mais longa (nove meses *versus* três semanas), e a taxa de mortalidade é mais baixa (22% *versus* 51%). Os pacientes apresentam evidência clínica ou ecocardiográfica de disfunção ventricular esquerda sem eosinofilia ou evidência enzimática de necrose miocárdica.

Intervalo QTc Prolongado e Morte Súbita

Prolongamentos significativos do intervalo QTc (Cap. 65), levando a arritmias ventriculares e morte súbita (Cap. 63), podem ocorrer em tratamento antipsicótico com doses usuais de tioridazina, haloperidol e sertindole. Foram observadas anormalidades na repolarização miocárdica durante a terapia com a maioria dos medicamentos antipsicóticos e após superdosagem acidental ou intencional de antidepressivos tricíclicos, lítio e metadona (Cap. 110). Todos os antipsicóticos afetam o canal de potássio cardíaco por bloquearem o componente rapidamente ativado da corrente retificadora do potássio (Cap. 61). Esse efeito se traduz em um aumento dependente da dose da duração da fase 3 do potencial de ação. A concentração de medicamento que causa a inibição de 50% do fluxo rápido de potássio varia para cada droga (p. ex., 1 nmol/L para o haloperidol e 6 nmol/L para a olanzapina). Em comparação com não usuários de drogas antipsicóticas, o risco de morte súbita é duas vezes maior para os usuários atuais de convencionais (primeira geração) e antipsicóticos e 2,25 vezes maior para os usuários atuais de antipsicóticos atípicos (segunda geração). Todos os pacientes prestes a começar a usar drogas antipsicóticas devem ser indagados sobre histórico pessoal de síncope e histórico familiar de síndrome do QT longo ou morte súbita em idade jovem. Um eletrocardiograma de repouso, além de dosagem de eletrólitos séricos, deve ser solicitado antes do início da terapia com medicamentos antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos ou metadona. Eletrocardiogramas repetidos devem ser pedidos após cada aumento na medicação em pacientes idosos, portadores de doença cardíaca conhecida, e pacientes que façam uso de medicamentos conhecidos por produzir prolongamento do intervalo QTc ou hipocalemia (Cap. 65). Um intervalo QTc de 500 ms ou superior exige a interrupção de todas as drogas que afetam a repolarização da membrana. Intervalos de QTc maiores que 450 ms em homens e 470 ms em mulheres, dispersão de QTc (diferença entre o maior e menor intervalo do QTc observado em um eletrocardiograma convencional) maior que 100 ms ou um aumento na duração do QTc maior que 60 ms, em comparação com a medida basal, indicam a realização de uma reavaliação do risco-benefício associado às drogas em questão.

Engasgo e Distonia Laríngea

Mortes por asfixia devido a engasgo ocorrem a uma taxa de 0,8% por mil pacientes psiquiátricos ao ano, uma frequência mais de 100 vezes maior que na população em geral. Ademais, a videofluoroscopia demonstra presença de aspiração silenciosa em 38% dos pacientes psiquiátricos que sobrevivem a um episódio de engasgo. Metade dos pacientes psiquiátricos com disfagia apresenta uma síndrome de comer rápido vista em associação a agitação, técnicas inadequadas de mastigação, manutenção de alimentos nas bochechas e déficit de atenção que caracterizam distúrbios psicóticos e retardo mental. A disfagia bradicinética, vista em 25% dos pacientes psiquiátricos com episódios de engasgo, é atribuída aos efeitos antidopaminérgicos e anticolinérgicos dos medicamentos psicotrópicos. Essa condição, caracterizada por movimentação reduzida da língua, tempo aumentado do trânsito oral, peristalse faríngea reduzida e retardo do início do reflexo da deglutição, é vista em pacientes com características neurológicas de parkinsonismo induzido por medicamentos (Cap. 409). A disfagia discinética (7% dos casos de engasgo), que ocorre geralmente em pacientes que usam medicamentos antipsicóticos em longo prazo, faz parte do espectro clínico da discinesia tardia (Cap. 410). O exame revela contrações involuntárias da língua e da musculatura perioral, descoordenação dos movimentos voluntários da língua e propulsão do bolo alimentar não contínua na fase oral. Nos demais pacientes a disfagia se deve a doença cerebrovascular (11%) ou a doença faríngea ou esofágica (7%).

A distonia laríngea, uma complicação ameaçadora à vida do tratamento com antipsicóticos, principalmente haloperidol e fenotiazinas, é produzida por uma contração espasmódica aguda dos músculos adutores da laringe. Os sintomas incluem desconforto respiratório, disfonia e estridor. O broncoespasmo induzido por neurolépticos pode preceder o início do estridor. Os pacientes geralmente mostram um desconforto subjetivo extremo, apertando a região cervical anterior. A maioria dos pacientes apresenta ainda outras distonias envolvendo a cabeça e o pescoço, incluindo torcicolo, retrocolo, trismo, protrusão da língua e desvio dos olhos para cima, para baixo e lateralmente. Geralmente sintomas e sinais se desenvolvem na primeira semana após o início ou aumento rápido da dose de medicamentos neurolépticos. Uma redução na dose de medicamentos anticolinérgicos ou antiparkinsonianos usados para prevenir ou tratar sintomas extrapiramidais pode também precipitar a distonia laríngea. Essa condição é mais comum entre jovens do sexo masculino e deve ser distinguida da epiglotite, edema anafilático ou alérgico de laringe, laringoespasmo, obstrução mecânica e estridor psicogênico. A administração intravenosa de difenidramina (dose inicial, 25 mg; pode ser repetida após cinco minutos se houver persistência dos sintomas) é o tratamento de escolha. A entubação endotraqueal raramente é necessária.

Neutropenia e Agranulocitose Induzidas por Medicamentos

Foi observada neutropenia induzida por medicamentos com contagem absoluta de neutrófilos menor que 1.500/μL durante tratamento com a maioria dos antipsicóticos de segunda geração (clozapina, olanzapina, risperidona e quetiapina) e estabilizadores do humor (carbamazepina, ácido valproico e lamotrigina), assim como alguns antidepressivos (tricíclicos e mirtazapina). A neutropenia induzida por clozapina ocorre em 4% a 5% dos pacientes nos primeiros seis meses do início do tratamento e progride para agranulocitose em 10% ou mais dos pacientes neutropênicos se o tratamento for mantido. *In vitro*, a toxicidade da clozapina necessita de peróxido e peroxidase, e o defeito na oxidação se relaciona a anormalidades no gene *NQO2* (quinona oxidorredutase) envolvido na desintoxicação da droga. O tratamento com a clozapina deve ser iniciado apenas se a contagem basal absoluta de neutrófilos for maior do que 1.500/μL. O uso concomitante de carbamazepina, inibidores da enzima conversora da angiotensina, sulfonamidas, propiltiouracil e mirtazapina deve ser evitado porque essas drogas podem produzir neutropenia e aumentar o risco de agranulocitose. O uso da clozapina deve ser interrompido, e o paciente, avaliado imediatamente para verificar se há febre, úlceras orais e sinais ou sintomas de infecção. Um hemograma completo deve ser obtido uma vez por semana nas primeiras 26 semanas e, após esse período, a cada duas semanas. A clozapina deve ser interrompida, e todos os medicamentos, reavaliados, se a contagem absoluta de neutrófilos cair abaixo de 1.500/μL. A granulocitose relacionada à clozapina é tratada com sucesso com fatores estimuladores de colônias de granulócitos (seja fator estimulante de colônias de granulócitos, seja de macrófagos-granulócitos).

A neutropenia também se associou a olanzapina, risperidona e quetiapina em pacientes que nunca fizeram uso de clozapina. O tratamento com estabilizadores do humor anticonvulsivantes, particularmente carbamazepina, associa-se a neutropenia e trombocitopenia dependentes de dose em aproximadamente 10% dos pacientes nos primeiros seis meses de tratamento, devendo-se solicitar hemograma completo duas vezes ao mês durante esse período para monitorização.

Síndrome Neuroléptica Maligna

A síndrome neuroléptica maligna, que ocorre em aproximadamente 0,2% dos pacientes em uso de neurolépticos, deve fazer parte do diagnóstico diferencial de febre e rabdomiólise (Cap. 113) em pacientes psiquiátricos (Tabela 434-3). A frequência é maior entre jovens do sexo masculino, pacientes subnutridos ou desidratados, pacientes com doença de Parkinson ou que são tratados parenteralmente com altas doses de neurolépticos em curtos períodos de tempo. Os principais critérios diagnósticos são temperatura elevada (superior a 40° C em 40% dos pacientes) e rigidez muscular difusa (variando de hipertonia leve até graus mais graves, como a "rigidez de cano de chumbo"). Além disso, dois ou mais dos seguintes achados são necessários para um diagnóstico definitivo: (1) instabilidade autonômica (taquicardia, pressão arterial elevada ou instável, hipotensão postural, diaforese, sialorreia e incontinência urinária), (2) alterações do estado mental (variando de confusão a mutismo ou coma), (3) leucocitose (até 20.000/mL) e (4) creatina quinase elevada (até 100.000 UI/L). Outras manifestações clínicas incluem bradicinesia, coreia, distonias, disfagia, disartria ou afonia, convulsões e tremores. A gravidade da rabdomiólise está relacionada aos níveis de creatina quinase e à presença de mioglobinemia, mioglobinúria, acidose metabólica e azotemia. O eletroencefalograma evidencia lentificação inespecífica em pouco mais da metade dos pacientes.

Tabela 434-3

Diagnóstico diferencial de síndrome neuroléptica maligna

Infecção do sistema nervoso central
Infecção em pacientes com parkinsonismo induzido por droga
Superdosagem de drogas (psicoestimulantes, antidepressivos, lítio, anticolinérgicos)
Abstinência de álcool ou drogas (benzodiazepínicos, barbitúricos, medicamentos antiparkinsonianos)
Efeitos colaterais drogas não psicotrópicas depressoras de dopamina (reserpina, metoclopramida, proclorperazina, prometazina)
Rebote colinérgico
Síndrome serotoninérgica
Tireotoxicose
Hipertermia maligna

O intervalo de tempo entre o início do tratamento e o aparecimento da síndrome neuroléptica maligna é geralmente curto, com 30% dos casos se desenvolvendo nas primeiras 48 horas e 96% dentro do primeiro mês de tratamento. A exceção parece ser a síndrome neuroléptica maligna associada à clozapina, com um intervalo médio de 50 dias. Por vezes a síndrome neuroléptica maligna é confundida com a catatonia grave (Cap. 397), mas os sinais catatônicos na síndrome neuroléptica maligna geralmente se restringem a mudez e acinesia. Além disso, hipertermia, rigidez, tremor e rabdomiólise não estão presentes nos pacientes com catatonia. Entretanto, é importante manter acompanhamento médico rigoroso dos pacientes catatônicos graves por apresentarem alto risco (22%) de desenvolver síndrome neuroléptica maligna.

Se não tratada, a síndrome neuroléptica maligna tem uma taxa de mortalidade de 10% como consequência de insuficiência renal aguda, pneumonia aspirativa, síndrome de angústia respiratória do adulto, coagulação intravascular disseminada e degeneração neuronal cerebelar. A maioria das fatalidades é evitável se o diagnóstico for feito precocemente, o agente neuroléptico for descontinuado com rapidez e o paciente for transferido imediatamente para uma unidade de terapia intensiva para tratamento específico e de suporte. A bromocriptina (2,5 mg três vezes ao dia via oral ou por tubo nasogástrico, podendo aumentar a dose em 2,5 mg três vezes ao dia até um máximo diário de 40 mg) ou amantadina (100 mg via oral ou por tubo nasogástrico duas vezes ao dia, podendo aumentar até 300 mg/dia em doses divididas) devem ser usadas em casos moderadamente graves e mantidos até que a rigidez muscular e anormalidades metabólicas apresentem melhora significativa. O relaxante de musculatura esquelética dantrolene (iniciar dose de 1 mg/kg endovenosamente, titulada até uma dose máxima de 10 mg/kg/dia dividida em três doses endovenosas ou orais) deve ser associado à bromocriptina ou amantadina, em pacientes que apresentarem características hipermetabólicas fulminantes e naqueles com rigidez muscular persistente, a despeito do uso de agonistas dopaminérgicos. A síndrome neuroléptica maligna refratária apresenta melhora após ECT.

Síndrome Serotoninérgica

A síndrome serotoninérgica (Cap. 432) é uma reação adversa a droga produzida principalmente por agonismo serotoninérgico excessivo de receptores de serotonina no sistema nervoso central e periférico, por drogas selecionadas (Tabela 434-4).[5] Em estudos de vigilância pós-comercialização dos antidepressivos mais recentes, a síndrome tem uma incidência de quatro casos por 10.000 pacientes/mês em pacientes que começam a tomar nefazodona, uma droga que inibe a captação neuronal de serotonina e noradrenalina, e também atua como um antagonista do receptor 5-hidroxitriptamina tipo 2 (5-HT_2). A síndrome também ocorre em 15% dos pacientes com superdosagem intencional de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs). A síndrome serotoninérgica é causada pela superestimulação dos receptores 5-HT_{1A} e também possivelmente 5-HT_2, devido ao excesso de agonistas ou precursores de serotonina, ao aumento da liberação de serotonina, à redução de sua recaptação e à diminuição de seu metabolismo. Casos graves da síndrome têm sido mais frequentemente relatados em pacientes tratados com inibidores da monoaminoxidase que tomaram dextrometorfano vendido sem receita médica, ou a metilenodioximetanfetamina ilegal (*ecstasy*), ou que iniciaram tratamento com inibidores da recaptação da serotonina, meperidina, ou antipsicóticos atípicos, como aripiprazol.

Tabela 434-4

Classes de medicamentos que produzem síndrome serotoninérgica em pacientes psiquiátricos

Inibidores seletivos de recaptação da serotonina
Inibidores da monoaminoxidase
Antipsicóticos atípicos
Antidepressivos heterocíclicos
Trazodona
Inibidores de recaptação dupla
Psicoestimulantes
Buspirona
Estabilizadores do humor
Analgésicos
Antieméticos
Antitussígenos
Suplementos dietéticos

Essa síndrome potencialmente fatal é caracterizada por mudanças no estado mental (variando de agitação a confusão e coma), instabilidade autonômica (taquicardia, aumento ou labilidade da pressão arterial, diaforese e diarreia), anormalidades neuromusculares (mioclonia, midríase, clônus ocular, rigidez, hiper-reflexia, tremores e calafrios) e hipertermia. Os sintomas ocorrem nas primeiras 24 horas ou, por vezes, poucos minutos após o início do uso do medicamento, mudança na dose, associação a nova droga ou tentativa de superdosagem. A morte pode ocorrer como consequência da rabdomiólise com insuficiência renal aguda, hipercalemia, coagulação intravascular disseminada e síndrome da angústia respiratória aguda. O diagnóstico diferencial inclui síndrome neuroléptica maligna, meningite viral ou bacteriana, ou encefalite, insolação (Cap. 109), síndrome tóxica por anticolinérgicos (Cap. 110) e abstinência de drogas (Cap. 34) ou de álcool (Cap. 33).

O manejo do quadro inclui a interrupção imediata dos medicamentos serotoninérgicos, tratamento de suporte abrangente e benzodiazepínicos para o controle da agitação e das mioclonias. O tratamento específico baseia-se no uso de ciproeptadina (um antagonista de receptor H_1 com propriedades antisserotoninérgicas e anticolinérgicas) e clorpromazina (um antagonista dos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_2). A dose inicial de ciproeptadina deve ser de 12 mg, administradas via oral ou por tubo nasogástrico, com doses adicionais de 2 mg a cada duas horas até a melhora dos sintomas ou atingir a dose máxima de 32 mg. A dose de manutenção habitual da ciproeptadina é de 8 mg três vezes ao dia. A clorpromazina (50 mg via intramuscular; pode ser repetida três ou quatro vezes ao dia e aumentada gradualmente até 400 mg/dia em doses divididas) está indicada nos pacientes com sintomas graves que requerem tratamento parenteral. Foi também observada melhora rápida após uso de doses únicas de olanzapina (10 mg por via sublingual). A clorpromazina e a olanzapina só devem ser utilizadas após a exclusão da síndrome neuroléptica maligna como possível diagnóstico.

Hiperprolactinemia Induzida por Antipsicóticos

A hiperprolactinemia induzida por medicamentos é provocada por antipsicóticos de primeira geração e por risperidona, sendo rara com outros antipsicóticos atípicos, como aripiprazol, olanzapina e ziprasidona. Em pacientes tratados com medicações antipsicóticas elevadoras da prolactina, os níveis hormonais estão acima do limite normal em 60% das mulheres e 40% dos homens. A hiperprolactinemia sintomática (Cap. 224) ocorre em aproximadamente um terço dos pacientes e está de modo geral associada a aumentos de dez vezes dos níveis hormonais basais. O excesso de prolactina leva à disfunção de seus tecidos-alvo (galactorreia, oligomenorreia e amenorreia, infertilidade, disfunção sexual e ginecomastia), assim como a um aumento do risco de desenvolvimento de câncer de mama, osteoporose e doença cardiovascular. O mecanismo da hiperprolactinemia relacionada aos antipsicóticos consiste na supressão da inibição da dopamina nas células lactotróficas hipotalâmicas. Exames de neuroimagem são necessários em pacientes sintomáticos e naqueles com níveis significativamente aumentados de prolactina, para a exclusão de possíveis tumores de hipófise e hipotálamo.

Polidipsia Psicogênica e Hiponatremia Induzida por Drogas

A hiponatremia, que está presente em aproximadamente 6% dos pacientes no momento da admissão para tratamento psiquiátrico em regime de internamento e é mais comum em pacientes mais velhos e naqueles com hipertensão, quase duplica o risco de deterioração médica.[6] O diagnóstico é muitas vezes adiado pelo fato de as manifestações tradicionais de hiponatremia, como letargia, inquietação, fraqueza e desorientação, se sobreporem às características típicas dos transtornos psiquiátricos.

Os pacientes com polidipsia psicogênica de forma geral apresentam hiposmolalidade sérica e uma urina maximamente diluída (osmolalidade urinária < 100 mOsm/L).[7] A incidência de polidipsia é de 20%, e a de intoxicação hídrica, de 5% em enfermarias de psiquiatria. A incontinência urinária e enurese noturna podem fazer parte das manifestações clínicas. O mecanismo de aumento da sede é pouco compreendido, mas pode estar relacionado a uma supressão incompleta do hormônio antidiurético (ADH) pelo hipotálamo, bem como uma resposta à sensação de boca seca consequente ao efeito anticolinérgico de muitos medicamentos psicotrópicos. O diagnóstico diferencial deve incluir efeito diurético, insuficiência renal, deficiência de corticosteroides e hipotireoidismo. Medidas estritas para restrição da ingesta hídrica geralmente são efetivas nos pacientes com hiponatremia moderada, enquanto a clozapina reduz a polidipsia e a intoxicação hídrica em casos refratários.

A síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético (SIADH) induzida por medicamentos relaciona-se predominantemente aos ISRSs. Experimentos com animais sugerem que o excesso de serotonina estimula a liberação de ADH, levando à hiponatremia, se a ingesta hídrica for suficiente. Outras drogas comumente usadas por pacientes psiquiátricos e que podem produzir SIADH incluem antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoaminoxidase, carbamazepina, antipsicóticos convencionais e de segunda geração, benzodiazepínicos, metadona e nicotina. Pacientes idosos, com índice de massa corpórea reduzido e aqueles com níveis de sódio plasmático basais inferiores a 138 mEq/L estão sob maior risco. O tempo médio entre o início da terapia com ISRS e o diagnóstico é de nove dias. A excreção urinária de sódio geralmente é superior a 20 mEq/L e a osmolalidade urinária é superior a 300 mOsm/L. Nos pacientes com hiponatremia leve assintomática, os ISRS podem ser continuados se o paciente for monitorado cuidadosamente e colocado sob restrição hídrica supervisionada. Para os pacientes que não toleram restrição de fluidos ou que têm hiponatremia sintomática com níveis séricos de sódio menores que 125 mEq/L, o uso de tolvaptano (inicialmente 15 mg, titulável para 30 ou 60 mg), um antagonista de receptor-V_2 da vasopressina, é eficaz.[A4]

Avaliação de Risco Antes da Eletroconvulsoterapia

A ECT é altamente efetiva no tratamento de depressão maior e outros distúrbios psiquiátricos refratários ao tratamento medicamentoso. O procedimento exige um curto período de anestesia geral com pentotal de sódio, etomidato ou propofol, e também demanda a paralisação muscular com succinilcolina, enquanto o paciente recebe ventilação por máscara com oxigênio suplementar e é monitorado por eletrocardiografia contínua e oximetria de pulso. Broncoespasmo pode suceder a indução anestésica, particularmente em pacientes com risco de comprometimento respiratório. Durante a estimulação elétrica do cérebro, a ativação parassimpática pode provocar bradicardia ou vários segundos de assistolia, o que pode ser evitado pela administração prévia intravenosa de glicopirrolato. O efeito parassimpático mantém-se até o início da convulsão acinética, quando o tônus simpático se eleva e produz taquicardia, aumento da pressão arterial e elevação da demanda miocárdica por oxigênio. Essas alterações podem ser corrigidas por administração intravenosa de esmolol. Ao mesmo tempo, como consequência da intensificação da taxa metabólica neuronal, há uma elevação do fluxo sanguíneo cerebral, causando um aumento da pressão intracraniana. Esse tônus simpático aumentado pode provocar isquemia miocárdica, taquiarritmias e ruptura potencial de aneurismas aórticos ou intracranianos associados à ECT. A pressão intracraniana elevada pode provocar herniação cerebral em pacientes com lesões expansivas. Os pacientes idosos apresentam maior taxa de confusão prolongada, arritmias e quedas após a ECT. Uma avaliação médica estruturada antecedendo a ECT pode identificar riscos e complicações potenciais (Fig. 434-1). Todos os esforços devem ser feitos para otimizar as condições clínicas do paciente antes da realização da ECT. Os pacientes de alto risco devem ser submetidos à ECT em local que permita acesso imediato à unidade de terapia intensiva, e não em um hospital psiquiátrico independente, sem esse tipo de suporte. Apenas os medicamentos essenciais devem ser administrados, acompanhados de pequena quantidade de líquido até seis horas antes da realização da ECT. O uso de medicamentos que interferem no limiar convulsivo, como lidocaína, teofilina, fenotiazina, antidepressivos tricíclicos e benzodiazepínicos, deve ser interrompido antes da realização do procedimento. A associação de uma boa avaliação de risco pré-ECT, anestesia cuidadosa e monitorização pós-ECT resultam em taxa de complicações graves de apenas 0,9% e praticamente nenhuma fatalidade.

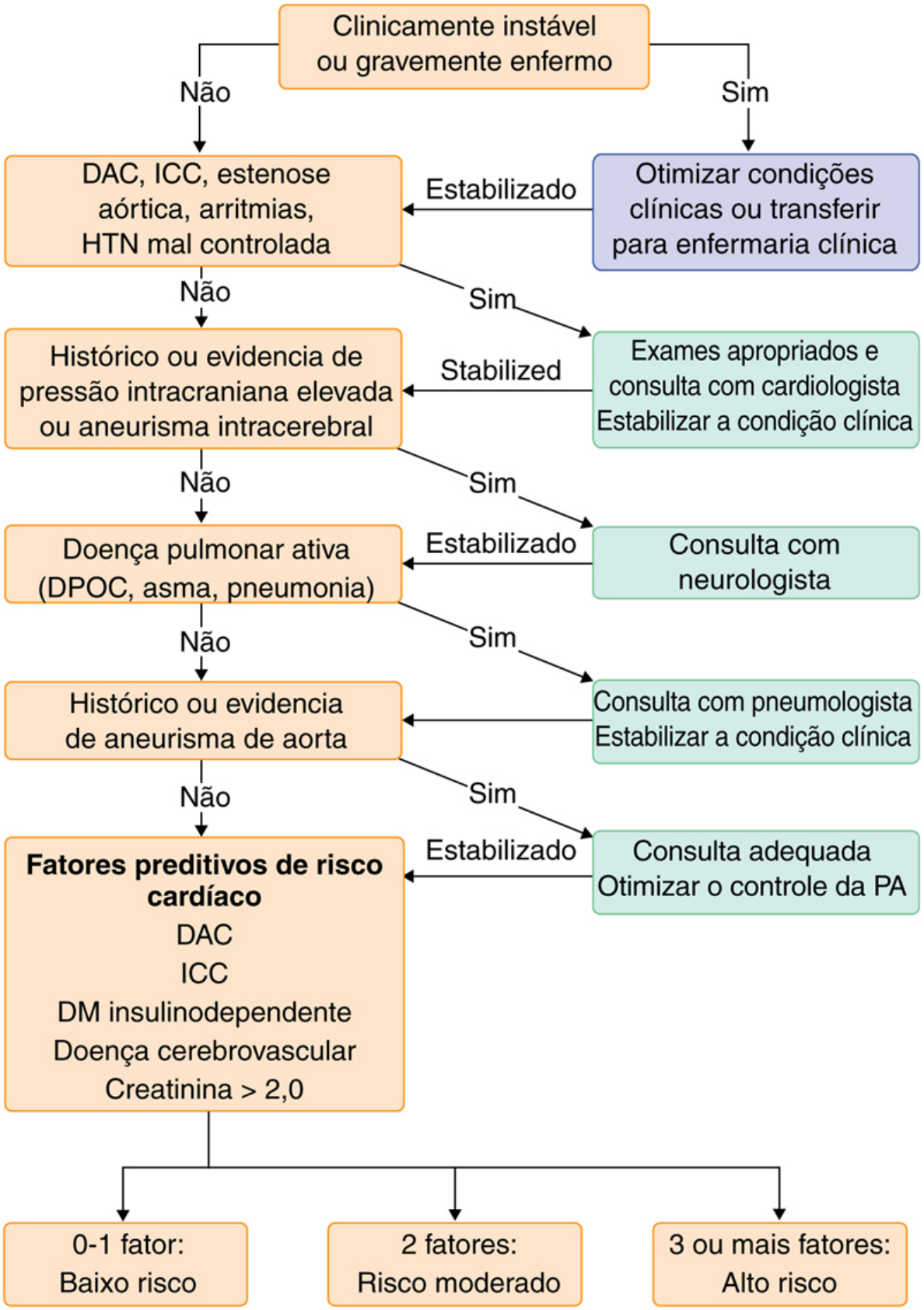

FIGURA 434-1 **Avaliação de risco antes da eletroconvulsoterapia.**
PA = pressão arterial; DAC = doença arterial coronariana; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; DM = diabetes melito; HTN = hipertensão. (Modificado de Frederickson A, Manu P. Risk assessment prior to electroconvulsive therapy. In Manu P, Suarez RE, Barnett BJ, eds.*Handbook of Medicine in Psychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2006:687-700.)

Grau A

Referência de Grau A

A1. Chen CH, Huang MC, Kao CF, et al. Effects of adjunctive metformin on metabolic traits in nondiabetic clozapine-treated patients with schizophrenia and the effect of metformin discontinuation on body weight: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2013;74:e424–e430.

A2. Wu RR, Zhao JP, Guo XF, et al. Metformin addition attenuates olanzapine-induced weight gain in drug-naïve first-episode schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2008;165:352–358.

A3. Stroup TS, Byerly MJ, Nasrallah HA, et al. Effects of switching from olanzapine, quetiapine, and risperidone to aripiprazole on 10-year coronary heart disease risk and metabolic syndrome status: results from a randomized controlled trial. *Schizophr Res*. 2013;146:190–195.

A4. Josiassen RC, Goldman M, Jessani M, et al. Double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of a vasopressin V_2-antagonist in patients with schizophrenia and hyponatremia. *Biol Psychiatry*. 2008;54:1097–1100.

Referências Gerais

1. Bradford DW, Cunningham NT, Slubicki MN, et al. An evidence synthesis of care models to improve general medical outcomes for individuals with serious mental illness: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2013;74:e754–e764.
2. Manu P, Asif M, Khan S, et al. Risk factors for medical deterioration of psychiatric inpatients: opportunities for early recognition and prevention. *Compr Psychiatry*. 2012;53:968–974.
3. Rayner L, Matcham F, Hutton J, et al. Embedding integrated mental health assessment and management in general hospital settings: feasibility, acceptability and the prevalence of common mental disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36:318–324.
4. Manu P, Correll CU, van Winkel R, et al. Prediabetes in patients treated with antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*. 2012;73:460–466.
5. Alusik S, Kalatova D, Paluch Z. Serotonin syndrome. *Neuro Endocrinol Lett*. 2014;35:265–273.
6. Manu P, Ray K, Rein JL, et al. Medical outcome of psychiatric inpatients with admission hyponatremia. *Psychiatry Res*. 2012;198:24–27.
7. Atsariyasing W, Goldman MB. A systematic review of the ability of urine concentration to distinguish antipsychotic- from psychosis-induced hyponatremia. *Psychiatry Res*. 2014;217:129–133.

SEÇÃO XXVIII

Doenças cutâneas

Capítulo 435: Estrutura e função da pele

Capítulo 436: Exame da pele e uma abordagem para o diagnóstico de doenças da pele

Capítulo 437: Princípios de tratamento das doenças cutâneas

Capítulo 438: Eczemas, fotodermatoses, doenças papuloescamosas (incluindo as fúngicas) e eritemas figurados

Capítulo 439: Doenças maculosas, papulosas, vesicobolhosas e pustulosas

Capítulo 440: Urticária, reações de hipersensibilidade a drogas, nódulos e tumores e doenças atróficas

Capítulo 441: Infecções, hiperpigmentação e hipopigmentação, dermatologia regional e lesões distintas na pele negra

Capítulo 442: Doenças capilares e ungueais

Estrutura e função da pele

David H. Chu

A pele, como o maior órgão do corpo, é uma entidade multifuncional complexa com várias especializações regionais que proporciona ao seu hospedeiro tanto proteção em relação ao ambiente quanto interação com este. A pele não é somente um escudo impenetrável contra os danos externos, mas também um arranjo dinâmico, complexo e integrado de células, tecidos e elementos da matriz que, em conjunto, realizam uma variedade de funções, como a seguir:

- *Proteção física/mecânica*: A epiderme, que é a camada externa seletivamente permeável que recobre a pele, ajuda a regular a perda de água e proporciona uma barreira física contra danos externos. A derme subjacente fornece força mecânica à pele.
- *Termorregulação*: Glândulas sudoríparas écrinas medeiam a excreção de água, e essa evaporação é fundamental para a termorregulação. A vasculatura cutânea também ajuda na troca de calor por meio da vasoconstrição e vasodilatação.
- *Vigilância imunológica*: Células residentes e transitórias do sistema imune proporcionam uma das defesas mais iniciais contra doenças infecciosas, toxinas e células com transformação maligna.
- *Sensibilidade*: Terminações nervosas e aparelho sensitivo especializado incorporados na pele fornecem estímulos sensoriais como dor e prurido.
- *Aparência externa*: Os contornos, textura, pigmento e variações regionais da pele são essenciais para a aparência externa de um indivíduo e sua percepção pelos outros.

Essas várias funções da pele são mediadas por uma ou mais das suas regiões principais —epiderme, derme e gordura subcutânea (Fig. 435-1). Essas subdivisões anatômicas são unidades funcionais interdependentes, cada uma dependente de seu tecido circunjacente e conectada a este para regulação e modulação da estrutura e função normal em níveis de organização molecular, celular e tecidual.

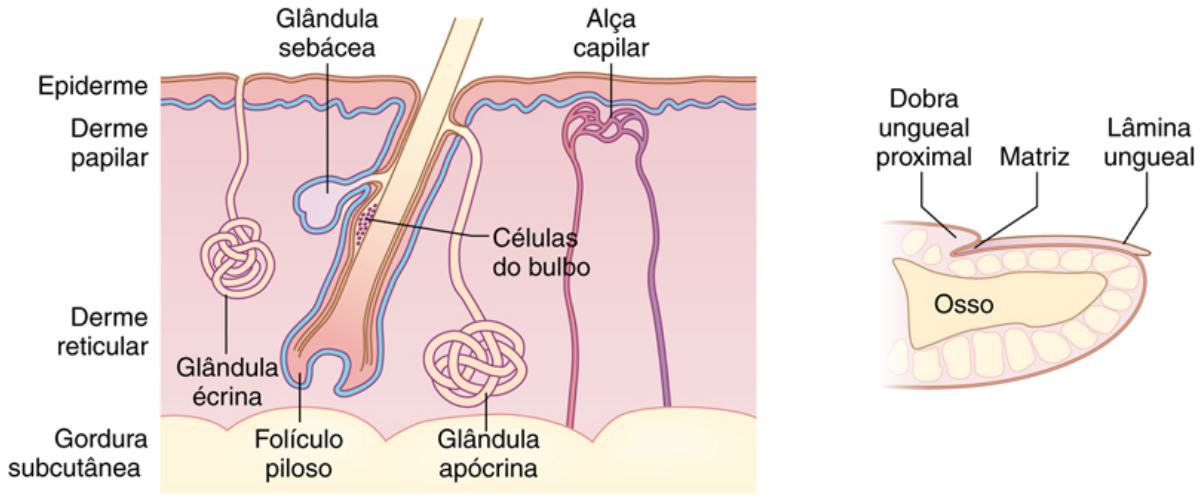

FIGURA 435-1 Estrutura geral da pele e dos anexos epidérmicos.
A epiderme é a camada da pele mais externa, localizada no topo da derme através de uma zona da membrana basal. Os anexos epidêmicos são estruturas especializadas e incluem as glândulas écrinas e apócrinas, glândulas sebáceas, pelos e unhas. Alças capilares atravessam a derme em direção à sua porção mais superficial para difusão e transporte.

Enquanto a epiderme e seu estrato córneo externo constituem uma grande parte da barreira física fornecida pela pele, a integridade estrutural da pele como um todo é primariamente atribuível à derme e ao tecido subcutâneo. Atividades antimicrobianas são proporcionadas pelo sistema imune inato e células de Langerhans epidérmicas apresentadoras de antígenos, por células imunes circulantes que migram dos vasos sanguíneos para a derme e por células dendríticas apresentadoras de antígenos da derme. As células mais superficiais da epiderme fornecem a maior parte da proteção contra a irradiação ultravioleta (UV) (Cap. 20). Sensibilidade emana dos nervos que atravessam inicialmente a gordura subcutânea em direção à derme e epiderme antes de terminar em órgãos receptores especializados ou terminações nervosas livres. Os maiores vasos sanguíneos da pele são encontrados na gordura subcutânea, onde transportam nutrientes e células imunes circulantes. Os linfáticos cutâneos, que também cursam através da derme e gordura subcutânea, filtram detritos e regulam a hidratação tecidual. A pigmentação da pele é regulada por melanócitos, enquanto o dano actínico e o envelhecimento são influenciados pela epiderme, derme e gordura subcutânea.

Epiderme

Diferenciação Epidérmica

A epiderme, que é a camada mais externa da pele, é composta primariamente por queratinócitos que se diferenciam para formar um epitélio escamoso estratificado.[1] A epiderme é uma estrutura renovada que dá origem a derivados especializados conhecidos como *apêndices* — unidades pilossebáceas, glândulas sudoríparas e unhas. Os queratinócitos dentro da epiderme são organizados em quatro camadas, nomeadas tanto pela sua posição quanto pelas suas propriedades estruturais (Fig. 435-2). As células se desenvolvem a partir da camada basal e depois sofrem alterações bioquímicas e morfológicas programadas que acabam por resultar na formação do estrato córneo mais externo, que serve como um escudo endurecido contra o ambiente do hospedeiro. Melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel formam o conjunto de células que residem dentro das diferentes camadas da epiderme. Algumas diferenças regionais na epiderme e seus apêndices são prontamente aparentes (p. ex., espessura da pele palmoplantar e do tronco comparada à da pálpebra), enquanto outras diferenças são evidentes somente no nível microscópico ou bioquímico (p. ex., expressão diferenciada de queratinas na pele dorsal comparada com a volar).

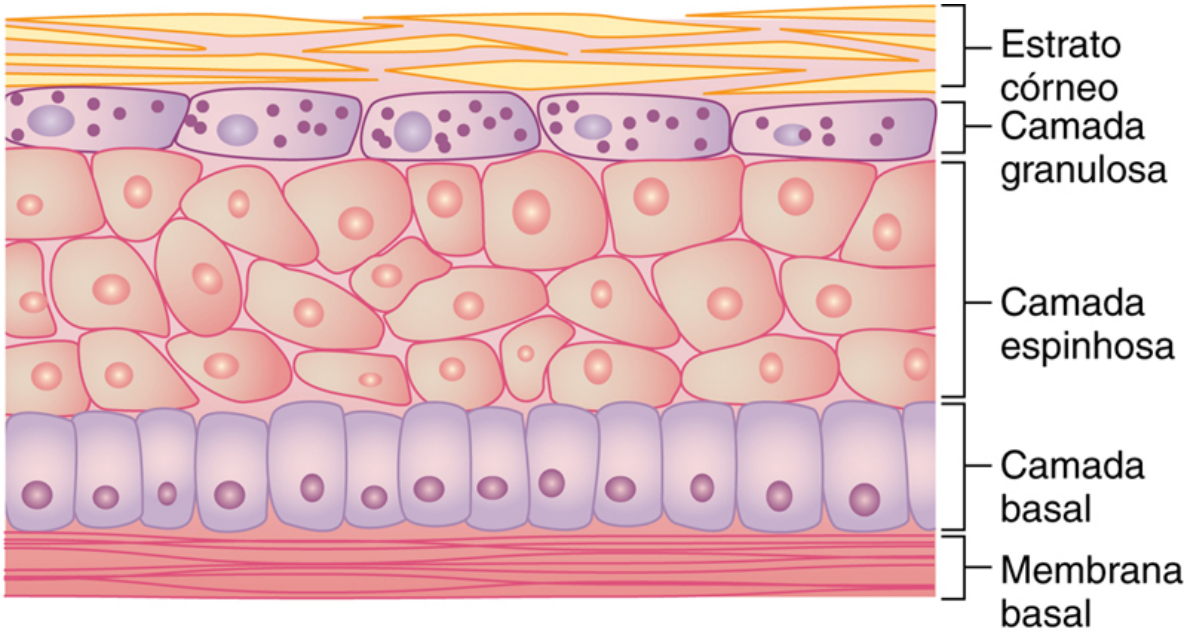

FIGURA 435-2 Epiderme e suas camadas de diferenciação.

Camada Basal

A camada basal, que é a camada germinativa da epiderme, contém células proliferativas que dão origem aos níveis mais diferenciados da epiderme. A diferenciação de queratinócitos (queratinização) é uma série complexa de alterações morfológicas e metabólicas regulada, geneticamente programada, cujo produto é um envelope cornificado com diferenciação terminal que consiste em queratinócitos mortos (corneócitos) e contém uma membrana plasmática reforçada por proteínas com lipídios de superfície associados.

Todas as células epiteliais possuem filamentos intermediários conhecidos como queratinas. As queratinas servem inicialmente a uma função estrutural, e são expressas em pares heteropolímeros obrigatórios, específicos por região e função, num padrão que é determinado pelo tipo de célula, tecido, estágio do desenvolvimento, estágio de diferenciação e tipo de doença (E-Tabela 435-1). O papel essencial dessas moléculas é reforçado pelas numerosas manifestações de doenças que se apresentam devido a mutações nos seus genes.

E-Tabela 435-1

Expressão da ceratina e doenças associadas

PARES DE CERATINA	PADRÃO DE EXPRESSÃO	FENÓTIPO DA DOENÇA
K1/K10	Ceratinócitos suprabasais	Eritrodermia ictiosiforme congênita bolhosa; PPK não epidermolítica difusa
K1/K9	Ceratinócitos suprabasilares palmoplantares	PPK epidermolítica
K2e/K10	Camadas espinhosas superior e granular	Ictiose bolhosa de Siemens
K3/K12	Córnea	Distrofia de córnea de Meesmann
K4/K13	Epitélio da mucosa	Nevo esponjoso branco
K5/K14	Ceratinócitos basais	Epidermólise bolhosa simples
K6a/K16	Bainha externa do pelo, ceratinócitos hiperproliferativos, ceratinócitos palmoplantares	Paquioníquia congênita tipo I; PPK não epidermolítica focal
K6b/K17	Leito ungueal, apêndices epidérmicos	Paquioníquia congênita tipo II; esteatocistoma multiplex
K8/K18	Epitélio simples	Cirrose criptogênica

PPK = Ceratose palmoplantar

As células basais aderem-se à sua lâmina basal subjacente através de filamentos de queratinas nos hemidesmossomos (E-Fig. 435-1) da zona da membrana basal. Elas também se ligam umas às outras e a outros queratinócitos através dos desmossomos, que são junções especializadas necessárias para a integridade da epiderme. Os queratinócitos também possuem melanossomos — vacúolos que contêm pigmento sintetizado pelos melanócitos e são transferidos aos queratinócitos por fagocitose. Este pigmento ajuda a proteger contra o dano causado pela radiação UV e contribui para a coloração macroscópica da pele.

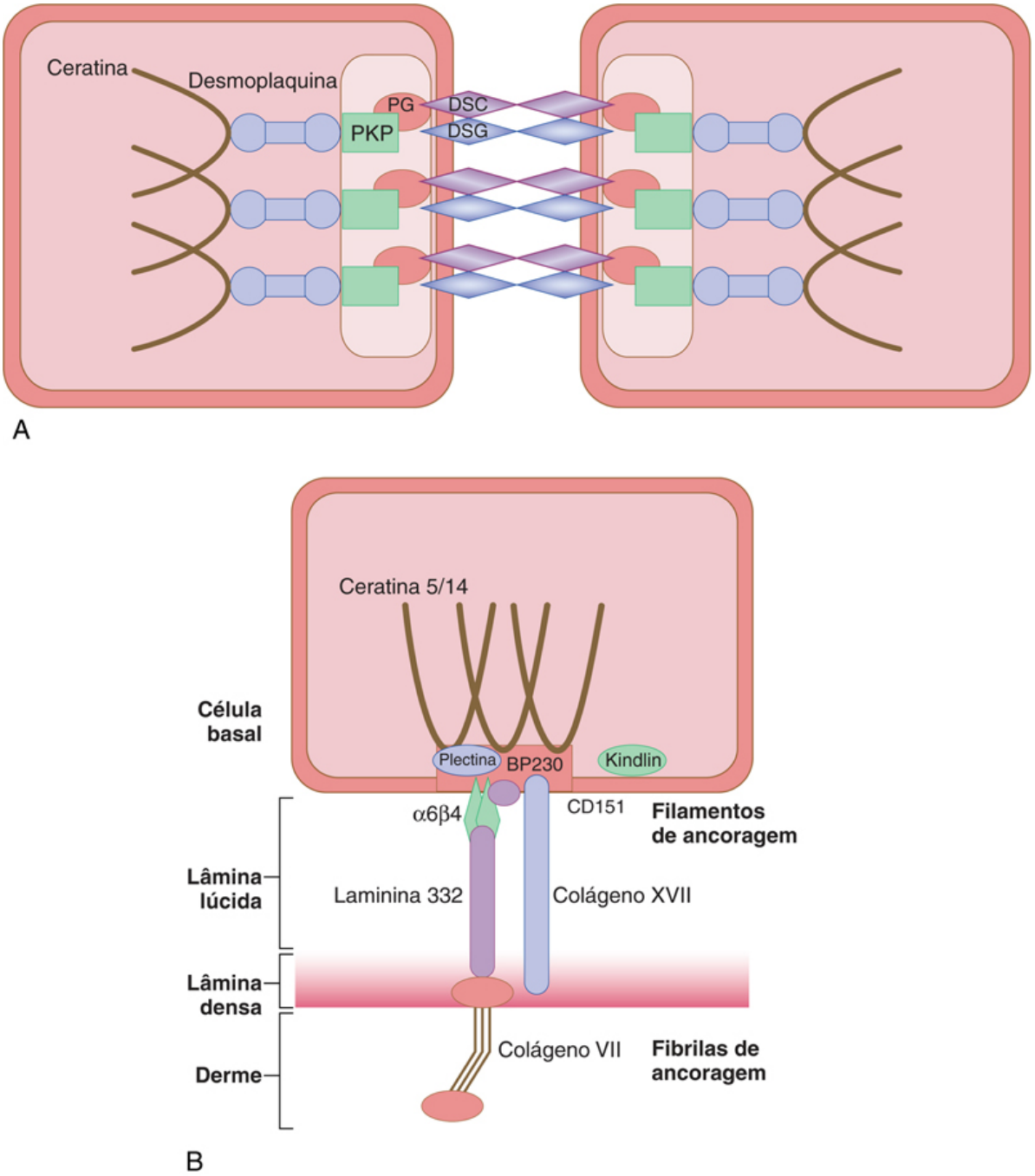

E-FIGURA 435-1 Aderência na epiderme.
A adesão das células C entre ceratinócitos é alcançada através dos desmossomas **(A),** enquanto os ceratinócitos das células basais se ligam à lâmina basal através de hemidesmossmas **(B).** Alfa6β4 = integrina alfa6β4; DSC = desmocolina; DSG = desmogleína; PG = placoglobina; PKP = placofilina. Observe que kindlin-1 é uma proteína de adesão que foi localizada não para hemidesmossomas, mas sim para contatos focais, complexos de aderência que facilitam a associação do citoesqueleto de actina à membrana basal.

Na epiderme, a maior quantidade de atividade mitótica ocorre na camada basal. Estudos de cinética celular sugerem que queratinócitos basais diferentes possuem potenciais proliferativos diferentes, e estudos *in vivo* e *in vitro* sugerem a existência de células-tronco longevas na epiderme. Pelo fato de as células basais poderem crescer em cultura tecidual e ser usadas para reconstituir epiderme suficiente para cobrir toda a superfície de pele de pacientes queimados, estas células-tronco longevas parecem ter potencial proliferativo extenso.

Camada Espinhosa

A camada espinhosa é caracterizada pela presença de desmossomos abundantes, que são essenciais para a intensa adesão epidérmica e lembram "espinhos" intercelulares sob o microscópio óptico. A clássica doença vesicobolhosa pênfigo vulgar (Cap. 439) resulta de ruptura desmossômica.

Camada Granulosa

A camada granulosa, assim conhecida devido aos abundantes grânulos de querato-hialina presentes na células que a constituem, representa uma fase intermediária da diferenciação dos queratinócitos. Esta camada é onde vários componentes estruturais vão formar o envelope celular cornificado da barreira epidérmica, assim como várias proteínas que processam estes componentes. Os grânulos de querato-hialina são compostos principalmente de pró-filagrina, filamentos de queratina e loricrina. A pró-filagrina é quebrada em monômeros de filagrina, que se agregam à queratina para formar macrofilamentos. Finalmente, a filagrina é degradada em moléculas que contribuem para a hidratação do estrato córneo e ajudam a filtrar a radiação UV. Loricrina, uma proteína rica em cisteína, é liberada dos grânulos de querato-hialina e então se liga às estruturas desmossômicas. A loricrina subsequentemente passa por ligação cruzada com a membrana plasmática através de transglutaminases teciduais para ajudar a formar o envelope celular cornificado.

O Estrato Córneo

O estágio final da diferenciação granular celular em um corneócito envolve a morte programada da própria célula, um processo durante o qual quase todos os componentes celulares são destruídos, com exceção dos filamentos de queratina e da filagrina da matriz. As células eventualmente expulsam seus núcleos e se tornam um estrato córneo achatado que proporciona proteção mecânica e uma barreira à perda de água ou à entrada de substâncias solúveis do ambiente.

A barreira do estrato córneo é formada por um sistema de dois compartimentos de corneócitos depletados de lipídios e ricos em proteína, rodeados por uma matriz lipídica extracelular contínua. A matriz lipídica extracelular é responsável principalmente pela regulação da permeabilidade, descamação, atividade peptídica

antimicrobiana, exclusão de toxinas e absorção química seletiva. Em comparação, os corneócitos promovem o reforço mecânico, hidratação, iniciação de inflamação mediada por citocinas e proteção contra o dano causado pelos raios UV.

Mutações nas enzimas transglutaminase e nas proteínas estruturais como filagrina e loricrina causam as ictioses e os ceratodermas, que ocorrem quando uma barreira epidérmica malformada, tanto estrutural quanto funcionalmente, causa hiperqueratose e escamação, alterações na permeabilidade de água e regulação de temperatura e aumento da suscetibilidade a infecções. Pacientes com mutação da filagrina estão mais suscetíveis ao desenvolvimento de dermatite atópica.[2] As sequelas dessas mutações reforçam a importância da epiderme e do estrato córneo na manutenção da homeostase tecidual e do organismo.

Adesão Epidérmica

Os queratinócitos são mantidos juntos por uma variedade de junções intercelulares, incluindo junções íntimas, junções comunicantes, junções aderentes e desmossomos. Redes complexas de proteína formam cada um desses tipos de junção, e mutações genéticas podem ter efeitos significativos na função da epiderme (E-Tabela 435-1).

Junções íntimas determinam a permeabilidade por meio da regulação da distribuição de moléculas solúveis em água entre as células adjacentes. As proteínas estruturais primárias nessas junções são as claudinas, e mutações na claudina-1 podem causar uma forma sindrômica de ictiose.

Junções comunicantes, formadas principalmente por conexinas, permitem que pequenas moléculas e corrente elétrica passem entre células adjacentes. Mutações da conexina podem causar uma série de fenótipos em síndromes genéticas, como a síndrome ceratite-ictiose-surdez.

Junções aderentes são estruturas transmembrânicas que estão associadas ao citoesqueleto de actina. As interações extracelulares são reações dependentes de cálcio entre as caderinas. Estas proteínas caderinas associam-se a um complexo intracelular incluindo p120ctn, β-catenina e placoglobina. Identificou-se que a placoglobina e a p-caderina estão mutadas em duas condições genéticas, na doença de Naxos (placoglobina) e na hipotricose com distrofia macular juvenil (p-caderina).

Desmossomos são junções célula-célula que proporcionam força e rigidez às células (E-Fig. 435-1). Eles também participam na diferenciação e no desenvolvimento da pele e do tecido. Três famílias de proteínas formam os desmossomos — as proteínas armadillo (como a placoglobina e placofilinas), caderinas (incluindo desmocolinas e desmogleínas) e plaquinas (desmoplaquina, envoplaquina, periplaquina, plectina, BPAG1, corneodesmosina e fator de ligação cruzada da actina do microtúbulo). Várias doenças genéticas envolvem mutações nesses genes de codificação de proteína, como a displasia ectodérmica-síndrome da fragilidade da pele (placofilina-1). Além disso, doenças com autoanticorpos (p. ex., penfigoide bolhoso e pênfigo vulgar) e infecções bacterianas (p. ex., impetigo bolhoso e síndrome da pele escaldada estafilocócica) podem inativar essas proteínas, resultando desta forma em várias alterações de adesão que se manifestam clinicamente como fragilidade da pele e doenças bolhosas.

O cálcio é um mediador importante da adesão celular, como evidenciado nas doenças de Hailey-Hailey e de Darier, nas quais mutações nos genes que codificam os transportadores de cálcio alteram a distribuição de cálcio, resultando desta forma na desconexão epidérmica característica e em formação de bolhas. Muitas das proteínas envolvidas na adesão célula-célula também precisam de cálcio para as suas propriedades de ligação ou adesão.

Não Queratinócitos da Epiderme

Os melanócitos sintetizam a molécula de pigmento melanina, que possui um papel crucial na absorção e mitigação do dano causado pelos raios UV à pele e tecidos subjacentes.[3] Várias enzimas convertem o aminoácido tirosina em diferentes formas de melanina, que depois são separadas em organelas ligadas à membrana conhecidas como melanossomos. Esses melanossomos são, então, transportados para a ponta dos dendritos melanocíticos e subsequentemente transferidos para os queratinócitos adjacentes. Os melanócitos são células de origem neuroendócrina que não são células intrínsecas da pele, mas que migraram para lá nas fases iniciais do desenvolvimento.

A função dos melanócitos tem sido evidenciada por desordens no número ou função dos melanócitos. A doença dermatológica clássica, o vitiligo (Cap. 441), é causada pela depleção autoimune de melanócitos, mas doenças de pigmentação podem ser causadas por disfunção em qualquer um dos passos da melanogênese. Por exemplo, várias formas de albinismo oculocutâneo resultam de defeitos na síntese de melanina, enquanto subtipos da síndrome de Griscelli (hipopigmentação da pele e cabelos, albinismo ocular e alterações neurológicas) resultam de mutações envolvidas na transferência lisossômica e melanossômica de pigmento para os queratinócitos. Interações queratinócito-melanócito são críticas para a homeostase e diferenciação dos melanócitos, influenciando a proliferação, dendricidade e melanização.

As células de Merkel, que são mecanorreceptores, estão localizadas em sítios de alta sensibilidade tátil, incluindo a pele dos dedos, lábios, regiões da cavidade oral e folículo piloso. Ultraestruturalmente, as células de Merkel são facilmente identificadas pelos grânulos nucleares densos ligados à membrana que contêm substâncias semelhantes a neurotransmissores e marcadores de células neuroendócrinas. Neoplasias derivadas das células de Merkel são particularmente agressivas e de difícil tratamento.

As células de Langerhans são células dendríticas processadoras e apresentadoras de antígenos na epiderme, geralmente em posição suprabasal. Apesar de não pertencerem unicamente à epiderme, elas formam de 2% a 8% da população celular total da epiderme. As células de Langerhans, que apresentam antígenos para as células T da epiderme, estão implicadas na dermatite de contato alérgica, leishmaniose cutânea e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). As células de Langerhans estão diminuídas na epiderme de pacientes com doenças como psoríase, sarcoidose e dermatite de contato, e elas têm a sua função comprometida pela radiação UV, especialmente UVB.

Células não Residentes da Epiderme

Células imunes circulantes que passam através da pele possuem papéis-chave no controle de infecção e vigilância imunológica. A ativação de células T γ-δ na epiderme é um passo importante na cicatrização de feridas. Avanços recentes no tratamento do melanoma (Cap. 203) têm como alvo moléculas coestimulatórias de células T, reforçando desta forma a importância deste subtipo de células imunes nas respostas do hospedeiro à malignidade.

Anexos Epidérmicos

Os anexos epidérmicos, incluindo o folículo piloso, unhas, glândulas sebáceas, glândulas écrinas e glândulas apócrinas (Fig. 435-1), são estruturas especializadas que possuem funções únicas particulares.

As glândulas écrinas estão presentes em todas as partes da pele, mas elas são encontradas em maior concentração nas palmas, solas e cabeça. As glândulas écrinas, que são essenciais para a termorregulação, secretam uma solução aquosa que inclui cloreto de sódio, ureia, ácido úrico, potássio e imunoglobulinas. A secreção é controlada por nervos simpáticos colinérgicos.

As glândulas apócrinas, ou glândulas do odor, são encontradas na axila, genitália externa, aréola e área perianal. A secreção destas glândulas aumenta com o medo, excitação sexual e outras situações que resultam em aumento da tensão.

A unidade da unha (Cap. 442) consiste em uma matriz ungueal, lâmina ungueal e leito ungueal. A matriz ungueal proximal é um epitélio germinativo organizado que produz a lâmina ungueal queratinizada. O leito ungueal, que é um epitélio especializado localizado sob a lâmina ungueal, liga a lâmina ungueal ao dígito.

As glândulas sebáceas são encontradas em toda a derme com exceção das palmas e plantas. Muitas dessas glândulas esvaziam seu conteúdo através de um ducto para dentro do lúmen dos folículos pilosos. Em certas áreas do corpo, as glândulas estão presentes na ausência de pelos (glande peniana, lábios, pequenos lábios e pálpebras). As secreções sebáceas incluem triglicerídeos, ésteres de colesterol, esqualeno, colesterol e ácidos graxos.

Os folículos pilosos sofrem um programa cuidadosamente orquestrado de diferenciação e proliferação cíclica. O bulbo do folículo piloso consiste em células-tronco pluripotentes que podem dar origem a todas as camadas do folículo e haste do pelo, assim como à epiderme em certas condições de reparo de feridas. O ciclo do pelo (Cap. 442) é constituído por fases de crescimento (anagênica), involução (catagênica), repouso (telogênica) e, por fim, liberação (exogênica) do folículo piloso maduro.

Junção dermoepidérmica

A junção dermoepidérmica é uma zona da membrana basal que forma a interface entre a epiderme e a derme. As principais funções da junção dermoepidérmica são fazer a ligação entre a epiderme e a derme e proporcionar resistência contra forças de corte externas. Esta junção serve de suporte para a epiderme, determina a polaridade do crescimento, direciona a organização do citoesqueleto nas células basais, fornece sinais de desenvolvimento e serve como uma barreira semipermeável.

A junção dermoepidérmica pode ser subdividida em três redes supramoleculares: complexo filamentoso de ancoramento hemidesmossômico, membrana basal e fibrilas de ancoragem. O papel crucial desta região na manutenção da integridade estrutural da pele pode ser exemplificado pelo grande número de mutações ou inativações funcionais que causam as doenças bolhosas[4,5] (E-Tabela 435-2). Por exemplo, uma clivagem de um queratinócito basal dentro da junção dermoepidérmica superficial causa epidermólise bolhosa simples. Anormalidades dentro das regiões da lâmina lúcida e lâmina densa causam epidermólise bolhosa juncional e anormalidades dentro da sublâmina densa/filamentos de ancoragem causam as bolhas profundas da epidermólise bolhosa distrófica.

E-Tabela 435-2

Componentes de hemidesmossomas e da zona da membrana basal (zmb) nas doenças de pele

REGIÃO DA ZMB	PROTEÍNAS	DOENÇAS ADQUIRIDAS	DOENÇAS HEREDITÁRIAS
Proteínas do citoesqueleto	Ceratinas 5 e 14		EB simples
Proteína da placa do hemidesmossoma	BPAG11/BP230 Plectina	Penfigoide bolhoso Penfigoide bolhoso, penfigoide cicatricial	EB simples
Outras proteínas do complexo de adesão intracelular	Kindlin-1		Síndrome de Kindler
Componentes transmembrana do hemidesmossoma	Colágeno XVII/ integrina BP180 alfa6β4 CD151	Penfigoide bolhoso, penfigoide cicatricial, dermatose por IgA linear, penfigoide gestacional Penfigoide bolhoso, penfigoide cicatricial	EBJ não Herlitz EBJ w/ atresia pilórica EB pré-tibial, nefrite, surdez, β-talassemia minor
Proteínas de filamento de ancoragem	Laminina 332	Penfigoide cicatricial	EBJ-Herlitz EBJ não Herlitz
	Ectodomínio do colágeno XVII	Dermatose por IgA linear, penfigoide bolhoso	EBJ não Herlitz
Proteínas de fibrilas de ancoragem	Colágeno VII	EB adquirida	EB distrófica

EB = epidermólise bolhosa; EBJ = EB juncional; ZMB = zona de membrana basal.

Derme

A derme, que constitui o volume da pele e promove sua flexibilidade e força mecânica, é um sistema integrado de elementos do tecido conjuntivo que acomoda redes de nervos e vasos sanguíneos. A derme possui duas regiões principais: a derme papilar superior e a derme reticular mais profunda. A derme papilar, que geralmente não é mais do que o dobro da espessura da epiderme, localiza-se logo abaixo desta e ondula o seu contorno. A derme reticular, que forma a maior parte do tecido dérmico, é composta principalmente por colágeno e elastina. O plexo subpapilar, um plano horizontal de vasos, marca o limite entre a derme papilar e reticular. O limite mais inferior da derme reticular é definido pela transição do seu tecido conjuntivo fibroso para o tecido conjuntivo adiposo da gordura subcutânea.

Matriz Dérmica do Tecido Conjuntivo

O colágeno, que forma a maior parte da porção acelular da derme, proporciona tanto força tênsil quanto elasticidade. Os colágenos intersticiais periodicamente unidos são responsáveis pela maior parte do colágeno na derme adulta (tipo I, 80% a 90%; III, 8% a 12% e V, < 5%). O colágeno tipo IV está confinado à lâmina basal da junção dermoepidérmica, vasos sanguíneos e anexos epidérmicos. O colágeno tipo VI está associado a fibrilas e espaços interfibrilares. O colágeno tipo VII formas as fibrilas de ancoragem na junção dermoepidérmica. As doenças clássicas da função do colágeno são os vários subtipos da síndrome de Ehlers-Danlos (Cap. 260),[6] uma coleção heterogênea de doenças caracterizada por hipermobilidade das articulações, extensibilidade cutânea, alteração na formação de cicatrizes e friabilidade tecidual.

O tecido conjuntivo elástico é uma malha molecular complexa que inclui elastina e fibrilina e que se estende da lâmina densa da junção dermoepidérmica ao longo da derme e em direção ao tecido conjuntivo da gordura subcutânea. As fibras elásticas fazem a pele voltar à sua configuração normal após ter sido esticada ou deformada. Mutações na elastina, que é o componente da fibra elástica da matriz, causa a doença *cutis laxa*, uma doença caracterizada pelo enrugamento da pele, que apresenta pouca extensibilidade e se pendura em dobras moles, especialmente perceptíveis no pescoço, axila e virilha. Mutações no gene que codifica a fibrilina, um componente da microfibrila, estão implicadas na síndrome de Marfan (Cap. 260). As fibras elásticas estão geralmente localizadas entre os feixes de fibras colágenas, embora, em certas condições patológicas, como na síndrome de Buschke-Ollendorff (dermatofibrose lenticular disseminada), tanto as fibras elásticas quanto colágenas ficam reunidas dentro do mesmo feixe, resultando desta forma na formação de característicos nevos benignos de tecido conjuntivo e osteopoiquilose.

Pseudoxantoma elástico (Cap. 260), que é caracterizado pela perda de elasticidade cutânea e fibras elásticas calcificadas, é resultado de mutações no ABCC6, um transportador transmembrânico na família de transportadores cassete de ligação ao ATP, apesar de os mecanismos responsáveis pelos defeitos observados na fibra elástica não serem compreendidos. Em adição às mutações genéticas, a radiação solar e o envelhecimento também danificam as fibras elásticas.

Os elementos fibrosos e celulares da derme estão embebidos dentro de uma matriz mais amorfa que pode ligar água e regular a compressibilidade da derme. Várias glicoproteínas interagem com outros componentes da matriz por meio dos receptores de integrina para facilitar a migração celular, adesão, morfogênese e diferenciação. A fibronectina, que é sintetizada tanto pelas células epidérmicas quanto pelas mesenquimais, cobre os feixes de colágeno e a rede elástica. A vitronectina está presente em todas as fibras elásticas, com exceção das oxitalânicas. A tenascina é encontrada ao redor do músculo liso de vasos sanguíneos, músculos eretores do pelo e anexos como as glândulas sudoríparas.

Componentes Celulares da Derme

Fibroblastos, macrófagos e mastócitos são os residentes regulares da derme. Os fibroblastos migram através do tecido e são responsáveis pela síntese e degradação das proteínas da matriz e de uma variedade de fatores solúveis no tecido conjuntivo fibroso e não fibroso. Os fibroblastos fornecem uma moldura estrutural para a matriz extracelular e também promovem interações entre a epiderme e a derme. Os fibroblastos também contribuem para a cicatrização de feridas e formação de cicatrizes, aumentando as suas atividades proliferativa e sintética durante esses processos.

Monócitos, macrófagos e dendrócitos dérmicos constituem o sistema de células mononuclear fagocítico da pele. Os macrófagos são derivados de precursores na medula óssea, diferenciam-se em monócitos circulantes e depois migram para a derme para se diferenciarem. Estas células são fagocíticas, processadoras e apresentadoras de antígenos, microbicidas, tumoricidas, secretórias e hematopoéticas. Elas também estão envolvidas na coagulação, aterogênese, cicatrização de feridas e remodelação tecidual. O dendrócito dérmico é uma célula fagocítica fixa do tecido conjuntivo na derme da pele normal. Estas células são particularmente abundantes na derme papilar e derme reticular superior, onde funcionam como células apresentadoras de antígeno. Elas provavelmente são também a célula de origem de uma série de doenças proliferativas fibróticas benignas, como os dermatofibromas e fibroxantomas.

Os mastócitos, que são células secretoras especializadas responsáveis pela reação de hipersensibilidade do tipo imediata na pele, estão também envolvidos em processos inflamatórios subagudos e crônicos. Estes processos são mediados pela histamina, heparina, triptase, quimase, carboxipeptidase, fator de quimiotaxia de neutrófilos e fator anafilático de quimiotaxia de eosinófilos que são sintetizados nos seus grânulos e liberados em resposta a vários estímulos. Os mastócitos também podem se tornar hiperplásicos e hiperproliferativos na mastocitose (Cap. 255).

Gordura subcutânea

A gordura subcutânea isola o corpo, serve como reserva de suprimento de energia, atua como coxim, protege a pele e permite sua mobilidade sobre as estruturas subjacentes. Esta gordura é o principal determinante dos contornos corporais e, desta forma, tem um importante papel estético também. Na junção entre a derme reticular profunda e a camada de gordura subjacente há uma transição abrupta entre tecido conjuntivo dérmico predominantemente fibroso e tecido principalmente adiposo. Apesar deste contraste anatômico, a derme e a gordura subcutânea estão estrutural e funcionalmente integradas através de redes de nervos e vasos, assim como na continuidade dos anexos epidérmicos como folículos de pelos em crescimento e glândulas sudoríparas.

Os adipócitos, que formam a maior parte das células na camada de gordura subcutânea, estão organizados em lóbulos definidos por septos de tecido conjuntivo fibroso. Dentro dos septos passam os nervos e estruturas vasculares que abastecem a região. Síntese e armazenamento de gordura podem ocorrer pelo acúmulo

aumentado de lipídios dentro de adipócitos existentes, ou proliferação destes, ou pela criação de novos adipócitos a partir de mesênquima indiferenciado. O hormônio leptina (Cap. 223), secretado pelos adipócitos, regula a homeostase da gordura. Os níveis de leptina são maiores no tecido adiposo subcutâneo do que no omental, sugerindo desta forma um papel para a leptina na distribuição do tecido adiposo.

A importância do tecido subcutâneo é destacada em condições nas quais ele está ausente ou anormal. Na síndrome de Werner (Cap. 205), a ausência de gordura subcutânea sobre lesões ósseas resulta em úlceras e dificuldade na cicatrização de feridas. Na esclerodermia (Cap. 267), a substituição de gordura subcutânea por tecido conjuntivo fibroso denso resulta em pele tensa e dolorosa. Tanto na lipodistrofia hereditária quanto adquirida (Cap. 392), a perda de gordura subcutânea altera a regulação de glicose, triglicerídeos e colesterol e pode causar alteração estética significativa. Inflamação da gordura subcutânea, conhecida como paniculite (Caps. 142 e 266), pode ser causada por várias alterações teciduais diferentes e doenças sistêmicas.

Vascultura cutânea

Vasos Sanguíneos

A rica rede vascular da pele está localizada em fronteiras dentro da derme e abastece os anexos epidérmicos. Vasos dérmicos se ramificam das artérias musculocutâneas que penetram na gordura subcutânea e entram na derme reticular profunda. Neste ponto, eles estão organizados em um plexo arteriolar horizontal. A partir deste plexo, arteríolas ascendentes se estendem em direção à epiderme. Na junção entre a derme papilar e reticular, arteríolas terminais formam o plexo subpapilar. Alças de capilares se estendem, então, a partir destas arteríolas terminais do plexo para a derme papilar mais superficial. No ápice de cada alça capilar, a porção mais fina do vaso permite a difusão e o transporte de material para fora do capilar. As partes descendentes da alça capilar drenam em canais venosos do plexo subpapilar. As vênulas pós-capilares do plexo subpapilar são responsivas à histamina e, desta forma, geralmente ao local de células inflamatórias.

No adulto, a vasculatura cutânea normalmente permanece quiescente, em parte devido à inibição da angiogênese por fatores como a trombospondina. Estímulos patogênicos, como de tumores ou oriundos de uma ferida, algumas vezes resultam em angiogênese secundária. Um dos mediadores-chave de tal angiogênese é o fator de crescimento endotelial vascular, o qual em geral é secretado por tumores ou por queratinócitos.

Várias doenças podem se manifestar dentro da vasculatura cutânea.[7] Vasculite leucocitoclástica (Caps. 270 e 439), também conhecida como venulite cutânea necrosante, ocorre dentro das vênulas em resposta a uma série de mecanismos potencialmente patogênicos, incluindo reações a medicamentos, infecções, neoplasias e doenças inflamatórias sistêmicas. Dermatite de estase (Cap. 436), urticária (Caps. 252 e 440), poliarterite nodosa (Cap. 270), trombose (Cap. 70) e tromboflebite (Cap. 81) afetam vasos de diferentes tamanhos na pele, algumas por oclusão de vasos (vasculopatia) e outras por inflamação de vasos (vasculite).

Linfáticos

Os canais linfáticos da pele são responsáveis pela reabsorção de líquidos liberados pelos vasos e remoção de células, proteínas, lipídios, bactérias e substâncias degradadas dos tecidos.[8] Estes vasos iniciam-se em alças de terminação cega na derme papilar e depois continuam drenando em plexos sucessivamente maiores mais profundamente no tecido. O fluxo linfático na pele é impulsionado pelas pulsações arteriais, contrações musculares e movimento do corpo. Válvulas semelhantes a bicúspides dentro dos vasos linfáticos promovem fluxo unidirecional. Devido ao fato de os vasos linfáticos estarem geralmente colapsados na pele e porque os vasos linfáticos têm paredes mais finas do que os vasos sanguíneos, eles são raramente vistos em cortes histológicos de rotina.

Condições patológicas que envolvem ou reforçam a função dos vasos linfáticos incluem o linfedema, linfangioma circunscrito (vesículas agrupadas, profundas na pele resultantes de dilatação e malformação linfática) e dermatite de estase. Os linfáticos também são importantes para a progressão e disseminação de câncer. Por exemplo, as células do melanoma destroem as células endoteliais dos linfáticos regionais para ganhar acesso à circulação linfática, os próprios tumores podem promover linfangiogênese como parte do seu processo de metástase.

Nervos e receptores cutâneos

As redes nervosas da pele contêm fibras sensoriais somáticas e autonômicas simpáticas. As fibras sensoriais sozinhas (terminações nervosas livres) ou em conjunto com estruturas especializadas (receptores corpusculares) funcionam como receptores de toque, dor, temperatura, prurido e estímulos mecânicos. A variedade de densidade e tipos de receptores nas diferentes regiões do corpo é responsável pela variação na acuidade sensorial nas diferentes partes do corpo. Os receptores são particularmente densos nas áreas sem pelos como a aréola, lábios e glande peniana. Fibras motoras simpáticas caminham com os nervos sensitivos na derme até que se dividem para inervar as glândulas sudoríparas, músculo liso vascular, músculo eretor do pelo dos folículos pilosos e glândulas sebáceas.

Os nervos da pele se originam dos nervos musculocutâneos que se originam em segmentos dos nervos espinhais. O padrão das fibras nervosas na pele é semelhante aos padrões vasculares — fibras nervosas formam um plexo mais profundo, depois ascendem para um plexo subpapilar superficial.

Terminações nervosas livres, que são os receptores sensoriais mais difundidos na pele, são particularmente comuns na derme papilar. As fibras peniciladas, que são as principais fibras nervosas encontradas subepidermicamente na pele com pelos, são receptores rapidamente adaptáveis que funcionam na percepção de toque, temperatura, dor e prurido. Terminações nervosas papilares são encontradas no orifício de um folículo e parecem ser particularmente receptivas à sensação de frio.

Receptores corpusculares, os quais contêm uma cápsula e centro interno, são compostos tanto por componentes neurais quanto não neurais. Os corpúsculos de Meissner são mecanorreceptores alongados ou ovoides que estão localizados na papila dérmica da pele dos dígitos e estão orientados verticalmente em direção à superfície epidérmica. Os corpúsculos de Pacini encontram-se na derme profunda e tecido subcutâneo da pele que recobre superfícies do corpo que suportam peso; eles têm uma cápsula característica e envoltórios lamelares e funcionam como mecanorreceptores rapidamente adaptáveis que respondem a estímulos vibratórios.

Fisiopatologia do Prurido

O prurido (coceira) é mediado por fibras C não mielinizadas, as mesmas fibras responsáveis pela transmissão da dor.[9] Os receptores para estas fibras são provavelmente as terminações nervosas livres na derme e epiderme. Os estímulos que provocam estas fibras resultam na transmissão de sinais ao longo dos nervos periféricos até o gânglio da raiz dorsal, cordão espinhal e, finalmente, ao tálamo e outras partes do cérebro (E-Fig. 435-2).

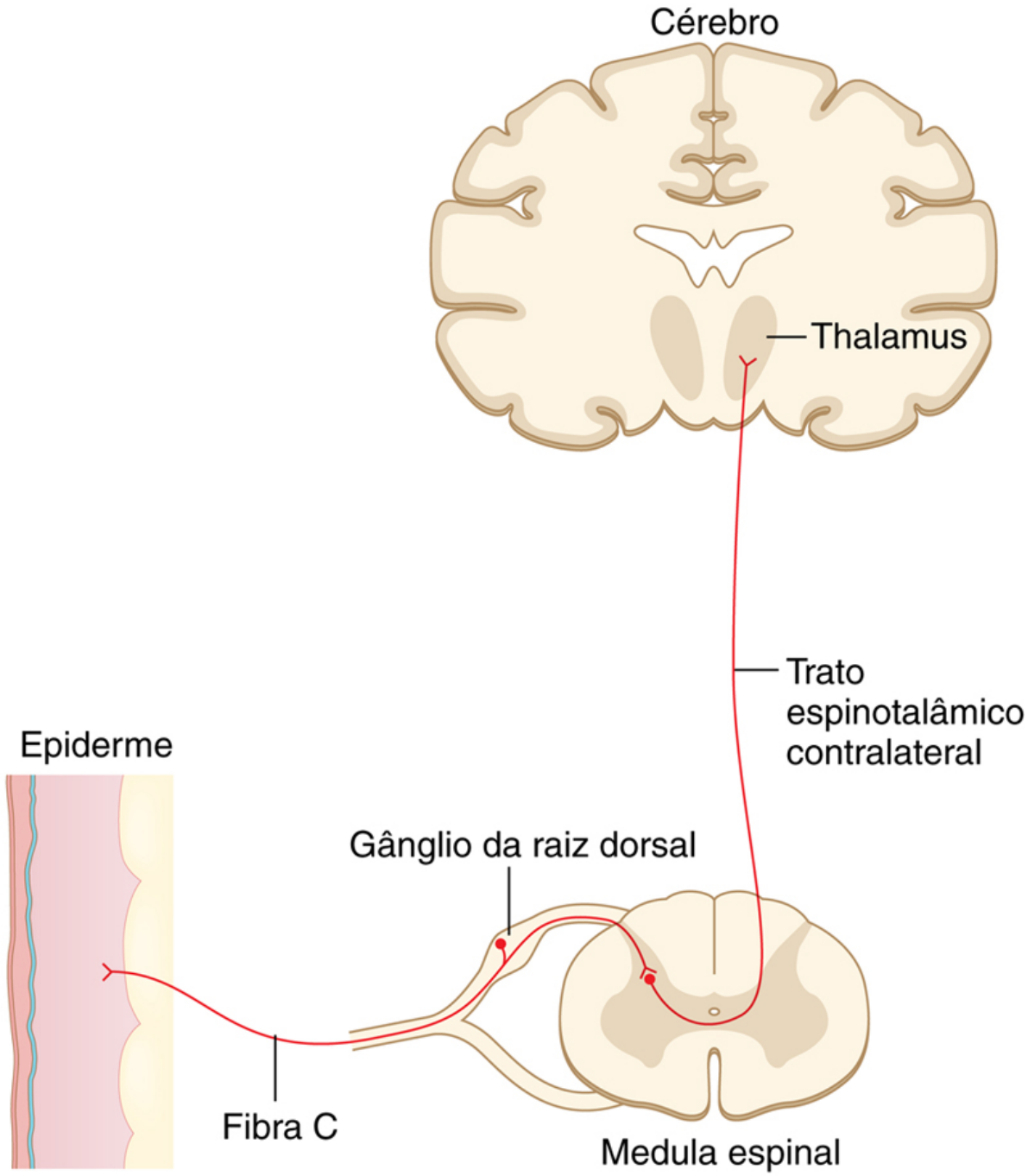

E-FIGURA 435-2 **Vias do prurido.**
Coceira desencadeada na pele envia sinais via fibras nervosas para o gânglio da raiz dorsal, medula espinal, e ascende através do trato espinotalâmico contralateral para projeção para o tálamo. A partir daí, a coceira é transmitida para várias outras regiões do cérebro.

Prurido, que pode ser dividido em categorias clínicas com base no mecanismo suspeito (Tabela 435-1),[10] está associado a uma série de doenças sistêmicas assim como específicas da pele (Tabela 435-2). Anti-histamínicos, apesar de serem comumente prescritos, são ineficazes em muitas causas de prurido — com exceção de urticária —, uma vez que eles causam principalmente sedação. Dependendo do mecanismo suspeito do prurido, classes de medicamentos tão diversas quanto antagonistas opioides (p. ex., naltrexona), antidepressivos (p. ex., mirtazapina), anticonvulsivantes (p. ex., gabapentina) e antagonistas da substância P (p. ex., aprepitante) provaram ser úteis (Tabelas 435-3 e 435-4). Embora os alvos precisos dessas classes de medicamentos sejam pouco compreendidos no prurido, a eficácia clínica desses agentes pode dar uma ideia em relação aos mecanismos moleculares e celulares envolvidos nestas doenças.[11] Fototerapia com raios ultravioleta também é eficaz para múltiplas formas de prurido, incluindo o prurido que resulta da doença renal crônica, assim como doenças mais inflamatórias como psoríase e dermatite atópica; no entanto, o mecanismo responsável pela melhora é pouco conhecido.

Tabela 435-1

Fisiopatologia do prurido

CATEGORIA DO PRURIDO	MEDIADOR DO PRURIDO	EXEMPLOS CLÍNICOS
Pruridoceptivo	Generalizado na pele, geralmente inflamatório	Dermatite atópica, dermatite de contato alérgica, líquen plano
Neurogênico (sistêmico)	Gerado no sistema nervoso central, mas sem nenhuma patologia neural	Insuficiência renal, doença hepática, doenças linfoproliferativas, malignidade
Neuropático	Patologia neuronal ao longo da via aferente	Prurido braquiorradial, notalgia parestética
Psicogênico	Causado por alteração psicológica	Delírio de parasitose

Tabela 435-2

Terminologia para descrever a morfologia de lesões individuais

TERMO	DEFINIÇÃO	EXEMPLO
LESÕES CUTÂNEAS PRIMÁRIAS: ALTERAÇÃO PATOLÓGICA INICIAL		
Mácula	Alteração na coloração da pele circunscrita, que é mais ruborizada do que a pele circunjacente. A lesão mede < 1 cm de diâmetro	Lentigo solar Púrpura traumática
Patch	Alteração na coloração da pele circunscrita, que é mais ruborizada do que a pele circunjacente. A lesão mede ≥ 1 cm de diâmetro	Mancha café com leite Vitiligo
Pápula	Uma elevação sólida ou cística < 1 cm de diâmetro	Acne Xantoma eruptivo
Nódulo	Uma elevação sólida ou cística > 1 cm mas < 2 cm de diâmetro	Dermatofibroma
Tumor	Uma elevação sólida ou cística > 2 cm de diâmetro	Cisto folicular
Placa	Uma lesão elevada > 1 cm de diâmetro	Psoríase
Escama	Lâminas finas, ressecadas, de células epidérmicas cornificadas que formam flocos na superfície da pele	Ictiose
Pápula	Elevação firme, circunscrita, achatada da pele com margem bem demarcada e palpável	Urticária
Vesícula	Lesão elevada circunscrita, contendo fluido seroso ou hemorrágico < 1 cm de diâmetro	Dermatite de contato Herpes simples
Bolha	Lesão elevada, circunscrita, contendo fluido seroso hialino ou hemorrágico > 2 cm de diâmetro	Penfigoide bolhoso
Pústula	Uma vesícula contendo exsudado purulento	Foliculite
Atrofia	Uma depressão da superfície da pele com perda subjacente de substância epidérmica ou dérmica	Líquen escleroso e atrófico
Erosão	Uma depressão da superfície da pele com perda de parte ou toda a epiderme	Queimadura
	Pode ser uma lesão secundária	Bolha rompida
Ulceração	Uma depressão da superfície da pele com perda de toda a epiderme e pelo menos parte da derme	Ectima
	Pode ser uma lesão secundária	Escoriação de uma pápula de acne
LESÕES CUTÂNEAS SECUNDÁRIAS: RESULTAM DE FORÇAS EXTERNA COMO COÇADURA, ATO DE CUTUCAR, INFECÇÃO OU CICATRIZAÇÃO DE LESÕES PRIMÁRIAS		
Liquenificação	Espessamento semelhante a couro, ressecado da pele com exagero das linhas cutâneas	Eczema crônico
Cicatriz	Uma área de fibrose da derme ou do tecido subcutâneo elevada ou deprimida resultante de um processo destrutivo prévio	Ferida em cicatrização
Fissura	Um corte profundo linear na pele que se estende através da epiderme	Eczema traumatizado
Crosta	Exsudatos ressecados de soro, sangue, sebo ou material purulento na superfície da pele	Impetigo

Modificado de Armstrong CA. Examination of the skin and approach to diagnosing skin diseases. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Saunders; 2012: Table 444-1.

Tabela 435-3

Tratamentos tópicos para o prurido

MEDICAMENTO	DOSE	COMENTÁRIOS
Emolientes	Variável	Para dano da barreira epidérmica, prurido da pele ressecada
Corticosteroides	Variável	Útil no prurido devido a dermatites inflamatórias. Agentes de baixa potência são mais seguros para uso em crianças, na face e nas dobras cutâneas
Inibidores da calcineurina	Tacrolimo 0,03% e 0,1% pomada Pimecrolimo 1% creme	Para uso em dermatite atópica e dermatite de contato. Particularmente útil no prurido facial ou anogenital. Pode causar sensação de queimação e de ardência transitórias
Doxepina	5% creme	Formulação tópica do antidepressivo tricíclico; 20% a 25% de risco de sedação devido a absorção sistêmica
Mentol	1% a 5% creme	Útil em pacientes que relatam que o resfriamento da pele é um fator de alívio. Concentrações mais elevadas podem causar reação de hipersensibilidade e sensação de queimação
Agentes anestésicos		
Lidocaína/prilocaína	2,5% a 5%	Úteis para prurido neuropático e pós-queimadura. Risco de meta-hemoglobinemia
Capsaicina	0,025% a 0,1% creme	Particularmente útil no prurido neuropático e prurido causado por doença renal crônica. Pode causar queimação transitória
Pramoxina	1% a 2,5%	Útil na face e genitália, para doença renal crônica e prurido neuropático

Dados de Yosipovitch G, Bernhard JD. Chronic pruritus. *N Engl J Med*. 2013;368:1625-1634.

Tabela 435-4

Tratamentos sistêmicos para o prurido

MEDICAMENTO	DOSE	COMENTÁRIOS
Anti-histamínicos	Hidroxizina 10 a 50 mg quatro vezes ao dia Cetirizina 10 mg/dia Fexofenadina 60 a 180 mg/dia	Sedativos, mas sem efeito direto no prurido, com exceção da urticária
Antidepressivos		
Antidepressivos tricíclicos	Amitriptilina 25 a 150 mg/dia	Prurido neuropático. Pode causar sonolência, tontura, constipação, retenção urinária, visão turva, palpitações, baixa pressão arterial
Antidepressivos noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos	Mirtazapina 7,5 a 15 mg VO ao dormir	Prurido noturno. Pode aumentar o apetite e o peso
Inibidores seletivos da recaptação da serotonina	Paroxetina 10 a 40 mg/dia VO Fluvoxamina 25 a 150 mg/dia VO Sertralina 50 a 200 mg/dia VO	Pacientes psiquiátricos e prurido paraneoplásico Pacientes psiquiátricos e prurido paraneoplásico Prurido colestático
Opioides		
Antagonista μ	Naltrexona 25 a 50 mg/dia VO	Prurido associado a doença colestática ou renal crônica. Pode causar náusea, vômitos e sonolência
Agonista κ e antagonista μ	Butorfanol, 1 a 4 mg inalado ao dormir	Prurido intratável. Pode causar náusea, vômitos e sonolência
Anticonvulsivantes	Gabapentina 100 a 1.200 mg VO três vezes ao dia Pregabalina 25 a 200 mg VO duas vezes ao dia	Prurido neuropático e prurido da doença renal crônica. Pode causar sonolência, ganho de peso e edema das pernas
Antagonista da substância P	Aprepitante 80 mg/dia VO	Síndrome de Sézary
Imunossupressores	Ciclosporina 2,5 a 5 mg/kg/dia VO Azatioprina 2,5 mg/kg/dia VO	Uso de curto prazo para dermatite atópica refratária. Monitorar a pressão sanguínea e a função renal Dermatite atópica refratária. Monitorar mielossupressão
Radiação ultravioleta B (banda estreita e larga)	Três vezes por semana	Dermatite atópica, psoríase, prurido da doença renal crônica

Dados de Yosipovitch G, Bernhard JD. Chronic pruritus. *N Engl J Med*. 2013;368:1625-1634.

VO = via oral.

Referências Gerais

1. Eckhart L, Lippens S, Tschachler E, et al. Cell death by cornification. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1833:3471–3480.
2. Kubo A, Nagao K, Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest*. 2012;122:440–447.
3. Bonaventure J, Domingues MJ, Larue L. Cellular and molecular mechanisms controlling the migration of melanocytes and melanoma cells. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2013;26:316–325.
4. Baum S, Sakka N, Artsi O, et al. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. *Autoimmun Rev*. 2014;13:482–489.
5. Kershenovich R, Hodak E, Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev*. 2014;13:477–481.
6. Malfait F, De Paepe A. The Ehlers-Danlos syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2014;802:129–143.
7. Wollina U, Unger L, Haroske G, et al. Classification of vascular disorders in the skin and selected data on new evaluation and treatment. *Dermatol Ther*. 2012;25:287–296.
8. Kesler CT, Liao S, Munn LL, et al. Lymphatic vessels in health and disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2013;5:111–124.
9. Misery L, Brenaut E, Le Garrec R, et al. Neuropathic pruritus. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:408–416.
10. Yosipovitch G, Bernhard JD. Clinical practice: chronic pruritus. *N Engl J Med*. 2013;368:1625–1634.
11. Misery L, Brenaut E, Le Garrec R, et al. Neuropathic pruritus. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:408–416.

Exame da pele e uma abordagem para o diagnóstico de doenças da pele

James C. Shaw

A dermatologia abrange mais de mil doenças diferentes, muitas das quais se subdividem ainda mais em múltiplas subclassificações, variantes e etiologias. O primeiro objetivo do clínico é reconhecer rapidamente as poucas doenças de pele que podem rapidamente causar alta morbidade ou mesmo levar o paciente ao óbito. Para as centenas de dermatoses restantes que não põem a vida do paciente em risco, uma anamnese e exame físico cuidadosos, que geralmente são realizados antes ou em conjunto com o histórico, podem ajudar o médico a fazer um diagnóstico acertado ou encaminhar para um especialista em dermatologia fazê-lo.[1]

O Exame da pele

Os requerimentos básicos para um bom exame da pele são luz e magnificação. A melhor luz é a natural diurna ou da janela, mas luzes de teto fluorescentes, luzes cirúrgicas ou luzes de magnificação especializadas são suficientes. Para magnificação simples, uma lente portátil de 4× é altamente eficaz, mas um dermatoscópio polarizado portátil 10× é ainda melhor, especialmente para o diagnóstico de melanoma[2] e carcinoma basocelular.

Cor

Atenção à cor das lesões de pele pode ser a chave para se fazer o diagnóstico correto (Tabela 436-1). A cor da pele normal adjacente também pode influenciar na aparência das dermatoses. Cores sutis, como violáceo, amarelo ou mesmo um simples eritema, podem ser mais difíceis de avaliar nos tipos de pele mais escuros do que na pele clara (Fig. 436-1). Quanto mais clara a pele de um indivíduo, maior o risco para o desenvolvimento de câncer de pele induzido pelo sol (Cap. 203).

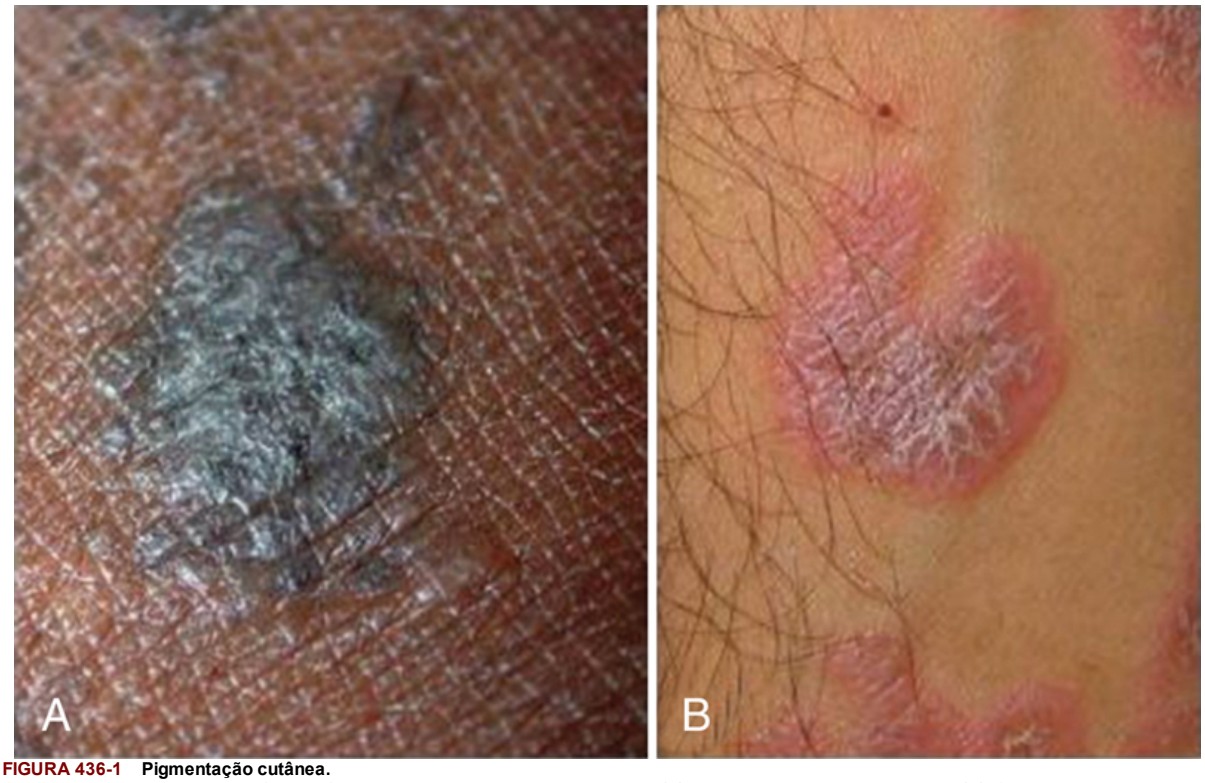

FIGURA 436-1 Pigmentação cutânea.
O líquen plano apresenta-se de forma diferente na pele com pigmentação escura (A) e na pele com pigmentação clara (B). O tom violáceo visto em B é mais discreto em A, e estas lesões parecem ter coloração marrom-negro. Estrias de Wickham (padrão entrelaçado branco) são mais facilmente visíveis em B. (De Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology,* 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012:8.)

Tabela 436-1

Pistas de coloração para diagnosticar doenças de pele

COR	EXEMPLO CLÍNICO
Eritema: Rosa Rosa é um achado comum quando vasodilatação (com infiltrado celular mínimo) é a patologia dérmica básica.	 **FIGURA 436-2** Urticária (Cap. 440).
Eritema: Vermelho-Rosa Apesar de muitas dermatoses poderem ser vermelho-rosa, a pitiríase rósea é clássica.	 **FIGURA 436-3** Pitiríase rósea (Cap. 438).
Eritema: Vermelho-laranja (com Escamas) A cor na psoríase varia de vermelho-laranja a vermelho-violeta. Uma doença relacionada, a pitiríase rubra pilar, também é vermelho-laranja.	 **FIGURA 436-4** Psoríase (Cap. 438).
Eritema: Vermelho-Laranja-Rosa Uma mistura de tons eritematosos é comum e torna difícil o diagnóstico com base unicamente na cor.	 **FIGURA 436-5** Dermatite de contato alérgica (Cap. 438).

COR	EXEMPLO CLÍNICO
Eritema: Vermelho-Cobre Infiltrados celulares mistos com plasmócitos, classicamente vistos na sífilis.	 **FIGURA 436-6** Sífilis secundária (Cap. 319).
Eritema: Vermelho-Marrom A cor do infiltrados histiocíticos, vistos comumente nas doenças granulomatosas (p. ex., tuberculose cutânea, infecções fúngicas profundas, micobacteriose atípica, sarcoidose, granuloma anular, hanseníase, necrobiose lipoídica), depende da profundidade dos infiltrados.	 **FIGURA 436-7** Sarcoidose (Cap. 95). **FIGURA 436-8** Hanseníase (Cap. 326). **FIGURA 436-9** Necrobiose lipoídica (note o toque amarelado característico; Cap. 440).

COR	EXEMPLO CLÍNICO
Violáceo: Roxo Linfócitos na derme dão uma cor violácea ao líquen plano, lúpus eritematoso, linfoma cutâneo e pseudolinfoma.	 **FIGURA 436-10** Líquen plano (pápulas poligonais purpúricas pruriginosas; Cap. 438). **FIGURA 436-11** Lúpus eritematoso em superfície exposta ao sol (erupção em "borboleta" quando mais confluente; Cap. 266).
Violáceo: Roxo a Preto Sangue na derme (p. ex., equimoses, vasculite, hemorragia subungueal) leva a uma cor arroxeada escura com sobretons azul e preto. Ao contrário do sangue nos vasos, as lesões não empalidecem com pressão.	 **FIGURA 436-12** Púrpura. Vasculite de pequenos vasos com pequenas lesões coalescendo numa grande placa (Cap. 439). **FIGURA 436-13** Hemorragia subungueal pode imitar o melanoma.

COR	EXEMPLO CLÍNICO
Cinza Queratinócitos necróticos (p. ex., centro das lesões em alvo do eritema multiforme e borda do pioderma gangrenoso) possuem uma coloração acinzentada. A cor cinza também é vista com a melanina na derme (p. ex., alteração pigmentar pós-inflamatória).	 **FIGURA 436-14** Borda do pioderma gangrenoso (Cap. 440); note o cinza representando necrose de queratinócitos. **FIGURA 436-15** Cinza central pós-inflamatório no lúpus cutâneo subagudo (Cap. 266) em uma pessoa com pele bronzeada.
Preto Preto é sinal de necrose dérmica e epidérmica (p. ex., poliarterite nodosa, síndrome do anticorpo antifosfolipídio, necrose por varfarina, necrose por heparina, calcifilaxia, vasculite ANCA-positiva) por comprometimento vascular, infecção (p. ex., mucormicose, aspergilose, antraz, CIVD por meningococemia) ou por melanina (quanto mas superficial a melanina, mais escura a cor).	 **FIGURA 436-16** Necrose isquêmica secundária a vasculopatia por cocaína contaminada com levamisol. (De Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV.*Dermatology*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012: Table 0.4.) **FIGURA 436-17** Melanoma (Cap. 203) demonstrando deposição superficial de melanina na lâmina ungueal.

COR	EXEMPLO CLÍNICO
Marrom O marrom é o resultado de pigmentos patológicos (p. ex., hemossiderina; hemocromatose; induzido por droga) na derme ou melanina epidérmica normal em indivíduos de cor negra.	 **FIGURA 436-18** Pitiríase versicolor (Cap. 438); note a descamação amarronzada. **FIGURA 436-19** Dermatite de estase (Cap. 440); note o marrom na parte superior devido à hemossiderina.
Branco O branco pode ser visto no epitélio mucoso hiperplásico, na esclerose da derme, tecido de cicatriz, perda de pigmentação ou pequenos cistos epidérmicos.	 **FIGURA 436-20** Leucoplasia pilosa oral (Cap. 425). **FIGURA 436-21** Líquen escleroso (Cap. 440). (De Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012: Fig. 44-12.)

ANCA = anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; CIVD= coagulação intravascular disseminada.

Palpação

Palpação com a mão sem luvas é geralmente importante no diagnóstico dermatológico. Exemplos incluem fibrose na esclerose cutânea da esclerodermia (Cap. 267), indução e firmeza da celulite (Cap. 290), aspereza de queratoses actínicas sutis (Cap. 440), firmeza de um dermatofibroma (Cap. 440), púrpura palpável da vasculite leucocitoclástica (Cap. 439) e a diferenciação entre um lipoma (mole, subcutâneo) e um cisto epidermoide (mais firme, intradérmico) ou entre um nevo dérmico (um pouco firme) e um neurofibroma solitário (mole e elástico).

Uma luva deve ser usada para proteção ao examinar pacientes que possam ter doenças transmitidas pelo sangue, como infecção por hepatite B (Caps. 148 e 149) e vírus da imunodeficiência humana (HIV), ou pacientes que possam ter sífilis secundária (Cap. 319) ou herpes simples (Cap. 374). Luvas são também essenciais quando o médico quer examinar mucosas, pele desnuda, sangue ou exsudatos. Infecções cutâneas de rotina como escabiose (Cap. 441), infecção por papilomavírus humano (Cap. 373) e infecções fúngicas superficiais (Cap. 438) não são altamente contagiosas, mas a lavagem das mãos após o contato é importante para prevenir a transmissão.

Outra pista para o diagnóstico é a determinação da profundidade da lesão (Cap. 435) e se ela envolve a epiderme, a derme, a camada de gordura sob a derme ou mais de uma camada (Tabela 436-2). A patologia epidérmica inclui o crescimento desordenado porém benigno de queratinócitos, resultando em descamação e uma epiderme espessada (psoríase), presença de microvesiculação (termo histológico: espongiose) que leva à exsudação de soro (dermatite de contato) e hiperplasia da epiderme em lesões benignas (queratoses seborreicas), infecções (verrugas) ou malignidades (carcinoma basocelular e espinocelular).

Tabela 436-2

Diagnósticos representativos baseados na profundidade da patologia na pele

PROFUNDIDADE	CARACTERÍSTICAS	DOENÇAS		EXEMPLOS CLÍNICOS
Epidérmica	Margens distintas, até demarcadas Descamação Espessamento epidérmico Ausência de indução Pode haver eritema leve também (algum envolvimento dérmico)	Queratose seborreica Verrugas Carcinoma espinocelular *in situ* (doença de Bowen) Ictiose Impetigo bolhoso Carcinoma basocelular superficial Acantose *nigricans*	Dermatite seborreica Psoríase em placas finas Dermatite de contato leve Pitiríase rósea Pitiríase versicolor *Tinea corporis* Queratose actínica Micose fungoide em estágio de mácula	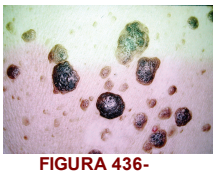 **FIGURA 436-22** Queratose seborreica (Cap. 440).
Epidérmica e dérmica A maioria das doenças de pele vai ter algum grau de envolvimento dérmico e epidérmico	Margens moderadamente bem definidas Escama pode estar presente Inflamação (eritema) Lesões geralmente palpáveis (elevadas)	Líquen plano Lúpus eritematoso sistêmico Lúpus cutâneo crônico Dermatite numular (discoide) Micose fungoide em placa Pioderma gangrenoso	Dermatite atópica Vasculite de pequenos vasos Sífilis secundária Celulite/erisipela Carcinoma basocelular nodular Carcinoma espinocelular Melanoma A maioria das doenças vesicobolhosas (HSV, autoimunes)	 **FIGURA 436-23** Líquen plano (Cap. 438).
Dérmica Doenças somente com envolvimento dérmico, em geral, consistem em infiltrados com células inflamatórias ou malignas que não influenciam a função epidérmica	Margens moderadamente definidas Sem escamas Superfície lisa Sem ulceração Inflamação variável Geralmente palpáveis	Urticária Sarcoidose Granuloma anular Hanseníase Necrobiose lipoídica Morfeia Esclerodermia Micose fungoide em placa ou tumor	Metástases cutâneas A maioria dos cistos Dermatofibromas Nevos melanocíticos dérmicos Mixedema pré-tibial Outros linfomas cutâneos	 **FIGURA 436-24** Sarcoidose: Coleções de histiócitos na derme superior (Cap. 95).
Gordura subcutânea	Margens arredondadas e/ou pouco definidas Inflamação variável Pele lisa sobrejacente	Grandes cistos, lipoma Eritema nodoso Paniculite de qualquer etiologia Alguns linfomas Vasculite de vasos médios (poliarterite nodosa)		 **FIGURA 436-25** Eritema nodoso (Cap. 440).

HSV = vírus do herpes simples.

A patologia dérmica geralmente leva à inflamação por causa do recrutamento de linfócitos, neutrófilos e histiócitos, assim como infiltração de células malignas (linfoma), deposição de anticorpos (lúpus eritematoso, doenças bolhosas autoimunes, erupção por droga), infecções ou dano vascular. Eritema, que é causado pela dilatação da vasculatura, é o achado dérmico mais comum, mesmo em doenças que são primariamente epidérmicas. Anormalidades são menos comuns na gordura subcutânea do que na epiderme ou derme, mas hiperplasia benigna da camada de gordura resulta em lipomas benignos. Vasculite de vasos de médio calibre geralmente se estendem para a camada adiposa na poliarterite nodosa (Cap. 270), e várias paniculites (p. ex., eritema nodoso) também afetam a gordura.

Histórico

Os dois fatores mais importantes para se estabelecer de imediato e com base no histórico são se o problema é agudo (início nos últimos dias ou horas) e se o paciente está sistemicamente comprometido. Pistas-chave para o diagnóstico prendem-se com observar se as lesões estão associadas a prurido ou dor e quais medicamentos, especialmente medicamentos novos, o paciente está tomando (Tabela 436-3). Por exemplo, a ausência de prurido torna o diagnóstico de dermatite de contato alérgica (Cap. 440) extremamente improvável. No contexto de dor unilateral intensa aguda, sensação de queimação e prurido, deve ser sempre considerado herpes-zóster (Cap. 439), mesmo na ausência de achados cutâneos.

Tabela 436-3

Pistas importantes da história e estado geral de saúde

PISTAS	DIAGNÓSTICOS POSSÍVEIS	
Prurido (coceira)	Dermatite atópica (eczema) Dermatite de contato alérgica Urticária Escabiose	Penfigoide bolhoso Líquen plano Dermatite herpetiforme *Tinea pedis* inflamatória
Ausência de prurido	Acne vulgar Rosácea Sífilis	Malignidades cutâneas Lúpus Pênfigo vulgar Eritema multiforme
Dor	Herpes-zóster Necrose isquêmica por qualquer causa Celulite Furunculose	Carbúnculo Pioderma gangrenoso Doenças sistêmicas graves
Medicamentos (especialmente novos)	Erupções por droga graves Erupções fixas a droga Erupções por droga morbiliforme Imunossupressão	Lúpus cutâneo subagudo Exacerbação de psoríase Urticária Perda de cabelo induzida por droga
Caquexia/ desnutrição	Dermatoses paraneoplásicas Malignidade cutânea Psoríase exacerbada por álcool	Deficiências nutricionais Doença metastática Distúrbios alimentares levando a deficiências nutricionais
Obesidade ou ganho de peso	Dermatoses do diabetes Doença tireoidiana Doença de Cushing Síndrome do ovário policístico Acne	Hirsutismo Estrias Acantose *nigricans* Xantomas eruptivos
Má higiene	Infecções de pele bacterianas Infestações	Abuso de substâncias
Doença psiquiátrica	Doença cutânea autoinfligida	Dermatoses induzidas por droga

Diagnóstico diferencial

Morfologia

No paciente ambulatorial que não tenha uma doença de pele grave, as lesões são comumente classificadas como máculas, *patch*, pápulas, placas, nódulos, tumores, vesículas, bolhas ou pústulas (Tabela 436-4). No entanto, a linguagem simples pode ter a mesma eficácia para se chegar a um diagnóstico. Por exemplo, a descrição de "pequenos caroços sólidos elevados de 0,4 cm de diâmetro" é tão claro quanto "múltiplas pápulas". Além disso, se os termos dermatológicos forem usados incorretamente, os clínicos podem ser levados erroneamente a um diagnóstico incorreto. Apesar de as lesões primárias (que se desenvolvem *de novo*) serem mais úteis para direcionar um diagnóstico, características secundárias (que são alteradas por superinfecção, manipulação, cicatrização etc.) também são importantes.

Tabela 436-4

Termos morfológicos para lesões primárias

TERMOS	ILUSTRAÇÕES
Mácula: Achatada, não palpável, < 1 cm de diâmetro	**FIGURA 436-26** Erupção fixa por droga (Cap. 440). **FIGURA 436-27** Vitiligo (Cap. 441).

TERMOS	ILUSTRAÇÕES
Patch: Máculas grandes > 1 cm de diâmetro	**FIGURA 436-28** Eritema multiforme (Cap. 439). **FIGURA 436-29** Micose fungoide (linfoma cutâneo de células T [LCCT]; Cap. 185).
Pápula: Superficial, elevada, palpável, < 1 cm de diâmetro	**FIGURA 436-30** Dermatite atópica com agravamento folicular (Cap. 438).

TERMOS	ILUSTRAÇÕES
Placa: Elevada, palpável, > 1 cm de diâmetro	**FIGURA 436-31** Psoríase (Cap. 438). **FIGURA 436-32** Lúpus discoide (Cap. 266).

TERMOS	ILUSTRAÇÕES
Nódulo: Mais profundo do que a pápula, geralmente < 1 cm de diâmetro	**FIGURA 436-33** Carcinoma mamário metastático (Cap. 198).

TERMOS	ILUSTRAÇÕES
Tumor: Grande nódulo, > 1 cm de diâmetro	**FIGURA 436-34** Melanoma amelanótico (Cap. 203). **FIGURA 436-35** Doença linfoproliferativa pós-transplante (Cap. 185).

TERMOS	ILUSTRAÇÕES
Vesícula: < 1 cm, cheia de fluido, pode ser umbilicada ou conter pus ou sangue	**FIGURA 436-36** Herpes simples (Cap. 374).
Bolha: > 1 a 2 cm, cheia de fluido hialino, pus ou sangue	**FIGURA 436-37** Penfigoide bolhoso com bolhas pequenas e maiores (Cap. 439).
Pústula: Branca, cheia de pus, pequena, elevada, < 1 cm de diâmetro	**FIGURA 436-38** Pustulose exantematosa generalizada aguda (Cap. 439).

TERMOS	ILUSTRAÇÕES
Escama: Flocos queratinosos brancos de estrato córneo retido	**FIGURA 436-39** Dermatite numular (Cap. 438). **FIGURA 436-40** Poroqueratose actínica superficial disseminada (Cap. 440).

Púrpura refere-se à aparência da pele na qual eritrócitos tenham extravasado, produzindo desta forma uma coloração de tom azulado a violeta-escuro ou preta. A púrpura é macular nos casos de pequenas petéquias e equimoses por traumas menores. Na vasculite leucocitoclástica de pequenos vasos, a púrpura se torna palpável, geralmente como pequenas pápulas. Nas vasculopatias mais profundas, a púrpura pode ser nodular, linear, estrelada ou associada a ulceração devido a dano em estruturas vasculares na derme ou gordura subcutânea.

Descamação, que é uma manifestação de produção anormal do estrato córneo, é geralmente uma pista diagnóstica importante para o diagnóstico correto. É comumente vista como componente primário de doenças como psoríase, tinha e pitiríase rósea.

Características secundárias incluem formação de crostas, fissuras, erosão, ulceração, escoriação, atrofia e liquenificação (Tabela 436-5). Cada uma pode ser útil em diagnosticar uma doença de pele dependendo de o achado representar uma evolução normal da doença, como formação de úlcera no pioderma gangrenoso, ou uma influência alheia, como liquenificação a partir de coçadura em um paciente com dermatite atópica.

Tabela 436-5

Termos morfológicos para características secundárias

Crosta: Soro ressecado, amarelo a hemorrágico, dependendo do número de células no exsudato	**FIGURA 436-41** Impetigo (Cap. 441).
Fissura: Pequenos cortes lineares na pele, geralmente superficiais	**FIGURA 436-42** Doença de Hailey-Hailey.
Erosão: Perda de parte ou de toda epiderme até a derme, no máximo	**FIGURA 436-43** Pênfigo vulgar (Cap. 439).

FIGURA 436-44 Impetigo estafilocócico bolhoso (Cap. 441).

Ulceração: Perda de epiderme até a derme profunda ou gordura

FIGURA 436-45 Herpes simples erosivo crônico (Cap. 374).

Escoriação: Erosão ou úlcera autoinfligida

FIGURA 436-46 Dermatite factícia (dermatite artefacta).

FIGURA 436-47 Neurodermatite; note o corte inferior onde o paciente não alcança.

Atrofia: Afinamento ou perda das estruturas dérmicas ou gordura, geralmente; pode se aplicar a qualquer tecido

FIGURA 436-48 Atrofia da gordura: paniculite lúpica.

FIGURA 436-49 Atrofia central: granuloma de células gigantes elastóticas anulares.

Liquenificação: Pele espessada devido a fricção crônica. Mal demarcada, linhas da pele acentuadas

FIGURA 436-50 Líquen simples crônico.

Distribuição

Algumas doenças dermatológicas podem ser reconhecidas por onde se manifestam no corpo (Tabela 436-6). Bons exemplos incluem herpes-zóster (distribuição de vesículas em dermátomo unilateral), dermatite herpetiforme (vesículas pruriginosas sobre áreas extensoras dos cotovelos, joelhos e pele do sacro) e hidradenite supurativa (nódulos e cistos inflamatórios semelhantes a acne nas axilas e áreas inguinal e interglútea). Outras manifestações localizadas incluem pele fotoexposta para o lúpus eritematoso e dermatomiosite, distribuição facial para acne vulgar e rosácea e envolvimento peniano para psoríase e líquen plano.

Tabela 436-6

Localização das lesões de pele como pista diagnóstica

LOCALIZAÇÃO	DIAGNÓSTICOS POSSÍVEIS	
Unilateral	Herpes-zóster Herpes simples Trombose venosa profunda Doença embólica	Dermatite de contato na área exposta Celulite Fasciite necrotizante Malignidades cutâneas solitárias
Bilateral, disseminada	Processo de disseminação hematogênica Erupção por droga grave Infecção viral, bacteriana ou fúngica disseminada Vasculite Doença autoimune	Psoríase Linfoma cutâneo de células T Escabiose Urticária Dermatite atópica (eczema) Outras erupções por droga
Bilateral, áreas limitadas	Dermatite de estase Dermatite de contato	Vasculite Eritema multiforme

Doenças exacerbadas pela luz solar poupam áreas sob o nariz e queixo, parte interna dos braços, regiões intertriginosas, as falanges médias e distais e as áreas cobertas pelas roupas. Em um paciente com eritema e edema bilateral das pernas com dermatite, a probabilidade de celulite é extremamente baixa, porque a celulite das extremidades é uma doença unilateral.[A1]

Emergências com Risco de Vida

No paciente agudamente doente com uma dermatose, o clínico deve determinar se o paciente tem uma doença de pele rapidamente fatal — normalmente infecção sistêmica ou erupção por droga grave — e, se for o caso, qual tratamento iniciar de modo urgente. As doenças rapidamente fatais mais comuns com envolvimento cutâneo são infecção disseminada por herpes-zóster[3] (mortalidade de até 30%, Cap. 375); infecção disseminada por herpes simples (mortalidade de até 80% na presença de encefalite, Cap. 374); necrólise epidérmica tóxica[4] ou a sua variante síndrome de Stevens-Johnson (mortalidade de até 20% para necrólise epidérmica tóxica, Cap.

440); meningococcemia (mortalidade de até 35%, Cap. 298); síndrome do choque tóxico (mortalidade de até 30%, Caps. 288 e 290); fasciite necrotizante (mortalidade entre 20% a 40%, Caps. 288 e 290); e doenças fúngicas disseminadas incluindo candidíase (Cap. 338), histoplasmose (Cap. 332), criptococose (Cap. 336).

No paciente agudamente doente, achados físicos que em geral podem ajudar a fazer o diagnóstico correto incluem os seguintes:

- Pequenas lesões discretas múltiplas (dez a várias centenas; < 1 cm de diâmetro) espalhadas por todo o corpo, que não se tornam confluentes em grandes placas sugerem uma doença infecciosa de disseminação hematogênica, como vista na varicela (Fig. 436-51), herpes-zóster disseminado (vírus herpes simples) (Fig. 436-52), doença fúngica disseminada (Fig. 436-53) ou um processo imune vascular, como vasculite autoimune (Fig. 436-54).
- Confluência de lesões avermelhadas individuais em camadas de eritema, em especial na presença de descolamento da pele ou bolhas contendo fluido, sugere uma erupção por droga grave como necrólise epidérmica tóxica ou síndrome de Stevens-Johnson (Fig. 436-55; Cap. 440).
- Mucosite, que é a inflamação e erosão de conjuntivas ou da mucosa oral ou anogenital, no paciente agudamente doente, também sugere fortemente necrólise epidérmica tóxica ou síndrome de Stevens-Johnson (Cap. 440). Apesar de algumas infecções virais, como pelo herpes-vírus e coxsackievírus, poderem causar múltiplas lesões mucosas discretas, mucosite grave raramente é um achado encontrado em pacientes com infecções virais, fúngicas ou bacterianas disseminadas.
- Vesículas disseminadas (Fig. 436-56) sugerem infecção disseminada pelo herpes-vírus, seja varicela (Cap. 375), seja simples (Cap. 374). As vesículas em geral se tornam hemorrágicas ou pustulosas 2-5 dias depois quando são infiltradas pelos eritrócitos ou neutrófilos.
- Bolhas disseminadas (Fig. 436-57) com ou sem descolamento da pele sugerem erupções por droga graves, como na necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson (Cap. 440). Em comparação, bolhas acompanhadas por prurido intenso sugerem penfigoide bolhoso autoimune (Fig. 436-58; Cap. 439) ou dermatite de contato alérgica grave (Fig. 436-59; Cap. 438).
- Púrpura disseminada (Fig. 436-12) em um paciente agudamente doente pode ser sinal de coagulação intravascular disseminada (Cap. 174), que é vista em infecções sistêmicas graves, como meningococemia (Cap. 298). Em contextos menos urgentes, púrpura pode ser causada por alterações de coagulação localizadas (reações a varfarina ou heparina), ou ser palpável e um sinal de vasculite leucocitoclástica de pequenos vasos[5] (Cap. 270). Púrpura acima da cintura ou em superfícies mucosas sugere fortemente vasculite sistêmica ou alteração da coagulação, enquanto púrpura abaixo da cintura, em especial abaixo dos joelhos, pode ser causada pelo extravasamento de eritrócitos devido ao aumento da pressão hidrostática em associação a qualquer causa de inflamação tecidual.

FIGURA 436-51 Catapora (Cap. 375). Múltiplas vesículas pequenas que não coalescem em bolhas maiores. Várias lesões apresentam umbilicação central.

FIGURA 436-52 Vírus varicela-zóster disseminado. Pápulas e vesículas individuais disseminadas, muitas com hemorragia. Note a ausência de coalescência em bolhas maiores.

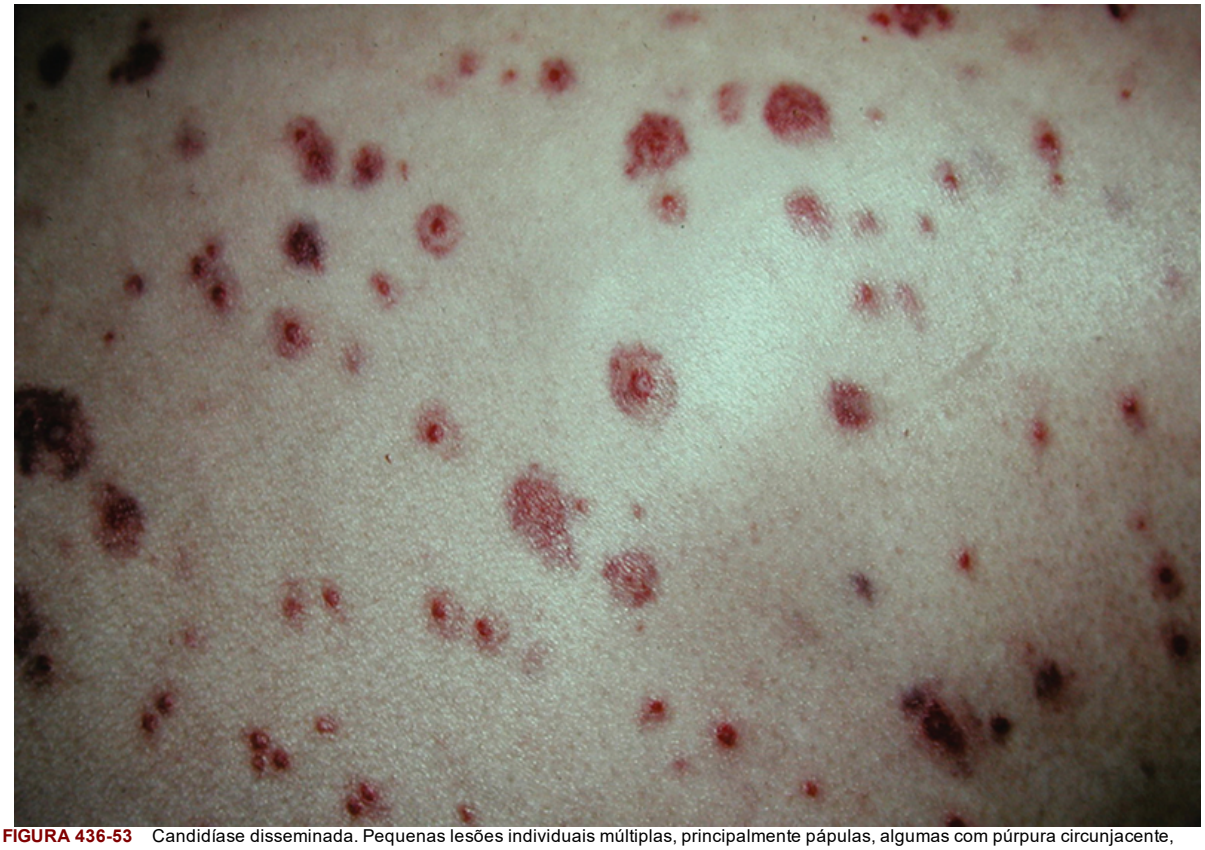

FIGURA 436-53 Candidíase disseminada. Pequenas lesões individuais múltiplas, principalmente pápulas, algumas com púrpura circunjacente, condizente com doença de disseminação hematogênica

FIGURA 436-54 Vasculite autoimune. Púrpura com pequenas petéquias individuais e coalescência em púrpura linear.

FIGURA 436-55 Mucosite (síndrome de Stevens-Johnson). Extensas alterações erosivas nos lábios e mucosa oral são altamente sugestivas de erupção por droga grave como síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica.

FIGURA 436-56 Vírus varicela-zóster. Múltiplas vesículas características de varicela grave (catapora).

FIGURA 436-57 Bolhas (necrólise epidérmica tóxica). Descolamento de grandes lâminas de epiderme necrótica (> 30% do corpo, área de superfície), levando a áreas extensas de pele desnudada. Algumas bolhas intactas ainda estão presentes. (De Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012:328, Fig. 20.10A.)

FIGURA 436-58 Vesículas e bolhas (penfigoide bolhoso). Bolhas grandes assim como menores e vesículas com eritema urticariforme em segundo plano.

FIGURA 436-59 Dermatite de contato alérgica grave. Bolhas e vesículas com eritema em segundo plano. Casos graves como este podem ser confundidos com a doença autoimune penfigoide bolhoso.

Eritema agudo das mãos, pés e região da virilha (Fig. 436-60) associado a doença sistêmica pode sugerir uma exotoxina bacteriana como vista na síndrome do choque tóxico (Caps. 288 e 290). Descamação da pele palmar e plantar não é vista menos de duas semanas depois, logo o diagnóstico precoce e tratamento durante a fase eritematosa é essencial. Por comparação, eritrodermia, que é um eritema confluente sem lesões individuais, geralmente não põe o paciente imediatamente em risco de vida e pode ser visto em formas graves de psoríase (Cap. 438), linfoma de células T cutâneo (micose fungoide, Cap. 185) e erupções por drogas (Cap. 440).

FIGURA 436-60 Síndrome do choque tóxico. Eritema agudo em distribuição de trajes de banho pode ser um sinal precoce de síndrome do choque tóxico. Eritema semelhante ocorre na parte dorsal das mãos e pés.

Testes Diagnósticos

Diascopia é somente pressionar gentilmente a pele com algo transparente para examinar a vasculatura. Opções incluem uma lâmina de plástico transparente, uma lâmina de vidro ou qualquer outro tipo de lente. Malformações vasculares e pequenos hemangiomas podem ser diagnosticados desta forma, e o exame cuidadoso pode revelar pulsação em aranhas vasculares.

Dermoscopia, também conhecida como dermatoscopia, usa uma fonte de luz de magnificação polarizada para revelar características das lesões cutâneas que não são visíveis de outra forma. A dermoscopia requer treinamento especializado, geralmente não disponível aos que não são dermatologistas.

A porção descamativa de uma lesão pode ser raspada com uma lâmina de bisturi, que deve ser segurado perpendicularmente à pele a fim de evitar lacerações, para obter um espécime para ser analisado usando-se uma solução de hidróxido de potássio (KOH) a 10%, que dissolve a queratina, expondo desta forma estruturas microscópicas não queratinizadas (principalmente hifas fúngicas). As escamas devem ser colocadas sobre uma lâmina de vidro e a solução de KOH deve então ser aplicada e coberta com uma lamínula. A lâmina é colocada brevemente sobre o calor de uma chama (um bico de Bunsen ou álcool são os melhores) enquanto se aplica pressão leve. O espécime é então examinado em pequeno e grande aumento (Fig. 436-61). A descoberta e interpretação dos elementos fúngicos requer algum treinamento. A mesma abordagem também é altamente eficaz para a identificação de ácaros (Fig. 436-62) e ovos de escabiose, apesar de poder ser usado óleo mineral em vez de KOH.

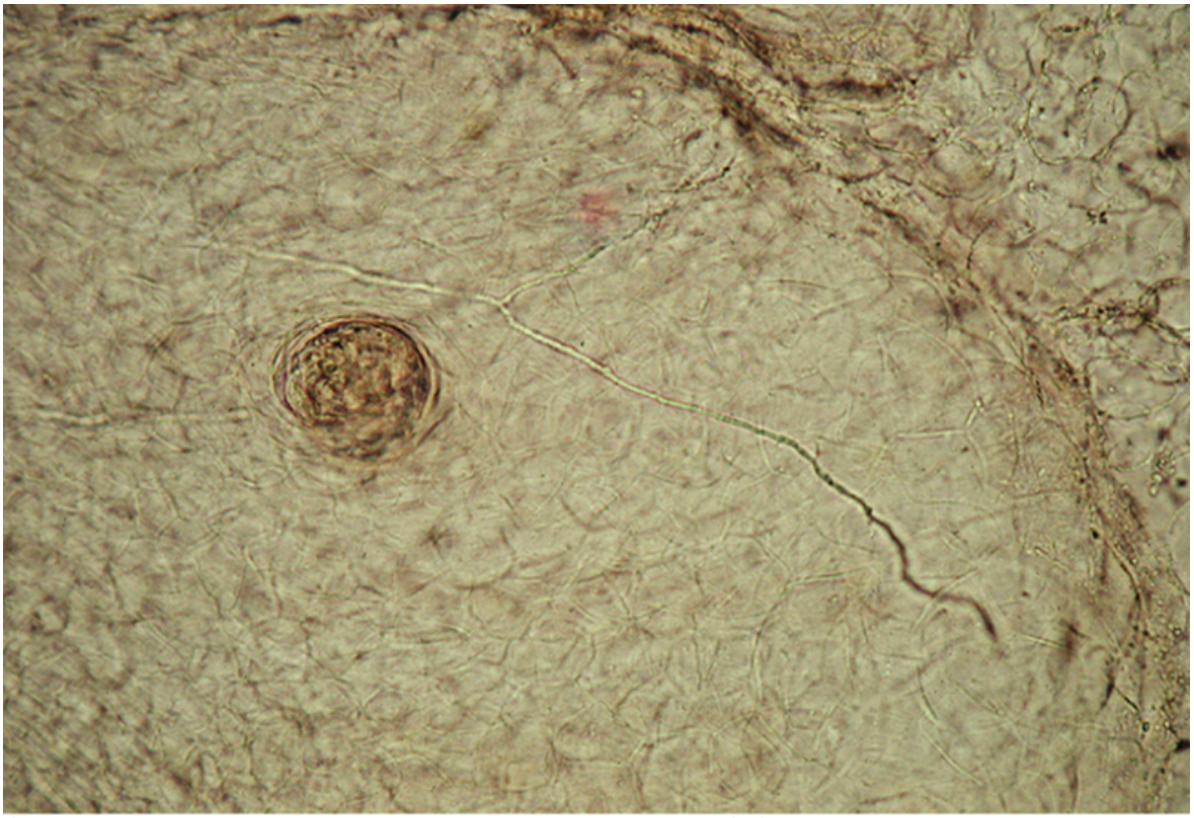

FIGURA 436-61 Exame com hidróxido de potássio com aumento de 40× demonstrando hifas fúngicas.

FIGURA 436-62 Um ácaro de escabiose visto neste exame microscópico com montagem de óleo de um raspado tirado da parte final de um pequeno túnel no pulso.

O esfregaço de Tzanck, que é um método consagrado para herpes-zóster e herpes simples, não faz diferença entre os dois. Outros métodos para a identificação do herpes-vírus incluem cultura viral (melhor para herpes simples), coloração de anticorpos por fluorescência direta, reação em cadeia da polimerase e microscopia eletrônica. O método de escolha geralmente depende da disponibilidade local.

Para o esfregaço de Tzanck, qualquer coloração nuclear (azul de metileno, alanina, hematoxilina etc.) pode ser usado para identificar os queratinócitos multinucleados patognomônicos, conhecidos como células gigantes (Fig. 436- -63). Para a obtenção do espécime, o clínico deve retirar o teto e raspar a base da vesícula, fixar o material retirado sobre a lâmina com calor leve, colocar várias gotas da coloração, lavar com água após alguns segundos, secar delicadamente a lâmina e examinar sob médio aumento. Óleo de imersão é necessário para melhor visualização, com ou sem lamínula. Para realizar a coloração de Gram para formas bacterianas e fúngicas, o clínico deve fixar o material na lâmina, aplicar cada coloração (cristal violeta, iodo, álcool, safranina) em ordem durante alguns segundos, lavar, secar delicadamente, colocar sob imersão ou óleo mineral e examinar sob grande aumento.

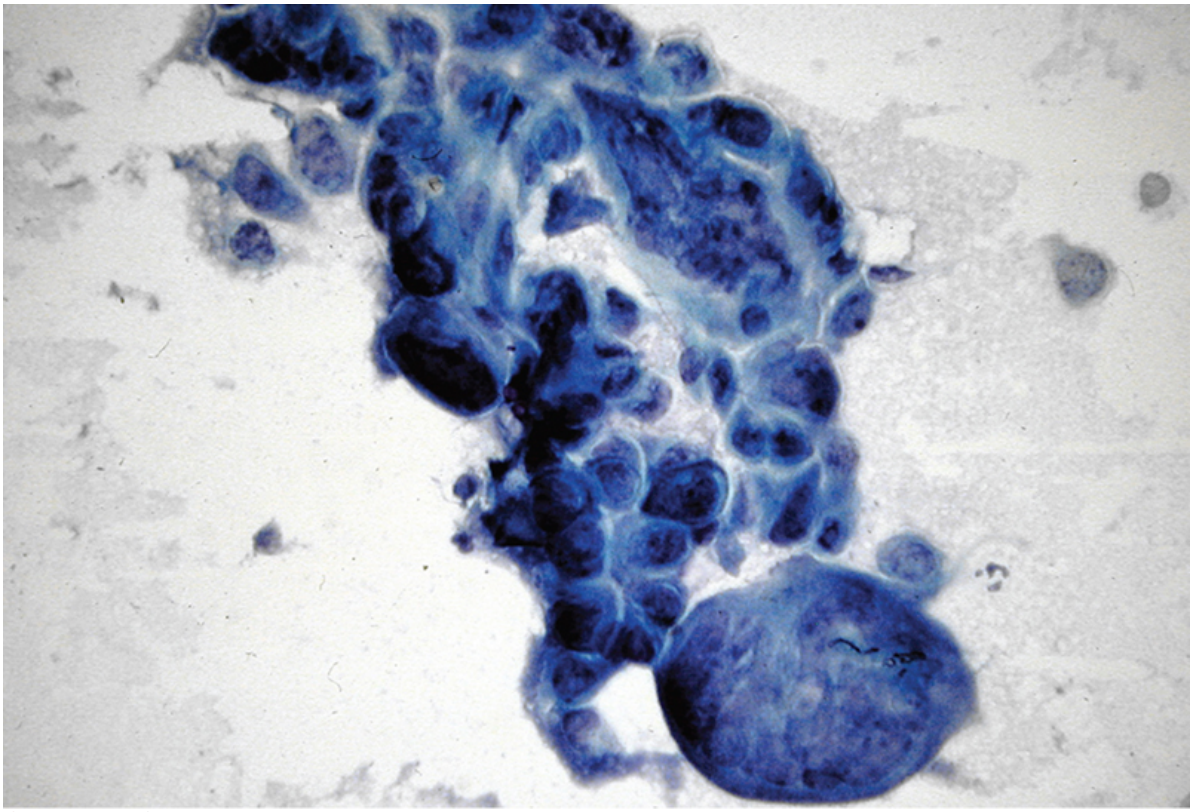

FIGURA 436-63 Queratinócitos multinucleados em uma preparação de Tzanck para herpes simples, zóster ou varicela. Amostra coletada da base da vesícula (40 ×).

Uma biópsia de pele pode adicionar informações valiosas, mas nem sempre fornece um diagnóstico definitivo. A grande maioria das lesões de pele deve ser biopsiada no local mais óbvio do processo patológico, não na periferia. A biópsia deve ser realizada na periferia de uma lesão somente no contexto de uma úlcera, na qual o centro pode mostrar somente tecido de granulação não diagnóstico[6]; para bolhas, nas quais a borda na junção entre a bolha e a pele normal é preferível; e quando for obter pele normal perilesional para estudos de imunofluorescência. De outra forma, não há necessidade de haver pele normal num material de biópsia.

Uma biópsia de pele é mais comumente realizada com o *punch*, que corta um pedaço circular de pele ou um cone de pele que inclui a gordura subcutânea. Os espécimes de biópsia variam de 2 a 8 mm de diâmetro. Infiltração do tecido mole com lidocaína mais epinefrina 5-10 minutos antes do procedimento pode minimizar o sangramento. Para biópsias de 4 mm ou mais, suturas controlam o sangramento e aceleram a cicatrização.

Quando existe a possibilidade de o diagnóstico ser melanoma, excisão, e não biópsia por *punch*, deve ser realizada por dermatologista ou cirurgião. Se a profundidade do envolvimento não for essencial para o diagnóstico e decisões em relação ao tratamento, biópsias por *shave* são úteis para a remoção de pequenas lesões elevadas na superfície da pele. A excisão/biópsia por corte pode ser particularmente útil na pele flácida das pálpebras ou na genitália.

Quando encaminhar

A maior parte dos médicos sabe quando um problema médico vai além do seu nível de especialização ou conhecimento. Como manifestações cutâneas de doenças que põem o paciente em risco de vida devem ser diagnosticadas rapidamente, uma consulta urgente é adequada para paciente internados que desenvolvem novas lesões cutâneas ou pacientes ambulatoriais com doenças de base graves. Encaminhamento precoce também está indicado quando há suspeita de malignidade, especialmente melanoma.

Referência de Grau A

A1. Arakaki RY, Strazzula L, Woo E, et al. The impact of dermatology consultation on diagnostic accuracy and antibiotic use among patients with suspected cellulitis seen at outpatient internal medicine offices: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2014;150:1056–1061.

Referências Gerais

1. Storan ER, McEvoy MT, Wetter DA, et al. Experience of a year of adult hospital dermatology consultations. *Int J Dermatol*. 2014: [Epub ahead of print].
2. Haenssle HA, Korpas B, Hansen-Hagge C, et al. Seven-point checklist for dermatoscopy: performance during 10 years of prospective surveillance of patients at increased melanoma risk. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:785–793.
3. Rommelaere M, Maréchal C, Yombi JC, et al. disseminated varicella zoster virus infection in adult renal transplant recipients: outcome and risk factors. *Transplant Proc*. 2012;44:2814–2817.
4. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(173): e171-e113.
5. Ricketts JR, Rothe MJ, Grant-Kels JM. Cutaneous simulants of infectious disease. *Int J Dermatol*. 2011;50:1043–1057.
6. Senet P, Combemale P, Debure C, et al. Malignancy and chronic leg ulcers: the value of systematic wound biopsies: a prospective, multicenter, cross-sectional study. *Arch Dermatol*. 2012;148:704–708.

Princípios de tratamento das doenças cutâneas

Victoria P. Werth

O objetivo do tratamento é melhorar uma doença cutânea com uma abordagem menos tóxica e mais específica. Como muitos tratamentos ou medicações podem ser aplicados diretamente sobre a pele, a opção pelo tratamento tópico é atrativa para o tratamento de muitas doenças dermatológicas. Entretanto, muitas doenças precisam ser tratadas de forma sistêmica, particularmente quando há envolvimento generalizado da pele ou uma doença que não pode ser curada com o tratamento tópico. Os tratamentos melhoram a função de barreira da pele, removem descamações, alteram a inflamação da pele e o fluxo sanguíneo, fornecem efeitos antimicrobianos ou afetam células proliferativas. Os recentes avanços no entendimento da biologia cutânea não têm sido rotineiramente acompanhados pela documentação, baseada em evidências, da eficácia de muitos tratamentos específicos.

Princípios do tratamento tópico

Compressas Úmidas e Curativos

A água ou a solução salina aplicadas por meio de compressas e curativos úmidos podem ser eficazes em muitas doenças cutâneas, incluindo as úlceras, por promoverem a cicatrização da epiderme e o desbridamento das crostas. A gaze úmida deve ser aplicada nas áreas acometidas por 15-30 minutos, várias vezes ao dia, com o cuidado de não permitir que a gaze seque e se torne aderente. Se isso ocorrer, a gaze deve ser umedecida antes da remoção do curativo. O uso de soluções antissépticas fortes não é recomendado, já que esses produtos são tóxicos para as células. O turbilhonamento pode melhorar o desbridamento. Quando grandes áreas da pele são acometidas, os banhos são uma maneira conveniente de tratar a pele com medicações que reduzem o prurido e a inflamação. A melhor hora de aplicar hidratantes, que ajudam a manter a água nas camadas superiores da pele, é imediatamente após o banho.

Os curativos secos-molhados raramente são usados, exceto quando é necessário fazer um desbridamento inicial rigoroso da lesão. Seu uso contínuo após o desbridamento das lesões pode traumatizá-las e retardar a cicatrização. A cicatrização úmida, que na maioria das vezes é a ideal, pode ser conseguida com um antibiótico tópico, como a associação de polimixina B com bacitracina (Polysporin®) ou mupirocina (Bactroban®), uma gaze impregnada com petrolato (Vaselina®) ou um curativo hidrocoloide oclusivo. Existem poucas evidências acerca da eficácia das enzimas desbridantes. A compressão com bota de Unna ou de multicamadas, que inclui um curativo elástico, como a Coban®, pode diminuir o edema local e facilitar a cicatrização. A gaze impregnada com vaselina ou Polysporin® e os curativos oclusivos são colocados por baixo, o que auxilia o tratamento das lesões venosas crônicas e diabéticas e das úlceras de pressão, assim como das lesões agudas. Os curativos úmidos, em que a gaze é molhada e recoberta por um material impermeável, podem ajudar quando se necessita de maceração e retenção de calor. Os curativos biológicos, com substitutos cutâneos ou queratinócitos, podem ser eficazes no tratamento das lesões resistentes à cicatrização. Os enxertos de pele também podem facilitar a cicatrização de feridas que não cicatrizam. O fator de crescimento derivado de plaquetas, cujo uso está aprovado para o tratamento das úlceras diabéticas, pode melhorar discretamente a cicatrização.

Medicações Tópicas

Nas medicações tópicas, uma droga ativa é misturada a preservativos, agentes emulsificantes e uma base ou um veículo apropriados. A absorção sistêmica dessas medicações varia entre os pacientes, com os locais de aplicação e os veículos utilizados. As drogas aplicadas topicamente são absorvidas de forma mais rápida pela pele inflamada e fina. A base pode ser qualquer das seguintes: um *pó*, que promove ressecamento e é usado para reduzir a maceração em áreas intertriginosas; uma *loção*, que é uma suspensão de óleo em água; uma *solução*, que inclui, em sua composição, água, álcool e propilenoglicol, mas não óleo; um *gel*, que é sólido em temperatura ambiente, mas derrete em contato com a pele; um *creme*, que é uma emulsão de óleo em água e que deixa uma camada fina oleosa assim que a fase aquosa evapora; uma *pomada*, que combina óleos, como a Vaselina®, a pequenas quantidades de água e que é mais oclusiva, e portanto capaz de aumentar a absorção da medicação, mas também deixa a pele com uma aparência oleosa; uma *pasta*, que é uma mistura de um pó a uma pomada; ou um *spray*. As loções, as soluções e os géis promovem menor penetração da droga ativa do que as pomadas, mas são especialmente úteis para o tratamento de áreas pilosas, como o couro cabeludo, onde a sensação de oleosidade é desagradável. Os cremes são menos gordurosos do que as pomadas e são usados na face, na virilha e nas áreas intertriginosas. As pomadas são, na maioria das vezes, mais eficazes nas doenças secas e descamativas, como o eczema e a psoríase, e são utilizadas em áreas como as palmas das mãos e as plantas dos pés, onde a pele é grossa, mas devem ser evitadas em áreas infectadas ou intertriginosas. A escolha da base é determinada pela doença cutânea e pelo local. As fitas impregnadas são outro método de liberação do princípio ativo, que promove a oclusão e protege a pele de manipulação.

Agentes anti-inflamatórios

Glicocorticoides

Os glicocorticoides tópicos são eficazes graças a seus efeitos sobre a vasoconstrição, a proliferação, a imunossupressão e a inflamação. Estudos relacionados à habilidade de vasoconstrição e ensaios clínicos acerca da eficácia dessas drogas permitiram a divisão dos glicocorticoides em várias classes, de acordo com sua potência (Tabela 437-1).Essas medicações costumam ser usadas duas vezes por dia. Seus efeitos colaterais incluem atrofia da pele, telangiectasias, púrpura, estrias, infecções cutâneas locais (p. ex., foliculite, tinha e candidíase), hipopigmentação, hipertricose, supressão adrenal sistêmica, mesmo quando usadas em menos de 20% da superfície cutânea, e glaucoma, quando aplicadas ao redor dos olhos. Esses efeitos colaterais são especialmente prevalentes quando os corticoides fluorados são usados sobre a pele fina (p. ex., da face, da virilha e do escroto); o uso prolongado de glicocorticoides no rosto pode causar dermatite facial, acne e erupção acneiforme semelhante à rosácea, que frequentemente são exacerbadas com a interrupção do tratamento. Certas condições são mais responsivas aos corticoides, e a potência da droga deve ser escolhida de acordo com a enfermidade e o local acometido (Tabela 437-2). A administração dos agentes superpotentes de classe I deve ser restrita a pacientes com dermatoses graves, e o uso das drogas normalmente não deve exceder duas semanas. Os pacientes que recebem esses agentes potentes devem ser frequentemente acompanhados e cuidadosamente avaliados sobre a necessidade de continuar a administração de corticoides tópicos fortes. O uso de qualquer corticoide fluorado sobre a face requer um diagnóstico exato, e a extensão da aplicação e a duração da administração devem ser limitadas. Os glicocorticoides intralesionais podem ser injetados em lesões individuais para melhorar a liberação da medicação; este método é comumente usado para o tratamento de cistos de acne, cicatrizes hipertróficas, queloides, alopecia areata, granuloma anular, lúpus eritematoso discoide e paniculítico (Cap. 266), psoríase e líquen simples crônico. As drogas mais utilizadas são a acetonida de triancinolona e a hexacetonida de triancinolona, de duração mais longa. É importante utilizar as diluições apropriadas, como 2,5 mg/mL na face e 5 mg/mL em outros locais, para evitar a ocorrência de atrofia cutânea local.

Tabela 437-1

Classificação de alguns esteroides tópicos comumente usados por potência

Superpotência	Propionato de clobetasol (Temovate® pomada e creme), dipropionato de betametasona (Diprolene® creme e pomada), diacetato de diflorasona (Psorcon® E pomada), propionato de halobetasol (Ultravate® pomada)
Alta potência	Ancinonida, furoato de mometasona pomada, diacetato de diflorasona, halcinonida 0,1% creme, fluocinonida, desoximetasona, triancinolona acetonida, diflorasona diacetato pomada e creme, dipropionato de betametasona (Diprosone®), benzoato e valerato de betametasona
Potência média	Propionato de fluticasona; furoato de mometasona creme; halcinonida 0,25% pomada; triancinolona acetonida 0,1% creme e loção; fluocinolona acetonida creme 0,2%, 0,25% e 0,1% e pomada a 0,25% e solução 0,5%; valerato de hidrocortisona 0,2% pomada e creme; dipropionato de alclometasona 0,5% pomada; dipropionato de betametasona loção 0,5%; butirato de hidrocortisona a 0,1% creme; benzoato de betametasona 0,25% creme; valerato de betametasona creme a 0,1% e 0,5% loção; pivalato de flumetasona 0,3% creme; desonida creme 0,5%
Baixa potência	Hidrocortisona 1% creme

Tabela 437-2

Aplicação clínica de glicocorticoides tópicos

Superpotência e alta potência	Psoríase em placa e palmoplantar, líquen plano, eczema disidrótico, líquen simples crônico, granuloma anular, sarcoidose
Potência média	Dermatite: de contato alérgica, atópica, neurodermatite
Baixa potência	Intertrigo, prurido anal, dermatite seborreica

Os glicocorticoides sistêmicos são usados, em dermatologia, no tratamento de doenças agudas e crônicas, mas sua utilização deve ser evitada, se possível, ou minimizada, devido a seus efeitos colaterais bem conhecidos (Cap. 35). As doenças agudas que comumente precisam ser tratadas com corticoides sistêmicos incluem a dermatite de contato grave, como a causada pela hera venenosa, a fotodermatite, a dermatite atópica grave e a urticária aguda. Muitas doenças cutâneas, como a psoríase e o eczema, tornam-se exacerbadas quando o uso de corticoides é reduzido; por esse motivo, o uso dessas drogas, nessas doenças, deve ser evitado sempre que possível. A dose administrada de corticoide deve ser individualizada segundo a doença e sua gravidade. As drogas poupadoras de corticoides, como os imunossupressores, podem ser usadas, em algumas doenças, para minimizar o uso, em longo prazo, dessa classe de medicamentos.

Agentes Anti-inflamatórios não Esteroides

Tratamentos da Psoríase

Os alcatrões e a antralina são usados no tratamento da psoríase (Cap. 438). Os alcatrões são mais comumente usados em conjunto com luz ultravioleta B (UVB). Os alcatrões também são usados em xampus e óleos de banho, para o tratamento da seborreia e da psoríase. A antralina é uma hidroxiantrona sintética que inibe a proliferação de queratinócitos; essa droga mancha e pode ser irritante, mas pode ser um tratamento eficaz[A1] (Cap. 438).

Calcipotriol

O calcipotriol é um derivado da vitamina D que apresenta efeitos antiproliferativos e imunomoduladores sobre a pele. A hipercalcemia pode ocorrer se mais de 100 g dessa droga forem administrados por semana; por esse motivo, o calcipotriol não pode ser utilizado em doenças generalizadas. Esse agente é aplicado duas vezes por dia, pode ser irritante para a pele fina, e sua eficácia é vista após 6-8 semanas do início de sua administração.

Retinoides

Os retinoides são um grupo de compostos que incluem a vitamina A e seus derivados. Seus efeitos são mediados por diferentes classes de receptores; o complexo receptor-droga exerce efeitos sobre outras proteínas reguladoras que afetam fatores de crescimento, oncogenes, queratinas ou transglutaminases. Os retinoides afetam o crescimento, a diferenciação e morfogênese celulares, inibem a promoção tumoral e o crescimento de células malignas, apresentam efeitos imunomoduladores e alteram a coesão celular.

Dentre os retinoides tópicos, destacam-se o ácido retinoico *alltrans* (tretinoína), cujo uso está aprovado para o tratamento da acne (Retin-A®) e do fotodano (Renova® 0,05% creme); ele também é usado para o tratamento da hiperpigmentação, da atrofia induzida por corticoides e das estrias de crescimento recentes. A tretinoína está disponível como creme (0,025%, 0,05%, 0,1%), gel (0,01%, 0,025%) e solução (0,05%). O adapaleno (Differin® 0,1% gel) e o tazaroteno (Tazorac®) são usados no tratamento da acne (Cap. 439). O tazaroteno é também usado no tratamento da psoríase, frequentemente combinado a corticoides tópicos, para minimizar a irritação e o fotoenvelhecimento crônico. O bexarotene (Targretin®) 1% gel é usado para o tratamento tópico de lesões cutâneas em pacientes que apresentam linfoma cutâneo de células T IB ou IA de estágio persistente ou refratário. Os retinoides tópicos podem ser irritantes e com frequência causam uma exacerbação da doença antes da melhora. Entretanto, devem ser usados regularmente sobre a pele suscetível à lesão para produzir sua melhora. O uso de hidratantes pode ser necessário para minimizar efeitos de ressecamento induzidos por essas drogas.

Os retinoides sistêmicos comumente usados para o tratamento de doenças de pele são a isotretinoína, a acitretina e o bexarotene (Targretin®). Eles têm muitas aplicações, porém a isotretinoína (Accutane®) é mais frequentemente utilizada no tratamento da acne cística e conglobata, a acitretina, na psoríase grave (especialmente as formas eritrodérmica e pustulosa), e o bexarotene, no linfoma cutâneo de linfócitos T. A isotretinoína e a acitretina também têm sido usadas no tratamento de muitas formas de ictiose e do lúpus eritematoso e na quimioprevenção de cânceres cutâneos, particularmente em receptores de transplante imunodeprimidos. Os muitos efeitos colaterais dos retinoides sistêmicos incluem teratogenicidade, queilite, perda de cabelo, dor de cabeça, hiperlipidemias, alterações das enzimas hepáticas, hiperostose vertebral, calcificação tendinosa e ligamentar e osteoporose; o bexarotene pode causar hipotireoidismo central.[1] A gravidez deve ser evitada durante o uso dessas drogas, e a administração de retinoides a mulheres em idade fértil requer um monitoramento cuidadoso. O uso dessas drogas no tratamento da acne é reservado para a acne cística que não responde a tratamentos menos tóxicos; nessa situação, a administração de 0,5 a 1 mg/kg/dia por um período de 4-5 meses é curativa em 85% a 90% dos pacientes.

Brimonidina

Este receptor agonista α_2-adrenérgico seletivo com atividade vasoconstritora é usado na rosácea.[A2]

Antimaláricos

As aminoquinolinas incluem a hidroxicloroquina, a quinacrina e a cloroquina. Esses agentes inibem a produção de citocinas pró-inflamatórias, a replicação do DNA e aquimiotaxia. Essas drogas são úteis no tratamento de doenças do tecido conjuntivo, da erupção polimorfa induzida pela luz, da sarcoidose (Cap. 95), da porfiria cutânea tardia (Caps. 210 e 439), de doenças esclerosantes e da vasculite. Seus efeitos colaterais incluem diarreia, cefaleia, irritabilidade, psicose, despigmentação cutânea e, raramente, retinopatia. A retinopatia é rara quando se administram doses de até 3,5 mg/kg/dia de cloroquina ou menos e 6,5 mg/kg/dia de hidroxicloroquina. As combinações de hidroxicloroquina ou cloroquina com a quinacrina são frequentemente eficazes quando a administração de um único agente é inadequada.[2] A combinação da hidroxicloroquina com a cloroquina não deve ser usada, devido ao maior risco de retinopatia.

Dapsona

A dapsona é uma sulfona que inibe a resposta dos neutrófilos, e possivelmente dos eosinófilos, aos estímulos quimiotáticos. Essa droga é eficaz no tratamento da dermatite herpetiforme (Cap. 439), da vasculite cutânea (Cap. 440), do pioderma gangrenoso (Cap. 440), do lúpus eritematoso bolhoso (Cap. 266), da doença de Behçet (Cap. 270) e das doenças bolhosas autoimunes (Cap. 439). Gel tópico a 5% está aprovado para uso na acne. O uso sistêmico pode estar associado a efeitos colaterais que

incluem hemólise, meta-hemoglobinemia, neuropatia periférica, agranulocitose e, raramente, síndrome de hipersensibilidade com hepatite, febre e erupção cutânea. O nível de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) deve ser verificado antes de se iniciar a administração dessa droga, e é comum que pacientes com G6PD normal apresentem uma diminuição de 2 g/dL nos níveis de hemoglobina após atingirem doses terapêuticas de 100 a 200 mg/dia.

Talidomida

A talidomida tem efeitos anti-inflamatórios potentes, provavelmente por inibir o fator-α de necrose tumoral (TNF-α). Essa droga também modifica a expressão de moléculas de adesão nos leucócitos circulantes. A talidomida é um potente teratógeno, e os pacientes devem concordar em realizar um estrito controle contraceptivo e ser cuidadosamente monitorados durante o uso dessa droga. A talidomida é eficaz em doses de 50 a 100 mg/dia; a melhora do quadro clínico se dá em duas semanas, e a resposta clínica total é observada em 2-3 meses nos pacientes com lúpus eritematoso cutâneo grave (Cap. 266), eritema nodoso hansênico (Cap. 438), aftas, doença de Behçet (Cap. 270), escleromixedema, prurigo actínico, doença do enxerto *versus* hospedeiro grave (Cap. 178), mieloma múltiplo (Cap. 187) e diversas outras dermatoses inflamatórias. Além da teratogênese, os principais efeitos colaterais da talidomida incluem neuropatia periférica, constipação, sedação e, raramente, amenorreia.

Colchicina

A colchicina, geralmente em doses de 0,6 mg duas vezes por dia, é usada para o tratamento da vasculite leucocitoclástica (Cap. 439) e da doença de Behçet, assim como em alguns pacientes com epidermólise bolhosa adquirida. Quando administrada em baixas doses por via oral, o principal efeito colateral dessa droga é a diarreia.

Antimicrobianos

Antibacterianos

Os antibióticos tópicos são usados no tratamento de doenças cutâneas superficiais, como a acne e a foliculite, além de feridas e úlceras cutâneas. Essas drogas também podem agir diminuindo a quimiotaxia dos neutrófilos e por outros mecanismos anti-inflamatórios. Soluções tópicas, géis, compressas e pomadas estão disponíveis, dependendo da droga, que pode ser a eritromicina, a clindamicina, a tetraciclina e o metronidazol.[3,4] O peróxido de benzoíla também apresenta propriedades antibacterianas e é bastante eficaz no tratamento da acne branda a moderada, ao mesmo tempo que minimiza a resistência bacteriana quando também são usados antibióticos tópicos (Cap. 439). As pomadas de bacitracina ou Polysporin® costumam ser usadas no tratamento de feridas, mas podem causar hipersensibilidade de contato; a administração de neomicina deve ser evitada, devido à alta incidência de reações alérgicas. A mupirocina é particularmente eficaz contra espécies de *Staphylococcus* e *Streptococcus* e pode ser usada nas narinas de indivíduos carreadores desses microrganismos. Os antibióticos sistêmicos, como as penicilinas, as cefalosporinas e as eritromicinas, são usados no tratamento de infecções de tecidos moles, como o impetigo, a foliculite, os furúnculos, o antraz, a celulite, o ectima e as erisipelas, de feridas pós-operatórias infectadas e da fasciite necrosante. A tetraciclina, a doxiciclina e a minociclina são usadas no tratamento da acne, da rosácea e da dermatite perioral.[5] As fluoroquinolonas, como a ciprofloxacina, são eficazes no tratamento de infecções de tecidos moles por bactérias Gram-negativas.

Antifúngicos

Os agentes antifúngicos tópicos são usados em pacientes que apresentam infecções cutâneas fúngicas superficiais limitadas (Cap. 438). As diversas drogas antifúngicas tópicas disponíveis incluem os azólicos (clotrimazol, econazol, cetoconazol, oxiconazol, miconazol), disponíveis como cremes e loções, que devem ser aplicados uma ou duas vezes ao dia. Os cremes tendem a ser mais eficazes. Os agentes tópicos usados para o tratamento das dermatofitoses, mas não da infecção por *Candida*, são a haloprogina e o tolnaftato. Os novos antifúngicos da classe das alilaminas são a naftifina e a terbinafina, cujo efeito é fungicida. A solução tópica de ciclopirox a 8% foi recentemente aprovada para uso no tratamento e na prevenção de onicomicoses recidivantes. Os cremes, as suspensões orais e os tabletes vaginais de nistatina são eficazes no tratamento das infecções por *Candida*. A combinação de antifúngicos e corticoides tópicos potentes, como o dipropionato de betametasona, não é aconselhável, devido ao aumento de efeitos colaterais e à diminuição da eficácia do antifúngico pelo uso concomitante do corticoide.

Os agentes antifúngicos sistêmicos incluem a griseofulvina, a terbinafina (alilamina), o cetoconazol (imidazólico), o itraconazol e o fluconazol.[A3] Esses agentes são usados no tratamento de infecções fúngicas superficiais da pele (Cap. 438) extensas ou graves, causadas por dermatófitos, *Candida* ou *Malassezia furfur*, ou de infecções localizadas não responsivas a drogas tópicas, como aquelas encontradas nas unhas e no couro cabeludo. O itraconazol e a terbinafina são os únicos antifúngicos orais aprovados nos Estados Unidos para o tratamento de onicomicose,[6] e a griseofulvina é o único agente oral aprovado para o tratamento da *tinea capitis*. A griseofulvina é mais bem absorvida quando ingerida com uma refeição gordurosa e é a única droga antifúngica que não requer o monitoramento regular das enzimas hepáticas. A griseofulvina apresenta uma afinidade fraca pela queratina, por isso deve ser usada, no tratamento da onicomicose, por 18 meses quando as unhas dos pés são acometidas e por seis meses quando as unhas das mãos estão infectadas; mesmo assim, as taxas de cura dessa doença são relativamente pequenas. A terbinafina é a única droga fungicida, sendo o restante fungistático. O número de interações medicamentosas da terbinafina é mais baixo do que o dos antifúngicos tiazólicos e do cetoconazol, pois a terbinafina não inibe nem induz a isoenzima hepática citocromo P (CYP3A4) (Cap. 29). Entretanto, a terbinafina afeta a CYP2D6, outra isoenzima hepática, por isso é relativamente contraindicada em pacientes que estejam tomando ciclosporina ou rifampicina. O itraconazol e o fluconazol têm sido usados em esquemas de pulsoterapia para o tratamento das onicomicoses. O fluconazol e a terbinafina não dependem da acidez gástrica para serem otimamente absorvidos pelo trato gastrointestinal. No geral, os efeitos colaterais dos agentes fúngicos sistêmicos são similares e incluem cefaleia e sintomas gastrointestinais (griseofulvina, terbinafina), náusea e vômito (itraconazol, fluconazol, cetoconazol), hepatite e síndrome lúpus-símile (terbinafina).

Antivirais

As verrugas são tratadas por meio de diversas modalidades destrutivas, incluindo soluções de ácido dicloroacético e tricloroacético entre 50% e 80%, resina de podofilina e podofilotoxina. Os cremes antivirais de uso tópico, como o penciclovir e o aciclovir, não encurtam significativamente o curso do herpes simples. As drogas antivirais sistêmicas incluem o aciclovir, o valaciclovir, o famciclovir e o foscarnet, que são usados no tratamento do herpes simples primário e recorrente (Cap. 374) e do herpes-zóster (Cap. 375), embora somente o aciclovir seja aprovado para tratamento herpes-zóster. Esses agentes bloqueiam especificamente a função da DNA polimerase do herpes-vírus. O valaciclovir e o famciclovir só estão disponíveis para uso oral nos Estados Unidos, mas a meia-vida intracelular prolongada dessas drogas permite a prescrição de dosagens menos frequentes do que as do aciclovir. O herpes-zóster requer doses mais altas do que as usadas no tratamento do herpes simples. Os efeitos colaterais dessas drogas incluem náuseas e cefaleia. A vacina de varicela-zóster reduziu significativamente a incidência de herpes-zóster em indivíduos com mais 50 anos, e a recomendação atual é para vacinação acima dos 60 anos (Cap. 18). Se possível, deve ser administrada antes do início de agentes imunossupressores orais.

Antiparasitários

As medicações antiparasitárias tópicas tratam a pediculose do couro cabeludo, a pediculose pubiana e a escabiose. Além disso, o metronidazol tópico apresenta propriedades anti-inflamatórias que tratam a rosácea. Durante o tratamento da pediculose e da escabiose, as roupas de corpo e de cama devem ser lavadas e todos os membros da família devem ser tratados. O tratamento eficaz inclui o hexacloreto de γ-benzeno a 1% (lindano), pesticida hidrocarbonado clorado, que não deve ser usado em crianças pequenas ou em mulheres grávidas ou lactantes. Essa droga é ineficaz contra os ovos e, por isso, deve ser reaplicada após uma semana. O creme de permetrina (Elimite®) a 5%, para o tratamento da escabiose, ou o creme rinse a 1% são particularmente eficazes no tratamento da pediculose e requerem somente uma aplicação; o crotamiton (Eurax®) a 10% e as pomadas de enxofre tópico a 5% são menos eficazes. O malation é um inseticida organofosforado moderadamente tóxico, mas deve ser aplicado durante a noite no tratamento da pediculose. Os piretroides (RID®, Nix®) devem ser usados duas vezes, com uma semana de intervalo, para a eliminação de piolhos e lêndeas.

Antipruriginosos ou anestésicos

Analgésicos Tópicos

A capsaicina, um ingrediente ativo da pimenta-malagueta e de outras plantas do gênero *Capsicum*, é usado no tratamento da neuralgia pós-herpética e de outras doençasrelacionadas à dor nervosa. Ela causa excitação das fibras C aferentes neurais e reduz os níveis de substância P. A capsaicina causa uma sensação de ardência e é aplicada de quatro a cinco vezes por dia por 5-6 semanas. A mistura eutética de anestésico local (EMLA) é uma mistura de lidocaína e prilocaína usada sob oclusão para induzir anestesia cutânea antes de um procedimento. A lidocaína pode ser usada como anestésico tópico, mas o uso da benzocaína deve ser evitado, já que essa droga é um sensibilizante.

Agentes Antipruriginosos

O creme de doxepina a 5% é usado no tratamento do prurido localizado. O mentol é um álcool de planta terpeno cíclico usado no tratamento do prurido não relacionado à liberação de histamina. O hidroxicloreto de pramoxina é um anestésico tópico usado no alívio do prurido de intensidade branda a moderada. Os anti-histamínicos orais desempenham um papel importante no controle do prurido em muitas doenças cutâneas (Tabela 437-3), principalmente naquelas mediadas pela histamina, como a urticária,[7] o angioedema e a urticária pigmentosa. As propriedades sedativas e anticolinérgicas de muitos anti-histamínicos H_1 provavelmente são responsáveis por parte de sua eficácia. Os anti-histamínicos H_1 são fundamentais no tratamento de rotina, e, se uma droga pertencente a uma determinada classe de anti-histamínicos H_1 é ineficaz, então um agente de uma classe diferente deve ser administrado ou combinado. Os anti-histamínicos H_1 de segunda geração induzem menos sedação e são usados em pacientes que não podem tolerar as drogas de primeira geração ou não melhoram quando as recebem. A combinação de dois anti-histamínicos H_1 diferentes pode ser usada quando um único agente não funciona; em particular, o uso de um anti-histamínico sedativo à noite e de um anti-histamínico de segunda geração durante o dia pode ser eficaz. A pele contém ambos os receptores H_1 e H_2, e, ocasionalmente, a combinação de antagonistas de ambos os tipos de receptores, H_1 e H_2, pode ser eficaz. Usualmente, a administração dos agentes de primeira geração (p. ex., hidroxizina, 10 a 25 mg a cada seis horas) é iniciada em baixas doses, que são aumentadas conforme tolerado; a dosagem contínua regular é recomendada. O antidepressivo tricíclico doxepina, administrado inicialmente entre 10 a 25 mg antes de dormir, apresenta atividade sobre os receptores anti-H_1 e H_2, mas interage com as drogas metabolizadas na rota do CYP P-450. Os efeitos colaterais dos anti-histamínicos de primeira geração comumente usados incluem sedação, boca seca, visão borrada, constipação e retenção urinária; a prescrição de doses mais baixas pode ser necessária nos pacientes idosos. A dose recomendada de anti-histamínicos de segunda geração (p. ex., fexofenadina, 60 mg duas vezes ao dia) não deve ser excedida.

Tabela 437-3

Visão geral dos anti-histamínicos

GRUPO ANTI-HISTAMÍNICO	NOME GENÉRICO	DOSES ORAIS MÉDIAS PARA O ADULTO
ANTI-HISTAMINAS DE PRIMEIRA GERAÇÃO DO TIPO H_1		
Alquilamina	Bronfeniramina (Dimetapp®)	4 mg a cada 4 a 6 horas
	Clorfeniramina (Chlor-Trimeton®)	4 mg a cada 4 a 6 horas (ação curta); 8 a 12 mg a cada 8 a 12 horas (ação longa)
Amino-alquil éter (etanolamina)	Furamato de clemastina	1,34 mg bid ou 2,68 mg qd-tid
	Difenidramina (Benadril®)	25 a 50 mg a cada 4 a 6 horas
Etilenodiamina	Pirilamina (Triaminic®)	30 mg bid
Fenotiazina	Prometazina (Fenergan®)	10 a 12,5 mg qid
	Trimeprazina (Temaril®)	2,5 mg a cada 6 horas
Piperidina	Azatadina	1 a 2 mg a cada 8 a 12 horas
	Ciproeptadina	4 mg a cada 8 horas
	Difenilpiralina	2 mg tid-qid
Piperazina	Hidroxizina (Atarax®)	25 a 100 mg tid-qid
ANTI-HISTAMINAS DE SEGUNDA GERAÇÃO DO TIPO H_1		
Alquilamina	Acrivastina (combinada com pseudoefedrina em medicação de alergia)	8 mg qid
Piperidina	Astemizol (Hismanal®)	10 mg qd
	Loratadina (Claritin®)	10 mg qd
	Fexofenadina (Allegra®)	60 mg bid ou 180 mg qd
Piperazina	Cetirizina (Zyrtec®)	5 a 10 mg/dia
ANTI-HISTAMÍNICOS DO TIPO H_2		
	Cimetidina (Tagamet®)	400 mg bid
	Ranitidina (Zantac®)	150 mg bid
	Famotidina	10 mg bid
	Nizatidina	300 mg hd
ANTI-HISTAMÍNICOS DO TIPO H_1 E H_2		
	Doxepin (Sinequan®)	10 a 25 mg hd

bid = duas vezes por dia; hd = hora de dormir; qd = uma vez por dia; qid = quatro vezes por dia; tid = três vezes por dia.

Agentes que melhoram funções de superfície (lubrificação, escama)

Hidratantes

Os hidratantes melhoram a pele por diminuir a descamação e aumentar seu conteúdo de água. Os hidratantes costumam conter misturas de água e substâncias gordurosas, como petrolato, lanolina e seus derivados e álcoois gordurosos. Os hidratantes gordurosos tendem a ser mais eficazes, mas são menos aceitáveis cosmeticamente.

Queratolíticos

Os α-hidroxiácidos (ácido lático, ácido glicólico, ácido cítrico, ácido glicurônico e ácido pirúvico) são queratolíticos extremamente efetivos. São úteis no tratamento das doenças da queratinização e do fotoenvelhecimento, assim como da acne. O propilenoglicol, usado em soluções aquosas a 40% a 60%, pode diminuir a descamação. O ácido salicílico, que atua diminuindo a adesão dos queratinócitos e hidratando as queratinas, é usado em uma gama de concentrações e em muitas bases diferentes para remover descamações ou amolecer o estrato córneo, ou como um tratamento destrutivo para a remoção de verrugas e calos. A ureia é usada em diversas concentrações no tratamento da descamação.

Tratamentos imunológicos

Tratamento Hormonal

Tratamentos sistêmicos para modular a produção de androgênio podem ser benéficos em pacientes com acne e hidradenite supurativa. Tais tratamentos para acne moderada incluem a espironolactona e, em mulheres, a U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprovou a associação de anticoncepcionais orais, como Orto® Tri-Cyclen® (norgestimato e etinilestradiol), Estrostep® (acetato de noretindrona e etinilestradiol) e Yaz® (drospirenona e etinilestradiol), como seria prescrito para contracepção (Cap. 238).[A4]

Agentes Imunossupressores

As drogas citotóxicas tópicas incluem o 5-fluorouracil (5-FU), a mecloretamina (mostarda nitrogenada), a carmustina (BCNU), a bleomicina e os inibidores da calcineurina tacrolimo e pimecrolimo.[A5] O 5-FU tópico interfere no metabolismo e na ação das pirimidinas, bloqueando a síntese do DNA. É usado no tratamento de queratoses actínicas,[A6] do carcinoma basocelular e da doença de Bowen, da papulose bowenoide, da queilite actínica e das verrugas. O uso tópico não causa toxicidade sistêmica, mas seus efeitos colaterais esperados incluem irritação local, eritema e dor. A mostarda nitrogenada e a BCNU, que têm agentes alquilantes inibidores do DNA, do RNA e da síntese proteica, são usados no tratamento dos linfomas cutâneos de linfócitos T (Cap. 185); essas drogas podem causar reações cutâneas e mielossupressão; a mostarda nitrogenada comumente causa uma reação de hipersensibilidade cutânea.

A bleomicina, que rompe a síntese do DNA, aplicada de forma intralesional, tem sido usada no tratamento de verrugas. O tacrolimo tópico (Prograf®) e o pimecrolimus, um macrolídeo imunossupressor que age sobre os linfócitos T inibindo a transcrição da interleucina-2 (IL-2), são usados no tratamento da dermatite atópica, da dermatite de contato alérgica, da psoríase e de diversas outras doenças inflamatórias cutâneas. Essas drogas, em geral, causam uma sensação de ardência na pele; embora sua absorção sistêmica seja mínima, está sendo estudada a possibilidade do aumento do risco de câncer pelo seu uso tópico. Os imunossupressores sistêmicos, como metotrexato, azatioprina, tioguanina, hidroxiureia, micofenolato (CellCept®), ciclofosfamida, clorambucil, rapamicina e ciclosporina, são usados em várias doenças cutâneas inflamatórias ou imunologicamente mediadas, particularmente na psoríase generalizada (Cap. 438), e como agentes poupadores de glicocorticoide nas doenças bolhosas autoimunes.

Tratamentos Imunomoduladores

O imiquimod, disponível como creme a 5%, é uma imidazoquinolinamina que apresenta atividade antitumoral e antiviral. Essa droga induz a produção local de interferon-γ e é usada no tratamento de verrugas e cânceres de pele superficiais. A aplicação tópica de 3% diclofenaco em ácido hialurônico, que bloqueia a ciclo-oxigenase-2 induzida encontrada em lesões pré-cancerosas, está aprovada para o tratamento da queratose actínica. Muitas drogas imunomoduladoras sistêmicas são atualmente usadas na dermatologia. Elas incluem interferons e inibidores do TNF-α, como etanercepte, adalimumabe e infliximabe (Remicade®).[8] O tratamento com anti-IL-12/23 e anti-IL-17 é eficaz para psoríase. Ipilimumabe, um anticorpo contra o antígeno 4 associado a linfócito T, é eficaz contra o melanoma avançado. Anticorpos anti-CD20 têm sido eficazes no tratamento de doenças cutâneas autoimunes bolhosas. O interferon alfa-2b é usado tanto intralesionalmente quanto subcutaneamente no tratamento de verrugas genitais, melanoma de alto risco, sarcoma de Kaposi, hemangioma, linfoma cutâneo de linfócitos T, queloides, doença de Behçet, crioglobulinemia e vasculite associada à hepatite C (Cap. 149) e talvez dos carcinomas basocelular e espinocelular. As doses totais de interferon são geralmente de três milhões de UI, ou menos, por sessão, e a dosagem sistêmica é usualmente administrada três dias por semana. Seus efeitos colaterais incluem sintomas similares aos da gripe, além de leucopenia, anemia e hepatite. A denileucina diftitox é uma proteína de fusão que consiste em um fragmento da toxina diftérica geneticamente fundida à IL-2. Ela ataca os receptores IL-2 na superfície dascélulas malignas e é aprovada para uso em pacientes com linfoma cutâneo de células T resistentes ou recorrentes. Alefacepte, utilizado para tratar psoríase, afeta as células T pelo bloqueio dos sinais coestimuladores. As imunoglobulinas intravenosas, que são usadas no tratamento de várias doenças cutâneas autoimunes, incluindo o pênfigo vulgar, o penfigoide cicatricial e a dermatomiosite, provavelmente agem modulando o receptor Fc e as interações anti-idiotípicas. Anticorpos contra o receptor de morte celular programada 1 (PD-1) são eficazes no melanoma avançado.[A7]

A inibição da desacetilase de histona aumenta a acetilação de resíduos da lisina que formam o centro octomérico de histona da cromatina, diminuindo assim a habilidade das histonas em se ligarem ao DNA. Esta diminuição de ligação permite a expansão da cromatina, permitindo a transcrição dos genes de supressão tumoral. No entanto, os inibidores da desacetilação de histona afetam globalmente a acetilação e podem apresentar efeitos mais amplos em várias funções celulares. Dois inibidores novos (vorinostat e romidepsin) estão aprovados pela FDA para uso em pacientes com linfoma cutâneo de células T.[9]

A fotoquimioterapia extracorpórea (fotoférese), que combina o 8-metoxipsoraleno e a radiação ultravioleta A (UVA) dos linfócitos, é usada no tratamento da síndrome de Sézary, a forma leucêmica do linfoma cutâneo de linfócitos T (Cap. 185). A plasmaférese, usada em combinação com outros tratamentos imunossupressores, pode remover autoanticorpos e complexos imunes em pacientes cujas doenças autoimunes ou a crioglobulinemia são resistentes a outros tratamentos.

Vias-alvo para o tratamento de câncer

Inibição da Via de Sinalização *Hedgehog*

A via *hedgehog* está ativada na maioria dos carcinomas basocelulares. O componente central da via de sinalização *hedgehog* é *smoothened* (SMO), uma proteína transmembrana que inicia a cascata de sinalização. Vismodegibe, um inibidor *antismoothen*, foi aprovado para tratamento de pacientes com carcinomas basocelulares avançados.[A8]

Inibição da BRAF-quinase

Vemurafenibe é um inibidor potente da BRAF mutada. Apresenta efeitos antitumorais contra a mutação da BRAF V600E e é usado para melanoma avançado.[A9]

Outros Tratamentos

Fototerapia e Tratamento com *Laser*

Os tratamentos com UV são dados em diferentes comprimentos de onda, dependendo da doença e da resposta ao tratamento. Atualmente, os clínicos utilizam UVB de banda larga (290 a 320 nm) e de banda estreita 311 nm, PUVA (psoraleno com UVA, 320 a 400 nm) e UVA1 (340 a 400 nm). Tanto as formas de UVB e quanto o PUVA são usados no tratamento da psoríase e do vitiligo, mas outras doenças, como eczema numular, dermatite atópica, prurido associado a uremia e linfoma cutâneo de linfócitos T, também são tratadas dessa maneira. Doses altas de UVA1 são usadas, principalmente na Europa, no tratamento da dermatite atópica, da esclerodermia localizada e da mastocitose. O PUVA está associado a uma maior suscetibilidade aos cânceres cutâneos, incluindo o melanoma. Os riscos do tratamento com UVA de longo prazo permanecem desconhecidos, mas o fotoenvelhecimento é associado a esta radiação; além disso, existem relatos de aumento da incidência de melanomas associados ao uso de camas de bronzeamento, onde a maior parte da radiação é UVA. O tratamento com *laser* é usado nas lesões vasculares, como manchas vinho do porto, psoríase, tumores cutâneos benignos e fotodano, assim como para a remoção de pelos e tatuagens. O tratamento fotodinâmico envolve a ativação de um fotossensibilizador pela iluminação com luz visível, que leva à destruição tecidual fotoquímica ou à imunomodulação. O tratamento fotodinâmico pode ser usada no tratamento da queratose actínica, da doença de Bowen e dos carcinomas de células basais superficiais, por causar uma necrose tissular seletiva e a destruição do tumor. *Lasers* fracionados têm sido usados com sucesso para o tratamento de queratoses actínicas,[A10] dano solar e cicatrizes.

Cirurgia Dermatológica

Embora técnicas como a dessecação e a curetagem possam ser usadas em alguns tumores cutâneos, outros requerem a realização de uma cirurgia excisional ou a cirurgia micrográfica de Mohs para garantir a completa remoção das lesões. Quando os tumores são recorrentes, de tipos histológicos em que a incidência de recidivas é maior, de grandes proporções ou necessitam ser completamente removidos antes da reparação, a técnica de Mohs pode fornecer um mapa da retirada total da neoplasia ao mesmo tempo que poupa a maior quantidade possível de tecido normal. Após a exérese do tumor, retalhos e enxertos de tecido podem ser imediatamente utilizados na reparação dos defeitos decorrentes da cirurgia.

Os pacientes que apresentam extensos danos actínicos devidos ao grande número de queratoses actínicas ou ao fotodano podem ser tratados por meio de diversas técnicas ablativas, que utilizam tanto *peelings* químicos quanto *lasers* de dióxido de carbono. Os *peelings* químicos podem ser realizados em diferentes profundidades e intensidades e ser realizados com ácido glicólico, ácido acético ou mesmo fenol. Os *lasers* usados na remoção de lentigos são os *lasers Q-switched*, como o de neodímio: ítrio-alumínio-granada, de rubi ou de alexandrita. Muitos pacientes buscam o tratamento de rugas por meio do preenchimento do tecido frouxo com derivados do colágeno humano, ácido hialurônico ou um relaxante muscular, como a exotoxina botulínica do tipo A.

Os transplantes de cabelo são uma abordagem cirúrgica para o tratamento da alopecia. O processo inclui a coleta de enxertos pilosos da porção posterior do crânio e sua implantação nas áreas alopécicas.

Fotoprotetores

Os fotoprotetores transparentes absorvem fótons de luz. Eles são classificados de acordo com o seu fator de proteção solar (FPS), determinado pela relação entre a dose de exposição ao ultravioleta necessária para causar eritema na pele protegida ou não pela substância. A maioria dos fotoprotetores atua na faixa de comprimento de onda UVB ou UVA curto. Exemplos de compostos absorventes de UVB incluem os aminobenzoatos, os cinamatos, os salicilatos e as benzofenonas. Dentre os compostos absorventes de UVA curto estão as benofenonas e os antralinatos. O melhor agente bloqueador de UVA nos Estados Unidos é o avobenzona (Parsol 1789®), que pode ser combinado com fotoprotetores UVB.[10] Alguns fotoprotetores são resistentes à água ou à prova d'água, o que é determinado pela própria natureza molecular do fotoprotetor; esses agentes promovem proteção contínua após a sudorese e a natação. Os fotoprotetores podem causar irritação e, em raras ocasiões, reações alérgicas de contato. Os fotoprotetores físicos, como óxido de zinco e o dióxido de titânio, refletem a luz da pele e incluem modernos pós-refletores micronizados que promovem uma proteção de amplo espectro (UVA e UVB). Os fotoprotetores diminuem a ocorrência de cânceres de pele e do fotodano. O UVB é parcialmente refletido pela vestimenta; roupas fotoprotetoras podem promover proteção significativa (Solumbra®, FPS 30).

Cosméticos: Camuflagem, Clareadores e Perda de Cabelo

Os pacientes acometidos por várias doenças cutâneas podem utilizar cosméticos para camuflá-las; estes, porém, podem causar hipersensibilidade de contato. Produtos como bases corretoras (Dermablend®) podem ser misturados para se igualarem à cor da pele, são espessos, podem cobrir lesões desfigurantes e ser fixados com pó. As hidroquinonas, o ácido retinoico de uso tópico e o ácido azelaico (que inibe a tirosinase) são usados no tratamento de doenças hiperpigmentadas, como o melasma e os lentigos; esses agentes podem ser irritantes e causar despigmentação. O minoxidil tópico em solução a 2% (disponível sem exigência de receita) e a 5% é usado no tratamento da alopecia androgenética e alopecia areata. A finasterida, um inibidor da 5α-redutase, é efetivo nos homens acometidos pela alopecia androgenética.

Referência de Grau A

A1. Mason AR, Mason J, Cork M, et al. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3: CD005028.

A2. Jackson JM, Fowler J, Moore A, et al. Improvement in facial erythema within 30 minutes of initial application of brimonidine tartrate in patients with rosacea. *J Drugs Dermatol.*2014;13:699–704.

A3. El-Gohary M, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, et al. Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8: CD009992.

A4. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7: CD004425.

A5. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, et al. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol.* 2013;149:25–32.

A6. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, et al. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12: CD004415.

A7. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372:320–330.

A8. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366:2171–2179.

A9. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364:2507–2516.

A10. Togsverd-Bo K, Haak CS, Thaysen-Petersen D, et al. Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO2 laser: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol.*2012;166:1262–1269.

Referências Gerais

1. Scarisbrick JJ, Morris S, Azurdia R, et al. U.K. consensus statement on safe clinical prescribing of bexarotene for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2013;168:192–200.
2. Chang AY, Piette EW, Foering KP, et al. Response to antimalarials in cutaneous lupus erythematosus: a prospective analysis. *Arch Dermatol*. 2011;147:1261–1267.
3. Dawson AL, Dellavalle RP. Acne vulgaris. *BMJ*. 2013;346:f2634.
4. Lynde C, Tan J, Andriessen A, et al. A consensus on acne management focused on specific patient features. *J Cutan Med Surg*. 2014;18:243–255.
5. Chang BP, Kurian A, Barankin B. Rosacea: an update on medical therapies. *Skin Therapy Lett*. 2014;19:1–4.
6. Gupta AK, Simpson FC. New pharmacotherapy for the treatment of onychomycosis: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16:227–236.
7. Yosipovitch G, Bernhard JD. Clinical practice: chronic pruritus. *N Engl J Med*. 2013;368:1625–1634.
8. Armstrong AW, Bagel J, Van Voorhees AS, et al. Combining Biologic Therapies With Other Systemic Treatments in Psoriasis: Evidence-Based, Best-Practice Recommendations From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol*. 2014: [Epub ahead of print].
9. Foss FM. Treatment strategies for peripheral T-cell lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26:43–56.
10. Jou PC, Feldman RJ, Tomecki KJ. UV protection and sunscreens: what to tell patients. *Cleve Clin J Med*. 2012;79:427–436.

No Brasil

Devido ao efeito teratogênico da talidomida, o Ministério da Saúde do Brasil recomenda não prescrevê-la para mulheres em idade fértil.

Em nosso meio, a administração de sais de ouro foi utilizada como tratamento coadjuvante do pênfigo vulgar e abandonada no advento de drogas mais efetivas, como corticoterapia sistêmica e imunossupressores.

O hexacloreto de gama benzeno a 1% (lindano), pesticida hidrocarbonado clorado utilizado para tratamento de pediculose e escabiose em outros países, é substância de uso proibido no Brasil.

Eczemas, fotodermatoses, doenças papuloescamosas (incluindo as fúngicas) e eritemas figurados

Henry W. Lim

Eczema

Os eczemas mais comumente encontrados (Tabela 438-1) compartilham características histológicas semelhantes. No entanto, apresentam graus variáveis de edema dentro da epiderme (espongiose) e de infiltração de linfócitos e macrófagos na derme superficial.

Tabela 438-1

Eczemas

Dermatite numular
Disidrose
Dermatite atópica
Dermatite seborreica
Dermatite de contato alérgica
Dermatite de contato por irritante

Dermatite Numular

A dermatite numular ocorre com mais frequência em pacientes a partir dos 50/60 anos. Ambos os sexos são afetados; nos climas temperados, esta doença é mais comumente vista no inverno. A doença parece ser mais frequente e mais grave nos asiáticos. A patogênese é incerta, apesar de a xerose possuir um papel importante.

Os pacientes em geral se apresentam com máculas eritematosas com algumas escamas, pruriginosas, em forma de moeda e, ocasionalmente, com vesículas do tamanho de uma cabeça de alfinete (Figs. 438-1 e 438-2). As lesões podem estar escoriadas e liquenificadas (isto é, pele espessada com agravamento dos sulcos cutâneos). Pernas e braços são mais comumente afetados, e o tronco, menos; envolvimento facial é incomum. Todos os pacientes devem ser orientados sobre o cuidado da pele seca, como o uso de emolientes e sabonetes hidratantes, além de evitar banhos longos e água quente. Corticoides tópicos em pomadas (p. ex., triancinolona pomada, 0,1% duas vezes ao dia por 1-2 semanas) são úteis para lesões ativas, e anti-histamínicos orais (p. ex., fexofenadina 180 mg pela manhã e hidroxizina 25 a 50 mg ao dormir, quando necessário) são úteis para o prurido. Nos casos graves, trazem benefícios a fototerapia com ultravioleta B de banda estreita (NB-UVB), um curso curto de corticoide oral (prednisona, 0,5 a 1 mg/kg/dia, com dose máxima de 60 mg/dia, durante 1-2 semanas, depois reduzir para 10-14 dias) ou a admissão em hospital durante o dia para tratamento tópico intensivo e NB-UVB.

FIGURA 438-1 Dermatite numular.
Máculas eritematosas em forma de moeda.

FIGURA 438-2 **Dermatite numular.**
Mácula eritematosa em forma de moeda.

Desidrose

A desidrose se manifesta como vesículas profundas do tamanho de uma cabeça de alfinete, mais comumente ao longo das laterais dos dedos das mãos (Figs. 438-3 e 438-4).Nos casos graves, as palmas e plantas também podem estar envolvidas. As lesões geralmente são pruriginosas, associadas a xerose, descamação e fissuras. A desidrose é vista em indivíduos que lavam as mãos com frequência, como os que trabalham em restaurantes e mães de bebês pequenos. Com a disseminação do uso de higienizadores para as mãos, a desidrose se tornou menos comum em profissionais de saúde. O tratamento segue uma ordem: (1) substituição da lavagem das mãos com água e sabão pelo uso de higienizadores de mãos, (2) uso generoso de emolientes, (3) corticoides tópicos em pomada (p. ex., fluocinomida em pomada, 0,05% duas vezes ao dia por suas semanas) e (4) anti-histamínicos orais (p. ex., fexofenadina 180 mg pela manhã e hidroxizina 25 a 50 mg ao dormir, quando necessário).

FIGURA 438-3 **Disidrose.**
Vesículas profundas e descamação nos dedos da mão.

FIGURA 438-4 **Disidrose.**
Vesículas profundas e descamação nos dedos da mão.

Dermatite Atópica

Dermatite atópica é mais comumente vista em crianças pequenas, mas casos graves persistem até a idade adulta. Em 90% dos pacientes, a doença tem início antes dos 5 anos. A prevalência tem sido estimada entre 15% e 23%. Os pacientes em geral se apresentam com xerose, máculas eritematodescamativas, pequenas vesículas,

escoriações, formação de crostas e, não raro, impetiginização (Fig. 438-5). Nos pacientes com pele escura, uma variante papular é mais comumente vista (Fig. 438-6). Com a coçadura e fricção crônicas, ocorre hiperpigmentação e liquenificação. Os locais comumente atingidos incluem a área periorbital e áreas flexoras como pescoço, fossa antecubital e fossa poplítea. Nos casos graves, toda a superfície da pele pode estar envolvida. O diagnóstico é feito pela morfologia típica, pela distribuição das lesões e pela história familiar e pessoal de atopia. A escala terapêutica consiste em (1) emolientes; (2) corticoides tópicos em pomada (p. ex., triancinolona em pomada, 0,1% duas vezes ao dia por 1-2 semanas) ou inibidores da calcineurina tópicos (tacrolimo em pomada, 0,1% durante 3-4 semanas, ou pimecrolimo em creme, 1% durante 3-4 semanas)[A1]; (3) anti-histamínicos orais (p. ex., fexofenadina 180 mg pela manhã e hidroxizina 25 a 50 mg ao dormir, quando necessário); e (4) fototerapia com NB-UVB. Embora o tacrolimo e o pimecrolimo tópicos apresentem uma advertência "tarja preta" da U.S. Food and Drug Administration (FDA) devido à sua associação potencial com o desenvolvimento de malignidades, um estudo de segurança do tacrolimo pomada por até quatro anos em pacientes com dermatite atópica pediátrica não mostrou efeitos colaterais de imunossupressão. Em pacientes com doença recalcitrante, com internação diurna em hospital, prednisona oral (0,5 a 1 mg/kg/dia), ciclosporina (3 a 5 mg/kg/dia), micofenolato mofetil (1 a 2 g/dia) e dupilumabe (um bloqueador de interleucina-4 e 13, a 300 mg por via subcutânea semanalmente)[A2] mostraram ser efetivos.

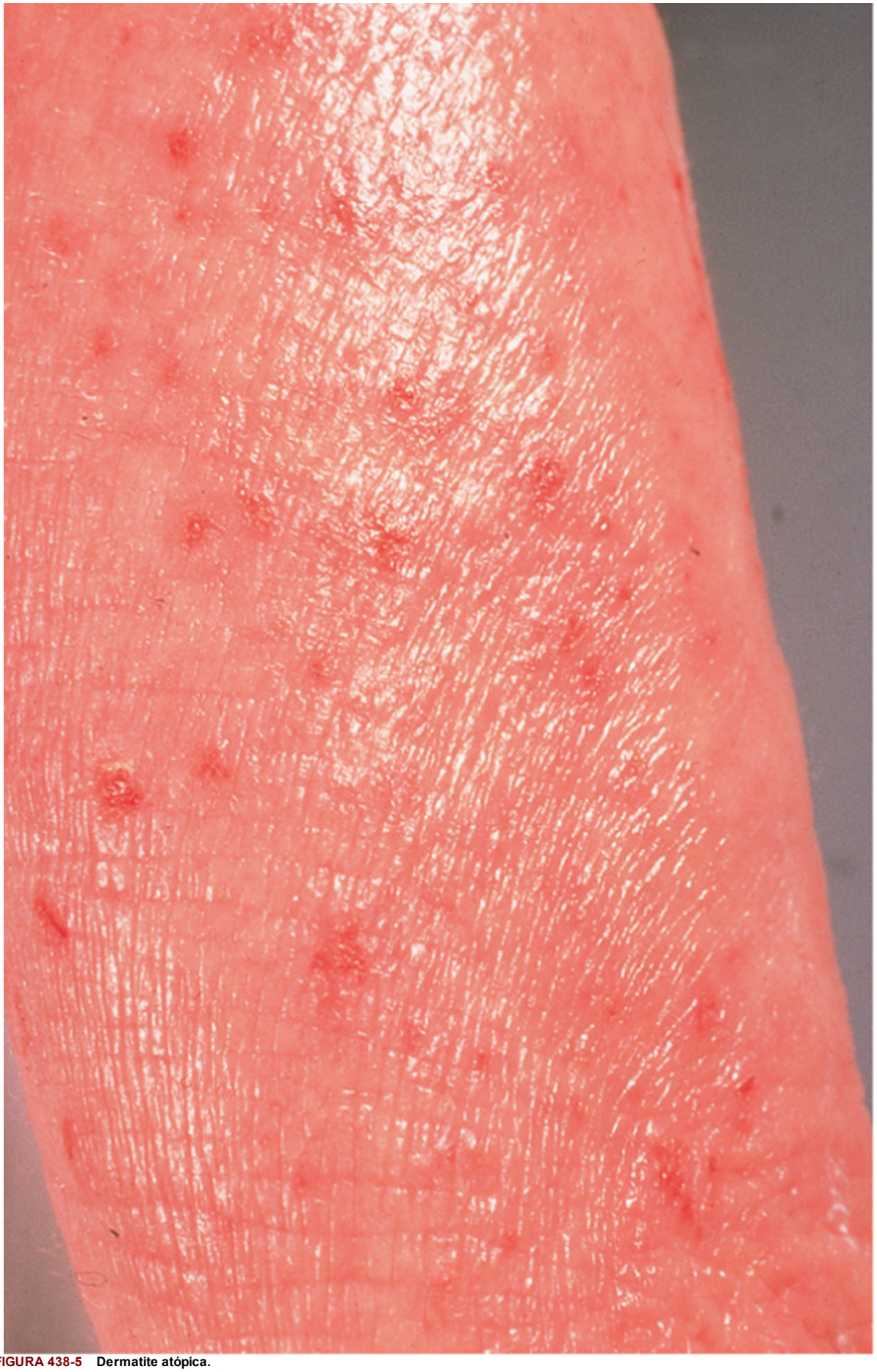

FIGURA 438-5 Dermatite atópica.
Note-se eritema, escoriação e liquenificação.

FIGURA 438-6 Dermatite atópica em paciente de pele escura. Note-se a variante papular típica comumente vista em indivíduos de pele escura.

Dermatite Seborreica

Dermatite seborreica é uma doença comum que ocorre em máculas eritematosas com escamas finas, com aparência oleosa, mais comumente na região malar, centro da testa, centro do tórax e couro cabeludo (Fig. 438-7). Nos pacientes de pele escura, as lesões podem ser hipopigmentadas (Fig. 438-8). A patogênese é desconhecida, apesar de se acreditar que *Pityrosporum ovale* possa ter alguma participação. As lesões são comuns em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Cap. 392). O diagnóstico é clínico. Corticoides tópicos (p. ex., hidrocortisona em creme 2,5% duas vezes ao dia por uma a duas semanas para as lesões faciais, solução de acetonida de fluocinolona 0,01% para o couro cabeludo, duas vezes ao dia durante, 3-4 semanas) podem reduzir a inflamação rapidamente; depois creme de cetoconazol 2% duas vezes ao dia, sempre que necessário (ou xampu 2% diariamente ou mesmo em dias alternados para o couro cabeludo), é seguro para o tratamento em longo prazo.

FIGURA 438-7 Dermatite seborreica apresentando-se como máculas e pápulas eritematosas com escamas finas na área malar de um paciente HIV-positivo.

FIGURA 438-8 **Dermatite seborreica.**
Hipopigmentação com escamas finas na testa e couro cabeludo.

Dermatite de Contato Alérgica e Dermatite de Contato por Irritantes

Dermatite de contato alérgica e dermatite de contato por irritante são induzidas por agentes externos. Dermatite de contato alérgica é uma reação de hipersensibilidade do tipo retardado a alérgenos externos, enquanto a dermatite de contato por irritante é uma resposta tóxica não específica a irritantes de contato. Em ambas as doenças,

as lesões ocorrem na área exposta. Nos casos graves, no entanto, áreas não expostas podem estar envolvidas em menor intensidade. Pacientes com dermatite de contato alérgica se apresentam com pápulas eritematosas pruriginosas e vesículas. As lesões resolvem com a formação de escamas finas. Hiperpigmentação pós-inflamatória pode ser observada, especialmente nos indivíduos de pele escura. Na histologia são observados edema epidérmico e infiltrados histiocitários dérmicos. A dermatite de contato por irritante manifesta-se com lesões morfologicamente semelhantes àquelas da dermatite de contato alérgica. No entanto, a dermatite de contato por irritante em geral está associada a uma sensação de queimação em vez de prurido. Hiperpigmentação pós-inflamatória é observada com frequência. Alterações histológicas consistem em necrose de queratinócitos, necrose epidérmica e infiltrados neutrofílicos. O manejo inclui identificação e remoção do agente responsável, assim como tratamentos sintomáticos com corticoides tópicos e anti-histamínicos orais.

Fotodermatoses

Fotodermatoses são erupções cutâneas secundárias à exposição à luz solar (Tabela 438-2). Por convenção, a radiação eletromagnética na região UV é dividida em UVC (200 a 290 nm), UVB (290 a 320 nm), UVA-2 (320 a 340 nm) e UVA-1 (340 a 400 nm). A luz visível se estende de 400 a 760 nm. Como o UVC emitido pelo sol é absorvido pelo ozônio na estratosfera, ele não chega à superfície terrestre. UVB, UVA e, menos frequentemente, luz visível, são os espectros relevantes nas fotodermatoses.

Tabela 438-2

Fotodermatoses selecionadas

Erupção lumínica polimorfa
Dermatite actínica crônica
Fototoxicidade e fotoalergia
Porfirias

Erupção Polimórfica à Luz

A erupção polimórfica à luz é a fotodermatose imunologicamente mediada mais comum e ocorre em 10% a 20% da população em geral. Normalmente ocorre em adultos jovens, apresenta discreta predominância em mulheres e é vista em todo o mundo.[1] Os indivíduos afetados são menos suscetíveis a fotoimunossupressão cutânea e têm, desta forma, uma resposta exacerbada a neoantígenos induzidos pelo UV na pele. As lesões geralmente ocorrem no início da primavera, dentro de algumas horas a partir da exposição à luz solar. As lesões podem-se manifestar como pápulas do tamanho de uma cabeça de alfinete (comum entre pacientes de pele escura), pápulas, papulovesículas ou, menos comumente, vesículas (Fig. 438-9); também podem ser pruriginosas. Em geral, as lesões duram vários dias e resolvem de forma espontânea. A doença tende a melhorar com o passar da estação ensolarada, um fenômeno conhecido como endurecimento.

FIGURA 438-9 **Erupção lumínica polimorfa.**
Pápulas eritematosas algumas horas após exposição à luz solar.

O curso é crônico; somente 11% dos pacientes apresentam resolução completa da doença em 16 anos e 24% em 32 anos. O diagnóstico é baseado na história típica e características morfológicas da lesão; o diagnóstico pode ser confirmado pela indução de lesões com fototeste de provocação. Quando as lesões ocorrem principalmente na face, o diagnóstico de lúpus deve ser excluído. O manejo consiste em evitar o sol e usar protetores solares de amplo espectro, corticoides tópicos e anti-histamínicos orais. Nos casos graves, tratamento de dessensibilização usando NB-UVB tem sido bem--sucedido. A dessensibilização geralmente é realizada no início da primavera ao expor os pacientes a doses cada vez maiores de NB-UVB três vezes por semana em 15 sessões.

Dermatite Actínica Crônica

A dermatite actínica crônica é uma fotodermatose crônica que ocorre mais comumente em homens depois dos 60/70 anos de idade. Ocorre em pacientes de todos os grupos étnicos, mas nos Estados Unidos é mais comumente vista em indivíduos de pele escura. É vista em 5% a 17% dos pacientes encaminhados para avaliação de fotossensibilidade. Dermatite actínica crônica pode evoluir de dermatite de contato fotoalérgica, dermatite de contato alérgica ou exposição a agente conhecidamente

fotossensibilizante; no entanto, também pode aparecer *de novo*. Investigadores postularam que esta doença representa uma resposta de hipersensibilidade tardia a um antígeno não identificado.

Os pacientes apresentam-se com placas liquenificadas em áreas fotoexpostas (Figs. 438-10 e 438-11). Tipicamente, as áreas protegidas do sol, como a área retroauricular, a área debaixo do queixo, a área acima dos olhos e o tronco são poupados. Na histologia, é visto um infiltrado linfo-histiocitário dérmico e células mononucleares atípicas podem ser observadas. No fototeste, os pacientes apresentam sensibilidade aumentada a UVA, UVB ou luz visível, ou uma combinação destes. Em um estudo de 178 casos, 10% resolveram em cinco anos e 50% em 15 anos. Foi relatada uma associação com a infecção pelo HIV (Cap. 392).

FIGURA 438-10 Dermatite actínica crônica. Hiperpigmentação e liquenificação; notem-se as áreas do pescoço protegidas do sol poupadas e área infra-auricular.

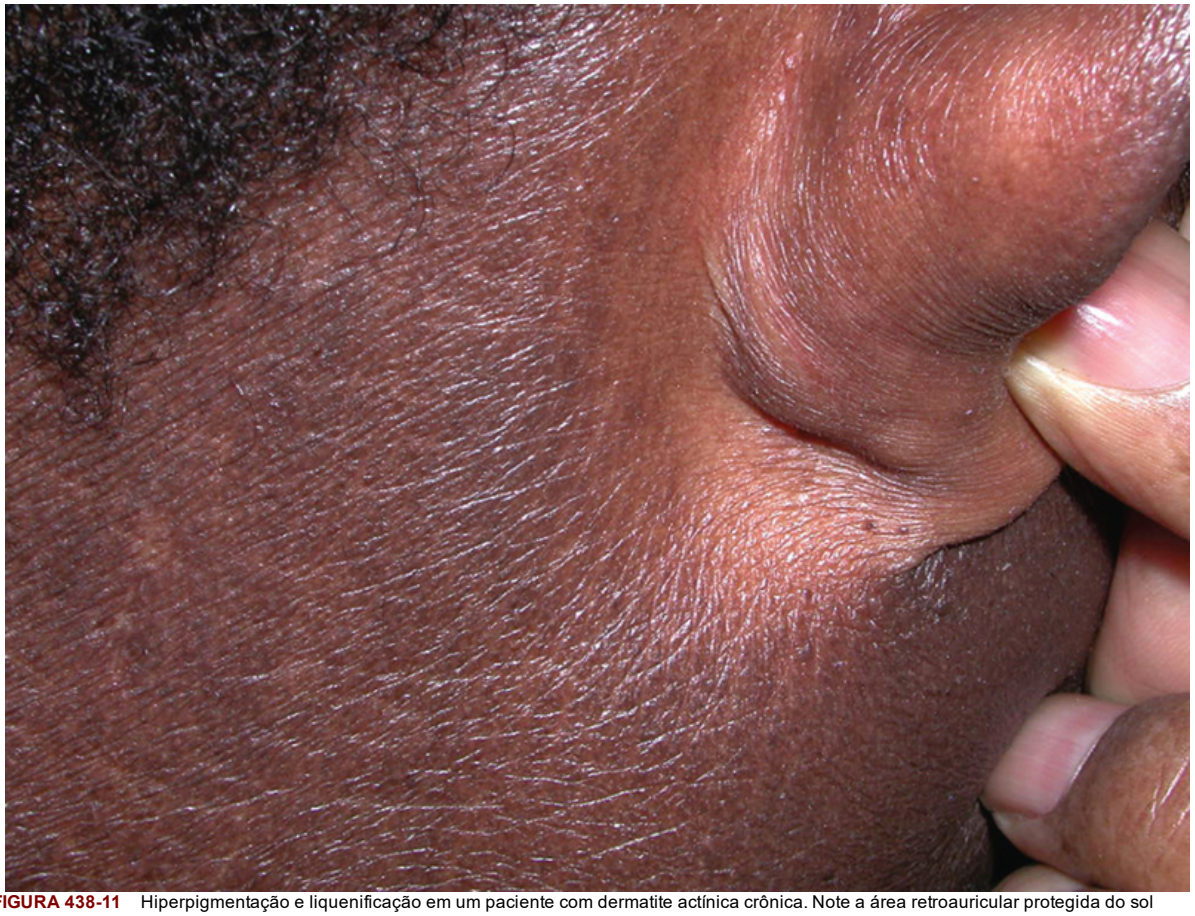

FIGURA 438-11 Hiperpigmentação e liquenificação em um paciente com dermatite actínica crônica. Note a área retroauricular protegida do sol poupada.

O diagnóstico é feito com base na história do paciente e nas características morfológicas e distribuição das lesões, e confirmado pelo fototeste.

O manejo é desafiador. Durante as estações ensolaradas, é importante que os pacientes utilizem proteção solar ao máximo, que consiste em permanecer à sombra, utilizar protetores solares de amplo espectro com alto fator de proteção solar, usar roupas apropriadas e usar chapéus de aba larga. Outras modalidades de tratamento, em ordem sequencial aproximada, são corticoides tópicos (pomada de fluocinonida 0,05% duas vezes ao dia), tacrolimo pomada (0,1% duas vezes ao dia), micofenolato mofetil oral (1 a 2 g/dia), ciclosporina oral (3 a 5 mg/kg/dia) e azatioprina (até 2 a 2,5 mg/kg/dia). Pode ser necessário tratamento com corticoides orais (p. ex., prednisona, 1 mg/kg/dia) para exacerbações agudas. Nos casos recalcitrantes, podem ser usados os seguintes regimes terapêuticos: PUVA em conjunto com corticoides orais ou uma combinação de micofenolato mofetil, PUVA e corticoides orais.

Fototoxicidade e Fotoalergia

Os termos *fototoxicidade* e *fotoalergia* referem-se ao desenvolvimento de lesões de pele após exposição combinada a um fotossensibilizante oral ou tópico e radiação eletromagnética. A fototoxicidade é uma reação cutânea tóxica não específica, enquanto a fotoalergia é uma resposta de hipersensibilidade retardada. Para a maior parte dos fotossensibilizantes, o espectro de ação para ambos está na gama do UVA (Tabela 438-3).

Tabela 438-3

Fototoxicidade e fotoalergia

CARACTERÍSTICAS	FOTOTOXICIDADE	FOTOALERGIA
Lesões após a primeira exposição	Sim	Não
Início	Minutos após a exposição solar	Retardado (24-48 horas após a exposição solar)
Agentes causadores comuns	Medicamentos sistêmicos	Agentes fotoprotetores
Morfologia	Vesículas, bolhas, hiperpigmentação	Eczematosa (eritema, descamação)
Manejo	Sintomático (corticoides tópicos, anti-histamínicos) Remoção do agente causador	

Porfirias

A porfiria cutânea mais comum é a porfiria cutânea tardia, na qual o paciente se apresenta com fragilidade cutânea e formação de bolhas nas áreas fotoexpostas, mais comumente no dorso das mãos e antebraços (Fig. 438-12; Cap. 210). Os pacientes em geral têm hipertricose periorbitária e, com menos frequência, hiperpigmentação e hipopigmentação moteada periorbitária. Alterações cutâneas esclerodermiformes podem ocorrer tanto nas áreas fotoexpostas quanto nas protegidas do sol. A enzima defeituosa é a uroporfirinogênio descarboxilase. Porfiria cutânea tardia está associada a ingestão excessiva de álcool, exposição a estrogênios, hepatite C (Cap. 149), infecção por HIV (Cap. 392) e hemocromatose (Cap. 212). Os pacientes invariavelmente têm um nível elevado de ferritina e muitas vezes apresentam níveis elevados de enzimas hepáticas.

FIGURA 438-12 Erosão, formação de crostas e vesículas no dorso da mão de um paciente com porfiria cutânea tardia.

O diagnóstico é sugerido pela aparência clínica típica e é confirmado pelo perfil de porfirina característico (níveis elevados de carboxilporfirinas 8, 7, 6, 5 e 4 na urina e isocoproporfirina nas fezes; Cap. 210). O manejo consiste em evitar os fatores precipitantes (álcool, vitaminas quem contêm ferro, pílulas anticoncepcionais com estrogênio) e flebotomia semanal. Nos pacientes que estejam anêmicos (p. ex., aqueles com infecção por HIV), baixas doses de hidroxicloroquina (200 mg/semana) são benéficas.

Doenças papuloescamosas (incluindo as fúngicas)

As doenças papuloescamosas comuns estão listadas na Tabela 438-4.

Tabela 438-4

Doenças papuloescamosas

Psoríase
Pitiríase rubra pilar
Pitiríase rósea
Líquen plano
Líquen nítido
Sífilis secundária
Pitiríase liquenoide
Parapsoríase
Micose fungoide
Acroqueratose paraneoplásica de Bazex
Eritema necrolítico acral
Dermatofitose
Pitiríase versicolor

Psoríase

Epidemiologia

Psoríase é a doença papuloescamosa mais comumente reconhecida. Ocorre em 2% a 3% da população geral, com variação considerável em diferentes partes do mundo. Afeta de igual forma homens e mulheres. Cerca de um terço dos pacientes têm história familiar positiva. A psoríase tem um pico de aparecimento bimodal, aos 22,5 anos de idade e novamente aos 55 anos. O início da psoríase antes dos 15 anos está associado a prevalência mais elevada de história familiar positiva e a doença mais grave.

Fisiopatologia

A psoríase envolve os sistemas imunes inato e adaptativo, com proliferação anormal de queratinócitos. Fatores que participam na patogênese incluem a ativação das células apresentadoras de antígeno e o desenvolvimento de células T_H1 e T_H17. Os mediadores incluem a interleucina-12 (IL-12), IL-23, fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e interferon-γ.[2] Nos indivíduos geneticamente suscetíveis, a exposição a fatores precipitantes como infecções (p. ex., infecções estreptocócicas ou por HIV), estresse ou trauma físico podem ativar as células T e estimular o influxo de neutrófilos e a consequente liberação de mediadores inflamatórios, que levam ao desenvolvimento das lesões cutâneas.

A psoríase tem uma herança poligenética complexa.[3] A psoríase cutânea está fortemente associada ao antígeno leucocitário humano Cw6 (HLA-Cw6), enquanto a artrite psoriática pode estar associada a HLA-Cw6, HLA-B38/39 ou HLA-B27.[4] Aproximadamente 40 *loci* de complexos de histocompatibilidade não principais foram relatados por estudos amplos de genoma como responsáveis por aumentar o risco para psoríase, com expectativa de aumentar o número quando coortes maiores forem

estudadas. Muitos destes *loci* contêm genes envolvidos nas vias de sinalização, alvo de tratamentos biológicos altamente eficazes. A psoríase também está associada a colite ulcerativa, linfoma, síndrome metabólica, doença coronariana, depressão, tabagismo e consumo de álcool.[5,6]

Manifestações clínicas

A psoríase pode envolver a pele, o couro cabeludo e as unhas. As lesões de pele são caracterizadas por máculas, pápulas ou placas eritematosas que estão, em geral, recobertas por escamas prateadas (Fig. 438-13). Com a remoção das escamas, pode-se observar sangramento ponteado (sinal de Auspitz), um achado que reflete a proliferação de vasos sanguíneos na derme superficial. O envolvimento ungueal inclui *pittings*, máculas amareladas sob a lâmina ungueal (sinal da mancha de óleo) e espessamento da unha (onicodistrofia) (Fig. 438-14). Leve trauma na pele pode levar ao desenvolvimento de lesões psoriáticas (fenômeno de Koebner). A associação da psoríase com infecção por HIV (Cap. 392) foi bem documentada.

FIGURA 438-13 Psoríase. Placas eritematosas com escamas prateadas.

FIGURA 438-14 Psoríase.
Espessamento e destruição da lâmina ungueal (onicodistrofia). Note as máculas eritematosas com escamas prateadas na área periungueal.

São reconhecidas várias formas distintas de psoríase. *Psoríase vulgar*, o tipo mais comum, aparece como uma pápula e placa eritematosa descamativa persistente mais comumente nos cotovelos, joelhos e couro cabeludo, onde pode estar associada a máculas eritematosas com pústulas (Fig. 438-15). *Psoríase em gota* em geral ocorre após infecção viral ou bacteriana (mais comumente estreptocócica); aparece como pequenas pápulas eritematodescamativas distribuídas por uma grande área do corpo em distribuição de gotas de chuva. *Psoríase inversa* refere-se à psoríase que ocorre nas áreas de dobras cutâneas, como a virilha, axila e dobras inframamárias. Aparece como uma grande mácula eritematosa, algo brilhante; devido à fricção constante nas áreas envolvidas, as escamas usualmente estão ausentes. *Psoríase eritrodérmica* aparece como eritrodermia disseminada com escamas finas prateadas. *Psoríase palmoplantar* manifesta-se como grandes máculas e placas descamativas queratóticas nas palmas e plantas, muito frequentemente acompanhadas por fissuras. *Psoríase pustulosa de von Zumbusch* é uma variante rara de psoríase que ocorre com pústulas generalizadas que têm 2-3 mm de diâmetro e estão associadas com o aparecimento de febre.

FIGURA 438-15 Psoríase.
Mácula eritematosa com pústulas em um paciente com doença ativa.

Dos pacientes com psoríase, 5% a 30% também podem ter artrite psoriática, a qual pode preceder o aparecimento de lesões cutâneas (Cap. 265). Cerca de 95% desses pacientes se apresentam com oligoartrite assimétrica periférica envolvendo as articulações interfalangianas das mãos e dos pés, enquanto 5% apresentam exclusivamente doença axial ou esquelética.

Diagnóstico

Na maioria dos casos, o diagnóstico de psoríase pode ser feito apenas com base na história e no exame físico. No entanto, em pacientes com psoríase eritrodérmica, uma biópsia de pele é necessária para excluir outras causas de eritrodermia generalizada, como erupção por droga, linfoma cutâneo de células T (Cap. 185) e pitiríase rubra pilar.

Tratamento

Modalidades sequenciais de tratamento (Tabela 438-5)[A3–A9] começam com tratamento tópico, tratamento baseado em UV e, depois, tratamentos sistêmicos tradicionais, biológicos ou um inibidor oral da fosfodiesterase.[7] Para os casos recalcitrantes, a combinação de tratamentos é frequentemente usada. Corticoides orais não devem ser usados, porque a psoríase poder piorar quando eles são descontinuados.

Tabela 438-5

Abordagens terapêuticas sequenciais na psoríase

Agentes tópicos	Corticoides (p. ex., triancinolona pomada 0,1%) Análogos da vitamina D (p. ex., calcipotriol creme 0,005%) Retinoides (p. ex., tazaroteno creme 0,1%)
Fototerapia	Ultravioleta B de banda estreita (três vezes/sem) PUVA (psoraleno e ultravioleta A, três vezes/sem)
Tratamento sistêmico tradicional	Metotrexato (10 a 20 mg/sem) Ciclosporina (3 a 5 mg/kg/dia) Micofenolato mofetil (1,5 a 2 g/dia) Acitretina (25 a 50 mg/dia)
Biológicos	Inibidores do TNF-α • Etanercepte (50 mg/sem SC)[A3] • Adalimumabe (40 mg a cada duas semanas SC) • Infliximabe (5 a 10 mg/kg a cada oito semanas IV) Anti-IL-12/23 • Ustekinumabe (45 a 90 mg a cada 12 semanas SC)[A4]
Inibidor da fosfodiesterase 4 oral	Apremilaste (30 mg duas vezes ao dia)[A5]
Potenciais tratamentos futuros *	Anticorpo antirreceptor de IL-17 • Brodalumabe[A6] Anticorpo anti-IL-17 • Secukinumabe[A7] • Ixekizumabe[A8] Inibidor da Janus cinase oral • Tofacitinibe[A9]

IL = interleucina; IV = intravenoso; SC = subcutâneo; TNF = fator de necrose tumoral.

* As doses podem mudar se e quando a FDA aprovar.

Pitiríase Rubra Pilar

Epidemiologia

Pitiríase rubra pilar ocorre igualmente em homens e mulheres; a incidência varia entre um e 5.000 novos pacientes dermatológicos na Grã-Bretanha a 1 a 50.000 na Índia. Esta doença ocorre com mais frequência na forma adquirida, embora uma forma familiar (autossômica dominante com expressão variável) tenha sido relatada ocasionalmente. Metabolismo anormal da vitamina A e autoimunidade foram postulados como possíveis precipitantes.

Manifestações clínicas

A forma mais comum da pitiríase rubra pilar é o tipo I, que é caracterizado por placas cor de salmão generalizadas com descamação fina, ilhas de pele poupada, descamação no couro cabeludo, queratodermia cerosa das palmas e plantas e hiperqueratose folicular (Figs. 438-16 e 438-17). Em pacientes adultos, a doença normalmente se inicia na face e evolui para as extremidades inferiores; na forma juvenil, a doença geralmente se inicia na metade inferior do corpo. Pode ocorrer ectrópio e prurido. Pitiríase rubra pilar atípica do adulto pode se manifestar como queratodermia palmoplantar com escamas grosseiras e alopecia.

FIGURA 438-16 **Pitiríase rubra pilar.**
Note as placas eritematoalaranjadas com ilhas de pele poupada.

FIGURA 438-17 **Pitiríase rubra pilar.**
Hiperqueratose palmar com escamas céreas.

Diagnóstico

O diagnóstico é baseado nas apresentações clínicas e nos achados histológicos característicos de alternância entre paraqueratose vertical e horizontal no estrato córneo.

Tratamento

O tratamento mais efetivo é com retinoides orais (acitretina, 25 a 50 mg/dia por 2-4 meses). Alguns pacientes beneficiam-se de metotrexato (7,5 a 15 mg/semana) ou ciclosporina (3 a 5 mg/kg/dia). Antagonistas de TNF, usados nas mesmas doses para psoríase, são úteis para pacientes com doença recalcitrante do tipo I.[A10] Agentes queratolíticos tópicos, como loção de lactato de amônio a 12%, duas vezes ao dia, são úteis como tratamento adjuvante.

Pitiríase Rósea

Epidemiologia e fisiopatologia

A incidência da pitiríase rósea tem sido reportada como 3 a 30 por 1.000 pacientes. Ocorre em todos os grupos étnicos, mais comumente na terceira e quarta décadas de vida, com leve predominância em mulheres. A causa não é conhecida, e foi relatada uma possível associação com o herpes-vírus humano tipos 6 e 7.[8]

Manifestações clínicas

Em 50% a 90% dos pacientes, a pitiríase rósea tem início com uma lesão primária (medalhão), que é uma mácula oval eritematodescamativa com alguns centímetros de diâmetro (Fig. 438-18). Esta lesão, em geral, é seguida dentro de alguns dias por máculas eritematosas menores, minimamente pruriginosas, no tronco e menos comumente nas extremidades proximais. Por regra, as palmas e plantas são poupadas. A distribuição da erupção, especialmente nas costas, tende a seguir as linhas de clivagem da pele, resultando em uma distribuição em "árvore de Natal". A erupção é autolimitada e resolve espontaneamente em 6-8 semanas. Em situações raras, as lesões podem persistir.

FIGURA 438-18 Pitiríase rósea.
Grande mácula eritematosa oval (medalhão) acompanhada de máculas eritematosas menores.

Diagnóstico

O diagnóstico, em geral, pode ser feito clinicamente. O diagnóstico diferencial mais importante é sífilis secundária, a qual, em contraste com a pitiríase rósea, normalmente envolve as palmas e plantas. É aconselhado o teste sorológico para excluir sífilis (Cap. 319).

Tratamento

O tratamento é principalmente sintomático, incluindo corticoides tópicos e anti-histamínicos orais. Fototerapia com NB-UVB deve ser reservada para os casos graves e recalcitrantes.

Líquen Plano

Epidemiologia

O líquen plano ocorre mais comumente em pacientes entre os 30 e 60 anos de idade. Mulheres são afetadas com mais frequência do que os homens e tendem a apresentar uma idade mais avançada no diagnóstico da doença. A prevalência na população em geral é de cerca de 1%.

Patobiologia

Na histologia, o líquen plano caracteriza-se por um infiltrado inflamatório denso na junção dermoepidérmica. O infiltrado consiste predominantemente em células T, um achado sugestivo do papel patogênico da imunidade mediada por célula. Pelo fato de o líquen plano ou as erupções liquenoides poderem ocorrer após exposição a drogas ou químicos (p. ex., revelador de filme colorido), o papel de drogas e químicos na indução da resposta mediada por células T contra a epiderme tem sido postulado. O líquen plano pode estar associado à infecção por hepatite C (Cap. 149).

Manifestações clínicas

Os pacientes apresentam-se com pápulas achatadas eritematosas a violáceas, em geral com linhas rendadas esbranquiçadas (estrias de Wickham) nos pulsos, antebraços e genitália (Fig. 438-19).[9] *Líquen plano oral* ocorre como pápulas e placas esbranquiçadas com aparência reticulada, mais comumente ao longo da linha da mordida na mucosa bucal. Lesões semelhantes podem ser vistas na língua (Fig. 438-20) e na mucosa genital. Pode ocorrer erosão dolorosa. *Líquen plano hipertrófico* geralmente ocorre nas extremidades inferiores como placas violáceas liquenificadas, provavelmente secundárias à fricção e coçadura crônicas das lesões de líquen plano.

FIGURA 438-19 **Líquen plano.**
Pápulas eritematosas achatadas no pulso.

FIGURA 438-20 **Líquen plano da língua.**
Notem-se as placas esbranquiçadas na superfície dorsal da língua, com linhas brancas reticuladas na porção distal da língua.

Diagnóstico

O diagnóstico é feito clinicamente e confirmado pelos achados histológicos característicos de infiltração pelo infiltrado liquenoide de linfócitos na junção dermoepidérmica.

Tratamento

Opções terapêuticas dependem da localização das lesões (Tabela 438-6). Sem tratamento, as lesões cutâneas, em geral, sofrem resolução espontânea em aproximadamente um ano, enquanto as lesões orais e hipertróficas tendem a ser muito mais crônicas, persistindo em média por 4,5 e 8,5 anos, respectivamente.

Tabela 438-6

Opções terapêuticas para o líquen plano

LESÕES CUTÂNEAS
Corticoides tópicos (triancinolona pomada 0,1% duas vezes ao dia)
LESÕES HIPERTRÓFICAS
Corticoides intralesionais (suspensão de triancinolona 3 a 5 mg/mL)
LESÕES ORAIS
Pasta de corticoide (triancinolona pasta 0,1% duas vezes ao dia) ou solução de ciclosporina (100 mg/mL, 2 mL, duas vezes ao dia, bochechar e cuspir)
LÍQUEN PLANO GENERALIZADO, EROSÕES DOLOROSAS ORAIS/GENITAIS, DOENÇA RECALCITRANTE
Fototerapia com UVB de banda estreita (2 a 3 vezes/sem)
Prednisona oral (0,5 a 1 mg/kg, descontinuar em 6-8 semanas)
Micofenolato mofetil (1 a 2 g/dia)
Ciclosporina (3 a 5 mg/kg)
Inibidores do fator de necrose tumoral-α (Tabela 438-5)

Líquen Nítido

Líquen nítido é uma doença relativamente incomum, que normalmente ocorre em crianças ou adultos jovens. A incidência tem sido estimada em 3,4 casos por 10.000 pessoas. É mais comumente observado em indivíduos de pele escura, sendo a causa incerta.

As lesões são discretas pápulas cor da pele, brilhantes, assintomáticas, com 1 a 2 mm, algumas vezes com escamas finas na superfície, ocorrendo mais comumente na genitália e antebraços e, por vezes, no tronco (Fig. 438-21). Uma forma generalizada foi raramente relatada. Na histologia, um infiltrado linfocítico denso pode ser visto na derme superficial e na junção dermoepidérmica. Em contraste com o líquen plano, no qual o infiltrado tende a envolver toda a junção dermoepidérmica, o infiltrado do líquen nítido tende a ser muito mais focal.

FIGURA 438-21 **Líquen nítido.**
Notem-se finas pápulas cor da pele na parte superior das costas.

O diagnóstico pode ser confirmado pela aparência clínica típica e as alterações histológicas características. A doença tende a apresentar remissão espontânea em alguns anos; logo, o tratamento com corticoides tópicos (p. ex., triancinolona pomada 0,1% duas vezes ao dia durante duas semanas) e anti-histamínicos orais (p. ex., fexofenadina 180 mg pela manhã e hidroxizina 25 a 50 mg ao dormir, quando necessário) deve ser reservado somente para os casos sintomáticos.

Sífilis Secundária

As lesões ocorrem tipicamente em 1-2 meses após o desenvolvimento do cancro primário (Cap. 319). No entanto, até 25% dos pacientes podem não lembrar de ter tido um cancro. Uma vez que a erupção aparece, dura de um a três meses.

Clinicamente, a sífilis secundária pode aparecer como máculas eritematosas (roséola sifilítica), pápulas e placas eritematosas a hiperpigmentadas ovais ou circulares cobertas por escamas, ou uma erupção maculopapular (Fig. 438-22). Ocasionalmente, uma erupção nodular também pode ocorrer. As lesões tendem a ser disseminadas e as palmas e plantas frequentemente estão envolvidas (Fig. 438-23). O diagnóstico é feito com base na história, exame físico e sorologia positiva. Biópsia de pele mostra a proliferação de células endoteliais na derme e um infiltrado dérmico denso contendo vários plasmócitos. Penicilina G benzatina intramuscular (2.400.000 U por via intramuscular em dose única) é o tratamento recomendado atualmente.

FIGURA 438-22 Sífilis secundária. Pápulas com crostas no cotovelo.

FIGURA 438-23 **Sífilis secundária.**
Pápulas e placas descamativas na palma.

Pitiríase Liquenoide

A pitiríase liquenoide ocorre como pápulas eritematosas que podem ser minimamente pruriginosas e cobertas com escamas, espalhadas por todas as partes do corpo. Na forma aguda (pitiríase liquenoide e varioliforme aguda [PLEVA]), a parte central das lesões desenvolve vesículas, pústulas e hemorragias, com eventual formação de crostas nas lesões. O paciente pode apresentar sintomas constitucionais de febre e mal- -estar. A forma crônica (pitiríase liquenoide crônica [PLC]) ocorre como pápulas e placas eritematosas a hiperpigmentadas assintomáticas, recobertas por escamas finas; o tronco e as extremidades são os locais mais comuns. Na histologia, tanto a PLEVA quanto a PLC são caracterizadas por infiltrados linfocíticos densos na derme, com linfócitos CD8 predominando na PLEVA e linfócitos CD4 na PLC.

A PLEVA em geral apresenta resolução espontânea em alguns meses, apesar de poder persistir. A PLC geralmente dura alguns anos. Ambas as doenças afetam pacientes de todas as idades, com leve predominância em homens.

O tratamento na maior parte das vezes segue uma ordem sequencial: (1) corticoides tópicos (p. ex., pomada de triancinolona, 0,1% duas vezes ao dia durante 1-2 semanas) e anti-histamínicos, (2) doxiciclina (100 mg duas vezes ao dia) ou eritromicina (1 a 2 g/dia), (3) fototerapia com NB-UVB (três vezes por semana durante 8-10 semanas com doses cada vez maiores de NB-UVB) e (4) metotrexato (7,5 a 15 mg/semana).

Parapsoríase

As duas variantes mais comuns de parapsoríase são a parapsoríase em grandes placas e a parapsoríase em pequenas placas. O pico de incidência é na quinta década de vida, apesar de casos raros poderem ter início durante a infância. A parapsoríase em grandes placas aparece como máculas eritematosas a hiperpigmentadas minimamente pruriginosas, ovais a circulares, com descamação fina e atrofia superficial (atrofia enrugada) espalhadas por todas as partes do corpo (Fig. 438-24). Estas lesões, em geral, são maiores do que 5 cm. A parapsoríase em grandes placas é considerada por alguns como uma variante menos agressiva da micose fungoide (ver adiante). A parapsoríase em pequenas placas aparece como grandes máculas ou placas minimamente elevadas eritematosas a hiperpigmentadas, circulares a ovais, com lesões menores do que 5 cm de diâmetro e geralmente cobertas por escamas finas. Dermatose digitada é uma variante específica da parapsoríase em pequenas placas, na qual as lesões aparecem ao longo das linhas de clivagem, usualmente na parte lateral do tronco, na forma de impressões digitais. Na histologia, a parapsoríase em grandes placas é caracterizada por infiltrado linfocítico dérmico, que pode se estender até a epiderme enquanto a parapsoríase em pequenas placas é caracterizada por dermatite espongiótica, com um infiltrado linfocítico leve superficial na derme. Em até um terço dos pacientes, a parapsoríase em grandes placas pode evoluir para micose fungoide. Como resultado, o tratamento da parapsoríase em grandes placas é semelhante ao da micose fungoide em estágio inicial: corticoides tópicos de alta potência, mostarda nitrogenada tópica, fototerapia com NB-UVB e psoraleno e UVA (PUVA). Em comparação, os pacientes com parapsoríase em pequenas placas apresentam um curso benigno, e o tratamento deve ser somente sintomático, com emolientes, corticoides tópicos e fototerapia com NB-UVB.

FIGURA 438-24 Parapsoríase em grandes placas. Máculas eritematosas com escamas finas.

Micose Fungoide

A micose fungoide é a variante mais comum do linfoma cutâneo de células T (Cap. 185). Os quatro tipos de manifestação cutânea são máculas, placas, tumor e eritrodermia. A doença no estágio em máculas manifesta-se como máculas cor da pele ou minimamente eritematosas com enrugamento em "papel de cigarro" da epiderme; lesões hiperpigmentadas ou hipopigmentadas são vistas com frequência em pacientes de pele escura. As máculas podem variar de alguns milímetros a vários centímetros de diâmetro; são mais comuns nas áreas protegidas do sol como as nádegas (Fig. 438-25). As máculas, em geral, são assintomáticas, apesar de algumas vezes poderem ser levemente pruriginosas. As lesões podem estar presentes por anos. Com a progressão da doença, algumas das máculas podem se tornar mais induradas e podem evoluir para placas (Fig. 438-26). Lesões nodulares podem ocorrer em pacientes sem nenhuma lesão em mácula ou em placa, apesar de ser mais comum a ocorrência dessas lesões em conjunto com máculas e placas. A micose fungoide eritrodérmica ocorre como eritrodermia generalizada com descamação significativa e prurido. Hiperqueratose das palmas e plantas, assim como fissuras das mãos e pés, são bastante comuns.

FIGURA 438-25 Micose fungoide.
Máculas hipopigmentadas em um paciente com pele escura.

FIGURA 438-26 Micose fungoide. Doença em estágio de placa.

O diagnóstico é confirmado pela demonstração histológica de células mononucleares atípicas tanto na epiderme quanto na derme, assim como marcadores imunofenotípicos mostrando predominância de células CD4 no infiltrado.[10] As opções de tratamento estão resumidas na Tabela 438-7.

Tabela 438-7

Tratamento para micose fungoide

TIPO CLÍNICO	TRATAMENTO
Mácula e placa localizada	Corticoides tópicos (p. ex., triancinolona pomada 0,1% a cada 12 horas) Mostarda nitrogenada tópica (mecloretamina 0,01% em aquafor, uma vez ao dia) Retinoides tópicos (p. ex., bexaroteno gel 1%, 1 a 4 vezes/dia) UVB de banda estreita (2 a 3 vezes/sem)
Placas extensas e tumores	Psoraleno e UVA (PUVA; 2 a 3 vezes/sem) Bexaroteno oral (300 mg/m^2/dia) Metotrexato (10 a 15 mg/sem) Interferon-α (1 a 5 milhões U 3 a 5 vezes/sem SC) Tratamento de feixes de elétrons de pele total Inibidores da histona desacetilase: Vorinostat (400 mg/dia VO); romidepsin (14 mg/m^2 IV nos dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 28 dias) Anticorpo anti-CD52: Alemtuzumabe (10 a 15 mg três vezes/sem SC) Denileukin diftitox (9 ou 18 μg/kg/dia IV durante cinco dias consecutivos a cada 21 dias em oito ciclos) Radioterapia para tumores localizados
Eritrodérmica	Fotoférese extracorpórea (dois dias consecutivos a cada 2-4o semanas)

IV = intravenoso; VO = via oral; SC = subcutâneo; UVA = ultravioleta A; UVB = ultravioleta B.

Síndrome de Bazex e Eritema Necrolítico Acral

Pacientes com síndrome de Bazex (acroqueratose neoplásica) apresentam-se com placas eritematosas a violáceas hiperqueratóticas simétricas e descamativas nas áreas acrais, como os dedos, palmas, plantas, nariz e orelhas. Quase todos têm envolvimento das orelhas e estrias nas unhas.[11] A síndrome de Bazex está associada a malignidades, especialmente dos lábios, língua, laringe, faringe e esôfago, talvez por causa da reatividade cruzada entre os antígenos tumorais e os antígenos queratinocíticos normais.

O eritema necrolítico acral é um marcador de infecção crônica por hepatite C (Cap. 149).[12] Manifesta-se como placas bem demarcadas, hiperqueratóticas, liquenificadas no dorso das mãos e dos pés (Fig. 438-27). Níveis séricos baixos de zinco foram relatados em alguns pacientes cuja doença melhorou após tratamento oral com zinco.

FIGURA 438-27 Eritema necrolítico acral.
Placas liquenificadas com escamas finas na parte anterolateral do tornozelo.

Dermatofitoses

Infecções fúngicas que ocorrem como erupções papuloescamosas incluem *tinea corporis*, *tinea manuum*, *tinea cruris* e *tinea pedis*. *Tinea corporis* manifesta-se como mácula eritematosa policíclica, descamativa, com bordas elevadas, e consiste em pápulas e algumas vezes pústulas. Com a progressão das lesões, a borda avança centrifugamente. O tronco é o local mais comum. *Tinea cruris* apresenta morfologia semelhante, com exceção de que se localiza nas dobras inguinais (Fig. 438-28). *Tinea manuum* apresenta-se como mácula eritematosa descamativa com uma borda ativa que avança, geralmente localizada do dorso das mãos, ou pode ocorrer como máculas descamativas difusas com hiperqueratose leve envolvendo parte ou toda a superfície da palma e porção palmar dos dedos. *Tinea pedis* apresenta duas manifestações clínicas: pode ocorrer como lesões maceradas descamativas com eritema nos espaços interdigitais ou como descamação difusa na região plantar que se estende à porção medial e lateral do pé (distribuição em mocassim). Esta última apresentação pode estar associada a descamação difusa de uma, mas não ambas as palmas, uma situação conhecida como "síndrome mão-pé". O diagnóstico pode ser confirmado pelo exame de raspados de pele usando-se preparação de hidróxido de potássio a 10% ou por

cultura fúngica. O tratamento consiste em medicamentos antifúngicos tópicos ou orais (p. ex., clotrimazol creme 1% duas vezes ao dia por 2-4 semanas ou terbinafina, 250 mg durante 2-12 semanas), dependendo do local envolvido.

FIGURA 438-28 ***Tinea cruris*.**
Mácula eritematosa com pápulas e escamas na periferia.

Pitiríase versicolor

A pitiríase versicolor é uma infecção fúngica da pele causada por *Malassezia furfur*. Ocorre em indivíduos jovens saudáveis, especialmente em ambientes quentes e úmidos durante o verão. A prevalência é estimada entre 2% a 8% nos Estados Unidos e em até 50% nos países tropicais. Clinicamente, aparece como máculas com escamas muito finas; a cor pode ser hipopigmentada, cor da pele, minimamente eritematosa ou marrom-clara (Fig. 438-29). As máculas iniciam-se como máculas perifoliculares, sendo o centro do tórax e das costas os locais mais comuns. Com a progressão das lesões, também pode ocorrer hipopigmentação da pele. A lesão, em geral, é assintomática. O diagnóstico é confirmado pela aparência características dos elementos fúngicos numa preparação de hidróxido de potássio a 10% — aglomerados semelhantes a cachos de uva de leveduras e hifas curtas e septadas (aparência de "espaguete com almôndegas").[13] O tratamento é com xampu de sulfeto de selênio a 2,5% (aplicado por 10 minutos, depois retirado com água, cinco vezes por semana durante 4-6 semanas), preparações antifúngicas tópicas (p. ex., creme de clotrimazol, 1% duas vezes ao dia por quatro semanas) ou curso de cetoconazol oral de 1-3 dias (200 mg/dia).

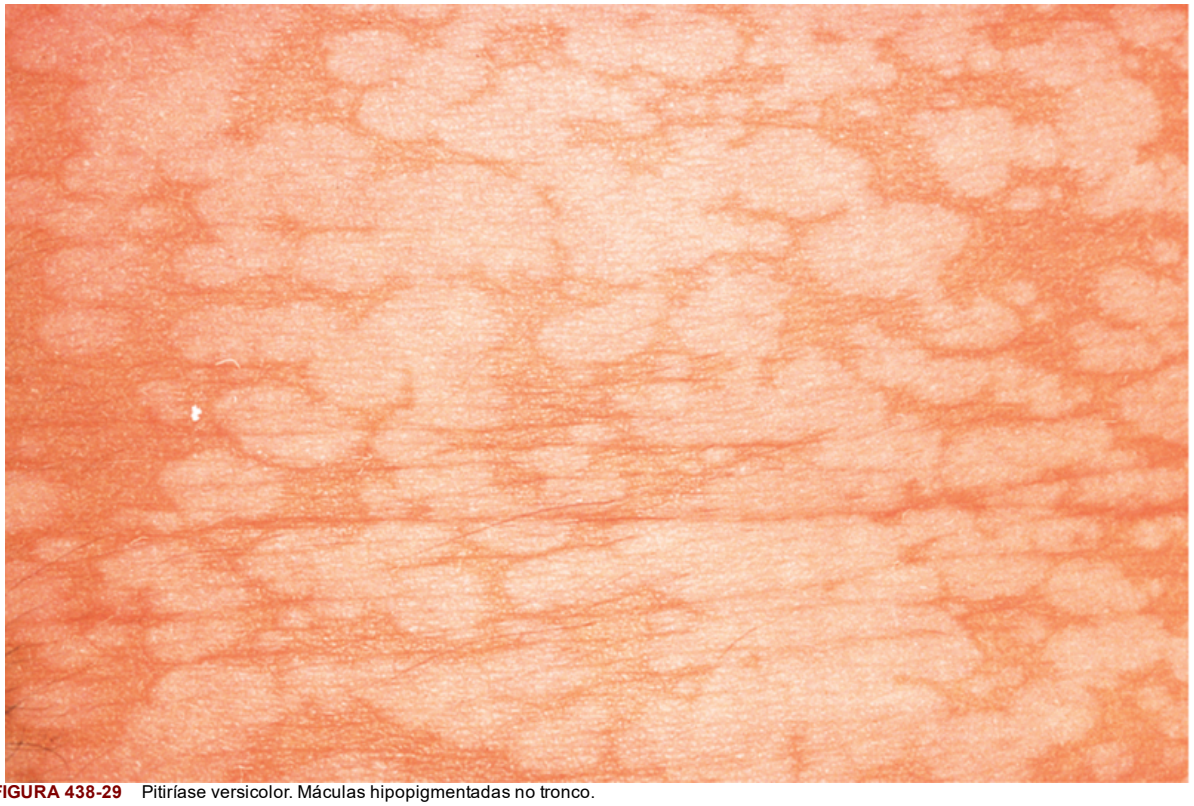

FIGURA 438-29 Pitiríase versicolor. Máculas hipopigmentadas no tronco.

Eritemas figurados

Os eritemas figurados (que podem incluir o eritema anular centrífugo, *eritema gyratum repens* e eritema crônico migratório) aparecem como placas eritematosas circulares ou policíclicas com clareamento central e, frequentemente, uma borda migratória centrífuga. Por vezes, descamação fina também pode ser observada. As extremidades são os locais mais comuns. O diagnóstico com frequência pode ser feito pela história típica e características morfológicas.

O *eritema anular centrífugo* é mais comumente idiopático; no entanto, também pode ser uma manifestação de resposta de hipersensibilidade a medicamentos. O manejo inclui a identificação do agente precipitante (se possível) e tratamento com corticoides tópicos ou sistêmicos. O *eritema gyratum repens* ocorre como placas eritematosas concêntricas com escamas finas, semelhantes a um padrão de grãos de madeira. Esta forma pouco usual de eritema figurado tem sido associada a doenças hematológicas malignas e com carcinomas da mama, pulmão, trato gastrointestinal, próstata e cérvice. O tratamento da malignidade de base resulta na resolução da lesão de pele em alguns meses. O *eritema crônico migratório*, que é uma manifestação cutânea da doença de Lyme e é causada pela espiroqueta *Borrelia burgdorferi* (Cap. 321), aparece como anel concêntrico de eritema que progride centrifugamente a partir do local da picada do carrapato. Ocasionalmente, pode aparecer como mácula eritematosa circular. O diagnóstico é feito pela história de picada de carrapato, lesão cutânea característica ou anticorpos séricos elevados contra *B. burgdorferi*. O manejo é o mesmo da doença de Lyme.

Referência de Grau A

A1. Paller AS, Lebwohl M, Fleischer Jr AB, et al. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:810–822.

A2. Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014;371:130–139.

A3. Ohtsuki M, Terui T, Ozawa A, et al. Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2013 version). *J Dermatol*. 2013;40:683–695.

A4. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382:780–789.

A5. Papp K, Cather JC, Rosoph L, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:738–746.

A6. Papp KA, Leonardi C, Menter A, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med*. 2012;366:1181–1189.

A7. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371:326–338.

A8. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2012;366:1190–1199.

A9. Menter A, Papp KA, Tan H, et al. Efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, on clinical signs of moderate-to-severe plaque psoriasis in different body regions. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:252–256.

A10. Petrof G, Almaani N, Archer CB, et al. A systematic review of the literature on the treatment of pityriasis rubra pilaris type 1 with TNF-antagonists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*.2013;27:e131–e135.

Referências Gerais

1. Wadhwani AR, Sharma VK, Ramam M, et al. A clinical study of the spectrum of photodermatoses in dark-skinned populations. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38:823–829.
2. Swindell WR, Xing X, Stuart PE, et al. Heterogeneity of inflammatory and cytokine networks in chronic plaque psoriasis. *PLoS ONE*. 2012;7:e34594.
3. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Genetics of psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015;33:1–11.
4. Eder L, Chandran V, Pellett F, et al. Differential human leucocyte allele association between psoriasis and psoriatic arthritis: a family-based association study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1361–1365.
5. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:654–662.
6. Pouplard C, Brenaut E, Horreau C, et al. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and metaanalysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(suppl 3):36–46.

7. Sobell JM, Leonardi CL. Therapeutic development in psoriasis. *Semin Cutan Med Surg*. 2014;33:S69–S72.
8. Rebora A, Drago F, Broccolo F. Pityriasis rosea and herpesviruses: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:497–501.
9. Le Cleach L, Chosidow O. Clinical practice: lichen planus. *N Engl J Med*. 2012;366:723–732.
10. Song SX, Willemze R, Swerdlow SH, et al. Mycosis fungoides: report of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology workshop. *Am J Clin Pathol*. 2013;139:466–490.
11. Shah KR, Boland CR, Patel M, et al. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part I. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:189–209.
12. Moneib HA, Salem SA, Darwish MM. Evaluation of zinc level in skin of patients with necrolytic acral erythema. *Br J Dermatol*. 2010;163:476–480.
13. Moriarty B, Hay R, Morris-Jones R. The diagnosis and management of tinea. *BMJ*. 2012;345:e4380.

No Brasil

Em nosso meio, o exemplo típico de fitotoxicidade é a fitofotodermatose provocada por furocumarínicos existentes no limão.

Quanto às dermatofitoses, no Brasil frequentemente se observa nas crianças a tinha do couro cabeludo, que é rara nos adultos e se manifesta como placas de tonsura no couro cabeludo (cotos pilosos e descamação), únicas ou múltiplas e de evolução crônica. Há uma forma aguda caracterizada por placa única com pústulas e microabscessos, denominada quérion.

Em relação à dermatite seborreica, no Brasil é importante que se faça o diagnóstico diferencial com a dermatite infectiva, dermatite infecciosa associada ao HTLV-I que se apresenta como eczema infectado, recidivante, que incide verticalmente em crianças acometidas pelo vírus.

Bibliografia

Bittencourt AL, Oliveira MF. Dermatite infecciosa associada ao HTLV-I – Revisão. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2001;76:723–732.

Doenças maculosas, papulosas, vesicobolhosas e pustulosas

Neil J. Korman

Exantemas maculosos e papulosos

Um exantema é uma erupção generalizada aguda da pele da qual existem dois tipos principais: erupções escarlatiniformes e erupções morbiliformes. As escarlatiniformes, constituídas por eritemas confluentes, são assim nomeadas por sua semelhança com as erupções observadas na febre escarlatina (Tabela 439-1). As morbiliformes são máculas e pápulas eritematosas, assim chamadas pela semelhança às erupções causadas pelo sarampo. As erupções morbiliformes podem ser devidas à exposição a medicamentos (Cap. 440) ou a infecções virais.

Tabela 439-1

Erupções maculares e papulares

ERUPÇÕES ESCARLATINIFORMES
Escarlatina
Síndrome do choque tóxico
Doença de Kawasaki
ERUPÇÕES MORBILIFORMES
Sarampo
Rubéola
Eritema infeccioso
Roséola
ERUPÇÕES PAPULARES
Molusco contagioso
Verrugas

Erupções Escarlatiniformes

Escarlatina

A escarlatina é causada por estreptococos β-hemolíticos (Cap. 290) produtores de toxina que infectam os ouvidos, o nariz, a garganta e a pele. Essa doença acomete principalmente crianças que apresentam feridas ou queimaduras infectadas por *Streptococcus* ou ainda infecções do trato respiratório superior de mesma etiologia. Alguns casos de escarlatina podem também ser causados por uma infecção por *Staphylococcus aureus* (Cap. 288), *Haemophilus influenzae* (Cap. 300) e *Clostridium* spp. (Cap. 296). A erupção é causada por uma toxina circulante, que induz a produção local de mediadores inflamatórios e alteração das citocinas cutâneas. Os pacientes podem apresentar febre de início abrupto, cefaleia, vômito, mal-estar, calafrios e dor de garganta. As membranas mucosas são usualmente eritematosas, com petéquias, e a língua costuma estar recoberta por uma membrana esbranquiçada. As tonsilas avermelhadas e exsudativas estão presentes, por causa das infecções da faringe. A erupção cutânea aparece depois da febre e é caracterizada por pápulas eritematosas finas, primeiramente no tronco superior e depois mais generalizadas. Há rubor facial, mas uma palidez perioral é observada. A erupção dura de quatro a cinco dias, seguida por uma descamação fina; a extensão e a duração do quadro são relacionadas à gravidade da erupção. O tratamento é feito pela administração de 1,2 milhão de unidades de penicilina G benzatina, por via intramuscular, ou 1.000 mg de penicilina VK, por via oral, duas vezes ao dia, por dez dias. A maioria dos pacientes recupera-se após 4-5 dias, mas, de forma geral, a erupção apenas apresenta resolução completa após várias semanas.

Síndrome do choque tóxico

Definição

A síndrome do choque tóxico é uma doença febril aguda, causada por cepas de *S. aureus* produtores de toxina (Cap. 288) ou, de forma menos comum, por *Streptococcus* spp. (síndrome do choque tóxico-símile [Cap. 290]).

Patobiologia

A maioria dos casos de síndrome de choque tóxico estafilocócico ou síndrome do choque tóxico estreptocócico-símile ocorre em pessoas jovens, saudáveis, com idade entre 20 e 50 anos. Essas toxinas causam uma liberação massiva do fator-α de necrose tumoral e de interleucina-1, citocinas responsáveis pelo aparecimento de febre, eczema, hipotensão, dano tissular e choque.

Manifestações clínicas

As principais características da doença são febre, erupção macular (Fig. 436-12 no Cap. 436), hipotensão e envolvimento de múltiplos órgãos, incluindo pulmões, rins, fígado e trato gastrointestinal. A descamação das palmas das mãos e plantas dos pés ocorre entre uma e duas semanas depois do início da doença. São observados um eritema maculoso difuso, com acentuação flexural, eritema na membrana mucosa e envolvimento conjuntival grave. As culturas sanguíneas são positivas em 5% a 15% dos casos de síndrome de choque tóxico estafilocócico e em aproximadamente 50% dos casos de síndrome de choque tóxico estreptocócico-símile.

Tratamento

O tratamento é de suporte, incluindo hidratação, administração de vasopressores e antibióticos apropriados e drenagem dos locais infectados. Os pacientes com choque tóxico estafilocócico devem ser tratados com vancomicina intravenosa (IV) para cobrir estafilococos resistentes a meticilina, 1 g a cada 12 horas por 10 a 15 dias com ajuste de dose baseado no *clearance* de creatinina. Já os pacientes com choque tóxico estreptocócico devem ser tratados com penicilina G IV, 3 a 4 milhões de unidades a cada quatro horas, e clindamicina intravenosa, 600 a 900 mg a cada oito horas por 10 a 15 dias, seguida pela instituição de tratamento por via oral. A

dupla cobertura antibiótica é o tratamento-padrão da síndrome do choque tóxico estreptocócico, uma vez que esta infecção é caracterizada por números muito grandes de bactérias latentes, e a penicilina isolada não é eficaz nesse quadro, já que as proteínas de ligação à penicilina não são expressas pelos estreptococos durante a fase latente. O creme de sulfadiazina de prata pode levar a um aumento na produção de toxina; por isso, a pomada de mupirocina deve ser usada nos locais infectados.

Prognóstico

A taxa de mortalidade na síndrome de choque tóxico estafilocócico é de 5% a 15%, mas a da síndrome de choque tóxico estreptocócico-símile pode ser cinco vezes mais alta.

Doença de kawasaki

Epidemiologia

A doença de Kawasaki, uma vasculite sistêmica de etiologia desconhecida, ocorre em crianças de todas as raças, mas é até 20 vezes mais comum em asiáticos norte-orientais do que nos brancos. Embora seja primariamente uma doença que acomete crianças menores de 5 anos, a doença de Kawasaki também ocorre em adultos. Suas manifestações epidemiológicas e clínicas implicam a existência de uma etiologia infecciosa, mas estudos bacterianos, virais e sorológicos ainda não a confirmaram.

Manifestações clínicas

As principais características clínicas da doença de Kawasaki são a febre, com duração de até duas semanas e picos de 40° C e sintomas tóxicos.[1] Durante a fase aguda, a erupção polimórfica pode ser escarlatiniforme, urticariforme, morbiliforme, ou em alvo. A descamação ocorre dois dias após o início da febre, na área perianal, e, duas a três semanas depois atinge as extremidades. Os pacientes frequentemente apresentam lábios hemorrágicos, secos e fissurados, inflamação conjuntival, "língua de cereja" e linfadenite cervical. A miocardite e o aneurisma das artérias coronárias podem se desenvolver nos pacientes não tratados; por isso, o pronto estabelecimento do diagnóstico é importante. Outros achados incluem artralgias e artrite, uretrite, meningite asséptica, pneumonite e diarreia.

Diagnóstico

Embora não exista exame diagnóstico específico para essa síndrome, a erupção cutânea típica, acompanhada por miocardite, é característica.

Tratamento

O tratamento recomendado na fase aguda da doença de Kawasaki é uma única infusão de 2 g/kg de gamaglobulina IV. Quando esse tratamento é administrado dentro de 5-10 dias após o início da febre, 85% a 90% dos pacientes se tornam afebris dentro de 36 horas, e o risco de desenvolvimento de aneurismas da artéria coronária é significativamente reduzido.[A1] A adição de prednisolona (2 mg/kg/dia por 15 dias após a normalização da proteína C) reduz ainda mais o risco de desenvolvimento de anormalidades da artéria coronária.[A2] Durante as fases subaguda e convalescente, o ácido acetilsalicílico é geralmente administrado em 3 a 8 mg/kg por 6-8 semanas. O esquema terapêutico ideal do salicilato na doença de Kawasaki ainda não foi estabelecido; não existem estudos controlados que provem que a aspirina reduz a ocorrência dos aneurismas nas artérias coronárias.

Erupções Morbiliformes

Sarampo

O sarampo é causado por um paramixovírus (Cap. 367) que infecta o epitélio respiratório e é altamente transmissível. O período de incubação da doença é de 7-14 dias. Os pródromos consistem em tosse, coriza e conjuntivite. O enantema, ou as manchas de Koplik (Fig. 367-1 no Cap. 367), antecede o exantema em 1-2 dias e duram 2-4 dias. Essas lesões azul-esbranquiçadas, circundadas por um halo vermelho, aparecem na mucosa oral e são patognomônicas do sarampo. O exantema (Fig. 367-2 no Cap. 367) começa no quarto ou quinto dia de infecção, como pápulas na face e atrás das orelhas, de onde se espalha para o tronco e as extremidades. O sarampo é diagnosticado clinicamente. A imunização ativa, com vírus vivos atenuados, tem reduzido expressivamente sua incidência (Cap. 18) e é a medida preventiva mais importante. O tratamento é de suporte, com atenção para manter uma boa hidratação.

Rubéola

A rubéola é um vírus RNA da família Togaviridae (Cap. 368). A infecção com esse vírus causa doença principalmente em crianças pequenas e acomete a pele, os linfonodos e, ocasionalmente, as articulações. A doença é transmitida por gotículas nasais infecciosas, com um período de incubação de 14-21 dias. A doença é mais contagiosa enquanto os pacientes apresentam exantema em erupção. Em crianças, pode não haver pródromos; em adultos, entretanto, a febre, a dor de garganta e a rinite podem estar presentes. O exantema (Fig. 368-1 no Cap. 368) começa como máculas e pápulas rosadas na face, que se espalham para o tronco e as extremidades, e dura de um a três dias. A linfadenopatia dolorosa generalizada, especialmente suboccipital, retroauricular e cervical, é uma das principais características da rubéola. Em crianças e adolescentes normais, o diagnóstico é feito clinicamente, e exames laboratoriais são desnecessários. Se o diagnóstico for questionado, um título crescente de IgM por duas semanas indica infecção recente. Não existe tratamento, e a doença normalmente é autolimitada. O repouso e a administração de líquidos são apropriados. A melhor proteção é conferida pela vacinação, que é administrada junto com a do sarampo e da caxumba (isto é, a vacina MMR), aos 12-15 meses de vida e novamente aos 4-6 anos (Cap. 18).

Eritema infeccioso

O eritema infeccioso é um exantema causado pelo parvovírus humano B19 (Cap. 371). Ele tem um período de incubação de 4-14 dias e é disseminado por gotículas respiratórias em aerossol. A infecção aguda leva à produção de anticorpos IgM e à formação de complexos imunes, que se depositam na pele e nas articulações. O eritema vermelho-brilhante aparece abruptamente nas bochechas (Fig. 371-1 no Cap. 371). Entre um e quatro dias, ocorre uma erupção morbiliforme eritematosa nas extremidades; essas lesões desaparecem num prazo de vários dias, em um padrão reticular (Fig. 439-1). O eritema malar pode também ser observado, assim como uma erupção reticulada nas extremidades. A exposição de adultos ao parvovírus B19 leva a uma poliartropatia aguda das mãos, dos punhos, dos joelhos e dos tornozelos. O parvovírus B19 pode interferir na eritropoese (Cap. 165) e causar crise aplásica nos pacientes com anemia falciforme (Cap. 163). O diagnóstico do eritema infeccioso é clínico, e a realização de outros exames não costuma ser necessária. O eritema infeccioso é uma doença usualmente benigna e autolimitada.

FIGURA 439-1 Eritema macular reticulado na coxa de uma paciente com eritema infeccioso.

Roséola

A roséola (exantema súbito) é causada pelo herpes-vírus humano 6 (Cap. 374). A replicação viral ocorre nos leucócitos e nas glândulas salivares. A invasão precoce do sistema nervoso central (SNC) pode levar a convulsões. O paciente clássico é uma criança saudável, de 9-12 meses de idade, que apresenta febre alta de início abrupto (40° C), que dura três dias. As convulsões febris ocorrem em 15% dos casos. A rápida diminuição da febre é marcante, com o início de um exantema morbiliforme róseo generalizado. A erupção dura dois dias e consiste em pápulas rosadas ou um eritema macular pálido. A falta de sintomas durante a fase febril e o aparecimento do exantema assim que a febre desaparece ajudam no diagnóstico, mas a rubéola e o sarampo também devem ser considerados. Na criança ou no adulto imunocomprometido, costuma haver febre de início abrupto, mal-estar e, algumas vezes, o envolvimento do SNC. O isolamento viral, a soroconversão (IgM) ou a detecção da sequência do DNA viral nas células mononucleares do sangue periférico podem confirmar o diagnóstico. Não existe tratamento antiviral para roséola; ele é

sempre de suporte. Praticamente todos os pacientes imunocompetentes recuperam-se da roséola sem nenhuma sequela, mas os indivíduos imunocomprometidos podem desenvolver infecção crônica, com complicações multissistêmicas.

Erupções Papulosas

Molusco contagioso

O molusco contagioso é uma infecção cutânea causada por um grande poxvírus de DNA (Cap. 372) que afeta tanto crianças quanto adultos. Pápulas firmes, lisas e umbilicadas, geralmente de 2 a 6 mm de diâmetro, estão presentes em grupos ou amplamente disseminadas sobre a pele e as superfícies mucosas. Os pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) podem ter centenas de lesões, e algumas delas podem ser maiores que 15 mm (Cap. 392). O diagnóstico é clínico. O molusco contagioso é doença autolimitada, e o objetivo do tratamento é a destruição das lesões. Os tratamentos comumente usados são todos tópicos e incluem crioterapia com nitrogênio líquido, curetagem, cantaridina, podofilina e tretinoína.

Verrugas

As verrugas são proliferações benignas da pele e da mucosa causadas pelo papilomavírus humano (HPV) (Cap. 373). Mais de 150 tipos de HPV foram identificados. Certos tipos de HPV ocorrem em locais anatômicos particulares; entretanto, verrugas de qualquer tipo de HPV podem ser encontradas em qualquer local. Suas variantes incluem as verrugas comuns, genitais, planas e palmoplantares profundas. As verrugas comuns, conhecidas como vulgares, são pápulas endurecidas, de tamanho variável, de 1 mm a mais de 1 cm, com uma superfície áspera descamativa (Fig. 439-2) que podem ocorrer em qualquer local do corpo. As verrugas são transmitidas por contato direto; o rompimento da barreira epitelial é um fator predisponente. Os subtipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31 e 35 podem estar associados à ocorrência de neoplasias malignas (Cap. 373). A transformação maligna, embora incomum, pode ocorrer em pacientes com verrugas genitais ou em pacientes imunocomprometidos. A infecção é confinada ao epitélio e não causa disseminação viral sistêmica. O diagnóstico é clínico. A identificação do DNA viral, por meio da hibridização por *Southern blot*, é usada para identificar os subtipos específicos de HPV. Todas os tratamentos são constituídos por métodos de destruição física da pele onde o vírus está localizado, pois não existem medicações específicas anti-HPV. Os tratamentos tópicos comuns incluem o tratamento com nitrogênio líquido, ácido salicílico, cantaridina, podofilina, tretinoína e imiquimod. O nitrogênio líquido vendido sem receita não é tão frio nem tão eficaz quanto o usado no tratamento no consultório.

FIGURA 439-2 Mão de um paciente com verrugas vulgares revelando muitas pápulas verrucosas.

Erupções Purpúricas

A púrpura ocorre quando há um extravasamento de eritrócitos do sangue que leva a uma hemorragia visível na pele (Tabela 439-2). As petéquias (< 3 mm) e as púrpuras (> 3 mm) podem ser palpáveis ou não. Quando a doença é grave, as lesões petequiais ou purpúricas podem tornar-se confluentes, formando equimoses, que são maiores que 1 cm.

Tabela 439-2

Erupções purpúricas

PÚRPURA NÃO PALPÁVEL

Distúrbios Cutâneos

- Púrpura solar
- Púrpura por esteroide
- Dermatose purpúrica pigmentada

Distúrbios Sistêmicos

- Púrpura trombocitopênica idiopática
- Funções anormais das plaquetas na doença renal e doença hepática
- Trombocitose em neoplasmas mieloproliferativas
- Anormalidades do fator mieloproliferativo
- Síndrome de Ehlers-Danlos
- Escorbuto
- Amiloidose
- Coagulação intravascular disseminada
- Púrpura trombocitopênica trombótica
- Crioglobulinemia monoclonal
- Necrose por varfarina
- Êmbolos
  - Embolia por colesterol
  - Embolia gordurosa de mixomas atriais
  - Êmbolos tumorais de mixiomas atriais
  - Êmbolos da endocardite

PÚRPURA PALPÁVEL

Vasculite

- Vasculite leucocitoclástica
- Púrpura de Henoch-Schönlein
- Vasculite por urticária
- Poliartrite nodosa

Êmbolos Infecciosos

- Meningococemia
- Gonococemia
- Febre maculosa das Montanhas Rochosas
- Ectima gangrenoso

Púrpura não palpável

Causas Dérmicas

As causas frequentes de púrpura não palpável (Fig. 436-11 no Cap. 436) incluem a púrpura solar, a púrpura por corticosteroide e a doença de Schamberg. A púrpura solar, causada pela exposição crônica ao sol e pela idade, é usualmente encontrada nos antebraços. A púrpura por corticosteroide, devida ao uso prolongado de corticosteroides tópicos ou sistêmicos, pode ocorrer em qualquer local (Cap. 35). Ambas as doenças são causadas por mudanças no tecido conjuntivo dérmico ao redor dos vasos sanguíneos. A doença de Schamberg, ou dermatose purpúrica pigmentada, é uma capilarite caracterizada pela presença de máculas amarelo-acastanhadas e petéquias nas pernas. Essa capilarite ocorre devido ao extravasamento de eritrócitos causado por uma inflamação linfocitária perivascular.

Causas Sistêmicas

As causas sistêmicas de púrpura não palpável incluem a púrpura trombocitopênica idiopática (Cap. 172), função plaquetária anormal por insuficiência renal ou hepática (Caps. 130 e 153) ou trombocitose, como a observada nas doenças mieloproliferativas (Cap. 166) e as anomalias nos fatores de coagulação (Cap. 174). A fragilidade dos vasos sanguíneos, especialmente dos capilares, é encontrada na síndrome de Ehlers-Danlos (Cap. 260), no escorbuto (Cap. 213) e na amiloidose sistêmica (Cap. 188).

Trombos

A formação de trombos dentro dos vasos sanguíneos cutâneos também causa púrpura em pacientes com coagulação intravascular disseminada (CID) (Cap. 175), púrpura trombocitopênica trombótica (Cap. 172), crioglobulinemia monoclonal (Cap. 187) e reações a drogas, como a varfarina (Cap. 38). A CID pode ser causada por agentes infecciosos (bacterianos, particularmente meningococemia, viral ou por rickéttsia) e neuplasias como a leucemia (Cap. 175). A púrpura fulminante é um tipo CID associada à febre e à hipotensão; é usualmente encontrada em crianças depois de uma infecção bacteriana ou viral. A púrpura disseminada e as bolhas hemorrágicas podem ser vistas na CID e na púrpura fulminante (Fig. 439-3). A púrpura trombocitopênica trombótica (Cap. 172) manifesta-se como febre, púrpura, insuficiência renal, anemia hemolítica microangiopática e doença neurológica. A crioglobulinemia monoclonal pode ser associada a leucemia, linfoma, mieloma múltiplo e macroglobulinemia de Waldenström. A crioglobulinemia mista é frequentemente associada à infecção pelo vírus da hepatite C (Cap. 149). Pode ocorrer púrpura disseminada, associada a ulcerações limitadas às extremidades inferiores ou aos dedos das mãos e dos pés. As amostras de biópsias cutâneas podem revelar depósitos intracapilares de crioglobulinas precipitadas. A doença pode piorar com a exposição ao frio. Os vasos dos pulmões, cérebro e rins podem ser acometidos. A necrose da pele (Cap. 38) causada pela varfarina é uma reação incomum, que ocorre entre o terceiro e o décimo dia de tratamento e é caracterizada por placas dolorosas, eritematosas a purpúricas, que desenvolvem bolhas hemorrágicas. Os locais mais comuns incluem as mamas, as coxas e as nádegas. O aparecimento da doença não está relacionado à dose de varfarina, e tratamento continuado da droga não altera sua progressão.

FIGURA 439-3 Púrpura fulminante.
Púrpura e bolhas hemorrágicas são vistas no braço deste paciente.

Êmbolos

Os êmbolos de colesterol são encontrados nas extremidades inferiores de pacientes com aterosclerose grave, devido à oclusão das artérias de pequeno a médio calibre por cristais de colesterol (Caps. 80 e 125). Os êmbolos de colesterol são ativados por procedimentos vasculares ou tratamento trombolítico, mas também podem ocorrer espontaneamente. Outras fontes de êmbolos que podem causar petéquias ou púrpuras incluem os êmbolos gordurosos que ocorrem depois de acidentes importantes (Caps. 98 e 111), os êmbolos tumorais de mixomas atriais (Cap. 60), os êmbolos da endocardite infecciosa (Cap. 76) ou da endocardite trombótica não bacteriana (Caps. 60 e 179).

Púrpura palpável

Vasculite

A púrpura palpável é resultante de um dano inflamatório aos vasos sanguíneos cutâneos.[2] A vasculite leucocitoclástica apresenta-se como púrpura palpável (Fig. 439-4) e pode ser idiopática ou associada a septicemia, reações a drogas, doenças do tecido conjuntivo, crioglobulinemia, infecção por hepatite B ou C, ou neoplasias malignas subjacentes. A avaliação de pacientes com púrpura palpável deve sempre incluir análise histopatológica para a confirmação do diagnóstico. Amostras de biópsia de pele de pacientes com vasculite leucocitoclástica revelam inflamação angiocêntrica com edema de células endoteliais, necrose fibrinoide das paredes dos vasos sanguíneos, um infiltrado celular neutrofílico com fragmentação de núcleos (cariorrexe ou leucocitoclasia) em torno e dentro das paredes dos vasos sanguíneos e glóbulos vermelhos extravasados (Fig. 439-5). Amostras de tecidos a fresco da biópsia para imunofluorescência direta revelam depósitos de imunoglobulinas e complemento na parede dos vasos sanguíneos. Uma vez que o diagnóstico é confirmado, exames de função hepática e renal e de urina devem ser realizados em todos os pacientes e os testes especializados devem ser direcionados para pacientes específicos com achados sugestivos. Se o agente etiológico puder ser identificado e tratado, a vasculite frequentemente resolve. Os pacientes com vasculite leucocitoclástica idiopática podem ser tratados com colchicina oral (0,6 mg, duas vezes ao dia), dapsona oral (até 200 mg uma vez por dia) ou, nos casos mais graves, com agentes imunossupressores, como micofenolato mofetil (até 45 mg/kg enquanto a doença estiver ativa) azatioprina (até 2,5 mg/kg enquanto a doença estiver ativa, como determinado pelo nível de tiopurina metiltransferase) ou ciclosporina (até 2 mg/kg, enquanto a doença estiver ativa).

FIGURA 439-4 Púrpura palpável.
A vasculite leucocitoclástica comumente causa lesões purpúricas e ulceradas elevadas nas pernas.

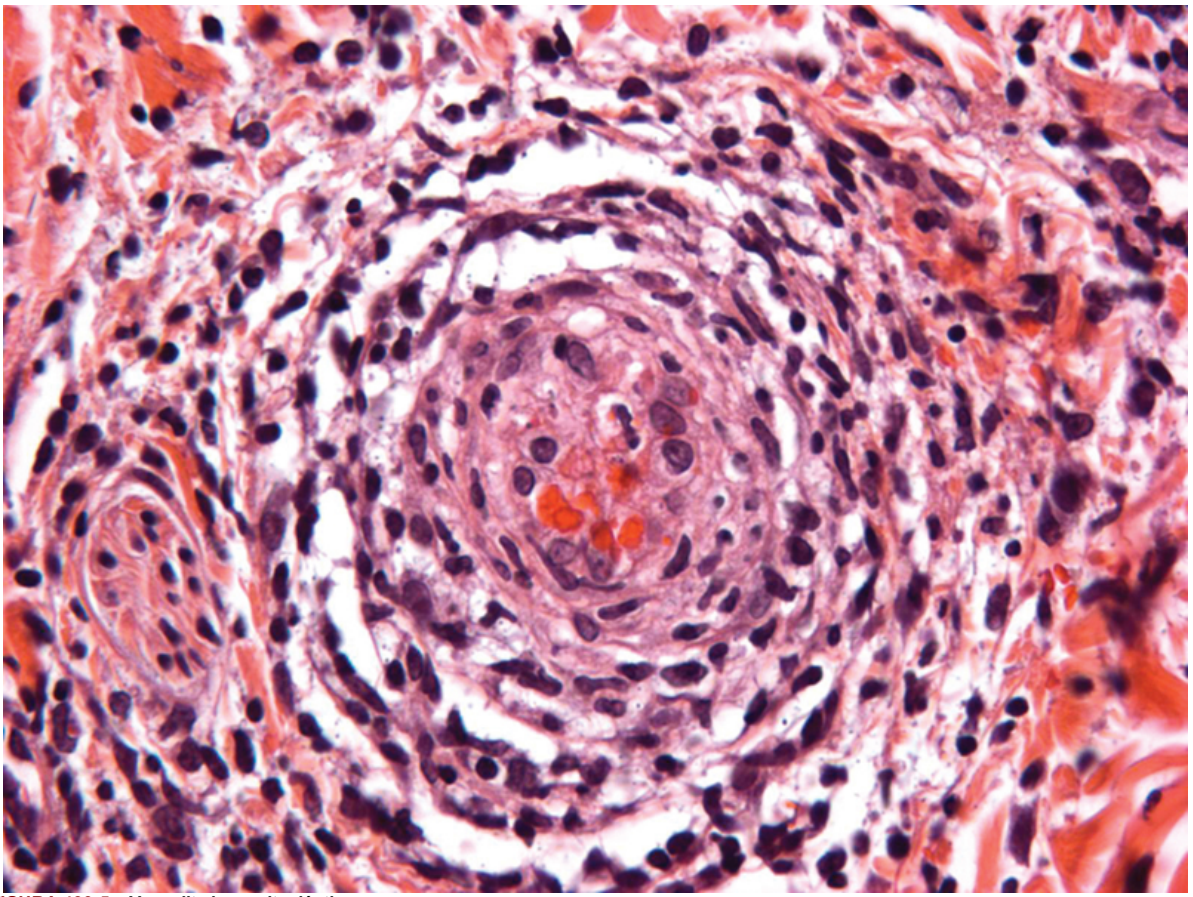

FIGURA 439-5 Vasculite leucocitoclástica.
A avaliação histológica revela um vaso sanguíneo manchado na derme, com neutrófilos, poeira neutrofílica e glóbulos vermelhos.

A púrpura de Henoch-Schönlein é uma vasculite leucocitoclástica mediada pela IgA que acomete crianças e adultos jovens, frequentemente precedida por uma infecção do trato respiratório superior associada a febre, artralgia, dor abdominal e vasculite renal (Cap. 121).

A urticária ou vasculite hipocomplementêmica (Cap. 270) é caracterizada por lesões urticariformes que duram mais de 24 horas, artrite, edema facial e laríngeo e níveis séricos baixos de proteínas do sistema complemento. Alguns pacientes podem desenvolver lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266). Na poliarterite nodosa (Cap. 270), há uma vasculite dos vasos sanguíneos arteriais, que leva a uma isquemia cutânea. As lesões cutâneas usualmente incluem nódulos ulcerados e equimoses.

Êmbolos Cutâneos

Além da vasculite, êmbolos cutâneos podem levar também ao desenvolvimento de púrpura palpável. Os êmbolos infecciosos (Cap. 76) podem ser causados por cocos Gram-negativos, bacilos Gram-negativos, *Rickettsia* spp. e, em pacientes imunocomprometidos, *Candida* spp. e fungos oportunistas. A meningococemia aguda (Cap. 298)

ocorre depois de uma infecção do trato respiratório superior e está associada a cefaleia, febre, meningite, hipotensão e CID. As lesões embólicas, que são encontradas no tronco e nas extremidades inferiores, podem variar de 1 mm a vários centímetros. A infecção gonocócica disseminada (Cap. 299) apresenta-se como febre, artralgia, tenossinovite e um pequeno número de vesicopústulas com púrpura ou necrose hemorrágica sobre as extremidades distais. A febre macular das Montanhas Rochosas (Cap. 327) é uma doença relacionada à picada de carrapatos caracterizada por cefaleia, febre, calafrio, fotofobia e mialgia. A erupção cutânea começa acralmente e espalha-se centripetamente como máculas pequenas, eritematosas e evanescentes, que evoluem a petéquias, púrpura palpável e equimose. O ectima gangrenoso apresenta-se como placas e pápulas eritematosas que desenvolvem púrpura central e necrose hemorrágica; *Pseudomonas aeruginosa* (Cap. 306) é o organismo mais comum, mas *Klebsiella* spp. (Cap. 305), *Escherichia coli* (Cap. 304) e *Serratia* spp. (Cap. 305) também têm sido implicados. Os pacientes imunocomprometidos podem desenvolver ectima gangrenoso devido à infecção por *Candida* ou fungos oportunistas.

Doenças vesicobolhosas

As vesículas são lesões claras, preenchidas por líquido, medindo menos de 5 mm; as bolhas são lesões claras, preenchidas por líquido, maiores que 5 mm. As lesões vesicobolhosas na pele podem ser causadas por mecanismos mediados imunologicamente, reações de hipersensibilidade, distúrbios metabólicos, defeitos genéticos herdados e infecções (Tabela 439-3).

Tabela 439-3

Doenças vesiculobolhosas

DOENÇAS MEDIADAS IMUNOLOGICAMENTE

- Pênfigo bolhoso
- Herpes gestacional
- Penfigoide de membrana mucosa
- Epidermólise bolhosa adquirida
- Dermatite herpetiforme
- Dermatose bolhosa por imunoglobulina A linear
- Pênfigo
  - Vulgar
  - Foliáceo
  - Paraneoplásico

DOENÇAS DE HIPERSENSIBILIDADE

- Eritema multiforme menor
- Eritema multiforme maior (síndrome de Stevens-Johnson)
- Necrólise epidérmica tóxica

DOENÇAS METABÓLICAS

- Porfiria cutânea tardia
- Pseudoporfíria
- Bolhas diabéticas

DISTÚRBIOS GENÉTICOS HERDADOS

- Epidermólise bolhosa
  - Simples
  - Juncional
  - Distrófica

DOENÇAS INFECCIOSAS

- Impetigo
- Síndrome da pele escaldada por estafilococos
- Herpes simples
- Varicela
- Herpes-zóster

Doenças Bolhosas Mediadas Imunologicamente

Penfigoide bolhoso

Definição

O penfigoide bolhoso é uma doença bolhosa autoimune que ocorre nos idosos.[3] Bolhas tensas e placas urticariformes ocorrem nas faces flexoras dos braços e pernas, nas axilas, na virilha e no abdome (Fig. 439-6). A incidência é de 162 casos por milhão por ano.

FIGURA 439-6 Penfigoide bolhoso.
Bolhas subepidérmicas tensas são vistas em uma base eritematosa.

Patobiologia e diagnóstico

Autoanticorpos IgG ligam-se à membrana basal epidérmica e ativam o sistema complemento, o que atrai células inflamatórias. Essas células inflamatórias liberam proteases que degradam as proteínas da membrana basal e levam à formação de bolhas. A histologia revela uma bolha subepidérmica com um infiltrado eosinofílico. A imunofluorescência direta mostra depósitos lineares de IgG e C3 na membrana basal. Estudos de imunofluorescência indireta usando *salt-split skin* (pele normal incubada com cloreto de sódio) demonstram anticorpos IgG circulantes que se ligam ao lado epidérmico da clivagem.[4]

Tratamento

O tratamento é ditado pelo grau de envolvimento e pela taxa de progressão da doença. O esteroide tópico de alta potência clobetasol (10 a 30 g por dia) aplicado duas vezes ao dia à pele dos pacientes com penfigoide bolhoso até 15 dias após se ter alcançado o controle da doença, foi efetivo e superior ao tratamento com corticosteroide oral e está associado com menos efeitos colaterais do que dose mais alta de clobetasol tanto em pacientes com doença moderada como grave.[A3] Ainda assim, a natureza prática de corticosteroides tópicos tão potentes é controversa e muitos especialistas usam a prednisona oral, 1 mg/kg pela manhã, como base terapêutica nos pacientes com penfigoide bolhoso generalizado. Outros tratamentos incluem a dapsona (até 200 mg/dia), a azatioprina (até 2,5 mg/kg, de acordo com o nível de tiopurina metiltransferase), o metotrexato (até 15 mg por semana), o micofenolato mofetil (35 a 45 mg/kg divididos em duas doses diárias) e a ciclofosfamida (até cerca de 2,5 mg/kg). A duração do tratamento com todas essas medicações varia de acordo com a atividade da doença. Se não tratado, o penfigoide bolhoso usualmente persiste por meses a anos. Remissões espontâneas e exacerbações ocorrem. A taxa de mortalidade em um ano é aproximadamente seis vezes maior do que para a população em geral.

Herpes Gestacional

O herpes gestacional é uma dermatose autoimune rara da gravidez. Apesar do nome, o herpes gestacional não está relacionado à infecção por herpes-vírus. A maioria das pacientes apresenta prurido intenso. Placas urticariformes periumbilicais progridem para vesículas e bolhas. A erupção espalha-se perifericamente (Fig. 439-7), tipicamente poupando face, palmas das mãos, plantas dos pés e membranas mucosas. Autoanticorpos IgG são produzidos contra o antígeno II do penfigoide bolhoso, que é crítico na adesão dermoepidérmica. A ligação dos anticorpos ativa uma resposta imune, levando à formação de bolhas. A histologia revela uma bolha subepidérmica e a imunofluorescência direta mostra depósitos lineares de C3 na membrana basal.

FIGURA 439-7 Herpes gestacional.
Estão presentes múltiplas bolhas tensas e erosões em uma base eritematosa.

Os corticosteroides são a base do tratamento. Pacientes que apresentam a forma branda da doença são tratadas com corticosteroides tópicos de potência moderada a alta, como a pomada de fluocinonida a 0,05%, aplicada duas vezes ao dia nas áreas afetadas, enquanto nos pacientes com formas extensas da doença a administração sistêmica de corticosteroides, como a prednisona (1 mg/kg, uma vez ao dia, pela manhã), é necessária. A doença desaparece dentro de 1-2 semanas após o parto. Existe risco aumentado de parto prematuro e de crianças pequenas para a idade gestacional, sugerindo que essas mulheres devem ser acompanhadas por um obstetra experiente em gravidez de alto risco.

Penfigoide das Membranas Mucosas

Definição

O penfigoide das membranas mucosas, previamente denominado penfigoide cicatricial, é um grupo de doenças bolhosas subepiteliais que acomete as superfícies mucosas. Os pacientes apresentam bolhas nas mucosas oral, ocular, nasofaríngea, laríngea, anogenital e esofágica, que curam com cicatrização, o que causa a maior morbidade associada à doença.

Patobiologia

Existem vários subgrupos de penfigoides de membrana mucosa. Alguns pacientes têm autoanticorpos IgG circulantes que se ligam ao lado dérmico da clivagem quando realizado o *salt-split skin* e reconhecem a laminina 332. Um segundo subgrupo inclui pacientes com doença puramente ocular e anticorpos IgG dirigidos contra a integrina β_4. Um terceiro subgrupo tem doença mucosa e lesões cutâneas. A quarta variante inclui pacientes com doença oral sem lesões cutâneas. A histologia revela uma bolha subepidérmica com um infiltrado de células inflamatórias. A imunofluorescência direta mostra depósitos lineares de IgG, IgA e C3 na membrana basal. À imunofluorescência indireta, são detectados anticorpos circulantes de isótipo IgG e/ou IgA.

Tratamento

O tratamento é ditado pela extensão, gravidade e localização da doença e emprega desde corticosteroides tópicos, como a pomada de fluocinonida a 0,05%, aplicada duas vezes ao dia nas áreas afetadas, sob oclusão, nos pacientes que apresentam a somente doença oral, à predinisona, 1 mg/kg, uma vez ao dia, pela manhã, e ciclofosfamida, em doses de até 2,5 mg/kg, todas as manhãs, por até dois anos, administradas por via oral, nos casos graves de doença ocular. Para o tratamento de pacientes acometidos pela doença grave, a equipe médica deve incluir oftalmologistas, otorrinolaringologistas, dermatologistas e internistas. Os pacientes que apresentam tanto anticorpos IgG quanto IgA circulantes tendem a apresentar formas mais graves da doença.

Prognóstico

O penfigoide da membrana mucosa é uma doença crônica. A doença ocular não tratada pode levar à cegueira.

Epidermólise bolhosa adquirida

A epidermólise bolhosa adquirida é uma doença bolhosa autoimune adquirida que ocorre na fase adulta.[5] Há dois tipos de lesões cutâneas: bolhas acrais não inflamatórias, que curam com cicatrização e formação de milia e a doença vesicobolhosa inflamatória generalizada.

Patobiologia

A epidermólise bolhosa adquirida é caracterizada por autoanticorpos IgG cujo alvo é o colágeno VII, a principal proteína das fibrilas de ancoragem. Esses autoanticorpos alteram a adesão dermoepidérmica e levam à formação de bolhas. A histologia revela uma bolha subepidérmica contendo poucas células inflamatórias quando as lesões são mecanobolhosas, ou um infiltrado rico em neutrófilos quando as bolhas são inflamatórias. A imunofluorescência direta revela depósitos lineares de IgG na membrana basal. À imunofluorescência indireta, são observados autoanticorpos circulantes, de isótipo IgG, que se ligam ao lado dérmico da clivagem quando realizado o exame de *salt-split skin*.

Tratamento

A epidermólise bolhosa adquirida é uma doença crônica muito difícil de se tratar. A dapsona (em doses de até 200 mg ao dia), a colchicina (0,6 mg, duas vezes ao dia), a azatioprina (até 2,5 mg/kg, de acordo com o nível de tiopurina metiltransferase) ou a ciclofosfamida (2,5 mg/kg, pela manhã), isoladamente ou em associação à prednisona (60 mg, uma vez ao dia, pela manhã) são eficazes em apenas alguns casos. A ciclosporina em doses de até 5 mg/kg ou a fotoférese extracorpórea e a imunoglobulina IV (em doses de 2 mg/kg administrada mensalmente) têm sido usadas com sucesso nos pacientes com doença grave. Devido à nefrotoxicidade, a ciclosporina deve ser reservada para o tratamento de surtos em pacientes que têm doença grave e estão passando por uma recaída importante.

Dermatite herpetiforme

A dermatite herpetiforme é uma doença vesiculosa imunomediada que ocorre em pacientes desde a idade jovem até a meia-idade.[6] As lesões cutâneas são vesículas agrupadas, extremamente pruriginosas, e erosões localizadas no couro cabeludo, na nuca e nas superfícies extensoras dos cotovelos, dos joelhos e das nádegas (Fig. 439-8). A maioria dos pacientes apresenta uma enteropatia (Cap. 140) sensível ao glúten subclínica, que é reversível pela ingestão de uma dieta livre deste composto. A dieta, isoladamente, pode, algumas vezes, controlar a doença cutânea, com o desaparecimento dos depósitos cutâneos granulares de IgA da membrana basal. As biópsias das lesões cutâneas revelam microabscessos neutrofílicos papilares dérmicos. A imunofluorescência direta mostra depósitos granulares de IgA na derme papilar. A maioria dos pacientes com dermatite herpetiforme tem anticorpos IgA circulantes dirigidos contra transglutaminase tecidual. A dermatite herpetiforme pode ser tratada com dapsona, geralmente em doses de até 200 mg por dia, administradas cronicamente. A dermatite herpetiforme é uma doença que se estende por toda a vida.

FIGURA 439-8 Dermatite herpetiforme.
O cotovelo de um paciente tem pápulas eritematosas erodidas e papulovesículas.

Dermatose bolhosa por imunoglobulina linear

A dermatose bolhosa por IgA linear é uma doença bolhosa autoimune adquirida. As lesões primárias são papulovesículas, e o envolvimento das membranas mucosas orais é comum. A doença ocorre durante toda a fase adulta. A deposição do anticorpo IgA específico para a porção do antígeno II do penfigoide bolhoso leva a uma ativação do sistema complemento e à quimiotaxia dos neutrófilos. Há liberação de enzimas proteolíticas, que destroem a junção dermoepidérmica e causam a formação de bolhas. A histologia revela uma vesícula subepidérmica com predominância de neutrófilos. A imunofluorescência direta mostra depósitos lineares de IgA na membrana basal. À imunofluorescência indireta são observados anticorpos IgA circulantes. A maioria dos pacientes responde à dapsona, até 200 mg por dia, dados cronicamente. Os pacientes com doença não controlada pela dapsona podem se beneficiar com a adição da prednisona oral, 1 mg/kg, uma vez ao dia, pela manhã. A doença tende a ser crônica nos adultos, mas a versão infantil (chamada de doença bolhosa crônica da infância) pode progredir durante muitos anos e então remitir.

Pênfigo

Definição

O termo pênfigo refere-se a um grupo de doenças bolhosas intraepidérmicas autoimunes da pele e membranas mucosas, de ocorrência mais comum na idade adulta.[7]

Patobiologia

Os autoanticorpos no pênfigo vulgar têm como alvo a desmogleína III; já no pênfigo foliáceo, estes autoanticorpos são dirigidos à desmogleína I. Os anticorpos circulantes no pênfigo paraneoplásico reconhecem um complexo de proteínas que inclui as desmoplaquinas I e II, o antígeno I do penfigoide bolhoso, a envoplaquina, a periplaquina e as desmogleínas I e III.

Manifestações clínicas

Pacientes com pênfigo vulgar apresentam bolhas flácidas e erosões na orofaringe (Fig. 439-9), no tronco, na cabeça, no pescoço e nas áreas intertriginosas. O pênfigo foliáceo apresenta-se como eritema, descamação e formação de crostas na face, no couro cabeludo e na porção superior do tronco. Os pacientes com pênfigo paraneoplásico apresentam bolhas oculares e orais e erosões com lesões cutâneas que lembram um eritema multiforme e uma neoplasia maligna subjacente associada, que é usualmente de origem linforreticular (Cap. 179).

FIGURA 439-9 Pênfigo vulgar.
O lábio inferior de um paciente tem erosões confluentes com crosta espalhada.

Diagnóstico

Nas biópsias cutâneas de pacientes com pênfigo vulgar observa-se acantólise suprabasal; no pênfigo foliáceo, a acantólise é subcórnea. No pênfigo paraneoplásico, as biópsias de pele revelam a presença de acantólise suprabasal e queratinócitos disqueratóticos, com vacuolização das células basais.

À imunofluorescência direta são observados, nas amostras obtidas de pacientes com pênfigo vulgar e foliáceo, depósitos de IgG e C3 intercelular em toda a superfície epidérmica; à imunofluorescência indireta há detecção de anticorpos IgG circulantes que reconhecem moléculas na superfície celular epidérmica. No pênfigo paraneoplásico, existem anticorpos IgG circulantes e ligados aos tecidos que são indistinguíveis daqueles do pênfigo vulgar; esses anticorpos também reconhecem a superfície celular de epitélios simples, como o do fígado e do coração.

Tratamento

Os esquemas terapêuticos dependem da idade do paciente, do grau de acometimento, da taxa de progressão da doença e do subtipo do pênfigo.[8] Os corticosteroides sistêmicos (p. ex., prednisona, 1 mg/kg, uma vez ao dia, pela manhã) são necessários para tratamento de pacientes com pênfigo vulgar; já os corticosteroides tópicos (p. ex., pomada de fluocinonida a 0,05%, aplicada duas vezes ao dia sobre a área afetada) podem, às vezes, controlar o pênfigo foliáceo. Um curso de imunoglobulina IV (400 mg/kg/dia por cinco dias) parece ser um tratamento seguro e eficaz para pacientes cuja doença é resistente a esteroides.[A4] Outros agentes incluem a dapsona (até 200 mg/dia), hidroxicloroquina (administrada em doses menores que 6 mg/kg de massa magra, divididos em duas doses diárias), micofenolato mofetil (35 a 45 mg/kg/dia, divididos em duas doses diárias), azatioprina (até 2,5 mg/kg, de acordo com o nível de tiopurina metiltransferase), ciclofosfamida (até 2,5 mg/kg, administrados pela manhã) e rituximabe (quatro doses semanais de 375 mg/m^2). A duração do tratamento com cada um desses medicamentos varia de acordo com o nível de atividade da doença. Embora o uso de agentes poupadores de corticosteroides seja baseado em experiências clínicas, poucos estudos controlados demonstraram sua eficácia. No pênfigo paraneoplásico causado por tumores benignos, como a doença de Castleman (Cap. 185), a remoção da neoplasia é frequentemente curativa. Nos pacientes que apresentam tumores malignos associados, a doença é recalcitrante, embora, em algumas situações, as administrações de pulsos de corticosteroides (metilprednisolona, 1.000 mg/dia por três dias consecutivos) ciclofosfamida (500 a 1.000 mg/mês, por seis meses a um ano, frequentemente associada a doses variáveis de prednisona), imunoaférese, altas doses imunoablativas de ciclofosfamida (50 mg/kg/dia, por quatro dias) e rituximabe (quatro doses semanais de 375 mg/m^2).

Prognóstico

Antes da existência dos corticosteroides, 60% a 90% dos pacientes com pênfigo vulgar e foliáceo morriam; atualmente, esta taxa de mortalidade diminuiu para 5% a 10%. No geral, entretanto, a taxa de mortalidade é cerca de duas vezes a da população em geral. O prognóstico para o pênfigo paraneoplásico está relacionado ao tipo de neoplasia associada. Nos pacientes com tumores benignos, as lesões costumam desaparecer após a ressecção do tumor; já nos pacientes que apresentam tumores malignos, o prognóstico costuma não ser bom.

Reações de Hipersensibilidade que Causam Bolhas

Eritema multiforme

Definição

O eritema multiforme é uma erupção bolhosa aguda que ocorre em todas as faixas etárias.[9] O eritema multiforme menor é localizado, com acometimento mucoso mínimo ou ausente. O eritema multiforme maior, também conhecido como síndrome de Stevens-Johnson, é uma doença mucocutânea mais grave, caracterizada por sinais e sintomas similares aos da doença do soro (Cap. 47).

Manifestações clínicas

A necrólise epidérmica tóxica está no extremo mais grave do espectro do eritema multiforme. As lesões primárias do eritema multiforme menor são máculas eritematosas e pápulas edematosas com centros vesiculosos que se tornam violeta-escuros. As lesões em alvo são encontradas nas superfícies extensoras das extremidades e se espalham centripetamente (Fig. 439-10). As lesões cutâneas da síndrome de Stevens-Johnson lembram aquelas do eritema multiforme menor, mas têm mais chance de ser generalizadas e mostram eritema confluente com lesões urticariformes e purpúricas. As erosões de duas ou mais superfícies mucosas ocorrem na síndrome de Stevens-Johnson e podem incluir a formação de crostas hemorrágicas nos lábios, ulceração da mucosa ocular e envolvimento genital. Os pacientes com eritema multiforme maior têm um pródromo de 1-14 dias, incluindo febre, tosse, dor de garganta, vômito e diarreia. Os pacientes com necrólise epidérmica tóxica podem apresentar um pródromo similar, rapidamente seguido por eritema macular generalizado que progride para eritema confluente, com sensibilidade cutânea. Logo após, surgem bolhas grandes, que se rompem, provocando o descolamento da pele e, assim, deixando áreas de pele desnuda.

FIGURA 439-10 Eritema multiforme.
Lesões anulares meta ou alvo com vesículas e bolhas centrais são características de eritema multiforme.

Patobiologia

O eritema multiforme pode estar etiologicamente associado a infecções, como as causadas pelo herpes simples (Cap. 374) (especialmente o eritema multiforme menor recorrente) e por *Mycoplasma pneumoniae* (Cap. 317) e às reações a drogas (Cap. 254). As sulfonamidas, as penicilinas, os barbitúricos, a carbamazepina, a fenitoína, o alopurinol e os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são as drogas mais comuns implicadas na síndrome de Stevens-Johnson e na necrólise epidérmica tóxica.

Diagnóstico

O diagnóstico do eritema multiforme é clínico.

Tratamento

O tratamento antiviral crônico com aciclovir (400 mg, duas vezes ao dia, por seis meses) diminui a ocorrência dos surtos de eritema multiforme menor recorrente. O tratamento do eritema multiforme maior é inespecífico; a atenção ao balanço de fluidos e eletrólitos e à doença ocular é crítica. Se houver suspeita do envolvimento de uma droga na etiologia da doença, sua administração deve ser interrompida. O tratamento com corticosteroides sistêmicos é contraindicado na síndrome de Stevens-Johnson. O tratamento da necrólise epidérmica tóxica é muito difícil, mas um estudo não controlado sugere que o tratamento com imunoglobulinas IV (2 a 3 g/kg, por um período de 2-5 dias) pode melhorar o prognóstico.

Prognóstico

O eritema multiforme menor geralmente cede em duas a três semanas. O eritema multiforme maior leva de três a seis semanas para desaparecer e apresenta uma taxa de mortalidade de menos de 5%. A taxa da necrólise epidérmica tóxica é próxima dos 30%; os pacientes acometidos são mais bem tratados em uma unidade de tratamento intensivo ou de queimados.

Doenças Metabólicas que Causam Bolhas

Porfiria cutânea tardia

A porfiria cutânea tardia é causada por uma deficiência na atividade da enzima heme sintética uroporfirinogênio descarboxilase (Cap. 210).[10] Os pacientes apresentam fragilidade na pele exposta ao sol, o que leva ao aparecimento de erosões e bolhas, que são mais graves no dorso das mãos (Fig. 439-11), nos antebraços e na face. O processo de cura das erosões com crostas e bolhas deixa cicatrizes, milia e placas atróficas hiperpigmentadas e hipopigmentadas. A hipertricose é comum e exuberante nas áreas temporal e malar. Os níveis de porfirina urinária são anormalmente altos. A histologia revela uma bolha subepidérmica com infiltrado dérmico mínimo e, à imunofluorescência direta, há deposição de imunoglobulinas e proteínas do sistema complemento nos capilares dérmicos e na membrana basal. A flebotomia é o tratamento-padrão e tem como objetivo reduzir a concentração de ferritina sérica ao limite inferior da normalidade. Uma outra opção de tratamento é a administração

de hidroxicloroquina por via oral (200 mg duas vezes por semana até que se alcance o controle da doença), em doses muito mais baixas do que as usadas para a fotoproteção. O uso de álcool e estrogênio deve ser descontinuado, pois pode levar a uma piora da doença.

FIGURA 439-11 Porfiria cutânea tardia.
Bolha e erosões estão presentes na superfície dorsal das mãos.

Pseudoporfiria

A pseudoporfiria é uma erupção bolhosa que mimetiza a porfiria cutânea tardia clínica e histologicamente e não está associada a anomalias nas porfirinas. Muitas medicações podem causar pseudoporfiria, incluindo os AINEs derivados do ácido propiônico (p. ex., naproxeno, diflunisal, cetoprofeno, nabumetona, oxaprozina e ácido mefenâmico), a furosemida, a tetraciclina, as fluoroquinolonas, a amiodarona, a ciclosporina, a dapsona, o etretinato e a flutamida. O prognóstico é bom após a retirada do agente causador. Entretanto, a resolução da doença pode levar vários meses. Os pacientes com insuficiência renal crônica tratados com hemodiálise podem desenvolver porfiria cutânea tardia verdadeira ou pseudoporfiria, de tratamento muito difícil.

Diabetes melito

Os pacientes com diabetes melito (Cap. 229) podem ocasionalmente desenvolver bolhas nas extremidades distais. Não existe correlação entre o desenvolvimento de bolhas e a gravidade, a duração ou a presença de complicações do diabetes. O mecanismo de formação da bolha não é conhecido.

Desordens Genéticas Herdadas que Causam Bolhas

A epidermólise bolhosa é um grupo de desordens bolhosas herdadas caracterizadas pela formação de bolhas em resposta a um trauma mecânico. Seus subtipos incluem a epidermólise bolhosa simples (separação intraepidérmica da pele) (Fig. 439-12), a epidermólise bolhosa juncional (separação da pele na lâmina lúcida) e a epidermólise bolhosa distrófica (separação na sublâmina densa). A infância é um período especialmente difícil para os pacientes acometidos pela epidermólise bolhosa, quando as bolhas podem ser complicadas pela ocorrência de infecção e septicemia. Muitos pacientes com epidermólise bolhosa juncional apresentam uma doença grave que pode levar à morte, usualmente devido a infecção, e alguns pacientes com epidermólise bolhosa distrófica recessiva podem desenvolver carcinoma espinocelular metastático, que pode levar à morte. Por outro lado, a epidermólise bolhosa simples, as formas leves de epidermólise bolhosa juncional e a epidermólise bolhosa distrófica dominante não costumam afetar a expectativa de vida. A epidermólise bolhosa simples é causada por mutações dos genes que codificam as queratinas 5 e 14. A epidermólise bolhosa juncional apresenta uma etiologia molecular variável, e mutações nos genes que codificam as subunidades da laminina 5, o antígeno I do penfigoide bolhoso, a integrina α_6 e a integrina β_4 têm sido demonstradas. A epidermólise bolhosa distrófica é causada por mutações do gene do colágeno do tipo VII. A epidermólise bolhosa é uma doença que perdura pela vida toda. Alguns subtipos, especialmente as formas mais leves, melhoram com a idade. Não existem medicações conhecidas para corrigir os defeitos moleculares subjacentes, mas formas de tratamento genético continuam a ser pesquisadas.

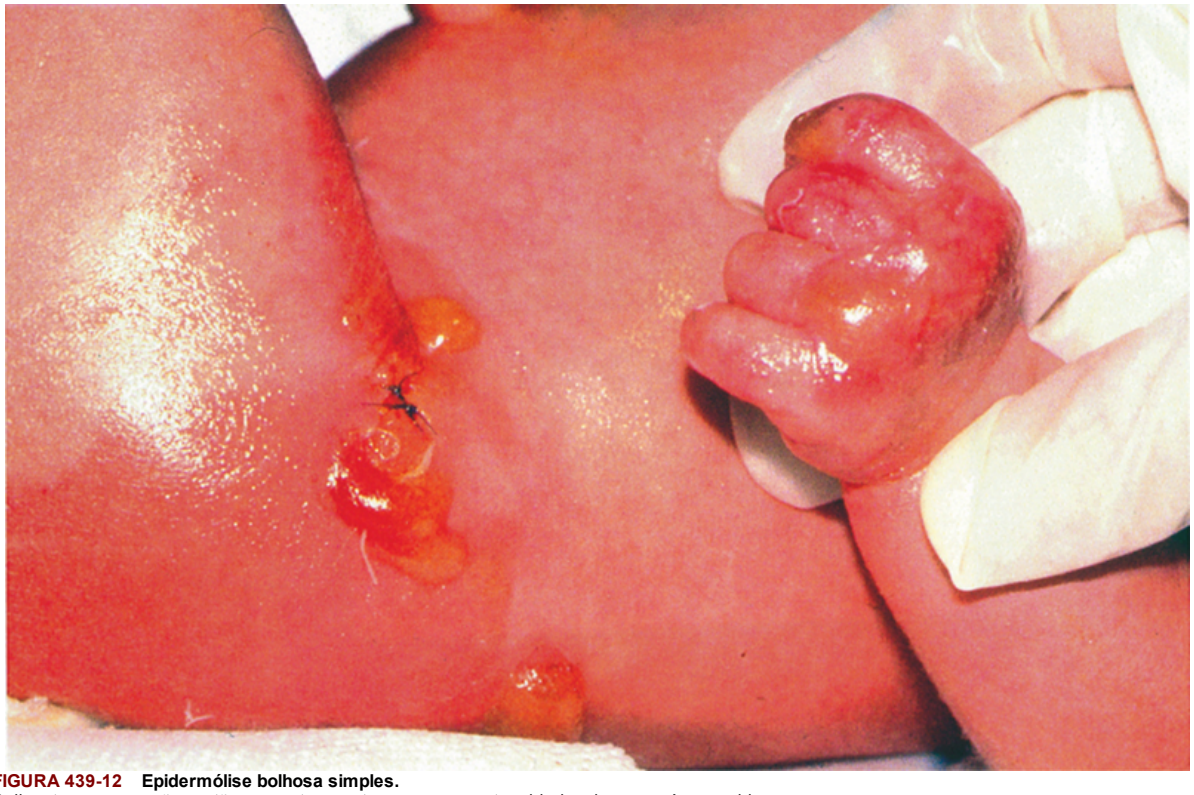

FIGURA 439-12 Epidermólise bolhosa simples.
Bolhas tensas e erosões estão presentes nos troncos e nas extremidades de um recém-nascido.

Doenças Infecciosas que Causam Bolhas

Impetigo

O impetigo é uma infecção bacteriana das camadas superficiais da epiderme. O impetigo bolhoso é causado por *Staphylococcus aureus* (Cap. 288) e o impetigo não bolhoso é causado por estreptococos β-hemolíticos do grupo A (Cap. 290). O impetigo bolhoso apresenta-se como vesículas e bolhas (Fig. 439-13). As lesões são comuns na face, mas podem aparecer em qualquer lugar. O impetigo não bolhoso apresenta-se como vesículas frágeis ou pústulas que se rompem, deixando pápulas ou placas com crostas melicéricas, especialmente perto do nariz e da boca e nas extremidades. As lesões se desenvolvem na pele normal ou traumatizada ou são sobrepostas a doenças preexistentes, incluindo a escabiose, a varicela ou a dermatite atópica. O agente causador do impetigo bolhoso é *S. aureus* coagulase-positivo, que produz as exfoliatinas A e B. As toxinas causam clivagem dentro ou abaixo do extrato granuloso. O impetigo é diagnosticado clinicamente. A realização de culturas e antibiogramas é recomendada se o tratamento tópico ou oral for ineficaz. Os antibióticos orais, incluindo a dicloxacilina (500 mg quatro vezes por dia, por sete dias) ou a cefalexina (500 mg três vezes ao dia, por sete dias) são usados na doença extensa ou nos pacientes refratários à mupirocina tópica. O desbridamento cuidadoso das crostas é recomendado. As lesões resolvem após 7-10 dias de tratamento. A glomerulonefrite aguda (Cap. 121) desenvolve-se em 2% a 5% das crianças jovens acometidas pelo impetigo não bolhoso, geralmente dentro de 10 dias após o aparecimento das lesões cutâneas.

FIGURA 439-13 Impetigo bolhoso.
Múltiplas bolhas estão presentes no tronco deste paciente.

Síndrome da pele escaldada estafilocócica

A síndrome da pele escaldada estafilocócica é uma doença bolhosa causada por uma exotoxina produzida por *S. aureus* (Cap. 288). É mais comum em crianças jovens, mas pode ocorrer em adultos com insuficiência renal ou imunocomprometidos. O local da infecção estafilocócica é usualmente extracutâneo. Essa síndrome apresenta-se com início súbito de febre e eritema sensível e evanescente. Começa no centro da face, no pescoço e nas áreas intertriginosas e generaliza-se rapidamente. As palmas das mãos, plantas dos pés e membranas mucosas são poupadas. As bolhas flácidas surgem dentro de 1-2 dias e logo se esfoliam em grandes lâminas, deixando a pele superficialmente desnuda (Fig. 439-14). A doença deve ser distinguida da necrólise epidérmica tóxica por meio de uma biópsia cutânea. Na síndrome da pele escaldada estafilocócica, há uma bolha epidérmica superior, enquanto na necrólise epidérmica tóxica a bolha é dermoepidérmica. Os pacientes com formas mais graves da doença devem ser tratados com nafcilina ou oxacilina IV, 2 g a cada 4-6 horas, por 10 a 14 dias. Se o paciente apresentar microrganismos resistentes à meticilina, deve-se administrar vancomicina, em doses de 1 g a cada 12 horas (ajustadas de acordo com a depuração da creatinina) por 10-4 dias. Os pacientes com formas leves da doença podem ser tratados com dicloxacilina oral, 500 mg quatro vezes ao dia, por 10-14 dias, a não ser que o isolado estafilocócico seja resistente à meticilina; neste caso, o antibiótico de escolha é o indicado pelo antibiograma. Para infecções de pele graves por Gram-positivos resistentes à meticilina, uma dose intravenosa de oritavancina (1.200 mg)[A5] ou duas doses intravenosas de dalbavancina (1 g no dia 1, 500 mg no dia 8) são tão eficazes quanto vancomicina intravenosa duas vezes ao dia por até 7-10 dias.[A6]

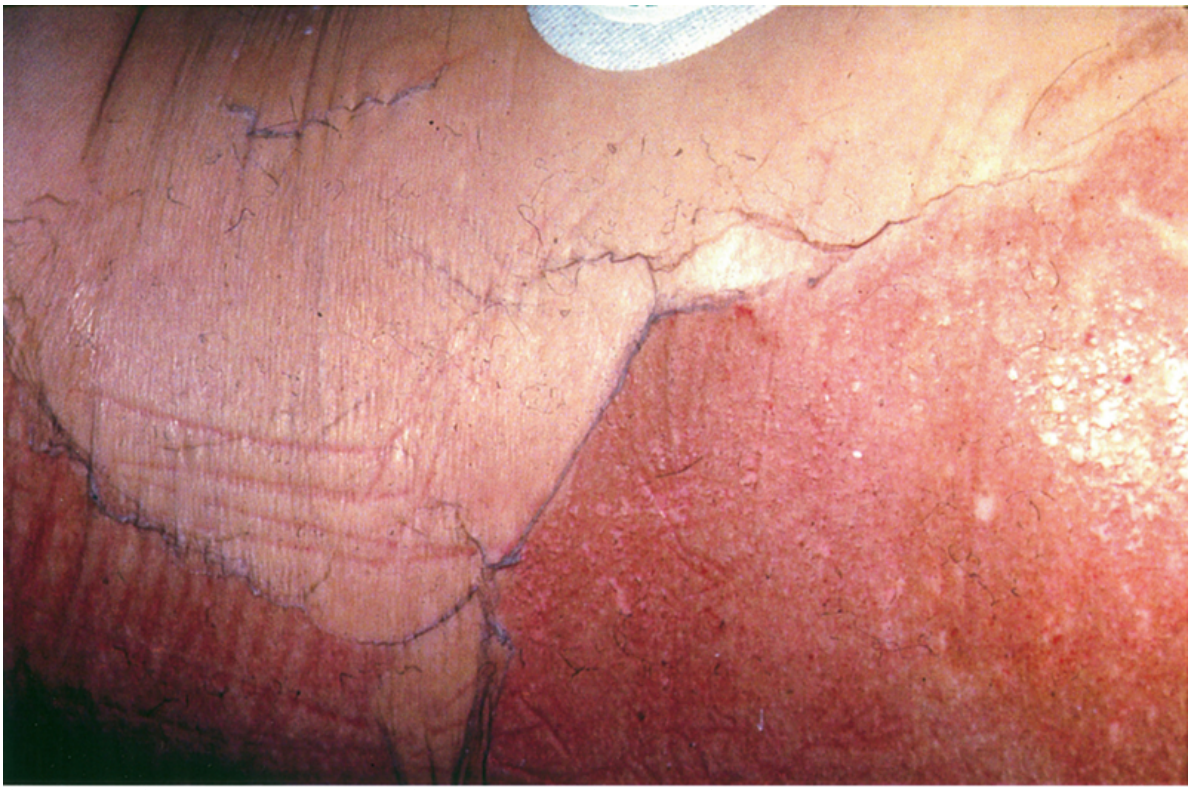

FIGURA 439-14 Síndrome da pele escaldada estafilocócica. Eritema confluente com esfoliação da pele é visto no tronco.

Infecções pelo vírus herpes simples

Patobiologia

A infecção pelo vírus do herpes simples (HSV) (Cap. 374) pode ser causada pelo HSV do tipo 1 ou tipo 2. O principal aspecto da infecção pelo HSV é sua habilidade de estabelecer infecções latentes. A doença comumente ocorre como uma erupção vesiculosa recorrente nas regiões oral, perioral (normalmente HSV-1) ou genital (normalmente HSV-2), embora a gengivoestomatite primária (tipicamente em crianças e adultos jovens e causada pelo HSV-1) e o herpes genital primário (tipicamente pelo HSV-2) sejam menos comuns.

Manifestações clínicas

Os pacientes com gengivoestomatite primária apresentam febre, linfadenopatia regional e mal-estar. Os pacientes com herpes genital primário apresentam febre, sintomas de gripe, adenopatia inguinal dolorosa e meningite asséptica. Todas essas infecções revelam vesículas agrupadas em uma base eritematosa. As erupções recorrentes podem ser ativadas por trauma cutâneo, frio ou calor, infecção concorrente e menstruação. Os pacientes imunocomprometidos podem desenvolver úlceras erosivas crônicas na face e na área anogenital.

Diagnóstico

A coloração pelo método de Tzanck do fluido da base de uma vesícula pode ser útil para confirmar o diagnóstico (Fig. 436-15 no Cap. 436), mas cultura viral é o "padrão de ouro" para o diagnóstico. A pesquisa de anticorpos por fluorescência direta é uma técnica baseada em antígenos que não apenas fornece resultados no mesmo dia, mas também pode distinguir o herpes simples do vírus da varicela-zóster (VZV) e está se tornando amplamente utilizada.

Tratamento

Em indivíduos saudáveis, a infecção pelo HSV é autolimitada. O objetivo do tratamento é encurtar o ataque atual e prevenir as recorrências. O aciclovir é efetivo no tratamento das infecções por HSV; o valaciclovir e o famciclovir são medicações intimamente relacionadas e efetivas, com melhor biodisponibilidade oral. As doses utilizadas e a duração do tratamento variam de acordo com a extensão (limitada às membranas mucosas oral ou genital ou disseminada) e a recorrência ou não da doença (Cap. 374).

Varicela

A varicela é causada pelo vírus VZV (Cap. 375). Normalmente, é uma doença da infância, mas adultos afetados apresentam maior morbidade. As lesões cutâneas ocorrem 10-21 dias após a exposição viral. As máculas eritematosas aparecem no couro cabeludo, na face, no tronco e nas extremidades proximais dos membros, com rápida progressão para pápulas, vesículas, pústulas e crostas (Fig. 439-15). Os adultos podem apresentar uma erupção mais generalizada, com febre prolongada e

pneumonia. O diagnóstico é geralmente clínico, mas a detecção de anticorpos por fluorescência direta ou a confirmação do diagnóstico por meio de cultura são, algumas vezes, necessárias. O tratamento de crianças saudáveis é desnecessário, pois a doença é autolimitada. Os adultos devem ser tratados com aciclovir oral, 800 mg, cinco vezes ao dia, por sete dias. A vacina contra varicela, muito eficaz, pode ser dada uma vez em crianças saudáveis com idades entre 12 e 18 meses e mais duas vezes em um intervalo de quatro a oito semanas nos indivíduos suscetíveis maiores de 13 anos (Cap. 18).

FIGURA 439-15 Máculas e vesículas eritematosas com erosões em crosta no peito de um paciente com varicela.

Herpes-zóster

Patobiologia

O herpes-zóster (Cap. 375) é causado pela reativação do VZV de uma infecção prévia por varicela. A doença é mais comum em pacientes idosos ou imunocomprometidos.

Manifestações clínicas

A apresentação típica são vesículas herpetiformes agrupadas dolorosas em uma base eritematosa, confinadas à superfície cutânea inervada por um nervo sensório e precedida por dor radicular (Fig. 439-16). A principal morbidade, que é a dor no dermátomo afetado, pode ser grave e persistir depois da resolução das lesões cutâneas (neuralgia pós-herpética). Os pacientes imunocomprometidos apresentam maior risco de disseminação cutânea e envolvimento visceral de bexiga, pulmões e SNC.

FIGURA 439-16 Herpes-zóster.
Bolhas e erosões necróticas em um padrão dermatomal são vistas no tronco deste paciente.

Tratamento

O aciclovir (800 mg por via oral, cinco vezes por dia, por sete dias) e seus derivados valaciclovir (500 mg por via oral, três vezes ao dia, por sete dias) e famciclovir (500 mg por via oral, três vezes ao dia, por sete dias) são seguros e eficazes no tratamento da doença ativa e na prevenção da neuralgia pós--herpética. Nos pacientes imunocomprometidos, o aciclovir deve ser dado intravenosamente (10 mg/kg a cada oito horas, por 7-10 dias). Quanto mais cedo a administração das medicações antivirais for iniciada, mais eficazes serão no encurtamento da duração do herpes-zóster e na prevenção ou diminuição da gravidade da neuralgia pós-herpética. Os esteroides orais não são eficazes na redução da incidência de dor aguda ou neuralgia pós-herpética. Os pacientes com neuralgia pós-herpética com mais de três meses de duração se beneficiam do uso da gabapentina, 1.600 a 2.400 mg diariamente, com redução significativa da dor. A vacina VZV reduz muito a morbidade do herpes-zóster e a neuralgia pós-herpética em adultos saudáveis com mais de 60 anos (Cap. 375).

Erupções pustulares

Acne Vulgar

Definição

A acne vulgar é a doença pustulosa cutânea mais comum. Os indivíduos jovens são geralmente afetados, mas a doença pode persistir na fase adulta. O comedão, que é a lesão primária, apresenta-se fechado (branco) ou aberto (preto; cravo).

Patobiologia

A produção de androgênio após a puberdade estimula a liberação do sebo pelas glândulas sebáceas. O fluxo de sebo é impedido devido à queratinização anormal no canal pilossebáceo, um processo que leva à formação dos comedões. A proliferação bacteriana (*Propionibacterium acnes*) dentro do comedão predispõe à ruptura da unidade pilossebácea com extravasamento na derme circunjacente, resultando em pápulas, pústulas e cistos.

Tratamento

Os pacientes com formas leves da doença são tratados topicamente com peróxido de benzoíla, tretinoína, adapaleno ou tazaroteno, que normalizam a queratinização folicular. Em pacientes com a doença de branda a moderada, o tratamento com peróxido de benzoíla é o tratamento de melhor custo-benefício.[A7] A adição de antibióticos tópicos ajuda a controlar as pápulas inflamatórias e pústulas. As formas graves da doença requerem a administração de tetraciclina oral (250 a 1.000 mg/dia), doxiciclina (200 mg/dia) ou minociclina (200 mg/dia). A dapsona em gel (5%) é segura e eficaz.[A8] Uma outra abordagem são os anticoncepcionais orais contendo etinil estradiol e norgestimato, que apresentam eficácia superior à do placebo no tratamento da acne nas mulheres.[A9] A isotretinoína (1 mg/kg por cinco meses), que diminui o tamanho da glândula sebácea e a produção do sebo, é reservada para doença cística grave, por ser teratogênica e provocar outros efeitos colaterais significativos. A acne pode ser exacerbada pelo uso de cosméticos ou preparações capilares à base de óleo. Os hormônios androgênicos, os corticosteroides sistêmicos, o lítio, a fenitoína, o fenobarbital, a isoniazida e as doenças endócrinas, como a síndrome dos ovários policísticos e os tumores adrenal e ovariano, podem produzir erupções acneiformes ou agravar a acne preexistente.

Rosácea

A rosácea, uma doença inflamatória crônica da face, afeta as unidades pilossebáceas e os vasos sanguíneos e usualmente ocorre na idade adulta. Eritema, telangiectasia, pápulas eritematosas e pústulas ocorrem no centro da face. A rosácea ocular pode causar ceratite, irite, blefarite e calázio recorrentes e deve ser tratada por um oftalmologista. Em sua forma mais grave, pode causar hiperplasia da glândula sebácea, fazendo com que o nariz fique grande, vermelho e intumescido, o que é

conhecido como rinofima (Fig. 439-17) Os pacientes com tendência ao desenvolvimento de rubor facial são mais suscetíveis à rosácea. O rubor[11] pode ser devido ao calor, à ingestão de comidas apimentadas, bebidas quentes, álcool ou a estímulos emocionais. Com o tempo, a reação de rubor dura cada vez mais, até se tornar persistente. Os antibióticos tópicos, incluindo o metronidazol a 0,75 a 1%, são úteis em doença leve e a combinação de uma dose subantimicrobial (20 mg duas vezes ao dia) de doxiciclina mais metronidazol 0,75% tópico de doxiciclina é mais eficaz do que ometronidazol tópico sozinho.[A10] Pacientes com doença mais grave requerem tetraciclina oral, 500 mg duas vezes ao dia por 3-4 meses, doxiciclina oral 100 mg duas vezes ao dia, minociclina oral 100 mg duas vezes ao dia ou isotretinoína em baixas doses de 0,3 mg/kg.[A11] Gel tópico de ácido azelaico (15%) pode melhorar significativamente a rosácea papulopustulosa.

FIGURA 439-17 Hiperplasia das glândulas sebáceas.
Um nariz grande, bulboso, conhecido como rinofima é característico de rosácea em estágio avançado.

Dermatite perioral

A dermatite perioral apresenta-se como pápulas eritematosas e pústulas, assim como manchas descamativas, ao redor da boca e dos olhos (Fig. 439-18). A maioria dospacientes fez uso inapropriado de corticosteroides tópicos potentes por longos períodos de tempo. A erupção usualmente desaparece após interrupção da aplicação

do corticosteroide e com o uso de tetraciclina, 250 mg, duas vezes ao dia, por via oral, por seis semanas.

FIGURA 439-18 Dermatite perioral.
Pápulas eritematosas e pústulas mióticas são evidentes em torno da boca.

Pustulose exantematosa generalizada aguda

A pustulose exantemantosa aguda é uma erupção pustulosa generalizada que está associada a febre e que é frequentemente causada por antibióticos. As pústulas se desenvolvem dentro de dois dias após a administração da droga, surgem primeiramente na face ou nas áreas flexoras e rapidamente se disseminam (Fig. 439-19). A resolução espontânea do quadro ocorre em menos de duas semanas.

FIGURA 439-19 Pustulose exantematosa generalizada aguda.
Máculas eritematosas e numerosas pústulas superficiais estão presentes no tronco deste paciente.

Psoríase pustulosa

A psoríase pustulosa é uma variante da psoríase (Cap. 438) que se localiza nas palmas das mãos e plantas dos pés ou se dissemina pelo corpo todo. Os pacientes com doença generalizada apresentam febre e leucocitose e necessitam de tratamento sistêmico. As pústulas podem ser vistas também nos êmbolos sépticos de origem bacteriana ou fúngica, incluindo gonococemia e candidíase sistêmicas (veja Erupções Purpúricas).

Foliculite

A foliculite é uma inflamação dos folículos pilosos causada pela infecção por estafilococos. É causada pela obstrução dos folículos pilosos individuais e das unidades pilossebáceas associadas. A foliculite é mais comum em pacientes com diabetes melito, obesos ou imunocomprometidos. A lesão primária é uma pústula com um pelo central. Os locais normalmente afetados são o couro cabeludo, as coxas, o tronco, a axila e a área inguinal. Algumas vezes, a infecção pode estender-se mais profundamente na derme e formar nódulos eritematosos maiores de um folículo (furúnculo) ou mais (antraz) folículos. O tratamento com antibióticos orais, como a cefalexina, em doses de 500 mg duas vezes por dia, por 14 dias, curam as infecções extensas, e os antibióticos tópicos (p. ex., solução de clindamicina aplicada duas vezes ao dia por duas semanas ou mais) e os sabonetes antibacterianos auxiliam o tratamento da doença moderada.

Foliculite por *Pseudomonas*

A foliculite por *Pseudomonas* é adquirida em banheiras quentes contaminadas por *P. aeruginosa* (Cap. 306). Os achados típicos incluem pápulas e pústulas em áreas da pele ocluídas pela roupa de banho (Fig. 439-20). O tratamento com ciprofloxacina, em doses de 500 mg, duas vezes ao dia, por 10 a 14 dias, costuma ser curativo.

FIGURA 439-20 **Foliculite por *Pseudomonas*.**
O tronco deste paciente tem numerosas pústulas em uma base eritematosa.

A foliculite por *Pityrosporum* é uma erupção pruriginosa, semelhante à acne, que ocorre no dorso superior e no peito, no braço e na face e é causada por *Pityrosporum ovale*. O tratamento é feito com itraconazol VO, 200 mg/dia por uma semana, e xampu de cetoconazol a 2%, aplicado diariamente sobre a área afetada por um mês.

Foliculite Pustulosa Eosinofílica

A foliculite pustulosa eosinofílica é uma foliculite estéril, intensamente pruriginosa, usualmente encontrada na face, no peito e no dorso de pacientes HIV-positivos (Cap. 392). A biópsia cutânea é necessária para confirmar o diagnóstico. O tratamento é difícil, mas as opções incluem os corticosteroides tópicos potentes, como a pomada de triancinolona a 0,1%, aplicada duas vezes ao dia por vários meses (embora esses corticosteroides de classe 4 não devam ser aplicados na face); pomada de tacrolimo ou unguento 0,1% é uma outra opção tópica que é segura para uso facial. As opções sistêmicas incluem anti-histamínicos, como hidroxizina, 25 mg a cada oito horas, conforme a necessidade e tratamento de luz ultravioleta.

Hidradenite supurativa

A hidradenite supurativa é uma doença inflamatória crônica e recorrente que ocorre nas regiões da pele com glândulas apócrinas e é caracterizada por nódulos e abscessos dolorosos e profundos.

Epidemiologia e patobiologia

A hidradenite ocorre mais comumente no início da terceira década de vida e sua incidência diminui após os 50 anos. Existe uma predominância de 3:1 em mulheres para homens. Tabagismo e obesidade são fatores de risco que também se correlacionam com a gravidade da doença.

A patogênese da hidradenite permanece pouco compreendida. Estudos histológicos sugerem uma natureza multifocal, com atrofia precoce das glândulas sebáceas seguida de inflamação linfocítica da unidade pilossebácea e, posteriormente, pela destruição dos folículos pilosos e formação de granulomas. Evidência mais recente apoia o conceito de que a hidradenite supurativa é uma doença inflamatória ou imunológica.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A hidradenite é caracterizada pela sua cronicidade, com períodos de exacerbações e remissões. Apesar de a apresentação típica ser um nódulo inflamado e doloroso na axila ou virilha, as lesões também são frequentemente encontradas nas regiões inframamária e genital e no períneo. O nódulo inflamado inicial pode tanto resolver como desenvolver-se em um nódulo persistentemente indolor que se torna irritado de modo intermitente (em geral relacionado à menstruação) ou em um abscesso com drenagem e dor importante. As lesões geralmente recorrem nos mesmos locais ou muito próximo, apesar do tratamento com incisão e drenagem assim como com antibióticos. Com o passar do tempo, mais locais podem ser acometidos e os pacientes algumas vezes desenvolvem fístulas e cicatrizes em cordão (Fig. 439-21).

FIGURA 439-21 Hidradenite supurativa.
A axila deste paciente tem vários nódulos eritematosos com fístulas de drenagem.

Tratamento

O tratamento é determinado pelo estadiamento da doença. Doença localizada (estágio 1 de Hurley) deve ser abordada com clindamicina tópica (solução a 1%) usada duas vezes ao dia ou triancinolona intralesional (5 a 10 mg/cc). Pacientes com estágio 2 de Hurley (que é definido pela presença de um ou mais abscessos recorrentes amplamente separados, com formação de fístulas e cicatrizes) e estágio 3 de Hurley (definido pela presença de múltiplas fístulas interconectadas e abscessos ao longo de uma área inteira) requerem tratamento mais agressivo. Uma série de antibióticos orais, corticoides sistêmicos, antiandrogênios, retinoides, dapsona e ciclosporina tem sido usada, mas com evidência mínima para apoiar a sua eficácia. Estudos recentes demonstraram melhora com os inibidores do fator de necrose tumoral adalimumabe ou infliximabe.[A12 A13]

Síndrome de sweet

A síndrome de Sweet (também conhecida como dermatose neutrofílica febril aguda) é caracterizada por febre, neutrofilia periférica e pápulas, nódulos ou placas dolorosas com um infiltrado neutrofílico denso, mas sem vasculite franca.[12] Embora a patogênese dessa síndrome seja desconhecida, ela pode representar uma reação de hipersensibilidade que ocorre em resposta a uma doença sistêmica subjacente ou estimulação antigênica.

Manifestações clínicas

A síndrome de Sweet pode ser dividida em três subtipos distintos: clássica ou idiopática, paraneoplásica e induzida por droga. A Sweet clássica é mais comum em mulheres, especialmente entre as idades de 30-60 anos. Em geral, é precedida por uma síndrome gripal (respiratória ou gastrointestinal) e depois se apresenta como pápulas ou nódulos firmes, dolorosos, intensamente eritematosos e múltiplos, que podem evoluir para placas edematosas. Localizações comuns incluem cabeça, pescoço e extremidades inferiores e superiores (Fig. 439-22 e Fig. 440-23 no Cap. 440). Os pacientes podem apresentar febre, artralgias e mialgias quando a doença está ativa.

FIGURA 439-22 Síndrome de Sweet.
A extremidade distal deste paciente tem placas e nódulos indurados e edematosos bastante grandes.

A síndrome de Sweet pode ser a manifestação de uma malignidade, e episódios recorrentes da síndrome podem ser um sinal de câncer recorrente. A síndrome de Sweet associada a malignidade afeta homens e mulheres na mesma proporção. Malignidades hematológicas são a associação paraneoplásica mais comum, e leucemia mieloide aguda é responsável pela maioria dos casos. A síndrome de Sweet induzida por drogas geralmente ocorre em indivíduos que estejam recebendo fator de estimulação de colônia granulocítica.

Tratamento

Corticoides orais (p. ex., prednisona, 1 mg/kg/dia ao longo de um período de 4-9 semanas, com descontinuação a partir de então) é o tratamento-padrão e mais eficaz para a síndrome de Sweet, mas alguns pacientes podem requerer prednisona em baixas doses por mais tempo a fim de prevenir recorrências. Os outros dois tratamentos mais eficazes são iodeto de potássio (300 mg três vezes ao dia) e colchicina (0,6 mg três vezes ao dia).

Referência de Grau A

A1. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;4: CD004000.

A2. Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet.* 2012;379:1613–1620.

A3. Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, et al. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;10: CD002292.

A4. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:595–603.

A5. Corey GR, Kabler H, Mehra P, et al. Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. *N Engl J Med.* 2014;370:2180–2190.

A6. Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, et al. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med.* 2014;370:2169–2179.

A7. Ozolins M, Eady EA, Avery AJ, et al. Comparison of five antimicrobial regimens for the treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomized controlled trial. *Lancet.* 2004;364:2188–2195.

A8. Draelos ZD, Carter E, Maloney JM, et al. Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapsone gel 5% for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.*2007;56:439.

A9. Koltun W, Lucky AW, Thiboutot D, et al. Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Contraception.* 2008;77:249–256.

A10. Sanchez J, Somolinos AL, Almodovar PI, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the combined effect of doxycycline hyclate 20-mg tablets and metronidazole 0.75% topical lotion in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:791–797.

A11. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabo EL, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea-doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8:505–515.

A12. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med.*2012;157:846–855.

A13. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, et al. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:205–217.

Referências Gerais

1. Yim D, Curtis N, Cheung M, et al. An update on Kawasaki disease II: clinical features, diagnosis, treatment and outcomes. *J Paediatr Child Health*. 2013;49:614–623.
2. Marzano AV, Vezzoli P, Berti E. Skin involvement in cutaneous and systemic vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2013;12:467–476.
3. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet*. 2013;381:320–332.
4. Kershenovich R, Hodak E, Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev*. 2014;13:477–481.
5. Intong LR, Murrell DF. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostic criteria and classification. *Clin Dermatol*. 2012;30:70–77.
6. Yost JM, Hale CS, Meehan SA, et al. Dermatitis herpetiformis. *Dermatol Online J*. 2014:20.
7. Huang YH, Kuo CF, Chen YH, et al. Incidence, mortality, and causes of death of patients with pemphigus in Taiwan: a nationwide population-based study. *J Invest Dermatol*. 2012;132:92–97.
8. Sinha AA, Hoffman MB, Janicke EC. Pemphigus vulgaris: approach to treatment. *Eur J Dermatol*. 2014: [Epub ahead of print].
9. Mockenhaupt M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management. *Semin Cutan Med Surg*. 2014;33:10–16.
10. Schulenburg-Brand D, Katugampola R, Anstey AV, et al. The cutaneous porphyrias. *Dermatol Clin*. 2014;32:369–384.
11. Ikizoglu G. Red face revisited: Flushing. *Clin Dermatol*. 2014;32:800–808.
12. Rochet NM, Chavan RN, Cappel MA, et al. Sweet syndrome: clinical presentation, associations, and response to treatment in 77 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:557–564.

No Brasil

O pênfigo foliáceo endêmico, ou fogo-selvagem, tem ocorrência familiar, incide predominantemente em adultos jovens que vivem próximo a córregos e rios, em áreas rurais e algumas tribos indígenas. Esses locais muitas vezes estão infectados por insetos, em especial o borrachudo Simulium nigrimanum, que é encontrado na América do Sul, principalmente no Brasil (Goiás, Distrito Federal, Mato Grosso, Tocantins, Minas Gerais, Paraná e São Paulo). Aspectos epidemiológicos sugerem que é doença desencadeada por agente ambiental. Nas áreas endêmicas casos familiares são frequentes. A doença é clinicamente semelhante aos casos de pênfigo foliáceo clássico, que acomete mais crianças e adultos jovens. O tratamento de escolha são os corticosteroides sistêmicos, que apresentam pouca eficácia com outras drogas (imunossupressores, imunoglobulina endovenosa, sulfona e cloroquina). A plasmaférese é opção terapêutica pouco utilizada.

Em nosso meio, Mycobacterium leprae é a causa infecciosa mais frequente de eritema multiforme, que, com o eritema nodoso, constitui o quadro cutâneo do estado reacional da hanseníase na forma multibacilar.

Nos casos de reação hansênica, utilizam-se, nas formas leves, analgésicos e anti-inflamatórios não hormonais; nas formas moderadas e intensas, talidomina de 100 a 400 mg diários, lembrando que seu uso é limitado pela teratogenicidade e pela recomendação do Ministério da Saúde do Brasil de não utilizá-la em mulheres na idade fértil.

Bibliografia

Aoki V, et al. Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *J Investigative Dermatology Symposim Proceedings*. 2004;9:34–40.

Urticária, reações de hipersensibilidade a drogas, nódulos e tumores e doenças atróficas

Madeleine Duvic

Urticária

Definição e epidemiologia

A urticária é um dos padrões de reação cutânea mais comuns (Fig. 440-1). É desencadeada por uma ampla variedade de antígenos ou estímulos físicos, incluindo o frio, a pressão e a luz solar (Tabela 440-1). O termo *urticária* refere-se a um espectro da doença que varia de pápulas simples a angioedema. A distinção clínica entre urticária aguda e crônica é importante para o diagnóstico e tratamento. A urticária crônica, definida como aquela recorrente por um período de seis semanas ou mais, é mais frequentemente de causa desconhecida.

FIGURA 440-1 **Urticária.** (De DermNet. Urticaria; 2014. http://www.dermnetnz.org/reactions/urticaria.html. Acessado em 23 de outubro, 2014.)

Tabela 440-1

Causas comuns de urticária

URTICÁRIA PODE SER ACOMPANHADA POR ANAFILAXIA E ANGIOEDEMA
Produtos de sangue: eritrócitos, plaquetas, gamaglobulina
Drogas
Antibióticos:
penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas, isoniazida
Ácido acetilsalicílico: salicilatos, benzoatos, fenilbutazona
Anticonvulsivantes: hidantoína
Quimioterapia: doxorrubicina, daunorrubicina, L-asparaginase, clorambucil, ciclofosfamida, melfalan, metotrexato, mostarda de nitrogênio, procarbazina
Dextrana
Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides
Opiáceos
Quinidina
Radiocontrastes corantes, iodo
Ambiental: epitélios animais ou pólen, mofo, proteínas, formaldeído, plantas, látex, tubos de plástico, exercício, calor, frio, luz solar
Alimentos: frutas, nozes, tomate, mariscos, ovos, leite, soja
Alimentos aditivados: benzoato de sódio, tartrazina (corante amarelo nº 5)
Hormônios
Infecções: estreptocócica ou estafilocócica, sinusite, abscessos, hepatite viral, mononucleose por vírus Epstein-Barr, *Candida* spp.
Picadas de insetos ou veneno: himenópteros, mosquitos, ácaros, ácaro-da-sarna
Estímulos mecânicos (dermografismo, angioedema vibratório, urticária por pressão tardia)
Vacinas
URTICÁRIA-SÍMILE, ERUPÇÕES E ERITEMAS REATIVOS
Eritema multiforme: herpes simples, vírus de DNA, *Mycoplasma pneumoniae,* drogas
Eritema marginado: febre reumática estreptocócica
Artrite reumatoide juvenil
Eritema crônico *migrans*: infecção por *Borrelia* spp.
Eritema anular centrífugo: tinha, drogas
Eritemas figurados: eritema *repens* (frequentemente com carcinoma subjacente)
Urticária pigmentosa (mastocitose)

Urticária é comum no mundo todo, em pessoas de todas as idades, embora determinados tipos de urticária tenham predileção por certos grupos etários. Por exemplo, a urticária aguda é frequentemente observada em crianças com dermatite atópica, enquanto a urticária crônica tem picos na quarta década de vida.

Patobiologia

A urticária pode ter decorrência imunológica (autoimune, imunoglobulina E [IgE], dependente, mediada por complexos imunes *complement-kinin* dependente) ou não imunológica (agentes liberadores de estímulos vasoativos por ação direta nos mastócitos, drogas). É causada pela desgranulação local de mastócitos, com a liberação de histamina e outros fatores, como a substância de anafilaxia de reação lenta. Autoanticorpos IgG funcionais, que liberam histamina dos mastócitos e basófilos, são comumente encontrados no sangue de pacientes com urticária crônica. Além disso, os basófilos são recrutados para as pápulas, onde sustentam a resposta pela liberação de histamina. Os eosinófilos também contribuem por meio de leucotrieno C_4 (LTC_4), leucotrieno D_4 (LTD_4), leucotrieno E_4 (LTE_4), e a proteína básica principal. A urticária é normalmente transitória e autolimitada, sem o extravasamento de células do sangue na pele ou dano aos vasos sanguíneos. O vazamento de plasma na derme dos capilares e pequenas vênulas se correlaciona clinicamente com o desenvolvimento de uma lesão demarcada, rósea e elevada (colmeia).

Manifestações clínicas

As lesões da urticária são de coloração rósea a vermelho-clara, ficam esbranquiçadas ao serem pressionadas e são elevadas da superfície cutânea. O centro da lesão pode ser mais pálido do que a borda. Por definição, pápulas individuais vêm e vão dentro de 24 horas. A picada de mosquito (Cap. 253) é o arquétipo de uma lesão urticariforme. Urticárias individuais podem coalescer em placas gigantes ou anéis chamados de urticária gigante, como é visto na doença do soro, em que são acompanhadas por artralgias e febre. A urticária confluente pode ser também acompanhada por edema dos tecidos moles subjacentes ou das membranas mucosas (angioedema), assim como por anafilaxia com edema laríngeo, que representa uma emergência potencialmente fatal. Em indivíduos normais, a pressão na pele pode causar a liberação espontânea de histamina, induzindo uma reação conhecida como dermografismo. Um edema profundo se desenvolve no local de pressão contínua e pode permanecer por dias em uma condição conhecida como urticária de pressão tardia. Os indivíduos afetados podem desenvolver lesões pelo uso de roupas apertadas, sapatos, meias ou intercurso sexual.

Outros estímulos físicos, como frio, calor, sol ou exercício, podem induzir urticária. A urticária ao frio pode ser precipitada ao se colocar um cubo de gelo sobre a pele; o intervalo até a lesão se desenvolver e sua duração correlacionam-se à gravidade da doença, que pode ser fatal se o paciente for subitamente imergido em água fria. O exercício ou esforço e a indução ao calor podem ser acompanhados por lesões menores, de 2 a 3 mm, conhecidas como urticária colinérgica. A anafilaxia induzida pelo exercício pode ser hereditária, mas o defeito é desconhecido. Pacientes com angioedema vibratório desenvolvem edema e eritema dentro de alguns minutos de exposição a um estímulo vibratório. As lesões persistem por cerca de 30 minutos. Outras formas de urticárias induzidas fisicamente incluem a urticária solar e urticária aquagênica (lesões urticariformes causadas pela exposição ao sol e à água, respectivamente).

Anafilaxia induzida por alimentos e exercícios é uma síndrome que, em poucos minutos de exercício ou após a ingestão de determinados alimentos, resulta em angioedema ou anafilaxia. A causa desta síndrome ainda é controversa, mas secreção ácida gástrica reduzida pode estar envolvida na anafilaxia induzida por alimentos e exercício.

Diagnóstico

Um histórico detalhado (duração, ocupação, medicamentos, frequência dos episódios, doença associada) é fundamental. A urticária costuma ocorrer entre poucos minutos ou horas após a exposição ao antígeno. Em muitos casos, um prurido pode preceder o início da erupção. Os desencadeantes mais comuns das reações urticariformes alérgicas mediadas por IgE são as drogas (especialmente a penicilina, as sulfas, os antibióticos e os contrastes), os alimentos (ostra, salicilatos presentes em cerejas, tomates, leveduras e a penicilina encontrada no *blue cheese*), os aditivos alimentares (benzoato de sódio), as nozes (especialmente amendoim), o látex ou as picadas de insetos. Os mediadores não imunológicos da urticária incluem o ácido acetilsalicílico e os opioides, assim como os agentes físicos que agem pela via da prostaglandina ou desgranulam os mastócitos.

A urticária aguda pode ser ativada pelo contato cutâneo com o antígeno, como o látex, e progredir para anafilaxia. Pode ser também um sinal ou pródromo de uma infecção latente, especialmente da faringite estreptocócica em crianças ou da hepatite viral nos adultos. A reação urticariforme migratória que acompanha a febre reumática, conhecida como eritema marginado (Fig. 440-2), é caracterizada por lesões evanescentes e policíclicas que mudam de localização em um período de horas.

FIGURA 440-2 Eritema marginado. (De Medscape. Urticaria; n.d.. http://www.medscape.com/content/1998/00/41/73/417394/art-m5649.fig2.jpg.http://www.dermnetnz.org/reactions/urticaria.html. Acessado em 23 de outubro, 2014.)

Quando as lesões urticariformes persistem por mais de 24 horas, deve-se suspeitar de um dano vascular subjacente. É necessário fazer uma biópsia da pele para distinguir a vasculite-urticária da urticária, na qual não existe dano evidente aos vasos sanguíneos. Quando o dano vascular está presente, a lesão é denominada *vasculite leucocitoclástica*, a expressão mais grave de reações de hipersensibilidade que acometem os vasos sanguíneos cutâneos.

Infecções ocultas (sinusite, doença da vesícula biliar, infecção por *Helicobacter pylori*, infecções por leveduras, abscessos dentários ou hepatite silenciosa), assim como doenças vasculares do colágeno e tumores, especialmente o linfoma de Hodgkin, também podem causar urticária crônica. A deficiência do inibidor da C1 esterase pode se apresentar como urticária crônica com angioedema. Os testes de alergia são recomendados se o histórico não trouxer nenhuma informação a respeito de reações alérgicas. Se as lesões persistirem por mais de 24 horas, deve-se realizar biópsia para determinar se há vasculite ou mastocitose. Se houver suspeita de infecção, doença vascular do colágeno ou neoplasia, deve ser feita uma avaliação sorológica completa. Embora uma avaliação médica rigorosa possa ajudar o diagnóstico, a causa da urticária pode permanecer incerta. Na ausência de um antígeno conhecido, o estresse costuma ser implicado como a causa de base da urticária idiopática recorrente crônica.

A mastocitose sistêmica (Cap. 255) pode se apresentar como lesões urticariformes e ser acompanhada por sintomas gastrointestinais. Na forma de mastocitose conhecida como *urticária pigmentosa*, ao se friccionar as lesões, produz-se urticária, reação conhecida como *sinal de Darier*. Uma biópsia de pele mostra aumento do número de mastócitos na derme. Triptase sérica e níveis de histamina podem se elevar durante um ataque.

Tratamento

O tratamento da urticária depende de sua gravidade e da duração do processo (Cap. 252). Na urticária leve limitada à pele, os anti-histamínicos tradicionais (difenidramina) ou os novos agentes não sedativos (terfenadina, cetirizina, loratadina)[A1] podem ser administrados por via oral, intermitentemente, conforme necessário (Tabela 440-2). A urticária aguda é frequentemente tratada com difenidramina por via oral. Se a urticária for grave, corticosteroides de curta duração, em doses de até 1 mg/kg, podem ser usados. Na urticária associada à estertoração ou à anafilaxia, a epinefrina, por via subcutânea, ou os corticosteroides IV devem ser administrados imediatamente, assim como o oxigênio. Para urticária crônica que persiste não obstante o uso de anti-histamínicos, a ciclosporina em doses de 3 mg/kg ou mais por 8-16 semanas pode ser útil.[A2] Mais recentemente, observou-se que o omalizumabe, um anticorpo monoclonal anti-IgE, reduz significativamente os sintomas quando administrado em três doses de 150 ou 300 mg a intervalos de quatro semanas em pacientes com urticária crônica moderada a grave.[A3] Encontrar a causa e remover o antígeno causador da urticária crônica é preferível à administração recorrente ou crônica de corticosteroides ou anti-histamínicos.[1] O paciente deve evitar compostos com ácido acetilsalicílico e outras drogas que podem ser agentes etiológicos do processo.

Tabela 440-2

Tratamento de urticária

1. Evitar o agente desencadeante!
2. Medicamentos com base na gravidade
   A. Leve a moderada, urticária aguda
      Anti-histamínicos orais, p. ex., difenidramina (Benadryl®), 10 a 50 mg VO a cada 12 horas, ou hidroxizina, 10 a 25 mg VO a cada 8 horas; não sedativos alternativos incluem a cetirizina (Zyrtec®), 5 a 10 mg, ou loratadina (Claritin®), 10 mg/dia
   B. Urticária grave com angioedema ou sem ele
      Anti-histamínicos, p. ex., difenidramina (Benadryl®), 25 a 50 mg VO a cada 6-8 horas ou 10 a 50 mg IV a cada 2-4 horas, não excedendo 400 mg/24 horas
      Corticosteroides, p. ex., prednisona, 10 a 60 mg VO a cada manhã, com a diminuição da dose ao longo de um período de duas semanas, triancinolona (Kenalog®), 40 mg IM em uma única dose, ou dexametasona, 0,6 a 0,75 mg/m^2/dia IV em doses divididas a cada 6-12 horas, dependendo da gravidade
   C. Anafilaxia
      A — das vias respiratórias (entubação)
      B — Respiração (oxigênio)
      C — Circulação: 1:1.000 IV, solução salina ou epinefrina aquosa parenteral de expansores de volume
      IV corticosteroides (p. ex., metilprednisolona, 125 mg)
      Antagonista da histamina H_1 e H_2 (50 mg de difenidramina e 50 mg de ranitidina)
   D. Urticária idiopática crônica — tratamento de combinação
      Não sedativos anti-histamínicos: cetirizina, 10 mg/dia, ou fexofenadina, 30 a 180 mg duas vezes ao dia, isoladamente ou com o montelucaste, 10 mg/dia, ou antagonistas de H_1 e H_2 (50 mg de difenidramina e 50 mg de ranitidina) e/ou corticosteroides em baixa dose (se inevitável)

IV, Intravenoso; *VO*, via oral.

Farmacodermias

Definição

As drogas têm sido associadas a todos os tipos de padrões de reações cutâneas, de leve e autolimitada a grave e letal. Urticária e erupções exantemáticas são manifestações comuns de reações medicamentosas. Menos comumente vistas são erupções medicamentosas fixas, bolhosas ou reações fototóxicas, liquenoide, pustular, vasculite, assim como a síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Patobiologia

Erupções medicamentosas, que resultam de toxicidade de droga, *overdose*, interações medicamentosas ou produtos do metabolismo, podem ser causadas por mecanismos imunológicos e não imunológicos. Fármacos ou seus metabólitos podem atuar como haptenos e induzir a resposta mediada por células ou humoral. Mecanismos incluem anafilaxia e urticária dependente de IgE e reações citotóxicas, causando trombocitopenia e petéquias resultantes de doença do soro e hipersensibilidade tardia mediada por imunocomplexos, resultando em erupções medicamentosas fixas ou erupções exantemáticas ou síndrome de Stevens-Johnson.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A maioria das farmacodermias consiste em uma reação de hipersensibilidade imediata (urticária) ou tardia (exantemas). As reações imediatas, como prurido, lesões, angioedema e anafilaxia, ocorrem dentro de minutos a poucas horas após a ingestão da droga. Entretanto, a farmacodermia mais comum (Tabela 440-3) é uma reação de hipersensibilidade da célula T manifestada como exantema macular, de coloração rósea-clara a salmão, que aparece cedo, 7-10 dias, ou tardiamente, 14 dias após a primeira administração da droga. As reações de hipersensibilidade tardia podem ser exantemas maculares e/ou papulares, erupções morbiliformes, eritemas anulares ou eritema confluente (Fig. 440-3). Após ocorrer sensibilização a uma determinada droga, a readministração do mesmo fármaco causa uma erupção que geralmente aparece dentro de 24-72 horas. As reações de hipersensibilidade a drogas são geralmente simétricas. Elas caracteristicamente começam na face e tronco superior e, então, progridem para as extremidades inferiores, onde podem se tornar purpúricas. Os exantemas secundários a drogas frequentemente se tornam manchas eritematosas confluentes após vários dias.

Tabela 440-3

Erupções cutâneas de hipersensibilidade tardia a drogas por categoria

EXANTEMA MACULOPAPULAR — QUALQUER MEDICAMENTO PODE PRODUZIR UMA ERUPÇÃO 7-10 DIAS APÓS A PRIMEIRA DOSE

Alopurinol
Antibióticos: penicilina, sulfonamidas
Antiepilépticos: fenitoína, fenobarbital
Anti-hipertensivos: captopril, diuréticos tiazídicos
Contraste: iodo
Sais de ouro
Medicamentos hipoglicêmicos
Meprobamato
Fenotiazinas
Quinina

SÍNDROME DA ERUPÇÃO CUTÂNEA COM EOSINOFILIA E SINTOMAS SISTÊMICOS (DRESS)

Anticonvulsivantes: fenitoína, fenobarbital, valproato, lamotrigina
Antibióticos: sulfonamidas, minociclina, dapsona, ampicilina, etambutol, isoniazida, linezolida, metronidazol, rifampicina, streptomicina, vancomicina
Anti-hipertensivos: anlodipina, captopril
Antidepressivos: bupropiona, fluoxetina
Alopurinol
Celecoxibe
Ibuprofeno
Fenotiazinas

ERUPÇÃO, ERITEMA MULTIFORME, SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON

Sulfonamidas, fenitoína, barbitúricos, carbamazepina, alopurinol, amicacina, fenotiazinas
Necrólise epidérmica tóxica: o mesmo que para eritema multiforme, mas também acetazolamida, ouro, nitrofurantoína, pentazocina, tetraciclina, quinidina

PUSTULOSE GENERALIZADA EXANTEMÁTICA AGUDA

Antibióticos: penicilinas, macrolídeos, cefalosporinas, clindamicina, imipenem, fluoroquinolonas, isoniazida, vancomicina, minociclina, doxiciclina, linezolida
Antimaláricos: cloroquina, hidroxicloroquina
Antifúngicos: terbinafina, nistatina
Anticonvulsivantes: carbamazepina
Bloqueadores do canal de cálcio
Furosemida
Corticosteroides sistêmicos
Inibidores da protease

COLAGENOSE VASCULAR OU REAÇÕES SEMELHANTES AO LÚPUS

Procainamida, hidralazina, fenitoína, penicilamina, trimetadiona, metildopa, carbamazepina, griseofulvina, ácido nalidíxico, contraceptivos orais, propranolol

ERITEMA NODOSO

Contraceptivos orais, penicilina, sulfonamidas, diuréticos, ouro, clonidina, propranolol, opiáceos
Reações medicamentosas fixas: fenolftaleína, barbitúricos, ouro, sulfonamidas, meprobamato, penicilina, tetraciclina, analgésicos

FIGURA 440-3 Reação de hipersensibilidade tardia. A, Reações a medicamentos. B, Eritema acral.

O prurido é o sintoma mais comum. O diagnóstico diferencial das farmacodermias inclui os exantemas virais (Cap. 439), a doença do enxerto *versus* hospedeiro ou erupção de recuperação leucocitária, que se segue ao transplante de medula óssea alogênico, os exantemas eritematosos que acompanham as infecções estreptocócicas [febre escarlatina; (Cap. 290)] ou estafilocócicas [síndrome do choque tóxico; (Cap. 288)] e a apresentação aguda das doenças vasculares do colágeno.[2] Um exantema similar ocorre quando a ampicilina é administrada em pacientes acometidos pela mononucleose infecciosa. A obtenção cuidadosa de um histórico medicamentoso é fundamental no diagnóstico e no tratamento.

Tratamento e prognóstico

Após a administração da droga ser interrompida, as reações tardias de hipersensibilidade resolvem em cerca de uma semana. O tratamento é geralmente de suporte. Os corticosteroides, como creme de triancinolona a 0,01%, aplicado diversas vezes ao dia na área afetada, e os anti-histamínicos dados por via oral, três a quatro vezes ao dia, são eficazes na redução do prurido e no encurtamento do processo.

Síndromes Específicas

Síndrome da erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos

Uma hipersensibilidade à droga especialmente grave, a *síndrome da erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos* (DRESS), é mais frequentemente observada com sulfonamidas e anticonvulsivantes (Fig. 440-4). Essa condição parece ser resultante de uma alteração no metabolismo da droga. Linfócitos T ativados liberam interleucina-5 (IL-5), levando à eosinofilia característica. A DRESS pode ter início tardio, 2-6 semanas após a administração da droga, persistir por mais tempo que as erupções clássicas causadas por drogas e tornar-se generalizada e grave, mesmo quando a administração do agente é interrompida. Ela geralmente começa como uma erupção morbiliforme, que mais tarde evolui para uma erupção pustulosa edematosa com eritrodermia e púrpura. A erupção começa na face, na parte superior do tronco e nas extremidades e mais tarde se torna generalizada.[3] A administração continuada da droga pode causar eritrodermia esfoliativa, necrólise tóxica e hipersensibilidade sistêmica, incluindo hepatite (50%), nefrite (10%) ou linfocitose atípica e linfadenopatia mimetizando mononucleose ou linfoma de células T. Menos comumente observadas são a pneumonite, a miocardite e a pericardite. Com envolvimento visceral, há uma taxa de mortalidade de 10%, geralmente por insuficiência hepática. O passo inicial no manejo é a remoção imediata da droga suspeita. Devem ser iniciados corticoides sistêmicos (p. ex., 1 mg/kg/dia de prednisona oral, descontinuada em 3-6 meses, ou 30 mg/kg/dia de metilprednisolona IV por três dias) o mais cedo possível. Para os pacientes que desenvolvem dermatite esfoliativa, admissão em unidade especializada, como unidade de queimados ou unidade de tratamento intensivo, é muito importante.

FIGURA 440-4 Hipersensibilidade a droga, erupção cutânea causada por fenitoína.

Eritema multiforme, síndrome de stevens-johnson e necrólise epidérmica tóxica

Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica representam um espectro da mesma doença, dos quais o eritema multiforme (Fig. 439-10 no Cap. 439) é o menos grave. A síndrome de Stevens-Johnson é definida como menos de 10% de envolvimento da área de superfície corporal, e a necrólise epidérmica tóxica é definida como mais de 30% de envolvimento da área de superfície corporal. O eritema multiforme, um híbrido de urticária e vasculite, consiste em máculas ou pápulas vermelhas simetricamente distribuídas que evoluem para clássicas lesões alvo ou olho-de-boi com centros profundos vermelhos e bordas urticariformes róseas. Ela é geralmente vista nas infecções por herpes simples e outros vírus de DNA ou nas reações a drogas. A síndrome de Stevens-Johnson é caracterizada por envolvimento mucoso grave com lesões purpúricas. A necrose epidérmica generalizada é observada na necrólise epidérmica tóxica devido à apoptose celular.[4] Os medicamentos estão quase sempre implicados quando a síndrome de Stevens-Johnson ou a necrólise epidérmica tóxica se desenvolve em adultos (Fig. 440-5). As medicações comumente associadas incluem anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), acetaminofeno, alopurinol, fenitoína e medicamentos à base de sulfa. Alterações no metabolismo de

drogas (isto é, acetiladores lentos de sulfonamidas) estão frequentemente implicadas. Necrose de queratinócitos ou apoptose celular de espessura total levam a separação na junção dermoepidérmica.

FIGURA 440-5 Necrólise epidérmica tóxica. A, Aparência clínica. B, *Close-up* da aparência das camadas epidérmicas.

Cada uma dessas doenças pode ter início como reação a droga morbiliforme e então progredir. Os sintomas incluem febre, dor intensa, ou, às vezes, astenia. A afecção pode progredir rapidamente, de modo que é importante determinar e interromper o agente causador imediatamente. A superinfecção e os desequilíbrios de líquidos e eletrólitos podem levar à morte em 5% dos casos de síndrome de Stevens-Johnson e em 30% dos casos de necrólise epidérmica tóxica.

O manejo inclui tratamento de suporte, como reposição de líquidos e eletrólitos, transferência para unidade de queimados e avaliação oftalmológica. O uso de corticoides na síndrome de Stevens-Johnson e na necrólise epidérmica tóxica permanece controverso. Na síndrome de Stevens-Johnson, corticoides (p. ex., 60 mg de metilprednisolona IV a cada seis horas ou 1 a 2 mg/kg para um curso curto) são usados com frequência e podem diminuir a duração da febre e retardar a erupção. No entanto, na necrólise epidérmica tóxica, estudos retrospectivos sugerem que os corticoides podem aumentar a mortalidade. Imunoglobulina IV ou inibidores do fator de necrose tumoral-α, como o infliximabe, podem reduzir a gravidade da necrólise epidérmica tóxica, mas ainda não foram feitos estudos randomizados controlados até o momento.

Vasculite leucocitoclástica

As reações graves a drogas também podem se apresentar como vasculite, erupções neutrofílicas e ulcerações. A vasculite é categorizada pelo tamanho do vaso envolvido e a natureza da reação celular e dos complexos imunes. A vasculite leucocitoclástica, que é a forma mais comum de reação vasculítica cutânea a drogas, manifesta-se como púrpura palpável, geralmente nas extremidades inferiores (Figs. 439-4 e 439-5 no Cap. 439).[5]

Reações neutrofílicas a drogas

As reações neutrofílicas a drogas incluem os iododermas, bromodermas, pustulose exantematosa aguda generalizada e foliculite acneiforme. A síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda; ver adiante) também pode estar relacionada a drogas. Inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico e inibidores da proteína quinase podem causar erupção acneiforme facial ou no tórax que está associada a drogas (Fig. 440-6).

FIGURA 440-6 Receptor do fator de crescimento epidérmico inibidor de erupção cutânea associada.

Pustulose generalizada exantemática aguda é caracterizada por numerosas (> 100) e pequenas pústulas subcórneas (< 5 mm), não foliculares, que surgem na pele eritematosa, frequentemente começando nas dobras cutâneas ou na face. A febre alta e a neutrofilia periférica podem preceder ou acompanhar a erupção. As pústulas são estéreis, persistem por 5-10 dias e depois descamam. Elas geralmente aparecem menos de dois dias após a administração da droga causadora. Noventa por cento dos casos devem-se a drogas, mais comumente os antibióticos β-lactâmicos, macrolídeos e bloqueadores do canal de cálcio. A síndrome também tem sido chamada de erupção pustulosa a drogas, psoríase pustulosa após a retirada de corticosteroide e pustuloderma tóxico. Quando grave, pode ser confundida com a necrólise epidérmica tóxica, mas a taxa de mortalidade é de apenas 1% a 2%. Os testes epicutâneos são frequentemente positivos.

Erupções fixas por drogas

Uma reação fixa por drogas aparece no mesmo local de uma a duas semanas após a primeira exposição do medicamento e dentro de 24 horas de exposição repetida. Lábios, mãos, pés, face e genitália são mais comumente envolvidos. As lesões podem começar como eritema e tornar-se acinzentadas ou violáceas. Trimetoprima-sulfametoxazol, AINEs, tetraciclinas, pseudoefedrina e a fenilpropanolamina são causas comuns.

Reações de fotossensibilidade e de interrupção do tratamento

A luz pode combinar-se às drogas (Tabela 440-4) para produzir reações de fotossensibilidade, que podem ser bastante graves e se assemelharem a queimaduras solares. Radiação ultravioleta interage com uma droga ou seu metabólito para a geração de espécies reativas de oxigênio, levando a dano celular. Tetraciclinas, sulfas, AINEs e fluoroquinolonas são frequentemente implicados na fotossensibilidade. As drogas fotossensibilizantes podem exacerbar o lúpus eritematoso (Cap. 266) ou a porfiria cutânea tardia (Cap. 210).

Tabela 440-4

Medicamentos associados a sensibilidade ao sol

FOTOTÓXICOS	FOTOALÉRGICOS
Clorpromazina	Clorotiazida
Hidralazina	Griseofulvina
Levaquin	Medicamentos hipoglicêmicos
Procainamida	Prometazina
Psoralenos	
Porfirinas	
Sulfonamidas	
Tetraciclinas	
Diuréticos tiazídicos	

Dermatite de contato

A dermatite de contato alérgica é uma reação de hipersensibilidade tardia mediada por células T após a aplicação tópica de drogas ou exposição à hera venenosa, ao carvalho e ao sumagre. Ela se manifesta por eritema e microvesiculação e pode se alastrar além da área de aplicação (reação de ide). Os sensibilizantes de contato comuns incluem Neosporin® (polimixina B, neomicina e bacitracina), bacitracina, difenidramina, doxepina, lidocaína, lanolina, mercúrio, hena, etil-cianoacrilato (adesivo de cílios), níquel, tinturas de cabelo, látex e ácido *p*-aminobenzoico.

Pápulas benignas, nódulos e tumores

A pele é um órgão heterogêneo, composto por epiderme, derme, compartimentos subcutâneos e vasos sanguíneos. A pele abriga várias células migratórias (Cap. 435), e todas elas podem originar tumores benignos e malignos. As lesões que se originam na epiderme são normalmente consideradas pápulas (verrugas, hiperplasia sebácea) ou placas (psoríase, doença de Bowen). Nódulos são lesões mais profundas, que podem ser dolorosos ou assintomáticos, únicos ou múltiplos, e se rompem formando úlceras. Os nódulos são classificados como inflamatórios (granulomas, vasculites ou paniculites), infecciosos, vasculares ou metabólicos; eles podem ser tumores, benignos ou malignos, que surgem a partir de células da pele ou células migrantes (Tabela 440-5). Os nódulos menores e simétricos têm maior probabilidade de ser benignos do que as lesões que crescem rapidamente, que são maiores ou invadem o tecido circunjacente. Qualquer lesão que mude rapidamente deve ser investigada por meio de uma biópsia excisional no nível do tecido adiposo e enviada para histologia, assim como para culturas bacterianas, fúngicas e acidorresistência.

Tabela 440-5

Nódulos e tumores da pele

Tumores e nódulos benignos, não pigmentados
- Epidérmicos: verrugas, acrocórdones, tricolemomas, hiperplasia sebácea
- Anexiais: cistos epidérmicos, siringomas, cistos foliculares, pilomatricoma, apócrinos ou adenomas écrinos
- Dérmicos e subcutâneos: lipomas, angiolipomas, neurofibromas, leiomiomas

Tumores e nódulos benignos, pigmentados
- Epidérmicos: queratoses seborreicas
- Nevos compostos melanocíticos (nevos juncionais são planos)
- Nevo de Spitz
- Nevo azul
- Dermatofibromas

Tumores e nódulos malignos, não pigmentados
- Carcinoma basocelular (nodular, superficial, morfeaforme, pigmentado)
- Carcinoma de células escamosas (queratose actínica, doença de Bowen, queratoacantomas)
- Linfomas cutâneos de células T e de células B
- Melanomas amelanóticos
- Carcinomas de células de Merkel
- Carcinomas anexiais de glândulas sebáceas e apócrinas

Tumores e nódulos malignos pigmentados
- Carcinoma basocelular pigmentado
- Melanoma maligno: *in situ*, disseminação superficial, nodulares, lentiginosos acrais
- Dermatofibrossarcoma protuberante

Nódulos inflamatórios sobre as articulações
- Pápulas de Gottron inflamatórias (dermatomiosite)
- Tofos gotosos
- Nódulos de Heberden (osteoartrite)
- Retículo-histiocitose multicêntrica (síndrome paraneoplásica)
- Nódulos reumatoides
- Granuloma anular

Nódulos inflamatórios das extremidades inferiores
- Paniculite
- Vasculite: periarterite nodosa

Nódulos metabólicos da pele
- Amiloidose
- Tofos gotosos
- Xantomas, xantogranuloma necrobiótico
- Xantelasma

Lesões vasculares
- Benignas: nevo *flammeus*, angioqueratomas, hemangiomas aranha, hemangiomas capilares, hemangiomas cavernosos, *blue rubber bleb nevi* (nevos em bolha de borracha azul), granulomas piogênicos
- Malignas: sarcoma de Kaposi, angiossarcoma

Tumores Epidérmicos Benignos

A camada superior da pele é a epiderme, composta de queratinócitos que sofrem apoptose para formar o estrato córneo. Melanócitos, células de Langerhans e células inflamatórias podem entrar na epiderme. As células-tronco epidérmicas formam os órgãos anexos, como os folículos pilosos e glândulas sebáceas, écrinas e apócrinas que podem dar origem a tumores.

Queratoses actínicas

As queratoses actínicas são rosa, de máculas escamosas compostas de queratinócitos e são precursoras do carcinoma espinocelular superficial (doença de Bowen) ou carcinomas espinocelulares invasivos (Cap. 203). As queratoses actínicas têm de 0,1 a 1,0 cm de largura, e são encontradas nas áreas expostas ao sol, como as mãos, antebraços, face e couro cabeludo (Fig. 440-7). As lesões com endurecimento, crostas espessas, ulceração ou dor são retiradas por biópsia para exclusão do diagnóstico de carcinoma espinocelular invasivo. Em estudos randomizados, gel de ingenol mebutato (autoaplicado em um campo contíguo de 25 cm^2 uma vez ao dia por três dias consecutivos para lesões no rosto ou couro cabeludo ou por dois dias consecutivos para o tronco ou extremidades) levou à eliminação completa em 42% dos pacientes tratados *versus* 4% dos participantes do controle na face e couro cabeludo e 34% *versus* 5% para o tronco e extremidades.[A4] As queratoses actínicas também podem ser tratadas com crioterapia e retinoides tópicos, fluorouracil ou imiquimod. Para tratar e prevenir as queratoses actínicas, as áreas fotoexpostas podem ser tratadas topicamente com 5-fluorouracil em creme (5%), aplicado diariamente por duas semanas, ou duas vezes por semana, por oito semanas.

FIGURA 440-7 Queratoses actínicas.

Queratoses seborreicas

Nas queratoses seborreicas pápulas verrucosas ou *stuck-on* epidérmicas de várias cores são comuns (Fig. 440-8). Elas são geralmente observadas com o avanço da idade, mas podem ocorrer subitamente (sinal de Leser-Trélat) em associação com malignidade interna. As queratoses seborreicas são compostas de um clone isolado de queratinócitos e herdadas como um traço autossômico dominante. Queratoses seborreicas apresentam mutações FGFR3, PIK3CA, KRAS, EGFR, HRAS e AKT, mas permanecem clinicamente benignas. Sua superfície pode ser friável, e as lesões podem ser removidas. As queratoses seborreicas poupam as palmas, plantas e superfícies mucosas. Apesar de benignas, as queratoses seborreicas devem ser distinguidas dos nevos melanocíticos, do melanoma e do carcinoma basocelular pigmentado, geralmente pela presença de cistos córneos amarelos ou brancos em sua superfície, mais bem visualizados com a dermatoscopia.

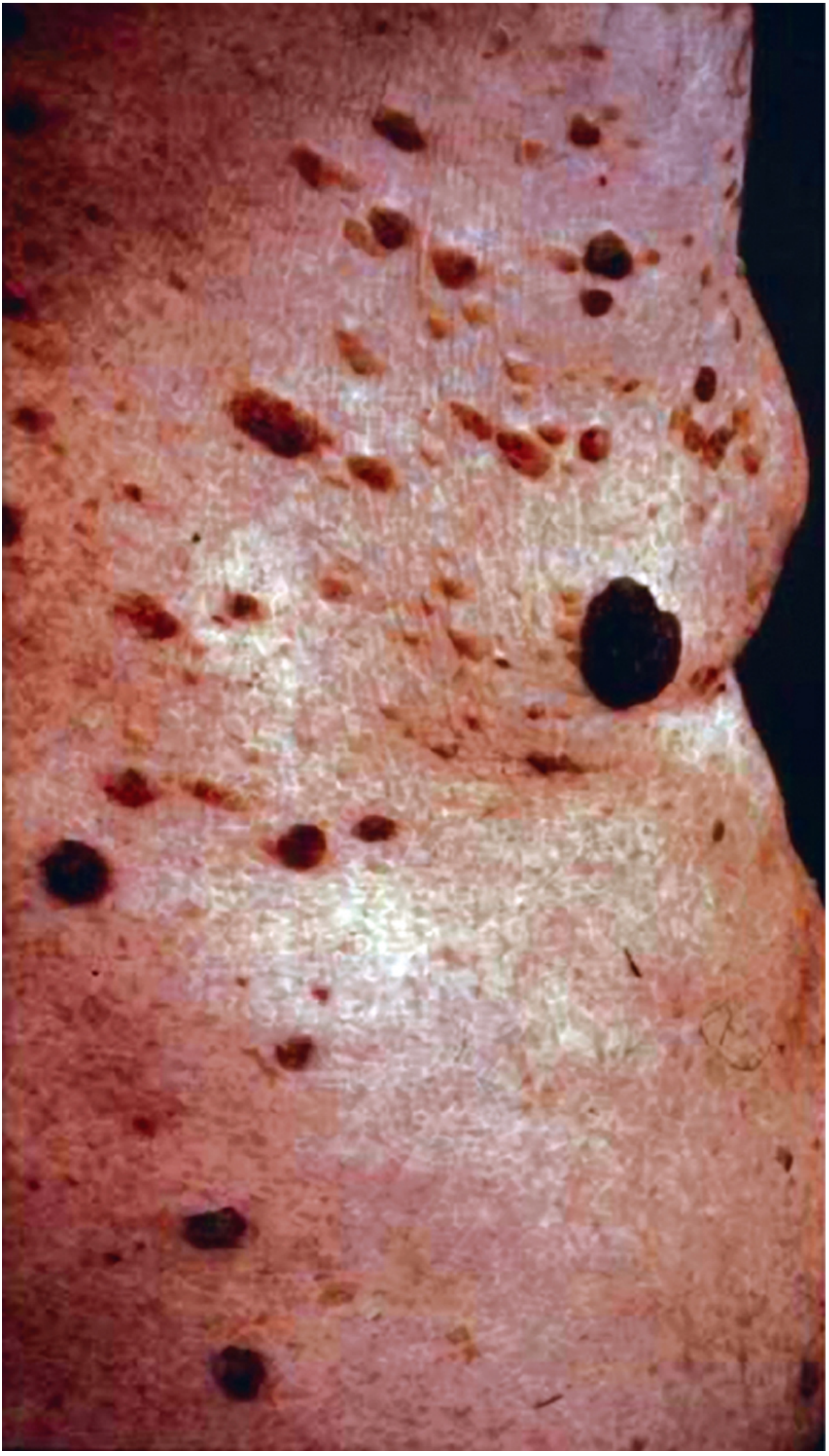

FIGURA 440-8 Queratoses seborreicas.

Lesões verrucosas

Pápulas epidérmicas incluem as verrugas comuns (Fig. 439-2 no Cap. 439) causadas pelo papilomavírus humano (HPV). O HPV pode também ser detectado em carcinomas espinocelulares que se originam nos dedos, e no queratoacantoma, que são de baixo grau, bem demarcados, em forma de pápulas de domo ou nódulos que crescem rapidamente e involuem espontaneamente em 6-8 semanas. Acrodermatite verruciforme é caracterizada por múltiplas verrugas com o aparecimento de queratoses seborreicas nas extremidades dorsais e dá origem a carcinomas de células escamosas. O molusco contagioso (Cap. 439) (Fig. 440-9), causado por um vírus de DNA, são pápulas pequenas, brilhantes, em forma de domo, de 1 a 5 mm de diâmetro, com uma depressão central. As lesões de molusco contagioso são comuns em crianças e pacientes imunocomprometidos. O tratamento com inibidores anticâncer BRAF pode causar pápulas verrucosas, queratoacantomas e queratose pilar eruptiva.

FIGURA 440-9 Molusco contagioso.

A síndrome de Cowden (Cap. 193), causada por mutações no gene *PTEN*, é associada com pápulas verrucosas (tricolemomas; Fig. 440-10), nas gengivas e na língua, pápulas fibrosas e hamartomas múltiplos acometendo as mamas, a tireoide, os intestinos, os ovários e o cerebelo.

FIGURA 440-10 Síndrome de Cowden: gengivas de superfície pavimentada por pedras arredondadas (*cobblestone*) *(à esquerda)* e *tricholemmoma (à direita)*.

Tumores dos anexos cutâneos

Tumores anexiais surgem de folículos pilosos ou glândulas e são comumente encontrados na face ou no couro cabeludo. Tricoepiteliomas lembram carcinomas basocelulares. Hiperplasia sebácea é composta de pequenas pápulas, com uma depressão central. Os tumores dos anexos de origem sebácea, incluindo adenomas sebáceos, carcinomas sebáceos, também podem ser encontrados na face, onde podem ser marcadores da síndrome de Muir-Torre, de câncer de mama e de cólon familiar. Os cistos epidérmicos ou sebáceos, encontrados na acne ou como nódulos isolados e firmes com um poro central, são preenchidos por sebo ou queratina. A

presença de tumores epidermoides no couro cabeludo de um paciente com histórico familiar de câncer de cólon auxilia o estabelecimento do diagnóstico da síndrome de Gardner (Cap. 193).[6]

Dermatofibromas e colagenomas

Os fibroblastos são as células residentes da derme responsáveis pela produção de colágeno, elastina e mucopolissacarídeos. O acúmulo desses produtos leva à esclerose e à formação de pápulas ou nódulos. Fibroblastos em pequenas e densas aglomerações formam pápulas marrons ou bege, conhecidas como dermatofibromas. Os dermatofibromas são cicatrizes hipertróficas comumente encontradas nos membros e se formam após picadas de insetos ou traumas. Eles são pápulas firmes e bem demarcadas, e, quando pressionadas lateralmente, a borda do nódulo se retrai. Os dermatofibromas podem ser tratados; no entanto, as cicatrizes podem se tornar maiores. Seu correspondente maligno é o dermatofibrossarcoma protuberante, um tumor pobremente delimitado e rapidamente expansivo, maligno. Eritema ou hiperpigmentação sobrejacentes são frequentemente encontrados.

Alguns indivíduos apresentam formação de cicatrizes mais pronunciadas e hipertróficas, conhecidas como queloides, com padrão de herança autossômico dominante ou autossômico recessivo. Os queloides, que têm aparência firme e brilhosa, resultam de uma produção excessiva de colágeno. São comuns principalmente na parte anterior do tronco, pescoço e lóbulos das orelhas, podendo ser necessário tratamento antineoplásico, como interferon-α 2b, mitomicina C, bleomicina e 5-fluorouracil (Cap. 179) e tratamento a *laser*.[7]

Os colagenomas e os tumores elásticos associados ao surgimento de pápulas pequenas, brancas ou amareladas, são encontrados na pele e nos ossos de pacientes com a síndrome de Buschke-Ollendorff. *O pseudoxantoma elástico* (Cap. 260), uma doença autossômica recessiva, geralmente se apresenta como placas cutâneas amareladas no pescoço ou nas fossas antecubitais devido ao dano ao tecido elástico. Os cistos mucinosos são nódulos cinza, brilhantes, bem demarcados e ovais, que geralmente se originam nas mucosas ou nos dedos, onde podem estar conectados ao espaço articular subjacente.

Tumores de células da crista neural

Tumores benignos na derme que surgem das células da crista neural incluem neurofibromas (pápulas moles e cor da pele; Fig. 440-11), os schwanomas (tumores moles ou placas subcutâneas maiores; Fig. 440-12) e lesões melanocíticas. Embora possam ocorrer neurofibromas solitários, as lesões múltiplas associadas à presença de manchas café com leite (máculas de bronzeado) ou efélides nas axilas (sinal de Crowe) são diagnóstico de neurofibromatose de tipo I, uma doença autossômica dominante causada por mutações na neurofibromina (Cap. 417). Os schwanomas podem se tornar malignos e apresentar-se como nódulos dérmicos. Carcinoma de células de Merkel, que é um carcinoma neuroendócrino da pele, é um tumor particularmente agressivo de células pequenas, originário das terminações nervosas cutâneas ou dos corpúsculos de Meissner. O poliomavírus é associado ao desenvolvimento de carcinoma de células de Merkel.[8] Carcinoma de células de Merkel pode se apresentar como uma pápula solitária, rósea a púrpura, em forma de cúpula na cabeça ou no pescoço (Fig. 440-13). É recomendada a biópsia de linfonodo sentinela em todos os pacientes com carcinoma de células de Merkel primário. O tratamento requer a excisão completa da lesão, radioterapia e, frequentemente, quimioterapia, pois o câncer tende a recorrer e metastatizar.

FIGURA 440-11 Neurofibromatose com manchas café com leite e neurofibromas.

FIGURA 440-12 Schwannoma.

FIGURA 440-13 Tumor da célula de Merkel.

Lesões Melanocíticas

Os sinais, ou nevos melanocíticos benignos, são pequenos ninhos melanocíticos adquiridos durante a infância e o início da vida adulta estimulados pela exposição ao sol. Nevos são benignos e compostos de melanócitos (Cap. 203). Tendem a regredir com a idade e podem mudar de cor durante a gravidez. Os nevos melanocíticos benignos são formados por ninhos de melanócitos localizados na junção dermoepidérmica (nevos juncionais), na derme (nevos intradérmicos) ou em ambos os

compartimentos (nevos compostos). A aparência depende do tipo e da idade da lesão. Os nervos juncionais (Fig. 440-14) são pequenos, achatados e marrom-claros ou escuros. Os nevos intradérmicos são pápulas moles, de cor semelhante à pele ou rosada, bordas regulares e superfície lisa. Nevos compostos são pápulas globosas com pigmentação amarronzada. Os nevos azuis (Fig. 440-15) são planos, azul-acinzentados e regulares. Os nevos congênitos pequenos apresentam coloração marrom-clara, e os nevos displásicos (Fig. 440-16) apresentam cores variadas e podem se transformar em melanoma. Mais de dez nevos grandes, atípicos, com bordas irregulares e cores conferem maior risco de desenvolvimento de melanoma, especialmente com um histórico familiar positivo. Outros fatores de risco reconhecidos para o desenvolvimento de melanomas incluem a presença de mais de 50 nevos pequenos, cabelos loiros ou ruivos, ou pele clara que se queima facilmente, além de um histórico de queimaduras solares, com formação de bolhas, durante a infância. Os pacientes com maior risco de melanoma devem ter acompanhamento, e os exames cutâneos devem ser regulares.

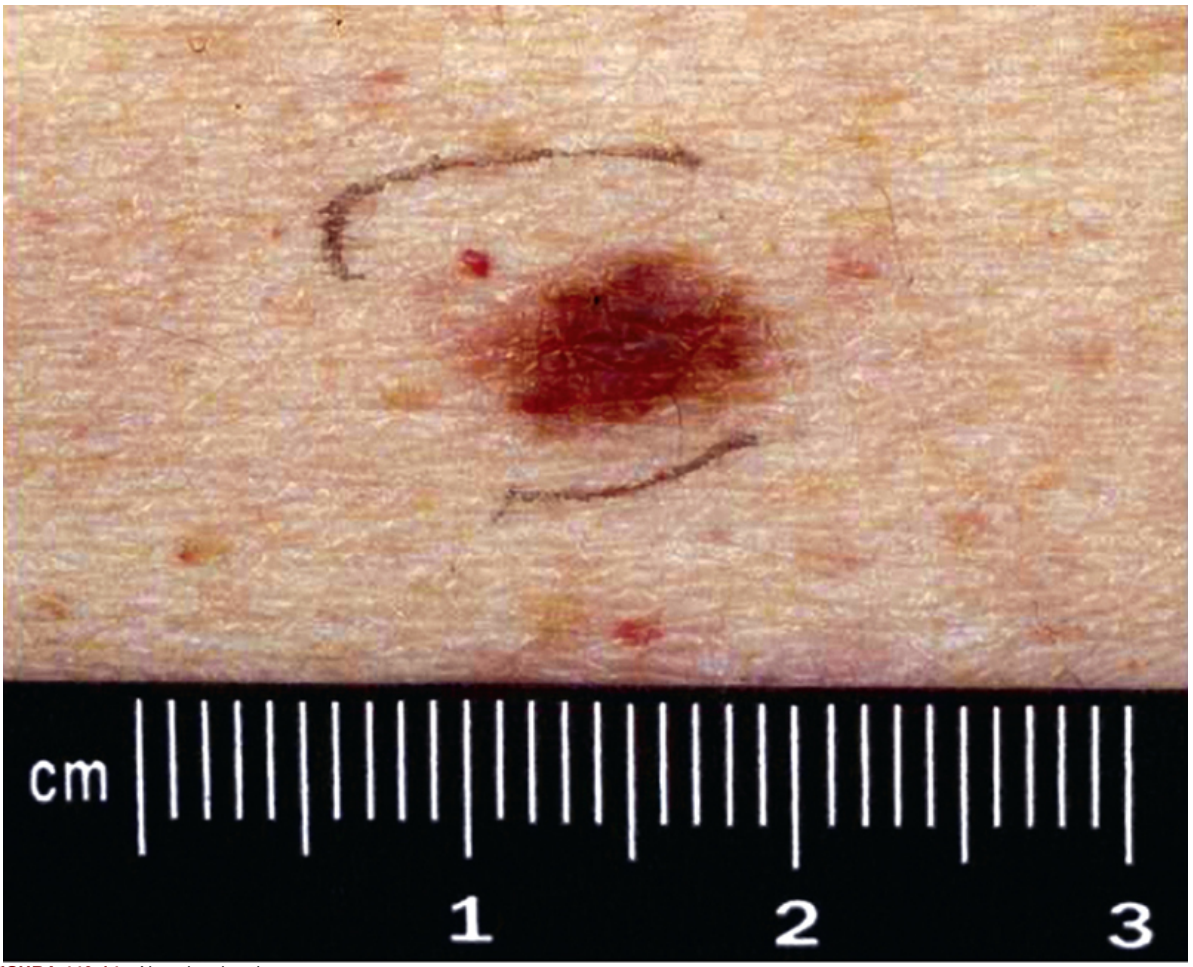

FIGURA 440-14 Nevo juncional.

FIGURA 440-15 Nevo azul benigno.

FIGURA 440-16 Síndrome do nevo displásico.

Histiocitose de Células de Langerhans

Fazem parte do sistema imune da pele as células que têm antígeno: as células de Langerhans, as células dendríticas dérmicas e os linfócitos T nativos da pele. A proliferação de células de Langerhans é chamada de histiocitose. A histiocitose X da infância manifesta-se como uma dermatite seborreica grave do couro cabeludo e da área glútea, acompanhada por púrpura, e pode levar ao desenvolvimento da síndrome hemofagocítica. Nos adultos, as lesões são observadas nas áreas intertriginosas (Fig. 440-17). Os pacientes com histiocitose de células não Langerhans apresentam envolvimento ósseo lítico (granulomas eosinofílicos) ou diabetes insípido (síndrome de Hand-Schüller-Christian).

FIGURA 440-17 Histiocitose X.

Lesões Vasculares

Hemangiomas

Os hemangiomas capilares benignos são pápulas vermelho-cereja brilhantes ou roxas, geralmente com menos de 5 mm de diâmetro. Aparecem no tronco com o avanço da idade e podem ser numerosos (Fig. 440-18). Os granulomas piogênicos podem lembrar os hemangiomas, mas contêm leucócitos polimorfonucleares, são friáveis e sangram facilmente. Múltiplos granulomas piogênicos são vistos em angiomatose bacilar infecciosa em hospedeiros imunocomprometidos (Cap. 315). Os hemangiomas em morango ou cavernosos podem aparecer no período neonatal como tumores vasculares de rápido crescimento; antes de regredir, estes tumores podem obstruir os olhos ou a faringe. Propranolol, 2 mg/kg/dia, dividido em duas ou três doses por duração variável pode diminuir o volume, cor e elevação do hemangioma em crianças com menos de cinco anos de idade.[A5] Corticoides, interferon ou fatores antiangiogênicos também podem ser usados para tratar essas lesões caso o propranolol não seja eficaz. Os hemangiomas cavernosos são mais profundos e apresentam menor probabilidade de resolução do que as lesões menores. Quando associados ao consumo de plaquetas, ocorre a síndrome de Kasabach-Merritt (Cap. 171).

FIGURA 440-18 Hemangioma capilar benigno.

Sarcoma de kaposi

O sarcoma de Kaposi (Cap. 392) é uma angiomatose disseminada que surge a partir de IL-8 viral produzido por herpes-vírus 8. As lesões são simétricas, roxas, vermelhas, cinza ou manchas marrons, pápulas, nódulos ou úlceras (Fig. 440-19). O acometimento das mucosas é mais comum quando a doença é avançada. O sarcoma de Kaposi em adultos jovens africanos, ou associado à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), costuma apresentar uma progressão mais agressiva do que a doença observada em idosos na região do Mediterrâneo, que tende a ser indolente e restrita aos membros inferiores. O tratamento da doença do HIV com antirretroviral altamente ativo tem sido relacionado à diminuição na incidência e na gravidade do sarcoma de Kaposi. Os angiossarcomas são nódulos tumorais vasculares malignos, violáceos ou avermelhados, mais comuns nos indivíduos idosos ou nos membros de pacientes acometidos pelo linfedema crônico.[9] Para ajudar a distinguir os angiossarcomas cutâneos dos simuladores histológicos benignos, a coloração imuno-histoquímica para ERG, um fator de transcrição da família Ets, é um marcador sensível e específico para diferenciação endotelial.

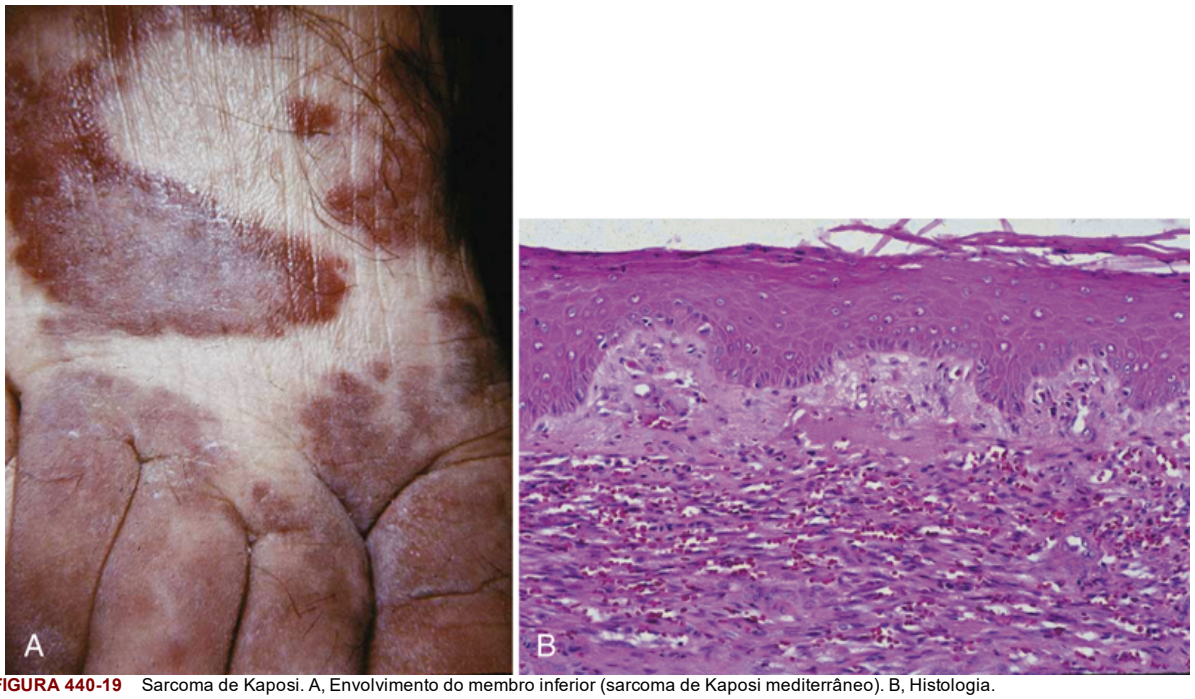

FIGURA 440-19 Sarcoma de Kaposi. A, Envolvimento do membro inferior (sarcoma de Kaposi mediterrâneo). B, Histologia.

Pápulas e Tumores Inflamatórios e Hematopoéticos

As doenças inflamatórias da pele envolvem os vasos superficiais ou por via dérmica ou tecido subcutâneo. As infiltrações inflamatórias podem ser de natureza mista ou restrita. Linfócitos, leucócitos polimorfonucleares, histiócitos, eosinófilos e plasmócitos são os componentes mais comuns das reações inflamatórias. Doenças hematológicas malignas podem apresentar lesões cutâneas secundárias, incluindo manchas, nódulos, pápulas ou lesões vasculíticas. Os linfócitos T podem originar linfomas cutâneos de células T $CD4^+$. Na micose fungoide (Cap. 185), as lesões são pleomórficas róseas, manchas brancas ou acastanhadas ou placas, alopecia, ou eritrodermia difusa com acometimento sanguíneo (síndrome de Sézary). *Patch* precoce ou placa de micose fungoide é indistinguível da dermatite eczematosa crônica ou da psoriasiforme. Tumores ocorrem tardiamente na micose fungoide e podem se transformar em um fenótipo de linfoma de grandes células, com ou sem expressão de CD30. Os linfomas cutâneos periféricos de células T podem também surgir no tecido subcutâneo, como lesões paniculíticas. A papulose linfomatoide é caracterizada por surtos de pápulas com regressão espontânea, de coloração do vermelho ao rosa, com achados histológicos semelhantes àqueles do linfoma anaplásico de grandes células (Cap. 185), incluindo a expressão do antígeno CD30. Clinicamente, a papulose linfomatoide apresenta-se com pápulas de regressão espontânea; linfomas anaplásicos de células T $CD3^+$ podem-se apresentar como tumores, e os pacientes com micose fungoide $CD30^+$ transformada inicialmente apresentam doença em estágio de mácula ou placa antes de desenvolverem tumores. O tratamento da papulose linfomatoide consiste em corticoides tópicos, metotrexato ou bexaroteno. Para o linfoma anaplásico de células T $CD30^+$, as opções terapêuticas incluem radioterapia, metotrexato, bexaroteno, brentuximabe vedotin e quimioterapia (Cap. 185). Linfomas de células T *natural killer*, linfomas imunoblásticos e tumores de células dendríticas plasmocitoides aparecem como nódulos dérmicos amarronzados a violeta, geralmente com púrpura.

Os linfomas cutâneos de células B apresentam-se como pápulas ou tumores rosados, infiltrados, brilhosos e cupuliformes. Enquanto o linfoma folicular de células B comumente se localiza na face, couro cabeludo ou parte superior das costas, os tumores de células B associados à mucosa são mais comuns no tronco. Com exceção do linfoma B de grandes células, os linfomas cutâneos de células B folicular e MALT (do inglês, tecido linfoide associado à mucosa) são indolentes. Linfomas cutâneos MALT (Fig. 440-20) têm sido associados à infecção por *Borrelia* spp. (Cap. 321), infecção por *Helycobacter pilori* e inflamação crônica.[10] Os plasmocitomas podem se originar na pele, nos ossos, associados ao mieloma múltiplo (Cap. 187) ou independentes. A hematopoese extramedular ou a endometriose podem estar associadas ao aparecimento de nódulos vermelhos ou marrons na derme.

FIGURA 440-20 Linfoma MALT (tecido linfoide associado à mucosa) cutâneo.

Doenças Granulomatosas

A sarcoidose é um processo inflamatório granulomatoso que se manifesta como ictiose, pápulas, placas ou tumores com cor de geleia de maçã (Fig. 440-21). Os pacientes com hanseníase lepromatosa também podem apresentar placas ou tumores histiocíticos (Fig. 440-22); o tratamento da hanseníase pode induzir uma reação inflamatória, denominada eritema nodoso hansênico. A micose fungoide granulomatosa, que é uma variante de linfoma cutâneo de células T, é difícil de diagnosticar e tratar. Uma inflamação granulomatosa dentro da derme pode alterar o colágeno, como é observado no granuloma anular (lesões em forma de anel, róseas ou vermelhas, infiltradas, frequentes nas mãos ou nos cotovelos), nos nódulos reumatoides, que ocorrem nas faces extensoras dos braços, e na necrobiose lipoídica na pele dos indivíduos diabéticos. Essas três lesões são frequentemente acompanhadas por depósitos de fibrina, localizados dentro dos vasos sanguíneos dérmicos. A retículo-histiocitose multicêntrica é uma síndrome paraneoplásica rara, na qual os nódulos histiocíticos se formam sobre as articulações e são associados à artrite.

FIGURA 440-21 Sarcoidose cutânea.

FIGURA 440-22 Fácies leonina associada com hanseníase lepromatosa.

Lesões e Nódulos Cutâneos Inflamatórios

Os nódulos cutâneos inflamatórios originam-se de vasos sanguíneos inflamados (vasculite) ou do tecido adiposo (paniculite). Ambos podem surgir em resposta à infecção subjacente ou à estimulação antigênica, dado o influxo de células inflamatórias. A vasculite é categorizada ainda pelo tamanho dos vasos e pelos complexos imunes circulantes. O acometimento dos vasos sanguíneos leva ao extravasamento de hemácias e ao desenvolvimento de púrpura (lesões não evanescentes vermelhas ou violáceas; Cap. 270).

A síndrome de Sweet, também conhecida como dermatose neutrofílica febril (Fig. 440-23), é acompanhada de febre, leucocitose e placas cutâneas avermelhadas e dolorosas. Alguns pacientes também apresentam artralgia. A biópsia mostra camadas de leucócitos preenchendo a derme superior na ausência de infecção. Pode ser idiopática, induzida por drogas ou associada a doença subjacente, normalmente a uma infecção estreptocócica subjacente, leucemia mieloide aguda, outras malignidades, doença inflamatória intestinal ou artrite reumatoide.[11] O uso de fatores de crescimento hematopoético também pode precipitar a síndrome de Sweet. A síndrome de Sweet, mas não o eritema elevado diutino, é altamente responsiva a corticoides (1 a 2 mg/kg/dia de prednisona oral, descontinuada gradualmente de seis semanas a três meses) ou indometacina (150 mg por dia por uma semana; depois 100 mg por dia por duas semanas), mas a dapsona oral (100 a 200 mg/dia) pode melhorar ambas as doenças.

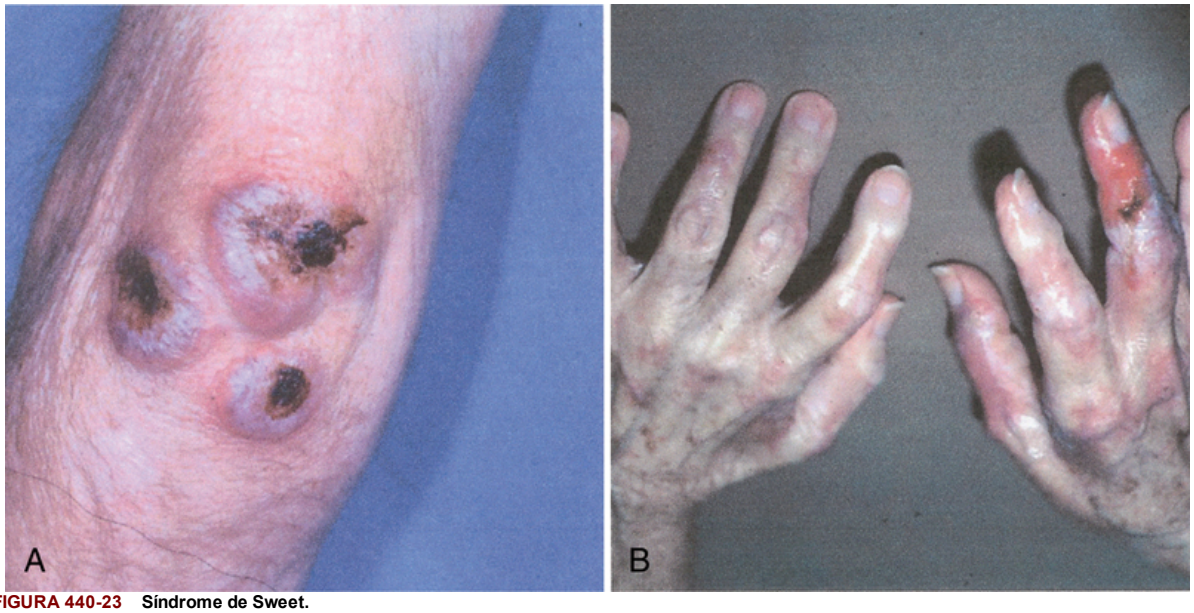

FIGURA 440-23 Síndrome de Sweet.
A e **B,** Síndrome de Sweet em pacientes com leucemia.

O eritema *elevatum diutinum* apresenta-se como nódulos ou pápulas, múltiplos, infiltrados, de coloração rósea ou amarelada a vermelha e violácea, que podem ser dolorosos ou assintomáticos. As lesões podem coalescer, formando lesões policíclicas de aparência similar à do granuloma anular encontrado no dorso das mãos ou nas superfícies extensoras. O eritema *elevatum diutinum* está associado a infecções do trato respiratório superior (especialmente as causadas por *Streptococcus* spp.), infecção pelo HIV e doença inflamatória intestinal. Clinicamente, as lesões são parecidas com a síndrome de Sweet, mas a histopatologia subjacente (uma vasculite necrotizante com neutrófilos e hialinização dos vasos) pode ser distinguida dos neutrófilos vistos na derme superior na biópsia da síndrome de Sweet.

Poliarterite Nodosa e Paniculite

A poliarterite nodosa (Cap. 270) surge em grandes arteríolas e pode estar associada a infecção pelo vírus da hepatite C, aneurismas mesentéricos, crioglobulinemia, ulceração cutânea e livedo reticular. A poliarterite nodosa difere da vasculite leucocitoclástica dos pequenos vasos, que se apresenta como áreas menores (de uns poucos milímetros) de púrpura.

No cenário clínico, a *paniculite* é mais comum do que a vasculite nodular. O diagnóstico diferencial da vasculite *versus* paniculite septal ou lobular requer biópsia excisional, incluindo tecido adiposo, e a realização de culturas e colorações apropriadas.

O eritema nodoso (Fig. 440-24) é uma paniculite septal caracterizada por nódulos dolorosos de 1 a 2 cm de diâmetro com epiderme quente e sobrejacente, rosa. Aparecem em surtos nos membros. Uma infiltração inflamatória perivascular é apresentada ao redor dos pequenos vasos intralobulares, sem vasculite. O eritema nodoso surge muitas vezes em resposta à sarcoidose (Cap. 95), infecções diversas, doença inflamatória intestinal ou uso de drogas e menos comumente em pacientes com pancreatite induzida por azatioprina ou cirrose biliar primária. No entanto, a causa subjacente com frequência permanece desconhecida (Tabela 440-6).

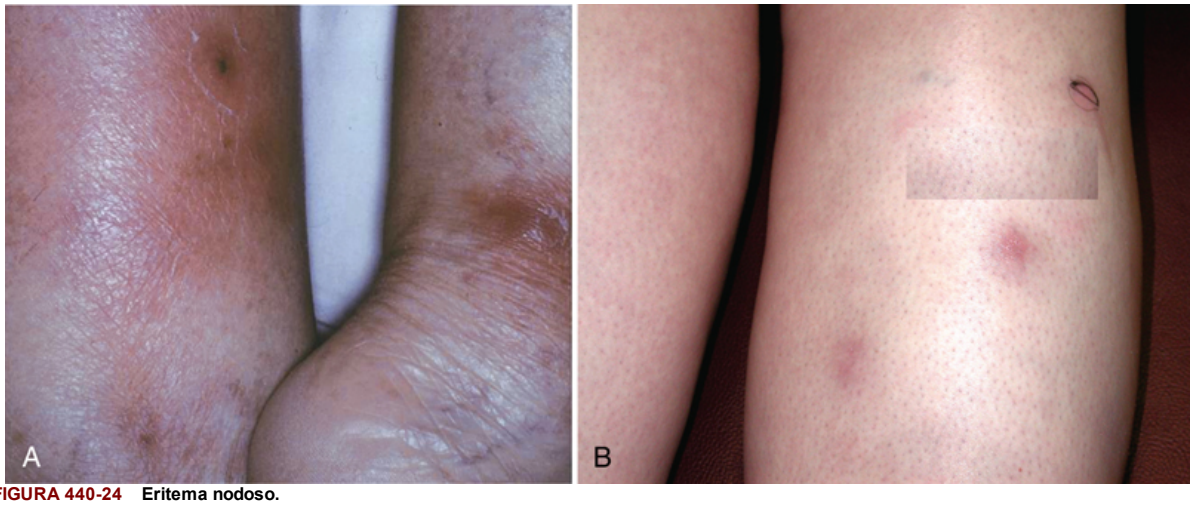

FIGURA 440-24 Eritema nodoso.
A e **B,** Eritema nodoso e paniculite septal das extremidades inferiores.

Tabela 440-6

Fatores desencadeantes associados a eritema nodoso

Infecções
Bacterianas: *Streptococcus* spp., tuberculose, hanseníase, *Mycoplasma* spp., *Yersinia* spp., *Salmonella* spp., leptospirose, tularemia
Fúngicas: coccidioidomicose, blastomicose, histoplasmose, dermatofitose
Virais e por *Chlamydia:* paravacínia, vírus Epstein-Barr, linfogranuloma venéreo, doença da arranhadura do gato, psitacose, hepatite B
Medicamentos: sulfonamidas, bromidas, contraceptivos orais
Malignidades: linfoma, leucemia, carcinoma, após a radiação de tumor
Inflamatórios: colite ulcerativa, doença de Crohn, doença de Whipple, síndrome de Behçet, síndrome de Sweet, doenças vasculares do colágeno
Gestação

A paniculite lobular acompanhada por necrose e púrpura é chamada de vasculite nodular ou eritema indurado. A vasculite nodular é caracterizada por nódulos dolorosos, crônicos e recorrentes nos tornozelos ou nas coxas, que se tornam azulados, ulceram e curam com cicatrização. O eritema indurado (Fig. 440-25) é exacerbado

pela exposição ao frio e algumas vezes associado a infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (Cap. 325). A paniculite lobular verdadeira, associada ou não à necrose gordurosa, é mais frequente em homens acometidos por pancreatite subjacente (Cap. 144) e pode preceder o câncer de pâncreas (Cap. 194). As lesões têm predileção pelos tornozelos e podem ser flutuantes, devido à necrose gordurosa. A *paniculite lúpica*, ou lúpus profundo, que envolve a gordura, é diagnosticada pela deposição suprajacente granular de imunocomplexos IgM ao longo da junção dermoepidérmica e é, em geral, de difícil diferenciação com linfoma de células T subcutâneo do tipo paniculite. O linfoma de células T γ/δ subcutâneo do tipo paniculite é mais agressivo e tem prognóstico reservado quando comparado com o linfoma de células T α/β subcutâneo do tipo paniculite. A paniculite lúpica nas mamas, que pode ser confundida com o adenocarcinoma, é tratada com antimaláricos ou corticosteroides. A paniculite lobular com calcificação de pequenas arteríolas, associadas aos casos de insuficiência renal com hiperparatireoidismo, é chamada de calcifilaxia (Cap. 130). Paniculite granulomatosa lobular também pode surgir no contexto de esquistossomose (Cap. 355), síndrome de Sjögren (Cap. 268), doença de Crohn (Cap. 141), sarcoidose (Cap. 95), cistos epidérmicos rompidos, infecção por micobactérias atípicas (Cap. 325) ou tuberculose (Cap. 324).

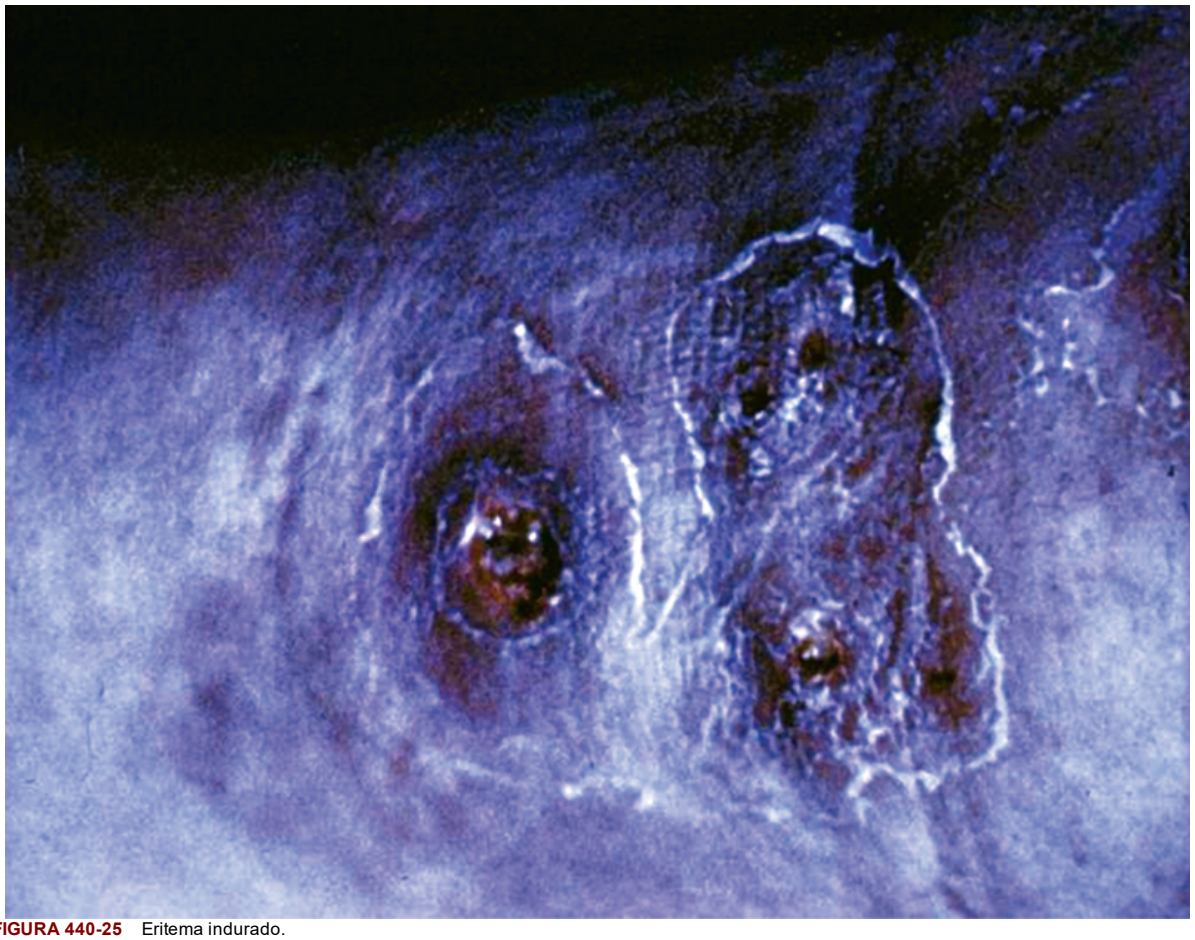

FIGURA 440-25 Eritema indurado.

Infecções Fúngicas

A paniculite lobular necrótica ou granulomatosa, principalmente nos pacientes imunocomprometidos, pode ser causada por infecções fúngicas disseminadas por *Candida* spp., *Sporothrix schenckii, Cryptococcus* spp., *Histoplasma* spp., *Nocardia* spp., *Rhizopus* spp., *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp. ou pela cromomicose. Os micélios fúngicos invadem as paredes dos vasos, onde produzem lesões purpúricas e dolorosas que podem ulcerar. Os nódulos de Osler, que são lesões vasculíticas nodulares dolorosas nos membros, ocorrem nos casos de endocardite bacteriana (Cap. 76). A septicemia estafilocócica ou estreptocócica pode se apresentar como pústulas, pápulas ou lesões de paniculite.

Lesões atróficas e escleróticas

Lesões Atróficas

As lesões atróficas resultam de afinamento ou perda das camadas epidérmicas e dérmicas (Tabela 440-7). Exemplos são o fotoenvelhecimento devido à perda de espessura epidérmica e colágeno, lúpus discoide e distúrbios genéticos que afetam a produção do colágeno (p. ex., síndrome de Ehlers-Danlos; Fig. 440-26). A rugosidade epidérmica pode resultar em uma aparência do tipo papel de cigarro, com proeminência dos vasos sanguíneos subjacentes. Corticosteroides tópicos de alta potência causam a perda de colágeno, resultando em atrofia. Na síndrome de Cushing (Cap. 227), as estrias aparecem como faixas vermelhas ou violáceas porque a derme subjacente pode ser vista através da epiderme.

Tabela 440-7

Condições dermatológicas com cicatrização atrófica, ulceração e/ou talangiectasia

ATROFIA

Epidérmica: uso crônico de corticosteroide, fotoenvelhecimento, micose fungoide
Elastina dérmica: anetodermia, *cutis laxa*, envelhecimento intrínseco
Colágeno dérmico: síndrome de Ehlers-Danlos, envelhecimento
Subcutâneo: pele frouxa granulomatosa (uma micose fungoide variante)
Lipodistrofia (perda de gordura)

CICATRIZ OU ATROFIA COM TELANGIECTASIAS

Discoide e lúpus eritematoso cutâneo subagudo
Dermatomiosite
Formação de queloide
Parapsoríase em grandes placas (poiquilodermia vascular atrofiante variante da micose fungoide)
Fotoenvelhecimento
Necrobiose lipoídica por diabetes
Dermatite por radiação
Porfirias
Queimaduras térmicas (eritema *ab igne*)

ESCLEROSE OU PROCESSOS INFILTRATIVOS

Amiloidose
Esclerose sistêmica, esclerodermia
Esclerose localizada, morfeia
Líquen escleroso e atrófico
Líquen mixedematoso (mucinose papular/deposição de mucopolissacarídeo com paraproteinemia)
Mixedema (depósitos de mucina com anticorpos antirreceptor de hormônio estimulador da tireoide)

ULCERAÇÕES

Bolha ou degradação secundária de qualquer nódulo: infecciosas, inflamatórias, por tumores, vasculite
Decúbito ou úlceras por pressão
Úlceras genitais: sífilis, herpes simples, cancro mole, linfogranuloma venéreo, síndrome de Behçet
Pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet

FIGURA 440-26 Pele atrófica na síndrome de Ehlers-Danlos do tipo 2.

O envelhecimento cutâneo é mais proeminente nas áreas fotoexpostas, mas o envelhecimento intrínseco começa cedo, aos 30 anos, e é caracterizado por anomalias na formação das fibras elásticas. O envelhecimento cutâneo é acompanhado pela diminuição da rede de pregas e da circulação. O envelhecimento cutâneo é também

decorrente da exposição à luz solar por indução de enzimas proteolíticas que digerem o colágeno subjacente e a elastina (rugas). A exposição solar também induz incontinências pigmentares (efélides) e proliferação de nevos juncionais e crescimentos queratinocíticos benignos (queratoses seborreicas).

A atrofia também pode ser resultante de processos inflamatórios que causam cicatrização, como a doença vascular do colágeno ou a micose fungoide. As formas cutânea e discoide do lúpus eritematoso (Cap. 266) apresentam-se como placas descamativas, com atrofia ou alopecia, nas áreas fotoexpostas; na forma sistêmica, há eritema malar, urticária ou lesões vasculíticas. A dermatomiosite (Cap. 269) pode ser associada à doença vascular do colágeno ou às neoplasias malignas; o edema periorbital, a telangiectasia do leito ungueal e as pápulas de Gottron ou lesões escamosas ao longo das juntas são as manifestações cutâneas da doença. As anetodermias são lesões escleróticas localizadas (Fig. 440-27) com características clínicas distintas, a partir de inflamação subjacente.

FIGURA 440-27 Anetodermia.

A *fasciite eosinofílica* é acompanhada de nódulos ou esclerose dos membros inferiores, miopatia, doença pulmonar e eosinofilia. Essa síndrome, que se segue à ingestão de L-triptofano ou seus contaminantes, assemelha-se à paniculite observada na esclerose sistêmica, na qual os lóbulos gordurosos são substituídos por novas formações de colágeno. A celulite eosinofílica, ou síndrome de Wells, apresenta-se como nódulos, pápulas ou lesões ulceradas como placas avermelhadas onde há infiltração eosinofílica na área entre as fibras de colágeno.

Lesões Escleróticas

As lesões escleróticas são acompanhadas por uma maior produção de colágeno, o que resulta em pele com uma aparência brilhante. A esclerose pode também ser devida ao acúmulo de mucopolissacarídeos no escleromixedema (líquen mixedematoso) ou aos depósitos amiloides. Mucinose papular, líquen mixedematoso (Fig. 440-28) e escleromixedema são um espectro de doenças causadas pela deposição de ácido hialurônico. Uma entidade associada à insuficiência renal e gadolínio de exposição, dermopatia fibrosante nefrogênica[12] (Fig. 440-29), é também caracterizada por fibrose acral e deposição de hialuronato na pele. Na esclerodermia (Cap. 267), o aumento da deposição de colágeno pode estar associado com síndrome de Raynaud, calcinose e telangiectasia. Uma forma localizada de esclerodermia, denominada *morfeia*, pode ocorrer no centro da face (*coup* de sabre), nos membros, sob a forma de placas (Fig. 440-30), após a exposição à radiação ou nas infecções por *Borrelia* spp. O líquen escleroso e atrófico é uma forma de morfeia inflamatória superficial, caracterizada por manchas brancas atróficas, especialmente nas regiões genitais. A esclerose sistêmica generalizada pode ocorrer após o transplante de medula óssea, nos quadros de doença do enxerto *versus* hospedeiro crônica.

FIGURA 440-28 Líquen mixedematoso.

FIGURA 440-29 Dermopatia nefrogênica fibrosante.

FIGURA 440-30 Morfeia linear.

Telangiectasia

A telangiectasia é a proeminência dos vasos sanguíneos da pele que frequentemente acompanha processos atróficos, bem como escleróticos, e é comum na pele fotoenvelhecida e seguida de radioterapia. A telangiectasia das membranas mucosas é encontrada na síndrome de Osler-Weber-Rendu (Cap. 173), e as aranhas vasculares são encontradas tanto em deficiência de α_1-antitripsina quanto em doença hepática alcoólica. A presença de telangiectasia, hiperpigmentação e hipopigmentação (poiquilodermia) nas áreas do corpo protegidas do sol, deve alertar para o diagnóstico inicial de micose fungoide.

Úlceras

As úlceras são lesões secundárias da pele que podem ser causadas por traumas, perda do suprimento sanguíneo adequado, envelhecimento, vasculite, formação de bolha, infecção ou neoplasia subjacente. Elas podem ser erosões rasas (perda da epiderme) ou profundas, e acometer a derme e as estruturas subcutâneas subjacentes. As úlceras aparecem mais comumente nos membros inferiores, devido à dermatite de estase e à insuficiência venosa, à insuficiência arteriolar, à neuropatia diabética ou à vasculite. O *pioderma gangrenoso* é uma úlcera induzida por trauma que faz parte do espectro da síndrome de Sweet, acompanha outras condições e pode requerer tratamento imunossupressor. O diagnóstico pode requerer a realização de biópsia cutânea, culturas e testes sorológicos para detecção de outras doenças associadas. Por outro lado, as úlceras de decúbito requerem desbridamento, eliminação local da pressão e atenção à nutrição.

Referência de Grau A

A1. Sharma M, Bennett C, Cohen SN, et al. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11: CD006137.

A2. Vena GA, Cassano N, Colombo D, et al. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:705–709.

A3. Maurer M, Rosen K, Hsieh H, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368:924–935.

A4. Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, et al. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med*. 2012;366:1010–1019.

A5. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2011;128:e259–e266.

Referências Gerais

1. Fonacier L, Aquino M, Kim B. Clinical evaluation and treatment of chronic urticaria. *Postgrad Med*. 2010;122:148–156.
2. Stern RS. Clinical practice. Exanthematous drug eruptions. *N Engl J Med*. 2012;366:2492–2501.
3. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:693.
4. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:173.
5. Goeser MR, Laniosz V, Wetter DA. A practical approach to the diagnosis, evaluation, and management of cutaneous small-vessel vasculitis. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15:299–306.
6. Juhn E, Khachemoune A. Gardner syndrome: skin manifestations, differential diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2010;11:117–122.
7. Arno AI, Gauglitz GG, Barret JP, et al. Up-to-date approach to manage keloids and hypertrophic scars: a useful guide. *Burns*. 2014;40:1255–1266.
8. Amber K, McLeod MP, Nouri K. The Merkel cell polyomavirus and its involvement in Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2013;39:232–238.
9. Young RJ, Brown NJ, Reed MW, et al. Angiosarcoma. *Lancet Oncol*. 2010;11:983–991.
10. Fernandez-Flores A. Current concepts on cutaneous MALT lymphomas. *Am J Dermatopathol*. 2013;35:477–484.
11. Anzalone CL, Cohen PR. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *Curr Opin Hematol*. 2013;20:26–35.
12. Daftari Besheli L, Aran S, Shaqdan K, et al. Current status of nephrogenic systemic fibrosis. *Clin Radiol*. 2014;69:661–668.

Infecções, hiperpigmentação e hipopigmentação, dermatologia regional e lesões distintas na pele negra

Jean Bolognia

Infecções, incluindo celulite

Infecções cutâneas podem ser divididas em quatro categorias principais: bacterianas, fúngicas (Cap. 438), virais e parasitárias (Tabela 441-1).

Tabela 441-1

Infecções de pele

DOENÇAS BACTERIANAS

- Impetigo
- Ectima
- Foliculite
- Furúnculo/carbúnculo
- Abscesso
- Erisipela
- Celulite
- Fasciite necrosante
- Ectima gangrenoso
- Outros
  - Cocos Gram-negativos: Meningococemia, gonococemia
  - Bacilos Gram-positivos: Eritrasma, celulite anaeróbica
  - Espiroquetas: doença de Lyme, sífilis, treponematoses endêmicas
  - Micobactéira
  - Rickéttsia

DOENÇAS VIRAIS

- Vírus do herpes simples: Oral, genital
- Papilomavírus humano: Verrugas comuns, condiloma acuminado
- Poxvírus: Molusco contagioso
- Vírus da varicela-zóster
- Exantemas virais (p. ex., enterovírus, sarampo, rubéola, parvovírus, vírus Epstein-Barr, adenovírus, vírus da dengue, vírus da imunodeficiência humana [soroconversão])

DOENÇAS FÚNGICAS

- Candidíase
- *Tinea* (dermatofitoses): *pedis*, *corporis*, crural, *manuum*, *capitis*
- Pitiríase (*tinea*) versicolor
- Êmbolo (p. ex., *Aspergillus, Mucor* spp.)

ECTOPARASITAS/PARASITAS

- Escabiose
- Pediculose: Couro cabeludo, pelos pubianos, corpo
- Leishmaniose
- Esquistossomose, humana e animal
- Oncocercose
- Estrongiloidíase
- Amebíase
- Tripanossomíase
- Infecções por ancilostomídeo humanas e animais
- Filariose
- Acantomoebíase

Infecções Bacterianas

Entre as infecções bacterianas cutâneas, o impetigo, a foliculite, o furúnculo e a celulite são mais comumente encontradas.

Impetigo

O impetigo, que é causado por *Staphylococcus aureus* ou por estreptococos β-hemolíticos do grupo A, usualmente se apresenta como crostas melicéricas (da cor de mel) (Fig. 441-1); menos frequentemente, são observadas bolhas subcórneas (superficiais). Essa infecção é mais comumente encontrada na face de crianças, mas pode se desenvolver em qualquer local onde tenha ocorrido uma quebra da barreira cutânea (p. ex., áreas de dermatites, locais de trauma ou de picadas de artrópodes). Uma infecção cutânea bacteriana mais profunda, porém menos comum, é o *ectima*, que mais frequentemente tem origem estreptocócica e apresenta-se como crostas hemorrágicas espessas, sobre erosões ou ulcerações, com cerca de 0,5 a 1,5 cm de diâmetro. Essas lesões são mais encontradas nos membros, especialmente nos casos de linfedema. O ectima não deve ser confundido com o ectima gangrenoso, um fenômeno embólico que costuma ocorrer quando há bacteremia por bacilos Gram-negativos. Apesar de casos leves de impetigo geralmente responderem a mupirocina 2% tópica três vezes ao dia ou retapamulina 1% duas vezes ao dia, o impetigo mais grave e o ectima necessitam de antibióticos orais que cubram *S. aureus* (p. ex., dicloxacilina 250 mg via oral [VO] quatro vezes ao dia ou cefalexina 250 mg VO quatro vezes ao dia). Comparado aos furúnculos e abscessos, o impetigo é menos comumente causado por *S. aureus* meticilino-resistente (MRSA).

FIGURA 441-1 Impetigo em um lactente e comprometimento marcado da face com crostas melicéricas e erosões superficiais. (Cortesia de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

Foliculite

As lesões iniciais da foliculite são pústulas foliculares frequentemente circundadas por um halo de eritema (Cap. 439). A foliculite causada por *Pseudomonas* é normalmente associada ao uso de banheiras ou de hidromassagens com água quente, porque as altas temperaturas (quando comparadas com as de uma piscina) tornam mais difícil a erradicação do *Pseudomonas* (Fig. 439-20).

Furúnculos

Os furúnculos representam uma infecção cutânea por *S. aureus* primariamente localizada dentro da derme. Ao contrário da foliculite, as lesões são maiores e se manifestam como nódulos eritematosos dolorosos (Fig. 441-2). Uma estrutura folicular central pode ser notada, assim como uma pústula central ("cabeça"). Como o furúnculo é um abscesso, o tratamento preferido é a incisão e drenagem, seguidas da administração de antibióticos orais antiestafilocócicos (p. ex., dicloxacilina, 250 mg VO quatro vezes ao dia, ou cefalexina, 250 mg VO quatro vezes ao dia); se MRSA é provável (p. ex., o uso de unidades de saúde, como unidades de diálise, participação em esportes de contato corpo a corpo, elevada prevalência de isolados resistentes a meticilina da comunidade local), o antibiótico deve ser mudado para clindamicina (300 a 600 mg VO três vezes ao dia), doxiciclina (100 mg VO duas vezes ao dia), minociclina (100 mg VO duas vezes ao dia), trimetoprima-sulfametoxazol (160 mg/800 mg VO duas vezes ao dia), ou linezolida (600 mg VO duas vezes ao dia), dependendo dos padrões de sensibilidade locais.[1] A duração do tratamento é geralmente de 10-14 dias. Os carbúnculos, versões maiores, mais complexas e extensas dos furúnculos, podem ser acompanhados por sintomas sistêmicos, como febre. Além de incisão e drenagem, pode ser necessário um curso mais prolongado de tratamento antibiótico.

FIGURA 441-2 Furúnculo com celulite circundante.
Esta apresentação comum de *S. aureus* resistente à meticilina deve ser tratada com incisão e drenagem, assim como com a administração de antibióticos sistêmicos. (Cortesia de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

Celulite

A celulite é uma infecção cutânea razoavelmente comum, que acomete principalmente os membros inferiores. Localmente, apresenta-se como eritema, edema, calor e dor; as manifestações sistêmicas podem incluir febre, mal-estar e leucocitose. A maioria dos casos é de origem bacteriana, mas alguns são causados por infecções fúngicas (p. ex., *Cryptococcus* spp.) ou reações químicas (p. ex., extravasamento de oxacilina ou sais de cálcio). A celulite bacteriana é mais comumente causada por estreptococos β-hemolíticos do grupo A e *S. aureus*, sendo o primeiro associado à variante mais grave e necrosante da doença. Em pacientes diabéticos ou imunocomprometidos, a celulite pode ser causada por bacilos Gram-negativos ou micobactérias atípicas. Os fatores de risco para o desenvolvimento da doença incluem quebra na barreira cutânea precedente, edema devido à hipertensão venosa, linfedema e ataques prévios de celulite.

Embora o diagnóstico de celulite seja em geral razoavelmente simples (Fig. 441--3), algumas vezes pode ser difícil em pacientes com edema crônico nos membros inferiores, especialmente nos indivíduos afebris e que apresentam descoloração persistente. Uma complicação do edema crônico do membro inferior é a lipodermatoesclerose (isto é, inflamação seguida por fibrose do tecido adiposo subcutâneo), que se apresenta agudamente como eritema, calor e dor, facilmente confundida com celulite. A pele sobre o maléolo medial é frequentemente o local inicial de envolvimento com lipodermatoesclerose, mas a inflamação (da derme inferior e do tecido adiposo subcutâneo) pode ser mais extensa. A fase crônica da lipodermatoesclerose é caracterizada por indução, coloração cutânea permanente marrom-avermelhada ou violeta e aparência de "garrafa de vinho invertida" da porção distal do membro inferior. É importante para o clínico lembrar que, em pacientes com lipodermatoesclerose crônica e celulite sobreposta, a pele nunca irá retornar à sua cor normal, mesmo após a antibioticoterapia adequada.

FIGURA 441-3 **Celulite bolhosa e hemorrágica de canela.** (Cortesia da University of Southern California Dermatology Residents' Slide Collection.)

A não ser que ocorra bacteremia associada, o diagnóstico de celulite é primariamente clínico.[2] Em hospedeiros imunocomprometidos, uma injeção de salina, seguida de aspiração e cultura do material obtido, pode ser útil para o estabelecimento do diagnóstico. Histologicamente, a celulite é caracterizada por um infiltrado de neutrófilos dentro da derme. A biópsia de pele pode excluir distúrbios que podem ser confundidos com celulite, como dermatite de contato, eritema migratório, carcinoma inflamatório, eritema tóxico da quimioterapia e síndrome de Wells (uma desordem idiopática em que os eosinófilos se infiltram na derme). O tratamento da celulite varia de cefalexina oral[A1] (250 a 500 mg quatro vezes ao dia, diariamente por 10 a 14 dias) a vancomicina intravenosa mais ceftazidima intravenosa (15 mg/kg duas vezes ao dia e 0,5 a 1 g três vezes ao dia, respectivamente, até que a resposta clínica permita a transição para medicação oral), dependendo dos patógenos suspeitos, do hospedeiro e da gravidade da toxicidade sistêmica. Penicilina (250 mg duas vezes ao dia) é eficaz para a prevenção de celulite recorrente.[A2]

A celulite faz parte de um espectro de infecções de tecidos moles que inclui as erisipelas (mais superficiais e demarcadas; Fig. 441-4) em um extremo e a *fasciite necrosante* (mais profunda, necrótica e debilitante) no outro. Em adultos saudáveis, a erisipela pode ser tratada com a administração oral de penicilina (200.000 unidades, quatro vezes ao dia) ou, se *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA) for motivo de preocupação, dicloxacilina oral (500 mg, quatro vezes ao dia), por um período de 10 dias. A fasciite necrosante pode ser causada por diversos microrganismos, incluindo os estreptococos anaeróbicos; seu diagnóstico requer um alto grau de suspeita clínica e deve ser considerado na presença de indurações violáceas dolorosas acompanhadas por supurações de odor repugnante. O imediato desbridamento cirúrgico e a administração sistêmica de antibióticos de amplo espectro (p. ex., um β-lactâmico inibidor da β-lactamase, como a piperacilina e o tazobactam intravenosos, 4,5 g a cada seis horas, para um total de 18 g por dia [16 g de piperacilina e 2 g de tazobactam]), por pelo menos duas semanas, são obrigatórios; adição de ciprofloxacina (500 mg VO ou 400 mg por via intravenosa [IV] duas vezes ao dia), metronidazol (500 mg IV três vezes ao dia) e vancomicina (15 mg/kg IV duas vezes ao dia) depende do patógeno suspeito. A não ser que um único microrganismo seja observado à coloração de Gram e isolado às culturas, a administração de antibióticos de amplo espectro deve ser mantida, dada a natureza polimicrobiana da fasciite necrosante e as dificuldades de cultivo de anaeróbios.

FIGURA 441-4 Erisipela da face com placas eritematosas com bordas bem definidas. (Cortesia de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

Embora *Clostridium perfringens* possa causar celulite anaeróbica e gangrena gasosa, a infecção cutânea mais comum, provocada por bacilos Gram-positivos, é o eritrasma, que se manifesta como macerações e fissuras nos interdígitos dos pés ou placas vermelho-acastanhadas brilhantes nas axilas e na virilha. Esta última é confundida com a *tinea cruris* (Cap. 438) e dermatite seborreica. Um achado diagnóstico é a presença de fluorescência coral (róseo-alaranjada) à iluminação com lâmpada de Wood (ultravioleta A). Essa lesão é causada pelo *Corynebacterium minutissimum*. As opções terapêuticas incluem a administração de eritromicina tópica e por via oral (p. ex., 333 mg, três vezes ao dia, por 7-14 dias).

Eritema tóxico

As erupções causadas pela liberação de toxinas (p. ex., toxinas esfoliativas ET-A e ET-B, toxina eritrogênica) produzidas por *S. aureus* e estreptococos incluem a síndrome da pele escaldada estafilocócica (Caps. 288 e 439), febre escarlatina (Cap. 290) e a síndrome do choque tóxico (Cap. 439). Síndrome da pele escaldada estafilocócica (Fig. 439-14) é caracterizada por grandes áreas de eritema doloroso com descamação superficial (*peeling*), frequentemente com escamas e formação de crostas em um arranjo radial ao redor da boca. As áreas de eritema são estéreis; conjuntiva, nasofaringe ou um local distante da pele são os locais comuns de infecção primária. Uma indicação para o diagnóstico da escarlatina é a observação de língua tipo morango, com papilas vermelhas proeminentes. O tratamento envolve a resolução da infecção sistêmica (Caps. 288 e 439).

Infecções por *neisseria*

Tanto a gonococemia (Cap. 299) quanto a meningococemia (Cap. 298) podem se apresentar como lesões cutâneas. A primeira dá origem a um pequeno número de vesicopústulas em uma base eritematosa, usualmente de localização acral (Fig. 441- -5); essas lesões representam êmbolos sépticos e são acompanhadas por febre, artrite e tenossinovite. As lesões mais precoces da meningococemia aguda podem ser sutis (áreas maculosas de eritema), mas a hemorragia central (petéquia e púrpura) e a necrose (cor cinza de metal de arma) logo se seguem (Fig. 441-6). Quando acompanhadas de coagulação intravascular disseminada, podem se desenvolver grandes áreas de púrpura rendilhada e isquemia periférica grave. O envolvimento cutâneo na meningococemia crônica é um reflexo da vasculite linfocítica ou leucocitoclástica. O tratamento é sistêmico (Caps. 298 e 299).

FIGURA 441-5 Infecção gonocócica disseminada com uma pústula acral em uma base vermelho-arroxeada. (Cortesia de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

FIGURA 441-6 Lesões embólicas necróticas e purpúricas da meningococemia. (Cortesia de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

Infecções por *pseudomonas*

As infecções cutâneas por *Pseudomonas* vão da foliculite da "banheira quente" (Cap. 439) às infecções de tecidos moles da orelha externa. As infecções entre os dedos dos pés, que começam como simples *tinea pedis*, podem ser complicadas pela infecção superimposta por *Pseudomonas*, com eritema, edema, dor e drenagem. Dependendo de sua gravidade, o tratamento varia da aplicação de antissépticos tópicos à administração intravenosa de fluoroquinolonas (p. ex., ciprofloxacina, 500 mg, VO duas vezes ao dia, por 7-14 dias). Em pacientes imunocomprometidos, *Pseudomonas* e outros bacilos Gram-negativos podem causar celulite e êmbolos sépticos secundários na pele. Estes últimos se iniciam como púrpura ou bolhas purpúricas, com necrose central. Essas lesões, originárias do infarto isquêmico da pele, são chamadas de *ectima gangrenoso*. O manejo é o tratamento da doença pseudomônica sistêmica (Cap. 306).

Espiroquetas

As infecções por espiroquetas se apresentam com uma ampla gama de achados cutâneos, do eritema migratório secundário à infecção por *Borrelia burgdorferi* (Cap. 321) às treponematoses endêmicas, como a bouba e a pinta (Cap. 280), e as manifestações cutâneas dos três estágios da sífilis (Cap. 319). As lesões sifilíticas apresentam ulceração firme, geralmente indolor (cancro) na sífilis primária; uma erupção papulodescamativa generalizada (Cap. 438) acompanhada por alopecia, úlceras orais e condiloma plano na sífilis secundária; e placas espessas e úlceras na doença terciária. O tratamento envolve a resolução da doença sistêmica.

Infecções micobacterianas

Infecções com *Mycobacterium tuberculosis* e outras micobactérias como *M. tuberculosis* (micobactérias atípicas) estão associadas a lesões de pele, incluindo pápulas verrucosas ou crostosas, placas granulomatosas cicatriciais e úlceras fistulosas. Nos hospedeiros imunocompetentes, em países desenvolvidos, o *Mycobacterium marinum* (Cap. 325) é mais comumente associado à doença cutânea, que geralmente se manifesta em um padrão linfocutâneo (isto é, esporotricoide). Pode ocorrer

furunculose das extremidades inferiores devido a micobactérias atípicas após banhos dos pés pré-pedicure, e injeção de tinta de tatuagem contaminada com *Mycobacterium chelonae* pode levar ao surgimento de pápulas eritematosas.[3] O tratamento da doença cutânea micobacteriana é o mesmo prescrito para as formas sistêmicas (Caps. 324 e 325).

Infecções Virais

As infecções virais mais comuns da pele são as verrugas (Fig. 439-2), o herpes simples recorrente oral e genital (Caps. 374 e 439), o molusco contagioso (Fig. 440-9) e os exantemas (Cap. 439). A varicela e o herpes-zóster são vistos menos frequentemente (Cap. 375).

Infecções Fúngicas

Diversas infecções fúngicas acometem a pele e as unhas e são mais comumente geradas por dermatófitos (*tinea*), *Candida* spp. e *Malassezia* spp. (pitiríase versicolor, também conhecida como *tinea versicolor*) (Cap. 438; ver também Tabela 441-1). Embora tanto as infecções por dermatófitos quanto a pitiríase versicolor estejam associadas à descamação, a candidíase cutânea é caracterizada por eritema, uma qualidade mais erosiva e pústulas satélites. O tratamento dessas afecções é descrito no Cap. 438.

Os êmbolos sépticos causados por *Candida* ou outros fungos oportunistas, como *Aspergillus* (Cap. 339) ou *Fusarium*, frequentemente têm aparências clínicas similares ao ectima gangrenoso resultante de bacilos Gram-negativos, como *Pseudomonas*. Os organismos responsáveis podem ser detectados histologicamente em espécimes de biópsia ou por meio do exame de raspados cutâneos; a cultura confirma o organismo específico. Embora raras, as placas cutâneas secundárias à infecção por *Pneumocystis jirovecii* acometem principalmente a orelha interna. O tratamento é direcionado à etiologia fúngica de base.

Ectoparasitas e Parasitas

Ectoparasitas: escabiose e piolhos

As infestações cutâneas por ectoparasitas mais comuns são (1) a escabiose, causada pela variante humana do ácaro *Sarcoptes* e (2) a pediculose, da qual existem três subtipos: da cabeça, do corpo e pubiana. A escabiose se apresenta como prurido em associação a pápulas, papulovesículas e túneis lineares, assim como sinais de coçadura, como escoriações e áreas de dermatite. Os locais de predileção incluem os punhos, os cotovelos, os dedos das mãos, os dedos dos pés (incluindo os espaços interdigitais), a aréola e a genitália (especialmente o pênis) (Fig. 441--7). O número de ácaros vivendo no estrato córneo é limitado nos hospedeiros imunocompetentes; quando raspados e examinados microscopicamente, os túneis lineares fornecem o maior número de ácaros e ovos. Em pacientes idosos ou imunocomprometidos, uma forma de escabiose conhecida como sarna crostosa (anteriormente norueguesa) se apresenta como múltiplas áreas de descamação e crostas abundantes com ácaros.

FIGURA 441-7 Escabiose com envolvimento do pênis. (De Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds. *Dermatology,* 3rd ed. London: Elsevier; 2012.)

As infestações do couro cabeludo com piolho são vistas mais comumente nas crianças, podendo ser assintomáticas ou bastante pruriginosas. Além dos piolhos, múltiplos ovos ("lêndeas") encontram-se aderidos às porções proximais dos pelos da cabeça. Em países desenvolvidos, o piolho do corpo é visto primariamente nos sem-teto; os pacientes normalmente apresentam pápulas eritematosas múltiplas nos locais das mordidas e sinais de coçadura. Os piolhos e seus ovos são encontrados nas roupas do paciente. Os piolhos púbicos são algumas vezes chamados de "chatos"; seus corpos são mais curtos e largos do que os dos piolhos do couro cabeludo e do

corpo e lembram a forma de um caranguejo. Dada a amplitude de suas pernas, esses piolhos residem principalmente nos pelos pubianos e menos frequentemente nos pelos axilares ou nos cílios.

Os tratamentos de primeira linha aprovados pela U.S. Food and Drug Administration para o piolho do couro cabeludo, piolho púbico e escabiose comum são loção ou gel de malation 0,5%, creme de permetrina 5% e creme de permetrina 5%, respectivamente;[4] cada um desses medicamentos tópicos é aplicado por 8-12 horas nos dias 1 e 8. Recentemente, loção de ivermectina 0,5% tópica também foi aprovada para o tratamento de piolhos do couro cabeludo.[5] Para a sarna crostosa, surtos epidêmicos de escabiose (p. ex., em asilos) ou piolho do couro cabeludo de difícil tratamento, ivermectina oral (250 a 400 μg/kg; uso *off-label*) pode erradicar a infestação.[A3] Tratamento de piolhos envolve descartar ovos e piolhos infestados no vestuário; para piolhos, devem ser descartadas as potenciais fontes de reinfecção, como escovas de cabelo. Contatantes sexuais ou domésticos dos pacientes acometidos pela pediculose púbica ou pela escabiose, respectivamente, devem ser tratados da mesma forma que os pacientes sintomáticos.

Outros parasitas

Lesões cutâneas são vistas na leishmaniose (Cap. 348), na amebíase (Cap. 352), na esquistossomose (Cap. 355), na oncocercose (Cap. 358), na estrongiloidíase (Cap. 357) e nas infecções por ancilóstomos (Cap. 357). A esquistossomose, devido à exposição à água infestada por cercárias, resulta no aparecimento de múltiplas pápulas eritematosas, mais comumente no pé, e é também chamada de *coceira do nadador*. Os ancilóstomos que infectam cães e gatos causam a *larva migrans* cutânea, com lesões eritematosas lineares serpiginosas que correspondem às vias de migração das larvas do verme em locais onde tenha havido contato direto com areia infectada, mais comumente nos pés. Ambas as infecções são autolimitadas, pois o ciclo de vida dos parasitas não pode ser completado. Em hospedeiros imunocomprometidos, amebas de vida livre, como *Acanthamoeba*, podem levar, às vezes, ao aparecimento de placas cutâneas.

Distúrbios de hipopigmentação e hiperpigmentação

Os distúrbios de pigmentação podem ser divididos em quatro principais categorias: difuso, linear, circunscrito e reticulado (no caso de hiperpigmentação) ou em gota (no caso de hipopigmentação) (Tabela 441-2).

Tabela 441-2

Distúrbios de pigmentação

HIPOPIGMENTAÇÃO

Difusa (Diluição Pigmentar)

Albinismo oculocutâneo
Síndrome de Hermansky-Pudlak
Síndrome de Chédiak-Higashi
Vitiligo generalizado (total)
Erros inatos do metabolismo (p. ex., fenilcetonúria)

Circunscrita

Diminuição da pigmentação
Adquirida: Hipopigmentação pós-inflamatória (p. ex., dermatite atópica, sarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico, micose fungoide), pitiríase (*tinea*) versicolor secundária à infecção por *Malassezia* spp.
Congênita: Nevo despigmentado, manchas acrômicas ou hipocrômicas em formato de esclerose tuberosa
Ausência de pigmento
Adquirida: Vitiligo, leucodermia química, leucodermia da esclerodermia, leucodermia do melanoma
Congênita: Piebaldismo

Linear

Hipopigmentação nevoide linear, nevo despigmentado segmentar

Em gota

Hipomelanose em gota idiopática
Máculas em confete da esclerose tuberosa

HIPERPIGMENTAÇÃO

Difusa

Reações a drogas (p. ex., ciclofosfamida, bussulfan)
Doença de Addison
Produção ectópica de hormônio adrenocorticotrófico (p. ex., câncer de pulmão de pequenas células)
Hemocromatose
Esclerodermia
Cirrose biliar primária
Hipertireoidismo
Deficiência de vitamina B_{12} ou de folato
Porfíria cutânea tardia
Síndrome POEMS (Tabela 441-3)
Melanose secundária ao melanoma metastático
Argiria (cor cinza)

Circunscrita

Hiperpigmentação pós-inflamatória (p. ex., acne vulgar, picadas de insetos, dermatite, líquen plano)
Melasma
Pitiríase (*tinea*) versicolor
Mastocitose
Reações a drogas fixas
Depósitos de drogas e seus metabólitos

Linear

Exposição ao psoraleno contido em plantas (p. ex., lima) mais luz ultravioleta A
Reações a medicamentos (p. ex., bleomicin)
Hiperpigmentação nevoide linear
Genodermatose (p. ex., incontinência pigmentar)

Reticulada

Eritema *ab igne*
Genodermatoses

Hipopigmentação

Albinismo

O distúrbio primário de hipopigmentação difusa é o *albinismo oculocutâneo*, uma doença autossômica recessiva na qual há alteração pigmentar das estruturas que contêm melanina (isto é, olhos, pelos e pele). O fenótipo varia da ausência total do pigmento melanina à diminuição sutil em sua concentração, cujo reconhecimento requer a comparação com os parentes em primeiro grau; a densidade de melanócitos na pele é normal, mas sua habilidade de produzir pigmento está ausente ou diminuída. Noventa por cento dos pacientes com albinismo oculocutâneo apresentam mutações nos genes que codificam a tirosinase (tipo I) ou a proteína P (tipo II). Complicações do albinismo oculocutâneo incluem diminuição da acuidade visual, nistagmo, fotofobia e aumento da incidência de carcinomas de pele, especialmente de carcinomas espinocelulares. Esses sinais e sintomas são mais graves nos indivíduos que produzem menores quantidades de pigmento e que tenham a maior quantidade de exposição solar acumulada. O diagnóstico diferencial inclui o vitiligo total (a ausência, comprovada histologicamente, de melanócitos) e alguns poucos erros inatos do metabolismo (p. ex., a fenilcetonúria). O tratamento consiste em cuidado oftalmológico e minimização da exposição solar.

Hipopigmentação linear

Alterações de hipopigmentação linear consistem primariamente em doenças nevoides (p. ex., hipopigmentação nevoide linear, nevo despigmentado segmentar), nas quais linhas de hipomelanose seguem as linhas de Blaschko, ou então os pacientes apresentam máculas hipopigmentadas em bloco devido ao mosaicismo. Uma minoria dos pacientes apresenta anormalidades do sistema nervoso central e musculoesqueléticas associadas (hipomelanose de Ito).

Hipomelanose circunscrita

Vitiligo

O vitiligo (Fig. 441-8) é em geral vagarosamente progressivo e ocorre principalmente nas áreas periorificiais (ao redor dos olhos, nariz, lábios e genitália), nas mãos, nos pés, nas faces flexoras dos punhos, tornozelos, cotovelos, joelhos e nas grandes dobras cutâneas. O vitiligo, que é causado por uma perda de melanócitos na pele; é também associado a endocrinopatias autoimunes e à alopecia areata. As células T que reconhecem antígenos na superfície dos melanócitos (e células de melanoma) são encontradas dentro da pele e no sangue periférico. O tratamento inclui a administração de corticosteroides tópicos, imunomoduladores tópicos (p. ex., tacrolimo) e fototerapia.[A4] O diagnóstico diferencial é primariamente leucodermia química, devido a compostos citotóxicos aos melanócitos (p. ex., catecóis, fenóis), leucodermia do melanoma (um sinal de bom prognóstico se visto em associação com a imunoterapia, mas uma indicação para excluir metástases se ocorre espontaneamente) e leucodermia da esclerodermia com retenção da pigmentação perifolicular.

FIGURA 441-8 Leucodermia marcante da mão em um paciente com vitiligo. Em lesões bem desenvolvidas, a pele tem coloração branca e não bronzeada.

Hipopigmentação em Gota

A hipomelanose em gota idiopática, na qual máculas hipopigmentadas bem demarcadas normalmente medem de 2 a 4 mm de diâmetro, é a causa mais comum de leucodermia em gota (Fig. 441-9). Os locais preferenciais de aparecimento das lesões desta doença comum, relacionada à idade e também à exposição solar são os tornozelos e as faces extensoras dos antebraços.

FIGURA 441-9 Hipomelanose em gota idiopática, com pequenas máculas hipopigmentadas bem demarcadas na canela.

Outras Causas Adquiridas

A hipomelanose circunscrita é observada na pitiríase (*tinea*) versicolor (Fig. 438-29) e na hipopigmentação pós-inflamatória. Embora a hipopigmentação pós-inflamatória seja mais frequentemente associada à dermatite atópica, ela também pode ser relacionada à sarcoidose (Cap. 95), ao lúpus eritematoso (Cap. 266) e à micose fungoide (Cap. 185).

Causas Congênitas

As áreas circunscritas congênitas de hipomelanose incluem o *nevo acrômico ou hipocrômico*, uma "marca de nascença" comum, vista em uma entre 50 crianças com diminuição parcial do pigmento; o *piebaldismo*, um distúrbio autossômico dominante raro, causado por mutações no gene *KIT*, com áreas de ausência completa do pigmento; o *nevo anêmico*, uma área localizada de vasoconstrição; e as *manchas em folha* da esclerose tuberosa (Cap. 417), com diminuição parcial do pigmento.

Hiperpigmentação

Hiperpigmentação difusa

A hiperpigmentação difusa é mais comumente causada por drogas (p. ex., amiodarona, ciclofosfamida, zidovudina) e endocrinopatias associadas a aumento nos níveis circulantes de ACTH (p. ex., doença de Addison [Cap. 227], produção ectópica de ACTH devido a tumores como o carcinoma pulmonar de pequenas células [Cap. 191]). O ACTH, assim como o hormônio estimulante dos melanócitos, pode se ligar e ativar os receptores de melanocortina-1 nos melanócitos, levando a um aumento na produção de melanina. Outras causas incluem a hemocromatose (Cap. 212), a esclerodermia (Cap. 267), a cirrose biliar primária (Cap. 155), síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína monoclonal e alterações cutâneas) (Tabela 441-3) e o hipertireoidismo (Cap. 226). A exposição sistêmica à prata (argiria; Cap. 22) pode levar ao aparecimento de uma coloração azul-acinzentada.

Tabela 441-3

Achados cutâneos na síndrome de polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína monoclonal (M) e alterações cutâneas (POEMS)

Hiperpigmentação difusa
Tumores vasculares, incluindo hemangiomas glomeruloides
Edema periférico
Indução (esclerodermoide)
Hipertricose
Hiperidrose
Acrocianose
Hipocratismo digital e/ou leuconiquia
Lipoatrofia facial adquirida
Livedo reticular

POEMS = polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína monoclonal, alterações cutâneas.

Hiperpigmentação linear reticulada

Marcas lineares de hiperpigmentação podem ser secundárias a alterações nevoides que refletem o mosaicismo cutâneo, como ocorre na hipopigmentação linear (discutida anteriormente) e nas genodermatoses (p. ex., a incontinência pigmentar, um distúrbio dominante ligado ao X devido a mutações no gene *NEMO*), ou na exposição ao psoraleno de plantas (p. ex., de limões) associada à radiação ultravioleta A ou na exposição sistêmica à bleomicina (pigmentação flagelada). A hipermelanose reticulada também é vista em várias dermatoses genéticas (p. ex., a disqueratose congênita) e após a exposição crônica ao calor (eritema *ab igne*). Este último corresponde ao plexo venoso cutâneo e é visto mais frequentemente na região lombossacra onde foram colocadas compressas quentes, ou nas coxas anteriores causadas pelo calor emanado por computadores portáteis.

Hiperpigmentação (irregular) circunscrita

As causas mais comuns de hipermelanose circunscrita são a pitiríase (*tinea*) versicolor (que pode apresentar tanto hipopigmentação quanto hiperpigmentação, daí o seu nome), a hiperpigmentação pós-inflamatória e o melasma. A hiperpigmentação pós-inflamatória (Fig. 441-10) é vista com mais frequência em indivíduos de pele escura e geralmente ocorre após a acne vulgar,[6] picadas de insetos, dermatite crônica e líquen plano. Outras causas de escurecimento circunscrito da pele são a mastocitose cutânea (urticária pigmentosa; Cap. 255), deposição de drogas, como as usadas no tratamento da malária e a minociclina (descoloração azul-acinzentada) e o uso de medicamentos que produzem reações cutâneas fixas, mais frequentemente trimetoprima-sulfametoxazol e os anti-inflamatórios não hormonais. No melasma (Fig. 441-11), são observadas placas simétricas de hiperpigmentação na região lateral da fronte, na região superior das bochechas e na área da mandíbula. Pelo menos 90% dos pacientes com melasma são mulheres. As lesões são exacerbadas pela luz ultravioleta e pelo estrogênio (anticoncepcionais orais, gravidez). O melasma é tratado com o uso diurno de fotoprotetores de amplo espectro, agentes de clareamento como a hidroquinona (4%, em creme) e o ácido retinoico (0,025% a 0,10%, em creme), por 3-4 meses, geralmente em combinação com corticoides tópicos de baixa potência para reduzir a irritação;[7] se ocorrer irritação, os cremes são descontinuados temporariamente e depois recomeçados com menor frequência.

FIGURA 441-10 Hiperpigmentação pós-inflamatória secundária a picadas de artrópodes. (Cortesia de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

FIGURA 441-11 Manchas hiperpigmentadas na bochecha em um paciente com melasma.

Lesões distintas na pele negra

Embora algumas doenças sejam mais comuns em pacientes de origem africana (p. ex., *tinea capitis*, pseudofoliculite da barba, celulite dissecante), outras são simplesmente mais perceptíveis (p. ex., vitiligo e hipopigmentação pós-inflamatória) (Tabela 441-4). A explicação para a incidência aumentada é especulativa na maioria dos casos, com exceção dos pelos encaracolados que predispõem à pseudofoliculite da barba. Pelos muito enrolados, quando raspados, em geral são cortados em um ângulo oblíquo, o que resulta em uma ponta afiada na parte distal do pelo que permite a penetração da pele próxima ao folículo e a posterior inflamação. Alguns distúrbios cutâneos são menos observados na pele negra (p. ex., acne rosácea e escabiose).

Tabela 441-4

Distúrbios vistos mais comumente em pacientes de ascendência africana

CABEÇA E PESCOÇO
Foliculite decalvante/celulite dissecante
Tinea capitis devido a *Trichophyton tonsurans*
Alopecia por tração
Alopecia cicatricial central centrífuga*
Acne queloidiana da nuca
Pseudofoliculite da barba
Acne por pomada
Dermatose papulosa *nigra*
Lentiginose hereditária
Melasma
Lúpus eritematoso discoide
PALMAR
Queratose pontilhada de arranhões palmares
EXTREMIDADES INFERIORES
Úlceras secundárias a anemia falciforme
GENERALIZADA
Queloides
Sarcoidose cutânea
Eczema papular e inflamação com base folicular

* Também chamada síndrome da degeneração folicular ou alopecia do pente quente.

Outra entidade comumente vista nos indivíduos de ascendência africana são os queloides (Fig. 441-12). Os queloides usualmente se desenvolvem em locais de trauma (p. ex., furos na orelha para colocação de *piercing*), mas podem, ocasionalmente, surgir espontaneamente, em especial no tronco. Na primeira situação, eles parecem representar uma resposta exagerada à cicatrização de feridas, com formação aumentada de colágeno não somente no local do trauma (como nas cicatrizes hipertróficas), mas também na pele adjacente previamente não acometida. As opções de tratamento incluem o uso de corticosteroides intralesionais, infiltração intralesional de interferon, por impulso a *laser* de corante, ou excisão seguida por radioterapia.[8]

FIGURA 441-12 Acne queloidiana em um homem afro-americano. (Cortesia de Kalman Watsky, MD.)

Dermatoses regionais

Algumas dermatoses comuns têm predileção por locais anatômicos particulares (Fig. 441-13 e Tabela 441-5). Esses locais podem ajudar a restringir o diagnóstico diferencial e orientar mais testes de diagnóstico e tratamento em muitos pacientes.

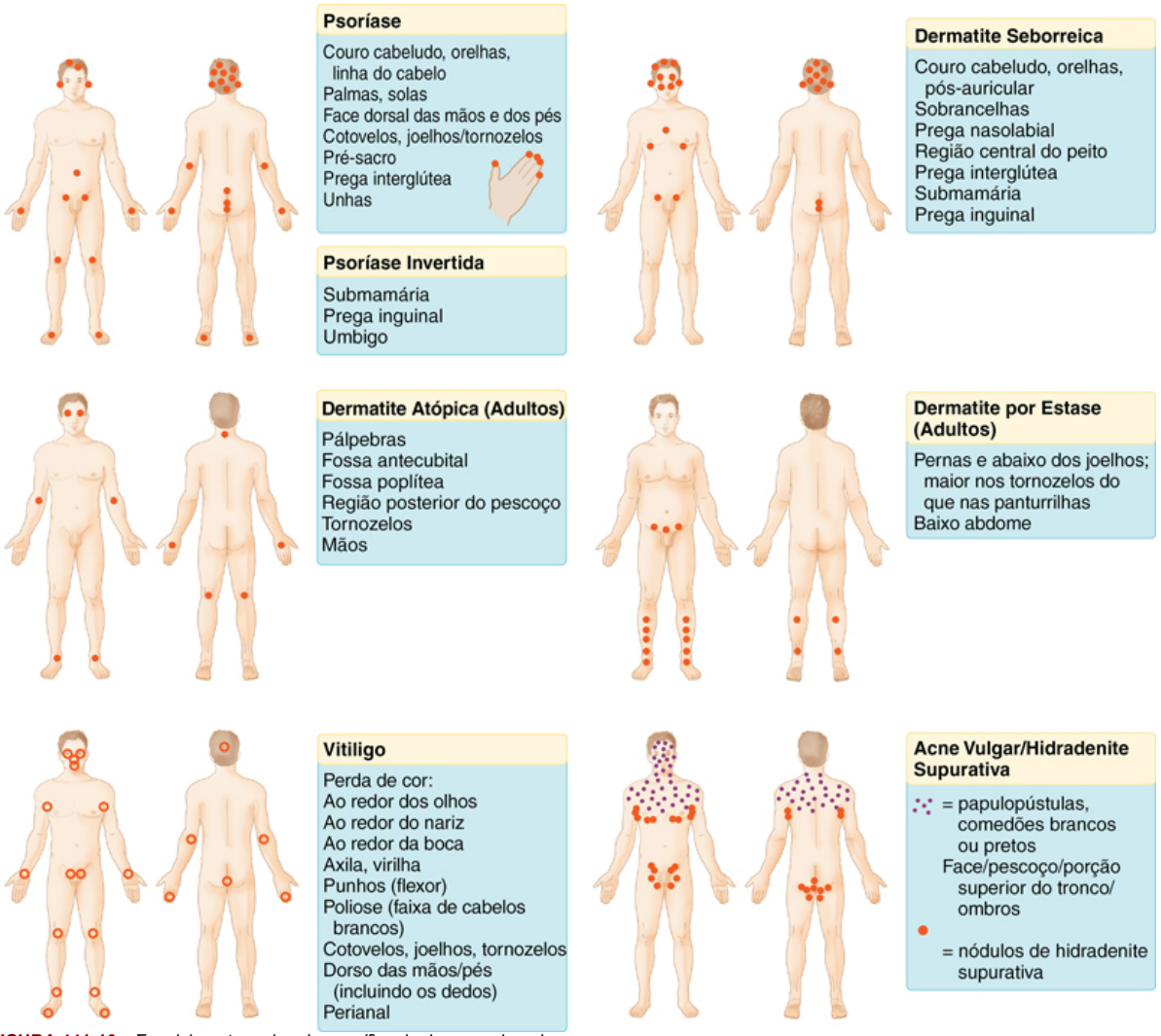

FIGURA 441-13 Envolvimento regional específico de doenças de pele.

Tabela 441-5

Dermatologia regional

REGIÃO DA PELE	TIPO DE LESÃO CUTÂNEA	PROCESSO DE DOENÇA
Couro cabeludo	Papuloescamosa e eczematosa	*Tinea capitis*, dermatite seborreica, psoríase, eczema (atópico, dermatite de contato)
	Pustular	Foliculite, quérion
	Papulonodular	Nevos melanocíticos, queratose seborreica, cistos pilares, verrugas, hemangiomas, queratoses actínicas (carecas)
Face	Pustular	Acne, rosácea, foliculite, *tinea* (barba)
	Papuloescamosa e eczematosa	Dermatite seborreica, psoríase (linha de implantação dos cabelos), dermatite de contato (p. ex., cosméticos), dermatite atópica, impetigo, lúpus eritematoso sistêmico, fotodermatite
	Vesicular	Herpes simples, herpes-zóster, impetigo bolhoso
	Papulonodular	Nevos melanocíticos, queratoses actínicas, queratose seborreica, hiperplasia sebácea, carcinomas de células basais, carcinoma de células escamosas, melanomas
	Atrófica e telangiectásica	Lúpus eritematoso discoide
Tronco	Papuloescamosa e eczematosa	Psoríase, dermatite atópica, dermatite de contato, *tinea versicolor*, pitiríase rósea, escabiose, sífilis secundária, lúpus eritematoso cutâneo subagudo (tronco superior)
	Vesiculobolhosa	Penfigoide bolhoso, pênfigo, eritema multiforme/síndrome de Stevens-Johnson, herpes-zóster
	Maculopapular	Reações morbiliformes a drogas, exantemas virais
	Papulonodular	Nevos melanocíticos, queratose seborreica, angiomas, lipomas, cistos de inclusão epidermoide, carcinomas basocelulares e de células escamosas, queloides, neurofibromas, melanoma
	Pustular	Acne, foliculite
	Urticária	Urticária, reações medicamentosas, herpes-zóster precoce
Braços e antebraços	Papuloescamosa e eczematosa	Dermatite de contato (p. ex., plantas), dermatite atópica, psoríase, líquen plano, fotodermatite (medicamentos, contatantes, dermatomiosite, lúpus eritematoso cutâneo subagudo)
	Papulonodular	Nevos melanocíticos, verrugas, queratose seborreica, queratose s actínicas, carcinomas de células escamosas, erupção polimórfica à luz, nódulos reumatoides (cotovelos), xantomas (cotovelos)
	Purpúrica	Púrpura (solar) actínica
	Anular	Granuloma anular, lúpus eritematoso cutâneo subagudo
Pernas	Papuloescamosa e eczematosa	Dermatite de estase, eczema craquelê (eczema xerótico), dermatite de contato, dermatite atópica, psoríase, líquen plano
	Papulonodular	Nevos melanocíticos, dermatofibromas, eritema nodoso, melanoma, xantomas (joelhos, tendão de aquiles), sarcoma de Kaposi
	Purpúrica	Doença de Schamberg (capilarite), vasculite
	Ulcerativa	Úlceras de estase, insuficiência arterial, pioderma gangrenoso, trauma, vasculopatia livedoide, carcinoma de células escamosas, angiomatose cutânea difusa
Virilha e genitália	Papuloescamosa e eczematosa	Dermatite seborreica, psoríase, dermatite de contato, escabiose, *tinea*, artrite reativa (síndrome de Reiter), eritrasma, candidíase, líquen plano, líquen simples crônico
	Vesiculobolhosa	Herpes simples, síndrome de Stevens-Johnson
	Ulcerativa	Herpes simples, sífilis, cancroide, doença de Behçet, carcinoma de células escamosas, trauma
	Papulonodular	Condiloma acuminado, molusco contagioso, angioceratomas, cisto de inclusão epidermoide, hidradenite supurativa, carcinoma celular escamoso
	Pustular	Candidíase, foliculite, hidradenite supurativa
Mãos	Papuloescamosa e eczematosa	Dermatite alérgica irritante e de contato, dermatite atópica, sífilis secundária, escabiose, *tinea*
	Vesiculobolhosa, pustular	Eczema disidrótico, eritema multiforme, doença da mão-pé-boca (palmares), porfiria cutânea tardia (dorsal), epidermólise bolhosa adquirida, paroníquia herpética, dactilite bolhosa, psoríase (palmar)
	Papulonodular	Verrugas, queratose s actínicas (dorsais), carcinomas de células escamosas (dorsal), granuloma piogênico, granuloma anular, cistos mucosos digitais (dorso dos dedos)
	Despigmentação	Vitiligo, leucodermia química
	Telangiectasias cuticulares	Esclerodermia, dermatomiosite, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Osler-Weber-Rendu
Pés	Papuloescamosa e eczematosa	*Tinea*, psoríase, dermatite de contato, dermatite atópica, sífilis (plantar)
	Vesiculobolhosa	*Tinea*, picadas de artrópodes, epidermólise bolhosa (hereditária e adquirida), eritema multiforme, doença da mão-pé-boca (plantar)
	Pápulas	Verrugas (plantares), calos, perniose
	Ulcerativa	Úlceras neuropática (plantar)

Uma dermatose regional é a acantose *nigricans* (Fig. 441-14). Devido às suas possíveis implicações sistêmicas, é necessária avaliação médica cuidadosa (Tabela 441-6).

FIGURA 441-14 **Acantose *nigricans* da axila.**
Observe-se a aparência aveludada da pele. (Cortesia da Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

Tabela 441-6

Pistas para doenças sistêmicas associadas a acantose *nigricans* de início na idade adulta

Síndrome do ovário policístico	Mulheres com acne, hirsutismo e/ou irregularidades menstruais
Malignidade	Início súbito, perda de peso, queratoses s seborreicas inflamadas, palmas espessadas
Endocrinopatia	Considerar diabetes tipo 2, síndrome de Cushing (estrias, hipertensão, obesidade central, corcunda de búfalo), hipotireoidismo
Induzida por drogas	Especialmente niacina, hormônio do crescimento, agentes contraceptivos orais, corticoides, inibidores da protease

Referência de Grau A

A1. Pallin DJ, Binder WD, Allen MB, et al. Clinical trial: comparative effectiveness of cephalexin plus trimethoprim-sulfamethoxazole versus cephalexin alone for treatment of uncomplicated cellulitis—a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2013;56:1754–1762.

A2. Thomas KS, Crook AM, Nunn AJ, et al. Penicillin to prevent recurrent leg cellulitis. *N Engl J Med.* 2013;368:1695–1703.

A3. Chosidow O, Giraudeau B, Cottrell J, et al. Oral ivermectin versus malathion lotion for difficult-to-treat head lice. *N Engl J Med.* 2010;362:896–905.

A4. Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, et al. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;1: CD003263.

Referências Gerais

1. Singer AJ, Talan DA. Management of skin abscesses in the era of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *N Engl J Med*. 2014;370:1039–1047.
2. Phoenix G, Das S, Joshi M. Diagnosis and management of cellulitis. *BMJ*. 2012;345:e4955.
3. Kennedy BS, Bedard B, Younge M, et al. Outbreak of Mycobacterium chelonae infection associated with tattoo ink. *N Engl J Med*. 2012;367:1020–1024.
4. Currie BJ, McCarthy JS. Permethrin and ivermectin for scabies. *N Engl J Med*. 2010;362:717–725.
5. Pariser DM, Meinking TL, Bell M, et al. Topical 0.5% ivermectin lotion for treatment of head lice. *N Engl J Med*. 2012;367:1687–1693.
6. Silverberg NB. A brief primer on acne therapy for adolescents with skin of color. *Cutis*. 2013;92:20–26.
7. Rivas S, Pandya AG. Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14:359–376.
8. Song C, Wu HG, Chang H, et al. Adjuvant single-fraction radiotherapy is safe and effective for intractable keloids. *J Radiat Res*. 2014;55:912–916.

Doenças capilares e ungueais

Antonella Tosti

Distúrbios do cabelo

Cabelo Normal

A haste do cabelo é uma estrutura completamente queratinizada produzida pelo folículo piloso. Toda a pele, com exceção das palmas das mãos e plantas dos pés, contém folículos pilosos. Os folículos pilosos são de dois tipos: folículos terminais e velos folículos. Folículos terminais, que alcançam a hipoderme, produzem pelos terminais longos, espessos (60 a 80 μm), e pigmentados. Os pelos terminais estão presentes desde o nascimento no couro cabeludo, sobrancelhas e cílios e mais tarde se desenvolvem após a puberdade nas axilas, região púbica e na barba em homens. Folículos pilosos velos são pequenos e localizados na superfície e na camada média da derme, onde produzem fios velos, que são finos (< 30 μm), baixos (< 2 cm), não pigmentados e cobrem toda a pele glabra.

O folículo piloso é formado por uma porção permanente superior e inferior e por uma porção transitória dinâmica que migra durante o ciclo do pelo. A porção transitória inclui o bulbo piloso, que é envolto pela papila dérmica e contém a matriz do pelo, que produz a haste do pelo e suas bainhas. A divisão anatômica entre o permanente e a porção transitória é logo abaixo da região abaulada, que corresponde à inserção dos músculos eretores dos pelos. A região do bulbo contém as células-tronco epiteliais que regeneram o folículo em cada ciclo de crescimento capilar; seu dano resulta em destruição de células-tronco e alopecia cicatricial.

Ciclo Piloso

Folículos pilosos apresentam uma atividade cíclica, caracterizada por períodos alternados de produção da haste do cabelo e períodos de repouso (anágeno, catágeno, telógeno). Durante a fase anágena, os folículos produzem a haste do pelo. A duração da fase anágena, que no couro cabeludo varia de dois a sete anos, determina o comprimento da haste do pelo. A duração máxima e a velocidade de crescimento dos pelos terminais variam em diferentes regiões do corpo. O pelo do couro cabeludo cresce cerca de 0,4 mm/dia e pode chegar a uma extensão de mais de 1 metro. O comprimento piloso máximo diminui com a idade. Durante a fase telógena, a produção de pelo está ausente, mesmo se o corpo permanecer no interior do folículo para ser eliminado apenas quando, após três meses, o folículo entra novamente na fase anágena.

O ciclo dos folículos do pelo do couro cabeludo adjacente não é sincronizado. Em condições normais, cerca de 85% a 90% de folículos estão na fase anágena e 10% a 15% na fase telógena.

Perda de Cabelo e Alopecias

A perda de cabelo aflige a maioria dos pacientes, independentemente de sua gravidade e padrão. Em alguns casos, o decréscimo na qualidade de vida, atribuível à perda de cabelo, é comparável àquela causada por doenças crônicas mais importantes.

O primeiro passo é avaliar a ingestão de medicamentos, histórico familiar, diagnóstico de doença sistêmica e a gravidade e duração da perda de cabelo (Tabela 442-1).[1] O segundo passo é estabelecer se a densidade de cabelo é normal ou diminuída. O terceiro passo é avaliar se a taxa de queda de cabelo é normal ou se está aumentada. A perda de cabelo aguda e grave é típica de doenças que agudamente interrompem a atividade mitótica dos folículos anágenos (drogas, alopecia areata). Uma densidade de cabelo normal sugere um eflúvio telógeno, que pode ser agudo ou crônico. Uma redução da densidade de cabelo pode envolver todo o couro cabeludo (alopecia difusa), pode ser limitada a regiões específicas do couro cabeludo (alopecia moderada), ou pode se apresentar com remendos calvos (alopecia irregular). Na alopecia irregular o couro cabeludo pode mostrar áreas de alopecia completamente desprovidas de pelos (alopecia areata, alopecia cicatricial) ou ter cabelos curtos quebrados (tricotilomania, distúrbios do eixo do cabelo). A dermatoscopia é uma técnica rápida e não invasiva que melhora bastante o diagnóstico clínico das alopecias e doenças da haste do pelo em adultos e crianças (Tabela 442-2).[2]

Tabela 442-1

Causas da perda de cabelo

ALOPECIA DIFUSA
Eflúvio telógeno (p. ex., após doença ou estresse)
Eflúvio anágeno (p. ex., após quimioterapia ou radioterapia)
Medicamentos (Tabela 442-3)
Deficiência nutricional
Tratamento capilar
Alopecia androgenética (em mulheres)
Alterações hormonais (p. ex., menopausa, descontinuação de contraceptivos orais, hipotireoidismo)
ALOPECIA EM FLOCOS
Alopecia areata (provavelmente autoimune)
Alopecia cicatricial (cicatrização) (p. ex., líquen planopilar, lúpus eritematoso discoide, foliculite decalvante, alopecia cicatricial central centrífuga)
Alopecia por tração (p. ex., excessivo alisamento ou entrançamento de fios)
Tricotilomania (arrancamento de cabelo)
Infecção do couro cabeludo (p. ex., tinha)

Tabela 442-2

Sinais dermatoscópicos nas doenças do cabelo e couro cabeludo

Alopecia areata	Pontos amarelos, pelos em ponto de exclamação
Alopecia androgenética	> 20% de variabilidade no diâmetro do pelo
Líquen planopilar/alopecia fibrosante frontal	Descamação perifolicular; perda dos orifícios foliculares
Tricotilomania	Cabelos quebrados, cabelos em ponto de interrogação
Tinea capitis	Cabelos em vírgula, cabelos em saca-rolhas
Alopecia por tração	Rolos para cabelo
Lúpus eritematoso discoide	Pontos vermelhos, tampão folicular
Foliculite decalvante	Tufos de cabelo
Psoríase do couro cabeludo	Capilares enrolados
Dermatite seborreica	Vasos arboriformes

Eflúvio telógeno

Eflúvio Telógeno Agudo

Eflúvio telógeno agudo resulta de eventos nocivos que precipitam a entrada de um grande número de folículos em sua fase de descanso (telógena). As possíveis causas incluem doenças sistêmicas, drogas (Tabela 442-3), febre, estresse, perda de peso, parto, deficiência de ferro e distúrbios inflamatórias do couro cabeludo. Para drogas, a gravidade da perda de cabelo depende da droga, da dosagem e da suscetibilidade do paciente.[3]

Tabela 442-3

Drogas relatadas como indutoras queda de cabelo

Acetato de glatirâmer
Ácido hidrazida isonicotínico
Ácido nicotínico
Alopurinol
Amiodarona
Anfetaminas[*,†]
Analgésicos, anti-inflamatórios (ibuprofeno, indometacina, naproxeno)
Androgênios[*, ‡]
Anticoagulantes (cumarina, dextrana, heparina/heparinoides)[*,†]
Antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina)
Antiepilépticos (carbamazepina, hidantoínas, lamotrigina, troxidone, ácido valproico, vigabatrina)[*,†]
Antipsicóticos (flupentixol decanoato, flufenazina decanoato)
Benzimidazol (albendazol, mebendazol)
β-Bloqueadores (levobunolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol)[*]
Bromocriptina
Buspirona
Butirofenonas
Cantaridina
Colestiramina
Cloranfenicol
Cidofovir
Cimetidina
Clonazepam
Clotrimazol
Colchicina
Contraceptivos (orais)[§]
Danazol
Diclofenaco
Dixirazina
Diazóxido
Drogas antitireoidianas (carbimazole, iodo, tiouracil)[*]
Espironolactona
Etambutol
Etionamida
Fator estimulador de colônias de granulócitos
Fenindiona
Fibratos (clofibrato, fenofibrato)
Gentamicina
Gefitinibe
Glibenclamida
Haloperidol
Imunoglobulinas
Indanedionas
Indinavir[*]
Inibidores da aromatase (fadrozol, formestano [4-OHA], vorozol)[*,†]
Inibidores da ECA (captopril, enalapril, moexipril, ramipril)
Inibidores de recaptação de serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina)[*]
Interferons[*,†]
Leflunomida[*]
Levodopa
Lítio[*]
Maprotilina
Mesalazina
Metildopa
Metisergida
Metirapona
Minoxidil[¶]
Nitrofurantoína
Octreotida
Olanzapina
Polissulfato de pentosana
Piroxicam
Potássio tiocianato
Piridostigmina
Radiação (< 700 Gy)[*, ||]
Ranelato de estrôncio[*,†]
Retinol (vitamina A)[*]
Retinoides (acitretina, etretinato, isotretinoína)[*, †]
Risperidona
Sais de ouro
Salicilatos
Sorafenibe
Sulfassalazina

Supressores de apetite
Tamoxifeno
Terbinafina
Terfenadina
Tianfenicol
Tiroxina
Tocoferol (vitamina E)
Trazodona
Triazólicos (fluconazol, itraconazol)
Trimetadiona
Triparanol
Vasopressina
Vismodegibe[*, †]

ECA = enzima conversora da angiotensina.

[*] Estabelecido por múltiplos relatos ou comprovado por reexposição.

[†] Perda de cabelo geralmente grave.

[‡] Pode produzir alopecia androgenética.

[§] Pode produzir alopecia permanente.

[‖] Pode produzir eflúvio anágeno.

[¶] Pode produzir eflúvio telógeno três meses após a descontinuação.

A perda de cabelo começa aproximadamente três meses após o evento causador, um período que corresponde à duração da fase telógena. Os pelos telógenos são retidos no interior do folículo durante a fase telógena, para serem perdidos quando o folículo produz um dos cabelos anágenos novo. A perda de cabelo é grave quando a descamação é de 100 a 200 fios ao dia. O paciente geralmente se lembra com bastante precisão quando se iniciou a maior queda de pelos. Eflúvio telogênico agudo geralmente não produz alopecia visível porque cerca de 50% dos pelos precisam ser perdidos antes da redução da densidade de cabelo ser evidente.

Tratamento e prognóstico

O eflúvio telógeno agudo regride espontaneamente alguns meses após a remoção da causa. Pode, no entanto, revelar ou agravar a alopecia androgenética.

Eflúvio Telógeno Crônico

O eflúvio telógeno crônico, caracterizado pelo aumento da queda de pelos que dura mais de seis meses, afeta principalmente mulheres de meia-idade e frequentemente permanece inexplicado. A perda diária é leve (< 100 fios ao dia), mas os pacientes podem ficar angustiados e se queixam de afinamento temporal progressivo e diminuição da massa de cabelo. É frequentemente relatada dor no couro cabeludo (tricodinia). Os pacientes que têm alta densidade de cabelo podem mesmo trazer envelopes de fios eliminados para comprovar a quantidade de perda de cabelo. Não há tratamento efetivo. Eflúvio telógeno crônico tem uma evolução crônica com exacerbações periódicas.

Alopecia difusa

Eflúvio Anágeno

A queda aguda de fios que leva à alopecia difusa é um efeito colateral típico da quimioterapia oncológica da radiação do couro cabeludo. A queda de cabelo é aguda e grave e pode produzir perda da maior parte do cabelo do couro cabeludo, sobrancelhas e cílios; os pelos do corpo são menos comumente envolvidos. Queda de cabelo geralmente começa 4-6 semanas após a ingestão de drogas, com perda de até 1.000 fios diariamente. O crescimento do cabelo geralmente é rápido após a descontinuação do tratamento, mas a forma e a cor podem ser diferentes. Alopecia permanente pode ocorrer com radiação em altas doses e alguns regimes de medicamentos, como bussulfan e taxanos. A hipotermia do couro cabeludo previne ou reduz a perda de cabelos durante a quimioterapia, exceto em pacientes tratados com o regime de combinação de taxotere, doxorrubicina (Adriamicina®) e ciclofosfamida.[A1] Minoxidil tópico acelera o crescimento capilar, mas não previne a perda de cabelos.

Alopecia-padrão (Alopecia Androgenética)

A alopecia androgenética, que é a forma mais comum de perda de cabelo, afeta até 80% dos homens e 50% das mulheres no curso de sua vida. A alopecia androgenética é causada por uma diminuição progressiva no diâmetro, comprimento e pigmentação do cabelo. Cabelo ralo não é difuso, mas, em vez disso, é limitado ao vértice frontal, temporal e áreas onde os folículos pilosos são sensíveis aos efeitos do metabólito da testosterona, di-hidrotestosterona (DHT). Esta sensibilidade à DHT, que requer a 5-α-redutase enzimas, é geneticamente determinada. Nos homens, a alopecia androgenética envolve áreas frontotemporais e ovértice, após um padrão que corresponde à escala Hamilton-Norwood. No padrão feminino, a alopecia androgenética produz afinamento difuso da região da coroa com a manutenção da região frontal (padrão Ludwig), um padrão que pode ser facilmente observado pela densidade de cabelo e comparando a parte central no topo com a região occipital. Nas mulheres na pré-menopausa, a alopecia androgenética pode ser um sinal de hiperandrogenismo, juntamente com hirsutismo e acne. Na maioria das mulheres, no entanto, a alopecia androgenética ocorre na ausência de evidências bioquímicas e clínicas de excesso de andrógeno e pode ser resultado do excesso de sensibilidade a androgênios foliculares. Dados recentes mostram que pacientes com alopecia androgenética podem estar sob maior risco de morrer devido ao diabetes e a doença cardíaca.[4]

A alopecia androgenética é uma doença progressiva que tende a piorar com o tempo. Os tratamentos clínicos de alopecia androgenética costumam incluir minoxidil tópico a 2% em mulheres[A2] e minoxidil tópico a 5% e/ou finasterida oral, 1 mg/dia, em homens.[A3] A melhora clínica é principalmente resultante do espessamento do cabelo preexistente.

Tratamentos para a alopecia androgenética devem ser continuados por pelo menos seis meses antes de se avaliar sua eficácia, e o consumo regular da droga é obrigatório para a manutenção de resultados. A interrupção do minoxidil produz um eflúvio telogênico agudo, que se torna evidente após 3-4 meses, e, muitas vezes, a interrupção não pode ser prevenida pelo tratamento da finasterida concomitante. A interrupção da finasterida é seguida por perda de cabelo, com retorno para o estado de pré-tratamento após um ano. Os transplantes de cabelos são uma boa opção para homens com alopecia androgenética, e o tratamento com finasterida, 1 mg por dia, melhora os resultados da cirurgia no longo prazo. Os transplantes de cabelos em mulheres são mais complicados porque os cabelos ralos são frequentemente difusos nas regiões occipital e parietal, então não é uma boa área doadora de cabelo.

Alopecia em flocos

Alopecia Areata

Alopecia areata é uma forma comum de perda de cabelo, geralmente não cicatricial irregular, que afeta até 2% da população.[5] A etiologia é desconhecida, mas a evidência é coerente com uma doença autoimune, que contribui para uma predisposição genética e fatores ambientais.[6] Em indivíduos geneticamente predispostos,

vários fatores desencadeantes causam uma reação autoimune tipo T_H1 CD8-driven, predominantemente células T contra os folículos pilosos, resultando em perda aguda de cabelo.

A alopecia areata pode começar em qualquer idade, mas formas graves em geral começam durante a infância e são mais frequentes em homens. O exame clínico revela uma ou múltiplas placas bem circunscritas não cicatriciais com ausência de cabelo, que aumentam de forma centrífuga (Fig. 442-1). As margens das placas geralmente revelam pelos quebrados de 3 mm de comprimento com uma ponta pigmentada (pelos em ponto de exclamação), que indicam progressão da doença.

FIGURA 442-1 Alopecia areata: irregular perda de cabelo.
Área de alopecia é desprovida de pelos, e o couro cabeludo não apresenta alterações inflamatórias. Observe o afinamento difuso do couro cabeludo ao redor da placa.

A alopecia areata pode afetar todas as áreas pilosas do corpo, incluindo sobrancelhas e cílios (Fig. 442-2). Formas graves envolvem todo o couro cabeludo (alopecia total) ou todos os pelos do corpo (alopecia universal). O envolvimento das margens do couro cabeludo (ofiásica) é associado com um mau prognóstico. A alopecia areata pode ser associada com outras doenças autoimunes, mais comumente com doenças da tireoide (Cap. 226). Outras possíveis associações incluem doença celíaca (Cap. 140), vitiligo (Cap. 441) e atopia (Cap. 438). As anormalidades das unhas são comuns, especialmente em crianças.

FIGURA 442-2 Alopecia areata: perda de cabelo em placas. A perda de cabelo envolve os cílios e as sobrancelhas.

O histórico natural de alopecia areata é imprevisível. Estudos indicam que cerca de 34% a 50% dos pacientes se recuperam dentro de um ano e 15% a 25% irão progredir para a perda total de cabelo do couro cabeludo ou perda de cabelo do couro cabeludo por inteiro e também do corpo, uma condição para a qual a recuperação completa é de apenas cerca de 10%. Até o momento, os tratamentos disponíveis podem induzir o crescimento piloso temporariamente, mas não alteram o prognóstico no longo prazo.[7]

As recidivas ocorrem em alta porcentagem de pacientes, mesmo durante a terapia. Pulsoterapia com corticoesteroide em altas doses é eficaz em cerca de 60% dos pacientes com alopecia areata, mas não é útil na alopecia total/universal e ofiásica de longa duração. Os esteroides intralesionais podem ser usados nas formas localizadas de alopecia, incluindo alopecia areata das sobrancelhas. Esteroides tópicos de alta potência (propionato de clobetasol creme 0,05%) sob oclusão induzem um recrescimento em cerca de 25% dos pacientes com alopecia total/universal de longa duração, mas recidivas são comuns. Propionato de clobetasol 0,05% em espuma pode ser usado em placa de alopecia areata. Imunoterapia tópica com difenilciclopropenona (DPCP) ou imunoterapia com ácido esquárico dibutiléster (SADBE), que não é aprovada pela U.S. Food and Drug Administration, induz ao crescimento piloso em cerca de 20% dos pacientes com alopecia total/universal grave. Esteroides tópicos de potência baixa e média e minoxidil tópico são provavelmente tratamentos usados apenas como placebo. Dados recentes sugerem possível benefício com inibidores da Janus quinase, como o ruxolitinibe.[8]

Tricotilomania

Tricotilomania é um distúrbio compulsivo mais comum em crianças. Arrancamento repetitivo e depenamento produzem placas de alopecia irregular. O couro cabeludo não é completamente calvo, mas mostra pelos quebrados de vários comprimentos (Fig. 442-3). As regiões frontal, parietal e occipital do couro cabeludo são mais comumente afetadas, mas outros pelos terminais podem ser envolvidos, especialmente os cílios superiores.

FIGURA 442-3 Tricotilomania: perda de cabelo em placa.
A área alopécica apresenta cabelos quebrados em diferentes comprimentos.

Ocasionalmente, pacientes desenvolvem o hábito de mascar ou comer os pelos arrancados. Pacientes com tricotilomania frequentemente não admitem o seu hábito, e os pais de crianças afetadas podem ser resistentes a aceitar o diagnóstico. O encaminhamento a um psiquiatra está indicado em adultos.

Alopecias Cicatriciais

A marca característica das alopecias cicatriciais é a perda do ósteo folicular. Alopecias cicatriciais incluem doenças que afetam principalmente os folículos pilosos, bem como as doenças que afetam a derme e, secundariamente, causam destruição folicular.

As alopecias cicatriciais primárias são classificadas como linfocíticas ou neutrofílicas com base no tipo principal de células inflamatórias visto no exame histológico. Alopecias cicatriciais linfocíticas incluem líquen plano pilar, alopecia fibrosante frontal e lúpus eritematoso discoide. Alopecias cicatriciais neutrofílicas incluem foliculite decalvante e celulite dissecante.

Alopecias cicatriciais secundárias, que resultam de doenças que causam cicatriz difusa na derme, incluem queimaduras, radiação, infecções cutâneas graves, esclerodermia localizada e tumores do couro cabeludo. O diagnóstico de alopecia cicatricial primária requer uma biópsia de couro cabeludo, que deve ser feita em áreas com evidência de inflamação ativa, uma vez que a biópsia de couro cabeludo atrófico normalmente vai mostrar apenas fibrose folicular ou dérmica. Nas alopecias cicatriciais, a perda de cabelo é permanente; o tratamento pode impedir a progressão mas não estimular o crescimento do cabelo.

Líquen planopilar

No líquen planopilar, a forma mais comum de alopecia cicatricial, os folículos pilosos que circundam as áreas alopécicas mostram eritema perifolicular e tampões foliculares. Geralmente, o paciente queixa-se de prurido intenso. Uma variante do líquen planopilar é a alopecia fibrosante frontal, que geralmente afeta a região frontal de implantação dos cabelos de mulheres na pós-menopausa com alopecia cicatricial em faixa, muitas vezes associada a acentuada redução ou perda completa das sobrancelhas (Fig. 442-4).Não há nenhum tratamento disponível consistentemente eficaz para líquen planopilar, mas as tentativas de tratamento incluem o uso intralesional ou sistêmico de esteroides, tetraciclinas orais e antimaláricos sistêmicos.

FIGURA 442-4 Alopecia fibrosante frontal.
Alopecia cicatricial da margem do cabelo com recuo da linha frontal do cabelo. A área alopécica pode ser facilmente distinguida porque não evidencia fotoenvelhecimento, em comparação com a testa normal. Observe-se a alopecia das sobrancelhas.

Lúpus eritematoso discoide

No lúpus eritematoso discoide, a área de alopecia mostra inflamação ativa com eritema, edema, descamação e tampões foliculares, assim como atrofia com graus variáveis de telangiectasia e hipocromia (Fig. 442-5).

FIGURA 442-5 Lúpus eritematoso discoide.
A placa alopécica apresenta eritema, descamação e despigmentação.

A doença é mais comum nas mulheres afro-americanas. Aproximadamente 5% a 10% dos adultos com lúpus eritematoso discoide desenvolverão lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 266), especialmente aqueles com amplas lesões discoides. Em lesões localizadas, o tratamento com esteroides tópicos de alta potência (Tabela 437-1) geralmente é eficaz. As drogas antimaláricas são um tratamento de segunda linha. O crescimento piloso pode ocorrer prontamente quando o tratamento é iniciado. A estratégia terapêutica deve incluir fotoproteção da área envolvida.

Foliculite decalvante

Na foliculite decalvante, o couro cabeludo apresenta lesões papulopustulosas, que geralmente coalescem para formar áreas crostosas exsudativas, que resultam em alopecia cicatricial. Um achado típico é a foliculite em tufos, na qual tufos de seis a 15 cabelos emergem juntos do couro cabeludo (Fig. 442-6). A causa é desconhecida, mas a doença pode representar uma resposta anormal do hospedeiro a antígenos bacterianos. *Staphylococcus aureus* em geral é isolado de lesões ativas. A foliculite

decalvante na maior parte das vezes responde a antibióticos orais (p. ex., trimetoprima-sulfametoxazol [um comprimido, 160 mg/dia/800 mg/dia] ou clindamicina [300 mg duas vezes ao dia], com ou sem rifampicina [300 mg duas vezes ao dia] por 8-10 semanas), mas usualmente apresenta recorrência após a interrupção do tratamento.

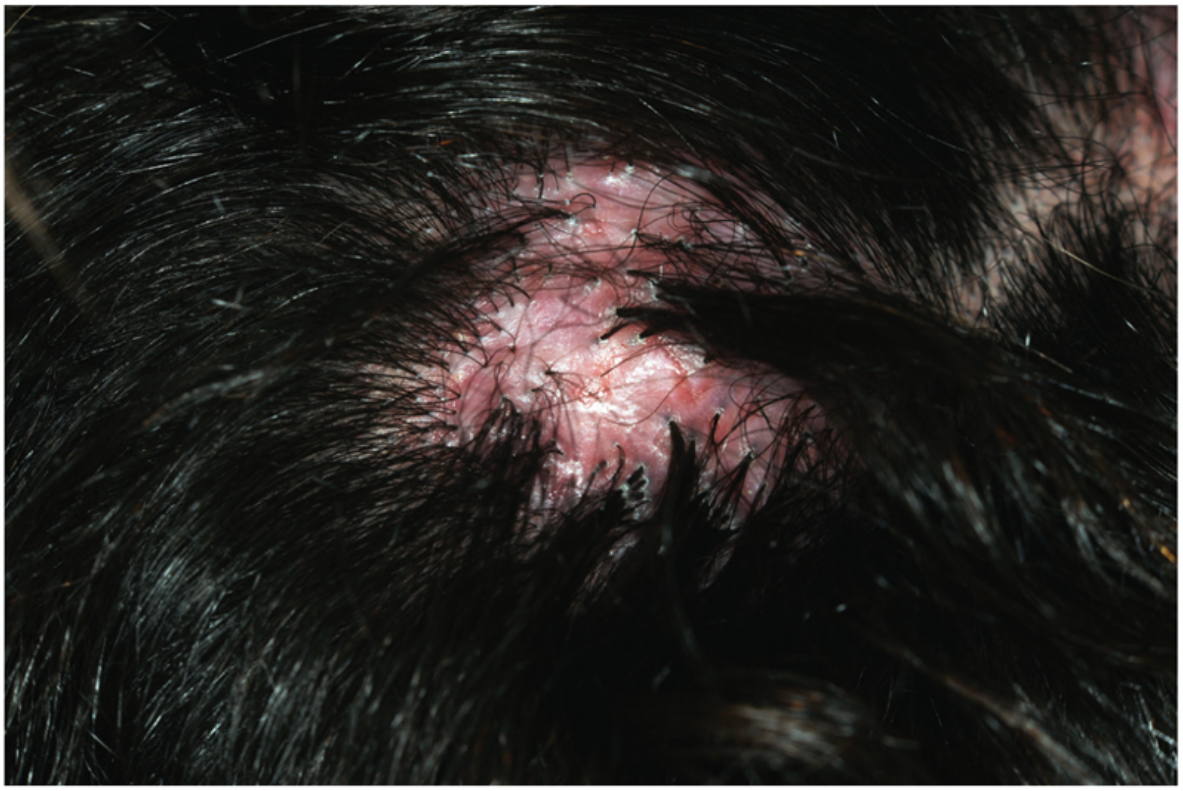

FIGURA 442-6 **Foliculite decalvante.**
Observe-se a alopecia com tufos de seis ou mais pelos emergindo em conjunto.

Celulite dissecante

A celulite dissecante do couro cabeludo é uma doença de oclusão folicular que pode progredir para alopecia cicatricial. Os pacientes, em geral, queixam-se de nódulos alopécicos dolorosos, recorrentes e multifocais, placas amolecidas e fístulas com drenagem. Tratamentos possíveis incluem antibióticos sistêmicos, isotretinoína e inibidores do fator de necrose tumoral-α, mas os dados são limitados a um pequeno número de casos.

Distúrbios capilares em crianças

As alopecias congênitas e hereditárias estão presentes desde o nascimento ou aparecem nos primeiros anos de vida. A aplasia congênita da cútis é a forma mais comum de alopecia focal em recém-nascidos.

Anormalidades hereditárias da haste do cabelo associadas com aumento da fragilidade capilar produzem alopecia difusa ou focal que aparece durante a infância. O distúrbio hereditário mais comum de haste do cabelo é a moniletrix, na qual a haste do pelo frágil está associada a hiperqueratose folicular. O cabelo é fosco e frágil e quebra-se facilmente, sobretudo nas áreas occipitais. O diagnóstico é confirmado pela detecção de cabelos com aspecto em colar de contas na dermatoscopia ou no exame microscópico.

Alopecia triangular congênita geralmente é notada por volta dos 6 anos como uma área de alopecia com pelos tipo velos, triangular, irregular, na região frontotemporal.

A síndrome de pelo anágeno frouxo é caracterizada por um defeito na ancoragem do cabelo para o folículo, resultando em cabelos facilmente puxados sem dor para fora do couro cabeludo. A condição é típica das crianças e pode se manifestar com perda de cabelo irregular devido ao arrancamento de cabelo enquanto brincam.

A síndrome do anágeno frouxo é uma doença congênita caracterizada por pelo curto (< 6 cm) e fino e aumento da queda de cabelos. A doença se deve à diminuição da duração da fase anágena.

Diferenças raciais

A frequência e aspectos clínicos de distúrbios pilosos variam nas diferentes raças.[9] A alopecia androgenética, por exemplo, é mais comum em brancos do que em negros e asiáticos, enquanto negros e asiáticos são mais suscetíveis a intempéries e fragilidade dos cabelos.

A haste do cabelo de negros tem a forma achatada, é altamente torcida e difícil de tratar sem produtos químicos fortes ou procedimentos estéticos, que geralmente causam danos consideráveis. Alisamento e entrançamento são responsáveis por alopecia por tração, que é comum e geralmente produz alopecia cicatricial das margens frontal e lateral (Fig. 442-7). Alopecia cicatricial centrífuga central é uma causa muito comum de alopecia cicatricial em mulheres negras (Fig. 442-8). Manifesta-se como perda de cabelo cicatricial de progressão lenta no vértice ou coroa que se estende em um padrão centrífugo.

FIGURA 442-7 **Alopecia portração.**
A perda de cabelo envolve a região temporal do couro cabeludo. Observe-se a presença de cabelos remanescentes ao longo da linha dos cabelos.

FIGURA 442-8 **Alopecia cicatricial central centrífuga.**
A área alopécica envolve a porção central do couro cabeludo e se expande centrifugamente.

Em asiáticos, a haste do cabelo é redonda e alongada, espessa, robusta e reta. Os cabelos asiáticos não se adaptam bem a procedimentos estéticos e corantes, e são frequentemente danificados por seu tratamento com concentrações elevadas ou longa exposição a substâncias químicas.

Crescimento excessivo de cabelos

Hirsutismo descreve excesso de pelos terminais tanto no sexo masculino com no feminino. O hirsutismo deve ser distinguido de hipertricose, que é caracterizada pela presença excessiva de cabelo em uma área não dependente de andrógenos.

Hirsutismo

Hirsutismo é uma doença comum que afeta até 10% das mulheres e é mais frequente em mulheres hispânicas ou do Mediterrâneo.[10] O hirsutismo pode estar associado a hiperandrogenismo, mas é idiopático em aproximadamente 15% dos casos.

Hipertricose

Hipertricose resulta da presença de pelos terminais nas áreas anatômicas normalmente caracterizadas por pelo tipo velo. A hipertricose pode ser congênita ou adquirida, localizada ou generalizada. Hipertricoses adquiridas são mais comumente iatrogênicas, metabólicas (p. ex., síndrome de Cushing, porfiria, hipertireoidismo), nutricionais (p. ex., anorexia nervosa) ou paraneoplásicas (Cap. 179).

Distúrbios ungueais

Unha Normal

A placa ungueal é uma estrutura dura queratinizada produzida pela matriz ungueal, que é um epitélio especializado localizado acima da falange distal do dedo. Em cortes longitudinais, a matriz consiste em um saco dorsal, um apical e uma porção ventral. A matriz proximal (parte dorsal e ápice) produz a placa dorsal ungueal (dois terços), e a placa superior a matriz distal (porção ventral) produz a placa ventral (um terço da placa inferior). A placa ungueal é produzida continuamente, durante toda a vida. As unhas crescem lentamente, e a placa ungueal pode refletir doenças ocorridas vários meses antes. A reposição completa leva cerca de seis meses para as unhas das mãos e 12-18 meses para as dos pés. Diversos medicamentos (p. ex., anticonvulsivantes, neurolépticos, antifúngicos), drogas (p. ex., anfetamina, cocaína, substâncias dopantes) e venenos (p. ex., mercúrio, arsênico) são retidos nas unhas, cujos fragmentos (pedaços de unhas) podem ser usados para monitorar a exposição prévia.

Distúrbios ungueais

As anomalias ungueais podem ser congênitas ou adquiridas e podem ser causadas por distúrbios de desenvolvimento, traumáticos, inflamatórios, infecciosos e neoplásicos, ou por medicamentos. O diagnóstico de distrofia ungueal usualmente depende de uma avaliação clínica cuidadosa e um histórico preciso, mas pode ser necessária a investigação do dedo e patologia radiográfica ou ressonância magnética.

Coiloníquia (Unhas em Colher)

Em coiloníquia (Fig. 442-9), que também é chamada de unhas em colher, a placa ungueal é fina e possui uma aparência côncava. A coiloníquia é fisiológica em crianças. Em adultos, ela pode ser ocupacional ou, mais raramente, um sinal de deficiência de ferro (Cap. 159).

FIGURA 442-9 A unha em colher.

Baqueteamento Digital

O baqueteamento digital (Fig. 442-10) se desenvolve quando o aumento do tecido mole do dedo distal causa um dedo com um aumento de volume e da curva da placa ungueal. O ângulo entre a placa ungueal e a prega ungueal proximal (ângulo de Lovibond) é maior do que 180 graus. O baqueteamento dos dedos pode ser congênito (p. ex., na doença cardíaca congênita; Cap. 69) ou adquirido. Outras causas de baqueteamento adquirido incluem neoplasias intratorácicas (Cap. 191) ou gastrointestinais (Caps. 192 a 196), doença intratorácica crônica supurativa (Caps. 90 e 99), doença intestinal inflamatória (Cap. 141) e distúrbios hepáticos.

FIGURA 442-10 Baqueteamento digital.

Linhas de Beau e Onicomadese

Linhas de Beau (Fig. 442-11) e onicomadese são decorrentes de uma redução ou interrupção temporária do crescimento das unhas. Linhas de Beau são sulcos transversais de diversas profundidades; a onicomadese apresenta-se como um sulco transversal de toda a espessura da placa ungueal proximal. Causas incluem trauma, doenças de pele envolvendo a prega ungueal proximal e a matriz, medicamentos e doenças sistêmicas (Tabela 442-4). Neste último caso, as linhas de Beau ou a onicomadese envolvem todas as unhas e estão localizadas no mesmo nível.

FIGURA 442-11 Linhas de Beau devido a quimioterapia. As linhas afetam todas as unhas no mesmo nível.

Tabela 442-4

Causas de onicomadese e linhas de beau

SISTÊMICAS
Acrodermatite enteropática
Estresse metabólico grave
Febre alta
Infecções virais (doença de Kawasaki, sarampo, síndrome da mão-pé-boca)
Tifo
Síndrome de Stevens-Johnson
Drogas
Distúrbios bolhosos (pênfigo, penfigoide)
Trombose saturação de alta altitude
Hemodiálise
Infarto do miocárdio
LOCAIS
Trauma (incluindo serviço de manicure)
Paroníquia
Desalinhamento congênito (grandes unhas dos pés)

Depressões

Depressões (Fig. 442-12) aparecem como concavidades puntiformes do dorso da placa ungueal, de tamanho e profundidade variáveis. As depressões são causadas por doenças inflamatórias de pele, como psoríase (Cap. 438), alopecia areata e eczema (Cap. 438).

FIGURA 442-12 **Depressões.**
Múltiplas concavidades puntiformes na superfície da lâmina ungueal.

Sulcos Longitudinais e Estrias

Unhas normais muitas vezes mostram sulcos longitudinais superficiais finos que aumentam em número com o envelhecimento. Fissuras longitudinais profundas, que indicam dano à matriz proximal, podem ser causadas por trauma, tumores que envolvem o líquen plano ungueal, insuficiência vascular ou compressão da matriz.

Leuconíquia

A leuconíquia descreve uma coloração esbranquiçada da unha, que pode ser em razão da persistência de núcleos em células da placa ungueal ventral (leuconíquia verdadeira), ou devido a uma palidez do leito ungueal (leuconíquia aparente). A leuconíquia verdadeira, incluindo as linhas de Mee da exposição a arsênico (Cap. 22), não melhora com pressão e se move distalmente com o crescimento da unha; é mais comumentemente causada por trauma. A leuconíquia aparente, que não segue o crescimento da unha e desaparece com pressão, pode ser sinal de doenças sistêmicas, como a cirrose hepática (unhas de Terry; Cap. 146), doenças renais crônicas (unhas meio a meio, caracterizadas por aparente leuconíquia da metade proximal da unha; Cap. 130), hipoalbuminemia (Cap. 121) e quimioterapia sistêmica (linhas de Muehrcke; Fig. 442-13).

FIGURA 442-13 Linhas de Muehrcke. (De Wikipedia Commons.)

Síndrome da Unha Amarela

A síndrome da unha amarela é um distúrbio crônico da unha caracterizado por uma parada ou uma redução do crescimento da unha, resultando em espessamento das unhas, endurecimento e coloração amarelada.[11] As unhas das mãos e dos pés são excessivamente recurvadas de um lado para o outro, e as cutículas estão ausentes (Fig. 442-14). A síndrome das unhas amarelas pode ocasionalmente ser paraneoplásica (Cap. 179). A patogênese da síndrome da unha amarela é desconhecida, mas uma anormalidade congênita dos vasos linfáticos pode estar envolvida. Casos típicos foram associados a linfedema ou distúrbios respiratórios. As anormalidades das unhas melhoram com o tratamento dos distúrbios respiratórios. A administração oral de vitamina E (1.200 mg/dia por vários meses) é útil em alguns casos.

FIGURA 442-14 Síndrome da unha amarela.
As unhas são amarelas, muito curvas e não crescem.

Hemorragias em Estilhaço

Hemorragias em estilhaço (Fig. 51-11) aparecem como linhas longitudinais finas de coloração vermelho-marrom e de comprimento variável. As hemorragias em estilhaço são geralmente localizadas na porção distal da unha e são comumente observadas em doenças inflamatórias, incluindo eczema (Cap. 438), psoríase (Cap. 438) e onicomicose. Múltiplas hemorragias em estilhaços localizadas na placa ungueal proximal podem ser um sinal de doenças sistêmicas, incluindo endocardite infecciosa ou marântica (Cap. 76), triquinose (Cap. 357) e síndrome do anticorpo antifosfolipídio.

Onicólise

Onicólise (Fig. 442-15) descreve descolamento da placa ungueal do leito. O descolamento usualmente ocorre nas margens laterais livres da unha. A área friável branca é decorrente da presença de ar, mas pode adquirir uma cor castanho-esverdeada se o espaço for colonizado por bactérias, como *Pseudomonas aeruginosa*.

FIGURA 442-15 Onicólise.
A lâmina ungueal descolada tem coloração branca.

Onicólise das unhas das mãos é um sinal comum da unha da psoríase (Cap. 438). Também pode ser causada por prolongado e frequente contato com água, detergentes ou irritantes (onicólise idiopática). Onicólise da unha do pé é quase exclusivamente causada por trauma ou onicomicose. Quando a onicólise é limitada a um dedo, a possibilidade de um tumor ungueal deve sempre ser considerada.

Paroníquia

Paroníquia, que descreve a inflamação aguda ou crônica de pregas ungueais laterais e proximais, é comum nas unhas das mãos em qualquer idade. Na paroníquia aguda, o dígito afetado é doloroso, com eritema, edema e pus localizado em um canto da prega ungueal proximal. A paroníquia aguda geralmente segue um trauma à prega ungueal, como em crianças que destacam as cutículas ou em mulheres após o serviço de manicure.

Na paroníquia crônica, um trauma mecânico ou ambiental prolongados (como contato com água e irritantes) danifica a cutícula, permitindo a penetração de terra, bactérias e outras partículas sob a prega ungueal proximal. O resultado é uma reação inflamatória da prega ungueal proximal e da matriz ungueal, com edema e vermelhidão prega, ausência de cutículas, linhas de Beau e anormalidades superfície da placa ungueal. O tratamento inclui medidas protetoras, como o uso de algodão e luvas de borracha para evitar o contato com substâncias irritantes, bem como esteroides tópicos e antimicrobianos tópicos.

Onicomicose

Infecções ungueais fúngicas mais comumente afetam as unhas dos pés dos adultos. Dermatófitos (particularmente *Trichophyton rubrum*) são responsáveis pela maioria das infecções. A apresentação clínica varia de acordo com a modalidade de invasão da unha. Na onicomicose subungueal distal, que é a forma mais comum, os fungos se espalham a partir da pele plantar e invadem o leito ungueal. A unha afetada mostra hiperqueratose subungueal, onicólise e estrias amarelas (Fig. 442- -16). Na onicomicose superficial branca, que afeta apenas as unhas dos pés, os fungos colonizam a superfície da placa ungueal, onde causam múltiplas manchas brancas friáveis (Fig. 442-17).Onicomicose subungueal proximal produz uma leuconíquia verdadeira, em razão da presença de hifas nas camadas profundas da placa. A onicomicose subungueal proximal causada por *T. rubrum* é típica Em pacientes imunossuprimidos. O diagnóstico de onicomicose deve sempre ser confirmado por exame micológico. O tratamento depende do tipo clínico, do número de unhas afetadas e da gravidade do envolvimento ungueal. Um tratamento sistêmico é sempre necessário para a onicomicose subungueal proximal e para a onicomicose subungueal distal envolvendo a região ungueal proximal. A terbinafina (250 mg por dia) para dois (unhas das mãos) ou três (unhas dos pés) meses é o tratamento mais eficaz para infecções por dermatófitos.[A4]

FIGURA 442-16 **Onicomicose subungueal distal.**
A unha apresenta hiperqueratose subungueal e uma linha amarelada.

FIGURA 442-17 **Onicomicose branca superficial.**
A unha afetada apresenta máculas brancas superficiais.

Unhas Encravadas dos Pés

Unhas encravadas dos pés constituem uma condição comum, especialmente em pacientes mais jovens. A unha que cresce internamente mais comumente afeta um ou ambos os grandes dedos dos pés e está relacionada a fatores genéticos, hiperidrose, sapatos mal-adaptados. O encravamento geralmente é precipitado por corte

incorreto, com a formação de uma borda afiada (espícula) da placa ungueal lateral que penetra e fere os tecidos moles da prega ungueal lateral (Fig. 442-18). Dependendo da gravidade, o tratamento varia de simples desencaixe da espícula à destruição da matriz ungueal lateral por fenolização.[12]

FIGURA 442-18 **Unha encravada.**
Penetração da espícula ungueal causa inflamação e reação granulomatosa.

Pigmentação da Unha

Pigmentação da unha é geralmente causada pela coloração de agentes externos, como nicotina ou tintura de cabelo. Raramente, pode ser decorrente da deposição de drogas na placa ungueal ou no leito ungueal (isto é, antimaláricos) ou de doenças sistêmicas (argiria). Nestes casos, a margem proximal da pigmentação segue a forma da lúnula.

Melanoníquia

Melanoníquia é definida pela presença de melanina no interior da placa ungueal. Parece mais frequentemente como uma banda castanho-negra longitudinal a partir da matriz e estendendo-se à borda livre da placa ungueal (Fig. 442-19).

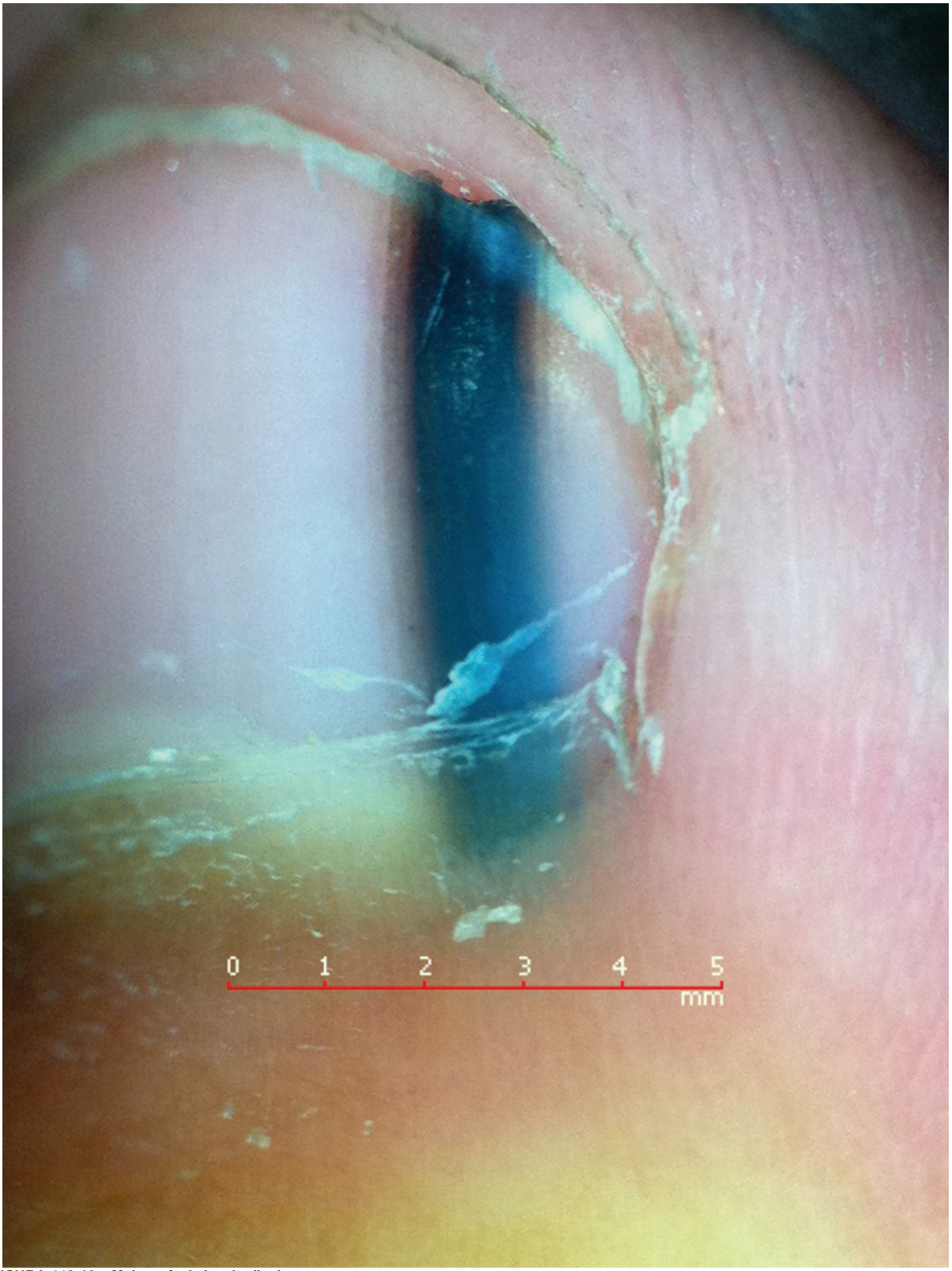

FIGURA 442-19 Melanoníquia longitudinal.
Banda longitudinal negra pigmentada se estendendo da dobra ungueal proximal para a borda livre.

A melanoníquia resulta da produção de melanina pelos melanócitos da matriz ungueal. Melanoníquia tem três causas principais: simples ativação de melanócitos, proliferação de melanócitos benignos (lentigo, nevo) e a proliferação de melanócitos malignos (melanoma; Cap. 203).

Causas comuns de melanoníquia longitudinal decorrente da ativação de melanocíticos incluem distúrbios inflamatórios e traumáticos da unha, drogas (quimioterapia, como azidotimidina, antimaláricos, tratamento com psoraleno e ultravioleta A [PUVA]) e doenças sistêmicas (síndrome de imunodeficiência adquirida [Cap. 392]; doença de Addison [Cap. 227]).

Melanoma da unha é raro e mais frequentemente envolve o polegar de indivíduos de meia-idade. O diagnóstico é frequentemente retardado, e a sobrevida em cinco anos é de apenas 15%. Sinal de Hutchinson, extensão da pigmentação para a borda proximal ou pregas ungueais laterais, é um indicador importante do melanoma ungueal (Fig. 442-20).

FIGURA 442-20 **Melanoma ungueal.**
Melanoníquia e pigmentação periungueal (sinal de Hutchinson).

Referência de Grau A

A1. Shin H, Jo SJ, Kim do H, et al. Efficacy of interventions for prevention of chemotherapy-induced alopecia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2015;136:E442–E454.

A2. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B. Evidence-based treatments for female pattern hair loss: a summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol*. 2012;167:995–1010.

A3. Varothai S, Bergfeld WF. Androgenetic alopecia: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15:217–230.

A4. de Sá DC, Lamas AP, Tosti A. Oral therapy for onychomycosis: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15:17–36.

Referências Gerais

1. Mubki T, Rudnicka L, Olszewska M, et al. Evaluation and diagnosis of the hair loss patient: part I. History and clinical examination. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:415.e1-415.e15.
2. Mubki T, Rudnicka L, Olszewska M, et al. Evaluation and diagnosis of the hair loss patient: part II. Trichoscopic and laboratory evaluations. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71: 431.e1-431.e11.
3. Betticher DC, Delmore G, Breitenstein U, et al. Efficacy and tolerability of two scalp cooling systems for the prevention of alopecia associated with docetaxel treatment. *Support Care Cancer*. 2013;21:2565–2573.
4. Su LH, Chen LS, Lin SC, et al. Association of androgenetic alopecia with mortality from diabetes mellitus and heart disease. *JAMA Dermatol*. 2013;149:601–606.
5. Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med*. 2012;366:1515–1525.
6. Islam N, Leung PS, Huntley AC, et al. The autoimmune basis of alopecia areata: a comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2015;14:81–89.
7. Hordinsky M, Donati A. Alopecia areata: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15:231–246.
8. Xing L, Dai Z, Jabbari A, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med*. 2014;20:1043–1049.
9. Rodney IJ, Onwudiwe OC, Callender VD, et al. Hair and scalp disorders in ethnic populations. *J Drugs Dermatol*. 2013;12:420–427.
10. Loriaux DL. An approach to the patient with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2957–2968.
11. Piraccini BM, Urciuoli B, Starace M, et al. Yellow nail syndrome: clinical experience in a series of 21 patients. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12:131–137.
12. Di Chiacchio N, Belda Jr W, Di Chiacchio NG, et al. Nail matrix phenolization for treatment of ingrowing nail: technique report and recurrence rate of 267 surgeries. *Dermatol Surg*. 2010;36:534–537.

APÊNDICE

Intervalos e valores de referência laboratoriais

Ronald J. Elin

Os intervalos de referência são diretrizes inestimáveis com base na metodologia do laboratório para os médicos avaliarem a saúde e a doença, mas não devem ser usados como indicadores absolutos de saúde e doença. Para essencialmente todos os testes, existe uma sobreposição significativa entre as populações saudáveis e doentes. Muitos fatores podem influenciar a determinação do intervalo de referência. O método e o modo de padronização são variáveis para o intervalo de referência, sobretudo para os testes imunológicos e enzimáticos. A seleção da população "normal" também é importante, porque fatores como idade, sexo, raça, dieta, hábitos pessoais (p. ex., consumo de álcool, fumo etc.) e exercícios podem influenciar o intervalo de referência para um determinado analito. Por fim, as estatísticas escolhidas para definir o intervalo de referência também são um fator importante. Essas variáveis múltiplas para determinar o intervalo de referência indicam por que as diferenças existem entre as instituições para o mesmo analito.

Os valores neste apêndice são, principalmente, para adultos no estado de jejum.[1,2] Os valores para outros grupos, quando inclusos, são claramente identificados. Os prefixos e as abreviações estão listados na Tabela 1. Química clínica, toxicologia e sorologia estão resumidas na Tabela 2; hematologia e coagulação, na Tabela 3; e fármacos, terapêuticos e tóxicos, na Tabela 4. As listas incluem os intervalos de referência para os testes mais comuns utilizados na prática da medicina interna.

Tabela 1

Prefixos e abreviações

PREFIXOS DENOTANDO FATORES DECIMAIS		
PREFIXO	**SÍMBOLO**	**FATOR**
mega	M	10^{6}
quilo	k	10^{3}
hecto	h	10^{2}
deca	da	10^{1}
deci	d	10^{-1}
centi	c	10^{-2}
mili	m	10^{-3}
micro	μ	10^{-6}
nano	n	10^{-9}
pico	p	10^{-12}
femto	f	10^{-15}
ABREVIAÇÕES		
UA	Unidades arbitrárias	
LCR	Líquido cefalorraquidiano	
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético	
UE	Unidade de Ehrlich	
M	Mulher	
DG	Diagnóstico geral	
Hb	Hemoglobina	
campo	Campo de grande aumento	
EIF	Ensaio de imunofluorescência	
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry	
UI	Unidade internacional (da atividade hormonal)	
Kat	Katal	
H	Homem	
Pa	Pascal	
RID	Imunodifusão radial	
S	Substrato	
U	Unidade internacional (da atividade enzimática)	
WBC	Leucócitos	

Tabela 2

Química clínica, toxicologia e sorologia

TESTE	AMOSTRA	INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES CONVENCIONAIS)	INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES INTERNACIONAIS)
Acetoacetato Semiquantitativo	Soro ou plasma (fluoreto/oxalato)	Negativo (<1 mg/dL)	Negativo (<0,1 mmol/L)
Acetona Semiquantitativo	Urina	Negativo	Negativo
	Soro ou plasma (fluoreto ou oxalato)	Negativo (<1 mg/dL)	Negativo (0,17 mmol/L)
Fosfatase ácida (S:p-nitrofenilfosfato)	Soro		H: 2,5-11,7 U/L M: 0,3-9,2 U/L
Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)	Plasma (EDTA)	08:00 h: <120 pg/mL	<26 pmol/L
		24 h, supino: <85 pg/mL	<19 pmol/L
Alanina aminotransferase (ALT, TGP)	Soro	H: <45 U/L	<0,77 µKat/L
		M: <34 U/L	<0,58 µKat/L
Albumina			
Nefelométrico, colorimétrico	Soro	3,4-4,8 g/dL	34-48 g/L
	LCR	17,7-25,1 mg/dL	177-251 mg/L
	Urina		3,9-24,4 mg/dia
Aldolase	Soro	2,5-10,0 U/L	0,04-0,17 µKat/L
Aldosterona	Plasma (heparina EDTA) ou soro	Adulto, consumo médio de sódio	
		Supino: 3-16 ng/dL Ereto: 7-30 ng/dL	0,8-0,44 nmol/L 0,19-0,83 nmol/L
Fosfatase alcalina, IFCC	Soro	H: (>20 anos): 53-128 U/L	0,90-2,18 µKat/L
		M: (>20 anos): 42-98 U/L	0,71-1,67 µKat/L
Alumínio	Soro	<5,41 µg/L	<0,2 µmol/L
Ácido δ-aminolevulínico (δ-ALA)	Soro	15-23 µg/dL	1,1-8 µmol/L
	Urina	1,5-7,5 mg/dia	11,4-57,2 µmol/dia
Nitrogênio amoniacal	Soro ou plasma		
	(Na-heparina)	15-45 µg N/dL	11-32 µmol/L
	Urina, 24 h	140-1.500 mg N/dia	10-107 mmol N/dia
Amilase, IFCC	Soro	28-100 U/L	0,48-1,70 µKat/L
	Urina, amostra programada		1-17 U/h
Angiotensina I	Plasma venoso periférico (EDTA)	<25 pg/mL	<25 ng/L
Angiotensina II	Plasma sanguíneo arterial (EDTA)	10-60 pg/mL	10-60 ng/L
α_1-Antitripsina	Soro	90-200 mg/dL	0,9-2,0 g/L
Hiato aniônico $[Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)]$	Soro ou plasma (heparina)	7-16 mEq/L	7-16 mmol/L
Arsênico	Sangue total (heparina)	0,2-2,3 µg/dL	0,3-0,31 µmol/L
		Envenenamento crônico: 10-50 µg/dL	1,33-6,65 µmol/L
		Envenenamento agudo: 60-930 µg/dL	7,98-124 µmol/L
Ácido ascórbico (ver Vitamina C)			
Aspartato aminotransferase (AST, TGO)	Soro	H: <35 U/L	<0,60 µKat/L
		M: <31 U/L	<0,53 µKat/L
Bicarbonato	Soro	22-29 mEq/L	22-29 mmol/L
Bilirrubina conjugada (direta)	Soro	0-0,2 mg/dL	0-3,4 µmol/L
Bilirrubina total	Soro	0-2,0 mg/dL	0-34 µmol/L
	Urina		Negativo
Peptídeo natriurético tipo B (BNP)	Sangue total ou plasma (EDTA)	<100 pg/mL	<28,8 pmol/L
Cálcio ionizado (Ca_i)	Soro	4,65-5,28 mg/dL	1,16-1,32 mmol/L
Cálcio total	Soro	8,6-10,2 mg/dL	2,15-2,55 mmol/L
	Urina, 24 h	100-300 mg/dia	2,5-7,5 mmol/dia
Antígeno tumoral 125 (CA 125)	Soro	<35 U/mL	<35 kU/L
Antígeno tumoral 15-3 (CA 15-3)	Soro	<30 U/mL	<30 kU/L
Antígeno carboidrato 19-9 (CA 19-9)	Soro	<37 U/mL	<37 kU/L
Dióxido de carbono, pressão parcial (PCO_2)	Sangue total arterial (heparina)	H: 35-48 mmHg	4,66-6,38 kPa

TESTE	AMOSTRA	INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES CONVENCIONAIS)	INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES INTERNACIONAIS)
		M: 32-45 mmHg	4,26-5,99 kPa
Dióxido de carbono total (TCO_2)	Soro ou plasma (heparina)	23-29 mEq/L	23-29 mmol/L
Antígeno carcinoembrionário (CEA)	Soro	Não tabagistas: <3 ng/mL	<3 µg/L
β-Caroteno	Soro	10-85 µg/dL	0,19-1,58 µmol/L
Catecolaminas, total	Urina, 24 h	<100 µg/dia	<5,91 nmol/dia
Ceruloplasmina	Soro	20-60 mg/dL	0,2-0,6 g/L
Cloreto	Soro ou plasma (heparina)	98-107 mEq/L	98-107 mmol/L
	Urina, 24 h	110-250 mEq/dia	110-250 mmol/dia
Colesterol total	Soro ou plasma (EDTA)	Recomendado: <200 mg/dL	<5,18 mmol/L
		Risco moderado: 200-239 mg/dL	5,18-6,19 mmol/L
		Risco elevado: >239 mg/dL	>6,19 mmol/L
Gonadotrofina coriônica intacta	Soro ou plasma (EDTA)	H e M não grávidas:	<5,0 UI/L
Complemento C3	Soro	90-180 mg/dL	0,9-1,8 g/L
Complemento C4	Soro	10-40 mg/dL	0,1-0,4 g/L
Cobre	Soro	H: 70-140 µg/dL M: 80-155 µg/dL	10,99-21,98 µmol/L 12,56-24,34 µmol/L
	Urina, 24 h	<60 µg/dia	<1,0 µmol/dia
Cortisol total	Soro ou plasma (heparina)	08:00 h: 5-23 µg/dL	138-635 nmol/L
		16:00 h: 3-16 µg/dL	83-441 nmol/L
		20:00 h: ≤50% de 08:00 h	Fração de 08:00 h: ≤0,50
Cortisol livre	Urina, 24 h	20-90 µg/dia	55-248 nmol/dia
Peptídeo C	Soro	0,78-1,89 ng/mL	0,26-0,62 nmol/L
Proteína C-reativa (PCR)	Soro	<0,5 mg/dL	<5 mg/L
Creatinoquinase (CK) IFCC	Soro	H: 46-171 U/L	H: 0,78-2,90 µKat/L
		M: 34-145 U/L	M: 0,58-2,47 µKat/L
Creatinina Enzimático	Soro	H: 0,62-1,10 mg/dL M: 0,45-0,75 mg/dL	55-96 µmol/L 40-66 µmol/L
	Urina, 24 h	H: 14-26 mg/kg/dia M: 11-20 mg/kg/dia	124-230 µmol/kg/dia 97-177 µmol/kg/dia
Clearance de creatinina (taxa de filtração glomerular endógena)	Soro ou plasma e urina	H: 90-139 mL/min/1,73 m^2	0,87-1,34 mL/s/m^2
		M: 80-125 mL/min/1,73 m^2	0,77-1,20 mL/s/m^2
Deidroepiandrosterona (DHEA) não conjugada	Soro	H: 1,8-12,5 ng/mL	6,25-43,4 nmol/L
		M: 1,3-9,8 ng/mL	4,51-34,0 nmol/L
11-Desoxicortisol (composto S)	Soro	20-158 ng/dL	0,6-4,6 nmol/L
Eritropoietina	Soro		5-36 U/L
Estradiol	Soro	H: 10-50 pg/mL	37-184 pmol/L
		M, ciclo:	
		Fase folicular: 20-350 pg/mL	73-1.285 pmol/L
		Fase lútea: 30-450 pg/mL	110-1.652 pmol/L
		Pós-menopausa: <21 pg/mL	<74 pmol/L
Gordura fecal	Fezes, 72 h		<7 g/dia
Ácidos graxos não esterificados (livres)	Soro ou plasma (heparina)	8-25 mg/dL	0,28-0,89 mmol/L
Ferritina	Soro	H: 20-250 ng/mL	20-250 µg/L
		M: 10-120 ng/mL	10-120 µg/L
α_1-Fetoproteína (AFP)	Soro	<15 ng/mL	<15 µg/L
Fibrinogênio (Tabela 3)			
Folatos	Soro	2,6-12,2 ng/mL	6,0-28,0 nmol/L
	Eritrócitos (EDTA)	103-411 ng/mL concentrado de células	237-948 nmol/L concentrado de células
Folitropina (FSH)	Soro ou plasma (heparina)	H: 1,4-15,4 mUI/mL	1,4-15,4 UI/L
		M: Fase folicular: 1,4-9,9 mUI/L	1,4-9,9 UI/L
		Fase lútea: 1,1-9,2 mUI/mL	1,1-9,2 UI/L
		Pós-menopausa: 19,3-100,6 mUI/mL	19,3-100,6 UI/L
Frutosamina	Soro		205-285 µmol/L
Gastrina	Soro	25-90 pg/mL	25-90 ng/L

TESTE	AMOSTRA	INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES CONVENCIONAIS)			INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES INTERNACIONAIS)	
Glucagon	Plasma (heparina ou EDTA)				70-180 ng/L	
Glicose	Soro, jejum	Adultos: 74-100 mg/dL >60 anos: 82-115 mg/dL			4,1-5,6 mmol/L 4,6-6,4 mmol/L	
	Sangue total (heparina)	65-95 mg/dL			3,6-5,3 mmol/L	
	LCR	40-70 mg/dL			2,2-3,9 mmol/L	
Quantitativo enzimático	Urina	<0,5 g/dia			<2,8 mmol/dia	
Qualitativo	Urina				Negativo	
Glicose, 2 h pós-prandial	Soro	<126 mg/dL			<7,0 mmol/L	
Teste de tolerância à glicose (TTG) oral	Soro		mg/dL		mmol/L	
			Normal	*Diabético*	*Normal*	*Diabético*
		Jejum:	70-105	>140	3,9-5,8	>7,8
		60 min:	120-170	≥200	6,7-9,4	≥11
		90 min:	100-140	≥200	5,6-7,8	≥11
		120 min:	70-120	≥140	3,9-6,7	≥7,8
γ-Glutamiltransferase (GGT) IFCC	Soro	H: <55 U/L			<0,94 µKat/L	
		M: <38 U/L			<0,65 µKat/L	
Hemoglobina glicosilada (HbA1c)	Sangue total (EDTA ou heparina)	Diagnóstico: <6,5% do total Hb (NGSP)			<6,5 da fração Hb	
Hormônio do crescimento (hGH, somatotropina)	Soro	Adultos, H: 0-4 ng/mL			0-4 µg/L	
		M: 0-18 ng/mL			0-18 µg/L	
		>60 anos, H: 1-9 ng/mL			1-9 µg/L	
		M: 1-16 ng/mL			1-16 µg/L	
Haptoglobina (Tabela 3)						
Colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) (5.° percentil da *Lipid Research Clinics*)	Soro ou plasma (EDTA)	H: >29 mg/dL			>0,75 mmol/L	
		M: >35 mg/dL			>0,91 mmol/L	
Ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA)	Plasma	5,2-13,4 ng/L			27-70 nmol/L	
	Urina	<16 mg/g creatinina			<13 mmol/mol creatinina	
17-Hidroxiprogesterona (17-HPO)	Soro	H: 27-199 ng/dL			0,8-6,0 nmol/L	
		M, Folicular: 15-70 ng/dL			0,4-2,1 nmol/L	
		Lútea: 35-290 ng/dL			1,0-8,7 nmol/L	
		Pós-menopausa: ≤0,70 ng/dL			≤2,1 nmol/L	
Imunoglobulina A (IgA)	Soro	90-410 mg/dL			0,9-4,1 g/L	
Imunoglobulina D (IgD)	Soro	0-384 ng/mL			0-384 µg/L	
Imunoglobulina E (IgE)	Soro	0-160 kUI/L			0-380 µg/L	
Imunoglobulina G (IgG)	Soro	700-1.600 mg/dL			7,0-16 g/L	
	LCR	0-5,5 mg/dL			0-55 mg/L	
Imunoglobulina M (IgM)	Soro	40-230 mg/dL			0,4-2,3 g/L	
Insulina	Soro	2-25 µUI/mL			12-150 pmol/L	
Fator intrínseco (ver Vitamina B_{12})						
Ferro	Soro	H: 65-175 µg/dL			11,6-31,3 µmol/L	
		M: 50-170 µg/dL			9,0-30,4 µmol/L	
Capacidade de ligação ao ferro total (TIBC)	Soro	250-450 µg/dL			44,8-80,6 µmol/L	
Saturação de ferro	Soro				Fração de saturação de ferro:	
		H: 20-50			0,20-0,50	
		M: 15-50			0,15-0,50	
Corpos cetônicos						
Qualitativo	Soro	Negativo			Negativo	
	Urina aleatória				Negativo	
L-Lactato	Sangue total (heparina)	Venoso: 3-7 mg/dL			0,36-0,75 mmol/L	
		Arterial: 16-17 mg/dL			1,78-1,88 mmol/L	
Desidrogenase lática (LDH) IFCC	Soro	125-220 U/L			2,1-3,7 µKat/L	
Chumbo	Sangue total (heparina)	<25 µg/dL			<1,21 µmol/L	
		Tóxico: ≥100 µg/dL			≥4,83 µmol/L	
	Urina	<80 µg/dL			<0,39 µmol/L	
Lipase	Soro	<38 U/L			<0,65 µKat/L	
Colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C)	Soro ou plasma (EDTA)	Recomendado: <100 mg/dL			<2,59 mmol/L	
		Risco leve: 100-129 mg/dL			2,59-3,34 mmol/L	

TESTE	AMOSTRA	INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES CONVENCIONAIS)	INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES INTERNACIONAIS)
		Risco moderado: 130-159 mg/dL	3,37-4,12 mmol/L
		Risco elevado: ≥160 mg/dL	≥4,14 mmol/L
Hormônio luteinizante (LH)	Soro ou plasma (heparina)	H: 1,2-7,8 mUI/mL	1,2-7,8 UI/L
		M, Fase folicular: 1,7-15,0 mUI/mL	1,7-15,0 UI/L
		Meio do ciclo: 21,9-56,5 mUI/mL	21,9-56,6 UI/L
		Lútea: 0,6-16,3 mUI/mL	0,6-16,3 UI/L
		Pós-menopausa: 14,2-52,3 mUI/mL	14,2-52,3 UI/L
Magnésio AAS	Soro	1,6-2,6 mg/dL	0,66-1,07 mmol/L
	Urina, 24 h	6,0-10,0 mEq/dia	3,00-5,00 mmol/dia
Magnésio livre	Soro		0,45-0,60 mmol/L
Manganês	Sangue total (heparina)	5-15 μg/L	90-270 nmol/L
	Soro	0,5-1,3 μg/L	9-24 nmol/L
	Urina	0,5-9,8 μg/L	9-178 nmol/L
Mercúrio	Sangue total (EDTA)	<5,0 μg/dL	<0,25 μmol/L
	Urina, 24 h	<20 μg/L	<0,1 μmol/L
		Tóxico: >150 μg/L	>0,75 μmol/L
Níquel	Sangue total	1-28 μg/L	17-476 nmol/L
	Soro	0,14-1,0 μg/L	2,4-17,0 nmol/L
	Urina, 24 h	0,1-10 μg/dia	2-170 nmol/dia
Osmolalidade	Soro		275-295 mOsmol/kg
Oxalato	Soro	1-2,4 μg/mL	11-27 μmol/L
		Envenenamento por etilenoglicol: >20 μg/mL	Envenenamento por etilenoglicol: >228 μmol/L
Oxigênio (PO_2)	Sangue total, arterial (heparina)	83-108 mmHg	11-14,4 kPa
Saturação de oxigênio	Sangue total, sangue arterial (heparina)	94%-98%	Fração saturada: 0,94-0,98
Hormônio da paratireoide intacto	Soro	10-65 pg/mL	10-65 ng/L
Hormônio da paratireoide (1-84)	Soro	6-40 pg/mL	6-40 ng/L
pH (37°C)	Sangue total arterial (heparina)		7,35-7,45
	Soro	2,5-4,5 mg/dL	0,81-1,45 nmol/L
Fosfato	Urina, 24 h	0,4-1,3 g/dia	13-42 mmol/dia
Porfobilinogênio (PBG)			0-8,8 μmol/dia
Quantitativo	Urina, 24 h	0-2,0 mg/dia	0-8,8 μmol/dia
Qualitativo	Urina fresca aleatória		Negativo
Potássio	Soro	3,5-5,1 mEq/L	3,5-5,1 mmol/L
	Plasma (heparina)	3,5-4,5 mEq/L	3,5-4,5 mmol/L
	Urina, 24 h	25-125 mEq/dia	25-125 mmol/dia
Pró-insulina	Soro		1,1-6,9 pmol/L
Prolactina	Soro	M: 3,0-14,7 ng/mL	3,0-14,7 μg/L
Antígeno prostático específico (PSA)	Soro	M: 3,8-23,2 ng/mL	3,8-23,2 μg/L
		H: 40-49 anos 0-2,5 ng/mL	0-2,5 μg/L
		50-59 anos 0-3,5 ng/mL	0-3,5 μg/L
		60-69 anos 0-4,5 ng/mL	0-4,5 μg/L
		70-79 anos 0-6,5 ng/mL	0-6,5 μg/L
Proteína			
Total	Soro	6,4-8,3 g/dL	64,0-83,0 g/L
Eletroforese (acetato de celulose)	Soro	Albumina: 3,5-5,0 g/dL	35-50 g/L
		α_1-Globulina: 0,1-0,3 g/dL	1-3 g/L
		α_2-Globulina: 0,6-1,0 g/dL	6-10 g/L
		β-Globulina: 0,7-1,1 g/dL	7-11 g/L
		γ-Globulina: 0,8-1,6 g/dL	8-16 g/L
Total	Urina, 24 h	<100 mg/dia	<0,1 g/dia
Total	LCR	Lombar: 15-25 mg/dL	150-250 mg/L
Ácido pirúvico	Sangue total (heparina)	0,3-0,9 mg/dL	0,03-0,10 mmol/L
Renina (dieta normal)	Plasma (EDTA)	Supino: 0,2-1,6 ng/mL/h	0,2-1,6 μg/L/h
		De pé: 0,7-3,3 ng/mL/h	0,7-3,3 μg/L/h

TESTE	AMOSTRA	INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES CONVENCIONAIS)	INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES INTERNACIONAIS)
Riboflavina (ver Vitamina B_2)			
Sedimento	Urina fresca aleatória		Hialina: cilindros ocasionais (0-1)/hpf
Cilindros			Hemácias: ausentes
			Leucócitos: ausentes
			Epiteliais tubulares: ausentes
			Epiteliais de transição e escamosos: ausentes
Células			Hemácias: 0-2/hpf
			Leucócitos: H: 0-3/hpf
			M: 0-5/hpf
			Epiteliais: poucas
			Bactérias:
			Sem centrifugação: ausência de organismos/campo em óleo de imersão
			Com centrifugação: <20 organismos/hpf
Selênio	Soro	63-160 µg/L	0,8-2,0 µmol/L
	Sangue total	58-234 µg/L	0,74-2,97 µmol/L
	Urina, 24 h	7-160 µg/L	0,09-2,03 µmol/L
Sódio	Soro ou plasma (heparina)	136-145 mEq/L	136-145 mmol/L
	Urina, 24 h	40-220 mEq/dia	40-220 mmol/dia
Gravidade específica	Urina aleatória		1,002-1,030
	Urina, 24 h		1,015-1,025
Testosterona livre	Soro	H: 50-210 pg/mL M: 1,0-8,5 pg/mL	174-729 pmol/L 3,5-29,5 pmol/L
Testosterona total	Soro	H: 260-1.000 ng/dL M: 15-70 ng/dL	9,0-34,7 nmol/L 0,5-2,4 nmol/L
Tiamina (ver Vitamina B_1)			
Tireoglobulina (Tg)	Soro	3-42 ng/mL	3-42 µg/L
Anticorpos antitireoglobulina	Soro		<1 : 10
Anticorpos antimicrossomais da tireoide	Soro		Não detectáveis
Tirotrofina (TSH)	Soro ou plasma	0,4-4,2 µU/mL	0,4-4,2 mU/L
Hormônio liberador da tireotrofina	Plasma	5-60 pg/mL	5-60 ng/L
Tiroxina livre (LT_4)	Soro	0,8-2,7 ng/dL	10,3-34,7 pmol/L
Tireoxina total (T_4)	Soro	H: 4,6-10,5 µg/dL M: 5,5-11,0 µg/dL	59-135 nmol/L 71-142 nmol/L
Globulina ligadora de tiroxina (TBG)	Soro	15,0-34,0 µg/mL	15,0-34,0 mg/L
Índice de tiroxina livre	Soro	4,2-13,0 µg/dL	54-168 nmol/L
Transcortina	Soro	H: 18,8-25,2 mg/L	323-433 nmol/L
Transferrina	Soro	M: 14,9-22,9 mg/L	256-393 nmol/L
		200-360 mg/dL	2,0-3,6 g/L
		>60 anos: 160-340 mg/dL	1,6-3,4 g/L
Transtirretina (pré-albumina)	Soro	20-40 mg/dL	200-400 mg/L
Triglicerídeos (TG)	Soro, após ≥12 h de jejum	Recomendado: <150 mg/dL	1,7 mmol/L
Tri-iodotironina livre	Soro	210-440 pg/dL	3,2-6,8 pmol/L
Tri-iodotironina total (T_3)	Soro	70-204 ng/dL	1,08-3,14 mmol/L
Troponina I	Soro		<10 µg/L
Troponina T	Soro		0-0,1 µg/L
Nitrogênio ureico	Soro ou plasma	6-20 mg/dL	2,1-7,1 mmol/L
	Urina, 24 h	12-20 g/dia	0,43-0,71 mol/dia
Razão nitrogênio ureico/creatinina	Soro		12/1-20/1
Ácido úrico (uricase)	Soro	H: 3,5-7,2 mg/dL	0,21-0,42 mmol/L
		M: 2,6-6,0 mg/dL	0,15-0,35 mmol/L
	Urina, 24 h	250-750 mg/dia	1,48-4,43 mmol/dia
Sedimento urinário (ver Sedimento)			
Ácido vanilmandélico (VMA)	Urina, 24 h	2-7 mg/dia	10,1-35,4 µmol/L
Viscosidade	Soro		1,10-1,22 centipoise
Vitamina A	Soro	30-80 µg/dL	1,05-2,8 µmol/L

TESTE	AMOSTRA	INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES CONVENCIONAIS)	INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES INTERNACIONAIS)
Vitamina B_1 (tiamina)	Sangue total		90-140 nmol/L
Vitamina B_2 (riboflavina)	Soro	4-24 µg/dL	106-638 nmol/L
Vitamina B_6	Plasma (EDTA)	5-30 ng/mL	20-121 nmol/L
Vitamina B_{12}	Soro	206-678 pg/mL	151-497 pmol/L
Vitamina C	Soro	0,4-1,5 mg/dL	23-85 µmol/L
Vitamina D_3, 1,25-di-hidróxido	Soro	15-60 pg/mL	36-144 pmol/L
Vitamina D_3, 25-hidróxido	Soro	10-65 ng/mL	25-162 nmol/L
Vitamina E	Soro	5,0-18,0 µg/mL	12-42 µmol/L
Zinco	Soro	80-120 µg/dL	12-18 µmol/L

Tabela 3

Hematologia e coagulação

TESTE	AMOSTRA	INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES CONVENCIONAIS)	INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES INTERNACIONAIS)
Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)	Plasma (citrato de Na)		25-35 s
Antitrombina III	Plasma (citrato de Na)	85%-115% do plasma humano normal	0,85-1,15
Tempo de sangramento (TS)	Sangue de uma incisão cutânea		Normal: 2-7 min
Ivy			*Borderline*: 7-11 min
Simplate (G-D)			2,75-8 min
Volume sanguíneo	Sangue total (heparina)		H: 52-83 mL/kg M: 50-75 mL/kg
Medula óssea	Aspirado de medula óssea	% (média)	Fração numérica (média)
Contagem diferencial			
Mieloblastos		0,3-5,0 (2,0)	0,003-0,05 (0,02)
Promielócitos		1,0-8,0 (5,0)	0,01-0,08 (0,05)
Mielócitos			
Neutrófilos		5,0-19,0 (12,0)	0,05-0,19 (0,12)
Eosinófilos		0,5-3,0 (1,5)	0,005-0,03 (0,015)
Basofílicos		0,0-0,5 (0,3)	0,00-0,005 (0,003)
Metamielócitos		13,0-32,0 (22,0)	0,13-0,32 (0,22)
Neutrófilos polimorfonucleares		0,7-3,0 (2,0)	0,007-0,03 (0,02)
Eosinófilos polimorfonucleares		0,5-4,0 (2,0)	0,005-0,04 (0,02)
Basófilos polimorfonucleares		0,0-0,7 (0,2)	0,0-0,007 (0,002)
Linfócitos		3,0-17,0 (10,0)	0,03-0,17 (0,10)
Células plasmáticas		0,0-2,0 (0,4)	0,00-0,02 (0,004)
Monócitos		0,5-5,0 (2,0)	0,005-0,05 (0,02)
Reticulócitos		0,1-2,0 (0,2)	0,001-0,02 (0,002)
Megacariócitos		0,3-3,0 (1,0)	0,003-0,03 (0,01)
Pronormoblastos		1,0-8,0 (4,0)	0,01-0,08 (0,04)
Normoblastos		7,0-32,0 (18,0)	0,07-0,32 (0,18)
Lise do coágulo, 37°C	Sangue total coagulado		47-72 h
Triagem de retração do coágulo	Sangue total (sem anticoagulante)		A retração inicia-se em 1 hora, no máximo em 24 horas
Tempo de coagulação, Lee-White, 37°C	Sangue total (sem anticoagulante)		5-8 min
Contagem diferencial (ver contagem diferencial da medula óssea ou contagem diferencial dos leucócitos)			
Contagem de eosinófilos	Sangue total (EDTA); sangue capilar	50-400 células/μL (mm^3)	50-400 × 10^6 células/L
Contagem de eritrócitos	Sangue total (EDTA)	×10^6 células/μL	×10^{12} células/L
		M: 4,3-5,7	4,3-5,7
		F: 3,8-5,1	3,8-5,1
Velocidade de hemossedimentação (VHS), Wintrobe			H: 0-15 mm/h M: 0-20 mm/h
Ferritina (Tabela 2)			
Produtos de degradação da fibrina (aglutinação, teste Thrombo-Wellco)	Sangue total: tubo especial contendo trombina e inibidor proteolítico	<10 μg/mL	<10 mg/L
Fibrinogênio	Plasma (citrato de Na)	200-400 mg/dL	2,00-4,00 g/L
Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) nos eritrócitos	Sangue total (ACD, EDTA ou heparina)	12,1 ± 2,09 U/g Hb (1 DP)	0,78 ± 0,13 MU/mol Hb (1 DP)
Haptoglobina (Hp)	Soro; evitar a hemólise	26-85 mg/dL	260-850 mg/L
Hematócrito (HCT, Hct)	Sangue total (EDTA)		
Calculado a partir do VCM e eritrócito (deslocação eletrônica ou *laser*)		M: 39%-49%	0,39-0,49 fração do volume
		F: 35%-45%	0,35-0,45 fração do volume
Hemoglobina (Hb)	Sangue total (EDTA)	H: 13,5-17,5 g/dL	2,09-2,71 mmol/L
	Plasma (heparina, ACD)	M: 12,0-16,0 g/dL	1,86-2,48 mmol/L
	Urina fresca aleatória	<3 mg/dL	<0,47 mmol/L
			Negativo
Eletroforese da hemoglobina	Sangue total (EDTA, citrato, ou heparina)		Função da massa
		HbA: >95%	>0,95
		HbA_2: 1,5%-3,5%	0,015-0,035

TESTE	AMOSTRA	INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES CONVENCIONAIS)	INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES INTERNACIONAIS)
		HbF: <2%	<0,02
Contagem de leucócitos	Sangue total (EDTA)	4,5-11,0 × 10^3 células/μL (mm^3)	4,5-11,0 × 10^9 células/L
	LCR	0,5 células mononucleares/μL	0,5 × 10^6 células/L

Leucócitos	Sangue total (EDTA)	% Células/μL (mm^3)		Células da fração numérica × 10^6/L	
Contagem diferencial					
Mielócitos		0	0	0	0
Neutrófilos — bandas		3-5	150-400	0,03-0,05	150-400
Neutrófilos — segmentados		54-62	3.000-5.800	0,54-0,62	3.000-5.800
Linfócitos		23-33	1.500-3.000	0,23-0,33	1.500-3.000
Monócitos		3-7	285-500	0,03-0,07	285-500
Eosinófilos		1-3	50-250	0,01-0,03	50-250
Basófilos		0-0,75	15-50	0-0,0075	15-50
Leucócitos	LCR	%		Fração numérica	
Contagem diferencial					
Linfócitos		62 ± 34		0,62 ± 0,34	
Monócitos (incluem células mesoteliais da pia-aracnoide)		36 ± 20		0,36 ± 0,20	
Neutrófilos		2 ± 5		0,02 ± 0,05	
Histiócitos				Raros	
Células ependimais				Raras	
Eosinófilos				Raros	
Hemoglobina corpuscular média (HCM)	Sangue total (EDTA)	26-34 pg/célula		0,40-0,53 fmol/célula	
Concentração de hemoglobina corpuscular média (MCHC)	Sangue total (EDTA)	31%-37% Hb/célula ou g Hb/dL eritrócito		4,81-5,74 mmol Hb/L eritrócito	
Volume corpuscular médio (VCM)	Sangue total (EDTA)			80-100 fL	
Metemoglobina (MetHb)	Sangue total (EDTA, heparina, ou ACD)	0,06-0,24 g/dL		9,3-37,2 mmol/L	
Volume plasmático	Plasma (heparina)	H: 25-43 mL/kg		0,025-0,043 L/kg	
		M: 28-45 mL/kg		0,028-0,045 L/kg	
Contagem de plaquetas (contagem de trombócitos)	Sangue total (EDTA)	150-450 × 10^3/μL (mm^3)		150-450 × 10^9/L	
Tempo de protrombina, um estágio	Plasma (citrato de Na)	Os valores de referência irão variar com o tipo de tromboplastina		Em geral: 11-16 s	
Relação normalizada internacional (RNI)		Relevante apenas em pacientes sob terapia com varfarina		INR 2,0-3,0 (para a maioria das indicações)	
		$RNI = \left[\frac{\text{TP do paciente}}{\text{Média normal do TP}}\right]^{ISI}$			
		ISI = Índice de Sensibilidade Internacional de tromboplastina			
Volume de eritrócitos	Sangue total (heparina)	H: 20-36 mL/kg		H: 0,020-0,036 L/kg	
		M: 19-31 mL/kg		M: 0,019-0,031 L/kg	
Contagem de reticulócitos	Sangue total (EDTA, heparina, ou oxalato)	0,5%-1,5% dos eritrócitos		0,005-0,015 (fração numérica)	
Sulfemoglobina	Sangue total (EDTA, heparina)	≤1,0% da Hb total		<0,010 da Hb total (fração de massa)	
Tempo de trombina	Sangue total (citrato de Na)			O tempo de controle é ±25 quando o controle é <22 g	

Tabela 4

Fármacos: terapêuticos e tóxicos

FÁRMACO	AMOSTRA	INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES CONVENCIONAIS)		INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES INTERNACIONAIS)
Acetaminofeno	Soro ou plasma (heparina ou EDTA)	Terapêutico:	10-30 µg/mL	66-199 µmol/L
		Tóxico:	>200 µg/mL	>1.324 µmol/L
Amicacina	Soro ou plasma (EDTA)	Terapêutico:		
		Pico	25-35 µg/mL	43-60 µmol/L
		Mínimo (infecção grave)	4-8 µg/mL	6,8-13,7 µmol/L
		Tóxico:		
		Pico	>40 µg/mL	>68 µmol/L
		Mínimo	>10 µg/mL	>17 µmol/L
Ácido ε-aminocaproico	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	100-400 µg/mL	0,76-3,05 mmol/L
Amitriptilina + nortriptilina	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo (>12 horas após a dose)	Terapêutico:	80-200 ng/mL	289-722 nmol/L
		Tóxico:	>500 ng/mL	>1.805 nmol/L
Amobarbital	Soro	Terapêutico:	1-5 µg/mL	4-22 µmol/L
		Tóxico:	>10 µg/mL	>44 µmol/L
Anfetamina	Soro ou plasma (heparina ou EDTA)	Terapêutico:	20-30 ng/mL	148-222 nmol/L
		Tóxico:	>200 ng/mL	>1.480 nmol/L
Brometo	Soro	Tóxico:	>1.250 µg/mL	>15,6 µmol/L
Cafeína	Soro ou plasma (heparina ou EDTA)	Terapêutico:	8-20 µg/mL	41-103 µmol/L
		Tóxico:	>20 µg/mL	>103 µmol/L
Carbamazepina	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	4-12 µg/mL	17-51 µmol/L
		Tóxico:	>15 µg/mL	>63 µmol/L
Carbenicilina	Soro ou plasma	Terapêutico:	Dependente da concentração inibitória do organismo específico	Igual
		Tóxico:	>250 µg/mL	>660 µmol/L
Cloranfenicol	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	10-25 µmol/L	31-77 µg/L
		Tóxico:	>25 µmol/L	>77 µg/mL
Clordiazepóxido	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	700-1.000 ng/mL	2,34-3,34 µmol/L
		Tóxico:	>5.000 ng/mL	>16,7 µmol/L
Clorpromazina	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	30-300 ng/mL	94-942 nmol/L
		Tóxico:	>750 ng/mL	>2.355 nmol/L
Cimetidina	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	0,5-1,2 µg/mL	2-5 µmol/L
Ciprofloxacino	Soro	Terapêutico (oral):	0,5-1,5 µg/mL	2-5 µmol/L
		Tóxico:	>5,0 µg/mL	>15 µmol/mL
Clonazepam	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	20-70 ng/mL	63-222 nmol/L
		Tóxico:	>80 ng/mL	>254 nmol/L
Clonidina	Soro ou plasma (heparina ou EDTA)	Terapêutico:	1,0-2,0 ng/mL	4,4-8,7 nmol/L
Cocaína	Soro ou plasma (heparina ou EDTA) no gelo	Terapêutico:	100-500 ng/mL	330-1.650 nmol/L
		Tóxico:	>1.000 ng/mL	>3.300 nmol/L
Codeína	Soro	Terapêutico:	10-100 ng/mL	33-334 nmol/L
		Tóxico:	>1.100 ng/mL	>3.340 nmol/L
Ciclosporina A	Soro (12 h após a dose)	Terapêutico:	50-350 ng/mL	42-291 nmol/L
		Tóxico:	>350 ng/mL	>291 nmol/L
Desipramina	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo (>12 horas após a dose)	Terapêutico:	100-300 ng/mL	375-1.125 nmol/L
		Tóxico:	>400 ng/mL	>1.500 nmol/L
Diazepam	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	100-1.000 ng/mL	0,35-3,51 µmol/L
		Tóxico:	>5.000 ng/mL	>17,55 µmol/L
Digitoxina	Soro ou plasma (heparina ou EDTA) >6 horas após a dose	Terapêutico:	10-30 ng/mL	13-39 nmol/L
		Tóxico:	>45 ng/mL	>59 nmol/L
Digoxina	Soro ou plasma (heparina ou EDTA) mínimo (>12 horas após a dose)	Terapêutico:	0,5-2,0 ng/mL	0,6-3,0 nmol/L
		Tóxico:	>1,5 ng/mL	>2 nmol/L
Difenil-hidantoína (ver Fenitoína)				
Disopiramida	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	2,8-7,5 µg/mL	8-22 µmol/L
		Tóxico:	>5 µg/mL	15 µmol/L

FÁRMACO	AMOSTRA	INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES CONVENCIONAIS)		INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES INTERNACIONAIS)
Doxepina	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo (>12 horas após a dose)	Terapêutico:	50-150 ng/mL	179-537 nmol/L
		Tóxico:	>500 ng/mL	>1.790 nmol/L
Efedrina	Soro	Terapêutico:	0,05-0,10 µg/mL	0,30-0,61 µmol/L
		Tóxico:	>2 µg/mL	>12,1 µmol/L
Etclorvinol	Soro ou plasma (heparina ou EDTA)	Terapêutico:	2-8 µg/mL	14-55 µmol/L
		Tóxico:	>20 µg/mL	>138 µmol/L
Etossuximida	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	40-100 µg/mL	283-708 µmol/L
		Tóxico:	>150 µg/mL	>1.062 µmol/L
Everolimo	Sangue total	Terapêutico:	3-15 ng/mL	3-16 nmol/L
		Tóxico:	>15 ng/mL	>16 nmol/L
Fenoprofeno	Plasma (EDTA)	Terapêutico:	20-65 µg/mL	82-268 µmol/L
Flecainida	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	0,2-1,0 µg/mL	0,5-2,4 µmol/L
		Tóxico:	>1,0 µg/mL	>2,4 µmol/L
Fluoxetina	Soro ou plasma	Terapêutico:	120-300 ng/mL	388-969 nmol/L
		Tóxico:	>1.000 ng/mL	>3.230 nmol/L
Flurazepam	Soro ou plasma (EDTA)	Terapêutico:	Não está bem definido	
		Tóxico:	>0,2 µg/mL	>0,5 µmol/L
Gabapentina	Soro ou plasma	Terapêutico:	2-20 µg/mL	12-117 µmol/L
		Tóxico:	>12 µg/mL	>70 µmol/L
Gentamicina	Soro ou plasma (EDTA)	Terapêutico:		
		Pico (infecção grave)	8-10 µg/mL	16,7-20,9 µmol/L
		Mínimo (infecção grave)	<4 µg/mL	<8 µmol/L
		Tóxico:		
		Pico	>10 µg/mL	>21 µmol/L
		Mínimo	>2 µg/mL	>4 µmol/L
Glutetimida	Soro	Terapêutico:	2-6 µg/mL	9-28 µmol/L
		Tóxico:	>5 µg/mL	>23 µmol/L
Haloperidol	Soro ou plasma (heparina ou EDTA)	Terapêutico:	5-17 ng/mL	13-45 nmol/L
		Tóxico:	>42 ng/mL	>112 nmol/L
Ibuprofeno	Soro ou plasma (heparina ou EDTA)	Terapêutico:	10-50 µg/mL	49-243 µmol/L
		Tóxico:	>200 µg/mL	>970 µmol/L
Imipramina + desipramina	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo (>12 horas após a dose)	Terapêutico:	150-300 ng/mL	536-1.071 nmol/L
		Tóxico:	>400 ng/mL	>1.428 nmol/L
Isoniazida	Soro ou plasma (heparina ou EDTA)	Terapêutico:	1-7 µg/mL	7-51 µmol/L
		Tóxico:	>20 µg/mL	>146 µmol/L
Itraconazol	Soro ou plasma	Terapêutico:	>1,5 µg/mL	>2 µmol/L
Canamicina	Soro ou plasma (EDTA)	Terapêutico:		
		Pico	25-35 µg/mL	52-72 µmol/L
		Mínimo (infecção grave)	4-8 µg/mL	8-16 µmol/L
		Tóxico:		
		Pico	>35 µg/mL	>72 µmol/L
		Mínimo	>10 µg/mL	>21 µmol/L
Lidocaína	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); >45 minutos após a dose em *bolus*	Terapêutico:	1,5-5 µg/mL	6-21 µmol/L
		Tóxico:	>6 µg/mL	>26 µmol/L
Lítio	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); >12 h após a última dose	Terapêutico:	0,5-1,2 mEq/L	0,5-1 nmol/L
		Tóxico:	>2 mEq/L	>2 µmol/L
Lorazepam	Soro ou plasma (heparina ou EDTA)	Terapêutico:	50-240 ng/mL	156-746 nmol/L
Meperidina	Soro ou plasma (heparina ou EDTA)	Terapêutico:	70-500 ng/mL	283-2.020 nmol/L
		Tóxico:	>1 µg/mL	>4.040 nmol/L
Meprobamato	Soro	Terapêutico:	6-12 µg/mL	28-55 µmol/L
		Tóxico:	>60 µg/mL	>275 µmol/L
Metadona	Soro ou plasma (heparina ou EDTA)	Terapêutico:	100-400 ng/mL	0,32-1,29 µmol/L
		Tóxico:	>2.000 ng/mL	>6,46 µmol/L
Metanfetamina	Soro	Terapêutico:	0,01-0,05 µg/mL	0,07-0,34 µmol/L
		Tóxico:	>0,5 µg/mL	>3,35 µmol/L

FÁRMACO	AMOSTRA	INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES CONVENCIONAIS)		INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES INTERNACIONAIS)
Metaqualona	Soro ou plasma (heparina ou EDTA)	Terapêutico:	2-3 µg/mL	8-12 µmol/L
		Tóxico:	>10 µg/mL	>40 µmol/L
Metsuximida (*N*-desmetil metsuximida)	Soro	Terapêutico:	10-40 µg/mL	53-212 µmol/L
		Tóxico:	>40 µg/mL	>212 µmol/L
Metildopa	Plasma (EDTA)	Terapêutico:	1-5 µg/mL	4,7-23,7 µmol/L
		Tóxico:	>7 µg/mL	>33 µmol/L
Metiprilona	Soro	Terapêutico:	8-10 µg/mL	43-55 µmol/L
		Tóxico:	>50 µg/mL	>273 µmol/L
Morfina	Soro ou plasma (heparina ou EDTA)	Terapêutico:	10-80 ng/mL	35-280 nmol/L
		Tóxico:	>200 ng/mL	>700 nmol/L
Netilmicina	Soro ou plasma (EDTA)	Terapêutico:		
		Pico (infecção grave)	8-10 µg/mL	17-21 µmol/L
		Mínimo (infecção grave)	<4 µg/mL	<8 µmol/L
		Tóxico:		
		Pico	>10 µg/mL	>21 µmol/L
		Mínimo	>2 µg/mL	>4 µmol/L
Nortriptilina	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo (>12 h após a dose)	Terapêutico:	70-170 ng/mL	266-646 nmol/L
		Tóxico:	>500 ng/mL	>1.900 nmol/L
Oxazepam	Soro ou plasma (heparina ou EDTA)	Terapêutico:	0,2-1,4 µg/mL	0,70-4,9 µmol/L
Oxicodona	Soro	Terapêutico:	10-100 ng/mL	32-317 nmol/L
		Tóxico:	>200 ng/mL	>634 nmol/L
Paroxetina	Soro ou plasma	Terapêutico:	70-120 ng/mL	213-365 nmol/L
Pentazocina	Soro ou plasma (EDTA)	Terapêutico:	0,05-0,2 µg/mL	0,2-0,7 µmol/L
		Tóxico:	>1 µg/mL	>3,5 µmol/L
Pentobarbital	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo	Terapêutico, hipnótico:	1-5 µg/mL	4-22 µmol/L
		Terapêutico, coma:	20-50 µg/mL	88-221 µmol/L
		Tóxico:	>10 µg/mL	>44 µmol/L
Fenacetina	Plasma (EDTA)	Terapêutico:	1-30 µg/mL	6-167 µmol/L
		Tóxico:	50-250 µg/mL	279-1.395 µmol/L
Fenobarbital	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	10-40 µg/mL	43-173 µmol/L
		Tóxico:		
		Lentidão, ataxia, nistagmo	35-80 µg/mL	151-345 µmol/L
		Coma com reflexos	65-117 µg/mL	280-504 µmol/L
		Coma sem reflexos	>100 µg/mL	>430 µmol/L
Fensuximida + norfensuximida	Soro ou plasma (heparina ou EDTA)	Terapêutico:	40-60 µg/mL	212-317 µmol/L
Fenilbutazona	Plasma (EDTA)	Terapêutico:	50-100 µg/mL	162-324 µmol/L
		Tóxico:	>100 µg/mL	>324 µmol/mL
Fenitoína	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	10-20 µg/mL	40-79 µmol/L
		Tóxico:	>20 µg/mL	>79 µmol/L
Primidona + fenobarbital	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	5-10 µg/mL	23-46 µmol/L
		Tóxico:	>15 µg/mL	>69 µmol/L
Procainamida	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	4-10 µg/mL	17-42 µmol/L
		Tóxico:	>12 µg/mL	>51 µmol/L
Propoxifeno	Plasma (EDTA)	Terapêutico:	0,1-0,4 µg/mL	0,3-1,2 µmol/L
		Tóxico:	>0,5 µg/mL	>1,5 µmol/L
Propranolol	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	20-100 ng/mL	77-386 nmol/L
Protriptilina	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo (>12 h após a dose)	Terapêutico:	70-260 ng/mL	266-988 nmol/L
		Tóxico:	>500 ng/mL	>1.900 nmol/L
Quinidina	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	2-5 µg/mL	6-15 µmol/L
		Tóxico:	>6 µg/mL	>19 µmol/L
Risperidona + 9-hidroxi-risperidona	Soro ou plasma	Terapêutico:	20-60 ng/mL	49-146 nmol/L

FÁRMACO	AMOSTRA	INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES CONVENCIONAIS)		INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES INTERNACIONAIS)
Salicilatos	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	150-300 µg/mL	1.086-2.172 µmol/L
		Tóxico:	>300 µg/mL	>2.172 µmol/L
Secobarbital	Soro	Terapêutico:	1-2 µg/mL	4,2-8,4 µmol/L
		Tóxico:	>5 µg/mL	>21,0 µmol/L
Sirolimo	Sangue total	Terapêutico:	4-20 ng/mL	4-22 nmol/L
		Tóxico:	>20 ng/mL	>22 nmol/L
Sulfonamidas como a sulfanilamida	Soro ou plasma	Terapêutico:	5-15 mg/mL	29-87 mmol/L
		Tóxico:	>20 mg/mL	>116 mmol/L
Teofilina	Soro ou plasma (heparina ou EDTA)	Terapêutico:	8-20 µg/mL	44-111 µmol/L
		Tóxico:	>20 µg/mL	>111 µmol/L
Tiopental	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo	Hipnótico:	1-5 µg/mL	4,1-20,7 µmol/L
		Coma:	30-100 µg/mL	124-413 µmol/L
		Anestesia:	7-130 µg/mL	29-536 µmol/L
		Tóxico:	>10 µg/mL	>41 µmol/L
Tioridazina	Soro ou plasma (heparina ou EDTA)	Terapêutico:	0,2-2,0 µg/mL	0,5-5 µmol/L
		Tóxico:	>10 µg/mL	>27 µmol/L
Tobramicina	Soro ou plasma (heparina ou EDTA)	Terapêutico:		
		Pico (infecção grave)	8-10 µg/mL	17-21 µmol/L
		Mínimo (infecção grave)	<4 µg/mL	<9 µmol/L
		Tóxico:		
		Pico	>10 µg/mL	>21 µmol/L
		Mínimo	>2 µg/mL	>4 µmol/L
Tocainida	Soro ou plasma (heparina ou EDTA)	Terapêutico:	6-15 µg/mL	31-78 µmol/L
		Tóxico:	>15 µg/mL	>78 µmol/L
Tolbutamida	Soro	Terapêutico:	90-240 µg/mL	333-888 µmol/L
		Tóxico:	>640 µg/mL	>2.368 µmol/L
Ácido valproico	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	50-100 µg/mL	347-693 µmol/L
		Tóxico:	>100 µg/mL	>693 µmol/L
Vancomicina	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo	Terapêutico:		
		Pico:	20-40 µg/mL	14-28 µmol/L
		Mínimo:	>10 µg/mL	>7 µmol/L
		Tóxico (não está bem estabelecido):	>80 µg/mL	>55 µmol/L
Varfarina	Soro ou plasma (heparina ou EDTA)	Terapêutico:	1-10 µg/mL	3-32 µmol/L
		Tóxico:	>10 µg/mL	>32 µmol/L
Zidovudina	Soro ou plasma	Terapêutico:	>0,2 µg/mL	>0,8 µmol/L

Todos os valores laboratoriais são dados em unidades convencionais e internacionais. Se os valores e as unidades para um intervalo de referência são os mesmos que para as unidades convencionais e internacionais, o intervalo é listado apenas na coluna para as unidades internacionais. A temperatura para todos os ensaios enzimáticos é de 37°C. Os prefixos pertinentes denotando os fatores decimais e as abreviações são listados na Tabela 1.

Referências Gerais

Acesse as referências gerais e outros recursos extras em www.evolution.com.br.

Índice

A numeração de páginas seguida da letra "*f*" indica figura, "*t*" indica tabela e "*q*" indica quadro.

A

a1-Antitripsina, 570

AAVDs, *See* Atividades avançadas de vida diária

Abacavir, 2334*t*

  combinações em dose fixa, 2335, 2336*t*

  efeitos colaterais de, 2335

  para o HIV/AIDS, 2335, 2336*t*

  razão LCR/plasma, 2377*t*

Abatacept (Orencia), 178, 1795

Abciximabe (ReoPro), 186, 448*t*-449*t*, 458

Abdome: emergências agudas do, 2297*t*-2298*t*

Aberrações cromossômicas, 199-201

  estruturais, 200-201

  numéricas, 199-200

Abetalipoproteinemia, 943

Ablação por cateter, 389-390

  da fibrilação atrial, 389

  de arritmias ventriculares, 389

Ablação por radiofrequência

  baseada em cateter, 389

  da fibrilação atrial, 389

  das arritmias ventriculares, 389

  das taquicardias supraventriculares, 389

  do músculo liso das vias respiratórias, 566

  efeitos teciduais da, 389-390

a-Bloqueadores, *See* Bloqueadores dos receptores a-adrenérgicos

Abordagem limiar, 41

Abordagem "pergunte-diga-pergunte", 10, 15*t*, 54

Abordagens complementares de saúde, 187

Abortamento

  HgbA1C e, 1651, 1651*f*

  infecção associada com, 1963

  séptico, 2297*t*-2298*t*

Aborto séptico, 2297*t*-2298*t*

Abrasão corneal, 2611

Abrasão da córnea, 2611

Abraxane, 1231*t*-1236*t*
Abscesso
cerebral, 2544-2546
de Bezold, 2538
epidural espinal, 2546-2547, 2547*f*
fígado
amebiano, 1026*t*, 1028, 2184, 2185*t*
bacteriano, 1026*t*
piogênico, 1026-1027, 1026*f*
frio, 2076
na doença de Crohn, 956
pálpebra, 2612, 2612*f*
perianal, 983
peritonsilar, 2649*t*, 2650, 2650*f*
profundo do pescoço, 2650
subdural, 2547, 2547*f*
tronco cerebral, 2545, 2546*f*
visceral, 804
Abscesso cerebral, 2544-2546, 2545*f*, 2550
achados na RM, 2545, 2545*f*
biopatologia de, 2544
características iniciais do, 2544*t*
condições que predispõem a, 2544*t*
diagnóstico de, 2545
epidemiologia de, 2544
manifestações clínicas de, 2544-2545
prognóstico para, 2546
terapia antibiótica para, 2545, 2545*t*
terapia antimicrobiana para, 2545
tratamento de, 2545*q*
Abscesso cervical, 2650
Abscesso cervical profundo, 2650
Abscesso de Bezold, 2538
Abscesso epidural espinal, 2546-2547, 2547*f*
achados na RM, 2546, 2547*f*
biopatologia de, 2546
características iniciais do, 2546*t*
definição de, 2546
diagnóstico de, 2546, 2547*f*
epidemiologia de, 2546
manifestações clínicas de, 2546, 2546*t*
prognóstico para, 2547
tratamento de, 2546*q*
Abscesso frio, 2076
Abscesso hepático

amebiano, 1028, 2184
características de, 1026*t*
terapia medicamentosa para, 2185*t*
bacteriano, 1026*t*
piogênico, 1026-1027, 1026*f*
Abscesso hepático amebiano, 1028, 1029*f*, 2183-2185
achados na tomografia computadorizada, 1029*f*
biopatologia de, 1028
características de, 1026*t*
diagnóstico de, 1028, 1029*f*
diagnóstico diferencial de, 2184
epidemiologia de, 1028
manifestações clínicas de, 1028
terapia medicamentosa para, 2185*t*
tratamento de, 1029*q*
Abscesso hepático bacteriano, 1026*t*
Abscesso peritonsilar, 2649*t*, 2650, 2650*f*
Abscesso retrofaríngeo, 540*t*
Abscessos do tronco encefálico, 2545, 2546*f*
Abscessos hepáticos piogênicos, 1026-1027, 1026*f*
achados na tomografia computadorizada, 1026*f*, 1027
biopatologia de, 1026-1027
definição de, 1026
diagnóstico de, 1027
epidemiologia de, 1026
manifestações clínicas de, 1027
prognóstico para, 1027
tratamento de, 1028*q*
Abscessos perianais, 983, 984*q*
Abscesso subdural, 2547, 2547*f*
Abscesso visceral, 804
Absorção de bilirrubina diminuída, 999
Absorção intestinal
fases de, 940
testes de, 939*t*
Absortometria radiológica de dupla energia (DXA), 1671
diretrizes de para mulheres, 1632
teste da DMO, 1666
Abstinência, 1916
Abstinência do álcool, 157, 160-161, 161*t*
Abstinência em álcool, 160-161, 161*t*
Abstinentes, 156
Abuso de benzodiazepinas, 167-168, 168*q*
Abuso de drogas, 149, 169, 2385, *See also* Abuso de substâncias
biopatologia de, 164

em adolescentes, 68*t*
em idosos, 135-136
epidemiologia de, 164
ferramenta de triagem CRAFFT para, 68*t*
uso de drogas injetáveis, 1963
Abuso de metanfetamina, 167
Abuso de substâncias, *See also* Abuso de drogas/fármacos
drogas/fármacos de abuso, 163-169
em adolescentes, 67
em mulheres, 1633
Abuso físico, 1660-1664, 2385
Abuso, *See also* Abuso de substâncias
distúrbio do consumo de álcool, 155-163
drogas de, 163-169
físico, 2385
violência por parceiro íntimo, 1660-1664
Acalasia, 917-918
achados radiográficos, 917, 917*f*
biopatologia de, 917
diagnóstico de, 917
epidemiologia de, 917
manifestações clínicas de, 917
prevalência de, 917
prognóstico para, 918
tratamento de, 917*q*-918*q*
Acamprosato, 161*t*, 163, 1036
Acanthamoeba, 2186, 2186*t*
Acanthophis (*death adder*), 733
Acantócitos, 1075*t*
Acantócitos, 1082
Acantose *nigricans*, 2748, 2749*f*, 2750*t*
Acarbose, 1568
Ácaros, 1723
Ácaros, 2094, 2217-2218
Ácaros, 2215*t*-2216*t*, 2217-2218
doença transmitida por, 2090*t*, 2093-2094
rash induzido por, 2218
Ácaros de ratos, 2094
Ácaros *Psoroptes*, 2217
Ácaros *Sarcoptes*, 2217
Acaso, 38
Acatisia, 2516
Acatisia tardia, 2516
Accutane (isotretinoína), 2706
Acebutolol, 398*t*, 440*t*

Acesso a cuidados de saúde, 16
acesso a diálise, 856
acesso a terapia para AIDS, 2318
barreiras organizacionais e intervenções, 16
disparidades no, 16-17
Acetato de abiraterona (Zytiga), 1231*t*-1236*t*, 1397
Acetato de cálcio
na hiperfosfatemia, 792, 792*t*
na lesão renal aguda, 795
Acetato de glatirâmer (Copaxone), 2525
Acetato de medroxiprogesterona
na amenorreia, 1620
na prevenção de osteoporose, 1624
na síndrome do ovário policístico, 1625
no hipopituitarismo, 1513*t*
no sangramento uterino anormal, 1619
nos fogachos, 1656-1657
nos fogachos da menopausa, 1659*t*-1660*t*
nos sintomas vasomotores, 1657*t*
Acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA), 1639
Acetato de noretindrona e etinilestradiol (Estrostep), 2708
Acetato de ulipristal, 1639
Acetazolamida
na doença da altitude, 609-610, 610*t*, 1920-1921
na hipercalemia, 775
na hipertensão intracraniana, 2408
na paralisia periódica hipercalêmica, 776
na paralisia periódica hipocalêmica, 776
nas canalopatias de cálcio, 2593
nas canalopatias de sódio, 2593
nas convulsões, 2453*t*
nas convulsões perimenstruais, 2454
no mioclônus, 2514-2515
Acetazolamida carbônica, 2615
Acetest, 1571
Acetilcolina, 561
Acetil sulfisoxazol (Gantrisin), 1104*t*
Acetobranqueamento, 2266
Aciclovir, 2226-2227
mecanismos de excreção e limiares para ajuste de dose, 2227*t*
nas infecções oportunistas associadas a AIDS, 2343*t*-2347*t*
para a meningite viral, 2541
para a neuralgia pós-herpética, 2585
para a profilaxia pós-exposição ao VZV, 2274
para a varicela, 2273, 2343*t*-2347*t*, 2727-2728

para a vasculopatia por VZV, 2274
para encefalite, 2288
para encefalite por herpes simples, 2551, 2553
para herpes, 2226*t*, 2271, 2343*t*-2347*t*
para herpes neonatal, 2271-2272
para herpes-zóster, 2728
para herpes-zóster oftálmico, 2613
para otite externa, 2638
Acidemia, 776, 779*f*
Acidentes
modelo do queijo suíço de, 48
radiológicos, 85-86, 86*t*, 89
Acidentes radiológicos, 85-86, 86*t*, 88
Acidente vascular cerebral
cardioembólico, 2480
causas genéticas de, 2490-2491
causas incomuns de, 2489-2492, 2490*t*
choque térmico, 705-706
ao esforço, 705-706, 706*t*
características distintivas de, 2297*t*-2298*t*
clássico, 705-706, 706*t*
com contraceptivos orais, 1638
criptogênico, 2491-2492
epidemiologia de, 2470, 2480
fatores de risco para, 2480*t*
isquêmico
abordagem a, 2482*f*
achados físicos, 2482
biopatologia de, 2480
causas incomuns de, 2489-2492, 2490*t*
definição de, 2480
diagnóstico de, 2482-2487
doenças genéticas que podem causar, 2490
histórico no, 2482
terapia antitrombótica para, 186*t*
terapia endovascular para, 2488
terapia trombolítica para, 186*t*
testes laboratoriais iniciais, 2482-2487
tratamento de, 2488
isquêmico agudo
avaliação de, 2487*t*
diagnóstico de, 2486, 2487*f*
estudos diagnósticos imediatos em, 2486*t*
hipertensão arterial em, 2488
manejo de, 2487-2488

tratamento de, 405*t*, 2487-2488, 2487*t*-2489*t*
manejo de, 1120
na doença das células falciformes, 1120
nas síndromes pontinas, 2481
pressão arterial e risco para, 391, 391*f*
prevalência de, 2470
prevenção de, 2491*q*-2492*q*
na estenose carotídea assintomática, 2491
primária, 2491
secundária, 2491-2492
prevenção de acidente vascular cerebral após, 2491-2492
prognóstico para, 2492
recuperação/reabilitação após, 2491,
redução da pressão arterial após, 402-403
relacionado a drogas/fármacos de, 2490
relacionado com estenose da artéria carótida extracraniana, 2492
relacionado com estenose da artéria carótida intracraniana, 2492
relacionado com fibrilação atrial, 2492
risco de recorrência, 2492
riscos previstos para, 268*f*-269*f*
síndromes do mesencéfalo, 2481
síndromes lacunares, 2482*t*
síndromes medulares, 2481
taxa de mortalidade, 2470
taxas de mortalidade, 2492
Acidente vascular cerebral cardioembólico, 2480
Acidente vascular cerebral criptogênico, 2491-2492
Acidente vascular cerebral isquêmico
abordagem a, 2482*f*
achados físicos, 2482
agudo
características distintivas de, 2297*t*-2298*t*
diagnóstico diferencial de, 2607*t*
biopatologia de, 2480
causas incomuns de, 2489-2492, 2490*t*
definição de, 2480
diagnóstico de, 2482-2487
doenças genéticas que podem causar, 2490
exames laboratoriais iniciais, 2482-2487
histórico no, 2482
terapia antitrombótica para, 186*t*
tratamento de, 2488
terapia endovascular, 2488
terapia trombolítica, 186*t*
Acidente vascular cerebral isquêmico agudo

avaliação de, 2487*t*
diagnóstico de, 2486, 2487*f*
diagnóstico diferencial de, 2487
estudos diagnósticos imediatos, 2486*t*
hipertensão arterial em, 2488
tratamento de, 2487-2488, 2488*t*-2489*t*
endovascular, 2488
objetivos de tempo para, 2487*t*
recomendações para, 405*t*
Acidente vascular cerebral relacionado com fibrilação atrial, 2492
Acidez, 664
Acidificação da urina, 778
Ácido 2,3-dimercaptosuccínico (DMSA), 96, 96*t*, 98*q*
Ácido acetilsalicílico, *See* Aspirina
Ácido all-*trans*-retinoico (tretinoína, retin-A®, Renova®), 2706
na leucemia, 1264*t*
na leucemia pró-mielocítica aguda, 1266
no câncer, 1231*t*-1236*t*
Ácido bicloroacético, 2267*t*
Ácido carbônico, 777
Ácido e-aminocaproico
para a hemofilia, 1195
para a hemorragia subaracnoide, 2495, 2495*t*
Ácido etacrínico, 398*t*
Ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), 96*t*
Ácido fixo, 777
Ácido fólico, *See also* Folato
contraindicações a, 1130
dose, 1130
fortificação de alimentos com, 1130
na deficiência de folato, 1130
na esferocitose hereditária, 1099
na má absorção, 945*t*
nas talassemias, 1110
no espru tropical, 945, 1125
profilático, 1130
recomendações para, 1481
Ácido folínico
na deficiência de cistationina β-sintase, 1435
na deficiência em MTHFR, 1435
na *overdose* de drogas, 712*t*-715*t*, 719*t*-723*t*
na retinite por toxoplasma, 2614
na toxoplasmose, 2172*t*, 2175*t*
na toxoplasmose congênita, 2175*t*
nos efeitos colaterais da quimioterapia, 1231*t*-1236*t*

Ácido fosfonofórmico, 2276
Ácido lisérgico dietilamida (LSD), 168
Ácido metilmalônico, 1127, 1128*t*
Ácido nicotínico
  na deficiência de niacina, 2556*t*
  nos distúrbios lipídicos, 1424, 1424*t*
Ácido pantotênico (vitamina B5), 1474*t*-1478*t*, 2556*t*
Acidopatias orgânicas, 1413*t*
Ácido retinoico, 2748
Ácidos
  carbônicos, 777
  endógenos, 781-783
  não voláteis ou fixos, 777
  produção e excreção pelo rim, 777
  secreção urinária de, 778
  volátil, 777
Acidose
  definição de, 776
  hipoclorêmica, 776, 776*t*, 783-785
  hipoclorídrica, 783
  láctica, 781
    encefalopatia mitocondrial com acidose lática e episódios semelhantes a acidente vascular cerebral (MELAS), 1683*t*, 1691-1692, 2595
    na infecção pelo HIV, 2349*t*
  metabólica, 780-785
    da doença renal crônica, 854
    intervalo aniônico, 780-783
  no choque, 687
  potencialmente fatal, 673
  respiratória, 787
  tubular renal distal, 784, 784*t*, 838
  tubular renal hipercalêmica, 784*t*
  tubular renal proximal, 837*t*-838*t*
  urêmica, 781
Acidose hiperclorêmica, 783-785
  associada a hipocalemia, 783
  associada a nível de potássio normal ou aumentado, 783
  causas de, 776, 776*t*
  de origem renal, 784-785
Acidose lática, 781
  biopatologia de, 781
  diagnóstico de, 781
  encefalopatia mitocondrial com acidose lática e episódios semelhantes a acidente vascular cerebral (MELAS), 1683*t*, 1691-1692, 2595
  epidemiologia de, 781

manifestações clínicas de, 781
na infecção pelo HIV, 2349*t*
prognóstico para, 781
tratamento de, 781*q*
Acidose metabólica, 780-785
alterações compensatórias na, 779-780, 779*t*
biopatologia de, 780
da doença renal crônica, 854
epidemiologia de, 780
intervalo aniônico, 780-783
manifestações clínicas de, 780
tratamento de, 784, 854
Acidose metabólica de intervalo aniônico (*anion gap)*, 785-787
causas de, 780-781, 780*t*
prognóstico para, 781
Acidose respiratória, 787
alterações compensatórias na, 779*t*
diagnóstico de, 788
manifestações clínicas de, 787
tratamento de, 788*q*
Acidose tubular renal
causas de, 784*t*
diagnóstico de, 784-785, 785*f*
distal, 784, 837*t*-838*t*, 838
hereditária, 838*t*
hipercalêmica hipoclorêmica, 784
manifestações clínicas de, 784-785
prognóstico para, 784
proximal, 837*t*-838*t*
tipo 1 (distal hipocalêmica), 783-784, 784*t*, 1414*t*
tipo 2 (proximal), 783-784, 784*t*, 1414*t*
tipo 4 (hipercalêmica), 784*t*
tratamento de, 785*q*
Acidose tubular renal distal, 784, 838
características de, 837*t*-838*t*
causas de, 784*t*
Acidose tubular renal distal hipocalêmica, 784*t*
Acidose tubular renal hipercalêmica, 784*t*
Acidose tubular renal hipercalêmica, hipoclorêmica, 784, 784*t*
Acidose tubular renal proximal, 837*t*-838*t*
Acidose urêmica, 781
Ácidos graxos ômega-3, 322
na insuficiência cardíaca, 322
nos distúrbios lipídicos, 1424
Ácidos graxos poli-insaturados, ômega-3, 322

Ácido tióctico, 1025
Ácido tranexâmico, 1194
Ácido tricloroacético, 2267*t*
Ácido ursodesoxicólico
  na cirrose biliar primária, 1063
  na colangite esclerosante primária, 1061-1062
  na doença hepática na gravidez, 1653
  nos cálculos biliares, 1056-1057, 1060
Ácido valproico
  ingestão tóxica de, 716*t*, 723*t*
  na neuralgia trigeminal, 2409
  na prevenção de cefaleias, 2407
  no mioclônus, 2514-2515
  no transtorno bipolar, 2396
Ácido volátil, 777
Ácido zoledrônico (Zometa)
  na doença de Paget, 1697*t*
  na dor óssea, 1304
  na hipercalcemia, 1685
  na osteoporose, 1673, 1673*t*
  no câncer, 1231*t*-1236*t*
  no câncer da próstata, 1397
Acidúria argininosuccínica, 1414*t*
Acidúria glutárica tipo I, 1415*t*
Acidúria glutárica tipo II, 2594
Acidúria isobutírica, 1415*t*
Acidúria isovalérica, 1415*t*
Acidúria metilmalônica, 1413*t*, 1415*t*
Acidúria mevalônica, 1415*t*
Acidúria orótica, 1413*t*
Acidúria propiônica, 1413*t*, 1415*t*
Acidúrias orgânicas, 1414, 1415*t*
Acinesia, 2502
Acitretina, 2706, 2714*t*, 2715
Aclidínio, 573*t*
Acloridria, 1361*t*, 1362
Acne
  artrite piogênica com pioderma gangrenoso e, 1772*t*, 1775
  medicamentos preferidos para as mulheres, 1632*t*
Acne queloidal, 2748, 2749*f*
Acne vulgar, 2728-2729
  biopatologia de, 2728
  definição de, 2728
  envolvimento regional, 2749*f*
  tratamento de, 2728*q*

Acompanhante, como parte do histórico, 2384
Acondroplasia, 1702
Aconselhamento
consulta do viajante nos viajantes para o mundo em desenvolvimento, 1917, 1918*t*
dieta, 59
drogas, 323*t*
encaixar na prática médica, 54
estratégias utilizadas pelos programas de tratamento de álcool, 161
genético, 9, 1416
motivacional, 54, 55*f*
no tabagismo, 153, 153*t*
na alteração do comportamento, 54-56
na prevenção de DSTs, 1916
recomendações para a população geral, 57*t*
uso de medicação, 323
Aconselhamento da mudança, 54
encaixe na prática médica, 54
específico do estágio, 54-56
Aconselhamento dietético, 59
Aconselhamento genético, 9, 1416
Aconselhamento motivacional, 54, 55*f*
parar de fumar, 153, 153*t*
Aconselhamento no uso de medicamentos, 323
Aconselhamento sobre medicamentos, 323*t*
Acoplamento, 1677
Acoplamento da contração, 1858
Acrivastina, 2708*t*
Acroceratose neoplásica, 2718
Acrocianose, 523
Acrodermatite crônica atrófica, 2062, 2062*f*, 2064
Acrodermatite enteropática, 1478*t*-1480*t*
Acromegalia, 1516
características clínicas de, 1516, 1516*f*
diagnóstico de, 1516
manifestações artríticas de, 1861
terapia clínica para, 1516
Actemra (tocilizumabe), 1795
ACTHomas, 1361*t*, 1365
Actigrafia, 2462-2463
Actinomicetoma, 2104, *See also* Micetoma
Actinomicose, 2102-2104
abdominal, 2103
cervicofacial, 2103, 2103*f*
definição de, 2102
diagnóstico de, 2104

do sistema nervoso central, 2104
epidemiologia de, 2102
fisiopatologia de, 2102
manifestações clínicas de, 2103-2104
padrões de suscetibilidade a antimicrobianos, 1972*t*
pélvica, 2103-2104
prognóstico para, 2104
pulmonar, 2103, 2103*f*
torácica, 2103, 2103*f*
tratamento de, 1971-1972, 2104*q*
úlceras orais, 2627*t*
Actinomicose abdominal, 2103
Actinomicose cervicofacial, 2103, 2103*f*
Actinomicose pélvica, 2103-2104
Actinomicose pulmonar, 2103, 2103*f*
Actinomicose torácica, 2103, 2103*f*
Actinomyces, 2102
Activia, 907*t*
Acuidade visual
mais bem corrigida, 2621
normal, 2605
requisitos para tarefas diárias, 2605*t*
Acúmulo de lipídios, 2337
Acupuntura, 188-189, 188*t*
Adalimumabe (Humira), 176
na colite ulcerosa, 956
na doença intestinal inflamatória, 953*t*, 954
na síndrome de Behçet, 1834
para artrite reumatoide, 1795
para psoríase, 2714*t*
Adamantanos, 2229
ADAMTS13 (uma proteína semelhante a desintegrinae metaloproteínase com domínio trombospondina tipo 1, membro 13), 1183, 1186
Adapaleno (Differin), 2706
Adaptação da duração do potencial de ação, 350
Adefovir, 2224
efeitos adversos de, 2223*t*
mecanismos de excreção e limiares para ajuste de dose, 2223*t*
para a hepatite B, 1016, 2222*t*
Adenocarcinoma
de origem primária desconhecida
avaliação recomendada após diagnóstico por microscopia óptica, 1407*t*
tratamento de, 1407-1408
tratamento recomendado, 1408*t*
do cólon e reto, 1352-1356

do intestino grosso
locais de desenvolvimento de, 1352-1353, 1352*f*
manifestações clínicas de, 1352, 1353*f*
radioterapia para, 1355
ductal pancreático, 1357
esofágico, 1339-1340,
gástrico, 1340-1343
intestino delgado, 1345
minimamente invasivo, 1328
mucinoso invasivo, 584*t*, 587-588, 588*q*
não mucinoso predominante lepídico, 584*t*, 587-588
no pulmão, 1328
pobremente diferenciado, 1407*t*
retal, 1355-1356
úlceras orais, 2627*t*
Adenocarcinoma da vesícula biliar, 1365, 1371
Adenocarcinoma do intestino grosso
locais de desenvolvimento de, 1352-1353, 1352*f*
manifestações clínicas de, 1352, 1353*f*
radioterapia para, 1355
Adenocarcinoma esofágico, 1339-1340
achados físicos, 1340
achados laboratoriais, 1340
biopatologia de, 1339-1340
diagnóstico de, 1340
epidemiologia de, 1340
etiologia de, 1340
manifestações clínicas de, 1340
sintomas e sinais de, 1341
tratamento de, 1340*q*
Adenocarcinoma gástrico, 1340-1343
achados físicos, 1342
achados laboratoriais, 1342
biopatologia de, 1341
condições predisponentes ou associadas a, 1341*t*
diagnóstico de, 1341-1342, 1342*f*
epidemiologia de, 1341
estadiamento TNM de, 1342*t*
familiar, 1247*t*
fatores de risco para, 1341
genética de, 1341
manifestações clínicas de, 1341
prognóstico para, 1343
sintomas e sinais de, 1341
terapia cirúrgica para, 1342

terapia clínica para, 1342
tratamento de, 1342*q*-1343*q*, 1343
Adenocarcinoma *in situ*, 1328
Adenocarcinoma mucinoso invasivo, 584*t*, 587-588, 588*q*
Adenocarcinoma mucinoso invasivo, 584*t*, 587-588, 588*q*
Adenocarcinoma não mucinoso predominantemente lepídico, 584*t*, 587-588, 588*q*
Adenocarcinoma pancreático ductal, 1357
achados laboratoriais, 1358
avançado, 1359
biomarcadores, 1359
biopatologia de, 1358
cuidados de suporte para, 1359
diagnóstico de, 1358
diagnóstico diferencial de, 1358
doença metastática, 1359, 1360*t*
epidemiologia de, 1357
exame por imagem de, 1358
incidência de, 1357
lesões precursoras, 1358
manifestações clínicas de, 1357-1358
prognóstico para, 1359
progressão genética de, 1358, 1358*f*
ressecável, 1358-1360
taxa de sobrevida, 1359
terapia adjuvante para, 1359, 1358*t*
tratamento de, 1358*q*-1360*q*
triagem para, 1358
Adenolinfoma, 2631
Adenoma
cólon
polipectomia com alça, 1351
gástrico, 1345
hepático, 994-995
hepatocelular, 1638
hipofisário, 1506
prevalência de, 1513, 1514*t*
secretor de TSH, 1536-1537
jejunal, 1351-1352
subtipos, 1351
tóxico, 1536
tubular, 1351
tubuloviloso, 1351
viloso, 947, 1351, 1351*f*
Adenoma do cólon
polipectomia com alça, 1351

Adenoma hepatocelular benigno, 1638
Adenoma hipofisário, 1315, 1506
anormalidades do campo visual com, 2622
prevalência de, 1513, 1514*t*
secretor de TSH, 1536-1537
Adenoma hipofisário secretor de hormônio estimulante da tireoide, 1536-1537
Adenoma jejunal, 1351-1352
Adenoma tóxico, 1536
Adenoma tubular, 1351
Adenoma tubuloviloso, 1351
Adenoma viloso, 947, 1351, 1351*f*
Adenopatia cervical
febre periódica com estomatite aftosa, faringite e, 1772*t*
manejo de, 1408
Adenopatia inguinal, 1408-1409
Adenopatias cervicais VHB-positivas, 1324*f*
Adenosina, 373*t*-374*t*
Adenovírus, 2230*t*, 2242
entéricos, 2290
estrutura de, 2242
sorótipos, 2242, 2242*t*
subgrupos, 2242, 2242*t*
Aderência à parede endotelial, 1162
Aderência imune ou receptor C4b/C3b (CR1, CD35), 251*t*
Aderências
epidérmicas, 2681
peritoneais, 963, 964*f*
Aderências peritoneais, 964, 964*f*
Adesão a medicamentos, 323
Adesão aos medicamentos, 323
Adesão epidérmica, 2681
Adesivo de nicotina, 153*t*, 154
Adesivo de testosterona, 1517*t*, 1606
Adesivos, 2684*t*, 2695*t*-2699*t*
Adesivo transdérmico de nicotina, 153*t*, 154
Adição
biologia de, 149-151
definição de, 149
fatores de risco para, 149-150
plasticidade neural induzida por medicamentos relevante para, 151
substrato neural de, 150-151
Adipócitos, 2683
Adolescentes
abordagem a, 65-66
abuso de substância entre, 67

crescimento físico normal e desenvolvimento, 64
cuidados de saúde preventiva para, 66
cuidados de saúde reprodutiva para, 66-67
doença crônica e e transição, 67-68
estatísticas vitais, 64-65
exame físico em, 66
fases de desenvolvimento psicossocial, 64
gordura corporal em, 64
gravidez em, 66-67
obesidade em, 67
principais causas de morte, 64-65, 65*t*
síndromes epilépticas em, 2452, 2452*t*
taxas de suicídio, 64
transgênero, 1599
transição para sistema de cuidados de saúde do adulto, 67-68
transtornos alimentares em, 67
Adrenalectomia, 1547
Adrenarca, 64, 1601
Adrenoleucodistrofia, 1549, 1549*t*, 2527
ligada ao X, 1415*t*
tratamento de, 1416*t*, 2527*q*
Adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X, 1415*t*
Adrenomieloneuropatia, 2527, 2527*q*
Adriamicina (doxorrubicina), 1231*t*-1236*t*, 1293-1294
Adrucil (5-fluorouracil), 1231*t*-1236*t*
Adulterantes, 165
Adultos idosos
alterações agudas do estado mental em, 123-127
alterações do estado mental em, 123, 124*f*
anemia em, 1082
câncer em, 1238
câncer pulmonar em, 1337
causas de morte em, 104, 105*t*
condições crônica em, 104, 106*f*
cuidados preventivos de saúde para, 107
débeis, 114
deficiência androgênica da suprarrenal em, 1603
deficiência de testosterona em, 1602-1603
delírio em, 123-127
diretrizes para, 63
distúrbio da marcha, 2387*t*
distúrbios neuropsiquiátricos em, 120
doença do vírus parainfluenza em, 2234
doença subclínica em, 104
efeitos psicoativos de drogas/fármacos em, 121

eventos adversos a medicamentos em, 121
farmacoterapia para
diretrizes para, 123*t*
princípios de, 121-123
hipertensão sistólica em, 403, 402*f*
incapacidade em, 105
lesionados, 729
leucemia mieloide aguda em, 1266
limitações da atividade em, 105*f*
linfoma de Hodgkin em, 1295
linfoma não Hodgkin em, 1289
manejo da dor em, 148
metas de pacientes, 107
morbidade em, 104
mortalidade dos, 104
necessidades dietéticas, 1480-1481
obesidade em, 104, 109
objetivos do tratamento da pressão arterial, 401, 402*t*
osteossarcoma em, 1398
perda de peso em, 109
população global, 104, 105*t*
prognóstico para, 107
regurgitação mitral em, assintomática, 480
saúde dos, 104-106
serviços preventivos para, 109
tiroxina para, 1534
uso de fármacos/drogas em, 135-136
vulnerabilidade em, 114
Adverse Event Reporting System (AERS) (FDA)
Advisory Committee on Immunization Practices, 69-70
recomendações para a imunização contra o tétano, 1966
recomendações para a vacinação contra o HPV, 2267*t*
recomendações para a vacinação contra o rotavírus, 2292
recomendações para a vacinação DtaP, 1966
Advocacia, 1662
AeroBid/AeroBid-M (flunisolida), 565*t*
Afasia, 2430-2431
anômica, 2431*t*
biopatologia de, 2430
componentes principais de, 2430
definição de, 2430
diagnóstico de, 2431
global, 2431*t*
manifestações clínicas de, 2430
progressiva primária

variante não fluente/agramatical de, 2431, 2443
variante semântica de, 2431, 2443, 2444*f*
tratamento de, 2431*q*
Afasia anômica, 2431*t*
Afasia de Broca, 2431, 2431*t*, 2481
Afasia de Wernicke, 2430-2431, 2431*t*, 2481
Afasia global, 2431, 2431*t*
Afasia progressiva primária
variante não fluente/agramatical de, 2431, 2443
variante semântica de, 2431, 2443, 2444*f*
Afatinibe (Gilotrif), 178, 1334*t*
Afecções oculares
artrite reumatoide, 1791*t*
autoimune, 2618-2619
autoinoculação da vaccínia, 2262, 2262*f*
doença da tireoide, 1536
doenças genéticas que podem se tornar sintomáticas durante a idade adulta, 2619
doenças pediátricas e dos adolescentes que persistem na vida adulta, 2619
estrutural, 2614-2616
infecciosa, 2612-2614
inflamatória, 2611-2612, 2618-2619
na anemia das células falciformes, 1117
olhos de Nairobi ou dermatite por besouro estafilinídeo, 2220
olhos secos, 1792, 2610-2611, 2612*t*, 2618, 2618*t*
olho vermelho, 2606, 2607*t*
perda visual devido a, 2621-2622
relacionadas com a idade, 2614-2616
Afeto, 108
Affinitor (everolimo), 1231*t*-1236*t*
Affordable Care Act, 9, 17
Afibrinogenemia, 1194*t*, 1197
congênita, 1198
manifestações clínicas de, 1198
tratamento de, 1198*q*
Afinidade alélica, 202
Aflibercept (Zaltrap), 176, 1231*t*-1236*t*, 1356
Afogamento, 608-609
biopatologia de, 608
definição de, 608
diagnóstico de, 608
epidemiologia de, 608
manifestações clínicas de, 608
prevenção de, 608
prognóstico para, 609
quase afogamento, 608

tratamento de, 608*q*-609*q*
África subsaariana
cinturão da meningite, 77, 1918, 2529
epidemia de HIV/AIDS, 2318-2324
expectativa de vida, 104
África subsaariana
cinturão da meningite, 77, 1918, 2529
epidemia de HIV/AIDS, 2318-2324
expectativa de vida, 104
Afro-americanos, 16
acesso aos cuidados de saúde, 16
cálculos biliares em, 1054
causas de morte em, 64
crescimento físico normal e desenvolvimento, 64
diabetes melito tipo 2 em, 1563
distúrbios da pele observados em, 2748, 2748*t*
doença renal crônica em, 847-848
fibrose cística em, 575
fraturas osteoporóticas em, 1667-1668
gonorreia em, 1978
hipertensão em, 391, 403
HIV/AIDS em, 2322
insuficiência cardíaca em, 306
neutropenia em, 1151
obesidade em, 1486
população, 16
riscos para doença cardiovascular aterosclerótica, 268*f*-269*f*
taxas de suicídio, 64
tularemia em, 2021
valores de função pulmonar normais, 552
Afrontamentos, 1657
Aftas, 2626
Aftas, 2626-2627, 2627*t*
Agamaglobulinemia
formas autossômicas, 1712*t*
formas genéticas, 1711-1712
ligada ao X, 1709, 1711, 1712*t*
Agamaglobulinemia ligada ao X, 1709, 1712*t*
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 56
National Quality Measures Clearinghouse, 45
Agendia Inc, 211
Agenesia ou hipoplasia de células de Leydig, 1595-1596
Agenesia renal, 838-839
Agentes alquilantes, 174
classificação de, 170*t*

no câncer, 1231*t*-1236*t*
para LES, 1810-1811,
Agentes anabolizantes, 1673-1674
Agentes anticatabólicos, 1672-1673
Agentes antifúngicos
azóis, 2108-2111
equinocandina, 2111
para aspergilose, 2129-2130, 2129*t*
para infecções por dematiáceos, 2146
para mucormicose, 2133-2134, 2133*f*
sistêmicos, 2106-2112
tópicos, 2707
Agentes antifúngicos azóis, 2108-2111
Agentes antifúngicos equinocandinas, 2111
Agentes antimuscarínicos, 843
Agentes antiparasitários, 2146-2150
de aplicação tópica, 2707
"Medicamentos para infecções parasitárias" (*The Medical Letter on Drugs e Therapeutics*), 2146
na diarreia infecciosa, 1906*t*
para a doença de Chagas, 2161
Agentes antiplaquetários
manejo perioperatório de, 2661*t*
na doença cardíaca isquêmica, 439
na síndrome coronariana aguda, 447-449, 448*t*-449*t*
no IAMCEST agudo, 458*f*, 465
no IM agudo, 459-460
para a angina, 439
para a prevenção de DCV no diabetes, 1578
para DAP aterosclerótica, 513-514
Agentes antiprurido, 2707-2708
Agentes Anti-TNF, 1798
Agentes antituberculosos, 1927*t*-1928*t*
Agentes β-adrenérgicos, 563
Agentes biológicos, 175-178
medicamentos antirreumáticos modificadores da doença, 1795
na doença intestinal inflamatória, 953*t*, 954
na síndrome de Sjögren, 1824
no câncer, 1231*t*-1236*t*, 1355, 1384
no lúpus eritematoso sistêmico, 1811-1812
perioperatório, 1869
Agentes citotóxicos, 1095, 1135, 1229-1238
Agentes das armas biológicas, 1965
Agentes da tireoide, 2661*t*
Agentes de ligação de imunofilina, 170*t*, 173-175
Agentes diabéticos, 2661*t*

Agentes diferenciadores, 1231*t*-1236*t*
Agentes estimuladores da eritropoiese, 1083, 1256-1257
Agentes estimuladores da trombopoiese, 1257
Agentes fibrinolíticos, 186
  aplicações clínicas, 186
  características de, 457*t*
  contraindicações a, 457*t*, 637, 637*t*
  indicações para, 457*t*
  na EP, 637, 637*t*
  no IAMCEST, 456*t*, 457
Agentes hemostáticos, 1188
Agentes hepatotóxicos, 1022-1023
Agentes hipometilantes do DNA, 1258
Agentes infecciosos, 1874
Agentes nervosos, 719*t*-723*t*
Agentes neurológicos*Ver também agentes específicos*
  manejo perioperatório de, 2661*t*
  medicamentos alternativos, 1490*t*
Agentes produtores de metemoglobinemia, 719*t*-723*t*
Agentes radiológicos, 796-797
Agentes reumatológicos*Ver também agentes específicos*
  no perioperatório, 2661*t*
Aggrastat (tirofibana), 186
Agkistrodon (cobras *cottonmouth)*, 732
Aglutinação de eritrócitos, 1071*f*
Aglutinantes de eritrócitos, 1071*f*, 1072
Aglutininas frias, 1091
Agnosia, objeto, 2431
Agonistas do peptídeo 1 tipo glucagon (GLP-1), 1567
Agonistas do receptor de trombopoietina, 1182, 1182*t*
Agonistas dos receptores β-adrenérgicos de longa ação, 565
Agonistas externos não dependentes de IgE, 1731-1732
Agorafobia, 2397*t*
Agranulocitose, 1132, 2675-2676
Agregação familiar, 204
Agregometria de transmissão de luz, 1174
Água
  contaminada, 2011
  transporte intestinal da, 932-933
Água corporal, 752-753
Água corporal total, 1461
AIDS *Clinical Trials Group* (ACTG), 2371
AIDS, *See* Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)
Alanina aminotransferase, 1006, 1006*f*
Alargamento da parótida, assintomático, 2632

Alargamento do ventrículo direito, 291, 293*f*
Albendazol, 2147
para ancilóstomo, 2205
para cisticercose, 2195
para cistos hidáticos, 1029
para equinococose cística, 2196
para giardíase, 2180
para infecções por protozoários entéricos, 2191*t*
para nematelmintos, 2146
para nematódeos, 2204*t*, 2209*t*, 2210
para tênias, 2147
para toxocaríase, 2208
para tricuríase, 2206
Albinismo, 1413*t*, 2746-2747
Albucid (sulfacetamida), 1104*t*
Albumina
na hipovolemia, 759
na peritonite bacteriana espontânea, 1046
níveis plasmáticos, 1004
para ascite, 1044
para o choque, 692*t*
reposição de líquido com, 692*t*
Albuminúria, 852
Albuterol
para a asma, 566
para a DPOC, 573*t*
para a hipercalemia, 775
para a síndrome torácica aguda, 1119
para o estado asmático, 566
Alça de Meyer, 2620-2621
Alça de pressão-volume, 274, 274*f*
Alcalemia, 776
Alcalinização urinária, 718
Alcalose
definição de, 776
metabólica, 776*t*, 785-787
pós-operatória, 2672
respiratória, 788
Alcalose metabólica, 785-787
alterações compensatórias no, 779*t*
biopatologia de, 785-786
causas de, 776, 776*t*
de origem não renal
associado a volume normal ou expandido, 786-787
com depleção de volume extracelular, 785

de origem renal
associada com depleção de volume, 785
com expansão do volume e hipertensão, 786
diagnóstico de, 788
epidemiologia de, 785-786
manifestações clínicas de, 787
não responsiva ao cloro, 787
responsiva ao cloro, 787
tratamento de, 787*q*
Alcalose respiratória, 788
alterações compensatórias na, 779*t*, 780
biopatologia de, 788
diagnóstico de, 788
epidemiologia de, 788
manifestações clínicas de, 788
tratamento de, 788*q*
Alcaptonúria, 1413*t*, 1863
Álcool
níveis sanguíneos, 2559
propriedades de, 150*t*
Alcoólicos Anônimos (AA), 160-161
Alcoolismo, 156, 2385
Álcool isopropílico, 783
Aldesleucina (IL-2 recombinante humana, Proleukin), 1231*t*-1236*t*
Aldicarb, 712*t*-715*t*
Aldosteronismo primário
diagnóstico de, 395*t*, 1547, 1548*f*
hipertensão induzida por mineralocorticoide devido a, 395
tratamento de, 1548, 1548*f*
Alefacept (Amevive), 178
Alemanha, 616
Alendronato
para a doença de Paget, 1697*t*
para a doença óssea, 942
para a osteoporose, 1673*t*
para a síndrome de dor regional complexa, 2571
para o bem-estar, 2526
Alentuzumabe (Campath-IH)
na leucemia linfocítica crônica, 1277
no transplante renal, 858*t*
para esclerose múltipla, 2525
para micose fungoide, 2718*t*
para terapia de indução, 858-859
Alérgenos, 1730-1731
aerotransportados, 1720

agonistas não dependentes de IgE, 1731-1732
AINEs, 1731
alimento, 1731
aspirina (ácido acetilsalicílico), 1731
estímulo físico, 1732
látex, 1731
perene, 1720*t*
picada de inseto, 1731
sazonal, 1720, 1720*t*
Alérgenos aerotransportados, 1720
Alérgenos alimentares, 1731
Alérgenos de látex, 1731
Alérgenos na picada de inseto, 1731
Alérgenos sazonais, 1720, 1720*t*
Alergia
alimento, 948, 1707, 1730-1735
fármaco, 1735-1737
fotoalergia, 2713, 2713*t*
látex, 2666
oral, 1731
picada de inseto, 948, 1707, 1730-1735
Alergia alimentar, 948, 1707, 1730-1735
Alergia a medicamentos, 1735-1737
biopatologia de, 1736
definição de, 1735
diagnóstico de, 1736-1737
diagnóstico diferencial de, 1736-1737
direções futuras, 1737
epidemiologia de, 1735
fatores de risco para, 1735
manifestações clínicas de, 1736
prevenção de, 1737
prognóstico para, 1737
tratamento de, 1737*q*
baseado em evidência, 1737
diretrizes para, 1737*f*
Alergia ao látex, 1730, 2666
Alergia à picada de inseto, 1730-1735
Alexia, 2431-2432
Alfacalcidol (1a-hidroxicolecalciferol), 1690
Alfuzosina, 844*t*
Algoritmo CAB (*compression-airway-breathing)*, 362
Algoritmo de risco *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE), 445, 464
Algoritmo de risco *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI), 445, 463
Alimentação

alterações durante, 1580
efeito térmico da, 1461
Alimentação por sonda nasogástrica, 1468*t*
Alimentação relacionada com o sono, 2469, 2469*t*
Alimentação relacionada com o sono, 2469, 2469*t*
Alimentos
alimentos terapêuticos prontos para usar (ATPU), 1464, 1466*t*
contaminados, 2011
efeitos térmicos dos, 1489
e obesidade, 1487
fortificação em ácido fólico dos, 1130
precauções para, 1920
Alimentos terapêuticos prontos para usar (ATPU), 1464, 1466*t*
Alimta (pemetrexede), 1231*t*-1236*t*
Aliscireno, 398*t*
Alkeran (melfalano), 1231*t*-1236*t*
Allegra® (fexofenadina), 2708*t*
AlloMap (XDx Expression Diagnostics, Inc.), 211
Almotriptana, 2404-2405, 2405*t*
Aloanticorpos contra o fator de Christmas (fator IX), 1195
Aloanticorpos para o fator anti-hemofílico B (fator IX), 1195
Aloanticorpos para o fator anti-hemofílico (fator VIII), 1195
Alodinia, 139-140, 2273, 2571
Alongamento, 1858
Alopecia, 2751
androgênica, 2751*t*, 2752, 2754
áreas, 2753*f*
cicatricial, 2751, 2753-2754, 2755*f*
cicatricial, 2753-2754
congênita triangular, 2754
desigual, 2751-2754, 2751*t*, 2752*f*
diagnóstico de, 2751, 2751*t*
difusa, 2751-2752, 2751*t*
fibrosante frontal, 2753, 2753*f*
padronizada, 2752
tração, 2751*t*, 2754, 2754*f*
triangular, 2754
Alopecia androgenética, 2751*t*, 2752
Alopecia areata, 2751-2754, 2751*t*, 2752*f*
Alopecia cicatricial, 2751, 2753-2754
Alopecia cicatricial, 2753-2754
Alopecia desigual, 2751-2754, 2751*t*, 2752*f*
Alopecia de tração, 2751*t*, 2754, 2754*f*
Alopecia difusa, 2751-2752, 2751*t*
Alopecia padrão, 2752

Alopecia total, 2752-2753
Alopecia triangular, 2754
Alopecia triangular congênita, 2754
Alopecia universal, 2752-2753
Alopurinol
  dose máxima diária, 1851
  na prevenção de cálculos de cálcio, 829
  na síndrome de lise tumoral, 1264
  para a gota, 1851
Alorreconhecimento
  direto, 245, 245*f*
  indireto, 245, 245*f*
Alosetron (Lotronex)
  na síndrome do intestino irritável, 907*t*, 908
  para a diarreia, 949
  para dismotilidades de trânsito rápido do intestino delgado, 902
Alphanate SD/HT (Grifols), 1188
Alprazolam
  para a ansiedade, 2398*t*
  para o tremor, 2510
Alprostadil, 1610
Alteplase (ativador do plasminogênio tecidual recombinante, rt-PA), 186, 457*t*
Alteração da visão de cores, 2606
Alteração do comportamento
  aconselhamento para, 54-56
  para perda de peso, 1493
  prevenção contra problemas de saúde relacionados com viagens, 1918*t*
Alteração do estado mental, 123-127, 124*f*
Alteração do estado mental aguda, 123-127
Alterações da motilidade esofágica, 917-918
Alterações de substância branca, 1857
Alternância elétrica, 499, 499*f*
Altruísmo, 3
Altruísmo médico, 3
Altura
  e câncer, 1243-1244
  medição da, 1459
  padrões para homens e mulheres, 1460*t*
Alucinógenos
  abuso de
    biopatologia de, 168
    epidemiologia de, 168
    manifestações clínicas de, 168
    tratamento de, 168*q*,
Alume, 1977

Alveolite
alérgica extrínseca, 2127-2128
fibrosante criptogênica/linfocítica pulmonar, 2283*t*
Alveolite alérgica extrínseca, 2127-2128
Alveolite alérgica extrínseca, 2127-2128
Alveolite fibrosante criptogênica, 2283*t*
Alveolite fibrosante criptogênica, 2283*t*
Alveolite linfocítica pulmonar, 2283*t*
Alveolite linfocítica pulmonar, 2283*t*
Alvesco (ciclesonida), 565*t*
Amantadina, 2229
mecanismos de excreção e limiares para ajuste de dose, 2229*t*
na doença de Parkinson, 2505*t*-2507*t*
no vírus influenza, 2228*t*, 2241-2242
para a coreia, 2511
para a irritabilidade e agressividade pós-traumatismo craniano, 2414
para recuperação após traumatismo craniano grave, 2414
recomendações de dose, 2241*t*
Ambiente
consciência de, 2455
e obesidade, 1487-1488, 1487*t*
Ambientes de cuidados médicos, 2333
Ambiguidade, 2673
Ambliopia, 2606
ambliopia de álcool-tabaco cubana, 2559
anisometrópica, 2606
por privação, 2606
Ambliopia de álcool-tabaco cubana, 2559
Ambliopia deprivacional, 2606
Ambroxol, 614
Ameba, vida livre, 2186, 2186*t*
Amebiase, 2181-2186
achados laboratoriais, 1907*f*
biopatologia de, 2181
características clínicas de, 1905*t*, 2181-2184
características distintivas de, 2297*t*-2298*t*
definição de, 2181
diagnóstico de, 2184-2185
epidemiologia de, 1028, 2181
extraintestinal, 2184, 2185*f*
intestinal
características endoscópicas e patológicas de, 2182-2184, 2184*f*
terapia medicamentosa para, 2185*t*
intraluminal assintomática, 2181
prevenção de, 2186

prognóstico para, 2186
terapia medicamentosa para, 2185*t*
testes diagnósticos para, 2185*t*
tratamento de, 2185*q*-2186*q*, 2185*t*
Amebíase extraintestinal, 2184, 2185*f*
Amebíase intestinal
características endoscópicas e patológicas de, 2182-2184, 2184*f*
terapia medicamentosa para, 2185*t*
Amebíase intraluminal, 2181
Amenorreia, 1619-1620
achados laboratoriais, 1620
avaliação bioquímica de, 1620, 1621*f*
avaliação clínica de, 1619-1620
biopatologia de, 1619
causas de, 1620*t*
definição de, 1619
diagnóstico de, 1619-1620
hipergonadotrófica, 1620-1622, 1622*q*-1623*q*
hipotalâmica, 1507-1508
pós-pílula, 1619
tratamento de, 1622*q*-1623*q*
Amenorreia hipergonadotrófica, 1620-1622
alterações genéticas que causam, 1622
anormalidades genéticas que causam, 1621-1622
biopatologia de, 1620-1622
causas de, 1622
diagnóstico de, 1620
diagnóstico diferencial de, 1620
tratamento de, 1622*q*-1623*q*
Amenorreia hipotalâmica, 1507-1508
a-mercaptopropionilglicina, 838
América Central, 732
América do Norte, 104
América do Sul, 732
América Latina, 2159, 2321
American Academy of Neurology, 2412*t*
American Association of Blood Banks, 1214
American Board of Internal Medicine, 3
American Cancer Society
diretrizes dietéticas, 1456*t*-1457*t*
programa de navegação, 17
recomendações para a mamografia de rastreamento, 1385, 1385*t*
American College of Cardiology (ACC)
diretrizes para o Manejo do Excesso de Peso e Obesidade em Adultos, 1486, 1492-1493
diretrizes para testes diagnósticos em pacientes com palpitações, 259*t*, 1423

diretrizes para tratamento de colesterol, 259*t*, 1423
recomendações, 56-57
American College of Chest Physicians (ACCP), 2669
diretrizes de consenso, 1648
recomendações para a terapia antitrombótica, 181
American College of Physicians (ACP)
diretrizes para tratamento da faringite, 2649*t*
recomendações para o rastreamento do câncer colorretal, 1353
American College of Rheumatology, 1781
critérios de classificação para artrite reumatoide, 1792-1793
critérios de classificação para fibromialgia, 1854
diretrizes sobre o tratamento da gota, 1850-1851
recomendações sobre o estilo de vida e dieta para, 1851*t*
American Diabetes Association, 1456*t*-1457*t*
American Heart Association (AHA)
Diretrizes para o Manejo do Excesso de Peso e Obesidade em Adultos, 1486, 1492-1493
diretrizes para testes diagnósticos em pacientes com palpitações, 259*t*, 1423
diretrizes para tratamento do colesterol, 259*t*, 1423
recomendações, 56-57
American Joint Committee on Cancer (AJCC)
Cancer Staging Manual, 1333, 1333*t*
classificação de tumores neuroendócrinos do pâncreas, 1360
estadiamento do carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço, 1325*t*
estadiamento TNM do câncer da bexiga, 1375, 1376*t*
estadiamento TNM do câncer de mama, 1379*t*
estadiamento TNM do câncer do intestino grosso, 1354
estadiamento TNM do câncer esofágico, 1339*t*
sistema de estadiamento, 1226
American Medical Association (AMA), 8-9
Americano-coreanos, 16
Americanos de origem asiática, 16
doença renal crônica em, 847-848
fraturas osteoporóticas em, 1667-1668
população, 16
tularemia entre, 2021
Americanos de origem europeia, 1486
Americanos mexicanos
atividade física em, 61
cálculos biliares em, 1054
hipertensão em, 391, 403
obesidade em, 1486
Americanos nativos, 16
acesso aos cuidados de saúde, 16
cálculos biliares em, 1054
diabetes melito tipo 2 em, 1563

doença renal crônica em, 847-848
fibrose cística entre, 575
população, 16
qualidade dos cuidados de saúde, 16-17
taxas de suicídio, 64
tularemia em, 2021
American Red Cross, 1211
American Society of Clinical Oncology, 1382*t*, 1894
American Society of Hypertenson, 400*f*
American Spinal Injury Association, 2415*t*
American Thoracic Society, 629
Amevive (alefacept), 178
Amicacina
ajustes de dose na insuficiência renal, 135*t*
doses recomendadas e regimes, 1927*t*-1928*t*
na meningite bacteriana, 2537*t*
na pielonefrite, 1911*t*
na pneumonia, 632*t*, 2005
nas infecções oportunistas associadas a AIDS, 2343*t*-2347*t*
para a infecção por *Pseudomonas*, 2005-2006
para a nocardiose, 2106
Amido de milho não cozido, 1427
Amifostina, 88
Amilase, 975
Amilofagia, 1085
Amiloidose, 344, 344*f*-345*f*, 1307-1310
associada a diálise, 856
biopatologia de, 344
cardiomiopatia com, 340
deficiência de fator em, 1196
definição de, 1307
diagnóstico de, 344, 1308-1309, 1309*f*
envolvimento do trato aerodigestivo superior, 2652
epidemiologia de, 344
formas de, 1310
manifestações clínicas de, 1307-1308, 1308*f*
manifestações esofágicas, 920
prognóstico para, 344*q*, 1310
rastreamento para, 1308
renal, 805
secundária, 1310
síndromes, 1307, 1307*t*
sintomas e sinais de, 1307, 1307*t*
tratamento de, 344*q*, 1309, 1309*q*
Amiloidose com imunoglobulina de cadeia leve, 1296, 1296*t*

Amilorida, 762*t*
na hipertensão, 398*t*
para a perda de magnésio, 788
para a síndrome de Liddle, 838
Aminoácido, 1471*t*
Aminofilina, 566
Aminoglicosídeos
doses recomendadas e regimes, 1927*t*-1928*t*
mecanismo de ação, 1925*t*, 1926-1930
mecanismo de resistência, 1926*t*
na endocardite, 492
na meningite bacteriana, 2537*t*
nefrotoxicidade, 1924-1925, 1930*f*
resistência a, 2000
toxicidades, 1932*t*
Aminoquinolinas, 2153-2154
5-Aminossalicilatos (5-ASA)
para a colite, 955
para a doença intestinal inflamatória, 953, 953*t*
para a proctite, 955
Aminotransferase, 1003
com cálculos biliares, 1058
elevada, assintomática, 1006, 1006*f*
Amiodarona
doses e efeitos adversos, 373*t*-374*t*
efeitos de dose-resposta, 1023*t*
efeitos oculares, 2620, 2620*t*
para a arritmia supraventricular, 335
para arritmias, 363-364
para a taquicardia ventricular, 383-384
para fibrilação atrial, 375-376
para o suporte cardíaco avançado de vida, 363*f*
para tempestade elétrica, 383
Amish, 1412, 1717
Amitiza (lubiprostona), 907*t*
Amitriptilina (Elavil)
para a depressão, 2395*t*
para a disestesias dolorosas e espasmos distônicos paroxísticos, 2525
para a dispepsia, 909
para a dor crônica, 142, 144*t*
para a eritromelalgia, 520
para a polineuropatia simétrica distal, 2585
para a prevenção de cefaleias, 2404*t*
para a síndrome do intestino irritável, 907*t*, 908
para o prurido, 2684*t*

para o zumbido (tinido), 2643
Amnésia
anterógrada
causas de, 2430
diagnóstico de, 2430
global transitória, 2430
Amnésia global transitória, 2430
Amnésia global, transitória, 2430
Amoniagênese, 778
Amônia, *clearance*, 1004
Amostragem, 34
amostra aleatória, 34
amostra atual, 34
amostra destinada, 34
critérios de exclusão para, 34
critérios de inclusão para, 34
descrição da amostra, 34-37
inferindo valores populacionais a partir de uma amostra, 37-38
seleção de indivíduos para os estudos, 34
Amostragem aleatória, simples, 34
Amostragem de líquido sinovial, 1781
Amoxicilina
doses recomendadas e regimes, 1927*t*-1928*t*
na cistite, 1911*t*
na doença de Lyme, 2065*t*
na erradicação do *H. pylori*, 929*t*
na infecção por *S. pneumoniae*, 1942, 1942*t*
na leptospirose, 2071
para abscesso peritonsilar, 2650
parâmetros farmacocinéticos para, 132*t*
para portadores de *Salmonella*, 2014
para tonsilite, 2651
Amoxicilina-ácido clavulânico
doses e regimes recomendados, 1927*t*-1928*t*
na cistite, 1911*t*
na nocardiose, 2106
na peritonite bacteriana espontânea, 1046
na pielonefrite, 1911*t*
na pneumonia, 629*t*
para abscesso peritonsilar, 2650
para a infecção por *Moraxella*, 1986
para faringite, 2649
para infecção por *S. pneumoniae*, 1942*t*
para rinossinusite infecciosa, 2635
para supercrescimento bacteriano, 942

Ampicilina
doses e regimes recomendados, 1927*t*-1928*t*
na colite ulcerosa, 956
na endocardite, 492
na endocardite bacteriana, 490*t*
na exposição ao antraz, 91*q*
na leptospirose, 2071
na meningite bacteriana, 2536, 2537*t*
na peritonite, 964
na shigelose, 2017
no choque séptico, 702*t*
para bacteriemia por *Salmonella*, 2013
para infecção por *S. pneumoniae*, 1942
para prostatite, 845
resistência a, 2000
Ampicilina-sulbactam
na colangite, 1059
na pneumonia, 629*t*, 631, 632*t*
no abscesso hepático piogênico, 1027
para abscessos cervicais profundos, 2650
para infecção por *S. pneumoniae*, 1942*t*
para infecções por espécies de *Acinetobacter*, 2008
Amplificação da sonda dependente de ligação multiplexadora (MLPA), 203
Amplitude de movimento, 1750
Amprenavir, 2334*t*, 2377*t*
Anaerobiospirillum thomasii, 1969
Anafilatoxinas, 247, 252,
Anafilaxia, 1707
características distintivas de, 540*t*
catamenial, 1732
dependente de exercício associada a alergia alimentar, 1731
induzida por alimentos, 1731
perioperatório, 2666
sistêmica, 1730-1735
Anafilaxia catamenial, 1732
Anafilaxia dependente de exercício associada à alergia, 1731
Anafilaxia dependente do exercício, 1731
Anafilaxia induzida por alimentos, 1731
Anafilaxia sistêmica, 1730-1735
biopatologia de, 1730-1732
causas de, 1730, 1731*t*
definição de, 1730
diagnóstico de, 1733-1734, 1733*f*
diagnóstico diferencial de, 1734
epidemiologia de, 1730

fisiopatologia de, 1732
prevenção de, 1734-1735
tratamento de, 1734*q*, 1734*f*
Analgesia
cuidados intensivos, 662